

นิพนธ์ต้นฉบับ

รายงานเบื้องต้นเกี่ยวกับการทดลองรักษาพยาธิตัวจิ๊ด
ในหนูด้วย **Albendazole**

ไพศาล ยิ่งवाद*

เมธี กุลกำมัธร*

พิสัย กรัยวิเชียร*

Yingyoud P, Kulkumthorn M, Kraivichian P. A preliminary report on the experimental treatment of Gnathostoma spinigerum infection in mice with albendazole. Chula Med J 1985 Oct; 29(10) : 1083-1095

The effects of the treatment with albendazole (Zentel) on G. Spinigerum advanced third-stage larvae infection in mice are reported. The dosage was 200 mg/kg body weight daily for 21 consecutive days. The two groups of mice were studied by necropsy to search for the larvae at 30 days and 60 days after the termination of the treatment.

Results proved that this treatment regime had effectively eliminated all the larvae 60 days after the last dosage was given. More over, it seemed reasonable to assume that the drug slowly depleted the energy level of the susceptible parasite, which initially became immobilized, then died.

* ภาควิชาปรสิตวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรคพยาธิตัวจืดที่เกิดจากเชื้อ *Gnathostoma spinigerum* เป็นพยาธิที่รู้จักกันมานานแล้ว โดย Dr. Richard Owen (1836)⁽¹⁾ เป็นคนแรกที่รายงานว่า พบพยาธินี้ในกระเพาะอาหารของเสือโคร่งต่อมอีก 53 ปี Dr. Levinsen (1889)⁽²⁾ ได้รายงานว่าพบตัวจืดที่เต้านมของหญิงไทย ซึ่งนับว่าเป็นรายแรกของโลก พยาธิตัวจืดเป็นพยาธิที่แพร่หลายมากทั้งในคนและสัตว์ในประเทศไทย รองลงมาคือประเทศญี่ปุ่นและประเทศในเอเชียบางประเทศ เมื่อตัวจืดเข้าสู่คนทำให้เกิดอาการมากมาย และถ้าเข้าสู่สมองหรือไขสันหลังทำให้ผู้ป่วยตายแล้วหลายราย^(3,4,5) ปัจจุบันนี้การระบาดของโรคมึนแวนิมที่จะเพิ่มสูงขึ้นเรื่อย ๆ โดยเฉพาะประเทศไทย โรคนี้อีกยังเป็นปัญหาสำหรับคนไทย ต้นเหตุของปัญหานี้มีหลายประการคือ การแพร่กระจายของเชื้อตามธรรมชาติเป็นไปได้กว้างขวาง พบในสัตว์ต่าง ๆ มากมายเฉพาะที่ตรวจพบแล้ว 44 ชนิด⁽⁶⁾ การที่พยาธิตัวอ่อนระยะติดต่อมีความคงทนต่อการมีชีวิตอยู่ได้นานในอาหารพื้นเมืองของไทย⁽⁷⁾ หรือเนื่องมาจากประเพณีนิยมในการรับประทานอาหารสุก ๆ ดิบ ๆ และอาหารหมักจากสัตว์น้ำจืด และอีกสาเหตุหนึ่งก็คือ ในทางการแพทย์ยังไม่มียาที่จะใช้รักษาโรคนี้นี้ได้โดยเฉพาะ ในอดีตได้มีการค้นคว้าทดลองใช้ยาต่าง ๆ หลายชนิด^(8,9) สมุนไพรมัน⁽¹⁰⁾ และสารเคมี⁽¹¹⁾ ในสัตว์ทดลองเพื่อกำจัดพยาธิชนิดนี้ แต่ก็ยังไม่ประสบผลสำเร็จ คณะวิจัยจึงพยายามหา Specific drug เพื่อที่จะนำมาใช้รักษาพยาธินี้ และจากรายงานของ Pungpark et al. (1984)⁽¹²⁾ Albendazole มีประสิทธิภาพในการกำจัดพยาธิ *Opisthorchis viverrini* ทำให้คณะวิจัยคิดว่า น่าจะมีผลต่อพยาธิตัวจืดซึ่งเป็นพยาธิในเนื้อเยื่อเช่นเดียวกัน

Albendazole (Zentel) เป็นสารสังเคราะห์

ใหม่จำพวก Benzimidazole derivative มีสีขาวหรือเหลืองอ่อน ๆ มีชื่อทางสารเคมีว่า methyl-5-propylthio-1-H-benzimidazole-2-yl เป็นสารที่ไม่ละลายในน้ำ เว้นแต่ว่าจะถูกความร้อนหรือแช่อยู่ในน้ำนาน ๆ ละลายได้ในกรดและด่างแก่

ค่าเฉลี่ย Half life ของยาในเลือดประมาณ 8½ ชั่วโมง⁽¹³⁾

สารประกอบของยาจะถูกขับออกมาในปัสสาวะ 87% และในอุจจาระ 13% และในระยะเวลา 24 ชั่วโมง จะถูกขับออกมา 97% ของยาที่กินเข้าไป⁽¹³⁾ Albendazole มีฤทธิ์ในการกำจัดพยาธิตัวแก่ที่อยู่ในลำไส้และพยาธิตัวอ่อนที่อยู่ในเนื้อเยื่อโดยขัดขวางการนำ glucose เข้าไปใช้ ทำให้ glycogen ภายในตัวพยาธิค่อย ๆ หหมดไปและพยาธิจะตายในที่สุด ปัจจุบันนี้ใช้กันอย่างกว้างขวางในการรักษาพยาธิที่ติดต่อทางดิน (Soil transmitted helminthiasis)^(14,15,16)

วัตถุประสงค์ในการวิจัยนี้ เพื่อต้องการศึกษาประสิทธิภาพของยา Albendazole ขนาด 200 มก./กก. ต่อพยาธิตัวจืดชนิดตัวอ่อน ระยะที่ 3 ในหนูถีบจักร โดยให้ยาทางปากทุกวันเป็นเวลา 21 วันติดต่อกัน

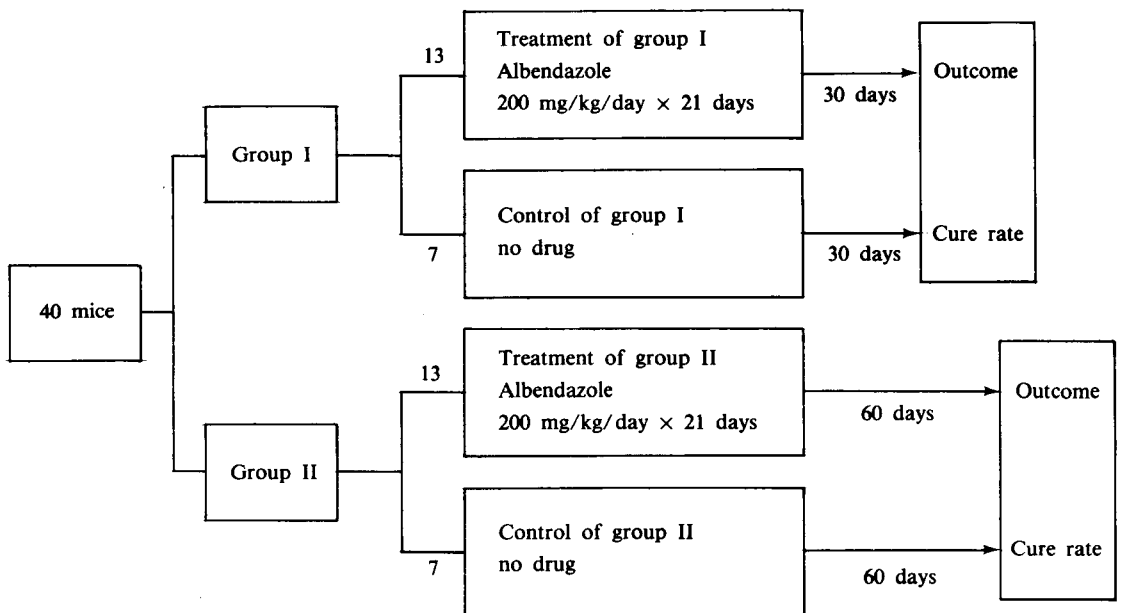
วัสดุและวิธีการ

เลือกหนูถีบจักร 40 ตัว ที่แข็งแรงและน้ำหนักใกล้เคียงกัน ป้อนตัวจืดตัวอ่อนระยะที่ 3 ที่มีชีวิตอยู่และแข็งแรง ซึ่งได้จากการเพาะเลี้ยงไว้จากห้องทดลองของภาควิชานี้ และพยาธิที่ใช้นี้มีอายุเท่ากันทุกตัว การป้อนเชื้อพยาธิโดยการดูดน้ำสะอาด 0.5 มล. เข้าไปในกระบอกฉีดขนาด 2 มล. ซึ่งต่อกับสายโพลีเอทิลีนขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 0.9 มม. ยาว 25 ซม. ดูดพยาธิซึ่งอยู่ในน้ำจำนวน 5 ตัว ในการป้อนหนู 1 ตัว ให้พยาธิทั้งหมดอยู่ในสายโพลี-

เอทีลินซึ่งมองเห็นตัวพยาธิได้ วางยาสลบหนูด้วยอีเทอร์ สอดสายผ่านหลอดอาหารของหนูไปจนถึงกระเพาะอาหาร ดันน้ำในกระบอกฉีดยาไล่พยาธิออกจากสายไปสี่เอทีลินเข้าไปในกระเพาะแล้วดึงสายไปสี่เอทีลินออกมาตรวจพยาธิตัวจิ๋ว เพื่อความแน่ใจว่าพยาธิเข้าไปในกระเพาะอาหารหนูหมดทุกตัวแล้ว จึงเก็บหนูเข้ากรงเพื่อเลี้ยงดูต่อไป การป้อนเชื้อพยาธิตัวจิ๋วในหนูได้กระทำตามวิธีการที่ได้กล่าว

มาแล้วทุกตัว

หลังจากเลี้ยงหนูติดเชื้อตัวจิ๋วไว้ 6 วัน ซึ่งเป็นระยะที่ตัวอ่อนกำลังไซ เริ่มให้การรักษาหนูด้วยยา Albendazole ขนาด 200 มก./กก. ทุกวันเป็นเวลา 21 วันติดต่อกัน การให้กินยาโดยผ่านสายไปสี่เอทีลิน เช่นเดียวกับการป้อนตัวจิ๋ว แบ่งการทดลองออกเป็น 2 กลุ่ม ดังได้แสดงไว้ในแบบแผนภูมิ.



หนูทดลองทุกกลุ่มก่อนให้การรักษาระยะหลังการรักษาก็ได้ให้การเลี้ยงดูในสภาพเดียวกันโดยการเลี้ยงไว้ในห้องเดียวกัน ให้อาหารสำหรับหนูและน้ำที่สะอาดเหมือนกัน หนูที่ตายก่อนกำหนดทุกกลุ่ม จะทำการตรวจศพเพื่อค้นหาสาเหตุของการตายก่อนกำหนด จำนวนหนูที่ตายก่อนและพยาธิที่ตรวจพบจะไม่นำมารวมในผลของการรักษา ทั้งนี้เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่แน่นอนในสภาพเดียวกันคือจำนวนขนาดยาเท่า ๆ กัน เลี้ยงไว้ในระยะเวลาเท่า ๆ กันตามกำหนด

ส่วนหนูที่มีชีวิตอยู่ครบตามกำหนดทั้ง 2 กลุ่มคือหลังให้การรักษาระยะ 30 วัน และ 60 วัน จะถูกฆ่าเพื่อตรวจหาพยาธิในอวัยวะทุกส่วน บันทึกผลการตรวจพบพยาธิ พยาธิสภาพที่เปลี่ยนแปลงไปเนื่องจากพยาธิและสิ่งอื่น ๆ ซึ่งอาจจะตรวจพบได้ หนูที่ตรวจแล้วไม่พบพยาธิตัวจิ๋วของกลุ่มที่ให้การรักษาระยะหรือพบตัวแต่พิสูจน์ได้ว่าตาย จะบันทึกผลว่าหายจากโรคตัวจิ๋ว

การพิสูจน์ว่าตัวจิ๋วตายหรือไม่ โดยใช้กล้องจุลทรรศน์ตรวจดูการเคลื่อนไหว ดูอวัยวะภายใน

ตัวพยาธิว่ามี การเปลี่ยนแปลงหรือมีส่วนใดเน่าเปื่อยหรือไม่ ในกรณีที่สงสัยจะใช้ Confirm โดยนำพยาธิไปป้อนหนูต่อไป และจะฆ่าหนูที่ป้อนเชื้อพยาธิที่สงสัยนี้ตรวจดูอีกครั้ง ภายในระยะเวลา 1-2 สัปดาห์ ถ้าพบพยาธิตัวจิ๊ดก็แสดงว่ายังมีชีวิตอยู่ ถ้าไม่พบตัวก็แสดงว่าตาย หรือโดยใช้วิธีศึกษาเซลล์ของพยาธิที่ตาย ด้วยการย้อมสีดู Organization of cells และอื่น ๆ

ผล

ผลของการตรวจศพหนูปรากฏว่า ในกลุ่มที่ 1 หนูที่ให้การรักษามีชีวิตอยู่ครบตามกำหนด 11 ตัว ในหนู 5 ตัว ตรวจพบพยาธิที่ยังมีชีวิตอยู่ 1-2 ตัว ของหนูแต่ละตัวรวมทั้งหมด 6 ตัว ซึ่งแยกตามอวัยวะที่พบคือ พบพยาธิในตับ 5 ตัว และที่เนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง 1 ตัว ส่วนหนูอีก 6 ตัวไม่พบพยาธิที่มีชีวิตอยู่เลย แต่พบพยาธิที่ตายแล้ว 1-2 ตัวของหนูแต่ละตัว รวมทั้งหมด 7 ตัว ซึ่งพบในตับ 5 ตัว นอกนั้นพบในเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังและกล้ามเนื้อลำตัวอย่างละ 1 ตัว ส่วนกลุ่มควบคุมที่ 1 มีหนูที่อยู่ครบตามกำหนด 6 ตัว ตรวจพบพยาธิที่ยังมีชีวิตอยู่ในหนูทุกตัว รวมทั้งหมด 19 ตัว พบที่กล้ามเนื้อลำตัว 17 ตัว นอกนั้นพบที่ตับและไขมันหน้าท้องอย่างละ 1 ตัว ดังนั้นอัตราการพบพยาธิที่ยังมีชีวิตอยู่ (Worm survival rate) ของกลุ่มที่ 1 ที่ให้การรักษาและกลุ่มควบคุมคือ 10.9% (6 ใน 55) และ 63.3% (19 ใน 30) ตามลำดับ ส่วนอัตราการหายจากโรคของกลุ่มที่ 1 คือ 54.5% (6 ใน 11)

กลุ่มที่ 2 หนูที่ให้การรักษามีชีวิตอยู่ครบตามกำหนด 12 ตัว ตรวจไม่พบพยาธิตัวจิ๊ดที่ยังมีชีวิตอยู่เลยทุกตัว แต่ได้พบพยาธิที่ตายแล้ว 4 ตัวจากหนูจำนวน 4 ตัว อวัยวะที่ตรวจพบพยาธิคือ ที่ตับและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังอย่างละ 1 ตัว อีก 2 ตัวพบในกล้ามเนื้อลำตัว ส่วนกลุ่มควบคุมของกลุ่มนี้ มี

หนูที่ยังมีชีวิตอยู่ครบตามกำหนด 6 ตัว ตรวจพบพยาธิที่ยังมีชีวิตอยู่รวมทั้งหมด 20 ตัว อวัยวะที่ตรวจพบพยาธิคือ ตับ เนื้อเยื่อใต้ผิวหนังและไขมันหน้าท้องอย่างละ 1 ตัว อีก 17 ตัวพบที่กล้ามเนื้อลำตัว ดังนั้นอัตราการพบพยาธิที่ยังมีชีวิตอยู่ของกลุ่มที่ 2 ที่ให้การรักษาและกลุ่มควบคุมคือ 0 และ 66.7% (20 ใน 30) ตามลำดับ ส่วนอัตราการหายจากโรคของกลุ่มที่ 2 คือ 100% (12 ใน 12) ผลการทดลองทั้ง 2 กลุ่มได้แสดงไว้ในตารางที่ 1

พยาธิตัวอ่อนทั้งหมดที่ตรวจพบในเนื้อหนูทั้ง 2 กลุ่มนั้น ปรากฏว่าอยู่ในถุงหุ้ม (Encysted larva) ทุกตัว แต่มีลักษณะแตกต่างกันในระหว่างกลุ่มที่ให้การรักษาและกลุ่มควบคุมกลุ่มที่ 1 ที่ให้การรักษาพยาธิที่ตรวจพบว่ายังมีชีวิตอยู่ ลักษณะเหยียดตัว มีผนังซิสต์บาง ๆ หุ้มรอบตัวตามรูปร่างของพยาธิ และพยาธิทุกตัวมีลักษณะคล้ายกับที่ได้แสดงในรูปที่ 1 ส่วนพยาธิที่ตรวจพบว่าตายแล้วของทั้ง 2 กลุ่ม มีรูปร่างเหยียดตัวตรงอยู่ในถุงหุ้มตามรูปที่ 2 หรือบางตัวงอเป็นแบบซิกแซกตามรูปที่ 3 ส่วนพยาธิที่พบในกลุ่มควบคุมที่ตรวจพบในอวัยวะของหนูทุกตัว มีลักษณะเหมือนกันหมด คือขดตัวเป็นวงกลม (coiled) อยู่ในถุงหุ้ม ดังได้แสดงไว้ในรูปที่ 4

การตรวจดูพยาธิสภาพของหนูทุกกลุ่มการทดลองที่มีชีวิตอยู่ครบตามกำหนดและที่ตายก่อนกำหนด โดยการตรวจด้วยตาเปล่า อวัยวะต่าง ๆ ไม่มีการเปลี่ยนแปลง แต่การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ปรากฏว่า ที่อวัยวะที่ติดเชื่อเช่น ตับ กล้ามเนื้อลำตัวมีการเปลี่ยนแปลงบ้างโดยมีจุดเลือดออกเล็กน้อยหลายจุดกระจัดกระจายอยู่ใกล้กับเส้นใยบาง ๆ ซึ่งหุ้มรอบตัวพยาธิ การเปลี่ยนแปลงนี้น่าจะมาจากการกระทำของพยาธิและการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อในโฮสต์

นอกจากนี้การตรวจสอบน้ำหนักของหนูทุกกลุ่ม ก่อนรักษาและหลังจากรักษาแล้วไม่มีการเปลี่ยนแปลงมากนัก

วิจารณ์

ในการทดลองรักษาพยาธิตัวจิ๊ดครั้งนี้ เป็นการศึกษาเบื้องต้นของยาว่า จะมีฤทธิ์ในการกำจัดพยาธิได้หรือไม่ ซึ่งผลที่ได้ก็จะนำมาใช้เป็นแนวทางสำหรับการวิจัยต่อไป สำหรับจำนวนหนูที่ใช้ในการทดลองนี้ มองดูเหมือนว่าจะมีจำนวนน้อย แต่เมื่อพิจารณาถึงจำนวนพยาธิที่ใช้ในการทำให้หนูติดเชื้อแล้ว นับว่ามีจำนวนไม่น้อยคือในกลุ่มที่ให้การรักษาทั้ง 2 กลุ่ม แต่ละกลุ่มใช้พยาธิตัวจิ๊ดถึง 65 ตัว และกลุ่มควบคุมแต่ละกลุ่มใช้พยาธิถึง 35 ตัว ซึ่งจำนวนพยาธิที่ใช้ในการทดลองครั้งนี้ ก็พอที่จะแสดงผลของการรักษาให้เห็นชัดได้ ซึ่งนอกจากจะเป็นการประหยัดสำหรับวัสดุการทดลองแล้ว ค่าใช้จ่ายต่าง ๆ ก็ไม่สิ้นเปลืองมากนัก นอกจากนี้ยังสะดวกและรวดเร็วในการปฏิบัติงาน จากรายงานของ Daengsvang et al. 1973⁽¹⁷⁾ 1974⁽¹⁸⁾, 1976⁽¹¹⁾ และ Kraivichian et al. 1983⁽¹⁰⁾ จำนวนหนูที่ใช้เป็นกลุ่มควบคุมจะมีจำนวนน้อยกว่ากลุ่มที่ให้การรักษา ส่วนมากจะน้อยกว่าประมาณครึ่งหนึ่ง โดยใช้จำนวนหนูอยู่ระหว่าง 5-15 ตัว ซึ่งอัตราการตรวจพบพยาธิตั้งแต่ 54 ถึง 74% เมื่อพิจารณาจากจำนวนหนูจะมากหรือน้อยตัว อัตราการตรวจพบพยาธิก็ไม่มีความแตกต่างกันมากนัก และจากรายงานเหล่านี้ยังปรากฏว่า หนูที่ป้อนเชื้อพยาธิตัวจิ๊ดจำนวน 5 ตัว ทั้งกลุ่มที่ให้การรักษา และกลุ่มควบคุมจำนวนหนูที่ตรวจพบพยาธิตัวจิ๊ด 100% นอกจากรายงานดังกล่าวแล้ว Daengsvang 1968⁽¹⁹⁾ ได้รายงานถึงการทดลองป้อนเชื้อพยาธิตัวจิ๊ดระยะที่ 3 ที่ได้มาจากหนูถีบจักร หรือจากสัตว์ชนิดอื่นเข้าไป ทำให้หนูถีบจักรติดเชื้อครั้งที่ 2

(Secondary infection) ได้ ดังนั้นคณะผู้วิจัยมีความแน่ใจว่าหนูที่ใช้เป็นกลุ่มทดลองครั้งนี้ทั้ง 2 กลุ่มน่าจะติดเชื้อพยาธิตัวจิ๊ดทุกตัว ซึ่งแสดงให้เห็นได้จากกลุ่มควบคุมทั้ง 2 กลุ่ม หนูทั้งหมดตรวจพบพยาธิตัวจิ๊ดทุกตัว

จากผลของการทดลองครั้งนี้ ปรากฏว่ามีหนูในกลุ่มให้การรักษากลุ่มที่ 1 ตาย 2 ตัว และกลุ่มที่ 2 ตาย 1 ตัว ผลการตรวจทางพยาธิสภาพไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมทั้ง 2 กลุ่ม ซึ่งมีหนูตายกลุ่มละ 1 ตัว Rossignal et al. 1981⁽²⁰⁾ ได้รายงานไว้ว่า LD₅₀ ในหนูถีบจักรที่กินยาเพียงครั้งเดียว สูงกว่า 5000 mg/kg และ Penicaut et al. 1981⁽¹³⁾ ได้รายงานไว้ว่า ยาชนิดนี้จะถูกขับออกมาถึง 97% ในระยะเวลา 24 ชั่วโมง แต่หนูที่ให้การรักษาโรคนี้ได้รับยาเพียง 200 mg/kg ดังนั้นหนูที่ตายในกลุ่มการทดลองไม่น่าจะตายเพราะผลจากยา Daengsvang et al. 1967⁽²¹⁾, 1968⁽²²⁾ ได้รายงานผลของการศึกษาทางพยาธิสภาพ (Pathological study) โดยการป้อนเชื้อพยาธิตัวจิ๊ดระยะที่ 3 จำนวน 5-8 ตัวต่อหนู 1 ตัว ในการทดลองครั้งนี้ได้ใช้หนูเป็นจำนวนมาก และได้ฆ่าหนูเพื่อตรวจดูในระยะเวลาต่าง ๆ กันจนถึง 300 วัน ก็ยังสามารถตรวจพบพยาธิอยู่ในถุงหุ้มในกล้ามเนื้อจากการตรวจทางพยาธิสภาพของตับภายหลัง 175 วัน ตับจะกลับหายเป็นปกติ นอกจากนี้ผู้รายงานที่ 1 ได้ทำการป้อนเชื้อตัวจิ๊ดจำนวน 5 ตัวต่อหนู 1 ตัวเป็นจำนวนมาก พบว่ามีเปอร์เซ็นต์น้อยมากที่หนูจะตายเพราะเชื้อพยาธิตัวจิ๊ดจำนวนที่ได้ทำการทดลองครั้งนี้ ดังนั้นคณะผู้วิจัยมีความเห็นว่าหนูที่ตายก่อนกำหนดการทดลอง น่าจะเป็นเพราะสาเหตุอื่น อาจจะมาจกขาดแคลนจากการสอดสายไปสี่ท่อที่สิ้นผ่านหลอดอาหาร และเกิดการติดเชื้อจุลชีพขึ้นในภายหลังหรืออาจจะแพ้ไอเทอรัก็ได้

สำหรับการทดลองที่แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม โดยใช้ระยะเวลากำหนดการตรวจศพหนูในเวลา 30 วัน และ 60 วันหลังจากให้ยาครั้งสุดท้าย มีหลักการเป็นมาดังนี้คือ ในกลุ่มที่ 1 ที่กำหนด 30 วันนั้น จากการศึกษารายงานต่าง ๆ พบว่าพยาธิมีความทนทานในการคงมีชีวิตอยู่ถึงแม้ว่าจะไม่ได้รับอาหารเลย ดังเช่น Daengsvang et al. 1968⁽²²⁾ ได้ทำการทดลองใส่พยาธิตัวจิ๊ดชนิดตัวอ่อนระยะที่ 3, พยาธิตัวอ่อนที่อยู่ถุงหุ้ม และพยาธิตัวอ่อนที่อยู่ในถุงหุ้มที่มีเนื้อหนูดัดเล็กน้อย แขนในน้ำที่อุณหภูมิห้อง (29° C-31° C) ปรากฏว่าบางตัวสามารถมีชีวิตอยู่ได้ถึง 15 วัน, 11 วัน และ 17 วัน ตามลำดับ และ Kraivichian et al. 1983⁽¹⁰⁾ ได้ใส่พยาธิไว้ในน้ำกลั่นอุณหภูมิ 37° C บางตัวสามารถมีชีวิตอยู่ได้ถึง 10 วัน นอกจากนี้แล้วผู้รายงานที่ 1 ได้ทดลองเก็บพยาธิตัวจิ๊ดที่อยู่ในถุงหุ้มในตู้เย็นอุณหภูมิ 8° C บางตัวมีชีวิตอยู่ได้ถึง 30 วัน และจากการศึกษาเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ของยาในการกำจัดพยาธิ ดังได้กล่าวมาแล้ว ดังนั้น คณะผู้วิจัยจึงได้กำหนดระยะเวลา 30 วัน ในการตรวจหนูเพื่อศึกษาผลของยาว่าจะทำให้พยาธิตายได้หรือไม่ พยาธิที่ตายแล้ว และที่ยังมีชีวิตอยู่จะพบได้จำนวนเท่าไร และมีลักษณะแตกต่างกับกลุ่มควบคุมอย่างไรเป็นต้น ส่วนการที่กำหนดระยะเวลา 60 วันนั้นเนื่องจากยังไม่มียางานเกี่ยวกับการทดลองรักษาพยาธิตัวจิ๊ดด้วยยา Albendazole เลย ประกอบกับได้ศึกษาเกี่ยวกับการทดลองยาในอดีต ซึ่งยังไม่เคยได้ผลทางด้านการรักษาเลย และการคงทนในการมีชีวิตอยู่ของพยาธิดังได้กล่าวมาแล้ว ทำให้คิดได้ว่าในระยะเวลา 30 วัน อาจจะได้รับผลในการทดลองไม่ชัดเจนพอ ดังนั้นจึงได้กำหนดระยะเวลาให้นานกว่าเดิมอีก 1 เท่าเพื่อต้องการผลการรักษาที่ชัดเจนและเพื่อเป็นการศึกษาสภาพของอวัยวะของหนูที่ติดเชื้อเมื่อหายจากโรคตัวจิ๊ดด้วย

ในกลุ่มการทดลองที่ 1 ปรากฏว่ายังมีหนูอีก 5 ตัว ที่ยังตรวจพบพยาธิมีชีวิตอยู่จำนวน 6 ตัว และทุกตัวอยู่ภายในถุงหุ้ม เมื่อเปรียบเทียบการเคลื่อนไหวกับกลุ่มควบคุมโดยตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ ทั้งที่ตัวอยู่ภายในเยื่อหุ้มและตัวที่เกาะออกจากเยื่อหุ้มแล้ว มีอาการเคลื่อนไหวน้อยมาก ผิดกับกลุ่มควบคุมที่ยังมีความว่องไวและแข็งแรงอยู่ จึงได้เก็บพยาธิที่ยังมีชีวิตอยู่เหล่านั้นไว้ เพื่อศึกษารายละเอียดอื่น ๆ ต่อไป การที่พยาธิยังมีชีวิตอยู่นั้นเข้าใจว่า พยาธิเหล่านี้มีความแข็งแรงและทนทานต่อฤทธิ์ของยามากกว่าตัวอื่น ฤทธิ์ของยาคงจะไม่สามารถฆ่าพยาธิให้ตายได้ทันที แต่จะค่อย ๆ ทำให้อ่อนกำลังลง บางตัวที่ไม่แข็งแรงก็จะตายก่อน ส่วนตัวที่แข็งแรงทนต่อฤทธิ์ของยาจึงมีชีวิตอยู่ แต่มีลักษณะเหยียดตัวอยู่ในถุงหุ้มไม่เหมือนกับในกลุ่มควบคุม ถ้าหากเลี้ยงเชื้อนี้ในหนูต่อไป พยาธิที่มีชีวิตอยู่ในกลุ่มทดลองที่ 1 อาจจะตายเช่นเดียวกับกลุ่มทดลองที่ 2 ก็ได้ สำหรับการตายของพยาธิในกลุ่มทดลองที่ 2 นี้ อาจจะเป็นเพราะว่าโฮสต์มีส่วนช่วยก็น่าจะเป็นได้ จากเหตุผลที่ว่าหลังจากพยาธิอ่อนกำลังลงเนื่องจากฤทธิ์ของยา ซึ่งในระยะนี้โฮสต์น่าจะมิภูมิคุ้มกันเพื่อต่อต้านหรือทำลายพยาธิได้บ้างแล้ว ดังจะเห็นได้ว่าพยาธิที่ตรวจพบมีเยื่อบาง ๆ หุ้มรอบตัว ส่วนในกรณีที่ยังตรวจพบซากพยาธิที่ตายแล้วในกลุ่มทดลองที่ 2 ถึง 4 ตัว ถึงแม้ว่าจะสิ้นสุดการรักษาถึง 60 วันแล้วก็ตามทั้งนี้อาจจะเป็นเพราะว่าในเนื้อเยื่อของโฮสต์ ไม่มีเชื้อจุลชีพที่จะช่วยย่อยหรือทำลายตัวพยาธิให้หมดสิ้นไปในเวลาอันรวดเร็ว ดังนั้นการกำจัดซากที่ตายแล้วอาจต้องใช้เวลาหลายวัน จึงทำให้มีการพบพยาธิในกลุ่มการทดลองที่ 2 นี้ได้

จากผลการรักษาในกลุ่มที่ 1 ปรากฏว่า เมื่อรวมจำนวนพยาธิทั้งที่มีชีวิตอยู่และตายแล้วที่ตรวจพบในดับมีจำนวนถึง 10 ตัว ซึ่งมากกว่าพยาธิที่

ตรวจพบในตับของกลุ่มควบคุมทั้ง 2 กลุ่มรวมกัน พบพยาธิเพียง 2 ตัวเท่านั้น แต่พบที่กล้ามเนื้อลำตัว เป็นจำนวน 34 ตัว สำหรับกลุ่มควบคุมทั้ง 2 กลุ่มนั้น ผลการตรวจพบพยาธิในอวัยวะของหนู เหมือนกันกับสรุปผลการทดลองของ Daengsvang 1980⁽⁶⁾ คือหลังจากป้อนพยาธิตัวจิ๊ดเข้าไปในหนูถีบจักร แล้ว ตัวจิ๊ดจะไชผ่านผนังกระเพาะและลำไส้ ไปยังตับซึ่งจะตรวจพบได้ในระยะเวลา 15-30 วัน เกือบทั้งหมด จะมีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่พบได้ในกล้ามเนื้อ หลังจากนั้นก็จะไชออกจากตับไปอยู่ตามกล้ามเนื้อของหนู แล้วเกิดผนังซิสต์หุ้มตัวในกล้ามเนื้อที่พยาธิไปฝังตัวอยู่ ลักษณะของพยาธิจะขดตัวเป็นวงกลมอยู่ในถุงหุ้ม แต่ผลที่ปรากฏในหนูกลุ่มทดลองที่ 1 นั้นพบในตับมากกว่ากลุ่มควบคุมทั้ง 2 รวมกัน คณะวิจัยมีความเห็นว่า คงจะเป็นเพราะฤทธิ์ของยา เนื่องจากระยะเวลาที่กำลังให้การรักษานั้น พยาธิกำลังไชหรือไชเข้าไปในตับแล้วฤทธิ์ของยาทำให้พยาธิอ่อนกำลังลงและจะตายอยู่ในตับ นอกจากบางตัวที่แข็งแรงมีความทนทานมากกว่าตัวอื่น จึงพบว่ายังมีชีวิตอยู่ในตับ ด้วยเหตุผลดังกล่าวนี้ จึงทำให้ตรวจพบพยาธิในตับมาก นอกจากนี้กลุ่มที่ให้การรักษาทัง 2 กลุ่มได้ตรวจพบพยาธิอยู่ในถุงหุ้ม มีลักษณะไม่เหมือนกับกลุ่มควบคุมทั้ง 2 กลุ่ม ซึ่งมีลักษณะการขดตัวและรูปร่างของซิสต์เช่นเดียวกับการทดลองที่สรุปผลไว้ ความแตกต่างที่ปรากฏขึ้นนี้เนื่องจากโดยธรรมชาติแล้วกล้ามเนื้อลำตัวของปรสิตเมื่ออ่อนกำลังลงใกล้จะตาย กล้ามเนื้อก็จะเกิดการหย่อนคลาย (Relaxation) ด้วยเหตุผลนี้ พยาธิในกลุ่มทดลองที่พบจึงมีลักษณะเหยียดยาวกว่าปกติ แต่ว่าพยาธิเหล่านี้อยู่ในเนื้อเยื่อของโฮสต์ ทำให้การหย่อนคลายไม่เท่ากันตามตำแหน่งที่พยาธิไปอยู่ และผนังซิสต์เกิดขึ้นภายหลังจึงมีรูปร่างตามลักษณะของพยาธิที่เหยียดตัว

ในอดีตได้มีการทดลองรักษาพยาธิตัวจิ๊ดระยะที่ 3 ในหนูถีบจักรด้วยยาต่าง ๆ หลายชนิดและขนาดของยาต่าง ๆ กัน โดยการให้ยาทางปากและได้รวบรวมผลของยา 9 ชนิดมาแสดงไว้ในตารางที่ 2^(11,17,18) จากการศึกษาผลของการทดลองเหล่านี้ ไม่ปรากฏว่ามีหนูกลุ่มทดลองหายจากโรคตัวจิ๊ดเลย อัตราการตรวจพบพยาธิของกลุ่มที่ให้การรักษายู่ระหว่าง 49% ถึง 80% และกลุ่มควบคุมมีอัตรา 54% ถึง 74% ถึงแม้ว่ายาบางชนิดจะใช้ขนาดยาสูงกว่าที่ใช้รักษาคนก็ตาม แต่ก็ไม่มีผลในด้านการรักษาเลย และเมื่อนำผลมาเปรียบเทียบกับผลการทดลองครั้งนี้ จะเห็นได้ว่าผลการทดลองครั้งนี้ได้ผลในการรักษาพยาธิตัวจิ๊ด หรือยา Albendazole ขนาดที่ใช้รักษานี้ มีประสิทธิผลในการกำจัดพยาธิตัวจิ๊ดระยะที่ 3 ถึงอย่างไรก็ตามขนาดยาที่ใช้ทดลองครั้งนี้ ยังมีขนาดมากกว่าขนาดที่ใช้รักษาโรคพยาธิตัวกลมในลำไส้ของคนประมาณ 10 เท่า โดยใช้ขนาด 400 มก. กินเพียงครั้งเดียวสำหรับเด็กตั้งแต่ 2 ขวบขึ้นไป และในผู้ใหญ่ก็ใช้ขนาดเดียวกัน ได้มีรายงานการรักษา Cappillariasis โดยใช้ขนาด 400 มก. กิน 3 ครั้ง ต่อวัน เป็นเวลา 7 วันติดต่อกัน⁽²³⁾ และ Pungpark et al. 1984 ใช้รักษาคนไข้ Opisthorchiasis⁽¹²⁾ โดยใช้ขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 3 วัน และ 7 วันติดต่อกัน จากการศึกษาขนาดน้ำหนักของคนไข้แล้ว ขนาดของยาที่ใช้ประมาณ 10-30 มก./กก. ต่อ 1 วัน ดังนั้นในการทดลองต่อไป ควรที่จะใช้ขนาดนี้ในสัตว์ทดลอง ถ้าหากว่าการทดลองได้ผลดี ก็น่าที่จะนำมาใช้รักษาโรคตัวจิ๊ดในคนได้

สรุป

การทดลองรักษาโรคตัวจิ๊ดในหนูถีบจักรซึ่งติดเชื้อพยาธิตัวอ่อนระยะที่ 3 ด้วยยา Albendazole (Zentel) ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1

กิโกรัมทุกวันเป็นเวลา 21 วันติดต่อกัน มีผลในการกำจัดพยาธิให้หายจากโรคนี้ได้ ประสิทธิภาพของยาออกฤทธิ์ต่อปรสิตชนิดนี้ โดยทำให้ตัวจืดค่อย ๆ อ่อนกำลังลง และตายในที่สุด พยาธิที่ตายอาจตรวจพบได้ภายในระยะเวลา 2 เดือน หลังจากให้กินยาครั้งสุดท้าย พยาธิที่ตรวจพบในหนูที่ให้การรักษาอยู่ในถุงหุ้ม (Encysted larva) มีลักษณะแตกต่างกันกับที่พบในกลุ่มควบคุมพิษของยาไม่ปรากฏในการทดลอง

ในการทดลองต่อไปควรลดขนาดของยาให้ใกล้เคียงกับที่เคยใช้กับคน เพื่อผลเด่นชัดของการรักษาโรค ควรใช้ระยะเวลาในการตรวจศพหนูภายหลังให้กินยาครั้งสุดท้ายแล้ว 60 วัน ผลสำเร็จจากการรักษาในสัตว์ทดลองอาจจะนำมาใช้ในการรักษาคนที่เป็โรคตัวจืดได้ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้รายงานขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์นายแพทย์กำพล เพชรานนท์ อดีตหัวหน้าภาควิชาปรสิตวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้สนับสนุนและอนุญาตให้ทำการวิจัยเรื่องนี้

ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์นายแพทย์สวัสดิ์แดงสว่าง อาจารย์พิเศษ คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล ที่กรุณาให้คำปรึกษา แนะนำการรายงานนี้

สุดท้ายนี้ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่ทุกคนของภาควิชาปรสิตวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่มีส่วนช่วยให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลงได้ด้วยดี

Table 1 Efficacy of albendazole on *G. spinigerum* larval stage in 23 mice treated with 200 mg/kg body weight daily for 21 consecutive days.

Group	No. of infected mice	Total larvae	Autopsy after treatment (days)	Autopsy finding after treatment			Worm survival rate (%)	Cure rate (%)	Remarks
				Living larvae found in organs of mice		Dead larvae found in organ of mice			
				No. of mice	No. of larvae and infected organs				
I	11 (Treatment)	55	30	5, liver	5, liver	6	10.9	54.5	2*
				1, subcutaneous tissue	1, subcutaneous tissue	0	63.3	0	1*
II	12 (Treatment)	60	60	0	1, liver	4	0	100	1*
				0	1, abdominal fat 17, body muscle	0	66.7	0	1*
	6 (Control)	30	60	6	1, liver	0	0	0	1*
				6	1, subcutaneous tissue 1, abdominal fat 17, body muscle	0	66.7	0	1*

* Numbers of mice died before terminations of the regimens.

Table 2 Showing the effects of chemotherapy on mice infected with Gnathostoma spinigerum larval stage by oral administration of drugs.

Drugs and dosages (mg/kg)	No. of doses (dose/day)	Worm survival rate (%)		Authority
		Treatment	Control	
Lucanthone (150)	5 (2/1)	62	54	11
Hycanthone (100, 200, 300, 400)	5 (1/1)	57-64	58-62	11
Hetrazan + Bitin (10 + 50)	15 (1/1)	64	64	18
Flagyl (200, 400, 800, 1600)	5-15 (1/1)	53-72	58-74	18
Dehydroemetine (10, 15, 20)	15 (1/1)	60-80	60-64	18
Dehydroemetine + Flagyl (10 + 200)	20 (1/1)	69	62	18
Metrifonate (20, 40, 80, 120)	5 (1/14)	54-64	52-66	19
Astiban (640)	5 (1/1)	51	58	19
Ambihar (640)	5 (1/1)	49	56	19

Remark All cure rate = 0%



Figure 1 Encysted larva found relaxing in subcutaneous tissue of treated mouse of the first group.



Figure 2 Dead larva lying straight in a cyst wall in subcutaneous tissue of treated mouse of the first group.



Figure 3 Encysted dead larva found in subcutaneous tissue of treated mouse of the second group, showing degenerated organs.

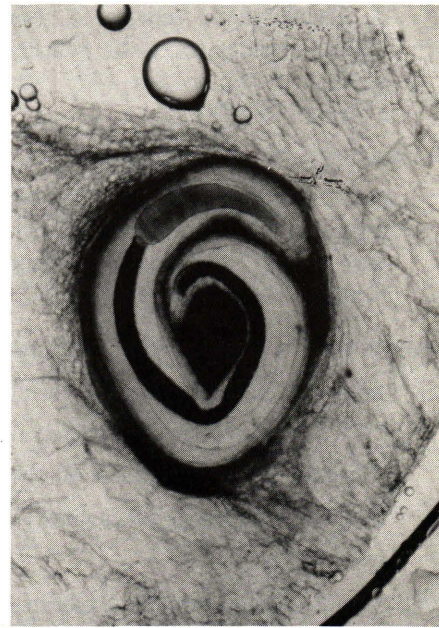


Figure 4 Coiled encysted larva found alive in subcutaneous tissue of control mouse of the second group.

อ้างอิง

1. Owen R. Anatomical descriptions of two species of Entozos from the stomach of a tiger (*Felis tigris* Linn). One of which froms a new genus of Nematoida, *Gnathostoma*. Proc Zoo Soc London 1836; 47 : 123
2. Levinsen G.M.R. Om en ny rundorm hos Mennesket, *Cheiracanthus siamensis*, nov. sp. Vidensk. Meddel. Naturh. Forenign I Kjobenhavn. f 1889, 323
3. Chitanondh H, Rosen L. Fatal eosinophilic encephalomyelitis caused by the nematode *Gnathostoma Spinigerum*. Am J Trop Med Hyg 1967 Sep ; 16 (5) : 638-645
4. Punyagupta S, Juttijudata P, Bunnag T, Comer DS. Two fatal cases of eosinophilic mueloencephalitis a newly recognized disease caused by *Gnathostoma Spinigerum*. Trans Trop Hyg 1968 ; 62 : 801-809
5. Boongird P, Phuapradit P, Sirdej N, Chirachariyavej T, Chirachariyavej T, Chuahirun S, Vejajiva A. Neurological manifestations of gnathostomiasis. J Neuro Sci 1977 Mar ; 31 (2) : 279-291
6. Daengsvang S. A monograph on the genus *Gnathostoma* and gnathostomiasis in Thailand. SEAMIC Southeast Asian Medical Information Center, Tokyo, Japan. 1980
7. ประเสริฐ เสตสุบรรณ, วรณา พันธุ์ศรี, ชาศรี หมิ่นหนู. ผลของความร้อนสารเคมีและอาหารพื้นเมืองของไทยบางอย่างที่มีต่อการคงชีวิตของเชื้อพยาธิตัวจิ๋วระยะติดต่อด รายงานประจำปีการศึกษา 2515-2522 คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล 128-129
8. Yingyourd P, Daengsvang S. Experimental treatment of *Gnathostoma Spinigerum* infection in mice with thia-bendazole. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1983 Dec : 4 (4) : 560-561
9. Daengsvang S. A preliminary study of Chemotherapy of *Gnathostoma Spinigerum* infections in cats with ancylool disopenol (2,6-diiodo-4 nitrophenol). Southeast Asian J Trop Med Public Health 1970 Jun ; 2 (2) : 359-361.
10. Kraivichian P, Yingyourd P, Rujiravathana S, Saison E. Experimental treatment of *Gnathostoma Spinigerum* infection in mice and in vitro with "Chlorociboria spp." Chula Med J 1984 Aug ; 28 (8) : 891-896
11. Daengsvang S, Yingyourd P, Machimasatha R, Dharmasarathul Th. Chemotherapy of Gnathostomiasis. Ann Prog Rept Seato Med Res Lab 1976 ; 141-144
12. Pungpark S, Bunnag D, Harinasuta T. Albendazole in the treatment of *Opisthorchis* and concomitant intestinal helminthic infections. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1984 Mar ; 15 (1) : 44-50
13. ZENTEL (albendazole SK & F), a significant advance in the chemotherapy of helminthiasis. Smith kline & French Laboratories, 1982. 48 (ref. nos. 34, 35)
14. Chitchang S, Leelayoova S, Piamjinda T. Albendazole in treatment of hookworm infestation in Thailand J Med Assoc Thai 1983 Jan ; 66 (1) : 45-48
15. Chitchang S, Leelayoova S, Piamjinda T. Albendazole : A new broad spectrum anthelmintic double-blind multicenter clinical trial. Am J Torp Med. Hyg 1982 May ; 31 (3) : 263
16. Viravan C, Migasena S, Bunnag D, Harinasuta T. Clinical trial of al-

- albendazole in hookworm infection. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1982 Dec ; 13 (4) : 654-657
17. Daengsvang S, Yingyourd P, Machimasatha R, Dharmasarathul Th. Chemotherapy of Gnathostomiasis. Ann Prog Rept Seato Med Res Lab 1973 ; 150-156
 18. Daengsvang S, Yingyourd P, Machimasatha R, Dharmasarathul Th. Chemotherapy of Gnathostomiasis. Ann Prog Rept Seato Med Res Lab 1974; 137-140
 19. Daengsvang S. Further observations on the experimental transmission of Gnathostoma Spinigerum. Ann Trop Med Parasit 1968 Mar ; 62 (1) : 88-94
 20. ZENTEL (albendazole SK & F), a significant advance in the chemotherapy of helminthiasis. Smith kline & French Laboratories, 1982. 48 (ref, no. 36)
 21. Daengsvang S, Pecharanond K, Phrukoudom B, Youngyi P. Gnathostomiasis in Thailand. Ann Prog Rept Seato Med REs Lab Clin Res Cent 1967; 250-271
 22. Daengsvang S, Pecharanond K, Serm-swatsri B, Youngyi P. Guname D. Gnathostomiasis in Thailand. Ann Prob Rept Seato Med Res Lab Clin Res Cent 1968; 196-236
 23. Bhaibulaya M. and Kobwanthanakun. Nonfisheating intestinal capillariasis and the efficacy of albendazole. J Parasit Trop Med Assoc Thai 1884 Jan; 7 (1) 47-49

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยได้รับต้นฉบับเมื่อวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2528