บทที่ 2

โรคราที่เล็บ

1. คำนำ

โรคราที่เล็บ (Onychomycosis) หมายถึง โรคที่เกิดจากการติดเชื้อราที่เล็บทั้งเล็บมือและเล็บเท้า[18] โดยครอบคลุมทั้งการก่อโรคในเล็บที่ปกติ (primary pathogen) และการก่อโรคในเล็บที่เป็นโรคหรือผิดปกติอยู่ก่อนแล้ว (secondary pathogen)[19,20] เชื้อที่เชื่อว่ามีบทบาทในการก่อโรคราที่เล็บมี 3 กลุ่ม คือ เชื้อ dermatophytes เชื้อ molds (non dermatophytic filamentous fungi) และ เชื้อ yeasts ที่สำคัญ คือ *Candida* บทบาทของ dermatophytes ในโรคราที่เล็บเป็นที่ยอมรับโดยทั่วไป แต่บทบาทของ molds และ yeasts ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ [21] นอกจากนี้ยังมีรายงานการติดเชื้อราที่เล็บจากเชื้อรามากกว่า 1 ชนิด (mixed infection) [3, 11] คำว่า Tinea ungium จะใช้เฉพาะโรคราที่เล็บที่เกิดจากเชื้อ dermatophytes เท่านั้น[18]

โรคราที่เล็บเป็นโรคที่พบได้บ่อย [22] การวินิจฉัยสามารถทำได้โดยอาศัยลักษณะทางคลินิก ผลการตรวจโดยน้ำยาโปตัสเซียมไฮดรอกไซด์ ผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของเล็บ และผลการเพาะเชื้อราจากแผ่นเล็บ โรคราที่เล็บเป็นโรคที่เรื้อรัง และใช้เวลารักษานานเมื่อเทียบกับโรคเชื้อราของระบบผิวหนังชั้นนอกอื่น ๆ[8]

2. ระบาดวิทยา

โรคราที่เล็บพบได้บ่อย และ พบได้ทั่วโลก คิดเป็นร้อยละ 18 ถึง 40 ของโรคเล็บทั้งหมด [1] และนับเป็นร้อยละ 30 ของการติดเชื้อราของระบบผิวหนัง [22] ในปัจจุบันยังไม่มีรายงานของอุบัติการที่แน่นอนของการเกิดโรคนี้ในประชากรทั่วโลก จากรายงานต่าง ๆในแต่ละประเทศพบว่าอุบัติการอยู่ในช่วงร้อยละ 2 ถึง 13 [23] ความชุกของโรคราที่เล็บเพิ่มขึ้นตามอายุ[10] พบได้น้อยในเด็กและวัยรุ่น เนื่องจากเล็บของเด็กมีอัตราการเปลี่ยนเล็บเร็ว จึงทำให้การติดเชื้อเป็นไปได้ยากกว่า [2] โรคนี้พบได้ประมาณร้อยละ 15-20 ของคนในช่วงอายุ 40-60 ปี [10]

ความชุกของโรคราที่เล็บพบมากที่สุดในช่วงอายุ 65-75 ปี [24] นอกจากนี้อัตราการติดเชื้อและชนิดของเชื้อราในโรคราที่เล็บยังขึ้นกับ เพศ สถานะทางสังคม อาชีพ งานอดิเรก สุขลักษณะ สภาพแวดล้อมและภูมิอากาศ ตลอดจนโรคประจำตัวของผู้ป่วย[25] เล็บเท้าจะเกิดโรคราที่เล็บบ่อยกว่าเล็บมือ [24] ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อราที่มือหรือเท้าพบว่า ร้อยละ50จะมีการติดเชื้อราที่เล็บร่วมด้วยเสมอ [8] ปัจจุบันโรคราที่เล็บพบได้บ่อยขึ้นเนื่องจากคนมีอายุยืนยาวขึ้น มีการใช้ยาปฏิชีวนะแพร่หลาย การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน และการเพิ่มขึ้นของผู้ป่วยโรคเอดส์ นอกจากนี้การใช้บริการจากสถานบริหารร่างกาย สระว่ายน้ำ และการนิยมใส่รองเท้ากีฬา อาจมีส่วนในการที่พบโรคราที่เล็บเพิ่มขึ้น [23,26]

3. สาเหตุ

เชื้อที่ทำให้เกิดโรคราที่เล็บมี 3 กลุ่ม คือ เชื้อ dermatophytes เชื้อ yeasts และ เชื้อ molds (non dermatophytic filamentous fungi) บทบาทของ dermatophytes ในโรคราที่เล็บเป็นที่ยอมรับโดยทั่วไป แต่บทบาทของ molds และ yeasts ในบางกรณียังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ว่าเป็นเชื้อก่อโรคจริง (pathogen) หรือเป็นเพียง colonization หรือ contaminants

1. Dermatophytes

เชื้อ dermatophytes เป็นเชื้อที่ได้รับการยอมรับกันมานานว่าทำให้เกิดโรคราที่เล็บ [27] โดยสามารถกินเข้าไปในเนื้อเล็บปกติ (primary pathogen) ซึ่งในจำนวนเชื้อ dermatophytes มากกว่า 20 ชนิดที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อในคนนั้น มีเพียงจำนวนน้อยที่เป็นสาเหตุที่แน่ชัดในโรคราที่เล็บ [28] โรคราที่เล็บจาก dermatophytes พบได้บ่อยทั้งในเพศชายและเพศหญิง โดยร้อยละ 80 จะพบที่เล็บเท้า โดยเฉพาะที่เล็บหัวแม่เท้าและนิ้วก้อย และ จะพบได้ที่เล็บมือร้อยละ 20 [1] ถ้าเกิดการติดเชื้อพร้อมกันทั้งเล็บมือและเล็บเท้ามักเกิดที่เล็บเท้าทั้งสองข้างแต่พบในเล็บมือข้างเดียว การเกิดการติดเชื้อพร้อมกันทั้งที่เล็บมือทั้งหมด 2 ข้างและเล็บเท้าทั้งหมด 2 ข้างพบได้น้อย [8] ในประเทศเขตอบอุ่น ได้แก่ ยุโรป และอเมริกา พบว่า เชื้อ dermatophytes เป็นเชื้อหลักในการเกิดโรคราที่เล็บ [29]

เชื้อ dermatophytes ที่พบบ่อยในโรคราที่เล็บ ได้แก่ *Trichophyton rubrum* และ *Trichophyton mentagrophytes var interdigitale*[1] *Trichophyton rubrum* เป็นเชื้อ dermatophytes ที่ก่อโรคราที่เล็บที่พบบ่อยที่สุดทั้งในยุโรป อเมริกา และประเทศเขตร้อน[6] พบได้

บ่อยกว่า *Trichophyton mentagrophytes var interdigitale* ประมาณ 4 เท่า โดยพบบ่อยที่เล็บเท้าแต่สามารถพบได้ที่เล็บมือด้วย ในขณะที่ *Trichophyton mentagrophytes var interdigitale* ซึ่งพบบ่อยรองลงมา มักพบที่เล็บเท้าเท่านั้น อาจเนื่องมาจาก *Trichophyton rubrum*ปรับตัวต่อสิ่งแวดล้อมได้ดีกว่า และมีความสามารถในการก่อโรคมากกว่า [1] ส่วน *Epidermophyton floccosum* พบได้น้อยในโรคราที่เล็บ[28] นอกจากนี้ยังมีรายงานของเชื้ออื่น ๆ ได้แก่ *Trichophyton tonsurans , Trichophyton violaceum* และ *Trichophyton soudanense* ที่เล็บมือร่วมกับโรคกลากที่หนังศีรษะ *Trichophyton equinum , Trichophyton mentagrophytes var mentagrophytes* และ *Trichophyton erinacei* ร่วมกับโรคกลากที่ตัวหรือแขน เป็นต้น[29]

ตารางที่ 2 แสดงสายพันธุ์ของเชื้อรากลุ่ม Dermatophytes ที่พบในโรคราที่เล็บ[8]

Dermatophytes	
T. rubrum	*T. ajelloi*
T. mentagrophytes	*T. gourvili*
var interdigitalis	*T. kuryangei*
E. floccosum	*T. megninii*
T. schonleinii	*T. candelabreum*
T. soudanense	*nov spec*
T. tonsurans	*M. audouinii*
T. verrucosum	*M. canis*
T. concentricum	*M. cookei*
T. mentagrophytes	*M. ferrugineum*
var erinacei	*M. persicolor*

2. Yeasts

จากผลการเพาะเชื้อจากเล็บในรายงานต่าง ๆ เชื้อ yeasts ที่พบได้บ่อยที่สุด ได้แก่ *Candida albicans, Candida parapsilosis* และ *Candida tropicalis* เชื้อ *Candida* สายพันธุ์อื่นๆ สามารถพบประปราย นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าพบเชื้อ yeasts สายพันธุ์อื่น คือ *Torulopsis* และ *Trichosporon* ด้วย[8] ในแต่ละรายงานที่ศึกษาเกี่ยวกับโรคราที่เล็บ มีการเพาะเชื้อ yeasts ขึ้นจำนวนมากน้อยแตกต่างกันไป ความชุกของเชื้อ yeasts แตกต่างกันไปขึ้นกับภูมิอากาศของแต่ละ

ประเทศ และตำแหน่งของการติดเชื้อว่าเป็นเล็บมือ หรือเล็บเท้า ในประเทศที่มีภูมิอากาศร้อน ได้แก่ ซาอุดิอาระเบีย อินเดีย และไทย จะพบการติดเชื้อ *Candida* ได้บ่อย ส่วนในประเทศเขตอบอุ่นเชื้อ *Candida* พบได้น้อยในเล็บเท้า แต่ในเล็บมือสามารถพบได้เท่ากับหรือมากกว่าเชื้อ dermatophytes [29] บางคนเชื่อว่าเชื้อ yeasts ไม่สามารถกินเข้าไปในเล็บที่ปกติ ยกเว้นในกรณีผู้ป่วยนั้นเป็น chronic mucocutaneous candidiasis [8]

ตารางที่ 3 แสดงสายพันธุ์ของเชื้อรากลุ่ม Yeasts ที่พบในโรคราที่เล็บ[8]

Yeasts
Candida albicans
Candida parapsilosis
Candida tropicalis
Candida krusei
Candida intermedia
Candida pseudotropicalis
Candida guilliermondii
Candida clausenii
Candida tenuis
Candida robusta
Candida salmanticensis
Candida natalensis
Candida utilis
Candida viswafathii
Trichosporon cutaneum
Trichosporon anglicum
Trichosporon capitatum
Trichosporon famata
Trichosporon etchelsii

จากรายงานต่าง ๆ พบว่าโรคราที่เล็บจากเชื้อ *Candida* พบได้บ่อยในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายประมาณ 2 -3 เท่า เชื่อว่าเกิดจากผู้หญิงต้องทำงานบ้าน มือเปียกอยู่เสมอทำให้มีโอกาสติดเชื้อได้สูงกว่าผู้ชาย เล็บมือพบได้บ่อย (ร้อยละ 70) โดยเฉพาะอย่างยิ่งนิ้วกลาง อาจเนื่องมาจากมีโอกาสสัมผัสกับทวารหนัก และช่องคลอดซึ่งเป็นแหล่งของเชื้อ *Candida* ในระหว่างเข้าห้องน้ำขับถ่าย หรือในกรณีผู้ป่วยที่มีอาการคันบริเวณทวารหนัก และช่องคลอด[1]

3. Molds

พบได้ร้อยละ 1.5 ถึง6 ของโรคราที่เล็บทั้งหมด ส่วนใหญ่พบในโรคราที่เล็บเท้าของผู้สูงอายุ หรือมีประวัติกระทบกระแทกที่เล็บเท้านำมาก่อน มักกินเข้าไปในเล็บที่เป็นโรคหรือผิดปกติอยู่ก่อนแล้ว (secondary invasion)[1] พบได้บ่อยในการติดเชื้อราที่เล็บจากเชื้อรามากกว่า 1 ชนิด (mixed infection)ร่วมกับเชื้อ dermatophytes[19]

Scopulariopsis brevicalis เป็นเชื้อ molds ที่พบบ่อยที่สุดในโรคราที่เล็บ [8] บางคนเชื่อว่าสามารถกินเข้าไปในเนื้อเล็บที่ปกติได้ (primary pathogen)[7] เชื้อราสายพันธุ์ *Aspergillus* และ *Acremonium (Cephalosporium)*พบได้บ้าง โรคราที่เล็บจากเชื้อ molds ได้แก่ *Scopulariopsis brevicalis* และ เชื้อราสายพันธุ์ *Aspergillus* มักเกิดที่เล็บเท้า เพราะเชื้อราเหล่านี้พบได้ในดิน และมักพบบ่อยที่หัวแม่เท้าในผู้มีอายุมากกว่า 60 ปี อาจเนื่องมาจากความผิดปกติของระบบไหลเวียนโลหิตที่มาเลี้ยงส่วนปลาย หรือ ความผิดปกติของเล็บหรือนิ้วเท้าในคนสูงอายุ ในขณะที่ *Fusarium oxysporum* และ *Alternaria tenuis* ทำให้เกิดโรคราที่เล็บมือได้ด้วย

ในภูมิประเทศเขตร้อนมีรายงานว่าเชื้อ *Scytalidium dimidiatum* (ชื่อเดิม คือ *Hendersonula toruloidea*) และ เชื้อ *Scytalidium hyalinum* ก่อให้เกิดโรคราที่เล็บได้บ่อย เนื่องจากเชื้อนี้เป็นเชื้อที่ก่อโรคในพืชซึ่งมีมากในภูมิประเทศเขตร้อน ในภูมิประเทศเขตอบอุ่นพบเชื้อ *Scytalidium* ได้น้อยกว่าร้อยละ 3 [24] เชื้อนี้เชื่อกันว่าสามารถกินเข้าไปในเนื้อเล็บที่ปกติได้ (primary pathogen) และสามารถทำให้เกิดโรคราที่เล็บได้ทั้งมือและเท้า นอกจากนี้ยังทำให้เกิด paronychia ได้ด้วย[1]

นอกจากนั้นยังมีการติดเชื้อราที่เล็บจากเชื้อรามากกว่า 1 ชนิด (mixed infection) ซึ่งอาจเกิดจากเชื้อทั้ง 3 กลุ่มตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 0 ถึง 11 ของโรคราที่เล็บทั้งหมด[8] ความแตกต่างกันในแต่ละรายงาน ขึ้นกับความแตกต่างของสภาพภูมิอากาศ ประชากร

ที่นำมาศึกษา การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้วินิจฉัย และ เกณฑ์การระบุเชื้อราที่เป็นเชื้อก่อโรคในกรณีที่มี yeasts หรือ moldsร่วมด้วย รวมถึงการที่เชื้อเหล่านี้มีอัตราการเจริญเร็วกว่าเชื้อ dermatophytes ในอาหารเลี้ยงเชื้อ จึงอาจทำให้เชื้อ dermatophytes ไม่ขึ้นได้ ในบางครั้งอาหารเลี้ยงเชื้อใส่ cycloheximide ทำให้เชื้อ yeasts หรือ molds ไม่ขึ้นได้ [8]

ตารางที่ 4 แสดงสายพันธุ์ของเชื้อรากลุ่ม Molds ที่พบในโรคราที่เล็บ [8]

Molds	
Scopulariopsis brevicaulis	*Phyllostictina sydowi*
Hemispora stellata	*Microascus desmosporum*
Cephalosporium spp	*Arthroderma tuberculatum*
Aspergillus flavus	*Penicillium citrinum*
Aspergillus sydowi	*Penicillium lilaceum*
Aspergillus nidulans	*Penicillium chrysogenum*
Aspergillus glaucus	*Aspergillus terricola*
Aspergillus terreus	*Hormodendrum nigricans*
Schizophythum commune	*Arthroderma quadrifidum*
Alternaria tenuis	*Hormodendrum cladosporidides*
Fusarium oxysporum	*Fusarium moniliforme*
Aspergillus candidus	*Microcessus cinereus*
Aspergillus ustus	*Pyrenochaeta unguis hominis*
Aspergillus versicolor	*Botryodiplodia theobromae*
Scopulariopsis alba	*Curvularia lunata*
Aleurisma carnis	*Cladosporium carrionii*
Cladosporium sphaerospermum	*Chaetophoma dermo-unguis*
Aspergillus fumigatus	*Phialophora bubakii*
Pseudeuroticum ovale	*Geotrichum candidum*

4. ปัจจัยส่งเสริม

การที่บุคคลแต่ละคนมีโอกาสในการเป็นโรคราที่เล็บแตกต่างกัน ตามเพศ อายุ สภาพภูมิอากาศดังที่กล่าวข้างต้นแล้ว นอกจากนี้ยังมีปัจจัยส่งเสริมอื่น ๆ ได้แก่

1. พันธุกรรม

Zaias และคณะ เชื่อว่าโรคราที่เล็บอาจมีส่วนถ่ายทอดด้วย autosomal dominant โดย keratin ในเล็บที่แตกต่างกัน ทำให้บางคนมีโอกาสเป็นโรคราที่เล็บมากกว่า เนื่องจากเขาสังเกตพบว่าคนที่เป็นโรคราที่เล็บมักมีบิดามารดาที่เป็นโรคราที่เล็บด้วย[31]

2. อาชีพ

โรคราที่เล็บเท้ามักพบบ่อยในกลุ่มอาชีพทหาร ทำงานเหมืองแร่เนื่องจากสภาพแวดล้อมที่ค่อนข้างชื้น และการที่ต้องสวมรองเท้าบูทในการทำงาน เป็นปัจจัยส่งเสริมที่ทำให้เกิดโรคราที่เล็บร่วมกับโรคกลากที่บริเวณเท้า[8] โรคราที่เล็บจากเชื้อ *Candida* มักพบในอาชีพแม่บ้าน พ่อครัวแม่ครัว คนทำความสะอาด พยาบาล เนื่องจากเป็นงานที่ต้องสวมถุงมือ หรือสัมผัสกับน้ำบ่อย[1]

3. การกระทบกระแทกบริเวณเล็บ

การใส่รองเท้าที่คับหรือพอดีเกินไป หรือพวกนักกีฬามีการกระทบกระแทกบริเวณเล็บบ่อย อาจทำให้มีการแยกของแผ่นเล็บ ทำให้มีการติดเชื้อได้ง่าย[8]

4. โรคประจำตัว

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบไหลเวียน ระบบน้ำเหลือง หรือระบบประสาทส่วนปลายมีโอกาสเป็นโรคราที่เล็บเพิ่มขึ้น เช่น ในคนสูงอายุที่มี chronic venous insufficiency มักมีการติดเชื้อราที่เล็บได้บ่อย เป็นต้น โรคเบาหวาน นอกจากจะเป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิดโรคราที่เล็บจากเชื้อ *Candida* แล้ว ยังมีโอกาสเป็นโรคราที่เล็บจากเชื้อ dermatophytes เพิ่มขึ้นได้ อาจเนื่องมาจากความผิดปกติของระบบไหลเวียน หรือระบบประสาทส่วนปลายได้[8]

โรคไทรอยด์ ภาวะขาดสารอาหาร ความผิดปกติของระบบเลือด โรคมะเร็งอาจเป็นปัจจัยส่งเสริมการเกิดโรคราที่เล็บจากเชื้อ *Candida* ภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติ ได้แก่ chronic

mucocutaneous candidiasis และโรคที่ส่งเสริมภาวะนี้ ได้แก่ hypoparathyroidism และ Addison's disease มีบทบาทต่อการติดเชื้อ dermatophytes น้อยกว่าเชื้อ yeasts นอกจากนี้โรคเอดส์ และการใช้ยากดภูมิคุ้มกันก็เป็นปัจจัยส่งเสริมทำให้โอกาสเกิดโรคราที่เล็บเพิ่มขึ้น[1]

5. ลักษณะทางคลินิก

โรคราที่เล็บ แบ่งโดยอาศัยลักษณะทางคลินิก ได้เป็น 4 แบบ คือ

1. Distal and lateral subungual onychomycosis (DLSO) [1,8,18] เป็นลักษณะการติดเชื้อราที่เล็บที่พบได้บ่อยที่สุด โดยการติดเชื้อเริ่มจาก stratum corneum บริเวณ hyponychium หรือ lateral nail fold ต่อมาเชื้อจะลามไปถึง distal nail bed และในที่สุดจะไปถึง ventral surface ของ nail plate ร่างกายจะมีปฏิกิริยาต่อเชื้อโดยการสร้างเนื้อใต้เล็บให้หนาขึ้น (hyperproliferation of nail bed) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่เรียกว่า subungual hyperkeratosis ต่อมามีการแยกตัวของ nail plate และ nail bed เรียกว่า onycholysis อาจมีการอักเสบบริเวณผิวหนังด้านข้างของเล็บ (paronychia) หรือไม่ก็ได้ นอกจากนั้นอาจมีการเปลี่ยนแปลงของสีเล็บซึ่งขึ้นกับชนิดของเชื้อราที่ทำให้เกิดโรค เช่น ถ้าเกิดจากเชื้อ *Scopulariopsis brevicalis* จะทำให้เล็บเป็นสีน้ำตาล *Trichophyton rubrum* และ *Scytalidium dimidiatum* (ชื่อเดิม คือ *Hendersonula toruloidea*) จะทำให้เล็บเป็นสีดำเป็นแนวยาว (fungal melanonychia)ได้บ่อยที่สุด แม้ว่าจะมีรายงานว่าเชื้อ yeasts หรือ molds ตัวอื่นทำให้เกิดได้ เป็นต้น การเปลี่ยนแปลงของสีเล็บยังอาจเกิดจากเชื้อแบคทีเรียที่มีการติดเชื้อร่วมด้วย ได้แก่ *Pseudomonas aeruginosa* ทำให้เล็บมีสีเขียว *Proteus* ทำให้เล็บมีสีดำ เมื่อมีการดำเนินโรคต่อไปเรื่อย ๆ จนเชื้อลามไปถึง nail matrix มีผลทำให้เกิดการสร้างแผ่นเล็บที่ผิดปกติ เกิดการทำลายของแผ่นเล็บ (dystrophic nail) เชื้อ dermatophytes ที่พบบ่อยที่สุดในโรคราที่เล็บที่มีลักษณะทางคลินิกแบบนี้ คือ *Trichophyton rubrum* ส่วนโรคราที่เล็บจาก*Candida*มักมีลักษณะทางคลินิกแบบ Distal and lateral subungual onychomycosis (DLSO) ร่วมกับ paronychia โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่โคนเล็บร่วมด้วย

2. Proximal subungual onychomycosis (PSO) [1,8,18] เป็นการติดเชื้อที่บริเวณโคนเล็บ เป็นแบบที่พบน้อยที่สุดของการติดเชื้อราที่เล็บ พบได้ทั้งเล็บมือและเล็บเท้า เชื้อจะเข้าทาง stratum corneum ของ proximal nail fold หรือ eponychium ใต้ posterior nail groove แล้วลามมายัง nail plate โดยตรง ลักษณะทางคลินิกจะพบแผ่นเล็บบริเวณโคนเล็บเป็นสีขาวขุ่น ซึ่งอาจลามขยายไปทั่วแผ่นเล็บได้ เชื้อที่ทำให้เกิดได้บ่อย คือ *Trichophyton rubrum* นอกจาก

นี้ยังมีรายงานเชื้ออื่นที่ทำให้เกิดโรคราที่เล็บที่มีลักษณะทางคลินิกแบบนี้ ได้แก่ *Trichophyton megnini* , *Trichophyton schoenleinii* , *Trichophyton tonsurans* , *Trichophyton mentagrophytes* และ *Epidermophyton floccosum* ในผู้ป่วยเอดส์มักพบลักษณะทางคลินิกแบบ Proximal white subungual onychomycosis

3. White superficial onychomycosis (WSO) [1.8.18] การติดเชื้อแบบนี้พบได้น้อย อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยมักไม่ค่อยได้สังเกตเห็นความผิดปกติ เพราะไม่มีอาการและมีการทำลายแผ่นเล็บน้อย เชื้อจะเข้าทาง dorsal surface ของ nail plate ก่อน เชื้อที่ทำให้เกิดการติดเชื้อราที่เล็บที่มีลักษณะแบบนี้ได้นั้น จะต้องมี perforating organs หรือ eroding fronds ซึ่งสามารถแทรกเข้าทาง hard keratin ของแผ่นเล็บได้ เช่น *Trichophyton mentagrophytes* , เชื้อกลุ่ม molds ได้แก่ *Fusarium oxysporum,* เชื้อราสายพันธุ์ *Aspergillus* และ *Acremonium (Cephalosporium)* ผู้ป่วยส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 90 มักมีการติดเชื้อที่เล็บเท้า โดยไม่มีการติดเชื้อราที่เท้าร่วมด้วย อาจเนื่องมาจากเล็บเท้ามีโอกาสเกิดการกระทบกระแทกและสัมผัสกับพื้นดินได้บ่อย รวมทั้งเชื้อราเหล่านี้อาศัยอยู่ในดินจึงก่อให้เกิดการติดเชื้อได้ง่ายขึ้นที่เล็บเท้า ลักษณะทางคลินิกที่พบจะเห็นเป็นจุดสีขาวเล็กๆ บนแผ่นเล็บ ต่อมาจะขยายออกเป็นปื้นขาว

Jessner เป็นผู้บรรยายการติดเชื้อลักษณะนี้เป็นคนแรกในปี ค.ศ. 1922 และได้ทำการเพาะเชื้อ พบเป็นเชื้อ *Trichophyton* จึงตั้งชื่อการติดเชื้อลักษณะนี้ว่า leukonychia trichophytica ในปี ค.ศ. 1926 Rost ได้บรรยายการติดเชื้อลักษณะเดียวกันและตั้งชื่อว่า leukonychia mycotica

4. Total dystrophic onychomycosis[8] มีการทำลายตลอดทั้ง nail plate และnail bed สามารถเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของลักษณะทางคลินิกแบบอื่นที่เป็นมากขึ้น นอกจากนี้ยังสามารถพบได้ในโรคราที่เล็บจาก *Candida* ในผู้ป่วย chronic mucocutaneous candidiasis ซึ่งมีการติดเชื้อตลอดทั้งความหนาของแผ่นเล็บ

6. พยาธิกำเนิด

1. <u>Dermatophytes</u>

จากการทดลองในห้องทดลองพบว่า เชื้อ dermatophytes สามารถย่อย keratin ของแผ่นเล็บได้ แต่ในปี ค.ศ.1961 Roubitshell เสนอว่า เชื้อบนร่างกายคน ไม่ได้ทำลาย keratin โดยตรง แต่มันจะย่อย intercellular cement ให้เกิดการแยกตัวของ keratin และเกิดพยาธิสภาพขึ้นต่อมา Pucinelli และ Ceccacelli ได้ศึกษาโดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเลกตรอนได้ผลสรุปเช่นเดียวกับ Roubitshell ในปี 1971 Sowinski ได้ศึกษาการทำลายเนื้อเล็บจากเชื้อราโดยใช้กล้องจุลทรรศน์

พบว่าบริเวณรอบๆเชื้อในแผ่นเล็บมีช่องว่างคล้ายอุโมงค์ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการที่เชื้อได้ย่อยสลาย keratin การย่อยสลาย keratin ทำให้เกิดก๊าซทำให้เห็นเป็นเส้นสีขาววิ่งขนานไปกับแนวขวางของแผ่นเล็บที่บรรยายโดย Alkiewicz ในปี ค.ศ.1948 [7] ต่อมามีอีกหลายการศึกษาโดยกล้องจุลทรรศน์อิเลกตรอน ผลการศึกษาพบว่าน่าจะมีทั้งสองกลไกร่วมกัน คือ ทั้งการย่อยสลาย keratin และการแทรกตัวไประหว่างเซลล์ [32,33]

เชื้อ dermatophytes ที่ทำให้เกิดการติดเชื้อราที่เล็บจะอยู่ในรูปของ arthroconidia [28] ส่วนใหญ่จะกินเข้าไปในแผ่นเล็บด้าน ventral บริเวณที่ติดกับ nail bed เนื่องจากเป็น soft keratin ในขณะที่ *Trichophyton mentagrophytes* มี perforating organs หรือ eroding fronds ซึ่งสามารถแทรกเข้าทาง hard keratin ซึ่งอยู่ทางด้าน dorsal ของแผ่นเล็บได้[7]

2. Yeasts

Candida albicans ถูกเชื่อว่ามีบทบาทในการก่อโรคเนื่องจากไม่ค่อยพบที่ผิวหนังของคนปกติ ในขณะที่ *Candida parapsilosis* สามารถพบได้ การติดเชื้อเชื่อว่าเริ่มจากการทำลายของ cuticle จากปัจจัยทางกายภาพ หรือ ทางเคมี หลังจากนั้นเชื้อจะเข้าทาง proximal nail fold ทำให้เกิดการอักเสบของ proximal nail fold และ lateral nail fold มีอาการบวมแดง เมื่อมีการอักเสบนานเข้า จะมีผลทำให้ nail matrix ในบริเวณนั้นมีการอักเสบตามไปด้วย และมีการแยกของ nail plate จาก nail bed ทำให้เชื้อราสามารถเข้าไปเจริญเติบโตและก่อพยาธิสภาพขึ้น[8] จากการศึกษาใหม่ ๆ บางคนเชื่อว่าเชื้อ *Candida* สามารถกินเข้าไปในเล็บได้โดยตรง ซึ่งกลไกการย่อยสลาย keratin ของเชื้อ *Candida* เชื่อว่าอาศัยเอนไซม์ keratinolytic proteinase (KPase)[15]

3. Molds

เชื้อกลุ่มนี้ไม่สามารถย่อยสลาย keratin ได้ ยกเว้นเชื้อ *Scytalidium dimidiatum* (ชื่อเดิม คือ *Hendersonula toruloidea*) ดังนั้นจึงมักพบในเล็บที่มีการกระทบกระแทกซึ่งทำให้เกิดการทำลายของ keratin บางส่วน เชื้อกลุ่มนี้มี perforating organs หรือ eroding fronds ซึ่งสามารถแทรกเข้าทาง hard keratin ของแผ่นเล็บได้[7]

7. การวินิจฉัยแยกโรค

โรคของเล็บหลายโรคสามารถให้ลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับโรคราที่เล็บ[8] ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของเล็บจากระบบไหลเวียนของเลือดไม่เพียงพอ อายุมาก โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) lichen planus chronic eczema บริเวณปลายนิ้ว dyskeratosis congenita Darier's disease เป็นต้น ดังนั้นการอาศัยลักษณะทางคลินิกที่เข้าได้กับโรคราที่เล็บอย่างเดียวอาจทำให้วินิจฉัยไม่ได้ถูกต้อง จำเป็นต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบเชื้อราที่ทำให้เกิดโรคร่วมด้วยจึงได้การวินิจฉัยที่แน่นอนยิ่งขึ้น

8. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาเชื้อราในเล็บ ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันมีได้หลายวิธี[34] ดังนี้

1. การตรวจโดยน้ำยาโปตัสเซียมไฮดรอกไซด์(Direct microscopic examination)
2. การเพาะเชื้อ (culture)
3. การตรวจทางจุลพยาธิวิทยา (Histopathology)
4. การย้อมอิมมูนโนชีวเคมี (Immunohistochemistry)
5. Flow cytometry

<u>การเก็บตัวอย่างเพื่อส่งตรวจ</u>[35]

1. การขูดขุยเพื่อนำไปตรวจโดยน้ำยาโปตัสเซียมไฮดรอกไซด์(Direct microscopic examination) หรือ เพาะเชื้อ (culture) ให้ทำความสะอาดเล็บด้วย 75 % alcohol ก่อน แล้วเลือกบริเวณที่ขูดโดยใช้ใบมีดเบอร์ 15 ทั้งนี้ขึ้นกับลักษณะการเปลี่ยนแปลงของเล็บ ดังนี้ คือ

1.1 distal and lateral subungual onychomycosis ให้ตัดบริเวณส่วนปลายของเล็บออกไปก่อน แล้วจึงขูดขุยจาก nail bed และ nail plate ของเล็บที่มีรอยโรคที่ใกล้รอยต่อกับบริเวณเล็บปกติมากที่สุด

1.2 white superficial onychomycosis ให้ขูดขุยบริเวณ nail surface

1.3 proximal subungual onychomycosis ใช้ใบมีดเบอร์ 15 ฝานเอาเล็บส่วนบนออกไปก่อน แล้วจึงขูดขุยบริเวณ proximal nail bed

1.4 total nail dystrophy ให้ขูดขุยจาก nail bed และ nail plate

2. การตัดเล็บเพื่อส่งตรวจทางจุลพยาธิวิทยา (nail clipping) ให้ตัดบริเวณที่เป็นรอยโรค โดยใช้กรรไกรตัดเล็บธรรมดาตัดบริเวณเดียวกับที่ขูดขุยใต้เล็บในกรณีที่ทำได้โดยไม่ทำให้ผู้ป่วยเจ็บ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีลักษณะการเปลี่ยนแปลงของเล็บแบบ distal and lateral subungual onychomycosis ในกรณีที่จำเป็นต้องส่งตรวจทางจุลพยาธิวิทยาแต่ไม่สามารถตัดเล็บได้สามารถเก็บตัวอย่างโดยทำ nail biopsy

Direct microscopic examination[35]

ใช้ตรวจดูว่ามีเชื้อราหรือไม่ในเล็บ บอกลักษณะของเชื้อราได้คร่าว ๆแต่ไม่สามารถบอกชนิดหรือสายพันธุ์ของเชื้อราได้แน่นอน มีโอกาสพบ false positive จาก artifact ได้ ทำได้โดยนำขุยจากเล็บวางบนสไลด์ แล้วหยดน้ำยาโปตัสเซียมไฮดรอกไซด์(KOH)ความเข้มข้นร้อยละ 10-20 เพื่อช่วยละลาย keratinทำให้ cornified layer ของเล็บแยกตัวออก มองเห็นเชื้อราง่ายขึ้น ปิดด้วย coverslip นำไปอังไฟให้อุ่นจะทำให้เซลล์บวมและแยกออกได้เร็วขึ้น หรือใช้ 10-20 % KOH with DMSO (dimethylsulfoxide) สามารถตรวจหาเชื้อได้เร็วขึ้นโดยไม่ต้องใช้ความร้อน เนื่องจาก DMSO เป็นตัวเร่งทำให้เซลล์บวมโดยการเพิ่ม hydration ของเซลล์ทำให้เกิดการซึมผ่านมากขึ้น หลังจากนั้น นำไปดูด้วยกล้องจุลทรรศน์โดยหรี่ diaphragm ลงจะพบเชื้อราใส ไม่มีสี

การใช้ counter stain ได้แก่ chlorazal black E ซึ่ง specific ต่อ chitin หรือ Parker's blue black inkจะช่วยให้เห็นเชื้อชัดเจนขึ้น ส่วนการใช้ Fluorescent calcofluor stain จะจำเพาะต่อเชื้อรา แต่ต้องใช้กล้อง Fluorescence ในการดู

การเพาะเชื้อ

สามารถบอกชนิดและสายพันธุ์ของเชื้อราได้ แต่อาจพบ false negative ได้จากการที่เก็บตัวอย่างตรวจไม่ถูกต้อง อาจจากการใช้ขุยจากเล็บส่วนปลายเกินไปซึ่งเชื้อรามักตายไปแล้ว[7] จากรายงานต่าง ๆพบว่าผลการเพาะเชื้อให้ผลบวกเพียงร้อยละ 50ถึง75 ของเล็บที่ให้ผลบวกจากการตรวจโดยน้ำยาโปตัสเซียมไฮดรอกไซด์โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อ dermatophytes[1,8,18,36] ส่วนผล false positive จะต้องระวังในกรณีที่เชื้อขึ้นเป็น yeasts หรือ molds เพราะอาจเป็น contaminants ได้[37] ดังนั้นการแปลผลบวกของเชื้อ yeasts หรือ molds ที่ถูกต้องจะต้องมีผลการตรวจโดยน้ำยา

โปตัสเซียมไฮดรอกไซด์ หรือผลการตรวจจุลพยาธิวิทยาของเล็บให้ผลบวกที่ตรงกันกับผลการเพาะเชื้อด้วย และ ต้องขึ้นเชื้อเดียวกันอย่างน้อย 5 ใน 20 inoculi [7]

อาหารสำหรับเลี้ยงเชื้อรามี 2 อย่าง[18] คือ

1. Sabouraud' s dextrose agar และ Mycosel (Sabouraud' s dextrose agar with cycloheximide)

2. DTM (dermatophyte test medium) มี cycloheximide และ phenol red เชื้อ dermatophyte จะปล่อยสารที่มีฤทธิ์เป็นด่าง ทำให้ phenol red เปลี่ยนสีจากเหลืองเป็นแดง อาหารชนิดนี้ไม่ค่อยนิยมใช้

Sabouraud' s dextrose agar (SDA)[38]

เป็นอาหารที่ใช้เพาะเชื้อราทั่วไปรวมทั้ง saprophyte และแบคทีเรียก็จะเจริญได้ดีในอาหารนี้

ส่วนประกอบ

Dextrose	40	กรัม
Peptone	10	กรัม
Agar	20	กรัม
น้ำกลั่น	1,000	มล.

ปรับ pH ให้เป็น 5.6 อาจเติม chloramphenicol 0.05 มก. /มล.เพื่อยับยั้งแบคทีเรีย เรียก Sabouraud' s dextrose agar with chloramphenicol หลังจากนั้นนำไปนึ่งให้ปราศจากเชื้อที่อุณหภูมิ 120 องศา เซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์/ ตารางนิ้ว นาน 10 นาที

Mycosel (Sabouraud' s dextrose agar with cycloheximide)[38]

อาหารชนิดนี้มีการเติม chloramphenicol เพื่อยับยั้งแบคทีเรีย และ cycloheximide เพื่อยับยั้งการเจริญของ molds และ yeasts ที่เป็น saprophytesบางชนิด จึงใช้เพาะเชื้อ dermatophytes

ส่วนประกอบ

SDA		
cycloheximide	0.05	มก./มล.
chloramphenicol	0.05	มก./มล.

เตรียมวุ้นของ SDA อุ่นที่ 45 องศาเซลเซียส แล้วเติม chloramphenicol และ cycloheximide ผสมให้เข้ากัน นำไปนึ่งที่ 120 องศา เซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์/ ตารางนิ้ว นาน 10 นาที

วิธีการเพาะเชื้อ

ใช้ inoculation needle ด้านปลายแตะขุยจากเล็บลงบนอาหารเลี้ยงเชื้อ แล้วนำไปบ่มที่อุณหภูมิ 25-30 องศา เซลเซียส อ่านผลทุก 4-6 วัน ถ้ายังไม่มีเชื้อราขึ้นต้องเก็บจนครบ 1 เดือนก่อนสรุปว่าไม่มีเชื้อรา ถ้ามีเชื้อราขึ้นต้องนำไปศึกษาลักษณะcolony และจุลสัณฐานวิทยาเพื่อแยกชนิดและสายพันธุ์

การตรวจทางจุลพยาธิวิทยา

เช่นเดียวกับการตรวจโดยน้ำยาโปตัสเซียมไฮดรอกไซด์ ใช้ตรวจดูว่ามีเชื้อราหรือไม่ในเล็บ บอกลักษณะของเชื้อราได้คร่าวๆ แต่ไม่สามารถบอกชนิดหรือสายพันธุ์ของเชื้อราได้แน่นอน[8,35] สามารถเห็นเชื้อได้ง่ายและชัดเจน และบอกระดับของเชื้อราที่กินเข้าไปในเนื้อเล็บได้ [1]

นำแผ่นเล็บไปทำให้อ่อนตัวก่อนโดยแช่ใน 10 %KOH with DMSO เป็นเวลาครึ่งชั่วโมงก่อน ต่อมาจึงนำไป fix ใน 10% formalin อย่างน้อย 2 ชั่วโมง แล้วผ่านขบวนการเตรียมชิ้นเนื้อ หลังจากนั้นนำไปย้อมตามวิธีทางพยาธิวิทยาด้วย Hematoxylin and eosin และ Periodic acid Schiff stain ซึ่งเป็นการย้อมพิเศษหาเชื้อรา แล้วจึงนำไปดูด้วยกล้องจุลทรรศน์[4]

Immunohistochemistry และ Flow cytometry[34]

ทั้งสองวิธีเป็นวิธีใหม่ มีใช้แต่ในห้องทดลองเท่านั้น เพราะเป็นวิธีที่ยุ่งยาก และมีค่าใช้จ่ายสูง สามารถบอกชนิดของเชื้อได้ สามารถบอกถึง mixed infection รวมทั้งการติดเชื้อจาก yeasts และ molds ได้ชัดเจน

Immunohistochemistry

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เป็นการใช้ antibody ต่อเชื้อรา ได้แก่ anti-*Trichophyton* sp. , anti-*Candida* sp. , anti-*Aspergillus* sp. เป็นต้น ที่ติดกับสารเรืองแสงนำมาย้อมชิ้นเนื้อแทนการย้อมทางพยาธิวิทยาทั่วไป ถ้าชิ้นเนื้อมีเชื้อราต่อ antibody นั้นอยู่ก็จะให้สารเรืองแสงออกมา สามารถดูได้ด้วยกล้องfluorescence นอกจากจะใช้หลักการของสารเรืองแสงแล้ว อาจใช้หลักการของ immunoperoxidase หรือ avidin-biotin complex ก็ได้

Flow cytometry

นำแผ่นเล็บมาละลายใน Tween 40 แล้วย้อม DNA ด้วย propidium iodide (PI) และย้อมโปรตีนด้วย fluorescein isothiocyanate (FITC) หลังจากนั้นนำไปเข้าเครื่อง Flow cytometry ผลที่ได้จะ plot ออกมาเป็น pattern ของเชื้อราแต่ละสายพันธุ์

9. การรักษา

การรักษาโรคราที่เล็บต้องรักษาค่อนข้างนาน และมีโอกาสติดเชื้อซ้ำได้บ่อยอาจเนื่องจากไม่ได้กำจัดปัจจัยเหนี่ยวนำ หรือผู้ป่วยรับการรักษาไม่ต่อเนื่อง การรักษาโรคราที่เล็บจากเชื้อ dermatophytes เชื้อ yeasts และ เชื้อ molds ใช้ยารักษาต่างกัน ยาบางตัวจะได้ผลดีในโรคราที่เล็บจาก dermatophytes เท่านั้น ได้แก่ Griseofulvin และ Terbinafine ในขณะที่ยาในกลุ่ม azoles ได้แก่ Itraconazole และ Fluconazole ซึ่งเป็น broad spectrum จะได้ผลทั้งในเชื้อ dermatophytes เชื้อ yeasts และ เชื้อ molds แต่ยังไม่มียาใดที่ได้ผลดีในการรักษาโรคราที่เล็บจาก *Scytalidium dimidiatum* (ชื่อเดิม คือ *Hendersonula toruloidea*)[39]