



## ที่มาของ Leishmania

### History of Leishmania



ธีระยศ กอบอาษา  
สำนักโรคติดต่อหน้าโดยแมลง

Theerayot Kobasa  
Bureau of Vector Borne Diseases

Leishmaniasis เกิดจากการติดเชื้อ หลายชนิดในกลุ่มของ parasitic protozoa ใน genus *Leishmania* และมี sandflies เป็นพาหะนำโรค มีการแบ่งกลุ่มการเกิดโรคตามเวลาและสถานที่ แหล่งระบาดของโรค Old world leishmaniasis และ New world leishmaniasis

Old world leishmaniasis จากหลักฐานทางธรณีวิทยาพบว่ามี sandflies มากกว่า 30 ล้านปี โดย sandflies จะกินน้ำหวานจากเกสรดอกไม้ ส่วนตัวเมียจะกินเลือดในช่วงที่ต้องวางไข่ เพราะต้องการโปรตีนจากเลือดเพื่อการพัฒนาของไข่ เดิม นั้นเหยื่อของ sandflies มักจะเป็นพวกสัตว์เลื้อยคลาน หนู เป็นจุดกำเนิดของวงชีวิตของเชื้อ *Leishmania* ในสัตว์ จุดเริ่มต้นของวงจรจากหนูมาสู่คนเชื่อว่าเริ่มในทวีปเอเชีย จากแมวป่าเข้าไปล่า หนู กระรอก หรือสัตว์ฟันแทะ ส่วนคนก็เข้าไปวงจรการติดเชื้อจากการเข้าไปล่าสัตว์ แล้วกลับมาแพร่เชื้อสู่ชุมชน Leishmaniasis เป็นโรคติดต่อระหว่างสัตว์กับคนที่กล่าวถึง ปัจจุบันเชื่อว่าเชื้อนี้คือ *Leishmania tropica* และจากการบันทึกโบราณเป็นภาษา Accadian ที่เก่าแก่กว่า 2,000 ปี ได้ถูกพบและนำมาแปลมาเป็นภาษา Asyria ในสมัย King Ashurbanipal แห่งอาณาจักร Assyria และได้ถูกนำมาแปลเป็นภาษา Accadian แล้วเก็บรักษาไว้ในห้องสมุด Kuyunjik ราวปี ค.ศ. 650 อธิบายถึงลักษณะการป่วยที่เข้าได้กับ cutaneous leishmaniasis คือลักษณะการเป็นแผลตามลำตัว

ไม่เจ็บ พบได้ทั่วเมืองในช่วงนั้น และในช่วงคริสต์ศตวรรษที่ 10 -18 มีรายงานการบันทึกการเดินทางของพ่อค้าและมิชชันนารีได้รายงานพบโรคนี้มากในแถบตะวันออกกลาง ทวีปอินเดีย และแอฟริกา ต่อมาในช่วงคริสต์ศตวรรษที่ 19 เริ่มมีความเข้าใจเรื่องการติดต่อของโรคนี้มากขึ้น จากการศึกษาด้วยวิธี inoculation และศึกษาชัดเจนถึงตัวเชื้อว่าโรคนี้เกิดจากเชื้อ *Leishmania parasite* ในปี ค.ศ. 1903

New world leishmaniasis เริ่มแรกรู้จักในชื่อ Mucocutaneous leishmaniasis และมีชื่อเรียกอีกหลากหลาย ที่ต่างจาก Old world leishmaniasis ทั้งลักษณะอาการป่วย แผลงพาหะนำโรคและพื้นที่แหล่งระบาดและรังโรคในสัตว์ ส่วนประวัติของโรคในพื้นที่ เริ่มจากการขุดพบรูปปั้นมนุษย์ เซรามิกที่มีลักษณะน่าเกลียดหน้าเสียรูป มีแผลเรื้อรัง โดยเฉพาะที่จมูกและปาก ผู้เชี่ยวชาญสันนิษฐานว่าอาจมาจากเป็นภาวะทุกข์โภชนา โรคซิฟิลิส หรือโรคเรื้อน โดยให้ชื่อรูปปั้นนี้ว่า huacos คาดว่าสร้างในราวปี ค.ศ. 400 – 900 ในสมัย Peruvian หรือ Ecuadorian จนกระทั่งในปี ค.ศ. 1890 มีการรายงานข่าวในหนังสือพิมพ์ Post Columbian times โดย Tamayo พบผู้ป่วยชาวอินเดียแดงในเขตพื้นที่สูงของประเทศโบลิเวียที่มีลักษณะอาการเหมือน กับรูปปั้น huacos และต่อมาได้มีการศึกษาถึงลักษณะอาการของโรค รวมถึงมีรายงานพบผู้ป่วยรายอื่นๆ ในหลายพื้นที่ของทวีปอเมริกา <sup>(1)</sup>



ภาพที่ 1 รูปปั้นเซรามิก huaco (จาก Pessoa and Barretto 1948)



ภาพที่ 2 รูปปั้น Huaco (pre-Inca pottery) เปรียบกับผู้ป่วย leishmaniasis ชาวโบลิเวีย (<http://www.who.int/-leishmaniasis/en/>)

ในปี ค.ศ. 1903 Leishman เป็นผู้ค้นพบจุลชีพชนิดนี้ครั้งแรกในม้ามของทหารอังกฤษที่เสียชีวิตขณะออกไปประจำการที่สถานี Dum Dum ใกล้เมืองกัลกัตตา ประเทศอินเดีย เป็นโปรโตซัวในกลุ่ม flagellate และในปีเดียวกัน Ross ได้ตั้งชื่อ genus ของเชื้อนี้ว่า *Leishmania* ในปี ค.ศ. 1904 Rogers ทำการศึกษาเพาะเลี้ยงเชื้อและพบการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของระยะ amastigote เป็น promastigote และในปี ค.ศ. 1911 Wenyon และ Baghdad ค้นพบว่าการแพร่กระจายเชื้อนี้เกิด

การถูก sandfly กัด<sup>(2)</sup> ซึ่งปัจจุบันมีการจัดแบ่งสิ่งมีชีวิตของเชื้อชนิดนี้อยู่ใน

Classification of the genus *Leishmania* (after Levine et al. 1980)

Kingdom: *Protista* (Haeckel, 1866).

Subkingdom: *Protozoa* (Goldfuss, 1817).

Phylum: *Sarcomastigophora* (Honigberg & Balamuth, 1963).

Subphylum: *Mastigophora* (Deising, 1866).

Class: *Zoomastigophorea* (Calkins, 1909).

Order: *Kinetoplastida* (Honigberg, 1963, emend. Vickerman, 1976).

Suborder: *Trypanosomatina* (Kent, 1880).

Family: *Trypanosomatidae* (Doflein, 1901, emend. Grobden, 1905).

Genus: *Leishmania* (Ross, 1903).

เชื้อ *Leishmania* ที่ก่อให้เกิดโรคในคนนั้นมีหลายชนิด แต่การจัดกลุ่มตามอนุกรมวิธานของเชื้อนี้ในระดับ species ยังมีความซับซ้อนเพราะรูปร่างของเชื้อที่ไม่แตกต่างกันระหว่าง species อย่างชัดเจน ดังนั้นการแยก species จึงต้องใช้คุณลักษณะอื่นๆ เช่น แผลงพาหะนำโรค การกระจายทางภูมิศาสตร์ คุณลักษณะทางอิมมูโนวิทยาและพันธุกรรม เป็นต้น<sup>(3)</sup> และอาจต้องมีการจัดหมวดหมู่ใหม่ในอนาคตเมื่อระบบฐานข้อมูลทางพันธุกรรมมีความสมบูรณ์มากขึ้น จากผลการศึกษาพบว่าเชื้อ *L. donovani* และ *L. major* groups ประกอบด้วยโครโมโซมจำนวน 36 คู่ และมีจำนวนนิวคลีโอไทด์ประมาณ 32 ล้าน base pairs<sup>(4)</sup> ในขณะที่ *L. mexicana* groups มีโครโมโซมจำนวน 34 คู่ โดยโครโมโซมคู่ที่ 8 จะเชื่อมติดกับโครโมโซมคู่ที่ 29 และโครโมโซมคู่ที่ 20 จะเชื่อมติดกับโครโมโซมคู่ที่ 36 ส่วน *L. brazillensis* groups มีโครโมโซมจำนวน 35 คู่ โดยโครโมโซมคู่ที่ 20 จะเชื่อมติดกับโครโมโซมคู่ที่ 34<sup>(5)</sup> ทั้งนี้ยังพบว่าตำแหน่งของ gene และลำดับของนิวคลีโอไทด์ของเชื้อ *Leishmania*

ที่ถูกจำแนกเป็น species ที่แตกต่างกันมากกว่า 20 species นั้นกลับมีความคล้ายคลึงกันสูงมาก<sup>(6)</sup> จากการทบทวนฐานข้อมูลสารพันธุกรรมใน GenBank ณ ปัจจุบัน พบว่า มีเชื้อนี้ได้ขึ้นทะเบียนไว้จำนวนทั้งสิ้น 11 กลุ่ม (*Leishmania* species) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Undef&id=5658&lvl=3&keep=1&srchmode=1&unlock>) ดังนี้

1) *Leishmania aethiopica* species complex (1)

- *Leishmania aethiopica*

2) *Leishmania aristidesi*

3) *Leishmania deanei*

4) *Leishmania donovani* species complex (3)

- *Leishmania chagasi*
- *Leishmania infantum*
- *Leishmania donovani*

5) *Leishmania hertigi*

6) *Leishmania major* species complex (2)

- *Leishmania cf. major*
- *Leishmania major*

7) *Leishmania mexicana* species complex (4)

- *Leishmania amazonensis*
- *Leishmania mexicana*
- *Leishmania enriettii*
- *Leishmania pifanoi*

8) *Leishmania tropica* species complex (1)

- *Leishmania tropica*

9) Lizard *Leishmania* (5)

- *Leishmania adleri*
- *Leishmania tarentolae*
- *Leishmania gymnodactyli*
- *Leishmania sp. NC29/Iran/2007*
- *Leishmania hoogstraali*

10) *Viannia* subgenus group (10)

10.1) *Leishmania braziliensis* species complex (4)

- *Leishmania braziliensis*
- *Leishmania equatorensis*
- *Leishmania colombienseis*

- *Leishmania peruviana*

10.2) *Leishmania garnhami*

10.3) *Leishmania guyanensis*

species complex (3)

- *Leishmania guyanensis*
- *Leishmania shawi*
- *Leishmania panamensis*

10.4) *Leishmania lainsoni* species

complex (1)

- *Leishmania lainsoni*

10.5) *Leishmania naiffi* species

complex (1)

- *Leishmania naiffi*

11) Unclassified *Leishmania* (28)

- *Leishmania arabica*
- *Leishmania sp. MHOM/IN/2003/*

NAV-135

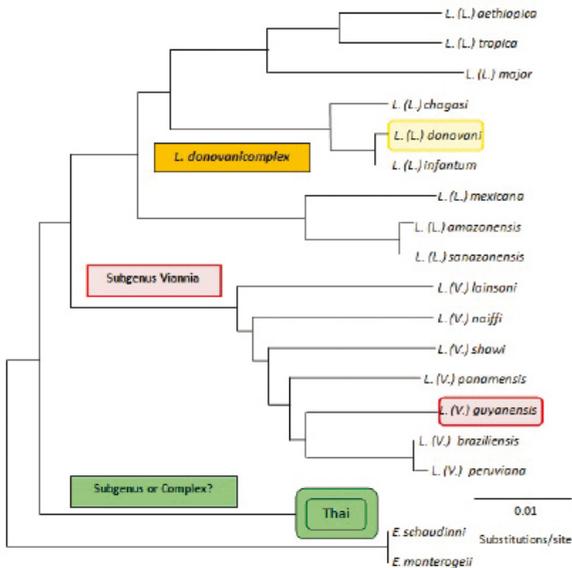
- *Leishmania gerbilli*
- *Leishmania sp. MHOM/MQ/92/*

MAR1

- *Leishmania guliki*
- *Leishmania sp. SA-2000*
- *Leishmania herreri*
- *Leishmania sp. shifai*
- *Leishmania killicki*
- *Leishmania sp. siamensis*
- *Leishmania turanica*
- *Leishmania sp. SL/R/1*
- *Leishmania sp.*
- *Leishmania sp. SL/R/2*
- *Leishmania sp. AM-2004*
- *Leishmania sp. SL/R/3*
- *Leishmania sp. BK-2007*
- *Leishmania sp. SL/R/4*
- *Leishmania sp. Ghana-2006*
- *Leishmania sp. SL/R/5*
- *Leishmania sp. IMT208*
- *Leishmania sp. SL/R/6*
- *Leishmania sp. IRN580*
- *Leishmania sp. SL/R/7*
- *Leishmania sp. MHOM/IN/2003/*

NAV-122

- *Leishmania* sp. SL/R/8
- *Leishmania* sp. MHOM/IN/2003/NAV-131
- *Leishmania* sp. SL/R/9
- *Leishmania* sp. MHOM/IN/2003/NAV-132
- *Leishmania* sp. SL/R/10

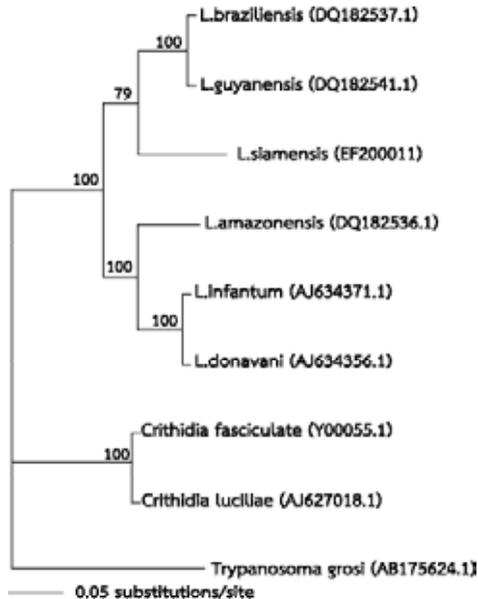


**รูปที่ 3** การตรวจวิเคราะห์ลำดับวิวัฒนาการของ *Leishmania* (Phylogenetic tree)

ผู้ป่วย Visceral leishmaniasis ที่มีรายงานครั้งแรกในประเทศไทยโดย พญ.ประภา เลหาไพบุรณ์ และ นพ.สง เสียมภักดี ในปี พ.ศ. 2503 เป็นผู้ป่วยหญิง อายุ 17 ปี ชาวปากีสถาน มาด้วยอาการไข้เรื้อรังกว่า 6 เดือน ซีด ตรวจพบตับและม้ามโต ได้รับการรักษาด้วย stibophen แต่ผู้ป่วยเสียชีวิตในที่สุด<sup>(7)</sup> หลังจากนั้นก็มีรายงานการพบผู้ป่วย *Leishmaniasis* ทั้งชาวต่างประเทศและชาวไทยที่ได้รับเชื้อจากประเทศแถบตะวันออกกลาง<sup>(8)</sup> สำหรับผู้ป่วยรายแรกที่มีการติดเชื้อในประเทศไทยรายงานโดย ศ.พญ.อุษา ทิสยากรและคณะ ในปี พ.ศ. 2542 เป็นผู้ป่วยหญิงชาวไทย อายุ 2 ปี 9 เดือน ภูมิลำเนาจังหวัดสุราษฎร์ธานี มาด้วยอาการไข้เรื้อรังมา 2 เดือน ซีด ตับม้ามโต ตรวจพบ amastegote ในไขกระดูก<sup>(9)</sup> และต่อมามีรายงานผู้ป่วยได้รับเชื้อภายในประเทศอีกหลายราย จากการศึกษาลักษณะของเชื้อพบว่าสาเหตุโรค visceral

leishmaniasis ในประเทศไทยทั้งที่เกิดจาก *L. infantum* และ *Leishmania* species ที่แตกต่างจากที่มีการแพร่ระบาดในภูมิภาคอื่น ๆ ของโลก การค้นพบ *Leishmania* สายพันธุ์ใหม่ที่พบในประเทศไทย โดย นต.นพ.ธีรยุทธ สุขมี วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า เริ่มเมื่อเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ.2549 สำนักโรคระบาดวิทยาได้รับรายงานจากสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 12 จังหวัดสงขลา ว่าพบ ผู้ป่วยโรค Visceral leishmaniasis จำนวน 1 ราย ซึ่งมีภูมิลำเนาอยู่ที่อำเภอตะกั่วทุ่ง จังหวัดพังงาได้เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา สำนักโรคระบาดวิทยาได้ดำเนินการสอบสวนโรคในพื้นที่ ตั้งแต่ 6 กุมภาพันธ์จนถึง 5 เมษายน 2549 ร่วมกับสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดพังงา สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 11 จังหวัดนครศรีธรรมราช สำนักโรคติดต่อนำโดยแมลง และภาควิชาจุลชีววิทยาทางการแพทย์คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล และตรวจวิเคราะห์เชื้อทางห้องปฏิบัติการที่ภาควิชาปรสิตวิทยาวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ตรวจ amastegote จากไขกระดูก และจากผลการตรวจวิเคราะห์ลำดับคู่เบสของสายพันธุ์กรรม (DNA sequencing) พบว่า ลำดับคู่เบสของสายพันธุ์กรรมเป็นเชื้อ *Leishmania* ชนิดที่ได้จากผู้ป่วยรายนี้ไม่ใช่ทั้ง *L. donovani*, และ *L. infantum* เมื่อเปรียบเทียบลำดับคู่เบสของสายพันธุ์กรรมกับฐานข้อมูลพันธุกรรม (GenBank) พบว่าไม่มีรายงานของลำดับคู่เบสของสายพันธุ์กรรมเชื้อ *Leishmania* sp. เหมือนที่ได้จากผู้ป่วยรายนี้มาก่อน

*Leishmania siamensis* ที่พบมีเส้นทางการวิวัฒนาการแตกต่างกับ *L. donovani*, *L. infantum* และ *L. amazonensis* แต่ใกล้เคียงกับ *L. braziliensis* และ *L. guyanensis* ผู้ป่วยรายนี้เป็นโรค Visceral Leishmaniasis ที่เกิดจากเชื้อสายพันธุ์ใหม่ที่ถูกค้นพบในประเทศไทย (*Leishmania* sp. *siamensis*) ซึ่งไม่เคยมีรายงานพบที่ใดมาก่อน ผู้ป่วยรายนี้น่าจะเกิดการติดเชื้อภายในประเทศ เนื่องจากไม่มีประวัติเดินทางไปยังแหล่งที่มี *Leishmaniasis*<sup>(10)</sup> อย่างไรก็ตาม การสอบสวนโรคในไม่พบสัตว์รังโรค รวมถึงสายพันธุ์ของรื้อนฝอยทรายที่สามารถจะเป็น



**รูปที่ 5** ลำดับการวิวัฒนาการของเชื้อ *Leishmania* สายพันธุ์ใหม่ *L. sp. siamensis* เปรียบเทียบกับ *Leishmania* สายพันธุ์เดิมที่มีรายงานใน GenBank

พาหะนำโรคได้ จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มอีกมาก และในปี พ.ศ. 2552-2553 มีรายงานพบการติดเชื้อสายพันธุ์นี้ในม้าและวัวของประเทศเยอรมันและสวีเดน ซึ่งคาดว่าจะเป็นการติดเชื้อภายในประเทศเช่นเดียวกัน ลักษณะอาการทางคลินิกของสัตว์ที่ติดเชื้อชนิดนี้เป็นลักษณะ Cutaneous leishmaniasis (CL) ทั้งนี้สัตวแพทย์ผู้ทำการสอบสวนโรคยังไม่สามารถจำแนก species ของรีนฟอยทรายที่เป็นพาหะของเชื้อชนิดนี้ได้ รวมถึงยังไม่สามารถระบุถึงธรรมชาติของโรคในสัตว์ที่เกิดจากเชื้อ species นี้ได้เช่นกัน<sup>(11-12)</sup> อย่างไรก็ตาม จากหลักฐานการรายงานในสัตว์ชนิดนี้ ทำให้เข้าใจถึงธรรมชาติของโรคที่เกิดจากเชื้อ species นี้ว่า *L. sp. siamensis* สามารถก่อโรคได้ทั้งในมนุษย์และสัตว์จำพวกเคี้ยวเอื้องเช่น ม้า วัว เป็นต้น กล่าวคือ เป็นโรคติดต่อจากสัตว์สู่คน (Zoonosis) และแสดงอาการทางคลินิกได้ทั้งแบบคือ Zoonotic visceral leishmaniasis (ZVL) ในมนุษย์ และแบบ Zoonotic cutaneous leishmaniasis (ZCL) ในสัตว์เคี้ยวเอื้อง

ดังนั้น Leishmaniasis จึงนับเป็นโรคอุบัติใหม่ที่ต้องมีการเฝ้าระวัง ป้องกัน ควบคุมโรคในประเทศไทย

### เอกสารอ้างอิง

1. Cox FEG. The welcome trust illustration history of tropical diseases. London: Empress, 1996.
2. Beaver PC., Jung RC and Copp EW. Clinical Parasitology. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1984.
3. Lainson R., Ready PD. And Shaw JJ. *Leishmania* in phlebotomid sandflies. VII. On the taxonomic status of *Leishmania peruviana*, causative agent of Peruvian 'uta' as indicated by its development in the sandflies, *Lutzomyia longipalpis*. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1979; 206: 307-318.
4. El-Sayed NM., Myler PJ., Blandin G., et al. Comparative genomic of *Trypanosomatid* parasitology protozoa. Science. 2005; 309, 404-409.
5. Britto C., Raval C., Bastien P., et al. Conserved linked groups associated with large-scale chromosomal rearrangement between Old World and New World *Leishmania* genomes. Gene. 1998; 222, 107-117.
6. Ravel C., Dubessay P., Britto C., et al. High conservation of the fine-scale organization of chromosome 5 between two pathogenic *Leishmania* species. Nucleic Acids Res. 1999; 27, 2473-2477.
7. Laohapaibul P. and Siampakdi S. Kala-azar: Report of one imported case. Siriraj Hosp Gaz. 1960; 12, 561-569.
8. Viriyavejakul P., Viravan C., Riganti M., et al. Imported cutaneous leishmaniasis in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Med Public Health. 1997; 28, 558-562.
9. Thisyakron U., Jongwutiwes S., Vanichsetakul P., et al. Visceral leishmaniasis: the first indigenous case report in Thailand. Trans R Soc Trop Med Heg. 1999; 93, 23-24.
10. Sukmee T, Siripattanapong S, Mungthin M, et al. A suspected new species of *Leishmania*, the causative agent of visceral leishmaniasis in a Thai patient. Int J Parasitol. 2008; 38(6), 617-22.
11. Müller N, Welle M, Lobsiger L, et al. Occurrence of *Leishmania* sp. in cutaneous lesions of horses in Central Europe. Vet Parasitol. 2009; 23; 346-351.
12. Lobsiger L, Müller N, Schweizer T, et al. An autochthonous case of cutaneous bovine leishmaniasis in Switzerland. Vet Parasitol. 2010; 169(3-4), 408-414.

