

## บทนำ

### ความสำคัญและที่มาของปัญหา

โรคเลปโตสไปโรซิส (Leptospirosis) เป็นโรคติดเชื้อประจำถิ่นที่เป็นปัญหาสาธารณสุขของโลก โดยเฉพาะในภูมิภาคเขตร้อนเช่นประเทศไทย เป็นโรคที่สามารถติดต่อจากสัตว์ไปสู่คน (Zoonotic Disease) เกิดจากเชื้อแบคทีเรียที่ติดต่อมาจากสัตว์หลายชนิด ก่ออาการหลากหลาย ขึ้นอยู่กับชนิดของเชื้อ (serovars) เชื้อก่อโรคเป็นรูปเกลียวสว่าน (Spirochete) ใน Order Spirochaetales Genus มี 6 ชนิด คือ *Leptospira interrogans*, *Leptospira kirschneri*, *Leptospira noguchii*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira santarosai*, *Leptospira weilii* ซึ่งถูกจำแนกได้ 23 serogroup และมากกว่า 230 serovars มีขนาดเล็กมาก มองด้วยตาเปล่าไม่เห็นแต่จะเห็นได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์พื้นมืด (dark-field microscope) หรือกล้องจุลทรรศน์ระบบเรืองแสงเมื่อย้อมสีพิเศษ เชื้อนี้มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 0.1 ไมครอน และความยาวประมาณ 6 - 20 ไมครอน เป็นเชื้อที่ต้องการความชื้น ออกซิเจน สภาพกรด-ด่างเป็นกลาง และอุณหภูมิที่เหมาะสม 28-30 องศาเซลเซียส เคลื่อนไหวได้รวดเร็วโดย การหมุน (spinning) หรือการโค้งงอ (bending) โดยมากปลายทั้ง 2 ข้าง หรือข้างใดข้างหนึ่งจะโค้งหรืองอเป็นขอ แต่อาจพบเชื้อที่เป็นเส้นตรง ซึ่งมักจะหมุนและเคลื่อนไหวได้ช้ากว่า มักจะพบการระบาดช่วงฤดูการเก็บเกี่ยวผลผลิตทางการเกษตรในเดือนตุลาคม และพฤศจิกายน เนื่องจากเป็นฤดูฝนต่อหนาว มีน้ำขัง สัตว์ที่นำเชื้อ ได้แก่ พวกสัตว์ฟันแทะ เช่น หนู โดยเฉพาะ หนูนา หนูพุก รองลงมาได้แก่ สุนัข แมว วัว ควาย สัตว์เลี้ยงในบ้าน แต่พบมากในหนูซึ่งสามารถแพร่เชื้อออกมาได้โดยที่ตัวมันไม่เป็นโรค สัตว์พวกนี้เก็บเชื้อไว้ในไต และสามารถปล่อยเชื้อออกมากับปัสสาวะได้เป็นเวลานานหลายสัปดาห์ หลายเดือนหรือนานตลอดชีวิตของมัน ทำให้มีการแพร่ติดต่อของเชื้อในฝูงสัตว์ จากการเลียกินปัสสาวะ การผสมพันธุ์ การสัมผัสปัสสาวะในสิ่งแวดล้อม โดยเชื้อที่ปล่อยออกมาจะอยู่ในน้ำ ใบไม้ พืชผักหรือพื้นดินบริเวณที่มีความเปียกชื้นเป็นเวลา 2-6 สัปดาห์ เมื่อคนสัมผัสสิ่งสกปรกที่มีเชื้อจากการย่ำดินโคลน การแช่น้ำท่วม หรือการว่ายน้ำ เชื้อโรคอาจจะเข้าทางบาดแผลหรือรอยถลอก เยื่อในปาก ตาหรือจมูก บางรายงานระบุผิวหนังปกติด้วย หรือเชื้อสามารถเข้าสู่ร่างกายได้โดยตรงจากการสัมผัสปัสสาวะสัตว์หรือเนื้อสัตว์ที่นำเชื้อ นอกจากนี้การกินอาหารหรือน้ำที่ปนเปื้อนเชื้อ รวมทั้งผ่านทางเยื่อต่าง ๆ ที่สัมผัสกับน้ำที่ปนเปื้อนเชื้อ มีรายงานการติดต่อจากปัสสาวะผู้ป่วยเพียงรายเดียว ความชุกของโรคจะสัมพันธ์กับอาชีพของบุคคลที่ต้องสัมผัสกับน้ำที่ขุ่นแฉะ เช่นน เกษตรกร จะพบว่าป่วยเป็นโรคนี้นี้มากกว่าอาชีพอื่น ๆ (กระทรวงสาธารณสุข, 2549)

ระยะฟักตัวของโรคโดยเฉลี่ยประมาณ 10 วัน หรืออยู่ในช่วง 4-19 วัน หลังจากที่ย่างกายได้รับเชื้อ ภายใน 2-9 วัน จึงจะปรากฏอาการ ( บางรายอาจรอนานถึง 31 วันก็มี ) บางรายอาจไม่แสดงอาการเลยก็ได้ อาการของโรคนี้อาจมีอาการไข้คล้ายโรคอีกหลายชนิด เช่น เมลิออยโดสิส สкарบไทฟัส

ไข้หวัดใหญ่ ไข้เลือดออก มาลาเรีย ไข้เลือดออกอันตราย จึงทำให้การวินิจฉัยโรคค่อนข้างยาก อาการที่พบคือ เป็นไข้สูง เกิน 39 องศาเซลเซียส อาการไข้จะเกิดร่วมกับอาการอื่นๆ เช่น อาการทางระบบทางเดินอาหาร อาการปวดเมื่อย ตาขาวออกแดงเป็นร่างแห ปวดศีรษะฉับพลัน เยื่อหุ้มสมองอักเสบ ปวดกล้ามเนื้อมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่ง กล้ามเนื้อน่องและโคนขา ส่วนอาการอื่นๆที่อาจมีร่วมด้วย เช่น มีผื่น หรือจุดเลือดออกทางผิวหนัง ตัวเหลืองตาเหลือง ถ้ามีอาการรุนแรง จะมีผลให้ตับอักเสบ ไตอักเสบ ไตวาย ทำให้เสียชีวิตได้ ทั้งนี้ความรุนแรง จะมากหรือน้อย ขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ ของเชื้อที่ติดมา ผู้ป่วยมักมีไข้ อย่างเฉียบพลัน ขณะที่ มีไข้ เชื้อจะกระจายไปในกระแสโลหิต แพร่ไปทุกอวัยวะ หลังจากนั้น อาการไข้ ก็จะลดลง แต่เชื้อที่ออกมาทางน้ำปัสสาวะก็ยังสามารถแพร่เชื้อได้ ระยะสุดท้ายจะเกิดอาการไตวาย และเสียชีวิตในที่สุด (CDC, 2001)

การรายงานผู้ป่วยโรคนี้นในประเทศไทยเริ่มมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2485 เป็นต้นมา สรุปได้ว่าคนทุกกลุ่มและทุกเพศมีความไวต่อการติดเชื้อโรคนี้ใกล้เคียงกัน และจากรายงานของสำนักกระบวนวิชากระทรวงสาธารณสุข ในปี 2550 พบผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสในทั่วทุกภาคของประเทศไทย ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ รองลงมาคือภาคเหนือ สถานการณ์ของโรคเลปโตสไปโรซิสในปัจจุบันมีแนวโน้มว่าจะเกิดการระบาดของโรคนี้น่าจะมากขึ้น (รายงานการเฝ้าระวังโรค, 2550) แสดงในรูปที่ 1 ลักษณะของโรคโดยทั่วไปมีอาการรุนแรงมากขึ้นกว่าที่เคยพบมา และพบว่ามีโรคแทรกซ้อนที่เพิ่มขึ้นรุนแรงมากกว่าแต่ก่อน และมีความรุนแรงมากขึ้น ด้วยเหตุนี้ทำให้การรักษาพยาบาลมีความยุ่งยากมากขึ้น และส่งผลให้อัตราการตายของผู้ป่วยสูงขึ้นกว่าแต่ก่อน ดังแสดงในรูปที่ 2 ถึงแม้ว่าจะมีผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสไม่มากนัก เกิดขึ้นประปรายทั่วทุกภาคของประเทศไทย ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากอาการที่ใกล้เคียงกับโรคติดเชื้ออื่น ๆ ซึ่งประเทศไทยมีรายงานสำรวจพบโรคนี้นในกลุ่มผู้ป่วยไม่ทราบสาเหตุ 2.2% ถึง 18.9% แต่โรคนี้นี้ก็เป็นโรคติดต่อที่มีอันตรายร้ายแรงถึงชีวิต โดยเฉพาะกลุ่มประชากรในวัยทำงานที่ประกอบอาชีพเสี่ยงต่อการติดเชื้อ เราจึงไม่ควรประมาทและควรป้องกันตนเองตลอดจนบุคคลในครอบครัวให้ปลอดภัยจากโรคนี้ ประกอบกับยังไม่มีการผลิตวัคซีนป้องกันโรคเลปโตสไปโรซิสในปัจจุบัน ส่วนการใช้ยาปฏิชีวนะป้องกันส่วนใหญ่มักใช้ในหมู่นักท่องเที่ยวหรือนักสำรวจที่มีภารกิจต้องสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมที่มีเชื้อโรคปะปนอยู่ หากเป็นเกษตรกรคงต้องพิจารณาความเหมาะสม เพราะต้องคำนึงถึงความเสี่ยงต่อการดื้อยาของโรคและภาวะทางเศรษฐกิจด้วย อีกทั้งแหล่งรังโรคนอกเหนือจากหนูแล้วสามารถเกิดได้กับสัตว์เลี้ยงภายในบ้านที่ไปสัมผัสกับสัตว์หรือสิ่งแวดล้อมที่มีเชื้อปนเปื้อน ซึ่งทำให้เกิดการติดเชื้อในคนได้ ดังนั้นการศึกษาข้อมูลทางภววิทยา ปัจจัยเสี่ยงและกลไกการแพร่เชื้อของโรคนี้นี้ที่เกี่ยวข้องกับโรคติดเชื้ออื่น รวมทั้งความสัมพันธ์หรือความเกี่ยวข้องระหว่างข้อมูลทั้งทางด้านสิ่งแวดล้อมกายภาพ พฤติกรรมสังคมและเศรษฐกิจยังมีความจำเป็นที่สมควรต้องศึกษา การประยุกต์วิธีการทางชีววิทยาเชิงคณิตศาสตร์ (Mathematical Biology) หรือวิทยาการระบาดเชิงคณิตศาสตร์ (Mathematical Epidemiology) เป็นวิธีการหนึ่งที่ถูกนำมาใช้ศึกษาการแพร่เชื้อและพฤติกรรมของโรค เพราะการวิจัยด้านตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์เป็นงานวิจัยที่ใช้ทฤษฎีของ

สมการเชิงอนุพันธ์เพื่อจำลองและวิเคราะห์ลักษณะของคำตอบ ก่อให้เกิดความเข้าใจที่ลึกซึ้งเกี่ยวกับปรากฏการณ์ต่าง ๆ ของระบบที่เราต้องการศึกษา อีกทั้งยังเป็นประโยชน์ต่อการได้มาซึ่งองค์ความรู้ในเชิงทฤษฎีและปฏิบัติ ทำให้ได้ภาพรวมและความเป็นไปได้ที่อาจจะเกิดขึ้นในระบบที่เราากำลังศึกษาก็ได้

ตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ (Mathematical model) ที่ใช้ศึกษาพลวัตและพฤติกรรมของโรคติดเชื้อ มีรากฐานมาจากระบบของผู้ล่ากับเหยื่อ (predator-prey) ซึ่งถูกศึกษาและประยุกต์อย่างต่อเนื่องโดยนักวิชาการหลายท่าน อาทิ Kermack-McKendrick (1927), Bailey (1975), Anderson RM and May RM (1991) และ Hethcote (2000) เป็นต้น โดยใช้ ตัวแบบ S-I-R ซึ่งแทนด้วยระบบสมการเชิงอนุพันธ์ 3 สมการ ประกอบด้วย สมการการเปลี่ยนแปลงของกลุ่มที่ไวต่อการติดเชื้อ (susceptible; S(t)) กลุ่มที่ติดเชื้อและสามารถแพร่เชื้อได้ (Infectious; I(t)) และกลุ่มที่ถูกรักษาแล้วและมีภูมิคุ้มกันต่อโรค (Removal; R(t)) มีสมการพื้นฐานในรูปทั่วไปดังนี้

$$\frac{dS}{dt} = \mu(1-S) - \beta SI + \gamma R, \quad (1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \epsilon I, \quad (2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \epsilon I - \gamma R. \quad (3)$$

โดยที่  $\beta SI$  เป็นพจน์ของอัตราการแพร่เชื้อจากกลุ่มที่ติดเชื้อไปยังกลุ่มที่ไวหรือเสี่ยงต่อการติดเชื้อ

ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษารูปแบบการแพร่เชื้อของโรคเลปโตสไปโรซิสโดยอาศัยทฤษฎีพื้นฐานของตัวแบบ SIR ที่มีลักษณะแบ่งแยกเป็น 3 กลุ่ม โดยปรับเปลี่ยนปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับโรคนี้ ซึ่งความเข้าใจที่ได้จากการวิเคราะห์ระบบนี้จะสามารถอธิบายพลวัตและเงื่อนไขของอัตราการแพร่เชื้อ และถ้าเราสามารถคาดเดาได้ว่าช่วงใดจะเกิดความชุกชุมของโรค ตลอดจนสามารถหาเงื่อนไขที่ทำให้การแพร่กระจายของโรคเป็นโรคประจำถิ่น (endemic) หรือการระบาดของโรค (epidemic) และการสูญพันธุ์ (extinct) ของโรคจากการพิจารณาเงื่อนไขของค่า Basic reproductive number ( $R_0$ ) เพื่อนำไปสู่แนวทางควบคุม ป้องกันก่อนที่โรคนี้จะก่อให้เกิดความเสียหายต่อทรัพยากรมนุษย์และเศรษฐกิจของประเทศ

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาทฤษฎีการแพร่เชื้อของโรคเลปโตสไปโรซิส
2. เพื่อสร้างตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ของการแพร่เชื้อโรคเลปโตสไปโรซิส

### การดำเนินการวิจัย

#### 1. ศึกษาทฤษฎีการแพร่เชื้อของโรคเลปโตสไปโรซิส

1.1 ศึกษาอัตราป่วยของโรคเลปโตสไปโรซิส ในแต่ละอำเภอของจังหวัดสกลนคร

ระหว่างปี พ.ศ. 2542 และ พ.ศ. 2550 และหาความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไข้เลือดออก

1.2 หาความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสและปัจจัยภูมิอากาศ

1.3 พยากรณ์อัตราป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสในจังหวัดสกลนครด้วยเทคนิคการวิเคราะห์อนุกรมเวลาระหว่างปี พ.ศ. 2542 และ พ.ศ. 2550 และทดสอบค่าพยากรณ์ด้วยข้อมูลระหว่างเดือนมกราคมถึงเดือนธันวาคม ปี พ.ศ. 2551

2. สร้างตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ โดยอาศัยทฤษฎีตัวแบบพื้นฐานทางการระบาดวิทยา

2.1 วิเคราะห์ตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ทั้งทางทฤษฎีและหาผลเฉลยด้วยการวิเคราะห์เชิงตัวเลข เพื่อตรวจสอบความเหมาะสมของผลลัพธ์ตามทฤษฎี

2.2 แปลความหมายของผลเฉลย และอธิบายพลวัตของตัวแบบในเชิงวิทยาการระบาด  
**ขอบเขตของการวิจัย**

1. วิธีการที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูล ได้แก่ วิธีวิทยาการระบาดเชิงคณิตศาสตร์ของโรคติดเชื้อ (Mathematical Epidemiology for Infectious Disease) วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติและวิธีการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงตัวเลขโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่เหมาะสม

2. ตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ คือ สมการเชิงอนุพันธ์สามัญ (Ordinary differential equation) ที่เป็น deterministic model โดยประยุกต์จากตัวแบบพื้นฐานทางการระบาดของโรค ได้แก่ SIR-Model ต่อการแพร่เชื้อของโรคเลปโตสไปโรซิส

3. สถานที่ดำเนินงานวิจัย ได้แก่ จังหวัดสกลนคร ประกอบด้วยอำเภอ 18 อำเภอ ตามข้อมูลจากกรมการปกครอง กระทรวงมหาดไทย (รูปที่ 3)

4. ข้อมูลผู้ป่วยที่ได้จากการวินิจฉัยของแพทย์ว่าป่วยเป็นโรคเลปโตสไปโรซิสจากรายงานการเฝ้าระวังโรค ซึ่งได้จากสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดสกลนครให้ถือว่าถูกต้อง  
**นิยามศัพท์เฉพาะ**

1. โรคเลปโตสไปโรซิส (Leptospirosis) คือ กลุ่มอาการของโรคติดต่อจากสัตว์สู่คน โดยมีหนูเป็นสัตว์นำโรค เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย *Leptospira* spp.

2. การแพร่เชื้อโรคเลปโตสไปโรซิส (Leptospirosis transmission) คือ การแพร่กระจายของโรคหรือการติดต่อโรกระหว่างคน หนู และสิ่งแวดล้อมที่ปนเปื้อนเชื้อตามลักษณะของแหล่งรังโรค

3. การแพร่เชื้อทางตรง (Direct transmission) คือ การได้รับเชื้อโรคโดยการสัมผัสโดยตรงกับแหล่งรังโรค เช่น เนื้อเยื่อของสัตว์ ของเหลวหรือปัสสาวะของสัตว์นำโรค

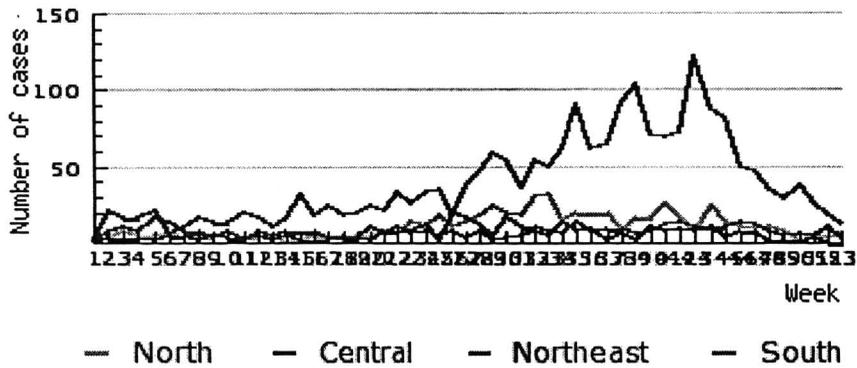
4. การแพร่เชื้อทางอ้อม (Indirect transmission) คือ การได้รับเชื้อโรคโดยการสัมผัสปัสสาวะของสัตว์นำโรคจากสิ่งแวดล้อมที่ปนเปื้อนเชื้อ

5. ค่าภาวะการระบาด (Basic reproductive number) คือ จำนวนเฉลี่ยของผู้ติดเชื้อรายใหม่ที่เกิดขึ้นจากการแพร่เชื้อของผู้ป่วยรายแรกในกลุ่มประชากรที่ไวต่อการรับเชื้อ

**ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ**

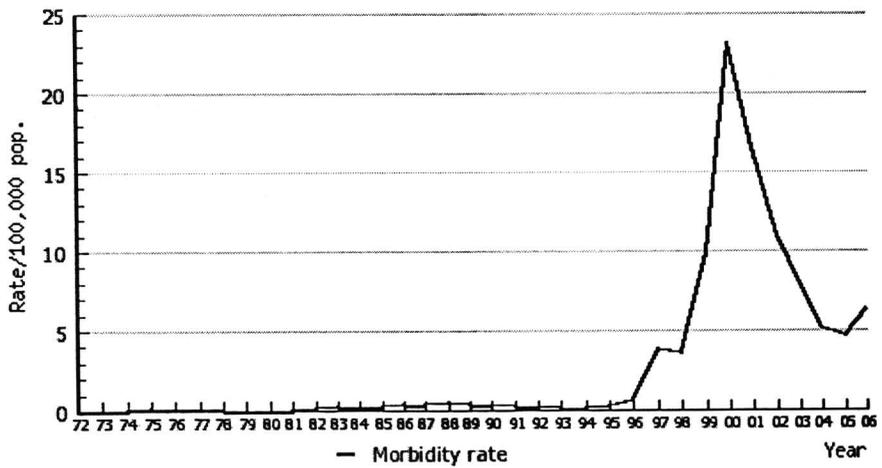
ได้ข้อมูลการระบาดและตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์เพื่อการทำนายแนวโน้มการระบาดของโรค

Number of Leptospirosis cases by week of onset and region.  
2550

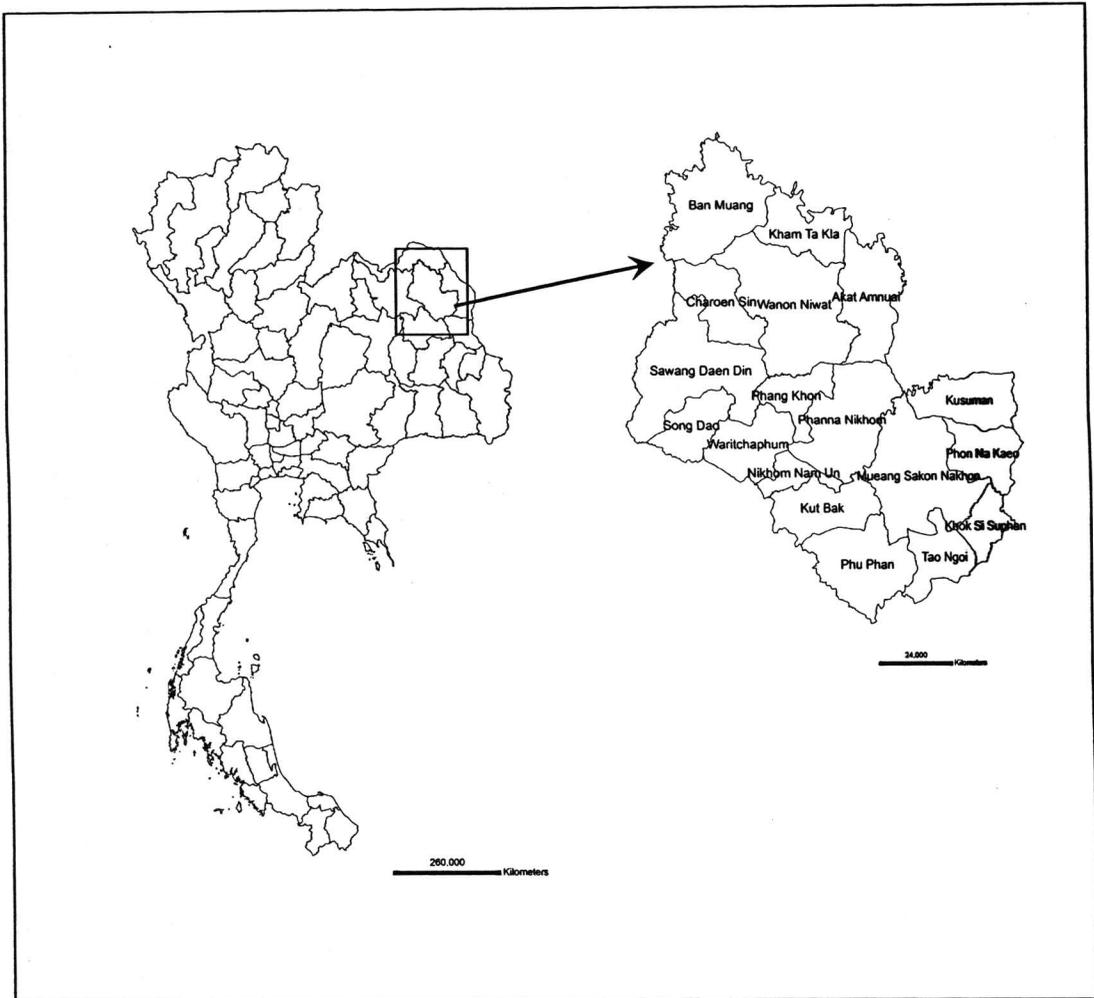


รูปที่ 1 รายงานจำนวนผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซีสจำแนกตามภูมิภาคในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2550 (ที่มา: สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข)

Morbidity rate(per 100,000 population) of Leptospirosis cases from report 506 (1972-2006)



รูปที่ 2 รายงานอัตราการป่วยและอัตราการเสียชีวิตจากโรคเลปโตสไปโรซีสในประเทศไทย ระหว่างปี พ.ศ. 2515 และ พ.ศ. 2549 (ที่มา: สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข <http://203.157.15.4/surdata/disease.php?dcontent=graph&ds=43>)



รูปที่ 3 สถานที่ดำเนินการวิจัย ได้แก่ จังหวัดสกลนคร