



บทที่ 1

บทนำ

คำจำกัดความ (Definition)

รังแค (dandruff หรือบางครั้งเรียกว่า Pityriasis capitis) คือสภาวะที่มีสะเก็ดสีขาวหรือสีเหลือง กระจายอยู่ทั่วไปบนหนังศีรษะ โดยไม่มีการอักเสบแดง [Ebling(1986), Agache(1986)] สะเก็ดดังกล่าวประกอบด้วยกลุ่มเซลล์เป็นสแนเซลล์ ที่เกิดจากการหลุดลอกตัวของ เซลล์ชั้นบนสุดของหนังกำพร้า

ระบาดวิทยา (Epidemiology)

อุบัติการณ์ของรังแค มีค่าต่างกันแล้วแต่รายงานดังนี้

Cohen (1945) ตรวจในผู้หญิง 500 ราย พบว่ามีรังแคระดับปานกลาง ร้อยละ 15

Roia and Vanderwyk (1969) กล่าวไว้ว่า มีประชากรที่เป็นรังแค ร้อยละ 70

Kligman, et al (1976) สํารวจในนัก โทษชาย 1033 ราย พบคน เป็นรังแคร้อยละ 18 รังแคปานกลางร้อยละ 13 รังแคมากมีไม่ถึงร้อยละ 5

อายุที่พบ ส่วนใหญ่จะอยู่ในช่วงวัยเจริญพันธุ์ จะพบน้อยมากในเด็ก เล็ก และคนชรา

ฤดูกาลที่พบ พบว่าอุบัติการณ์ของรังแคจะสูงขึ้นในฤดูหนาวและฤดูใบไม้ร่วง และพบน้อยลงในฤดูร้อนและฤดูใบไม้ผลิ.

ลักษณะทางคลินิก (Clinical feature)

Behrman (1952) ได้แบ่งลักษณะรังแคเป็น 2 ชนิดคือ pityriasis simplex และ pityriasis steatoides, Pityriasis simplex จะมีลักษณะของรังแคเป็นสะเก็ดแห้งที่ไม่ค่อยเกาะติดแน่นกับหนังศีรษะ Pityriasis steatoides จะมีลักษณะรังแคเป็นสะเก็ดมัน และมักมีสะเก็ดจำนวนมากเกาะแน่นกับหนังศีรษะ สะเก็ดอาจมีสีเหลือง

Kligman (1974) ศึกษาพบว่าการกระจายของสะเก็ดรังแคมักอยู่ที่หัวศีรษะมากกว่าอยู่เป็นหย่อมๆ ซึ่งแตกต่างจาก seborrheic dermatitis ที่มักอยู่เป็นหย่อมๆมากกว่า

พยาธิสภาพเนื้อเยื่อ (Histopathology)

Ackerman และ Kligman (1969) กล่าวว่าไว้ว่าเป็นการขาดที่จะบอกลักษณะเฉพาะของพยาธิสภาพของรังแคได้ เพราะการพบพยาธิสภาพของ Parakeratosis ในคนเป็นรังแค ก็สามารถพบได้ในคนปกติ หรือการพบ dermal capillary dilatation และการพบ mononuclear cell รอบๆ เส้นเลือดที่พบในคนเป็นรังแค ก็สามารถพบได้ในหนังศีรษะปกติเช่นกัน เพียงแต่ว่าพยาธิสภาพดังกล่าวจะพบในคนที่เป็นรังแค ได้สม่า เสมอกว่าคนที่หนังศีรษะปกติ

พยาธิกำเนิด (Pathogenesis)

ก. บทบาทของไขมันบนหนังศีรษะ (Role of oiliness)

Kligman (1976) ได้ศึกษาคู่ค่าเฉลี่ยของการสร้างไขมันในกลุ่มคนที่เป็นรังแคเล็กน้อย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่เป็นรังแคปานกลาง พบว่ากลุ่มที่เป็นรังแคปานกลางมีการสร้างไขมันสูงกว่ากลุ่มรังแคเล็กน้อยเพียงเล็กน้อย ไม่มีความแตกต่างกันอย่าง

มีนัยสำคัญ และยังคงทดลองต่อว่าเมื่อให้ยาที่ลดการสร้างไขมัน โดยให้ยารับประทาน เอสโตรเจน หรือร่วมกับยาทาเอททานอลแล้วพบว่า ถึงแม้ไขมันจะลดลงอย่างมาก แต่จำนวนรังแคก็ยังเท่าเดิมหรือบางครั้งก็เพิ่มมากกว่าเดิม

เขาจึงสรุปว่า ผู้เป็นรังแคไม่ใช่เกิดขึ้นเฉพาะในผู้ที่มีไขมันมากบนหนังศีรษะ

ข. บทบาทการแบ่งตัวของผิวหนัง (Role of epidermal kinetic)

Kligman(1976) ได้ทำการศึกษา mitotic index ของ basal cell เปรียบเทียบในผู้เป็นรังแคกับไม่เป็นรังแค พบว่า ผู้เป็นรังแคมากจะมีค่าเฉลี่ยของ mitotic index เท่ากับ 30.6 ± 7.9 mitoses ต่อพันเซลล์ ส่วนผู้ไม่เป็นรังแคจะมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 14.6 ± 4.9 mitoses ต่อพันเซลล์ และได้ฉีด Tritiated thymidine เข้าไปในชั้น dermis เพื่อดู Labeling index (เปอร์เซ็นต์ของ radio-labeled basal cell) พบว่าผู้เป็นรังแคมากจะมี labeling index สูงกว่าผู้เป็นรังแคน้อยถึง 50 เปอร์เซ็นต์ และเมื่อดู transit time ของ labeled cell ก็พบว่ากลุ่มรังแคมากจะมี labeled cell เคลื่อนถึงชั้นบนสุดของ epidermis หลังฉีด thymidine 5 วัน ส่วนกลุ่มไม่เป็นรังแค labeled cell เคลื่อนถึงแค่กึ่งกลาง epidermis

สรุปว่า ในกลุ่มที่เป็นรังแค จะมีการแบ่งตัวของ basal cell มากและการเคลื่อนตัวของเซลล์ (transit time) ก็เร็วกว่าคนไม่เป็นรังแค

ค. บทบาทของจุลชีพบนหนังศีรษะ (Role of microorganism)

มีรายงานการศึกษาถึงจุลชีพที่อยู่บนหนังศีรษะปกติและที่เป็นรังแค พบว่ามีจุลชีพอยู่ 3 ชนิดที่พบเป็นประจำ (Resident flora) ได้แก่ (1) *Pityrosporum* ส่วนใหญ่เป็น *P. ovale* (2) aerobic cocci (3) anaerobic corynebacterium acnes

จุลชีพตัวที่เกี่ยวข้องกับรังแคเสมอคือ *Pityrosporum* ตามรายงานต่อไปนี้

1. McGinley (1975) พบว่าจำนวนเชื้อ pityrosporum ในคนเป็นรังแคจะสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับในคนปกติ โดยพบสัดส่วนของ P.ovale ในรังแค 74% เทียบกับคนปกติที่มี 46% ส่วน Corynebacterium acnes ในรังแคลดลงเป็น 6% เทียบกับคนปกติที่มี 26% สำหรับ aerobic cocci ไม่มีความแตกต่างกันในรังแคและคนปกติ

2. Roia และ Vanderwyk (1969) พบว่าจำนวนเชื้อ P.ovale ในคนเป็นรังแคสูงถึง 96.4% เมื่อเทียบกับคนปกติที่มี 75%

3. Leyden (1976) ทำการทดลองให้ Selenium sulfide และ ยาทา amphotericin B ที่หนังศีรษะคนเป็นรังแค พบว่าเชื้อ pityrosporum ลดลง และจำนวนรังแคก็ลดลง แต่เมื่อติดตามการทดลองต่อพบว่าเมื่อหยุดยาแล้ว จำนวนเชื้อ pityrosporum ยังคงลดลงอยู่ แต่จำนวนรังแคกลับเป็นมากขึ้นมาอีก เขาจึงสรุปว่า pityrosporum ที่มีจำนวนมากในรังแค ไม่ใช่เป็นสาเหตุของการเกิดรังแค แต่เป็นผลสืบเนื่องจากการที่มีรังแคอยู่แล้ว

4. Gosse (1969) ได้ทดลองให้ nystatin ในคนเป็นรังแค พบว่า ถ้าเชื้อ pityrosporum ลดลงจะทำให้รังแคลดลง แต่ถ้าเกิดมีการคื้อยาของ Pityrosporum ขึ้นมา จะทำให้กลับเป็นรังแคขึ้นมาอีก

5. Shuster (1984) ได้อ้างถึงรายงานของ Dunfee และ Cousin (1936) พบว่า ถ้าเพาะเชื้อ P.ovale ลงบนผิวหนังตาย จะทำให้เกิดสะเก็ดรังแคบนผิวหนังตายได้ และเมื่อให้ยาฆ่าเชื้อแล้วสะเก็ดจะหายไป

6. Arm-Brunetiere (1977) ได้ทดลองให้ Econazole nitrate ในผู้ป่วยเป็นรังแค ผลการทดลองพบว่าตรวจไม่พบเชื้อ 90% และผู้เป็นรังแคดีขึ้น 89%

7. Alexander (1974) ทดลองหา Antibody titer ต่อเชื้อ P. orbiculare / P.ovale ในคนเป็นรังแคเทียบกับคนปกติพบว่า คนเป็นรังแคจะมี Antibody titer สูงกว่าคนปกติมาก

สรุป

พยาธิสภาพกำเนิดที่สำคัญของรังแคที่พบ คือ

- ก. มีการแบ่งตัวของ epidermis เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนและมีการเคลื่อนตัวของเซลล์ชั้น Epidermis เร็วอย่างชัดเจนในศีรษะคนที่เป็นรังแค
- ข. มีการเพิ่มจำนวนเชื้อ pityrosporum อย่างชัดเจนในศีรษะคนที่เป็นรังแค แต่ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่า การแบ่งตัวของ epidermis หรือการเพิ่มจำนวนของ pityrosporum อันไหนเป็นปฐมเหตุที่แท้จริงในการเกิดรังแค

การรักษา

ปี 1980, Advisory Review Panel on O-T-C External Drug Food Product ของอเมริกา ได้แบ่งกลุ่มยารักษา dandruff, seborrheic dermatitis และ psoriasis เป็น 3 categories (Gerstein 1981) Category I เป็นกลุ่มยาที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพดีที่สุด รองลงมา ได้แก่ Category II และ III ตามลำดับ

Category I Ingredients ยาในกลุ่มนี้ยอมรับกันว่ามีประสิทธิภาพดีและปลอดภัย

1. Zinc Pyrithione-Cytostatic Agent
2. Salicylic Acid - Keratolytic Agent
3. Selenium Sulfide - Cytostatic Agent
4. Sulfur - Mild Keratolytic Agent
5. Coal Tar Preparations

Category II Ingredients ยาในกลุ่มนี้ยังไม่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่าจะมีประสิทธิภาพดีและปลอดภัยเท่ากับ Category I

1. Benzocaine
2. Boric Acid and Sodium Borate

3. Colloidal Oatmeal
4. Cresol
5. Mercury Oleate
6. Resorcinol

Category III Ingredients ขาในกลุ่มนี้คือยังไม่สามารถจัดอันดับเข้าในกลุ่ม Category I และ II เนื่องจากยังไม่สามารถรับรองเรื่องความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา

1. Various quaternary ammonium salts that possess antimicrobial activity
2. Allantoin
3. Hydrocortisone Acetate and Hydrocortisone Alcohol
4. Juniper Tar and Pine Tar
5. Menthol, Thymol, Eucalyptol
6. Sodium Salicylate
7. Phenol and Sodium Phenolate
8. PVP-Iodine Complex
9. Undecylenic Acid Derivatives
10. Captan
11. chloroxyleneol
12. Ethohexadiol

แชมพูที่มี salicylic acid และ sulfur นั้นใช้ได้ผลดีพอควร
 แต่ยังเป็นรอง Zinc pyrithione และ Selenium sulfide (Jass 1987)
 สำหรับ 2% Zinc pyrithione และ 2.5% Selenium sulfide
 Orentreich (1969) รายงานว่าได้ผลไม่แตกต่างกัน ส่วน Leyden
 (1975) รายงานว่า 2.5% Selenium sulfide ดีกว่า 2% Zinc
 Pyrithione แต่ Selenium sulfide พบข้อแทรกซ้อนน้อยกว่า Zinc

Pyrithione กล่าวคือ อาจทำให้เกิด eye toxicity หมร่วง ทำให้ผมเปลี่ยนสี อาจเป็นสีขาว เทาหรือเหลืองก็ได้ สรุปว่า Zinc pyrithione เป็นยาที่ได้ผลดีและปลอดภัยเหนือกว่ายาคัดอื่นใน Category I

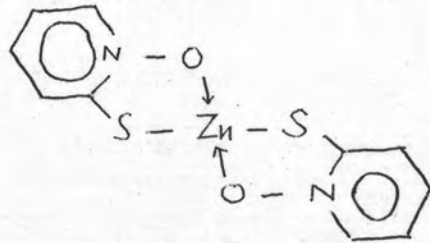
ในระยะหลังนี้ผู้ที่ตั้งสมมุติฐานว่ารังแคมีสาเหตุจากเชื้อ Pityrosporum ก็มีการทดลองใช้ยา Ketoconazole ในการรักษารังแค เนื่องจากยา Ketoconazole มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ Pityrosporum ได้ดีมาก เช่น จากรายงานของ Savin(1984) ได้ศึกษาการใช้ยา Systemic ketoconazole รักษา Tinea versicolor ที่เกิดจากเชื้อ Pityrosporum ได้ผลถึง 97% และ Savin (1986) ได้ศึกษาการใช้ยาทา Ketoconazole ในการรักษา Tinea versicolor ได้ผลถึง 98% ดังนั้นผู้ที่เชื่อว่ารังแคมีสาเหตุจากเชื้อ Pityrosporum ก็ได้ศึกษาการใช้ยาคัดนี้ในการรักษารังแคมาแล้ว และพบว่า Ketoconazole cream หรือ shampoo สามารถรักษารังแคได้ผลดีมากเช่นกัน (Cauwenberg 1987, Ive 1988)

ในการศึกษาครั้งนี้ ได้ศึกษาเปรียบเทียบด้วยยา 2 ชนิด คือ

1. Zinc Pyrithione
2. Ketoconazole

ZINC PYRITHIONE

Zinc Pyrithione มีสูตร โครงสร้างดังภาพ



$C_{10}H_8N_2O_2S_2Zn$

Zinc pyrithione-2-thiol-1-oxide

Zinc pyrithione มีส่วนประกอบของ pyrithione [omadine, 2-mercaptopyridine-N-oxide; 1-hydroxy-2(IH) - pyridinethione, 2-pyridinethiol-1(N) oxide] สาร pyrithione นี้เป็น derivative ของ Aspergillilic acid ซึ่งเป็น potent antimicrobial agent (Imokawa 1982)

Zinc pyrithione มักใช้เป็นส่วนประกอบที่สำคัญของแชมพูขจัดรังแค จากรายงานหลายแห่ง (Brauer 1966 , Orentriech 1969, Mark 1985) พบว่า zinc pyrithione ในขนาดความเข้มข้นต่างวกันคือ ตั้งแต่ 0.5%-2% ต่างก็มีประสิทธิภาพในการลดรังแคใกล้เคียงกัน และผลการรักษา รังแคก็ดีกว่ากลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

กลไกการออกฤทธิ์

กลไกการออกฤทธิ์ของ zinc pyrithione ยังไม่ทราบแน่ชัด ปี 1980 Advisory Review Panel on Over-the-Counter External Drug Product จัด Zinc Pyrithione อยู่ใน Category I ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ เป็น Cytostatic Agent

รายงานของ Kligman (1976) เชื่อว่า Zinc pyrithione มีฤทธิ์ เป็น cytostatic

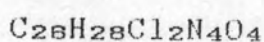
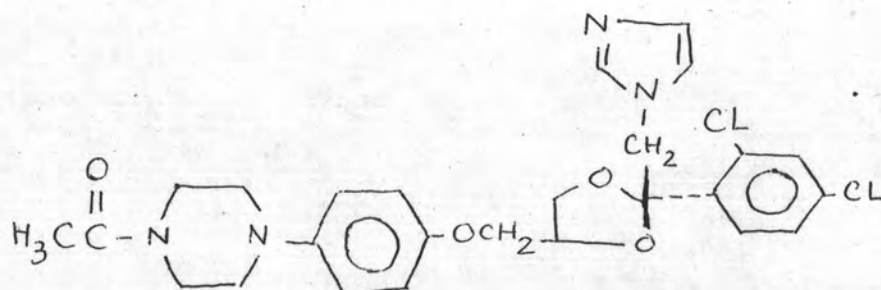
รายงานของ Pristley (1980) เชื่อว่า Zinc pyrithione มี ฤทธิ์เป็น cytostatic เช่นกัน คือมีฤทธิ์เป็น nonspecific toxicity ต่อ epidermal cell

รายงานของ Marks(1985), Imokawa(1982) เชื่อว่า zinc pyrithione มีกลไกการออกฤทธิ์เป็น Antimicrobial โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อเชื้อยีสต์ *Pytyrosporum* เพราะพบหลักฐานว่า เมื่อให้ zinc pyrithione แล้วจำนวนเชื้อ *Pityrosporum* ลดลงสัมพันธ์กับอาการรังแคที่ลดลง

รายงานของ Chandler (1978) พบว่า pyrithione มีฤทธิ์ทำให้ Cellular ATP level ลดลง ผลทำให้ membrane transport ของเซลล์ลดลง การสังเคราะห์โปรตีนภายในเซลล์ลดลง ดังนั้น zinc pyrithione จึงน่าจะมีฤทธิ์ antimicrobial agent

KETOCONAZOLE (Jone et al 1981, Jone 1982, Heel 1982, Harvey 1985, Sande 1985, Covington 1987)

Ketoconazole มีสูตรโครงสร้างดังภาพ



Cis-1-Acetyl-4-[P-[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(imidazole-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl] methoxy] phenyl] - piperazine

เป็นยาในกลุ่ม imidazole ที่มีฤทธิ์กว้างขวางและสามารถใช้เป็นยากินและยาทาได้

กลไกการออกฤทธิ์

ยับยั้ง demethylation ของ lanosterol ซึ่งเป็น precursor ของ ergosterol ergosterol เป็น cellular sterol ที่สำคัญของเชื้อรา ผลทำให้ membrane permeability ของเชื้อราเสียไป

และพบว่ามีผลอย่างมากต่อ Cytochrome P-450 ของเชื้อยีสต์

Spectrum

ใน vitro Ketoconazole รักษาได้ผลดีในพวก dermatophyte (microsporum, Trichophyton, Epidermophyton), yeast, dimorphic fungi เช่น Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ต่อ gram positive cocci และที่น่าสนใจก็คือ มีฤทธิ์ต่อต้าน parasite อีกด้วย เช่น plasmodium falciparum (ทั้งที่ sensitive และ resist ต่อ chloroquine) และ leishmania tropica

การดูดซึม การกระจาย และการขับถ่าย

Ketoconazole ดูดซึม ได้ดีในทางเดินอาหารและดูดซึม ได้ดีในเมื่อกระเพาะอยู่ในสภาวะการเป็นกรด ยาสามารถแพร่กระจาย ไปทั้งร่างกาย แม้แต่ที่ขน หนู ขานี้ถูกขับถ่ายออกมาทางน้ำนมได้ พบว่ามากกว่า 90% ของ ketoconazole ที่หมุนเวียนในเลือดจับอยู่กับ โปรตีน

การขับถ่ายยานี้ขึ้นอยู่กับขนาดของยาที่ได้รับ ยาจะถูก metabolized ในตับ ส่วนยาที่ยังไม่เปลี่ยนแปลงจำนวนเพียงเล็กน้อยเท่านั้นที่ขับออกมากับบัสสาวะ

ผลข้างเคียง

- ทางเดินอาหาร : คลื่นไส้ อาเจียน(3-10%), ปวดท้อง (1.2%)
 ท้องร่วง(<1%) ทึบคอคับ
- ทางระบบประสาท : ปวดศีรษะ, มึนงง, กลัวแสง,
- ทางระบบอื่น ๆ : gynecomastia, เกิลีคเลือดค้ำ (<1%)