Special Article

บทความพิเศษ

โรคอาหารเป็นพิษโบทูลิซึม

ตอนที่ ๒ ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับโรคโบทูลิซึมและจุลชีววิทยา

ประเสริฐ ทองเจริญ
ศุภร ฟุ้งลัดดา
ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ โรคโบทูลิซึม เป็นโรคอัมพาตรุนแรงที่มีสาเหตุจากสารชีวพิษที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาท โรคนี้มีประวัติการอุบัติมาตั้งแต่คริสต์ศตวรรษที่ ๑๘ ศาสตราจารย์จุลชีววิทยาที่มหาวิทยาลัยเกิ้นท์ ชื่อ เอมิล ปีแอร์ มารี ฟาน เออร์เมงเกิม พบเชื้อแบคทีเรียที่เป็นต้นเหตุของโรคในภายหลัง

Clostridium botulinum เป็นแบคทีเรียทรงแท่ง ขนาดโต ติดสีแกรมบวก สร้างสปอร์ เจริญได้ดีในภาวะไร้ออกซิเจน มีอยู่ทั่วไปในสิ่งแวดล้อม สปอร์จะทนอยู่ในสิ่งแวดล้อมที่มีออกซิเจนได้ ทนความร้อนมาก สปอร์จะทนความแห้งได้นานถึง ๓๐ ปี ในอุณหภูมิ ๑๐๕°ซ สามารถทนได้นานถึง ๓-๔ ชั่วโมง แต่ถูกทำลายได้ในเวลา ๑๕ นาที ที่ ๑๒๑°ซ ภายใต้ความดันไอน้ำ

สารชีวพิษ เป็นสารที่ไม่มีสี ไร้กลิ่น ไร้รส มีพิษร้ายแรงที่สุด จำแนกตามสายพันธุ์ของเชื้อก่อโรคเป็น ๗ ชนิด คือ A - G ชนิด A พิษสูงที่สุด ขนาดก่อพิษเท่ากับ ๐.๐๐๑ ไมโครกรัมต่อ ๑ กิโลกรัม สารชีวพิษนี้ถูกทำลายได้ด้วยความร้อน ๘๕°ซ ใน ๑ นาที หรือ ๘๐°ซ นาน ๕ นาที การปรุงอาหารให้สุกโดยต้มให้เดือดก่อนบริโภค จึงเป็นวิธีที่จะทำลายความเป็นพิษ

การจำแนกประเภทของโรคโบทูลิซึม แบ่งได้ตามวิธีที่เกิดโรค เช่น โบทูลิซึมจากการบริโภคอาหารที่มีสารชีวพิษปนเปื้อน โบทูลิซึมในทารก โบทูลิซึมจากการก่อการร้ายทางชีวภาพ สารชีวพิษที่ผ่านกระบวนการทำให้บริสุทธิ์ปริมาณน้อย ๆ ใช้ในการรักษาโรคได้ โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อเพื่อให้คลายอาการเกร็งตัว เช่น อาการคอบิด คอเกร็ง ตาเหล่ ตาเข และลบรอยตีนกาบนใบหน้า นอกจากนั้นยังมีความพยายามนำไปใช้เพื่อการก่อการร้าย การรักษากระทำได้โดยใช้แอนติท็อกซินในระยะเริ่มแรก และการบริบาลที่ถูกต้อง

การชันสูตร จะต้องพยายามเก็บสิ่งส่งตรวจให้ได้มากที่สุด เพื่อทั้งการชันสูตรโรค และการสอบสวนทางระบาดวิทยา ตัวอย่างตรวจได้แก่ เลือด/ซีรั่ม อุจจาระ สารน้ำสวนล้างกระเพาะอาหาร เนื้อเยื่อจากบาดแผล ตัวอย่างอวัยวะต่าง ๆ ที่ได้จากการตรวจศพ เศษอาหาร ตัวอย่างสิ่งแวดล้อม เป็นต้น ได้กล่าวถึงวิธีการตรวจไว้ด้วย

คำสำคัญ: **โรคอาหารเป็นพิษ, จุลชีววิทยา, ความรู้ทั่วไป**

โรคโบทูลิซึม คืออะไร

โรคโบทูลิซึม เป็นโรคอัมพาตรุนแรง ที่มีสาเหตุจากสารชีวพิษ (biological toxin) ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาท สารพิษนี้ส่วนมากผลิตโดยแบคทีเรีย *Clostridium botulinum* แต่ก็มีส่วนน้อยที่ผลิตจากแบคทีเรีย *Clostridium butyricum* และ *Clostridium*

baratii ซึ่งเป็นแบคทีเรียที่พบทั่วไปในดินทั่วโลก

ประวัติ[๑-๕]

ในคริสต์ศตวรรษที่ ๑๘ มีบันทึกถึงการระบาดของโรคไส้กรอกเป็นพิษ (sausage poisoning) ที่แคว้นวือเต็มบวร์ก ทางภาคใต้ของเยอรมนี โรคทำนองเดียวกันนั้นเกิดระบาดอีกเมื่อ พ.ศ. ๒๓๓๖ ที่เมืองวิลด์บาด มีผู้ป่วย ๑๓ ราย ถึงแก่กรรม ๖ ราย หลังการบริโภคไส้กรอกเลือด (blood sausage) เหตุการณ์ดังกล่าวดลใจให้ จุสตินุส แคร์เนอร์ (Justinus Kerner) แพทย์ประจำนครแห่งนั้นได้ทำการศึกษาค้นคว้าหาสาเหตุแห่งโรค ท่านได้สาธยายเกี่ยวกับโรคนี้จากข้อมูลของผู้ป่วย ๒๓๐ ราย และให้ชื่อโรคว่า "sausage หรือ fatty poison" แต่ในใบมรณบัตรที่ลงนามโดย แคร์เนอร์ ลงสาเหตุการตายว่า "โรคหมอแคร์เนอร์ (Kerner's disease)" ต่อมามีผู้เรียกชื่อโรคนี้ว่า botulism ตามภาษาละตินที่เรียกไส้กรอกว่า botulus นั่นเอง

อีก ๘๐ ปีให้หลัง คือใน พ.ศ. ๒๔๓๘ มีการระบาดของโรคไส้กรอกเป็นพิษนี้ที่เมืองเล็ก ๆ ในเบลเยี่ยมชื่อเมือง เอลเลแซลส์ (Ellezelles) มีนักดนตรี ๓๔ คน เจ็บหมู่เป็นโรคเดียวกัน คือเป็นอัมพาตจากระบบประสาท (neuroparalysis) ภายหลังจากการบริโภคหมูแฮมรมควัน (smoked ham) ในงานเลี้ยงอาหารเย็นของงาน ศพ เหตุการณ์ครั้งนี้มีศาสตราจารย์จุลชีววิทยาท่านหนึ่งที่มหาวิทยาลัยเก็นท์ (Ghent) ซึ่งเคยเป็นศิษย์เอกของ โรเบิร์ตโคค ชื่อ เอมิล ปิแอร์ มารี ฟาน เออร์เม็งเก็ม (Emile Pierre Marie van Ermengem) เข้าไปศึกษาพบเชื้อแบคทีเรียที่เป็นต้นเหตุของโรคคือแบคทีเรียที่ท่านให้ชื่อว่า *Clostridium botulinus* โดยท่านชี้แจงไว้ว่า เป็นการเกิดโรคจากสารพิษ ไม่ใช่เกิดจากการติดเชื้อโดยตรง ต่อมาชื่อของแบคทีเรียเปลี่ยนแปลงไปเป็น *Clostridium botulinum* การระบาดของโรคอาหารเป็นพิษในลักษณะต่าง ๆ อุบัติขึ้นประปราย มีโรคในรูปแบบอื่นที่มิใช่จากการบริโภคอาหารที่มีสารพิษปนเปื้อนโดยตรงเพิ่มขึ้น และมีวิวัฒนาการของการรักษาด้วยสารต้านพิษ (antitoxin) ดังจะได้นำเสนอต่อไป

ในระหว่างสงครามโลกครั้งที่ ๒ ดร.เอ็ดเวิร์ด ชานทซ์ (Dr. Edward Schantz) เป็นผู้ทำสารพิษให้เป็นผลึกบริสุทธิ์ เข้าใจว่าคงจะนำไปเตรียมการผลิตอาวุธชีวภาพ ต่อมา พ.ศ. ๒๕๒๔ มีการนำสารพิษนี้ทดลองรักษาโรคทางจักษุวิทยา โดยนายแพทย์อลัน บี สก็อตต์ และหลังจากนั้นจึงมีการนำไปใช้ในทางการแพทย์ เพื่อรักษาโรคหรือแก้ไขภาวะอื่น ๆ เพิ่มขึ้น รวมทั้งนำไปใช้ในด้านเสริมสวย ซึ่งสำนักงานบริหารอาหารและยาสหรัฐ ได้อนุญาตให้จำหน่ายเป็นทางการได้เมื่อ พ.ศ. ๒๕๔๕

๑. จุลชีววิทยา[๖-๙]

Clostridium botulinum เป็นแบคทีเรียทรงแท่ง ขนาดโต กว้าง ๐.๕-๒.๐ไมโครเมตร ยาว ๑.๖-๒๒ ไมโครเมตร ติดสีแกรมบวก (ม่วง) สร้างสปอร์รูปไข่บริเวณใกล้ปลายแห่งแบคทีเรีย (รูปที่ ๑) เจริญได้ดีในภาวะไร้ออกซิเจน (anaerobic condition) มีอยู่ทั่วไป

คัดแปลงจาก http://www. textbookofbacteriology.net/clostridia.html. Todar's Online Textbook of Bacteriology. The Pathogenic Clostridia (c) 2005 Kenneth Todar University of Wisconsin-Madison, Department of Bacteriology (cited on 28.3.2006)

รูปที่ ๑ เชื้อ C. botulinum รูปทรงแท่ง ติดสีแกรมบวก สร้างสปอร์บริเวณใกล้ปลายแห่ง (ลูกศรชี้) ภาพจากกล้องจุลทรรศน์

ในสิ่งแวดล้อม พบในตะกอนดินโคลน แหล่งน้ำจืด บ่อน้ำ ทะเลสาบ และตะกอนดินโคลนน้ำเค็ม ฝุ่นตามบ้านเรือน บนอาหารทั่วไป และในบริเวณที่มีพืชผักเน่าเปื่อย ดังนั้นจึงพบได้บ่างชั่วคราวในลำไส้นก สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ปลาและสัตว์ทะเลหลายชนิด

แบคทีเรียในรูปสปอร์จะทนอยู่ในสิ่งแวดล้อมที่มีออกซิเจนได้ (aerobic condition) ทนความร้อนมาก สามารถมีชีวิตได้นานถึง ๓-๔ ชั่วโมงในอุณหภูมิ ๑๐๕ องศาเซลเซียส แต่ถูกทำให้ตายได้ที่ ๑๒๑°ซ ภายใต้ความดันไอน้ำ (หม้ออัดแรงดัน - autoclave) ในเวลา ๑๕ นาที สปอร์จะทนความแห้งได้นานถึง ๓๐ ปี ไม่ถูกทำลายโดยแสงอุลตราไวโอเลต แอลกอฮอล์ และสารประกอบฟีโนลิก และค่อนข้างจะทนทานต่อการฉายรังสี แต่สปอร์จะถูกกระตุ้นให้งอกเป็นเซลล์แบคทีเรียได้หากถูกทำให้ร้อน ๘๐°ซ เป็นเวลา ๑๐-๒๐ นาที สปอร์ถูกทำลายโดยคลอรีน จึงไม่สามารถอยู่ได้ในน้ำประปา น้ำในสระที่มีสารคลอรีน และน้ำยาฟอกขาวเจือจาง (ไฮเตอร์, คลอร็อกซ์ เจือจาง ๑:๑๐)

แบคทีเรียนี้หลังงอกจากสภาพสปอร์แล้ว ขณะอยู่ในสภาพเซลล์ จึงจะสร้างสารชีวพิษซึ่งมีผลต่อระบบประสาทของมนุษย์และสัตว์บางชนิด เรียกชื่อว่าโบทูลินัม ท็อกซิน (botulinum toxin), โบทูลินัส (botulinus), โบทูลิน (botulin) และที่จดทะเบียนจำหน่ายเป็นเภสัชภัณฑ์โดยมีปริมาณสารพิษน้อยจนไม่เกิดพิษมีชื่อว่า โบท็อกซ์ (Botox: Allergan, Inc), ไมโอบล็อค (Myobloc: Elan Pharmaceuticals, Inc)

สารชีวพิษชื่อต่าง ๆ เหล่านี้ มีลักษณะโครงสร้างและการออกฤทธิ์คล้ายคลึงกัน แต่ยังมีความแตกต่างกันในลักษณะทางแอนติเจน โดยจำแนกตามสายพันธุ์ของเชื้อก่อโรคเป็น ๗ ชนิด คือชีวพิษโบทูลินัมชนิด A, B, C, D, E, F และ G (บางตำราว่ามี ๘ ชนิด คือมีชนิด H เพิ่มขึ้นอีก ๑ ชนิด) เป็นสารประเภทโพลีเพ็พไทด์ ขนาด ๑๕๐ กิโลดัลตัน (kDa) สารพิษในลักษณะออกฤทธิ์ประกอบด้วย heavy chain (H, 100 kDa) และ light chain (L, 50 kDa)

ชนิด A, B และ E เป็นสารพิษที่ก่อโรคมนุษย์ที่พบรุนแรงบ่อยจากการบริโภคอาหารคือชนิด A และ B ส่วนชนิด E พบปนเปื้อนมากับปลาหรืออาหารทะเล ในขณะที่ชนิด C และ D ก่อโรคสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม นก และปลา นอกจาก *C. botulinum* ที่สร้างสารชีวพิษนี้ยังมี *C. butyricum* สร้างสารชีวพิษชนิด E ที่มักก่อโรคโบทูลิซัมทางเดินอาหาร (Intestinal botulism) ในทารกและหนุ่มสาว และมีรายงานว่าชนิด F ผลิตจาก *C. baratii* ก่อโรคชนิดที่เกิดจากการมีเชื้อเกาะอาศัยที่ผนังลำไส้ ซึ่งก่อโรคโบทูลิซัมทางเดินอาหาร ทั้งในทารกและหนุ่มสาว

๒. พิษวิทยาของสารชีวพิษ[๔]

สารชีวพิษ เป็นสารที่ไม่มีสี ไร้กลิ่น ไร้รส เชื่อกันโดยทั่วไปว่า สารชีวพิษโบทูลินนี้มีพิษร้ายแรงที่สุดมากกว่าสารชีวพิษใด ๆ ที่รู้จักกันในปัจจุบัน

สำหรับท็อกซินชนิด A ขนาดก่อพิษ (toxic dose) ประมาณว่าเท่ากับ ๐.๐๐๑ ไมโครกรัม ต่อน้ำหนักตัว ๑ กิโลกรัม หากคนน้ำหนัก ๗๐ กิโลกรัม กินโบทูลินในปริมาณประมาณ ๗๐ ไมโครกรัม จะทำให้เสียชีวิต ถ้าโดยการ**สูดหายใจ**จะใช้ปริมาณ ๐.๘๐ - ๐.๙๐ ไมโครกรัม และถ้า**ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ**ประมาณ ๐.๐๙ - ๐.๑๕ ไมโครกรัมก็มากพอที่จะปลิดชีพได้ ชนิด A จะทำให้เกิดอาการอัมพาตเป็นเวลานานกว่าชนิด B และนานมากตามปริมาณของท็อกซินที่ได้รับ และชนิด E จะมีอาการอัมพาตอยู่สั้นที่สุด

ท็อกซิน ชนิด A, B, E และ F ก่อโรคในคนได้ในธรรมชาติ

ท็อกซินชนิด C และ D ตามธรรมชาติ จะก่อโรคในนก ม้า และวัวควาย โดยสัตว์เหล่านั้นจะมีเชื้อสายพันธุ์ดังกล่าวอยู่ในลำไส้อยู่แล้ว

ท็อกซินชนิด C, D และ G ทำให้เกิดโบทูลิซัมในสัตว์ประเภทลิงโดยการทดลองให้สูดหายใจหรือสูดดม ทำให้เชื่อว่าคนอาจจะเกิดพิษจากการสูดดมได้

ท็อกซินชนิด G ยังไม่เคยมีรายงานว่าก่อโรคในคน

สารชีวพิษโบทูลินนี้ถูกทำลายได้ด้วยความร้อน

๘๕°ซ ใน ๑ นาที หรือ ๘๐°ซ นาน ๕ นาที การปรุงอาหารให้สุกโดยต้มให้เดือดก่อนบริโภค จึงเป็นวิธีที่จะทำลายความเป็นพิษได้ สารชีวพิษในปริมาณเพียง ๐.๑ ไมโครกรัม ก็อาจทำให้เสียชีวิตได้

สายพันธุ์ของ C. botulinum นอกจากจะแบ่งตามแอนติเจนเป็นสารชีวพิษ A - G แล้ว ยังจัดจำแนกกลุ่มตามลักษณะการเพาะเลี้ยง และลักษณะที่แสดงออกทางชีวเคมี และดีเอ็นเอ คือ

• **กลุ่ม I** ทุกสายพันธุ์ที่ผลิตชีวพิษชนิด A หรือบางสายพันธุ์ที่ผลิตสารชีวพิษชนิด B หรือ F จะสร้างสารย่อยสลายโปรตีน (proteolysis) ด้วยท็อกซิน จึงอาจถูกทำลายได้เองโดยฤทธิ์ของสารย่อยสลายโปรตีน

• **กลุ่ม II** ทุกสายพันธุ์ที่ผลิตสารชีวพิษชนิด E หรือบางสายพันธุ์ที่สร้าง B หรือ F ไม่มีสารย่อยสลายโปรตีน(non-proteolysis)

• **กลุ่ม III** สายพันธุ์สร้างสารชีวพิษชนิด C หรือ D ไม่มีสารย่อยสลายโปรตีน

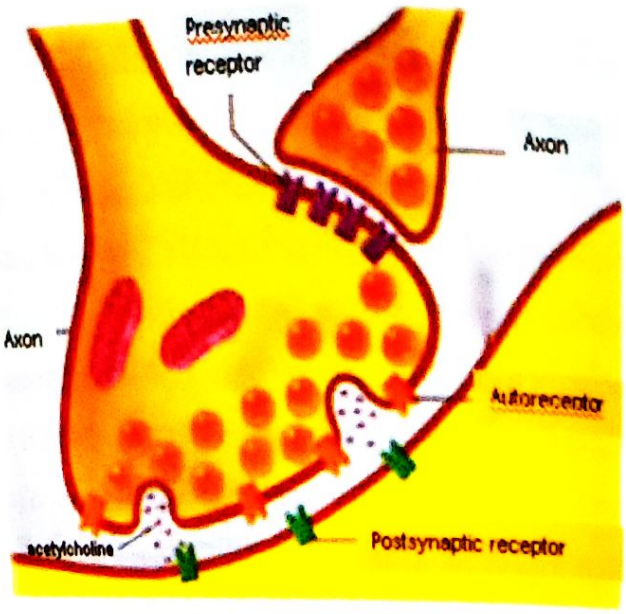
• **กลุ่ม IV** สายพันธุ์ที่สร้างสารชีวพิษชนิด G ไม่มีพิษต่อระบบประสาท ปัจจุบันจำแนกเป็น *Clostridium argentinense* แต่มีรายงานจากสวิตเซอร์แลนด์ทำให้เสียชีวิตเฉียบพลันได้

๓. สารชีวพิษโบทูลินมีกลไกในการก่อโรคอย่างไร[๔]

แบคทีเรียสร้างสารชีวพิษโบทูลิน ซึ่งเป็นโปรตีนอยู่ภายในเซลล์เองและถูกปล่อยออกมาเมื่อเซลล์ของแบคทีเรียแตก เมื่อแรกถูกสร้างมาเป็นโปรตีนสายเดี่ยว แล้วถูกตัดด้วยเอนไซม์โปรตีเอสในตัวแบคทีเรียเองหรือโดยน้ำย่อยในลำไส้ ให้เป็นเส้นสั้นขนาด ๕๐ กิโลดัลตัน ซึ่งมีหน่วยเคทาไลท์อยู่ (catalytic subunit: a zinc-dependent metallo-endopeptidase) และเส้นยาวขนาด ๑๐๐ กิโลดัลตัน อันเป็นส่วนสารพิษที่ออกฤทธิ์

เมื่อสารชีวพิษโบทูลินเข้าสู่ร่างกายเข้าในกระแสเลือด สารชีวพิษจะจับกับที่ฐานรับ (presynaptic receptors) บน presynaptic terminals ของ cholinergic synapses (รูปที่ ๒) และนำพิษเข้าในซัยโตพลาซึมของเซลล์ มีผลรบกวนการหลั่ง สารอเซทิลโคลีน (acetylcholine) ในการส่งผ่านสัญญาณระหว่างปลายประสาทไปยังกล้ามเนื้อ เป็นการขัดขวางกับระบบ cholinergic system ทำให้เป็นอัมพาตได้ ผลของชีวพิษรวมถึงการส่งผ่านประสาทไปกล้ามเนื้อส่วนปลาย ส่งผ่านประสาท postganglionic parasympathetic และ peripheral ganglia การขัดขวางเกิดขึ้นแบบสมดุลซ้ายขวาไปที่ปลายประสาทสมอง และการส่งผ่านแบบ cholinergic ของระบบประสาทอัตโนมัติ (cholinergic autonomic nerves) แต่ไม่มีผลต่อการส่งผ่านแบบ adrenergic หรือประสาทรับความรู้สึก ผู้ป่วยจึงยังคงมีความรู้สึกตัวดี

การขัดขวางการส่งผ่านประสาทนี้เกิดขึ้นอย่างถาวร การฟื้นหรือการหายจะเกิดได้ต่อเมื่อมีการงอกของแอ็กซอน (axon) มาทดแทนใหม่ จึงทำให้มีอัตราป่วยตายสูงถึงร้อยละ ๓๕-๔๐



จาก URL: http://www.instruct1.cit.cornell.edu/courses/bmcp402/Lecture/Lecture07/Lecture%2007_6.pdf (cited on 28.3.2006)

รูปที่ ๒ รูปวาดแสดง Cholinergic synapses ที่ปลายประสาทแอ็กซอน มาสัมผัส กับฐานรับ (presynaptic receptors) ซึ่งเป็นบริเวณที่สารชีวพิษโบทูลินมาจับ มีผลขัดขวางการหลั่งสารส่งผ่านประสาท (acetylcholine) ไปยังกล้ามเนื้อ

๔. เชื้อ *Clostridium botulinum* หรือสารชีวพิษเข้าสู่ร่างกายได้โดยวิธีใด[๕]

สามารถจำแนกทางที่สารพิษเข้าสู่ร่างกายเป็น ๗ ลักษณะตามตำแหน่งของการรับเชื้อคือ

• ทางบาดแผล เช่น แผลผ่าตัด แผลทิ่มตำลึก แผลอุบัติเหตุ แผลฉีดยาเสพติด (wound botulism)

• มีเชื้อมาอาศัยเกาะที่ผนังลำไส้และเพิ่มจำนวน ปลดปล่อยสารชีวพิษก่อโรคในทารกอายุต่ำกว่า ๑ ขวบ (Infant botulism) เนื่องจากในลำไส้ทารก ยังไม่มีจุลชีพเจ้าถิ่น (normal flora) เพียงพอที่จะป้องกันเชื้อ

• จากการบริโภคอาหารที่มีสารพิษปนเปื้อนอยู่ก่อนแล้ว เป็นอาหารที่ถนอมไว้บริโภค (foodborne botulism) เช่น อาหารกระป๋อง อาหารอัดปี๊บที่ผลิตโดยไม่ถูกสุขลักษณะ มักจะทำเองในบ้าน เป็นอุตสาหกรรมครัวเรือน ทำให้สปอร์ของแบคทีเรีย *Clostridium botulinum* ซึ่งไม่ถูกทำลายด้วยความร้อนที่สูงไม่พอ ต่อมาสปอร์จะเจริญเติบโตได้ดีในสภาพไร้ออกซิเจน หรือในสภาพที่มีปริมาณออกซิเจนต่ำ ๆ (ในกระป๋องหรือในปี๊บ) แล้วต่อมางอกเป็นเซลล์แล้วผลิตสารชีวพิษออกมาปนเปื้อนในอาหาร ในกรณีนี้ได้รับสารชีวพิษที่ปนเปื้อนในอาหารโดยการบริโภค

• บริโภคอาหารที่มีสปอร์ของเชื้อโรค (adult intestinal toxemia botulism) ปนเปื้อน มีเฉพาะสปอร์ยังไม่มีสารชีวพิษ ในกระบวนการการผลิต และถนอมอาหารยังมีเชื้อปนเปื้อนอยู่ การเก็บรักษาในกระป๋องหรือปี๊บที่ไม่ถูกสุขลักษณะเชื้อกลายเป็นสปอร์ เมื่อบริโภคเข้าไปแล้วสปอร์ไปงอกและผลิตสารชีวพิษในลำไส้ในภายหลัง คล้ายกรณีที่พบในผู้ป่วยทารก ในรายเช่นนี้ในผู้ใหญ่ก็พบได้แต่พบน้อย จะพบในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพในลำไส้อยู่ก่อนแล้ว เช่น โรคโครห์น (Crohn's disease)

• โรคโบทูลิซัมเกิดจากการประกอบวิชาชีพเวชกรรม หรือที่เรียกง่าย ๆ ว่า **"โรคหมอทำ"** (latrogenic botulism) เช่น การฉีดสารชีวพิษโบทูลินรักษาโรคเกินขนาด หรือใช้ผลิตภัณฑ์ปลอมเลียนแบบโบท็อกซ์ เพื่อรักษาโรคไมเกรน โรคกล้ามเนื้อกระตุก หนังตากระตุก ฉีดโบท็อกซ์ลบรอยตีนกา

• การหายใจ สูดดมละอองฝอยของสารชีวพิษก็อาจทำให้เกิดอาการได้ (Inhalation botulism)

• โดยการจงใจทำร้ายจากคนบางกลุ่ม (intentional contamination) กลุ่มคลั่งลัทธิอุบาทว์ นำเอาสารชีวพิษไปใช้เป็นอาวุธชีวภาพ โดยเอาไปปนเปื้อนลงไปในอาหาร น้ำนม หรือนำไปฉีดพ่นตามจุดต่าง ๆ นับว่าเป็นการก่อการร้ายทางชีวภาพ (biological terrorism)

การจำแนกประเภทของโรคโบทูลิซัม จึงแบ่งไปตามวิธีที่เกิดโรคคือ

๑. โบทูลิซัมจากการบริโภคอาหารที่มีสารชีวพิษปนเปื้อน (foodborne botulism)

๒. โบทูลิซัมในทารก (infant botulism)

๓. โบทูลิซัมจากบาดแผล (wound botulism)

๔. โบทูลิซัมทางเดินอาหารในผู้ใหญ่ (adult intestinal toxemia botulism)

๕. โบทูลิซัมจากเวชปฏิบัติ (latrogenic botulism)

๖. โบทูลิซัมจากการหายใจ (inhalational botulism)

๗. โบทูลิซัมจากการก่อการร้ายทางชีวภาพ (biological bioterrorism)

๕. มาตรการที่ใช้ป้องกันสารชีวพิษโบทูลิน[๖]

เนื่องจาก *C. botulinum* มีอยู่ทั่วไปสามารถปนเปื้อนมาในอาหารได้ง่าย อาหารที่มี *C. botulinum* ปนเปื้อนจะมีชีวพิษโบทูลินัม ก็ต่อเมื่อเชื้อเจริญเพิ่มจำนวน ***ขณะที่อยู่ในสภาพสปอร์จะไม่สร้างสารชีวพิษ*** ดังนั้นอาหารทั่วไปแม้จะมีสปอร์ของเชื้อปนเปื้อนมาบ้างก็ไม่ก่อโรค แต่ในการถนอมอาหารในภาวะขาดออกซิเจนจะต้องมีกรรมวิธีที่ป้องกันไม่ให้เชื้อเจริญคือ การทำให้เป็นกรด (low pH) การทำอาหารแห้ง การทำให้อาหารเค็มด้วยเกลือ (NaCl) หรือใส่สารกันเสียบางอย่าง หรือใช้หลายวิธีร่วมกัน การแช่เย็นไม่ช่วย

ป้องกันการเจริญของเชื้อ ต้องแช่แข็งที่ต่ำกว่า ๓°ช การต้มอัดความดันที่ ๑๒๑°ช สามารถทำลายเชื้อได้ อาหารกระป๋องจากโรงงาน จะระมัดระวังเรื่องความร้อนในการทำลายเชื้อมากกว่าอาหารกระป๋องผลิตเองตามพื้นบ้าน อาหารที่มีเชื้อ *C. botulinum* ชนิดที่ไม่มีการสร้างสารย่อยสลายโปรตีนอยู่จะไม่เปลี่ยนสี หรือไม่มีกลิ่น จึงทำให้ผู้บริโภคจำแนกไม่ได้

อุณหภูมิที่เหมาะสมในการสร้างชีวพิษโบทูลินัมสำหรับเชื้อกลุ่มที่สร้างสารย่อยสลายโปรตีน คือ ๓๕°ช และสำหรับเชื้อกลุ่มที่ไม่สร้างสารย่อยสลายโปรตีน คือที่ ๒๖-๒๘°ช ในขณะที่ชนิดที่สร้างชีวพิษ B, E และ F สามารถสร้างได้ที่ในตู้เย็น ๓-๔°ช ชีวพิษที่เกิดจากเชื้อที่ไม่มีการสร้างสารย่อยสลายโปรตีนจะไม่ออกฤทธิ์จนกว่าจะถูกน้ำย่อย (trypsin) ในลำไส้ การตรวจหาชีวพิษโบทูลินัมจึงต้องตรวจจากเลือด อุจจาระ หรืออาเจียนของผู้ป่วยก่อนได้รับสารต้านฤทธิ์หรือแอนติท็อกซิน

๖. สารชีวพิษเป็นสารที่อาจนำไปใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์และใช้ในทางผิดได้ดังต่อไปนี้

๖.๑ ใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์[๔]

ในการรักษาโรคหรือภาวะบางอย่าง โดยฉีดสารชีวพิษโบทูลินที่ผ่านกระบวนการทำให้บริสุทธิ์ปริมาณน้อยเข้ากล้ามเนื้อเพื่อให้คลายการเกร็งตัวในการรักษาดังต่อไปนี้

- อาการคอบิดคอเกร็ง (spastic torticollis)
- ตาเหล่ ตาเข (strabismus)
- หนังตาบิดเกร็ง (blepharospasm)
- ภาวะเปล่งเสียงลำบาก (laryngeal dystonia)
- ภาวะหยิบจับลำบาก (focal dystonias of the hand)
- อาการแขนขาหดเกร็ง (limb spasticity)
- อาการกล้ามเนื้อใบหน้ากระตุกครึ่งซีก (hemifacial spasm)
- อาการอัมพาตสมองใหญ่ (cerebral palsy)
- ปวดศีรษะไมเกรน (migraine headache)
- ภาวะหลั่งเหงื่อมาก (hyperhydrosis)
- ภาวะกล้ามเนื้อเกร็งหลังโรคลมปัจจุบัน (post-stroke spasticity)

๖.๒ นำไปใช้ในทางที่ผิด เป็นโทษ[๗,๘]

นำไปใช้เพื่อการก่อการร้าย เพื่อเป็นการวางยาพิษ เพื่อวัตถุประสงค์ชั่วร้ายต่าง ๆ เช่น ในสงครามโลกครั้งที่ ๒ กองทัพญี่ปุ่นเคยใช้กับเชลยศึก ทางการสหรัฐและสหภาพโซเวียต ก็ผลิตสารชีวพิษไว้ใช้ในสงคราม ระหว่างสงครามอ่าว (Gulf War) เชื่อกันว่าอิรักมีสารชีวพิษเข้มข้นอยู่ในครอบครองถึง ๑๙,๐๐๐ ลิตร มากพอที่จะทำลายมนุษย์ได้นับร้อยล้าน บางส่วนได้บรรจุไว้ในหัวจรวดพร้อมยิงเพื่อทำลายข้าศึก ระหว่าง พ.ศ. ๒๕๓๓ - ๒๕๓๘ กลุ่มคลั่งลัทธิอุบาทว์โอมชินริเคียว เคยนำเอาสารชีวพิษโบทูลินไปฉีดพ่นตามเมืองต่าง ๆ และตามที่ตั้งของหน่วยทหารสหรัฐในญี่ปุ่นอย่างน้อย ๓ ครั้ง แต่เนื่องจากขาดเทคโนโลยีบางประการการก่อการร้ายจึงไม่ประสบความสำเร็จดังหวัง

การตรวจชันสูตรโรค

การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ[๕,๖]

ตัวอย่างตรวจควรจะต้องพยายามเก็บสิ่งส่งตรวจให้ได้มากที่สุด เพื่อทั้งการชันสูตรโรค และการสอบสวนทางระบาดวิทยา ***โดยเก็บตัวอย่างตรวจก่อนให้การรักษาด้วยแอนติท็อกซินแก่ผู้ป่วย*** (ให้เก็บในตู้เย็นเพื่อนำไปตรวจ) ดังต่อไปนี้คือ

เลือด/ซีรั่ม

เลือดประมาณ ๒๐-๓๐ มิลลิลิตร เพื่อแยกให้ได้ซีรั่ม ๑๐-๑๕ มิลลิลิตร *อย่าส่งเลือดโดยยังไม่ได้แยกซีรั่ม เนื่องจากเลือดที่เม็ดเลือดแดงแตกจะตรวจหาสารชีวพิษไม่ได้*

อุจจาระ

เก็บให้ได้หนักประมาณ ๒๕-๕๐ กรัม หรือสิ่งที่สวนออกจากทวารอุจจาระ (สำหรับผู้ป่วยเด็กเก็บอุจจาระประมาณเมล็ดถั่วเขียวก็พอ)

สารน้ำสวนล้างกระเพาะอาหาร

เก็บสารน้ำล้างกระเพาะอาหาร ๒๕-๕๐ มล.

หรือสารที่อาเจียนออกมา

สิ่งส่งตรวจอื่น ๆ

เนื้อเยื่อจากบาดแผล

ตัวอย่างอวัยวะต่าง ๆ ที่ได้จากการตรวจศพ

ตัวอย่างอาหารที่เหลือจากการบริโภค

สิ่งส่งตรวจป้ายจากช่องจมูก - ในกรณีเกิดจากการสูดหายใจ สูดดม

ตัวอย่างสิ่งแวดล้อม - ในกรณีการก่อการร้ายหรือกรณีผู้ป่วยเด็กทารก

การสำรวจทางระบาดวิทยา

ในการสำรวจทางระบาดวิทยา ต้องเก็บเศษอาหารที่เหลือจากการบริโภคและเก็บตัวอย่างจากสิ่งแวดล้อมด้วย (เช่น ดิน โคลน ทราย ในภาวะที่สงสัยว่ามีการก่อการร้ายทางชีวภาพ ควรเก็บตัวอย่างโดยรวบรวมสิ่งที่ป้ายจากสภาพแวดล้อมด้วย)

การชันสูตรทางห้องปฏิบัติการ[๖]

ตรวจหาสารชีวพิษและตรวจหาเชื้อแบคทีเรียประมาณ ๒ ใน ๓ ของตัวอย่างตรวจ สามารถตรวจเพาะเชื้อก่อโรคได้ และการตรวจหาสารพิษสามารถตรวจได้โดยใช้หนูทดลองและพิสูจน์ชนิดพิษต่อไปโดยใช้ neutralization test

วิธีตรวจหาสารชีวพิษโบทูลินัม

๑. การทดสอบความมีพิษในหนูทดลอง (mouse bioassay) ซึ่งจะทดสอบความเป็นพิษ (toxin screening) ขนาดของพิษ (toxin titer) และชนิดของพิษโดยใช้ neutralization กับ monovalent antitoxins โดยพบว่าในหนูทดลอง ค่า LD ๕๐ น้อยกว่า ๐.๑ ng/kg ประมาณว่าขนาดของพิษที่คร่าชีวิตมนุษย์ได้อยู่ที่ ๐.๑ to ๑.๐ ไมโครกรัม

๒. การตรวจหาชีวพิษโบทูลินัมชนิด A B E และ F ที่อาหารเลี้ยงเชื้อที่ผลิตจากแบคทีเรียที่เพาะเลี้ยงได้โดยด้วยวิธี ELISA เช่น DIG-ELISA และ amp-ELISA ซึ่งจะตรวจได้ทั้งชีวพิษที่ออกฤทธิ์ (active toxin) และไม่ออกฤทธิ์ (non-active toxin) ใช้เวลาเพียง ๑ วัน

๓. วิธี PCR ตรวจหายีนส์ที่สร้างชีวพิษโบทูลินัมในแบคทีเรียที่เพาะได้

เอกสารอ้างอิง

๑. Muthane U, Panikar D. Botulinum toxin: pharmacology and its current therapeutic evidence for use. Neurology India 2003; 51:455-60.

๒. Van Ermengem E. Ueber einen neuen anaeroben bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. Z Hyg Infektionkr 1897; 26:56. (For abridged translation, see Rev Inf Dis 1979; 1:701-19).

๓. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. Trans Am Opthalmol Soc 1981; 79:734-70.

๔. National Institute of Health. Consensus Development Conference: clinical use of botulinum toxin. Arch Neurol 1991; 48:1294-98.

๕. Center for Infectious Disease Reseach and Policy (CIDRAP). Botulism: current, comprehensive information on pathogenesis, microbiology, epidemiology, diagnosis, and treatment. [cited 2006 April 16]; Available from URL: htpp://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/fs/food-disease/causes/causes-foodborne.html

๖. Solomon HM, Lilly T Jr. Chapter 17. *Clostridium botulinum.* In: Bacteriological analytical manual. USFDA, Center for Food and Applied Nutrition; [cited 2006, May 30]; Available from URL: http://www.cfsan, fda.gov/~ebam/bam-17.html

๗. Amon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bart lett JG, Ascher MS, et al. Botulinum toxin as a biological weapon. Medial and public health management. JAMA 2001; 285:1059-81.

๘. TKH Bacteriology Notes : Botulinus-update ! Available from URL; http://www.tarakharper.com/b-botuin.htm (accessed on 11/04/2006).

๙. ประเสริฐ ทองเจริญ. การก่อการร้ายทางชีวภาพและสารเคมี. กรุงเทพมหานคร: วิทยพัทธ์; ๒๕๔๗. หน้า ๗๓-๖.

Abstract **Foodborne Botulism: Part II Microbiology and General Knowledge on Botulism**

Prasert Thongcharoen, Suporn Foongladda

Department of Microbiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

Journal of Health Science **2006; 15:501-8.**

Botulism is a severe paralytic disease caused by biological toxin on the nervous system. Botulism has been reported since the 18th century. The causative bacteria was later discovered by Dr. Emille Pierre Marir van Ermengem, professor of microbiology at Ghent University.

Clostridium botulinum is a large rod shape, gram positive, spore-forming anaerobic bacteria. It is generally found in the environment. Spores can survive in dried and aerobic condition; they are heat resistant but could be destroyed by autoclaving.

The biological toxin is a colorless, odorless, tasteless and is the most powerful toxic substance. Botulinum toxin can be further classified into A - G by their antigenic properties. Toxin A is the most toxic one and the toxic dose of type A is approximately 0.001 microgram/ kg body weight. The toxin could be inactivated by heat. Boiling food before serving is, therefore, safe for consumption.

Botulism is classified by the mode of intoxication, namely, foodborne botulism, infantile botulism and bioterrorist botulism etc. Lower dose of purified botulinum toxin could be used as therapeutic drug for spastic torticollis, strabismus, temporariry improve the frown lines between eyebrows and for bioterrorism purpose. Treatment of botulism can be achieved by early antitoxin administration and proper supportive care.

Suitable specimens collected from patients (blood or serum, vomitus, stool, gastric lavage, wound tissues, organs from autopsy, food left-over, etc.) and samples collected from the environment should be sent to the laboratories for diagnostic tests. Tests to identify botulinum toxin have been mentioned.

Key words: **foodborne botulism, microbiology, general knowledge**