

โรคอาหารเป็นพิษโบทูลิซึม

ตอนที่ 3 ลักษณะอาการของโรคและการบริหารรักษา

ประเสริฐ ทองเจริญ

ราชบัณฑิต, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

บทคัดย่อ

โบทูลิซึม เป็นโรคที่พบไม่บ่อยนัก แต่เมื่อเป็นแล้วจะมีอาการอัมพาตอย่างรุนแรง เกิดจากการได้รับสารชีวพิษของแบคทีเรีย *Clostridium botulinum* เข้าสู่ร่างกายโดยการกินสารพิษที่ปนเปื้อนในอาหารโดยตรง หรือกินเชื้อก่อโรคเข้าไปโดยเฉพาะในทารก อาจเข้าทางบาดแผล สูดหายใจ หรือได้รับโดยมีผู้จงใจก่อการร้ายทางชีวภาพ ไม่ว่าจะเป็โรคโบทูลิซึมประเภทใด ต้องถือว่าเป็นผู้ป่วยในภาวะฉุกเฉินทั้งสิ้น

อาการของโรคมักเกิดขึ้นหลังได้รับสารชีวพิษเข้าไป 18 ถึง 36 ชั่วโมง อาจเกิดอาการเร็วใน 6 ชั่วโมง หรืออาจล่าไปได้ถึง 10 วัน

อาการที่สำคัญในผู้ใหญ่ ได้แก่ การเห็นภาพซ้อน ตาพร่ามัวแลเห็นภาพไม่ชัด เสียงแหบแห้ง พูดไม่ชัด กลืนไม่ได้ ปากแห้ง เป็นต้น สำหรับอาการแสดงในผู้ใหญ่ ได้แก่ กล้ามเนื้อแขนขาอ่อนแรง หนังตาตก กล้ามเนื้ออกคอและกล้ามเนื้อหน้าเป็นอัมพาต ตากระตุก รีเฟล็กซ์ในการกลืนลดลง รูปร่างตาขยายและนิ่ง เป็นต้น สำหรับผู้ป่วยทารกจะมีอาการซึม ไม่ดูดนม/ดูดนม ท้องผูก ร้องเสียงแผ่ว ท้องผูก กล้ามเนื้อเหลว

การรักษา ในรายที่รุนแรงต้องรักษาพยาบาลแบบผู้ป่วยวิกฤติ ต้องประทับประคองระบบการหายใจ อาจต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ การให้สารต้านชีวพิษแต่เนิ่น ๆ จะช่วยให้ผู้ป่วยรอดชีวิต ยาปฏิชีวนะก็จำเป็นในรายที่คิดเชื้อ ในทารกการใช้โบทูลิซึม อิมมูโนโกลบูลิน นับว่าให้ผลดี การฟื้นโรคมักค่อยเป็นค่อยไปช้า ๆ

คำสำคัญ: โบทูลิซึม, ลักษณะอาการ, การบริหารรักษา

อาการวิทยาของโรคโบทูลิซึม

โบทูลิซึมเป็นโรคแพ้พิษเฉียบพลัน ไม่มีไข้และมีอาการสำคัญคือเป็นอัมพาตจากส่วนบนของร่างกาย เริ่มต้นจากกล้ามเนื้อที่เลี้ยงโดยประสาทแควเนียลแล้วลามลงเบื้องล่าง เป็นโรคที่ต้องการการรักษาบริหารแบบผู้ป่วยวิกฤติที่มีโอกาสหายแต่ก็กินเวลาเป็น

สัปดาห์หรือเป็นเดือน มีอาการตั้งแต่อัมพาตอ่อน ๆ จนถึงมีอาการหนักต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ ความรุนแรงของอาการขึ้นอยู่กับปริมาณของสารชีวพิษที่ถูกดูดซึมเข้าร่างกาย ในรายที่มีระยะพักโรคสั้นมักจะมีอาการรุนแรงด้วย สารชีวพิษชนิด A จะก่อโรครุนแรงกว่าชนิด B และ E

ระยะฟักโรค^(1,2)

ระยะฟักโรค จากการกินอาหารปนเปื้อนสารพิษ ตามปกติจะปรากฏอาการประมาณ 18 ถึง 36 ชั่วโมง อาจสั้นประมาณ 2 ชั่วโมง หรือยาวนานถึง 10 วัน จากการมีเชื้อปนเปื้อนแผล จะกินเวลา 4-14 วัน จากการสูดหายใจจะเห็นว่าสั้นประมาณ 24-36 ชั่วโมง

อาการและอาการแสดง⁽¹⁻⁶⁾

ในผู้ใหญ่

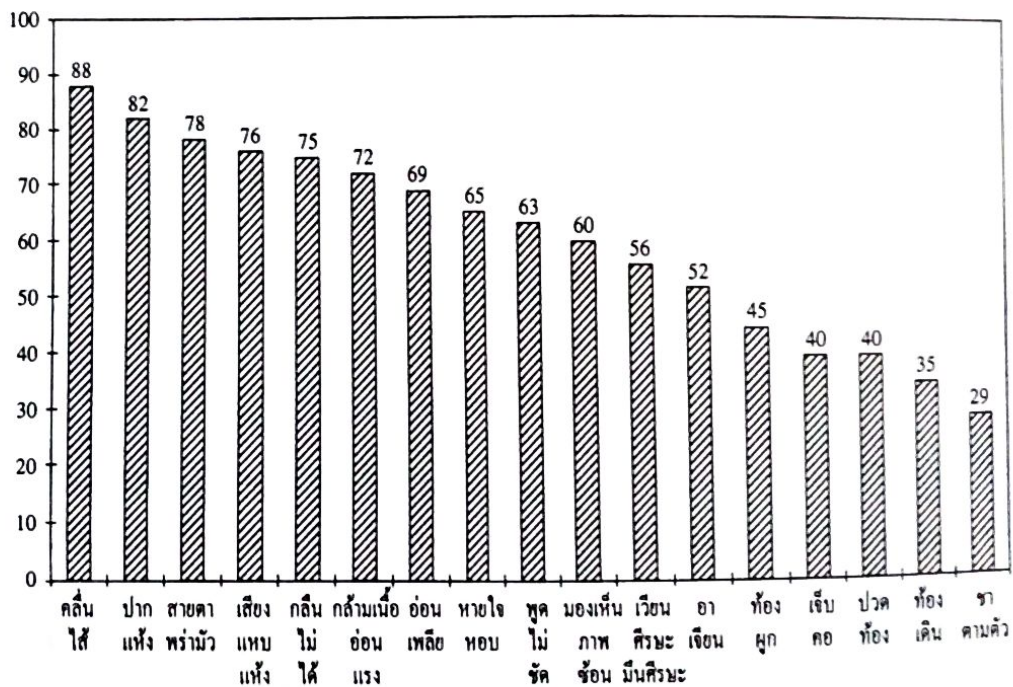
อาการของโรคโบทูลิซึมในผู้ใหญ่ นั้น ได้แก่ คลื่นไส้ ปากแห้ง สายตาพร่ามัว เสียงแหบแห้ง กลืนไม่ได้ กล้ามเนื้ออ่อนแรง อ่อนเพลียหายใจหอบ พูดไม่ชัด มองเห็นภาพซ้อน เวียนศีรษะ มึนศีรษะ อาเจียน ท้องผูก (จากลำไส้ไม่เคลื่อนไหว) เจ็บคอ ปวดท้อง ท้องเดิน ซาดามตัว ความชุกของอาการต่าง ๆ เหล่านี้ แสดงในรูปที่ 1

อาการแสดงของโรคโบทูลิซึมในผู้ใหญ่ นั้น ได้แก่ ไ่วต่อการกระตุ้น กล้ามเนื้อแขนอ่อนแรง หนังตาตก

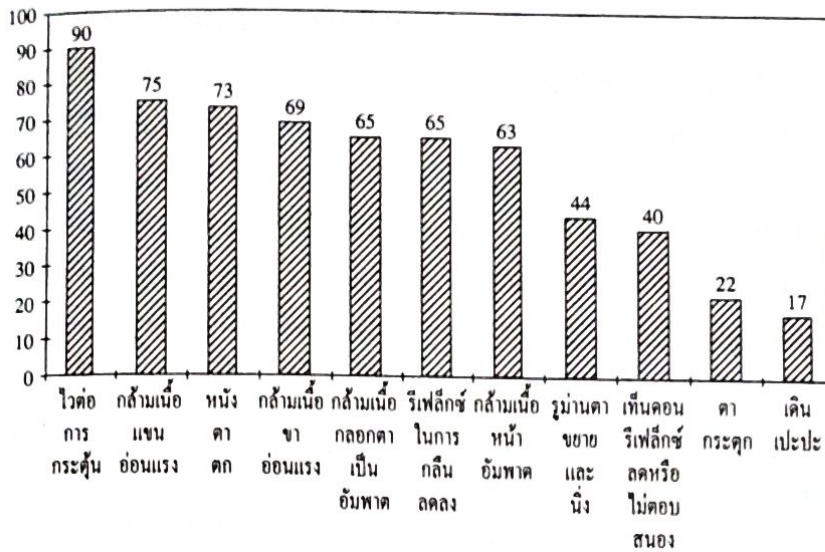
กล้ามเนื้อขาอ่อนแรง กล้ามเนื้ออ่อนแรง และทำให้รีเฟล็กซ์ในการกลืนลดลง กลอกตาเป็นอัมพาต กล้ามเนื้อหน้าอัมพาต รูม่านตาขยายและนิ่ง เห็นคอนรีเฟล็กซ์ ลดหรือไม่ตอบสนอง ตากระตุก เดินเปะปะอื่น ๆ ไม่มีใช้ แม้ว่าจะซึมแต่สติสัมปชัญญะดี การสื่อสารลดลง จากการทำหน้าที่สมองส่วนบัลบาร์พิดปกติ ประสบความสำเร็จรู้สึกมักปกติ (รูปที่ 2)

ในทารก^(6,7)

โรคโบทูลิซึมในทารกก็คือโรคโบทูลิซึมในลำไส้ชนิดหนึ่งนั่นเอง โดยมีรายงานเป็นครั้งแรกในสหรัฐอเมริกา เมื่อ พ.ศ. 2519 หลังจาก พ.ศ. 2523 เป็นต้นมา โบทูลิซึมในทารกพบบ่อยมากกว่าโบทูลิซึมประเภทอื่น ๆ โดยระหว่าง พ.ศ. 2519-2539 ศูนย์ป้องกันควบคุมโรคของสหรัฐอเมริกาได้รับรายงานโรคนี้นี้ในทารกถึง 1,442 ราย และใน พ.ศ. 2545 ปีเดียวมีรายงานถึง 69 ราย แหล่งแพร่โรคที่สำคัญก็คือการใช้น้ำผึ้งป้อนทารก ส่วนใหญ่เกิดจากสารพิษชนิด A ส่วนน้อยอาจเกิดจากชนิด F



รูปที่ 1 อาการของโรคโบทูลิซึมของผู้ใหญ่ จากการกินอาหารปนเปื้อนสารชีวพิษโบทูลินชนิด A, B และ E



รูปที่ 2 อาการแสดงของโรคโบทูลิซึมของผู้ใหญ่ จากการกินอาหารปนเปื้อนสารชีวพิษโบทูลินชนิด A, B และ E

อาการต่าง ๆ ที่พบในทารกที่ป่วยด้วยโรคโบทูลิซึมในทารกมีดังนี้คือ ร้องเสียงเบา กล้ามเนื้ออ่อนปวกเปียก ชิม ประสาทอ่อนไหวง่าย การสนองตอบของรีเฟล็กซ์ต่ำลง ดูดน้ำดูนมลำบาก กลืนลำบาก ยกศีรษะไม่ขึ้น มีความผิดปกติที่ตา (ตาแห้ง หนังตาตก) ปากแห้ง ในลำคอแดง ท้องผูก หายใจขัด หายใจลำบาก หัวใจเต้นเร็ว แรงดันเลือดต่ำ ถ่ายปัสสาวะลำบาก ชัก (ไม่ไคร้พบ)

ไตรลักษณ์ทางคลินิก (Clinical Triad)⁽⁶⁾

1. อาการอัมพาตจากร่างกายเบื้องบนลงล่าง ไม่สอดคล้องกันทั้งสองข้าง โดยมีอาการอัมพาตของสมองส่วนบัลบาร์ที่เด่นชัด (asymmetric, descending flaccid with prominent bulbar paralysis)

2. ไม่มีไข้ (afebrile)

3. ความรู้สึกยังแจ่มใส (clear sensorium)

อาการอัมพาตจากสมองส่วนบัลบาร์ (Bulbar paralysis)⁽⁶⁾

1. เห็นภาพซ้อน (diplopia)

2. ข้อต่าง ๆ ทำงานไม่สัมพันธ์กัน (dysarthria)

3. อารมณ์ละเหี่ย (dysphoria)

4. กลืนลำบาก (dysphagia)

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการคลินิก⁽²⁾

- ระดับน้ำตาลกลูโคส โปรตีน ปริมาณเซลล์ ในน้ำไขสันหลังปกติ

- ค่าเม็ดเลือดขาวสมบูรณ์ ปกติ

- ภาพอิมเมจสมอง และกระดูกสันหลังปกติ (ซีทีและเอ็มอาร์ไอ)

- ภาพลายเส้นคลื่นสมองแสดงลักษณะจำเพาะโดยบรรยายไว้ดังนี้

- Incremental response (facilitation) to repetitive stimulation (not always present and often seen only at 50 Hz)

- Short duration of motor unit potentials (MUPs); polyphasic MUPs

- Decreased amplitude of compound muscle action potentials (CMAPs) after a single nerve stimulus (most prominent in proximal muscle groups)

- Normal sensory nerve function

- Normal nerve conduction velocity (motor and sensory)

ภาวะแทรกซ้อน⁽²⁾

การหายใจล้มเหลว ซึ่งต้องการการช่วยหายใจอยู่นาน ในหลายแห่ง ร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วยต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ

ปลอดภัยจากการสำลัก

ยังคงมีอาการอ่อนเพลีย ปากแห้ง ตาแห้ง หายใจหอบเวลาออกแรง อาจเป็นอยู่นานเป็นปี

อัตราป่วย-ตาย^(1,2)

ก่อนยุคที่มีเครื่องช่วยหายใจที่ทันสมัย อัตราป่วย-ตาย สูงถึงร้อยละ 60 เมื่อมีการบริบาลที่ดีขึ้น อัตราดังกล่าวก็ลดลง ในบางรายงานเพียงร้อยละ 5 โดยทั่วไป ถ้าเป็นโบทูลิซึมจากการกินอาหารปนเปื้อนสารชีวพิษ อัตราตายประมาณร้อยละ 5-10 ถ้าเป็นชนิดจากบาดแผลจะมีอัตราตายต่ำกว่านี้

การวินิจฉัยแยกโรค^(2,6)

ควรวินิจฉัยแยกโรคต่าง ๆ ที่มีอาการใกล้เคียง คือ กลุ่มอาการกิลแลง-บารเร (Guillain-Barre syndrome) โรคกล้ามเนื้ออ่อนแอชนิดร้าย (myasthenia gravis) โรคลมปัจจุบันจากรอยโรคในสมองใหญ่ (Stroke or CNS mass lesion) โรคโปลิโอ โรคอัมพาตแพ้พิษอาหารทะเล (หอย-paralytic shellfish poisoning) โรคอัมพาตจากเห็บกัด (tick paralysis) โรคแพ้พิษเบลลาดอนนา เป็นต้น

การบริบาลรักษา^(1,2)**การรักษา**

1. การรักษาประคับประคอง
2. การรักษาด้วยสารต้านชีวพิษ
3. การรักษาด้วยปฏิชีวนะ
4. การรักษาด้วยการฉีดโบทูลิซึม อิมมูโนโกลบูลินเข้าหลอดเลือดดำในผู้ป่วยเด็ก (Botulism immune globulin - intravenous injection - BIG-IV)

1. การรักษาประคับประคอง ให้สารน้ำทาง

หลอดเลือด ให้สารอาหารทางสายสวน ช่วยการหายใจตามสมควรแก่กรณี ในผู้ป่วยที่มีอาการหนัก ต้องรับไว้เป็นผู้ป่วยในห้องบริบาลผู้ป่วยวิกฤต (intensive care unit - ICU) และจำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจตลอดเวลาที่ไม่สามารถหายใจได้ด้วยตัวเอง

2. การใช้สารต้านพิษรักษา (antitoxin) ตามคำแนะนำของศูนย์การควบคุมโรคติดต่อสหรัฐอเมริกา (CDC) ให้ปฏิบัติดังนี้

ผู้ป่วยผู้ใหญ่

ในกรณีที่ยังไม่ทราบว่าเป็นสารชีวพิษชนิดใด โดยไม่ต้องรอผลการทดสอบในห้องปฏิบัติการ จำเป็นต้องใช้สารต้านชีวพิษรวมสามชนิด (trivalent equine botulism antitoxin) ซึ่งผลิตจากซีรัมม้าที่มีแอนติบอดีต่อพิษชนิด A, B และ E ขนาด 1 หลอด ทั้งนี้โดยเจือจาง 1:10 ด้วยน้ำเกลือไอโซโทนิก ฉีดเข้าหลอดเลือดซ้ำ ๆ นานกว่า 2 นาที ก่อนฉีดให้ทดสอบผิวหนังผู้ป่วยเพื่อป้องกันการแพ้ สารต้านพิษจะอยู่ในร่างกายนานมีค่าถึงชีวิต 5-8 วัน ไม่จำเป็นต้องให้ซ้ำ

ในกรณีที่ทราบชนิดของสารชีวพิษ อาจใช้สารต้านพิษรวมสองชนิด (bivalent A, B) หรือชนิด E bivalent antitoxin ชนิด A 7,500 หน่วย และชนิด B 5,500 หน่วย สำหรับชนิด E มีอยู่ 5,500 หน่วย

ในรายที่รุนแรง หรือในกรณีที่อาจได้รับสารชีวพิษในปริมาณสูงมาก ๆ เช่น อุบัติเหตุในห้องปฏิบัติการ หรือได้รับการก่อการร้ายทางชีวภาพ อาจต้องให้ซ้ำอีกครั้ง

(1 หน่วยนานาชาติ จะลบล้างฤทธิ์ได้ 1,000 mouse LD50 ของชนิด E หรือ 10,000 mouse LD50 ของชนิด A และ B ความแรงนี้มีปริมาณมากเกินไปที่จะลบล้างพิษในเลือดได้)

การรักษาด้วยสารต้านพิษยิ่งเริ่มได้เร็วเท่าใดยิ่งได้ผลดี สารต้านพิษจะไม่ไปแก้พยาธิสภาพหรืออาการอัมพาตที่เกิดขึ้นแล้ว แต่จะป้องกันมิให้เกิดมากขึ้นได้

มีรายงานการให้ผลการรักษาใน 24 ชั่วโมง กรณีที่เป็นจากอาหารที่มีพิษชนิด A ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ antitoxin จะพบพิษในเลือดนานถึง 28 วัน

3. การใช้ปฏิชีวนะรักษา

ในรายที่เกิดจากบาดแผล ให้ทำความสะอาดชำระล้างตัดตกแต่งบาดแผลเพื่อลดปริมาณแบคทีเรียและสารพิษ การใช้ยาปฏิชีวนะรักษาบาดแผล ได้แก่ เพนิซิลินจี หรือเมโทรไดนาโซล ช่วยในการกำจัดเชื้อออกจากบาดแผลได้ แต่ไม่ให้ใช้กับทารกเพราะอาจทำให้เซลล์แบคทีเรียตายและแตก อันอาจจะปล่อยพิษออกมาอีก

ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์และเตตระไซคลินก็ห้ามใช้เช่นกัน เพราะจะเพิ่มความรุนแรงจากพิษที่ปลดปล่อยออกมามากขึ้น

ในเด็กทารก

4. การรักษาด้วยการฉีดโบทูลิซึม อิมมูโนโกลบูลินเข้าหลอดเลือดดำในผู้ป่วยทารก (Botulism immune globulin - intravenous injection - BIG-IV)⁽⁷⁾

เนื่องจากทารกแพ้อาหารง่ายและรุนแรง จึงมีการใช้โกลบูลินมนุษย์ที่มีสารต้านพิษ (botulinum immune globulin-intravenous หรือ BIG-V) โดยได้จากการบริจาคโลหิตของบุคคลากรห้องปฏิบัติการที่เคยฉีดโบทูลินุมทอกซอยต์มาก่อน การรักษาโดยวิธีนี้ได้ตีพิมพ์เป็นรายงานแล้ว⁽⁷⁾ โกลบูลินชนิดนี้มีเก็บสำรองไว้ที่ California Department of Health Services ประเทศสหรัฐอเมริกา

ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน หรือการแพ้ซีรัม

การแพ้เกิดจากการแพ้ซีรัมมาเกิดได้ 3 ชนิดคือ

- แอนาฟิแล็กซิส (anaphylaxis)
- ปฏิกิริยาด้านอุณหภูมิกาย (thermal reactions)
- เกิดอาการขึ้นภายหลังการฉีดซีรัม 20 นาที ถึง 1 ชั่วโมง โดยมีอาการหนาวสั่น หายใจหอบ มีไข้ปฏับ

Serum sickness

เกิดภายใน 14 วันหลังฉีดซีรัม โดยมีไข้ ผื่นลมพิษ หรือผื่นแดงนูน (แมคคูโลแปปูลาร์) ข้ออักเสบ ปวดข้อ และต่อมน้ำเหลืองโต

ระหว่าง พ.ศ. 2510-2520 ได้มีการวิเคราะห์ข้อมูลจากผู้ได้รับสารต้านพิษ (ซึ่งขนาดที่ใช้สูงกว่าขนาดที่แนะนำในปัจจุบัน 2-4 เท่า) จำนวน 268 ราย ปรากฏว่า 24 รายหรือร้อยละ 9 มีปฏิกิริยาภูมิไวเกินแบบเฉียบพลัน (acute type 13 ราย) หรือปฏิกิริยาแบบช้า (delayed type 11 ราย) 5 รายเกิดแอนาฟิแล็กซิสภายในหนึ่งนาทีก่อนฉีด อีก 7 รายมีผื่นลมพิษใน 12 ชั่วโมงแรกหลังฉีดมีอยู่ 1 รายที่มีผื่นแดงทั่วตัวทันทีหลังฉีดและมีลิ้นบวมค้ำปาก ใน 11 รายที่มีปฏิกิริยาแบบช้านั้น ปรากฏว่า 10 รายเป็น serum sickness หลังได้รับซีรัม 6-20 วัน ในรายที่ได้รับแอนติทอกซินหลอดเดียว จะมีปฏิกิริยาภูมิไวเกิน น้อยกว่าร้อยละ 1 อย่างไรก็ตาม แนะนำให้ทำการทดสอบผิวหนังก่อนทุกราย ถ้าแพ้ให้ทำการขจัดภูมิไว (desensitisation) และทุกกรณีควรเตรียมอีพิเนพรีนและยาแก้แพ้ไว้ให้พร้อมใช้ใกล้มือ

เอกสารอ้างอิง

1. Division of Bacterial and Mycotic Diseases, CDC. Botulism: general information; [cited 2008 Mar 21]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov>
2. Center for Infectious Diseases Research and Policy (CIDRAP). Botulism: Current, comprehensive information on pathogenesis, microbiology, epidemiology, diagnosis and treatment; [cited 2008 Apr 18]. Available from: URL: <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/fs/food-disease/causes/cause-foodborne.html>
3. TKH Bacteriology Notes: Botulinus - updated!; [cited 2008 Apr 11]. Available from: URL: http://www.tarakharper.com/b_botuln.htm
4. Barlett JC. Infant botulism in adult. N Engl J Med 1986; 315:254-5.
5. Chia JK, Clark JB, Ryan CA, Pollack M. Botulism in an adult associated with food-borne intestinal infection with *Clostridium botulinum*. N Engl J Med 1986; 315:239-41.

6. Caya JG, Agni R, Miller JE. *Clostridium botulinum* and clinical laboratorian: a detailed review of botulism, including biological warfare ramifications of botulinum toxin. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:653-62.
7. Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, Jewell NI, Hatheway CL. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *N Engl J Med* 2006; 354:462-71.

Abstract Foodborne Botulism III : Clinical Features and Management**Prasert Thongcharoen**

Fellow of the Royal Institute, Faculty of Medicine Siriraj Hospital

Journal of Health Science 2006; 15:825-30.

Botulism is a rare but serious paralytic illness caused by a nerve toxin that is produced by the bacterium *Clostridium botulinum*. There are three main kinds of botulism. Foodborne botulism is caused by eating foods that contain the botulism toxin. Wound botulism is caused by toxin produced from a wound infected with *Clostridium botulinum*. Infant botulism is caused by consuming the spores of the botulinum bacteria, which then grow in the intestines and release toxin. Botulinum toxin might be used as bioweapon. All forms of botulism can be fatal and are considered medical emergencies.

In foodborne botulism, symptoms generally begin 18 to 36 hours after eating a contaminated food, but they can occur as early as 2 hours or as late as 10 days.

The classic symptoms and signs of botulism include double vision, blurred vision, drooping eyelids, slurred speech, difficulty swallowing, dry mouth, irritability, upper and lower limbs weakness, reduction of gag reflex, loss of tendon reflex and muscle weakness. Infants with botulism appear lethargic, feed poorly, are constipated, and have a weak cry and poor muscle tone. Good supportive care in a hospital is the mainstay of therapy for all forms of botulism. The respiratory failure and paralysis that occur with severe botulism may require a patient to be on a breathing machine (ventilator) for weeks, plus intensive medical and nursing care if diagnosed early, foodborne and wound botulism can be treated with an antitoxin which blocks the action of toxin circulating in the blood. This can prevent patients from worsening, but recovery still takes many weeks. Wounds should be treated, usually surgically, to remove the source of the toxin-producing bacteria and appropriate antibiotics should be administered. Currently, antitoxin is not routinely given for treatment of infant botulism. Botulism immune globulin, if available, is appropriate for use in infantile botulism. Recovery is expected to last a long period of time.

Key words: botulism, clinical features, management