Original Article

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลการรักษาผู้ป่วยโบทูลิซึม ด้วยยาต้านชีวพิษ ในการระบาดครั้งใหญ่ของจังหวัดน่าน ในปี 2549

เพชรดี โอฬารริคสุภัค
วราภรณ์ เตชะเสนา
อภิญญา เชื้อสุวรรณ
โรงพยาบาลน่าน

บทคัดย่อ ในช่วงวันที่ 15-26 มีนาคม 2549 ได้เกิดโรคอาหารเป็นพิษจากโบทูลิซึม (botulism) ระบาดในจังหวัดน่าน จากการกินหน่อไม้บรรจุปี๊บในงานเทศกาลงานบุญในเขตอำเภอบ้านหลวง พบผู้ป่วยทั้งหมด 209 ราย เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลน่าน 190 ราย ถูกส่งตัวไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลที่มีศักยภาพสูงกว่า 23 ราย มีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านชีวพิษ (antitoxin) 91 ราย โดยไม่มีผู้เสียชีวิตจากเหตุการณ์ครั้งนี้ จึงได้ศึกษาเชิงพรรณนาย้อนหลัง ผลการรักษาด้วยยาต้านชีวพิษ โดยดูระยะเวลาในการให้ยานี้ภายใน 4 วันที่เริ่มมีอาการและหลังจาก 4 วัน และความแตกต่างในการดำเนินโรคโดยใช้ระยะเวลาที่ผู้ป่วยต้องใช้เครื่องช่วยหายใจและจำนวนวันนอนโรงพยาบาล พบผู้ป่วยที่ได้ยาต้านชีวพิษ ทั้งหมด 68 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยานี้ และไม่ถูกส่งต่อไปรักษายังสถาบันอื่น แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือผู้ป่วยที่มีการหายใจล้มเหลว ทั้งหมด 20 ราย และผู้ป่วยที่ไม่มีปัญหาดังกล่าวทั้งหมด 48 รายซึ่งเมื่อได้รับยาต้านชีวพิษ ภายใน 4 วัน หลังเริ่มมีอาการ พบมีระยะเวลาในการใช้เครื่องช่วยหายใจตั้งแต่ 3-33 วัน (ค่าเฉลี่ย 12.18) มีจำนวนวันในการนอนโรงพยาบาลตั้งแต่ 10-35 วัน (ค่าเฉลี่ย 18.54 วัน) และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านชีวพิษ หลัง 4 วัน มีระยะเวลาในการใช้เครื่องช่วยหายใจ ตั้งแต่ 1-33 วัน (ค่าเฉลี่ย 9.44) มีจำนวนวันในการนอนโรงพยาบาลตั้งแต่ 11-43 วัน (ค่าเฉลี่ย 23.35) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติของระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ (p-value 0.354) แต่พบความแตกต่างของจำนวนวันในการนอนโรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.048) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการหายใจล้มเหลว พบว่า ผู้ป่วยที่ได้ยาต้านชีวพิษ ภายใน 4 วันหลังเริ่มมีอาการและหลังจาก 4 วันมีจำนวนวันนอน 1-16 วัน (ค่าเฉลี่ย 8.00 วัน) และ 3-29 วัน (ค่าเฉลี่ย 10.8 วัน) ตามลำดับกลุ่มที่ได้รับยาต้านชีวพิษ ภายใน 4 วันนั้นมีจำนวนวันนอนน้อยกว่า แต่ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันทางสถิติ (p 0.06) ดังนั้นระยะเวลาในการเริ่มรักษาผู้ป่วยโรคโบทูลิซึม มีความสำคัญต่อผลการรักษาทำให้ผู้ป่วยหายจากโรคเร็วขึ้น

คำสำคัญ: **โรคโบทูลิซึม, ยาต้านชีวพิษ**

บทนำ

โรคโบทูลิซึม (botuliam) เป็นโรคทางระบบประสาทส่วนกลางที่เกิดจากชีวพิษ (toxin) ที่มีฤทธิ์ของเชื้อ *Clostidium botulism* ซึ่งมีลักษณะเป็นแท่งตรงหรือโค้งงอเล็กน้อย ติดสี แกรมบวก ขนาดกว้าง 0.5-2.0 และยาว 1.6- 2.2 ไมโครมิลลิเมตร มีสปอร์เป็นรูปไข่อยู่ตรงส่วนปลายของตัวเชื้อผลิตชีวพิษที่มีผลต่อระบบประสาท (neurotoxin) ได้แตกต่างกันถึง 7 ชนิด ได้แก่

A-G กลไกการออกฤทธิ์ของชีวพิษที่มีผลต่อระบบประสาททั้ง 7 ชนิดคล้ายคลึงกัน คือออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของสารส่งผ่านประสาท (neurotransmitter) ที่ชื่อ acytylcholine ที่ตำแหน่งจุดรวมกล้ามเนื้อร่วมประสาท (neuromuscular junction) ทำให้ไม่มีการหดตัวของกล้ามเนื้อจึงเกิดภาวะอัมพาตอ่อนเปียก (flaccid paralysis)[1,2] ความสามารถในการทนความร้อนของเชื้อนี้จะเพิ่มขึ้นในสิ่งแวดล้อมที่มีความเป็นกรดสูงอาหารเป็นพิษจึงมักเกิดในคนที่กินอาหารกระป๋องที่ปนเปื้อนเชื้อซึ่งอาจจะเป็นผัก ผลไม้ หรือเนื้อสัตว์ก็ได้ อาการที่เกิดจากผลของชีวพิษที่มีผลต่อระบบประสาท ไปขัดขวางการทำงานของ voluntary motor และ autonomic cholinergic junction มีระยะฟักตัวสั้นที่สุด 6 ชั่วโมงและนานที่สุด 10 วันโดยทั่วไปประมาณ 18-36 ชั่วโมง[3] อาการเริ่มจากปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน อุจจาระร่วง ก่อนเกิดอาการทางระบบประสาทได้แก่ ปากแห้ง ตาพร่า เห็นภาพซ้อนถ้าการดำเนินโรคไม่รุนแรงอาการจะหายไปได้เองโดยที่ผู้ป่วยไม่ต้องได้รับการรักษา ในรายที่อาการรุนแรงมักจะตามมาด้วย การออกเสียงลำบาก (dysphonia) พูดไม่ชัด (dysarthria) การกลืนลำบาก (dysphagia) และกล้ามเนื้อแขนขาอ่อนแรง (peripheral muscular weakness) จนถึงมีการหายใจล้มเหลวจากกล้ามเนื้อหายใจอ่อนแรง ผู้ป่วยอาจถึงแก่ชีวิตหากไม่ได้รับการรักษาทันท่วงที อาการทางระบบประสาทจะหายไปใน 1-8 สัปดาห์ และมีรายงานว่านานถึง 7 เดือน เชื้อซีโรทัยป์ เอ จะมีอาการรุนแรงและฟื้นตัวช้าที่สุดและมีอัตราการตายประมาณ ร้อยละ 5-10[4] โรคพิษจากโบทูลิซึม แม้ไม่พบบ่อยแต่อาจทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ความตายอย่างรวดเร็วและมักเกิดการระบาดเป็นกลุ่มใหญ่ จึงถือเป็นภาวะฉุกเฉินทางการแพทย์และการสาธารณสุขจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องประสานงานกันอย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพระหว่างแพทย์และทีมสาธารณสุขในพื้นที่ การวินิจฉัยในรายแรกจะยากที่สุด ดังนั้นแพทย์ควรคำนึงถึงโรคนี้เมื่อผู้ป่วยมีอาการของอัมพาตก้านสมองส่วนท้าย (bulbar palsy) และมีอัมพาต (descending paralysis) โดยไม่สูญเสียประสาทสัมผัสและความรู้สึกตัว การเพาะเชื้อและชันสูตรสารพิษ (toxicity testing) จากอุจจาระ เลือด และจากอาหารที่สงสัย โดยเฉพาะช่วงแรก ๆ ของการเกิดโรคเป็นวิธีที่ดีที่สุดในการตรวจวินิจฉัยยืนยันการวินิจฉัย การรักษาโรคนั้นทำโดย 1. การให้ยาต้านชีวพิษ ทันทีที่มีการวินิจฉัย เพื่อป้องกันไม่ให้การดำเนินโรคเป็นมากขึ้น 2. รักษาตามอาการ เฝ้าระวังภาวะการหายใจล้มเหลว และเมื่อมีการหายใจล้มเหลวควรรับตัวผู้ป่วยไว้ในหอผู้ป่วยหนัก (ICU) และให้การรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจ[4]

ในช่วง 15-26 มีนาคม 2549 ได้เกิดโรคอาหารเป็นพิษโบทูลิซึม ระบาดในจังหวัดน่าน จากการกินหน่อไม้บรรจุในปี๊บในงานเทศกาลงานบุญในเขตอำเภอบ้านหลวง พบผู้ป่วยทั้งหมด 209 ราย เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลน่าน 190 รายถูกส่งตัวไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลที่มีศักยภาพสูงกว่า 23 ราย มีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย ยาต้านชีวพิษ 91 ราย โดยไม่มีผู้เสียชีวิตจากเหตุการณ์ครั้งนี้[5-7] เนื่องจากการรักษาพิษโบทูลิซึมในประเทศไทยนั้นยังไม่เคยมีการรักษาด้วย ยาต้านชีวพิษ เนื่องจากไม่มียานี้ในประเทศไทย การระบาดครั้งนี้ได้รับการสนับสนุนจากต่างประเทศโดยได้ประเทศอังกฤษเป็น heptavalent antitoxin (A-G) และ bivalent ยาต้านชีวพิษ จาก CDC ประเทศสหรัฐอเมริกา และ quadrivalent จาก National institute ประเทศญี่ปุ่น จึงได้สนใจผลการรักษาด้วย ยาต้านชีวพิษในระยะเวลาที่ต่างกันนับจากผู้ป่วยเริ่มมีอาการโดยมีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาผลของระยะเวลาในการรักษาด้วยยาต้านชีวพิษในผู้ป่วยโบทูลิซึม ที่มีและไม่มีภาวะหายใจล้มเหลว และเปรียบเทียบผลการรักษาของการได้รับยาต้านชีวพิษภายในระยะเวลา 4 วัน และหลัง 4 วัน

วิธีการศึกษา

ใช้การศึกษาเชิงพรรณนาย้อนหลัง (retrospective descriptive study) ในกลุ่มผู้ป่วยโบทูลิซึม ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านชีวพิษ ทั้งหมดของโรงพยาบาลน่าน

โดยเริ่มเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลน่านตั้งแต่วันที่ 15 มีนาคม 2549 ระยะเวลาศึกษาเดือนเมษายน 2549 - มิถุนายน 2549 เปรียบเทียบผลการรักษาหลังได้ยาต้านชีวพิษ โดยใช้ระยะเวลาของการใช้เครื่องช่วยหายใจ และจำนวนวันนอนของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาภายใน 4 วันแรกที่เริ่มอาการ และมากกว่า 4 วัน ประชากรที่ศึกษาได้แก่ ผู้ป่วยโบทูลิซึมที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลตลอดระยะเวลาของโรค ตั้งแต่วันที่ 15 มีนาคม - เมษายน 2549 โดยแบ่งการศึกษาออกเป็น 2 กลุ่มคือ

1. กลุ่มที่มีการหายใจล้มเหลว ทำการเปรียบเทียบจำนวนวันนอนโรงพยาบาล และระยะเวลาที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ

2. กลุ่มที่ไม่มีการหายใจล้มเหลว ทำการเปรียบเทียบจำนวนวันนอนโรงพยาบาล

ผู้ป่วยที่ตัดออกจากการศึกษาคือผู้ป่วยที่ได้รับการส่งต่อไปรักษายังโรงพยาบาลหรือสถาบันอื่น ๆ

วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป โดยวิเคราะห์สถิติเชิงพรรณนา ค่าความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ยของตัวแปรเชิงปริมาณ (continuous variables) ด้วย การวิเคราะห์ด้วยสถิติ t- test

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลน่านและได้รับการรักษาด้วยยาต้านชีวพิษ ในการศึกษานี้ ทั้งหมด 68 รายแบ่งเป็น หญิง 42 ราย (61.8%) ชาย 26 ราย (38.2%)

โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มดังนี้

กลุ่มที่ 1 มีการหายใจล้มเหลวต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ 20 ราย

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโบทูลิซึม ที่มีการหายใจล้มเหลว จำแนกตามระยะเวลาที่ได้ยาต้านชีวพิษ ก่อนและหลัง 4 วัน หลังเริ่มมีอาการ

ข้อมูลทั่วไป	ได้รับยาต้านชีวพิษหลังเริ่มมีอาการภายใน 4 วันแรก (n = 11 ราย)	ได้รับยาต้านชีวพิษหลัง 4 วัน (n = 9 ราย)
อายุ (ค่าเฉลี่ย / ปี)	45	45
เพศ		
ชาย	4	4
หญิง	7	5
อาการทางระบบประสาท		
หนังตาตก (Ptosis)	6	5
ม่านตาขยาย (Dilated pupil)	2	2
การอ่อนแรงของกล้ามเนื้อที่ใช้ในการกลอกตา (Limitation of EOM)	9	7
กล้ามเนื้อใบหน้าอ่อนแรง (Facial nerve dysfunction)	6	5
ลดรีเฟล็กซ์การกลืน (Decrease gag reflex)	11	9
กล้ามเนื้อลิ้นอ่อนแรง (Tongue weakness)	1	2
กล้ามเนื้อแขนอ่อนแรง (Upper extremities weakness)	5	6
กล้ามเนื้อขาอ่อนแรง (Lower extremities weakness)	5	3
ชนิดของยาต้านชีวพิษ		
hetavalent	10	1
bivalent	1	8

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโบทูลิซึมที่ไม่มีการหายใจล้มเหลว จำแนกตามระยะเวลาที่ได้ยาต้านชีวพิษ ก่อนและหลัง 4 วัน หลังเริ่มมีอาการ (n = 48 ราย)

ข้อมูลทั่วไป	ได้รับยาต้านชีวพิษ หลังเริ่มมีอาการ ภายใน 4 วันแรก (n = 20 ราย)	ได้รับยาต้านชีวพิษ หลัง 4 วัน (n = 28 ราย)
อายุ (ค่าเฉลี่ย / ปี)	45.8	47.53
เพศ		
ชาย	6	12
หญิง	14	16
อาการทางระบบประสาท		
หนังตาตก (Ptosis)	17	215
ม่านตาขยาย (Dilated pupil)	0	0
การอ่อนแรงของกล้ามเนื้อที่ใช้ในการกลอกตา (Limitation of EOM)	1	0
กล้ามเนื้อใบหน้าอ่อนแรง (Facial nerve dysfunction)	1	2
ลดรีเฟล็กซ์การกลืน (Decrease gag reflex)	16	24
กล้ามเนื้อลิ้นอ่อนแรง (Tongue weakness)	0	0
กล้ามเนื้อแขนอ่อนแรง (Upper extremities weakness)	1	3
กล้ามเนื้อขาอ่อนแรง (Lower extremities weakness)	1	3
ชนิดของยาต้านชีวพิษ		
bivalent	18	20
quadrivalent	2	8

กลุ่มที่ 2 ไม่มีการหายใจล้มเหลวไม่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ 48 ราย

โดยมีข้อมูลทั่วไปและลักษณะอาการทางระบบประสาทของผู้ป่วยทั้งหมด ที่ศึกษา ดังตารางที่ 1 และตารางที่ 2

ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 (ตารางที่ 3) กลุ่มที่มีการหายใจล้มเหลว และต้องใช้เครื่องช่วยหายใจขณะรักษาตัวในโรงพยาบาลนั้นพบว่ามีวันนอน ตั้งแต่ 10-43 วัน (ค่าเฉลี่ย 20.8) แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้ยาต้านชีวพิษ ภายใน 4 วันแรกที่เริ่มมีอาการนั้น พบว่า มีจำนวนวันนอน โรงพยาบาลตั้งแต่ 10-35 วัน (ค่าเฉลี่ย 18.54) และใช้เครื่องช่วยหายใจทั้งหมดตั้งแต่ 3-33 วัน (ค่าเฉลี่ย 12.18) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านชีวพิษ หลังจาก 4 วันที่เริ่มมีอาการแล้ว ที่มีจำนวนวันนอนโรงพยาบาลวันตั้งแต่ 11-43 วัน (ค่าเฉลี่ย 23.35) และระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจตั้งแต่ 1-33 วัน (ค่าเฉลี่ย 9.44) พบว่าเวลาที่จำนวนวันนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ได้ยาต้านชีวพิษเร็วภายใน 4 วัน น้อยกว่า กลุ่มที่ได้ยาต้านชีวพิษภายใน 4 วัน หลังจากเริ่มมีอาการแล้วอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.048) แต่ระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจในกลุ่มที่ได้ antitoxin เร็วกว่านั้นไม่พบว่ามีความแตกต่าง (p-value 0.354)

ผู้ป่วยกลุ่มที่สอง (ตารางที่ 3) ผู้ป่วยที่ไม่มี respiratory failure ไม่ต้องรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจ พบว่ามีจำนวนวันที่นอนโรงพยาบาลทั้งหมดตั้งแต่ 1-29 วัน (ค่าเฉลี่ย 9.66) เมื่อทำการเปรียบเทียบจำนวนวันนอนโรงพยาบาลในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านชีวพิษ เร็วภายใน 4 วันที่เริ่มมีอาการพบว่ามีจำนวนวันนอนโรง-

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบค่าจำนวนวันนอนเฉลี่ยและระยะเวลาที่ผู้ป่วยต้องใช้เครื่องช่วยหายใจในผู้ป่วยกลุ่มที่มีและไม่มีการหายใจล้มเหลว

กลุ่มผู้ป่วย	ผู้ป่วยที่รับยาต้านชีวพิษ หลังเริ่มมีอาการภายใน 4 วัน แรก		ผู้ป่วยที่รับยาต้านชีวพิษ หลัง 4 วัน		t-test
	ค่าเฉลี่ย (วัน)	ค่าต่ำสุด และสูงสุด (วัน)	ค่าเฉลี่ย (วัน)	ค่าสูงสุด-ค่าต่ำสุด (วัน)	
กลุ่มที่ 1 (n=20)	(n=11)		(n=9)		
กลุ่มที่มีการหายใจล้มเหลว					
จำนวนวันในการนอนโรงพยาบาล	18.54	10-35	23.35	11-43	0.048
ระยะเวลาใช้เครื่องช่วยหายใจ	12.18	3-33	9.44	1-33	0.354
กลุ่มที่ 2 (n=48)	(n=20)		(n=28)		
กลุ่มที่ไม่มีการหายใจล้มเหลว					
จำนวนวันในการนอนโรงพยาบาล	8.00	1-16	10.8	3-29	0.06

ตารางที่ 4 ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นของกลุ่มผู้ป่วยที่มีการหายใจล้มเหลว

ภาวะแทรกซ้อน	กลุ่มที่ได้ยาต้านชีวพิษ หลังจากมีอาการภายใน 4 วันแรก (n=11 ราย)	กลุ่มที่ได้ยาต้านชีวพิษ หลัง 4 วัน (n=9 ราย)
ไม่มีภาวะแทรกซ้อน	4	1
ปอดบวม	1	4
ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ	1	1
ติดเชื้อในกระแสโลหิต	5	3

พยาบาลตั้งแต่ 1-16 วัน (ค่าเฉลี่ย 8.00) น้อยกว่า ระยะเวลานอนโรงพยาบาลของกลุ่มที่ได้รับยาต้านชีวพิษ 4 วันหลังจากมีอาการ ตั้งแต่ 3-29 วัน (ค่าเฉลี่ย 10.8) แต่พบว่าไม่มีความแตกต่างที่นัยสำคัญทางสถิติชัดเจน (p-value 0.06)

เมื่อศึกษาถึงภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการหายใจล้มเหลว (ตารางที่ 4) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาต้านชีวพิษ ภายหลัง 4 วัน เกิดภาวะแทรกซ้อนมากกว่ากลุ่มที่มีได้รับยาต้านชีวพิษ เร็วภายใน 4 วัน โดยพบว่ามี ปอดบวมร่วมมากกว่าชัดเจน

วิจารณ์

การระบาดของโรคโบทูลิซึม ในครั้งนี้เป็นครั้งใหญ่ที่สุดเท่าที่มีในประเทศไทย และมีประสบการณ์การรักษาด้วยยาต้านชีวพิษ ในผู้ป่วยจำนวนมากที่สุดและพบว่าการระบาดครั้งนี้ไม่มีผู้เสียชีวิต เปรียบเทียบจากการศึกษาก่อนหน้านี้[8,9] พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อมีทั้งหมด 13 คน พบผู้ป่วยเสียชีวิต 2 ราย ซึ่งไม่มีผู้ป่วยใดได้รับการรักษาด้วยยาต้านชีวพิษ ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยโบทูลิซึม ด้วยยาต้านชีวพิษจากการศึกษานี้ ได้เปลี่ยน-แปลงการดำเนินโรคให้ดีขึ้นอย่างให้ดีขึ้นอย่างชัดเจนเช่น

เดียวกับจากข้อมูลระบาดวิทยาของสหรัฐอเมริกาเมื่อมีการเริ่มรักษาผู้ป่วยโบทูลิซึม ด้วยยาต้านชีวพิษมานาน พบว่าทำให้อัตราการตายลดลง จากร้อยละ 60 ในปี 1950 มาเป็นร้อยละ 15.5 ในช่วงปี 1950-1996[10] ซึ่งตรงตามข้อมูลของ CDC ที่กล่าวถึงประสิทธิภาพทางเภสัชวิทยาว่าหากผู้ป่วยได้รับยาต้านชีวพิษ ในเวลารวดเร็ว จะลดการทำลายของชีวพิษต่อปลายประสาทที่ติดต่อกับกล้ามเนื้อ (NMJ) โดยไม่ช่วยแก้ไขอาการที่มีกล้ามเนื้อเป็นอัมพาตไปแล้ว สามารถลดระยะเวลาในการดำเนินโรคลง CDC ได้แนะนำการใช้ยาต้านชีวพิษที่ประกอบด้วยชนิด A B E ซึ่งเป็นอิมมูโนโกลบูลินที่สกัดจากม้าใช้โดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งเดียว เนื่องจากพบว่ามีค่าครึ่งชีวิตนานตั้งแต่ 5-8 วัน[11]

จากการศึกษานี้พบว่าเมื่อเปรียบเทียบระยะเวลาการเริ่มให้โดยนับตั้งแต่เริ่มมีอาการจนถึงได้รับยาภายใน 4 วัน และหลัง 4 วัน ยาต้านชีวพิษทำให้ระยะเวลาในการดำเนินโรคแตกต่างกัน พบว่าในกลุ่มที่ทำการศึกษากลุ่มที่ 1 ที่มีการหายใจล้มเหลวนั้นกลุ่มที่ได้รับยาต้านชีวพิษ ภายใน 4 วันหลังจากมีอาการมีจำนวนวันนอนโรงพยาบาลน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ทีหลังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ไม่พบความแตกต่างกันในเรื่องของระยะเวลาที่ผู้ป่วยต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้ยาต้านชีวพิษเร็วมีอัตราการเกิดโรคแทรกซ้อนน้อยกว่าโดยเฉพาะอย่างยิ่งการติดเชื้อที่ปอด ซึ่งเชื่อว่าน่าจะเป็นจากการที่ยาต้านชีวพิษ ทำให้การดำเนินโรคสั้นลงการกลับมาทำงานของระบบทางเดินหายใจเร็วขึ้นทำให้ลดการติดเชื้อลงได้ ในกลุ่มที่ทำการศึกษากลุ่มที่ 2 ที่ไม่มีการหายใจล้มเหลว ระยะเวลาที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลในกลุ่มที่ได้ยาต้านชีวพิษ ภายใน 4 วันแรกนอนโรงพยาบาล น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาต้านชีวพิษ ทีหลัง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบการศึกษาผลของ Kongsaengdao และคณะ12 ซึ่งทำการศึกษาผู้ป่วยในการระบาดครั้งเดียวกันนี้ แต่ได้รับการส่งตัวไปรักษาต่อยังโรงพยาบาลที่มีศักยภาพสูงกว่าโรงพยาบาลน่าน พบว่าการให้ยาต้านชีวพิษ ในวันที่ 4 และวันที่ 6 ของโรคพบว่า จำนวนผู้ป่วยสะสม (accumulative number of patients) ที่ใช้เครื่องช่วยหายใจลดลง อย่างรวดเร็วแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับการรักษาในวันที่ 6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.02) ดังนั้นจากการศึกษาครั้งนี้ และอ้างอิงการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยในการระบาดครั้งเดียวกัน ซึ่งเป็นการระบาดจากเชื้อโบทูลิซึม type A[5,6] อาจสรุปได้ว่า ระยะเวลาที่เริ่มให้ยาต้านชีวพิษที่รวดเร็วหลังผู้ป่วยมีอาการ มีความสำคัญจะเพิ่มประสิทธิภาพทำให้ผู้ป่วยหายจากโรคได้เร็วขึ้น และลดการภาวะแทรกซ้อนในการรักษาผู้ป่วยโบทูลิซึม

ได้แยกส่วนการศึกษาเป็น 2 ส่วนโดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่ มีและไม่มีการหายใจล้มเหลว เพื่อให้สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้โดยไม่มีความแตกต่างด้านความรุนแรงของอาการ ทั้งยังได้แสดงลักษณะอาการทางคลินิกของระบบประสาทในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน นอกจากนี้การที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านชีวพิษ จากแหล่งที่มาต่างกัน คือ heptavalent (A-G) ของอังกฤษที่มีส่วนประกอบของยาต้านชีวพิษ type A 897 ยูนิต bivalent (A, B) จาก CDC สหรัฐอเมริกา ส่วนประกอบของยาต้านชีวพิษ type A 7,500 ยูนิต quadrivalent (A, B, E, F) ของประเทศญี่ปุ่น มียาต้านชีวพิษ type A 500 ยูนิต มีข้อมูลจากต่างประเทศที่ทำการศึกษาปริมาณยาต้านชีวพิษที่ได้รับ ใน serum ของผู้ป่วยโบทูลิซึม พบว่า มีค่าสูงกว่าปริมาณที่จะ neutralize toxin ของเชื้อโรคได้ถึง 10-1,000 เท่า และมีค่าครึ่งชีวิต ตั้งแต่ 5-8 วัน[13] ดังนั้นการได้ปริมาณ ยาต้านชีวพิษ ที่ฉีดเข้าในตัวผู้ป่วยที่แตกต่างกันเนื่องมาจากแหล่งที่มาต่างกันไม่ควรเป็นปัจจัยที่จะทำให้ผลการรักษาต่างกัน

การได้รับยาต้านชีวพิษของผู้ป่วยโบทูลิซึม ครั้งนี้นั้นพบอาการแพ้ทั่วไปจนถึงการแพ้แบบ anaphylaxis การทำการทดสอบที่ผิวหนัง ไม่สามารถทำนายถึงอาการแพ้ที่จะเกิดขึ้น จากรายงานของ มนัส วงศ์ทะเนตร และคณะ ผู้ป่วย 91 รายได้รับยาต้านชีวพิษ การระบาด

ของโบทูลิซึม ครั้งนี้ พบว่ามีการแพ้ยาต้านชีวพิษเกิดขึ้นร้อยละ 5-10[14]

ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากโรคระบาดอาหารเป็นพิษ จากเชื้อ botulism ยังมีโอกาสเกิดขึ้นได้อีก ตราบเท่าที่บริโภคนิสัยของคนไทย โดยเฉพาะทางภาคเหนือ ยังไม่เปลี่ยนแปลง บุคลากรทางการแพทย์ จำเป็นต้องมีความรู้ ความเข้าใจเรื่องโรคนี้ และควรทราบแหล่งที่จะติดต่อขอรับการสนับสนุนยาต้านชีวพิษ ผ่านการประสานงานของกระทรวงสาธารณสุข แหล่งสนับสนุน ยาต้านชีวพิษ ได้แก่ สาขา Foodborne and Diarrheal Disease, CDC ประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งให้บริการเรื่องการวินิจฉัย การสอบสวนการระบาด และการสนับสนุน Trivalent botulinum toxin สำหรับ type A, B, E และ bivalent สำหรับ type A, B ตลอด 24 ชั่วโมง[11]

เอกสารอ้างอิง

1. Cato EP, George WL, Finegold SM. Genus Clostidum In : Sneath PHA, Mair NS, Sharpe ME, eds. Bergey, s Manual of systematic bacteriology. Baltimore : William&Wilkins; 1986. p. 1141-200.
2. Simpson LL. Identification of the major steps in botulinum toxin action. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004; 44:167-93.
3. Woodruff BA, Griffin PM, McCroskey LM, Smart JF, Wainwright RB, Bryant RG, et al. Clinical and laboratory comparison of botulism from toxin types A, B, and E in the United States, 1975-1988. J Infect Dis 1992; 166(6):1281-6.
4. Hughes JM, Blumenthal JR, Merson MH. Clinical features of type A and B food-borne botulism. Ann Intern Med 1981; 95:442-5.
5. World Health Organization. Botulism in Thailand: epidemic and pandemic alert and response [cited 2006 Mar 22]. Available from: URL: http://www.who.int/csr/don/2005_12_22/en/.
6. Centers for Disease Control and Preventation. Botulism from home-canned bamboo shoots-Nan Province, Thailand, [cited 2006 Mar 23]. Available from: URL:http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5514al.htm.
7. Banluang Hospital. Bolulism report [cited 2006 Mar 24]. Available from: URL: http://www.banluanghospital.com/index.php?lay=boardshow&ac=webboard_show&Category= banluang hospitalcom &thispage=&No=159977.
8. Swadiwudhipong W, Wongwatcharapaiboon P. Foodborne botulism outbreak following consumption of home-canned bamboo shoots in Northern of Thailand. J Med Assoc Thai 2000; 83:1021-5.
9. Wongwatcharapaiboon P, Thaikruea L, Ungchusak K. Foodborne botulism associated with home-canned bamboo shoots, Thailand, 1998. [cited 2006 Mar 22]. Available from: URL: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtm/mm4821a1.htm.Assessed
10. Shaprio RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United States : a clinical and epidemiologic review. Am Intern Med 1998; 129:221-8.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Botulism in the United States, 1899-1996: Handbook for epidemiologists clinicians, and laboratory workers. Atlanta, GA: Center for Disease Control and Prevention; 1998.
12. Kongsaengdao S, Samintarapanya K, Rusmeechan S, Wongsa A, Pothirat C, Pondoakdee S, et al. An outbreak of botulism in Thailand: clinical manifestations and management of severe respiratory failure. CID 2006; 43:1247-56.
13. Tackett CO, Shandera WX, Mann JM. Equine antitoxin use and other factor that predict foodborne botulism. Am J Med 1984; 76:794-8.
14. Wongtanate M, Sucharitchan N, Tantisiriwit K, Oranrigsupak P, Chuesuwan A, Toykeaw S, et al. Signs and symptoms predictive of respiratory failure in patients with foodborne botulism in Thailand. Am J Trop Med Hyg 2007; 77(2):386-9.

Abstract **Effect of Botulism Antitoxin on Food Borne Botulism Outbreak in Nan Province, Thailand 2006**

Petchdee Oranrigsupak, Waraporn Tachasana, Aphinya Chuesuwan

Nan Hospital

Journal of Health Science **2008; 17:SVI1775-82.**

During 15 - 26 March 2006, there was a large outbreak of food-borne botulism associated with ingestion of home - canned bamboo shoots at a religious rite in Ban Pluang district, Nan province, Thailand. In all, 209 patients were reported of which 190 patients were admitted in Nan hospital and 91 patients received antitoxin. Twenty three of them were transferred to eight more-advanced facilities.In a retrospective descriptive study, a comparison of 68 remaining patients was made between those received antitoxin within 4 days after the onset of the disease and those after 4 days. The primary outcome was determined by the length of stay in the hospital and the duration of ventilator usage. Among 68 patients who received antitoxin, the patients were divided into 2 groups, 20 patients who had respiratory failure and the other 48 patients who did not. It was found that, in respiratory failure group who received antitoxin within 4 days after the onsets (n=11) the lengths of stay were between 10 and 35 days (average 18.54), and the duration of ventilator usage between 3 and 33 days (average 12.18). As for the patients who received antitoxin later than 4 days after the onsets (n=9) Their lengths of stay in hospital were between 11 and 43 days (average= 23.35), and duration of ventilator usage between 1 and 33 days (average =9.44). There was statistical significance in the difference of the length of stay in the hospital (p-value 0.048) between the two group, however no difference between duration of ventilator usage was established (p-value 0.354). In the group of patients who did not have respiratory failure, the result showed that patients who receive antitoxin within 4 days after the onsets (n=20) had shorter length of stay in the hospital, 1-16 days (average 8.00), than the patients who received antitoxin later than the 4 days (n=28), 3-29 days (average 10.8). However there was no statistical significance in the difference in length of stay within this group (p-value 0.06). It was concluded that the timing of receiving antitoxin determined favorite outcomes.

Key words: **botulism, antitoxin**