

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

โรคโบทูลิซึม (Botulism) เป็นโรคร้ายแรงที่เกิดจากสารพิษ “โบทูลินัมท็อกซิน (botulinum toxin)” ซึ่งสร้างจากเชื้อแบคทีเรียชื่อ *Clostridium botulinum* ผู้ป่วยโรคนี้จะมีการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อทั่วร่างกาย โดยเฉพาะที่บริเวณหน้า และกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะการหายใจล้มเหลวและเสียชีวิตได้ ธรรมชาติของโรคโบทูลิซึม จะก่อให้เกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงหลายสัปดาห์ การรักษาแบบประคับประคองอย่างเดียว ต้องใช้เวลานาน เกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ได้ง่าย และมีอัตราการตายจากโรคนี้สูง โบทูลินัม แอนติท็อกซิน (botulinum antitoxin) ช่วยหยุดการดำเนินของโรค และลดระยะเวลาของโรคให้สั้นลงได้ ทำให้อัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น

โบทูลินัมท็อกซินสามารถแบ่งได้เป็น 7 ชนิดตามสายพันธุ์ของเชื้อ *Clostridium botulinum* ได้แก่ ชนิด A, B, C, D, E, F และ G โดยโบทูลินัมท็อกซินชนิด A, B และ E ก่อให้เกิดโรคในคนมากที่สุด ในขณะที่ชนิด F ก่อให้เกิดไม่บ่อย ส่วนชนิด C และ D ก่อให้เกิดโรคเฉพาะในสัตว์ แต่ชนิด G ไม่มีรายงานการเกิดโรคเลย

โบทูลินัมท็อกซินออกฤทธิ์โดยยับยั้งการหลั่งสื่อสัญญาณประสาท acetylcholine (ACh) ออกจากปลายประสาท กล้ามเนื้อ และระบบประสาทอัตโนมัติพาราซิมพาเทติก (parasympathetic) ผู้ป่วยโรคโบทูลิซึมจึงอยู่ในภาวะที่พร่อง ACh ทำให้มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ร่วมกับมีกลุ่มอาการแบบ anticholinergic (anticholinergic toxidrome) ได้แก่ อาการปากคอแห้ง ท้องผูก ปัสสาวะลำบาก เป็นต้น

### โรคโบทูลิซึมแบ่งออกได้ตามมูลเหตุของการได้รับสารพิษ ดังนี้

1. โรคโบทูลิซึมจากอาหาร (Foodborne botulism) เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดโดยเกิดจากการกินอาหารที่เก็บไว้ในลักษณะสุญญากาศ และมีเชื้อ *Clostridium botulinum* อยู่ ทำการสร้างโบทูลินัมท็อกซินปนเปื้อนอยู่ในอาหารนั้น เช่น อาหารกระป๋อง ในประเทศไทยที่พบได้บ่อย คือ หน่อไม้ปิ้ง
2. โรคโบทูลิซึมจากแผล (Wound botulism) เกิดจากแผลผู้ป่วยติดเชื้อ *Clostridium botulinum* และมีการสร้างโบทูลินัมท็อกซินขึ้น
3. โรคโบทูลิซึมจากลำไส้เด็กหรือผู้ใหญ่ (Infantile botulism และ Adult intestinal toxemia botulism) เกิดจากการมีเชื้อ *Clostridium botulinum* ในลำไส้ของผู้ป่วย และภาวะในลำไส้ที่เหมาะสมที่เชื้อจะขยายตัว และสร้างสารพิษได้
4. โรคโบทูลิซึมจากการสูดดม เนื่องจากโบทูลินัมท็อกซินถูกใช้เป็นอาวุธชีวภาพ

5. โรคโบทูลิซึมจากการใช้โบทูลินัมที่ออกซิเจนทางการแพทย์ เนื่องจากโบทูลินัมที่ออกซิเจนชนิด A มีการใช้เพื่อรักษาโรคกล้ามเนื้อบางชนิดและเสริมความงาม หากผู้ป่วยได้รับในปริมาณที่มากเกินไป ก็สามารถทำให้เกิดโรคโบทูลิซึมได้เช่นกัน

### เภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์

โบทูลินัม แอนตี้ท็อกซิน (botulinum antitoxin) ในปัจจุบันได้จากน้ำเหลืองหรือเซรัม (serum) ของม้าที่ได้รับโบทูลินัมที่ออกซิเจนชนิดต่างๆ หลังจากนั้นได้นำมาเข้าขบวนการแยก immunoglobulin และนำมาย่อยให้เหลือเฉพาะส่วน Fab ซึ่งเป็นส่วนที่มีความจำเพาะในการจับกับโบทูลินัมที่ออกซิเจน เมื่อโบทูลินัม แอนตี้ท็อกซินจับกับโบทูลินัมที่ออกซิเจน แล้ว ทำให้ท็อกซินไม่สามารถออกฤทธิ์ได้

โบทูลินัม แอนตี้ท็อกซินเมื่ออยู่ในกระแสโลหิต จะมีค่าครึ่งชีวิต ( $t_{1/2}$ ) ประมาณ 5-7 วัน ยาส่วนใหญ่จะถูกขับออกทางไต

โบทูลินัม แอนตี้ท็อกซินมีหลายชนิด ขึ้นกับความสามารถในการต่อต้านชนิดของโบทูลินัมที่ออกซิเจน เช่น ชนิดต่อต้านโบทูลินัมที่ออกซิเจน A และ B (bivalent) ชนิดต่อต้านโบทูลินัมที่ออกซิเจน A, B และ E (trivalent) และชนิดต่อต้านโบทูลินัมที่ออกซิเจนทั้ง 7 ชนิด (heptavalent)

### ข้อบ่งชี้

1. เพื่อรักษาโรคโบทูลิซึม

ผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดง ที่บ่งชี้ว่าเป็นโรคโบทูลิซึม ควรได้รับการรักษาด้วยยาต้านพิษ คือ โบทูลินัม แอนตี้ท็อกซินโดยเร็วที่สุด และไม่ต้องรอผลตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยัน เนื่องจากผลการตรวจใช้เวลานาน

2. เพื่อป้องกัน

เป็นการบริหารยาให้กับผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคโบทูลิซึม จากการได้รับโบทูลินัมที่ออกซิเจน ซึ่งจะไม่กล่าวถึงในบทความนี้

### ข้อห้ามใช้

เนื่องจากโรคโบทูลิซึมมีความรุนแรงมาก การให้โบทูลินัม แอนตี้ท็อกซินแก่ผู้ป่วยที่มีประวัติเคยได้รับเซรัมของม้ามาก่อน หรือเคยมีประวัติแพ้เซรัมของม้า จึงไม่ได้เป็นข้อห้ามสมบูรณ์ (absolute contraindication) แต่ควรจะมีการประเมินและพิจารณาระหว่างผลดีและผลเสียจากการได้รับยาเป็นรายๆ ไป และควรมีมาตรการเตรียมพร้อมในการดูแลรักษาหากผู้ป่วยเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา (hypersensitivity) ระหว่างการบริหารยาให้แก่ผู้ป่วย

### อาการไม่พึงประสงค์

โบทูลินัม แอนตี้ท็อกซินอาจก่อให้เกิดภาวะอันไม่พึงประสงค์ โดยเฉพาะปฏิกิริยาทาง immune ที่เป็นการแพ้ยาในรูปแบบต่างๆ ได้เนื่องจากยาเป็นโปรตีนชนิดหนึ่ง สามารถแบ่งตามระยะเวลาที่เกิดระหว่างการบริหารยาได้แก่

### 1. ปฏิกริยาแบบ Anaphylactic และ Anaphylactoid

เป็นปฏิกริยาการแพ้ที่รุนแรง และอาจทำให้เสียชีวิตได้ สามารถเกิดได้ภายในเวลาเป็นนาทีถึง 2 หรือ 3 ชั่วโมงหลังจากเริ่มบริหารยา อาการที่สำคัญได้แก่ ผื่นลมพิษ (urticaria) ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน หายใจลำบาก ตรวจพบมีภาวะหลอดลมตีบ (bronchospasm) และช็อคได้

### 2. อาการไข้

เป็นปฏิกริยาที่เกิดขึ้นได้ภายใน 1/2 – 2 ชั่วโมง หลังจากบริหารยา ผู้ป่วยจะมีอาการไข้หนาวสั่น และมีความดันโลหิตสูงขึ้นได้

### 3. ปฏิกริยาแบบ Serum sickness

เป็นปฏิกริยาที่เกิดขึ้นในเวลา 1 – 3 สัปดาห์ หลังจากได้รับยา ผู้ป่วยจะมีอาการเป็นไข้ คันมีผื่น คล้ายลมพิษ และปวดตามข้อได้

เนื่องจากโบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินในปัจจุบัน ไม่ใช่ immunoglobulin ทั้งโมเลกุล ส่วน Fc ที่เป็นสาเหตุของการเกิดปฏิกริยาแพ้ยาถูกตัดทิ้งไปเหลือแต่ส่วน Fab จึงทำให้อัตราการเกิดปฏิกริยาทาง immune เหล่านี้ลดลงไปจากเดิมมาก กล่าวคือ อุบัติการณ์การเกิดปฏิกริยาทุกชนิดมีประมาณร้อยละ 9 – 17 การเกิดปฏิกริยาแบบ anaphylactic มีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 1 – 9 และยังพบว่าโบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซิน ก่อให้เกิดปฏิกริยาทาง immune น้อยกว่าเซรัมพิษงู (antivenin)

## ปฏิกริยาต่อยาอื่น

โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินสามารถผสมกับน้ำเกลือชนิดใดก็ได้ แต่ไม่ควรผสมยานี้ในขวดเดียวกับยาชนิดอื่น

## ขนาดและวิธีใช้

โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซิน มีทั้งเป็นแบบผงแห้ง (lyophilized) และสารละลายเข้มข้น (concentrated solution)

สำหรับโบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซิน ในโครงการยาต้านพิษนี้ เป็นสารละลายขนาด 250 มิลลิลิตรต่อขวด ขนาดที่ให้คือ 2 ขวดทางหลอดเลือดดำ อย่างไรก็ตาม โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินขนาด 1 ขวดอาจจะเพียงพอในผู้ป่วยบางราย ผู้ป่วยเด็กหรือผู้ใหญ่ใช้ยาในขนาดเท่ากัน

ก่อนบริหารยาอาจพิจารณาทำการตรวจสอบทางผิวหนังว่าผู้ป่วยจะแพ้ยาต้านสารพิษหรือไม่ ตามวิธีการที่ระบุไว้ แต่ผลการตรวจสอบอาจไม่ถูกต้องเสมอไป ฉะนั้นจึงควรเตรียมยา epinephrine และ antihistamine ไว้พร้อมก่อนบริหารยา หากเกิดการแพ้ยาอาจจะต้องพิจารณาการทำ desensitization เพื่อลดโอกาสการเกิดแพ้ยา (วิธี desensitization ระบุไว้ท้ายบท)

การบริหารยา โดยให้ขวดแรกช้าๆ เพื่อเฝ้าระวังการเกิดปฏิกริยาทาง immune หลังจากนั้นให้ขวดที่สองต่ออีก 250 มิลลิลิตรทางหลอดเลือดดำ

เนื่องจากยาถูกเก็บไว้ในอุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียส ขณะบริหารยาให้กับผู้ป่วย ยาควรมีอุณหภูมิใกล้เคียงกับอุณหภูมิของร่างกาย ฉะนั้นควรจะนำยาออกจากตู้เย็นและทิ้งไว้ในอุณหภูมิห้องก่อนเสมอ

## รูปแบบของยา

โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินในโครงการยาต้านพิษนี้ ชื่อ “Botulismus-Antitoxin Behring” เป็นสารละลาย ใน 1 มิลลิลิตร ประกอบด้วย โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซิน ชนิด A 750 หน่วย (international unit), ชนิด B 500 หน่วย และชนิด E 50 หน่วย ขนาดบรรจุ 250 มิลลิลิตรต่อขวด



## วิธีการตรวจสอบทางผิวหนัง

ขั้นตอนการตรวจสอบว่าผู้ป่วยจะมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาแพ้ จากได้รับโบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินหรือไม่ จะมีขั้นตอนดังนี้

### 1. Prick test

หยดสารละลาย 1:1,000 ของโบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินบนผิวหนังบริเวณท้องแขนที่มีการสะกิดไว้ แล้ว โดยควรมีตัวควบคุมบวก (positive control) ซึ่งได้แก่ histamine และตัวควบคุมลบ (negative control) ได้แก่ น้ำเกลือเปล่า ที่บริเวณข้างๆ ด้วย

การแปลผลทำใน 15-20 นาที โดยอ่านผลว่าเป็นผลบวกเมื่อบริเวณที่หยดโบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซิน และ histamine มีวงของผื่นนูนแดง (erythema) เทียบกับตัวควบคุมลบ มากกว่า 3 เซนติเมตรขึ้นไป

### 2. Intradermal test

การทดสอบนี้จะทำการต่อเมื่อการทดสอบในขั้นที่ 1 ให้ผลเป็นลบแล้วเท่านั้น การทดสอบโดย ฉีดยาที่เป็นสารละลายความเข้มข้น 1:1,000 ขนาด 0.02 มิลลิลิตร เข้าใต้ผิวหนัง

ถ้าให้ผลลบให้ทำซ้ำอีกครั้ง โดยเป็นสารละลายที่เข้มข้นขึ้นคือ 1:100 (ควรมีการฉีดตัวควบคุม บวกและลบ และการแปลผลคล้ายขั้นที่ 1 )

ผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติแพ้เซรั่มหรือไม่เคยได้รับเซรั่มมาก่อนสามารถข้ามไปทดสอบด้วย สารละลายเข้มข้น 1:100 โดยไม่ต้องใช้ 1:1,000 ได้เลย

## ข้อควรระวัง

ควรคำนึงไว้เสมอว่าการทดสอบ อาจก่อให้เกิดปฏิกิริยาที่รุนแรงจนทำให้เกิดการเสียชีวิตได้ เช่นเดียวกัน ระหว่างที่ทำการทดสอบจึงควรมียา epinephrine (1:1,000) ที่พร้อมฉีดให้กับผู้ป่วยได้ทันที

การทดสอบที่ให้ผลลบ ไม่ได้หมายความว่าไม่มีโอกาสเกิดปฏิกิริยาทาง immune กับผู้ป่วยได้อย่าง แน่นนอน มาตรการความปลอดภัยแก่ผู้ป่วยจึงยังคงต้องมีอยู่

## วิธีการทำ Desensitization

เมื่อผู้ป่วยมีประวัติแพ้เซรั่มจากม้ามาก่อน หรือการทดสอบทางผิวหนังให้ผลบวก แพทย์อาจเลือกทำการ desensitization ก่อนบริหารยา

การทำ desensitization เป็นการฉีดโบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินในความเข้มข้นและขนาดจากน้อยไปหามาก เป็นช่วงๆ ห่างกันช่วงละ 15 นาที ตามตารางข้างล่าง

### ตารางการทำ desensitization โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินทางหลอดเลือดดำ

ลำดับยา*	ความเข้มข้นของยา ในน้ำเกลือ normal saline	ขนาดยาที่ฉีด (มล.)
1	1:1,000	0.1
2	1:1,000	0.3
3	1:1,000	0.6
4	1:100	0.1
5	1:100	0.3
6	1:100	0.6
7	1:10	0.1
8	1:10	0.3
9	1:10	0.6
10	ไม่เจือจาง	0.1
11	ไม่เจือจาง	0.2
12	ไม่เจือจาง	0.6
13	ไม่เจือจาง	1.0

\* บริหารยาห่างกันช่วงละ 15 นาที

หากผู้ป่วยเกิดปฏิกิริยาทาง immune เช่น anaphylaxis ควรฉีดยา adrenaline ให้กับผู้ป่วยทันที การป้องกันไม่ให้เกิดปฏิกิริยาทาง immune โดยวิธี desensitization นี้ จะได้ผลต่อเมื่อมีการฉีดยาต่อเนื่องตามตารางนี้ หากมีการหยุดระหว่างการทำ จะทำให้วิธีการนี้ไม่ได้ผล

### การรักษาปฏิกิริยา immune ที่เกิดจากโบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซิน

1. ปฏิกิริยา Anaphylaxis  
เมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะ anaphylaxis ขึ้น ให้ทำดังนี้
  - 1.1 หยุดการบริหารยาในทันที
  - 1.2 ให้ผู้ป่วยดมออกซิเจน
  - 1.3 ให้สารน้ำแก่ผู้ป่วย

- 1.4 ให้ยาต่อไปนี้
  - Adrenaline
  - Corticosteroid
  - H<sub>2</sub> antagonist
- 1.5 ติดตามค่าสัญญาณชีพ (vital signs) เป็นระยะ
2. อาการไข้
  - 2.1 ตรวจค่าสัญญาณชีพ
  - 2.2 ให้ยาลดไข้ รวมถึงวิธีการลดไข้อื่นๆ เช่น เช็ดตัว
  - 2.3 กรณีที่มีอาการหนาวสั่นรุนแรง อาจยังพิจารณาให้ยา pethidine ชั่ว
3. ปฏิกริยา Serum sickness
  - 3.1 ประเมินผู้ป่วยว่ามีระบบใดของร่างกายเกิดปฏิกริยาบ้าง
  - 3.2 พิจารณาให้ยากลุ่ม corticosteroid
  - 3.3 ในรายที่รุนแรงพิจารณาการทำ plasmaphoresis

### เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Geyer HL. Botulism. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2011: p 682-94.
2. Goldfrank LS, Geyer HL. Botulinum antitoxin. In: Nelson LA, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9<sup>th</sup> ed. New York : McGraw-Hill; 2011: p 695-7.
3. Gomez HF. Botulism. In: Brent J, Wallace KL, Burkhardt KK, Phillips SC, Donovan JW, eds. Critical Care Toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005: p 1351-8.
4. Chalk C, Benstead TJ, Keezer M. Medical treatment for botulism. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Mar 16;(3):CD008123.
5. Tacket CO, Shandera WX, Mann JM, Hargrett NT, Blake PA. Equine antitoxin use and other factors that predict outcome in type A foodborne botulism. Am J Med. 1984 May;76(5):794-8.
6. Jones RG, Corbel MJ, Sesardic D. A review of WHO International Standards for botulinum antitoxins. Biologicals. 2006 Sep;34(3):223-6.
7. Gottlieb SL, Kretsinger K, Tarkhashvili N, Chakvetadze N, Chokheli M, Chubinidze M, et al. Long-term outcomes of 217 botulism cases in the Republic of Georgia. Clin Infect Dis. 2007;45(2):174-80.
8. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. JAMA 2001;285(8):1059-70