

โรคสมองฝ่อจากการติดเชื้อในคนและสัตว์*

ธีระวัฒน์ เหมะจุฑา**

ในระหว่างปี 2537-2539 ได้มีการรายงานถึงการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ของโรคสมองฝ่อชนิด Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) ในผู้ป่วยอายุน้อย โดยในประเทศอังกฤษ มีการรายงานผู้ป่วย จำนวน 10 ราย ที่มีอาการทางสมอง และระบบประสาทคล้ายคลึงกับโรคในกลุ่ม CJD แต่มีลักษณะทางเวชกรรมและพยาธิสภาพบางประการที่แตกต่างไปจากโรค CJD เดิม ประจวบกับการที่มีการระบาดของโรคกลุ่มเดียวกันในวัว (bovine spongiform encephalopathy - BSE) ซึ่งรู้จักกันโดยทั่วไปว่า “โรควัวบ้า (mad cow)” โดยเฉพาะในประเทศอังกฤษ ซึ่งมีจำนวนวัวที่เกิดโรคสูงถึง 157,576 ตัว (จากรายงานรับวันที่ 2 กุมภาพันธ์ 2539) นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดโรคนี้ในประเทศภาคพื้นยุโรปอื่น ๆ เช่น สวิตเซอร์แลนด์ มีจำนวน 189 ตัว, ฝรั่งเศส 13 ตัว และยังพบการเกิดโรคกลุ่มเดียวกันนี้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมตระกูลอื่น เช่น มีรายงานการเกิดโรคในแมว 71 ตัว อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีรายงานการเกิดโรคในสุนัขและสุกร

อนุสนธิ์จากการแพร่ระบาดของโรคในสัตว์และการรายงานการเกิดโรคในคนดังกล่าวองค์การอนามัยโลก (World Health Organization - WHO) จึงได้

จัดให้มีการประชุมว่าด้วยโรคสมองฝ่อจากการติดเชื้อในคนและสัตว์ ซึ่งผู้เข้าร่วมประชุมประกอบด้วยประสาทแพทย์, ประสาทพยาธิแพทย์, นักวิทยาศาสตร์จากประเทศสหรัฐอเมริกา, อังกฤษ และภาคพื้นยุโรป, กลุ่มประเทศในทวีปเอเชีย ได้แก่ จีน, ญี่ปุ่น, อินเดีย และไทย รวมทั้งตัวแทนจากศูนย์กลางควบคุมโรคจากประเทศต่างๆ ทั่วโลก โดยมีจุดประสงค์เพื่อหาข้อสรุปในประเด็นต่างๆ ดังนี้ (1) โรคสมองฝ่อที่เกิดขึ้นมีความแตกต่างจากโรค CJD เดิมอย่างแน่นอนหรือไม่; (2) ความเป็นไปได้ในการติดต่อจากสัตว์มายังคน; และ (3) วิธีการวินิจฉัยที่ถูกต้องแม่นยำ

ที่ประชุมได้ศึกษาลักษณะการดำเนินโรคของผู้ป่วย 10 รายที่พบในประเทศอังกฤษ รวมทั้งรายล่าสุดที่รายงานจากประเทศฝรั่งเศส (27 เมษายน 2539) ซึ่งผู้ป่วยทั้งหมดที่มีอายุต่ำกว่า 41 ปี โดยรายที่มีอายุน้อยที่สุด คือ 16 ปี จากการวิเคราะห์ดังกล่าวที่ประชุมได้ข้อสรุปว่าโรคที่เกิดขึ้นมีความแตกต่างจากโรค CJD เดิมอย่างชัดเจน ไม่ว่าจะเปรียบเทียบกับโรค CJD ที่เป็นจากกรรมพันธุ์, แบบเกิดขึ้นเอง, แบบการติดต่อจากการใช้ยาฉีดฮอร์โมนบางประเภท หรือการผ่าตัดที่มีการปนเปื้อนด้วยเชื้อพรีออน (prion) หรือโรค CJD ที่เกิด

* WHO Consultation on Clinical and Neuropathological Characteristics of the New Variant of CJD and other Human and Animal Transmissible Spongiform Encephalopathies ระหว่างวันที่ 14-16 พฤษภาคม 2539 ณ กรุงเจนีวา

** หน่วยประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในชาวปาปัวนิวกินี บนเกาะโฟร์ (Fore Island) ที่เรียกว่าโรค Kuru โดยทั่วไปแล้วผู้ป่วยโรค CJD แบบเกิดขึ้นเองมีอายุโดยเฉลี่ย 65 ปี ในกรณีของผู้ป่วยอายุน้อยมักสามารถพิสูจน์ได้ว่าการติดเชื้อหรืออนจากการใช้ยาหรือการผ่าตัด หรือมีการผ่าเหล่าทางพันธุกรรม (genetic mutations) สำหรับโรค CJD ที่มีการรายงานใหม่นี้มีลักษณะทางเวชกรรมที่มีความจำเพาะดังนี้

1. มีอาการทางจิตประสาทนำมาก่อน ได้แก่ ความวิตกกังวล ซึมเศร้า ถดถอยจากสังคม พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง เป็นต้น และต่อมาจึงมีความผิดปกติของระบบประสาท

2. มีอาการเด่นของความผิดปกติของการเดิน และการทรงตัว ซึ่งบ่งชี้ถึงพยาธิสภาพของสมองน้อย (cerebellum) ภายในเวลาเป็นสัปดาห์หรือเดือน หลังจากอาการเริ่มแรก

3. อาการสมองเสื่อมมักพบในระยะท้ายของโรค โดยในระยะแรกผู้ป่วยมักมีเพียงการถดถอยในความสามารถเกี่ยวกับการทรงจำบ้าง เช่น อาการหลงลืม

4. ในระยะท้ายของโรคจะมีอาการสั่นกระตุกแบบ myoclonus หรือการเคลื่อนไหวผิดปกติชนิด chorea

ลักษณะเฉพาะตัวอื่นๆ ประกอบด้วย ไม่มีความผิดปกติของคลื่นสมองดังที่พบใน CJD ธรรมดา และบางรายมีอาการพิเศษ คือ การเกิดความรู้สึกที่ผิดปกติ เช่น มีอาการปวดแสบร้อนตามเท้าและใบหน้า ซึ่งพบได้ตั้งแต่ในระยะแรก หรืออาการกล้ามเนื้อแข็งเกร็งอ่อนแรง ซึ่งพบได้ในระยะท้ายของโรค

การเปรียบเทียบลักษณะทางประสาทพยาธิวิทยาพบว่าโรค CJD ที่ได้รับการการรายงานใหม่มีความแตกต่างจากโรค CJD เดิม คือ มีลักษณะเป็นรูพรุนคล้ายฟองน้ำ (spongiform) ล้อมรอบ amyloid plaques ซึ่งทำให้มีลักษณะคล้ายดอก daisy โดยพบมากในสมองส่วนเบซาลแกงเกลีย (basal ganglia); มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์ astrocyte ในส่วนกลางของสมอง โดยเฉพาะบริเวณทาลามัส (thalamus); และมีการเพิ่มจำนวนอย่างมากของสาร prion ในทุกบริเวณของสมอง

(ยกเว้นในส่วนทาลามัส ซึ่งมีปริมาณค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับบริเวณอื่นๆ) เมื่อเปรียบเทียบกับโรค CJD ธรรมดา CJD ใหม่มีปริมาณสาร prion สูงกว่ามาก

โรค CJD ตามปกติแบบธรรมดาสามารถพบได้ประปราย มีอุบัติการณ์เฉลี่ยทั่วโลกประมาณ 1:1,000,000 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเกิดขึ้นเอง (sporadic) และร้อยละ 10-15 เป็นโรคทางกรรมพันธุ์ ผู้ป่วยมักมีอายุเกิน 60 ปี โดยมีอาการที่สำคัญ คือ ภาวะสมองเสื่อมที่มีการดำเนินโรคอย่างรวดเร็ว และในระยะท้ายของโรคจะพบอาการกระตุก หรือเดินเซ ผู้ป่วยร้อยละ 90 จะเสียชีวิตภายใน 1 ปีหลังจากมีอาการ การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองจะพบการเปลี่ยนแปลงที่มีลักษณะค่อนข้างจำเพาะ คือ มีการลดต่ำลงของ background activity และมีคลื่นความถี่ต่ำที่มีขนาดสูง (high voltage triphasic slow waves) ปรากฏเป็นจังหวะ (periodic burst) การตรวจทางพยาธิวิทยาในสมองจะไม่พบลักษณะคล้ายดอก daisy และมีตำแหน่งการกระจายของรูพรุนที่ต่างจากโรค CJD กลุ่มที่ได้รายงานใหม่ สำหรับอุบัติการณ์ในประเทศไทยพบมีรายงานไม่เกิน 25 รายในรอบสองทศวรรษที่ผ่านมา (โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และ ศ.นพ. อรรถสิทธิ์ เวชชาชีวะ, ศ.นพ. ปรีดา พัวประดิษฐ์) และผู้ป่วยทั้งหมดเป็นแบบธรรมดา ไม่พบโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม หรือจากการติดเชื้อจากการปนเปื้อนของ prion

ในประเด็นเกี่ยวกับวิธีการแพร่ระบาดของโรค ผู้เข้าร่วมได้ศึกษาการแพร่กระจายของโรค BSE ในวัว และได้ข้อสรุปว่า การระบาดของโรค BSE เกิดขึ้นจากการใช้โปรตีนซึ่งสกัดได้จากอวัยวะภายใน รวมทั้งสมอง ของแกะซึ่งเป็นโรค Scrapie ซึ่งเป็นโรคในกลุ่มเดียวกันนี้ มาเป็นส่วนผสมของอาหารสัตว์ เป็นผลให้มีการระบาดข้ามสายพันธุ์จากแกะมายังวัว ซึ่งเมื่อมีการนำอวัยวะเครื่องในของวัวมาสกัดโปรตีนและใช้เป็นอาหารในการเลี้ยงวัวจึงยังทำให้มีการแพร่ระบาดของโรคมายิ่งขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากสาร prion มีความคงทนสูง และไม่สามารถทำลายได้โดยการย่อยบด หรือการผ่านความร้อนสูงทั่วไป ในเดือนกรกฎาคม ปี 2531 ทางกรม

อังกฤษได้ประกาศห้ามการนำโปรตีนจากสัตว์เคี้ยวเอื้องมาเป็นอาหารสัตว์ และในเวลา 2 ปีต่อมา ได้ประกาศเพิ่มเติม โดยห้ามการใช้อวัยวะส่วน สมอง, ไขสันหลัง, ต่อมธัยมัส, ม้าม และลำไส้ จากวัวที่มีอายุเกิน 6 เดือนมาเป็นอาหารของคนและสัตว์ พร้อมกันนั้นในเนื้อวัวต้องพยายามไล่เยื่อท่อน้ำเหลืองและเส้นใยประสาทออก

แม้ว่าโรคนี้สามารถแพร่ระบาดติดต่อกันได้คล้ายกับโรคติดเชื้อ แต่ในความเป็นจริงแล้วกระบวนการเกิดโรคมิได้เป็นผลจากการติดเชื้อโรค หรือจุลินทรีย์ในตระกูลใด แต่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงในโครงสร้างของโปรตีน prion (จากตามที Dr. Prusiner ได้ตั้งชื่อมาจาก proteinaceous infection particles) ซึ่งโดยปรกติสามารถพบได้ในสมองคนและสัตว์ ดังนั้นในระยะหลังจึงเรียกโรคกลุ่มนี้รวมกันว่า “โรคพรีออน (prion disease)” จากการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของโปรตีนพรีออนจากเกลียวอัลฟา (alpha helices) มาเป็นแผ่นเบต้า (beta sheet) ทำให้โปรตีนนี้มีความคงทนต่อการถูกทำลาย ไม่ว่าจะเป็นการใช้ความร้อนสูง, การย่อยสลายด้วยกรด-ด่าง ในขนาดปรกติ, การใช้แสงอัลตราไวโอเลต หรือการใช้สารเคมี เช่น แอลกอฮอล์ หรือฟอร์มาลีน รวมทั้งเอนไซม์ต่างๆ ดังนั้นจึงเกิดการสะสมของโปรตีนพรีออนในระบบประสาท ซึ่งเป็นผลให้เกิดการรบกวนการทำงานของเซลล์ประสาท จนมีอาการสมองเสื่อมและเสียชีวิตในที่สุด

โรคพรีออนที่ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์เป็นผลจากการผ่าเหล่าของสายพันธุ์กรรมที่ควบคุมการสร้างโปรตีนพรีออน ซึ่งขณะนี้พบได้ 11 ตำแหน่ง (point mutation) และที่ตำแหน่ง codon 129 จะเป็นตัวควบคุมลักษณะอาการของโรค ตลอดจนพยาธิสภาพของสมอง โดยขึ้นกับชนิดของกรดอะมิโน methionine หรือ valine ในตำแหน่งนั้นว่าเป็น homozygous หรือ heterozygous การผ่าเหล่าชนิดอื่นก็อาจทำให้เกิดโรคพรีออน ได้เช่นเดียวกัน เช่น การผ่าเหล่าซึ่งเกิดจากการมีชุดนิวคลีโอไทด์ปรากฏซ้ำกัน (insertional mutation) ในช่วงของ octarepeat sequence เป็นต้น ผู้ป่วยในอังกฤษไม่มีการผ่าเหล่าดังกล่าวข้างต้น แต่ใน codon 129 จะมีลักษณะของ homozygous methionine

สำหรับกระบวนการเกิดโรคพรีออน ที่เป็นผลจากการได้รับโปรตีนพรีออนที่ผิดปกติจากภายนอก เข้าสู่ร่างกาย ไม่ว่าจะเป็นจากการบริโภค เช่น การแพร่จากแกะสู่วัว, ในวัวด้วยกันเอง และ แพร่ในแมว, เสือชีตาร์, พูมา, และสัตว์กึ่งอื่นๆ ในสวนสัตว์อังกฤษ (แต่ไม่ปรากฏอาการในสุนัข) หรือการแพร่ของโรค Kuru ในคน ซึ่งเกิดจากการบริโภคสมองโดยที่สารโปรตีนพรีออนที่ผิดปกติเมื่อเข้าสู่ร่างกาย จะผ่านจากทางเดินอาหารและไปสู่ระบบประสาท และจะสามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงในการสร้างโปรตีนพรีออน ทำให้โปรตีนพรีออนที่ถูกสร้างขึ้นใหม่กลายเป็นโปรตีนพรีออนที่ผิดปกติ จนเกิดเป็นโรคในที่สุด ซึ่งโดยทั่วไปกระบวนการนี้มักใช้เวลานับ 10 ปีหากได้รับโปรตีนผ่านการบริโภคทางปาก ส่วนการได้รับโปรตีนพรีออนผิดปกติเข้าสู่ร่างกายด้วยวิธีอื่น เช่น การใช้เยื่อหุ้มสมองของผู้ป่วย หรือการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือชั้นไขมันโดยตรง จะมีระยะฟักตัวของโรคสั้นกว่ามาก

การทดลองเพื่อพิสูจน์ลักษณะของการแพร่โรคสามารถกระทำได้โดยการฉีดโปรตีนจากอวัยวะต่างๆ รวมทั้งมันสมองเข้าสู่ร่างกายของสัตว์ทดลองโดยเฉพาะหนูและลิงด้วยวิธีต่างๆ เช่น การฉีดเข้าสมองโดยตรง, ฉีดเข้าในช่องท้อง, ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ, หรือโดยการกิน การฉีดเข้าสมองโดยตรงเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพมากที่สุด จากการศึกษาในวัว พบว่าการให้วัวกินสมองของวัวที่ติดโรคเพียง 100 กรัม (ตั้งแต่ 1 กรัมขึ้นไปก็ติดต่อกได้ในบางการทดลอง) สามารถทำให้เกิดโรคได้ภายในเวลา 4 เดือน แต่มีเพียงสมอง, ไขสันหลัง, ลำไส้เล็กส่วนปลาย (distal ileum) ซึ่งมีเนื้อเยื่อ ระบบน้ำเหลือง (Peyer's patch) จะสามารถแพร่โรคต่อไปได้เท่านั้น กล้ามเนื้อ, อวัยวะภายใน ตลอดจนสารคัดหลั่งเช่น นานนม, อสุจิ ไม่พบว่าสามารถถ่ายทอดโรคได้ นอกจากนี้ยังพบว่าการไวของการเกิดโรดยังขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ของสัตว์ และการระบาดข้ามสายพันธุ์ในธรรมชาติเกิดขึ้นได้ยาก

ในส่วนของการระบาดจากวัวมาสู่คนโดยการบริโภคเนื้อวัวนั้น จนปัจจุบันยังไม่สามารถให้ข้อสรุปที่แน่ชัด ถึงแม้ว่าการทดลองโดยการฉีดเนื้อเยื่อจากกล้ามเนื้อ

เนื้อวัวเข้าสมองหนูจะไม่สามารถทำให้เกิดโรคก็ตาม และหากเปลี่ยนสารพันธุกรรมของหนูให้มีโครงสร้างของโปรตีนหรืออณูคล้ายกับคนแล้วจึงฉีดเนื้อเยื่อสมองของผู้ป่วยโรค CJD แบบปกติเข้าสมอง พบว่าหนูจะตายภายใน 196-212 วัน ในขณะที่หนูที่ได้รับการฉีดเนื้อเยื่อสมองวัวที่เป็นโรค BSE ยังคงมีชีวิตอยู่ (จนถึงขณะประชุมเดือนพฤษภาคม 2539 หนูมีชีวิตมากกว่า 400 วัน) ในขณะนี้ ได้มีการศึกษาโดยการให้เนื้อเยื่อที่เตรียมจากอวัยวะต่างๆ ของวัวที่เป็นโรค BSE เข้าสู่ลิง ซึ่งเป็นสัตว์ที่มีสายพันธุ์ใกล้เคียงมนุษย์มากที่สุด ซึ่งการศึกษายังไม่สิ้นสุด และอาจต้องรอเวลากว่า 1 ปีจึงจะได้ข้อสรุป สำหรับความเป็นไปได้ในการติดเชื้อจากคนสู่คนผ่านทาง การรับเลือดหรือสารโปรตีน ก็ยังไม่มีข้อสรุปเช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตาม การทดลองโดยการถ่ายเลือดจากผู้ป่วย CJD เข้าสู่ลิง ไม่ปรากฏว่าก่อให้เกิดโรค

ในส่วนของ การวินิจฉัยก่อนเสียชีวิต ยังไม่มีการตรวจทางน้ำเหลืองที่จำเพาะสำหรับโรคนี้ การวินิจฉัยมักอาศัยลักษณะทางเวชกรรมและการดำเนินโรคเป็นสำคัญ การวินิจฉัยที่แน่นอนยังต้องอาศัยการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อสมอง ในระยะหลังได้มีการศึกษาความเป็นไปได้ในการตรวจหาโปรตีนในน้ำไขสันหลังของคนและสัตว์ที่ยังมีชีวิตอยู่ แต่เริ่มต้นมีอาการของโรคนี้ โปรตีนดังกล่าวอาจสลายจากเซลล์ที่เป็นโรคและเสื่อมสภาพจากการเป็นโรคพรีออน อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากกลุ่ม NIH (Drs. Kenney,

Gibbs, USA) ที่นำเสนอ ยังห้ามเปิดเผยจนกว่าจะได้รับการตีพิมพ์แล้ว

โดยสรุป โรคพรีออนเป็นสาเหตุของภาวะสมองเสื่อมที่เป็นที่รู้จักกันมานานและเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย จะมีอุบัติการณ์สูงหรือมีการแพร่ระบาดหรือไม่ จำเป็นต้องมีการเฝ้าระวังกันอย่างใกล้ชิด ทั้งนี้รวมถึงการแพร่ระบาดในสัตว์เศรษฐกิจ ซึ่งอาจก่อให้เกิดผลกระทบอย่างรุนแรง จากข้อมูลในขณะนี้บ่งชี้ว่า โรค CJD ที่เกิดขึ้นในประเทศอังกฤษและฝรั่งเศสเป็นโรคที่ต่างไปจากโรค CJD เดิม การเกิดโรคนี้อาจพบในบริเวณที่มีการแพร่ระบาดของโรค BSE ในวัว อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ยืนยันชัดเจนว่า โรคนี้สามารถแพร่จากวัวมายังคนได้โดยการบริโภคเนื้อวัว

รายนามผู้เข้าร่วมประชุม

M. Alpers (Papua New Guinea); M. Ben Hamida (Tunisia); R. Bradley (UK); H. Budka (Austria); L. Cartier (Chile); G. Collinge (UK); D.K. Dustur (India); J. Gibbs (USA); Y.P. Guo (China); W.J. Hadlow (USA); T. Hemachudha (Thailand); J.W. Ironside (UK); K. Kennedy (USA); C. Keohane (Ireland); T. Kitamoto (Japan); D.C. Krakauer (UK); C. Masters (Australia); E. Mitrova (Hungary); I.P. Ndiaye (Senegal); A.L. Taratuto (Argentina); C. Weissmann (Switzerland); R. Will (UK). และตัวแทนจาก Centre for Disease Control นานาชาติ