

ความรู้ใหม่เกี่ยวกับพยาธิกำเนิด, พยาธิสรีรวิทยา และการบำบัดรักษา เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรีย

นรินทร์ หิรัญสุทธิกุล, พ.บ.*

บทคัดย่อ

แม้ว่ามนุษย์จะค้นพบยาปฏิชีวนะและนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียเป็นเวลากว่า 50 ปีมาแล้ว และได้มีการพัฒนาประสิทธิภาพของยาปฏิชีวนะมาโดยตลอด แต่ในปัจจุบันโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรียยังคงมีอัตราป่วยและอัตราการตายที่สูงพอ ๆ กับในอดีต เยื่อหุ้มสมองอักเสบจาก *S. pneumoniae* ในผู้ใหญ่ยังคงมีอัตราการตายสูงถึง 20 - 30% ในขณะที่เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรียในเด็กโดยเฉลี่ยมีอัตราการเกิดหูหนวกหลังหายจากโรคถึง 10% ความล้มเหลวในการลดอัตราป่วยและอัตราการตายในผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบแสดงให้เห็นว่าการแก้ไขปัญหาดังกล่าวไม่อาจเกิดขึ้นได้จากการพัฒนาประสิทธิภาพของยาปฏิชีวนะเพียงอย่างเดียว แต่จำเป็นต้องพัฒนาแนวทางการรักษาใหม่ ๆ โดยอาศัยความเข้าใจถึงพยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคเป็นพื้นฐานสำคัญ

Abstract

New issues in pathogenesis, pathophysiology and therapy of bacterial meningitis

Narin Hiransuthikul, M.D.*

Despite fifty years after the advent of antibiotics in therapy of patients with bacterial infection, bacterial meningitis remains an important cause of morbidity and mortality such as in the past. The mortality rate for adults who have *S. pneumoniae* meningitis remains 20 to 30 percent. Meanwhile, the incidence by average of persistent sensorineural hearing loss in children who survive bacterial meningitis is still 10 percent. Failure in decreasing morbidity rate and mortality rate of bacterial meningitis indicates that success in management of this problem may not be achieved by improving potency of antibiotics alone, but depends on new issues of therapy based on an understanding of pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis (SMJ 1994 ; 2 : 74 - 80)

* ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม, คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยศรินครินทร์วิโรฒ

Assistant Professor, Department of Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University.

- เพราะเหตุใด โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรีย จึงเกิดจากเชื้อบางชนิดเท่านั้น ?

- เพราะเหตุใด ทั้ง ๆ ที่ให้ยาปฏิชีวนะอย่างรวดเร็ว และแบคทีเรียลดจำนวนลง ผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรีย กลับมีอาการแย่ลง ?

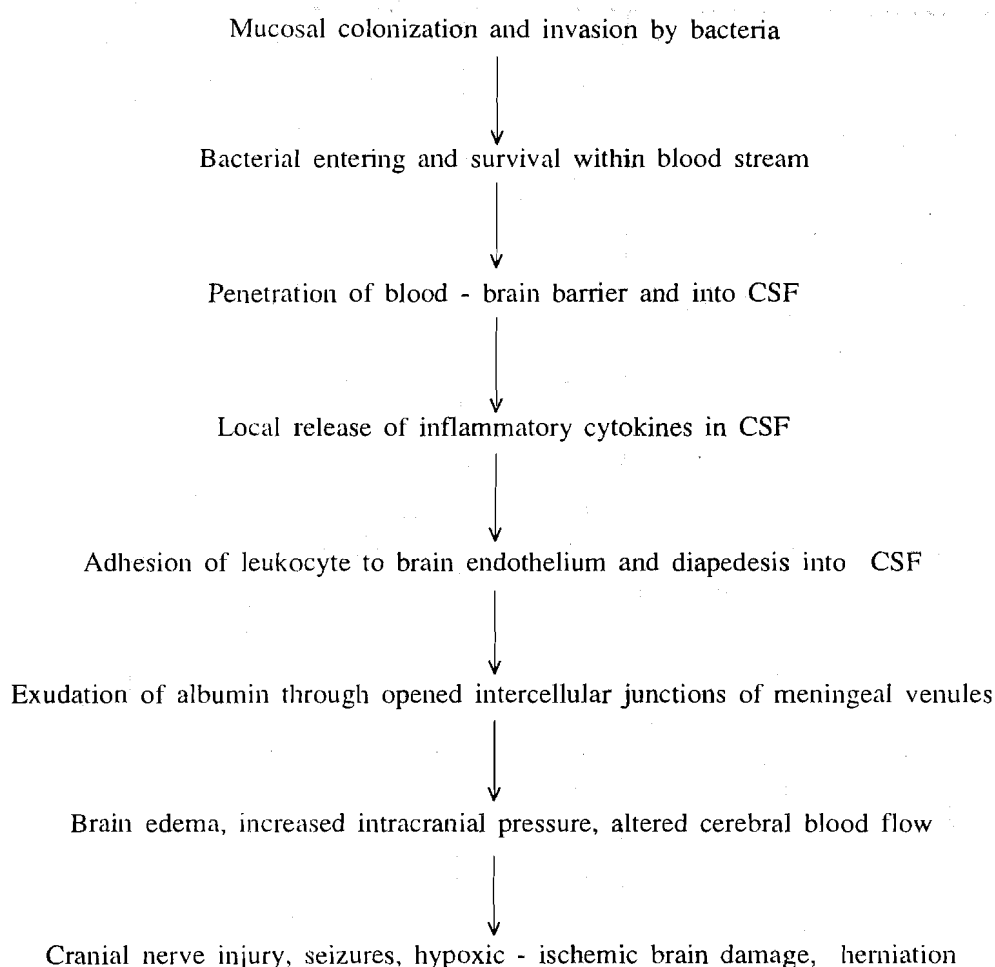
- เพราะเหตุใด ทั้ง ๆ ที่มียาปฏิชีวนะใหม่ ๆ ที่มีประสิทธิภาพสูง แต่อัตราพิการและอัตราการตายของผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรียกลับไม่ลดลงเท่าที่ควร ?

คำถามเหล่านี้ เป็นปัญหาที่แพทย์และนักจุลชีววิทยาให้ความสนใจมาโดยตลอด แต่ยังไม่ได้คำตอบที่ชัดเจนจนเมื่อเร็ว ๆ นี้ จากการศึกษาวิจัยทั้งในสัตว์ทดลอง และในผู้ป่วยเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยาของโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรียพบว่า การที่แบคทีเรีย

บางชนิดสามารถลุกลามเข้าไปในระบบประสาทส่วนกลาง และก่อให้เกิดโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบขึ้นได้นั้น จะต้องอาศัยปัจจัยในการก่อโรคหลายประการในการเอาชนะภูมิคุ้มกันของร่างกาย และเมื่อแบคทีเรียสามารถเข้าไปถึงเยื่อหุ้มสมองได้การรักษาโดยให้ยาต้านจุลชีพเพื่อเข้าไปฆ่าเชื้อเหล่านั้น จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงหลายประการที่เป็นทั้งผลดีและผลเสียแก่ร่างกาย การที่จะเข้าใจถึงปรากฏการณ์ต่าง ๆ เหล่านี้จำเป็นต้องทราบถึงพยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรีย ซึ่งมีขั้นตอนต่าง ๆ (แผนภูมิที่ 1) ดังนี้³

1. Mucosal colonization and invasion by bacteria

แบคทีเรียที่ก่อให้เกิดเยื่อหุ้มสมองอักเสบ จะ



แผนภูมิที่ 1 ลำดับขั้นตอนของพยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยาของเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรีย

ต้องมีการเกาะติด, เพิ่มจำนวนและรุกรานผ่านเยื่อหุ้มของร่างกายซึ่งส่วนใหญ่คือ เยื่อของระบบทางเดินหายใจ โดยจะต้องอาศัยกระบวนการต่าง ๆ คือ⁴

1.1 แบคทีเรียไม่ถูกกำจัดโดย secretory IgA พบว่า *S. pneumoniae*, *H. influenzae* และ *N. meningitidis* สามารถหลั่งสาร IgA protease ซึ่งมีฤทธิ์สลาย secretory IgA ได้⁴

1.2 แบคทีเรียสามารถต่อต้านการกำจัดโดยขนโบก (cilia) ซึ่งอยู่บริเวณเยื่อหุ้ม พบว่า *H. influenzae*, *N. meningitidis* สามารถทำลายเซลล์เยื่อหุ้มที่มีขนโบกได้ และทำให้หน้าที่ของขนโบกเสียไป

1.3 แบคทีเรียเกาะติดกับเยื่อหุ้ม และแบ่งตัวเพิ่มจำนวน แบคทีเรียมีการสร้างสารที่เรียกว่า “binding adhesins” ขึ้นที่ผิวซึ่งจะช่วยในการยึดเกาะกับเยื่อหุ้มของร่างกาย โดย *N. meningitidis* ต้องอาศัยส่วนที่ยื่นออกจากผิวที่เรียกว่า pili ร่วมด้วย ในขณะที่ *H. influenzae* ไม่ต้องการอาศัย pili

1.4 แบคทีเรียรุกรานผ่านเยื่อหุ้มเข้าสู่กระแสเลือด ซึ่งมีความแตกต่างกันในเชื้อแต่ละชนิด โดย *N. meningitidis* รุกรานผ่านเซลล์เยื่อหุ้มที่ไม่มีขนโบก (non-ciliated epithelial cell) โดยกระบวนการ endocytosis ส่วน *H. influenzae* ผ่านเยื่อหุ้มโดยการแทรกตัวผ่านรอยต่อแน่นส่วนยอดของเซลล์เยื่อหุ้มชนิดคอลัมน์ (apical tight junction of columnar epithelial cell)

2. Bacterial entering and survival within blood stream

หลังจากแบคทีเรียแบ่งตัวเพิ่มจำนวนที่เยื่อหุ้มของร่างกาย ก็จะรุกรานผ่านเข้าไปยังกระแสโลหิต ซึ่งโดยปกติร่างกายจะกำจัดเชื้อโรคที่เข้ามาในกระแสโลหิตโดยอาศัย serum complement ซึ่งผ่านการกระตุ้นทาง alternate pathway จากการศึกษาพบว่า *S. pneumoniae*, *H. influenzae* และ *N. meningitidis* ไม่ถูกทำลายโดย serum complement เนื่องจากมี capsular polysaccharide ซึ่งออกฤทธิ์ต่อต้านฤทธิ์ของ serum complement ได้

3. Penetration of blood - brain barrier and into CSF

กลไกและตำแหน่งที่แบคทีเรียรุกรานผ่าน blood - brain barrier ที่แท้จริงยังไม่มีผู้ใดทราบแน่นอน บริเวณที่เชื่อน่าจะเป็นตำแหน่งที่แบคทีเรียผ่านเข้ามาได้แก่ brain microvascular endothelium ส่วนกลไกในการผ่านเข้ามาในระบบประสาทส่วนกลางนั้น จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าในโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจาก *E. coli* *E. coli* บางสายพันธุ์อาศัย cell surface pili (โดยเฉพาะส่วนที่เรียก

ว่า S fimbriae ซึ่งจับอยู่กับ sialated glycoprotein) และ capsular polysaccharide ช่วยในการยึดตัวของเชื้อกับเยื่อหลอดเลือดในสมอง และรุกรานผ่าน blood - brain barrier ส่วนแบคทีเรียชนิดอื่นจำเป็นต้องอาศัยการศึกษาวิจัยต่อไป

4. Local release of inflammatory cytokines in CSF

หลังจากที่แบคทีเรียผ่าน blood - brain barrier และรุกรานเข้าไปใน CSF ร่างกายจะกำจัดเชื้อได้ยากเนื่องจากใน CSF มีภูมิคุ้มกันทางชนิดฮิวเมอรัล (humoral mediated immunity) ได้แก่ complement และ immunoglobulin อยู่ในระดับต่ำมาก จากการศึกษาในประเทศสวีเดน พบว่า opsonic activity ใน CSF มีระดับต่ำมากหรือไม่มีเลยในคนปกติ และพบระดับเพียงครึ่งหนึ่งของที่พบในกระแสโลหิตในผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรีย ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าการขาดภูมิคุ้มกันดังกล่าวเป็นผลจาก immunoglobulin และ complement ไม่สามารถผ่านเข้าไปใน CSF ได้เต็มที่หรือเป็นเพราะไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ในบริเวณดังกล่าว อย่างไรก็ตามการขาดภูมิคุ้มกันดังกล่าวเป็นผลให้แบคทีเรียแบ่งตัวได้โดยไม่จำกัดและพบว่าเมื่อความเข้มข้นของแบคทีเรียใน CSF ถึง 100,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร จะทำให้เกิดอาการและอาการแสดงของเยื่อหุ้มสมองอักเสบขึ้น⁴ พบว่าองค์ประกอบส่วนพื้นผิวที่อยู่ได้เปลือกหุ้มของแบคทีเรียได้แก่ผนังเซลล์ และ lipopolysaccharide ของ *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis* และ *E. coli* ทั้งที่ยังมีชีวิตอยู่หรือตายแล้วเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการสร้างและหลั่งสารที่เรียกว่า “inflammatory cytokines” ออกมาใน CSF สารเหล่านี้มีหลายชนิด แต่ที่พบว่ามีบทบาทสำคัญในการก่อให้เกิดเยื่อหุ้มสมองอักเสบคือ interleukin - 1 (IL - 1), interleukin - 6 (IL - 6) และ tumor necrosis factor (TNF)⁵ สารเหล่านี้⁶ออกฤทธิ์โดยอิสระและเสริมฤทธิ์กันในการกระตุ้นเซลล์⁷ เหนือกว่าในของหลอดเลือดที่มาเลี้ยงสมองให้สร้าง adhesive glycoproteins ทำให้เม็ดโลหิตขาวมาชุมนุมเกาะติดที่ผนังด้านในของหลอดเลือด

5. Adhesion of leukocytes to brain endothelium and diapedesis into CSF

จากการกระตุ้นของ inflammatory cytokines หลายชนิดดังกล่าวทำให้เม็ดโลหิตขาวเกาะติดที่ผนังด้านในของหลอดเลือดสมองโดยอาศัย adhesive glycoproteins จากนั้นเม็ดโลหิตขาวก็จะแทรกตัวผ่านผนังหลอดเลือด เข้าไปใน CSF ทำให้เกิดการอักเสบของเยื่อหุ้มสมองตามมา

6. Break down of blood - brain barrier and exudation of albumin through open intercellular junctions

of meningeal venules

จากการหลั่งสาร inflammatory cytokins ดังกล่าวและการรวมกลุ่มและแทรกตัวเข้ามาใน CSF ของเม็ดโลหิตขาวจะทำให้เกิดการทำลายในระดับโมเลกุลของ blood - brain barrier จากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบว่าบริเวณที่ถูกทำลายคือ meningeal venules โดยมีการแยกตัวของรอยต่อระหว่างเซลล์ (intercellular junctions) ที่ผนังด้านในทำให้มีการรั่วของแอลบูมินในพลาสมาเข้ามาใน CSF

7. Brain edema, increased intracranial pressure, altered cerebral blood flow

จากการเปลี่ยนแปลงหลายประการดังกล่าวจะทำให้เกิดภาวะสมองบวมและความดันในสมองสูงขึ้นจากกลไกโดยสรุปดังนี้

7.1 Vasogenic mechanism - จากการทำลายของ blood - brain barrier และมีการรั่วของแอลบูมินในพลาสมาเข้ามาใน CSF และเนื้อสมอง

7.2 Interstitial mechanism - จากการดูดซึมกลับของ CSF บริเวณ arachnoid villi ถูกปิดกั้นเนื่องจากการเกาะกลุ่มรวมกันของเม็ดโลหิตขาว

ในกรณีที่การอักเสบยังดำเนินต่อไปจะมีการสร้างและหลั่งสารหลายชนิดโดยเฉพาะ oxygen free radicals และ nitrogen intermediates มากขึ้น ทำให้กลไกการควบคุมการไหลเวียนของโลหิตไปที่สมองเสียไป โดยปริมาณโลหิตที่ไปเลี้ยงสมองจะลดลงทำให้เซลล์สมองขาดออกซิเจนและน้ำตาล และเกิดพยาธิสภาพตามมา

8. Neurologic sequelae

จากพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นใน CSF และเยื่อหุ้มสมอง การเกิดภาวะสมองบวมและความดันในสมองสูงขึ้นตลอดจนปริมาณโลหิตที่ไปเลี้ยงสมองลดลง จะก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมาหลายประการ ได้แก่

- เส้นประสาทสมองพิการ (cranial nerve palsy)
- ชัก (seizure)
- เซลล์สมองถูกทำลายจากการขาดเลือดและออกซิเจน (hypoxic - ischemic brain damage)
- สมองเลื่อน (brain herniation) ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตโดยฉับพลันได้ เนื่องจากก้านสมองถูกกด

ความเข้าใจถึงพยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยาของโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรียข้างต้น ทำให้ค้นพบคำตอบและแนวทางใหม่ในการรักษาโรคให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้นจะเป็นการลดอัตราป่วยและอัตราการตายของผู้ป่วยลง ดังนี้

1. จำเป็นหรือไม่ที่ต้องให้ยาต้านจุลชีพชนิดฆ่า

เชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) และจำเป็นต้องฆ่าเชื้อให้หมดไปโดยเร็วที่สุดหรือไม่ ?

เนื่องจาก CSF มี opsonic activity ค่อนข้างสูงที่ได้กล่าวแล้ว จึงจำเป็นต้องให้ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal agents) และจากการศึกษาทั้งในผู้ป่วยและสัตว์ทดลองพบว่าการให้ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อผลการรักษาจะดีกว่าการให้ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์เพียงยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (bacteriostatic agents) อย่างไรก็ตามเป็นที่น่าแปลกกว่าในผู้ป่วยที่แม้ได้รับยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อยังคงมีอัตราการพิการและอัตราการตายไม่ลดลงเท่าที่ควร

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ในสัตว์ทดลองที่ทำให้เกิดเยื่อหุ้มสมองอักเสบจาก *H. influenzae* เมื่อได้รับการรักษาด้วย ceftriaxone จะมีปริมาณของ lipopolysaccharide (LPS) และ TNF ใน CSF สูงกว่าและส่งผลให้จำนวนเม็ดโลหิตขาวใน CSF สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาต้านจุลชีพอย่างมีนัยสำคัญ จากการศึกษาต่อมาจึงพบว่าสาเหตุที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้อย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะกลุ่ม β - lactam ทำให้มีการสลายตัว (lysis) ของแบคทีเรียอย่างมาก และส่วนของแบคทีเรียที่แตกสลายเช่น ผนังเซลล์ของ *S. pneumoniae*, LPS ของแบคทีเรียแกรมลบ จะมีฤทธิ์กระตุ้นการอักเสบอย่างรุนแรงใน subarachnoid space โดยจะกระตุ้นการสร้างและหลั่ง inflammatory cytokines จำนวนมาก ส่งผลให้มีการอักเสบของเยื่อหุ้มสมองมากขึ้นและการทำลายของ blood - brain barrier รุนแรงยิ่งขึ้น จากเหตุผลดังกล่าวจึงพบได้บ่อย ๆ ที่ผู้ป่วยโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรียเมื่อเริ่มให้การรักษา ผู้ป่วยจำนวนมากจะมีอาการเลวลงในช่วงแรก แล้วจึงจะดีขึ้นในเวลาต่อมา ดังนั้นแม้ว่าการกำจัดเชื้อให้หมดไปเร็วที่สุดจะเป็นเป้าหมายในการรักษาโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรีย แต่จากผลเสียดังกล่าว ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมที่สุดจึงควรมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อสูง (highly bactericidal) แต่ไม่ควรทำให้เชื้อสลายตัวเป็นจำนวนมาก (not highly bacteriolytic) จากการศึกษาเบื้องต้นในสัตว์ทดลอง พบว่าในโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจาก *E. coli* ยาต้านจุลชีพกลุ่ม carbapenems ชนิดใหม่บางตัวมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อสูงเทียบเท่ากับกลุ่ม β -lactam ที่ใช้อยู่แต่มีฤทธิ์ทำให้เชื้อสลายตัวต่ำกว่าและมีปริมาณ LPS ใน CSF ต่ำกว่าการให้ยาปฏิชีวนะตัวอื่น ๆ ผลการรักษาคงต้องติดตามต่อไป

2. ควรให้ corticosteroid ร่วมด้วย ในการรักษาผู้ป่วยโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรียหรือไม่

การให้ corticosteroid ร่วมกับยาต้านจุลชีพใน

ผู้ป่วยโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรียเป็นอีกแนวทางหนึ่งที่หวังว่าจะได้ผลในการป้องกันการอักเสบอย่างรุนแรงของเยื่อหุ้มสมองที่เกิดขึ้นหลังให้ยาต้านจุลชีพ เนื่องจาก corticosteroid มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง IL - 1 และ TNF จาก macrophage ที่ถูกกระตุ้นโดย LPS ในหลอดทดลอง จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ในกลุ่มที่เป็นเยื่อหุ้มสมองอักเสบจาก *H. influenza* การให้ dexamethasone พร้อมกับ ceftriaxone จะมีระดับ TNF ใน CSF และมีการอักเสบเยื่อหุ้มสมองน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ dexamethasone อย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่าการให้ dexamethasone หลังให้ยาต้านจุลชีพ 1 ชั่วโมง ระดับ TNF ใน CSF และการอักเสบเยื่อหุ้มสมองไม่ได้ลดต่ำลง ดังนั้นเวลาในการให้ dexamethasone จึงเป็นปัจจัยที่สำคัญด้วย จากการศึกษาในเด็กที่ป่วยเป็นโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ *H. influenzae* 2 รายงาน โดยรายงานแรกศึกษาในปี 1988 เป็นการศึกษาแบบ prospective, randomized, placebo - controlled เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยการให้ยาต้านจุลชีพ (cefuroxime หรือ ceftriaxone) อย่างเดียวกันกับการให้ยาต้านจุลชีพดังกล่าวร่วมกับ dexamethasone (0.15 มก./กก. ทุก 6 ชั่วโมงเป็นเวลา 4 วัน) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ dexamethasone ระดับโปรตีนและแลคเตทใน CSF หลังให้การรักษา 24 ชั่วโมง ลดลงกว่าและอุบัติการณ์ของ sensorineural hearing loss หลังการรักษา 6 สัปดาห์ต่ำกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับ dexamethasone อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้เนื่องจากมีปัญหาเรื่องการยินยอมเข้าร่วมในการศึกษาทำให้เวลาการได้รับ dexamethasone ไม่แน่นอน บางรายได้รับ dexamethasone 30 นาทีก่อนให้ยาต้านจุลชีพ ในขณะที่บางรายได้รับหลังให้ยาต้านจุลชีพแล้วหลายชั่วโมง⁶

การศึกษาอีก 1 รายงาน ซึ่งทำใน Costa Rica ในผู้ป่วยเด็กที่ป่วยเป็นโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจาก *H. influenzae* พบว่าการให้ dexamethasone (0.15 มก. / กก. ทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 4 วัน) โดยเริ่มให้ 15 - 20 นาที ก่อนให้ยาต้านจุลชีพ (cefotaxime) พบว่าระดับความดันน้ำหล่อสมองและไขสันหลัง, การอักเสบของเยื่อหุ้มสมอง และปริมาณ TNF ใน CSF หลังให้การรักษา 12 ชั่วโมง ลดต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าเด็กมีภาวะแทรกซ้อนทางสมองและการได้ยินต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁷ นอกจากนี้จากการศึกษาทั้ง 2 รายงาน พบว่าการให้ steroid ไม่ได้ทำให้ระยะเวลาที่ CSF ปลอดเชื้อช้าลงและไม่พบผลแทรกซ้อนที่สำคัญจากการให้ steroid ดังนั้นสรุปได้ว่าจากทั้ง 2 รายงานมีข้อบ่งชี้ในการให้ steroid ร่วมกับยาต้านจุลชีพ (โดยเริ่มให้ก่อนหรืออย่างน้อยพร้อมกับการให้ยาต้านจุลชีพ) ในการรักษาเด็กที่ป่วยด้วยโรค

เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรีย

อย่างไรก็ดี ยังเป็นที่ถกเถียงกันว่าการให้ steroid จะได้ประโยชน์ในเด็กที่ป่วยด้วยโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรียหรือไม่ เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่ดีพอในกลุ่มเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้ออื่น ส่วนในผู้ใหญ่ก็ยังไม่มีความชัดเจนพอที่จะบ่งชี้ว่าการให้ steroid ร่วมกับยาต้านจุลชีพได้ประโยชน์มากกว่า

3. มีวิธีการรักษาอื่นในปัจจุบันและอนาคตอันใกล้ที่น่าจะได้ผลหรือไม่ ?

จากความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยาของเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรียทำให้มีการศึกษาทดลองวิธีการรักษาอื่น ๆ โดยมุ่งไปที่การหยุดยั้งขั้นตอนต่าง ๆ ของการเกิดเยื่อหุ้มสมองอักเสบหรือภาวะหลังสารสื่อกลาง (mediators) ต่าง ๆ สารที่กักอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยได้แก่

3.1 non - steroid inflammatory agents (NSAID) เช่น indomethacin

3.2 phosphodiesterase inhibitors เช่น pentoxifylline

3.3 monoclonal antibodies ต่อ adhesive glycoprotein เช่น IB 4 ซึ่งเป็น monoclonal antibody ต่อ B2 integrin adhesive glycoprotein

3.4 monoclonal antibodies ต่อ IL - 1, TNF และ adhesive glycoproteins อื่น ๆ

3.5 cytokine inhibitors เช่น TNF binding - protein, IF - 1 receptor antagonists

3.6 oxygen free radicals inhibitor (ตารางที่ 1)

สรุป

1. พยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรียประกอบด้วยกระบวนการหลายขั้นตอนที่ต่อเนื่องกัน ความเข้าใจขั้นตอนดังกล่าวเป็นกุญแจสำคัญในการศึกษาวิจัยเพื่อค้นหาวิธีการใหม่ ๆ ในการรักษาโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพ อันจะเป็นการช่วยลดอัตราการพิการและอัตราการตายในผู้ป่วย

2. การให้ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ (bactericidal antimicrobial agents) ยังเป็นการรักษาหลักที่จำเป็นต้องรีบให้ตั้งแต่แรกเริ่ม แต่ยาต้านจุลชีพดังกล่าวควรมีฤทธิ์การสลายเชื้อแบคทีเรีย (bacteriolytic) น้อย เพื่อป้องกันการปฏิกริยาอักเสบรุนแรงในสมองที่จะเกิดขึ้นตามหลัง

3. การให้ corticosteroid ร่วมกับยาต้านจุลชีพ

Pathophysiologic event

Bacteriolysis within CSF and local release of inflammatory bacterial components

Local generation of inflammatory cytokines within CSF (interleukins, TNF)

Cytokine - induced exudation of neutrophils into CSF

Activation of CSF neutrophils and local generation of vasoactive mediators causing breakdown of blood - brain barrier

Potential therapeutic intervention

New antibiotics that are bactericidal but less bacteriolytic

Corticosteroids, pentoxifylline

Corticosteroids, cytokine antagonists, monoclonal antibodies to adhesive glycoproteins

Corticosteroids, pentoxifylline, antagonists of platelet activating factor, cyclooxygenase inhibitors, superoxide dismutase

ตารางที่ 1 เป้าหมายในการบำบัดรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรียโดยอาศัยพยาธิสรีรวิทยาของโรค

จะมีส่วนช่วยในการป้องกันและลดปฏิกิริยาการอักเสบรุนแรงในสมองที่จะเกิดขึ้นตามหลังได้ แต่ยังจำเป็นต้องทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในรายละเอียดบางประการ ก่อนที่จะนำมาใช้ผู้ป่วยทุกราย จนถึงขณะนี้การให้ corticosteroid ร่วมกับยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรียน่าจะมีข้อบ่งชี้ดังนี้

3.1 ในผู้ป่วยเด็ก โดยเฉพาะที่เกิดจากเชื้อ

H. influenzae

3.2 ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ ซึ่งมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรง จากการสลายตัวของแบคทีเรีย (bacteriolysis) หลังให้ยาต้านจุลชีพ ได้แก่

3.2.1 พบแบคทีเรียเป็นจำนวนมาก (ดูจากการย้อมสีแกรม พบแบคทีเรียในน้ำหล่อสมองและไขสันหลัง)

3.2.2 ความดันน้ำหล่อสมองและไขสันหลังสูง

โดยจะต้องเริ่มให้ corticosteroid ก่อนหรืออย่างน้อยพร้อมกับให้ยาต้านจุลชีพ และขนาดของ corticosteroid ที่ให้คือ 0.15 มิลลิกรัม / กิโลกรัม ทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 4 วัน

4. การรักษาด้วยยาหรือสารอื่น ๆ ร่วมกับยาต้านจุลชีพ เพื่อหยุดขั้นตอนต่าง ๆ ในการเกิดโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ เพื่อป้องกันปฏิกิริยาการอักเสบในสมองหลังให้ยาต้านจุลชีพ กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยและคาดว่าจะมีบทบาทในการลดอัตราพิการ และอัตราตายของผู้ป่วยโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เสนอบทความ ขอขอบคุณ นางสาวศิริภรณ์ ช่วยศรี ที่จัดพิมพ์บทความจนครบถ้วนสมบูรณ์

เอกสารอ้างอิง

1. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, Caventa S, Broome CV, Bacterial meningitis study group bacterial meningitis in the United States, 1986 : J Infect Dis 1990 ; 162 : 1316 - 23.
2. Dodge PR, Davis H, Feigin RD, et al. Prospective evaluation of hearing impairment as a sequela of acute bacterial meningitis. N Engl J Med 1984 ; 311 : 869 - 74.
3. Quagliarello VJ, Scheld WM. New perspectives on bacterial meningitis. Clin Infect Dis 1993 ; 17 : 603 - 10.
4. Quagliarello VJ, Scheld WM. Bacterial meningitis : pathogenesis, pathophysiology, and progress. N Engl J Med 1992 ; 327 : 864 - 72.
5. Waage A, Halstensen A, Shalagy R, Brandtzaeg P, Kienulf P, Esperik T. Local production of tumor necrosis factor, interleukin 1, and interleukin 6 in meningococcal meningitis relation to the inflammatory response. J Eup Med 1989 ; 170 : 1859 - 67.

6. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis : results of two double - bling, placebo - controlled trials. N Eng J Med 1988 ; 319 : 964 - 71.
7. Odio CM, Faingezicht I, Paris M, et al. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. N Engl J Med 1991 ; 324 : 1525 - 31.

คำตอบ

ภาพรังสีในผู้ป่วยรายนี้ปรากฏมี flattening และ sclerosis ของ capital femoral epiphysis ข้างซ้าย ซึ่งเกิดจากภาวะ aseptic or avascular necrosis จึงให้การวินิจฉัยว่าเป็น *Perthe's disease or avascular necrosis* ซึ่งเป็นโรคที่พบในเด็กชายมากกว่าในเด็กหญิง ในช่วงอายุ 4 - 10 ปี และมักมี congenital anomaly อย่างอื่นร่วมด้วย