

# 1

## “กล้ามเนื้อลีบทั่วตัวและหายใจลำบาก”

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 65 ปี จากจังหวัดพิจิตร

### อาการสำคัญ

เหนื่อยหอบมา 4 วัน

ประมาณปีเศษๆ ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยสังเกตว่าแขนขาทั้ง 2 ข้างมีแรงน้อยลงเวลาจะใช้มือจับอะไรจะลำบาก แขนสั่นๆ กล้ามเนื้อแขนและขาลีบลง บางครั้งกล้ามเนื้อที่โคนขากระดูก ผู้ป่วยได้ไปรักษาที่โรงพยาบาลจังหวัดใกล้บ้านแพทย์บอกว่ารักษาไม่ได้ ผู้ป่วยจึงไปซื้อยาลูกกลอนรับประทานเองอาการไม่ดีขึ้น แขนขากลับอ่อนแรงมากขึ้น มือทั้ง 2 ข้างดูเขียวแพบและสั่น เวลาเดินกระดูกเท้าไม่ได้

หลังเริ่มไม่สบายเกือบปีก็เดินไม่ได้เลย

4 วันก่อนเริ่มเหนื่อยมากขึ้น หายใจหอบๆ ญาติจึงพามารักษาที่กรุงเทพฯ ผู้ป่วยมีประวัติเป็นแรงดันเลือดสูงมา 1 ปี รับประทานยารักษาตลอด

### อภิปราย

อาการผู้ป่วยเข้าได้กับภาวะที่มีกล้ามเนื้อแขนขาทุกส่วนค่อยๆ ลีบลงไม่มีแรง และประวัติที่หัดล้ามี fasciculation ที่กล้ามเนื้อ ถ้าการตรวจพบเป็นเช่นนั้นจริงก็คงจะให้การวินิจฉัยโรค Motor neuron disease (MND) หรือ Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) ซึ่งเป็นโรคเดียวกัน อาการคงจะไม่เกี่ยวกับการมีแรงดันเลือดสูง ส่วนอาการเหนื่อยหอบก็คงเป็นจากโรค ALS โดยกล้ามเนื้อที่ใช้หายใจอ่อนแรงและเสียไปเช่นเดียวกับกล้ามเนื้อแขนขา

### ผลการตรวจร่างกาย

T 36.8°C PR 108 regular RR 28 BP 140/70

alert, rapid laboured breathing with accessory muscles

Heart sounds : normal

Lungs : clear

Speech : soft, slurred

Tongue : could not be protruded, wasting and fasciculation were present

Upper Limbs : moderate wasting and weakness of deltoids, biceps, triceps and fore arm muscles of both sides marked wasting and weakness of small muscles of both hands.

Fasciculation ++ in deltoids

Lower Limbs : moderate wasting and weakness of quadriceps,

gastrocnemius, anterior tibial and peroneal muscles of both sides

slight increased in tone of both legs

	R	L
Reflexes :	SJ +++	+++
	BJ +++	+++
	TJ +++	+++
	Vo +++	++
	AJ -	-
	P ↓	↓
Sensation in all modalities :	normal	

### อภิปราย (ต่อ)

ผลการตรวจร่างกายช่วยยืนยันว่ากล้ามเนื้อลาย (striated muscle) เกือบทั้งร่างกายลีบและอ่อนแรงผิดปกติ ภาวะการหายใจล้มเหลว (ventilatory failure) เพราะกล้ามเนื้อหายใจเสีย ผู้ป่วยพูดไม่ชัด ลิ้นลีบใช้งานไม่ได้ แขนขาลีบอ่อนแรง อาการแสดงที่สำคัญที่ช่วยให้การยืนยันการวินิจฉัยโรคว่าเป็น MND หรือ ALS ก็คือ fasciculation ที่พบที่กล้ามเนื้อลิ้นและต้นแขน ซึ่งบ่งถึงพยาธิสภาพที่ lower motor neuron โดยเฉพาะที่ motor nuclei และ anterior horn cells พบ Fasciculation ได้บางครั้งหากมีพยาธิสภาพที่ motor nerve root หรือ peripheral (motor) nerve แต่พบได้น้อยมากเช่นเดียวกับในคนบางคนที่ไม่มีโรคที่เรียก benign fasciculation ซึ่งในกรณีนั้นกล้ามเนื้อจะไม่ลีบและมีแรงปกติ Deep reflexes ที่ไวผิดปกติในผู้ป่วยรายนี้ร่วมกับ tone ในขาทั้ง 2 ข้างที่เพิ่มขึ้นบ่งถึงรอยโรคที่ upper motor neuron ด้วยถึงแม้จะไม่มี Babinski response เรื่อง Plantar response เป็น flexor แทนที่จะเป็น extensor พบได้กว่าครึ่งหนึ่งของจำนวนผู้ป่วยด้วยโรคนี้ที่มีพยาธิสภาพที่ upper motor neuron มีบางรายงานที่ผู้ป่วยเพียง 1 ใน 5 คน มี Babinski sign ผลการตรวจ sensation ในทุก modality ปกติซึ่งผู้ป่วยด้วยโรค MND ส่วนมากเป็นแบบนี้

กล้ามเนื้อหายใจที่เสียในโรคนี้ไม่ว่าจะเป็น diaphragm และ external intercostal muscles ซึ่งเป็นกล้ามเนื้อหลักในการหายใจเข้าหรือแม้กระทั่งกล้ามเนื้อหน้าท้องและ internal intercostal muscles ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวกับการหายใจออก จริงๆ แล้วมักผิดปกติตั้งแต่เริ่มแรกแต่ ผู้ป่วยมักไม่มีอาการให้เห็นในเรื่องนี้ ในปัจจุบันใช้การตรวจปอดวัด maximum voluntary ventilation (MVV) inspiratory และ expiratory pressure (IP/EP) จะพบความผิดปกติคือ มีค่าลดลงในขณะที่ residual volume (RV) เพิ่มขึ้น แม้กระทั่งในผู้ป่วยด้วยโรคนี้ที่ยังไม่มีอาการทางระบบหายใจ ในระยะหลังๆ การศึกษาวิจัยในเรื่องการทดสอบสมรรถภาพการหายใจได้มีประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยมาก นอกจากนี้วิธีตรวจใหม่ๆ เช่น sniff nasal pressure ซึ่งทำได้ไม่ยากและราคาถูกลงยังเป็นเครื่องวัดความเสื่อมที่เกิดขึ้นในกล้ามเนื้อหายใจในผู้ป่วย MND ที่ดีที่ควรนำมาใช้

เมื่อเขียนถึงผู้ป่วย MND หรือ ALS ผมก็จะขอเล่าเกล็ดเล็กๆ น้อยๆ สั้นๆ เกี่ยวกับประวัติความเป็นมารวมทั้งให้ข้อคิดการรักษาโรคนี้บ้าง ส่วนรายละเอียดอื่นนั้นหาอ่านได้ไม่ยากจากตำราหรือวารสารเพราะปัจจุบันมีผู้สนใจโรคนี้กันมากขึ้นและผมได้เลือกแนะนำเอกสารทั้งเก่าและใหม่ที่น่าสนใจบางเรื่องไว้ให้ที่ท้ายบทนี้ด้วยแล้ว

ถึงแม้ว่าแพทย์ผู้รู้ทั่วไปยอมรับว่า Charcot เป็นคนแรกที่บันทึกและบรรยาย ลักษณะอาการทางคลินิกและทางพยาธิวิทยาเกี่ยวกับโรค MND ในช่วงหลังคริสต์ศตวรรษที่ 19 ก็ตาม แต่จริงๆ แล้ว Aran ได้รายงานผู้ป่วยด้วยโรคนี้ที่มีลักษณะอาการแบบ progressive muscular atrophy หรือจะเรียกว่าแบบ lower motor neuron ก็ได้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1850 ทั้ง Aran และ Charcot เป็นชาวฝรั่งเศส รายงานจึงเป็นภาษาฝรั่งเศส Aran เป็นผู้สังเกตและ บันทึกเกี่ยวกับ “fibrillary contractions” (หรือ fasciculation นั่นเอง) ที่กล้ามเนื้อที่ยังไม่ลีบ หรืออ่อนแรงในผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อส่วนอื่นลีบและอ่อนแรงแล้ว นอกจากนี้ Aran ยังได้กล่าวถึง ผู้ป่วยบางรายที่มีพี่น้องเป็นโรคแบบเดียวกัน ซึ่งในปัจจุบันจะพบ MND ที่มีสาเหตุทาง พันธุกรรมที่เห็นได้ชัดโดยเฉลี่ยประมาณร้อยละ 5 จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่มีรายงานไว้

เมื่อเกือบ 10 ปีมาแล้ว Chancellor และ Warlow ที่เอ็ดินเบอระ ได้ทบทวนและ วิเคราะห์รายงานการศึกษาผู้ป่วย MND ที่เริ่มมีอาการเมื่อโตแล้วเน้นเรื่องอุบัติการณ์ การกระจาย ตัวและการตายจากโรคนี้ทั่วโลกในช่วงครึ่งหลังศตวรรษที่ผ่านมา พบว่าโรคนี้พบในผู้ชาย มากกว่าผู้หญิงในทุกช่วงอายุ อุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเร็วมากหลังอายุ 60 ปีไปแล้ว ในระยะหลังนี้คน ตายจากโรค MND เพิ่มขึ้น และเรื่องนี้เป็นจริงไม่ใช่เป็นเพราะมีการศึกษามากขึ้น นำเสียดายที่ จนถึงขณะนี้ไม่มีการทดสอบอะไรที่เรียกว่าเป็น diagnostic test สำหรับโรคนี้ ต้องอาศัยแพทย์ ที่ได้รับการฝึกอบรมมาอย่างถูกต้องและเคยเห็นผู้ป่วยด้วยโรคนี้มาพอสมควร การวินิจฉัยทาง คลินิกจึงจะไม่ผิดพลาด

ในประเทศไทยเมื่อประมาณ 20-30 ปีมาแล้ว ผมรวบรวมผู้ป่วยด้วยโรคนี้ที่ผม ดูที่รามาริบัติ 40 ราย รายงานไว้เมื่อปี ค.ศ. 1983 (เอกสารหมายเลข 3) ผู้ป่วยเป็นชาย มากกว่าหญิงเกือบ 2 เท่า อายุเริ่มมีอาการและลักษณะอาการทางคลินิกไม่แตกต่างจากที่ผม เคยศึกษาและรายงานไว้เมื่อครั้งอยู่ที่อังกฤษประมาณเกือบ 20 ปีก่อนหน้านั้น (เอกสาร หมายเลข 2) เมื่อปลายปีที่แล้วผมได้ติดต่อขอข้อมูลผู้ป่วย MND ที่ขอนแก่น จาก ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพันธ์ จิตพิมลมมาศ ได้รับทราบว่าเป็นช่วง 10 ปีที่ผ่านมาผู้ป่วย 67 ราย เป็นชายมากกว่าหญิง 2-3 เท่า อายุเฉลี่ยเมื่อเริ่มมีอาการประมาณ 50 ปีเศษ อาจารย์สุทธิพันธ์อาจจะรายงานเรื่องนี้ในวารสารทางการแพทย์ใน ไม่ช้า และจะเป็นข้อมูลใน ผู้ป่วยไทยที่จะได้ใช้อ้างอิงได้ต่อไป

### การรักษาโรค MND

แต่เดิมไม่มียาอะไรที่ใช้ได้ผลจนเมื่อไม่นานมานี้ผลการวิจัยต่างๆ ทำให้เชื่อว่าการที่ motor neuron ในโรคนี้เสื่อมและตายอาจเป็นผลเนื่องมาจากปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับภาวะ oxidative stress และการไม่ได้สมดุลในกลูตาเมต (glutamate) ซึ่งเป็น excitatory neurotransmitter ที่สำคัญใน motor neuron กลูตาเมตมากเกินไปทำให้เซลล์ ประสาทตาย ยา Riluzole ซึ่งมีฤทธิ์สกัดกั้นการปลดปล่อยกลูตาเมตจึงใช้ได้ผลบ้างในการรักษา โรค MND ล่าสุดจาก The Cochrane review โดย Miller และคณะสรุปว่า ยาดังกล่าวใน ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวันยืดอายุผู้ป่วยด้วยโรคนี้ได้ อัตราตายเมื่อให้นานี้ไป 12 เดือนเทียบกับ ให้น้ำตาลแตกต่างกัน เท่ากับร้อยละ 26 เทียบกับร้อยละ 39 (Weighted event rates) ผู้อ่านดู รายละเอียดได้จากเอกสารหมายเลข 15 ยาตัวอื่นที่มีผู้ทดสอบใช้ได้ผลบ้างได้แก่ Gabapentin ในขนาด 400-600 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง แต่ผลดียังไม่แน่ชัด เช่นเดียวกับ วิตามินอีในขนาดวันละ 800-1000 มิลลิกรัม เมื่อเร็วๆ นี้มีรายงานการทดลองในสัตว์ โดยใช้ประสาทไขสันหลังลูกหนู ศึกษาสารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง cyclooxygenase-2 (COX-2) สารนี้ เรียกว่า SC 236 เป็นสารที่มีลักษณะเหมือน ยา celecoxib ซึ่งปัจจุบันเริ่มมีผู้นิยมนำมาใช้

รักษาโรคข้ออักเสบอย่างแพร่หลาย และพบว่า SC 236 มีผลช่วยป้องกัน motor neuron ไม่ให้เสื่อมและตายได้ เนื่องจาก COX-2 ช่วยผลิต prostaglandins ที่กระตุ้นให้เซลล์ astrocyte ปลดปล่อย glutamate และยังช่วยชักนำให้มีการสร้างอนุมูลอิสระหรือ free radical อีกด้วย สาร glutamate และอนุมูลอิสระเป็นตัวการที่ เชื่อว่าทำให้ motor neuron ในผู้ป่วยด้วยโรค ALS เสื่อมและตายเร็ว ดังนั้นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง COX-2 เช่น celecoxib จึง อาจจะมีผลช่วยรักษาโรคนี้ได้ (เอกสารหมายเลข 16)

ในการดูแลผู้ป่วยด้วยโรคนี้ ยังมีสิ่งอื่นๆ ที่มีความสำคัญและควรได้รับความสนใจไม่ยิ่งหย่อนไปกว่ายาที่กล่าว ได้แก่ การดูแลเรื่องการช่วยหายใจโดยเครื่อง non-invasive positive pressure ventilation หรือ NIPPV การให้อาหารทางสายยางเข้ากระเพาะ/กายภาพ และกิจกรรมบำบัด ตลอดจนการฝึกการสื่อความหมายแทนการพูดในกรณีที่ผู้ป่วยมี bulbar dysfunction สิ่งเหล่านี้ร่วมกันทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยด้วยโรคนี้ดีขึ้นอย่างมากในช่วงที่ยังมีชีวิตอยู่ (ดูเอกสารหมายเลข 7 และ 9)

### แนะนำเอกสาร

1. AL-CHALABI A, Nigel Leigh P. Recent advances in amyotrophic lateral sclerosis. Curr Opin Neurol 2000; **13**: 397-405.
2. Vejjajiva A, Foster JB and Miller H. Motor neuron disease. A clinical study. J Neurol Sci 1967; **4**: 299-314.
3. Vejjajiva A. Motor neuron disease. A short analysis of 40 patients from Thailand. In Amyotrophic Lateral Sclerosis in Asia and Oceania. Eds. Chen KM and Yase Y. Publisher: Shyan-Fu Chou, National Taiwan University. Taipei. 1983; pp. 125-30.
4. สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ : ติดต่อบุคคล ธันวาคม 2542
5. Williams AC. Motor Neuron Disease. Chapman and Hall Medical. London. 1994
6. Wokke JHJ. Diseases that masquerade as motor neuron disease. Commentary. Lancet 1996; **347**: 1347-8.
7. Rowland LP. What's in a name? Amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, and allelic heterogeneity. Editorial. Ann Neurol 1998; **43**: 691-693.
8. Chancellor AM, Warlow CP. Adult onset motor neuron disease : worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; **55**: 1106-15.

9. Hadjikutis S, Eccles R, Wiles CM. Coughing and choking in motor neuron disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; **68**: 601-4.
10. Tomik B, Nicotra A, Ellis CM, Murphy C, Rabe-Hasketh S, Parton M, Shaw CE, Leigh PN. Phenotypic differences between African and white patients with motor neuron disease : a case-control study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; **69**: 251-53.
11. Fitting J-W, Paillex R, Hirt L, Aebischer P, Schluep M. Sniff Nasal Pressure : A sensitive respiratory test to assess progression of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Ann Neurol 1999; **46**: 887-93.
12. Parton MJ, Lyall R, Nigel Leigh P. Motor neuron disease and its management. J R Coll Physicians Lond 1999; **33**: 212-8.
13. Wokke J. Riluzole. Drug Profile. Lancet 1996; **348**: 795-799.
14. Lacomblez L, Bensimon G, Nigel Leigh P, Guillet P, Meininger V, for the Amyotrophic Lateral Sclerosis / Riluzole Study Group II. Lancet 1996; **347**: 1425-31.
15. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) / motor neuron disease (MND). Cochrane Review, latest version 26 October 1999. In : The Cochrane Library. Oxford : Update Software. ACP Journal Club. 2000; **133**: 54.
16. Simmons Z, Bremer BA, Robbins RA, Walsh SM, Fischer S. Quality of life in ALS depends on factors other than strength and Physical function. Neurology 2000; **55**: 388-92.
17. Shaw PJ. Calcium, Glutamate, and Amyotrophic Lateral Sclerosis : More evidence but no certainties. Editorial. Ann Neurol 1999; **46**: 803-4.
18. Drachman DB, Rothstein JD. Inhibition of cyclooxygenase-2 protects motor neurons in an organotypic model of amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 2000; **48**: 792-95.