

ภาวะพิษเรื้อรังจากสารตะกั่ว

(CHRONIC LEAD POISONING)

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

โรงพยาบาลรามธิบดี

ชายไทยอายุ 50 ปี อาชีพช่างซ่อมรถจักรยานยนต์ ภูมิลำเนากรุงเทพมหานคร

อาการสำคัญ: ปวดท้องไม่ทราบสาเหตุ 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน: 1 เดือนก่อนมีอาการปวดทั่วๆ ท้อง ลักษณะปวดมีทั้งปวดอึดแน่นเป็นพักๆ ร่วมกับท้องผูก บางครั้งปวดบิดๆ โดยจะมีอาการปวดบีบรุนแรงเป็นช่วงๆ บางครั้งปวดทะลุไปถึงหลัง และลักษณะสุดท้ายคือปวดเวลาเดินหรือขยับตัว อาการเหล่านี้จะสลับไปมาทั้งวัน ะหว่างนี้ไม่มีอาการไข้หรือตัวเหลืองตาเหลือง ไปรักษาที่โรงพยาบาลแห่งหนึ่ง ได้รับการตรวจ plain film abdomen, long GI series, ultrasound และ CT scan whole abdomen ผลปกติ endoscopic study มีเพียง mild degree ของ gastritis ตรวจทางห้องปฏิบัติการหลายครั้งไม่พบความผิดปกติของระดับ serum amylase, lipase และ liver function test อาการปวดท้องของผู้ป่วยไม่ทุเลา ต้องให้ยาแก้ปวดกลุ่ม opiates เช่น morphine, pethidine สุดท้ายต้องรับประทาน tramadol 100 mg (2 แคปซูล) ทุก 6 ชั่วโมง จึงบรรเทาอาการปวดท้องได้ ผู้ป่วยได้รับการประเมินภาวะทางจิตจากจิตแพทย์ ก็ไม่พบความผิดปกติที่จะอธิบายอาการปวดท้องได้ จึงส่งผู้ป่วยมารับการตรวจวินิจฉัยต่อที่โรงพยาบาลรามธิบดี

ประวัติอดีต: ไม่มีโรคประจำตัวใดๆ ไม่ดื่มเหล้า หรือสูบบุหรี่

ทำงานเป็นช่างซ่อมรถจักรยานยนต์มา 30 ปี

ตรวจร่างกาย: นอกจากซีดเล็กน้อย ไม่พบความผิดปกติใดๆ

ตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

CBC: Hb 10.9 gm% Hct 32% WBC 8,400/ml PMN 55% Band 4% Lymph 13%, Mono 6% และ

Eos 1% Plt 333,000/ml

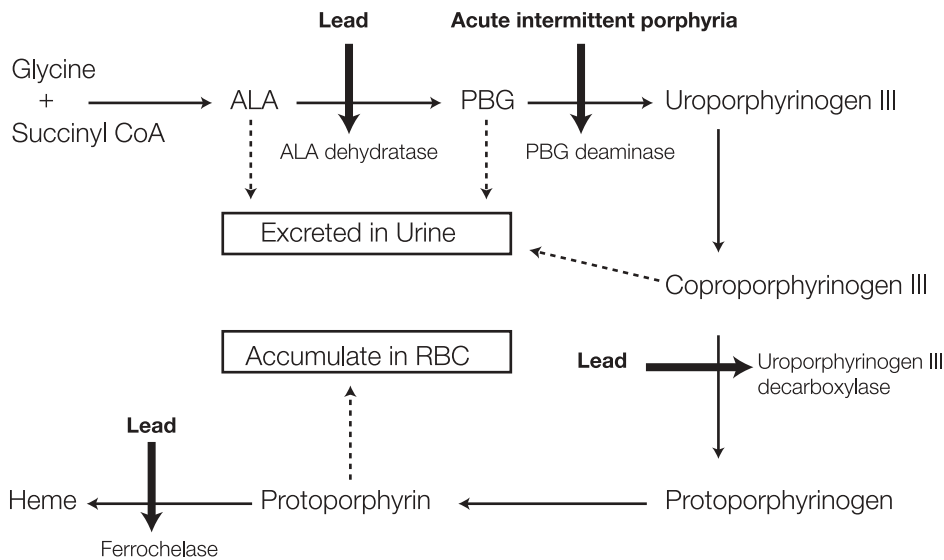
RBC morphology: anisocytosis 1+, microcytosis 1+, polychromasia 1+ และ Basophilic strippling 2+

เมื่อมองย้อนหลังจะเห็นว่าผู้ป่วยรายนี้เป็น classic case ของภาวะตะกั่วเป็นพิษ ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องทั้งแบบ colicky pain และท้องผูกคล้ายภาวะลำไส้อุดตัน แต่ตรวจหน้าท้องไม่พบความผิดปกติใดๆ ยิ่งเมื่อการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ทำกันในเวชปฏิบัติทั่วๆ ไปปกติ ทำให้คิดถึงภาวะตะกั่วเป็นพิษมากขึ้น ในทางปฏิบัติต้องวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะ acute intermittent porphyria ซึ่งทำให้มีอาการปวดท้องเช่นนี้ได้ ทั้ง 2 ภาวะนี้แยกกันตรงที่ระดับ porphobilinogen (PBG) ในปัสสาวะสามารถบอกได้ง่ายๆ โดยนำปัสสาวะตั้งทิ้งไว้ หากเปลี่ยนสีเป็นสีแดงเข้มแสดงว่ามี PBG สูง ซึ่งบ่งชี้ว่าเป็น acute intermittent porphyria ผู้ป่วยรายนี้ปัสสาวะไม่เปลี่ยนสีระดับตะกั่วในเลือดแรกจับได้ 134 mg/dl (ระดับที่ยอมรับได้ในคนงานที่ต้องสัมผัสกับสารตะกั่ว คือ น้อยกว่า 40

mg/dl) ได้เก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงหาปริมาณตะกั่วได้ 92 mg หลังจากนั้นให้การรักษาด้วย calcium disodium edetate (CaEDTA) 1000 mg ผสมใน iv fluid หยดทางเส้นเลือดในเวลา 2 ชั่วโมงเป็นเวลา 3 วันติดต่อกัน พบว่าปริมาณตะกั่วในปัสสาวะที่เก็บ 24 ชั่วโมงออกเพิ่มขึ้นเป็น 1429, 1192 และ 441 mg ตามลำดับ หลังการรักษา 2 วันอาการปวดท้องหายไปโดยไม่ต้องรับประทาน tramadol หลังจากนั้นผู้ป่วยไม่มีอาการปวดท้องอีกเลย ตรวจระดับ hemoglobin เพิ่มขึ้นเป็น 15 gm% ใน 2 เดือนหลังจากรักษา

อาการปวดท้องที่หาสาเหตุความผิดปกติของอวัยวะในช่องท้อง หรืออวัยวะใกล้เคียงที่อาจจะทำให้มี referred pain ที่ช่องท้อง ทำให้ต้องคิดถึงภาวะที่เรียกว่า “metabolic abdominal crises” ซึ่งสาเหตุของอาการปวดท้องมาจากความผิดปกติทาง metabolic บางอย่าง แล้วทำให้เกิดความผิดปกติของช่องท้องตามมา เช่น hyperlipidemia ทำให้เกิดตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) แต่ยังมีโรคอีกกลุ่มซึ่งไม่ทำให้เกิดความผิดปกติของอวัยวะช่องท้อง แต่ทำให้มีอาการเลียนแบบภาวะปวดท้องจากอวัยวะในช่องท้องได้ เช่น uremia, lead poisoning, acute intermittent porphyria

ภาวะ porphyria ชนิดที่เรียกว่า acute intermittent porphyria และภาวะเป็นพิษจากตะกั่ว จัดเป็นสาเหตุทาง metabolic ซึ่งทำให้มีอาการปวดท้องที่คล้ายกันแยกกันได้ยาก กล่าวคือ จะมีอาการปวดท้องที่เป็นแบบ colicky pain ที่รุนแรง ปวดแน่นอึดท้อง ท้องผูก อาเจียน คล้ายภาวะของลำไส้อุดตัน ความรุนแรงของอาการมักจะไม่สามารถประเมินได้โดยจะมีช่วงรุนแรงเป็นระยะๆ ในอดีต ที่การตรวจ (investigation) ยังมีไม่มาก ส่วนหนึ่งของผู้ป่วยเหล่านี้ จะถูกนำไปผ่าตัดวินิจฉัยเพื่อการวินิจฉัย หรือวินิจฉัยผิดว่าเป็นโรคอื่น แต่ก็ยังหาสาเหตุไม่ได้และอาจจะเกิดขึ้นอีก ทำให้ผู้ป่วยบางรายมีประวัติผ่าตัดในช่องท้องหลายครั้ง แต่ก็ยังไม่หายจากอาการเจ็บป่วย ในปัจจุบันซึ่งมีการตรวจมากขึ้นในการช่วยวินิจฉัยทั้ง ultrasound, CT scan, หรือ endoscopic examination ผู้ป่วยเหล่านี้ ก็จะเป็นผู้ป่วยที่มักจะได้รับ การตรวจด้วยวิธีการดังกล่าว แต่ไม่พบ สาเหตุเหมือนดังผู้ป่วยรายนี้ อาจจะเนื่องจากทั้ง 2 ภาวะเกี่ยวข้องกับขบวนการสร้าง heme ของเม็ดเลือด โดยทำให้มี metabolite บางตัวเปลี่ยนแปลงไป แล้วเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติในลำไส้ จึงทำให้ภาวะทั้งสองก่อให้เกิดอาการปวดท้องที่คล้ายกัน อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก 2 ภาวะมีการยับยั้งที่เอ็นไซม์ ในตำแหน่งที่เหมือนกันและต่างกันตามแผนภูมิ โดยตะกั่วจะยับยั้งเอ็นไซม์ 3 ชั้น คือ α -aminolevulinic acid dehydratase (ALA-D), uroporphyrinogen decarboxylase และ ferrochelatase ทำให้มีการคั่งของสารตั้งต้นของเอ็นไซม์เหล่านี้คือ α -aminolevulinic acid (ALA), Coproporphyrinogen III (CP3) และ protoporphyrin ส่วน acute intermittent porphyria จะเป็นความบกพร่องที่ porphobilinogen deaminase ทำให้มีการคั่งของ porphobilinogen (PBG) และ ALA ทั้ง PBG, ALA และ CP3 จะถูกกำจัดออกจากร่างกายทางปัสสาวะและสามารถตรวจพบได้ PBG ในปัสสาวะบางช่วงเวลาอาจจะใส ไม่มีสี แต่เมื่อตั้งทิ้งไว้จะเปลี่ยนเป็นสีแดงเข้ม เนื่องจาก PBG จะรวมตัวกัน (polymerize) เป็น uroporphyrin และ porphobilin ซึ่งเป็น pigment สีน้ำตาลเข้ม ข้อเท็จจริงดังกล่าวจึงเป็นที่มาของการวัดหา PBG ในปัสสาวะ เพื่อการวินิจฉัยภาวะ acute intermittent porphyria หรือการตรวจข้างเคียงที่ชัดเจนปัสสาวะ เพื่อวินิจฉัยแยกภาวะนี้จากภาวะตะกั่วเป็นพิษ



รูปที่ 12 แสดงขั้นตอนการสร้าง heme และตำแหน่งที่ตะกั่ว (lead) ขัดขวางเอ็นไซม์ และตำแหน่งที่มีความบกพร่องของเอ็นไซม์ในภาวะ acute intermittent porphyria

ตะกั่วจัดเป็นโลหะหนัก ซึ่งไม่มีบทบาทใดๆในขบวนการทางชีวเคมีหรือสรีรวิทยาของร่างกาย ตะกั่วที่เข้าสู่ร่างกายไปขัดขวางขบวนการเคมีปกติของร่างกาย โดยอาจจะไปแทนที่เหล็ก, สังกะสี แล้วทำให้การทำงานเสียไป หรือจับกับเอ็นไซม์บางตัว มีผลให้เอ็นไซม์ไม่สามารถทำงานได้เป็นปกติ ตะกั่วสามารถเข้าสู่ร่างกายโดยการหายใจในรูปแบบไอตะกั่ว หรือรับประทานในรูปแบบของเกลือตะกั่ว (lead salt) เมื่อเข้าสู่กระแสเลือดบางส่วนถูกกำจัดออกทางไต ในขณะที่บางส่วนจะสะสมอยู่ในกระดูก โดยเชื่อว่ามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 30 ปี

ภาวะพิษจากตะกั่วมีทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง หรืออาจจะแยกเป็นแบบมีอาการแสดงชัดเจน (clinical poisoning) และแบบไม่ปรากฏชัด (subclinical) เด็กจะมีความรุนแรงมากกว่าผู้ใหญ่เมื่อได้รับปริมาณตะกั่วที่เท่ากัน อาการในผู้ใหญ่มักพบว่ามีอาการปวดท้อง ชีต ปลายมือปลายเท้าอ่อนแรง และอาจมีอาการของระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ความทรงจำเสื่อมลง เชื่อว่าตะกั่วมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายแบบเรื้อรัง และความดันโลหิตสูง

สำหรับในเด็กมักจะมาด้วยอาการปวดท้อง ชีต และอาการของระบบประสาทส่วนกลาง แต่อาการที่ไม่ปรากฏชัด (subclinical) เป็นภัยมืดที่อันตรายมากกว่า เนื่องจากระดับตะกั่วสูงขึ้นไปทำให้พัฒนาการของระบบประสาทส่วนกลางถูกขัดขวาง เด็กจะมีเชาว์ปัญญา (Intelligence Quotient, IQ) พฤติกรรม (behavior) และ cognitive function ต่ำกว่าปกติได้ ผลจากตะกั่วต่อเด็กในช่วงพัฒนาการของอวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะสมอง อาจจะทำให้ความผิดปกติที่เกิดขึ้นเป็นแบบถาวรได้

การตรวจหาระดับตะกั่วในเลือด มีประโยชน์ในการวินิจฉัย และบอกถึงความรุนแรงของโรค คนปกติไม่ควรจะมีตะกั่วอยู่ในร่างกาย แต่เนื่องจากการปนเปื้อนจากอาหารและสิ่งแวดล้อม บางครั้งอาจจะมีตะกั่วในร่างกายได้บ้าง Center for Disease Control ของสหรัฐอเมริกาตั้งเกณฑ์สำหรับเด็กไว้ ไม่ควรมีระดับตะกั่วในเลือดเกินกว่า 10 µg/dl การศึกษาอาสาสมัครในกรุงเทพมหานครเมื่อปี 2539 พบระดับตะกั่วในเลือดอยู่ระหว่าง 2.0-9.7 µg/dl สำหรับคนงานที่ต้องสัมผัสกับตะกั่วไม่ควรเกิน 40 µg/dl และควรได้รับการรักษา เมื่อตะกั่วมากกว่า 60 µg/dl

การรักษาภาวะเป็นพิษจากสารตะกั่ว ประกอบด้วย การหาสาเหตุต้นตอที่สัมพันธ์ ร่วมกับการให้ยาขับตะกั่ว (chelating agents) ออกจากร่างกาย ยาขับตะกั่วมีทั้งยาฉีดคือ dimercaprol (BAL), CaEDTA และยาชนิดรับประทานคือ D-penicillamine และ succimer ถึงแม้ว่า BAL จะเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการขับตะกั่วออก แต่มีภาวะอันไม่พึงประสงค์มาก ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถทนตัวยาได้ CaEDTA สามารถบริหารยาได้ง่าย ทั้งฉีดเข้าเส้นและเข้ากล้ามเนื้อ มีผลข้างเคียงต่ำ และประสิทธิภาพดี ข้อดีของการใช้ CaEDTA นอกจากเป็นการรักษาแล้ว ยังช่วยในการบอกถึงปริมาณตะกั่วที่อยู่ในร่างกายได้ด้วย มีการศึกษาพบว่า ปริมาณตะกั่วในปัสสาวะหลังจากได้รับ CaEDTA หากมีปริมาณสูง (เช่นผู้ป่วยรายนี้) เมื่อเทียบกับปริมาณยาที่ใช้ กล่าวคือ ตะกั่วในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงหน่วยเป็น μg ต่อปริมาณยาที่ใช้หน่วยเป็น mg หากมากกว่า 1 แสดงว่าผู้ป่วยมีปริมาณตะกั่วในร่างกายมากจริง ควรได้รับการขับออก

Succimer เป็นยาใหม่ที่ใช้ในการขับตะกั่ว มีประสิทธิภาพดี ภาวะอันไม่พึงประสงค์ต่ำ ส่วน D-penicillamine ประสิทธิภาพในการขับตะกั่วต่ำกว่า และมีผลข้างเคียงสูง ถึงแม้ว่าขนาดที่แนะนำคือ 1000-2000 $\text{mg}/\text{วัน}$ แต่พบว่าคนไทยส่วนใหญ่สามารถรับประทานได้ เพียงวันละ 500 mg เท่านั้น ขนาดยาที่สูงกว่านี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะทนอาการข้างเคียงไม่ได้

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Silen W. Abdominal pain. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci SA, Kasper DL (eds). Harrison's principles of Internal Medicine. 13rd ed. New York: McGraw-Hill, Inc. 1994:61-4.
2. Nadig R. Lead. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 5th ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1994:1029-50.
3. Meyer UA. Porphyrins, In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci SA, Kasper DL (eds). Harrison's principles of Internal Medicine. 13rd ed. New York: McGraw-Hill, Inc., 1994:2073-9.
4. Wananukul W, Sirivarasai J, Sriapha C, et al. Lead exposure and accumulation in healthy Thai: Assessed by lead levels, EDTA mobilization and heme synthesis-related parameters. J Med Ass Thai 1998 ;81(2):110-6.