

NEUROSYPHILIS

* ทองจันทร์ หงส์ลดารมภ์ พ.บ., Dr. Med. (Hamburg),

และ

** อังคณา อินทร์โกเศศ พ.บ.

(แผนกอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ ร.พ. จุฬาลงกรณ์)

ผู้ที่ทำงานเกี่ยวกับ syphilis ทุกคนจะ
ต้องมีความรู้สึกเป็นหนี้บุญคุณแก่บรรพจารย์
ที่ให้ความรู้ในคานาน้อย่างมาก จนกระทั่ง
ในขณะนี้เราสามารถที่จะให้การวินิจฉัย
และการรักษาโรคซึ่งครั้งหนึ่งเป็นโรคระบาด
ที่น่ากลัว มากล้นกลายเป็นโรคที่เราสามารถ
ควบคุม และรักษาให้หายขาดได้

เราขอขอบคุณแก่ August V. Was-
sermann, Albert Neisser และ Carl
Bruck สามท่านนี้เป็นผู้ที่ค้นพบ Serum
Reaction ที่มคอ syphilis ซึ่งทำให้เรา
สามารถวินิจฉัยโรคได้ถูกต้องยิ่งขึ้น

Fritz Schaudinn และ Erich Hoff-
mann ขอได้ริบความขอบคุณจากเราใน
ฐานะผู้พบเชื้อโรคที่เป็น สมุฏฐาน ของโรค
คือ Treponema pallidum. Robert
Koch และ Paul Ehrlich ในฐานะผู้
วิเริ่มพิสูจน์หาสมุฏฐานของโรคติดต่อ และ
ให้ความกระจ่างแก่เราในเรื่องภูมิคุ้มกัน

ของโรค โดยเฉพาะ Paul Ehrlich ยังได้
ร่วมกันค้นคิดยาเข้าสารหนักกับ Prof. Hata
ที่ใช้รักษาโรค syphilis ได้ออก คือ Sal-
varsan "606" อันเป็นผลทำให้การรักษา
แบบ Chemotherapy ก้าวหน้าไปยิ่งขึ้น

Ravaut ในปี 1903 เป็นท่านแรกที่ได้
รายงานถึงการเพิ่มจำนวนของ cell ในน้ำ
ไขสันหลังของคนที่เป็นโรค Neurosyphilis
หลังจากนั้น Nonne⁽¹⁴⁾ ก็ได้ตั้งหลักในการ
วินิจฉัย syphilis ของ N.S. ว่าจะต้อง
ประกอบด้วย Reactions 4 ประการ คือ

1. Wassermann Reaction ในเลือด
2. Protein Reaction
3. Cell Reaction และ
4. Wassermann Reaction ใน C.S.F.

สำหรับการรักษา Neurosyphilis
Wagner-Jauregg แห่งกรุงเวียนนาในปี
1887 ได้รายงานเป็นคนแรกในวารสาร
Psychiatric ถึงผลดีที่ได้รับในคนไข้

* อาจารย์ระบบประสาทวิทยา แผนกอายุรศาสตร์ ร.พ. จุฬาลงกรณ์

** แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ระบบประสาทวิทยา

General Paresis ของเขา หลังจากทรมาน Intercurrent Infection ซึ่งทำให้เขา คิดค้นหาการรักษาคือไปจนกระทั่ง 30 ปีต่อมา ในปี 1917 Wagner-Jauregg ก็สามารถ รายงานผลของเขาในการรักษา General Paresis ด้วยเชื้อ Malaria ซึ่งผลงานนี้ ทำให้เขาได้รับรางวัล Noble-Prize ในที่สุด หลังจากนั้นมา การรักษาก็ได้ผลดีมาก ขึ้นโดยใช้ Malaria และ Salvarsan

หลังจากที่ Sir Flemming คิด Penicillin ได้แล้ว ในปี 1943 J.H. Mahoney และพวกได้รายงานการรักษา Early syphilis โดย Penicillin และในปี 1944 J.H. Stokes จึงได้รายงานผลดีของการ รักษา Neurosyphilis ด้วย Penicillin

หลังจากนั้น จำนวนของ syphilis ก็ลดลง เรื่อย ในปัจจุบันนี้จะหาผู้สนใจในเรื่อง syphilis ได้ยาก เพราะผู้คนหันความสนใจไปในแขนงอื่นหมด จนมีผู้กล่าว คำพยากรณ์ว่า ในที่สุด syphilis ก็จะถูกขจัดไปจากโลกนี้ และคำว่า Tabes Dorsalis หรือ General Paresis ก็จะกลายเป็นโรค

ที่ไม่มีใครได้เห็น เสมือนหนึ่งเป็นสิ่งที่เกิดขึ้นในจินตนิยายเท่านั้น

แต่ความจริงยังหาเป็น เช่น คำพยากรณ์นั้นไม่ เกือบ 20 ปีที่แล้ว เรายังรักษา syphilis ด้วย Penicillin จนมีคนรายงานว่า syphilis อยู่เรื่อย ๆ Tabes Dorsalis ก็มีให้เห็นที่ ศึกษาแพทย์ได้ศึกษา เราจึงเห็นเป็นที่น่าสนใจ ถ้าหากจะรวบรวม cases คุยบ้าง และ รายงาน วิทยุ หน้าสนใจ เพื่อเป็นการ กระตุ้นเตือนมิให้พวกเราลืม syphilis เสีย ง่าย ๆ

รายงาน รวบรวม Cases Neurosyphilis ที่ รั้งไว้ใน แผนก ชาญ ศาสตร์ ร.พ. จุฬาลงกรณ์ ภายในระยะ 30 เดือนที่ผ่านมา ตั้งแต่ มกราคม 2503 และเลือก Cases ที่ได้ definite diagnosis เท่านั้น ส่วนรายใดที่มึข้อสันนิษฐานทางคลินิก แต่เมื่อไม่มีข้อพิสูจน์ก็จำกัดทิ้งไป จึงทำให้จำนวนคนไข้ของเราที่กล่าวถึงนั้นจำนวน น้อย คือได้ 9 รายเท่านั้น แต่คงพอที่เรา จะได้ ศึกษาหาความรู้กันบ้าง พอควร ใน 9 รายงานแบ่งได้เป็น

- General Paresis (G.P.) 1 ราย
 - Tabes Dorsalis (T.D.) 4 ราย
 - Cerebrospinalis Syphilis (C.S.) 4 ราย
- (รวมทั้ง Meningovascular Syphilis ทั้งหมด)

Syphilitic Reaction in Blood and C.S.F.

	จำนวนที่ตรวจ		จำนวน + ve Kahn		จำนวน + ve VDRL		จำนวน + ve Reiter		หมายเหตุ
	Blood	C.S.F.	Blood	C.S.F.	Blood	C.S.F.	Blood	C.S.F.	
G.P.	1	1	1	1	1	1	—	—	
T.D.	4	4	3	1	3	1	—	—	
C.S.	4	4	4	3	4	3	3	3	Reiter Protein ส่งตรวจ 3 ราย

เราจะเห็นว่า Tabes Dorsalis เป็น Neurosyphilis ชนิดเดียวที่ให้จำนวนผลบวกของ Serological Reaction น้อยกว่าพวกอื่น นี่ยังเป็นที่น่าสังเกตไม่ว่าจะดูรายงานของใครๆ ในต่างประเทศ T.D. จะให้ผลบวกใน Serology น้อยเสมอ

สำหรับใน G.P. ส่วนใหญ่ที่มีรายงานกัน ประมาณ 90% ของ cases จะต้องให้ผลบวก

ของ Syphilitic Reaction ของ C.S.F. เสมอ ของเรามี 1 case ก็ให้ผลบวกเช่นเดียวกัน สิ่งที่น่าสนใจคือ Tabes Dorsalis 4 ราย จะให้ผลบวกเพียง 1 ราย เท่านั้น ส่วน C.S. ผลบวกมากกว่า T.D. ถึงแม้ทางคลินิกจะบอกได้แน่นอนว่าใช่แน่ แต่ทาง Lab ไม่ค่อยสนับสนุน อันนี้ตรงกับรายงานของต่างประเทศหลาย ๆ แห่ง⁽²⁾

Changes in C.S.F.

	จำนวนที่ตรวจ	Cell สูง	Path. Gold. Coll. Curve	Protein สูง
G.P.	1	1	1	1
T.D.	4	3	4	1
C.S.	4	4	4	2

จะเห็นว่าทุกรายของ series นี้มีจำนวน cell ในน้ำไขสันหลังสูงแทบทุกราย (เกินกว่า 5 cell/cumm) ทั้งนี้เพราะทุก case ที่มาหา ยังไม่ได้รับการรักษาเลย มีจำนวนที่สูงน้อย โดยเฉพาะใน T.D. และ C.S. ซึ่งแยกขั้วรายงานต่างประเทศที่ให้ไว้สูงประมาณ 50-60% กันยี่ว่าของเราเทียบได้

ส่วน Gold Colloidal Curve จะเป็นสิ่งที่ช่วยในการวินิจฉัยอย่างมากเพราะเกือบ 100% จะต้องให้ curve ที่ผิดปกติ ในต่างประเทศก็มีจำนวนสูงเช่นกัน⁽¹⁰⁾

การรักษา

ใน series ของเราทุก case ให้การรักษาโดย Penicillin อย่างเดียว จำนวน

16-20 ล้าน units ในเวลา 20-21 วัน
ทุกราย และให้สั่งให้คนไข้กลับมาก
ตรวจน้ำไขสันหลังใน 6 เดือนต่อมา ปรากฏ
ผลไม่มีใครกลับมากอีกเลย

ผลของการรักษาปรากฏดังต่อไปนี้

G.P. ส่งไป ร.พ. สมเด็จพระเจ้า
ได้รายงานว่าถึงแก่กรรมทันที

T.D. ทุกรายที่ให้อาการดีขึ้นมาก
อาการปวด Lancinating pain จะหายไป
ก่อน ส่วน ataxia, areflexia ไม่หาย

C.S. ทุกรายที่ให้อาการดีขึ้นมาก มี
อยู่ 2 รายที่เราได้เจาะน้ำไขสันหลังซ้ำ คือ
ในรายที่เราจะรายงานต่อไป ได้ผล protein
และ cell ลดลงมาก หลังจากให้การรักษา
ครบ course

รายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจ 2 ราย

รายที่ 1

ผู้ป่วยชายไทยโสตอายุ 27 ปี มา ร.พ.
ด้วยอาการปวดศีรษะบริเวณขมับขวาและได้
ยินเสียงในหูขวามาประมาณ 1 เดือน 15 วัน
ก่อนมามพบปากขวาตกและหน้าคานขวาเขยว
หลังตาไม่สนิท และหูขวาฟังไม่ค่อยได้ยิน
เดินโซเซและล้มไปทางขวา ผู้ป่วยให้ประวัติ
ว่าเคย expose V.D. มาตั้งแต่อายุ 16 ปี

สิ่งผิดปกติและเป็นมาแต่กำเนิด คือ หนึ่งตา
ขวาขยับตก และตาเหล่

การตรวจร่างกายทั่วไป สมบูรณ์
อุณหภูมิ 37 องศา เซ็นติเกรด ชีพจร 78 ครั้ง
ต่อนาที ความดันโลหิต 110 มิลลิเมตร
ปรอท ต่อมน้ำเหลืองที่คอคานขวาโตพอ
คลำได้ ลักษณะนุ่มนวล และเคลื่อนไป
มาได้ ตรวจอวัยวะสืบพันธุ์ พบแผลเป็นที่
ปลาย penis ไม่มี discharge การตรวจ
ทางระบบประสาทพบว่า ผู้ป่วยมีความจำ
กตัญญูเรื่อง เดินโซเซและล้มไปทางขวา
ตาขวาหลังไม่สนิท และหน้าคานขวาเขยว
ตรวจหู (audiogram) พบว่าหูขวาหวน
motor power ปกติ, sensation ปกติ,
deep reflexes ไวเท่ากัน ทั้งสองข้าง
superficial reflexes ปกติ การตรวจ
co-ordination นอกจากการเดินเซไปทาง
ขวาแล้ว ทุกสิ่งปกติ Cranial nerves-
pupils เท่ากันทั้งสองข้าง prompt react
to light หนึ่งตาขวาตกและมี, squint
การได้ยินเสียงทางหูขวา, Facial N.
Paralysis (Lower Motor Neurone
Type) Fundi-ปกติ และระบบอื่นๆ ปกติ
การตรวจในห้องทดลอง

เลือด, ปัสสาวะ และอุจจาระ ปกติ

การตรวจทาง Serology

Blood Kahn 2 plus, V.D.R.L. positive, Reiter Protein C.F.T. reactive

การตรวจน้ำไขสันหลัง

ความดัน 190 มิลลิเมตรน้ำ, ใส, ไม่มีสี, Pandy 2 plus

cell 295/mm³ ส่วนมากเป็น polymorphonuclear cell

protein 65 mg%, sugar 38 mg%, chloride 121 mEq/L C.F.T. reactive

V.D.R.L. reactive, Reiter protein C.F.T. reactive

Gold Colloidal Curve 3332221000

X-ray skull and chest ปกติ

การรักษา ให้ Procaine Aqueous Penicillin 8 แสนต่อวัน 20 วัน ภายหลังการรักษา อาการต่างๆ ค่อนข้างมาก ไม่ปวดศีรษะ, เกล็ดไม่ล้ม, หูไต่ย่นคั่น ตรวจน้ำไขสันหลัง cell ลดลงจาก 295 เหลือ 33 ตัว/ลยมม. protein จาก 65 เหลือ 29.6 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์

รายที่ 2

ผู้ป่วยชายไทยโสคอายุ 24 ปี อาชีพ

ชัยรัยจ้าง มา ร.พ. ด้วยอาการปวดศีรษะ บริเวณขมับขวา ก่อนมา ร.พ. ประมาณ 10 วัน

ประวัติปัจจุบัน 1 เดือน ก่อนมารู้สึกชาที่นิ้วมือและนิ้วเท้า ภาวะตกท่มปากและหน้าข้างซ้าย ขณะเข็นรถแข่ง พดไม่ออก หน้าเขียว เป็นอยู่ประมาณครึ่งละ 2-3 นาทีหายไป อาการกระตุกเป็นบ่อยเข้า และรุนแรงเข้าทุกที จนกระทั่งเมื่อ 10 วันก่อนมานี้ ปวดศีรษะ ภายหลัง อาการชักกระตุกมาก

ประวัติอดีต เคย expose V.D. ตั้งแต่ อายุ 19 ปี เมื่อ 9 เดือนที่แล้วเคยมีแผลที่ปลาย penis และมี discharge

การตรวจร่างกายทั่วไป สมบูรณ์ดี ชีพจร 72 ครั้งต่อนาที อุณหภูมิ 37.5 องศาเซลเซียส เกรด ความดันโลหิต 110 เซนติเมตรปรอท ต่อมาน้ำเหลืองที่คอโตทั้งสองข้าง ลักษณะนุ่ม คอเจ็บเล็กน้อย และเคลื่อนไหวไปมาได้

ตรวจอวัยวะสืบพันธุ์ พบแผลที่ปลาย penis มี discharge

การตรวจทางระบบประสาท ผู้ป่วยมีความจำ ผิดเรื่อง หน้าด้านซ้ายเบียว และหลับตาได้ไม่สนิท ซากปลายนิ้วและนิ้วหัวแม่มือซ้าย กำลังของแขนข้างซ้าย น้อยกว่าแขนข้างขวา

Sensation กิ. Deep reflexes ไขว้เท้า ก็นทั้ง สอง ข้าง, Superficial reflexes ปกติ

Cranial N. pupils เท่ากันทั้งสองข้าง ปฏิกริยาสะท้อนแสงปกติ

อัมพาตหน้าซีกซ้ายแบบ lower motor neurone, co-ordination ระเบียบปกติ

การตรวจในห้องทดลอง เลือด, บัสสาวะ และ อุจจาระปกติ

การตรวจทาง Serology

Blood Kahn 4 plus, V. D. R. L. positive, C. F. T. positive Reiter protein C.F.T. reactive

การตรวจน้ำไขสันหลัง

ความดัน 110 มิลลิเมตรน้ำ ใส, ไม่มีส. Pandy I plus, cell 108/mm³ (L 90%, P 10%) protein 35 mg%, sugar 43 mg%, Reiter protein C.F.T. reactive Gold Colloidal Curve 3322210000

Dark Field Illumination จาก C.S.F. และนำเหลืองจากแผล พบตัว Treponema pallidum ขณะอยู่ใน ร.พ. 4-5 วัน มี maculopapular rash เกิดขึ้นตามแขนขา

เมื่อชุกจากแผ่นไปทำ thick film และ smear ก็พบตัว Treponema pallidum การรักษา

ให้ Procaine Aqueous Penicillin 8 แสนต่อวัน 20 วัน อาการต่างๆ และผื่น หายไปหมดภายหลังกการรักษา ตรวจน้ำ ไขสันหลังพบ cell ลดจาก 108 ตัว เหลือ 15 ตัว/mm³ protein ไม่เปลี่ยนแปลง

สำหรับในคนไข้รายที่หนึ่ง มีสิ่งที่น่าสนใจคือ อาการของคนไข้ที่นำเข้ามาสู่ร.พ. เหมือนกับ อาการของคนไข้ที่มีพยาธิสภาพ ที่ Cerebello-Pontine Angle ใต้แก้อัมพาตของหน้าแบบ Lower motor neurone หูข้างขวาไม่ได้ยินเสียง และมีอาการเซไปทางขวา หลังจากที่ได้ศึกษา น้ำไขสันหลังโดยละเอียดแล้ว จึงให้การวินิจฉัยได้ว่าเป็น Syphilis

ส่วนในรายที่สอง สิ่งที่น่าสนใจคือ เราสามารถพบ Neurosyphilis ได้ในระยะ แรกของโรค ซึ่งนับว่าหาได้ยาก และเป็น Neurosyphilis ที่ให้อาการของ Focal Convulsion

มีข้อน่าที่อยากจะนำมาถกเถียงไว้ในที่นี้ คือ ทำอย่างไร จึง จะทราบว่า การ รักษา Neurosyphilis รายใดได้ผล ไข้อะไรเป็น

หลัก Jahnel⁽¹¹⁾ เคยใช้วิธีทำ Brain Biopsy โดยเจาะเอา Brain มาตรวจหาตัว Spirochete ยังพบว่าได้ผลไม่แน่นอน เพราะเขาพบเพียงครึ่งหนึ่งของจำนวน Neurosyphilis ที่รับการตรวจโดยวิธีนี้ สามารถพบตัว Spirochete อย่างไรก็ตาม วิธีทำเช่นนี้ ก็หาเป็นวิธีที่เหมาะสมไม่ เพราะเสียงอันตรายมากเกินไป

B. Dattner⁽⁵⁾ เป็นคนแรกที่ใช้การตรวจน้ำไขสันหลังบ่อยๆ เป็นหลัก ในการพิสูจน์ว่าการรักษาได้ผลหรือไม่ Dattner ให้ความเห็นว่า จำนวน cell ในน้ำไขสันหลัง และจำนวน protein จะเป็นเครื่องหมายที่ไวที่สุด ในการบอกถึง activity ของ Neurosyphilis จะอาศัยอาการทางคลินิกนั้นใช้ไม่ได้ นอกจากนั้นการทําน้ำไขสันหลังยังมี positive Gold Colloidal และ positive Serological Reaction ในน้ำไขสันหลัง ก็หาใช้สาเหตุที่จะต้องให้การรักษาต่อไปไม่

ในการศึกษาค้างๆ ในเรื่องการรักษา Neurosyphilis ด้วย penicillin ปรากฏว่ามีความเห็นแตกต่างกันมากในเรื่องระยะของการรักษา และขนาดของยาที่ใช้ ส่วนปัญหาเรื่องการใช้ penicillin อย่างเกี่ยวข้องกับใช้ penicillin ควบกับ fever therapy

หรือควบกันอย่างอื่น ก็มีรายงานให้ความเห็นแตกต่างกันออกเป็นสองพวก พวกแรกมี Dattner⁽⁴⁾, H. Meyer⁽¹³⁾ Curtis et al⁽³⁾, Glaubitz-E⁽⁷⁾ ซึ่งมีความเห็นว่ารักษาด้วย penicillin อย่างเดียวก็พอไม่ต้องใช้ fever เลย ส่วน Deckwitz⁽⁶⁾, Lescher⁽¹²⁾ มีความเห็นว่าควรรักษาด้วย penicillin ควบกับ fever จึงจะได้ผลดี

อนึ่งปัญหาหนึ่งคือเรื่องการผ่าน Blood-C.S.F. Barrier ของ penicillin ซึ่งในปกติแล้ว Barrier นี้จะไม่ยอมให้ penicillin ผ่านเข้าไปสู่น้ำไขสันหลังได้เลย แต่ในคนใช้ penicillin อาจผ่านไปได้บ้าง Bauman และ Kardos⁽¹⁾ ศึกษาในคนใช้ Neurosyphilis 7 คน ที่ให้ fever therapy ว่าจะมีระดับ penicillin ในน้ำไขสันหลังมากหรือน้อย ปรากฏว่าถึงแม้ในเลือดจะมี penicillin มากพอที่จะฆ่าเชื้อ Treponema pallidum ได้ แต่ในขณะเดียวกันในน้ำไขสันหลังไม่พบ penicillin เลย แสดงว่า fever นั้นก็ไม่สามารถทำให้ barrier ถูกทำลายไปได้

สิ่งที่น่าสนใจคือผลงานของ Greig et al^(8, 9) (1249 และ 1951) ซึ่งพบว่า permeability ของ Blood-Brain Barrier

ในสัตว์ทดลองถ้าใช้ physostigmine และ acetylcholine ฉีดเข้าไป

Bauman และ Kardos⁽¹⁾ แย้งคนไข้

Neurosyphilis ของเขาเป็น 3 พวก ๆ ละ 20 คน ให้ penicillin กับ Paremin (histamine dihydrochloride) พวกหนึ่ง,

penicillin กับ Neopevitin (Nicotinic acid Aethenolamin) พวกหนึ่ง และ

penicillin กับ Prostigmine อีกพวกหนึ่ง

ปรากฏว่าทั้ง 3 พวก ทำให้ Blood Brain Barrier เพิ่ม permeability ได้มากขึ้น ทงสิ้น

References:

1. Bauman, P. and Über die Schrankenprobleme bei der Penicillintherapie Kardos, G. der Neurolues. : Psychiatrie. 9, (1957) 22.
2. Bodechtel, G. Handbuch d. inneren Medizin, Neurologie, V 2, Springer Verlag 4. Auflage (1953) 348.
3. Dattner, B. Penicillinbehandlung der Neurosyphilis : Hautarzt 1, (1950) 104
4. Dattner, B. et al. Criteria for the Management of Neurosyphilis : Amar. J. Med. 10, (1951) 463.
5. Deckwitz, R. Reicht bei der Neurolues in jedern Fall alleinige Penicillinbehandlung aus? Nervenarzt 26, (1955) 120.
6. Glaubitz, E. Penicillin allein oder in Kombination mit Fieber bei der Behandlung luische Erkrankungen des Zentralnervensystems : Nervenarzt 24, (1953) 505.
7. Greig, M.E., et al. Increased permeability of the hemocephalic barrier produced by physostigmine and acetylcholine : Science, 110, (1949) 237.
8. Greig, M.E., et al. The relationship between cholinesterase activity and brain permeability : J. phamacol. and exper. therap. 102, (1951)
9. Hongladarom, T. Dissertation, der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg (1959)
10. Jahnel, F. Ausgewählte Kapitel aus dem Gebiet der Pathologie und Therapie der Neurosyphilis : Fortsch. d. Neuro. u. Psych. u. ihre Grenzgebiete 17, (1949), 1
11. Lescher, et al. The Modern Treatment of Neurosyphilis : Brit., Med. J. (1947) 565:
12. Meyer, H.H. Die Penicillinbehandlung der Progressiven Paralyse Nervenarzt 23, (1952) 41
13. Nonne, M. et al. Weitere Erfahrungen über den Wert der neueren cytologischen chem. u. biolog. Untersuchungsmethoden für die Differentialdiagnose der syphiligenen Erkrankungen Desch. Z. Nervenheilkunde 37, (1909) 195