

เชื้อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียนอกโรงพยาบาลในผู้ใหญ่ใน โรงพยาบาลสงขลานครินทร์: รายงานการศึกษาย้อนหลัง 20 ปี

บดินทร์ ขวัญนิมิตร¹
พรรณทิพย์ ฉายากุล²

Abstract:

Community-acquired bacterial meningitis in adults in Songklanagarind Hospital: a 20-year review

Khwannimit B, Chayakul P.

Department of internal medicine, Faculty of Medicine,

Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand

Songkla Med J 2004;22(Suppl 2):383-391

Introduction: Acute bacterial meningitis is a medical emergency that causes high morbidity and mortality. In Thailand there are few studies in adults. This study was aimed to determine clinical manifestations, predisposing factors, etiology, cerebrospinal fluid finding, empiric antibiotics and mortality rate in community-acquired bacterial meningitis.

Design: Retrospective descriptive study.

Methods: Medical records were reviewed of all patients 15 years of age or older, in whom acute bacterial meningitis was diagnosed in Songklanagarind Hospital from January 1, 1982 to December 31, 2001.

Results: There were 74 episodes in 71 cases of community-acquired bacterial meningitis. Three patients (4.2%) had recurrent meningitis. The incidence of disease significantly increased during the last 10 years of the study period ($p = 0.014$). The classic triad (fever, neck stiffness and impaired mental status) of acute bacterial meningitis was found in 62.5 percent of cases. The three most common predisposing factors were HIV infection, cerebrospinal fluid leakage and alcoholism. The most

¹พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์ทั่วไป, อาจารย์ หน่วยเวชบำบัดวิกฤติ ²พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์ทั่วไป, D.T.M.&H., รองศาสตราจารย์ หน่วยโรคติดเชื้อ
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110
รับต้นฉบับวันที่ 10 พฤศจิกายน 2546 รับลงตีพิมพ์วันที่ 6 พฤษภาคม 2547

common pathogen was *Streptococcus pneumoniae* (23%), in 17.6 of which percent the strain was penicillin-resistant and occurred in the last 5 years of the study. There was one case of *H. influenzae meningitis* but *N. meningitidis* and *L. monocytogenes* were not found in this study. An appropriate antibiotic was used in 87.5% of cases and in 25 episodes (33.8%) cefotaxime or ceftriaxone alone was used as empiric therapy. Eleven patients died from meningitis giving a mortality rate of 15.5 percent. Mortality rate did not significantly change during the last 10 years of the study (22.7% and 11.5%, $p = 0.18$).

Conclusions: The incidence of community-acquired bacterial meningitis in adults increased during the study. *Streptococcus pneumoniae* was the most common organism with increasing occurrence of penicillin-resistant stain.

Key words: acute bacterial meningitis, community-acquired bacterial meningitis, adults, PRSP

บทคัดย่อ:

บทนำและวัตถุประสงค์: เยื่อหุ้มสมองอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรียเป็นภาวะเร่งด่วนอย่างหนึ่งทางการแพทย์ โดยมีอัตราการตายและพิการสูง ในประเทศไทยมีรายงานการศึกษาโรคนี้น้อยในผู้ใหญ่ งานวิจัยนี้ศึกษาอาการทางคลินิก, ปัจจัยชักนำ, เชื้อก่อโรค, นำไขสันหลัง, การใช้ยาต้านจุลชีพแบบครอบคลุมกว้าง และอัตราการตายในผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรียนอกโรงพยาบาล

แบบวิจัย: เชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง

วิธีการศึกษา: รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ซึ่งได้รับการวินิจฉัยโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2525 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2544

ผลการศึกษา: พบเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียนอกโรงพยาบาล 74 ครั้ง ในผู้ป่วย 71 ราย ผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 4.2) มีภาวะเกิดโรคซ้ำ อุบัติการณ์ของโรคนี้นเพิ่มขึ้นในช่วง 10 ปีหลังของการศึกษา ($p=0.014$) ผู้ป่วยร้อยละ 62.5 มีอาการแสดงสามอย่างที่เป็นต้นฉบับของโรค (ไข้ ซึม และคอแข็ง) ปัจจัยชักนำที่สำคัญ ได้แก่ ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ภาวะนำไขสันหลังรั่วและพิษสุราเรื้อรัง *Streptococcus pneumoniae* เป็นเชื้อสาเหตุที่พบมากที่สุด (ร้อยละ 23) เป็นสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาเพนิซิลิน ร้อยละ 17.6 ซึ่งทั้งหมดพบในช่วง 5 ปีหลังของการศึกษา มีการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมร้อยละ 87.5 และ 25 ครั้ง (ร้อยละ 33.8) ได้รับการรักษาแบบครอบคลุมกว้างด้วย cefotaxime/ceftriaxone อย่างเดียว ผู้ป่วยเสียชีวิต 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 15.5 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอัตราการตายในช่วง 10 ปีแรกและหลังของการศึกษา (ร้อยละ 22.7 และ 11.5 ตามลำดับ, $p = 0.18$)

สรุป: เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียนอกโรงพยาบาลมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น *Streptococcus pneumoniae* เป็นเชื้อสาเหตุที่พบมากที่สุดและมีแนวโน้มพบการดื้อยาเพนิซิลินเพิ่มขึ้น

คำสำคัญ: โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรีย, เยื่อหุ้มสมองอักเสบนอกโรงพยาบาล, เยื่อหุ้มสมองอักเสบในผู้ใหญ่

บทนำ

โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรีย (acute bacterial meningitis) เป็นภาวะเร่งด่วนที่ต้องได้รับการวินิจฉัยและการรักษาโดยเร็วเนื่องจากมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 20-27¹⁻⁷ และในผู้สูงอายุจะเพิ่มเป็นร้อยละ 40-50^{8,9} อาการ อาการแสดง และเชื้อสาเหตุของเยื่อหุ้มสมองอักเสบจะต่างกันไปตามกลุ่มประชากรและสถานที่ศึกษา โดยอาการไข้ ซึม และ

คอแข็ง พบได้ร้อยละ 50-60 ของเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียนอกโรงพยาบาล (community-acquired bacterial meningitis)^{1, 2} เชื้อสาเหตุที่พบบ่อย ได้แก่ *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes* และ *Haemophilus influenzae* ซึ่งพบรวมกันร้อยละ 80-90 ของผู้ป่วยทั้งหมด¹⁻⁴ โดย *S.pneumoniae* เป็นเชื้อที่พบมากที่สุด¹⁻⁵ ปัจจุบันพบการดื้อยาเพนิซิลินของ *S. pneumoniae* (penicil-

lin-resistant streptococcus pneumoniae, PRSP) มากขึ้น อนึ่ง รายงานผลการเพาะเชื้อจากน้ำไขสันหลังในประเทศแถบเอเชียพบ PRSP ร้อยละ 16.7¹⁰ ส่วนสหรัฐอเมริกาพบ PRSP ร้อยละ 36 โดยเป็นการดื้อเพนิซิลินระดับสูงร้อยละ 14¹¹ ปัจจัยชักนำต่อการเกิดโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย ได้แก่ ผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ป่วยโรคตับแข็ง ผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์ หรือยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ศีรษะ ภาวะหูชั้นกลางอักเสบ ภาวะน้ำไขสันหลังรั่วและภาวะไขสันหลังอักเสบ^{1, 2, 4, 5} ประเทศไทยมีรายงานโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย นอกโรงพยาบาลในผู้ใหญ่จากโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ขอนแก่น เชื้อสาเหตุ 3 อันดับแรก ได้แก่ *S. pneumoniae*, *Streptococcus spp.* อื่นๆ และ *E. coli* ร้อยละ 28, 16 และ 14 ตามลำดับ โดยมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 34⁵ การศึกษาระบาดวิทยาของโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียนอกโรงพยาบาลในผู้ใหญ่ มีรายงานน้อย แต่จะมีประโยชน์ในการศึกษาเปรียบเทียบกับข้อมูลของต่างประเทศเพราะเชื้อที่เป็นสาเหตุ ความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ และปัจจัยเสี่ยงต่างๆ อาจแตกต่างกัน นอกจากนี้ ข้อมูลที่ได้เป็นแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยซึ่งรวมถึงการพิจารณาเลือกยาต้านจุลชีพแบบครอบคลุมกว้างในการรักษาได้อย่างเหมาะสม โดยมีวัตถุประสงค์ (1) ศึกษาลักษณะทางคลินิก ปัจจัยชักนำ น้ำไขสันหลัง เชื้อสาเหตุ การใช้ยาต้านจุลชีพแบบครอบคลุมกว้างและอัตราการตายของผู้ป่วยโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียนอกโรงพยาบาล (2) ศึกษาอุบัติการณ์ของโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ PRSP

วัสดุและวิธีการ

ศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง โดยค้นหาเวชระเบียนผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่เป็นโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2525 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2544

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียนอกโรงพยาบาล¹⁻⁴ ประกอบด้วยผู้ป่วยที่มีลักษณะอาการทางคลินิกของเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ได้แก่ ไข้ ปวดศีรษะ ซึมลง และคอแข็ง ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ (1) เพาะเชื้อได้จากน้ำไขสันหลัง* (2) เพาะเชื้อได้ในเลือดหรือพบเชื้อจากการย้อมสีกรัม (gram stain) หรือ CSF antigen ให้ผลบวก (3) มีเม็ดเลือดขาว PMN ในน้ำไขสันหลังอย่างน้อย 100 เซลล์/ลบ.มม. หรืออย่างน้อย 50 เซลล์/ลบ.มม. ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยที่เพาะเชื้อไม่ได้น้ำไขสันหลังและในเลือด รวมทั้งการย้อมสีกรัมจากน้ำไขสันหลังและ CSF antigen ให้ผลลบ

* ผลเพาะเชื้อจากน้ำไขสันหลังที่ได้ *coagulase-negative staphylococci*, *diphtheroid*, *propionibacteria* จะถือเป็นเชื้อก่อโรคเมื่อเพาะเชื้อขึ้นในเลือดโดยมีความไวต่อยาตรงกับเชื้อที่ขึ้นในน้ำไขสันหลังหรือเพาะเชื้อขึ้นซ้ำจากน้ำไขสันหลัง

เกณฑ์คัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อไวรัส เชื้อรา เชื้อวัณโรคและจากยา รวมทั้งโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบตามหลังฝีในสมองหรือฝีที่เยื่อหุ้มสมองส่วนนอก

เยื่อหุ้มสมองอักเสบเกิดซ้ำ หมายถึง โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบที่เกิดซ้ำจากเชื้อแบคทีเรียชนิดเดิมหรือต่างชนิด ภายในเวลามากกว่า 4 สัปดาห์ หลังจากรับการรักษาครบ^{1, 4}

ลักษณะอาการทางคลินิกของเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียในการศึกษานี้ ชัก หมายถึง อาการชักที่เกิดภายใน 24 ชั่วโมงหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล Focal neurological deficit หมายถึง อาการผิดปกติเฉพาะที่ของระบบประสาทอันเป็นสาเหตุจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งไม่สามารถอธิบายจากโรคเดิมของผู้ป่วย Cranial nerve palsy หมายถึง อาการผิดปกติของเส้นประสาทสมองอันเป็นสาเหตุจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียซึ่งไม่สามารถอธิบายจากโรคเดิมของผู้ป่วย ช็อก หมายถึง มีการลดลงของความดันโลหิตเฉลี่ยน้อยกว่า 90/60 มม.ปรอท หรือปัสสาวะออกน้อยกว่า 20 มล./ชม. หรือมีการใช้ vasopressor มากกว่า 4 ชั่วโมง ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ได้แก่ (1) ผู้ป่วยที่ได้รับยา prednisolone 30 มก./วัน หรือเทียบเท่าอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ภายใน 1 เดือนก่อนการวินิจฉัยเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (2) ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันภายใน 1 เดือนก่อนการวินิจฉัยเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (3) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเอดส์หรือ HIV antibody เป็นบวก (4) ผู้ป่วยภายหลังการตัดม้าม

Penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) หมายถึง *S. pneumoniae* ที่มีค่า minimal inhibitory concentration (MIC) ของ penicillin มากกว่า 0.06 ไมโครกรัม/มล. และเป็นการดื้อยา penicillin ระดับสูงเมื่อ MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ไมโครกรัม/มล.^{10, 12}

ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม หมายถึง การได้รับยาต้านจุลชีพแบบครอบคลุมกว้างโดยที่ยาต้านจุลชีพนั้นมีฤทธิ์ต้านเชื้อที่เป็นสาเหตุและขนาดเหมาะสมในการรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบ โดยให้ภายใน 24 ชั่วโมงหลังการวินิจฉัย^{4, 22, 24}

การตาย (Mortality) คือ การตายที่เกิดจากการติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองอักเสบหรือภาวะแทรกซ้อน ไม่รวมการตายที่เกิดจากสาเหตุอื่นโดยที่ภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบได้รับการรักษาครบและอาการ อาการแสดงของเยื่อหุ้มสมองอักเสบหรือผลการตรวจน้ำไขสันหลังดีขึ้น

การวิเคราะห์ทางสถิติใช้ Pearson chi-square test และ Fisher's exact test การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาทางจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ผลการศึกษา

พบผู้ป่วยโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียนอกโรงพยาบาล 71 ราย คิดเป็น 74 ครั้ง โดยวินิจฉัยจากลักษณะอาการทางคลินิกร่วมกับ

1. เพาะเชื้อได้ในน้ำไขสันหลัง 44 ครั้ง (ร้อยละ 59.5)
2. เพาะเชื้อได้เฉพาะในกระแสเลือด 11 ครั้ง (ร้อยละ 14.9)

พบเชื้อเฉพาะการย้อมสีกรัมในน้ำไขสันหลัง 5 ครั้ง (ร้อยละ 6.7)

พบเฉพาะ CSF antigen ให้ผลบวก 1 ครั้ง (ร้อยละ 1.3)

3. พบเม็ดเลือดขาว PMN ในน้ำไขสันหลัง อย่างน้อย 100 เซลล์/ลบ.มม. 13 ครั้ง (ร้อยละ 17.6) หรืออย่างน้อย 50 เซลล์/ลบ.มม. ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง

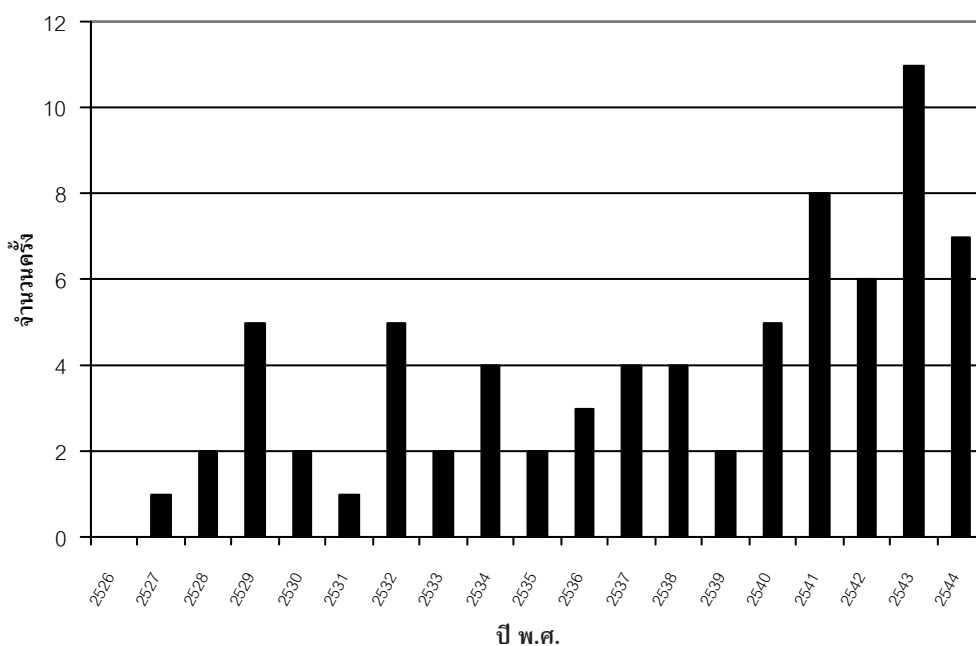
ผู้ป่วย 68 ราย มีการติดเชื้อ 1 ครั้ง (ร้อยละ 95.8) 3 ราย มีการเกิดโรคซ้ำ (ร้อยละ 4.2) โดยพบการติดเชื้อคนละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยเป็นเพศชาย 49 ราย (ร้อยละ 69) และเพศหญิง

22 ราย (ร้อยละ 31) มีอายุระหว่าง 15-80 ปี (ค่าเฉลี่ย 39.3 ± 17.7 ปี)

ไม่พบผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียในปี พ.ศ.2525 ในช่วงปี พ.ศ.2525-2534 มีโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียนอกโรงพยาบาล 22 ครั้ง (ร้อยละ 29.7) และในปี พ.ศ.2535-2544 พบ 52 ครั้ง (ร้อยละ 70.3) อุบัติการณ์ของโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วง 10 ปีหลังของการศึกษา ($p = 0.014$) (แผนภูมิที่ 1)

ลักษณะอาการทางคลินิก

ผู้ป่วยมีอาการแสดงสามอย่างที่เป็ต้นฉบับโรค (ไข้ ชี้น และคอแข็ง) ร้อยละ 62.5 โดยมีอาการไข้เฉลี่ย 2.3 ± 1.9 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยร้อยละ 29.7 รู้สึกตัวดีขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ร้อยละ 70.3 มีระดับความรู้สึกตัวลดลง โดยร้อยละ 5.4 หมดสติและโคมา อาการชัก พบร้อยละ 10.9 โดยชักทั้งตัว ร้อยละ 75, ชักเฉพาะที่ ร้อยละ 12.5 และชักที่ไม่ระบุรูปแบบ ร้อยละ 12.5 focal neurological deficit พบในผู้ป่วย 4 ราย โดยแต่ละรายมีแขนขาซีกซ้ายอ่อนแรงเกรด 0 (CT scan สมองพบ hypodensity lesion ที่ frontoparietal โดยไม่มี enhancement), แขนขาซีกอ่อนแรงเกรด 0 (CT scan สมอง ปกติ), แขนขาซีกขวาอ่อนแรงเกรด 1 (CT scan สมอง ปกติ) และมี cerebellar sign ผู้ป่วยทุกรายยังคงมีความผิดปกติของระบบประสาทขณะออกจากโรงพยาบาล



แผนภูมิที่ 1 จำนวนผู้ป่วยโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียนอกโรงพยาบาลแยกตามปี พ.ศ.

Cranial nerve palsy พบในผู้ป่วย 5 ราย 2 ราย มี facial nerve palsy, 1 ราย มี CN III, IV, VI palsy จาก cavernous sinus thrombophebitis, 1 ราย มี CN VI palsy และหูหนวก, 1 ราย พบหูหนวกอย่างเดียว ผู้ป่วยสองรายที่หูหนวก มีเชื้อหุ้มสมองอักเสบจาก beta-hemolytic streptococcus group A และไม่มีภาวะหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันร่วมด้วย ผู้ป่วย 2 ใน 4 ราย มี opening pressure มากกว่า 20 ซม.น้ำ

ตารางที่ 1 ลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วยเชื้อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียนอกโรงพยาบาล

ลักษณะทางคลินิก	จำนวนครั้ง	(ร้อยละ)
ไข้	72/74	(97.3)
ปวดศีรษะ	60/66	(90.9)
คอแข็ง	65/72	(90.3)
ซีม	52/74	(70.3)
อาเจียน	32/60	(53.3)
ชัก	8/73	(10.9)
Cranial nerve palsy	5/73	(6.9)
Focal neurological deficit	4/69	(5.8)
ซีอิก	4/74	(5.4)
Papilledema	2/49	(4.1)

ปัจจัยชักนำ

ได้แสดงในตารางที่ 2 ผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำไขสันหลังรั่ว 14 ราย รั่วทางจมูก 11 ราย รั่วทางหู 2 ราย และ 1 รายรั่วจากแผลผ่าตัด VP shunt การทำหัตถการทางระบบประสาทพบเฉพาะการทำ VP shunt และเป็นปัจจัยชักนำที่พบในผู้ป่วยที่มีภาวะเกิดโรคซ้ำทั้งสามราย พบเชื้อหุ้มสมองอักเสบเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง 5 ราย โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้ยากดภูมิต้านทาน 1 ราย (ผู้ป่วย psoriasis รับประทาน methotrexate) และผู้ป่วยไทรอยด์ผิดปกติ 4 ราย (SLE 2 ราย, polymyositis และ nephrotic syndrome อย่างละ 1 ราย) ทุกรายเพาะเชื้อได้ในน้ำไขสันหลัง

ผลการตรวจน้ำไขสันหลัง

แสดงในตารางที่ 3 น้ำไขสันหลังได้จากการเจาะหลัง (lumbar puncture) 71 ครั้ง (ร้อยละ 98.6), VP shunt 3 ครั้ง (ร้อยละ 4)

ตารางที่ 2 ปัจจัยนำของโรคเชื้อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียนอกโรงพยาบาล

ปัจจัยชักนำ	จำนวนครั้ง	(ร้อยละ)
ติดเชื้อ HIV	8/38	(21.1)
น้ำไขสันหลังรั่ว	14/74	(18.9)
พิษสุราเรื้อรัง	9/67	(13.4)
ตับแข็ง	3/24	(12.5)
มะเร็ง	9/74	(12.2)
หูชั้นกลางอักเสบเรื้อรัง	5/46	(10.9)
เบาหวาน	8/74	(10.8)
การทำหัตถการทางระบบประสาท	8/74	(10.8)
ภูมิคุ้มกันบกพร่อง	5/74	(6.8)
ปอดอักเสบ	4/74	(5.4)
หูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน	2/46	(4.4)
ไซนัสอักเสบ	1/25	(4)
ติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ	1/74	(1.3)
ไม่พบปัจจัยชักนำ	18/74	(24.3)

ตารางที่ 3 ผลการตรวจน้ำไขสันหลังของผู้ป่วยเชื้อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียนอกโรงพยาบาล

น้ำไขสันหลัง	จำนวนครั้ง	(ร้อยละ)
Opening pressure (ซม.น้ำ) (n = 50) (ค่าเฉลี่ย 24.9 ± 12.5)		
0-18	16	(32)
19-30	22	(44)
>30	12	(24)
เม็ดเลือดขาว (เซลล์/ลบมม.) (n = 73) (ค่าเฉลี่ย 3,125 ± 4,263)		
0-100	3	(4.1)
101-5,000	55	(75.3)
5,001-10,000	10	(13.7)
>10,000	5	(6.9)
PMN (%) (ค่าเฉลี่ย 82 ± 17)		
20-80	31	(42.5)
>80	42	(57.5)
โปรตีน (มก./ดล.) (n = 71) (ค่าเฉลี่ย 472 ± 544)		
0-50	2	(2.8)
51-200	16	(22.5)
201-500	33	(46.5)
>500	20	(28.2)

ตารางที่ 3 (ต่อ)

น้ำไขสันหลัง	จำนวนครั้ง	(ร้อยละ)
Glucose < 40 mg% (n = 74)	53	(71.6)
CSF glu/BS < 0.4 (n = 73)	63	(86.3)
CSF culture positive (n = 74)	44	(59.5)
CSF gram stain positive (n = 63)	29	(46)
CSF antigen (n = 11)	2	(18.2)
S.pneumoniae positive	1	(14.3)
H.influenzae positive	1	(25)
Hemoculture positive (n = 71)	32	(45.7)

เชื้อสาเหตุ

แสดงในตารางที่ 4 เยื่อหุ้มสมองอักเสบจาก *S. pneumoniae* ทั้งหมด 17 ครั้ง เป็น *penicillin-resistant S.pneumoniae* (PRSP) 3 ครั้ง (ร้อยละ 17.6) ซึ่งทั้งหมดพบในช่วง 5 ปีหลังของการศึกษา 1 ครั้งเป็น *S. pneumoniae* ที่คือ *penicillin* ระดับสูง (*penicillin* MIC \geq 2 มก./มล., *cefotaxime* MIC 0.5 มก./มล.) อีก 2 ครั้งไม่มีผล MIC แต่อาการทางคลินิกตอบสนองต่อ *ceftriaxone* ไม่พบการติดเชื้อ *N. meningitidis* และ *L. monocytogenes*

S. aureus และ *coagulase-negative staphylococcus* ทั้งหมดเป็นสายพันธุ์ที่ไวต่อยา *methicillin* และเชื้อ *coagulase-negative staphylococcus* ทั้งสองครั้งเกิดในผู้ป่วยที่มี VP shunt เชื้อกรัมลบทรงแท่งทุกสายพันธุ์ไวต่อยา *cephalosporin* รุ่นที่ 3

ผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำไขสันหลังรั่ว พบว่าเชื้อสาเหตุที่สำคัญคือ *Streptococcus spp.* (6 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 42.8) โดยเป็น *S. pneumoniae* 4 ครั้ง (ไม่พบ PRSP) ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV พบเชื้อสาเหตุ 5 ราย (ร้อยละ 62.5) พบว่าเป็น *Salmonella* 2 ราย, *β -streptococcus gr A*, *S. pneumoniae* และ *S. aureus* อย่างละ 1 ราย

ยาด้านจุลชีพแบบครอบคลุมกว้างและการใช้อย่างเหมาะสม ร้อยละ 63.5 ของผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาด้านจุลชีพแบบครอบคลุมกว้างด้วย *penicillin/ampicillin* หรือ *cefotaxime/ceftriaxone* (ตารางที่ 5) มีการใช้ยาด้านจุลชีพที่เหมาะสมในการรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียร้อยละ 87.5

การตาย (Mortality)

ผู้ป่วยเสียชีวิต 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 15.5 โดยทั้งหมดเสียชีวิตจากการติดเชื้อ ผู้ป่วยเสียชีวิตเฉลี่ย 6.7 วันหลังเข้ารับ

การรักษาในโรงพยาบาล ไม่พบความแตกต่างของอัตราการตาย เมื่อเปรียบเทียบในช่วง 10 ปีแรกและหลังของการศึกษา (ร้อยละ 22.7 และ 11.5 ตามลำดับ $p = 0.18$)

ตารางที่ 4 เชื้อสาเหตุของเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียนอกโรงพยาบาล

เชื้อ	จำนวนครั้ง	(ร้อยละ)
<i>S. pneumoniae</i>	17	(23)
<i>K. pneumoniae</i>	9	(12.2)
<i>Streptococcus</i> อื่นๆ *	5	(6.7)
<i>β-Streptococcus gr A</i>	4	(5.4)
<i>S. aureus</i>	4	(5.4)
Gram negative bacillus อื่นๆ **	4	(5.4)
<i>α-Streptococcus not gr D</i>	3	(4.1)
<i>Enterococcus</i>	3	(4.1)
<i>Coagulase-negative Staphylococcus</i>	2	(2.7)
<i>Enterobacter</i>	2	(2.7)
<i>Salmonella</i>	2	(2.7)
<i>H. influenzae</i>	1	(1.3)
CSF and blood culture negative	18	(24.3)

* *Streptococcus* อื่นๆ -> *β -Streptococcus not gr A,B,D* (1), *Microaerophilic streptococci* (2), *Gamma streptococcus not gr D* and *Streptococcus gr B* (1), *α -Streptococcus not pneumoniae* (1)

** Gram negative bacilli อื่นๆ -> *E. coli* (1), *P. aeruginosa* (1), *Citrobacter* (1), unidentify (1)

ตารางที่ 5 การใช้ยาด้านจุลชีพแบบครอบคลุมกว้างในผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย นอกโรงพยาบาล

ยาด้านจุลชีพ	จำนวนครั้ง	(ร้อยละ)
Cefotaxime/ceftriaxone	25	(33.8)
Penicillin/ampicillin	22	(29.7)
Ceftazidime	6	(8.1)
Cloxacillin	6	(8.1)
3 rd cephalosporin + cloxacillin	4	(5.4)
Pen/ampicillin + chloramphenicol	3	(4.1)
3 rd cephalosporin + Pen/ampicillin	1	(1.3)
3 rd cephalosporin + other	1	(1.3)
ยาอื่น ๆ	6	(8.1)

วิจารณ์

โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียเป็นภาวะเร่งด่วนอย่างหนึ่งทางอายุรกรรมเพราะมีอัตราตายสูง ข้อมูลระบาดวิทยาของโรคนี้ในผู้ใหญ่มีน้อย ส่วนมากมีในผู้ป่วยเด็ก¹³ การศึกษานี้รวบรวมผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียในผู้ใหญ่ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ เป็นระยะเวลา 20 ปี พบผู้ป่วย 71 ราย มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบ 74 ครั้ง เฉลี่ย 3.7 ครั้งต่อปี อุบัติการณ์ของเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียพบแตกต่างกันตามสถานที่ ขนาดโรงพยาบาล และการรวบรวมผู้ป่วยในแต่ละการศึกษา Durand และคณะ¹ พบอุบัติการณ์ของเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียใน Massachusetts General Hospital 19 ครั้งต่อปี Tang และคณะ⁴ พบอุบัติการณ์ 23.8 ครั้งต่อปี จากการศึกษาที่ไต้หวัน ซึ่งรวบรวมผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียทั้งนอกและในโรงพยาบาล ขณะที่การศึกษาในประเทศไอซ์แลนด์และโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ขอนแก่น รวบรวมเฉพาะเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียนอกโรงพยาบาล พบอุบัติการณ์ประมาณ 6 รายต่อปี^{2, 5}

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีไข้ ซึม และคอแข็ง โดยพบอาการสามอย่างนี้ร่วมกันร้อยละ 62.5 โกล่เคียงกับการศึกษาอื่นที่พบร้อยละ 33-66^{1, 2} อาการชักพบร้อยละ 10.9 ต่ำกว่าการศึกษาอื่นที่พบร้อยละ 10-23¹⁻⁵ เพราะบางการศึกษารวมการชักที่เกิดขึ้นตลอดการอยู่ในโรงพยาบาล

S. pneumoniae เป็นเชื้อสาเหตุที่พบมากที่สุดเช่นเดียวกับในทุกการศึกษา¹⁻⁶ โดยมี PRSP ร้อยละ 17.6 และ *S. pneumoniae* ที่ดื้อ penicillin ระดับสูง ร้อยละ 5.9 ต่ำกว่ารายงานจากสหรัฐอเมริกาที่พบร้อยละ 36 และ 14 ตามลำดับ¹¹ แต่มีค่าใกล้เคียงกับผลเพาะเชื้อจากน้ำไขสันหลังในประเทศแถบเอเชียที่พบ PRSP ร้อยละ 16.7¹⁰ ในช่วง 5 ปีหลังของการศึกษานี้มีแนวโน้มที่จะพบเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ PRSP มากขึ้น แต่ไม่พบเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ *N. meningitidis* และ *L. monocytogene* ซึ่งพบบ่อยเป็นอันดับ 3 และ 4 ในรายงานจากประเทศยุโรป และอเมริกา¹⁻³ อาจเนื่องจากระบาดวิทยาที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะ *L. monocytogenes* เยื่อหุ้มสมองอักเสบจาก *H. influenzae* พบเพียง 1 ราย ต่างจากในต่างประเทศที่เป็นเชื้อสาเหตุที่สำคัญ แต่มีแนวโน้มลดลงเนื่องจากการฉีด *H. influenzae* type B vaccine มากขึ้น เหตุผลดังกล่าวไม่สามารถอธิบายได้ในคนไทย เพราะมีการฉีดวัคซีนชนิดนี้น้อย อนึ่งอาจเนื่องมาจากผู้ใหญ่เคยมีการติดเชื้อและมีภูมิคุ้มกันมาก่อน เยื่อหุ้มสมองอักเสบจาก salmonella มีรายงานน้อยในผู้ใหญ่ รายงานเยื่อหุ้มสมองอักเสบจาก

เชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยเด็กจากโรงพยาบาลเด็ก 618 ราย พบเยื่อหุ้มสมองอักเสบจาก salmonella 69 ราย (ร้อยละ 11.1) ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยอายุ 2-5 ปี และเกิดโรคซ้ำได้บ่อยประมาณร้อยละ 14.5¹³ แต่การศึกษานี้พบเยื่อหุ้มสมองอักเสบจาก salmonella 2 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ทั้งคู่ ผู้ป่วยรอดชีวิตทั้งสองรายและไม่เกิดเป็นโรคซ้ำ Leonard และคณะ¹⁴ รวบรวมและรายงานผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจาก salmonella ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV 7 ราย ทุกรายเป็น *Salmonella nontyphi* เกิดโรคซ้ำ 4 ราย และอัตราตายสูงถึงร้อยละ 43

การย้อมสีกรัมในน้ำไขสันหลังพบเชื้อร้อยละ 43.2 ซึ่งน้อยกว่าในรายงานของ Durand และคณะ¹ (พบร้อยละ 60) และการศึกษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ขอนแก่น⁵ (พบร้อยละ 79) สาเหตุที่พบเชื้อจากการย้อมสีกรัมน้อยอาจมาจากการได้รับยาปฏิชีวนะก่อนการตรวจน้ำไขสันหลังหรือความรุนแรงของโรคน้อยกว่าเพราะอัตราตายน้อยกว่า

การใช้ยาต้านจุลชีพแบบครอบคลุมกว้างที่ถูกต้องและเหมาะสมมีความสำคัญเพราะจะลดการเกิดภาวะพิการและอัตราตาย^{6, 7} ในกรณีที่ย้อมสีกรัมจากน้ำไขสันหลังไม่พบเชื้อ การทราบระบาดวิทยาของเชื้อจะเป็นข้อมูลช่วยเลือกใช้ยาต้านจุลชีพได้ดี ดังนั้นควรเลือกยาต้านจุลชีพที่ครอบคลุมเชื้อ *S. pneumoniae*, *Streptococcus spp.* และ *K. pneumoniae* ซึ่งเป็นเชื้อสาเหตุที่พบบ่อย โดยเลือก cephalosporin รุ่นที่ 3 เป็นหลัก ส่วนการให้ vancomycin ร่วมด้วยเพื่อคลุมเชื้อ *S. pneumoniae* ที่ดื้อเพนนิซิลินระดับสูงนั้นควรพิจารณาให้ในกรณีที่ย้อมสีกรัมจากน้ำไขสันหลังพบเชื้อลักษณะเหมือน *S. pneumoniae* หรือในโรงพยาบาลที่มีอุบัติการณ์ของ PRSP สูง เช่น โรงเรียนแพทย์ โรงพยาบาลศูนย์ขนาดใหญ่ ควรให้ ceftriaxone หรือ cefotaxime ร่วมกับ vancomycin แล้วเปลี่ยนยาตามความไวของผลการเพาะเชื้อภายหลัง¹⁵⁻¹⁹ การศึกษานี้ไม่พบเชื้อ *L. monocytogenes* ในประเทศไทยมีรายงานเชื้อนี้ในผู้ป่วยเด็กเพียง 1 ราย จากโรงพยาบาลรามธิบดี²⁰ ดังนั้นจึงไม่ต้องให้ยาต้านจุลชีพครอบคลุม

อัตราตายจากโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียในการศึกษานี้พบร้อยละ 15.5 ต่ำกว่าการศึกษาอื่นที่มีอัตราตายร้อยละ 18-34¹⁻⁵ เพราะนับเฉพาะการตายจากโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบโดยตรงไม่รวมอัตราตายทั้งหมดขณะอยู่ในโรงพยาบาล McMillan และคณะ²¹ ศึกษาสาเหตุและระยะเวลาตายของผู้ป่วยพบว่าสาเหตุตายโดยตรงเกิดภายใน 14 วัน หลังรับไว้ในโรงพยาบาลซึ่งแยกจากการตายจากเหตุอื่น การศึกษานี้ผู้ป่วยเสียชีวิตภายใน 6.7 วัน

อัตราการตายจากโรคเชื้อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียมีแนวโน้มลดลงในช่วง 10 ปีหลังของการศึกษา แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อัตราตายที่ลดลงเนื่องจากการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดใหม่ เช่น cephalosporin รุ่นที่ 3 ที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมกว้างใช้แทนยา penicillin/ampicillin หรือ chloramphenicol ซึ่งนิยมใช้ในอดีต แต่อัตราตายไม่ได้ลดลงมาก ทั้งนี้เนื่องจากมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นของเชื้อดื้อยา เช่น PRSP, MRSA/MRSE และเชื้อกรัมลบทรงแท่งที่ดื้อยาต้านจุลชีพหลายชนิด ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ อัตราตายเพิ่มขึ้น^{1, 4, 7, 9, 18} ดังนั้นการวินิจฉัยโรครวดเร็ว การให้ยาต้านจุลชีพแบบครอบคลุมกว้างที่ถูกต้องและการรักษาภาวะแทรกซ้อน รวมทั้งวิธีการรักษาใหม่ๆ เช่น การลดกระบวนการอักเสบและ cytokine ต่างๆ ในน้ำไขสันหลัง²²⁻²⁴ โดยใช้ยาสแตียรอยด์ cytokine antagonist, monoclonal antibody ต่อ adhesion glycoprotein ซึ่งมีการศึกษาเพิ่มขึ้นในสัตว์ทดลอง อาจลดความพิการและอัตราการตายได้ในอนาคต

สรุป

โรคเชื้อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียนอกโรงพยาบาลมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น อาการและอาการแสดงสามอย่างที่ เป็นต้นฉบับโรคพบสองในสามของผู้ป่วย เชื้อ *S. pneumoniae* พบมากที่สุดและพบการดื้อยาเพนิซิลินเพิ่มมากขึ้น อัตราตายสูงแม้มียาต้านจุลชีพใหม่ ดังนั้นการวินิจฉัยโรค การรักษาที่ถูกต้องและรวดเร็ว รวมทั้งการศึกษาวิธีใหม่ๆ ที่จะลดการอักเสบและ cytokine ในน้ำไขสันหลัง จะลดความพิการและอัตราการตายของผู้ป่วยได้

เอกสารอ้างอิง

1. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS Jr, et al. Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993;328:21-8.
2. Sigurdardottir B, Bjornsson OM, Jonsdottir KE, Erlendsdottir H, Gudmundsson S. Acute bacterial meningitis in adults: a 20 year overview. *Arch Intern Med* 1997;157:425-30.
3. Hussein AS, Shafran SD. Acute bacterial meningitis: a 12 year review. *Medicine* 2000;79:360-8.
4. Tang LM, Chen ST, Hsu WC, Lyu RK. Acute bacterial

meningitis in adults: a hospital base epidemiological study. *Q J Med* 1999;92:719-25.

5. Chotmongkol V, Techorungwivat C. Community acquired bacterial meningitis in adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000;31:506-8.
6. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med* 1998;129:862-9.
7. Fang CT, Chen YC, Chan SC, Sau WY, Luh KT. Klebsiella pneumoniae meningitis: timing of antimicrobial therapy and prognosis. *Q J Med* 2000;93:45-53.
8. Gorse GJ, Thrupp LD, Nudleman KL, Wyle FA, Havkins B, Cesario TC. Bacterial meningitis in the elderly. *Arch Intern Med* 1984;144:1603-7.
9. Choi C. Bacterial meningitis in aging adults. *Clin Infect Dis* 2001;33:1380-5.
10. Song JH, Lee NY, Ichiyama S, Yoshida R, Hirakata Y, Fu W, et al. Spread of drug-resistant Streptococcus pneumoniae in Asian Countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. *Clin Infect Dis* 1999;28:1206-11.
11. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 1997;337:970-6.
12. Musher DM, Bartlett JG, Doern GV. A fresh look at the definition of susceptibility of Streptococcus pneumoniae to β -lactm antibiotics. *Arch Intern Med* 2001;161:2538-44.
13. Chotpitayasunondh T. Bacterial meningitis in children: etiology and clinical features, an 11 year review of 618 cases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1994;25:107-15.
14. Leonard MK, Murrow JR, Jurado R, Gaynes R. Salmonella meningitis in adults infected with HIV: case report and review of literature. *Am J Med Sci* 2002;233:266-8.
15. Spach DH, Jackson LA. Bacterial meningitis. *Neurol Clinics* 1995;17:711-35.

16. Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997;336:708-15.
17. Phillips EJ, Simor AE. Bacterial meningitis in children and adults. *Postgrad Med* 1998;109:102-17.
18. Chowdhury MH, Tunkel AR. Antibacterial agent in infections of the central nervous system. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:391-407.
19. Rose KL. Acute bacterial meningitis. *Semi Neurol* 2000; 20:293-306.
20. Sirinavin S, Chiemchanya S, Boonrumlukthanom S. Case report an unusual case of *Listeria meningitis*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992;23:338-40.
21. McMillan DA, Lin CY, Aronin SI, Quagliarello VJ. Community acquired bacterial meningitis in adults: Categorization of cause and timing of death. *Clin Infect Dis* 2001;33:969-75.
22. Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology and prognosis. *N Engl J Med* 1992;327:864-72.
23. Tuomanen EI, Saukkonen K, Sande S, Cioffe C, Wright SD. Reduction of inflammation, tissue damage and mortality in bacterial meningitis in rabbits treated with monoclonal antibody against adhesion promoting receptor of leukocytes. *J Exp Med* 1989;170:959-69.
24. Gans JD, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549-66.