

ปัจจัยในการพยากรณ์โรคเชื้อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อวัณโรคในเด็ก

ไพโรจน์ บุญลักษณะศิริ¹

Abstract:

Prognostic factors of tuberculous meningitis in children

Boonluksiri P.

Department of Pediatrics, Hatyai Hospital, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand

Songkla Med J 2002; 20(3): 181-188

Objectives: To define the characteristics of tuberculous meningitis (TBM) and to identify prognostic factors.

Patients and method: A retrospective chart review was performed in children under 14 years old diagnosed with TBM during 1992-2001(10 years). Microbiological and clinical criteria were as follows: isolation of Mycobacterium tuberculosis from cerebrospinal fluid (CSF), abnormality of CSF, positive Mantoux skin test, cranial computed tomography with hydrocephalus and basal arachnoiditis. Purulent meningitis was excluded. Outcomes were classified as good (complete recovery) and poor (death or permanent neurological sequelae).

Results: A total of 22 cases met the inclusion criteria. The mean duration of fever preceding admission was 10 days. Body temperature was 38.3 ± 0.5 degree Celsius. Ten cases (45.4%) had seizures. Clinical staging was categorized at admission as follows: stage I 8 cases (36.3%), stage II 10 cases (45.4%) and stage III 4 cases (18.2%). Among the 22 cases, 50% had BCG scar. 40.9% had close contagious TB contact. 36.4% had positive Mantoux skin test and 31.8% had abnormal chest x-rays. Regarding outcome, 7 cases (31.8%) had complete recovery. 1 case (4.5%) died and 14 cases (63.6%) had permanent neurological sequelae. The potential risk factor of poor outcome was age less than 4 years ($p=0.002$).

Conclusions: TBM causes high morbidity. The potential risk factor of poor outcome was age less than 4 years. Prevention and surveillance of the risk group is important to reduce the incidence of disease and morbidity.

Key words: Tuberculous meningitis, prognostic factors

¹พ.บ., ว.ว.กุมารเวชศาสตร์, กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลหาดใหญ่ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110
รับต้นฉบับวันที่ 10 เมษายน 2545 รับลงตีพิมพ์วันที่ 20 สิงหาคม 2545

บทคัดย่อ:

วัตถุประสงค์: ศึกษาอาการทางคลินิกและปัจจัยพยากรณ์โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อวัณโรคในเด็ก

วัสดุและวิธีการ: ศึกษาจาก chart review ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 14 ปี ที่โรงพยาบาลหาดใหญ่ ระหว่างปี พ.ศ.2535-2544 เป็นเวลา 10 ปี เก็บกักรวบรวมข้อมูลประวัติการตรวจทางจุลชีวและอาการทางคลินิก ได้แก่ พบเชื้อจากน้ำไขสันหลัง น้ำไขสันหลังผิดปกติ Mantoux skin test ให้ผลบวก ประวัติสัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคระยะติดต่อ, cranial computed tomography (CT) พบ hydrocephalus และ basal arachnoiditis ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ purulent meningitis จะตัดออกจากการศึกษา ทำการติดตามผลการรักษาโดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มได้แก่ กลุ่มที่หายเป็นปกติ (good outcome) และกลุ่มเสียชีวิตหรือมีความพิการทางสมองหลงเหลืออยู่ (poor outcome)

ผลการศึกษา: ผู้ป่วย 22 ราย ได้รับวินิจฉัยตามเกณฑ์ที่กำหนด พบอาการแสดงของโรคดังนี้ ระยะเวลาเป็นไขก่อนรับรักษาในโรงพยาบาลเฉลี่ย 10 วัน อุณหภูมิร่างกายเฉลี่ย 38.3 ± 0.5 องศาเซลเซียส มีการชัก 10 ราย (ร้อยละ 45.5) initial clinical staging ได้แก่ stage I 8 ราย (ร้อยละ 36.3) stage II 10 ราย (ร้อยละ 45.4) และ stage III 4 ราย (ร้อยละ 18.2) พบ BCG scar ร้อยละ 50 ประวัติสัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคระยะติดต่อ ร้อยละ 40.9 Mantoux skin test ให้ผลบวก ร้อยละ 36.4 และ chest x-rays ผิดปกติ ร้อยละ 31.8 พบผู้ป่วยหายเป็นปกติ 7 ราย (ร้อยละ 31.8) เสียชีวิต 1 ราย (ร้อยละ 4.5) และพิการทางสมอง 14 ราย (ร้อยละ 63.6) ปัจจัยพยากรณ์โรคในกลุ่มพิการทางสมอง ได้แก่ อายุต่ำกว่า 4 ปี

สรุป: เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อวัณโรคในเด็ก ทำให้เกิดความพิการทางสมองสูง ปัจจัยเสี่ยงต่อผลการรักษาที่ไม่ดี ได้แก่ อายุต่ำกว่า 4 ปี การนำมาประยุกต์ทางคลินิกโดยป้องกันการเกิดโรคและเฝ้าระวังผู้ป่วยในกลุ่มเสี่ยงเพื่อลดอุบัติการณ์ความพิการทางสมอง

บทนำ

วัณโรคเกิดจากเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* ซึ่งพบได้บ่อยในประเทศที่กำลังพัฒนา วัณโรคสามารถพบได้ในหลายระบบของร่างกายโดยพบวัณโรคปอดได้บ่อยที่สุด การติดเชื้อที่รุนแรงและทำให้เกิดความพิการและอัตราการตายสูงที่สุดได้แก่เยื่อหุ้มสมองอักเสบ^{1,2}

ในปัจจุบันมีการพัฒนาการรักษาวัณโรคให้มีประสิทธิภาพดีขึ้น อย่างไรก็ตามยังพบความพิการทางสมองจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบได้สูงอยู่ ทั้งนี้เกิดจากความรุนแรงของโรค ผู้ป่วยได้รับการรักษาช้า เนื่องจากการดำเนินโรคเกิดช้าทำให้วินิจฉัยได้ค่อนข้างยาก การรับประทานยาไม่สม่ำเสมอเนื่องจากต้องรับประทานยาติดต่อกันถึง 12 เดือน เกิดจากเชื้อดื้อยา รวมถึงผู้ป่วย AIDS ที่มีอาการของโรคที่รุนแรงกว่า³ เป็นต้น การวินิจฉัยเป็นปัจจัยที่สำคัญข้อหนึ่ง เนื่องจากการวินิจฉัยที่แน่นอนต้องสามารถพบเชื้อจากน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF) แต่เนื่องจากการเพาะเชื้อต้องใช้เวลาประมาณ 10 สัปดาห์และการเพาะเชื้อขึ้นก็ยาก แม้ว่าปัจจุบันจะมีการพัฒนาเทคนิคในการตรวจหาเชื้อได้รวดเร็วขึ้น ได้แก่วิธี Polymerase chain reaction (PCR) แต่ต้องใช้ค่าใช้จ่ายสูง และสามารถทำได้ในโรงเรียนแพทย์บางแห่งในประเทศไทยเท่านั้น การวินิจฉัยในปัจจุบันจึงต้องอาศัยการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อแยกโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบชนิดเป็นหนอง (Purulent meningitis) ออกก่อน และหาหลักฐานการ

ติดเชื้อวัณโรคจากอวัยวะอื่นมาสนับสนุน ได้แก่ chest x-rays, การย้อมสี acid fast stain จากเสมหะหรือ gastric aspirate ในผู้ป่วยเด็กที่ไม่สามารถเก็บเสมหะมาตรวจได้ นอกจากนี้ยังอาศัยการชักประวัติและการตรวจร่างกายผู้ป่วย ได้แก่ ประวัติการสัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคระยะติดต่อ, BCG vaccination, และการทดสอบ Mantoux skin test เป็นต้น การวินิจฉัยโรคได้รวดเร็วและให้การรักษาทันที โดยเฉพาะเฝ้าระวังผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงจะสามารถลดอัตราการตายและความพิการได้ การศึกษาปัจจัยโรค TBM ปัจจุบันพบได้แตกต่างกัน ทั้งนี้บางรายงานมีจำนวนผู้ป่วยไม่มากพอ การศึกษาจากหลายรายงานและนำมาวิเคราะห์ด้วย meta-analysis จะทำให้สรุปข้อมูลได้ถูกต้องมากขึ้น

การรักษา TBM มีการพัฒนามากขึ้น จากรายงานผู้ป่วยเด็กไทยในอดีตที่ได้รับการรักษาด้วยยา isoniazid (INH) และ Rifampicin (RIF) เป็นระยะเวลา 12 เดือน พบอัตราการตายร้อยละ 48 ต่อมาได้ศึกษาด้วยการรักษาโดยใช้ยา isoniazid, rifampicin, pirazinamide และ streptomycin เป็นเวลา 2 เดือน และให้ isoniazid และ rifampicin ต่อจนครบ 6 เดือน พบอัตราการตายลดลงเหลือร้อยละ 15⁴ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยเสียชีวิตยังคงสูงอยู่

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ เพื่อศึกษาลักษณะอาการทางคลินิกและปัจจัยในการพยากรณ์โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อวัณโรคในเด็ก

วัสดุและวิธีการ

ศึกษาโดยวิธี review chart จากประวัติผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อวัณโรคในเด็กที่อายุน้อยกว่า 14 ปี ที่โรงพยาบาลหาดใหญ่ระหว่างปี พ.ศ. 2535-2544 เป็นเวลา 10 ปี โดยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคทุกรายจะถูกบันทึกข้อมูลโดยผู้วิจัยตั้งแต่แรกรับในโรงพยาบาลโดยทำแฟ้มข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายและติดตามผลการรักษาที่คลินิกระบบประสาทในเด็กตลอดการรักษา

เกณฑ์การวินิจฉัยผู้ป่วย ใช้ Microbiological criteria หรือ Clinical criteria ดังต่อไปนี้

1. Microbiological criteria พบเชื้อวัณโรคจากน้ำไขสันหลัง

2. Clinical criteria อย่างน้อย 2 ข้อขึ้นไป ได้แก่

2.1 Mantoux skin test (5TU) \geq 10 mm. of induration หรือ \geq 5 mm. of induration ในเด็กที่มีประวัติสัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคระยะติดต่อตั้งแต่ 25 ชั่วโมงขึ้นไปต่อสัปดาห์

2.2 มีความผิดปกติของน้ำไขสันหลัง โดยแยกจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบชนิดเป็นหนอง (เยื่อหุ้มสมองอักเสบชนิดเป็นหนอง หมายถึง สามารถตรวจพบเชื้อ bacteria จากน้ำไขสันหลัง หรือมีความผิดปกติทางระบบประสาทจากการติดเชื้อและตรวจพบเชื้อ bacteria จากกระแสเลือด หรือผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบที่ไม่สามารถตรวจพบเชื้อ bacteria แต่แพทย์ผู้ดูแลให้ยาต้านจุลชีพรักษาแบบเยื่อหุ้มสมองอักเสบชนิดเป็นหนอง)

2.3 มีความผิดปกติของระบบประสาท น้ำไขสันหลัง cranial computed tomography (CT) ที่เข้าได้กับการติดเชื้อวัณโรค ได้แก่ การตรวจพบ hydrocephalus ร่วมกับ basal arachnoiditis

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการจัดกลุ่มความรุนแรงของโรคเมื่อแรกรับตาม Lincoln's criteria⁶ ดังนี้

stage I meningitis without evidence of neurological involvement

stage II evidence of neurological change but no marked changes in sensorium

stage III meningitis with marked neurological and sensorial change

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วย regimen เดียวกันนาน 12 เดือน ดังนี้ isoniazid (INH) 10 mg/kg/day, rifampicin (RIF) 15 mg/kg/day, pirazinamide (PZA) 30 mg/kg/day, streptomycin (S) 20 mg/kg/day นาน 2 เดือน และลดยาเหลือ isoniazid และ rifampicin อีก 10 เดือน (2HRZS/10HR) นอกจากนี้ผู้ป่วยทุกรายยังได้รับ steroid ร่วมด้วย โดยใช้ pred-

nisolone 2 mg/kg/day หรือ dexamethasone 0.5 mg/kg/day เป็นเวลา 2 สัปดาห์ แล้วลดขนาดยาจนหยุดยาภายใน 4 สัปดาห์ โดยการใช้ steroid สามารถลดความรุนแรงของโรคได้⁷⁻⁹

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการทดสอบ Mantoux skin test และตรวจหาเชื้อวัณโรคโดยย้อมสี acid fast stain จากเสมหะหรือ early morning gastric aspirate เป็นเวลา 3 วันติดต่อกัน

ผลการรักษาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 หายเป็นปกติ (good outcome) และกลุ่มที่ 2 มีความพิการทางสมองหลงเหลืออยู่หรือเสียชีวิต (poor outcome) ความพิการทางสมอง ได้แก่ cerebral palsy or motor deficit, seizure disorder, mental retardation เป็นต้น

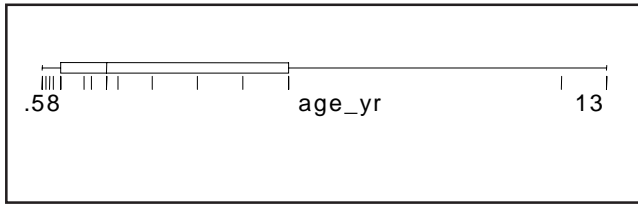
ข้อมูลที่บ้านทึกเป็นตัวแปรอิสระเกี่ยวกับการพยากรณ์โรค (independent variable) ได้แก่ เพศ อายุ ระยะเวลาเป็นไข้ก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (วัน) อุณหภูมิร่างกายแรกรับวัดทางรักแร้ (องศาเซลเซียส) initial clinical staging การชัก BCG scar ประวัติสัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคระยะติดต่อ, CSF, Mantoux skin test, chest x-rays, CBC, electrolytes, cranial CT เพื่อประเมินการเกิด moderate to severe hydrocephalus โดย radiologist เป็น independent variable และผลการรักษา (outcome) แบ่งเป็นตัวแปรตาม (dependent variable) 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 หายเป็นปกติ (good outcome) และกลุ่มที่ 2 มีความพิการทางสมองหลงเหลืออยู่หรือเสียชีวิต (poor outcome) ดังกล่าวข้างต้น

การวิเคราะห์ทางสถิติ

Univariate analysis หาปัจจัยการพยากรณ์โรคโดยใช้ chi square test, Fisher's exact test สำหรับ dichotomous data และ Wilcoxon ranksum test สำหรับ continuous data ปัจจัยที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจะวิเคราะห์ต่อด้วย Multivariate analysis โดย Multiple logistic regression model กำหนดความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยค่า p-value \leq 0.05, 2 tailed ใช้โปรแกรมคำนวณทางสถิติ ด้วย STATA 7

ผลการศึกษา

พบผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยครบตามเกณฑ์ที่กำหนด 22 ราย เป็นเพศชาย 12 ราย เพศหญิง 10 ราย มีค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 5.8 ปี (พิสัย 0.5-13 ปี) ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 1 ปี ร้อยละ 22.7 ผู้ป่วยส่วนใหญ่อายุน้อยกว่า 5 ปี ร้อยละ 68.2 การกระจายของอายุแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 Age distribution

อาการแสดงทางคลินิก

จากผู้ป่วย 22 ราย พบระยะเวลาที่ป่วยเป็นไขก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 10 วัน (พิสัย 3-30 วัน) อุณหภูมิร่างกายแรกรับเฉลี่ย 38.3 ± 0.5 องศาเซลเซียส (พิสัย 37.8-39.3 องศาเซลเซียส) ผู้ป่วยชัก 10 ราย (ร้อยละ 45.4) initial clinical staging เป็น stage I 8 ราย (ร้อยละ 36.3) stage II 10 ราย (ร้อยละ 45.4) และ stage III 4 ราย (ร้อยละ 18.2) พบผู้ป่วยมี BCG scar 11 ราย (ร้อยละ 50) ประวัติสัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคระยะติดต่อ 9 ราย (ร้อยละ 40.9) Mantoux skin test ให้ผลบวก 8 ราย (ร้อยละ 36.4) และ chest x-rays มี lymphadenopathy หรือ pulmonary infiltration 7 ราย (ร้อยละ 31.8) ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจ cranial CT พบ moderate to severe hydrocephalus before treatment 14 ราย (ร้อยละ 63.6) โดย 4 รายได้รับการผ่าตัดใส่ ventriculoperitoneal shunt (VP shunt) พบ tuberculoma จาก cranial CT 1 ราย (ร้อยละ 4.5)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผลตรวจ CBC พบ leukocytosis โดยมี polymorphonuclear cell เด่น (ตารางที่ 1) น้ำไขสันหลังมี white blood cell เฉลี่ย 201.4 ± 144.4 ($\times 10^6/L$) (มัธยฐานเท่ากับ 204, พิสัย 28-625 ($\times 10^6/L$) protein มีค่าเฉลี่ย $1,860.3 \pm 140.7$ g/L (มัธยฐานเท่ากับ 1,480, พิสัย 240-6,330 g/L) อัตราส่วนของน้ำตาลในน้ำไขสันหลังกับน้ำตาลในเลือดเท่ากับ 0.22 (พิสัย 0.01-0.68) ไม่พบผลเพาะเชื้อวัณโรคขึ้นจากน้ำไขสันหลังและการย้อม acid fast stain จาก gastric aspirate ในการศึกษานี้ผลตรวจ serum Na เฉลี่ยเท่ากับ 134 mmol/L (พิสัย 118-143 mmol/L) มี serum Na น้อยกว่า 130 mmol/L 6 ราย (ร้อยละ 27.3) serum bicarbonate เฉลี่ยเท่ากับ 20 mmol/L (พิสัย 15-36 mmol/L)

ตารางที่ 1 Laboratory findings of patients with TB meningitis

Laboratory	median (range)
1. CBC	
Hb (gm %)	11.3 (4-14)
Hct (%)	34 (12-42)
WBC ($\times 10^6/L$)	13,250 (10,500-34,400)
PMN (%)	73 (16-95)
2. CSF findings	
Cell ($\times 10^6/L$)	204 (28-625)
PMN (%)	27 (0-50)
Protein (g/L)	1,480 (240-6,330)
Sugar (mmol/L)	1.30 (0.05-2.72)
Sugar/blood sugar ratio	0.22 (0.01-0.68)
3. Serum Na (mmol/L)	
	134 (118-141)
4. Serum bicarbonate (mmol/L)	
	20 (15-36)

ผลการรักษา

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการประเมินผลการรักษาเมื่อรักษาจนครบ 12 เดือน ที่คลินิกโรคระบบประสาท ผู้ป่วยกลุ่ม good outcome หรือผู้ป่วยหายเป็นปกติ 7 ราย (ร้อยละ 31.8) ผู้ป่วยกลุ่ม poor outcome หรือผู้ป่วยเสียชีวิต 1 ราย (ร้อยละ 4.5) โดยเสียชีวิตขณะรักษาอยู่ในโรงพยาบาลและผู้ป่วยที่มีความพิการทางสมอง 14 ราย (ร้อยละ 63.6) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความพิการหลายอย่างร่วมกัน ได้แก่ cerebral palsy, mental retardation, seizure disorder ผู้ป่วย 1 ราย มี third cranial nerve palsy ขณะได้รับการรักษาในเดือนแรก แต่สามารถหายได้หลังรักษาใน 3 เดือนต่อมา พบผู้ป่วย AIDS 1 ราย ซึ่งเสียชีวิต

ปัจจัยในการพยากรณ์โรค

ปัจจัยการพยากรณ์โรสดังกล่าวข้างต้นในวิธีวิจัย นำมาหาความสัมพันธ์กับผลการรักษา ดังตารางที่ 2 แสดงผลการวิเคราะห์จาก univariate analysis พบปัจจัยที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการพยากรณ์โรคของกลุ่มที่มีผลการรักษาไม่ได้แก่ อายุ น้อย โดยมี optimal cut-point ที่อายุน้อยกว่า 4 ปี ($p=0.002$, sensitivity 86.7%, specificity 85.7%, positive predictive value 92.8%, negative predictive value 75%) ระยะเวลาเป็นไขก่อนมาโรงพยาบาลในกลุ่มที่มีความพิการทางสมถมนานกว่ากลุ่มที่หายเป็นปกติ โดยมี optimal cut-point มากกว่า 8 วัน มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.01$, sensitivity 86.7%, specificity 71.4%, positive predictive value

86.7%, negative predictive value 71.4%) moderate to severe hydrocephalus before treatment พบในกลุ่มที่มีความพิการได้สูงกว่า ($p=0.02$) และจำนวน polymorphonuclear cell ในกระแสเลือดของกลุ่มพิการมีค่าต่ำกว่า ($p=0.05$) นอกจากนี้จำนวน white blood cell ในน้ำไขสันหลังของกลุ่มที่มีความพิการทางสมองมีค่าต่ำกว่ากลุ่มที่หายเป็นปกติ อาจเป็นปัจจัยที่ใช้พยากรณ์โรคได้ แต่ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ ($p=0.06$) การ

วิเคราะห์ด้วย multivariate analysis โดยใช้ Multiple logistic regression model ประกอบด้วย อายุต่ำกว่า 4 ปี จำนวนผู้ป่วยเป็นไขก่อนมาโรงพยาบาลนานกว่า 8 วัน และ moderate to severe hydrocephalus before treatment พบปัจจัยที่น่าจะเป็นปัจจัยในการพยากรณ์โรค คือ ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 4 ปี โดยเกิดคามพิการทางสมองสูงขึ้น 22 เท่า เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง ($p=0.05$)

ตารางที่ 2 Univariate and multivariate analysis of prognostic factors of TB meningitis

	Good outcome n=7 (%)	Poor outcome n=15 (%)	Univariate p-value	Multivariate* OR (95%CI)
1. male	2(28.57)	10(66.67)	0.095	
2. age ^ξ (years)	6(1-13)	1.5(0.58-13)	0.019	
2.1 age < 4 years	1(14.28)	13(86.70)	0.002	22.16(0.94, 521)
3. body temperature ^ξ (C)	38.6(37.8-39.3)	38.3(37.8-39)	0.559	
4. stage at admission			0.672	
stage 1	2(28.57)	6(40)		
stage 2	3(42.86)	7(46.67)		
stage 3	2(28.57)	2(13.33)		
5. duration of fever (days)	7(3-21)	10(3-30)	0.085	
5.1 duration of fever>8 days	2(28.60)	13(86.70)	0.014	1.75(0.08, 38.69)
6. seizure	2(28.57)	8(53.33)	0.277	
7. pulmonary TB	2(28.57)	5(33.33)	0.823	
8. BCG scar	3(42.86)	8(53.33)	0.647	
9. Mantoux skin test + ve	1(14.29)	7(46.67)	0.141	
10. contact TB	4(57.14)	5(33.33)	0.290	
11. moderate to severe hydrocephalus before treatment	2(28.57)	12(80)	0.020	5.78(0.35, 94.19)
12. peripheral WBC ^ξ (X 10 ⁶ /L)	17,328 (10,400-22,400)	14,876 (10,100-34,400)	0.204	
13. Hct ^ξ (%)	34(19.2-42)	32(12-40)	0.571	
14. PMN ^ξ (%)	84(72-86)	61(16-95)	0.052	
15. sodium (mmol/L)	134(124-136)	134(118-143)	0.457	
16. HCO ₃ ^ξ (mmol/L)	20(18-25)	21(15-36)	0.775	
17. CSF findings ^ξ				
cells (X10 ⁶ /L)	230(28-625)	126(39-265)	0.062	
protein (g/L)	1,170(240-3,800)	1,570(290-6,330)	0.522	
sugar (mmol/L)	1.44(0.94-2.27)	1.22(0.05-2.72)	0.724	
sugar/blood sugar ratio	0.23(0.11-0.28)	0.19(0.01-0.68)	0.724	

^ξ median (range)

*OR for poor outcome

วิจารณ์

การศึกษานี้พบผู้ป่วยส่วนใหญ่มี initial clinical staging เป็น stage II (ร้อยละ 45) มีประวัติสัมผัสโรคร้อยละ 40 และมี BCG scar แล้วถึงร้อยละ 50 การทำ tuberculin skin test ช่วยการวินิจฉัยโรคเพียงร้อยละ 36 การตรวจน้ำไขสันหลังพบ cell เฉลี่ย $200 \times 10^6 /L$ protein สูง 1,480 g/L และน้ำตาลต่ำกว่าน้ำตาลในเลือดเป็นอัตราส่วน 0.22

เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อวัณโรคมีการดำเนินโรคค่อนข้างช้า เมื่อเทียบกับเยื่อหุ้มสมองอักเสบชนิดเป็นหนอง มีค่าเฉลี่ยก่อนผู้ป่วยมาโรงพยาบาลนานประมาณ 10 วัน ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้วินิจฉัยโรคได้ช้า ทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดีถ้าได้รับการรักษาช้าด้วย นอกจากนี้การเพาะเชื้อจากน้ำไขสันหลังก็ได้ผลไม่ดี เนื่องจากเชื้อเจริญเติบโตได้ช้าและขึ้นได้ยากจากรายงานที่ผ่านมาพบผลเพาะเชื้อขึ้นเพียงร้อยละ 14-53¹⁰⁻¹² การวินิจฉัยโรคในโรงพยาบาลทั่วไปในประเทศไทยยังคงต้องอาศัยอาการทางคลินิก ผลการตรวจน้ำไขสันหลังร่วมกับหลักฐานสนับสนุนการติดเชื้อวัณโรค ได้แก่ Mantoux skin test, chest x-rays, BCG scar และประวัติสัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคระยะติดต่อ เป็นต้น ผลการตรวจหลักฐานดังกล่าวในการศึกษานี้พบว่าสอดคล้องกับรายงานที่ผ่านมา^{6,11-13} การตรวจอื่น ได้แก่ adenosine deaminase activity จากน้ำไขสันหลัง¹⁴ สามารถช่วยการวินิจฉัยได้ แต่ยังทำได้ในโรงเรียนแพทย์บางแห่งเท่านั้น รายงานนี้พบผู้ป่วยมี BCG scar ร้อยละ 50 ที่เกิด TBM และการได้รับ BCG vaccine ไม่ได้ลดความพิการทางสมอง รายงานจาก South Africa ซึ่งมีอุบัติการณ์ของ TBM สูง พบผู้ป่วยเด็ก TBM ได้รับ BCG vaccine แล้วถึงร้อยละ 83¹⁵ มีรายงานการหยุดให้ BCG vaccine program ในกรุงปักกิ่ง ประเทศจีน¹⁶ และกรุง Madrid ประเทศสเปน¹⁷ ได้เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดวัณโรคกับช่วงที่ให้ BCG vaccine พบว่า อุบัติการณ์ของวัณโรคไม่ได้เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม สำหรับประเทศไทย การทบทวนหรือพัฒนาประสิทธิภาพของวัคซีนในปัจจุบันให้ดีขึ้นอาจจะลดอุบัติการณ์ของโรคได้^{18,19} ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมา ในเด็กปกติทั่วไปพบ BCG scar ได้ประมาณ ร้อยละ 90 ขึ้นไป การศึกษานี้พบผู้ป่วย TBM มี BCG scar ร้อยละ 50 คิดเป็นค่า Odds ratio ของ BCG scar ในผู้ป่วย TBM เท่ากับ 0.56 จากการคำนวณพบว่า BCG scar สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิด TBM (Population Prevented Fraction) ได้ร้อยละ 41

ปัจจัยการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยที่มีความพิการทางสมองหลงเหลืออยู่จากรายงานนี้ ได้แก่ อายุน้อยกว่า 4 ปี ซึ่งเป็นปัจจัย

สำคัญที่ทำให้เกิดความพิการทางสมองเพิ่มขึ้นถึง 22 เท่า ปัจจัยอื่น ได้แก่ ระยะเวลาเป็นไขก่อนมาโรงพยาบาลนานเกิน 8 วัน และการเกิด moderate to severe hydrocephalus before treatment ซึ่งเป็นตัวชี้วัดแปรผันโดยตรงกับความรุนแรงของโรค มีรายงานพบว่า seizure, focal neurological deficit, initial clinical staging เป็นตัวทำนายผลของโรคได้^{20,21} แต่ยังไม่มีความชัดเจนเพียงพอในการศึกษานี้ การใช้จำนวน polymorphonuclear cell ในกระแสเลือดและ white blood cell ในน้ำไขสันหลังเป็นตัวพยากรณ์โรคยังคงต้องการจำนวนผู้ป่วยมากกว่านี้ในการหา optimal cut-point เพื่อนำไปใช้ทางคลินิกได้

การนำปัจจัยต่างๆ ที่พบมาใช้ทางคลินิกในการเฝ้าระวังโรค ได้แก่ รักษาผู้ป่วยที่มี hydrocephalus ให้มีประสิทธิภาพการนึกถึงโรคนั้นในผู้ป่วยที่มีไข้และยังตรวจหาสาเหตุของไข้ที่พบบ่อยยังไม่ได้ เป็นต้น ระยะเวลาการรักษาในปัจจุบันนานประมาณ 12 เดือน การใช้ short course therapy โดยใช้เวลาเพียง 6 เดือนสำหรับ pulmonary tuberculosis ได้ผลดี โดยใช้ยา 4 ตัว ได้แก่ INH, RIF, PZA, S ใน 2 เดือนแรก และ INH, RIF ต่อจนครบ 6 เดือน (2HRZS/4HR) สำหรับการรักษา TBM ด้วย regimen เดียวกัน โดยใช้เวลา 6-9 เดือน (2HRZS/4-7HR) มีรายงานว่าได้ผลไม่แตกต่างจาก regimen 12 เดือน (2HRZS/10HR) ในเรื่องอัตราการตาย^{4,10,22-26} อย่างไรก็ตาม แพทย์ควรเน้นการกินยาอย่างสม่ำเสมอ เช่นเดียวกับการใช้ Directly observed therapy (DOT) ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคทั่วไป คือ ต้องมีผู้คอยตรวจทุกวันหรือทุกสัปดาห์ว่าผู้ป่วยได้รับยาครบและถูกต้อง นอกจากนี้การป้องกันการเกิดโรคควรให้ความรู้และเฝ้าระวังโรคในบุคคลทั่วไป และกลุ่มเสี่ยงต่างๆ เช่น เด็กอายุน้อยกว่า 4 ปี ที่มีประวัติสัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคระยะติดต่อ ควรให้ chemoprophylaxis ด้วย เป็นต้น²⁷

สรุป

เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อวัณโรคส่วนใหญ่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี เนื่องจากมีความพิการทางสมองหลงเหลืออยู่สูง ปัจจัยในการพยากรณ์โรคมีประโยชน์ในการเฝ้าระวังและให้การรักษาผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม ควรเน้นการป้องกันโรคเพื่อลดอุบัติการณ์การเกิดโรคที่รุนแรงต่อไป ได้แก่ การให้ BCG vaccine ที่มีประสิทธิภาพดี การค้นหากลุ่มเสี่ยงที่สัมผัสกับผู้ป่วยวัณโรค เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

- Farinha NJ, Razali KA, Holzel H, Morgan G, Novelli VM. Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20-year survey. *J Infect* 2000; 41: 61-68.
- Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Extrapulmonary tuberculosis in children. *Arch Dis Child* 2000; 83: 342-346.
- Topley JM, Bamber S, Coovadia HM, Corr PD. Tuberculous meningitis and co-infection with HIV. *Ann Trop Paediatr* 1998; 18: 261-266.
- การรักษาวัณโรค. ใน: ประมวล สุนากร. บรรณาธิการ. วัณโรคในเด็ก. กรุงเทพฯ: ดิซอร์; 2540: 105-108.
- Doerr CA, Starke JR, Ong LT. Clinical and public health aspects of tuberculosis meningitis in children. *J Pediatr* 1995; 127: 27-33.
- Lincoln EM, Sabato VR, Davies PA. Tuberculous meningitis in children. *J Pediatr* 1960; 57: 807-823.
- Toole RD, Thornton GF, Mukherjee MK, Nath RL. Dexamethasone in tuberculous meningitis : Relationship of cerebrospinal fluid effects to therapeutic efficacy. *Ann Int Med* 1969; 70: 39-48.
- Karak B, Garg RK. Corticosteroids in tuberculous meningitis. *Indian Pediatr* 1998; 35: 193-194.
- Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, Sultan Y, Mikhail MA, Mikhail IA. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Ped Infect Dis J* 1991; 10: 179-183.
- Jacob RF, Sunakorn P, Chotpitayasunonah T, Pope S, Kelleher K. Intensive short course chemotherapy for tuberculous meningitis. *Ped infect Dis J* 1992; 11: 194-198.
- Kumar R, Singh SN, Kohli N. A diagnostic rule for tuberculous meningitis. *Arch Dis Child* 1999; 81: 221-224.
- Waecker NJ, Connor JD. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 30 cases. *Ped Infect Dis J* 1990; 9: 539-543.
- Yaramis A, Gurkan F, Elevli M, Soker M, Haspolat K, Kirbas G, et al. Central nervous system tuberculosis in children : A review of 214 cases. *J Pediatr* 1998; 102: 1200.
- Gambhir IS, Mehta M, Singh DS, Khanna HD. Evaluation of CSF-adenosine deaminase activity in tuberculous meningitis. *J Assoc Physicians India* 1999; 47: 192-194.
- Donald PR, van Zyle LE, de Villiers J. BCG vaccination status of children with tuberculous meningitis and the use of supervised isoniazid prophylaxis. *S Afr Med J* 1995; 85: 167-170.
- Zhang LX, Tu DH, He GX, Ma ZQ, Nagelkerke NJ, Borgdorff MW, et al. Risk of tuberculosis infection and tuberculous meningitis after discontinuation of Bacillus Calmette-Guerin in Beijing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1314-1317.
- Sanchez-Albisua I, Baquero-Artigao F, Del Castillo F, Borque C, Garcia-Miguel, Vidal ML. Twenty years of pulmonary tuberculosis in children: what has changed? *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 49-53.
- Rahman M, Sekimoto M, Takamatsu I, Hira K, Shimbo T, Toyoshima K, et al. Economic evaluation of universal BCG vaccination of Japanese infants. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 380-385.
- Guler N, Ones U, Somer A, Salman N, Yalcin I. The effect of prior BCG vaccination on the clinical and radiographic presentation of tuberculous meningitis in children in Istanbul, Turkey. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 885-890.
- Alsoub H. Tuberculous meningitis: a clinical and laboratory study of 20 patients in Qatar. *Int J Clin Pract* 1998; 52: 300-304.
- Hosoglu S, Geyik MF, Balik I, Aygen B, Erol S, Aygencel TG, et al. Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 64-70.
- Donald PR, Schoeman JF, van Zyle LE, de Villiers J, Pretorius M, Springer P. Intensive short course chemotherapy in the management of tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 704-711.
- Alarcon F, Escalante L, Perez Y, Banda H, Chacon G, Duenas G. Tuberculous meningitis. Short course of chemotherapy. *Arch Neurol* 1990; 47: 1331-1317.

24. Goel A, Panala SK, Satoskas AR. Whither short-course chemotherapy for tuberculous meningitis. *Neurosurg* 1990; 27: 418-421.
25. Phuapradit P, Vejajiva A. Treatment of tuberculous meningitis: role of short-course chemotherapy. *Q J Med* 1987; 62: 249-258.
26. Sunakorn P, Pongpradit S, Wongrung S. Short course chemotherapy in tuberculous meningitis: a pilot trial. *J Med Assoc Thai* 1980; 63: 340-345.
27. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis In: Pickering LK, ed. 2000 Redbook : Report of the committee on Infectious diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics; 2000: 611.