

โรคมือ-เท้า-ปาก (Hand-Foot-And-Mouth Disease; HFMD) และโรคจากเชื้อ Enterovirus 71 (EV-71)

รศ. พญ. กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล



บทนำ

โรค HFMD เป็นโรคที่พบได้บ่อยในเด็กเล็ก โดยเฉพาะช่วงหน้าฝน มักเกิดจากไวรัสกลุ่ม coxsackie A16 และ enterovirus อื่นๆ อีกหลายตัว มักติดต่อโดยการสัมผัสกับน้ำมูก น้ำลายหรืออุจจาระของผู้ป่วย มีระยะฟักตัว 3-6 วัน ผู้ป่วยมักมีอาการไข้ เจ็บปาก และมีผื่นเป็นลักษณะตุ่มน้ำใส หรือเม็ดแดงๆ (papulo-vesicular rash) บริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า บางครั้งอาจมีตามลำตัว แขน ขา ได้แผลในปากจะเป็น ulcer กลมเล็กกระจายที่ลิ้น เหงือก กระพุ้งแก้ม และเพดาน เด็กจะกินอาหารไม่อร่อยได้ และอาการทั่วไปมักไม่รุนแรง และไข้มักจะหายใน 2-3 วัน และผื่นจะค่อยๆ ดีขึ้นใน 7-10 วัน

ก่อนหน้านี้โรค HFMD ไม่ได้ได้รับความสนใจนัก เพราะไม่รุนแรงและหายเอง จนกระทั่งปี พ.ศ. 2540-2541 มีการระบาดของโรค HFMD ในมาเลเซีย ได้หวั่น สิงคโปร์ โดยมีผู้ป่วยที่อาการรุนแรง มีภาวะสมองอักเสบ หัวใจล้มเหลว น้ำท่วมปอดอย่างเฉียบพลัน (acute pulmonary edema) ทำให้มีเด็กเสียชีวิตจำนวนมาก โดยส่วนใหญ่เป็นเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี จากการสืบสวนจึงพบว่าเด็กที่เป็นโรค HFMD ที่มีอาการรุนแรงและเสียชีวิตเกือบทั้งหมดเกิดจากเชื้อ EV-71 และพบว่ามีเด็กบางคนที่มีการติดเชื้อ EV-71 และมีอาการรุนแรง โดยมีผื่นแบบ HFMD ชัดเจน หรือมีแผลในปากแบบ herpangina โดยไม่มีผื่นที่มือ-เท้า

เชื้อ EV-71 เป็นไวรัสที่รู้จักมานาน มีรายงานเกิดการระบาดครั้งแรกในรัฐแคลิฟอร์เนีย ประเทศอเมริกาในปี 1969 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการสมองอักเสบ (encephalitis) ไม่มีโครมีตีน ต่อมา มีการระบาดอีกหลายครั้งในยุโรปและอเมริกา ซึ่งมักเป็นอาการสมอง เช่น aseptic meningitis, encephalitis, acute flaccid paralysis เหมือน polio มีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่มีผื่นเป็น HFMD ต่อมา มีการระบาดที่ญี่ปุ่นและออสเตรเลีย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเป็น HFMD และบางส่วนเป็น encephalitis¹ เป็นที่รู้กันดีว่า EV-71 เป็น enterovirus ที่มีความรุนแรงสูงต่อระบบประสาทรองจาก โปลิโอ

ความสำคัญและสถานการณ์ในประเทศไทย

การระบาดรุนแรงในประเทศมาเลเซีย, ใต้หวัน, สิงคโปร์ ในปี 2540-2541 ทำให้ภูมิภาคนี้ เริ่มให้ความสำคัญต่อโรค HFMD เพราะมีภาวะแทรกซ้อนจนเสียชีวิตได้ โดยเฉพาะถ้าเกิดจากเชื้อ EV-71 ยังไม่ทราบว่าทำไม HFMD ซึ่งมีมานานเพียงจะมารุนแรงขึ้น ในการระบาดในปี 2541 ใน ใต้หวันมีการสำรวจพบเด็กที่เป็น HFMD ในเครือข่ายที่เฝ้าระวังรวม 129,106 ราย ในจำนวนนี้เป็น โรครุนแรง 465 (ร้อยละ 0.8) ราย และเสียชีวิต 78 (ร้อยละ 0.06) ราย ในจำนวนเด็กที่ตายทั้งหมด ร้อยละ 92 เป็น EV-71² เด็กที่เป็น HFMD จากเชื้อ EV-71 จะมีโอกาสเกิดโรคแทรกซ้อนถึงร้อยละ 32 และเสียชีวิตถึง ร้อยละ 7.9³ โดยอีกร้อยละ 4 มีความพิการหลงเหลือ จากการศึกษาในช่วงเวลา เดียวกันอีกรายงานหนึ่งพบว่าในเด็กที่ติดเชื้อ EV-71 ทั้งหมด 97 ราย ว่ามี 77 (ร้อยละ 79) รายที่เป็น HFMD และในจำนวนนี้ 8 (ร้อยละ 8) รายเสียชีวิต⁴

ในช่วงเวลาที่เกิดการระบาดรุนแรงในประเทศเพื่อนบ้าน ประเทศไทยได้มีการเฝ้าระวัง พบว่ามีโรค HFMD เกิดขึ้นจำนวนหลายพันราย แต่ไม่มีเด็กที่เป็น HFMD รายใดที่มีโรคแทรกซ้อน หรือเสียชีวิตเลย ในช่วงเวลานั้น รพ.ศิริราชได้ศึกษาสาเหตุของ HFMD ในเด็กจำนวน 33 ราย พบว่า 23 ราย (ร้อยละ 70) เกิดจากเชื้อ EV-71 จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 12) เกิดจากเชื้อ coxsackie A16 และ จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 3) เกิดจากเชื้อ HSV หลังจากนั้นโรค HFMD ก็มีการระบาดประปรายใน หลายพื้นที่ในประเทศไทยมาตลอด โดยเฉพาะในช่วงฤดูฝน แต่ไม่เคยมีรายงานผู้ป่วยรุนแรงหรือ เสียชีวิต ยังไม่สามารถอธิบายได้ว่าทำไมเด็กไทยซึ่งเป็น HFMD จาก EV-71 จึงไม่มีอาการรุนแรง เหมือนในประเทศเพื่อนบ้าน ได้มีการศึกษาทางพันธุกรรมของเชื้อไวรัสแต่ไม่พบความแตกต่าง ของสายพันธุ์ที่แยกได้ในประเทศไทย กับประเทศเพื่อนบ้าน

การระบาดของโรค EV-71 ที่มีอาการรุนแรงในประเทศไทยเป็นครั้งแรก

เมื่อวันที่ 29 มิ.ย. 2549 สำนักโรคระบาดวิทยาได้รับรายงานผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยอาการกล้ามเนื้อ หัวใจอักเสบ และน้ำท่วมปอดเฉียบพลันจำนวน 4 ราย ที่จังหวัดนครราชสีมา เมื่อสืบสวนเพิ่มเติม จึงพบผู้ป่วยในกรุงเทพมหานครอีก 3 ราย และนครปฐม 1 ราย ขณะรายงานผู้ป่วย 7 รายเสียชีวิต

แล้ว อีก 1 รายยังรักษาตัวอยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต ผู้ป่วยอายุ 5 เดือนถึง 13 ปี ส่วนใหญ่เป็นชาย มีผู้ป่วยเพียง 1 รายที่มีผื่นเป็นแบบ HFMD ทุกรายมีไข้ 1-3 วัน จากนั้นเกิดอาการน้ำท่วมปอด (acute pulmonary edema) และระบบไหลเวียนล้มเหลว พบเชื้อ EV-71 ในผู้ป่วย 2 ราย ส่วนที่เหลือไม่มีสิ่งส่งตรวจ การระบาดในครั้งนี้ นับเป็นการระบาดของ EV-71 ที่ก่อโรครุนแรงที่รายงานเป็นครั้งแรกในประเทศไทย จึงขอให้แพทย์ตื่นตัว และช่วยรายงานหากมีผู้ป่วยเข้าข่ายสงสัย ซึ่งได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการทางสมอง และระบบไหลเวียนล้มเหลวเฉียบพลัน โดยอาจมีผื่นหรือไม่มีผื่นก็ได้ซึ่งมักเป็นเด็กเล็ก อายุน้อยกว่า 5 ปี โดยเฉพาะช่วงนี้เป็นหน้าฝน ซึ่งมักจะมีการระบาดของ HFMD เกิดขึ้นเสมอ อาจเกิดการระบาดของ EV-71 ที่มาในรูปแบบ HFMD และมีความรุนแรงเหมือนที่เคยเป็นในประเทศไทยเพื่อนบ้านได้

โรครุนแรงที่เกิดจาก EV-71

การติดเชื้อ EV-71 ส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ (asymptomatic) ส่วนน้อยจะเกิดโรคขึ้นได้หลายลักษณะ อาจเป็นไข้เล็กน้อย หรือมีอาการทางระบบทางเดินอาหารหรือทางเดินหายใจซึ่งอาจทำให้เกิดปอดอักเสบได้ ส่วนน้อยจะเกิดโรครุนแรง ซึ่งมักเป็นโรคทางระบบประสาท ได้แก่ aseptic meningitis, cerebritis, encephalitis, polio-like paralytic disease, encephalomyelitis และเกิดภาวะ cardiopulmonary failure

จากการศึกษาสรุปได้ว่า encephalitis จากเชื้อ EV-71 มักเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว มักเป็นในเด็กเล็ก มีลักษณะที่สำคัญคือ เป็น brain stem encephalitis (rhombencephalitis) ซึ่ง involve midbrain, pons และ medulla อาการอาจนำมาด้วย cerebellar sign หรืออาจเริ่มด้วย myoclonic jerk, tremor อาจมีอาการไม่มาก แล้วตามมาด้วย neurogenic shock, respiratory distress และ neurogenic pulmonary edema อย่างรวดเร็ว ทำให้เสียชีวิต จากการศึกษานักวิจัยที่มีอาการ pulmonary edema และ shock อย่างเฉียบพลันพบว่า ทั้งหมดมี brain stem encephalitis เห็นจาก MRI⁶ จึงสรุปได้ว่าเป็น pulmonary edema เกิดจากการอักเสบของสมอง (neurogenic) เป็นหลัก มิใช่จาก myocarditis ในจำนวนผู้ป่วยเหล่านี้ ร้อยละ 68 เป็น HFMD, ร้อยละ 15 เป็น herpangina⁵ และผู้ป่วยเหล่านี้มักมีระดับ IL-1, IL-6 และ TNF- α ที่สูงมาก

การรักษาผู้ป่วย EV-71

จากประสบการณ์ในประเทศไต้หวัน แนะนำให้แบ่งผู้ป่วยเป็น 4 stage และให้การรักษาตาม stage⁷ พบว่าการรักษาตาม stage นี้จะช่วยลดอัตราการตายได้มาก⁸ การแบ่ง stage และการรักษา ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1

Stage	การรักษาและผลที่คาด
<p>Stage 1. HFMD/Herpangina ได้แก่ผู้ป่วยที่มี HFMD โดยไม่มีอาการทางระบบประสาท อาจมีอาการขาดน้ำ ซึ่งเกิดจากรับประทานได้น้อย หรือ อาเจียน</p>	<p>การรักษา</p> <ul style="list-style-type: none"> - รักษาตามอาการเท่านั้น - ผู้ป่วยที่มีอาการ ที่อาจเป็นอาการทางระบบประสาท เช่น ซึม อ่อนแรง อาเจียน ควรให้อยู่ในรพ. - ถ้ามีอาการขาดน้ำ อาจต้องให้น้ำเกลือเข้าทางเส้นเลือดตามความจำเป็น <p>ผลที่คาด</p> <ul style="list-style-type: none"> - ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะกลับเป็นปกติในเวลาประมาณ 1 สัปดาห์ แต่อาจมีบางรายดำเนินโรคไปยัง stage ต่อไป
<p>Stage 2. Encephalomyelitis ได้แก่ผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาท เช่น ซึม, แขนขาอ่อนแรง ataxia, myoclonic jerk หรือ flaccid paralysis</p>	<p>การรักษา</p> <ul style="list-style-type: none"> - จำกัดน้ำ (fluid restriction) - ให้อsmotic diuretic ในผู้ป่วยที่มีอาการของความดันในกะโหลกสูง และควรให้ furosemide ถ้าสงสัยว่ามี fluid overload - ให้อnticonvulsant เพื่อควบคุมอาการชัก - อาจพิจารณาให้ IVIG ตั้งแต่เริ่มแรก แต่ขนาดที่ให้อังไม่มีการศึกษาแน่ชัด อาจให้ขนาด 1 gm/kg - เฝ้าระวัง monitor BP, oximeter, Glasgow coma score และ blood sugar - ผู้ป่วยที่มี tachypnea, apnea, hypotension หรือ hypertension, ความดันในกะโหลกสูง และ hyperglycemia ควรให้อยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต <p>ผลที่คาด</p> <ul style="list-style-type: none"> - ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะฟื้นได้ช้าๆ โดยมี sequelae เล็กน้อย แต่มีประมาณ ร้อยละ 20 จะมีอาการดำเนินรุนแรงมากขึ้นต่อไป
<p>Stage 3. Cardiopulmonary failure แบ่งเป็น</p>	

<p>3A: Hypertension</p> <p>ได้แก่ผู้ป่วยที่มี pulmonary edema และมี hypertension, ตัวเย็น, เหงื่อออก, hyperglycemia, มี myoclonic jerk บ่อยๆ</p>	<p>การรักษา 3A</p> <ul style="list-style-type: none"> - จำกัดน้ำ (fluid restriction) - ใช้ vasodilator เช่น nitroprusside และ milrinone เพื่อควบคุม BP ต้องระวังว่า BP อาจตกลงเร็ว หรือแกว่งได้ ต้องคอยปรับยาอย่างใกล้ชิด - Early intubation โดยใช้ PEEP เพื่อรักษาภาวะ pulmonary edema อาจจำเป็นต้องใช้ high-frequency oscillatory ventilator ถ้ายังมี pulmonary edema, pulmonary hemorrhage หรือ hypoxemia อยู่ - ทำ Echocardiogram หากพบว่า LV function ลดลง หรือมี perfusion ลดลง อาจพิจารณาใช้ phosphodiesterase inhibitor milrinone เพื่อเพิ่ม cardiac contractility และลด after load (แม้แต่ในรายที่ BP ยังปกติ) <p>ผลที่คาด</p> <ul style="list-style-type: none"> - หากผู้ป่วยมี BP ลดลงต่ำกว่าปกติของช่วงอายุ แสดงว่าผู้ป่วยเข้าสู่ stage 3B ผู้ป่วยบางรายอาจมี BP แกว่งสูงบ้างต่ำบ้างได้ จึงต้องมีการปรับยาเพื่อประคับประคอง BP ให้เหมาะสม
<p>3B: Hypotension</p> <p>ได้แก่ ผู้ป่วยที่มี BP ตกลง มี cardiovascular และ neurologic condition แย่ลง โดยที่ pulmonary edema อาจดีขึ้นบ้าง</p>	<p>การรักษา 3B</p> <ul style="list-style-type: none"> - หยุดใช้ nitroprusside - ใช้ inotropic drug เช่น dopamine และ epinephrine ตามจำเป็น - ยังไม่แน่นอนว่า extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) จะมีประโยชน์หรือไม่ <p>ผลที่คาด</p> <ul style="list-style-type: none"> - หากรักษาตามคำแนะนำจะเสียชีวิต ประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาท และมีอาการ cardiopulmonary failure แต่หากรักษา โดยมีได้แบ่งตามระยะจะมีอัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มนี้กว่าร้อยละ 80

<p>Stage 4: Convalescence</p> <p>ได้แก่ ระยะฟื้น cardiac output function กลับมาเป็นปกติ มากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่รอดชีวิตจาก stage 3 มี sequelae</p>	<p>การรักษา</p> <p>ได้แก่การรักษาแบบประคับประคองในระยะฟื้น</p> <ul style="list-style-type: none"> - Respiratory system อาจจำเป็นต้องทำ tracheostomy, chest PT - Rehabilitation limb weakness, dysphagia, diaphragm dysfunction, central hypoventilation <p>ผลที่คาด</p> <ul style="list-style-type: none"> - ผู้ป่วยจะค่อยๆ ฟื้นตัวช้าๆ แต่ยังคงอาจเสียชีวิตจากโรคแทรกซ้อน ได้อีกเล็กน้อย
--	--

การป้องกันโรค EV-71 และ HFMD

โรคนี้ติดต่อโดยการสัมผัสกับน้ำลาย น้ำมูก หรือสัมผัสกับพื้น คุ่มน้ำใสและอุจจาระของผู้ป่วย เพราะเชื้อมีพบได้ในลำคอ, ในพื้นคุ่มน้ำใส และอุจจาระของผู้ป่วย และผู้ที่มีเชื้อ โดยไม่มีอาการ โดยเฉพาะในอุจจาระอาจพบเชื้ออยู่ได้นานหลายสัปดาห์ทำให้แพร่เชื้อแบบ faecal-oral-route ได้ เชื้อนี้ตายง่ายในที่แห้งและความร้อน แต่หากมีความชื้นหรือมีสารคัดหลั่งปกคลุมจะอยู่ได้นาน เชื้ออาจแพร่โดยผ่านทางมือผู้ที่สัมผัสกับและไปสัมผัสเด็กคนอื่น เช่นการเปลี่ยนผ้าอ้อมของเด็กเล็ก นอกจากนี้เชื้ออาจอยู่บนพื้นผิวของสิ่งแวดล้อม, ของเล่น ทำให้เกิดการสัมผัสทางอ้อมได้

วิธีการป้องกัน โรคนี้ที่สำคัญคือ แยกผู้ป่วยและรักษาสุขอนามัยของสิ่งแวดล้อม เนื่องจากโรคมักระบาดในเด็กเล็ก ซึ่งอยู่รวมกัน ในโรงเรียน หรือสถานเลี้ยงเด็ก จึงควรเน้นเรื่องการล้างมือทำความสะอาดของเล่นและสิ่งแวดล้อม เด็กป่วยควรให้อยู่บ้าน ไม่ให้มาเล่นกับเด็กคนอื่น บางครั้งอาจมีความจำเป็นต้องปิดโรงเรียนหรือสถานเลี้ยงเด็กชั่วคราว หากมีการระบาดเกิดขึ้นมาก ขณะนี้ยังไม่มียาวัคซีนป้องกันโรคนี้

ข้อควรคำนึงถึงสำหรับกุมารแพทย์ไทย

โรค HFMD ไม่ใช่โรคที่มีอาการเล็กน้อยอีกต่อไป ควรให้คำแนะนำแก่ผู้ปกครองให้เฝ้าระวังอาการของผู้ป่วย HFMD ที่อาจกลายเป็นโรครุนแรงได้ และเตือนให้ผู้ปกครองรีบนำผู้ป่วยมารักษา และควรคิดถึง EV-71 ในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการ acute pulmonary edema และ encephalitis ที่ดำเนินโรคอย่างรวดเร็ว ไม่ว่าจะ มีผื่นหรือไม่ก็ตาม ควรส่งตรวจหาเชื้อ EV-71 จาก nasopharyngeal wash หรือ nasopharyngeal swab (ควรให้ผู้ป่วยอม swab ไว้ในปากให้ชุ่มน้ำลายสักพักก่อน swab), respiratory secretion และ stool การตรวจ EV-71 สามารถทำได้ที่กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ และ

โรงเรียนแพทย์ เกือบทุกแห่ง และควรรายงานสำนักโรคระบาดวิทยา หากพบผู้ป่วยสงสัยว่าจะเป็น EV-71 ที่รุนแรงหรือมีการระบาดเกิดขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Landry ML, Fonseca SS, Cohen S, et al. Fatal enterovirus type 71 infection: rapid detection and diagnostic pitfalls. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(12): 1095-1100.
2. Ho M, Chen E, Hsu K, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. *N Engl J Med* 1999; 341(13): 929-35.
3. Chang L, Lin T, Huang Y, et al. Comparison of enterovirus 71 and coxsackie-virus A16 clinical illnesses during the Taiwan enterovirus epidemic, 1998. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(12): 1092-6.
4. Wang S, Liu C, Tseng H, et al. Clinical spectrum of enterovirus 71 infection in children in southern Taiwan, with an emphasis on neurological complications. *Clin Infect Dis* 1999;29 :184-90.
5. Huang C, Liu C, Chang Y, et al. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* 1999;341(13): 936-42.
6. Wu J, Wang J, Tsai Y, et al. Cardiopulmonary manifestations of fulminant enterovirus 71 infection. *Pediatrics* 2002;109(2): 1-5
7. Lin T, Chang L, Hsia S, et al. The 1998 enterovirus 71 outbreak in Taiwan: pathogenesis and management. *Clin Infect Dis* 2002;34 (Suppl 2): s52-7.
8. Chang L, Hsia S, Wu C, et al. Outcome of enterovirus 71 infections with or without stage-based management: 1998 to 2002. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(4): 327-31.