วัณโรคในเด็ก
Childhood Tuberculosis

อัจจิมาวดี พงศ์ดารา พ.บ.,ว.ว.กุมารเวชศาสตร์โรคระบบการหายใจ
กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช
Ajjimavadee Pongdara, MD.
Department of Pediatric, Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital

บทนำ

วัณโรคยังคงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศที่กำลังพัฒนาทั่วโลกรวมทั้งประเทศไทย โดยสาเหตุที่ทำให้การติดเชื้อวัณโรคเป็นปัญหามากขึ้นเป็นผลมาจากการแพร่ระบาดของโรคเอดส์ ปัญหาความยากจน ความเป็นอยู่อย่างแออัด และการอพยพย้ายถิ่นฐาน องค์การอนามัยโลกคาดการณ์ว่าประมาณหนึ่งในสามของประชากรทั่วโลกติดเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* โดยมีประชากรติดเชื้อรายใหม่ประมาณ 9ล้านคนต่อปี ในจำนวนนี้ 1 ล้านคนเป็นเด็กที่อายุน้อยกว่า 15 ปี[1,2]

สาเหตุ

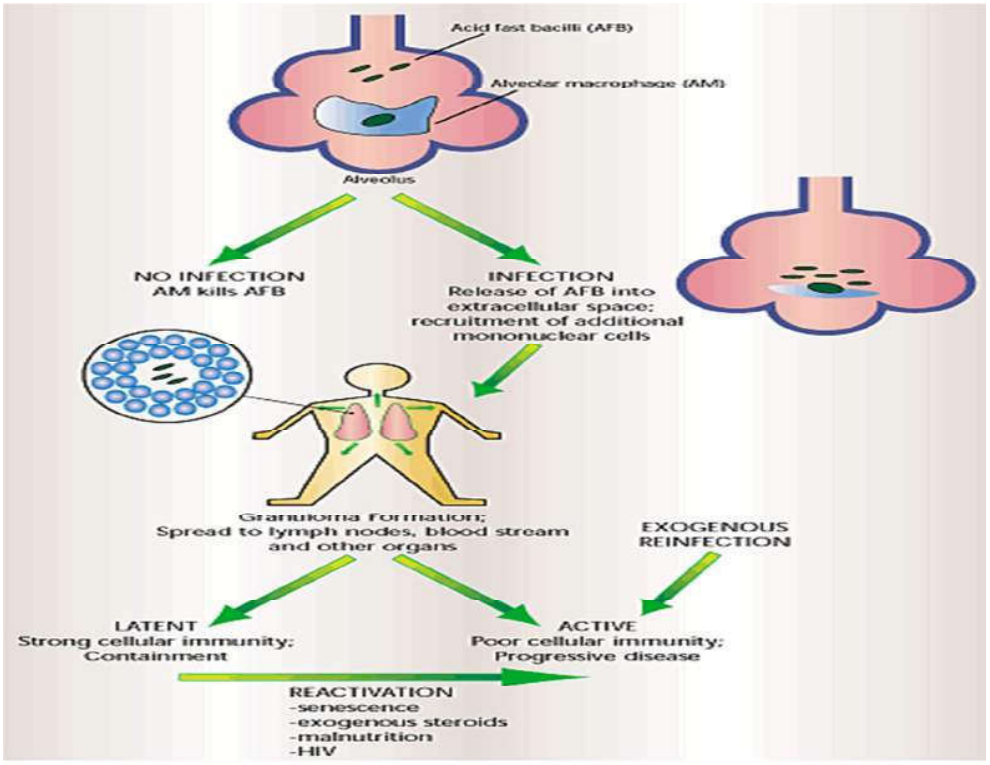
โรควัณโรคในคนส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* แต่อย่างไรก็ตามอาจหมายถึงเชื้ออื่นๆ ได้แก่ *M.bovis* ทำให้เกิดโรคในวัว ควาย *M.africanum* ทำให้เกิดโรคในคนแอฟริ-กัน หรือ *M.microti* ทำให้เกิดโรคในสัตว์ ส่วนเชื้อ Mycobacterium ที่นอกเหนือจากนี้ จัดอยู่ในกลุ่ม Non-Tuberculosis Mycobacterium หรือ NTM

เชื้อ Mycobacterium เป็นแบคทีเรียที่ non-motile, non-spore forming, pleomorphic, weakly gram positive rod เมื่อย้อมด้วยวิธี Ziehl Neelzen หรือ Kinyoun stains จะติดสีแดงสดขนาด 1-5 ไมครอน การจะตรวจพบเชื้อวัณโรคโดย acid-fast stained smear ต้องมีปริมาณเชื้อมากกว่า 10,000ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรของเสมหะ ผนังของเชื้อวัณโรคประกอบด้วยไขมันประมาณร้อยละ 20-60 และเชื่อมต่อกับคาร์โบไฮเดรต โปรตีน จึงทำให้เชื้อวัณโรคทนต่อกรด แสงแดด ด่าง และ bactericidal activity ของ antibodies เมื่อเปรียบเทียบกับเชื้อแบคทีเรียชนิดอื่น[2,3]

พยาธิกำเนิดและพยาธิสภาพ[4]

วัณโรคในเด็กมักรับเชื้อมาจากผู้ใหญ่ที่เป็นวัณโรคปอด โดยการสูดหายใจเอาละอองเสมหะที่มีเชื้อ (infected droplet) เข้าสู่ทางเดินหายใจส่วนล่าง เชื้อจะฝังตัวและแบ่งตัวที่เนื้อปอดบริเวณส่วนล่างของปอดกลีบบน หรือส่วนบนของปอดกลีบล่าง โดยแบ่งตัวใน alveolar macrophage ทำให้เกิดการอักเสบบริเวณ subpleura เรียกการอักเสบส่วนนี้ว่า “primary Ghon focus” หลังจากนั้นเชื้อจะแบ่งตัวและแพร่กระจายผ่านท่อน้ำเหลืองไปยังต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงบริเวณขั้วปอด (mediastinum) เช่น hilar, paratracheal หรือ subcarinal node เกิดการอักเสบและโตขึ้น เรียกทั้ง primary Ghon focus และต่อมน้ำเหลืองที่เชื้อวัณโรคลุกลามไปนี้ว่า “primary Ghon complex” จากนั้นเชื้อวัณโรคจะแบ่งตัวมากขึ้นแล้วเข้าสู่กระแสเลือดไปยังอวัยวะต่างๆ ทั่วร่างกาย เชื้อวัณโรคส่วนใหญ่จะถูกภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งเซลล์ของร่างกาย (cell-mediated immune response; CMI) ทำลาย มีเพียงส่วนน้อยเหลือซ่อนอยู่ตามอวัยวะต่างๆ ในภาวะสงบ (dormant stage) โดยไม่ทำให้เกิดโรค ขณะที่เชื้อแฝงตัวอยู่ในร่างกายจะกระตุ้นให้ระบบภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งเซลล์ (CMI) มีภูมิต้านทานเกิดขึ้น สามารถตรวจได้โดยมี tuberculin reaction hypersensitivity ที่ผิวหนังของผู้ป่วยนั้นๆ เรียกการติดเชื้อแบบไม่มีอาการนี้ว่า “latent tuberculosis infection; LTBI”

ผู้ป่วยบางรายที่ CMI ยังพัฒนาไม่ทัน หรือร่างกายอ่อนแอเชื้ออาจลุกลามจาก Ghon complex เข้าไปยังส่วนอื่นๆ เช่น หลอดลม เยื่อหุ้มปอด เนื้อปอด หรือแพร่กระจายผ่านกระแสเลือดไปทั่วร่างกาย ทำให้เกิดวัณโรคนอกปอด (extra-pulmonary tuberculosis) เรียกวัณโรคที่เกิดตามหลังการติดเชื้อไม่นานว่า “primary tuberculosis” ซึ่งมักพบภายหลังการรับเชื้อ 6-12 เดือน ปัจจัยที่ทำให้เชื้อวัณโรคลุกลาม ได้แก่ เชื้อมี virulence สูง ผู้ป่วยกำลังป่วยด้วยโรคอื่น อายุน้อยกว่า 2 ปี และผู้ป่วยติดเชื้อ HIV เป็นต้น ในผู้ป่วยติดเชื้อวัณโรค (tuberculosis infection) แล้วสงบเงียบเป็นเวลาหลายปีอาจแพร่กระจายก่อโรควัณโรคขึ้นมาใหม่ เรียกว่า “secondary tuberculosis” หรือ “adult type tuberculosis” ซึ่งมักพบในเด็กโตหรือผู้ใหญ่ โดยเชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้น (reactivate) เชื้อวัณโรคที่เคยสงบเงียบมาก่อน (dormant TB bacilli) จากผลการติดเชื้อวัณโรคครั้งแรก (รูปที่ 1) มักเกิดตามหลังการติดเชื้อวัณโรคครั้งแรกประมาณ 1-5 ปี พบบ่อยในเด็กที่อายุมากกว่า 10 ปีขึ้นไปหรือผู้ใหญ่ มักแสดงอาการทางคลินิกออกมาเป็น adult-type pulmonary tuberculosis, TB lymph node, pleural TB, วัณโรคกระดูกและวัณโรคของไต เป็นต้น โดยที่อาการแสดงในตำแหน่งต่างๆ จะมีระยะภายหลังการติดเชื้อที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1)



<u>รูปที่ 1</u> แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อ M.tuberculosis กับ human host[5]

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของวัณโรคในเด็กกับระยะเวลาหลังจากติดเชื้อ

อาการแสดง	ระยะเวลาหลังจากติดเชื้อ
Military	2 – 6 เดือน
Meningitis	2 – 6 เดือน
Pulmonary	3 – 6 เดือน
Pleural	3 – 9 เดือน
Lymph node	3 – 9 เดือน
Calcification of Ghon complex	≥ 6 เดือน
Skeletal	> 1 – 3 ปี
Renal	5 – 25 ปี

ลักษณะทางคลินิก[3]

ลักษณะทางคลินิกขึ้นอยู่กับตำแหน่งที่เกิดโรค จำนวนเชื้อ อายุ และภาวะภูมิคุ้มกันโรค ในเด็กอาจแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยสัมผัสโรค (Tuberculosis exposure)

เป็นระยะที่เพิ่งไปสัมผัสหรืออยู่ใกล้ชิดผู้ป่วยวัณโรคปอดในระยะติดต่อ มักเป็นคนในบ้านเดียวกัน ระยะนี้จะยังไม่ปรากฏอาการใดๆ การตรวจร่างกายจะไม่พบสิ่งผิดปกติที่แสดงว่าป่วยเป็นวัณโรค การทดสอบ tuberculin จะให้ผลลบ ภาพถ่ายรังสีทรวงอกปกติ แสดงว่าเด็กเหล่านี้ยังไม่ติดเชื้อวัณโรคหรือติดเชื้อแล้วแต่อยู่ในช่วงระยะฟักตัว จึงต้องรอไปประมาณ 3 เดือนจึงจะตรวจทราบได้ว่าเด็กได้รับเชื้อหรือไม่

กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยวัณโรคระยะแฝง (Latent Tuberculosis Infection; LTBI)

เป็นระยะที่เชื้อวัณโรคอยู่ในระยะฟักตัว หรือระยะแฝง (dormant หรือ latent stage) ระยะนี้จะยังไม่มีอาการและอาการแสดงของวัณโรค ทราบได้โดยการทดสอบ tuberculin ให้ผลบวก ภาพถ่ายรังสีทรวงอกมักปกติ หรืออาจพบ calcification หรือ granuloma ที่เนื้อปอดหรือต่อมน้ำเหลืองขั้วปอด ในรายที่พบว่าเพิ่งเป็นการติดเชื้อวัณโรคใหม่ ควรได้รับการป้องกันด้วยยาisoniazid เพื่อไม่ให้การติดเชื้อดำเนินต่อไปจนกลายเป็นวัณโรคระยะที่เป็นโรค

กลุ่มที่ 3 ผู้ป่วยวัณโรคระยะป่วยเป็นโรค (Tuberculosis disease)

ระยะนี้เชื้อวัณโรคมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้น จะมีอาการและอาการแสดงของวัณโรคให้เห็นชัดเจนขึ้นซึ่งส่วนใหญ่เป็นอาการที่ไม่จำเพาะ เช่น ไข้ อ่อนเพลีย น้ำหนักลด เบื่ออาหาร เหงื่อออกกลางคืน ไอ ภาพรังสีทรวงอกพบความผิดปกติในรายที่เป็นวัณโรคปอด เช่น ต่อมน้ำเหลืองขั้วปอดโต segmental or lobar pneumonia, atelectasis, consolidation, effusion หรือ cavitary lesion เป็นต้น

ชนิดของวัณโรคปอดในเด็ก[1,4]

1. Primary pulmonary tuberculosis

ลักษณะทางคลินิกที่พบบ่อยได้แก่ ไข้ ไอ เบื่ออาหาร และอ่อนเพลีย เด็กเล็กมักเกิดอาการได้บ่อยกว่าเด็กโต ตรวจร่างกายมักพบความผิดปกติ เช่น rales, wheezing, diminished breath sound แต่พบอาการเหนื่อยหอบไม่บ่อย และความผิดปกติจากการตรวจร่างกายมักน้อยกว่าความผิดปกติที่เห็นจากภาพรังสีปอด ในเด็กเล็กมักไม่แพร่กระจายเชื้อไปสู่คนอื่นเนื่องจากเด็กเล็กมักไอไม่แรงและมีจำนวนเชื้อน้อย ภาพรังสีทรวงอกพบต่อมน้ำเหลืองบริเวณขั้วปอดโต และความผิดปกติของเนื้อปอด ได้แก่ persistent opacification, segmental hyperinflation, obstructive atelectasis, alveolar consolidation, interstitial density (miliary) หรือ bronchiectasis

2. Adult-type pulmonary tuberculosis (reactivation)

พบได้ในวัยรุ่นที่เกิด primary infection หลังจากอายุ 7 ปี ลักษณะอาการคล้ายกับในผู้ใหญ่ เช่น ไข้ น้ำหนักลด ไอแบบมีเสมหะ ไอเป็นเลือด เหงื่อออกตอนกลางคืน ตรวจเสมหะมีโอกาสพบเชื้อ AFB สูงกว่าในเด็กเล็ก ภาพรังสีปอดอาจพบ consolidation หรือ cavity อยู่ที่ปอดกลีบบน

3. Pleural tuberculosis

พบร่วมกับ pulmonary TB ถึงร้อยละ 2 – 38 เกือบทั้งหมดเป็นในเด็กอายุมากกว่า 5 ปี อาจเกิดจาก

3.1 Primary tuberculosis พบได้ร้อยละ 40 มักไม่พบพยาธิสภาพของวัณโรคที่เนื้อปอด และเกิดหลังติดเชื้อ 6 – 12 สัปดาห์

3.2 Reactivation พบได้ร้อยละ 60 มักมีพยาธิสภาพของวัณโรคที่เนื้อปอดด้วย เกิดจาก caseous material จาก primary Ghon complex แตกเข้าไปในช่องปอดแล้วทำให้เกิด hypersensitivity reaction ทำให้เยื่อหุ้มปอดอักเสบและเกิดน้ำในเยื่อหุ้มปอด ประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยวัณโรคจะพบได้น้อย ผลทดสอบ tuberculin ให้ผลบวกสูงถึงร้อยละ 97

ผลการตรวจ pleural fluid มักมีสี straw color เซลล์ 1,000 – 6,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรส่วนใหญ่พบ lymphocyte เด่น เกือบทุกรายพบโปรตีนมากกว่า 4 กรัมต่อเดซิลิตร ค่ากลูโคสเฉลี่ย 69 $\pm$ 3 กรัมต่อเดซิลิตร ค่า LDH สูงเกิน 500 ยูนิตต่อลิตร ค่า adenosine deaminase ของ pleural fluid มักสูงกว่า 40 ยูนิตต่อลิตร ตรวจพบ AFB เป็นบวกได้ร้อยละ 5

การวินิจฉัยโรค

การยืนยันการวินิจฉัย (gold standard) วัณโรค จะต้องตรวจพบเชื้อวัณโรคจากการเพาะเชื้อจากตำแหน่งที่เป็นรอยโรค การย้อมสี AFB ถือเป็นเพียงการวินิจฉัยเบื้องต้น แต่ในทางปฏิบัติการเพาะเชื้อวัณโรคใช้เวลาไม่ต่ำกว่า 2 สัปดาห์ ส่วนใหญ่ใช้เวลานาน 1 – 2 เดือน และมีความไวต่ำขึ้นกับจำนวนเชื้อและวิธีตรวจ จึงจำเป็นต้องอาศัยลักษณะทางคลินิกและสนับสนุนด้วยการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลกและแนวทางเวชปฏิบัติการรักษาวัณโรคในเด็ก พ.ศ. 2561 ดังนี้[6] คือ

1. มีประวัติสัมผัสผู้ป่วยวัณโรคระยะติดต่อ โดยเฉพาะผู้ป่วยวัณโรคปอดที่เสมหะพบเชื้อวัณโรค และ/หรือ การทดสอบ Tuberculin skin test (TST) หรือ Interferon gamma releasing assays (IGRAs) ให้ผลบวก
2. มีอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับวัณโรค เช่น ไอเรื้อรัง ไข้เรื้อรัง น้ำหนักตัวลด หรือเลี้ยงไม่โต
3. ความผิดปกติจากภาพถ่ายรังสีทรวงอกที่เข้าได้กับวัณโรค หรือตำแหน่งที่มีพยาธิสภาพมีความผิดปกติเข้าได้กับวัณโรค เช่น mediastinal/hilar adenopathy, Gohn's complex, calcification, miliaty หรือ fibronodular infiltration lobar หรือ segmental atelectasis, cavity

ผู้ป่วยเด็กที่มีครบทั้ง 3 ข้อ สามารถให้การวินิจฉัยทางคลินิกได้ว่าเป็นวัณโรค แต่ควรพิจารณาส่งตรวจเสมหะหรือน้ำจากกระเพาะ (gastric aspiration) ย้อมสี AFB และเพาะเชื้อวัณโรค 3 ครั้ง โดยส่ง Xpert MTB/RIF (automated real-time nucleic acid amplification) ตรวจหาเชื้อวัณโรคและยีนดื้อยา RIF พร้อมกัน 1 ครั้งและสามารถเริ่มให้ยาต้านวัณโรคได้โดยไม่ต้องรอผลยืนยัน

การรักษา

วัตถุประสงค์ในการให้ยารักษาวัณโรคในเด็กเพื่อ

1. ให้ผู้ป่วยหายจากโรคโดยทำให้ปราศจากเชื้อในระยะเวลาอันสั้น
2. ลดการตายหรือลดความพิการจากวัณโรค
3. ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ
4. ป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยา

5. ลดการแพร่เชื้อไปสู่ชุมชน
6. เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยารักษาน้อยที่สุด

เด็กที่จำเป็นต้องได้ยารักษาวัณโรค ได้แก่ ผู้ป่วยวัณโรค ผู้ที่ติดเชื้อวัณโรคแบบไม่มีอาการ และผู้ที่สัมผัสผู้ป่วยวัณโรคชนิดย้อมพบเชื้อ ในการรักษาผู้ป่วยต้องได้รับยาในขนาดที่ถูกต้องและครบถ้วนตามระยะเวลา การให้ยา anti-TB แบ่งออกเป็น 2 ระยะ ได้แก่

1. Intensive phase ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่ให้ยาเข้าไปกำจัดเชื้อให้ได้มากที่สุด และป้องกันการเกิดเชื้อที่ดื้อยา ระยะนี้จำเป็นต้องให้ยาหลายขนานไปพร้อมๆ กัน
2. Continuation phase เป็นช่วงเวลาที่ให้ยาเพื่อกำจัดเชื้อที่เหลืออยู่จำนวนน้อยๆ และให้ยาเพื่อกำจัดเชื้อที่อยู่ในระยะสงบเงียบ (dormant) ระยะนี้ต้องการใช้ยาน้อยขนาน

การเลือกสูตรยาต้านวัณโรคในการรักษาวัณโรคในเด็กเป็นไปตามตารางที่ 2 และ 3

ตารางที่ 2 แนวทางการให้ยาต้านวัณโรคในเด็ก

ข้อบ่งชี้	สูตรยารักษาวัณโรค (เดือน)
สัมผัสผู้ป่วยวัณโรคปอดชนิดเสมหะบวก	
- อายุ < 5 ปี ทุกรายไม่ว่า TST ขนาดเท่าใด	6 – 9H
- อายุ ≥ 5 ปี และ TST ≥ 15 มิลลิเมตร	6 – 9H 6 – 9H
- อายุ ≥ 5 ปี และ TST เปลี่ยนจากผลลบเป็นบวกภายใน 8 – 10 สัปดาห์	9H
- เด็กติดเชื้อ HIV ทุกรายไม่ว่า TST ขนาดเท่าใด	
ติดเชื้อวัณโรคแบบไม่มีอาการ (LTBI)	6 – 9H
วัณโรคปอดชนิดเสมหะลบ วัณโรคนอกปอดชนิดมารุนแรง	2HRZE/4HR
วัณโรคปอดชนิดเสมหะบวก วัณโรคปอดชนิดเสมหะลบแต่สงสัยมีเชื้อมาก เช่น cavity	2HRZE/4HR
วัณโรคนอกปอดชนิดรุนแรง เช่น miliary ช่องท้อง กระดูกและข้อ	2HRZE/7 - 10HR
วัณโรคในผู้ติดเชื้อ HIV	2HRZE/7 - 10HR
วัณโรคเยื่อหุ้มปอด	2HRZE/7 - 10HR

ตารางที่ 3 ขนาดยาต้านวัณโรค (first line anti-TB drugs)

ยา	ขนาดยา (มก./กก/วัน)
Isoniazid (I)	5
Rifampicin (R)	10
Pyrazinamide (Z)	25
Ethambutol (E)	เด็ก 20 ผู้ใหญ่ 15
Streptomycin (S)	5

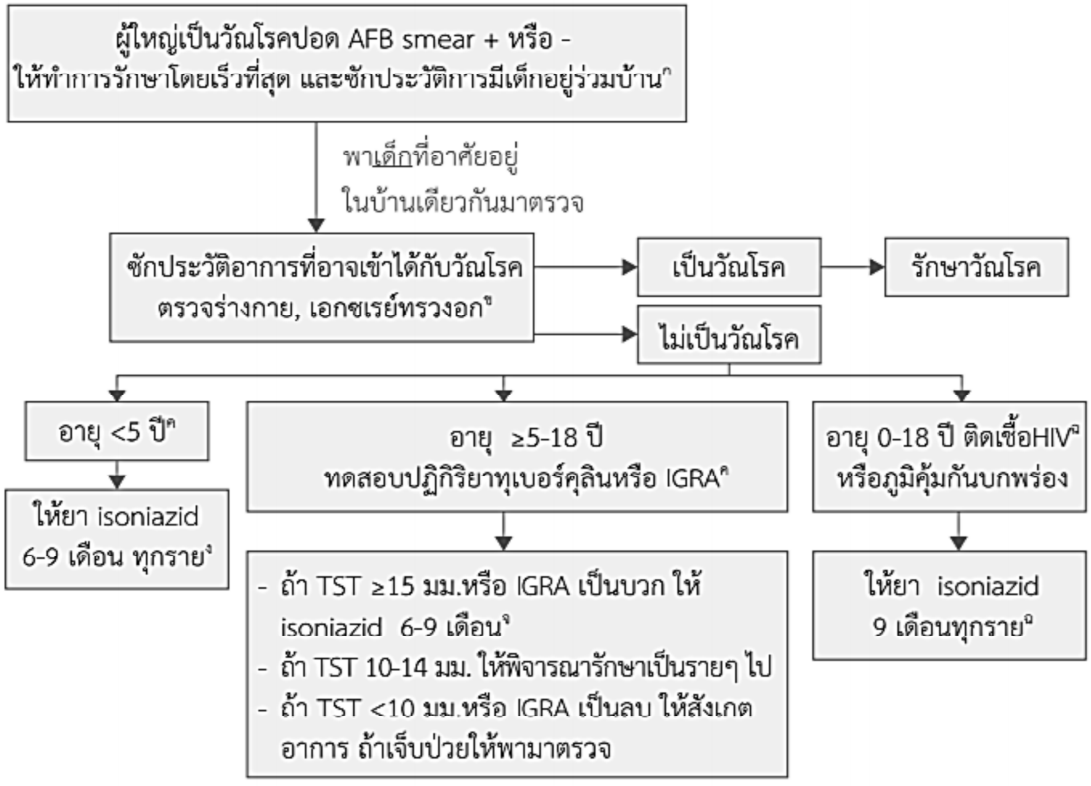
ผลข้างเคียงของยา

ผลข้างเคียงของยาต้านวัณโรคพบน้อยในเด็ก ที่สำคัญคือ hepatotoxicity ซึ่งอาจเกิดได้จาก isoniazid, rifampicin หรือ pyrazinamide โดยทั่วไปไม่จำเป็นต้องติดตามค่าเอนไซน์ของตับในผู้ที่ได้รับยาต้านวัณโรค ในกรณีที่ค่าเอนไซน์ของตับเพิ่มขึ้นน้อยกว่า 5 เท่า และไม่มีอาการใดๆ ไม่จำเป็นต้องหยุดยา ในกรณีที่ตรวจพบตับโต กดเจ็บ และมีดีซ่าน ให้สงสัยว่าเกิด hepatotoxicity ควรหยุดยาที่มีพิษต่อตับทันที

Isoniazid อาจทำให้เกิด pyridoxine deficiency ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการชาตามปลายมือปลายเท้า จึงควรให้ pyridoxine 5-10 mg/day ระหว่างที่ได้ยา isoniazid ในผู้ป่วยต่อไปนี้ คือ

1. ผู้ป่วยที่ขาดอาหาร
2. ผู้ที่ติดเชื้อ HIV
3. เด็กทารกที่เลี้ยงด้วยนมแม่
4. วัยรุ่นที่กำลังตั้งครรภ์

การรักษาการติดเชื้อวัณโรคในระยะแฝง[7]

เป็นการให้ยาเพื่อป้องกันการเกิดเป็นวัณโรคซึ่งหมายถึง การให้ยารักษาผู้ติดเชื้อวัณโรคแบบไม่มีอาการ (LTBI) เพื่อป้องกันไม่ให้ลุกลามเป็นวัณโรค และรวมถึงการให้ยาป้องกันการเกิดวัณโรคหลังการสัมผัสวัณโรคปอด

แนวทางการปฏิบัติผู้สัมผัสวัณโรค