

เรียนรู้พิษวิทยาจากผู้ป่วย: ภาวะเป็นพิษจากเมธานอล

ฉัตร เอี่ยมศิริกิจ¹, พีรยา ภิรมย์รัตน์¹, ชีระศิษฐ์ เฉินบำรุง¹, วินัย วนานุกูล^{2*}

¹โรงพยาบาลระยอง จ. ระยอง

²ศูนย์พิษวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ภาวะเป็นพิษจากเมธานอลสามารถทำให้เกิดอันตรายที่ร้ายแรง และอาจทำให้ทุพพลภาพถาวรได้ บทความนี้ได้นำเสนอผู้ป่วยที่ถูกนำส่งโรงพยาบาลด้วยอาการโคม่าและมีภาวะเลือดเป็นกรด หลังจากผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นระยะหนึ่ง พบก้อนเลือดบนสมองส่วนพุดาเมนที่มีการตาย (acute hematoma on top of putamen necrosis) ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนจากภาวะเป็นพิษจากเมธานอลที่พบไม่บ่อยนัก บทความนี้ได้แสดงถึงแนวคิดทางคลินิกในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่หมดสติและมีภาวะเลือดเป็นกรด รวมทั้งได้ทบทวนพยาธิสรีรวิทยาและการรักษาภาวะเป็นพิษจากเมธานอลด้วย

คำสำคัญ: การเกิดพิษ, เมทานอล

***ผู้รับผิดชอบบทความ**

ศ.นพ. วินัย วนานุกูล

ศูนย์พิษวิทยา และภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail: winai.wan@mahidol.ac.th

Lesson learn in toxicology from the patient: methanol intoxication

Chat Iamsirikij¹, Peraya Piromruen¹, Theerasit Chernbumrung¹, Winai Wananukul^{2*}

¹Rayong Hospital, Rayong

²Ramathibodi Poison Center, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Abstract

Methanol intoxication is not uncommon case which may cause severe morbidity and permanent disability. The patient developed coma, high anion gap metabolic acidosis and visual impairment with no obvious history of methanol consumption. After recovered from acute intoxication, the patient developed acute hematoma on top of putamen necrosis which is one of the uncommon complication of methanol intoxication. This article described systematic approach to diagnose the unknown cause of coma with metabolic acidosis. The pathophysiology and treatment of methanol intoxication were also reviewed.

Keywords: Intoxication, Methanol

***Corresponding author**

Prof. Dr. Winai Wananukul

Ramathibodi Poison Center and Department of Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

E-mail: winai.wan@mahidol.ac.th

ประวัติผู้ป่วย

ผู้ป่วยชาย ชาวรัสเซีย อายุ 40 ปี โสด อาชีพ ลูกเรือขนส่งสินค้า มีอาการสำคัญคืออ่อนเพลีย ซึม เป็นเวลามาประมาณ 3 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล โดย 12 ชั่วโมงก่อนมาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล ผู้ป่วยได้ออกไปเที่ยวดื่มสุรากับเพื่อนอีก 2 คน หลังจากนั้น 8 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยกลับไปที่พักในลักษณะมีน คล้ายเมาสุราเล็กน้อย จากนั้นผู้ป่วยนอนหลับไป และ 3 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยตื่นนอน คูมีอาการอ่อนเพลีย ซึมเล็กน้อย แต่ยังสามารถตอบได้ ชยับแขนขาได้ดีปกติ เพื่อนที่ไปเที่ยวดื่มสุรากับกัน ไม่มีใครแสดงอาการ ผู้ป่วยไม่มีไข้ ไม่มีอาการคลื่นไส้อาเจียน ผู้ดูแลจึงพามาห้องฉุกเฉินที่โรงพยาบาล ขณะรอตรวจผู้ป่วยมีอาการชักเกร็งแขนขาทั้ง 2 ข้างกระตุก ประมาณครึ่งละ 3 นาที จำนวน 2 ครั้ง ห่างกัน 5 นาที ไม่มีปัสสาวะ อุจจาระราด หลังชักมีอาการซึม และไม่รู้สึกตัว

ประวัติเจ็บป่วยในอดีต: ปฏิเสธโรคประจำตัว

การตรวจวินิจฉัย

การตรวจร่างกาย

Vital signs: BP 140/80 mmHg, HR 90/min, RR 20 /min, T 37° C

HEENT: Not pale, no jaundice, no dry mouth, no wound

Lung: Clear, no adventitious sound

Heart: Normal S1, S2, no murmur

Abdomen: Normal bowel sound, soft, not tender, no rebound tenderness, no hepatosplenomegaly

Extremities: No pitting edema

Neurology: Stupor, pupil 3mm RTL both eyes, no nystagmus, positive Doll's eye sign

Motor grade III all extremities, normal tone, reflex 2+ all extremities, Babinski's sign: plantar flexion bilateral

ผู้ป่วยมีอาการอ่อนเพลีย ซึมเล็กน้อย มีภาวะชักแบบ generalized tonic clonic seizure 2 ครั้ง ตรวจร่างกายไม่พบ focal neurological deficit จึงสงสัยสาเหตุทาง metabolic ได้ส่งตรวจเลือดเพิ่มเติม

การตรวจทางโลหิตวิทยาและเคมีคลินิก

CBC: Hb14.5g/dL, WBC 11,000 cell/ml: Neutrophil 79%, Lymphocyte 11.3%, Platelet 164,000 cells/ml

Plasma glucose 202 mg%

HbA_{1c} 6.0%

BUN/Cr 18/1.16 mg/dL, Sodium 135, Potassium 4.7, Chloride 103, CO₂ 9.0 mmol/L

Anion gap 27.7

Arterial blood gas: pH 7.036, PCO₂ 33.10 mmHg, PO₂ 559 mmHg, HCO₃ 9.4 mmol/L

Serum Lactate 9.6 mmol/L

Blood ketone 1.1 mmol/L (normal)

Urine amphetamine: negative

การวินิจฉัยแยกแยะโรค

จากอาการแสดง ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นพบว่ามีภาวะ wide gap metabolic acidosis การวินิจฉัยแยกโรค ณ ขณะนั้นได้แก่

1) Methanol intoxication

2) Ethylene glycol intoxication

3) Ethanol intoxication

จากการวินิจฉัยโรคดังกล่าวจึงได้ตรวจร่างกาย และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมคือการตรวจดู eye ground พบว่าปกติ ไม่มี papilledema และได้ส่งเลือดตรวจหา measured serum osmolality ซึ่งวัดค่าได้ 317 mOsm/kg และ estimated serum osmolality ได้ 287.65 mOsm/kg, osmolar gap เท่ากับ 29.35 mOsm/L, Calcium 8.3 mg%, Phosphate 7.86 mg%, Blood methanol level ยังไม่ได้ผลการตรวจ ผลการตรวจ CT สมองปกติ ไม่พบ hypodensity หรือ hyper density lesion

การรักษา

เบื้องต้นให้การรักษาแบบประคับประคอง โดยการช่วยการหายใจและให้ NaHCO_3 และยากันชักคือ levetiracetam ต่อมาผู้ป่วยยังคงมีอาการซึมมาก จึงตรวจ CT brain without contrast ที่ 48 ชั่วโมง ผลตรวจพบ hypodensity lesion at bilateral putamen และ non-specific small hypodensity lesion at subcortical white matter in bilateral frontal lobe (รูปที่ 1A) การวินิจฉัยทางรังสีวิทยาคือ putamen necrosis

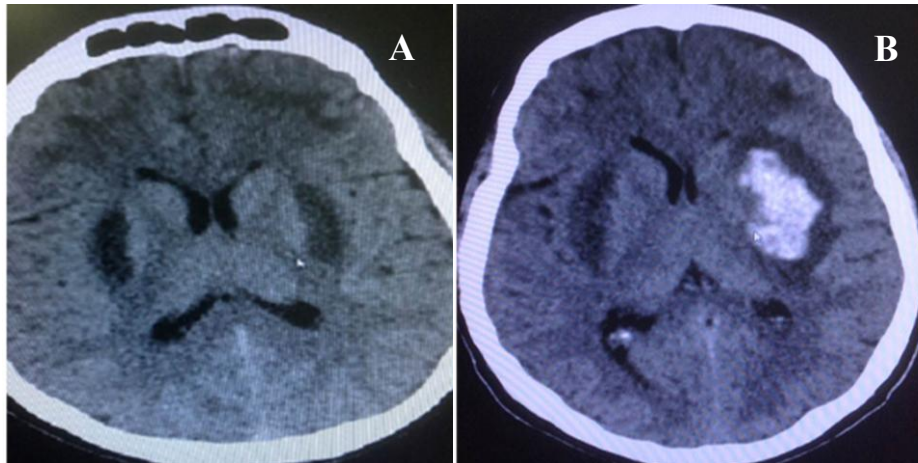
จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นและผลการตรวจ CT สมองในผู้ป่วยรายนี้ บ่งถึงภาวะเป็นพิษจากเมทานอลมากที่สุด¹ ก่อนการรักษา ผู้ป่วยมี anion gap เท่ากับ 27.7 หลังจากรักษาแบบประคับประคองโดยให้ NaHCO_3 และช่วยหายใจ ตรวจ serum electrolyte พบ anion gap ลดลงเหลือ 19.75 หลังจากการวินิจฉัยเบื้องต้นว่าเป็นภาวะเป็นพิษจากเมทานอล (methanol intoxication) แล้วได้ให้การรักษาด้วยเอทานอล

(ethanol) และกรดโฟลินิก (folinic acid) ค่า anion gap ลดลงเป็น 14.72 และหลังจากทำการฟอกเลือด (hemodialysis) พบว่า anion gap ลดลงเป็น 9.74 และได้ตรวจ measured serum osmolality ได้เท่ากับ 304 mOsm/kg สามารถคำนวณค่า osmolar gap เท่ากับ 4 mOsm/L จากผลที่ osmolar gap ปกติ แสดงว่าน่าจะกำจัดเมทานอลได้หมดแล้ว ส่วนภาวะที่ไม่มี wide gap acidosis แสดงว่าไม่มี toxic metabolite แล้ว จึงได้หยุดการรักษาด้วยการฟอกเลือด ให้เอทานอลและกรดโฟลินิก

วันที่ 5 ของการนอนโรงพยาบาล ผู้ป่วยตื่นขึ้นมาพบว่าการมองเห็นผิดปกติ ตรวจ visual acuity พบได้เพียง hand movement ของตาทั้งสองข้าง จึงได้ตรวจตาอย่างละเอียดพบ bilateral disc swelling, clear vitreous และ normal macula แต่ไม่พบ retinal hemorrhage หรือ cotton wound spot

วันที่ 7 ของการนอนโรงพยาบาล ผู้ป่วยซึ่มลงอีกครั้ง ตรวจพบ Glasgow Coma Scale (GCS) ลดลงจาก E4M6V4 เป็น E2M5V2 จึงได้ส่งตรวจ CT scan of brain without contrast อีกครั้ง พบ hyperdensity lesion at left basal ganglion ขนาด $2.5 \times 4.6 \times 3.3$ cm with minimal midline shift to right 3.7 cm (รูปที่ 1B) รังสีแพทย์ให้การวินิจฉัยว่าเป็น acute hematoma on top of putamen necrosis จึงได้ปรึกษาประสาทศัลยแพทย์และได้ให้การักษาแบบประคับประคองหลังจากนั้นติดตามอาการของผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยค่อยๆรู้สึกตัวมากขึ้น

ผู้ป่วยได้รับการทำ CT scan เพื่อติดตามผลการรักษาที่ 1 และ 2 สัปดาห์หลังจากพบว่ามี putamen hemorrhage พบว่า hematoma มีขนาดเล็กลงก่อนที่ผู้ป่วยได้รับการส่งตัวกลับประเทศตรวจพบมีการอ่อนแรงลำตัวด้านขวา motor power grade



รูปที่ 1 ภาพแสดงการตรวจ CT brain non contrast (A) Hypodensity lesion at bilateral putamen, non-specific small hypodensity lesion at subcortical white matter at bilateral frontal lobe (Putamen necrosis) และ (B) Hyperdensity lesion at Lt. basal ganglion 2.5*4.6*3.3cm with minimal midline shift to right 3.7cm (Acute hematoma on top of putamen necrosis)

IV ใน V ด้านซ้ายปกติ การมองเห็น hand movement both eye ผู้ป่วยสามารถเดินโดยใช้เครื่องช่วยเดินได้ในระยะสั้นๆ ผลการตรวจระดับเมธานอลในเลือด ซึ่งออกในวันที่ 6 ของการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล มีค่ามากกว่า 200 mg/L ซึ่งเป็นระดับที่สามารถทำให้เสียชีวิตได้

วิจารณ์

ภาวะเป็นพิษจากเมธานอลส่วนใหญ่เกิดจากการดื่มสุราที่มีเมธานอลปนเปื้อนอยู่ มักจะพบในสุราปลอม เหล้าเถื่อนที่ต้มกลั่นเอง หรืออาจจะดื่มเพราะเข้าใจผิดคิดว่าเมธานอลเป็นเอทานอล โดยทั่วไปเมธานอลใช้เป็นตัวทำละลาย ซึ่งเป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์ต่างๆ เช่น น้ำหมึก น้ำยาล้างกระจก กาว หรือเรซิน²

ภาวะเป็นพิษจากเมธานอลเกิดขึ้นเป็น 2 ระยะ³ โดยระยะแรกเป็นผลจาก เมธานอลโดยตรง ทำให้เกิดอาการของระบบทางเดินอาหาร ซึ่งเกิด

จากการระคายเคืองเยื่อบุทางเดินอาหาร และเยื่อเมือก เช่น คลื่นไส้ อาเจียน และปวดท้อง และผลของแอลกอฮอล์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ อ่อนเพลีย และรู้สึกสับสน ในรายที่รุนแรงอาจมี อาการ coma และชัก ส่วนระยะที่ 2 เกิดจาก metabolite ของเมธานอล คือ กรดฟอร์มิก (formic acid) ซึ่งเกิดจากการทำปฏิกิริยาของเอนไซม์ alcohol dehydrogenase และ aldehyde dehydrogenase ตามลำดับ (รูปที่ 2) สาร formaldehyde ที่ได้นี้จะขัดขวางขบวนการหายใจที่ใช้ออกซิเจนของเซลล์ (aerobic respiration) ทำให้เกิดภาวะเป็นกรดในร่างกายจากกรดแลคติก (lactic acidosis) ต่อมาจะส่งผลกระทบต่อเส้นประสาทตาทำให้เกิดภาวะ optic neuritis ผู้ป่วยจะมีอาการทางการมองเห็น ได้แก่ ตาพร่า ตามัว เห็นภาพขาวจ้า (snowfield vision) หากทำการตรวจตาโดยวัดระดับการมองเห็น (visual acuity) จะพบว่าลดลงในระยะแรกได้ ระยะต่อมาหากตรวจ fundi อาจพบ

retinal edema และ hyperemia ของ optic disc ได้² ผู้ป่วยที่ได้รับเมธานอลในขนาดที่เกิดเป็นพิษ มักจะเริ่มมีภาวะเป็นพิษจากกรดฟอรั่มิก ประมาณ 12 ชั่วโมง ถึง 3 วันหลังได้รับสาร แต่ถ้าผู้ป่วยดื่มเมธานอลร่วมกับเอทานอลจะทำให้อาการเริ่มแรกช้าลงไปอีก

การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการคือ การวัดระดับเมธานอลในเลือด โดยปกติร่างกายอาจมีเมธานอลได้น้อยกว่า 0.05 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับเมธานอลมีความสัมพันธ์กับระดับความเป็นพิษดังตารางที่ 1³ อย่างไรก็ตามก็ดีโรงพยาบาลส่วนใหญ่ไม่สามารถตรวจวัดระดับเมธานอลได้ ในทางเวชปฏิบัติจึงจำเป็นต้องใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นแทน⁴⁻⁵ หากสามารถตรวจหา serum osmolality ได้ก็จะพบภาวะ wide osmolar gap ในระยะแรก ค่า osmolar gap นี้ได้จากการคำนวณความแตกต่างระหว่างค่า serum osmolality ที่วัดได้จริงกับค่าที่ได้จากการคำนวณ การวัด serum osmolality ทำได้ด้วยเครื่องมือ osmometer และดูความเปลี่ยนแปลงของจุดเยือกแข็ง (freezing point depression) เนื่องจากสารแอลกอฮอล์ทุกชนิดทำให้เกิด

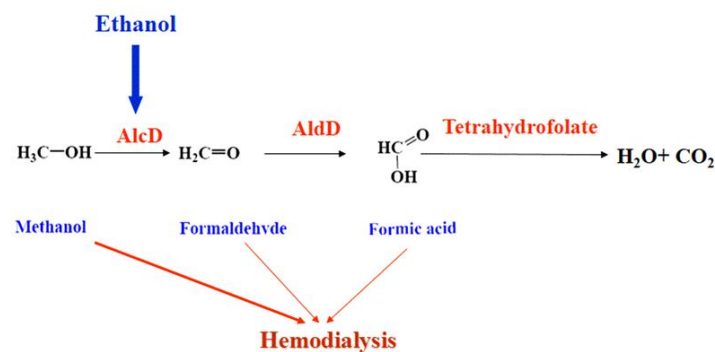
osmolality ในเลือดเพิ่มขึ้นได้ แต่การคำนวณหา serum osmolality ได้จากค่าความเข้มข้นของ serum sodium glucose และ blood urea nitrogen (BUN) ตามสูตรดังนี้

$$\text{Serum osmolality} = 2[\text{Na}^+] + [\text{Glucose}]/18 + [\text{BUN}]/2.8$$

โดยที่ Glucose และ BUN มีหน่วยเป็น มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

ปกติความแตกต่างระหว่างระดับที่วัดได้จริงกับค่าที่ได้จากการคำนวณ (osmolality gap) ควรจะน้อยกว่า 10 mOsm/L หากผู้ป่วยมีค่า osmolality gap สูงกว่านี้ให้สงสัยว่าอาจมีแอลกอฮอล์อยู่ในเลือด แต่ไม่สามารถแยกได้ว่าเป็นแอลกอฮอล์ชนิดใด ในระยะเวลาต่อมาเมื่อเมธานอลถูก metabolite เป็นกรดฟอรั่มิกแล้ว ก็จะพบว่าเมธานอลถูก metabolize เป็นกรดฟอรั่มิกแล้ว ก็จะพบว่า high gap metabolic acidosis จากกรดแลคติก

บางครั้งถ้าทำการตรวจ CT scan ของสมอง อาจพบลักษณะของ bilateral putaminal necrosis ซึ่งจะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยได้ โดยสรุปสิ่งสำคัญในการช่วยการวินิจฉัยโรคคือ ประวัติผู้ป่วยที่



รูปที่ 2 ภาพแสดง Metabolic pathways ของเมธานอล และกลไกของการรักษา

ดื่มสุรา มีอาการทางระบบทางเดินอาหารและระบบประสาทส่วนกลางในระยะแรก ต่อมาผู้ป่วยเริ่มมีภาวะ high gap metabolic acidosis และอาการทางตา ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่จะทำให้ต้องคิดถึงภาวะเป็นพิษจาก เมทานอล

การรักษาในผู้ป่วยที่เพิ่งดื่มสุราที่มีเมทานอลมาไม่เกิน 30-60 นาที อาจพิจารณาใส่สายสวนกระเพาะอาหาร (gastric lavage) และการรักษาแบบประคับประคอง ได้แก่ การดูแลระบบหายใจ และรักษาภาวะ metabolic acidosis นอกจากนี้ยังต้องแก้ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้

การรักษาโดยยาต้านพิษที่สำคัญคือการให้เอทานอลรับประทาน^{4,6} หรือทางสายสวนกระเพาะอาหาร (Nasogastric tube) loading dose เท่ากับ 750 มก./กก. ส่วน maintenance dose ในคนปกติเท่ากับ 100 มก./กก./ชม. และในผู้ป่วยที่ดื่มสุราเรื้อรังเท่ากับ 150 มก./กก./ชม. เพื่อต้องการให้ระดับของเอทานอลอยู่ที่ประมาณ 100 มก./ค.ล. ซึ่งจะช่วยให้เอนไซม์ alcohol dehydrogenase อิ่มตัว โดยเอทานอลจะไปแย่งจับกับเอนไซม์ alcohol dehydrogenase เพื่อลดการเปลี่ยนเมทานอลเป็น

กรดฟอร์มิก สำหรับข้อบ่งชี้ในการให้เอทานอล คือเมื่อผู้ป่วยได้รับเมทานอลมากกว่า 0.4 มล./กก. หรือมีอาการอย่างหนึ่งอย่างใดที่เกิดจากเมทานอล โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี metabolic acidosis หรือมีระดับเมทานอลในเลือดมากกว่า 20 มก./ค.ล. นอกจากนี้เนื่องจากการเปลี่ยนกรดฟอร์มิกเป็นการรับอนไดออกไซด์ (CO₂) และน้ำนั้น จำเป็นจะต้องอาศัยเอนไซม์ที่มีโฟเลต (folate) เป็น cofactor จึงจำเป็นต้องให้ยาโฟลิโคนในขนาด 1 มก./กก. และตามด้วย 1 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำทุก 4 ชั่วโมง จำนวน 6 ครั้ง

นอกจากนี้การรักษาจะต้องมีการเพิ่มการกำจัดเมทานอลออกจากร่างกายด้วยเสมอ⁴⁻⁶ โดยการทำการฟอกเลือด ซึ่งจะสามารถลดค่าครึ่งชีวิตของเมทานอลให้เหลือเพียง 2.5 ชั่วโมงเท่านั้น การล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis) พบว่าไม่ช่วยกำจัดเมทานอลออกจากร่างกายได้ ข้อพึงระวังคือ ขณะทำการฟอกเลือดก็ต้องเพิ่มขนาดของเอทานอลอีกร้อยละ 25 เนื่องจากการฟอกเลือดก็จะกำจัดเอทานอลออกจากร่างกายเช่นเดียวกับเมทานอล

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับเมทานอล (methanol) ในเลือดกับระดับความรุนแรงของการเป็นพิษ

ระดับเมทานอลในเลือด (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	ภาวะเป็นพิษที่พบ
<0.05	ระดับปกติ
<20	ไม่มีอาการเป็นพิษ
≥20	อาการทางระบบประสาทส่วนกลาง
50	อาการทางตา
150-200	มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูง

สรุป

ภาวะเป็นพิษจากเมทานอลเป็นภาวะที่อันตรายซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือมีภาวะพิการทางตาหรือสมองได้ ถึงแม้การตรวจหาระดับเมทานอลในเลือดจะไม่สามารถทำได้ แต่การวินิจฉัยอาจใช้ลักษณะอาการแสดงทางคลินิกร่วมกับการตรวจหาระดับ serum osmolarity และ electrolyte ได้ การรักษาประกอบด้วยทำให้ เมทานอลเป็นยาด้านพิษ ร่วมกับการฟอกเลือดเพื่อขับเมทานอลออกจากร่างกาย

เอกสารอ้างอิง

1. Sefidbakht S1, Rasekhi AR, Kamali K, et al. Methanol poisoning: acute MR and CT findings in nine patients. *Neuroradiol* 2007; 49(5): 427-35.
2. Ramathibodi Poison Center; Ramathibodi hospital. “ภาวะเป็นพิษจาก methanol” Available at <http://www.ra.mahidol.ac.th/poisoncenter/pois-cov/Methanol.html>, access November 19, 2014.
3. KruseJA. Methanol poisoning. *Intensive Care Med* 1992; 18:391-7.
4. Wiener SW. Toxic alcohol. In Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, eds. *Goldfrank’s toxicologic emergencies*. 10thed. New York: McGraw-Hill; 2015: 1346-57.
5. วีระวรรณ รัตน์พิบูลย์, วินัย วนานุกูล. Methanolintoxication. *จุลสารพิษวิทยา* 2550; 15: 20-4.
6. Berk WA, Henderson WV. Alcohols. In: Tintinalli JE, ed. *Emergency Medicine: a comprehensive study guide*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2007: 1064-71.