



วารสาร ไทยโคชียอนเนอร์

ปีที่ 2 ฉบับเดือนเมษายน 2548 (หน้า 71-80)

บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาด้านเภสัชศาสตร์



อาวุธชีวภาพ Botulinum Neurotoxin

(Botulinum Neurotoxin as a Biological Weapon)

ภญ.อ.ดร.ชนกพรหม สุคนธ์พันธุ์

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

chanokporm@email.pharm.su.ac.th

รหัส 1-000-SPU-000-0504-01

จำนวน 1.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 1 เมษายน พ.ศ. 2548

วันที่หมดอายุ 1 เมษายน พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้เรียนได้ทราบถึงกลไกการเกิด botulism โดยสารพิษ botulinum neurotoxin
2. เพื่อให้ผู้เรียนได้ทราบถึงคุณสมบัติ กลไกการเกิดพิษ และการนำสารพิษ botulinum neurotoxin ไปใช้เป็นอาวุธชีวภาพ
3. เพื่อให้ผู้เรียนได้ทราบถึงการรักษา ป้องกันและการเฝ้าระวังการก่อการร้ายทางชีวภาพโดยใช้สารพิษ botulinum neurotoxin

บทคัดย่อ

Botulinum Neurotoxin (BoNT) เป็นสารพิษชนิดแรกที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยา (Food Drug Administration (FDA)) ของประเทศต่างๆ ให้ใช้รักษาอาการกล้ามเนื้อเกร็งตัวผิดปกติในมนุษย์ แต่เนื่องจาก BoNT เป็นสารพิษที่มีความคงตัวสูง สามารถรับเข้าสู่ร่างกายได้ง่ายและยังไม่มีวิธีการที่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการที่เกิดจากสารพิษนี้ สารพิษชนิดนี้จึงถูกนำมาใช้เป็นอาวุธชีวภาพตั้งแต่ในสมัยสงครามโลกครั้งที่สอง ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคของประเทศสหรัฐอเมริกา (US-CDC) จัด *C. botulinum* และ BoNT เป็นเชื้อโรคและสารพิษต้องเฝ้าระวังมากที่สุดในระดับเดียวกับ เชื้อ anthrax เชื้อ ebola และเชื้อไข้ทรพิษ

คำสำคัญ

botulinum neurotoxin, biological weapon, bioterrorism

บทนำ

อาวุธชีวภาพ หรือ biological weapon คืออาวุธที่ได้จากสิ่งมีชีวิต ซึ่งรวมถึงตั้งแต่ตัวสิ่งมีชีวิตเอง สารพิษหรือสารใดๆ ที่สิ่งมีชีวิตนั้นผลิตขึ้นมา ได้แก่ เชื้อไข้ทรพิษ (*Variola major*), สารพิษไรซิน (ricin) จากเมล็ดละหุ่ง, สารพิษ botulinum neurotoxin (BoNT) จาก *Clostridium botulinum* เป็นต้น เป้าหมายของการก่อการร้ายโดยใช้อาวุธชีวภาพ หรือ bioterrorism คือการทำให้มนุษย์และสัตว์เลี้ยงของฝ่ายตรงข้ามบาดเจ็บล้มตายจำนวนมาก ซึ่งมีผลทำให้ประชาชนของฝ่ายตรงข้ามหวาดกลัว เสียขวัญและก่อให้เกิดความวุ่นวายในสังคม ซึ่งมีผลกระทบต่อสุขภาพจิตของประชาชนและมีผลเสียต่อเศรษฐกิจของประเทศทั้งโดยตรงและโดยอ้อม¹

หลังจากเหตุการณ์ที่ผู้ก่อการร้ายถล่มตึก World Trade Center ในวันที่ 11 กันยายน พ.ศ. 2545 ประเทศต่างๆ ทั่วโลกโดยเฉพาะประเทศสหรัฐอเมริกาได้เพิ่มการเฝ้าระวังการก่อการร้ายมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งการก่อการร้ายโดยอาวุธชีวภาพใน category A ซึ่งเป็นอาวุธชีวภาพที่ต้องเฝ้าระวังมากที่สุด เนื่องจากอาวุธชีวภาพในกลุ่มนี้มีความสามารถในการก่อโรคและมีความสามารถในการแพร่กระจายสูง โรคที่เกิดขึ้นมีอัตราการตายสูง มีผลให้ประชาชนตื่นตระหนก หวาดกลัว และก่อให้เกิดความวุ่นวายในสังคมได้มาก และต้องการปฏิบัติการพิเศษในการเตรียมพร้อมของระบบสาธารณสุขเพื่อรับมือกับการก่อการร้ายชนิดนี้ ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคของประเทศสหรัฐอเมริกา หรือ The Centers for Disease Control and Prevention (US-CDC) จัดให้ botulinum neurotoxin (BoNT) ซึ่งเป็นสารพิษที่เชื้อ *Clostridium botulinum* อยู่ใน category A เช่นเดียวกับเชื้อโรคอีกสี่ชนิดคือ เชื้อ anthrax (*Bacillus anthracis*), เชื้อ ebola virus, เชื้อกาฬโรค (*Yersinia pestis*) และ เชื้อไข้ทรพิษ (*Variola major*) โดย¹⁻⁵ ในประเทศไทยเองถึงแม้ว่าจะยังไม่มีรายงานถึงการก่อการร้ายทางชีวภาพโดยสารพิษชนิดนี้ แต่ในฐานะของบุคลากรด้านสาธารณสุขก็ควรที่จะทราบถึงกลไกการเกิดพิษ วิธีการได้รับพิษ อาการของการได้รับพิษ ตลอดจนการป้องกันและรักษา เพื่อจะได้ตื่นตัวและเฝ้าระวังการก่อการร้ายโดยสารพิษชนิดนี้

Botulinum Neurotoxin (BoNT)

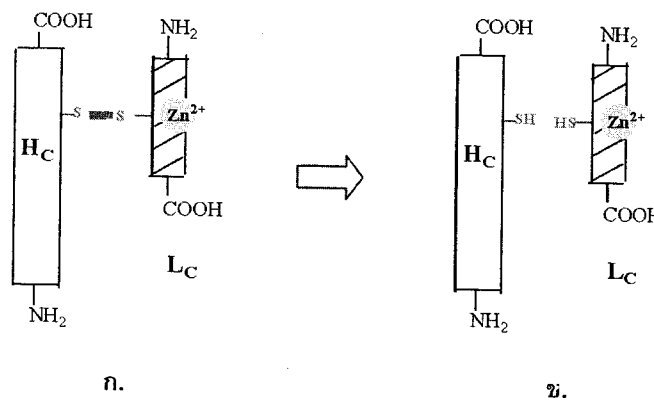
BoNT เป็นโปรตีนที่เป็นพิษต่อระบบประสาท ซึ่งสร้างโดยเชื้อ *Clostridium botulinum* ซึ่งเป็น gram positive anaerobic bacteria ที่มีรูปร่างเป็นแท่ง (รูปที่ 1) ซึ่งพบได้ในดินและโคลนในทุกภูมิภาคของโลก แบคทีเรียชนิดนี้สามารถเจริญเติบโตได้ในช่วงอุณหภูมิที่ค่อนข้างกว้างคือตั้งแต่ 10°C ถึง 48°C เมื่ออยู่ในสภาวะที่ไม่เหมาะสม เช่น ในสภาวะที่มีอุณหภูมิสูง เชื้อชนิดนี้สามารถสร้างสปอร์ที่สามารถทนต่อความแห้งและความร้อนได้ดี โดยเฉพาะอย่างยิ่งสปอร์ที่ถูกสร้างขึ้นโดย *C. botulinum* ชนิด A สามารถทนความร้อน 100°C นานกว่า 25 นาที สปอร์เหล่านี้สามารถเจริญเติบโตและสร้างสารพิษ BoNT ออกมาเมื่ออยู่ในสภาวะที่เหมาะสม เช่น ในสภาวะที่มีออกซิเจนน้อยและอุณหภูมิต่ำกว่า 48°C^{2,4} จึงมักพบการปนเปื้อนของสารพิษ BoNT ในอาหารกระป๋องที่ผ่านการฆ่าเชื้อไม่ทั่วถึงและไม่สมบูรณ์ ดังนั้นจึงไม่ใช่เรื่องยากที่จะจัดหาและเก็บรักษาเชื้อ *C. botulinum* และเตรียมสารพิษ BoNT



รูปที่ 1: รูปร่างของ *Clostridium botulinum* (รูปจาก <http://www.mwra.state.ma.us/germs/botulism.htm>)

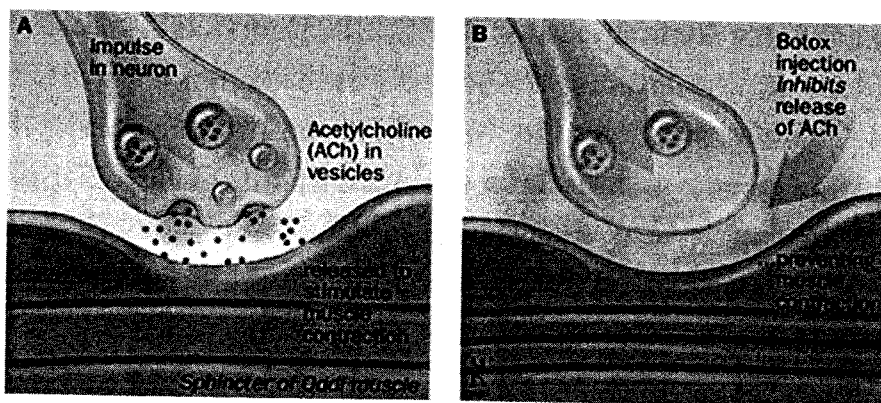
BoNT มี 7 ชนิดคือ ชนิด A ถึง ชนิด G โดยชนิดที่มักทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาทในมนุษย์ คือ A, B และ E ส่วนชนิด F นั้นพบรายงานการเกิดพิษในมนุษย์ได้แต่ไม่บ่อยนัก ส่วนชนิด C และ D มักทำให้เกิดโรคในสัตว์⁶

โครงสร้างของ BoNT ประกอบด้วยโปรตีนสองสายที่มีขนาดมีขนาด 100 Kd (heavy chain หรือ Hc) และ ขนาด 50 Kd (light chain หรือ Lc) ตามลำดับ (รูปที่ 2) โดยในระยะแรกโปรตีนทั้งสองสายจะเชื่อมต่อกันด้วยพันธะ disulfide หลังจากที่โปรตีน Hc พาโปรตีน Lc ผ่านเข้าไปในเซลล์ประสาทแล้ว พันธะ disulfide นี้จะถูก reduce เพื่อปลดปล่อยโปรตีน Lc ซึ่งเป็นเอนไซม์ protease ซึ่งจะไปทำลายโปรตีนที่ใช้ในการ docking และปลดปล่อยสารสื่อประสาทจาก synaptic vesicle ซึ่งได้แก่ SNAP-25 (snaptosomal associated protein), VAMP (vesicle associated membrane protein) และ Syntaxin^{2,7}



รูปที่ 2: โครงสร้างของ BoNT ซึ่งประกอบด้วยโปรตีนสองสายคือ light chain (Lc) และ heavy chain (Hc) ซึ่งเชื่อมกันด้วยพันธะ disulfide (รูป ก) หลังจากที่พันธะ disulfide นี้ถูก reduce ภายในปลาย axon ของเซลล์ประสาท โปรตีน Lc ซึ่งเป็นเอนไซม์ protease จะถูกปลดปล่อยให้เป็นอิสระและเข้าทำลายโปรตีนที่ใช้ในการปลดปล่อยสารสื่อประสาทจาก synaptic vesicle

การทำลายโปรตีนที่จำเป็นต่อการปลดปล่อยสารสื่อประสาทจาก synaptic vesicle แบบ irreversible^{2,7} ทำให้ไม่มีการหลั่งสารสื่อประสาทออกจาก presynaptic neurone และไม่มีการนำกระแสประสาทต่อไปยังกล้ามเนื้อที่อยู่ปลายทาง ดังในรูปที่ 3 มีผลทำให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อดังที่พบในโรค botulism



รูปที่ 3: กลไกการออกฤทธิ์ของ BoNT ซึ่งยับยั้งการนำกระแสประสาท (รูปจาก www.hopkins-gi.org)

Botulism

Botulism เป็นอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อจากการยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาท โดยกล้ามเนื้อจะเริ่มอ่อนแรงจากส่วนบนของร่างกายสู่ส่วนล่าง เนื่องจาก BoNT จะไปยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทของเส้นประสาทสมองเป็นลำดับแรก ทำให้เกิดอาการปากแห้ง ตาพร่า ม่านตาขยายและไม่ตอบสนองต่อแสง (pupil dilated and fixed) เห็นภาพซ้อน (diplopia) ออกเสียงลำบาก (dysphonia) กลืนอาหารลำบาก (dysphagia) จากนั้นจึงเกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อแขน กล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ และกล้ามเนื้อขา ตามลำดับ^{2,4} ซึ่งในภาวะนี้ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาตามอาการเพื่อพยุงชีวิต มักจะเสียชีวิตจากระบบหายใจล้มเหลวเนื่องจากการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ

นอกจากอาการดังกล่าว การอ่อนแรงของกล้ามเนื้อจาก botulism จะมีลักษณะ symmetry คือเกิดอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อขึ้นในลักษณะเดียวกันและพร้อมกันทั้งซีกซ้ายและซีกขวาของร่างกาย อาการอ่อนแรงแบบ symmetry นี้ช่วยแยกอาการ botulism จากการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อจากความผิดปกติหรือโรคของระบบประสาท เช่น อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากโรคหลอดเลือด (stroke) ซึ่งมักจะเกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อในซีกใดซีกหนึ่งของร่างกายเท่านั้น

โดยทั่วไป botulism แบ่งได้เป็น 6 ชนิดตามสาเหตุการเกิด ได้แก่ adult infectious botulism, wound botulism, infant botulism, foodborne botulism, inadvertent botulism และ inhaled botulism แต่ชนิดที่ต้องระวังว่าอาจเกิดจากการก่อการร้ายคือ foodborne botulism และ inhaled botulism⁸ เนื่องจาก BoNT เป็นสารพิษที่มีความคงตัวสูง สามารถทนความร้อนจากการอุ่นอาหารได้ และสามารถถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนได้ทั้งจากทางเดินอาหารและทางเยื่อจมูก

ความเป็นพิษ

สารพิษ BoNT เป็นโปรตีนที่มีความเป็นพิษสูงที่สุดชนิดหนึ่ง โดยสารพิษ BoNT ทั้ง 7 ชนิดมีความเป็นพิษไม่เท่ากัน โดย BoNT ชนิด A (BoNT/A) ซึ่งมีความเป็นพิษสูงที่สุด มีพิษรุนแรงกว่าสารพิษประเภท cyanide ถึง 1,000,000 เท่า^{6,9} โดยสารพิษแต่ละชนิดมีความคงตัวที่ต่างกัน โดย BoNT/A และ BoNT/B มีความคงตัวสูงกว่าชนิดอื่น โดยสามารถทนความร้อนที่ 80°C ได้นานกว่า 5 นาที

ระยะเวลาในการเริ่มปรากฏอาการ (onset) ระยะเวลาที่ botulism (duration) แสดงอาการ และความรุนแรงไม่ขึ้นกับเพศหรืออายุของผู้ป่วย แต่จะขึ้นกับชนิดของสารพิษ ปริมาณและวิธีการที่ได้รับสารพิษเข้าสู่ร่างกาย โดยถ้ารับประทานอาหารที่มี BoNT ปนเปื้อน botulism จะปรากฏภายใน 2 ชั่วโมง หรืออาจนานถึง 8 วัน ทั้งนี้ขึ้นกับปริมาณของสารพิษที่ได้รับ แต่โดยเฉลี่ย botulism จะปรากฏภายใน 12 - 72 ชั่วโมงหลังจากรับประทาน ส่วน inhaled botulism นั้นยังไม่สามารถระบุระยะเวลาในการเริ่มปรากฏอาการเนื่องจาก botulism ชนิดนี้พบน้อยและผู้ป่วยไม่สามารถระบุได้ว่าได้รับพิษเมื่อใดเนื่องจากเป็นสารพิษที่ไม่มีสีและไม่มีการกลืน ส่วนระยะเวลาที่แสดงอาการ botulism (duration) จะขึ้นกับชนิดและปริมาณของสารพิษที่ได้รับ เช่น BoNT/A ซึ่งมีความแรงสูงที่สุดและมีความคงตัวดีที่สุดจะใช้เวลาในการฟื้นตัวนานกว่า BoNT ชนิดอื่น เมื่อได้รับโดยวิธีเดียวกันและในปริมาณที่เท่ากัน โดยอาการ botulism จากการได้รับสารพิษ BoNT/A อาจจะต้องใช้เวลาในการฟื้นตัวนาน 4 เดือนหรือมากกว่าทั้งนี้ขึ้นกับปริมาณของสารพิษที่ได้รับ โดยถ้าได้รับสารพิษในปริมาณมาก จะมีผลให้ต้องใช้เวลาในการฟื้นตัวนานขึ้น^{1-4, 9, 10}

ส่วนความรุนแรงของพิษนั้นจะขึ้นกับชนิด ปริมาณและวิธีการที่ได้รับสารพิษเข้าสู่ร่างกาย โดยสามารถประมาณได้จากค่า LD₅₀ สำหรับมนุษย์ของ BoNT/A ซึ่งมีค่า 0.1 ng/Kg (เมื่อให้ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ) ได้โดย มนุษย์ที่มีน้ำหนัก 70 กิโลกรัม จะเสียชีวิต ถ้าได้รับการฉีดผลึกบริสุทธิ์ของ BoNT/A เข้ากล้ามเนื้อในปริมาณ 0.09 ถึง 0.15 ไมโครกรัม หรือ ถ้าหายใจเอาผลึกบริสุทธิ์ BoNT/A เข้าไปในปริมาณ 0.7 ถึง 0.9 ไมโครกรัม หรือ ถ้ารับประทาน BoNT/A เข้าไปในปริมาณ 70 ไมโครกรัม^{2,3}

อาวุธชีวภาพ Botulinum Neurotoxin

อาวุธชีวภาพส่วนมากมักเป็นเชื้อโรคที่สามารถเพิ่มจำนวนได้ง่าย มีความสามารถในการก่อให้เกิดโรคได้สูง ทำให้เกิดโรคที่มีอาการรุนแรง มีอัตราการตายสูง สามารถใช้มนุษย์หรือสัตว์เป็นพาหะในการช่วยแพร่กระจายโรค หรืออาจเป็นสารพิษสูงที่สร้างขึ้นโดยสิ่งมีชีวิต ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น ผลิตได้ง่าย มีความคงตัวดี แพร่กระจายได้ง่ายโดยสามารถเตรียมให้อยู่ในรูปผงแห้งและแพร่กระจายได้โดยฉีดพ่นเป็นละออง (aerosol) โดยใช้เครื่องพ่น และไม่มียารักษาหรือไม่มีวัคซีนสำหรับป้องกันโรค^{2, 4, 11}

ถึงแม้ว่า BoNT จะเป็นเพียงสารพิษซึ่งไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ในมนุษย์และสัตว์ และไม่สามารถใช้มนุษย์หรือสัตว์เป็นพาหะในการช่วยแพร่กระจายโรค นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดโรคที่มีความรุนแรงและอัตราการตายที่ไม่สูงนักเมื่อเทียบกับเชื้อโรคอีกสี่ชนิด ได้แก่ เชื้อ anthrax (*Bacillus anthracis*), เชื้อ ebola virus, เชื้อกาฬโรค (*Yersinia pestis*) และเชื้อไข้ทรพิษ (*Variola major*) แต่ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคของประเทศสหรัฐอเมริกายังคงจัดให้ BoNT เป็นอาวุธชีวภาพใน category A ซึ่งมีความรุนแรงสูงและต้องการการเฝ้าระวังอย่างมากเป็นพิเศษเช่นเดียวกับเชื้อโรคทั้งสี่ชนิดดังกล่าว ทั้งนี้เนื่องจาก *C. botulinum* ซึ่งใช้ผลิต BoNT นั้น สามารถจัดหาและเก็บรักษาได้ง่ายเนื่องจากเป็นเชื้อที่พบในดินโดยทั่วไป และสามารถสร้างสปอร์ที่ทนต่อความร้อน แสงแดดและความแห้งได้ดี นอกจากนี้ BoNT เป็นสารพิษที่มีความเป็นพิษสูง โดย BoNT ชนิด A (BoNT/A) ซึ่งมีพิษร้ายแรงที่สุด มีค่า LD₅₀ เท่ากับ 0.1 ng/Kg ทำให้สามารถประมาณได้ว่าผลึกบริสุทธิ์ของสารพิษนี้ปริมาณ 1 กรัมที่เตรียมในรูปของ aerosol สามารถฆ่าคนได้มากกว่า 1 ล้านคน นอกจากนี้คุณสมบัติดังกล่าว BoNT ยังมีความคงตัวสูง โดยเฉพาะ BoNT ชนิด A และ B ทนความร้อนที่ 80°C ได้นานกว่า 5 นาที ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น ไม่มีรส สามารถรับเข้าสู่ร่างกายได้ง่ายโดยการรับประทานและการหายใจ สามารถทำให้อยู่ในรูปของผลึกบริสุทธิ์และเตรียมให้อยู่ในรูป aerosol ได้และสารพิษในรูป aerosol ที่ถูกพ่นออกมาสามารถคงค้างอยู่ในบริเวณที่ฉีดพ่นได้ถึง 2 วัน นอกจากนี้ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการที่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการ botulism โดยทั่วไปใช้การรักษาเพื่อพยุงชีวิตของผู้ป่วย (supportive treatment) จนกว่าอาการจะดีขึ้น ซึ่งต้องใช้เวลา นานและค่าใช้จ่ายสูง นอกจากนี้คุณสมบัติที่กล่าวมา สิ่งที่ทำให้ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคของประเทศสหรัฐอเมริกายังคงจัดให้ BoNT เป็นอาวุธชีวภาพใน category A น่าจะมาจาก ระยะเวลาในการเริ่มปรากฏอาการ botulism ค่อนข้าง นานและระยะเวลาในการเริ่มปรากฏอาการไม่แน่นอน นอกจากนี้อาการ botulism ที่ปรากฏยังคล้ายคลึงกับอาการที่เกิด จากโรคทางระบบประสาท ทำให้ต้องใช้เวลาในการทราบถึงการก่อการร้ายโดยใช้ BoNT จึงทำให้ยากที่จะเฝ้าระวังและ ป้องกันการแพร่กระจายของสารพิษ BoNT ในฝูงชน ซึ่งแตกต่างจากสารพิษประเภทอื่น เช่น สารพิษ cyanide ซึ่งอาการ ของการได้รับพิษจะปรากฏให้เห็นระยะเวลาอันสั้นและมีลักษณะเฉพาะ ซึ่งทำให้การเฝ้าระวังและป้องกันการแพร่กระจาย ของสารพิษง่ายกว่าและรวดเร็วกว่าสารพิษ BoNT นอกจากนี้การรักษาอาการ botulism ต้องใช้การรักษาแบบพยุงชีวิต ซึ่งมีค่าใช้จ่ายสูง และใช้ระยะเวลาในการรักษานาน ทำให้มีผลกระทบต่อระบบเศรษฐกิจของประเทศ^{1-5, 11-14}

จากคุณสมบัติดังกล่าวทำให้ทั้งฝ่ายอักษะและฝ่ายพันธมิตรต่างพยายามพัฒนา BoNT ไปใช้เป็นอาวุธชีวภาพตั้งแต่ ในสมัยสงครามโลกครั้งที่สอง ในระหว่างพ.ศ. 2475 จนกระทั่งสมัยสงครามโลกครั้งที่สองสิ้นสุดลงในพ.ศ. 2487 หน่วยอาวุธชีวภาพของประเทศญี่ปุ่น ได้พัฒนาอาวุธชีวภาพจากแบคทีเรียและทดลองใช้อาวุธชีวภาพที่ผลิตกับ เชลยในประเทศจีน โดย *C. botulinum* เป็นแบคทีเรียชนิดหนึ่งที่ถูกนำมาผสมอาหารให้นักโทษในเขตแมนจูเรียเพื่อกำจัด นักโทษเหล่านั้น ในขณะที่เดียวกันประเทศสหรัฐอเมริกาได้จัดตั้งโครงการอาวุธชีวภาพเพื่อผลิต BoNT เพื่อเป็นอาวุธ ชีวภาพ พร้อมกับผลิตวัคซีน BoNT toxoid ออกมาเพื่อฉีดป้องกันทหารพันธมิตรจากอาวุธชีวภาพ BoNT แต่โครงการ นี้ได้สิ้นสุดลงในสมัยประธานาธิบดีนิกสัน^{15, 16}

ในระหว่างพ.ศ. 2533 ถึง 2538 องค์กรลัทธิโอมชินริเคียว ซึ่งเป็นลัทธิก่อการร้ายในญี่ปุ่นได้พยายามที่จะใช้ BoNT/A ในการก่อการร้าย แต่เนื่องจากขาดเทคนิคที่ดีในการเตรียม aerosol ของ BoNT/A จึงทำให้การก่อการร้าย ไม่สำเร็จ นอกจากนี้หลังจากสงครามอ่าวเปอร์เซีย (gulf war) สิ้นสุดลงในพ.ศ. 2533 ประเทศสหรัฐอเมริกาดูพบว่า

ประเทศอิตาลีได้การผลิตสารพิษเพื่อใช้เป็นอาวุธชีวภาพเป็นจำนวนมาก โดยประเทศอิตาลีมีสารละลายเข้มข้นของสารพิษ BoNT/A ในครอบครองถึง 19,000 ลิตร ซึ่งประมาณเท่ากับ 3 เท่าของปริมาณที่สามารถฆ่าคนทั้งโลก โดยสารละลาย BoNT/A ปริมาณ 10,000 ลิตร ถูกบรรจุไว้ในหัวรบของจรวดที่มีพิสัยทำการ 600 กิโลเมตร และในเครื่องพ่นละอองขนาด 2,000 ลิตร ซึ่งสามารถติดตั้งในเครื่องบินรบ ด้วยเหตุนี้หลังจากการก่อการร้ายในวันที่ 11 กันยายน พ.ศ. 2545 ประเทศสหรัฐอเมริกาได้ให้ความสำคัญต่อการเฝ้าระวังการก่อการร้ายในรูปแบบต่างๆ มากขึ้น^{2, 11, 16}

การรักษาและป้องกัน

ปัจจุบันยังไม่มียาที่ใช้รักษาอาการ botulism ที่เกิดจากสารพิษชนิดนี้ ทำได้เพียงให้ heptavalence antitoxin ซึ่งเป็น antibody สำหรับต้าน BoNT ทั้ง 7 ชนิด โดย antitoxin จะใช้ได้ผลเฉพาะเมื่อสารพิษยังอยู่ในระบบไหลเวียน จึงจำเป็นที่จะต้องแยกอาการ botulism ออกจากโรคทางระบบประสาทให้เร็วที่สุด โดยตรวจหาสารพิษจากตัวอย่างเลือด หรือ อุจจาระของผู้ป่วยโดยใช้ mouse assay ซึ่งต้องใช้เวลา 2-3 วัน แต่ถ้าสารพิษ BoNT เข้าไปในปลาย axon ของเซลล์ประสาทและทำลายโปรตีนที่จำเป็นต่อการปลดปล่อยสารสื่อประสาทแล้ว ต้องใช้การรักษาเพื่อพยุงชีวิต (supportive treatment) จนกว่าอาการของผู้ป่วยจะดีขึ้นและฟื้นคืนอันตราย ซึ่งมักต้องใช้เวลาหลายเดือน^{2, 3, 10}

การป้องกันการก่อการร้ายโดยใช้สารพิษ BoNT นั้นทำได้ยาก เนื่องจากเป็นสารที่ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น และคาดว่า จะไม่มีรส มีความคงตัวสูง และที่สำคัญคือ ระยะเวลาในการเริ่มปรากฏอาการ botulism ค่อนข้างนานและคาดเดาได้ยาก ดังนั้นศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคของประเทศสหรัฐอเมริกาจึงกำหนดให้บุคลากรทางการแพทย์ต้องรายงานต่อ ศูนย์สาธารณสุขของเมือง (state health department) และมลรัฐทันทีที่พบผู้ป่วย botulism เพื่อการเฝ้าระวัง ส่วนวิธีป้องกันการปนเปื้อนของเชื้อและสารพิษในอาหารและสิ่งแวดล้อม ทำโดยการใช้ความชื้นและความร้อนที่อุณหภูมิสูงกว่า 100°C นานกว่า 25 นาที เพื่อทำลายเชื้อ *C. botulinum* สำหรับสารพิษ BoNT ทำลายโดยใช้ความชื้นและความร้อนที่อุณหภูมิสูงกว่า 85°C เป็นเวลาอย่างน้อย 5 นาที หรือใช้ สารละลาย 0.1 % ของ Sodium hypochlorite ส่วนบุคลากร ในห้องทดลองซึ่งต้องสัมผัสกับสารพิษต้องได้รับการฉีด pentavalence toxoid สำหรับเหนียวนำไปร่างกายสร้างภูมิคุ้มกัน ต่อ BoNT ชนิด A B C D และ E^{2, 3}

สรุป

Botulinum Neurotoxin (BoNT) เป็นสารพิษชนิดแรกที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยา (Food Drug Administration (FDA)) ของประเทศต่างๆ ให้ใช้รักษาอาการกล้ามเนื้อเกร็งตัวผิดปกติในมนุษย์ ในปัจจุบันยาคีต Botox® หรือ botulinum neurotoxin ชนิด A (BoNT/A) เป็นที่รู้จักกันดีในวงการเสริมสวยในฐานะที่เป็นยาคีตที่ช่วยรอยย่น และตึงกาแทนการผ่าตัด Botox® เป็นยาคีตที่ได้รับความนิยมสูงมากโดยเฉพาะในหมู่นักแสดงในอเมริกา ดังจะเห็นได้จากรายงานของ American Society for Aesthetic Plastic Surgery ที่ระบุว่า ในระยะเวลาจากพ.ศ. 2540 ถึง พ.ศ. 2545 ความต้องการใช้ Botox® และ Myobloc® ซึ่งเป็น BoNT ชนิด A และ B ในงานเสริมความงามใน สหรัฐอเมริกาเพิ่มขึ้นกว่า 25 เท่า¹⁷ นอกจากนี้ BoNT ยังถูกจัดให้เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในรักษาอาการที่มีการหดเกร็งของกล้ามเนื้อผิดปกติ แต่จากความเป็นพิษของ BoNT สามารถรับเข้าสู่ร่างกายได้ง่ายทั้งทางเดินอาหารและทางเดินหายใจ มีความคงตัวสูง ยากที่จะทราบถึงการแพร่กระจายของสารพิษในชุมชน ไม่มีวิธีการที่มีประสิทธิภาพในการรักษา botulism ที่เกิดจากสารพิษ BoNT และมีระยะเวลาในการปรากฏอาการนาน ซึ่งมีผลกระทบต่อระบบเศรษฐกิจของประเทศโดยตรง ทำให้มีความพยายามนำสารพิษชนิดนี้ไปใช้เป็นอาวุธชีวภาพตั้งแต่สมัยสงครามโลก ครั้งที่สอง ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคของประเทศสหรัฐอเมริกาจึงได้จัดให้สารพิษ BoNT เป็นอาวุธชีวภาพใน category A ซึ่งระวางมากที่สุด ในระดับเดียวกับเชื้อ anthrax (*Bacillus anthracis*), เชื้อ ebola virus, เชื้อกาฬโรค (*Yersinia pestis*) และเชื้อไข้ทรพิษ (*Variola major*)

เอกสารอ้างอิง

1. Nolte KB, Hanzlick, R.L., Pyne, D.C., Kroger, A.T., Oliver, W.R., Baker, A.M., McGowan, D.E., Bell, M.R., Guarner, J., Shieh W., and Zaki, S.R. Medical examiners, coroners, and biologic terrorism: A guide book for surveillance and case management. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. June 11, 2004 2004;53(RR-8):1-27.
2. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon - medical and public health management. *Jama-Journal of the American Medical Association*. FEB 28 2001;285(8):1059-1070.
3. Madsen JM. Toxins as weapons of mass destruction. A comparison and contrast with biological-warfare and chemical-warfare agents. *Clin Lab Med*. Sep 2001;21(3):593-605.
4. Josko D. Botulin toxin: a weapon in terrorism. *Clin Lab Sci*. Winter 2004;17(1):30-34.
5. Darling RG, Catlett, C.L., Huebner, K.D., Jarrett, D.G. Threats in Bioterrorism I: CDC category A agents. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2002;20:273-309.
6. Adler M, Keller JE, Baskin S, Salem H, Filbert MG, Romano J. Promising new approaches for treatment of botulinum intoxication. *Journal of Applied Toxicology*. DEC 1999;19:S3-S4.
7. Schiavo G, Rossetto O, Montecucco C. Clostridial neurotoxins as tools to investigate the molecular events of neurotransmitter release. *Semin Cell Biol*. Aug 1994;5(4):221-229.
8. Woodruff BA, Griffin PM, McCroskey LM, et al. Clinical and laboratory comparison of botulism from toxin type-A, type-B, and type-E in the United States, 1975-1988. *Journal of Infectious Diseases*. DEC 1992;166(6):1281-1286.
9. Foran P, Mohammed, G., Nagwaney, S., Lawrence, G., Johnson, E., Aoki, R. and Dolly, J. Evaluation of the therapeutic usefulness of botulinum neurotoxin B, C2, E and F compared with the long lasting type A. *J. Biological Chemistry*. 2003;278(2):1363-1371.
10. American Medical Association ANA-ANF, Centers for Diseases Control and prevention, Center of Food Safety and Applied Nutrition, Food Drug Administration Food safety and Inspection Service and US Department of Agriculture. Diagnosis and management of forborne illness: A primer for physicians and other health care professionals. *Morbidity and Mortality weekly report*. April 16, 2004 2004;53(RR-4):1-37.
11. Noah DL, Huebner, K.D., Darling R.G., Waeckerle, J.F. The History and Threat of Biological Warfare and Terrorism. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2002;20:255-271.
12. Hambleton P. Clostridium botulinum toxins: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use. *J Neurol*. Jan 1992;239(1):16-20.
13. Prevention CDC. Biological and chemical terrorism: Strategic plan for preparedness and reports; recommendation of the CDC strategic planning work group. *Morbidity and Mortality weekly report*. April 21, 2000 2000;49(RR-4):1-14.
14. Prevention CDC. Facts about botulism. *Centers for Disease Control and Prevention* [web site]. Available at: www.bt.cdc.gov. Accessed February 25, 2005.