โรคกลิ่นตัวเหม็น

The Fish-Malodor Syndrome

อำนวย ถิฐาพันธ์*

บทคัดย่อ

โรคกลิ่นตัวเหม็น หรือที่มีชื่อเรียกทางวิทยาศาสตร์ว่า Trimethylaminuria และมีชื่อเรียกเป็นที่รู้จักกันทั่ว ๆ ไปว่า Fish-malodor syndrome เป็นโรคที่เกิดจากการที่ร่างกายของมนุษย์เราไม่สามารถทำลายสารเคมีที่มีชื่อว่า Trimethylaminuria (TMA) ได้ดีเท่าที่ควร ซึ่งสารตัวนี้เองมีกลิ่นเหม็นมาก คือกลิ่นเหมือนปลาเน่า และได้มาจากการที่อาหารหลายชนิดที่เราบริโภคเข้าไปแล้วถูกจุลินทรีย์ในระบบทางเดินอาหารเปลี่ยนให้เป็น TMA ซึ่งจะถูกดูดซึมพร้อมกับสารอาหารอื่น ๆ เข้าไปในร่างกาย โดยทั่วไปแล้วคนปกติจะมีเอ็นไซม์ FMO3 คอยทำลาย TMA อยู่ตลอดเวลา แต่ในคนที่เป็นโรคกลิ่นตัวเหม็นนี้ การทำงานของ FMO3 ไม่ดีเท่าที่ควร หรือเป็นเพราะจีนส์ที่ควบคุมการผลิตของมันได้กลายพันธุ์ไปแล้ว จนทำให้มันไม่สามารถที่จะทำลาย TMA ได้เลย จึงถูกกำจัดออกมาจากร่างกายทางปัสสาวะ เหงื่อและลมหายใจ จึงทำให้ร่างกายมีกลิ่นตัวเหม็นดังกล่าว ปัจจุบันนี้ทราบกันแล้วว่าโรคนี้เป็นโรคทางพันธุกรรมชนิดหนึ่ง ซึ่งสามารถถ่ายทอดไปยังลูกหลานได้ และยังไม่มีวิธีการรักษาที่ดีพอ จะทำให้อาการทุเลาลงได้บ้างก็ด้วยการหลีกเลี่ยงอาหารบางชนิดที่เป็นแหล่งของ TMA หรือใช้ยาปฏิชีวนะบางชนิดเพื่อไปฆ่าจุลินทรีย์ในระบบทางเดินอาหารนั่นเอง แต่วิธีที่ดีที่สุดก็คือการรักษา ด้วยการตัดต่อสายพันธุกรรม หรือที่รู้จักกันในวงการแพทย์ว่า gene therapy นั่นเอง ซึ่งขณะนี้นักวิทยาศาสตร์หลายท่านในประเทศที่พัฒนาแล้วกำลังดำเนินการในเรื่องนี้อยู่

Abstract

The fish-malodor syndrome (also known as the fist-odor syndrome and trimethylaminuria) is a metabolic disorder characterized by the presence of abnormal amounts of the dietary-derived tertiary amine, trimethylamine, in the urine, sweat, expired air, and other bodily secretions. Trimethylamine itself has the powerful aroma of rotting fish, and this confers upon the sufferer a hightly objectionable body odor, which can be destructive to the personal, social, and work life of the affected individual. The disease itself is transmitted in a Mendelian fashion as an autosomal recessive trait. In recent years much progress has been made at all levels clinical, epidemiological, biochemical, and genetic in our understanding of this unfortunate condition. The present article summarizes this progress and highlights the current needs in the treatment of such patients.

* ศาสตราจารย์ ดร. คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีปทุม

คนเราแต่ละคนและแต่ละเชื้อชาติจะมีกลิ่นตัวเป็นลักษณะเฉพาะของคนนั้น ๆ บางคนก็มีกลิ่นตัวค่อนข้างจะเป็นเสน่ห์ คือ กลิ่นตัวออกหอม น่าสูดดม ในขณะที่อีกหลายคนจะมีกลิ่นตัวไม่สู้จะน่าคบหาสมาคมเท่าใดนัก เพราะมันมีกลิ่นฉุนแรง แต่คนที่น่าสงสารที่สุดก็คือผู้ที่มีกลิ่นตัวเหม็นเป็นที่น่ารังเกียจของสังคม และคนที่มีกลิ่นตัวเหม็นมาก ๆ คล้ายกับกลิ่นของปลาเน่าก็คือคนที่ปัจจุบันนี้ทราบว่าเป็นโรค "Fish-Malodor Syndrome" ซึ่งจะมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมไปยังลูกหลานได้ด้วย (1-4).

ผู้เขียนได้ให้ความสนใจเกี่ยวกับเรื่องโรคกลิ่นตัวเหม็นหรือ "Fish-Malodor Syndrome" (5-8) มามากกว่า 10 ปีแล้ว โดยการกระตุ้นจาก Professor Robert L. Smith จากมหาวิทยาลัยลอนดอน ในประเทศสหราชอาณาจักรและก็รู้สึกว่าจะเป็นผู้ที่โชคดีที่ผลงานวิจัยได้รับการลงตีพิมพ์ในวารสารอันทรงเกียรติ (Pharmacogenetics, 1997) และได้รับรางวัล "The 1998 Wellcome Trust Award for a Study of Rare Disease" จากกองทุน Wellcome Trust ของประเทศสหราชอาณาจักร ซึ่งนับว่าเป็นเกียรติประวัติแก่ผู้เขียนและประเทศไทยเป็นอย่างมาก เพราะนอกจากจะได้รับรางวัลนี้แล้ว ยังได้รับเชิญให้ไปบรรยายในการประชุมระดับโลกเรื่อง "การมีกลิ่นตัวเหม็นของร่างกาย (Fish-Malodor Syndrome)" เมื่อวันที่ 29-30 มีนาคม 2542 ซึ่งจัดขึ้น ณ National Institutes of Health กรุงวอชิงตัน ดีซี ประเทศสหรัฐอเมริกา โดยได้รับการสนับสนุนเรื่องค่าใช้จ่ายทั้งหมดจากกองทุน Wellcome Trust อีกด้วย

คนที่เป็นโรคกลิ่นตัวเหม็นหรือที่รู้จักกันทั่วไปว่า Fish-Odor Syndrome (FOS) หรือ Fish-Malodor Syndrome หรือที่มีชื่อเรียกทางวิทยาศาสตร์ว่า Primary trimethylaminuria (4,7-9) นั้นนับว่าเป็นผู้ที่โชคร้ายมากเพราะเป็นที่รังเกียจของสังคม และบุคคลทั่วไปแม้กระทั่งในระหว่างสมาชิกของครอบครัวของตนเอง คนเหล่านี้มักจะพยายามไปหาแพทย์ พระ หรือแม้กระทั่งหมอผี เพื่อที่จะทำให้กลิ่นตัวของตนเองหมดลงบางคนที่หมอทั้งหลายรักษาแล้วไม่หาย ก็อาจจะได้รับการอธิบายว่า ชาติก่อนคงได้ไปกระทำบาปอะไรไว้ต่าง ๆ นานาและบางคนที่ไปพบแพทย์แผนปัจจุบันซึ่งไม่เข้าใจถึงพยาธิสภาพของการเกิดกลิ่นตัวเหม็นนี้ก็อาจจะแนะนำให้ผู้โชคร้ายเหล่านี้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ ผ่าตัดมดลูก หรือผ่าต่อมเหงื่อใต้รักแร้ (10-12) ซึ่งทั้งหมดนี้ ไม่ทำให้อาการของโรคนี้ดีขึ้นเลย มีแต่จะต้องเสียค่าใช้จ่ายเป็นจำนวนมากเท่านั้น มีผู้ป่วยรายหนึ่งเป็นหญิงโสดอายุ 21 ปี จากจังหวัดลำปางมาเล่าให้ผู้เขียนฟังว่า เธอเริ่มมีกลิ่นตัวเหม็นเมื่ออายุ 12 ปี และกลิ่นตัวของเธอเริ่มรุนแรงขึ้นเรื่อย ๆ เมื่ออายุได้ 19 ปี ซึ่งแพทย์ที่โรงพยาบาลของรัฐแห่งหนึ่งได้แนะนำให้เธอตัดมดลูกซึ่งก็ไม่หาย ต่อมาก็บอกให้ผ่าตัดต่อมไทรอยด์อีกก็ยังไม่หายอีกนั่นเอง เธอจึงกลุ้มใจมากและคิดที่จะฆ่าตัวตาย แต่โชคดีที่ได้ทราบจากผู้เขียนทางรายการทีวี จึงทำให้ได้มาพบผู้เขียนและก็ได้รับการอธิบายถึงพยาธิสภาพของโรคนี้ให้ฟัง จึงทำให้เธอมีชีวิตอยู่ได้จนกระทั่งปัจจุบันโดยกลายเป็นผู้ที่ทานมังสวิรัต

พยาธิของโรค

การที่ร่างกายของคนที่เป็นโรค FOS มีกลิ่นตัวเหม็นมากนั้นเกิดจากสาร trimethylamine (TMA) ซึ่งเป็นสารเคมีที่มีกลิ่นเหม็นคล้ายปลาเน่า ที่ถูกขับออกมากับเหงื่อและปัสสาวะ คนปกติจะไม่มีกลิ่นตัวเหม็นเพราะสารตัวนี้ถูกทำลายโดยเอ็นซัยม์ Flavin-containing monooxygenase, form 3 (FMO3) เกือบ 100% (10,12-16) จึงไม่มีสารตัวนี้เหลือออกมาในเหงื่อหรือ ปัสสาวะ แต่ผู้ที่เป็นโรคนี้หรือผู้ที่เป็นโรคตับอักเสบ อันเนื่องจากไวรัสชนิดเอ FMO3 ทำงานไม่ค่อยได้ จึงเป็นผลให้ TMA ไม่ถูกทำลายมากเท่าที่ควรจึงทำให้มันถูกขับออกมาทางปัสสาวะ ลมหายใจและเหงื่อในปริมาณที่มากกว่าปกติ (รูปที่ 1)

ยังมีอีกหลายสภาวะที่ทำให้ FMO3 ของร่างกายทำงานได้ไม่ดี เช่น ได้รับยาบางชนิด (Steroids, TCAs, Ranitidine) เป็นโรค ดับพิการ โรค Turner's syndrome และ Noonan's syndrome หรือแม้กระทั่งในระหว่างการมีประจำเดือนของสตรี เป็นต้น(16-18).

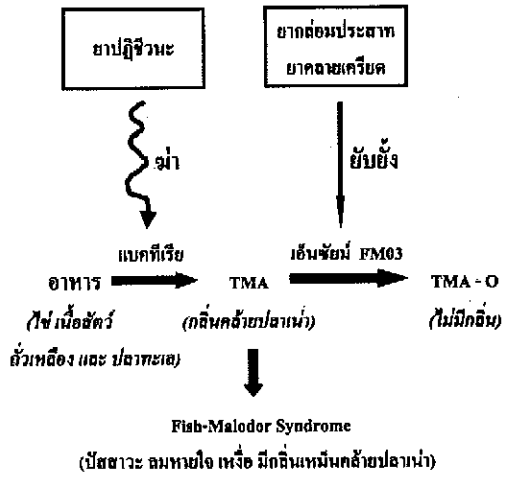
ที่น่าสนใจสำหรับวงการแพทย์ก็คือ ยาคลายเครียด ยาคลายกังวล หรือยากล่อมประสาทนั้นมีผลยับยั้งการทำงานของ FMO3 ได้เป็นอย่างดีมาก หรือที่เรียกว่ามันเป็น potent inhibitors ของเอ็นไซม์ตัวนี้ ดังนั้นการที่ผู้ป่วย FOS ได้รับยาเหล่านี้เข้าไปแล้วแทนที่อาการและสภาพจิตใจจะดีขึ้น มันกลับแย่ลง คือมีกลิ่นตัวเหม็นขึ้นกว่าเดิมด้วยซ้ำไป (19,20).

คนที่เป็นโรคกลิ่นตัวเหม็นดังกล่าวมักจะมีปัญหาต่าง ๆ มากมาย อาทิ ปัญหาทางสังคม ปัญหาทางครอบครัว และปัญหาทางสภาวะจิตใจ และที่พบบ่อยในประเทศไทยก็คือ ปัญหาเรื่องการหย่าร้าง หลายรายพยายามที่จะหาวิธีการรักษาหรือขจัดมันโดยการสูบบุหรี่จัดเพื่อบดบังกลิ่นเหม็นของ TMA หรือการใช้ยาดับกลิ่น ใช้ยาสมุนไพร หรือใช้น้ำหอม แต่สิ่งเหล่านี้ก็แก้ไขได้เพียงชั่วคราวเท่านั้น

ในสหรัฐอเมริกาและในสหราชอาณาจักร ผู้ป่วยที่เป็น FOS คนหนึ่ง ๆ อาจจะต้องเสียค่ารักษาไปเป็นเงินถึงกว่าหนึ่งแสนดอลล่าร์ (21,22) แต่ก็ยังไม่อาจทำให้อาการกลิ่นตัวเหม็นลดลง หลายคนมีอาการทางจิตและคิดสั้นถึงกระทั่งคิดจะฆ่าตัวตายก็มีและจากการศึกษาของผู้นิพนธ์เมื่อเร็ว ๆ นี้ พบว่าอุบัติการของโรคนี้ในประชากรที่สามเหลี่ยมทองคำ ซึ่งประกอบด้วยชนชาติอย่างน้อย 3 ชาติด้วยกัน คือ พม่า ไทย และลาว มีมากถึง 4% และทุกคนที่เป็นโรคนี้มีปัญหาทางสภาวะของจิตใจทุกคน หลายคนมีอาการเครียดกลุ้มใจเป็นอย่างมาก และอีกหลายคนก็เป็นโรคซึมเศร้าไม่อยากเข้าสังคมกับใคร นอกจากนี้ยังพบว่าการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรคนี้เป็นแบบ autosomal recessive transmission ตามหลักของ Mendelian law of inheritance อีกด้วย (17).

วิธีการรักษา

ในขณะนี้เป็นที่น่ายินดีว่าเรากำลังจะมีวิธีการรักษา FOS ที่ถูกหลักวิชาการยิ่งขึ้น กล่าวคือ พยายามลดอาหารที่จะถูกร่างกายดูดซึมแล้วเปลี่ยนเป็น TMA ซึ่งอาหารดังกล่าวได้แก่ ปลาเค็ม เนื้อสัตว์ ถั่วเหลือง ไข่ เป็นต้น เพราะอาหารเหล่านี้จะถูกแบคทีเรียในระบบทางเดินอาหารเปลี่ยนไปเป็น Choline, Carnitine และ Betaine และในที่สุดเป็น TMA (7,11) ส่วนการรักษาอีกวิธีหนึ่งก็คือการใช้ยาปฏิชีวนะพวก Metronidazole (11,14) เพื่อไปยับยั้งการทำงานของแบคทีเรียดังกล่าว แต่วิธีนี้อาจจะเสี่ยงต่อการแพ้ยาหรือการเกิดผลข้างเคียงอันเกิดจากยา สำหรับวิธีที่ดีที่สุดที่หลายสถาบันกำลังพัฒนาอยู่ในขณะนี้ก็คือการตัดต่อจีนส์ (Gene Therapy) เพื่อเร่งให้ร่างกายสามารถผลิต FMO3 ให้ทำงานได้เช่นปกติ ❑



รูปที่ 1. สาเหตุของการเกิดโรค Fish-Malodor Syndrome และกลไกการออกฤทธิ์ของยาชนิดต่าง ๆ

เอกสารอ้างอิง

1 Akerman BR, Forrest S, Chow L, Youil R, Knight M, Treacy EP. **Two novel mutations of the FMO3 gene in a proband with trimethylaminuria.** Hum Mutat 1999 : 13, 376-379.

2 Al-Waiz M, Ayesh R, Mitchell SC, Idle JR, Smith RL. **A genetic polymorphism of the N-oxidation of trimethylamine in humans.** Clin Pharmacol Ther 1987 : 42, 588-594.

3 Ayesh R, Mitchell SC, Zhang AQ, Smith RL. **The Fish-odour syndrome : Biochemical, familial and clinical aspect.** Br Med J 1993 : 307, 655-657.

4 Brand JM, Galask SP. **Trimethylamine--the substance mainly responsible for the fish odor often associated with bacterial vaginosis.** Obstet Gynecol 1986 : 68, 682-685.

5 Cashman JR, Bi Y-A, Lin J, Youil R, Forrest S, Treacy E. **Human flavin-containing monooxy- genase : cDNA expression of the structural mutations responsible for trimethylaminuria.** Chem Res Toxicol 1997 : 10, 837-841.

6 Cashman JR, Akerman BR, Forrest SM, Treacy EP. **Population-specific polymorphisms of the human FMO3 gene : Significance for detoxication.** Drug Metab Disp 2000 : 28, 169-173.

7 Cholerton S, Smith RL. **Human pharmacogenetics of nitrogen oxidations. In : Hlavica P, Damani LA, eds. N-oxidation of drugs--biochemistry, pharmacology, toxicology.** London : Chapman & Hall, 1991 : 107-131.

8 Dolphin CT, Janmohamed A, Smith RL, Shephard EA, Phillips IR. **Missense mutation in flavin-containing monooxygenase 3 gene, FMO3, underlies fish-odor syndrome.** Nat Genet 1997 : 17, 491-494.

9 Forrest SM, Knight M, Akerman BR, Cashman JR, Treacy EP. **A novel deletion in the flavin-containing monooxygenase gene (FMO3) in a Greek patient with trimethylaminuria.** Pharmacogenetics 2001 : 11, 169-174.

10 Hadidi HF, Cholerton S, Atkinson S, Irshaid YM, Rawashdeh NM, Idle JR. **The N-oxidation of trimethylamine in a Jordanian population.** Br J Clin Pharmacol 1995 : 39, 179-181.

11 Humbert JR, Hammond KB, Hathaway WE, Marcoux JG, O'Brien D. **Trimethylaminuria: the fish-odor syndrome.** Lancet 1970 : 1, 770-771.

12 Lang DH, Yeug CK, Peter RM, Ibarra C, Gasser R, Itagaki K, Philpot RM, Rettie AE. **Isoform specificity of trimethylamine N-oxygenation by human flavin-containing monooxy- genase (FMO) and P450 enzymes : Selective catalysis by FMO3.** Biochem Pharmacol 1998: 56, 1005-1012.

13 Lee CW, Tomlinson B, Yeung JHK, Lin G, Damani LA. **Distribution of the N-oxidation of dietary-derived trimethylamine in a male Chinese population.** Pharmacogenetics 2000 : 10, 1-3.

14 Mitchell SC. **The fish-odor syndrome.** Perspect Biol Med 1996 : 39, 514-526.

15 Mitchell SC, Zhang AQ, Barrett T, Ayesh R, **Smith RL. Studies on the discontinuous N-oxidation of trimethylamine among Jordanian, Ecuadorian and New Guinean populations.** Pharmacogenetics 1997 : 7(1), 45-50.

16 Mitchell SC, Smith RL. **Trimethylaminuria : The fish---malodor syndrome.** Drug Metab Disp. 2001 : 29, 517-521.

17 Murphy HC, Dolphin CT, Janmohamed A, Holmes HC, Michelakakis H, Shephard EA, Chalmers RA, Phillips IR, Iles RA. **A novel mutation in the flavin-containing monooxygenase 3 gene, FMO3, that causes fish-odor syndrome : activity of the mutant enzyme assessed by proton NMR spectroscopy.** Pharmacogenetics 2000 : 10, 439-451.

18 Shelley ED, Shelley WD. **The fish-odour syndrome--trimethylaminuria.** JAMA 1984 : 251, 253-255.

19 Thithapandha A. **A pharmacogenetic study of trimethylaminuria in Orientals.** Pharmacogenetics 1997 : 7, 497-501.

20 Treacy EP, Akerman B, Chow LML, Youil R, Bibeau C, Lin J, Bruce G, Knight M, Danks DM, Cashman JR, Forrest SM. **Mutations of the flavin-containing monooxygenase gene (FMO3) cause trimethylaminuria, a defect in detoxication.** Hum Mol Genet 1998 : 7, 839-845.

21 Zhang AQ, Mitchell SC, Ayesh R, Smith RL. **Determination of trimethylamine and related aliphatic amines in human urine by head-space gas chromatography.** J Chromatogr 1992 : 584, 141-145.

22 Zhang AQ, Mitchell SC, Smith RL. **Discontinuous distribution of N-oxidation of dietary-derived trimethylamine in a British population.** Xenobiotica 1996 : 26(9), 957-961.