



โรคกลิ่นตัวเหม็น

อำนวยการ วิชาพันธุศาสตร์

คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

โรคกลิ่นตัวเหม็นที่รู้จักกันในภาษาอังกฤษว่า **fish-malodor syndrome** เป็นโรคทางพันธุกรรม ซึ่งมีการถ่ายทอดไปยังลูกหลานได้ตามกฎของเมนเดล ในลักษณะอโตโซมัล รีเซสซีฟว์. โรคนี้เกิดจากสารเคมีที่มีชื่อว่า ไตรเมธิลเอมีน (ทีเอ็มเอ) ซึ่งมีกลิ่นเหม็นมาก และถูกกำจัดออกทางเหงื่อ ลมหายใจ และปัสสาวะ, เป็นสารอนินทรีย์เคมีที่เกิดจากอาหารหลายชนิดที่มนุษย์บริโภคเข้าไป เช่น ตับ เนื้อ ไข่ ถั่ว และผักต่างๆ. เมื่ออาหารเหล่านี้ถูกจุลินทรีย์ในทางเดินอาหารเปลี่ยนให้เป็นทีเอ็มเอ ก็จะถูกดูดซึมเข้าไปในร่างกาย พร้อมกับสารอาหารตัวอื่น ๆ. ในคนปกติทีเอ็มเอจะถูกทำลายโดย FMO₃ ให้กลายเป็นสารไม่มีกลิ่น, ละลายน้ำได้ดีและถูกขับออกมาทางปัสสาวะ. แต่ในคนที่ขาด FMO₃ หรือถ้ามีก็เป็นชนิดที่ไม่สามารถทำงานได้ เพราะเกิดการกลายพันธุ์ของส่วนประกอบของหน่วยพันธุกรรม (จีน) ที่ควบคุม การผลิตและการทำงานของมัน จึงทำให้ทีเอ็มเอไม่ถูกทำลายเลยถูกขับออกจากร่างกายดังกล่าวเกิดเป็นโรคกลิ่นตัวเหม็น.

ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาที่ดีพอ เท่าที่ทำได้แค่เพียงหลีกเลี่ยงการบริโภคอาหารประเภทเนื้อและผักที่เป็นแหล่งของทีเอ็มเอ และทำให้ยาต้านจุลชีพเพื่อลดการทำงานของจุลินทรีย์ในทางเดินอาหาร. วิธีที่ดีที่สุดคือการตัดต่อหน่วยพันธุกรรม (**gene therapy**) ซึ่งกำลังอยู่ในการดำเนินการในขณะนี้ในประเทศที่พัฒนาแล้ว.

คำสำคัญ : โรคกลิ่นตัวเหม็น, ไตรเมธิลเอมีนเรีย

คนเราแต่ละคนและแต่ละเชื้อชาติจะมีกลิ่นตัวเป็นลักษณะเฉพาะของคนนั้นๆ. บางคนมีกลิ่นตัวค่อนข้างเป็นเสน่ห์ คือ กลิ่นตัวออกหอม น่าติดตาม ในขณะที่อีกหลายคนมีกลิ่นตัวไม่สู้จะน่าคบหาสมาคมเท่าใดนัก

เพราะมีกลิ่นฉุนแรง. แต่คนที่น่าสงสารที่สุดก็คือผู้ที่มีกลิ่นตัวเหม็นเป็นที่น่ารังเกียจของสังคม และคนที่มีกลิ่นตัวเหม็นมากๆ คล้ายกับกลิ่นของปลาเน่า ก็คือคนที่เป็นโรค “fish-malodor syndrome” ซึ่งมีการถ่ายทอดทาง

พันธุกรรมไปยังลูกหลานได้ด้วย.

ผู้เขียนได้ให้ความสนใจเกี่ยวกับเรื่องโรคกลิ่นตัวเหม็น หรือ “กลุ่มอาการกลิ่นปลาเน่า” นี้มานานกว่า ๑๐ ปีแล้ว โดยการกระตุ้นจากศาสตราจารย์ Robert L. Smith แห่งมหาวิทยาลัยลอนดอน ในประเทศสหราชอาณาจักร และที่รู้สึกว่าเป็นผู้โชคดีที่ผลงานวิจัยได้รับการลงตีพิมพ์ในวารสารอันทรจิกเกียรติ (Pharmacogenetics, 1997) และได้รับรางวัล “The 1998 Wellcome Trust Award for a Study of Rare Disease” จากกองทุน Wellcome Trust ของประเทศสหราชอาณาจักร ซึ่งนับว่าเป็นเกียรติประวัติแก่ผู้เขียนและประเทศไทยเป็นอย่างมาก เพราะนอกจากจะได้รับรางวัลนี้แล้ว ยังได้รับเชิญให้ไปบรรยายในการประชุมระดับโลกเรื่อง Fish-malodor syndrome” เมื่อวันที่ ๓๐ มีนาคม ๒๕๕๒ ณ National Institutes of Health, กรุงวอชิงตัน ดี.ซี. ประเทศสหรัฐอเมริกา โดยได้รับการสนับสนุนค่าใช้จ่ายทั้งหมดจากกองทุน Wellcome Trust อีกด้วย.



คนที่ เป็นโรคกลิ่นตัวเหม็นหรือที่รู้จักกันทั่วไปว่า fish-odor syndrome (FOS) หรือ fish-malodor syndrome, ที่มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า primary trimethylaminuria นั้นนับว่าเป็นผู้ที่โชคร้ายมาก เพราะเป็นที่รังเกียจของสังคมและบุคคลทั่วไป แม้กระทั่งในระหว่างสมาชิกของครอบครัวของตนเอง. คนเหล่านี้มักจะพยายามไปหาแพทย์ พระ หรือแม้กระทั่งหมอผี เพื่อที่จะทำให้กลิ่นตัวของตนเองทุเลาลง. ผู้ที่หมอบทั้งหลายรักษาแล้วไม่หาย ก็อาจจะได้รับการอธิบายว่าชาติก่อนคงได้ไปกระทำบาปกรรมอะไรไว้ต่างๆ นานา และบางคนก็ไปพบแพทย์แผนปัจจุบันซึ่งไม่เข้าใจถึงพยาธิสภาพของการเกิดกลิ่นตัวเหม็นนี้ ก็อาจจะแนะนำให้ผู้ใช้ครายเหล่านี้มารับการผ่าตัดต่อมธัยรอยด์ ผ่าตัดมดลูก หรือผ่าต่อมเหงื่อได้รั้งแล้ว ซึ่งทั้งหมดนี้ไม่ทำให้อาการของโรคนี้ดีขึ้นเลย มีแต่จะต้องเสียค่าใช้จ่ายเป็นจำนวนมากเท่านั้น. มีผู้ป่วยรายหนึ่งเป็นหญิงโสได้อายุ ๒๑ ปี จากจังหวัดลำปาง มาเล่าให้ผู้เขียนฟังว่า เธอเริ่มมีกลิ่นตัวเหม็นเมื่ออายุ ๑๒ ปี และกลิ่นตัวของเธอเริ่มรุนแรงขึ้นเรื่อยๆ เมื่ออายุได้ ๑๙ ปี ซึ่งแพทย์ที่โรงพยาบาลของรัฐแห่งหนึ่งได้แนะนำให้เธอตัดมดลูกซึ่งก็ไม่หาย ต่อมาก็ให้ผ่าตัดต่อมธัยรอยด์อีก ก็ยังไม่หายอีกนั่นเอง. เธอกลัวมากและคิดที่จะฆ่าตัวตายแต่โชคดีที่ได้ทราบเรื่องจากผู้เขียนทางรายการโทรทัศน์ ทำให้ได้มาพบผู้เขียนและได้รับฟังการอธิบายถึง

พยาธิสภาพของโรคนี้ จึงทำให้เธอมีชีวิตอยู่ได้จนกระทั่งปัจจุบัน โดยกลายเป็นผู้ที่บริโภคมังสวิรัต.

พยาธิวิทยาของโรค

การที่ร่างกายของคนที่เป็นโรค FOS มีกลิ่นตัวเหม็นมากนั้นเกิดจากสารไตรเมทิลแอมีน (TMA) ซึ่งเป็นสารเคมีที่มีกลิ่นเหม็นคล้ายปลาเน่าที่ถูกขับออกมากับเหงื่อและปัสสาวะ. คนปกติจะไม่มีการขับกลิ่นเหม็นเพราะสารตัวนี้จะถูกทำลายโดยเอนไซม์ flavin-containing monooxygenase, form 3 (FMO₃) เกือบร้อยละ ๑๐๐ จึงไม่เหลือสารตัวนี้ออกมาในเหงื่อหรือปัสสาวะ. แต่ผู้ที่เป็นโรคนี้หรือผู้ที่เป็นโรคตับอักเสบอันเนื่องมาจากไวรัสตับอักเสบบชนิดเอ FMO₃ ทำงานไม่ค่อยได้ เป็นผลให้สารเหม็นไม่ถูกทำลายมากเท่าที่ควรจึงถูกขับออกมาทางปัสสาวะ ลมหายใจ และเหงื่อในปริมาณที่มากกว่าปกติ (รูปที่ ๑). ยังมีอีกหลายสภาวะที่ทำให้ FMO₃ ของร่างกายทำงานไม่ดี เช่น ได้รับยาบางชนิด (สเตียรอยด์, TCAs, รานิทิดีน), เป็นโรคตับพิการ, กลุ่มอาการเทอร์เนอร์ และกลุ่มอาการรูแนน หรือแม้กระทั่งในช่วงตกกระดูของสตรี.

ที่น่าสนใจสำหรับวงการแพทย์ก็คือ ยาคลายเครียด ยาคลายกังวลหรือยากลุ่มประสาทนั้นมีผลยับยั้งการทำงานของ FMO₃ ได้เป็นอย่างดี ซึ่งจัดว่ามันเป็นตัวยับยั้งที่มีศักยภาพต่อเอนไซม์ตัวนี้. ดังนั้นการที่ผู้ป่วยโรคกลิ่นตัวเหม็นได้รับยา

เหล่านี้เข้าไปแล้วแทนที่อาการและสภาพจิตใจจะดีขึ้น จะกลับแย่ลง คือมีกลิ่นตัวเหม็นรุนแรงกว่าเดิมด้วยซ้ำไป.

คนที่ เป็นโรคกลิ่นตัวเหม็นดังกล่าวมักจะมีปัญหาต่างๆ มากมาย อาทิ ปัญหาทางสังคม ปัญหาทางครอบครัว และปัญหาทางสภาวะจิตใจที่พบบ่อยในประเทศไทยก็คือ ปัญหาเรื่องการหย่าร้าง. หลายรายพยายามที่จะหาวิธีการรักษาหรือขจัด โดยการสูบบุหรี่จัดเพื่อบดบังกลิ่นเหม็นของ TMA หรือการใช้ยาดับกลิ่น ใช้ยาสมุนไพร หรือใช้น้ำหอม. แต่สิ่งเหล่านี้ก็ช่วยแก้ไขได้เพียงชั่วคราวเท่านั้น.

ในสหรัฐอเมริกาและในสหราชอาณาจักร ผู้ป่วยที่เป็นโรคกลิ่นตัวเหม็นคนหนึ่งๆ อาจจะต้องเสียค่ารักษาหมดไปเป็นเงินถึงกว่า ๑๐๐,๐๐๐ ดอลลาร์ แต่ก็ยังไม่อาจทำให้อาการกลิ่นตัวเหม็นลดลง. หลายคนมีอาการทางจิตและคิดสั้นถึงกระทั่งคิดจะฆ่าตัวตายก็มี. จากการศึกษาของผู้นิพนธ์เมื่อเร็วๆ นี้ พบว่าอุบัติการณ์ของโรคนี้ในประชากรที่สามเหลี่ยมทองคำซึ่งประกอบด้วยชนชาติอย่างน้อย ๓ ชาติด้วยกัน คือ พม่า ไทย และลาว มีมากถึงร้อยละ ๔ และทุกคนที่เป็นโรคนี้มีปัญหาทางสภาวะของจิตใจทุกคน หลายคนมีอาการเครียด กลุ้มใจเป็นอย่างมาก และอีกหลายคนก็เป็นโรคซึมเศร้าไม่ยอมเข้าสังคมกับใคร. นอกจากนี้ ยังพบว่า การถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรคนี้เป็นแบบออโตโซมัล รีเซสซีฟ ตามกฎการสืบทอดของเมนเดลเลียน (Mendelian law of

inheritance) อีกด้วย.

วิธีการรักษา

ในขณะนี้เป็นที่น่ายินดีที่กำลังจะมีวิธีการรักษาโรคกลิ่นตัวเหม็น ที่ถูกหลักวิชาการยิ่งขึ้น กล่าวคือ พยายามลดอาหารที่จะถูกร่างกายดูดซึมแล้วเปลี่ยนเป็น TMA. อาหารดังกล่าว ได้แก่ ปลาเค็ม เนื้อสัตว์ ถั่วเหลือง และไข่ เป็นต้น, เพราะอาหารเหล่านี้จะถูกแบคทีเรียในทางเดินอาหารเปลี่ยนไปเป็นโมเสลิน, คาร์นิทีน และ

บีเทน, และในที่สุดเป็น TMA. ส่วนการรักษาอีกวิธีหนึ่งก็คือการใช้ยาต้านจุลชีพพวกเมโทรนิดาโซล ไปยับยั้งการทำงานของแบคทีเรียดังกล่าว. แต่วิธีหลังนี้อาจเสี่ยงต่อการแพ้ยาหรือการเกิดผลข้างเคียงจากยา. วิธีที่ดีที่สุดที่หลายสถาบันกำลังพัฒนาอยู่ในขณะนี้ก็คือ พันธุกรรมบำบัด (gene therapy) โดยการตัดต่อหน่วยพันธุกรรม (จีน) เพื่อเร่งให้ร่างกายสามารถผลิต FMO₃ ให้ทำงานได้เช่นปรกติ.

Smith RL. The Fish-odour syndrome: Biochemical, familial and clinical aspect. Br Med J 1993; 307: 655-7.

๔. Brand JM, Galask SP. Trimethylamine - the substance mainly responsible for the fish odor often associated with bacterial vaginosis. Obstet Gynecol 1986; 68: 682-5.

๕. Cashman JR, Bi YA, Lin J, Youil R, Forrest SM, Treacy EP. Human flavin-containing monooxygenase: cDNA expression of the structural mutations responsible for trimethylaminuria. Chem Res Toxicol 1997; 10: 837-41.

๖. Cashman JR, Akerman BR, Forrest SM, Treacy EP. Population-specific polymorphisms of the human FMO3 gene: significance for detoxication. Drug Metab Disp 2000; 28: 169-73.

๗. Cholerton S, Smith RL. Human pharmacogenetics of nitrogen oxidations. In: Hlavica P, Damani LA, editors. N-oxidation of drugs-biochemistry, pharmacology, toxicology. London: Chapman & Hall; 1991. p. 107-31.

๘. Dolphin CT, Janmohamed A, Smith RL, Shephard EA, Phillips IR. Missense mutation in flavin-containing monooxygenase 3 gene, FMO3, underlines fish-odor syndrome. Nat Genet 1997; 17: 491-4.

๙. 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: 169-74.

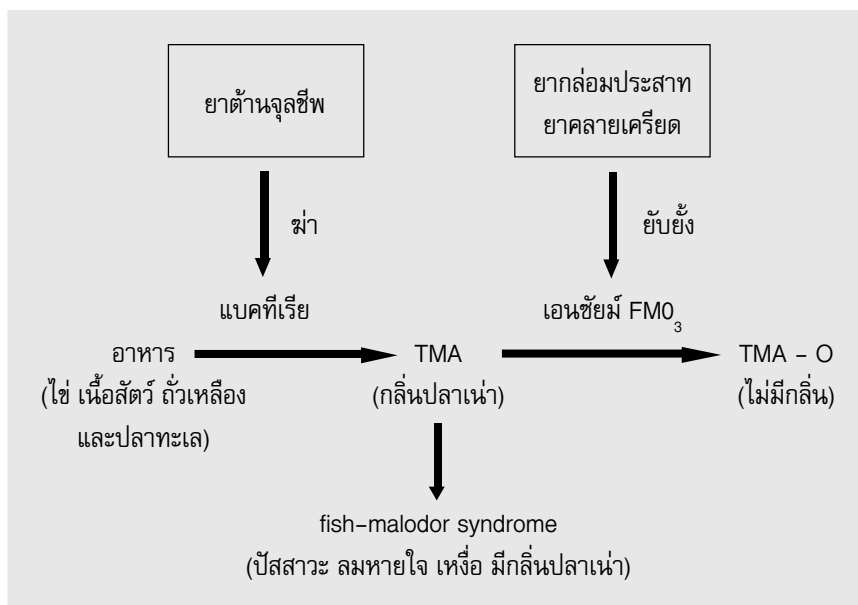
๑๐. Hadidi HF, Cholerton S, Atkinson S, Irshaid YM, Rawashdeh NM, Idle JR. The N-oxidation of trimethylamine in a Jordanian population. Br J Clin Pharmacol 1995; 39: 179-81.

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

๑๒. Lang DH, Yeung CK, Peter RM, Ibarra C, Gasser R, Itagaki K, et al. Isoform

รูปที่ ๑

สาเหตุของการเกิดโรคกลิ่นตัวเหม็น และกลไกการออกฤทธิ์ของยา.



บรรณานุกรม

๑. 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: 376-9.

๒. 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: 588-94.

๓. Ayesh R, Mitchell SC, Zhang AQ,



- specificity of trimethylamine N-oxidation by human flavin-containing monooxygenase (FMO) and P450 enzymes: selective catalysis by FMO3. *Biochem Pharmacol* 1998; 56: 1005-12.
๑๗. 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.
๑๘. Mitchell SC. The fish-odor syndrome. *Perspect Biol Med* 1996; 39: 514-26.
๑๙. 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: 45-50.
๒๐. Mitchell SC, Smith RL. Trimethylaminuria: the fish-malodor syndrome. *Drug Metab Disp* 2001; 29: 517-21.
๒๑. Murphy HC, Dolphin CT, Jamohamed A, Holmes HC, Michelakakis H, Shephard EA, et al. 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: 439-51.
๒๒. Shelley ED, Shelley WD. The fish-odor syndrome - trimethylaminuria. *JAMA* 1984; 251: 253-5.
๒๓. อำนวย ธิฐาพันธ์. A pharmacogenetic study of trimethylaminuria in orientals. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 497-501.
๒๔. Treacy EP, Akerman B, Chow LML, Youri R, Bibeau C, Lin J, et al. Mutations of the flavin-containing monooxygenase gene (FMO3) cause trimethylaminuria, a defect in detoxication. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 839-45.
๒๕. 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: 141-5.
๒๖. Zhang AQ, Mitchell SC, Smith RL. Discontinuous distribution of N-oxidation of dietary-derived trimethylamine in a British population. *Xenobiotica* 1996; 26: 957-61.

Abstract **Fish-Malodor Syndrome** **Amnuay Thithapandha**

Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand

The fish-malodor syndrome (also known as the fish-odor syndrome and trimethylaminuria) is a metabolic disorder characterized by the presence of abnormal amounts of the dietary-derived tertiary amine, trimethylamine, contained in urine, perspiration, expired air, and other bodily secretions. Trimethylamine itself has the powerful aroma of rotting fish, and this confers upon the sufferer a highly 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.

Key words : fish-malodor syndrome, fish-odor syndrome, trimethylaminuria