

นิพนธ์ฉบับ

ชื่อเรื่อง

สถานการณ์และแนวโน้มของเชื้อมัยโคแบคทีเรียก่อโรคที่ตรวจพบจากตัวอย่างเพาะเชื้อจากเลือด ในเขตพื้นที่ภาคกลางตอนบนของประเทศไทย

Situation and trends of pathogenic mycobacteria detection from hemoculture samples
in the upper central region of Thailand

ชื่อผู้เขียน

อนุกูล บุญคง วท.บ. (เทคนิคการแพทย์), น.บ.

สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 3 จังหวัดนครสวรรค์ กรมควบคุมโรค

Anugoon Bunkhong B.S. (Medical Technology), LL.B.

Office of Disease Prevention and Control 3 Nakhon Sawan Province

บทคัดย่อ

เชื้อวัณโรค *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) และเชื้อ non-tuberculous mycobacteria (NTM) บางชนิด เป็นเชื้อมัยโคแบคทีเรียก่อโรคในคน และเป็นเชื้อสำคัญที่ก่อโรคแบบฉวยโอกาสในผู้ติดเชื้อเอชไอวี หากเกิดการติดเชื้อมัยโคแบคทีเรียในกระแสเลือดจะทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต การวิจัยนี้จึงได้ทำการศึกษาข้อมูลย้อนหลังของการตรวจตัวอย่างเพาะเชื้อมัยโคแบคทีเรียจากเลือดที่โรงพยาบาลส่งตรวจ ณ ห้องปฏิบัติการวัณโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรค 3 จังหวัดนครสวรรค์ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์สถานการณ์และแนวโน้มของเชื้อมัยโคแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด ในช่วงปีงบประมาณ 2553-2559 มีตัวอย่างเพาะเชื้อมัยโคแบคทีเรียจากเลือด จำนวน 90 ตัวอย่าง เป็นตัวอย่างเพศชายมากกว่าเพศหญิงในอัตราส่วน 2.1:1 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 97.8 มีอายุอยู่ในช่วง 20-60 ปี โดยมีค่ามัธยฐานของอายุผู้ป่วยเท่ากับ 38 ปี เป็นผู้ป่วยที่ทราบประวัติการติดเชื้อเอชไอวีร้อยละ 55.6 เชื้อมัยโคแบคทีเรียที่พบเป็นเชื้อ NTM (ร้อยละ 51.1) มากกว่าเชื้อวัณโรค (ร้อยละ 48.9) เชื้อวัณโรคที่พบส่วนใหญ่เป็นเชื้อที่ไวต่อยาวัณโรคแนวที่ 1 คิดเป็นร้อยละ 77.3 พบเชื้อวัณโรคคือยาหลายขนาน multidrug-resistant TB (MDR-TB) ร้อยละ 4.5 โดยในตัวอย่าง MDR-TB นี้พบว่ามี 1 ตัวอย่างคือต่อยาวัณโรคแนวที่ 2 รวมด้วย ได้แก่ ofloxacin และ cycloserine ในจำนวนเชื้อ NTM ทั้งหมด เชื้อที่พบมากที่สุดคือเชื้อ *M. avium* (ร้อยละ 56) สำหรับเชื้อ NTM ชนิดอื่นที่พบ ได้แก่ *M. intracellulare* (ร้อยละ 7) *M. abscessus* (ร้อยละ 2) *M. kansasii* (ร้อยละ 2) และพบเชื้อ NTM ที่ไม่สามารถแยกชนิดได้ด้วยวิธี line-probe assay (LPA) สูงถึงร้อยละ

ละ 13 แนวโน้มการก่อโรคของเชื้อมัยโคแบคทีเรียพบว่าเชื้อวัณโรคมีส่วนการก่อโรคลดลงจากร้อยละ 60.0 ในปี 2553 เหลือเพียงร้อยละ 41.2 ในปี 2559 ขณะที่พบสัดส่วนการก่อโรคของเชื้อกลุ่ม NTM เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 40.0 ในปี 2553 เป็นร้อยละ 58.8 ในปี 2559 จากการศึกษานี้จะเห็นได้ว่าการติดเชื้อมัยโคแบคทีเรียในกระแสเลือดมีความเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเอชไอวี ดังนั้นการควบคุมโรคจึงจำเป็นต้องดำเนินการควบคู่กันไปกับการควบคุมเอชไอวี ซึ่งมีกลุ่มเป้าหมายหลักเป็นวัยทำงาน และสิ่งสำคัญอีกหนึ่งประการคือ การเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องของเชื้อ NTM ในตัวอย่างเพาะเชื้อจากเลือด ซึ่งอาจจะก่อให้เกิดปัญหาสาธารณสุขในอนาคต ดังนั้นจึงควรให้ความสำคัญ และมีการเฝ้าระวังเชื้อ NTM มากยิ่งขึ้น

Abstract

Mycobacterium tuberculosis complex (MTBC), the causative agent of tuberculosis, and some species of non-tuberculous mycobacteria (NTM) are human pathogenic mycobacteria. They are also the important opportunistic pathogens in HIV-infected patients. Mycobacterial bloodstream infection is risk factor associated with death in patients. This retrospective study reviewed the records of mycobacterial hemoculture samples that were sent from hospital for diagnostics to the mycobacterial laboratory of the Office of Disease Prevention and Control Region 3 Nakhon Sawan. The aim of this study was situation and trends analysis of mycobacteria that were causes of bacteremia in patients. During the period from fiscal year 2010 to 2016, there were 90 hemoculture samples that were more male samples than female samples and ratio was 2.1:1. Almost all patients were a group of 20- to 60-year-old and median age of all patients was 38 year-old. 55.6% of all patients were infected with HIV. Frequently isolated mycobacterial pathogens were NTM (51.1%) that greater than MTBC (48.9%). Most MTBC isolates were pan-susceptible to first-line drugs that detected in 77.3%. Multidrug-resistant TB (MDR-TB) isolates were detected in 4.5% of MTBC isolates and one of MDR-TB isolates was resistant to ofloxacin and cycloserine that were second-line drugs. The majority of NTM isolates were *M. avium* (56%), and the other NTM were *M. intracellulare* (7%), *M. abscessus* (2%) *M. kansasii* (2%) and NTM that unidentified species by line-probe assay (LPA) were detected in up to 13%. Trends of infection with MTBC decreased from 60.0% in 2010 to 41.2 in 2016. In contrast, the proportion of NTM increased from 40% in 2010 to 58.8% in 2016. From this study, mycobacteremia was associated with HIV infection, so control programmes of mycobacterial and HIV infection must work together on target groups, especially working

age group. By the way, increasing NTM isolation from hemoculture samples can be a public health problem in the future. Therefore, we should enhance awareness and surveillance of NTM infection.

Key word

เชื้อมัยโคแบคทีเรีย Mycobacteria

การเพาะเชื้อจากเลือด Hemoculture

บทนำ

เชื้อมัยโคแบคทีเรียที่ค้นพบในปัจจุบันมีมากกว่าร้อยชนิด (species)¹ โดยเชื้อสำคัญที่ก่อโรคในคน ได้แก่ เชื้อวัณโรค เกิดจากกลุ่มเชื้อมัยโคแบคทีเรียที่มีชื่อว่า *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) ซึ่งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขมาช้านานในหลายประเทศทั่วโลก และในปัจจุบันก็ยังคงเป็นปัญหาที่ยากต่อการแก้ไขให้หมดไปได้ แม้ว่าจะมีแนวโน้มอุบัติการณ์ของโรคลดลงก็ตาม โดยองค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) ได้คาดการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2558 มีอุบัติการณ์ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ทั่วโลก ประมาณ 10.4 ล้านราย มีผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) รายใหม่ประมาณ 480,000 ราย และมีผู้เสียชีวิตจากวัณโรคถึง 1.4 ล้านราย สำหรับประเทศไทยนั้นองค์การอนามัยโลก ได้จัดให้เป็น 1 ใน 14 ประเทศที่พบปัญหาทั้งวัณโรค วัณโรคดื้อยาหลายขนาน และวัณโรคที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี (TB/HIV) สูง โดยมีอุบัติการณ์ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ประมาณ 117,000 ราย หรือคิดเป็น 172 ต่อประชากรแสนคน และมีผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานถึง 2,500 ราย² นอกจากเชื้อวัณโรคแล้วยังมีเชื้อมัยโคแบคทีเรียอื่นที่ไม่ใช่วัณโรค (NTM) ที่พบว่ามีการก่อโรคในคนเพิ่มมากขึ้นโดยเฉพาะในประเทศที่พัฒนาแล้ว โดยเชื้อ NTM นี้สามารถพบได้ในธรรมชาติ ทั้งในดิน น้ำ และฝุ่นละออง³

เชื้อวัณโรคสามารถก่อโรคได้หลายอวัยวะ โดยพบก่อโรคมากสุดที่ปอด⁴ นอกจากนี้ยังพบเป็นเชื้อฉวยโอกาส (opportunistic pathogen) ลำดับต้นๆ และเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี⁵⁻⁹ สำหรับเชื้อ NTM ที่ก่อโรคและพบได้บ่อย อีกทั้งเป็นเชื้อฉวยโอกาสในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ได้แก่ เชื้อกลุ่ม *M. avium complex* (MAC) ก่อโรคเมื่อผู้ป่วยมีปริมาณ เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิด CD4⁺ (CD4⁺ T-lymphocyte) น้อยกว่า 50 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร¹⁰ ในประเทศไทยมีรายงานการพบเชื้อ NTM ก่อโรคเพิ่มมากขึ้นเช่นกันแม้ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี¹¹ เชื้อมัยโคแบคทีเรียเหล่านี้นอกจากพบการติดเชื้อที่ปอดแล้ว ยังพบการติดเชื้อในกระแสเลือด (bacteremia) ซึ่งทำให้เชื้อสามารถแพร่ไปยังอวัยวะต่างๆได้ ทำให้เกิดวัณโรคแบบแพร่กระจาย (disseminated tuberculosis) หรือเชื้อ MAC แบบแพร่กระจาย (disseminated

MAC) มักพบในผู้ป่วยเอดส์ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ถึงความรุนแรงของโรค และเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

12-15

เนื่องจากประเทศไทยเป็นประเทศที่มีปัญหาการติดเชื้อเอชไอวีที่สูง จึงมีความเสี่ยงที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีจะติดเชื้อมัยโคแบคทีเรียแบบฉวยโอกาส และทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดได้ ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต อีกทั้งการศึกษาเกี่ยวกับเชื้อมัยโคแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อ NTM ยังมีอยู่น้อย ดังนั้นการศึกษาวินิจฉัยนี้ จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์สถานการณ์และแนวโน้มของเชื้อมัยโคแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดของผู้ป่วย เพราะถ้าทราบสถานการณ์และแนวโน้มของเชื้อ จะเป็นข้อมูลสำคัญให้การวางแผนดูแลรักษาผู้ป่วย ทั้งนี้เนื่องจากเชื้อวัณโรคและเชื้อ NTM แต่ละชนิดมีการรักษาที่แตกต่างกัน รวมทั้งยังช่วยในการกำหนดมาตรการในการป้องกันควบคุมโรคที่เกิดจากเชื้อมัยโคแบคทีเรียได้ด้วยเช่นกัน

วัสดุและวิธีการศึกษา

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) โดยใช้ข้อมูลทุติยภูมิจากการตรวจวินิจฉัยตัวอย่างเพาะเชื้อมัยโคแบคทีเรียจากเลือด (hemoculture) ของห้องปฏิบัติการวัณโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 3 จังหวัดนครสวรรค์ ในช่วงปีงบประมาณ 2553 ถึง 2559 มีเกณฑ์คัดเข้า คือ ตัวอย่างเพาะเชื้อมัยโคแบคทีเรียจากเลือดของโรงพยาบาล ซึ่งพบการเจริญของเชื้อมัยโคแบคทีเรียจากการย้อมสีเชื้อทนกรด (Acid-fast bacilli: AFB) แล้วส่งมาตรวจวินิจฉัยยืนยันที่ห้องปฏิบัติการวัณโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 3 จังหวัดนครสวรรค์ สำหรับเกณฑ์คัดออก คือ ตัวอย่างผู้ป่วยซ้ำราย และตัวอย่างที่ไม่มีผลการพิสูจน์แยกชนิดเชื้อวัณโรคกับเชื้อ NTM

ผลการทดสอบทางห้องปฏิบัติการนั้นทำโดยการนำตัวอย่างเพาะเชื้อจากเลือดซึ่งเป็นตัวอย่างเพาะเชื้อในอาหารเหลว (liquid media หรือ broth) มาเพาะเชื้อลงบนอาหารแข็ง (solid media) เมื่อพบเชื้อเจริญบนอาหารแข็งจึงทำการพิสูจน์แยกระหว่างเชื้อวัณโรค (MTBC) และเชื้อกลุ่ม NTM หากพบว่าเป็นเชื้อวัณโรคจะดำเนินการทดสอบความไวต่อยาวัณโรคแนวที่ 1 (first-line drug) 4 ชนิด ได้แก่ streptomycin, isoniazid, rifampicin และ ethambutol แต่หากเป็นเชื้อ NTM จะดำเนินการพิสูจน์แยกชนิดของเชื้อ ซึ่งในการทดสอบทางห้องปฏิบัติการนี้มีส่วนที่ทดสอบโดยห้องปฏิบัติการวัณโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 3 จังหวัดนครสวรรค์ ได้แก่ การพิสูจน์แยกชนิดของเชื้อวัณโรคและเชื้อ NTM กับการทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยา สำหรับการพิสูจน์แยกชนิดของเชื้อวัณโรคและเชื้อ NTM นั้น ใช้วิธี immunochromatography ซึ่งเป็นการตรวจหาโปรตีน MPT64 ของเชื้อวัณโรค ชุดทดสอบที่ใช้ได้แก่ SD BIOLINE TB Ag MPT64 Rapid (Standard Diagnostics ประเทศเกาหลี) ส่วนการทดสอบความไวของเชื้อ

วัณโรคต่อยาใช้วิธี MGIT 960 (Becton Dickinson ประเทศสหรัฐอเมริกา) สำหรับผลการทดสอบที่ส่งต่อห้องปฏิบัติการภายนอก คือ การพิสูจน์แยกชนิดของเชื้อ NTM ซึ่งส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการอ้างอิงชั้นสูงตรวัณโรคแห่งชาติ สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค โดยใช้เทคนิคทางอณูชีววิทยา line-probe assay (LPA) ด้วยชุดทดสอบ GenoType Mycobacterium CM (Hain Lifescience GmbH ประเทศเยอรมัน)

การวิเคราะห์ข้อมูล ทำการจำแนกเพศ อายุ ของผู้ป่วย ผลการตรวจเอชไอวี ผลการพิสูจน์ชนิดของเชื้อมัยโคแบคทีเรีย ผลการทดสอบความไวต่อยาวัณโรค โดยใช้ค่าสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่ามัธยฐาน และใช้สถิติเชิงอนุมาน chi-square test ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ กำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่ $\alpha = 0.05$ โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS 16.0 ทำการวิเคราะห์

ผลการศึกษา

ในปีงบประมาณ 2553 ถึง 2559 พบว่ามีตัวอย่างเพาะเชื้อจากเลือดที่ส่งตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการวัณโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 3 จังหวัดนครสวรรค์ จำนวนทั้งสิ้น 126 ตัวอย่าง โดยทั้งหมดเป็นตัวอย่างที่ส่งมาจากโรงพยาบาลศูนย์สวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์ เพียงแห่งเดียว พบว่าในจำนวนนี้เป็นตัวอย่างซ้ำรายจำนวน 29 ตัวอย่าง และตัวอย่างที่ไม่ทราบผลการพิสูจน์ชนิดของเชื้อจำนวน 7 ตัวอย่าง ยังคงเหลือตัวอย่างในการศึกษาครั้งนี้จำนวน 90 ตัวอย่าง ซึ่งเป็นผู้ป่วยไม่ซ้ำราย (ตารางที่

1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของตัวอย่างเพาะเชื้อจากเลือดที่ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการวัณโรค

ข้อมูล	MTBC (n = 44)		NTM (n = 46)		รวม (n = 90)	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
เพศ						
ชาย	32	72.7	29	63.0	61	67.8
หญิง	12	27.3	17	37.0	29	32.2
กลุ่มอายุ (ปี)						
<20	0	0	1	2.2	1	1.1
20-40	27	61.4	27	58.7	54	60.0
41-60	16	36.4	18	39.1	34	37.8
>60	1	2.2	0	0	1	1.1
ค่ามัธยฐานของอายุ	38.5		37.5		38.0	
การติดเชื้อเอชไอวี						
บวก	24	54.5	26	56.5	50	55.6
ไม่ทราบข้อมูล	20	45.5	20	43.5	40	44.4

ผลการพิสูจน์แยกชนิดของเชื้อจากตัวอย่างเพาะเชื้อจากเลือดพบว่าเป็นเชื้อวัณโรค จำนวน 44 ตัวอย่าง (ร้อยละ 48.9) และพบเป็นเชื้อกลุ่ม NTM จำนวน 46 ราย (ร้อยละ 51.1) ในจำนวน 90 ตัวอย่างนี้เป็นตัวอย่างผู้ป่วยเพศชาย 61 ตัวอย่าง (ร้อยละ 67.8) เพศหญิง 29 ตัวอย่าง (ร้อยละ 32.2) คิดเป็นอัตราส่วน 2.1 ต่อ 1 เมื่อแยกกลุ่มโดยใช้ผลการพิสูจน์ชนิดของเชื้อมัคโคแบคทีเรียพบว่าในกลุ่มที่ติดเชื้อวัณโรคมีเพศชาย 32 ตัวอย่าง (ร้อยละ 72.7) และเพศหญิง 12 ตัวอย่าง (ร้อยละ 27.3) คิดเป็นอัตราส่วน 2.6 ต่อ 1 สำหรับกลุ่มที่ติดเชื้อ NTM เป็นเพศชาย 29 ตัวอย่าง (ร้อยละ 63.0) และเพศหญิง 17 ตัวอย่าง (ร้อยละ 37.0) คิดเป็นอัตราส่วน 1.7 ต่อ 1 โดยเมื่อวิเคราะห์ในกลุ่มเพศพบว่าในเพศชายด้วยกันมีผู้ติดเชื้อวัณโรคร้อยละ 52.5 มากกว่า NTM ซึ่งพบร้อยละ 47.5 ขณะที่ในกลุ่มเพศหญิงพบผู้ติดเชื้อวัณโรคร้อยละ 41.4 น้อยกว่า NTM ซึ่งพบร้อยละ 58.6 แต่ทั้งนี้ไม่พบความสัมพันธ์ทางสถิติระหว่างเพศกับชนิดของเชื้อก่อโรค ($p = 0.326$) เมื่อจำแนกกลุ่มอายุพบว่าช่วงอายุที่พบการติดเชื้อมากที่สุด คือ 20-40 ปี ร้อยละ 60.0 รองลงมาคือ 41-60 ปี ร้อยละ 37.8 และน้อยที่สุดคือ ช่วงอายุน้อยกว่า 20 และมากกว่า 60 ซึ่งพบร้อยละ 1.1 เท่ากัน โดยค่ามัธยฐานของอายุผู้ป่วยแยกเป็นเพศชายเท่ากับ 39.0 ปี เพศหญิงเท่ากับ 37.0 ปี รวมทั้งสองเพศเท่ากับ 38.0 ปี เมื่อแยกกลุ่มผู้ป่วยตามการติดเชื้อ พบว่ากลุ่มที่ติดเชื้อวัณโรคมีค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 38.5 และกลุ่มผู้ติดเชื้อ NTM มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 37.5 ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดพบว่ามีผู้ป่วยที่ทราบประวัติการติดเชื้อเอชไอวี 50 ตัวอย่าง

(ร้อยละ 55.6) โดยเป็นเพศชาย 31 ตัวอย่าง (ร้อยละ 62) เพศหญิง 19 ตัวอย่าง (ร้อยละ 38) คิดเป็นอัตราส่วน 1.6 ต่อ 1 และมีค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 37.5 ปี

การทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยาในกลุ่มตัวอย่างที่พิสูจน์ชนิดของเชื้อเป็นวัณโรค จำนวน 44 ตัวอย่าง พบว่าตัวอย่างส่วนใหญ่ จำนวน 34 ตัวอย่าง (ร้อยละ 77.3) เป็นเชื้อที่ไวต่อยาวัณโรคแนวที่ 1 ทั้ง 4 ขนาน (pan-susceptible) ได้แก่ streptomycin, isoniazid, rifampicin และ ethambutol ส่วนเชื้อที่พบรองลงมา จำนวน 4 ตัวอย่าง (ร้อยละ 9.1) เท่ากัน คือ เชื้อที่ดื้อต่อยาร้อยละเดียว (mono-resistant) และเชื้อที่ดื้อต่อยามากกว่าหนึ่งขนานแต่ไม่ใช้วัณโรคคือยาหลายขนาน (poly-resistant) และเชื้อที่พบน้อยที่สุด 2 ตัวอย่าง (ร้อยละ 4.5) คือ เชื้อวัณโรคคือยาหลายขนาน (MDR-TB) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ผลการทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยาในกลุ่มตัวอย่างเชื้อวัณโรคทั้งหมด

ผลทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยา (ร้อยละ)					รวม
Pan-susceptible	Mono-resistant		Poly-resistant	MDR	(ร้อยละ)
	S	H	S + H	S + H + R	
34	3	1	4	2	44
(77.3)	(6.8)	(2.3)	(9.1)	(4.5)	(100)

MDR: Multidrug resistant, S : streptomycin, H: isoniazid, R: rifampicin

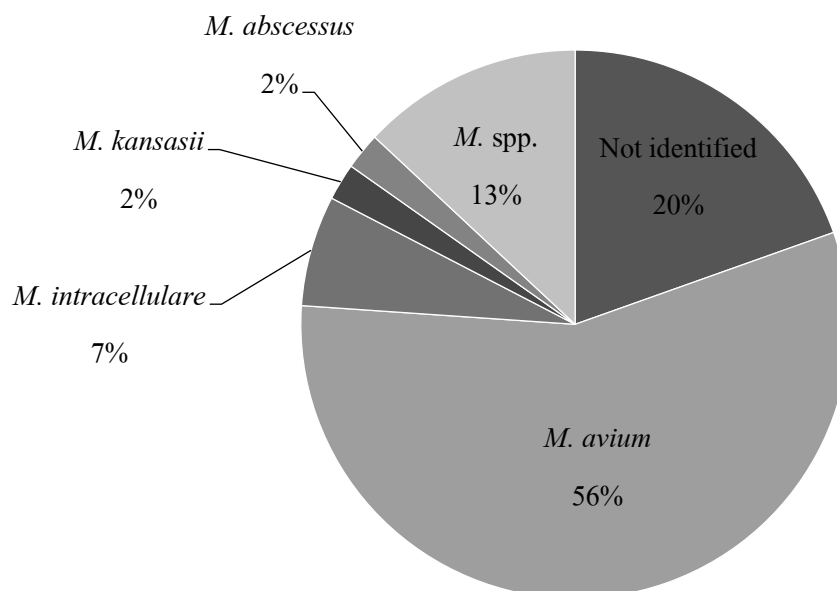
ในกลุ่มตัวอย่างเชื้อวัณโรคของผู้ป่วยที่ทราบประวัติการติดเชื้อเอชไอวี จำนวน 24 ตัวอย่าง ผลการทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยาพบว่าเชื้อส่วนใหญ่ จำนวน 20 ตัวอย่าง (ร้อยละ 83.3) ไวต่อยาวัณโรคแนวที่ 1 ทั้ง 4 ขนาน รองลงมาเป็นเชื้อที่ดื้อต่อยามากกว่าหนึ่งขนานแต่ไม่ใช้วัณโรคคือยาหลายขนานพบจำนวน 2 ตัวอย่าง (ร้อยละ 8.3) โดยพบเชื้อดื้อยาร้อยละเดียว และเชื้อดื้อยาหลายขนานเท่ากันอย่างละ 1 ตัวอย่าง (ร้อยละ 4.2) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ผลทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยาในกลุ่มเอชไอวี

ผลทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยา (ร้อยละ)				รวม
Pan-susceptible	Mono-resistant	Poly-resistant	MDR	(ร้อยละ)
	H	S + H	S + H + R	
20	1	2	1	24
(83.3)	(4.2)	(8.3)	(4.2)	(100)

MDR: Multidrug resistant, S : streptomycin, H: isoniazid, R: rifampicin

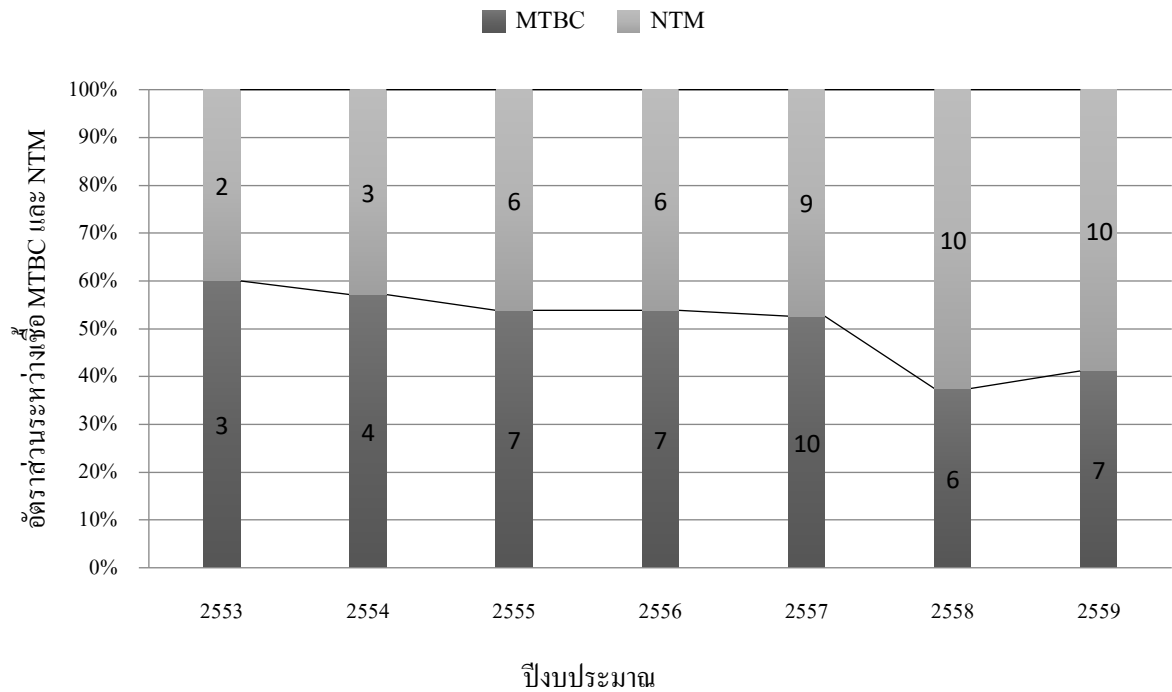
การแยกชนิดของเชื้อกลุ่ม NTM ที่เพาะและเจริญในอาหารเลี้ยงเชื้อจำนวน 46 ตัวอย่าง มีตัวอย่างที่ส่งพิสูจน์แยกชนิดของเชื้อ ที่ห้องปฏิบัติการอ้างอิงชั้นสูงตรวณโรคแห่งชาติ จำนวน 37 ตัวอย่าง อีก 9 ตัวอย่าง (ร้อยละ 20) ไม่ได้ตรวจแยกชนิดของเชื้อ (not identified species) สำหรับตัวอย่างที่ส่งพิสูจน์แยกชนิดของเชื้อนั้น พบว่า ส่วนใหญ่เป็นเชื้อ *M. avium* 26 ตัวอย่าง (ร้อยละ 56) รองลงมาเป็นเชื้อ *M. spp.* ซึ่งเป็นเชื้อมัคโคแบคทีเรียที่ไม่สามารถแยกชนิดด้วยวิธี LPA ได้ (unidentified species) พบ 6 ตัวอย่าง (ร้อยละ 13) ส่วนที่เหลือเป็นเชื้อ *M. intracellulare* 3 ตัวอย่าง (ร้อยละ 7) และพบเชื้อ *M. abscessus* และ *M. kansasii* จำนวนอย่างละ 1 ตัวอย่าง (ร้อยละ 2) เท่ากัน (ภาพที่ 1) เมื่อวิเคราะห์เฉพาะกลุ่มตัวอย่างที่ติดเชื้อเอชไอวี จำนวน 26 ตัวอย่าง พบว่า เป็นเชื้อ NTM ที่ไม่ได้ตรวจแยกชนิดของเชื้อได้ 4 ตัวอย่าง (ร้อยละ 15) เป็นเชื้อ *M. avium* 15 ตัวอย่าง (ร้อยละ 58) *M. spp.* 4 ตัวอย่าง (ร้อยละ 15) *M. intracellulare* 2 ตัวอย่าง (ร้อยละ 8) และเชื้อ *M. abscessus* 1 ตัวอย่าง (ร้อยละ 4)



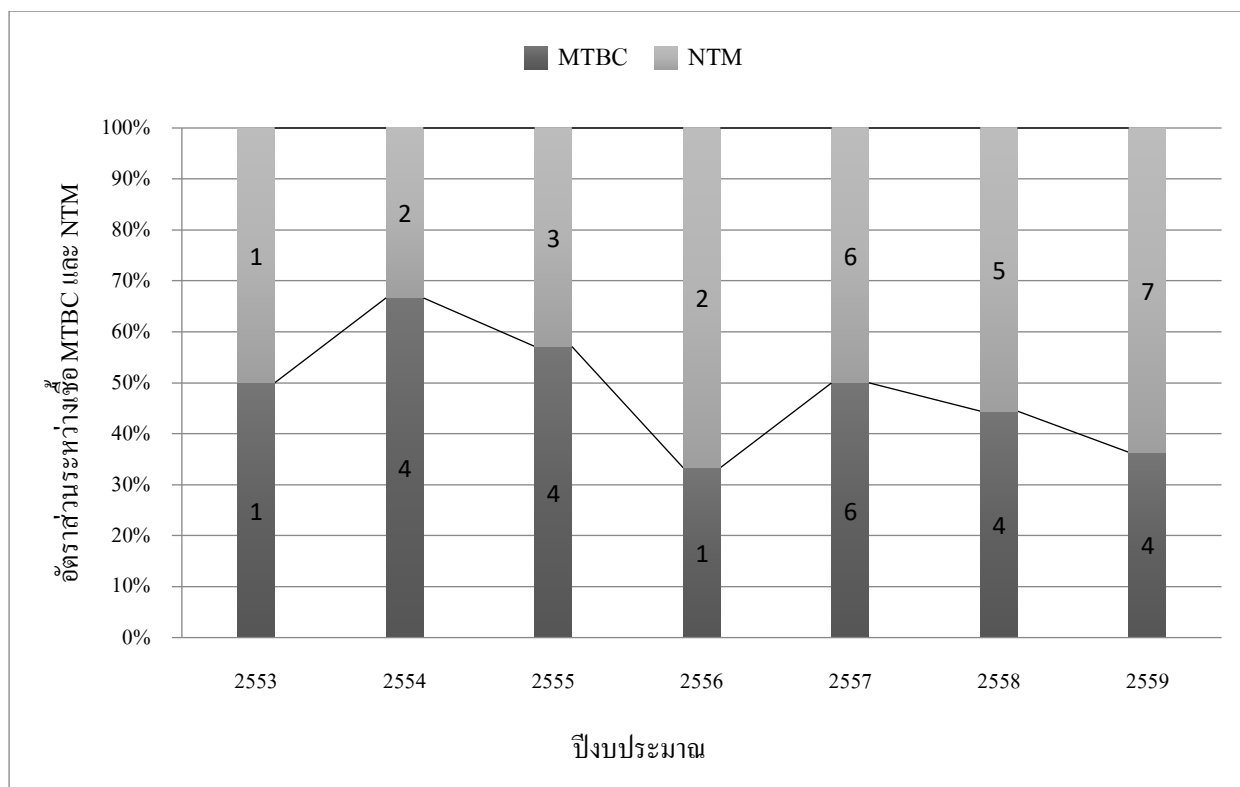
ภาพที่ 1 แผนภูมิแจกแจงความถี่ (ร้อยละ) ของชนิดเชื้อ NTM ที่ตรวจพบจากตัวอย่าง Hemoculture (n=46)

จากการศึกษาข้อมูลย้อนหลังเป็นระยะเวลา 7 ปี ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2553 ถึง 2559 มีตัวอย่างเพาะเชื้อจากเลือดเท่ากับ 5, 7, 13, 13, 19, 16 และ 17 ตัวอย่างตามลำดับ โดยพบว่าเป็นเชื้อวัณโรคเท่ากับ 3, 4, 7, 7, 10, 6 และ 7 ตัวอย่างตามลำดับ คิดเป็นร้อยละ 60.0, 57.1, 53.8, 53.8, 52.6, 37.5 และ 41.2 ตามลำดับ เป็นเชื้อ NTM จำนวน 2, 3, 6, 6, 9, 10 และ 10 ตัวอย่างตามลำดับ คิดเป็นร้อยละ 40.0, 42.9, 46.2, 46.2, 47.4, 62.5 และ 58.8 ตามลำดับ (ภาพที่ 2) เมื่อแยกเฉพาะกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ในปีงบประมาณ 2553 ถึง 2559 พบเชื้อวัณโรค เท่ากับ 1, 4, 4, 1, 6, 4, และ 4 ตัวอย่างตามลำดับ คิดเป็นร้อยละ 50.0, 66.7, 57.1,

33.3, 50.0, 44.4, และ 36.4 ตามลำดับ สำหรับเชื้อ NTM พบจำนวน 1, 2, 3, 2, 6, 5 และ 7 ตัวอย่างตามลำดับ คิดเป็นร้อยละ 50.0, 33.3, 42.9, 66.7, 50.0, 55.6 และ 63.6 ตามลำดับ (ภาพที่ 3)



ภาพที่ 2 แผนภูมิอัตราส่วนระหว่างเชื้อวัณโรคและ NTM ตามปีงบประมาณ



ภาพที่ 3 แผนภูมิอัตราส่วนระหว่างเชื้อวัณโรคและ NTM ตามปีงบประมาณ ในกลุ่มเอชไอวี

วิจารณ์และสรุป

จากการศึกษาตัวอย่างเพาะเชื้อมัคโคแบคทีเรียจากเลือด ที่ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการวัณโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 3 จังหวัดนครสวรรค์ ในช่วงปีงบประมาณ 2553 ถึง 2559 พบว่ามีเพียงโรงพยาบาลเดียวที่ส่งตรวจ คือ โรงพยาบาลศูนย์สวรรค์ราชรักษ์ ซึ่งเป็นหน่วยบริการตติยภูมิให้บริการรักษาผู้ป่วยในพื้นที่เขตสุขภาพที่ 3 ประกอบด้วยจังหวัด นครสวรรค์ อุทัยธานี ชัยนาท กำแพงเพชร และพิจิตร พบว่าตัวอย่างที่นำมาศึกษา 90 ตัวอย่าง เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง ในอัตราส่วน 2.1 ต่อ 1 ซึ่งในกลุ่มผู้ติดเชื้อวัณโรคพบว่ามียอัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิง เท่ากับ 2.6 ต่อ 1 สอดคล้องกับรายงานขององค์การอนามัยโลก² ที่พบอัตราส่วนของผู้ป่วยวัณโรคเพศชายต่อเพศหญิงอยู่ในช่วง 1-3.1 ต่อ 1 และจะเห็นได้ว่ากลุ่มที่ติดเชื้อ NTM ก็มีอัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิงคล้ายคลึงกับกลุ่มที่ติดเชื้อวัณโรคเช่นกัน เมื่อแยกตามกลุ่มเพศแม้จะพบว่าในเพศชายด้วยกันมีผู้ติดเชื้อวัณโรคมากกว่า NTM ขณะที่กลุ่มเพศหญิงพบผู้ติดเชื้อวัณโรคน้อยกว่า NTM แต่ไม่พบความสัมพันธ์ทางสถิติระหว่างเพศกับการติดเชื้อวัณโรคและ NTM ($p = 0.326$) สำหรับช่วงอายุของผู้ป่วยทั้งที่ติดเชื้อวัณโรค และติดเชื้อ NTM พบว่าส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุเดียวกัน คือ 20-60 ปี ซึ่งเป็นช่วงอายุของกลุ่มวัยทำงาน โดยช่วงอายุที่พบว่าติดเชื้อมากที่สุดอยู่ในช่วงอายุ 20-40 ปี เป็นที่น่าสังเกตว่ากลุ่มอายุนี้นี้เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอายุของผู้ป่วยเอดส์ จากระบบฐานข้อมูลด้านสังคมและคุณภาพชีวิต ของสำนักงานคณะกรรมการพัฒนาการเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ (สศช.) พบว่า

กลุ่มผู้ป่วยเอดส์ในช่วงอายุนี้นี้มีจำนวนสูงที่สุดเช่นกัน¹⁶ และจะเห็นได้จากผลการศึกษาที่พบผู้ป่วยที่ทราบประวัติการติดเชื้อเอชไอวีมากถึงร้อยละ 55.6 ทั้งนี้เนื่องจากว่าทั้งเชื้อวัณโรคและเชื้อ NTM เป็นเชื้อฉวยโอกาสในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงเสี่ยงต่อการติดเชื้อมัยโคแบคทีเรียก่อโรค และเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดเมื่อปริมาณ $CD4^+$ T-lymphocyte ลดต่ำลง^{10,13}

เชื้อวัณโรคส่วนใหญ่ (ร้อยละ 77.3) ยังไวต่อยาวัณโรคแนวที่ 1 สำหรับเชื้อดื้อยาแบบ mono-resistant พบว่าส่วนใหญ่ดื้อต่อยา streptomycin รองลงมาคือยา isoniazid ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากยาสองชนิดนี้เป็นยาขนานแรกๆ ที่ถูกนำมาใช้รักษาวัณโรค โดยยารักษาวัณโรคขนานแรกที่ถูกนำมาใช้ คือ streptomycin ถัดจากนั้นคือ isoniazid¹⁷ อีกทั้งยา streptomycin ได้นำมาใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียอีกหลายชนิด อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่พบว่าเชื้อวัณโรคมีดื้อยาคือยาชนิดนี้มากกว่ายาอื่น สำหรับเชื้อดื้อยา poly-resistant พบว่าดื้อต่อยา streptomycin ร่วมกับ isoniazid ซึ่งสามารถอธิบายด้วยเหตุผลเดียวกันกับการดื้อยาแบบ mono-resistant ในส่วนของเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนานพบน้อยที่สุดเพียง 2 ตัวอย่าง (ร้อยละ 4.5) โดยมีรูปแบบการดื้อยาที่เหมือนกัน คือ ดื้อต่อยา streptomycin ร่วมกับ isoniazid และ rifampicin ถึงแม้จะพบน้อยแต่เป็นเชื้อที่ก่อให้เกิดปัญหาต่อการดูแลรักษาทั้งด้านค่าใช้จ่าย และระยะเวลา ผู้ป่วย MDR-TB 2 รายนี้ตรวจพบในปีงบประมาณ 2556 และ 2557 ตามลำดับ ซึ่งหนึ่งในนั้นเป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวี และพบว่าผลการทดสอบความไวต่อยาวัณโรคแนวที่สอง (second-line drug) ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายนี้ เป็นเชื้อดื้อต่อยา ofloxacin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม fluoroquinolones และเชื้อดื้อยา cycloserine (ไม่ได้แสดงข้อมูล) การดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolones นี้ ถือว่าผู้ป่วยจัดอยู่ในกลุ่มที่เป็น pre-extensive drug resistant TB (Pre-XDR-TB) มีความเสี่ยงต่อการพัฒนาไปเป็นวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรง (extensive drug resistant TB: XDR-TB)

สำหรับเชื้อ NTM ก่อโรคที่เป็นสาเหตุการติดเชื้อในกระแสเลือดมากที่สุด คือ *M. avium* โดยพบมากกว่าครึ่ง (ร้อยละ 56) ของเชื้อ NTM ทั้งหมด เชื้อ *M. avium* เป็นเชื้อกลุ่มเดียวกับ *M. intracellulare* ซึ่งในการศึกษาที่พบร้อยละ 7 เชื้อทั้งสองชนิดนี้เรียกรวมกันว่า *M. avium* complex หรือ MAC เป็นเชื้อ NTM ที่ก่อโรคในคนมากที่สุด และพบได้ทั่วโลก¹⁸ มักก่อโรคแบบฉวยโอกาสในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ดังนั้นประเทศไทยซึ่งมีการแพร่ระบาดของโรคเอดส์สูง จึงเป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งที่ทำให้เชื้อ MAC เพิ่มมากขึ้น ซึ่งจากการศึกษาของ Chuchottaworn และคณะ¹⁹ พบว่าผู้ป่วยเอดส์ในไทยที่มีการติดเชื้อมัยโคแบคทีเรียในกระแสเลือดเกิดจากเชื้อ MAC มากกว่าเชื้อวัณโรค โดยปกติเชื้อ *M. avium* มักพบการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย (disseminated) มากกว่าเชื้อ *M. intracellulare* ซึ่งส่วนใหญ่มักพบก่อโรคที่ปอด เชื้อ NTM ชนิดอื่นๆ ที่ตรวจพบ ได้แก่ *M. kansasii* และ *M. abscessus* นั้น เป็นเชื้อ NTM ก่อโรคในคนที่พบได้บ่อยรองจากเชื้อ MAC¹⁸ สำหรับเชื้อ NTM ที่ไม่สามารถพิสูจน์ชนิดได้ด้วยวิธี LPA ซึ่งพบสูงถึงร้อยละ 13 ของ NTM ทั้งหมด แสดง

ให้เห็นว่ายังมีเชื้อมัยโคแบคทีเรียก่อโรคที่มีความสำคัญทางคลินิกชนิดอื่นอีกที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดได้ ซึ่งชุดทดสอบในปัจจุบันมีข้อจำกัดด้านจำนวนชนิดของเชื้อมัยโคแบคทีเรียที่สามารถแยกได้ เนื่องจากเชื้อมัยโคแบคทีเรียมีมากกว่าร้อยละ 10 ทำให้ยากต่อการผลิตชุดทดสอบให้ครอบคลุมทุกชนิด ซึ่งเป็นปัญหาต่อการรักษาผู้ป่วย เนื่องจากเชื้อ NTM แต่ละชนิดใช้สูตรยารักษาแตกต่างกันไป หากไม่ทราบชนิดของเชื้อจะทำให้ไม่สามารถเลือกสูตรยาที่เหมาะสมในการรักษาได้ นอกจากเชื้อ NTM จะเป็นเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วยเอดส์แล้ว ยังสามารถติดเชื้อแบบแพร่กระจายได้ในผู้ป่วยโรคอื่น เช่น โรค cystic fibrosis โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) โรคมะเร็ง หรือได้รับยากดภูมิคุ้มกันเป็นเวลานาน²⁰

แนวโน้มของเชื้อมัยโคแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด ในช่วงระยะเวลา 7 ปี พบว่าในช่วงแรกนั้นเชื้อก่อโรคที่สำคัญคือเชื้อวัณโรค โดยในปีงบประมาณ 2553 พบสูงถึงร้อยละ 60.0 ขณะที่เชื้อ NTM พบร้อยละ 40.0 แต่เมื่อเวลาผ่านไปกลับพบว่าแนวโน้มการติดเชื้อวัณโรคลดลง และพบเชื้อ NTM เพิ่มขึ้น โดยพบเชื้อวัณโรคในสัดส่วนต่ำที่สุดในปีงบประมาณ 2558 พบเพียงร้อยละ 37.5 แต่กลับพบเชื้อ NTM สูงถึงร้อยละ 62.5 และในปีงบประมาณ 2559 ยังคงพบเชื้อ NTM ในสัดส่วนที่สูงกว่าเชื้อวัณโรค โดยพบเชื้อ NTM ร้อยละ 58.8 และพบเชื้อวัณโรคร้อยละ 41.2 ซึ่งในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีก็พบแนวโน้มในลักษณะเดียวกัน โดยในปีงบประมาณ 2553 พบสัดส่วนเชื้อวัณโรคและ NTM เท่ากันร้อยละ 50.0 แต่ในปีงบประมาณ 2559 กลับพบเชื้อ NTM สูงขึ้นถึงร้อยละ 63.6 และพบเชื้อวัณโรคเพียงร้อยละ 36.4 จะเห็นได้ว่าการก่อโรคติดเชื้อในกระแสเลือดของเชื้อวัณโรคมีแนวโน้มลดลงอย่างต่อเนื่อง ขณะที่การก่อโรคของเชื้อ NTM กลับพบว่ามีแนวโน้มที่สูงขึ้น ซึ่งสาเหตุหนึ่งอาจเนื่องมาจากการดำเนินงานป้องกันและควบคุมวัณโรคของประเทศไทยที่ทำมาอย่างยาวนาน ทำให้อัตราของผู้ป่วยวัณโรคลดลงอย่างต่อเนื่อง²¹ แต่สำหรับเชื้อ NTM นั้นยังคงถูกละเลยและไม่ได้ให้ความสำคัญมากเท่าวัณโรค ทั้งนี้อาจเป็นเพราะยังไม่พบรายงานการติดต่อของเชื้อ NTM จากคนสู่คนเหมือนดังเช่นเชื้อวัณโรค²² แต่ทั้งนี้กลับทำให้เชื้อ NTM เป็นปัญหาอย่างมากต่อการวินิจฉัยและรักษา เนื่องจากเชื้อวัณโรคและ NTM ไม่สามารถแยกได้จากการตรวจพื้นฐานเช่นการตรวจหาเชื้อ AFB และที่สำคัญสูตรยารักษามีความแตกต่างกัน ดังนั้นการวินิจฉัยเพื่อแยกชนิดของเชื้อทางห้องปฏิบัติการที่ถูกต้อง แม่นยำ และที่สำคัญคือใช้ระยะเวลาที่รวดเร็ว จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งต่อการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อมัยโคแบคทีเรียในกระแสเลือด เพราะการติดเชื้อในกระแสเลือดถือว่าเป็นภาวะอันตรายที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ซึ่งการเพาะเชื้อทางห้องปฏิบัติการอาจไม่สามารถตอบสนองต่อการรักษาได้ทันเนื่องจากต้องใช้เวลาในการนำวิธีทดสอบทางอนุชีววิทยาไปใช้อาจเป็นทางเลือกหนึ่งที่ตอบสนองทั้งในด้านความถูกต้อง แม่นยำ และรวดเร็ว แต่วิธีนี้ยังมีข้อจำกัดที่สำคัญคือ น้ำยาและอุปกรณ์ที่ยังมีราคาแพงมากในปัจจุบัน เนื่องจากต้องนำเข้าจากต่างประเทศ

ในด้านการป้องกันควบคุมโรคทั้งเชื้อวัณโรคและเชื้อ NTM นั้น การป้องกันโดยตรงจากคนสู่คน สำหรับเชื้อวัณโรค และการป้องกันการติดเชื้อ NTM จากสิ่งแวดล้อมเป็นสิ่งที่ยากต่อการปฏิบัติ แต่สิ่งสำคัญที่พบคือการติดเชื้อมัคโคแบคทีเรียในกระแสเลือดมีความเกี่ยวข้องอย่างยิ่งกับการติดเชื้อเอชไอวี ดังนั้นมาตรการสำคัญที่จะลดโรคลงได้นอกจากจะป้องกันควบคุมการแพร่ของเชื้อมัคโคแบคทีเรียเองแล้ว จะต้องทำควบคู่กับการควบคุมเอชไอวี โดยประการแรกต้องเร่งดำเนินการป้องกันควบคุมการแพร่ของเชื้อเอชไอวีเพื่อลดจำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีลง ประการที่สองในส่วนผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีนั้น ต้องมีการตรวจติดตามระดับ CD4⁺ T-lymphocyte และระดับไวรัสในกระแสเลือดอย่างสม่ำเสมอตามเกณฑ์มาตรฐาน และมีการติดตามการกินยาอย่างต่อเนื่องเพื่อป้องกันการลดลงของระดับ CD4⁺ T-lymphocyte และระดับไวรัสที่สูงขึ้น ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่จะทำให้เกิดการติดเชื้อมัคโคแบคทีเรียก่อโรค และเกิดการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย ซึ่งเป็นอันตรายร้ายแรงต่อชีวิตผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature. Genus mycobacterium [Internet]. Massachusetts. [cited 2017 Apr 16]. Available from: <http://www.bacterio.net/mycobacterium.html>
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva, Switzerland: WHO; 2016.
3. Halstrom S, Price P, Thomson R. Review: environmental mycobacteria as a cause of human infection. *Int J Mycobacteriol* 2015; 4: 81-91.
4. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-95.
5. The Joint United Nations Programme on HIV and AIDS. HIV-related opportunistic diseases. Geneva, Switzerland: UNAIDS; 1998.
6. Naba MR, Kanafani ZA, Awar GN, Kanj SS. Profile of opportunistic infections in HIV-infected patients at a tertiary care center in Lebanon. *J Infect Public Health* 2010; 3: 130-3.
7. Takalkar AA, Saiprasad GS, Prasad VG, Madhekar NS. Study of opportunistic infections in HIV seropositive patients admitted to Community Care Centre (CCC), KIMS Narketpally. *Biomed Res* 2012; 23: 139-42.
8. Mitiku H, Weldegebreel F, Teklemariam Z. Magnitude of opportunistic infections and associated factors in HIV-infected adults on antiretroviral therapy in eastern Ethiopia. *Dove Med Press* 2015; 7: 137-44.
9. Sandhu A, Samra AK. Opportunistic infections and disease implications in HIV/AIDS. *Int J Pharm Sci Invent* 2013; 2: 47-54.

10. Department of Health and Human Services. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-Infected adults and adolescents [Internet]. USA. [cited 2017 Apr 16]. Available from: [https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultOI TablesOnly.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultOI%20TablesOnly.pdf)
11. Chetchotisakd P, Kiertiburanakul S, Mootsikapun P, Assanasen S, Chaiwarith R, Anunnatsiri S. Disseminated nontuberculous mycobacterial infection in patients who are not infected with HIV in Thailand. Clin Infect Dis 2007; 45: 421-7.
12. Archibald LK, Dulk MOD, Pallangyo KJ, Reller LB, Fatal *Mycobacterium tuberculosis* bloodstream infections in febrile hospitalized adults in Dar es Salaam, Tanzania. Clin Infect Dis 1997; 26: 290-6.
13. Clump JA, Ramadhani HO, Morrissey AB, Saganda W, Mwako MS, Yang LY, et al. Bacteremic disseminated tuberculosis in Sub-Saharan Africa: a prospective cohort study. Clin Infect Dis 2012; 55: 242-50.
14. Jacob ST, Pavlinac PB, Nakiyingi L, Banura P, Baeten JM, Morgan K, et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in a cohort of HIV-infected patients hospitalized with severe sepsis in Uganda-high frequency, low clinical sensitivity and derivation of a clinical prediction score. PLoS One 2013; 8(8): e70305. DOI: 10.1371/journal.pone.0070305. PubMed Central PMCID: PMC3734073.
15. Kobayashi T, Nishijima T, Teruya K, Aoki T, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H. High mortality of disseminated non-tuberculous mycobacterial infection in HIV infected patients in the antiretroviral therapy era. PLoS One 2016; 11(3): e0151682. DOI: 10.1371/journal.pone.0151682.
16. Office of the National Economics and Social Development Board. Social and quality of life database system [Internet]. Thailand. [cited 2017 May 7]. Available from: http://social.nesdb.go.th/SocialStat/StatReport_Final.aspx?reportid=1114&template=1R2C&yeartype=M&subcatid=17
17. Keshavjee S, Farmer PE. Tuberculosis, drug resistance and the history of modern medicine. N Engl J Med 2012; 367: 931-6.
18. American Thoracic Society. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 367-416.
19. Chuchottaworn C, Sathapatayawongs B, Tansuphsawadikul S, Suwanagool S, Kantipong P, Pornchaipoonthavee S. Prevalence of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in Thai AIDS patients. J Med Assoc Thai 1999; 82: 643-7.
20. Faria S, Joao I, Jordao L. General overview on nontuberculous mycobacteria, biofilms, and human infection. J Pathog 2015. Article ID 809014. 10 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/809014>

21. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. ผลการดำเนินงานควบคุมวัณโรคปีงบประมาณ 2552 – 2558. [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 12 พ.ค. 2560]. แหล่งข้อมูล: <https://www.tbthailand.org/documents.html>
22. Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. J Thorac Dis 2014; 6(3): 210-20. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.24