



การประชุมอภิปรายผู้ป่วยโรคติดเชื้อ ครั้งที่ 2/2559 Interhospital Case Conference on Infectious Diseases (ICCID)
จัดโดย สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย เพื่อหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ
วันพฤหัสบดีที่ 12 พฤษภาคม 2559 เวลา 13.00-15.30 น.
ณ ห้องประชุม ตึกภูมิสิริ มหิดลธรรมศาสตร์ ชั้น 12 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ

Case Summary Case 2

ผู้นำเสนอ	นายแพทย์คริส พุจินันต์	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่ปรึกษา	ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ชัชมา สวนกระต่าย	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

"A 70-year-old man presented with fever for 5 days"

ชายไทย อายุ 70 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดนครราชสีมา อาชีพทำสวนมั่งคุด, รับไว้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นครั้งที่ 2 เมื่อวันที่ 7 มีนาคม 2559

Chief complaint: ไข้ 5 วันก่อนมาโรงพยาบาล

Present illness: ก่อนหน้านั้น ทำกิจวัตรประจำวันด้วยตนเองได้

- 6 เดือนก่อนมารพ. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น multiple myeloma IgG kappa ISS stage I และได้รับการรักษาต่อเนื่องที่รพ. จุฬาลงกรณ์
- 11 วันก่อนมารพ. ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด VMP regimen (bortezomib, melphalan, prednisolone)
- 8 วันก่อนมารพ. ผู้ป่วยมาตรวจตามนัดเป็นผู้ป่วยนอก ไม่มีไข้ ไม่มีจุดเลือดออกตามตัว ไม่มีผื่นขึ้น ไม่มีแผลในช่องปากหรือทวารหนัก
ปัสสาวะอุจจาระปกติ ผล CBC; Hb = 5.5 g/dL, HCT = 17%, WBC = 650 cells/ μ L, PMN = 32%,
L = 62%, Mono = 4%, Eo = 2%, Baso = 0%, PLT = 10,000 cells/ μ L
ได้รับการรักษาด้วย GCSF 300 mcg SC OD และ amoxicillin/clavulanic acid (1 g) tab po bid pc
- 5 วันก่อนมารพ. ผู้ป่วยมีไข้ ไม่หนาวสั่น วัดไข้ที่บ้านได้ 38-38.5°C รู้สึกอ่อนเพลียเบื่ออาหาร ทานอาหารได้ลดลง ไม่มีคลื่นไส้
อาเจียน ไม่ไอ ไม่หอบเหนื่อย ไม่มีน้ำมูก ไม่ปวดกล้ามเนื้อ ไม่มีท้องเสีย ไม่ปวดท้อง ไม่เจ็บก้น ไม่มีจุดเลือดออก
ตามตัว ไม่มีผื่นขึ้น ไม่มีแผลในปาก ไม่มีปัสสาวะแสบขัด ไม่ปวดข้อ ผู้ป่วยไม่ได้ไปรับการรักษาที่ไหน ไม่ได้ซื้อยา
รับประทานเอง อาการไข้ไม่ดีขึ้น
- 1 วันก่อนมารพ. ผู้ป่วยมาตรวจตามนัดและได้รับไว้ในรพ.

Past history

- Multiple myeloma, IgG Kappa, ISS stage I, วินิจฉัยเมื่อ ตุลาคม 2558, มาด้วยอาการอ่อนเพลีย, เหนื่อยเวลาอ่อนแรงและซีดมานาน 1 เดือน เริ่มการรักษาด้วย VMP regimen ครั้งแรกเมื่อ 2-12 พ.ย. 2558 มีปัญหา febrile neutropenia, hemoculture: no growth, รักษาด้วย ceftazidime 7 วัน ไข้ลงดี จึงเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัดเป็น Veldex regimen (bortezomib, dexamethasone) อีก 2 ครั้งในเดือน ธ.ค. 2558 และ ม.ค. 2559 ล่าสุดได้รับ VMP regimen เป็นครั้งที่ 2 เมื่อ 15-26 ก.พ. 2559
- Intercritical gout, วินิจฉัยเมื่อปี 2523, ไม่มีอาการปวดข้อมานานเป็นปี
- Essential hypertension, วินิจฉัยเมื่อ 10 ปีก่อน, ทราบจากการตรวจสุขภาพประจำปี

Personal and family history: ไม่ใช้ยาสมุนไพร, ปฏิเสธประวัติดื่มแอลกอฮอล์ และสูบบุหรี่, ปฏิเสธประวัติใช้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้นเลือด, ที่บ้านไม่ได้เลี้ยงสัตว์

Current medication: Acyclovir (200 mg) 2 tab po tid pc (3 days/week), omeprazole (20 mg) 1 tab po ac, colchicine (0.6 mg) 1 tab po pc



การประชุมอภิปรายผู้ป่วยโรคติดเชื้อ ครั้งที่ 2/2559 Interhospital Case Conference on Infectious Diseases (ICCID)

จัดโดย สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย เพื่อหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ

วันพฤหัสบดีที่ 12 พฤษภาคม 2559 เวลา 13.00-15.30 น.

ณ ห้องประชุม ตึกภูมิสิริ มังคลานุสรณ์ ชั้น 12 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ

Physical examination

GA: A Thai male, good consciousness, weight 57 kg, BMI 21.7 kg/m²

V/S: BP 140/70 mmHg, PR 90/min, BT 39.4°C, RR 22 /min

HEENT: markedly pale, anicteric sclera, no dental caries, no injected pharynx and tonsils, normal oral mucosa, no injected both tympanic membrane, no engorged neck vein, no cervical lymphadenopathy

Heart: apical beat at 5th ICS, MCL, no heave, no thrill, normal S1, S2, no murmur

Lungs: trachea in midline, normal chest expansion, normal breath sound, no adventitious sound

Abdomen: no superficial vein dilation, no abdominal distension, normal bowel sound, soft not tender, no guarding, no rebound tenderness, liver not palpable, span 10 cm, spleen not palpable, splenic dullness negative

Extremities: no palmar erythema, no swelling, warmth or redness, no limit ROM, no tender along joint line

Skin: no rash, no petechiae, no skin nodule

NS: Alert, orientate to time, place and person, pupil 3 mm RTLBE, EOM full, no nystagmus, no facial palsy, no tongue deviation, gag positive both sides

Cerebellar signs: normal, motor power grade V all, sensory: normal pinprick sensation, DTR 2+ all,

Stiff neck: negative

Anus: no perianal tenderness

Investigations: CBC: Hb 6.5 g/dL, Hct 19.9%, MCV 83.6 fL, MCH 27.4 pg, MCHC 32.8 g/dL, RDW 15%, WBC 302/μL (PMN 21.9%, L 75.7%, Mono 0%, Eos 0.4%, Baso 2%), platelets 6,000/μL

Blood chemistry: Total protein 5.9 g/dL, Albumin 3.2 g/dL, Total bilirubin 0.46 mg/dL, Direct bilirubin 0.2 mg/dL, SGOT 19 U/L, SGPT 25 U/L, ALP 38 U/L, Globulin 2.8 g/dL, BUN 14 mg/dL, Creatinine 0.95 mg/dL, Na 134 mmol/L, K 3.4 mmol/L, Cl 101 mmol/L, HCO₃ 20 mmol/L, Ca 8.3 mg/dL



รูปที่ 1 Chest X-ray

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย ceftazidime 2 g IV q 8 h นาน 3 วันยังมีไข้สูงไม่มีหนาวสั่น จึงเปลี่ยนยาเป็น piperacillin/tazobactam 4.5 g IV q 6 h ยังคงมีไข้ทุกวัน ในวันที่ 5 ของการรักษาในโรงพยาบาลผู้ป่วยมีผื่นนูนแดงเจ็บขึ้นบริเวณแขนซ้ายและขาขวา ดังรูปที่ 2-4



การประชุมอภิปรายผู้ป่วยโรคติดเชื้อ ครั้งที่ 2/2559 Interhospital Case Conference on Infectious Diseases (ICCID)
จัดโดย สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย เพื่อหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ
วันพฤหัสบดีที่ 12 พฤษภาคม 2559 เวลา 13.00-15.30 น.
ณ ห้องประชุม ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 12 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ

ตรวจร่างกาย Skin: multiple erythematous subcutaneous nodules, vary in size (2-4 cm in diameter), tender, no fluctuation on left arm and right leg



รูปที่ 2 Lateral aspect of left arm



รูปที่ 3 Posterior aspect left arm



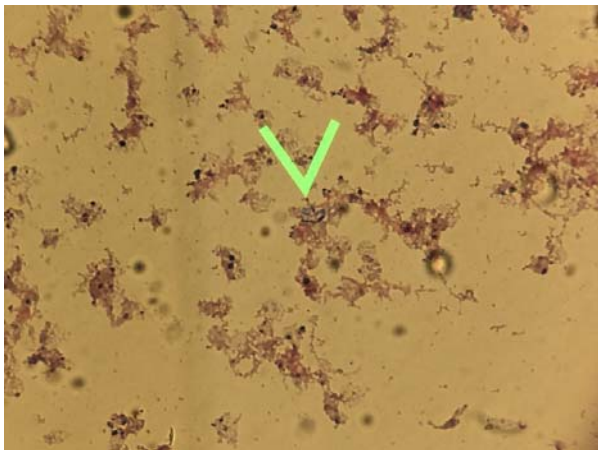
รูปที่ 4 Right leg

Progression: ในวันที่ 5 ของการรับไว้ในโรงพยาบาล ห้องปฏิบัติการรายงานผลเพาะเชื้อในเลือดของผู้ป่วยเป็น Gram-positive bacilli ที่ 91 และ 181 ซม. ลักษณะการติดสีเป็น irregular staining ดังรูปที่ 5 เมื่อย้อม acid fast staining ให้ผลบวกดังรูปที่ 6 และเพาะเชื้อขึ้นบน Lowenstein-Jensen medium ยืนยันชนิดเชื้อก่อโรคด้วยวิธี reverse hybridization line probe assay (INNO-LiPA) ผลเป็น *Mycobacterium abscessus*

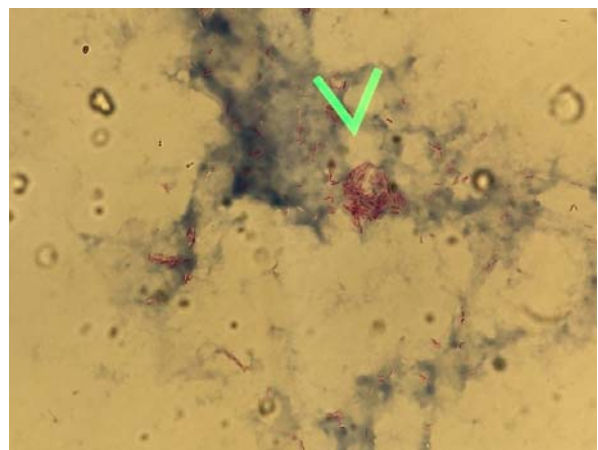
ผล skin biopsy: the fibrous septa of subcutaneous fat are thickened and contain a mixed inflammatory, predominated lymphohistiocytes, and numerous extravasated erythrocytes. Neither granuloma nor vasculitis is seen เข้าได้กับ erythema nodosum

Final diagnosis: *Mycobacterium abscessus* septicemia with erythema nodosum

Management: ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย imipenem/cilastatin, clarithromycin และ amikacin แต่อาการไข้ไม่ดีขึ้นร่วมกับยังคงมี neutropenia ตลอดและเสียชีวิตในที่สุด



รูปที่ 5



รูปที่ 6



การประชุมอภิปรายผู้ป่วยโรคติดเชื้อ ครั้งที่ 2/2559 Interhospital Case Conference on Infectious Diseases (ICCID)

จัดโดย สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย เพื่อหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ

วันพฤหัสบดีที่ 12 พฤษภาคม 2559 เวลา 13.00-15.30 น.

ณ ห้องประชุม ดิโกนิมิลิริงคลานูสตรัม ชั้น 12 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ

Microbiology: *Mycobacterium abscessus*

Phylum: *Actinobacteria*

Family: *Mycobacteriaceae*

Genus: *Mycobacterium*

M. abscessus เป็นเชื้อหนึ่งในกลุ่ม rapid growing mycobacteria ที่พบบ่อย (*M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. smegmatis*) ซึ่งจะโตเร็วกว่ากลุ่ม slow growing mycobacteria (*M. tuberculosis*, *M. avium* complex; MAC) จะเพาะเชื้อขึ้นได้ภายใน 1 สัปดาห์

M. abscessus พบครั้งแรกจากการติดเชื้อที่หัวเข่า (knee abscess) ในปี ค.ศ. 1952 เดิม *M. chelonae* และ *M. abscessus* จัดอยู่ใน species เดียวกัน จนกระทั่งปี ค.ศ. 1992 จึงได้มีการ reclassified ให้แยกเป็นคนละ species

M. abscessus เป็นเชื้อก่อโรคในคนที่สำคัญ ทำให้เกิดการติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อ (skin and soft tissue infection), การติดเชื้อที่ปอด (bronchiolitis, bronchiectasis, nodules, consolidation, หรือ cavities) การติดเชื้อในกระแสเลือด (bacteremia) และรุกรานไปทั่วร่างกาย (disseminated infection) ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือผู้ป่วยที่ถูกกดภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะในรายที่มีการปลูกถ่ายอวัยวะ ปอด (lung transplantation) นอกจากนี้ยังเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในสถานพยาบาล เช่น จากการผ่าตัดเสริมความงาม (cosmetic surgery), การดูดไขมัน (liposuction), การให้สารน้ำทางเส้นเลือดดำ (intravenous infusion) โดยเกิดจากการปนเปื้อนเชื้อในน้ำยาฆ่าเชื้อ (disinfectants), น้ำเกลือออร์มอล (normal saline) หรือจากเครื่องมือที่ใช้ในการผ่าตัด และการสัมผัส (contact transmission)

M. abscessus พบได้ตามแหล่งน้ำต่างๆ เช่น น้ำฝน สระว่ายน้ำ น้ำประปา หรือน้ำดื่ม และอาจพบได้ในน้ำยาฆ่าเชื้อ เนื่องจาก *M. abscessus* ตีต่อน้ำยาฆ่าเชื้อ (disinfectants หรือ antiseptics) ทำให้เกิดการติดเชื้อหลังผ่าตัด หรือหลังทำหัตถการ

M. abscessus เป็นเชื้อที่ดื้อยามากที่สุดในเชื้อ mycobacteria เมื่อพบผู้ป่วยที่ให้ผล AFB positive แต่ไม่ได้ทำการเพาะเชื้อแล้ว การรักษาไม่ได้ผล ควรคิดถึงเชื้อนี้ด้วย

การดื้อยาของ *M. abscessus* เกิดจาก natural (intrinsic) และ acquired resistance ดังนี้

I. Natural resistance เกิดจาก

1. cell wall ที่หนากว่าแบคทีเรียอื่นๆ ซึ่งประกอบด้วยชั้น mycolates (waxy) ทำให้ยาผ่านไม่ได้หรือผ่านได้น้อย
2. การสร้าง enzyme เช่น
 - aminoglycoside acetyltransferase และ aminoglycoside phosphotransferase ทำให้ดื้อต่อยา aminoglycosides
 - rifampicin ADP-ribosyltransferase ทำให้ดื้อต่อยา rifampicin
 - 23S RNA methyltransferase ทำให้ดื้อต่อยา macrolides
3. efflux pump โดยอาศัยโปรตีน ABC transporters และ MmpL family ทำให้ดื้อต่อยาหลายกลุ่ม
4. genetic polymorphism of target genes เช่น
 - การดื้อยาต่อ ethambutol (MIC > 64 µg/mL),
 - การดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolones (MIC > 8 µg/mL)

II. Acquired resistance เช่น

1. การดื้อยา aminoglycosides เกิดจาก mutation ที่ gene *rrs* ซึ่งมีผลต่อ 16S RNA ทำให้ดื้อยา kanamycin, amikacin, gentamicin และ tobramycin (MIC > 1,000 µg/mL)
2. การดื้อยา macrolides เกิดจาก mutation ที่ gene *rrl* ทำให้มีผลต่อ 23S RNA ซึ่งเป็น target ร่วมของยาในกลุ่ม macrolides, lincosamides และ streptogramins ทำให้ดื้อต่อยากลุ่ม macrolides, lincosamides และ streptogramins แบบ cross resistance ได้ นอกจากนี้ยังพบว่าการดื้อยาแบบเหนี่ยวนำ (inducible macrolide resistance) คือสายพันธุ์ที่ไว เมื่อให้ยาไปแล้วระยะหนึ่ง (3-7 วัน) อาจเหนี่ยวนำให้ดื้อยาได้ โดยพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *M. abscessus* (sensu stricto) หลังจากรักษาด้วยยา clarithromycin มีการดื้อยาระหว่างการรักษาได้มากกว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยา azithromycin แต่ไม่พบการเหนี่ยวนำให้ดื้อยาในเชื้อ *M. massiliense* (Chol G, Am J Respir Crit Care Med



การประชุมอภิปรายผู้ป่วยโรคติดเชื้อ ครั้งที่ 2/2559 Interhospital Case Conference on Infectious Diseases (ICCID)
จัดโดย สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย เพื่อหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ
วันพฤหัสบดีที่ 12 พฤษภาคม 2559 เวลา 13.00-15.30 น.
ณ ห้องประชุม ตึกภูมิสิริ มหิดลวิทยานุสรณ์ ชั้น 12 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ

2012;186:917-25.)

3. การดื้อยา fluoroquinolones เกิดจาก mutation ที่ gene *gyrA*

การทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพสำหรับเชื้อ *M. abscessus* CLSI แนะนำให้เชื้อกลุ่ม rapid growing mycobacteria ทดสอบกับ
ยา macrolides (clarithromycin), aminoglycosides (amikacin), fluoroquinolones, imipenem, doxycycline, tigecycline, cefoxitin,
cotrimoxazole, และ linezolid ด้วยวิธี broth microdilution โดยใช้ cation-adjusted Mueller-Hinton broth supplemented with oleic
albumin dextrose catalase [Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae and
other aerobic actinomycetes. Approved standard-second edition. CLSI document M24-A2. Wayne (PA): The Institute; 2011.] พบว่า
ผลในหลอดทดลอง (*in vitro*) เชื้อไวต่อยา amikacin, clarithromycin และ cefoxitin มากที่สุด แต่มีการศึกษาต่างๆที่พบว่าเชื้อดื้อยามากขึ้น
ดังนี้

การศึกษาที่ 1 เป็นการศึกษาเชื้อ *M. abscessus* 167 isolates จาก multicenter ในไต้หวัน (SMART program) ปี ค.ศ. 2002-2003
(Huang TS, J Formos Med Assoc 2008;107:281-7.) พบว่า ไวต่อ clarithromycin, ciprofloxacin และ imipenem เป็นร้อยละ 52.7, 35.7
และ 28.9 ตามลำดับ

การศึกษาที่ 2 เป็นการศึกษาเชื้อ *M. abscessus* 74 isolates จากเกาหลีใต้ ปี ค.ศ. 2005-2006 (Park S, J Korean Med Sci
2008;23:49-52.) พบว่า ไวมากต่อ amikacin, cefoxitin และ clarithromycin เป็นร้อยละ 99, 99 และ 91 ตามลำดับ และไวปานกลางต่อ
imipenem, ciprofloxacin และ moxifloxacin เป็นร้อยละ 55, 57 และ 73 ตามลำดับ

การศึกษาที่ 3 เป็นการศึกษา clinical outcome จากการติดเชื้อ *M. abscessus* 40 isolates ในไต้หวัน ปี ค.ศ. 2006-2008 (Huang Y,
J Microbiol Immunol Infect 2010;43:401-6.) พบผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ ดังนี้

Antimicrobial agents	MIC (μg/mL)			% Susceptibility
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
Amikacin	0.125-64	4	16	95.0
Cefoxitin	16-256	32	32	32.5
Ciprofloxacin	0.064-64	4	16	10.0
Clarithromycin	0.032-8	0.25	2	92.5
Doxycycline	0.125-256	32	128	7.5
Imipenem	1-256	16	128	12.5
Moxifloxacin	0.064-32	8	32	22.5
Sulfamethoxazole	16-256	256	256	7.5
Tigecycline	0.064-2	0.5	2	100

ปัจจุบัน *M. abscessus* complex ประกอบด้วย 3 subspecies คือ *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp.
massiliense และ *M. abscessus* subsp. *bolletii* ซึ่งไม่สามารถใช้การวินิจฉัยแยกเชื้อด้วย phenotypic analysis ต้องใช้ genotypic analysis
โดยการใช้ multiple sequencing analysis ที่มี target gene *rpoB*, *hsh65*, *gnd*, *glpK*, *secA* และ *soda* (Lee MR, Emerging Infectious
Diseases, www.cdc.gov/eid, Vol. 21, No. 9, September 2015 and Choi G, J Clin Microbiol 2011;49:1107-9.)



การประชุมอภิปรายผู้ป่วยโรคติดเชื้อ ครั้งที่ 2/2559 Interhospital Case Conference on Infectious Diseases (ICCID)
จัดโดย สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย เพื่อหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ
วันพฤหัสบดีที่ 12 พฤษภาคม 2559 เวลา 13.00-15.30 น.
ณ ห้องประชุม ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 12 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ

M. abscessus complex ให้ผลการความไว หรือคือ ต่อยา doxycycline และ clarithromycin แตกต่างกัน จึงอาจช่วยในการวินิจฉัยแยกเชื้อได้ ดังนี้

Organisms	Doxycycline	Clarithromycin
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>	คือ	ไว หรือ คือ
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i>	ไว	ไว
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i> (พบก่อโรคในคนน้อยมาก)	คือ	คือ