

Skin and soft tissue infections caused by nontuberculous mycobacteria: A review of literature

Suthinee Rutnin MD.

ABSTRACT:

RUTNIN S. SKIN AND SOFT TISSUE INFECTIONS CAUSED BY NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA: A REVIEW OF LITERATURE. THAI J DERMATOL 2015; 31: 170-179.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, RAMATHIBODI HOSPITAL, MAHIDOL UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

Skin and soft tissue infections (SSTIs) caused by nontuberculous mycobacteria (NTM) are underrecognized and difficult to treat. Diagnosis can be challenging due to a variety of clinical presentations, low yield from cultured specimens, and nonspecific histopathology from skin biopsy. In addition, optimal medical and surgical management are controversial. This review focuses on updates in diagnostic tests along with clinical manifestation and management of NTM infections of skin and soft tissue.

Key words: nontuberculous mycobacteria, skin and soft tissue infections

บทคัดย่อ :

สุธินี รัตนิน บทความพินิจวิชาการของโรคติดเชื้อมัคโคแบคทีเรียกลุ่มที่ไม่ใช่วัณโรคที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนวารสารโรคผิวหนัง 2558; 31: 170-179.

สาขาวิชาโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

โรคติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนที่เกิดจากเชื้อมัคโคแบคทีเรียกลุ่มที่ไม่ใช่วัณโรคยังเป็นที่ไม่รู้จักแพร่หลายและยากต่อการรักษา การวินิจฉัยโรคเป็นสิ่งท้าทายเนื่องจากผู้ป่วยมาด้วยอาการที่หลากหลาย ผลเพาะเชื้อโอกาสที่จะพบเชื้อมีน้อยและผลการตรวจชิ้นเนื้อทางห้องปฏิบัติการไม่จำเพาะ ทำให้ยากต่อการวินิจฉัยโรค นอกจากนี้การรักษาด้วยยาและการผ่าตัดที่เหมาะสมที่สุดก็ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ บทความนี้ได้รวบรวมความรู้ใหม่เกี่ยวกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการวินิจฉัยโรค อาการแสดงทางคลินิกและการวางแผนการรักษาแก่ผู้ป่วยโรคติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนจากเชื้อมัคโคแบคทีเรียกลุ่มที่ไม่ใช่วัณโรค

คำสำคัญ: โรคติดเชื้อมัคโคแบคทีเรียกลุ่มที่ไม่ใช่วัณโรค, การติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน

Introduction

Nontuberculous mycobacteria (NTM) หรือ Mycobacteria other than tuberculosis (MOT) เป็นโรคติดเชื้อมัคโคแบคทีเรียกลุ่มที่ไม่ใช่วัณโรค ซึ่งถือเป็นโรคที่มีความสำคัญและพบอุบัติการณ์การเกิดโรคเพิ่มมากขึ้นในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมา¹ โดยพบได้ทั้งในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติและภูมิคุ้มกันบกพร่อง ปัจจุบันด้วยวิธีทางพันธุกรรม สามารถตรวจพบเชื้อ NTM ได้ถึง 170 สายพันธุ์² แต่ NTM บางสายพันธุ์เท่านั้นที่ก่อให้เกิดโรค

อาการแสดงแบ่งได้เป็น 4 ลักษณะตามสมาคมโรคทรวงอกแห่งสหรัฐอเมริกา ดังนี้ การติดเชื้อในปอด การติดเชื้อที่ต่อมน้ำเหลือง การติดเชื้อแพร่กระจาย และการติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน (skin and soft tissue infections or SSTIs)³ โดยการติดเชื้อ SSTIs มีอาการแสดงที่หลากหลายและ ผลการตรวจพยาธิวิทยาไม่จำเพาะ ผลเพาะเชื้อโอกาสเจอมัคโคแบคทีเรียน้อย ทำให้ยากต่อการวินิจฉัย ดังนั้นจึงควรสงสัยโรคติดเชื้อกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่แสดงอาการติดเชื้อที่ผิวหนังที่ผลเพาะเชื้อ

แบคทีเรียไม่พบเชื้อ ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่ใช้ทั่วไป การวินิจฉัยโรคต้องอาศัยการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อให้สามารถวางแผนการรักษาให้แก่ผู้ป่วยได้อย่างถูกต้อง

Epidemiology and risk factors

เชื้อ NTM พบได้ทั่วโลก อาศัยอยู่ในสิ่งแวดล้อมทั่วไป เช่น น้ำ ดิน ฟันละออง ผลิตภัณฑ์จากนม เลือดของสัตว์เลือดเย็น เป็นต้น การแพร่เชื้อติดต่อโดยทางหายใจ การรับประทาน หรือ ผ่านผิวหนังโดยตรง ผู้ป่วยจึงแสดงอาการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ ต่อมน้ำเหลือง ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนต่างๆ ดังได้กล่าวข้างต้น ปัจจุบันยังไม่พบการติดต่อจากคนสู่คน

ปัจจัยเสี่ยงต่างๆที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ NTM ที่ SSTIs มีดังนี้

1. Nonsurgical cosmetic and body-modification procedures

- การสัก (tattooing)

ในช่วง 4 ปีที่ผ่านมา พบการระบาดของ NTM ที่ SSTIs สัมพันธ์กับการสัก โดยเชื้อส่วนใหญ่เกิดจาก *M. chelonae* แต่ก็พบ *M. abscessus* และสายพันธุ์อื่นร่วมด้วย⁴ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในสหรัฐอเมริกาเกิดจากการสักสีดำหรือเทา การปนเปื้อนเชื้ออยู่ในช่วงขั้นตอนการผลิตสี การผสมสีกับน้ำประปา โดยผู้ป่วยมีผื่นลักษณะเป็นตุ่มนูน (papules, nodules) หรือเป็นฝีขนาดใหญ่ ในบริเวณที่ได้รับการสัก

- การทำหัตถการเพื่อความสวยงามและการทำสปา (cosmetic dermal procedures and spa-related treatment)

พบรายงานการติดเชื้อ NTM จากผู้ป่วยที่ฉีดสารเติมเต็ม (filler injection)⁵, ฉีด mesotherapy⁶ ทั้งจากแพทย์และบุคลากรที่ไม่ใช่แพทย์เพิ่มมากขึ้น รวมถึงรายงานการติดเชื้อหลังฝังเข็ม⁷ การทำเลเซอร์ (fractional CO2 laser resurfacing)⁸ การทำสปาร้อน⁹ และการทำเล็บด้วยเช่นกัน¹⁰ โดยส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อกลุ่ม rapidly growing

mycobacteria (RGM) เช่น *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*

2. การทำหัตถการผ่าตัด (surgical procedures)

พบการติดเชื้อ *M. chelonae* และ *M. abscessus* ตามหลังการดูดไขมัน (liposuction) ในประเทศสหรัฐอเมริกา และผู้ป่วย “lipotourist” ที่เดินทางจากสหรัฐอเมริกาไปสาธารณรัฐโดมินิกัน เพื่อผ่าตัดศัลยกรรมหน้าท้อง¹¹ มีการติดเชื้อ *M. fortuitum* ตามหลังการผ่าตัดเสริมหน้าอก¹² และพบผู้ป่วยมากกว่า 1000 รายที่ติดเชื้อ SSTIs ตามหลัง video-assisted surgery ในประเทศบราซิลจากเชื้อ *M. massiliense*¹³

3. ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง

พบอุบัติการณ์เกิดติดเชื้อ NTM ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการได้รับยา anti-tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)¹⁴ ผู้ป่วยโรคเอดส์¹⁵ และผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายอวัยวะเพิ่มมากขึ้น¹⁶ แต่มักมีอาการติดเชื้อที่อวัยวะอื่นๆ ร่วมอยู่ด้วย และอาการแสดงที่ผิวหนังอาจมาจากการติดเชื้อชนิดแพร่กระจาย (disseminated infection)

Table 1 Classification of nontuberculous mycobacteria that cause cutaneous disease

Group and pigment	Rate of growth	Pathogens
Slow growers		
Photochromogens*	2–3 weeks	<i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. simiae</i>
Scotochromogens†	2–3 weeks	<i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. gordonae</i> , <i>M. xenopi</i>
Nonchromogens‡	2–3 weeks	<i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. ulcerans</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. malmoensa</i> , <i>M. terrae</i> , <i>M. genavense</i> , <i>M. nonchromogenicum</i>
Rapid growers	3–5 days	<i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. immunogenum</i> , <i>M. goodii</i> , <i>M. wolinskyi</i> , <i>M. cosmeticum</i> , <i>M. mucogenicum</i>

*Capable of yellow pigment formation upon exposure to light.

†Capable of yellow pigment production without light exposure.

‡ Incapable of pigment production.

Classification

การแบ่งสายพันธุ์เชื้อ NTM คัดแปลงจาก Runyon's classification¹⁷ อาศัยความสามารถในการสร้างเม็ดสี อัตราการเจริญเติบโต และอุณหภูมิที่เหมาะสมในการเติบโต แสดงได้ดังตารางที่ 1

จากตารางเมื่อแบ่งการติดเชื้อ NTM ตามระยะเวลาการเพาะเชื้อ แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มหลัก คือ

-กลุ่ม rapidly growing mycobacteria (RGM) สามารถเพาะเชื้อขึ้นภายในเวลา 7 วัน โดยเชื้อที่ก่อให้เกิด SSTIs ที่พบบ่อย ได้แก่ *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*

-กลุ่ม slowly growing mycobacteria (SGM) ใช้เวลาเพาะเชื้ออย่างน้อย 2-3 สัปดาห์ขึ้นไป โดยเชื้อที่ก่อให้เกิด SSTIs ที่พบบ่อย ได้แก่ *M. marinum* (fish tank granuloma), *M. ulcerans* (Buruli ulcer), และ *M. haemophilum*¹⁸

อย่างไรก็ตาม NTM สายพันธุ์อื่นก็สามารถก่อโรคแบบ SSTIs ได้เช่นกัน

อาการแสดงทางคลินิก

อาการและอาการแสดงการติดเชื้อ NTM ที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน (SSTIs) มีหลากหลาย แต่อาการที่จำเพาะกล่าวคือ เมื่อทราบประวัติและอาการแสดงสามารถให้การวินิจฉัยเบื้องต้นได้ พบได้จาก 2 สายพันธุ์คือ *M. marinum* และ *M. ulcerans* ส่วนจากสายพันธุ์อื่นๆมักแสดงอาการไม่จำเพาะ ต้องอาศัยการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการต่อไป

1. การติดเชื้อที่เกิดจาก *M. marinum* (fish tank or swimming pool granuloma)

M. marinum เป็นเชื้อกลุ่ม SGM อาศัยอยู่ในแหล่งน้ำทั้งน้ำจืด น้ำเค็ม และน้ำกร่อย เช่น สระว่ายน้ำ แม่น้ำ

ทะเลสาบ มหาสมุทร และ พืชรากน้ำ โดยผ่านพาหะก่อโรค คือ ปลา โลมา หอยทาก เป็นต้น และคนเป็น accidental host ผู้ป่วยมักมีประวัติสัมผัสน้ำ เลี้ยงปลา หรือทำงานในพืชรากน้ำ ระยะฟักตัวประมาณ 2-3 สัปดาห์ หลังจากได้รับบาดเจ็บบริเวณผิวหนัง อาการแสดงเริ่มจากเป็น single bluish-red nodules or pustules แดกออกเป็น ulcer หรือ กลายเป็น abscess ต่อมากลายเป็น verrucous plaque พบที่บริเวณมือ นิ้วมือ ข้อศอกและข้อเข่าที่สัมผัสเชื้อ มักพบรอยโรคที่ผิวหนังหลายตำแหน่ง หรือกระจายบริเวณผิวหนังตามตำแหน่งของท่อน้ำเหลือง ที่เรียกว่า sporotrichoid lesions (lymphocutaneous spread) ได้ ซึ่งจะต้องวินิจฉัยแยกโรคกับการติดเชื้อจาก *Sporothrix schenckii*, *Nocardia brasiliensis*, *Leishmania spp.* และ *Francisella tularensis* บางครั้งมีการติดเชื้อที่เนื้อเยื่อที่ลึกลงไป เกิดเป็น tenosynovitis, septic arthritis, osteomyelitis ได้ และพบมีรายงานการติดเชื้อที่ผิวหนังแบบแพร่กระจายในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง¹⁹

2. การติดเชื้อที่เกิดจาก *M. ulcerans* (Buruli ulcer)

M. ulcerans เป็นเชื้อกลุ่ม SGM ที่มีลักษณะเฉพาะเมื่อมีการติดเชื้อ SSTIs พบระบามากในประเทศแถบแอฟริกา บางบริเวณของออสเตรเลีย และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เป็นเชื้อที่อาศัยอยู่ในดิน น้ำ พืชผัก ระยะฟักตัวเฉลี่ย 4-5 เดือน

อาการแสดงเริ่มแรกมีลักษณะ single, asymptomatic, firm, non-tender mobile subcutaneous nodule ขนาดประมาณ 1-2 เซนติเมตร ต่อมาแตกเป็นแผลไม่เจ็บ ขยายขนาดขึ้นเรื่อยๆ กลายเป็น painless ulcer with deep necrotic base and undermined edges ขนาดมักจะขยายได้ถึง 15 เซนติเมตร หรือมากกว่านั้น พบบริเวณขามากกว่า

แขน พบบ่อยในเด็กแอฟริกาตะวันตก มักไม่มีต่อมน้ำเหลืองโต หรืออาการร่วมอื่นๆ ถ้าไม่รักษาก่อให้เกิดแผลเป็น และผิดรูปของแขนขาได้

3. การติดเชื้อที่เกิดจาก *M. haemophilum*

M. haemophilum เป็นเชื้อกลุ่ม SGM ที่ส่วนใหญ่ติดเชื้อในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ cell-mediated immunity ผิดปกติ เช่น ผู้ป่วย AIDS ที่ CD4 count < 100/ μ m ผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ หรือ เปลี่ยนถ่ายไขกระดูก¹⁵ และผู้ป่วยที่มีการใช้ยา biologics เช่น กลุ่ม TNF-alpha blockers หรือ ไซโตไคน์ยับยั้งภูมิคุ้มกัน พบลักษณะรอยโรคที่ผิวหนังได้มากกว่า 75% ในผู้ป่วยที่พบว่ามีการติดเชื้อ *M. haemophilum*¹⁹

โรคนี้พบได้ในผู้ใหญ่และเด็ก ระยะฟักตัวประมาณ 2-3 สัปดาห์ อาการในผู้ใหญ่มาด้วยการติดเชื้อที่ผิวหนังที่ข้อ (septic arthritis) หรือที่ปอดก็ได้ มีลักษณะเป็น multiple violaceous tender papules, plaques, or nodules ที่บริเวณแขนขา โดยเฉพาะบริเวณข้อต่อ (joints) ผื่นอาจกลายเป็นฝี และแตกออกเป็นแผลได้

อาการในเด็กมักมาด้วยต่อมน้ำเหลืองอักเสบ (perihilar, cervical, or submandibular adenitis) และพบการติดเชื้อที่ผิวหนัง ลักษณะเป็น erythematous nodules with ulceration ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายไต และได้รับยากดภูมิคุ้มกันร่วมด้วย

4. การติดเชื้อที่เกิดจาก rapidly growing mycobacteria

ตามที่กล่าวข้างต้น เชื้อกลุ่ม RGM ทำให้เกิดการติดเชื้อที่บริเวณ SSTIs และ ต่อมน้ำเหลืองได้บ่อย อาการแสดงที่ผิวหนังมีได้ตั้งแต่ผื่นรอยโรคเฉพาะที่ การติดเชื้อบริเวณแผลผ่าตัด การติดเชื้อบริเวณสายสวน (catheter) และ ผื่นชนิดแพร่กระจาย

การติดเชื้อเฉพาะที่ ส่วนมากเกิดในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติ¹⁸ มักเกิดตามหลังการบาดเจ็บที่ผิวหนัง การทำหัตถการเสริมความงาม ระยะฟักตัว 3-6 สัปดาห์ ผื่นมีลักษณะเป็น nodules, abscesses, ulcer, draining sinus tracts โดยที่ไม่มีอาการอื่นๆ เช่น ไข้

ในการติดเชื้อตามหลังการผ่าตัด ระยะฟักตัว 2-8 สัปดาห์ เกิดผื่นแดงและแตกออกเป็นแผลมีหนองไหล ที่ตำแหน่งที่เคยผ่าตัดหรือตำแหน่งใกล้เคียง ผู้ป่วยมักมีอาการเจ็บและมีอาการทางระบบอื่นๆ ร่วมด้วย

Central-lined-related infection พบการติดเชื้อที่ตำแหน่งที่ใส่สายสวนหรืออาจมีการแพร่กระจายเชื้อในเลือดไปทั่วร่างกาย เรียก central lined-associated bloodstream infection (CLABSI) โดยเชื้อที่ทำให้เกิดการติดเชื้อชนิดนี้ได้บ่อยคือ *M. fortuitum*

การติดเชื้อที่ผิวหนังแบบแพร่กระจาย (disseminated cutaneous infection) หมายถึงมีอาการแสดงที่ผิวหนังต่างบริเวณกัน 2 ตำแหน่งขึ้นไป มักเกิดในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยเชื้อ *M. chelonae* มักทำให้เกิดผื่นผิวหนังบริเวณขา ขณะที่เชื้อ *M. abscessus* อาจมีการแพร่กระจายเชื้อผ่านกระแสเลือด ไปที่ไขกระดูกและอวัยวะต่างๆ ทั่วร่างกาย ทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้²⁰

Diagnostic methodologies

การวินิจฉัยโรคติดเชื้อ NTM ควรสงสัยกรณีผู้ป่วยแสดงอาการติดเชื้อที่ผิวหนังเรื้อรัง โดยที่ไม่พบเชื้อแบคทีเรียจากการเพาะเชื้อ ไม่ตอบสนองต่อการรับประทานยาปฏิชีวนะทั่วไป ร่วมกับการสืบค้นทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ดังนี้

1. การย้อมเชื้อ

การย้อมเชื้อจากหนอง หรือ ชิ้นเนื้อ ผิวหนังด้วย Gram stain จะพบลักษณะ gram positive rod (poor

stained, beaded rod) และชัดเจนขึ้นเมื่อย้อมด้วยวิธี acid fast stain โดยพบลักษณะ thin, slightly curved to straight, non-motile and non-spore forming acid fast bacilli

2. การตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

มีลักษณะ granulomatous dermatitis with stellate abscess (suppurative granuloma) and sinus tracts และอาจพบผลบวกจากการย้อมเชื้อ acid fast stain จากชิ้นเนื้อ Min K-W และคณะ พยายามแยกลักษณะของการติดเชื้อ NTM และ วัณโรค จากการตรวจทางพยาธิวิทยาที่ผิวหนัง พบว่ากลุ่มวัณโรค พบมีลักษณะ tuberculoid granuloma with caseous necrosis, giant cells และ plasma cells ได้บ่อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่กลุ่ม NTM พบมีลักษณะ neutrophilic infiltrate, interstitial granuloma, small vessel proliferation, และ ย้อมเจอเชื้อจาก acid fast staining ได้บ่อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ สำหรับ suppurative granuloma ถึงแม้จะพบบ่อยกว่าใน NTM เทียบกับกลุ่มวัณโรค แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ²¹

3. การเพาะเชื้อ

การเพาะเชื้อเป็นการยืนยันการวินิจฉัยโรค โดยตามระยะเวลาการเพาะเชื้อเป็น RGM และ SGM ดังได้กล่าวแล้ว แต่โอกาสให้ผลบวกในการเพาะเชื้อมีน้อย เชื้อ NTM ส่วนใหญ่มักเพาะขึ้นที่อุณหภูมิ 35-37 องศาเซลเซียส

แต่อุณหภูมิที่เหมาะสมสำหรับการเพาะเชื้อ *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. haemophilum* อยู่ระหว่าง 30-32 องศาเซลเซียส แพทย์จึงควรระบุว่าจะส่งเชื้อเหล่านี้ในการส่งเพาะเชื้อ

4. วิธีการตรวจทางพันธุศาสตร์ (molecular genetic methods)

ปัจจุบันการตรวจหาเชื้อก่อโรคโดยวิธี polymerase chain reaction (PCR) จากระยะโรค เป็นวิธีที่มีความสำคัญเนื่องจากให้ผลรวดเร็ว มีความไวและความจำเพาะสูง แม้ไม่พบเชื้อจากการย้อม acid fast stain โดยความไวและความจำเพาะแตกต่างกันตามแต่ละวิธีการทำ PCR สามารถแยกเชื้อวัณโรคจาก NTM ได้อย่างรวดเร็ว นอกจากนี้ การตรวจวิธี DNA sequencing โดยอาศัยลำดับเบสบางส่วนของยีน เช่น 16s rRNA, rpoB และ hsp65 สามารถให้การวินิจฉัยถึงสายพันธุ์ก่อโรคได้²²⁻²³

5. Interferon gamma release assay (IGRA)

ปัจจุบัน FDA-approved IGRA ในสหรัฐอเมริกา 2 บริษัท ได้แก่ Quantiferon-TB gold test (QFT-G), (Qiagen, CA) และ T. SPOT TB test (Oxford Immunotec, MA) เป็น gold standard ในการวินิจฉัยโรคติดเชื้อกลุ่มวัณโรค การติดเชื้อวัณโรคนอกปอด พบความไวของการตรวจ 72% จากวิธี QFT-G และ 90% จากวิธี T. SPOT TB test และความจำเพาะ 82% จากวิธี QFT-G และ 68% จากวิธี T. SPOT TB test ตามลำดับ²⁴ อย่างไรก็ตามพบว่าวิธีนี้ให้ผลบวกในการติดเชื้อ NTM บางชนิดได้ เช่น *M. marinum*, *M. kansasii*, และ *M. szulgai*²⁵

Treatment

ปัจจุบันแนวทางการรักษาโรคติดเชื้อ NTM ยังไม่มีมาตรฐานที่เหมือนกันชัดเจน เนื่องจากการเลือกใช้ยาขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ก่อโรค การรักษามีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม RGM และ SGM หรือแม้แต่ภายในกลุ่มเดียวกันก็ตาม ในปี ค.ศ. 2007 สมาคมโรคทรวงอกและสมาคมโรคติดเชื้อแห่งสหรัฐอเมริกา ได้พยายามวางมาตรฐานการรักษารักษาการติดเชื้อกลุ่ม NTM โดยมุ่งเน้นการ

ติดเชื้อในปอด และแนะนำทำการทดสอบ antimicrobial susceptibility testing หรือ drug sensitivity test (DST) เพื่อเลือกใช้ยาปฏิชีวนะได้ตรงตามเชื้อก่อโรค¹⁸

1. การติดเชื้อ *M. marinum*

การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเป็นการรักษาหลัก ในการติดเชื้อ *M. marinum* โดยยาที่มีรายงานว่าได้ผลตอบสนองดีต่อการรักษามีหลายชนิด ได้แก่ clarithromycin, minocycline, doxycycline, rifampin, ethambutol, trimethoprim-sulfamethoxazole²⁶ สำหรับการติดเชื้อรุนแรงแนะนำให้ใช้ยา 2 ชนิดร่วมกัน ได้แก่ rifampin และ ethambutol หรือ clarithromycin และ ethambutol¹⁸ สำหรับการรักษาการติดเชื้อเฉพาะที่มีรายงานว่าการใช้ clarithromycin เพียงตัวเดียวได้ผลดี¹⁸ Parrish และคณะ รายงานพบมีการดื้อยาของเชื้อ *M. marinum* ต่อยา doxycycline ในห้องทดลอง²⁷ ปกติไม่แนะนำการทดสอบ DST ต่อเชื้อ *M. marinum* ยกเว้น กรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยรับประทานเป็นเวลาหลายเดือน ระยะเวลาให้ยาปฏิชีวนะควรนานประมาณ 3-6 เดือน

2. การติดเชื้อ *M. ulcerans*

ในปัจจุบัน WHO แนะนำให้รับประทานยา rifampin ร่วมกับยาคือ streptomycin เข้ากล้ามเนื้อเป็นเวลา 8 สัปดาห์²⁸ มีการศึกษาแบบ randomized trial ในประเทศกานา พบว่าสามารถลดเวลาการติดเชื้อ streptomycin ร่วมกับยา รับประทาน rifampin เหลือ 4 สัปดาห์ และต่อด้วยยา รับประทาน clarithromycin ร่วมกับยา rifampin อีก 4 สัปดาห์ได้²⁹ จากหลักฐานพบว่าการใช้ยาปฏิชีวนะชนิด รับประทานร่วมกับการผ่าตัดได้ผลดี การใช้ local heat therapy ได้ผลตอบสนองต่อการรักษาบ้าง เนื่องจาก *M. ulcerans* ถูกทำลายได้ด้วยความร้อน³⁰ การรักษาโดยการ

ผ่าตัดเพียงอย่างเดียว พบอัตราการกลับเป็นโรคซ้ำสูง ประมาณ 30 % และเกิดจากการผ่าตัดไม่สมบูรณ์ หรือ ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง³¹

3. การติดเชื้อ *M. haemophilum*

ปัจจุบันไม่มีแนวทางการรักษามาตรฐานสำหรับ *M. haemophilum* จึงแนะนำให้ยารักษาตาม DST ยาปฏิชีวนะ ส่วนใหญ่ที่ได้ผล คือ amikacin, ciprofloxacin, clarithromycin, rifabutin และ rifampin³² โดยแนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะ 3 ชนิด ได้แก่ clarithromycin, rifampin และ ciprofloxacin หรือ amikacin จนกว่าพ้นหาย เฉลี่ย ประมาณ 6 เดือน³³

4. การติดเชื้อ rapidly growing mycobacteria

แนะนำให้ยารักษาตาม DST โดยยา clarithromycin มักถูกพิจารณาเป็นยาหลัก ร่วมกับยาปฏิชีวนะตัวอื่นๆ และควรใช้ยา 2 ชนิดขึ้นไป เพื่อกันเชื้อดื้อยา

4.1 การติดเชื้อ *M. fortuitum*

มีรายงานการตอบสนองดีต่อยา macrolides (clarithromycin, azithromycin), amikacin, carbapenems, fluoroquinolones (ofloxacin, ciprofloxacin), trimethoprim-sulfamethoxazole, doxycycline และ minocycline¹⁸ ระยะเวลาให้ยา 4-6 เดือน

4.2 การติดเชื้อ *M. abscessus*

มีการตอบสนองดีต่อยา macrolides (clarithromycin), amikacin, cefoxitin, และ carbapenems¹⁸ สำหรับการติดเชื้อ SSTIs ที่รุนแรง แนะนำให้ยารักษาตาม clarithromycin 1,000 มก./วัน หรือ azithromycin 250 มก./วัน ร่วมกับการฉีดยาทางเส้นเลือด กลุ่ม amikacin, cefoxitin, หรือ imipenems โดยยาที่ได้ผลดีที่สุด คือ amikacin ขนาด 10-15 มก./กก./วัน สามารถให้ยา amikacin ร่วมกับ high dose cefoxitin (ได้ถึง 12 กรัม/

วัน) ทางเส้นเลือดดำในช่วงแรกอย่างน้อย 2 สัปดาห์ หรือ amikacin ร่วมกับ imipenem (500 มก. 2-4 ครั้ง/วัน) ในช่วงแรกเพื่อให้อาการดีขึ้นเร็ว

4.3 การติดเชื้อ *M. chelonae*

มีการตอบสนองดีต่อยา aminoglycoside (amikacin), clarithromycin, tobramycin, linezolid, และ imipenem¹⁸ สำหรับยา doxycycline และ ciprofloxacin พบมีการดื้อยามากขึ้น

สรุปการใช้ยาในกลุ่ม RGM ไม่นิยมให้ใช้กลุ่ม macrolide ตัวเดียวในการรักษา เนื่องจากเพิ่มอัตราเชื้อดื้อยา นอกจากนี้ สามารถตรวจหา erm gene ซึ่งบ่งบอกภาวะเชื้อดื้อยาต่อ clarithromycin ได้ ในปัจจุบันระยะเวลาให้ยาอย่างน้อย 4-6 เดือน จนกว่าพ้นหาย การรักษาด้วยการผ่าตัดควรพิจารณาในผู้ป่วยแต่ละราย โดยเฉพาะในกลุ่มเชื้อดื้อยา หรือในกลุ่มที่มีการติดเชื้อตามหลังการทำหัตถการใส่สิ่งแปลกปลอมเข้าสู่ร่างกาย ควรผ่าตัดเอาสิ่งแปลกปลอมนั้นออก

Table 2 Treatment of nontuberculous mycobacterium infection

Organism	Local therapy	Systemic therapy
SGM		
<i>M. marinum</i>		<u>Local infection:</u> 1 agent clarithromycin, minocycline>doxycycline*, rifampin, ethambutol, trimethoprim-sulfamethoxazole <u>Severe infection:</u> at least 2 agents, for example clarithromycin + ethambutol or rifampin + ethambutol
<i>M. ulcerans</i>	Surgical excision	rifampin + streptomycin 8 wks† or
	Local heat therapy	rifampin + streptomycin 4 wks followed by rifampin + clarithromycin 4 wks
<i>M. haemophilum</i>	Surgical excision	clarithromycin + rifampin + ciprofloxacin or amikacin
RGM		
<i>M. fortuitum</i>	Surgical excision	Clarithromycin based regimen: at least 2 agents ตาม DST macrolides (clarithromycin, azithromycin), amikacin, carbapenems, fluoroquinolones (ofloxacin, ciprofloxacin), trimethoprim-sulfamethoxazole, doxycycline and minocycline
<i>M. abscessus</i>	Surgical excision	clarithromycin or azithromycin + amikacin or cefoxitin or imipenem
<i>M. chelonae</i>	Surgical excision	clarithromycin + amikacin, or tobramycin, or linezolid, or imipenem

*Resistance to doxycycline has been reported

† WHO recommend 8 weeks

ตารางที่ 2 สรุปการรักษาการติดเชื้อกลุ่ม NTM ที่ SSTIs ดังนี้

Conclusion

การติดเชื้อกลุ่ม NTM พบจำนวนมากขึ้นเรื่อยๆ ทั้งในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติ และภูมิคุ้มกันบกพร่อง ตจแพทยมีบทบาทสำคัญในการวินิจฉัยและรักษาการติดเชื้อโรคกลุ่มนี้ โดยควรสงสัยเมื่อผู้ป่วยมาด้วยอาการติดเชื้อทางผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน โดยที่ผลเพาะเชื้อไม่พบเชื้อแบคทีเรีย และไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะที่ใช้โดยทั่วไป การตรวจค้นทางห้องปฏิบัติการโดยการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ การย้อม acid fast stain จากหนอง หรือ ชิ้นเนื้อ การส่งเพาะเชื้อกลุ่ม NTM และการส่งตรวจ PCR สามารถช่วยวินิจฉัยยืนยันโรค สำหรับการส่งตรวจ DST จะช่วยให้แพทย์สามารถเลือกใช้ยาปฏิชีวนะได้เหมาะสมกับผู้ป่วยต่อไป

References

- Wentworth AB, Drage LA, Wengenack NL, Wilson JW, Lohse CM. Increased incidence of cutaneous nontuberculous mycobacterial infection to 2009: a population based study. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 38–45.
- Euzaby JP. List of prokaryotic names with stranding in nomenclature-genus *Mycobacterium*. Edited by Parte A.C. <http://www.bacterio.net>. Accessed 8 August 2015.
- American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: S1–25.
- Conaglen PD, Laurenson IF, Sergeant A, Thorn SN, Rayner A, Stevenson J. Systematic review of tattoo associated skin infection with rapidly growing mycobacteria and public health investigation of a cluster in Scotland. *Euro Surveill* 2013; 18: 20553.
- Rodriguez JM, Xie YL, Winthrop KL, et al. *Mycobacterium chelonae* facial infections following injection of dermal filler. *Aesthet Surg J* 2013; 33: 265–69.
- Wongkitisophon P, Rattanakaemakorn P, Tanrattanakorn S, Vachiramon V. Cutaneous *Mycobacterium abscessus* associated with mesotherapy injection. *Case Rep Dermatol* 2011; 3: 37–41.
- Guevara-Patin?o A, Sandoval de Mora M, Farreras A, Rivera-Olivero I, Fermin D, de Waard JH. Soft tissue infection due to *Mycobacterium fortuitum* following acupuncture: a case report and a review of the literature. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4: 521–5.
- Culton DA, Lachiewicz AM, Miller BA, et al. Nontuberculous mycobacterial infection after fractionated CO laser resurfacing. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 365–70.
- Nakanaga K, Hoshino Y, Era Y, et al. Multiple cases of cutaneous *Mycobacterium massiliense* infection in a 'hot spa' in Japan. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 613–7.
- Stout JE, Gadkowski LB, Rath S, Alspaugh JA, Miller MB, Cox GM. Pedicure-associated rapidly growing mycobacterial infection: an endemic disease. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 787–92.
- Furuya EY, Paez A, Srinivasan A, et al. Outbreak of *Mycobacterium abscessus* wound infections among "lipotourists" from the United States who underwent abdominoplasty in the Dominican Republic. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1181–8.
- Thomas M, D'Silva JA, Borole AJ, Chilgar RM. Periprosthetic atypical mycobacterial infection in breast implants: a new kid on the block! *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013; 66: e16–9.
- Duarte RS, Lourenco MC, Fonseca LS, et al. Epidemic of postsurgical infections caused by *Mycobacterium massiliense*. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 2149–55.
- Salvana EM, Cooper GS, Salata RA. *Mycobacterium* other than tuberculosis (MOTT) infection: an emerging disease in infliximab-treated patients. *J Infect* 2007; 55: 484–7.
- Shah MK, Sebti A, Kiehn TE, Massarella SA, Sepkowitz KA. *Mycobacterium haemophilum* in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 330–7.
- Piersimoni C. Nontuberculous mycobacteria infection in solid organ transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 397–403.
- Runyon EH. Pathogenic mycobacteria. *Bibl Tuberc* 1965; 21: 235–87.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367–416.
- Bartralot R, Garc??a-Patos V, Sitjas D, et al. Clinical patterns of cutaneous nontuberculous mycobacterial infections. *Br J Dermatol* 2005; 152: 727–34.
- Brown-Elliott BA, Wallace JR. Rapidly growing mycobacteria. In: Schlossberg D, editor. *Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections*. 6th ed. Washington : ASM; 2011: 565–77.
- Min KW, Ko JY, Park CK. Histopathological spectrum of cutaneous tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections. *J Cutan Pathol* 2012; 39: 582–95.
- Rogall T, Flohr T, Bottger EC. Differentiation of *Mycobacterium* species by direct sequencing of amplified DNA. *J Gen Microbiol* 1990; 136 : 1915–20.
- Slany M, Pavlik I. Molecular detection of nontuberculous mycobacteria: advantages and limits of a broad-range sequencing approach. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2012; 22: 268–76.
- Fan L, Chen Z, Hao XH, Hu ZY, Xiao HP. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012; 65: 456–66.
- Kobashi Y, Obase Y, Fukuda M, Yoshida K, Miyashita N, Oka M. Clinical reevaluation of the Quanti-FERON TB-2G test as a diagnostic method for differentiating active tuberculosis from nontuberculous mycobacteriosis. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1540–6.

26. Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ Jr. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 545–82.
27. Parrish N, Luethke R, Dionne K, Carroll K, Riedel S. Case of *Mycobacterium marinum* infection with unusual patterns of susceptibility to commonly used antibiotics. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 2056–8.
28. World Health organisation. Treatment of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer): guidance for health workers. Geneva: WHO; 2012.
29. Nienhuis WA, Stienstra Y, Thompson WA, et al. Antimicrobial treatment for early, limited *Mycobacterium ulcerans* infection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 664–72.
30. Gart GS, Forstall GJ, Tomecki KJ. Mycobacterial skin disease: approaches to therapy. *Semin Dermatol* 1993 ;12: 352–6.
31. O'Brien DP, Walton A, Hughes AJ, et al. Risk factors for recurrent *Mycobacterium ulcerans* disease after exclusive surgical treatment in an Australian cohort. *Med J Aust* 2013; 198: 436–39.
32. Hutcheson AC, Lang PG. Atypical mycobacterial infections following cutaneous surgery. *Dermatol Surg* 2007; 33: 109–13.
33. Ducharlet K, Murphy C, Tan SJ, et al. Recurrent *Mycobacterium haemophilum* in a renal transplant recipient. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19 Suppl 1:14–7.