กาฬโรค: โรคอุบัติซ้ำ

ไอยฤทธิ์ ไทยพิสุทธิกุล*

บทคัดย่อ กาฬโรคเป็นโรคในสัตว์ตระกูลฟันแทะที่เกิดจากแบคทีเรีย *Yersinia pestis* โดยมีหมัดเป็นพาหะ. โรคในมนุษย์นั้นเกิดจากการติดเชื้อโดยบังเอิญ จากการถูกหมัดกัดหรือจากการสัมผัสสัตว์ที่ติดเชื้อ. ในอดีต กาฬโรคเป็นโรคที่มีความรุนแรงสูง มีการระบาดในมนุษย์หลายครั้งซึ่งแต่ละครั้งมีผู้เสียชีวิตจำนวนมาก. ในปัจจุบัน อุบัติการโรคน้อยลงมากเนื่องจากเชื้อตอบสนองต่อยาต้านจุลชีพได้ดีมาก ประกอบกับสุขอนามัยชุมชนและการควบคุมประชากรหนูได้รับการปรับปรุงประสิทธิภาพดีขึ้นมาก. อย่างไรก็ตาม กาฬโรคยังเป็นโรคที่ไม่ควรมองข้าม เนื่องจากยังคงมีรายงานผู้ป่วยกาฬโรคอยู่ประปรายและในบางประเทศโดยเฉพาะในทวีปแอฟริกากลับมีรายงานผู้ป่วยมากขึ้นเรื่อยๆ. การเปลี่ยนแปลงของภูมิอากาศ ของสังคมและเศรษฐกิจก็มีส่วนทำให้ผู้คนย้ายถิ่นฐานเข้าไปยังแหล่งที่มีกาฬโรคในสัตว์ ทำให้มีแนวโน้มที่จะมีอุบัติการของกาฬโรคสูงขึ้นในอนาคต. นอกจากนั้นแล้วเชื้อกาฬโรคยังเป็นเชื้อที่นำไปทำเป็นอาวุธชีวภาพโดยกลุ่มผู้ก่อการร้ายในยุคใหม่นี้ได้อีกด้วย. ด้วยเหตุนี้องค์การอนามัยโลกจึงจัดให้กาฬโรคอยู่ในกลุ่มโรคอุบัติซ้ำ ซึ่งบุคลากรทางสาธารณสุขควรตระหนักและคิดถึงโรคนี้เมื่อพบผู้ป่วยมีประวัติป่วยน่าสงสัย.

คำสำคัญ: *กาฬโรค, เยอร์สิเนีย เปสทิส, หมัด, โรคอุบัติซ้ำ*

Abstract **Plague: A Re-emerging Disease**

Iyarit Thaipisuttkul*
**Department of Microbiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University*

Plague, an infectious disease caused by the bacillus *Yersinia pestis*, is primarily a disease in rodents and is carried by fleas. Humans accidentally contract the disease via flea bites or exposure to infected animals. There are records of several plague pandemics in the past that produced enormous mortality. Today the incidence of plague has been substantially reduced owing to the effectiveness of antimicrobials, improved sanitation and effective pest control. Currently, however, the disease seems increasingly to be re-emerging, especially in Africa. Climate change and the global fluctuation in politics and poor economics may be related partly to the migration of human populations into plague endemic areas. Also, plague bacilli can be used for modern-day bioterrorism. Because the tendency of plague epidemics to occur is increasingly alarming, the World Health Organization has categorized plague as a re-emerging disease.

This communication may serve as a refresher course on plague so that those in Thai medical circles may prepare for future outbreaks.

Key words: *plague, Yersinia pestis, pneumonic plague, fleas, re-emerging disease*

ภูมิหลัง

เมื่อวันที่ ๑ สิงหาคม ๒๕๕๒ กระทรวงสาธารณสุขสาธารณรัฐประชาชนจีนได้รายงานพบผู้ป่วยกาฬโรคปอดที่เมืองจื่อเคอตัน มณฑลชิงไห่ เป็นชายอายุ ๓๒ ปี อาชีพเลี้ยงสัตว์ มีไข้และไอเป็นเลือดตั้งแต่วันที่ ๒๖ กรกฎาคม ๒๕๕๒ และเสียชีวิตขณะนำส่งโรงพยาบาล. จากการสืบสวนทาง

*ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

วิทยาการระบาด พบว่าผู้ป่วยเริ่มมีอาการหลังไปจัดการฝังสุนัขเลี้ยงที่ตายจากการกินตัวมาร์มอต (สัตว์ฟันแทะขนาดใหญ่) ที่มีเชื้อกาฬโรค. ต่อมาในวันที่ ๓๐ กรกฎาคม ๒๕๕๒ มีผู้ป่วยเพิ่มขึ้นอีก ๑๑ ราย เป็นผู้ใกล้ชิดหรือเป็นญาติของผู้ป่วยรายแรก. ผลทางห้องปฏิบัติการยืนยันว่าผู้ป่วยทุกรายรวมทั้งผู้ป่วยรายแรกนั้นติดเชื้อกาฬโรค. ในวันที่ ๒ สิงหาคม ๒๕๕๒ พบผู้ป่วยเสียชีวิตอีก ๒ ราย เป็นชายอายุ ๖๔ ปี และ ๓๗ ปี ซึ่งเป็นพ่อตาและเพื่อนบ้านของผู้ป่วยรายแรกตามลำดับ. เชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วยทุกราย ไม่พบการดื้อยาที่ใช้รักษา. เชื่อว่าสาเหตุการตายน่าจะมาจากการรักษาที่ล่าช้า. หลังจากที่มีการระบาด รัฐบาลท้องถิ่นได้ทำการปิดเมืองและประกาศให้เป็นเขตกักกันโรค รวมพื้นที่กักกันโรคทั้งหมด ๓,๕๐๐ ตารางกิโลเมตร ชาวเมืองจำนวน ๓๓๒ คนได้ถูกกักกันตัวไว้สังเกตอาการ. ทางการจีนได้ยกเลิกการปิดเมืองจื่อเคอตันเมื่อวันที่ ๘ สิงหาคม ๒๕๕๒ หลังจากที่ไม่พบผู้ป่วยรายใหม่อีก. โดยสรุปจากการระบาดครั้งนี้มีผู้ป่วยทั้งสิ้น ๑๒ ราย เสียชีวิต ๓ ราย[๑].

เหตุการณ์ในสาธารณรัฐประชาชนจีนครั้งนี้เป็นข่าวใหญ่ตามหน้าหนังสือพิมพ์ไทยเพิ่มความตื่นตระหนกนอกเหนือไปจากสถานการณ์ไข้หวัดใหญ่ ๒๐๐๙. โดยที่กาฬโรคไม่พบในประเทศไทยมาเป็นเวลานานกว่า ๕๐ ปีแล้ว การที่มีข่าวดังกล่าวในประเทศใกล้เคียงอย่างประเทศจีนนั้นย่อมสร้างความกังวลให้กับประชาชน. ดังนั้นถึงแม้ว่ากาฬโรคจะเป็นโรคที่ไม่พบในประเทศ บุคลากรทางสาธารณสุขก็ควรจะต้องทำความรู้จักไว้ เพื่อจะได้สามารถให้ความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องแก่ประชาชน และพร้อมที่จะรับมือกับโรคในกรณีที่มีการระบาดเกิดขึ้น.

วิทยาบักเตรี

เชื้อกาฬโรคคือ *Yersinia pestis* ซึ่งเป็นแบคทีเรียทรงแท่งกรัมลบ วงศ์ Enterobacteriaceae พบครั้งแรกในช่วงโรคระบาดที่ฮ่องกงเมื่อ พ.ศ. ๒๔๓๗ และนายแพทย์ Alexandre Yersin นักวิทยาบักเตรีชาวฝรั่งเศส และนายแพทย์ Kitasato Shibasaburo นักวิทยาบักเตรีชาวญี่ปุ่นต่างก็ค้นพบแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของกาฬโรคในเวลาไล่เลี่ยกัน[๒] ซึ่งต่อมาเชื้อนี้ได้ถูกตั้งชื่อว่า *Yersinia pestis* เพื่อเป็นเกียรติแก่นายแพทย์เยอร์สิน. ส่วนคำ pestis นั้นเป็นภาษาละติน pestilence แปลว่าโรคระบาด. เชื้อนี้ไม่มีฟลาเกลลา. ลักษณะจุลทรรศน์คือติดสีเข้มที่ส่วนปลายของเซลล์ (bipolar staining)[๓]. เชื้อ *Y. pestis* มีอยู่ ๓ วิธาชีพ (biovar) ได้แก่ antiqua, medievalis, และ orientalis[๔] ซึ่งในประชากรสัตว์ฟันแทะในแต่ละพื้นที่จะพบเชื้อที่มีวิธาชีพเฉพาะถิ่นแตกต่างกันไป[๕]. เชื้อสกุลเยอร์สิเนียที่ก่อโรคในมนุษย์นั้นยังมีอีกสองชนิดพันธุ์ คือ *Y. enterocolitica* และ *Y. pseudotuberculosis* ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรคในทางเดินอาหารที่ไม่รุนแรง.

เชื้อ *Y. pestis* แต่ละเซลล์มีพลาสมิดอยู่ ๓ วงด้วยกัน ซึ่งต่างก็มีความสำคัญในการก่อโรค[๖,๗] ซึ่งถ้าเชื้อเสียพลาสมิดเหล่านี้ไปก็จะไม่สามารถก่อโรคได้. จากการวิเคราะห์เปรียบเทียบจีโนมของเชื้อพบว่าเชื้อ *Y. pestis* ได้วิวัฒนาการมาจาก *Y. pseudotuberculosis* เมื่อประมาณ ๑,๕๐๐-๒๐,๐๐๐ ปีก่อน[๘] จึงอาจถือได้ว่าเป็นชนิดพันธุ์ที่ค่อนข้างใหม่. ที่น่าสนใจก็คือวิวัฒนาการของ *Y. pestis* จะเป็นไปในลักษณะที่จีโนมมีขนาดเล็กลง[๙]. หลังจากที่เชื้อ *Y. pestis* แยกชนิดพันธุ์ออกมาจาก *Y. pseudotuberculosis* แล้วนั้นพบว่า *Y. pestis* ได้รับพลาสมิดใหม่อีก ๒ วงและเกิดหน่วยพันธุกรรมใหม่ในโครโมโซมเพิ่มขึ้นเพียง ๓๒ หน่วยเท่านั้น ในขณะที่ *Y. pseudotuberculosis* มีจำนวนหน่วยพันธุกรรมถึง ๓๐๒ หน่วย แต่ไม่ปรากฏใน *Y. pestis*[๑๐] รวมทั้งมีหน่วยพันธุกรรมอีกจำนวนมากที่กลายเป็น pseudogene. การที่หน่วยพันธุกรรมใน *Y. pestis* หายไปหรือเสียหน้าที่ไปเป็นจำนวนมากนี้จะเกี่ยวข้องกับความสามารถในก่อโรคที่สูงขึ้นอย่างไรนั้น เป็นเรื่องที่ต้องทำการศึกษาวิจัยต่อไป[๑๑,๑๒].

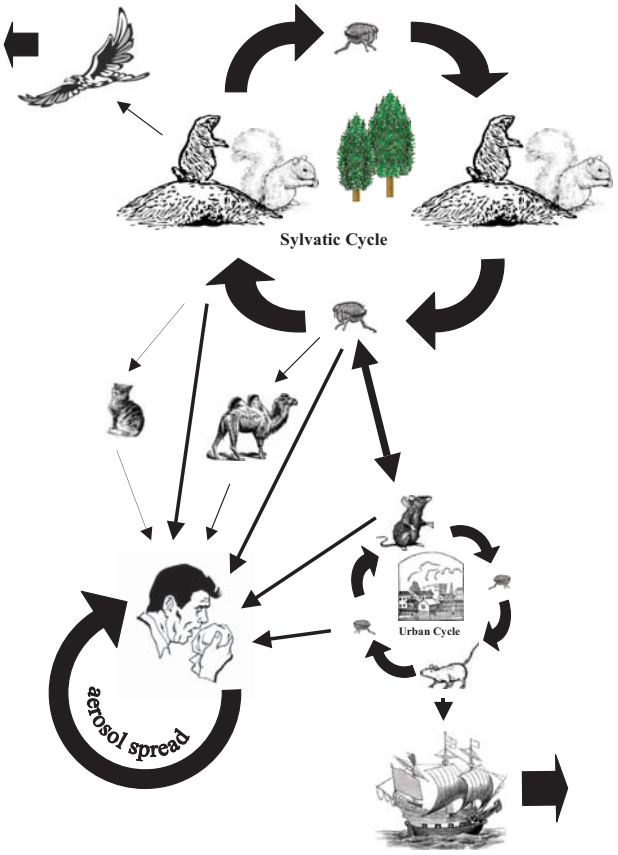
วิทยาการระบาด

กาฬโรคเป็นโรคในสัตว์ตระกูลฟันแทะเช่นหนู กระรอก กระแต กระต่าย พบมีการแพร่ระบาดในประชากรสัตว์ฟันแทะในหลายภูมิภาคของโลก. ส่วนมนุษย์เป็นเพียงอุบัติเหตุที่ติดเชื้อโดยบังเอิญ. วงจรชีวิตของเชื้อนั้นแบ่งได้เป็น ๒ วงใหญ่ตามแหล่งที่เกิด[๑๓,๑๔] ดังนี้

๑) วงจรป่า (sylvatic cycle) คือวงจรที่เกิดระหว่างหมัดกับประชากรสัตว์ฟันแทะในป่า.

๒) วงจรเมือง (urban cycle) คือวงจรที่เกิดระหว่างหมัดกับประชากรหนูในเมือง.

เชื้อสามารถเดินทางข้ามระหว่างวงจรได้ถ้าหมัดหรือสัตว์ที่ติดเชื้อในแต่ละวงจรมีการสัมผัสกัน. ถ้าคนเข้าไปสัมผัสเชื้อไม่ว่าจากวงจรใดก็ตาม ก็มีโอกาสติดเชื้อได้. ในปัจจุบันวงจรของเชื้อนั้นพบว่าซับซ้อนกว่าที่เคยเข้าใจมาก เพราะมีรายงานพบการติดเชื้อในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมชนิดอื่นด้วย เช่น อูฐ[๑๕,๑๖] สุนัข[๑๗] แมว[๑๘] และเชื่อว่ายังมีสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมชนิดอื่นที่เป็นตัวให้เชื้ออาศัยได้ ซึ่งก็เท่ากับว่าเชื้อมีช่องทางที่จะติดต่อสู่คนได้มากกว่าที่เคยคาดกันไว้. นอกจากนั้นแล้วยังมีรายงานว่าสัตว์จำพวกนกล่าเหยื่อซึ่งล่าสัตว์ฟันแทะเป็นอาหารสามารถนำพาเชื้อกระจายออกไปในวงกว้างได้[๑๙] (รูปที่ ๑).



รูปที่ ๑ การระบาดของกาฬโรคในวงจรป่าและวงจรเมือง คนติดเชื้อจากการถูกหมัดกัดหรือสัมผัสสัตว์ฟันแทะในวงจร. นอกจากนั้นแล้วยังติดจากอูฐและแมวที่ติดเชื้อได้ด้วย. ส่วนนกล่าเหยื่อและหนูที่ติดไปกับเรือโดยสารจะช่วยแพร่กระจายเชื้อไปในวงกว้าง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงเลขที่ ๑๘ และจาก http://www.microbelibrary.org/microbelibrary/files/ccImages/Articleimages/nchamberlain/Images/plague-hires.jpg)

บริเวณแหล่งโรคตามธรรมชาตินั้นเรียกว่า plague focus ซึ่งพบในทวีปเอเชีย แอฟริกา และอเมริกา (ปัจจุบันไม่พบในทวีปออสเตรเลีย และในยุโรป). จากการศึกษาเปรียบเทียบจีโนมโดยวิธี DNA microarray ในสายพันธุ์ต่างๆ ที่แยกได้จากแหล่งโรคหลายแห่งในสาธารณรัฐประชาชนจีนพบว่าเชื้อแต่ละสายพันธุ์มีการแปรผันในระดับจีโนมค่อนข้างมากซึ่งบ่งว่าเชื้อมีวิวัฒนาการอย่างรวดเร็วในการปรับตัวให้เข้ากับสิ่งแวดล้อมและผู้ถูกเบียนในแหล่งนั้นๆ[๕]. เมื่อมีการขยายตัวของเมืองเข้าไปในพื้นที่ป่ามากขึ้น ก็ทำให้หนูบ้านมีโอกาสสัมผัสกับประชากรหนูป่า และได้รับหมัดที่เป็นพาหะของเชื้อมากขึ้น ซึ่งถ้าเกิดการแพร่ระบาดในประชากรหนูบ้านแล้ว ก็มีโอกาสสูงที่จะเกิดการแพร่ระบาดสู่คนในชุมชนนั้นๆ ด้วย. ในอดีตมีบันทึกไว้ว่ามีการระบาดของกาฬโรคครั้งใหญ่ ๓ ครั้ง[๒๐] โดยเชื้อแต่ละวิธาชีพ[๒๑] คือ

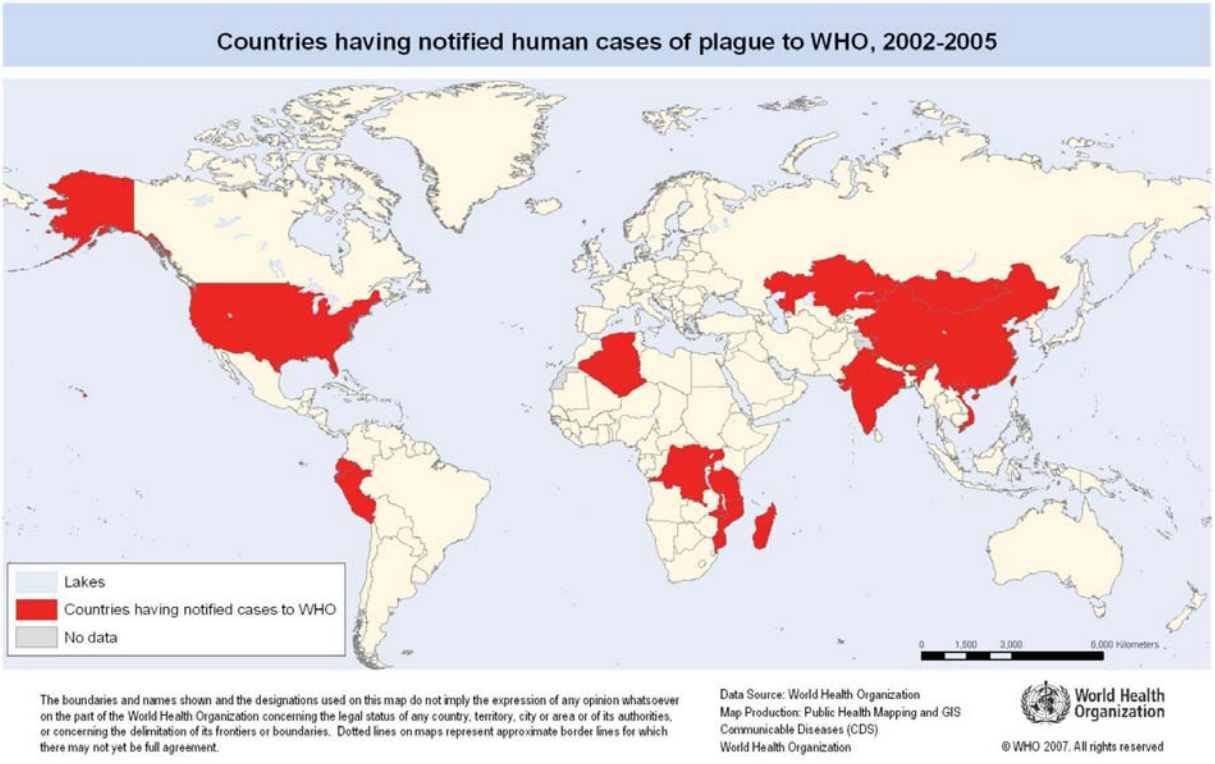
๑) Plague of Justinian โดยวิธาชีพ Antiqua เกิดขึ้นในภูมิภาคครอบๆทะเลเมดิเตอร์เรเนียนทั้งในทวีปยุโรปและแอฟริกาในช่วง พ.ศ. ๑๐๘๔-๑๒๙๓ ประมาณว่ามีผู้เสียชีวิตประมาณร้อยละ ๕๐-๖๐ ของประชากรในขณะนั้น.

๒) Black Death โดยวิธาชีพ Medievalis เกิดขึ้นในทวีปยุโรปในช่วง พ.ศ. ๑๘๗๓-๑๘๘๙ สันนิษฐานกันว่าการระบาดมีต้นกำเนิดมาจากการระบาดในประชากรสัตว์ในทุ่งหญ้าแถบเอเชียกลาง ซึ่งต่อมาได้แพร่กระจายไปทางตะวันตกเข้าสู่ทวีปยุโรปตามเส้นทางการค้า. การระบาดในครั้งนั้นมีผู้เสียชีวิตประมาณ ๑๗-๒๘ ล้านคนหรือประมาณ ๑ ใน ๓ ของประชากรในทวีปยุโรปในขณะนั้น. หลังจากนั้นยังมีการระบาดย่อยๆ ต่อเนื่องกันมาอีกถึง ๓ ศตวรรษ. การระบาดในครั้งนั้นมีอิทธิพลอย่างใหญ่หลวงต่อสังคม เศรษฐกิจ การเมือง ศาสนาและศิลปวัฒนธรรมในยุโรป.

๓) Third Pandemic โดยวิธาชีพ Orientalis ในช่วง พ.ศ. ๒๔๐๓-๒๔๖๓. การระบาดเริ่มต้นจากมณฑลยูนนานในสาธารณรัฐประชาชนจีน. เมื่อเชื้อระบาดมาถึงฮ่องกงซึ่งเป็นเมืองท่าก็เกิดการแพร่ระบาดไปกับเรือโดยสารไปทั่วโลกรวมถึงประเทศไทยด้วย. การระบาดในครั้งนั้นมีผู้เสียชีวิตในอินเดียถึง ๑๒ ล้านคน.ในประเทศไทยนั้นมีรายงานการระบาดครั้งแรกเมื่อวันที่ ๒๐ ธันวาคม ๒๔๔๗ ในช่วงการระบาดครั้งที่ ๓ มีผู้เสียชีวิต ๔ ราย สันนิษฐานว่าการระบาดน่าจะเกิดจากหนูที่มีเชื้อกาฬโรคติดมากับเรือสินค้าที่มาจากนครบอมเบย์ในประเทศอินเดีย. หลังจากนั้นก็มีการแพร่ระบาดออกในในท้องที่ต่างๆ ในฝั่งธนบุรี พระนคร แล้วแพร่กระจายไปยังจังหวัดอื่นๆ แต่ในตอนนั้นยังไม่มีการเก็บรวมสถิติไว้. หลังจากนั้นอีก ๔๐ ปีก็มีรายงานผู้ป่วยกาฬโรคเกือบทุกปี. การระบาดครั้งสุดท้ายเกิดขึ้นที่จังหวัดนครสวรรค์ใน พ.ศ. ๒๔๙๕. หลังจากนั้นก็ไม่มีรายงานการเกิดกาฬโรคในประเทศไทยอีกจนถึงปัจจุบัน[๒๒].

สำหรับการระบาดครั้งนี้ในสาธารณรัฐประชาชนจีนยังไม่เป็นที่น่าวิตกสำหรับประเทศไทยเนื่องจากการระบาดดังกล่าวเกิดขึ้นในบริเวณที่ห่างไกลประเทศไทยมาก อีกทั้งบริเวณนั้นเป็นบริเวณที่มีการรายงานผู้ป่วยประปรายเป็นระยะๆ อยู่แล้ว. นอกจากนั้นผู้ที่ติดเชื้อมีระยะฟักตัวสั้นและมีอาการรุนแรงซึ่งต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอย่างรวดเร็ว ทำให้มีโอกาสแพร่เชื้อได้น้อย ดังนั้นจึงมีโอกาสต่ำในการที่เชื้อจะระบาดเข้าสู่ประเทศไทย[๒๒].

ในระยะ ๒๐ ปีที่ผ่านมามีรายงานผู้ป่วยกาฬโรคต่อองค์การอนามัยโลกปีละประมาณ ๘๐๐-๕,๐๐๐ ราย ซึ่งเสียชีวิตปีละประมาณ ๑๐๐-๒๐๐ ราย[๒๓] เนื่องจากส่วนใหญ่เกิดการระบาดในชนบทห่างไกลไม่สามารถวินิจฉัยโรคได้แน่นอนหรืออาจไม่มีการรายงาน ทำให้เชื่อว่าจำนวนผู้ป่วยจริงน่าจะสูงกว่านี้มาก. จากรายงานพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่รายงานจากทวีปอเมริกาและเอเชียมีจำนวนลดลง แต่มีรายงานจากทวีปแอฟริกาเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นองค์การอนามัยโลกจึงจัดกาฬโรค



รูปที่ ๒ ภูมิภาคที่มีรายงานผู้ป่วยกาฬโรคใน พ.ศ. ๒๕๔๕-๒๕๔๘ (ภาพจากองค์การอนามัยโลก)

เป็นโรคอุบัติซ้ำ ซึ่งต้องเฝ้าระวังและหาสาเหตุของการอุบัติซ้ำให้ได้[๒๔] (รูปที่ ๒). ถึงแม้ว่าในปัจจุบันความรู้เกี่ยวกับชีววิทยาของตัวเชื้อค่อนข้างดีระดับหนึ่ง แต่สิ่งที่ยังขาดอยู่ก็คือความเข้าใจถึงบทบาทและสถานะของเชื้อในระบบนิเวศตามธรรมชาติ. กาฬโรคนั้นเป็นโรคที่ไม่สามารถกำจัดให้หมดไปเหมือนไข้ทรพิษ เนื่องจากตัวโรคมีแหล่งสะสมในสัตว์ป่าจำนวนมาก. สิ่งที่สำคัญอย่างยิ่งยวดต่อวิทยาการระบาดของโรครวมถึงการป้องกันโรคก็คือความเข้าใจพลวัตของเชื้อในระบบนิเวศ ซึ่งมีผลกระทบโดยตรงต่อความเสี่ยงการติดโรคของมนุษย์[๑๙,๒๕] ตัวอย่างเช่น การเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อมจะมีผลต่อการกระจายตัวของเชื้อเองในประชากรสัตว์ฟันแทะหรือต่อการกระจายตัวของสัตว์ที่ติดเชื้อในภูมิภาคต่างๆอย่างไร. ความรู้เหล่านี้สามารถนำมาใช้ทำนายและหาทางป้องกันการระบาดของโรคได้[๑๙].

อาวุธเชื้อโรค

กาฬโรคนั้นมีประวัติการถูกนำมาใช้เป็นอาวุธเชื้อโรคมาแต่โบราณแล้ว. ในสงครามในอดีตเคยมีการนำศพผู้ที่ตายด้วยกาฬโรคดีดข้ามกำแพงเมืองเข้าไปโดยข้าศึก หรือในสมัยสงครามโลกครั้งที่ ๒ กองทัพญี่ปุ่นได้ทิ้งระเบิดที่เป็นโถบรรจุหมัดที่มีเชื้อลงตามเมืองต่างๆ ของประเทศจีน ซึ่งทำให้เกิดมีการระบาดย่อยๆ ของกาฬโรคเกิดขึ้น. ในสมัยสงครามเย็นนั้นทั้งสหรัฐอเมริกาและสหภาพโซเวียตต่างก็มีการวิจัยในการทำให้เชื้อ *Y. pestis* เป็นละอองฝอยเพื่อให้มีประสิทธิภาพในการแพร่เชื้อทางอากาศโดยตรงโดยไม่ต้องอาศัยหมัดเป็นพาหะ. ในปัจจุบันสิ่งที่น่าวิตกก็คือการพัฒนาสายพันธุ์เชื้อที่ดื้อยาที่สามารถแพร่กระจายทางอากาศได้โดยตรง. ดังนั้นสถานบริการทางสาธารณสุขจึงควรมีมาตรการในการรับมือในกรณีมีการโจมตีด้วยอาวุธเชื้อโรคเหล่านี้เกิดขึ้น[๒๖].

Y. pestis เป็นหนึ่งในเชื้อแบคทีเรียที่มีความรุนแรงในการก่อโรคในมนุษย์สูงที่สุด ศูนย์ควบคุมโรค (CDC) แห่งสหรัฐอเมริกาได้จัดให้เชื้อนี้อยู่ในกลุ่มตัวก่อการร้ายหมวดเอ ซึ่งเป็นกลุ่มเชื้อที่สามารถนำไปทำเป็นอาวุธเชื้อโรคที่มีความรุนแรงในการก่อโรคและแพร่ระบาดสูงสุด[๒๗].

การติดต่อ

๑) จากการถูกหมัดกัด หมัดที่เป็นพาหะที่สำคัญคือหมัดหนู (*Xenopsylla cheopis*) ซึ่งจะนำเชื้อจากหนูมาแพร่สู่คนทางรอยกัด. โดยปรกติหมัดได้รับเชื้อจากการดูดเลือดสัตว์ที่ติดเชื้อ. เชื้อจะเจริญอยู่ภายในทางเดินอาหารของหมัดจนกระทั่งอุดตันทางเดินอาหาร ทำให้หมัดไม่สามารถกลืนเลือดลงไปได้อีกซึ่งจะทำให้หมัดมีความอยากอาหารมากขึ้น. หมัดที่มีทางเดินอาหารอุดตันจากเชื้อนี้จึงมีความถี่ในการดูดเลือดจากสัตว์สูงขึ้นซึ่งเป็นการแพร่ระบาดเชื้อออกไปมากขึ้นด้วย[๒๘,๒๙]. ขณะที่หมัดกัดคนหรือสัตว์นั้นมันจะขย้อนเอาเชื้อจำนวนมากที่อุดตันอยู่ลงไปในบาดแผลด้วย. นอกจากเชื้อจะติดต่อผ่านทางหมัดหนูแล้ว ยังมีรายงานว่าสามารถแพร่จากคนไปสู่คนผ่านทางหมัดคน (*Pulex irritans*) ได้ด้วย[๓๐].

๒) จากการสัมผัสสัตว์หรือซากสัตว์ที่ติดเชื้อ เชื้อจะสามารถผ่านเข้าไปตามรอยแยกของผิวหนังเข้าสู่ร่างกายได้.

๓) จากการหายใจเอาเชื้อเข้าไป ในกรณีนี้จะเกิดขึ้นเมื่อมีผู้ป่วยเป็นกาฬโรคปอดซึ่งแพร่เชื้อจากการไอหรือจามได้ หรืออาจเกิดจากการหายใจเอาเชื้อจากซากสัตว์ติดเชื้อที่ฟุ้งกระจายอยู่ในอากาศ. นอกจากนั้นยังมีรายงานว่าแมวที่เป็นกาฬโรคปอดสามารถแพร่เชื้อทางอากาศสู่มนุษย์ได้[๑๘]. การติดต่อในกรณีที่เชื้อถูกใช้เป็นอาวุธเชื้อโรคนั้นก็จะเป็นการแพร่กระจายทางอากาศเช่นกัน.

ลักษณะเวชกรรม

ผู้ป่วยกาฬโรคมีอาการแสดง ๓ แบบ[๓๑] คือ

๑) กาฬโรคต่อมน้ำเหลือง (bubonic plague) เป็นแบบที่พบได้มากที่สุด เกิดจากการถูกหมัดกัด. เชื้อที่ผ่านเข้ามาทางรอยกัดจะเข้าไปเจริญที่ต่อมน้ำเหลือง โดยมากจะเป็นต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณขาหนีบ รองลงมาคือที่รักแร้. ต่อมน้ำเหลืองจะอักเสบบวมโตมีลักษณะเป็นรูปไข่ยาวประมาณ ๑-๑๐ ซม. ซึ่งเจ็บปวดมาก. ต่อมน้ำเหลืองที่บวมโตนี้มีชื่อเรียกว่า bubo. เชื้อมีระยะฟักตัวในคนประมาณ ๒-๘ วัน. หลังจากนั้นผู้ป่วยจะเริ่มมีไข้ หนาวสั่น อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ ร่วมกับการมีต่อมน้ำเหลืองโต[๓๒]. ถ้าไม่ได้รับการรักษาจะมีอัตราตาย

ประมาณร้อยละ ๔๐-๗๐[๓๓] จากการที่เชื้อแพร่กระจายเข้าไปในกระแสเลือดและผู้ป่วยเสียชีวิตจาก sepsis; มีประมาณร้อยละ ๓๐ ที่เชื้อแพร่กระจายเข้าสู่กระแสเลือดโดยตรงทางรอยกัดและเกิด sepsis โดยไม่มีต่อมน้ำเหลืองโตนำมาก่อน[๓๔].

๒) กาฬโรคกระแสเลือด (septicemic plague) เกิดได้ทั้งแบบปฐมภูมิ คือการได้รับเชื้อเข้าสู่กระแสเลือดโดยตรง หรือเป็นแบบทุติยภูมิ คือเชื้อแพร่เข้าสู่กระแสเลือดจากต่อมน้ำเหลือง ซึ่งพบได้มากกว่า. ผู้ป่วยมีอาการเหมือนภาวะ sepsis ที่เกิดจากแบคทีเรียกรัมลบอื่นๆ นั่นคือจะมีไข้หนาวสั่น คลื่นไส้อาเจียน รวมทั้งอาจมีอาการท้องเสียได้. เมื่อโรคแพร่กระจายไปมากจะเกิด disseminated intravascular coagulation ซึ่งทำให้มีเลือดออกและมีการอุดตันหลอดเลือดจนทำให้เนื้อเยื่อในบริเวณนั้นๆเน่าตายเปลี่ยนเป็นสีดำ ซึ่งมักเกิดขึ้นที่ปลายนิ้ว. อาการดังกล่าวมีชื่อเรียกว่า acral necrosis ซึ่งสันนิษฐานกันว่าอาจเป็นที่มาของชื่อ Black Death ที่ระบาดในยุคกลางของยุโรป. ในขณะที่เชื้อแพร่กระจายไปตามกระแสเลือดอาจทำให้เกิดกาฬโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบได้. กาฬโรคในกระแสเลือดมีอัตราตายสูงถึงร้อยละ ๑๐๐ ถ้าไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง.

๓) กาฬโรคปอด (pneumonic plague) เป็นแบบที่มีการดำเนินโรคเร็วที่สุด และสามารถทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยเวลาอันสั้น. การติดเชื้อเกิดได้ทั้งแบบปฐมภูมิ คือได้รับเชื้อจากผู้ป่วยกาฬโรคปอดคนอื่น ที่แพร่เชื้อทางอากาศโดยตรง; หรือแบบทุติยภูมิคือการติดเชื้อที่ปอดเกิดจากเชื้อแพร่กระจายทางกระแสเลือด. ในกรณีการติดเชื้อปฐมภูมินั้นระยะฟักตัวประมาณ ๒-๔ วัน. หลังจากนั้นผู้ป่วยจะมีไข้สูงเฉียบพลันหนาวสั่น ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ. ภายใน ๒๔ ชั่วโมงหลังจากมีอาการ ผู้ป่วยจะเริ่มไอมีเสมหะซึ่งอาจจะใส เป็นหนอง หรือมีเลือดปนก็ได้. อาการอื่นๆที่อาจเกิดร่วมด้วยเช่น เจ็บหน้าอก ปวดท้อง คลื่นไส้อาเจียน และท้องเสีย. ภาวะปอดอักเสบจะดำเนินไปอย่างรวดเร็ว. ผู้ป่วยไอมากขึ้น มีเสมหะเปลี่ยนเป็นสีแดง, มีอาการเหนื่อยหอบ ผิวเขียว, มีเสียงหายใจดังแรงหวีดแหลม. ผู้ป่วยจะเสียชีวิตอย่างรวดเร็วจากการหายใจล้มเหลว กาฬโรคปอดมีอัตราตายสูงเกือบร้อยละ ๑๐๐ ถ้าไม่ได้รับยาปฏิชีวนะภายใน ๒๐ ชั่วโมงหลังจากมีอาการ.

กำเนิดพยาธิ

ปัจจัยที่สำคัญที่สุดในการทำให้เชื้อ *Y. pestis* มีความรุนแรงในการก่อโรคสูงมากก็คือความสามารถในการหลบเลี่ยงและยับยั้งภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด[๓๕,๓๖] ทำให้เชื้อเจริญและแพร่กระจายไปมากจนทำให้ตัวถูกเบียนตายก่อนที่จะมีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันแบบเจาะจงออกมาต่อสู้กับเชื้อ. จากการศึกษาทางพันธุศาสตร์พบว่าเชื้อมีปัจจัยก่อโรคมากมายที่ใช้ในการต่อต้านภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด[๓๑] โดยที่หน่วยพันธุกรรมของปัจจัยเหล่านี้ถูกควบคุมโดยอุณหภูมิ กล่าวคือ ขณะที่เชื้ออยู่ในหมัดซึ่งมีอุณหภูมิต่ำ (๒๑-๒๘°ซ) จะไม่สร้างปัจจัยก่อโรคเหล่านี้ แต่เชื้อจะถูกกระตุ้นให้เริ่มสร้างที่อุณหภูมิ ๓๗ °ซ ซึ่งเป็นอุณหภูมิภายในร่างกายของคน[๓๗]. หลังจากที่เชื้อเข้าสู่ร่างกายผ่านทางรอยหมัดกัดแล้ว เชื้อจะถูกนิวโทรฟิลและแมโครฟาจจับกิน. เชื้อสามารถถูกทำลายได้ในนิวโทรฟิล แต่สามารถอยู่รอดและเจริญได้ในแมโครฟาจ[๓๘]. การที่เชื้อสามารถเจริญได้ในแมโครฟาจนั้นมีความสำคัญทางด้านกำเนิดพยาธิอย่างมาก เพราะ ๑) ภายในแมโครฟาจ เชื้อจะปรับตัวให้เข้ากับอุณหภูมิร่างกายคนและเริ่มสร้างปัจจัยก่อโรค, และ ๒) แมโครฟาจจะนำเชื้อไปสู่ต่อมน้ำเหลืองในบริเวณใกล้เคียงซึ่งจะเป็นแหล่งเจริญของเชื้อและเป็นช่องทางที่เชื้อสามารถแพร่เข้าสู่กระแสเลือดได้[๓๕].

ปัจจัยก่อโรคที่สำคัญได้แก่

๑) F1 capsular protein มีฤทธิ์ต่อต้านการจับกินของนิวโทรฟิลและแมโครฟาจ[๓๙].

๒) Yops (Yersinia outer proteins) เป็น effector protein มีอยู่ ๖ ชนิด ที่ถูกฉีดเข้าไปในเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันโดยตรงผ่านทางระบบคัดหลั่งทัยป์ ๓ ซึ่งจะออกฤทธิ์ผ่านกลวิธานในการยับยั้งการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน[๓๕,๔๐,๔๑].

๓) แอนติเจน LcrV ทำหน้าที่ในการเคลื่อนย้าย Yops เข้าสู่เซลล์[๓๗].

๔) Pla protease ทำลายคอมพลีเมนต์ C3b และ C5a และยังเป็น plasminogen activator ซึ่งทำหน้าที่ใน

การสลายลิ่มเลือด ซึ่งจะทำให้เชื้อแพร่กระจายออกไปอย่างรวดเร็วได้[๔๒].

๕) PsaA adhesin ทำหน้าที่จับกับเซลล์ของตัวถูกเบียน และยับยั้งการจับกินของแมโครฟาจ[๔๓].

นอกจากนั้นแล้ว ที่อุณหภูมิร่างกายคนนั้น เชื้อจะสร้าง lipid A ที่ผิวนอกของผนังเซลล์เป็นชนิดที่ไม่กระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด[๔๔,๔๕]. สมบัตินี้มีความสำคัญมากต่อความรุนแรงในการก่อโรคของเชื้อ. จากการทดลองพบว่าถ้าเชื้อสร้าง lipid A ชนิดที่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดได้ เชื้อจะไม่สามารถก่อโรคได้ ถึงแม้ว่าจะยังมีปัจจัยก่อโรคอื่นๆ อยู่ครบก็ตาม[๔๖].

การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยอาศัยลักษณะเวชกรรมและผลทางห้องปฏิบัติการ. การย้อมสีกรัมจากเสมหะหรือสารคัดหลั่งจากต่อมน้ำเหลืองที่โตพบเชื้อทรงแท่งกรัมลบจะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย. ผู้ป่วยกาฬโรคในกระแสเลือดบางรายที่มีเชื้อในเลือดมากอาจย้อมพบเชื้อในแผ่นป้ายเลือดได้. อย่างไรก็ดี การตรวจที่สามารถยืนยันการวินิจฉัยโรคได้ต้องอาศัยการเพาะเชื้อซึ่งใช้เวลาอย่างน้อย ๔ วันเนื่องจากเชื้อโตค่อนข้างช้า. ในปัจจุบันสามารถตรวจหาแอนติเจนถุงหุ้ม F1 ของเชื้อด้วยวิธีอีไลส้าได้แม่นยำและรวดเร็ว[๔๗]. นอกจากนั้นแล้วสามารถตรวจหาแอนติบอดีย์ F1 โดยสามารถใช้เป็นการยืนยันโรคได้ถ้ามีไตเตอร์เพิ่มขึ้น ๔ เท่าในซีรั่มคู่ที่เจาะห่างกัน ๑-๒ สัปดาห์ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่เคยเป็นโรคหรือเคยได้รับวัคซีนมาก่อน[๔๘,๔๙]. หลักเกณฑ์การทดสอบทางห้องปฏิบัติการสำหรับการวินิจฉัยกาฬโรคสามารถดูเพิ่มเติมได้จากเว็บไซต์ของศูนย์ควบคุมโรค[๕๐].

การรักษา

ในปัจจุบันการใช้ยาต้านจุลชีพเป็นการรักษาหลักสำหรับกาฬโรค เนื่องจากเชื้อ *Y. pestis* ยังไวต่อยาอยู่ ซึ่งทำให้อัตราตายทั่วโลกลดลงจนเหลือน้อยว่าร้อยละ ๘.๓๓. ยาหลักที่ใช้รักษาผู้ป่วยกาฬโรคคือ สเตร็ปโทมัยศิน, ด๊อกซีย์ศัยคลิน หรือฆลอร์แอมเฟนิคอล. ยาที่เป็นตัวเลือกคือ สเตร็ปโทมัยศิน แต่ถ้าไม่มียานี้ก็ใช้เจนทามัยศินแทนได้ เพราะมีการศึกษาแล้วว่าเจนทามัยศินมีประสิทธิภาพใช้รักษาผู้ป่วยกาฬโรคได้เช่นกัน. ส่วนฆลอร์แอมเฟนิคอลนั้นจะใช้ในกรณีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบ.ร่วมด้วย[๓๒]. ยาอื่นที่ใช้เป็นตัวเลือกได้ก็คือศิโพรฟล็อกซาศิน. การใช้ยาหลายตัวร่วมพร้อมกันให้ได้ตามความรุนแรงของโรค[๓๓]. หัวใจสำคัญคือต้องให้ยาเร็วที่สุด โดยเฉพาะในกรณีกาฬโรคปอดที่ผู้ป่วยมีอัตราตายสูงถ้าให้ยาล่าช้า ถึงแม้จะใช้ยาถูกต้องก็ตาม[๓๑]. แนวทางการให้ยาในผู้ป่วยกาฬโรคแสดงไว้ในตารางที่ ๑

ถึงแม้ว่าโดยทั่วไปเชื้อกาฬโรคยังคงไวต่อยา แต่ก็เคยมีรายงานพบเชื้อดื้อยาหลักในการรักษา[๕๑, ๕๒]. จากการทดลองพบว่าหน่วยพันธุกรรมดื้อยานั้นอยู่บนพลาสมิดซึ่งสันนิษฐานว่าเชื้ออาจได้รับมาจากแบคทีเรียชนิดพันธุ์อื่นในทางเดินอาหารของหมัด และพลาสมิดที่แยกได้นั้นมีความถี่ค่อนข้างสูงในการถ่ายทอดระหว่างเซลล์เชื้อ หรือ ระหว่างเซลล์เชื้อกับ *E. coli*[๓๓]. ถึงแม้ว่าเชื้อที่ดื้อยานี้ยังไม่พบมีการระบาด แต่ผลการทดลองบ่งชี้ว่าเชื้อกาฬโรคมีความสามารถในการรับหน่วยพันธุกรรมดื้อยาจากเชื้อชนิดอื่น ซึ่งอาจเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญอย่างยิ่งยวดในอนาคตได้.

ตารางที่ ๑ แนวทางการใช้ยารักษาผู้ป่วยกาฬโรค[๕๗]

สเตร็ปโทมัยศิน ฉีดเข้ากล้ามเนื้อวันละ ๓๐ มก./กก.นน.ตัว ติดต่อกัน ๑๒ วัน
เจนทามัยศิน ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าหลอดเลือดดำ วันละ ๓ มก./กก.นน.ตัว ติดต่อกัน ๘ วัน
ด๊อกซีย์ศัยคลิน กินวันละ ๒๐๐ มก. ๑๒-๒๔ วัน
ฆลอร์แอมเฟนิคอล กินหรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ วันละ ๕๐ มก./กก.นน.ตัว ๖ วัน

การป้องกันและควบคุมโรค

กาฬโรคเป็นโรคติดต่อร้ายแรงที่ต้องรายงานกระทรวงสาธารณสุขภายใน ๒๔ ชั่วโมงหลังจากพบผู้ป่วยที่สงสัย. ผู้ป่วย

ควรอยู่ในห้องแยก และบุคลากรทางการแพทย์ทุกคนที่ต้องสัมผัสผู้ป่วยกาฬโรคต้องมีมาตรการป้องกันการสัมผัสละอองฝอยในอากาศ เช่นสวมผ้าคลุมหน้า, ใส่เสื้อคลุม และแว่นครอบตา อย่างน้อย ๔๘ ชั่วโมงหลังจากเริ่มให้ยาผู้ป่วย[๓๒]. เวลาส่งสิ่งตรวจไปยังห้องปฏิบัติการต้องระบุด้วยว่าสงสัยกาฬโรค เพื่อให้บุคลากรห้องปฏิบัติการระมัดระวังและจัดการกับสิ่งส่งตรวจได้อย่างถูกต้อง. ผู้ที่สัมผัสกับผู้ป่วยกาฬโรคควรกินยาด๊อกซีย์ศัยคลินป้องกันเป็นเวลา ๗ วัน[๓๒]. นอกจากนั้นแล้ว การรักษาสุขอนามัยในชุมชน, การควบคุมจำนวนและการแพร่กระจายของหนูที่เป็นพาหะนำโรค รวมทั้งการให้ความรู้แก่ชุมชนในการหลีกเลี่ยงการติดโรค เพื่อควบคุมการระบาดในชุมชนเป็นสิ่งที่ต้องทำควบคู่กันไปด้วย[๕๓].

การฉีดวัคซีนป้องกัน

วัคซีนป้องกันการเป็นกาฬโรคนั้นมีการพัฒนามาเป็นเวลานานกว่า ๑๐๐ ปีแล้ว. ในปัจจุบันถึงแม้ว่าการรักษาทางยาจะมีประสิทธิภาพดี ความต้องการวัคซีนก็ยังคงมีอยู่เนื่องจากการตื่นตัวเรื่องอาวุธชีวภาพ. แต่ก็ยังไม่มีวัคซีนที่มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเป็นกาฬโรคปอดเพียงพอที่จะใช้กับประชากรหมู่มากได้. ในอดีตเคยมีการพัฒนาวัคซีนเชื้อเป็นและเชื้อตายซึ่งได้ยกเลิกการผลิตไปแล้ว. วัคซีนเชื้อเป็นนั้นมีปัญหาทางด้านความปลอดภัย เพราะพบว่าเชื้อในวัคซีนนั้นยังสามารถก่อโรคในสัตว์ทดลองได้[๕๔]. ส่วนวัคซีนเชื้อตายนั้นพบว่าถึงแม้จะสามารถป้องกันกาฬโรคต่อมน้ำเหลืองได้ แต่ไม่สามารถป้องกันกาฬโรคปอดได้ และวัคซีนชนิดนี้ยังมีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก[๕๕] จึงแนะนำให้ฉีดเฉพาะบุคลากรที่มีความเสี่ยงในการสัมผัสเชื้อเท่านั้น. ในปัจจุบัน วัคซีนที่กำลังมีการวิจัยนั้นเป็นวัคซีนเฉพาะส่วน ที่ทำจากโปรตีน F1 และ LcrV ซึ่งให้ผลดีในการป้องกันกาฬโรคปอดในหนู แต่ประสิทธิภาพ ในสัตว์ทดลองจำพวกไพรเมตนั้นยังไม่แน่นอน[๒๖].

มีข้อมูลใหม่[๕๖] ว่าการใช้ lipid A mimetic ร่วมเป็นตัวเสริมในวัคซีน F1/LcrV นั้นช่วยเพิ่มประสิทธิภาพให้วัคซีนออกฤทธิ์ได้รวดเร็วและนานขึ้นกว่าการใช้อะลัม ซึ่งเป็นตัวเสริมดั้งเดิมที่ใช้กันมานาน.

สรุป

กาฬโรคนั้นดูเหมือนจะเป็นโรคของอดีตซึ่งในปัจจุบันไม่มีความน่ากลัวอีกต่อไป แต่กระนั้นกาฬโรคก็ยังเป็นโรคร้ายแรงที่ไม่ควรมองข้าม. แนวโน้มที่ทำให้กาฬโรคอาจกลับมาเป็นโรคที่เป็นปัญหาใหญ่ของโลกอีกครั้งได้แก่

๑) การที่มีรายงานผู้ป่วยมากขึ้น อันเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อม, สังคมการเมือง และเศรษฐกิจในปัจจุบัน ซึ่งอาจนำพาให้ประชากรมนุษย์มีโอกาสสัมผัสกับโรคในแหล่งธรรมชาติมากขึ้น.

๒) การขาดความเข้าใจในบทบาทและสถานะของเชื้อในระบบนิเวศตามธรรมชาติ.

๓) การค้นพบเชื้อสายพันธุ์ดื้อยา

๔) ความเป็นไปได้ที่โรคจะถูกนำมาใช้เป็นอาวุธชีวภาพในการก่อการร้าย.

ดังนั้นบุคลากรทางสาธารณสุขควรมีความรู้และความเข้าใจที่ถูกต้องเกี่ยวกับโรค. นอกจากนั้นแล้วงานวิจัยเกี่ยวกับกำเนิดพยาธิของเชื้อรวมไปถึงการรักษาทางเลือกในกรณีที่เชื้อดื้อยา และการป้องกันโดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้วัคซีนยังคงมีความสำคัญอย่างยิ่งยวดเพื่อที่จะได้พร้อมรับมือถ้ามีการระบาดใหญ่เกิดขึ้นอีกในอนาคต.

เอกสารอ้างอิง

๑. WHO. Plague in China. 2009 [updated 2009; cited]; Available from: http://www.who.int/csr/don/2009_08_11/en/index.html.

๒. Solomon T. Hong Kong, 1894: the role of James A Lowson in the controversial discovery of the plague bacillus. Lancet 1997;350:59-62.

๓. Nester E, Anderson D, Roberts C, Nester M. Microbiology A Human Perspective. 6th ed. New York: McGraw Hill; 2007.

๔. Rakin A, Heesemann J. The established Yersinia pestis biovars are characterized by typical patterns of I-CeuI restriction fragment length polymorphism. Mol Gen Mikrobiol Virusol 1995;3:26-9.

๕. Zhou D, Han Y, Song Y, Tong Z, Wang J, Guo Z, et al. DNA microarray analysis of genome dynamics in Yersinia pestis: insights into bacterial genome microevolution and niche adaptation. J Bacteriol 2004;186:5138-46.

๖. Portnoy D, Martinez R. Role of a plasmid in the pathogenicity of Yersinia species. Curr Top Microbiol Immunol 1985;118:29-51.

๗. Cornelis GR, Boland A, Boyd AP, Geuijen C, Iriarte M, Neyt C, et al. The Virulence Plasmid of Yersinia, an Antihost Genome. Microbiol Mol Biol Rev 1998;62:1315-52.

๘. Achtman M, Zurth K, Morelli G, Torrea G, Guiyoule A, Carniel E. Yersinia pestis, the cause of plague, is a recently emerged clone of Yersinia pseudotuberculosis. Proc Natl Acad Sci 1999;96:14043-8.

๙. Zhou D, Yang R. Molecular Darwinian evolution of virulence in Yersinia pestis. Infect Immun 2009;77:2242-50.

๑๐. Chain P, Carniel E, Larimer F, Lamerdin J, Stoutland P, Regala W, et al. Insights into the evolution of Yersinia pestis through whole-genome comparison with Yersinia pseudotuberculosis. Proc Natl Acad Sci 2004;101:13826-31.

๑๑. Sun Y, Hinnebusch B, Darby C. Experimental evidence for negative selection in the evolution of a Yersinia pestis pseudogene. Proc Natl Acad Sci 2008;105:8097-101.

๑๒. Prentice M, Rahalison L. Plague. Lancet 2007;369:1196-207.

๑๓. Wimsatt J, Biggins D. A review of plague persistence with special emphasis on fleas. J Vector Borne Dis 2009;46:85-99.

๑๔. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Medical Microbiology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.

๑๕. Christie A, Chen T, Elberg S. Plague in camels and goats: their role in human epidemics. J Infect Dis 1980;141:724-6.

๑๖. Bin Saeed A, Al-Hamdan N, Fontaine R. Plague from eating raw camel liver. Emerg Infect Dis 2005;11:1456-7.

๑๗. Kilonzo B, Gisakanyi N, Sabuni C. Involvement of dogs in plague epidemiology in Tanzania. Serological observations in domestic animals in Lushoto District. Scand J Infect Dis 1993;25:503-6.

๑๘. Doll J, Zeitz P, Ettestad P, Bucholtz A, Davis T, Gage K. Cat-transmitted fatal pneumonic plague in a person who traveled from Colorado to Arizona. Am J Trop Med Hyg 1994;51:109-14.

๑๙. Stenseth N, Atshabar B, Begon M, Belmain S, Bertherat E, Carniel E, et al. Plague: past, present, and future. Plos Med 2008;5:9-13.

๒๐. Drancourt M RD. Molecular insights into the history of plague. Microbes Infect 2002;4:105-9.

๒๑. Guiyoule A, Grimont F, Iteman I, Grimont P, Lef_vre M, Carniel E. Plague pandemics investigated by ribotyping of Yersinia pestis strains. J Clin Microbiol 1994;32:634-41.

๒๒. ธีรศักดิ์ ชักนำ, ประวิทย์ ชุมเกษียร. ฟื้นความรู้เรื่องกาฬโรคและการระบาดที่มณฑลชิงไห่สาธารณรัฐประชาชนจีน. รายงานการเฝ้าระวังทางระบาดวิทยาประจำสัปดาห์ ๒๕๕๒;๔๐:๔๘๗-๕๐๐.

๒๓. WHO. Human plague in 2002 and 2003. Wkly Epidemiol Rec 2004;79:301-6.

๒๔. Stephens D, Moxon E, Adams J, Altizer S, Antonovics J, Aral S, et al. Emerging and reemerging infectious diseases: a multidisciplinary perspective. Am J Med Sci 1998;315:64-75.

๒๕. Holt A, Salkeld D, Fritz C, Tucker J, Gong P. Spatial analysis of plague in California: niche modeling predictions of the current distribution and potential response to climate change. Int J Health Geogr 2009;8:38.

๒๖. Smiley S. Current challenges in the development of vaccines for pneumonic plague. Expert Rev Vaccines 2008;7:209-21.

๒๗. CDC. Bioterrorism Agents/Diseases A to Z | By category. [cited]; Available from: http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp.

๒๘. Hinnebusch B, Perry R, TG S. Role of the *Yersinia pestis* hemin storage (hms) locus in the transmission of plague by fleas. Sciences 1996;273:367-70.

๒๙. Hinnebusch B. Bubonic plague: a molecular genetic case history of the emergence of an infectious disease. J Mol Med 1997;75:645-52.

๓๐. Laudisoit A, Leirs H, Makundi R, Van Dongen S, Davis S, Neerinckx S, et al. Plague and the human flea, Tanzania. Emerg Infect Dis 2007;13:687-93.

๓๑. Anisimov A, Amoako K. Treatment of plague: promising alternatives to antibiotics. J Med Microbiol 2006;55:1461-75.

๓๒. Southwick F. Bioterrorism. In: Southwick F, editor. Infectious diseases: a clinical short course. McGraw-Hill; 2008. p. 357-9.

๓๓. Galimand M, Carniel E, Courvalin P. Resistance of *Yersinia pestis* to Antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:3233-6.

๓๔. Sebbane F, Jarrett CO, Gardner D, Long D, Hinnebusch BJ. Role of the *Yersinia pestis* plasminogen activator in the incidence of distinct septicemic and bubonic forms of flea-borne plague. Proc Natl Acad Sci 2006;103:5526-30.

๓๕. Li B, Yang R. Interaction between *Yersinia pestis* and the host immune system. Infect Immun 2008;76:1804.

๓๖. Smiley S. Immune defense against pneumonic plague. Immunol Rev 2008;225:256-71.

๓๗. Cornelis G. Yersinia type III secretion send in the effectors. J Cell Biol 2002;158:401-8.

๓๘. Lukaszewski RA, Kenny DJ, Rosa Taylor, Rees DGC, Hartley MG, Oyston PCF. Pathogenesis of *Yersinia pestis* infection in BALB/c mice: Effects on host macrophages and neutrophils. Infect Immun 2005;73:7142-50.

๓๙. Du Y, Rosqvist R, Forsberg A. Role of fraction 1 antigen of *Yersinia pestis* in inhibition of phagocytosis. Infect Immun 2002;70:1453-60.

๔๐. DeLeo F, Hinnebusch B. A plague upon the phagocytes. Nat Med 2005;11:927-8.

๔๑. Cornelis G. The Yersinia Ysc-Yop 'type III' weaponry. Nat Rev

Mol Cell Biol 2002;3:742-52.

๔๒. Kienle Z, Emody L, Svanborg C, O'Toole P. Adhesive properties conferred by the plasminogen activator of *Yersinia pestis*. J Gen Microbiol 1992;138:1679-87.

๔๓. Lindler LE, Klempner MS, Straley SC. *Yersinia pestis* pH 6 antigen: genetic, biochemical, and virulence characterization of a protein involved in the pathogenesis of bubonic plague. Infect Immun 1990;58:2569-77.

๔๔. Rebeil R, Ernst R, Gowen B, Miller S, Hinnebusch B. Variation in lipid A structure in the pathogenic yersiniae. Mol Microbiol 2004;52:1363-73.

๔๕. Rebeil R, Ernst R, Jarrett C, Adams K, Miller S, Hinnebusch B. Characterization of late acyltransferase genes of *Yersinia pestis* and their role in temperature-dependent lipid A variation. J Bacteriol 2006;188:1381-8.

๔๖. Montminy S, Khan N, McGrath S, Walkowicz M, Sharp F, Conlon J, et al. Virulence factors of *Yersinia pestis* are overcome by a strong lipopolysaccharide response. Nature Immunology 2006;7:1066-73.

๔๗. Chanteau S, Rahalison L, Ralafiarisoa L, Foulon J, Ratsitorahina M, Ratsifasoamanana L, et al. Development and testing of a rapid diagnostic test for bubonic and pneumonic plague. Lancet 2003;361:211-6.

๔๘. Rattan A, Kumar R. Laboratory diagnosis of plague. Indian J Pediatr 1994;61:625-8.

๔๙. ภัทรชัย กีรติสิน. วิทยาแบคทีเรียการแพทย์. พิมพ์ครั้งที่ ๒. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล; ๒๕๕๑.

๕๐. CDC. Laboratory test criteria for diagnosis of plague. 2005 [updated 2005; cited]; Available from: http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/plague/lab-test-criteria.htm.

๕๑. Galimand M, Guiyoule A, Gerbaud G, Rasoamanana B, Chanteau S, Carniel E, et al. Multidrug resistance in *Yersinia pestis* mediated by a transferable plasmid. N Engl J Med 1997;337:677-80.

๕๒. Guiyoule A, Gerbaud G, Buchrieser C, Galimand M, Rahalison L, Chanteau S, et al. Transferable plasmid-mediated resistance to streptomycin in a clinical isolate of *Yersinia pestis*. Emerg Infect Dis 2001;7:43-8.

๕๓. CDC. Plague: prevention and control. 2005 [updated 2005; cited]; Available from: http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/plague/prevent.htm.

๕๔. Meyer K, Smith G, Foster L, Brookman M, Sung M. Live, attenuated *Yersinia pestis* vaccine: virulent in nonhuman primates, harmless to guinea pigs. J Infect Dis 1974;129(Suppl):S85-S112.

๕๕. Titball R, Williamson E. *Yersinia pestis* (plague) vaccines. Expert Opin Biol Ther 2004;4:965-73.

๕๖. Airhart C, Rohde H, Hovde C, Bohach G, Deobald C, Lee S, et al. Lipid A mimetics are potent adjuvants for an intranasal pneumonic plague vaccine. Vaccine 2008;26:5554-61.

๕๗. WHO. Interregional meeting on prevention and control of plague, Antananarivo, Madagascar1 -11 April 2006. 2008: Available from: http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/WHO_HSE_EPR_2008_3w.pdf