

การคัดกรองและรักษาการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงในผู้สัมผัสร่วมบ้าน

จตุพร วันไชยธนวงศ์¹, วิภา รีชัยพิชิตกุล^{1*}, อภิชาติ โช่งเงิน²

¹สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตระบบการหายใจ

²สาขาวิชาניתราเวชศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น

Screening and Management for Latent Tuberculosis Infection (LTBI) in Household Contacts

Jatuporn Wanchaitanawong¹, Wipa Reechaipichitkul^{1*}, Apichart So-ngern²

¹Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,

²Division of Sleep Medicine, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen

Received: 25 May 2020

Accepted: 25 June 2020

วัณโรคยังคงเป็นปัญหาการเจ็บป่วยทางสาธารณสุขของทั่วโลก และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตสูงที่สุดในกลุ่มของโรคติดต่อ ผู้สัมผัสร่วมบ้านที่อยู่ใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคปอดมีโอกาสป่วยเป็นวัณโรคหรือติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงสูงกว่าประชากรทั่วไป ดังนั้น ถ้าผู้สัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคมีอาการไข้ ไอ น้ำหนักลด ควรตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอกและตรวจเสมหะย้อมสีทึบกรดเพื่อวินิจฉัยว่าป่วยเป็นวัณโรคหรือไม่ ในกรณีที่ผู้สัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคไม่มีอาการทางคลินิก ภาพถ่ายรังสีทรวงอกปกติ และย้อมเสมหะสีทึบกรดไม่พบเชื้อ ควรได้รับการทดสอบผิวหนัง tuberculin skin test (TST) หรือ ตรวจเลือดเพื่อตรวจ interferon-gamma release assay (IGRA) ว่าติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงหรือไม่ ผู้สัมผัสร่วมบ้านที่ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงมีความเสี่ยงที่จะป่วยเป็นวัณโรคโดยเฉพาะในเด็กเล็กและผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง สูตรยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง ได้แก่ การรับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 6 เดือน การรับประทานยา rifampicin ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 3-4 เดือน การรับประทานยา rifampicin ร่วมกับ isoniazid ทุกวันเป็นระยะเวลา 3-4 เดือน หรือการรับประทานยา rifapentine ร่วมกับ isoniazid สัปดาห์ละครั้งเป็นระยะเวลา 3 เดือน สูตรยาที่รับประทานยาสั้นลงมีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่าการรับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 6 เดือน แต่ทำให้รับประทานยาได้สม่ำเสมอไม่ขาดยาและรับประทานยาได้ครบสูงกว่า ดังนั้น การตรวจคัดกรองผู้สัมผัสร่วมบ้านที่อยู่ใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคปอดตั้งแต่แรกเพื่อวินิจฉัยและให้การรักษาผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงจึงมีความสำคัญมาก ทั้งนี้เพื่อลดความเสี่ยงของผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงที่จะเกิดการเจ็บป่วยด้วยวัณโรค ซึ่งจะมีผลทำให้การเจ็บป่วยด้วยวัณโรคของทั่วโลกลดลง

Tuberculosis (TB) remains the global health problem and the most common cause of death among communicable diseases. Household contacts with active pulmonary TB patients have a chance to develop active TB disease or latent tuberculosis infection (LTBI) more than general population. Contact cases who have fever, cough, weight loss should be investigated for active TB disease by chest radiograph and sputum acid fast bacilli (AFB) staining. Contact cases who have no symptoms, normal chest radiograph and negative sputum AFB smear should be further investigated for LTBI by tuberculin skin test (TST) or interferon-gamma release assay (IGRA). Household contacts who have LTBI are at risk of progression to TB disease especially in young children and immunocompromised host. Recommended regimen for LTBI treatment included: 6 months of daily isoniazid monotherapy, 3-4 months of daily rifampicin monotherapy, 3-4 months of daily rifampicin plus isoniazid, and 3 months of weekly rifapentine plus isoniazid. The shorten regimens have noninferiority efficacy compared with 6 months of daily isoniazid monotherapy, but have much better compliance and completed treatment. Therefore, the early detection and treatment of LTBI in household contact with pulmonary TB patients is crucial to reduce the risk of developing active TB disease and impact of decreasing incidence of global TB infection.

*Corresponding author : Wipa Reechaipichitkul, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen. E-mail: wipree@yahoo.com

คำสำคัญ: การติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง; ผู้สัมผัสร่วมบ้าน

Key word: Latent tuberculosis infection; Household contacts

ศรีนครินทร์เวชสาร 2563; 35(5): 639-648. • Srinagarind Med J 2020; 35(5): 639-648.

บทนำ

ผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง (latent tuberculosis infection, LTBI) หมายถึงผู้ที่ได้รับเชื้อวัณโรค *Mycobacterium tuberculosis* โดยที่ไม่ได้ป่วยเป็นวัณโรค (active tuberculosis disease, ATB) องค์การอนามัยโลก ประเมินการรณรงค์มีประชากรถึง 1 ใน 4 ของทั่วโลกที่ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง² ผู้ที่ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงประมาณร้อยละ 10 จะป่วยเป็นวัณโรค โดยร้อยละ 5 จะป่วยใน 1-2 ปีแรก และอีกร้อยละ 5 จะป่วยในช่วงชีวิตที่เหลือ¹ ดังนั้นยุทธศาสตร์ในการยุติวัณโรค (End TB strategy) ขององค์การอนามัยโลก² นอกจากการตั้งเป้าที่จะลดอุบัติการณ์ของวัณโรคลง ร้อยละ 80 และลดการเสียชีวิตจากวัณโรคลง ร้อยละ 90 ใน ปี ค.ศ. 2030 เมื่อเทียบกับ ปี ค.ศ. 2015 แล้ว ยังต้องการค้นหาและให้การรักษาผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงในประชากรทั่วโลกให้ได้อย่างน้อย 30 ล้านคนในระหว่าง ปี ค.ศ. 2018-2022² ทั้งนี้เพื่อที่จะลดอุบัติการณ์ของวัณโรคให้ต่ำกว่า 10 ต่อแสนประชากรภายในปี ค.ศ. 2035² จากรายงานขององค์การอนามัยโลกในปี ค.ศ. 2018 มีอุบัติการณ์ของผู้ป่วยวัณโรคทั่วโลก 10 ล้านคน และมีผู้เสียชีวิต 1.6 ล้านคน² ส่วนในประเทศไทยมีอุบัติการณ์ของผู้ป่วยวัณโรค 106,000 คน และมีผู้เสียชีวิต 11,000 คน² ซึ่งจะเห็นได้ว่า ประเทศไทยเป็นประเทศที่มีอุบัติการณ์ของวัณโรคค่อนข้างสูง

การติดเชื้อวัณโรคในผู้สัมผัสร่วมบ้าน

เนื่องจากวัณโรคเป็นโรคติดต่อ สามารถติดต่อผ่านการแพร่กระจายเชื้อทางอากาศ (airborne transmission) จากผู้ป่วยเป็นวัณโรคไปยังบุคคลอื่นได้โดยการไอ จาม ในบทความนี้จะกล่าวถึง ผู้สัมผัสร่วมบ้าน (household contacts)^{3,4} ซึ่งหมายถึงผู้ที่อาศัยอยู่ในบ้านเดียวกันกับผู้ป่วย ได้แก่ สามี ภรรยา ลูก ญาติพี่น้อง ปู่ ย่า ตา ยาย แม่บ้าน หรือคนขับรถ เป็นต้น โดยพบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่ได้รับการรักษา 1 ราย สามารถแพร่เชื้อให้บุคคลอื่น 10 ถึง 15 คนต่อปี⁵ ปัจจัยที่ทำให้ผู้ที่อยู่ใกล้ชิดได้รับเชื้อวัณโรค ได้แก่ 1) ปริมาณเชื้อในเสมหะของผู้ป่วย หากมีเชื้อมากในเสมหะ เช่น sputum acid fast bacilli (AFB) 3+ หรือภาพถ่ายรังสีทรวงอกมีลักษณะเป็นโพรง (cavitary lesions) จะมีโอกาสแพร่เชื้อได้มาก 2) ระยะเวลาที่อยู่ร่วมกันคือ มากกว่า 8 ชั่วโมงต่อวัน หรือ มากกว่า 120 ชั่วโมงต่อเดือน บุคคลที่อยู่ร่วมกับผู้ป่วยเป็นเวลานานจะมีโอกาสได้รับเชื้อมาก 3) การใช้หน้ากากอุปกรณ์ป้องกัน เช่น surgical mask หรือ N95 mask 4) ระบบภูมิคุ้มกันของผู้ที่ได้รับเชื้อ เช่น เด็กเล็ก ผู้สูงอายุ เบาหวาน พิษสุราเรื้อรัง การติดเชื้อเอชไอวี โรคไตวายเรื้อรัง โรคตับแข็ง เป็นต้น^{4,6-10} นอกจากนี้ยังมีปัจจัยที่ส่งผลต่อการป่วยเป็นวัณโรคหลังจากการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง ได้แก่ ผู้ป่วยเอชไอวี ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด

ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ ผู้ป่วยได้รับยากดภูมิ tumor necrosis factor blocker ผู้ป่วยโรคซิลิโคสิส (silicosis) และผู้สูงอายุ^{4,11} โดยพบว่าในผู้ป่วยเอชไอวี เมื่อได้รับเชื้อวัณโรคแล้ว มีโอกาสป่วยเป็นวัณโรคร้อยละ 10 ต่อปี^{12,13} ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการได้รับเชื้อและป่วยเป็นวัณโรคที่สำคัญที่สุดในปัจจุบัน^{12,13} ส่วนในเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 5 ปี เมื่อได้รับเชื้อวัณโรคแล้ว มีโอกาสป่วยเป็นวัณโรคร้อยละ 16 และมีโอกาสเป็นวัณโรคแพร่กระจายและวัณโรคเยื่อหุ้มสมองสูง¹⁴ และ 5) ระบบระบายอากาศ (ventilation system) ซึ่งทำให้อากาศไหลเวียนและถ่ายเทอากาศภายในบ้าน

เนื่องจากผู้สัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรค มีโอกาสป่วยเป็นวัณโรคหรือติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง ดังนั้น ผู้ที่อาศัยในบ้านเดียวกับผู้ป่วย ควรได้รับการคัดกรองเบื้องต้นว่าไม่ได้ป่วยเป็นวัณโรค โดยการซักประวัติอาการทางคลินิกว่ามีอาการไข้ ไอ เบื่ออาหาร น้ำหนักลดหรือไม่ ร่วมกับภาพถ่ายรังสีทรวงอก และตรวจเสมหะย้อม AFB ถ้ามีอาการดังกล่าวร่วมกับภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบความผิดปกติ และเสมหะตรวจพบเชื้อวัณโรค แสดงว่าผู้สัมผัสร่วมบ้านป่วยเป็นวัณโรค (ATB)^{1,11} ต้องได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรค เนื่องจากผู้ที่ป่วยเป็นวัณโรคมีโอกาสที่จะแพร่เชื้อไปให้บุคคลอื่น ในกรณีที่ผู้สัมผัสร่วมบ้านไม่ได้ป่วยเป็นวัณโรค ควรเข้าสู่การคัดกรองว่าติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงหรือไม่ (LTBI)¹⁵ ซึ่งผู้ที่ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง หมายถึงกลุ่มที่ตรวจพบว่าได้รับเชื้อวัณโรค แต่ไม่ได้ป่วยเป็นวัณโรค นั่นคือ จะไม่มีอาการทางคลินิก ภาพถ่ายรังสีทรวงอกปกติ และเสมหะตรวจไม่พบเชื้อวัณโรค ถ้าตรวจพบว่าติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง ควรได้รับการพิจารณาให้ยาเพื่อป้องกันการป่วยเป็นวัณโรค โดยเฉพาะกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง

ความสำคัญของการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงในผู้สัมผัสร่วมบ้าน

องค์การอนามัยโลกได้ให้คำจำกัดความของผู้สัมผัสร่วมบ้าน หมายถึง ผู้ที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ปิดที่เดียวกันกับผู้ป่วยวัณโรคอย่างน้อย 1 คืน หรือ อยู่ร่วมกับผู้ป่วยวัณโรคในเวลากลางวัน เป็นระยะเวลาในในช่วง 3 เดือนก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการรักษา¹⁶ มีการศึกษาพบว่า การติดเชื้อวัณโรคในผู้สัมผัสร่วมบ้านทำให้ป่วยเป็นวัณโรคได้ร้อยละ 8-60 แตกต่างกันไปตามความชุก และความสามารถในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคของแต่ละประเทศ¹⁷⁻¹⁹

ในปี ค.ศ. 2008 มีการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis²⁰ เพื่อศึกษาการป่วยเป็นวัณโรคและการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงในผู้สัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคปอดในประเทศที่มีรายได้ต่อประชากรต่ำและปานกลาง พบว่า ผู้สัมผัสใกล้ชิดทั้งหมด ป่วยเป็นวัณโรคร้อยละ 4.5 (95% CI = 4.3, 4.8; I²=95.5%) และติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงมากถึงร้อยละ 51.4 (95% CI = 50.6, 52.2; I²=99.4%) นอกจากนั้นในปี ค.ศ.

2013 มีการศึกษา systematic review²¹ รวบรวมการศึกษาทั้งหมด 95 การศึกษาเกี่ยวกับผู้สัมผัสร่วมบ้านกับผู้ป่วยวัณโรคในประเทศที่มีรายได้ต่อประชากรต่ำและปานกลาง พบว่าอุบัติการณ์ของการป่วยเป็นวัณโรคร้อยละ 3.1 (95% CI = 2.2, 4.4; I²=99.4%) และพบการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงร้อยละ 51.5 (95% CI = 47.1, 55.8; I²=98.9%) ดังนั้น โดยเฉลี่ยจะพบว่าร้อยละ 3 ของผู้สัมผัสจะป่วยเป็นวัณโรค และร้อยละ 50 จะติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง และความเสี่ยงที่จะป่วยเป็นโรคจะสูงที่สุดในช่วงปีแรก โดยเฉพาะกลุ่มเด็กที่อายุต่ำกว่า 5 ปีและผู้ติดเชื้อเอชไอวี^{20,21}

มีการศึกษาในประเทศเกาหลีใต้ซึ่งเป็นประเทศที่มีอุบัติการณ์ของวัณโรคสูงถึง 70 คนต่อแสนประชากร พบว่าผู้ที่อาศัยอยู่บ้านเดียวกับผู้ป่วยวัณโรค เมื่อมาทำการตรวจคัดกรองหาผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง พบว่ามีมากถึงร้อยละ 24.9 นอกจากนี้ ยังพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการแพร่กระจายของเชื้อไปสู่ผู้สัมผัสร่วมบ้าน คือ ผู้ที่ป่วยเป็นวัณโรคสามารถแพร่เชื้อได้ (index case) ที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี หรือมากกว่า 65 ปี มีอาการไอเป็นอาการเด่น มีผลเสมหะเป็นบวก และภาพรังสีทรวงอกมีลักษณะเป็นโพรง⁹

สำหรับประเทศไทยมีการศึกษาที่จังหวัดเชียงราย ในปี ค.ศ.2017-2018 ทำการค้นหาผู้ป่วยวัณโรคในผู้สัมผัสร่วมบ้านทั้งหมด 133 ราย พบว่าป่วยเป็นวัณโรค 8 ราย และติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง 12 ราย²² ส่วนการศึกษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น²³ พบว่าปัจจัยที่ทำให้เกิดการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงในผู้สัมผัสร่วมบ้าน ได้แก่ อายุมากกว่า 20 ปี (adjusted OR=14.0; 95% CI = 1.2, 159.5) การมีความสัมพันธ์ทางเครือญาติกับผู้ป่วยวัณโรค เช่น สามี-ภรรยา หรือ ผู้ปกครอง (adjusted OR=24.9; 95% CI = 2.4, 263.9) และ การอยู่ร่วมกับผู้ป่วยวัณโรคมากกว่า 5 ชั่วโมงต่อวัน (adjusted OR=9.2; 95% CI = 1.4, 58.1) นอกจากนี้ใน ส่วนของผู้ที่ป่วยเป็นวัณโรค พบว่า ถ้ามีปริมาณเชื้อในเสมหะมากจะทำให้เกิดการติดต่อแพร่เชื้อได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อในเสมหะน้อย (adjusted OR=2; 95% CI = 1.26, 3.17)

การตรวจหาการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงในผู้สัมผัสร่วมบ้าน

การตรวจหาการติดเชื้อวัณโรคที่นิยมใช้กันอยู่ทั่วไปมี 2 วิธี คือ การทดสอบผิวหนัง tuberculin skin test (TST) และการตรวจเลือดเพื่อตรวจ interferon-gamma release assay (IGRA) ทั้ง 2 วิธีนี้จะได้ผลบวกทั้งในผู้ที่ป่วยเป็นวัณโรคและผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง อย่างไรก็ตาม ไม่แนะนำให้ใช้การตรวจดังกล่าวมาวินิจฉัยว่าป่วยเป็นวัณโรค ดังนั้น ก่อนการตรวจดังกล่าว ควรซักประวัติ ตรวจร่างกาย ส่งภาพถ่ายรังสีทรวงอก และตรวจเสมหะเบื้องต้นก่อนว่าผู้สัมผัสร่วมบ้านไม่ได้ป่วยเป็นวัณโรค หลังจากนั้นจึงเข้าสู่การตรวจคัดกรองการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงด้วยการตรวจดังกล่าว การตรวจทั้ง 2 วิธี มีข้อดีและข้อจำกัดซึ่งจะกล่าวถึงรายละเอียดต่อไป เนื่องจากการตรวจดังกล่าวทั้ง 2 วิธี อาจตรวจได้ผลลบในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือในเด็กเล็ก ในปี ค.ศ.2018 องค์การอนามัยโลกได้แนะนำว่า ในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี ที่อาศัยร่วมบ้านกับผู้ป่วยวัณโรค ให้การรักษาเพื่อป้องกันการป่วยเป็นวัณโรคโดยไม่ต้องทำการตรวจหา

การติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง ส่วนในผู้สัมผัสร่วมบ้านที่มีอายุ 5 ปีขึ้นไป ให้พิจารณาใช้การตรวจ TST หรือ IGRA ในการตรวจหาการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง¹⁶ โดยมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ TST เทียบกับ IGRA ในผู้สัมผัสร่วมบ้านในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของวัณโรคสูง พบว่า ทั้งสองวิธีไม่มีความแตกต่างในการวินิจฉัยการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง รวมถึงการคาดการณ์การป่วยเป็นวัณโรคหลังจากติดตามเป็นระยะเวลา 2 ปี²⁴ การตรวจทั้ง 2 วิธีมีรายละเอียดดังนี้

1. การทดสอบผิวหนัง tuberculin skin test (TST) เป็นการตรวจที่ใช้กันมานาน วิธีการทำคือฉีดโปรตีนที่สกัดจากเชื้อวัณโรค (purified protein derivative, PPD) ปริมาณ 0.1 มิลลิกรัม มีขนาดเท่ากับ 10 IU เข้าในชั้นผิวหนัง (intradermal) ที่บริเวณท้องแขนของผู้ตรวจ ถ้าฉีดถูกต้อง จะมีลักษณะตุ่มนูนเล็ก ๆ ให้ใช้ปากกาวงรอบไว้เพื่อให้ทราบตำแหน่งที่ฉีด หลังจากนั้น นัดมา 48-72 ชั่วโมง เพื่อมาวัดขนาดของรอยนูน (wheal) ที่เกิดขึ้น โดยวัดขนาดในแนวขวางกับท้องแขน ถ้าเคยติดเชื้อวัณโรคจะเห็นลักษณะรอยนูนเกิดขึ้น ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยาการตอบสนองของร่างกายต่อแอนติเจนชนิดที่ 4 (type IV) คือ delayed-type hypersensitivity reaction เกิดจากเม็ดเลือดขาวชนิด T-cell สร้างสาร lymphokines ทำให้เกิดการอักเสบบริเวณผิวหนังในตำแหน่งที่ฉีด โดยปฏิกิริยาจะเกิดการบวมหลังฉีด 5-6 ชั่วโมง และบวมมากที่สุดที่ 48-72 ชั่วโมง²⁵ ข้อดีของการตรวจ TST คือ ราคาถูก และสามารถทำได้แพร่หลายในโรงพยาบาลทุกระดับ²⁶ แต่ข้อจำกัดของ TST คือ ผู้ที่ได้รับการทดสอบต้องกลับมาอ่านผลที่ 48-72 ชั่วโมง การทดสอบนี้อาจเกิดผลบวกสูง (false-positive) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ nontuberculous mycobacterium (NTM) และ ผู้ที่เคยได้รับวัคซีนบีซีจีมาก่อน ส่วนผลลบสูง (false negative) อาจพบได้ในกรณีที่ฉีด intradermal ไม่ถูกต้อง หรือวัดขนาดผิด จึงจำเป็นต้องมีการฝึกปฏิบัติและควบคุมมาตรฐานของการทำ TST นอกจากนี้ยังสามารถพบผลบวกสูงได้ในผู้ป่วยเอชไอวี ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เด็กเล็ก รวมถึงผู้ที่เพิ่งได้รับเชื้อมาไม่นานมานี้คือ ภายใน 8-10 สัปดาห์^{27,28} เนื่องจากประเทศไทยเป็นประเทศที่มีความชุกของวัณโรคสูง และฉีดวัคซีนบีซีจีแรกเกิดทุกราย ดังนั้น การแปลผลว่าเป็นผลบวก จึงใช้ขนาดดังต่อไปนี้ คือ ผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ที่ได้รับวัคซีนบีซีจีแรกเกิดทุกราย ใช้ขนาด 5 มิลลิเมตร ส่วนในผู้ที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี ในเด็กอายุ 5-15 ปี ใช้ขนาด 15 มิลลิเมตร และในผู้ใหญ่ทั่วไป ใช้ขนาด 10 มิลลิเมตร^{27,29}

2. การตรวจ IGRA เป็นการเจาะเลือด เพื่อมาตรวจดูการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ถ้าเคยติดเชื้อวัณโรคเมื่อถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจนของเชื้อวัณโรคในหลอดทดลอง เม็ดเลือดขาวชนิด CD-4 T-cell จะหลั่งสาร interferon-gamma (IFN- γ) ทำให้สามารถตรวจวัดได้ ปัจจุบัน IGRA ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (U.S. Food and Drug Administration, US FDA) ในการช่วยวินิจฉัยการติดเชื้อวัณโรค¹⁰ ข้อดีของการตรวจ IGRA คือ จะช่วยลดผลการทดสอบที่เป็นผลบวกสูงจากการตรวจด้วยวิธี TST และสามารถทราบผลได้เร็วโดยมาตรวจเลือดเพียงครั้งเดียว ส่วนข้อจำกัดคือ มีราคาแพง ยังไม่มีการใช้อย่างแพร่หลายเนื่องจากวิธีการทางห้องปฏิบัติการที่ซับซ้อน²⁶ ยังไม่แนะนำให้ใช้การตรวจดังกล่าวใน

เด็ก โดยเฉพาะเด็กที่อายุน้อยกว่า 2 ปี เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาเพียงพอ รวมถึงการแปลผลยังมีข้อจำกัดในกลุ่มผู้ที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ^{30,31} วิธีการตรวจที่ได้รับการรับรองอยู่ 2 วิธี คือ QuantiFERON®-TB gold in-tube test (QFT-GIT) และ SPOT® TB test (T-Spot) ความแตกต่างของการตรวจทั้ง 2 วิธีคือ³⁰ QFT-GIT สิ่งส่งตรวจคือเลือด (whole blood) ใช้ ESAT-6, CFP-10 และ TB7.7 เป็นแอนติเจนของเชื้อวัณโรคในการตรวจ วัดปริมาณสารคัดหลั่ง IFN- γ ที่ถูกปล่อยออกมาจากเม็ดเลือดขาว โดยใช้เทคนิค ELISA ในการวัดปริมาณ IFN- γ (IU/ml) ใช้เวลาตรวจ 16 ชั่วโมง ส่วน T-Spot สิ่งส่งตรวจคือเซลล์เม็ดเลือดขาวโมโนนิวเคลียร์ที่ได้จากการเจาะเลือด (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) ใช้ ESAT-6 และ CFP-10 เป็นแอนติเจนของเชื้อวัณโรคในการตรวจ ใช้เทคนิค ELISPOT ในการวัดจำนวนเม็ดเลือดขาวที่ผลิตสารคัดหลั่ง IFN- γ (spot forming unit, SFU) ใช้เวลาตรวจ 8 ชั่วโมงทั้ง 2 วิธี การรายงานผลจะออกมาเป็น ผลบวก (positive) ผลลบ (negative) และผลคลุมเครือ (indeterminate)³⁰ ซึ่งแตกต่างจาก TST ที่รายงานเป็น ผลบวก และ ผลลบ มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง QFT-GIT และ T-Spot ในการวินิจฉัยการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงในประเทศเกาหลีใต้พบว่า QFT-GIT มีความไวร้อยละ 80.2 และ T-Spot มีความไวร้อยละ 91.0³² นอกจากนี้ยังพบว่า ทั้ง QFT-GIT และ T-Spot มีความไวลดลงได้จากปัจจัยบางอย่าง เช่น อายุที่มากขึ้น มีระดับโปรตีนและอัลบูมินในเลือดต่ำ และมีเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ในเลือดต่ำ³²

สำหรับประเทศไทยซึ่งเป็นประเทศที่มีอุบัติการณ์ของวัณโรคสูง และประชาชนส่วนใหญ่ได้รับวัคซีนบีซีจีตั้งแต่แรกคลอด มีการศึกษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น³³ เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ TST และ IGRA ในการวินิจฉัยการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง พบว่า TST มีความไวร้อยละ 87.04 (95% CI = 78.08, 96.00) และมีความจำเพาะร้อยละ 70.00 (95% CI = 58.40, 81.60) ส่วน IGRA มีความไวร้อยละ 66.67 (95% CI = 54.10, 79.24) และมีความจำเพาะร้อยละ 83.33 (95% CI = 73.90, 92.76) ซึ่งจะเห็นว่า TST มีความไวสูงกว่า IGRA จึงเหมาะในการนำมาใช้ตรวจคัดกรองการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง ส่วน IGRA มีความจำเพาะสูงกว่า TST จึงเหมาะในการนำมาใช้ยืนยันการวินิจฉัยการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง

นอกจาก TST และ IGRA ปัจจุบันกำลังมีการพัฒนาวิธีการตรวจใหม่ ๆ อีกหลายชนิด ที่ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัย ได้แก่ QuantiFERON-TB Gold plus³⁴ ซึ่งเป็น IGRA ที่ถูกพัฒนาเป็นรุ่นที่ 4 (4th generation of IGRA) ที่สามารถแสดงให้เห็นถึงการตอบสนองต่อ CD8 T-cell ด้วย ดังนั้นจึงถูกพัฒนาเพื่อเพิ่มความไวในการวินิจฉัยการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงในเด็กและผู้ป่วยเอชไอวี³⁴ จากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง QuantiFERON-TB Gold plus และ QFT-GIT พบว่า QuantiFERON-TB-Gold plus มีความไวสูงกว่า QFT-GIT คือ ร้อยละ 94 (95% CI = 89, 97) แต่มีความจำเพาะไม่แตกต่างกันคือร้อยละ 96 (95% CI = 94, 98)³⁵ การตรวจ gene expression pattern³⁶ พบว่า gene C1QC/TRAV27 (complement C1q C-chain/T-cell receptor- α variable gene 27) สามารถคาดการณ์

การป่วยเป็นวัณโรคในผู้สัมผัสร่วมบ้านที่ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง³⁶ การตรวจ cytokine response pattern³⁷⁻³⁹ ได้แก่ interleukin (IL)-12, IL-18, TNF-alpha, IL-10, TGF-beta และ IL-4 ซึ่งยังอยู่ในขั้นตอนของการศึกษา

การรักษาผู้ป่วยวัณโรคระยะแฝงในผู้สัมผัสร่วมบ้าน

การค้นหาและให้การรักษาผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงเพื่อลดโอกาสที่จะป่วยเป็นวัณโรคในผู้ที่ได้รับเชื้อ ซึ่งจะมีประโยชน์ทางด้านสาธารณสุข ทำให้ลดอุบัติการณ์ของการเจ็บป่วยด้วยวัณโรค ซึ่งเป็นโรคติดต่อที่มีความสำคัญทางสาธารณสุข^{40,41} และยังมีประโยชน์ต่อผู้รับการรักษา เนื่องจากถ้าผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงได้รับเชื้อและป่วยเป็นวัณโรค จะมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต⁴² การเกิดพยาธิสภาพที่ปอดจากการติดเชื้อ อาจทำให้เกิดพังผืดในปอด⁴³ โรคหลอดเลือดโป่งพอง⁴³ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง⁴³ หรือโรคมะเร็งปอด⁴⁴ ตามมาได้

ก่อนพิจารณาให้ยารักษาการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงในผู้สัมผัสร่วมบ้าน ควรประเมินโอกาสที่จะป่วยเป็นวัณโรคของผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงและผลข้างเคียงจากการรับประทานยา ผู้ที่มีโรคประจำตัว ได้แก่ โรคตับ ต่อมธนูเรื้อรัง อาจเกิดผลข้างเคียงจากการรับประทานยา หรือยาที่ต้องใช้เป็นประจำ อาจจะมีผลทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) กับยาที่รับประทาน เนื่องจากสูตรยาในการรักษาวัณโรคระยะแฝงใช้ระยะเวลาานจึงจำเป็นต้องรับประทานยาสม่ำเสมอตามระยะเวลาที่กำหนด ในกรณีที่รับประทานยาไม่สม่ำเสมอ นอกจากจะไม่สามารถลดการป่วยเป็นวัณโรคยังทำให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาซึ่งทำให้การรักษายากขึ้นถ้าผู้สัมผัสร่วมบ้านติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงป่วยเป็นวัณโรคเชื้อดื้อยา สูตรยาที่มีข้อมูลการศึกษาเพื่อใช้รักษาวัณโรคระยะแฝง มีดังนี้ ส่วนขนาดยาที่ใช้ในแต่ละสูตรดังแสดงในตารางที่ 1

1. การรับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวัน (daily isoniazid monotherapy) เป็นระยะเวลา 6 เดือน มีการศึกษา systematic review ในปี ค.ศ.1999⁴⁵ จากข้อมูลการศึกษาที่เป็น randomized controlled trials (RCTs) พบว่าการรับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวันในผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงที่ไม่ติดเชื้อ HIV สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดวัณโรคได้ถึงร้อยละ 60 (RR 0.40; 95% CI = 0.31, 0.52) และไม่มีมีความแตกต่างระหว่างการรับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 6 เดือน (RR 0.44; 95% CI = 0.27, 0.73) หรือ 12 เดือน (RR 0.38; 95% CI = 0.28, 0.50)⁴⁵ แต่ได้ผลดีกว่าการรับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 3 เดือน⁴⁶ คือ สามารถลดการป่วยเป็นวัณโรคได้ร้อยละ 21 สำหรับสูตร 3 เดือน ร้อยละ 65 สำหรับสูตร 6 เดือน และร้อยละ 75 สำหรับสูตร 12 เดือน เมื่อเทียบกับยาหลอก (placebo) ($p < 0.05$)⁴⁶ และในปี ค.ศ.2017 มีการศึกษา systematic review จากข้อมูลการศึกษาที่เป็น RCTs พบว่า การรับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 6 เดือน ลดอุบัติการณ์การป่วยวัณโรคได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก (OR 0.65; 95% CI = 0.50, 0.83)⁴⁷ ดังนั้น การรับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 6 เดือน จึงเป็นสูตรยาที่ได้รับการแนะนำจาก

ตารางที่ 1 ขนาดยาที่ใช้ในแต่ละสูตรการรักษาวัณโรคระยะแฝงตามคำแนะนำโดยองค์การอนามัยโลก¹⁶

สูตรยารักษาวัณโรคระยะแฝง	ขนาดยาต่อน้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	ขนาดยาที่สูงที่สุด
Isoniazid ตัวเดียวทุกวัน (6 หรือ 9 เดือน)	ผู้ใหญ่ 5 มิลลิกรัม เด็ก 10 มิลลิกรัม (7-15 มิลลิกรัม)	300 มิลลิกรัม
Rifampicin ตัวเดียวทุกวัน (3-4 เดือน)	ผู้ใหญ่ 10 มิลลิกรัม เด็ก 15 มิลลิกรัม (10-20 มิลลิกรัม)	600 มิลลิกรัม
Isoniazid ร่วมกับ Rifampicin ทุกวัน (3-4 เดือน)	Isoniazid - ผู้ใหญ่ 5 มิลลิกรัม - เด็ก 10 มิลลิกรัม (7-15 มิลลิกรัม) Rifampicin - ผู้ใหญ่ 10 มิลลิกรัม - เด็ก 15 มิลลิกรัม (10-20 มิลลิกรัม)	Isoniazid 300 มิลลิกรัม Rifampin 600 มิลลิกรัม
Rifapentine ร่วมกับ Isoniazid สัปดาห์ละครั้ง (3 เดือน)	Isoniazid - อายุ 12 ปีขึ้นไป = 15 มิลลิกรัม - อายุ 2-11 ปี = 25 มิลลิกรัม Rifapentine - น้ำหนัก 10-14 กิโลกรัม = 300 มิลลิกรัม - น้ำหนัก 14.1-25.0 กิโลกรัม = 450 มิลลิกรัม - น้ำหนัก 25.1-32 กิโลกรัม = 600 มิลลิกรัม - น้ำหนัก 32.1-50 กิโลกรัม = 750 มิลลิกรัม - น้ำหนัก >50 กิโลกรัม = 900 มิลลิกรัม	Isoniazid 900 มิลลิกรัม Rifapentine 900 มิลลิกรัม

องค์การอนามัยโลกในปี ค.ศ. 2018¹⁶ เพื่อให้การรักษาวัณโรคระยะแฝงในผู้ใหญ่และเด็กในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของวัณโรคทั้งต่ำและสูง¹⁶ แต่แนวทางการรักษาวัณโรคระยะแฝงที่แนะนำโดยศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค (center of disease control and prevention, CDC) ของสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2020⁴⁸ ได้แนะนำให้การรักษา isoniazid และ rifampicin เป็นระยะเวลา 3 เดือน เป็นสูตรหลัก ส่วนการรักษา isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 6 เดือน เป็นสูตรทางเลือกสำหรับผู้ที่ไม่สามารถเข้าในสูตรหลักได้⁴⁸ เนื่องจากการรับประทาน isoniazid และ rifampicin เป็นระยะเวลา 3 เดือน มีความปลอดภัยสูงกว่า มีผลข้างเคียงจากการใช้ยาน้อยกว่าและมีโอกาสรับประทานยาจนครบสูงกว่าการรับประทาน isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 6 เดือน⁴⁸ โดยทั่วไปผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เป็นพิษต่อตับ (hepatotoxicity) ซึ่งมักจะพบในช่วง 12 สัปดาห์แรกหลังการรักษา⁴⁹ ส่วนการรับประทาน isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 9 เดือน มีการศึกษาว่าอาจจะมีประโยชน์ในแง่ของการยับยั้งเชื้อ (stabilization)^{8,50} อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่เป็น RCTs ที่เปรียบเทียบระหว่างการรับประทาน isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 9 เดือน และ 6 เดือน

2. การรับประทาน rifampicin ร่วมกับ isoniazid ทุกวัน (daily rifampicin plus isoniazid) เป็นระยะเวลา 3-4 เดือน มีการศึกษา systematic review ในปี ค.ศ.2017 จากข้อมูลการศึกษาที่เป็น RCTs พบว่าการรับประทาน rifampicin ร่วมกับ isoniazid ทุกวัน เป็นระยะเวลา 3-4 เดือน ลดอุบัติการณ์การป่วยวัณโรคได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก (OR 0.53; 95% CI = 0.36, 0.78)⁴⁷ และยังพบว่าประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรับประทาน rifampicin ร่วมกับ isoniazid ทุกวัน เป็นระยะเวลา 3-4 เดือน ไม่

แตกต่างจากการรับประทาน isoniazid ตัวเดียวทุกวัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน⁴⁷ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบ prospective RCT เป็นระยะเวลา 11 ปี ระหว่างปี ค.ศ.1995 ถึง 2005 เปรียบเทียบการรับประทาน isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 9 เดือน กับ การรับประทาน rifampicin ร่วมกับ isoniazid ทุกวันเป็นระยะเวลา 4 เดือนในผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงและติดตามเป็นระยะเวลา 3 ปี พบว่า ทั้งสองกลุ่มไม่มีผู้ที่มีอาการและอาการแสดงของวัณโรค แต่กลุ่มที่รับประทาน isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 9 เดือน มีภาพรังสีทรวงอกผิดปกติที่เข้าได้กับวัณโรคมากกว่ากลุ่มที่รับประทาน rifampicin ร่วมกับ isoniazid ทุกวัน เป็นระยะเวลา 4 เดือน (ร้อยละ 24 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 11.8, p=0.001)⁵¹ และการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 6 เดือนและกลุ่มที่รับประทาน rifampicin ร่วมกับ isoniazid ทุกวัน เป็นระยะเวลา 3 เดือน พบว่า มีอัตราของความร่วมมือในการรับประทานยา (adherence rate) มากกว่าในกลุ่มที่รับประทานยาสองตัวร่วมกัน (ร้อยละ 72 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 52.4, p=0.001)⁵² มีการศึกษา meta-analysis ของการรับประทาน rifampicin ร่วมกับ isoniazid ทุกวัน เป็นระยะเวลา 3 เดือน เปรียบเทียบกับการรับประทาน isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 6-12 เดือน พบว่าการป่วยเป็นวัณโรคทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (pool risk difference 0%; 95% CI = -1%, 2%) และผลข้างเคียงจากการใช้ยากี่ไม่แตกต่างกัน (pool risk difference -1%; 95% CI = -7%, 5%)⁵³ ดังนั้น การรับประทาน rifampicin ร่วมกับ isoniazid ทุกวันเป็นระยะเวลา 3-4 เดือน จึงเป็นสูตรที่แนะนำโดยองค์การอนามัยโลกในปี ค.ศ. 2018¹⁶ และเป็นสูตรหลักที่แนะนำโดยศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคของสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2020⁴⁸

3. การรับประทานยา rifampicin ตัวเดียวทุกวัน (daily rifampicin monotherapy) เป็นระยะเวลา 3-4 เดือน มีการศึกษา RCTs ใน 9 ประเทศ เปรียบเทียบการรับประทานยา rifampicin ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 4 เดือน กับการรับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 9 เดือนในผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง โดยติดตามเป็นเวลา 28 เดือน พบว่าไม่มีความแตกต่างในการป่วยเป็นวัณโรคระหว่างสองกลุ่ม (rate difference 0.01 cases per 100 person-year; 95% CI = -0.14, 0.16) แต่กลุ่มที่รับประทานยา rifampicin ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 4 เดือน มีการเกิดพิษต่อตับจากยา (drug induced hepatotoxicity) น้อยกว่า (rate difference -1.1 percentage points; 95% CI = -1.9, -0.4)⁵⁴ ซึ่งผลการศึกษานี้ไม่แตกต่างจาก systemic review ในปี ค.ศ. 2017⁴⁷ ที่พบว่าผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงที่รับประทานยา rifampicin ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 3-4 เดือน ไม่มีความแตกต่างในการป่วยเป็นวัณโรคเมื่อเปรียบเทียบกับรับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 6 เดือน (OR 0.78; 95% CI = 0.41, 1.06) แต่ผู้ที่รับประทานยา rifampicin ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 3-4 เดือน เกิดพิษต่อตับที่น้อยกว่า (OR 0.03; 95% CI = 0.00, 0.48)⁴⁷ สิ่งที่ควรระวังในการให้ยา rifampicin คือ การเกิด drug interaction กับยาชนิดอื่น ไม่ว่าจะเป็น warfarin, oral contraceptives, azole antifungals และ antiretroviral drugs⁵⁵ มีรายงานว่ายา rifabutin มี drug interaction น้อยกว่า rifampicin ซึ่งอาจจะใช้แทน rifampicin ได้ในกรณีที่จะเกิด drug interaction จากการให้ยา rifampicin⁵⁵ ดังนั้นการรับประทานยา rifampicin ตัวเดียวทุกวัน เป็นระยะเวลา 3-4 เดือนจึงเป็นสูตรที่แนะนำโดยองค์การอนามัยโลกในปี ค.ศ. 2018¹⁶ และศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคของสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2020⁴⁸ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามของการใช้ isoniazid

4. การรับประทานยา rifapentine ร่วมกับ isoniazid สัปดาห์ละครั้ง (weekly rifapentine plus isoniazid) เป็นระยะเวลา 3 เดือน ทำให้การบริหารยาง่ายขึ้น และใช้ระยะเวลาสั้นลง มีการศึกษา randomized non-inferiority trial เปรียบเทียบระหว่างการรับประทานยา rifapentine ร่วมกับ isoniazid สัปดาห์ละครั้งเป็นระยะเวลา 3 เดือน กับการรับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 9 เดือน⁵⁶ ในผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง และติดตามการรักษาเป็นเวลา 33 เดือน พบว่า สามารถป้องกันการป่วยเป็นวัณโรคปอดไม่แตกต่างกัน อัตราการรับประทานยาครบในกลุ่มที่รับประทานยา rifapentine ร่วมกับ isoniazid สัปดาห์ละครั้ง สูงถึงร้อยละ 82.1 ส่วนกลุ่มที่รับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวันรับประทานยาครบร้อยละ 69.0 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$)⁵⁶ อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่รับประทานยา rifapentine ร่วมกับ isoniazid สัปดาห์ละครั้งต้องหยุดยาเนื่องจากเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยามากกว่ากลุ่มที่รับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวัน คือร้อยละ 4.9 และร้อยละ 3.7 ตามลำดับ ($p = 0.009$)⁵⁶ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่ประเทศไต้หวัน⁵⁷ พบว่า การหยุดยาจากการใช้ยาในกลุ่มที่รับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 9 เดือนพบร้อยละ 9.1 สูงกว่ากลุ่มที่รับประทานยา rifapentine ร่วมกับ isoniazid สัปดาห์ละครั้ง

เป็นระยะเวลา 3 เดือน คือพบร้อยละ 5.3 แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.241$) อย่างไรก็ตามกลุ่มที่รับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 9 เดือน เกิดพิษต่อตับมากกว่า กลุ่มที่รับประทานยา rifapentine ร่วมกับ isoniazid สัปดาห์ละครั้งเป็นระยะเวลา 3 เดือน (ร้อยละ 5.3 เปรียบเทียบกับร้อยละ 1.5, $p = 0.103$)⁵⁷ สำหรับการศึกษาในเด็กพบว่า การรับประทานยา rifapentine ร่วมกับ isoniazid สัปดาห์ละครั้งเป็นระยะเวลา 3 เดือน พบว่า สามารถรับประทานยาครบสูงกว่าการให้รับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 9 เดือน คือ ร้อยละ 88.1 และ 80.9 ตามลำดับ ($p = 0.003$) แต่ผลข้างเคียงที่ทำให้ต้องหยุดยาในกลุ่มที่รับประทานยา rifapentine ร่วมกับ isoniazid สัปดาห์ละครั้งเป็นระยะเวลา 3 เดือน มีมากกว่าเล็กน้อย คือ พบร้อยละ 1.7 สูงกว่าในกลุ่มที่รับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 9 เดือน คือ ร้อยละ 0.5 ($p = 0.11$) ซึ่งผลข้างเคียงที่พบในกลุ่มที่รับประทานยา rifapentine ร่วมกับ isoniazid สัปดาห์ละครั้งเป็นระยะเวลา 3 เดือน ได้แก่ อาการแพ้อย่างรุนแรงเกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction) อาการทางผิวหนัง (cutaneous reaction) เช่น ผื่นคัน ตุ่มน้ำในปาก อาการไข้สูงปวดเมื่อยคล้ายไข้หวัดใหญ่ (influenza-like events) และ อาการทางระบบทางเดินอาหาร⁵⁸ มีการศึกษาการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness) เปรียบเทียบการให้การรักษาด้วยสองสูตรพบว่า การรับประทานยา rifapentine ร่วมกับ isoniazid สัปดาห์ละครั้งเป็นระยะเวลา 3 เดือน มีค่าใช้จ่ายในการรักษา 981 ดอลลาร์สหรัฐต่อคน ซึ่งสูงกว่าการรับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 9 เดือน คือ มีค่าใช้จ่าย 653 ดอลลาร์สหรัฐต่อคน⁵⁹ จากข้อมูลดังกล่าว จะเห็นได้ว่าสูตรยานี้เป็นสูตรยาที่ทำให้การบริหารยาง่ายขึ้น การรับประทานยาต่อเนื่องจนครบสูงขึ้น จึงเป็นสูตรที่แนะนำโดยองค์การอนามัยโลกในปี ค.ศ. 2018¹⁶ และศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคของสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2020⁴⁸ ปัจจุบัน rifapentine ได้ถูกนำเข้ามาใช้ในประเทศไทยเมื่อไม่นานมานี้

5. สูตรยาใหม่อื่น ๆ ที่มีการศึกษาวิจัย แต่ขณะนี้ยังไม่ได้ อยู่ในข้อแนะนำขององค์การอนามัยโลกในปี ค.ศ. 2018¹⁶ และศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคของสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2020⁴⁸ ได้แก่

5.1 การรับประทานยา rifampicin ร่วมกับ pyrazinamide ทุกวัน (daily rifampicin plus pyrazinamide) เป็นระยะเวลา 2 เดือน มีการศึกษาแบบ prospective, comparative, randomized, open trial ในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มีการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง พบว่า กลุ่มที่รับประทานยา rifampicin ร่วมกับ pyrazinamide ทุกวัน เป็นระยะเวลา 2 เดือน มีอัตราการรับประทานยาครบสูงกว่า คือ ร้อยละ 80 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่รับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 12 เดือน คือ ร้อยละ 69 ($p < 0.001$) ส่วนการป่วยเป็นวัณโรคที่ 37 เดือนไม่แตกต่างกัน (RR 0.72; 95% CI = 0.40, 1.31) ในเรื่องของความปลอดภัยในการใช้ยา พบว่า กลุ่มที่รับประทานยา rifampicin ร่วมกับ pyrazinamide ทุกวัน เป็นระยะเวลา 2 เดือนมีผลข้างเคียง คือ

คลื่นไส้ อาเจียน มากกว่า แต่ไม่ได้นำไปสู่การหยุดยา⁶⁰ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่รับประทานยา rifampicin ร่วมกับ pyrazinamide ทุกวัน เป็นระยะเวลา 2 เดือนพบพิษต่อตับ (alanine aminotransferase >160 U/L) ร้อยละ 13 ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่รับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 6 เดือน พบพิษต่อตับ เพียงร้อยละ 4 (p=0.03)⁶¹

5.2 การรับประทานยา rifapentine ร่วมกับ isoniazid ทุกวัน (daily rifapentine plus isoniazid) เป็นระยะเวลา 1 เดือน⁶² มีการศึกษาแบบ randomized, open-label, phase 3 noninferiority trial เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาระหว่างการรับประทานยา rifapentine ร่วมกับ isoniazid ทุกวันเป็นระยะเวลา 1 เดือน เปรียบเทียบกับการรับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวัน เป็นระยะเวลา 9 เดือน ในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มีการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์ของวัณโรคสูงพบว่า การป้องกันการป่วยเป็นวัณโรคในกลุ่มที่รับประทานยา rifapentine ร่วมกับ isoniazid ทุกวันเป็นระยะเวลา 1 เดือน ไม่มีแตกต่างจากกลุ่มที่รับประทานยา isoniazid ตัวเดียวทุกวัน เป็นระยะเวลา 9 เดือน⁶² (incidence rates 0.65 และ 0.67 per 100 person-years, between-group difference of -0.02 per 100 person-years, 95% CI = -0.35, 0.30) จากการศึกษาติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 3 ปี นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับ rifapentine ร่วมกับ isoniazid ทุกวันเป็นระยะเวลา 1 เดือน มีผลข้างเคียงจากการรักษาน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 9 เดือน (ร้อยละ 1 เปรียบเทียบกับร้อยละ 2) ซึ่งกลุ่มที่ได้รับ isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 9 เดือน มีผลข้างเคียงทางระบบประสาทและเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.02) นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับ isoniazid ตัวเดียวทุกวันเป็นระยะเวลา 9 เดือน ยังมีอัตราการหยุดยา (discontinuing rate) ที่สูงกว่า (OR 2.09, 95% CI, 1.32 ; 3.33)⁶² สูตรยานี้เป็นสูตรยาที่ใช้เวลาในการรับประทานยาสั้นที่สุด จึงเป็นสูตรยาที่น่าสนใจที่จะนำมาใช้ในอนาคต โดยขนาดยา isoniazid ที่ใช้ในสูตรนี้ คือ 300 มิลลิกรัม รับประทานทุกวัน ส่วน rifapentine ขนาดที่ใช้ให้คิดตามน้ำหนักตัว คือ ถ้าน้ำหนักตัวน้อยกว่า 35 กิโลกรัม ให้ rifapentine ขนาด 300 มิลลิกรัม น้ำหนักตัว 35-45 กิโลกรัม ให้ rifapentine ขนาด 450 มิลลิกรัม และถ้าน้ำหนักตัวมากกว่า 45 กิโลกรัม ให้ rifapentine ขนาด 600 มิลลิกรัม รับประทานทุกวัน ระยะเวลาในการรักษา คือ 1 เดือน

สรุป

วัณโรคเป็นโรคติดต่อสามารถติดต่อไปยังผู้สัมผัสใกล้ชิด โดยฝอยละอองขนาดเล็กที่เกิดจากการไอจามของผู้ป่วย ผู้สัมผัสร่วมบ้านกับผู้ป่วยวัณโรคมีโอกาสได้รับเชื้อและป่วยเป็นวัณโรค หรือมีโอกาสติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง และผู้ที่ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงก็มีโอกาสที่จะป่วยเป็นวัณโรคได้โดยเฉพาะเด็กเล็ก ผู้ติดเชื้อเอชไอวี หรือผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ดังนั้น การที่จะลดอุบัติการณ์ของการป่วยเป็นวัณโรค นอกจากการค้นหาผู้ป่วยวัณโรคและให้การรักษาให้รวดเร็วเพื่อป้องกันการแพร่เชื้อแล้ว ควรให้ความสำคัญกับผู้สัมผัสร่วมบ้าน ถ้าผู้สัมผัสร่วมบ้าน

มีอาการทางคลินิก ภาพถ่ายรังสีทรวงอกผิดปกติและตรวจเสมหะย้อม acid fast bacilli (AFB) พบเชื้อ พิจารณาให้การรักษาด้วยยาต้านวัณโรค ถ้าผู้สัมผัสร่วมบ้านไม่มีอาการทางคลินิก ภาพถ่ายรังสีทรวงอกปกติและตรวจเสมหะย้อม acid fast bacilli (AFB) ไม่พบเชื้อ ให้ทำการตรวจ TST หรือ IGRA ว่ามีการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงหรือไม่ และพิจารณาให้ยารักษาการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง ปัจจุบันมีสูตรยาที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงที่ใช้เวลาสั้นลง และรับประทานยาง่ายขึ้น เพื่อให้รับประทานยาได้ครบตามสูตรยา อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงจะเป็นผู้ที่ไม่มีอาการทางคลินิกก่อนเริ่มให้ยาดังกล่าว ควรให้ข้อมูลเรื่องประโยชน์และผลข้างเคียงจากการรับประทานยา เนื่องจากการรับประทานยาไม่ครบหรือไม่สม่ำเสมอนอกจากจะไม่ป้องกันการป่วยเป็นวัณโรคแล้ว ยังก่อให้เกิดปัญหาวัณโรคเรื้อรังอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

- Hartman-Adams H, Clark K, Juckett G. Update on latent tuberculosis infection. *Am Fam Physician* 2014; 89: 889-96.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 (WHO/CDS/TB/2019.15). [Accessed Apr 19, 2020]. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
- World Health Organization. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. World Health Organization; 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9). [Accessed Apr 19, 2020]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/77741>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54 (No. RR-17): 1-141.
- แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ พ.ศ. 2556 (National tuberculosis control programme guidelines, Thailand, 2013). สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2556.
- Guwatudde D, Nakakeeto M, Jones-Lopez EC, Maganda A, Chiunda A, Mugerwa RD, et al. Tuberculosis in household contacts of infectious cases in Kampala, Uganda. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 887-98.
- Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *Am Rev Tuberc* 1954; 69: 724-32.
- Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 935-43.

9. Yang J, Lee S, Oh S, Han S, Park SY, Kim Y, et al. The risk of active tuberculosis among individuals living in tuberculosis-affected households in the Republic of Korea, 2015. *PloS One* 2019; 14: e0225744.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis recommendations from the national tuberculosis controllers association and CDC. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54 (RR-15): 49-55.
11. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2015; 372: 2127-35.
12. Selwyn PA, Sckell BM, Alcabas P, Friedland GH, Klein RS, Schoenbaum EE. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 1992; 268: 504-9.
13. Markowitz N, Hansen NI, Hopewell PC, Glassroth J, Kvale PA, Mangura BT, et al. Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons. *Ann Intern Med* 1997; 126: 123-32.
14. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974; 99: 131-8.
15. Kiazzyk S, Ball T. Latent tuberculosis infection: an overview. *Can Commun Dis Rep* 2017; 43: 62-6.
16. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.4).
17. Lalor MK, Anderson LF, Hamblion EL, Burkitt A, Davidson JA, Maguire H, et al. Recent household transmission of tuberculosis in England, 2010–2012: retrospective national cohort study combining epidemiological and molecular strain typing data. *BMC Med* 2017; 15: 105.
18. Small PM, Hopewell PC, Singh SP, Paz A, Parsonnet J, Ruston DC, et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco: a population-based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med* 1994; 330: 1703-9.
19. Augustynowicz-Kopeć E, Jagielski T, Kozinska M, Kremer K, van Soolingen D, Bielecki J, et al. Transmission of tuberculosis within family-households. *J Infect* 2012; 64: 596-608.
20. Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8: 359-68.
21. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2013; 41: 140-56.
22. Imsanguan W, Bupachat S, Wanchaitanawong V, Luangjina S, Thawtheong S, Nedsuwan S, et al. Contact tracing for tuberculosis, Thailand. *Bull World Health Organ* 2020; 98: 212-8.
23. Faksri K, Reechaipichitkul W, Pimrin W, Bourpoern J, Prompinij S, et al. Transmission and risk factors for latent tuberculosis infections among index case-matched household contacts. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2015; 46: 486-95.
24. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in diagnosis of latent tuberculosis infection in a high TB-burden setting. *PloS One* 2017; 12: e0169539.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49 (RR-6): 1-54.
26. Paton NI, Borand L, Benedicto J, Kyi MM, Mahmud AM, Norazmi MN, et al. Diagnosis and management of latent tuberculosis infection in Asia: review of current status and challenges. *Int J Infect Dis* 2019; 87: 21-9.
27. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS board of directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-95.
28. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int Union Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1192-204.
29. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002; 57: 804-9.
30. Herrera V, Perry S, Parsonnet J, Banaei N. Clinical application and limitations of interferon-g release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1031-7.
31. Lighter J, Rigaud M, Eduardo R, Peng CH, Pollack H. Latent tuberculosis diagnosis in children by using the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test. *Pediatrics* 2009; 123: 30-7.
32. Bae W, Park KU, Song EY, Kim SJ, Lee YJ, Park JS, et al. Comparison of the sensitivity of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT.TB according to patient age. *PloS One* 2016; 11: e0156917.
33. Reechaipichitkul W, Pimrin W, Bourpoern J, Prompinij S, Faksri K. Evaluation of the QuantiFERON®-TB Gold In-tube assay and tuberculin skin test for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in northeastern Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2015; 33: 236-44.

34. Yi L, Sasaki Y, Nagai H, Ishikawa S, Takamori M, Sakashita K, et al. Evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus for detection of Mycobacterium tuberculosis infection in Japan. *Sci Rep* 2016; 6: 30617.
35. Pourakbari B, Mamishi S, Benvari S, Mahmoudi S. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold Plus and QuantiFERON-TB Gold In-Tube interferon- γ release assays: a systematic review and meta-analysis. *Adv Med Sci* 2019; 64: 437-43.
36. Suliman S, Thompson EG, Sutherland J, Weiner 3rd J, Ota MOC, Shankar S, et al. Four-Gene Pan-African blood signature predicts progression to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 1198-208.
37. Sharma S, Bose M. Role of cytokines in immune response to pulmonary tuberculosis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2001; 19: 213-9.
38. Farr K, Ravindran R, Strnad L, Chang E, Chaisson LH, Yoon C, et al. Diagnostic performance of blood inflammatory markers for tuberculosis screening in people living with HIV. *PloS One* 2018; 13: e0206119.
39. Kaplan G, Freedman VH. The role of cytokines in the immune response to tuberculosis. *Res Immunol* 1996; 147: 565-72.
40. Chang S, Wheeler LSM, Farrell KP. Public health impact of targeted tuberculosis screening in public schools. *Am J Public Health* 2002; 92: 1942-5.
41. Abu-Raddad LJ, Sabatelli L, Achterberg JT, Sugimoto JD, Longini Jr IM, Dye C, et al. Epidemiological benefits of more-effective tuberculosis vaccines, drugs, and diagnostics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 13980-5.
42. Aggarwal AN. Quality of life with tuberculosis. *J Clin Tuberc Mycobact Dis* 2019; 17: 100121.
43. Chakaya J, Kirenga B, Getahun H. Long term complications after completion of pulmonary tuberculosis treatment: a quest for a public health approach. *J Clin Tuberc Mycobact Dis* 2016; 3: 10-12.
44. Liang HY, Li XL, Yu XS, Guan P, Yin ZH, He QC, et al. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: a systematic review. *Int J Cancer* 2009; 125: 2936-44.
45. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill F. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 1999; CD001363.
46. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. *Bull World Health Organ* 1982; 60: 555-64.
47. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017; 167: 248-55.
48. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, et al. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020; 69 (RR-1): 1-11.
49. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 36-41.
50. Kiazzyk S, Ball TB. Latent tuberculosis infection: an overview. *Can Commun Dis Rep Relevé Mal Transm Au Can* 2017; 43: 62-6.
51. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 715-22.
52. Jiménez-Fuentes MA, de Souza-Galvao ML, Mila Augé C, Solsona Peiró J, Altet-Gómez MN. Rifampicin plus isoniazid for the prevention of tuberculosis in an immigrant population. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 326-32.
53. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 670-6.
54. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med* 2018; 379: 440-53.
55. Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 1-12.
56. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 2155-66.
57. Sun HY, Huang YW, Huang WC, Chang LY, Chan PC, Chuang YC, et al. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicentre randomised controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis* 2018; 111: 121-6.

58. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 247-55.
59. Wheeler C, Mohle-Boetani J. Completion rates, adverse effects, and costs of a 3-month and 9-month treatment regimen for latent tuberculosis infection in California Inmates, 2011-2014. *Public Health Rep* 2019; 134: 71S-79S.
60. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, de Lourdes Garcia M, Hafner R, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1445-50.
61. McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest* 2003; 123: 102-6.
62. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *N Engl J Med* 2019; 380: 1001-11.

SMJ