



เชียงใหม่สัตวแพทยสาร
Chiang Mai Veterinary Journal

ISSN; 1685-9502 (print) 2465-4604 (online)

Website; www.vet.cmu.ac.th/cmjv



บทความปริทัศน์

โรคติดเชื้ออุบัติใหม่จากค้างคาว

ธมลวรรณ ดนัยสวัสดิ์^{1,*} และ สรinya เสงพระพรหม²¹โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330²ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

บทคัดย่อ โรคติดเชื้ออุบัติใหม่หรือโรคอุบัติซ้ำ หมายถึงโรคที่เพิ่งเกิดในประชากรทั่วไป หรือโรคเก่าที่มีอุบัติการณ์สูงขึ้น รวดเร็วผิดปกติ ตั้งแต่ปีค.ศ. 1940 เป็นต้นมามีโรคติดเชื้ออุบัติใหม่เกิดขึ้นจำนวนมาก ส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อไวรัสและเป็นโรคติดต่อจากสัตว์สู่คน เช่น โรคติดเชื้อไวรัสอีโบลา โรคติดเชื้อไวรัสเอดส์ (HIV) โรคกลุ่มอาการทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง (SARS) โรคกลุ่มอาการทางเดินหายใจตะวันออกกลาง (MERS) เป็นต้น ซึ่งโรคเหล่านี้ในการระบาดครั้งแรกๆ มีการค้นพบเชื้อก่อโรคในสัตว์แตกต่างชนิดกัน แต่เมื่อมาศึกษาเพิ่มเติมในภายหลังกลับพบว่า เชื้อก่อโรคมีที่มาและสามารถพบได้จากค้างคาวทั้งสิ้น ทำให้ค้างคาวกลายเป็นสัตว์ที่ได้รับความสนใจในฐานะแหล่งสะสมเชื้อโรคที่สำคัญ นำไปสู่การศึกษาวิจัยถึงคุณสมบัติพิเศษของค้างคาวในฐานะพาหะและแหล่งสะสมโรค รวมถึงเพื่อค้นหาเชื้อก่อโรคในค้างคาวสายพันธุ์ต่าง ๆ ในหลายประเทศทั่วโลกเพื่อเก็บเป็นฐานข้อมูลที่สำคัญในการวางแผนมาตรการป้องกันและรองรับโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ในอนาคตต่อไป

คำสำคัญ โรคติดเชื้ออุบัติใหม่ ค้างคาว โรคสัตว์สู่คนจากไวรัส

* ผู้รับผิดชอบบทความ ธมลวรรณ ดนัยสวัสดิ์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 โทรศัพท์ 086-898-0600

อีเมล dthamonwan@hotmail.com

ข้อมูลบทความ วันที่ได้รับบทความ 17 ธันวาคม พ.ศ.2560 วันที่ได้รับการตีพิมพ์ 3 มกราคม พ.ศ.2561 วันที่ตีพิมพ์ออนไลน์ 18 มกราคม พ.ศ.2561

Review Article

Emerging infectious disease from bats

Thamonwan Danaisawat^{1,*} and Sarunya Hengpraprom²

¹King Chulalongkorn Memorial Hospital Pathum Wan, Bangkok 10330

²Department of Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University Pathum Wan Bangkok 10330

Abstract Emerging infectious diseases and re-emerging diseases are defined as new diseases occurred in normal population, or known diseases with dramatically increase in incident rate. Since 1940, there are numerous occurrences of EIDs; most are caused by viruses and most are zoonotic diseases, such as, Ebola diseases, HIV infection, SARS and MERS. Many of the viruses causing these diseases are previously believed to be originating from different kinds of animals. But further studies showed that those viruses actually came from different species of bats. These discoveries essentially transformed bats into one of the most interesting subject of research regarding their unique abilities to carry and transmit diseases, as well as the types of viruses they hold. Present and upcoming studies regarding bats and the diseases they carry should be collected to form a global database, which would be used to further create preventive strategies, surveillance programs, and rapid responses to potential EIDs in the future..

Keywords: emerging infectious diseases, bats, viral zoonotic disease

*Corresponding author: Thamonwan Danaisawat, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Pathum Wan, Bangkok 10330 Tel: 086-898-0600;

email: dthamonwan@hotmail.com

Article history; received manuscript: 17December 2017, accepted manuscript: 3 January 2018, published online: 18 January 2018

ข้อมูลทั่วไปของค้างคาว

ค้างคาวเป็นสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมชนิดเดียวที่มีความสามารถในการบิน (Racey, 2015) มีความหลากหลายทางสายพันธุ์โดยมีมากถึง 1,301-1,331 สายพันธุ์ มีจำนวนมากเป็นอันดับสองของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทั้งหมดรองจากสัตว์ฟันแทะ (rodents) คิดเป็นหนึ่งในห้า หรือประมาณร้อยละ 20 ของจำนวนสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทั้งหมด (Moratelli and Calisher, 2015; Nations, 2011) ค้างคาวเป็นสัตว์ที่มีระบบย่อยอาหารที่สั้น ส่วนใหญ่กินแมลงเป็นอาหาร อีกประมาณ 1 ใน 4 ชนิดกินผลไม้หรือน้ำหวานเป็นอาหาร และมีส่วนน้อยที่กินสัตว์เล็ก เช่น นก หนู กบ กิ้งก่า ปลา (Han et al., 2015) หรือเลือดเป็นอาหาร (Nowak, 1994) มีอายุถึง 30 ปี (Moratelli and Calisher, 2015) ค้างคาวใช้เวลาทั้งหมดประมาณครึ่งหนึ่งของชีวิตอยู่ในถ้ำ ทำให้ที่อยู่อาศัยนี้มีผลต่อชีววิทยาและระบบนิเวศของค้างคาวเป็นอย่างมาก (Nations, 2011) โดยในถ้ำหนึ่งอาจมีปริมาณของค้างคาวได้มากถึง 20 ล้านตัว (Krauel and McCracken, 2013) จากการศึกษพบว่า ในแต่ละถ้ำอาจเป็นที่อยู่อาศัยของค้างคาวหลายชนิด บางถ้ำอาจจะมีมากถึง 4 สายพันธุ์ (Bateman and Vaughan, 1974) อาจพบค้างคาวอาศัยอยู่ตามต้นไม้ สิ่งก่อสร้าง (Racey, 2015) เหมือน อุโมงค์หรือร่องหิน (Nations, 2011) ได้ ค้างคาวเป็นสัตว์ออกหากินกลางคืนและนอนในช่วงเวลากลางวัน (Nations, 2011) โดยปกติจะออกจากถ้ำช่วงพระอาทิตย์ตกดิน และกลับก่อนพระอาทิตย์ขึ้น (Moratelli and Calisher, 2015) ค้างคาวบางสายพันธุ์สามารถบินออกอาหารได้ไกลถึง 10-80 กิโลเมตร (Nowak, 1994) ค้างคาวในพื้นที่เขตอบอุ่นบางสายพันธุ์มีการอพยพหรือจำศีลในช่วงฤดูหนาว โดยสามารถอพยพไปได้ไกลถึงหลายร้อยกิโลเมตร (Nations, 2011) อาจไกลถึง 2,000 กิโลเมตร (Han et al., 2015) ในระบบนิเวศนั้นค้างคาวทำหน้าที่เป็นผู้ล่าและคอยจำกัดปริมาณประชากรของแมลงใน

พื้นที่ รวมถึงทำหน้าที่ผสมเกสรดอกไม้ (Nations, 2011) ความสัมพันธ์กับสังคมมนุษย์พบว่า ในบางประเทศ ค้างคาวเป็นสัตว์ที่น่าหวาดกลัวและเป็นที่ยังเกลียด ถูกมองเป็นสัตว์ก่อความรำคาญในเรือสวนไร่นา บางประเทศในแถบเอเชียและแอฟริกา นิยมรับประทาน ค้างคาวเป็นอาหาร บางประเทศนิยมใช้ปุ๋ยที่ทำจากมูล ค้างคาว (bat guano) ซึ่งมีปริมาณไนโตรเจนและฟอสเฟตสูง (Racey, 2015) บางประเทศประยุกต์ใช้ถ้ำที่ค้างคาวอาศัยอยู่เป็นแหล่งท่องเที่ยว และมีประโยชน์ต่อมนุษย์ในแง่การกำจัดแมลงและผสมเกสรดอกไม้อีกด้วย

โรคติดเชื้ออุบัติใหม่และค้างคาว

โรคติดเชื้ออุบัติใหม่ (emerging infectious disease) คือโรคติดเชื้อที่เพิ่งเกิดขึ้นใหม่ในประชากรทั่วไปหรือเคยเป็นโรคติดเชื้อที่เป็นที่รู้จักมาก่อนแต่มีอัตราอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วผิดปกติ (Morens et al., 2004; Nations, 2011) ตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ. 1940 เป็นต้นมา มีอัตราอุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อใหม่มากกว่า 335 ชนิด (Jones et al., 2008) ส่วนใหญ่เป็นเชื้อไวรัส และมากกว่าร้อยละ 60 ของโรคอุบัติใหม่เป็นโรคติดต่อจากสัตว์สู่คน (zoonosis) เช่น เชื้อไวรัส Human Immunodeficiency Virus (HIV) เชื้อไข้หวัดใหญ่สาเหตุโรคกลุ่มอาการทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง (Severe Acute Respiratory Syndrome; SARS-CoV) เชื้อไวรัสสาเหตุโรคกลุ่มอาการทางเดินหายใจตะวันออกกลาง (Middle East Respiratory Syndrome; MERS-CoV) และ ไวรัสนีโบล่า (ebola)

ค้างคาวเป็นหนึ่งในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่พิสูจน์แล้วว่าเป็นที่มาและแหล่งสะสมของเชื้อไวรัสหลากหลายชนิด เนื่องด้วยปัจจัยทางชีววิทยาที่เกื้อหนุนคือ มีความหลากหลายทางสายพันธุ์ อายุยืน สามารถบินได้ไกล มีการจับกลุ่มที่หนาแน่น การกระจายของประชากรค้างคาวในแต่ละพื้นที่และระบบภูมิคุ้มกันที่

เป็นเอกลักษณ์ (Calisher, 2015; Nations, 2011) โดยนักวิทยาศาสตร์เชื่อว่าลักษณะกระดูกที่กลวงของค้างคาวเพื่อประโยชน์ในการบินทำให้ค้างคาวไม่มีไขกระดูกที่ทำหน้าที่สร้างภูมิคุ้มกันประเภท B cell หรือมีการสร้างน้อยลง (Dobson, 2005) ทำให้ค้างคาวสามารถเป็นแหล่งเชื้อไวรัสได้โดยเชื้อไม่ก่อโรคในค้างคาว ปัจจุบันสามารถตรวจพบเชื้อไวรัสหลากหลายชนิดในค้างคาวหลายสายพันธุ์ เช่น เชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้า (rabies virus) ไวรัสโรคคางทูม (mumps) ไวรัสโรคหัด (measles) เชื้อไวรัส parainfluenza (Drexler et al., 2012) ไวรัสตับอักเสบซี (Hepatitis C virus) (Quan et al., 2013) ไวรัส SARS-CoV ไวรัส MERS-CoV ไวรัสโรคเชื้อสมองอักเสบนิปาห์ (Nipah Virus) ไวรัสอีโบล่า และ Marburg (Calisher, 2015; Han et al., 2015) รวมถึงเชื้ออื่นจำพวกแบคทีเรียบางชนิด โปรโตซัว เชื้อรา และหนอนพยาธิ (Brook and Dobson, 2015) วิธีการแพร่เชื้อจากค้างคาวไปสู่มนุษย์มีได้หลายวิธี โดยอาจจะผ่านตัวกลาง (intermediate host) เช่น ค้างคาวที่กินผลไม้จะคายเศษผลไม้ที่ปนเปื้อนน้ำลายทิ้ง ซึ่งอาจจะมีสุกร ม้า หรือสัตว์ตระกูลลิงมากินต่อ และมนุษย์ก็จะมานำสัตว์ที่เป็นตัวกลางไปรับประทานเป็นอาหาร (Han et al., 2015) หรืออาจจะเกิดจากการสัมผัสกับตัวค้างคาวโดยตรง เช่น ถูกกัด หรือการรับประทานค้างคาวเป็นอาหาร (Han et al., 2015; Openshaw et al., 2017) และสุดท้ายคือแพร่ทางละอองลอย (aerosol transmission) ในกรณีที่มีมนุษย์เข้าไปในบริเวณถ้ำที่ค้างคาวอาศัยอยู่ (Han et al., 2015)

ตัวอย่างโรคติดเชื้ออุบัติใหม่จากค้างคาวที่จะกล่าวถึงในบทความนี้ได้แก่ โรคติดเชื้อไวรัสอีโบล่า โรคติดเชื้อไวรัสเฮนดรา (Hendra) โรคสมองอักเสบนิปาห์ โรคกลุ่มอาการทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง และโรคกลุ่มอาการทางเดินหายใจตะวันออกกลาง)

โรคติดเชื้อไวรัสอีโบล่า (Ebola)

โรคติดเชื้อไวรัสอีโบล่า เกิดจากการติดเชื้อไวรัสอีโบล่า ปัจจุบันพบว่ามี 5 สายพันธุ์คือ *Zaire, Sudan, Reston, Tai Forest and Bundibugyo ebolavirus* (Nations, 2011) ซึ่งอยู่ในกลุ่ม Filovirus เกิดการระบาดครั้งแรกที่ประเทศคองโกเมื่อปีค.ศ. 1976 (Calisher, 2015; Han et al., 2015; Maganga et al., 2015; Nations, 2011) ตั้งแต่นั้นเป็นต้นมา เกิดการระบาดของโรคอีกหลายครั้งและคร่าชีวิตมนุษย์ กอริลล่าและชิมแปนซีไปหลายพันราย ในการระบาดช่วงปี ค.ศ. 2013-2014 มีผู้ติดเชื้อมากกว่า 21,121 รายและเสียชีวิตมากถึง 8,304 ราย (Krauel and McCracken, 2013) จากการพาค้นหาแหล่งสะสมของไวรัสก่อโรคในสัตว์มีกระดูกสันหลังหลายชนิด ในที่สุดนักวิทยาศาสตร์พบการติดเชื้อแบบไม่แสดงอาการ (asymptomatic infection) ในค้างคาวกินผลไม้ (fruit bats) จำนวน 3 ชนิด คือ *Hypsignathus monstrosus, Epomops franqueti, Myonycteris torquata* (Calisher, 2015; Leroy et al., 2005) ซึ่งนำมาสู่ทฤษฎีที่ว่าค้างคาวเป็นแหล่งสะสมเชื้อไวรัสอีโบล่าในธรรมชาติ

โรคติดเชื้อไวรัสเฮนดรา (Hendra)

โรคติดเชื้อไวรัสเฮนดรา เกิดจากเชื้อไวรัสเฮนดรา (Hendra) ซึ่งเป็นไวรัสใน genus *Henipavirus*, family *Paramyxovirus* เกิดการระบาดครั้งแรกในประเทศออสเตรเลียเมื่อปีค.ศ. 1994 (Murray et al., 1995) โดยเริ่มจากม้าเลี้ยงเสียชีวิตอย่างไม่ทราบสาเหตุ ต่อมามีม้าอีกหลายตัวในบริเวณเดียวกันเริ่มป่วยโดยมีอาการทางระบบประสาทและทางเดินหายใจ (Han et al., 2015) ภายในเวลา 5-6 วันหลังจากม้าตัวแรกแสดงอาการ นอกจากนั้นผู้ดูแลม้าและผู้ฝึกม้าก็เริ่มป่วยด้วยอาการรุนแรงคล้ายไข้หวัดใหญ่ บางรายเสียชีวิตจากปอดบวมและระบบทางเดินหายใจล้มเหลวในเวลา

ต่อมา (Moratelli and Calisher, 2015) รวมทั้งหมดมีม้า 48 ตัวที่ติดเชื้อและพบอัตราป่วยตายร้อยละ 75 และมีมนุษย์ป่วย 7 รายและพบอัตราป่วยตายร้อยละ 50 (Murray et al., 1995) ในปีค.ศ. 2000 มีผู้วิจัยค้นพบเชื้อไวรัสชนิดเดียวกันนี้ในค้างคาวแม่ไก่ (flying fox; *Pteropus lylei*) (Anderson and Marsh, 2015; Halpin et al., 2000; Han et al., 2015; Young et al., 1996) หรือค้างคาวกินผลไม้ (genus *Pteropus*) จากการสอบสวนโรคและการวิเคราะห์ลักษณะทางพันธุกรรมของไวรัสเฮนดรา นำไปสู่ทฤษฎีที่ว่า ม้าเป็นตัวกลางที่ติดเชื้อจากค้างคาวและนำเชื้อไปสู่มนุษย์ในที่สุด

โรคสมองอักเสบนิปาห์ (Nipah)

โรคสมองอักเสบนิปาห์ เกิดจากเชื้อไวรัสนิปาห์ (Nipah) ซึ่งอยู่ใน genus *Henipavirus*, *Paramyxovirus* family เช่นเดียวกัน เกิดการระบาดครั้งแรกที่ประเทศมาเลเซียและสิงคโปร์ในปีค.ศ. 1998 โดยก่อให้เกิดโรคทางเดินหายใจในสุกร และก่อให้เกิดโรคไข้สมองอักเสบในมนุษย์ (Han et al., 2015) ส่วนใหญ่คน que ติดเชื้อมีประวัติสัมผัสกับสุกร หรือประกอบอาชีพทำฟาร์มสุกร ในการระบาดครั้งนี้มีจำนวนผู้ติดเชื้อ 265 รายในประเทศมาเลเซีย พบ 105 รายเสียชีวิต (Anderson and Marsh, 2015) และมีอีก 11 รายในประเทศสิงคโปร์ที่เสียชีวิต (Moratelli and Calisher, 2015) จากการระบาดครั้งนี้ทำให้ต้องกำจัดสุกรมากกว่า 1 ล้านตัวเพื่อหยุดยั้งการระบาด (Mohd Nor et al., 2000) โดยแรกเริ่มนั้นได้รับการวินิจฉัยผิดพลาดเนื่องจากอาการแสดงคล้ายไข้สมองอักเสบชนิด Japanese Encephalitis (Moratelli and Calisher, 2015; Nations, 2011) นอกจากนี้ยังมีการระบาดในประเทศบังคลาเทศระหว่างปีค.ศ. 2001-2011 ซึ่งพบผู้ติดเชื้อ 196 ราย มีผู้เสียชีวิต 150 รายหรือคิดเป็นร้อยละ 77 โดยสาเหตุหลักที่พบคือการบริโภคน้ำหล่อเลี้ยง

ของต้นอินทผลัมและการสัมผัสกับผู้ติดเชื้อ (Rahman and Chakraborty, 2012) เนื่องจากไวรัสที่แยกเชื้อได้ในผู้ป่วยมีลักษณะและโครงสร้างคล้ายเชื้อไวรัสเฮนดรา นักวิทยาศาสตร์จึงมุ่งค้นหาเชื้อในประชากรค้างคาว ในที่สุดจึงค้นพบเชื้อไวรัสนิปาห์ในปัสสาวะของค้างคาวแม่ไก่เกาะ (*Pteropus hypomelanus*) และค้างคาวแม่ไก่ป่าฝน (*Pteropus vampyrus*) และในเศษผลไม้ที่ค้างคาวกินไปบางส่วน ซึ่งลักษณะทางพันธุกรรมตรงกับเชื้อที่พบในมนุษย์และสุกร (AbuBakar et al., 2004; Anderson and Marsh, 2015; Chua et al., 2002; Drexler et al., 2012)

โรคกลุ่มอาการทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง (SARS-CoV)

โรคกลุ่มอาการทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง เกิดการระบาดครั้งแรกที่มณฑลกวางตุ้ง ประเทศจีนเมื่อปลายปีค.ศ. 2002 (Han et al., 2015; Moratelli and Calisher, 2015) และได้แพร่กระจายไปหลายพื้นที่ โดยในปีค.ศ. 2003 มีรายงานผู้ติดเชื้อมากกว่า 8,000 ราย ใน 32 ประเทศ (Ge et al., 2015; Nations, 2011) อาการแสดงมีลักษณะคล้ายอาการของโรคไข้หวัดใหญ่ แต่อาการรุนแรงกว่า และนำไปสู่อาการปอดบวมและเสียชีวิตได้ (Hui et al., 2003) องค์การอนามัยโลก (World Health Organization) ร่วมกับห้องปฏิบัติการในหลายประเทศสามารถแยกเชื้อก่อโรคได้สำเร็จ โดยพบเชื้อไวรัส SARS-CoV ที่จัดอยู่ใน genus *Coronavirus* ในสารคัดหลั่งของผู้ป่วย (Drosten et al., 2003; Han et al., 2015; Hui et al., 2003; Ksiazek et al., 2003; Moratelli and Calisher, 2015; Nations, 2011; Peiris et al., 2003) ในปีเดียวกันมีการค้นพบเชื้อในอีเห็นเครือ (masked palm civets) (*Paguma larvata*) และสุนัขแรคคูน (*Nyctereutes procyonoides*) (Guan et al., 2003; Liu, 2003) ทำให้เกิดทฤษฎีว่า การซื้อขายสัตว์ป่าเพื่อทำเป็นอาหารใน

ประเทศจีนก่อให้เกิดการปนเปื้อนเชื้อโรคจากสัตว์หลายชนิดและเกิดการติดต่อสู่มนุษย์โดยผ่านสัตว์ตัวกลางดังกล่าว (Han et al., 2015; Moratelli and Calisher, 2015; Nations, 2011) ต่อมาในปีค.ศ. 2005 นักวิทยาศาสตร์ค้นพบเชื้อไวรัสชนิดเดียวกันนี้ในค้างคาวมงกุฎ (horseshoe bat; genus *Rhinolophus*) ในประเทศจีน จากการศึกษาลักษณะโครงสร้างและลักษณะทางพันธุกรรมของไวรัสที่พบในค้างคาวอย่างละเอียดพบว่ามีความใกล้เคียงกับที่พบเชื้อก่อโรคในมนุษย์มากกว่าเชื้อที่พบในสัตว์ชนิดอื่น (Ge et al., 2013; Lau et al., 2005; Li et al., 2005; Ren et al., 2008) ทำให้สรุปได้ว่า ค้างคาวมงกุฎเป็นแหล่งสะสมเชื้อไวรัส SARS-CoV ในธรรมชาติในที่สุด การค้นพบเชื้อไวรัส SARS-CoV ในค้างคาวนั้นทำให้ทั้งโลกตื่นตัวและให้ความสนใจกับค้างคาวในฐานะแหล่งสะสมของเชื้อไวรัสมาชนิดและร่วมวางแผนดำเนินงานเพื่อศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไป (Calisher, 2015)

โรคกลุ่มอาการทางเดินหายใจ ตะวันออกกลาง (MERS-CoV)

โรคกลุ่มอาการทางเดินหายใจตะวันออกกลางเกิดการระบาดครั้งแรกในประเทศซาอุดีอาระเบียเมื่อปี ค.ศ. 2012 โดยผู้ป่วยคนแรกมีอาการคล้ายปอดบวมรุนแรงและภายหลังเสียชีวิตด้วยระบบทางเดินหายใจล้มเหลวและภาวะไตวาย (Han et al., 2016) การแยกเชื้อจากเสมหะผู้ป่วยพบเชื้อไวรัส genus *Coronavirus* ชื่อว่า MERS-CoV (Zaki et al., 2012) หลังจากนั้นพบการระบาดในพื้นที่ตะวันออกกลางและในประเทศอื่นตามรายงานขององค์การอนามัยโลก มีผู้ติดเชื้อ 1,368 รายที่ได้รับการยืนยันด้วยผลทางห้องปฏิบัติการ มีผู้เสียชีวิตกว่า 487 ราย ใน 26 ประเทศ (Zaki et al., 2012) หลังจากที่มีการพบเชื้อไวรัส SARS-CoV ในค้างคาว จึงมีการวิจัยเพื่อค้นหาเชื้อ MERS-CoV ในค้างคาวเช่นกันเนื่องจากเป็นไวรัสกลุ่มเดียวกัน

นักวิทยาศาสตร์พบเชื้อในค้างคาวปีกถุง (egyptian tomb bats; *Taphozous perforatus*) ในประเทศซาอุดีอาระเบีย (Han et al., 2016; Memish et al., 2013; Zaki et al., 2012) แต่ลักษณะการแพร่เชื้อสู่มนุษย์ยังไม่ชัดเจนเนื่องจากไม่พบว่าผู้ติดเชื้อมีการสัมผัสค้างคาวโดยตรง ภายหลังมีการพบเชื้อ MERS-CoV ในอูฐโหนดเดียว (Ge et al., 2015; Haagmans et al.; Han et al., 2015; Memish et al., 2013; Raj et al., 2014; Reusken et al.) ประกอบกับประวัติสัมผัสอูฐของผู้ติดเชื้อหลายคน ทำให้สรุปได้ว่าอูฐทำหน้าที่เป็นตัวกลางแพร่เชื้อไวรัสมาสู่มนุษย์ (Mohd et al., 2016; Reusken et al.)

สถานการณ์โรคติดเชื้ออุบัติใหม่จาก ค้างคาวในประเทศไทย

ในประเทศไทยมีกลุ่มนักวิจัยทำการศึกษาหาเชื้อในค้างคาวในบางถ้ำที่มีประชากรค้างคาวอยู่หนาแน่น พบว่า สามารถตรวจพบเชื้อไวรัสชนิดในค้างคาวแม่ไก่เกาะ ในเกาะทางตอนใต้ของประเทศไทย (Wacharapluesadee et al., 2016) และในค้างคาวแม่ไก่เกาะ และค้างคาวแม่ไก่ป่าฝน ในจังหวัดสุราษฎร์ธานี ค้างคาวแม่ไก่ในจังหวัดชลบุรี ระยอง ฉะเชิงเทรา ปราจีนบุรี อุดรธานีและจังหวัดสิงห์บุรี และค้างคาวหน้ายักษ์สามหีบ (*Hipposideros larvatus*) ในจังหวัดชลบุรี สุราษฎร์ธานี และจังหวัดราชบุรี (Thanapongtharm et al., 2015; Wacharapluesadee et al., 2005) นอกจากนี้ยังพบเชื้อ Group B Betacoronavirus ในค้างคาวหน้ายักษ์สามหีบ ที่เขาถ้ำแรด จังหวัดฉะเชิงเทรา (Wacharapluesadee et al., 2015) ซึ่งเชื่อนี้อยู่ในกลุ่มเดียวกับ SARS-CoV และพบเชื้อ Group C Betacoronavirus ในมูลค้างคาวที่พบในเขาช่องพราน จังหวัดราชบุรี (Wacharapluesadee et al., 2013) ซึ่งเป็นที่อยู่อาศัยของ *Tadarida plicata* ซึ่งเชื่อนี้อยู่ในกลุ่มเดียวกับเชื้อไวรัส MERS-CoV ใน

บริเวณเขาช่องพรานมีชาวบ้านหลายครัวเรือนทำอาชีพเก็บมูลค้างคาวในถ้ำเพื่อนำมาขาย (Wacharapluesadee et al., 2013) ทำให้คนกลุ่มนี้มีความเสี่ยงสูงในการสัมผัสละอองฝอยในถ้ำและสัมผัสกับมูลค้างคาวโดยตรง แม้ในประเทศไทยจะยังไม่มีรายงานของเชื้อไวรัสก่อโรคในค้างคาวแพร่ไปสู่คนก็ตาม ก็ยังเห็นสมควรที่จะต้องรณรงค์ให้ผู้มีความเสี่ยงสวมใส่อุปกรณ์ป้องกันการสัมผัสให้เหมาะสม ซึ่งได้แก่ เสื้อคลุม ถุงมือ และหน้ากากป้องกันฝุ่นละอองที่ได้มาตรฐาน (NIOSH-N95 หรือ P2) และหากเป็นไปได้ควรใช้ชุดหน้ากากชนิดใช้แบตเตอรี่และชุดส่งผ่านอากาศ (powered air-purifying respirator) ที่ได้รับการฆ่าเชื้ออย่างเข้มงวดหลังใช้งานทุกครั้ง (Nations, 2011) นอกจากนี้ยังควรศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับสายพันธุ์ค้างคาวในแต่ละพื้นที่ และชนิดเชื้อไวรัสที่ค้างคาวเหล่านั้นเป็นแหล่งรังโรค และวิธีการแพร่กระจายของโรคมาสู่คน เพื่อวางมาตรการดูแลและป้องกันมิให้เกิดโรคติดต่ออุบัติใหม่ในประเทศไทยต่อไป

มาตรการป้องกันและ One Health Approach

ในการป้องกันโรคติดต่ออุบัติใหม่จากสัตว์นั้นควรใช้หลักการของ One Health เข้ามาช่วย โดย One health เป็นหลักการระดับนานาชาติที่มองโรคติดต่อจากสัตว์ในแง่องค์รวม ทั้งในมนุษย์ สัตว์ และระบบนิเวศน์ (Rabozzi et al., 2012; Zinsstag et al.) โดยระบบสาธารณสุขในทุกระดับจะต้องให้ความสำคัญกับการเฝ้าระวังอุบัติการณ์ของโรคติดต่อใหม่และการวินิจฉัยโรคให้ทันทั่วทั้ง ครอบคลุมหรือรักษาโดยการรักษาทั้งในมนุษย์ ในสัตว์ และดำเนินการป้องกันในสิ่งแวดล้อมร่วมด้วย นอกจากนี้หน่วยงานที่ดูแลเกี่ยวกับสัตว์ป่าควรจะต้องดำเนินงานเก็บข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะวงจรชีวิตและจำนวนประชากรของสัตว์ที่เป็นแหล่งสะสมโรคหรือตัวกลางแพร่เชื้อ หน่วยงานที่ดูแล

เกี่ยวกับสิ่งแวดล้อมควรดำเนินงานเพื่อวิจัยเกี่ยวกับสิ่งแวดล้อมรอบชุมชนที่อยู่อาศัยของมนุษย์และสัตว์เพื่อรวบรวมเป็นฐานข้อมูลส่วนกลางที่จะมีประโยชน์ในการตรวจหาและรับมือโรคติดต่ออุบัติใหม่ต่อไป (Liu et al., 2016)

สรุป

ด้วยความพิเศษทางด้านชีววิทยา ภูมิคุ้มกัน และพฤติกรรมทางสังคมของค้างคาว ทำให้ค้างคาวเป็นสัตว์ที่สามารถอยู่ร่วมกับเชื้อไวรัสก่อโรคได้มากมายทั้งเชื้อไวรัสที่เคยก่อโรคในคนและเชื้อไวรัสใหม่ที่ยังไม่ก่อโรคในคน ดังนั้นโรคติดต่ออุบัติใหม่จากค้างคาวเป็นประเด็นสำคัญที่ควรได้รับการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม ทั้งในด้านการวิจัยเชื้อที่พบได้ในค้างคาวต่างสายพันธุ์ในแต่ละพื้นที่ ปฏิสัมพันธ์ระหว่างเชื้อไวรัสและค้างคาว และหนทางแพร่เชื้อสู่มนุษย์ เพื่อเป็นฐานข้อมูลที่จะมีประโยชน์ในอนาคต เพื่อจะช่วยในการวางแผนป้องกันหรือเป็นแนวทางรักษาในกรณีเกิดโรคอุบัติใหม่ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- AbuBakar, S., Chang, L.Y., Ali, A.R., Sharifah, S.H., Yusoff, K., Zamrod, Z., 2004. Isolation and molecular identification of Nipah virus from pigs. *Emerg Infect Dis* 10, 2228-2230.
- Anderson, D.E., Marsh, G.A., 2015. Bat Paramyxoviruses, in: Wang, L.-F., Cowled, C. (Eds.), *Bats and Viruses*. John Wiley & Sons, Inc, pp. 99-126.
- Bateman, G.C., Vaughan, T.A., 1974. Nightly Activities of Mormoopid Bats. *J Mammal* 55, 45-65.
- Brook, C.E., Dobson, A.P., 2015. Bats as 'special' reservoirs for emerging zoonotic pathogens. *Trends Microbiol* 23, 172-180.
- Calisher, C.H., 2015. Viruses in Bats, in: Wang, L.-F., Cowled, C. (Eds.), *Bats and Viruses*. John Wiley & Sons, Inc, 23-45.

- Chua, K.B., Koh, C.L., Hooi, P.S., Wee, K.F., Khong, J.H., Chua, B.H., Chan, Y.P., Lim, M.E., Lam, S.K., 2002. Isolation of Nipah virus from Malaysian Island flying-foxes. *Microbes Infect* 4, 145-151.
- Dobson, A.P., 2005. Virology. What links bats to emerging infectious diseases? *Science* 310, 628–629.
- Drexler, J.F., Corman, V.M., Muller, M.A., Maganga, G.D., Vallo, P., Binger, T., Gloza-Rausch, F., Cottontail, V.M., Rasche, A., Yordanov, S., Seebens, A., Knornschild, M., Oppong, S., Adu Sarkodie, Y., Pongombo, C., Lukashev, A.N., Schmidt-Chanasit, J., Stocker, A., Carneiro, A.J., Erbar, S., Maisner, A., Fronhoffs, F., Buettner, R., Kalko, E.K., Kruppa, T., Franke, C.R., Kallies, R., Yandoko, E.R., Herrler, G., Reusken, C., Hassanin, A., Kruger, D.H., Matthee, S., Ulrich, R.G., Leroy, E.M., Drosten, C., 2012. Bats host major mammalian paramyxoviruses. *Nat Commun* 3, 796.
- Drosten, C., Gunther, S., Preiser, W., van der Werf, S., Brodt, H.R., Becker, S., Rabenau, H., Panning, M., Kolesnikova, L., Fouchier, R.A., Berger, A., Burguiere, A.M., Cinatl, J., Eickmann, M., Escriou, N., Grywna, K., Kramme, S., Manuguerra, J.C., Muller, S., Rickerts, V., Sturmer, M., Vieth, S., Klenk, H.D., Osterhaus, A.D., Schmitz, H., Doerr, H.W., 2003. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348, 1967-1976.
- Ge, X.-Y., Hu, B., Shi, Z.-L., 2015. Bat Coronaviruses, in: Wang, L.-F., Cowled, C. (Eds.), *Bats and Viruses*. John Wiley & Sons, Inc, 127–155.
- Ge, X.Y., Li, J.L., Yang, X.L., Chmura, A.A., Zhu, G., Epstein, J.H., Mazet, J.K., Hu, B., Zhang, W., Peng, C., Zhang, Y.J., Luo, C.M., Tan, B., Wang, N., Zhu, Y., Cramer, G., Zhang, S.Y., Wang, L.F., Daszak, P., Shi, Z.L., 2013. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* 503, 535-538.
- Guan, Y., Zheng, B.J., He, Y.Q., Liu, X.L., Zhuang, Z.X., Cheung, C.L., Luo, S.W., Li, P.H., Zhang, L.J., Guan, Y.J., Butt, K.M., Wong, K.L., Chan, K.W., Lim, W., Shortridge, K.F., Yuen, K.Y., Peiris, J.S.M., Poon, L.L.M., 2004. Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China. National Academies Press (US).
- Haagmans, B.L., Al Dhahiry, S.H.S., Reusken, C.B.E.M., Raj, V.S., Galiano, M., Myers, R., Godeke, G.-J., Jonges, M., Farag, E., Diab, A., Ghobashy, H., Alhajri, F., Al-Thani, M., Al-Marri, S.A., Al Romaihi, H.E., Al Khal, A., Bermingham, A., Osterhaus, A.D.M.E., AlHajri, M.M., Koopmans, M.P.G., Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. *Lancet Infect Dis* 14, 140-145.
- Halpin, K., Young, P.L., Field, H.E., Mackenzie, J.S., 2000. Isolation of Hendra virus from pteropid bats: a natural reservoir of Hendra virus. *J. Gen Virol* 81, 1927-1932.
- Han, H.J., Wen, H.L., Zhou, C.M., Chen, F.F., Luo, L.M., Liu, J.W., Yu, X.J., 2015. Bats as reservoirs of severe emerging infectious diseases. *Virus Res* 205, 1-6.
- Han, H.J., Yu, H., Yu, X.J., 2016. Evidence for zoonotic origins of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Gen Virol* 97, 274-280.
- Hui, D.S., Wong, P.C., Wang, C., 2003. SARS: clinical features and diagnosis. *Respirology (Carlton, Vic.)* 8 Suppl, S20-24.
- Jones, K.E., Patel, N.G., Levy, M.A., Storeygard, A., Balk, D., Gittleman, J.L., Daszak, P., 2008. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 451, 990-993.
- Krauel, J.J., McCracken, G.F., 2013. Recent Advances in Bat Migration Research, in: *Bat Evolution, Ecology, and Conservation*. Springer, New York, NY, pp. 293–313. doi:10.1007/978-1-4614-7397-8_15

- Ksiazek, T.G., Erdman, D., Goldsmith, C.S., Zaki, S.R., Peret, T., Emery, S., Tong, S., Urbani, C., Comer, J.A., Lim, W., Rollin, P.E., Dowell, S.F., Ling, A.E., Humphrey, C.D., Shieh, W.J., Guarner, J., Paddock, C.D., Rota, P., Fields, B., DeRisi, J., Yang, J.Y., Cox, N., Hughes, J.M., LeDuc, J.W., Bellini, W.J., Anderson, L.J., 2003. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348, 1953-1966.
- Lau, S.K., Woo, P.C., Li, K.S., Huang, Y., Tsoi, H.W., Wong, B.H., Wong, S.S., Leung, S.Y., Chan, K.H., Yuen, K.Y., 2005. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102, 14040-14045.
- Leroy, E.M., Kumulungui, B., Pourrut, X., Rouquet, P., Hassanin, A., Yaba, P., Delicat, A., Paweska, J.T., Gonzalez, J.-P., Swanepoel, R., 2005. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature* 438, 575-576.
- Li, W., Shi, Z., Yu, M., Ren, W., Smith, C., Epstein, J.H., Wang, H., Cramer, G., Hu, Z., Zhang, H., Zhang, J., McEachern, J., Field, H., Daszak, P., Eaton, B.T., Zhang, S., Wang, L.-F., 2005. Bats Are Natural Reservoirs of SARS-Like Coronaviruses. *Science (New York, N.Y.)* 310, 676-679.
- Liu, J., 2003. SARS, wildlife, and human health. *Science (New York, N.Y.)* 302, 53.
- Liu, L., Wang, T., Lu, J., 2016. The prevalence, origin, and prevention of six human coronaviruses. *Virology* 51, 94-99.
- Maganga, G.D., Rougeron, V., Leroy, E.M., 2015. Bat Filoviruses, in: Wang, L.-F., Cowled, C. (Eds.), *Bats and Viruses*. John Wiley & Sons, Inc, pp. 157-175.
- Memish, Z.A., Mishra, N., Olival, K.J., Fagbo, S.F., Kapoor, V., Epstein, J.H., AlHakeem, R., Durosinioun, A., Al Asmari, M., Islam, A., Kapoor, A., Briese, T., Daszak, P., Al Rabeeah, A.A., Lipkin, W.I., 2013. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus in Bats, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis* 19, 1819-1823.
- Mohd, H.A., Al-Tawfiq, J.A., Memish, Z.A., 2016. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) origin and animal reservoir. *Virology* 51, 87.
- Mohd Nor, M.N., Gan, C.H., Ong, B.L., 2000. Nipah virus infection of pigs in peninsular Malaysia. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)* 19, 160-165.
- Moratelli, R., Calisher, C.H., 2015. Bats and zoonotic viruses: can we confidently link bats with emerging deadly viruses? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 110, 1-22.
- Morens, D.M., Folkers, G.K., Fauci, A.S., 2004. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature* 430, 242-249.
- Murray, K., Selleck, P., Hooper, P., Hyatt, A., Gould, A., Gleeson, L., Westbury, H., Hiley, L., Selvey, L., Rodwell, B., 1995. A morbillivirus that caused fatal disease in horses and humans. *Science* 268, 94-97.
- Nations, F.a.A.O.o.t.U. 2011. Investigating the role of bats in emerging zoonoses: Balancing ecology, conservation and public health interests, In: Scott H. Newman, H.F., Jon Epstein and Carol de Jong (Ed.) *FAO Animal Production and Health Manual*.
- Nowak, R.M., Kunz, T.H., Pierson, E.D., 1994. *Walker's Bats of the World*, 1 edition. ed. Johns Hopkins University Press, Baltimore.
- Openshaw, J.J., Hegde, S., Sazzad, H.M.S., Khan, S.U., Hossain, M.J., Epstein, J.H., Daszak, P., Gurley, E.S., Luby, S.P., 2017. Bat Hunting and Bat-Human Interactions in Bangladeshi Villages: Implications for Zoonotic Disease Transmission and Bat Conservation. *Transbound Emerg Dis* 64, 1287-1293.
- Peiris, J.S., Lai, S.T., Poon, L.L., Guan, Y., Yam, L.Y., Lim, W., Nicholls, J., Yee, W.K., Yan, W.W., Cheung,

- M.T., Cheng, V.C., Chan, K.H., Tsang, D.N., Yung, R.W., Ng, T.K., Yuen, K.Y., 2003. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* (London, England) 361, 1319-1325.
- Quan, P.-L., Firth, C., Conte, J.M., Williams, S.H., Zambrana-Torrel, C.M., Anthony, S.J., Ellison, J.A., Gilbert, A.T., Kuzmin, I.V., Niezgod, M., Osinubi, M.O.V., Recuenco, S., Markotter, W., Breiman, R.F., Kalembe, L., Malekani, J., Lindblade, K.A., Rostal, M.K., Ojeda-Flores, R., Suzan, G., Davis, L.B., Blau, D.M., Ogunkoya, A.B., Castillo, D.A.A., Moran, D., Ngam, S., Akaibe, D., Agwanda, B., Briese, T., Epstein, J.H., Daszak, P., Rupprecht, C.E., Holmes, E.C., Lipkin, W.I., 2013. Bats are a major natural reservoir for hepaciviruses and pegiviruses. *PNAS* 110, 8194-8199.
- Rabozzi, G., Bonizzi, L., Crespi, E., Somaruga, C., Sokooti, M., Tabibi, R., Vellere, F., Brambilla, G., Colosio, C., 2012. Emerging Zoonoses: the "One Health Approach". *Saf Health Work* 3, 77-83.
- Racey, P.A., 2015. The Uniqueness of Bats, in: Wang, L.-F., Cowled, C. (Eds.), *Bats and Viruses*. John Wiley & Sons, Inc, pp. 1-22.
- Rahman, M., Chakraborty, A., 2012. Nipah virus outbreaks in Bangladesh: a deadly infectious disease. *WHO South East Asia J Public health* 1, 208-212.
- Raj, V.S., Farag, E.A., Reusken, C.B., Lamers, M.M., Pas, S.D., Voermans, J., Smits, S.L., Osterhaus, A.D., Al-Mawlawi, N., Al-Romaihi, H.E., AlHajri, M.M., El-Sayed, A.M., Mohran, K.A., Ghobashy, H., Alhajri, F., Al-Thani, M., Al-Marri, S.A., El-Maghraby, M.M., Koopmans, M.P., Haagmans, B.L., 2014. Isolation of MERS coronavirus from a dromedary camel, Qatar, 2014. *Emerg Infect Dis* 20, 1339-1342.
- Ren, W., Qu, X., Li, W., Han, Z., Yu, M., Zhou, P., Zhang, S.Y., Wang, L.F., Deng, H., Shi, Z., 2008. Difference in receptor usage between severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and SARS-like coronavirus of bat origin. *J. Virol* 82, 1899-1907.
- Reusken, C.B.E.M., Haagmans, B.L., Müller, M.A., Gutierrez, C., Godeke, G.-J., Meyer, B., Muth, D., Raj, V.S., Vries, L.S.-D., Corman, V.M., Drexler, J.-F., Smits, S.L., El Tahir, Y.E., De Sousa, R., van Beek, J., Nowotny, N., van Maanen, K., Hidalgo-Hermoso, E., Bosch, B.-J., Rottier, P., Osterhaus, A., Gortázar-Schmidt, C., Drosten, C., Koopmans, M.P.G., Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet Infect Dis* 13, 859-866.
- Thanapongtharm, W., Linard, C., Wiriyarat, W., Chinsorn, P., Kanchanasaka, B., Xiao, X., Biradar, C., Wallace, R.G., Gilbert, M., 2015. Spatial characterization of colonies of the flying fox bat, a carrier of Nipah virus in Thailand. *BMC Vet Res* 11, 81.
- Wacharapluesadee, S., Duengkae, P., Rodpan, A., Kaewpom, T., Maneeorn, P., Kanchanasaka, B., Yingsakmongkon, S., Sittidetboripat, N., Chareesaen, C., Khlangsap, N., Pidthong, A., Leadprathom, K., Ghai, S., Epstein, J.H., Daszak, P., Olival, K.J., Blair, P.J., Callahan, M.V., Hemachudha, T., 2015. Diversity of coronavirus in bats from Eastern Thailand. *Virol J.* 12, 57.
- Wacharapluesadee, S., Lumlerdacha, B., Boongird, K., Wanghongsa, S., Chanhome, L., Rollin, P., Stockton, P., Rupprecht, C.E., Ksiazek, T.G., Hemachudha, T., 2005. Bat Nipah virus, Thailand. *Emerg Infect Dis* 11, 1949-1951.
- Wacharapluesadee, S., Samseeneam, P., Phermpool, M., Kaewpom, T., Rodpan, A., Maneeorn, P., Songmongkol, P., Kanchanasaka, B., Hemachudha, T., 2016. Molecular characterization of Nipah virus from Pteropus

- hypomelanus in Southern Thailand. *Virol J.* 13, 53.
- Wacharapluesadee, S., Sintunawa, C., Kaewpom, T., Khongnomnan, K., Olival, K.J., Epstein, J.H., Rodpan, A., Sangsri, P., Intarut, N., Chindamporn, A., Suksawa, K., Hemachudha, T., 2013. Group C betacoronavirus in bat guano fertilizer, Thailand. *Emerg Infect Dis* 19, 1349-1351.
- Young, P.L., Halpin, K., Selleck, P.W., Field, H., Gravel, J.L., Kelly, M.A., Mackenzie, J.S., 1996. Serologic evidence for the presence in Pteropus bats of a paramyxovirus related to equine morbillivirus. *Emerg Infect Dis* 2, 239-240.
- Zaki, A.M., van Boheemen, S., Bestebroer, T.M., Osterhaus, A.D.M.E., Fouchier, R.A.M., 2012. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 367, 1814-1820.
- Zinsstag, J., Schelling, E., Wyss, K., Mahamat, M.B., Potential of cooperation between human and animal health to strengthen health systems. *Lancet* 366, 2142-2145.