แนวทางเวชปฏิบัติทั่วไป
การรักษาโรคติดเชื้อรารุกราน

Guidance for Treatment of Invasive Fungal Diseases

ฉบับปี พ.ศ.
2568

คณะอนุกรรมการร่างแนวทางเวชปฏิบัติทั่วไป
การรักษาโรคติดเชื้อรารุกราน

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ภิรุญ	มุตสิกพันธุ์	ที่ปรึกษา
ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์เมธี	ชยะกุลคีรี	ประธาน
ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงรมณีย์	ชัยวาฤทธิ์	รองประธาน
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงกมลวรรณ	จุติวรกุล	อนุกรรมการ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์จักกพัฒน์	วนิชานันท์	อนุกรรมการ
รองศาสตราจารย์ นายแพทย์จักรพงษ์	บรูมินเหนทร์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงจินตนา	ศรีสมปอง	อนุกรรมการ
อาจารย์ นายแพทย์ธนานันต์	ตัณฑ์ไพบูลย์	อนุกรรมการ
นายแพทย์ธีรวัฒน์	นาคสงวน	อนุกรรมการ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ปรเมษฐ์	วินิจจะกูล	อนุกรรมการ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ประสิทธิ์	อุพาพรรณ	อนุกรรมการ
รองศาสตราจารย์ นายแพทย์พอพล	โรจนพันธุ์	อนุกรรมการ
อาจารย์ ดร.พิริยาภรณ์	จงตระกูล	อนุกรรมการ
อาจารย์ นายแพทย์พีระพัชร	ไทยสยาม	อนุกรรมการ
นาวาอากาศตรีหญิงภัทราภรณ์	ปิยภัณฑ์	อนุกรรมการ
อาจารย์ นายแพทย์รองพงศ์	โพล้งละ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงรัฐกานต์	ขจีกุล	อนุกรรมการ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงลักขณา	บุญญกาศ	อนุกรรมการ
พันโทวรวงศ์	ชื่นสุวรรณ	อนุกรรมการ
อาจารย์ นายแพทย์วุฒิเศรษฐ์	ฐิตินันท์เมือง	อนุกรรมการ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงศศินุช	รุจนเวช	อนุกรรมการ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์สิรวัฒน์	ศรีฉัตราภิมุข	อนุกรรมการ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ (พิเศษ) แพทย์หญิงสุนีย์	ชยางศุ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงสุเบญจา	พิณสาย	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงสุวิมล	คูห์สุวรรณ	อนุกรรมการ
รองศาสตราจารย์ นายแพทย์อนุภพ	จิตต์เมือง	อนุกรรมการ
รองศาสตราจารย์ ดร.อริยา	จินดามพร	อนุกรรมการ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์อธิบดี	มีสิงห์	อนุกรรมการ และเลขานุการ
รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ภาคภูมิ	พุ่มพวง	อนุกรรมการ และผู้ช่วยเลขานุการ

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	1
บทที่ 1 โรคติดเชื้อราแอสเปอร์จิลลัสรุกราน (Invasive Aspergillosis)	2
บทที่ 2 โรคมิวคอร์ไมโคซิส (Mucormycosis)	13
บทที่ 3 การติดเชื้อราแคนดิดาชนิดรุกราน (Invasive Candidiasis)	18
บทที่ 4 โรคคริปโตคอกโคสิส (Cryptococcosis)	26
บทที่ 5 โรคฮิสโตพลาสโมสิส (Histoplasmosis)	41
บทที่ 6 โรคทาลาโรมัยโคสิส (Talaromycosis)	49
ภาคผนวก ก แนวทางการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยโรคติดเชื้อรารุกราน	54
ภาคผนวก ข ขนาดยาต้านเชื้อราที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อรารุกราน	72

คำนำ

โรคติดเชื้อรารุกรานมีความสำคัญอย่างยิ่งไม่แตกต่างจากโรคติดเชื้อจุลชีพอื่น ๆ เช่น แบคทีเรีย ไวรัส ปรสิต และทำให้เกิดการเจ็บป่วยได้รุนแรงจนถึงแก่เสียชีวิตได้ โรคติดเชื้อรารุกรานส่วนใหญ่ เกิดในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันผิดปรกติ เช่น ผู้ป่วยที่ได้ยากดภูมิ ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี แต่ก็สามารถก่อโรคในคนปรกติได้เช่นกัน อาการแสดงทางคลินิกอาจจะพบก่อโรคเฉพาะที่หรือแพร่กระจายไปหลายอวัยวะได้ขึ้นกับชนิดของเชื้อรา ภูมิคุ้มกันของผู้ติดเชื้อรา เชื้อราก่อโรคแบบรุกรานมีหลายชนิด อาการแสดงทางคลินิกมีความแตกต่างกันไป การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ และการรักษามีความแตกต่างกันสำหรับเชื้อราแต่ละชนิด ซึ่งอาจมีข้อจำกัดในการวินิจฉัยและรักษาในแต่ละโรงพยาบาล

ดังนั้นสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย ได้เล็งเห็นความสำคัญของปัญหาโรคติดเชื้อรารุกราน จึงได้จัดทำ “แนวทางเวชปฏิบัติทั่วไปการรักษาโรคติดเชื้อรารุกราน” เพื่อให้ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่าง ๆ และผู้ที่ติดเชื้อรารุกรานแล้วได้รับการตรวจวินิจฉัยและดูแลรักษาได้อย่างเหมาะสม ลดอัตราเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ และอาการดีขึ้นจนเป็นปรกติและลดโอกาสเกิดเป็นซ้ำ

สมาคมความโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย ขอขอบคุณคณะอนุกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ ซึ่งประกอบด้วยแพทย์ผู้ทรงคุณวุฒิจากสถาบันต่าง ๆ ที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการดูแลรักษาผู้ป่วยติดเชื้อรารุกราน ที่ได้ร่วมกันทบทวนและพิจารณาองค์ความรู้และหลักฐานทางวิชาการที่ทันสมัยร่วมกันในประเด็นต่าง ๆ หวังเป็นอย่างยิ่งว่าแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้จะเป็นประโยชน์แก่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์อย่างแพร่หลาย อย่างไรก็ตาม เนื้อหาในคำแนะนำนี้เป็นเพียงข้อแนะนำตามหลักฐานทางวิชาการ มิได้เป็นกฎตายตัว และแพทย์ควรต้องใช้วิจารณญาณในการตัดสินใจให้เหมาะสมในแต่ละกรณีอย่างรอบคอบตามสภาวะแวดล้อมของการปฏิบัติงานของแต่ละท่าน

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรุญ มุตสิกพันธุ์
นายกสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยวาระปีพ.ศ.2568-2570

บทที่ 1 โรคติดเชื้อราแอสเปอร์จิลลัสรุกราน
Invasive Aspergillosis

1. บทนำ

โรคติดเชื้อราแอสเปอร์จิลลัสรุกราน (invasive aspergillosis; IA) เกิดจากเชื้อรา *Aspergillus* spp. ซึ่งเป็นราสายที่ไม่มีเม็ดสีแต่มีผนังกั้นห้อง (hyaline septate hyphae) พบได้ทั่วไปในสิ่งแวดล้อม ผู้ป่วยรับเชื้อโดยการสูดดม conidia ของเชื้อราเข้าไปในปอด และแพร่กระจายไปอวัยวะต่าง ๆ ได้ ตำแหน่งติดเชื้อที่พบมากที่สุด คือ ทางเดินหายใจ โดยเฉพาะโรคติดเชื้อราแอสเปอร์จิลลัสรุกรานในปอด (invasive pulmonary aspergillosis; IPA) พบได้ถึงร้อยละ 80 สำหรับเชื้อก่อโรคที่พบบ่อย คือ *A. fumigatus* รองลงมา คือ *A. flavus*, *A. niger* และ *A. terreus* ตามลำดับ[1]

โรคนี้มักพบในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องโดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งโลหิตวิทยา อุบัติการณ์ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอิลอยด์ (acute myeloid leukemia; AML) คือร้อยละ 4-7[2] ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่น (allogeneic stem cell transplant; allo-SCT) พบได้ร้อยละ 5-15[2] ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันกลุ่มลิมโฟบลาสติก (acute lymphoblastic leukemia) พบได้ร้อยละ 6-10[3] ผู้ป่วยกลุ่ม chronic lymphoproliferative disorders พบได้น้อยเพียงร้อยละ 0.5–8[4]

การศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่รับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤติ 5,019 ราย พบอุบัติการณ์ของ IPA ร้อยละ 1.1 โดยพบในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว ได้แก่ โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด (ร้อยละ 33.3) โรคตับ (ร้อยละ 26.7) และโรคเบาหวาน (ร้อยละ 20) เชื้อก่อโรคที่พบส่วนใหญ่ คือ *A. fumigatus* (ร้อยละ 36.8)[5]

2. ปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด IA แสดงในตารางที่ 1 ทั้งนี้การศึกษาในประเทศไทย พบปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะ myeloproliferative disease ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำ (neutropenia) นานกว่า 10 วัน และผู้ที่ได้รับยา corticosteroid[6]

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด IA[7-10]

Traditional risk factors for IA
กลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งโลหิตวิทยา
• ภาวะ neutropenia โดยเฉพาะนานกว่า 2 สัปดาห์ • โรคมะเร็งโลหิตวิทยาที่ยังไม่สงบ • การได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูง

Traditional risk factors for IA
กลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งโลหิตวิทยา
• ประวัติการติดเชื้อราแบบรุกรานมาก่อน • ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่น โดยเฉพาะในรายที่มี mismatched หรือ unrelated donor หรือภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต้านร่างกาย (graft-versus-host disease; GvHD) หรือมีการติดเชื้อ cytomegalovirus ร่วม • ได้รับยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่ม small molecule targeted inhibitors เช่น ibrutinib หรือยาในกลุ่ม immune checkpoint inhibitors, Janus kinase inhibitors และ chimeric antigen receptor modified T cells เป็นต้น
กลุ่มผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำอื่น ๆ
• ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ การปลูกถ่ายปอดมีความเสี่ยงมากที่สุด การปลูกถ่ายไตมีความเสี่ยงน้อยที่สุด • ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดปฐมภูมิ (primary immunodeficiency) เช่น chronic granulomatous disease • ได้รับยากดภูมิคุ้มกันชนิด corticosteroid • ผู้ป่วยเอดส์
Non-traditional risk factors for IA
• ผู้ที่รับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤติ • ผู้ป่วย COVID-19 ที่รับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤติ • ผู้ป่วย Influenza A ที่รับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤติ

3. ลักษณะทางคลินิก[1, 11-13]

IA แบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

1. IPA และการติดเชื้อที่หลอดลม (invasive tracheobronchial aspergillosis; ITBA) ผู้ป่วยจะมีไข้ ไอ มีเสมหะหรือไอเป็นเลือด เจ็บหน้าอก หายใจลำบาก ในผู้ที่ภูมิคุ้มกันต่ำมากอาจไม่มีไข้หรือมีอาการแบบไม่จำเพาะเจาะจง
2. การติดเชื้อนอกปอด (extrapulmonary aspergillosis) ที่พบบ่อย ได้แก่ การติดเชื้อในโพรงไซนัส (invasive fungal sinusitis; IFS) ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการของโพรงไซนัสอักเสบแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรัง เช่น ปวดบริเวณใบหน้าหรือกระบอกตา คัดจมูก เห็นภาพไม่ชัด หรืออาจไม่มีอาการชัดเจน และบางครั้งอาจลุกลามจนเกิดการติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง การติดเชื้อตำแหน่งอื่นที่พบได้ เช่น หู ดวงตา (endophthalmitis) กระดูกและข้อ (osteomyelitis or septic arthritis)

3. การติดเชื้อแบบแพร่กระจาย (disseminated aspergillosis) อาจเกิดจากการที่เชื้อราเข้าสู่กระแสเลือดจากการทำลายหลอดเลือดที่ตำแหน่งติดเชื้อเริ่มต้น เช่น ปอดหรือจากการใส่สายสวนหลอดเลือด แล้วทำให้เกิดการติดเชื้อลุกลามไปที่อวัยวะอื่น ๆ เช่น ลิ้นหัวใจ ตับ ทางเดินอาหาร ไต ระบบประสาทส่วนกลาง ดวงตา ผิวหนัง เป็นต้น

4. การวินิจฉัย

4.1 คำจำกัดความ

การวินิจฉัย IA อิงตามเกณฑ์ของ European Organization for Research and Treatment of Cancer และ The Mycoses Study Group Education and Research Consortium (EORTC/MSGERC) ปี ค.ศ. 2020[1] ซึ่งประกอบด้วยปัจจัยเสี่ยง ผลการตรวจทางรังสีวิทยา และหลักฐานของการพบเชื้อ ดังนี้

4.1.1 Proven IA

ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกหรือลักษณะทางรังสีวิทยาเข้าได้กับการติดเชื้อ **ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้**

1. ตรวจพบเชื้อราแบบ dichotomous branching septate hyphae จากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ (direct microscopic examination) การตรวจทางพยาธิวิทยา (histopathology) หรือทางเซลล์วิทยา (cellular pathology) ของสิ่งส่งตรวจที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อ (biopsy) หรือการเจาะดูด (aspiration) จากตำแหน่งที่ปราศจากเชื้อ (sterile site) หรือตำแหน่งที่ติดเชื้อด้วยเทคนิคปลอดเชื้อ (aseptic technique) ร่วมกับพบหลักฐานของเนื้อเยื่อถูกทำลาย
2. เพาะเชื้อขึ้นเชื้อ *Aspergillus* spp. จากสิ่งส่งตรวจที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อหรือการเจาะดูดจาก sterile site ด้วยเทคนิคปลอดเชื้อ ยกเว้นกรณีเพาะขึ้นเชื้อจากเลือด (hemoculture) ที่มักเป็นการปนเปื้อน (contamination) มากกว่าการติดเชื้อในกระแสเลือด
3. ตรวจพบสารพันธุกรรมของ *Aspergillus* spp. ด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) จากสิ่งส่งตรวจที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อหรือการเจาะดูดจาก sterile site ด้วยเทคนิคปลอดเชื้อ

4.1.2 Probable IA

ผู้ป่วยต้องมีลักษณะตรงกับ**อย่างน้อยข้อใดข้อหนึ่ง**ในแต่ละหัวข้อดังต่อไปนี้

ก. ปัจจัยจากตัวผู้ป่วย (host factors)

1. จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ < 500 เซลล์ต่อลบ.มม. นานกว่า 10 วัน
2. โรคมะเร็งโลหิตวิทยา
3. ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่น
4. ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ
5. ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดปฐมภูมิ
6. ได้รับ corticosteroid เทียบเท่ากับ prednisolone ตั้งแต่ 0.3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กก. เป็นเวลาอย่างน้อย 3 สัปดาห์ ภายใน 60 วัน

7. ได้รับยากดภูมิคุ้มกันที่มีผลต่อ T-cell เช่น calcineurin inhibitors ภายใน 90 วัน
8. ได้รับยากดภูมิคุ้มกันที่มีผลต่อ B-cell เช่น Bruton's tyrosine kinase inhibitors
9. ผู้ป่วย GvHD grade III หรือ IV บริเวณทางเดินอาหาร ตับ หรือปอด ที่ไม่ตอบสนองต่อ corticosteroid

ข. ลักษณะทางคลินิก (clinical features)

1. IA พบลักษณะทางรังสีวิทยาจากการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computerized tomography; CT) ทรวงอก อย่างใดอย่างหนึ่ง ได้แก่ 1) dense, well-circumscribed lesion (s) with or without a halo sign 2) air crescent sign 3) cavity 4) wedge-shaped and segmental or lobar consolidation
2. ITBA ตรวจพบรอยโรคชนิด ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque หรือ eschar ที่หลอดลมหรือท่อลม จากการการส่องกล้องตรวจหลอดลม (bronchoscopy)
3. IFS มีอาการปวดบริเวณโพรงจมูกหรือโพรงไซนัส อาจปวดร้าวไปกระบอกตา ร่วมกับตรวจพบรอยโรคในโพรงจมูกหรือโพรงไซนัสที่แสดงลักษณะของการรุกราน เช่น รอยโรคลุกลามเข้ากระบอกตา
4. การติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง ตรวจพบรอยโรคแบบ focal lesion หรือ meningeal enhancement จากการตรวจด้วย CT หรือ MRI

ค. พบหลักฐานการติดเชื้อรา (mycological evidences)

1. ตรวจพบ septate hyphae หรือเพาะเชื้อขึ้น *Aspergillus* spp. จากสิ่งส่งตรวจดังต่อไปนี้ ได้แก่ เสมหะ น้ำสวนล้างหลอดลม (bronchoalveolar lavage fluid; BALF) หรือ endotracheal aspirate รวมถึงสิ่งส่งตรวจจาก sinus aspirate หรือ fiberoptic endoscopy
2. Galactomannan ให้ผลบวกจากเลือด BALF หรือน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid; CSF)
3. ตรวจพบสารพันธุกรรมของ *Aspergillus* spp. ด้วยวิธี PCR จากเลือดหรือ BALF

4.2 การตรวจทางรังสีวิทยาและหัตถการเพื่อการวินิจฉัย

ข้อแนะนำในการส่งตรวจภาพรังสีทรวงอก (chest imaging) และการส่องกล้องตรวจน้ำล้างปอด (bronchoalveolar lavage) กรณีสงสัยการติดเชื้อในปอด

1. กรณีที่สงสัย IPA โดยเฉพาะภาวะไข้ในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำ (febrile neutropenia) ที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยาต้านแบคทีเรียเป็นเวลานาน หรือมีอาการและอาการแสดงของปอดอักเสบ (pneumonia) **แนะนำ**ให้ส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก (CT) หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ความละเอียดสูง (high-resolution CT; HRCT) และ**แนะนำ**ให้ใช้สารทึบรังสีในการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เฉพาะเมื่อพบว่ารอยโรคหรือก้อนที่สงสัยนั้นอยู่ใกล้เส้นเลือดขนาดใหญ่
2. กรณีที่สงสัยว่าเกิดการอุดตันหรือเกิดความเสียหายแก่หลอดเลือดในปอด เช่น ไอเป็นเลือด **ควรพิจารณา**ทำการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือด (CT angiography) ควบคู่ไปด้วย

3. กรณีที่อาการทางคลินิกและภาพรังสีทรวงอกเข้าได้กับ IPA หากไม่มีข้อห้าม ได้แก่ ภาวะพร่องออกซิเจนรุนแรง (severe hypoxemia) เกล็ดเลือดต่ำรุนแรง (severe thrombocytopenia) หรือเลือดออก (active bleeding) **แนะนำ**ให้ทำการส่องกล้องตรวจน้ำสวนล้างหลอดลมเพื่อส่งเพาะเชื้อและส่งตรวจทางจุลชีววิทยาหรืออณูชีววิทยา เพื่อยืนยันการวินิจฉัยและวินิจฉัยแยกโรคติดเชื้อราชนิดรุกรานหรือการติดเชื้ออื่น ๆ หากรอยโรคมีลักษณะเป็นจุด (nodule) ก้อน (mass) หรือโพรง (cavity) **แนะนำ**ให้ทำการตัดชิ้นเนื้อหรือเจาะดูด เพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาหรือเซลล์วิทยาร่วมด้วย

4.3 ข้อแนะนำในการส่งตรวจทางรังสีวิทยาและหัตถการเพื่อยืนยันการติดเชื้อราแอสเปอร์จิลลัสชนิดรุกรานนอกปอด

ปรึกษารังสีแพทย์เพื่อส่ง CT หรือเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging; MRI) ตามตำแหน่งที่สงสัยว่าเกิดการติดเชื้อร่วมกับการตรวจพิเศษอื่น ๆ ตามความเหมาะสม

กรณีสงสัย IFS **ควรพิจารณา**ส่งตรวจ CT หรือ MRI สมองร่วมด้วย เพื่อประเมินการติดเชื้อลุกลามไปสู่ระบบประสาทส่วนกลาง โดยเฉพาะในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ

หากไม่มีข้อห้าม **ควรพิจารณา**ส่งสิ่งส่งตรวจจากร่างกายที่ได้จากการเจาะดูด เช่น น้ำไขสันหลัง หรือการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาหรือเซลล์วิทยา ร่วมกับการเพาะเชื้อและส่งตรวจทางจุลชีววิทยาหรืออณูชีววิทยา เพื่อยืนยันการวินิจฉัยและวินิจฉัยแยกโรคติดเชื้อรารุกรานหรือการติดเชื้ออื่น ๆ

4.4 หลักฐานของการพบเชื้อ

มีหลักฐานของการพบเชื้อราแอสเปอร์จิลลัสจากสิ่งส่งตรวจ (ภาคผนวก ก ตารางที่ 1) [11,14-20]

แนะนำ ให้ตรวจทางพยาธิวิทยา หากสามารถตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจได้

ควรพิจารณา ส่งเพาะเชื้อและตรวจ galactomannan จากเลือดหรือน้ำล้างปอด

อาจพิจารณา การทดสอบความไวของยา และการตรวจทางอณูชีววิทยา

5. การรักษา[1, 12, 21-23] ขนาดยาและการบริหารยา ดูจากภาคผนวก ข

5.1 Empirical antifungal therapy

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะ persistent febrile neutropenia ที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านแบคทีเรียเป็นระยะเวลา 5-7 วัน **ควรพิจารณา**ให้ liposomal amphotericin B (L-AmB) หรือ amphotericin B deoxycholate (AmB-d)
2. กรณีสามารถตรวจ serum galactomannan และ CT ทรวงอกและได้ผลรวดเร็วภายใน 48 ชั่วโมง **ควรพิจารณา**เลือกใช้ pre-emptive antifungal therapy แทน

5.2 Pre-emptive หรือ definite antifungal therapy

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น IPA **แนะนำ**ให้รักษาด้วย voriconazole หยดทางเส้นเลือดดำหรือรับประทาน

2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น extrapulmonary IA **แนะนำ**ให้รักษาด้วย voriconazole เช่นเดียวกัน
3. **ควรพิจารณา**ตรวจวัดระดับยาในเลือด (voriconazole trough level) หากทำได้ โดยให้ตรวจหลังได้รับยาอย่างน้อย 2-5 วัน โดยระดับยาของ voriconazole ที่แนะนำ คือ 1-5.5 มก./ล. สำหรับการติดเชื้อทั่วไป และ 2-5.5 มก./ล. สำหรับการติดเชื้อรุนแรง เช่น การติดเชื้อระบบประสาทส่วนกลางหรือการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย และ**แนะนำ**ให้ตรวจวัดระดับยาซ้ำที่ 2 สัปดาห์เพื่อยืนยันระดับการรักษา ระวังอันตรกิริยาที่อาจเกิดกับยาอื่นที่เมตาบอลิสมผ่าน CYP3A4 เนื่องจาก voriconazole เป็น strong inhibitor ของเอนไซม์ดังกล่าว
4. ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อของดวงตา **ควรพิจารณา**ให้ intravitreal voriconazole หรือ intravitreal amphotericin B deoxycholate ร่วมด้วย
5. **ไม่แนะนำ**ให้ใช้ยา micafungin หรือ anidulafungin เป็นทางเลือกแรกในการรักษา
6. กรณีไม่สามารถใช้ยา voriconazole ได้ **ควรพิจารณา**ใช้ยาทางเลือกทดแทน ดังนี้
    1) กรณีผู้ป่วยต้องได้รับยาอื่นที่มีอันตรกิริยากับ voriconazole แบบรุนแรง **ควรพิจารณา**เลือกใช้ยาชนิดใดชนิดหนึ่ง คือ isavuconazole, L-AmB หรือ AmB-d
    2) กรณีผู้ป่วยมีภาวะตับบกพร่องหรืออักเสบเล็กน้อย **ควรพิจารณา**เลือกใช้ยาชนิดใดชนิดหนึ่ง คือ posaconazole, isavuconazole, L-AmB หรือ AmB-d
    3) กรณีผู้ป่วยมีภาวะตับบกพร่องหรืออักเสบรุนแรง **ควรพิจารณา**เลือกใช้ L-AmB หรือ AmB-d
7. ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อขณะได้รับ anti-mold prophylaxis เช่น voriconazole, posaconazole (breakthrough infection) **ควรพิจารณา**ให้ L-AmB หรือ AmB-d ระหว่างรอผลการสืบค้นเพิ่มเติม
8. **ควรพิจารณา**ผ่าตัดเพื่อกำจัดเนื้อตายร่วมด้วย กรณีเป็นการติดเชื้อของไซนัส การติดเชื้อของผิวหนังเฉพาะที่ และการติดเชื้อของกระดูกและข้อ

5.3 ระยะเวลารักษาและการติดตามการรักษา[24-25]

1. ระยะเวลาในการรักษาคืออย่างน้อย 6 สัปดาห์ สำหรับการติดเชื้อที่ปอดและตำแหน่งอื่น และอย่างน้อย 3 เดือนสำหรับการติดเชื้อที่หลอดลม โดยพิจารณาจากการตอบสนองต่อการรักษาและภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย
2. **ไม่แนะนำ**ให้ CT ทรวงอกซ้ำเร็วกว่า 2 สัปดาห์ หากผู้ป่วยไม่ได้มีอาการแย่ลง เนื่องจากอาจพบภาพถ่ายรังสีแย่ลงได้ในช่วง 2 สัปดาห์แรก
3. ผู้ป่วยที่ตรวจพบ serum galactomannan เข้าเกณฑ์ตอนวินิจฉัย **อาจพิจารณา**ตรวจติดตามซ้ำที่ 2 สัปดาห์ เพื่อดูการตอบสนองต่อการรักษาและสามารถบอกพยากรณ์โรคได้
4. กรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา ควรปรึกษาแพทย์โรคติดเชื้อร่วมประเมิน เพื่อพิจารณาให้ยาทางเลือก และสืบค้นเพิ่มเติมต่อไป

6. การป้องกัน แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การป้องกัน IA

ชนิดของการป้องกัน	ประเภทของผู้ป่วย	คำแนะนำ	ระยะเวลา
การป้องกันปฐมภูมิ (Primary prophylaxis)	AML, MDS	ผู้ป่วย AML หรือ MDS ที่รับยาเคมีบำบัดเพื่อ remission-induction ในสถานพยาบาลที่มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อราสายแบบรุกรานมากกว่าร้อยละ 8 **ควรพิจารณา**ให้ posaconazole โดยเริ่มหลังได้ anthracycline ครั้งสุดท้ายเป็นเวลา 24 ชั่วโมง[26-27]	จนกว่าเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์เพิ่มขึ้นเกิน 500 เซลล์/ลบ.มม.
		หากไม่สามารถใช้ยา posaconazole **อาจพิจารณา**ใช้ยา voriconazole แทน[27-28]	
		หากไม่สามารถรับยาที่ออกฤทธิ์ต่อราสายข้างต้นได้หรือมีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อราสายแบบรุกรานน้อยกว่าร้อยละ 8 **ควรพิจารณา**ใช้ยา fluconazole ร่วมกับการติดตามอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อราสายแบบรุกรานอย่างใกล้ชิด[27]	
		ผู้ป่วย AML และ MDS ที่ได้รับการรักษาด้วยยามุ่งเป้าได้แก่ venetoclax, midostaurin หรือ gilteritinib ปัจจุบันยังไม่มีประโยชน์ที่ชัดเจนในการให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อ เนื่องจากมีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อราแบบรุกรานต่ำกว่าร้อยละ 8[29]	
	Allo-SCT	ผู้ป่วยที่มีภาวะ GvHD ตั้งแต่ระดับ 2 เป็นต้นไปและได้รับการรักษาด้วยการเพิ่มขนาดของยากดภูมิคุ้มกัน **ควรพิจารณา**ให้ posaconazole[27,30]	อย่างน้อย 16 สัปดาห์ หรือจนกว่าจะสามารถควบคุม GvHD และลดระดับยากดภูมิลงได้

ชนิดของการป้องกัน	ประเภทของผู้ป่วย	คำแนะนำ	ระยะเวลา
		หากไม่สามารถใช้ยา posaconazole **อาจพิจารณา**ใช้ยา voriconazole แทน[27-28]	
	ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ	ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อราแอสเปอร์จิลลัส ได้แก่ 1) รับการปลูกถ่ายตับซ้ำ 2) ได้รับการผ่าตัดในช่องท้องหรือช่องอกหลังจากการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ 3) ได้รับการฟอกไตภายใน 7 วันหลังการปลูกถ่ายตับ **อาจพิจารณา**ให้ voriconazole[21,31]	2-4 สัปดาห์หลังการปลูกถ่ายตับ
	ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจ	ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อราแอสเปอร์จิลลัส ได้แก่ 1) ได้รับการผ่าตัดในช่องอกหลังจากการปลูกถ่ายหัวใจ 2) ได้รับการฟอกไตภายใน 7 วันหลังการปลูกถ่ายหัวใจ 3) พบ colonization ของเชื้อราแอสเปอร์จิลลัสระหว่างการผ่าตัด 4) มีการติดเชื้อ CMV ร่วมด้วย **ควรพิจารณา**ให้ยา voriconazole[21]	3-6 เดือน
		อาจพิจารณาใช้ isavuconazole แทน กรณีไม่สามารถทนยา voriconazole ได้ หรือมีอันตรกิริยากับยาอื่นรุนแรง	
	ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายปอด	**ควรพิจารณา**ให้ voriconazole แก่ผู้ป่วยทุกราย และ**แนะนำ**ในกรณีที่มีหลักฐานว่ามี colonization ของเชื้อราแอสเปอร์จิลัสเช่นค่า galactomannan จากน้ำล้างหลอดลมมากกว่าหรือเท่ากับ 1 หรือมีการเพาะเชื้อเป็นบวกจากตัวอย่างของระบบทางเดินหายใจ โดยเฉพาะในช่วง 1 ปีแรกหลังการปลูกถ่ายปอด[21]	4-6 เดือน
		อาจพิจารณาพ่น nebulized amphotericin B deoxycholate หรือ liposomal	

ชนิดของการป้องกัน	ประเภทของผู้ป่วย	คำแนะนำ	ระยะเวลา
		amphotericin B ร่วมด้วยอย่างน้อย 2 สัปดาห์แรกหลังปลูกถ่ายปอด เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด tracheobronchial aspergillosis	
		อาจพิจารณาใช้ isavuconazole แทนกรณีไม่สามารถทนยา voriconazole ได้หรือมีอันตรกิริยากับยาอื่นรุนแรง	
การป้องกันแบบทุติยภูมิ (Secondary prophylaxis)	ผู้ป่วยโรคมะเร็งโลหิตวิทยาที่มีประวัติ IA	**ควรพิจารณา**ให้ยาป้องกันด้วย mold-active agents ชนิดเดิมที่ผู้ป่วยเคยได้รับ เช่น voriconazole หรือ posaconazole ในช่วงที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ[27]	จนกว่าเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์เพิ่มขึ้นเกิน 500 เซลล์/ลบ.มม.

คำย่อ: Allo-SCT; allogenic haematopoietic stem cell transplantation, AML; acute myeloid leukemia, BALF; bronchoalveolar lavage fluid, GM; galactomannan, GvHD; Graft-versus-host disease, MDS; myelodysplastic syndrome

เอกสารอ้างอิง

1. Patterson TF, Thompson III GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016;63(4):e1-60.
2. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection surveillance network (TRANSNET) database. Clin Infect Dis 2010;50(8):1091-100.
3. Mariette C, Tavernier E, Hocquet D, Huynh A, Isnard F, Legrand F, et al. Epidemiology of invasive fungal infections during induction therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL-2005 study. Leuk Lymphoma 2017;58(3):586-593.
4. Tisi MC, Hohaus S, Cuccaro A, Innocenti I, De Carolis E, Za T, et al. Invasive fungal infections in chronic lymphoproliferative disorders: a monocentric retrospective study. Haematologica 2016;102(3):e108–11.
5. Yutthana N, Jutivorakool K, Vanichanan J. Epidemiology, clinical characteristics and outcomes of invasive pulmonary aspergillosis among critically ill patients in medical intensive care unit: A retrospective study from the tertiary care hospital in Thailand. Open Forum Infect Dis 2023;10(Suppl 2):ofad500.897.

เอกสารอ้างอิง

6. Soontrapa P, Chongtrakool P, Chayakulkeeree M. Characteristics and outcomes of patients with invasive pulmonary aspergillosis and respiratory tract *Aspergillus* colonization from a tertiary university hospital in Thailand. J Fungi (Basel) 2022;8(4):344.
7. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, Algarotti A, Stanzani M, Cudillo L, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Biol Blood Marrow Transplant 2014;20: 872–80
8. Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. Br J Haematol 2000;110: 273–84.
9. Ghez D, Calleja A, Protin C, Baron M, Ledoux MP, Damaj G et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. Blood 2018;131:1955–9.
10. Park JH, Romero FA, Taur Y, Sadelain M, Brentjens RJ, Hohl TM, et al. Cytokine release syndrome grade as a predictive marker for infections in patients with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia treated with chimeric antigen receptor T cells. Clin Infect Dis 2018; 67:533–40.
11. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij P. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin Infect Dis 2020;71(6):1367-6.
12. Ullman AJ, Agaudo JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect 2018;24 (Suppl 1):e1-38.
13. เมธี ชยะกุลคีรี, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล. การวินิจฉัยและการรักษาโรคติดเชื้อรารุกรานที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ: ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล; 2018.
14. CLSI. Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi. 1st ed. CLSI supplement M61. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
15. CLSI. Epidemiological Cutoff Values for Antifungal Susceptibility Testing. 2nd ed. CLSI supplement M59. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
16. Hamam J, Navellou JC, Bellanger AP, Bretagner S, Winiszewski H, Scherer E, et al. New clinical algorithm including fungal biomarkers to better diagnose probable invasive pulmonary aspergillosis in ICU. Ann Intensive Care 2021;11:41.
17. Guarner J,Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. Clin Microbiol Rev 2011;24:247-80.
18. Cruciani M, Mengoli C, Barnes R, Donnelly JP, Loeffler J, Jones BL, et al. Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people. Cochrane Database Syst Rev 2019;9:Cd009551.
19. Boch T, Reinwald M, Spiess B, Liebregts T, Schellongowski P, Meybohm P, et al. Detection of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients by combined use of conventional culture, galactomannan, 1-3-beta-D-glucan and *Aspergillus* specific nested polymerase chain reaction in a prospective pilot study. J Crit Care 2018;47:198-203.

เอกสารอ้างอิง

20. Egger M, Jenks JD, Hoenigl M,Prattes J. Blood *Aspergillus* PCR: The good, the bad, and the ugly. J Fungi (Basel) 2020;6:18.
21. Husain S, Camargo JF. Invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant 2019;33(9):e13544.
22. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikkos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica 2017;102(3):433-4.
23. Maertens JA, Rahav G, Lee D, Ponce de Leon A, Cristina Ramirez Sanchez I, Klimko N, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non -inferiority trial. Lancet 2021;397(10273):499-509.
24. Fernandez-Cruz A, Lewis RE, Kontoyiannis DP. How long do we need to treat an invasive mold disease in hematology patients? Factors influencing duration of therapy and future questions. Clin Infect Dis 2020;71(3): 685-92.
25. Mercier T, Guldentops E, Lagrou K, Maertens J. Galactomannan, a surrogate marker for outcome in invasive aspergillosis: finally coming of age. Front Microbiol 2018;9:661.
26. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007;356(4):348-59.
27. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al ; European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and; European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European LeukemiaNet (ELN). European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. J Antimicrob Chemother 2018;73(12):3221-30.
28. Lee CH, Lin C, Ho CL, Lin JC. Primary fungal prophylaxis in hematological malignancy: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Antimicrob Agents Chemother 2018;62(8):e00355-18.
29. Zhang A, Johnson T, Abbott D, Phupitakphol T, Gutman JA, Pollyea DA, et al. Incidence of invasive fungal infections in patients with previously untreated acute myeloid leukemia receiving venetoclax and azacitidine. Open Forum Infect Dis 2022;9(10):ofac486.
30. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med ;356(4):335-47.
31. Melenotte C, Aimanianda V, Slavin M, Aguado JM, Armstrong-James D, Chen YC, et al. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients. Transpl Infect Dis 2023;25(3):e14049.

บทที่ 2 โรคมิวคอร์ไมโคซิส
Mucormycosis

1. บทนำ

เชื้อก่อโรค mucormycosis มีหลายชนิด ทุกชนิดจัดอยู่ใน Phylum Mucoromycota, Subphylum Mucoromycotina และ Order Mucorales โดยมี 12 genera คือ *Actinomucor*, *Apophysomyces*, *Cokeromyces*, *Cunninghamella*, *Lichtheimia*, *Mucor*, *Mycotypha*, *Rhizomucor*, *Rhizopus*, *Saksenaea*, *Syncephalastrum* และ *Thamnostylum* และในจำนวนนี้มี 39 สปีชีส์ที่พบก่อโรคในมนุษย์ได้ โดยมีการรายงานเชื้อใหม่ก่อโรคในมนุษย์คือ *Cunninghamella arunaloke*[1] เชื้อกลุ่มนี้พบได้ในสิ่งแวดล้อมทั่วไป ผู้ป่วยรับเชื้อโดยการสูดสปอร์จากอากาศเข้าสู่ระบบทางเดินหายใจ ทางบาดแผลที่ผิวหนังหรือแผลไฟไหม้ หรือผ่านทางการฉีดเข้าผิวหนังหรือเส้นเลือดดำ เช่น การใช้ยาเสพติดฉีดเข้าเส้น เชื้อรากลุ่มนี้มีโครงสร้างสายราใหญ่ รูปร่างคล้ายริบบิ้นและมีเส้นผ่านศูนย์กลางที่ไม่สม่ำเสมอ บางครั้งสามารถสร้างโครงสร้างผนังกั้นกลาง (septum) ได้

เชื้อก่อโรคที่พบบ่อยก่อนยุคโควิด-19 เป็นกลุ่ม *Rhizopus* ร้อยละ 48 *Mucor* ร้อยละ 14 และ *Lichtheimia* ร้อยละ 13 เมื่อมีการระบาดของโควิด-19 แล้ว พบมีรายงานของ COVID-19 associated mucormycosis (CAM) โดยสัดส่วนของการติดเชื้อแตกต่างจากยุคก่อน กล่าวคือ *Rhizopus* ยังคงพบได้ในสัดส่วนที่มากที่สุดประมาณร้อยละ 70.4 ตามด้วย *Mucor* ร้อยละ 21.5 และ *Lichtheimia* ร้อยละ 4.7 โดยชนิดของเชื้ออาจมีความแตกต่างกันออกไปตามสถานที่ เช่น ประเทศอินเดีย จะพบ *Apophysomyces* ได้บ่อยกว่า *Lichtheimia* เป็นต้น[1] ส่วนรายงานจากการศึกษาของกลุ่มประเทศในทวีปเอเชีย 5 ประเทศพบรายงานของ *Rhizopus* ในสัดส่วนที่มากที่สุด

ความชุกของโรคนี้ในประเทศสหรัฐอเมริการะหว่างปี พ.ศ. 2548-2558 พบประมาณ 0.12 ถึง 0.16 คนต่อการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล 10,000 คน ในขณะที่ทวีปยุโรปพบอุบัติการณ์ 0.12-0.43 คนต่อประชากร 1,000,000 คน[2,3] ซึ่งคาดว่าอาจจะต่ำกว่าความเป็นจริง นอกจากนี้ในยุคที่มีการระบาดของโควิด-19 พบอุบัติการณ์ mucormycosis เพิ่มสูงขึ้นกว่าในยุคก่อนโควิด-19 ถึง 50 เท่าหรือคิดเป็น 7 คนต่อผู้ป่วยโควิด-19 1000 คน[4,5] โดยเฉพาะในประเทศอินเดีย

2. ปัจจัยเสี่ยง

ได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งโลหิตวิทยาและผู้ป่วย Allo-SCT ในขณะที่ผู้ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะอื่น (solid organ transplant; SOT) พบการติดเชื้อนี้ในสัดส่วนที่น้อยกว่า โดยพบว่าโรค mucormycosis นั้นพบเป็น breakthrough infection ในผู้ที่ได้รับยาป้องกันหรือรักษาการติดเชื้อรา *Aspergillus* สำหรับปัจจัยเสี่ยงอื่นที่สำคัญได้แก่ เบาหวานที่ควบคุมไม่ดี ภาวะ neutropenia เป็นระยะเวลานาน ได้รับยา corticosteroid ในขนาดสูง[1] หรือได้รับยากดภูมิอื่น ๆ การมีระดับธาตุเหล็กในเลือดสูงรวมถึงการใช้ยาขับเหล็กในกลุ่ม deferoxamine ซึ่งมีคุณสมบัติเช่นเดียวกับ siderophore ที่เชื้อราสามารถนำเหล็กไปเป็นอาหารเพื่อการเติบโตได้โดยตรง

3. ลักษณะทางคลินิก

อาการทางคลินิกขึ้นกับอวัยวะที่ติดเชื้อและระดับภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย ลักษณะเฉพาะของการติดเชื้อรานี้คือ อาการทรุดเร็วและลุกลามเข้าหลอดเลือด (angioinvasive) จึงพบลักษณะเนื้อตายและการติดเชื้อลุกลามสู่อวัยวะข้างเคียงมาก โดยจำแนกตามตำแหน่งที่ติดเชื้อดังนี้[6]

1. การติดเชื้อที่โพรงจมูก กระบอกตาและสมอง (rhino-orbito-cerebral mucormycosis) พบบ่อยที่สุด และพบบ่อยในผู้ป่วยเบาหวานซึ่งมีภาวะเลือดเป็นกรด (ketoacidosis) เกิดจากการสูดสปอร์เชื้อราเข้าไปในโพรงไซนัส เกิดไซนัสอักเสบและลุกลามไปที่กระดูก ลูกตาและสมอง โดยเฉพาะหลอดเลือดสมอง อาการเริ่มต้นคือ ปวดบวมใบหน้าข้างที่เป็น ต่อมามีอาการตาโปน กลอกตาเจ็บ มีเนื้อตายบริเวณหนังตาหรือเพดานปาก โดยอาจทะลุเป็นรูเปิด (fistula) สูญเสียการมองเห็น และซึมลง พบ cavernous sinus syndrome หรือ acute orbital apex syndrome ได้ มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 25-62
2. การติดเชื้อที่ปอด (pulmonary mucormycosis) มักพบในผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์ < 100 เซลล์/ลบ.มม.และภาวะ GvHD ผู้ป่วยมาด้วยอาการไข้ เจ็บหน้าอก เหนื่อย และไอเป็นเลือดปริมาณมาก ซึ่งเกิดจากเชื้อราลุกลามเข้าสู่หลอดเลือด พบการติดเชื้อลุกลามไปยังบริเวณข้างเคียงได้ เช่น ผ่านทางกระบังลมเข้าสู่ช่องท้อง อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 48-87
3. การติดเชื้อที่ระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal mucormycosis) พบได้น้อย ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงคือผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ เกิดจากการรับประทานสปอร์เชื้อราเข้าไป ก่อโรคได้หลายตำแหน่ง ได้แก่ แผลในกระเพาะอาหารและลำไส้หรือทางเดินอาหารทะลุ ผู้ป่วยมักมีอาการเลือดออกในทางเดินอาหาร ท้องอืด ไข้ โดยอาการแย่ลงเร็ว มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นได้ เช่น ตับ ลำไส้ ไต และ ปอด อัตราการเสียชีวิตสูง
4. การติดเชื้อที่ชั้นผิวหนัง (cutaneous mucormycosis) สัมพันธ์กับการเกิดบาดแผลมากกว่าระดับภูมิคุ้มกัน โดยพบในผู้ป่วยที่มีบาดแผลจากภัยธรรมชาติ อุบัติเหตุ การผ่าตัด หรือแผลไฟไหม้ เกิดจากสปอร์เชื้อราเข้าสู่บาดแผลโดยตรง การติดเชื้อเกิดขึ้นเฉพาะที่หรือลุกลามไปบริเวณข้างเคียง เช่น กล้ามเนื้อ กระดูก มักไม่พบการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย รอยโรคเริ่มต้นจะมีอาการปวดบวมแดง เป็นฝีหนอง และเกิดเนื้อตาย โดยมักพบลักษณะ dry ulcer หรือ eschar อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 25
5. การติดเชื้อตำแหน่งอื่น ๆ ได้แก่ ไต พบรายงานในผู้ป่วยใช้สารเสพติดทางหลอดเลือด คาดว่าเกิดจากการติดเชื้อราทางกระแสเลือดจากเข็มที่ปนเปื้อน และการติดเชื้อชนิดแพร่กระจาย (disseminated mucormycosis) มีรายงานในผู้ป่วยเอดส์ โดยเกิดการติดเชื้อแบบแพร่กระจายตั้งแต่แรก อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 96 แม้ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม

4. การวินิจฉัย

ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกเข้าได้ร่วมกับมีหลักฐานของการพบเชื้อ Mucorales จากสิ่งส่งตรวจ (ภาคผนวก ก ตารางที่ 2)[7-10]

แนะนำ ให้ตรวจทางพยาธิวิทยา หากสามารถตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจได้

ควรพิจารณา ส่งเพาะเชื้อจากตำแหน่งรอยโรคที่สงสัยการติดเชื้อ

อาจพิจารณา การทดสอบความไวของยา และการตรวจทางอณูชีววิทยา

สำหรับการตรวจทางรังสีวิทยา **แนะนำ**ให้ส่งตรวจ CT หรือ HRCT ในตำแหน่งรอยโรคที่สงสัย เช่น ไซนัส สมอง ทรวงอก การตรวจทางรังสีใช้สำหรับยืนยันว่ามีการติดเชื้อที่ตำแหน่งใดและมีขอบเขตมากน้อยเพียงใด แต่ไม่สามารถระบุถึงเชื้อก่อโรคได้ โดยผลตรวจภาพรังสีทรวงอกของ pulmonary mucormycosis มีลักษณะที่พบได้บ่อยได้แก่ nodule, consolidation, ground-glass opacities, cavitation และ pleural effusion มีการศึกษาที่เปรียบเทียบผลตรวจภาพรังสีทรวงอกในผู้ป่วยมะเร็งโลหิตวิทยาพบว่าลักษณะที่พบได้บ่อยใน pulmonary mucormycosis มากกว่า IPA ได้แก่ การตรวจพบ pulmonary nodules มากกว่าหรือเท่ากับ 10 จุด การพบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) การพบไซนัสอักเสบร่วมด้วยและการพบ reversed halo sign[9,11,12] ดังนั้น การตรวจพบลักษณะข้างต้นอย่างใดอย่างหนึ่งหรือหลายอย่าง โดยเฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงในการติดเชื้อรากลุ่มนี้ เช่น ผู้ป่วยมีอาการขณะได้รับ voriconazole prophylaxis อยู่ ผลการตรวจ serum galactomannan หรือ serum 1,3-**β**-D–glucan (BDG) ได้ผลลบ จะทำให้นึกถึงภาวะ pulmonary mucormycosis มากกว่า IPA แม้จะไม่สามารถให้การวินิจฉัยที่แน่นอนได้ แต่**ควรพิจารณา**การรักษาที่ครอบคลุมเชื้อรากลุ่มนี้ร่วมด้วยในระหว่างรอผลการตรวจอื่น ๆ

5. การรักษา[9]

ประกอบด้วย

1. การรักษาโรคประจำตัวของผู้ป่วยอย่างเหมาะสม ได้แก่ การรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและภาวะเลือดเป็นกรด การรักษาโรคโควิด-19 การให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (granulocyte-colony stimulating factor) ในผู้ป่วยที่มีภาวะ neutropenia ต่อเนื่อง เป็นต้น

2. การกำจัดแหล่งติดเชื้อ มีความจำเป็นเป็นอย่างมาก โดย**แนะนำ**ให้ผ่าตัดเอาเนื้อส่วนที่มีการติดเชื้อออกให้มากที่สุด หากเป็นไปได้ควรพยายามตัดรอยโรคจนไม่พบเชื้อที่ขอบชิ้นเนื้อ (clean margins) หากไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ ควรทำการเจาะระบายหนองให้ได้มากที่สุด โดยเฉพาะอย่างยิ่งการติดเชื้อในไซนัสและสมอง ควรได้รับการผ่าตัดเพื่อนำเนื้อเยื่อส่วนที่ติดเชื้อออกไปให้มากที่สุด

3. การใช้ยาต้านเชื้อรา แนะนำยาต้านเชื้อราเรียงตามลำดับ คือ L-AmB, isavuconazole, posaconazole และ AmB-d โดยให้เลือกยาชนิดหยดทางเส้นเลือดดำก่อน เมื่อสามารถควบคุมการติดเชื้อได้และระบบทางเดินอาหารทำงานเป็นปกติจึงค่อยปรับเป็นยารับประทาน (ขนาดยาและการบริหารยา ดูจากภาคผนวก ข) ให้ประเมินการตอบสนองต่อการรักษาโดยการติดตามภาพถ่ายทางรังสีใน 1-2 สัปดาห์ และพิจารณาปรับสูตรการรักษาขึ้นกับกรณี ดังนี้

3.1 Stable disease or partial response **ควรพิจารณา**ให้การรักษาตามเดิมต่อหรือเปลี่ยนเป็นยารับประทาน

3.2 Progressive disease **แนะนำ**เปลี่ยนยาเป็นยาคนละกลุ่มจากยาเริ่มแรก หรือให้ยาหลายชนิดร่วมกัน

3.2.1 กรณีไม่ตอบสนองต่อยา isavuconazole หรือ posaconazole **ควรพิจารณา**ให้ยา L-AmB +/- posaconazole

3.2.2 กรณีไม่ตอบสนองต่อยา L-AmB **ควรพิจารณา**ให้ยา isavuconazole หรือ posaconazole

กรณีเกิดผลข้างเคียงจากยา **แนะนำ**ให้เปลี่ยนสูตรยาจากเดิมโดยเลือกยาคนละกลุ่ม เช่น กรณีเกิดผลข้างเคียงจาก isavuconazole หรือ posaconazole ให้ใช้ L-AmB หรือกรณี toxicity จาก amphotericin B ให้ใช้ isavuconazole หรือ posaconazole

การวัดระดับยา posaconazole ในเลือด จากการศึกษาพบว่าระดับยา ≥ 1 มก./ล. มีความสัมพันธ์กับความสำเร็จในการรักษา **ควรพิจารณา**ตรวจวัดระดับยาถ้าสามารถตรวจได้ โดยเฉพาะเมื่อให้ยาร่วมกับยาอื่นที่มีอันตรกริยาหรือคาดว่ามีผลข้างเคียงจากยา โดยวัดระดับยาหลังให้ยา 5-7 วัน

4. การรักษาตามอาการ

4.1 ลดหรือหลีกเลี่ยงการให้ยา corticosteroid และยากดภูมิคุ้มกัน เนื่องจากจะทำให้ควบคุมการติดเชื้อได้ยากขึ้น

4.2 หลีกเลี่ยงการให้ยา deferoxamine ส่วนการให้เลือด ควรระวังและให้ตามความจำเป็นเพื่อไม่ให้ผู้ป่วยได้รับเหล็กมากเกินไป

4.3 การรักษาเชื้อราในบริเวณลูกตา (orbital mucormycosis) **แนะนำ**การให้ยาฉีด AmB-d เข้าทางด้านหลังลูกตา (retrobulbar injection) ร่วมกับการให้ยารักษาเชื้อราหยดทางเส้นเลือดดำหรือรับประทาน

5. ระยะเวลาในการรักษา ไม่มีกำหนดที่แน่นอน ขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยพิจารณาจากตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ ความเสี่ยงและโรคประจำตัวของผู้ป่วย โดย**แนะนำ**ให้รักษาจนกระทั่งผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกดีขึ้น หากการวินิจฉัยอาศัยผลการตรวจทางรังสี **แนะนำ**ให้มีการติดตามผลการตรวจทางรังสีเพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษาร่วมด้วย ผู้ป่วยเบาหวานต้องให้ยาต้านเชื้อราจนสามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ ผู้ป่วย neutropenia **แนะนำ**ให้ยาต้านเชื้อราจนไม่มีภาวะ neutropenia โดยทั่วไปใช้เวลาการรักษาประมาณ 3-6 เดือน

6. การป้องกัน ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำสำหรับการใช้ยาต้านเชื้อราเพื่อจุดประสงค์ primary prophylaxis แต่**อาจพิจารณา**ใช้ posaconazole ในผู้ป่วย neutropenia หรืออยู่ในภาวะ GvHD ส่วนผู้ป่วยที่เคยมีประวัติของ mucormycosis มาก่อนถึงแม้จะได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดไปแล้วและจำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกัน **แนะนำ**ให้ใช้ยา posaconazole เป็น secondary prophylaxis อย่างไรก็ตามยังไม่มีคำแนะนำถึงระยะเวลาที่ต้องให้เพื่อการป้องกัน[9]

เอกสารอ้างอิง

1. Gulli SP, Hallur V, Kale P, Menzes GA, Russo A, Singla N. From spores to solutions: a comprehensive narrative review on mucormycosis. Diagnostics 2024;14(3):314.
2. Kontoyiannis DP, Yang H, Song J, Kelkar SS, Yang X, Azie N, et al. Prevalence, clinical and economic burden of mucormycosis-related hospitalizations in the United States: a retrospective study. BMC Infect Dis 2016;16(1):730.
3. Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Huerre M, et al. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005-2007). Clin Infect Dis 2012;54(Suppl 1):S35-43.

เอกสารอ้างอิง

4. Hussain S RA, Singh A, Klugarava J, Antony B, Banna H, Klugar M. Global prevalence of COVID-19-associated mucormycosis (CAM): living systematic review and meta-analysis. J Fungi (Basel) 2021;7(11):985.
5. Nagalli S. Kikkeri NS. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of literature. Infez Med 2021;29(4):504-12.
6. Steinbrink JM, Miceli MH. Mucormycosis. Infect Dis Clin North Am 2021;35(2):435-52.
7. Kontoyiannis DP, Chamilos G, Hassan SA, Lewis RE, Albert ND, Tarrand JJ. Increased culture recovery of Zygomycetes under physiologic temperature conditions. Am J Clin Pathol 2007;127(2):208-12.
8. Jung J, Park YS, Sung H, Song JS, Lee SO, Choi SH, et al. Using immunohistochemistry to assess the accuracy of histomorphologic diagnosis of aspergillosis and mucormycosis. Clin Infect Dis 2015;61(11):1664-70.
9. Cornely OA, Alasruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Lancet Infect Dis 2019;19(12):e405-e421.
10. Rickerts V, Mousset S, Lambrecht E, Tintelnot K, Schwerdtfeger R, Presterl E, et al. Comparison of histopathological analysis, culture, and polymerase chain reaction assays to detect invasive mold infections from biopsy specimens. Clin Infect Dis. 2007;44(8):1078-83.
11. Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. Clin Infect Dis 2005;41(1):60-6.
12. Jung J, Kim MY, Lee HJ, Park YS, Lee SO, Choi SH, et al. Comparison of computed tomographic findings in pulmonary mucormycosis and invasive pulmonary aspergillosis. Clin Microbiol Infect 2015;21(7):684.e11-8.

บทที่ 3 การติดเชื้อราแคนดิดาชนิดรุกราน
Invasive Candidiasis

1. บทนำ

เชื้อ *Candida* เป็นเชื้อประจำถิ่นที่ผิวหนังและเยื่อเมือก เชื้อก่อโรคที่พบบ่อย ได้แก่ *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *Pichia kudriavzevii* (ชื่อเดิม *C. krusei*), และ *Nakaseomyces glabrata* (ชื่อเดิม *C. glabrata*) การติดเชื้อ *Candida* ในโรงพยาบาลมักเป็นการติดเชื้อชนิดรุกราน ซึ่งมีอัตราการเสียชีวิตถึงร้อยละ 24 เชื้อก่อโรคมักเป็นเชื้อกลุ่ม non-*albicans*[1, 2] ปัจจุบันพบการดื้อยาต้านเชื้อราเพิ่มสูงขึ้นกว่าในอดีต ในประเทศไทยพบการดื้อยากลุ่ม azole ของ *C. tropicalis* สูง โดยพบอัตราการดื้อยา fluconazole ร้อยละ 40-60[3-5] เชื้อ *C. parapsilosis* พบอัตราการดื้อยา echinocandins ร้อยละ 10-25[3, 4, 6] เชื้อ *C. glabrata* พบอัตราการดื้อยา echinocandins ร้อยละ 10-20[3, 4, 6] สำหรับ *C. albicans* พบอัตราการดื้อยาน้อยกว่า *Candida* สายพันธุ์อื่น[7] ส่วนเชื้อ *C. auris* เป็นเชื้อราดื้อยาหลายขนาน พบน้อยในประเทศไทย ผู้ป่วยติดเชื้อ *C. auris* พบอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 30 ถึง 60[8, 9]

2. ปัจจัยเสี่ยง

ได้แก่ ภาวะ neutropenia การใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central venous catheter; CVC) การให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ได้รับยาต้านแบคทีเรียที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อกว้าง การผ่าตัดลำไส้ และภาวะ sepsis[10]

3. ลักษณะทางคลินิก

อาการและอาการแสดงขึ้นอยู่กับอวัยวะที่ติดเชื้อ

1. การที่ติดเชื้อในกระแสเลือดมักมีไข้ หนาวสั่น มักสัมพันธ์กับการติดเชื้อจากการใส่ CVC
2. การติดเชื้อในช่องท้องหรือมีฝีในช่องท้อง มักพบหลังการผ่าตัดในช่องท้อง มีอาการไข้ ปวดท้อง
3. การติดเชื้อที่ตับและม้าม พบในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นหลังจากพ้นภาวะ neutropenia แล้วยังมีไข้ การติดเชื้อเป็นแบบแพร่กระจาย อาจพบการติดเชื้อที่ ไต ปอด และกระดูกร่วมด้วยได้ การเพาะเชื้อจากเลือดมักไม่พบเชื้อ
4. การติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง ส่วนใหญ่มักเป็น meningoencephalitis มักมีไข้ ซึม และมีอาการชัก โดยผู้ป่วยมีประวัติผ่าตัดทางระบบประสาทหรือได้รับอุบัติเหตุทางศีรษะมาก่อน
5. การติดเชื้อที่ตา ผู้ป่วยจะมีการมองเห็นภาพผิดปกติ พบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Candida* ในกระแสเลือด ติดเชื้อ *Candida* ที่ลิ้นหัวใจ ได้รับยากดภูมิ และเป็นโรคตับเรื้อรัง รอยโรคที่ตามักเป็น chorioretinitis

4. การวินิจฉัย

ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกเข้าได้กับการติดเชื้อ *Candida* รุกรานร่วมกับมีหลักฐานของการพบเชื้อ *Candida* จากสิ่งส่งตรวจ (ภาคผนวก ก ตารางที่ 3)[11-16]

แนะนำ ให้ส่งเพาะเชื้อและทดสอบความไวต่อยาต้านเชื้อราจากเลือดหรือสิ่งส่งตรวจปลอดเชื้อ
ควรพิจารณา ตรวจทางพยาธิวิทยา หากเป็นการติดเชื้อเฉพาะที่และสามารถตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจได้
อาจพิจารณา ส่งตรวจ beta D-glucan (BDG) หรือ การตรวจทางอณูชีววิทยา

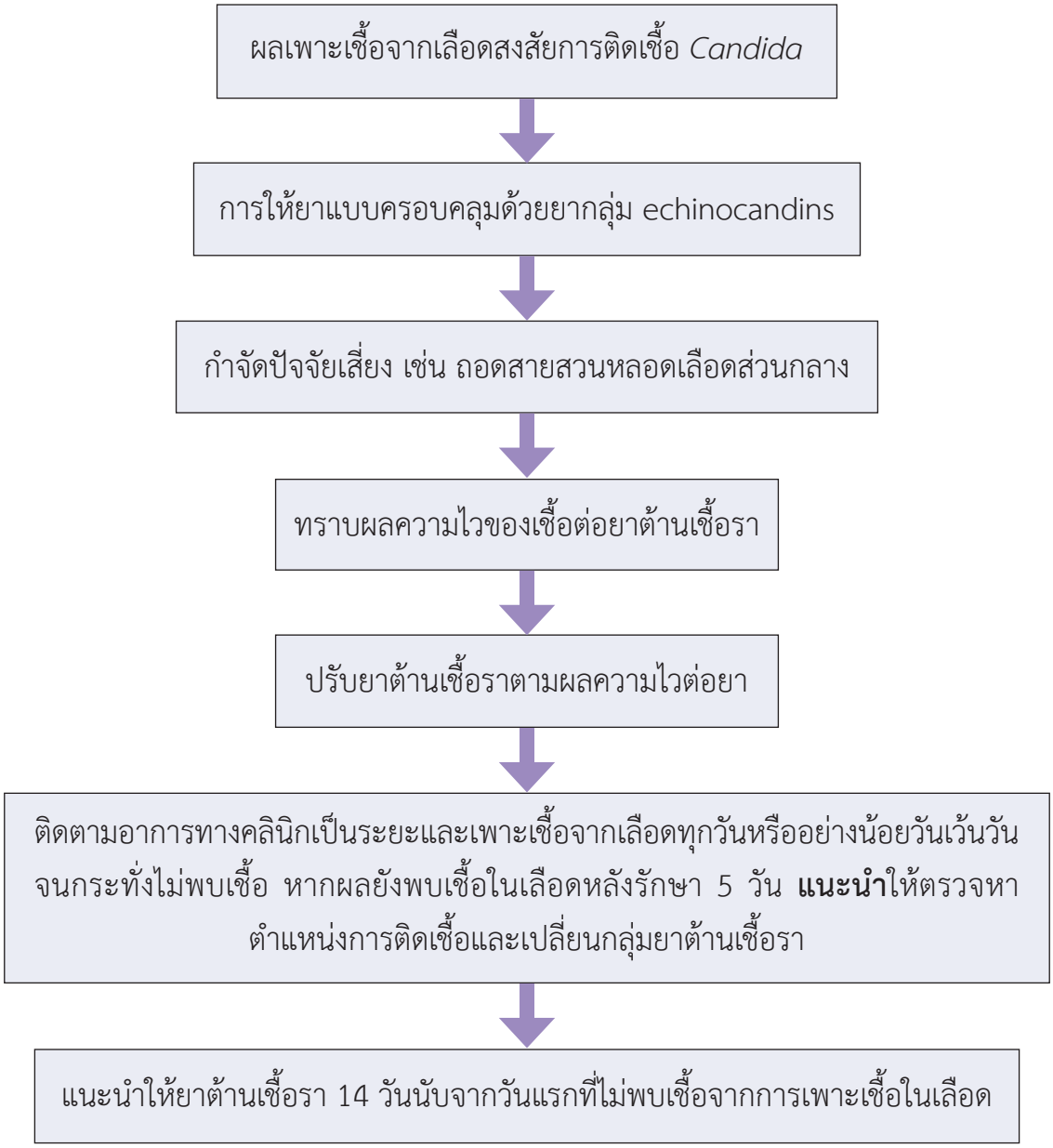
5. การรักษา

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจหารอยโรคที่ตา โดย**แนะนำ**ให้ตรวจในวันที่ 5-7 หลังจากเพาะเชื้อขึ้นในเลือด ในกรณีที่มีภาวะ neutropenia **แนะนำ**ให้ตรวจตาหลังจากที่จำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์เพิ่มขึ้นเป็นปกติแล้ว **แนะนำ**ให้ตรวจ echocardiogram ในกรณีที่สงสัยการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ เช่น ยังพบเชื้อจากการเพาะเชื้ออยู่หลังจากรักษาไปแล้ว 5 วัน[17-20] ดังแสดงในรูปที่ 1 และ**แนะนำ**ให้กำจัดแหล่งของการติดเชื้อ เช่น การถอด CVC การผ่าตัดระบายหนองในช่องท้อง เป็นต้น

การรักษาด้วยยาต้านเชื้อรา (ขนาดยาและการบริหารยา ดูจากภาคผนวก ข)

1. การให้ยาต้านเชื้อราแบบครอบคลุมเมื่อยังไม่ทราบสายพันธุ์ของ *Candida* **แนะนำ**ให้ echinocandins เป็นยาขนานแรกเนื่องจากการเชื้อก่อโรคส่วนใหญ่เป็นกลุ่ม non-*albicans* ซึ่งในประเทศไทยมีอัตราการดื้อยา fluconazole สูงขึ้น **ยาทางเลือก**คือยา AmB-d หรือ L-AmB
2. **แนะนำ**ให้ตรวจผลความไวของเชื้อต่อยาต้านเชื้อรา
3. การรักษาแบบจำเพาะเมื่อทราบสายพันธุ์ของ *Candida* **แนะนำ**ให้ปรับยาต้านเชื้อราหลังทราบผลความไวของเชื้อต่อยาต้านเชื้อรา เช่น หากให้ยาต้านเชื้อราแบบครอบคลุมเป็น echinocandins เมื่อทราบว่าเชื้อมีความไวต่อ fluconazole ให้ปรับยาเป็น fluconazole เป็นต้น
4. **แนะนำ**ให้ปรับยาเป็นชนิดรับประทาน เมื่อผู้ป่วยมีครบทุกข้อดังต่อไปนี้ 1) อาการทางคลินิกคงที่ 2) การเพาะเชื้อจากเลือดไม่พบเชื้อ (หากเป็นการติดเชื้อในกระแสเลือด) 3) ไม่มีภาวะ neutropenia 4) กำจัดแหล่งติดเชื้อแล้ว เช่น ถอด CVC แล้ว 5) สามารถรับประทานยาได้ และ 6) เชื้อไวต่อยาชนิดรับประทาน
5. การให้ยาแบบ salvage **แนะนำ**ให้เปลี่ยนชนิดของยาต้านเชื้อราหากผลเพาะเชื้อจากเลือดยังพบเชื้อหลังการรักษา 5 วัน และ**แนะนำ**ให้หาตำแหน่งการติดเชื้อ เช่น การติดเชื้อในระบบหลอดเลือดหรือลิ้นหัวใจ เป็นต้น ทั้งนี้ **ควรพิจารณา**ติดตามความไวของยาต้านเชื้อราร่วมด้วย

รูปที่ 1 แสดงการให้ยาต้านเชื้อราแบบครอบคลุม



ระยะเวลาในการรักษา สำหรับการติดเชื้อในกระแสเลือดโดยไม่มีการติดเชื้อที่อวัยวะอื่น ๆ **แนะนำ**ให้ยาต้านเชื้อรา 14 วันนับจากวันแรกที่ไม่พบเชื้อจากการเพาะเชื้อในเลือด หากมีการติดเชื้อในอวัยวะอื่นร่วมด้วย ให้ปฏิบัติตามการรักษาโรคติดเชื้อในอวัยวะต่าง ๆ แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คำแนะนำในการรักษาเชื้อราในตำแหน่งต่าง ๆ[17-19, 21-22]

โรคหรือภาวะการติดเชื้อ *Candida*	การรักษา	ระยะเวลาการรักษา	หมายเหตุ
การติดเชื้อในช่องท้อง รวมถึงการติดเชื้อที่ตับและม้าม	รักษาเหมือนการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวปกติ ร่วมกับการควบคุมแหล่งติดเชื้อ	ขึ้นกับอาการทางคลินิกและการควบคุมแหล่งติดเชื้อได้	

โรคหรือภาวะการติดเชื้อ *Candida*	การรักษา	ระยะเวลาการรักษา	หมายเหตุ
การติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจและลิ้นหัวใจเทียม	ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจร่วมกับให้ยาดังนี้ • L-AmB +/- flucytosine • Echinocandins ขนาดสูง • เปลี่ยนยาเป็นกลุ่ม azoles ได้ หากเชื้อไวต่อยาและตรวจไม่พบเชื้อในกระแสเลือดโดยผู้ป่วยมีอาการคงที่	อย่างน้อย 6 สัปดาห์หลังผ่าตัด **ควรพิจารณา**ให้ยานานกว่านี้ในรายที่มีภาวะแทรกซ้อนของการติดเชื้อ เช่น ฝีหนองรอบลิ้นหัวใจ (perivalvular abscess) และ**ควรพิจารณา**ให้ยาตลอดชีวิตในรายที่ไม่ได้รับการผ่าตัด หรือติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจเทียม	**ไม่แนะนำ** AmB-d หรือ azoles เนื่องจากผ่านเข้าไปใน vegetation ได้น้อย
การติดเชื้อที่เครื่องอิเล็กทรอนิกส์ชนิดฝังสำหรับหัวใจ	รักษาเหมือนการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ ร่วมกับการผ่าตัดเอาเครื่องออก	4 สัปดาห์ หากมีการติดเชื้อเฉพาะที่ตัวเครื่องและอย่างน้อย 6 สัปดาห์หากมีการติดเชื้อที่สายของเครื่องอิเล็กทรอนิกส์ร่วมด้วย	**ควรพิจารณา**ให้ยาตลอดชีวิตในรายที่ไม่ได้ผ่าตัดเอาเครื่องออก
การติดเชื้อเรื้อรังที่กระดูก	**ยาหลัก** AmB-d หรือ echinocandins อย่างน้อย 2 สัปดาห์แล้วตามด้วย fluconazole **ยาทางเลือก** L-AmB อย่างน้อย 2 สัปดาห์แล้วตามด้วย fluconazole หรือ voriconazole	6-12 เดือน	ร่วมกับผ่าตัดเอาเนื้อเยื่อตายออก หรือระบายหนองออกจากข้อ หรือเปลี่ยนข้อเทียม
การติดเชื้อเรื้อรังที่ข้อและข้อเทียม	เช่นเดียวกับการติดเชื้อเรื้อรังที่กระดูก	อย่างน้อย 6 สัปดาห์	• การผ่าตัดเปลี่ยนข้อเทียม**อาจพิจารณา**ผ่าตัดแบบ 2 ขั้นตอนโดยเว้นระยะห่าง 3-6 เดือน

โรคหรือภาวะการติดเชื้อ *candida*	การรักษา	ระยะเวลาการรักษา	หมายเหตุ
			• หากไม่สามารถผ่าตัดได้ และเชื้อไวต่อ fluconazole **อาจพิจารณา**ให้ fluconazole ระยะยาว
การติดเชื้อที่ตา	**ยาหลัก** Fluconazole หรือ voriconazole **ยาทางเลือก** L-AmB +/- flucytosine	ให้ยาจนกว่ารอยโรคที่ตาจะหาย (ตรวจโดยจักษุแพทย์) หรืออย่างน้อย 4-6 สัปดาห์	**ควรพิจารณา**ฉีดยาต้านเชื้อราเข้าที่วุ้นตาโดยตรงหรือผ่าตัดเอาวุ้นตาที่ติดเชื้อออก
การติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง	L-AmB ร่วมกับ flucytosine เมื่อตอบสนองต่อการรักษาในช่วงแรก **ควรพิจารณา**ปรับยาเป็น fluconazole หากผู้ป่วยใส่อุปกรณ์การแพทย์ในสมองหรือโพรงสมอง และมีการติดเชื้อที่ตำแหน่งดังกล่าว **ควรพิจารณา**เอาอุปกรณ์นั้นออก	ให้ยาจนกว่าอาการและอาการแสดงจะดีขึ้น ร่วมกับตรวจทางรังสีซ้ำไม่พบรอยโรค	หากไม่สามารถเอาสายระบายที่เชื่อมต่อกับโพรงสมองออกได้ **ควรพิจารณา**ฉีด AmB-d ผ่านสายเข้าโพรงสมองร่วมด้วย
การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ	**กรณีไม่มีอาการ:** ไม่ให้ยาต้านเชื้อรา ยกเว้นแต่ในรายที่มีภาวะ neutropenia หรือในรายที่จะไปทำหัตถการในระบบทางเดินปัสสาวะ (ให้ fluconazole หรือ AmB-d 0.3-0.6 มก./กก. วันละครั้ง)	ก่อนและหลังทำหัตถการ	• **ไม่แนะนำ**ให้ L-AmB และ voriconazole รักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ เนื่องจากยาขับออกทางไตน้อย • ถอดสายสวนปัสสาวะเมื่อหมดข้อบ่งชี้
	กระเพาะปัสสาวะอักเสบ: **แนะนำ** fluconazole หากเชื้อดื้อยา fluconazole ให้ AmB-d 0.3-0.6 มก./กก. วันละครั้ง (*C. glabrata*, *C. krusei*) หรือ	• Fluconazole 14 วัน • AmB-d 1-7 วัน • Flucytosine 7-10 วัน	

โรคหรือภาวะการติดเชื้อ *candida*	การรักษา	ระยะเวลาการรักษา	หมายเหตุ
	flucytosine (*C. glabrata*) **อาจพิจารณา**ใช้ AmB-d 50 มก. ผสม sterile water 1 ลิตร สวนล้างกระเพาะปัสสาวะวันละครั้ง	• AmB-d สวนล้างกระเพาะปัสสาวะ 5 วัน	• แก้ไขภาวะอุดกั้นของระบบทางเดินปัสสาวะ • ถ้ามี nephrostomy tube/stent ให้ถอดหรือเปลี่ยนสาย • **ไม่แนะนำ**ให้ทำ AmB-d สวนล้างกระเพาะปัสสาวะในผู้ป่วยอายุ > 65 ปี
	กรวยไตอักเสบ: แนะนำ fluconazole หากเชื้อดื้อยา fluconazole ให้ AmB-d 0.3-0.6 มก./กก. วันละครั้ง (*C. glabrata*, *C. krusei*) หรือ flucytosine (*C. glabrata*)	• Fluconazole 14 วัน AmB-d 1-7 วัน • Flucytosine 7-10 วัน	

6. การป้องกัน

6.1 การป้องการติดเชื้อในโรงพยาบาลมีหลักสำคัญดังต่อไปนี้

1. ทำความสะอาดมืออย่างถูกต้องและสม่ำเสมอทั้ง 5 moments
2. หลีกเลี่ยงการใส่สายสวนที่ไม่จำเป็น
3. ปฏิบัติตามหลักการป้องกันการติดเชื้อและใส่อุปกรณ์ป้องกันระหว่างการใส่สายสวนโดยเฉพาะใส่ CVC และสายสวนปัสสาวะ
4. หลีกเลี่ยงการให้ยาต้านจุลชีพที่ไม่จำเป็น
5. ถ้าไม่มีข้อจำกัด ควรให้ enteral feeding โดยเร็วที่สุด
6. หลีกเลี่ยงการใส่ท่อช่วยหายใจ ถ้าได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ**ควรพิจารณา**นำท่อช่วยหายใจออกให้เร็วที่สุด
7. ในผู้ป่วยความเสี่ยงสูง **ควรพิจารณา**ยาป้องกันการติดเชื้อราอย่างเหมาะสม

6.2 การป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง

1. ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ**แนะนำ**ให้ fluconazole 400 มก. รับประทานวันละครั้งนาน 10 สัปดาห์ หรือ Itraconazole 200 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้งนาน 10 สัปดาห์ หรือ micafungin 100 มก. หยดทางเส้นเลือดดำวันละครั้งนาน 3 สัปดาห์ และ**อาจพิจารณา**ให้ voriconazole ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อทั้ง *Candida* และ *Aspergillus* แบบรุกราน ได้แก่[20] 1) รับการปลูกถ่ายตับซ้ำ 2) การปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต 3) ได้รับการผ่าตัดในช่องท้องหรือช่องอกหลังจากการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ 4) ได้รับการฟอกไตหลังการปลูกถ่ายตับ หรือ 5) มีภาวะน้ำดีรั่วหลังการผ่าตัด

2. ผู้ป่วย AML หรือ MDS ที่ได้รับ induction chemotherapy และผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในสถาบันที่มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อราสายแบบรุกรานน้อยกว่าร้อยละ 8 **แนะนำ**ให้ fluconazole 400 มก. รับประทานวันละครั้ง เพื่อป้องกันการติดเชื้อ *Candida*[22-23]

3. สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งโลหิตวิทยาอื่น ๆ ได้แก่ มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมฟอยด์ มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอิโลมา หรือ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง **ไม่แนะนำ**ให้ยาต้านเชื้อราสายเพื่อป้องกันในช่วง neutropenia แต่**อาจพิจารณา**ใช้ยา fluconazole 400 มก. รับประทานวันละครั้งในช่วง neutropenia

เอกสารอ้างอิง

1. Bader MS, Lai SM, Kumar V, Hinthorn D. Candidemia in patients with diabetes mellitus: epidemiology and predictors of mortality. Scand J Infect Dis 2004;36(11-12):860-4.
2. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009. Antimicrob Agents Chemother 2011;55(2):561-6.
3. Naranong C, Anunnatsiri S, Srigulbutr S. Epidemiology and antifungal susceptibility in patients with candidemia in a university hospital, Thailand. J Med Assoc Thai 2020;103(10):1048-56.
4. Szekely J, Rakchang W, Rattanaphan P, Kositpantawong N. Fluconazole and echinocandin resistance of *Candida* species in invasive candidiasis at a university hospital during pre-COVID-19 and the COVID-19 outbreak. Epidemiol Infect 2023;151:e146.
5. Leepattarakit T, Tulyaprawat O, Ngamskulrungroj P. The risk factors and mechanisms of azole resistance of *Candida tropicalis* blood isolates in Thailand: A Retrospective Cohort Study. J Fungi (Basel) 2022;8(10):983.
6. Ngamchokwathana C, Chongtrakool P, Waesamaae A, Chayakulkeeree M. Risk factors and outcomes of non -*albicans Candida* bloodstream infection in patients with candidemia at Siriraj Hospital-Thailand's largest national tertiary referral hospital. J Fungi (Basel) 2021;7(4):269.
7. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: results for *Candida* species from 1997-2016. Open Forum Infect Dis 2019;6(Suppl 1):S79-S94.
8. Chowdhary A, Jain K, Chauhan N. *Candida auris* Genetics and Emergence. Annu Rev Microbiol 2023;77:583-602.
9. Friedman DZP, Schwartz IS. Emerging diagnostics and therapeutics for invasive fungal infections. Infect Dis Clin North Am 2023;37(3):593-616.
10. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("*Candida* score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. Crit Care Med 2006;34(3):730-7.
11. Borman AM, Johnson EM. 2023. *Candida*, *Cryptococcus*, and other yeasts of medical importance, In Carroll KC, MA Pfaller (ed), Manual of clinical microbiology. 13th ed. ASM Press, Washington, DC. ed.
12. CLSI. Principles and procedures for detection and culture of fungi in clinical specimens. 2nd ed. CLSI guideline M54. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2021.

เอกสารอ้างอิง

13. CLSI. Performance standards for antifungal susceptibility testing of yeasts. 3rd ed. CLSI supplement M27M44S. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022.
14. CLSI. Epidemiological cutoff values for antifungal susceptibility testing. 4th ed. CLSI supplement M57S. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022.
15. Theel ES, Doern CD. beta-D-glucan testing is important for diagnosis of invasive fungal infections. J Clin Microbiol 2013;51(11):3478-83.
16. Terrero-Salcedo D, Powers-Fletcher MV. Updates in laboratory diagnostics for invasive fungal infections. J Clin Microbiol 2020;58(6):e01487-19.
17. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016;62(4):e1-50.
18. Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. Antimicrob Agents Chemother 2002;46(6):1773-80.
19. Nguyen MH, Yu VL. Meningitis caused by *Candida* species: an emerging problem in neurosurgical patients. Clin Infect Dis 1995;21(2):323-7.
20. Campos-Varela I, Blumberg EA, Giorgio P, Kotton CN, Saliba F, Wey EQ, et al. What is the optimal antimicrobial prophylaxis to prevent postoperative infectious complications after liver transplantation? A systematic review of the literature and expert panel recommendations. Clin Transplant 2022;36(10):e14631.
21. Kontoyiannis DP, Reddy BT, Torres HA, Luna M, Lewis RE, Tarrand J, et al. Pulmonary candidiasis in patients with cancer: an autopsy study. Clin Infect Dis 2002;34(3):400-3.
22. Cornely OA, Sprute R, Bassetti M, Chen SC, Groll AH, Kurzai O, et al. Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. Lancet Infect Dis 2025:S1473-3099(24)00749-7.
23. Maertens JA, Girmenia C, Bruggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. J Antimicrob Chemother 2018;73(12):3221-30.

บทที่ 4 โรคคริปโตคอกโคสิส
Cryptococcosis

1. บทนำ

เชื้อคริปโตคอกคัส เป็นเชื้อราในกลุ่มยีสต์ที่มีรูปร่างกลมหรือรี มีแคปซูลล้อมรอบ อยู่ในไฟลัม Basidiomycota สปีชีส์หลักที่ก่อโรคในคน คือ *Cryptococcus neoformans* และ *Cryptococcus gattii* ผู้ป่วยเกิดโรคโดยการสูดดม basidiospore หรือเซลล์ยีสต์แห้งที่มีขนาดเล็กเข้าไปที่ถุงลมปอดและเจริญในปอด ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติ แมคโครฟาจในถุงลมปอดจะสร้างภูมิคุ้มกันผ่านทาง T-lymphocyte ชนิด Th1 ทำให้เกิดการอักเสบแบบ granulomatous formation การติดเชื้อจะจำกัดวงแคบอยู่แค่ที่ปอด แต่ถ้าผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดพึ่งเซลล์ (cell-mediated immunity) เชื้อราจะมีการแบ่งตัวและแพร่กระจายเข้าสู่กระแสเลือดไปยังอวัยวะอื่น ซึ่งอวัยวะที่พบบ่อย คือ ระบบประสาทส่วนกลาง[1]

C. neoformans พบได้ทั่วโลก มักพบในมูลนกโดยเฉพาะนกพิราบ โรคพบบ่อยในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องโดยเฉพาะผู้ป่วยเอดส์ซึ่งทำให้เกิดโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ มีอัตราการก่อโรคอยู่ที่ 4.2 ต่อประชากรแสนคน[2] และอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 18-33[3, 4] โดยกลุ่มที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยเอดส์ อาจเนื่องมาจากการวินิจฉัยที่ล่าช้ากว่า ส่วน *C. gattii* มักพบในประเทศเขตร้อนและกึ่งเขตร้อน มักพบในซากไม้ผุพังหรือตามโพรงต้นไม้ เช่น ยูคาลิปตัส สน โอ๊ค ส่วนใหญ่มักก่อโรคที่ปอดในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติ[5, 6]

2.ปัจจัยเสี่ยง

ส่วนใหญ่มักพบในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น

1. ผู้ป่วยเอดส์ที่มีระดับ CD4 < 100 เซลล์/ลบ.มม.
2. ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยอวัยวะปลูกถ่ายที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง คือ ปอด ตับ หรือหัวใจ ส่วนอวัยวะที่มีความเสี่ยงต่ำ คือ ไต ซึ่งความเสี่ยงดังกล่าวขึ้นอยู่กับปริมาณและความเข้มข้นของยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับ ยากดภูมิคุ้มกันส่วนใหญ่ที่ได้รับจะทำลาย T-lymphocyte เช่น alemtuzumab, anti-thymocyte globulin และ corticosteroids
3. มะเร็งโลหิตวิทยา เช่น มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ผู้ป่วยโลหิตวิทยาที่ไม่ใช่มะเร็ง เช่น autoimmune hemolytic anemia (AIHA), immune thrombocytopenia (ITP), Evans' syndrome ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE) ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมักได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ยากดภูมิคุ้มกัน หรือยาที่เป็นชีววัตถุ (biologic agents) เช่น etanercept, infliximab, adalimumab หรือ alemtuzumab ซึ่งเพิ่มปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคคริปโตคอกโคสิส
4. ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น idiopathic CD4 T cell lymphopenia, anti-interferon-γ autoantibody

5. โรคเรื้อรังที่ส่งผลให้ภูมิคุ้มกันผิดปกติ เช่น โรคตับแข็ง โรคเบาหวาน โรคปอดเรื้อรัง หรือโรคไตเรื้อรัง
6. ตรวจพบ anti-granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) antibodies มักพบก่อโรคที่ระบบประสาทส่วนกลางโดยที่ผู้ป่วยไม่มีโรคประจำตัวอื่นหรือไม่พบปัจจัยเสี่ยงนำมาก่อน และสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *C. gattii*[7]

3. ลักษณะอาการทางคลินิก

เชื้อคริปโตคอกคัสสามารถก่อโรคได้ทุกอวัยวะของร่างกาย อาการทางคลินิกรวมถึงตำแหน่งที่ติดเชื้อขึ้นกับภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย ตำแหน่งที่พบการติดเชื้อได้บ่อย คือ ระบบประสาทส่วนกลาง ปอด และผิวหนัง ส่วนผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องมักพบการติดเชื้อแบบแพร่กระจายร่วมด้วย โดยผู้ป่วยเอดส์มักพบการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยประมาณร้อยละ 40-50[4,8] ลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแบ่งตามตำแหน่งการติดเชื้อแสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงอาการทางคลินิกโดยแบ่งตามตำแหน่งการติดเชื้อ

ตำแหน่งที่ติดเชื้อ	อาการและอาการแสดง	ผลตรวจทางรังสีและห้องปฏิบัติการ
ระบบประสาทส่วนกลาง	• ติดเชื้อที่เยื่อหุ้มสมอง (meningitis) เยื่อหุ้มสมองและสมอง (meningoencephalitis) หรือก้อนในสมอง (cryptococcoma) • อาการเป็นแบบเฉียบพลัน (acute) กึ่งเฉียบพลัน (subacute) หรืออาการไม่ชัดเจน • มีไข้ ปวดศีรษะ ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง • ตรวจพบ meningeal irritation sign หรือ CN 6 palsy	**ภาพรังสีสมอง** • Leptomeningeal enhancement • Hydrocephalus • Gelatinous pseudocyst ที่ periventricular หรือ basal ganglia • Cryptococcoma ที่ midbrain หรือ basal ganglion **ผลตรวจน้ำไขสันหลัง** ความดันในกะโหลกศีรษะสูง เซลล์เม็ดเลือดขาวปกติหรือสูงเล็กน้อย ส่วนใหญ่เป็นเซลล์ mononuclear โปรตีนปกติหรือสูงเล็กน้อย น้ำตาลปกติถึงต่ำ ส่วนผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีมักมีการอักเสบที่รุนแรงกว่า พบเซลล์เม็ดเลือดขาวและโปรตีนที่สูงกว่า และน้ำตาลต่ำกว่า
ปอด	**ผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันปกติ** มักไม่มีอาการหรือมีอาการน้อยมาก	**ผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันปกติ** วินิจฉัยได้จากการตรวจภาพรังสีปอดและพบก้อนที่ปอดโดยบังเอิญ

ตำแหน่งที่ติดเชื้อ	อาการและอาการแสดง	ผลตรวจทางรังสีและห้องปฏิบัติการ
	ผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง • มีไข้ ไอ มีเสมหะ เสมหะปนเลือด หอบเหนื่อย เจ็บหน้าอก • มักพบการติดเชื้อแบบแพร่กระจายในผู้ป่วยเอดส์	**ผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง** ภาพรังสีปอดพบ consolidation, reticulonodular, mass หรือ pleural effusion
ผิวหนัง	**ผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันปกติ** • รับเชื้อเข้าทางผิวหนังโดยตรง (direct inoculation) • อาการแสดงได้หลายแบบ เช่น papule, nodule, vesicle, abscess, pustule, ulcer, plaque และ cellulitis **ผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง** • มักเป็นอาการแสดงหนึ่งของการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย (disseminated cryptococcosis) • ผู้ป่วยเอดส์มักพบเป็นผื่นนูนที่มีรอยบุ๋มตรงกลาง (centrally umbilicated papule)	-
ต่อมลูกหมาก (พบน้อย)	• มักไม่มีอาการ • ก่อโรค ได้แก่ prostatitis, prostatic abscess • เป็นตำแหน่งที่รักษายากและมีโอกาสกลับเป็นซ้ำ (relapse) บ่อยเนื่องจากยาต้านเชื้อราเข้าตำแหน่งติดเชื้อได้ไม่ดี	-
ตา (พบน้อย)	• รับเชื้อเข้าตาโดยตรงหรือเกิดการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย • ก่อโรค ได้แก่ keratitis, endophthalmitis, choroiditis, หรือ optic nerve atrophy จากความดันในกะโหลกศีรษะสูง	

ตำแหน่งที่ติดเชื้อ	อาการและอาการแสดง	ผลตรวจทางรังสีและห้องปฏิบัติการ
ระบบกระดูกและข้อ (พบน้อย)	• รับเชื้อเข้ามาโดยตรง • ก่อโรค ได้แก่ osteomyelitis, arthritis, myositis	-
ระบบทางเดินอาหาร (พบน้อย)	ก่อโรค ได้แก่ peritonitis, esophagitis, pancreatitis, duodenal ulcer และ colonic ulcer	-

4. การวินิจฉัย

ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกเข้าได้ร่วมกับมีหลักฐานของการพบเชื้อ *Cryptococcus* spp. จากสิ่งส่งตรวจ (ภาคผนวก ก ตารางที่ 4)[9-21]

แนะนำ ส่งตรวจ cryptococcal antigen และเพาะเชื้อจากเลือดและน้ำไขสันหลัง

ควรพิจารณา ตรวจทางพยาธิวิทยา หากเป็นการติดเชื้อเฉพาะที่และสามารถตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจได้

อาจพิจารณา การตรวจทางอณูชีววิทยาในรายที่วินิจฉัยยาก หรือทดสอบความไวต่อยาต้านเชื้อราในรายที่รักษายาก

5. การรักษา

5.1 ผู้ป่วยเอดส์ ที่มี CD4 <100 เซลล์/ลบ.มม. **แนะนำ**ให้ตรวจ cryptococcal antigen ทุกราย[22] และผู้ป่วยเอดส์ที่มี CD4 100-200 เซลล์/ลบ.มม. **ควรพิจารณา**ตรวจ cryptococcal antigen[23] และหากผล cryptococcal antigen ให้ผลบวก **แนะนำ**ให้ตรวจน้ำไขสันหลังทุกราย

5.1.1 Cryptococcal antigenemia หมายถึง การตรวจเลือด cryptococcal antigen เป็นบวก แต่ตรวจไม่พบตำแหน่งที่ติดเชื้อ รวมถึงการตรวจน้ำไขสันหลังและการเพาะเชื้อในเลือดไม่พบเชื้อ **ควรพิจารณา**ให้การรักษาโดยให้ fluconazole 1,200 มก./วัน เป็นเวลา 2 สัปดาห์[20] (**ควรพิจารณา**เริ่มยาต้านเอชไอวี 2-3 สัปดาห์ หลังเริ่มรักษา) หลังจากนั้นให้ fluconazole 800 มก./วัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ และ 200 มก./วัน ต่อเนื่องเป็นเวลา 6 เดือน[20] (ถ้าแนวโน้มภูมิคุ้มกันยังไม่ฟื้นตัว คือ CD4 < 100 เซลล์/ลบ.มม.และ HIV VL detectable **ควรพิจารณา**ให้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 1 ปี[22])

5.1.2 การรักษา ตามตำแหน่งของการติดเชื้อดังนี้[20, 24] ได้แก่ 1) cryptococcal meningitis and CNS cryptococcosis, 2) disseminated cryptococcosis และ 3) severe pulmonary crypto coccosis โดยพิจารณาให้การรักษาตามตารางที่ 2 แผนภูมิที่ 1 และ 2

ตารางที่ 2 แนวทางการรักษาคริปโตคอกโคสิสในผู้ป่วยเอดส์

ระยะการรักษา	สูตรยาที่ใช้รักษา	
Induction phase อย่างน้อย 2 สัปดาห์แรก และจนกว่าผู้ป่วยอาการดีขึ้น	**ยาหลัก**	• AmB-d 1 มก./กก. วันละครั้ง และ flucytosine 25 มก./กก. วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 1 สัปดาห์ ตามด้วย fluconazole 1200 มก./วัน นาน 1 สัปดาห์[22, 23, 25] หรือ • L-AmB 10 มก./กก. 1 ครั้ง และ flucytosine 25 มก./กก. วันละ 4 ครั้ง ร่วมกับ fluconazole 1200 มก./วัน นาน 2 สัปดาห์[20, 25] หรือ • L-AmB 3-4 มก./กก. วันละครั้ง และ flucytosine 25 มก./กก. วันละ 4 ครั้ง นาน 2 สัปดาห์[24] หรือ • AmB-d 1 มก./กก./วัน และ fluconazole 1200 มก./วัน เป็นเวลา 2 สัปดาห์[22, 25]
	ยาทางเลือก	• Fluconazole 1200 มก./วัน และ flucytosine 25 มก./กก. วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์[22, 24, 25] หรือ • AmB-d 1 มก./กก. วันละครั้ง ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ fluconazole หรือ flucytosine ได้[22, 24]
Consolidation phase 8 สัปดาห์	**ยาหลัก**	Fluconazole 400-800 มก./วัน
	ยาทางเลือก	Itraconazole 200 มก. วันละ 2 ครั้ง
Maintenance phase อย่างน้อย 12 เดือน ร่วมกับ CD4 มากกว่าหรือเท่ากับ 100 เซลล์/ลบ.มม. นานกว่า 3 เดือน และ HIV VL undetectable	**ยาหลัก**	Fluconazole 200 มก. วันละครั้ง
	ยาทางเลือก	Itraconazole 200 มก. วันละ 2 ครั้ง
การเริ่มยาต้านเอชไอวี		
แนะนำเริ่มยาต้านเอชไอวี 4-6 สัปดาห์ หลังจากเริ่มการรักษา		
กรณีภาพถ่ายทางรังสีตรวจพบ cerebral cryptococcoma		
• ขยายระยะเวลาการรักษา induction phase เพิ่มเป็น 4-6 สัปดาห์[20, 23] • ขยายระยะเวลาการรักษา consolidation phase และ maintenance phase เพิ่มรวมเป็น 18 เดือน[23]		

กรณีภาพถ่ายทางรังสีตรวจพบ cerebral cryptococcoma		
• รอยโรคที่มีความบวมของเนื้อสมองโดยรอบมาก ควรให้ corticosteroid ร่วมด้วย[20,23] • รอยโรคที่มีขนาดใหญ่ (≥ 3 ซม.) ส่งผลต่อการกดเบียดเนื้อสมองจากตัวก้อน หากอยู่ในตำแหน่งที่สามารถผ่าตัดออกได้ **ควรพิจารณา**ส่งปรึกษาศัลยแพทย์ระบบประสาทเพื่อทำหัตถการเพิ่มเติม[20, 23]		
ภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง		
• **แนะนำ**ให้เจาะน้ำไขสันหลังประเมินภาวะนี้ในผู้ที่มีการติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองทุกราย โดยการวัด opening pressure ทุกครั้งที่มีการเจาะน้ำไขสันหลัง[20, 22] • **ควรพิจารณา**ทำการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain) เพื่อประเมินภาวะอุดกั้นของน้ำไขสันหลังในโพรงสมอง[20, 23] • **ควรพิจารณา**วางแผนเจาะน้ำไขสันหลังเพื่อประเมินและรักษาภาวะความดันในกะโหลกศีรษะที่ 48-72 ชม. หรืออย่างน้อยภายใน 7 วัน หลังจากการเจาะน้ำไขสันหลังครั้งแรก ถึงแม้ว่าความดันในกะโหลกศีรษะแรกรับจะสูงหรือไม่ก็ตาม[20, 23]		
การรักษาเมื่อระดับความดันในกะโหลกศีรษะสูง	• > 20 cm. H_2O หรือ • มีอาการหรืออาการแสดงบ่งชี้ว่ามีภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง	• เจาะน้ำไขสันหลังซ้ำเพื่อตรวจติดตามระดับความดันในกะโหลกศีรษะและประเมินผลน้ำไขสันหลัง • เจาะระบายน้ำไขสันหลังให้ได้ระดับความดันในกะโหลกศีรษะ < 20 cm. H_2O หรือ ลดลงครึ่งหนึ่งของค่าที่ตรวจได้แรกเริ่ม (มักเจาะระบายออกครั้งละประมาณ 20-30 มล.)[26, 28]
	> 35 cm. H_2O[23]	• เจาะระบายน้ำไขสันหลังซ้ำทุกวันจนกว่าไม่มีอาการหรืออาการแสดงบ่งชี้ภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง และ ความดันในกะโหลกศีรษะอยู่ในระดับปกติเป็นเวลาอย่างน้อย 2 วัน • **ควรพิจารณา**เจาะระบายน้ำไขสันหลังมากกว่า 1 ครั้งต่อวัน ทั้งนี้ขึ้นกับอาการและระดับความดันในกะโหลกศีรษะ

ภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง		
การรักษาเมื่อระดับความดันในกะโหลกศีรษะสูง	> 35 cm. H_2O อย่างต่อเนื่อง แม้ได้รับการเจาะระบายน้ำไขสันหลังหลายครั้งภายในระยะเวลา 1 สัปดาห์	• ส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง เพื่อประเมินภาวะอุดกั้นของน้ำไขสันหลังในโพรงสมองและปรึกษาศัลยแพทย์ระบบประสาทร่วมรักษา • ถ้าการเจาะระบายน้ำไขสันหลังชั่วคราวไม่สามารถควบคุมความดันในกะโหลกศีรษะได้ **แนะนำ**ทำ ventriculoperitoneal shunts โดยควรทำหลังได้รับยาต้านเชื้อราที่มีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อก่อน[20, 22] หากไม่สามารถทำได้**ควรพิจารณา**ทำ lumbar drainage, shunting หรือ ventriculostomy

5.2 ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ไม่ใช่โรคเอดส์และผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติ

เนื่องจากโรคนี้พบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ดังนั้นแนวทางการรักษาจึงอาศัยข้อมูลจากการทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยเอดส์หรือจากข้อมูลที่เก็บย้อนหลังในกลุ่มผู้ป่วยอื่น[11,26,27] ปัจจัยสำคัญที่**ควรพิจารณา**เมื่อตัดสินใจเลือกการรักษา ได้แก่ ตำแหน่งรอยโรค ความรุนแรงของโรค และภาวะภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย โดยสรุปแนวทางการรักษาตามตารางที่ 3 โดย AmB-d และ L-AmB ให้หยดทางเส้นเลือดดำ fluconazole ให้หยดทางเส้นเลือดดำหรือรับประทาน (แล้วแต่อาการของผู้ป่วย) และ flucytosine ให้รับประทาน

ตารางที่ 3 แนวทางการรักษาคริปโตคอกโคสิสในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ไม่ใช่เอดส์ และผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติ

ชนิดการติดเชื้อ	การรักษา	ระยะเวลา	หมายเหตุ
Cryptococcal meningitis ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ[28] และผู้ป่วยอื่น ๆ	**Induction phase** **ยาหลัก** L-AmB 3-4 มก./กก./วัน และ flucytosine 25 มก./กก. วันละ 4 ครั้ง **ยาทางเลือก** • AmB-d 0.7-1.0 มก./กก. วันละครั้ง และ flucytosine 25 มก./กก. วันละ 4 ครั้ง • fluconazole 800-1200 มก./วัน และ flucytosine 25 มก./กก. วันละ 4 ครั้ง	อย่างน้อย 2 สัปดาห์	การควบคุมภาวะความดันในกะโหลกที่สูงมีความสำคัญและควรจัดการควบคู่ไปกับการให้ยาต้านเชื้อราในช่วง induction phase

ชนิดการติดเชื้อ	การรักษา	ระยะเวลา	หมายเหตุ
	Consolidation phase **ยาหลัก** • Fluconazole 400-800 มก./วัน **ยาทางเลือก** • Itraconazole 200 มก. วันละ 2 ครั้ง	8 สัปดาห์	
	Maintenance phase **ยาหลัก** • Fluconazole 200 มก. วันละครั้ง **ยาทางเลือก** • Itraconazole 200 มก. วันละ 2 ครั้ง	12 เดือน	
Cerebral cryptococcoma[29, 30]	**Induction** AmB-d 0.7-1.0 มก./กก. วันละครั้ง และ flucytosine 25 มก./กก. วันละ 4 ครั้ง	6 สัปดาห์	• **แนะนำ**ให้ผ่าตัดหากรอยโรค > 3 ซม. ขึ้นไป หรือมีภาวะกดเบียดเนื้อสมอง • อาจให้ corticosteroid ในกรณีที่มีความบวมรอบก้อนหรือมีภาวะกดเบียดเนื้อสมอง[11, 27, 31]
	Consolidation และ maintenance Fluconazole (เช่นเดียวกันกับ cryptococcal meningitis)	12-18 เดือน	
Pulmonary cryptococcosis	**1. อาการรุนแรง** **Induction** AmB-d 0.7-1.0 มก./กก. วันละครั้ง และ flucytosine 25 มก./กก. วันละ 4 ครั้ง	2 สัปดาห์ (**ควรพิจารณา** 4-6 สัปดาห์ กรณีมีรอยโรคในปอดหลายตำแหน่ง และ ≥ 2 ซม.)	• อาการรุนแรง ได้แก่ พบรอยโรคในภาพรังสีปอดหลายตำแหน่ง มีขนาดใหญ่ (≥ 2 ซม.) เป็นโพรง ร่วมกับมีภาวะพร่องออกซิเจน • อาการไม่รุนแรงหรือการมีติดเชื้อที่ปอดตำแหน่งเดียว
	Consolidation และ maintenance Fluconazole 400-800 มก./วัน	12 เดือน	
	2. อาการไม่รุนแรง[11, 32, 33] Fluconazole 400-800 มก./วัน	6-12 เดือน	

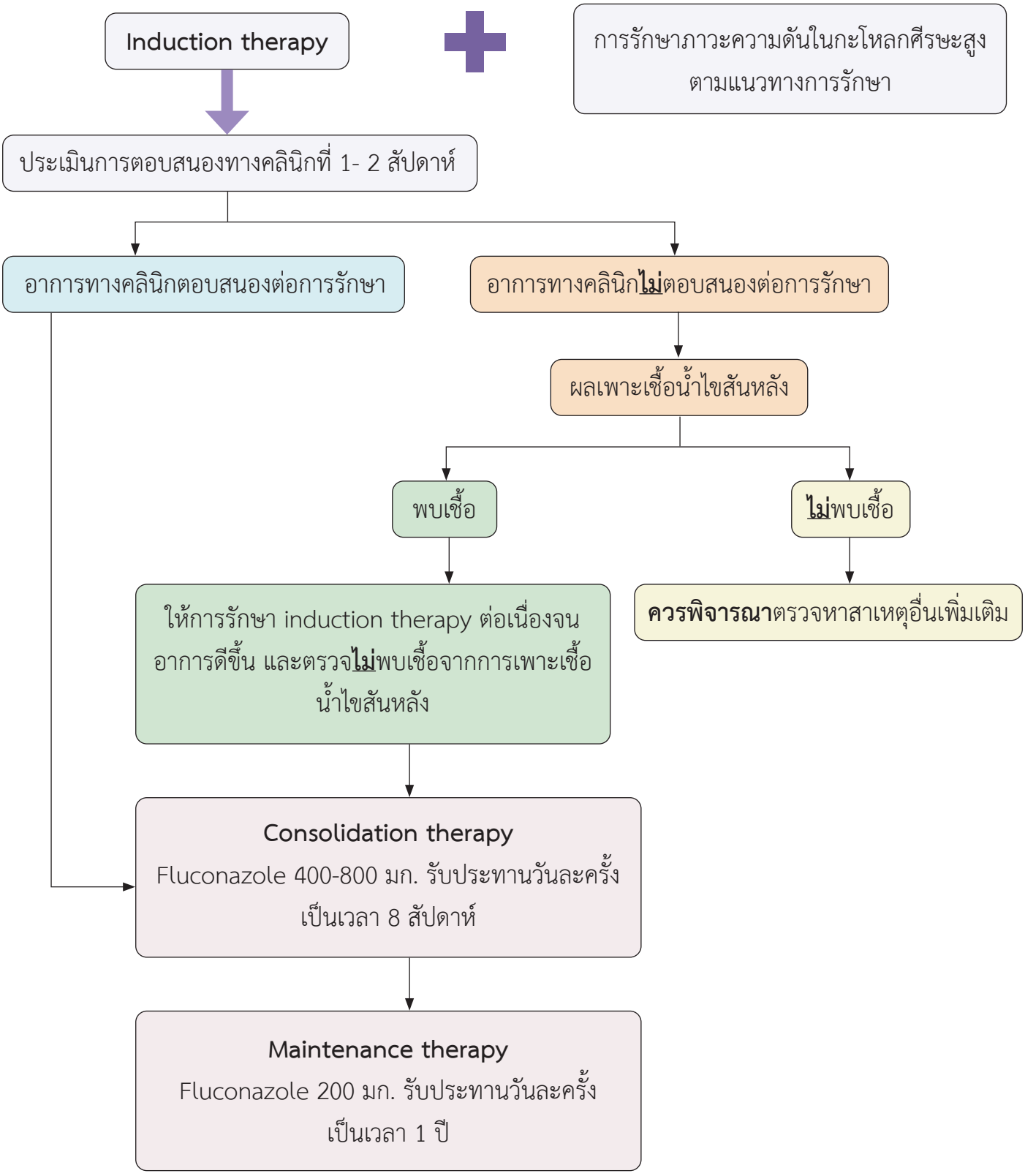
ชนิดการติดเชื้อ	การรักษา	ระยะเวลา	หมายเหตุ
Pulmonary cryptococcoma	**1. ก้อนขนาดใหญ่ และมีหลายก้อน** **Induction** AmB-d 0.7-1.0 มก./กก. วันละครั้ง และ flucytosine 25 มก./กก. วันละ 4 ครั้ง	4 -6 สัปดาห์	
	Consolidation และ maintenance Fluconazole (เช่นเดียวกันกับ cryptococcal meningitis)	6-8 เดือน	
	2. ก้อนอันเดียว และมีขนาดเล็ก **Induction** AmB-d 0.7-1.0 มก./กก. วันละครั้ง และ flucytosine 25 มก./กก. วันละ 4 ครั้ง	2 สัปดาห์	
	Consolidation และ maintenance Fluconazole (เช่นเดียวกันกับ cryptococcal meningitis)	6-12 เดือน	
	3. ผ่าตัดก้อนออกหมดและไม่มีอาการ Fluconazole 400 มก. วันละครั้ง	3-6 เดือน	
Cryptococcemia	รักษาเช่นเดียวกับ cryptococcal meningitis	12 เดือน	
Isolated cryptococcal antigenemia	ปัจจุบัน**ไม่แนะนำ**ให้ตรวจคัดกรอง และ**ไม่แนะนำ**ให้การรักษาแบบ primary prophylaxis และ pre-emptive therapy		
Primary cutaneous (skin)	Fluconazole 400 มก. วันละครั้ง	3-6 เดือน หรือกระทั่งแผลหาย	
Non-CNS/non-Pulmonary	Fluconazole 400 มก. วันละครั้ง	6-12 เดือน	ไม่พบหลักฐานการแพร่กระจาย (dissemination) หรือการติดเชื้อในกระแสเลือด (cryptococcemia)

ชนิดการติดเชื้อ	การรักษา	ระยะเวลา	หมายเหตุ
Disseminated cryptococcosis	รักษาเช่นเดียวกันกับ cryptococcal meningitis	12-18 เดือน	
Cryptococcus gattii	**1. Cryptococcal meningitis Induction** AmB-d 0.7-1.0 มก./กก. วันละครั้ง และ flucytosine 25 มก./กก. วันละ 4 ครั้ง	4-6 สัปดาห์	**ควรพิจารณา**ให้ทำ CSF shunting ให้เร็ว หากมี chronic obstructive hydrocephalus
	Consolidation และ maintenance Fluconazole 400 มก. วันละครั้ง	12 เดือน	
	2. Pulmonary cryptococcosis รักษาเช่นเดียวกับที่กล่าวไว้ข้างต้น	6-18 เดือน	

5.3 การรักษาในหญิงตั้งครรภ์

1. เนื่องจาก fluconazole ขนาดมากกว่า 400 มก./วัน ถูกจัดอยู่ใน category D ซึ่งมีผลต่อทารกในครรภ์ และ flucytosine ถูกจัดอยู่ใน category C ซึ่งมีผลต่อตัวอ่อนในสัตว์ทดลอง ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ยาดังกล่าวในหญิงตั้งครรภ์ในช่วงไตรมาสแรก[20, 22-24]
2. **ควรพิจารณา**ใช้ AmB-d หรือ L-AmB ในการรักษาหญิงตั้งครรภ์ในช่วงไตรมาสแรก สำหรับในช่วงไตรมาสที่ 2, 3 อาจสามารถใช้ fluconazole ได้โดยระมัดระวัง ประเมินผลประโยชน์ของการรักษาและผลข้างเคียงที่อาจจะพบได้[20, 23]
3. มีรายงานเก็บข้อมูลย้อนหลังพบว่า fluconazole ≥ 150 มก./วัน มีความสัมพันธ์กับความพิการแต่กำเนิดของทารก แต่อย่างไรก็ตามการให้ยาในช่วงไตรมาสที่ 2, 3 **อาจพิจารณา**ให้ได้ตามความเหมาะสมเพื่อประสิทธิภาพในการรักษา[24]
4. หลังคลอดและช่วงการให้นมบุตรสามารถให้ fluconazole ได้[20]
5. Asymptomatic cryptococcal antigenemia: AmB-d 1 มก./กก. หรือ L-AmB 3-4 มก./กก. สัปดาห์ละครั้งในช่วงไตรมาสแรก และปรับเป็น fluconazole 200 มก. วันละครั้ง รวมเวลารักษาอย่างน้อย 6 เดือน[20, 23]
6. Induction phase: AmB-d 1 มก./กก. หรือ L-AmB 3-4 มก./กก. วันละครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์[20, 22-24]
7. Consolidation phase: AmB-d 1 มก./กก. หรือ L-AmB 3-4 มก./กก. สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์[23, 24]
8. Maintenance phase: fluconazole 200 มก. วันละครั้ง ต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 12 เดือน[24]

แผนภูมิที่ 1 แนวทางติดตามการรักษา cryptococcal meningitis ในผู้ป่วยเอดส์



แผนภูมิที่ 2 แนวทางการประเมินรักษา cryptococcal meningitis relapse และ cryptococcal related IRIS ในผู้ป่วยเอดส์[20, 23, 24]

มีอาการ**กลับเป็นซ้ำ**ของ cryptococcal meningitis (มักเกิดตามหลังการเริ่มยาต้านเอชไอวี ประมาณ 4-8 สัปดาห์)

ประเมินอาการและข้อมูลทางคลินิก ดังนี้

1. การรับประทานยาต้านเชื้อราและยาต้านเอชไอวี โดยประเมิน
   - 1.1 ความสม่ำเสมอของการรับประทานยา
   - 1.2 ปริมาณยาที่ได้รับเหมาะสม
   - 1.3 อันตรกิริยากับยาอื่นที่อาจส่งผลให้ระดับยาในเลือดและยาในตำแหน่งที่ติดเชื้อไม่เพียงพอต่อระดับการรักษา
2. ลักษณะอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น
3. ส่งตรวจ HIV viral load และ จำนวน CD4

ส่งตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม ดังนี้

1. ส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองหรือตรวจสมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า เพื่อประเมินภาวะแทรกซ้อนหรือโรคร่วมอื่น ๆ
2. เจาะน้ำไขสันหลังเพื่อวัดระดับความดันน้ำไขสันหลัง ประเมินผลตรวจน้ำไขสันหลัง และผลเพาะเชื้อน้ำไขสันหลัง

หมายเหตุ: การตรวจเลือดเพื่อติดตามค่า cryptococcal antigen titer ไม่สามารถแยกภาวะ relapse และ IRIS ได้ **

ระหว่างรอผลเพาะเชื้อน้ำไขสันหลัง

- **ควรพิจารณา**ให้การรักษา induction therapy ซ้ำด้วยสูตรยาที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นและมีขนาดสูงขึ้น
- ทำการเจาะระบายน้ำไขสันหลังเป็นระยะ

ผลเพาะเชื้อน้ำไขสันหลัง

พบเชื้อ

Cryptococcal meningitis relapse

- Re-induction therapy ระยะเวลาอย่างน้อย 2-4 สัปดาห์ ร่วมกับมีการตอบสนองทางคลินิกที่ดีและ**ไม่พบ**เชื้อจากผลเพาะเชื้อน้ำไขสันหลัง
- ระยะ consolidation therapy **ควรพิจารณา**ให้ fluconazole 1,200 มก./วัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์
- **ควรพิจารณา**ตรวจหา minimum inhibitory concentration (MIC) ของยา fluconazole กรณีที่สงสัยว่าเชื้อดื้อต่อยา fluconazole

ไม่พบเชื้อ

Cryptococcal related IRIS

- ให้การรักษาด้วยยาต้านเชื้อราและยาต้านเอชไอวีตามเดิม
- ปรับลดยาต้านเชื้อราเป็น fluconazole 800 มก./วัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์
- **ควรพิจารณา**ให้ high-dose prednisolone 1 มก./กก./วัน โดยลดขนาดยาลงภายใน 4-6 สัปดาห์

6. การป้องกันโรค

การป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prophylaxis)[22] **ควรพิจารณา**ให้การป้องกันโรคแบบปฐมภูมิในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่สามารถเริ่มยาต้านเอชไอวีได้เร็ว โดยมีข้อบ่งชี้ครบทุกข้อดังนี้ 1) CD4 < 100 เซลล์/ลบ.มม. 2) ไม่มีอาการและอาการแสดงของโรคติดเชื้อราคริปโตคอกคัส 3) ผลตรวจเลือด cryptococcal antigen เป็นลบ และ 4) ไม่สามารถเริ่มยาต้านเอชไอวีได้ภายใน 4 สัปดาห์

ยาที่ใช้ในการป้องกัน

Fluconazole 400 มก. รับประทานสัปดาห์ละครั้ง

การหยุดใช้ยาป้องกัน

ควรพิจารณาหยุดยาเมื่อเริ่มให้ยาต้านเอชไอวี

เอกสารอ้างอิง

1. Gushiken AC SK, Baddley JW. Cryptococcosis. Infectious Disease Clinics. 2021;35(2):493-514.
2. Chayakulkeeree M, Denning DW. Serious fungal infections in Thailand. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases 2017;36:931-5.
3. Teekaput C, Yasri S, Chaiwarith R. Cryptococcal meningitis: differences between patients with and without HIV-infection. Pathogens 2023;12(3):427.
4. Kajeekul R, Mekawichai P, Chayakulkeeree M. Clinical features of cryptococcal meningoencephalitis in hiv-positive and -negative patients in a resource-limited setting. J Fungi (Basel). 2023;9(9):869.
5. Hatthakaroon C, Pharkjaksu S, Chongtrakool P, Suwannakarn K, Kiratisin P, Ngamskulrungroj P. Molecular epidemiology of cryptococcal genotype VNIc/ST5 in Siriraj Hospital, Thailand. PLoS One 2017;12(3):e0173744.
6. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. Diagnosis and treatment of human mycoses. 2008:255-76.
7. Jiang YK, Zhou LH, Cheng JH, Zhu JH, Luo Y, Li L, et al. Anti-GM-CSF autoantibodies predict outcome of cryptococcal meningitis in patients not infected with HIV: A cohort study. Clin Microbiol Infect 2024;30(5):660-5.
8. Chayakulkeeree M, Wangchinda P. Clinical characteristics and outcomes of patients with cryptococcal meningoencephalitis in a resource-limited setting. J Med Assoc Thai. 2014;97 Suppl 3:S26-34.
9. Kojima N, Chimombo M, Kahn DG. False-negative cryptococcal antigen test due to the postzone phenomenon. AIDS 2018;32(9):1201-2.
10. Macrae C, Ellis J, Keddie SH, Falconer J, Bradley J, Keogh R, et al. Diagnostic performance of the IMMY cryptococcal antigen lateral flow assay on serum and cerebrospinal fluid for diagnosis of cryptococcosis in HIV-negative patients: a systematic review. BMC Infect Dis 2023;23(1):209.
11. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010;50(3):291-322.
12. Temfack E, Rim JJB, Spijker R, Loyse A, Chiller T, Pappas PG, et al. cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid for detecting cryptococcal meningitis in adults living with human immunodeficiency virus: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. Clin Infect Dis 2021;72(7):1268-78.

เอกสารอ้างอิง

13. Rhein J, Bahr NC, Hemmert AC, Cloud JL, Bellamkonda S, Oswald C, et al. Diagnostic performance of a multiplex PCR assay for meningitis in an HIV-infected population in Uganda. Diagn Microbiol Infect Dis 2016;84(3):268-73.
14. Dubbels M, Granger D,Theel ES. Low *cryptococcus* antigen titers as determined by lateral flow assay should be interpreted cautiously in patients without prior diagnosis of cryptococcal infection. J Clin Microbiol 2017;55:2472-9.
15. Jitmuang A, Panackal AA, Williamson PR, et al. Performance of the cryptococcal antigen lateral flow assay in non-HIV-related cryptococcosis. J Clin Microbiol 2016;54:460-3.
16. Klein KR, Hall L, Deml SM, et al. Identification of *Cryptococcus gattii* by use of L-canavanine glycine bromothymol blue medium and DNA sequencing. J Clin Microbiol 2009;47:3669-72.
17. Misra A, Yetmar ZA, Milone AA, et al. The brief case: the cryptic *Cryptococcus*. J Clin Microbiol 2023;61:e0054822.
18. Suwantarat N, Watkins T, Lee R, Carroll KC, Zhang SX. False-positive reaction of L-canavanine glycine bromothymol blue medium with *Candida famata*. J Clin Microbiol 2014;52:1308-9.
19. Bridge S, Hullsiek KH, Nerima C, Evans EE, Nuwagira E, Stadelman AM, et al. Evaluation of the Bio Fire(R) Film Array(R) Meningitis/Encephalitis panel in an adult and pediatric Ugandan population. J Mycol Med 2021;31(3):101170.
20. Chang CC, Harrison TS, Bicanic TA, Chayakulkeeree M, Sorrell TC, Warris A, et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. Lancet Infect Dis 2024;24(8):e495-e512.
21. Kaocharoen S, Ngamskulrungroj P, Firacative C, Trilles L, Piyabongkarn D, Banlunara W, et al. Molecular epidemiology reveals genetic diversity amongst isolates of the *Cryptococcus neoformans/C. gattii* species complex in Thailand. PLoS Negl Trop Dis 2013;7(7):e2297.
22. Ruxrungtham K, Chokephaibulkit K, Chetchotisakd P, Chariyalertsak S, Kiertburanakul S, Putacharoen O, et al. Thailand national guidelines on HIV/AIDS treatment and prevention 2021/2022. Nonthaburi: Division of AIDS and STIs, Department of Disease Control; 2022.
23. McHale TC, Boulware DR, Kasibante J, Ssebambulidde K, Skipper CP, Abassi M. Diagnosis and management of cryptococcal meningitis in HIV-infected adults. Clin Microbiol Rev 2023;36(4):e0015622.
24. Cryptococcosis [Internet]. Available from: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/cryptococcosis.
25. Guidelines for diagnosing, preventing, and managing cryptococcal disease among adults, adolescents, and children living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2022.
26. Guidelines for the diagnosis, prevention, and management of cryptococcal disease in hiv-infected adults, adolescents, and children: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva 2018.
27. Baddley JW, Forrest GN, Practice ASTIDCo. Cryptococcosis in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant 2019;33(9):e13543.

เอกสารอ้างอิง

28. Takazono T, Hidaka Y, Morimoto S, Tashiro M, Ashizawa N, Hirayama T, et al. Comparison of liposomal amphotericin B alone and in combination with flucytosine in the treatment of non-HIV Cryptococcal meningitis: A nationwide observational study. Mycoses 2022;65(9):897-902.
29. Chen S, Sorrell T, Nimmo G, Speed B, Currie B, Ellis D, et al. Epidemiology and host- and variety-dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. Australasian Cryptococcal Study Group. Clin Infect Dis 2000;31(2):499-508.
30. Phillips P, Galanis E, MacDougall L, Chong MY, Balshaw R, Cook VJ, et al. Longitudinal clinical findings and outcome among patients with *Cryptococcus gattii* infection in British Columbia. Clin Infect Dis 2015;60(9): 1368-76.
31. Beardsley J, Sorrell TC, Chen SC. Central nervous system cryptococcal infections in non-HIV infected patients. J Fungi (Basel) 2019;5(3):71.
32. 32. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. Clin Infect Dis 2001;33(5): 690-9.
33. Nadrous HF, Antonios VS, Terrell CL, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis in nonimmunocompromised patients. Chest 2003;124(6):2143-7.

บทที่ 5 โรคฮิสโตพลาสโมสิส
Histoplasmosis

1. บทนำ

Histoplasmosis เป็นโรคที่เกิดจากเชื้อราสองรูป (dimorphic fungus) *Histoplasma capsulatum* ซึ่งจะมีรูปร่างเป็นยีสต์แตกหน่อ (budding yeast) ขนาดเล็กที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส และจะเปลี่ยนรูปเป็นราสายที่อุณหภูมิห้องคือ 25-30 องศาเซลเซียส เชื้อราชนิดนี้พบอยู่ทั่วไปในสิ่งแวดล้อมโดยเฉพาะในดิน มูลนกและมูลค้างคาว เชื้อ *Histoplasma* ที่ก่อโรคในคนพบได้ 2 สายพันธุ์ ได้แก่ *H. capsulatum* var. *capsulatum* พบได้ในทุกภูมิภาค ยกเว้นแอนตาร์กติกาและ *H. capsulatum* var. *duboisii* ซึ่งพบเฉพาะในทวีปแอฟริกา

เชื้อ *Histoplasma* พบได้ทั่วโลกทั้งทวีปยุโรป แอฟริกา ออสเตรเลียและเอเชีย อุบัติการณ์แตกต่างกันในแต่ละพื้นที่ โดยพบเป็นเชื้อราประจำถิ่น (endemic mycosis) บริเวณแถบลุ่มแม่น้ำ Mississippi และ Ohio ของสหรัฐอเมริกา รวมถึงประเทศในแถบทวีปอเมริกาใต้และอเมริกากลาง จากการศึกษาในปี พ.ศ. 2475-2561 ในแถบทวีปเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ พบผู้ป่วย histoplasmosis จำนวน 407 ราย โดยพบในประเทศไทย 233 ราย โดยมีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย 129 ราย สำหรับในประเทศไทย โรคนี้พบไม่บ่อยแต่มีรายงานผู้ป่วยค่อนข้างมากในพื้นที่ภาคใต้และภาคตะวันออก จากงานวิจัยในประเทศไทยคาดการณ์ความชุกอยู่ที่ร้อยละ 0.39 หรือประมาณ 32 รายต่อปี[1]

2. ปัจจัยเสี่ยง

ข้อมูลทั่วโลกพบการติดเชื้อสูงสุดในผู้ป่วยเอดส์โดยเฉพาะผู้ที่มีระดับเม็ดเลือดขาว CD4 < 150 เซลล์/ลบ.มม. หรือผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ในละตินอเมริกา พบว่า histoplasmosis เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเอดส์และมีอัตราการเสียชีวิตถึงร้อยละ 30[2-4] จากการศึกษาแบบย้อนหลังรวบรวมจำนวนผู้ป่วย histoplasmosis ตั้งแต่ปี พ.ศ.2545-2555 ในโรงพยาบาลศิริราช[5] จำนวน 57 ราย พบมีโรคร่วม 54 ราย (ร้อยละ 95) ได้แก่ โรคติดเชื้อเอชไอวีมากที่สุด (ร้อยละ 85) รองลงมาคือโรค autoimmune

3. ลักษณะทางคลินิก

หลังจากที่ผู้ป่วยได้สูดดม microconidia ในสิ่งแวดล้อมเข้าสู่ปอด ร้อยละ 90 จะไม่มีอาการหรือหากมีอาการก็สามารถที่จะหายได้เอง โดยมีระยะฟักตัวส่วนใหญ่ประมาณ 3 ถึง 17 วัน[6] อาการทางคลินิกในผู้ป่วยแต่ละรายจะมีความแตกต่างขึ้นกับปัจจัยต่าง ๆ เช่น อายุ ระดับภูมิคุ้มกันของร่างกาย รวมไปถึงปริมาณเชื้อที่ได้รับ โดยสามารถแบ่งลักษณะทางคลินิกออกได้เป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

1. Pulmonary histoplasmosis แบ่งเป็น

1.1 Acute pulmonary histoplasmosis

พบได้ประมาณร้อยละ 10 อาการเริ่มต้นจะมีลักษณะคล้ายไข้หวัดใหญ่ (influenza-like illness) เช่น ไข้หนาวสั่น ไอแห้ง ๆ เจ็บหน้าอก เหนื่อย หายใจไม่อิ่ม บางรายอาการรุนแรงจนเกิดภาวะการหายใจล้มเหลวได้[7,8] ผู้ป่วยมักจะได้รับการวินิจฉัยและรักษาแบบปอดอักเสบชุมชนจากเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อไวรัสมาก่อน เอกซเรย์ทรวงอกพบมีฝ้าขาวกระจายทั่วปอดทั้งสองข้างร่วมกับมีต่อมน้ำเหลืองที่ทรวงอกและขั้วปอดโต[9] ผู้ป่วยร้อยละ 6 มีอาการแสดงอื่น ๆ ร่วมด้วยได้ เช่น ปวดข้อ ข้ออักเสบ erythema nodosum, erythema multiforme หรือเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ[10,11] ซึ่งอาจทำให้สับสนกับโรค sarcoidosis ได้ การวินิจฉัยอาศัยประวัติการสัมผัส อาการทางคลินิกและการไม่ตอบสนองต่อยาต้านแบคทีเรียที่ใช้ทั่วไป

1.2 Subacute pulmonary histoplasmosis

ลักษณะอาการจะคล้าย ๆ กับแบบ acute แต่จะรุนแรงน้อยกว่า ค่อยเป็นค่อยไปและใช้ระยะเวลานานเป็นเดือน เนื่องมาจากปริมาณของเชื้อที่ได้รับเข้าไปน้อยกว่า เอกซเรย์ทรวงอกพบฝ้าขาวเป็นบางส่วน (focal lesion) ร่วมกับมีต่อมน้ำเหลืองที่ทรวงอกและขั้วปอดโต[12]

1.3 Chronic cavitary pulmonary histoplasmosis

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ คือ อายุมากกว่า 50 ปี การสูบบุหรี่และโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการไข้ ไอมีเสมหะเรื้อรัง หายใจไม่อิ่ม เบื่ออาหาร น้ำหนักลด เหงื่อออกกลางคืนคล้ายอาการของวัณโรคปอด เอกซเรย์ทรวงอกพบลักษณะเป็นปื้นขาว (patchy infiltrate) บริเวณปอดด้านบน (apical and apical-posterior segment) จากนั้นจะกลายเป็นโพรงขนาดใหญ่ (cavity) ร่วมกับมีการหนาตัวของเยื่อหุ้มปอด (pleural thickening) แต่พบต่อมน้ำเหลืองที่ทรวงอกและขั้วปอดโตได้ไม่บ่อย ส่วนมากจะเป็น calcification[13]

1.4 Pulmonary nodules

โดยส่วนใหญ่ภาวะนี้มักจะพบได้โดยบังเอิญจากการเอกซเรย์ทรวงอกเนื่องจากจะไม่มีอาการผิดปกติ จึงต้องคิดถึงเชื้อนี้ไว้ด้วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งหากพบในพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์ของโรคสูง (endemic area)

2. Mediastinal histoplasmosis

สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ระยะ คือ ระยะที่ 1 mediastinal adenitis เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในระยะแรกของ acute pulmonary histoplasmosis โดยจาก CT scan จะพบลักษณะต่อมน้ำเหลืองโตและมี homogeneous enhancement ระยะที่ 2 mediastinal granuloma ต่อมน้ำเหลืองจะเริ่มมี central necrosis และขยายตัวกดเบียดอวัยวะข้างเคียงได้[7] ระยะที่ 3 mediastinal fibrosis เป็นภาวะแทรกซ้อนในระยะท้ายโดยจะเกิดการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติเกิดเป็นพังผืด (fibrosis) บริเวณช่องอกและอวัยวะใกล้เคียง เช่น หลอดลม หลอดอาหาร เส้นเลือดดำใหญ่ เป็นต้น

3. Progressive disseminated histoplasmosis

พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ผู้ป่วยเอดส์ที่มี CD4 < 200 เซลล์/ลบ.มม. ได้รับยา prednisolone ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 20 มก./วัน นานอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ได้รับ

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดภายใน 100 วันแรก ได้รับยากดภูมิคุ้มกันที่มีผลต่อ T cell ฯลฯ[14] อาการประกอบด้วย ไข้เรื้อรัง อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ไอ เหนื่อย ท้องเสียและถ่ายเหลวได้ หากมีการติดเชื้อที่ระบบทางเดินอาหารร่วมด้วยอาจทำให้เกิดลำไส้อักเสบ เลือดออกในทางเดินอาหารหรือลำไส้แตกทะลุ ตรวจร่างกายพบมีซีด ต่อมน้ำเหลืองโต ตับม้ามโต บางรายพบมีแผลเจ็บบริเวณในปากหรือที่ลิ้น ผื่นตามใบหน้าและร่างกายที่มีลักษณะ umbilicated papules[15] ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบมี pancytopenia และ transaminitis เอกซเรย์ทรวงอกอาจจะปกติหรือพบลักษณะ diffuse infiltrate บางรายหากมีการกระจายไปตามระบบเลือดและต่อมน้ำเหลืองอาจพบลักษณะ miliary pattern ได้[16] นอกจากนี้ยังพบว่าเชื้อสามารถกระจายไปยังอวัยวะอื่นได้อีก เช่น ไต ทำให้เกิด granulomatous nephritis หรือต่อมหมวกไตทำให้เกิด adrenal insufficiency ได้อีกด้วย[17,18] สำหรับการติดเชื้อที่ระบบประสาทส่วนกลาง (CNS histoplasmosis) พบได้ร้อยละ 5 ถึง 10 โดยอาการจะมาด้วยปวดศีรษะ สับสน ความจำลดลง บางรายมาด้วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบหรือ stroke syndrome ซึ่งโดยส่วนใหญ่จะพบในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันปกติ (immunocompetent) มากกว่า[19]

4. การวินิจฉัย

ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกเข้าได้ร่วมกับมีหลักฐานของการพบเชื้อ *Histoplasma* spp. จากสิ่งส่งตรวจ (ภาคผนวก ก ตารางที่ 5)[20-26]

แนะนำ ให้ตรวจทางพยาธิวิทยาหากสามารถตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจได้

แนะนำ ให้ส่งเพาะเชื้อจากตำแหน่งรอยโรคที่สงสัยการติดเชื้อ

อาจพิจารณา ส่งตรวจทาง serology การทดสอบความไวของยา และการตรวจทางอณูชีววิทยา

5. การรักษา

การรักษาโรค histoplasmosis ขึ้นอยู่กับความรุนแรงและลักษณะทางคลินิก โดยเน้นการใช้ยาต้านเชื้อราเป็นหลัก การผ่าตัดเฉพาะกรณีมีการอุดกั้นหรือมีการกดเบียดอวัยวะ ยาต้านเชื้อราที่ให้ผลการรักษาที่ดี ได้แก่ L-AmB, AmB-d และ itraconazole อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยเอดส์ที่เป็น progressive disseminated histoplasmosis การใช้ L-AmB ให้ผลตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า AmB-d อย่างมีนัยสำคัญ[26] (ร้อยละ 88 และ ร้อยละ 64) และมีอัตราการเสียชีวิตที่ต่ำกว่า (ร้อยละ 2 และ ร้อยละ 13) **ไม่แนะนำ**ให้ใช้ fluconazole ในการรักษา เนื่องจากพบการดื้อยาและให้ผลการรักษาที่ต่ำกว่า itraconazole[28]

แนวทางการรักษาโรค histoplasmosis สรุปดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงการรักษาโรค histoplasmosis[14,29-33]

ลักษณะทางคลินิก	การรักษา	ระยะเวลาที่ให้ยา
Pulmonary histoplasmosis		
Asymptomatic lung nodule	ไม่จำเป็นต้องให้การรักษา	

ลักษณะทางคลินิก	การรักษา	ระยะเวลาที่ให้ยา
Acute		
• **อาการรุนแรงน้อย**	ไม่จำเป็นต้องให้การรักษา **อาจพิจารณา**ให้ itraconazole ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด disseminated histoplasmosis	
• **อาการรุนแรงปานกลาง**	Itraconazole 200 มก. วันละ 3 ครั้ง ติดต่อกัน 3 วัน จากนั้นให้ 200 มก. วันละ 2 ครั้ง	12 สัปดาห์
• **อาการรุนแรงมาก**	L-AmB 3 มก./กก. วันละครั้ง หรือ AmB-d 0.7 มก./กก. วันละครั้ง 1-2 สัปดาห์ ตามด้วย itraconazole 200 มก. วันละ 3 ครั้ง ติดต่อกัน 3 วัน จากนั้นให้ 200 มก. วันละ 2 ครั้ง	12 สัปดาห์
Subacute		
• **อาการน้อยกว่า 1 เดือน**	ไม่จำเป็นต้องให้การรักษา	
• **อาการตั้งแต่ 1 เดือนขึ้นไป**	Itraconazole	6-12 สัปดาห์
Chronic	Itraconazole	12-24 เดือนและรอยโรคคงที่
Mediastinal histoplasmosis		
Mediastinal adenitis		
• **อาการน้อยกว่า 1 เดือนและไม่มีการกดเบียดอวัยวะภายใน**	ไม่จำเป็นต้องให้การรักษา	
• **อาการมากกว่า 1 เดือนหรือมีการกดเบียดอวัยวะภายใน**	Itraconazole ร่วมกับ prednisolone (ขนาด 0.5-1.0 มก./กก./วัน ปรับลดขนาดยาภายใน 1-2 สัปดาห์)	6-12 สัปดาห์
Mediastinal granuloma		
• **ไม่มีอาการ**	ไม่จำเป็นต้องให้การรักษา	
• **มีอาการหรือกดเบียดอวัยวะภายใน**	Itraconazole **อาจพิจารณา**ร่วมกับการผ่าตัด	6-12 สัปดาห์

ลักษณะทางคลินิก	การรักษา	ระยะเวลาที่ให้ยา
Fibrosing mediastinitis		
• **ไม่มีอาการ**	ไม่จำเป็นต้องให้การรักษา	
• **มีอาการหรือกดเบียดอวัยวะภายใน**	ไม่มีการให้ยาต้านเชื้อรา **อาจพิจารณา**ผ่าตัดแก้ไขภาวะกดเบียด	
Progressive disseminated histoplasmosis		
อาการไม่รุนแรง	Itraconazole	12 เดือน
อาการรุนแรง	L-AmB 3 มก./กก. วันละครั้ง หรือ AmB-d 0.7 มก./กก. วันละครั้ง 1-2 สัปดาห์ ตามด้วย itraconazole	12 เดือน
Histoplasmosis ที่อวัยวะอื่น		
ระบบประสาทส่วนกลาง	L-AmB 5 มก./กก. วันละครั้ง 4-6 สัปดาห์ ตามด้วย itraconazole	12 เดือนและผลน้ำไขสันหลังเป็นปกติ

หมายเหตุ: อาจพิจารณาให้ itraconazole 200 มก. วันละครั้ง แบบ lifelong suppressive therapy กรณีไม่สามารถหยุดยากดภูมิได้ หรือมีการกลับเป็นซ้ำ (relapse) ในกรณีที่ได้การรักษาที่เหมาะสมแล้ว

6. การป้องกัน

1. หลีกเลี่ยงการเดินทางไปในถิ่นที่มีความชุกของโรคสูง เช่น ถ้ำค้างคาว โพรงต้นไม้ และการสัมผัสดินที่มีมูลนกหรือมูลค้างคาวปนเปื้อน
2. การใช้ยาป้องกัน โดยแบ่งเป็นแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงการป้องกันโรค histoplasmosis[31, 34-36]

การป้องกัน	คำแนะนำ
Primary prophylaxis	ผู้ป่วยเอดส์ที่มี CD4 < 150 เซลล์/ลบ.มม. • **อาจพิจารณา**ให้ itraconazole 200 มก. วันละครั้ง กรณีไม่สามารถเริ่มยาต้านเอชไอวีได้ภายใน 4 สัปดาห์ จนระดับ CD4 > 150 เซลล์/ลบ.มม. เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดอื่น • **อาจพิจารณา**ให้ itraconazole 200 มก. วันละครั้ง (โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยา anti-TNF therapy)

การป้องกัน	คำแนะนำ
Secondary prophylaxis	ผู้ป่วยเอดส์ที่มี CD4 < 150 เซลล์/ลบ.มม. • เมื่อรักษาโรค histoplasmosis ครบ 12 เดือนและเริ่มยาต้านเอชไอวีแล้ว **แนะนำ** ให้ itraconazole 200 มก. วันละครั้ง จนระดับ CD4 > 150 เซลล์/ลบ.มม. เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดอื่น • **อาจพิจารณา**ให้ itraconazole 200 มก. วันละครั้ง จนกว่าจะหยุดยากดภูมิคุ้มกัน หรือภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องนั้นหายไป

เอกสารอ้างอิง

1. Chayakulkeeree M, Denning DW. Serious fungal infections in Thailand. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36(6):931-5.
2. Chen L, Hu D, Zhang C, Wu T, Cheng X, Hagen F, et al. Histoplasmosis: An epidemiological and clinical update in China, review and a case report. Mycology. 2024;15(1):101-9.
3. Barros N, Wheat JL, Hage C. Pulmonary histoplasmosis: a clinical update. Journal of Fungi.2023; 9(2):236.
4. Nela Daniela E, Elena D, Roxana Carmen C. Epidemiology of histoplasmosis. In: Elena D, Elena D, editors. Histoplasmosis. Rijeka: IntechOpen; 2023. p. Ch. 2.
5. Wongprommek P, Chayakulkeeree M. Clinical characteristics of histoplasmosis in Siriraj Hospital. J Med Assoc Thai. 2016;99(3):257-61.
6. Histoplasmosis [Internet]. Available from: https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related infectious-diseases/histoplasmosis. Accessed May 12, 2024.
7. Azar MM, Hage CA. Clinical perspectives in the diagnosis and management of histoplasmosis. Clin Chest Med 2017;38(3):403–15.
8. Wynne JW, Olsen GN. Acute histoplasmosis presenting as the adult respiratory distress syndrome. Chest 1974;66(2):158–61.
9. Rubin SA, Winer-Muram HT. Thoracic histoplasmosis. J Thorac Imag 1992;7(4):39–50.
10. Sizemore TC. Rheumatologic manifestations of histoplasmosis: a review. Rheumatol Int 2013;33(12):2963–5.
11. Wheat LJ, Stein L, Corya BC, Wass JL, Norton JA, Grider K, et al. Pericarditis as a manifestation of histoplasmosis during two large urban outbreaks. Medicine (Baltimore) 1983;62(2):110–9.
12. Egressy KL, Mohammed M, Ferguson JS. The use of endobronchial ultrasound in the diagnosis of subacute pulmonary histoplasmosis. Diagn Ther Endosc 2015;2015:1–6.
13. Goodwin RA Jr, Snell JD, Hubbard WW, Terry RT. Early chronic pulmonary histoplasmosis. Am Rev Respir Dis 1966;93(1):47–61.

เอกสารอ้างอิง

14. Arnold S, Spec A, Baddley JW, Lentz RJ, Pappas P, Wolf J, et al. IDSA 2025 guideline update on the treatment of asymptomatic histoplasma pulmonary nodules (histoplasmomas) and mild or moderate acute pulmonary histoplasmosis in adults, children, and pregnant people. Clin Infect Dis 2025.
15. Mootsikapun P, Srikulbutr S. Histoplasmosis and penicilliosis: comparison of clinical features, laboratory findings and outcome. Int J Infect Dis 2006;10(1):66-71.
16. Conces DJ Jr, Stockberger SM, Tarver RD, Wheat LJ. Disseminated histoplasmosis in AIDS: findings on chest radiographs. Am J Roentgenol 1993;160(1):15–9.
17. Qian Q, Humayun H, Humayun Y, Sethu S. Granulomatous interstitial nephritis associated with disseminated histoplasmosis in an immunocompetent patient. Am J Kidney Dis 2011;58(6):1018–21.
18. Robinson LJ, Lu M, Elsayed S, Joy TR. Bilateral adrenal histoplasmosis manifesting as primary adrenal insufficiency. CMAJ 2019;191(44):E1217–21.
19. Wheat J, Myint T, Guo Y, Kemmer P, Hage C, Terry C, et al. Central nervous system histoplasmosis: multicenter retrospective study on clinical features, diagnostic approach and outcome of treatment. Medicine (Baltimore) 2018;97(13):e0245.
20. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, Baddour LM, Assi M, McKinsey DS, et al. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. Clin Infect Dis 2011;53(5):448–54.
21. Azar MM, Hage CA. Laboratory diagnostics for histoplasmosis. J Clin Microbiol 2017;55(6):1612–20.
22. Hage CA, Azar MM, Bahr N, Loyd J, Wheat LJ, et al. Histoplasmosis: up-to-date evidence-based approach to diagnosis and management. Semin Respir Crit Care Med 2015;36(5):729–45.
23. Guimaraes AJ, Pizzini CV, de Matos Guedes HL, Albuquerque PC, Peralta JM, Hamilton AJ, et al. ELISA for early diagnosis of histoplasmosis. J Med Microbiol 2004;53(6):509–14.
24. Wheat J, French ML, Kamel S, Tewari RP. Evaluation of cross-reactions in *Histoplasma capsulatum* serologic tests. J Clin Microbiol 1986;23(3):493–9.
25. Ca´ceres DH, Go´mez BL, Tobo´n AM, Chiller TM, Lindsley MD. Evaluation of a Histoplasma antigen lateral flow assay for the rapid diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis in Colombian patients with AIDS. Mycoses 2020;63(2):139–44.
26. Guedes HL, Guimara˜es AJ, Muniz Mde M, Przzini CV, Hamilton AJ, Peralta JM, et al. PCR assay for identification of *Histoplasma capsulatum* based on the nucleotide sequence of the M antigen. J Clin Microbiol 2003;41(2): 535–9.
27. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM, et al. Safety and efficacy of L-AmB compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. Ann Intern Med 2002;137:105-9.
28. McKinsey DS, Kaffman CA, Pappas PG, Cloud GA, Girard WM, Sharkey PK, et al. Fluconazole therapy for histoplasmosis. Clin Infect Dis 1996; 23: 996-1001.
29. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. Infect Dis Clin North Am 2016;30: 207-27.

เอกสารอ้างอิง

30. Hage CA, Azar MM, Bahr N, Loyd J, Wheat LJ. Histoplasmosis: Up-to-Date Evidence-Based Approach to Diagnosis and Management. Semin Respir Crit Care Med 2015;36:729-45.
31. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2007;45:807-25.
32. Azar MM, Hage CA. Clinical perspectives in the diagnosis and management of histoplasmosis. Clin Chest Med 2017;38:403-15.
33. Thompson GR 3rd, Le T, Chindamporn A, Kauffman CA, Alastruey-Izquierdo A, Ampel NM, et al. Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology. Lancet Infect Dis. 2021;21(12):e364-e374.
34. Ruxrungtham K, Chokephaibulkit K, Chetchotisakd P, Charyyalertsak S, Kiertburanakul S, Putcharoen O, et al. Thailand national guidelines on HIV/AIDS treatment and prevention 2021/2022. Nonthaburi: Division of AIDS and STIs, Department of Disease Control; 2022.
35. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Pierce M, Black JR, Bamberger DM, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Clin Infect Dis 1999;28:1049-56.
36. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, Nelson KE. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection in Thailand. Clin Infect Dis 2002;34:277-84.

บทที่ 6 โรคทาลาโรมัยโคสิส
Talaromycosis

1. บทนำ

Talaromyosis เป็นโรคที่เกิดจากเชื้อราสองรูป *Talaromyces marneffei* (ชื่อเดิมคือ *Penicillium marneffei*) กล่าวคือจะมีรูปร่างเป็นยีสต์ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสและเป็นราสายที่อุณหภูมิห้องคือ 25-28 องศาเซลเซียส พบโรคนี้ได้บ่อยในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เช่น ประเทศไทย เวียดนาม พม่า ประเทศจีนตอนใต้ ฮ่องกง ไต้หวัน และในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของอินเดีย[1, 2] โดยพบเชื้อราในดินและหนูอ้นของประเทศดังกล่าว สันนิษฐานว่าการติดเชื้อเกิดจากการหายใจเอาสปอร์ของเชื้อราเข้าไปและมีการแพร่กระจายผ่านหลอดน้ำเหลืองและกระแสเลือดไปยังอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายโดยเฉพาะ ตับ ม้าม ต่อมน้ำเหลือง และไขกระดูก[3,4,5]

2. ปัจจัยเสี่ยง

ความชุกของโรคนี้ในผู้ป่วยเอดส์ในประเทศจีน เวียดนาม ไทยและอินเดีย พบร้อยละ 16.1, 6.4, 3.9 และ 3.2 ตามลำดับ โดยพบเป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบบ่อยเป็นอันดับ 3 รองจากวัณโรคและเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อราคริปโตคอกคัส[4,5] ในประเทศไทยพบมากที่สุดในภาคเหนือ ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ คือ ผู้ป่วยเอดส์ที่มีเม็ดเลือดขาว CD4 < 100 เซลล์/ลบ.มม.[6] ผู้ที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องจากยากดภูมิคุ้มกันหรือจากการมีแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมม่า (interferon-gamma autoantibody) ผู้ป่วยมะเร็ง ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะหรือปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด[1, 2, 4] ผู้ที่มีอาชีพกสิกรรมซึ่งมีโอกาสสัมผัสสิ่งแวดล้อมที่มีเชื้อปนเปื้อนสูง มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคนี้เพิ่มขึ้น[2]

3. ลักษณะทางคลินิก

อาการทางคลินิกที่พบ ขึ้นกับอวัยวะที่เชื้อราแพร่กระจายไป เช่น เลือด ตับ ม้าม ไขกระดูก ปอด ลำไส้ กระดูกและข้อ เป็นต้น ผู้ป่วยจะมีอาการไข้เรื้อรัง (ร้อยละ 82-99) ตับม้ามโต (ร้อยละ 20-50) ถ่ายเหลว (ร้อยละ 15-30) ต่อมน้ำเหลืองโต (ร้อยละ 25-80) ไอหรือหอบเหนื่อย (ร้อยละ 40-50) และรอยโรคที่ผิวหนังที่มีลักษณะแบบ painless skin nodule และ/หรือ central necrosis (umbilicated papules) (ร้อยละ 75-80) หรือพบแผลที่บริเวณ soft palate การตรวจทางห้องปฏิบัติการ จะพบภาวะซีด เม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ ค่าเอนไซม์ตับสูง[5,6,7,8]

ผู้ป่วยโรคนี้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ไม่ใช่เอดส์มักมีอายุมากกว่าผู้ป่วยเอดส์ (อายุเฉลี่ย 57 และ 37 ปี ตามลำดับ) โดยพบอาการไข้ อ่อนเพลีย ตับม้ามโตได้น้อยกว่า แต่มีแนวโน้มเกิดการติดเชื้อที่กระดูกและข้อบ่อยกว่า และพบลักษณะรอยโรคที่ผิวหนังแบบ Sweet syndrome มากกว่า umbilicated papules ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีปริมาณเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดสูงกว่าผู้ป่วยเอดส์ รอยโรคในปอดมักเป็นลักษณะ alveolar infiltration หรือ pleural effusion ในขณะที่ผู้ป่วยเอดส์มักพบเป็น interstitial infiltration[9]

4. การวินิจฉัย

ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกเข้าได้ร่วมกับมีหลักฐานของการพบเชื้อ *Talaromyces marneffi* จากสิ่งส่งตรวจ (ภาคผนวก ก ตารางที่ 6)[10-15]

แนะนำ ให้ตรวจทางพยาธิวิทยาหากสามารถตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจได้

แนะนำ ให้ส่งเพาะเชื้อจากตำแหน่งรอยโรคที่สงสัยการติดเชื้อ

อาจพิจารณา ส่งตรวจทาง serology การทดสอบความไวของยา และการตรวจทางอณูชีววิทยา

5. การรักษา

1. ผู้ป่วยเอดส์

การรักษาแบ่งเป็น 2 ระยะ คือ ระยะ induction และ consolidation ดังแสดงในตารางที่ 1 **ไม่แนะนำ**ให้ใช้ itraconazole ในระยะ induction เนื่องจากพบอัตราการเสียชีวิต การกลับเป็นซ้ำและกลุ่มอาการอักเสบจากการฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน (immune reconstitution inflammatory syndrome; IRIS) ชนิด paradoxical ได้สูง[16] อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรงและไม่สามารถให้ amphotericin B ได้ไม่ว่าด้วยเหตุผลใด **อาจพิจารณา**ให้ itraconazole ตั้งแต่แรก โดยให้ขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 3 วัน จากนั้นให้ขนาด 200 มก. วันละ 2 ครั้งจนครบ 10-12 สัปดาห์[17] สำหรับหญิงตั้งครรภ์ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ itraconazole โดยเฉพาะในไตรมาสแรก สำหรับ fluconazole **ไม่แนะนำ**ให้ใช้ในการรักษาโรคนี้ โดยพบว่ามีระดับ MIC (ระดับความเข้มข้นของยาที่ต่ำที่สุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อรา) ที่สูงกว่า azoles อื่น ๆ โดยเฉพาะในรูปราสาย แต่ MIC ของยีสต์ ซึ่งเป็นรูปแบบที่ก่อโรคในผู้ป่วย จะมีระดับ MIC ที่ค่อนข้างกว้าง[18] ดังนั้นในระยะ consolidation หากผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยา itraconazole และมีข้อจำกัดในการเข้าถึงยา voriconazole[19] **อาจพิจารณา**ใช้ fluconazole ได้ ทั้งนี้ผู้ป่วยต้องมีการตอบสนองทางคลินิกก่อนเปลี่ยนเป็น fluconazole และต้องติดตามอาการอย่างใกล้ชิด

2. ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ไม่ใช่เอดส์

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่เป็นผู้ที่มีแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมม่า การรักษาประกอบด้วยระยะ induction และระยะ consolidation ด้วยสูตรยาเดียวกันกับผู้ป่วยเอดส์ ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเกี่ยวกับระยะเวลาในการรักษา **อาจพิจารณา**ให้การรักษาโดยรวมนาน 3-6 เดือน โดยต้องมีการตอบสนองทางคลินิกและค่าการอักเสบลดลง (**แนะนำ**ให้ใช้ CRP หากไม่มีให้ใช้ ESR แทน)

ผู้ป่วยอาจเสียชีวิตหากไม่ได้รับการรักษา ในผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับการวินิจฉัยล่าช้าพบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 24-50 และแม้ได้รับยาต้านเชื้อราก็ยังมีอัตราการเสียชีวิตเท่ากับร้อยละ 10-30[2] ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตได้แก่ มีอาการทางคลินิกรุนแรง ไม่มีไข้ และการตรวจไม่พบรอยโรคที่ผิวหนัง รับประทานยาต้านเชื้อราหรือยาต้านเอชไอวีไม่สม่ำเสมอ ข้อมูลของประเทศไทย พบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 20.7 ในผู้ป่วยเอดส์และร้อยละ 29.4 ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ไม่ใช่เอดส์[9]

ตารางที่ 1 แสดงการรักษาโรค talaromycosis

ระยะการรักษา	ระยะ induction (2 สัปดาห์)	ระยะ consolidation (8-10 สัปดาห์)
สูตรยาหลัก	AmB-d 0.7 มก./กก. วันละครั้ง หรือ L-AmB 3-5 มก./กก. วันละครั้ง	Itraconazole 200 มก. วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 3 วัน จากนั้นให้ 200 มก. วันละ 2 ครั้ง
สูตรยาทางเลือก	วันที่ 1: voriconazole 6 มก./กก. หยดทางเส้นเลือดดำวันละ 2 ครั้ง วันที่ 2 เป็นต้นไป: 4 มก./กก. หยดทางเส้นเลือดดำ วันละ 2 ครั้ง อย่างน้อย 3 วัน หลังจากนั้นสามารถเปลี่ยนเป็น voriconazole 200 มก. รับประทาน วันละ 2 ครั้ง	Voriconazole 200 มก. รับประทาน วันละ 2 ครั้ง
	วันที่ 1: voriconazole 400 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง วันที่ 2 เป็นต้นไป: 200 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง	Voriconazole 200 มก. รับประทาน วันละ 2 ครั้ง
	AmB-d 0.7 มก./กก. วันละครั้ง หรือ L-AmB 3-5 มก./กก. วันละครั้ง	Fluconazole 800 มก./วัน (กรณีที่ไม่สามารถใช้ itraconazole และ voriconazole ได้ไม่ว่าด้วยเหตุผลใด) และให้ติดตามอาการอย่างใกล้ชิด

การเริ่มยาต้านเอชไอวี**ควรพิจารณา**ให้ภายใน 1-2 สัปดาห์หลังจากเริ่มยาต้านเชื้อรา ภาวะ paradoxical IRIS จะมีรอยโรคทางผิวหนังในลักษณะ erythema nodosum ต่อมน้ำเหลืองโต และ synovitis ของข้อนิ้วมือ เป็นต้น[20]

6. การป้องกันการเกิดโรค

1. ผู้ป่วยเอดส์ ตั้งแต่มีการใช้ยาต้านเอชไอวี พบอุบัติการณ์ต่ำและอัตราการเสียชีวิตลดลง จึงมีคำแนะนำให้การป้องกันแบบปฐมภูมิในผู้ป่วยเฉพาะรายเท่านั้น ดังแสดงในตาราง

การให้ยาป้องกันโรค	แบบปฐมภูมิ	แบบทุติยภูมิ
ข้อบ่งชี้	ผู้ป่วยเอดส์ที่มี CD4 < 100 เซลล์/ลบ.มม. ซึ่งอาศัยอยู่ในพื้นที่ประจำถิ่นของเชื้อรา (ภาคเหนือของประเทศไทย เวียดนาม จีนตอนใต้) และไม่ได้รับยาต้านเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพ	หลังจากรักษาการติดเชื้อครบแล้ว
สูตรยาแนะนำ	Itraconazole 200 มก. วันละครั้ง	Itraconazole 200 มก. วันละครั้ง
สูตรยาทางเลือก	Fluconazole 400 มก. รับประทานสัปดาห์ละครั้ง	
การหยุดยาป้องกัน	รับประทานยาต้านเอชไอวีอย่างสม่ำเสมอ และมีระดับ CD4 ≥ 100 เซลล์/ลบ.มม. หรือสามารถกดระดับไวรัสในเลือดได้ ตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป	

2. ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ไม่ใช่เอดส์ ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเกี่ยวกับข้อบ่งชี้และระยะเวลาในการให้ยาป้องกันการเกิดโรค อย่างไรก็ตาม**อาจพิจารณา**ให้ยาป้องกันแบบทุติยภูมิในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันเพื่อรักษาภาวะการมีแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมม่า โดยให้จนกว่าจะหยุดยากดภูมิคุ้มกันนั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Zaongo SD, Zhang F, Chen Y. An Overview of Diagnostic and Management Strategies for Talaromycosis, an Underrated Disease. J Fungi (Basel) 2023;9:647.
2. Narayanasamy S, Dat VQ, Thanh NT, Ly VT, Chan JF, Yuen KY, et al. A global call for talaromycosis to be recognised as a neglected tropical disease. Lancet Glob Health 2021;9:e1618-22.
3. Vanittanakom N, Cooper CR Jr., Fisher MC, Sirisanthana T. *Penicillium marneffei* infection and recent advances in the epidemiology and molecular biology aspects. Clin Microbiol Rev 2006;19: 95-100.
4. Jiang J, Meng S, Huang S, Ruan Y, Lu X, Li JZ, et al. Effects of *Talaromyces marneffei* infection on mortality of HIV/AIDS patients in southern China: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect 2019;25:233–41.
5. Le T, Wolbers M, Chi NH, Quang VM, Chinh NT, Lan NPH, et al. Epidemiology, seasonality, and predictors of outcome of AIDS-associated *Penicillium marneffei* infection in Ho Chi Minh City, Viet Nam. Clin Infect Dis 2011;52:945–52.
6. Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V, Nelson KE, Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffei* infection in southeast Asia. Lancet 1994;344:110-3.
7. Ranjana KH, Priyokumar K, Singh TJ, Gupta CC, Sharmila L, Singh PN, et al. Disseminated *Penicillium marneffei* infection among HIV-infected patients in Manipur State, India. J Infect 2002; 45:268-71.
8. Wu TC, Chan JW, Ng CK, Tsang DN, Lee MP, Li PC. Clinical presentations and outcomes of *Penicillium marneffei* infections: series from 1994-2004. Hpng Kong Med J 2008;14:103-9.

เอกสารอ้างอิง

9. Kawila R, Chaiwarith R, Supparatpinyo K. Clinical and laboratory characteristics of penicilliosis marneffei among patients with and without HIV infection in Northern Thailand: a retrospective study. BMC Infect Dis 2013;13:464.
10. Wang F, Han R,Chen S. An overlooked and underrated endemic mycosis-talaromycosis and the pathogenic fungus *Talaromyces marneffei*. Clin Microbiol Rev 2023;36:e0005122.
11. Li L, Chen K, Dhungana N, Jang Y, Chaturvedi V, Desmond E. Characterization of clinical isolates of *Talaromyces marneffei* and related species, California, USA. Emerg Infect Dis 2019;25:1765-8.
12. Shu F, Pruksaphon K, Nosanchuk JD, Thammasit P, Youngchim S. Evaluation of the yeast phase-specific monoclonal antibody 4D1 and *Galanthus nivalis* agglutinin sandwich ELISA to detect *Talaromyces marneffei* antigen in human urine. Front Cell Infect Microbiol 2023;13:1163868
13. Zaongo SD, Zhang F,Chen Y. An Overview of diagnostic and management strategies for talaromycosis, an underrated disease. J Fungi (Basel) 2023;9:647.
14. Ly VT, Thanh NT, Thu NTM, Chan J, Day JN, Perfect J, et al. Occult *Talaromyces marneffei* infection unveiled by the Novel Mp1p antigen detection assay. Open Forum Infect Dis 2020;7:ofaa502.
15. Pruksaphon K, Intaramat A, Simsiriwong P, Mongkolsuk S, Ratanabanangkoon K, Nosanchuk JD, et al. An inexpensive point-of-care immunochromatographic test for *Talaromyces marneffei* infection based on the yeast phase specific monoclonal antibody 4D1 and *Galanthus nivalis* agglutinin. PLoS Negl Trop Dis 2021;15:e0009058.
16. Le T, Kinh NV, Cuc NTK, Tung NLN, Lam NT, Thuy PTT, et al. A trial of itraconazole or amphotericin B for HIV-associated talaromycosis. N Engl J Med. 2017;376:2329-40.
17. Supparatpinyo K, Chiewchanwit S, Hirunsri P, Baosoung V, Uthammachai C, Chimongkol B, et al. An efficacy study of itraconazole in the treatment of *Penicillium marneffei* infection. J Med Assosc Thai 1992;75: 688-91.
18. Sekhon AS, Gang AK, Padhye AA, Hamir Z. In vitro susceptibility of mycelial and yeast forms of *Penicillium marneffei* to amphotericin B, fluconazole, 5-flucytosine and itraconazole. Eur J Epidemiol 1993;9:553-8.
19. Supparatpinyo K, Schlamm HT. Voriconazole as therapy for systemic *Penicillium marneffei* infections in AIDS patients. Am J Trop Med Hyg 2007;77:350-3.
20. Thanh NT, Vinh LD, Liem NT, Shikuma C, Day JN, Thwaites g, et al. Clinical features of three patients with paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome associated with *Talaromyces marneffei* infection. Med Mycol Case Rep 2016;19:33-7.

ภาคผนวก ก แนวทางการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยโรคติดเชื้อรารุกราน

บทนำ

1. หลักการเก็บและส่งสิ่งตรวจทางจุลชีววิทยาเพื่อการวินิจฉัยโรคติดเชื้อรารุกราน

การวินิจฉัยโรคติดเชื้อราประกอบด้วยปัจจัยที่สำคัญคือ ประวัติร่วมกับอาการและอาการแสดงทางคลินิก การตรวจพบ fungal element จากสิ่งส่งตรวจ การเพาะเชื้อจัดเป็นวิธีมาตรฐานทำให้สามารถวินิจฉัยได้ว่าเป็นเชื้อ genus ใด การเก็บและส่งสิ่งส่งตรวจมายังห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยามีหลักการที่สำคัญได้แก่ เก็บจากตำแหน่งที่มีการติดเชื้อและควรเก็บก่อนเริ่มให้ยาต้านเชื้อรา เก็บในปริมาณที่เหมาะสมด้วยเทคนิคปลอดเชื้อ และใช้ภาชนะปลอดเชื้อที่มีฝาปิดสนิท เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนจากเชื้อประจำถิ่นหรือเชื้อในสิ่งแวดล้อม เนื่องจากแบคทีเรียหรือเชื้อราที่ปนเปื้อนจะบดบังการเจริญหรือการสร้างโคนิเดียของเชื้อราก่อโรคจนอาจทำให้ไม่พบลักษณะเฉพาะที่ใช้ในการจำแนก genus และ species ของเชื้อรา เมื่อเก็บสิ่งส่งตรวจเรียบร้อยแล้ว ควรนำส่งห้องปฏิบัติการทันทีหรือภายใน 2 ชั่วโมง สิ่งส่งตรวจที่ต้องการเพาะเลี้ยงเชื้อราไม่จำเป็นต้องแช่เย็นควรรีบนำส่งที่อุณหภูมิห้อง[1] ก่อนนำส่งให้ระบุชื่อ นามสกุลและหมายเลขประจำตัวของผู้ป่วยรวมทั้งระบุชนิดสิ่งส่งตรวจ ตำแหน่ง ปริมาณและการวินิจฉัยเบื้องต้นเพื่อสื่อสารให้ห้องปฏิบัติการทราบ

2. คำแนะนำสำหรับการเก็บและส่งสิ่งตรวจเพื่อการวินิจฉัยโรคติดเชื้อรารุกรานจำแนกตามชนิดของสิ่งส่งตรวจที่พบบ่อยดังนี้[2, 3]

2.1 สิ่งส่งตรวจที่มีโอกาสปนเปื้อนจากเชื้อประจำถิ่น (potentially contaminated sample)

ได้แก่ เสมหะ สารคัดหลั่งจากการดูดผ่านท่อหายใจ (tracheal หรือ endotracheal aspirate) น้ำสวนล้างหลอดลม (bronchoalveolar lavage fluid หรือ BALF), bronchial wash และ gastric wash สิ่งส่งตรวจเหล่านี้มักมีการปนเปื้อนจากแบคทีเรียประจำถิ่นจนบดบังการเจริญของเชื้อรา ถ้าเป็นเสมหะแนะนำให้เก็บจาก deep cough sample และเก็บใหม่ ๆ ในช่วงเช้า ถ้าเป็น tracheal หรือ endotracheal aspirate แนะนำให้เก็บหลังจากดูดสารคัดหลั่งที่ติดอยู่ในท่อส่วนต้นออกก่อน แล้วเก็บโดยใช้สายดูดสารคัดหลั่งจากหลอดลมส่วนปลายจนได้ปริมาณเพียงพอ หลังจากนั้น clamp สายเพื่อหลีกเลี่ยงการดูดสารคัดหลั่งที่ค้างในท่อส่วนต้นขณะดึงสายออก เสมหะและ tracheal หรือ endotracheal aspirate ปริมาณที่แนะนำอย่างน้อย 2-5 มิลลิลิตร (มล.) ส่วน bronchoalveolar lavage fluid, bronchial wash และ gastric lavage ควรมีปริมาณอย่างน้อย 10 มล. ขึ้นไป

2.2 เลือดและไขกระดูก

การติดเชื้อรารุกรานหลายชนิดสามารถตรวจพบได้จากการส่งเพาะเชื้อจากเลือดและไขกระดูก ได้แก่ *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma capsulatum* และ *Talaromyces marneffei* การส่งเพาะเชื้อจากเลือดและไขกระดูกแนะนำให้ดูดเลือดโดยวิธีปลอดเชื้อ ปริมาณเลือดขึ้นกับชนิดขวดเพาะเชื้อสำหรับเครื่องอัตโนมัติของแต่ละ

บริษัท ถ้าเป็นขวดเพาะเชื้อแบคทีเรีย เช่น BacT/ALERT, BACTEC ปริมาณที่แนะนำอย่างน้อย 8-10 มล. ซึ่งเชื้อรากลุ่ม *Candida*, *Cryptococcus* และ *T. marneffei* สามารถให้ผลบวกได้ภายใน 5 วัน ถ้าเป็นขวดเพาะเชื้อจำเพาะสำหรับเชื้อราและมัยโคแบคทีเรีย เช่น BACTEC Myco/F Lytic ซึ่งมีการเติมสารอาหารพิเศษเพื่อส่งเสริมการเจริญของเชื้อ ปริมาณที่แนะนำอย่างน้อย 3-5 มล. ทั้งนี้ให้ดูที่คำแนะนำของชนิดขวดที่ใช้ประกอบด้วย โดยกำหนดให้เพาะเลี้ยงในตู้เพาะเชื้ออย่างน้อย 14 วัน กรณีสงสัยเชื้อที่เจริญช้า เช่น *H. capsulatum* หรือผลตรวจเบื้องต้นพบ fungal element แต่ผลเพาะเชื้อยังไม่บวก ตัวอย่างเหล่านี้สามารถขยายระยะเวลาเพาะเชื้อในตู้อัตโนมัติต่อไปถึง 30-60 วัน และควรสังเกตผลเป็นระยะ

2.3 สารคัดหลั่งจากตำแหน่งที่ปราศจากเชื้อ (sterile body fluid)

ได้แก่ น้ำไขสันหลัง น้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดหรือเยื่อหุ้มหัวใจ น้ำจากเยื่อบุช่องท้อง น้ำไขข้อและหนองที่เจาะระบายจาก deep abscesses การตรวจพบเชื้อราจากสิ่งส่งตรวจชนิดนี้สามารถยืนยันการวินิจฉัยโรคติดเชื้อรารุกรานแต่การเพาะแยกเชื้อในตัวอย่างเหล่านี้จะมีความไวต่ำเนื่องจากเชื้อมักมีปริมาณน้อย ความไวจะขึ้นกับปริมาณสิ่งส่งตรวจ ปริมาตรที่แนะนำอย่างน้อย 0.5-1 มล. ขึ้นไป ปริมาณยิ่งมากความไวจะเพิ่มขึ้น ถ้าสิ่งส่งตรวจเหลือพอห้ามทิ้ง แนะนำให้เก็บแช่เย็นไว้ที่ห้องปฏิบัติการเพื่อรอตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีอื่น ๆ

2.4 สิ่งส่งตรวจจากการตัดชิ้นเนื้อ (tissue biopsy)

ถ้าสงสัยการติดเชื้อรา ต้องสื่อสารกับทีมก่อนทำการตัดชิ้นเนื้อว่าสิ่งส่งตรวจชนิดนี้ให้แบ่งส่วนหนึ่งส่งห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาโดยห้ามแช่ในฟอร์มาลิน ห้ามบดหรือขยี้และให้ส่งชิ้นเนื้อมาห้องปฏิบัติการทันที ระวังมิให้ชิ้นเนื้อแห้ง โดยอาจแช่ใน sterile NSS เล็กน้อยแล้วรีบส่งห้องปฏิบัติการทันที

2.5 รอยโรคที่ชั้นผิวหนังหรือชั้นใต้ผิวหนัง

รอยโรคที่มีลักษณะเป็นแผลไม่แนะนำให้ป้าย swab ส่งตรวจเพาะเชื้อ วิธีที่แนะนำคือการตัดชิ้นเนื้อหรือดูดหนอง สารคัดหลั่งจากรอยโรคส่งเพาะเชื้อ

3. หลักการแปลผลตรวจทางจุลชีววิทยากรณีพบเชื้อรา

การตรวจพบเชื้อราในสิ่งส่งตรวจต้องแยกว่าเป็นการติดเชื้อจริงหรือจากการปนเปื้อนหรือเป็นเชื้อประจำถิ่น โดยทั่วไปสิ่งส่งตรวจจากตำแหน่งที่ปราศจากเชื้อหรือเลือด ไขกระดูก การพบเชื้อราหรือ fungal element จัดเป็นการยืนยันว่ามีการติดเชื้อจริง อย่างไรก็ตามถ้าตรวจพบกลุ่ม *Aspergillus* หรือ Mucorales ในเลือดซึ่งพบได้น้อยและมีโอกาสเกิดจากการปนเปื้อนสูงต้องระวังในการวินิจฉัย ส่วนการพบเชื้อราจากสิ่งส่งตรวจที่เก็บจากทางเดินหายใจ ต้องแยกจากการปนเปื้อนจากเชื้อประจำถิ่นเนื่องจากเชื้อบางกลุ่ม เช่น *Candida* และ *Aspergillus* อาจ colonization อยู่ในทางเดินหายใจโดยไม่ก่อให้เกิดโรค โดยเฉพาะในผู้ที่ได้รับยาต้านแบคทีเรียมาก่อนหรือมีความผิดปกติเรื้อรังของทางเดินหายใจ การวินิจฉัยต้องอาศัยปัจจัยเสี่ยงและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยรวมทั้งวิธีการตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ เพื่อยืนยันว่ามีโอกาสติดเชื้อรุกราน

4. วิธีการวินิจฉัยโรคติดเชื้อรารุกรานประกอบด้วยวิธีดังต่อไปนี้

4.1 การตรวจสิ่งส่งตรวจโดยตรงภายใต้กล้องจุลทรรศน์ (direct microscopic examination)

เป็นวิธีที่ง่าย ทำได้ในทุกห้องปฏิบัติการด้วยการดูสด (wet preparation) ภายใต้กล้องจุลทรรศน์กำลังขยาย

100x และ 400x สามารถเห็นลักษณะรูปร่างสายราหรือยีสต์ต่าง ๆ ได้ชัดเจนพอควร โดยเฉพาะสายราสามารถแยกเป็นสายราใสไม่มีสี (hyaline) และสายรามีสีหรือราดำ (black or pigmented hyphae) ได้แก่ KOH preparation เป็นการดูสดโดยใช้สารละลาย potassium hydroxide (KOH) ซึ่งจะย่อย keratin ในสิ่งส่งตรวจทำให้สิ่งส่งตรวจใสขึ้น ดังนั้นสิ่งส่งตรวจที่เหนียวข้น เช่น เสมหะ หนอง ชิ้นเนื้อต่าง ๆ เมื่อนำมาตรวจด้วยวิธีนี้จะทำให้เห็นสายราหรือยีสต์ได้ง่ายขึ้น India ink preparation เป็นการย้อมพื้นหลังให้เป็นสีดำ ซึ่งตัวเชื้อหรือเซลล์ต่าง ๆ ในสิ่งส่งตรวจจะไม่ติดสี ดังนั้นวิธีนี้เหมาะสำหรับสิ่งส่งตรวจที่ใส ไม่เหนียวข้น เช่น น้ำไขสันหลัง น้ำจากตำแหน่งต่าง ๆ ของร่างกายที่ไม่ใช่หนอง โดยเฉพาะถ้าสงสัย encapsulated yeast ในกลุ่ม *Cryptococcus* จะเห็นเชื้อเป็นเซลล์ใส ที่มีวงวาว ๆ ใส ๆ ล้อมรอบเชื้อตัดกับพื้นหลังซึ่งเป็นสีดำ

การย้อมสี ได้แก่ Gram stain, modified acid-fast stain และ Wright stain วิธีนี้มีข้อดีคือใช้กล้องจุลทรรศน์กำลังขยายสูงขึ้นช่วยขยายขนาดของเชื้อ ทำให้เห็นรายละเอียดของสิ่งส่งตรวจและลักษณะของเชื้อราได้ชัดเจนขึ้น โดย Gram stain เป็นสีที่มีใช้ทั่วไปในห้องปฏิบัติการ สามารถย้อมยีสต์ได้ดี แต่สายราอาจย้อมไม่ติดหรืออาจเห็นเป็นท่อนยาว ๆ ใส ๆ หรือแดงซีด ๆ ทำให้ดูผิดพลาดหรือหาเชื้อไม่พบได้ ถ้าสงสัยสายราแนะนำการดูสด เช่น KOH preparation, modified acid-fast stain เป็นสีย้อมที่มีใช้ทั่วไปเช่นกัน เชื้อราทั้งกลุ่มยีสต์และราสายย้อมติดได้ดี โดยติดสีน้ำเงินของ methylene blue แต่บางครั้งต้องแยกออกจากเซลล์ เส้นใยหรือสิ่งแปลกปลอมอื่น ๆ เนื่องจากติดสีน้ำเงินเช่นเดียวกัน Wright stain เป็นสีที่ใช้ย้อมเม็ดเลือดมีประโยชน์ในการตรวจหายีสต์ซึ่งอยู่ภายในเซลล์เม็ดเลือดขาว (intracellular yeast) เช่น *H. capsulatum*, *T. marneffei* และ *Cryptococcus* ข้อจำกัดของวิธีนี้คือราเป็นจุลชีพที่มีขนาดค่อนข้างใหญ่และมีการสืบพันธุ์แบบแตกหน่อหรืองอกเป็นสายยาว อาจจับกันเป็นกลุ่มก้อนหรืออยู่รวมกันเป็นกระจุกของเชื้อและอาจมีจำนวนไม่มาก ทำให้การกระจายของเชื้อในสิ่งส่งตรวจไม่ดี หากใช้กล้องจุลทรรศน์กำลังขยายสูงในการตรวจหาเชื้อตั้งแต่แรกอาจตรวจไม่พบเชื้อได้ ดังนั้นในการอ่านสไลด์ทุกครั้ง จึงควร screen สไลด์ด้วยกำลังขยายต่ำคือ 100x และ 400x ก่อนเสมอ

4.2 การเพาะเชื้อ (culture) และการทดสอบความไวต่อยา (antifungal susceptibility testing)

การเพาะเชื้อเป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยและทำให้ทราบ genus และ species ของเชื้อ รวมทั้งอาจแยกแยะเชื้อก่อโรคออกจากเชื้อประจำถิ่นหรือเชื้อในสิ่งแวดล้อม และสามารถทดสอบความไวต่อยาต้านเชื้อราร่วมด้วย อาหารเลี้ยงเชื้อสำหรับเพาะเชื้อราจากสิ่งส่งตรวจ ได้แก่ Sabouraud dextrose agar (SDA) เป็นอาหารเพาะเลี้ยงเชื้อราพื้นฐานชนิด non-selective medium ราสายทั่วไปจะเจริญได้ดีโดยเพาะที่อุณหภูมิประมาณ 25-27 องศาเซลเซียส ส่วนยีสต์มักเจริญเร็วและขึ้นได้ดีในอาหารเลี้ยงเชื้อและสภาวะแวดล้อมสำหรับแบคทีเรีย เช่น blood agar ที่อุณหภูมิ 35-37 องศาเซลเซียส ในกรณีเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจที่อาจมีการปนเปื้อนของแบคทีเรียประจำถิ่น อาจใช้ SDA ที่เติมยา chloramphenicol (50 ไมโครกรัมต่อมล.) หรือ gentamicin (50 ไมโครกรัมต่อมล.) เพื่อยับยั้งการเจริญของแบคทีเรีย และอาจเติม cycloheximide (0.5 ไมโครกรัมต่อมล.) เพื่อยับยั้งการเจริญของราในสิ่งแวดล้อมหรือ saprophytic fungi ที่อาจปนเปื้อนสิ่งส่งตรวจ แต่สารนี้จะยับยั้งการเจริญของกลุ่ม *Cryptococcus*, *T. marneffei* และ *H. capsulatum* บางสายพันธุ์ ดังนั้นการเพาะเลี้ยงเชื้อราจากสิ่งส่งตรวจต้องใช้ SDA ที่ไม่มียาหรือ cycloheximide เป็นอาหารพื้นฐานเสมอ ส่วน Brain-heart Infusion (BHI) agar เป็นอาหารเพาะเลี้ยงเชื้อราที่เติมเลือดและเพาะเลี้ยงที่อุณหภูมิ 35-37 องศาเซลเซียสเพื่อช่วยให้ราทวิสัณฐานเจริญดีขึ้น หากไม่มีอาจใช้ blood agar ที่ใช้เลี้ยงแบคทีเรียทดแทนได้ อุณหภูมิที่เหมาะสมสำหรับเพาะเลี้ยงเชื้อราโดยเฉพาะราสาย คือ 25-27 องศา

เซลเซียส ส่วนยีสต์โดยทั่วไปเจริญดีที่อุณหภูมิ 35-37 องศาเซลเซียส เมื่อเพาะเลี้ยงสิ่งส่งตรวจบนอาหารเพาะเชื้อแล้ว ควรตรวจติดตามทุก ๆ 2-3 วัน จนครบ 14 วันหรืออาจนาน 1 เดือนเนื่องจากเชื้อบางชนิดเจริญช้า เช่น *H. capsulatum* เมื่อเพาะเชื้อขึ้นแล้วขั้นตอนต่อไปคือการพิสูจน์ชนิดของเชื้อซึ่งจะแบ่งตามลักษณะรูปร่างเป็นราสายและยีสต์ โดยทั่วไปภาชนะที่ใช้เตรียมอาหารเพาะเชื้อราหรือเชื้อที่เจริญช้าจะใช้ภาชนะปากแคบ เช่น หลอดหรือขวด (ที่คลายเกลียวที่ปิดเล็กน้อย) เพื่อลดการระเหยของน้ำในอาหารเพาะเชื้อและลดการปนเปื้อนของเชื้อจากภายนอก รวมทั้งลดการแพร่กระจายของเชื้อที่แยกได้

การทดสอบความไวต่อยาต้านเชื้อราตามเกณฑ์มาตรฐาน Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27M44S 3rd 2022 สำหรับยีสต์และราสาย มี 2 วิธี ดังต่อไปนี้[4, 5]

1. Broth dilution เป็นการทดสอบความไวโดยทดสอบเชื้อกับสารละลายยาที่ความเข้มข้นต่าง ๆ เพื่อดูความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อ (minimal inhibitory concentration หรือ MIC) การทดสอบนี้ต้องเตรียมสารละลายยาตามมาตรฐานและอาหารเลี้ยงเชื้อจำเพาะ โดยดูการเปลี่ยนสีของ phenol red เพื่ออ่านผล MIC ของยาที่ทดสอบ กลุ่มของ *Candida* จะมีค่า breakpoint เฉพาะของแต่ละ species ในการแปลผล ดังนั้นการตรวจยืนยัน species ก่อนการแปลผลความไวถือเป็นขั้นตอนที่สำคัญ วิธีนี้ในปัจจุบันมีชุดสำเร็จรูปที่สะดวกและครอบคลุมความเข้มข้นของยาต้านเชื้อราระดับต่าง ๆ ที่ใช้ทดสอบกับเชื้อกลุ่ม *Candida*
2. Disk diffusion โดยใช้ Mueller-Hinton agar ที่เติม 2% glucose และ 0.5 µg/ml methylene blue (GMB) สำหรับกลุ่ม *Candida* ยาต้านเชื้อราที่สามารถทดสอบและแปลผลมี 3 ชนิด ได้แก่ caspofungin, fluconazole และ voriconazole การทดสอบเหมาะสำหรับการคัดกรอง *Candida* ที่ดื้อ fluconazole สำหรับกลุ่มราสายที่ก่อโรคแบบรุกราน เช่น *Aspergillus*, *Rhizopus* และ *Scedosporium apiospermum* complex ยาต้านเชื้อราที่สามารถทดสอบและแปลผลมี 5 ชนิด ได้แก่ caspofungin, voriconazole, itraconazole, posaconazole และ amphotericin B ซึ่งผลทดสอบที่ได้ยังไม่มีเกณฑ์ในการแปลผลทางคลินิก (clinical breakpoint)

4.3 การตรวจด้วยเทคนิคภูมิคุ้มกันวิทยา (immunological diagnosis) หรือตรวจหา fungal biomarkers

วิธีนี้เป็นการทดสอบโดยอาศัยเทคนิคทางภูมิคุ้มกันวิทยาเพื่อตรวจหาส่วนประกอบหรือ antigen ของเชื้อราในสิ่งส่งตรวจ ซึ่งที่มีใช้ในปัจจุบันได้แก่ cryptococcal antigen test เป็นการตรวจหา capsular polysaccharide ของ *Cryptococcus neoformans/gattii* ด้วยวิธี latex agglutination หรือ lateral flow immunoassay จากน้ำไขสันหลังหรือจากซีรั่ม การทดสอบ galactomannan assay เป็นการตรวจหาส่วนประกอบของ polysaccharide cell wall ซึ่งพบในเชื้อราทุกชนิด แต่การทดสอบนี้มีข้อบ่งชี้เพื่อช่วยวินิจฉัยโรคติดเชื้อรารุกรานจาก *Aspergillus* สิ่งส่งตรวจที่สามารถตรวจได้ คือ ซีรั่ม น้ำสวนล้างหลอดลมและน้ำไขสันหลัง ส่วนการทดสอบ 1,3-**β**-D–Glucan assay (BDG) เป็นการตรวจหาส่วนประกอบของ cell wall ของเชื้อราซึ่งพบในกลุ่ม *Candida*, *Aspergillus* และ *Pneumocystis jirovecii* โดยมักไม่พบหรือพบน้อยมากในกลุ่ม *Cryptococcus* และ Mucorales[6-10] วิธีเหล่านี้เป็นการวินิจฉัยทางอ้อมจึงต้องอาศัยปัจจัยเสี่ยง ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย เกณฑ์ในการวินิจฉัยโรค รวมทั้งวิธีการตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ เพื่อยืนยันว่ามีการติดเชื้อราแบบรุกราน

4.4 การวินิจฉัยทางอณูจุลชีววิทยา (molecular diagnosis)

เป็นการตรวจหาลำดับของ nucleic acids ในสารพันธุกรรมที่จำเพาะต่อเชื้อราชนิดต่าง ๆ โดยอาศัยการเพิ่มปริมาณของ nucleic acids เป้าหมายจำเพาะในสิ่งส่งตรวจด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) แล้วตรวจ nucleic acids เป้าหมายด้วยเทคนิคทางชีวโมเลกุลวิธีต่าง ๆ ซึ่งเป็นวิธีที่มีความไวและความจำเพาะสูง วิธีนี้นำมาใช้วินิจฉัยการติดเชื้อรารุกรานในปัจจุบัน ได้แก่ blood culture identification (BCID) panel สำหรับตรวจและจำแนก species ของ *Candida* ที่พบจากการเพาะเชื้อในเลือด *Aspergillus* PCR assay สำหรับตรวจหา nucleic acids ของ *Aspergillus* ในเลือดหรือน้ำสวนล้างหลอดลม multiplex meningoencephalitis panel สำหรับตรวจหาเชื้อสาเหตุของเยื่อหุ้มสมองและสมองอักเสบเฉียบพลันจากแบคทีเรียและไวรัสที่พบบ่อยรวมทั้งตรวจหา *Cryptococcus* ร่วมด้วย[9, 11-13] ในกรณีที่ไม่ได้มีการส่งเพาะเชื้อหรือผลเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจเป็นลบ วิธีนี้สามารถช่วยวินิจฉัยได้ด้วยการตรวจจากสิ่งส่งตรวจโดยตรงหรือจากชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา (formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissues) โดยอาศัยการใช้ primers ที่จำเพาะต่อลำดับ nucleic acids เป้าหมายของเชื้อราที่พบได้เกือบทุกกลุ่ม (panfungal target) ได้แก่ 18S rRNA, internal transcribed spacer (ITS), D1/D2 regions of ribosomal RNA[14-17] คำแนะนำที่สำคัญคือวิธีนี้ความไวจะขึ้นกับการเก็บรักษาสิ่งส่งตรวจในอุณหภูมิที่เหมาะสม เนื่องจากสารพันธุกรรมของเชื้อในสิ่งส่งตรวจจะสลายได้ง่ายถ้าอยู่ในอุณหภูมิสูง และการเก็บสิ่งส่งตรวจต้องระวังมิให้มีการปนเปื้อนซึ่งจะทำให้การแปลผลผิดพลาด ดังนั้นสิ่งส่งตรวจที่เหลือแนะนำให้เก็บแช่เย็นไว้ที่ห้องปฏิบัติการเพื่อรอตรวจวิธีอื่น ๆ ต่อไป

5. การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา (pathological diagnosis)

วิธีนี้มีประโยชน์ช่วยยืนยันการติดเชื้อแบบรุกรานกรณีที่เห็นเชื้อรามีการรุกรานไปยังอวัยวะหรือโครงสร้างข้างเคียง รวมทั้งดูลักษณะการตอบสนองทางพยาธิวิทยาของเม็ดเลือดขาวและเซลล์ต่าง ๆ ในตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ วิธีนี้ยังช่วยวินิจฉัยการติดเชื้อราที่มีจำนวนน้อยด้วยการย้อมสีพิเศษทำให้สามารถพบชิ้นส่วนหรือโครงสร้างของเชื้อราชัดเจนขึ้น ซึ่งการย้อมพิเศษที่นิยมใช้ในทางพยาธิวิทยา ได้แก่ Hematoxylin-eosin แม้จะเป็นสีที่ไม่จำเพาะเพราะตัวเชื้อราและพื้นหลังจะติดสีชมพูม่วงแบบเดียวกัน แต่สามารถใช้ดูลักษณะการตอบสนองทางพยาธิวิทยา เช่น ปฏิกิริยา Splendore-Hoeppli ของเชื้อราบางกลุ่มได้ สี Grocott-Gomori methenamine silver (GMS) เป็นสีที่ใช้ย้อมผนังเซลล์ของเชื้อราทำให้เห็นสายราเป็นสีเข้มและชัดเจนขึ้นแต่ไม่สามารถแยกชนิดของราได้ สี Periodic acid-Schiff (PAS) เป็นสีที่ใช้ย้อม carbohydrates ซึ่งเป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์ mucin และ glycogen ของเชื้อราทำให้เห็นรูปร่างเชื้อชัดเจนขึ้น สี Mayer's mucicarmine และ Alcian blue เป็นสีที่ใช้ย้อม mucopolysaccharides เพื่อดูแคปซูลของเชื้อราในกรณีต้องการแยกเชื้อกลุ่ม *Cryptococcus* ซึ่งอาจมีรูปร่างคล้ายกับเชื้อราหรือเชื้อก่อโรคอื่น ๆ สี Fontana-Masson เป็นสีที่ใช้ย้อมโครงสร้างของ melanin ที่ผนังเซลล์ซึ่งสามารถพบได้ในกลุ่ม *Cryptococcus* และราดำ[8] ผลที่ได้จากการตรวจทางพยาธิวิทยา ไม่สามารถยืนยัน species ของเชื้อราได้ แต่ทำให้แพทย์ผู้ดูแลรักษาสามารถให้การรักษาด้วยยาต้านเชื้อราไปก่อนได้ ถ้าต้องการแยกว่าเกิดจากเชื้อชนิดไหนต้องอาศัยการเพาะเชื้อหรือการตรวจด้วยเทคนิคทางชีวโมเลกุลต่อไป

ตารางที่ 1 การตรวจวินิจฉัยโรคติดเชื้อราแอสเปอร์จิลโลสิสรุกราน

วิธีการตรวจ	รายละเอียด
Direct microscopic examination	• Wet preparation หรือ KOH preparation จากสิ่งส่งตรวจที่กล่าวไว้ในบทนำ • ลักษณะของเชื้อภายใต้กล้องจุลทรรศน์จะเห็นเป็นสายราใสไม่มีสี ความกว้างประมาณ 2-5 ไมครอน ผนังค่อนข้างบางและเรียบ ภายในสายราพบผนังกั้น (septate hyphae) เป็นระยะ ๆ สม่ำเสมอ และอาจพบการแตกกิ่งของสายราเป็นมุมแหลม (acute-angle; 45°) หรือ dichotomous branching • ถ้าย้อม Gram stain สายรามักย้อมไม่ติดสีหรือติดสีแดงของ safranin ซึ่งดูค่อนข้างยาก เพราะจะกลมกลืนกับพื้นหลังและเซลล์อื่น ๆ ถ้าสงสัยควรตรวจหรือย้อมเพิ่มเติมด้วยวิธีอื่น เช่น Wright stain • ความไวค่อนข้างต่ำ จำเป็นต้องทำการเพาะเชื้อร่วมด้วย ลักษณะสายราที่พบไม่สามารถจำแนก genus หรือ species ของเชื้อได้ และต้องแปลผลด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากเชื้อที่พบอาจเกิดจากการปนเปื้อนเชื้อประจำถิ่นที่ colonization อยู่หรือจากสิ่งแวดล้อม
Culture and identification และ antifungal susceptibility testing	• เชื้อแอสเปอร์จิลลัสเจริญเติบโตได้ดีบนอาหารเลี้ยงเชื้อสำหรับแบคทีเรีย เช่น blood agar, chocolate agar และ MacConkey agar และบนอาหารเลี้ยงเชื้อมาตรฐานสำหรับเพาะเชื้อรา เช่น SDA เชื้อจะโตได้ดี มีสีโคโลนีที่จำเพาะ • การเพาะเชื้อสามารถจำแนกกลุ่มของเชื้อนี้ในเบื้องต้นได้เป็น *Aspergillus* complex หรือ *Aspergillus* section โดยอาศัยลักษณะและสีโคโลนีที่โตบนอาหารเลี้ยงเชื้อร่วมกับลักษณะของสปอร์ที่ย้อมสี lactophenol cotton blue ภายใต้การดูผ่านกล้องจุลทรรศน์ • ถ้าต้องการจำแนก species ที่ละเอียดขึ้นต้องอาศัยเทคนิคทางชีวโมเลกุล ได้แก่ การหาลำดับกรดนิวคลิอิกหรือการวิเคราะห์ mass spectrogram โดยเทคนิค Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) • ถ้าเพาะเชื้อขึ้นจากสิ่งส่งตรวจชนิด non-sterile samples ต้องแปลผลด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากอาจเกิดจากการปนเปื้อนเชื้อประจำถิ่นที่ colonization หรือมาจากสิ่งแวดล้อม
Immunological diagnosis	• การตรวจหา galactomannan จากซีรั่ม น้ำสวนล้างหลอดลมและน้ำไขสันหลัง อาศัยเทคนิคทาง immunoassay ต่าง ๆ เช่น Platelia *Aspergillus* enzyme immunoassay ด้วยวิธี double-antibody sandwich ELISA ซึ่งมีความยุ่งยากและใช้เวลาทดสอบนาน หรือ lateral flow assay ที่ทำได้ง่ายกว่า สะดวกและได้ผลเร็ว

วิธีการตรวจ	รายละเอียด
	• ความไวของการตรวจขึ้นกับหลายปัจจัย ได้แก่ จำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์ในเลือด ความรุนแรงของการติดเชื้อ ชนิดของสิ่งส่งตรวจ การได้รับยาต้านเชื้อราและค่า positive cutoff level ที่ใช้ ◊ ผู้ที่ไม่มีภาวะ neutropenia รุนแรงและผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อรามาก่อน ความไวของการตรวจวิธีนี้จะลดลง โดยเฉพาะถ้าสิ่งส่งตรวจเป็นซีรั่ม เนื่องจากมีปริมาณของ galactomannan ในเลือดไม่มาก ถ้าสงสัยการติดเชื้อรุกรานที่ปอด ควรตรวจจากน้ำสวนล้างหลอดลมร่วมกับตรวจทางรังสีวินิจฉัยเพิ่มเติม ◊ ผู้ที่มีภาวะ neutropenia รุนแรงร่วมกับมีลักษณะทางคลินิกเข้าได้และอาการรุนแรง ถ้าผลตรวจเป็นลบโดยที่ยังไม่ได้รับยาต้านเชื้อรามาก่อน อาจต้องคิดถึงเชื้อราหรือเชื้อสาเหตุอื่น ๆ • การตรวจนี้ไม่มีความจำเพาะต่อเชื้อราแอสเปอร์จิลลัสอย่างเดียวเพราะ galactomannan เป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์เชื้อราเกือบทุกชนิด อาจให้ผลบวกได้ในเชื้อรากลุ่มอื่น ๆ เช่น *Fusarium*, *Mucorales*, *Talaromyces marneffei* และ dematiaceous molds นอกจากนี้อาจเกิดปฏิกิริยาข้ามกลุ่มหรือผลบวกปลอมต่อสารบางชนิด เช่น plasmalyte สาร mannan ในสูตรอาหารทางการแพทย์หรือยาต้านจุลชีพที่ผลิตจากเชื้อรา
Molecular diagnosis	• การตรวจวิธีนี้ยังไม่แพร่หลายในประเทศไทยและมีค่าใช้จ่ายสูง ได้แก่ *Aspergillus* PCR assays อาศัยหลักการ real-time polymerase reaction ในการตรวจจับกับยีนเป้าหมายที่จำเพาะของเชื้อแอสเปอร์จิลลัสและรายงานเป็นผลบวกหรือลบ • สามารถทดสอบกับสิ่งส่งตรวจได้โดยตรงทั้งจากเลือดและน้ำสวนล้างหลอดลม รวมทั้งจากโคโลนีของเชื้อ • ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดที่มีภาวะ neutropenia โดยที่ยังไม่เคยได้รับยาต้านเชื้อราแบบป้องกันมาก่อน ความไวของการตรวจวิธีนี้จากเลือดจะอยู่ระหว่างร้อยละ 70-90 แต่ถ้าได้รับยาต้านเชื้อรามาก่อนรวมทั้งกลุ่มที่ไม่มีโรคเลือดหรือภาวะ neutropenia ความไวจะลดลงมากอาจต่ำกว่าร้อยละ 50
Pathological diagnosis	• เป็นการตรวจชิ้นเนื้อโดยการย้อมสีทางพยาธิวิทยา จะทำให้เห็นสายราชัดเจนขึ้น • จะพบลักษณะสายราความกว้างประมาณ 2-5 ไมครอน ผนังค่อนข้างบางและเรียบ อาจพบเป็นท่อนสั้น ๆ หรือสายยาว ขึ้นกับการตัดและเตรียมชิ้นเนื้อ ภายในสายราอาจพบผนังกั้น (septate hyphae) เป็นระยะ ๆ และอาจพบการแตกกิ่งของสายราเป็นมุมแหลมหรือเป็นมุมฉาก (right angle branching) ก็ได้ บางครั้งสายราอาจอยู่รวมกันเป็นกระจุกล้อมรอบด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาว

วิธีการตรวจ	รายละเอียด
	• อาจพบลักษณะการอักเสบที่พบเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil, neutrophil และ macrophage รวมถึงเกิด granulomas หรือ microabscess ร่วมด้วย บางครั้งอาจพบสายรารุกรานผ่านเข้าไปที่ผนังของหลอดเลือด (angioinvasion) ร่วมกับพบเลือดออก (hemorrhage) บริเวณรอบ ๆ รอยโรคได้

ตารางที่ 2 การตรวจวินิจฉัยโรคติดเชื้อราเมือร์มัยโคสิส

วิธีการตรวจ	รายละเอียด
Direct microscopic examination	• Wet preparation หรือ KOH preparation จากสิ่งส่งตรวจที่กล่าวไว้ในบทนำ • ลักษณะของเชื้อจะเห็นเป็นสายราใสไม่มีสี ความกว้างประมาณ 5-25 ไมครอน ผนังบาง สายราพับไปมา (ribbon-liked) และอาจพบ septum ได้บ้าง (pauci-septate) อาจพบการแตกกิ่งเป็นมุมฉาก • สายรามักย้อมไม่ติดสีสำหรับ Gram stain แต่อาจย้อมติดสีม่วงจากการย้อม Wright stain • ความไวของการตรวจวิธีนี้ค่อนข้างต่ำ จำเป็นต้องทำการเพาะเชื้อร่วมด้วย • ทั้งนี้ต้องแปลผลด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากเชื้อที่พบอาจเกิดจากการปนเปื้อนเชื้อประจำถิ่นที่ colonization อยู่หรือจากสิ่งแวดล้อม
Culture and identification	• Mucorales เป็นกลุ่มเชื้อราที่โตเร็วและเจริญได้ง่ายบนอาหารเลี้ยงเชื้อทั่วไป เช่น blood agar, chocolate agar และ SDA ซึ่งเป็นอาหารเลี้ยงเชื้อมาตรฐานสำหรับเพาะเชื้อรา • เชื้อรากลุ่มนี้ส่วนใหญ่เจริญได้ดีที่อุณหภูมิ 30-37 องศาเซลเซียส ลักษณะโคโลนีจะฟูโดยก้านชูสปอร์จะยกตัวสูงขึ้นจากหน้าอาหารเลี้ยงเชื้อ (lid-lifter colony) ซึ่งแตกต่างจากราอื่น ๆ รวมทั้งเชื้อรากลุ่ม Entomophthorales • การพิสูจน์ genus และ species ของเชื้อรากลุ่ม Mucorales ต้องอาศัยลักษณะรูปร่างสปอร์และโครงสร้างสำหรับสืบพันธุ์อื่น ๆ ตำแหน่งก้านชูสปอร์ การสร้างและตำแหน่ง rhizoid รวมทั้งอุณหภูมิที่เชื้อสามารถเจริญได้ดีเพื่อช่วยพิสูจน์ species • กรณีที่เชื้อราไม่สร้างเซลล์สืบพันธุ์ต้องอาศัยการจำแนกด้วยวิธีอื่น ๆ เช่น การตรวจหาลำดับเบสของกรดนิวคลีอิกของเชื้อรา, MALDI-TOF MS • ข้อควรระวังในการเพาะเชื้อรากลุ่มนี้ คือสิ่งส่งตรวจไม่ควรเก็บในที่เย็น และหลีกเลี่ยงการบดชิ้นเนื้อแต่ใช้การตัดเป็นชิ้นเล็ก ๆ แทน และเชื้อกลุ่มนี้เป็นเชื้อในสิ่งแวดล้อมซึ่งอาจปนเปื้อนได้ง่าย การแปลผลต้องระมัดระวังถ้าผลเพาะเชื้อขึ้นแต่ลักษณะไม่เข้ากับข้อมูลทางคลินิกและผลการตรวจชิ้นเนื้อ โดยเฉพาะถ้าเพาะเชื้อขึ้นจากสิ่งส่งตรวจชนิด non-sterile samples

วิธีการตรวจ	รายละเอียด
Immunological diagnosis	ยังไม่มีการตรวจที่มีประสิทธิภาพในปัจจุบัน การตรวจหา biomarker เช่น BDG และ serum galactomannan ไม่ช่วยในการวินิจฉัย เนื่องจากมีสารชนิดนี้ปริมาณเพียงเล็กน้อยหรือไม่มีเลยในผนังเซลล์ของเชื้อรากลุ่มนี้
Molecular diagnosis	• การตรวจวิธีนี้ยังไม่แพร่หลายในประเทศไทยและมีค่าใช้จ่ายสูง และปัจจุบันยังไม่มีชุดตรวจที่ใช้เป็นมาตรฐานเพื่อการวินิจฉัย ส่วนใหญ่พัฒนาขึ้นจากห้องปฏิบัติการในแต่ละแห่ง (in-house) โดยใช้ทดสอบสิ่งส่งตรวจ ได้แก่ ชนิดชิ้นเนื้อรวมถึงชิ้นเนื้อชนิด paraffin-embedded tissue body fluid และเลือด ซึ่งความไวในการวินิจฉัยขึ้นกับการศึกษาแต่ละแห่ง • ชุดตรวจสำเร็จรูปบางชนิด เช่น MucorGenius สามารถทดสอบกับสิ่งส่งตรวจ ได้แก่ BALF ชิ้นเนื้อ ชิ้นเนื้อชนิด paraffin-embedded tissue และเลือดได้โดยตรง แต่ยังไม่แพร่หลายในประเทศไทย
Pathological diagnosis	• จะทำให้เห็นสายราชัดเจนขึ้น โดยจะพบลักษณะสายราขนาดใหญ่ 5–25 ไมครอน (ขนาดใหญ่กว่าสายราของ *Aspergillus* spp.) ผนังบาง ลักษณะไม่สม่ำเสมอ (irregular) สายราพับทบไปมาหรือ ribbon-like และไม่ค่อยเห็น septum กั้นภายในสายราหรืออาจเห็นนาน ๆ ครั้ง ลักษณะการแตกกิ่งของสายรามีลักษณะเป็นมุม 45-90 องศา • อาจพบลักษณะ angioinvasion, perineural invasion และเนื้อตายที่บริเวณรอยโรคได้ • การย้อมโดยสีเช่น สี GMS ช่วยให้เห็นสายราได้ชัดเจนขึ้น การย้อมสี PAS และ H&E สายราจะเป็นสีม่วงชมพูซึ่งต้องแยกจากเซลล์อื่นรวมทั้งพื้นหลัง และอาจพบ Splendore-Hoeppli reaction ร่วมด้วย

ตารางที่ 3 การตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อราแคนดิดารุกราน

วิธีการตรวจวินิจฉัย	รายละเอียด
Direct microscopic examination	• Wet preparation, KOH preparation, calcofluor white • ลักษณะของเชื้อภายใต้กล้องจุลทรรศน์จะเห็นเป็น yeast cells รูปร่างรี ขนาดตั้งแต่ 2-7 ไมครอน และพบ daughter cell ที่ budding แยกออกมาจาก parent cell โดยมีฐานคอด (narrow-based budding) อาจพบลักษณะ pseudohyphae หรือ true hyphae ร่วมด้วยแต่บางสปีชีส์ เช่น *C. glabrata*, *C. auris* จะมีขนาดเล็ก (2-5 ไมครอน) และไม่พบ pseudohyphae หรือ true hyphae ซึ่งต้องวินิจฉัยแยกจากเชื้อ *Histoplasma* • Gram stain มักจะเห็นติดสีแกรมบวก อาจจะติดสีไม่สม่ำเสมอ ส่วนการย้อมสี Wright เชื้อจะติดสีม่วงหรือชมพู ลักษณะที่พบต้องแยกจากกลุ่ม budding yeasts อื่น ๆ เช่น

วิธีการตรวจวินิจฉัย	รายละเอียด
	Cryptococcus, *Trichosporon*, *Malassezia*, *Rhodotorula* หรือ *Saccharomyces* • การแปลผลสิ่งส่งตรวจชนิด non-sterile เช่น swabs จากผิวหนังหรือเยื่อบุ BALF หรือเก็บจากสายระบาย (draining tubes) ต้องแปลผลด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากเชื้อที่พบอาจเกิดจากการปนเปื้อนจากเชื้อประจำถิ่น
Culture and identification และ antifungal susceptibility testing	• เชื้อสามารถเจริญได้ในขวดเพาะเชื้อจากเลือดสำหรับเพาะเชื้อแบคทีเรียทั่วไป การติดเชื้อรุกรานจะให้ผลเพาะเชื้อจากเลือดเป็นบวกประมาณร้อยละ 40 โดยปริมาตรของเลือดสำหรับเพาะเชื้อต้องมีปริมาณ 8-10 มล. ต่อขวด เชื้อกลุ่มนี้ส่วนมากให้ผลบวกที่ประมาณ 2-3 วัน ดังนั้นอาจไม่ความจำเป็นที่ต้องบ่มขวดเพาะเชื้อมากกว่า 5 วัน • การเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจชนิดอื่น เชื้อสามารถเจริญได้ดีบนอาหารเลี้ยงเชื้อแบคทีเรีย เช่น blood agar และ chocolate agar และเจริญได้ดีภายใน 3 วันบน SDA ที่อุณหภูมิ 25-35 องศาเซลเซียส สิ่งส่งตรวจชนิด non-sterile อาจใส่ยาต้านแบคทีเรีย เช่น chloramphenicol หรือ gentamicin เพื่อป้องกันการเจริญของแบคทีเรีย • ควรทำการระบุ species ร่วมด้วยถ้าทำได้ เนื่องจากแต่ละ species มีความไวต่อยาต้านเชื้อราแตกต่างกันและใช้เป็นข้อมูลทางระบาดวิทยาในสถานพยาบาลนั้น ๆ การจำแนก species เบื้องต้น (presumptive identification) ใช้ลักษณะการเจริญร่วมกับ biochemical reaction เช่น การพบส่วนยื่น (feet) แยกกระจายออกจาก colony การสร้าง germ tube และการสร้าง chlamydoconidia บน cornmeal agar ซึ่งพบใน *C. albicans* และ *C. dubliniensis* แต่มีข้อจำกัดคือไม่สามารถจำแนก species ที่มีความใกล้เคียงกัน • การใช้ Chrome agar สำหรับ *Candida* จะช่วยระบุ species ที่พบบ่อยโดยเฉพาะกรณีที่อาจมีหลาย species ซึ่งจะเจริญเป็นโคโลนีที่มีสีต่างกัน แต่มีข้อจำกัดคือเชื้ออื่นที่ไม่ใช่ *Candida* อาจเจริญบนอาหารนี้ได้ และสีของโคโลนีก็อาจคล้ายกันได้ • การระบุ species ที่แน่นอนในปัจจุบันสามารถใช้ biochemical reactions, automated phenotypic platforms ต่าง ๆ เช่น MALDI-TOF MS ซึ่งผู้ใช้ควรมีการทบทวนความถูกต้องของฐานข้อมูลที่ใช้อย่างสม่ำเสมอ กรณีผลตรวจพบ species ที่พบไม่บ่อยอาจจำเป็นต้องส่งตรวจยืนยันด้วยวิธีทางอณูชีวโมเลกุลต่อไป • การทดสอบความไวต่อยาต้านเชื้อรา สามารถทดสอบได้ทั้งวิธี broth dilution และ disk diffusion โดยชนิดของยาต้านเชื้อราที่ใช้ทดสอบถึงแม้จะเป็นชนิดหรือกลุ่มเดียวกัน เกณฑ์การแปลผลแต่ละ species จะแตกต่างกัน เช่น *C. krusei* จะดื้อต่อยา fluconazole โดยธรรมชาติจึงไม่ควรรายงานผล ส่วน *C. glabrata* ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์แปลผลสำหรับยา itraconazole, voriconazole และ posaconazole ผลทดสอบที่ได้จึงไม่สามารถแปลผลได้

วิธีการตรวจวินิจฉัย	รายละเอียด
Immunological diagnosis	• การตรวจหา BDG จากซีรั่มมีความไวร้อยละ 77-81 และความจำเพาะร้อยละ 64-85 ซึ่งขึ้นอยู่กับลักษณะของผู้ป่วยและชนิดของชุดทดสอบ • ผลบวกลวงอาจเกิดจากภาวะต่อไปนี้ ผู้ป่วยที่มีภาวะ leaky gut จากภาวะ sepsis ภาวะตับแข็งหรือการผ่าตัดช่องท้อง การได้รับส่วนประกอบของเลือด อัลบูมิน และการให้อิมมูโนโกลบูลินทางหลอดเลือดดำ รวมถึงการติดเชื้อราชนิดอื่นเนื่องจาก BDG เป็น panfungal antigen • การตรวจติดตามค่า BDG หรือการแปลผลควบคู่กับการตรวจระดับ procalcitonin พบว่าอาจเพิ่มประสิทธิภาพในการวินิจฉัย รวมทั้งมีส่วนช่วยในการใช้ยาต้านเชื้อราอย่างสมเหตุผลเนื่องจากถ้าผลเป็นลบอาจพิจารณาหยุดยาต้านเชื้อราในกรณีไม่มีหลักฐานอื่น ๆ ว่าติดเชื้อรุกราน แต่การตรวจวิธีนี้ยังมีราคาแพงและยังไม่แพร่หลายในประเทศไทย
Molecular diagnosis	• ได้แก่ sequencing ของ internal transcribed spacer (ITS) หรือ D1/D2 regions เป็นวิธีอ้างอิงมาตรฐานในการระบุ species จากโคโลนีของเชื้อ • การวินิจฉัยในระดับโมเลกุลอื่น ได้แก่ multiplex PCR • การตรวจเหล่านี้ยังไม่แพร่หลายในประเทศไทยและมีค่าใช้จ่ายสูง
Pathological diagnosis	• ช่วยในการวินิจฉัยแยก colonization กับ invasion ของ *Candida* การพบ pseudohyphae และ/หรือ true hyphae ร่วมกับ yeast cells และลักษณะการอักเสบตามสถานะภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยจะช่วยสนับสนุนการติดเชื้อรุกราน • มักจะพบการตอบสนองจากเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil เพิ่มขึ้นบริเวณรอยโรค ในรายที่ติดเชื้อแบบ hepatosplenic candidiasis จะพบการตอบสนองแบบ granulomatous response, *Candida* spp. อาจติดสีไม่ดีหรือไม่ติดสีจากการย้อม H&E แต่สามารถย้อมติดสีย้อม PAS และ silver stains เช่น GMS ได้ดี • การตรวจวิธีนี้ไม่สามารถระบุชนิดของเชื้อราก่อโรคได้ ลักษณะรูปร่างทางพยาธิอาจแยกจากกลุ่ม budding yeasts อื่น ๆ ได้ยาก ควรส่งเพาะเชื้อควบคู่ด้วยเสมอ

ตารางที่ 4 การตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อราคริปโตคอกคัส

วิธีการตรวจวินิจฉัย	รายละเอียด
Direct microscopic examination	• Wright stain จะพบลักษณะ yeast cells รูปร่างกลมหรือรี ติดสีชมพูหรือม่วง ขนาดแตกต่างกันตั้งแต่ 2-10 ไมครอนหรือมากกว่า และอาจพบ daughter cell ที่ budding แยกออกมาจาก parent cell โดยมี narrow-based budding โครงสร้างที่สำคัญของเชื้อนี้คือ polysaccharide capsule ซึ่งจะพบลักษณะเป็นวงใส ๆ ล้อมรอบตัวเซลล์ (clear halo) ซึ่ง capsule อาจหนาหรือบางขึ้นกับสายพันธุ์

วิธีการตรวจวินิจฉัย	รายละเอียด
	• Gram stain มักติดสีม่วง ยกเว้นถ้าได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อรามาก่อนจะติดสีได้ไม่ดี อาจเป็นสีแดงซีดหรือติดเป็นจุดประสีม่วงบนยีสต์เซลล์ (stippling) หรืออาจไม่ติดสีและเห็น capsule ไม่ชัดเจน • สิ่งส่งตรวจจาก sterile body fluid เช่น น้ำไขสันหลัง น้ำในช่องเยื่อบุต่าง ๆ หรือปัสสาวะ สามารถนำมาย้อมด้วย India ink ซึ่งจะช่วยให้เห็น budding yeasts ที่มี capsule ล้อมรอบเซลล์ได้ชัดเจนขึ้น โดยแนะนำให้ปั่นเหวี่ยงน้ำไขสันหลังหรือ sterile body fluid และดูดส่วนล่างของตัวอย่างในหลอดมาตรวจเพื่อเพิ่มความไวในการตรวจ ในขณะที่เสมหะและสิ่งส่งตรวจที่มีเซลล์จำนวนมากไม่แนะนำให้ย้อมด้วยวิธีนี้ • หากพบ clear halo จากการย้อม India ink อาจเกิดจากเซลล์เม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดง แป้งจากถุงมือหรือ artifact ถ้าสงสัย *Cryptococcus* ควรตรวจพบ yeast cells ที่มี budding ร่วมด้วย • ทั้งนี้สีย้อม India ink ควรมีการเปลี่ยนใหม่เป็นระยะ ๆ เนื่องจากพบการปนเปื้อนได้บ่อย ทำให้แปลผลผิดพลาดได้ โดยแนะนำให้หยดน้ำยา India ink ก่อนจะหยดตัวอย่างของผู้ป่วยและควรมีการตรวจคุณภาพของน้ำยาที่ใช้เป็นประจำ
Culture and identification และ antifungal susceptibility testing	• เชื้อนี้สามารถเจริญได้ในขวดเพาะเชื้อจากเลือดสำหรับเพาะเชื้อแบคทีเรียทั่วไป Gram stain จะพบลักษณะ encapsulated round budding yeast โดยแคปซูลจะย้อมไม่ติดสีและเห็นเป็นวงใสล้อมรอบเชื้อ อาจพบ multiple budding ได้ และไม่พบ pseudohyphae ซึ่งใช้แยกออกจากกลุ่ม *Candida* • เชื้อนี้สามารถเจริญได้ดีบนอาหารเลี้ยงเชื้อแบคทีเรีย เช่น blood agar, chocolate agar, SDA ที่อุณหภูมิ 25-30 องศาเซลเซียส จะเป็นยีสต์ที่โคโลนีมีสีหลากหลาย เช่น สีขาว สีครีมหรือสีแทน ที่ระยะเวลา 1-5 วัน และมักพบลักษณะ mucoid colony จากการสร้าง polysaccharide capsule โคโลนีที่พบอาจแยกได้ยากจากยีสต์กลุ่มอื่น ๆ ต้องอาศัยการทดสอบเพิ่มเติม เช่น การย้อมด้วย lactophenol cotton blue และ India ink อย่างไรก็ตามสายพันธุ์ที่ไม่สร้างแคปซูลก็อาจพบได้ • สิ่งส่งตรวจที่เก็บจากผู้ที่ได้รับยาต้านเชื้อรามาก่อน เชื้อจะเจริญไม่ดีที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส แต่ยังเจริญดีที่อุณหภูมิ 25-27 องศาเซลเซียส โดยอาจต้องเพาะเชื้อนานขึ้น เช่น 7-21 วัน รวมถึงถ้าเชื้อที่พบมีปริมาณน้อยหรือผลการตรวจโดยตรงภายใต้กล้องจุลทรรศน์เป็นลบ การเพาะเชื้ออาจใช้เวลานาน ทีมแพทย์ผู้รักษาควรมีการสื่อสารกับห้องปฏิบัติการเพื่อจะได้เพิ่มระยะเวลาในการเพาะเชื้อให้นานขึ้น • การทดสอบการสร้างเอนไซม์ที่สำคัญ คือ urease ซึ่งควรทดสอบร่วมกับ phenol oxidase (โดยใช้ caffeic acid disk/agar) จะให้ผลบวกในเชื้อนี้

วิธีการตรวจวินิจฉัย	รายละเอียด
	• กรณีต้องการพิสูจน์เพิ่มเติมและสงสัยการติดเชื้อ *C. gattii* อาจนำเชื้อที่สงสัยมาเพาะบน canavanine-glycine-bromothymol blue (CGB) agar ซึ่งสามารถใช้แยกระหว่างกลุ่ม *C. neoformans* และ *C. gattii* โดย *C. gattii* จะเจริญบน CGB agar และเปลี่ยนสี agar จากเหลืองเป็นสีน้ำเงินจากการย่อยสลาย glycine อย่างไรก็ตามต้องอาศัยการยืนยันด้วยวิธีอื่น ๆ ร่วมด้วย • ในปัจจุบันการตรวจด้วย mass spectrometry สามารถจำแนกชนิดของเชื้อกลุ่ม *Cryptococcus* ได้แม่นยำมากขึ้น • การทดสอบความไวต่อยาต้านเชื้อราของเชื้อนี้ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์มาตรฐาน เนื่องจากข้อมูลทางคลินิกไม่เพียงพอที่บอกว่าค่า MIC ระดับใดสัมพันธ์กับผลการรักษา จึงยังไม่แนะนำให้มีการทดสอบความไวต่อยา ยกเว้นในรายที่มีการกลับเป็นซ้ำ (relapse) หรือผลเพาะเชื้อยังให้ผลบวกต่อเนื่อง (persistent) ทั้ง ๆ ที่ได้รับยาต้านเชื้อราที่เหมาะสมแล้ว ถ้าพบว่าค่า MIC ของ fluconazole เพิ่มขึ้นเกิน 2 dilutions เทียบกับค่า MIC ก่อนเริ่มรักษา พบว่าเชื้อมีโอกาสดื้อต่อยานี้
Immunological diagnosis	• การตรวจหา cryptococcal antigen ชนิด capsular polysaccharide จากเลือดและน้ำไขสันหลัง มีความไวและความจำเพาะสูงมากกว่าร้อยละ 95-99 ทั้งในรายที่ติดเชื้อและไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี ดังนั้นถือเป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยการติดเชื้อนี้ อย่างไรก็ตามความไวอาจลดลงเหลือร้อยละ 30-90 ในรายที่ติดเชื้อเฉพาะที่ ซึ่งวิธีการทดสอบที่นิยม ได้แก่ latex agglutination, enzyme immunoassay และ lateral flow assay (LFA) ซึ่งมีข้อดีคือขั้นตอนไม่ยุ่งยาก ราคาไม่แพงและครอบคลุมเชื้อกลุ่มนี้ทุก serotype • ในรายที่ติดเชื้อเอชไอวี การตรวจด้วยเทคนิคภูมิคุ้มกันวิทยาถ้าในซีรั่มให้ผลบวกแต่ไม่มีอาการ สามารถทำนายว่าอาจเกิดการติดเชื้อที่เยื่อหุ้มสมองตามมาภายหลังได้ ซึ่งต้องติดตามอย่างใกล้ชิด • ข้อจำกัดของการตรวจวิธีนี้ ได้แก่ ผลทดสอบเป็นบวกอยู่ได้นานหลายเดือนจึงไม่เหมาะสำหรับใช้ติดตามการตอบสนองต่อการรักษา • การเกิดปฏิกิริยาข้ามกลุ่มกับการติดเชื้อหรือภาวะอื่น ๆ ที่มีรายงาน เช่น *Stomatococcus*, *Capnocytophaga*, *Trichosporon*, circulating autoantibodies, rheumatoid factor, hydroxyethyl starch และการมีระดับ galactomannan สูงซึ่งอาจทำให้เกิดผล false positive ได้ • กรณีที่ปริมาณ antigen ในสิ่งส่งตรวจที่มากเกินไปร่วมกับไม่ได้เจือจางสิ่งส่งตรวจก่อนทดสอบ antigen เหล่านี้อาจไปขัดขวางการเกาะของ antibody จำเพาะในชุดทดสอบทำให้เกิดภาวะ postzone phenomenon หรือ hook effect ส่งผลให้

วิธีการตรวจวินิจฉัย	รายละเอียด
	ผลการตรวจเป็น false negative ถ้าสงสัยภาวะนี้ควรตรวจเพิ่มเติมด้วยวิธี India ink ว่าพบ encapsulated budding yeast cells หรือไม่ ร่วมกับเจือจางสิ่งส่งตรวจก่อนทดสอบซ้ำ นอกจากนี้ hemolyzed serum อาจทำให้เกิด false negative ได้เช่นกัน
Molecular diagnosis	เป็นการตรวจหาสารพันธุกรรมของเชื้อจากสิ่งส่งตรวจ เช่น น้ำไขสันหลังและในเลือด ปัจจุบันมีชุดทดสอบทางการค้าที่ใช้ตรวจหาเชื้อก่อโรคเยื่อหุ้มสมองหรือ multiplex meningoencephalitis panel ซึ่งสามารถใช้ตรวจหา *Cryptococcus* ร่วมด้วย แต่พบว่าข้อมูลในทางคลินิกมีจำกัด ความแม่นยำขึ้นกับปริมาณเชื้อในสิ่งส่งตรวจ อาจให้ผลลบถ้าเชื้อมีปริมาณน้อย และยังไม่มีการศึกษาในกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ส่วนชุดทดสอบที่ตรวจหาเชื้อนี้จากผลเพาะเชื้อในเลือดที่ให้ผลบวกหรือ BCID panel พบว่าการศึกษาในทางคลินิกยังมีน้อยมาก การตรวจวิธีนี้จึงยังไม่แพร่หลายในประเทศไทยและมีค่าใช้จ่ายสูงเมื่อเทียบกับการตรวจด้วยเทคนิคภูมิคุ้มกันวิทยาซึ่งราคาถูกและมีความไวสูงกว่า
Pathological diagnosis	• จะพบลักษณะ budding yeast cells รูปร่างกลม ขนาดแตกต่างกันตั้งแต่ 2-10 ไมครอนหรือมากกว่า และอาจพบ narrow-based budding ซึ่งสีย้อมทางพยาธิทั่วไปจะย้อมไม่ติดแคปซูล มักพบเป็นลักษณะวงใส ๆ วาว ๆ ล้อมรอบตัวเชื้อ • ต้องแยกลักษณะยีสต์เซลล์ของเชื้อนี้ออกจากเชื้อราอื่น ๆ ซึ่งมีลักษณะ budding เช่นกัน ได้แก่ *Blastomyces dermatitidis* ที่เซลล์มีขนาดใหญ่ 10–15 ไมครอนและพบ narrow-based budding แต่เชื้อนี้แทบไม่มีรายงานในประเทศไทย • ถ้าต้องการแยกเชื้อนี้ออกจากเชื้ออื่น ๆ ที่มีลักษณะคล้ายกัน จะย้อมเพิ่มเติมด้วยสี Mayer's mucicarmine หรือ Alcian blue เพื่อย้อมดูแคปซูลของเชื้อ หรือการย้อมด้วยสี Fontana-Masson ซึ่งจะย้อมติด melanin ที่เป็นส่วนประกอบที่ผนังเซลล์ของเชื้อนี้

ตารางที่ 5 การตรวจวินิจฉัยโรคฮิสโตพลาสโมสิส

วิธีการตรวจวินิจฉัย	รายละเอียด
Direct microscopic examination	• Wright stain จะพบลักษณะ yeast cells รูปร่างรี ขนาดเล็ก เส้นผ่านศูนย์กลาง 3-5 ไมครอน อยู่รวมตัวกันภายใน cytoplasm ของเม็ดเลือดขาว ทำให้พบลักษณะคล้ายพวงองุ่น (intracellular grape-like appearance) หรืออาจพบอยู่นอกเซลล์ได้ แต่ละเซลล์รูปร่างและลักษณะไม่แตกต่างกันมากนักและมีการสืบพันธุ์แบบ budding รอบ ๆ ตัวเชื้ออาจเห็นวงใส ๆ ล้อมรอบทำให้เข้าใจผิดว่าเป็นแคปซูลได้ • สิ่งส่งตรวจที่ไม่ใช่เลือดและไขกระดูก ห้องปฏิบัติการอาจทำ Gram stain และ wet preparation ร่วมด้วย Gram stain อาจดูค่อนข้างยากเนื่องจาก yeast cells ของ

วิธีการตรวจวินิจฉัย	รายละเอียด
	เชื้อนี้ติดสีแกรมไม่ดีหรือไม่ติดสีและมีขนาดเล็ก อาจพบเม็ดเลือดขาวที่มีเซลล์รูปร่างรีอยู่ภายใน
Culture and identification	• เชื้อนี้ใช้ระยะเวลาในการเพาะเชื้อนานประมาณ 2 ถึง 8 สัปดาห์ ลักษณะ colony บน SDA จะเป็นราสายใสไม่มีสีที่มี septum กั้น เป็นปุยละเอียดมีสีขาว ด้านหลังโคโลนีเป็นสีน้ำตาล • ลักษณะโคนิเดียภายใต้กล้องจุลทรรศน์จะพบ tuberculated macroconidia รูปร่างกลมมีหนามเล็ก ๆ ล้อมรอบ ขนาด 8 ถึง 14 ไมครอนและพบ microconidia ซึ่งมีขนาดเล็กประมาณ 2-4 ไมครอน รูปร่างรีบนก้านชูสั้น ๆ หรืออาจติดอยู่กับสายรา • ทีมแพทย์ผู้รักษาควรมีการสื่อสารกับห้องปฏิบัติการว่าสิ่งส่งตรวจสงสัยมีการติดเชื้อ *H. capsulatum* เพื่อห้องปฏิบัติการจะได้เพิ่มระยะเวลาในการเพาะเชื้อให้นานขึ้นและมีการจัดการสิ่งส่งตรวจที่แตกต่างจากเชื้อราชนิดอื่น
Immunological diagnosis	• การตรวจหา antibody โดยภายหลังการติดเชื้อประมาณ 4 ถึง 8 สัปดาห์ ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติจะเริ่มสร้าง antibody ต่อตัวเชื้อซึ่งสามารถตรวจได้หลายวิธี เช่น immunodiffusion, complement fixation หรือ enzyme immunoassay แต่พบว่าอาจมี cross reaction ต่อเชื้อราอื่น ๆ เช่น *Blastomyces* จึงไม่มีประโยชน์มากนักในการช่วยวินิจฉัยโรค • การตรวจ *Histoplasma* antigen โดยการตรวจหา *H. capsulatum* polysaccharide antigen ในปัสสาวะ เลือด หรือน้ำไขสันหลัง ด้วยวิธี immunoassay ในผู้ป่วยซึ่งมีการติดเชื้อแบบแพร่กระจายเป็นวิธีที่มีความไวสูงถึงร้อยละ 96 และความจำเพาะร้อยละ 90 • การตรวจนี้ยังไม่แพร่หลายในประเทศไทย
Molecular diagnosis	เป็นการตรวจหาสารพันธุกรรมของเชื้อ เช่น M และ H protein ด้วยวิธี PCR จากสิ่งส่งตรวจต่าง ๆ เช่น เลือด น้ำเหลือง ปัสสาวะ หรือชิ้นเนื้อต่าง ๆ การตรวจวิธีนี้ยังไม่แพร่หลายในประเทศไทยและมีค่าใช้จ่ายสูง
Pathological diagnosis	• จะพบลักษณะ narrow-based budding yeast cells รูปร่างกลมหรือรี ขนาด 3-5 ไมครอน โดยอาจพบภายใน cytoplasm ของเม็ดเลือดขาว ถ้าเชื้อแบ่งตัวเพิ่มขึ้นแต่ละเซลล์อาจหลุดและอยู่นอกเม็ดเลือดขาว เชื้อนี้สามารถย้อมติดสีเข้มจากการย้อมด้วยสี GMS หรือติดสีชมพูม่วงจากการย้อมด้วยสี PAS การติดเชื้อนี้อาจพบลักษณะการตอบสนองทางพยาธิวิทยาแบบ granulomatous inflammation ทั้งชนิด caseating หรือ noncaseating inflammation

วิธีการตรวจวินิจฉัย	รายละเอียด
	• ไม่สามารถพิสูจน์ genus หรือ species ของเชื้อได้และยังต้องแยกลักษณะยีสต์เซลล์จากเชื้อราอื่น ๆ ซึ่งมีลักษณะคล้ายกัน ได้แก่ *Talaromyces marneffei*, capsule-deficient *Cryptococcus*, *C. glabrata* รวมถึงกลุ่มโปรโตซัว เช่น *Leishmania* เป็นต้น

ตารางที่ 6 การตรวจวินิจฉัยโรคทาลาโรมัยโคสิส

วิธีการตรวจวินิจฉัย	รายละเอียด
Direct microscopic examination	• Wright stain จะพบลักษณะ yeast cells ติดสีน้ำเงิน (basophilic) ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 2-5 ไมครอน รูปร่างกลม รี และอาจพบเซลล์ที่ยืดยาวออก (elongated or sausage-like) โครงสร้างที่เป็นลักษณะสำคัญของเชื้อนี้คือ central septum ที่อยู่ในเซลล์จากการสืบพันธุ์ของเชื้อแบบ binary fission • Gram stain อาจดูค่อนข้างยากเนื่องจาก yeast cells ของเชื้อนี้อาจติดสีแกรมไม่ดีหรือไม่ติดสีและมีขนาดค่อนข้างเล็ก
Culture and identification	• เชื้อนี้สามารถเจริญได้ในขวดเพาะเชื้อจากเลือดสำหรับเชื้อแบคทีเรียทั่วไป Gram stain จะพบลักษณะ branching septate hyphae เมื่อเพาะเชื้อในตู้บ่มที่อุณหภูมิ 35-37 องศาเซลเซียส และเมื่อเพาะเลี้ยงบน SDA ที่อุณหภูมิ 25-30 องศาเซลเซียส จะเป็นราสายที่โคโลนีเป็นสีเขียวเหลืองที่สร้าง pigment สีแดงแผ่ลงในอาหารเลี้ยงเชื้อ (red diffusible pigments) เมื่อนำเชื้อรามาดูภายใต้กล้องจุลทรรศน์โดยย้อมด้วยสี lactophenol cotton blue พบลักษณะสายรามี septum กั้น และมีก้านชูโคนิเดียผนังเรียบซึ่งส่วนปลายจะแตกกิ่งก้านย่อย ๆ จำนวน 3-7 ก้าน โดยมีโคนิเดียรูปร่างรีขนาดเล็ก ประมาณ 2-3 ไมครอน เรียงตัวเป็นแถวเดียวบนก้านชูย่อย เรียกลักษณะที่พบว่า brush- or broom-like conidiophore ซึ่งถ้านำไปเพาะเลี้ยงใน brain heart infusion agar หรือ blood agar ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส จะเปลี่ยนเป็น yeast cells • ปกติเชื้อใช้เวลาเจริญบนอาหารเลี้ยงเชื้อตั้งแต่ 3 วันจนถึงหลายสัปดาห์ การติดเชื้อแบบแพร่กระจาย ผลการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจอาจใช้เวลาไม่นาน แล้วจะเริ่มสร้าง pigment สีแดงให้เห็น ทำให้สามารถวินิจฉัยเบื้องต้นได้ แต่ถ้าเชื้อที่พบมีปริมาณน้อย การเพาะเชื้ออาจใช้เวลานาน ทีมแพทย์ผู้รักษาควรมีการสื่อสารกับห้องปฏิบัติการเพื่อจะได้เพิ่มระยะเวลาในการเพาะเชื้อให้นานขึ้น

วิธีการตรวจวินิจฉัย	รายละเอียด
Immunological diagnosis	*T. marneffei* อาจให้ผลบวกจากการตรวจหา galactomannan และ BDG ในเลือด อย่างไรก็ตามเนื่องจากผลตรวจไม่จำเพาะต่อการติดเชื้อนี้ แนะนำให้ใช้การทดสอบอื่น ๆ เพื่อยืนยันการวินิจฉัย การตรวจหา antigen ที่จำเพาะได้แก่ Mp1p หรือ 4D1 หรือหา monoclonal antibody (mAb) ต่อเชื้อนี้ด้วยวิธี enzyme immunoassays ในเลือด หรือปัสสาวะ เช่น mAb ต่อ Mp1p หรือ 4D1 ซึ่งพบว่ามีความไวดีกว่าการเพาะเชื้อจากเลือด แต่การตรวจเหล่านี้ยังไม่แพร่หลายในประเทศไทยและอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยถึงประสิทธิภาพทางคลินิก
Molecular diagnosis	เป็นการตรวจหาสารพันธุกรรมที่จำเพาะต่อเชื้อนี้ที่ตำแหน่งต่าง ๆ เช่น ITS1-5.8S-ITS2 genes, 18S rRNA และ MP1genes หรือการใช้ next-generation sequencing (NGS) มีรายงานว่าสามารถช่วยวินิจฉัยจากสิ่งส่งตรวจได้ การตรวจวิธีนี้ยังไม่แพร่หลายในประเทศไทยและมีค่าใช้จ่ายสูง
Pathological diagnosis	• การย้อมด้วย H&E, GMS หรือ PAS จะพบราที่มีรูปร่างกลมที่อยู่ในแมคโครฟาจ ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 2-5 ไมครอน รูปร่างหลากหลายตั้งแต่กลม รี หรือยืดยาวออก (elongated or sausage-like) อยู่รวมตัวกันภายใน cytoplasm ของเม็ดเลือดขาว หรืออาจอยู่ภายนอกเม็ดเลือดขาว พบ central clearing septum ที่คั่นอยู่ในเซลล์จากการสืบพันธุ์แบบ binary fission ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญที่ใช้แยก *T. marneffei* ออกจาก *H. capsulatum* ที่มีลักษณะคล้ายกัน • อาจพบลักษณะการตอบสนองทางพยาธิวิทยาแบบ granulomatous inflammation บริเวณรอยโรค

เอกสารอ้างอิง

1. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gonzalez MD, et al. Guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2024 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Clin Infect Dis 2024: ciae104.
2. Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Funke G, Landry ML, Richter SS, et al (ed). Manual of clinical microbiology, eleventh edition. ASM Press, Washington, DC; 2015.
3. Ahmad I, Owais M, Shahid M, Aqil F (ed). Combating fungal infections: problems and remedy. Springer Berlin, Heidelberg; 2010.
4. CLSI. Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 3rd ed. CLSI supplement M27M44S. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022.
5. CLSI. Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi. 1st ed. CLSI supplement M61. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.

เอกสารอ้างอิง

6. Temfack E, Rim JJB, Spijker R, Loyse A, Chiller T, Pappas PG, et al. Cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid for detecting cryptococcal meningitis in adults living with human immunodeficiency virus: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. Clin Infect Dis 2021; 72: 1268-78.
7. Marchetti O, Lamoth F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P, Bretagne S. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. Bone Marrow Transplant 2012; 47: 846-54.
8. Chang CC, Harrison TS, Bicanic TA, Chayakulkeeree M, Sorrell TC, Warris A, et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. Lancet Infect Dis 2024; 24: e495-e512.
9. Terrero-Salcedo D, Powers-Fletcher MV. Updates in laboratory diagnostics for invasive fungal infections. J Clin Microbiol 2020; 58: e01487-19.
10. Theel ES, Doern CD. β-D-glucan testing is important for diagnosis of invasive fungal infections. J Clin Microbiol 2013; 51: 3478-83.
11. Simor AE, Porter V, Mubareka S, Chouinard M, Katz K, Vermeiren C, et al. Rapid identification of *Candida* species from positive blood cultures by use of the Filmarray blood culture identification Panel. J Clin Microbiol 2018; 56: e01387-18.
12. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin Infect Dis 2020; 71: 1367-76.
13. Ramanan P, Bryson AL, Binnicker MJ, Pritt BS, Patel R. Syndromic panel-based testing in clinical microbiology. Clin Microbiol Rev 2018; 31: e00024-17.
14. Wickes BL, Wiederhold NP. Molecular diagnostics in medical mycology. Nat Commun 2018; 9: 5135.
15. Gomez CA, Budvytiene I, Zemek AJ,Banaei N. Performance of targeted fungal sequencing for culture-independent diagnosis of invasive fungal disease. Clin Infect Dis 2017; 65: 2035-41.
16. Jenks JD, White PL, Kidd SE, Goshia T, Fraley SI, Hoenigl M, et al. An update on current and novel molecular diagnostics for the diagnosis of invasive fungal infections. Expert Rev Mol Diagn 2023; 23: 1135-52.
17. Moncada PA, Budvytiene I, Ho DY, Deresinski SC, Montoya JG, Banaei N. Utility of DNA sequencing for direct identification of invasive fungi from fresh and formalin-fixed specimens. Am J Clin Pathol 2013; 140: 203-8.

ภาคผนวก ข ขนาดยาต้านเชื้อราที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อรารุกรานสำหรับ invasive aspergillosis, mucormycosis และ candidiasis

ยาต้านเชื้อรา	ขนาดยา	การบริหารยา	คำแนะนำเพิ่มเติม
Amphotericin B			
Amphotericin B deoxycholate (AmB-d)	Aspergillosis 0.7-1.0 มก./กก. วันละครั้ง	หยดทางเส้นเลือดดำ	ติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะการทำงานของไตและค่าโปแตสเซี่ยมในเลือด
	Candidiasis 0.5-0.7 มก./กก. วันละครั้ง *C. glabrata* and *C. krusei* 1 มก./กก. วันละครั้ง	หยดทางเส้นเลือดดำ	ติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะการทำงานของไตและค่าโปแตสเซี่ยมในเลือด
	Mucormycosis 1-1.5 มก./กก. วันละครั้ง	หยดทางเส้นเลือดดำ	ติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะการทำงานของไตและค่าโปแตสเซี่ยมในเลือด
Liposomal amphotericin B (L-AmB)	Aspergillosis และ candidiasis 3-5 มก./กก. วันละครั้ง	หยดทางเส้นเลือดดำ	ติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะการทำงานของไตและค่าโปแตสเซี่ยมในเลือด
	Mucormycosis 5-10 มก./กก./วัน วันละครั้ง	หยดทางเส้นเลือดดำ	การติดเชื้อในระบบประสาทหรือในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะแนะนำให้ยา L-AmB ในขนาด 10 มก./กก./วัน ติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะการทำงานของไตและค่าโปแตสเซี่ยมในเลือด

ยาต้านเชื้อรา	ขนาดยา	การบริหารยา	คำแนะนำเพิ่มเติม
Azoles			
Fluconazole	วันที่ 1: 12 มก./กก. วันละครั้ง วันที่ 2 เป็นต้นไป: 6 มก./กก. วันละครั้ง	หยดทางเส้นเลือดดำ หรือรับประทาน	ให้ยาขนาดสูงสำหรับ *C. glabrata*
Isavuconazole	วันที่ 1-2: 200 มก. วันละ 3 ครั้ง วันที่ 3 เป็นต้นไป: 200 มก. วันละครั้ง	หยดทางเส้นเลือดดำ หรือรับประทาน	
Posaconazole delayed-release (DR) tablet	วันที่ 1: 300 มก. วันละ 2 ครั้ง วันที่ 2 เป็นต้นไป: 300 มก. วันละครั้ง	รับประทาน	ห้ามบดหรือหักเม็ดยา
Voriconazole	Aspergillosis วันที่ 1: 6 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง วันที่ 2 เป็นต้นไป: 4 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง	หยดทางเส้นเลือดดำ	**ควรพิจารณา**ติดตามระดับยาในเลือดหากทำได้
	Aspergillosis วันที่ 1: 400 มก. วันละ 2 ครั้ง วันที่ 2 เป็นต้นไป 200 มก. วันละ 2 ครั้ง	รับประทาน	ดูดซึมได้ดีตอนท้องว่าง **ควรพิจารณา**ติดตามระดับยาในเลือดหากทำได้
	Candidiasis วันที่ 1: 6 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง วันที่ 2 เป็นต้นไป: 3-4 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง	หยดทางเส้นเลือดดำ	สามารถใช้ในการรักษาการติดเชื้อ *Candida* ในกระแสเลือดที่ดื้อต่อ fluconazole แต่ยังไว voriconazole โดยเฉพาะ *C. krusei* และ *C. glabrata* ได้ **ควรพิจารณา**ติดตามระดับยาในเลือดหากทำได้

ยาต้านเชื้อรา	ขนาดยา	การบริหารยา	คำแนะนำเพิ่มเติม
	Candidiasis วันที่ 1: 400 มก. วันละ 2 ครั้ง วันที่ 2 เป็นต้นไป: 200 มก. วันละ 2 ครั้ง	รับประทาน	ดูดซึมได้ดีตอนท้องว่าง **ควรพิจารณา** ติดตามระดับยาในเลือดหากทำได้
Echinocandins			
Micafungin	100 มก. วันละครั้ง	หยดทางเส้นเลือดดำ	150 มก. วันละครั้ง สำหรับการติดเชื้อ *Candida* ที่ลิ้นหัวใจและลิ้นหัวใจเทียม
Anidulafungin	วันที่ 1: 200 มก. วันละครั้ง วันที่ 2 เป็นต้นไป: 100 มก. วันละครั้ง	หยดทางเส้นเลือดดำ	200 มก. วันละครั้ง สำหรับการติดเชื้อ *Candida* ที่ลิ้นหัวใจและลิ้นหัวใจเทียม
Pyrimidine analog			
Flucytosine	25 มก./กก. วันละ 4 ครั้ง	รับประทาน	เชื้อ *Candida* เกือบทุกสายพันธุ์ไวต่อยา ยกเว้น *C. krusei* มีข้อเสียคือหากนำมาใช้เป็นยาเดี่ยว เชื้อจะเกิดการดื้อยาอย่างรวดเร็ว ดังนั้นจึงควรใช้ร่วมกับยาอื่นในการรักษา

สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย
อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 7
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่
แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310
www.idthai.org
0-2716-6874 0-2716-6807