



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF COMMON INVASIVE FUNGAL DISEASES

IN CLINICAL PRACTICE

การวินิจฉัยและการรักษาโรคติดเชื้อราุกรานที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ

บรรณาธิการ
เมธี ชยะกุลศิริ



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF COMMON INVASIVE FUNGAL DISEASES

IN CLINICAL PRACTICE

การวินิจฉัยและการรักษาโรคติดเชื้อราุกรานที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ

บรรณาธิการ
เมธี ชยะกุลศิริ

การวินิจฉัยและการรักษาโรคติดเชื้อราุกรานที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ

Diagnosis and Treatment of Common Invasive Fungal Diseases in Clinical Practice

บรรณาธิการ เมธี ชยะกุลศิริ

พิมพ์ครั้งที่ 1 มีนาคม 2561

จำนวน 700 เล่ม

ราคา 950 บาท

สงวนลิขสิทธิ์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติการพิมพ์

ห้ามมิให้ทำซ้ำหรือลอกเลียนแบบโดยไม่ได้รับอนุญาต

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของสำนักหอสมุดแห่งชาติ

National Library of Thailand Cataloging in Publication Data

เมธี ชยะกุลศิริ.

การวินิจฉัยและการรักษาโรคติดเชื้อราุกรานที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ = Diagnosis and treatment of common invasive fungal diseases in clinical practice.-- กรุงเทพฯ : ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล, 2561.

248 หน้า.

1. มัยโคสิส. 2. เชื้อราก่อโรค. I. ชื่อเรื่อง.

616.969

ISBN 978-616-443-135-5

จัดพิมพ์และเผยแพร่โดย ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

2 ถนนวังหลัง แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

โทรศัพท์ 0 2419 7767

ออกแบบปก

เปรมากร คุณประเสริฐ

พิมพ์ที่

บริษัท พี.เอ. ลีฟวิ่ง จำกัด

4 ซอยสิรินธร 7 แขวงบางบำหรุ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700

โทรศัพท์ 0 2881 9890

“

ขออุทิศหนังสือเล่มนี้

แด่ บิดา มารดา และครอบครัวที่ให้การสนับสนุนในทุกด้านตลอดมา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลและคณาจารย์ทุกท่านที่ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้
ตั้งแต่นักศึกษาแพทย์จนเป็นอายุรแพทย์โรคติดเชื้อ
ตลอดจนสนับสนุนทุนเพื่อการวิจัยและการศึกษาต่อในต่างประเทศ
ศาสตราจารย์ John R. Perfect คุณครูด้านเชื้อราคนแรกของข้าพเจ้า
ผู้สร้างแรงบันดาลใจในการดูแลผู้ป่วยและงานวิจัยโรคติดเชื้อรา
ลูกศิษย์ทุกระดับที่ให้โอกาสข้าพเจ้าได้สอนและได้เรียนในเวลาเดียวกัน
และผู้ป่วยทุกคนที่เป็นครูให้ข้าพเจ้าได้เรียนรู้เสมอมา

”

คำนิยม

นายแพทย์เมธี ชยะกุลศิริสนใจเรื่องการติดเชื้อในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันโรคมบกพร่องตั้งแต่เป็นแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาโรคติดเชื้อและอายุรศาสตร์เขตร้อน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ตั้งแต่ พ.ศ. 2543 โดยทำวิจัยเรื่องการติดเชื้อในผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ เมื่อนายแพทย์เมธี ชยะกุลศิริเป็นอาจารย์ของสาขาวิชาโรคติดเชื้อและอายุรศาสตร์เขตร้อนเมื่อ พ.ศ. 2545 ซึ่งเป็นช่วงที่มีการระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสเอดส์ในประเทศไทย ผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสเอดส์ส่วนมากยังมิได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ที่มีประสิทธิภาพ จึงมีผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสเอดส์จำนวนมากที่มีการติดเชื้อฉวยโอกาสรวมทั้งเชื้อรา *Cryptococcus* ซึ่งอาจารย์เมธี ชยะกุลศิริสนใจเป็นพิเศษ อาจารย์เมธี ชยะกุลศิริจึงไปศึกษาต่อระดับปริญญาเอกและหลังปริญญาเอกที่ประเทศสหรัฐอเมริกาและออสเตรเลียเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของโรคติดเชื้อรา *Cryptococcus* ในการกำกับของผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อระดับโลก และอาจารย์เมธี ชยะกุลศิริมีผลงานวิจัยและบทความวิชาการเรื่องโรคติดเชื้อรา *Cryptococcus* หลายเรื่องในวารสารชั้นนำหลายฉบับ

อาจารย์เมธี ชยะกุลศิริมีประสบการณ์การรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อราและการวิจัยโรคติดเชื้อราและยาต้านเชื้อราขนานใหม่ๆ ในประเทศไทยมานานกว่า 15 ปี ดังนั้น การที่อาจารย์เมธี ชยะกุลศิริ เขียนหนังสือ เรื่อง การวินิจฉัยและการรักษาโรคติดเชื้อรารุกรานที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ เล่มนี้โดยนำประสบการณ์การรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อราและการวิจัยโรคติดเชื้อราและยาต้านเชื้อราขนานใหม่ ๆ ในประเทศไทยร่วมกับการนำเสนอข้อมูลเกี่ยวกับการวินิจฉัยและการรักษาโรคติดเชื้อราซึ่งมีความก้าวหน้ามากในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาถ่ายทอดในหนังสือเล่มนี้จึงเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ตรวจรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อราเพราะจะทำให้ผู้ป่วยโรคติดเชื้อราได้รับการวินิจฉัยโรคติดเชื้อราได้แม่นยำขึ้น รวดเร็วขึ้น ปลอดภัยขึ้น และได้รับการรักษาโรคติดเชื้อราที่มีประสิทธิผลและปลอดภัยจากผลข้างเคียงของยาต้านเชื้อรามากขึ้น

ศาสตราจารย์นายแพทย์วิษณุ ธรรมลิขิตกุล

หัวหน้าสาขาวิชาโรคติดเชื้อและอายุรศาสตร์เขตร้อน

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

มหาวิทยาลัยมหิดล

“โรคติดเชื้อรา” เป็นเสมือนยาฆมในเวชปฏิบัติ เนื่องด้วยราอาศัยอยู่ได้ในสิ่งแวดล้อมทั่วไปและมีความหลากหลายของสายพันธุ์ องค์ความรู้เกี่ยวกับกลไกการก่อโรคและรักษาโรคมักมีการปรับเปลี่ยนอย่างต่อเนื่อง และมีสิ่งที่ยังอยู่ในระหว่างศึกษาอยู่อีกมาก รวมไปถึงความไม่คุ้นเคยของแพทย์ในการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วย อาจทำให้แพทย์ขาดทักษะที่จำเป็นและรู้สึกเป็นเรื่องยากในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยเฉพาะโรคติดเชื้อราที่รุนแรงที่มักพบในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันผิดปกติ ทำให้การรักษาโรคมักมีความซับซ้อนมากยิ่งขึ้นและต้องอาศัยความเชี่ยวชาญแบบบูรณาการ

ในปัจจุบัน เทคโนโลยีการสืบสวนโรคติดเชื้อรามีความก้าวหน้าขึ้นมาก จึงทำให้มีโอกาสนิยามโรคได้แม่นยำมากขึ้น อย่างไรก็ตาม เทคนิคที่เป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยแยกชนิดของราและความไวต่อยาต้านเชื้อรานั้น ยังมีข้อจำกัดหลายประการ ห้องปฏิบัติการทั่วไปจึงไม่สามารถยืนยันการวินิจฉัยราบางสปีชีส์ และไม่สามารถทดสอบความไวต่อยาบางชนิดได้ ดังนั้น ประสพการณ์ของแพทย์ในการประเมินอาการทางคลินิกและความเข้าใจเกี่ยวกับโรค จึงเป็นเรื่องสำคัญมากในการวินิจฉัยโรคและวางแผนการรักษาที่เหมาะสม

หนังสือ **“การวินิจฉัยและการรักษาโรคติดเชื้อราที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ”** เล่มนี้ จึงมีค่าอย่างยิ่งที่จะตอบโจทยปัญหาข้างต้น และช่วยให้แพทย์มีความเข้าใจโรคติดเชื้อราที่มากขึ้น เป็นหนังสือที่นิพนธ์โดย **รศ.ดร.นพ.เมธี ชยะกุลศิริ** ซึ่งเป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อราชั้นนำในระดับนานาชาติ มีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยโรคติดเชื้อราจำนวนมาก ร่วมกับ **อ.ดร.พิริยาภรณ์ จงตระกูล** ซึ่งเป็นผู้เชี่ยวชาญด้านการสืบสวนทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยโรคติดเชื้อรา และมีความชำนาญมากที่สุดคนหนึ่งในวงการห้องปฏิบัติการ ดังนั้นหนังสือเล่มนี้จึงถูกเรียบเรียงขึ้นจากผู้รู้จริง ด้วยประสบการณ์ตรง อ่านง่าย เข้าใจง่าย โดยเน้นโรคติดเชื้อราที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ จึงมีประโยชน์อย่างยิ่งสำหรับแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ทุกสาขา รวมไปถึงนักศึกษาและผู้สนใจ

ข้าพเจ้าขอแสดงความชื่นชมผู้นิพนธ์ทั้งสองท่านเป็นอย่างยิ่ง ที่อุทิศตนในการศึกษาค้นคว้าความรู้เกี่ยวกับโรคติดเชื้อราอย่างต่อเนื่องมาเป็นเวลานาน และได้ทุ่มเทเรียบเรียงหนังสือที่มีคุณค่าเล่มนี้เพื่อให้เกิดการพัฒนาความเข้าใจเกี่ยวกับโรคติดเชื้อราที่พบบ่อย อันจะก่อให้เกิดประโยชน์อย่างมากในการวินิจฉัยโรค ดูแลรักษา และสร้างคุณภาพชีวิตที่ดีให้แก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ หนังสือเล่มนี้นับเป็นหนังสือด้านโรคติดเชื้อราที่ดีที่สุดเล่มหนึ่ง จึงเชื่อมั่นว่าท่านผู้อ่านทุกท่านจะได้นำไปใช้สร้างมาตรฐานที่ดีเกี่ยวกับโรคติดเชื้อราในเวชปฏิบัติ สมดังที่ผู้นิพนธ์มีความมุ่งมั่นตั้งใจให้เกิดขึ้น

ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ภัทรชัย กีรติสิน

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

มหาวิทยาลัยมหิดล

คำนำ

ความก้าวหน้าทางนวัตกรรมและเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้การรักษาโรคต่าง ๆ มีประสิทธิภาพมากขึ้นและผู้ป่วยมีอายุยืนยาวขึ้น ตัวอย่างเช่นการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดและยารักษาแบบมุ่งเป้า การปลูกถ่ายอวัยวะและการปลูกถ่ายไขกระดูกซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้นทุกปี การดูแลรักษาผู้ป่วยในหอผู้ป่วยหนักซึ่งมีเครื่องมือที่ทันสมัย มีการใส่ท่อหรือสายสวนต่าง ๆ ในร่างกายเพื่อประคับประคอง ช่วยชีวิตผู้ป่วยตลอดจนมีการใช้ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา การรักษาเหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ดีขึ้นแต่ผลที่เกิดขึ้นจากวิวัฒนาการทางการแพทย์เหล่านี้คือภาวะแทรกซ้อน เช่น การติดเชื้อราชนิดรุกรานจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันซึ่งเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง

โรคติดเชื้อรากรานเป็นปัญหาที่สำคัญทั่วโลก รวมทั้งในประเทศไทย ในระยะเวลากว่า 20 ปีที่ผ่านมาอุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อรากรานเพิ่มมากขึ้นโดยเริ่มตั้งแต่ในช่วงที่มีการระบาดของโรคเอดส์ ถึงแม้ว่าในปัจจุบันผู้ป่วยโรคเอดส์จะเข้าถึงยาต้านไวรัสมากขึ้นแต่ปัญหาของโรคติดเชื้อรากรานยังไม่มีแนวโน้มที่จะลดลงเนื่องจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันจำนวนมาก ดังนั้นโรคติดเชื้อรากรานยังคงเป็นปัญหาที่สำคัญถึงแม้ว่าระบาดวิทยาจะเปลี่ยนไป

ในอดีตยาด้านเชื้อราไม่มากนัก สมัยที่ข้าพเจ้าเป็นนักศึกษาแพทย์มีเพียงยา amphotericin B และยา triazole เพียงไม่กี่ชนิดเท่านั้น ในขณะที่นั้นไม่มีผู้สนใจโรคติดเชื้อรามากนัก เมื่อข้าพเจ้าสำเร็จการฝึกอบรมอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อและเป็นอาจารย์ที่คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ข้าพเจ้าได้รับคำแนะนำจากศาสตราจารย์นายแพทย์วิชญ์ ธรรมลิขิตกุลให้ศึกษาต่อทางด้านโรคติดเชื้อรา ข้าพเจ้าจึงได้มีโอกาสดำเนินการวิจัยทางด้านอนุชีววิทยาของเชื้อรา *Cryptococcus* และศึกษาต่อปริญญาเอกที่ต่างประเทศข้าพเจ้าพบว่าโรคติดเชื้อรา มีความสำคัญและมีองค์ความรู้หลายอย่างที่ยังต้องศึกษาค้นคว้าต่อ เมื่อข้าพเจ้าได้กลับมาปฏิบัติงานที่คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ได้ทำการวิจัยต่อยอดและศึกษาหาความรู้ตลอดจนพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อราให้ดียิ่งขึ้น เช่น การพัฒนาการตรวจวัดระดับยา triazole ทั้ง 3 ชนิดในโรงพยาบาลศิริราช การศึกษาระบาดวิทยาของโรคติดเชื้อราชนิดต่าง ๆ และการสร้างทีมแพทย์ที่ดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันผิดปกติโดยเฉพาะผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะและปลูกถ่ายไขกระดูกซึ่งมีอุบัติการณ์การติดเชื้อราสูง

ในประเทศไทยยังไม่มีหนังสือโรคติดเชื้อราโดยเฉพาะ โดยทั่วไปบทความโรคติดเชื้อรามักเป็นส่วนหนึ่งของหนังสือโรคติดเชื้อหรืออายุรศาสตร์ทั่วไป จากแรงบันดาลใจเหล่านี้ทำให้ข้าพเจ้ามีความคิดที่จะเขียนหนังสือโรคติดเชื้อรากรานที่รวบรวมข้อมูลที่ทันสมัยและประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยโรคติดเชื้อรากรานมากกว่า 15 ปี หนังสือเล่มนี้จึงเกิดขึ้นโดยได้รับความร่วมมือจากอาจารย์ ดร. พริยาภรณ์ จงตระกูล ซึ่งเป็นอาจารย์ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลที่สนใจทางด้านเชื้อรามาร่วมนิพนธ์ด้วย เมื่อข้าพเจ้าเรียน

เชิญอาจารย์ปริยาภรณ์มาร่วมนิพนธ์นั้น อาจารย์ได้ตอบรับทันทีเนื่องจากอาจารย์มีแนวคิดที่อยากจะเขียนหนังสือเกี่ยวกับเชื้อราอยู่แล้ว วัตถุประสงค์ของหนังสือเล่มนี้เพื่อเป็นแหล่งข้อมูลที่ครอบคลุมเนื้อหาสำคัญของโรคติดเชื้อราที่พบบ่อยสำหรับอายุรแพทย์โรคติดเชื้อ อายุรแพทย์ทั่วไป แพทย์ที่สนใจโรคติดเชื้อ แพทย์ประจำบ้าน เภสัชกร นักจุลชีววิทยา ตลอดจนนักศึกษาแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องเพื่อที่ใช้อ่านเพิ่มเติมความรู้

หนังสือเล่มนี้ ได้เน้นถึงโรคติดเชื้อราที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติเนื่องจากต้องการให้นำไปใช้ได้จริง เนื้อหาในหนังสือเล่มนี้นอกจากจะประยุกต์แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาของต่างประเทศแล้ว ผู้นิพนธ์ยังได้สอดแทรกประสบการณ์ส่วนตัวลงไปด้วย เนื่องจากแนวทางการรักษาของต่างประเทศนั้นบางครั้งไม่สามารถใช้ได้จริงในบริบทของประเทศไทยซึ่งมีความแตกต่างทางระบาดวิทยา ลักษณะผู้ป่วยและนโยบายสาธารณสุข ภาพประกอบทั้งหมดในหนังสือเล่มนี้ สำหรับภาพวาดเป็นภาพที่วาดขึ้นเองทั้งหมดจากผู้นิพนธ์โดยได้รับความช่วยเหลือจากสถานเทคโนโลยีการศึกษาแพทยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล สำหรับภาพถ่ายเป็นภาพที่ผู้นิพนธ์ถ่ายเองเป็นส่วนใหญ่ซึ่งได้รวบรวมมาตลอดระยะเวลาการเป็นอายุรแพทย์โรคติดเชื้อมากกว่า 15 ปี บางภาพได้รับจากลูกศิษย์ซึ่งได้ขออนุญาตในการนำมาลงตีพิมพ์ในหนังสือเล่มนี้แล้ว ภาพถ่ายทั้งหมดเป็นภาพที่ไม่เคยตีพิมพ์ที่ไหนมาก่อน

หนังสือเล่มนี้ประกอบด้วย 5 ส่วน ส่วนแรกคือบทนำที่บรรยายถึงความสำคัญของโรคติดเชื้อราในประเทศไทย ส่วนที่ 2 ประกอบด้วยการตรวจวินิจฉัยโรคติดเชื้อราในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาซึ่งนิพนธ์โดยอาจารย์ ดร. ปริยาภรณ์ จงตระกูล ส่วนที่ 3 ประกอบด้วยโรคติดเชื้อราที่มาจากเชื้อราชนิดยีสต์ ส่วนที่ 4 ประกอบด้วยโรคติดเชื้อราที่มาจากเชื้อราชนิดราสายและส่วนที่ 5 ประกอบด้วยโรคติดเชื้อราที่มาจากเชื้อราสองรูป

ในนามของคณะผู้นิพนธ์ผู้จัดทำหนังสือเล่มนี้หวังเป็นอย่างยิ่งว่าหนังสือเล่มนี้จะเป็นแหล่งข้อมูลที่สำคัญที่ช่วยให้ผู้อ่านมีความรู้ความเข้าใจของโรคติดเชื้อราเป็นอย่างดีและสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยให้ดียิ่งขึ้น หากมีข้อบกพร่องประการใดทางผู้นิพนธ์ขอน้อมรับเพื่อนำไปปรับปรุงให้ดียิ่งขึ้น

เมธี ขยะกุลศิริ

บรรณาธิการ

คำชี้แจง

เนื้อหาในบทที่ 4-9 และ 11-12 ซึ่งเป็นรายละเอียดของโรคติดเชื้อราแต่ละชนิดจะเรียงหัวข้อในรูปแบบเดียวกันคือ บทนำ เชื้อก่อโรค พยาธิกำเนิด ระบาดวิทยา ลักษณะทางคลินิก การวินิจฉัย การรักษา การพยากรณ์โรค การป้องกันและบทสรุป สำหรับบทที่ 10 ซึ่งกล่าวถึงโรคติดเชื้อรา 2 โรคนั้นผู้พิมพ์ได้ทำให้กระชับขึ้นโดยมีบทนำ ช่วงต้นและบทสรุปช่วงท้าย ส่วนช่วงกลางจะแยกเป็นโรคติดเชื้อรา 2 โรคซึ่งแต่ละโรคจะกล่าวถึงเชื้อก่อโรค พยาธิกำเนิด ระบาดวิทยา ลักษณะทางคลินิก การวินิจฉัย การรักษาและการพยากรณ์โรค สำหรับบทที่ 1-3 นั้นมีหัวข้อที่แตกต่างกันเนื่องจากเป็นเนื้อหาเฉพาะที่แตกต่างจากบทอื่น

ในการเขียนหนังสือเล่มนี้ผู้พิมพ์พยายามใช้ภาษาไทยแทนภาษาอังกฤษให้มากที่สุดเท่าที่เป็นไปได้โดยให้ยังคงความถูกต้องทั้งทางด้านภาษาและความหมาย เช่น โรคติดเชื้อรากรุกราน ใช้แทนคำว่า invasive fungal disease ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ใช้แทนคำว่า sepsis ราสาย ใช้แทนคำว่า mold ราสองรูป ใช้แทนคำว่า dimorphic fungi กรณีที่มีการใช้คำแปลศัพท์เป็นภาษาไทยและเป็นคำที่อาจจะไม่คุ้นเคย จะวงเล็บเป็นภาษาอังกฤษไว้ 1 ครั้งเมื่อมีการเขียนถึงครั้งแรกในแต่ละบท

เพื่อป้องกันความสับสนและให้เข้าใจว่าผู้พิมพ์จำเป็นต้องใช้คำทับศัพท์ภาษาอังกฤษเป็นภาษาไทยในบางกรณีสำหรับศัพท์ที่ไม่มีคำแปลภาษาไทยทดแทนได้หรือมีแต่ไม่คุ้นเคย เช่นคำว่า ยีสต์ ไฟลัม ยีสส์ สปีชีส์ ยีน คอนิเดีย

สำหรับศัพท์บางคำที่แปลเป็นภาษาไทยได้ยากหรือแปลแล้วอาจมีความสับสนหรือเข้าใจผิดความหมาย และศัพท์ภาษาอังกฤษเหล่านั้นเป็นที่รู้จักกันดีกว่าภาษาไทย ผู้พิมพ์จึงได้ใช้เป็นภาษาอังกฤษทั้งหมดโดยไม่แปล ได้แก่ ชื่อเชื้อก่อโรค เช่น *Candida*, *Aspergillus* ชื่อโรคบางโรค เช่น aspergillosis, cryptococcosis, mucormycosis ชื่อเอนไซม์ เช่น trehalose-6-phosphate synthase ชื่อสารบางอย่าง เช่น cyclic adenosine monophosphate ชื่อเฉพาะบางอย่าง เช่น Sabouraud Dextrose Agar, graft versus host disease, colony, lateral flow assay

สำหรับชื่อเชื้อในระดับยีสส์และสปีชีส์ ผู้พิมพ์จะเขียนด้วยตัวเอียงและขึ้นต้นด้วยตัวพิมพ์ใหญ่ ส่วนชื่อเชื้อในระดับสูงกว่ายีสส์จะเขียนด้วยตัวตรงและขึ้นต้นด้วยตัวพิมพ์ใหญ่ ทั้งนี้ยึดแนวทางการเขียนจากตำรามาตรฐานทางจุลชีววิทยาคือ Medical Microbiology สำหรับชื่อยีนจะเขียนด้วยตัวเอียงพิมพ์ใหญ่ทั้งหมด ส่วนโปรตีนหรือเอนไซม์ซึ่งสร้างจากยีนนั้นจะเขียนด้วยตัวตรงและขึ้นต้นด้วยตัวพิมพ์ใหญ่ เช่น ยีน *PLC1* ควบคุมการสร้างโปรตีน Plc1 หรือเอนไซม์ phospholipase C1

ผู้พิมพ์ใช้เครื่องหมายจุลภาคเพื่อคั่นประโยคเพื่อให้เข้าใจความหมายได้ดีสำหรับภาษาอังกฤษแต่ไม่ได้ใช้ในคำภาษาไทยและใช้รูปแบบเดียวกันตลอดทั้งเล่ม สำหรับตัวเลขผู้พิมพ์ใช้เป็นตัวเลขอารบิกตลอดทั้งเล่ม เนื่องจากการใช้เลขไทยอาจมีความไม่เหมาะสมในบางตำแหน่ง เช่น บรรณานุกรม หากใช้เลขไทยปนกับภาษาอังกฤษจะทำให้อ่านยากและสับสนได้ อย่างไรก็ตามผู้พิมพ์ใช้คำว่าร้อยละแทนคำว่าเปอร์เซ็นต์ และตำราเล่มนี้ผู้พิมพ์ใช้ปีคริสต์ศักราชแทนพุทธศักราชทั้งหมดเพื่อให้่ายในการสืบค้นและอ้างอิงกับวารสารต่างประเทศ

เมธี ขยะกุลศิริ
บรรณาธิการ

กิตติกรรมประกาศ

ในนามของผู้พิมพ์ขอขอบคุณผู้มีส่วนเกี่ยวข้องที่ทำให้หนังสือ “การวินิจฉัยและการรักษาโรคติดเชื้อรา รุกรานที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ” เล่มนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดีซึ่งบุคคลเหล่านี้ให้การช่วยเหลือและสนับสนุนอย่างดียิ่ง

ขอขอบพระคุณคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลและคณาจารย์ของคณะที่อบรมสั่งสอนและให้ความรู้ตลอดมาและให้โอกาสผู้พิมพ์ได้ทำงานดูแลผู้ป่วยและงานวิจัยอย่างต่อเนื่อง

ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์นายแพทย์สัญญา สุขพนินันท์ ที่กรุณาให้คำแนะนำที่มีคุณค่าทางด้านการเขียนหนังสือ

ขอขอบคุณสถานเทคโนโลยีการศึกษาแพทยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ที่ให้ความช่วยเหลือในการวาดภาพประกอบในหนังสือเล่มนี้ ได้แก่ นางสาวกนกพร สุริยพรพันธ์

ขอขอบคุณแพทย์หญิงเปรมมากร คุณประเสริฐ ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการออกแบบปก

ขอขอบคุณอายุรแพทย์โรคติดเชื้อ พยาธิแพทย์ ศัลยแพทย์ และทันตแพทย์ ทั้งที่เป็นลูกศิษย์ เพื่อนแพทย์ และอาจารย์แพทย์ ที่มีส่วนช่วยเหลือในการเขียนหนังสือเล่มนี้ ได้แก่ นายแพทย์วุฒิเศรษฐ์ ฐิตินันท์เมือง (อนุเคราะห์ภาพที่ 10.1 ง. ภาพที่ 10.1 จ. ภาพที่ 11.1 ภาพที่ 11.2 ง.) นายแพทย์ธีรวัฒน์ นาคสงวน (อนุเคราะห์ภาพที่ 12.2) แพทย์หญิงสุวตติยา กิจศรีธณย์ (อนุเคราะห์ภาพที่ 5.6 ก.) แพทย์หญิงจตุพร ไสยรินทร์ (อนุเคราะห์ภาพที่ 8.1 ก. ภาพที่ 10.1 ข. ภาพที่ 10.1 ค.) นายแพทย์พีระพัชร ไทยสยาม (อนุเคราะห์ภาพที่ 5.4 ข.) แพทย์หญิงณัฐวรรณ พลละวดีไธทย (อนุเคราะห์ภาพที่ 10.1 ก.) อาจารย์นายแพทย์ภาคภูมิ พุ่มพวง (อนุเคราะห์ภาพที่ 10.2) ทันตแพทย์หญิงนนทียา ธนพัฒน์กิติ (อนุเคราะห์ภาพที่ 11.2 ข.) อาจารย์นายแพทย์ชินนทร์ ลำช้า (อนุเคราะห์ภาพที่ 4.4) นายแพทย์ธีรวิทย์ จรูญรังษี (อนุเคราะห์ภาพที่ 5.6 ค. ภาพที่ 5.6 ฉ. ภาพที่ 7.6 ภาพที่ 8.3 ภาพที่ 11.4) ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงนาเรี วรรณิสสร (อนุเคราะห์ภาพที่ 5.6 ข. ภาพที่ 5.6 ง. ภาพที่ 5.6 จ.) และอาจารย์แพทย์หญิงวิภาพัชร วิกกี เกลิมวัย (อนุเคราะห์ภาพที่ 6.1)

ขอขอบคุณนายแพทย์สุรสิทธิ์ ศรีหาสารและอาจารย์แพทย์หญิงจตุพร ชยะกุลศิริ ที่ให้คำแนะนำด้านการอ่านภาพรังสีวิทยา

ขอขอบคุณอาจารย์นายแพทย์ภาคภูมิ พุ่มพวง อนุเคราะห์ช่วยพิสูจน์อักษร

ขอขอบคุณนางสุกัญญา ฉันทบุญช่วย สาขาวิชาโรคติดเชื้อและอายุรศาสตร์เขตร้อนที่ให้ความช่วยเหลือเรื่องงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการพิมพ์หนังสือเล่มนี้

ผู้พิมพ์รู้สึกขอบพระคุณในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมาข้างต้นที่ทำให้หนังสือเล่มนี้บรรลุตามวัตถุประสงค์ทุกประการ จึงขอกราบขอบพระคุณมา ณ โอกาสนี้

เมธี ชยะกุลศิริ

บรรณาธิการ

รายนามผู้นิพนธ์

เมธี ชยะกุลศิริ

พ.บ. (เกียรตินิยมอันดับ 1)

ป. บัณฑิตทางวิทยาศาสตร์การแพทย์คลินิก (อายุรศาสตร์)

ว.ว. (อายุรศาสตร์)

ว.ว. (อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ)

Certificate research fellowship in Molecular Mycology, Duke University

Ph.D. (Infectious Diseases and Immunology)

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

พิริยาภรณ์ จงตระกูล

วท.บ. (เทคนิคการแพทย์)

วท.ม. (จุลชีววิทยา)

Ph.D. (Medical Science)

อาจารย์ ภาควิชาจุลชีววิทยา

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

Introduction

บทที่ 1	ความสำคัญของโรคติดเชื้อราุกรานในประเทศไทย	1
	Importance of invasive fungal diseases in Thailand	

จุลชีววิทยาของเชื้อก่อโรคและการวินิจฉัยโรคติดเชื้อราุกราน

Microbiology of pathogenic fungi and diagnosis of invasive fungal diseases

บทที่ 2	การตรวจทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยโรคติดเชื้อราุกราน	9
	Laboratory testing for diagnosis of invasive fungal diseases	
บทที่ 3	การพิสูจน์ชนิดเชื้อราก่อโรครุกรานที่พบบ่อย	31
	Identification of common invasive fungal pathogens	

โรคติดเชื้อรายีสต์ที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ

Common yeast infections in clinical practice

บทที่ 4	โรคติดเชื้อรา <i>Candida</i> (Candidiasis)	61
บทที่ 5	โรคติดเชื้อรา <i>Cryptococcus</i> (Cryptococcosis)	83
บทที่ 6	โรคติดเชื้อรา <i>Pneumocystis</i> (Pneumocystosis)	115

โรคติดเชื้อราสายที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ

Common mold infections in clinical practice

บทที่ 7	โรคติดเชื้อรา <i>Aspergillus</i> (Aspergillosis)	127
บทที่ 8	โรคติดเชื้อรากลุ่ม Mucorales (Mucormycosis)	151
บทที่ 9	โรคติดเชื้อราสาย hyaline (Hyalohyphomycosis)	167
บทที่ 10	โรคติดเชื้อราดำ (Phaeohyphomycosis)	179

โรคติดเชื้อราสองรูปที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ

Common dimorphic fungal infections in clinical practice

บทที่ 11	โรคติดเชื้อรา <i>Histoplasma</i> (Histoplasmosis)	189
บทที่ 12	โรคติดเชื้อรา <i>Talaromyces marneffe</i> (Talaromycosis)	203

ดัชนี/Index	215
-------------	-----

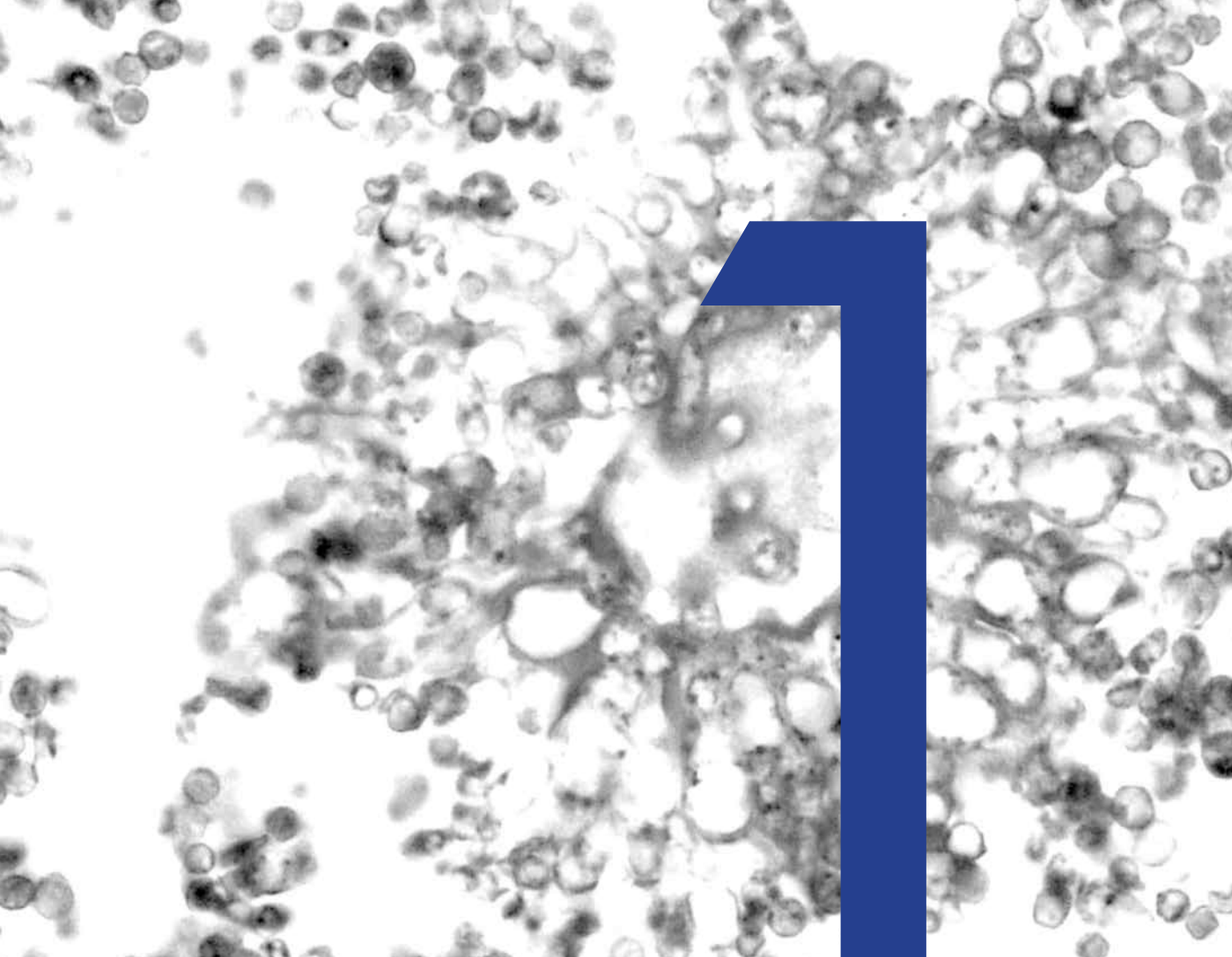
สารบัญภาพ

ภาพที่ 2.1	ภาพสายราจากการตรวจสอบสิ่งส่งตรวจโดยตรง	14
ภาพที่ 2.2	เซลล์เยื่อทางเดินหายใจชนิด ciliated columnar epithelial cells ภายในช่องปอด	15
ภาพที่ 2.3	แสดงผลการทดสอบ cryptococcal antigen โดยวิธี immunochromatography	28
ภาพที่ 3.1	ลักษณะ colony ของ <i>Candida albicans</i>	33
ภาพที่ 3.2	รูปร่างของ <i>Candida albicans</i> เมื่อดูจาก wet preparation และการย้อมสีแกรม	34
ภาพที่ 3.3	ลักษณะของ <i>Candida albicans</i> (germ tube และ chlamydoconidia)	34
ภาพที่ 3.4	Chrome agar ในการวินิจฉัยสปีชีส์ต่าง ๆ ของ <i>Candida</i> ที่พบบ่อย	35
ภาพที่ 3.5	Colony ของ <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> บนอาหารเลี้ยงเชื้อ	37
ภาพที่ 3.6	การตรวจ <i>Cryptococcus</i> จากสิ่งส่งตรวจโดยตรงโดยใช้กล้องจุลทรรศน์	38
ภาพที่ 3.7	การพิสูจน์เชื้อ <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	39
ภาพที่ 3.8	ลักษณะ colony ของ <i>Aspergillus fumigatus</i>	40
ภาพที่ 3.9	ลักษณะภายใต้กล้องจุลทรรศน์ของ <i>Aspergillus fumigatus</i>	41
ภาพที่ 3.10	การตรวจเชื้อ <i>Aspergillus fumigatus</i> โดยการดูสดโดยตรงจากสิ่งส่งตรวจ	42
ภาพที่ 3.11	ลักษณะ colony ของ <i>Rhizopus microsporus</i>	43
ภาพที่ 3.12	ลักษณะภายใต้กล้องจุลทรรศน์ของ <i>Rhizopus microsporus</i>	44
ภาพที่ 3.13	ลักษณะ colony ของ <i>Fusarium</i>	45
ภาพที่ 3.14	ลักษณะภายใต้กล้องจุลทรรศน์ของ <i>Fusarium</i>	46
ภาพที่ 3.15	KOH preparation จากรอยโรคที่ผิวหนังของผู้ป่วยโรค disseminated fusariosis	47
ภาพที่ 3.16	ลักษณะ colony ของ <i>Scedosporium apiospermum</i> complex	47
ภาพที่ 3.17	ลักษณะคอนิเดียของ <i>Scedosporium apiospermum</i> complex ภายใต้กล้องจุลทรรศน์	48
ภาพที่ 3.18	การตรวจสอบสิ่งส่งตรวจโดยตรงโดยใช้กล้องจุลทรรศน์พิสูจน์เชื้อ <i>Cladophialophora bantiana</i>	49
ภาพที่ 3.19	ตัวอย่างลักษณะ colony และคอนิเดียของราดำที่ขึ้นเร็วและสร้างคอนิเดียขนาดใหญ่	50
ภาพที่ 3.20	ลักษณะ colony ของ <i>Histoplasma capsulatum</i>	51
ภาพที่ 3.21	ลักษณะ <i>Histoplasma capsulatum</i> จากน้ำล้างปอดโดยการย้อมสีแกรม	53
ภาพที่ 3.22	ลักษณะ <i>Histoplasma capsulatum</i> ภายใต้กล้องจุลทรรศน์	53
ภาพที่ 3.23	ลักษณะ <i>Talaromyces marneffe</i> จากตุ่มหนองที่ผิวหนังโดยการย้อมสี	54
ภาพที่ 3.24	ลักษณะ colony ของ <i>Talaromyces marneffe</i> ที่เพาะขึ้นจากสิ่งส่งตรวจ	55
ภาพที่ 3.25	ลักษณะ <i>Talaromyces marneffe</i> ภายใต้กล้องจุลทรรศน์	56
ภาพที่ 4.1	พยาธิกำเนิดของโรคติดเชื้อรา <i>Candida</i> แบบรุกราน	65
ภาพที่ 4.2	ลักษณะรอยโรคที่ผิวหนังของผู้ป่วยโรคติดเชื้อรา <i>Candida</i> แพร่กระจายเฉียบพลัน	68

ภาพที่ 4.3	ลักษณะเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องของผู้ป่วยโรคติดเชื้อรา <i>Candida</i> แพร่กระจายเรื้อรัง	68
ภาพที่ 4.4	ลักษณะภายในข้อที่เห็นจากการส่องกล้องในผู้ป่วยติดเชื้อ <i>Candida krusei</i> ที่ข้อเข่า	70
ภาพที่ 5.1	การติดเชื้อ <i>Cryptococcus</i> และการเกิดโรค cryptococcosis	87
ภาพที่ 5.2	ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองของผู้ป่วย cryptococcal meningoencephalitis	92
ภาพที่ 5.3	ภาพรังสีทรวงอกของผู้ป่วย pulmonary cryptococcosis	93
ภาพที่ 5.4	ตัวอย่างภาพรอยโรคที่ผิวหนังของผู้ป่วย cutaneous cryptococcosis	93
ภาพที่ 5.5	การตรวจน้ำไขสันหลังด้วยหมึกอินเดียของเชื้อ <i>Cryptococcus</i> พบลักษณะของเชื้อราตัวกลมและมีแคปซูลล้อมรอบ	96
ภาพที่ 5.6	ลักษณะของเชื้อรา <i>Cryptococcus</i> เมื่อย้อมด้วยสีชนิดต่าง ๆ	97
ภาพที่ 6.1	การย้อมสิ่งส่งตรวจจากระบบทางเดินหายใจเพื่อวินิจฉัยโรคปอดอักเสบจากเชื้อ <i>Pneumocystis</i>	120
ภาพที่ 7.1	พยาธิกำเนิดและการวินิจฉัยโรคติดเชื้อรา <i>Aspergillus</i> ที่ปอดแบบบูรณาการ	131
ภาพที่ 7.2	ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของผู้ป่วยโรค aspergilloma ที่ปอดซ้าย	135
ภาพที่ 7.3	ภาพรังสีทรวงอกของผู้ป่วยโรคติดเชื้อรา <i>Aspergillus</i> ที่ปอดแบบบูรณาการ	136
ภาพที่ 7.4	ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของปอดผู้ป่วยโรคติดเชื้อรา <i>Aspergillus</i> ที่ปอดแบบบูรณาการ	137
ภาพที่ 7.5	ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองผู้ป่วยโรคติดเชื้อรา <i>Aspergillus</i> ที่สมองแบบบูรณาการ	138
ภาพที่ 7.6	การตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อจากผู้ป่วยโรคติดเชื้อ <i>Aspergillus</i> แบบบูรณาการ	139
ภาพที่ 8.1	รอยโรคในช่องปากของผู้ป่วยโรค mucormycosis ที่จมูกและสมอง (rhinocerebral mucormycosis)	157
ภาพที่ 8.2	ภาพรังสีทรวงอกและเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกของผู้ป่วยโรค mucormycosis ที่ปอด	159
ภาพที่ 8.3	ชิ้นเนื้อจากเยื่อจมูกผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นโรค mucormycosis	161
ภาพที่ 9.1	รอยโรคที่ผิวหนังในผู้ป่วย fusariosis	171
ภาพที่ 10.1	ผู้ป่วยติดเชื้อราดำที่ผิวหนังและชั้นใต้ผิวหนัง	184
ภาพที่ 10.2	สายรา <i>Curvularia</i> จากการดูด้วยกล้องจุลทรรศน์	185
ภาพที่ 11.1	ตุ่มที่ผิวหนังในผู้ป่วยโรค progressive disseminated histoplasmosis	194
ภาพที่ 11.2	รอยโรคในปากของผู้ป่วยโรค progressive disseminated histoplasmosis	195
ภาพที่ 11.3	ภาพรังสีทรวงอก ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกและช่องท้องในผู้ป่วยโรค histoplasmosis	196
ภาพที่ 11.4	ลักษณะของเชื้อ <i>Histoplasma capsulatum</i> จากการตรวจชิ้นเนื้อไขกระดูกทางพยาธิวิทยาและการเจาะดูดต่อมน้ำเหลือง	198
ภาพที่ 12.1	ตุ่มที่แก้มของผู้ป่วยโรค talaromycosis	207
ภาพที่ 12.2	<i>Talaromyces marneffei</i> ในรูปแบบยีสต์จากการย้อมสีไรต์จากสิ่งส่งตรวจ	208

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1.1	ขนาดของปัญหาและปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของโรคติดเชื้อราที่พบบ่อยในประเทศไทย	3
ตารางที่ 4.1	ลักษณะความไวของเชื้อ <i>Candida</i> spp. ต่อยาด้านเชื้อรา	73
ตารางที่ 5.1	การจำแนกเชื้อรา <i>Cryptococcus</i> เป็นสปีชีส์ serotype และ molecular type	86
ตารางที่ 5.2	ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรค cryptococcosis ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันผิดปกติสาเหตุอื่น และผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติ	95



ความสำคัญ
ของโรคติดเชื้อราุกรานในประเทศไทย
(Importance of Invasive Fungal Diseases in Thailand)

เมธี ชยะกุลศิริ

บทนำ

เชื้อราในโลกนี้มีประมาณ 1.5 ล้านสปีชีส์อาศัยอยู่ในสิ่งแวดล้อมทั่วไปและเป็นส่วนหนึ่งของระบบนิเวศซึ่งส่วนใหญ่ไม่ก่อโรค ในจำนวนนี้มีประมาณ 300 สปีชีส์ที่ก่อโรคในมนุษย์⁽¹⁾ เชื้อราก่อโรค (pathogenic fungi) ที่พบบ่อยมีเพียงไม่เกิน 10 ยีสต์ เช่น *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis* นอกจากนี้ยังมีโรคติดเชื้อราประจำถิ่น (endemic mycoses) ซึ่งพบได้บ่อยในบางพื้นที่ เช่น *talaromycosis* ในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้รวมถึงประเทศไทย หรือ *histoplasmosis* ในพื้นที่ Midwest ของสหรัฐอเมริกา คาดว่ามีผู้ป่วยโรคติดเชื้อราประมาณ 300 ล้านคนทั่วโลกและในจำนวนนี้มีผู้ป่วยเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อราประมาณ 1.6 ล้านคนต่อปี ซึ่งใกล้เคียงกับผู้เสียชีวิตจากวัณโรคและมากกว่าจำนวนผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็ง⁽²⁾ แม้กระนั้นก็ตามประเทศที่มีระบบการเฝ้าระวังโรคติดเชื้อราที่เป็นโยบายระดับชาติมีเพียงไม่เกิน 10 ประเทศทั่วโลก ในขณะที่หลายประเทศรวมถึงองค์การอนามัยโลกให้ความสำคัญในการจัดการเชื้อแบคทีเรียดื้อยาซึ่งเป็นปัญหามากในปัจจุบัน แต่โรคติดเชื้อราซึ่งเป็สาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญสาเหตุหนึ่งของประชากรโลกยังไม่มีระบบการจัดการมากนัก

ปัญหาโรคติดเชื้อราทุรารานในประเทศไทย

โรคติดเชื้อราทุรารานมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นทั่วโลก ในสหรัฐอเมริกาพบว่าเชื้อราเป็นสาเหตุของภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) เพิ่มขึ้น⁽³⁾ และเชื้อรา *Candida* เป็นสาเหตุอันดับที่ 4 ของการติดเชื้อในกระแสเลือด⁽⁴⁾ ส่วนในประเทศไทยเมื่อประมาณ 20 ปีก่อนขณะที่มีการระบาดของโรคเอดส์และผู้ป่วยยังมีข้อจำกัดในการเข้าถึงยาต้านไวรัสเอชไอวีนั้นพบว่ามีอุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อราเพิ่มขึ้น ได้แก่ โรคติดเชื้อรา *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*, *Talaromyces marneffeii* ในช่วง 10 ถึง 20 ปีที่ผ่านมาผู้ป่วยโรคเอดส์ได้รับยาต้านไวรัสมากขึ้นและมีภูมิคุ้มกันที่ดีขึ้น ทำให้อุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อราลดลงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่วิวัฒนาการทางด้านการแพทย์ในด้านอื่นกลับมีส่วนทำให้โรคติดเชื้อรากลับมามีบทบาทขึ้นอีก เช่น การรักษาโรคมะเร็งด้วยยาใหม่ ๆ ที่มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันส่วนต่าง ๆ การปลูกถ่ายไขกระดูกและการปลูกถ่ายอวัยวะ การใช้ยากลุ่ม monoclonal antibody, biologic agent หรือ small molecule kinase inhibitor⁽⁵⁾ การรักษาเพื่อยื้อชีวิตผู้ป่วยในหออภิบาลผู้ป่วยหนักในโรงพยาบาล ตลอดจนการให้ยาต้านจุลชีพหลายขนานติดต่อกันเป็นเวลานานจนทำให้ระบบนิเวศของเชื้อในทางเดินอาหารผู้ป่วยเปลี่ยนไป รวมถึงการผ่าตัดและการใส่ท่อหรือสายสวนต่าง ๆ ในร่างกาย ทั้งหมดนี้ล้วนแต่เป็นเหตุส่งเสริมให้เกิดโรคติดเชื้อราทุรารานมากขึ้นทั้งสิ้น⁽⁶⁾

ผู้นิพนธ์และคณะได้ศึกษาไว้ว่าในแต่ละปี ประชากรไทยป่วยเป็นโรคติดเชื้อราชนิดรุนแรงประมาณ ร้อยละ 1.93 หรือประมาณ 1.2 ล้านคนต่อปี ซึ่งในจำนวนนี้เป็นโรคติดเชื้อรา *Candida* ในกระแสเลือด

มากที่สุดคือประมาณ 13.3 รายต่อประชากร 1 แสนคนต่อปี รองลงมาคือโรคติดเชื้อรา *Cryptococcus*, *Pneumocystis* และ *Aspergillus*⁽⁷⁾ ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 1.1

ตารางที่ 1.1 ขนาดของปัญหาและปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของโรคติดเชื้อราุกรานที่พบบ่อยในประเทศไทย⁽⁷⁾

โรคติดเชื้อราุกราน	อัตราเกิดโรคต่อประชากร 1 แสนคน	ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ
โรคติดเชื้อรา <i>Candida</i> ในกระแสเลือด	13.3	ผู้ป่วยในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก โรคมะเร็ง ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ
โรคติดเชื้อรา <i>Cryptococcus</i>	4.2	โรคเอดส์ ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน
โรคติดเชื้อรา <i>Pneumocystis</i>	2.6	โรคเอดส์ ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน
โรคติดเชื้อรา <i>Aspergillus</i> แบบรุกราน	1.4	โรคมะเร็ง ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน
โรคติดเชื้อรากลุ่ม <i>Mucorales</i>	0.2	โรคมะเร็ง ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน โรคเบาหวาน
โรคติดเชื้อรา <i>Talaromyces marneffei</i>	0.3	โรคเอดส์
โรคติดเชื้อรา <i>Histoplasma</i>	น้อยกว่า 0.1	โรคเอดส์

ผู้นิพนธ์และคณะได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่ได้รับยาเคมีบำบัดและมีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับไข้ (febrile neutropenia) ในโรงพยาบาลศิริราชพบว่าการเปลี่ยนแปลงทางระบาดวิทยาของโรคติดเชื้อราในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาจากการศึกษาในปีคริสต์ศักราช 2000 ในผู้ป่วยที่มีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในช่วงแรก พบว่าสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดทั้งหมดเป็นเชื้อแบคทีเรียโดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ โดยไม่พบการติดเชื้อราในกระแสเลือดเลย⁽⁸⁾ การศึกษาในผู้ป่วยโรคเดียวกันในปีคริสต์ศักราช 2010 พบว่าสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ร้อยละ 6.7 เกิดจากเชื้อรา *Candida*⁽⁹⁾ ดังนั้นจะเห็นว่าอุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อราเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้จริง แต่สาเหตุส่วนหนึ่งน่าจะเกิดจากการพัฒนาของห้องปฏิบัติการที่ทำให้เทคนิคการตรวจพบเชื้อดีขึ้น

นอกจากโรคติดเชื้อราที่มีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นแล้ว ความไวต่อยาต้านเชื้อราของราก่อโรคมักมีแนวโน้มลดลง โดยเฉพาะเชื้อ *Candida tropicalis* ซึ่งในอดีตเชืื่อนี้ไวต่อยา fluconazole เกือบทั้งหมด แต่การศึกษาของผู้นิพนธ์และคณะในปีคริสต์ศักราช 2014-2015 พบว่าประเทศไทยมีเชื้อ *C. tropicalis* ต่อยา triazole มากขึ้น นอกจากนี้ยังพบอุบัติการณ์ของ *Candida glabrata* ในสัดส่วนที่สูงขึ้นคือประมาณร้อยละ 15-20 ในสถาบันการแพทย์ขนาดใหญ่⁽¹⁰⁾

ส่วนเชื้อราสายโดยเฉพาะเชื้อรา *Aspergillus* ยังไม่มีข้อมูลการดื้อยาในประเทศไทย แต่เริ่มมีการรายงานการดื้อยาในกลุ่ม triazole ในต่างประเทศและพบว่าสัมพันธ์กับการใช้ยา azole ทางการเกษตร⁽¹¹⁾ ดังนั้นในประเทศไทยอาจมีปัญหานี้ในอนาคตเช่นเดียวกันเนื่องจากมีการใช้ยาต้านเชื้อราในการเกษตรกรรม จึงควรต้องจับตามองและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด

ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคติดเชื้อรา รุกรานในประเทศไทย

ดังที่ได้เขียนไว้ก่อนหน้านี้ ปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยโรคติดเชื้อรา รุกรานในประเทศไทยมีการเปลี่ยนแปลงไปจากอดีต โรคเอดส์ยังคงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของโรคติดเชื้อรา รุกรานในคนไทย ถึงแม้ว่าอุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อราจะลดลงบ้างเนื่องจากการเข้าถึงยาต้านไวรัสเอชไอวี แต่ผู้ป่วยบางรายที่ไม่ได้รับยาต้านไวรัส บ่อยครั้งที่มาพบแพทย์ครั้งแรกด้วยอาการของโรคติดเชื้อราเป็น AIDS defining illness ปัจจุบันผู้ป่วยโรคติดเชื้อรา รุกรานในประเทศไทยพบเพิ่มมากขึ้นในผู้ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยมะเร็ง และผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ ดังแสดงใน **ตารางที่ 1.1** ผู้ป่วยเหล่านี้ขณะอยู่ในโรงพยาบาล ควรต้องพักอยู่ในห้องแยกโรคปลอดเชื้อและถ้าเป็นไปได้ควรเป็นห้องที่มีความดันบวก (positive pressure room) ร่วมกับ high efficiency particulate air (HEPA) filter เพื่อป้องกันการติดเชื้อรา รุกรานซึ่งจำเป็นต้องใช้งบประมาณสูงในการจัดสร้าง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการและข้อจำกัด

การวินิจฉัยโรคติดเชื้อรา รุกรานจำเป็นต้องอาศัยห้องปฏิบัติการทางจุลชีววิทยาที่มีศักยภาพในการแยกเชื้อและพิสูจน์เชื้อ แต่ในปัจจุบันทั่วโลกมีห้องปฏิบัติการเชื้อราที่ได้มาตรฐานสำหรับเป็นห้องปฏิบัติการอ้างอิง (reference laboratory) ไม่ถึง 20 ห้องปฏิบัติการ จากการศึกษาของผู้นิพนธ์และคณะร่วมกับกลุ่ม Asia Fungal Working Group (AFWG) ซึ่งเก็บข้อมูลจากห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา 241 ห้อง

ปฏิบัติการใน 7 ประเทศในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ พบว่ามีห้องปฏิบัติการที่ได้รับการรับรองมาตรฐานเพียงร้อยละ 42.7 และมีเพียงร้อยละ 56.1 ที่ทำโปรแกรม external quality assurance scheme (EQAS)⁽¹²⁾

การตรวจวินิจฉัยโดยวิธีที่ไม่ต้องเพาะเชื้อ (non-culture based assay) นั้นยังเป็นปัญหาในหลายประเทศรวมถึงประเทศไทยซึ่งมีเพียงห้องปฏิบัติการบางแห่งเท่านั้นที่สามารถตรวจวินิจฉัยโรคติดเชื้อราโดยวิธีทางซีโรโลยี (serology) และการวินิจฉัยโมเลกุล (molecular diagnostics) ได้ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นห้องปฏิบัติการในโรงพยาบาล⁽¹²⁾ สำหรับในประเทศไทยยังไม่มีห้องปฏิบัติการด้านเชื้อราที่ถือว่าเป็นห้องปฏิบัติการอ้างอิงที่เป็นที่ยอมรับในระดับสากล ดังนั้นการพัฒนาห้องปฏิบัติการเชื้อราจึงเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่จะยกระดับการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อราุกรานในประเทศไทยให้ดีขึ้น

ยาด้านเชื้อราและการใช้ยาที่เหมาะสม

นับตั้งแต่มีการค้นพบยาด้านเชื้อราครั้งแรก ๆ คือ amphotericin B เมื่อประมาณ 60 ปีก่อนและหลังจากนั้นมีการค้นพบยาด้านเชื้อรากลุ่มอื่น เช่น ยากลุ่ม triazole และ echinocandin ซึ่งมีฤทธิ์ต้านเชื้อราดีขึ้นและมีผลข้างเคียงน้อยลง อัตราตายจากโรคติดเชื้อราุกรานนั้นมีแนวโน้มลดลงโดยเฉพาะในประเทศที่พัฒนาแล้วและสามารถเข้าถึงยาได้ง่าย อย่างไรก็ตามยาด้านเชื้อราใหม่ ๆ ยังคงมีราคาแพงมาก

ในประเทศไทยยาด้านเชื้อราที่มีใช้ ได้แก่ amphotericin B deoxycholate, liposomal amphotericin B, ยากลุ่ม triazole รุ่นที่ 1 ได้แก่

fluconazole และ itraconazole, ยากลุ่ม triazole รุ่นที่ 2 ได้แก่ voriconazole และ posaconazole, ยากลุ่ม echinocandin ได้แก่ caspofungin, micafungin และ anidulafungin สำหรับยา flucytosine นั้นเป็นยากำพร้าและมีข้อจำกัดในการใช้ จึงมีใช้เฉพาะในโรงพยาบาลบางแห่งเท่านั้น ประเทศไทยจึงมีความจำเป็นที่จะต้องมียา flucytosine เพื่อใช้รักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อ *Cryptococcus* ในระบบประสาทส่วนกลาง ขณะนี้องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้มีมติให้มีการจัดหา flucytosine ให้กับ 32 ประเทศที่มีความจำเป็นอย่างเร่งด่วนและหนึ่งในนั้นคือประเทศไทย

ยาที่มีราคาแพงบางขนาน ได้แก่ posaconazole, caspofungin และ anidulafungin นั้นเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ ส่วนยา liposomal amphotericin B, voriconazole และ micafungin อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติบัญชี จ. 2 ซึ่งต้องมีข้อบ่งใช้ที่ชัดเจนและจำเพาะ

การใช้ยาด้านเชื้อราที่เหมาะสมเป็นปัจจัยหนึ่งที่จะช่วยลดการดื้อยาของเชื้อราก่อโรค ดังนั้นในโรงพยาบาลใหญ่ ๆ ควรมีระบบกำกับดูแลการใช้ยาด้านเชื้อราให้เหมาะสม (antifungal stewardship) สำหรับในโรงพยาบาลศิริราชมีระบบกำกับดูแลการใช้ยาด้านเชื้อราบางขนาน ได้แก่ liposomal amphotericin B, voriconazole, posaconazole, caspofungin, micafungin และ anidulafungin ซึ่งทั้งหมดนี้จัดเป็นยาควบคุม (restricted drug) จะสั่งได้เฉพาะอายุรแพทย์โรคติดเชื้อหรือกุมารแพทย์โรคติดเชื้อเท่านั้นเพื่อเป็นการจำกัดไม่ให้เกิดการใช้ยาเกินความจำเป็นและป้องกันการดื้อยาในอนาคต ผู้นิพนธ์มีความเห็นว่าระบบกำกับดูแลการใช้ยาด้านเชื้อราดังกล่าวควรมีในทุกสถานพยาบาลที่ต้องดูแลรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อรา เพื่อให้เกิดการใช้ยาที่เหมาะสมและป้องกันการดื้อยาด้านเชื้อราในระดับประเทศ

บรรณานุกรม

1. Hawksworth DL. The magnitude of fungal diversity: the 1.5 million species estimate revisited. *Mycol Res* 2001;105:1422-32.
2. The burden of fungal disease: New evidence to show the scale of the problem across the globe: Leading International Fungal Education (LIFE); [cited 2018 18 March]. Available from: <http://www.life-worldwide.org/media-centre/article/the-burden-of-fungal-disease-new-evidence-to-show-the-scale-of-the-problem>.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348(16):1546-54.
4. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39(3):309-17.
5. Chamilos G, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Call for action: Invasive fungal infections associated with ibrutinib and other small molecule kinase inhibitors targeting immune signaling pathways. *Clin Infect Dis* 2018;66(1):140-8.
6. Yang SP, Chen YY, Hsu HS, Wang FD, Chen LY, Fung CP. A risk factor analysis of healthcare-associated fungal infections in an intensive care unit: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2013;13:10.
7. Chayakulkeeree M, Denning DW. Serious fungal infections in Thailand. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36(6):931-5.
8. Chayakulkeeree M, Thamlikitkul V. Risk index for predicting complications and prognosis in Thai patients with neutropenia and fever. *J Med Assoc Thai* 2003;86(3):212-23.
9. Auesomwang C, Suwannawiboon B, Chayakulkeeree M. Changes in etiologic microorganisms in Thai patients with chemotherapy-induced neutropenia and fever. *J Med Assoc Thai* 2018;101(2):173-80.
10. Tan TY, Hsu LY, Alejandria MM, Chaiwarith R, Chinniah T, Chayakulkeeree M, et al. Antifungal susceptibility of invasive candida bloodstream isolates from the asia-pacific region. *Med Mycol* 2016;54(5):471-7.
11. Berger S, El Chazli Y, Babu AF, Coste AT. Azole resistance in *aspergillus fumigatus*: A consequence of antifungal use in agriculture? *Front Microbiol* 2017;8:1024.
12. Chindamporn A, Chakrabarti A, Li R, Sun PL, Tan BH, Chua M, et al. Survey of laboratory practices for diagnosis of fungal infection in seven Asian countries: An Asia Fungal Working Group (AFWG) initiative. *Med Mycol* 2017 Sep 20. [Epub ahead of print]

