

ลักษณะทางคลินิกและการรักษาโรคปอดติดเชื้อ แอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง (Clinical manifestation and management of chronic pulmonary aspergillosis)

พงศกร คำพันธุ์ พ.บ.

วิภา รัชชพิชิตกุล พ.บ.

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจ

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

เชื้อราแอสเพอร์จิลลัส (*aspergillus*) เป็นราเส้นใยที่ไม่มีสี มีผนังกัน (septated hyphae) และแตกกิ่งก้านแบบมุมแหลม (dichotomous branching) เป็นเชื้อที่พบในธรรมชาติ ประกอบด้วย 344 สายพันธุ์ บางสายพันธุ์เท่านั้นที่ก่อโรคในคน ได้แก่ *A. fumigatus*, *A. Niger*, *A. flavus*, *A. terreus* และ *A. nidulans* โดยพบว่าเชื้อ *A. fumigatus* เป็นสายพันธุ์ที่พบเป็นเชื้อก่อโรคได้บ่อยที่สุด เนื่องจากเป็นสายพันธุ์ที่พบได้บ่อยในสิ่งแวดล้อม มีความคงทนในการอยู่รอดสูง โดยมีการสร้างสปอร์แบบไม่อาศัยเพศหรือโคนิเดีย (conidia) ที่มีขนาดเล็ก สามารถเจริญเติบโตได้ดีที่อุณหภูมิร่างกาย นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติในการหลบหลีกต่อการกำจัดโดยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย¹

เชื้อแอสเพอร์จิลลัสทำให้เกิดอาการทางระบบทางเดินหายใจได้หลายแบบ ได้แก่ โรคปอดอักเสบเรื้อรัง (chronic pulmonary aspergillosis) ซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันปกติแต่มีโรคปอดเรื้อรังมาก่อน, โรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดรุกราน (invasive pulmonary aspergillosis) ซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง, และโรคภูมิแพ้หลอดลมจากการติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัส (allergic bronchopulmonary aspergillosis) ซึ่งเกิดจากภาวะภูมิไวเกิน (immune hypersensitivity) ของร่างกายต่อเชื้อราดังกล่าว²

แม้ว่าโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรังเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย แต่สามารถทำให้เกิดปอดอักเสบเรื้อรังนำไปสู่การทำลายเนื้อปอดซึ่งทำให้สมรรถภาพ

ปอดและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเลวลง และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายคือไอออกเลือดอย่างรุนแรง (massive hemoptysis) ทำให้เสียชีวิตได้ถ้ารักษาไม่ทันท่วงที่²

การวินิจฉัยโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง โดยทั่วไปใช้ลักษณะทางคลินิก ภาพถ่ายทางรังสีวิทยา ผลตรวจทางภูมิคุ้มกันวิทยา หลักฐานการพบแอสเพอร์จิลลัสในรอยโรค การผ่าตัดเป็นการรักษาที่ทำให้โรคหายขาดได้แต่ไม่สามารถทำได้ในผู้ป่วยทุกราย ยาที่ใช้รักษาเป็นหลักคือยากุ่ม triazole แต่มีผลข้างเคียงและอันตรกิริยากับยาอื่นมาก การพบเชื้อแอสเพอร์จิลลัสที่ดื้อยาทำให้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาและการดำเนินโรคอาจรุนแรงมากขึ้น ดังนั้นการพัฒนายาใหม่ๆ การใช้ยาที่มีอยู่เดิมเพื่อทำให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษา หรือวิธีการรักษาในรูปแบบใหม่ที่มีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงน้อย จึงเป็นสิ่งที่ท้าทายเพื่อลดภาวะทุพพลภาพ ภาวะแทรกซ้อน และการเสียชีวิต³

พยาธิกำเนิดโรค

สปอร์ของเชื้อแอสเพอร์จิลลัสมีขนาด 2-3 ไมโครเมตร มีโปรตีนที่ไม่ละลายน้ำอยู่ล้อมรอบทำให้หลบหลีกการตรวจจับด้วยระบบภูมิคุ้มกันขั้นต้นที่มีมาแต่กำเนิดของคน เมื่อสปอร์ของเชื้อราปริมาณมากจากสิ่งแวดล้อมถูกหายใจเข้าไปในระบบทางเดินหายใจ สปอร์ที่เจริญและรอดพ้นจากการถูกทำลายจะแตกเส้นใยออก หลังจากนั้น pathogen-associated molecule pattern ที่อยู่บนผนังเซลล์ของแอสเพอร์จิลลัสจะกระตุ้น แมโครฟาจที่ถุงลม (alveolar macrophage),

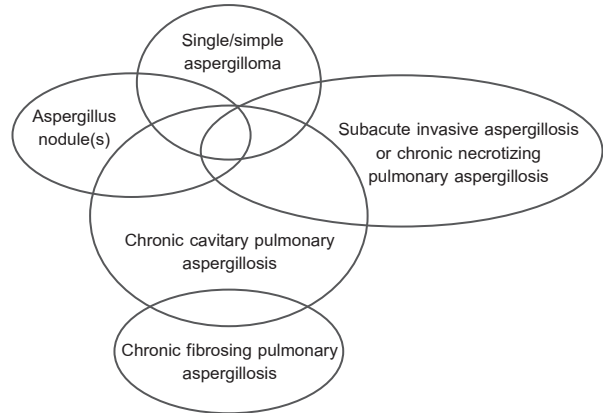
นิวโทรฟิล (neutrophil), และโมโนไซต์ (monocyte) ที่เป็นเซลล์ลำดับแรกที่เข้าไปจับกิน conidia หรือ hyphae แล้วกระตุ้นการหลั่งไซโตไคน์ (cytokines) เพื่อให้ natural killer เซลล์ (NK cell) เข้ามาทำลายเชื้อแอสเปอร์จิลลัส นอกจากนี้มี membrane-bound และ soluble pathogen-recognition receptor (PRRs) ได้แก่ toll-like receptors, dectin-1, surfactant protein A และ D, mannose-binding lectin (MBL) และ pentraxin-3 ทำหน้าที่ตรวจจับลักษณะเฉพาะทางภูมิคุ้มกันของเชื้อราทำให้เกิดการกระตุ้น dendritic cell ที่เป็นจุดเริ่มต้นของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิด CD4 (CD4-positive lymphocyte) จะพัฒนาเป็น T helper 1 (TH1) และ T helper 17 (TH17) cells ที่มีความจำเพาะกับเชื้อแอสเปอร์จิลลัส ทำให้ผลิตไซโตไคน์ IFN- γ และ IL-17 ที่ช่วยกระตุ้นการทำงานของแมโครฟาจ และช่วยเรียกนิวโทรฟิลเข้ามา (neutrophil recruitment) เพื่อมาทำลายสปอร์และเส้นใยเชื้อแอสเปอร์จิลลัสในขั้นต่อไป⁴⁻⁵

ความผิดปกติในขั้นตอนการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันทั้งจากที่มีแต่กำเนิด (inherited immune defect) หรือเกิดขึ้นในภายหลัง (acquired immune defect) เช่น ภาวะที่สร้าง surfactant protein หรือไซโตไคน์ดังกล่าวข้างต้นได้น้อยลง รวมถึงลักษณะผันแปรทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) ของยีนที่สร้าง pathogen-recognition receptors และ transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) ร่วมกับเซลล์เยื่อบุผิวของปอด (pulmonary epithelial cell) ที่ผิดปกติ เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคปอดติดเชื้อแอสเปอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง การศึกษาในผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อแอสเปอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง พบว่าเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิด CD3, CD4, CD8, และ CD19 ลดลง และระดับ IL17 ก็ลดลง สัมพันธ์กับจำนวนลิมโฟไซต์ชนิด CD4 ที่ลดลง ซึ่งบ่งชี้ว่าระบบภูมิคุ้มกันทั้งจากที่มีแต่กำเนิดและที่เกิดขึ้นในภายหลังทำงานลดลง⁵

การจำแนกชนิดของโรคปอดติดเชื้อแอสเปอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง

โรคปอดติดเชื้อแอสเปอร์จิลลัสชนิดเรื้อรังแบ่งตามลักษณะทางคลินิกและภาพทางรังสีวิทยาของโรคเป็น

5 ชนิด³ อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยหนึ่งราย สามารถพบรูปแบบโรคปอดติดเชื้อแอสเปอร์จิลลัสชนิดเรื้อรังได้มากกว่า 1 ชนิด แต่ละรูปแบบอาจมีความคาบเกี่ยวกัน และรูปแบบหนึ่งสามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็นอีกรูปแบบหนึ่งได้ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1. แผนภาพแสดงรูปแบบชนิดต่าง ๆ ของโรคปอดติดเชื้อแอสเปอร์จิลลัสชนิดเรื้อรังและการคาบเกี่ยวของแต่ละชนิด³ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3)

1. Single (simple) pulmonary aspergilloma คือ fungal ball (aspergilloma) ซึ่งเป็นเส้นใยของเชื้อแอสเปอร์จิลลัสและสารคัดหลั่ง mucus จากเซลล์ และ fibrin ที่รวมกันเป็นก้อนอยู่ภายในโพรง (cavitary) ของปอดที่มีพยาธิสภาพอยู่เดิม ซึ่งส่วนใหญ่มักเกิดในโพรงแผลเป็นวัณโรคปอด นอกจากนั้นยังพบในโพรงซึ่งเกิดจากสาเหตุอื่นๆ ได้แก่ bullous emphysema, fibrocavitary sarcoidosis, cystic fibrosis, มะเร็งปอด และโรคปอดติดเชื้ออื่นๆ โดยภาพทางรังสีวิทยาจะพบ 1 fungal ball ที่อยู่ใน 1 โพรง โดยจะเป็นก้อนตัน (solid mass) ซึ่งมักอยู่ที่ปอดกลีบบน (upper lobe) ภาพถ่ายรังสีทรวงอกจะพบเป็นก้อนรูปร่างกลมหรือรีอยู่ภายในโพรง จึงมีลักษณะเป็นก้อนที่ถูกล้อมรอบด้วยอากาศ มีรูปร่างคล้ายเสี้ยวพระจันทร์ (air-crescent sign) ก้อนอาจเคลื่อนที่ได้เมื่อถ่ายภาพทางรังสีทรวงอกท่าตะแคง (lateral decubitus chest X-ray) ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอก (CT chest) จะพบก้อน fungal ball ที่ไม่ติดสารทึบแสง (non-contrast enhancing mass) อาจพบ calcification ที่ก้อนเป็นบางจุดหรือทั่วทั้งก้อน อาจเห็นลักษณะเยื่อหุ้มปอด

ที่อยู่ข้าง fungal ball หนาตัวขึ้น (adjacent pleural thickening) บางครั้งอาจพบก้อนที่ไม่ได้มีลักษณะก้อนตัน แต่พบเป็นโครงข่ายของเส้นใยที่มีอากาศแทรกอยู่ภายในก้อน³ ตัวอย่างภาพทางรังสีวิทยาของ simple aspergilloma ดังแสดงในรูปที่ 2, 3 และ 4 ผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนมากไม่มีอาการหรือมีอาการเพียงเล็กน้อย และไม่มีโรคหรือภาวะที่บ่งชี้ว่าภูมิคุ้มกันผิดปกติ และเมื่อติดตามภาพทางรังสีไปอย่างน้อย 3 เดือนต้องไม่เลวลง หลักฐานที่ประกอบการวินิจฉัยได้แก่ serum precipitating ซึ่งเป็นแอนติบอดีต่อแอสเปอร์จิลลัส (*A. fumigatus* precipitins หรือ *A. fumigatus* IgG) ซึ่งให้ผลเป็นบวกได้ร้อยละ 95 ของผู้ป่วย⁴ หรือพบเชื้อแอสเปอร์จิลลัสหรือแอนติเจน aspergillus (galactomannan aspergillus antigen) จากน้ำล้างหลอดลมถุงลม (bronchoalveolar lavage fluid, BAL) ซึ่งมีความไวร้อยละ 77-85 ความจำเพาะร้อยละ 76-77³ หรือตรวจพบ DNA จาก PCR พบเส้นใยเชื้อราในเสมหะหรือน้ำล้างหลอดลมถุงลม โดยเส้นใยแอสเปอร์จิลลัส (fungal hyphae) ไม่มีลักษณะลูกกลมเส้นเลือด หรือเพาะเชื้อขึ้นจากชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจทางพยาธิวิทยาซึ่งพบได้ร้อยละ 56-81³ และที่สำคัญต้องวินิจฉัยแยกโรคจากโรคอื่นๆ เช่น วัณโรคปอด วัณโรคเทียม (non-tuberculous mycobacterium, NTM) เชื้อราชนิดอื่นๆ ได้แก่ histoplasmosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, มะเร็งปอด, pulmonary infarction, granulomatous polyangiitis, rheumatoid nodule การดำเนินโรค simple pulmonary aspergilloma ค่อนข้างคงที่ พยากรณ์โรคดี อาการที่มักทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์คืออาการไอออกเลือด

2. Chronic cavitary pulmonary aspergillosis (CCPA) ชื่อเดิมเรียกว่า complex aspergilloma ประกอบด้วย โพรงมากกว่าหรือเท่ากับ 1 โพรงซึ่งอาจมี fungal ball อยู่ในโพรงเหล่านี้หรือไม่ก็ได้ ผู้ป่วยจะมีอาการได้แก่ ไอเรื้อรัง ไอออกเลือด ไอมีเสมหะ เหนื่อยง่าย เบื่ออาหาร น้ำหนักลด และเมื่อติดตามภาพทางรังสีทรวงอกไปเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน จะพบภาพทางรังสีทรวงอกเลวลงได้แก่ มีขนาดโพรงใหญ่ขึ้น เกิดโพรงใหม่ พบ pericavitary infiltrates เพิ่มขึ้นและอาจแตกเข้าสู่เยื่อหุ้มปอด หรือมี fibrosis เพิ่มขึ้น โพรงมีผนังหนา และมีเยื่อหุ้มปอดที่หนาตัวขึ้น รอยโรคในภาพรังสีมักมีลักษณะไม่สมมาตรและเกิดในตำแหน่งรอยโรคพื้นฐานเดิมของผู้ป่วย³ ดังแสดงในรูปที่ 5, 6 และ 7 หลักฐานประกอบการวินิจฉัยต้องมี aspergillus

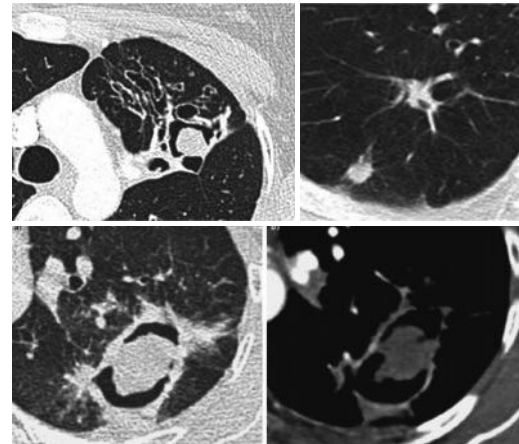
IgG หรือ aspergillus precipitins หรือหลักฐานการพบเชื้อ เช่นเดียวกับ simple pulmonary aspergilloma³⁻⁴ ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับ วัณโรคปอด, วัณโรคเทียม (non-tuberculous mycobacterial infection), histoplasmosis, actinomycosis, coccidioidomycosis, มะเร็งปอด และโรคปอดติดเชื้อ แอสเปอร์จิลลัสชนิดลูกกลมเฉียบพลัน โดยทั่วไปผู้ป่วยมักจะเลวลงถ้าไม่ได้รับการรักษา

3. Chronic fibrosing pulmonary aspergillosis (CFPA) มักเป็นระยะที่ต่อมาจาก chronic cavitary pulmonary aspergillosis ที่ไม่ได้รับการรักษา จะพบลักษณะ fibrosis ที่เกิดจากการทำลายเนื้อปอดตั้งแต่ 2 กลีบขึ้นไป อาจพบหรือไม่พบโพรงและ fungal ball ก็ได้ หรืออาจพบโพรงถูกล้อมรอบด้วย fibrosis ไม่สามารถแยกภาวะดังกล่าวจาก fibrosis ที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ ยกเว้นถ้าพบ aspergilloma หรือโพรงในบริเวณใกล้เคียง³ ดังแสดงในรูปที่ 8 ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการสูญเสียสมรรถภาพปอดอย่างมาก การวินิจฉัยต้องประกอบด้วยหลักฐานทางภูมิคุ้มกันวิทยาและการพบเชื้อราจากสิ่งส่งตรวจจากรอยโรคเช่นเดียวกับกลุ่มโรคข้างต้น³

4. Aspergillus nodule เป็นรูปแบบที่พบบ่อย มีลักษณะเป็น nodule เดี่ยวหรือหลาย nodule ขนาดมักไม่เกิน 3 เซนติเมตร และมักไม่เกิดโพรง แต่อาจพบลักษณะเป็น mass หรือมีโพรงภายใน mass ได้ ส่วนมาก nodule จะมีรูปร่างกลม อาจมีลักษณะ hypoattenuation บางรายเป็นก้อนขอบไม่เรียบ (spiculated edge) จึงต้องวินิจฉัยแยกโรคกับสาเหตุอื่นๆ³ เช่น มะเร็งปอด, มะเร็งแพร่กระจายไปที่ปอด cryptococcal nodule, coccidioidomycosis, actinomycosis, rheumatoid nodule ซึ่งจำเป็นต้องได้ชิ้นเนื้อเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา และต้องไม่พบเชื้อแอสเปอร์จิลลัสมีลักษณะลูกกลมเนื้อเยื่อ³ ภาพทางรังสีวิทยาดังแสดงในรูปที่ 9

5. Subacute invasive aspergillosis (SAIA) เดิมเรียกว่า chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA) หรือ semi-invasive pulmonary aspergillosis เกิดในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่ไม่รุนแรง ได้แก่ ได้รับความกดภูมิคุ้มกันหรือยากกดภูมิคุ้มกัน หรือได้รับ prednisolone ขนาดมากกว่า 10 มก./วัน ผู้ป่วยเบาหวาน ทูปโภชนาการ ติดสุราเรื้อรัง ผู้สูงอายุ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disorders) ได้รับการฉายแสง โรคปอดติดเชื้อชนิด non-tuberculous mycobacterium และ

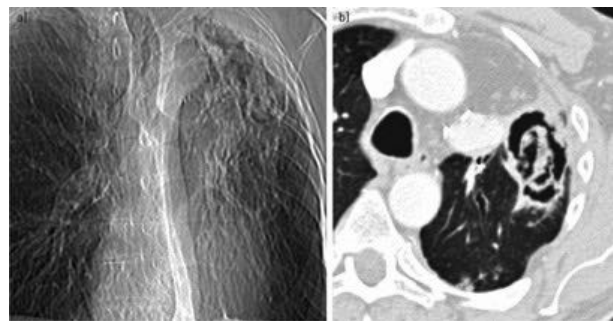
ผู้ติดเชื้อเอชไอวี (HIV infection) ภาพทางรังสีวิทยาเป็นได้หลายลักษณะคล้าย chronic cavitary pulmonary aspergillosis แต่มีลักษณะทางคลินิกคล้ายโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์ซิลลัสชนิดลุกลาม (invasive pulmonary aspergillosis) โดยการดำเนินโรคจะช้ากว่า คือเป็นแบบค่อยเป็นค่อยไป ประมาณ 1-3 เดือน³ โดยพบลักษณะ consolidation ที่เปลี่ยนแปลงเป็นโพรง ในช่วงเวลาเป็นสัปดาห์ถึงเดือน หรืออาจพบลักษณะโพรงผนังบางที่ขยายขนาดขึ้นในระยะเวลา 1-3 เดือน ตำแหน่งที่พบได้บ่อยคือที่ปอดกลีบบน อาจพบเยื่อหุ้มปอดหนาตัวหรือ aspergilloma รวมทั้ง pneumothorax และ pleural effusion ได้ หากพบ air-crescent sign ที่บ่งบอกว่ามีเนื้อปอดตายจากการขาดเลือดแสดงว่าโรคกำลังเลวลง³ ดังแสดงในรูปที่ 10 การวินิจฉัยโรคคือจะพบหลักฐานทางพยาธิวิทยาจากรอยโรคว่ามีเส้นใยเชื้อราแอสเพอร์ซิลลัส มีลักษณะลุกลามเนื้อเยื่อปอด ส่วนมากจะตรวจพบ แอนติบอดี และ แอนติเจนของ aspergillus ในเลือด



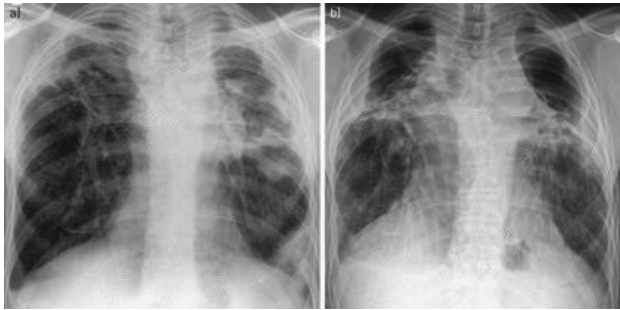
รูปที่ 3. ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอก ภาพซ้ายบน: simple aspergilloma ที่อยู่ภายในโพรงแผลเป็นที่เกิดขึ้นภายหลังการติดเชื้อวัณโรคปอด จะเห็นวาร์อบๆ จะมีลักษณะ bronchiectatic change, ภาพขวาบน: aspergillus nodule ที่ right upper lobe ลักษณะเป็น dense fibrotic nodule ที่ขอบไม่เรียบ, ภาพซ้ายล่างและขวาล่าง: aspergilloma พบใน chronic cavitary pulmonary aspergillosis โดยรอบๆ จะมีลักษณะ ground glass opacity ซึ่งแสดงถึง active lesion เมื่อฉีดสารทึบแสง จะพบว่า fungal ball ไม่ติดสีสารทึบแสงใน mediastinal window³



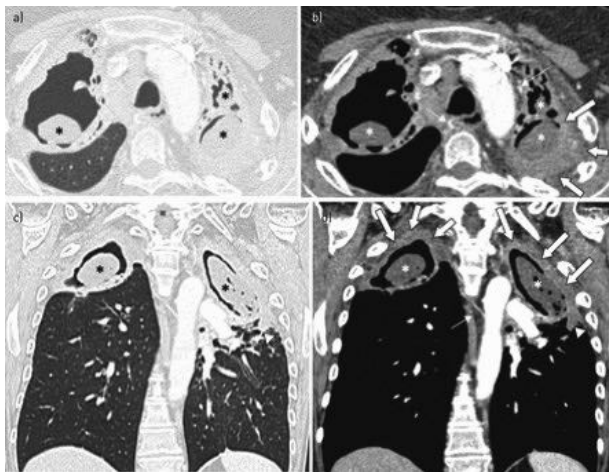
รูปที่ 2. ภาพถ่ายรังสีทรวงอกในผู้ป่วย simple aspergilloma ภาพบน: ภาพถ่ายในท่ายืน แสดง fungal ball ที่เป็นลักษณะก้อนตัน (solid mass) รูปร่างรีอยู่ภายในโพรงที่เห็นขอบบางบริเวณปอดกลีบขวาบน, ภาพล่าง: ก่อนมีการเปลี่ยนตำแหน่งในโพรง จะเห็นเมื่อให้ผู้ป่วยถ่ายภาพในท่าตะแคงซ้าย (left lateral decubitus)⁴



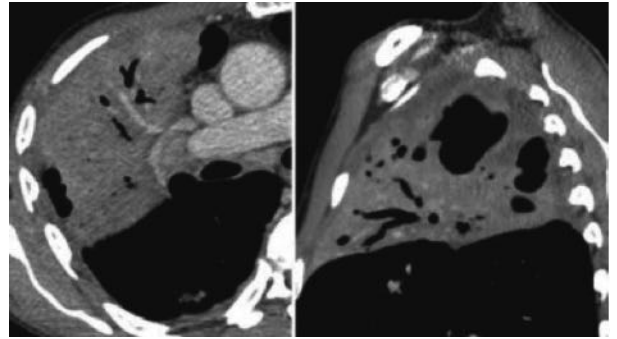
รูปที่ 4. ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอก aspergilloma ที่มีลักษณะเป็นเส้นใยโครงข่ายอยู่ภายในโพรงที่ขอบไม่เรียบ เกิดจากแผ่นเชื้อราที่หลุดออกจากผนังโพรง ต่อมาจะกลายเป็นก้อนกลมที่เป็น fungal ball ซึ่งเป็นลักษณะที่พบใน simple aspergilloma³



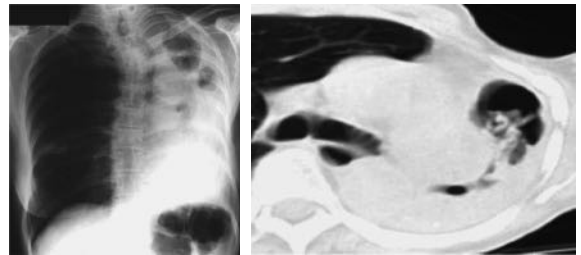
รูปที่ 5. ภาพถ่ายรังสีทรวงอกของ chronic cavitary pulmonary aspergillosis ที่เป็นมากขึ้นในช่วง 5 ปี จากภาพถ่ายเป็นภาพขวา จะเห็นโพรงขนาดเล็ก ได้โพรงใหญ่ที่ปอดข้างซ้าย ปอดด้านขวามีโพรงใหม่เกิดขึ้น ร่วมกับมีเยื่อหุ้มปอดหนา³



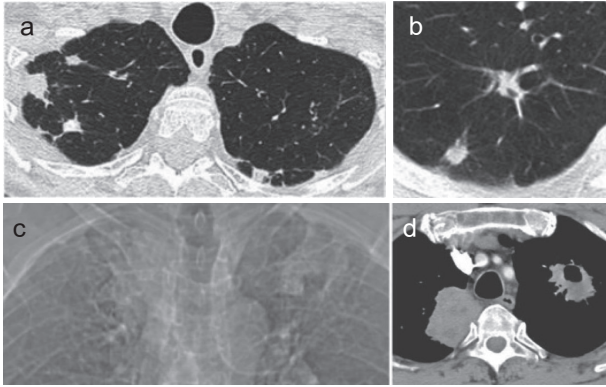
รูปที่ 6. ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอกของ chronic cavitary pulmonary aspergillosis: bilateral fungal balls ใน cavity ที่ upper lobes สองข้าง โพรงด้านขวามีขอบไม่เรียบเกิดจากเชื้อราที่เจริญเติบโตที่ผิวโพรง (a, b) และพบโพรงขนาดเล็กอยู่ใน fungal balls (c, d) fungal ball จะมีลักษณะ hypodensity เมื่อเทียบกับเยื่อหุ้มปอดรอบๆ ที่หนา (ลูกศรหนาสีขาว) และมี alveolar consolidation ที่ติดโพรง (หัวลูกศร)³



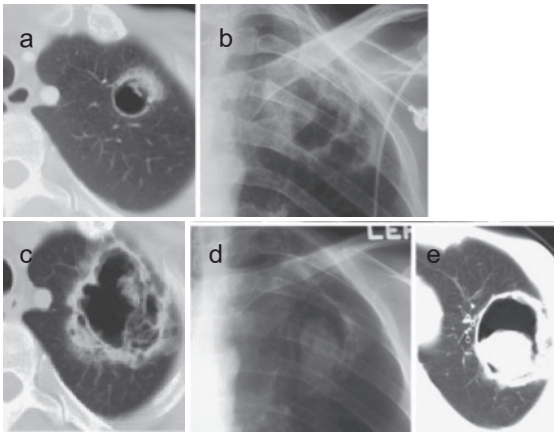
รูปที่ 7. ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอก chronic cavitary pulmonary aspergillosis ที่ปอดกลีบขวาบน ภาพถ่าย: axial view, ภาพขวา: sagittal view ใน mediastinal window แสดงให้เห็น โพรง และ alveolar consolidation ที่อยู่ติดกัน รอยโรคถูกกั้นด้วย fissureที่อยู่ด้านล่าง³



รูปที่ 8. ภาพถ่ายรังสีทรวงอกและภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอก chronic fibrosing pulmonary aspergillosis ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นวัณโรคปอดและโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ในปอดซ้ายทั้งหมด พบเส้นเชื้อราแอสเปอริจิลลัสที่อยู่ในโพรง ซึ่งมักจะพบในผู้ป่วย chronic cavitary pulmonary aspergillosis ที่ไม่ได้รับการรักษา³



รูปที่ 9. ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอก aspergillus nodules ที่เจอได้หลาย nodule ที่มีขนาดต่างๆ กัน มีขอบไม่เรียบที่ปอดกลีบขวาบน (a), aspergillus nodule ตำแหน่งเดียวที่ปอดกลีบขวาบน ขอบไม่เรียบ หลังผ่าตัดออกมาผลพยาธิวิทยา nodule เป็น aspergillus (b), aspergillus nodule ที่มีขนาดใหญ่เป็น mass ที่ปอดกลีบบนทั้งสองข้าง (c), เห็นลักษณะ necrosis ที่เป็น hypoattenuation และโพรงที่พบใน mass (d)³



รูปที่ 10. ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอกและภาพถ่ายรังสีทรวงอก subacute invasive pulmonary aspergillosis ในผู้ป่วยโรคเบาหวานและโรคติดเชื้อเอชไอวี ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอกแสดงให้เห็นโพรงขนาดเล็กที่ปอดกลีบบนด้านซ้าย มีผนังหนาบางส่วน มีลักษณะ opacity ขนาดเล็กอยู่ในโพรง (a) เมื่อเวลาผ่านไป 9 เดือน ภาพถ่ายรังสีทรวงอกและภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอก พบโพรงขนาดใหญ่ขึ้น ผนังโพรงหนาขึ้นและไม่เรียบ และ opacity ในโพรงมีขนาดใหญ่ขึ้น (b, c) และที่เวลา 15 เดือน พบว่าโพรงขนาดใหญ่ขึ้น มีผนังหนา และภายในพบ aspergilloma (d, e)⁴

การรักษา

การตัดสินใจรักษาผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง โดยทั่วไปพิจารณาจากอาการ ลักษณะของโรคทางรังสีวิทยา และความเหมาะสมในการผ่าตัด เป้าหมายในการรักษาคือบรรเทาอาการ ป้องกันการเสื่อมสมรรถภาพปอด และรักษาภาวะไอออกเลือด และชะลอการเกิดพังคืดในปอดซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงตามธรรมชาติของโรคระยะสุดท้าย

ผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรังชนิด simple aspergilloma ที่ไม่มีอาการ และขนาดรอยโรคเมื่อติดตามไปอย่างน้อย 6-24 เดือนไม่ใหญ่ขึ้น ควรได้รับการติดตามต่อไปทุก 3-6 เดือน โดยยังไม่ให้การรักษา แต่หากผู้ป่วยมีอาการ โดยเฉพาะที่พบได้บ่อยคือไอออกเลือด ควรได้รับการผ่าตัดเมื่อไม่มีข้อห้าม⁶ สำหรับผู้ป่วย chronic cavitary pulmonary aspergillosis ที่ไม่มีอาการผิดปกติ ได้แก่ น้ำหนักลด ไอออกเลือด อาการอ่อนเพลียมาก และไม่มีสมรรถภาพปอดผิดปกติหรือเลวลงอย่างมีนัยสำคัญ สามารถติดตามอาการและภาพรังสีได้ทุก 3-6 เดือน โดยยังไม่ให้ยา แต่ในผู้ป่วยที่มีอาการ มีการเปลี่ยนแปลงของภาพรังสีหรือสมรรถภาพปอดในทางที่ลดลง ควรได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราอย่างน้อย 6 เดือน⁶ มีการศึกษาชนิดไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบของการรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง ประกอบด้วยผู้ป่วย chronic cavitary pulmonary aspergillosis 22 รายและ subacute invasive aspergillosis 18 ราย พบว่าหลังการรักษาด้วยยา voriconazole ชนิดรับประทาน ผู้ป่วยกลุ่ม subacute invasive aspergillosis มีการตอบสนองทางรังสีวิทยาในทางที่ดีขึ้นและการตรวจพบเชื้อราในทางเดินหายใจ ที่เวลา 3 เดือน ไม่ต่างกับที่เวลา 6 เดือนหลังรักษา ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 53 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่ม chronic cavitary pulmonary aspergillosis มีการตอบสนองในทางที่ดีขึ้นที่เวลา 3 เดือนคิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 9 และที่ 6 เดือนร้อยละ 14 ทั้งนี้เชื่อว่าเป็นเพราะความแตกต่างในธรรมชาติของโรคที่ subacute invasive aspergillosis เชื้อมีลักษณะลูกกลมเนื้อปอดทำให้สัมผัสกับยามากกว่าเชื้อที่อยู่ในโพรงกลุ่ม chronic cavitary pulmonary aspergillosis⁷ ดังนั้น European Respiratory society 2016

และ Infectious Disease Society of America 2016 แนะนำให้รักษา subacute invasive aspergillosis ด้วยยาต้านเชื้อรา นานอย่างน้อย 1.5-3 เดือน^{3,6} ซึ่งใกล้เคียงกับระยะเวลาการรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสชนิดเฉียบพลัน

ในผู้ป่วยทุกรายนอกจากการพิจารณารักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสชนิดเรื้อรังด้วยยาและการผ่าตัดแล้ว ควรประเมินสภาวะทางภูมิคุ้มกันที่เป็นเหตุส่งเสริมให้เกิดโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสชนิดเรื้อรัง หรือที่ทำให้ภาวะของโรคเลวลง เพื่อแก้ไขที่สาเหตุ เช่น การแก้ไขภาวะทุพโภชนาการ การควบคุมโรคเบาหวาน การหยุดสูบบุหรี่ และงดดื่มแอลกอฮอล์ นอกจากนี้ การรักษาโรคร่วม เช่น วัณโรคปอด การลดขนาดยาสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ เพื่อให้ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยกลับมาปกติได้มากที่สุด ซึ่งจะส่งผลดีกับโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสชนิดเรื้อรัง⁹

1. การรักษาด้วยยาต้านเชื้อราในโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสชนิดเรื้อรัง

ยาต้านเชื้อราในโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสชนิดเรื้อรังที่มีข้อมูลในปัจจุบัน ได้แก่ ยากลุ่ม triazole ซึ่งมีทั้งชนิดรับประทานและชนิดฉีด กลุ่มนี้ประกอบด้วย itraconazole, voriconazole, posaconazole และ isavuconazole ยากลุ่ม polyene ซึ่งเป็นยาชนิดฉีด ได้แก่ amphotericin B deoxycholate และ liposomal amphotericin B ยากลุ่ม echinocandins ซึ่งเป็นยาชนิดฉีด ได้แก่ caspofungin และ micafungin

1.1 Triazoles drugs

ยากลุ่ม triazole ออกฤทธิ์ที่ cytochrome P450 enzyme sterol 14 α -demethylase ซึ่งมีหน้าที่เปลี่ยน lanosterol เป็น ergosterol ทำให้ยากลุ่ม triazole ยับยั้งการสร้าง ergosterol ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ของแอสเพอร์จิซิลลัส triazole ออกฤทธิ์แบบ fungicidal ในราที่มีลักษณะเป็นสาย (moulds) แต่ออกฤทธิ์แบบ fungistatic ในราที่มีลักษณะเป็นยีสต์ (yeast)⁹ ยากลุ่ม triazole ที่ใช้ในการรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสชนิดเรื้อรังมีดังนี้ คือ

Itraconazole เป็นยาตัวแรกที่มีรายงานถึงความสำเร็จในการรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสชนิดเรื้อรังในปี พ.ศ. 2531 มีการศึกษาในผู้ป่วยจากหลายสถาบันใน

7 ประเทศ เก็บข้อมูลช่วง พ.ศ. 2505-2530 พบว่าผู้ป่วย chronic cavitary pulmonary aspergillosis และ chronic necrotizing pulmonary aspergillosis มีผลการรักษาจากการประเมินอาการ ภาพทางรังสี และผลตรวจทางภูมิคุ้มกันดีขึ้นหลังรักษาด้วย itraconazole ชนิดรับประทาน ดีขึ้น ร้อยละ 56 และ 66 ตามลำดับ¹⁰ หลังจากนั้นมีการศึกษาชนิดไม่มีกลุ่มควบคุมหลายการศึกษา รายงานประสิทธิภาพของ itraconazole โดยรายงานการตอบสนองอยู่ที่ร้อยละ 38 ถึง 93 โดยแต่ละการศึกษาใช้เกณฑ์ประเมินการตอบสนองแตกต่างกันไม่ว่าจะเป็นด้านอาการ ภาพทางรังสีหรือภูมิคุ้มกันวิทยา¹¹⁻¹⁶ มีเพียงหนึ่งการศึกษาที่เป็น randomized-controlled trial ศึกษาการใช้ itraconazole 400 มก.ต่อวัน เป็นระยะเวลา 6 เดือนเปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วย chronic cavitary pulmonary aspergillosis ผลการศึกษาที่ 6 เดือนพบว่าการใช้ itraconazole มีการตอบสนองทางอาการทางคลินิกและภาพรังสีดีขึ้นหรือคงที่เป็นร้อยละ 76.5 ในขณะที่ยาหลอกมีการตอบสนองเพียงร้อยละ 35.7¹⁷ พบผลข้างเคียงประมาณร้อยละ 40 ถึง 50 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา itraconazole ส่วนมากเป็นอาการคลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ (AST, ALT, ALP, GGT) ซึ่งไม่ได้ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยา¹⁷ และค่าเอนไซม์ตับบางส่วนกลับมาปกติในขณะที่ยังได้ยาอยู่ ผลข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ prolonged QTc interval ซึ่งเกิดได้บ่อยถ้าผู้ป่วยได้รับยาอื่นที่ทำให้ prolonged QTc ร่วมด้วย, peripheral neuropathy, ความดันโลหิตสูง, ข้อเท้าบวม, ผม่วง²

มีรายงานว่า voriconazole ถูกนำมาใช้รักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสชนิดเรื้อรังครั้งแรกใน พ.ศ. 2536 ในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำภายหลังได้ itraconazole¹⁸ หลังจากนั้นมีการศึกษาชนิดไม่มีกลุ่มควบคุมหลายการศึกษา แสดงประสิทธิภาพในการรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสชนิดเรื้อรังด้วย voriconazole ที่ใช้เป็นยาขนานแรกหรือยาขนานหลังในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือล้มเหลวหลังได้ยาต้านเชื้อราชนิดอื่นๆ โดยให้ผลการตอบสนองที่ดีขึ้นในด้านอาการทางคลินิก ภาพรังสี ผลเพาะเชื้อ และภูมิคุ้มกันวิทยา อยู่ระหว่างร้อยละ 32 ถึง 80 ขึ้นอยู่กับลักษณะอาการทางคลินิก ภาพถ่ายรังสีทรวงอก เกณฑ์การวินิจฉัยโรค และ

เกณฑ์การตอบสนองที่แตกต่างกันของแต่ละการศึกษา^{7, 19-24} European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)/European Confederation of Medical Mycology (ECMM)/European Respiratory Society (ERS) 2017 guidelines แนะนำให้ใช้ voriconazole เป็นยาขนานแรกหรือยาขนานที่สองในการรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสเรื้อรัง²⁵ ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาชนิดเปรียบเทียบ voriconazole กับยาหลอกหรือยาในกลุ่ม triazole ชนิดอื่นๆ ผลข้างเคียงของ voriconazole ที่พบได้บ่อย ได้แก่อาการคลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว ส่วนผลข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ ตับอักเสบ, prolonged QTc, peripheral neuropathy ซึ่งพบเช่นเดียวกับ itraconazole ที่สำคัญคือเส้นประสาทสมองคู่ที่สองอักเสบ (optic neuritis), ขั้วประสาทตาบวม (papilledema) ซึ่งอาจเป็นเพียงชั่วคราวหรือถาวร, อาการประสาทหลอน (hallucination), photosensitivity ทำให้เกิดผื่นแดงและเพิ่มโอกาสเกิดมะเร็งผิวหนัง^{2, 26-27}

Posaconazole ถูกนำมาใช้กรณีผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ itraconazole หรือ voriconazole หรือเกิดผลข้างเคียงจากยาดังกล่าว posaconazole มีข้อมูลการศึกษาถึงประสิทธิภาพน้อย มีเพียงหนึ่งการศึกษาที่ไม่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบ รายงานว่า posaconazole สามารถทำให้อาการหรือภาพถ่ายรังสีทรวงอกคงที่หรือดีขึ้นร้อยละ 61 ในระยะเวลา 6 เดือนหลังได้ยา²⁸ เนื่องจาก posaconazole ถูกนำมาใช้ในการรักษาบ่อยจึงมีรายงานการเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่า itraconazole กับ voriconazole

Isavuconazole ยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง แต่มีการศึกษาว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดลุกลาม (invasive pulmonary aspergillosis) พบว่าผลการรักษาไม่ด้อยไปกว่า voriconazole ในขณะที่มีผลข้างเคียงเรื่องการทำงานของตับ และการมองเห็นผิดปกติน้อยกว่า voriconazole²⁶ isavuconazole ไม่ทำให้เกิด prolonged QTc แต่ทำให้เกิด shortened QTc จึงสามารถนำมาใช้กับผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิด prolonged QTc ที่จำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่มนี้²⁹ ดังนั้น จึงอาจจะพิจารณานำ isavuconazole มาใช้รักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสเรื้อรังได้²⁵

การใช้ยากกลุ่ม triazole มีข้อควรระวังเรื่องอันตรกิริยาระหว่างยากกลุ่ม triazole กับยาชนิดอื่นๆ ยา itraconazole และ voriconazole ถูกเมตาบอลิซึม (metabolize) ผ่านเอนไซม์ CYP3A4/5 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมตาบอลิซึมยาหลายชนิด ได้แก่ rifamycins, warfarin, clopidogrel, macrolides ยากดภูมิคุ้มกัน cyclosporine, tacrolimus, sirolimus ยาลดระดับไขมัน simvastatin รวมถึงยาด้านไวรัสได้แก่ ritonavir, etravirine, efavirenz เป็นต้น ดังนั้นจึงมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาดังกล่าวร่วมกับ itraconazole หรือ voriconazole เช่นในผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคปอดร่วมกับปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัส rifampicin จะลดระดับยา itraconazole และ voriconazole จนอาจทำให้ไม่เกิดประสิทธิภาพในการรักษาได้ การใช้ itraconazole ร่วมกับ methadone หรือ terfenadine ทำให้เกิด QTc prolong จนเกิด Torsade de points ได้ มีรายงานการเกิด cushing syndrome ในผู้ที่ได้ itraconazole ร่วมกับยากกลุ่ม corticosteroid มีรายงานการเกิด rhabdomyolysis ในผู้ป่วยที่ได้ยา itraconazole ร่วมกับ simvastatin เนื่องจากทำให้ระดับยา simvastatin เพิ่มขึ้น ต้องระมัดระวังการใช้ itraconazole กับ cyclophosphamide และ vincristine เพราะจะทำให้เกิดผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดมากขึ้น ยากลุ่ม macrolides สามารถเพิ่มระดับ itraconazole และ voriconazole จนทำให้เกิดผลข้างเคียงจากระดับยาในเลือดสูงขึ้นได้ การใช้ itraconazole หรือ voriconazole ร่วมกับ cyclosporine หรือ tacrolimus ต้องระมัดระวังอย่างยิ่งโดยอาจจำเป็นต้องลดขนาด cyclosporine หรือ tacrolimus ลง ยาในกลุ่ม proton pump inhibitors อาจเพิ่มระดับ voriconazole ได้^{2,6,30}

isavuconazole เป็นยาที่มีรายงานการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาชนิดอื่นๆ น้อยจึงอาจนำมาพิจารณาใช้ได้ผู้ป่วยกลุ่มที่จำเป็นต้องใช้ยาที่มีอันตรกิริยากับยากกลุ่ม triazole^{2,30}

แม้ว่ายังไม่มีคำแนะนำอย่างชัดเจนเรื่องการติดตามระดับยา triazole ในการรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง แต่เนื่องจากยากกลุ่ม triazole มีอันตรกิริยาระหว่างยาได้มากดังกล่าวข้างต้น นอกจากนั้นยากกลุ่มนี้ยังมีช่วงระดับยาที่ปลอดภัย (therapeutic index) ค่อนข้างแคบทำให้การกวัดแกว่งของระดับยาในเลือดอาจทำให้เกิด

พิษจากยาหรือทำให้การรักษาด้วยประสิทธิภาพและอาจทำให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาตามมา ดังนั้นจึงควรติดตามระดับยา triazole ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้³ โดยสามารถทำตามคำแนะนำของ European Conference on Infections in Leukemia-6 (ECIL-6)³¹ และ ESCMID/ECMM/ERS 2017 guidelines²⁵ ที่กล่าวถึงการติดตามระดับยาในกลุ่ม triazole ในผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลล์ชนิดลุกลามที่อาจจะนำมาประยุกต์ใช้ในโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลล์ชนิดเรื้อรัง ดังแสดงในตารางที่ 1 และ 2

ตารางที่ 1. การพิจารณาตรวจติดตามระดับยาในกลุ่ม triazole ในเลือด (therapeutic drug monitoring)²⁵

คำอธิบาย	
ผู้ป่วยที่มีโอกาสจะมีระดับยากัดแวง่มาก	มีปัญหาการดูดซึมยาในทางเดินอาหาร, การทำงานของตับผิดปกติ, เด็ก, ผู้สูงอายุ, ผู้ที่น้ำหนักเกิน, ผู้ป่วยวิกฤต
มีการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์	เปลี่ยนจากยาคิดเป็นยาคิดรับประทาน, มีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบทางเดินอาหารและตับ
อันตรกิริยาระหว่างยา	CYP3A4 substrate เช่น PPIs, ARVs
การพยากรณ์โรค Aspergillosis ไม่ดี	รอยโรคขนาดใหญ่ ติดกับอวัยวะสำคัญ โรคระบบประสาทส่วนกลาง โรคแพร่กระจาย
สงสัยเรื่องเชื้อราไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือผู้ป่วยไม่รับประทานยา (compliance concern)	ส่งตรวจระดับยาเมื่อโรคไม่ตอบสนองต่อการรักษา
สงสัยภาวะเป็นพิษจากยา (drug toxicity)	พบความสัมพันธ์ลักษณะ dose-response relationship กับผลข้างเคียงบางอย่างเช่น ตับอักเสบ (hepatitis)

ตารางที่ 2. คำแนะนำการตรวจระดับยา triazole ในเลือด (therapeutic drug monitoring) ของ ECIL-6 and ESCMID/ECMM/ERS 2017^{25, 30-31}

	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isavuconazole
<i>ECIL-6</i>				
TDM treatment	All (efficacy)	All (efficacy)	All (efficacy)	TDM not routinely
TDM prophylaxis ^a	BII (toxicity)	All (toxicity)	BII (efficacy)	recommended
Lower target concentration (efficacy)	Prophylaxis: > 0.5 mg/L Treatment: > 1 mg/L	1 – 2 mg/L > 2 mg/L for severe Infections, higher MICs	Prophylaxis: 0.7 mg/L Treatment: 1.0 mg/L	n.a.
Upper target (toxicity)	HPLC < 4 mg/L Bioassay < 17 mg/L	5 -6 mg/L	More studies needed	n.a.
TDM time point	Day 7 - 14	Day 2 - 5 (repeat!)	Suspension: 5-7 Tablet/i.v.: after day 3	n.a.
<i>ESCMID/ECMM/ERS 2017</i>				
TDM treatment	All	All	All	CIII
TDM prophylaxis ^a	All	All	CIII	CIII

ECIL, European Conference on Infection in Leukemia; the European Confederation of Medical Mycology; ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infection Diseases; ERS the European Respiratory Society; HPLC, high performance liquid chromatography; i.v., intravenous; n.a., not applicable; MIC, minimal inhibitory concentration; TDM, therapeutic drug monitoring.

^a Triazole prophylaxis refers to patients at risk for invasive aspergillosis.

AI, All, BII, CII, CIII เป็นระดับคำแนะนำ (strength of recommendation) และคุณภาพของหลักฐานการศึกษา (quality of evidence) ตามคำแนะนำของ ECIL-6 และ ESCMID/ECMM/ERS 2017

1.2 Intravenous drugs

ในผู้ป่วยที่ล้มเหลวต่อการรักษา เกิดภาวะเชื้อดื้อยา เกิดผลข้างเคียงจากยากกลุ่ม triazole หรือเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากกลุ่ม triazole กับยาอื่นๆ สามารถใช้ยาชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำ ยาที่มีหลักฐานการศึกษาได้แก่ liposomal amphotericin B, amphotericin B deoxycholate, micafungin และ caspofungin

Amphotericin B เป็นยาฆ่าเชื้อราโดยจับกับ ergosterol ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ทำให้เกิดช่องทาง (concentration-dependent channel) บนเยื่อหุ้มเซลล์ทำให้ไอออนและส่วนประกอบในเซลล์เชื้อราหลุดออกไปจนเซลล์ตาย (fungicidal)⁹ แต่เนื่อง amphotericin B มีผลข้างเคียงต่อไตมาก จึงแนะนำให้ใช้ liposomal amphotericin B มากกว่า³ แนวคิดการใช้ liposomal amphotericin B เป็นยาขนานแรกในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสชนิดเรื้อรังที่ยังไม่เคยได้ยากกลุ่ม triazole มาก่อน เพื่อหวังผลกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันต่อต้านเชื้อราจากการที่ยาชนิดฉีดจะกำจัดเชื้อได้รวดเร็วกว่ายาชนิดรับประทาน และหลีกเลี่ยงการดื้อยา triazole ที่อาจเกิดขึ้นตั้งแต่แรก⁹ มีการศึกษาชนิดไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบของการใช้ liposomal amphotericin B ในผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสเรื้อรัง 71 ราย โดยวัดการตอบสนองที่น้ำหนักตัว อาการไอออกเลือด คุณภาพชีวิต การพบเชื้อราในทางเดินหายใจ ผลตรวจทางภูมิคุ้มกันต่อเชื้อรา โดยผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษาเคยได้ยากกลุ่ม triazole มากกว่าหรือเท่ากับ 1 ชนิดมาก่อนและต้องหยุดยาเพราะไม่ตอบสนองหรือทนผลข้างเคียงไม่ได้ พบผู้ป่วยร้อยละ 73 ตอบสนองต่อการรักษาด้วย liposomal amphotericin B ที่ให้ทุกวันในระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 3 สัปดาห์สำหรับช่วงแรก (first short course) ผู้ป่วย 20 รายในการศึกษาได้ liposomal amphotericin B ต่อไปอีก 2 ถึง 4 ครั้ง (repeated short course) โดยระยะเวลาห่างกันแต่ละระยะเฉลี่ย 6 เดือน ในกลุ่มนี้มีการตอบสนองอยู่ที่ร้อยละ 76 ผู้ป่วย 5 รายในการศึกษาได้ liposomal amphotericin ระยะยาวต่อเนื่อง 3 ถึง 4 วันต่อสัปดาห์ เป็นเวลาเฉลี่ย 11 เดือน พบว่าทั้ง 5 รายมีการตอบสนองที่ดีทั้งหมด มีผู้ป่วย 4 รายพบว่าต่อมาไม่ตอบสนอง

ต่อ liposomal amphotericin B และ 2 รายเสียชีวิต ในผู้ป่วยที่ได้รับยา liposomal amphotericin B พบผลข้างเคียงทำให้การทำงานของไต (eGFR) ลดลงได้มากกว่าร้อยละ 25³²

Echicandins ออกฤทธิ์ยับยั้ง β -(1,3)-D-glucan synthase ทำให้ผนังเซลล์เชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสถูกทำลาย ออกฤทธิ์เป็น fungistatic ต่อ hyphae ของเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสที่กำลังเจริญเติบโต² ยากลุ่มนี้ที่มีการศึกษาในโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสชนิดเรื้อรังได้แก่ micafungin และ caspofungin ในผู้ป่วย chronic necrotizing pulmonary aspergillosis, chronic cavitary pulmonary aspergillosis, และ chronic fibrosing pulmonary aspergillosis ยา micafungin มีประสิทธิภาพในการรักษาไม่ต่างกับ voriconazole ชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำ โดยการประเมินเมื่อสิ้นสุดการรักษาพบว่า micafungin ทำให้อาการทางคลินิก ภาพถ่ายรังสีทรวงอก ระดับการอักเสบในร่างกาย หรือการกำจัดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัส ดีขึ้นร้อยละ 60 เมื่อเปรียบเทียบกับร้อยละ 53 ในกลุ่มที่ได้ voriconazole ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ผลข้างเคียงโดยเฉพาะการเกิดผลข้างเคียงต่อดับและตาเกิดน้อยกว่าอย่างชัดเจนในกลุ่ม micafungin²¹ มีการศึกษาเปรียบเทียบความปลอดภัยของการใช้ caspofungin และ micafungin ในผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสชนิดเรื้อรัง พบว่า caspofungin มีประสิทธิภาพไม่ต่างกับ micafungin อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้ออกแบบมาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยาทั้งสองชนิดโดยตรง³³ รายงานผู้ป่วย 10 รายที่เป็น sarcoidosis ร่วมกับโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสชนิดเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วย prednisolone หรือยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ ที่เคยได้รับ itraconazole หรือ voriconazole แล้วมีอาการ ภาพถ่ายรังสีทรวงอก หรือผลตรวจสมรรถภาพปอดแยลง พบว่าหลังจากได้ caspofungin ทุก 12 ถึง 16 สัปดาห์ต่อรอบ เฉลี่ยคนละ 6 รอบ เมื่อติดตามไปเป็นเวลาเฉลี่ย 16.5 เดือนพบว่าอาการ ไอออกเลือด อาการเหนื่อย ดีขึ้น น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ระดับการอักเสบลดลงและคงที่ ภาพถ่ายรังสีทรวงอกดีขึ้นและคงที่ และสมรรถภาพปอดคงที่³⁴

ระยะเวลาการรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสชนิดเรื้อรังและการติดตามหลังรักษา โดยทั่วไปโรคปอด

ติดเชื้อแอสเปอไรซิลลัสชนิดเรื้อรังจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราซ้ำ การให้ยาต้านเชื้อราในระยะยาวมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อทำให้โรคไม่รุนแรงมากขึ้นมากกว่าการทำให้โรคหายขาด การศึกษาส่วนมากประเมินการรักษาที่ระยะเวลา 6 ถึง 12 เดือน ซึ่งผู้ป่วยส่วนมากจะเริ่มตอบสนองต่อการรักษา ดังนั้นจึงควรให้ยาเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือนแล้วประเมินอาการ ภาพถ่ายรังสีทรวงอก ผลตรวจทางภูมิคุ้มกันวิทยา และผลส่งเพาะเชื้อจากเสมหะ ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาควรหยุดยาเดิมแล้วเปลี่ยนไปใช้ยาชนิดใหม่⁶ ผู้ป่วยที่ตอบสนองเล็กน้อยอาจให้ยาเดิมต่อไปอีกถึง 9 เดือนแล้วพิจารณาต่อการตอบสนองอีกครั้ง³ ผู้ป่วยที่ตอบสนองดีควรให้ยาต่อไประยะยาวเพราะมีหลักฐานว่าการหยุดยาที่ 6 เดือนอาจทำให้อาการหรือภาพถ่ายรังสีทรวงอกแย่ลง^{7,17} อย่างไรก็ตาม การให้ยาต้านเชื้อราชนิดรับประทานไประยะยาวต้องระมัดระวังการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาเพราะในผู้ป่วยที่ตอบสนองบางรายอาจไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ และยังไม่มีความชัดเจนเกี่ยวกับระยะเวลาของการให้ยาต้านเชื้อราต่อเนื่องเป็นเวลานาน

การติดตามผู้ป่วยทำได้โดย อาการทางคลินิก ภาพถ่ายรังสีทรวงอก ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอก ชนิดปริมาณรังสีต่ำ (low-dose CT scan) โดยไม่ฉีดสารทึบรังสี, ตรวจสารแสดงระดับการอักเสบในเลือด (inflammatory markers), Aspergillus IgG titers ซึ่งระดับที่ลดลงบ่งบอกถึงการตอบสนองต่อการรักษา¹⁸ และการตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function tests) ควรติดตามทุก 3 ถึง 12 เดือนแล้วแต่อาการและการเปลี่ยนแปลงของโรค ในผู้ป่วยที่อาการทางคลินิก ภาพถ่ายรังสีทรวงอก สมรรถภาพปอด แย่ลง⁶ ควรวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ ที่อาจพบร่วมกันได้ คือ การติดเชื้อวัณโรคหรือวัณโรคเทียม (nontuberculous mycobacterium) โรคกระดูกพรุน ปอดติดเชื้อแบคทีเรีย นอกเหนือจากปัญหาเชื้อแอสเปอไรซิลลัสคือต่อยาที่รักษา

ยาที่พิจารณาใช้เป็นชนิดแรกคือ itraconazole และ voriconazole เนื่องจากมีหลักฐานประสิทธิภาพจากการศึกษามากที่สุด เป็นยาชนิดรับประทาน สะดวกต่อผู้ป่วยที่รับประทานเป็นระยะเวลานานในโรคปอดติดเชื้อแอสเปอไรซิลลัสเรื้อรังที่ต้องรักษาเป็นเวลานาน ถ้าไม่ตอบสนองต่อยาชนิดแรก หรือผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาชนิดแรกเพราะเกิดผลข้างเคียง สามารถไปใช้ posaconazole ได้เพราะผลข้างเคียงน้อยกว่า แต่ข้อจำกัดคือมีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยและยามีราคาแพง isavuconazole เป็นยาใหม่ในกลุ่ม triazole ยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพในผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อแอสเปอไรซิลลัสเรื้อรัง แต่เนื่องจากยามีข้อมูลเรื่องผลข้างเคียงต่อดับและไตน้อย ไม่ทำให้เกิด QTc prolongation จึงอาจจะนำมาใช้ได้กรณีไม่ตอบสนองต่อยาชนิดแรก การใช้ยาชนิดฉีด liposomal amphotericin B หรือ echinocandins ควรใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือมีผลข้างเคียงต่อยากลุ่ม triazole แต่การใช้ยา liposomal amphotericin B ในระยะเวลานานทำให้การทำงานของไตเลวลงได้ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากต้องบริหารยาแบบฉีดจึงไม่สะดวกในการรักษาโรคเรื้อรัง

คำแนะนำการรักษาโรคแอสเปอไรซิลลัสเรื้อรังด้วยยาชนิดต่างๆ รวมทั้งขนาดยา และระยะเวลาการรักษาตามคำแนะนำของ ERS/ESCMID/ECMM ปี พ.ศ. 2560 และ Infectious Diseases Society of America ปี พ.ศ. 2559 ดังแสดงในตารางที่ 3^{6,25,30}

ตารางที่ 3. ยาด้านเชื้อราสำหรับรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเปอริจิลล์ชนิดเรื้อรัง ตามคำแนะนำของ ERS/ESCMID/ECMM guideline และ IDSA guideline 2016^{6,25,30}

Treatment	Antifungal drugs	Route	Dosage	Duration	Recommendation				Commentary
					ERS/ESCMID /ECMM guideline		IDSA guideline		
					SoR	QoE	SoR	QoE	
First and	Itraconazole	p.o.(capsule, suspension)	200 mg bid	≥ 6 months	A	II	Strong	High	Adjust dosage with TDM
Second line	Voriconazole	p.o.(tablet, suspension),i.v.	150-200 mg bid	≥ 6 months	A	II	Strong	High	Adjust dosage with TDM
Third line	Posaconazole	p.o.(tablet, suspension),i.v.	400 mg bid (suspension; 200 mg = 5 ml) 300 mg OD (tablet)	≥ 6 months (usually limited by high costs)			Strong	Moderate	To enhance absorption, suspension should be taken together with a meal
	Isavuconazole	p.o., i.v.	Loading dose: 200 mg t.i.d. day 1+2; then 200 mg q.d. maintenance	≥ 6 months	-	-	-	-	No data on efficacy and treatment duration so far
Fourth line	Amphotericin B	i.v.		3 weeks			weak		Prefer liposomal-AmB (less toxic)
	- AmB deoxycholate		-0.7-1 mg/kg/day		C	III			
	- Liposomal-AmB		-3 mg/kg/day		B	IIa			
	Caspofungin		50-70 mg OD	2-4 weeks	C	IIa	weak	Low	Lack of data; duration unclear
	Micafungin		150 mg OD	2-4 weeks	B	II	weak	Low	Lack of data; duration unclear

SoR: strength of recommendation (ระดับคำแนะนำ), QoE: quality of evidence (คุณภาพหลักฐานการศึกษา), TDM: therapeutic drug monitoring (การติดตามระดับยาในเลือด)

ปัญหาเชื้อดื้อยาในโรคปอดติดเชื้อแอสเปอริจิลล์ชนิดเรื้อรังเกิดจากหลายปัจจัย ได้แก่ ระยะเวลาการรักษาเชื้อแอสเปอริจิลล์ชนิดเรื้อรังที่ใช้เวลาที่ยาวนาน³⁰ มีการใช้ยาในกลุ่ม triazole เพื่อป้องกันการติดเชื้อแอสเปอริจิลล์ในผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวต่ำ มีการใช้ triazole ในเกษตรกรรมเพื่อปกป้องผลิตผลการเกษตรจากการติดเชื้อรา ทำให้มีการคัดเลือกเชื้อราที่ดื้อยาให้เพิ่มจำนวนขึ้น⁹ การที่ยาผ่านเข้าไปถึงเนื้อปอดส่วนที่มีเชื้อราได้ยากเนื่องจากพังผืดบริเวณรอยโรคทำให้ระดับยาอาจไม่สูงพอที่จะทำลายเชื้อราได้หมด ทำให้มีเชื้อรบบางส่วนเหลือรอดจากการถูกทำลายและเพิ่มจำนวนกลายเป็นเชื้อดื้อยา ปัจจัยเหล่านี้ทำให้พบเชื้อแอสเปอริจิลล์ดื้อยากกลุ่ม triazole มากที่สุด แต่เชื้อดื้อยา amphotericin B หรือ echinocandins น้อยมาก ข้อมูลจากการศึกษาย้อนหลังพบความชุกของแอสเปอริจิลล์ดื้อยา triazole อย่างน้อยหนึ่งชนิดประมาณร้อยละ 2 ถึง 53^{7,28,35} การเกิดเชื้อดื้อยาทำให้

ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตเพิ่มมากขึ้น มีหลักฐานว่าการดื้อยาที่ตรวจพบทางห้องปฏิบัติการมีความสัมพันธ์กับความล้มเหลวในการรักษา³⁶ ดังนั้นจึงควรตรวจหาเชื้อแอสเปอริจิลล์ทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยทุกรายและทดสอบความไวของเชื้อต่อยา (antifungal in vitro susceptibility test) โดยเฉพาะในกรณีที่ผลตรวจยังพบเชื้อแอสเปอริจิลล์ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับการรักษา ค่า minimal inhibitory concentration (MIC) ที่เป็นจุดตัด (clinical breakpoints) ของการดื้อยาสำหรับเชื้อแอสเปอริจิลล์สายพันธุ์ก่อโรคที่พบบ่อย ตาม European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) และ Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) ดังตารางที่ 4^{30,37}

ตารางที่ 4. จุดตัดการดื้อยา (clinical breakpoint) ของ amphotericin B และ ยาในกลุ่ม triazole ตามคำแนะนำของ EUCAST^{30,37}

Antifungal agent	MIC breakpoint, mg/L									
	<i>A. Fumigatus</i>		<i>A. flavus</i>		<i>A. nidulans</i>		<i>A. niger</i>		<i>A. terreus</i>	
	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >
Itraconazole	1	2	1	2	1	2	-	-	1	2
Voriconazole	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Posaconazole	0.125	0.25	-	-	-	-	-	-	0.125	0.25
Isavuconazole	1	1	-	-	0.25	0.25	-	-	1	1
Amphotericin B	1	2	-	-	-	-	1	2	-	-

EUCAST, European Committee Antimicrobial Susceptibility Testing; MIC, minimal inhibitory concentration; R, resistant; S, susceptible.

การดื้อยาในกลุ่ม triazole ในเชื้อรา *Aspergillus fumigatus* มักเป็นการดื้อยาที่เกิดขึ้นภายหลังจากเชื้อราได้สัมผัสยา (secondary resistance) ซึ่งเกิดได้จากหลายกลไก แต่กลไกที่พบบ่อยที่สุดคือการกลายพันธุ์ของยีน Cyp51A ที่กำหนดการสร้างเอนไซม์ lanosterol 14- α demethylase ซึ่งเปลี่ยน lanosterol เป็น ergosterol ในการสร้างเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อแอสเพอร์จิลลัส การกลายพันธุ์ของยีน Cyp51A เกิดขึ้นได้จากหลายกลไกได้แก่ การเปลี่ยนแปลงชนิดกรดอะมิโนแบบ tandem repeat บริเวณ promoter ของยีน (TR34/Leu98His, TR46/TyrPhe/Thr289Ala) หรือการเกิด point mutation ที่กรดอะมิโนบางตำแหน่งของยีน Gly54, Gly138, Met220, Gly448 การกลายพันธุ์เหล่านี้ทำให้ค่า MIC ของเชื้อ ต่อยา triazole บางชนิดสูงขึ้น หรือทำให้ไม่สามารถใช้ยา triazole บางชนิดรักษาได้เลย การศึกษาอนุกรมวิธานในเชื้อราแอสเพอร์จิลลัส พบแอสเพอร์จิลลัสหลายสายพันธุ์ที่ไม่สามารถจำแนกกับสายพันธุ์ที่พบบ่อยด้วยการดูทางสัณฐานวิทยา (morphology) ในวิธีการระบุสายพันธุ์ต่างๆ ไป (classical identification methods) ซึ่งเรียกลายพันธุ์เหล่านี้ว่า cryptic species เช่น *Aspergillus lentulus*, *A. fumigatiifinis*, *A. viridinutans*, และ *A. pseudofischeri* ความชุกของ cryptic species เหล่านี้มีรายงานว่าพบได้ถึงร้อยละ 10 ถึง 15 ที่ก่อโรค นอกจากนั้น cryptic species บางสายพันธุ์มี MIC ต่อยาด้านเชื้อราที่สูงโดยธรรมชาติและสัมพันธ์กับการพยากรณ์

โรคที่ไม่ดี เชื้อราตระกูลแอสเพอร์จิลลัสสามารถสร้าง biofilm ที่ประกอบด้วยโครงข่าย polysaccharide ต่อต้านการถูกทำลายด้วยยาหลายชนิด⁹

การดื้อ amphotericin B ส่วนมากเกิดขึ้นในสายพันธุ์ที่ดื้อยาโดยธรรมชาติ (inherently less susceptible) ได้แก่ *Aspergillus nidulans*, *A. terreus*, *A. flavus*, *A. calidoustus*, *A. lentulus* กลไกการดื้อยาเกิดขึ้นจากการลดปริมาณ ergosterol ในเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่งการใช้ยา triazole ที่ลดการสร้าง ergosterol จะมีผลทำให้เกิดการดื้อ amphotericin B⁹

2. ข้อมูลการให้ยาเฉพาะที่สำหรับ pulmonary aspergilloma

การให้ยาด้านเชื้อราเฉพาะที่สำหรับ pulmonary aspergilloma มักทำในกรณีที่ผลตรวจสมรรถภาพปอดของผู้ป่วยไม่พร้อมที่จะทำการผ่าตัด ผู้ป่วยมีโรคร่วมหลายโรค รอยโรคมีขนาดใหญ่หรือเป็นที่ปอดทั้งสองข้างโดยที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมด นอกจากนั้น การผ่าตัดเองก็มีความเสี่ยงของการเสียชีวิตและการเกิดภาวะแทรกซ้อนขณะและหลังผ่าตัด ในขณะที่การให้ยาด้านเชื้อราชนิดรับประทานหรือชนิดฉีดสำหรับ pulmonary aspergilloma อาจไม่มีประสิทธิภาพจากการที่ยาชนิดฉีด amphotericin B ทะลุผ่านเข้าไปในโพรงเพื่อออกฤทธิ์ที่ mycetoma ได้ไม่ดี และยาชนิดรับประทาน triazole ใช้เวลานานกว่าจะได้ระดับยาในการ

รักษาและผลจากการศึกษาที่ผ่านมาแสดงประสิทธิภาพของการรักษาที่เวลาตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป³⁸ ซึ่งทำให้ไม่ทันท่วงทีสำหรับแก้ไขภาวะไอเป็นเลือดที่พบได้ในผู้ป่วย pulmonary aspergilloma การให้ยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ภายในโพรงของ pulmonary aspergilloma น่าจะทำให้ได้ระดับยาที่สูงเพียงพอต่อการกำจัดเชื้อรา เนื่องจากยาออกฤทธิ์ได้ทันที และเกิดผลข้างเคียงทางระบบ (systemic adverse effect) น้อย

มีการศึกษาประเภทรายงานผู้ป่วย (single or small case reports or case series) จำนวนมากรายงานความสำเร็จของการให้ยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ ผู้ป่วยส่วนมากมีข้อบ่งชี้ในการรักษาคือ ไอเป็นเลือดทั้งรุนแรงเล็กน้อย ปานกลาง และมาก มีอาการไอเรื้อรัง น้ำหนักลด อ่อนเพลีย และ ไม่เหมาะสมที่จะทำการผ่าตัด ในบางรายงานผู้ป่วยเคยได้ยาต้านเชื้อราชนิดฉีดหรือชนิดรับประทานมาก่อน ยาต้านเชื้อราที่ใช้ในการศึกษาส่วนมากเป็น amphotericin B ยาอื่นๆ ที่มีรายงานได้แก่ NaI (sodium iodide), KI (potassium iodide), itraconazole, miconazole, voriconazole, fluconazole, ketoconazole, และ nystatin paste วิธีการใส่ยาทำได้หลายวิธีได้แก่ ใส่ยาผ่านการส่องกล้องทางหลอดลม (bronchoscopic instillation) การใส่ยาผ่านทางผิวหนัง (percutaneous instillation) การใส่ยาผ่านทาง cricothyroid membrane โดยอาศัยการส่องกล้องทางหลอดลม การใส่ยาผ่าน cricothyroid membrane โดยใช้ fluoroscopy ความสำเร็จในการให้ยาเฉพาะที่ประมาณร้อยละ 80 ถึง 100 โดยประเมินจากอาการไอเป็นเลือด ไอมีเสมหะ เหนื่อย ใช้น้ำหนักตัว นอกจากนี้ หลังการรักษาทำให้รอยโรคจากเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) ลดลงได้ประมาณร้อยละ 30 ถึง 50 ของผู้ป่วย ขนาดยา amphotericin B ที่ใช้มีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา จำนวนครั้งที่ทำหัตถการและชนิดยา ก็แตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา ตั้งแต่ 1 ถึง 3 ครั้งต่อวัน ระยะเวลาทั้งหมด 5 ถึง 20 วัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่เสียชีวิตในระหว่างนอนโรงพยาบาล แต่พบอาการไอออกเลือดซ้ำได้ถึงหนึ่งในสามที่ 33 เดือนหลังทำหัตถการ และร้อยละ 40 ที่ 25 เดือนหลังทำหัตถการในผู้ป่วยหลังที่ได้รับการรักษาด้วย amphotericin เฉพาะที่ และ voriconazole เฉพาะที่ตามลำดับ ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุดคือ

อาการไอ ลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด หลอดลมตีบ เจ็บหน้าอก endobronchial reflux³⁸⁻⁴² การศึกษา ตามคำแนะนำของ ESCMID/ERS guideline ในปี พ.ศ. 2559 แนะนำ amphotericin B ขนาด 50 มิลลิกรัม ใน 5% dextrose solution 20 มิลลิลิตร³ อย่างไรก็ตาม การใช้ยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ยังมีการศึกษาไม่มาก การศึกษาทั้งหมดไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ ใช้เกณฑ์การวินิจฉัย aspergilloma แตกต่างกัน ลักษณะพื้นฐานผู้ป่วยแตกต่างกัน เกณฑ์การประเมินการตอบสนองแตกต่างกัน และมีการศึกษาจำนวนน้อยที่ติดตามผู้ป่วยในระยะยาว และผลการรักษาซึ่งอาจเกิดจากการให้การรักษาอย่างอื่นร่วม เช่นการได้ยาต้านเชื้อราพร้อมกับการทำ bronchial artery embolization ดังนั้นการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ยังไม่ได้เป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน

3. ข้อมูลการใช้ IFN- γ และ IL-12 ในผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อเชื้อแอสเปอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง

มีรายงานว่าพบภาวะพร่อง IFN- γ และ IL-12 ในผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อแอสเปอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง และมีการศึกษาการใช้ IFN- γ เพื่อรักษาโรคปอดติดเชื้อเชื้อแอสเปอร์จิลลัสเรื้อรัง ซึ่งพบว่าทำให้โรคคงที่หรือมีการตอบสนองที่ดีขึ้น แต่เป็นการศึกษาที่ไม่มีกลุ่มควบคุมและมีผู้ป่วยจำนวนน้อย ดังนั้นจึงยังไม่มีคำแนะนำให้ใช้ในการรักษาโรคนี้³

4. การผ่าตัดเพื่อรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเปอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง

การรักษาด้วยการผ่าตัดควรพิจารณาเป็นรายๆ เนื่องจากผู้ป่วยมักมีสภาวะทางร่างกายไม่แข็งแรงจากโรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อแอสเปอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง หรือมีโรคร่วมอื่นๆ สภาวะทุพโภชนาการ สมรรถภาพปอดที่ไม่ดี การผ่าตัดปอดจึงมีความเสี่ยง อาจเกิดภาวะแทรกซ้อน และทุพพลภาพหลังการผ่าตัด ทำให้การผ่าตัดอาจไม่สามารถทำได้ในผู้ป่วยทุกรายที่มีข้อบ่งชี้ โดยทั่วไปข้อบ่งชี้สำหรับการผ่าตัดในโรคปอดติดเชื้อแอสเปอร์จิลลัสชนิดเรื้อรังได้แก่

4.1. ผู้ป่วย simple aspergilloma ที่มีอาการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งมีอาการไอเป็นเลือด หรือไม่มีอาการแต่ขนาดโพรง

(cavity) ใหญ่มากขึ้นในเวลา 6 ถึง 24 เดือน⁶ เนื่องจากเป็นรอยโรคที่ตำแหน่งเดียว ดังนั้นเป้าหมายในการผ่าตัดคือรักษาให้หายขาด และป้องกันภาวะไอออกเลือดรุนแรง ผลลัพธ์ของการผ่าตัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ค่อนข้างดี การผ่าตัดทำโดย conventional lobectomy รอยโรคที่อยู่ในเนื้อปอดด้านนอกที่ใกล้ชายปอดสามารถใช้เทคนิค video-assisted thoracoscopy (VATS) ได้ ถ้าสามารถผ่าตัดรอยโรคออกได้หมดรายงานส่วนใหญ่ไม่พบการเสียชีวิตหลังผ่าตัด⁴³⁻⁴⁶ ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตประมาณร้อยละ 69 ถึง 90 เมื่อติดตามหลังการผ่าตัดไป 10 ปี³

4.2. ผู้ป่วย chronic cavitary pulmonary aspergillosis ควรพิจารณาผ่าตัดเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการให้ systemic antifungal therapy หรือเกิดภาวะเชื้อดื้อยาต้านเชื้อรา หรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาต้านเชื้อรา โดยรอยโรคมีลักษณะเป็นเฉพาะที่สามารถผ่าตัดออกได้ การผ่าตัดอาจทำให้โรคหายขาดหรือบรรเทาการได้^{3,6} วิธีการผ่าตัดได้แก่ bullectomy, segmentectomy, sublobar resection, wedge resection, lobectomy, pleurectomy, pneumonectomy ภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัดที่พบได้แก่ persistent air leak, aspergillus empyema, bronchopleural fistula, respiratory failure^{3,30} อัตราเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้สูงกว่า simple aspergilloma โดยผู้ป่วยเสียชีวิตที่ร้อยละ 0 ถึง 22⁴⁵ ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตในระยะยาวต่ำกว่า simple aspergilloma โดยอยู่ที่ร้อยละ 63 ถึง 80 ที่ 10 ปีหลังผ่าตัด³ ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตได้แก่ประวัติปอดติดเชื้อไมโคแบคทีเรียชนิดไม่ใช่วัณโรค, โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD), ผู้ที่ตรรกษนิมลกายต่ำ, อายุที่มากขึ้น, ระดับสารแสดงการอักเสบสูง, ผู้ป่วยที่มีกิจกรรมทางกายน้อย และมีอาการเหนื่อย³⁵ การผ่าตัดผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมในการผ่าตัด โดยพิจารณาประโยชน์ที่ได้รับและความเสี่ยงที่อาจเกิดจากภาวะแทรกซ้อนเป็นอย่างดี

การผ่าตัดเพื่อนำส่วนที่เป็นรอยโรคออกมีโอกาสทำให้เชื้อแอสเพอร์จิซิลีสปนเปื้อนเข้าไปในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือเนื้อปอดส่วนปกติที่ติดกัน ทำให้เกิดการติดเชื้อตามมาซึ่งมักเกิดขึ้นในกรณีการผ่าตัด chronic cavitary pulmonary

aspergillosis ที่เป็นการผ่าตัดมีความซับซ้อน ผ่าตัดรอยโรคที่อยู่ติดเยื่อหุ้มปอด ผ่าตัดที่มีการเปิดโพรงรอยโรค โดยทั่วไปแนะนำให้ยาต้านเชื้อราก่อนผ่าตัด ถ้าขณะผ่าตัดเห็นว่ามี การปนเปื้อนของเชื้อไปยังเนื้อปอดส่วนอื่น ควรล้างบริเวณช่องเยื่อหุ้มปอดด้วย amphotericin B หรือ taurolidine และให้ยาต้านเชื้อราหลังผ่าตัดต่อไปอีกในกรณีมีการปนเปื้อน รอยโรคขนาดใหญ่ที่ต่อเนื่องกับปอดส่วนปกติหรือเยื่อหุ้มปอด และรอยโรคที่ผ่าตัดออกยาก โดยให้ปรับยาตามผลเพาะเชื้อ ยังไม่มีคำแนะนำเรื่องระยะเวลาการให้ยาต้านเชื้อราหลังการผ่าตัด³ ในผู้ป่วย simple aspergilloma ที่ไม่มีความเสี่ยงในการปนเปื้อนของเชื้อแอสเพอร์จิซิลีสในระหว่างผ่าตัด และยังไม่มีความแนะนำให้ยาต้านเชื้อราก่อนหรือหลังการผ่าตัด

4.3. ผู้ป่วยที่มีภาวะไอเป็นเลือดรุนแรง ที่ไม่ตอบสนองต่อการทำ bronchial artery embolization ควรได้รับการผ่าตัดซึ่งถือเป็นการรักษาขั้นสุดท้ายในการกำจัด รอยโรคที่มีเส้นเลือดมาเลี้ยงผิดปกติที่เป็นสาเหตุของภาวะ ไอเป็นเลือด อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีรอยโรคมกกว่าหนึ่งตำแหน่งที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมดมีโอกาสเกิดภาวะ ไอออกเลือดซ้ำได้ การทำ bronchial artery embolization เพื่อควบคุมภาวะไอออกเลือดให้คงที่ในรายที่สามารถทำได้ ก่อนผ่าตัดพบว่าทำให้ผู้ป่วยมีอัตราเสียชีวิตน้อยกว่าการทำ ผ่าตัดฉุกเฉินในผู้ป่วยที่ไอออกเลือดรุนแรง⁴⁷

การติดตามหลังผ่าตัด ในผู้ป่วย simple aspergilloma ที่มีรอยโรคเดียวและผ่าตัดออกได้หมด ไม่มีการปนเปื้อนของเชื้อราระหว่างผ่าตัด ไม่จำเป็นต้องติดตามหลังผ่าตัด เพื่อที่จะเฝ้าดูการกลับเป็นซ้ำหรือการกำเริบ แต่หากมีการปนเปื้อนของเชื้อราระหว่างผ่าตัดควรติดตามภาพถ่ายรังสีทรวงอก ตัวบ่งชี้ถึงการอักเสบ (inflammatory markers) และ aspergillus IgG ทุก 4 ถึง 6 เดือน เป็นระยะเวลา 3 ปี ใน chronic cavitary pulmonary aspergillosis ที่ได้รับการผ่าตัดควรมีการติดตามหลังผ่าตัดทุกราย⁶ เนื่องจากมีข้อมูลว่าหลังผ่าตัดมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้สูงถึงร้อยละ 26⁴⁵

5. การรักษาภาวะไอออกเลือดในโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลีสชนิดเรื้อรัง

Chronic cavitary pulmonary aspergillosis และ

simple aspergilloma ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนไอออกเลือดได้ส่วนมากพบภาวะเลือดออกไม่รุนแรง ซึ่งยังไม่มีการศึกษาการให้ยารักษาภาวะในภาวะที่เลือดไม่ออกรุนแรง (non-massive hemoptysis) โดยเฉพาะเจาะจงในผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลล์ชนิดเรื้อรัง มีการศึกษา systemic review ที่มาจากการศึกษาเปรียบเทียบแบ่งกลุ่มแบบสุ่ม (randomized-controlled studies) 2 การศึกษาในผู้ที่มีภาวะไอออกเลือดจากวัณโรคและสาเหตุอื่นๆ พบว่าการให้ tranexamic acid ทางหลอดเลือดดำในขนาด 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง วันละสามครั้ง เป็นเวลานาน 3 วัน หรือรับประทานขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง จนกว่าไม่มีไอออกเลือดให้นานได้ถึง 7 วัน สามารถลดระยะเวลาไอออกเลือดและปริมาณเลือดที่ออกได้ แต่ไม่ได้ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่ไอออกเลือดลดลงที่หนึ่งสัปดาห์หลังการให้ยา⁴⁸

ผู้ป่วยที่มีเลือดออกปานกลางหรือรุนแรง (massive hemoptysis) ควรได้รับการรักษาด้วย bronchial artery embolization เพราะสาเหตุส่วนมากเกิดจากมีเส้นเลือดผิดปกติมาเลี้ยงที่รอยโรค โดยเส้นเลือดส่วนมากมาจากระบบ systemic circulation system ที่พบบ่อยคือ bronchial artery เส้นเลือดอื่นๆ ที่พบได้ ได้แก่ intercostal artery, subclavian artery, internal mammary artery เส้นเลือดผิดปกติอาจมีเส้นเดียวหรือหลายเส้นเชื่อมต่อกัน การอุดเส้นเลือดสามารถหยุดเลือดได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งถือว่าเป็นได้ทั้งการรักษาหลักหรือชั่วคราวก่อนการผ่าตัดในกรณีที่ยังไม่พร้อมสำหรับการผ่าตัดหรือในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ความสำเร็จในการหยุดเลือดร้อยละ 64 ถึง 92 อย่างไรก็ตาม มีโอกาสเลือดออกซ้ำร้อยละ 30 ถึง 50 ในช่วง 3 ปีแรก^{3,49-50} การให้ยาต้านเชื้อราหลังทำ bronchial artery embolization ทำให้การกลับเป็นซ้ำของภาวะไอออกเลือดลดลงในผู้ป่วย chronic cavitary pulmonary aspergillosis โดยยาที่ใช้ไม่ควรให้ amphotericin B ในผู้ป่วยหลังทำ bronchial artery embolization ภายใน 24 ถึง 48 ชั่วโมง เพราะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดไตวาย ภาวะแทรกซ้อนหลังทำ bronchial artery embolization ได้แก่ เส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลัน กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ไชสันหลังขาดเลือดเฉียบพลัน อาการเจ็บหน้าอก ไตวาย และแพ้สารที่บรังกี่ที่ฉีด³

บทสรุป

โรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลล์ชนิดเรื้อรัง แบ่งออกเป็นหลายชนิด ซึ่งมีความหลากหลายในอาการแสดงทางคลินิก ส่วนมากเกิดในผู้ที่เคยเป็นวัณโรคปอด โรคหลอดเลือดโป่งพอง ผู้ป่วยมักจะมีอาการไม่เฉพาะเจาะจง ทำให้แยกยากจากโรคปอดเรื้อรังที่มีอยู่เดิม การวินิจฉัยต้องอาศัยอาการทางคลินิก ภาพถ่ายรังสีทรวงอก ภาพเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก รวมถึงการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสมเพื่อวินิจฉัยแยกโรคที่คล้ายกัน มีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่ได้รับการวินิจฉัยไม่ถูกต้อง ทำให้นำไปสู่อาการทางคลินิกที่แยลง มีภาวะแทรกซ้อน เกิดภาวะทุพพลภาพและอาจเสียชีวิตได้ การรักษาด้วยยาในปัจจุบันใช้ระยะเวลาและอาจมีผลข้างเคียงจากการใช้ยา เนื่องจากปัจจุบันมีปัญหาเชื้อราแอสเพอร์จิลล์ดื้อยา จึงมีการพัฒนาความรู้ใหม่ๆ เกี่ยวกับการรักษาเชื้อดื้อยา ส่วนการผ่าตัดต้องเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมที่จะทำการผ่าตัด และมีทีมแพทย์ที่ดี

เอกสารอ้างอิง

1. Lamoth F, Juvvadi PR, Steinbach WJ. Advances in *Aspergillus fumigatus* Pathobiology. *Frontiers Media SA* 2016; 7:43.
2. Maghrabi F, Denning DW. The Management of Chronic Pulmonary Aspergillosis: The UK National Aspergillosis Centre Approach. *Curr Fungal Infect Rep* 2017; 11:242-51.
3. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016; 47:45-68.
4. Broaddus, Mason, Ernst, King, Jr, Lazarus, Murray, Nadel, Slutsky & Gotway. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.
5. Bongomin F, Harris C, Foden P, et al. Innate and Adaptive Immune Defects in Chronic Pulmonary Aspergillosis. *J Fungi* 2017; 3:26.

6. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, *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:e1-e60.
7. Cadranel J, Philippe B, Hennequin C, *et al.* Voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a prospective multicenter trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:3231-9.
8. Godet C, Philippe B, Laurent F, *et al.* Chronic Pulmonary Aspergillosis: An Update on Diagnosis and Treatment. *Respiration* 2014; 88:162-74.
9. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis* 2017; 17:e383-e392.
10. Beule K, Doncker P, Cauwenbergh G, *et al.* The Treatment of Aspergillosis and Aspergilloma with Itraconazole, Clinical Results of an Open International Study (1982 - 1987)/Die Behandlung der Aspergillose und des Aspergilloms mit Itraconazol, Klinische Ergebnisse einer offenen internationalen Studi. *Mycoses* 2009; 31:476-85.
11. Denning DW. Chronic forms of pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:25-31.
12. Nam H-S, Jeon K, Um S-W, *et al.* Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a review of 43 cases. *Int J Infect Dis* 2010; 14:e479-e482.
13. Yoshida K, Niki Y, Kurashima A, *et al.* Efficacy and safety of short- and long-term treatment of itraconazole on chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in multicenter study. *J Infect Chemother* 2012; 18:378-85.
14. Dupont B. Itraconazole therapy in aspergillosis: Study in 49 patients. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:607-14.
15. Tsubura E. [Multicenter clinical trial of itraconazole in the treatment of pulmonary aspergilloma. Pulmonary Aspergilloma Study Group]. *Kekkaku* 1997; 72:557-64.
16. Tomioka H, Kaneda T, Kida Y, *et al.* [An open, noncomparative multicenter study of the efficacy and safety of itraconazole injections and high dose capsules in chronic pulmonary aspergillosis]. *Kansenshogaku Zasshi* 2011; 85:644-51.
17. Agarwal R, Vishwanath G, Aggarwal AN, *et al.* Itraconazole in chronic cavitary pulmonary aspergillosis: a randomised controlled trial and systematic review of literature. *Mycoses* 2013; 56:559-70.
18. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, *et al.* Chronic Cavitary and Fibrosing Pulmonary and Pleural Aspergillosis: Case Series, Proposed Nomenclature Change, and Review. *Clin Infect Dis* 2003; 37:S265-S280.
19. Hagiwara E, Sekine A, Sato T, *et al.* [Clinical features of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis treated with voriconazole in patients with chronic respiratory disease]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2008; 46:864-9.
20. Saito T, Fujiuchi S, Tao Y, *et al.* Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of chronic pulmonary aspergillosis: experience in Japan. *Infection* 2012; 40:661-7.
21. Kohno S, Izumikawa K, Ogawa K, *et al.* Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: A multicenter trial in Japan. *J Infect* 2010; 61:410-8.

22. Jain LR, Denning DW. The efficacy and tolerability of voriconazole in the treatment of chronic cavitary pulmonary aspergillosis. *J Infect* 2006; 52:e133-e137.
23. Camuset J, Nunes H, Dombret M-C, *et al.* Treatment of Chronic Pulmonary Aspergillosis by Voriconazole in Nonimmunocompromised Patients. *Chest* 2007; 131:1435-41.
24. Sambatakou H, Dupont B, Lode H, *et al.* Voriconazole Treatment for Subacute Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis. *Am J Med* 2006; 119:527.e17-527.e24.
25. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, *et al.* Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24:e1-e38.
26. Maertens JA, Raad II, Marr KA, *et al.* Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *The Lancet* 2016; 387:760-9.
27. Baxter CG, Marshall A, Roberts M, *et al.* Peripheral neuropathy in patients on long-term triazole antifungal therapy. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:2136-9.
28. Felton TW, Baxter C, Moore CB, *et al.* Efficacy and Safety of Posaconazole for Chronic Pulmonary Aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1383-91.
29. Mellingshoff SC, Bassetti M, Dörfel D, *et al.* Isavuconazole shortens the QTc interval. *Mycoses* 2018; 61:256-60.
30. Alastruey-Izquierdo A, Cadranel J, Flick H, *et al.* Treatment of Chronic Pulmonary Aspergillosis: Current Standards and Future Perspectives. *Respiration* 2018; 96:159-70.
31. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, *et al.* ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017; 102:433-44.
32. Newton PJ, Harris C, Morris J, *et al.* Impact of liposomal amphotericin B therapy on chronic pulmonary aspergillosis. *J Infect* 2016; 73:485-95.
33. Kohno S, Izumikawa K, Yoshida M, *et al.* A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32:387-97.
34. Keir GJ, Garfield B, Hansell DM, *et al.* Cyclical caspofungin for chronic pulmonary aspergillosis in sarcoidosis. *Thorax* 2014; 69:287-8.
35. Lowes D, Al-Shair K, Newton PJ, *et al.* Predictors of mortality in chronic pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J* 2017; 49:1601062.
36. van der Linden JWM, Snelders E, Kampinga GA, *et al.* Clinical Implications of Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*, the Netherlands, 2007–2009. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:1846-54.
37. Bernal-Martínez L, Alastruey-Izquierdo A, Cuenca-Estrella M. Diagnostics and susceptibility testing in *Aspergillus*. *Future Microbiol* 2016; 11:315-28.
38. Kravitz JN, Berry MW, Schabel SI, *et al.* A Modern Series of Percutaneous Intracavitary Instillation of Amphotericin B for the Treatment of Severe Hemoptysis From Pulmonary Aspergilloma. *Chest* 2013; 143:1414-21.
39. Rumbak M, Kohler G, Eastrige C, *et al.* Topical treatment of life threatening haemoptysis from aspergillomas. *Thorax* 1996; 51:253-5.
40. Yamada H, Kohno S, Koga H, *et al.* Topical Treatment of Pulmonary Aspergilloma by Antifungals. *Chest* 1993; 103:1421-5.

41. Jackson M, Flower CD, Shneerson JM. Treatment of symptomatic pulmonary aspergillomas with intracavitary instillation of amphotericin B through an indwelling catheter. *Thorax* 1993; 48:928-30.
42. Mohan A, Tiwari P, Madan K, *et al.* Intrabronchial Voriconazole is a Safe and Effective Measure for Hemoptysis Control in Pulmonary Aspergilloma: *J Bronchol Interv Pulmonol* 2017; 24:29-34.
43. Kim YT, Kang MC, Sung SW, *et al.* Good Long-Term Outcomes After Surgical Treatment of Simple and Complex Pulmonary Aspergilloma. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:294-8.
44. El Hammoumi MM, Slaoui O, El Oueriachi F, *et al.* Lung resection in pulmonary aspergilloma: experience of a Moroccan center. *BMC Surg* 2015; 15:114.
45. Farid S, Mohamed S, Devbhandari M, *et al.* Results of surgery for chronic pulmonary Aspergillosis, optimal antifungal therapy and proposed high risk factors for recurrence - a National Centre's experience. *J Cardiothorac Surg* 2013; 8:180.
46. Pratap H, Dewan RK, Singh L, *et al.* Surgical Treatment of Pulmonary Aspergilloma: A Series of 72 Cases. *Indian J Chest Dis*; 49:6.
47. Andréjak C, Parrot A, Bazelly B, *et al.* Surgical Lung Resection for Severe Hemoptysis. *Ann Thorac Surg* 2009; 88:1556-65.
- 48 Prutsky G, Domecq JP, Salazar CA, *et al.* Antifibrinolytic therapy to reduce haemoptysis from any cause. *Cochrane Database Syst Rev.* Epub ahead of print 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD008711.pub3.
49. Shin B, Koh W-J, Shin SW, *et al.* Outcomes of Bronchial Artery Embolization for Life-Threatening Hemoptysis in Patients with Chronic Pulmonary Aspergillosis. *PLOS ONE* 2016; 11:e0168373.
50. Corr P. Management of Severe Hemoptysis from Pulmonary Aspergilloma Using Endovascular Embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29:807-10.