



วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต  
Thai Journal of Tuberculosis  
Chest Diseases and Critical Care

วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต

ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 มกราคม-เมษายน 2562

## สารบัญ

### บทความทบทวนวารสาร / Review Article

- |                                                                                                                                                      |                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----|
| ● ภาวะหลอดลมตีบจากเหตุที่ไม่ใช่โรคมะเร็ง<br>(Non Malignant Central Airway Obstruction)                                                               | วรวิมล ตันติทวีวัฒน์<br>ชิตวิวัฒน์ ศรีประสาสน์ | 1  |
| ● Effective TB Control in Thailand: Family DOT vs. Non-Family DOT                                                                                    | พันธ์ชัย รัตนสุวรรณ                            | 9  |
| ● ลักษณะทางคลินิกและการรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลล์ชนิดเรื้อรัง<br>(Clinical manifestation and management of<br>chronic pulmonary aspergillosis) | พงศกร คำพันธ์<br>วิภา รัชชัยพิชิตกุล           | 15 |

### รายงานผู้ป่วย / Case Report

- |                                                           |                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----|
| ● Post-tuberculous Tracheobronchial Stenosis: Case Report | สรายุทธ เอี่ยมสะอาด<br>ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร<br>แจ่มศักดิ์ ไชยคุณา | 34 |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----|

## วารสารวัณโรค โรคทรวงอก และเวชบำบัดวิกฤต

### ■ เจ้าของและผู้จัดพิมพ์

สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

### ■ ที่ปรึกษา

สงคราม ทรัพย์เจริญ

ชัยเวช นุชประยูร

ประพาฬ ยงใจยุทธ

นันทา มาระเนตร

วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์

อรรถ นานา

สุมาลี เกียรติบุญศรี

สุชัย เจริญรัตนกุล

### ■ บรรณาธิการ

วันชัย เดชสมฤทธิ์ฤทัย

### ■ รองบรรณาธิการ

อภิชาติ คณิตทรัพย์

### ■ ผู้ช่วยบรรณาธิการ

มนะพล กุลปรานีเด

สันติ สิลัยรัตน์

นัฐพล ฤทธิ์ทยมัย

### ■ คณะบรรณาธิการ

กมล แก้วกิตติณรงค์

กัลยา ปัญจพรผล

กิตติพงศ์ มณีโชติสุวรรณ

ครรชิต ปิยะเวชวิรัตน์

เจริญ ชูโชติถาวร

แจ่มศักดิ์ ไชยคุนา

ฉันทชัย สิทธิพันธ์

เฉลิม ลิ่วศรีสกุล

ชายชาญ โพธิรัตน์

ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล

ณรงค์ภณ ทุมวิภาต

ณัฐพงศ์ เจียมจริยธรรม

ดวงรัตน์ วัฒนกิจไกรเลิศ

ธีระศักดิ์ แก้วอมตวงศ์

นาฎพร สวงวงศ์

นิธิพัฒน์ เจริญกุล

ประพันธ์ กิตติวรวิทย์กุล

ประภาพร พรสุริยะศักดิ์

เปี่ยมลาภ แสงสายัณห์

วรางคณา กิริติชนานนท์

วัชรรา บุญสวัสดิ์

วิภา รัชชัยพิชิตกุล

วิสาขสิริ ตันตระกูล

ศรายุทธ ลูเขียน กิเตอร์

ศิวศักดิ์ จูทอง

ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร

สุทัศน์ รุ่งเรืองหิรัญญา

อดิสร วงษา

อนันตพงษ์ พันธุ์มณี

อนันต์ วัฒนธรรม

อรรถวุฒิ ตีสุมโชค

อังกณา ฉายประเสริฐ

### ■ เลขานุการ

ทัศนียา สุธรรมสมัย

เกตสุดา สุนทวงษ์

### ■ ผู้จัดการ

นาฎพร สวงวงศ์

### ■ ผู้ช่วยผู้จัดการ

เกตสุดา สุนทวงษ์

### ■ สำนักงาน

สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

1281 ถนนพหลโยธิน แขวงสามเสนใน กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ 0-2270-1033, 0-2279-1354

โทรสาร 02-2271-1547

### ■ สำนักงานบรรณาธิการ

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค

ตึกอักษณารักษ์ ชั้น 2 โรงพยาบาลศิริราช

ถนนพราณนก เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

โทรศัพท์ 0-2419-7757

โทรสาร 0-2411-0107

### ■ เว็บไซต์

<http://www.thaichest.net>

## Thai Journal of Tuberculosis Chest Diseases and Critical Care

### ■ Publisher

Anti-tuberculosis Association of Thailand

under the Royal Patronage of His Majesty the King

### ■ Advisory Board

Songkram Supcharoen

Chaivej Nuchprayoon

Praparn Youngchaiyud

Nanta Maranetra

Visidith Udompanich

Arth Nana

Sumalee Kiatboonsri

Suchai Charoenratanakul

### ■ Editor

Wanchai Dejsomritrutai

### ■ Associate Editor

Apichart Kanitsap

### ■ Assistant Editor

Manaphol Kulpraneet

Santi Silairatana

Nuttapol Rittayamai

### ■ Editorial Board

Kamol Kaewkittinarong

Kanlaya Panjapornpon

Kittipong Maneechotesuwan

Kunchit Piyavechviratana

Charoen Chuchotitaworn

Jamsak Tscheikuna

Chanchai Sittipunt

Chalerm Liwsrisakul

Chaychan Phothiratan

Chairat Permpikul

Narongpon Dumavibhat

Nattapon Jaimchariyatam

Doungrut Watanakijrileet

Theerasuk Kawamatawong

Natphatu Sanguanwong

Nitipatana Chierakul

Prapun Kittivoravitkul

Prapaporn Pornsuriyasak

Piamlap Sangsayan

Warangkana Keeraticchananont

Watchara Boonsawat

Wipa Reechaipichitkul

Visasiri Tantrakul

Sarayut L Geater

Siwasak Juthong

Supparerk Disayabutr

Suthat Rungruanghiranya

Adisorn Wongsas

Anakapong Phunmanee

Anan Wattanatham

Athavuth Deesomchok

Angkana Chairasert

### ■ Secretary

Tasneeya Suthamsmai

Ketsuda Suntavong

### ■ Manager

Natphatu Sanguanwong

### ■ Assistant Manager

Ketsuda Suntavong

### ■ Office

Anti-tuberculosis Association of Thailand

under the Royal Patronage of His Majesty the King

1281 Paholyothin Road, Samsen-nai, Bangkok 10400

Tel: 0-2270-1033, 0-2279-1354

Fax: 0-2271-1547

### ■ Office of the editor

Division of Respiratory Disease and Tuberculosis

Asdang Building, 2nd floor Siriraj Hospital

Wanglang Rd, Bangkoknoi, Bangkok 10700

Tel: 0-2419-7757

Fax: 0-2411-0107

### ■ Website Address

<http://www.thaichest.net>

## ภาวะหลอดลมตีบจากเหตุที่ไม่ใช่โรคมะเร็ง (Non Malignant Central Airway Obstruction)

วรวิทย์ ตันติทวีวัฒน์ พ.บ.  
ธิตวิวัฒน์ ศรีประสาสน์ พ.บ.

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

### บทนำ

การตีบตันของทางเดินหายใจส่วนกลางที่เกิดขึ้นบริเวณหลอดลมใหญ่ (trachea) และหลอดลมบริเวณซีกปอด (right and left main bronchus) เกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ ซึ่งการตีบตันที่มีนัยสำคัญจะส่งผลเสียทั้งต่ออัตราการเสียชีวิตและภาวะทุพพลภาพ รวมถึงคุณภาพชีวิต ภาวะตีบตันดังกล่าวสามารถพบได้ทั้งในผู้ป่วยอายุรกรรม ศัลยกรรม โสตศอนาสิก รวมทั้งที่ห้องฉุกเฉิน การวินิจฉัยที่ล่าช้ารวมถึงการรักษาที่ไม่ถูกต้องอย่างทันที่นั้น มีผลอันตรายถึงแก่ชีวิตจากภาวะขาดอากาศหายใจได้

การตีบตันของทางเดินหายใจนั้นสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ตามสาเหตุคือ ภาวะหลอดลมตีบตันจากโรคมะเร็ง (malignant central airway obstruction) และจากเหตุที่ไม่ใช่โรคมะเร็ง (non-malignant central airway obstruction) สาเหตุที่เรียกว่า non-malignant แทนที่จะใช้คำว่า benign central airway obstruction นั้นเนื่องจากสาเหตุที่ทำให้หลอดลมตีบตันนั้นแม้จะไม่ได้เกิดจากโรคมะเร็งก็ตาม แต่ภาวะดังกล่าวมีความรุนแรงและอันตรายที่ไม่ต่างจากสาเหตุจากโรคมะเร็ง สามารถทำให้เสียชีวิตและเกิดภาวะทุพพลภาพได้เช่นกัน แต่มีความแตกต่างกันในด้านความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนและการดำเนินโรค โดยการพยากรณ์โรคมักไม่ดีขึ้นกับพยาธิสภาพในทางเดินหายใจหากได้รับการรักษา ซึ่งต่างจากผู้ป่วยโรคมะเร็ง<sup>1-2</sup> ซึ่งในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะภาวะหลอดลมตีบจากเหตุที่ไม่ใช่โรคมะเร็งเท่านั้น

### อุบัติการณ์และความชุก

อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะหลอดลมตีบจากเหตุที่ไม่ใช่โรคมะเร็งนั้น ในปัจจุบันยังไม่มีการรวบรวมข้อมูลที่แน่ชัด แต่เนื่องจากปัจจุบันมีการรักษาด้วยการใส่ท่อช่วยหายใจ (endotracheal tube intubation) รวมถึงการเจาะคอ (tracheostomy) เพื่อช่วยในการประคับประคองการหายใจของผู้ป่วยที่มากขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษานในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤติ จึงพบภาวะหลอดลมตีบภายหลังการใส่ท่อช่วยหายใจ หรือการเจาะคอ ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นตามมาภายหลังได้มากขึ้นแม้ว่าจะมีการใช้มาตรการในการป้องกันการเกิดภาวะดังกล่าวด้วยการใช้ความดันในบอลลูนบริเวณหลอดคอที่ต่ำ (low pressure cuff) รวมถึงการวัดติดตามความดันในบอลลูนเป็นระยะ (cuff pressure measurement and monitoring) ซึ่งโดยเฉลี่ยพบได้ประมาณร้อยละ 10 ถึง 20 ตามหลังการใส่ท่อช่วยหายใจหรือการเจาะคอ<sup>3-4</sup>

### สาเหตุ

สาเหตุของการเกิดภาวะหลอดลมตีบจากเหตุที่ไม่ใช่โรคมะเร็งนั้น เกิดได้จากหลายปัจจัยดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งสาเหตุที่พบบ่อยได้แก่การเกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชันตามหลังการใส่ท่อช่วยหายใจหรือการเจาะคอ หรือตามหลังการใส่ท่อค้ำยันหลอดลม การเกิด tracheal web ตามหลังการ

ติดเชือรือร้งโดยเฉพะจากเชือรือร้งโรค ซึ่งพบได้บ่อยในกรณีที่เป็นวิภโรคที่พบบ่อยโรคในหลอดลม ภาวะหลอดลมยุบตัวตามการหายใจ (tracheomalacia และ bronchomalacia) ซึ่งพบตามหลังหลอดลมอ่อนตัวหรือพบในผู้สูงอายุ เป็นต้น

**ตารางที่ 1.** สาเหตุของการเกิดภาวะหลอดลมตีบจากเหตุที่ไม่ใช่โรคมะเร็ง (ดัดแปลงจากบทความของ Armin Ernst และคณะ<sup>1</sup>)

| Granulation tissue          | Hyperdynamic                   | Pseudotumor          |
|-----------------------------|--------------------------------|----------------------|
| Endotracheal tube           | Tracheomalacia                 | Papillomatosis       |
| Tracheostomy tube           | Bronchomalacia                 | Hamartomas           |
| Airway stent                |                                | Amyloidosis          |
| Foreign body                |                                |                      |
| Surgical anastomosis        |                                |                      |
| Wegener's granulomatosis    |                                |                      |
| Web                         | Lymphadenopathy                | สาเหตุอื่นๆ          |
| Post tuberculosis infection | Infection (i.e., tuberculosis) | Mucous plug          |
| Sarcoidosis                 |                                | Blood clot           |
| Idiopathic                  | Sarcoidosis                    | Thyroid goiter       |
|                             |                                | Vocal cord paralysis |
| Cartilage damage            | Vascular                       | Epiglottitis         |
| Relapsing polychondritis    | Vascular sling                 |                      |

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะมาแสดงด้วยอาการเหนื่อย อาการไอ หรือหายใจมีเสียงดัง (พบได้ทั้งลักษณะ wheezing หรือ stridor) ซึ่งอาการของผู้ป่วยจะมีความแตกต่างกันออกไปในแต่ละราย ขึ้นกับตำแหน่งของการตีบตัน ความรุนแรงของอาการตีบตันตามการลดลงของพื้นที่หน้าตัดของหลอดลม การดำเนินโรคที่ช้าหรือรวดเร็ว รวมถึงโรคประจำตัวของผู้ป่วยที่อาจมีส่วนในการเพิ่ม work of breathing ผู้ป่วยกว่าร้อยละ 54 อาจไม่เคยมีอาการเหนื่อยหรือไอนามาก่อน แต่มาแสดงด้วยอาการเหนื่อยเฉียบพลัน (acute respiratory distress) เสียได้ โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยมีการติดเชือในระบบทางเดินหายใจเกิดขึ้น ทำให้เกิดการบวมของเยื่อหลอดลม ร่วมกับการมีเสมหะที่เพิ่มขึ้น ทำให้การตีบตันของหลอดลมเลวลงอย่างเฉียบพลัน

โดยทั่วไปพบว่าผู้ป่วยจะไม่มีอาการเหนื่อยแสดงให้เห็นในระยะแรกของโรค จนกระทั่งเมื่อการดำเนินโรคมากขึ้นทำให้พื้นที่หน้าตัดของหลอดลมแคบลง เมื่อพื้นที่หน้าตัดหลอดลมลดลงเหลือน้อยกว่า 8 มิลลิเมตร ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการเหนื่อยขณะออกแรง และเมื่อพื้นที่หน้าตัดเหลือน้อย

กว่า 5 มิลลิเมตร ผู้ป่วยจะมีอาการเหนื่อยแม้ในขณะพักได้<sup>6-7</sup> สำหรับการหายใจมีเสียงดังนั้น การที่ได้ยินเสียง stridor นั้นบ่งบอกว่าตำแหน่งรอยโรคจะอยู่ค่อนข้างสูง เช่นบริเวณ larynx หรือบริเวณหลอดลมส่วนต้น ส่วนเสียง wheezing นั้นบ่งบอกถึงรอยโรคที่อยู่ล่างลงไป ตำแหน่งที่ได้ยินเสียงผิดปกตินั้นอาจไม่ใช่ตำแหน่งที่มีรอยโรคจริง แต่การที่ได้ยินเสียง wheezing ข้างใดข้างหนึ่งนั้นจะบ่งบอกว่ารอยโรคที่มีพยาธิสภาพจะอยู่ต่ำกว่าตำแหน่งของ carina ลงไป

อาการและอาการแสดงซึ่งจะเหมือนกับผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพในหลอดลมอื่น ทำให้การวินิจฉัยภาวะหลอดลมตีบนั้นทำได้ยาก ผู้ป่วยส่วนหนึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคทางเดินหายใจอื่นๆ เช่นโรคหืด หรือโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังได้ ซึ่งการที่ผู้ป่วยเหล่านี้มีอาการที่ไม่ดีขึ้น แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยการให้ยาอย่างเหมาะสมแล้ว แพทย์ผู้รักษาคควรที่จะต้องสงสัยและตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมหาภาวะหลอดลมตีบจากสาเหตุอื่นๆ ด้วย

การตรวจเพื่อการวินิจฉัย

ภาพถ่ายรังสีทรวงอก (Chest radiography) เป็นการตรวจชั้นพื้นฐานที่ประหยัดและปลอดภัย แต่อาจให้ข้อมูลได้ไม่มากพอ รวมถึงแม้ว่าภาพถ่ายรังสีทรวงอกจะปกติก็ไม่สามารถจะตัดปัญหาเรื่องทางเดินหายใจที่ตีบตันออกไปได้ดังรูปที่ 1

ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ (Computed tomography) ถือเป็นการตรวจวินิจฉัยที่สำคัญ เนื่องจากสามารถแสดงให้เห็นถึงตำแหน่งของหลอดลมที่ตีบลงได้ และสามารถช่วยวินิจฉัยพยาธิสภาพที่ตีบตามการหายใจได้ (dynamic airway collapse) นอกจากตำแหน่งแล้วยังสามารถประเมินขนาดของหลอดลมที่ตีบได้ว่าเหลือเส้นผ่านศูนย์กลางเท่าใด รวมถึงสามารถแสดงให้เห็นโครงสร้างและอวัยวะข้างเคียง ทำให้สามารถบอกลักษณะการตีบตันของหลอดลมได้ว่าเกิดจากพยาธิสภาพในหลอดลมเองหรือเกิดจากโครงสร้างข้างเคียง ซึ่งจะช่วยในการวางแผนในการรักษาต่อไป นอกจากนี้ปัจจุบันมีเทคนิคการสร้างภาพจำลอง 3 มิติทำให้สามารถเห็นความผิดปกติได้ชัดเจนมากยิ่งขึ้นดังตัวอย่างในรูปที่ 1



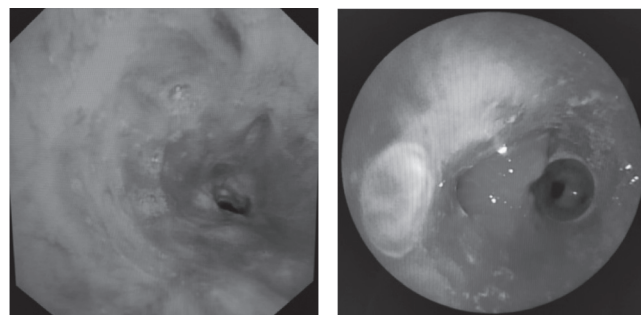
**รูปที่ 1.** ภาพถ่ายรังสีทรวงอก (ซ้าย) ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ (กลาง) และเทคนิคการทำ 3D-reconstruction จากคอมพิวเตอร์ (ขวา) ในผู้ป่วยหญิงที่มีภาวะหลอดลมตีบจากวัณโรค

**การตรวจทางรังสีวินิจฉัยอื่น** เช่น การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) หรือการตรวจด้วยคลื่นอัลตราซาวนด์ การตรวจ MRI นั้นสามารถแสดงให้เห็นโครงสร้างรอบหลอดลมได้ดีโดยเฉพาะโครงสร้างที่มีลักษณะเป็นเนื้อเยื่อต่างๆ ร่วมกับการใช้เทคนิคการประมวลผลภาพทำให้สามารถบอกพยากรณ์การเกิดของรอยโรคได้ เช่น หากโครงสร้างรอบโรคนั้นแสดงลักษณะ intermediate T1-weighted signal intensity และ low T2-weighted signal intensity จะบ่งบอกได้ว่าเกิดจากโรค systemic amyloidosis<sup>8</sup> เป็นต้น ส่วนการตรวจด้วยคลื่นอัลตราซาวนด์นั้นทั้งการตรวจด้วย linear transducer probe หรือการทำเทคนิคภาพ 3 มิติด้วย integrated volume linear transducer นั้นสามารถช่วยในการบอกตำแหน่งของการตีบในส่วนของหลอดลมส่วนบนและ subglottic ได้ รวมทั้งสามารถประเมินเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดลมที่เหลือและโครงสร้างข้างเคียงได้<sup>9</sup> อย่างไรก็ตามทั้งสองวิธีการดังกล่าวต้องใช้ระยะเวลาในการทำค่อนข้างนานดังนั้นในผู้ป่วยที่มีอาการที่มากหรือมีหลอดลมที่ตีบมากอาจไม่สามารถที่จะเข้ารับการตรวจวิธีดังกล่าวได้ นอกจากนี้การตรวจด้วยวิธีการทำอัลตราซาวนด์นั้นผลการตรวจยังต้องขึ้นกับประสบการณ์ของแพทย์ผู้ตรวจอีกด้วย

**การตรวจ spirometry** สามารถช่วยในการวินิจฉัยและสามารถใช้ในการติดตามการรักษาได้ โดยนอกจากค่าในการตรวจต่างๆ แล้ว การสังเกตลักษณะของ flow-volume loop นั้นมีความสำคัญอย่างยิ่งที่จะช่วยในการวินิจฉัยภาวะหลอดลมตีบ<sup>10-11</sup> โดยจะพบลักษณะ flow-volume loop ช่วงหายใจเข้ามีความทื่อมากขึ้น (blunt) แต่การตรวจนี้มี

ข้อจำกัดคือพยาธิสภาพต้องรุนแรงถึงระดับที่เส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดลมที่เหลือต้องน้อยกว่า 8-10 มิลลิเมตรจึงจะพบความผิดปกติได้ หากมีตำแหน่งที่มีการตีบตันมากกว่า 1 ตำแหน่งก็อาจทำให้ลักษณะของ spirometry นั้นอาจเปลี่ยนไปจากปกติได้ และสุดท้ายคือในผู้ป่วยที่มีอาการมากหรือใส่ท่อช่วยหายใจบางครั้งก็ไม่อาจนำมาทำการตรวจวิธีนี้ได้

**การส่องตรวจทางเดินหายใจ (Bronchoscope)** เป็นการตรวจที่สำคัญอย่างยิ่ง สามารถช่วยในการวินิจฉัยประเมินตัวโรค วางแผนการรักษา รวมถึงให้การรักษาได้ไปพร้อมๆ กัน การส่องกล้องทางเดินหายใจทำให้สามารถเห็นลักษณะหลอดลม ความรุนแรงของการตีบตัน และระยะความยาวของรอยตีบตันนั้นๆ ได้โดยตรง และยังสามารถที่จะเก็บสิ่งส่งตรวจทั้งการตรวจทางจุลชีววิทยาและการตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อการหาสาเหตุได้อีกด้วย สามารถทำได้ทั้งการทำ rigid bronchoscopy และ flexible bronchoscopy โดยในระหว่างการทำการส่องกล้องนั้นมีความจำเป็นต้องคำนึงเสมอว่าอาการของผู้ป่วยอาจจะเลวลงได้ โดยเฉพาะในการทำ flexible bronchoscopy<sup>12</sup>



**รูปที่ 2.** การส่องกล้องทางเดินหายใจ ซ้าย ภาวะหลอดลมตีบรุนแรงจาก tracheal stricture จากวัณโรคปอด และหลอดลม ขวา ภาวะหลอดลมตีบตันจากเนื้อเยื่อแกรนูเลชันตามหลังการใส่ท่อช่วยหายใจ

## การประเมินความรุนแรงและปัจจัยที่มีผลต่อการรักษา

การประเมินความรุนแรงของภาวะหลอดลมตีบตันทั้งจากมะเร็งและที่ไม่ใช่โรคมะเร็งนั้นปัจจุบันยังไม่มีแนวทาง



ปฏิบัติหรือข้อตกลงที่แน่นอนเหมือนในโรคหืดหรือโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง แต่ที่นิยมและสะดวกในการประเมินระดับความรุนแรงของการตีบของหลอดลมนั้นสามารถทำได้โดยประเมินจากพื้นที่หน้าตัดของหลอดลมที่อุดตันระหว่างการส่องกล้องทางเดินหายใจ โดยการแบ่งการตีบตันนั้นมีด้วยกันหลายแบบ เช่น Myer และคณะ<sup>13</sup> แบ่งเป็น 4 ระดับ หรือ Freitag และคณะ<sup>14</sup> ที่แบ่งออกเป็น 6 ระดับ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2. ตัวอย่างการประเมินระดับความรุนแรงตามพื้นที่หน้าตัดของหลอดลม

| Myer และคณะ <sup>13</sup> |                         | Freitag และคณะ <sup>14</sup> |                         |
|---------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|
| ระดับ                     | ร้อยละของพื้นที่หน้าตัด | ระดับ                        | ร้อยละของพื้นที่หน้าตัด |
| 1                         | 0-50%                   | 0                            | ไม่มี Stenosis          |
| 2                         | 51-70%                  | 1                            | น้อยกว่า 25%            |
| 3                         | 71-99%                  | 2                            | 26-50%                  |
| 4                         | 100%                    | 3                            | 51-75%                  |
|                           |                         | 4                            | 76-90%                  |
|                           |                         | 5                            | 91-100%                 |

ลักษณะของการตีบตันของหลอดลมตามโครงสร้างหลอดลมและรอยโรคที่เป็นสาเหตุ สามารถแยกออกเป็นพยาธิสภาพทางโครงสร้างแบบถาวรและแบบเปลี่ยนแปลงได้ ซึ่งสามารถแบ่งย่อยอีกได้ดังตารางที่ 3 ซึ่งบางรายอาจพบพยาธิสภาพมากกว่าหนึ่งลักษณะ เช่น พบพยาธิสภาพในและนอกหลอดลมพร้อมกัน เป็นต้น

ตารางที่ 3. ลักษณะของการตีบตันของหลอดลม (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 13)

| Stenosis            | Character                  |
|---------------------|----------------------------|
| Structural          | Exophytic / Intraluminal   |
|                     | Extrinsic                  |
|                     | Distortion                 |
|                     | Scar / Stricture           |
| Dynamic or Function | Damage cartilage / Malacia |
|                     | Floppy membrane            |

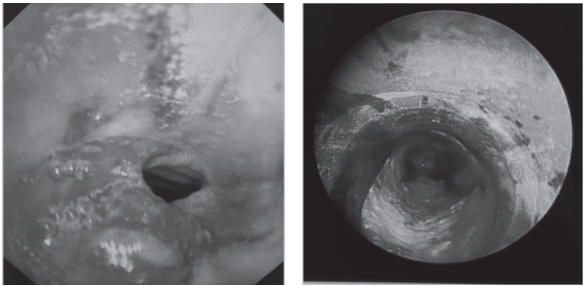
ระยะของหลอดลมที่ตีบลง (ที่ยาวมากกว่า 1 เซนติเมตร) โครงสร้างของหลอดลมที่ผิดไปจากปกติ (distortion, tortous)

รวมถึงการที่รอยโรคส่งผลต่อโครงสร้างกระดูกอ่อนของหลอดลม (damage cartilage/ malacia) ทั้งสามปัจจัยช่วยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ simple และ complex stenosis หากพบลักษณะข้อใดข้อหนึ่งจะถือว่าเป็น complex stenosis ซึ่งผลการรักษาด้วยการทำหัตถการทางหลอดลมด้วยการส่องกล้องทางเดินหายใจนั้นจะไม่ประสบความสำเร็จมากนัก ผู้ป่วยอาจมีความจำเป็นต้องเข้ารับการใส่ท่อช่วยหายใจหรือเข้ารับการผ่าตัดแทน<sup>2</sup>

การรักษา

การให้การรักษาภาวะหลอดลมตีบจากเหตุที่ไม่ใช่โรคมะเร็งนั้นจำเป็นต้องมีการวางแผนในการรักษา การเตรียมความพร้อมทั้งตัวผู้ป่วย อุปกรณ์และทีมรักษา การรักษาจำเป็นต้องอาศัยความร่วมมือของแพทย์จากหลายแผนกทั้งอายุรแพทย์โรคระบบทางเดินหายใจ ศัลยกรรมทรวงอก โสตศอนาสิก และวิสัญญีแพทย์ ร่วมกันวางแผนในการรักษา เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยและผลการรักษาที่ดี

Airway management เป็นสิ่งแรกที่ต้องคำนึงถึงเสมอโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการหรือมีสัญญาณชีพที่ผิดปกติ โดยสามารถทำได้ทั้งการใส่ท่อช่วยหายใจ (endotracheal intubation) การเจาะคอ (tracheostomy) โดยให้ปลายท่อช่วยหายใจผ่านพ้นจุดตีบตันที่วิกฤตที่สุด เพื่อช่วยหายใจก่อนให้การรักษารับขึ้นต่อไป หรือการส่องกล้องทางเดินหายใจด้วย rigid bronchoscope ซึ่งนอกจากจะมีพอร์ตในการช่วยหายใจแล้ว ยังสามารถให้การรักษาด้วยการทำหัตถการทางหลอดลมเพื่อแก้ไขหลอดลมที่ตีบตันได้ไปพร้อมกันได้<sup>15</sup>



รูปที่ 3. Airway management ซ้าย การใส่ท่อช่วยหายใจ โดยจำเป็นต้องสีกกลงไปกว่าในภาพเพื่อให้พ้นจุดที่ตีบตันที่สุดของหลอดลม ขวา rigid bronchoscope (ภาพหลังทำหัตถการแล้ว)

**Anesthetic and sedative technique** เทคนิคการให้ยาสลบหรือยานอนหลับในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดลมที่ตีบตันนั้นถือว่ามีความสำคัญมาก เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มี respiratory reserve ที่น้อยจากตัวโรค ผู้ป่วยต้องอาศัยแรงหายใจจากกล้ามเนื้ออื่นในการช่วยให้ปungสภาพหลอดลมในขณะนั้นไว้ การให้ยาในปริมาณที่มากหรือเร็วเกินไปอาจทำให้กลไกดังกล่าวเสียไปจนเกิดอันตรายได้ โดยยานั้นสามารถที่บริหารได้ทั้งทางหายใจ (inhalation agent) หรือทางกรณิด (intravenous) ก็ได้ นอกจากนี้ยังมีสิ่งที่ต้องให้ความใส่ใจมากอีกประการคือความเข้มของออกซิเจนในอากาศที่หายใจ เนื่องจากความเข้มออกซิเจนมากกว่าร้อยละ 40 สามารถทำให้เกิดการลุกไหม้ในระหว่างการทำให้ตการ เช่น การจี้ไฟฟ้า หรือการใช้เลเซอร์ได้

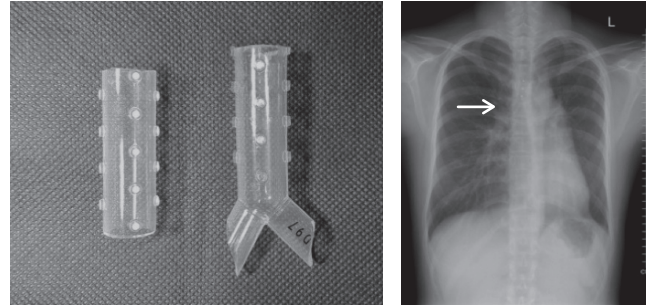
**การทำหัตตการทางหลอดลมเพื่อขยายขนาดหลอดลม (Bronchoplasty)** การทำหัตตการดังกล่าวมีด้วยกันหลายวิธี ซึ่งมีข้อดีคือสามารถที่จะช่วยให้ทางเดินหายใจมีขนาดที่ใหญ่ขึ้นได้โดยทันทีหลังทำในกลุ่มโรคลักษณะ intraluminal lesion หรือพบ extrinsic compression แต่ผลของการขยายดังกล่าวอาจไม่ได้คงสภาพไปตลอด อาจต้องมีการทำหัตตการซ้ำตามภายหลัง การทำหัตตการนั้นอาจจะใช้วิธีการหรือเทคนิคมากกว่าหนึ่งวิธีร่วมกันเพื่อให้ผลการรักษาที่ดี ตัวอย่างได้แก่

- การขยายด้วยบอลลูน (Balloon bronchoplasty) โดยบอลลูนทำจากซิลิโคนมีหลายขนาดให้เลือกใช้ โดยสามารถใส่ผ่านกล้องส่องทางเดินหายใจชนิด flexible bronchoscope ได้ แล้วขยายขนาดบอลลูนออก ซึ่งจะไ้แรงตามที่กำหนดไว้ดันออกตามรัศมีของบอลลูนที่ใช้ โดยทำครั้งละ 30 วินาที ทำซ้ำ 2-3 ครั้ง แล้วจึงพิจารณาเพิ่มขนาดของบอลลูนขึ้นวิธีนี้เหมาะสำหรับรอยโรคขนาดไม่ยาว รอยโรคชนิด web-like หรือรอยโรคแบบ simple stenosis และสามารถใช้คู่กับวิธีการอื่นๆ เช่นเลเซอร์ได้ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้แก่การเกิดการฉีกขาดของหลอดลม (airway rupture) การไ้เป็นเลือด หรือการเกิดภาวะปอดบวมน้ำ (pulmonary edema) ได้<sup>16</sup>

- การส่องกล้องทางเดินหายใจด้วย rigid bronchoscope นอกจากช่วยในการช่วยหายใจผู้ป่วยแล้ว ยังสามารถใช้ปลายกล้องในการช่วยขยายรอยตีบของหลอดลมได้ โดยการใช้ปลายกล้องตัดและขยายส่วนที่ตีบตันออก (mechanical dilation) นอกจากนี้ยังสามารถใช้ควบคู่กับการรักษาอื่นๆ ได้อีกด้วย<sup>17</sup>
- การจี้ด้วยไฟฟ้า (Electrocautery) เป็นการใช้กระแสไฟฟ้าส่งผ่านไปยังปลายสาย เกิดเป็นความร้อนไปทำลายเนื้อเยื่อโดยรอบจากนั้นจึงใช้อุปกรณ์แบบปากคิ่บไปดึงเนื้อเยื่อออกมา ซึ่งมีบางการศึกษายอมรับว่าได้ประโยชน์ใกล้เคียงกับการใช้เลเซอร์ในการรักษา<sup>18</sup> แต่ก็มีข้อจำกัดในรายที่มีเลือดออกมากเนื่องจากผลการจี้จะได้เพียงเฉพาะจุดเท่านั้น<sup>17</sup>
- การจี้ด้วยก๊าซอาร์กอน (Argon plasma coagulation) ซึ่งมีข้อดีในด้านการช่วยหยุดเลือดที่ออกบริเวณผิวจนถึงความลึก 2-3 มิลลิเมตร ทำให้มีความเสี่ยงในด้านการทำให้หลอดลมทะลุน้อยกว่าการใช้เลเซอร์นำมาใช้ได้ผลดีในกลุ่มที่เป็นเนื้อเยื่อแกรนูเลชันจากสาเหตุต่าง<sup>19-20</sup> ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้คือภาวะ gas embolism ซึ่งพบว่าสัมพันธ์กับอัตราการไ้ล่ก๊าซ<sup>21</sup>
- การใช้เลเซอร์ (Laser therapy) มีด้วยกันหลายชนิด ได้แก่ neodymium:yttrium-aluminum-garnet (Nd-YAG), carbondioxide laser, Argon laser เป็นต้น ซึ่งแต่ละชนิดจะมีช่วงความยาวคลื่นที่แตกต่างกันทำให้มีคุณสมบัติที่ต่างกันไป โดย Nd-YAG laser เป็นเลเซอร์ที่ใช้กันบ่อยเนื่องจากคุณสมบัติสามารถส่งพลังงานผ่านสายนำชนิด monofilament quartz ได้จึงสามารถใช้ร่วมกับการส่องกล้องทางเดินหายใจชนิด flexible bronchoscope ได้ และสามารถส่งผ่านพลังงานได้มากพอที่จะทำลายเนื้อเยื่อร่วมกับการหยุดเลือด ข้อพึงคำนึงระหว่างการไ้งานคือขณะไ้จะต้องมั่นใจว่าอากาศในทางเดินหายใจขณะนั้นมีความเข้มออกซิเจนไม่เกินร้อยละ 40 และแนะนำว่าควรใช้เลเซอร์ให้ขนาดกั้หลอดลมเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนจากหลอดลมทะลุ<sup>17</sup>

- การจี้ด้วยความเย็น (Cryotherapy) โดยอาศัยความเย็นจากการเปลี่ยนสถานะของก๊าซเหลวไปเป็นก๊าซ โดยก๊าซที่นิยมใช้ในทางเดินหายใจคือก๊าซไนตรัสออกไซด์ ( $N_2O$ ) ซึ่งสามารถทำให้อุณหภูมิที่ปลายอุปกรณ์ต่ำได้ถึง  $-89^{\circ}C$  ใช้ได้ผลดีในเนื้อเยื่อที่มีคุณสมบัติ cryosensitive กล่าวคือเนื้อเยื่อที่มีโครงสร้างที่มีน้ำเป็นองค์ประกอบมาก ได้แก่เนื้อเยื่อแกรนูเลชัน<sup>22</sup> การจี้ด้วยความเย็นมีข้อดีคือความเสี่ยงในการทะลุของหลอดลมมีน้อย สามารถใช้ได้แม้ผู้ป่วยหายใจโดยใช้ความเข้มข้นออกซิเจนขนาดเล็กสูง แต่ก็มีข้อจำกัดคือผลของการรักษาจะต้องใช้เวลาประมาณ 5-10 วัน (delayed effect) จึงเป็นข้อจำกัดในผู้ป่วยที่มีการตีบตันมากแล้ว<sup>17</sup>
- การใช้เครื่องตัดชิ้นเนื้อ ชนิด microdebrider ผ่านทางกล้องส่องทางเดินหายใจชนิด rigid bronchoscope หรือ laryngoscope โดยส่วนปลายจะมีส่วนที่ใช้ตัดชิ้นเนื้อพร้อมกับดูดชิ้นเนื้อที่ตัดได้แล้วออก โดยอาศัยมอเตอร์ไฟฟ้าในการควบคุมใบมีดส่วนปลายสามารถใช้ในหลอดลมตีบตันจากสาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็งได้<sup>23</sup> สามารถขยายรูที่ตีบแคบได้รวดเร็ว แต่มีภาวะแทรกซ้อนที่อาจพบได้เช่นไอออกเลือดหลังทำหัตถการ หรือหลอดลมทะลุได้

**การใส่ท่อค้ำยันหลอดลม (Airway stent)** มีข้อบ่งชี้การใช้ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาขยายหลอดลมด้วยการส่องกล้อง หรือมีการกลับมาเป็นซ้ำ โดยที่ผู้ป่วยเหล่านี้ไม่เหมาะสมที่จะได้รับการผ่าตัด ท่อค้ำยันในปัจจุบันแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่คือชนิดโลหะ และชนิดซิลิโคน โดยในภาวะหลอดลมตีบจากเหตุที่ไม่ใช่โรคมะเร็งนั้นแนะนำให้ใช้เฉพาะท่อค้ำยันหลอดลมชนิดซิลิโคนเท่านั้น เนื่องจากท่อค้ำยันชนิดโลหะนั้นมีภาวะแทรกซ้อนมากกว่าทั้งด้านการก่อให้เกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชัน หรือการเกิดการติดเชื่อตามภายหลัง<sup>17</sup>



**รูปที่ 4.** ข่าย ท่อค้ำยันหลอดลมชนิดซิลิโคน ขว ภาพถ่ายรังสีทรวงอก หลังการใส่ท่อค้ำยันหลอดลม

**การผ่าตัดหลอดลมเพื่อนำส่วนตีบตันออก (Tracheal resection)** ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการส่องกล้องทางเดินหายใจและรอยโรคที่ตีบตันนั้นต้องไม่ยาวจนเกินไป การผ่าตัดดังกล่าวเป็นการผ่าตัดใหญ่และมีความเสี่ยง การเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมเพื่อเข้ารับการผ่าตัดนั้นจึงมีความสำคัญมาก ผลการรักษาด้วยการผ่าตัดนี้พบว่าได้ผลดี แม้ว่าจะเป็นการผ่าตัดเพื่อแก้ไขก็ตาม<sup>24</sup> ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้แก่การเกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชัน การกลับมาตีบซ้ำหลังการผ่าตัด รอยต่อระหว่างหลอดลมแยกจากกันเป็นต้น ซึ่งภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้มักพบในรายที่รอยโรคยาว (มากกว่า 4 เซนติเมตร) เคยเข้ารับการผ่าตัดมาแล้ว เคยผ่านการเจาะคอมาก่อน และรายที่มีโรคประจำตัว เช่นโรคเบาหวาน เป็นต้น

## สรุป

ภาวะหลอดลมตีบจากเหตุที่ไม่ใช่โรคมะเร็ง เกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ แม้จะเป็นภาวะที่อาจจะพบได้ไม่บ่อย แต่ส่งผลทั้งต่ออัตราการเสียชีวิตและภาวะทุพพลภาพ รวมถึงคุณภาพชีวิต การวินิจฉัยที่ล่าช้ารวมถึงการรักษาที่ไม่ถูกต้องอย่างทันท่วงทีนั้นมีผลอันตรายถึงแก่ชีวิตจากภาวะขาดอากาศหายใจได้ อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยนั้นไม่จำเพาะเจาะจง อาจมาในลักษณะเดียวกับผู้ป่วยโรคทางเดินหายใจอื่น ดังนั้นหากให้การรักษาผู้ป่วยแล้วอาการไม่ดีขึ้นจำเป็นจะต้องตรวจเพิ่มเติมหาภาวะหลอดลมตีบด้วยการรักษาที่สามารถทำได้หลายวิธีทั้งการส่องกล้องทางเดินหายใจ ร่วมกับการทำหัตถการหลอดลม ไปจนถึงการผ่าตัด



การวางแผนการรักษา การทำงานเป็นทีมของแพทย์จากหลายแผนก การเตรียมผู้ป่วยที่ดีย่อมนำมาซึ่งผลการรักษาที่ดี สำหรับสถานพยาบาลที่อาจไม่มีความพร้อมในการรักษา การติดต่อประสานงานที่รวดเร็วเพื่อส่งต่อผู้ป่วยไปยังสถานที่ที่พร้อมนั้นน่าจะเป็นแนวทางที่เหมาะสม แต่ก่อนทำการส่งตัวผู้ป่วยไปรับการรักษา นั้น ต้องคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วยระหว่างการส่งต่อด้วย บางครั้งการใส่ท่อช่วยหายใจหรือการเจาะคอเพื่อเป็นทางผ่านในการช่วยหายใจนั้นนับว่ามีความจำเป็นที่ไม่อาจเลี่ยงได้

## เอกสารอ้างอิง

- Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1278-97.
- Murgu SD, Egressy K, Laxmanan B, Doblare G, Ortiz-Comino R, Hogarth DK. Central airway obstruction: benign strictures, tracheobronchomalacia, and malignancy-related obstruction. *Chest* 2016; 150:426-41.
- Andrews MJ, Pearson FG. Incidence and pathogenesis of tracheal injury following cuffed tube tracheostomy with assisted ventilation: analysis of a two-year prospective study. *Ann Surg* 1971; 173:249-63.
- Stauffer JL, Olson DE, Petty TL. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy. A prospective study of 150 critically ill adult patients. *Am J Med* 1981; 70:65- 76.
- Brichet A, Verkindre C, Dupont J, *et al.* Multidisciplinary approach to management of postintubation tracheal stenoses. *Eur Respir J* 1999; 13:888-93.
- Geffin B, Grillo HC, Cooper JD, Pontoppidan H. Stenosis following tracheostomy for respiratory care. *JAMA* 1971; 216:1984-8.
- Hollingsworth HM. Wheezing and stridor. *Clin Chest Med* 1987; 8:231-40.
- Gilad R, Milillo P, Som PM. Severe diffuse systemic amyloidosis with involvement of the pharynx, larynx, and trachea: CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28:1557-8.
- Or DY, Karmakar MK, Lam GC, Hui JW, Li JW, Chen PP. Multiplanar 3D ultrasound imaging to assess the anatomy of the upper airway and measure the subglottic and tracheal diameters in adults. *Br J Radiol* 2013; 86(1030):20130253. doi:10.1259/brj.20130253. PubMed PMID:239966375
- Miller RD, Hyatt RE. Evaluation of obstructing lesions of the trachea and larynx by flow-volume loops. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:475-81.
- Miller RD, Hyatt RE. Obstructing lesions of the larynx and trachea: clinical and physiologic characteristics. *Mayo Clin Proc* 1969; 44:145-61.
- Colt HG. Functional evaluation before and after interventional bronchoscopy. In: Bolliger CT MP, editors. *Interventional bronchoscopy*. Basel:S. Karger; 2000: p. 55–64.
- Myer CM, 3rd, O'Connor DM, Cotton RT. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103:319-23.
- Freitag L, Ernst A, Unger M, Kovitz K, Marquette CH. A proposed classification system of central airway stenosis. *Eur Respir J* 2007; 30:7-12.
- Colt HG, Harrell JH. Therapeutic rigid bronchoscopy allows level of care changes in patients with acute respiratory failure from central airways obstruction. *Chest* 1997; 112:202-6.
- McArdle JR, Gildea TR, Mehta AC. Balloon bronchoplasty: its indications, benefits, and complications. *J Bronchol* 2005; 12:123-7.
- Ernst A, Herth FJF, editors. *Principles and practice of interventional pulmonology*. New York; Springer: 2013.

18. Boxem T, Muller M, Venmans B, Postmus P, Sutedja T. Nd-YAG laser vs bronchoscopic electrocautery for palliation of symptomatic airway obstruction: a cost-effectiveness study. *Chest* 1999; 116:1108-12.
19. Keller CA, Hinerman R, Singh A, Alvarez F. The use of endoscopic argon plasma coagulation in airway complications after solid organ transplantation. *Chest* 2001; 119:1968-75.
20. Sato M, Terada Y, Nakagawa T, Li M, Wada H. Successful use of argon plasma coagulation and tranilast to treat granulation tissue obstructing the airway after tracheal anastomosis. *Chest* 2000; 118:1829-31.
21. Feller-Kopman D, Lukanich JM, Shapira G, *et al.* Gas flow during bronchoscopic ablation therapy causes gas emboli to the heart: a comparative animal study. *Chest* 2008; 133:892-6.
22. Bhora FY, Ayub A, Forleiter CM, *et al.* Treatment of benign tracheal stenosis using endoluminal spray cryotherapy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 142:1082-7.
23. Lunn W, Garland R, Ashiku S, Thurer RL, Feller-Kopman D, Ernst A. Microdebrider bronchoscopy: a new tool for the interventional bronchoscopist. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:1485-8.
24. Donahue DM, Grillo HC, Wain JC, Wright CD, Mathisen DJ. Reoperative tracheal resection and reconstruction for unsuccessful repair of postintubation stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114:934-8; discussion 8-9.



## Effective TB Control in Thailand: Family DOT vs. Non-Family DOT

Phanchai Rattanasuwan, M.D., M.Sc. (Epidemiology)

*School of Medicine, Walailak University*

### Introduction

According to World Health Organization (WHO), Thailand has been ranked as one of the fourteen countries in all the three high-burden country lists; the 30 high TB burden countries, the 30 high TB/HIV (Human Immunodeficiency Virus) burden countries, and the 30 high MDR-TB (multi-drug resistant TB) burden countries<sup>1</sup>. Even though DOTS (Directly-Observed Treatment, Short-course) has been implemented to combat TB in Thailand since 1996<sup>2</sup> with further geographically covered the whole country in 2002, the notification of TB number seemed to be increasing<sup>1</sup>. DOT (Directly Observed Treatment), as the essential element in the internationally recommended policy package for TB control, means that an observer watches the patient swallowing their tablets<sup>3</sup>. DOT should no longer be debated whether it is worth conducting for treating TB patients or not<sup>4</sup>. However, the majority of DOT practices in Thailand from the beginning of implementation were family DOT<sup>5-6</sup>. Simultaneously, a Non-Family DOT model has been developed in upper Southern Thailand since 1999<sup>7</sup>. However, both family and non-family DOT have been inconsistently recommended in different WHO's documents and guidelines for TB case management<sup>8-9</sup>. The objective of the review is to find out whether the family DOT should actually be conducted to control TB in Thailand.

### Methodology

The national and international TB guidelines were reviewed about the recommendations of DOT focusing on family members. TB articles on DOT with various types of observer in Thailand, both nationally and internationally, were searched by Google Scholar, and then reviewed about the DOT practices and TB treatment outcomes.

### Results and Discussion

Since 1995, the majority of published articles regarding DOT in Thailand have shown that the family DOT was widely practiced in the country, ranged from 51.79 up to 100% (Table 1)<sup>5-6,10-12</sup>. These were in line with the guidelines of National TB Program (NTP) of Thailand, which consistently recommended the family members as an option of DOT observer<sup>13-15</sup>, except the latest NTP guideline of Thailand in 2018, which has already removed family members from the list of DOT observer options<sup>16</sup>. The treatment outcomes of high-proportion family DOT varied from one to another reports, 47.42 – 90.8%<sup>5-6,10-12</sup>, possibly depend on the quality of the TB control program management in the certain local areas, or might result from the Hawthorne Effect<sup>10,17</sup>.

However, a Non-Family DOT Model in upper Southern Thailand has been simultaneously developed in 1998 (Table 1)<sup>7,18</sup>, based on the experiences of poor performance

of family DOT. In addition, the recommendations of US-CDC (Centers for Disease Control and Prevention of the United States of America)'s 1994 guideline<sup>19</sup> (Table 2) has been reviewed. The US-CDC guideline<sup>19</sup> has described as followed:

**Table 1.** TB articles regarding family and non-family DOT in Thailand

| No. | TB articles<br>Authors<br>Year published<br>Main province (s)                                            | Proportion of DOT observer |                    |                 |                     |                                                         | Comparison group                                                                 | Results                                                                                           |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|-----------------|---------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                          | HP or HW                   | VHV                | Others          | FM                  | Total                                                   |                                                                                  |                                                                                                   |
| 1   | Y Kasetjaroen <i>et al.</i><br>1995 Yala <sup>5</sup>                                                    | 0%                         | 0%                 | 0%              | 100%<br>(n = 120)   | n = 120                                                 | No observer 100%<br>(n = 112)                                                    | Completion rate:<br>-Family DOT 90.8%<br>-No observe 80.4%                                        |
| 2   | S Kungsaworn <i>et al.</i><br>1997 Khon Kaen <sup>6</sup>                                                | 0%                         | 0%                 | 0%              | 100%                | Smear-positive:<br>-New: n = 51<br>-Retreatment: n = 15 | No observer 100%<br>(the previous year)<br>- New: n = 61<br>- Retreatment: n = 8 | Cure rates:<br>- New: DOTS 82.35%<br>Control 75.41%<br>- Retreatment: DOTS 73.3%<br>Control 84.5% |
| 3   | P Kamolratanakul <i>et al.</i><br>1999<br>Four provinces from four<br>geographical regions <sup>10</sup> | 24/410<br>(5.85%)          | 34*/410<br>(8.29%) | 0%              | 352/410<br>(85.85%) | n = 414**                                               | No treatment<br>supervision<br>(n = 422)                                         | Cure:<br>-DOT 76%<br>-Self-supervision treatment (SS) 67%                                         |
| 4   | S Akkslip <i>et al.</i><br>1999 Yasothorn <sup>11</sup>                                                  | 16/184<br>(8.70%)          | 1/184<br>(0.54%)   | 0%              | 167/184<br>(90.76%) | n = 184                                                 | Self-administration<br>treatment (n = 78)                                        | Cure rates:<br>-DOT 85.2%<br>-Self-administration 70.9%                                           |
| 5   | P Rattanasuwan <i>et al.</i><br>2002<br>Nakhon Si<br>Thammarat <sup>7</sup>                              | 88.8%                      | 4.68%              | 2.52%           | 3.96%***            | n = 278                                                 | None                                                                             | Cure rate 80.6%                                                                                   |
| 6   | K Iemrod <i>et al.</i><br>2004 Tak <sup>12</sup>                                                         | 6.06 –<br>38.46%           | 0 –<br>5.13%       | 4.62 –<br>7.07% | 51.79 –<br>86.87%   | -2001: n = 195<br>-2002: n = 163<br>-2003: n = 198      | None                                                                             | Cure rate 47.42 - 54.44%<br>(2001-2003)                                                           |
| 7   | P Rattanasuwan <i>et al.</i><br>2015<br>Nakhon Si Thammarat <sup>18</sup>                                | 95%                        | 4.2%               | 0.7%            | 0%                  | n = 454****                                             | None                                                                             | Cure rate 81.1%                                                                                   |

**Remarks:** DOTS = Directly-Observed Therapy, Short-course; DOT = Directly-Observed Treatment or Therapy; HP = health personnel; HW = health worker; VHV = village health volunteer; FM = family member  
\*including other community members; \*\*Information on the type of treatment observer was available for 410.;  
\*\*\*classified as no observer in the article; \*\*\*\*One case, or 0.2%, was a primary defaulter.

**Table 2.** International TB documents and guidelines regarding family DOT

| No.<br>[Ref.] | TB guidelines/documents                                                                                                                                       | Details on family DOT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1             | <b>US CDC (1994):</b><br>Improving Patient Adherence to Tuberculosis Treatment, Revised 1994<br>(Page 21) <sup>19</sup>                                       | Pozsik warned that it is not desirable to delegate this responsibility to the patient's family members. Because of the emotional ties some family members have with the patient, the family may be unwilling to ensure that the patient takes the medications when the patient resists treatment.                                                                                           |
| 2             | <b>WHO (1996):</b><br>Groups at Risk: WHO Report on the Tuberculosis Epidemic 1996<br>(Page 20) <sup>8</sup>                                                  | With the DOTS strategy, the patient swallows the medicines under the watchful eye of a health worker, community volunteer, or even a trusted family member.                                                                                                                                                                                                                                 |
| 3             | <b>WHO (1998):</b><br>Tuberculosis Handbook<br>(Page 74-75) <sup>9</sup>                                                                                      | A person who is responsible for directly observed treatment should be always accessible to the patient and accountable to the health service. S/he can be a health or social development community volunteer, schoolteacher or community leader. Family members are less suitable for this role since they are less accountable to the health service than persons outside the family home. |
| 4             | <b>WHO (2003):</b><br>Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes, Third Edition<br>(Page 49) <sup>3</sup>                                  | In general, members of the patient's family should not serve as treatment observers.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 5             | <b>WHO (2010):</b><br>Treatment of Tuberculosis: Guidelines – 4 <sup>th</sup> Edition<br>(Page 78) <sup>29</sup>                                              | Cured TB patients may be successful DOT providers, as can traditional healers, friends, co-workers, family members, neighbours, religious leaders, etc. (15)                                                                                                                                                                                                                                |
| 6             | <b>WHO (2017 update):</b><br>Treatment of Tuberculosis: Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care<br>(Page 21) <sup>30</sup> | DOT administered by trained lay providers or health-care worker is recommended over DOT administered by family members or unsupervised treatment (Conditional recommendation, very low certainty in the evidence);                                                                                                                                                                          |

**Remarks:** TB = tuberculosis; DOT = Directly-Observed Treatment; US CDC = Centers for Disease Control and Prevention, United States of America; WHO = World Health Organization

Pozsik warned that it is not desirable to delegate this responsibility to the patient's family members. Because of the emotional ties some family members have with the patient, the family may be unwilling to ensure that the patient takes the medications when the patient resists treatment.

Our own experiences on family DOT during 1996-1997 are in accordance with the US-CDC's recommendations in 1994. The majority of family members could not actually practice DOT for TB patients. Daughters could not provide DOT for their fathers. Mothers could not insist their sons to take TB medicines. Even among husband-and-wife couples, DOT could not really be conducted. Our findings should reflect the emotional ties among family members, which have been described in the recommendations of

US-CDC. Thus, the Non-Family DOT Model has been developed to improve the quality of TB case management, and found that the proportion of DOT by health personnel was as high as 88.8%<sup>7</sup> in the early stage of the model, and up to 95% in the full-scale model<sup>18</sup>, while other studies in all geographic regions of Thailand showed the proportion of health-personnel DOT in only 0-38.46%<sup>5-6,10-12</sup>. It reflects that DOT by health personnel is feasible and practical under program management at the district level, even in the urban setting<sup>18</sup>. However, we have found that many measures are needed to conduct to accomplish DOT operation, for instance, intensive negotiation with providing sufficient information to TB patients to accept DOT service at health facilities, effective TB-drug-delivery network in the district,



suitable and functional DOT corners, closed collaboration and regular meeting between the hospital with all primary care units (PCUs) of sub-district level, supervision from district level to sub-district level, and so on<sup>20-21</sup>.

Furthermore, the non-family DOT is more accountable and sustainable than family DOT<sup>18</sup> because the performance of health personnel can be systematically monitored, and the health personnel can cumulatively gain the experiences on DOT so as to practice DOT more effectively for the next TB patient<sup>23</sup>. However, in the early stage of providing DOT for the first few cases, the understanding of the TB patient is the most important issue. But the understanding of health personnel should be assured first<sup>21</sup>. Otherwise, the health personnel cannot advise the TB patient to understand why the patient needs to come every day to receive DOT service at the health facility. If both the health personnel and the TB patient understand clearly about DOT, the distance from the patient's home to the health facility and the number of health personnel at the health facility are no longer the limitation of concern.

However, it was difficult to expand the Non-Family Model in Thailand because the previous Thai national guidelines persistently recommended family DOT as an observer option<sup>13-15</sup>. As a result, in the real field practice, both the health personnel and the TB patient were willing to choose the family member, instead of the health personnel, to conduct DOT because it was not the burden of daily work of the health personnel, and the TB patient was not necessary to go every day to the health facility to receive DOT. It resulted in the high proportion of family DOT in many areas in Thailand, nearly 100% of family DOT, and even 100% in most settings.

However, when we considered the TB situation in Thailand after DOTS implementation, the trend of notification number of new and relapse TB cases was still on the rise continuously from 49,656 in 2001 to 80,160

in 2017<sup>1,24</sup> (about 61% increase in 16 years). While the TB incidence of USA was decreasing year by year from 26,673 in 1992 to 9,406 in 2014 (64.74% decrease in 22 years)<sup>25</sup>, following the 1994 US-CDC guideline, which has recommended that DOT should not be delegated to family members. Even though the family DOT was conducted in some parts of the world<sup>26-28</sup>, we should learn from our own experiences and the success stories from some countries, particularly USA.

Regarding WHO's TB documents and guidelines, they have recommended the family DOT in some issues, while have not in some others (Table 2)<sup>3,8-9,29-30</sup>. However, the WHO guidelines in 2010 and 2017 have still provided the evidence-based recommendations for the family DOT<sup>29-30</sup>, which made the non-family DOT much more difficult to promote in Thailand and might result in the increasing reported TB cases, in contrast with that of USA. Even though almost all contributing factors on TB situations in USA and Thailand might not be completely comparable, we believe that the emotional ties among family members are similar in both countries, and even similar all around the world. The non-family DOT should be the key success of TB control, as learned from USA, and it should be recognized as the national policy. The Thai national guideline should recommend that the family member should "NOT" be the DOT observer. In addition, the TB cases with family DOT should "NOT" be taken into account as DOT. So, the health personnel need to practice DOT themselves, or in the case of actual necessity, they need to seek more suitable and accountable persons outside the patient's family to provide DOT<sup>22</sup>. With the non-family DOT, we can take the first step of TB control as the turning point to be the community culture (or community discipline) of TB treatment<sup>23</sup>. Furthermore, we expect that we can conduct TB control effectively and actually end TB in Thailand.

## Conclusions

With our own experiences on the family DOT and thanks to the recommendations of US-CDC's guideline in 1994 regarding the emotional ties among family members, we have learned that the non-family DOT is feasible in the real practice in Thailand, and it can be the turning point to the key success of TB control to end TB in Thailand.

## References

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. Payanandana V, Kladphuang B, Somsong W, Jittimanee S. Battle against TB: National Tuberculosis Programme, Thailand. Bangkok: Tuberculosis Division; 1999.
3. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 3<sup>rd</sup> ed. WHO/CDS/TB/2003.313. Geneva: World Health Organization; 2003.
4. Rattanasuwan P. TB treatment with DOT: RCT vs. Effective program management. Walailak J Sci Tech 2015; 12:581-5.
5. Kasetjaroen Y, Pungrassami P, Maneesang P, Hassapark P, Tunsawai V, Tonghaem D. Directly observed therapy (DOT) of pulmonary tuberculosis: roles of family members (in Thai). Thai J Tuberc Chest Dis 1995; 16:237-49.
6. Kungsaworn S, Khunkwa S, Ruangsup M, Proybamrung S. Comparative study of the outcome of treatment of pulmonary tuberculosis patients with regular short course therapy and directly observed therapy, short course (DOTS) (in Thai). Thai J Tuberc Chest Dis 1997; 18:7-16.
7. Rattanasuwan P, Yuanlae C, Daewa P. DOT (Directly-Observed Treatment) by assigning other persons who were not family members: a model of 11th Zonal Tuberculosis Center, Nakhon Si Thammarat in the fiscal year 1999 - 2000 (in Thai). Songkla Med J 2002; 20:69-78.
8. World Health Organization. Groups at risk: WHO report on the tuberculosis epidemic 1996. WHO/TB/96.198. Geneva: World Health Organization; 1996.
9. World Health Organization. Tuberculosis handbook. WHO/TB/98.253. Geneva: World Health Organization; 1998.
10. Kamolratanakul P, Sawert H, Lertmaharit S, *et al.* Randomized controlled trial of directly observed treatment (DOT) for patients with pulmonary tuberculosis in Thailand. Trans R Soc Trop Med Hyg 1999; 93:552-7.
11. Akkslip S, Rasmithat S, Maher D, Sawert H. Direct observation of tuberculosis treatment by supervised family members in Yasothorn province, Thailand. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3:1061-5.
12. Iemrod K, Aryjum P. Assessment of DOTS intervention in Tak province, 2001-2003 (in Thai). Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care 2004; 25:193-8.
13. Ministry of Public Health of Thailand. Guidelines for National Tuberculosis Control Program (in Thai). Bangkok: Ministry of Public Health of Thailand; 1998.
14. Ministry of Public Health of Thailand. Guidelines for National Tuberculosis Control Program (in Thai). Bangkok: Ministry of Public Health of Thailand; 2005.
15. Ministry of Public Health of Thailand. Guidelines for National Tuberculosis Control Program (in Thai). Bangkok: Ministry of Public Health of Thailand; 2013.
16. Bureau of Tuberculosis, Department of Disease Control. National tuberculosis control programme

- guideline, Thailand, 2018 (in Thai). Bangkok: Bureau of Tuberculosis; 2018.
17. Last JM. A Dictionary of Epidemiology. 4<sup>th</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2001.
  18. Rattanasuwan P, Yuanlae C, Daewa P, Imduang K. 12-Year treatment outcomes of tuberculosis patients: a full-scale non-family DOT model in Thailand. *Walailak J Sci Tech* 2015; 12:587-93.
  19. Centers for Disease Control and Prevention. Improving patient adherence to tuberculosis treatment. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.
  20. Rattanasuwan P. Principle of tuberculosis control: a ten-year experience (in Thai). Nakhon Si Thammarat: 11<sup>th</sup> Regional Office of Disease Prevention and Control; 2003.
  21. Rattanasuwan P. Tuberculosis treatment: guidelines for Thai health center staff (in Thai). Nakhon Si Thammarat: 11<sup>th</sup> Regional Office of Disease Prevention and Control; 2007.
  22. Rattanasuwan P. Guidelines for promotion of community Participation in TB (in Thai). *Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care* 2013; 34:85-8.
  23. Rattanasuwan P. Five steps to the DOT success at the district level with quality and sustainability (in Thai). *Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care* 2014; 35:67-71.
  24. WorldHealthOrganization. TBnotifications2018-11-02.csv. Available at: <http://www.who.int/tb/country/data/download/en/>, accessed on November 2nd, 2018.
  25. Centers for Disease Control and Prevention, United States of America. TB incidence in the United States, 1953-2015. Available at: <https://www.cdc.gov/tb/statistics/tbcases.htm>, accessed on October 14th, 2017.
  26. MacIntyre CR, Goebel K, Brown GV, Skull S, Starr M, Fullinaw RO. A randomised controlled clinical trial of the efficacy of family-based direct observation of anti-tuberculosis treatment in an urban, developed-country setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7:848-54.
  27. Wright J, Walley J, Philip A, *et al*. Direct observation of treatment for tuberculosis: A randomized controlled trial of community health workers versus family members. *Trop Med Int Health* 2004; 9:559-65.
  28. Newell JN, Baral SC, Pande SB, Bam DS, Malla P. Family-member DOTS and community DOTS for tuberculosis control in Nepal: cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367:903-9.
  29. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines. 4<sup>th</sup> ed. WHO/HTM/TB/2009.420. Geneva: World Health Organization; 2010.
  30. World Health Organization. Guidelines for Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis and Patient Care, 2017 Update. WHO/HTM/TB/2017.05. Geneva: World Health Organization; 2017.

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

พงศกร คำพันธุ์ พ.บ.

วิภา รัชชัยพิชิตกุล 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 นอกจากนั้นยังมีคุณสมบัติในการหลบหลีกต่อการกำจัดโดยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย<sup>1</sup>

เชื้อแอสเพอร์จิลลัสทำให้เกิดอาการทางระบบทางเดินหายใจได้หลายแบบ ได้แก่ โรคปอดอักเสบเรื้อรัง (chronic pulmonary aspergillosis) ซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่มีโรคปอดเรื้อรังมาก่อน, โรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดรุกราน (invasive pulmonary aspergillosis) ซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง, และโรคภูมิแพ้หลอดลมจากการติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัส (allergic bronchopulmonary aspergillosis) ซึ่งเกิดจากภาวะภูมิไวเกิน (immune hypersensitivity) ของร่างกายต่อเชื้อราดังกล่าว<sup>2</sup>

แม้ว่าโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรังเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย แต่สามารถทำให้เกิดปอดอักเสบเรื้อรังนำไปสู่การทำลายเนื้อปอดซึ่งทำให้สมรรถภาพ

ปอดและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเลวลง และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายคือไอออกเลือดอย่างรุนแรง (massive hemoptysis) ทำให้เสียชีวิตได้ถ้ารักษาไม่ทันที่<sup>2</sup>

การวินิจฉัยโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง โดยทั่วไปใช้ลักษณะทางคลินิก ภาพถ่ายทางรังสีวิทยา ผลตรวจทางภูมิคุ้มกันวิทยา หลักฐานการพบแอสเพอร์จิลลัสในรอยโรค การผ่าตัดเป็นการรักษาที่ทำให้โรคหายขาดได้แต่ไม่สามารถทำได้ในผู้ป่วยทุกราย ยาที่ใช้รักษาเป็นหลักคือยากดภูมิ triazole แต่มีผลข้างเคียงและอันตรกิริยากับยาอื่นมาก การพบเชื้อแอสเพอร์จิลลัสที่ดื้อยาทำให้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาและการดำเนินโรคอาจรุนแรงมากขึ้น ดังนั้นการพัฒนายาใหม่ๆ การใช้ยาที่มีอยู่เดิมเพื่อทำให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษา หรือวิธีการรักษาในรูปแบบใหม่ที่มีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงน้อย จึงเป็นสิ่งที่ท้าทายเพื่อลดภาวะทุพพลภาพ ภาวะแทรกซ้อน และการเสียชีวิต<sup>3</sup>

## พยาธิกำเนิดโรค

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

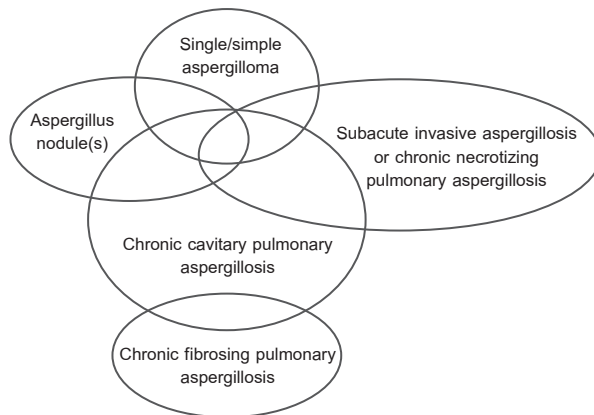
นิวโทรฟิล (neutrophil), และโมโนไซต์ (monocyte) ที่เป็นเซลล์ลำดับแรกที่เข้าไปจับกิน conidia หรือ hyphae แล้วกระตุ้นการหลั่งไซโตไคน์ (cytokines) เพื่อให้ natural killer เซลล์ (NK cell) เข้ามาทำลายเชื้อแอสเพอร์จิลลัส นอกจากนี้มี membrane-bound และ soluble pathogen-recognition receptor (PRRs) ได้แก่ toll-like 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 ที่มีความจำเพาะกับเชื้อแอสเพอร์จิลลัส ทำให้ผลิตไซโตไคน์ IFN- $\gamma$  และ IL-17 ที่ช่วยกระตุ้นการทำงานของแมโครฟาจ และช่วยเรียกนิวโทรฟิลเข้ามา (neutrophil recruitment) เพื่อมาทำลายสปอร์และเส้นใยเชื้อแอสเพอร์จิลลัสในขั้นต่อไป<sup>4-5</sup>

ความผิดปกติในขั้นตอนการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันทั้งจากที่มีแต่กำเนิด (inherited immune defect) หรือเกิดขึ้นในภายหลัง (acquired immune defect) เช่น ภาวะที่สร้าง surfactant protein หรือไซโตไคน์ดังกล่าวข้างต้นได้น้อยลง รวมถึงลักษณะผันแปรทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) ของยีนที่สร้าง pathogen-recognition receptors และ transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) ร่วมกับเซลล์เยื่อบุผิวของปอด (pulmonary epithelial cell) ที่ผิดปกติ เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง การศึกษาในผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง พบว่าเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิด CD3, CD4, CD8, และ CD19 ลดลง และระดับ IL17 ก็ลดลง สัมพันธ์กับจำนวนลิมโฟไซต์ชนิด CD4 ที่ลดลง ซึ่งบ่งชี้ว่าระบบภูมิคุ้มกันทั้งจากที่มีแต่กำเนิดและที่เกิดขึ้นในภายหลังทำงานลดลง<sup>5</sup>

## การจำแนกชนิดของโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง

โรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรังแบ่งตามลักษณะทางคลินิกและภาพทางรังสีวิทยาของโรคเป็น

5 ชนิด<sup>3</sup> อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยหนึ่งราย สามารถพบรูปแบบโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรังได้มากกว่า 1 ชนิด แต่ละรูปแบบอาจมีความคาบเกี่ยวกัน และรูปแบบหนึ่งสามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็นอีกรูปแบบหนึ่งได้ดังแสดงในรูปที่ 1



**รูปที่ 1.** แผนภาพแสดงรูปแบบชนิดต่าง ๆ ของโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรังและการคาบเกี่ยวของแต่ละชนิด<sup>3</sup> (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3)

**1. Single (simple) pulmonary aspergilloma** คือ fungal ball (aspergilloma) ซึ่งเป็นเส้นใยของเชื้อแอสเพอร์จิลลัสและสารคัดหลั่ง 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 แต่พบเป็นโครงข่ายของเส้นใยที่มีอากาศแทรกอยู่ภายในก้อน<sup>3</sup> ตัวอย่างภาพทางรังสีวิทยาของ simple aspergilloma ดังแสดงในรูปที่ 2, 3 และ 4 ผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนมากไม่มีอาการหรือมีอาการเพียงเล็กน้อย และไม่มีโรคหรือภาวะที่บ่งชี้ว่าภูมิคุ้มกันผิดปกติ และเมื่อติดตามภาพทางรังสีไปอย่างน้อย 3 เดือนต้องไม่เลวลง หลักฐานที่ประกอบการวินิจฉัยได้แก่ serum precipitating ซึ่งเป็นแอนติบอดีต่อแอสเพอร์จิลลัส (*A. fumigatus* precipitins หรือ *A. fumigatus* IgG) ซึ่งให้ผลเป็นบวกได้ร้อยละ 95 ของผู้ป่วย<sup>4</sup> หรือพบเชื้อแอสเพอร์จิลลัสหรือแอนติเจน aspergillus (galactomannan aspergillus antigen) จากน้ำล้างหลอดลมถุงลม (bronchoalveolar lavage fluid, BAL) ซึ่งมีความไวร้อยละ 77-85 ความจำเพาะร้อยละ 76-77<sup>3</sup> หรือตรวจพบ DNA จาก PCR พบเส้นใยเชื้อราในเสมหะหรือน้ำล้างหลอดลมถุงลม โดยเส้นใยแอสเพอร์จิลลัส (fungal hyphae) ไม่มีลักษณะลูกกลามเส้นเลือด หรือเพาะเชื้อขึ้นจากชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจทางพยาธิวิทยาซึ่งพบได้ร้อยละ 56-81<sup>3</sup> 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 รอยโรคในภาพรังสีมักมีลักษณะไม่สมมาตรและเกิดในตำแหน่งรอยโรคพื้นฐานเดิมของผู้ป่วย<sup>3</sup> ดังแสดงในรูปที่ 5, 6 และ 7 หลักฐานประกอบการวินิจฉัยต้องมี aspergillus

IgG หรือ aspergillus precipitins หรือหลักฐานการพบเชื้อ เช่นเดียวกับ simple pulmonary aspergilloma<sup>3-4</sup> ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับ วัณโรคปอด, วัณโรคเทียม (non-tuberculous mycobacterial infection), histoplasmosis, actinomycosis, coccidioidomycosis, มะเร็งปอด และโรคปอดติดเชื้อ แอสเพอร์จิลลัสชนิดลูกกลามเฉียบพลัน 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 หรือโพรงในบริเวณใกล้เคียง<sup>3</sup> ดังแสดงในรูปที่ 8 ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการสูญเสียสมรรถภาพปอดอย่างมาก การวินิจฉัยต้องประกอบด้วยหลักฐานทางภูมิคุ้มกันวิทยาและการพบเชื้อราจากสิ่งส่งตรวจจากรอยโรคเช่นเดียวกับกลุ่มโรคข้างต้น<sup>3</sup>

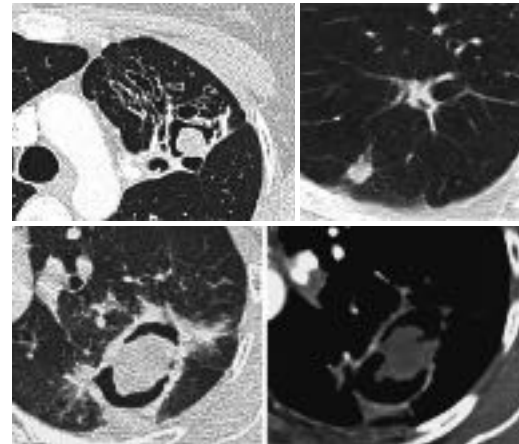
**4. Aspergillus nodule** เป็นรูปแบบที่พบน้อย มีลักษณะเป็น nodule เดี่ยวหรือหลาย nodule ขนาดมักไม่เกิน 3 เซนติเมตร และมักไม่เกิดโพรง แต่อาจพบลักษณะเป็น mass หรือมีโพรงภายใน mass ได้ ส่วนมาก nodule จะมีรูปร่างกลม อาจมีลักษณะ hypoattenuation บางรายเป็นก้อนขอบไม่เรียบ (spiculated edge) จึงต้องวินิจฉัยแยกโรคกับสาเหตุอื่นๆ<sup>3</sup> เช่น มะเร็งปอด, มะเร็งแพร่กระจายไปที่ปอด cryptococcal nodule, coccidioidomycosis, actinomycosis, rheumatoid nodule ซึ่งจำเป็นต้องได้ชิ้นเนื้อเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา และต้องไม่พบเชื้อแอสเพอร์จิลลัสมีลักษณะลูกกลามเนื้อเยื่อ<sup>3</sup> ภาพทางรังสีวิทยาดังแสดงในรูปที่ 9

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

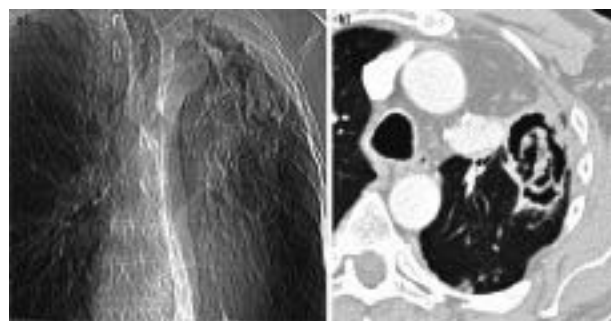
ผู้ติดเชื้อเอชไอวี (HIV infection) ภาพทางรังสีวิทยาเป็นได้หลายลักษณะคล้าย chronic cavitary pulmonary aspergillosis แต่มีลักษณะทางคลินิกคล้ายโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดลุกลาม (invasive pulmonary aspergillosis) โดยการดำเนินโรคจะช้ากว่า คือเป็นแบบค่อยเป็นค่อยไปประมาณ 1-3 เดือน<sup>3</sup> โดยพบลักษณะ consolidation ที่เปลี่ยนแปลงเป็นโพรง ในช่วงเวลาเป็นสัปดาห์ถึงเดือน หรืออาจพบลักษณะโพรงผนังบางที่ขยายขนาดขึ้นในระยะเวลา 1-3 เดือน ตำแหน่งที่พบได้บ่อยคือที่ปอดกลีบบน อาจพบเยื่อหุ้มปอดหนาตัวหรือ aspergilloma รวมทั้ง pneumothorax และ pleural effusion ได้ หากพบ air-crescent sign ที่บ่งบอกว่ามีเนื้อปอดตายจากการขาดเลือดแสดงว่าโรคกำลังเลวลง<sup>3</sup> ดังแสดงในรูปที่ 10 การวินิจฉัยโรคคือจะพบหลักฐานทางพยาธิวิทยาจากการย้อมโรคว่ามีเส้นใยเชื้อราแอสเพอร์จิลลัส มีลักษณะลุกลามเนื้อเยื่อปอด ส่วนมากจะตรวจพบ แอนติบอดี และ แอนติเจนของ aspergillus ในเลือด



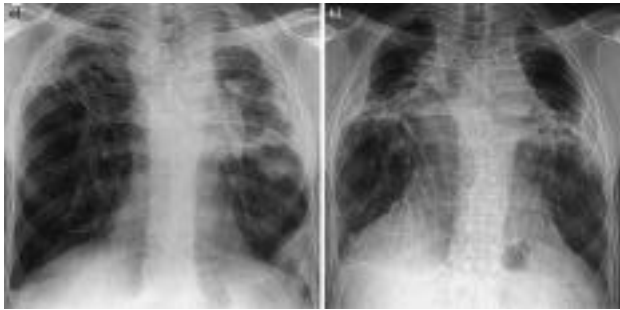
**รูปที่ 2.** ภาพถ่ายรังสีทรวงอกในผู้ป่วย simple aspergilloma ภาพบน: ภาพถ่ายในท่ายืน แสดง fungal ball ที่เป็นลักษณะก้อนตัน (solid mass) รูปร่างรี อยู่ภายในโพรงที่เห็นขอบบางบริเวณปอดกลีบขวาบน, ภาพล่าง: ก่อนมีการเปลี่ยนตำแหน่งในโพรง จะเห็นเมื่อให้ผู้ป่วยถ่ายภาพในท่าตะแคงซ้าย (left lateral decubitus)<sup>4</sup>



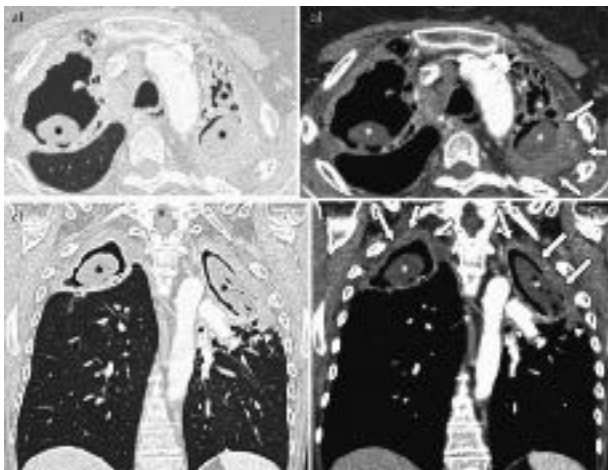
**รูปที่ 3.** ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอก ภาพซ้ายบน: simple aspergilloma ที่อยู่ภายในโพรงแผลเป็นที่เกิดขึ้นภายหลังการติดเชื้อวัณโรคปอด จะเห็นวาร์บๆ จะมีลักษณะ bronchiectatic change, ภาพขวาบน: aspergillus nodule ที่ right upper lobe ลักษณะเป็น dense fibrotic nodule ที่ขอบไม่เรียบ, ภาพซ้ายล่างและขวาล่าง: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



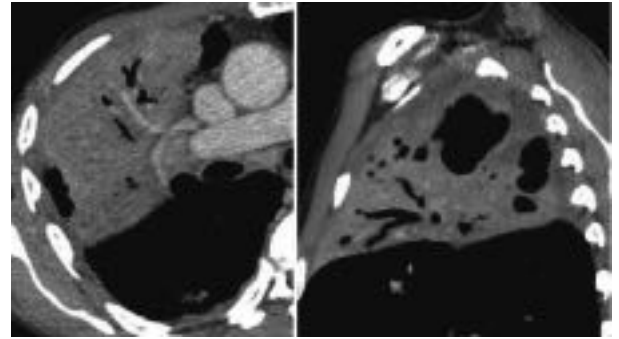
**รูปที่ 4.** ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอก aspergilloma ที่มีลักษณะเป็นเส้นใยโครงข่ายอยู่ภายในโพรงที่ขอบไม่เรียบ เกิดจากแผ่นเชื้อราที่หลุดออกจากผนังโพรง ต่อมาจะกลายเป็นก้อนกลมที่เป็น fungal ball ซึ่งเป็นลักษณะที่พบใน simple aspergilloma<sup>3</sup>



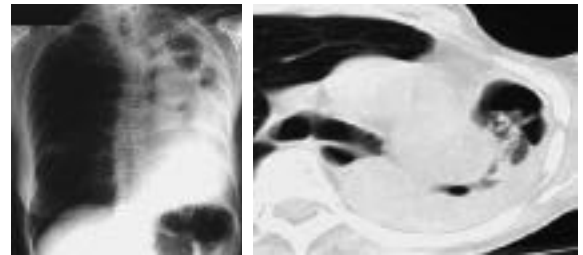
**รูปที่ 5.** ภาพถ่ายรังสีทรวงอกของ chronic cavitary pulmonary aspergillosis ที่เป็นมากขึ้นในช่วง 5 ปี จากภาพซ้ายเป็นภาพขวา จะเห็นโพรงขนาดเล็กได้โพรงใหญ่ที่ปอดข้างซ้าย ปอดด้านขวามีโพรงใหม่เกิดขึ้น ร่วมกับมีเยื่อหุ้มปอดหนา<sup>3</sup>



**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 hypoattenuation เมื่อเทียบกับเยื่อหุ้มปอดรอบๆ ที่หนา (ลูกศรหนาสีขาว) และมี alveolar consolidation ที่ติดโพรง (หัวลูกศร)<sup>3</sup>

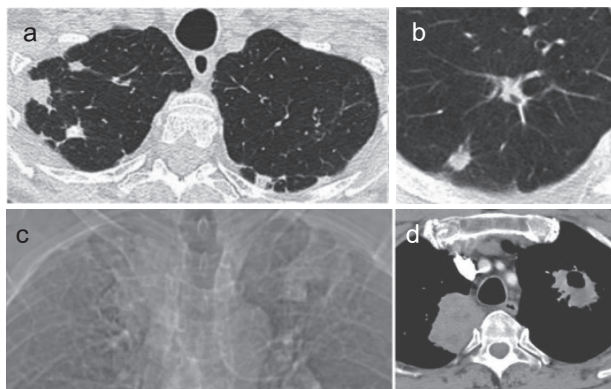


**รูปที่ 7.** ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอก chronic cavitary pulmonary aspergillosis ที่ปอดกลีบขวาบน ภาพซ้าย: axial view, ภาพขวา: sagittal view ใน mediastinal window แสดงให้เห็น โพรง และ alveolar consolidation ที่อยู่ติดกัน รอยโรคถูกกันด้วย fissureที่อยู่ด้านล่าง<sup>3</sup>

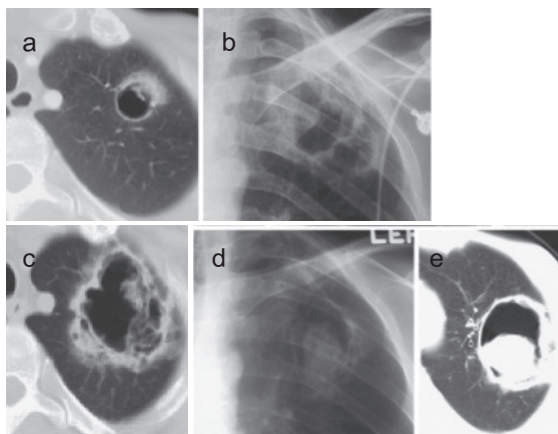


**รูปที่ 8.** ภาพถ่ายรังสีทรวงอกและภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอก chronic fibrosing pulmonary aspergillosis ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นวัณโรคปอดและโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ในปอดซ้ายทั้งหมด พบเส้นเชื้อราแอสเพอร์จิลลัสที่อยู่ในโพรง ซึ่งมักจะพบในผู้ป่วย chronic cavitary pulmonary aspergillosis ที่ไม่ได้รับการรักษา<sup>3</sup>





**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)<sup>3</sup>



**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)<sup>4</sup>

## การรักษา

การตัดสินใจรักษาผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง โดยทั่วไปพิจารณาจากอาการ ลักษณะของโรคทางรังสีวิทยา และความเหมาะสมในการผ่าตัด เป้าหมายในการรักษาคือบรรเทาอาการ ป้องกันการเสื่อมสมรรถภาพปอด และรักษาภาวะไอออกเลือด และชะลอการเกิดพังผืดในปอดซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงตามธรรมชาติของโรคระยะสุดท้าย

ผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรังชนิด simple aspergilloma ที่ไม่มีอาการ และขนาดรอยโรคเมื่อติดตามไปอย่างน้อย 6-24 เดือนไม่ใหญ่ขึ้น ควรได้รับการติดตามต่อไปทุก 3-6 เดือน โดยยังไม่ให้การรักษา แต่หากผู้ป่วยมีอาการ โดยเฉพาะที่พบได้บ่อยคือไอออกเลือด ควรได้รับการผ่าตัดเมื่อไม่มีข้อห้าม<sup>6</sup> สำหรับผู้ป่วย chronic cavitary pulmonary aspergillosis ที่ไม่มีอาการผิดปกติ ได้แก่ น้ำหนักลด ไอออกเลือด อาการอ่อนเพลียมาก และไม่มีสมรรถภาพปอดผิดปกติหรือเลวลงอย่างมีนัยสำคัญ สามารถติดตามอาการและภาพรังสีได้ทุก 3-6 เดือน โดยยังไม่ให้ยา แต่ในผู้ป่วยที่มีอาการ มีการเปลี่ยนแปลงของภาพรังสีหรือสมรรถภาพปอดในทางที่ลดลง ควรได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราอย่างน้อย 6 เดือน<sup>6</sup> 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 aspergillosis<sup>7</sup> ดังนั้น European Respiratory society 2016

และ Infectious Disease Society of America 2016 แนะนำให้รักษา subacute invasive aspergillosis ด้วยยาต้านเชื้อรา นานอย่างน้อย 1.5-3 เดือน<sup>3,6</sup> ซึ่งใกล้เคียงกับระยะเวลาการรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสชนิดเฉียบพลัน

ในผู้ป่วยทุกรายนอกจากการพิจารณาการรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสชนิดเรื้อรังด้วยยาและการผ่าตัดแล้ว ควรประเมินสภาวะทางภูมิคุ้มกันที่เป็นเหตุส่งเสริมให้เกิดโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสชนิดเรื้อรัง หรือที่ทำให้ภาวะของโรคเลวลง เพื่อแก้ไขสาเหตุ เช่น การแก้ไขภาวะทุพโภชนาการ การควบคุมโรคเบาหวาน การหยุดสูบบุหรี่ และงดดื่มแอลกอฮอล์ นอกจากนี้ การรักษาโรคร่วม เช่น วัณโรคปอด การลดขนาดยาสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ เพื่อให้ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยกลับมาปกติได้มากที่สุด ซึ่งจะส่งผลดีกับโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสชนิดเรื้อรัง<sup>8</sup>

## 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 $\alpha$ -demethylase ซึ่งมีหน้าที่เปลี่ยน lanosterol เป็น ergosterol ทำให้ยากลุ่ม triazole ยับยั้งการสร้าง ergosterol ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ของแอสเพอร์จิซิลลัส triazole ออกฤทธิ์แบบ fungicidal ในราที่มีลักษณะเป็นสาย (moulds) แต่ออกฤทธิ์แบบ fungistatic ในราที่มีลักษณะเป็นยีสต์ (yeast)<sup>9</sup> 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 ที่ขึ้นร้อยละ 56 และ 66 ตามลำดับ<sup>10</sup> หลังจากนั้นมีการศึกษาชนิดไม่มีกลุ่มควบคุมหลายการศึกษา รายงานประสิทธิภาพของ itraconazole โดยรายงานการตอบสนองอยู่ที่ร้อยละ 38 ถึง 93 โดยแต่ละการศึกษาใช้เกณฑ์ประเมินการตอบสนองแตกต่างกันไม่ว่าจะเป็นด้านอาการ ภาพทางรังสีหรือภูมิคุ้มกันวิทยา<sup>11-16</sup> มีเพียงหนึ่งการศึกษาที่เป็น randomized-controlled trial ศึกษาการใช้ itraconazole 400 มก.ต่อวัน เป็นระยะเวลา 6 เดือนเปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วย chronic cavitary pulmonary aspergillosis ผลการศึกษาที่ 6 เดือนพบว่าการใช้ itraconazole มีการตอบสนองทางอาการทางคลินิกและภาพรังสีดีขึ้นหรือคงที่เป็นร้อยละ 76.5 ในขณะที่ยาหลอกมีการตอบสนองเพียงร้อยละ 35.7<sup>17</sup> พบผลข้างเคียงประมาณร้อยละ 40 ถึง 50 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา itraconazole ส่วนมากเป็นอาการคลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ (AST, ALT, ALP, GGT) ซึ่งไม่ได้ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยา<sup>17</sup> และค่าเอนไซม์ตับบางส่วนกลับมาปกติในขณะที่ยังได้ยาอยู่ ผลข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ prolonged QTc interval ซึ่งเกิดได้บ่อยถ้าผู้ป่วยได้รับยาอื่นที่ทำให้ prolonged QTc ร่วมด้วย, peripheral neuropathy, ความดันโลหิตสูง, ข้อเท้าบวม, ผื่น<sup>2</sup>

มีรายงานว่า voriconazole ถูกนำมาใช้รักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสชนิดเรื้อรังครั้งแรกใน พ.ศ. 2536 ในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำภายหลังได้ itraconazole<sup>18</sup> หลังจากนั้นมีการศึกษาชนิดไม่มีกลุ่มควบคุมหลายการศึกษา แสดงประสิทธิภาพในการรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิซิลลัสชนิดเรื้อรังด้วย voriconazole ที่ใช้เป็นยาขนานแรกหรือยาขนานหลังในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือล้มเหลวหลังได้ยาต้านเชื้อราชนิดอื่นๆ โดยให้ผลการตอบสนองที่ดีขึ้นในด้านอาการทางคลินิก ภาพรังสี ผลเพาะเชื้อ และภูมิคุ้มกันวิทยา อยู่ระหว่างร้อยละ 32 ถึง 80 ขึ้นอยู่กับลักษณะอาการทางคลินิก ภาพถ่ายรังสีทรวงอก เกณฑ์การวินิจฉัยโรค และ



เกณฑ์การตอบสนองที่แตกต่างกันของแต่ละการศึกษา<sup>7, 19-24</sup> European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)/European Confederation of Medical Mycology (ECMM)/European Respiratory Society (ERS) 2017 guidelines แนะนำให้ใช้ voriconazole เป็นยาขนานแรกหรือยาขนานที่สองในการรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสเรื้อรัง<sup>25</sup> ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาชนิดเปรียบเทียบ voriconazole กับยาหลอกหรือยาในกลุ่ม triazole ชนิดอื่นๆ ผลข้างเคียงของ voriconazole ที่พบได้บ่อย ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว ส่วนผลข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ ตับอักเสบ, prolonged QTc, peripheral neuropathy ซึ่งพบเช่นเดียวกับ itraconazole ที่สำคัญคือเส้นประสาทสมองคู่ที่สองอักเสบ (optic neuritis), ขั้วประสาทตาบวม (papilledema) ซึ่งอาจเป็นเพียงชั่วคราวหรือถาวร, อาการประสาทหลอน (hallucination), photosensitivity ทำให้เกิดผื่นแดงและเพิ่มโอกาสเกิดมะเร็งผิวหนัง<sup>2, 26-27</sup>

Posaconazole ถูกนำมาใช้กรณีผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ itraconazole หรือ voriconazole หรือเกิดผลข้างเคียงจากยาดังกล่าว posaconazole มีข้อมูลการศึกษาถึงประสิทธิภาพน้อย มีเพียงหนึ่งการศึกษาที่ไม่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบ รายงานว่า posaconazole สามารถทำให้อาการหรือภาพถ่ายรังสีทรวงอกคงที่หรือดีขึ้นร้อยละ 61 ในระยะเวลา 6 เดือนหลังได้ยา<sup>28</sup> เนื่องจาก posaconazole ถูกนำมาใช้ในการรักษาน้อยจึงมีรายงานการเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่า itraconazole กับ voriconazole

Isavuconazole ยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง แต่มีการศึกษาว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดลุกลาม (invasive pulmonary aspergillosis) พบว่าผลการรักษาไม่ด้อยไปกว่า voriconazole ในขณะที่มีผลข้างเคียงเรื่องการทำงานของตับ และการมองเห็นผิดปกติน้อยกว่า voriconazole<sup>26</sup> isavuconazole ไม่ทำให้เกิด prolonged QTc แต่ทำให้เกิด shortened QTc จึงสามารถนำมาใช้กับผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิด prolonged QTc ที่จำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่มนี้<sup>29</sup> ดังนั้น จึงอาจจะพิจารณานำ isavuconazole มาใช้รักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสเรื้อรังได้<sup>25</sup>

การใช้ยากกลุ่ม triazole มีข้อควรระวังเรื่องอันตรกิริยาระหว่างยากกลุ่ม triazole กับยาชนิดอื่นๆ ยา itraconazole และ voriconazole ถูกเมตาบอไลซ์ (metabolize) ผ่านเอนไซม์ CYP3A4/5 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมตาบอไลซ์ยาหลายชนิด 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<sup>2,6,30</sup>

isavuconazole เป็นยาที่มีรายงานการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาชนิดอื่นๆ น้อยจึงอาจนำมาพิจารณาใช้ได้ผู้ป่วยกลุ่มที่จำเป็นต้องใช้ยาที่มีอันตรกิริยากับยากกลุ่ม triazole<sup>2,30</sup>

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

พิษจากยาหรือทำให้การรักษาด้วยประสิทธิภาพและอาจทำให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาตามมา ดังนั้นจึงควรติดตามระดับยา triazole ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้<sup>3</sup> โดยสามารถทำตามคำแนะนำของ European Conference on Infections in Leukemia-6 (ECIL-6)<sup>31</sup> และ ESCMID/ECMM/ERS 2017 guidelines<sup>25</sup> ที่กล่าวถึงการติดตามระดับยาในกลุ่ม triazole ในผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลล์ชนิดลุกลามที่อาจจะนำมาประยุกต์ใช้ในโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลล์ชนิดเรื้อรัง ดังแสดงในตารางที่ 1 และ 2

**ตารางที่ 1.** การพิจารณาตรวจติดตามระดับยาในกลุ่ม triazole ในเลือด (therapeutic drug monitoring)<sup>25</sup>

| คำอธิบาย                                                                               |                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ผู้ป่วยที่มีโอกาสจะมีระดับยารัดแวง่มาก                                                 | 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 กับผลข้างเคียงบางอย่างเช่นตับอักเสบ (hepatitis)            |

**ตารางที่ 2.** คำแนะนำการตรวจระดับยา triazole ในเลือด (therapeutic drug monitoring) ของ ECIL-6 and ESCMID/ECMM/ERS 2017<sup>25, 30-31</sup>

|                                       | Itraconazole                                   | Voriconazole                                              | Posaconazole                                 | Isavuconazole     |
|---------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------|
| <b>ECIL-6</b>                         |                                                |                                                           |                                              |                   |
| TDM treatment                         | All (efficacy)                                 | All (efficacy)                                            | All (efficacy)                               | TDM not routinely |
| TDM prophylaxis <sup>a</sup>          | BII (toxicity)                                 | All (toxicity)                                            | BII (efficacy)                               | recommended       |
| Lower target concentration (efficacy) | Prophylaxis: > 0.5 mg/L<br>Treatment: > 1 mg/L | 1 – 2 mg/L<br>> 2 mg/L for severe Infections, higher MICs | Prophylaxis: 0.7 mg/L<br>Treatment: 1.0 mg/L | n.a.              |
| Upper target (toxicity)               | HPLC < 4 mg/L<br>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.              |
| <b>ESCMID/ECMM/ERS 2017</b>           |                                                |                                                           |                                              |                   |
| TDM treatment                         | All                                            | All                                                       | All                                          | CIII              |
| TDM prophylaxis <sup>a</sup>          | 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.

<sup>a</sup> 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/ESC 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)<sup>9</sup> แต่เนื่อง amphotericin B มีผลข้างเคียงต่อไตมาก จึงแนะนำให้ใช้ liposomal amphotericin B มากกว่า<sup>3</sup> แนวคิดการใช้ liposomal amphotericin B เป็นยาขนานแรกในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรังที่ยังไม่เคยได้ยากกลุ่ม triazole มาก่อน เพื่อหวังผลกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันต่อต้านเชื้อราจากการที่ยาชนิดนี้จะกำจัดเชื้อได้รวดเร็วกว่ายาชนิดรับประทาน และหลีกเลี่ยงการดื้อยา triazole ที่อาจเกิดขึ้นตั้งแต่แรก<sup>9</sup> มีการศึกษาชนิดไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบของการใช้ liposomal amphotericin B ในผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสเรื้อรัง 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 25<sup>32</sup>

Echicandins ออกฤทธิ์ยับยั้ง  $\beta$ -(1,3)-D-glucan synthase ทำให้ผนังเซลล์เชื้อแอสเพอร์จิลลัสถูกทำลาย ออกฤทธิ์เป็น fungistatic ต่อ hyphae ของเชื้อแอสเพอร์จิลลัสที่กำลังเจริญเติบโต<sup>2</sup> ยากลุ่มนี้ที่มีการศึกษาในโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรังได้แก่ 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 หรือการกำจัดเชื้อแอสเพอร์จิลลัส ดีขึ้นร้อยละ 60 เมื่อเปรียบเทียบกับร้อยละ 53 ในกลุ่มที่ได้ voriconazole ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ผลข้างเคียงโดยเฉพาะการเกิดผลข้างเคียงต่อดับและตาเกิดน้อยกว่าอย่างชัดเจนในกลุ่ม micafungin<sup>21</sup> มีการศึกษาเปรียบเทียบความปลอดภัยของการใช้ caspofungin และ micafungin ในผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง พบว่า caspofungin มีประสิทธิภาพไม่ต่างกับ micafungin อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้ออกแบบมาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยาทั้งสองชนิดโดยตรง<sup>33</sup> รายงานผู้ป่วย 10 รายที่เป็น sarcoidosis ร่วมกับโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วย prednisolone หรือยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ ที่เคยได้รับ itraconazole หรือ voriconazole แล้วมีอาการ ภาพถ่ายรังสีทรวงอก หรือผลตรวจสมรรถภาพปอดแย่ลง พบว่าหลังจากได้ caspofungin ทุก 12 ถึง 16 สัปดาห์ต่อรอบ เฉลี่ยคนละ 6 รอบ เมื่อติดตามไปเป็นเวลาเฉลี่ย 16.5 เดือนพบว่าอาการ ไอออกเลือด อาการเหนื่อย ดีขึ้น น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ระดับการอักเสบลดลงและคงที่ ภาพถ่ายรังสีทรวงอกดีขึ้นและคงที่ และสมรรถภาพปอดคงที่<sup>34</sup>

ระยะเวลาการรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรังและการติดตามหลังรักษา โดยทั่วไปโรคปอด

ติดเชื้อแอสเพอร์จิลล์ชนิดเรื้อรังจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราซ้ำ การให้ยาต้านเชื้อราในระยะยาวมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อให้โรคไม่รุนแรงมากขึ้นมากกว่าการทำให้โรคหายขาด การศึกษาส่วนมากประเมินการรักษาที่ระยะเวลา 6 ถึง 12 เดือน ซึ่งผู้ป่วยส่วนมากจะเริ่มตอบสนองต่อการรักษา ดังนั้นจึงควรให้ยาเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือนแล้วประเมินอาการ ภาพถ่ายรังสีทรวงอก ผลตรวจทางภูมิคุ้มกันวิทยา และผลส่งเพาะเชื้อจากเสมหะ ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาควรหยุดยาเดิมแล้วเปลี่ยนไปใช้ยาชนิดใหม่<sup>6</sup> ผู้ป่วยที่ตอบสนองเล็กน้อยอาจให้ยาเดิมต่อไปอีกถึง 9 เดือนแล้วพิจารณาต่อการตอบสนองอีกครั้ง<sup>3</sup> ผู้ป่วยที่ตอบสนองดีควรให้ยาต่อไประยะยาวเพราะมีหลักฐานว่าการหยุดยาที่ 6 เดือนอาจทำให้มีอาการหรือภาพถ่ายรังสีทรวงอกแย่ลง<sup>7,17</sup> อย่างไรก็ตาม การให้ยาต้านเชื้อราชนิดรับประทานไประยะยาวต้องระมัดระวังการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาเพราะในผู้ป่วยที่ตอบสนองบางรายอาจไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ และยังไม่มีความชัดเจนเกี่ยวกับระยะเวลาของการให้ยาต้านเชื้อราต่อเนื่องเป็นเวลานาน

การติดตามผู้ป่วยทำได้โดย อาการทางคลินิก ภาพถ่ายรังสีทรวงอก ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอก ชนิดปริมาณรังสีต่ำ (low-dose CT scan) โดยไม่ฉีดสารทึบรังสี, ตรวจสารแสดงระดับการอักเสบในเลือด (inflammatory markers), Aspergillus IgG titers ซึ่งระดับที่ลดลงบ่งบอกถึงการตอบสนองต่อการรักษา<sup>18</sup> และการตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function tests) ควรติดตามทุก 3 ถึง 12 เดือนแล้วแต่อาการและการเปลี่ยนแปลงของโรค ในผู้ป่วยที่อาการทางคลินิก ภาพถ่ายรังสีทรวงอก สมรรถภาพปอด แย่ลง<sup>6</sup> ควรวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ ที่อาจพบร่วมกันได้ คือ การติดเชื้อวัณโรคหรือวัณโรคเทียม (nontuberculous mycobacterium) โรคมะเร็งปอด ปอดติดเชื้อแบคทีเรีย นอกเหนือจากปัญหาเชื้อแอสเพอร์จิลล์ต่อต่อยาที่รักษา

ยาที่พิจารณาใช้เป็นชนิดแรกคือ itraconazole และ voriconazole เนื่องจากมีหลักฐานประสิทธิภาพจากการศึกษามากที่สุด เป็นยาชนิดรับประทาน สะดวกต่อผู้ป่วยที่รับประทานเป็นระยะเวลานานในโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลล์เรื้อรังที่ต้องรักษาเป็นเวลานาน ถ้าไม่ตอบสนองต่อยาชนิดแรก หรือผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาชนิดแรกเพราะเกิดผลข้างเคียง สามารถไปใช้ posaconazole ได้เพราะผลข้างเคียงน้อยกว่า แต่ข้อจำกัดคือมีข้อมูลการศึกษาชนิดนี้น้อยและยามีราคาแพง isavuconazole เป็นยาใหม่ในกลุ่ม triazole ยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพในผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลล์เรื้อรัง แต่เนื่องจากยามีข้อมูลเรื่องผลข้างเคียงต่อดับและไตน้อย ไม่ทำให้เกิด QTc prolongation จึงอาจจะนำมาใช้ได้กรณีไม่ตอบสนองต่อยาดังกล่าว การให้ยาชนิดฉีด liposomal amphotericin B หรือ echinocandins ควรใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือมีผลข้างเคียงต่อยากลุ่ม triazole แต่การใช้ยา liposomal amphotericin B ในระยะเวลานานทำให้การทำงานของไตเลวลงได้ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากต้องบริหารยาแบบฉีดจึงไม่สะดวกในการรักษาโรคเรื้อรัง

คำแนะนำการรักษาโรคแอสเพอร์จิลล์เรื้อรังด้วยยาชนิดต่างๆ รวมทั้งขนาดยา และระยะเวลาการรักษาตามคำแนะนำของ ERS/ESCMID/ECMM ปี พ.ศ. 2560 และ Infectious Diseases Society of America ปี พ.ศ. 2559 ดังแสดงในตารางที่ 3<sup>6,25,30</sup>

**ตารางที่ 3.** ยาด้านเชื้อราสำหรับรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลล์ชนิดเรื้อรัง ตามคำแนะนำของ ERS/ESCMID/ECMM guideline และ IDSA guideline 2016<sup>6,25,30</sup>

| 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)<br>300 mg OD (tablet)      | ≥ 6 months (usually limited by high costs) |                            |     | Strong         | Moderate | To enhance absorbtion, suspension should be taken together with a meal |
|             | Lsavuconazole      | 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)

ปัญหาเชื้อดื้อยาในโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลล์ชนิดเรื้อรังเกิดจากหลายปัจจัย ได้แก่ ระยะเวลาการรักษาเชื้อแอสเพอร์จิลล์ชนิดเรื้อรังที่ใช้เวลาที่ยาวนาน<sup>30</sup> มีการใช้ยาในกลุ่ม triazole เพื่อป้องกันการติดเชื้อแอสเพอร์จิลล์ในผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวต่ำ มีการใช้ triazole ในเกษตรกรรมเพื่อปกป้องผลิตผลการเกษตรจากการติดเชื้อรา ทำให้มีการคัดเลือกเชื้อราที่ดื้อยาให้เพิ่มจำนวนขึ้น<sup>9</sup> การที่ยาผ่านเข้าไปถึงเนื้อปอดส่วนที่มีเชื้อราได้ยากเนื่องจากพังผืดบริเวณรอยโรคทำให้ระดับยาอาจไม่สูงพอที่จะทำลายเชื้อราได้หมด ทำให้มีเชื้อรบบางส่วนเหลือรอดจากการถูกทำลายและเพิ่มจำนวนกลายเป็นเชื้อดื้อยา ปัจจัยเหล่านี้ทำให้พบเชื้อแอสเพอร์จิลล์ดื้อยากกลุ่ม triazole มากที่สุด แต่เชื้อดื้อยา amphotericin B หรือ echinocandins น้อยมาก ข้อมูลจากการศึกษาย้อนหลังพบความชุกของแอสเพอร์จิลล์ดื้อยา triazole อย่างน้อยหนึ่งชนิดประมาณร้อยละ 2 ถึง 53<sup>7,28,35</sup> การเกิดเชื้อดื้อยาทำให้

ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตเพิ่มมากขึ้น มีหลักฐานว่าการดื้อยาที่ตรวจพบทางห้องปฏิบัติการมีความสัมพันธ์กับความล้มเหลวในการรักษา<sup>36</sup> ดังนั้นจึงควรตรวจหาเชื้อแอสเพอร์จิลล์ทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยทุกรายและทดสอบความไวของเชื้อดื้อยา (antifungal in vitro susceptibility test) โดยเฉพาะในกรณีที่ผลตรวจยังพบเชื้อแอสเพอร์จิลล์ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับการรักษา ค่า minimal inhibitory concentration (MIC) ที่เป็นจุดตัด (clinical breakpoints) ของการดื้อยาสำหรับเชื้อแอสเพอร์จิลล์สายพันธุ์ก่อโรคที่พบบ่อย ตาม European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) และ Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) ดังตารางที่ 4<sup>30,37</sup>



**ตารางที่ 4.** จุดตัดการดื้อยา (clinical breakpoint) ของ amphotericin B และ ยากลุ่ม triazole ตามคำแนะนำของ EUCAST<sup>30,37</sup>

| 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.

การดื้อยาของ triazole ในเชื้อรา *Aspergillus fumigatus* มักเป็นการดื้อยาที่เกิดขึ้นภายหลังจากเชื้อราได้สัมผัสยา (secondary resistance) ซึ่งเกิดได้จากหลายกลไก แต่กลไกที่พบบ่อยที่สุดคือการกลายพันธุ์ของยีน Cyp51A ที่กำหนดการสร้างเอนไซม์ lanosterol 14- $\alpha$ demethylase ซึ่งเปลี่ยน lanosterol เป็น ergosterol ในการสร้างเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อ แอสเพอร์จิลลัส 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 การศึกษาอนุกรมวิธานในเชื้อรา แอสเพอร์จิลลัส พบแอสเพอร์จิลลัสหลายสายพันธุ์ที่ไม่สามารถจำแนกกับสายพันธุ์ที่พบบ่อยด้วยการดูทางสัณฐานวิทยา (morphology) ในวิธีการระบุสายพันธุ์ทั่วๆ 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 ต่อต้านการถูกทำลายด้วยยาหลายชนิด<sup>9</sup>

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 B<sup>9</sup>

## 2. ข้อมูลการให้ยาเฉพาะที่สำหรับ pulmonary aspergilloma

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

รักษาและผลจากการศึกษาที่ผ่านมาแสดงประสิทธิภาพของการรักษาที่เวลาตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป<sup>38</sup> ซึ่งทำให้ไม่ทันท่วงทีสำหรับแก้ไขภาวะไอเป็นเลือดที่พบได้ในผู้ป่วย pulmonary aspergilloma การให้ยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ภายในโพรงของ pulmonary aspergilloma น่าจะทำให้ได้ระดับยาที่สูงเพียงพอต่อการกำจัดเชื้อราเนื่องจากยาออกฤทธิ์ได้ทันที และเกิดผลข้างเคียงทางระบบ (systemic adverse effect) น้อย

มีการศึกษาประเภทรายงานผู้ป่วย (single or small case reports or case series) จำนวนมารายงานความสำเร็จของการให้ยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ ผู้ป่วยส่วนมากมีข้อบ่งชี้ในการรักษาคือ ไอเป็นเลือดทั้งรุนแรงเล็กน้อย ปานกลาง และมาก มีอาการไอเรื้อรัง น้ำหนักลด อ่อนเพลีย และไม่เหมาะสมที่จะทำการผ่าตัด ในบางรายงานผู้ป่วยเคยได้ยาต้านเชื้อราชนิดฉีดหรือชนิดรับประทานมาก่อน ยาต้านเชื้อราที่ใช้ในการศึกษาส่วนมากเป็น amphotericin B ยาอื่นๆ ที่มีรายงานได้แก่ NaI (sodium iodide), KI (potassium iodide), itraconazole, miconazole, voriconazole, fluconazole, ketoconazole, และ nystatin paste วิธีการใส่ยาทำได้หลายวิธีได้แก่ใส่ยาผ่านการส่องกล้องทางหลอดลม (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 ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยสุดคือ

อาการไอ ลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด หลอดลมตีบ เจ็บหน้าอก endobronchial reflux<sup>38-42</sup> การศึกษา ตามคำแนะนำของ ESCMID/ERS guideline ในปี พ.ศ. 2559 แนะนำ amphotericin B ขนาด 50 มิลลิกรัม ใน 5% dextrose solution 20 มิลลิลิตร<sup>3</sup> อย่างไรก็ตาม การใช้ยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ยังมีการศึกษาไม่มาก การศึกษาทั้งหมดไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ ใช้เกณฑ์การวินิจฉัย aspergilloma แตกต่างกัน ลักษณะพื้นฐานผู้ป่วยแตกต่างกัน เกณฑ์การประเมินการตอบสนองแตกต่างกัน และมีการศึกษาจำนวนน้อยที่ติดตามผู้ป่วยในระยะยาว และผลการรักษาซึ่งอาจเกิดจากการให้การรักษาอย่างอื่นร่วม เช่นการได้ยาต้านเชื้อราร่วมกับการทำ bronchial artery embolization ดังนั้นการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราเฉพาะที่จึงยังไม่ได้เป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน

### 3. ข้อมูลการใช้ IFN- $\gamma$ และ IL-12 ในผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อเชื้อแอสเพอร์จิลล์ชนิดเรื้อรัง

มีรายงานว่าพบภาวะพร่อง IFN- $\gamma$  และ IL-12 ในผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลล์ชนิดเรื้อรัง และมีการศึกษาการใช้ IFN- $\gamma$  เพื่อรักษาโรคปอดติดเชื้อเชื้อแอสเพอร์จิลล์เรื้อรัง ซึ่งพบว่าทำให้โรคคงที่หรือมีการตอบสนองที่ดีขึ้น แต่เป็นการศึกษาที่ไม่มีกลุ่มควบคุมและมีผู้ป่วยจำนวนน้อย ดังนั้นจึงยังไม่มีคำแนะนำให้ใช้ในการรักษาโรคนี้<sup>3</sup>

### 4. การผ่าตัดเพื่อรักษาโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลล์ชนิดเรื้อรัง

การรักษาด้วยการผ่าตัดควรพิจารณาเป็นรายๆ เนื่องจากผู้ป่วยมักมีสภาวะทางร่างกายไม่แข็งแรงจากโรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อแอสเพอร์จิลล์ชนิดเรื้อรัง หรือมีโรคร่วมอื่นๆ สภาวะทุพโภชนาการ สมรรถภาพปอดที่ไม่ดี การผ่าตัดปอดจึงมีความเสี่ยง อาจเกิดภาวะแทรกซ้อน และทุพพลภาพหลังการผ่าตัด ทำให้การผ่าตัดอาจไม่สามารถทำได้ในผู้ป่วยทุกรายที่มีข้อบ่งชี้ โดยทั่วไปข้อบ่งชี้สำหรับการผ่าตัดในโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลล์ชนิดเรื้อรังได้แก่

4.1. ผู้ป่วย simple aspergilloma ที่มีอาการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งมีอาการไอเป็นเลือด หรือไม่มีอาการแต่ขนาดโพรง

(cavity) ใหญ่มากขึ้นในเวลา 6 ถึง 24 เดือน<sup>6</sup> เนื่องจากเป็นรอยโรคที่ตำแหน่งเดียว ดังนั้นเป้าหมายในการผ่าตัดคือการรักษาให้หายขาด และป้องกันภาวะไอออกเลือดรุนแรง ผลลัพธ์ของการผ่าตัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ค่อนข้างดี การผ่าตัดทำโดย conventional lobectomy รอยโรคที่อยู่ในเนื้อปอดด้านนอกที่ใกล้ชายปอดสามารถใช้เทคนิค video-assisted thoracoscopy (VATS) ได้ ถ้าสามารถผ่าตัดรอยโรคออกได้หมดรายงานส่วนใหญ่ไม่พบการเสียชีวิตหลังผ่าตัด<sup>43-46</sup> ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตประมาณร้อยละ 69 ถึง 90 เมื่อติดตามหลังการผ่าตัดไป 10 ปี<sup>3</sup>

4.2. ผู้ป่วย chronic cavitary pulmonary aspergillosis ควรพิจารณาผ่าตัดเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการให้ systemic antifungal therapy หรือเกิดภาวะเชื้อดื้อยาต้านเชื้อรา หรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาต้านเชื้อรา โดยรอยโรคมีลักษณะเป็นเฉพาะที่สามารถผ่าตัดออกได้ การผ่าตัดอาจทำให้โรคหายขาดหรือบรรเทาการได้<sup>3,6</sup> วิธีการผ่าตัดได้แก่ bullectomy, segmentectomy, sublobar resection, wedge resection, lobectomy, pleurectomy, pneumonectomy ภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัดที่พบได้แก่ persistent air leak, aspergillus empyema, bronchopleural fistula, respiratory failure<sup>3,30</sup> อัตราเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้สูงกว่า simple aspergilloma โดยผู้ป่วยเสียชีวิตที่ร้อยละ 0 ถึง 22<sup>45</sup> ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตในระยะยาวต่ำกว่า simple aspergilloma โดยอยู่ที่ร้อยละ 63 ถึง 80 ที่ 10 ปีหลังผ่าตัด<sup>3</sup> ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตได้แก่ประวัติปอดติดเชื้อไมโคแบคทีเรียชนิดไม่ใช่วัณโรค, โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD), ผู้ที่ตรรกษนิมลกายต่ำ, อายุที่มากขึ้น, ระดับสารแสดงการอักเสบสูง, ผู้ป่วยที่มีกิจกรรมทางกายน้อย และมีอาการเหนื่อย<sup>35</sup> การผ่าตัดผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมในการผ่าตัดโดยพิจารณาประโยชน์ที่ได้รับและความเสี่ยงที่อาจเกิดจากภาวะแทรกซ้อนเป็นอย่างดี

การผ่าตัดเพื่อนำส่วนที่เป็นรอยโรคออกมีโอกาสทำให้เชื้อแอสเพอร์จิลลัสปนเปื้อนเข้าไปในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือเนื้อปอดส่วนปกติที่ติดกัน ทำให้เกิดการติดเชื้อตามมาซึ่งมักเกิดขึ้นในกรณีการผ่าตัด chronic cavitary pulmonary

aspergillosis ที่เป็นการผ่าตัดมีความซับซ้อน ผ่าตัดรอยโรคที่อยู่ติดเยื่อหุ้มปอด ผ่าตัดที่มีการเปิดโพรงรอยโรค โดยทั่วไปแนะนำให้หยาด้านเชื้อราก่อนผ่าตัด ถ้าขณะผ่าตัดเห็นว่ามีการปนเปื้อนของเชื้อไปยังเนื้อปอดส่วนอื่น ควรล้างบริเวณช่องเยื่อหุ้มปอดด้วย amphotericin B หรือ taurolidine และให้หยาด้านเชื้อราหลังผ่าตัดต่อไปอีกในกรณีที่มีการปนเปื้อน รอยโรคขนาดใหญ่ที่ต่อเนื่องกับปอดส่วนปกติหรือเยื่อหุ้มปอด และรอยโรคที่ผ่าตัดออกยาก โดยให้ปรับยาตามผลเพาะเชื้อ ยังไม่มีคำแนะนำเรื่องระยะเวลาการให้หยาด้านเชื้อราหลังการผ่าตัด<sup>3</sup> ในผู้ป่วย simple aspergilloma ที่ไม่มีความเสี่ยงในการปนเปื้อนของเชื้อแอสเพอร์จิลลัสในระหว่างผ่าตัด และยังไม่แนะนำให้หยาด้านเชื้อราก่อนหรือหลังการผ่าตัด

4.3. ผู้ป่วยที่มีภาวะไอเป็นเลือดรุนแรง ที่ไม่ตอบสนองต่อการทำ bronchial artery embolization ควรได้รับการผ่าตัดซึ่งถือเป็นการรักษาขั้นสุดท้ายในการกำจัดรอยโรคที่มีเส้นเลือดมาเลี้ยงผิดปกติที่เป็นสาเหตุของภาวะไอเป็นเลือด อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีรอยโรคมกกว่าหนึ่งตำแหน่งที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมดมีโอกาสเกิดภาวะไอออกเลือดซ้ำได้ การทำ bronchial artery embolization เพื่อควบคุมภาวะไอออกเลือดให้คงที่ในรายที่สามารถทำได้ก่อนผ่าตัดพบว่าทำให้ผู้ป่วยมีอัตราเสียชีวิตน้อยกว่าการทำผ่าตัดฉุกเฉินในผู้ป่วยที่ไอออกเลือดรุนแรง<sup>47</sup>

การติดตามหลังผ่าตัด ในผู้ป่วย simple aspergilloma ที่มีรอยโรคเดียวและผ่าตัดออกได้หมด ไม่มีการปนเปื้อนของเชื้อราระหว่างผ่าตัด ไม่จำเป็นต้องติดตามหลังผ่าตัดเพื่อที่จะเฝ้าดูการกลับเป็นซ้ำหรือการกำเริบ แต่หากมีการปนเปื้อนของเชื้อราระหว่างผ่าตัดควรติดตามภาพถ่ายรังสีทรวงอก ตัวบ่งชี้ถึงการอักเสบ (inflammatory markers) และ aspergillus IgG ทุก 4 ถึง 6 เดือน เป็นระยะเวลา 3 ปี ใน chronic cavitary pulmonary aspergillosis ที่ได้รับการผ่าตัดควรมีการติดตามหลังผ่าตัดทุกราย<sup>6</sup> เนื่องจากมีข้อมูลว่าหลังผ่าตัดมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้สูงถึงร้อยละ 26<sup>45</sup>

## 5. การรักษาภาวะไอออกเลือดในโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง

Chronic cavitary pulmonary aspergillosis และ

simple aspergilloma ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนไอออกเลือดได้ส่วนมากพบภาวะเลือดออกไม่รุนแรง ซึ่งยังไม่มีการศึกษาการให้ยารักษาภาวะในภาวะที่เลือดไม่ออกรุนแรง (non-massive hemoptysis) โดยเฉพาะเจาะจงในผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง มีการศึกษา systemic review ที่มาจากการศึกษาเปรียบเทียบแบ่งกลุ่มแบบสุ่ม (randomized-controlled studies) 2 การศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไอออกเลือดจากวัณโรคและสาเหตุอื่นๆ พบว่าการให้ tranexamic acid ทางหลอดเลือดดำในขนาด 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง วันละสามครั้ง เป็นเวลานาน 3 วัน หรือรับประทานขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง จนกว่าไม่มีไอออกเลือดให้นานได้ถึง 7 วัน สามารถลดระยะเวลาไอออกเลือดและปริมาณเลือดที่ออกได้ แต่ไม่ได้ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่ไอออกเลือดลดลงที่หนึ่งสัปดาห์หลังการให้ยา<sup>48</sup>

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<sup>3,49-50</sup> 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 และแพ้สารทึบรังสีที่ฉีด<sup>3</sup>

## บทสรุป

โรคปอดติดเชื้อแอสเพอร์จิลลัสชนิดเรื้อรัง แบ่งออกเป็นหลายชนิด ซึ่งมีความหลากหลายในอาการแสดงทางคลินิก ส่วนมากเกิดในผู้ที่เคยเป็นวัณโรคปอด โรคหลอดเลือดโป่งพอง ผู้ป่วยมักจะมีอาการไม่เฉพาะเจาะจง ทำให้แยกยากจากโรคปอดเรื้อรังที่มีอยู่เดิม การวินิจฉัยต้องอาศัยอาการทางคลินิก ภาพถ่ายรังสีทรวงอก ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก รวมถึงการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสมเพื่อวินิจฉัยแยกโรคที่คล้ายกัน มีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่ได้รับการวินิจฉัยไม่ถูกต้อง ทำให้นำไปสู่อาการทางคลินิกที่แยลง มีภาวะแทรกซ้อน เกิดภาวะทุพพลภาพและอาจเสียชีวิตได้ การรักษาด้วยยาในปัจจุบันใช้ระยะเวลานานและอาจมีผลข้างเคียงจากการใช้ยา เนื่องจากปัจจุบันมีปัญหาเชื้อราแอสเพอร์จิลลัสดื้อยา 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. Cadranet 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, Cadranet 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.

## Post-tuberculous Tracheobronchial Stenosis: Case Report

สรายุทธ เอี่ยมสะอาด พ.บ.

ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร พ.บ.

แจ่มศักดิ์ ไชยคุนา พ.บ.

\*แพทย์ประจำบ้านต่อ ยอด

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

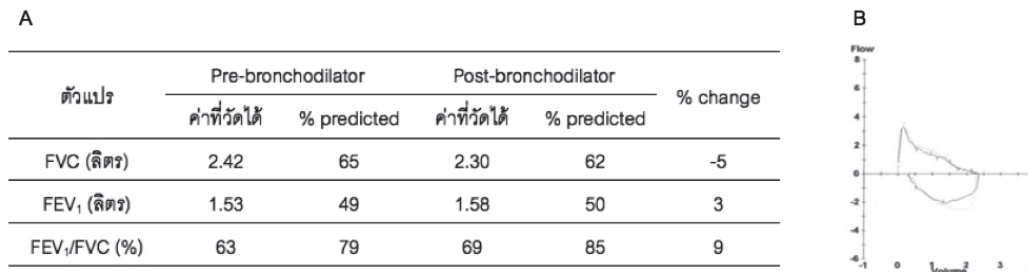
ผู้ป่วยชายอายุ 40 ปี ปฏิเสธโรคประจำตัว ไม่สูบบุหรี่ มาโรงพยาบาลด้วยเหนื่อยมากขึ้น 1 ปี ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคเมื่อ 2 ปีก่อนด้วยอาการไอเสมหะเหลือง ไม่มีไข้ ไม่หอบเหนื่อย ไม่ทราบผลการตรวจร่างกายขณะนั้น ภาพถ่ายรังสีทรวงอกปกติ ตรวจเสมหะพบเชื้อวัณโรค ได้รับการรักษาด้วยยาวัณโรคสูตรมาตรฐาน ช่วงแรกหลังการรักษาอาการไอลดลง แต่ 3 เดือนต่อมาเริ่มมีไอมากขึ้น ขับเสมหะไม่ค่อยออก หอบเหนื่อยหายใจเสียงหวีด อาการมักเป็นตอนกลางคืน ต้องไปโรงพยาบาลเพื่อพ่นยาขยายหลอดลมบ่อยครั้ง ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหอบหืด ได้รับยา Seretide evohaler (25/125) พ่น สูด เข้า เย็น, theophylline 200 มิลลิกรัมต่อวัน และ salbutamol MDI แต่อาการไม่ดีขึ้น จึงส่งมารับการตรวจเพิ่มเติมและรักษาต่อเนื่อง

ตรวจร่างกายแรกพบไม่มีไข้, ความดันโลหิต 140/90 มิลลิเมตรปรอท, ชีพจร 100 ครั้งต่อนาที, อัตราการหายใจ 22 ครั้งต่อนาที และระดับออกซิเจนในเลือด (pulse oximetry) 95% ไม่มีนิ้วป้อม ไม่บวม ตรวจระบบการหายใจพบหลอดลมอยู่แนวกลาง ได้ยินเสียง inspiratory และ expiratory rhonchi ที่ปอดทั้งสองข้าง ตรวจร่างกายระบบอื่นอยู่ในเกณฑ์ปกติ ภาพถ่ายรังสีทรวงอกไม่พบความผิดปกติดังรูปที่ 1



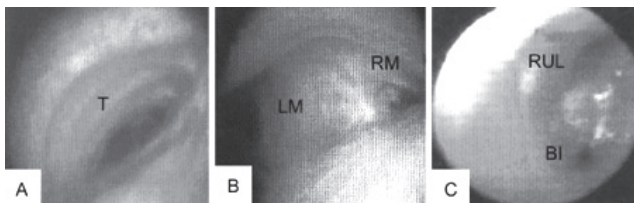
รูปที่ 1. ภาพถ่ายรังสีทรวงอก

ผลการตรวจสมรรถภาพปอด พบเป็น mixed obstruction with restrictive ventilatory defect และรูปร่างของ flow volume loop มีลักษณะของ fixed upper airway obstruction และมี biphasic pattern ในช่วงการหายใจออก ดังแสดงในรูปที่ 2



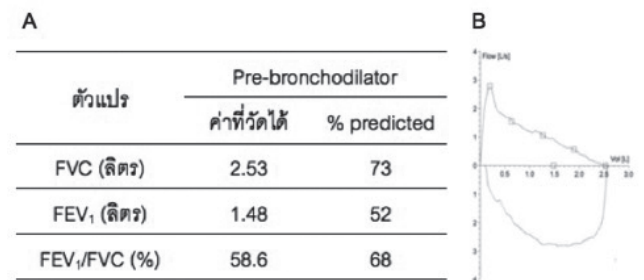
**รูปที่ 2.** A. ผลการตรวจสมรรถภาพปอดเป็น mixed obstructive and restrictive ventilatory defects; B. Flow volume loop แสดงลักษณะของ fixed upper airway obstruction และมี biphasic pattern ในช่วงการหายใจออก; FVC, forced vital capacity; FEV<sub>1</sub> forced expiratory volume in 1 second

จากประวัติอาการคล้ายโรคของหลอดลมที่สัมพันธ์กับช่วงการวินิจฉัยวัณโรคปอดและให้การรักษาแบบโรคหืดไม่ดีขึ้น การตรวจร่างกายพบ inspiratory rhonchi และผลการตรวจสมรรถภาพปอดผิดปกติดังกล่าว ทำให้มีการวินิจฉัยแยกโรคที่มีพยาธิสภาพภายในหลอดลมใหญ่ เช่น trachea และ main bronchus ได้แก่ post-tuberculosis tracheobronchial stenosis, endobronchial tuberculosis และ endobronchial tumor จึงทำการสปีคันเพิ่มเติมโดยการส่องกล้องหลอดลม (flexible bronchoscopy) พบว่ามี tracheobronchial stenosis ที่ lower trachea, right main bronchus และ intermediate bronchus ดังแสดงในรูปที่ 3A, 3B และ 3C ตามลำดับ โดยในช่วงหายใจออก หลอดลมมีการตีบแคบลงมาประมาณร้อยละ 80-90 จากการมีภาวะ tracheobronchomalacia ร่วมด้วย



**รูปที่ 3.** ภาพจากการส่องกล้องหลอดลม; A. Distal trachea (T) มีการตีบแคบร่วมกับมี tracheomalacia; B. Right main bronchus (RM) มีการตีบแคบร่วมกับมี bronchomalacia ส่วน left main bronchus (LM) ปกติ; C. Right intermediate bronchus (BI) มีการตีบแคบร่วมกับมี bronchomalacia ส่วน right upper lobe (RUL) มีเยื่อบุวมเล็กน้อย

จากผลการตรวจจึงให้การวินิจฉัยเป็น post-tuberculous tracheobronchial stenosis with tracheobronchomalacia และได้รับการรักษาโดยการส่องกล้องหลอดลมชนิดแข็ง (rigid bronchoscopy) ร่วมกับการขยายหลอดลมโดยการใช้จี้ไฟฟ้าและบอลลูน (endoscopic multimodal management) อาการผู้ป่วยดีขึ้น ไม่มีหอบเหนื่อย เสมหะน้อยลงและไอออกได้ดีขึ้น และหยุดยารักษาโรคหืดได้ทั้งหมด ติดตามผลการตรวจสมรรถภาพปอดดีขึ้นดังแสดงในรูปที่ 4



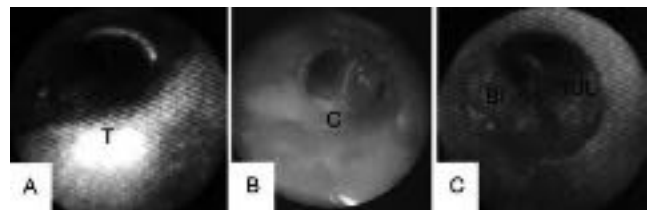
**รูปที่ 4.** A. ผลการตรวจสมรรถภาพปอดเป็น mixed obstructive and restrictive ventilatory defects; B. Flow volume loop ภายหลังการรักษาด้วยการขยายหลอดลมโดยการส่องกล้องหลอดลมชนิดแข็ง; FVC, forced vital capacity; FEV<sub>1</sub> force expiratory volume in 1 second

หลังให้การรักษาโดยการขยายหลอดลมครั้งแรกนั้น แพทย์ได้แนะนำเรื่องการรักษาโดยการใส่ท่อค้ำหลอดลมชนิดซิลิโคน (silicone stent) เนื่องจากมีภาวะ tracheobronchomalacia ร่วมด้วย โดยในช่วงหายใจออกหลอดลมตีบแคบลงมาถึงร้อยละ 80-90 ผู้ป่วยจึงยังอาจมีอาการเหนื่อยหอบ ออกแรงมากหรือไอขับเสมหะออกได้ยากและยังมีโอกาสที่หลอดลมจะตีบซ้ำอีก แต่เนื่องจากในขณะนั้น อาการผู้ป่วยดีขึ้นมากหลังการรักษาโดยการขยายหลอดลม ผู้ป่วยจึงได้ปฏิเสธและขอติดตามอาการต่อไปก่อน เนื่องจากมีความกังวลเกี่ยวกับผลข้างเคียงของการใส่ท่อค้ำหลอดลมชนิดซิลิโคน หลังจากนั้นมีการนัดมาทำการส่องกล้องหลอดลมชนิดแข็งร่วมกับขยายหลอดลมทุก 3-6 เดือน และอาการคงที่ มาตลอด แต่ 1 ปีต่อมาผู้ป่วยเริ่มมีเหนื่อยมากขึ้น ไอเสมหะมาก และต้องนอนโรงพยาบาลเนื่องจากปอดอักเสบที่ปอดกลีบล่างด้านขวาหลายครั้ง ภาพรังสีทรวงอกพบมี alveolar infiltrates ที่ปอดกลีบกลางและล่างดังแสดงในรูปที่ 5 แต่หลังจากการรักษาภาวะติดเชื้ออาการผู้ป่วยไม่ดีขึ้น กินได้น้อยลง และน้ำหนักลด 10 กิโลกรัมใน 6 เดือน ผลการตรวจเสมหะพบเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* และไม่พบเชื้อวัณโรค ผู้ป่วยจึงได้รับการส่องกล้องหลอดลมเพื่อประเมินอีกครั้งพบว่ายังมีการตีบแคบของหลอดลมและมี tracheobronchomalacia มากขึ้นโดยในช่วงหายใจออก right intermediate bronchus ตีบแคบลง 100% ทำให้ขับเสมหะออกไม่ได้และน่าจะเป็นสาเหตุให้มีการติดเชื้อซ้ำเป็นๆ หายๆ



**รูปที่ 5.** ภาพถ่ายรังสีทรวงอก พบ alveolar infiltrates ที่ปอดกลีบกลางและล่างด้านขวา

ผู้ป่วยจึงได้รับคำแนะนำและให้การรักษาโดยการใส่ท่อค้ำหลอดลมชนิดซิลิโคนรูปตัว Y (Y-silicone stent) ดังแสดงในรูปที่ 6 หลังการใส่ท่อค้ำหลอดลม ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ไข้ลดและไอขับเสมหะออกได้ดี ภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบว่ามีการลดลงของ alveolar infiltrates แต่มี bronchiectasis ที่ปอดกลีบล่าง ผู้ป่วยได้รับคำแนะนำในการปฏิบัติตัวหลังการใส่ท่อค้ำหลอดลมโดยการพ่นน้ำเกลือ (normal saline) วันละ 3-4 ครั้ง รักษาภาวะทุพโภชนาการ การออกกำลังกาย



**รูปที่ 6.** ภาพจากการส่องกล้องหลอดลมภายหลังการใส่ท่อค้ำหลอดลมชนิดซิลิโคนรูปตัว Y; A. ตำแหน่งเหนือท่อค้ำในหลอดลม (T); B. ตำแหน่ง carina (C); C. ตำแหน่งปลายท่อค้ำที่อยู่ใน right main bronchus แสดงให้เห็น right upper lobe bronchus (RUL) และ right intermediate bronchus (BI)

## บทวิจารณ์

การตีบแคบของหลอดลมใหญ่เป็นโรคที่ต้องอยู่ในการวินิจฉัยแยกโรคเสมอในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการของหลอดลมตีบและไม่ตอบสนองต่อการรักษาโรคหืดหรือโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โดยเฉพาะในรายที่มีอาการสัมพันธ์กับการติดเชื้อวัณโรค มีอาการไอเสียงก้อง (barking cough) ตรวจร่างกายได้ยินเสียง stridor หรือ rhonchi ในช่วงการหายใจเข้าหรือได้ยินเสียงชัดบริเวณกลางหน้าอก โดยสาเหตุของการเกิดหลอดลมตีบที่ไม่ใช่มะเร็ง (benign tracheobronchial stenosis) ส่วนใหญ่เกิดจาก post-intubation (ร้อยละ 42-80), การติดเชื้อวัณโรค, หลังการผ่าตัดหลอดลมหรือเปลี่ยนปอด<sup>1,2</sup>

การสืบค้นเพิ่มเติมทำได้หลายวิธีดังแสดงในตารางที่ 1<sup>3,4</sup> แต่การตรวจที่เป็นมาตรฐาน ได้แก่ การส่องกล้องตรวจหลอดลมซึ่งสามารถให้การวินิจฉัยและบอกความรุนแรงได้



**ตารางที่ 1.** การสืบค้นเพื่อช่วยการวินิจฉัยการตีบแคบของหลอดลม

| การสืบค้น                     | ผลการตรวจ                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| การส่องกล้องหลอดลม            | เห็นการตีบแคบของหลอดลมหรือการยุบตัวผิดปกติระหว่างการหายใจออก                                                                                                                                                                                                                                             |
| ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอก | <ul style="list-style-type: none"> <li>วัดเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดลม</li> <li>เปรียบเทียบขนาดของหลอดลมระหว่างการหายใจเข้าและหายใจออก โดยเกณฑ์การวินิจฉัยหลอดลมยุบตัวยังแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา โดยทั่วไปใช้เกณฑ์ร้อยละ 50-70</li> </ul>                                                                |
| การตรวจสไปโรเมตริย์           | <ul style="list-style-type: none"> <li>สไปโรเมตริย์เป็นได้ทั้งปกติ, obstructive defect, restrictive defect หรือ mixed obstruction and restriction</li> <li>ดูตัวแปรที่บ่งถึง upper airway obstruction ได้แก่ FIF50%, FEF50%/FIF50%, FEV<sub>1</sub>/PEF และ FEV<sub>0.5</sub>/FEV<sub>1</sub></li> </ul> |
| Flow volume loop              | <ul style="list-style-type: none"> <li>มีลักษณะของ upper airway obstruction (UAO) เช่น variable intrathoracic, variable extrathoracic และ fixed UAO</li> <li>มีลักษณะ biphasic pattern ของช่วงการหายใจออกแสดงถึงพยาธิสภาพการตีบแคบที่ main bronchus</li> </ul>                                           |

FIF50%, forced inspiratory flow at 50% of vital capacity; FEF50%, forced expiratory flow at 50% of vital capacity; FEV<sub>1</sub> forced expiratory volume in 1 second; PEF, peak expiratory flow rate; FEV<sub>0.5</sub> = forced expiratory volume in 0.5 second

ในผู้ป่วยรายนี้พบว่ามีสาเหตุมาจากการติดเชื้อวัณโรคหลอดลม (endobronchial tuberculosis) ซึ่งพบประมาณร้อยละ 10-40<sup>5</sup> โดยผู้ป่วยประมาณหนึ่งในสามอาจไม่พบความผิดปกติของเนื้อปอดจากภาพถ่ายรังสีทรวงอก มีการศึกษาแบ่งชนิดของวัณโรคหลอดลมจากลักษณะของความผิดปกติ 6 จำแนกรอยโรคที่พบเป็น 7 ชนิด ได้แก่ actively caseating, edematous-hyperemic, fibrostenotic, tumorous, granular, ulcerative และ non-specific bronchitis โดยปัจจัยที่ทำให้มีการตีบแคบของหลอดลม ได้แก่ การมีรอยโรคชนิด active caseating, edematous-hyperemic, fibrostenotic, และ tumorous type, อายุมากกว่า 45 ปี, ระยะเวลาการเริ่มการรักษาหลังมีอาการมากกว่า 90 วัน หรือมีรอยโรคจากการส่องกล้องหลอดลมร่วมกันหลายแบบ<sup>5,7</sup> และพบว่าการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ไม่ช่วยลดอัตราการเกิดหลอดลมตีบ<sup>7</sup>

การรักษาหลอดลมตีบมีหลายวิธี ได้แก่ การรักษาตามอาการ, การผ่าตัด, การขยายหลอดลมโดยการส่องกล้องหลอดลม และการใส่ท่อค้ำหลอดลม กรณีที่มีความรุนแรงของการตีบไม่มากและผู้ป่วยไม่มีอาการอาจไม่จำเป็นต้องให้การรักษาจำเพาะ แต่หากรอยโรคเป็นแบบ simple stenosis คือมีความยาวไม่เกิน 1.5 เซนติเมตร มีตำแหน่งเดียวและไม่มีภาวะ tracheobronchomalacia ร่วมด้วย<sup>1</sup> อาจพิจารณาให้การรักษาโดยการผ่าตัด แต่ในกรณีผู้ป่วยรายนี้หลอดลมตีบมีลักษณะเป็นแบบ complex stenosis คือมีความยาวที่ตีบเกิน 1.5 เซนติเมตร มีการตีบหลายตำแหน่งและมีภาวะ tracheobronchomalacia ร่วมด้วย การรักษาหลักจึงเป็นการขยายหลอดลมโดยการส่องกล้องหลอดลมชนิดแข็ง ซึ่งส่วนใหญ่จำเป็นต้องใช้หลายวิธีร่วมกัน (multimodal treatment) เช่น การจี้ไฟฟ้า (electrocautery), การใช้บอลูน (balloon dilatation) และการใช้ท่อหลอดลมในการขยาย (mechanical dilatation) เป็นต้น โดยอาจพิจารณาการใส่ท่อค้ำหลอดลมร่วมด้วยเพื่อป้องกันการตีบซ้ำ ในกรณีผู้ป่วยรายนี้มีหลอดลมร่วมกับมีภาวะ tracheobronchomalacia ที่รุนแรงคือขณะหายใจออกหลอดลมยุบตัวลงมากกว่าร้อยละ 90 ดังนั้นจึงมีโอกาสที่กลับมามีอาการซ้ำหรือเกิดหลอดลมตีบซ้ำสูง และผู้ป่วยอาการดีขึ้นหลังการขยายหลอดลมครั้งแรก ดังนั้นจึงควรพิจารณาใส่ท่อค้ำหลอดลม แต่ผู้ป่วยยังไม่สามารถดูแลตนเองหลังจากนั้นได้ จึงติดตามอาการต่อไปก่อน แต่เมื่อการกำจัดการอักเสบได้ไม่ดีจากภาวะ bronchomalacia ทำให้มีการติดเชื้อซ้ำบ่อย ๆ ซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ภาวะ bronchomalacia เลวลงได้ จึงจำเป็นต้องมาใส่ท่อค้ำหลอดลมในภายหลัง มีการศึกษาพบว่าร้อยละ 94 ของผู้ป่วย post-tuberculous tracheobronchial stenosis จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการใส่ท่อค้ำหลอดลม และในจำนวนนี้ครึ่งหนึ่งสามารถเอาท่อค้ำหลอดลมออกได้ในเวลา 14 เดือน<sup>9</sup> ดังนั้นการพิจารณาการใส่ท่อค้ำหลอดลมขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่

- อาการดีขึ้นหลังการขยายหลอดลม หากอาการไม่ดีขึ้นอาจไม่ได้ประโยชน์จากการใส่ท่อค้ำหลอดลม
- โอกาสการเกิดการตีบซ้ำ โดยเฉพาะในรายที่มี tracheobronchomalacia ร่วมด้วยจะมีโอกาสที่กลับมามีอาการใหม่หรือเกิดการตีบซ้ำได้สูง

- ภาวะแทรกซ้อนของการใส่ท่อค้ำหลอดลม เช่น การเลื่อนหลุด (stent migration) พบได้ประมาณร้อยละ 51, การเกิด granulation tissue พบได้ประมาณร้อยละ 49 และเสมหะคั่งค้าง (mucostasis) พบได้ประมาณร้อยละ 199
- ความสามารถในการดูแลหลังการใส่ท่อค้ำหลอดลม ได้แก่ การไอที่มีประสิทธิภาพ และการพ่นน้ำเกลืออย่างสม่ำเสมอ

นอกจากนี้ควรเลือกชนิดของท่อค้ำหลอดลมให้เหมาะสมก็มีความสำคัญ สำหรับผู้ป่วยรายนี้ควรเลือกใช้ท่อค้ำหลอดลมแบบซิลิโคน (silicone stent) เนื่องจากเหมาะกับรอยโรคที่เป็นแบบ benign เนื่องจากสามารถปรับตำแหน่งของท่อค้ำหลอดลม และเอาออกจากหลอดลมได้ง่ายเมื่อหมดประโยชน์แล้วหรือรอยโรคมีความคงตัว หรือกรณีวางแผนจะผ่าตัดแก้ไข แต่ข้อเสียคือ ต้องใส่ผ่าน rigid bronchoscope เท่านั้น ส่วนท่อค้ำหลอดลมแบบโลหะ (metallic stent) มักไม่เหมาะสมสำหรับรอยโรคแบบ benign แต่มีข้อดีคือการใส่ไม่ยุ่งยากอาจใส่ผ่าน flexible หรือ rigid bronchoscope ก็ได้ แต่การนำท่อค้ำหลอดลมแบบโลหะออกค่อนข้างยุ่งยาก และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงได้ เช่น stent fracture และ airway perforation เป็นต้น

## สรุป

โรคหลอดลมตีบจากวัณโรคพบได้ร้อยละ 10-40 อาการอาจไม่จำเพาะเจาะจงและคล้ายคลึงกับโรคอื่นๆ จำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคโดยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย โดยละเอียด ร่วมกับการตรวจพิเศษเพิ่มเติม ได้แก่ การส่องกล้องหลอดลม การตรวจสไปโรเมตริย์ flow volume loop และภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอก การรักษาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของหลอดลมตีบและอาการของผู้ป่วย ได้แก่ การรักษาตามอาการ, การผ่าตัด, การขยายหลอดลมโดยการส่องกล้องหลอดลม และการใส่ท่อค้ำหลอดลม

## เอกสารอ้างอิง

1. Alvarez-Maldonado P, Pena J, Ciales-Cortes JL, *et al.* Benign tracheal stenosis: a case series analysis. J Bronchol Intervent Pulmonol 2009; 16:254-60.
2. Povedano AC, Cabrera LM, Povedano C, *et al.* Endoscopic treatment of central airway stenosis: five years' experience. Arch Bronconeumol 2005; 41:322-7.
3. Majid A, Gaurav K, Sanchez JM, *et al.* Evaluation of tracheobronchomalacia by dynamic flexible bronchoscopy. A pilot study. Ann Am Thorac Soc 2014; 11:951-5.
4. Boisselle PM, O'Donnell CR, Bankier AA, *et al.* Tracheal collapsibility in healthy volunteers during forced expiration : assessment with multidetector CT. Radiology 2009; 252:255-62.
5. Lee JY, Yi CA, Kim TS. CT scan features as predictor of patient outcome after bronchial intervention in endobronchial TB. Chest 2010; 138:380-5.
6. Chung HS, Lee JH. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial TB. Chest 2000; 117:385-92.
7. Umm SW, Yoon YS, Lee. SM, *et al.* Predictors of persistent airway stenosis in patient with endobronchial tuberculosis. Int J Tuber Lung Dis 2008; 12:57-62.
8. Nuutinen J. Acquired tracheobronchomalacia. A clinical study with bronchological correlations. Ann Clin Res 1977;9: 350-5.
9. Ryu YJ, Kim H, Yu CM, *et al.* Use of silicone stents for the management of post-tuberculosis tracheobronchial stenosis. Eur Respir J 2006; 28:1029-35.

## ข้อเสนอแนะในการเตรียมต้นฉบับ

วารสารโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ยินดีรับพิจารณาพิมพ์ต้นฉบับ รายงานวิจัย รายงานผู้ป่วย ทบทวนวารสาร และงานเขียนวิชาการในลักษณะอื่นๆ ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษเพื่อตีพิมพ์และเผยแพร่ความรู้ ทั้งนี้ด้วยวัตถุประสงค์ที่จะส่งเสริมความก้าวหน้า-ความร่วมมือทางวิชาการของบรรดาแพทย์และบุคลากรทางสาธารณสุขที่มีความสนใจในสาขาวิชานี้

เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ดังกล่าวและเพื่อความสะดวกรวดเร็วในการตีพิมพ์บทความของท่าน คณะบรรณาธิการขอเรียนแนะนำการเตรียมต้นฉบับสำหรับวารสารโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ดังนี้

**1. รูปแบบของต้นฉบับ** โปรดส่งเวลาพลิกดูการจัดรูปแบบกระดาษจากบทความต่างๆ ที่ตีพิมพ์อยู่ในวารสารฉบับนี้และกรุณาถือเป็นตัวแบบในการพิมพ์ต้นฉบับของท่าน (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหน้าแรกของบทความทุกประเภท ซึ่งวารสารโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ต้องการรักษาไว้ซึ่งลักษณะเฉพาะบางประการเกี่ยวกับรูปแบบการเรียงพิมพ์ชื่อเรื่อง บทความ ชื่อผู้พิมพ์ วุฒิของผู้พิมพ์ สถาบันในสังกัดของผู้พิมพ์และบทคัดย่อ) สำหรับกระดาษพิมพ์ที่ดีอาจเป็นกระดาษพิมพ์สีนหรือยารก็ได้โดยควรพิมพ์หน้าเดียว และควรมีความยาวไม่เกิน 10 หน้ากระดาษพิมพ์

**2. องค์ประกอบของต้นฉบับ** ต้นฉบับทุกประเภทควรประกอบด้วยส่วนต่างๆ เรียงลำดับดังนี้

**2.1 ชื่อเรื่อง** ควรให้สั้นและบ่งบอกถึงขอบเขตของเนื้อเรื่องได้ชัดเจน ถ้าต้นฉบับเป็นผลงานที่ได้รับทุนสนับสนุนหรือเคยบรรยายในที่ประชุมวิชาการมาก่อน อาจใส่เครื่องหมายดอกจันกำกับที่อักษรตัวสุดท้ายของชื่อเรื่องนั้นๆ และให้แจ้งความเป็นมาไว้ที่เชิงอรรถท้ายหน้ากระดาษแผ่นแรกของต้นฉบับ

**2.2 ชื่อผู้พิมพ์ วุฒิ สถาบันในสังกัด** ใส่ชื่อและสกุลของผู้พิมพ์ตามปกติพร้อมด้วยปริญญาหรือคุณวุฒิการศึกษาไม่เกิน 3 อักษร ในบรรทัดถัดไปให้ระบุชื่อหน่วยงานในสังกัดของผู้พิมพ์ ถ้าต้นฉบับเป็นผลงานของคณะบุคคลที่ไม่ได้อยู่ในสังกัดหน่วยงานเดียวกัน ให้ใส่เครื่องหมายดอกจันกำกับความแตกต่างไว้ที่อักษรแรกของผู้ร่วมพิมพ์แต่ละคน แล้วจึงระบุหน่วยงานในสังกัดของบุคคลเหล่านั้นในบรรทัดถัดไป

**2.3 บทคัดย่อ** ต้นฉบับที่เป็นนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วยทุกประเภทจำเป็นต้องมีบทคัดย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ โดยให้พิมพ์คัดย่อภาษาไทยก่อน แล้วจึงตามด้วย Abstract

ในกรณีที่นิพนธ์ต้นฉบับหรือรายงานผู้ป่วยเป็นต้นฉบับภาษาไทย ไม่ต้องระบุชื่อผู้พิมพ์ ชื่อเรื่อง และสถาบันต้นสังกัดไว้ในบทคัดย่อภาษาไทย แต่ให้ระบุชื่อเหล่านั้นเป็นภาษาอังกฤษไว้ใน Abstract

ในกรณีที่นิพนธ์ต้นฉบับหรือรายงานผู้ป่วยเป็นต้นฉบับภาษาอังกฤษ ให้ระบุชื่อผู้พิมพ์ ชื่อเรื่อง และสถาบันต้นสังกัดไว้ในบทคัดย่อภาษาไทย แต่ไม่จำเป็นต้องระบุชื่อเหล่านั้นเป็นภาษาอังกฤษไว้ใน Abstract

สำหรับต้นฉบับในลักษณะอื่นๆ เช่น บทความพิเศษ บททบทวนวารสาร บทกวีเวชกรรม ฯลฯ ไม่จำเป็นต้องมีบทคัดย่อ

**2.4 เนื้อเรื่อง** ในกรณีของนิพนธ์ต้นฉบับควรมีขั้นตอนในการนำเสนอเนื้อเรื่องตามลำดับคือ บทนำ วัสดุและวิธีการ ผลวิจารณ์ สรุป สำหรับต้นฉบับประเภทอื่นๆ ผู้พิมพ์อาจพิจารณาจัดลำดับหัวข้อในการนำเสนอเนื้อเรื่องได้เองตามความเหมาะสม

สำหรับต้นฉบับทุกประเภทที่เป็นภาษาอังกฤษ ผู้พิมพ์ควรให้ความรอบคอบเป็นพิเศษกับการใช้หลักไวยากรณ์ และควรพิสูจน์อักษรทุกๆ ตัวในต้นฉบับ ก่อนที่จะส่งต้นฉบับนั้นไปให้คณะบรรณาธิการ

สำหรับต้นฉบับที่เป็นภาษาไทย ควรหลีกเลี่ยงการใช้ภาษาไทยปนภาษาต่างประเทศโดยไม่จำเป็น ศัพท์แพทย์ภาษาต่างประเทศที่มีบัญญัติเป็นภาษาไทยและใช้กันแพร่หลายแล้วขอให้พยายามใช้ภาษาไทย โดยอาจจะใส่ภาษาต่างประเทศไว้ในวงเล็บเมื่อใช้ครั้งแรก แต่ไม่จำเป็นต้องกล่าวถึงภาษาต่างประเทศอีกในการใช้ครั้งต่อไป

หากมีตาราง แผนภูมิ สไลด์ และรูปภาพ คำบรรยายตาราง แผนภูมิ และรูปภาพให้พิมพ์ไว้ด้านบนหรือด้านล่างของตาราง หรือแผนภูมิ หรือรูปภาพเหล่านั้น

**2.5 กิตติกรรมประกาศ** หากผู้พิมพ์ต้องการบันทึกคำกล่าวขอบคุณบุคคลหรือสถาบันใดไว้ในต้นฉบับก็อาจจะทำได้โดยขอให้ใช้ข้อความที่กะทัดรัดพอสมควร

**2.6 เอกสารอ้างอิง** ต้นฉบับทุกประเภทจะต้องอ้างอิงเอกสารที่ใช้ประกอบการเขียน (ยกเว้นบทความพิเศษและบทบรรณาธิการ) ถ้าข้อความในเนื้อเรื่องเอามาจากผู้แต่งคนใดคนหนึ่งโดยเฉพาะ ให้กำกับการอ้างอิงไว้ด้วยหมายเลขเรียงตามลำดับ โดยให้หมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิงตรงกับหมายเลขในเนื้อเรื่องด้วย

การอ้างอิงเอกสารให้ใช้ระบบแวนคูเวอร์ (Vancouver) และการย่อวารสารให้ใช้ตามดัชนีเมดิคัส (Index Medicus) ตัวอย่างเช่น :-

### **2.6.1 การอ้างอิงหนังสือตำรา**

ถ้าเป็นตำราของผู้นิพนธ์คนเดียวหรือหลายคน ให้ใส่ชื่อผู้นิพนธ์ทุก ๆ คน เช่น

Crofton JW, Douglas AC. Respiratory diseases. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1981.

ถ้าเป็นตำราประเภทรวบรวมบทความของผู้นิพนธ์หลายคน ให้ใส่ชื่อบรรณาธิการหรือคณะบรรณาธิการ เช่น

Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, editors. Oxford textbook of medicine. Oxford : Oxford University Press; 1983.

บัญญัติ ปริชญานนท์, สมบุญ ผ่องอักษร (บรรณาธิการ). วัณโรค. พิมพ์ครั้งที่ 2. สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์. กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์อักษรสัมพันธ์; 2524.

ในกรณีที่อ้างอิงเฉพาะบทความใดบทความหนึ่งจากหนังสือตำราประเภทบทความ เช่น

Reynolds HY. Normal and defective respiratory host defenses. In : Pennington JE, editor. Respiratory infections. New York: New York Press: 1983. p.1-24.

ประพาพ ยงใจยุทธ. โรคหืด. ใน: บัญญัติ ปริชญานนท์ (บรรณาธิการ). โรคระบบการหายใจและวัณโรค. กรุงเทพฯ: โครงการตำรา-ศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล; 2522. p. 212-44.

### **2.6.2 การอ้างอิงบทความในวารสาร**

ถ้าเป็นบทความที่มีผู้นิพนธ์ไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อผู้นิพนธ์ทุก ๆ คน แต่ถ้าเกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อเพียง 3 คนแรก เช่น

Douglas NJ, Calverley PMA, Leggett RJE, et al. Transient hypoxaemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema. Lancet 1979; 1;1-4.

ประกิต วาทีสาชกิจ, ประไพ สุเทวี บุรี, พูนเกษม เจริญพันธ์, สุมาลี เกียรติบุญศรี, ศรีสุวรรณ บุรณรัชดา, การจัดบริการรักษาผู้ป่วยนอก. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก 2529; 7: 107-10.

ถ้าเป็น บทความหรือรายงานของหน่วยงานใดหน่วยงานหนึ่ง เช่น

College of General Practitioner. Chronic bronchitis in Great Britain. Br Med J 1961; 2: 973-99.

ศูนย์วัณโรคเขต 5 อุบลราชธานี. รายงานการให้ภูมิคุ้มกันโรคชั้นพื้นฐานปี 2520. วารสารโรคติดต่อ 2521; 4: 20-35.

### **2.6.3 การอ้างอิงเอกสารในลักษณะอื่นๆ**

ถ้าเป็นต้นฉบับที่ยังไม่ได้พิมพ์เผยแพร่ แต่กำลังอยู่ในระหว่างตีพิมพ์ เช่น

Boysen PG, Block AJ, Wynne JW, et al. Nocturnal pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest (in press).

สงคราม ทวีชัยเจริญ, ชัยเวช นุชประยูร, บัญญัติ ปริชญานนท์. การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อวัณโรคต้านยาปฏิชีวนะกับผลการรักษา. วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต (กำลังตีพิมพ์).

ถ้าเป็นรายงานประจำปี หรือเอกสารเผยแพร่ความรู้ของหน่วยงานใดหน่วยงานหนึ่งซึ่งตีพิมพ์เป็นครั้งคราว เช่น National Center for Health Statistics. Acute condition-incidence and associated disability. United States July 1968—June 1969. Rockville, Maryland: National Center for Health Statistics, 1972. สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์และกระทรวงสาธารณสุข. รายงานการประชุมสัมมนาวิชาการวัณโรคระดับชาติครั้งที่ 2 วันที่ 8-9 กรกฎาคม พ.ศ. 2528 ณ โรงแรมไฮแอทเซ็นทรัลพลาซา, กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ศิรินสาร: 2530.

ในกรณีที่ เป็นรายงานการอภิปราย หรือสัมมนาวิชาการ ซึ่งตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสาร เช่น

CIBA symposium. Terminology, definition, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. Thorax 1959; 14:286-99.

**3. การส่งต้นฉบับ** เมื่อต้นฉบับของท่านพิมพ์เสร็จสมบูรณ์ตามหลักเกณฑ์ที่แนะนำไว้ในข้อ 1 และข้อ 2 แล้ว กรุณาสละเวลาตรวจดูรูปแบบและองค์ประกอบของต้นฉบับอีกครั้งพร้อมกับพิสูจน์อักษรด้วยตนเองให้ละเอียดที่สุด แล้วจึงส่งต้นฉบับพิมพ์จำนวน 2 ชุด พร้อมกรอกแบบฟอร์มการส่งต้นฉบับ (ท้ายเล่ม) และแผ่น Diskette มาให้คณะบรรณาธิการ โดยจำหน้าของดังนี้

บรรณาธิการวารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต  
สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค

ตึกอักษรางค์ ชั้น 2

โรงพยาบาลศิริราช

ถนนพหลโยธิน แขวงบางกอกน้อย

กรุงเทพฯ 10700

หรือ ส่งไฟล์ต้นฉบับมาที่ e-mail : [tasneeya@gmail.com](mailto:tasneeya@gmail.com)

**4. การพิสูจน์อักษรในกระบวนการเรียงพิมพ์** เมื่อ  
คณะบรรณาธิการได้รับต้นฉบับของท่านแล้วพิจารณาเห็นว่า  
ไม่มีสิ่งใดขาดตกบกพร่อง ก็จะส่งให้ผู้มีคุณวุฒิ 2 ท่าน เป็น  
ผู้ทบทวนบทความก่อนจะเร่งดำเนินการตีพิมพ์ออกเผยแพร่และจะ

มีหนังสือแจ้งให้เจ้าของต้นฉบับได้รับทราบ การเรียงพิมพ์และการ  
พิสูจน์อักษรโดยเจ้าหน้าที่ของวารสารฯ ในขั้นตอนนี้จะถือเอาต้นฉบับ  
พิมพ์ของท่านเป็นเกณฑ์ ท่านจะแก้ไขเพิ่มเติมข้อความใดๆ เข้าไปอีก  
ไม่ได้ เพราะการทำเช่นนั้นจะก่อให้เกิดความยุ่งยากในกระบวนการ  
ผลิตหลายประการ อีกทั้งจะทำให้สิ้นเปลืองเวลา-วัสดุ-ค่าจ้างในการ  
พิมพ์มากขึ้น

ในกรณีที่ท่านต้องการพิสูจน์อักษรในขั้นตอนนี้ด้วยตนเอง  
โปรดแจ้งความจำนงค์ล่วงหน้าไว้ในต้นฉบับพิมพ์หรือในจดหมายที่แนบ  
มากับต้นฉบับพิมพ์ด้วย

**5. สำเนาพิมพ์** ผู้พิมพ์สามารถดาวน์โหลดสำเนาพิมพ์  
(reprint) ได้ที่เว็บไซต์ <http://www.thaichest.org>

**“จัดเตรียมต้นฉบับให้เรียบร้อยสมบูรณ์ เพื่อประโยชน์ของวารสารและบทความของท่านเอง”**





แบบฟอร์มการส่งต้นฉบับเพื่อรับการพิจารณาตีพิมพ์ใน  
วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต

ชื่อ-นามสกุล ..... วันที่ .....

สถานที่ติดต่อ .....

หมายเลขโทรศัพท์ ..... มือถือ ..... E-mail .....

บทความเรื่อง ไทย .....

อังกฤษ .....

ประเภทของบทความ ☐ นวัตกรรมต้นฉบับ (original article) ☐ บททบทวนวารสาร (review article)  
☐ รายงาน (report) ☐ จดหมายถึงบรรณาธิการ (letters to the editor)  
☐ อื่นๆ .....

|    | ชื่อผู้พิมพ์ | วุฒิ (ย่อ) | สถานที่ทำงาน |
|----|--------------|------------|--------------|
| 1. | ไทย          | ไทย        | ไทย          |
|    | อังกฤษ       | อังกฤษ     | อังกฤษ       |
| 2. | ไทย          | ไทย        | ไทย          |
|    | อังกฤษ       | อังกฤษ     | อังกฤษ       |
| 3. | ไทย          | ไทย        | ไทย          |
|    | อังกฤษ       | อังกฤษ     | อังกฤษ       |
| 4. | ไทย          | ไทย        | ไทย          |
|    | อังกฤษ       | อังกฤษ     | อังกฤษ       |
| 5. | ไทย          | ไทย        | ไทย          |
|    | อังกฤษ       | อังกฤษ     | อังกฤษ       |
| 6. | ไทย          | ไทย        | ไทย          |
|    | อังกฤษ       | อังกฤษ     | อังกฤษ       |

(กรุณาพิมพ์เพิ่มเติมหากมีผู้ร่วมนิพนธ์มากกว่า 6 ท่าน)

รายการทบทวนก่อนส่งต้นฉบับ

- ☐ มีบทคัดย่อ (สำหรับนิพนธ์ต้นฉบับ) ทั้งภาษาไทยและอังกฤษ ☐ ตารางหรือรูปหากมีเจ้าของได้ขออนุญาตหรืออ้างถึงแหล่งที่มา
- ☐ ใช้ font Cordia New ขนาด 16 ☐ เอกสารอ้างอิงใช้ระบบแนวคูเวอร์
- ☐ ความยาวไม่เกิน 10 หน้ากระดาษ A4 (single space) ☐ แนบสำเนาเอกสารรับรองการทำวิจัยในคน (ถ้ามี)
- ☐ ตารางและรูปมีคำอธิบายครบถ้วน ☐ แนบไฟล์ต้นฉบับหรือส่งทาง e-mail

ข้าพเจ้าขอรับรองว่าผู้ร่วมนิพนธ์มีรายชื่อในนามข้างต้นยี่สิบสี่ที่จะส่งบทความเพื่อรับการพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารวัณโรค โรคทรวงอก และเวชบำบัดวิกฤต และบทความฉบับนี้ไม่เคยลงตีพิมพ์หรืออยู่ในระหว่างการพิจารณาเพื่อลงตีพิมพ์ในวารสารฉบับอื่น

(.....)

ผู้ส่งบทความ

