

Pneumocystis jirovecii pneumonia

เฉลิมรัฐ บุญชรเทวกุล, พ.บ.*
ฤทธิทา เลิศคุณลักษณะ, พ.บ.**

Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) เป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในระบบทางเดินหายใจที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ติดเชื้อเอชไอวี เชื้อนี้พบครั้งแรกเมื่อเกือบ 100 ปีมาแล้ว ได้ถูกจัดอยู่ในกลุ่มโปรโตซัว ต่อมาในปี ค.ศ. 1988 ได้มีการแบ่งกลุ่มใหม่อยู่ในกลุ่มเชื้อรา และเปลี่ยนชื่อเรียกใหม่จาก *Pneumocystis carinii* เป็น *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*)

ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อจะเพิ่มขึ้นอย่างมากในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันเป็นเวลานาน และผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยเฉพาะกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี แม้ปัจจุบันในประเทศไทยลดจำนวนลงอย่างมาก เนื่องจากการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง (highly active antiretroviral therapy; HAART) แต่ในส่วนอื่นของโลก รวมถึงประเทศไทย ที่ยังคงมีทรัพยากรจำกัดไม่สามารถใช้

HAART ได้อย่างทั่วถึง PJP ก็ยังคงเป็นปัญหาที่สำคัญอยู่⁽¹⁾ และทางเลือกในการรักษา PJP ที่ได้ผลในปัจจุบันมีไม่มากนัก โดย Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) ยังคงเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดในการรักษาและในการป้องกันการเกิดโรค

ระบาดวิทยา

การติดต่อของเชื้อ *P. jirovecii* ยังไม่ทราบแน่ชัด มีหลักฐานในสัตว์ทดลองและคนว่าเชื้อนี้ติดต่อด้วยการสูดหายใจรับเชื้อเข้าไป โดยร้อยละ 75 ของคนทั่วไป จะได้รับเชื้อมาตั้งแต่อายุ 4 ปี⁽¹²⁾ มีหลักฐานว่าการติดต่อจากคนไปสู่คนเป็นสาเหตุของการได้รับเชื้อส่วนใหญ่ (แม้ว่าจะมีรายงานว่า ผู้ติดเชื้อบางส่วนได้รับเชื้อจากสิ่งแวดล้อมโดยตรงก็ตาม)

การติดเชื้อครั้งแรก อาจไม่มีอาการ โดยเชื้อจะ

* แพทย์พี่เลี้ยง กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา นครราชสีมา 30000

** แพทย์ประจำ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา นครราชสีมา 30000

ซ่อนในถุงลมปอดของผู้ที่รับเชื้อไปเรื่อย ๆ (latent period) เมื่อระบบภูมิคุ้มกันทำงานบกพร่อง เชื้อที่ซ่อนอยู่จะทำให้เกิดโรคขึ้นมา^(13,14)

อุบัติการณ์ของ PJP ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีจะเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด cell difference 4 (CD4) ที่ลดลง โดยทั่วไปจะไม่เกิด PJP ถ้า จำนวน CD4 ไม่ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ ใน multicenter AIDS cohort study เมื่อจำนวน CD4 ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร จะมีผู้ป่วยร้อยละ 8 เกิด PJP ภายใน 6 เดือน⁽¹⁸⁾ และร้อยละ 90 ของผู้ติดเชื้อ HIV ที่เป็น PJP จะเกิดเมื่อ CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร⁽¹⁶⁾ คนผิวดำมีโอกาสเกิด PJP เป็น 1 ใน 3 ของคนผิวขาวโดยพบว่าวิธีที่ผู้ป่วยได้รับเชื้อเอชไอวี อายุ ประวัติสูบบุหรี่และการใช้ยาค้านไวรัสไม่ช่วยในการทำนายโอกาสเกิด PJP

ลักษณะทางจุลชีววิทยา

เชื่อนี้พบครั้งแรกในต้นศตวรรษที่ 20 ในปอดของหนูตะเภา โดย Carlos Chagas และ Antonio Carinii เชื่อว่าเชื่อนี้เป็น trypanosome ชนิดใหม่ หลายปีต่อมานักวิทยาศาสตร์กลุ่มนี้พบว่าเชื่อนี้มีลักษณะเฉพาะหลายอย่างจัดเป็นสายพันธุ์ใหม่เรียก *Pneumocystis carinii* โดยผู้ป่วยรายแรกที่รายงานว่าเป็นปอดอักเสบจากเชื้อ *P. carinii* เป็นเด็กขาดอาหารในทวีปยุโรป ช่วงสงครามโรคครั้งที่ 2

ในตอนแรก *P. carinii* ถูกจัดอยู่ในกลุ่มโปรโตซัว เนื่องจากลักษณะที่มี cyst form และ trophic form ต่อมาในปี ค.ศ. 1988 จากความก้าวหน้าในการวิเคราะห์ ribosomal RNA และ mitochondrial DNA พบว่าเชื่อนี้มีลักษณะใกล้เคียงกับเชื้อรา ทำให้ *P. carinii* ถูกจัดหมวดหมู่ใหม่อยู่ในกลุ่ม ascomycetous fungi⁽⁴⁾

เชื้อ *P. carinii* ถูกพบในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมหลายชนิด โดยเชื้อที่พบในสัตว์แต่ละชนิด จะมี

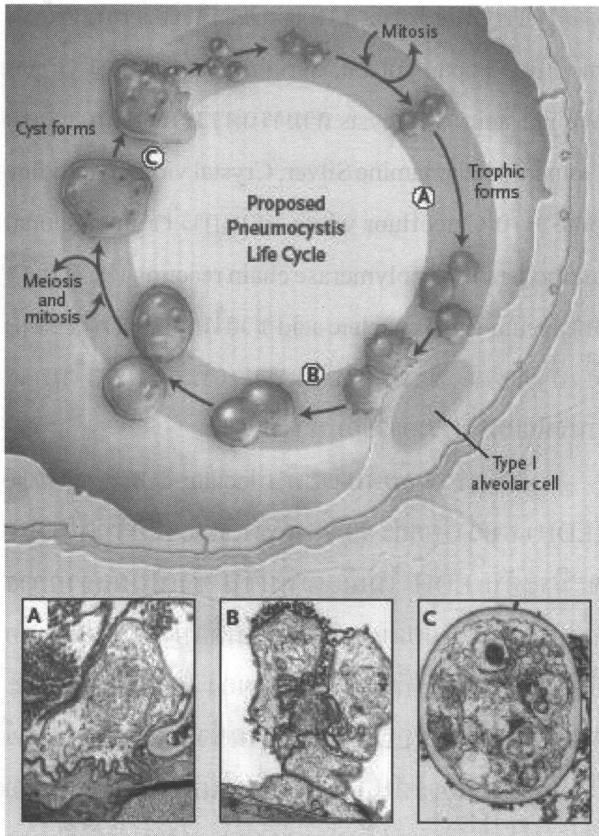
ลักษณะทางพันธุกรรมที่จำเพาะต่อสัตว์นั้น และไม่สามารถติดต่อข้ามไปสัตว์ชนิดอื่น เชื้อ *P. carinii* ที่ก่อโรคในคน ปัจจุบันถูกเรียกชื่อใหม่ว่า *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*)⁽⁵⁾

เทคนิคการเพาะเชื้อในปัจจุบัน ทั้งแบบ cell-free system และ tissue culture ยังไม่สามารถเพาะเลี้ยงเชื้อ *P. jirovecii* ภายนอกปอดได้⁽⁶⁾ ซึ่งทำให้เป็นอุปสรรคสำคัญในการศึกษาเชื้อชนิดนี้ ลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์ จะสามารถเห็น trophic form ขนาดเล็ก (1-4 ไมครอน) และ cyst form ขนาดใหญ่ (8 ไมครอน) โดย trophic form ส่วนมากจะเป็น haploid และมีบางส่วนเป็น diploid ซึ่งจะประกอบไปด้วย 2, 4 หรือ 8 nuclei⁽⁷⁾ ความก้าวหน้าทางการศึกษาด้านโมเลกุล ทำให้สามารถทราบข้อมูลทางชีววิทยาของ *P. jirovecii* ได้มากขึ้น แม้ว่าจะไม่สามารถเพาะเชื้อได้ โมเลกุลที่จำเพาะต่อ *P. jirovecii* ที่ค้นพบคือ glycoprotein A (หรือ major surface glycoprotein) ซึ่งมีส่วนสำคัญในการทำให้ *P. jirovecii* สามารถจับอยู่กับเซลล์ได้^(8,9) ส่วนประกอบสำคัญของผนังเซลล์ของซิสต์คือ B-1, 3 glucan ซึ่งจะทำให้ผนังเซลล์คงตัวและกระตุ้นการตอบสนองต่อการอักเสบ⁽¹⁰⁾ พบว่าการให้สารยับยั้งเอนไซม์ B-1, 3 glucan synthetase จะสามารถกำจัดซิสต์ออกจากปอดของสัตว์ทดลองได้⁽¹¹⁾

วงจรชีวิตของ *P. jirovecii* ค่อนข้างซับซ้อน โดย trophic form จะจับแน่นกับเซลล์เยื่อผิวของถุงลมปอด ในขณะที่เชื้อ trophic form จะมีอัตราส่วนมากกว่าซิสต์ประมาณ 9:1 และ trophic form เหล่านี้จะรวมตัวกัน กลายเป็นซิสต์ที่มี 2, 4 หรือ 8 nuclei เมื่อโตเต็มที่

พยาธิกำเนิด

เมื่อเชื้อ *P. jirovecii* ลงไปถึงถุงลมปอด ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะตอบสนองโดยการอักเสบ ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่ซับซ้อนระหว่าง เม็ดเลือดขาว CD4+,



รูปที่ 1 วงจรชีวิตของเชื้อ *P. jirovecii*

- A = trophic form
- B = trophic form ที่เกาะกลุ่มกัน
- C = cyst form

neutrophils, alveolar macrophages และสารตัวกลางต่าง ๆ โดยเฉพาะ interferon-gamma, tumor necrotic factor-alfa, interleukin-1, lymphotactin และ superoxides ซึ่งจะจำเป็นในการกำจัดเชื้อ *P. jirovecii* ออกจากร่างกาย แต่ก็ทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อเซลล์เยื่อถุงลมปอดมากขึ้น และทำให้สารตั้งผิวภายในถุงลมปอดลดลง ในผู้ป่วยที่มีการอักเสบรุนแรงจะส่งผลให้การแลกเปลี่ยนแก๊สของถุงลมปอดบกพร่อง จนเกิดภาวะระบบหายใจล้มเหลวตามมาได้⁽²⁾

ลักษณะอาการทางคลินิก

อาการที่พบบ่อย ได้แก่ เหนื่อยมากขึ้น (ร้อยละ 95) โดยในผู้ติดเชื้อเอชไอวีอาการจะเป็นแบบค่อยเป็นค่อยไป (ต่างจากกลุ่มผู้ป่วยไม่ติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งมักเหนื่อยแบบเฉียบพลัน) ไอแห้ง ๆ (ร้อยละ 95) ไข้ (ร้อยละ 79-100) อาการอื่น ๆ ที่พบได้แก่ อ่อนเพลีย เจ็บหน้าอก สั่น น้ำหนักลด และประมาณร้อยละ 7 ของผู้ป่วยจะไม่มีอาการ⁽¹⁹⁾

ความผิดปกติจากการตรวจร่างกายที่พบบ่อยที่สุด คือ ไข้ (ร้อยละ 80) และหายใจเร็ว (ร้อยละ 62) ครั้งหนึ่งของผู้ป่วยจะฟังเสียงปอดปกติ ส่วนที่เหลืออาจตรวจพบ crepitation หรือ rhonchi

ภาวะแทรกซ้อนที่พบ ได้แก่ ระบบหายใจล้มเหลว, pneumothorax, pneumatoceles และ pneumomediastinum โดยปัจจัยเสี่ยงที่จะมีโอกาสเกิด pneumothorax เพิ่มขึ้นคือ ผู้ป่วยที่เคยเป็นโรค PJP มาก่อน สูบบุหรี่ และได้รับยา pentamidine แบบพ่นเพื่อป้องกันการเกิดโรค

การตรวจทางรังสีวิทยา

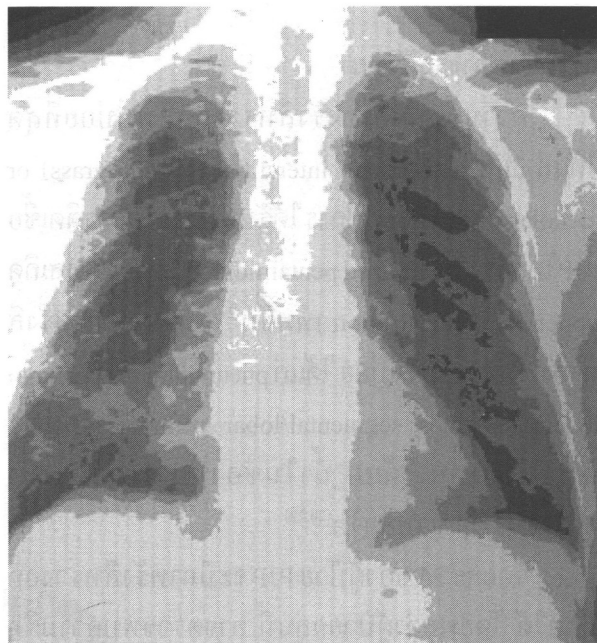
ความผิดปกติทางรังสีทรวงอกที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ diffuse, bilateral interstitial (ground-grass) or alveolar infiltration⁽²⁰⁾ การได้รับยาป้องกันการติดเชื้อ PJP โดยวิธี aerosonized pentamidine จะพบโอกาสเกิด upper lobes infiltration เพิ่มขึ้น⁽²¹⁾ ลักษณะภาพรังสีทรวงอกที่พบได้ไม่บ่อย ได้แก่ pneumothorax, pneumatoceles, nodules, segmental/lobar infiltrates ลักษณะที่พบน้อยมาก ได้แก่ น้ำในช่องปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณซั้วปอดโต^(20,22)

ร้อยละ 25 ของผู้ป่วย PJP จะมีภาพรังสีทรวงอกปกติได้ โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจตรวจพบความผิดปกติจากการทำ High-resolution computer tomography (HRCT) ซึ่งมีความไวในการตรวจวินิจฉัย PJP สูงกว่า

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การวินิจฉัย PJP ทำได้ค่อนข้างยากเนื่องจากอาการ และอาการแสดงไม่ค่อยเฉพาะเจาะจง รวมทั้งมีโรคติดเชื้ออื่นที่มีลักษณะอาการคล้ายกัน ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง

Masur และ Shelhamer แนะนำให้เห็นยวนำเสมหะด้วยน้ำเกลือความเข้มข้นสูง เป็นวิธีเริ่มต้นในการตรวจวินิจฉัย PJP ซึ่งสามารถทำให้ได้ผลวินิจฉัยร้อยละ 50-90 โดยในผู้ติดเชื้อเอชไอวี จะสามารถตรวจพบเชื้อได้บ่อยกว่าผู้ป่วยไม่ติดเชื้อเอชไอวี เนื่องจากปริมาณเชื้อในปอดมากกว่า ในกรณีที่ไม่พบเชื้อในเสมหะ จึงพิจารณาทำส่องกล้องตรวจหลอดลม (bronchoscopy) ร่วมกับ bronchoalveolar lavage สำหรับการทำการ transbronchial biopsy และ surgical opened lung biopsy มักไม่มีความจำเป็น⁽²⁴⁾



รูปที่ 2 ลักษณะภาพรังสีทรวงอกที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย PJP

Trophic form สามารถตรวจพบจากการย้อม modified Papanipulaou, Wright-Giemsa หรือ Gram-Weight stain ส่วน cysts สามารถตรวจพบจากการย้อม Gomeri-Methenamine Silver, Crystal violet, Toluidine blue หรือ Calcofluor white ส่วนการใช้ monoclonal antibodies หรือ polymerase chain reaction (PCR) เพื่อหา pneumocystis nucleic acid ช่วยในการตรวจเชื้อจากสิ่งส่งตรวจ จะมีความจำเพาะและความไวในการวินิจฉัย PJP ดีกว่าการย้อมทั่วไป

การตรวจเลือดหาระดับ lactate dehydrogenase (LDH) พบว่าร้อยละ 90 ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เป็น PJP จะมีระดับ LDH ในเลือดเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นผลจากการอักเสบในเนื้อปอดและไม่ได้เป็นตัวบ่งชี้ที่จำเพาะต่อโรค PJP อย่างไรก็ตาม รายงานของ Zaman และคณะพบว่าระดับของ LDH อาจมีส่วนช่วยในการพยากรณ์โรค กล่าวคือระดับ LDH ที่เริ่มต้นสูง หรือยังคงเพิ่มขึ้น แม้ว่าจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม บ่งชี้ถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี⁽²⁵⁾

การตรวจวัดระดับออกซิเจนในเลือด จะพบค่าความดันแก๊สออกซิเจนในเส้นเลือดแดง (PaO₂) ต่ำกว่าค่าปกติ ตามความรุนแรงของโรค

การรักษา

ในปัจจุบันยาตัวแรกที่แนะนำให้ใช้ในการรักษา PJP คือ Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP-SMX) โดยใช้ยานาน 21 วัน ส่วน corticosteroid อาจนำมาใช้ร่วมในการรักษา กรณีผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคมาก โดยสูตรและขนาด ของ TMP-SMX และยาอื่นๆ ระบุในตารางที่ 1

TMP-SMX เป็นยาที่เริ่มใช้มาเป็นเวลานาน ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1970 TMP ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ dihydrofolate reductase ซึ่งจะมีผลต่อเอนไซม์ของเชื้อ *P. jirovecii* มากกว่าสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมหลายเท่า ส่วน SMX

ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ dihydropteroate synthetase ซึ่งจะออกฤทธิ์เสริมกับ TMP ในการกำจัดเชื้อ *P. jirovecii* TMP-SMX เป็นยาที่หาง่าย ราคาถูก และยังมีฤทธิ์ต่อต้านเชื้อตัวอื่น เช่น แบคทีเรียบางกลุ่มและ Toxoplasma ในปัจจุบันแนะนำให้ใช้ยา TMP-SMX เป็นยาตัวแรกในการรักษา PJP ในทุกระดับความรุนแรง โดยยามีทั้งรูปแบบฉีดและรับประทาน ซึ่งยาในรูปแบบรับประทานมี bioavailability ดีมาก ดังนั้นยาในรูปแบบฉีดจึงเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมากหรือไม่สามารถให้ยาทางปากได้⁽²⁶⁾ ปัญหาสำคัญของยา TMP-SMX คือผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี จะมีโอกาสเกิดมากกว่าร้อยละ 50^(27,28) ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการใช้ยา TMP-SMX ได้แก่ ผื่น ไข้ ตับอักเสบ และกดการทำงานของไขกระดูก กรณีที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดไม่รุนแรงถึงขั้น Steven-Johnson syndrome หรือ Toxic epidermal necrolysis (TEN) แนะนำให้ทำการ desensitization เพื่อใช้ยาในกลุ่มนี้ต่อไป นอกจากนี้ TMP-SMX ในขนาดสูง สามารถทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง

โดย TMP จะไปออกฤทธิ์ที่ท่อไต เหมือนยาขับปัสสาวะกลุ่ม K-sparing

Pentamidine ในรูปแบบฉีด สามารถใช้ในผู้ป่วย PJP ที่มีอาการรุนแรงที่ไม่สามารถใช้ยา TMP-SMX ได้ โดยมีประสิทธิภาพในการรักษา PJP ทดเทียมกับยา TMP-SMX⁽²⁹⁻³¹⁾ การศึกษาของ Wharton และคณะทำการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยาทั้ง 2 ชนิด ในผู้ป่วย PJP ครั้งแรก พบว่าอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ TMP-SMX เป็นร้อยละ 75 (อัตราเกิดผลข้างเคียงจากยาร้อยละ 41) เปรียบเทียบกับร้อยละ 95 ในกลุ่มที่ได้รับยา Pentamidine (อัตราเกิดผลข้างเคียงจากยาร้อยละ 44) โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จะเห็นว่ายาทั้งสองชนิดมีประสิทธิภาพในการรักษาแต่ยังคงมีอัตราการเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ในอัตราที่สูง ผลข้างเคียงที่พบจากยา Pentamidine เช่น ผื่น ความดันโลหิตต่ำ เม็ดเลือดขาวต่ำ ตับอ่อนอักเสบ คลื่นไส้ อาเจียน น้ำตาลในเลือดสูงหรือต่ำ สำหรับ Pentamidine แบบพ่น ไม่แนะนำให้ใช้ในการรักษา PJP เนื่องจากมีโอกาสล้มเหลวในการรักษาและโอกาสเป็นกลีบซ้ำสูง⁽³²⁾

ตารางที่ 1 ชนิดของยา ขนาดยาและวิธีให้ยาในการรักษาผู้ป่วย PJP

ชนิดของยา	ขนาดยา	วิธีการให้ยา
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	15-20 mg/kg/day TMP ร่วมกับ 75-100 mg/kg/day SMX แบ่งให้วันละ 4 เวลา	ยาฉีดหรือยารับประทาน
Pentamidine	4 mg/kg วันละครั้ง	ยาฉีด
Atovaquone	750 mg วันละ 3 เวลา	ยารับประทาน
Primaquin ร่วมกับ	30 mg วันละครั้ง	ยารับประทาน
Clindamycin	450-600 mg วันละ 3-4 เวลา	ยาฉีดหรือยารับประทาน
Dapsone ร่วมกับ	100 mg วันละครั้ง	ยารับประทาน
Trimethoprim	15-20 mg/kg/day แบ่งให้วันละ 4 เวลา	ยารับประทาน

ยาทางเลือกอื่น ๆ มักใช้ในผู้ป่วย PJP ที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ได้แก่ Clindamycin (ทั้งรูปแบบยาฉีดและยารับประทาน) ร่วมกับ Primaquin⁽³³⁾, Dapsone ร่วมกับ TMP^(26,34) และ Atovaquone^(35,36) มีการศึกษาแบบ multicenter ซึ่งสุ่มเลือกผู้ป่วย PJP ที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง จำนวน 181 คน รักษาด้วยยา TMP-SMX, Dapsone-TMP และ Clindamycin-Primaquin นาน 21 วัน พบว่าไม่มีความแตกต่างในอัตราการตายที่ 2 เดือนและอัตราการล้มเหลวจากการรักษา โดยพบตัวอีกเสบจากยาได้บ่อยกว่าในกลุ่มที่ได้ยา TMP-SMX⁽³⁷⁾

สำหรับ Atovaquone เป็นยาใหม่ที่ต้องรับประทานและยาของประเทศสหรัฐอเมริการับรองในปี ค.ศ.1992 ให้ใช้ในการรักษา PJP ที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (ซึ่งหมายถึงกลุ่มที่ PaO₂ มากกว่า 60 mmHg หรือ alveolar-arterial gradient ไม่มากกว่า 45 mmHg) โดยมีการศึกษาแบบ double-blind controlled ขนาดใหญ่ สนับสนุนว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาเท่าเทียม TMP-SMX โดยมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่า^(35,36)

ยาตัวอื่นที่มีการทดลองในคน ได้แก่ trimetrexate, piritrexim, eflornithine, difluomethylomithine และ dapsone แบบยาเดี่ยว พบว่ามีประสิทธิภาพไม่ดี ไม่แนะนำให้ใช้ในการรักษา PJP

การให้สเตียรอยด์ควบคู่ไปด้วยในผู้ป่วย PJP ที่มีอาการรุนแรงปานกลางถึงมาก (ซึ่งหมายถึงกลุ่มที่ PaO₂ น้อยกว่า 70 mmHg หรือ alveolar-arterial gradient มากกว่า 35 mmHg เมื่อหายใจโดยไม่มียออกซิเจนเสริม) จะสามารถลดอัตราการตายและอัตราเกิดระบบหายใจล้มเหลวลงได้อย่างมีนัยสำคัญ^(38,39) แนะนำให้ใช้เพรดนิโซโลนร่วมในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ในขนาด 40 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ใน 5 วันแรก 40 มิลลิกรัม วันละครั้งในวันที่ 6-11 และ 20 มิลลิกรัม วันละครั้ง จนครบ 21 วัน⁽⁴⁰⁾ การให้สเตียรอยด์ ควรเริ่มให้

เร็วที่สุดพร้อมการให้ยาต้านเชื้อ PJP พบว่าการให้สเตียรอยด์อาจไม่เกิดประโยชน์ ถ้าเริ่มต้นหลังการให้ยาต้านเชื้อ PJP ไปแล้วมากกว่า 72 ชั่วโมง⁽⁴¹⁾ การศึกษาที่ใช้สเตียรอยด์ ส่วนใหญ่ไม่พบว่าทำให้เกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้นการศึกษาของ Gallant และคณะ ที่พบโอกาสเกิดเชื้อราแคนดิดาในหลอดอาหารได้เพิ่มขึ้น⁽³⁹⁾

การให้ยาเพื่อป้องกันการเกิดโรค

การให้ยาเพื่อป้องกันการเกิดโรค PJP ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี สามารถลดโอกาสเกิดโรค PJP ได้อย่างมีนัยสำคัญ พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาว CD4 ต่ำกว่า 200 cells/mm² ที่ไม่ได้รับยาเพื่อป้องกันการเกิดโรค PJP จะมีโอกาสเป็นโรค PJP มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเพื่อป้องกันการเกิดโรค PJP ถึง 9 เท่า⁽¹⁶⁾ ดังนั้นแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยเอชไอวีของสหรัฐอเมริกา^(42,43) จึงแนะนำให้ยาเพื่อป้องกันการเกิดโรค PJP ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่มีลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้

1. จำนวนเม็ดเลือดขาว CD4 ต่ำกว่า 200 cells/mm²
2. มีประวัติไข้โดยไม่ทราบสาเหตุหรือติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากมานานกว่า 2 เดือน
3. มีประวัติเคยเป็นโรค PJP

โดยชนิดและขนาดของยาเพื่อป้องกันการเกิดโรค PJP จะระบุอยู่ในตารางที่ 2 และจะหยุดให้ยาเพื่อป้องกันการเกิดโรค PJP ทั้งแบบปฐมภูมิและแบบทุติยภูมิได้ เมื่อผู้ป่วยตอบสนองต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีชนิด HAART และมีจำนวนเม็ดเลือดขาว CD4 เพิ่มขึ้นมากกว่า 200 cells/mm² เป็นเวลามากกว่า 2 เดือน

TMP-SMX เป็นยาตัวแรกที่จะแนะนำให้ใช้ในการป้องกันการเกิดโรค PJP จากหลายการศึกษาพบว่า TMP-SMX ลดโอกาสเกิดโรค PJP ได้อย่างมีนัยสำคัญ

และสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้อีกด้วย^(45,47) โดยขนาดยาที่เหมาะสม ยังไม่เป็นที่ตกลงกันแน่นอน El-sadr และคณะ พบว่าการใช้ TMP-SMX ในขนาด 160 mg TMP และ 800 mg SMX วันละครั้ง เทียบกับให้แบบ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ พบว่าอัตราการเกิดโรค PJP ในผู้ป่วย 2 กลุ่ม ไม่มีความต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีแนวโน้มว่าการให้ยาวันละครั้งอาจมีประสิทธิภาพดีกว่า⁽⁴⁶⁾ ปัญหาสำคัญในการใช้ยา TMP-SMX คือผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากยา

Pentamidine แบบพ่น (aerosol) เป็นยาที่มีผลข้างเคียงน้อยและมีประสิทธิภาพป้องกันการเกิดโรค PJP แบบปฐมภูมิและทุติยภูมิ โดยผลข้างเคียงที่อาจพบคือ ไอและหลอดลมบีบเกร็ง การศึกษาเปรียบเทียบการใช้ pentamidine แบบพ่น เทียบกับ TMP-SMX ในการป้องกันการเกิดโรค PJP แบบปฐมภูมิและแบบทุติยภูมิ พบว่า pentamidine มีประสิทธิภาพดีกว่า โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาว CD4

น้อยกว่า 100 cells/mm²^(47,48) จึงแนะนำให้ใช้ยาตัวนี้ในผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาว CD4 มากกว่า 100 cells/mm² และไม่สามารถใช้ยา TMP-SMX ได้เท่านั้น ปัญหาอื่นที่พบในผู้ป่วยที่ใช้ยา pentamidine แบบพ่นได้แก่ โอกาสที่จะพบความผิดปกติทางภาพรังสีทรวงอกแบบที่พบได้ไม่บ่อยเพิ่มขึ้น (upper lobe infiltration, extrapulmonary pneumocystosis, pneumothorax) และการลดลงของความไวในการตรวจวินิจฉัย PJP จากเสมหะและ bronchoalveolar lavage⁽⁴⁹⁾

Dapsone เป็นยาที่มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ TMP-SMX ในการป้องกันการเกิดโรค PJP แนะนำให้ใช้แทน TMP-SMX ในกรณีไม่สามารถใช้ TMP-SMX ได้ การใช้ dapsone ร่วมกับ pyrimethamine จะสามารถป้องกันการเกิดโรค Toxoplasmosis ได้อีกด้วย (แนะนำในกรณีที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาว CD4 น้อยกว่า 100 cells/mm² และมี IgG seropositive สำหรับ toxoplasmosis) ควรมีการตรวจคัดกรองภาวะพร่อง

ตารางที่ 2 ชนิดของยา ขนาดยา และวิธีให้ยาเพื่อป้องกันการเกิดโรค PJP

ชนิดยา	ขนาดยา	วิธีให้ยา
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	1 DS tab วันละครั้ง หรือ 1 SS tab วันละครั้ง หรือ 1 DS tab 3 ครั้ง ต่อสัปดาห์	ยารับประทาน
Dapsone	50 mg วันละ 2 เวลา หรือ 100 mg วันละครั้ง	ยารับประทาน
Pentamidine	300 mg เดือนละครั้ง 4 mg/kg ทุก 2-4 สัปดาห์	แบบพ่น (aerosol) ยาฉีด
Dapsone ร่วมกับ	50 mg วันละครั้ง	ยารับประทาน
Pyrimethamine ร่วมกับ	50 mg สัปดาห์ละครั้ง	ยารับประทาน
Leucovorin	25 mg สัปดาห์ละครั้ง	

DS tab: double-strength tablet; 160 mg TMP/800 mg SMX, SS tab: single-strength tablet; 80 mg TMP/400 mg SMX

เอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) ในผู้ป่วยทุกคนที่จะได้รับยา dapsone เนื่องจากโอกาสเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจะเพิ่มขึ้น

จากการที่โครงสร้างทางเคมีของ dapsone และ sulfonamide มีส่วนเหมือนกันตรงโครงสร้าง sulfone ซึ่งอาจทำให้เกิดการแพ้ยาข้ามกลุ่มระหว่างยาทั้ง 2 ชนิด อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 75 คน ที่เคยมีผลข้างเคียงจากยา TMP-SMX พบว่ามีเพียงร้อยละ 7 ที่เกิดผลข้างเคียงจากยา เมื่อเปลี่ยนมาใช้ dapsone⁽⁵⁰⁾

ยาตัวอื่น ๆ ที่มีการนำมาใช้ป้องกันการเกิดโรค PJP แต่ยังมีการศึกษาค่อนข้างน้อย ได้แก่ atovaquone, clindamycin ร่วมกับ primaquin, pentamidine แบบฉีด เป็นต้น ซึ่งยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาในการป้องกันการเกิดโรค PJP

สรุป

Pneumocystis jirovecii pneumonia เป็นโรคติดเชื้อทางระบบทางเดินหายใจที่พบได้บ่อยในกลุ่มผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยเฉพาะกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาว CD4 น้อยกว่า 200 cells/mm² ในปัจจุบันเชื้อโรคตัวนี้ถูกจัดอยู่ในกลุ่มเชื้อรา ผู้ป่วย PJP มักมาพบแพทย์ด้วยเรื่องไข้ เหนื่อย และไอแห้ง ๆ ลักษณะทางรังสีวิทยาพบได้หลากหลาย โดยลักษณะที่พบบ่อยคือ diffuse interstitial infiltration การตรวจเสมหะด้วยวิธีธรรมดาไม่มีความไวในการวินิจฉัยโรคไม่ตี การใช้วิธีเหนี่ยวนำเสมหะด้วยน้ำเกลือหรือการส่องกล้องล้างหลอดลม ร่วมกับการข้อมลิ่งส่งตรวจพิเศษจะทำให้ได้ผลการวินิจฉัยที่แน่นอนเพิ่มขึ้น ยารักษาโรค PJP ที่มีประสิทธิภาพที่สุดในปัจจุบันคือ TMP-SMX แต่ผลข้างเคียงจากยาทำให้ไม่สามารถใช้ยาได้ในผู้ป่วยทุกคน ยาทางเลือกอื่นที่มีผลข้างเคียงน้อยกว่า เช่น pentamidine, atovaquone มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรง การให้สเตียรอยด์ร่วมกับยาปฏิชีวนะ พบว่ามีประโยชน์ในรายที่เป็นโรครุนแรง มีภาวะการแลกเปลี่ยนแก๊สออกซิเจนบกพร่อง สำหรับการป้องกันโรคที่มีประสิทธิภาพ แนะนำการให้ยา TMP-SMX หรือ dapsone เพื่อป้องกันการเกิดโรคในผู้ป่วยที่เคยเป็น PJP และผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาว CD4 น้อยกว่า 200 cells/mm² ทุกคน จนกว่าจะได้รับ HAART จนมีจำนวนเม็ดเลือดขาว CD4 มากกว่า 200 cells/mm² ติดต่อกันนานเกิน 2 เดือน

References

References

1. HIV/AIDS surveillance supplemental report. Vol.9 No.3 Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2003:1-20.
2. Thomas CF, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. N Engl J Med 2004; 350: 2487-98.
3. Tietjen PA. Clininal presentation and diagnosis of *Pneumocystis carinii* infection in HIV-infected patients. Up to Date version 12.2; 2004 April. Available from: URL: <http://www.uptodate.com>.
4. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of fungi. Nature 1988; 334: 519-22.
5. Gigliotti F, Harmsen AG, Haidaris CG, Haidaris PJ. *Pneumocystis carinii* is not universally transmissible between mammalian species. Infect Immun 1993; 61: 2886-90.
6. Cushion MT, Beck JM. Summary of pneumocystis research presented at the 7th International Workshop on Opportunistic Protists. J Eukaryot Microbiol 2001; 48 suppl: 101S-105S.
7. Wyder MA, Rasch EM, Kaneshiro ES. Quantitation of absolute *Pneumocystis carinii* nuclear DNA content: trophic and cystic forms isolated from infected rat lungs

- are haploid organisms. *J Eukaryot Microbiol* 1998; 45: 233-9.
8. Gigliotti F, Ballou LR, Hughes WT, Mosley BD. Purification and initial characterization of a ferret *Pneumocystis carinii* antigen. *J Infect Dis* 1988; 158: 848-54.
 9. Vuk-Pavlovic Z, Standing JE, Crouch EC, Limper AH. Carbohydrate recognition domain of surfactant protein D mediates interactions with *Pneumocystis carinii* glycoprotein A. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 475-84.
 10. Vassallo R, Standing JE, Limper AH. Isolated *Pneumocystis carinii* cell wall glucan provokes lower respiratory tract inflammatory responses. *J Immunol* 2000; 164: 3755-63.
 11. Schmatz DM, Powles M, McFadden DC, Pittarelli LA, Liberator PA, Anderson JW. Treatment and prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia and further elucidation of the *Pneumocystis carinii* life cycle with 1,3-beta-glucan synthesis inhibitor L-671,329. *J Protozool*. 1991; 38(6):151S-153S
 12. Pifer LL, Hughes WT, Stango S, Woods D. *Pneumocystis carinii* infection: evidence of high prevalence in normal and immunosuppressed children. *Pediatrics* 1978; 61: 35-41.
 13. Lundgren B, Elvin K, Rothman LP, Ljungstrom I, Lidman C, Lundgren JD. Transmission of *Pneumocystis carinii* from patients to hospital staff. *Thorax* 1997; 52: 422-4.
 14. Miller RF, Ambrose HE, Wakefield AE. *Pneumocystis carinii* sp. Hominis DNA in immunocompetent health care workers in contact with patients with *P. carinii* pneumonia. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3877-82.
 15. Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H, Phair J, Detels R, Anderson R, et al. Clinical manifestations of AIDS in the era of pneumocystis prophylaxis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1922-6.
 16. Stansell JD, Osmond DH, Charlebois E, LaVange L, Wallace JM, Alexander BV, et al. Predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected persons. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 60-6.
 17. Masur H, Kaplan JE, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons 2002: recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Disease Society of America. *Ann Intern Med* 2002; 137: 435-78.
 18. Phair J, Mu-oz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with the human immunodeficiency virus type I. Multicenter AIDS cohort study group. *N Engl J Med* 1990; 322: 161-5.
 19. Kales CP, Murren JR, Torres RA, Crocco JA. Early predictors of in-hospital mortality for *Pneumocystis carinii* pneumonia in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1413-7.
 20. De Lorenzo LJ, Huang CT, Maguire GP, Stover DE. Roentgenographic patterns of *Pneumocystis carinii* pneumonia in 104 patients with AIDS. *Chest* 1987; 91: 323-7.
 21. Jules-Elysee K, Stover DE, Zaman MB, Bernard EM, White DA. Aerosolized pentamidine: Effect on diagnosis and presentation of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Ann Intern Med* 1990; 112: 750-7.
 22. Sepkowitz KA, Telzak EE, Gold JW, Bernard EM, Blum S, Carrow M, et al. Pneumothorax in AIDS. *Ann Intern Med* 1991; 114: 455-9.
 23. Gruden JF, Huang L, Turner J, Webb WR, Merrifield C, Stansell JD, et al. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. *Am J Roentgenol* 1997; 169: 967-75.
 24. Masur H, Shelhamer JH. Empiric Outpatient Management of HIV-Related Pneumonia. *Ann Intern Med*. 1996; 124: 451-3.
 25. Zaman MK, White DA. Serum lactate dehydrogenase

- levels and *Pneumocystis carinii* pneumonia: Diagnostic and prognostic significance. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 796-800.
26. Medina, I, Mills, J, Leong, G, et al. Oral therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323:776-82.
27. Fischl MA, Dickinson GM, La Voie L. Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *JAMA* 1988; 259: 1185-9.
28. Gordon FM, Simon GL, Wofsy CB, Mill J. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 100: 495-9.
29. Wharton JM, Coleman DL, Wofsky CB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole or pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia on the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 105: 37-44.
30. Sattler FR, Cowan R, Nielsen DM, Ruskin J. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with pentamidine for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 109: 280-7.
31. Klein NC, Duncanson FP, Lenox TH, Forszpaniak C, Sherer CB, Quentzel H, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients: results of a large prospective randomized treatment trial. *AIDS* 1992; 6: 301-5.
32. Conte JE, Chernoff D, Feigel DW Jr, Joseph P, McDonald C, Golden JA. Intravenous or inhaled pentamidine for treating *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *Ann Intern Med* 1990; 113: 203-9.
33. Noskin GA, Murphy RL, Black JR, Phair FP. Salvage therapy with clindamycin/primaquine for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 183-8.
34. Leoung GS, Mills J, Hopewell VC, Hughes W, Wofsy C, et al. Dapsone-trimethoprim for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1994; 121: 174-80.
35. Hughes WT, Leoung G, Kramer F, Bozzette SA, Safrin S, Frame P, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1993; 328: 1521-7.
36. Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, Follansbee SE, Caldwell PT, Scott JD, et al. Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1994; 121: 174-80.
37. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, Frame P, Simpson G, Wu A, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. *Ann Intern Med* 1996; 124: 792-802.
38. Montaner JSG, Lawson LM, Levitt N, Belzberg A, Schechter MT, Ruedy J. Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1990; 113: 14-20.
39. Gallant JE, Chaisson RE, Moore RD. The effect of adjunctive corticosteroids for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia on mortality and subsequent complications. *Chest* 1998; 114: 1258-63.
40. The National Institute of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for *Pneumocystis* Pneumonia. Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for *Pneumocystis* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323: 1500-4.
41. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, Wu AW, Gluckstein D, Kemper C, et al. A controlled trial of early adjunctive

- treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. N Engl J Med 1990; 323: 1451-7.
42. U.S. Public Health Service Task Force on anti-pneumocystis prophylaxis in patients with human immunodeficiency virus infection. Recommendations for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. J Acquir Immune Defic Syndr 1993; 6: 46-55.
43. USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: a summary. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44: 1-34.
44. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, Feldman S, Verzosa M, Aur RJ, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. N Engl J Med 1977; 297: 1419-26.
45. Fischl MA, Dickinson GM, La Voie L. Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. JAMA 1988; 259: 1185-9.
46. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, Walker J, Abrams D, John SL, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Clin Infect Dis 1999; 29: 775-83.
47. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, Powderly WG, He W, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1995; 332: 693-9.
48. Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftinck Schattenkerk JK, Neilsen JL, van de Graaf Y, Frissen JP, et al. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1992; 327: 1836-41.
49. Levine SJ, Masur H, Gill VJ, Feuerstein I, Suffredini AF, Brown D, et al. Effect of aerosolized pentamidine prophylaxis on the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia by induced sputum examination in patients infected with the human immunodeficiency virus. Am Rev Resp Dis 1991; 144: 760-4.
50. Beumont MG, Graziani A, Ubel PA, MacGregor RR. Safety of dapsone as *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with allergy to trimethoprim/sulfamethoxazole. Am J Med 1996; 100: 611-6.