

# ไซนัสอักเสบจากเชื้อรา (Fungal Rhinosinusitis)

## บทนำ

ไซนัสอักเสบจากเชื้อรา เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย สามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ ชนิดลุกลาม (invasive fungal rhinosinusitis) และชนิดไม่ลุกลาม (non-invasive fungal rhinosinusitis) และแต่ละชนิดยังแบ่งย่อยออกเป็น 2 ชนิดย่อย รวมเป็น 4 ชนิดย่อย ผู้ป่วยจะเป็นชนิดใดขึ้นอยู่กับภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย และชนิดย่อย 4 ชนิดนี้ สามารถเกิดร่วมกันหรือเปลี่ยนกลับไปกลับมาได้ ถ้าภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยเปลี่ยนแปลงไป.

### 1. ไซนัสอักเสบจากเชื้อราชนิดลุกลาม (invasive fungal rhinosinusitis)

1.1) **ชนิดลุกลามและเฉียบพลัน (acute fulminant/invasive fungal rhinosinusitis)**<sup>1</sup> หมายถึงไซนัสอักเสบจากเชื้อราที่ลุกลามเข้าหลอดเลือด (vascular invasion) และมีอาการที่รวดเร็วรุนแรงภายใน 4 สัปดาห์ เป็นชนิดที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ และมักเกิดในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromized host) ซึ่งเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ทำหน้าที่ได้ไม่ดี หรือมีจำนวนนิวโทรฟิลน้อยกว่าปกติ เช่น ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว หรือผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม เชื้อราที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากชนิด *Aspergillus* หรือ *Mucor* การตรวจในโพรงจมูก จะเห็นลักษณะของเนื้อตาย (nasal mucosal tissue necrosis) และมีการลุกลามไปยังเนื้อเยื่อข้างเคียง การรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ต้องผ่าตัดเนื้อเยื่อที่ตายออกและระบายฝีหนอง ร่วมกับการใช้ยาต้านเชื้อราทางหลอดเลือด มิฉะนั้นแล้ว อาจทำให้ผู้ป่วยสูญเสียการมองเห็น หรือมีการลุกลามสู่ระบบสมองและเส้นประสาท หรืออาจถึงเสียชีวิตได้.



ปารยะ อาศนะเสน พ.บ.,  
รองศาสตราจารย์  
สาขาโรคจมูกและโรคภูมิแพ้  
ภาควิชาโสต นาสิก ลาริงซ์วิทยา  
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล  
มหาวิทยาลัยมหิดล

1.2) **ชนิดลุกลามและเรื้อรัง (chronic invasive fungal rhinosinusitis : CIFS)** หมายถึงไซนัสอักเสบจากเชื้อราที่ลุกลาม และมีช่วงเวลาที่นานกว่า 4 สัปดาห์ และอาจเป็นชนิด granulomatous หรือ non-granulomatous ก็ได้ แต่ทั้ง 2 ชนิดย่อยนี้ ไม่มีความแตกต่างกันมากนัก ในแง่ของพยากรณ์ของโรคหรือการรักษา.

## 2. ไซนัสอักเสบจากเชื้อราชนิดไม่ลุกลาม (non-invasive fungal rhinosinusitis)

2.1) **ชนิดเป็นก้อนเชื้อรา (fungus ball)** เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompetent host) ผู้ป่วยมักมีอาการทางจมูก เช่น คัดจมูก น้ำมูกไหล เป็นๆ หายๆ และบางรายอาจรู้สึกตื้อๆ ในบริเวณไซนัสที่มีก้อนเชื้อราอยู่ ก้อนเชื้อรานี้สามารถเกิดที่ไซนัสใดก็ได้ แต่มักจะเกิดที่ maxillary sinus มากที่สุด และมักจะไม่เกิดที่ ethmoid sinus การรักษาคือการผ่าตัดเอาก้อนเชื้อราออก หลังผ่าตัดมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้น้อย และไม่มี ความจำเป็นต้องให้ยาต้านเชื้อรา.<sup>2,3</sup>

2.2) **ชนิดภูมิแพ้ (allergic fungal rhinosinusitis : AFRS)** ในปี พ.ศ. 2526 Katzenstein ได้รายงานกลุ่มผู้ป่วยไซนัสอักเสบที่มีภาวะภูมิแพ้ต่อเชื้อรา ร่วมกับอาการคัดจมูกจากริดสีดวงจมูก<sup>4</sup> และมีลักษณะทางคลินิกที่คล้ายกับ allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) โดยเกิดจากเชื้อราหลายชนิด แต่ชนิดที่พบได้บ่อยๆ ได้แก่ *Bipolaris*, *Curvularia* และ *Alternaria*<sup>5</sup> การรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ คือ การให้สเตียรอยด์ (ทั้งชนิดรับประทาน และชนิดพ่นจมูก), การผ่าตัดเอาริดสีดวงจมูกออก และระบาย mucin ออกจากโพรงไซนัส รวมทั้งการฉีดวัคซีน (specific immunotherapy) รักษาภาวะภูมิแพ้ต่อเชื้อรา.<sup>6</sup>

### อุบัติการณ์

ในปัจจุบัน ดูเหมือนว่าอุบัติการณ์ของไซนัส

อักเสบจากเชื้อราจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ สาเหตุเกิดจากแพทย์มีความตื่นตัว และรู้ว่าเชื้อราเป็นสาเหตุที่สำคัญประการหนึ่งที่ทำให้เกิดไซนัสอักเสบ และมีการพัฒนาคุณภาพของการถ่ายภาพรังสีของไซนัสที่ดีขึ้น ทำให้สามารถเห็นบริเวณที่เป็นไซนัสอักเสบได้มากขึ้น ซึ่งแต่ก่อนอาจถูกมองข้าม เนื่องจากคุณภาพของการถ่ายภาพรังสีไม่ดีเพียงพอ.

ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ, ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) และผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่ได้รับเคมีบำบัดจะมีภูมิคุ้มกันที่น้อยลงอย่างมาก ทำให้มีโอกาสเกิดไซนัสอักเสบจากเชื้อราได้มากขึ้น อีกทั้งในยุคนี้มีการใช้ยาด้านจุลชีพ (เพื่อรักษาการอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย) อย่างไม่เหมาะสม เช่น การรักษาการอักเสบจากเชื้อไวรัสด้วยยาด้านจุลชีพ ทำให้มีการรบกวน normal flora ทำให้มีการเพิ่มจำนวนของเชื้อราในโพรงจมูกและไซนัส ซึ่งโดยปกติแล้วเชื้อราเหล่านี้ ถ้าอยู่ในภาวะที่มีสมดุลของ normal flora ก็จะไม่ทำให้เกิดโรคแต่อย่างใด.

อย่างไรก็ตาม แม้ว่าอุบัติการณ์ของไซนัสอักเสบจากเชื้อราจะเพิ่มขึ้น แต่เมื่อเทียบกับอุบัติการณ์ของไซนัสอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียแล้ว ไซนัสอักเสบจากเชื้อราก็พบได้ไม่บ่อยนัก และไซนัสอักเสบจากเชื้อราชนิดไม่ลุกลามพบได้บ่อยกว่าชนิดลุกลาม สำหรับอุบัติการณ์ของไซนัสอักเสบจากเชื้อราชนิดไม่ลุกลาม มีการประมาณว่าในการผ่าตัดไซนัสอักเสบเรื้อรังทั่วไป พบว่าร้อยละ 4-7 เป็นไซนัสอักเสบจากเชื้อราชนิดภูมิแพ้ (AFRS)<sup>3,7</sup> Ferreira และคณะ<sup>3</sup> ได้รายงานอุบัติการณ์ของไซนัสอักเสบจากเชื้อราชนิดเป็นก้อนเชื้อราโดยพบได้ร้อยละ 3.7 ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดไซนัส ไซนัสอักเสบจากเชื้อราชนิดลุกลามและเรื้อรังนั้นพบได้น้อยที่สุด รายงานของผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักจะเป็นรายงานจากประเทศอินเดียและซูดาน<sup>8,9</sup> และสำหรับไซนัสอักเสบจากเชื้อราชนิดที่รุนแรงที่สุด คือ ชนิดลุกลามและเฉียบพลัน (acute invasive fungal rhinosinusitis : AIFS) นั้นมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 1-3.4 ใน

ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาหรือผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV.<sup>10-12</sup>

### ลักษณะทางจุลชีววิทยาของเชื้อรา

เชื้อรา (mould) มีการเจริญเติบโตเป็นหลายๆ colony ซึ่งจะผลิตสายออกมา ที่เรียกว่า “filaments” filament บางชนิดมีการแบ่งเป็นห้องโดยผนังแบ่งที่เรียกว่า “septae” filament ที่มี septae จะถูกเรียกใหม่ว่า “hyphae” ส่วน yeast คือ รูปแบบหนึ่งของเชื้อราที่มีการเติบโตเป็นเซลล์เดี่ยวๆ รูปร่างทรงกลมหรือทรงรี ไชนีสอักษที่เกิดจากเชื้อรา มักจะเกิดจาก mould ส่วนใหญ่ มีเพียงส่วนน้อยที่เกิดจาก yeast อย่างไรก็ตาม เชื้อราบางชนิด สามารถเจริญเติบโตได้ทั้งรูปแบบ mould และ yeast<sup>13</sup> การแพร่พันธุ์ของเชื้อรา บางชนิดแพร่พันธุ์โดยอาศัยเพศ และบางชนิดแพร่พันธุ์โดยไม่อาศัยเพศ.

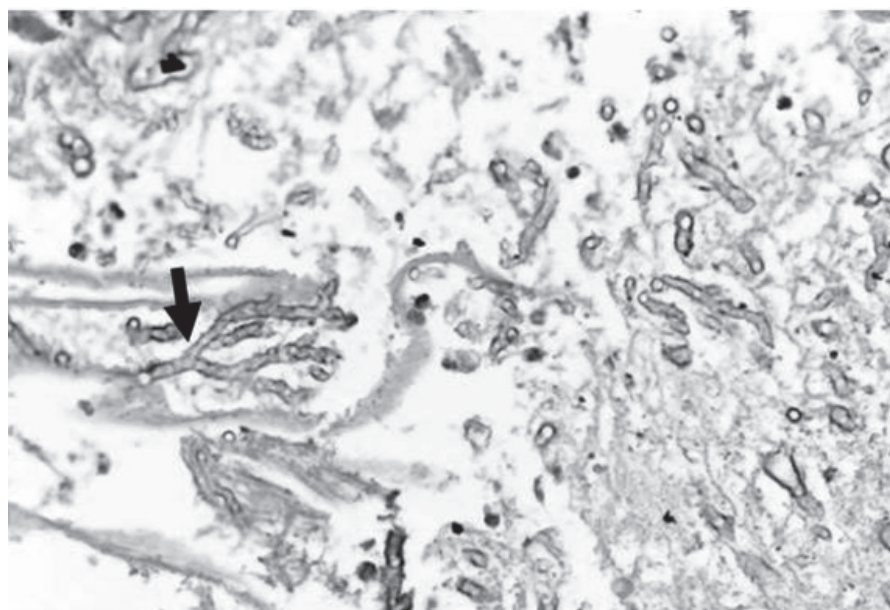
Hyaline mould คือ เชื้อราที่ไม่มีสี (non-pigmented moulds) เช่น *Aspergillus*, *Fusarium* และ *Pseudallescheria* เป็นต้น *Aspergillus* มีลักษณะเป็น highly septate และแตกกิ่งก้านสาขาเป็นมุม

45 องศา (45 degree branching) (ภาพที่ 1) ส่วน *Pseudallescheria* และ *Fusarium* มีลักษณะคล้ายกันแต่จะมีลักษณะ septate และแตกสาขาที่ irregular กว่า.

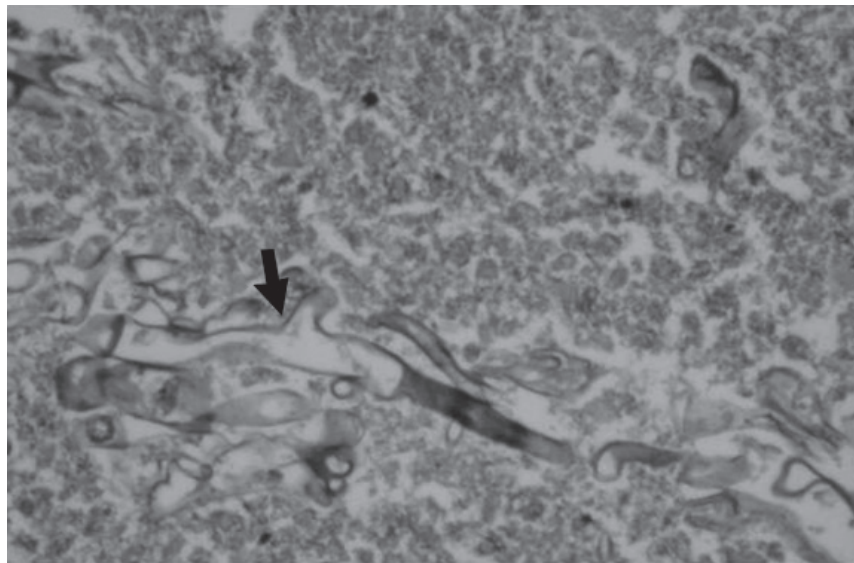
Dematiaceous fungi เป็นเชื้อราชนิดมีสี (pigmented moulds) ซึ่งสามารถผลิต melanin เมื่อมีการติดเชื้อราชนิด Dematiaceous จะเรียกว่า Phaeohyphomycosis เชื้อราในกลุ่มนี้ ได้แก่ *Alternaria*, *Curvularia*, *Bipolaris*, *Exserohilum*, *Helminthosporium* และ *Drechslera*.<sup>13</sup>

Zygomycetes เป็นเชื้อราที่อยู่ใน family Mucoraceae ซึ่งไม่มี septation และมีการแตกกิ่งก้านสาขาเป็นมุมฉาก (90 degree branching) เชื้อราที่อยู่ในกลุ่มนี้ ได้แก่ *Absidia*, *Rhizopus* และ *Mucor* เป็นต้น<sup>13</sup> (ภาพที่ 2).

การที่จะได้ชิ้นเนื้อจากบริเวณที่เกิดการอักเสบ มาส่งตรวจทางพยาธิวิทยานั้นอาจเป็นเรื่องที่ยาก และอาจจะต้องใช้การย้อมพิเศษ mould อาจย้อมติดด้วยการย้อมแบบ Gram หรือ hematoxylin-eosin (H & E) แต่บางครั้งอาจจะย้อมไม่ติดก็ได้<sup>14</sup> การเตรียม



ภาพที่ 1. แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาของ *Aspergillus* ซึ่งมีการแตกกิ่งก้านสาขาเป็นมุมแหลม (ลูกศร).



ภาพที่ 2. แสดงลักษณะของ Mucoraceae ซึ่งมีการแตกกิ่งก้านสาขาเป็นมุมฉาก (ลูกศร) และไม่มี septation.

สไลด์โดยใช้ potassium hydroxide (KOH) จะช่วยทำให้เห็นเชื้อราได้ง่ายขึ้นด้วยกล้อง microscope หรือการย้อมพิเศษด้วยการใช้ calcofluor ย้อม การย้อมพิเศษชนิด silver stain เช่น ใช้ Gomori's Methenamine Silver (GMS) จะติดผนังเซลล์ของเชื้อรา

จึงทำให้เห็นเชื้อราได้ดีขึ้นเช่นกัน การย้อมชนิด GMS นี้ถือว่าเป็นการย้อมที่มีความไว (sensitive) มาก เนื่องจากสามารถย้อมติดทั้ง nonviable hyphae และผนังเซลล์ซึ่งอาจจะมีชีวิตอยู่ หรือเป็นเศษผนังเซลล์ก็ได้ (ภาพที่ 3).



ภาพที่ 3. แสดงการย้อม Gomori's Methenamine Silver (GMS) ที่เห็น hyphae (ลูกศร) ได้ชัดเจน.

การย้อมพิเศษชนิดอื่นๆ ได้แก่ การย้อมชนิด Periodic acid-Schiff (PAS) ซึ่งจะย้อมติดเฉพาะ hyphae ที่ยังมีชีวิต ข้อดีของการย้อมชนิดนี้ คือ ย้อมได้ไม่เข้มเกินไป จึงสามารถเห็น septation ใน hyphae ได้ จึงใช้การย้อมแบบ PAS เพื่อแยกว่าเป็น เชื้อราชนิดลูกกลมหรือไม่ ส่วนการย้อมแบบ Fontana-Masson (FM) เป็นการย้อมเพื่อติด melanin ดังนั้นจึงเป็นการย้อมสำหรับเชื้อราชนิด Dematiaceous ซึ่งจะผลิตเม็ดสีออกมา เมื่อมีการเจริญเติบโต ในเนื้อเยื่อที่อักเสบ.

จะเห็นได้ว่า การแยกชนิดของเชื้อราที่ทำให้เกิดการอักเสบของโพรงจมูกและไซนัส มีความสำคัญมาก เนื่องจากจะทำให้แพทย์สามารถเลือกใช้ยาต้านเชื้อราที่เหมาะสมกับชนิดของเชื้อรานั้นๆ<sup>15</sup> แต่การบอกรักษาของเชื้อรา ต้องอาศัยการเพาะเชื้อราเพื่อยืนยันด้วย เช่น เชื้อราชนิด Dematiaceous อาจแยกจาก *Aspergillus* ได้ยากเมื่อใช้ลักษณะทางพยาธิวิทยา เพียงอย่างเดียว.

การเพาะเชื้อ สามารถบอกรักษาของเชื้อราได้โดยใช้รูปร่างของ hyphae, spore และ conidia<sup>13</sup> แต่ข้อเสียของการเพาะเชื้อ คือ ต้องใช้เวลานานพอสมควร เพื่อให้เชื้อราเจริญเติบโตในจานเพาะเชื้อ ซึ่งถ้ามีการติดเชื้อราชนิดลูกกลมและเฉียบพลัน อาจทำให้เริ่มการรักษาได้ช้า โดยสรุป การระบุชนิดของเชื้อรา จำเป็นต้องอาศัยการย้อมทางพยาธิวิทยาและการเพาะเชื้อราร่วมกันเพื่อให้ได้การวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้อง.

แม้ว่าเชื้อราจะมีหลายชนิด แต่เชื้อราที่ทำให้เกิดโรคในมนุษย์นั้น มีเพียงสิบกว่าชนิด และชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดคือ *Aspergillus* (ตารางที่ 1).

### ยาด้านเชื้อรา

โดยส่วนใหญ่แล้ว มักจะใช้ยาด้านเชื้อราในกรณี ที่ผู้ป่วยเป็นไซนัสอักเสบจากเชื้อราชนิดลูกกลม ยาด้านเชื้อรา ได้แก่ amphotericin B และ ยากลุ่ม azoles<sup>16</sup> ซึ่งแต่ละชนิดก็มีข้อดีและข้อเสียต่างกัน.

ตารางที่ 1. เชื้อราที่ทำให้เกิดไซนัสอักเสบ (จาก Ryan MW, Newlands SD. Fungal rhinosinusitis. In: American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation. A self-instructional package (SIPAC). 1<sup>st</sup> ed. Rochester; 2003).

กลุ่มเชื้อรา	โรคไซนัสอักเสบจากเชื้อรา	ชนิดของเชื้อรา
Zygomycetes (Mucoraceae)	Acute invasive	<i>Absidia</i> <i>Cunninghamella</i> <i>Mucor</i> <i>Rhizomucor</i> <i>Rhizopus</i>
Hyaline moulds	Fungal ball Acute invasive Chronic invasive	<i>Aspergillus</i> <i>Fusarium</i> <i>Pseudallescheria</i>
Dematiaceous moulds	Allergic fungal	<i>Alternaria</i> <i>Bipolaris</i> <i>Cladosporium</i> <i>Curvularia</i> <i>Exserohilum</i>

1) **Amphotericin B** เป็นยาหลักในการรักษาเชื้อราชนิดลูกกลม โดยเป็นยาในกลุ่ม polyene macrolide ซึ่งจะไปจับกับ ergosterol ที่ผนังเซลล์ของเชื้อราและทำให้เกิดเป็นรู จึงทำให้เซลล์ตาย ยาชนิดนี้สามารถฆ่าเชื้อราชนิด *Aspergillus*, *Mucoraceae* และ *Candida*<sup>17</sup> รวมถึงมีประสิทธิภาพในการรักษาเชื้อราบางชนิดในกลุ่ม Dematiaceous<sup>18</sup> แต่ถ้าเป็นเชื้อ *Pseudallescheria boydii* (ซึ่งสามารถแยกจาก *Aspergillus* ได้โดยใช้ frozen section) จะดื้อต่อ amphotericin B เช่นเดียวกับ *Fusarium* และ *Trichosporon*.<sup>19</sup>

การให้ยา amphotericin B เข้าสู่ร่างกาย จะต้องผสมกับน้ำกลั่นเท่านั้น เนื่องจากถ้าผสมกับสารน้ำที่มีเกลือแร่เป็นส่วนประกอบจะทำให้ยานี้ตกตะกอน ขนาดของยา จะให้ประมาณ 1-2 มก./น้ำหนักตัว 1 กก. ยามี serum half-life ประมาณ 18 ชั่วโมง และใช้เวลา 15 วันจึงจะถูกขับออกจากร่างกายได้หมด โอกาสเกิดผลข้างเคียงหรือเป็นพิษ ไม่ได้ขึ้นกับระดับยาในเลือด แต่ขึ้นกับขนาดยาทั้งหมด (accumulative dose) ที่ได้รับ เนื่องจาก amphotericin B เป็นยาที่มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนได้รุนแรงจึงแนะนำให้ยาทางหลอดเลือดดำนานประมาณ 4 ชั่วโมง หรือให้ acetaminophen, meperidine หรือ hydrocortisone ร่วมด้วยเพื่อลดภาวะแทรกซ้อน.

ภาวะแทรกซ้อนในช่วงแรกๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้แก่ ไข้, หนาวสั่น, หายใจลำบาก และความดันเลือดต่ำ ส่วนในระยะยาวอาจเกิดภาวะน้ำหนักลด, ปวดศีรษะ, คลื่นไส้, อาเจียน, การกดไขกระดูก, ภาวะเสียสมดุลของระดับเกลือแร่ในเลือด (โดยเฉพาะ potassium และ magnesium) และภาวะไตวาย เป็นต้น โอกาสที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง (โดยเฉพาะภาวะแทรกซ้อนต่อไต) มักจะเกิดถ้าได้ amphotericin B ในขนาดที่สูงถึง 3-4 กรัม ดังนั้นขณะที่ได้รับ amphotericin B จึงควรให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำอย่างเพียงพอ และหมั่นเจาะเลือดดูระดับเกลือแร่ และวัดการทำงานของไตเป็นระยะๆ มีการใช้ยา amphoteri-

cin B ที่เป็น lipid formulation เพื่อที่จะลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อน ซึ่งมีรายงานว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม lipid formation นี้ มีภาวะแทรกซ้อนน้อย<sup>20</sup> แต่ lipid formulation amphotericin B นี้ มีข้อเสียคือเป็นยาที่มีราคาค่อนข้างสูงเมื่อเปรียบเทียบกับยาชนิดเดิม.

สำหรับการบริหารยา amphotericin B เข้าสู่ร่างกายทางอื่นๆ นอกจากทางหลอดเลือดดำนั้น ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันบกพร่อง และมีชิ้นสออักเสบจากเชื้อราชนิดลูกกลม สามารถใช้ amphotericin B ชุบผ้ากอซใส่ในโพรงจมูก หรือใช้เป็นยาพ่นจมูก หรือใช้ล้างจมูก และ/หรือ ไชเนสได้ แต่ประสิทธิภาพของการใช้ยาชนิดดังกล่าวยังไม่เป็นที่ชัดเจน.<sup>17</sup>

2) **ยากลุ่ม azole** (เช่น ketoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole) เป็นยาที่ออกฤทธิ์ที่ plasma membrane ของเชื้อรา ข้อดีของยากลุ่มนี้คือสามารถใช้ในรูปแบบรับประทานได้ จึงมีผลข้างเคียงน้อยกว่า amphotericin B มีการศึกษาการใช้ itraconazole ในการรักษา *Aspergillus*<sup>16</sup> นอกจากนั้น พบว่า itraconazole สามารถใช้รักษา Dematiaceous fungi และ *Pseudallescheria boydii* ซึ่งดื้อต่อยา amphotericin B ได้<sup>16,18</sup> itraconazole มี half-life ประมาณ 25 ชั่วโมง จึงสามารถให้ยานี้แก่ผู้ป่วยวันละครั้ง ขนาดของยาที่แนะนำ คือ 100 มก./วัน และสามารถเพิ่มขนาดได้ถึงวันละ 800 มก. อย่างไรก็ตาม ถ้าจะต้องให้ยา itraconazole เป็นระยะเวลานาน แนะนำให้ใช้ขนาด 400 มก./วัน.

Voriconazole เป็นยาชนิดใหม่ในกลุ่ม azole สามารถบริหารเข้าสู่ร่างกายได้ทั้งรูปแบบการฉีดและรับประทาน คือ 3-6 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ หรือ 200 มก. โดยวิธีรับประทาน Voriconazole ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อ zygomycetes ได้ดี รวมทั้งเชื้อชนิดอื่นๆ เช่น *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium* และ *Candida* ด้วยเช่นกัน และข้อดีอีกประการของยาชนิดนี้ คือ มี

ผลข้างเคียงน้อยกว่า amphotericin B มาก.

### พยาธิกำเนิดของไซนัสอักเสบจากเชื้อรา

สามารถแบ่งได้เป็นสาเหตุเฉพาะที่ และสาเหตุที่ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย

**1) สาเหตุเฉพาะที่ (local factors)** เมื่อเชื้อราที่มีอยู่ทั่วไปในสิ่งแวดล้อม ถูกสูดเข้าไปตามลมหายใจเข้า ผ่านจมูกหรือไซนัส และพบกับสภาพแวดล้อมที่เหมาะสมภายในจมูก หรือไซนัส ซึ่งเอื้อต่อการเจริญเติบโตของเชื้อรา จึงก่อให้เกิดโรคได้ สภาพแวดล้อมดังกล่าว ได้แก่

- **ปัจจัยทางกายภาพ (anatomic factors)** เช่น ผนังกันจมูกกด หรือมี middle turbinate ที่มีขนาดหรือรูปร่างที่ผิดปกติไปจากปกติ.

- **ความผิดปกติของซีเลีย** ที่ทำหน้าที่พัดโบกจุลชีพต่างๆ ออกจากโพรงจมูกหรือไซนัส เช่น เชื้อราบางชนิดผลิต mycotoxin ออกมา และทำอันตรายต่อซีเลีย.<sup>13</sup>

- **การอักเสบจากแบคทีเรีย ไวรัสหรือภาวะภูมิแพ้** ทำให้ช่องทางระบายน้ำมูกจากโพรงไซนัส (sinus ostia) เกิดการบวม จึงเกิดการคั่งของน้ำมูกและเชื้อราภายในโพรงไซนัส.<sup>15</sup>

**2) สาเหตุที่ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย (host immune factors)** สภาพภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยมีผลต่อการเกิดโรคมากกว่าชนิดของเชื้อราที่ก่อโรค เช่น AFRS มักจะเกิดในผู้ป่วยที่มีภูมิไวเกิน หรือ AIFS มักจะเกิดในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องเป็นต้น.

### ไซนัสอักเสบจากเชื้อราทั้ง 4 ชนิด ได้แก่

#### I) ไซนัสอักเสบจากเชื้อราชนิดเป็นก้อนเชื้อรา (fungal ball)

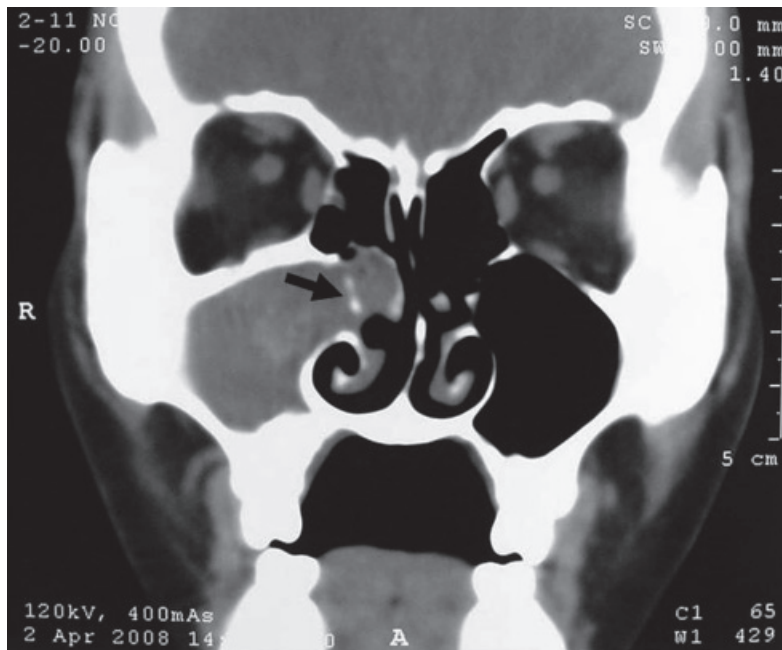
Fungal ball เป็นคำที่ใช้เรียกแทนคำว่า “mycetoma” ซึ่งเป็นคำที่ใช้บ่อยเช่นกัน แต่โดยแท้จริงแล้วคำว่า mycetoma ไม่ได้หมายถึงเชื้อราในโพรงไซนัส

แต่หมายถึงการอักเสบของเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังและเกิดเป็นหนอง<sup>21</sup> ดังนั้น จึงควรใช้คำว่า fungal ball หรือ aspergilloma แทนที่จะใช้คำว่า mycetoma.

ก้อนเชื้อราในโพรงไซนัสมักจะถูกพบโดยบังเอิญในผู้ป่วยที่เป็นไซนัสอักเสบเรื้อรัง และมักจะเกิดในผู้ป่วยที่มีช่วงอายุ 60-70 ปี ที่มีอาการคัดจมูก ปวดตึงๆ บริเวณใบหน้า และมีน้ำมูกไหลลงคอ<sup>22</sup> ผู้ป่วยเหล่านี้มักจะถูกสงสัยว่าเป็นไซนัสอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียมาก่อน เนื่องจากโดยอุบัติการณ์แล้วไซนัสอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย พบได้บ่อยกว่าไซนัสอักเสบที่มีสาเหตุจากเชื้อรา ผู้ป่วยจึงมักจะได้รับการรักษาการอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย และได้ยาต้านισταมินและยาสเตียรอยด์พ่นจมูกมาแล้ว แต่อาการยังไม่ดีขึ้น ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ไม่มีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันของร่างกาย ไม่ว่าจะเป็นแบบภูมิไวเกินหรือภูมิคุ้มกันบกพร่อง ตำแหน่งของไซนัสที่มักพบก้อนเชื้อรา คือ maxillary หรือ sphenoid sinus แต่อาจเกิดที่ไซนัสอื่นๆได้เช่นกัน ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการน้อยมากจนไม่ได้สังเกต และอาจพบลักษณะที่สงสัยก้อนเชื้อรานี้จากการตรวจทางรังสีวิทยา (ภาพที่ 4) การตรวจในโพรงจมูกอาจพบหนองไหลออกจากรูเปิดของไซนัสที่มีก้อนเชื้อราอยู่ได้ประมาณร้อยละ 40 และพบว่าประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วยมีโรคสีดวงจุมกร่วมด้วย.<sup>22</sup>

#### เกณฑ์การวินิจฉัย

ผู้ป่วยมักมีประวัติเป็นไซนัสอักเสบที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยทั่วไป (เนื่องจากเป็นเชื้อรา จึงไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ) การตรวจร่างกายพบว่าเป็นการอักเสบที่เป็นกับไซนัสเดี่ยวๆ การตรวจทางรังสี พบว่าไซนัสที่มีการอักเสบจะมีลักษณะที่บวมซึ่งอาจมี calcification เป็นบางจุด เนื่องจากเมื่อส่งก้อนเชื้อราบริเวณดังกล่าวตรวจทางพยาธิวิทยาแล้ว จะเห็น hyphae ที่มีแคลเซียมมาเกาะร่วมกับผลึก oxalate ชนิดของเชื้อราที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดก้อนเชื้อรา ได้แก่ *Aspergillus* เป็น



ภาพที่ 4. ภาพถ่ายเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณจมูก และไซนัส แสดงการที่รังสีของ maxillary sinus ข้างขวา และก้อนเชื้อรา ซึ่งเห็นเป็นลักษณะ calcification (ลูกศร).

ส่วนใหญ่ และพบ *Pseudallescheria* และ *Alternaria* ได้บ้าง<sup>23</sup> และเมื่อส่งเยื่อบุไซนัสตรวจ จะพบว่าไม่มีการลุกลามของเชื้อรา.

### ปัจจัยที่ทำให้เกิดโรค

เชื้อราที่เป็น spore หรือ hyphae เมื่อถูกสูดเข้ามา กับลมหายใจ และค้างอยู่ในโพรงจมูก หรือไซนัส และพบกับสภาพแวดล้อมในจมูกและไซนัสที่เหมาะสม จะทำให้มีการเพิ่มจำนวนของเชื้อรานั้น เหตุการณ์เหล่านี้อาจเกิดขึ้นหลังจากมีการติดเชื้อแบคทีเรีย นำมาก่อนก็ได้ หรืออาจเกิดขึ้นหลังจากมีการอักเสบของรากฟันกรามบน เนื่องจากรากฟันดังกล่าวอยู่ใกล้ต่อ maxillary sinus.

การดำเนินโรคของไซนัสอักเสบชนิดเป็นก้อนเชื้อรา มักจะเป็นอย่างช้าๆ และไม่รุนแรง ผู้ป่วยอาจมีอาการเป็นเดือนหรือเป็นปี ก่อนที่จะสามารถวินิจฉัยได้<sup>23</sup> การส่งตรวจทางรังสีมักพบว่าเป็นที่ไซนัสเดี่ยวๆ ร้อยละ 90 และพบลักษณะการกร่อนของกระดูกที่เห็นในภาพถ่ายรังสีได้ไม่บ่อย (น้อยกว่าร้อยละ 20).

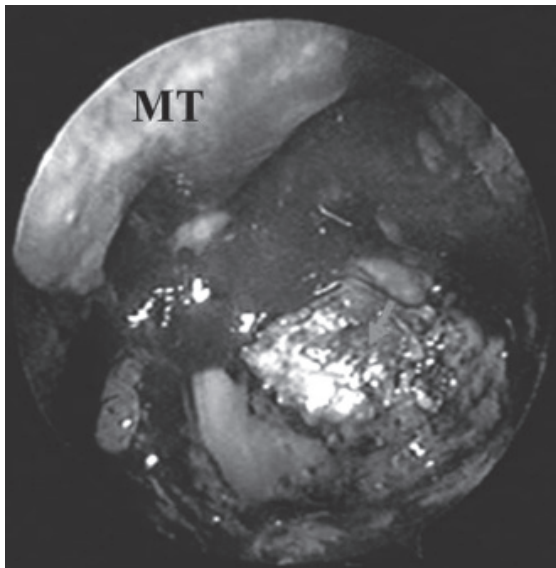
การรักษาก้อนเชื้อราในโพรงไซนัส ประกอบด้วย การระบายรูเปิดของไซนัส และนำก้อนเชื้อราที่อยู่ในไซนัสนั้นออกมา ส่วนใหญ่ใช้กล้องส่องผ่านรูจมูก และทำการขยาย middle meatus (middle meatal antrostomy) ในกรณีเป็นที่ maxillary sinus (ภาพที่ 5) หรือรูเปิดของ sphenoid sinus (sphenoidotomy) ในกรณีเป็นที่ sphenoid sinus ในบางรายที่ก้อนเชื้อรามีขนาดใหญ่ หรือเหนียวมากจนนำออกมาทาง middle meatal antrostomy ได้ไม่หมด อาจมีความจำเป็นต้องผ่าตัดโดยผ่านทางเหงือก (Caldwell-Luc approach) หลังจากผ่าตัด ควรให้ผู้ป่วยล้างจมูก และแพทย์ควรล้างไซนัสให้ผู้ป่วย จนกว่าเยื่อบุไซนัสจะกลับคืนสู่สภาพปกติ พบโอกาสที่จะกลับเป็นซ้ำได้น้อยกว่าร้อยละ 4 ถึงร้อยละ 7.<sup>22</sup>

## II) ไซนัสอักเสบจากเชื้อราชนิดภูมิแพ้ (AFRS)

### ลักษณะทางคลินิกและอุบัติการณ์

ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า ไซนัสอักเสบจาก

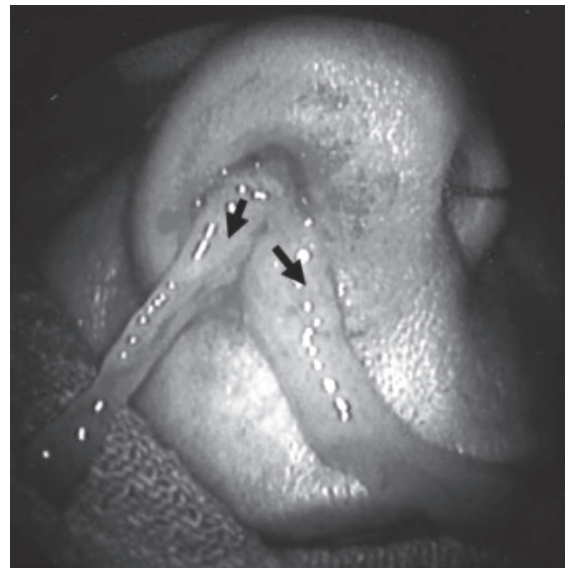




ภาพที่ 5. แสดงการผ่าตัดโดยใช้กล้องเอนโดสโคป เพื่อทำการขยายบริเวณรูเปิดของ maxillary sinus ข้างซ้าย (left middle meatal antrostomy) เห็นก้อนเชื้อรา (fungal ball) สีดำภายใน maxillary sinus (ลูกศร) (MT = middle turbinate).

เชื้อราชนิดนี้เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด โดยมีความชุกสูงในแถบทางใต้ และมักจะพบในผู้ป่วยวัยหนุ่มสาว อายุเฉลี่ยประมาณ 23-26 ปี<sup>24, 25</sup> มีประวัติภูมิแพ้ร่วมด้วย ร้อยละ 60 และร้อยละ 50 มีประวัติโรคหืดร่วมด้วย<sup>22</sup> อาการต่างๆ ของผู้ป่วย เช่น คัดจมูก น้ำมูกไหล มูกไหลลคอ หรือไม่ค่อยได้กลิ่นนั้น มักจะเป็นมานานเป็นเดือนหรือเป็นปี ผู้ป่วยมักไม่สามารถบอกได้แน่ชัดว่าเริ่มมีอาการเหล่านี้ตั้งแต่เมื่อไร เนื่องจากอาการต่างๆ มักค่อยๆ เป็น ผู้ป่วยบางคนอาจให้ประวัติว่ามี “ก้อนสีน้ำตาลหรือเหลืองเข้ม” ออกมาจากจมูกเมื่อสั่งน้ำมูก ซึ่งน้ำมูกที่เหนียวข้นเป็นก้อนเหล่านั้น คือ allergic mucin (ภาพที่ 6) ซึ่งสามารถพบได้เมื่อทำการผ่าตัดระบายมูกจากไซนัสที่เป็น AFRS.

การตรวจภายในโพรงจมูกมักเห็นเยื่อจมูกบวมจนกลายเป็นริดสีดวงจมูก ซึ่งมักจะเป็น 2 ข้าง แต่ในผู้ป่วยบางรายก้อนริดสีดวงจมูกแต่ละข้างอาจโตไม่เท่ากันได้<sup>26</sup> ในกรณีที่ริดสีดวงจมูกมีขนาดใหญ่ หรือมี mucocele formation อาจกดเบียดกระดูกจมูก จน



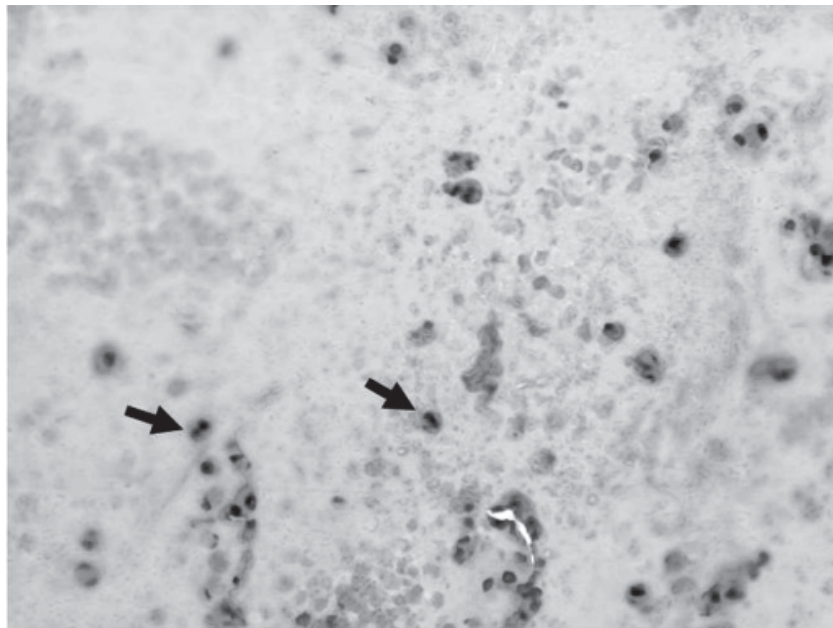
ภาพที่ 6. แสดง allergic mucin (ลูกศร) ในโพรงจมูกข้างขวา เห็นเป็นสีเหลืองขุ่น หรือน้ำตาลอ่อนค่อนข้างข้นและเหนียว คล้ายเนยถั่ว.

ใบหน้ามีสันจมูกกว้างหรือระยะห่างระหว่างดวงตากว้างขึ้น (telecanthus) เมื่อตรวจเลือดจะมีเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophils เพิ่มขึ้น และระดับ IgE สูงขึ้น.

### เกณฑ์การวินิจฉัย

เกณฑ์สำคัญที่ควรจะมี คือ allergic mucin ซึ่งเมื่อนำมาส่องกล้องจุลทรรศน์ จะเห็น necrosis และ degranulation ของ eosinophils (ภาพที่ 7) และบางครั้งอาจพบผลึกรูป hexagonal และ bipyramid ที่เรียกว่า “Charcot-Leyden Crystal” ได้ เกณฑ์การวินิจฉัย AFRS ที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย คือ เกณฑ์ของ Bent and Kuhn<sup>26</sup> ได้แก่

1. ภาวะภูมิแพ้ [ประวัติแพ้เชื้อรา หรือการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง (skin test) ให้ผลบวก หรือเจาะเลือดพบระดับ specific IgE ต่อเชื้อราสูงขึ้น].
2. ริดสีดวงจมูก.
3. มีลักษณะเฉพาะของภาพถ่ายเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของไซนัส.



ภาพที่ 7. แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาของ allergic mucin ที่เห็น necrotic and degranulated eosinophils (ลูกศร).

4. eosinophilic allergic mucin.

5. การตรวจทางพยาธิวิทยาพบเชื้อราชนิดไม่ลุกลาม.

Ferguson<sup>27</sup> ได้ตรวจผู้ป่วยไซนัสอักเสบที่สงสัยว่าแพ้เชื้อรา และเป็น AFRS ผู้ป่วยเหล่านี้ มักจะมี allergic mucin และริดสีดวงจมูก แต่มีเกณฑ์ของ Bent and Kuhn ไม่ครบทั้ง 5 ข้อ Ferguson ได้เสนอคำว่า “eosinophilic mucin rhinosinusitis” สำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากการตรวจทางพยาธิวิทยาไม่พบเชื้อรา ซึ่งอาจเป็นเพราะปริมาณเชื้อราที่ตรวจพบใน mucin นั้นมีจำนวนน้อยไป หรือการเก็บตัวอย่างเพื่อทำการเพาะเชื้อนั้นไม่สามารถได้ตัวอย่างในปริมาณที่มากเพียงพอ ในทางตรงกันข้าม Ponikau<sup>28</sup> ได้ใช้การเก็บตัวอย่างและการเพาะเชื้อที่มีความไวสูง จนพบเชื้อราร้อยละ 100 ในผู้ป่วยไซนัสอักเสบทุกราย ซึ่งอาจเป็นเพราะเทคนิคในการเก็บตัวอย่างและการเพาะเชื้อมีความไวสูงเกินไปจนกลายเป็น over diagnosis โดยสรุป ในปัจจุบัน เกณฑ์การวินิจฉัย AFRS ยังใช้เกณฑ์ของ Bent and Kuhn เป็นหลัก แม้ว่า

อาจจะยังไม่สมบูรณ์นัก.

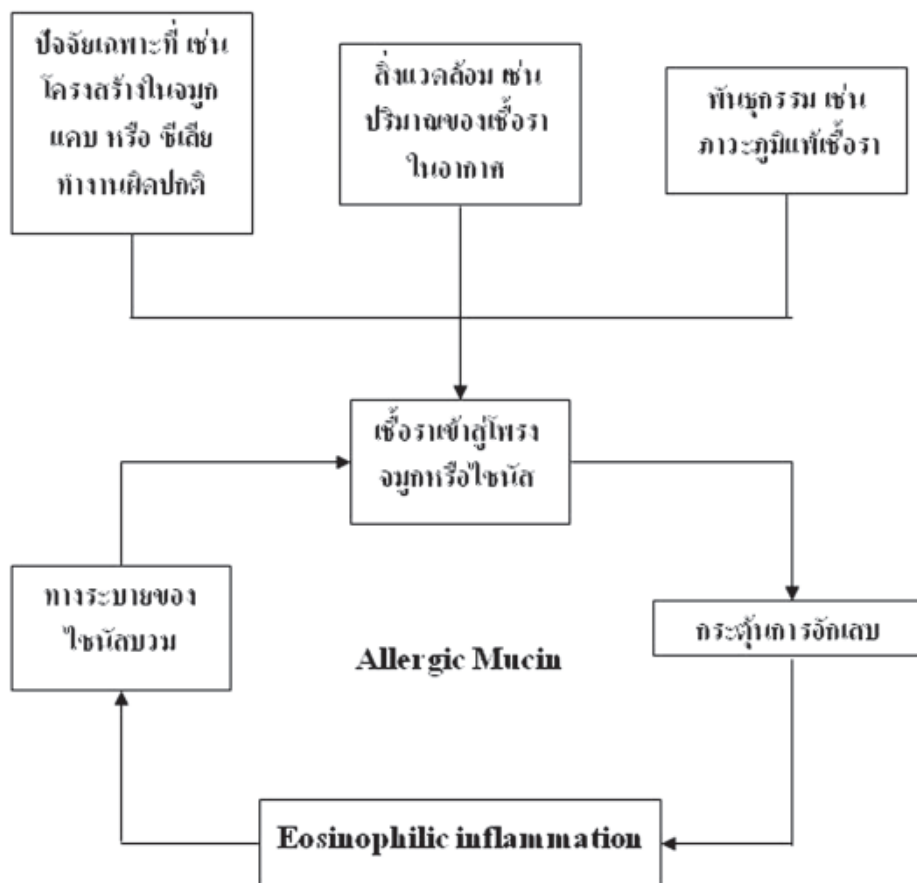
#### พยาธิกำเนิดของ AFRS

ปัจจัยจากสิ่งแวดล้อม, พันธุกรรม และปัจจัยเฉพาะที่ ช่วยก่อเหตุทำให้เกิดการเจริญเติบโตของเชื้อราที่ถูกสูดเข้าสู่โพรงจมูกตามลมหายใจเข้า เชื้อราเหล่านี้จะกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ ซึ่งในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเป็นชนิดใด แต่คาดว่าน่าจะเป็นชนิด antigen-immunoglobulin E (Gel & Coombs type I) จากนั้นจะมีเซลล์ชนิด eosinophils เข้ามาทำให้เกิดการอักเสบและการบวมของเยื่อไซนัส และเกิดการคั่งของน้ำมูกในไซนัสตามมา (แผนภูมิที่ 1).

#### ลักษณะของภาพถ่ายรังสีของ AFRS

จากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) จะเห็นการทึบรังสีของไซนัสทั้ง 2 ข้าง และมีแนวโน้มที่ข้างหนึ่งจะเป็นมากกว่าอีกข้างหนึ่ง (unilateral predominant) ไซนัสอาจถูกมูก mucin ดันให้โป่งออก และอาจพบการกร่อนของกระดูกไซนัสได้ การทึบรังสีมักจะมี

แผนภูมิที่ 1. พยาธิกำเนิดของไซนัสอักเสบจากเชื้อราชนิดภูมิแพ้ (ดัดแปลงจาก Marple BF. AFRS : current theories and management strategies. Laryngoscope 2001; 111:1006-19).



increased attenuation ซึ่งเกิดจาก mucin ที่เหนียวมาก<sup>29</sup> เมื่อตรวจเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) จะพบ low density ใน T2 และ isointense หรือ hypointense ใน T1 ลักษณะเฉพาะทางรังสีวิทยา เช่นนี้ เป็นหนึ่งในเกณฑ์วินิจฉัย AFRS.

**การรักษา AFRS**

1) การผ่าตัด ผู้ป่วย AFRS แทบทุกรายมักจะต้องใช้การผ่าตัดรักษา เนื่องจากการผ่าตัดสามารถระบาย mucin ที่เหนียวมากออกจากไซนัสได้ โดยปัจจุบัน การใช้ minimally invasive surgery เช่น endoscopic sinus surgery (ESS) เป็นการผ่าตัดที่ได้ผลดีและมีผลข้างเคียงน้อย<sup>30</sup> อย่างไรก็ตาม

การผ่าตัดเพียงอย่างเดียว ไม่สามารถทำให้ AFRS หายได้ แต่การผ่าตัดเป็นขั้นตอนการรักษาที่จำเป็นในขั้นแรก เพื่อให้การรักษาทางยาได้ผลเต็มที่.

ริดสีดวงจมูกในผู้ป่วย AFRS อาจมีขนาดใหญ่ การใช้เครื่องมือ เช่น คีมคีบ (forceps) เพียงอย่างเดียว อาจทำให้เนื้อเยื่อรอบๆ ริดสีดวงจมูกโดนกระชากออกมาด้วย จึงมีโอกาที่จะเสียเลือดและเกิดพังผืดหลังผ่าตัดเพิ่มขึ้น ดังนั้นการใช้เครื่องมือ powered instrument หรือ microdebrider ซึ่งมีคุณสมบัติดูดริดสีดวงจมูกเข้ามา และตัดริดสีดวงจมูกโดยอาศัยความคมของใบมีดเล็ก ทำให้สามารถตัดริดสีดวงจมูกและเปิดทางระบายของไซนัสได้อย่างเร็วและมีประสิทธิภาพมากขึ้น.<sup>30</sup>

**2) การใช้ยา** หลังจากผ่าตัดผู้ป่วยที่เป็น AFRS แล้ว ควรให้ยาทันทีเพื่อลดโอกาสที่จะกลับเป็นซ้ำ การเลือกยาที่เหมาะสมจะช่วยลดการอักเสบ, ลดการเกิดซ้ำของริดสีดวงจมูกหลังผ่าตัด, ลดการเกิด allergic mucin ขึ้นมาใหม่ และทำให้ทางระบายมูกจากไซนัสไม่ตีบตัน การล้างโพรงจมูกและไซนัสด้วยน้ำเกลือ จะช่วยล้างเอาเชื้อราออกจากโพรงจมูกและไซนัส, ทำให้แผลในโพรงจมูกและไซนัสหายเร็วขึ้น, ลดการเกิดสะเก็ดหลังผ่าตัด และทำให้มูกเหนียวถูกระบายออกได้ดีขึ้น การใช้สเตียรอยด์พ่นจมูกอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลาานจะช่วยลดการอักเสบและลดโอกาสกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วย AFRS บางรายที่มีริดสีดวงจมูกขนาดใหญ่หรือมีความรุนแรงของการอักเสบมาก อาจได้ประโยชน์จากการใช้สเตียรอยด์แบบรับประทานหรือแบบฉีดเป็นช่วงสั้นๆ<sup>31</sup> การใช้ยารักษาเชื้อราในผู้ป่วย AFRS นั้น ควรใช้ชนิดพ่นหรือชนิดล้างจมูกแทนที่จะใช้ชนิดฉีด เนื่องจากยารักษาเชื้อราชนิดฉีดมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงมากกว่า ยาที่กำลังมีการศึกษาอยู่ ได้แก่ amphotericin B, itraconazole และ ketoconazole ชนิดพ่นเป็นต้น.<sup>18</sup>

การฉีดวัคซีน (immunotherapy) เป็นการรักษาอีกวิธีหนึ่งที่มีการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพเพื่อลดโอกาสกลับเป็นซ้ำ<sup>6</sup> มีข้อโต้แย้งในช่วงแรกของการศึกษาว่าการใช้เชื้อราเป็น antigen สำหรับฉีดเพื่อให้ผู้ป่วยเกิด tolerance ต่อเชื้อรานั้น อาจทำให้เกิดผลเสียได้ เนื่องจากเชื้อราที่เป็น antigen อาจไปกระตุ้นให้เกิดภาวะภูมิแพ้เชื้อรามากขึ้น เหมือนเช่นในภาวะ ABPA ข้อแตกต่างระหว่าง AFRS และ ABPA คือ ในการรักษา AFRS แพทย์สามารถผ่าตัดนำ allergic mucin ซึ่งมี fungal antigen ออกมาได้ก่อนที่จะเริ่มรักษาด้วย immunotherapy ดังนั้นการฉีด fungal immunotherapy จึงมีรายงานว่าได้ผลดี, ลดโอกาสกลับเป็นซ้ำ และสามารถลดปริมาณการใช้สเตียรอยด์ชนิดรับประทานได้.<sup>32</sup>

โดยสรุป การรักษา AFRS ประกอบด้วยการผ่าตัดเปิดทางระบาย allergic mucin ออกจาก

ไซนัส และตามด้วยการใช้สเตียรอยด์พ่นจมูกในระยะยาว การฉีดวัคซีนจะช่วยลดปริมาณการใช้สเตียรอยด์ชนิดรับประทานในผู้ป่วยที่มีการอักเสบมาก หรือมีริดสีดวงจมูกขนาดใหญ่ แพทย์ควรนัดผู้ป่วยมาส่งกล้องดูในโพรงจมูกและไซนัสเป็นระยะๆ เพื่อประเมินภาวะการอักเสบและเฝ้าระวังการคั่งของ allergic mucin ซ้ำ การวัดระดับ immunoglobulin E จะช่วยบอกถึงความรุนแรงของการแพ้เชื้อราและแยกการอักเสบจากเชื้อราออกจากการอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย.<sup>33</sup>

### III) ไซนัสอักเสบจากเชื้อราชนิดลุกลามและเรื้อรัง (CIFS)

#### การวินิจฉัย

มักเกิดในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง<sup>15</sup> และมีอาการของไซนัสอักเสบ เช่น คัดจมูก น้ำมูกไหล มูกไหลลงคอ แต่อาการต่างๆ ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบไซนัสอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย และผู้ป่วยอาจเกิดอาการแสดงที่พบได้บ่อย คือ ตาโปน (proptosis) ข้างเดียวเห็นภาพซ้อน หรือการมองเห็นลดลง.<sup>34</sup>

การตรวจในโพรงจมูกพบเยื่อโพรงจมูกบวม และมีริดสีดวงจมูก แต่จากประวัติและการตรวจร่างกายดังกล่าว อาจต้องวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ ออกไป เช่น ซิฟิลิส, วัณโรคในโพรงจมูก, lymphoma, Wegener's granulomatosis, มะเร็งหรือเนื้องอกในโพรงจมูก เป็นต้น ดังนั้นการวินิจฉัย CIFS จึงต้องตัดชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาพร้อมด้วย ซึ่งจะเห็นเชื้อราชนิดลุกลามร่วมกับ mature plasma cell infiltration, foreign body reaction และ Langerhan's giant cells.<sup>35</sup>

#### การดำเนินโรคและลักษณะทางคลินิก

โดยส่วนใหญ่ เชื้อราที่ทำให้เกิด CIFS ได้แก่ เชื้อ *Aspergillus* แต่ก็อาจเกิดจากเชื้อชนิดอื่นๆ ได้เช่นกัน<sup>36</sup> และมีรายงานพบไซนัสอักเสบจากเชื้อราชนิดนี้ในผู้ป่วยที่อยู่ในประเทศชุกานเป็นส่วนใหญ่<sup>9</sup>

*A. fumigatus* จะผลิต toxin ซึ่งยับยั้งการทำงานของ macrophage และ complement fixation จึงทำให้เกิดการลุกลามของเชื้อราเข้าสู่เนื้อเยื่อ.

ภาพถ่ายทางรังสีของ CIFS จะเห็นเป็นก้อนในโพรงจมูก ลักษณะคล้ายเนื้องอกหรือมะเร็ง<sup>36</sup> และมีเยื่อไซนัสหนาตัวขึ้น มีการดันผนังกระดูกของไซนัสให้โป่งออก และพบการกร่อนของกระดูกได้ อย่างไรก็ตาม การวินิจฉัย CIFS มิใช่เพียงอาศัยลักษณะทางรังสีวิทยา แต่อาศัยลักษณะทางคลินิกร่วมกับการตรวจทางพยาธิวิทยาที่พบเชื้อราชนิดลุกลาม.

CIFS ซึ่งเป็นการลุกลามแบบเรื้อรังนี้ไม่ต้องการการรักษาแบบเร่งด่วนมากนัก ตรงกันข้ามกับผู้ป่วย AIFS แต่เนื่องจาก CIFS เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย จึงยังไม่มีการรักษาที่เป็น standard treatment รายงานส่วนใหญ่ แนะนำให้รักษาโดยการผ่าตัดร่วมกับการให้ยาฆ่าเชื้อรา ชนิดของการผ่าตัด ได้แก่ การผ่าตัดโดยใช้กล้องส่องผ่านรูจมูกแบบ ESS และการผ่าตัดโดยการกรีดผ่านผิวหนังของใบหน้าแบบ external approach<sup>36,37</sup> แม้ว่า CIFS เป็นโรคที่มีการลุกลามของเชื้อราเข้าสู่เนื้อเยื่อ แต่การผ่าตัดอาจไม่จำเป็นต้อง aggressive มากเหมือนการผ่าตัดสำหรับ AIFS สามารถตัดแบบ incomplete ได้ ถ้าบริเวณที่มีการอักเสบนั้นใกล้เคียงกับอวัยวะที่สำคัญ เช่น เส้นประสาทตา หลอดเลือด internal carotid หรือเนื้อสมอง<sup>38</sup> การผ่าตัดแบบ radical และ aggressive surgery ควรทำในรายที่มีอาการรุนแรง.

การใช้ยาฆ่าเชื้อรา มีความจำเป็นในการรักษา CIFS และ amphotericin B เป็นยาที่แนะนำให้ใช้ในครั้งแรกๆ หลังผ่าตัด จากนั้นแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม azole เช่น ketoconazole หรือ itraconazole ชนิดรับประทาน เป็นระยะเวลานานถึงหนึ่งปี.<sup>37-39</sup>

#### IV) ไซนัสอักเสบจากเชื้อราชนิดลุกลามและเฉียบพลัน (AIFS)

##### การวินิจฉัย

AIFS เป็นภาวะเร่งด่วนทางการแพทย์ เมื่อพบ

ผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็น AIFS ควรให้การรักษาก่อนที่การอักเสบจะลุกลามเข้าสู่สมองหรือตา ลักษณะการดำเนินโรคของ AIFS จะแตกต่างจากไซนัสอักเสบจากเชื้อราอีก 3 ชนิดอย่างชัดเจน เนื่องจาก AIFS มีการดำเนินโรคที่รวดเร็วมาก ผู้ป่วยที่เป็นไซนัสอักเสบจากเชื้อราชนิดนี้ มักเป็นผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดคือการที่มีเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils น้อยกว่าปกติ (neutropenia) ในช่วงแรก ผู้ป่วยเหล่านี้ อาจเกิดไซนัสอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อไวรัส เนื่องจากมี neutrophils ต่ำ จึงเกิดการลุกลามของเชื้อราเป็น AIFS ซึ่งจะมีอาการไขว่ปวดศีรษะ และมีการบวมของใบหน้าและลูกตา หลังจากนั้นถ้าได้รับการวินิจฉัยและรักษาล่าช้า อาจเกิดอัมพาตของเส้นประสาทสมอง, เนื้อเยื่อเน่าตาย, เชื้อลุกลามสู่สมอง, ชัก และเสียชีวิตภายในระยะเวลาเป็นชั่วโมง (ภาพที่ 8).

การส่องกล้องในโพรงจมูกจะเห็นลักษณะเนื้อเยื่อขาดเลือด (ischemic necrosis) ตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ บริเวณ middle turbinate ซึ่งจะมีสีซีดจากนั้นกลายเป็นสีคล้ำ (ภาพที่ 9) และเป็นแผลเน่าในที่สุด.<sup>40</sup>

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด AIFS นอกจาก neutropenia แล้ว คือ ภาวะกรดในเลือดสูงจากเบาหวาน (diabetic ketoacidosis) ซึ่งภาวะดังกล่าวจะทำให้การทำงานของ neutrophils เสียไป จากนั้นเชื้อรา (โดยเฉพาะอย่างยิ่ง *Aspergillus* และ *Mucoraceae*) จะมีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้น และลุกลามสู่เนื้อเยื่อและหลอดเลือด ทำให้เกิดการเน่าของเนื้อเยื่อ เนื่องจากหลอดเลือดอุดตันจาก fungal hyphae.

##### ลักษณะทางรังสีวิทยา

เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) เป็นการตรวจที่เหมาะสมมากที่สุดสำหรับ AIFS ในช่วงแรกของการอักเสบ CT scan อาจเห็นเพียงแคเยื่อไซนัสหนาตัวหรือมีระดับอากาศ และมูกหนอง (air fluid level) ในไซนัส เมื่อการดำเนินโรคมามากขึ้น จึงเห็น

การบวมของเนื้อเยื่อและมีการกร่อนของกระดูก และถ้าสงสัยว่ามีการลุกลามเข้าสู่ตาหรือสมอง อาจต้องใช้เอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) เพื่อประเมินการลุกลามของเชื้อรา.

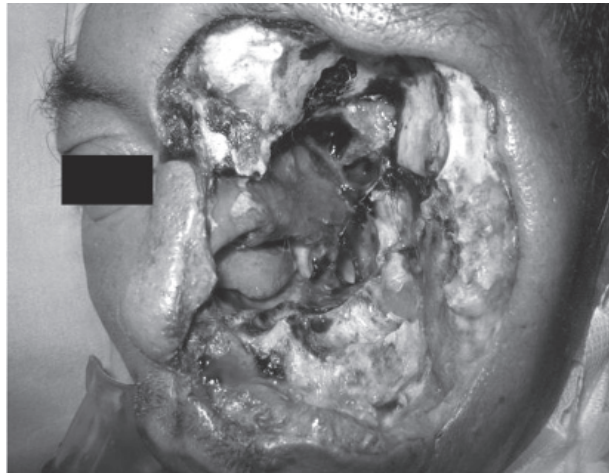
## การรักษา

**1. การรักษาทางยา** ที่สำคัญที่สุดคือ รักษาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น เบาหวาน, ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ, ภาวะกรดในกระเพาะอาหาร เป็นต้น จากนั้นป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องเหล่านี้รับเชื้อราเพิ่ม ยาฆ่าเชื้อราที่เป็นยาหลักสำหรับ AIFS คือ amphotericin B แบบฉีด การปรับขนาดยาต้องติดตามการดำเนินโรค และควรทำให้ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยกลับคืนสู่ภาวะปกติให้เร็วที่สุด เนื่องจากยิ่งทำให้ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันกลับมากปกติได้เร็วเท่าใด ก็จะทำให้พฤติกรรมของการลุกลามของเชื้อราน้อยลงเท่านั้น.

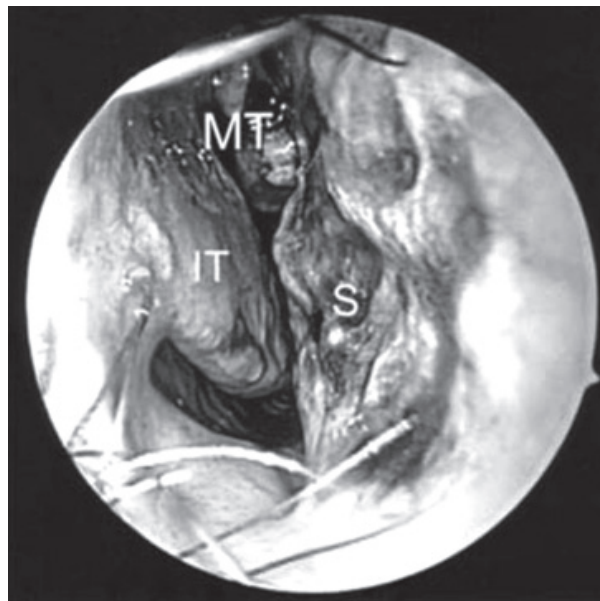
## 2. การผ่าตัด

ผู้ป่วย AIFS จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดเอาเนื้อเยื่อที่เน่าตาย และเชื้อราออกให้หมดอย่าง aggressive และหลังผ่าตัดต้องใช้ยาฆ่าเชื้อรา และรักษาภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง<sup>41</sup> อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของผู้ป่วย AIFS เช่น การที่มีเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด หรือโรคเบาหวานที่ไม่ได้รับการควบคุม อาจทำให้สภาพร่างกายของผู้ป่วยไม่แข็งแรงเพียงพอที่จะรับการผ่าตัดแบบ aggressive surgical debridement.

ข้อจำกัดอีกประการหนึ่งของการผ่าตัดคือ ในกรณีที่มีการลุกลามของโรคร้ายอย่างมาสู่เนื้อเยื่อบริเวณใบหน้าหรือเข้าสู่ตา การพิจารณาตัดอวัยวะสำคัญ เช่น ลูกตา หรือเนื้อเยื่อบริเวณใบหน้า อาจมีผลถึงรูปลักษณ์ของผู้ป่วย แพทย์จึงจำเป็นต้องตัดสินใจร่วมกับผู้ป่วยและญาติ



ภาพที่ 8. แสดงลักษณะเนื้อบริเวณใบหน้าขาดเลือด (บริเวณที่มีสีดำ) จนถึงกระดูกจากเชื้อรา Mucoraceae.



ภาพที่ 9. แสดง middle turbinate (MT) และผนังช่องจมูก (S=nasal septum) ที่ขาดเลือดจนมีสีดำ จากเชื้อราชนิดลุกลาม (IT=inferior turbinate).

แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับการรักษาทั้งการให้ยา และการผ่าตัด AIFS มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีนัก โดยมีโอกาสเสียชีวิตได้สูงถึงร้อยละ 50-90.<sup>42</sup>

## สรุป

ไซนัสอักเสบจากเชื้อราแบ่งเป็น 4 ชนิด โดยขึ้นกับการตอบสนองของผู้ป่วยต่อเชื้อรา ชนิดของเชื้อรา ดูเหมือนว่าจะสำคัญเป็นอันดับรองลงมาจากภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องของผู้ป่วย ส่วนใหญ่ไซนัสอักเสบจากเชื้อรามักจะเกิดจาก *Aspergillus*, *Dematiaceous* หรือ *Mucoraceae*. การแยกชนิดของไซนัสอักเสบจากเชื้อราต้องอาศัยการตัดชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา การรักษาไซนัสอักเสบจากเชื้อรา ประกอบด้วย

การผ่าตัดร่วมกับการให้ยาฆ่าเชื้อรา ปัจจุบันมีการผ่าตัดแบบใช้กล้อง (ESS) มากขึ้น หลังผ่าตัดผู้ป่วยไซนัสอักเสบจากเชื้อราชนิดภูมิแพ้ ควรได้รับคำแนะนำให้ล้างโพรงจมูกและไซนัสร่วมกับการใช้สเตียรอยด์พ่นจมูก ส่วนผู้ป่วยไซนัสอักเสบจากเชื้อราชนิดลุกลามจำเป็นต้องได้ยาฆ่าเชื้อราทั้งชนิดฉีดและรับประทาน ร่วมกับการรักษาภูมิคุ้มกันบกพร่องของผู้ป่วยให้กลับเป็นปกติ.

## เอกสารอ้างอิง

1. deShazo RD, O'Brien N, Chapin K, et al. A new classification and diagnosis criteria for invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123:1181-8.
2. deShazo RD, O'Brien N, Chapin K, et al. Criteria for the diagnosis of sinus mycetoma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:475-85.
3. Ferreiro JA, Carlson BA, Cody DT. Paranasal sinus fungal balls. *Head Neck* 1997; 19:481-6.
4. Katzenstein ALA, Sale SR, Greenerger PA. Allergic *Aspergillus* sinusitis. A newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72:89-93.
5. Manning SC, Shaefer SD, Close LG, et al. Culture-positive allergic fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117:174-8.
6. Mabry RL, Marple BF, Folker RJ, et al. Immunotherapy for allergic fungal sinusitis. Three years' experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119:648-51.
7. Ence BK, Gourley DS, Jorgensen NL, et al. Allergic fungal sinusitis. *Am J Rhinol* 1990; 4:169-78.
8. Hora JF. Primary aspergillosis of the paranasal sinuses and associated areas. *Laryngoscope* 1965; 75:768-73.
9. Milosev B, el-Mahgoub S, Aal OA, et al. Primary aspergilloma of paranasal sinuses in the Sudan. A review of seventeen cases. *Br J Surg* 1969; 56:132-7.
10. Kennedy CA, Adams GL, Neglia JP, et al. Impact of surgical treatment on paranasal fungal infections in bone marrow transplant patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116 (6 Pt 1):610-16.
11. Viollier AF, Peterson DE, De Jongh CA, et al. *Aspergillus* sinusitis in cancer patients. *Cancer* 1986; 58:366-71.
12. Talbot GH, Huang A, Provencher M. Invasive aspergillus rhinosinusitis in patients with acute leukemia. *Rev Infect Dis* 1991; 13:219-32.
13. Mitchell TG. Overview of basic medical mycology. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33:237-49.
14. Schell WA. Histopathology of fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33:251-76.
15. Washburn RG. Fungal sinusitis. *Curr Clin Top Infect Dis* 1998; 18:60-74.
16. Luna B, Drew RH, Perfect JR. Agents for treatment of invasive fungal infection. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33:277-99.
17. Bennett JE. Antimicrobial agents (continued) antifungal agents. In : Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG (eds). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9<sup>th</sup> ed. New York, McGraw-Hill; 1995. P 1175-90.
18. Bent JP III, Kuhn FA. Antifungal activity against allergic fungal sinusitis organisms. *Laryngoscope* 1996; 06:1331-4.
19. Ferguson BJ. What role do systemic corticosteroid, immunotherapy, and antifungal drugs play

- in the therapy of allergic fungal rhinosinusitis? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124:1174-8.
20. Weber RS, Lopez-Berestein G. Treatment of invasive aspergillus sinusitis with liposomal-amphotericin B. *Laryngoscope* 1987; 97 (8 Pt 1):937-41.
  21. Walsh TJ, Dixon DM. Spectrum of mycoses. In: Baron S (ed). *Medical microbiology*, 3<sup>rd</sup> ed. New York, Churchill Livingstone 1991; 951-7.
  22. Klossek JM, Serrano E, Peloquin L, et al. Functional endoscopic sinus surgery and 109 mycetomas of paranasal sinuses. *Laryngoscope* 1997; 107:112-7.
  23. Ferguson BJ. Fungus balls of the paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33:389-98.
  24. deShazo RD, Swain RE. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:24-35.
  25. Manning SC, Holman M. Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope* 1998; 108:1485-96.
  26. Bent JP III, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111:580-8.
  27. Ferguson BJ. Eosinophilic mucin rhinosinusitis : A distinct clinicopathological entity. *Laryngoscope* 2000; 110(5 Pt 1):799-813.
  28. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:877-84.
  29. Manning SC, Merkel M, Kriesel K, et al. Computed tomography and magnetic resonance diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope* 1997; 107:170-6.
  30. Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis. Current theories and management strategies. *Laryngoscope* 2001; 111:1006-19.
  31. Kupferberg SB, Bent JP III, Kuhn FA. Prognosis for allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117:35-41.
  32. Folker RJ, Marple BF, Mabry RL, et al. Treatment of allergic fungal sinusitis : A comparison trial of postoperative immunotherapy with specific fungal antigens. *Laryngoscope* 1998; 108(11 Pt 1):1623-7.
  33. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal sinusitis : A four-year follow-up. *Am J Rhinol* 2000; 14:149-56.
  34. Stringer SP, Ryan MW. Chronic invasive fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33:375-87.
  35. Brandwein M. Histopathology of sinonasal fungal disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26:949-81.
  36. Stringer SP, Ryan MW. Chronic invasive fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33:375-87.
  37. Zieske LA, Kopke RD, Hamill R. Dematiaceous fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 105:567-77.
  38. Washburn RG, Kennedy DW, Begley MG, et al. Chronic fungal sinusitis in apparently normal hosts. *Medicine* 1988; 67:231-47.
  39. Gumaa SA, Mahgoub ES, Hay RJ. Postoperative responses of paranasal Aspergillus granuloma to itraconazole. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992; 86:93-4.
  40. Gillespie MB, Huchton DM, O'Malley BW. Role of middle turbinate biopsy in the diagnosis of fulminant invasive fungal rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2000; 110:1832-6.
  41. Gillespie MB, O'Malley BW Jr, Francis HW. An approach to fulminant invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromized host. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124:520-6.
  42. Blitzer A, Lawson W, Meyers BR, et al. Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis. *Laryngoscope* 1980; 90:635-48.