# คริปโตคอคโคซิส
## รายงานผู้ป่วย 1 ราย จาก ร.พ. เพชรบุรี

พ.ญ. นพมาส อังกุราวิรุทธ์ พ.บ.

Abstract Cryptococcosis : Report of 1 case in Petchburi Provincial Hospital.

Anguravirutt N.

Department of medicine Petchburi Provincial Hospital

A case of Cryptococcal Meningitis was fcund in Petchburi Hospital. The Patient was 32 years old woman who had headach for 10 days. Cryptococcal neoformans were found in cerefrospinal fiuid. She was treated with 5 fiuoro cytosene and Amphotericin B. History, etiology, epidemiology. clinical manifestation, diagnosis and treatment of cryptococcosis was also reviewed.

## เรื่องย่อ

*ได้รายงานผู้ป่วย 1 ราย เป็น คริปโตคอคโคซีสของระบบประสาทส่วนกลาง ผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะ 10 วัน ตรวจพบเชื้อ* C.neoformans *ในน้ำไขสันหลัง ได้ให้ทำ* 5 F.U *และ* amphotericin B. *ได้ทบทวนประวัติ สาเหตุการแพร่กระจาย อาการแสดง การวินิจฉัย และการรักษาโรค คริปโตคอคโคซีส ด้วย*

Cryptococcosis เป็นโรคของเชื้อรา อวัยวะในช่องท้อง Cryptococcus neoformans เกิดในคน สัตว์ เช่น ม้า วัว ควาย แพะ หมู สุนัข แมว ลิง หนูตะเภา หมีโคลา เชื้อเข้าสู่ร่างกายทางลมหายใจ แล้วแพร่กระจายไปยัง ปอด ระบบประสาทส่วนกลาง ผิวหนัง กระดูก

## ประวัติ

ปี ค.ศ. 1894 ได้พบเชื้อเป็นครั้งแรกในน้ำผลไม้ ต่อมา ปี ค.ศ. 1905 พบเชื้อในระบบประสาทส่วนกลางของคนเป็นครั้งแรกในทวีปยุโรป หลังจากนั้นก็มีผู้รายงานถึง

พ.ญ. นพมาส อังกุราวิรุทธ์ พ.บ.
โรงพยาบาลเพชรบุรี

ผู้อำนวยการ
น.พ. บำเพ็ญ กำเนิด

ผู้ป่วยจากโรคนี้ในส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย รายงานมาจากทวีปยุโรป อเมริกา และเอเชีย (1)

ในประเทศไทย ได้พบผู้ป่วยครั้งแรกเมื่อ พ.ศ. 2499 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาเพรดนิโสโลน เพื่อรักษาโรค Acquired hemolytic anemia เป็นเวลานาน ผู้ป่วยมี Disseminated cryptococcosis วินิจฉัยจากการตรวจศพ (2) หลังจากนั้นก็มีรายงานจาก ร.พ. ในกรุงเทพเพิ่มขึ้น (3) รายงานใหญ่สุดเป็นการรวบรวมผู้ป่วยด้วยโรคนี้ 19 ราย จากโรงพยาบาลศิริราช (4) เป็นผู้ป่วยในเขตกรุงเทพฯ 12 ราย อีก 7 ราย มาจากต่างจังหวัด

## สาเหตุ

Cryptococcosis เกิดจากเชื้อ C. neoformans ซึ่งมีลักษณะ Thin walled, encapsulated, spherical fungus ขนาด 5-20m. มีคาร์โบไฮเดรตแคปซูล ซึ่งติดสี indian ink มี budding (5)

Epidemiology เชื้อรานี้แพร่กระจายทั่วโลก พบเชื้อตามพื้นดิน ผลไม้ น้ำผลไม้ ในน้ำนมวัวซึ่งมีเต้านมอักเสบจากโรคนี้ แหล่งที่พบเชื้อจำนวนมากอยู่ในมูลนกพิราบ (1)

ในประเทศไทย มีผู้สำรวจมูลนกชนิดต่างๆ ทุกจังหวัดในประเทศพบว่า พบเชื้อรามีในมูลนกพิราบ นกเอี้ยง นกเขาเล็ก นกเขาใหญ่ นกกระจอก (8) นกหงษ์หยก (7) แหล่งที่พบเชื้ออยู่ที่จังหวัด อุดรธานี กาฬสินธุ์ สกลนคร พิจิตร สระบุรี กรุงเทพ ปทุมธานี ราชบุรี นครปฐม ชัยนาท ลพบุรี ยะลา สงขลา (6,8) ในยะลา และสงขลา พบในนกเขาเล็ก และนกเขาใหญ่

มูลนกที่ถูกแดดเต็มที่จะไม่พบเชื้อ เนื่องจากอุณหภูมิกลางแสงแดดของประเทศไทยประมาณ 42–60°c ซึ่งยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ

## ลักษณะทางคลินิค

เชื้อราเข้าสู่ร่างกายโดยระบบทางเดินหายใจ เกิดพยาธิสภาพในปอด แล้วแพร่กระจายไปยังส่วนอื่นของร่างกาย ถ้าได้รับเชื้อน้อย เชื้ออาจอยู่ในปอดไม่แพร่กระจาย (9) แต่ถ้าได้รับเชื้อมาก เชื้อก็ไปทั่วร่างกาย โรคมักเกิดในอายุ 30-60 ปี แต่ในเด็กก็พบได้บ้างเป็นในชายมากกว่าหญิง เนื่องจากเชื่อว่าฮอร์โมนเพศหญิงช่วยยับยั้งความเจริญของเชื้อ ร้อยละ 50 ของผู้ป่วย จะมีความผิดปกติทางระบบภูมิ

คุ้มกันโรค เช่นผู้ป่วยเป็นโรค Leukemia, Lymphomas หรือได้ยากดภูมิคุ้มกัน หรือมีโรคเรื้อรัง เช่น วัณโรค พิษสุราเรื้อรัง ตับอักเสบ

## ลักษณะทางคลินิค แบ่งเป็นหลายแบบคือ

1. Cryptococcal Meningitis พบได้บ่อย มีอาการรุนแรงรักษายาก และมักมีอาการ นำผู้ป่วยมาหาแพทย์ มีอาการของเยื่อหุ้มสมองและไขสันหลังอักเสบ อาการของการเพิ่มความดันในสมอง เพราะมี granulomatous lesions ที่เนื้อสมอง ผู้ป่วยปวดศีรษะเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ อาเจียรผู้ป่วยมักตายภายใน 1 ปี ถ้าไม่ได้รับการรักษา

2. Pleural cryptococcosis อาจพบ nodule ในเนื้อปอด เยื่อหุ้มปอด หรือมี miliary infiltration ทั่วไปในปอด หรือมี pleural effusion ผู้ป่วยอาจมีไข้ต่ำ ๆ ไอเป็นเลือดน้ำหนักลด พยาธิสภาพในปอดถ้าเป็นโรคน้อย อาจหายไปเองโดยไม่ต้องรักษา แต่บางครั้งพยาธิสภาพในปอดหายแล้ว แต่เกิดโรคในระบบประสาทได้ (9)

3. Skin cryptococcosis มักเกิดร่วมกับโรคภายในที่ผิวหนัง อาจเป็นเม็ดนูนแข็ง เป็นหนองแบบหัวสิว หรือเป็นแผลตื้น ๆ มีเมือกเหลว ๆ คลุมอยู่

4. Cryptococcosis ที่กระดูก มีอาการปวดบวมที่กระดูกคล้าย osteomyelitis มักแตกเป็นหนองทางผิวหนัง

5. Cryptococcosis ที่อวัยวะในช่องท้อง อาจมีอาการคล้ายวัณโรค มี nodule เล็ก ๆ ตามอวัยวะและเยื่อบุช่องท้อง

## การวินิจฉัย

ตรวจดูเชื้อจาก CSF, Sputum exutate, urine, serum โดย

1. Microscopic Examination โดยวิธีใช้ย้อมด้วย indian ink จะเห็น yeast มี capsule ใหญ่ มี budding

2. Culture ใน Sabouraud's agar ที่ 20–37° องศาเซลเซียส

3. Serology ทดสอบหา antigen และ antibody จาก C.S.F และ serum ใช้ Latex Agglutination test หา antigen ได้

## การรักษา

1. 5 Fluorocytosine (5 Fu) 150 มก./กก/วัน ทางปาก

2. Amphotericin B 0.3 มก/กก/วัน ทางเส้นเลือด ยา 2 อย่างร่วมกัน 36–50 วัน

ได้ผลน่าพอใจ เพาะเชื้อจากน้ำไขสันหลังหลังจากให้ยา 10–40 วัน ไม่พบเชื้อ แต่ Toxicity จากการใช้ยา 2 อย่างร่วมกันค่อนข้างรุนแรง มี anemia leukopenia, nephrotoxicity hepatotoxicity (10)

3. Miconazole เป็นยาตัวใหม่ที่นำมาใช้รักษา ให้ยาขนาด 400 มก/วัน ทางเส้นเลือดเป็นเวลา 6 อาทิตย์ ได้ผลดี (11)

## การพยากรณ์โรค

ก่อนที่จะมียา 5 Fu และ anphotencin B ผู้ป่วยที่มี Cryptococcal Meningitis ร้อยละ 86 จะตายภายใน 1 ปี และร้อยละ 70 ตายภายในสามเดือน หลังจากมียานี้แล้ว ผู้ป่วยร้อยละ 80 จะหาย ถ้ารักษาในระยะแรกของโรค

## รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 32 ปี อาชีพทำไร่ มาโรงพยาบาลด้วยอาการปวดศีรษะ 10 วัน

## ประวัติปัจจุบัน

ผู้ป่วยแข็งแรงดี 10 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการปวดศีรษะเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลชุมชน ได้กินยาแก้มาเลเรีย เนื่องจากมาจากแหล่งมาเลเรีย อาการไม่ดีขึ้น จึงมารักษาที่โรงพยาบาลจังหวัด

## ประวัติ อดีต

ผู้ป่วยเป็นชาวอิสาน (สกลนคร) ย้ายมาอยู่ภาคกลาง 5 ปี ไม่ได้เลี้ยงนก ประวัติสัมผัสกับนกไม่มี อาการเจ็บป่วยอย่างอื่น ไม่มี

## การตรวจร่างกายแรกรับ

อุณหภูมิ 36.8° องศาเซลเซียส ชีพจร 90 ครั้งต่อนาที ความดัน 120/80 มม. ปรอท ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี คอแข็งไม่ชัดเจน ตับ ม้าม ไม่โต ตรวจร่างกายระบบอื่นปกติ การวินิจฉัยระยะแรก มาเลเรีย

## การตรวจทางห้องทดลอง

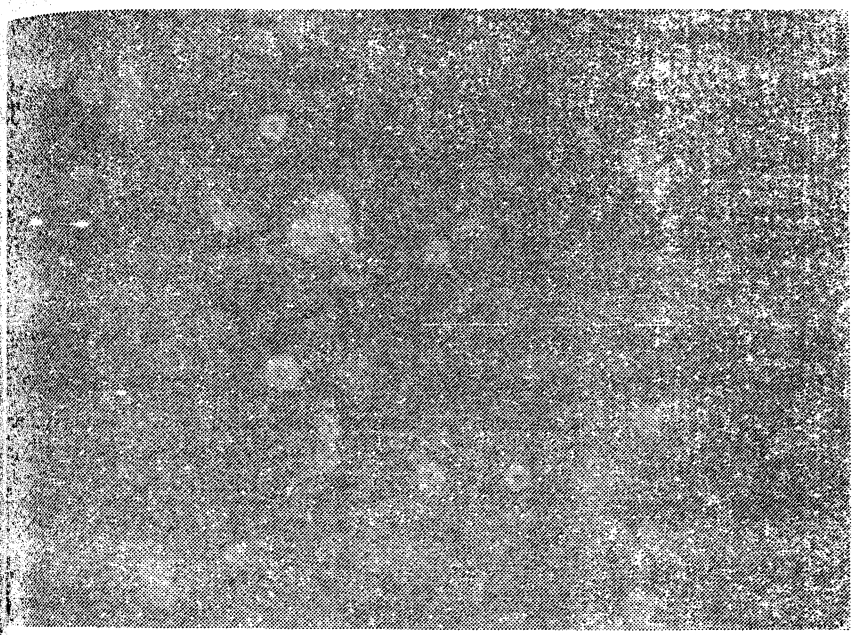
ฮิโมโกลบิน 10 กรัม เม็ดเลือดขาว 6750 เซล์ล ต่อ ลบ.มม นิวโตรฟิล ร้อยละ 76 ลิย์มโฟซัย ร้อยละ 12 อีโอซิโนฟิล ร้อยละ 12 ไม่พบมาเลเรียภาพถ่ายรังสี ทรวงอกปกติ

## การดำเนินโรค

ผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะเพิ่มขึ้น ซึม ไม่ไม่ค่อยรู้สึกตัว คอแข็งชัดเจน จึงได้ทำการเจาะน้ำไขสันหลัง พบว่า ความดันสูงมากผิดปกติ น้ำไขสันหลังใส ตรวจนับเซล์ลได้ 271 เซล์ล ต่อ ลบ.มม ลักษณะเหมือนลิย์มโฟซัย ย้อมด้วย indian ink พบเชื้อ C neoformans น้ำตาลในน้ำไขสันหลัง 40 มก. ต่อ 100 มล. โปรตีน 252 มก. ต่อ 100 มล. น้ำตาลในเลือด 210 มก. ต่อ 100 มล.

## การรักษา

เริ่มด้วย Amphotericin B 12.5 มก. แล้วเพิ่มเป็น 25,50,75 มก. เป็นเวลา 38 วันต่อมาได้ให้ 5 FU ขนาด 4000 มก./ ต่อวันเป็นเวลา 17 วัน ได้ตรวจสภาพของตับไตเม็ดเลือดขาว อยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยได้เพาะเชื้อจากน้ำไขสันหลังหนึ่งครั้งแล้วไม่ขึ้น หยุดการรักษา ผู้ป่วยหายปวดศีรษะ แต่มีอาการความจำเสื่อม หลังการรักษาแล้ว 2 ปี ยังมีชีวิตอยู่



**น้ำไขสันหลัง แสดง** budding yeast ของ C. neoformans (Indian ink stain)

## วิจารณ์

ตั้งแต่ปี 2499 เมื่อเริ่มพบ คริปโตคอคโคซีส รายแรกในประเทศไทยแล้ว ก็มีรายงานว่าตรวจพบโรคนี้บ่อยขึ้น ส่วนใหญ่จะรายงานจากส่วนกลาง คือในกรุงเทพฯ เท่านั้น ผู้ป่วยจากต่างจังหวัดเข้ามารับการตรวจวินิจฉัยในกรุงเทพบ้าง จากการสำรวจพบเชื้อแพร่กระจายอยู่ตามส่วนต่าง ๆ ของประเทศ คิดว่าถ้าแพทย์ในต่างจังหวัดตั้งใจเผ้าระวังโรค ก็คงจะวินิจฉัยได้มากขึ้น การย้อมเชื้อด้วย indian ink ก็ทำได้ง่าย จึงควรทำทุกรายในผู้ป่วยที่รับการเจาะหลัง

การรักษาด้วย 5 FU+ Amphotiricin B ได้ผลน่าพอใจ แต่มี Toxicity มากจนบางครั้งผู้ป่วยเสียชีวิตจากฤทธิ์ของยา ส่วน Miconazole ยังมีข้อขัดแย้งอยู่ว่า ไม่สามารถกำจัดเชื้อออกจากระบบส่วนกลางได้หมด (12) หลังการรักษาแล้ว อาจมีโรคแทรกซ้อน Communicating Hydrocephalus ดังนั้น การป้องกันไม่ให้เกิดโรคนี้ขึ้น จึงเป็นการดีที่สุด

การป้องกันไม่ให้เกิดโรคนี้ ก็คือให้ความรู้แก่ประชาชนว่าสาเหตุของโรคที่สำคัญมาจากมูลนก โดยเฉพาะนกพิราบ ผู้ที่เลี้ยงนกจึงควรทำความสะอาดกรงให้ถูกแสงแดด และ

หลีกเลี่ยงไม่สูดฝุ่นละอองจากกรงนก หรือในที่สุดไม่เลี้ยงนกที่เป็นพาหนะนำเชื้อเสียเลย น้ำนมก็มีโอกาสติดเชื้อได้ ถ้าวัวนั้นเป็นโรค เพราะฉะนั้นควรดื่มน้ำนมที่ผ่านการพาสเจอไรส์

## เอกสารอ้างอิง


1. Beeson and Mcdermott: Textbook of Medicine 12th ed Philadelphia. Saunders. 1967, p 307-308
2. ทินรัตน์ สถิตนิมานการ, สุภา ณ. นคร, มาเรียว ริกันตี. คริปโตคอคโคซิส, รายงานรายแรกของเมืองไทย จ.พ.ส.ท 2503 43 : 78—99.
3. ประมวล สุนากร, วิณา วิภาสพันธ์. กมลวัฒน์ วินิจฉัยกุล, คริปโตคอคโคซิส, เวชสารกรมการแพทย์ ปีที่ 16. ฉบับที่ 1 16 21
4. อมร ลีลารัศมี, สมหวัง ล่านชัควิจิตร, อมใจ ลีลารัศมี, นงนุช ศรีปฐมสวัสดิ์ คริปโตคอคโคซิส, รายงานผู้ป่วย 19 ราย, จุลสารชมรมแพทย์โรคติดเชื้อ แห่งประเทศไทย 2526; 2 : 52—61
5. Jawetz, Enert; Review of Medical Micrbiology th. 14 ed. Lange Medical Publications 1980, p 301-303
6. มาลี นิสัยสรการ. คริปโตคอคคัส นีโอฟอร์แมนส์ จากมูลนก ในประเทศไทย ตอน 1 - 2. 1972 วารสาร สมาคมแพทย์ทหารแห่งประเทศไทย 14. 30 47
7. นงนุช ศรีปฐม,สวัสดิ์ และ ประหยัด ทัศนาภรณ์, เชื้อราที่ทำให้เกิดการติดเชื้อที่ปอดและชนิดแพร่กระจาย. จุลสารชมรมแพทย์โรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย 2524 4 (6) 362 -367
8 Taylot, Robert L and Chiraphum Duangmani. Occurrence of Cryptococcusis neoformans in Thailand. Am. founal of Epidemiology vol. 87, No 2: 318-321.
9. Bennett, John E. et el. A Comparison of Amphotericin B alone and Combined with flucytosine in the Theatment of Cryptococcal Meningitis N E J M, vol 310 ; No 3 : 126-133.


❋ ❋ ❋