

บทความพิเศษ

Febrile Neutropenia

สมบัติ ลีลาสุภาศรี

หน่วยโรคติดเชื้อ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Febrile neutropenic ตามนิยามของ American Society of Clinical Oncology คือผู้ป่วยที่มีจำนวนนับของเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil น้อยกว่า 500 ตัว/ลบ.มม. และมีไข้วัดด้วยปรอทวัดใช้ทางปากสูงกว่าหรือเท่ากับ 38.5°C นานกว่า 1 ชั่วโมง ซึ่งพบได้บ่อยมากในผู้ป่วยที่มีปัญหาไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia) หรือ reticuloendothelial malignancy หรือผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีผลต่อการกดไขกระดูก เป็นต้น

ไข้อาจจะเป็นอาการนำของโรคมะเร็งโดยเฉพาะมะเร็งเม็ดเลือดขาว (RE malignancy) โดยไม่มีการติดเชื้อร่วมด้วยก็ได้ จึงเป็นการยากมากที่จะวินิจฉัยว่าไข้มาจากสาเหตุใดกันแน่ การตรวจร่างกายที่ละเอียด ลักษณะของไข้ที่มีอาการหนาวสั่นชัดเจน (มักจะเป็นจากการติดเชื้อ) หรือการตรวจพบสิ่งผิดปกติต่อไปนี้ จะเป็นเครื่องบ่งชี้ว่าไข้มาจากการติดเชื้อ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 Findings suggestive of microbial infection rather than fever secondary to underlying disease

- Appearance of skin lesions
- Change in mental status
- Consumption coagulopathy, particularly thrombocytopenia
- Hemolysis
- Hyperventilation or respiratory alkalosis or both
- Hypotension
- Increased fluid volume requirements
- Localized pain
- Metabolic acidosis
- Oliguria

สำหรับเชื้อก่อเหตุจะมีได้ตั้งแต่แบคทีเรีย เชื้อรา ไวรัส และอื่นๆ มีอาการแสดงบางอย่างที่สัมพันธ์กับเชื้อก่อเหตุที่ทำให้แพทย์พอจะคาดเดาได้ว่าเชื้อที่อาจเป็นสาเหตุนั้นคือเชื้ออะไรบ้างดังในตารางที่ 2,3,4

ตารางที่ 2 Infectious disease syndromes and etiologic agents in the compromised host:disseminated disease with skin lesions

Bacteria

- *S. aureus*
- Gram-negative bacilli
 - *P. aeruginosa*
 - *Aeromonas hydrophila*
 - Marine vibrios (halophilic)
- *Nocardia species*

Fungi

- *Aspergillus*
- *Zygomycetes*
- *Candida species*
- *Cryptococcus neoformans*
- *Trichosporon species*

Viruses

- Herpes simplex
- Varicella-zoster

ตารางที่ 3 Infectious disease syndromes and etiologic agents in the compromised host:central nervous system infection

Bacteria

- *Listeria monocytogenes*
- *Nocardia species*
- *S. aureus*
- *P. aeruginosa*
- *M. tuberculosis*

Fungi

- *Cryptococcus neoformans*
- *Aspergillus fumigatus*
- *Zygomycetes (Mucor and Rhizopus)*
- *Candida species*

Viruses

- Varicella-zoster
- Herpes simplex

ตารางที่ 4 Infectious disease syndromes and etiologic agents in the compromised host:pathogens in the head and neck

Bacteria

- Anaerobes
- Aerobes
 - Streptococci and gram-negative rods, particularly *P. aeruginosa*

Fungi

- *Candida*
- *Aspergillus*
- *Zygomycetes*
- *Histoplasma capsulatum*

Viruses

- Herpes simplex
- Cytomegalovirus

คนไข้หลายรายที่แยกเชื้อไม่ได้จากเลือด และไม่มีอวัยวะหรือแบบที่ติดเชื้อชัดเจน แม้จะให้การ รักษาด้วยยาปฏิชีวนะ และยาต้านเชื้อราแล้วไข้ไม่ลด ลงคนไข้กลุ่มนี้มักเป็นไข้จากโรคของผู้ป่วยเอง มีโรค มะเร็งหลายชนิดที่มีไข้เป็นอาการนำ ดังได้รวบรวมใน ตารางที่ 5

สำหรับอาการแสดงทางผิวหนังจะมีได้ตั้งแต่ เป็นผื่น, vesicles, macules, vasculitis, infarcts, ulcers

สำหรับเชื้อ *P. aeruginosa* ที่มีรอยโรคที่ผิวหนัง มักเป็นแบบที่เรียกว่า “ecthyma gangrenosum” พยาธิสภาพเป็น vasculitis โดยอาการเริ่มแรกจะเป็น macule ก่อนแล้วขยายกว้างขึ้นโดยมีขอบแดงต่อมา macule จะนูนเล็กน้อย และคลำได้ชัดเจน (induration) ซึ่งจะกลายเป็น vesicle และขยายใหญ่ขึ้นจนเป็น bullous และบริเวณกลางของรอยโรคมักจะมี necrosis และเป็นแผลโดยมีสเก็ดลีดาอยู่บนแผลดูแล้วเหมือนรอย

ตารางที่ 5 Fever and neoplasia

Neoplasia	Often	Occasional	Rare
Hematologic malignancies			
● Acute myelogenous leukemia	+		
● Acute monocytic leukemia		+	
● Chronic myelocytic leukemia (blast crises)		+	
Acute lymphocytic leukemia	+		
● Chronic lymphocytic leukemia			+
● Hodgkin's disease	+		
● Non-Hodgkin's lymphoma		+	
● Multiple myeloma		+	
Solid tumors (without obstruction or metastatic tumor)			
● Adrenal carcinoma and pheochromocytoma	+		
● Hepatoma	+		
● Hypernephroma	+		
● Hypothalamic tumor		+	
● Ovary			+
● Pancreas		+	
● Testicles		+	
● Thyroid		+	
● Bowel			+
● Breast			+
● Colon			+
● Lung			+

บูห์รีจี โดยทั่วไปแล้วมักจะพบรอยโรคแบบนี้เพียงแห่งเดียว โอกาสน้อยมากที่จะมีมากกว่าหนึ่ง และบริเวณที่ชอบเป็นมักอยู่แถว perirectal area และบริเวณขาหนีบ นอกจากนี้เชื้อ *P. aeruginosa* มักจะทำให้เกิดรอยโรค cellulitis ที่บริเวณรอบทวารหนัก ซึ่งไม่ค่อยเป็นฝีเท่าใดนัก เนื่องด้วยเม็ดเลือดขาวดำ และบางครั้งก่อให้เกิด thrombosed hemorrhoids ได้เช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตาม ecthyma gangrenosum ไม่ใช่รอยโรคบนผิวหนังที่เกิดจากเชื้อ *Pseudomonas* เพียงเชื้อเดียวยังมีเชื้อแกรมลบทรงแท่งที่ทำให้รอยโรคดังกล่าวได้ อาทิเช่น *Aeromonas hydrophila* และกลุ่ม marine vibrio (parahemolyticus, alginolyticus และ vulnificus) หรือแม้แต่เชื้อรา *Aspergillus* และ *Zygomycetes* เกิดแพร่กระจาย (dissemination) รอยโรคผิวหนังมีสภาพเหมือน ecthyma gangrenosum เช่นเดียวกัน เชื้อ candida เป็นเชื้อราที่พบเป็นเชื้อก่อเหตุที่พบบ่อยมากในผู้ป่วยที่มี neutrophil ต่ำ รอยโรคที่

ผิวหนังมักเป็น maculopapular บางครั้งอาจจะมีหนองซึ่งแสดงว่าการตอบสนองของเม็ดเลือดขาวยังคงมีอยู่ จากตารางที่ 2-4 ดังกล่าวได้แสดงเชื้อที่เป็น pathogen ในอวัยวะหรือระบบที่มีการติดเชื้อ แต่ยังมีผู้ป่วยจำนวนมากที่มาพบแพทย์ด้วยอาการไข้เพียงอย่างเดียว ตรวจไม่พบบริเวณที่ติดเชื้อชัดเจน คนไข้กลุ่มนี้มีการติดเชื้อในกระแสโลหิต การเพาะเชื้อจากกระแสเลือดจะให้ผลลบภายใน 3 วัน และมักเป็น pyogenic bacteria ถ้าเกินกว่า 3 วัน แล้วแยกไม่ได้ เชื้อก่อเหตุจากเลือด โอกาสที่จะให้ผลลบตามมามีไม่เกินร้อยละ 10 สำหรับที่ รพ.พระมงกุฎเกล้า ได้เก็บข้อมูลจากการเพาะเชื้อจากเลือดในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 500 ตัว/ลบ.มม. และมีไข้ เมื่อ 1 ม.ค. 2539 จนถึง 30 มิ.ย. 2540 จากผู้ป่วย 67 คน แยกเชื้อได้ 35 คน คิดเป็นร้อยละ 52.2 เชื้อก่อเหตุที่แยกได้ตาม

เมื่อดูรายงานจากต่างประเทศจะเห็นว่าเชื้อที่เป็นสาเหตุการตายแลเป็นเชื้อที่แยกได้บ่อยที่สุดคือ *P. aeruginosa* และ *E. coli* ซึ่งคล้ายกับ รพ.ร.ร.6 ที่มีสองเชื้อนี้เป็นสาเหตุนำ แต่ต่างกันที่ว่า แกรมบวก โดยเฉพาะ *Staphylococcus aureus* ไม่พบในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า แต่ที่ต่างประเทศพบบ่อยขึ้น นอกจากนี้เชื้อราไม่เคยแยกได้เลยจากเลือดผู้ป่วย เพราะเทคนิคในการแยกเชื้ออาจจะยังไม่ดีพอ หรือมีผู้ให้ข้อสังเกตว่าเชื้อ candida อาจแพร่กระจายไปตามท่อน้ำเหลืองไปยังอวัยวะต่างๆ ทำให้ตรวจจับไม่ได้จากการเพาะเชื้อจากเลือด

Clinical approach to fever : history and examination

หัวใจสำคัญของการดูแลผู้ป่วยทางอายุรศาสตร์คือการซักประวัติและตรวจร่างกายโดยละเอียด เช่นเดียวกันกับการดูแลผู้ป่วย febrile neutropenia การซักประวัติเพื่อให้ทราบว่ามีคัมภีร์ที่ผิดปกตินั้น เป็นจากตัวโรคเองหรือเป็นผลจากการรักษา ซึ่งพอจะสรุปหัวข้อสำคัญที่แพทย์จะต้องซักประวัติให้ครอบคลุม

ตารางที่ 6 เชื้อก่อเหตุที่แยกได้จากเลือดในผู้ป่วย febrile neutropenia จำนวน 35 คน จากทั้งหมด 67 คน (1 ม.ค. 2539 - 30 มิ.ย. 2540)

<i>E.coli</i>	16	ตัวอย่าง (8 ราย)
<i>K.pneumoniae</i>	6	ตัวอย่าง (4 ราย)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	ตัวอย่าง (2 ราย)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	ตัวอย่าง (9 ราย)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	ตัวอย่าง (1 ราย)
<i>Aeromonas hydrophila</i>	2	ตัวอย่าง (4 ราย)
<i>Salmonella group D</i>	2	ตัวอย่าง (1 ราย)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	ตัวอย่าง (2 ราย)
<i>Streptococcus sp.</i>	2	ตัวอย่าง (1 ราย)
<i>Corynebacterium sp.</i>	2	ตัวอย่าง (2 ราย)
<i>Bacillus cereus</i>	1	ตัวอย่าง (1 ราย)
<i>Bacillus sp.</i>	1	ตัวอย่าง (1 ราย)

ตารางที่ 7 Organisms implicated in fatal septicemic infections

Organism	Hersh et al.				
	Change et al. ³⁵ Levine et al. ³⁴ Hughes ³³				
	1954-1959	1960-1993	1966-1972	1956-1971 ^c	1962-1969 ^d
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24.6	34.4	18.1	16	36.7
<i>Escherichia coli</i>	21.6	12.8	18.8	–	19.3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6.7	12.8	18.7	34	5.1
Other bacilli	–	–	18.8	–	9.0
<i>Staphylococcus aureus</i>	23.9	4.8	2.0	NA	11.0
Fungi	8.2	23.8	NA	13	33.5
Multiple organisms	Na ^b	NA	22 ^c	3	1.2
Total number on which calculation based		366	149	462	115

^aExpressed as percentage of total
^bThis figure includes *E. coli*, *K. pneumoniae*, and other bacilli

ดังหัวข้อต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคนี้เมื่อใด มีการทำหัตถการอะไรบ้าง ถ้าเป็นคนไข้มาครั้งแรก ประวัติตรงนี้สามารถข้ามไปได้
2. โรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ในระยะใดของโรค เช่นเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองแพร่กระจายทั่วตัว หรือโรคที่เป็นอยู่มีความรุนแรงมาก (ชนิดของเซลล์)
3. มีการรักษาอย่างไรบ้างหลังจากได้รับการวินิจฉัยแล้วโดยเน้นยาเคมีบำบัดทั้งหมดได้มากที่สุดกี่ครั้งสุดท้ายผู้ป่วยได้เมื่อใด
4. เคยมีการติดเชื้อมาก่อนหรือไม่ ยาปฏิชีวนะที่เคยได้มีอะไรบ้าง ซึ่งแพทย์จะต้องดูจากเวชระเบียนครั้งก่อน หรือดูจากสรุปประวัติการรับตัวเข้ารักษาครั้งก่อนๆ จาก OPD card
5. มีอาการอื่นๆร่วมหรือไม่นอกจากไข้แล้ว เพื่อบ่งว่ามีการติดเชื้อเฉพาะที่บางอวัยวะ หรือระบบใดระบบหนึ่งของร่างกาย เพื่อเป็นแนวทางว่าใช้ครั้งนี้ น่าจะมาจากติดเชื้อมากที่สุด
6. ประวัติการท่องเที่ยว อาหาร และการสัมผัสคนป่วยคนอื่นๆ มาก่อนมีใช้ครั้งนี้ทั้งนี้เพื่อช่วย

แยกว่าการติดเชื้อครั้งนี้เป็นการติดเชื้อนอกโรงพยาบาลหรือไม่ มีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยปฏิบัติตัวเรื่องการรับประทานอาหารไม่ถูกต้อง โดยขาดการแนะนำจากแพทย์ผู้ดูแลรักษา ซึ่งควรจะเน้นเรื่องความสะอาดของอาหารและ อนามัยส่วนบุคคล อาหารใดบ้างที่ห้ามจากประสบการณ์มีผู้ป่วยคนเดียวกันต้องรับเข้ารักษาในโรงพยาบาลหลายครั้งด้วยโรคท้องร่วง เพราะรับประทานส้มตำประจำทั้งๆ ที่เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว และอยู่ระหว่างการให้ยาเคมีบำบัด

7. มีโรคแทรกซ้อนหรือไม่จากการรักษาครั้งที่ผ่านๆ มา เช่นการแพ้ยา และมีข้อเสียของยา

การตรวจร่างกายจะต้องตรวจละเอียดไม่ควรมีน้อยกว่า 30 นาที แพทย์จะต้องคำนึงถึงว่าผู้ป่วยมีเม็ดเลือดขาวน้อยมาก ดังนั้นการตอบสนองต่อการติดเชื้อ อาทิเช่นการอักเสบเฉพาะที่ อาจจะไม่ได้เด่นชัด ไม่มีหนอง หรือ exudate อื่นๆ ชัดเจน เมื่อเป็นปอดอักเสบ ก็อาจจะไม่เ้มามาก ฟังเสียงหายใจปกติก็เป็นได้ อย่างไรก็ตามผิวหนังแดง ซึ่งเป็นอาการแสดงอย่างหนึ่งของอาการอักเสบจะเป็นอาการแสดงที่เชื่อถือได้มากที่สุดว่ามีการติดเชื้อเฉพาะที่ตรงนั้น สำหรับคนไข้

กลุ่มนี้ การตรวจร่างกายพอจะสรุปได้ดังนี้

1. ตรวจทางระบบประสาท จะต้องประเมินความรู้สึกตัวของผู้ป่วย ตรวจเส้นประสาทสมอง และที่สำคัญต้องดู optic fundi

2. ตรวจทางผิวหนังต้องดูละเอียดทั้งตัว เพื่อจะดูว่ามี embolic phenomenon หรือไม่โดยเฉพาะบริเวณรอบๆ ทวารหนักต้องดูทุกครั้ง

3. ตรวจเยื่อในปาก

4. ตรวจตำแหน่งที่มีการใส่สายเพื่อให้ยา หรือเพื่อวัตถุประสงค์อื่นๆ ว่ามีการอักเสบหรือไม่ นอกจากนี้ตำแหน่งที่เคยมีการทำหัตถการก็ต้องดูอย่างละเอียด

5. ตรวจตามระบบอื่นๆ อย่างละเอียดทุกขั้นตอน

6. สำหรับการตรวจทางทวารหนัก (PR) ให้กระทำทุกครั้งที่มีผู้ป่วยมีอาการผิดปกติที่ขึ้นว่า อาจจะมีการติดเชื้อที่บริเวณนั้น

7. การเจาะน้ำไขสันหลัง จะกระทำต่อเมื่อมีข้อบ่งชี้ชัดเจนในกรณีที่มีผู้ป่วยมีเกร็ดเลือดต่ำกว่า 40,000/ลบ.มม. ควรให้เกร็ดเลือดก่อนแล้วค่อยเจาะจะปลอดภัยกว่า

Investigation in immunocompromised host

คงไม่แตกต่างไปจากผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติ อาทิเช่น การเพาะเชื้อจากเลือดหรือสิ่งคัดหลั่งอื่นๆ ที่สงสัยว่าจะมีการติดเชื้อ สิ่งที่สำคัญมากสิ่งหนึ่งคือการติดต่อสื่อสารระหว่างแพทย์ผู้รักษากับเจ้าหน้าที่ทางห้องปฏิบัติการจะต้องประสานกันเมื่อแพทย์ต้องการให้ทำอะไรเป็นพิเศษ การใช้ serology เข้ามาช่วยวินิจฉัยเชื้อก่อเหตุในคนไข้กลุ่มนี้มักจะไม่ค่อยได้ผล เพราะผู้ป่วยอาจไม่มีปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันตัวเชื้อที่ก่อเหตุ ยกเว้นการหาติเจนของเชื้ออาจจะช่วยได้ อาทิเช่น cryptococcus antigen หรือการหา viral hepatitis A-D ก็เป็นสิ่งที่เชื่อถือได้ ในปัจจุบันมีการใช้เทคนิคขั้นสูงมาช่วยวินิจฉัย ทำให้ invasive procedure ลดลงไป อาทิเช่นการใช้ CT หรือ MRI มาแทน

lymphangiography เป็นต้น การทำ biopsy หรือ bronchoscope จะต้องทำด้วยความระมัดระวัง เพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีปัญหาเรื่องเลือดออกง่าย และอาจติดเชื้อจากหัตถการนั้นๆ จังหวะการทำหัตถการที่มีอัตราเสี่ยงดังกล่าวมีความสำคัญมาก แพทย์มักจะตัดสินใจเมื่อสภาวะต่างๆ สายไปเสียแล้ว เช่นเกร็ดเลือดต่ำมากมีเลือดออกง่ายอยู่แล้ว เป็นต้น การให้ยาแล้วเปลี่ยนไปเรื่อยๆ โดยไม่พยายามสอบสวนหาสาเหตุของเชื้อก่อเหตุเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้การทำการหัตถการเข้าไป

Initial antimicrobial therapy

สำหรับผู้ป่วยที่มี neutrophil ต่ำกว่า 500 ลบ./มม. เมื่อมีไข้จะต้องรีบหาสาเหตุของเชื้อก่อเหตุ และให้ยาปฏิชีวนะไปก่อน จนกว่าจะพิสูจน์ทราบที่หลังว่าไข้เป็นจากสาเหตุอื่น การใช้สถิติของเชื้อก่อเหตุที่อวัยวะหรือระบบนั้นๆ จะช่วยให้แพทย์ใช้ยาปฏิชีวนะที่เจาะจงมากยิ่งขึ้น การทำการเฝ้าระวังโรค (surveillance) ของแต่ละสถาบัน จะมีประโยชน์ในการตัดสินใจใช้ยาดียิ่งขึ้น เพราะการนำสถิติของเชื้อก่อเหตุจากต่างประเทศจะทำให้การรักษาผิดพลาดไป และก่อให้เกิดสูญเสียทางเศรษฐกิจ ตารางที่ 8 เป็นการรวบรวมสาเหตุการตายในคนไข้มะเร็งเม็ดเลือดขาว ซึ่งจะเห็นได้ว่าโรคติดเชื้อเป็นสาเหตุการตายมากที่สุด ยิ่งถ้ามีการรักษาประคับประคองที่ดี ธรรมชาติของโรคมีประสิทธิภาพที่ดี การตายจากเลือดออกง่ายจะลดน้อยลงไปมาก

แม้จะสอบสวนหาสาเหตุก่อเหตุละเอียดอย่างไรก็ตามการเพาะเชื้อมักจะอยู่ระหว่างร้อยละ 20-60 ตามตารางที่ 9 ซึ่งของ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าใกล้เคียงกันกับต่างประเทศ อาจเป็นเพราะใช้เทคนิค Bact T Alert system เข้ามาช่วย

การรักษา

ในคนไข้ febrile neutropenia จำเป็นต้องรักษาโรคติดเชื้อก่อนที่จะสรุปว่าไข้เกิดจากโรคมะเร็ง

ตารางที่ 8 Primary causes of death in acute leukemia or hematologic malignancy

Investigator	Site	Years	Population	Number	Infection	Hemorrhage	Both	Others
				of patients	(%)	(%)	(%)	(%)
Hersh et al.	NCI	1954–1963	Acute leukemia	366	37.7	20.5	31.7	–
Viola	Yale	1951–1966	Acute leukemia	78	40	33	7	20
Hughes	St. Jude's	1962–1969	Acute childhood leukemia	199	45	–	33	22
Levine et al.	NCI	1965–1971	Hematologic malignancy	450	69	11	10	10
Chang et al.	M.D. Anderson	1966–1972	Adult acute leukemia	315	66	15	9	10
Feld and Bodey	M.D. Anderson	1966–1973	Malignant lymphoma	206	51	9	–	40
Estey et al.	M.D. Anderson	1973–1979	Acute leukemia	123	49	11	20	20

^aInfection and hemorrhage pooled together.
^bOrgan failure and electrolyte imbalance, 23%; neoplasia; infarction, 6%

หลังจากเพาะเชื้อจากเลือด และแหล่งที่สงสัยว่า อาจจะมีการติดเชื้อแล้ว แพทย์ผู้รักษาจะต้องตัดสินใจ การให้ยาปฏิชีวนะในขณะที่ไม่ทราบผลการเพาะเชื้อ หรือจากการย้อมแกรม จากรายงานทั้งใน และต่าง ประเทศพบว่าแกรมลบจะเป็นสาเหตุสำคัญ และ *P. aeruginosa* จะเป็นเชื้อที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตบ่อยที่สุด ดังนั้นการให้ยามาเชื้อครั้งแรกนี้ ควรครอบคลุมแกรมลบโดยมีหลักเกณฑ์ดังนี้

ตารางที่ 9 Documentation of Infection in the Febrile Neutropenics

Investigators	Year	Disease	Total number	Documented	Other	Unexplained
			of episodes/ total patients	Infection (%)	Cause (%)	fever (%)
Silver et al.	1955–1956	AcLK	92/36	48	16	36
Raav et al.	1960 ^b	AcLK	149/55	68	6	26
Boggs and Frei	1960 ^b	LK, Lymphoma	162/97	40	6	54
Bodey et al.	1966–1972	AcLK	1849/494	64	1	35
Goodall and Vosit	1971–1972	AcLK	45/24	24	–	76
Burke et al.	1965–1973	AcLK	180/104	66	8	26
Athinson et al.	1974 ^b	AcLK, aplasia	100/56	62	6	32
Young et al.	1974–1976	AcLK, aplasia	353/198	33	–	67
Wade et al.	1981 ^b	AcLK	121/92	18	–	82
Pizzo et al.	1986 ^b	AcLK, solid tumor	612/318	28	–	71

^aAcLK, acute leukemia
^bYear published.

ตารางที่ 10 Summary of recommendation for empiric therapy

- I. Neutropenia (neutrophils $< 500/\text{mm}^3$) or rapidly falling WBC:
Aminoglycoside (tobra mycin or amikacin + β -lactam (piperacillin, azlocillin, ceftazidime, (Cephalosporin can be used in penicillin allergy manifested by rash; otherwise use aztreonam + vancomycin.)
- II. Neutropenia plus (one or more):
Creatinine 1.2 mg/dL or greater
Age ≥ 60 years
Eighth-nerve damage
Potential nephrotoxic medication
Ceftazidime + piperacillin
- III. Neutrophil count greater than $500/\text{mm}^3$ (stable):
Aminoglycoside + first generation cephalosporin (oxacillin or nafcillin)
or
Third-generation cephalosporin (alone)
or
Imipenem (alone)
- IV. Add therapy in specific situation:
Diffuse lung infiltrates: trimethoprim-sulfamethoxazole
Multiple areas of lung consolidation: erythromycin or clarithromycin
Catheter site inflammation/pain: vancomycin or fosfomycin
Severe diarrhea or abdominal symptoms: metronidazole

จะสังเกตได้ว่าแต่ละขนานของยามักเป็นยา 2 ตัวเสมอ ตัวหนึ่งจะเป็นยาในกลุ่ม aminoglycoside (amikacin, tobramycin, netilmycin) อีกตัวเป็นยาในกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *P. aeruginosa* หรือ กลุ่มเพนนิซิลลินที่มีฤทธิ์ต่อเชื้อดังกล่าว แม้ว่าจะมีรายงานการให้ยาเพียงตัวเดียวที่รักษา febrile neutropenia ได้อาทิเช่น การใช้ ceftazidime หรือ imipenem หรือ cephalosporin รุ่นที่ 4 (cefpirome, cefepime) ก็ตามแต่ผู้เชี่ยวชาญทางโรคติดเชื้อยังคงให้ยา 2 ขนานร่วมกันจะดีกว่าด้วยเหตุผลดังนี้

1. ป้องกันการดื้อยาได้ดีกว่าการให้ยาขนานเดียว
2. เสริมฤทธิ์ซึ่งกันและกัน อาจกำจัดเชื้อ

จากกระแสโลหิตได้เร็วขึ้น

3. การครอบคลุมเชื้อจะกว้างกว่าการใช้ยาตัวเดียว

การให้ยารานานเท่าใดจึงจะหยุดยาได้ในกรณีที่ทราบเชื้อก่อเหตุที่แน่นอน การให้ยาและใช้ลดลงจนเป็นปกติอย่างน้อย 3 วัน ซึ่งส่วนใหญ่จะอยู่ระหว่าง 10-14 วัน นอกจากใช้ลดลงแล้วอาการที่เคยบ่งบอกว่ามีการติดเชื้อตรงไม่พบแล้วก่อนจะหยุดยา ในบางครั้งใช้ลดลงจริงแต่อาการไม่สบายยังคงมีอยู่ในรายแบบนี้ควรจะมีระยะเวลาการให้ยาปฏิบัติจนกว่า neutrophil จะสูงเกินกว่า 500 ตัว/ลบ.มม. แต่บางท่านแนะนำให้หยุดเมื่อทุกอย่างปกติ โดยไม่คำนึงถึงจำนวนนับของ neutrophil โดยทั่วไปแล้ว การจะเห็น

ผลการรักษาในทางที่ดีขึ้นหรือไม่ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะใช้เวลาเฉลี่ยไม่ต่ำกว่า 4 วัน ดังนั้นแม้ผลเพาะเชื้อจะยังไม่ขึ้น แพทย์ควรจะต้องให้ยาปฏิชีวนะไปอย่างน้อย 7 วัน ในกรณีที่ไข้ไม่ลดลงหลังจากได้ยาปฏิชีวนะแล้ว 7 วัน อาการไม่เลวลง อาจพิจารณาหยุดยาปฏิชีวนะในช่วงนี้ จากข้อมูลของ Pennington และคณะได้ศึกษา febrile neutropenia 43 ครั้ง หลังจากให้ยาปฏิชีวนะที่คิดว่าเหมาะสมแล้วไข้ไม่ลดลงแยกเชื้อก่อเหตุไม่ได้มีทั้งหมด 20 ครั้งทั้งหมดนี้ได้หยุดยาปฏิชีวนะหลังให้ยาครบ 7 วันเท่านั้น แล้วหาสาเหตุของไข้ใหม่พบว่าแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของไข้ไม่ทราบสาเหตุ 20 ครั้งนี้มีเพียง 2 ครั้งเท่านั้น นอกนั้นเป็นจากเชื้อไวรัส เชื้อราหรือเชื้อจากตัวมะเร็ง การศึกษาสนับสนุนการหยุดยาปฏิชีวนะหลังให้ครบ 7 วันแล้ว ในกรณีที่แยกเชื้อก่อเหตุไม่ได้ แต่การศึกษาของ Pizzo และคณะได้ผลตรงกันข้ามโดยศึกษาผู้ป่วย 50 รายที่เป็น febrile neutropenia เมื่อให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมแล้วไข้ไม่ลดโดยแบ่งคนไข่ออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรกหยุดยาปฏิชีวนะทุกตัว กลุ่มที่สองให้ยาปฏิชีวนะต่อไป กลุ่มที่สามให้เพิ่มยาด้านเชื้อราเข้าไป ผลปรากฏว่ากลุ่มแรกมีผู้ป่วยหลายรายที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียบางรายเกิด septic shock กลุ่มที่สองมีอุบัติการณ์การติดเชื้อรามากที่สุด กลุ่มที่สามได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด จึงเห็นได้ว่าการศึกษาสองตัวอย่างนี้ได้ผลตรงกันข้าม ดังนั้นการปฏิบัติต่อผู้ป่วยจะต้องขึ้นกับการตัดสินใจของแพทย์ผู้ดูแลแล้วผู้ป่วยมีโอกาสเกิด sepsis ได้มากน้อยแค่ไหน จากคำแนะนำของคณะกรรมการสมาคมโรคติดเชื้อประเทศสหรัฐอเมริกาได้แนะนำให้เพิ่มยาด้านเชื้อราหลังวันที่ 7 ของการให้ยาปฏิชีวนะในกรณีที่ไข้ไม่ลดลงโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการเลวลง แต่ก็มีความแนะนำให้เริ่ม amphotericin B ตั้งแต่เนิ่นๆ คือหลังจากผลเพาะเชื้อไม่ขึ้น และยังคงมีเชื้ออยู่ ซึ่งมักจะเริ่มวันที่ 4 ของการรักษา การเริ่มให้ยาด้านเชื้อราจะเร็วหรือช้า คงขึ้นกับสถิติการแยกเชื้อของสถาบันนั้นได้มากน้อยแค่ไหน ถ้าพบบ่อยมากอาจจะเริ่มต้นเร็วสำหรับที่ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าไม่มีสถิติที่เป็น

ตัวเลขยืนยันแน่นอนว่าพบเชื้อราเป็นสาเหตุมากเท่าใด การเพิ่ม amphotericin B หลังจากได้ยาปฏิชีวนะ 3 วันแล้วไข้ไม่ลงนั้น จะมีปัญหาเมื่อเวลาจะหยุดยา เพราะหลังจากนี้เมื่อไข้ลดลงแล้วแพทย์จะไม่มีทางทราบเลยว่าไข้ที่ลดลงเป็นจากยาใดกันแน่ บางท่านแนะนำให้ยาต่อไปจนครบ 2 สัปดาห์ และหยุด ถ้าไม่มีผลเพาะเชื้อยืนยันว่าเชื้อก่อเหตุคือเชื้อใด ตารางที่ 11 เป็นการรวบรวมองค์ประกอบต่างๆ ที่ควรนำมาพิจารณาว่าหยุดยาปฏิชีวนะหรือไม่ในกรณีที่ไม่มีผลเพาะเชื้อยืนยัน

อาการแสดงอะไรบางอย่างที่แพทย์จะต้องพึงตระหนักว่าผู้ป่วยน่าจะมีการติดเชื้อราซึ่งพอสรุปได้ดังนี้

1. มีภาพรังสีทรวงอกผิดปกติเกิดขึ้นใหม่ (new pulmonary infiltration) ขณะได้รับ ยาปฏิชีวนะชนิดที่ครอบคลุมเชื้อกว้าง
2. มีเชื้อสา (yeast) ในปากร่วมกับมีอาการของหลอดอาหารอักเสบ (candida esophagitis)
3. ตรวจพบเชื้อสาในปัสสาวะและเส้นสายเชื้อสา (pseudohyphae) โดยผู้ป่วยไม่ได้คาสายสวนปัสสาวะหรือไม่มีความผิดปกติในกายวิภาคระบบทางเดินปัสสาวะ
4. ตรวจร่างกายพบ “embolic phenomenon” โดยเฉพาะมีการอุดตันหลอดเลือดแดง หรือหลอดเลือดดำรวมถึงหลอดเลือดที่สมองด้วย เชื้อราบางชนิดเช่น aspergillus หรือ mucor อาจจะรุกรานหลอดเลือด vena cava หรือ hepatic vein ซึ่งทำให้เกิด Budd-Chiari syndrome ได้

อย่างไรก็ตามแม้จะไม่มีอาการแสดงทั้ง 4 ข้อดังกล่าวข้างบน การให้ amphotericin B หลังจากให้ยาปฏิชีวนะ 7 วัน แล้วไข้ไม่ลดลง แม้ผู้ป่วยจะดูอาการคงเดิม ยังเป็นสิ่งที่ต้องปฏิบัติ ขนาดยา amphotericin B ควรจะเป็น 0.7 มก./น.น. ตัว 1 กก. มีการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาโดยใช้ lipid emulsion amphotericin B พบบางรายงานสรุปว่าการใช้ lipid emulsion จะดีกว่าคือใช้ขนาด 1 มก./น.น. 1 กก. ได้ผลดีเทียบเท่าการให้ amphotericin B 4 มก./กก.

ตารางที่ 11 Factors that affect the decision to stop or continue antibiotics in the face of fever and negative blood culture

Factor	Suggested course
Magnitude of WBC	Stop if $\geq 500/\text{mm}^3$ for 2 days.
Condition of bone marrow	Stop if normocellular and rising by 50% daily increase in peripheral white count even if total $< 500/\text{mm}^3$
Continuation of treatment for underlying disease	Continue antibiotics
Recover of <i>Candida</i> or other fungus from blood or urine	Start amphotericin B
Radiography	
Diffuse infiltration con solidation, cavity	Invasive procedure; consider trimethoprim-sulfa or amphotericin B
Severe esophagitis	Start amphotericin B or fluconazole

(การศึกษาใช้ aspergillus infection) ซึ่งมีการศึกษาอื่นๆ พบว่า emulsion lipid form นั้นมีเภสัชจลนศาสตร์ที่ดีกว่า และข้อเสียต่อน้อยกว่า แต่ราคาที่แพงกว่ากัน มากเป็นเท่าตัวทำให้แพทย์ต้องคิดให้รอบครอบ มีรายงานผลการรักษา invasive aspergillosis ในผู้ป่วย 1223 ราย พบว่าอัตราการตายจะสูงมาก ถ้าเป็นที่สมองร้อยละ 99 รองลงมาคือปอดและโพรงอากาศ (sinus) คือร้อยละ 86 และ 66 ตามลำดับ แต่ถ้าให้ยาต้านเชื้อราถูกต้องและได้นานกว่า 14 วันแล้ว การตอบสนองการรักษาจะอยู่ที่ร้อยละ 54 สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว และร้อยละ 33 สำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก (bone marrow transplant) สำหรับเชื้อสา (yeast) ที่พบบ่อยมากในคนไข้ febrile neutopenia นั้นมักเป็น candida ซึ่งพบว่าแหล่งต้นกำเนิดของ candidemia มาจากการคาสายในหลอดเลือดบ่อยที่สุด เช่น Hickman central venous catheter เป็นต้น รองมาจากทางเดินอาหาร จากการ

ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาเชื้อนี้ระหว่าง amphotericin B กับ fluconazole นั้นถ้าเชื้อไวต่อยาทั้ง 2 ตัวแล้วแทบจะไม่มี ความแตกต่างกัน การตัดสินใจเลือกยาก็ขึ้นกับข้อเสียของยา และราคา ยา สำหรับการเข้ายาป้องกันการติดเชื้อราโดยเฉพาะ candida มีข้อเสียเกิดขึ้นคือ มีการแยกเชื้อนี้ที่ดื้อยาต่อยาที่ใช้ป้องกันซึ่งนิยมใช้กันมากขึ้น fluconazole นอกจากนี้ยังมีการใช้ itraconazole ในสภาพสารละลาย (solution) เพื่อการป้องกันด้วยมีการศึกษาว่าอะไรจะเป็นเครื่องบ่งชี้ว่าผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ มีโอกาสเกิด candidemia ได้ง่าย และอาจช่วยได้โดยการให้ยาป้องกันโดยอาศัยข้อบ่งชี้ดังนี้

1. เพาะเชื้อจาก oral swab บริเวณที่มีการติดเชื้อ ถ้าเชื้อขึ้นมากกว่า 10 CFU (colony forming unit)

2. เพาะเชื้อจากอุจจาระถ้ามี candida ขึ้นมากกว่า 10^3 ต่อกรัมของอุจจาระ แต่สำหรับเมือง

ไทยคงจะยากมากที่จะทำการเพาะเชื้อดังกล่าว ดังนั้น การจะเฝ้าระวังเพื่อป้องกันอาจจะต้องคำนึงถึงผลเสียของการดื้อยา การสูญเสียทางเศรษฐกิจ กับการที่จะรักษาเป็นครั้งคราวไปอย่างไหนจะดีกว่ากันคงต้องมีการศึกษาเปรียบเทียบรวมทั้งคำนึงถึง cost-effectiveness

การใช้ hematopoietic growth factor อาทิเช่น G-CSF หรือ GM-CSF ร่วมกับยาปฏิชีวนะในการรักษา febrile neutropenic นั้นในระยะแรกดูเหมือนมีบทบาทว่าช่วยให้ได้ผลการรักษาดีขึ้น แต่หลังจากมีการศึกษาหลายผลงานมักจะได้ผลขัดแย้งกัน หลายรายงานสรุปว่าการใช้ G-CSF กลับเพิ่มค่าใช้จ่ายขณะที่ผลการรักษาคงเดิม ดังนั้นจากคำแนะนำโดย American Society of Clinical Oncology กล่าวว่าไม่ควรใช้ CSF พร่ำเพ้อหรือทุกรายของ febrile neutropenia ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยติดเชื้อแล้ว มีโอกาสเสียชีวิตค่อนข้างสูง ดังนี้

1. ผู้ป่วยปอดอักเสบ (pneumonia)
2. septic shock
3. การติดเชื้อราที่ให้ยารักษาแล้วไม่ค่อย

ได้ผล (disseminated form)

สรุป

Febrile neutropenia คือผู้ป่วยที่มี neutrophil ต่ำกว่า 500 ตัว/ลบ.มม. และมีไข้มากกว่า 38.5 °C นานกว่า 1 ชม. ประมาณร้อยละ 20 ถึง 60 จะเกิดจากการติดเชื้อที่สามารถแยกเชื้อได้จากกระแสโลหิต การวินิจฉัยกระทำได้ค่อนข้างยากเนื่องจากผู้ป่วยมีข้อจำกัดในการทำหัตถการที่อาจจะทำให้เลือดออกได้ง่ายและควบคุมยาก การอาศัย serology (ดูภูมิคุ้มกัน) อาจจะไม่ช่วย เนื่องจากเป็นผู้ป่วยภูมิคุ้มกันไม่ดีอยู่ก่อนแล้ว การใช้เทคนิคขั้นสูงมาช่วยการวินิจฉัยยังเป็นสิ่งห่างไกลสำหรับประเทศไทย การให้ empirical treatment ไปก่อนโดยอาศัยหลักการครอบคลุมเชื้อก่อเหตุให้กว้างและโดยเฉพาะคุมเชื้อที่เป็นสาเหตุการตายมากที่สุดก่อน แล้วค่อยปรับ

เปลี่ยนเมื่อทราบผลความไวของเชื้อต่อมา แพทย์ที่ดูแลจะต้องใช้ความสามารถในการตรวจร่างกายโดยละเอียดและตรวจทุกครั้งที่มีการรักษาไม่ได้ผล การสังเกตและติดตามอาการอย่างใกล้ชิดจะช่วยให้การดูแลได้ผลดีขึ้น ในปัจจุบันมียาปฏิชีวนะที่ดีทำให้อัตราการตายจากการติดเชื้อลดลงไม่ถึงร้อยละ 5 อย่างไรก็ตามการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งควรจะต้องคำนึงถึง quality of life, performance score (Karnofsky score) ตลอดจนค่าใช้จ่ายที่จะเสียไปว่ามี costbenefit หรือไม่ เพื่อการรักษาที่ดีและประหยัด

เอกสารอ้างอิง

1. Cometta A, Calandra T, Gaya H. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto (GIMEMA) Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40: 1108-15.
2. De Pauw BE, Dompeling EC. Antibiotic strategy after the empiric phase in patients treated for a haematological malignancy. *Ann Hematol* 1996;72: 273-9.
3. Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996;23:608-15.
4. Gonzalez CE, Couriel DR, Walsh TJ. Disseminated zygomycosis in a neutropenic patient: successful treatment with amphotericin B lipid complex and granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Infect Dis* 1997;24:192-6.
5. Guiot HFL, Fibbe WE, van't Wout JW. Prevention of invasive candidiasis by fluconazole in patients with

- malignant hematological disorders and a high grade of candida colonisation [Abstract LM33]. 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, 1996.
6. Howard JP. Prophylaxis and therapy of infections in neutropenic patients. *Current Opinon in Infectious Diseases* 1996;9:218-22
7. Infectious Diseases Society of America:Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990;161:381-96.
8. Lowell SY. Fever and septicemia. Management of infection in leukemia and lymphoma. In: Robert HR, Lowell SY,eds. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*. Plenum Publishing Corporation, New York, 1994:551-73.
9. Pennington JE. Fever, neutropenia, and malignancy: A clinical syndrome in evolution. *Cancer* 1997;39:1345-9.
10. Pizzo PA, Robichand KJ, Gill FA, et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-6.
11. Wingard JR, Elfenbein FJ. Host immunologic augmentation for the control of infection. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:345-64.