

## บทความทั่วไป

## โรคปอดบวมเนื่องจากเชื้อ *Pneumocystis carinii* (PCP) *Pneumocystis carinii* Pneumonia (PCP)

ไพโรจิตร ตานัน\*

ในปี ค.ศ.1906 Chagas<sup>1</sup> ได้พบเชื้อ *Pneumocystis carinii* เป็นครั้งแรกในหนูตะเภาที่ติดเชื้อ *Trypanosoma* และเข้าใจว่าเป็นระยะสืบพันธุ์ (Sexual states) ของเชื้อ *Trypanosome cruzi* ต่อมา Carini ก็พบเชื้อนี้ในหนูขาว ในปี ค.ศ.1912 ตลอดจน Delanoe และภรรยา ได้พบเชื้อในหนู และตั้งชื่อว่า *Pneumocystis carinii*<sup>2</sup> ซึ่งในตอนแรก คาดว่าเชื้อนี้ไม่น่าจะก่อให้เกิดโรคในคน จนถึงช่วงหลังสงครามโลกครั้งที่สองในยุโรป ก็พบว่าเชื้อนี้มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคปอดบวมในเด็กที่อาศัยในสถานเลี้ยงเด็กกำพร้า และมีรายงานครั้งแรกในผู้ป่วยโดย Van der Meer และ Brug<sup>1</sup> แต่อุบัติการณ์ของโรคนี้พบในจำนวนที่ต่ำ โดยในสหรัฐอเมริกา มีรายงานจำนวนผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องรุนแรงและป่วยด้วยโรคปอดบวม *Pneumocystis* ประมาณ 100 รายต่อปี จนกระทั่งมีการระบาดของโรคเอดส์ (AIDS) ในอเมริกาเหนือ อุตการณ์ของโรคปอดบวมชนิด *Pneumocystis* จึงเพิ่มขึ้น ในประเทศไทยมีรายงานในผู้ป่วยเป็นครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2504<sup>2</sup>

### พันธุกรรม ระบาดวิทยาและการติดต่อ

*Pneumocystis carinii* เป็นสิ่งมีชีวิตเซลล์เดียวในกลุ่ม Eukaryote ซึ่งมีผนังหุ้มนิวเคลียส

และพบ Organells ต่างๆภายในเซลล์ จากรูปร่างลักษณะ การตอบสนองต่อยาด้านโปรโตซัว การที่เชื้อไม่สามารถเจริญบนอาหารเลี้ยงเชื้อจึงมีการจัด *P. carinii* เป็นโปรโตซัวในกลุ่ม Sporozoa จากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์ อิเล็กตรอนในช่วงต้นปี ค.ศ. 1970<sup>1,3</sup> พบว่าเชื้อ *P. carinii* มีความคล้ายคลึงกับเชื้อรามากกว่า และจากการศึกษาถึงระดับโมเลกุลของเชื้อ โดยเฉพาะ 16S ribosomal DNA, Dihydrofolate reductase (DHFR) ซึ่งพบว่า DHFR ของ *P. carinii* จะมีน้ำหนักโมเลกุลต่ำกว่า DHFR ในโปรโตซัว เพราะไม่มีการจับกับ Thymidylate synthase (TS) นอกจากนี้ยังพบ Translation elongation factor 3 (EF3) ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบในเชื้อราเท่านั้น และจากการศึกษา Mitochondria DNA sequences โดยพบว่ามีความใกล้เคียงกับ Ascomycetes และ Basidiomycetes นอกจากนี้ผนังเซลล์ที่เป็น Chitin, Glucans โดยเฉพาะอย่างยิ่ง  $\beta$ -glucan มีความไวต่อ  $\beta$ -glucan synthase inhibitors ซึ่งเป็น ยาด้านเชื้อราและพบว่ามีระยะ Cyst หรือสปอร์ด้วย จึงสนับสนุนว่าน่าจะจำแนกเป็นกลุ่มเชื้อรา

จากการแยกเชื้อ *Pneumocystis carinii* จากสิ่งมีชีวิตในแต่ละ Species ที่ติดเชื้อมีความแตกต่างกัน โดยเฉพาะโปรตีน และจากการ

\* ภาควิชาภูมิคุ้มกันวิทยาคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ศึกษาในส่วนของความแตกต่างทางด้านพันธุกรรม โดยอาศัยเทคนิค Karyotyping และ Sequencing ทำให้พบสายพันธุ์ที่แตกต่างกัน ดังนั้นในปัจจุบัน จึงให้ใช้คำว่า “Special forms” เพื่อเป็นการระบุว่า เป็น *Pneumocystis carinii* ที่ติดเชื่อในแต่ละ Species ดังนั้นจึงเรียก *Pneumocystis carinii* ที่ติดเชื่อในคนว่า *P. carinii special form hominis* (*P.c.sp.f. hominis*) นอกจากนี้ยังพบความแตกต่างทางด้านพันธุกรรมของเชื้อ *P. carinii hominis* ที่แยกได้จากคนที่อยู่ต่างสถานที่กันออกไป โดยพบความแตกต่างทางด้านพันธุกรรมในส่วน RNA และ Internal transcribed spacer (ITS) genes ทำให้พบสายพันธุ์ที่แตกต่างกันออกไปในคน

จากการศึกษาระดับแอนติบอดีต่อเชื้อในซีรัมโดยวิธี Indirect Fluorescent Antibody (IFA) หรือ Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) โดยเฉพาะแอนติบอดีต่อส่วน Major Surface Antigen (MSA) ซึ่งมีขนาด 40 kDa พบว่า 80-90% ของเด็กจะเคยมีการติดเชื้อมาก่อน โดยเฉพาะในช่วงอายุ 4 ขวบ ดังนั้นจึงน่าจะเป็นไปได้ว่าเชื้อจะอยู่ในร่างกายของแต่ละคนแบบแฝง จนกระทั่งระบบภูมิคุ้มกันของคนนั้นเสียไป *P. carinii* จะสามารถก่อให้เกิดโรคได้ ทั้งนี้เพราะการติดต่อของเชื้อ *P. carinii* ที่น่าจะเป็นไปได้คือ จากคนสู่คน โดยการหายใจ เนื่องจากพบว่า *P. carinii* ที่พบในคนจะมีความแตกต่างทางพันธุกรรมกับ *P. carinii* จากสัตว์ และไม่พบว่า *P. carinii* จากสัตว์ก่อให้เกิดโรคในคน<sup>4</sup> และจากการศึกษาอากาศจากห้องผู้ป่วยด้วยโรคปอดบวม *Pneumocystis* และจากสวนแอปเปิล พบว่าสามารถตรวจพบ *P. carinii* DNA จึงเป็นการสนับสนุนว่า *P. carinii* น่าจะติดต่อจากคนสู่คนโดยการหายใจ และน่าจะเป็นเชื้อฉวยโอกาส (Opportunistic infection) นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจจะได้รับเชื้อ *P. carinii* สายพันธุ์ใหม่เพิ่มขึ้นมา

ได้ ทำให้มีการติดเชื่อหลายสายพันธุ์ในคนๆหนึ่ง<sup>5</sup> ซึ่งอาจจะเป็นสาเหตุหนึ่งที่มีการพบความแตกต่างของสายพันธุ์มากมายในแต่ละบุคคลที่มาจากสถานที่ต่างกัน ความแตกต่างของสายพันธุ์ของ *P. carinii* ในยุคก่อนที่จะมี HIV ระบาดกับยุคที่มี HIV ระบาดพบว่าไม่แตกต่างกัน<sup>6</sup>

### รูปร่างลักษณะ

รูปร่างลักษณะของเชื้อแบ่งเป็น 2 ลักษณะตามวงจรชีวิต (รูปที่ 1) คือ

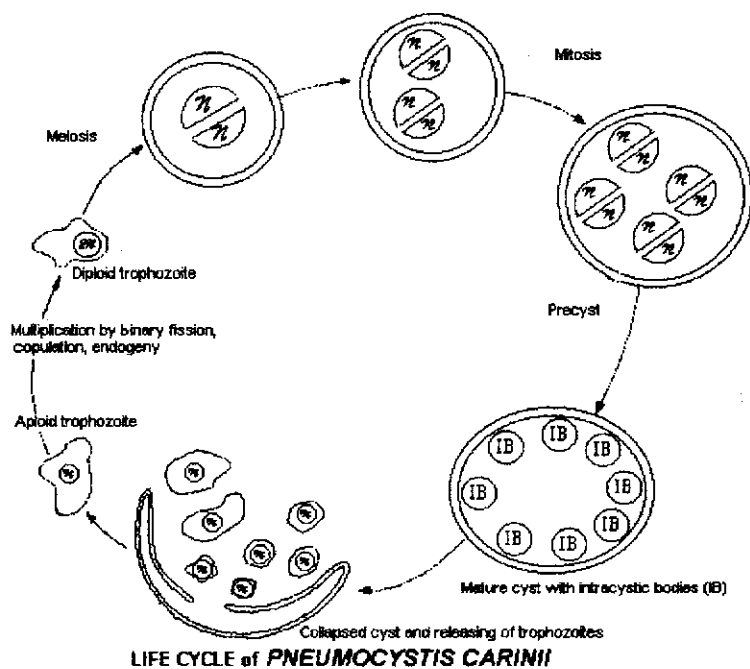
#### ระยะ Trophozoites

จะมีขนาด 2-8  $\mu$  มี 1 นิวเคลียส มักจะอยู่รวมกันเป็นกลุ่ม ไม่วาวแสง บางครั้งจึงอาจจะมองว่าเป็นเศษขยะ ในผู้ที่ติดเชื่อจะพบระยะ Trophozoites เป็นส่วนมาก โดยทั่วไปพบในอัตราส่วน 10:1 เมื่อเทียบกับระยะ Cysts ในบางครั้งอาจจะพบว่าเชื้อในระยะนี้จะอยู่ในรูปเฉื่อย คล้ายยีสต์

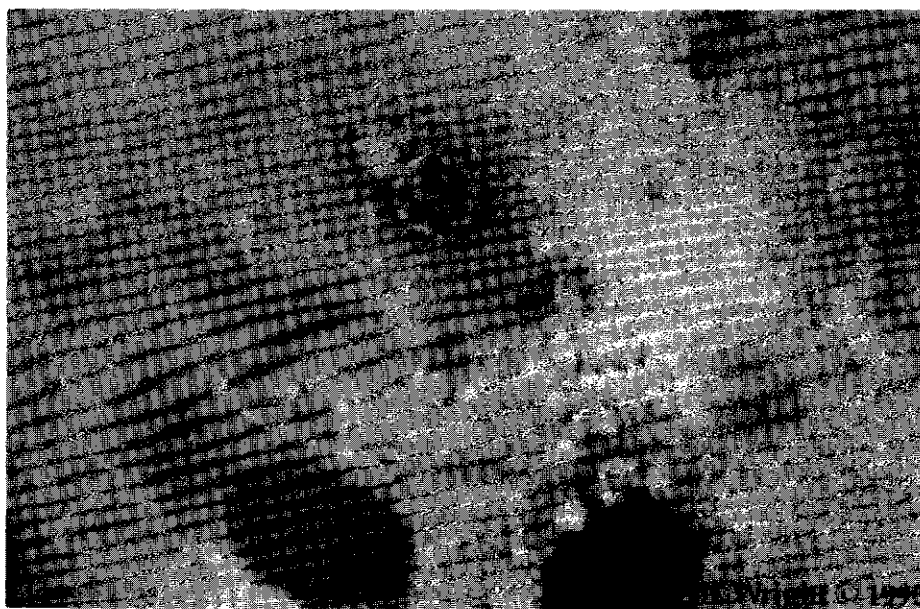
#### ระยะ Cyst (รูปที่ 2)

มีขนาดใหญ่กว่าระยะ Trophozoites วาวแสงผนังหนา เรียบ ภายในจะประกอบด้วยเซลล์ลักษณะคล้าย Trophozoites 8 ตัว เรียกว่า Intracystic body คาดว่าน่าจะมีการรวมตัวกันของ Trophozoites 2 ตัว ที่เป็น Haploid จากนั้นจึงเกิดการแบ่งตัวแบบ Meiotic ภายใน Cyst ตามมา แต่ถ้าไม่มีเชื้ออยู่ภายใน Cyst จะมีลักษณะคล้ายพระจันทร์เสี้ยวเนื่องจากผนังยุบแฟบลง<sup>7</sup>

วงจรชีวิตของเชื้อ *P. carinii* ยังไม่เป็นที่ทราบอย่างแน่ชัด แต่คาดว่าระยะ Trophozoites น่าจะแบ่งตัวแบบ Binary fusion และเพิ่มจำนวนภายใน Cyst จนกระทั่งได้ Intracystic body (Spore) หรือ Sporozoite ขนาด 1-2  $\mu$  จำนวน 8 ตัว และออกจาก Cyst โดยผ่านรูที่ผนัง Cyst เพื่อเจริญเป็น Trophozoites ต่อไป



รูปที่ 1 วงจรชีวิตของ *Pneumocystis carinii*  
<http://www.cdfound.to.it/HTML/pclc.htm>



รูปที่ 2 แสดง *Pneumocystis* "Cyst" ย้อมด้วย Giemsa stain  
<http://medstat.med.utah.edu/parasitology/pcaranim.html>

### พยาธิสภาพ

เนื่องจากปัจจุบัน ยังไม่สามารถเพาะเชื้อ *P. carinii* บนอาหารเลี้ยงเชื้อได้ ดังนั้นการศึกษาถึงพยาธิกำเนิดของโรค จึงต้องทำการทดลองในหนูหรือศึกษาจากปอดผู้ที่ติดเชื้อ *Pneumocystis* โดยอาการของโรคที่สำคัญคือ อาการหอบ เหนื่อย หายใจไม่สะดวก และไอแบบไม่มีเสมหะ ในเด็กอาจมีไข้ และทารกอาจมีอาการไอ หายใจเร็วจนถึงหยุดหายใจได้ นอกจากนี้อาจมีติดเชื้อที่เนื้อเยื่อหรืออวัยวะอื่นได้ อวัยวะอื่นที่พบบ่อยได้แก่ ต่อม้ำน้ำเหลือง ตับ ม้าม และไขกระดูก โดยเชื้อแพร่กระจายไปตามกระแสเลือดในช่วงที่เป็นปอดบวม *Pneumocystis* แบบเฉียบพลัน (Acute pneumonia) (รูปที่ 3) ซึ่งจะมีผลทำให้อวัยวะต่างๆ

เสียหายที่ไป และอาจเสียชีวิตได้

เมื่อเชื้อเข้าไปแบ่งตัวอยู่ในถุงลมปอด (Alveoli) จะพบปรากฏการณ์ 4 ขั้นตอน คือ

1. เชื้อจะเข้าไปเกาะติดกับ Type I alveolar macrophage cell ในปอด ซึ่งจะมีการแลกเปลี่ยนก๊าซ และทำปฏิกิริยากับ Alveolar
2. เชื้อเพิ่มจำนวนภายในถุงลมปอด
3. เกิดการทำลายเนื้อเยื่อภายในปอด
4. พบการสร้างสารคัดหลั่งภายในถุงลม รวมทั้งสารที่เกิดจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เช่น IL-1, IL-6, IL-8, Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )



รูปที่ 3 ภาพถ่ายรังสีทรวงอกในผู้ป่วยที่ป่วยด้วย *Pneumocystis*<sup>14</sup>

### บทบาทของภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อ

บทบาทของภูมิคุ้มกันที่ตอบสนองต่อการติดเชื้อ *P. carinii* พบว่ามีทั้งด้านเซลล์ (Cell-Mediated response) และสารน้ำ (Humoral response)

#### Cell-Mediated response

อุบัติการณ์การติดเชื้อ *P. carinii* พบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะภูมิคุ้มกันที่ลดลงหรือถูกกด โดยเฉพาะอย่างยิ่งการขาด T-lymphocyte เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดการติดเชื้อ *P. carinii* โดย

พบว่าเมื่อให้ T-lymphocyte เข้าไปในร่างกาย สามารถป้องกันการติดเชื้อ *P. carinii* ได้ ในขณะที่เมื่อให้ Immunoglobulin เพียงอย่างเดียว ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้ นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อ HIV แต่ภูมิคุ้มกันถูกกด เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เช่น Cyclosporin, Corticosteroid ซึ่งจะทำให้ T-cell เสียหน้าที่ไป ก็พบการติดเชื้อนี้สูง ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีระดับ Gammaglobulin ในเลือดต่ำ จะพบการติดเชื้อนี้น้อยมาก ดังนั้นการที่ T-cell เสียหน้าที่ไปหรือมีจำนวนลดต่ำลง จึงเป็นปัจจัยสำคัญที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อนี้ ผู้ป่วยส่วนมากจะพบว่าระดับ CD4 lymphocyte counts ระหว่าง 50–75 cells/mm<sup>3</sup> ในการติดเชื้อครั้งแรก และพบว่ามากกว่า 90% ของการติดเชื้อครั้งแรกผู้ป่วยจะมีระดับ CD4 ต่ำกว่า 200 cells/mm<sup>3</sup> จากการศึกษาในหนูพบว่าเมื่อจำนวน CD4 T-cell ลดลง จะมีการอักเสบจากปฏิกิริยาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ทำให้การทำงานของปอดเสียไป และเกิดพยาธิสภาพตามมา และพบว่า CD8 น่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องด้วย<sup>9</sup>

จากการศึกษาในหนูพบว่า Major Surface Glycoprotein (MSG) ของเชื้อเป็นสิ่งสำคัญในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันและทำให้ T-cell จัดจำแอนติเจนของเชื้อได้ การศึกษา MSG ทางด้านชีวเคมียังมีข้อจำกัดอยู่ทั้งนี้เนื่องจากเชื้อเจริญได้ยาก และการที่จะให้ได้ MSG ในจำนวนที่มากพอที่จะนำมาทำให้บริสุทธิ์นั้นยากมาก แต่จากการศึกษาทางชีวเคมีจากการแยกโปรตีนของ *P. carinii* โดย SDS-PAGE พบว่า 120-kDa protein ของ MSG จะประกอบด้วยโปรตีนที่มีการ Glycosylation และพบอยู่บนผิวของเชื้อ ซึ่ง 120-kDa protein นี้จะถูกจดจำโดยแอนติบอดีในซีรัม และ T-cell ในผู้ที่สัมผัสเชื้อ และสามารถจับกับโปรตีนต่างๆของโฮสต์ เช่น Fibronectin, Vitronectin, Surfactant

protein A และ Surfactant protein D ดังนั้น MSG จึงมีบทบาทที่สำคัญในการทำปฏิกิริยากับระบบภูมิคุ้มกันและก่อให้เกิดพยาธิสภาพตามมา แต่หน้าที่ที่แท้จริงของ MSG ก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด<sup>9</sup>

#### Humoral response

จากการศึกษาต่างๆก่อนหน้านี้ พบว่าแอนติบอดีต่อ *P. carinii* มีผลต่อการตอบสนองของโฮสต์ ต่อเชื่อน้อยมาก จากการทดลองในหนูซึ่งฉีด *P. carinii* พบว่ามีการตอบสนองของ แอนติบอดีที่ Titer 64 ถึง 256 แต่เมื่อให้ Corticosteroids เพื่อกดภูมิคุ้มกันพบว่าหนูตาย แต่ก็มียางานที่พบว่าแอนติบอดีอาจมีบทบาทสำคัญในการตอบสนองต่อเชื้อของโฮสต์ โดยพบว่าถ้ามีเพียง T-cell อย่างเดียวไม่สามารถต้านทานการติดเชื้อ *P. carinii* ในหนูได้และเมื่อให้ Specific monoclonal antibody เข้าไปในหนู พบว่าแอนติบอดีสามารถป้องกันการเกิดปอดบวม ใน SCID mice และจำนวน Cysts ในปอดก็ลดลง นอกจากนี้การศึกษาล้างสัตว์จริงที่เป็นน้ำล้างปอด ในผู้ที่ติดเชื้อ HIV โดยการวัดระดับ IgA ซึ่งหลังจาก Alveolar lung mucosa ซึ่งเป็นการตอบสนองเฉพาะที่ พบว่าระดับ IgA ต่ำลงในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ดังนั้นแอนติบอดีที่ตอบสนองเฉพาะที่อาจจะมีส่วนต่อการตอบสนองของโฮสต์ได้<sup>10</sup>

#### การวินิจฉัยโรค<sup>11,12</sup>

การวินิจฉัยโรคปอดบวมจากเชื้อ *P. carinii* จำเป็นต้องตรวจพบเชื้อ ถึงจะบอกได้ว่าเป็นการติดเชื้อ *P. carinii* ทั้งนี้เนื่องจากปัจจุบันยังไม่สามารถทำการเพาะเลี้ยงเชื้อบนอาหารเลี้ยงเชื้อได้ ดังนั้นการวินิจฉัยจึงต้องอาศัยการวินิจฉัยอื่นๆที่เกี่ยวข้องประกอบด้วย เช่น จำนวน CD4 lymphocyte โดยแนวทางการวินิจฉัยจะขึ้นอยู่กับตัวผู้ป่วยและ

แพทย์เป็นหลัก

ประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจทาง  
ห้องปฏิบัติการ

ประวัติ (History)

ประวัติอาการของผู้ป่วยมีประโยชน์มากในการพิจารณาความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *P. carinii* ในผู้ที่ติดเชื้อ HIV อาจพบว่ามีการเป็นแบบเรื้อรัง ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะและ Lymphoma อาการมักเป็นแบบเฉียบพลัน โดยเฉพาะหลังการลดขนาดยาพวก Corticosteroids ลง ความเสี่ยงต่อการเป็นโรคปอดบวมจากการติดเชื้อ *P. carinii* (*P. carinii* Pneumonia; PCP) ในผู้ที่ติดเชื้อ HIV จะลดลงเมื่อมีการให้ยาป้องกัน สำหรับผู้ที่เคยเป็นปอดบวม โอกาสที่จะพบ PCP อีกครั้งในปีต่อไปอาจสูงถึง 50% ถ้าหากไม่ได้รับยาป้องกัน

การตรวจร่างกายและอาการแสดงของโรค

ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อ HIV จะมีระยะพักตัวประมาณ 2 เดือน โดยอาการที่พบคือ หอบเหนื่อย หายใจไม่สะดวก และไอแบบไม่มีเสมหะ ในเด็กอาจจะมีไข้และทารกจะมีอาการไอ หายใจเร็วจนถึงหยุดหายใจได้ ส่วนในผู้ป่วยเอดส์ มักพบอาการแสบเผ่งซึ่งอาจพบระยะพักตัวประมาณ 1-12 เดือน อาการจะเกิดเร็วและเฉียบพลัน แต่บางครั้งอาจพบค่อยเป็นค่อยไป มีไข้ต่ำๆ ไอแบบไม่มีเสมหะ หายใจไม่สะดวก และเจ็บแน่นหน้าอก โดยที่ไม่มีอาการของระบบอื่นร่วมด้วย น้อยมากที่จะพบว่าผู้ป่วยไม่มีอาการ ในขณะที่พบภาพถ่ายรังสีทรวงอกว่ามีการทำลายเนื้อเยื่อปอดไปมากแล้ว อาการไข้ส่วนมากจะพบประมาณ 80-90% ของผู้ป่วย ส่วนอาการหอบเหนื่อย และหายใจลำบาก มักเกิดขึ้นในระยะหลังของการติดเชื้อ เมื่อการแลกเปลี่ยนก๊าซออกซิเจนเสียไปปานกลางจนถึงขั้นรุนแรง

พยาธิสภาพของเนื้อเยื่อ (Histopathology)

ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ร่วมกับเกิด PCP โดยทั่วไปจะพบ Eosinophil สูง พบสารคัดหลั่งที่มีลักษณะเป็นฟอง (Foamy) จะพบระยะ Cyst ของเชื้อในถุงลม

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CD4 lymphocyte counts

การพบจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด Lymphocyte ลดลง เป็นตัวบ่งชี้ว่าระบบภูมิคุ้มกันถูกกด ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV พบว่าจำนวน CD4 lymphocyte มีประโยชน์ในการพิจารณาว่าผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิด PCP ส่วนมากผู้ป่วยที่ติดเชื้อจะพบค่า CD4 count อยู่ระหว่าง 50-70 cells/mm<sup>3</sup> และพบว่ามากกว่า 90% ของผู้ป่วยจะมีค่า CD4 count ต่ำกว่า 200 cells/mm<sup>3</sup> ในการวินิจฉัยครั้งแรกว่าเป็น PCP อย่างไรก็ดีตามจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ที่ติดเชื้อ HIV และมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *P. carinii* คือผู้ที่มีค่า CD4 ต่ำกว่า 250 cells/mm<sup>3</sup> ในผู้ที่ภาวะภูมิคุ้มกันถูกกด เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ซึ่งได้รับ Corticosteroids โดยที่ไม่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย แต่ผู้ป่วยเป็น PCP มักมีค่า CD4 count น้อยกว่า 300 cells/mm<sup>3</sup> ดังนั้นค่า CD4 count จึงน่าที่จะเป็นตัวช่วยทำนายการเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *P. carinii* ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และน่าจะช่วยเป็นแนวทางในการให้ยาแก่ผู้ป่วยเพื่อป้องกัน PCP<sup>13</sup>

Lactate Dehydrogenase (LDH)

ปอดจะเป็นแหล่งที่หลัง LDH และมีการกรองผ่าน Alveolar-capillary membranes ก่อนที่จะตรวจพบได้ในซีรัม ระดับ LDH ในซีรัมมีประโยชน์มาก เพราะในผู้ที่ติดเชื้อ *P. carinii* จะพบว่าระดับ LDH ในซีรัมมีค่าสูงมากกว่าผู้ป่วยทั่วไป และพบว่า 90% ในผู้ป่วย PCP จะมีระดับ LDH สูง อย่างไรก็ดีตามการทดสอบนี้ไม่ได้มีความจำเพาะ และพบว่าระดับ LDH อาจเพิ่มขึ้นได้จากการ

ป่วยเป็นโรคปอดบวมจากสาเหตุอื่น หรือโรค Lymphoma แต่ค่า LDH ที่เปลี่ยนไปอาจมีประโยชน์ในการติดตามคนไข้ได้ พบว่าค่า LDH ที่สูงขึ้น 2-3 เท่าของค่าปกติ จะมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น

#### Pulmonary Function Tests

เป็นเครื่องชี้ทางอ้อมในโรค PCP ซึ่งพบว่า มีระดับออกซิเจนลดลง ระดับความดันออกซิเจนที่ถูกดูดซึม ( $\text{PaO}_2$ ) ต่ำกว่า 30 mmHg หรือระดับความดันคาร์บอนไดออกไซด์ที่ซึมผ่าน มากกว่า 15 mmHg ซึ่งพบมากกว่า 80% ในผู้ป่วย PCP ทั้งนี้สามารถวัดได้โดยใช้ Oximeter วัดการหายใจในขณะออกกำลังกาย ระดับของก๊าซในเลือดเป็นตัวบ่งชี้ถึงความรุนแรงของการเจ็บป่วย การคำนวณค่า Alveolar-arterial (A-a) ในผู้ป่วยพบว่าถ้ามากกว่า 35 mmHg จะมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น

#### Imaging Procedures

ภาพถ่ายรังสีทรวงอกในผู้ป่วย PCP จะมีลักษณะแตกต่างกันไป แต่ลักษณะที่พบบ่อยจะคล้ายปุยฝ้ายที่กระจายไปทั่วปอด และปอดมีลักษณะบวม น้ำ หรืออาจจะเห็นเป็นจุดขาวๆเล็กๆ กระจายเต็มปอดคล้ายกระจกฝ้า (รูปที่ 3) ในกรณีที่ยารักษาเป็น Pentamidine ซึ่งเป็นการให้แบบพ่น จะพบว่าปอดกลีบบนจะมีการกระจายมากกว่าปอดกลีบล่าง บางครั้งภาพถ่ายรังสีทรวงอกในผู้ป่วย PCP อาจจะไม่พบความผิดปกติเลยก็ได้ ดังนั้นจึงไม่ควรใช้การทดสอบเพียงภาพถ่ายรังสีทรวงอกเป็นการตรวจกรองในผู้ป่วยเอดส์ที่มีอาการทางปอด

การทดสอบต่างๆที่กล่าวมาข้างต้น ไม่ได้เป็นวิธีการวินิจฉัยที่จำเพาะต่อเชื้อ *P. carinii* การอาศัยเพียงลักษณะทางคลินิกเพียงด้านเดียว พบว่า 40-50% ของผู้ป่วยด้วยโรคปอดอาจจะมีสาเหตุอื่น

ดังนั้นจึงต้องอาศัยการตรวจจากตัวอย่างส่งตรวจที่มาจากเนื้อเยื่อหรือส่วนที่ติดเชื้อ ซึ่งในที่นี้ก็คือส่งตรวจจากระบบหายใจ

#### การวินิจฉัยจากสิ่งส่งตรวจ

##### เสมหะ (Induced sputum)

เนื่องจากผู้ป่วยส่วนมากที่ป่วยด้วยโรค PCP จะมีเสมหะน้อยมากหรือไม่มีเลย ดังนั้นจึงจำเป็นต้องกระตุ้น โดยการพ่นน้ำเกลือที่เป็น Hypertonic ซึ่งปราศจากเชื้อ โดยเป็นวิธีที่นิยมทำกันมาก โดยเฉพาะพื้นที่ที่พบอุบัติการณ์ของโรคสูง แต่โอกาสในการพบเชื้ออาจจะน้อยกว่าน้ำล้างหลอดลมตัว ทั้งนี้อย่างที่ได้อ้างอิงการเติม Mycolic agents เพื่อไปทำลายเยื่อเมือกที่อยู่ในสิ่งส่งตรวจ เพราะอาจจะมีผลรบกวนการย้อมได้ ตะกอนที่ได้จากการปั่นสิ่งส่งตรวจเมื่อนำมาย้อมหาเชื้อด้วยสีย้อมจะพบว่ามีควมไว 15-94% ซึ่งอาจจะทำให้พบผลลบในอัตราที่แตกต่างกันไป (39-96%) ถ้านำเอาตัวอย่างที่ได้จากการเก็บนี้ไปย้อม โดยใช้ Monoclonal antibodies ต่อเชื้อ *P. carinii* ด้วย Immunofluorescent technique จะทำให้มีโอกาสพบเชื้อสูงถึง 90% และเมื่อตรวจด้วยเทคนิค Polymerase chain reaction (PCR) ความไวจะเทียบเท่าการตรวจจากน้ำล้างหลอดลมและถุงลมปอด (Bronchoalveolar lavage ; BAL)

##### น้ำล้างหลอดลมและถุงลมปอด (Bronchoalveolar lavage ; BAL)

การวินิจฉัยโดยใช้ BAL จัดได้ว่าเป็นวิธีมาตรฐาน โดยสามารถพบเชื้อได้ใน 86-97% ของผู้ที่ติดเชื้อ ซึ่งจัดได้ว่าให้ผลดี การเก็บ BAL ทำโดยการสอดท่อเข้าไปตามระบบหายใจจนถึงปอดใช้น้ำเกลือที่ปราศจากเชื้อฉีดเข้าไปตามท่อและดูดกลับด้วยกระบอกฉีดยา ทั้งนี้มีรายงานว่าพบเชื้อจากน้ำล้างจากปอดส่วนบนมากเป็นสองเท่าของน้ำล้างจากปอดส่วนล่าง ดังนั้นจึงควรทำการ

ล้างหลายๆตำแหน่ง และถ้าย้อม BAL โดยใช้ Monoclonal antibody ก็เพิ่มเปอร์เซ็นต์การตรวจพบ *P. carinii* จาก BAL เป็น 80-98%

#### ชิ้นเนื้อปอด (Transbronchial biopsy)

เป็นการสุ่มตัดชิ้นเนื้อเยื่อปอดมา โดยควรประกอบด้วย Alveoli อย่างน้อย 25 Alveoli ส่วนมากแล้วจะมีประโยชน์ในการดูเชื้ออื่นมากกว่า เช่น *M. tuberculosis* และเชื้อรา สำหรับการติดเชื้อ *P. carinii* พบว่าเมื่อใช้ทั้ง BAL และ ชิ้นเนื้อปอด ในการวินิจฉัย จะให้ความไว 100% แต่อาจเกิด Pneumothorax ได้ และอาจจะมีเลือดไหลออกมาได้ โดยพบประมาณ 10% ของผู้ที่ทำการตัดชิ้นเนื้อปอด ดังนั้นจึงแนะนำให้ทำเฉพาะ BAL ซึ่งพบว่าเพียง 3% ของผู้ป่วย PCP เท่านั้นที่จะทำการตัดชิ้นเนื้อปอด แต่ถ้า BAL ไม่สามารถวินิจฉัยได้ ให้ทำ BAL ซ้ำพร้อมกับทำการตัดชิ้นเนื้อ ถ้ายังไม่พบทั้งใน BAL และชิ้นเนื้อปอด ก็ให้ตัดปัญหาการติดเชื้อ *P. carinii* ไม่ได้ ในกรณีผู้ป่วยที่รักษาด้วย Pentamidine พบว่าจะตรวจพบเชื้อใน BAL ได้ในอัตราที่ต่ำกว่า ควรตัดชิ้นเนื้อสำหรับผู้ป่วยที่มีการปลูกถ่ายอวัยวะ การตัดชิ้นเนื้อปอดมักจะทำน้อยกว่าและน่าจะมีประโยชน์กว่าเนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการทำลายจาก *P. carinii* ที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV

#### Open Lung Biopsy

Open Lung Biopsy มีความจำเป็นน้อยในผู้ป่วยเอดส์ ในการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น PCP หรือไม่ ทั้งนี้เพราะการใช้ BAL และ Induced sputum ก็สามารถพบเชื้อได้ในปริมาณมากพอแล้ว เทคนิคนี้ส่วนมากจะทำในผู้ที่ทำ Bronchoscopy แล้ว และไม่สามารถวินิจฉัยได้ และเนื่องจาก Bronchoscopy อาจจะทำให้มีเลือดไหลตามมา ดังนั้นจึงแนะนำให้ทำ Open lung biopsy ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือด ซึ่ง

จะมีความปลอดภัยกว่าการทำ Bronchoscopy

#### วิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการในการแยกและเชื้อ *P. carinii*

วิธีการย้อมเพื่อตรวจหา *P. carinii* พบว่ามีความแตกต่างกันไปในด้านราคา ความไว ความรวดเร็วในการทำ และความจำเพาะ ทั้งนี้วิธีการย้อมสามารถแบ่งเป็น 3 กลุ่ม โดยอาศัยคุณสมบัติการติดสี แบ่งได้เป็น การย้อมผนัง Cyst (Cyst wall) การย้อมหา Trophozoites และการย้อมแบบ Immunofluorescent staining

##### การย้อมผนังเซลล์ของ Cyst

ถือว่าเป็นวิธีมาตรฐานในการแยกและเชื้อ *P. carinii* เพราะมีความถูกต้องมากกว่า ถึงแม้ว่าเชื้ออื่น โดยเฉพาะเชื้อรา อาจจะทำให้ผลบวกคล้ายกับเชื้อ *P. carinii* แต่รูปร่างจะต่างกัน โดยขนาดและรูปร่างของ Cyst จะคล้ายเม็ดเลือดแดง มักพบจับกันเป็นกลุ่ม และไม่พบ Cyst อยู่ภายในเซลล์ ในขณะที่ *Histoplasma capsulatum* ซึ่งมีลักษณะรูปร่างและมีการจับกลุ่มคล้ายกับ *P. carinii* จะพบอยู่ในเซลล์ของ Alveolar macrophages

การย้อมผนังเซลล์ของ Cyst คือการย้อมด้วย Silver stain เป็นวิธีที่นิยมทำ โดยถือเป็นวิธีมาตรฐาน (Gold standard) รู้จักกันย่อในชื่อ Gomori's methenamine silver (GMS) ที่มีความไวกับความจำเพาะสูงประมาณ 98% แต่ต้องใช้เวลาย้อมนาน 4-6 ชั่วโมง และพบว่ามีมากกว่า 10% จะให้ผลลบปลอมได้ ดังนั้นจึงได้มีการประยุกต์วิธีนี้ให้ใช้เวลาในการทำเพียง 1-2 ชั่วโมง โดยการย้อมด้วย Toluidine blue O ซึ่งเร็วกว่าวิธี GMS เดิม และให้ความไวความจำเพาะเท่ากันกับ GMS แต่สูงกว่า Wright-Giemsa นอกจากนี้การใช้ Calcofluor white เป็นสาร Chemifluorescent ซึ่งจะไปจับกับ  $\beta$ -linked polysaccharides ของ

เชื้อราและ *P. carinii* ก็พบว่ามีควมไว 100% และความจำเพาะ 95%

การย้อมผนังของ Cyst ด้วยสี Fluorescent เพื่อแยกแยะ *P. carinii* ถึงแม้จะเป็นวิธีตรวจทางอ้อมและมีโอกาสที่จะย้อมติดผนังเซลล์ของเชื้อราชนิดอื่น แต่ก็มีประโยชน์ในการตรวจกรองที่รวดเร็วโดยใช้ตัวอย่างส่งตรวจเป็นเสมหะ ความไวจะเทียบเท่ากับ Silver stain แต่เมื่อเทียบกับวิธี Antibody-directed fluorescent จะมีความไวต่ำกว่า

#### การย้อมส่วนที่ไม่ใช่ผนัง Cyst

เทคนิคการย้อม Wright-Giemsa แต่เดิมเป็นการย้อมเพื่อดูลักษณะของเม็ดเลือดขาว ต่อมาได้ประยุกต์ใช้ย้อม BAL ที่ได้ผ่านการปั่นเรียบร่อยแล้ว ซึ่งจะทำให้ความรวดเร็วมากขึ้นกว่าการย้อม GMS เดิม หรือเรียกว่า Diff Quik เทคนิคนี้ไม่ต้องอาศัยการ Fix ที่พิเศษ สามารถทำบนแผ่นสไลด์แก้ว ให้ผลรวดเร็ว แต่วิธีนี้เป็นวิธีอ้อม และในการแปลผลต้องระมัดระวังเม็ดเลือดขาว โดยเฉพาะ Neutrophil ซึ่งจะถูกกินเข้าไปภายในเซลล์ อาจทำให้สับสนกับการจับกลุ่มของ *P. carinii* ได้ วิธีนี้ความไวจะต่ำกว่า โดยเฉพาะในผู้ที่มีจำนวนเชื่อน้อย เช่น ในผู้ที่ทำการปลูกถ่ายอวัยวะ

#### Papanicolaou Stain

เป็นการย้อมสารที่เป็นฟองที่อุรรอบๆเชื้อ *P. carinii* ที่เกาะกลุ่มกันอยู่ โดยเป็นการตรวจแบบไม่จำเพาะ แต่ถ้าเชื่อมีการเกาะกลุ่มกันขนาดใหญ่ และจำนวนมากพอ ผู้ตรวจที่มีความชำนาญอาจจะสามารถเห็นรูปร่างของเซลล์ได้ ลักษณะวิธีนี้ทำได้รวดเร็วและมีประโยชน์ในการตรวจกรองโดยมีความไวเทียบเท่ากับการตรวจด้วยวิธี Giemsa คือประมาณ 80% แต่ก็ยังต่ำกว่าการย้อมด้วย Silver

#### Immunochemical Stain

ถึงแม้มีผู้ผลิตแอนติบอดีต่อ *P. carinii* มาหลายปีแล้ว แต่ควรนำมาใช้ในเทคนิคการย้อมแบบ

Antibody-directed fluorescent เพิ่งเริ่มทำเมื่อประมาณ 10 ปีที่ผ่านมา โดยแบ่งเป็น 2 ประเภท คือการย้อมแบบ Direct fluorescent antibody ซึ่งมักจะใช้ Monoclonal antibody และ Indirect fluorescent antibody ซึ่งมักใช้ Polyclonal antibody ซึ่งจะจับกับสายพันธุ์ต่างๆของเชื้อได้มากกว่า แต่การใช้ Monoclonal antibody จะให้ความไวสูงกว่า โดยพบว่าในสิ่งส่งตรวจที่เป็น BAL จะมีความไวมากกว่า 90% และถ้าเป็นเสมหะ พบว่าวิธีทั้งสองนี้จะให้ความไวสูงกว่าการย้อมด้วย Silver และ Wright-Giemsa stains ถึงแม้ว่าอาจจะพบผลบวกปลอมได้ แต่วิธีนี้ก็นิยมทำกันในขั้นตอนแรกของการวินิจฉัยตามห้องปฏิบัติการต่างๆ

#### การตรวจในระดับโมเลกุลโดยใช้เทคนิค Polymerase Chain Reaction (PCR)

จากการศึกษาทางด้านพันธุกรรมของเชื้อ *P. carinii* แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างกันของเชื้อ *P. carinii* ที่ก่อให้เกิดโรคในสัตว์แต่ละ Species และยังคงจะเป็นไปได้ที่การติดเชื้อ *P. carinii* ซ้ำอีกครั้ง หลังจากครั้งแรก อาจจะมาจากการติดเชื้อครั้งใหม่ มากกว่าที่จะเนื่องมาจากการกลับมาเป็นซ้ำของเชื้อ *P. carinii* ที่มีอยู่เดิมในร่างกาย<sup>14</sup>

การใช้เทคนิค PCR ในการวินิจฉัยจะมีเทคนิคการทำ การศึกษาที่แตกต่างกันออกไป โดยได้ทำการตรวจจากเสมหะ (Induced sputum) และ Bronchoscopy พบว่าวิธีนี้จะมีควมไวสูง<sup>15,16,17</sup> จากการศึกษาในผู้ป่วย PCP จำนวน 17 ราย โดยใช้ Bronchoscopy และตรวจด้วยวิธี PCR พบว่าให้ผลบวกทุกราย (100%) เปรียบเทียบกับการย้อมเสมหะด้วยวิธี Immunofluorescent และการย้อมด้วย Toluidine blue O พบว่าให้ผลบวก 38-53%<sup>18</sup> เช่นเดียวกับการศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV และป่วยเป็น PCP โดยไม่ได้รับยาป้องกัน

มาก่อนจำนวน 49 ราย พบว่ามีผู้ป่วย 6 รายที่ให้ผลบวกเมื่อทดสอบด้วยวิธี Immunofluorescent จากเสมหะ ส่วนผู้ป่วยที่ให้ผลลบจากการตรวจใน BAL จำนวน 7 ราย เมื่อนำเสมหะมาทำการตรวจโดยวิธี PCR พบว่าให้ผลบวกทั้งหมด (100%)<sup>19</sup> นอกจากนี้จากรายงานการศึกษาต่างๆ พบว่าการทดสอบ PCR จาก BAL มีความไวไม่แตกต่างกับการทดสอบจากเสมหะ<sup>18</sup> มีรายงานพบว่าเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาหายแล้ว 3-6 เดือน และไม่พบเชื้อ แต่เมื่อทดสอบ PCR พบว่าให้ผลบวกต่อ *P. carinii* นอกจากนี้มีบางรายงานที่พบว่า *P. carinii* DNA จะลดลงอย่างรวดเร็วเมื่อได้รับการรักษา จากข้อมูลต่างๆ จึงทำให้บทบาทของการวินิจฉัยด้วยเทคนิค PCR สำหรับเชื้อ *P. carinii* ในปัจจุบันยังไม่เป็นที่ชัดเจน

นอกจากนี้การทดสอบ PCR ยังประยุกต์มาใช้กับตัวอย่างส่งตรวจที่เป็นเลือด<sup>18</sup> พบว่ามีความไวแตกต่างกันออกไป จากการศึกษาของ Atzori และคณะ<sup>20</sup> พบว่าในผู้ป่วย PCP จำนวน 27 คน เมื่อนำซีรัมมาตรวจด้วยเทคนิค Nested PCR โดยศึกษาในส่วนของ Internal transcribed spacer (ITS) ของ rRNA genes (Pc-ITS-PCR) พบว่าให้ผลบวกตรงกับที่ตรวจจาก Bronchoscopy

ปัจจุบันยังไม่มีมาตรฐานที่พอเพียงสำหรับการตรวจ จึงทำให้ยากต่อการหาความไวและความจำเพาะของเทคนิคในระดับโมเลกุล และเนื่องจากเสมหะจะเก็บได้ง่าย การย้อมเสียค่าใช้จ่ายน้อย ดังนั้นจึงเหมาะสำหรับการนำมาตรวจกรองหา *P. carinii* โดยใช้การย้อมด้วย Immunofluorescent ดังนั้นจึงมีการแนะนำให้ทำการย้อมเสมหะด้วยเทคนิค Immunofluorescent เมื่อให้ผลลบจึงทำการทดสอบโดยวิธี PCR ต่อไป

#### การรักษาและการป้องกันโรค

กระทรวงสาธารณสุข (พ.ศ.2540)<sup>1</sup> แนะนำให้

รักษาผู้ป่วยเอดส์ที่เป็น PCP ด้วย Co-trimoxazole ในขนาด 15 มก./กก./วัน ของ Trimethoprim แบ่งให้ 4 เวลา เป็นเวลา 21 วัน สำหรับผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะขาดออกซิเจนมาก ( $\text{PaO}_2 \leq 70 \text{ mmHg}$ ) ควรใช้ Prednisolone 1 มก./กก./วัน ร่วมด้วยและลดขนาดลงตามลำดับจนหยุดหมดภายใน 14-21 วัน

เนื่องจากผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่สูงมาก ดังนั้นจึงพบผู้ที่แพ้ยาและไม่สามารถรับประทานยาตามกำหนดในช่วงเวลาการรักษาได้ จึงอาจต้องมีการเปลี่ยนยา ผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ มีไข้ เป็นผื่น เม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดลดลง ซีด ระบบทางเดินอาหารเสียไป ในผู้ป่วยที่แพ้ยา Co-trimoxazole ยาที่ใช้แทนคือ

1. Clindamycin 450-600 มก. ทุก 6 ชม. ร่วมกับ Primaquin 15 มก./วัน

2. Pentamidine 3-4 มก./กก./วัน

การป้องกันการติดเชื้อยังไม่มีวิธีที่ดีที่สุด ส่วนการป้องกันการเป็นโรค คือการให้ยาป้องกัน มักใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเสี่ยงต่อการติดเชื้อ และเกิดโรค ข้อบ่งชี้คือ

- ผู้ป่วยเอดส์ที่มี CD4+ cell count ต่ำกว่า 200 cells/mm<sup>3</sup> หรือเคยเป็นโรค PCP แล้วหลังจากรักษาครบ 3 สัปดาห์ ปัจจุบันมีรายงานทั้งที่สนับสนุนให้มีการให้ยาป้องกัน ในผู้ป่วยเอดส์หรือให้ยกเลิก โดยเฉพาะผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับการรักษาให้หายแล้ว และได้รับยาจนมีระดับ CD4+ cell count อยู่ในช่วง 200-300 cells/mm<sup>3</sup> ว่าควรให้ยาป้องกันอีกหรือไม่ เพราะผู้ป่วยอาจเกิดอาการข้างเคียงหรือดื้อยาได้<sup>21-27</sup>

- เด็กที่เกิดจากมารดาที่เป็นเอดส์ขณะมีอายุ 4-6 สัปดาห์ ให้เริ่มรับประทานยาจนครบ 12 เดือน แต่ถ้าพิสูจน์ได้ว่าเด็กนั้นไม่ติดเชื้อ HIV จึงหยุดให้ยา

นอกจากนี้ยังได้มีการศึกษาทดลองให้ยากับเด็กที่คลอดจากแม่ที่ติดเชื้อ HIV ขณะที่เด็กอายุ

1-2 เดือน ให้ยาจนครบ 6 เดือน แล้วทำการตรวจเลือดเด็กด้วยวิธี PCR ว่าเด็กติดเชื้อหรือไม่ พบว่าการให้ยาได้ผลป้องกันโรคเป็นที่น่าพอใจ และน่าจะสามารถนำมาใช้กับประเทศกำลังพัฒนาได้ดี<sup>28</sup>

ยาที่นิยมใช้ในการป้องกันการติดเชื้อ ได้แก่ Trimethoprim/Sulfamethoxazole (TMP/SMX)<sup>29</sup>

ขนาด TMP 160 มก. และ SMX 800 มก ต่อวัน แบ่งให้วันละ / ครั้ง โดยให้ 3 วันต่อสัปดาห์ พบว่าอัตราเสี่ยงต่อการติดเชื้อซ้ำ (Recurrence) จะน้อยกว่า 1%

#### Dapsone

100 มก./วัน วันเว้นวัน หรือ 50 มก./วัน ยานี้ทำให้เกิดผลข้างเคียงน้อยกว่า (TMP/SMX) เนื่องจากมีกลุ่มของ Sulfa น้อยกว่า ดังนั้นจึงเป็นยาตัวเลือกนอกเหนือจากการใช้ (TMP/SMX) นอกจากนี้ยังพบว่า Dapsone มีประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่า Pentamidine แต่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับ (TMP/SMX) ที่ให้ในขนาดต่างๆ

#### Pentamidine

แบบสูดครั้งละ 300 มก. เดือนละครั้งหรือแบบฉีดเข้าเส้น ให้ขนาด 4 มก./กก. ให้ 1-2 ครั้ง/เดือน

การให้โดยการพ่นพบว่าจะลดการกลับมาเป็นซ้ำได้ แต่มากกว่า 30% ของผู้ป่วยจะกลับมาเป็นโรคอีกครั้งภายในระยะเวลา 2 ปี หลังจากการติดเชื้อครั้งแรก

จากรายงานการศึกษาต่างๆก่อนหน้านี้ แนะนำให้เลือก Trimethoprim/Sulfamethoxazole (TMP/SMX) ควรจะเป็นยาตัวแรกที่เลือกใช้ และเลือกใช้ Dapsone และ Pentamidine ตามลำดับ ซึ่งการให้ยาเหล่านี้ยังป้องกันการป่วยเป็น Toxoplasmosis อีกด้วย<sup>30</sup>

สำหรับแนวโน้มในการพัฒนาวัคซีนยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมอีกมาก ทั้งในแง่โปรตีนของเชื้อที่จะใช้เป็นแอนติเจน และการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อโปรตีนแอนติเจนนั้น.<sup>9,31</sup>

#### เอกสารอ้างอิง

1. P' Dube M, Sattler FR. *Pneumocystis carinii* Pneumonia. In : Merigan TC, Bartlett JG, Bolognesi D (eds). Textbook of AIDS medicine, 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999: 191-224.
2. ดวงพร นะคาพันธุ์ชัย. ประสิทธิภาพของยาต้านเชื้อในผู้ป่วยเอดส์ ใน : พิไลพันธ์ พุฒวัฒนะ, วรณิกันฐกุลมาลากุล, ประเสริฐ เอื้อวรากุล, พิรพรรณ ตันอารีย์, อติศักดิ์ วงศ์ขจรศิลป์. เอชไอวีและจุลชีพฉวยโอกาส. กรุงเทพมหานคร : อักษรสมัย 2541, 15.1-15.6.
3. Decker CF, Masur H. *Pneumocystis* and Other Protozoa. In : Devita VT, Hallmans, Rosenberg SA. (eds) AIDS : Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 215-21.
4. Beard CB, Navin TR. Molecular epidemiology of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Emerg Infect Dis 1996; 2: 147-50.
5. Beard CB, Carter JL, Keely SP, Huang L, et al. Genetic variation in *Pneumocystis carinii* isolates from different geographic regions: implications for transmission. Emerg Infect Dis 2000; 6: 265-72.
6. Tsolaki AG, Beckers P, Wakefield AE. Pre-AIDS era isolates of *Pneumocystis*

- carinii* f. sp. hominis: high genotype similarity with contemporary isolates. J Clin Microbiol 1998; 36: 90-3.
7. Stringer JR. *Pneumocystis carinii*: what is it, exactly? Clin Microbiol Rev 1996; 9: 489-98.
  8. Wright TW, Gigliotti F, Finkelstein JN, McBride JT, An CL, Harmsen AG. Immune-mediated inflammation directly impairs pulmonary function, contributing to the pathogenesis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. J Clin Invest 1999; 104: 1307-17.
  9. Stringer JR, Keely SP. Genetics of surface antigen expression in *Pneumocystis carinii*. Infect Immun 2001; 69: 627-39.
  10. Jalil A, Moja P, Lambert C, et al. Decreased production of local immunoglobulin A to *Pneumocystis carinii* in bronchoalveolar lavage fluid from human immunodeficiency virus-positive patients. Infect Immun 2000; 68: 1054-60.
  11. Baughman RP, Liming JD. Diagnostic strategies in *Pneumocystis carinii* pneumonia. Front Biosci 1998; 3: E1-12.
  12. Agostoni F, Atzori C, Angeli E, Mainini A, Micheli V, Cargnel A. *Pneumocystis carinii* diagnosis: an update. Int J Antimicrob Agents 2000; 16: 549-57.
  13. Mansharamani NG, Balachandran D, Vernovsky I, Garland R, Koziel H. Peripheral blood CD4 + T-lymphocyte counts during *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised patients without HIV infection. Chest 2000; 118: 712-20.
  14. Stringer JR, Walzer PD. Molecular biology and epidemiology of *Pneumocystis carinii* infection in AIDS. AIDS 1996; 10: 561-71.
  15. Kaiser K, Rabodonirina M, Picot S. Real time quantitative PCR and RT-PCR for analysis of *Pneumocystis carinii* hominis. J Microbiol Methods 2001; 45: 113-8.
  16. Maher N, Vermund S, Lasbury M, Lee C, Bartlett M, Unnasch TR. Development and evaluation of a molecular viability assay for *Pneumocystis carinii*. J Clin Microbiol 2000; 38: 1947-52.
  17. Maher NH, Vermund SH, Welsh DA, Dillon HK, Awooda A, Unnasch TR. Development and characterization of a molecular viability assay for *Pneumocystis carinii* sp f hominis. J Infect Dis 2001; 183: 1825-7.
  18. Lipschik GY, Gill VJ, Lundgren JD, et al. Improved diagnosis of *Pneumocystis carinii* infection by polymerase chain reaction on induced sputum and blood. Lancet 1992; 340: 203-6.
  19. Chouaid C, Roux P, Lavard I, Poirot JL, Housset B. Use of the polymerase chain reaction technique on induced-sputum samples for the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. A clinical and cost-analysis study. Am J Clin Pathol 1995; 104: 72-5.
  20. Atzori C, Lu JJ, Jiang B, et al. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients by using polymerase chain reactions on serum specimens. J Infect Dis. 1995; 172: 1623-6.
  21. Abgrall S, Matheron S, Le Moing V, Dupont C, Costagliola D. *Pneumocystis carinii*

- pneumonia recurrence in HIV patients on highly active antiretroviral therapy: secondary prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26: 151-8.
22. Abgrall S, Matheron S, Le Moing V, Dupont C. *Pneumocystis carinii* pneumonia recurrence in HIV patients on highly active antiretroviral therapy: secondary prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26: 151-8.
23. Furrer H, Opravil M, *et al.* Discontinuation of primary prophylaxis in HIV-infected patients at high risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia: prospective multicentre study. *AIDS* 2001; 15: 501-7.
24. Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P, *et al.* Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy. Eight European Study Groups. *N Engl J Med* 2001 ;3 44: 168-74.
25. Koletar SL, Heald AE, Finkelstein D, *et al.* A prospective study of discontinuing primary and secondary *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after CD4 cell count increase to  $> 200 \times 10^6 /L$ . *AIDS* 2001; 15: 1509-15.
26. Groll AH, Ritter J, Muller FM. Guidelines for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonitis in children and adolescents with cancer. *Klin Padiatr* 2001; 213: A38-A49.
27. Kazanjian P, Locke AB, Hossler PA, *et al.* *Pneumocystis carinii* mutations associated with sulfa and sulfone prophylaxis failures in AIDS patients. *AIDS* 1998; 12: 873-8.
28. Choekphaibulkit K, Chuachoowong R, Chotpitayasunondh T, *et al.* Evaluating a new strategy for prophylaxis to prevent *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-exposed infants in Thailand. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *AIDS* 2000. 14: 1563-9.
29. Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, *et al.* Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for *Pneumocystis Carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. *J Infect Dis* 2001; 184: 992-7.
30. Schurmann D, Bergmann F, Albrecht H, *et al.* Twice-weekly pyrimethamine-sulfadoxine effectively prevents *Pneumocystis carinii* pneumonia relapse and toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *J Infect* 2001; 42: 8-15.
31. Fishman JA. Prevention of infection due to *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 995-1004.