

新興抗藥性念珠菌的威脅：耳念珠菌

陳怡君 劉建衛

高雄長庚紀念醫院 內科部感染科

耳念珠菌 (*Candida auris*) 為近年興起的念珠致病菌株，其具有多重抗藥之特性，且在歐洲、亞洲、北美洲、南美洲及非洲的醫療院所造成感染症及群突發事件，因而引起相當大的關注。*C. auris* 的鑑定對臨床實驗室來說是極具挑戰的，本文將統整敘述目前已知 *C. auris* 的流行病學、診斷鑑定方式、治療及相關的感染控制措施。（**感控雜誌 2018:28:62-68**）

關鍵詞：耳念珠菌、實驗室鑑定、感控措施

前言

耳念珠菌 (*Candida auris*) 首度於 2009 年在日本從病人的外耳道分離出來。透過回溯性的念珠菌菌株調查，發現最早已知的菌株，來自 1996 年的南韓，於重新鑑定後發現為 *C. auris*。然國際間的監測計畫 SENTRY，從 2004 年至 2015 年收集了 15,271 株念珠菌，重新分析後，其中僅 4 株被確定為 *C. auris* (分別來自 2009 年，2013 年，2014 年和 2015 年)，進一步證實於 2009 年之前該菌株是相當罕見的[1]。與大多數

其他念珠菌屬不同的是該菌種會在醫療機構內傳播，並引起醫療照護相關的群突發，可能對全球公衛及醫療造成威脅。目前全球有五大洲中皆有該菌株的發現，由全基因體定序 (whole genome sequencing) 顯示在地理上有 4 個不同的分枝 (南亞、東亞、南非和南美洲)。從分子流行病學研究結果顯示每個地區有他自己獨特盛行的菌株品系 (clones)，並非僅有單一分支的誕生而造成全球的傳播，有鑑於許多國家短時間內 *C. auris* 案例及群突發事件的報導，提高對這種新興病原菌的警覺是相當重要的。

民國 106 年 1 月 15 日受理
民國 107 年 3 月 14 日接受刊載

通訊作者：劉建衛
通訊地址：高雄市鳥松區大埤路123號
連絡電話：(07) 7317123

DOI: 10.6526/ICJ.201804_28(2).0002

流行病學

C. auris 目前已在許多國家被分離發現，包括日本、南韓、印度、巴基斯坦、馬來西亞、科威特、以色列、南非、加拿大、美國及歐洲等國家。從美國疾病管制局網站可以隨時了解到全球 *C. auris* 分佈情形 (<https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/tracking-c-auris.html>)。大部分的 *C. auris* 感染皆發生於住院中的病人。在台灣，依衛生福利部疾病管制署之台灣院內感染監視資訊系統 (TNIS) 之資料顯示，目前尚無 *C. auris* 醫療照護相關感染個案之通報。所幸國家衛生研究院在 5 期 (1999、2002、2006、2010 及 2014 年) 台灣黴菌抗藥性偵測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance of Yeasts, TSARY) 所收集的約 5 千株菌株中，並沒有偵測到 *C. auris*。

細胞生物學、毒力因子

發芽 (germination)、粘附 (adherence)、生物膜 (biofilm) 的形成、磷脂酶 (phospholipase) 和蛋白酶 (proteinase) 的產生都是已知的念珠菌致病因子[2]，*C. auris* 在體外似乎不形成芽管 (germ tubes)、菌絲、偽菌絲體 (pseudohyphae) 或厚膜孢子，但可視其狀態產生磷脂酶和蛋白酶[3]。*C. auris* 可粘附在物體表面並形

成生物膜，其形成生物膜之能力比 *C. albicans* 來的弱，但比 *C. glabrata* 強。

臨床表現

以菌血症表現最為常見，其他部位包括腹腔內、泌尿道、皮膚及軟組織感染，甚至骨頭及肺部[4]。感染者其臨床特徵與感染其他侵襲性念珠菌症無異。根據文獻報告，感染此菌株的病人之前往往有使用抗黴菌藥物，特別是 fluconazole。*C. auris* 感染死亡率相當高，高達三至六成[1]。

移生及感染 *C. auris* 的危險因子

文獻指出，從 *C. auris* 移生的病人或環境獲得該菌株的移生接觸時間可能僅需 4 小時，而且可使加護病房的患者於 48 小時內就得到侵襲性的感染。菌血症的發生常與中心靜脈導管相關，侵襲性的感染常發生於重症患者，入住加護病房或接受侵入性治療者，血液腫瘤、糖尿病或其他免疫功能不全患者為常見的危險因子[5]。

菌株鑑定

C. auris 的菌落在 CHROMagar 為粉紅色的，可能會被誤以為 *C. krusei*，使用傳統的生化方法 *C. auris* 無法被準確地鑑定出來。*C. auris* 基

因型態與 *C. haemulonii complex* 相近相關，若使用 VITEK-2, API-20C, BD-Phoenix, Microscan 等商品化鑑定系統，如鑑定出某些特定的念珠菌種，如 *Candida haemulonii*, *Candida famata*, *Candida sake*, *Candida catenulata*, *Rhodotorula glutinis* 或念珠菌種無法鑑別時，應懷疑是 *C. auris* (表一)。目前須使用 Vitek MS 或 Bruker Biotyper brand 的 matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) 且需是 research use-only 的資料庫才可準確

的鑑定出此菌種[6]。準確的鑑定須仰賴有參考樣本菌株存於數據庫中，否則使用 MALDI-TOF MS，也會將 *C. auris* 錯誤的識別為 *C. haemulonii* 和 *C. albicans* (表一)，各院所之微生物實驗室可以諮詢儀器製造商，了解 *C. auris* 參考菌株是否存在於他們的數據庫，以確認實驗室有鑑定該菌種的能力。另外，*C. auris* 的正確鑑別也可靠標的分子定序核糖核酸 (rDNA) 基因的 D1/D2 區或內部轉錄間隔區 (internal transcribed spacer, ITS) [7]。當醫療院所無鑑定的儀

表一 依不同鑑定系統 *C. auris* 可能被誤鑑定成不同菌種[1]

鑑定系統	<i>C. auris</i> 可能被錯誤鑑定成之菌種
Vitek	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Candida haemulonii</i> • <i>Candida duobushaemulonii</i> • <i>Candida famata</i>
API 20CAUX	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Candida famata</i> • <i>Rhodotorula glutinis</i> • <i>Candida sake</i> • <i>Saccharomyces cerevisiae</i> • Unidentified
BD Phoenix yeast identification system	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Candida haemulonii</i> • <i>Candida catenulata</i>
Microscan	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Candida famata</i> • <i>Candida guilliermondii</i> • <i>Candida lusitaniae</i> • <i>Candida parapsilosis</i> • <i>Candida albicans</i> • <i>Candida tropicalis</i>
MALDI-TOF MS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Candida albicans</i>
Vitek MS (bioMerieux)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Candida haemulonii</i>
MALDI Biotyper(Bruker Daltonics)	<ul style="list-style-type: none"> • Not identified • <i>Neisseria meningitides serogroup A</i> • <i>Pseudomonas rhizophraeae</i>

器設備，可將所懷疑的菌株送至衛生福利部疾病管制署做進一步的確認，經由傳染病通報系統中「其他傳染病」項下勾選「其他」欄並註明「*Candida auris*」，辦理疑似菌株之通報及送驗。

抗藥物機轉

透過全基因定序分析顯示，*C. auris* 基因組存在 *ERG3*，*ERG11* (azoles 的標的基因)，*FKS1*，*FKS2* 和 *FKS3* (echinocandins 的標的基因) 的突變，而且這些基因座與 *C. albicans* 和 *C. glabrata* 基因有 78~85% 相似，另外，亦發現有相當比例的 *C. auris* 可轉譯 ATP-214 binding cassette (ABC) 等藥物排出幫浦[8,9]。

治療

截至目前為止，針對 *C. auris* 仍無抗黴菌藥物敏感度之臨床判讀標準 (clinical breakpoints)。文獻報告指出，使用各種藥敏試驗方法獲得 *C. auris* 對抗黴菌藥物的最小抑菌濃度 (minimum inhibitory concentrations, MICs)，使用美國臨床實驗室標準化協會 (Clinical and laboratory Standards Institute, CLSI) 或歐盟藥敏試驗標準 (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) 所公布對其他酵母菌種的

判讀標準，在老鼠菌血症的模型裡，呈現藥物動力學/藥效學 (PK/PD) 一致的結果。然而，其與臨床預後的相關性仍待確認。建議所有新發現的 *C. auris* 菌株均應進行抗黴菌藥物之藥敏試驗，目前所知大部分的 *C. auris* 對 fluconazole 的最小抑菌濃度相當高 (> 64 mg/liter)，對其他唑類 (azoles)，如 voriconazole, itraconazole, isavuconazole 敏感度亦不佳。約三到四成的 *C. auris* 對 Amphotericin B 有抗藥問題[1,10]，但大多的 *C. auris* 仍對 echinocandins 保有敏感度，因此推薦首選的治療藥物為標準劑量的 echinocandins，然而 echinocandins 無法對抗 *C. auris* 形成的生物膜[2]，治療期間須仔細評估對藥物的反應，以便及早發現抗藥的問題。

感染控制

C. auris 可以持續在人體皮膚及黏膜移生，亦能長時間存在環境中，與 *C. parapsilosis* 已知能在皮膚移生及存在塑料表面及醫院環境中，與造成院內群突發的酵母菌相同，他們皆能在環境中存活數週的時間[11]，因此容易在醫療照護機構中經由人傳人直接或間接地傳播/感染，美國及歐洲的疾病控制與預防中心 (Centers for Disease Control and Prevention) 及英格蘭公共衛生部門 (Public Health England) 已頒佈指引以減少散布，其感控措施參考自多重抗藥性菌株的控

制，須將 *C. auris* 病人安置於單人病房，並採取標準及接觸防護措施。照護時應落實 (一) 徹底執行手部衛生 (二) 使用建議的產品清潔及消毒病人照護環境 (每日及終期清潔) (三) 進行病人接觸者之篩檢以找出 *C. auris* 移生病人。因 *C. auris* 移生病人可以是傳播源，這些病人應採取與 *C. auris* 感染病人相同的感染管制措施 (表二) [12]。

結 語

對免疫功能低下、入住加護病房等這些脆弱的患者而言，*C. auris* 多重抗藥的特性對其造成相當大的威脅，有著高致死率，雖然目前在台灣還未有該菌種的發現，有鑑於他國的經驗，做好萬全的準備是需要的。準確的菌種鑑定相當重要，依照目前所知的最小抑菌濃度數據，echinocandins 為治療 *C. auris* 感染的首選用藥，感控措施須徹底地落實。

參考文獻

1. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, et al: Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis* 2017;64:134-40.
2. Sherry L, Ramage G, Kean R, et al: Biofilm-Forming Capability of Highly Virulent, Multidrug-Resistant *Candida auris*. *Emerg Infect Dis* 2017;23:328-31.
3. Spivak ES, Hanson KE: *Candida auris*: An Emerging Fungal Pathogen. *J Clin Microbiol* 2017.
4. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, et al: *Candida auris*: a Review of the Literature. *Clin Microbiol Rev* 2018:31.
5. Lu PL, Liu WL, Lo HJ, et al: Are we ready for the global emergence of multidrug-resistant *Candida auris* in Taiwan? *J Formos Med Assoc* 2017.
6. Tsay S, Kallen A, Jackson BR, et al: Approach to the investigation and management of patients with *Candida auris*, an emerging multidrug-resistant yeast. *Clin Infect Dis* 2017.
7. Prakash A, Sharma C, Singh A, et al: Evidence of genotypic diversity among *Candida auris* isolates by multilocus sequence typing, matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry and amplified fragment length polymorphism. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:277.
8. Sharma C, Kumar N, Meis JF, et al: Draft Genome Sequence of a Fluconazole-Resistant *Candida*

表二 防治作業與感染管制建議[12]

防護措施	解除接觸防護措施	環境清潔與消毒	接觸者之移生篩檢
病人應安置於單人病房，並採取標準及接觸防護措施。	連續 2 次 (間隔至少 1 週) 培養陰性或連續 3 次不同天培養陰性，即可考慮解除 <i>C. auris</i> 感染管制防護措施。 採檢部位：應至少包含腋窩、鼠蹊及先前 <i>C. auris</i> 培養陽性部位 (如：尿液及痰液等)。	建議使用醫院等級抗 <i>Clostridium difficile</i> 的殺孢劑，如：1,000 PPM 的次氯酸鈉、4.5% 過氧化氫強效配方 (hydrogen peroxide enhanced action formulation, HP-EAF) 等	篩檢對象至少應包含： 1. 目前與指標個案同病室的病人。 2. 指標病人陽性培養前 1 個月曾同病室之病人或同房之機構服務對象，即使是已經出院之病人/服務對象亦需確認及篩檢。

- auris* Strain from a Candidemia Patient in India. *Genome Announc* 2015;3.
9. Sharma C, Kumar N, Pandey R, et al: Whole genome sequencing of emerging multidrug resistant *Candida auris* isolates in India demonstrates low genetic variation. *New Microbes New Infect* 2016;13:77-82.
 10. Tsay S, Welsh RM, Adams EH, et al: Notes from the Field: Ongoing Transmission of *Candida auris* in Health Care Facilities-United States, June 2016-May 2017. *MMWR* 2017;66:514-5.
 11. Welsh RM, Bentz ML, Shams A, et al: Survival, Persistence, and Isolation of the Emerging Multidrug-Resistant Pathogenic Yeast *Candida auris* on a Plastic Health Care Surface. *J Clin Microbiol* 2017;55:2996-3005.
 12. 衛生福利部疾病管制署 (2017, 11月2日): *Candida auris* 感染管制建議。摘自 <https://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=85e6e6ff241bb9f6&tid=BC887D03CDBBA119>。

Emerging Drug-Resistant Candida Threat: *Candida albicans*

Yi-Chun Chen Jein Wei Liu

Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,
Kaohsiung, Taiwan

Candida auris, a novel *Candida* species first reported in Japan in 2009, is an emerging, multidrug-resistant yeast that can cause invasive infections and has been associated with outbreaks in the healthcare setting. *C. auris* has been isolated on five continents. This minireview summarizes what is currently known about *C. auris* epidemiology, diagnosis, management, and infection control.

Key words: *Candida auris*, identification, infection control