

罕見念珠菌感染之概況（上）

林巧梅 陳玉蓮 曾國鑒 謝禮雲 羅秀容

國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所台灣黴菌實驗中心

前 言

人類黴菌感染 (fungal infections) 所造成的死亡有日益增加的趨勢，其確實的病例數如冰山一角，遠遠高於所發表的病例，根據 Brendan R Jackson 的統計研究顯示，2019 年在美國的黴菌感染所造成的死亡病例為發表病例數的 5 倍，所衍生出來的醫療費用更是高達 243 億美元 [1]。念珠菌種 (*Candida species*) 是主要黴菌感染的來源，常見於引起皮膚黏膜淺層感染以及念珠菌血症 (Candidemia) 的感染，並且和高發病率 (morbidity rate) 以及高死亡率 (mortality rate) 密切相關。目前以白色念珠菌 (*Candida albicans*) 為念珠菌中最常見的致病菌種，然而，黴菌感染逐漸從白色念珠菌轉換為非白色念珠菌的念珠菌種 (NCAC: non-*Candida albicans Candida species*) - 如：光滑念珠菌 (*Candida glabrata*)、近平滑念珠菌 (*Candida parapsilosis*)、熱帶念珠

菌 (*Candida tropicalis*) 以及克魯斯念珠菌 (*Candida krusei*) 的感染。更令人擔憂的是，近十年來，更為罕見的念珠菌種也正逐年增加中。因此，針對罕見非白色念珠菌感染的診斷、鑑定及治療顯得日益重要。

罕見非白色念珠菌之感染、治療及抗藥性

本篇概況是根據 Kumar 等人發表於 2022 年，檢索 2011 到 2021 年間美國國家衛生研究院文獻資料庫 (NIH, PubMed)，收集有關罕見非白色念珠菌感染的相關文獻，其中，*Candida kefyr* 所佔的比例最高 (30.15%)，接序為 *Candida rugosa* (22.91%)、*Candida inconspicua* (7.84%)、*Candida lusitanae* (7.49%)、*Candida lipolytica* (7.19%)、*Candida famata* (5.51%)、*Candida pararugosa* (4.05%)、*Candida norvegensis* (3.83%)、*Candida*

guilliermondii (3.23%)、*Candida africana* (2.58%)、*Candida nivariensis* (2.37%)、*Candida bracarensis* (1.51%)、*Candida blankii* (0.52%)、*Candida intermedia* (0.34%)、*Candida pelliculosa* (0.3%) 及 *Candida pulcherrima* (0.17%) 等 [2]，本篇將先針對致病比例較高的 8 株罕見非白色念珠菌之感染、治療及其抗藥性概況依序加以說明，其餘 8 株會在「罕見念珠菌感染之概況（下）」中介紹。

另外，雖然一些菌株目前已不屬於念珠菌屬 [3]，因為臨床上，念珠菌屬很容易與致病關係扣合，所以，仍然有許多相關文獻以念珠菌屬舊名發表，因此，本篇仍以念珠菌屬舊名敘述，新規則下的新命名，則標註在子標題後方的括號中。

一、*Candida kefyr* (新命名：*Kluyveromyces marxianus* 或 *Candida pseudotropicalis*)

Candida kefyr 是一種新興且不常見的非白色念珠菌的念珠菌種，近年來造成越來越頻繁的感染，與感染白色念珠菌的患者相比，感染 *C. kefyr* 的患者在加護病房的存活率明顯較低。其病原體可透過組織學、聚合酶連鎖反應 (PCR) 和 DNA 定序進行鑑定。其可能造成表皮感染及全身性感染。在近期的監測研究報告指出，雖然大多數 *C. kefyr* 分離株是對黴菌用藥敏感的，但已有對抗黴

菌用藥如：兩性黴素 B (amphotericin B)、伊曲康唑 (itraconazole)、伏立康唑 (voriconazole)、泊沙康唑 (posaconazole)、氟康唑 (fluconazole)、卡泊芬淨 (casposfungin)、米卡芬淨 (micafungin) 以及助黴飛 (anidulafungin) 的抗藥性菌株出現。值得一提的是，美國約翰霍普金斯醫院針對 2004-2010 年間的血液惡性腫瘤 (hematologic malignancies) 病人進行的一項回溯性研究中發現，在 83 名患者中有 8 名患者 (9.6%) 患有侵入性念珠菌疾病 (invasive candidiasis)，並在 2009 年之後，*candida kefyr* 定殖 (colonization) 和念珠菌血症的年發病率有顯著增加的情形 [4]。此外，已有多項研究證實 *C. kefyr* 的定殖現象及感染率具有明顯的夏季季節性，這可能是夏季月份冷鏈不當，導致乳製品污染率較高，因此可知飲食習慣也可能是造成 *C. kefyr* 定殖的風險之一。在 2018 年的相關研究指出，傳統針對生物膜活性黴菌用藥 (兩性黴素 B、棘白菌素 (echinocandins)) 對 *C. kefyr* 懸浮細胞 (planktonic cells) 和生物膜 (biofilm) 均表現出良好的活性 [5]。雖然針對 *C. kefyr* 的最佳治療方法尚未明確，且使用氟康唑需較高劑量及較長用藥時間，因此，目前的治療仍可以兩性黴素 B、棘白菌素類及唑類 (azole) 藥物為主。

二、*Candida rugosa* (新命名： *Diutina rugosa*)

在 1985 年前，尚未有 *C. rugosa* 感染危害的相關報導。然而，隨著耐斯菌素 (nystatin) 的廣泛使用，*Candida rugosa* 所造成的念珠菌感染也開始隨之增加。1994 年一篇在美國洛杉磯南加州醫療中心的回溯性研究 (1984-1991 年) 顯示 15 例使用耐斯菌素的燒燙傷病患，其念珠菌血症是由 *C. rugosa* 所造成，而這些病患的分離菌株，均對耐斯菌素有抗藥性，並且對兩性黴素 B、氟康唑的敏感性降低 [6]。2003 年另一篇來自巴西的回溯性研究 (1991-1992 年) 顯示，6 例來自同一間醫學中心的病人感染了 *C. rugosa*，造成念珠菌血症，6 名患者均接受過侵入性治療，包括中央靜脈導管放置、手術以及血液透析。最後造成 5 名患者死亡，其中 4 例在發病前曾接受兩性黴素 B 治療 [7]。多篇研究顯示 *C. rugosa* 可能與使用受到污染的導管有關，因此，經常造成院內機構的感染。另外，也有文獻指出 *C. rugosa* 可能對多烯類 (polyenes) 以及氟康唑具抗藥性，除了上述文獻之外，有關 *C. rugosa* 的流行病學以及其抗黴菌藥物感受性等資訊，目前所知仍然有限。

三、*Candida inconspicua* (新命名： *Pichia cactophila*)

Candida inconspicua 於 1952 年被鑑定出來，當時稱為 *Torulopsis*

inconspicua，在全球，雖然其發病率非常罕見，然而一篇「全球抗黴菌監控研究」的報導指出其感染病例從 1997-2000 年的 9 例到 2001-2004 年的 276 例，增加了 10 倍以上 [8]。臨床上，*Candida inconspicua* 造成的感染多發生在歐洲，較常在愛滋病患之骨髓炎、口咽部位之念珠菌症以及血液腫瘤病人之念珠菌血症中被發現，主要以免疫功能不全患者為主。*Candida inconspicua* 已有好幾篇論文報導其對唑類藥物具有抗藥性，但對其他抗黴菌藥物，如：棘白菌素類和兩性黴素 B 仍具敏感性，因此目前治療以棘白菌素類為首選。*Candida inconspicua* 在鑑定上有時仍會被誤判為 *C. norvegensis*，儘管相關報導不多，*Candida inconspicua* 仍值得關切。

四、*Candida lusitaniae* (新命名： *Clavispora lusitaniae*)

在 2002 年所發表的文獻指出，約有 0.2-9.4% 從無菌部位分離到的念珠菌是 *C. lusitaniae* [9]。檢測對兩性黴素 B 的抗藥性對於治療 *C. lusitaniae* 相關感染至關重要。根據歐洲抗微生物藥敏試驗委員會 (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; EUCAST) 指南，任何念珠菌屬對兩性黴素 B 的最低抑菌濃度 (Minimum Inhibitory Concentration; MIC) 大於 1 毫克 / 公升則被視為具有抗藥性，近期研究指出，98% 從血液中得到 *C.*

lusitaniae 分離株對兩性黴素 B (最低抑菌濃度範圍為 0.313-0.625 毫克 / 公升) 具敏感性, 96% 對氟康唑也是具敏感性 [10]。

另有研究發現, 在使用抗黴菌藥物之前所收集的臨床分離株便具有顯著對兩性黴素 B 的抗藥性, 但也有研究指出對兩性黴素 B 的抗藥性來自治療時使用兩性黴素 B 的結果, 這些文獻顯示出 *C. lusitaniae* 對兩性黴素 B 敏感性和抗藥性之間的多變性。經推測, 可能與麥角固醇生物合成途徑 (ergosterol biosynthetic pathway) 的突變有關, 直接影響基因表達, 因而造成 *C. lusitaniae* 產生對藥物可以是敏感性或抗藥性之間的轉變 [11]。

五、*Candida lipolytica* (新命名：*Yarrowia lipolytica*)

Candida lipolytica 廣泛存在於環境中, 也存在於肉類和奶製品中, 偶爾會在無症狀人類的糞便、口咽拭子、痰液和皮膚拭子中發現。另外利用其獨特生理和生化特性, 常被廣泛應用於食品、洗滌劑及醫藥領域。*Candida lipolytica* 曾經被視為低毒力性菌株, 但現在被認為與導管相關的化膿性血栓靜脈炎 (catheter-related suppurative thrombophlebitis) 及需要長期治療的免疫功能低下者或病危患者所罹患黴菌菌血症 (fungemia) 有關, 其他還包括非導管相關性菌血症、外傷性眼部感染和急性加重的慢

性鼻竇炎等臨床病症。

大多數關於 *C. lipolytica* 感染的研究都是單一病例報告或短期病例研究, Trabelsi 等人於 2015 年發表的回溯性研究, 收集在北非突尼西亞 2012 -2014 年間加護病房的 55 例 *C. lipolytica* 菌血症病例中, 發現廣效型抗生素 (Broad-spectrum antibiotic) (100%) 治療、導尿 (96%) 和加護病房住院時間延長 (91%) 是主要危險因素, 治療方式為靜脈注射兩性黴素 B (58.2%)、氟康唑 (45.4%) 和 / 或去除導管 (69%) [12]。其後 Zhao 等人發表針對 2009-2012 年在中國收集到的 13 個病例所進行的流行病學和臨床特徵的研究, 顯示其分離株對氟康唑有高的最低抑菌濃度, 但對伏立康唑、兩性黴素 B 以及棘白菌素類的最低抑菌濃度均較低, 另外也指出仍需建立標準化檢測流程以了解 *C. lipolytica* 的藥物感受性, 以利有效的臨床治療 [13]。

六、*Candida famata* (新命名：*Debaryomyces hansenii*)

Candida famata 存在於食物、海洋和陸地環境中, 之前極為罕見但現今被認為是造成人類念珠菌病的潛在新興病原體。2018 年發表的文獻指出, 8 名罹患 *C. famata* 念珠菌病的患者, 對氟康唑呈現較高的最低抑菌濃度 (4-32 毫克 / 公升), 但對泊沙康唑及卡泊芬淨仍具敏感性 [14]。另有報導指出有 2 名使用中心靜脈導管

的住院患者，其體內的 *C. famata* 分離株對唑類和棘白菌素類藥物的敏感性降低，而後使用脂質型兩性黴素 B 治癒 [15]。另一病例報導指出，*Candida famata* 造成一位多外傷但免疫功能正常的年輕男性患者發生感染性休克，但在使用兩性黴素 B 治療後康復 [16]。總結為數不多的病例報導，需建立 *C. famata* 的常規抗黴菌藥敏試驗，以達成最佳的抗黴菌治療。

七、*Candida pararugosa* (新命名：*Wickerhamiella pararugosa*)

Candida pararugosa 於 1978 年首次自人體糞便培養出來，當時被認為是對人體無害的腸胃道共生菌。2017 年美國北卡羅萊納州一名 39 歲女性病患接受腹腔手術後因傷口感染引發壞死性筋膜炎，並且引發敗血症，從其血液當中分離出 *C. pararugosa*，以抗黴菌藥物米卡芬淨治療之下改善了該病患的臨床症狀，儘管無法確認其引發敗血症的原因是念珠菌血症還是壞死性筋膜炎或者是兩者，此為首次從成人血液中分離培養出 *C. pararugosa* 的文獻報導 [17]。根據近幾年的文獻指出，*Candida pararugosa* 已成為導致侵入性黴菌感染之病原菌，為一新興之罕見病原菌。

有關 *C. pararugosa* 感染症的鑑定、抗黴菌藥物感受性測試、臨床意義以及治療方式等各方面相關的文獻

發表正在全世界逐漸增加，顯示 *C. pararugosa* 的發病率正在逐年上升中。2021 年在義大利發表的一篇病例報告顯示，一位 61 歲罹患第四期轉移性葉狀乳癌的婦人，在放置中心靜脈導管接受化學治療的過程當中，血液的葡聚醣 (glucan) 含量上升，並且培養出 *C. pararugosa*，其對氟康唑感受性測試結果呈現較低的最低抑菌濃度 (2 毫克 / 公升)。儘管隨後接受了氟康唑治療 (第一天口服 800 毫克，接著每天 400 毫克持續兩周)，最後該名病患仍然死於癌症 [18]。

一篇在希臘一家大型小兒專科醫院的回溯性研究 (2008-2020 年) 中，從 33 個遭受侵入性黴菌感染的新生兒之中央導管、腹膜、胸膜、血液以及心包膜液等組織中分離出 14 株罕見念珠菌，藉由傳統、分子以及 MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight) 質譜儀等方式鑑定出 *C. pararugosa*，並且根據臨床與實驗室標準協會 (Clinical and Laboratory Standards Institutes, CLSI) 原則進行抗黴菌藥物感受性測試。可惜此篇研究僅侷限於一間機構，一些臨床因素及結果並沒有被清楚記載於病歷當中，缺乏正式的判定方式以及治療準則 [19]。

八、*Candida norvegensis* (新命名：*Pichia norvegensis*)

Candida norvegensis 於 1954 年在挪威的三名氣喘患者的痰液中被

分離鑑定出來。而後，1990年，丹麥一名腎臟移植患者，因為腹膜透析引發之腹膜炎，被分離鑑定為 *C. norvegensis* 的感染，儘管給予了兩性黴素 B 以及弗路欣 (flucytosine) 的治療，該名病患最終仍以死亡告終，此為第一例 *C. norvegensis* 感染造成黴菌菌血症的報導 [20]。此後只有少數在癌症或愛滋病患者的感染病例被零星報導。然而，在過去十年間，其分離率增加 5-10 倍。*Candida norvegensis* 的分離株當中，已顯示 41% 對氟康唑具抗藥性，92% 對伏立康唑具敏感性。然而，近來也發現越來越多分離株對伏立康唑具抗藥性。另外，也有文獻指出其對棘白菌素類藥物是敏感性的。目前兩性黴素 B 被認為是 *C. norvegensis* 感染的首選治療藥物，但在實體器官移植的患者中，其使用劑量因其藥物毒性而受限，治療效果大打折扣。

結 論

黴菌菌血症是一種血液中感染黴菌的疾病，有相當高的致死率 [1]。一般使用侵入性導管或廣效型抗生素、免疫功能低下以及長期住在加護病房之病患，容易感染黴菌性菌血症。

念珠菌種是主要引起黴菌菌血症的病原體，近十年文獻指出，已經有一些罕見念珠菌菌株具有抗黴菌藥物的特徵，特別是針對唑類藥物，除

此之外，具有多烯類和棘白菌素類藥物抗藥性的菌株也正與日俱增，由此可見罕見念珠菌所造成的黴菌菌血症更是不容小覷。本文概述了 8 株罕見非白色念珠菌 *C. kefyr*、*C. rugosa*、*C. inconspicua*、*C. lusitaniae*、*C. lipolytica*、*C. famata*、*C. pararugosa* 以及 *C. norvegensis* 在全球感染、治療及其抗藥性之現況。

根據歷年來台灣黴菌抗藥性監測計畫顯示，造成人類念珠菌的感染以白色念珠菌為最大宗，其次是光滑念珠菌、熱帶念珠菌及近平滑念珠菌等非白色念珠菌，其餘的一小部份比例則是罕見念珠菌的感染 [21]。其中統計 1999 到 2018 年台灣黴菌抗藥性監測計畫中收集自台灣各地區醫院的 6,227 株致病念珠菌菌株中，此 8 株罕見念珠菌菌株所佔總株數的比例依序分別為 *C. lusitaniae* (0.37%)、*C. norvegensis* (0.13%)、*C. famata* (0.08%)、*C. rugosa* (0.05%)、*C. pararugosa* (0.02%)、*C. lipolytica* (0.02%)，而在監測計畫收案期間，沒有檢測到 *C. kefyr* 及 *C. inconspicua*。

由於新興的念珠菌種仍持續不斷地出現，因此定期監測並了解其發生頻率、地理分佈和對藥物的感受性是必要的。另外，更為罕見之念珠菌分別為：*C. guilliermondii*、*C. africana*、*C. nivariensis*、*C. bracarensis*、*C. blankii*、*C. intermedia*、*C. pelliculosa* 及 *C. pulcherrima* 將在下期繼續論述之。

參考文獻

- Benedict K, Whitham HK, Jackson BR: Economic Burden of Fungal Diseases in the United States. *Open Forum Infect Dis* 2022;23:9:ofac097.
- Kumar S, Kumar A, Roudbary M, et al: Overview on the infections related to rare *Candida* Species. *Pathogens* 2022;11:963-1007.
- Borman AM, Johnson EM: Name changes for fungi of medical importance, 2018 to 2019. *J Clin Microbiol* 2021;59:e01811-20.
- Dufresne SF, Marr KA, Sydnor E, et al: Epidemiology of *Candida kefyr* in patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 2014; 52:1830-7.
- Nagy F, Bozó A, Tóth Z, et al: In vitro antifungal susceptibility patterns of planktonic and sessile *Candida kefyr* clinical isolates. *Med Mycol* 2018; 56:493-500.
- Dubé MP, Heseltine PN, Rinaldi MG, et al: Fungemia and colonization with nystatin-resistant *Candida rugosa* in a burn unit. *Clin Infect Dis* 1994; 18:77-82.
- Colombo AL, Melo AS, Crespo Rosas RF, et al: Outbreak of *Candida rugosa* candidemia: an emerging pathogen that may be refractory to amphotericin B therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;46:253-7.
- Mixão V, Hansen AP, Saus E, et al: Whole-Genome sequencing of the opportunistic yeast pathogen *Candida inconspicua* uncovers its hybrid origin. *Front Genet* 2019;10:383.
- Viudes A, Pemán J, Cantón E, et al: Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:767-74.
- Peyron F, Favel A, Michel-Nguyen A, et al: Improved detection of amphotericin B-resistant isolates of *Candida lusitanae* by Etest. *J Clin Microbiol* 2001;39:339-42.
- Rodrigues CF, Henriques M: Liposomal and deoxycholate amphotericin B formulations: Effectiveness against biofilm infections of *Candida* spp. *Pathogens* 2017;6:62.
- Trabelsi H, Chtara K, Khemakhem N, et al: Fungemia caused by *Yarrowia lipolytica*. *Mycopathologia*. 2015;179:437-45.
- Zhao Y, Chan JF, Tsang CC, et al: Clinical characteristics, laboratory identification, and in vitro antifungal susceptibility of *Yarrowia (Candida) lipolytica* isolates causing fungemia: A multicenter, prospective surveillance study. *J Clin Microbiol*. 2015;53:3639-45.
- Diba K, Makhdoomi K, Nasri E, et al: Emerging *Candida* species isolated from renal transplant recipients: Species distribution and susceptibility profiles. *Microb Pathog* 2018;125:240-5.
- Beyda ND, Lewis RE, Garey KW: Echinocandin resistance in *Candida* species: mechanisms of reduced susceptibility and therapeutic approaches. *Ann Pharmacother*. 2012;46:1086-96.
- Karapetsa M, Tsolaki V, Arabatzis M, et al: Septic shock due to *Candida famata (Debaryomyces hansenii)* candidemia in an ICU immunocompetent trauma-patient. *J Infect Public Health*. 2019;12:594-7.
- El Helou G, Palavecino E: *Candida pararugosa*: First reported bloodstream infection in an adult. *Cureus* 2017;9:e1283.
- Piatti G, Feltrin S, Fellini E, et al: Catheter-related sepsis by *Candida pararugosa* in an adult patient under chemotherapy regimen. *Case Rep Infect Dis* 2021;2021:8858157.
- Noni M, Stathi A, Velegraki A, et al: Rare invasive yeast infections in Greek neonates and children, a retrospective 12-year study. *J Fungi (Basel)*. 2020;6:194. doi: 10.3390/jof6040194. PMID: 32998455; PMCID: PMC7711555.
- Nielsen H, Stenderup J, Bruun B, et al: *Candida norvegensis* peritonitis and invasive disease in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol*. 1990;28:1664-5.
- Zhou ZL, Tseng KY, Chen YZ, et al: Genetic relatedness among azole-resistant *Candida tropicalis* clinical strains in Taiwan from 2014 to 2018. *Int J Antimicrob Agents*. 2022;59:106592.