

# 侵入性黴菌感染及感染控制

陳星宇<sup>1</sup> 詹明錦<sup>2</sup> 孫俊仁<sup>3</sup>

台北市立聯合醫院仁愛院區 <sup>1</sup>臨床病理暨檢驗科

三軍總醫院 <sup>2</sup>感染管制室 <sup>3</sup>臨床病理科

侵入性黴菌感染常造成重症病人嚴重的發病率及致死率。最常被發現危及病人生命的黴菌感染是白色念珠菌及黴煙麴菌 (*Aspergillus fumigatus*)，但是其他類酵母的黴菌、黑色黴菌及絲狀真菌等黴菌感染也有增多的跡象。臨床經常使用 fluconazole 作為念珠菌感染的預防性治療用藥，但亦發現此策略與麴黴菌屬的侵入性感染及絲狀黴菌感染症的增加有直接相關。本篇主要針對侵入性黴菌感染的流行病學改變、危險因子與感染控制策略進行討論。對於本文的瞭解將有助於針對免疫缺陷及免疫抑制病患設計治療的策略與有效的預防性治療，進而可以改善病人的預後。（**感控雜誌 2012:22:12-20**）

**關鍵詞：** 侵入性黴菌感染、白色念珠菌

## 前 言

根據疾病管制局所建置台灣院內感染監視系統 (Taiwan Nosocomial Infections Surveillance System, TNIS) 最近公佈的資料可以發現：念珠菌屬 (*Candida species*) 在醫學中心加護病房不分部位常見之院內感染菌株排名部分，2003 年調查結果為排名第 8 位但是自 2007 年起至 2010 年都是排名第

一名[1]。另外就念珠菌的培養數目佔當年度所有院內感染株數比例亦從 2003 年的 4.2% 攀升至 2010 年的 15%。其他像是類酵母 (yeast-like) 部份亦從 2003 年的 3.0% 提升至 2010 年的 5.4% [1]。種種跡象都顯示黴菌感染症在院內感染扮演越來越重要的角色。其中以侵入性黴菌感染症 (invasive fungal infection, IFI) 在具有免疫缺陷病人及使用免疫抑制劑病人的

民國 100 年 10 月 26 日受理  
民國 100 年 12 月 31 日接受刊載

通訊作者：孫俊仁  
通訊地址：台北市內湖區成功路2段325號  
連絡電話：(02) 87923311 ext 88092

增加更有與日俱增的趨勢，其中又以念珠菌造成的感染症最為常見[2]。根據文獻指出，其他非念珠菌屬的黴菌像隱球菌屬 (*Cryptococcus species*)、其他類酵母的黴菌 (yeast-like fungi)、黑色黴菌 (dematiaceous fungi)、麴黴菌屬 (*Aspergillus species*) 與非麴黴菌屬的絲狀黴菌，在臨床上分離比例攀升的原因可能與臨床經常性的使用廣效型抗黴菌藥物及 fluconazole 進行預防性用藥有關 (表一) [3,4]。本文將就臨床上常發現引起侵入性黴菌感染相關菌株，像是念珠菌屬、隱球菌屬、其他類酵母的黴菌、黑色黴菌、麴黴菌屬與非麴黴菌屬的絲狀黴菌進行相關菌株特性及其治療策略介紹：

### 一、念珠菌屬 (*Candida species*)

念珠菌是目前醫療照護相關感染最常見的感染原之一，在病人身上常造成菌血症[5]。除了在加護病房重病垂危的病人身上可以分離到念珠菌外，亦可能在居家照護的被照護者身

上分離到。一些黴菌感染症感染的高危險族群常使用 fluconazole 作為避免黴菌感染的預防性用藥，而使念珠菌感染的發生率與死亡率有下降的趨勢[6]。念珠菌感染症常見高危險族群包括免疫不全、臟器器官移植 (solid-organ transplant) 及癌症接受化療後身體虛弱的病人，其他像是肝臟移植病人在以往也是認為念珠菌感染的高危險族群，但近年來因為手術技術的改良 (例如：降低手術時間、缺血時間的降低及減少使用血液體外循環裝置等) 而減少念珠菌感染症的發生[3]。念珠菌造成血液感染的菌種以白色念珠菌 (*C. albicans*) 為最常被分離，但是在其他念珠菌菌種部分則可能因為地區病患族群的差異與臨床治療策略的不同而有差異。例如歐美地區，*C. parapsilosis* 在南歐分離的比率較高；而 *C. glabrata* 則是在其他歐洲國家如法國、德國、英國與美洲具有較高的分離率[7]。在台灣地區，第一名為白色念珠菌，而第二順位則是以 *C.*

表一 侵入性黴菌感染的感染菌種分布變異的可能原因與現象。(摘錄修改自文獻[3])

| 原因  | 造成現象  |
|---|---|
| 經常性預防投予 fluconazole                       | 1. 器官移植病患侵入性念珠菌感染比率下降<br>2. 非白色念珠菌的念珠菌感染症增加 |
| 經常性預防投予 voriconazole                      | 接合黴菌感染症 (zygomycosis) 增加                    |
| 生命垂危重症病人經常進行侵入性治療並使用類固醇製劑                 | 侵入性麴黴病增多                                    |
| 臨床檢驗能力提昇                                  | non-fumigatus species 感染症增多                 |
| 器官移植接受者的移植後期發生短暫的噬中性球低下症，過度的免疫抑制及移植體對宿主反應 | 侵入性麴黴病增多                                    |

*tropicalis* 居多。在治療念珠菌感染上最常使用的抗黴菌藥物為 fluconazole，其治療效果很好且產生抗藥性的情況亦不多見。但一些文獻發現由於廣泛使用 fluconazole 進行預防性用藥反而造成非白色念珠菌感染的菌血症增加[3]。文獻指出除了 *C. krusei* 與生俱來抗藥性外，其他像是 *C. glabrata* 出現抗藥的比率約為 3~7% [3]。

## 二、隱球菌屬 (*Cryptococcus* species)

隱球菌屬感染是免疫抑制病人族群常見伺機性黴菌感染菌種的第二順位，其中又以新型隱球菌最常分離。接受臟器器官移植的器官受贈者 (recipients) 於手術後會給予免疫抑制劑以降低移植器官排斥的發生率，但也相對增加伺機性感染的風險。一般臟器器官移植的感染可以分成三個感染時段：分別為手術後的早期 (移植後 0~30 天)、手術後的中期 (移植後 30~100 天) 及移植後的後期 (移植後 100 天以上)。新型隱球菌造成的感染症主要發生在移植後的後期，發生率約為 3% [8]。新型隱球菌的感染主要危險因子為居家附近常有鳥類盤旋或是築巢存在，因其糞便內含有該黴菌而容易造成器官受贈者居家環境污染而感染。受到新型隱球菌感染的病人經常伴隨中樞神經系統感染、肺部疾病及可能有瀰漫性感染症出現而具有較高的死亡率。

## 三、其他類酵母的黴菌 (yeast-like fungi)

臨床上造成侵入性黴菌感染的黴菌除了念珠菌及隱球菌屬外，其他類酵母的黴菌像是 *Trichosporon*、*Geotrichum capitatum* 及 *Rhodotorula* 也可能造成侵入性感染[3]。*Trichosporon* 屬下面包含 17 個種，其中又以 *T. asahii* 及 *T. mucoides* 最為常見。這些黴菌造成感染的危險因子與念珠菌屬相同並傾向於組織感染。根據文獻報導指出治療 *Trichosporon* 感染症使用 fluconazole 的成效有限，必需借重新一代的 triazoles (例如：voriconazole、posaconazole 及 ravuconazole)。*Geotrichum capitatum* (別名 *Blastoschizomyces capitatus*) 感染症的族群多具有血液腫瘤的病史，在一些歐洲國家認為 *G. capitatum* 的感染症與地域性有關。近年來其對 flucytosine、fluconazole 及 itraconazole 等藥物的敏感性有下降的趨勢，目前治療上以 amphotericin B 及 voriconazole 為最佳治療藥物。*Rhodotorula* 屬造成感染症中最常被發現的是 *R. mucilaginosa* (舊名為 *R. rubra*) 其造成感染症主要為菌血症、腦膜炎及眼內炎。*Rhodotorula* 感染病人亦常伴隨著血液腫瘤或是其他部位的腫瘤。在針對 *R. mucilaginosa* 治療藥物的選擇以 amphotericin B 及 flucytosine 具有較好的療效，此外其菌株對 fluconazole 及 itraconazole 具有高度抗藥性的特性 [3]。

#### 四、黑色黴菌 (dematiaceous fungi)

最常造成黑色真菌症 (phaeohyphomycosis) 的黑色黴菌包含 *Bipolaris*、*Curvularia*、*Exserohilum*、*Drechslera*、*Exophiala*、*Cladosporium*、*Phialophora*、*Wangiella* 及 *Alternaria* [9]。在臟器器官移植的器官受贈者的皮膚造成感染並且可能造成軟組織感染，在免疫缺陷病人則多為全身性的系統感染或中樞神經感染居多[9]。相關感染症的病人如果未有免疫抑制或經過外科手術，治療以服用 itraconazole 具有較好的療效。免疫缺陷病患或器官受贈者在治療上較為困難且具有高度死亡率[3]。

#### 五、麴黴菌屬 (*Aspergillus species*)

麴黴菌在一般病人是不易造成血流感染。近年一些針對骨髓幹細胞移植與器官移植為對象的相關研究中發現，造成麴黴菌感染比率升高的主要原因與廣泛使用 fluconazole 作為預防性用藥有關[3]。研究學者發現使用 fluconazole 會去刺激麴黴菌基因表現而使其具有較高的毒力[10]。麴黴菌感染症的高危險族群以免疫缺陷族群及一些使用類固醇治療肺部疾病的病人。在麴黴菌屬中，薰煙麴菌 (*Aspergillus fumigatus*) 是在免疫缺陷病人身上常分離到的麴黴菌，非薰煙麴菌 (non-*fumigatus Aspergillus*) 則常在器官移植病人造成感染症。其它像是 *A. terreus* 因為對 amphotericin B 具有高抗藥性並且在感染後病程快速，對病人

具有較高致死率。在器官移植的病人，麴黴菌菌血症常發生在移植手術後的早期，主要是因為病人本身具有嗜中性球低下 (neutropenia) 的問題。此外在移植後的中期，因為病人的細胞免疫功能尚未健全而且可能出現移植體對宿主反應 (graft versus host disease) [11]。麴黴菌感染症常發生在病人出現移植體對宿主反應並且在進行治療的過程。巨細胞病毒 (cytomegalovirus) 是手術後中期出現的主要病毒，所以會先施以抗病毒藥物 ganciclovir 進行預防性投藥以對抗巨細胞病毒感染，但是也相對增加在手術後的晚期侵襲性麴黴菌感染症的發生風險[3]。在移植後的前期出現侵襲性麴黴菌感染症的相關危險因子像是加護病房留置時間增加、術後的血液透析、院內細菌的感染及巨細胞病毒感染相關疾病。而在移植後的後期出現麴黴菌感染症則與病人體內免疫抑制程度、病人年紀較長及慢性器官衰竭等因子有關[3]。

#### 六、非麴黴菌屬的絲狀黴菌

透明絲孢黴菌病 (hyalohyphomycosis) 是由具有分隔菌絲的透明絲狀黴菌感染造成，造成這類感染症的黴菌主要為鐮胞菌屬 (*Fusarium species*) 及尖端賽多孢子菌 (*Scedosporium apiospermum*) [12]。鐮胞菌屬是造成侵入性感染的第二常見絲狀菌。臨床相關的危險因子像是嗜中性球低下、移植體對宿主反應及免

疫抑制病人[13]。另外要注意醫院水循環系統也是一個重要傳播媒介。臨床症狀無法與麴黴菌造成感染症作有效區分。感染鐮胞菌屬具有高度死亡率主要是因為他對數種抗黴菌藥物具有高度抗藥性。臨床治療選擇包含 amphotericin B、voriconazole 及 posaconazole，但是因為病人都具有免疫抑制情況所以通常治療後的癒後情況並不好。尖端賽多孢子菌為波氏假性黴樣菌 (*Pseudallescheria boydii*) 的無性狀態，且具有分生孢子 (conidia) [14]。主要在免疫缺陷病人出現足分支菌病 (mycetoma)。這黴菌感染在近年來增加與免疫抑制劑使用族群的增加有關及其可以存在纖維囊腫病人身上造成移生現象。在免疫抑制病人，可以造成中樞神經在內的瀰漫性感染。這類感染症發生病人通常在其器官移植後有使用 amphotericin B, fluconazole 或 itraconazole 進行預防性投藥。另外 *Scedosporium prolificans* 與 *S. apiospermum* 都具有相同的危險因子，而且可以造成無症狀的移生現象，侷限性感染亦或在嗜中性球低下病人造成瀰漫性感染。這黴菌感染症會造成高死亡率，主要是因為其對目前已知的所有抗黴菌藥物皆具有抗藥性。此外接合黴菌感染症亦是歸類於此，接合菌病 (Zygomycosis) 的致病菌包含 *Mucor*、*Rhizopus*、*Rhizomucor*、*Absidia*、*Apophysomyces*、*Cunninghamella* 及 *Saksenaea*。感染此類的危險因子包含移植後的免疫抑

制、糖尿病及使用去鐵劑 (desferrioxamine)。這類感染主要是藉由血流感染並且會造成組織壞死，主要為肺部侵入性感染及全身瀰漫性感染)。這類感染症增多的原因有文獻指出使用 voriconazole 持續長時間的預防性投藥所造成，但是這論點必須更多流行病學證據支持[15]。

## 預防與感染控制

臨床上發生侵入性黴菌感染的病人都具有於加護病房長期照護、器官移植病人、使用免疫抑制劑與免疫功能不全的的相關族群，將其相關危險因子整理如表二。臨床醫護人員必須了解黴菌感染之高危險族群及相關危險因子，將有助於防治黴菌在院內傳播。醫療照護相關感染防治亦是防治黴菌感染的重要措施，其必須仰賴所有醫護人員、臨床醫師及病人間的合作以避免黴菌在醫院耗弱病人間交互感染。許多醫院都有成立專責感染防治單位進行相關防治工作，根據文獻建議可以從定期查核與環境監控及疫情爆發管理進行相關管理 (表三) [4]。在定期查核與環境監控部分為可以利用環境空間管控等相關措施來預防院內黴菌感染症發生，並且定期查核加護病房及各院內單位以針對缺失給予個別建議。查核動作亦可與員工職業衛生連結，以教育訓練方式指導相關人員以確保人員安全。在疫情爆發管理部份主要為希望於平時教育醫護同

**表二 侵入性黴菌感染發生的相關危險因子。(摘錄修改自文獻[4])****危險因子**


---

長期使用廣效型抗微生物製劑  
 使用血管內檢測系統  
 使用血管導管  
 氣管插管及人工氣道  
 免疫抑制及血友病人  
 骨髓移植  
 嗜中性球低下相關感染症 (neutrophil count <500/mm<sup>3</sup>)  
 HIV 感染  
 嚴重的免疫缺陷病人 (癌症、糖尿病及燒傷病人)  
 重大外傷  
 泌尿外科手術 (念珠菌菌尿症)  
 複雜腸胃道手術 (腹膜炎)  
 急性腎功能衰竭  
 血液透析病人  
 器官移植接受者  
 使用靜脈營養  
 需長期在加護病房照護的病人  
 APACHE II score >20

---

**表三 侵入性黴菌感染的感染管制。(摘錄修改自文獻[4])****感染管制措施**


---

定期查核與環境監控  
   環境空間管理  
   院內單位查核並給予個別建議  
 疫情爆發管理  
   醫護同仁製作黴菌感染症的預防指引  
   建立黴菌院內感染之管制流程  
   定期進行相關演練並持續改進以增進流程順暢  
   定期與非臨床單位進行相關教育訓練  
   根本原因分析法

---

仁針對黴菌感染症有所認識並且建立相關流程進行演練以備不時之需。當院內爆發黴菌感染症的疫情，可以迅速反應並找到根本原因進而避免再次發生。

## 結 語

侵入性黴菌感染的案例與日俱增，加上針對特殊族群經常性地投予抗黴菌藥物作為預防性用藥而使得黴菌感染菌種族群改變。這改變迫使我們必須重新審視並思考預防黴菌感染症的感染管制措施是否恰當。快速而正確的診治侵入性黴菌感染必需仰賴實驗室診斷技術的提升。近年發表的指引均建議臨床實驗室必須儘可能使用偵測黴菌細胞壁物質的實驗套組或是以偵測基因的分子診斷進行黴菌快速診斷，並且提供藥敏試驗結果以提供臨床醫師選擇最適當的抗黴菌療法[16]。醫療人員瞭解醫院內侵入性黴菌感染的族群分布情況將有助於針對不同病人族群及其所暴露的危險因子而設計相符的感染防治策略，這些策略將有助於病人預後及避免高抗藥黴菌被篩選出來而衍生出其他問題。

## 參考文獻

1. 衛生署疾病管制局：院內感染監視通報系統。傳染病統計暨監視年報 2012;1:40-6.
2. Ruhnke M: Epidemiology of *Candida albicans* infections and role of non-*Candida-albicans* yeasts. *Curr Drug Targets* 2006;7:495-504.
3. Caston-Osorio JJ, Rivero A, Torre-Cisneros J: Epidemiology of invasive fungal infection. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32 Suppl 2:S103-9.
4. Gullo A, Invasive fungal infections: the challenge continues. *Drugs* 2009; 69 Suppl 1:65-73.
5. Avni T, Leibovici L, Paul M: PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2011; 49:665-70.
6. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al: Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000; 96:2055-61.
7. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, et al: Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* 2004; 42:1519-27.
8. Sun HY, Alexander BD, Lortholary O, et al: Cutaneous cryptococcosis in solid organ transplant recipients. *Med Mycol* 2011; 48:785-91.
9. Yehia M, Thomas M, Pilmore H, et al: Subcutaneous black fungus (phaeohyphomycosis) infection in renal transplant recipients: three cases. *Transplantation* 2004; 77:140-2.
10. Singh N: Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1692-6.
11. Labbe AC, Su SH, Laverdiere M, et al: High incidence of invasive aspergillosis associated with intestinal graft-versus-host disease following nonmyeloablative transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13:1192-200.
12. Dignani MC, Anaissie E: Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 Suppl 1:67-75.
13. Nucci M, Anaissie E: *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:695-704.
14. Guarro J, Kantarcioglu AS, Horre R, et al: *Scedosporium apiospermum*: changing clinical spectrum of a therapy-refractory opportunist. *Med Mycol* 2006; 44:295-327.
15. Patterson TF: Advances and challenges in

management of invasive mycoses. *Lancet* 2005; 366:1013-25.

epidemiology, infection control, and prevention. *Infect Dis Clin North Am* 2011; 25:201-25.

16. Alangaden GJ: Nosocomial fungal infections:



# Invasive Fungal Infection and Infection Control

*Hsing-Yu Chen<sup>1</sup>, Jun-Ren Sun<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Department of Clinical Pathology, Taipei City Hospital Renai Branch

<sup>2</sup>Division of Clinical Pathology, Department of Pathology, National Defense Medical Center and Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan

Invasive fungal infections (IFIs) are increasingly resulting in severe morbidity and mortality in critically ill, hospitalized patients. The majority of these life-threatening infections are caused by the well-known opportunistic pathogens-*Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*-but new opportunistic pathogens, including yeast-like and other filamentous fungi, have emerged as additional causative pathogens. Furthermore, the use of fluconazole prophylaxis against infection caused by *Candida* species has coincided with an increase in the incidence of invasive aspergillosis and infections caused by other filamentous fungi. This review highlights the epidemiologic changes and risk factors of IFIs and strategies for infection control. Knowledge regarding these issues is particularly important when developing therapeutic strategies and effective prophylaxis to improve the prognosis of immunosuppressed and immunocompromised patients.

**Key words:** Invasive fungal infection, *Candida albicans*