

醫療照護相關之全球新興 多重抗藥性黴菌 *Candida auris*

【新光醫院 梁云馨/張藏能 摘譯】

念珠菌感染是最常見的黴菌感染原因，可引起局部性的表皮感染或全身性的侵入性感染，根據統計，在已開發國家中每年約有四十萬例念珠菌菌血症 (candidemia) 案例被報導，而念珠菌血液感染的高致死率對加護病房患者也是一大威脅。目前被分離出來的念珠菌屬 (*Candida* spp.) 以白色念珠菌 (*Candida albicans*) 為主，然而，近年來分離出一株多重抗藥性酵母菌 (multidrug resistant yeast) *Candida auris*，此菌對常用azole類抗黴菌藥物如 fluconazole 具有抗藥性，也對 amphotericin B 或 echinocandins 有不同程度的抗藥性。*C. auris* 在 2009 年首度被日本分離出來，至今這幾年間，陸續於亞洲、南美發生群聚事件，而因為 *C. auris* 無特殊培養鑑定方式，在目前商業生化鑑定系統如 VITEK 或 API-20C AUX 酵母菌的資料庫尚未有足夠資料，使其生化反應的資料常會與 *C. haemulonii*、*C. famata* 或

Rhodotorula glutinis 等其他菌種產生混淆造成鑑定錯誤；近期，尚能透過 MALDI-TOF MS (matrix-assisted laser desorption/ ionization time of flight mass spectrometry) 建立的資料庫，鑑定出 *C. auris* 其中三種菌株，所以，如果能夠及早並正確地鑑定出多重抗藥性酵母菌將有助於臨床病人照護。

臨床上，感染 *C. auris* 的風險因子與現今其他念珠菌感染十分相似，包括了：腹部外科手術 (25~77%)、使用廣效性抗生素 (25~100%)、入住加護病房 (58%)、糖尿病 (18%)、使用中心靜脈導管 (25~94%) 以及惡性腫瘤 (11~43%)。*C. auris* 造成的念珠菌菌血症通常發生在入院後約 10~50 天後，死亡率約 30~60%。由於天生對於 fluconazole 高抗藥 (約 90%)，且相關的流行病學切割值 (epidemiological cutoff values, ECVs) 及抗藥性臨床指標 (clinical breakpoint) 尚未被定義出來，而目前對於 *C. auris* 侵入性感染的最適當

治療也無相關共識，所以在治療 *C. auris* 方面仍是一大難題。其它藥物方面，amphotericin B 的抗藥性較為多變，約 15~30% 的菌株有較高的 MICs ($> 2 \mu\text{g/mL}$)，而 echinocandin 的抗藥性較少，約只有 2~8%，如能在感染初期儘早完成菌株的敏感性試驗，目前 echinocandin 可用於 *C. auris* 感染的第一線治療藥物，只是 echinocandin 在尿液中較難到達有效治療性濃度，因此可改用 5-flucytosine 治療腎臟及泌尿系統 *C. auris* 的感染。即使如此，目前分離出來的菌株中，有一半以上對兩類以上的抗黴菌藥物具有抗藥性，甚至有 4% 對所有種類的抗黴菌藥物具有抗藥性。此外，雖然 caspofungin 在一般情況下對於念珠菌屬的生物膜 (biofilms) 都具有效用，然而，最近實驗指出 caspofungin 對 *C. auris* 的生物膜卻無效。不過，最近在體外實驗發現，新的 azole 類藥物例如 posaconazole 或 isavuconazole 對 *C. auris* 有效；近期也發現另一新藥 SCY-078 對念珠菌屬有效，其為一種可透過口服吸收的 1,3- β -D-葡聚糖合成抑制劑 (1,3- β -D-glucan synthesis inhibitor)，藉由抑制生長及抵抗生物膜的活性來治療黴菌感染，可作為潛在治療多重抗藥性酵母菌 *C. auris* 之藥物。

C. auris 在致病因子上與 *C. albican* 有許多相似性，包含細胞壁的結構、外來營養及分子的獲取、侵

入組織以及酵素的釋放等。然而，在 *C. auris* 基因中包含了 ATP-binding cassette (ABC) 運輸蛋白及 Major facilitator superfamily (MFS) 運輸蛋白與藥物運輸蛋白一起被製造出來，實驗研究發現 *C. auris* 的 ABC 類排出幫浦 (ABC-type efflux) 的活性較 *C. glabrata* 的活性更為強大，ABC 類排出幫浦可參與將藥物排出於菌體內的功能，這也許解釋了 *C. auris* 對許多 azole 類藥物天生抗藥之源由；有趣的是，在全基因體定序中，發現 *C. auris* 與 *C. lusitaniae* 在演化上有高度相似，同時 *C. lusitaniae* 也是在念珠菌屬中天生抗藥較多的菌種。*C. auris* 除了在多重抗藥這方面造就了致病力之外，同時也具有耐熱性，最適生長於 37 度並可耐熱至 42 度、耐鹽性以及有些菌種的菌體會聚集形成聚集體不易打散等特性，也因為這些特性，使得 *C. auris* 易長存於醫院的環境中。利用老鼠實驗測試 *C. auris* 於體內之毒性，研究發現，*C. auris* 經由血行感染，體內的念珠菌會聚集在腎臟細胞，這聚集行為被認為是種致死性機制，*C. auris* 藉此逃避免疫系統並長存於組織中。此外，*C. auris* 會附著於各式聚合物表面，藉此形成生物膜，進而對藥物有更多的抗藥性，而這種抵抗外來藥物的生物膜除了增加 *C. auris* 本身的致病力也幫助了它在醫院環境中更加容易生存。

在 2015 年 4 月到 2016 年 5 月，

英國倫敦的某間胸腔心臟中心發生 50 例 *C. auris* 群聚，調查發現此菌持續存在於病床周圍；同時，照顧過帶有 *C. auris* 病人之工作人員鼻腔也都帶有大量的 *C. auris*。同樣地，美國在 2013 年 5 月到 2016 年 8 月間持續發生七例群聚事件，研究調查顯示 *C. auris* 在第一次感染後會持續移生 (colonization) 在皮膚及身體不同部位長達數周甚至數個月；此外，監測周邊環境發現 *C. auris* 遍布於床墊、床欄、床旁的桌面、椅子甚至窗台，利用基因定序發現皆來自於病人。因為 *C. auris* 長時間、不同部位及環境的持續移生的特性，造成照護環境被污染並存在能夠持續傳播的風險。由此可知，嚴格的執行感染預防及控制對此菌的持續傳播十分重要，其中包含了：必須隔離指標病人以及其相關接觸物品、工作人員須採標準及接觸防護措施、監測病人曾住過之病房是否存在菌株、皮膚以 chlorhexidine 消毒、環境以含氯消毒劑消毒並對病房以過氧化氫或紫外線進行終期消毒。目前藉由紫外線燈加強終期消毒來減少多重抗藥性細菌及院內常見菌種感染，也許也能透過這些措施來避免 *C. auris* 的傳播。

美國疾病管制與預防中心 (centers for disease control and prevention) 一項全球合作計畫採集了來自巴基斯坦、印度、南非及委內瑞拉 54 位病人分離出的 *C. auris* 菌株，研究顯示約 93% 對 fluconazole

抗藥、35% 對 amphotericin B 抗藥、7% 對 echinocandin 抗藥，其中，有 41% 對兩類抗黴菌藥具有抗藥性，甚至有 4% 對三類以上的抗黴菌藥具有抗藥性，這些不同菌株間都具有高度抗藥性並能夠在醫療院所內傳播的現象在念珠菌屬中並不常見。也正因为如此，*C. auris* 可能會在已發現的國家中快速傳播形成潛在威脅，而對目前尚未影響的國家也是一大隱憂，其不只在臨床上治療困難，對資源較為缺乏、鑑定設備不足，以及取得抗黴菌藥物困難之國家也會造成醫療及經濟高度負擔。*C. auris* 是目前發現可對 4 種抗黴菌藥物同時具有抗藥性之黴菌，也許我們可以說現今抗黴菌藥物的改變及誤用，可能是造成這株容易產生抗藥性的念珠菌浮現的其中一個主要原因；而環境因子例如可以長存於醫療照護環境、移生在患者皮膚，甚至是無症狀帶菌者也是造成群聚的重要原因。未來可以想見，多重抗藥性黴菌 *C. auris* 會和目前產生 Carbapenemase 的革蘭氏陰性菌、困難梭狀芽孢桿菌 (*Clostridium difficile*)、抗萬古黴素腸球菌 (vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE)、抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 等一樣，成為醫療院所內感染一個重要監測目標及預防對象。

【譯者評】*C. auris* 已然成為

全球性問題，在數個國家都曾發生群聚，雖然目前台灣黴菌抗藥性計畫 (taiwan surveillance of antimicrobial resistance of yeasts, TSARY) 尚未偵測到 *C. auris*；目前的鑑定系統還需要時間累積資料庫，台灣的各級醫院實驗室之鑑定設備也還需升級或倚賴國家實驗室的偵測，因此，須對此一新興抗藥性黴菌提高警覺，持續對未明原因感染之可能對象進行監測。此菌能長存環境達數月，消除上十分困難，因此一旦新發個案，美國疾管署建議除了要將指標個案隔離，也要對其周遭環境、同病室室友及經常接觸之接觸者進行監測、加強發生單位的手部衛生及病床的終期消毒，以避免後續的傳播並造成群聚感染後治療上

的困難。

參考文獻

1. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF: *Candida auris*: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. PLoS Pathog 2017;13:e1006290.
2. 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.
3. 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.
4. Recommendations for Infection Prevention and Control for *Candida auris*. USA Centers for Disease Control and Prevention. Available <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/c-auris-infection-control.html>