國內外新知

2019~2021 年美國耳念珠菌傳播惡化

【國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所台灣黴菌實驗中心
謝禮雲 / 蔡德君 / 鍾佩蓉 / 陳玉蓮 / 陳盈之 / 羅秀容 摘評】

耳念珠菌 (*Candida auris*) 是一種新興黴菌，可以定殖於皮膚並引起侵襲性感染。2009 年首次從日本患者的外耳道分離出來，美國第一個病例發生於 2013 年，Vallabhaneni 等人於 2016 年進行了回溯性報告，報告發表後耳念珠菌的感染傳播現象便一直在美國蔓延。耳念珠菌被美國疾病管制暨預防中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 評為“緊急威脅”的原因有三：具有多重抗藥性、容易在健康照顧機構中傳播、被感染患者具有高死亡率，以上三點顯示耳念珠菌對人體可造成嚴重侵襲性感染。

目前美國已有超過一半以上的州檢測到耳念珠菌，根據病例分析顯示，耳念珠菌的病例分布大多是在醫療保健機構內部或機構之間進行傳播，而傳染途徑可能是透過病人與病人之間的傳播，耳念珠菌感染的好發地點大多為高危急症後急性護理機構 (high-acuity post-acute care facility)，特別是長期急性護理醫院 (LTACH) 和呼吸器配備與技術專業的護理機構。耳念珠菌感染的危險因素與其他念珠菌屬侵入性感染的危險因素相似，包括使用中心靜脈導管、接受機械通氣… 等留置性裝置，以及近年來廣效型抗生素與抗黴菌藥物的廣泛使用。根據美國 2019 ~ 2021 年耳念珠菌流行病學的研究及調查，近年來多重抗藥性菌種 (multidrug-resistant organisms, MDROs) 在照護中心的感染率有增加之趨勢。

作者在 2016 年進行一項回溯性報告，統計了從美國第一個病例發生（2013 年）到 2021 年 12 月 31 日這段期間所調查的耳念珠菌臨床病例和篩檢個案。臨床病例是在常規醫療照護過程中收集的耳念珠菌陽性檢體（例如血液或尿液）的病例，而篩檢個案是在定殖篩檢期間收集經皮膚拭子篩檢為耳念珠菌陽性的個案。自 2019 年起美國各州耳念珠菌陽性的臨床病例皆需向 CDC 通報，然而目前篩檢個案尚未規定各州皆須通報，也未統一進行篩檢，因此實際上的耳念珠菌感染病例可能被低估。

根據流行病學的重要性，美國

CDC 抗微生物抗藥性實驗室網路 (Antimicrobial Resistance Laboratory Network, AR Lab Network) 針對大多數臨床耳念珠菌分離株和一部分篩檢分離株進行抗黴菌藥敏試驗。評估耳念珠菌分離株對唑類 (azoles，如：fluconazole)、多烯類 (polyenes，如：amphotericin B) 和棘白菌素類 (echinocandin，如：anidulafungin、micafungin) 藥物的感受性。由於耳念珠菌之特異敏感性尚未有統一的判斷標準，因此該分析使用美國 CDC 定義的判讀準則。只要對其中一種 echinocandin 具有抗藥的分離株都被認為對該類藥物具有抗藥性。對這 3 種抗黴菌藥物均具有抗藥性的分離株被認為具有泛抗藥性（pan-resistant；對市場上所有能提供的抗生素產生抗藥性者，稱之泛抗藥性）。

至 2021 年 12 月 31 日止，美國報導耳念珠菌臨床病例與篩檢個案分別為 3270 例與 7413 例。在忽略篩檢率差異的情況下，統計每年臨床案例數，從 2016 年的 53 例，至 2018 年增加到 330 例，往後 2019、2020 及 2021 年分別上升 44%（476 例）、59%（756 例）及 95%（1471 例）。篩檢個案每年也有逐漸增加的趨勢，2020 年較去年增加 21%，至 2021 年增加 209%（4041 例）。分析美國 CDC 抗微生物抗藥性實驗室網路進行耳念珠菌定殖篩檢測試的次數顯示，定殖篩檢次數自 2019 年篩檢 19756 人次至 2021 年篩檢超過 40000 人次，篩檢次數快速成長的原因為陸續在新的地區發現耳念珠菌病例，促使這些地區的衛生部門進行擴大篩檢與加強應對能力，因此總篩檢量高於往年，而篩檢陽性率則保持在每年8%左右。

研究發現耳念珠菌的地理分布也逐年增加，2013~2021 年期間在美國 29 個州篩檢出耳念珠菌病例，其中 2020 年增加的地區最多 (n=8)。進一步調查耳念珠菌對 azoles 及 amphotericin B 和 echinocandin 類藥物感受性，調查指出 2020 年抗微生物抗藥性實驗室網路收集的分離株中有 86% 對 azoles 類藥物及 26% 對 amphotericin B 藥物具抗藥性。耳念珠菌進化枝 I、III、IV 對 azoles 類藥物具有抗藥性，然而不同的進化枝所在的區域及抗藥比率會有所不同，位於東北地區主要為進化枝 I（最初在南亞發現）、位於東南部和西部主要為進化枝 III（最初在非洲發現），而在大西洋中部和山區主要為進化枝 I 和進化枝 III，這些不同區域的分離株，大部份都對 azoles 類藥物具有抗藥性 (>90%)；而進化枝 IV 大部份位於中西部，其菌株對 azoles 類藥物大多呈現敏感性（僅 11% 呈抗藥性）。耳念珠菌對 amphotercin B 也有相似區域性趨勢，有 85% 中大西洋分離株和 45% 東北分離株具抗藥性，東南部分離株抗藥性佔 5%，中西部、山區和西部地區則不到 5%。中部地區幾乎沒有抗藥分離株被報導。由此

可知，不同進化枝各有流行的地區，即使是相同的進化枝對藥物感受性也因地區不同而所差異。

儘管直至目前為止所有分離株中僅 <5% 菌株對 echinocandin 呈現抗藥性，然而 2021 年對 echinocandin 具有抗性和泛抗藥性的菌株數量略微增加，亦為不容忽視的隱憂。2020 以前感染具泛抗藥性及抗 echinocandin 菌株患者僅 4 例和 6 例。調查發現這些患者是在接受 echinocandin 治療期間產生了抗藥性，且近期沒有已知的國內或國外旅行記錄及健康醫療照護史。這說明抗藥性是由抗黴菌壓力引起的，而不是透過人與人之間的傳播所產生的抗藥性。然而，2020 及 2021 年檢測到對菌株具泛抗藥性和 echinocandin 抗藥性的患者，分別為 6 例、3 例與 7 例、19 例。2021 年經流行病學調查確定了 2 例分別對 echinocandin 具抗藥性和泛抗藥性耳念珠菌的爆發，患者具有共同醫療保健暴露且之前未使用過 echinocandin，這是美國首例因醫療保健而傳播的 echinocandin 抗藥性耳念珠菌。這些病例的發生突顯了監測耳念珠菌的重要性、謹慎使用抗黴菌藥的必要性以及對所有臨床分離株進行藥敏試驗的即時性。

近年來，美國的耳念珠菌病例和傳播持續增加，不僅在已知的傳播地區，並且在先前傳播較少和沒有病例的地區也陸續出現。美國並不是近年來唯一出現顯著增長的國家，其他國家自 2020 年以來出現了更多的病例或首例病例或疫情，如：土耳其、巴西、墨西哥與黎巴嫩等。耳念珠菌是一種持續的健康威脅，在公共衛生和醫療保健機構感染預防控制 (infection prevention and control, IPC) 能力有限的情況下，當這些資源轉移到其他威脅（例如：COVID-19 大流行）時，MDROs 的監測和預防會面臨進一步的挑戰。2021 年土耳其的研究報告中顯示，在嚴重的 COVID-19 患者或免疫功能低下的個體中，會使侵襲性黴菌感染的發病率增加，這可能導致嚴重的併發症和死亡。要有效減少耳念珠菌的傳播，需投入更多資金以改善病例檢測和感染控制，特別是在長期護理機構中，雖然在檢測到耳念珠菌後有針對性地改進 IPC 措施以減少傳播，但積極的執行高品質的 IPC 措施才是最有效的方法，耳念珠菌的傳播促使大家重新關注公共衛生基礎問題，以預防疾病和挽救生命的動力。除了藉由監測、篩檢和感染控制來遏制 MDRO 外，還需要新的工具，例如更快和更容易獲得的定殖測試、改進消毒方法，提高抗黴菌藥敏試驗的能力以及新的抗黴菌藥物，以做好對未來流行病的準備。

【譯者評】綜合美國 CDC 與台灣《感染控制雜誌》資料，耳念珠菌可能會引起血流、傷口、耳朵感染。若該菌進入血液中，就可能進一步擴散全身，導致嚴重侵襲性感染，影響血液、心臟、腦部、眼睛、骨骼等身

體其他部位。耳念珠菌感染以菌血症最為常見，但腹腔內、泌尿道、皮膚與軟組織、肺部感染等部位也有感染的可能性。會出現的症狀則包括：發燒、冷顫、流汗、低血壓、疼痛及疲勞 [2,3]。疾管署副署長羅一鈞表示，我國曾有檢出 3 例個案皆無特殊抗藥性，其中 2 例屬於輕症，並表示加護病房、使用呼吸器、洗腎患者等較易受到感染，因耳念珠菌屬非法定傳染病，且國內尚未發現多重抗藥耳念珠菌，評估未增加風險、會持續跟醫院合作來進行監測。而根據本實驗室之台灣黴菌抗藥性偵測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance of Yeasts, TSARY) 於 1999、2002、2006、2010、2014、2018、2022 所收集的菌株中，並未偵測到耳念珠菌。耳念珠菌與念珠菌屬的其他物種不同，它難以識別、對抗黴菌藥具有多重耐藥性，並且可以在醫院環境中持續存在也容易在患者中傳播，感染後死亡率高，因此成為不容忽視的疾病。

參考文獻

1. Lyman M, Forsberg K, Sexton DJ, et al: Worsening spread of *Candida auris* in the United States, 2019 to 2021. Ann Intern Med 2023. doi: 10.7326/M22-3469.
2. Centers for Disease Control and Prevention (2022, December 27). *Candida auris*. Available https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/index.html
3. 陳怡君，劉建衛：新興抗藥性念珠菌的威脅：耳念珠菌。感染控制雜誌 2018;28(2):62-8。