

不容忽視的黴菌病— 台灣與美國黴菌疾病之數據分析

【國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所台灣黴菌實驗中心
鍾佩蓉/曾國鑒/陳盈之/羅秀容 摘評】

至今，黴菌病原體對人類健康、糧食生物安全和生態系統構成了嚴重威脅，但卻很少有人意識到已超過 3 億人受黴菌相關疾病所苦，且每年有 160 萬人因黴菌而死亡。從相對輕微的皮膚和粘膜疾病到影響多個器官的嚴重、危及生命的感染，若延誤治療診斷黃金期可能導致患者預後不佳，繼而造成醫療保健系統相當大的經濟負擔[1]。以下內容結合台灣健康保險研究數據庫及美國大型保險索賠資料庫的數據說明黴菌疾病在不同國家/地區帶來的影響。

由於台灣的國民健康保險於 1995 年推出，幾乎涵蓋所有人口 (99.6%)，並與台灣 90% 以上的醫院和診所的醫療保健者簽訂合約。研究團隊從 2013 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日在 NHIRD (健康保險研究數據庫) 登記的總人口 (住院和門診設置) 中以三分之一的抽樣比例隨機選擇作為患者組成。經使用 NHIRD

全面估計國家層面各種黴菌疾病在全國人口以及不同患者群體中的負擔。作者在 2013 年數據中發現超過 80,000 起事件病例，其中大多數是由念珠菌引起的表皮感染，其中包括 45,291 例外陰陰道念珠菌病 (477 例/10 萬成年女性) 和 21,066 例口腔念珠菌病或鵝口瘡 (90 例/10 萬人)。此外，也發現可能威脅生命的黴菌疾病是肺囊蟲肺炎 (1,251 例，5.35 例/10 萬人)、全身性或播散性念珠菌血症 (861 例，3.68 例/10 萬人)、麴菌症 (567 例，2.43 例/10 萬人) 和隱球菌腦膜炎 (1.04 例/10 萬人)。在 2013 年的 22,270 名 HIV 感染者中，最常引起的致病黴菌疾病是肺囊蟲肺炎 (28.3 例/1,000 HIV 感染者)，口腔念珠菌病或鵝口瘡 (17.6 例/1,000 例)，食道念珠菌病 (6.06 例/1,000 例)、隱球菌腦膜炎 (2.29 例/1,000 例)、全身性念珠菌病 (1.1 例/1,000 例) 和麴菌症 (0.4 例/1,000 例)。在 HIV 患者

中，這些黴菌疾病的發病率遠高於全體發病率。

在各種黴菌疾病中，最常見的是念珠菌病，45,291 例外陰陰道念珠菌病中，有 9,363 例復發了 4 次或以上 (98 例/10 萬成年女性)，861 例系統性念珠菌病患者中，42.9% 為癌症患者、39.4% 為 ICU 患者；在 1,251 例肺囊蟲肺炎 (PCP) 患者中，50.4% 為 HIV 感染患者、24.9% 為 ICU 出院患者，在 378 名癌症患者中，有 273 例為住院期間接受過免疫抑制治療的患者，未接受免疫抑制治療者有 105 人。567 例過敏性支氣管肺麴菌症以外的麴菌症中，癌症患者佔 38.6%、慢性肺病患者佔 23.8%，且有 18% 發生在 ICU 患者上；567 例麴菌症中，228 例被診斷為肺麴菌症，其中 44.7% 發生在癌症患者、32.9% 發生在慢性肺部疾病者，其中 60 名 (26.3%) 患者先前診斷為結核病。隱球菌腦膜炎有 243 例，21% 為 HIV 感染者、22.2% 為癌症患者 (表一)，22.2% 在 ICU 患者中，值得注意的是，19.8% 的人沒有任何潛在的合併

症；其他黴菌包含 66 例毛黴菌病病例 (0.28/10 萬人) 和 57 例組織胞漿菌病病例 (0.24/10 萬人) 以及少量的色素芽生菌病、孢子絲菌病和足菌腫病例 [2]。

為了深入了解美國黴菌疾病的負擔，作者利用大型保險索賠資料庫的數據及國家級出院數據和門診就診數據，估算與黴菌疾病相關的美國年度醫療費用總額 (表二)。作者發現美國在 2014 年發生了 75,055 次與黴菌疾病相關的住院治療和 8,993,230 次門診，導致總醫療費用超過 72 億美元。估算黴菌病住院總費用為 46 億美元，其中超過 18 億美元用於補充性醫療保險，16 億美元用於私人保險，5.91 億美元用於醫療補助人口。念珠菌感染 (26,735 人住院，總費用 14 億美元) 和麴菌感染 (14,820 人住院，總費用 12 億美元) 佔所有疾病住院人數最多且總費用最高。整體而言，念珠菌感染佔總費用的 84% 和住院的 48% 與侵襲性念珠菌病有關。每次住院的平均費用因支付來源而異，但毛黴菌病通

表一 2013 年台灣真菌病的估計年發病病例數、發生率和易感族群的發生率

	病例數	發生率 (每 10 萬人)	易感族群發生率 (%)				
			癌症	ICU	ICU 出院	HIV	慢性肺病
陰道念珠菌病	45,291	477	-	-	-	-	-
口腔念珠菌病	21,066	90	-	-	-	-	-
肺囊蟲肺炎	1,251	5.35	-	-	24.9%	50.4%	-
全身性念珠菌血症	861	3.68	42.9%	39.4%	-	-	-
麴菌症	567	2.43	38.6%	18%	-	-	23.8%
隱球菌腦膜炎	243	1.04	22.2%	-	-	21%	-

表二 美國估算的真菌病住院和門診總費用 (美元)

疾病	住院	門診	費用百分比
麴菌感染	1,221,559,161	33,274,501*	17%
芽生黴菌病	20,383,558	3,008,440*	0%
念珠菌感染	1,431,098,112	1,575,757,507	41%
球孢子菌病	186,323,486	12,132,656*	3%
隱球菌病	247,998,103	9,737,911*	4%
皮膚癬菌感染	19,060,529	802,373,326	11%
組織胞漿菌病	176,360,051	39,772,029	3%
肺孢子囊蟲肺炎	470,937,600	4,457,302*	7%
毛黴菌病	124,631,863	718,510*	2%
罕見和伺機性真菌	549,388,295	16,438,98	8%
其他和未指明的真菌	123,636,346	182,427,002*	4%
總和	4,571,377,104	2,680,098,168	100%

*費用計算基於 < 30 次 NAMCS/NHAMCS 就診或相對標準誤差 > 30%。

NAMCS: National Ambulatory Medical Care Survey

NHAMCS: National Hospital Ambulatory Medical Care Survey

常最高 (\$106,655~\$112,849)，其次為侵襲性念珠菌病 (\$64,723~\$153,090) 以及罕見的伺機性黴菌病 (\$49,463~\$131,823)。黴菌病門診費用估計為 27 億美元，其中 17 億美元用於補充性醫療保險 5.38 億美元用於私人保險，2.95 億美元用於醫療補助人口。超過一半的門診就診是皮膚癬菌感染 (4,981,444 次就診)，花費 8.21 億美元。3,639,037 次非侵入性念珠菌病門診就診，總費用近 21 億美元。其中，1,354,331 次 (37%) 就診為陰道念珠菌病 (總費用 3.68 億美元)，782,522 次 (22%) 為口腔念珠菌病 (總費用為 3.35 億美元)，792,057 次 (22%) 為未指明部位的念珠菌病。

其他和未指明的黴菌病 (n = 204,780 次) 就診的總門診費用為 1.82 億美元。對於所有支付來源，最高的平均就診費用是毛黴菌病 (\$1,382~4,437) 和食道念珠菌病 (\$708~1,812)，而皮膚癬菌感染的平均就診費用最低 (\$123~217)，陰道念珠菌病的費用也相對較低 (\$186~287) [3]。

這些研究結果證實，黴菌病的高發病率和死亡率對經濟和公共衛生造成了負擔。根據 2001 年台灣大學醫院院內感染監測顯示，由白色念珠菌引起的院內感染的額外費用高於金黃色葡萄球菌與大腸桿菌，額外費用分別為新台幣 144,154、75,785 與 51,002 [4]。近年的資料顯示念珠

菌引起的伺機性感染仍然是主要的健康和經濟負擔，例如 2013 年在 2,340 萬台灣人中診斷出超過 80,000 次黴菌病[2]，2014 年美國與黴菌疾病相關的醫療費用超過 70 億美元。此結果甚至低估了黴菌疾病相關的真实成本，因為並未包含確認黴菌診斷之前的非必要檢測、醫療程序和不當治療相關的成本，由此可知提高公眾、醫療保健意識與精準診斷治療可大幅降低醫療成本。例如早期預防高危患者的特定黴菌病，現有的策略包括半乳甘露聚糖檢測麴菌症和 β -D-葡聚糖和 T2 念珠菌檢測侵襲性念珠菌病與標準經驗策略相比，此類診斷策略將成本降低了 32%，並將經驗性抗黴菌藥物的使用降低了 11~14%。同樣地，隱球菌抗原血症 (隱球菌感染的早期指標) 的篩檢在美國並非常規進行，但針對 CD4 T 細胞數量低的 HIV 患者們能有效預防死亡並具有成本效益[3]。另外，ICD-11-CM，於 2018 年對黴菌病分類進行了廣泛的修訂，提供了更詳細的訊息有助於改進未來對黴菌疾病的管理分析[2]。

最後，黴菌耐藥性的威脅與日俱增成為了不容忽視的嚴重警訊，尤其針對麴菌和念珠菌的感染，其治療藥物的選擇逐漸限縮，我們需要更明智地使用抗黴菌藥物。此外，監測黴菌病發病率和抗黴菌藥物耐藥性的監測系統不足，也是一項重要課題。例如，世界衛生組織 (WHO) 關於抗菌素耐藥性監測 (Antimicrobial

Resistance Surveillance) 的全球報告，其黴菌的篇幅不到 10%，且用於監測和減少抗黴菌藥物耐藥性的資源有限，再者目前世界衛生組織沒有專門針對黴菌疾病的資助項目，全球少於 10 個國家有國家監測黴菌感染計畫；僅有不到 20 個國家有黴菌參考診斷實驗室。這些監測系統通常依賴於非營利性組織，例如全球黴菌感染行動基 (GAFFI)，讓新出現的黴菌威脅廣泛的讓研究界、資助者、媒體組織和公眾關注變得尤為重要，也迫切的需要資金來推進對黴菌發病機制和耐藥性的了解，開發新的診斷方法和抗黴菌策略，並改進監測感染和抗黴菌耐藥性的方法，期待有助於促進這一重要且被忽視的病原體群體的支持和進展[1]。

【譯者評】 相比於病毒與細菌，黴菌常常被認為是容易解決或治療的疾病，因而輕忽治療的重要性[1]。根據台灣院內感染監視資訊系統 (TNIS) 顯示，黴菌感染在院內感染的比例中逐年增加，特別是白色念珠菌感染，其在 ICU 感染的菌種中居高不下，由於抗黴菌藥物昂貴，住院時程長，故黴菌感染造成了醫療花費成本沉重的負擔。依據 2002~2018 年台灣酵母菌耐藥性監測計畫 (TSARYs) 白色念珠菌為最主要的分離菌種。雖然，白色念珠菌為最常見菌種，然而熱帶念珠菌對氟康唑卻有較高的抗藥性，我們發現 2014

年和 2018 年共有 9.2% 的熱帶念珠菌對氟康唑有抗藥性，唑類 (Azole) 藥物的濫用使得抗藥性黴菌的數量逐年增加，持續監測黴菌感染菌種的分布及如何快速且有效、正確的鑑定其病原菌種尤為重要[5]。近年來，有更多的研究學者投入了利用分子技術進行病原菌的分型及抗藥性機制的探討，盼能對於國內黴菌的流行病學的現況有更近一步的瞭解，也期待有助於解決抗藥性的問題。

參考文獻

1. Stop neglecting fungi. *Nat Microbiol* 2017;2:17120.
2. Huang YS, Denning DW, Shih SM, et al: Fungal Diseases in Taiwan-National Insurance Data and Estimation. *J Fungi (Basel)* 2019;5:78. doi: 10.3390/jof5030078.
3. Benedict K, Jackson BR, Chiller T, et al: Estimation of Direct Healthcare Costs of Fungal Diseases in the United States. *Clin Infect Dis* 2019;68:1791-7.
4. Sheng WH, Chie WC, Chen YC, et al: Impact of nosocomial infections on medical costs, hospital stay, and outcome in hospitalized patients. *J Formos Med Assoc* 2005;104:318-26.
5. Tseng KY, Liao YC, Chen FC, et al: A predominant genotype of azole-resistant *Candida tropicalis* clinical strains. *Lancet Microbe* 2022;3:e646.