

## 耳念珠菌進化枝 I - IV 概論

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

耳念珠菌 (*Candida auris*) 是一種人類黴菌病原體，原本存在於環境中，近 10 年來逐漸轉變為能夠引發血流感染之病原體，該病原體已迅速蔓延到六大洲，迄今為止已有三十個以上的國家發表報告。耳念珠菌已在美國、印度、巴基斯坦、哥倫比亞、南非和英國等國家的醫療保健所引起爆發。其引起感染蔓延風暴的原因包含常用消毒劑無法有效殺死該病原體、該病原體常被誤判為其他菌種以及其具有多重耐藥等特性。

耳念珠菌對抗黴菌藥物的耐藥率很高，尤其是唑類 (azole) 和多烯類藥物 (amphotericin B)。美國疾病控制和預防中心使用暫定切點 (tentative breakpoints) 評估後發現，在全球 54 個分離株中，93% 的分離株對氟康唑 (fluconazole) 具有耐藥性，35% 對 amphotericin B 具有耐藥性。許多地區推薦以棘白菌素 (echinocandins) 治療耳念珠菌，然而近幾年的觀察下發現棘白菌素治療的效力也有逐漸降低之趨勢。

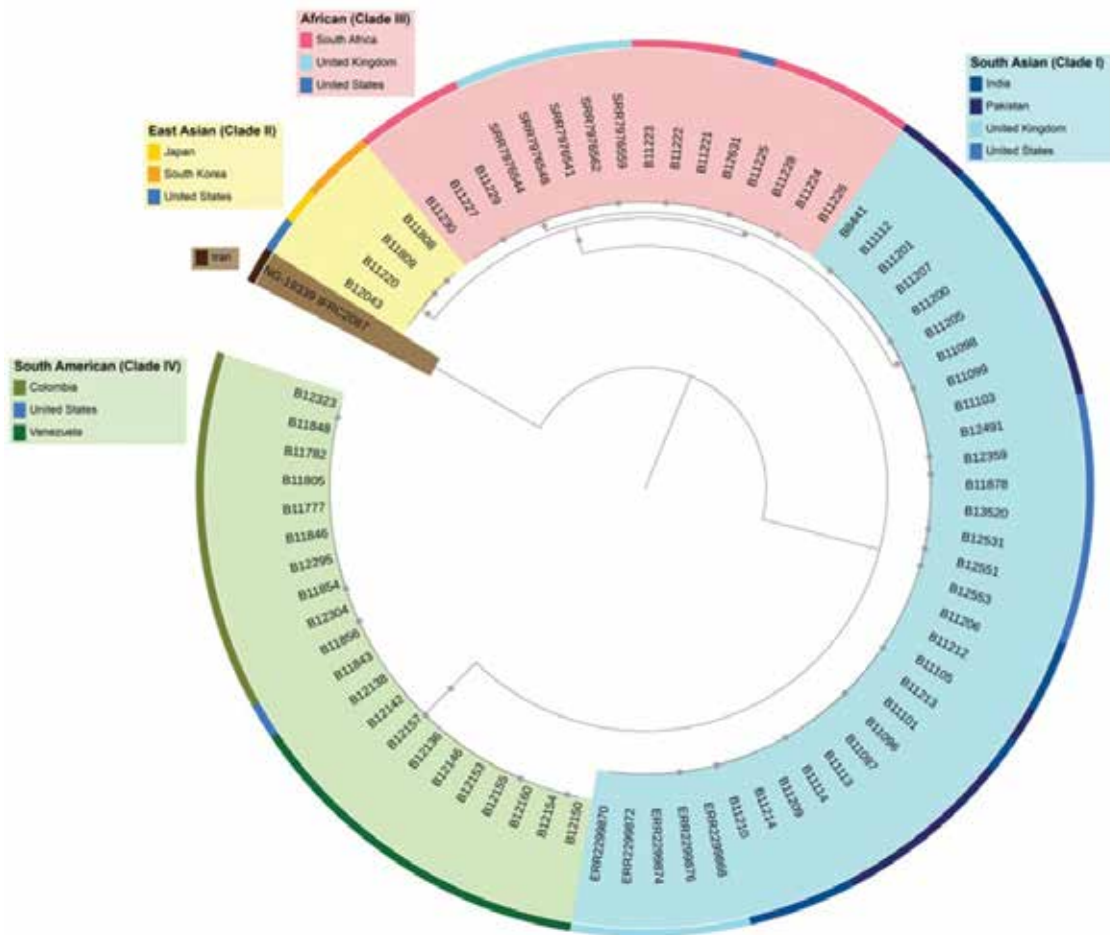
透過全基因定序 (whole genome sequencing, WGS) 分析結果顯示，全球的耳念珠菌分離株可分成四種不同的進化枝 (clade)，命名為進化枝 I-IV，四種進化枝之間大約相差 15,000~62,000 個單核苷酸位點突變 (single nucleotide variants, SNVs)，個別進化枝的分離株之間差異較低，尤其是有地緣關係的菌株。舉例來說，進化枝 I 的分離株中具有 687 個 SNV 的差異，但在相隔幾個月的同一醫療病房中發現的分離株僅相差 0~19 個 SNV；在進化枝 III 中，分離株的 SNV 差異高達 918 個，但在幾個月內同一病房內鑑定出的三個分離株相差 0~3 個 SNV。分離株之間 SNV 的差異顯示透過菌株 WGS 分析可進行傳染途徑的調查在流行病學上具有重要意義。

進化枝最常被它們最初相關聯的地理區域引用，進化枝 I (南亞枝)、進化枝 II (東亞枝)、進化枝 III (非洲枝) 和進化枝 IV (南美洲枝)。而潛在進化枝 V 的單一分離株於 2018 年

在一名 14 歲伊朗女性患者身上分離出，其 WGS 與其他四種進化枝皆相差超過 20 萬個 SNV。除了伊朗分離株外，全球目前的分離株都屬於進化枝 I-IV。根據 2019 年全球耳念珠菌進化枝分布統計顯示，具有進化枝 I (南亞枝) 的地區為印度、巴基斯坦、英國和美國；進化枝 II (東亞枝) 的地區為日本、韓國和美國；進化枝 III (非洲枝) 包含南非、英國和美國；進化枝 IV (南美洲枝) 則包含了有哥倫比亞、美國和委內瑞拉 (圖一)。基因

組流行病學分析表明透過觀察耳念珠菌分離株所屬的進化枝資料顯示，美國原只有進化枝 I 與 IV，然而逐漸發展為存在著四種進化枝，顯示耳念珠菌多次被引入美國，隨後發生了廣泛且持續的本地傳播。除了美國以外目前有四種進化枝感染的國家為加拿大與肯亞。

除了進化枝 II，其餘三種進化枝皆與侵襲性感染的爆發有關。由於進化枝 II 很少引發侵襲性感染，反而造成耳念珠菌臨床分析上的資料缺口，



圖一、耳念珠菌進化枝流行病學分布圖 (<https://wwwnc.cdc.gov/EID/article/25/9/19-0686-F1>)

因此 Kwon 等人分析了 20 年中由 13 間醫院分離出的 61 株進化枝 II 分離株，以填補資料斷層。61 株進化枝 II 分析結果顯示，超過 93% 的分離株來自耳朵，而此耳念珠菌分離部位很少在其他分離枝發生，表示感染與定植於耳朵為進化枝 II 的特性，此外藥物敏感分析顯示進化枝 II 分離株的抗藥性發生率比其他進化枝低。相較於進化枝 II 需要長年搜集資料，進化枝 III 自 2012 年至 2018 年在南非的分離株從 18 株迅速擴張至 861 株；西班牙在 2016~2018 年間由耳念珠菌引起的血流感染有 112 例；而在美國超過 1,500 例耳念珠菌分離株之中僅有 3 株為進化枝 II，顯示進化枝 II 的傳播率遠低於其他進化枝。

然而除了快速的傳播率外，耳念珠菌最引發恐慌的是具有多重耐藥的特性，報告中指出在具有抗氟康唑的耳念珠菌分離株中僅 7% 帶有唑類標的基因 ERG11 突變，顯示耳念珠菌具有多重抗藥機制，如大量表現幫浦基因或是阻隔藥物進入細胞等。除此之外，在加拿大省級公共衛生實驗室的報告中指出，有兩名耳念珠菌分離枝 I 的患者同時帶有產碳青黴烯酶菌 (carbapenemase producing organism, CPO) 的移生現象 (colonization)，由於產碳青黴烯酶菌能對特定抗生素具有抗藥性更加深了治療上的困難，且類似的病例報告也在其他國家中被發表。

交配進化為耳念珠菌的另一隱

憂，進化枝 I 和進化枝 IV 中的所有分離株都具有 MTL $\alpha$  交配基因座，而進化枝 II 和進化枝 III 中的所有分離株都具有相反的 MTL $\alpha$  基因座。即便目前尚未觀察到耳念珠菌存在著交配模式，然而在加拿大西部的某地區同時出現相反的交配基因座類型，因此存在著理論上的隱憂，即交配會產生新的菌株。

**【譯者評】**耳念珠菌在近十年來快速的在全球各地醫療中心與護理之家引起爆發，由於其傳播速度快且對目前醫療院所常用之抗黴菌藥物耐藥率極高，因此快速且正確的菌株鑑定方式能提升醫療上的精準用藥與延緩耳念珠菌在該場所之蔓延。所幸，目前台灣只鑑定出一個感染個案。因為耳念珠菌具有多重抗藥的特性，我們千萬要做好完善準備。除了以多基因 PCR 鑑定外，Vitek MS 與 MALDI-TOF 等能提供快速菌種鑑定的方式也陸續完成耳念珠菌資料庫建立，相信能成為醫療與照護院所對抗耳念珠菌擴散的有利裝備。透過 WGS 分析能以巨觀角度觀察耳念珠菌傳播擴散的路徑，在流行病學上有著重大意義，而不同進化枝之間或許還存在著更多差異性，在伊朗被發現的單一分離株進化枝 V 與其他四種進化枝又有著多少異同？又耳念珠菌真的能透過交配而進化嗎？耳念珠菌有著更多謎題等待解答。

## 參考文獻

1. De Luca DG, Alexander DC, Dingle TC, et al: Four genomic clades of *Candida auris* identified in Canada, 2012-2019. *Med Mycol* 2022;10:60.
2. Chow NA, de Groot T, Badali H, et al: Potential Fifth Clade of *Candida auris*, Iran, 2018. *Emerg Infect Dis* 2019;25:1780-1.
3. Welsh RM, Sexton DJ, Forsberg K, et al: Insights into the unique nature of the east asian clade of the emerging pathogenic yeast *Candida auris*. *J Clin Microbiol* 2019;28:57(4):e00007-19.
4. Tang HJ, Lai CC, Lai FJ, et al: Emergence of multidrug-resistant *Candida auris* in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* 2019;53:705-6.