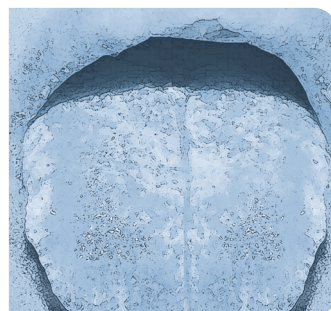




## 口腔念珠菌感染 與其臨床意義

許順捷<sup>1,5</sup> 顏啟華<sup>2,3,5</sup> 陳俊傑<sup>2,4,5</sup>



### 前言

念珠菌(Candida)是一個真菌屬，是酵母樣(Yeast)黴菌，可以是正常菌叢與人類共存，也可以是伺機性感染的病原。念珠菌可形成菌絲或假菌絲，行出芽生殖。時常感染局部黏膜組織，如口咽、食道或陰道，甚至造成嚴重的全身性感染。一般而言常見於老人或嬰幼兒，但免疫抑制或缺陷的成人也是風險族群，尤其口腔念珠菌感染已被認為是免疫低下患者的伺機性感染之一，於門診可以是臨床判斷的警示徵象，對於後續轉介和及時治療有明顯幫助。本文提出一例口腔食道念珠菌感染症的病例報告，並依序介紹口腔念珠菌感染症之流行病學、臨床表徵、診斷與治療。

### 病例報告

- 1 中山醫學大學附設醫院家庭暨社區醫學部住院醫師
- 2 中山醫學大學附設醫院家庭暨社區醫學部主治醫師
- 3 中山醫學大學附設醫院家庭暨社區醫學部主任醫師
- 4 中山醫學大學附設醫院職業醫學科主任
- 5 中山醫學大學醫學系家庭暨社區醫學部

關鍵詞：Oral candidiasis, Immune compromised, candida susceptibility

通訊作者：許順捷

一位30歲從事電子業年輕男性，由於吞嚥困難達三個月，合併明顯之體重減輕，三個月達20%，由於有糖尿病與口腔癌的家庭史而前來求診。患者吞嚥固體食物會有困難，液體於通過喉頭後有卡住的感覺，時而伴隨嘔吐與疼痛。因而合併有食慾下降的情形。除發現患者有惡病體質(cachexia)之外，臨床合併掉髮，輕微體溫上升與心搏過速。理學檢查過程中，在口腔頰黏膜，舌頭與上顎發現數個白色毛狀斑塊病灶，懷疑是口腔念珠菌引起。臨床診斷為疑似免疫抑制合併伺機性感染，合併侵犯患者食道造成吞嚥困難。經詢問患者未有同性戀性接觸史但有異性女友之性經驗。而後抽血報告顯示HIV抗體陽性，經西方墨點法確認愛滋病毒感染。其他如餐後血糖，糖化血色素，甲狀腺檢驗皆正常。診斷後轉至感染科門診，發現CD4淋巴球小於50顆，愛滋病毒量大於50萬，且後續併發肺孢子囊蟲肺炎而入院治療。之後於胃鏡檢查中亦發現有食道念珠菌的感染。目前持續於門診追蹤治療中。

### 流行病學與風險因子

念珠菌廣泛存在於土壤、水與動物



身上，屬於絕對好氧性，可適應相當廣泛pH值和溫度。念珠菌對人類一般是正常菌叢，於皮膚、胃腸道、呼吸道、生殖泌尿道和使用留置導尿管病人之尿液中都找得到。目前研究已發現超過150種念珠菌。人體中最常見的為白色念珠菌（*Candida albicans*）（表一），感染也以其為最大宗。但非白色念珠菌株（non-*albicans*）近年來也佔有一定比例<sup>[1]</sup>。念珠菌的致病性多和一些風險因子有關，以口腔念珠菌感染而言，風險因子如下：

- (1) 年紀－嬰幼兒或老人。
- (2) 免疫系統－因為先天或後天因素而被抑制，或有所缺損。
- (3) 帶假牙或矯正器。
- (4) 有其他疾病，如糖尿病。
- (5) 有服用或吸入特定藥物，如抗生素、類固醇。
- (6) 有接受癌症之化學或放射線治療。

- (7) 有任何原因導致口腔乾燥，如風濕免疫，或少喝水。

### 病灶分型與臨床表徵

一開始往往患者沒有任何感覺，直到病灶被發現，或覺得口腔發炎或破損疼痛。口腔念珠菌病中表徵最常見的是偽膜型態（pseudomembranous type），以白斑帶有偽膜出現在頰黏膜、上顎、舌頭，甚至後咽壁，可用壓舌板刮除後看到紅色充血的黏膜基部，在愛滋病（Acquired immune deficiency syndrome, AIDS），或其他免疫低下的患者身上常見。其次是萎縮或紅斑型態（atrophic or erythematous type），以紅斑或是向下侵蝕造成舌紋消失，或是黏膜萎縮，多出現在口腔上半部，不帶偽膜，此型與口腔異物有相當關聯。再來針對病灶白斑特別肥厚，不易刮除者稱為增生型態

表一 全球與台灣念珠菌種的分佈比例

| 地區   | 年份        | 數量      | <i>C. albicans</i> | <i>C. glabrata</i> | <i>C. tropicalis</i> | <i>C. parapsilosis</i> | <i>C. krusei</i> |
|------|-----------|---------|--------------------|--------------------|----------------------|------------------------|------------------|
| 北台灣  | 1994-2000 | 1095    | 50.4%              | 12.0%              | 20.5%                | 14.2%                  | <1%              |
|      | 1996-1999 | 383     | 55.6%              | 5.2%               | 16.5%                | 17.5%                  |                  |
|      | 1998-2000 | 98      | 51.0%              | 13.3%              | 24.5%                | 11.2%                  |                  |
| 中台灣  | 2001-2003 | 91      | 64.8%              | 1.0%               | 19.8%                | 2.2%                   | 1.0%             |
| 南臺灣  | 1996-2003 | 403     | 54.0%              | 7.0%               | 24.0%                | 11.0%                  |                  |
| 臺灣全國 | 2006      | 145     | 56.6%              | 13.8%              | 22.0%                | 6.2%                   | <1%              |
| 北美洲  | 1995-2002 | 1890    | 53.8%              | 18.8%              | 11.1%                | 11.4%                  | 2.4%             |
| 全球   | 1992-2001 | 6082    | 55.9%              | 16.2%              | 9.6%                 | 13.1%                  | 2.5%             |
|      | 1997-2000 | 2047    | 54.0%              | 16.0%              | 10.0%                | 15.0%                  | 2.0%             |
|      | 1997-2005 | 196,508 | 65.6%              | 11.1%              | 6.9%                 | 6.1%                   | 2.4%             |

資料來源：參考資料1



(hyperplastic type)，而以嘴角侵犯產生裂隙者稱為口角炎(angular cheilitis)，可能與其他型合併出現。而症狀包括吞嚥困難，灼熱感，味覺損失。

嚴重如系統性念珠菌感染可能出現在各種原因所造成的免疫功能低下(如血液腫瘤、器官移植、接受免疫抑制劑或化學治療、AIDS等)或是醫療處置如血液透析、全靜脈營養，中央靜脈導管置入，或是長期廣效抗生素使用的患者。包括心、肝、肺、腎，甚至中樞神經都有案例報告。症狀主要為發燒、心搏過速、喘。較特別的徵象如念珠菌眼內炎或是皮膚紅疹（非特異性的紅色小結節）。而愛滋病患者有較高延伸入食道的比率<sup>[2]</sup>，被認為是更精確預測的伺機性感染。

### 檢查與診斷

#### (1)直接玻片檢查

首先可以從口腔的表面病灶(也可以是皮膚、指甲或陰道黏膜)擦拭或刮除、塗抹在玻片上做KOH鏡檢觀察出芽細胞或是假菌絲，若再加上革蘭氏染色可能更準確。

#### (2)出芽管測試

將菌落放進裝有血清檢體的塑膠管內混合後、於35℃的環境中，觀察2小時之後有無出芽管形成。

#### (3)真菌培養

把檢體於培養基上培養，鑑別培養基(CHROMagar Candida)可區別C. albicans和某些非C. albicans 菌種。

#### (4)血清學檢查

分子生物學：PCR檢測、西方墨點法檢測抗體。

血清學：檢測抗原抗體或黴菌代謝產物(D-arabinitol 和1,3-β-D-glucan)等，因醫療院所的設備而定，但一般不會使用於口腔念珠菌感染患者上。

所以，依照病史，臨床症狀做出初步判斷，搭配KOH鏡檢或是革蘭氏染色可以做輔助證據。尤其對於口腔表淺病灶，是一個很好的做法。

不過也要注意如果治療無效，反覆發作，可以考慮是否為抗藥性菌種。或是有口腔外病灶，甚至系統性感染，及合併其他病原的可能。也許患者本身免疫系統有異常，屆時轉介進行菌種的分型就很有意義。如果懷疑口腔念珠菌延伸至食道，也可以考慮進行胃鏡檢查，來確診或區別是否有其他食道異常。

### 處置與治療

以口腔念珠菌感染而言，藥物選擇要依據病情嚴重程度及感染菌種而做決定。依照美國傳染病協會(Infectious Diseases Society of America) 2016年的治療指引<sup>[3]</sup>。

一、輕度感染（治療7至14天），口服Clotrimazole troches，每日5次，每次10毫克。或使用miconazole黏膜片劑（50毫克），每日1次貼於犬齒窩，為最推薦等級。使用nystatin suspension（每毫升10萬單位）口



服，每日4次，每次4-6毫升，或是nystatin錠劑，每次一到兩顆（每顆20萬單位），每日4次也有證據支持。

二、中重度感染（治療7至14天），如本案例懷疑延伸至食道，甚至系統性感染即應以中重度感染處理。

- (1) fluconazole：每日口服1次，每次100-200毫克。
- (2) 若fluconazole效果不好，可考慮使用itraconazole液劑，每日1次，200毫克。或是posaconazole懸浮液劑，每日2次，各400毫克，服用3天，然後改成每天口服1次，持續服用至28天。
- (3) 其他還有voriconazole－每日口服2次，各200毫克。但要注意肝功能損傷患者也須調降劑量。

而amphotericin B懸浮液也可以考慮，每日4次，每次1毫升（內含100毫克）如果是反覆感染的患者，fluconazole 100毫克，每週口服3次是可行的長期療法。

若本案例有HIV感染，或是因假牙所導致。根本的原因必須要合併處理，包括抗病毒治療或牙科治療。

就菌種而言，若是*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* 感染，Fluconazole即可有效。若為*C. glabrata*或是*C. krusei*感染，對azole類藥物就有抗藥性報告(表二，表三)<sup>[1,3]</sup>可能要改用amphotericin B及新一代藥物如caspofungin。

## 口腔念珠菌與愛滋病

愛滋病毒的感染可以從急性單核球增生症的症候，到進階的各種伺機性感染。而口腔健康狀態正是愛滋病患者評估的一個重點，反映了患者的免疫狀態。更可以預測愛滋病患的CD4淋巴球數目<200，HIV病毒量，以及其他如肺囊蟲肺炎等合併的感染機率<sup>[4,5]</sup>。據統計，在愛滋病的患者身上有超過80%，甚至90%的比率會出現口腔念珠菌感染<sup>[5]</sup>。尤其作為初期的伺機性感染，在未經治療的新病患身上常見，有指標性事件的意義。以本案例而言，以吞嚥困難為主訴，或許會把思考導引至胃腸科疾病。年輕人體重減輕也許是內分泌問題導致。但由於患者年紀輕無過去病史，表現出顯著體重減輕，惡病體質等徵象，合併不典型的臨床陳述。口腔念珠菌感染，能夠引發對其免疫力的懷疑。才能與患者溝通，說服他接受檢查(本案例於門診中並未提及複雜性行為，及相關風險暴露)，並最終確定診斷與轉介。

## 結語

本篇藉由一個以體重減輕合併吞嚥困難為主訴，由口腔念珠菌感染確立診斷的案例，闡明在門診一旦發現成年人有念珠菌病灶，包括病史詢問，風險行為評估都要都要多一分小心。因為諸多免疫抑制狀況（例如本案例的HIV 感染），會增



表二 念珠菌菌種與治療藥物的臨床指標

| 菌種              | 藥物            | S      | SDD      | I        | R      |
|-----------------|---------------|--------|----------|----------|--------|
| C. albicans     | Fluconazole   | ≤ 2    | 4        |          | ≥ 8    |
|                 | Itraconazole  | ≤ 0.12 | 0.25-0.5 |          | ≥ 1    |
|                 | Voriconazole  | ≤ 0.12 |          | 0.25-0.5 | ≥ 1    |
|                 | Posaconazole  |        |          |          |        |
|                 | Anidulafungin | ≤ 0.25 |          | 0.5      | ≥ 1    |
|                 | Caspofungin   | ≤ 0.25 |          | 0.5      | ≥ 1    |
|                 | Micafungin    | ≤ 0.25 |          | 0.5      | ≥ 1    |
| C. glabrata     | Fluconazole   |        | 32       |          | ≥ 64   |
|                 | Itraconazole  |        |          |          |        |
|                 | Voriconazole  |        |          |          |        |
|                 | Posaconazole  |        |          |          |        |
|                 | Anidulafungin | ≤ 0.12 |          | 0.25     | ≥ 0.5  |
|                 | Caspofungin   | ≤ 0.12 |          | 0.25     | ≥ 0.5  |
|                 | Micafungin    | ≤ 0.06 |          | 0.12     | ≥ 0.25 |
| C. parapsilosis | Fluconazole   | ≤ 2    | 4        |          | ≥ 8    |
|                 | Itraconazole  |        |          |          |        |
|                 | Voriconazole  | ≤ 0.12 |          | 0.25-0.5 | ≥ 1    |
|                 | Posaconazole  |        |          |          |        |
|                 | Anidulafungin | ≤ 2    |          | 4        | ≥ 8    |
|                 | Caspofungin   | ≤ 2    |          | 4        | ≥ 8    |
|                 | Micafungin    | ≤ 2    |          | 4        | ≥ 8    |
| C. tropicalis   | Fluconazole   | ≤ 2    | 4        |          | ≥ 8    |
|                 | Itraconazole  |        |          |          |        |
|                 | Voriconazole  | ≤ 0.12 |          | 0.25-0.5 | ≥ 1    |
|                 | Posaconazole  |        |          |          |        |
|                 | Anidulafungin | ≤ 0.25 |          | 0.5      | ≥ 1    |
|                 | Caspofungin   | ≤ 0.25 |          | 0.5      | ≥ 1    |
|                 | Micafungin    | ≤ 0.25 |          | 0.5      | ≥ 1    |
| C. krusei       | Fluconazole   |        |          |          |        |
|                 | Itraconazole  |        |          |          |        |
|                 | Voriconazole  | ≤ 0.5  |          | 1        | ≥ 2    |
|                 | Posaconazole  |        |          |          |        |
|                 | Anidulafungin | ≤ 0.25 |          | 0.5      | ≥ 1    |
|                 | Caspofungin   | ≤ 0.25 |          | 0.5      | ≥ 1    |
|                 | Micafungin    | ≤ 0.25 |          | 0.5      | ≥ 1    |

資料來源：參考資料 3

未填入資料表示不足以建立臨床指標(Clinical breakpoint)，單位：μg/mL

C：Candida，S：有感受性，I：間斷的感受性，S-DD：感受性與劑量相關，R：抗藥性，MIC：最低抑菌濃度





表三 台灣fluconazole抗藥性菌株比例與全球比較

| 區域     | 年份        | 數量      | C. albicans | C. glabrata | C. tropicalis | C. parapsilosis |
|--------|-----------|---------|-------------|-------------|---------------|-----------------|
| 單一醫學中心 | 1999-2001 | 222     | 100/0       | 52/12       | 97/1          | 98/0            |
| 台灣     | 2002      | 456     | 95/2        | 53/2        | 96/0          | 100/0           |
| 台灣     | 2003      | 391     | 100/0       | 72/14       | 100/0         | 100/0           |
| 單一醫學中心 | 2005-2007 | 286     | 100/0       | 22/6        | 100/0         | 98/0            |
| 全球     | 1997-2000 | 2,047   | 99/-        | 71/-        | 98/-          | 100/-           |
| 全球*    | 1997-2005 | 205,329 | 97.5/1.5    | 68.9/15.8   | 90.4/4.4      | 93.3/3.6        |

資料來源：參考資料 1

有效／抗藥性 (%)

\* Clinical and Laboratory Standards Institutes disk diffusion testing

加侵入性，甚至系統性念珠菌感染的風險。而其他慢性疾病如糖尿病，用藥史如類固醇使用也都要列入考慮。

基於預防勝於治療的觀點，家庭醫師對於容易有口腔念珠菌感染的族群應該要積極衛教。包括：

1. 定時漱口，尤其使用吸入性類固醇的患者。
2. 每天至少刷牙兩次，有帶假牙或矯正器的患者依牙醫師建議增加次數。
3. 假牙或矯正器也要取下清潔。
4. 控制血糖，限制高糖分食物，注意食物新鮮與保存期限。
5. 定期口腔檢查。

服用類固醇者、長期使用抗生素治療者、免疫功能不好的患者，則要針對易受感染部位時常檢查。而醫師自己有接觸或侵入性醫療行為時則隨時注意自己的無菌操作技術。如此方可達到事半功倍之效。

## 參考資料

1. Ruan SY, Hsueh PR: Invasive candidiasis: an overview from Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2009; 108:443-51.
2. Ranganathan K, Reddy BVR, Kumarasamy N: Oral lesions and conditions associated with human immunodeficiency virus infection in 300 south Indian patients. *Oral Diseases* 2000; 6:152-7.
3. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D et al: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62:e1-50.
4. Shiboski CH, Chen H, Secours R et al: High Accuracy of Common HIV-Related Oral Disease Diagnoses by Non-Oral Health Specialists in the AIDS Clinical Trial Group. *PLoS One* 2015; 10:e0131001.
5. Bodhade AS, Ganvir SM, Hazarey VK: Oral manifestations of HIV infection and their correlation with CD4 count. *Journal of Oral Science* 2011; 53: 203-11.