

# 念珠菌菌尿症：臨床評估與處置

陳冠霖<sup>1</sup> 林蔚如<sup>2,3</sup> 盧柏樑<sup>3</sup>

高雄醫學大學附設醫院 <sup>1</sup>內科部 <sup>2</sup>感染管制中心 <sup>3</sup>感染內科

念珠菌菌尿症 (candiuria) 是一常困惑著諸多醫師的臨床發現，它不同於細菌性菌尿症 (bacteriuria)，尚缺乏著一確定性的診斷標準。雖然泌尿道感染症仍是以細菌類的病原菌為主，但現今由於醫療環境的改變導致尿液培養分離出念珠菌屬的比率已逐漸增加，因此更需去加以探討臨床處置的問題。

念珠菌菌尿症臨床上多屬於無症狀性的臨床發現，統計上院內感染型的念珠菌菌尿症比率大於社區型，在一些特殊族群像是年老女性、解剖構造異常、糖尿病、加護病房重症病人、和尤其是有留置泌尿道導管的病患更是常見。從尿液分離出的念珠菌菌種統計則是以白色念珠菌 (*Candida albicans*) 占最大宗。

當發現念珠菌菌尿症時，需仔細去評估臨床上是否有造成相關的泌尿道感染診斷，之後才是考慮加以治療。抗黴菌藥物的選擇則以 fluconazole 為首選，另外若是發現有泌尿道阻塞或是組織膿瘍形成時，也需考慮進一步的外科引流處置。不論何時，在臨床情況允許下移除留置的泌尿道導管永遠是該加以考慮的。

在評估泌尿道感染症上，由於念珠菌菌尿症尚缺乏一套確切的判定標準，因此尚仰賴著臨床醫師多做診斷評估。( **感控雜誌 2019:29:73-80** )

**關鍵詞：**念珠菌菌尿症、危險因子

念珠菌菌尿症 (candiuria) 是一不算少見但卻也常困惑著諸多臨床醫師的問題，它不同於細菌性菌尿症 (bacteriuria) 已有這普遍共識的臨床

診斷指引和處置，念珠菌菌尿症尚缺乏著一確定性的診斷與處置流程。

以目前而言，不管是社區性或是醫療照護相關感染的泌尿道感染，細

民國 107 年 12 月 10 日受理  
民國 108 年 2 月 21 日接受刊載

通訊作者：盧柏樑  
通訊地址：高市三民區自由一路100號  
連絡電話：07-3121101#5677

DOI: 10.6526/ICJ.201904\_29(2).0003

中華民國 108 年 4 月第二十九卷二期

菌類的病原菌還是佔絕大多數，但由於廣效性抗生素的使用，尿液培養分離出念珠菌屬的比率已逐漸增加，也因此，治療與否更是成為了一個需深加評估的問題。

本篇將去探討念珠菌菌尿症的病生理，盛行率，危險因子，臨床表現，診斷，及臨床上的治療選擇。

### 病生理機轉

在會侵犯人類的黴菌感染裡，念珠菌屬一直都是佔大多數的，它可存在於人體的胃腸道，泌尿生殖系統（尤其是女性），和表皮皮膚，並可造成程度不等的從輕微的皮膚粘膜疾病到會危及生命的侵入性黴菌感染。

從病理機轉的角度上來看，念珠菌屬的感染路徑與一般的細菌感染不太一樣。在泌尿道感染裡，一般常見的革蘭氏陰性桿菌感染（例如大腸桿菌 (*E. coli*）大多是屬於上行性途徑（ascending route），而念珠菌屬雖然也有著從腸道來源的上行性途徑，但卻容易有不同於細菌感染的下行性（descending）途徑，也就是血源性（hematogenous）途徑而來。這也衍生出了一種情況，就細菌性泌尿道感染，普遍的認知是細菌性菌血症（bacteriuria）有機會會造成續發性的細菌性菌血症（bacteremia），不過目前發表的案例卻很少提到念珠菌菌尿症會造成續發性的念珠菌菌血症（candidemia）。在一篇多案例並以

基因學上分析的研究及其它更早的分析統計研究裡有提到，從念珠菌菌尿症併發而來的念珠菌菌血症案例很少，但在嚴重疾病的病人族群裡念珠菌菌尿症或許是一個有潛藏散佈性（disseminated infection）念珠菌感染的早期指標。

### 盛行率與菌種分佈

念珠菌菌尿症盛行率隨者各地採樣與統計的方法而定而有所不同，依各篇研究裡的數據介於 0.77% 到 3.3% 之間不等，普遍來說院內感染型的念珠菌菌尿症的盛行率會遠大於社區型。而在院內單位裡，則以加護病房和燒燙傷病房裡所佔的比率最高，另外也發現有留置泌尿道導管的病人發生率也會多於沒有留置導管的病人。

至於從尿液分離出的念珠菌菌種統計，則為白色念珠菌 (*Candida albicans*) 占最大宗（約 54~68%），其次為禿髮念珠菌 (*Candida glabrata*，約 8~36%) 和熱帶念珠菌 (*Candida tropicalis*，約 4~10%)，其餘菌種如近平滑念珠菌 (*Candida parapsilosis*) 和克魯斯念珠菌 (*Candida krusei*) 所佔比例則偏少（約 1~7%）。其中 *C. glabrata* 較常出現在老年族群病人，*C. parapsilosis* 在新生兒裡較多見；*C. glabrata* 大多對 Fluconazole 具抗藥性，而 *C. krusei* 則是天生就帶有對 Fluconazole 抗藥性的基因。

## 危險因子

根據多篇研究統計出的結果，在成年人裡容易有念珠菌菌尿症的族群其危險因子包括：泌尿道解剖學構造異常、難以控制的糖尿病、之前使用過廣效型抗生素、有留置泌尿道導管、重大腹腔手術後、加護病房重症病患、年紀較大、和女性等因素。院感型的念珠菌菌尿症大多是跟泌尿道導管的留置有關，兩篇在歐洲和印度的研究也有統計出留滯在重症加護病房的病人，分別平均在  $17.2 \pm 1.1$  天和  $11.1 \pm 6$  天發現到有念珠菌菌尿症的情形。

## 臨床症狀

大部分被發現有念珠菌菌尿症的病人並不會有發燒、頻尿、解尿困難等典型泌尿道感染的症狀，也就是其實大多數都是屬於無症狀性的菌尿 (asymptomatic candiduria)。在一篇大型的多中心研究分析，約只有 4% 的念珠菌菌尿症病人會表現出典型泌尿道感染的相關症狀。而類似於細菌性菌尿症，念珠菌菌尿症一樣可以造成像是膀胱炎、腎盂腎炎、或其它泌尿道系統感染症而表現出相對應的症狀。嚴重的念珠菌菌尿症也可造成組織膿瘍性的疾病，像是產氣性膀胱炎 (emphysematous cystitis) 或者是攝護腺膿瘍 (prostatic abscesses)，尤其是在糖尿病的病人族群裡。

## 處置評估

就念珠菌菌尿症的治療處置而言，主要是建構在當下的臨床診斷上，也就是說若覺得病人是無症狀性的菌尿症或是目前感染源不歸責是念珠菌感染造成，自然就不用特別去處理；但若診斷病人目前的感染症是由於念珠菌相關的泌尿道感染，就需要用到抗黴菌的藥物去治療。只是臨床上的困難點在於目前還沒有一個確切的診斷標準去評估念珠菌菌尿症，以至於有時很難去區分此菌尿症是屬於泌尿道移生、管路或採集相關的汙染菌、或是真正的致病菌。絕大部分都還是要靠臨床醫師根據病人當下的症狀及實驗室檢驗和影像檢查來做整體評估，判斷是否該採取相關的治療。

臨床上當尿液培養長出念珠菌時，為了進一步區分是否只是汙染或管路移生造成，一個簡單的方法是可以再收集一套新的中段尿尿液檢體；而如果是導尿管留置的病人，則必須先更換新的導尿管再採集檢體，以避免再次採集到管路上移生的菌種。另外尿液分析中的白血球計數，也就是是否有 pyuria (膿尿) 情形，也可幫助我們判斷臨床上是否有造成相關泌尿道念珠菌感染的情形。只是若病人有長期留置泌尿道管路，此時因也會造成局部不等程度的發炎情形導致白血球增生，此方法就不一定有所幫助。另外要注意的是細菌性菌尿症同樣也會造成尿液檢驗有膿尿情形，且

臨床上念珠菌菌尿症的病人有將近 25~30% 也會同時被發現伴隨著有細菌性菌尿症的情形，此時診斷上就會難以區分致病菌歸屬。

影像上像是超音波、電腦斷層、或是膀胱鏡，則可以用來檢查是否已有造成結構改變（像是水腎 (hydronephrosis)）或實質影響上的感染情形，例如腎盂腎炎或是器官膿瘍。黴菌球 (fungus ball) 構造的發現更是可以更加鑑別是相關黴菌感染造成，只是此特徵在嬰兒期的病人才比較常見到，成人相對少見。

## 治 療

談到治療部分，可先就幾個大原則來做討論：

1. 無症狀性念珠菌菌尿症的病人並不需要特別去治療，但是有著念珠菌菌血症或侵襲性念珠菌感染症 (invasive candidiasis) 風險的族群例外。

2. 抗黴菌藥物的選擇方面，須考慮到相關菌種的藥物敏感性試驗和藥物在泌尿道中是否有達到足夠的藥物濃度去發揮治療效果。

3. 泌尿道導管的留置本身就是一個會出現念珠菌菌尿症的危險因子，而且在此情形下也會使得念珠菌菌尿症的根除 (eradication) 變得非常困難。

4. 持續性或者治療效果不好的念珠菌菌尿症，須留意是否有泌尿道

阻塞等結構異常或是併發組織膿瘍、黴菌球的情況出現，此時就必須要用影像介入檢查並安排相關的侵入性處置。

5. 當發現同時合併有細菌性菌尿症和念珠菌菌尿症的情形時，若符合有泌尿道感染症的診斷，建議優先治療細菌性泌尿道感染。

首先文章之前也有提到，念珠菌菌尿症並不像細菌性菌尿症一樣容易併發菌血症，反而念珠菌菌尿症常常會是念珠菌菌血症或是其它侵襲性念珠菌感染症後所造成的併發症或是伴隨而來的臨床發現，因此在容易有念珠菌感染症風險的病人族群裡，發現無症狀性念珠菌菌尿症時需額外注意是否有潛藏性念珠菌菌血症或是其它侵襲性念珠菌感染症的可能而考慮做相關治療。

另外需先考慮治療的族群還包括：(1) 將進行泌尿道相關的侵入性處置或手術，此時可能因泌尿道上皮結構的破壞導致併發念珠菌菌血症的風險增加，因此建議在術前和術後都先投予 fluconazole 預防性使用；(2) 嗜中性白血球低下症 (neutropenia) 的病人，此時要留意念珠菌菌尿症可能是念珠菌菌血症侵犯到上泌尿道系統後的相關併發症，但本身可能因為嗜中性白血球低下的情形導致臨床症狀不明顯而先以念珠菌菌尿症表現出來；(3) 極低出生體重 (very low birth weight) 的新生兒，在這類族群裡念珠菌菌尿症通常都是一個反應著本身

存在著侵襲性念珠菌感染症的臨床指標。

抗黴菌藥物的選擇方面，由於 fluconazole 在泌尿道的藥物濃度相對足夠，且又加上大多數對 fluconazole 有良好藥物敏感性的 *C. albicans* 是念珠菌泌尿道感染裡最常見的菌種，因此 fluconazole 成為了一般念珠菌泌尿道感染的首選藥物。另外泌尿道導管的留置不只本身就是一個容易出現念珠菌菌尿症的因子，同時也會影響到尿液分析的判讀，甚至關係到治療的成敗與否。在臨床許可下若能移除導管，有時甚至能在即使沒經過相關治療，也能達到念珠菌菌尿症的根除。最後在同時存在細菌性菌尿症和念珠菌菌尿症的情況時，若臨床上考慮需要進一步治療時，由於念珠菌菌尿症多屬於無症狀的臨床發現，因此會建議優先治療細菌性泌尿道感染的部分，大多數情況下即使未投予抗黴菌藥物，病人也會因此而改善。

當發現有持續性念珠菌菌尿症再加上病人符合相關泌尿道感染臨床症狀診斷為念珠菌泌尿道感染時，即可開始抗黴菌藥物治療。一般首選藥物為 fluconazole，療程約為兩周，治療劑量及時間可根據實際的臨床狀況及疾病侵犯程度作調整。

當臨床上懷疑 fluconazole 療效不佳或是疾病再度復發時，在有抗藥性念珠菌菌種的培養證據出現之前，應先安排相關影像學檢查以釐清是否有尿道阻塞、組織器官膿瘍或黴菌球

形成的情形，此時該優先考慮安排影像導引引流術或外科手術處置並延長 fluconazole 療程。當有嚴重感染併發產氣性腎盂腎炎 (emphysematous pyelonephritis) 或是腎乳頭壞死 (Renal papillary necrosis) 時，甚至需考慮進行腎切除術 (nephrectomy) 以移除感染源 (source control)。

在有經皮腎造口術後留置引流管 (nephrostomy tubes) 的病人，也可將 amphotericin B deoxycholate 作為導管沖洗術的藥物使用，此方法是由於 amphotericin B 並不會被泌尿上皮所吸收因此可達到很高的局部藥物濃度，且此方式藥物本身也不會造成直接性的組織細胞毒性，特別是可應用於有黴菌球形成的泌尿道感染且對口服或靜脈注射 fluconazole 療效不佳的情況。此方法也同樣適用於 fluconazole 使用。

對於 fluconazole 有著高抗藥性的菌種，例如在老年病人族群裡常見的 *C. glabrata*，如果是泌尿道相關的感染症因其高泌尿道分佈濃度的特性，還是可先嘗試投予高劑量的 fluconazole (每天 800 mg)，有機會會治療成功。若仍是療效不佳，替代藥可考慮 flucytosine 或者是 Amphotericin B。只是它們都容易有著相對明顯的藥物副作用：flucytosine 要注意骨髓抑制 (bone marrow suppression)，Amphotericin B 則是要留意腎毒性 (nephrotoxicity) 和可能產生的輸注相關不良反應，

包括：發燒、低血壓、心跳加快、冷顫、潮紅、休克等。至於另一種對於 fluconazole 幾乎完全抗藥的 *C. krusei*，由於同樣對於 flucytosine 有著抗藥性，因此替代藥物只能選擇 Amphotericin B。

以下列舉常見的臨床情況及首選和可選擇的替代藥物

嗜中性白血球低下症病人和極低出生體重新生兒的無症狀性念珠菌菌尿症：首選藥物為 fluconazole (400 mg qd，療程兩週)，需特別留意是否存在全身性念珠菌感染 (disseminated candidiasis)；替代藥物為 amphotericin B deoxycholate (0.5~1.0 mg/kg/d，療程兩週)。

即將進行相關泌尿道侵入性處置病人的無症狀性念珠菌菌尿症：術前 fluconazole (200~400 mg qd)；替代藥物為 amphotericin B deoxycholate (0.3~0.6 mg/kg/d)。

膀胱炎 (cystitis)：首選藥物為 fluconazole (200 mg qd，療程兩週)；替代藥物為 amphotericin B deoxycholate (0.3~0.6 mg/kg/d，療程 1 到 7 天) 或是 flucytosine (25 mg/kg tid，療程 7 到 10 天)。

腎盂腎炎 (pyelonephritis)：首選藥物為 fluconazole (200~400 mg qd，療程兩週)；替代藥物為 amphotericin B deoxycholate (0.5~0.7 mg/kg/d，療程兩週) 或是 flucytosine (25 mg/kg tid，療程兩週)，可合併 amphotericin B 和 flucytosine 使用。

與血行性傳播相關的腎實質感染：優先考慮治療全身性念珠菌感染，首選藥物為 fluconazole (400 mg qd，療程兩週)；替代藥物為 amphotericin B deoxycholate (0.5~1.0 mg/kg/d，療程兩週)

黴菌球：考慮進行手術介入處置，首選藥物為 fluconazole (200~400 mg qd，療程直到黴菌球清除為止)；在有泌尿道導管留置的病人也可使用 amphotericin B deoxycholate 作用導管沖洗術的輔助治療

其它抗黴菌藥物方面，包括 azole 類的 itraconazole、posaconazole、和 voriconazole，所有的 echinocandin 類藥物，或者是腎毒性相對輕微的 liposomal amphotericin B，則都是因為泌尿道分佈濃度不夠而無法達到有效的藥物治療濃度，因此不建議使用。雖然曾有幾篇研究發現到這些藥物對於念珠菌泌尿道感染治療成功的案例，但分析之後發現這些治療成功的病人多是有著其它系統性的侵入性念珠菌感染伴隨著血行性傳播而來的念珠菌菌尿症，也因此並不是主要在治療泌尿道感染的部分，當然此種治療帶來的泌尿道感染療效是我們可以再去探討的。

## 結語

整體來說，念珠菌菌尿症是一不算少見但卻常困擾著臨床醫師判斷的發現，處置上的相關評估須包括病人

本身的危險因子預測、共病症、及臨床症狀等，治療則是建構在已診斷為相關的念珠菌泌尿道感染上。由於尚缺乏一套確切的判定標準，對於臨床醫師而言，最大的困難點在於如何去證實此念珠菌是否造成了相關的泌尿道感染，此尚須仰賴著醫師藉由當下的臨床狀況去做評估。

### 參考文獻

1. Alfouzan WA, Dhar R: Candiduria: Evidence-based approach to management, are we there yet? *J Mycol Med* 2017;27:293-302.
2. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, et al: Prospective Multicenter Surveillance Study of Funguria in Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis* 2000;30:14-8.
3. Drogari-Apiranthitou M, Anyfantis I, Galani I, et al: Association between candiduria and candidemia: a clinical and molecular analysis of cases. *Mycopathologia* 2017;182:1045-52.
4. Pemán J, Ruiz-Gaitán A: Candidemia from urinary tract source: the challenge of candiduria. *Hosp Pract* 2018;18:1-3.
5. Carol A. Kauffman: Diagnosis and management of fungal urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28:61-74.

# Candiduria: Clinical Evaluation and Treatment

Guan-Lin Chen<sup>1</sup>, Wei-Ru Lin<sup>2,3</sup>, Po-Liang Lu<sup>3</sup>

Kaohsiung Medical University Hospital, <sup>1</sup>Department of Internal Medicine,

<sup>2</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,

<sup>3</sup>Infection Control Center, Kaohsiung, Taiwan

Management of candiduria is controversial in clinical practice. No standard guidelines are available for the diagnosis and the optimal treatment of candiduria. Notably, candiduria may be the only indicator of more serious invasive candidiasis, particularly in immunocompromised patients. Long-term urinary catheterization is considered the most significant risk factor for candiduria, followed by antibiotic use and diabetes.

Management strategies are based on the evaluation of candiduria in a clinical setting to determine its relevance, followed by decision-making regarding antifungal therapy. Fluconazole is the mainstay of treatment considering its efficacy and lowest complication rate compared with other agents. Amphotericin B and flucytosine are useful alternatives.

Unavailability of reliable diagnostic tests leads to difficulty in distinguishing between colonization/contamination and true infection in patients with candiduria. Therefore, meticulous clinical assessment is warranted for accurate diagnosis and management.

**Key words:** Candiduria, risk factor