

多重抗藥性念珠菌： 流行病學、分子機轉及治療

念珠菌感染是造成併發症及死亡的重要原因。可分為白色念珠菌 (*Candida albicans*) 及非白色念珠菌菌種 (non-*albicans*)。 *Candida albicans* 的抗藥性少見，可在反覆感染需長時間使用抗黴菌藥物的病人身上。至於其它非白色念珠菌菌種，例如 *Candida krusei*，先天具抗藥性 (intrinsic resistance)；而 *Candida glabrata* 則是先暴露過抗黴菌藥物後才發展出後天抗藥性 (acquired resistance)。對一種以上的抗黴菌藥物產生抗藥性 (多重抗藥性) 的念珠菌菌種仍不常見，但有逐漸變多的趨勢，比如 *Candida auris*。本文中，我們會探討多重抗藥性念珠菌的流行病學，抗藥性的分子機轉，及如何去治療和預防多重抗藥性念珠菌的感染。

多重抗藥性定義

細菌的多重抗藥性 (multidrug resistant, MDR)，廣泛抗藥性 (extensively drug resistant, XDR) 和全抗藥性 (pandrug resistant, PDR) 的

定義是依照美國及歐洲的疾病控制與預防中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 的標準而制定的。多重抗藥性的定義是指在三類或三類以上的抗生素中，對每類中的一種或一種以上具有抗藥性；廣泛抗藥性的定義為對大部分的抗生素都有抗藥性，只對其中一類或兩類抗生素有敏感性；全抗藥性則定義為對每一類的抗生素皆有抗藥性。但這些定義並不適合直接套用在念珠菌的抗藥性上，因為用於全身性治療的抗黴菌藥物只有四類，分別是 azole 類 (fluconazole, itraconazole, isavuconazole, posaconazole, voriconazole)，polyene 類 (amphotericin B 和其脂質劑型)，echinocandin 類 (anidulafungin, caspofungin, micafungin) 和 flucytosine (嘧啶的相似物)。只有前三類的抗黴菌藥物可以單獨用於念珠菌的感染，而且只有 fluconazole 和 echinocandins 類可以被用來當作侵襲性念珠菌感染的第一線用藥。所以我們定義念珠菌感染的多重抗藥性為在至少兩類的抗

黴菌藥物中，對每類中的一種或一種以上的藥物具有抗藥性；廣泛抗藥性為在至少三類的抗黴菌藥物中，對每類中的一種或一種以上的藥物具有抗藥性。

先天抗藥性

先天或初級抗藥性是這菌種的特徵，可以用來預測臨床治療是否會失敗。例如 *C. krusei* 天生就對 fluconazole 有抗藥性，而在全球醫療機構中出現的群聚 *C. auris* 就對許多類的抗黴菌藥物 (如 azoles, echinocandins 和 polyenes) 有較高的最小抑菌濃度 (Minimum Inhibitory Concentration, MIC)。另外有些先天對 fluconazole 有抗藥性的念珠菌也會對 echinocandin 類有較差的藥物敏感性，而這些菌種則被歸類為多重抗藥性菌種，如 *Candida guilliermondii* 和 *Candida fermentati*。這些菌種並非常見的感染源，但有時仍會造成血行性感染等嚴重的疾病。

C. auris 是在 2009 年由日本首度被發表之報告，該菌是由外耳道引流液所培養出，之後在韓國和印度也有感染個案。而最近被報導的個案則分布於全球 (包含美國)，且大部分都和醫療照顧相關感染的傳播有關。感染 *C. auris* 的病人和感染到其它種念珠菌的病人有著相同的危險因子，如開過腹腔手術、用過廣效型抗生素、有中央靜脈導管和

其他共病。*C. auris* 鑑定不易，因為市面上常規商品化的鑑定方法，容易將之誤判為其它種念珠菌。但若 MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry) 的資料庫中有 *C. auris* 的資料的話，則用 MALDI-TOF 可以精確地鑑定出來。目前並沒有 *C. auris* 的 MIC 的 breakpoints，但多數的菌株對 fluconazole 有抗藥性 (MICs ≥ 64 mg/L)，且三分之一的菌株對 voriconazole 和 amphotericin B 有較高的 MIC (≥ 2 mg/L)，而有少數的菌株 (7%) 也對 echinocandins 有較高的 MIC。總體來說，有 41% 的 *C. auris* 菌株對兩類抗黴菌藥物有抗藥性，而有 3% 的菌株對三類抗黴菌藥物有抗藥性。

後天抗藥性

多重抗藥性念珠菌，通常發生於菌種本身即帶有抗藥性，之後又得到其它類藥物的後天抗藥性，但有時多重抗藥性會發生在原本對藥物具感受性的菌種，後來得到兩種以上的後天抗藥性。舉例而言，只有少數的念珠菌菌株 (3%) 對 echinocandin 類有抗藥性，而其中之一就是 *C. glabrata*。隨著 echinocandin 類的廣泛使用，*C. glabrata* 對 echinocandin 類的抗藥性也隨之增加，而且對其它類的抗黴菌藥物的敏感性也跟著下降，尤其是對 fluconazole 和其他

azole 類。美國一間醫學中心的報告顯示十多年來 echinocandin 類的抗藥性在 2009~2010 年間從 2~3% 上升至 13%。而對 echinocandin 類有抗藥性的菌株中，有 36% 也對 azole 類有交叉抗藥性，所以多重抗藥性的 *C. glabrata* 有顯著地增加。至於其它念珠菌菌株會因暴露過抗黴菌藥物而得到後天的多重抗藥性，比如 *C. albicans*、*Candida kefyr* 和 *Candida lusitanae*。*Candida albicans* 並不常因突變造成抗藥性，但在長時間使用 echinocandin 類或沒有去控制感染源的病人身上仍可以見到。這些對 echinocandin 類有抗藥性，甚至有可能變成多重抗藥性的 *C. albicans* 分離株在動物實驗或是臨床上的治療反應都比較差。

抗藥性機轉

Amphotericin B 會和黴菌細胞膜上的 ergosterol (麥角固醇) 結合，之後藉由 6 個 ergosterol 的分子在細胞膜上形成一個孔洞，讓細胞內的物質流出後導致細胞死亡。Ergosterol 的形成是從它的前驅物，lanosterol (羊毛脂固醇)，經由一連串的酵素反應，轉變為好幾個中間產物的固醇後所形成。而這些酵素是由 *ERG6*，*ERG11*，*ERG24*，*ERG25*，*ERG26*，*ERG27*，*ERG2*，*ERG3*，*ERG5* 和 *ERG4* 轉譯而成。若這些基因有發生突變，比如 *ERG11* 和 *ERG3* 或

ERG5 的聯合突變，或是 *ERG2* 或 *ERG6* 的單獨突變，都會讓念珠菌中的 ergosterol 減少，進一步產生 amphotericin B 的抗藥性。然而，amphotericin B 的後天抗藥性是非常少見的。

Azole 類對於念珠菌而言是抑菌性的，它的藥理機轉是藉由和酵素 ERG11p 的結合去抑制 ergosterol 的合成。首先，有報導顯示目標基因 *ERG11* 有超過 140 種變異，這些變異對 azole 類抗藥性的影響取決於它發生的位置和特定取代 (specific substitution)。因為這些基因變異時常同時發生，且也在別的抗藥性機轉扮演一定的角色，所以很困難把它們拆解成某幾個目標基因的突變。其次，在轉錄基因 *UPC2* 中獲得功能 (Gain of function, GOF) 的突變可以用來調控 *ERG11* 的表現，使得 *ERG11* 的濃度增加後讓 azole 類的活性不足。最後一個 azole 類抗藥性機轉是和輸出幫浦相關。ATP 結合盒運輸蛋白 (ATP binding cassette (ABC) transporters) 的多效性類別 (pleiotropic class) 的變異，包含 azole 類主要的藥物運輸蛋白 *CDR1*、*CDR2* 和只有 *C. glabrata* 才有的 *CgSNQ2*，會導致 azole 類的全抗藥性。屬於主要協同運輸蛋白超家族 (major facilitator superfamily, MFS) 的 *MDR1* 運輸蛋白也和念珠菌的 azole 類抗藥性有關，但其中不包含 posaconazole，itraconazole 或

isavuconazole。這些藥物運輸蛋白的表現程度取決於特定的調控因子，比如調控 *CDR1* 和 *CDR2* 的 *TAC1*，和調控 *MDR1* 的 *MRR1*。這些調控因子中的獲得功能 (GOF) 的突變與輸出幫浦的過度表現有關，因而造成azole 類的抗藥性。

針對 echinocandin 類，只有一種分子機轉會讓它產生抗藥性，也就是在目標基因的熱點發生突變，例如 *C. albicans* 的目標基因 *FKS1* (wild-type AA sequences hot spot 1: FLTSLRDP 和 hot spot 2: DWIRRYTL)，而 *C. glabrata* 則在目標基因 *FKS2* (wild-type AA sequences hot spot 1: FLILSLRDP 和 hot spot 2: DWIRRYTL)。大部分的案例中只發現單一熱點的突變，只有在少數個案中才會發現其他變異。抗藥性的程度取決於是否與特定的密碼子、特定的變異或是發生於哪一個菌種有關。例如，*FKS1* 熱點1 的第 8 個密碼子處的 D 至 Y 變異影響 *C. krusei* 的 MIC 比 *C. albicans* 多得多：在 *C. krusei* 中的 MIC 測定會需要多 3~5 個兩倍稀釋步驟，而在 *C. albicans* 只需多 1~2 個兩倍稀釋步驟。另一個例子是如果變異是發生於目標基因 *FKS1* 或 *FKS2* 中的熱點1 中的第一和第五胺基酸 (F [phenylalanine] 和 S [serine]) 的突變的話最會造成 MIC 上升。三種 echinocandins 對於 *C. glabrata* 的活體內活性皆有不同。舉例來說，micafungin (非 anidulafungin

和 caspofungin) 在動物實驗中保留對具 Fks2p-S663F 變異的 *C. glabrata* 的活性。另一個例子是雖然 caspofungin 對 Fks1p-R647R/G 和 P649P/L 雙重變異的 *C. albicans* 在臨床上治療會失敗，但用 anidulafungin 則依然有效。

Flucytosine 可以透過膜透酶 (permease，由 *FCY2* 所編碼) 主動運輸到黴菌細胞裡面，隨後經由 cytosine deaminase 或 uracil phosphoribosyltransferase (由 *FCY1* 和 *FURI* 編碼) 轉變為 5-fluorouracil 或 5-fluorouridine monophosphate，去抑制轉錄、DNA 複製和蛋白質合成。若只單用 flucytosine，則會因 *FCY2*，*FCY1* 和 *FURI* 基因發生突變而快速出現抗藥性。此外，有三個新的生物過程 (biological processes) 會影響 *C. glabrata* 對 flucytosine 的抗藥性，分別是精胺酸的恆定 (arginine homeostasis)、細胞壁的重塑 (cell wall remodeling) 和 Fps 家族的水甘油通道蛋白 (aquaglyceroporins of the Fps family)。

大多數的多重抗藥性的菌株常來自於本身即具有單一抗藥性的菌種，如 *C. glabrata* 和 *C. krusei* 對 echinocandin 類有抗藥性，或者是像最近從印度或其他國家興起的 *C. guilliermondii* 或 *C. auris*，本身已帶有多重抗藥性。多重抗藥性菌種卻不帶有先天抗藥性是很少見的，因為通常需要獲得幾種抗藥性機轉後才會變成多重抗藥性。舉例而言，*ERG3*

和 *ERG2* 的變異分別與 *C. albicans* 和 *Candida dubliniensis* 中的 azole 類和 amphotericin B 的交叉抗藥性有關。此外，在攜帶 *ERG11* 突變的念珠菌分離株中又產生 *ERG3* 或 *ERG5* 的變異的話，則會有 azole 和 polyene 類的抗藥性。

治療及預防

我們只有有限的治療選項去處理多重抗藥性念珠菌的感染。專家所撰寫的指引中，只有少數治療是有實證基礎的，根據經驗 (anecdotal experience) 指出感染 *C. glabrata* 的病人對 echinocandin 類的 MIC 較高，且對 fluconazole 有抗藥性，所以臨床治療失敗率增加。在這樣的病人身上，不管專家小組或是臨床經驗都建議使用 liposomal amphotericin B 合併積極尋找未被引流或被移除的感染源 (如中央靜脈導管、腹腔內膿瘍、金屬植入物或血栓靜脈炎)，以達到成功的療效。多重抗藥性 *C. albicans* 感染的病人，參考動物實驗結果高劑量的抗黴菌藥物可能會對較不嚴重的 *FKS* 突變有效，但臨床方面缺乏相關的數據可以證實。若是病人感染的是多重抗藥性 *C. auris*，目前有限的經驗告訴我們該如何去治療。不過，藥物敏感性試驗指出 echinocandin 類的抗藥性比其它 azoles 類的抗藥性來得少。所以，若是要治療 *C. auris* 的感染的话，echinocandin 類和 amphotericin B

仍然可以列入考慮。在這些情況下，強烈建議進行抗黴菌藥物敏感性試驗，並對這些 MIC 升高的菌株的抗藥性機制進行完整的黴菌學評估。關於合併不同種類的抗黴菌藥物治療，目前只有少量的實驗數據，所以現階段仍無法給予決定性的建議。利用感染管制策略去限制多重抗藥性和廣泛抗藥性菌株發展是很重要的。例如控制腹腔或導管相關感染的感染源可以減低感染負擔 (burden of infection)，也可以減少日後可能會發展成抗藥性的黴菌數量。此外，移除導管或金屬植入物也可以減少生物膜。使用抗黴菌藥物時不應給予不足夠的劑量，因為這會造成抗藥性，並且治療不應該超過指示的治療期間。對於高風險的病人應使用預防性的抗黴菌藥物，但同時也須做好完整的黴菌學診斷，如此才可以用藥物敏感性試驗去輔助黴菌感染的治療。

【譯者評】最近新興的 *C. auris* 之所以受到大家的重視，是因為它帶有先天的多重抗藥性，使得治療變成相當困難。雖然它可能會被誤認為其它念珠菌菌種，不過一旦被鑑定出來，大家就會知道它對很多藥物沒效而提高警覺。而後天的多重抗藥性則可能會發生在比較常見的菌種，比如 *C. glabrata* 和 *C. krusei*。在美國，多重抗藥性的 *C. glabrata* 佔所有血行性 *C. glabrata* 的 2~10%。但在美國以外的地區則比較少被報導，如在歐洲只

有佔 < 0.5%，在亞太、非洲及南美洲則只有個案報導而已[2]。若是這些多重抗藥性菌株沒有去做 MIC 或是藥物敏感性試驗的話，可能會因為給予不適當的抗黴菌藥物而導致治療失敗。不過幸好，黴菌的多重抗藥性並不像細菌般地那麼普遍。而這些後天才獲得的多重抗藥性與之前暴露過抗黴菌藥物、沒有去清除感染源或是沒有去移除生物膜有關，所以病人若是有這些危險因子的話則要小心是否有可能是多重抗藥性菌株的感染。最

後，除了治療之外，我們也需要要要做好感染管制策略才可以預防這些多重抗藥性菌株四處傳播。【奇美醫院 陳宏睿/陳郁慧/湯宏仁 摘評】

參考文獻

1. Arendrup MC, Patterson TF: Multidrug-Resistant Candida: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. *J Infect Dis* 2017;216:445-51.
2. Colombo AL, Júnior JNA, Guinea J: Emerging multidrug-resistant Candida species. *Curr Opin Infect Dis* 2017;30:528-38.