

## 台灣臨床抗藥性熱帶念珠菌 (*Candida tropicalis*) 之親緣關係

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

黴菌感染對免疫不全患者造成很大的威脅，近年來因為免疫功能低下人數增加、侵入性醫療設備使用及廣效性抗生素的使用頻率增加等因素，使黴菌感染成為全球需要關注問題 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240006355>)。黴菌病原體中，念珠菌是造成局部或全身性感染、提高發病率以及死亡率的主要病原黴菌。為了監測臨床酵母菌型黴菌的物種分佈和藥物敏感性的趨勢，我們在1999年開啟了「台灣黴菌抗藥性監測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance of Yeasts, TSARY)」，至今，已經完成了六期的 TSARY。我們發現熱帶念珠菌 (*Candida tropicalis*) 是台灣最常見的非白色念珠菌之念珠病原菌種。因為唑類 (azole) 是目前治療全身性黴菌感染常用的處方藥之一，因此，抗唑類藥物之黴菌病原體是近年日益關注的議題。TSARY 先前的研

究發現在 2010 年至 2014 年間，酵母病原體對唑類抗藥性已有顯著增加。熱帶念珠菌的情況更是如此，在 2010 年的 270 株菌中，沒有偵測到對 fluconazole 具抗藥性的菌株，但在 2014 年，在 294 株菌中，已有 25 株熱帶念珠菌對 fluconazole 具抗藥性。經回顧分離出 fluconazole 抗藥菌株的 25 名患者的臨床資訊，沒有證據顯示患者之間存在彼此傳播抗藥菌株的可能性。另外，此 25 名患者中，大多數患者 (18/25) 在分離抗藥菌株前六個月內沒有使用唑類抗黴菌藥物的用藥記錄。這結果建議可能是環境中具 fluconazole 抗藥性的菌株引起病患的感染。

利用多位點序列分型法 (Multilocus sequence typing; MLST) 分析 TSARY 2014 收集之 25 株抗 fluconazole 的熱帶念珠菌間之親緣關係時，發現 DST (Diploid Sequence Type) 225 及 DST 506 占了很大的

比例 (22/25)。值得一提的是，經由 1,116 種不同 MLST 分型所組成的演化樹發現 DST225 及 DST506 屬於同一分群 (Clade 4)，顯示兩者在演化上十分相近。另外，此 22 株抗 fluconazole 的熱帶念珠菌株分離自台灣各地不同醫院，顯示這些抗 fluconazole 的熱帶念珠菌株並非自單一醫院或地區爆發之集體感染。經由分析此 22 株 Clade 4 fluconazole 之標的，Erg11 之蛋白質序列，發現它們都具有 Y132F 及/或 S154F 的突變；另外，這 22 株 ERG11 RNA 的表現量，有 95.5% (21/22) 的菌株 ERG11 的表現比起敏感性菌株多了至少 2 倍以上。綜合以上結果我們推測過度表現突變的 fluconazole 之標的是 Clade 4 具有 fluconazole 抗藥能力的重要分子機制。

為了釐清 2014 年 TSARY 的現象是單一事件，或是已成為常態。我們分析 TSARY 2018 所收集的熱帶念珠菌，我們發現有 8.9% (5/56) 及 10.1% (26/258) 分別來自血液及非血液的熱帶念珠菌抗 fluconazole 的。這結果也說明分離自血液抗 fluconazole 熱帶念珠菌的比例與自非血液的檢體不相上下。2018 年 TSARY 總共收集了 31 株抗 fluconazole 的熱帶念珠菌，與 2014 年 TSARY 相同，此 31 株分別來自台灣不同地區的數家醫院。

經由分析前五期的 TSARY 結果發現，1999、2006 和 2014 而非 2002

及 2010 有偵測到抗 fluconazole 的熱帶念珠菌。也就是，具抗藥性的熱帶念珠菌是在每隔一期 TSARY 監測計畫會被偵測到。最近分析 TSARY 2018 收集之菌株，我們第一次連續 2 期 TSARY (2014 及 2018) 都偵測到抗 fluconazole 的熱帶念珠菌。以 MLST 分子分型 (molecular typing) 法分析 2014 及 2018 年 TSARY 所收集的 174 株熱帶念珠菌株，其中包括所有 56 株對 fluconazole 有抗藥性 26 株對 fluconazole 是劑量感受性及 92 株對 fluconazole 有感受性的菌株，發現一共可分為 59 種不同的 DST。值得注意的是抗 fluconazole 的熱帶念珠菌株親緣關係近，其中有 91.1% 是屬於同一親緣 Clade 4 分群，而對 fluconazole 敏感性菌株，則分佈在其他 46 種不同 DST 中。單獨分析 2018 年 TSARY 收集的 96 株熱帶念珠菌，其中 31 株為具有 fluconazole 抗藥性菌株，有 93.5% (29/31) 屬於 Clade 4。透過 2014 及 2018 年 TSARY 的監測發現，在台灣 Clade 4 已經廣泛分布在台灣各地，成為抗 fluconazole 的熱帶念珠菌中重要的親緣分群。

**【譯者評】**除了台灣發現 Clade 4 的熱帶念珠菌已成為台灣主要抗 fluconazole 的熱帶念珠菌親緣分群外，在中國也發現相同的現象-Clade 4 成為主要流行熱帶念珠菌分群。雖然目前沒有足夠的證據可以摒除具抗藥性的熱帶念珠菌可能是經由病

人與醫療人員間的傳播，而造成流行。然而，最近，本實驗室也在醫院加護病房環境及水果表面分離此抗 fluconazole 的 Clade 4 熱帶念珠菌親緣分群，這些證據建議抗 fluconazole 的 Clade 4 的熱帶念珠菌成為主要流行分群，環境因素，尤其是農業唑類大量地使用，可能也扮演了重要篩選環境中抗 fluconazole 的 Clade 4 熱帶念珠菌的角色。此篇研究提供了未來防治抗 fluconazole 的 Clade 4 熱帶念珠菌擴散，引起大規模集體感染的重要資訊。

## 參考文獻

1. Zhou ZL, Tseng KY, Chen YZ, et al: Genetic relatedness among azole-resistant *Candida tropicalis* clinical strains in Taiwan from 2014 to 2018. *Int J Antimicrob Agents* 2022;59:106592.
2. Chen PY, Chuang YC, Wu UI, et al: Clonality of Fluconazole-Nonsusceptible *Candida tropicalis* in Bloodstream Infections, Taiwan, 2011-2017. *Emerg Infect Dis* 2019;25:1660-7. doi: 10.3201/eid2509.190520.
3. Wang Y, Shi C, Liu JY, et al: Multilocus sequence typing of *Candida tropicalis* shows clonal cluster enrichment in azole-resistant isolates from patients in Shanghai, China. *Infect Genet Evol* 2016;44:418-24.