

台灣地區念珠菌(*Candida species*) 臨床分離菌株對 amphotericin B 與 fluconazole 的藥物感受性

鄭孝胥¹ 楊昀良² 何永安¹ 陳佳君¹ 羅秀容¹

¹ 國家衛生研究院臨床研究組 ² 國立交通大學生物科技學系

為瞭解台灣的念珠菌(*Candida spp.*)對常用抗黴菌藥物的感受性，我們進行全國致病性酵母菌(yeast)對抗黴菌藥物感受性監測計畫。22家合作醫院從1999年4月15日到6月15日，提供660株臨床致病性酵母菌。本研究偵測632株臨床念珠菌對amphotericin B與fluconazole的藥物感受性。在632株菌中，只有3株(*Candida famata*, *Candida krusei* 與 *Candida tropicalis* 各一株)對amphotericin B產生抗藥性。在53株(8.4%)對fluconazole呈抗藥性的菌株中包括約4%的 *C. albicans* (9/237)，8%的 *C. glabrata*(13/156)，15%的 *C. tropicalis*(24/163)，及70%的 *C. krusei*(7/10)。收集自醫學中心的菌株比區域與地區醫院的菌株有較高的fluconazole抗藥性(11.4%對6.6%)。不同檢體來源的念珠菌對fluconazole亦有不同程度的藥物感受性。除了4株 *C. tropicalis* 與1株 *C. krusei* 外，所有來自血液檢體的菌株皆對fluconazole呈感受性。本研究發現非白色念珠菌(non-*albicans Candida spp.*)比白色念珠菌(*C. albicans*)對fluconazole有較高比例的抗藥性[44/395(11.2%)對9/237(3.8%)， $p=0.002$]。*C. tropicalis*是最常見的非白色念珠菌之一，而且 *C. tropicalis* 對fluconazole抗藥性比例也有增加的趨勢，此現象在臨床上值得特別注意。(感控雜誌 2004;14:65-75)

關鍵詞：念珠菌、藥物感受性、抗藥性

前言

過去十年，黴菌所引起的院內感染有顯著的增加。在美國，念珠菌佔院內血流感染致病菌第四位[1,2]。在台灣某一家醫院，從1981年到1993年，酵母菌(yeast)造成的院內血流感染增加了27倍[3,4]。近年來黴菌感染率顯著增加可能是因為現代醫學侵犯性診療及免疫缺陷病人增加(例如AIDS的流行，癌症化療，器官與骨髓移植)導致的結果[5]。

由於黴菌和人類一樣是真核生物，抗黴菌藥物一直有副作用太強的問題。另外抗黴菌藥物又因黴菌感染個案的增加而被頻繁使用，進而引發抗藥性的問題。例如，可以從約三分之一的AIDS末期病患的口腔中，分離出有抗藥性的白色念珠菌[6]。以肝臟移植病患為例，11%的病患伴隨著全身性黴菌感染，其中40%的病患死亡，而黴菌感染與其中72%病患的死亡有直接相關[7]。

念珠菌屬中的不同菌種對抗黴菌藥物有著不同程度的感受性。*Candida lusitanae* 對amphotericin B的耐藥性比其它念珠菌種高[8]。*Candida krusei* 與 *Candida glabrata* 對fluconazole產生抗藥性比例較其它的念珠菌高[9-11]。雖然從臨床檢體分離 *Candida tropicalis* 的機會較 *Candida albicans* 少，但 *C. albicans* 是人體共生菌，而 *C. tropicalis* 則常與疾病有所關連[12,13]。*C. tropicalis* 是非白色念珠菌中常見菌種之一[14,15]，而且 *C. tropicalis* 因為有快速對fluconazole產生抗藥性的特性 [16]，使得 *C. tropicalis* 感染已在臨床上扮演了重要的角色[17-20]。

在我們先前的報告中，全國致病性酵母菌對抗黴菌藥物感受性監測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance of Yeasts in 1999)，由 22 家醫院 提供了 660 株臨床致病性酵母菌[21]。本研究顯示不同種的念珠菌與不同檢體 來源的同種念珠菌對 fluconazole 有不同的藥物感受性。本研究也指出，除了 *C. krusei*，*C. glabrata* 外，*C. tropicalis* 對 fluconazole 的抗藥性 也是一個臨床治療的潛在問題。

材料方法

一、菌種與培養基

全國 22 家醫院提供 660 株致病性酵母菌。合作醫院包括 6 家醫學中心，14 家區域醫院 與 2 家地區教學醫院。從 1999 年 4 月 15 日到 6 月 15 日，每家醫院 最多提供 10 株白色念珠菌(*C. albicans*)與 40 株非白色念珠菌(non-*albicans Candida* spp.)。分離後菌株存放在含有小珠的凍菌管中(PRO-LAB Diagnostics, Austin, TX, USA)，保存於-70°C 冰凍櫃。收集結束後，所有的菌株保持在冷凍的 狀態下，由快遞公司在 24 小時內送達國家衛生研究院臨床研究組的實驗室。醫院送來的菌株首先培養在 Sabourad Dextrose Agar 培養基(SDA, BBL Dickinson and Company Cockeysville, MD, USA)予以純化後進行菌種鑑定。純化後的菌種 經標示後存放在含有 50%甘油的凍菌管中，保存於-70°C 冰凍櫃，等待後續的分析。

二、抗黴菌藥物感受性試驗

根據美國國家臨床實驗室委員會所發表的準則(National Committee of Clinical Laboratory Standards)來偵測每一菌株在體外對 amphotericin B 和 fluconazole 最低藥物抑制濃度(MIC)[22]。RPMI 培養基 1640(31800-022)則 購自 Gibco BRL公司。來自 American Type Culture Collection(ATCC)的 *Candida albicans* ATCC 14053、*C. krusei* ATCC 6258、*Candida parapsilosis* ATCC 22019、和 *Candida glabrata* ATCC 9003 則作為標準參考菌株。菌株的生長狀況 是在 35°C、培養 48 小時後以分光光度儀(Spectra MAX Plus; Molecular Devices Cop. Sunnyvale, California, USA)來測量。我們也使用 E test(AB Biodisk, Solna, Sweden)測量一些菌株的最低藥物抑制濃度來評量肉湯液體微稀釋法(broth microdilution)的結果。

對 amphotericin B 最低藥物抑制濃度的定義是能降低酵母菌的生長濃度達 95%以上的 最低藥物濃度。對 fluconazole 最低藥物抑制濃度的定義是能降低酵母 菌的生長濃度達 50%以上的最低藥物濃度。對 amphotericin B 最低藥物抑制濃度 $>2 \mu\text{g/mL}$ 則推測該菌對 amphotericin B 有抗藥性，最低藥物抑制濃 度 $<1 \mu\text{g/mL}$ 則推測該菌對藥物有感受性。菌株的 fluconazole 的最低藥物抑制濃度 $>64 \mu\text{g/mL}$ 則推測該菌對 fluconazole 有抗藥性， 最低藥 物抑制濃度(MIC) $<8 \mu\text{g/mL}$ 則推測該菌對藥物有感受性。最低藥物抑制濃 度 落在 16 到 $32 \mu\text{g/mL}$ 時，則推測該菌對 fluconazole 呈劑量依賴性的感受性 (dose-dependent susceptible)。抑制 酵母菌總群體達 50%與 90%時的最低藥物抑 制濃度則以 MIC50 與 MIC90 表示。

三、資料分析

菌株資料庫的建立是根據合作醫院提供關於菌株的資料及一些與醫院相關 的資訊，此資料庫包括醫院的所

在地與類型、菌種鑑定結果、菌種的檢體來源(尿液,痰液,傷口與其它檢體)及醫院實驗室菌種鑑定的流程。資料以 Epi Info 6.04 (CDC, Atlanta, GA, USA)[23]進行分析。不同變數的顯著性是以 葉氏(Yate)修正後的卡方檢定(chi-square test)來分析。

結 果

一、菌株與檢體來源的分佈

在 632 念珠菌中, *C. albicans* 所佔的比例最多(37.5%), *C. tropicalis*(25.8%), *C. glabrata*(24.7%)則是兩種最常見的非白色念珠菌; 接著是 *C. parapsilosis*(8.1%)、*C. krusei*(1.6%)與其它(2.3%)。由菌株數區分檢體來源, 依序分別為尿液 (273, 43.2%)、痰液(152, 24.1%)、血液(51, 8.1%)、傷口(49, 7.8%)與其它(107, 16.8%)。

二、Amphotericin B 與 fluconazole 的藥物感受性

菌株對 amphotericin B 藥物感受性結果分佈呈列在表一。在 632 菌株中, 只有 3 株(*Candida famata*, *C. krusei* 與 *C. tropicalis* 各一株)對 amphotericin B 有抗藥性。最低藥物抑制濃度的範圍從 0.06 $\mu\text{g/mL}$ 到 2 $\mu\text{g/mL}$ 。這些菌株的 MIC50 與 MIC90 分別是 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 與 1 $\mu\text{g/mL}$ 。相較於其它的菌種, *C. krusei* 對 amphotericin B 有較低的藥物感受性, 其最低藥物抑制濃度的範圍從 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 到 2 $\mu\text{g/mL}$, MIC50 與 MIC90 分別是 1 $\mu\text{g/mL}$ 與 2 $\mu\text{g/mL}$ 。

菌株對 fluconazole 藥物感受性結果分佈呈列在表二。53 株(8.4%)與 45 株 (7.1%)分別對 fluconazole 呈抗藥性與劑量依賴的感受性。對 fluconazole 的 MIC50 與 MIC90 分別是 1 $\mu\text{g/mL}$ 與 16 $\mu\text{g/mL}$ 。 *C. krusei*(70%), *C. tropicalis* (15%)與 *C. glabrata*(8%)相 較於 *C. albicans*(4%)以及其它的菌 種(0%)對 fluconazole 有較高的抗藥性比例。沒有一株 *C. krusei* 對 fluconazole 呈感受性, 其 MIC50 為 64 $\mu\text{g/mL}$ 。相反的, 沒有一株 *C. parapsilosis* 對 fluconazole 有抗藥性。大約 78%的 *C. glabrata* 與 79%的 *C. tropicalis* 對 fluconazole 呈感受性。非白色念珠菌比白色念珠菌對 fluconazole 有較高的抗藥性[44/395(11.2%)對 9/237(3.8%), $p=0.002$]。菌株來自醫學中心比來自區域與地區醫院對 fluconazole 有較高的抗藥性[25/219(11.4%)對 27/410(6.6%), $p=0.005$]。

三、菌株來自不同檢體對 fluconazole 的藥物感受性

不同檢體來源的念珠菌對 fluconazole 有不同的感受性(表三)。除了 4 株 *C. tropicalis* 與 1 株 *C. krusei* 外, 所有來自血液檢體的菌株皆對 fluconazole 呈感受性(表三)。來自不同檢體的不同菌種對 fluconazole 亦有不同的 MIC50 與 MIC90(表四)。菌株取自尿液檢體的 MIC50 高過其它檢體來源(4 $\mu\text{g/mL}$ 對 0.5-1 $\mu\text{g/mL}$)。傷口取得之菌株的 MIC90 低於其它檢體來源(8 $\mu\text{g/mL}$ 對 16-32 $\mu\text{g/mL}$)。

討 論

根據體外抗黴菌藥物感受性試驗結果, 台灣的念珠菌對 amphotericin B 與 fluconazole 的抗藥性比例分別是 0.5%與 8.4%。Fluconazole 與 amphotericin B 之間不同的抗藥性比例是由不同抗黴菌藥物之作用機轉[24,25]、使用 頻率、加上不同抗藥機轉[5,26]所產生的結果。

雖然不同的菌種對抗黴菌藥物有著不同的藥物感受性[8-10]，菌種的盛行率 與對 fluconazole 的抗藥性比例之間並沒有良好的關連性。即使是最常見的 *C. albicans*，有 4%對 fluconazole 有抗藥性。相反的，十株 *C. krusei* 中就有 70%對 fluconazole 具有抗藥性。

由非白色念珠菌所引起的感染有明顯的增加[27-29]。本研究中，沒有一株 *C. krusei* 對 fluconazole 有感受性，此結果與之前科學家認為 *C. krusei* 對 fluconazole 有抗藥性的傾向相同[9,10]。相對地，*C. glabrata* 在本研究中對 fluconazole 的抗藥性比例較低於其他文獻報告的結果 (8%對 13%或 45.4%) [18,30]。大體來說，非白色念珠菌比白色念珠菌對 fluconazole 有較高的抗藥性比例。大多數來自血液的菌種對 fluconazole 有感受性，然而，12 株來自血液的 *C. tropicalis* 當中，有 4 株 (15%)對 fluconazole 有抗藥性，因為 *C. tropicalis* 是非白色念珠菌中最常見的一種[14,15]，因此對 fluconazole 抗藥性增加具有臨床上 的重要性。在 fluconazole 存在的情況下，*C. tropicalis* 發展抗藥性的速度比 *C. albicans* 要快[16,31]，這些發現或許就可以用來解釋為何 *C. tropicalis* (15%)對 fluconazole 的抗藥性比 *C. glabrata*(8%)與 *C. albicans*(4%)高。

不同檢體來源的相同菌種對 fluconazole 也有不同的藥物感受性。從痰液(15%)分離出的 *C. glabrata* 相較於從血液(0%)或是尿液(7.5%)分離出者具有較高 fluconazole 抗藥性。從血液(33.3%)分離出的 *C. tropicalis* 對 fluconazole 的抗藥性則是較從痰液(13.9%)或是尿液(17.8%)分離出者高。菌株收集自醫學中心的較從其它醫院所收集的對 fluconazole 的抗藥性有偏高的現象，造成此現象的原因需要做進一步的調查。不同檢體來源的相同菌種對 fluconazole 有不同的藥物感受性程度，這使得臨床上的診斷與治療更加複雜。因此，準確地鑑定菌種與藥物感受性試驗，是臨床治療上的關鍵，尤其針對新興的 非白色念珠菌更是重要。

表一 念珠菌對 amphotericin B 藥物感受性

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. krusei</i>	其它	總計
0.06	1	0	0	0	0	1	2
0.125	3	0	0	1	0	0	4
0.25	44	13	9	13	0	4	83
0.5	149	95	101	20	3	5	373
1	40	54	46	17	6	4	167
2	0	1	0	0	1	1	3
總計	237	163	156	51	10	15	632
MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5	1	0.5	0.5
MIC ₉₀	1	1	1	1	2	1	1

表二 念珠菌對 fluconazole 藥物的感受性

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. krusei</i>	其它	總計
0.125	83	4	0	2	0	0	89
0.25	108	8	0	3	0	1	120
0.5	16	19	1	17	0	4	57
1	4	36	1	19	0	1	61
2	1	42	7	6	0	2	58
4	2	8	67	2	0	4	83
8	7	12	45	1	0	1	66
16	4	10	18	1	1	2	36
32	3	0	4	0	2	0	9
≥ 64	9	24	13	0	7	0	53
總計	237	163	156	51	10	15	632
MIC ₅₀	0.5	2	8	1	64	2	1
MIC ₉₀	4	64	32	2	64	16	16

表三 不同檢體來源的念珠菌對 fluconazole 藥物感受性的分佈情形

	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. krusei</i>	其他	小計
血液 S	100(15)*	58.4(7)	87.5(7)	100(13)	0	100(2)	86.3(44)
SDD	0	8.3(1)	12.5(1)	0	0	0	3.9(2)
R	0	33.3(4)	0	0	100(1)	0	9.8(5)
痰液 S	90.2(74)	81.4(35)	55(11)	100(3)	0	66.7(2)	82.2(125)
SDD	3.7(3)	4.7(2)	30(6)	0	0	33.3(1)	7.9(12)
R	6.1(5)	13.9(6)	15(3)	0	100(1)	0	9.9(15)
尿液 S	94.9(75)	75.3(55)	80.2(85)	85.7(6)	0	100(3)	82(224)
SDD	3.8(3)	6.9(5)	12.3(13)	14.3(1)	40(2)	0	8.8(24)
R	1.3(1)	17.8(13)	7.5(8)	0	60(3)	0	9.2(25)
傷口 S	90(18)	92.3(12)	100(4)	100(11)	0	0	91.8(45)
SDD	0	7.7(1)	0	0	0	100(1)	4.1(2)
R	10(2)	0	0	0	0	0	4.1(2)
其他 S	95.2(39)	91(20)	77.8(14)	100(17)	0	100(6)	89.7(96)
SDD	2.4(1)	4.5(1)	11.1(2)	0	33.3(1)	0	4.7(5)
R	2.4(1)	4.5(1)	11.1(2)	0	66.7(2)	0	5.6(6)
小計 S	93.2(221)	79.2(129)	77.6(121)	98(50)	0	86.7(13)	84.5(534)
SDD	3(7)	6.1(10)	14.1(22)	2(1)	30(3)	13.3(2)	7.1(45)
R	3.8(9)	14.7(24)	8.3(13)	0	70(7)	0	8.4(53)
總計	37.5(237)	25.8(163)	24.7(156)	8.1(51)	1.6(10)	2.3(15)	100(632)

* 百分比 (菌數)

註：S: susceptible 感受性；SDD: susceptible-dose dependent 劑量依賴的感受性；R: resistant 抗藥性

表四 不同檢體來源的念珠菌對 fluconazole 藥物的感受性

檢體來源	<i>C. albicans</i>			<i>C. tropicalis</i>			<i>C. glabrata</i>			<i>C. parapsilosis</i>		
	MICs ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MICs	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MICs	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MICs	MIC ₅₀	MIC ₉₀
血液	0.125-0.50	0.25	0.5	0.5-64	5	64	4.0-16	4	16	0.125-2	0.5	1
痰液	0.125-512	0.25	8	0.25-64	2	64	1.0-64	8	64	0.5-2	1	2
尿液	0.125-64	0.25	2	0.125-64	2	64	0.5-128	4	24	0.5-16	1	8
傷口	0.125-64	0.25	1	0.25-16	2	2	4.0-8	4	8	0.5-4	1	2

誌謝

在此感謝陳宜君醫師所提供的寶貴建議，與必治妥藥廠提供 amphotericin B 及輝瑞藥廠提供 fluconazole，以及提供臨床菌株與相關資料的 22 家合作醫院，分別是林口長庚醫院、基隆長庚醫院、羅東博愛醫院、羅東聖母醫院、台北市立陽明醫院、台北市立仁愛醫院、衛生署桃園醫院、台安醫院、和信癌症中心醫院、三軍總醫院、光田綜合醫院、台中榮民總醫院、仁愛綜合醫院、奇美醫院、高雄醫學大學附設中和醫院、國軍高雄總院、台南市立醫院、高雄榮民總醫院、花蓮慈濟醫院、衛生署花蓮醫院、衛生署新竹醫院及馬偕醫院台東分院。

參考文獻

1. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, et al: National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. SCOPE Participant Group. Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;30:121-9.
2. Beck-Sague C, Jarvis WR: Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. J Infect Dis 1993;167:1247-51.
3. Chen YC, Chang SC, Sun CC, et al: Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections at a teaching hospital in Taiwan, 1981 to 1993. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:369-75.
4. Hung CC, Chen YC, Chang SC, et al: Nosocomial candidemia in a university hospital in Taiwan. J Formos Med Assoc 1996;95:19-28.

5. White TC, Marr KA, Bowden RA: Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:382-402.
6. Law D, Moore CB, Wardle HM, et al: High prevalence of antifungal resistance in *Candida* spp. from patients with AIDS. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:659-68.
7. Patel R, Portela D, Badley AD, et al: Risk factors of invasive *Candida* and non-*Candida* fungal infections after liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:926-34.
8. Hadfield TL, Smith MB, Winn RE, et al: Mycoses caused by *Candida lusitanae*. *Rev Infect Dis* 1987;9:1006-12.
9. Orozco AS, Higginbotham LM, Hitchcock CA, et al: Mechanism of fluconazole resistance in *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2645-9.
10. Piemonte P, Conte G, Flores C, et al: Emergency of fluconazole-resistant infections by *Candida krusei* and *Candida glabrata* in neutropenic patients. *Rev Med Chil* 1996;124:1149.
11. Akova M, Akalin HE, Uzun O, et al: Emergence of *Candida krusei* infections after therapy of oropharyngeal candidiasis with fluconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:598-9.
12. Wingard JR, Merz WG, Saral R: *Candida tropicalis*: a major pathogen in immunocompromised patients. *Ann Intern Med* 1979;91:539-43.
13. Graybill JR, Najvar LK, Holmberg JD, et al: Fluconazole, D0870, and flucytosine treatment of disseminated *Candida tropicalis* infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:924-9.
14. Prasad KN, Agarwal J, Dixit AK, et al: Role of yeasts as nosocomial pathogens & their susceptibility to fluconazole & amphotericin B. *Indian J Med Res* 1999; 110:11-7.
15. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, et al: Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:747-51.
16. Barchiesi F, Calabrese D, Sanglard D, et al: Experimental induction of fluconazole resistance in *Candida tropicalis* ATCC 750. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1578-84.
17. Baran J, Jr., Klauber E, Barczak J, et al: Trends in antifungal susceptibility among *Candida* spp. urinary isolates from 1994 and 1998. *J Clin Microbiol* 2000;38:870-1.
18. St Germain G, Laverdiere M, Pelletier R, et al: Prevalence and antifungal susceptibility of 442 *Candida* isolates from blood and other normally sterile sites: results of a 2-year (1996 to 1998) multicenter surveillance study in Quebec, Canada. *J Clin Microbiol* 2001;39:949-53.
19. Jandourek A, Brown P, Vazquez JA: Community-acquired fungemia due to a multiple-azole-resistant strain of *Candida tropicalis*. *Clin Infect Dis* 1999;29:1583-4.
20. Magaldi S, Mata S, Hartung C, et al: In vitro susceptibility of 137 *Candida* spp. isolates from HIV positive patients to several antifungal drugs. *Mycopathologia* 2001;149:63-8.
21. Lo HJ, Ho AH, Ho M: Factors accounting for mis-identification of *Candida* species. *J Microbiol Immunol Infect* 2001;34:171-7.
22. National Committee of Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; M27 approved standard.1997. Wayne, Pennsylvania NCCLS.
23. Dean, A. G. and Dean J.A. *Epi Info (6.04): A word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers.* 1996.

24. Vanden Bossche H, Marichal P, Odds FC: Molecular mechanisms of drug resistance in fungi. *Trends Microbiol* 1994;2:393-400.
25. Hitchcock CA: Cytochrome P-450-dependent 14 alpha-sterol demethylase of *Candida albicans* and its interaction with azole antifungals. *Biochem Soc Trans* 1991;19:782-7.
26. Vanden Bossche H, Warnock DW, Dupont B, et al: Mechanisms and clinical impact of antifungal drug resistance. *J Med Vet Mycol* 1994; 32 (Suppl 1):189-202.
27. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, et al: The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997;24:1122-8.
28. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al: Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation - a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995;171:1545-52.
29. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al: Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998;26:1383-96.
30. Safdar A, Chaturvedi V, Cross EW, et al: Prospective study of *Candida* species in patients at a comprehensive cancer center. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2129-33.
31. Calvet HM, Yeaman MR, Filler SG: Reversible fluconazole resistance in *Candida albicans*: a potential in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:535-9.

The Susceptibilities to Amphotericin B and Fluconazole of Clinical *Candida* Isolates from Hospitals in Taiwan

Hsiao-Hsu Cheng¹, Yun-Liang Yang², Yong-An Ho¹, Chia-Geun Chen¹, Hsiu-Jung Lo¹

¹ Division of Clinical Research, National Health Research Institutes, Taipei, ²Department of Biological

Science and Technology, National Chiao Tung University, Hsinchu, Taiwan

We studied the susceptibilities of *Candida* isolates from Taiwan to antifungal agents in a project named Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance of Yeasts (TSARY). From April 15 to June 15, 1999, a total of 660 yeast isolates were collected from 22 hospitals. Of these, 632 *Candida* isolates were tested for their sensitivities to amphotericin B and fluconazole. Only 3 of the 632, one each of *C. famata*, *C. krusei*, and *C. tropicalis*, were resistant to amphotericin B. A total of 8.4% (53 isolates) were resistant to fluconazole, including: 4% (9/237) of *C. albicans*, 8% (13/156) of *C. glabrata*, 15% (24/163) of *C. tropicalis*, and 70% (7/10) of *C. krusei*. Those from the medical centers (the general hospitals with more than 1,000 beds) had a higher resistance rate to fluconazole than those from the non-medical center hospitals (11.4% vs. 6.6%). Isolates from different sites showed some variation in the fluconazole resistance rate. All isolates from blood, with exceptions of four *C. tropicalis* and one *C. krusei* strains were sensitive to fluconazole. The fluconazole resistance rate of non-*albicans* *Candida* was significantly higher than that of the *C. albicans* [44/395 (11.2%) vs. 9/237 (3/8%), $p=0.002$]. *C. tropicalis* was the most frequently isolated of the non-*albicans* *Candida* and had the

highest fluconazole resistance rate (15%). (Infect Control J 2004;14:65-75)

Key words: Candida, susceptibility, resistance