

罕見念珠菌感染之概況（下）

陳玉蓮 林巧梅 曾國鋆 謝禮雲 羅秀容

國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所 台灣黴菌實驗中心

前 言

長久以來，黴菌感染大都以白色念珠菌 (*Candida albicans*) 為最常見的致病菌種，其次是光滑念珠菌 (*Candida glabrata*)、近平滑念珠菌 (*Candida parapsilosis*)、熱帶念珠菌 (*Candida tropicalis*) 等非白色念珠菌的念珠菌種 (non-*Candida albicans* *Candida* species, NCAC)，但這樣的趨勢在近年已悄悄改變，罕見非白色念珠菌的感染正在持續增加中，這是非常需要注意的現象。

罕見非白色念珠菌之感染、 治療及抗藥性

在上一期的「罕見念珠菌感染之概況（上）」中，已介紹了 8 株致病比例較高的罕見非白色念珠菌 -*Candida kefyr*、*Candida rugosa*、*Candida inconspicua*、*Candida lusitaniae*、*Candida lipolytica*、

Candida famata、*Candida pararugosa* 及 *Candida norvegensis*，本篇將繼續根據 Kumar 等人發表於 2022 年，檢索 2011 到 2021 年間美國國家衛生研究院文獻資料庫 (NIH, PubMed) 所收集的有關罕見非白色念珠菌感染的相關文獻，介紹另外 8 株罕見非白色念珠菌 -*Candida guilliermondii*、*Candida africana*、*Candida nivariensis*、*Candida bracarensis*、*Candida blankii*、*Candida intermedia*、*Candida pelliculosa* 及 *Candida pulcherrima* [1]，就其感染症狀、治療方式以及抗藥性狀況加以一一說明，希望對罕見非白色念珠菌種所造成的病症，提供明確而有利的指引。

另外，雖然一些菌株目前已不屬於念珠菌屬 [2]，因為臨床上，念珠菌屬很容易與致病關係扣合，所以，仍然有許多相關文獻以念珠菌屬舊名發表，因此，本篇仍以念珠菌屬舊名敘述，新規則下的新命名，則標註在子標題後方的括號中。

一、*Candida guilliermondii* (新命名：*Meyerozyma guilliermondii*)

Candida guilliermondii 是一種鮮少從臨床檢體中分離及報導的黴菌病原體。其致死率非常低，為伺機性感染的病原體，常見於癌症患者。*Candida guilliermondii* 已知是由數個物種組成的複合體，稱之為 *C. guilliermondii* 複合體 (*C. guilliermondii* complex)，其中有三種已被報導為人類病原體：*C. guilliermondii sensu stricto* [別名：*Meyerozyma guilliermondii* 為有性型 (teleomorph form)]、*C. fermentati* (別名：*M. caribbica* 為有性型) 以及 *C. carpophila*。

Laura Judith 等人在 2017 年發表的相關研究中指出，22 名罹患 *C. guilliermondii* 複合體 [*C. guilliermondii* (n = 17) 和 *C. fermentati* (n = 5)] 的患者對氟康唑 (fluconazole) 以及棘白菌素類 (echinocandins) 的敏感性降低。同時也發現，與感染白色念珠菌的患者相比，感染 *C. guilliermondii* 的患者在出現念珠菌血症症狀時，均未出現感染性休克或嚴重敗血症。另外也觀察到 *C. guilliermondii* 在加護病房住院期間的發生率較小 (12.5%)，反倒是 22 名患者中有 6 名 (27.3%) 患者是門診病人 [3]。

值得一提的是，2013 年台灣陳宜君醫師團隊分析了從 2001-2010 年間，在國立臺灣大學附設醫院所收集到的 52 例感染 *C. guilliermondii* 複合體的檢體，其中 47 例為 *C.*

guilliermondii (90%)，5 例為 *C. fermentati* (10%)，從血液培養出的分離株總計是 42 例 (81%)，而 *C. guilliermondii* [47 人中的 40 人 (85%)] 比 *C. fermentati* [5 人中的 2 人 (40%)] 更常於血液感染中分離出來。分析 *C. guilliermondii* 和 *C. fermentati* 的感染患者其 30 天死亡率，分別為 45% 和 60%。抗黴菌藥物敏感性測試的結果顯示，47 例 *C. guilliermondii* 分離株中，98%、100% 及 98% 分別對卡泊芬淨 (caspofungin)、米卡芬淨 (micafungin) 及助黴飛 (anidulafungin) 具有敏感性，而且幾乎所有 (96%-100%) *C. guilliermondii* 分離株對其他抗黴菌藥物的流行病學臨界值 [epidemiological cut-off values (ECV)] 與野生型 (wild-type) 相同。另外也指出，由於沒有針對 *C. fermentati* 分離株的標準，因此將用於 *C. guilliermondii* 分離株的抗黴菌藥物敏感性測試標準及流行病學臨界值應用於 *C. fermentati*，也可以得到相同的結果，因此可為 *C. guilliermondii* 複合體的感染症提供了一個有效的治療方向 [4]。

二、*Candida africana*

Candida africana 起初是在侵入性及外陰陰道念珠菌症 (vulvovaginal candidiasis, VVC) 中發現，為伺機性病原體。於 1995 年首次被描述為非典型厚膜孢子陰性白色念珠菌菌株，隨後根據其生化、形態學和生理學特

徵，始被定義為不同於典型白色念珠菌的念珠菌屬物種。以往無法評估 *C. africana* 的盛行率及其在臨床的流行病學，主要是因為沒有有效的表型識別系統加以區分鑑定，然而 2009 年，一項針對義大利南部醫院的臨床檢體及其分離株的研究分析，發現藉由 *Hwp1* 基因定序可以有效區分白色念珠菌、*C. africana* 以及 *C. dubliniensis* [5]。

有關 *C. africana* 感染的病例報告大多來自非洲大陸，以安哥拉和馬達加斯加最多，可能與熱帶及亞熱帶氣候和高溫有關。據報導，87.6% 的該物種感染來自南非患者的生殖器樣本，而且以 18-35 歲年齡層的感染率較高，免疫功能低下、頻繁的性活動、口服避孕藥的使用及懷孕都可能是感染原因。整體來說，在非洲 *C. africana* 陰道感染的盛行率 (1.9%) 相近於印度 (1.4%)、土耳其 (0.4%) 及沙特阿拉伯 (0.3%)，較低於伊朗 (3.2%~8.4%)、中國 (6.3%) 和英國 (5.9%)。在治療方面，*Candida africana* 對大多數的抗黴菌藥物仍具高度敏感性，但有報導指出已有對弗路欣 (flucytosine)、伏立康唑 (voriconazole) 以及特比奈芬 (terbinafine) 具抗藥性的分離株出現 [6]。

三、*Candida nivariensis* (新命名： *Nakaseomyces nivariensis*)

Candida nivariensis 因其在系統

發育上與光滑念珠菌相近，因而和光滑念珠菌以及 *C. bracarensis* 合併稱為光滑念珠菌複合體 (*C. glabrata* complex)。在 2005 年首次發表了 *C. nivariensis* 的 DNA 序列之後，已經有許多 *C. nivariensis* 從 *C. glabrata* 的樣品中分離出來的例子。

儘管如此，許多國家仍然尚未鑑定出 *C. nivariensis*。然而，在英國，感染 *C. nivariensis* 的菌血症患者接受氟康唑的治療之下，失敗率節節上升，因此針對 *Nakaseomyces* 分支群，尤其是 *C. nivariensis*，臨床端需要快速且精確的鑑定方式，來決定是否適合使用氟康唑治療。目前為止，MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight) 質譜儀是鑑定光滑念珠菌複合體較符合效益的方法。另外，在間隔轉錄區 (Internal transcribed spacer, ITS) 設計專一性引子，利用高解析度融解曲線 (high-resolution melting curve) 法，其鑑定結果和 DNA 定序的結果一致。

和白色念珠菌相比，*Candida nivariensis* 具有更高的毒力性以及抗黴菌藥物之抗藥性。2013 年在西班牙半島，一名 81 歲男性患者在接受手術後因 *C. nivariensis* 感染造成腸道瘻管，一開始接受氟康唑的治療無效，然而，隨著血液培養分離出 *C. nivariensis*，醫療團隊改以靜脈注射給予卡泊芬淨兩周，最後成功治療了該名患者，此為第一例 *C. nivariensis* 感染造成念珠菌血症的報導 [7]。另

一篇在波蘭 2019 年的研究顯示，24 株 *C. nivariensis* 分離株當中，22 株對伊曲康唑 (itraconazole) 具抗藥性，12 株對泊沙康唑 (posaconazole) 具抗藥性、20 株對伏立康唑具敏感性的菌株對氟康唑均具有抗藥性[8]。在 2020 年中國研究團隊發表的一篇回溯性研究 (2003-2016 年) 中，針對罹患外陰陰道念珠菌症的 9 位病患分離出的 *C. nivariensis* 分離株，分析抗黴菌藥物：卡泊芬淨、氟康唑、伊曲康唑以及兩性黴素 B (amphotericin B) 對其分離菌株的平均最低抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC)，結果顯示相較於白色念珠菌，*Candida nivariensis* 的最低抑菌濃度較高，並且 *C. nivariensis* 分離菌株之抗藥性基因 (*ERG11*、*CDR1* 及 *CDR2*) 及毒力性基因 (*YPS1*、*AWP3* 及 *EPA1*) 的表現較光滑念珠菌高[9]。在孟買德里，4 位感染 *C. nivariensis* 之外陰陰道念珠菌症病患，其分離菌株對氟康唑具抗藥性，而對伏立康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、艾沙康唑 (isavuconazole)、兩性黴素 B 以及棘白菌素類等抗黴菌藥物具有感受性。無獨有偶地，在伊朗，來自念珠菌血症分離鑑定出之 4 株 *C. nivariensis* (全部共 213 株光滑念珠菌複合體之臨床菌株)，對兩性黴素 B、氟康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、伏立康唑、助黴飛以及米卡芬淨等抗黴菌藥物均具有感受性[10]。最後，以腺蟲作為感染模式的實驗結果顯示兩性黴素 B 及

唑類 (azole) 藥物可以有效去除光滑念珠菌和 *C. bracarensis* 的感染，而棘白菌素類藥物則更有效地對抗 *C. nivariensis* 的感染[11]。

四、*Candida bracarensis* (新命名：*Nakaseomyces bracarensis*)

始於 2006 年在布拉加 (葡萄牙) 進行的念珠菌物種流行病學研究中被命名。因其在系統發育上與光滑念珠菌相近，因而和光滑念珠菌以及 *C. nivariensis* 合併稱為光滑念珠菌複合體。臨床上，準確識別 *C. bracarensis* 和 *C. nivariensis* 很重要，但目前仍缺乏 *C. bracarensis* 流行病學或毒力因子等相關資訊。

已有報導指出 *C. bracarensis* 和 *C. nivariensis* 同為外陰陰道念珠菌症的病原體，皆可在陰道拭子或有症狀的孕婦中分離出菌株，因此從陰道採集鑑定為光滑念珠菌的分離株也被回溯性地重新檢測，結果發現 301 例被認為是光滑念珠菌的菌株中，293 株 (97.34%) 被確認是光滑念珠菌，7 株 (2.33%) 經過定序被重新鑑定為 *C. nivariensis*，1 株 (0.33%) 則是 *C. bracarensis*，且此 *C. bracarensis* 分離株對耐斯菌素 (nystatin) 及唑類等藥物具敏感性[12]。

在區別鑑定光滑念珠菌複合體時，初步的表型鑑定可用 CHROMagar *Candida* medium 或 API *Candida* system，更進一步可用高效能液相層析法 (denaturing high-

performance liquid chromatography; dHPLC)、核糖體 DNA 區域定序 [13]、melting peak and melting curve analysis of the internally transcribed spacer region 2 fragment (ITS2-MCA) [14]、高解析度融解曲線 [15] 及 three species-specific single-plex PCR [13] 等鑑定技術。另外，*RPL31* 基因定序也可有效區分光滑念珠菌、*C. bracarensis* 和 *C. nivariensis* [16]。

在英國一項歷經 15 年 (2002-2016) 的研究中，總共收集了 31,964 株分離株，涵蓋了 94 種不同的酵母菌種，其中 2004 株 (4.7%) 為 82 種不常見的酵母菌種，分析其抗黴菌藥物敏感性測試指出，*Candida bracarensis* (<0.1%) 對兩性黴素 B、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑以及助黴飛還沒有抗藥性菌株出現 [17]。2017 年在阿根廷發表的研究，其分析了 122 株光滑念珠菌複合體 (其中 5 株是 *C. nivariensis*，3 株是 *C. bracarensis*) 對棘白菌素的臨床抗藥性，發現所有 *C. bracarensis* 和 *C. nivariensis* 分離株對棘白菌素的最低抑菌濃度數值都是低的 [18]。另外，在 2015 年 Moreira 等人評估 *C. bracarensis* 形成生物膜、產生水解酶 (蛋白酶、磷脂酶和溶血素) 的能力及其對兩性黴素 B 和氟康唑的敏感性，首次證明了 *C. bracarensis* 菌株能夠形成生物膜並具有蛋白酶和溶血活性。此外，儘管懸浮細胞 (planktonic cells) 表現出抗黴菌敏感性，但兩性

黴素 B 和氟康唑無法抑制生物膜形成並根除預先形成的生物膜，因此 *C. bracarensis* 菌株形成生物膜的能力被認為是重要的毒力因子 [19]。

五、*Candida blankii*

1968 年，Buckley 和 van Uden 在加拿大受感染的水貂中發現 *C. blankii*，為表彰其鑑定者 Blank 博士因而命名為 *C. blankii* [20]。以往 *C. blankii* 被認為是非致病菌。然而，2015 年，阿根廷一名 14 歲罹患囊狀纖維化症 (cystic fibrosis) 男性患者的支氣管中被分離鑑定出 *C. blankii*，並且引起血液感染，此為人類感染 *C. blankii* 的第一個病例。該名病患到院時有肺炎、肺部功能惡化以及營養不良的情形。以分離出的 *C. blankii* 分離株進行的藥物感受性實驗顯示，兩性黴素 B、氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、助黴飛以及卡泊芬淨的最低抑菌濃度皆很低 (小於 0.13 毫克 / 公升)。在接受伊曲康唑的治療後，該名病患在數月之後痊癒 [21]。2020 年，在印度的一間小兒醫院爆發一起嚴重的院內感染，在當中 9 位新生兒的血液樣本培養並鑑定出具多重抗藥性的 *C. blankii*，其中四位新生兒最終不治。後續分析其藥物感受性，結果指出其分離株對氟康唑 (8 毫克 / 公升) 和助黴飛 (2 毫克 / 公升) 的平均最低抑菌濃度數值皆增加，基因定序結果顯示，葡聚糖合成酵素及 *FSK1* 基因發生突變，因此推

測其具有高度「獲得抗藥性發展」的機會 [22]。另外，2021 年的一篇病例報告，報導了一位感染心內膜炎的成年免疫不全病患，其血液分離出 *C. blankii*，此為第一例成人感染 *C. blankii* 的病例。目前針對此伺機性感染，雖然沒有官方治療指南，但該名病患在多烯類 (polyene) 及棘白菌素類藥物的合併治療下痊癒，顯示此治療方式是可行的 [23]。2015 年一篇在越南海岸區域探討海洋黴菌多樣性的研究指出，利用間隔轉錄區定序發現越南沿海的黴菌分佈是由 70 多種以上的黴菌所組成的生態系統，更令人感到意外的是，擁有 15 株菌株的 *C. blankii*，是含量最豐富的菌種，涵蓋範圍包含了整個越南海洋棲息地表面 [24]。

六、*Candida intermedia*

在亞洲，*Candida intermedia* 的感染報導以血液感染最為常見。第一例為 2011 年日本埼玉縣紅十字醫院所發表，一名 65 歲中國男性糖尿病患者，因有咳血、發燒和呼吸困難等症狀而就醫，在使用抗生素治療之下，該病患的症狀卻更加惡化嚴重，需要使用呼吸輔助器。在其血液中培養出黴菌，起初以生化生理檢測試劑 (API ID32C) 判定為隱球菌 (*Cryptococcus humicola*)，因為不符合臨床特徵，隨後利用分子生物技術，以 DNA D1/D2 區域序列鑑定為 *C. intermedia*。隨著鑑定結果出爐，

醫院改以氟康唑治療，該名病患反應良好，最終康復出院 [25]。在伊朗，由於念珠菌症在該國造成嚴重的感染問題，因此特別注重在加護病房引起念珠菌血症的罕見念珠菌種的監測，在 2017 年德黑蘭兒童醫院的一篇研究顯示，除了常見的白色念珠菌 (57.1%) 和近平滑念珠菌 (24.4%) 以外，*Candida orthopsilosis*、光滑念珠菌、*C. dubliniensis*、*C. lusitaniae*、*C. kefyr* 以及 *C. intermedia* 所造成的感染約佔 11%，整體死亡率為 42.5%，此為伊朗在兒童念珠菌血症的第一篇前瞻性研究 [26]。在卡塔，一名 14 個月患有黴菌性菌血症男嬰的血液樣品中，利用分子技術和 MALDI-TOF 質譜儀鑑定為 *C. intermedia*，其對兩性黴素 B 感受性實驗的結果顯示最低抑菌濃度為 0.125 毫克 / 公升，病患接受兩性黴素 B 的治療下康復 [27]。除此之外，2016 年在伊朗，從外陰陰道分離出 82 株分離菌株，以常規黴菌學方法鑑定，並分析其與磷脂酶和蛋白酶的關聯性，發現 *C. intermedia* 分離株具有較高的蛋白酶活性 [28]。除此之外，來自埃及艾斯尤特大學農學院的一篇研究顯示，利用 D1/D2 定序分析，也可以在環境土壤中檢測到 *C. intermedia* [29]。

七、*Candida pelliculosa* (新命名： *Wickerhamomyces anomalus*)

Candida pelliculosa 一直以來被廣泛應用在白酒、葡萄酒、醬油、

醋、麵包等發酵食品，添加食物的風味並且增加保存期限。

2017年 *C. pelliculosa* 於西班牙市民廣場的鴿子糞便中被分離鑑定出來，有公共衛生的疑慮 [30]。目前全球各地只有零星幾篇 *C. pelliculosa* 感染人類的例子被報導，其感染常見於免疫功能低下的病患身上，特別是在新生兒加護病房，造成醫院新生兒感染念珠菌血症的爆發。2012-2013年在中國深圳新生兒加護病房爆發兩起 *C. pelliculosa* 感染事件，從 14 位新生兒病患分離出的兩株 *C. pelliculosa* 對氟康唑，伏立康唑，兩性黴素 B，弗路欣皆具有高感受性，隨後所有的病患在接受氟康唑的治療下皆痊癒 [31]。和大部分的念珠菌種一樣，接受廣效型抗黴菌藥物治療之免疫功能低下病患或者長期住院的患者，可能與感染 *C. pelliculosa* 的風險有關聯。*Candida pelliculosa* 感染念珠菌血症的常見症狀為發燒、發紺、呼吸急促、活動力下降以及呼吸暫停，因為沒有特殊性的症狀，建議在照護免疫功能低下患者的醫療院所必須隨時監控罕見念珠菌，以防範突如其來的院內感染事件。利用一般的生化測試方法很難辨別 *C. pelliculosa*、*C. utilis* 和 *C. fabianii*，然而，利用 MALDI-TOF 質譜儀以及分子生物技術可以正確鑑定出 *C. pelliculosa*。南韓在 2015 年爆發一起院內感染事件，一開始，一位在加護病房之多重性創傷患者因感染了 *C. pelliculosa* 而引發念珠菌血

症，接下來的 24 天內，影響到兩間加護病房與兩間一般病房，一共 11 位病患因 *C. pelliculosa* 而感染念珠菌血症。利用隨機增幅多型性 DNA 技術 (randomly amplified polymorphic DNA, RAPD)，顯示這些病患之分離菌株都是同一株，最後，在實施嚴格的潔手步驟、消毒醫療設備以及改善接觸傳染防護措施之後，便沒有新的 *C. pelliculosa* 事件再次發生 [32]。

已經有許多文獻指出 *C. pelliculosa* 能夠產生高度抗菌的黴菌毒素 (mycotoxin)，具有抗微生物的能力。2016 年 Paris 研究團隊在環境 *C. pelliculosa* (菌株：WA40、WA45 和 WA92) 的細胞壁萃取得到黴菌毒素，此黴菌毒素具有抗念珠菌血症白色念珠菌的能力，可被發展用來抑制白色念珠菌，以避免發生菌血症 [33]。另一間實驗室在 *C. pelliculosa* 的培養液中分離出的黴菌毒素，以 MALDI-TOF 質譜儀測出葡聚醣醇素，具有抑制 *C. mesorugosa* 生長的能力，但是對白色念珠菌、近平滑念珠菌以及 *C. krusei* 則沒有作用 [34]。*Candida pelliculosa* 具有高度抗黴菌的能力，可應用在生物科技上，因此，更深入探討的研究是必要的。在利用該菌株發展農業、工業之應用上，其製程與安全性也是很值得被關注。

八、*Candida pulcherrima* (新命名： *Metschnikowia pulcherrima*)

2012 年，Berkenzi 等人在因導管

引起的侵入性黴菌性菌血症的早產新生兒中發現此菌株，透過微生物學和分子分析（例如：間隔轉錄區 ITS 1 和 ITS 4 區域的片段定序）鑑定出此菌株，該患者因氟康唑治療不理想而改用脂質型兩性黴素 B（5 毫克 / 公斤 / 天）才痊癒 [35]。而後在 2016 年又有病例發表，一名患有呼吸窘迫症候群的早產新生兒，使用兩性黴素 B 及米卡芬淨的合併治療而治癒 [36]。同年，一名因 *C. pulcherrima* 引起的社區感染黴菌性菌血症事件中的 48 歲男性患者，利用 MALDI-TOF 質譜法進行鑑定感染源並使用氟康唑治療而得到不錯的治療成效 [37]。另外，在 2012-2017 年的相應研究中，收集 50 位因不同病因而住院的患者，其平均年齡為 58.96 歲，54% 為女性，分析分離出的念珠菌菌株，以白色念珠菌 (18/50; 36%) 為主，其他的非白色念珠菌的念珠菌種中 *C. pulcherrima* 佔 2% (1/50)，測試其抗黴菌藥物感受性發現大於 90% 的菌株對兩性黴素 B、伏立康唑以及棘白菌素類藥物仍具敏感性 [38]。2016 年也有文獻報導，收集自 107 位感染黴菌性菌血症病人的 109 株菌株中，59 例為非白色念珠菌的念珠菌種，其中有一例為 *C. pulcherrima*，而且 8.5% 的非白色念珠菌的念珠菌種對氟康唑具抗藥性 [39]。

2009 年，Türkel 等人對 *C. pulcherrima* 的抗菌活性進行了檢測，結果發現 *C. pulcherrima* 因為會產生

抗菌色素 - 紅色色素 (pulcherrimin)，因此對人類病原體大腸桿菌、白色念珠菌、近平滑念珠菌、*C. krusei* 及 *Trichosporon mucoides* 具有強烈的拮抗活性 [40]。

結 論

統計 1999 到 2018 年台灣黴菌抗藥性監測計畫中，收集自台灣各地區醫院的 6,227 株致病念珠菌菌株，綜合分析「罕見念珠菌感染之概況（上）及（下）」所介紹的 16 株罕見念珠菌菌株所佔總株數的比例，以 *C. guilliermondii* (0.55%)、*C. lusitaniae* (0.37%)、*C. norvegensis* (0.13%) 以及 *C. nivariensis* (0.13%) 為數最多，再者為 *C. famata* (0.08%)、*C. intermedia* (0.06%)、*C. rugosa* (0.05%)、*C. pararugosa* (0.02%)、*C. pelliculosa* (0.02%)、*C. lipolytica* (0.02%)，其他菌種如：*C. kefyri*、*C. inconspicua*、*C. africana*、*C. blankii* 及 *C. pulcherrima* 在收案期間沒有檢測出來。另外，*Candida bracarensis* 正在建立標準檢驗流程，因此目前 *C. bracarensis* 的盛行率尚待分析。此數據與 Kumar 等人發表於 2022 年，分析從 2011 到 2021 年的美國國家衛生研究院文獻資料庫中全球的罕見念珠菌菌株比例相較之下，台灣在地流行的罕見念珠菌菌株類型是有其獨特性的。

目前大多數罕見念珠菌缺乏正式的臨床鑑定方式，對於其抗黴菌藥物

的特性也不是很明瞭。在缺乏臨床資料下，錯誤的診斷、或是鑑定錯誤的狀況仍然層出不窮。有鑑於此，在罕見念珠菌種所造成的感染威脅中，如何正確的鑑定以及有效的治療是目前所要面臨的一大課題。由於新興的念珠菌種仍持續不斷地出現，因此定期監測並了解其發生頻率、地理分佈和對藥物的感受性是必要的。面對各種念珠菌種的瞬息變化，科學界和臨床界必須共同攜手合作，致力於發展出精準且有效率的鑑定方法，並且更進一步地改善其治療方針，以便在面對突如其來的大規模傳染疾病之下，能夠及時因應。

參考文獻

1. Kumar S, Kumar A, Roudbary M, et al: Overview on the Infections Related to Rare *Candida* Species. *Pathogens* 2022;11:963-1007.
2. Borman AM, Johnson EM: Name changes for fungi of medical importance, 2018 to 2019. *J Clin Microbiol* 2021;59:e01811-20.
3. Marcos-Zambrano LJ, Puig-Asensio M, Pérez-García F, et al: *Candida guilliermondii* Complex is characterized by high antifungal resistance but low mortality in 22 cases of Candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e00099-17.
4. Chen CY, Huang SY, Tang JL, et al: Clinical features of patients with infections caused by *Candida guilliermondii* and *Candida fermentati* and antifungal susceptibility of the isolates at a medical centre in Taiwan, 2001-10. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2632-5.
5. Romeo O, Criseo G: Molecular epidemiology of *Candida albicans* and its closely related yeasts *Candida dubliniensis* and *Candida africana*. *J Clin Microbiol* 2009;47:212-4.
6. Romeo O, Criseo G: *Candida africana* and its closest relatives. *Mycoses* 2011;54:475-86.
7. López-Soria LM, Bereciartua E, Santamaría M, et al: Primer caso de fungemia asociada a catéter por *Candida nivariensis* en la Península Ibérica [First case report of catheter-related fungemia by *Candida nivariensis* in the Iberian Peninsula]. *Rev Iberoam Micol* 2013;30:69-71.
8. Sikora M, Kuthan R, Piskorska-Malolepsza K, et al: Prevalence and antifungal susceptibility of the emerging fungal species, *Candida nivariensis*, Isolated in a teaching hospital in Poland. *Pol J Microbiol* 2019;68:303-8.
9. Shi Y, Zhu Y, Fan S, et al: Clinical characteristics and antifungal susceptibility of *Candida nivariensis* from vulvovaginal Candidiasis. *Gynecol Obstet Invest* 2020;85:88-93.
10. Arastehfar A, Daneshnia F, Salehi MR, et al: Molecular characterization and antifungal susceptibility testing of *Candida nivariensis* from blood samples - an Iranian multicentre study and a review of the literature. *J Med Microbiol* 2019;68:770-7.
11. Treviño-Rangel RJ, Espinosa-Pérez JF, Villanueva-Lozano H, et al: First report of *Candida bracarensis* in Mexico: hydrolytic enzymes and antifungal susceptibility pattern. *Folia Microbiol (Praha)* 2018;63:517-23.
12. Li J, Shan Y, Fan S, et al: Prevalence of *Candida nivariensis* and *Candida bracarensis* in vulvovaginal Candidiasis. *Mycopathologia* 2014;178:279-83.
13. Małek M, Mrowiec P, Klesiewicz K, et al: Prevalence of human pathogens of the clade Nakaseomyces in a culture collection-the first report on *Candida bracarensis* in Poland. *Folia Microbiol (Praha)* 2019;64:307-12.
14. Decat E, Van Mechelen E, Saerens B, et al: Rapid and accurate identification of isolates of *Candida* species by melting peak and melting curve analysis of the internally transcribed spacer region 2 fragment (ITS2-MCA). *Res Microbiol* 2013;164:110-7.
15. Cai S, Xu J, Shao Y, et al: Rapid identification of the *Candida glabrata* species complex by high-resolution melting curve analysis. *J Clin Lab Anal* 2020;34:e23226.
16. Enache-Angoulvant A, Guitard J, Grenouillet F, et al: Rapid discrimination between *Candida glabrata*, *Candida nivariensis*, and *Candida bracarensis* by use of a singleplex PCR. *J Clin Microbiol* 2011;49:3375-9.
17. Borman AM, Muller J, Walsh-Quantick J, et al: Fluconazole resistance in isolates of uncommon

- pathogenic yeast species from the United Kingdom. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63:e00211-19.
18. Morales-López S, Dudiuk C, Vivot W, et al: Phenotypic and molecular evaluation of echinocandin susceptibility of *Candida glabrata*, *Candida bracarensis*, and *Candida nivariensis* Strains Isolated during 30 Years in Argentina. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e00170-17.
 19. Moreira A, Silva S, Botelho C, et al: *Candida bracarensis*: Evaluation of virulence factors and its tolerance to amphotericin B and fluconazole. *mycopathologia* 2015;180:305-15.
 20. Buckley HR, van Uden N: Five new *Candida* species. *Mycopathologia* 1968;36:257-66.
 21. Nobrega de Almeida J Jr, Campos SV, Thomaz DY, et al: *Candida blankii*: an emergent opportunistic yeast with reduced susceptibility to antifungals. *Emerg Microbes Infect* 2018;7:24.
 22. Chowdhary A, Stielow JB, Upadhyaya G, et al: *Candida blankii*: an emerging yeast in an outbreak of fungaemia in neonates in Delhi, India. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:648.e5-8.
 23. Kollu VS, Kalagara PK, Islam S, et al: A report of *Candida blankii* fungemia and possible endocarditis in an immunocompetent individual and the review of literature. *Cureus* 2021;13(5):e14945.
 24. Pham TT, Dinh KV, Nguyen VD: Biodiversity and enzyme activity of marine fungi with 28 new records from the tropical coastal ecosystems in Vietnam. *Mycobiology* 2021;49:559-81.
 25. Hasejima N, Kamei K, Matsubayashi M, et al: The first case of bloodstream infection by *Candida intermedia* in Japan: the importance of molecular identification. *J Infect Chemother* 2011;17:555-8.
 26. Charsizadeh A, Mirhendi H, Nikmanesh B, et al: Microbial epidemiology of *Candida*emia in neonatal and paediatric intensive care units at the Children's Medical Center, Tehran. *Mycoses* 2018;61:22-9.
 27. Taj-Aldeen SJ, AbdulWahab A, Kolecka A, et al: Uncommon opportunistic yeast bloodstream infections from Qatar. *Med Mycol* 2014;52:552-6.
 28. Shirkhani S, Sepahvand A, Mirzaee M, et al: Phospholipase and proteinase activities of *Candida* spp. isolates from vulvovaginitis in Iran. *J Mycol Med* 2016;26:255-60.
 29. El-Latif Hesham A, Gupta VK, Singh BP: Use of PCR-denaturing gradient gel electrophoresis for the discrimination of *Candida* species isolated from natural habitats. *Microb Pathog* 2018;120:19-22.
 30. Rosario Medina I, Román Fuentes L, Batista Arteaga M, et al: Pigeons and their droppings as reservoirs of *Candida* and other zoonotic yeasts. *Rev Iberoam Micol* 2017;34:211-4.
 31. Yang Y, Wu W, Ding L, et al: Two different clones of *Candida pelliculosa* bloodstream infection in a tertiary neonatal intensive care unit. *J Infect Dev Ctries* 2021;15:870-6.
 32. Jung J, Moon YS, Yoo JA, et al: Investigation of a nosocomial outbreak of fungemia caused by *Candida pelliculosa* (*Pichia anomala*) in a Korean tertiary care center. *J Microbiol Immunol Infect* 2018;51:794-801.
 33. Paris AP, Persel C, Serafin CF, et al: Susceptibility of *Candida albicans* isolated from blood to wickerhamomyces anomalous Mycocins. *Curr Microbiol* 2016;73:878-84.
 34. Tay ST, Lim SL, Tan HW: Growth inhibition of *Candida* species by Wickerhamomyces anomalous mycocin and a lactone compound of Aureobasidium pullulans. *BMC Complement Altern Med* 2014;14:439.
 35. Bereczki L, Bartha N, Kocsubé S, et al: Fungaemia caused by *Candida pulcherrima*. *Med Mycol* 2012; 50:522-4.
 36. Mpakosi A, Siopi M, Falaina V, et al: Successful therapy of *Candida pulcherrima* fungemia in a premature newborn with liposomal amphotericin B and micafungin. *Med Mycol Case Rep* 2016;12:24-7.
 37. Deconinck L, Meybeck A, Pradier M, et al: Community acquired fungemia caused by *Candida pulcherrima*: diagnostic contribution of MALDI-TOF mass spectrometry. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016;15:14.
 38. Önal U, Metin DY, Karaca C, et al: Retrospective evaluation of candidemic patients among general surgery department in a tertiary care university hospital. *Turk J Surg* 2019;35:210-3.
 39. Marín Martínez EM, Aller García AI, Martín-Mazuelos E: Epidemiología, factores de riesgo y sensibilidad in vitro en candidemias por especies diferentes de *Candida albicans* [Epidemiology, risk factors and in vitro susceptibility in *Candida*emia due to non-*Candida albicans* species]. *Rev Iberoam Micol* 2016;33:248-52.
 40. Türkel S, Ener B: Isolation and characterization of new *Metschnikowia pulcherrima* strains as producers of the antimicrobial pigment pulcherrimin. *Z Naturforsch C J Biosci* 2009;64:405-10.