

# 如何戰勝黴菌

羅秀容

國家衛生研究院 臨床研究組

## 前言

目前估計有約 150 種黴菌對人類和動物有威脅 [1]。這些病原菌不但造成局部性的表皮感染，還會引起散播性的全身感染。此致病性的黴菌依型態可分為兩大類——菌絲型和酵母菌型。本篇係針對酵母菌型病原菌 (yeast pathogen) 做深入探討。

由於醫學的進步，各種先進醫療器材和藥物的使用，增加了因侵入性治療而產生的院內感染，並延長了免疫系統不全病患（如愛滋病患、接受化學治療或器官移植的病人、老年人、早產兒和糖尿病患）的壽命，再加上抗生素的濫用，使伺機性病原菌的感染人數大量地增加，因此黴菌感染在近年來已成為院內感染的主要病原菌之一。以美國為例，自 1989 年起，念珠菌 (*Candida*) 已升為院內感染的第四致病菌 [2,3]。在國內也不例外，台大醫院黴菌之感染個案佔院內感染數，由 1981 年的 1.8% 升為 1994 年的 15%；而且念珠菌自 1993 年起已為該院最常見的院內感染的致病原 [4,5]。因此，如何防治黴菌感染已是一個刻不容緩的課題。

『知己知彼，百戰百勝』，要打一場勝戰，首先我們必須了解黴菌在台灣分佈的情形，進而快速且正確地鑑定出病原菌；其次，分析台灣黴菌的特性，進而發展一套自體外測知抗黴菌藥物對黴菌最低抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 的方法，並將 MIC 值和體內臨床的治療反應達到良好的相關性，以利臨床醫師參考 MIC 值來開出最適當的處方。目前抗黴菌藥物並不多，而且副作用很大，更糟的是，抗藥性的致病菌隨著大量使用藥物而增加。為了發展更有效的抗黴菌藥物，我們在以分子生物學方法探討黴菌的致病因子外，還要了解黴菌的抗藥機制。因此，除了醫院的合作（提供臨床資料和菌株）和分子生物學家的研究外，我們還需要流行病學家的分析、決策單位擬定合適的措施和確切地執行。

## 探討台灣黴菌的分佈情形

為了阻止黴菌感染，首先必須了解黴菌在台灣的分佈情形。例如：台灣最主要的病原菌是那些、黴菌在不同檢體的分佈、不同黴菌在各種疾病所佔的比例；當然我們可以探討黴菌

分佈情形和醫院等級(醫學中心及區域醫院)的相關性,最後將所得結果和已發表的資料做比較,進而了解黴菌感染在台灣和在其他國家的異同處。為了達到這目的,首先我們必須要有病原菌,所幸大家都有共識---黴菌感染是一個有待解決的問題。因此,國家衛生研究院臨床研究組在短短兩個月內,順利地自國內22家醫院收集到660株酵母菌型病原菌。此次收集過程,使本人深深地體會到互助合作、相輔相成的重要性,也非常感謝各醫院的大力協助。

### 提高鑑定的正確率

在致病性黴菌中,念珠菌佔大部份。同屬(genus)不同種(species)的念珠菌對抗黴菌藥物的感受性不盡相同。Fluconazole和amphotericin B對一般的念珠菌有抑制的效果。然而,*Candida krusei*和*C. glabrata*對fluconazole有抗性的趨勢[6,7];相似地,amphotericin B對*C. lusitaniae*感染的治療失敗率亦較高[8]。有鑑於此,只鑑定到屬是不夠的。為了能有效地制止黴菌感染,我們必須發展一套既快速又簡單的方法將病原菌鑑定到種的程度。

大部份菌絲型病原菌是以型態的特性來鑑定。酵母菌型病原菌則可以型態和化學反應來鑑定。目前台灣用germ tube assay, API-20C, API-32C, cornmeal agar window test, assimilation method, mycotube method, VITEK-

YBC (yeast biochemical card)和CHROMagar test等方法來鑑定酵母菌型病原菌。只有*C. albicans*和*C. dubliniensis*在germ tube assay會長出發芽管[9]。而且,*C. albicans*是最常見的酵母菌型病原菌。因此,有效率的鑑定步驟是先分辨出*albicans*和non-*albicans*的菌株。所以,germ tube assay應是鑑定酵母菌型病原菌的第一步。長出發芽管的*C. albicans*和*C. dubliniensis*可以其它特性來鑑定。在germ tube assay不形成發芽管的病原菌可用其它方法鑑定。本人認為,沒有一個鑑定方法是完美的。除了應用多種方法外,還需要一位有經驗、細心的好醫檢師。因此,為了正確地鑑定出致病菌並將其消滅,醫院必須不吝惜地培訓好的醫檢師。

### 抗黴菌藥物

目前主要的抗黴菌藥物可分為三大類-polyenes、ergosterol biosynthesis inhibitors,和5-flucytosine。5-Flucytosine可抑制黴菌DNA和蛋白質的形成[10]。其他二類則是對ergosterol(麥角脂醇)有影響。Ergosterol是黴菌原形質膜(plasma membrane)的主要成份。Polyenes有amphotericin B和nystatin兩種藥。此類藥物是攻擊含有ergosterol的膜,進而造成細胞膜的損壞。Ergosterol biosynthesis inhibitors顧名思義是抑制ergosterol的合成,其中有fluconazole、itraconazole、ketoconazole、miconazole

和 voriconazole 等五種藥 [11]。但由於人體細胞的膽固醇 (Cholesterol) 和黴菌的 ergosterol 成份與結構是相似的，因此這些抗黴菌藥物會對人體造成極大的副作用。

### 體外測知 MIC 值和體內臨床治療的相關性

前面提到，不同種的念珠菌對抗黴菌藥物的感受性不同，即使是同一種念珠菌自不同病患分離出來，或同一病患但不同時期所分離的同種念株菌，其對抗黴菌藥物感受性也有所差別。而抗微生物製劑感受性試驗的目的，就在以實驗室的方法預測臨床治療的效果；也就是偵測致病菌對臨床使用之抗微生物藥劑的感受性，提供醫師參考。為了因應黴菌感染逐年增加的趨勢，National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 在 1982 年成立抗黴菌藥物敏感試驗次委員會 (Subcommittee for Antifungal Susceptibility Testing) 發展一個統一且合適的抗黴菌藥物敏感試驗。經過十年的研究，次委員會在 1992 年發表有關大量稀釋試驗法 (broth macrodilution method) 的初步資料 (M27-Proposed) 以供醫院參考。

1995 年，依據相關的研究成果和建議，除了原來的大量稀釋法，又添加了微量稀釋法 (broth microdilution method)，而且也開始對臨界點 (break-point) 有所制定，此版本為 M27-Tentative，最新一版 M27-Approved 於

1997 年發表，內容即提供了臨床判讀的 MIC 值 [12]。M27-A 版不會是最後一版，因為除了提供作為參考的抗黴菌藥物敏感試驗標準外，我們必須再研究及改進，使測出的 MIC 值能和臨床治療反應達到良好的相關性，唯有達到此目標，醫院才不會浪費人力、財力去得到一個沒有用的數值。

值得提出的是，MIC 值是用來參考而不是指標。以伺機型黴菌感染為例，大部分得到黴菌感染的人都有另一潛在的疾病，更何況 MIC 值只能代表黴菌特性之一，另外還有很多的因素可以影響抗黴菌藥物的療效，以病原菌而言，就有病原菌的型態、總數和病原菌的種類；以抗黴菌藥物而言，就有藥物的抗黴菌機制、在人體被吸收率、分佈到正確器官的機率和其安定性；最主要影響抗黴菌藥物的功效是寄主——我們：寄主的免疫功能、感染部位、外來導管、是否遵照醫師處方，適時適量地使用藥等因素 [13]。

### 發展新的抗黴菌藥

新的抗黴菌藥物的發展所受到最大限制是副作用。黴菌跟人體一樣是真核生物，會殺死黴菌的藥物對人體也有影響。Amphotericin B 是一種常使用的藥，雖然殺黴菌效果不錯，但是使用不方便 (只能注射)，且副作用也大。Amphotericin B 對人類而言毒性很強，病患使用此藥常有嘔吐或發燒的現象。Ergosterol biosynthesis

inhibitors 也有毒性，除了造成病患不舒服外，還有藥物交互作用，最令人頭痛的是---有些黴菌分別對已有的三類抗黴菌藥物有抗性。為了發展一種有效且好的新抗黴菌藥，我們必須以分子生物學方法來探討黴菌的致病因子。為了防止抗藥性的病原菌成為防治黴菌感染的阻力，我們也必須探討產生抗藥性的機制。唯有如此，我們才有好對策來阻止黴菌感染，因此本人認為，基礎科學研究與臨床應用科學應該相輔相成，齊頭並進。

### 參考文獻

1. Kwon-Chung KJ, Bennett, JE: Medical Mycology. Bethesda: Lea & Febiger, 1992.
2. 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.
3. 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.
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. 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.
6. Orozco AS, Higginbotham LM, Hitchcock CA, et al: Mechanism of fluconazole resistance in *Candida krusei*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 2645-9.
7. Piemonte P, Conte G, Flores C, et al: [Emergence of fluconazole-resistant infections by *Candida krusei* and *Candida glabrata* in neutropenic patients (letter)]. Rev Med Chil 1996; 124: 49.
8. Hadfield TL, Smith MB, Winn RE, et al: Mycoses caused by *Candida lusitanae*. Rev Infect Dis 1987; 9: 1006-1012.
9. Sullivan D, Coleman D: *Candida dubliniensis*: characteristics and identification. J Clin Microbiol 1998; 36: 329-34.
10. Vanden Bossche H, Marichal P, Odds FC: Molecular mechanisms of drug resistance in fungi. Trends Microbiol 1994; 2: 393-400.
11. Vanden Bossche H, Dromer F, Improvisi I, et al: Antifungal drug resistance in pathogenic fungi. Med Mycol 1998; 36 Suppl 1: 119-28.
12. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, et al: Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and candida infections. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the National Committee for Clinical Laboratory Standards [see comments]. Clin Infect Dis 1997; 24: 235-47.
13. White TC, Marr KA, Bowden RA: Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 382-402.