

# 需要更多關注的議題：中國大陸 引起菌尿症的熱帶念珠菌對氟康唑 (fluconazole) 具高抗藥性

【國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所台灣黴菌實驗中心  
徐偉棠 / 黃子恒 / 陳玉蓮 / 謝禮雲 / 曾國璽 / 蔡德君 / 羅秀容 摘評】

熱帶念珠菌 (*Candida tropicalis*) 在全球各地廣泛分佈，是繼白色念珠菌 (*Candida albicans*) 後，最常見的人體病原菌之一。由於現代醫療科技的進步，像是癌症化療、免疫治療與器官移植，越來越多侵入性治療在臨床上被使用，使侵入性黴菌感染的發病率增加。對生命構成威脅的侵入性感染，如念珠菌血症、黴菌性腦膜炎和其他內部器官感染，成為臨床上最受關注的問題。隨著侵入性黴菌疾病受到臨床上藥物的過度使用，導致菌株的抗藥性迅速提升，進一步加劇對公共衛生的威脅和挑戰。在中國大陸發現，引起侵入性黴菌感染之熱帶念珠菌，有高比率對唑類 (azole) 具有抗藥性。

近年來，因高風險族群不斷增加，導致念珠菌院內尿道感染增加。在中國大陸，對azole具有抗藥性熱帶念珠菌分離株頻繁在尿液樣本中被分離，但因大家比較關注侵入性黴菌

病，因此，在中國大陸念珠菌菌尿症分離菌株對抗黴菌藥劑具抗藥性卻尚未有充分紀錄。

此篇作者調查從2010到2021年期為12年約1400床位的北京朝陽醫院，引起侵入性與菌尿症的熱帶念珠菌分離株，研究所有具azole抗藥性菌株中 *ERG11* 的突變情形及提供抗氟康唑 (fluconazole) 熱帶念珠菌流行率，有助於未來病人照護和抗黴菌藥劑管理計劃的執行。

此研究重點在引起侵入性泌尿道感染的熱帶念珠菌。此12年間，從485位病人身上分離出519株熱帶念珠菌中，約有2/3是來自尿液 (69.9%; 363/519)，其餘是來自侵入性感染 (30.1%; 156/519)。侵入性樣本中最常見是腹水與支氣管肺泡灌洗液分別占8.3%。同時於尿液和侵入性樣本發現熱帶念珠菌佔5.2% (25/485)，其中72% (18/25) 來自加護病房。在菌尿症病人中，有42.3% 來自加護

病房，40.4% 來自一般病房，12.8% 來自急診及 4.5% 來自門診。此外，在菌尿症病人尿液樣本中 (22.4%，85/363)，也偵測到細菌病原菌。

根據「臨床與實驗室標準協會」(clinical and laboratory standards institutes, CLSI) 所公告之準則，採用臨床指標或流行病學臨界值來解釋試驗結果。以 azole 而言，有 16.5% (86/519) 分離株對 fluconazole 具抗藥性，其中有 91.9% (79/86) 同時對伏立康唑 (voriconazole) 也具抗藥性。其餘的 8.1% (7/86) 分離株對 voriconazole 為中度 (intermediate)。所幸的是，所有熱帶念珠菌中對棘白黴素與兩性黴素 B 呈現敏感性；只有偵測到一株對 5- 氟胞嘧啶 (5-flucytosine) 具抗藥性。

在菌尿症分離株中，對 fluconazole 具抗藥性為 19.0% (69/363)，顯著高於侵入性感染分離出的菌株 (10.9%，17/156)。在 2010-2011 的監測計畫中念珠菌菌尿症組分離株對 fluconazole 抗藥性率為 6.8%，2012-2013 上升至 29.5%；在 2010-2011 侵入性感染組分離株抗藥性率為 5.9%，2018-2019 年上升至 14.3%，2020-2021 年達到 17.2%。

此篇的調查研究中，共有 86 株 fluconazole 抗性菌株偵測到四個錯義突變 (missense mutations)，T374C (V125A)，A395T/W (Y132F)，C461T/Y (S154F)，和 T769C/Y (Y257H)。攜帶 A395T/W 和 C461T/Y 雙突變

的菌株是最常見突變模式。作者分析 A395T/W 突變在 *ERG11* 基因中的時間分布。2010-2011 年間，大部分 fluconazole 抗藥性的表型並不是因 A395T/W 突變。然而，在 2014 年後具 A395T/W 突變的菌株數量在抗藥性菌株中佔 87.5 ~ 100%。無論是同型合子或異型合子具有 A395T/W 突變的菌株皆具有高度 fluconazole 抗藥性。

根據全球多中心監測研究指出熱帶念珠菌在全球分離率約為 9%，在亞太地區高達 14%。侵入性熱帶念珠菌感染的死亡率可達 61 ~ 77.8%，較其他念珠菌屬菌種高。熱帶念珠菌具 azole 抗藥性成為重要的議題。其他先前報導，在中國大陸引起侵入性感染的熱帶念珠菌具 azole 抗藥性比率已達 31.8%，但在北京朝陽醫院 azole 抗藥性明顯低於全國監測數據，原因可能來自於地理差異和機構監測對於指導病人管理和抗黴菌管理計劃制定的不同。此篇研究指出引起菌尿症的熱帶念珠菌對 azole 藥物抗藥性達到令人擔憂的高盛行率，並且明顯高於侵入性感染的分離株。泌尿道為 azole 抗藥性熱帶念珠菌最有可能出現及傳播的部位。*ERG11* 的 A395T/W 突變是熱帶念珠菌產生 azole 抗藥性的主要機制。從 One Health 的角度來看，監測造成念珠菌菌尿症的念珠菌，並了解其 azole 抗藥性趨勢與抗藥機制作用，可以提供對臨床抗黴菌用藥的使用與治療方針

有幫助的資訊。

### 【譯者評】

我們團隊在 1999 年進行台灣黴菌抗藥性監測計畫 (Taiwan surveillance of antimicrobial resistance of yeasts, TSARY)，即發現熱帶念珠菌已上升為僅次於白色念珠菌引起感染的念珠菌菌種，且其對 fluconazole 抗藥性比率比其他菌種高 [2]。TSARY 2014 與 2018 兩期分析，從病人分離對 fluconazole 有抗藥性的熱帶念珠菌中，高於 90% 菌株的親緣相近，同屬於 clade 4。而且，這基因型的抗藥機制是大量表現具有突變的 *ERG11* [3]。這個監測結果顯示對 fluconazole 有抗藥性的熱帶念珠菌基因型 clade 4 已經適應台灣環境，慢慢擴散。最近，也發表從超商水果表面分離到 clade 4 基因型對

fluconazole 有抗藥性的熱帶念珠菌。此外，這種基因型抗藥菌株除了中國大陸外，也在新加坡和澳洲分離的菌株中偵測到。如何阻斷此基因型抗藥菌株持續擴散，是一個不容忽視的議題，也需要更多團隊進行研究和討論。

### 參考文獻

1. Fan X, Tsui CKM, Chen X, et al: High prevalence of fluconazole resistant *Candida tropicalis* among candiduria samples in China: An ignored matter of concern. *Front Microbiol* 2023;14:1125241.
2. Yang YL, Ho YA, Cheng HH, et al: Susceptibilities of *Candida* species to amphotericin B and fluconazole: the emergence of fluconazole resistance in *Candida tropicalis*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25:60-4.
3. 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.