

念珠菌菌血症臨床處置的新進展

吳綺容 李欣純* 柯文謙*

國立成功大學醫學院附設醫院 感染科

*國立成功大學醫學院醫學系 內科學科

摘要

近年來，由於免疫功能有缺陷的病人族群（如血液腫瘤，器官移植，接受免疫抑制劑或化學治療，愛滋病等）的增加，及重症醫學的進步（如血液透析，全靜脈營養，中央靜脈導管置放等），念珠菌菌血症（candidemia）在世界各醫院逐年增加。其中菌種仍以白色念珠菌佔半數以上。念珠菌菌血症有相當高的死亡率。臨床上診斷念珠菌菌血症主要是靠血液培養。但是全身性念珠菌感染的血液培養陽性率不高，所以需要有高度的警覺性，配合臨床上的各種徵象，如念珠菌眼內炎，皮膚紅疹等幫助臨床的判斷。所有念珠菌菌血症病人皆須接受全身性抗黴菌藥物治療是目前醫學界的共識。全身性抗黴菌藥物主要含兩大類：polyene 類（如 amphotericin B）和 triazoles 類（如 fluconazole）。抗菌藥物的使用，則要依據病人的疾病嚴重度，念珠菌的藥物感受性而做選擇。這兩年，新上市的 caspofungin（屬 echinocandin 類），及 voriconazole（屬 triazoles 類），抗菌範圍較 fluconazole 廣，毒性較傳統的 amphotericin B 來的低，提供了更安全有效的抗黴菌藥物選擇。此外，由於最近於分子生物學的快速發展，聚合酉每鏈鎖反應（PCR）技術可運用在臨床早期診斷念珠菌菌血症。隨著分子生物技術的進步，及各種新藥的陸續研發，全身性抗黴菌感染的治療將進入新的紀元。

關鍵詞：念珠菌菌血症（Candidemia）

全身性抗黴菌藥物治療（Systemic antifungal therapy）

前言

近數十年來，由於免疫功能有缺陷病人族群（如血液腫瘤，器官移植，接受免疫抑制劑或化學治療，愛滋病等）的增加，及重症醫學的進步（如血液透新，全靜脈營養，中央靜脈導管置放等），念珠菌菌血症（candidemia）在世界各醫院逐年增加。念珠菌菌血症有相當高的併發症及死亡率，在臨床上是重要的課題。本文將針對念珠菌菌血症的流行病學，致病機轉，診斷，臨床表現及治療，新藥的發展，中央靜脈導管的處理做一系列的整理以供大家參考。

微生物學

念珠菌屬（Candida species）是一種伺機性的致病菌，在環境中到處存在，大氣中，

土壤，衣服，到溫血動物或人類身上都可見它的蹤跡。種類至少超過 150 種以上。它的型態可分為絲狀的菌絲體（*hyphae*, *pseudophyphae*）及球狀的芽孢體（*conidia*）。不過，例外的是，*Candida glabrata* 只有芽孢體，而不會形成菌絲體，所以在之前另外被歸為 *Torulopsis* 屬。菌絲體和芽孢體兩種型態都會在人類的免疫力降低時，入侵人體而致病。在人類，從輕微的表皮或黏膜感染到致命的全身性侵入性念珠菌感染都可能出現。常見的人類致病菌種包括 *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae*, *Candida dubliniensis*。其中又以前五種為最常見。

實驗室診斷

一·顯微鏡檢：念珠菌為格蘭氏陽性染色。在嚴重黴菌血症，有時可在血液抹片見到格蘭氏陽性菌體。

二·血液培養：利用自動化 BACTEC system，做血液培養。*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* 約三天之內會長出，而 *C. glabrata* 和 *C. krusei* 則需要更長的時間才會長出。通常要兩個星期都沒有長出念珠菌，才算血液培養為陰性。之後再依據長出菌落的型態，菌絲，芽孢，生化反應來分辨菌種。

三·聚合酉每鏈鎖反應（PCR）：針對真菌類的 18S rDNA 序列設計引子（*primer*），將此特定的 DNA 序列數量放大到數千倍至數百萬倍以上，可用此方法來偵測及鑑定念珠菌種。此種聚合酉每鏈鎖反應的方法，已被運用在嗜中性球低下發燒的病人，早期偵測念珠菌血症的存在 1。

四·脈衝式電泳分析法（*pulse-field gel electrophoresis*）：利用限制酉每將念珠菌 DNA 加以切割，然後將其以電泳分離。經過切割後產生的片段 DNA 分子量不同，所以在電泳上會產生不同位置，因此可利用細胞內染色體的限制酉每片段型態做菌種區分。

五·DNA 雜交法（*DNA hybridization*）：選擇特異性的 DNA 片段為探針，利用雙股 DNA 結合的特性來偵測及鑑定菌種。上述第 4，5 種方法，常用在分析念珠菌菌種基因相關性，做菌種流行病學分析。

念珠菌血症流行病學

臺大醫院自 1987 年起，念珠菌血症發生率逐年增加，直到 2000 年，平均每一萬個出院病人，會出現 28 個念珠菌血症個案 2。成大醫院 2000 年的院內感染控制監視資料也顯示，每一萬個出院病人，有 17 個念珠菌血症個案。在菌種方面，1991 年 *fluconazole* 在台灣上市後，臺大醫院每年使用量節節上升，但仍以白色念珠菌佔半數以上 2。分析成大醫院在 1996 和 2000 年之間，念珠菌血症的菌種比率，由高而低依序是 *C. albicans* (55.4%)，*C. tropicalis*

(24%)，*C. parapsilosis* (13.3%)，*C. glabrata*

(4.7%)，而其他的念珠菌種僅佔 3%。

致病機轉

要造成念珠菌血症要經過三個步驟。第一，先有念珠菌的增生：包括內源性（如病人自身皮膚，腸道增生）及外源性（如環境中的靜脈注射液，呼吸器等）的增生。第二，病人的皮膚或黏膜有缺陷：已增生的念珠菌會趁機而入。第三，病人的免

疫功能降低：T 細胞可防止念珠菌在表皮增生及侵犯，而吞噬細胞（phagocytes）可阻止深層的侵犯及血行感染，也因此念珠菌菌血症，常可見於嗜中性球低下的病人身上。

感染源是外源性，還是以內源性為主呢？臺大醫院陳宜君醫師，針對院內加護病房 342 位病人，每個星期進行痰液，尿液，口咽部的培養，偵測念珠菌感染的情形。發現在 60.8% 病人身上可培養出念珠菌，但最後有念珠菌感染而需要抗黴菌藥物治療的病人約佔四分之一

(25.5%)。再用電泳分析念珠菌的菌種（karyotype）發現，同一個病人身上不同處的念珠菌，其 karyotype 是相同的。而不同病人間的念珠菌 karyotype 則不相同。而且在所有菌種中，並沒有佔多數的主要菌種。由此推論，我們所擔心的病人病人之間，或病人醫護人員間的交互傳染所佔的角色並不大；念珠菌的感染源，主要是由病人自身而來 3。

過去，念珠菌菌血症內源性感染的來源主要被認為來自皮膚或腸道兩者。不過，近來的看法，認為腸道才是主要的菌血症來源 4。例如在嗜中性球低下的病人常可見腸道念珠菌的增生及腸壁血管的侵犯。腸道是菌血症來源的觀念符合柯霍氏假說。相反的，皮膚是菌血症來源的觀念，依現有的研究，並不能完全符合柯霍氏假說。但要特別提出來的是，若是血液中培養出的菌種是 *C. parapsilosis*，則要考慮是和中央靜脈導管相關的感染。因為 *C. parapsilosis* 是皮膚上常見的菌種，在高濃度的葡萄糖溶液中容易繁殖，在被污染的全靜脈營養液中最常見的污染菌種，且容易形成生物膜（biofilm）而附著在外來物中（prosthetic material）5。

危險因子 (risk factors)

念珠菌菌血症的危險因子，包括病人本身的疾病及易罹病因子兩部分，見表一。本身疾病部分包括各種原因所造成的免疫功能低下；皮膚或腸道黏膜缺損，如燒傷病人，腹部開刀；身體念珠菌增生增多等等。易罹病因子包括中央靜脈導管置入，全靜脈營養（導致腸道黏膜絨毛萎縮及中央靜脈導管的置入），長期使用廣效性抗生素（造成腸道菌種改變）等等。

臨床表現

念珠菌菌血症的臨床表現可以分為三種。第一，突然的發燒，寒顫，呼吸過速，心搏過速，低血壓，類似細菌性敗血症。第二，病程較緩和，微燒，病人沒有太大的不舒服。第三，病人的病情逐漸惡化，伴隨發燒或沒有發燒都有可能。成大醫院分析 37 個念珠菌菌血症病人的臨床初始表現，以第一種最多，包括發燒（96.7%），白血球過多（91.7%），心搏過速（83.8%），呼吸過速（66.7%）6。這些表現和細菌性敗血症不易區分，最主要的區分要靠血液培養。有研究指出，即使是嚴重的瀰漫性全身性侵入性念珠菌感染，血液培養陽性率只有百分之二十五到六十。所以，全身性念珠菌感染的診斷需要有相當的臨床警覺性。有一些病徵可以幫助我們臨床上懷疑病人可能有全身性念珠菌感染。第一是念珠菌眼內炎。念珠菌容易經血流至眼球造成眼球的感染。最常侵犯的地方是脈絡膜視網膜，造成脈絡膜視網膜炎（chorioretinitis），以眼

底鏡檢查可見白色絨毛狀的病變。若更往前侵犯玻璃體 (vitreous body)，則造成念珠菌眼內炎 (candida endophthalmitis)。在念珠菌菌血症，眼底病變發生率依各家定義的嚴謹度不同，從 9% 7 到 37% 8 都有人報告。眼內炎有可能是念珠菌菌血症的第一個病徵，也有可能在發現菌血症的兩個星期後發生。所以有學者建議在發現菌血症初期及兩個星期之後，要接受眼底檢查，以做為治療的參考。若有眼底侵犯，治療時間要延長，若治療無效，還需眼內藥物注射。第二是皮膚的表現，可見皮膚紅疹，為一些非特異性的粉紅色小節 (pink nodules)，有時類似藥物疹。發生率在國外為 10-15%，成大醫院為百分之 13.5% 6。綜合上述，臨床上要診斷全身性念珠菌感染，除了確定診斷的血液培養外，要有高度的臨床警覺性。包括評估病人有無危險因子。身體檢查方面要特別注意中央靜脈導管有無紅腫，有無皮膚紅疹。眼底檢查也是建議的項目。

在念珠菌菌血症死亡率方面，Wenzel 報告死亡率為 57%，其中歸因於念珠菌菌血症為 38% 9。臺大醫院分析院內念珠菌菌血症病人，死亡率為 59.3% 2 成大醫院分析急性腎衰竭的病人中，有念珠菌菌血症病人死亡率遠較無黴菌血症病人死亡率高 (71% vs 39.2%, $P < 0.001$) 6。而最近分析各種致病菌對死亡率的影響，發現念珠菌是唯一一種會獨立影響死亡率的致病菌 10。由上述的資料，可見念珠菌菌血症在臨床上是一個很重要的課題。

治療

念珠菌菌血症的治療分為非藥物治療及藥物治療兩部分。所有念珠菌菌血症的病人都需要接受藥物治療是現今的共識，因為若不治療會有極高的死亡率，日後會有併發症出現，如眼內炎，慢性瀰漫性念珠菌感染 (如 hepatosplenic candidiasis)。在非藥物治療方面，病患之潛在疾病無法在短時間內改變，而易罹病因子的減少，如中央靜脈導管的移除或置換，減少全靜脈營養的使用等，則是我們可以矯正的部分。

在藥物治療部分，最早上市的是 1956 年的 amphotericin B，注射時會有副作用 (如發燒，寒顫，低血壓) 及腎毒性。1990 年 fluconazole 上市，大大減少注射時的副作用及腎毒性。1995 至 1997 年，發展出脂化的 amphotericin B，如 liposomal amphotericin B (Ambisome)，同樣降低了 amphotericin B 的副作用及腎毒性。新的抗黴菌藥物也陸續發展上市中，包括 2001 年上市的 caspofungin，及 2002 年上市的 voriconazole。抗黴菌藥物作用位置及機轉見表二。

依念珠菌種對抗黴菌藥物的感受性 (susceptibility) 可將其分為幾類，如表三。

Fluconazole 及 amphotericin B 對 *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* 都有效。*C. glabrata* 對 fluconazole 的感受性則介於有抗藥性及有感受性但和劑量相關 (即需較高的劑量) 之間。*C. krusei* 先天即對 fluconazole 有內在抗藥性 (intrinsic resistance)，需要以 amphotericin B 治療。*C. lusitanae* 則對 amphotericin B 可能有抗藥性，對 fluconazole 則是有感受性。臨床上，在治療念珠菌菌血症時除了要依據菌種一般的感受性而選擇藥物之外，也要依據實際培養結果的感受性隨時做調整。

在治療念珠菌菌血症，臨床上可以分為幾個層次。第一，預防療法 (prophylactic treatment)。第二，經驗療法 (empirical treatment)。第三，確定治療 (definite

treatment)。第四，先發治療(preemptive treatment)，這是較新的觀念，介於 empirical treatment 和 definite treatment 之間。利用一些診斷工具的輔助，如 PCR，早期偵測念珠菌血行感染的證據，早期治療。這些證據雖不如血液培養的確定性，但卻可將 empirical treatment 的病人範圍縮小，減少不必要的抗黴菌藥物的暴露。以下，依各種情況做說明。

一、確定療法 (definite treatment)：

雖然 fluconazole 副作用低，自 1990 年上市以來，逐漸取代 amphotericin B，作為抗念珠菌的第一線藥物。但 amphotericin B 屬殺菌性(fungicidal)藥物，fluconazole 則是抑菌性(fungistatic) 藥物。Fluconazole 是否真的和 amphotericin B 療效相當？Rex 等人在 1994 年新英格蘭醫學雜誌發表一篇重要之臨床研究結果¹¹，他們針對非嗜中性球低下 (ANC>500/mm³) 的念珠菌菌血症病人，隨機分配為 fluconazole 及 amphotericin B 治療兩組，結果兩組病人治癒率是相當的。在嗜中性血球低下的病人中，也有臨床分析報告指出 fluconazole 和 amphotericin B 有相等治療效果¹²⁻¹⁴。不過以上的這些報告，其中感染 *C. glabrata* 或 *C. krusei* 的病人數很少，不能做有意義的統計分析，無法將上述的結果應用在這類病人身上。所以在 2000 年美國發表的念珠菌感染治療準則¹⁵提到，念珠菌血行感染治療藥物選擇，要依據病情嚴重程度，感染菌種而做決定。就病情而言，若病情嚴重，要以 amphotericin B 治療。若病情穩定，則以 fluconazole 治療即可。就菌種而言，若是 *C. albicans*，*C. tropicalis*，*C. parapsilosis* 感染，選擇 fluconazole (6 mg/kg/day) 或 amphotericin B (0.6 mg/kg/day) 皆可。若為 *C. glabrata* 感染，選擇 amphotericin B (≥ 0.7 mg/kg/day)，或是病情穩定的病人可用高劑量的 fluconazole (12mg/kg/day)。若為 *C. krusei*，則要使用更高劑量的 amphotericin B (≥ 1 mg/kg/day)。治療時間，藥物要用到從最後一套陽性血液培養算起再加上十四天，同時所有的感染症狀皆消失為止。

二、經驗療法 (empirical treatment)：

由於念珠菌菌血症的血液培養陽性率不高，臨床懷疑黴菌感染，則會使用。主要用於兩個族群：重症或嗜中性球低下病人。在重症的病人方面，臨床上有些線索會提醒我們有可能是黴菌感染，除了上述所提的危險因子外，包括下列：使用了有效足量的抗生素，病情仍逐漸變差，持續發燒；身上有兩處以上部位的念珠菌增生；化膿性靜脈炎，但血液一直沒有培養出細菌；眼底檢查有念珠菌眼內炎或脈絡膜炎；沒有使用導尿管，尿液仍培養出念珠菌（即懷疑念珠菌全身感染併腎臟侵犯）等等。有這些狀況，可考慮開始使用抗黴菌藥物。在嗜中性血球低下病人方面，有研究指出，經一個星期抗生素治療仍持續發燒的病人中，約有三分之一病人有全身性的黴菌感染。所以在 2002 年美國嗜中性球低下發燒治療準則¹⁶提到，若經過五天適當且足量抗生素治療仍然發燒，則要考慮黴菌感染，需開始給予抗黴菌藥物治療。而 fluconazole 和 amphotericin B 都可使用，療效相當。但在一些狀況，則是建議使用 amphotericin B 為第一線治療，這些情形包括可能有 *Aspergillus* 的感染及對 fluconazole 有抗藥性的念

珠菌（*C. glabrata* 或 *C. krusei*）感染，例如病人有懷疑與 *Aspergillus* 相關的鼻竇炎症狀或胸部 X 光感染情形，身上任一部位培養出 *Aspergillus*，之前已經使用 fluconazole 預防性治療，或當地常見 *Aspergillus* 或 *C. glabrata*，*C. krusei* 感染，都建議第一線使用 amphotericin B 治療。

三、預防療法（prophylactic treatment）：

Goodman 等人在 1992 年新英格蘭醫學雜誌中指出 17，骨髓移植病人在骨髓移植一開始接受免疫抑制即給予每天口服 400mg fluconazole 使用直到嗜中性球大於 1,000/mm³，追蹤至五十天，發現使用 fluconazole 組的病人出現全身性或表淺性的念珠菌感染比例，都少於服用安慰劑之對照組。Marr 等人 18 也報告接受異體骨髓移植病人，從移植之初每天口服 400mg fluconazole，總共使用七十五天，追蹤兩年。使用 fluconazole 的病人較不會有侵入性念珠菌感染發生；追蹤至八年，也有較高的存活率。可見在骨髓移植病人預防性使用 fluconazole，有長期保護效果。因此在 2000 年美國數個學術機構都建議：在骨髓移植病人從移植一開始，每天使用 400mg fluconazole，一直使用到移入造血細胞在骨髓成功生長為止，可有效預防念珠菌感染。不過，在一般嗜中性球低下，非骨髓移植族群，目前不建議常規使用 fluconazole 預防。

四、先發療法（preemptive treatment）：

成大醫院小兒腫瘤科 1，在嗜中性球低下病人發燒時，同時做血液培養及黴菌 PCR 檢測（引子為黴菌的 18S rRNA，可偵測 *Aspergillus* 及 *Candida*）。約兩三天之後再追蹤第二套血液的 PCR。若是兩套 PCR 都是陽性的，則開始給予抗黴菌藥物治療。結果在三十一個 PCR 陽性的病人中，最後證實有二十九位病人有黴菌感染，全部都是念珠菌感染。而所有 PCR 陰性病人，最後證實都沒有黴菌感染。而 PCR 的使用比傳統血液培養約可早一至八天得知結果。因此 PCR 方法，可早期診斷，早期治療念珠菌血症，降低併發症及死亡率，也可將抗黴菌藥物治療用在有可能感染的病人，減少不必要的藥物使用及其副作用，而減少抗藥性問題。

新藥發展

現有抗黴菌藥物有一些限制，如 amphotericin B 毒性高，fluconazole 抗菌範圍不廣。所以陸續有許多新的抗黴菌藥物製造。本文主要提出 caspofungin 及 voriconazole 做介紹。

一、Caspofungin

Caspofungin 是 echinocandin 類藥物，靜脈注射投予。抑制細胞壁上的 β -1,3-glucan 合成酉每，抑制細胞壁 glucan 合成，破壞細胞壁結構，造成細胞溶解死亡。抗菌範圍包括 *Aspergillus* 及 *Candida* spp.（包括對 fluconazole 有抗性的 *C. glabrata* 及 *C. krusei*）。2001 年在美國已上市，無明顯副作用。新英格蘭醫學雜誌 2002 年也指出 19，amphotericin B 和 caspofungin 在治療侵犯性念珠菌感染效果相當。美國食品藥

物管理局 (FDA) 也已通過 caspofungin 可以用在 amphotericin B 無效的侵犯性 *Aspergillus* 感染。不過藥價昂貴，單日藥費約需壹萬元。國內衛生署已於 2002 年七月通過在台上市。

二、Voriconazole

Voriconazole 是 triazole 類的藥物，口服及靜脈注射皆有。作用在細胞膜上 CYP450 dependent 14α -sterol demethylase，抑制 ergosterol 合成，改變細胞膜，抑制細胞成長。抗菌範圍包括 *Aspergillus* 及 *Candida* spp. (包括對 fluconazole 有抗性的 *C. glabrata* 及 *C. krusei*)。2002 年美國 FDA 已通過。藥物副作用方面，除了會有短暫可逆性視覺障礙外，會與同樣經由 CYP450 代謝藥物產生副作用，如 rifampin, isoniazid, phenytoin 等。少數病人會有輕微肝功能指數上升的情形。2002 年新英格蘭醫學雜誌報告一個大型隨機臨床試驗 20，顯示 voriconazole 和脂化 amphotericin B 在治療嗜中性球低下發燒病人，效果相當。另外對於 invasive aspergillosis 治療，也優於 amphotericin B 21。國內衛生署已於 2003 年一月通過在台上市。

以上這兩個藥物的上市，突破了原本抗黴菌藥物的限制，提供更多有效且安全的選擇。未來若藥物價錢的問題能解決，更是醫界及病人的一大福音。

中心靜脈導管的處理念珠菌菌血症病人，是否身上的中心靜脈導管一定要拔除，仍未有定論。大部分的學者傾向將其拔除，可以較有效的控制菌血症，且有較好的預後。在 2001 年血管內留置導管相關之感染治療準則中提到 22，只要是和中央靜脈導管相關的念珠菌菌血症，導管一定要移除。臨床上懷疑為導管相關的線索包括血液培養為 *C. parapsilosis*；從導管抽出的血液培養菌落數為從週邊血液的五倍以上；沒有嗜中性球低下，且沒有其它可能的感染源；病人經由中心靜脈導管接受全靜脈營養注射；對抗黴菌藥物治療無效的持續性念珠菌菌血症。不過，臨床上實際執行確有困難，包括不易判斷菌血症是否直接與導管相關；大部分病人的菌血症來源為腸胃道；病人本身也常有血小板低下或呼吸衰竭的情形，拔除並重新置換導管有危險性存在；有些為植入性中心靜脈導管，醫療費用昂貴。

Nucci 23 審閱有關念珠菌菌血症，導管，和相關預後的文章發現：並沒有一個大型，前瞻性，隨機性臨床試驗，可以解答這個問題。同時，已發表的文章，對移除中心導管是否可以增加存活率，也沒有一致的結果，有些認為有幫助，有些認為沒有幫助。所以作者提出一個念珠菌菌血症中央靜脈導管處理原則，主要針對下幾點而考慮處理方向：病人是否需要中心靜脈導管；重新置放導管是否容易；要移除的導管是否為植入性等作考量。中央靜脈導管若不需要則移除；若病人需要中央靜脈導管，且重新放置導管為安全的，要移除的不是植入型導管，則移除原導管後重新放置；若不易安全置換，或要移除的導管為植入型，則檢視有無下列建議拔除導管的情形。建議拔除導管的情形包括：無法解釋的血行不穩定；在使用有效且足量抗黴菌藥物七十二小時之後臨床上仍未改善，或持續有黴菌血症；有心內膜炎或敗血性栓塞性靜脈炎；植入區感染 (pocket infection) 或出現蜂窩性組織炎；病人預期還可以存活一段時間等。

結論

念珠菌菌血症病人有逐年增加趨勢，在臨床上要提高警覺性，熟悉其危險因子及臨床表徵。治療藥物選擇，依據病情嚴重程度及菌種藥物感受性而定。近來，已發展新的診斷工具如 PCR，可較血液培養更早期偵測到念珠菌菌血症存在，有助於早期治療，縮小經驗治療範圍。新藥發展，如國內衛生署已通過 caspofungin 及 voriconazole，帶給臨床治療更安全更有效的抗黴菌選擇。中心靜脈導管處理，則依病人個別狀況處理。未來在診斷工具的不斷進步及新藥的陸續研發，念珠菌菌血症及全身性侵犯性念珠菌感染將能獲得更完善的治療。

參考文獻

- 1.Lin MT, Lu HC, Chen WL. Improving efficacy of antifungal therapy by polymerase chain reaction based strategy among febrile patients with neutropenia and cancer. *Clin Infect Dis* 2001; 35: 1621-27.
- 2.Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Stable susceptibility of *Candida* blood isolates to fluconazole despite increasing use during the past 10 years. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 71-7.
- 3.Chen YC, Chang SC, Tai HM, Hsueh PR, Luh KT. Molecular epidemiology of *Candida* colonizing critical ill patients in intensive care units. *J Formos Med Assoc* 2001; 100: 791-97.
- 4.Nucci M, Anaissie E. Revising the source of candidemia: skin or gut ? *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1959-67.
- 5.Weems JJ, Jr. *Candida parapsilosis*: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestation, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 756-66.
- 6.Sung JM, Ko WC, Huang JJ. Candidemia in patients with dialysis –dependent acute renal failure: etiology, predisposing and prognostic factors. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2348-56.
- 7.Donahue SP, Greven CM, Jeffrey J, et al. Intraocular candidiasis in patients with candidemia. *Ophthalmology* 1994; 101: 1302-9.
- 8.Parke DW II, Jones DB, Gentry LO. Endogenous endophthalmitis among patients with candidemia. *Ophthalmology* 1982; 89: 789-96.
- 9.Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1531-4.
- 10.Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial blood stream infections: a 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1068-78.
- 11.Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin-B for the treatment of candidemia in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 1994; 331: 1325-30.
- 12.Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, et al. Management of invasive candidal

infections: results of prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 964-72.

13. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, et al. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000; 108: 282-9.

14. Nguyen MH, Peacock JE, Tanner DC, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2429-35.

15. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guideline for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-78.

16. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.

17. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infection in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1991; 326: 845-51.

18. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis –related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000; 96: 2055-61.

19. Mora-Duarte J, Betts R, Rostein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J M* 2002; 347: 2020-9.

20. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 225-33.

21. Herbrecht R, Denning DW, Paterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15.

22. Mermel LA, Farr BM, Sherentz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1249-72.

23. Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia ? An evidence –based review. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 591-9.

24. Sofia P, Thomas FP. Antifungal resistance in pathogenic fungi. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1073-80.

25. Dignani MC, Solomkin JS, Anaissie EJ, Candida. Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA. *Clinical Mycology*. 1st ed. Philadelphia: PA, Churchill Livingstone; 2003; 205.

26. Revankar SG, Graybill JR. Antifungal therapy. Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA. *Clinical Mycology*. 1st ed. Philadelphia: PA, Churchill Livingstone; 2003; 157-94.

Chi-Jung Wu, Hsin-Chun Lee*, and Wen-Chien Ko*

Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Hospital,

*Department of Medicine, National Cheng Kung University Hospital,
College of Medicine

The overall incidence of candidemia has increased persistently worldwide during the second half of the 20th century. This increase is the consequence of larger immunocompromised population resulting from their underlying disease, or from their immunosuppressive treatment or intensive care, such as total parenteral nutrition, and central venous catheter placement. The overall mortality of patients with candidemia is high. However, the yield rate of positive blood cultures for candidemia is less than 50%, even in patients with severe neutropenia or immunosuppression, in whom disseminated candidiasis is strongly suspected. Therefore, highly clinical suspicion in identifying patients in high risky groups is needed to guide empirical therapy. All candidemic patients should be treated and the delay in or lack of effective treatment is associated with a grave outcome. In clinical management of patients with candidemia, antifungal agents are used according to the severity of the disease and the causative *Candida* species. In addition to fluconazole and amphotericin B, the newly developed agents, such as voriconazole and caspofungin, both demonstrate a promising therapeutic efficacy. Whereas, the consensus about the fate of CVC in candidemia patients has not been achieved yet. PCR-based diagnostic strategy, which makes early diagnosis of candidemia possible, may be a new tool for preemptive therapy in febrile neutropenic patients. (J Intern Med Taiwan 2003; 14: 224-231)

表一：念珠菌菌血症的危險因子 26

本身潛在疾病	易罹病因子
免疫抑制或功能不全	接受全靜脈營養
血液腫瘤疾病	中央靜脈導管置放
嗜中性球低下	長期使用廣效性的抗生素
移植病人	呼吸器的使用
接受腹部手術	其他侵襲性加護治療
嚴重燙傷	

表二：抗黴菌藥物作用機轉 25

藥品種類	藥物 (上市時間)	作用位置	作用機轉
Nucleoside analogue	Flucytosine (1972)	細胞核	抗代謝產物 (antimetabolite)
Polyene	AmphotericinB (1958) Lipid formulation amphotericin B (1995)	細胞膜	結合在細胞膜的 ergosterol 上，造成細胞膜的破壞，進而導致細胞死亡。
Azoles	Iatroconazole (1972) Fluconazole (1990) Voriconazole (2002)	細胞膜	抑制細胞膜成分 ergosterol 合成所需的 CYP450 酵素，減少 ergosterol 合成而改變細胞膜。
Echinocandin	Caspofungin (2001)	細胞壁	抑制細胞壁上的 β -1,3-glucan 合成酶，進而減少細胞壁主成分 β -1,3-glucan 的生成；破壞細胞壁結構，造成細胞壁的溶解。

表三：念珠菌種對抗黴菌藥物的感受性 24

菌種	Amphotericin B	Fluconazole
<i>C. albicans</i>	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S
<i>C. glabrata</i>	S-I	SDD to R
<i>C. krusei</i>	S-I	R
<i>C. lusitanae</i>	S-R	S

註: S: susceptible; I: intermediate; R: resistant;
S-DD: susceptible, but dose-dependent.