

國立臺灣大學醫學院臨床藥學研究所

碩士論文

Graduate Institute of Clinical Pharmacy

College of Medicine

National Taiwan University

Master Thesis

某醫學中心治療 *Candida tropicalis* 菌血症之

抗黴菌藥品處方型態及療效分析

*Candida tropicalis* fungemia: prescribing patterns of antifungal  
therapy and clinical outcomes in a medical center



林欣怡

Hsin-Yi Lin

指導教授：沈麗娟 副教授

林淑文 講師

Advisor: Li-Jiuan Shen, Ph.D.

Shu-Wen Lin, M.S., Pharm. D.

中華民國 101 年 7 月

July, 2012

國立臺灣大學碩士學位論文  
口試委員會審定書

某醫學中心治療 *C. tropicalis* 菌血症之  
抗黴菌藥品處方型態及療效分析

*Candida tropicalis* fungemia: prescribing patterns  
of antifungal therapy and clinical outcomes in a  
medical center

本論文係林欣怡君 (r99451009) 在國立臺灣大學臨床藥  
學研究所完成之碩士學位論文，於民國一百零一年七月二十  
日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明。

口試委員：

林浚文 沈震明 (簽名)

(指導教授)

林慧玲

陳寧

蕭斐元

系主任、所長： 林慧玲 (簽名)

## 致謝

從碩一的跌跌撞撞，到臨床去實習，一路到碩二面對論文、抄病歷、跑 SAS，到了現在提筆寫下致謝，感覺有點不敢相信，想不到我也可以走到這一天。

首先最要感謝的人是淑文老師，帶領我進入原本不很熟悉的領域，不厭煩的與我討論、遇到瓶頸時會給予我方向，也總能接受我有時狀況外無腦的發言，真的是辛苦老師了；謝謝沈麗娟老師在每次討論時都能給予我很中肯的意見，提供我不同層面的想法以及各種可能會被質疑的問題；謝謝陳宜君主任，即使在百忙之中還是抽空跟我討論，並且在我不知道如何是好時總一語道破夢中人；謝謝陳抱宇醫師提供我很多臨床上的意見，即使您人在雲林卻還是為了我的論文打電話跟我討論；謝謝蕭斐元老師，在我統計跟研究方法卡住時總是拉我一把，讓我瞬間就能安下心來；謝謝林慧玲老師願意擔任我的口委，在我的口試時給予我很多意見，讓我的論文更完整。

這段維持了好一陣子的抄病歷與跑統計的生涯也終於走到了終點，雖然開心、卻也有點惶恐。在這段辛勞的日子中，很開心一路上總是有人陪著我。在病歷室時，有就可、阿穴跟小花，即使有時候抄到很想睡很不耐煩，去吵吵你們跟你們說說話好像就會好得多；回到 506，有小 P、品慧跟老大可以聽我碎念跟我聊天還可以一起大笑，偶爾自己待在 506 的日子真的好無聊；當我統計不知道怎麼辦時總有 R1222 的人可以拯救我，真是感謝丹薇跟阿萬讓我遠端你們家的電腦讓我跑 SAS；在臨藥所忙碌的日子我們總能找點樂子，謝謝阿邵三不五時就揪團出去玩雖然是因為你自己也很愛玩 XD 謝謝你讓研究所生活變得多彩多姿；還有以雯跟林銘彥，很開心能跟你們又多當了兩年的同學，也希望你們之後一切都順利；謝謝明鋒學長努力的想幫我灌 SAS 讓我跑統計雖然最後還是失敗了 XD 謝謝翊吟總是幫我們打理好一切；還有譽文、大金和石伯總是聽我 murmur，真的很謝謝你們！

最後要謝謝的人當然是我的父母，謝謝你們把我養大讓我能有一個很棒的環境裡念書，你們是我最大的驕傲，也希望我能成為你們的驕傲！

## 中文摘要

### 背景：

念珠菌菌血症有高死亡率及罹病率，而 *Candida albicans* 是念珠菌菌血症中最常見的菌種，惟近年來非 *Candida albicans* 念珠菌菌血症發生率逐漸上升。臺灣地區的 *Candida tropicalis* 為非 *C. albicans* 中最常見的菌種，其治療首選藥物為 fluconazole。雖然文獻顯示 *C. tropicalis* 對於 fluconazole 的抗藥性有升高的趨勢，但其抗藥性比例並不一致，因此 fluconazole 在臨床上是否仍適合做為首選藥物為待研究的議題。

### 研究目的：

分析 *C. tropicalis* 菌血症的抗黴菌藥物處方型態，包括比較 fluconazole 每日劑量除以最小濃度之比值與菌血症治療成功率、死亡率間的相關性。同時與最常見的 *C. albicans* 菌血症相比，評估感染 *C. tropicalis* 菌血症的危險因子與影響治療成功率、死亡率的因子。

### 研究設計：

本研究納入 2011 年 4 月 1 日至 2012 年 3 月 31 日期間於臺大醫院治療 *C. albicans* 或是 *C. tropicalis* 菌血症的住院病人，以病歷回顧的方式收集病人的基本資料、合併症、可能影響預後的潛在因子、菌血症發作前所使用的抗生素或抗黴菌藥物使用情形、相關的血液培養和對抗黴菌藥物的感受性結果、臨床表徵、所使用的抗黴菌藥物、相關的檢驗數值和治療結果。

利用 SAS 統計軟體 (9.2 版) 整理資料及統計分析。使用卡方檢定、費雪精確檢定、t-test、Kruskal-Wallis test 以及 Mann-Whitney U test。存活曲線由 Kaplan-Meier method 繪製並以 Log-rank test 比較差異。感染 *C. tropicalis* 菌血症的獨立危險因子使用 multinomial logistic regression、而死亡危險因子則使用單變項分析與 stepwise logistic regression 分析。

## 研究結果：

本研究共納入 185 位菌血症病人，其中 110 位為單純 *C. albicans*、42 位為單純 *C. tropicalis* 念珠菌菌血症以及 33 位多重菌株感染的病人，全體病人的年齡平均為 63.0 歲，男性占 57.3%。病人以院內感染為主，三組病人的合併症皆以癌症為主。單純 *C. tropicalis* 菌血症病人中，33.3% 為嗜中性白血球低下、使用過化學治療藥品的病人則佔 61.9%，與其他兩組間有顯著的差異， $p$  值分別為  $< 0.01$  及  $0.01$ 。單純 *C. tropicalis* 菌血症從抽血到報告為酵母菌的時間顯著短於單純 *C. albicans* 菌血症病人 ( $p = 0.03$ )。大部分的病人在菌血症發作前皆曾接受抗生素治療，而三組病人在菌血症發作時的疾病嚴重程度並無統計上顯著的不同。multinomial logistic regression 比較單純 *C. albicans* 菌血症與單純 *C. tropicalis* 菌血症發現，嗜中性白血球低下會顯著增加單純 *C. tropicalis* 菌血症的危險 (OR: 5.166,  $p < 0.01$ )。

單純 *C. tropicalis* 菌血症的死亡率有較單純 *C. albicans* 菌血症的死亡率高的趨勢 (第 28 天死亡率: 59.5% vs. 43.6%)。菌血症發作後第 28 天兩者的治療成功率：單純 *C. albicans* 菌血症為 57.3%，相較於單純 *C. tropicalis* 菌血症為 38.1% 有統計上顯著的不同 ( $p = 0.03$ )。單純 *C. tropicalis* 菌血症病人中，未接受經驗性療法者於菌血症發作後第 28 天的死亡率顯著高於有接受經驗性治療者 (69.7% vs. 22.2%,  $p = 0.02$ )。若分析所有未接受經驗性治療的病人，單純 *C. tropicalis* 菌血症於發作後第 28 天的死亡率顯著高於單純 *C. albicans* 菌血症 (69.7% vs. 42.4%),  $p$  值為 0.01。單純 *C. albicans* 菌血症有使用確切治療的病人治療成功率顯著高於單純 *C. tropicalis* 菌血症，在菌血症發作後的第 28 天兩組病人的死亡率有統計上顯著的不同 (34.1% vs. 54.1%,  $p = 0.04$ )。在抗黴菌藥品治療方面，使用 echinocandin 類藥品治療 *C. tropicalis* 菌血症的死亡率及治療成功率與 fluconazole 並無統計上顯著的不同；但對於持續性的單純念珠菌菌血症，echinocandin 類藥品相對於 fluconazole 有治療成功率較高、死亡率較低的趨勢。

*C. tropicalis* 之 fluconazole 的感受性顯著低於 *C. albicans*:82.2%的 *C. tropicalis* 落於有感受性 ( $MIC \leq 2 \mu g/mL$ ) 的範圍、而 *C. albicans* 則是 99.1%。在 APACHE II score  $\leq 17$  分者，fluconazole 劑量除以最小抑菌濃度大於 400 時，*C. tropicalis* 菌血症病人的預後較佳的趨勢。本研究中所有單純菌血症或是 *C. tropicalis* 菌血症於發作後第 28 天的獨立死亡因子皆為菌血症發作當天的 APACHE II score  $> 17$  分，OR 分別為 3.904 ( $p < 0.01$ ) 以及 4.267 ( $p = 0.03$ )。

### 結論：

與 *C. albicans* 菌血症相比：嗜中性白血球低下會顯著增加 *C. tropicalis* 的風險，且 *C. tropicalis* 之 fluconazole 的感受性顯著低於 *C. albicans*。在菌血症發作後，*C. tropicalis* 菌血症的死亡率有較 *C. albicans* 菌血症高的趨勢，而菌血症發作當天的 APACHE II score  $> 17$  分為單純菌血症及 *C. tropicalis* 菌血症發作後第 28 天死亡的獨立危險因子。

### 關鍵詞：

*C. tropicalis*、念珠菌菌血症、fluconazole、最小抑菌濃度、死亡因子

## Abstract

### Background :

Candidemia leads significant mortality and morbidity. *Candida albicans* is the most common species in patients with candidemia. It has been a documented increase in the proportion of candidemia caused by non-*albicans* species recently. *Candida tropicalis* is a predominating species in non-*albicans* in Taiwan, and fluconazole is the drug of choice in treating *C. tropicalis* infection. However, literatures reported rising resistance to fluconazole in *C. tropicalis*. Therefore, it is a concern that fluconazole is still the drug of choice in the treatment of *C. tropicalis* fungemia.

### Objective :

The aims of this study are to evaluate patients' characteristics, prognostic factors, antifungal therapy prescribing patterns, mortality rate and treatment outcome in patients with *C. tropicalis* fungemia, in comparison with patients with *C. albicans* fungemia.

### Study design :

This retrospective study is part of a prospective study, and it entails reviewing medical record information on all patients who were diagnosed with fungemia due to *C. albicans* or *C. tropicalis* in the National Taiwan University hospital (NTUH) during April 1, 2011 to March 31, 2012. The exclusion criteria is that patients who were younger than 18 years old when candidemia onset. Clinical information was documented on case report forms, which included time and location of positive cultures, underlying diseases and severity of illness, laboratory data, and antifungal treatment of the given episode of fungemia, microbiological data, clinical and laboratory outcomes, demographic informations, gender, height, weight, and past medical history. The minimum inhibition concentration (MIC) was tested by Sensititre YeastOne Panels.

Data were analyzed using SAS 9.2 software, and statistical methods included Chi-square test, Fisher's exact test, t test, Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney U test. Survival curve shown by Kaplan-Meier method was analyzed with Log-rank test. Independent risk factors for *C.tropicalis* fungemia were examined using multinomial logistic regression; prognostic factors of monomicrobial candidemia and *C. tropicalis* fungemia were examined using univariate analysis and multiple logistic regression analysis.

## **Results :**

A total of 185 patients were enrolled in this study, including 110 patients with *C. albicans* and 42 patients with *C. tropicalis* fungemia and 33 patients with polymicrobial infection. Their mean age was 63 years old, and 57.3% were male. Most of patients were diagnosed nosocomial fungemia. The most common underlying disease was malignancy in three subgroups. Statistically differences in patients with *C. tropicalis* fungemia by comparing with *C. albicans* fungemia and polymicrobial infection: 33.3% were neutropenic patients ( $p < 0.01$ ), 61.9% had received chemotherapy within 30 days prior to candidemia onset ( $p = 0.01$ ). The time from blood culture was drawn to report yeast is shorter in *C. tropicalis* fungemia than *C. albicans* fungemia ( $p = 0.03$ ). The majority of the patients had received antibiotics treatment within 30 days prior to onset of candidemia, and there was no significant difference of disease severity among patients with different type of fungemia. In multinomial logistic regression, the only difference between *C. tropicalis* and *C. albicans* fungemia was a higher proportion of neutropenic patients in *C. tropicalis* fungemia (OR = 5.166,  $p < 0.01$ ).

*C. tropicalis* fungemia was more likely to have to higher mortality rate (59.5% vs. 43.6%,  $p = 0.08$ ), and to have lower treatment success rate (38.1% vs. 57.3%,  $p = 0.03$ ) on day 28 after candidemia onset. A higher proportion of receiving empirical antifungal



therapy was in patients with *C. albicans* fungemia, and among *C. tropicalis* fungemia, patients who received empirical therapy had a lower mortality rate compared with those who didn't. A significant higher mortality rate on day 28 in patients with fungemia due to *C. tropicalis* and didn't receive empirical therapy comparing with patients with fungemia due to *C. albicans* (42.4% vs. 69.7%,  $p = 0.01$ ). The successful response rate for candidemia due to *C. albicans* was higher than candidemia due to *C. tropicalis* in patients who received definitive antifungal therapy (67.0% vs. 43.2%,  $p = 0.01$ ), and the mortality rate was statistically different on day 28 (34.1% vs. 54.1%,  $p = 0.04$ ). The mortality rate and the response rate did not differ in patients with *C. tropicalis* fungemia who treated with different antifungal therapy

The susceptibility of fluconazole was documented lower in *C. tropicalis* than *C. albicans*: 82.2% in *C. tropicalis* and 99.1% in *C. albicans* were susceptible ( $\text{MIC} \leq 2 \mu\text{g/mL}$ ). The successful response rate was higher in patients whose ratio of fluconazole daily dose/MIC is over 400 than whose ratio below or equal to 400 when their APACHE II score were  $\leq 17$  at candidemia onset. The multivariate analysis showed that APACHE II score  $> 17$  was the independent risk factor for death in patients with monomicrobial fungemia (OR: 3.904,  $p < 0.01$ ) or patients who with *C. tropicalis* fungemia (OR: 4.267,  $p = 0.03$ ).

## **Conclusion :**

The difference between candidemia due to *C. tropicalis* and *C. albicans* was that more neutropenic patients in *C. tropicalis* fungemia. The mortality rate of *C. tropicalis* fungemia was higher than *C. albicans* fungemia, and APACHE II score  $> 17$  was the independent risk factor for death on day 28 in patients with candidemia or patients with *C. tropicalis* fungemia.

# 目錄

第 1 章 緒論	1
第 2 章 文獻探討	2
第 1 節 念珠菌菌血症	2
2.1.1 簡介	2
2.1.2 <i>Candida tropicalis</i> 菌血症	3
2.1.3 <i>Candida tropicalis</i> 的感受性 (susceptibility)	7
第 2 節 <i>Candida tropicalis</i> 菌血症之治療	12
2.2.1 抗黴菌藥物的選擇	12
2.2.2 Fluconazole 的每日劑量除以最小抑菌濃度之比值	13
第 3 節 <i>Candida tropicalis</i> 菌血症之死亡危險因子	15
第 3 章 研究目的	18
第 4 章 研究方法	19
第 1 節 研究對象	19
4.1.1 納入條件	20
4.1.2 排除條件	20
第 2 節 資料收集	20
4.2.1 病人基本資料	21
4.2.2 合併症及影響預後之潛在因子	21
4.2.3 <i>C. albicans</i> 及 <i>C. tropicalis</i> 菌血症發作前之感染	21
4.2.4 <i>C. albicans</i> 及 <i>C. tropicalis</i> 菌血症發作時之資料收集	22
4.2.5 抗黴菌藥品之治療	23
4.2.6 後續黴菌或細菌之培養結果	23
4.2.7 治療成功率、結果	23
第 3 節 名詞定義	25

4.3.1 院內感染 .....	25
4.3.2 醫療照護相關感染 .....	25
4.3.3 社區感染 .....	25
4.3.4 免疫功能低下 .....	25
4.3.5 持續的 <i>C. albicans</i> 及 <i>C. tropicalis</i> 菌血症 .....	26
4.3.6 多重菌株感染 .....	26
4.3.7 臨床表現 .....	26
4.3.8 最小抑菌濃度檢驗方式 .....	27
第 4 節 統計分析方法 .....	27
<b>第 5 章 研究結果</b> .....	<b>28</b>
第 1 節 描述性統計 .....	28
5.1.1 收案過程與病人數 .....	28
5.1.2 病人基本資料 .....	29
5.1.3 病人合併症 .....	31
5.1.4 影響預後之潛在因子 .....	32
5.1.5 先前使用抗生素之情形 .....	33
5.1.6 菌血症發作時之疾病嚴重程度 .....	35
5.1.7 多重菌種感染的菌種分布情形 .....	36
5.1.8 最小抑菌濃度之分析 .....	37
5.1.9 Fluconazole 最小抑菌濃度之比值 .....	39
第 2 節 感染單純 <i>C. tropicalis</i> 菌血症的多變項統計分析 .....	40
第 3 節 抗黴菌藥品之處方情形 .....	41
第 4 節 死亡率及預後分析 .....	45
5.4.1 抗黴菌藥品與死亡率及預後的關係 .....	45
5.4.2 經驗性抗黴菌藥品與死亡率及預後的關係 .....	49
5.4.3 確切性抗黴菌藥品與死亡率及預後的關係 .....	53

5.4.4 劑量除以最小抑菌濃度之比值對死亡率和預後的影響 .....	56
第 5 節 死亡危險因子之單變項統計分析 .....	59
5.5.1 全部單純菌血症感染 .....	59
5.5.2 單純 <i>C. tropicalis</i> 菌血症感染 .....	59
第 6 節 菌血症發作後第 28 天死亡危險因子之多變項統計分析 .....	68
5.6.1 全部單純菌血症感染 .....	68
5.6.2 單純 <i>C. tropicalis</i> 菌血症感染 .....	69
<b>第 6 章 討論</b> .....	<b>70</b>
第 1 節 感染菌血症之病人族群 .....	70
6.1.1 單純菌血症的病人 .....	70
6.1.2 多重菌株菌血症病人 .....	72
6.1.3 72 小時內死亡的病人 .....	73
第 2 節 <i>C. tropicalis</i> 抗藥性 .....	75
6.2.1 最小抑菌濃度檢驗方法的差別 .....	77
第 3 節 抗黴菌藥品治療 .....	78
6.3.1 處方型態 .....	78
6.3.2 依照腎功能校正的 fluconazole 劑量 .....	80
6.3.3 經驗性治療 .....	81
6.3.4 持續性菌血症 .....	82
6.3.5 劑量除以最小抑菌濃度的關係 .....	83
第 4 節 影響預後之危險因子分析 .....	83
6.4.1 未移除或是更換中央靜脈導管 .....	84
6.4.2 血液培養陽性結果的持續天數 .....	85
6.4.3 接受抗黴菌藥品治療的起始時間 .....	85
第 5 節 研究限制 .....	86
6.5.1 研究地點及病人族群 .....	86

6.5.2 資料收集及研究偏差 .....	86
第 7 章 結論 .....	88
第 8 章 參考文獻 .....	89
第 9 章 附錄 .....	98



## 表目錄

表 2-1 <i>C. tropicalis</i> 在念珠菌感染(菌血症為主)中所佔的比例一覽表 .....	5
表 2-2 <i>C. tropicalis</i> 對 fluconazole 的感受性 .....	10
表 2-3 Fluconazole 每日劑量除以最小抑菌濃度的比值和治療效果之關係 .....	14
表 2-4 感染念珠菌菌血症而導致死亡的危險因子相關研究整理 .....	16
表 4-1 Responses to antifungal therapy in patients with candidemia .....	24
表 5-1 收案病人之基本資料 .....	30
表 5-2 收案病人之合併症 .....	32
表 5-3 收案病人影響預後之潛在因子 .....	34
表 5-4 收案病人先前使用之抗生素 .....	35
表 5-5 菌血症發作時之疾病嚴重程度 .....	36
表 5-6 多重菌種感染的菌種分布情形 .....	37
表 5-7 Fluconazole 每日劑量除以最小抑菌濃度之比值分布 .....	39
表 5-8 相較於單純 <i>C. albicans</i> 感染單純 <i>C. tropicalis</i> 念珠菌血症的獨立危險因子 .....	41
表 5-9 抗黴菌藥品處方更換情形 .....	42
表 5-10 抗黴菌藥品之治療處方情形 .....	43
表 5-11 抗黴菌藥品之經驗性治療處方情形 .....	44
表 5-12 抗黴菌藥品之確切治療處方情形 .....	45
表 5-13 治療藥品選擇與死亡率分析 .....	48
表 5-14 治療藥品選擇與治療成功率分析 .....	49
表 5-15 接受經驗性治療與病人基本資料 .....	50
表 5-16 經驗性藥品選擇與死亡率分析 .....	52
表 5-17 經驗性藥品選擇與治療成功率分析 .....	53
表 5-18 確切性藥品選擇與死亡率分析 .....	55

表 5-19 確切性藥品選擇與治療成功率分析 .....	56
表 5-20 Fluconazole 劑量除以最小抑菌濃度的比值與死亡率的關係 .....	57
表 5-21 Fluconazole 劑量除以最小抑菌濃度的比值與治療成功率的關係 .....	58
表 5-22 全部單純菌血症病人於發作後第 28 天死亡與存活間之關係(單變項分析) .....	60
表 5-23 單純 <i>C. tropicalis</i> 菌血症病人於發作後第 28 天死亡與存活間之關係(單變 項分析).....	64
表 6-1 是否於 72 小時內死亡的差異 .....	75
表 6-2 E-test 和 Sentitire YeastOne Panels 的最小抑菌濃度檢驗結果 .....	77
表 6-3 E-test 和 Sentitire YeastOne Panels 的一致性 .....	78
表 6-4 單純菌血症病人特性 .....	79
表 6-5 Fluconazole 經不同腎功能估算公式校正之劑量處方情形 .....	81
表 6-6 單純菌血症病人有無接受經驗性治療與死亡及治療成功率的關係 .....	82
表 6-7 持續性菌血症使用抗黴菌藥品治療與死亡率及治療成功率的關係 .....	82
表 9-1 接受與無接受經驗性療法與死亡率分析 .....	98
表 9-2 單純 <i>C. albicans</i> 菌血症病人有無接受經驗性治療與死亡率分析 .....	98
表 9-3 單純 <i>C. tropicalis</i> 菌血症病人有無接受經驗性治療與死亡率分析 .....	98
表 9-4 接受與無接受經驗性療法與治療成功率分析 .....	99
表 9-5 單純 <i>C. albicans</i> 菌血症病人有無接受經驗性治療與治療成功率分析 .....	99
表 9-6 單純 <i>C. tropicalis</i> 菌血症病人有無接受經驗性治療與治療成功率分析 .....	99
表 9-7 接受及無接受確切治療與死亡率分析 .....	100
表 9-8 單純 <i>C. albicans</i> 菌血症病人有無接受確切性治療與死亡率分析 .....	100
表 9-9 單純 <i>C. tropicalis</i> 菌血症病人有無接受確切性治療與死亡率分析 .....	100
表 9-10 接受及無接受確切治療與治療成功率分析 .....	101
表 9-11 單純 <i>C. albicans</i> 菌血症病人有無接受確切性治療與治療成功率分析 ..	101
表 9-12 單純 <i>C. tropicalis</i> 菌血症病人有無接受確切性治療與治療成功率分析 .	101

## 圖目錄

圖 4-1 研究架構.....	19
圖 5-1 收案過程與病人數.....	29
圖 5-2 Fluconazole 的最小抑菌濃度累積圖 .....	38
圖 5-3 Fluconazole 的最小抑菌濃度散布圖 .....	39
圖 5-4 Fluconazole 每日劑量除以最小抑菌濃度之比值散布圖 .....	40
圖 5-5 死亡率分析.....	46
圖 5-6 單純 <i>C. albicans</i> 菌血症與單純 <i>C. tropicalis</i> 菌血症之存活曲線.....	46
圖 5-7 治療成功率分析.....	47
圖 5-8 接受及無接受經驗性治療與死亡率的關係.....	50
圖 5-9 接受及無接受經驗性治療與成功率的關係.....	51
圖 5-10 接受及無接受確切性治療與死亡率的關係.....	54
圖 5-11 接受及無接受確切性治療與治療成功率的關係.....	54
圖 5-12 單純菌血症病人 APACHE II score 17 分之存活曲線.....	68
圖 5-13 單純 <i>C. tropicalis</i> 菌血症病人 APACHE II score 17 分之存活曲線.....	69
圖 6-1 多重菌株感染與單純念珠菌菌血症死亡率關係圖.....	72
圖 6-2 多重菌株感染與單純念珠菌菌血症治療成功率關係圖.....	73
圖 6-3 有無接受抗黴菌藥品與死亡率的關係.....	74



## 第 1 章 緒論

念珠菌菌血症 (candidemia) 的致死率高，<sup>1</sup> 即使在非嗜中性白血球低下 (non-neutropenic) 的病人也可能會有高達 50% 以上的粗死亡率 (crude mortality rate)。<sup>2</sup> 臺灣的研究顯示，念珠菌菌血症的發生率在近年有顯著增加的趨勢，而其中 *Candida tropicalis* 統計出現頻率只僅次於 *Candida albicans*，<sup>3</sup> 因此 *C. tropicalis* 菌血症的治療在臺灣是十分重要的臨床議題。

2009 年美國感染症醫學會治療指引 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 建議以 fluconazole 作為治療 *C. tropicalis* 菌血症的首選藥物，並在血液培養結果為陰性以及臨床感染症狀皆改善後再持續使用兩個禮拜，若是病人病情嚴重或是之前有使用過 azole 類藥品才會建議改為 echinocandin 類藥品為首選藥品。<sup>4</sup> 但臺灣 2006 年的 TSARY (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance of Yeasts) 研究顯示，53.7% 的 *C. tropicalis* 對 fluconazole 具有抗藥性，<sup>5</sup> 且抗藥性有逐年上升的趨勢，此現象也同樣出現在一些國家。<sup>6,7</sup> 不過臺大醫院收集 1981 ~ 2000 年的念珠菌菌血症研究卻看不到一樣的結果，*C. tropicalis* 對於 fluconazole 的感受性反而是提升的。<sup>8</sup> 由以上的研究顯示，*C. tropicalis* 對於 fluconazole 的感受性在不同的資料庫中差異極大，對於 fluconazole 的抗藥性的改變仍是一個需要探討的議題。同時，在臨床上仍以 fluconazole 做為治療 *C. tropicalis* 菌血症的首選藥品，但在治療的成功率方面，文獻上卻少有這樣的研究。

目前認為 fluconazole 的每日劑量除以最小抑菌濃度的比值 (dose/MIC) 為預測治療結果的一個重要因子，許多文獻指出若是此比值大於某個數值，則在治療的成功率甚至死亡率方面都會有所差異。但各個研究的病人族群不同且病情的嚴重程度皆有相異，因此進行本回溯性研究以探討治療 *C. tropicalis* 的處方型態及 fluconazole 每日劑量除以最小抑菌濃度的比值，以及其治療成功率和死亡率，並與最常見的 *C. albicans* 菌血症做深入的比較分析。

## 第 2 章 文獻探討

### 第 1 節 念珠菌菌血症

#### 2.1.1 簡介

念珠菌的侵入性感染常發生於院內的急重症病人，因急重症病人的存活率增加、免疫抑制的病人群增加以及使用廣效型的抗生素，近二十年來全世界的菌血症發生率均有增加的趨勢。<sup>9</sup> 臺灣的念珠菌菌血症發生率在 1993 至 2006 年間亦有顯著增加，<sup>3</sup> 使得念珠菌感染成為菌血症的重要病原菌之一。在美國，念珠菌感染佔菌血症比例的第四位，在臺灣更為排名前三的病原菌。<sup>10</sup> 其中 *C. albicans* 為最常見的菌株，但近年來由 *C. albicans* 以外的念珠菌造成菌血症的比例逐漸升高，幾乎一半的念珠菌菌血症是由 *Candida parapsilosis*、*Candida glabrata*、*Candida krusei* 以及 *Candida tropicalis* 造成的。<sup>11-18</sup> 因免疫力下降的病人增多，例如使用廣效的抗生素、使用免疫抑制劑或者是為後天免疫缺乏症候群的病人，使得使用預防性抗黴菌藥品的病人數量增加，同時增加了 non-*albicans Candida* 在病人體內移生及其對抗黴菌藥品抗藥性的比例。<sup>19,20</sup> 以亞洲地區來說，*C. tropicalis* 為 non-*albicans Candida* 中相當重要的菌株，佔所有念珠菌菌血症的 12.4%~27.1%<sup>21-23</sup>；在臺灣亦是，約佔念珠菌菌血症的 12.3%~24.6%。<sup>5,24</sup> *C. tropicalis* 在歐美國家中僅佔所有念珠菌菌血症的 10%左右。<sup>25</sup> 念珠菌菌血症的死亡率高，且可能會造成其他的併發症，例如眼內炎、心內膜炎等，臺灣的研究顯示念珠菌菌血症的死亡率約 43%~60%。<sup>26,27</sup> 目前針對不同菌株所造成菌血症的死亡率之分析結果較缺乏，少數研究顯示 *C. tropicalis* 菌血症的死亡率高達 36%~59%。<sup>28,29</sup>

## 2.1.2 *Candida tropicalis* 菌血症

*C. tropicalis* 為伺機性病原菌，通常移生在健康的人的皮膚上、腸胃道內、下泌尿道以及呼吸道內。<sup>30-32</sup> 根據 ARTEMIS global antifungal surveillance program 統計 1997~2007 年念珠菌菌種的分布情形，*C. tropicalis* 佔所有念珠菌菌種的 7.7%，為 non-*albicans Candida* 中僅次於 *C. glabrata* 的菌種；<sup>25</sup> 而 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 則是收集了全球 2008~2009 年念珠菌菌種的分布情形，其中 *C. tropicalis* 約佔了全部念珠菌菌血症的 9.8%，且 0-19 歲的病人佔了 12.9%；<sup>33</sup> 在臺灣 2006 年全國酵母菌抗藥性監測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance of Yeasts, TSARY) 的統計結果，*C. tropicalis* 的比例為 25.5%；<sup>5</sup> 若是觀察血液中的菌株，發現 *C. tropicalis* 所佔的比例在 2002 年為 24.6%、2006 年為 22%，皆為 non-*albicans Candida* 中比例最高的菌株；臺大醫院在 1981~2000 年間及臺灣北部的醫學中心在 2000~2008 年間的念珠菌菌血症也看到類似的結果，<sup>8,34</sup> 顯示 *C. tropicalis* 菌血症的治療在臺灣臨床上的確是一個相當重要的議題。

表 2-1 整理 *C. tropicalis* 佔念珠菌菌種的比例之文獻。由 SENTRY 及 ARTEMIS 這些全球性的研究，即可看出雖然 *C. tropicalis* 在全球統計的結果所佔的比例並不高，但若分不同地區觀察，其實不同洲的比例差異相當大。例如在 ARTEMIS 中，2001~2007 年共收集 201463 隻念珠菌菌株，其中 *C. tropicalis* 佔全部的 7.7%；但若分不同的地區觀察，*C. tropicalis* 在亞洲-太平洋地區的比例為 11.7%，而在南美洲更高達 13.2%，但在歐洲卻只有 4.9%。<sup>25</sup> 在亞洲-太平洋地區的研究中，Adhikary 等人於 2011 年發表研究顯示 *C. tropicalis* 在印度的念珠菌菌血症中佔了 39.7%、<sup>35</sup> Ten 等人於 2010 年發表的研究則顯示 *C. tropicalis* 在新加坡的念珠菌菌血症中佔 27.1%。<sup>22</sup>

近幾年的研究發現，*C. tropicalis* 於嗜中性白血球低下（例如：接受治療的血液腫瘤病人或曾接受過骨髓移植的病人）、<sup>36,37</sup> 或接受化療後的癌症病人<sup>29,38</sup> 較容易造成侵入性感染。Nucci 等人的研究則顯示，*C. tropicalis* 菌血症病人與 *C. albicans*

菌血症病人唯一的差異為：*C. tropicalis* 菌血症病人中嗜中性白血球低下的病人比例較高（8% vs. 3%， $p = 0.01$ ）。<sup>29</sup> 另外也有研究指出，相較於其他種類的念珠菌所引起的菌血症，*C. tropicalis* 菌血症的病人年紀較大、*C. tropicalis* 菌血症來源多為腹部、且 *C. tropicalis* 菌血症的病人院內死亡率也較高。<sup>28</sup> 其他研究則顯示，*C. tropicalis* 比其他種類的念珠菌更容易在 ICU 病人造成較高的死亡率，尤其是癌症的病人。<sup>23,29,39</sup>

現今越來越多關於 *non-albicans Candida* 抗藥性問題的研究，其中 *C. tropicalis* 抗藥性不但在不同地區間有相當大的差異，且同一個地區的研究結果也不完全一致，詳見 2.1.3 節所述。



表 2-1 *C. tropicalis* 在念珠菌感染(菌血症為主)中所佔的比例一覽表

References	Country/Data Source	Year	Source	No. of isolates	% of <i>C. tropicalis</i>
Pfaller et al. <sup>33</sup> (2010)	The SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (79 medical centers worldwide)	2008 ~ 2009	Blood	1239	9.8
Pfaller et al. <sup>25</sup> (2010)	The ARTEMIS global antifungal surveillance program (41 countries)	1997 ~ 2000 2001 ~ 2004 2005 ~ 2007	Blood and non-blood	55229 112996 88467	5.4 7.5 8.0
Pfaller et al. <sup>40</sup> (2004)	the International Fungal Surveillance Participant Group (32 countries)	1992 ~ 2001	Blood	6082	9.6
Cordoba et al. <sup>41</sup> (2011)	Argentina	2007 ~ 2008	Blood	461	15.4
Lyon et al. <sup>42</sup> (2010)	US (the Candida Surveillance Study)	2004 ~ 2007	Blood and non-blood	5900	8.9
Tan et al. <sup>22</sup> (2010)	Singapore	2005 ~ 2007	Blood	307	27.1
Leroy et al. <sup>12</sup> (2009)	France (the AmarCand study)	2005 ~ 2006	Blood and non-blood	305	4.9
Adhikary et al. <sup>35</sup> (2011)	India	2009 ~ 2010	Blood	68	39.7

表 2-1 *C. tropicalis* 在念珠菌感染(菌血症為主)中所佔的比例一覽表(續)

References	Country/Data Source	Year	Source	No. of isolates	% of <i>C. tropicalis</i>
Chakrabarti et al. <sup>23</sup> (2009)	India (the Postgraduate Institute of Medical Education and Research)	2007.9~ 2007.12	Blood	140	45.7
Mokaddas et al. <sup>21</sup> (2007)	Kuwait	1996 ~ 2005	Blood	607	12.4
Colombo et al. <sup>43</sup> (2006)	Brazil	2003 ~ 2004	Blood	712	20.9
Lai et al. <sup>44</sup> (2012)	Taiwan (NTUH)	2010 ~ 2011	Blood	329	23.7
Chi et al. <sup>45</sup> (2011)	Taiwan (Tri-Service General Hospital)	2007 ~ 2009	Blood	108	13.0
Chen et al. <sup>34</sup> (2011)	Taiwan	2000 ~ 2008	Blood	871	15.4
Tsai et al. <sup>46</sup> (2008)	Taiwan (Taipei Veterans General Hospital)	2003 ~ 2005	Blood	179	12.3
Yang et al. <sup>5</sup> (2008)	Taiwan (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance of Yeasts, TSARY)	2006	Blood and non-blood Blood	964 145	25.5 22.0
Yang et al. <sup>47</sup> (2005)	Taiwan (TSARY)	2002	Blood and non-blood Blood	909 126	26.8 24.6

### 2.1.3 *Candida tropicalis* 的感受性 (susceptibility)

最小抑菌濃度 (minimum inhibition concentration, MIC) 的分界點 (breakpoint) 是根據美國臨床實驗室標準化協會 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 於 1997 年根據念珠菌的黏膜感染和侵入性感染之療效分析結果，將菌株區分為感受性 (MIC  $\leq$  8 mg/L)、抗藥性 (MIC  $\geq$  64 mg/L) 與劑量依賴型感受性 (susceptible-dose dependent, S-DD, 定義為 MIC = 16 ~ 32 mg/L)。另外，歐洲共同體藥敏試驗委員會 (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) 則是將菌株區分為感受性 (MIC  $\leq$  2 mg/L)、抗藥性 (MIC  $>$  4 mg/L) 與中間型 (intermediate, MIC = 4 mg/L)。但近兩年 CLSI 針對 *C. albicans*、*C. tropicalis* 及 *C. parapsilosis* 考慮參照 EUCAST 重新制定 MIC 分界點：將對於 fluconazole 有感受性改為 MIC  $\leq$  2 mg/L；抗藥性改為 MIC  $\geq$  8 mg/L；劑量依賴型感受性則是定義為 MIC = 4 mg/L。<sup>48,49</sup>

CLSI 建議檢測最小抑菌濃度的標準方法是肉湯稀釋法 (broth microdilution, BMD)：以 RPMI-1640 為主要的培養基 (內含有 L-glutamine)，再加入 0.165M MOPS (morpholinepropanesulfonic acid) 緩衝液將 pH 值調整為 7.0，最後的 fluconazole 濃度從 0.125  $\mu$ g/mL 到 64  $\mu$ g/mL。在 35°C 的培養箱中放置 24 小時後，判讀最小抑菌濃度：對比於未加藥的控制組，至少降低菌量混濁度 50 % 的最低濃度。歐洲共同體藥敏試驗委員會建議檢測的最小抑菌濃度的方式也為肉湯稀釋法，僅在培養基所含的糖分及培養環境略有不同。但在最小抑菌濃度的判讀方面則有所不同：當最小抑菌濃度  $\leq$  2  $\mu$ g/mL 時是判讀為有感受性，但當最小抑菌濃度  $>$  4  $\mu$ g/mL 則是判讀為有抗藥性。<sup>50</sup> 有研究證實 EUCAST 及 CLSI 這兩種方式檢測出來的 MIC 結果相關性很高，約 0.90~0.95。<sup>51-53</sup>

臺大醫院臨床上檢測最小抑菌濃度的方法是 E-test method：將菌液調整為 0.5 McFarland 的濃度，用無菌棉棒塗抹於 RPMI MOPS 葡萄糖培養基上，再貼上所要作的 E-test 藥品紙條，倒轉反置，在 15 分鐘內放入 35°C ( $\pm$  2°C) 且含有濕氣的培養

箱中，培養 24 小時待形成抑制圈後，依其紙條上的刻度判讀結果。<sup>54</sup> 根據 CLSI 建議的分界點：當抑制圈  $\geq 19$  mm，判讀為有感受性；當大小為 13 ~ 18 mm，屬於劑量依賴型感受性的範圍；當抑制圈小於 12 mm，則判讀為抗藥性。而本研究使用 Sensititre YeastOne Panels 檢驗菌株的最小抑菌濃度，為一種全自動微量稀釋檢驗法。<sup>55</sup>

Fluconazole 常是治療念珠菌血症的首選藥物，但廣泛使用 fluconazole 的結果可能造成許多菌株對 fluconazole 的感受性下降甚至出現具抗藥性的菌株。<sup>56</sup> 目前，雖然大部分的念珠菌種對於 fluconazole 都有感受性 (susceptible)，但是近年來因預防性使用抗黴菌藥品的病人數量增加，進而增加了 non-*albicans Candida* 在病人體內移生以及其對抗黴菌藥品之抗藥性的比例。<sup>19,20</sup> 在 non-*albicans Candida* 中，*C. tropicalis* 對於 fluconazole 迅速出現抗藥性<sup>57</sup> 且臨床上對於 fluconazole 出現抗藥性的菌株也逐漸的增加，<sup>58-61</sup> 使得 *C. tropicalis* 抗藥性的問題在這幾年逐漸受到重視。Yang 等人在 2008 年發表的研究中，收集臺灣 22 間醫院 2006 年念珠菌菌株的資料 (TSARY)，*C. tropicalis* 佔所有念珠菌菌株的 25.5%；以肉湯稀釋法進行抗生素感受性的檢驗發現，相較於 *C. albicans* 對於 fluconazole 有感受性的比例高達 97.1%，*C. tropicalis* 對於 fluconazole 有感受性的比例卻只有 43.9%；若只看血液檢體的部分，*C. tropicalis* 只有 31.2% 對 fluconazole 有感受性，遠遠低於 *C. albicans* 的 100%。<sup>5</sup> 此現象在 Yang 等人在 2004 年發表的研究中同樣可以看到：1999 年的 TSARY 念珠菌菌株資料中，*C. tropicalis* 只有 79.2% 對 fluconazole 有感受性，其中血液檢體的部分僅有 58.4% 為有感受性，遠比從痰液 (81.4%) 或是從尿液 (75.3%) 中收集到的菌株的感受性來的低。<sup>62</sup> 但相關的研究歧異度卻相當高，例如 Hsueh 等人在 2002 年發表的研究，收集了臺大醫院 1981 ~ 2000 年念珠菌血症的資料，以肉湯稀釋法檢測發現只有 1% 的 *C. tropicalis* 對 fluconazole 有抗藥性。<sup>8</sup> 目前以臺大醫院來說，仍缺乏近期的資料來說明目前 *C. tropicalis* 抗藥性的趨勢為何。

ARTEMIS 的研究中發現，<sup>25</sup> 抗藥性的比例在不同的地區有所差異：*C. tropicalis* 在亞洲-太平洋地區對於 fluconazole 的抗藥性最高 (6.5%)，其次為北美洲 (4.4%)；



比例最低的則是在非洲-中東地區 (2.6%) 及南美洲 (2.6%)。其餘有關於抗藥性的研究請詳見表 2-2。

*C. tropicalis* 對於其它藥品抗藥性的比例則為：2006 年 TSARY 研究顯示，*C. tropicalis* 對 amphoterin B 有 4.9% 有抗藥性<sup>5</sup>、ARTEMIS 的研究中則是發現 8.4% *C. tropicalis* 對 voriconazole 有抗藥性。<sup>25</sup>



表 2-2 *C. tropicalis* 對 fluconazole 的感受性

References	Country/Data source	Year	Source/Methods	Number of isolates	Criteria	Resistance
Pfaller et al. <sup>33</sup> (2010)	The SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (79 medical centers throughout the world)	2008 ~ 2009	Blood/BMD	122	CLSI	3.3%
Pfaller et al. <sup>25</sup> (2010)	The ARTEMIS global antifungal surveillance program (41 countries)	1997 ~ 2000 2001 ~ 2004 2005 ~ 2007	Blood and non-blood /DD	2996 8496 7050	CLSI	3.6% 4.5% 3.6%
Pfaller et al. <sup>40</sup> (2004)	the International Fungal Surveillance Participant Group (32 countries)	1992 ~ 2001	Blood/BMD	17 (Asia-Pacific) 119 (Latin America) 58 (Europe) 37 (Canada) 354 (USA)	CLSI	S: 100% S: 99% S: 95% S: 100% S: 98%
Cordoba et al. <sup>41</sup> (2011)	Argentina	2007 ~ 2008	Blood/DD	71	EUCAST	3.3%
Tan et al. <sup>22</sup> (2010)	Singapore	2005 ~ 2007	Blood /Sensititre YeastOne	83	CLSI	3.6%
Adhikary et al. <sup>35</sup> (2011)	India	2009 ~ 2010	Blood/VITEK 2	27	CLSI	19.0%

表 2-2 *C. tropicalis* 對 fluconazole 的感受性(續)

References	Country	Year	Source/Methods	Number of isolates	Criteria	Resistance
Chakrabarti et al. <sup>23</sup> (2009)	India (the Postgraduate Institute of Medical Education and Research)	2007.9 ~ 2007.12	Blood/BMD	64	CLSI	10.2%
Yang et al. <sup>5</sup> (2008)	Taiwan (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance of Yeasts, TSARY)	2006	Blood and non-blood Blood/BMD	246 32	CLSI	53.7% 56.3%
Yang et al. <sup>47</sup> (2005)	Taiwan (TSARY)	2002	Blood and non-blood Blood/BMD	244 31	CLSI	0% (S-DD: 3.7%) 0% (S-DD: 3.2%)
Chi et al. <sup>45</sup> (2011)	Taiwan (Tri-Service General Hospital)	2007 ~ 2009	Blood /ATB Fungs 3 system	14	CLSI	S: 78.6%
Hsueh et al. <sup>8</sup> (2002)	Taiwan (NTUH)	1999 ~ 2001	Blood/BMD	58	CLSI	1% (S-DD: 2%)

S, susceptibility ; S-DD, susceptible-dose dependent

BMD, broth microdilution

DD, disk diffusion

## 第2節 *Candida tropicalis* 菌血症之治療

### 2.2.1 抗黴菌藥物的選擇

在非嗜中性白血球低下病人的念珠菌菌血症治療上，2009 年美國感染症醫學會 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 建議以 fluconazole (速效劑量：800 mg 或是 12 mg/kg；維持劑量：400 mg/day 或是 6 mg/kg/day) 或 echinocandin 類為首選藥品，但針對病情較嚴重或近期內有使用 azole 類抗黴菌藥品的病人，則建議使用 echinocandin 類藥品。若無法使用上述抗黴菌藥品，建議使用的替代藥品是 amphotericin B 0.5 ~ 1 mg/kg/day 或微脂體劑型 (lipid formulation of AmB, LFAmB) 3 ~ 5 mg/kg/day。若為是中性白血球低下的病人，則是建議使用 LFAmB、caspofungin (速效劑量：70 mg，維持劑量：50 mg/day) 或是 voriconazole (速效劑量：6 mg/kg 靜脈注射，每日兩次，共兩個劑量。維持劑量：3 mg/kg 靜脈注射，每日兩次) 做為首選用藥，fluconazole 及 amphotericin B 則是作為替代藥品。而若是病人先前以 azole 類抗黴菌藥品作為預防性藥品，則不建議再使用 azole 類抗黴菌藥品治療。治療的療程時間建議從第一套培養陰性後持續 14 天，並解除菌血症的症狀及徵兆。<sup>4</sup>

臺灣感染科醫學會則建議非嗜中性白血球低下病人感染念珠菌菌血症時，應移除所有導管，並用 amphotericin B 0.6 ~ 1 mg/kg/day 靜脈注射或是 fluconazole 400 ~ 800 mg/day 靜脈注射或是口服，療程時間為最後一套培養陽性後持續 14 天。<sup>63</sup>

不同於 fluconazole，echinocandin 類藥品以及 amphotericin B 對於念珠菌為殺菌作用，<sup>64</sup> 且 echinocandin 類藥品對於念珠菌所產生的生物膜 (biofilm) 也是有效的。<sup>65</sup> 健保給付規定使用 caspofungin 須符合以下兩條規定之一：(1) 限用於其它黴菌藥物治療無效或有嚴重副作用之侵入性麴菌症、侵入性念珠菌感染之第二線用藥 (2) 經感染科專科醫師認定需使用者；使用 anidulafungin 及 micafungin 則限定使用於念珠菌菌血症或其他侵襲感染的病人。<sup>66</sup>

### 2.2.2 Fluconazole 的每日劑量除以最小抑菌濃度之比值

Fluconazole 藥效學指標為時間依賴型 (time-dependent)，而血中濃度-時間圖曲線下面積對最小濃度之比值 (AUC/MIC) 被認為是臨床治療成功的預測因子，<sup>67</sup> 對健康成人來說，24 小時的 fluconazole AUC (mg × hour / L) 數值約相等於每日劑量 (mg)，<sup>68</sup> 在 Pai 等人和 Baddley 等人的研究中，發現如果能維持 fluconazole 的每日劑量約是 MIC 的 12-15 倍時，對於念珠菌菌血症的病人，整體的死亡率 (all-cause mortality) 較低。<sup>69,70</sup> 而 Rex JH 等人於 1997 年收集到的念珠菌黏膜感染和侵入性感染資料，顯示劑量/MIC 的分界點約為 50，也就是說，當劑量/MIC  $\geq 50$ ，臨床上的治療成功率是 92.4%；當劑量/MIC 小於 50，治療成功率僅 66.9%。<sup>49,71</sup> Cuesta 等人使用先前文獻的資料，合併念珠菌黏膜感染和侵入性感染而重新分析的結果，得到的劑量/MIC 分界點則為 75。<sup>72,73</sup> 但以上研究的族群多為 HIV 病人，病人間的歧異性大，且念珠菌感染的種類也不完全為菌血症，同時研究的念珠菌多以 *C. albicans* 為主，故臨床上缺乏針對 *C. tropicalis* 菌血症病人的資料，是否文獻上數值適用於 *C. tropicalis* 菌血症的病人仍是需要探討的問題。表 2-3 為 fluconazole 每日劑量除以最小抑菌濃度的比值和治療效果之關係的相關研究整理。

表 2-3 Fluconazole 每日劑量除以最小抑菌濃度的比值和治療效果之關係

Study	Year	No. of pts	Dose/MIC ratio	Treatment success % <sup>†</sup>	The susceptibility: S/S-DD/R (%) <sup>#</sup>	Fluconazole daily dose (patient number)	Infection type	<i>C. albicans</i> / <i>C. tropicalis</i> (%)
Cuesta et al. <sup>72</sup> ‡	2009	236	75	94.0 / 14.7	BSI: 96.8% susceptible	BSI: 800 mg (3); 600 mg (2); 400 mg (92); 200 mg (25); 100 mg (4)	BSI (126) OC (110)	79.4 / 4.6
Baddley et al. <sup>69</sup>	2008	84	12.5	74.0 / 42.9 <sup>†</sup>	88.1 / 2.4 / 9.5	200-800 mg	BSI	44 / 11.9
Pai et al. <sup>70</sup>	2007	77	15	94.0 / 72.9 <sup>†</sup>	95 / 2.5 / 2.5	150–800 mg	BSI	64 / 6
Rodriguez et al. <sup>74</sup>	2007	236	100	93.9 / 14.6	BSI: 96.8% susceptible	BSI: 800 mg (3); 600 mg (2); 400 mg (92); 200 mg (25); 100 mg (4)	BSI (126) OC (110)	79.4 / 4.6
Clancy et al. <sup>75</sup>	2005	32	75	73.7 / 7.7	75 / 12.5 / 12.5	400 mg (4) 200 mg (21) 100 mg (6) 50 mg (1)	BSI	37.5 / 9.4
Rex et al. <sup>71</sup>	1997	519	50	92.4 / 66.9	77.6 / 10.6 / 11.8	100 mg (58%) > 100 mg (42%)	OC (79.2%)	77 / 5

BSI, bloodstream infection. OC, oropharyngeal candidiasis

<sup>†</sup> the success or survival rate for a dose/MIC ratio > breakpoint compared to ≤ a dose/MIC ratio breakpoint

<sup>#</sup> broth microdilution, 80 % inhibition read at 24 hours      <sup>‡</sup> survival rate instead of treatment success rate

<sup>‡</sup> the patients were recruited from the same surveillance study as Rodriguez et al. (2007)

### 第3節 *Candida tropicalis* 菌血症之死亡危險因子

許多研究試圖想找出感染念珠菌菌血症而導致死亡的危險因子，而針對 *C. tropicalis* 引起的菌血症之相關研究則較為稀少，表 2-4 為感染念珠菌菌血症或 *C. tropicalis* 菌血症而可能影響死亡率的危險因子相關研究整理。

APACHE II score (OR: 1.1 ~ 3.2) 是最常見的獨立危險因子，在許多研究中被認為是念珠菌菌血症病人死亡與否的預測因子。<sup>26,46,76,77</sup> 另外，許多文獻都發現念珠菌菌血症病人身上有中央靜脈導管的比例很高，<sup>26,46,76</sup> 而移除中央靜脈導管可以降低死亡率，縮短念珠菌菌血症持續的時間。<sup>27</sup> 除此之外，接受類固醇治療 (OR: 3.4 ~ 8.2)、<sup>28,76</sup> 念珠菌菌血症發作後後續培養結果持續呈陽性、<sup>78</sup> 持續使用呼吸器 (OR: 1.7)<sup>34</sup> 或是不適當的抗黴菌藥品治療 (OR: 1.5 ~ 3.3)<sup>76,77</sup> 等等都是可能的死亡危險因子。

目前的文獻大多針對所有的念珠菌菌種所造成的菌血症研究死亡的危險因子，缺乏針對 *C. tropicalis* 菌血症的研究，*C. tropicalis* 菌血症和其他念珠菌菌血症的死亡危險因子是否有所不同仍是一個需要探討的問題。Munoz 等人在 2011 年的研究中顯示，*C. tropicalis* 菌血症的病人若是曾使用過類固醇 (OR: 8.2) 或是有敗血症休克的情形 (OR: 14.6)，都是可能會增加死亡率的危險因子。<sup>28</sup> Velasco 等人的研究則發現若感染的念珠菌菌種是對 fluconazole 的感受性較差的菌種例如 *C. glabrata*、*C. krusei* 或 *C. tropicalis* 則死亡率有較高的趨勢。<sup>79</sup>

表 2-4 感染念珠菌血症而導致死亡的危險因子相關研究整理

Study	Design <sup>#</sup>	Country	Patient population	No. of pts	Prognostic factors	OR (95 % CI)	<i>p</i>
Chen et al. <sup>34</sup> (2011)	R	Taiwan	candidemia patients	847	pre-infection hospital stay	1.7 (1.1 ~ 2.5)	0.01
					liver cirrhosis	3.9 (1.2 ~ 12.4)	0.02
					malignancy	2.5 (1.8 ~ 3.5)	< 0.01
					ESRD under dialysis	2.1 (1.3 ~ 3.5)	< 0.01
					Mechanical ventilation	1.7 (1.2 ~ 2.4)	< 0.01
Urinary catheterization	1.8 (1.3 ~ 2.5)	< 0.01					
Chi et al. <sup>45</sup> (2011)	R	Taiwan	candidemia patients	108	Poor renal function shock	1.0 (1.0 ~ 1.1) 19.4 (2.5 ~ 149.5)	0.04 < 0.01
Tsai et al. <sup>46</sup> (2008)	R	Taiwan	adult candidemia patients	174	duration of prior antibiotics treatment	3.5 (1.5 ~ 8.5)	0.01
					APACHE II score 23	3.2 (1.3 ~ 7.7)	0.01
					retention of central venous catheters	6.9 (2.5 ~ 18.9)	< 0.01
Cheng et al. <sup>26</sup> (2006)	R	Taiwan	adult candidemia patients	91	central venous catheterization		0.04
					shock		< 0.01
					high APACHE II score	1.2 (1.0 ~ 1.3)	0.01
Grim et al. <sup>80</sup> (2012)	R	US	candidemia patients	446	cirrhosis	2.2 (1.5 ~ 3.1)	< 0.01
					APACHE II score	1.1 (1.1 ~ 1.13)	< 0.01
					HIV infection	2.0 (2.5 ~ 3.7)	0.02

<sup>#</sup> R, retrospective ; P, prospective



表 2-4 感染念珠菌菌血症而導致死亡的危險因子相關研究整理(續)

Study	Design <sup>#</sup>	Country	Patient population	No. of pts	Prognostic factors	OR (95 % CI)	<i>p</i>
Munoz et al. <sup>28</sup> (2011)	R	Spain	candidemia patients	236	corticosteroid use septic shock	8.2 (1.1 ~ 61.9) 14.6 (2.4 ~ 90.2)	0.04 0.04
Labelle et al. <sup>76</sup> (2008)	R	US	candidemia patients	245	APACHE II score central vein catheter retention corticosteroid use inadequate initial fluconazole use	1.2 (1.1 ~ 2.5) 4.9 (2.5 ~ 9.3) 3.4 (2.0 ~ 5.9) 3.3 (1.8 ~ 6.0)	< 0.01 0.02 0.03 0.04
Velasco et al. <sup>79</sup> (2008)	P	Brazil	adults and children with candidemia	224	the presence of comorbidities neutropenia	2.6 (1.5 ~ 4.7) 10.3 (1.8 ~ 58.5)	
Garey et al. <sup>77</sup> (2006)	R	US	candidemia patients with fluconazole treatment	230	Time from culture date of fluconazole therapy APACHE II score	1.5 (1.1 ~ 2.1) 1.1 (1.1 ~ 1.2)	0.01 < 0.01

<sup>#</sup> R, retrospective ; P, prospective

### 第 3 章 研究目的

本研究之目的有以下二點：

1. 分析 *C. tropicalis* 菌血症的抗黴菌藥物處方型態，包括比較 fluconazole 每日劑量除以最小濃度之比值與菌血症治療成功率、死亡率間的相關性。
2. 與最常見的 *C. albicans* 菌血症相比，評估感染 *C. tropicalis* 菌血症的危險因子與影響治療成功率、死亡率的因子。



## 第 4 章 研究方法

### 第 1 節 研究對象

國立臺灣大學醫學院附屬醫院（簡稱臺大醫院）為臺灣大型的醫學中心之一，總病床數為 2500 餘床。本研究為前瞻性觀察研究，研究架構如圖 4-1。本研究的收案時間是 2011 年 4 月 1 日至 2012 年 3 月 31 日，收案時間共 12 個月。在此期間凡進入臺大醫院住院，並且血液的黴菌培養結果至少有一套 *C. albicans* 或是 *C. tropicalis* 陽性的病人皆納入為研究對象。若是病人在試驗期間若是有多次 *C. albicans* 或是 *C. tropicalis* 菌血症感染，僅記錄第一次事件。

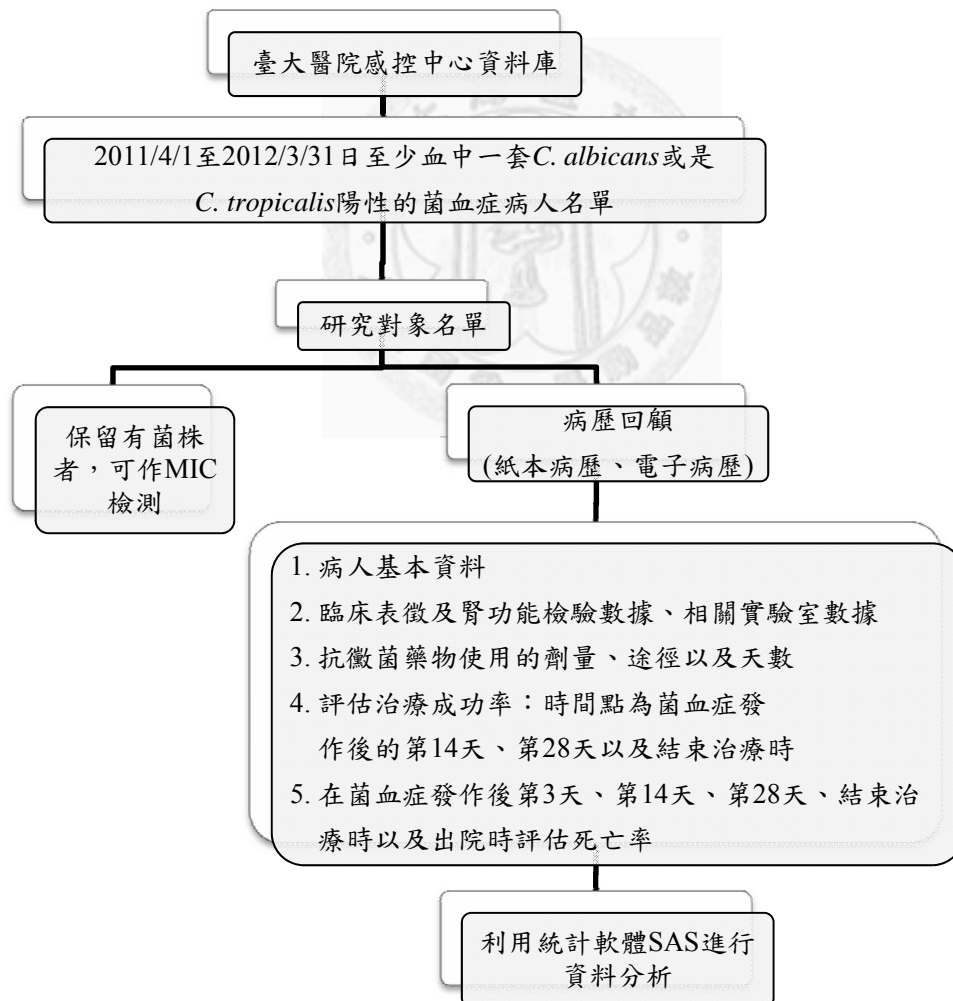


圖 4-1 研究架構

本研究的病人皆由醫師及研究助理前瞻性的追蹤，納入感染 *C. albicans* 及 *C. tropicalis* 菌血症的病人，並回溯性的記錄其菌血症發作時的資料。本研究通過倫委會審核通過，倫委會編號為: 20110312IRB。

#### 4.1.1 納入條件

- (1) 於 2011/04/01 至 2012/03/31 期間經血液培養確定有 *C. tropicalis* 或是 *C. albicans* 菌血症感染的住院病人
- (2) 僅記錄收案期間第一次感染 *C. albicans* 或是 *C. tropicalis* 菌血症的病人

#### 4.1.2 排除條件

- (1) 未滿 18 歲的病人



## 第 2 節 資料收集

以病例個案報告表記錄研究對象之相關資料。個案報告表之內容主要包含病人基本資料、合併症以及影響預後的潛在因子、在 *C. albicans* 或是 *C. tropicalis* 菌血症發作前 30 天是否有使用抗生素與使用情形，以及是否有黴菌感染及所使用之抗黴菌藥品，亦記錄是否進行手術及是否為腹部手術；菌血症發作前 72 小時內是否有進行侵入性醫療處置；在菌血症發作時，記錄身上留置的管路及拔除時間、臨床表徵、相關檢驗數據、黴菌檢驗結果及感染嚴重程度之評估；並於菌血症發作後，記錄所使用之抗黴菌藥品、後續黴菌培養結果以及相關預後因子；並於菌血症發作後第 14、28 天以及停用抗黴菌藥品時評估治療成功率及死亡率，同時評估菌血症發作後第 3 天以及出院時的死亡率。

#### 4.2.1 病人基本資料

記錄病人之性別、年齡、身高、體重、住院日期及離院日期、出院狀態、總住院天數、菌血症發作時間（取檢體之時間）及所處病房、菌血症發作之前及之後的住院天數（包含住在加護病房的天數）、感染的類型是屬於院內型感染、醫療照護感染或是社區型感染、此次入院之主訴以及過去半年內是否有住院記錄、過去 30 天內是否有黴菌感染或移生等。

#### 4.2.2 合併症及影響預後之潛在因子

病人住院時的合併症嚴重程度以 Charlson's comorbidity index<sup>81</sup> 評估，記錄病人是否有以下疾病：代謝性疾病、心血管疾病、呼吸道疾病、肝膽道疾病、腎臟疾病、自體免疫疾病、胃腸道疾病、泌尿道疾病、血液疾病和惡性腫瘤；另外也記錄是否為免疫功能低下病人（包含後天免疫缺乏症候群、器官移植、嗜中性白血球低下、*C. albicans* 或是 *C. tropicalis* 菌血症發作前 30 天曾使用類固醇、化療或是其他的免疫抑制劑等）；是否有燒傷、創傷、肺結核、腦血管疾病或其他疾病。

記錄病人在菌血症發作前 30 天及 3 個月內之手術記錄、是否為腸胃道之手術、於發作前 72 小時內是否曾經進行侵入性醫療處置，包含導管之侵入性處置（如放至中央導管、動脈導管、胸管等）和非導管之侵入性處置（如腹部或胸部穿刺放液、內視鏡檢查、血管攝影等）。另外記錄菌血症發作時是否使用靜脈營養輸注（包含周邊以及中央靜脈營養輸注）、身上有導尿管或使用呼吸器、以及是否有中央導管或非中央導管之管路（如周邊血液導管、呼吸器管路、鼻胃管、導尿管、胸管等）存在，同時記錄是否移除中央導管以及移除中央導管的時間。

#### 4.2.3 *C. albicans* 及 *C. tropicalis* 菌血症發作前之感染

記錄 *C. albicans* 或是 *C. tropicalis* 菌血症發作前 30 天內之黴菌檢體培養結果，包含檢體收集日期、來源、感染菌種以及使用的抗黴菌藥品種類、劑量、給藥途徑及使

用天數，如果有使用預防性或經驗性抗黴菌藥品，亦會予以記錄其使用藥品種類和使用天數。另外，記錄發作前 30 天內之抗生素使用，會記錄使用的藥品種類、給藥途徑、使用天數以及是屬於預防性治療或是確切治療。菌血症發作前 24 小時內如有陽性細菌培養結果亦記錄其來源和菌種。

#### 4.2.4 *C. albicans* 及 *C. tropicalis* 菌血症發作時之資料收集

菌血症發作時，利用 Pitt bacteremia score 以及 APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) score<sup>82</sup> 評估感染發作時嚴重程度，如果發作當天缺少計算所需的相關檢驗值，則取前後一天的檢驗值代替；如果仍然沒有資料，則將該檢驗值視為正常。臨床表徵方面，記錄菌血症發作當天的生命徵兆，包含體溫、心搏數、呼吸速率、血壓及意識狀態等。感染相關數據包括白血球、分節中性球 (segment)、帶狀中性球 (band)、C 反應蛋白 (C reactive protein)、血比容 (hematocrit)、肝腎功能、血中電解質、酸鹼值，並以上述資料評估敗血症的嚴重情形：屬於敗血症 (sepsis)、嚴重敗血症 (severe sepsis) 或敗血性休克 (septic shock)。在本研究中以病人 APACHE II score 的中位數做為疾病嚴重程度的切分點。

在黴菌檢驗結果部分，記錄第一套血液培養 *C. albicans* 或是 *C. tropicalis* 陽性結果之抽血日期、時間、血液檢體來源 (例如中央靜脈、動脈導管或周邊血管)，以及發作前後 24 小時內血液是否有培養出其他菌種。另外，記錄當套血液培養出酵母菌 (yeast) 的報告時間及確定為 *C. albicans* 或是 *C. tropicalis* 的報告時間。最小抑菌濃度方面，如果有本研究以 Sensititre YeastOne Panels 方式檢驗的檢測結果或是院內檢醫部以 E-test 方式檢驗的檢測結果則予以記錄。

CLSI 針對 *C. albicans*、*C. tropicalis* 及 *C. parapsilosis* 考慮重新評估 MIC 分界點：將 fluconazole 感受性改為  $MIC \leq 2 \text{ mg/L}$ ；抗藥性改為  $MIC \geq 8 \text{ mg/L}$ ；劑量依賴型感受性則是定義為  $MIC = 4 \text{ mg/L}$ 。<sup>49</sup> 採取以往 CLSI 的最小抑菌濃度範圍判斷菌株的感受性可能有所不妥，故本研究以 EUCAST 的判斷基準判讀菌株對於 fluconazole 的感受性。

#### 4.2.5 抗黴菌藥品之治療

抗黴菌藥品的治療分成經驗性治療和確切治療：菌血症發作時，抽血後至血液培養報告為酵母菌之期間，所使用的治療為經驗性治療；血液培養報告為酵母菌即為確認是黴菌菌血症感染，所使用的治療屬於確切治療。如在此期間有改變使用的抗黴菌藥品或劑量，則取使用時間最長的抗黴菌藥品和劑量做為代表藥物。病人於菌血症發作後至治療結束為止所使用之所有抗黴菌藥品，包含藥品種類、頻次劑量、給藥方式、給藥起始及結束時間皆予以記錄。由於 fluconazole 經腎臟排除，所以臨床上會依照腎功能調整 fluconazole 的給藥劑量，因此本研究為了計算 fluconazole 每日劑量除以 MIC 的比值，會根據病人的腎功能校正醫師開立的每日劑量（renal adjusted daily dose），以便標準化劑量除以最小抑菌濃度的比值。當計算出的預估肌酐清除率（estimated creatinine clearance,  $C_{Cr}$ ）小於 50 mL/min 時，校正後的劑量則記錄為原先使用劑量的 2 倍。肌酐清除率使用 Cockcroft-Gault 公式（4-1）估算。

$$\text{公式 4-1 } C_{Cr} \left( \frac{\text{mL}}{\text{min}} \right) = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{actual body weight}}{72 \times \text{Scr}} (\times 0.85 \text{ if female})$$

附註 1：若病人體重超過理想體重 130%，則以理想體重帶入公式。

附註 2：Scr, serum creatinine（血液肌酐酸值）

#### 4.2.6 後續黴菌或細菌之培養結果

記錄 *C. albicans*、*C. tropicalis* 菌血症發作後的血液或其他部位、導管的黴菌和細菌培養結果，是否培養出 *C. albicans*、*C. tropicalis* 或其他黴菌、細菌，不論陽性或陰性皆予以記錄，記錄時間為 28 天。如果 *C. albicans* 或是 *C. tropicalis* 持續培養為陽性的時間長於 28 天，則延長記錄時間直至第一套陰性或最後一套陽性結果。

#### 4.2.7 治療成功率、結果

*C. albicans*、*C. tropicalis* 菌血症發作後第 14、28 天及抗黴菌藥品停藥時評估治療

反應，評估方式根據 Mycoses Study Group (MSG) criteria：<sup>83</sup> 若在觀察的時間點，血液回復成 *C. albicans* 或是 *C. tropicalis* 陰性狀態，則視為成功的治療反應；反之為失敗。再根據感染症狀（如白血球數值、體溫、血壓等）的緩解或惡化分至不同的組別。詳細定義請參考表 4-1。此外，於發作後第 3、14、28 天和抗黴菌藥品停藥時以及出院的死亡率作為另一項預後評估。如病人在觀察期間內出院，則依離院狀態或後續就醫記錄預測其情況：例如病況穩定，轉由門診持續追蹤的病人視為存活；病危自動出院的病人則記錄為死亡。

**表 4-1 Responses to antifungal therapy in patients with candidemia**

<b>Outcome</b>	<b>Response</b>
<b>Successful</b>	<b>Complete response:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Survival and resolution of all attributable symptoms and signs of infection; plus</li> <li>• Sterilization of blood.</li> </ul>
	<b>Partial response:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Survival and improvement of attributable symptoms and signs of infection; plus</li> <li>• Sterilization of blood.</li> </ul>
<b>Failure</b>	<b>Stable response:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Survival and minor or no improvement in attributable symptoms and signs of infection; plus</li> <li>• Persistent isolation of <i>Candida</i> sp. from blood.</li> </ul>
	<b>Progression of infection:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistent isolation of <i>Candida</i> sp. from blood in association with worsening clinical symptoms or signs of infection.</li> </ul>
	<b>Death:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Death during the pre-specified period of evaluation regardless of attribution.</li> </ul>



## 第3節 名詞定義

### 4.3.1 院內感染

院內感染之定義為入院超過 48 小時後造成之感染或由外院轉院而來。<sup>84</sup>

### 4.3.2 醫療照護相關感染

入院未滿 48 小時，但若有以下情況定義為醫療照護相關感染，包括：前 30 天內住在護理之家或是長期照護中心、過去 90 天內曾住院超過 48 小時、過去 30 天有洗腎或接受化學治療、30 天前曾接受注射治療、傷口照護、腸道營養或特殊居家照護、<sup>84</sup> 入院前剛接受侵入性處置（例如內視鏡、放置導尿管）<sup>85</sup>

### 4.3.3 社區感染

若病人是在入院當時發作或入院 48 小時內發生的感染且不符合醫療照護相關感染的準則就定義為社區感染。<sup>84</sup> 另外更進一步要求此次感染並非入院後所進行的醫療處置所致，否則應視為院內感染。

### 4.3.4 免疫功能低下

免疫功能低下（immunocompromised）包含以下情況：後天免疫缺乏症候群、器官移植、骨髓移植、嗜中性白血球低下及使用免疫抑制劑。如果病人在菌血症發作前 72 小時內，絕對嗜中性球（absolute neutrophil count, ANC）數值小於  $1000 \text{ cells/mm}^3$ ，即屬於嗜中性白血球低下的病人。<sup>85</sup> 免疫抑制劑之使用定義為在菌血症發作前 30 天內使用類固醇、化療或其他免疫抑制藥品。類固醇之使用認定為使用 prednisolone  $\geq 20 \text{ mg}$ （或換算成等價其他類固醇）超過兩週或使用 prednisolone  $\geq 30 \text{ mg}$  超過一週，符合造成免疫功能低下的情況，故予以記錄之。<sup>84</sup>

#### 4.3.5 持續的 *C. albicans* 及 *C. tropicalis* 菌血症

若在第一套血液培養結果為 *C. albicans* 或是 *C. tropicalis* 陽性的 48 小時後，後續的血液培養結果仍然有至少一套的陽性結果，則視為持續的 *C. albicans* 或是 *C. tropicalis* 菌血症 (persistent fungemia)。<sup>27</sup> 菌血症持續的時間則由第一套陽性結果的時間與最後一套陽性結果的時間計算：兩套結果間的時間差作為菌血症持續的時間（需為相同的菌株）。<sup>86</sup>

#### 4.3.6 多重菌株感染

若在 *C. albicans* 或是 *C. tropicalis* 菌血症發作（抽血做血液培養之際）前後 24 小時之內，在血液中有培養出其他病原菌（包含細菌或黴菌），則定義為多重菌種感染 (polymicrobial or concomitant bloodstream infection)。<sup>27,86</sup> 當病原菌為 coagulase negative *Staphylococcus* 時，需同時有 2 套以上的血液檢品中培養出才定義為多重菌株感染。

#### 4.3.7 臨床表現

全身發炎反應症候群 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 的定義是至少達到下述兩項以上的症狀：體溫高於攝氏 38°C 或低於 36°C、心跳數一分鐘大於 90 下、呼吸速率一分鐘大於 20 次或 PaCO<sub>2</sub> 小於 32 mmHg、白血球數目大於 12000 cells/mm<sup>3</sup> 或小於 4000 cells/mm<sup>3</sup> 或帶狀中性球 (band) 大於 10% 等。若符合全身發炎反應症候群的條件，再加上臨床懷疑感染之證據，即算是敗血症 (sepsis)；如果敗血症並且伴隨有器官衰竭、灌流不足 (hypoperfusion) 或是低血壓之情況，則為嚴重敗血症 (severe sepsis)。灌流不足可能的表現有乳酸中毒 (lactic acidosis)、寡尿 (oliguria) 或突然的精神狀態改變。低血壓之定義為收縮壓小於 90 mmHg 或平均動脈壓小於 60 mmHg 或收縮壓下降超過 40 mmHg。如果病人達到嚴重敗血症的程度，死亡率約為 40%。如果給予適當的輸液補充，低血壓的情況仍持續，則歸類為敗血性休克 (septic shock)，死亡率約為 50%~80%。<sup>87-89</sup>

#### 4.3.8 最小抑菌濃度檢驗方式

在本試驗的收案期間，臺大醫院臨床上檢驗最小抑菌濃度的方法為 E-test，而本試驗則是使用 Sensititre YeastOne Panels 來檢驗最小抑菌濃度，試驗方法為：在 35°C 培養 72 小時，以 Alamar blue 做為呈色劑，當顏色由藍色轉為粉紅色時代表有黴菌生長。在試驗進行期間內，病人若有 E-test 或是 Sensititre YeastOne Panels 最小抑菌濃度的檢驗資料皆會加以記錄。

### 第 4 節 統計分析方法

本研究以資料收集之後 Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) 進行資料輸入，利用 SAS 統計套裝軟體 (9.2 版) 整理資料及統計分析。

若資料為兩組樣本間之比較，例如單純 *C. albicans* 及單純 *C. tropicalis* 菌血症病人比較死亡率、藥品治療成功率等，類別資料以卡方檢定進行分析，如果列聯表之觀察值在獨立性假設下之期望值小於 5 時則以費雪精確檢定 (Fisher exact test) 取代卡方檢定；連續性資料若呈常態分布，用 t-test 進行檢定分析，反之不呈常態分布的資料以 Mann-Whitney U test 比較兩組樣本間之差異。若為多組連續性變項之檢定，在常態分布的前提下使用多組變異數分析 (analysis of variance, ANOVA)，否則進行無母數檢定，使用 Kruskal-Wallis test。所有檢定皆為雙尾檢定 (two-side)，當  $p$  值小於 0.05 則視為達到統計上的顯著。存活曲線由 Kaplan-Meier method 繪製，並以 Log-rank test 比較單純菌血症病人以及單純 *C. tropicalis* 菌血症發作後 28 天之存活曲線在各組是否有顯著的差異。

分析感染 *C. tropicalis* 菌血症的獨立危險因子時，將檢定後  $p$  值小於 0.15 的變項納入 multinomial logistic regression 之回歸模式中；而分析感染 *C. tropicalis* 菌血症死亡率的可能危險因子時，則針對 *C. tropicalis* 菌血症發作後第 28 天的死亡率，以單變項分析為依據，將檢定後  $p$  值小於 0.15 的變項納入 logistic regression 之回歸模式，以 stepwise 方式進行篩選。回歸分析後  $p$  值小於 0.05 的變項視為有意義。

## 第 5 章 研究結果

### 第 1 節 描述性統計

#### 5.1.1 收案過程與病人數

於 2011 年 4 月 1 日至 2012 年 3 月 31 日之研究期間，臺大醫院感控中心資料庫中共 134 位感染 *C. albicans* 菌血症及 52 位感染 *C. tropicalis* 菌血症的病人，另外有 1 位病人同時感染 *C. albicans* 及 *C. tropicalis* 菌血症。187 位病人中，排除 2 位年齡小於 18 歲的病人，最終收案：單純 *C. albicans* 菌血症的人數為 110 人(59.5%)，單純 *C. tropicalis* 菌血症為 42 人 (22.7%)，多重菌株菌血症為 33 人 (17.8%)。其中 151 人有保留的菌株並檢測最小抑菌濃度：單純 *C. albicans* 菌血症共 92 人 (83.6 %)、*C. tropicalis* 菌血症共 36 人 (85.7 %)、多重菌株菌血症共 23 人 (69.7 %)。另外，單純 *C. albicans* 菌血症中共有 44 人接受經驗性治療、91 人接受確切性治療；而單純 *C. tropicalis* 菌血症中則有 9 人接受經驗性治療、37 人接受確切性治療。分析病人基本資料、合併症、影響預後的潛在因子、先前使用的抗生素以及疾病的嚴重程度、處方型態分析時，以單純 *C. albicans* 菌血症病人、單純 *C. tropicalis* 菌血症病人與多重菌株感染共三組病人呈現；而分析死亡率以及治療成功率、影響死亡率的獨立危險因子時，則僅納入單純 *C. albicans* 菌血症病人與單純 *C. tropicalis* 菌血症病人共兩組病人比較。詳細的收案過程見圖 5-1。

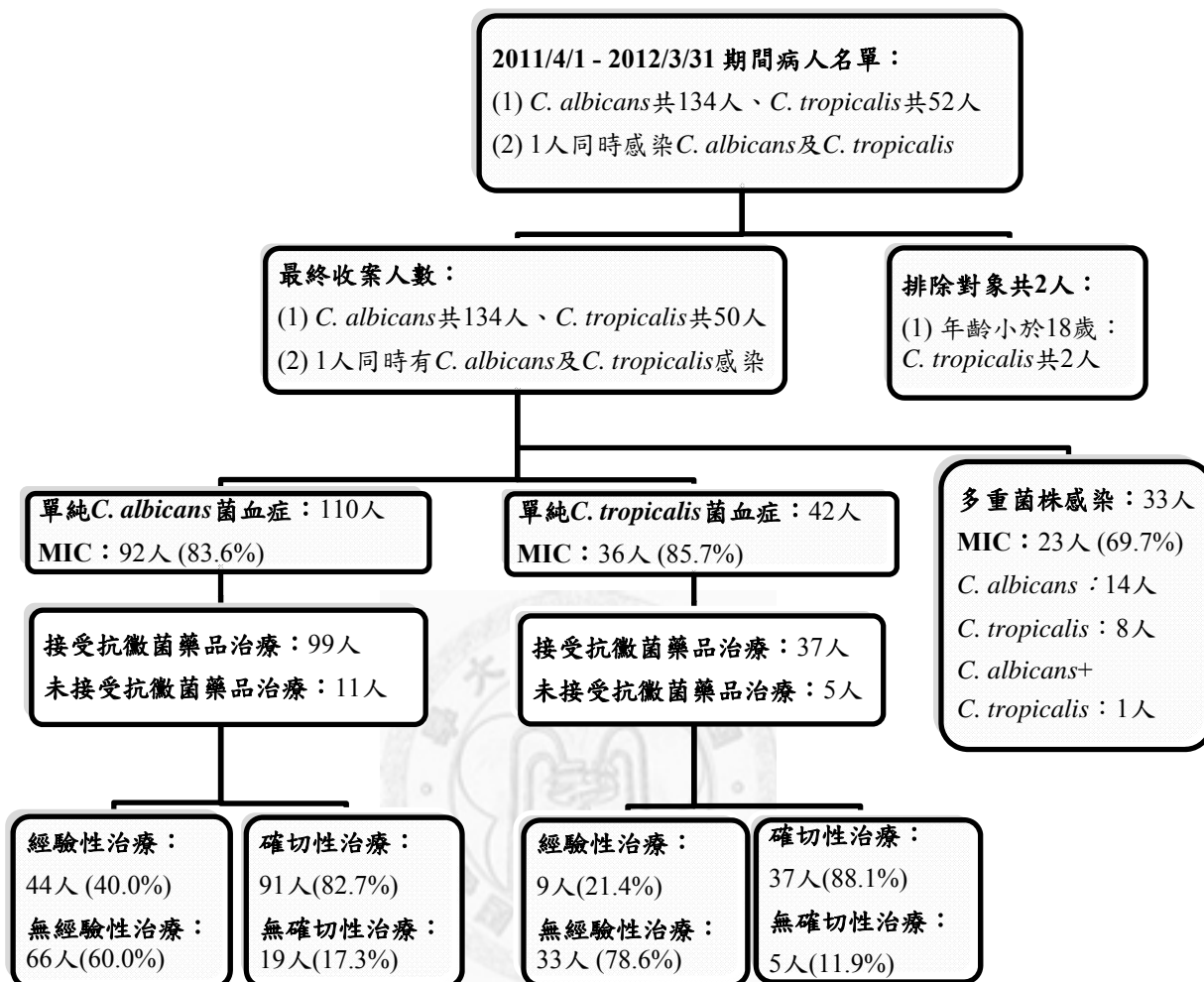


圖 5-1 收案過程與病人數

### 5.1.2 病人基本資料

收案病人的基本資料如表 5-1 所示，依據感染的菌血症將病人分成三組，分別為單純 *C. albicans* 菌血症、單純 *C. tropicalis* 菌血症或多重菌株 (polymicrobial, “poly”) 感染，比較三組病人的差異。

表 5-1 收案病人之基本資料

Demographics	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	Poly	<i>P</i>
	(n=110)	(n=42)	(n=33)	
	Number	Number	Number	
	(%)	(%)	(%)	
Age (yr) <sup>#</sup>	63.5 (23-93)	62 (19-84)	67(31-93)	0.10 <sup>a</sup>
Gender (male)	62 (56.4)	25 (59.5)	19 (57.6)	0.94 <sup>b</sup>
Body weight (kg) <sup>†</sup>	57.0±11.2	58.0±14.2	55.8±12.2	0.80 <sup>a</sup>
Acquisition				
Nosocomial	100 (90.9)	36 (85.7)	31 (93.9)	0.54 <sup>c</sup>
Health-care associated	9 (8.2)	6 (14.3)	2 (6.1)	0.46 <sup>c</sup>
Community-acquired	1 (0.9)	0	0	1.00 <sup>c</sup>
Ward type				
Emergency room	3 (2.7)	3 (7.1)	1 (3.3)	0.42 <sup>c</sup>
General ward	70 (63.6)	29 (69.1)	24 (72.7)	0.58 <sup>b</sup>
Intensive care unit	36 (32.7)	10 (23.8)	8 (24.2)	0.44 <sup>b</sup>
Outpatient department	1 (0.9)	0	0	1.00 <sup>c</sup>
Total LOS <sup>°</sup> (day) <sup>†</sup>	44.5 ± 38.5	39.5 ± 42.0	30.0±20.0	0.07 <sup>a</sup>
LOS before onset	20.0 ± 28.0	19.0 ± 23.0	16.0±18.0	0.47 <sup>a</sup>
ICU LOS before onset	0 ± 11.0	0 ± 2.0	0 ± 7.0	0.30 <sup>a</sup>
LOS after onset <sup>°</sup>	20.5 ± 33.5	16.0 ± 30.0	12.0±19.0	0.11 <sup>a</sup>
ICU LOS after onset <sup>°</sup>	2.0 ± 13.5	1.0 ± 17.0	0±2.0	0.05 <sup>a</sup>

LOS, length of stay <sup>#</sup> median (range) <sup>†</sup> median ± interquartile range

<sup>†</sup> mean ± standard deviation <sup>°</sup> n = 108 in *C. albicans* group

<sup>a</sup> Kruskal-Wallis test <sup>b</sup> Chi-square test <sup>c</sup> Fisher-exact test

在病人的基本資料中，全部病人的平均年齡為 63.0 歲，男性佔 57.3%。三組病人的年齡並無顯著差異，但多重菌株菌血症的病人年齡中位數高於另外兩組的病人。三組病人的男性皆約佔六成。大多數的病人皆屬於院內感染，屬於醫療照護相關感染的共有 17 人，其中 15 人(88.2%)為過去 90 天內曾住院超過 48 小時者，另外 2 人(11.8%)則為前 30 天內住在護理之家或是長期照護中心。三組病人菌血症於普通病房發作的比例約為在加護病房發作的 2~3 倍，其中單純 *C. albicans* 菌血症有 1 人是在門診抽血檢驗出有菌血症的感染而後才入院治療。在總住院天數中，其中有 2 位感染單純 *C. albicans* 菌血症的病人因直至 2012 年 6 月皆未出院，故未納入總住院天數、菌血症發

作後的住院天數以及菌血症發作後在加護病房住院天數的分析統計中。而分析後的結果發現單純 *C. albicans* 和單純 *C. tropicalis* 菌血症在菌血症發作前以及發作後住院天數的中位數皆相近，多重菌株感染的中位數則較另外兩組略低。三組在菌血症發作前於加護病房所待的天數中位數皆為 0，若分析於菌血症發作前於加護病房所待的平均天數：單純 *C. albicans* 菌血症為 7.2 天、單純 *C. tropicalis* 菌血症為 4.1 天、多重菌株感染則為 3.8 天。多重菌株感染在發作後於加護病房住院的天數的中位數較小，但未達到統計上的顯著差異。

### 5.1.3 病人合併症

收案病人的合併症如表 5-2 所示，整體病人最常見的合併症為癌症(126 人,68.1%)，其次為心血管疾病(95 人,51.4%)。三組病人在菌血症發作時的 Charlson's comorbidity score 中位數分別為 4 分、4 分及 6 分，三組病人並沒有統計上的顯著差異。三組病人之合併症皆以癌症為主(*C. albicans*:66.4%、*C. tropicalis*:64.3%、多重菌株感染:78.8%)，其中血液腫瘤佔單純 *C. tropicalis* 菌血症病人的 19.1%、多重菌株菌血症的 15.2%，相對於 *C. albicans* 菌血症的病人中僅有 8.2%，有較高的趨勢；而單純 *C. albicans* 菌血症病人有 37.3%、多重菌株感染的病人有 42.4%為腸胃道的固體腫瘤疾病，單純 *C. tropicalis* 菌血症病人則僅有 19.1%。在腸胃道疾病方面（包括腸胃道出血、潰瘍、胃炎等），*C. albicans* 菌血症病人的比例（41.8%）顯著的較其他兩組為高（ $p = 0.01$ ）。

其他的合併症中，在心血管疾病、代謝性疾病、腎臟疾病、肝臟疾病、呼吸道疾病、自體免疫疾病、泌尿道疾病、腦血管疾病、燒傷和創傷在三組間皆沒有達到統計上顯著的差別。

表 5-2 收案病人之合併症

Underlying diseases	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	Poly	<i>P</i>
	(n=110)	(n=42)	(n=33)	
	Number (%)	Number (%)	Number (%)	
Charlson's comorbidity score <sup>#</sup>	4 (0-11)	4 (1-11)	6 (1-12)	0.38 <sup>a</sup>
Score ≥ 4	68 (61.8)	25 (59.5)	23 (69.7)	0.63 <sup>b</sup>
Malignancy	73 (66.4)	27 (64.3)	26 (78.8)	0.34 <sup>b</sup>
Solid organ	64 (58.2)	20 (47.6)	22 (66.7)	0.24 <sup>b</sup>
GI system	41 (37.3)	8 (19.1)	14 (42.4)	0.06 <sup>b</sup>
Hematologic	9 (8.2)	8 (19.1)	5 (15.2)	0.12 <sup>c</sup>
Cardiovascular diseases	60 (54.6)	21 (50.0)	14 (42.4)	0.46 <sup>b</sup>
GI disorders	46 (41.8)	11 (26.2)	5 (15.2)	0.01 <sup>b</sup>
Metabolic diseases	39 (35.5)	14 (33.3)	15 (45.5)	0.51 <sup>b</sup>
Diabetes mellitus	29 (26.4)	9 (21.4)	9 (27.3)	0.79 <sup>b</sup>
Renal diseases	54 (49.1)	22 (52.4)	16 (48.5)	0.92 <sup>b</sup>
Acute kidney injury	38 (34.6)	12 (28.6)	11 (33.3)	0.78 <sup>b</sup>
Hepatobiliary diseases	31 (28.2)	12 (28.6)	11 (33.3)	0.85 <sup>b</sup>
Liver cirrhosis	4 (3.6)	2 (4.8)	1 (3.0)	0.87 <sup>c</sup>
Hepatitis B	9 (8.2)	6 (14.3)	4 (12.1)	0.46 <sup>c</sup>
Hepatitis C	5 (4.6)	1 (2.4)	2 (6.1)	0.78 <sup>c</sup>
Respiratory diseases	6 (5.5)	5 (11.9)	2 (6.1)	0.34 <sup>c</sup>
Autoimmune diseases	8 (7.3)	8 (19.1)	3 (9.1)	0.11 <sup>c</sup>
Urogenital system	13 (11.8)	6 (14.3)	5 (15.2)	0.85 <sup>b</sup>
Cerebrovascular accidents	13 (11.8)	4 (9.5)	0	0.09 <sup>c</sup>
Tuberculosis	5 (4.0)	0	1 (3.0)	0.43 <sup>b</sup>
Burn	1 (0.9)	0 (0.0)	0	1.00 <sup>c</sup>
Trauma	1 (0.8)	1 (2.4)	0	0.65 <sup>c</sup>

<sup>#</sup> median (range). Charlson's comorbidity score, at onset of candidemia

<sup>a</sup> Kruskal-Wallis test    <sup>b</sup> Chi-square test    <sup>c</sup> Fisher-exact test

#### 5.1.4 影響預後之潛在因子

影響預後之潛在因子的記錄見表 5-3。感染單純 *C. tropicalis* 菌血症的病人，有 71.4% 於菌血症發作前屬於免疫功能低下的狀況，比例較單純 *C. albicans* 菌血症 (51.9%) 以及多重菌株菌血症 (60.6%) 略高，但未達到統計上的顯著差異 ( $p = 0.07$ )。菌血症



發作前 72 小時有嗜中性白血球低下的情形在單純 *C. tropicalis* 菌血症 (33.3%) 及多重菌株菌血症 (24.2%) 顯著的高於單純 *C. albicans* 菌血症高 (9.1%)， $p$  分別為  $< 0.01$  及 0.03；使用化學治療藥品則於單純 *C. tropicalis* 菌血症的病人 (61.9%) 以及多重菌株菌血症 (54.6%) 較單純 *C. albicans* 菌血症的病人高 (36.4%)， $p = 0.01$ 。菌血症發作前 30 天內於體內有酵母菌移生 (colonization) 的情形以感染單純 *C. albicans* 菌血症的病人比例最高 (53.6%)， $p = 0.03$ 。另外，單純 *C. tropicalis* 菌血症的病人從抽血到當套血液培養出酵母菌 (yeast) 的報告時間較感染單純 *C. albicans* 菌血症的病人短，其中位數為 45.3 小時， $p = 0.02$ ；但若三組間比較則看不出其差異。其他可能會影響預後的危險因子都未達到統計上顯著的差別。

### 5.1.5 先前使用抗生素之情形

收案病人先前使用抗生素的情形請見表 5-4。單純 *C. albicans* 菌血症的病人共有 103 位 (93.6%)、單純 *C. tropicalis* 菌血症的病人共有 37 位 (88.1%)、多重菌種菌血症的病人共有 31 位 (93.9%) 曾在菌血症發作前 30 天內接受過抗生素的治療。以使用抗生素種類的比例來說，三組病人皆以 cephalosporin 類抗生素使用的比例最高 (63.6% vs. 66.7% vs. 63.6%)，其次為 penicillin 類 (60.9% vs. 50.0% vs. 51.5%)。在 cephalosporin 類抗生素中，皆以第 3 代和第 4 代所佔的比例為高；而在 penicillin 類抗生素中則是以  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor 為主。比較使用不同種類的抗生素時，三組病人使用的比例皆無統計上顯著的不同。

表 5-3 收案病人影響預後之潛在因子

Predisposing factors	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	Poly	<i>P</i>
	(n=110)	(n=42)	(n=33)	
	Number	Number	Number	
	(%)	(%)	(%)	
Immunocompromised	56 (50.9)	30 (71.4)	20 (60.6)	0.07 <sup>b</sup>
Neutropenia	10 (9.1)	14 (33.3)	8 (24.2)	< 0.01 <sup>b</sup>
Solid organ transplantation	3 (2.7)	2 (4.8)	0	0.57 <sup>c</sup>
HSCT	2 (1.8)	2 (4.8)	0	0.36 <sup>c</sup>
AIDS	1 (0.9)	0 (0.0)	0	1.00 <sup>c</sup>
Immunosuppressive therapy	53 (48.2)	28 (66.7)	20 (60.6)	0.09 <sup>b</sup>
Chemotherapy	40 (36.4)	26 (61.9)	18 (54.6)	0.01 <sup>b</sup>
Steroid	27 (24.6)	12 (28.6)	6 (18.2)	0.58 <sup>b</sup>
Surgery within previous 30 days	32 (29.1)	13 (31.0)	12 (36.4)	0.73 <sup>b</sup>
Abdominal surgery	15 (13.6)	5 (11.9)	6 (18.2)	0.73 <sup>b</sup>
Surgery within previous 3 months	55 (50.0)	17 (40.5)	18 (54.6)	0.44 <sup>b</sup>
Abdominal surgery	24 (21.8)	7 (16.7)	7 (21.2)	0.78 <sup>b</sup>
Invasive procedure	49 (44.6)	22 (52.4)	17 (51.5)	0.61 <sup>b</sup>
Intravascular catheter type	48 (43.6)	16 (39.0)	16 (50.0)	0.64 <sup>b</sup>
Urinary catheter	43 (39.1)	13 (31.0)	10 (30.3)	0.50 <sup>b</sup>
Mechanical ventilator	73 (66.4)	25 (59.5)	19 (57.6)	0.56 <sup>b</sup>
PPN/TPN	68 (61.8)	21 (50.0)	18 (54.6)	0.38 <sup>b</sup>
The presence of central lines	99 (90.0)	38 (90.5)	31 (93.9)	0.88 <sup>c</sup>
Multiple central lines	24 (21.8)	5 (11.9)	5 (15.2)	0.32 <sup>b</sup>
All removed	68 (61.8)	28 (66.7)	20 (60.6)	0.90 <sup>c</sup>
ICU care during admission	24 (21.8)	10 (23.8)	9 (27.3)	0.81 <sup>b</sup>
Yeast colonization within 30 days	59 (53.6)	13 (31.0)	13 (39.4)	0.03 <sup>b</sup>
Urine	26 (23.6)	10 (23.8)	2 (6.1)	0.08 <sup>b</sup>
Sputum	28 (25.5)	6 (14.3)	9 (27.3)	0.29 <sup>b</sup>
Previous antifungal therapy within 30 days	9 (8.2)	4 (9.5)	3 (9.1)	0.94 <sup>c</sup>
Time from blood drawn to report yeast (hr) <sup>#</sup>	54.0 (25-237)	45.3 (24-71)	49.5 (26-154.5)	0.08 <sup>a</sup>

HSCT, hematopoietic stem cell transplantation

AIDS, acquired immunodeficiency syndrome

PPN/TPN, partial parenteral nutrition/total parenteral nutrition

<sup>#</sup> median (range)

<sup>a</sup> Kruskal-Wallis test    <sup>b</sup> Chi-square test    <sup>c</sup> Fisher-exact test

表 5-4 收案病人先前使用之抗生素

Antibiotics	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	Poly	<i>p</i>
	(n=110)	(n=42)	(n=33)	
	Number (%)	Number (%)	Number (%)	
Antibiotics therapy	103 (93.6)	37 (88.1)	31 (93.9)	0.46 <sup>b</sup>
Penicillins	67 (60.9)	21 (50.0)	17 (51.5)	0.38 <sup>a</sup>
Natural PCN	4 (3.6)	1 (2.4)	1 (3.0)	1.00 <sup>b</sup>
β-lactam/β-lactamase inhibitor	65 (59.1)	20 (47.6)	17 (51.5)	0.40 <sup>a</sup>
Cephalosporins	70 (63.6)	28 (66.7)	21 (63.6)	0.94 <sup>a</sup>
First generation	10 (9.1)	4 (9.5)	2 (6.1)	0.87 <sup>b</sup>
Second generation	15 (13.6)	4 (9.5)	4 (12.1)	0.79 <sup>a</sup>
Third generation	41 (37.3)	16 (38.1)	10 (30.3)	0.73 <sup>a</sup>
Fourth generation	23 (20.9)	15 (35.7)	11 (33.3)	0.11 <sup>a</sup>
Cephamycin <sup>#</sup>	17 (15.5)	5 (11.9)	6 (18.2)	0.75 <sup>a</sup>
Carbapenem	39 (35.5)	11 (29.2)	6 (18.2)	0.13 <sup>a</sup>
Monobactam	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0.65 <sup>b</sup>
Aminoglycosides	6 (5.5)	4 (9.5)	1 (3.0)	0.56 <sup>b</sup>
Fluoroquinolones	24 (21.8)	6 (14.3)	6 (18.2)	0.56 <sup>a</sup>
Macrolides	8 (7.3)	6 (14.3)	1 (3.0)	0.19 <sup>b</sup>
Sulfonamides	13 (11.8)	6 (14.3)	2 (6.1)	0.55 <sup>b</sup>
Anti-tuberculosis	5 (4.5)	0	1 (3.0)	0.43 <sup>b</sup>
Vancomycin, teicoplanin	34 (30.9)	15 (35.7)	7 (21.2)	0.39 <sup>a</sup>
Linezolid	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0.65 <sup>b</sup>
Metronidazole	13 (11.8)	7 (16.7)	7 (21.2)	0.37 <sup>a</sup>
Colistin	4 (3.6)	0	0	0.48 <sup>b</sup>
Tigecycline	6 (5.5)	3 (7.1)	0	0.35 <sup>b</sup>

<sup>#</sup> Cephamycin : cefmetazole, flomoxef <sup>a</sup> Chi-square test <sup>b</sup> Fisher-exact test

### 5.1.6 菌血症發作時之疾病嚴重程度

表 5-5 比較三組病人在菌血症發作時的嚴重程度是否有所不同。在敗血症、嚴重敗血症或是敗血性休克的病人比例上並沒有統計上顯著的差異。多重菌株菌血症的 APACHE II score 中位數為 20 分，較其他兩組高，但未達到顯著上的不同；Pitt bacteremia score 的中位數在三組則差異不大。將 3 組病人各依 APACHE II score 高分與低分進行

比較，其分佈均無統計上顯著的差異，分數自 15 至 35 分間，不論切割點(cut-off point) 是多少，三組病人的分佈比例都無統計上顯著的差異。

表 5-5 菌血症發作時之疾病嚴重程度

Severity of illness	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	Poly	<i>p</i>
	(n=110)	(n=42)	(n=33)	
	Number (%)	Number (%)	Number (%)	
Sepsis	36 (32.7)	14 (33.3)	11 (33.3)	0.57 <sup>b</sup>
Sever sepsis	29 (26.4)	14 (33.3)	6 (18.2)	0.69 <sup>b</sup>
Septic shock	37 (33.6)	12 (28.6)	13 (39.4)	0.97 <sup>b</sup>
Pitt bacteremia score <sup>#</sup>	2 (0-13)	3 (0-9)	2 (0-10)	0.68 <sup>a</sup>
APACHE II score <sup>#</sup>	17 (0-45)	17.5 (6-40)	20 (5-42)	0.75 <sup>a</sup>

<sup>#</sup> median (range)    <sup>a</sup> Kruskal-Wallis test    <sup>b</sup> univariate logistic regression

### 5.1.7 多重菌種感染的菌種分布情形

在本研究的收案病人中，共有 33 位病人屬於多重菌株菌血症，菌種分布情形顯示於表 5-6。這 33 位病人中，共有 4 位病人屬於多重黴菌感染、其餘 29 位病人為念珠菌與細菌的多重菌株感染。其中 1 位感染 *C. albicans* 菌血症的病人在 24 小時內同時培養出 2 種細菌 (*Pseudomonas putida* 及 *Enterococcus faecalis*)，其餘的病人都只培養出一種細菌或黴菌。而有 2 位感染 *C. albicans* 菌血症的病人同時被檢驗出有 *Staphylococcus epidermidis*，但因當天抽 2 套血且 2 套細菌培養皆為陽性，視為多重菌種感染。

表 5-6 多重菌種感染的菌種分布情形

Polymicrobial	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>
	Number (%)	Number (%)
<b>Yeast*</b>		
<i>C. parapsilosis</i>		1
<i>C. glabrata</i>		1
<i>Kodamaea ohmeri</i>	1	
<b>Gram-positive pathogens</b>		
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	
<i>Enterococcus faecium</i>	3	3
Vancomycin resistant <i>E. faecium</i>		1
Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	2	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	
Viridans streptococci	1	1
<i>Streptococcus mitis</i>	0	
Gram positive bacilli	1	1
<b>Gram-negative pathogens</b>		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	
ESBL <i>K. pneumoniae</i>	3	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	
<i>Pseudomonas putida</i>	1	
<i>Escherichia coli</i>	1	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	
MDR <i>A. baumannii</i>	1	1
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	

ESBL, extended-spectrum beta-lactamase

MDR, multidrug resistant

\* 1 patient with concurrent *C. albicans* and *C. tropicalis* fungemia

### 5.1.8 最小抑菌濃度之分析

本研究收案的病人，感控中心檢驗有 fluconazole 最小抑菌濃度資料者共有 151 人：單純 *C. albicans* 菌血症（110 人）中有 92 人；單純 *C. tropicalis* 菌血症（42 人）中共有 36 人；而多重菌株菌血症的病人（33 人）中共有 23 人，其中 14 人為感染 *C. albicans*

與其他菌株、8人為感染 *C. tropicalis* 與其他菌株、另有1人同時感染 *C. albicans* 與 *C. tropicalis* 且均具有最小抑菌濃度的資料。故最後納入最小抑菌濃度分析共有 *C. albicans* : 107筆資料及 *C. tropicalis* : 45筆資料，其結果如圖 5-2 所示：虛線代表 CLSI 舊的標準，以最小抑菌濃度  $\leq 8 \mu\text{g/mL}$  作為有感受性的切點；而實線代表 CLSI 新的標準以及 EUCAST 的標準，以最小抑菌濃度  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  作為有感受性的切點。另外臺大醫院檢驗醫學部報告有 E-test 結果者共有：*C. albicans* 46筆資料及 *C. tropicalis* 28筆資料。

*C. albicans* 落在 fluconazole 最小抑菌濃度為有感受性 ( $\text{MIC} \leq 2 \mu\text{g/mL}$ ) 的共有 106 筆資料 (99.1%)、屬於中間型的 ( $\text{MIC} = 4 \mu\text{g/mL}$ ) 的共有 1 筆資料 (0.9%)，沒有屬於有抗藥性的 ( $\text{MIC} > 4 \mu\text{g/mL}$ )；而 *C. tropicalis* 共有 37 筆資料 (82.2%) 屬於有感受性、5 筆資料 (11.1%) 屬於中間型、3 筆資料屬於有抗藥性 (6.7%)。使用卡方檢定發現兩種菌株間感受性的分布有統計上顯著的不同， $p < 0.01$ ；使用 Mann-Whitney U test 檢定發現兩種菌株間最小抑菌濃度分布的趨勢也有統計上顯著的不同， $p < 0.01$ 。

圖 5-3 以散布圖表示 fluconazole 最小抑菌濃度的分布：虛線代表 CLSI 舊的標準，以最小抑菌濃度  $\leq 8 \mu\text{g/mL}$  作為有感受性的切點；而實線代表 CLSI 新的標準以及 EUCAST 的標準，以最小抑菌濃度  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  作為有感受性的切點。

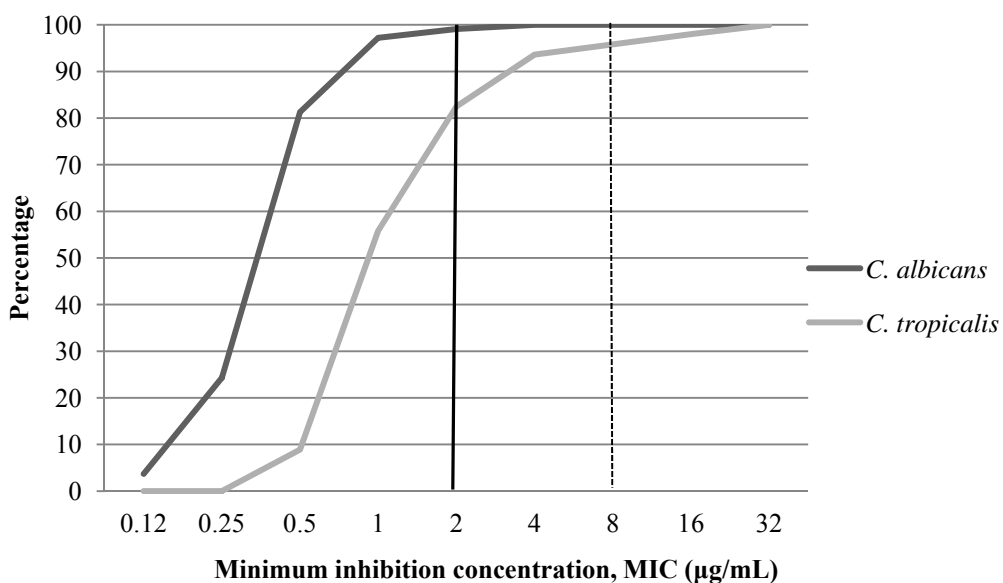


圖 5-2 Fluconazole 的最小抑菌濃度累積圖

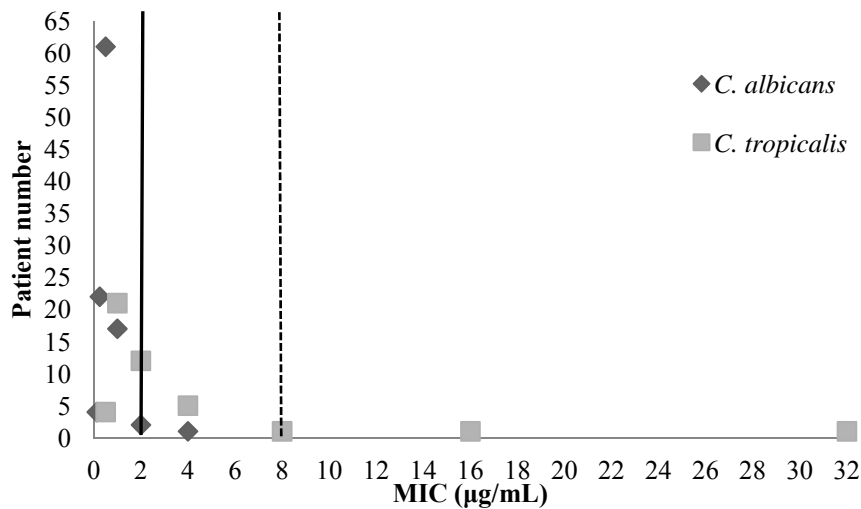


圖 5-3 Fluconazole 的最小抑菌濃度散布圖

### 5.1.9 Fluconazole 最小抑菌濃度之比值

針對單純 *C. albicans* 及單純 *C. tropicalis* 菌血症的病人中，使用 fluconazole 為療程中使用最久的藥物者，分析 fluconazole 每日劑量除以最小抑菌濃度之比值的分布。總共有 75 名單純 *C. albicans* 菌血症病人使用 fluconazole 且同時有最小抑菌濃度的資料，平均為  $1250 \pm 1000$ ；單純 *C. tropicalis* 菌血症者則是有 21 名，平均為  $543 \pm 334$ 。Fluconazole 劑量除以最小抑菌濃度之比值的分布如表 5-7。

表 5-7 Fluconazole 每日劑量除以最小抑菌濃度之比值分布

Dose/MIC	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	Dose/MIC	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>
	(n=75)	(n=21)		(n=75)	(n=21)
	Number (%)	Number (%)		Number (%)	Number (%)
100	1 (1.3)	1 (4.8)	800	28 (37.3)	6 (28.6)
200	2 (2.7)	3 (14.3)	1200	2 (2.7)	0
300	1 (1.3)	0	1600	21 (28.0)	1 (4.8)
400	11 (14.7)	8 (38.1)	2400	3 (4.0)	0
500	0	1 (4.8)	3200	3 (4.0)	0
600	0	1 (4.8)	>3200	3 (4.0)	0

## Distribution of fluconazole dose/MIC ratio

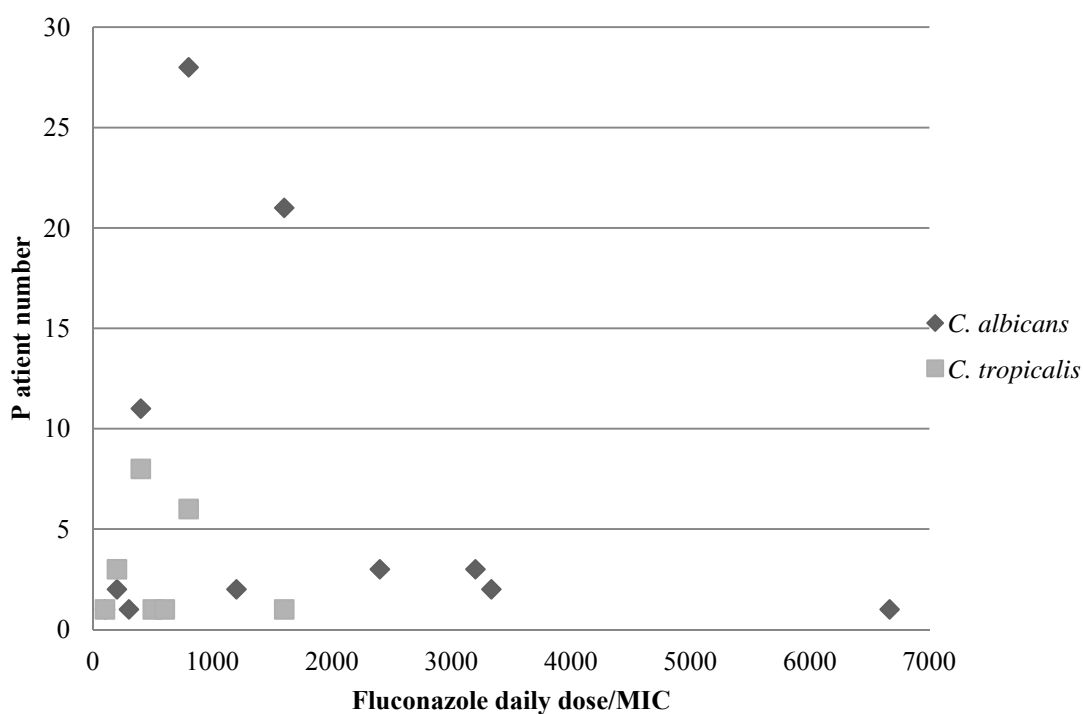


圖 5-4 Fluconazole 每日劑量除以最小抑菌濃度之比值散布圖

圖 5-4 以散布圖呈現 fluconazole 每日劑量除以最小抑菌濃度之比值，由圖中可以看到，*C. albicans* 組的比值相較於 *C. tropicalis* 組有偏大的趨勢，而 *C. tropicalis* 組則是集中分布於比值於 400 ~ 800 附近。

## 第 2 節 感染單純 *C. tropicalis* 菌血症的多變項統計分析

針對所有病人進行危險因子的分析，先納入單變項分析  $p < 0.15$ ，再檢驗彼此間有無交互作用 (interaction)，故刪除腸胃道腫瘤、血液腫瘤、自體免疫疾病、腦血管疾病、接受化學治療、菌血症發作前 30 天曾使用  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor、使用第 4 代 cephalosporin，最後將年齡、菌血症發作前 30 天有酵母菌移生、嗜中性白血球低下以及腸胃道疾病共 4 個變項納入 multinomial logistic regression 分析，以  $p < 0.05$  作為顯著標準、單純 *C. albicans* 菌血症的病人作為參考組，結果如表 5-8 所示：嗜中



性白血球低下會顯著增加 *C. tropicalis* 菌血症的風險，勝算比為 5.166，95%信賴區間：1.966 ~ 13.572， $p < 0.01$ ；菌血症發作前 30 天有酵母菌移生的情形則會顯著增加單純 *C. albicans* 菌血症的風險，勝算比為 0.323，95%信賴區間：0.247 ~ 0.837， $p < 0.01$ 。

表 5-8 相較於單純 *C. albicans* 感染單純 *C. tropicalis* 念珠菌血症的獨立危險因子

Predisposing factors	Estimate	S.E.	<i>p</i>	OR	95 % C.I.
Neutropenia	1.6421	0.4928	< 0.01	5.166	1.966 ~ 13.572
Yeast colonization	-0.1300	0.4161	< 0.01	0.323	0.247 ~ 0.837

### 第 3 節 抗黴菌藥品之處方情形

針對感染單純 *C. albicans* 菌血症、單純 *C. tropicalis* 菌血症以及多重菌種感染的病人，研究期間所使用的抗黴菌藥品的處方情形如下。表 5-9 為病人治療菌血症時使用抗黴菌藥品的替換情形。單純 *C. tropicalis* 菌血症的病人中有 13 位 (35.1%) 由 fluconazole 更改為 echinocandin 治療菌血症，而治療期間皆使用 echinocandin 治療菌血症的病人則僅有 2 位 (5.4%)；單純 *C. albicans* 菌血症在治療期間則以單獨使用 fluconazole 的病人為主 (74.5%)。因使用抗黴菌藥品的情形繁雜，故以治療菌血症時使用時間最長的藥品當作代表藥品時的統計結果為表 5-10。

代表藥品平均佔所有抗黴菌藥品使用時間的 93.4% (49.2% ~ 100.0%)，使用抗黴菌藥品治療菌血症的天數中位數：單純 *C. albicans* 菌血症為 17 天 (組距：1 ~ 67)、單純 *C. tropicalis* 菌血症為 17 天 (組距：1 ~ 59)、多重菌株菌血症為 14.5 天 (組距：1 ~ 58)。而從菌血症發作到接受抗黴菌藥品治療的時間中位數：單純 *C. albicans* 菌血症為 38 小時 (組距為 0 ~ 145)、單純 *C. tropicalis* 菌血症為 36.5 小時 (組距為 0.5 ~ 68)、多重菌株菌血症為 40 小時 (組距為 4.5 ~ 211)，三組病人並無統計上顯著的不同。三組病人皆以使用 fluconazole 的比例最高，由於 fluconazole 的給藥劑量需依照腎功能調整，單純 *C. albicans* 菌血症共有 49 位 (59.8%)、單純 *C. tropicalis* 共有 16 位 (66.7%)、多重菌株菌血症有 16 位 (66.7%) 病人使用 Cockcroft-Gault 公式計算出的  $C_{Cr}$  小於 50

mL/min，於是納入分析的給藥劑量為原劑量的 2 倍，做為「renal adjusted daily dose」。所有感染單純 *C. tropicalis* 菌血症的病人皆使用適當劑量的 fluconazole (> 6 mg/kg)，比例明顯較另外兩組來的高 (79.3%，87.5%， $p = 0.03$ )；且單純 *C. tropicalis* 菌血症的病人使用 echinocandin 類的藥品比例顯著的較另外兩組的病人來的高( $p = 0.01$ )。另外，單純 *C. albicans* 菌血症共有 11 位、單純 *C. tropicalis* 菌血症共有 5 位、多重菌株菌血症總共有 5 位在住院期間未接受任何抗黴菌藥品治療此次菌血症。

表 5-9 抗黴菌藥品處方更換情形

Antifungal sequence	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	Poly
	(n=99)	(n=37)	(n=28)
	Number (%)	Number (%)	Number (%)
Fluconazole alone	73 (74.5)	19 (51.4)	21 (75.0)
Echinocandin alone	2 (2.0)	2 (5.4)	1 (3.6)
Polyene alone	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Fluconazole → echinocandin	14 (14.3)	13 (35.1)	3 (10.7)
Fluconazole → polyene	0	0	1 (3.6)
Fluconazole → other azoles	0	0	1 (3.6)
Echinocandin → fluconazole	2 (2.0)	0	0
Fluconazole → polyenes → other azoles	1 (1.0)	0	0
Fluconazole → echinocandin → fluconazole	3 (3.1)	1 (2.7)	0
Fluconazole → other azoles → fluconazole	1 (1.0)	0	0
Echinocandin → polyene → echinocandin	1 (1.0)	0	0
Others #	1 (1.0)	2 (5.4)	0

Echinocandin include caspofingin, micafingn and anidulafungin

# 1 in *C. albicans*: echinocandin → polyene → (polyene+echinocandin) → echinocandin

1 in *C. tropicalis*: other azoles → echinocandin → fluconazole → echinocandin

1 in *C. tropicalis*: polyene → echinocandin → polyene → echinocandin → fluconazole

表 5-10 抗黴菌藥品之治療處方情形

Antifungal agents	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	Poly	<i>P</i>
	(n=110)	(n=42)	(n=33)	
	Number (%)	Number (%)	Number (%)	
Fluconazole	82 (74.6)	24 (57.1)	24 (72.7)	0.10 <sup>a</sup>
> 6 mg/kg <sup>†</sup>	65 (79.3)	24 (100.0)	21 (87.5)	0.03 <sup>b</sup>
Echinocandins	15 (13.6)	13 (31.0)	2 (6.1)	0.01 <sup>a</sup>
Caspofungin	1 (0.9)	1 (2.4)	1 (3.0)	
Micafungin	3 (2.7)	5 (11.9)	0	
Anidulafungin	11 (10.0)	7 (16.7)	1 (3.0)	
Polyenes	1 (0.9)	0	2 (6.1)	0.12 <sup>b</sup>
Amphotericin B	1 (0.7)		1 (3.0)	
Liposomal amphotericin B	0	0	1 (3.0)	
Other azoles	1 (0.9)	0	0	1.00 <sup>b</sup>
Voriconazole	1 (0.9)			
No antifungal therapy	11 (10.0)	5 (11.9)	5 (15.2)	0.65 <sup>b</sup>

<sup>†</sup> n = patients who received fluconazole as the longest therapy during fungemia treatment

<sup>a</sup> Chi-square test <sup>b</sup> Fisher-exact test

分析感染菌血症的病人使用經驗性治療的處方型態 (表 5-11): 單純 *C. tropicalis* 菌血症病人未接受經驗性治療的比例較高 (78.6%), 但並未達到統計上的顯著 ( $p = 0.09$ )。較高比例的 *C. albicans* 菌血症的病人使用 fluconazole 做為經驗性治療 (38.1%),  $p = 0.03$ 。使用 fluconazole 的病人中, 其中 64.3% 的單純 *C. albicans* 菌血症、71.4% 的單純 *C. tropicalis* 菌血症病人以及 88.9% 的多重菌株菌血症病人有給予 fluconazole 速效劑量 (loading dose), 而三組病人速效劑量為適當的 ( $\geq 12$  mg/kg) 的比例分別為 26.2%、28.6% 及 55.6%, 並未呈現統計上顯著的不同。

表 5-11 抗黴菌藥品之經驗性治療處方情形

Antifungal agents	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	Poly	<i>p</i>
	(n=110)	(n=42)	(n=33)	
	Number	Number	Number	
	(%)	(%)	(%)	
Fluconazole	42 (38.1)	7 (16.7)	9 (27.3)	0.03 <sup>a</sup>
Loading dose <sup>†</sup>	27 (64.3)	5 (71.4)	8 (88.9)	0.39 <sup>b</sup>
Adequate loading ( $\geq 12$ mg/kg) <sup>†</sup>	11 (26.2)	2 (28.6)	5 (55.6)	0.25 <sup>b</sup>
Echinocandins	1 (0.9)	0	0	1.00 <sup>b</sup>
Caspofungin	1 (0.9)			
Polyenes	1 (0.9)	1 (2.4)	1 (3.0)	0.36 <sup>b</sup>
Amphotericin B	1 (0.9)	1 (2.1)	0	
Liposomal amphotericin B	0	0	1 (3.0)	
Other azoles	0	1 (2.4)	0	0.41 <sup>b</sup>
Posaconazole		1 (2.4)		
No antifungal therapy	66 (60.0)	33 (78.6)	23 (69.7)	0.09 <sup>a</sup>

<sup>†</sup> n = patients who received fluconazole as empirical therapy

<sup>a</sup> Chi-square test    <sup>b</sup> Fisher-exact test

抗黴菌藥品的確切治療處方整理於表 5-12。分別有 19 位單純 *C. albicans* 菌血症、5 位單純 *C. tropicalis* 菌血症以及 6 位多重菌株菌血症的病人未接受確切治療。三組病人使用 fluconazole 的比例相近，但依據 fluconazole 的劑量分析三組病人接受 fluconazole 的劑量是否適當 ( $>6$  mg/kg) 時發現到三組病人有顯著上的差異：單純 *C. tropicalis* 菌血症病人比例最高 (100.0%)、單純 *C. albicans* 菌血症病人的比例最低 (81.3%)， $p = 0.05$ ，顯示全部 *C. tropicalis* 菌血症的病人接受的 fluconazole 劑量皆為適當的。而單純 *C. tropicalis* 菌血症的病人有較高的比例使用 echinocandin 類藥品做為確切治療 (33.3%)， $p = 0.01$ 。其他的確切性抗黴菌藥品處方分析請見表 5-12。

表 5-12 抗黴菌藥品之確切治療處方情形

Antifungal agents	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	Poly	<i>p</i>
	(n=110)	(n=42)	(n=33)	
	Number	Number	Number	
	(%)	(%)	(%)	
Fluconazole	75 (68.2)	23 (54.8)	23 (69.7)	0.25 <sup>a</sup>
> 6 mg/kg <sup>+</sup>	61 (81.3)	23 (100.0)	21 (91.3)	0.05 <sup>b</sup>
Echinocandins	15 (13.6)	14 (33.3)	3 (9.1)	0.01 <sup>a</sup>
Caspofungin	1 (0.9)	2 (4.8)	0	
Micafungin	3 (2.7)	5 (11.9)	1 (3.0)	
Anidulafungin	11 (10.0)	7 (16.7)	2 (6.1)	
Polyenes	0	0	1 (3.0)	0.18 <sup>b</sup>
Amphotericin B			1 (3.0)	
Other azoles	1 (0.9)	0	0	1.00 <sup>b</sup>
Voriconazole	1 (0.9)			
No antifungal therapy	19 (17.3)	5 (11.9)	6 (18.2)	0.68 <sup>a</sup>

<sup>+</sup> n = patients who received fluconazole as definitive therapy

<sup>a</sup> Chi-square test    <sup>b</sup> Fisher-exact test

## 第 4 節 死亡率及預後分析

### 5.4.1 抗黴菌藥品與死亡率及預後的關係

有 2 位感染單純 *C. albicans* 菌血症的病人直至 2012 年 6 月仍在院治療，故分析 in-hospital mortality 時視病人為存活。針對 110 位感染單純 *C. albicans* 及 42 位單純 *C. tropicalis* 菌血症死亡率分析如圖 5-5 所示：於菌血症發作後不同的時間點評估單純 *C. tropicalis* 菌血症病人的死亡率皆比感染單純 *C. albicans* 菌血症病人高，但未達到統計上的顯著差異。圖 5-6 為存活曲線的分析，同樣可以看到單純 *C. tropicalis* 菌血症的病人死亡率較高，但未達顯著差異 ( $p = 0.16$ )。

另外針對單純 *C. albicans* 及單純 *C. tropicalis* 菌血症的治療成功率做分析，其結果如圖 5-7 所示。感染單純 *C. tropicalis* 菌血症的病人於菌血症發作後的第 14、28 天及結束抗黴菌藥物治療時的治療成功率皆比單純 *C. albicans* 菌血症的病人差，其中第 28

天及結束治療時的治療成功率差異皆達到統計上的顯著 ( $p = 0.03$ )。

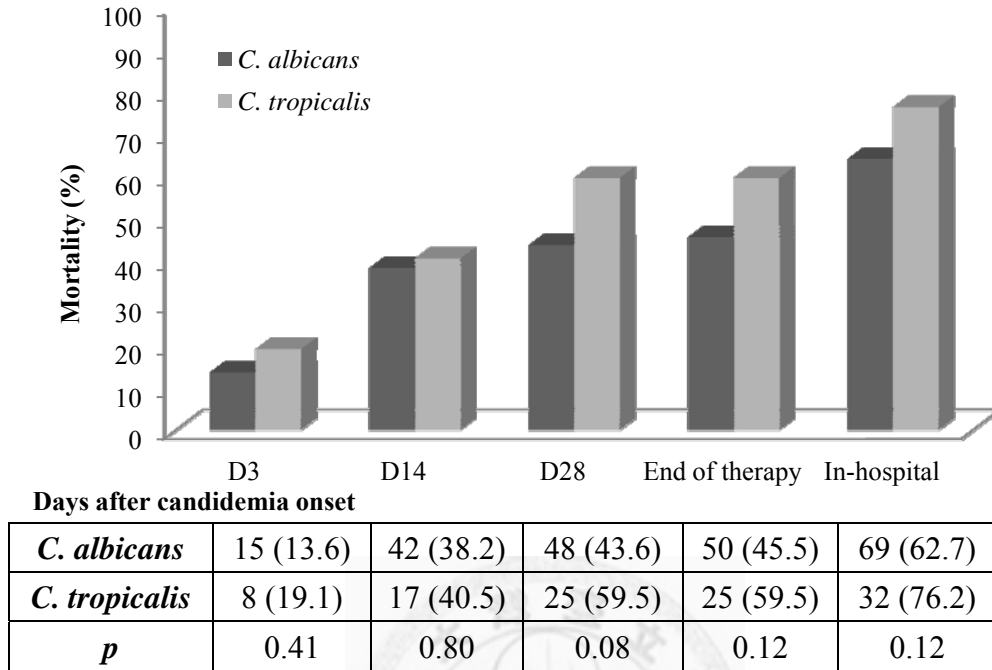


圖 5-5 死亡率分析

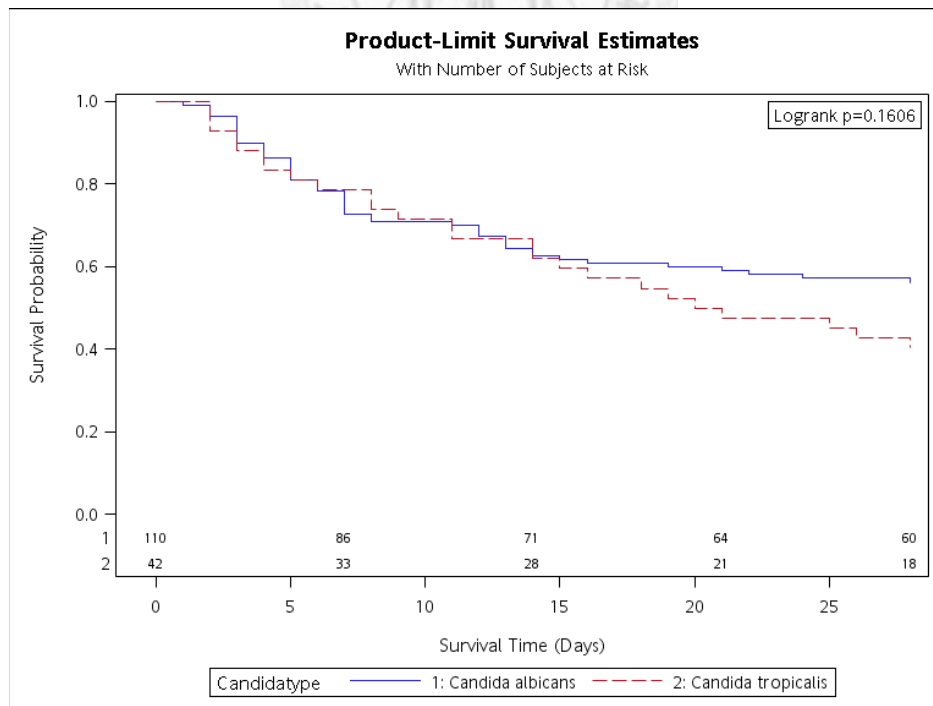
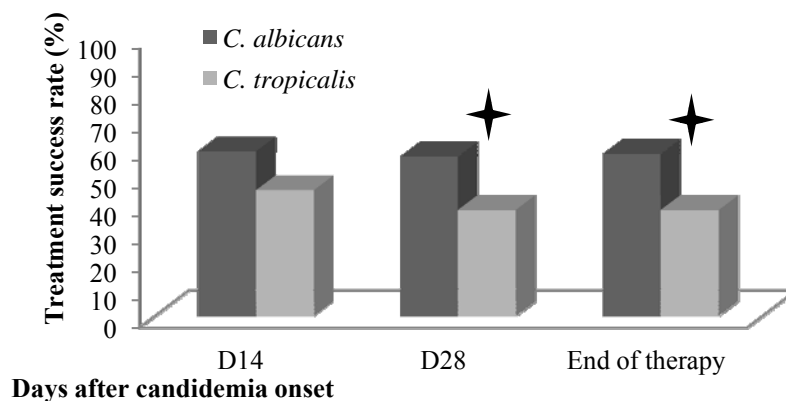


圖 5-6 單純 *C. albicans* 菌血症與單純 *C. tropicalis* 菌血症之存活曲線



<i>C. albicans</i>	65 (59.1)	63 (57.3)	64 (58.2)
<i>C. tropicalis</i>	19 (45.2)	16 (38.1)	16 (38.1)
<i>p</i>	0.12	0.03	0.03

圖 5-7 治療成功率分析

針對病人在菌血症發作使用最久的藥品分析使用不同藥品治療後的死亡率以及治療成功率分析(表 5-13、表 5-14)。單純 *C. albicans* 菌血症的病人使用 fluconazole 後，於菌血症發作後的第 28 天、治療結束的死亡率皆較單純 *C. tropicalis* 菌血症的病人低，但並無統計上顯著的差異；使用 echinocandin 類藥品的 *C. albicans* 菌血症病人之死亡率也都比 *C. tropicalis* 菌血症病人低。而單純 *C. albicans* 菌血症的病人使用  $\leq 6$  mg/kg 的 fluconazole 治療時，死亡率較使用  $> 6$  mg/kg 治療者高，但 *p* 無顯著。分析單純 *C. albicans* 菌血症使用不同種類的藥品治療時，其死亡率無顯著的不同。以治療成功率來說，感染單純 *C. albicans* 菌血症使用 fluconazole 後的治療成功率在不同的評估點皆較單純 *C. tropicalis* 菌血症高，無統計上顯著的差異；若分析使用  $> 6$  mg/kg fluconazole 的病人，治療成功率也同樣於單純 *C. albicans* 菌血症的病人較高，在菌血症發作後第 14 天的兩組比例為 67.7% vs. 45.8%，*p* = 0.06。 *C. albicans* 菌血症者使用 echinocandin 類治療後的治療成功率較 *C. tropicalis* 菌血症者好，在停止抗黴菌藥品治療時(80.0% vs. 38.5%) 達到統計上顯著的不同的，*p* = 0.02。而就感染 *C. albicans* 或是 *C. tropicalis* 菌血症，比較使用不同抗黴菌藥品治療菌血症的治療成功率無統計上顯著不同。

表 5-13 治療藥品選擇與死亡率分析

Choice of antifungal therapy	<i>C. albicans</i>					<i>C. tropicalis</i>				
	Mortality (%)					Mortality (%)				
	D3	D14	D28	EOT	H	D3	D14	D28	EOT	H
Fluconazole <sup>#</sup>	8.5	36.6	41.5	41.5	58.5	8.3	29.2	50.0	50.0	66.7
≤ 6 mg/kg	11.8	52.9	52.9	52.9	58.8					
> 6 mg/kg	7.7	32.3	38.5	38.5	58.5	8.3	29.2	50.0	50.0	66.7
Candins <sup>+</sup>	0	13.3	26.7	33.3	66.7	7.7	38.5	61.5	61.5	84.6
Polyenes <sup>†</sup>	100	100	100	100	100					
Voriconazole <sup>‡</sup>	0	0	0	100	100					

EOT, end of therapy      H, in-hospital mortality

⊙ 11 patients in *C. albicans* group、5 patients in *C. tropicalis* group didn't receive antifungal therapy

# 82 patients (≤ 6 mg/kg : 17 patients、> 6 mg/kg : 65 patients) in *C. albicans* group、24 patients (all in > 6 mg/kg) in *C. tropicalis* group on fluconazole.

+ 15 patients in *C. albicans* group、13 patients in *C. tropicalis* group on candins.

‡ 1 patient in *C. albicans* group

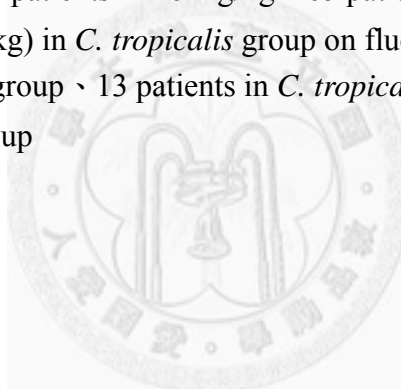




表 5-14 治療藥品選擇與治療成功率分析

Choice of antifungal therapy	<i>C. albicans</i>			<i>C. tropicalis</i>		
	Success rate (%)			Success rate (%)		
	D14	D28	EOT	D14	D28	EOT
Fluconazole <sup>#</sup>	63.4	59.8	61.0	45.8	45.8	45.8
≤ 6 mg/kg	47.1	47.1	47.1			
> 6 mg/kg	67.7	63.1	64.6	45.8	45.8	45.8
Candins <sup>+</sup>	66.7	73.3	80.0	61.5	38.5	38.5 <sup>*</sup>
Polyenes <sup>†</sup>	0	0	0			
Voriconazole <sup>‡</sup>	100	100	0			

EOT, end of therapy

\*  $p < 0.05$  on end of therapy between patients with *C. albicans* and *C. tropicalis* fungemia in whom received candins

⊙ 11 patients in *C. albicans* group、5 patients in *C. tropicalis* group didn't receive antifungal therapy

# 82 patients (≤ 6 mg/kg : 17 patients, > 6 mg/kg : 65 patients) in *C. albicans* group、24 patients (all in > 6 mg/kg) in *C. tropicalis* group on fluconazole.

+ 15 patients in *C. albicans* group、13 patients in *C. tropicalis* group on candins.

‡ 1 patient in *C. albicans* group

#### 5.4.2 經驗性抗黴菌藥品與死亡率及預後的關係

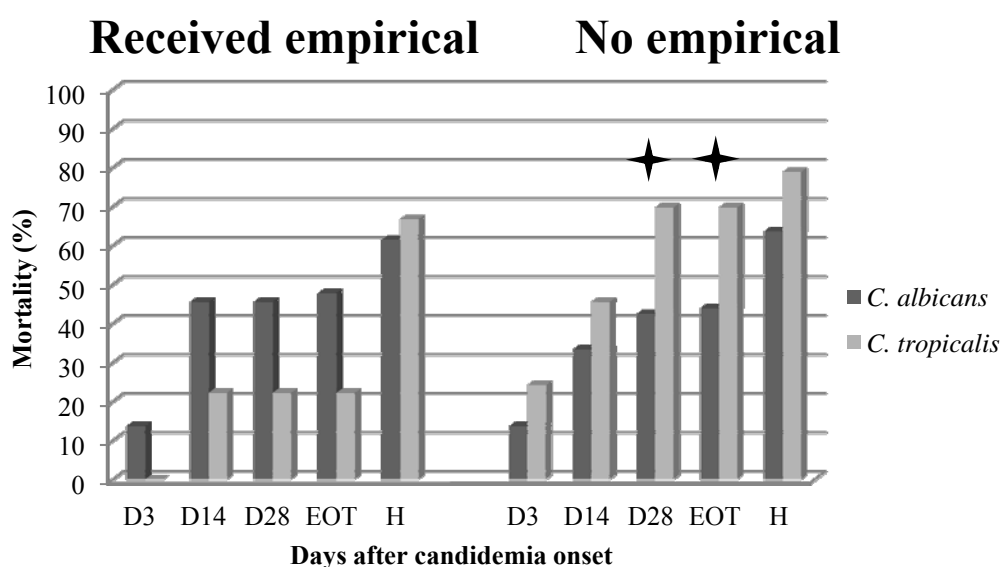
單純 *C. albicans* 菌血症病人中，共 44 人有接受經驗性治療、66 人未接受經驗性治療；單純 *C. tropicalis* 菌血症病人中則分別是 9 人及 33 人。表 5-15 為病人基本資料的分析：單純 *C. tropicalis* 菌血症病人中，有接受經驗性治療的 APACHE II score 平均為 14.8 分、未接受經驗性治療者則是 20.2 分， $p = 0.02$ 。而同樣為未接受經驗性治療者中，單純 *C. albicans* 菌血症為嗜中性白血球低下的比例為 4.6%、而單純 *C. tropicalis* 菌血症則為 33.3%， $p < 0.01$ ，其餘的基本資料並未有統計上顯著的不同。在死亡率以及治療成功率的分析中：有接受經驗性治療的病人中，感染 *C. albicans* 菌血症的病人於發作後評估的時間點死亡率皆較感染 *C. tropicalis* 菌血症的病人高，但未達到統計上顯著的差別；而未接受經驗性治療的病人中則是感染 *C. tropicalis* 菌血症的病人死亡率較感染 *C. albicans* 菌血症者高，其中在發作後的第 28 天 (42.4% vs. 69.7%) 以及停

止抗黴菌藥品治療時 (43.9% vs. 69.7%) 的死亡率有統計上顯著的差異， $p$  分別為 0.01 及 0.02。單純 *C. tropicalis* 菌血症的病人有接受經驗性治療者的死亡率較未接受經驗性治療者低，其中死亡率差異在發作後第 28 天 (22.2% vs. 69.7%) 及停止抗黴菌藥品治療 (22.2% vs. 69.7%) 皆達到統計上顯著的不同， $p = 0.02$ 。接受經驗性藥品與死亡率的關係見圖 5-8，詳細的數據請見表 9-1 ~ 表 9-3。

表 5-15 接受經驗性治療與病人基本資料

	<i>C. albicans</i>		<i>C. tropicalis</i>	
	Received empirical (n=44)	No empirical (n=66)	Received empirical (n=9)	No empirical (n=33)
APACHE II score <sup>+</sup>	20.9±11.3	17.3±9.5	14.8±4.6	20.2±9.6
Pitt bacteremia score <sup>+</sup>	3.8±3.2	3.4±2.9	1.9±1.5	3.7±2.8
Charlson's comorbidity score <sup>+</sup>	4.5±2.4	4.9±2.6	4.6±2.4	7.8±2.3
Neutropenia <sup>⊙</sup>	7 (15.9)	3 (4.6)	3 (33.3)	11 (33.3)

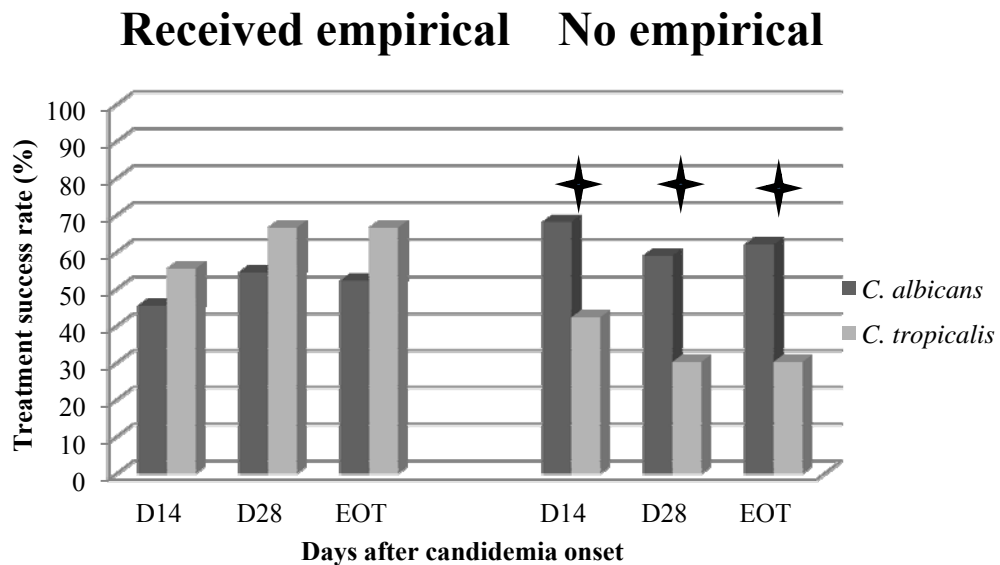
<sup>+</sup> mean±standard deviation    <sup>⊙</sup> number (%)



EOT, end of therapy    H, in-hospital mortality    †  $p < 0.05$  between patients with *C. albicans* and *C. tropicalis* fungemia.

圖 5-8 接受及無接受經驗性治療與死亡率的關係

在評估治療成功率中：未接受經驗性治療的病人中，感染 *C. albicans* 菌血症的病人治療成功率較感染 *C. tropicalis* 菌血症的病人高，其中在發作後的第 14 天 (68.2% vs. 42.4%)、第 28 天 (59.1% vs. 30.3%) 以及停止抗黴菌藥品治療時 (62.1% vs. 30.3%) 的差異均具有統計上顯著，*p* 分別為 0.01、0.01 及 < 0.01。單純 *C. albicans* 菌血症無接受經驗性治療者，其菌血症發作後第 14 天的治療成功率明顯的較有接受經驗性治療者高 (68.2% vs. 45.5%)，*p* = 0.02；在不同的時間點評估：單純 *C. tropicalis* 菌血症未接受經驗性治療者其治療反應較同樣感染 *C. tropicalis* 菌血症有接受經驗性治療者差，但未達到統計上顯著的不同。接受經驗性藥品與治療成功率的關係見圖 5-9，詳細的數據請見表 9-4 ~ 表 9-6。



EOT, end of therapy ✦ *p* < 0.05 between patients with *C. albicans* and *C. tropicalis* fungemia

圖 5-9 接受及無接受經驗性治療與成功率的關係

經驗性藥品的選擇與死亡率及治療成功率的分析如表 5-16、表 5-17 所示。使用 fluconazole 或 polyene 類藥品治療單純 *C. albicans* 菌血症，比較於使用同樣藥品治療單純 *C. tropicalis* 菌血症者，在死亡率或是治療成功率並無顯著不同。而單純 *C. tropicalis* 或是單純 *C. albicans* 菌血症使用不同的抗黴菌藥品做為菌血症經驗性治療時，對於死亡率及治療成功率的影響也皆未有顯著不同。但於單純 *C. tropicalis* 菌血症的病人可看

到有接受 fluconazole 速效劑量的病人，相對於未接受速效劑量者有死亡率較低、治療成功率較高的趨勢。

表 5-16 經驗性藥品選擇與死亡率分析

Choice of antifungal therapy	<i>C. albicans</i>					<i>C. tropicalis</i>				
	Mortality (%)					Mortality (%)				
	D3	D14	D28	EOT	H	D3	D14	D28	EOT	H
Fluconazole <sup>#</sup>	11.9	45.2	45.2	47.6	61.9	0	28.6	28.6	28.6	85.7
Loading	14.8	48.2	48.2	48.2	59.3	0	20.0	20.0	20.0	80.0
No loading	6.7	40.0	40.0	46.7	66.7	0	50.0	50.0	50.0	100
Candins <sup>†</sup>	0	13.3	26.7	33.3	66.7					
Polyenes <sup>+</sup>	100	100	100	100	100	0	0	0	0	0
Posaconazole <sup>‡</sup>						0	0	0	0	0

EOT, end of therapy      H, in-hospital mortality

⊙ 66 patients in *C. albicans* group、33 patients in *C. tropicalis* group didn't receive empirical drugs

# 42 patients (loading : 27 patients , no loading : 15 patients) in *C. albicans* group、7 patients (loading : 5 patients , no loading : 2 patients) in *C. tropicalis* group on fluconazole.

† 1 patient in *C. albicans* group on candins

+ 1 patient in *C. albicans* group and 1 patients in *C. tropicalis* group on polyenes

‡ 1 patient in *C. tropicalis* group on posaconazole

表 5-17 經驗性藥品選擇與治療成功率分析

Choice of antifungal therapy	<i>C. albicans</i>			<i>C. tropicalis</i>		
	Success rate (%)			Success rate (%)		
	D14	D28	EOT	D14	D28	EOT
Fluconazole <sup>#</sup>	45.2	54.8	52.4	57.1	57.1	57.1
Loading dose	44.4	51.9	51.9	80.0	80.0	80.0
No loading dose	46.7	60.0	53.3	0	0	0
Candins <sup>†</sup>	66.7	73.3	80.0			
Polyenes <sup>‡</sup>	0	0	0	0	100	100
Posaconazole <sup>§</sup>				100	100	100

EOT, end of therapy

⊙ 66 patients in *C. albicans* group、33 patients in *C. tropicalis* group didn't receive empirical drugs

# 42 patients (loading : 27 patients , no loading : 15 patients) in *C. albicans* group、7 patients (loading : 5 patients , no loading : 2 patients) in *C. tropicalis* group on fluconazole.

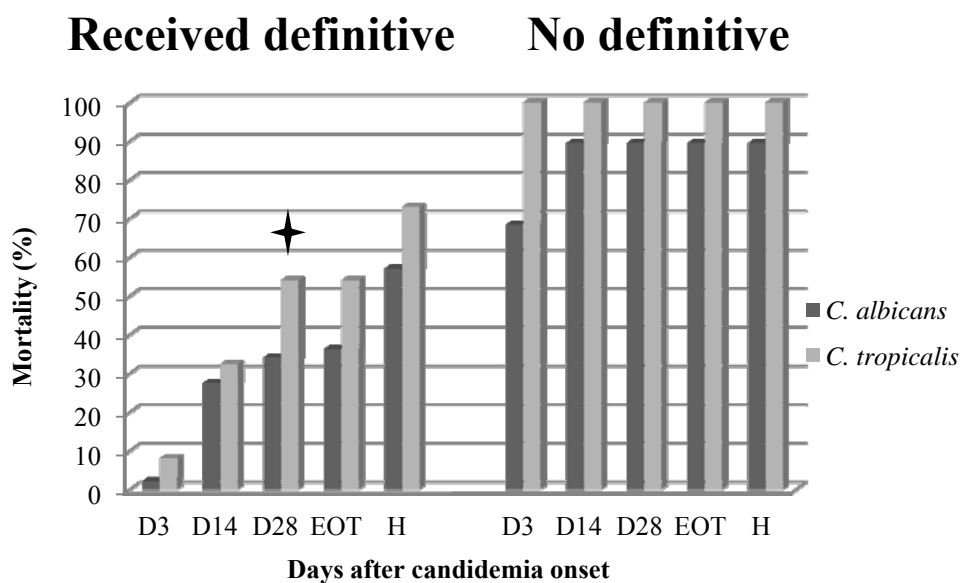
† 1 patient in *C. albicans* group on candins

‡ 1 patient in *C. albicans* group and 1 patients in *C. tropicalis* group on polyenes

§ 1 patient in *C. tropicalis* group on posaconazole

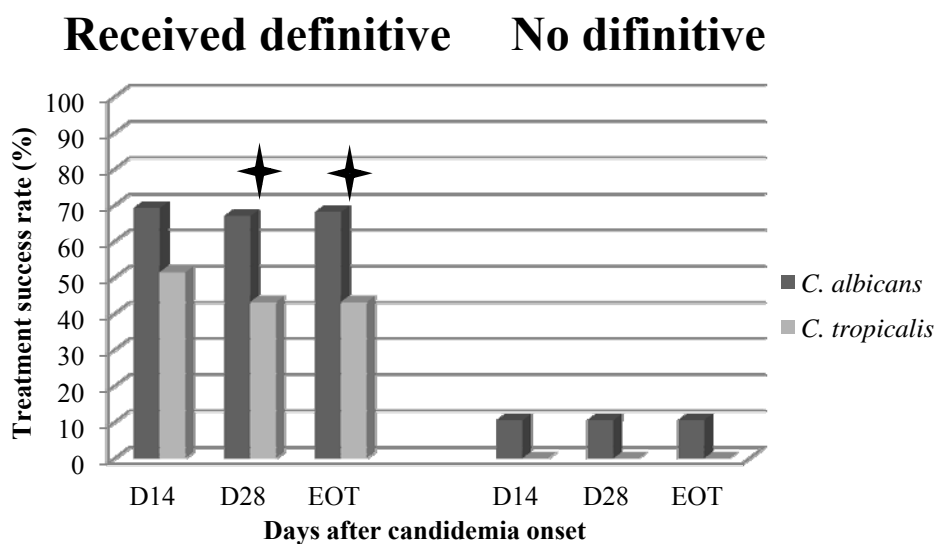
#### 5.4.3 確切性抗黴菌藥品與死亡率及預後的關係

單純 *C. albicans* 菌血症的病人 (110 人) 共有 91 人接受確切性治療、單純 *C. tropicalis* 菌血症 (42 人) 則有 37 人。單純 *C. tropicalis* 菌血症的病人接受確切性治療後, 死亡率在各時間評估點皆較同樣有接受確切治療的單純 *C. albicans* 菌血症病人高、治療成功率則較低; 其中菌血症發作後第 28 天單純 *C. albicans* 與單純 *C. tropicalis* 菌血症的死亡率分別為 34.1% vs. 54.1% ( $p = 0.04$ )、治療成功率則為 67.0% vs. 43.2% ( $p = 0.01$ )。另外, 有無接受確切性治療顯著影響 *C. albicans* 菌血症的病人的死亡率及治療成功率; 但對於 *C. tropicalis* 菌血症的病人只顯著影響菌血症發作後 14 天內的死亡率, 其他評估的時間點則無統計上的顯著, 與治療成功率也無顯著關聯。有無接受確切性抗黴菌藥品與死亡率及治療成功率的關係如圖 5-10 及圖 5-11 所示, 詳細的數據請見表 9-7~ 表 9-12。



EOT, end of therapy    H, in-hospital mortality    ✦  $p < 0.05$  between patients with *C. albicans* and *C. tropicalis* fungemia

圖 5-10 接受及無接受確切性治療與死亡率的關係



EOT, end of therapy    ✦  $p < 0.05$  between patients with *C. albicans* and *C. tropicalis* fungemia

圖 5-11 接受及無接受確切性治療與治療成功率的關係

確切性藥品的選擇與死亡率及治療成功率的關係請見表 5-18 及表 5-19。同樣使用 fluconazole、echinocandin 類藥品治療 *C. albicans* 或 *C. tropicalis* 菌血症，對於兩種菌

血症死亡率並沒有顯著的差異；但於菌血症發作後第 14 天，同樣接受 > 6mg/kg 的 fluconazole 治療後，單純 *C. albicans* 菌血症病人治療成功率顯著比單純 *C. tropicalis* 菌血症病人高 (72.1% vs. 47.8%,  $p = 0.04$ )。而使用 echinocandin 類藥品在菌血症發作後第 28 天及停止抗黴菌藥品治療時的治療成功率於單純 *C. albicans* 及單純 *C. tropicalis* 菌血症有顯著的差異，分別為 73.3% vs. 35.7% 以及 80.0% vs. 38.5%， $p$  分別為 0.04 及 0.02。但就單純 *C. tropicalis* 菌血症病人來看，使用不同種類的抗黴菌藥品並沒有顯著影響到 *C. tropicalis* 菌血症的治療成功率或是死亡率；而 *C. albicans* 菌血症病人中，使用 > 6 mg/kg fluconazole 的病人其治療成功率比  $\leq 6$  mg/kg 的病人高，但未達到統計上顯著的不同。

表 5-18 確切性藥品選擇與死亡率分析

Choice of antifungal therapy	<i>C. albicans</i>					<i>C. tropicalis</i>				
	Mortality (%)					Mortality (%)				
	D3	D14	D28	EOT	H	D3	D14	D28	EOT	H
Fluconazole <sup>#</sup>	2.7	30.7	36.0	36.0	54.7	8.7	30.4	52.2	52.2	65.2
$\leq 6$ mg/kg	0	42.9	42.9	42.9	50.0					
$> 6$ mg/kg	3.3	27.9	34.4	34.4	55.7	8.7	30.4	52.2	52.2	65.2
Candins <sup>+</sup>	0	13.3	26.7	33.3	66.7	7.1	35.7	57.1	57.1	85.7
Voriconazole <sup>†</sup>	0	0	0	100	100					

EOT, end of therapy    H, in-hospital mortality

° 19 patients in *C. albicans* group、5 patients in *C. tropicalis* group didn't receive definitive drugs

# 75 patients ( $\leq 6$  mg/kg : 14 patients,  $> 6$  mg/kg : 61 patients) in *C. albicans* group、23 patients (all in  $> 6$  mg/kg) in *C. tropicalis* group on fluconazole.

+ 15 patients in *C. albicans* group、14 patients in *C. tropicalis* group on candins.

† 1 patient in *C. albicans* group

表 5-19 確切性藥品選擇與治療成功率分析

Choice of antifungal therapy	<i>C. albicans</i>			<i>C. tropicalis</i>		
	Success rate (%)			Success rate (%)		
	D14	D28	EOT	D14	D28	EOT
Fluconazole <sup>#</sup>	69.3	65.3	66.7	47.8	47.8	47.8
≤ 6 mg/kg	57.1	57.1	57.1			
> 6 mg/kg	72.1	67.2	80.0	47.8 <sup>‡</sup>	47.8	35.7
Candins <sup>+</sup>	66.7	73.3	80.0	57.1	35.7 <sup>⊙</sup>	38.5 <sup>*</sup>
Voriconazole <sup>‡</sup>	100	100	0			

EOT, end of therapy

<sup>#</sup> 75 patients (≤ 6 mg/kg : 14 patients , > 6 mg/kg : 61 patients) in *C. albicans* group , 23 patients (all in > 6 mg/kg) in *C. tropicalis* group on fluconazole.

<sup>+</sup> 15 patients in *C. albicans* group , 14 patients in *C. tropicalis* group on candins.

<sup>‡</sup> 1 patient in *C. albicans* group

<sup>‡</sup>  $p < 0.05$  on day 14 between patients with *C. albicans* and *C. tropicalis* fungemia in whom received > 6mg/kg fluconazole

<sup>⊙</sup>  $p < 0.05$  on day 28 between patients with *C. albicans* and *C. tropicalis* fungemia in whom received candins

<sup>\*</sup>  $p < 0.05$  on end of therapy between patients with *C. albicans* and *C. tropicalis* fungemia in whom received candins

#### 5.4.4 劑量除以最小抑菌濃度之比值對死亡率和預後的影響

分析 Fluconazole 每日劑量除以最小抑菌濃度的比值與死亡率及治療成功率的關係的整理於表 5-20 及表 5-21，因病人的疾病嚴重程度會影響到死亡率及治療成功率，故以本研究研究族群的 APACHE II score 中位數分成 APACHE II score > 17 分及 ≤ 17 分兩組；另外，本研究 fluconazole 每日劑量除以最小抑菌濃度比值的最低值為 100，與文獻上的最大值相同，無法依據文獻上的切分點分組，考量避免人數不均造成統計分析的誤差，將 fluconazole 每日劑量除以最小抑菌濃度比值切分點設為 400。分析結果如下：在 APACHE II score ≤ 17 分這組可以觀察到當 fluconazole 每日劑量除以最小抑菌濃度的比值 > 400 時，其死亡率較 ≤ 400 的病人低、治療成功率也較高的趨勢；當 fluconazole 劑量除以最小抑菌濃度的比值同為 > 400 或 ≤ 400 時，治療 *C. albicans* 或是



*C. tropicalis* 菌血症後的死亡率及治療成功率並沒有顯著的不同。而在 APACHE II score > 17 分這組，可能因為病人的疾病嚴重程度較高，故 fluconazole 劑量除以最小抑菌濃度的比值對於死亡率或是治療成功率皆無法看出其影響性。

表 5-20 Fluconazole 劑量除以最小抑菌濃度的比值與死亡率的關係

Dose/MIC	<i>C. albicans</i>				<i>C. tropicalis</i>			
	Mortality (%)				Mortality (%)			
<b>APACHE II ≤ 17</b>								
	D14	D28	EOT	H	D14	D28	EOT	H
≤ 400 <sup>#</sup>	33.3	50.0	50.0	66.7	25.0	50.0	50.0	62.5
> 400	27.3	29.7	29.7	48.7	20.0	40.0	40.0	40.0
<b>APACHE II &gt; 17</b>								
	D14	D28	EOT	H	D14	D28	EOT	H
≤ 400 <sup>o</sup>	55.6	55.6	55.6	77.8	0	50.0	50.0	75.0
> 400	47.8	56.2	56.2	65.2	75.0	75.0	75.0	100.0

EOT, end of therapy H, in-hospital mortality

<sup>#</sup> ≤ 400 : 6 in *C. albicans* group、8 in *C. tropicalis* group ; > 400 : 37 in *C. albicans* group、5 in *C. tropicalis* group

<sup>o</sup> ≤ 400 : 9 in *C. albicans* group、4 in *C. tropicalis* group ; > 400 : 23 in *C. albicans* group、4 in *C. tropicalis* group

表 5-21 Fluconazole 劑量除以最小抑菌濃度的比值與治療成功率的關係

Dose/MIC	<i>C. albicans</i>			<i>C. tropicalis</i>		
	Success rate (%)			Success rate (%)		
<b>APACHE II ≤ 17</b>						
	D14	D28	EOT	D14	D28	EOT
≤ 400 <sup>#</sup>	66.7	50.0	50.0	37.5	50.0	50.0
> 400	75.7	73.0	73.0	60.0	60.0	60.0
<b>APACHE II &gt; 17</b>						
	D14	D28	EOT	D14	D28	EOT
≤ 400 <sup>o</sup>	33.3	44.4	44.4	75.0	50.0	50.0
> 400	52.2	43.5	47.8	0	0	0

EOT, end of therapy

<sup>#</sup> ≤ 400 : 6 in *C. albicans* group 、 8 in *C. tropicalis* group ; > 400 : 37 in *C. albicans* group 、 5 in *C. tropicalis* group

<sup>o</sup> ≤ 400 : 9 in *C. albicans* group 、 4 in *C. tropicalis* group ; > 400 : 23 in *C. albicans* group 、 4 in *C. tropicalis* group



## 第5節 死亡危險因子之單變項統計分析

### 5.5.1 全部單純菌血症感染

表 5-22 為全部單純菌血症病人 (*C. albicans* : 110 人、*C. tropicalis* : 42 人) 在菌血症發作後第 28 天死亡因子的單變項分析：將所有的病人分成死亡與存活兩組後，死亡組共 79 人，存活組共 73 人，危險因子包括：在加護病房發作 ( $p = 0.01$ )、Charlson's comorbidity score 較高 ( $p = 0.02$ )、急性腎衰竭 ( $p < 0.01$ )、肝硬化 ( $p = 0.01$ )、菌血症發作前 72 小時有使用呼吸器 ( $p < 0.01$ )、導尿管 ( $p = 0.02$ )、菌血症發作當天的 Pitt bacteremia score 及 APACHE II score 較高 ( $p < 0.01$ ) 以及在菌血症發作當天有發生敗血性休克的臨床表徵 ( $p < 0.01$ )。保護因子則有：移除或更換中央導管 ( $p < 0.01$ ) 以及接受抗黴菌藥品治療 ( $p < 0.01$ )

### 5.5.2 單純 *C. tropicalis* 菌血症感染

表 5-23 則是單純 *C. tropicalis* 菌血症感染在發作後第 28 天內死亡的危險因子單變項分析，包括有：菌血症發作前 72 小時有使用呼吸器 ( $p = 0.01$ )、菌血症發作當天的 Pitt bacteremia score ( $p = 0.01$ ) 及 APACHE II score 較高 ( $p < 0.01$ )。保護因子則有：糖尿病 ( $p = 0.02$ )、移除掉中央導管 ( $p = 0.03$ ) 以及接受經驗性治療 ( $p = 0.02$ )

表 5-22 全部單純菌血症病人於發作後第 28 天死亡與存活間之關係(單變項分析)

Variables	Survival (n=79)	Death (n=73)	Odds ratio	95 % C.I.	p
<b>Demographic data</b>					
<i>Candida tropicalis</i> fungemia	17 (21.5)	25 (34.3)	1.900	0.923 ~ 3.911	0.08 <sup>b</sup>
Age	63.3±14.4	61.8±16.1			0.63 <sup>a</sup>
Age ≥ 65 years	35 (44.3)	33 (45.2)	1.037	0.547 ~ 1.967	0.91 <sup>b</sup>
Male	45 (57.0)	42 (57.5)	1.024	0.538 ~ 1.948	0.94 <sup>b</sup>
Nosocomial infection	67 (84.8)	69 (94.5)	3.090	0.949 ~ 10.059	0.05 <sup>b</sup>
Culture in ICU	16 (20.3)	30 (41.1)	2.747	1.337 ~ 5.644	0.01 <sup>b</sup>
LOS before onset	23.9±23.0	24.9±20.5			0.58 <sup>a</sup>
ICU LOS before onset	5.8±14.9	6.9±10.7			0.05 <sup>a</sup>
<b>Underlying diseases</b>					
Charlson's comorbidity score at onset	4.3±2.3	5.2±2.6			0.02 <sup>a</sup>
Charlson's comorbidity score ≥ 4	42 (53.2)	51 (69.9)	2.042	1.048 ~ 3.980	0.03 <sup>b</sup>
Malignancy	55 (69.2)	45 (61.6)	0.701	0.358 ~ 1.371	0.30 <sup>b</sup>
Solid organ cancer	46 (58.2)	38 (52.1)	0.779	0.410 ~ 1.479	0.44 <sup>b</sup>
Hematologic malignancy	10 (12.7)	7 (9.6)	0.732	0.263 ~ 2.036	0.55 <sup>b</sup>
Cardiovascular diseases	40 (50.6)	41 (56.1)	1.249	0.659 ~ 2.367	0.49 <sup>b</sup>
Metabolic disease	27 (34.2)	26 (35.6)	1.065	0.547 ~ 2.077	0.85 <sup>b</sup>
Diabetes Mellitus	22 (27.9)	16 (21.9)	0.727	0.347 ~ 1.526	0.40 <sup>b</sup>
GI diseases	34 (43.0)	23 (31.5)	0.609	0.313 ~ 1.183	0.14 <sup>b</sup>
Autoimmune disease	6 (7.6)	10 (13.7)	1.931	0.665 ~ 5.612	0.22 <sup>b</sup>
Renal diseases	25 (31.7)	51 (69.9)	5.007	2.514 ~ 9.973	<0.01 <sup>b</sup>
Acute kidney injury	15 (19.0)	35 (48.0)	3.930	1.902 ~ 8.122	<0.01 <sup>b</sup>

Variables	Survival (n=79)	Death (n=73)	Odds ratio	95 % C.I.	<i>p</i>
<b>Underlying diseases</b>					
Hepatobiliary diseases	16 (20.3)	27 (37.0)	2.311	1.118 ~ 4.776	0.02 <sup>b</sup>
Cirrhosis	0	6 (8.2)			0.01 <sup>c</sup>
Respiratory diseases	5 (6.3)	6 (8.2)	1.325	0.387 ~ 4.543	0.65 <sup>b</sup>
<b>Predisposing factors</b>					
Immunocompromised	40 (50.6)	46 (63.0)	1.661	0.869 ~ 3.177	0.12 <sup>b</sup>
Neutropenia	13 (16.5)	11 (15.1)	0.901	0.376 ~ 2.160	0.81 <sup>b</sup>
Immunosuppressive therapy	39 (49.4)	42 (57.5)	1.390	0.733 ~ 2.636	0.31 <sup>b</sup>
Chemotherapy	35 (44.3)	31 (42.5)	0.928	0.488 ~ 1.764	0.82 <sup>b</sup>
Steroid	16 (20.3)	23 (31.5)	1.811	0.866 ~ 3.789	0.11 <sup>b</sup>
Surgery within previous 30 days	28 (35.4)	17 (23.3)	0.553	0.271 ~ 1.127	0.10 <sup>b</sup>
Abdomen surgery within previous 30 days	14 (17.7)	6 (8.2)	0.416	0.151 ~ 1.148	0.08 <sup>b</sup>
Surgery within previous 3 months	43 (54.4)	29 (39.7)	0.552	0.290 ~ 1.052	0.07 <sup>b</sup>
Abdomen surgery within previous 3 months	19 (24.1)	12 (16.4)	0.621	0.278 ~ 1.391	0.24 <sup>b</sup>
Invasive procedure within previous 72 hours	36 (45.6)	35 (48.0)	1.100	0.581 ~ 2.082	0.77 <sup>b</sup>
Intravascular catheter type invasive procedure	34 (43.0)	30 (41.7)	0.945	0.495 ~ 1.804	0.86 <sup>b</sup>
Mechanical ventilator within previous 72 hours	36 (45.6)	62 (84.9)	6.732	3.089 ~ 14.675	<0.01 <sup>b</sup>
Urinary catheter within previous 72 hours	22 (27.9)	34 (46.6)	2.259	1.152 ~ 4.429	0.02 <sup>b</sup>
TPN/PPN within previous 72 hours	43 (54.4)	46 (63.0)	1.426	0.745 ~ 2.731	0.28 <sup>b</sup>
ICU care during admission	13 (16.5)	21 (28.8)	2.050	0.939 ~ 4.479	0.07 <sup>b</sup>
Central line retention	75 (94.9)	62 (84.9)	0.301	0.091 ~ 0.991	0.04 <sup>b</sup>
Central line all removed	69 (87.3)	27 (37.0)	0.067	0.025 ~ 0.178	<0.01 <sup>d</sup>

Variables	Survival (n=79)	Death (n=73)	Odds ratio	95 % C.I.	<i>p</i>
<b>Predisposing factors</b>					
Removed central lines after blood culture drawn (hr)	92.0±98.0	101.7±84.4			0.42 <sup>a</sup>
< 12 hrs (n=59 vs. 23)	14 (23.7)	3 (13.0)	0.493	0.127 ~ 1.907	0.31 <sup>d</sup>
< 24 hrs (n=59 vs. 23)	16 (27.1)	3 (13.0)	0.413	0.108 ~ 1.578	0.20 <sup>d</sup>
< 36 hrs (n=59 vs. 23)	19 (32.2)	4 (17.4)	0.454	0.136 ~ 1.520	<0.01 <sup>d</sup>
< 48 hrs (n=59 vs. 23)	24 (40.7)	9 (39.1)	0.964	0.361 ~ 2.579	0.94 <sup>d</sup>
Time from blood drawn to report yeast (hr)	57.9±30.7	49.8±21.0			0.09 <sup>a</sup>
< 36 hrs (n=62 vs. 44)	12 (19.4)	13 (29.5)	1.747	0.708 ~ 4.313	0.23 <sup>d</sup>
< 48 hrs (n=62 vs. 44)	25 (40.3)	26 (59.1)	2.137	0.973 ~ 4.693	0.06 <sup>d</sup>
< 72 hrs (n=62 vs. 44)	51 (79.7)	38 (86.4)	1.366	0.464 ~ 4.021	0.57 <sup>d</sup>
Prior antifungal agents	5 (6.3)	8 (11.0)	1.822	0.568 ~ 5.845	0.31 <sup>b</sup>
Yeast colonization within 30 days	34 (43.0)	38 (52.1)	1.437	0.758 ~ 2.724	0.27 <sup>b</sup>
Previous antibiotics treatment	70 (88.6)	70 (95.9)	3.000	0.779 ~ 11.549	0.10 <sup>b</sup>
<b>Severity of illness</b>					
Pitt bacteremia score (day 0)	2.1±2.0	5.0±3.0			<0.01 <sup>a</sup>
Pitt bacteremia score ≥ 3 (day 0)	17 (21.5)	48 (65.8)	7.002	3.401 ~ 14.418	<0.01 <sup>b</sup>
APACHE II score (day 0)	14.8±8.4	23.1±9.8			<0.01 <sup>a</sup>
APACHE II score >17 (day 0)	25 (31.7)	47 (64.4)	3.905	1.990 ~ 7.661	<0.01 <sup>b</sup>
Sepsis (day 0)	39 (49.4)	11 (15.1)	1.128	0.209 ~ 6.101	0.89 <sup>d</sup>
Severe sepsis (day 0)	21 (26.6)	22 (30.1)	4.190	0.796 ~ 22.057	0.09 <sup>d</sup>
Septic shock (day 0)	11 (13.9)	38 (52.1)	13.818	2.553 ~ 74.776	<0.01 <sup>d</sup>
Persistent candidemia	23 (29.1)	22 (30.1)	1.050	0.523 ~ 2.108	0.89 <sup>b</sup>
Length of candidemia	3.8 ± 6.5	3.2±4.2			0.96 <sup>a</sup>

Variables	Survival (n=79)	Death (n=73)	Odds ratio	95 % C.I.	<i>p</i>
<b>Susceptibility (n= 128)</b>					
Intermediate (n=4)	3 (75.0)	1 (25.0)	0.380	0.038 ~ 3.757	0.41 <sup>d</sup>
Resistant (n=2)	0	2 (100.0)			0.99 <sup>d</sup>
<b>Antifungal therapy</b>					
Time from blood culture drawn to given therapy (hr)	43.1±32.1	36.4±25.5			0.46 <sup>a</sup>
< 24 hrs (n=31)	16 (51.6)	15 (48.4)	-----	-----	-----
24- 47 hrs (n=44)	25 (56.8)	19 (43.2)	0.811	0.322 ~ 2.040	0.66 <sup>d</sup>
48- 71 hrs (n=29)	15 (51.7)	14 (48.3)	0.996	0.361 ~ 2.742	0.99 <sup>d</sup>
72- 95 hrs (n=6)	5 (83.3)	1 (16.7)	0.213	0.022 ~ 2.044	0.18 <sup>d</sup>
≥ 96 hrs (n=7)	5 (71.4)	2 (28.6)	0.427	0.072 ~ 2.542	0.35 <sup>d</sup>
Received antifungal therapy	77 (97.5)	59 (80.8)	0.110	0.024 ~ 0.500	<0.01 <sup>b</sup>
Received empirical antifungal therapy	31 (39.2)	22 (30.1)	0.668	0.341 ~ 1.310	0.24 <sup>b</sup>
Fluconazole as empirical antifungal therapy	28 (35.4)	21 (28.8)	0.736	0.371 ~ 1.459	0.38 <sup>b</sup>
Received definitive antifungal therapy	77 (97.5)	51 (69.9)	0.060	0.014 ~ 0.267	<0.01 <sup>b</sup>
Fluconazole as definitive antifungal therapy	59 (74.7)	39 (53.4)	0.389	0.196 ~ 0.771	0.01 <sup>b</sup>
<b>Fluconazole dose/MIC</b>					
≤ 400 (n=27)	13 (48.1)	14 (51.9)	-----	-----	-----
> 400 (n=69)	21 (58.0)	29 (42.0)	0.673	0.275 ~ 1.645	0.39 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Mann-Whitney U test    <sup>b</sup> Chi-square test    <sup>c</sup> Fisher-exact test    <sup>d</sup> univariate logistic regression

表 5-23 單純 *C. tropicalis* 菌血症病人於發作後第 28 天死亡與存活間之關係(單變項分析)

Variables	Survival (n=17)	Death (n=25)	Odds ratio	95 % C.I.	<i>p</i>
<b>Demographic data</b>					
Age	61.5±16.7	55.3±16.6			0.25 <sup>a</sup>
Age ≥ 65 years	8 (47.1)	7 (28.0)	0.438	0.120 ~ 1.593	0.21 <sup>b</sup>
Male	9 (52.9)	16 (64.0)	1.580	0.451 ~ 5.541	0.47 <sup>b</sup>
Nosocomial infection	15 (88.2)	21 (84.0)	0.700	0.113 ~ 4.330	1.00 <sup>c</sup>
Culture in ICU	2 (11.8)	8 (32.0)	3.529	0.646 ~ 19.280	0.16 <sup>c</sup>
LOS before onset	21.2±15.6	22.7±21.8			0.92 <sup>a</sup>
ICU LOS before onset	5.4±15.0	3.2±5.3			0.62 <sup>a</sup>
<b>Underlying diseases</b>					
Charlson's comorbidity score at onset	5.0±1.9	4.6±2.6			0.31 <sup>a</sup>
Charlson's comorbidity score ≥ 4	12 (70.6)	13 (52.0)	0.451	0.122 ~ 1.665	0.23 <sup>b</sup>
Malignancy	13 (76.5)	14 (56.0)	0.392	0.099 ~ 1.543	0.17 <sup>b</sup>
Solid organ cancer	9 (52.9)	11 (44.0)	0.698	0.203 ~ 2.407	0.57 <sup>b</sup>
Hematologic malignancy	5 (29.4)	3 (12.0)	0.327	0.066 ~ 1.613	0.23 <sup>c</sup>
Cardiovascular diseases	10 (58.8)	11 (44.0)	0.550	0.158 ~ 1.915	0.35 <sup>b</sup>
Metabolic disease	8 (47.1)	6 (24.0)	0.355	0.095 ~ 1.333	0.12 <sup>b</sup>
Diabetes Mellitus	7 (41.2)	2 (8.0)	0.124	0.022 ~ 0.706	0.02 <sup>c</sup>
GI diseases	5 (29.4)	6 (24.0)	0.758	0.189 ~ 3.042	0.73 <sup>c</sup>
Autoimmune disease	1 (5.9)	7 (28.0)	6.222	0.689 ~ 56.203	0.11 <sup>c</sup>
Renal diseases	6 (35.3)	16 (64.0)	3.259	0.900 ~ 11.805	0.07 <sup>b</sup>
Acute kidney injury	4 (23.5)	8 (32.0)	1.529	0.377 ~ 6.207	0.73 <sup>c</sup>



Variables	Survival (n=17)	Death (n=25)	Odds ratio	95 % C.I.	<i>p</i>
<b>Underlying diseases</b>					
Hepatobiliary diseases	3 (17.7)	9 (36.0)	2.263	0.591 ~ 11.654	0.30 <sup>c</sup>
Cirrhosis	0	2 (8.0)			0.51 <sup>c</sup>
Respiratory diseases	3 (17.7)	2 (8.0)	0.406	0.060 ~ 2.737	0.38 <sup>c</sup>
<b>Predisposing factors</b>					
Immunocompromised	11 (64.7)	19 (76.0)	1.727	0.446 ~ 6.686	0.50 <sup>c</sup>
Neutropenia	6 (35.3)	8 (32.0)	0.863	0.235 ~ 3.173	0.82 <sup>b</sup>
Immunosuppressive therapy	11 (64.7)	17 (68.0)	1.159	0.315 ~ 4.262	0.82 <sup>b</sup>
Chemotherapy	11 (64.7)	15 (60.0)	0.818	0.228 ~ 2.933	0.76 <sup>b</sup>
Steroid	3 (17.7)	9 (36.0)	2.625	0.591 ~ 11.654	0.30 <sup>c</sup>
Surgery within previous 30 days	6 (35.3)	7 (28.0)	0.713	0.190 ~ 2.678	0.62 <sup>b</sup>
Abdomen surgery within previous 30 days	3 (17.7)	2 (8.0)	0.406	0.060 ~ 2.737	0.38 <sup>c</sup>
Surgery within previous 3 months	8 (47.1)	9 (36.0)	0.633	0.181 ~ 2.219	0.47 <sup>b</sup>
Abdomen surgery within previous 3 months	3 (17.7)	4 (16.0)	0.889	0.172 ~ 4.594	1.00 <sup>c</sup>
Invasive procedure within previous 72 hours	8 (47.1)	14 (56.0)	1.432	0.416 ~ 4.934	0.57 <sup>b</sup>
Intravascular catheter type invasive procedure	6 (35.3)	10 (40.0)	1.310	0.363 ~ 4.728	0.68 <sup>b</sup>
Mechanical ventilator within previous 72 hours	6 (35.3)	19 (76.0)	5.806	1.500 ~ 22.472	0.01 <sup>b</sup>
Urinary catheter within previous 72 hours	3 (17.7)	10 (40.0)	3.111	0.707 ~ 13.689	0.12 <sup>b</sup>
TPN/PPN within previous 72 hours	6 (35.3)	15 (60.0)	2.750	0.767 ~ 9.857	0.12 <sup>b</sup>
ICU care during admission	4 (23.5)	6 (24.0)	1.026	0.241 ~ 4.369	1.00 <sup>c</sup>
Central line retention	17 (100.0)	21 (84.0)			0.13 <sup>c</sup>
Central line all removed	16 (94.1)	12 (48.0)	0.083	0.009 ~ 0.750	0.03 <sup>d</sup>

Variables	Survival (n=17)	Death (n=25)	Odds ratio	95 % C.I.	<i>p</i>
<b>Predisposing factors</b>					
Removed central lines after blood culture drawn (hr)	103.0±132.3	113.3±93.3			0.62 <sup>a</sup>
< 12 hrs (n = 10 vs. 13)	2 (20.0)	1 (7.7)	0.611	0.047 ~ 7.882	0.71 <sup>d</sup>
< 24 hrs (n = 10 vs. 13)	2 (20.0)	1 (7.7)	0.611	0.047 ~ 7.882	0.71 <sup>d</sup>
< 36 hrs (n = 10 vs. 13)	3 (30.0)	2 (15.4)	0.833	0.111 ~ 6.259	0.33 <sup>d</sup>
< 48 hrs (n = 10 vs. 13)	5 (50.0)	4 (30.8)	1.067	0.197 ~ 5.769	0.94 <sup>d</sup>
Time from blood drawn to report yeast (hr)	46.1±12.6	44.4±13.2			0.64 <sup>a</sup>
< 36 hrs (n=15 vs. 17)	3 (17.7)	6 (24.0)	2.182	0.436 ~ 10.908	0.34 <sup>d</sup>
< 48 hrs (n=15 vs. 17)	9 (52.9)	11 (44.0)	1.222	0.291 ~ 5.128	0.78 <sup>d</sup>
< 72 hrs (n=15 vs. 17)	15 (100.0)	17 (100.0)			1.00 <sup>d</sup>
Prior antifungal agents	1 (5.9)	3 (12.0)	2.182	0.208 ~ 22.947	0.64 <sup>c</sup>
Yeast colonization within 30 days	6 (35.3)	7 (28.0)	0.713	0.190 ~ 2.678	0.62 <sup>b</sup>
Previous antibiotics treatment	15 (88.2)	22 (88.0)	0.978	0.145 ~ 6.575	1.00 <sup>c</sup>
<b>Severity of illness</b>					
Pitt bacteremia score (day 0)	2.0±2.0	4.2±2.7			0.01 <sup>a</sup>
Pitt bacteremia score ≥ 3 (day 0)	4 (23.5)	16 (64.0)	5.778	1.444 ~ 23.119	0.01 <sup>b</sup>
APACHE II score (day 0)	14.4±6.4	22.2±9.2			<0.01 <sup>a</sup>
APACHE II score >17 (day 0)	5 (29.4)	16 (64.0)	4.267	1.134 ~ 16.050	0.03 <sup>b</sup>
Sepsis (day 0)	10 (58.8)	4 (16.0)	0.400	0.020 ~ 8.071	0.55 <sup>d</sup>
Severe sepsis (day 0)	4 (23.5)	10 (40.0)	2.500	0.124 ~ 50.444	0.55 <sup>d</sup>
Septic shock (day 0)	2 (11.8)	10 (40.0)	5.000	0.212 ~ 117.881	0.32 <sup>d</sup>
Persistent candidemia	6 (35.3)	11 (44.0)	1.441	0.405 ~ 5.130	0.57 <sup>b</sup>
Length of candidemia	5.8±10.1	5±6			0.67 <sup>a</sup>

Variables	Survival (n=17)	Death (n=25)	Odds ratio	95 % C.I.	<i>p</i>
<b>Severity of illness</b>					
AC blood sugar (n= 14 vs. 21)	157.9±38.4	154.7±49.9			0.75 <sup>a</sup>
<b>Susceptibility (n=36)</b>					
Intermediate (n=3)	2 (66.7)	1 (33.3)	0.316	0.026 ~ 3.874	0.37 <sup>d</sup>
Resistant (n=2)	0	2 (100.0)			0.97 <sup>d</sup>
<b>Antifungal therapy</b>					
Time from blood culture drawn to given therapy (hr)	31.9±17.0	37.7±19.0			0.43 <sup>a</sup>
< 24 hrs (n=7)	4 (57.1)	3 (42.9)	-----	-----	-----
24- 47 hrs (n=15)	8 (53.3)	7 (46.7)	1.167	0.191 ~ 7.116	0.87 <sup>d</sup>
48- 71 hrs (n=9)	3 (33.3)	6 (66.7)	2.667	0.347 ~ 20.508	0.35 <sup>d</sup>
Received antifungal therapy	17 (100.0)	20 (80.0)			0.07 <sup>c</sup>
Received empirical antifungal therapy	7 (41.2)	2 (8.0)	0.668	0.341 ~ 1.310	0.02 <sup>c</sup>
Fluconazole as empirical antifungal therapy	5 (29.4)	2 (8.0)	0.209	0.035 ~ 1.240	0.10 <sup>c</sup>
Received definitive antifungal therapy	17 (100.0)	20 (80.0)	0.060	0.014 ~ 0.267	0.07 <sup>c</sup>
Fluconazole as definitive antifungal therapy	11 (64.7)	12 (48.0)	0.504	0.142 ~ 1.787	0.29 <sup>b</sup>
<b>Fluconazole dose/MIC</b>					
≤ 400 (n=12)	6 (50.0)	6 (50.0)	-----	-----	-----
> 400 (n=9)	4 (44.5)	5 (55.5)	1.250	0.221 ~ 7.084	0.80 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Mann-Whitney U test   <sup>b</sup> Chi-square test   <sup>c</sup> Fisher-exact test   <sup>d</sup> univariate logistic regression

## 第 6 節 菌血症發作後第 28 天死亡危險因子之多變項統計分析

### 5.6.1 全部單純菌血症感染

針對單純菌血症的病人，納入單變項分析時  $p < 0.15$  的非連續變項，去除彼此有關連性的變項後，符合條件的為：是否為 *C. tropicalis* 菌血症感染、感染為院內感染、發作當天的 APACHE II score  $> 17$  分以及移除或更換掉中央導管。但由於死亡的病人未移除或更換掉中央導管可能是因為病人早已死亡或是來不及移除中央導管，有過多缺失的資料導致進行分析時會不穩定，因此在進行多變項分析前先行排除。剩下的變項經由 stepwise logistic regression 分析，以  $p < 0.05$  定為顯著標準，得到影響單純菌血症病人於第 28 天內死亡率的獨立危險因子為：菌血症發作當天的 APACHE II score  $> 17$  分，勝算比為 3.904，95%信賴區間為 1.990 ~ 7.659， $p < 0.01$ 。另外，在感染的菌血症種類上，經由 stepwise logistic regression 分析後並沒有成為顯著的危險因子，因此菌血症為 *C. albicans* 或是 *C. tropicalis* 菌血症並不會顯著影響發作後第 28 天的死亡率。圖 5-12 為單純菌血症病人於發作當天的 APACHE II score  $> 17$  分或是  $\leq 17$  分的存活曲線圖。

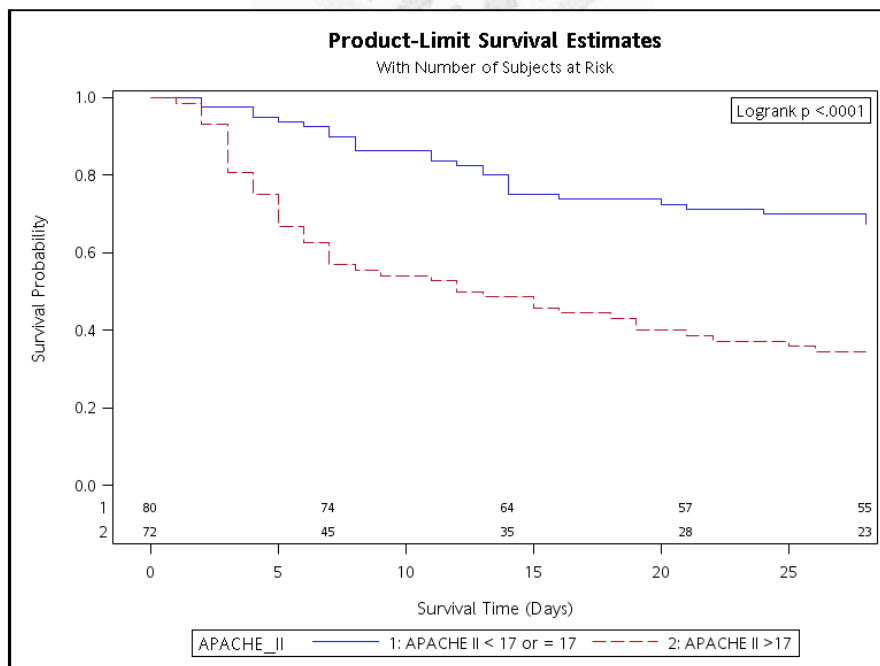


圖 5-12 單純菌血症病人 APACHE II score 17 分之存活曲線

### 5.6.2 單純 *C. tropicalis* 菌血症感染

針對感染單純 *C. tropicalis* 菌血症的病人，納入單變項分析時  $p < 0.15$  的非連續變項，去除彼此有關連性的變項後，符合條件的為：在 *C. tropicalis* 菌血症發作前 72 小時有接受靜脈營養輸注、腎臟疾病、發作當天的 APACHE II score  $> 17$  分以及移除或更換掉中央導管。但由於死亡的病人未移除或更換掉中央導管可能是因為病人早已死亡或是來不及移除中央導管，有過多缺失的資料導致進行分析時會不穩定，因此在進行多變項分析前先行排除。剩下的變項經由 stepwise logistic regression 分析，以  $p < 0.05$  定為顯著標準，得到影響單純 *C. tropicalis* 菌血症病人於第 28 天內死亡率的獨立危險因子為：菌血症發作當天的 APACHE II score  $> 17$  分，勝算比為 4.267，95%信賴區間為 1.134 ~ 16.050， $p = 0.03$ 。圖 5-13 為單純 *C. tropicalis* 菌血症病人於發作當天的 APACHE II score  $> 17$  分或是  $\leq 17$  分的存活曲線圖。

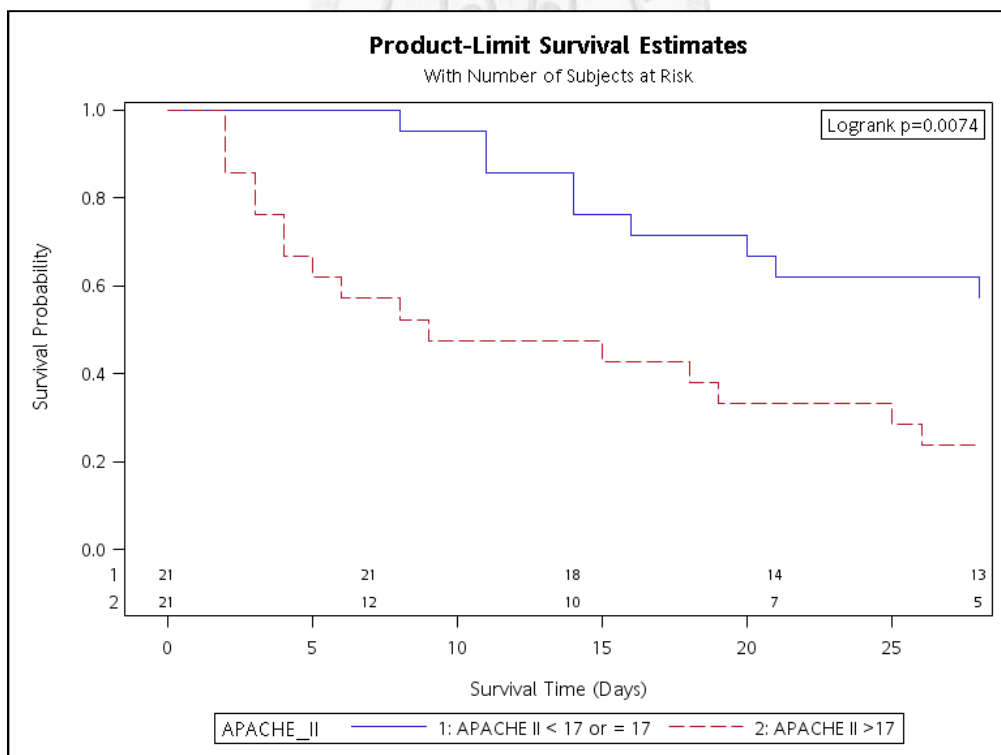


圖 5-13 單純 *C. tropicalis* 菌血症病人 APACHE II score 17 分之存活曲線

## 第 6 章 討論

### 第 1 節 感染菌血症之病人族群

#### 6.1.1 單純菌血症的病人

本研究共收入 110 位單純 *C. albicans* 及 42 位單純 *C. tropicalis* 菌血症的病人，其中 *C. albicans* 病人的平均年齡為 64.4 歲、*C. tropicalis* 病人的平均年齡為 57.8 歲。和之前的研究相比下，本研究收入的 *C. albicans* 菌血症的病人比較年長：香港在 2009 年發表了有加護病房所做的念珠菌菌血症研究，同樣納入年齡大於 18 歲的成年人，其 *C. albicans* 菌血症病人的平均年齡為 55 歲；<sup>90</sup> 西班牙在 2010 年發表針對成年人所做的菌血症研究，其 *C. albicans* 菌血症病人平均年齡為 58 歲。<sup>91</sup> 以往 *C. tropicalis* 菌血症的研究在年齡上並無限制，其平均年齡約為 53-59 歲。<sup>28,29</sup> 推測本研究病人年齡偏大的原因可能是因為病人族群大多為癌症病人：單純 *C. albicans* 菌血症及 *C. tropicalis* 中分別有 66.4%、64.3% 為癌症病人，先前以癌症病人為研究族群的念珠菌菌血症文獻中，其固體腫瘤病人平均年齡為 64 歲、血液腫瘤病人則為 57 歲。<sup>92</sup> 而以癌症病人為主體的念珠菌菌血症研究，其病人平均年齡也偏高；且念珠菌菌血症在年齡較大的病人族群分布比例較高：病人年齡層為 30 ~ 39 歲者約佔全部菌血症病人的 7.4%，而年齡層為 70 ~ 79 歲者則佔全部菌血症病人的 24.6%。<sup>93</sup> 另外在合併症中，本研究看到 *C. tropicalis* 菌血症病人有較高的比例發生於接受治療的血液腫瘤病人，在其他研究中同樣也是有看到此趨勢，<sup>28,37</sup> 例如 Munoz 等人發表的研究中顯示，*C. tropicalis* 菌血症中有 10.2% 為血液腫瘤病人，而 *C. albicans* 菌血症中僅有 6.0% 為血液腫瘤病人。<sup>28</sup>

影響預後的潛在因子方面，*C. tropicalis* 菌血症病人有 71.4% 的比例為免疫抑制的病人，在菌血症發作前為嗜中性白血球低下或是發作前 30 天曾使用化學治療，此發現和先前的研究符合。<sup>39</sup> 而本研究發現在菌血症發作前有嗜中性白血球低下的情形是感染 *C. tropicalis* 菌血症的獨立危險因子，此結果和巴西在 2007 年所發表

的研究相同，該研究的病人族群同樣是收集 *C. tropicalis* 菌血症病人，並以 *C. albicans* 菌血症病人作為對照組。而多變項分析的結果顯示：在菌血症發作前 30 天內有酵母菌移生的病人較容易感染 *C. albicans* 菌血症，先前僅有研究顯示 *C. albicans* 菌血症的病人較非 *C. albicans* 菌血症的病人容易有 *C. albicans* 的移生。因本研究在收集資料時，僅能由病歷資料上看到病人在菌血症發作前 30 天內有酵母菌移生，不一定有菌種的檢驗，但 *C. albicans* 在酵母菌中的比例很高，推測可能是因為感染 *C. albicans* 菌血症的病人中移生的酵母菌也以 *C. albicans* 為主，使得這群病人比較容易感染 *C. albicans* 菌血症。

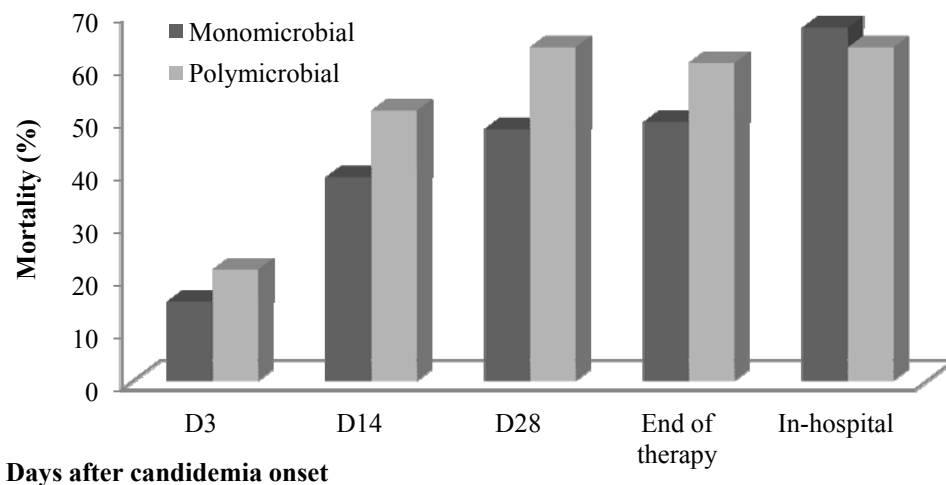
另一個發現為，*C. tropicalis* 菌血症病人從抽血到報告為酵母菌的時間明顯較 *C. albicans* 菌血症病人短，前者平均為 45.2 小時、後者平均為 58.6 小時， $p$  值為 0.002。此現象和 Lai 等人在 2012 年<sup>44</sup> 以及 Park 等人在 2010 年<sup>94</sup> 發表的研究結果相同。Lai 等人發表的研究顯示，從開始培養到儀器顯示報告酵母菌長出的時間，*C. tropicalis* 平均為 16.9 小時、*C. albicans* 平均為 34.2 小時，明顯較本研究短。本研究收集的資料為從抽血開始到報告為酵母菌的時間，其中包含了運送的過程，以及醫師在收到電話簡訊報告為酵母菌後到寫上病歷並開立給予抗黴菌藥品間都會有時間的落差，故本研究的結果較偏向臨床上會遇到的情況，此結果對於協助實際臨床判斷為何種念珠菌感染是有幫助的。

在死亡率方面，本研究 *C. tropicalis* 菌血症病人在發作後第 28 天的死亡率為 59.5%、*C. albicans* 菌血症病人則為 45.5%，雖未達到統計上顯著的不同( $p = 0.08$ )，但可以看到 *C. tropicalis* 菌血症的死亡率有較 *C. albicans* 菌血症高的趨勢。先前也有研究指出在臨床上觀察到 *C. tropicalis* 菌血症有較 *C. albicans* 菌血症高的死亡率，<sup>37</sup> 可能的因素為 *C. tropicalis* 較易發生在免疫抑制的病人身上，而病人的免疫反應較不佳，同時抗黴菌藥物也可能產生抗藥性以及副作用，都可能造成 *C. tropicalis* 菌血症的死亡率偏高。而本研究菌血症的死亡率與之前發表的研究結果相似：*C. tropicalis* 菌血症 30 天的死亡率為 61.0%、*C. albicans* 菌血症則為 44.8%。<sup>28</sup>

### 6.1.2 多重菌株菌血症病人

本研究共納入 33 位多重菌株菌血症的病人，其中 4 位為多重黴菌感染、另外 29 位則為同時有黴菌與細菌感染。本研究多重黴菌感染的發生率為 2.2%，先前的研究結果顯示其發生率約為 1.6%~6%；<sup>95</sup> 另外本研究中未觀察到病人有多重黴菌感染同時有細菌菌血症的情況。而影響預後的因子中，多重菌株菌血症的病人有較高的比例為使用化學治療（54.6%）以及嗜中性白血球低下（24.2%）的病人，推測可能是因為多重菌株菌血症的病人有較高的比例為腫瘤科病人：78.8%為腫瘤科的病人，而血液腫瘤科的病人佔了 15.2%。

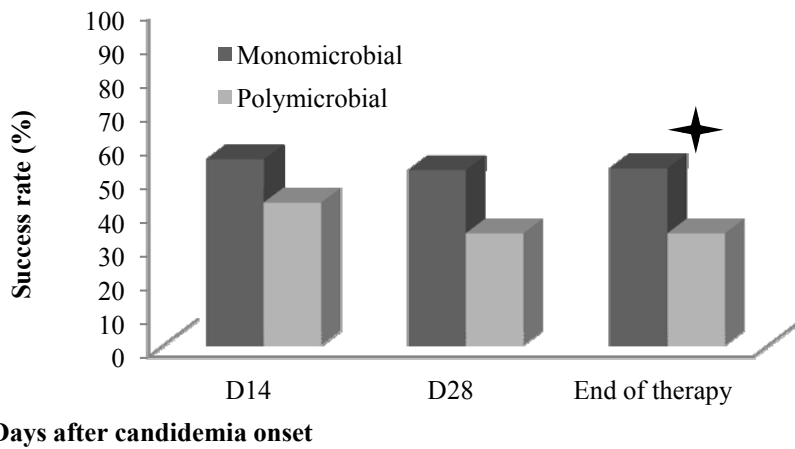
研究中發現多重菌株菌血症的病人於菌血症發作後在醫院以及加護病房的天數比起單純菌血症感染的病人，有較短的趨勢，而多重菌株菌血症的病人除了在評估出院時的死亡率有較單純菌株低之外，其餘在不同時間點所評估的死亡率皆有比單純念珠菌菌血症死亡率高的趨勢，但統計上並沒有達到顯著（圖 6-1）。



<b>Mono (n=152)</b>	23 (15.1)	59 (38.8)	73 (48.0)	75 (49.3)	101 (66.5)
<b>Poly (n=33)</b>	7 (21.2)	17 (51.5)	21 (63.6)	20 (60.6)	21 (63.6)
<b><i>p</i></b>	0.39	0.18	0.10	0.24	0.75

圖 6-1 多重菌株感染與單純念珠菌菌血症死亡率關係圖





	D14	D28	End of therapy
<b>Mono (n=152)</b>	84 (55.3)	79 (52.0)	80 (52.6)
<b>Poly (n=33)</b>	14 (42.4)	11 (33.3)	11 (33.3)
<b>p</b>	0.18	0.05	0.04

圖 6-2 多重菌株感染與單純念珠菌菌血症治療成功率關係圖

在治療成功率方面，多重菌株菌血症的病人治療成功率較差，兩組在停止抗黴菌藥品治療時有顯著的差異（52.6% vs. 33.3%， $p = 0.04$ ），請見圖 6-2。之前的研究也曾指出，當念珠菌菌血症病人同時有其他的細菌菌血症時，病人的預後通常會比較差，<sup>96,97</sup> 本研究只在治療成功率看到顯著差異，但在死亡率並沒有，可能是因為本研究的人數較少，僅能看出趨勢。

### 6.1.3 72 小時內死亡的病人

本研究中，共有 30 位（16.2%）病人於菌血症發作後 72 小時內死亡，其中單純 *C. albicans* 菌血症 15 人、單純 *C. tropicalis* 菌血症 8 人、多重菌株菌血症 7 人，一半以上（16 人，53.3%）是在尚未使用抗黴菌藥品就已經死亡。

臺大醫院 1996 年針對院內感染念珠菌菌血症研究，<sup>27</sup> 共納入 118 位念珠菌菌血症病人，其中有 70 位（59.3%）病人在離院的狀態為死亡，其中有 14 位（20.0%）的病人在發作後三天內死亡。多變項分析中發現，沒有使用抗黴菌藥品是影響死

亡率的獨立危險因子。本研究中同樣可以發現，沒有使用抗黴菌藥品的病人（21人）相對於有使用抗黴菌藥品的病人（164人），在前3天的死亡率就很高（圖 6-3）。本研究在 72 小時內死亡的病人在菌血症發作當天的 APACHE II score 較高：平均為 27.7 分；而非在 72 小時內死亡的病人平均則為 17.3 分，其差異達到統計上的顯著， $p < 0.01$ 。故推斷可能是因為病人在菌血症發作當天的嚴重程度較高，導致可能尚未接受到抗黴菌藥品治療就去世了；在 Charlson's comorbidity score 方面，兩組病人則沒有顯著的差異，顯示主要影響病人 72 小時內死亡率的為菌血症發作時的嚴重程度，而不是病人原先的合併症嚴重度。

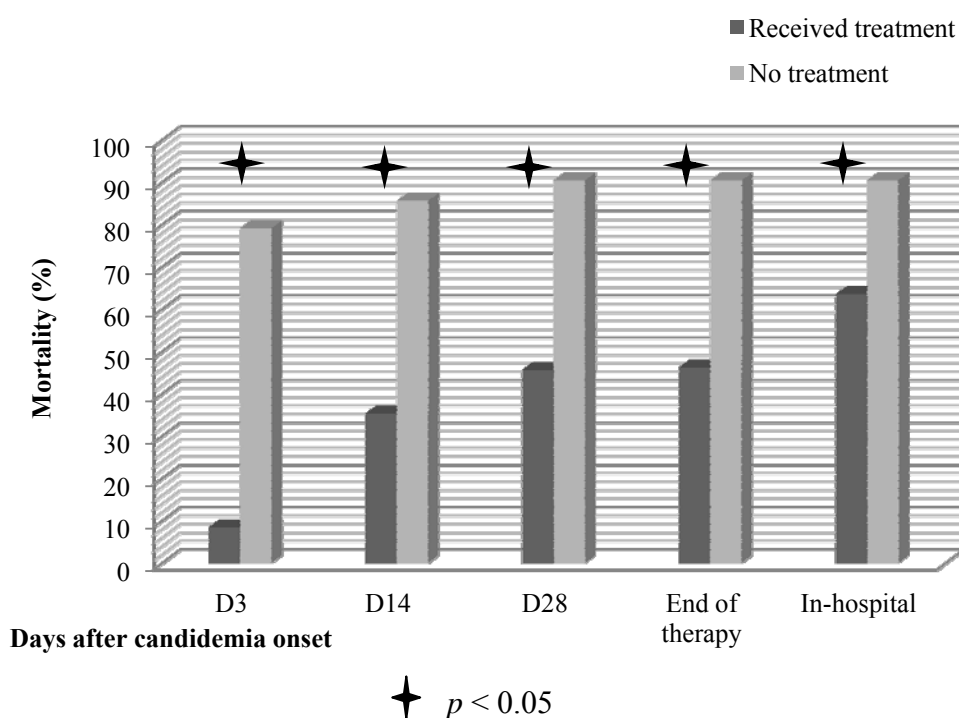


圖 6-3 有無接受抗黴菌藥品與死亡率的關係

另外，是否更換或是拔除中央導管，在兩組之間也有顯著的差異：在 72 小時內死亡的病人中有 3 人（10.0%）曾更換或是拔除中央導管、而非在 72 小時內死亡的病人則有 113 人（72.9%）， $p < 0.01$ 。在許多文獻認為若未更換或是拔除中央導管可能會增加菌血症的死亡率，故推測可能是因為移除或更換中央導管的比率太低，導致病人在 72 小時內死亡。但另一方面也可能是因為病人的疾病嚴重程

度較高，因此可能來不及移除或是更換中央導管病人就已經死亡了。

許多文獻認為使用呼吸器或是導尿管會增加菌血症的死亡率，本研究發現在 72 小時內死亡的病人有較高的比例使用呼吸器，但也可能是因為病人的疾病嚴重程度較高，導致病人必須使用呼吸器；而使用導尿管的比例在 72 小時內死亡的病人較高 (50.0 % vs. 32.9%)，但  $p$  為 0.07，並無達到統計上的顯著。另外懷疑是否是因為延遲給予藥物的時間導致病人在 72 小時內死亡，故比較兩組病人從菌血症發作到給予抗黴菌藥品的時間 (扣除掉未給予抗黴菌藥品的病人，若給予抗黴菌藥品的時間早於菌血症發作之際，則視為發作當時已給予抗黴菌藥品，所以菌血症發作後到給予抗黴菌藥品的時間為 0 小時)，但並沒有達到統計上的顯著差異。其數據整理於表 6-1。

表 6-1 是否於 72 小時內死亡的差異

Variables	Died within 72 hrs (n= 30)	Alive beyond 72 hrs (n= 155)	$p$
APACHE II score	27.7 ± 9.4	17.3 ± 9.2	< 0.01
Pitt bacteremia score	5.5 (2-13)	2 (0-10)	< 0.01
Charlson's comorbidity score	6 (1-11)	4 (0-12)	0.19
All central lines removed	3 (10.0)	113 (72.9)	< 0.01
Time to antifungal therapy	28 (5-63)	38 (0-211)	0.14
Mechanical ventilator	29 (96.7)	88 (56.7)	< 0.01
Urinary catheter	15 (50.0)	51 (32.9)	0.07

## 第 2 節 *C. tropicalis* 抗藥性

本試驗收入 2011/4/1 ~ 2012/3/31 的 *C. albicans* 及 *C. tropicalis* 菌血症念珠菌菌株，其中 *C. albicans* 沒有菌株屬於有抗藥性的 (MIC > 4 µg/mL)，僅有 0.9% 的菌株屬於中間型 (MIC = 4 µg/mL)；相對的 *C. tropicalis* 有 6.7% 屬於有抗藥性、11.1% 數於中間型。

回溯臺大醫院於 1981 ~ 2000 年所做的菌血症研究，以肉湯稀釋法檢測發現只有 1% 的 *C. tropicalis* 對 fluconazole 有抗藥性。而本研究為臺大醫院近期研究 *C.*

*tropicalis* 抗藥性的研究，以 Sensititre YeastOne Panels 檢測最小抑菌濃度，顯示雖然 *C. tropicalis* 抗藥性的比例仍不算很高，但是其最小抑菌濃度感受性與 *C. albicans* 有統計上顯著的不同，同時 *C. tropicalis* 抗藥性也有逐年上升的趨勢。

比較國內其他醫院的研究：Chi 等人研究三軍總醫院 2007 ~ 2009 年念珠菌菌血症，使用 ATB Fungs 3 system 檢測 fluconazole 最小抑菌濃度，其中 *C. tropicalis* 共 14 株（占全部念珠菌菌種的 13.0 %），共有 78.6% 落在有感受性的範圍；<sup>45</sup>Tasi 等人研究臺北榮民總醫院 2003 ~ 2005 年的念珠菌菌血症病例，使用 ATB Fungs 2 system 檢測最小抑菌濃度，*C. tropicalis* 共 22 株（占全部念珠菌菌種的 12.3%）的檢測結果全部都落在有感受性的範圍。<sup>46</sup> 另外在 2006 年發表的 TSARY 研究中，收集了 32 株 *C. tropicalis* 菌血症菌株，使用肉湯稀釋法檢測出抗藥性比例高達 18 株（56.3%），但其結果可能是因為受到 MIC 判讀時間不同而導致，即在 24 小時判讀為有感受性的菌株，在 48 小時判讀時雖減少生長但卻持續有菌生長的情形（trailing growth），而導致 MIC 上升。在 TSARY 研究中使用 48 小時的判讀結果，在判讀為有抗藥性的菌株中共有 12 株（66.7%）具有以上的現象，因此其研究的結果是否可信仍是有爭議性的。

比較其他亞洲地區國家的研究：Tan 等人研究 2005 ~ 2007 年新加坡的念珠菌菌血症，收集共 83 株 *C. tropicalis*，使用 Sensititre YeastOne Panels 檢測最小抑菌濃度，其中 3.6% 具有抗藥性；<sup>22</sup>Adhikary 等人研究 2009 ~ 2010 年印度的念珠菌菌血症資料，收集共 27 株 *C. tropicalis* 並使用 VITEK 2 檢測 fluconazole 最小抑菌濃度，其中 19.0% 具有抗藥性。<sup>35</sup> 相較之下，臺大醫院內的 *C. tropicalis* 產生抗藥性的情形雖然並沒有印度高，但相較於新加坡卻有較高的趨勢，同時也是日後治療時應該要考慮到的問題。

先前有研究指出，對於 fluconazole 感受性下降可能與先前使用過 fluconazole 有關。在有最小抑菌濃度資料的病人中，屬於有感受性範圍的病人中有 2 位（5.0%）曾在菌血症發作前 30 天內使用過 fluconazole，而抗藥性的病人中則有 1 位（33.3%）曾使用過 fluconazole。因此可以看出在菌血症發作前一個月曾使用過 fluconazole

可能是造成抗藥性上升的原因。但本研究中 *C. albicans* 菌血症的病人中屬於有感受性範圍的病人有 8 位 (7.5 %) 也曾使用過 fluconazole，因此在菌血症發作前一個月曾經使用過 fluconazole 是否會造成感受性下降仍是一個待研究的問題。

### 6.2.1 最小抑菌濃度檢驗方法的差別

在本研究的收案時間內，臺大醫院臨床上檢測最小抑菌濃度的方法為 E-test，但本研究所採用的方法為 Sensititre YeastOne Panels 的方式檢測最小抑菌濃度。由表 6-2 可以看到，*C. tropicalis* 由 Sensititre YeastOne Panels 所測出來的檢驗結果較 E-test 的結果有抗藥性的比例較高、有感受性的比例則比較低。而其中兩種檢驗方式均有最小抑菌濃度資料者：*C. albicans* 共 41 筆、*C. tropicalis* 共 25 筆。兩種檢驗方式測出的最小抑菌濃度屬於同一種感受性者 (表 6-3)：*C. albicans* 共 39 筆 (95.1%)、*C. tropicalis* 共 21 筆 (84.0%)，其中 *C. tropicalis* 有 3 筆資料 (12.0%) 由 Sensititre YeastOne Panels 檢測為中間型，但由 E-test 檢測為有感受性，故 Sensititre YeastOne Panels 與 E-test 在檢驗 *C. tropicalis* 最小抑菌濃度時較易有不一致的結果。

表 6-2 E-test 和 Sensititre YeastOne Panels 的最小抑菌濃度檢驗結果

Methods	S	Medium	R
<b>Total</b>			
E-test (n=74)	71 (96.0%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)
Sensititre (n=152)	143 (94.1%)	6 (3.9%)	3 (2.0%)
<b><i>C. albicans</i></b>			
E-test (n=46)	45 (97.8)	1 (2.2%)	0
Sensititre (n=107)	106 (99.1%)	1 (0.9%)	0
<b><i>C. tropicalis</i></b>			
E-test (n=28)	26 (92.2%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
Sensititre (n=45)	37 (82.2%)	5 (11.1%)	3 (6.7%)

表 6-3 E-test 和 Sentitre YeastOne Panels 的一致性

Species	Category	Number of patients
<i>C. albicans</i> (n=41)	S (Sentitre) → S (E-test)	39 (95.2%)
	Medium (Sentitre) → S (E-test)	1 (2.4%)
	S (Sentitre) → Medium (E-test)	1 (2.4%)
<i>C. tropicalis</i> (n=25)	S (Sentitre) → S (E-test)	20 (80.0%)
	R (Sentitre) → R (E-test)	1 (4.0%)
	Medium (Sentitre) → S (E-test)	3 (12.0%)
	R (Sentitre) → Medium (E-test)	1 (4.0%)

### 第3節 抗黴菌藥品治療

#### 6.3.1 處方型態

在經驗性治療處方型態的部分 (表 5-11)，單純 *C. albicans* 菌血症的病人有接受經驗性治療的比例較單純 *C. tropicalis* 菌血症的病人高 (40.0% vs. 21.4%， $p = 0.03$ )。分析是否因為菌血症發作時的疾病嚴重程度較高或合併症較為嚴重，導致 *C. tropicalis* 菌血症病人來不及接受經驗性治療，但在統計上並無顯著的不同。進而分析是否因發作時所在的病房型態不同而導致開立抗黴菌藥品的處方型態不同：發現單純 *C. albicans* 菌血症病人發作時有 20 人 (18.2%) 在外科病房、單純 *C. tropicalis* 菌血症病人則僅有 2 人 (4.8%)，有統計上顯著的不同， $p = 0.03$ ，推測也許可能是因為在外科病房較為推行給予抗黴菌藥品經驗性治療而導致此結果。另外一個可能造成兩種單純菌血症病人接受經驗性治療的比例有顯著差異的原因：兩組單純菌血症病人在開始接受抗黴菌藥品的時間並無顯著的差異，但兩組單純菌血症病人從抽血到報告為酵母菌的時間以 *C. tropicalis* 菌血症病人的時間較短，推測可能是因為臨床上醫師在考量到可能為黴菌感染而考慮給予抗黴菌藥物時，*C. tropicalis* 菌血症病人抽血檢驗為酵母菌的報告已經發送至醫師手機，故給予的治療就會轉為確切性治療而非經驗性治療。而單純 *C. albicans* 菌血症病人在菌血症發作前 30 天有酵母菌移生的比例也比較高 (53.6% vs. 31.0%)，可能醫師在臨床

上考慮給予病人藥品治療時比較容易經驗性給予抗黴菌藥品，以上幾點原因都有可能造成 *C. albicans* 菌血症病人接受經驗性治療的比例較高。另外，使用多變項分析時發現：菌血症發作前 30 天有酵母菌移生的情形為決定單純 *C. albicans* 菌血症以及單純 *C. tropicalis* 菌血症病人是否接受經驗性治療的獨立因子，勝算比分別為 2.734 (1.229 ~ 6.080) 及 15.750 (2.595 ~ 95.600)，*p* 分別為 0.01 以及 < 0.01。

表 6-4 單純菌血症病人特性

Variables	<i>C. albicans</i> (n= 110)	<i>C. tropicalis</i> (n=42)	<i>p</i>
APACHE II score <sup>+</sup>	17 (0-45)	17.5 (6-40)	0.63
Pitt bacteremia score <sup>+</sup>	2 (0-13)	3 (0-9)	0.85
Charlson's comorbidity score <sup>+</sup>	4 (0-11)	4 (1-11)	0.97
Yeast colonization	59 (53.6)	13 (31.0)	0.01
Surgical ward <sup>o</sup>	20 (18.2)	2 (4.8)	0.03
Time to report yeast (hr) <sup>+</sup>	54.0 (25-237)	45.3 (24-71)	0.03
Time to antifungal therapy (hr) <sup>+</sup>	38 (0-145)	36.5 (0.5-68)	0.94

<sup>+</sup> median (range)    <sup>o</sup> number (%)

在菌血症發作期間使用最久的藥品分析 (表 5-10) 中，單純 *C. albicans* 及 *C. tropicalis* 菌血症皆以使用 fluconazole 為主，但單純 *C. tropicalis* 菌血症病人使用 echinocandin 類藥品治療菌血症的比例較高 (13.6% vs. 31.0%)，且單純 *C. tropicalis* 菌血症病人使用 > 6 mg/kg 的 fluconazole 治療的比例也較高 (79.3% vs. 100.0%)，皆有統計上顯著的不同，*p* 都為 0.01。分析其可能的原因，發現單純 *C. tropicalis* 菌血症病人有較高的比例為持續性菌血症 (26.4% vs. 38.1%)，*p* = 0.15；進而分析菌血症的天數，結果顯示 *C. tropicalis* 菌血症病人菌血症持續 7 天以上的病人有 26.2%，相對於 *C. albicans* 菌血症只有 11.8% 的病人，有統計上顯著的不同，*p* = 0.03。推測可能是因為 *C. tropicalis* 菌血症持續的時間較長，導致臨床醫療團隊在進行藥物的選擇及更換時，進而選擇具有殺菌效果的 echinocandin 類藥品或是使用較高劑量的 fluconazole 進行治療。接受藥品治療的病人中，單純 *C. tropicalis* 菌血症中有

10 人 (27.0%)、單純 *C. albicans* 菌血症中有 12 人 (12.1%) 是先使用 fluconazole 後改用 echinocandin 類藥品繼續治療，並以 echinocandin 類藥品為療程中使用最久的藥品。另一個可能造成單純 *C. tropicalis* 菌血症病人使用 > 6 mg/kg 的 fluconazole 以及 echinocandin 類藥品的病人比例顯著高於 *C. albicans* 菌血症病人的原因為，臨床上醫師可能考量到 *C. tropicalis* 菌血症病人多為嗜中性白血球低下的病人居多或是醫師考量 *C. tropicalis* 可能會有抗藥性的問題，因此給予較高劑量的 fluconazole 或是 echinocandin 類藥品治療，其中單純 *C. albicans* 菌血症中有 2 名 (2.0%)、單純 *C. tropicalis* 菌血症中有 2 名 (5.4%) 在治療療程僅使用 echinocandin 類藥品治療

### 6.3.2 依照腎功能校正的 fluconazole 劑量

本研究所使用的腎功能估算方式是使用 Cockcroft-Gault 公式計算肌酐酸清除率，但因本研究族群的體重均偏低 ( $57.0 \pm 12.1$  kg)，依照院內的臨床經驗認為使用 Cockcroft-Gault 公式 (除以 72 公斤) 可能會低估腎功能，因此臺大醫院藥劑部建議使用校正體重之腎功能計算公式 (body weight adjusted equation, 公式 4-2) 來估算腎功能。不同的腎功能估算公式可能會影響 fluconazole 依照腎功能校正之劑量，因此使用校正之公式再次評估 fluconazole 之處方劑量，結果如表 6-5。

$$\text{公式 4-2 } C_{Cr} \left( \frac{\frac{\text{mL}}{\text{min}}}{1.73\text{m}^2} \right) = \frac{140 - \text{age}}{\text{Scr}} (\times 0.85 \text{ if female})$$

當使用校正體重之腎功能估算公式後，部分病人的腎功能較使用 Cockcroft-Gault 公式來的高，所以 fluconazole 校正腎功能調整後的劑量也比較低。但以接受適當劑量 (> 6 mg/kg) 的病人來說，經由校正體重之腎功能估算公式後的病人比例與使用 Cockcroft-Gault 公式的病人比例相差不大。



表 6-5 Fluconazole 經不同腎功能估算公式校正之劑量處方情形

Renal adjust daily dose of fluconazole	Cockcroft-Gault equation	Body weight adjust equation
	Number (%)	Number (%)
Total (n=130)		
200 mg/day	3 (2.3)	10 (7.7)
300 mg/day	0	6 (4.6)
400 mg/day	86 (66.2)	88 (67.7)
500 mg/day	1 (0.8)	1 (0.8)
600 mg/day	8 (6.2)	2 (1.5)
800 mg/day	31 (23.9)	23 (17.7)
1600 mg/day	1 (0.8)	0
> 6 mg/kg	110 (84.6)	101 (77.7)

### 6.3.3 經驗性治療

本研究中，單純 *C. tropicalis* 菌血症病人中，沒有接受經驗性治療的病人相較於有接受經驗性治療的病人死亡率較高、治療成功率較低，但兩組病人在菌血症發作時的 APACHE II score 有統計上顯著的差異，故也可能是本身疾病的嚴重程度造成預後的不同，因此僅能推斷接受經驗性治療對於臨床上治療 *C. tropicalis* 菌血症也許是有益處的。單純 *C. albicans* 菌血症的病人在菌血症發作後第 14 天，沒有接受經驗性治療的病人其治療成功率顯著大於接受經驗性治療者；分析後發現 *C. albicans* 菌血症病人中有接受經驗性治療的病人，疾病嚴重程度有偏高的趨勢，APACHE score 平均為 18.5 分、而未接受經驗性治療的病人則平均為 15.5 分， $p = 0.07$ 。推測可能是因為 *C. albicans* 菌血症未接受經驗性治療的病人其臨床狀況較不嚴重，所以醫療團隊並未認為是黴菌血症感染，因此看不出經驗性治療的好處。另外，在本研究中 *C. tropicalis* 菌血症病人中有接受 fluconazole 速效劑量的病人，較未接受速效劑量的病人有治療成功率較高、死亡率較低的趨勢(表 5-15、表 5-16)，但由於人數過少，因此無法得到統計上的顯著意義；而 *C. albicans* 菌血症的病人則無法看出使用速效劑量與否與死亡率及治療成功率的關係。

表 6-6 單純菌血症病人有無接受經驗性治療與死亡及治療成功率的關係

	<i>C. albicans</i> (%)			<i>C. tropicalis</i> (%)		
	D14	D28	EOT	D14	D28	EOT
<b>Mortality</b>						
Empirical therapy	45.5	45.5	47.7	22.2	22.2	22.2
No empirical therapy	33.3	42.4	43.9	45.5	69.7	69.7
<i>p</i>	0.20	0.75	0.70	0.27	0.02	0.02
<b>Treatment success rate</b>						
Empirical therapy	45.5	54.6	52.3	55.6	66.7	66.7
No empirical therapy	68.2	59.1	62.1	42.4	30.3	30.3
<i>p</i>	0.02	0.64	0.30	0.70	0.06	0.06

EOT, end of therapy

#### 6.3.4 持續性菌血症

在本研究中並未觀察到 *C. albicans* 或是 *C. tropicalis* 菌血症病人，使用不同抗黴菌藥品治療後的死亡率以及治療成功率有顯著上的不同，但臨床上認為使用 echinocandin 類藥品的治療成功率應高於 fluconazole，因此挑選出為持續性菌血症的病人，分析使用確切治療時使用抗黴菌藥品後的死亡率以及治療成功率如表 6-7：持續性 *C. tropicalis* 或是持續性的 *C. albicans* 菌血症病人使用 echinocandin 類藥品治療比使用 fluconazole 死亡率有較低的趨勢，但無統計上顯著的差異。

表 6-7 持續性菌血症使用抗黴菌藥品治療與死亡率及治療成功率的關係

	<i>C. albicans</i> (%) <sup>†</sup>			<i>C. tropicalis</i> (%) <sup>#</sup>		
	D14	D28	EOT	D14	D28	EOT
<b>Mortality</b>						
Fluconazole	30.4	43.5	43.5	30.0	70.0	70.0
Echinocandin	33.3	33.3	33.3	33.3	50.0	50.0
<i>P</i>	1.00	1.00	1.00	1.00	0.61	0.61
<b>Treatment success rate</b>						
Fluconazole	65.2	56.5	60.9	20.0	30.0	30.0
Echinocandin	16.7	66.7	66.7	50.0	33.3	33.3
<i>P</i>	0.06	1.00	1.00	0.30	1.00	1.00

<sup>†</sup> 23 patients in *C. albicans* group on fluconazole, 6 patients on candins

<sup>#</sup> 10 patients in *C. tropicalis* group on fluconazole, 6 patients on candins

### 6.3.5 劑量除以最小抑菌濃度的關係

本研究中 *C. albicans* 與 *C. tropicalis* 的最小抑菌濃度小，因此 fluconazole 的每日劑量除以最小抑菌濃度的比值皆偏大，最小值為 100，較文獻所報告的值偏大許多。以往探討 fluconazole 劑量除以最小抑菌濃度之比值與死亡率或是治療成功率關係的研究，都包含所有的念珠菌菌種，而非針對某單一菌種進行研究。<sup>69-72,74,75</sup> 本研究中共有 75 位單純 *C. albicans* 菌血症病人、21 位單純 *C. tropicalis* 菌血症病人為使用 fluconazole 主要治療藥品且有最小抑菌濃度的檢測結果。受限於本研究使用 fluconazole 且有最小抑菌濃度的病人不多，故將切點設為 400 避免病人族群因分布不均而造成無法比較，同時先將病人依據疾病嚴重程度的不同而先加以分組：以本群病人 APACHE II score 的中位數 17 分做為分界點，避免因疾病嚴重程度的不同而導致無法判斷劑量除以最小抑菌濃度的比值與死亡率或治療成功率的關係。研究結果發現：在 APACHE II score  $\leq 17$  分的病人可以看出不論是單純 *C. albicans* 或是單純 *C. tropicalis* 菌血症，劑量除以最小抑菌濃度的比值大於 400 者，死亡率較低且達到治療成功率比例較高的趨勢；但當 APACHE II score  $> 17$  時則看不出此趨勢，推測可能是因為病人的疾病嚴重程度較高而導致病人可能死亡率較高。但因本研究的劑量除以最小抑菌濃度的比值皆比文獻偏高許多，故無法與先前的文獻比較。

## 第 4 節 影響預後之危險因子分析

過去文獻中提到可能影響 *C. tropicalis* 菌血症或是念珠菌菌血症死亡率的危險因子有菌血症發作當時的疾病嚴重程度較高 (APACHE II score)、菌血症發作時曾有敗血性休克的臨床表徵、中央靜脈導管未拔除或是更換、使用類固醇治療、使用呼吸器、腎功能不佳、不適當的抗黴菌藥品治療等。<sup>26,28,34,45,46,76,77</sup>

在本研究中，將文獻中可能的危險因子放入分析：在單純念珠菌菌血症的病人中，影響發作後第 28 天內死亡率的危險因子有在加護病房發作 ( $p = 0.01$ )、

Charlson's comorbidity score 較高 ( $p = 0.02$ )、急性腎衰竭 ( $p < 0.01$ )、肝硬化 ( $p = 0.01$ )、菌血症發作前 72 小時有使用呼吸器 ( $p < 0.01$ )、導尿管 ( $p = 0.02$ )、菌血症發作當天的 Pitt bacteremia score 及 APACHE II score 較高 ( $p < 0.01$ ) 以及在菌血症發作當天有發生敗血性休克的臨床表徵 ( $p < 0.01$ )。保護因子則有：移除或更換中央導管 ( $p < 0.01$ ) 以及接受抗黴菌藥品治療 ( $p < 0.01$ )。而在單純 *C. tropicalis* 菌血症的病人群中則是發現接受經驗性治療的病人在菌血症發作後 28 天內的死亡率較低 ( $p = 0.02$ )。

在 stepwise logistic regression 分析中則是發現，當以本研究 APACHE II score 中位數 17 分做為切分點時，不論是所有單純菌血症病人抑或是單純 *C. tropicalis* 菌血症病人，在菌血症發作當天的 APACHE II score  $> 17$  分為影響菌血症發作後第 28 天內死亡率的獨立危險因子。Tsai 等人的研究顯示，當 APACHE II score 大於 23 分時為影響死亡率的獨立危險因子；<sup>46</sup>Kett 等人則因先前的研究顯示 APACHE II score  $\geq 15$  時，病人的死亡率  $\geq 20\%$ ，<sup>82</sup> 因此以 APACHE II score  $\geq 15$  做為嚴重菌血症的定義。<sup>98</sup> 由以上結果顯示，本研究中呈現的顯著危險因子和過往文獻的結果頗為相符。

#### 6.4.1 未移除或是更換中央靜脈導管

未移除或是更換掉中央靜脈導管是許多文獻中的危險因子，<sup>26,76</sup> 本研究也發現到若是病人有移除或是更換掉中央靜脈導管，其死亡率較低。2009 年美國感染症醫學會治療指引<sup>4</sup> 建議當非嗜中性白血球低下的病人確定為念珠菌菌血症後，應該盡量移除或是更換掉所有的中央靜脈導管，儘早移除中央靜脈導管可以縮短念珠菌菌血症的持續時間，並降低死亡率。<sup>27</sup> 本研究發現到在收案病人的治療過程中，醫療團隊通常沒有將所有的中央靜脈導管或是 port-A 都移除，而是先僅移除掉懷疑為感染源的導管。但本研究納入的病人為前瞻性世代研究的病人，在感染科醫師的建議下，醫療團隊最後大多數都會將所有的中央靜脈導管都移除或是更換。

本研究在判斷是否移除或是更換中央靜脈導管時，若是病人同時有兩個以上的中央靜脈導管或是 port-A，會以最後一個中央靜脈導管或是 port-A 移除或更換的時間作為移除導管的時間；若是病人僅移除或是更換其中一個，則視為沒有移除或是更換。

#### 6.4.2 血液培養陽性結果的持續天數

在許多文獻中，認為血液培養陽性的時間如果持續越久，死亡率會越高：Fraser 等人的研究發現若是念珠菌菌血症的持續時間小於 24 小時，則病人的死亡率越低，<sup>78</sup>但本研究在單變項分析時並沒有看到顯著的關係。在本研究中，單純 *C. albicans* 菌血症共 81 人 (73.6%)、單純 *C. tropicalis* 菌血症共 34 人 (81.0%)、多重菌株感染則有 26 人 (78.8%) 有接受血液檢體追蹤是否仍有念珠菌感染。由於每個病人的抽血間隔為當時的醫療團隊決定，因此不同病人的抽血間隔間會有差異性存在，而對於判斷每個病人菌血症的持續天數會有所影響。而且若病人死亡或者是出院前最後一套血液培養結果為陽性，就會無法正確判斷菌血症的持續天數而造成偏差。

#### 6.4.3 接受抗黴菌藥品治療的起始時間

有文獻曾指出，若是從檢驗報告陽性到開始使用 fluconazole 的時間越長，是增加死亡率的獨立危險因子。<sup>77</sup>而本研究在單變項分析時並沒有看到顯著的關係，但在分析影響 *C. tropicalis* 菌血症第 28 天的死亡因子時，可以看到當病人接受抗黴菌藥品的時間越晚，病人的死亡率有越高的趨勢，但並沒有統計上顯著的差異。所以接受抗黴菌藥品治療的起始時間與死亡率的關係仍有待商榷。

## 第5節 研究限制

### 6.5.1 研究地點及病人族群

本研究的收案時間為 2011 年 4 月 1 日至 2012 年 3 月 31 日，收案時間共 12 個月，收案病人族群為臺大醫院的住院病人，本院為臺灣大型的醫學中心之一，因此病人的疾病情形普遍較為嚴重，所收案的病人可能較缺乏疾病程度輕微的病人；另外，由於不同地區以及不同醫院的菌株抗藥性情形可能不同，因此本研究結果較缺乏外推性。不過本研究是臺灣近年少數著重於 *C. tropicalis* 的研究，且國外的研究數量也不多，故本研究仍相當有提供資訊的價值。

### 6.5.2 資料收集及研究偏差

本研究為前瞻性觀察研究，在臨床數值資料的部分較不會有缺失的問題。另外病人所使用的抗黴菌藥品以在該時段使用時間最長的藥品做為代表，在劑量的選擇上因各醫療團隊考量的觀點不同，可能無法得知當初選擇某劑量的原因；另外在使用的抗黴菌藥品若有改變或是做劑量上的增減，也會使分析的結果不同，因為只能依據病歷記載的資訊作判斷，比較無法完整的得知醫療團隊當時的考量以及每位病人藥物更改或是劑量更動的原因。而各種抗黴菌藥品的不良反應也可能影響到抗黴菌藥物的選擇，對於腎功能比較差的病人，醫療團隊可能就會選擇腎毒性較小的藥品，而不會選擇 amphotericin B；而若是病人本身肝功能已經有受損的情況時，也可能比較偏向選擇 echinocandin 類藥品或是 amphotericin B 而非 fluconazole。另外在腎功能的評估上，因為是使用公式預估病人的腎功能狀況，所以仍會有高估或是低估的情形出現，進而影響到 fluconazole 的劑量計算。而本研究共納入 185 人，分析資料時受限於人數限制可能會使統計結果無法達到顯著，同時有約 20%左右的病人並無最小抑菌濃度的資料，導致分析的結果可能會有所缺失。但本研究僅收入一家醫學中心的一年內感染 *C. albicans* 或 *C. tropicalis* 菌血症病人資料，收案人數共達 185 人，與其它同樣研究 *C. tropicalis* 菌血症的文獻相

比下本研究的收案人數已不算少數。

本研究分析 *C. albicans* 及 *C. tropicalis* 菌血症抗黴菌藥品治療處方時，因本研究為一前瞻性研究的資料，臨床治療菌血症的執行成效佳，分析抗黴菌藥品治療處方時，接受 fluconazole 每日劑量大於 6 mg/kg 的病人族群佔大多數，其中全部 *C. tropicalis* 菌血症病人皆接受大於 6 mg/kg 的 fluconazole。故在分析治療菌血症的處方型態分析時無法分析 fluconazole 每日劑量的適當性對於治療 *C. tropicalis* 菌血症治療成效的影響。而經驗性治療中大多以 fluconazole 做為抗黴菌藥品為主，故無法分析以不同的抗黴菌藥品作為經驗性治療時，是否會對菌血症的死亡率或是治療成功率有所影響。另外在分析 fluconazole 每日劑量除以最小抑菌濃度的比值對死亡率與治療成功率的影響時，因病人接受 fluconazole 的劑量較適當，故 fluconazole 每日劑量除以最小抑菌濃度的比值皆偏大，本研究最小的比值為 100，與文獻上的最大值相同，故無法將本研究的研究結果與之前的文獻比較。但先前的文獻族群多以 *C. albicans* 菌血症的病人為主，而本研究為首篇探討 *C. tropicalis* 菌血症的病人 fluconazole 每日劑量除以最小抑菌濃度比值為主的研究，其研究結果具有相當重要的學術價值。

由於本研究評估者並未實際參與病人的照護過程，因此在評估治療效果方面，只能以客觀的數值加以分析，像是死亡與否、體溫、白血球數值等。但在後續檢體的培養方面，由於黴菌不一定可以培養出來，<sup>99</sup> 因此也可能發生菌血症感染仍持續著但是檢體卻呈現陰性的情況，而導致誤判了治療的結果。另外在檢體的培養結果上，由於是當時的醫療團隊決定抽血的時間以及後續追蹤的間隔時間，即使當時執行前瞻性研究的醫師給予應要定期追蹤血液檢體，但並沒有有一定統一的標準，也可能會影響到治療成功率的判斷以及不同病人間分析的偏差。

## 第 7 章 結論

本研究為前瞻性世代研究，比較單純 *C. tropicalis* 菌血症與單純 *C. albicans* 菌血症案例，藉由與最常見的 *C. albicans* 菌血症相比，分析感染 *C. tropicalis* 菌血症的獨立危險因子，以及比較兩種菌株最小抑菌濃度的差異、使用抗黴菌藥品後的死亡率以及治療成功率的不同。本研究於 2011/4/1 ~ 2012/3/31 間共分析 185 位菌血症病人，其中 110 位單純 *C. albicans*、42 位單純 *C. tropicalis* 念珠菌菌血症以及 33 位多重菌株菌血症的病人，全體病人的平均年齡為 63.0 歲，男性佔 57.3%，病人以院內感染為主，三組病人的合併症皆以癌症為主。

與 *C. albicans* 菌血症相比較，嗜中性白血球低下會顯著地增加單純 *C. tropicalis* 菌血症的風險，勝算比為 5.166，95%信賴區間為 1.966 ~ 13.572。而在菌血症發作前 30 天有酵母菌移生的情形則顯著增加單純 *C. albicans* 菌血症的風險。

在菌血症發作後第 28 天，單純 *C. albicans* 及單純 *C. tropicalis* 菌血症的死亡率分別為 43.6%、59.5%；治療成功率則為 57.3%及 38.1%，具有統計上顯著的不同， $p=0.03$ 。使用經驗性治療可以降低 *C. tropicalis* 菌血症病人的死亡率，其中接受 fluconazole 速效劑量的病人，其治療成功率有較高、死亡率有較低的趨勢。故建議當臨床上懷疑為黴菌感染時，應儘速給予經驗性治療，並給予速效劑量。治療菌血症使用 fluconazole 的劑量  $> 6 \text{ mg/kg}$  時的死亡率有較  $\leq 6 \text{ mg/kg}$  者低、治療成功率則較高的趨勢，因此若欲使用 fluconazole 治療 *C. albicans* 或是 *C. tropicalis* 菌血症，建議使用依照腎功能調整後的每日劑量  $> 6 \text{ mg/kg}$ 。而本研究中未看到使用不同的抗黴菌藥物治療 *C. tropicalis* 菌血症後的死亡率及治療成功率有顯著的不同，分析持續性菌血症的病人則可以發現確切治療使用 echinocandin 的死亡率比使用 fluconazole 低的趨勢，因此建議使用 echinocandin 治療持續性菌血症病人。

分析影響單純菌血症及單純 *C. tropicalis* 菌血症發作後第 28 天內死亡的危險因子，發現菌血症發作當天的 APACHE II score  $> 17$  分為獨立危險因子，因此除了使用適當的抗黴菌藥物之外，疾病發作時的嚴重程度仍是影響最大的因子。



## 第 8 章 參考文獻

1. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial Bloodstream Infections in United States Hospitals: A Three-Year Analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29:239-44.
2. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A Randomized Trial Comparing Fluconazole with Amphotericin B for the Treatment of Candidemia in Patients without Neutropenia. *N Engl J Med* 1994;331:1325-30.
3. Liu CY, Liao CH, Chen YC, Chang SC. Changing epidemiology of nosocomial bloodstream infections in 11 teaching hospitals in Taiwan between 1993 and 2006. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2010;43:416-29.
4. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
5. Yang YL, Wang AH, Wang CW, et al. Susceptibilities to amphotericin B and fluconazole of *Candida* species in Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance of Yeasts 2006. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;61:175-80.
6. Tortorano AM, Rigoni AL, Biraghi E, Prigitano A, Viviani MA, Group F-ECS. The European Confederation of Medical Mycology (ECMM) survey of candidaemia in Italy: antifungal susceptibility patterns of 261 non-albicans *Candida* isolates from blood. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:679-82.
7. Myoken Y, Kyo T, Fujihara M, Sugata T, Mikami Y. Clinical significance of breakthrough fungemia caused by azole-resistant *Candida tropicalis* in patients with hematologic malignancies. *Haematologica* 2004;89:378-80.
8. Hsueh PR, Teng LJ, Yang PC, Ho SW, Luh KT. Emergence of nosocomial candidemia at a teaching hospital in Taiwan from 1981 to 2000: increased susceptibility of *Candida* species to fluconazole. *Microbial drug resistance (Larchmont, NY)* 2002;8:311-9.
9. Bouza E, Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32 Suppl 2:S87-91.
10. Ruan SY, Hsueh PR. Invasive candidiasis: an overview from Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2009;108:443-51.
11. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;48:1695-703.
12. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter,

- prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009;37:1612-8.
13. Tumbarello M, Posteraro B, Trecarichi EM, et al. Biofilm production by *Candida* species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with candidemia. *J Clin Microbiol* 2007;45:1843-50.
  14. Bedini A, Venturelli C, Mussini C, et al. Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2006;12:75-80.
  15. Bassetti M, Righi E, Costa A, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC infectious diseases* 2006;6:21.
  16. Sandven P, Bevanger L, Digranes A, et al. Candidemia in Norway (1991 to 2003): results from a nationwide study. *J Clin Microbiol* 2006;44:1977-81.
  17. San Miguel LG, Cobo J, Otheo E, Sanchez-Sousa A, Abaira V, Moreno S. Secular trends of candidemia in a large tertiary-care hospital from 1988 to 2000: emergence of *Candida parapsilosis*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:548-52.
  18. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005;43:1829-35.
  19. Perfect JR. Antifungal resistance: the clinical front. *Oncology (Williston Park, NY)* 2004;18:15-22.
  20. Hsueh PR, Lau YJ, Chuang YC, et al. Antifungal susceptibilities of clinical isolates of *Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus* species from Taiwan: surveillance of multicenter antimicrobial resistance in Taiwan program data from 2003. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:512-7.
  21. Mokaddas EM, Al-Sweih NA, Khan ZU. Species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* bloodstream isolates in Kuwait: a 10-year study. *J Med Microbiol* 2007;56:255-9.
  22. Tan TY, Tan AL, Tee NW, Ng LS, Chee CW. The increased role of non-albicans species in candidaemia: results from a 3-year surveillance study. *Mycoses* 2010;53:515-21.
  23. Chakrabarti A, Chatterjee SS, Rao KL, et al. Recent experience with fungaemia: change in species distribution and azole resistance. *Scand J Infect Dis* 2009;41:275-84.
  24. Yang YL, Hsieh LY, Wang AH, Lo HJ, Hospitals T. Characterization of *Candida* species from different populations in Taiwan. *Mycopathologia* 2011;172:131-9.
  25. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* Species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol* 2010;48:1366-77.

26. Cheng YR, Lin LC, Young TG, Liu CE, Chen CH, Tsay RW. Risk factors for candidemia-related mortality at a medical center in central Taiwan. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2006;39:155-61.
27. Hung CC, Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Nosocomial candidemia in a university hospital in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1996;95:19-28.
28. Munoz P, Giannella M, Fanciulli C, et al. *Candida tropicalis* fungaemia: incidence, risk factors and mortality in a general hospital. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2011;17:1538-45.
29. Nucci M, Colombo AL. Candidemia due to *Candida tropicalis*: clinical, epidemiologic, and microbiologic characteristics of 188 episodes occurring in tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58:77-82.
30. Biasoli MS, Tosello ME, Magaro HM. Adherence of *Candida* strains isolated from the human gastrointestinal tract. *Mycoses* 2002;45:465-9.
31. Oksuz S, Sahin I, Yildirim M, et al. Phospholipase and proteinase activities in different *Candida* species isolated from anatomically distinct sites of healthy adults. *Japanese journal of infectious diseases* 2007;60:280-3.
32. Basu S, Gugnani HC, Joshi S, Gupta N. Distribution of *Candida* species in different clinical sources in Delhi, India, and proteinase and phospholipase activity of *Candida albicans* isolates. *Revista iberoamericana de micologia* 2003;20:137-40.
33. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;68:278-83.
34. Chen LY, Liao SY, Kuo SC, et al. Changes in the incidence of candidaemia during 2000-2008 in a tertiary medical centre in northern Taiwan. *J Hosp Infect* 2011;78:50-3.
35. Adhikary R, Joshi S. Species distribution and anti-fungal susceptibility of *Candida*emia at a multi super-specialty center in Southern India. *Indian journal of medical microbiology* 2011;29:309-11.
36. Sandford GR, Merz WG, Wingard JR, Charache P, Saral R. The value of fungal surveillance cultures as predictors of systemic fungal infections. *J Infect Dis* 1980;142:503-9.
37. Wingard JR, Merz WG, Saral R. *Candida tropicalis*: a major pathogen in immunocompromised patients. *Ann Intern Med* 1979;91:539-43.
38. Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O, Spanish Candidemia Surveillance G. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream *Candida* infections in 40 tertiary care hospitals in Spain. *J Clin Microbiol* 2010;48:4200-6.

39. Kothavade RJ, Kura MM, Valand AG, Panthaki MH. *Candida tropicalis*: its prevalence, pathogenicity and increasing resistance to fluconazole. *J Med Microbiol* 2010;59:873-80.
40. Pfaller MA, Diekema DJ, International Fungal Surveillance Participant G. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2004;10 Suppl 1:11-23.
41. Cordoba S, Vivot W, Bosco-Borgeat ME, et al. Species distribution and susceptibility profile of yeasts isolated from blood cultures: results of a multicenter active laboratory-based surveillance study in Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2011;43:176-85.
42. Lyon GM, Karatela S, Sunay S, Adiri Y, *Candida* Surveillance Study I. Antifungal susceptibility testing of *Candida* isolates from the *Candida* surveillance study. *J Clin Microbiol* 2010;48:1270-5.
43. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* 2006;44:2816-23.
44. Lai CC, Wang CY, Liu WL, Huang YT, Hsueh PR. Time to positivity of blood cultures of different *Candida* species causing fungaemia. *J Med Microbiol* 2012;61:701-4.
45. Chi HW, Yang YS, Shang ST, et al. *Candida albicans* versus non-*albicans* bloodstream infections: the comparison of risk factors and outcome. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2011;44:369-75.
46. Tsai CC, Wang CC, Kuo HY, et al. Adult candidemia at a medical center in northern Taiwan: a retrospective study. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2008;41:414-21.
47. Yang YL, Li SY, Cheng HH, Lo HJ, Hospitals T. Susceptibilities to amphotericin B and fluconazole of *Candida* species in TSARY 2002. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;51:179-83.
48. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts(3rd ed, M27-A3). In: Wayne P, ed.: *Clinical and Laboratory Standards Institute*; 2008.
49. Pfaller MA, Andes D, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Sheehan D, Testing CSfAS. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy* 2010;13:180-95.

50. Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope W, the E-A. EUCAST technical note on the EUCAST definitive document EDef 7.2: method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts EDef 7.2 (EUCAST-AFST)\*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012.
51. Espinel-Ingroff A, Barchiesi F, Cuenca-Estrella M, et al. International and multicenter comparison of EUCAST and CLSI M27-A2 broth microdilution methods for testing susceptibilities of *Candida* spp. to fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole. *J Clin Microbiol* 2005;43:3884-9.
52. Cuenca-Estrella M, Lee-Yang W, Ciblak MA, et al. Comparative evaluation of NCCLS M27-A and EUCAST broth microdilution procedures for antifungal susceptibility testing of *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3644-7.
53. Rodríguez-Tudela JL, Donnelly JP, Pfaller MA, et al. Statistical analyses of correlation between fluconazole MICs for *Candida* spp. assessed by standard methods set forth by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (E.Dis. 7.1) and CLSI (M27-A2). *J Clin Microbiol* 2007;45:109-11.
54. Madhavan P, Jamal F, Chong PP, Ng KP. In vitro activity of fluconazole and voriconazole against clinical isolates of *Candida* spp. by E-test method. *Tropical biomedicine* 2010;27:200-7.
55. Castro C, Serrano MC, Valverde A, Peman J, Almeida C, Martín-Mazuelos E. Comparison of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel with the modified Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution (M38-A) method for antifungal susceptibility testing of dermatophytes. *Chemotherapy* 2008;54:427-30.
56. Cuenca-Estrella M, Rodríguez D, Almirante B, et al. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:194-9.
57. 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.
58. Baran J, Jr., Klauber E, Barczak J, Riederer K, Khatib R. Trends in antifungal susceptibility among *Candida* sp. Urinary isolates from 1994 and 1998. *J Clin Microbiol* 2000;38:870-1.
59. St-Germain G, Laverdière 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.

60. 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.

61. Magaldi S, Mata S, Hartung C, et al. In vitro susceptibility of 137 *Candida* sp. isolates from HIV positive patients to several antifungal drugs. Mycopathologia 2001;149:63-8.

62. Yang YL, Ho YA, Cheng HH, Ho M, Lo HJ. 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.

63. Infectious Diseases Society of T, Medical Foundation in Memory of Dr. Deh-Lin C, Foundation of Professor Wei-Chuan Hsieh for Infectious Diseases R, Education, Diseases CYLsRFfPI, Vaccine. Guidelines for the use of antifungal agents in patients with invasive fungal infections in Taiwan. Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi 2006;39:523-5.

64. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. Lancet 2003;362:1142-51.

65. Kofla G, Ruhnke M. Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidosis: review of the literature. Eur J Med Res 2011;16:159-66.

66. 藥品給付規定內容 第 10 章 抗微生物劑 Antimicrobial agents. 行政院衛生署中央健康保險局, 2012. (Accessed at [http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=18&menu\\_id=683&WD\\_ID=756&webdata\\_id=2919](http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=18&menu_id=683&WD_ID=756&webdata_id=2919).)

67. Andes D. In vivo pharmacodynamics of antifungal drugs in treatment of candidiasis. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:1179-86.

68. Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, et al. Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. Clin Microbiol Rev 2001;14:643-58, table of contents.

69. Baddley JW, Patel M, Bhavnani SM, Moser SA, Andes DR. Association of fluconazole pharmacodynamics with mortality in patients with candidemia. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:3022-8.

70. Pai MP, Turpin RS, Garey KW. Association of fluconazole area under the concentration-time curve/MIC and dose/MIC ratios with mortality in nonneutropenic patients with candidemia. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:35-9.

71. 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. Clin Infect Dis 1997;24:235-47.

72. Cuesta I, Bielza C, Larranaga P, et al. Data mining validation of fluconazole

breakpoints established by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2949-54.

73. Cuesta I, Bielza C, Cuenca-Estrella M, Larranaga P, Rodriguez-Tudela JL. Evaluation by data mining techniques of fluconazole breakpoints established by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) and comparison with those of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1541-6.

74. Rodriguez-Tudela JL, Almirante B, Rodriguez-Pardo D, et al. Correlation of the MIC and dose/MIC ratio of fluconazole to the therapeutic response of patients with mucosal candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3599-604.

75. Clancy CJ, Yu VL, Morris AJ, Snyderman DR, Nguyen MH. Fluconazole MIC and the fluconazole dose/MIC ratio correlate with therapeutic response among patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3171-7.

76. Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N, Kollef MH. Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections. *Crit Care Med* 2008;36:2967-72.

77. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43:25-31.

78. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992;15:414-21.

79. Velasco E, Bigni R. A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:1071-8.

80. Grim SA, Berger K, Teng C, et al. Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with *Candida* bloodstream infection: correlation with outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:707-14.

81. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.

82. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.

83. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis* 2008;47:674-83.

84. Valles J, Calbo E, Anoro E, et al. Bloodstream infections in adults: importance of healthcare-associated infections. *J Infect* 2008;56:27-34.

85. Kung HC, Wang JL, Chang SC, et al. Community-onset candidemia at a university hospital, 1995-2005. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2007;40:355-63.
86. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999;28:1071-9.
87. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
88. Robertson CM, Coopersmith CM. The systemic inflammatory response syndrome. *Microbes and infection / Institut Pasteur* 2006;8:1382-9.
89. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.
90. Yap HY, Kwok KM, Gomersall CD, et al. Epidemiology and outcome of *Candida* bloodstream infection in an intensive care unit in Hong Kong. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine* 2009;15:255-61.
91. Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3149-54.
92. Slavin MA, Sorrell TC, Marriott D, et al. Candidaemia in adult cancer patients: risks for fluconazole-resistant isolates and death. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1042-51.
93. Tortorano AM, Biraghi E, Astolfi A, et al. European Confederation of Medical Mycology (ECMM) prospective survey of candidaemia: report from one Italian region. *J Hosp Infect* 2002;51:297-304.
94. Park SH, Shim H, Yoon NS, Kim MN. Clinical relevance of time-to-positivity in BACTEC9240 blood culture system. *The Korean journal of laboratory medicine* 2010;30:276-83.
95. Pulimood S, Ganesan L, Alangaden G, Chandrasekar P. Polymicrobial candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:353-7.
96. Dyess DL, Garrison RN, Fry DE. *Candida* sepsis. Implications of polymicrobial blood-borne infection. *Arch Surg* 1985;120:345-8.
97. Guerra-Romero L, Telenti A, Thompson RL, Roberts GD. Polymicrobial fungemia: microbiology, clinical features, and significance. *Rev Infect Dis* 1989;11:208-12.
98. Kett DH, Shorr AF, Reboli AC, Reisman AL, Biswas P, Schlamm HT. Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: Support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis. *Critical care (London, England)* 2011;15:R253.
99. 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;33:1621-7.



## 第 9 章 附錄

表 9-1 接受與無接受經驗性療法與死亡率分析

Mortality rate	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>p</i>
	Number (%)	Number (%)	
<b>Received empirical</b>	44	9	
Day 3	6 (13.6)	0	0.57
Day 14	20 (45.5)	2 (22.2)	0.28
Day 28	20 (45.5)	2 (22.2)	0.28
End of therapy	21 (47.7)	2 (22.2)	0.27
In-hospital	27 (61.4)	6 (66.7)	1.00
<b>No empirical therapy</b>	66	33	
Day 3	9 (13.6)	8 (24.2)	0.19
Day 14	22 (33.3)	15 (45.5)	0.24
Day 28	28 (42.4)	23 (69.7)	0.01
End of therapy	29 (43.9)	23 (69.7)	0.02
In-hospital	42 (63.6)	26 (78.8)	0.12

表 9-2 單純 *C. albicans* 菌血症病人有無接受經驗性治療與死亡率分析

	Day3	Day 14	Day 28	EOT	In-hospital
<b>Empirical</b>	6 (13.6)	20 (45.5)	20 (45.5)	21 (47.7)	27 (61.4)
<b>No empirical</b>	9 (13.6)	22 (33.3)	28 (42.4)	29 (43.9)	42 (63.6)
<i>p</i>	1.00	0.20	0.75	0.70	0.81

表 9-3 單純 *C. tropicalis* 菌血症病人有無接受經驗性治療與死亡率分析

	Day3	Day 14	Day 28	EOT	In-hospital
<b>Empirical</b>	0	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (22.2)	6 (66.7)
<b>No empirical</b>	8 (24.2)	15 (45.5)	23 (69.7)	23 (69.7)	26 (78.8)
<i>p</i>	0.17	0.27	0.02	0.02	0.66

表 9-4 接受與無接受經驗性療法與治療成功率分析

Treatment success rate	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>p</i>
	Number (%)	Number (%)	
<b>Received empirical</b>	44	9	
Day 14	20 (45.5)	5 (55.6)	0.72
Day 28	24 (54.6)	6 (66.7)	0.72
End of therapy	23 (52.3)	6 (66.7)	0.49
<b>No empirical therapy</b>	66	33	
Day 14	45 (68.2)	14 (42.4)	0.01
Day 28	39 (59.1)	10 (30.3)	0.01
End of therapy	41 (62.1)	10 (30.3)	<0.01

表 9-5 單純 *C. albicans* 菌血症病人有無接受經驗性治療與治療成功率分析

	Day 14	Day 28	EOT
<b>Empirical</b>	20 (45.5)	24 (54.6)	23 (52.3)
<b>No empirical</b>	45 (68.2)	39 (59.1)	41 (62.1)
<i>p</i>	0.02	0.64	0.30

表 9-6 單純 *C. tropicalis* 菌血症病人有無接受經驗性治療與治療成功率分析

	Day 14	Day 28	EOT
<b>Empirical</b>	5 (55.6)	6 (66.7)	6 (66.7)
<b>No empirical</b>	14 (42.4)	10 (30.3)	10 (30.3)
<i>p</i>	0.71	0.06	0.06

表 9-7 接受及無接受確切治療與死亡率分析

Mortality rate	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>p</i>
	Number (%)	Number (%)	
<b>Received definitive</b>	91	37	
Day 3	2 (2.2)	3 (8.1)	0.14
Day 14	25 (27.5)	12 (32.4)	0.57
Day 28	31 (34.1)	20 (54.1)	0.04
End of therapy	33 (36.3)	20 (54.1)	0.06
In-hospital	52 (57.1)	27 (73.0)	0.09
<b>No definitive therapy</b>	19	5	
Day 3	13 (68.4)	5 (100.0)	0.28
Day 14	17 (89.5)	5 (100.0)	1.00
Day 28	17 (89.5)	5 (100.0)	1.00
End of therapy	17 (89.5)	5 (100.0)	1.00
In-hospital	17 (89.5)	5 (100.0)	1.00

表 9-8 單純 *C. albicans* 菌血症病人有無接受確切性治療與死亡率分析

	Day3	Day 14	Day 28	EOT	In-hospital
<b>Definitive</b>	2 (2.2)	25 (27.5)	31 (34.1)	33 (36.3)	52 (57.1)
<b>No definitive</b>	13 (68.4)	17 (89.5)	17 (89.5)	17 (89.5)	17 (89.5)
<i>p</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 9-9 單純 *C. tropicalis* 菌血症病人有無接受確切性治療與死亡率分析

	Day3	Day 14	Day 28	EOT	In-hospital
<b>Definitive</b>	3 (8.1)	12 (32.4)	20 (54.1)	20 (54.1)	27 (73.0)
<b>No definitive</b>	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)
<i>p</i>	<0.01	<0.01	0.07	0.07	0.31

表 9-10 接受及無接受確切治療與治療成功率分析

Treatment success rate	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>p</i>
	Number (%)	Number (%)	
<b>Received definitive</b>	91	37	
Day 14	63 (69.2)	19 (51.4)	0.06
Day 28	61 (67.0)	16 (43.2)	0.01
End of therapy	62 (68.1)	16 (43.2)	0.01
<b>No definitive therapy</b>	19	5	
Day 14	2 (10.5)	0	1.00
Day 28	2 (10.5)	0	1.00
End of therapy	2 (10.5)	0	1.00

表 9-11 單純 *C. albicans* 菌血症病人有無接受確切性治療與治療成功率分析

	Day 14	Day 28	EOT
<b>Definitive</b>	63 (69.2)	61 (67.0)	62 (68.1)
<b>No definitive</b>	2 (10.5)	2 (10.5)	2 (10.5)
<i>p</i>	<0.01	<0.01	<0.01

表 9-12 單純 *C. tropicalis* 菌血症病人有無接受確切性治療與治療成功率分析

	Day 14	Day 28	EOT
<b>Definitive</b>	19 (51.4)	16 (43.2)	16 (43.2)
<b>No definitive</b>	0	0	0
<i>p</i>	0.05	0.14	0.14