

經皮質類固醇和抗生素治療導致 COVID-19 患者口腔感染多種念珠菌 菌株之觀察性研究

【國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所

蔡德君 / 林巧梅 / 陳玉蓮 / 曾國璽 / 陳盈之 / 羅秀容 摘評】

2019 年，全球爆發大規模嚴重特殊傳染性肺炎 (coronavirus disease 2019; COVID-19) 疫情，至今全球確診病例數仍持續增加中。COVID-19 患者若合併感染細菌和黴菌是造成高死亡率原因之一。其中 COVID-19 患者容易感染黴菌的風險因子包括：住院於重症加護病房、過度使用廣效型抗生素、皮質類固醇治療、各式導管的使用、自身疾病或是免疫缺陷等。然而，以往流行性感冒大流行期間最常見的伺機性黴菌感染症，例如：麴菌病 (Aspergillosis)、毛黴菌病 (Mucormycosis) 和念珠菌病 (Candidiasis)，現在也常見於感染 COVID-19 的患者。

由於感染 COVID-19 未有明確的標準治療方法，COVID-19 患者在藥物副作用、積極性治療、組合式治療甚至是需要抑制免疫系統的長期治療下，導致好發口腔疾病，例如：潰瘍、水皰、壞死性牙齦炎、唾液腺病

變、白斑和紅斑、味覺功能障礙和口腔念珠菌病 (oral candidiasis; OC)。其中口腔念珠菌病可能是由於念珠菌種族群過度定植和侵襲組織而導致，因而造成患者局部疼痛、味覺改變、口腔灼熱感以及呼吸和吞嚥困難，甚至影響患者液體吸收和食物代謝。口腔念珠菌病的病程還可能發展到食道及消化道病變，更甚者還可能侵入並擴散到整個血液，造成全身性感染。

引起口腔念珠菌病以白色念珠菌 (*Candida albicans*) 最常見，但由非白色念珠菌引起的口腔定植和感染的發生率則有增加趨勢。因為有些非白色念珠菌菌種對抗黴菌藥物比較具抗藥性，像是具多重抗藥性的耳念珠菌被報導後，在美國各大洲都有零星個案甚至引發大規模疫情，對全球健康構成嚴重威脅。此外，非白色念珠菌對抗黴菌藥物 - 氟康唑 (fluconazole) 具有的抗藥性也相對常見，例如：已被確定為人類致病菌光滑念珠菌

(*Candida glabrata*) 和克魯斯念珠菌 (*Candida krusei*)。因為不同念珠菌種對抗黴菌藥物的敏感性差異很大，因此，混合念珠菌菌株引起的念珠菌病更具重要的臨床意義，這些狀況使得非白色念珠菌引起的感染在臨床治療變得更加艱鉅。本篇研究分析 2021 年 3 月至 2022 年 3 月期間患有口腔念珠菌病的 COVID-19 患者其臨床狀況、念珠菌屬流行分佈以及治療結果，以優化和改進治療 COVID-19 方針。

本研究收集 4133 名 COVID-19 患者資料發現，有 2.90% (n=120) 患者罹患口腔念珠菌病。進一步分析患者年齡與性別發現 49.16% (n=59) 小於 50 歲；21.66% (n=26) 介於 50 至 65 歲；29.16% (n=35) 大於 65 歲，患者平均年齡為 56.55 ± 15.56 歲。在性別方面顯示 53.3% (n=64) 為女性；46.7% (n=56) 為男性。該研究發現多數患者患有多種慢性疾病，糖尿病佔 29.2% (n=35) 居多、其次為高血壓佔 25.8% (n=31) 和心血管疾病佔 21.7% (n=26)。此外，有 14.2% (n=17) 患者則在住院期間觀察到高血糖症現象。根據統計發現 COVID-19 患者最常出現的三大症狀分別為呼吸困難、肌肉痛和發燒，各佔 70%、65.8% 及 55.8%。

臨床 COVID-19 病患合併以 Enoxaparin 或 Remdesivir 治療分別佔 82.5% 和 71.7%。此外，有 8.3% 住重症加護病房之患者，須以侵

入性機械通氣 (invasive mechanical ventilation) 方式照護，平均住院時間 8.22 ± 3.95 天。

口腔念珠菌病是因念珠菌所造成的黴菌感染，臨床感染部位會出現白色或黃色斑點如：口腔表面 (65%)、舌頭 (51.66%)、軟齶 (27.5%)、牙齦 (6.66%)、嘴唇 (3.33%) 和咽部 (0.83%)。其他病徵包括口乾症 (32.5%)、發炎 (21.66%)、舌頭萎縮 (11.66%)、舌頭紅斑 (8.33%) 和咽炎 (0.83%)，平均發病時間為 2.92 ± 3.596 天。

調查口腔念珠菌病患者有漱口及刷牙習慣分別佔 83.33% (n=100) 和 64.16% (n=77)，然而，47.5% (n=57) 患者至少有一顆蛀牙；33.33% (n=40) 有裝戴假牙。由此得知並非所有患者均注意口腔牙齒的健康。此外，有 13.33% (n=16) 的患者是吸煙者。

統合分析 COVID-19 患者易感染黴菌的風險因素，包括使用皮質類固醇、鼻管氧療、氧氣面罩、廣效性抗生素、皮質類固醇噴霧劑、寧司泰定懸液用粉劑、寧司泰定的漱口水和氟康唑治療患者，分別各佔 85% (n=102)、61.66% (n=74)、58.33% (n=70)、55% (n=66)、30% (n=36)、85% (n=102)、11.66% (n=14) 和 1.66% (n=2)。口腔念珠菌住院病患者 85.83% (n=103) 出院時能夠完全康復，但 14.16% (n=17) 患者出院時則無法完全康復。

這項研究顯示其中 39.16%

(n=47) 患者是因感染多種念珠菌菌株 (2 種或多種念珠菌屬) 而引起口腔念珠菌病。從 120 名患者身上總共分離 175 株念珠菌，最常見的念珠菌屬 (*Candida species*) 為白色念珠菌佔 60.57% (n=106)，其次依序為光滑念珠菌佔 17.14% (n=30)、熱帶念珠菌 (*Candida tropicalis*) 佔 11.42% (n=20)、乳酒念珠菌 (*Candida kefyr*) 佔 10.83% (n=13) 和克魯斯念珠菌佔 3.42% (n=6)，以上念珠菌均被診斷為口腔念珠菌病的病原體。

藉由統計分析瞭解蛀牙患者較易被單一念珠菌菌株感染而引起口腔念珠菌病 (OR 2.17, 95% CI 1-4.707, $p=0.046$) 而配戴假牙則較易被多種念珠菌菌株感染而引起口腔念珠菌病 (OR 1.171, 95% CI 0.986-1.391, $p=0.034$)。此外，患者接受皮質類固醇 (OR 4.185, 95% CI 1.047-17.714, $p<0.0001$)、廣效性抗生素 (OR 4.078, 95% CI 2.238-7.429, $p=0.028$)，以及使用吸入性皮質類固醇噴霧劑治療 (OR 2.361, 95% CI 1.63-3.419, $p<0.0001$) 更容易感染多種念珠菌菌株引起口腔念珠菌病。口腔念珠菌病患在出院時能完全康復均是被單一念珠菌屬感染的念珠菌病患者 (OR 3.005, 95% CI 0.912-9.895, $p=0.049$)。

由此研究得知，COVID-19 大流行期間，引起口腔念珠菌病之念

珠菌菌種並沒有因此改變，然而 COVID-19 患者因過度使用皮質類固醇和抗生素治療後，罹患多種念珠菌菌株引起的口腔念珠菌病機率卻大幅增加，因此掌握 COVID-19 患者感染口腔念珠菌病的發生與發展，有助於 COVID-19 患者的醫療照護與治療。

【譯者評】藉由這項研究，中度至重度 COVID-19 患者因使用皮質類固醇、長期使用廣效性抗生素以及使用吸入性皮質類固醇噴霧劑治療增加感染口腔念珠菌病的機會，且被 2 種或者以上念珠菌種感染的患者，可能需要更長的治療時間，也不易治癒。由於口腔念珠菌病在健康成人並不常見，但常見於新生兒、配戴假牙、糖尿病患、癌症患者、愛滋病患、濫用抗生素、使用皮質類固醇、服用會導致口乾的藥物以及吸煙等高風險族群。因此，平時務必多加留意口腔衛生習慣，減少念珠菌定植於口腔的機會，瞭解引起口腔念珠菌病的相關危險因素，才能有效預防及治療口腔念珠菌。

參考文獻

1. Babamahmoodi F, Rezai MS, Ahangarkani F, et al: Multiple *Candida* strains causing oral infection in COVID-19 patients under corticosteroids and antibiotic therapy: An observational study. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:1103226.