

新冠病毒感染後侵襲性肺麴菌病

林詩萍 施智源 劉伯瑜

臺中榮民總醫院 感染科

急性呼吸窘迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome) 是發生 COVID-19 重症的主要併發症。這些重症的 COVID-19 病人，後續的麴菌感染更增加了病人的死亡率，成為醫護照顧重症病人的另一個危機。而後發生的侵襲性肺麴菌病我們稱為 CAPA (COVID-19 associated pulmonary aspergillosis)。SARS-CoV-2 病毒感染本身會造成呼吸道上皮細胞的直接損害，以及由病毒和藥物所造成的免疫失調，使得麴菌又機會深入組織而造成後續的感染。本篇的重點在介紹產生 CAPA 的風險因子，CAPA 的發生率和死亡率。此外，BAL (bronchial alveolar lavage) aspergillosisgalactomannan antigen (GM) titer，PCR 以及培養能提供最佳的麴菌感染診斷敏感度。然而，因為 COVID-19 的高傳染性，臨床上限制了支氣管鏡的應用。本篇文章也介紹 European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group Education and Research Consortium (EORTC/MSGERC) 對於 CAPA 的診斷定義。最後，voriconazole 與 isavuconazole 為治療首選藥物。但是臨床上需考慮藥物交互作用。觀察性研究中發現，預防性抗黴菌藥的使用可以減少未來重症 COVID-19 病人發生 CAPA 的機會。然而存活率卻沒有顯著差異。未來，需要進行隨機對照試驗來評估抗黴菌預防性用藥在 COVID-19 重症病人使用的有效性及安全性。(**感控雜誌 2022:32:311-138**)

關鍵詞： 麴菌、新冠肺炎

民國 111 年 6 月 1 日受理
民國 111 年 8 月 30 日接受刊載

通訊作者：劉伯瑜
通訊地址：台中市西屯區台灣大道四段1650號
連絡電話：04-23592525

DOI: 10.6526/ICJ.202210_32(5).0004

中華民國 111 年 10 月第三十二卷五期

前 言

自 2019 年 12 月以來，新冠病毒 Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) 感染造成 COVID-19 (coronavirus disease 2019)，截至 2022 年 4 月底，已經造成全球 5.1 億人口感染，622 萬人口死亡。新冠病毒感染後，因宿主有無潛在慢性疾病因素，施打疫苗有無，以及不同變異株的差別，主要造成肺部以及全身器官不等程度的發炎反應。急性呼吸窘迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome) 是發生 COVID-19 重症的主要併發症。這些重症的 COVID-19 病人，後續的麴菌感染更增加了病人的死亡率，成為醫護照顧重症病人的另一個危機。

流行病學

在早期 COVID-19 確診病人插管入住加護病房的案例報告中，可以發現產生後續侵襲性肺麴菌病的發生率可以高達 20~35% [1,7-9]。義大利的多中心前瞻性研究中，分析 108 位因 COVID-19 插管入住加護病房的病人，積極施行支氣管內視鏡檢查，收集病人支氣管檢體做麴菌篩檢。研究發現，發生 CAPA 的平均發生時間為病人插管後 4 天，COVID-19 症狀開始後 14 天。CAPA 的發生率依照不同的定義為 27.7% (IAPA 定義)，17.6% (AspICU algorithm 定義)。主

要菌種為 *aspergillosis fumigatus*。產生 CAPA 的風險因子為類固醇的使用。30 天的死亡率如果依照不同定義分別是 44% (IAPA 定義)，74% (AspICU algorithm 定義) [10]。另外，在英國的多中心前瞻性研究中也有類似發現，分析 135 位因 COVID-19 住加護病房的病人，發現 CAPA 的發生率依照不同的定義為 14.8% (IAPA 定義)，5.9% (AspICU algorithm 定義)，14.1% (2021 年 CAPA 定義)。類固醇的使用和慢性呼吸道疾病分別增加 7.9 倍和 3.15 倍未來產生 CAPA 的風險。沒有發生 CAPA 的病人死亡率為 37%，產生 CAPA 的病人死亡率高達 53%。

在過往的經驗中，我們知道病毒性肺炎會增加病人對細菌性和黴菌雙重感染的易感受性。從流感相關侵襲性肺麴菌病 (influenza-associated pulmonary aspergillosis, IAPA) 的經驗可以獲知，病人從診斷流感到進展成 IAPA，病程很短，平均 5 天。IAPA 病人，大部分缺少傳統 European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group Education and Research Consortium (EORTC/MSGERC) 定義的宿主危險因子，研究發現類固醇的使用會增加 IAPA 的風險[1,2]。同樣的，新冠病毒感染後 2 周內，因重症須住院或甚至住到加護病房，而後發生的侵襲性肺麴菌病我們稱為 CAPA (COVID-19 associated pulmonary

aspergillosis)。

致病機轉

為何會產生 CAPA 的致病機轉很多，SARS-CoV-2 病毒感染本身會造成人體 T 細胞淋巴球減少，尤其是重症病人 T 細胞淋巴球減少外還伴隨著功能缺陷，因此增加黴菌感染的風險。除此之外，包含插管，靜脈輸液等措施，搭配具有免疫抑制作用的藥物（如類固醇，Janus kinase inhibitor，和 IL-6 inhibitor），破壞人體先天防禦能力，使黴菌有了可趁之機。

診 斷

依據 2020 年 EORTC/MSGERC 定義 invasive fungal infection 的診斷：Proven fungal infection 的定義為組織病理看到菌絲或組織切片 aspergillus PCR 陽性。Probable invasive fungal infection 的定義為病人有危險因子，加上臨床影像學變化，加上真菌學證據（包含培養陽性，aspergillosis galactomannan antigen (GM) 或 aspergillus PCR 陽性證據）[3]。然而臨床發現加護病房的病人缺少傳統 EORTC/MSGERC 定義的病人危險因子，因此便針對這類病人做出 invasive fungal infection 的診斷定義 (AspICU algorithm 定義) (表一) [4]。後來發現，入住加護病房

的流感病人，有增加 invasive fungal infection 的趨勢，因此 EORTC/MSGERC 便邀請全世界 29 位專家針對 IAPA 做出診斷定義[2]。爾後，因應 COVID-19 而後發生的侵襲性肺黴菌病 (CAPA)，EORTC/MSGERC 也在 2021 年針對 CAPA 做出診斷定義 (表二) [5]。針對 (1) tracheobronchitis 及 (2) other pulmonary form 的 CAPA，proven 的定義分別為 (1) 氣道上病兆 (plaque, pseudomembrane 或 ulcer) 的切片以及 (2) 肺組織切片的組織病理看到菌絲或組織切片 aspergillus PCR 陽性。而 probable CAPA 的診斷則分別為 (1) 看到氣道上病兆 (plaque, pseudomembrane 或 ulcer) 合併血清 aspergillosis GM index > 0.5，或 BAL (bronchial alveolar lavage) aspergillosis GM index \geq 1.0 或 Positive BAL culture/aspergillus PCR；(2) 肺部影像學有病兆加上以下任一：Positive BAL culture 或，Serum aspergillosis GM index > 0.5 或，BAL aspergillosis GM index \geq 1.0 或， \geq 2 套 serum aspergillus PCR (+) 或，一套 BAL aspergillus PCR (+) (< 36 threshold cycle) 或，一套 serum aspergillus PCR + BAL aspergillus PCR (+)。Possible pulmonary CAPA 的診斷定義為肺部影像學病兆加上以下任一：non-bronchoscopic lavage culture (+) 或，single non-bronchoscopic lavage aspergillosis GM index > 4.5 或， \geq 2 套 non-bronchoscopic

表一 AspICU algorithm 定義 (ref: Am J Respir Crit Care Med Vol 186, Iss. 1, pp 56–64, Jul 1, 2012)

Proven invasive pulmonary aspergillosis

Microscopic analysis on sterile material: histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination of a specimen obtained by needle aspiration or sterile biopsy in which hyphae are seen accompanied by evidence of associated tissue damage. Culture on sterile material: recovery of *Aspergillus* by culture of a specimen obtained by lung biopsy

Putative invasive pulmonary aspergillosis (all four criteria must be met)

1. *Aspergillus*-positive lower respiratory tract specimen culture (= entry criterion)
2. Compatible signs and symptoms (one of the following)
 - Fever refractory to at least 3 d of appropriate antibiotic therapy
 - Recrudescence fever after a period of defervescence of at least 48 h while still on antibiotics and without other apparent cause
 - Pleuritic chest pain
 - Pleuritic rub
 - Dyspnea
 - Hemoptysis
 - Worsening respiratory insufficiency in spite of appropriate antibiotic therapy and ventilatory support
3. Abnormal medical imaging by portable chest X-ray or CT scan of the lungs
4. Either 4a or 4b
 - 4a. Host risk factors (one of the following conditions)
 - Neutropenia (absolute neutrophil count < 500/mm³) preceding or at the time of ICU admission
 - Underlying hematological or oncological malignancy treated with cytotoxic agents
 - Glucocorticoid treatment (prednisone equivalent, > 20 mg/d)
 - Congenital or acquired immunodeficiency
 - 4b. Semiquantitative *Aspergillus*-positive culture of BAL fluid (+ or ++), without bacterial growth together with a positive cytological smear showing branching hyphae

Aspergillus respiratory tract colonization

When ≥ 1 criterion necessary for a diagnosis of putative Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is not met, the case is classified as *Aspergillus* colonization

表二 COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) 定義[5]

Entry criteria: Patient with COVID-19 needing intensive care and a temporal relationship

	Tracheobronchitis	Other pulmonary form
Proven	Biopsy or brush specimen of airway plaque, pseudomembrane or ulcer showing hyphal elements and Aspergillus growth on culture or positive Aspergillus PCR in tissue	Lung biopsy showing invasive fungal elements and Aspergillus growth on culture or positive Aspergillus PCR in tissue
Probable	Airway plaque, pseudomembrane or ulcer 加上以下任一： <ul style="list-style-type: none"> • Positive bronchoalveolar lavage culture or PCR 或 • Serum galactomannan index > 0.5 or serum LFA index > 0.5 或 • Bronchoalveolar lavage galactomannan index \geq 1.0 or bronchoalveolar lavage LFA index \geq 1.0 	Pulmonary infiltration or cavity (chest CT 更好) 加上以下任一： <ul style="list-style-type: none"> • Positive bronchoalveolar lavage culture 或 • Serum galactomannan index > 0.5 or serum LFA index > 0.5 或 • Bronchoalveolar lavage galactomannan index \geq 1.0 or bronchoalveolar lavage LFA index \geq 1.0 或 • tests in plasma, serum, or whole blood 或 • a single positive aspergillus PCR in bronchoalveolar lavage fluid (< 36 cycles) 或 • Single positive aspergillus PCR in plasma, serum, or whole blood, and a single positive in bronchoalveolar lavage fluid (any threshold cycle permitted)
Possible		Pulmonary infiltration or cavity (chest CT 更好) 加上以下任一： <ul style="list-style-type: none"> • Positive non-bronchoscopic lavage culture 或 • Single non-bronchoscopic lavage galactomannan index > 4.5 或 • Non-bronchoscopic lavage galactomannan index > 1.2 twice or more 或 • Non-bronchoscopic lavage galactomannan index > 1.2 plus another non-bronchoscopic lavage mycology test positive (non-bronchoscopic lavage PCR or LFA)

L lateral flow assays (LFA)

lavage aspergillosis GM index > 1.2 或，一套 non-bronchoscopic lavage aspergillosis GM index > 1.2 + 一套 non-bronchoscopic lavage aspergillus PCR (+)。

治 療

臨床照顧 COVID-19 的病人，如果治療過程中發生超過 3 天以上的持續發燒，在適當抗生素給予之後原來已經退燒的病人出現新的發燒，且無明顯其他感染病兆。病人臨床變喘，咳血或合併胸痛發生。上述狀況都要考慮 CAPA 診斷的可能。如果可以應該安排肺部電腦斷層，除了評估肺部病兆之外也可以幫助肺栓塞的鑑別診斷。電腦斷層通常可以看到非特異性的病兆，如浸潤增加，肺實質病變或出現節結。實行 BAL (bronchial alveolar lavage) 檢體可以送檢黴菌培養，aspergillosis GM 以及 PCR，對 CAPA 的診斷敏感度為 72.7%，特異度為 66.7%。根據過往的病例研究，proven CAPA 的病人，抽血血清 aspergillosis GM 陽性率只有 21.4% [6]。如果有感控的考量，則可以考慮做 NBL (non-directed bronchoalveolar lavage)，可以在密閉環境下取得下呼吸道檢體，不過缺點是 NBL 檢體的 aspergillosis GM 以及 PCR 目前還無明確對於診斷 invasive fungal infection 的定義規範。

CAPA 治療用藥，建議以

voriconazole (loading dose 6 mg/kg twice a day for two doses, followed by 4 mg/kg twice a day) 或 isavuconazole (loading dose 200 mg three times a day for six doses, followed by 200 mg once a day, 12~24 h after the last loading dose) 為治療首選藥物。Voriconazole 的使用要監測藥物濃度以及注意藥物間的交互作用。Voriconazole 的 plasma trough concentration 建議維持在 2~6 mg/L。

Isavuconazole 有比較少藥物交互作用的優點，治療期間也不需監測藥物濃度，不過如果是洗腎患者則考慮監測藥物濃度。Liposomal amphotericin B (3 mg/kg per day) 則是主要的替換用藥，特別是如果有環境中麴菌 azole 抗藥性的考量時，另外要監測腎功能。Echinocandins 類用藥則不建議單獨使用，可以考量在嚴重病人身上合併 azole 類藥物作為救援性治療。

至於 CAPA 要治療多久，目前臨床上最佳的治療時間仍未明確，不過專家建議治療時間為 6~12 週。停藥前建議追蹤肺部電腦斷層。另外也建議固定追蹤 GM 數值以監測治療成效。

結 語

細菌，真菌及病毒的合併或繼發性感染，影響病人的死亡率。SARS-CoV-2 病毒感染本身會造成呼吸道上

皮細胞的直接損害，以及由病毒和藥物所造成的免疫失調，使得麴菌又機會深入組織而造成後續的感染。CAPA 是 COVID-19 重症病人的重要合併感染，但不同加護病房的環境中發生率會有所不同。黴菌的診治中，診斷一直是最大的挑戰。在盛行率高的地方，臨床醫師依據疾病變化，建議要常規做血液及呼吸道檢體麴菌的篩檢，如果臨床有變化，才有機會及時給予病人治療。在奧地利的觀察性研究中，分析 132 位因 COVID-19 呼吸衰竭住加護病房的病人中，75 位 (57%) 接受預防性抗黴菌用藥 (98% Posaconazole)。病人入住加護病房 30 天內，有 10 位病人發生 CAPA，其中 9 位發生在沒有使用抗黴菌用藥的組別 (發生率 17.5%)，一位用在有使用抗黴菌用藥的組別 (發生率 1.4%)。預防性抗黴菌藥的使用可以減少未來重症 COVID-19 病人發生 CAPA 的機會。然而，此研究中，兩組病人的 30 天的存活率卻沒有顯著差異 (63.1% vs. 62.7%) [11]。未來，的確需要進行隨機對照試驗來評估抗黴菌預防性用藥在 COVID-19 重症病人使用的有效性及安全性。

參考文獻

1. Schauvlieghe A, Rijnders BJA, Philips N, et al: Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2018;6:782-92.
2. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, et al: Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med* 2020;46:1524-35.
3. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al: Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clin Infect Dis* 2020;71:1367-76.
4. Blot SI, Taccone FS, Abeele AVD, et al: A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:56-64.
5. Koehler P, Bassetti PM, Chakrabarti PA, et al: Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis* 2021;21:e149-62.
6. Armstrong-James D, Youngs J, Bicanic T, et al: Confronting and mitigating the risk of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J* 2020;56:2002554.
7. Rutsaert L, Steinfot N, Hunsel TV, et al: COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis. *Ann Intensive Care* 2020;10:71.
8. Arkel ALE van, Rijpstra TA, Belderbos HNA, et al: COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:132-5.
9. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, et al: COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2020;63:528-34.
10. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al: Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among intubated patients with COVID-19: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2021;73:3606-14.
11. Hatzl S, Reisinger AC, Posch F, et al: Antifungal prophylaxis for prevention of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients: an observational study. *Crit Care* 2021;25:335.

COVID-19–associated Pulmonary Aspergillosis

Shih-Ping Lin, Zhi-Yuan Shi, Po-Yu Liu

Division of infectious disease, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a major complication of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Patients presenting with ARDS can rapidly develop invasive pulmonary aspergillosis. Reports of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) have raised concerns about it worsening the COVID-19 disease course and increasing mortality rates. Immune dysregulation and epithelial lung damage arising from COVID-19 immunopathology are likely predisposing mechanisms for CAPA. This article introduces the prevalence and incidence of CAPA and its associated risk factors. The diagnosis of CAPA remains challenging, mainly because the bronchoalveolar lavage fluid galactomannan test, culture, and polymerase chain reaction are the most sensitive diagnostic tests for aspergillosis. However, because of the risk of disease transmission, bronchoscopies are rarely performed for patients with COVID-19. We discuss the definition of CAPA provided by the European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Finally, voriconazole and isavuconazole are the first-line treatment choices for possible, probable, and proven CAPA cases. However, drug-drug interactions associated with broad-spectrum azoles require consideration. Antifungal prophylaxis was associated with a significantly reduced CAPA incidence, but this did not translate into improved survival rates. Therefore, further randomized controlled trials are warranted.

Key words: Aspergillus, SARS-COV-2, COVID-19