

### 新型冠狀病毒肺炎(COVID-19)與真菌感染之文獻回顧

李淑英\*、陳國緯

#### 摘要

新型冠狀病毒肺炎(COVID-19)爆發全球大流行以來，罹患急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的患者增加，也導致伺機性真菌雙重感染及續發性感染的風險升高。本文獻回顧主要探討新型冠狀病毒肺炎造成毛黴菌病(mucormycosis)、麴黴病(aspergillosis)、念珠菌病(candidiasis)感染增加的情形，其主要原因為使用呼吸器、過度使用類固醇和糖尿病等因素造成。新型冠狀病毒肺炎病患合併真菌感染具高發生率及致死率，必須儘早診斷及治療。針對有危險因子的患者，應儘速結合血清學和分子檢測技術進行診斷，並即時給予抗真菌藥的治療，以降低併發疾病造成重症及死亡的風險。

**關鍵字：**新型冠狀病毒肺炎、毛黴菌病、麴黴病、侵襲性酵母菌感染

#### 前言

自2019年新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)感染引起的新型冠狀病毒肺炎(COVID-19)爆發全球大流行以來，罹患急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的患者增加，也導致伺機性真菌雙重感染及續發性感染的風險升高，例如毛黴菌病(mucormycosis)、麴黴病(aspergillosis)、念珠菌病(candidiasis)。這些真菌感染的原因包括重症加護病房(ICU)住院、使用免疫抑制劑(如皮質類固醇和細胞因子)、糖尿病等因素。COVID-19病患合併真菌感染的報告頻率越來越高，使得診斷和治療更為棘手，導致重症和死亡率提高[1]，並使得COVID-19疫情更複雜化[2]。

衛生福利部疾病管制署檢驗及疫苗研製中心

通訊作者：李淑英\*

E-mail : yingv02@cdc.gov.tw

投稿日期：2021年11月16日

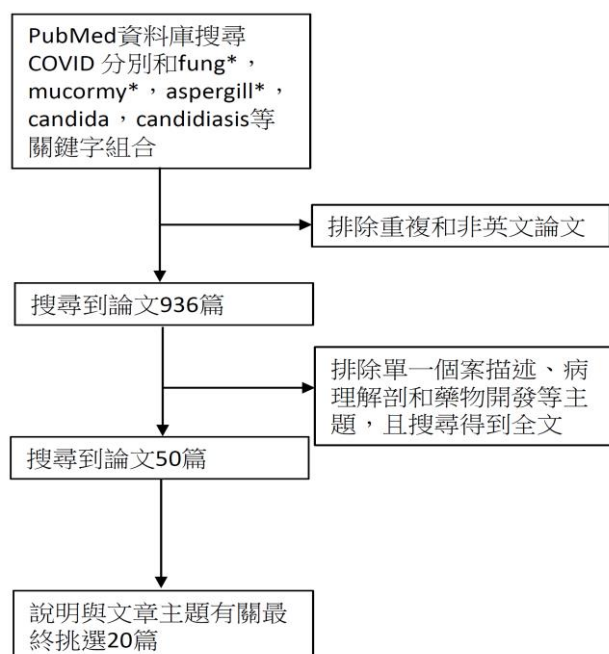
接受日期：2021年11月30日

DOI : 10.6524/EB.202205\_38(9).0001

COVID-19 疫情期間因隔離封鎖措施及佩戴口罩等規定，使得一些呼吸道相關傳染病如流感病例減少，相反地真菌相關的疾病卻增加，特別是在印度爆發毛黴菌病的疫情。因此本文進行文獻回顧以瞭解流行概況、產生疾病的危險因子，以及如何降低疾病造成重症及死亡的風險。

## 材料及方法

本文獻回顧利用 COVID 分別和 fung\*、mucormy\*、aspergill\*、candida、candidiasis 等關鍵字組合在 PubMed 資料庫搜尋論文。排除重複和非英文論文共搜尋到 936 篇，發表年份均在 2020–2012。排除單一個案描述、病理解剖和藥物開發等主題，並以具代表性及搜尋得到全文為原則，共篩選出 50 篇，最後再以與本篇主題較具相關性的 20 篇進行綜整介紹（圖）。



圖、新型冠狀病毒肺炎(COVID-19)與真菌感染文獻搜尋流程圖

## 結果

毛黴菌病(mucormycosis)是罕見，但具有高度致死率的疾病，主要影響糖尿病和免疫功能低下的個體。毛黴菌通常通過呼吸道進入，其感染好發部位是鼻竇、腦、眼眶、肺、胃、腸、和皮膚。毛黴菌病導致高發生率和致死率，且因為它進展迅速，診斷常常被延誤。臨床常見症狀包括眼科疾病、發燒、呼吸急促和臉部疼痛等。診斷方式包括臨床檢體直接鏡檢、檢體培養及病理切片檢查。2021年，在印度的第二波 COVID-19 疫情由高傳染性 SARS-CoV-2 Delta 變異株（B.1.617.2 和 B.1.617.2.1 或 AY.1）肆虐浪潮中，COVID-19 病例的大幅增加，侵襲性毛黴菌病的病例數也隨之大規模激增，促使印度中央政府於 2021 年 5 月 10 日宣布毛黴菌病流行，並宣佈為應通報疾病。COVID-19 患者相關毛黴菌病(COVID-19 associated

mucormycosis, CAM)傳播迅速，且具有較高的致死率(>50%)，因此必須及時診斷和治療，以避免高致死率和發生率。2021年4月至6月間，已報告的病例數超過45,374例，死亡人數超過4,300人[3]。毛黴菌在印度COVID-19患者感染激增的速度，也在全球敲響警鐘。CAM病例在印度等熱帶國家的突然激增可歸因於環境、宿主和醫源性因素，這包括SARS-CoV-2誘導的免疫抑制、類固醇療法濫用、Tocilizumab免疫調節治療、免疫系統減弱以及合併症，例如糖尿病、使用廣效性抗生素、長期ICU住院治療、機械式呼吸輔助、未消毒的醫療設備、頻繁插管、以及缺乏精確的實驗室診斷。印度是世界糖尿病之都，已知有7,700萬人患有糖尿病[4]。在COVID-19大流行之前，糖尿病患者、血液系統惡性腫瘤、器官移植、類固醇治療和嗜中性白血球低下原本就較容易患毛黴菌病，而在COVID-19患者中，病毒引起的內皮功能障礙，使用類固醇後的高血糖和免疫功能障礙更有助於CAM的發生[5]。類固醇藥物容易取得、成本低廉且短期內可明顯改善臨床症狀的優點導致其易被濫用，使得高血糖症的發生率升高，從而造成COVID-19患者糖尿病酮酸中毒和毛黴菌病的急性併發症[6]。因此，針對COVID-19感染患者，醫師應警惕高血糖、免疫系統減弱導致侵襲性毛黴菌病續發感染的風險[4]，使用類固醇期間有必要針對血糖加強管理[6]。鑑於毛黴菌病的高致死率，及時診斷和治療甚為重要。毛黴菌病的實驗室診斷包括組織病理學、培養、鏡檢以及分子診斷技術。毛黴菌病的治療通常涉及積極的手術清創和全身性抗真菌藥治療，抗真菌藥包括amphotericin B、posaconazole或isaconazole。但不建議使用voriconazole治療毛黴菌病。

人體的黴菌症可以多種症狀表現，包括麴菌瘤(aspergilloma)，過敏性支氣管肺的黴菌病(allergic bronchopulmonary aspergillosis)，侵襲性黴菌病(invasive aspergillosis)等，引起入侵性感染最常見菌種主要為煙麴菌(*Aspergillus fumigatus*)，少數由土麴黴(*A. terreus*)引起。COVID-19感染後續發性的真菌性肺部感染中煙麴黴也是最常見的[7]。實驗室診斷包括組織病理檢查、血清學試驗、培養、鏡檢以及分子診斷技術。過去科學家們認為侵襲性肺黴菌病(Invasive pulmonary aspergillosis, IPA)幾乎完全發生在免疫力低下的人群中，然而越來越多的報告顯示，在免疫系統正常但因病毒感染如流感或SARS-CoV-2所引起的嚴重呼吸道感染的重症患者中，黴菌病的感染有增加的趨勢，並且會導致病程惡化和死亡率增加[8]。嚴重COVID-19導致肺上皮損傷和炎症性疾病，這是誘發肺黴菌病風險的因素。COVID-19相關的肺黴菌病(COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis, CAPA)依不同研究發生率約為8%到33% [9]。CAPA患者通常年齡較大、患有潛在的慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、接受長期類固醇治療，並在ICU接受侵入性機械式呼吸輔助治療。患者接受Tocilizumab (IL-6拮抗劑)也是ICU內死亡的獨立風險因子。儘管廣泛使用抗真菌藥物，但CAPA致死率仍高達48.4% [10]。早期診斷和及時治療對於改善CAPA結果至關重要，建議對COVID-19重症患者，尤其是接受類固醇的患者，提高懷疑發生侵襲性肺黴菌病的可能性，以便早期治療管理。

COVID-19 相關肺麴黴病推薦的一線治療是 voriconazole 或 isavuconazole。如果azole類抗藥性是一個問題，那麼 liposomal amphotericin B 是首選藥物。

侵襲性酵母菌感染(invasive yeast infections, IYIs)也被認為是嚴重 COVID-19 的併發症之一。IYIs 之表現為表皮或黏膜感染、全身性菌血症以及其他組織的病變。COVID-19 疫情期間有報導念珠菌(*Candida spp.*)菌血症的發生率有增加的趨勢，合併感染念珠菌血症的 COVID-19 患者死亡率大幅升高[11]，需要臨床警覺和篩檢。COVID-19 感染中 ICU 住院時間延長、侵入性處置（中心靜脈導管、機械通氣）和廣效抗生素的使用可能是導致 COVID-19 患者發生 IYIs 雙重感染的關鍵因素。實驗室診斷包括組織病理學、選擇性及鑑定培養基培養、生化試驗、分子診斷技術以及 MALDI-TOF 質譜儀鑑定。伊朗 COVID-19 住院患者的口咽念珠菌病(oropharyngeal candidiasis, OPC)的病原鑑定中，白色念珠菌(*Candida albicans*)佔 70.7%，其次依序是光滑念珠菌(*C. glabrata*) (10.7%)、都柏林念珠菌(*C. dubliniensis*) (9.2%)、近平滑念珠菌(*C. parapsilosis sensu stricto*) (4.6%)、熱帶念珠菌(*C. tropicalis*) (3.0%) 和克魯斯念珠菌(*C. krusei*) (1.5%)。這些 IYI 的 COVID-19 患者多數有有心血管疾病(52.8%) 和糖尿病(37.7%) 等慢性疾病。最常見的危險因素是淋巴球減少症(71.0%)。在西班牙 SARS-CoV-2 大流行的第一波和第三波流行期間，念珠菌血症病例大幅增加，而在第三波期間 IPA 病例增加，增加患者的死亡率[12]。echinocandins 類和 azoles 類是主要治療 IYI 的抗真菌藥物；fluconazole 抗藥性比率呈上升趨勢的近平滑念珠菌和熱帶念珠菌，以及天生具有抗性的克魯斯念珠菌，會影響抗真菌治療的效果。多重抗藥性念珠菌屬如耳念珠菌(*C. auris*)和熱帶念珠菌的崛起更對治療形成挑戰。COVID-19 關聯真菌感染症毛黴菌病、麴黴病、念珠菌病其病原體、症狀、診斷及等比較詳述於後表。

表、COVID-19 關聯真菌感染症毛黴菌病(mucormycosis)、麴黴病(aspergillosis)、念珠菌病(candidiasis)比較

疾病名稱	病原體	症狀	診斷	治療
COVID-19 患者相關 毛黴菌病	<i>Rhizopus arrhizus</i> ; <i>R. oryza</i>	眼部疾病、發燒、 頭痛、呼吸急促、	臨床檢體直接鏡檢、 檢體培養及病理切片 檢查	amphotericin B、
COVID-19 associated mucormycosis(CAM)	<i>Rhizomucor specis</i> <i>Lichtheimia specis</i> <i>Cunninghamella specis</i> <i>Bertholletia; specis</i> <i>Apophysomyce specis</i> <i>Saksenaea specis</i> <i>Syncephalastrum</i> <i>specis</i>	臉部疼痛、上顎和 鼻腔病變		posaconazole 或 isaconazole
COVID-19 相關的 肺麴黴病	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>A. flavus</i> ,	發燒、咳嗽、 呼吸困難麴菌病、	組織病理檢查、血清 學試驗、培養、鏡檢 以及分子診斷 技術	voriconazole、 isavuconazole、 liposomal amphotericin B
COVID-19 associated Pulmonary aspergillosis(CAPA)	<i>A. terreus</i> , <i>A. niger</i>	過敏性支氣管肺的 麴菌病、侵襲性麴 菌病		
COVID-19 相關的 念珠菌病	<i>Candida albicans</i> , <i>C. auris</i> ,	鵝口瘡、發燒、 低血壓、腹痛、	組織病理檢查、選擇性 及鑑定培養基培養、 生化試驗、分子診斷技 術以及 MALDI-TOF 質 譜儀鑑定	echinocandins 類 和 azoles 類
COVID-19 associated candidiasis	<i>C. glabrata</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i>	尿道感染、 皮膚病變		

自從十年前首次描述耳念珠菌以來，六大洲 40 多個國家已經報導了多重抗藥性的耳念珠菌的案例。COVID-19 大流行，耳念珠菌流行也仍屢被報導。耳念珠菌和近平滑念珠菌常造成敗血症和傷口感染。早期診斷和監測念珠菌和抗藥性真菌的感染（例如耳念珠菌、耐唑麴黴菌），對於減少 COVID-19 嚴重真菌合併感染及死亡的至為關鍵[13]。2020 年 4 月至 7 月在印度新德里，15 名被收治的重症 COVID-19 病患感染了念珠菌菌血症，多重抗藥性耳念珠菌佔這些病例的三分之二，且致死率很高(60%)，對醫療資源形成額外壓力[14]。COVID-19 大流行期間在黎巴嫩的一個三級護理中心首次爆發耳念珠菌感染群聚。14 名感染耳念珠菌患者中，一半的患者在隔離前感染了 COVID-19。使用呼吸器使這些 COVID-19 重症患者可能容易受到耳念珠菌感染。義大利最近發現 COVID-19 大流行期間的耳念珠菌院內感染，發生在轉為 COVID-19 專用 ICU 的病房，顯示須嚴加防範 COVID-19 疫情助長耳念珠菌傳播的可能性。基於耳念珠菌的高致死率、多重抗藥性、易引發院內感染和污染表面的存活韌性，對住院重症 COVID-19 患者形成極高風險，每個醫療機構應密切監測 SARS-CoV-2 和耳念珠菌可能的致命組合。任何有耳念珠菌感染證據的醫療機構需要極高強度的監測和隔離預防措施 [15]。

患者免疫失調可能增加了嚴重真菌感染的風險，除上述真菌外，其他伺機性的續發感染也可能發生，如新型隱球菌病(cryptococcosis)、球黴菌病(coccidiosis)、組織胞漿菌病(histoplasmosis)、芽生菌病(blastomycosis)和肺囊蟲肺炎(*Pneumocystis jirovecii*)。考慮到這些共病患者有很高的機率導致敗血症和死亡，因此在免疫功能低下狀態的患者早期懷疑和治療真菌的感染十分重要，並應節制免疫抑制劑藥物和 Tocilizumab 的使用，以避免真菌感染及降低死亡風險[16]。

重症 COVID-19 患者具有較高的炎性 (IL-1、IL-2、IL-6、腫瘤壞死  $\alpha$ ) 和抗發炎(IL-4, IL-10)細胞因子，和較少的 CD4 和 CD8 細胞。COVID-19 的病理特性（炎性細胞因子增加和 T 細胞減少）可促進真菌的感染。然而真菌疾病的症狀可能與 COVID-19 的症狀相似，包括發燒、咳嗽和呼吸急促等[17]，可能導致真菌感染被忽視，因此必須經由實驗室檢測以確定是否感染了真菌或 COVID-19。疫情期間，臨床醫師在治療 COVID-19 患者時，面臨職業感染風險，尤其是在會引發呼吸道飛沫微粒的醫療處置過程中風險最高。因此，COVID-19 相關麴黴病的診斷可能會延遲或受阻，例如使用支氣管鏡檢查、進行會產生呼吸道飛沫微粒的支氣管肺泡灌洗液採集，這可能導致相關檢測、鏡檢和培養之關鍵診斷減少。人類致病性毛黴菌因為經常缺乏可區分的形態特徵，準確鑑定不易。種別的精確鑑定不僅對正確診斷有用，而且對用藥治療和開發不同種別抗真菌藥物也很重要。因此亟需準確和快速的種別鑑定方法來挽救 COVID-19 併發毛黴菌病患者的生命[18]。在南臺灣曾報導 COVID-19 疫情期間醫師的高度警惕，對高風險呼吸道症狀族群除了進行了 SARS-CoV-2 檢測，也針對致病原不明的肺炎患者努力鑑定潛在病原體。除了常規微生物學調查外，也增加支氣管內分泌物診斷，並應用麴菌成份 galactomannan 診斷肺麴黴病，導致麴黴菌病個案數短期激增[19]。真菌感染對於

COVID-19 患者診斷和治療形成挑戰，早期診斷和及時治療對於改善結果至關重要，必須克服真菌診斷的限制，結合血清學和分子技術，以兼顧生物安全問題，並改善患者預後[18]。

## 討論及結論

SARS-CoV-2 感染對呼吸道上皮造成直接損害，加上藥物導致的免疫反應的失調，以及延長 ICU 住院時間和插管期，可能增加了續發性呼吸道和血液的真菌感染。最普遍的真菌感染是麴黴病和念珠菌血症，在印度和其鄰國毛黴菌病史無前例的激增是新出現的挑戰。高血糖和類固醇濫用與毛黴菌病密切相關值得警惕[19]。CAM 目前仍侷限在印度及其鄰近國家，需密切注意是否會隨著 SARS-CoV-2 變異株疫情變嚴峻進一步擴大。COVID-19 患者中，針對有危險因素的重症患者積極結合診斷和抗真菌預防措施可改善 COVID-19 患者的管理與預後[20]。

## 參考文獻

1. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81:266–75.
2. Al-Tawfiq JA, Alhumaid S, Alshukairi AN, et al. COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm. *Infection* 2021; 49: 833–53.
3. Divakar PK. Fungal Taxa Responsible for Mucormycosis/"Black Fungus" among COVID-19 Patients in India. *J Fungi (Basel)* 2021; 7 (8): 641.
4. Bhogireddy R, Krishnamurthy V, Jabaris SS, et al. Is Mucormycosis an inevitable complication of Covid-19 in India? *Braz J Infect Dis* 2021; 25: 101597.
5. Prakash H, Skiada A, Paul RA, et al. Connecting the Dots: Interplay of Pathogenic Mechanisms between COVID-19 Disease and Mucormycosis. *J Fungi (Basel)* 2021; 7(8): 616 .
6. Das S, Rastogi A, Harikumar KVS, et al. Diagnosis and Management Considerations in Steroid-Related Hyperglycemia in COVID-19: A Position Statement from the Endocrine Society of India. *Indian J Endocrinol Metab* 2021; 25: 4–11.
7. Abdoli A, Falahi S, and Kenarkoohi A. COVID-19-associated opportunistic infections: a snapshot on the current reports. *Clin Exp Med* 2021; 23: 1–20.
8. Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)-From Immunology to Treatment. *J Fungi (Basel)* 2020; 6(2): 91.
9. Heard KL, Hughes S, Mughal N, et al. COVID-19 and fungal superinfection. *Lancet Microbe*. 2020; 1(3): e107.
10. Chong WH, Saha BK, Hu K, et al. The incidence, clinical characteristics, and outcomes of pneumothorax in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review. *Heart & Lung* 2021; 50: 599–608.

11. Arastehfar A, Shaban T, Zarrinfar H, et al. Candidemia among Iranian Patients with Severe COVID-19 Admitted to ICUs. *J Fungi (Basel)* 2021; 7(4): 280.
12. Mulet Bayona JV, Tormo Palop N, Salvador García C, et al. Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic in Candidaemia, Invasive Aspergillosis and Antifungal Consumption in a Tertiary Hospital. *J Fungi (Basel)* 2021; 7(6): 440.
13. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, 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(6): e149–e162.
14. Chowdhary A, Tarai B, Singh A, et al. Multidrug-Resistant *Candida auris* Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April-July 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 2694–6.
15. Schwartz RA and Kapila R. Cutaneous manifestations of a 21st century worldwide fungal epidemic possibly complicating the COVID-19 pandemic to jointly menace mankind. *Dermatol Ther* 2020; 33: e13481.
16. Shah KK, Venkatramani D, and Majumder PD. A case series of presumed fungal endogenous endophthalmitis in post COVID-19 patients. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69(5): 1322–5.
17. Hoenigl M. Invasive Fungal Disease Complicating Coronavirus Disease 2019: When It Rains, It Spores. *Clin Infect Dis* 2021; 73(7): e1645-e1648.
18. Divakar PK. Fungal Taxa Responsible for Mucormycosis/"Black Fungus" among COVID-19 Patients in India. *J Fungi (Basel)* 2021;7(8): 641.
19. Lai CC, Chen CM, Liao KM, et al. A mysterious surge of aspergillosis among non-SARS-CoV-2 patients during COVID-19 pandemic. *J Microbiol Immunol Infect* 2021; 54(1): 156–8.
20. White PL, Dhillon R, Cordey A, et al. A National Strategy to Diagnose Coronavirus Disease 2019-Associated Invasive Fungal Disease in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 2021; 73(7): e1634-e1644.