

新型冠狀病毒感染症

盛望徽

台大醫院¹ 內科部感染科² 整合醫學科³ 教學部
⁴ 台大醫學院醫學系

摘要

冠狀病毒是重要的人類和動物共通感染病原體。2019年12月在中國湖北省武漢市發現了一種新型冠狀病毒(2019 novel coronavirus、2019-nCoV)，導致在中國武漢及鄰近地區引起迅速蔓延的肺炎病例流行。隨後在世界其他國家也有越來越多的病例。2020年2月，世界衛生組織定名為2019年新型冠狀病毒感染症(Coronavirus Disease 2019，簡稱COVID-19)。為了與2003年嚴重急性呼吸症候群(Severe Acute Respiratory Syndrome、SARS)區隔，此2019年新型冠狀病毒致病原又稱為SARS-CoV-2，並與中東呼吸症候群冠狀病毒感染症(Middle East Respiratory Syndrome、MERS)等為二十一世紀人類最重要之冠狀病毒感染症。本文針對COVID-19的流行病學、臨床表現、診斷治療和預防作介紹。

關鍵詞：新型冠狀病毒感染症 (Coronavirus disease 2019)
2019 新型冠狀病毒 (2019 Novel coronavirus)
嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒第二型 (SARS-CoV-2)
肺炎 (Pneumonia)
急性呼吸窘迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome)

流行病學與傳播途徑

最早的疫情報告是中國衛生機關當局於2019年12月31日發佈，第一位感染的個案在2019年12月初開始，經過流行病學調查確定起源地為某武漢市海鮮市場，可能是因為該海鮮市場同時也有出售活體野生動物相關，早期調查顯示絕大多數感染者在該市場工作或經常採購接觸，雖然該市場於2020年1月1日隨即被關閉。但是隨著疫情的發展，由初期的侷限性人與人及動物接觸傳染，發展至有效的人傳人成為主要的傳播方式¹。中國的流行在2020年

2月達到頂峰，到3月中，中國新發生確診病例報告已經下降。但是從3月初開始，歐美大陸報告確診病例急遽上升。到2020年4月9日，全球確定病例數已經接近140萬人，死亡病例數逾8萬人，致死率接近6% (5.87%)，全球包括美國、義大利、西班牙、德國、法國等確診人數均已超越中國，甚至在英國、義大利及西班牙等國家的確診病人死亡率已經超過中國，確診病人死亡率達10%²。

根據中國研究者利用次世代基因定序(Next Generation Sequencing)發現，引起2019新型冠狀病毒感染症(Coronavirus Disease 2019, COVID-19)

的致病原為全新的冠狀病毒，屬於β冠狀病毒屬，與嚴重急性呼吸症候群(SARS)以及某些感染蝙蝠冠狀病毒為同一亞型，相似度分別為Bat-like-CoV (88%)、SARS-CoV (79%)、MERS-CoV (50%)，且其進入呼吸道上皮細胞受體結合器(angiotensin-converting enzyme 2、ACE2)亦與SARS-CoV冠狀病毒肺炎致病機轉相同³。SARS-CoV-2的傳播與流感病毒相同，主要是通過呼吸道飛沫傳染。當感染者打噴嚏、咳嗽或說話時，透過飛沫的傳播吸入人體，病毒與呼吸道粘膜接觸感染進入肺部組織而導致發炎，呼吸道飛沫傳播風險距離為一至兩公尺以內。另外接觸傳染，透過觸摸有病毒污染的物體表面，然後觸摸黏膜如眼睛、鼻子或口腔也能進入人體組織發生感染。除了呼吸道分泌物以外，糞便亦有報告可檢測到此病毒，因此糞口傳染似乎也可能是SARS-CoV-2傳染途徑⁴。

研究亦已經證實在無症狀的潛伏期或感染早期就可能發生病毒散播傳染他人^{5,6}，且利用核酸檢測發現感染者持續病毒釋放(viral shedding)的時間可長達數週，然而個體間病毒釋放持續時間差異很大，可能與體內病毒量高低、疾病嚴重程度或自身免疫力有關。在一項COVID-19患者的序列核酸檢測研究報告指出，口咽檢體中病毒核酸持續存在的時間為8至37天(中位數20天)⁵，而且無症狀感染者或仍在潛伏期內的感染者都可以造成SARS-CoV-2病毒傳播，此與2003年SARS-CoV感染僅會在病患開始有明顯症狀時才具感染力的狀況完全不同，因此造成COVID-19防疫上十分困難⁷。

臨床表現

在早期COVID-19確診的住院患者報告中，中位年齡為49至56歲⁸⁻¹⁰。後續在中國疾病預防控制中心超過7萬例確診感染的病例登錄資料顯示，有87%的患者年齡在30至79歲之間¹¹。年齡增加亦與死亡率有關，在70至79歲和80歲以上的人群中，疾病死亡率分別為8%和15%¹¹。任何年齡的人都可成為COVID-19感染者，然而兒童感染比較不常見

且通常是輕症^{12,13}。在中國疾病預防控制中心的大規模確診感染病例登錄資料研究也顯示輕症(無或輕度肺炎)個案佔81%，中度至重度個案(如呼吸困難、缺氧需使用氧氣或在24至48小時內肺部浸潤增加超過50%)佔14%，約有5%患者會進展到嚴重疾病如呼吸衰竭，休克或多重器官功能衰竭¹¹。研究指出高齡或有潛在系統性慢性疾病的人，包括心血管疾病、糖尿病、高血壓、慢性肺病、癌症、慢性腎臟病、免疫功能低下的病患、重度肥胖(體重指數 $\geq 40 \text{ Kg/m}^2$)和慢性肝臟疾病等，為發生嚴重併發症的潛在危險因素^{8-11,14,15}。

COVID-19的潛伏期目前認為是在接觸暴露後14天內，潛伏期中位數約為4至5天，有報告可長達28天^{14,15}。呼吸道感染之臨床症狀以肺炎為主要表現，其特徵是發燒、咳嗽、喘及呼吸困難^{8-11,14,15}。在一個138位確診COVID-19肺炎個案的觀察性研究中，發病時最常見的臨床特徵是發燒(99%)、全身倦怠(70%)、乾咳(59%)、食慾不振(40%)、肌肉痠痛(35%)、呼吸困難(31%)¹⁰。然而另外有報告顯示20%的患者為輕度發燒($<38^\circ\text{C}$)⁸。另一個中國1099例患者的研究也發現入院時腋溫超過 37.5°C 僅佔44%¹⁵，並有少數人出現上呼吸道感染症狀包括頭痛、喉嚨痛、鼻塞和流鼻水。除了呼吸道症狀以外，也有報告胃腸道症狀例如噁心、嘔吐和腹瀉¹⁵，最近也有報告神經症狀表現以及部分個案出現嗅覺和味覺障礙^{16,17}。

COVID-19住院的肺炎患者，發生呼吸困難的中位時間在起始症狀發作後5天至8天發生⁹⁻¹¹。因此在COVID-19肺炎案例需要在病程進入第一週末至第二週初時間要特別留意。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。發生ARDS相關的危險因子包括：年齡大於65歲、糖尿病和高血壓，其他重症併發症包括心律不整、急性心臟損傷和敗血性休克等^{10,18}。

診斷與治療

COVID-19 感染病患之實驗室檢查的特徵，血球計數顯示白血球數通常是正常或減少，常見淋巴細胞減少 (lymphocytopenia)，其他包括血小板減少 (thrombocytopenia)、肝轉胺酶指數升高、乳酸脫氫酶 (LDH) 升高⁸⁻¹⁰。發炎指數如 D-dimer、C 反應蛋白 [C-Reactive Protein、CRP]、鐵蛋白 (ferritin) 等升高、凝血酶原時間延長 (Prothrombin time、PT)、肌酸磷酸激酶 (Creatinine phosphokinase、CPK) 升高、急性腎損傷等，患者的血清降鈣素 (procalcitonin) 多為正常⁸⁻¹⁰。典型 COVID-19 影像學檢查結果，胸部 X 光為單側或兩側浸潤，常見為下肺葉，電腦斷層掃描 (CT) 為毛玻璃混濁 (ground glass opacities)、斑片狀陰影 (patch shadow) 或肺泡浸潤 (crazy paving、alveolar infiltrates)，此與病毒性肺炎特徵一致，其他較少見的為胸膜增厚，胸腔積液和淋巴結腫大¹⁹。病毒學診斷部分可以進行反轉錄聚合酶鏈反應 (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction、rt-PCR) 檢測或者病毒培養，且此為確診之標準，其他免疫學檢測如抗原或抗體試劑快速檢測也持續有廠商開發使用，但準確度不一。

治療部份主要為支持性療法，如給予氧氣、補充水分及電解質、退燒和止痛治療。重症患者建議在安全準備的狀況下，如使用快速麻醉引導接受早期插管。不建議使用高流量氧氣 (high flow oxygenation) 或非侵入性呼吸器 (non-invasive ventilation)，以及會產生氣霧性治療 (nebulization)。COVID-19 肺炎患者不建議使用類固醇^{20, 21} 及非固醇類抗發炎藥 (non-steroid anti-inflammatory drug、NSAID)，此類抗發炎作用可能會對疾病的結果產生負面影響，如加速病程進展、腎損傷加重或引發胃腸道出血等，甚至影響體溫判讀，故不建議使用²⁰，可以考慮使用 acetaminophen 做為退燒及止痛藥物。

有關抗病毒或免疫治療，如 Remdesivir，是一種新型核苷酸衍生物，目前正在進行隨機分派臨床試驗。體外實驗、動物研究和個案報告顯示 Remdesivir 對於冠狀病毒 (包括

SARS-CoV 和 MERS-CoV) 和 SARS-CoV-2 可抑制病毒的活性²²⁻²⁴。氯喹寧 (chloroquine) 及羥氯喹寧 (hydroxychloroquine) 合併 azithromycin 亦有體外抑制 SARS-CoV-2 活性與臨床治療個案報告²⁵⁻²⁸。然而喹寧類藥物在使用前需考慮藥物可能的毒性 (如 QTc 延長，以及心肌病變和視網膜毒性) 和藥物相互作用的可能性，使用過程中應密切監測患者的不良反應。此外由於 COVID-19 與其他的嚴重病毒性肺炎類似，可能誘發過度的免疫反應而導致細胞激素發生之免疫風暴 (cytokine storm)²⁹，有研究證實 IL-6 抑制劑 (如 tocilizumab 等) 或干擾素 interferon 調解免疫機轉，亦可以做為減少細胞激素發生之免疫風暴之可能治療藥物²⁹。病毒蛋白酶抑制劑 lopinavir/ritonavir 雖然在體外具有抗 MERS-CoV 的活性³⁰，然而初期研究在治療 COVID-19 感染患者證實效用有限，在一個以 199 例嚴重 COVID-19 患者連續每日使用 lopinavir/ritonavir (400/100 mg) 14 天的隨機分配試驗，與對照組標準支持性治療相比，使用 lopinavir/ritonavir 組在 28 天時臨床改善或死亡率上均沒有差異³¹。其他如 favipiravir、emetine、aplidin 等是否能治療 COVID-19 尚待研究證實³²⁻³⁴。對於新型冠狀病毒疫苗預防，目前已經在進行人體研究中。

預防

新型冠狀病毒是藉由飛沫與接觸傳染，洗手及戴口罩是最重要減少感染的主要方式。勤洗手，尤其是在公共場所碰觸可能汙染的表面後。如果手沒有明顯的髒污則可以使用至少含 60% 酒精乾洗手液，若手部有明顯髒污時，需以肥皂及清水進行濕洗手。另外保持呼吸道衛生禮儀，例如咳嗽或打噴嚏應用面紙或手帕遮住口鼻，以避免環境汙染或傳染給其他人。如果手部碰觸可能的汙染表面後應洗手，並且避免觸摸臉部 (尤其是眼睛，鼻子和嘴巴)。出入公共場所，或手部接觸到呼吸道分泌物、尿液或糞便等體液時，也要立即徹底洗淨雙手。疫情流行期間避免到人群擁擠，特別是在通風不良的地方或與生病的人親密接觸。自身如有呼

吸道症狀時需戴口罩，與他人交談時儘可能維持 1 公尺以上距離。居家環境及物品表面可以使用 500 至 600 ppm 的漂白水（次氯酸鈉）稀釋液或以四級胺等取得政府相關單位核准的消毒劑進行環境消毒。如有居家隔離或居家檢疫者需配合政府政策，自上次可能暴露後在家中隔離 14 天，並與家人保持兩公尺的距離。自主管理者亦應每天兩次進行體溫檢測，監測是否發燒、咳嗽或呼吸困難。如果出現相關臨床表徵，需儘早聯繫 1922 防疫專線至指定醫院進行診斷治療，並需主動向醫療人員提供旅遊史、職業史、接觸史、及群聚史 (TOCC)，並配合醫療院所進行疫病分流。醫療院所感染管制措施主要包括動線分流、負壓或單人病室隔離、個人標準防護如防水隔離衣、手套、護目鏡、護目板、髮帽和 N95 等級以上口罩。醫療院所相關 COVID-19 的感染管制措施可以參考台灣疾病管制署所頒佈的各項指引³⁵。

結 論

自從 2019 年底中國武漢爆發新型冠狀病毒感染以來，COVID-19 已在全球快速蔓延，已引起多個國家疾病大流行疫情，確診病例超過一百萬，WHO 亦已宣布為全球公共衛生重要事件。COVID-19 主要症狀為發燒和呼吸道症狀，流行初期以居住或曾經到流行地區旅行或者是最近有與確診或懷疑的 COVID-19 病例密切接觸者為主。然而隨著社區感染 COVID-19 的個案增加，臨床醫師亦應提高警覺，對不明原因的肺炎或有腸胃症狀、嗅覺及味覺改變的患者進行 COVID-19 檢測，如收集鼻咽拭子樣本以進行 SARS-CoV-2 的反轉錄聚合酶鏈反應 (RT-PCR)。醫院感染管制措施包括加強旅遊史、職業史、接觸史、群聚史 (TOCC) 病史詢問、就醫病人分流、單人病室隔離、適當之個人防護用具 (Personal protective equipment、PPE) 如防水隔離衣、手套、護目鏡 / 面板和 N95 口罩等。對於 COVID-19 患者，主要為支持性療法，抗病毒藥物、免疫治療及疫苗預防目前尚在研究中。為減少在社區傳播的風險，個人防疫應建議勤洗手、遵守咳嗽禮儀，並儘可能避免前往

人群擁擠區域和與可能 COVID-19 感染風險患者的接觸。

參考文獻

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727.
2. Coronavirus COVID-19 global cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
3. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395:565.
4. Tang A, Tong ZD, Wang HL, et al. Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis* 2020; 26.
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054.
6. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med* 2020; 382:970.
7. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* 2020.
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497.
9. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507.
10. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.
11. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020.
12. Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. Detection of COVID-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020.
13. Qiu H, Wu J, Hong L, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020.
14. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382:1199.
15. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
16. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>.

17. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>.
18. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020.
19. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:425.
20. 衛生福利部疾病管制署. 新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) 感染臨床處置暫行指引 2020 年 4 月 1 日 <https://www.cdc.gov.tw/File/Get/B3FbVfvvDqTYxwoJ9VhvEw>.
21. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395:473.
22. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017; 9.
23. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30:269.
24. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382:929.
25. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020.
26. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020.
27. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932.
28. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
29. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033.
30. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-β1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis* 2015; 212:1904.
31. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020.
32. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020;14:58-60.
33. Choy KT, Wong YL, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res.* 2020. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104786.
34. Lu CC, Chen MY, Chang YL. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *J Chin Med Assoc.* 2020. doi: 10.1097/JCMA.0318.
35. 衛生福利部疾病管制署. 醫療機構因應 COVID-19 (武漢肺炎) 感染管制措施指引 2020 年 3 月 9 日 <https://www.cdc.gov.tw/File/Get/5Wtuv44rORQ6JECBIZwIyw>.

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Wang-Huei Sheng

¹*Divisions of Infectious Diseases and* ²*Hospital Medicine, Department of Internal Medicine,*
³*Department of Medical Education, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan;*
⁴*School of Medicine, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan*

Coronaviruses are important pathogens common to humans and animals. In December 2019, a novel coronavirus (2019 novel coronavirus, 2019-nCoV) was discovered in Wuhan, Hubei Province, China, which caused a rapid spread of pneumonia cases in Wuhan and adjacent areas in China. Subsequently, there were more and more cases in other countries of the world. In February 2020, the World Health Organization named 2019 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). In order to distinguish it from the 2003 severe acute respiratory syndrome (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS), this 2019 new coronavirus pathogen is also known as SARS-CoV-2, as well as the Middle East Respiratory Syndrome, MERS) are the most important three human coronavirus infections in the 21st century. This article introduces the epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention of COVID-19. (J Intern Med Taiwan 2020; 31: 61-66)