

新冠肺炎門診病患處置之新進展

王保山¹ 劉旺達^{2,3} 鄭高珍¹

¹ 奇美醫學中心 內科部胸腔科

² 國立臺灣大學醫學院附設醫院 內科部

³ 國立臺灣大學醫學院附設醫院癌醫分院 綜合內科部

摘要

台灣於2022年4月起，爆發以Omicron變異株為主的新冠肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)疫情。感染Omicron變異株，症狀以上呼吸道症狀為主，相較於之前的變異株，傳染力較高，但症狀較輕微。大多數感染者為輕症，可接受門診診療與居家照護。門診評估包含臨床症狀的嚴重程度，是否適合居家照護，有無重症風險因子以決定是否使用抗病毒藥物，以及是否有影響抗病毒藥物使用之藥物交互作用。以輕症病患而言，若無相關重症風險因子，可考慮症狀治療等支持性療法，若有相關重症風險因子，可考慮使用Nirmatrelvir/Ritonavir (NMV/r, Paxlovid)以及Molnupiravir。此外，需衛教患者注意有無重症的警示症狀，若有相關警示症狀，應盡速就醫治療。

關鍵詞：新冠肺炎 (Coronavirus disease 2019, COVID-19)
新冠病毒 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)
倍拉維 (Nirmatrelvir/Ritonavir)
莫納皮拉韋 (Molnupiravir)

引言

2019年12月以來，一種新型冠狀病毒快速傳播蔓延並造成全球大流行。此新型冠狀病毒命名為severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)，所引起的疾病稱為新冠肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)。自從世界衛生組織於2020年3月11日宣布新冠肺炎為全球大流行以來，疫情延燒已快三年。隨著疫苗的研發與問世，終止新冠肺炎疫情露出曙光，然而SARS-CoV-2不停的變異，不同的變異株陸續被發現，每個時期主流

的病毒株也不相同，針對病毒原型株所開發的疫苗，其保護力也隨之下降。2021年11月，新的變異株Omicron在南非快速傳播，由於Omicron傳染力更高、免疫逃脫更強，已快速蔓延全球成為目前主流病毒株。台灣也於2022年4月起，爆發大規模Omicron社區感染。慶幸的是，Omicron與之前的病毒株相比較，住院與死亡的風險反而降低^{1,2}。依中央流行疫情指揮中心每日公布的數據，雖然確診人數眾多，但99.5%是無症狀或輕症。大多數無症狀或輕症病人可接受門診診療與居家照護。而有重症風險因子的患者，也可經由門診醫師的評估，適時

給予抗病毒藥物避免演變為重症或死亡。本文將介紹新冠肺炎門診病患處置之新進展。

臨床表現與診斷

罹患新冠肺炎之臨床表現，主要包含：發燒、咳嗽、頭痛、肌肉痛、喉嚨痛、鼻塞或流鼻水、倦怠、呼吸困難、腹瀉、嗅覺、味覺喪失或異常等。而疾病嚴重程度，個體間的差異很大，可以從無症狀、無併發症之輕症、到肺炎、嚴重肺炎、急性呼吸窘迫症候群、敗血症、敗血性休克到死亡。依美國疾病管制署的統計³，在疫情初期，2020年1月至5月，37萬有症狀的確診者，最常見的臨床症狀包括咳嗽(50%)、發燒(43%)、肌肉痛(36%)與頭痛(34%)。130萬確診者中，住院比率達14%，加護病房照護達2%，死亡率達5%。隨著疫苗接種逐漸普及與SARS-CoV-2的變異，臨床表現與疾病嚴重程度也產生變化。英國的一篇研究統計顯示⁴，6.3萬確診者中，依不同時期區分(2021年6月至11月主流病毒株為Delta，2021年12月至2022年1月主流病毒株為Omicron)，比較感染Omicron與Delta變異株的臨床表現，主要症狀為流鼻水(76.5% VS 81.6%)、頭痛(74.7% VS 77.9%)、喉嚨痛(70.5% VS 60.8%)。而嗅覺喪失(16.7% VS 52.7%)，Omicron則明顯少於Delta。此外，症狀持續的平均天數(6.87天 VS 8.89天)與住院比率(1.9% VS 2.6%)，Omicron也少於Delta。由此可知，感染Omicron變異株以上呼吸道症狀為主，相較於之前的變異株，症狀較為輕微，嗅覺或味覺異常的比率也較低。若產生嗅覺或味覺異常，大多數也會隨著時間恢復⁵。若發病後症狀惡化，有呼吸困難或其他警示症狀，要考慮是否演變為肺炎或敗血症，需盡速就醫檢查。

新冠肺炎的診斷方式，包含核酸檢測(reverse-transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)及抗原快篩(rapid antigen test)。核酸檢測的優點為敏感性高，缺點是需在實驗室操作、費用較高且耗時。抗原快篩的優點在於可自行操作且快速診斷，缺點是敏感性較

核酸檢測差，在疾病初期使用抗原快篩可能有偽陰性的問題。由於台灣已進入大規模社區感染，為保全醫療量能，且高風險族群應盡速診斷，給予抗病毒藥物，於2022年05月26日起，抗原快篩檢測陽性，經醫師確認即可確診為新冠肺炎。若有新冠肺炎相關症狀，且有相關接觸史、群聚史，若抗原快篩檢測陰性，可至醫院做核酸檢測來確認是否為新冠肺炎。

視訊診療

大多數新冠肺炎確診者為輕症，可於門診評估處置，並不需要前往急診或住院。在疫情肆虐下，視訊診療可避免確診者前往醫療院所，造成醫療人員與病患曝露於SARS-CoV-2感染的風險。然而視訊診療也有其侷限，遠距的醫師並不能直接面對病人做理學檢查或安排檢驗檢查，因此衛教病人警示症狀及適時的轉介病人至急診或當面診療的疫病門診也相當重要。

臨床評估

抗原快篩檢測陽性的患者，可藉由視訊門診，經醫師確認並通報。確診者急性期的評估包含臨床症狀的嚴重程度，是否適合居家照護，有無重症風險因子(表一)，及決定是否使用抗病毒藥物。新冠肺炎感染初期，多數是發燒、頭痛與上呼吸道症狀。臨床評估，除了常見症狀的詢問外，醫師須特別注意是否有重症的警示症狀(表二)。若有喘的症狀，可從病人主觀的描述，與醫師客觀的觀察來評估喘的嚴重程度。可詢問病人有什麼活動現在因為喘而無法執行，喘的症狀是否在惡化，休息時是否仍覺得喘等。雖然喘的症狀不一定與低血氧劃上等號，一旦喘的症狀在惡化，或輕度活動甚至休息時就會喘，或醫師觀察到病人因為喘而無法完整順暢的說完句子，或使用呼吸輔助肌，或發現病人皮膚、嘴唇或指甲床發紺，應立即轉介病人至急診就醫。此外，持續性的胸悶胸痛，除了考慮SARS-CoV-2侵犯至肺部外，也需與其他疾病，如心肌梗塞或肺栓塞等做鑑別診斷。其他警示症狀如意識改變，無法

表一：新冠肺炎重症風險因子

年齡 ≥ 65 歲
癌症
糖尿病
慢性腎病
心血管疾病（不含單純高血壓）
慢性肺疾（間質性肺病、肺栓塞、肺高壓、氣管擴張、慢性阻塞性肺病）
肺結核
慢性肝病（肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝病與免疫性肝炎）
失能（注意力不足及過動症、腦性麻痺、先天性缺陷、發展或學習障礙、脊髓損傷）
精神疾病（情緒障礙、思覺失調症）
失智症
吸菸（或已戒菸者）
BMI ≥ 30（或 12-17 歲兒童青少年 BMI 超過同齡第 95 百分位）
懷孕（或產後六周內）
影響免疫功能之疾病（HIV 感染、先天性免疫不全、實體器官或血液幹細胞移植、使用類固醇或其他免疫抑制劑）

表二：新冠肺炎重症警示表徵

喘或呼吸困難
持續胸痛、胸悶
意識不清
皮膚、或嘴唇、或指甲床發青
無發燒（體溫 < 38°C）之情形下，心跳 > 100 次 / 分鐘
無法進食、喝水或服藥
過去 24 小時無尿或尿量顯著減少

進食、喝水、服藥，尿量顯著減少或無尿、低血壓或低血氧（若病人有設備可測量），也應盡速轉介病人至急診就醫。若初步評估無上述警示症狀，大多數的確診者可居家照護，但須衛教病人相關警示症狀，尤其是具有重症風險因子的患者。

根據我國「新型冠狀病毒感染臨床處置指引」第 20 版資料⁶，目前有實證支持的重症風險因子包括年齡 ≥ 65 歲、癌症、糖尿病、慢

性腎病、心血管疾病（不含高血壓）、慢性肺疾病（間質性肺病、肺栓塞、肺高壓、支氣管擴張、慢性阻塞性肺病）、結核病、慢性肝病（肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝病與免疫性肝炎）、失能（注意力不足及過動症、腦性麻痺、先天性缺陷、發展或學習障礙、脊髓損傷）、精神疾病（情緒障礙、思覺失調症）、失智症、吸菸（或已戒菸者）、BMI ≥ 30（或 12-17 歲兒童青少年 BMI 超過同齡第 95 百分位）、懷孕（或產後六周內）、影響免疫功能之疾病（HIV 感染、先天性免疫不全、實體器官或血液幹細胞移植、使用類固醇或其他免疫抑制劑）。多數重症而死亡者為老年人與慢性疾病患者。因此有重症風險因子的確診者，若病人同意，應盡速給予抗病毒藥物治療。此外，未施打或未打滿 3 劑疫苗的確診者，也要提高警覺，因重症的風險相對也較高。

治療

大多數確診者為輕症，可視其症狀給予支持性治療，如退燒、止痛與止咳等，對於輕症病患目前不主張每位病患均要同時併用抗生素。有重症風險因子的患者，經醫師評估適合使用抗病毒藥物，若病人同意，應盡速給予治療。而無症狀感染者或無重症風險因子的患者，則不建議抗病毒藥物治療。目前我國通過食藥署核准，緊急授權使用於治療新冠肺炎之口服抗病毒藥物，有兩款藥品，paxlovid 與 molnupiravir。以下將介紹這兩種藥物的適應症與注意事項。

一、Nirmatrelvir/Ritonavir (NMV/r, Paxlovid®)

Paxlovid® 其成分為 nirmatrelvir 與 ritonavir。Nirmatrelvir 是一種蛋白酶抑制劑 (protease inhibitor)，用來抑制 SARS-CoV-2 的 3-chymotrypsin-like cysteine protease enzyme⁷。此蛋白酶為病毒複製所必需的酵素。Nirmatrelvir 在體內主要由 CYP3A4 代謝，而 ritonavir 為 CYP3A 的抑制劑，可延緩 nirmatrelvir 的代謝，進而延長其在體內抑制 SARS-CoV-2 的作用時間。

NMV/r 於 2-3 期的臨床研究顯示⁸，18 歲以上，未施打疫苗且有重症風險因子的確診者，在症狀發生的五天內，使用 NMV/r 可降低住院或死亡風險達 89%。NMV/r 組發生頻率高於安慰劑組的副作用，主要為是味覺障礙 (6% VS <1%) 與腹瀉 (3% VS 2%)。一篇在以色列的觀察型研究⁹，在主流病毒株為 Omicron 的時期，研究對象為 40 歲以上、有重症風險因子、不論是否接種過疫苗，約 10 萬 9 千位確診者中，比較有無使用 NMV/r 對住院與死亡的影響。統計結果發現在 65 歲以上、有接受 NMV/r 的族群，其住院與死亡率明顯低於未接受 NMV/r 的族群。由上可知，無論是臨床研究或實務的觀察，有重症風險因子的患者，使用 NMV/r 可降低住院與死亡的風險。

NMV/r 使用條件須符合發病 5 天內、具有重症風險因子之成人與青少年病人 (12 歲以上且體重至少 40 公斤)、未使用氧氣的輕症病患。醫師處方 NMV/r，須注意病患的腎功能、肝功能及是否與其他藥物有交互作用。NMV/r 有兩種劑量，nirmatrelvir-ritonavir 300m/100mg 適用於 eGFR \geq 60 mL/min 的患者，nirmatrelvir-ritonavir 150m/100mg 適用於 eGFR \geq 30 到 <60 mL/min 的患者，而 eGFR <30 mL/min 的患者則不建議使用。輕度或中度肝功能不全 (Child-Pugh class A or B) 的患者無須調整 NMV/r 的劑量，但重度肝功能不全 (Child-Pugh class C) 則不建議使用。由於 ritonavir 為 CYP3A 的抑制劑，若 NMV/r 與高度依賴 CYP3A 清除的藥物合併使用，其濃度升高可能產生嚴重或危及生命的副作用。部分藥物 (如 statins) 可暫停使用或以其他藥物取代，而暫停的藥物一般可在 NMV/r 治療結束後三天使用。但半衰期長的藥物 (如 amiodarone)，NMV/r 不可與其並用，需考慮其他抗病毒藥物治療。NMV/r 也不能與強效 CYP3A 誘導劑 (如 carbamazepine、phenobarbital、phenytoin、rifampin) 合併使用，會顯著降低 NMV/r 血中濃度，導致抗病毒活性喪失和可能的抗藥性產生。若有使用強效 CYP3A 誘導劑這類藥物，也需考慮其他抗病毒藥物治療。臨床醫師處方

NMV/r 時，務必確認病患用藥史，並於相關網站上確認無須避開使用 NMV/r 之藥物交互作用 (<https://www.covid19-druginteractions.org/>)。

二、Molnupiravir

Molnupiravir 是 N⁴-hydroxycytidine (NHC) 的前驅藥，它是一種核苷類似物 (nucleoside analogue)，口服 Molnupiravir 後，NHC 會循環全身並在細胞內磷酸化為 NHC 三磷酸 (NHC triphosphate)，NHC 三磷酸會透過病毒 RNA 聚合酶的作用與 SARS-CoV-2 的 RNA 結合，導致病毒基因組錯誤累積，因而抑制病毒複製作用¹⁰。

Molnupiravir 的 3 期臨床研究顯示¹¹，未住院，未施打疫苗且有重症風險因子的輕症病患，在症狀發生的五天內，使用 molnupiravir 可降低 31% 住院或死亡風險。副作用方面，molnupiravir 組與安慰劑組差異不大，大於 1% 的不良反有腹瀉 (1.7% VS 2.1%)、噁心 (1.4% VS 0.7%) 與頭暈 (1.0% VS 0.7%)。

Molnupiravir 適用於發病 5 天內、具有重症風險因子之成人輕症病患，且臨床上不適用其他新冠肺炎治療選擇時。Molnupiravir 用於腎功能或肝功能不全的患者，不需調整劑量，且目前並未發現任何藥物交互作用。因此，當病患有使用 NMV/r 的禁忌時，可選擇 molnupiravir。Molnupiravir 不適用於 18 歲以下的病人，因為可能影響骨骼與軟骨的生長。也不適用於孕婦，因為可能會對胎兒造成傷害。此外，molnupiravir 治療期間和使用最後一劑藥物後 4 天內 不建議餵哺母乳，因為可能會對餵哺母乳的嬰兒造成影響。

結 語

目前以 Omicron 變異株為主的新冠肺炎，雖然大多數確診者為無症狀或輕症，但感染人數眾多，也會造成一定數量的死亡人數。依中央流行疫情指揮中心 2022 年 10 月 14 日公布的資料，2022 年累計本土死亡病例 10912 例，66.7% 未打滿三劑疫苗，84.6% 為 65 歲以上的長者，90.6% 具慢性病史。因此，面對新冠肺

炎疫情帶來的重症與死亡威脅，防疫工作仍不可鬆懈，除了基本的勤洗手維持手部衛生習慣、維持適當社交距離或配戴口罩、避免前往人多擁擠或密閉空間外，完整接種新冠肺炎疫苗也相當重要。若有新冠肺炎相關症狀，建議先自行抗原快篩檢測，若為陽性則先居家隔離避免進一步傳播並預約視訊診療門診。65歲以上的長者與具有慢性病史的患者經醫師評估後，應盡速給予適合的抗病毒藥物。不論有無使用抗病毒藥物，須衛教病人與家屬注意有無重症的警示症狀，有相關警示症狀，應盡速就醫診治。

參考文獻

1. Abdullah F, Myers J, Basu D, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. *Int J Infect Dis* 2022;116:38-42.
2. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet* 2022;399:1303-12.
3. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:759-65.
4. Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: A prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet* 2022;399:1618-24.
5. Tan BKJ, Han R, Zhao JJ, et al. Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with covid-19: meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves. *BMJ* 2022;378: e069503.
6. 行政院衛生福利部疾病管制署。新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) 感染臨床處置指引。第二十版。https://www.cdc.gov.tw/En/File/Get/xPGgnorFhF_7Xx-PuKDRDg
7. Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, et al. An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science* 2021;374:1586-93.
8. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022;386(15):1397-408.
9. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med* 2022;387(9):790-98.
10. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol* 2021;28:740-6.
11. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med* 2022;386(6):509-20.

Outpatient Evaluation and Management of Coronavirus Disease 2019

Pao-Shan Wang¹, Wang-Da Liu^{2,3}, and Kuo-Chen Cheng¹

¹*Division of Chest Medicine, Department of Internal Medicine, Chi Mei Medical Center;*

²*Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, National Taiwan University
Hospital and National Taiwan University College of Medicine;*

³*Department of Medicine, National Taiwan University Cancer Center*

An outbreak of SARS-CoV-2 Omicron variant infection occurred in Taiwan since April 2022. With Omicron infection, upper respiratory symptoms appear to be more common and the risk of severe disease or death is lower than prior variants. Outpatient management and home care are appropriate for most patients with mild COVID-19. The outpatient evaluation with COVID-19 is to assess the severity of symptoms, the safety of home care, the risk for progression to severe disease and to determine appropriateness antiviral agent of COVID-19. For symptomatic outpatients with risk for progression to severe disease, Nirmatrelvir/ritonavir or molnupiravir are preferred options for COVID-19 therapy, which reduces the risk of hospitalization and mortality in outpatients with mild disease and associated risk factors. If patients developed warning signs of severe COVID-19, they should visit emergency medical care immediately. (J Intern Med Taiwan 2022; 33: 410-415)