

新冠肺炎之流行病學、臨床表現及診斷

王保山 柯獻欽 鄭高珍

奇美醫學中心 內科部胸腔科

摘 要

2019年12月以來，中國湖北省武漢市發現多起不明原因肺炎病例，其臨床表現與病毒性肺炎相似。經實驗室檢測，確認其致病原為新型冠狀病毒。隨著疫情的蔓延，中國其他省市及境外多個國家也出現此類病例。2020年2月，世界衛生組織將此疾病命名為 coronavirus disease 2019 (COVID-19, 新冠肺炎)，新型冠狀病毒也正式命名為 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2, 新冠肺炎病毒)。目前認為經呼吸道飛沫傳染與接觸傳染為 SARS-CoV-2 主要的傳播途徑。COVID-19 潛伏期一般為 14 天內，大部分是四到五天。疾病早期的傳染性最高。臨床表現以發燒、呼吸道症狀、腹瀉與嗅覺味覺異常為主。分子生物學檢查是診斷 COVID-19 急性感染的最主要方法。

關鍵詞：新冠肺炎病毒 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)
新冠肺炎 (Coronavirus disease 2019, COVID-19)
反轉錄聚合酶連鎖反應 (Reverse-transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)

引 言

2019年12月以來，中國湖北省武漢市發現多起不明原因肺炎病例。初期個案多數與武漢華南海鮮市場活動史有關¹。經實驗室檢測，中國官方於2020年1月9日公布其致病原為新型冠狀病毒。2020年1月12日，世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 將此病毒命名為 2019 新型冠狀病毒 (2019-nCoV)。為防治與監控此新興傳染病，我國於2020年1月15日起新增「嚴重特殊傳染性肺炎」為第五類法定傳染病。2020年2月11日國際病毒學分類學會 (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) 將 2019-nCoV 正式命名為 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-

CoV-2)。WHO 同時將 SARS-CoV-2 引起的疾病命名為 coronavirus disease 2019 (COVID-19)。隨後疫情迅速在世界各地擴散，WHO 於 2020 年 3 月 11 日宣布 COVID-19 為全球大流行 (pandemic)。本文將介紹 COVID-19 之流行病學，臨床表現及診斷。

專題報導內容

一、病毒學

SARS-CoV-2 屬冠狀病毒科 (Coronavirinae) 之 β 亞科 (betacoronavirus)。冠狀病毒科是造成人類與動物疾病重要的病原體，為 RNA 病毒，外表呈圓形，在電子顯微鏡下可看到類似皇冠的突起因而得名。目前已知可感染人類的冠狀病毒共有七種，人類感染冠狀病毒以呼吸道症

狀為主，其中 SARS-CoV-2，嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒 (SARS-CoV)、中東呼吸症候群冠狀病毒 (MERS-CoV) 可引起嚴重症狀，部分個案可能出現嚴重肺炎與呼吸衰竭，其餘四種冠狀病毒是人類感冒的常見病原體，通常不會造成嚴重疾病。

二、流行病學

當 2019 年 12 月武漢市發現多起不明原因肺炎病例時，多數病例與華南海鮮市場活動史有關。此市場的環境雖檢出 SARS-CoV-2，最初傳染源與傳播途徑仍無法釐清。隨著疫情爆發，人傳人已是目前最主要的傳播方式。

傳染源：目前所見傳染源主要是感染 SARS-CoV-2 的患者，無症狀感染者也能成為傳染源。

傳播途徑：SARS-CoV-2 確切的傳播途徑，目前尚未完全了解。目前認為經呼吸道飛沫傳染 (respiratory droplets) 與接觸傳染為主要的傳播途徑。當感染者咳嗽、打噴嚏或講話時，產生帶有病毒的飛沫，人們的黏膜直接接觸到帶有病毒的飛沫，即可能造成感染。或人們接觸到受病毒染污的物品，再碰觸眼、口、鼻，亦可能造成感染。飛沫傳染一般不會超過兩公尺且不會持續存在空氣中。因此，勤洗手維持手部衛生習慣、維持適當社交距離或配戴口罩，可預防 SARS-CoV-2 的傳播。在自然的狀況下，SARS-CoV-2 是否能藉由空氣傳播 (airborne transmission，比飛沫更小的顆粒，能存在空氣中)，目前仍有爭論。一篇研究指出 SARS-CoV-2 可在空氣中存活 3 小時²。因此無呼吸道防護下長時間與確診病人處於密閉空間裡，將增加人傳人的感染風險。此外，也可能從感染者糞便檢測出 SARS-CoV-2，但是否具有傳染性，目前仍沒有定論。

潛伏期：感染 SARS-CoV-2 至發病之潛伏期一般為 14 天內³，大部分為 4 到 5 天^{3,4}。

可傳染期：感染 SARS-CoV-2 後的可傳染期維持多久，目前仍無法確定。確診病人在發病前即可偵測到 SARS-CoV-2，產生症狀不久後，病毒量達到高峰，直到痊癒前，仍可持續

偵測得到病毒。檢查方式是偵測病毒 RNA，但偵測到病毒 RNA，不代表是具有傳染性的活性病毒 (infectious virus)。目前的資料顯示，罹患 COVID-19 早期的傳染性最高。中國的一篇研究指出，平均在症狀發生前 2.3 天即有傳染性，症狀發生前 0.7 天達高峰，之後 7 天內逐漸下降⁵。台灣的研究也顯示，接觸者感染發生的時間，都在確診案例產生症狀 6 天內發生⁶。無症狀感染者一樣會傳播 SARS-CoV-2，無症狀感染者占有 COVID-19 的比率，目前仍未知，需靠後續大規模血清學檢測 (serologic test) 研究才能得知。

感染風險：接觸者感染風險與接觸時間長短、是否有使用防護裝備、與感染者排出的病毒量有關。多數接觸者感染發生的地點是在家庭、醫院、長照機構、或密閉場所 (例如遊輪)。工作或社交場所也是容易發生接觸者感染的地方。

三、臨床表現

罹患 COVID-19 之臨床表現，主要包含：發燒、倦怠、乾咳、呼吸困難，約三分之一患者有呼吸急促的症狀。其他症狀包括：食慾差、肌肉痛、喉嚨痛、頭痛、腹瀉等⁷。大約 18% 患者有腸胃道症狀，包括：噁心、嘔吐、腹痛與腹瀉⁸，而腸胃道症狀以腹瀉的比率最高。因此，在 COVID-19 流行的區域，發生不明原因的腹瀉，也要考慮 COVID-19 的可能性。後續的研究發現，嗅覺、味覺喪失或異常也是罹患 COVID-19 常見症狀⁹，此項症狀是 COVID-19 與其他感染症較不一樣的臨床表現。疾病嚴重程度可以從無症狀、無併發症之輕症、到肺炎、嚴重肺炎、急性呼吸窘迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、敗血症、敗血性休克，甚至死亡。中國的一篇研究統計，大多數患者的症狀表現輕微；但有 14% 患者的症狀嚴重，出現低血氧症，需要氧氣治療；5% 患者發生呼吸衰竭或敗血性休克，需在加護病房觀察治療¹⁰。重症個案多具有潛在病史，如：心血管疾病、糖尿病、慢性肺部疾病、癌症、慢性腎臟疾病、肥胖等。義大

利的一篇研究統計：死於 COVID-19 的 355 人中，平均每人有 2.7 個共病，只有三位沒有任何共病¹¹。任何年齡都可能感染 SARS-CoV-2，中老年人占的比率較高，老年個案較可能演變為重症，死亡率也較高。兒童個案較少見且大多症狀輕微。診斷時症狀輕微的病人也需注意，病情也有可能發病一周後進展成嚴重肺炎，併發急性呼吸窘迫症候群，大部份病人可能需要呼吸器輔助治療及加護病房治療⁷。依據 WHO，輕症個案多於發病後兩週康復，而重症個案須三至六週的時間復原。

四、實驗室檢查

COVID-19 病人常見的實驗室檢查異常包括淋巴球減少 (lymphopenia)，肝指數 (aminotransaminase) 升高，LDH (lactate dehydrogenase) 升高，發炎指數 (C-reactive protein, ferritin) 升高^{7,12}。其中淋巴球減少 (lymphopenia) 最常見，約占 90%¹²。嚴重淋巴球減少合併 D-dimer 升高與死亡率呈正相關⁷。

五、影像學檢查

疾病早期或輕症患者，胸部 X 光檢查可以是正常的。COVID-19 常見胸部 X 光表現多為雙側、周邊、下肺野分布的肺實質化 (consolidation) 與毛玻璃狀陰影 (ground glass opacities)。一般在症狀產生後的 10 到 12 天，胸部 X 光變化最嚴重。胸部電腦斷層掃描 (computed tomography, CT) 對於病灶偵測的敏感度較 X 光檢查高，主要表現為肺部毛玻璃狀陰影或肺實質化，且多為雙側病灶，主要分布在肺部周邊及下肺葉。胸部電腦斷層用於診斷 COVID-19 的敏感性可高達 97%，但由於 COVID-19 的影像學特徵與其他病毒性肺炎類似，故其特異性低 (25%)¹³。COVID-19 的影像學特徵與其他病毒性肺炎相比，包含：較多的毛玻璃狀陰影 (91% vs. 68%)、周邊分布 (80% vs. 57%)、血管壁增厚 (59% vs. 22%)、網狀陰影 (56% vs. 22%)，但較少的空氣支氣管影像 (air bronchogram, 14% vs. 23%)、肋膜增厚 (15% vs. 33%)、肋膜積液 (4% vs. 39%) 與淋巴結病變

(2.7% vs. 10%)¹⁴。由於特異性低，不建議常規使用胸部電腦斷層來診斷 COVID-19。

六、診斷

診斷 COVID-19 的方法，目前是以反轉錄聚合酶連鎖反應 (reverse-transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 來偵測 SARS-CoV-2 的 RNA。臨床檢體，如：鼻咽或咽喉擦拭液、痰液或下呼吸道抽取液，以 RT-PCR 檢測 SARS-CoV-2 呈陽性，則可確診為 COVID-19。然而檢測陰性並不能完全排除 COVID-19 的可能，偽陰性 (false negative) 的原因可能與病毒量及檢體取得是否適當有關。若臨床症狀與流行病學條件符合 COVID-19，但初次 RT-PCR 檢測陰性，應考慮重複檢測。下呼吸道的檢體，如痰液，病毒量可能比上呼吸道檢體高，檢測陽性的機會也較高¹⁵。病患若有肺炎表現，若初次檢測陰性，應盡可能取得下呼吸道的檢體做檢測。血清學檢測可偵測血液中的 SARS-CoV-2 抗體，用於判讀過去是否曾感染過 SARS-CoV-2。抗體的產生需數日至數週的時間，在發病初期可能無法偵測到抗體，因此血清學檢測不適用於 COVID-19 急性期診斷。血清學檢測目前仍有其局限性，不同的血清學檢測方式其敏感性與特異性也不同，且存在偽陽性的可能，需謹慎判讀。若能以血清學檢測方式，做大規模的篩檢，則可了解整體族群染病的比率與無症狀感染者的比率，對於後續防疫政策的制定有莫大幫助。至於有抗體是否代表有保護力，目前仍無定論。SARS-CoV-2 的快速抗原檢測 (rapid antigen test) 目前正在發展中。快速抗原檢測的優點在於快速診斷且不需要複雜的儀器或是專業人員的操作，缺點是敏感性較 RT-PCR 檢測為差，易有偽陰性的問題。為了安全起見，COVID-19 不建議以病毒培養的方式診斷。

綜合以上描述，臨床上若有發燒、呼吸道症狀、嗅覺味覺異常、不明原因腹瀉、或不明原因肺炎，應詳細詢問旅遊史、接觸史、職業以及周遭家人同事等是否有群聚。若懷疑 COVID-19，應以 RT-PCR 來檢測是否有 SARS-CoV-2 感染。

結語

相對於全球大流行，台灣這次在 COVID-19 的防疫成績有目共睹。截至 2020 年 6 月 30 日，台灣共 447 例確診，分別為 356 例境外移入，55 例本土病例及 36 例敦睦艦隊，7 例死亡，且連續 79 天無本土病例。雖然國內疫情趨緩，但目前尚無疫苗可預防 SARS-CoV-2 感染，且國外確診病例仍不斷累積，防疫工作仍不能鬆懈。本篇文章介紹 COVID-19 的流行病學、臨床表現及診斷，藉由對此疾病的認識與了解，落實防疫措施阻斷其傳播途徑，並對於疑似的患者，能及早診斷，避免社區傳播及院內感染。

參考文獻

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
2. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382: 1564-7.
3. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med* 2020; 172: 577-82.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-1720.
5. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: 672-5.
6. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, et al. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA Intern Med*. Published online May 1, 2020.
7. 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; 323:1061-9.
8. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong Cohort and systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. Published online Apr 3, 2020.
9. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA* 2020; 323: 2089-90.
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239-42.
11. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323:1775-6.
12. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382: 2372-4.
13. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology* 2020; 296(2): E32-E40. doi: 10.1148/radiol.
14. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology* 2020; 296(2): 200823. DOI: 10.1148/radiol.
15. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020; 323: 1843-4.

Epidemiology, Clinical Features and Diagnosis of Coronavirus Disease 2019

Pao-Shan Wang, Shian-Chin Ko, and Kuo-Chen Cheng

Division of Chest Medicine, Department of Internal Medicine, Chi Mei Medical Center

In December, 2019, a cluster of pneumonia cases of unknown cause emerged in Wuhan, Hubei, China, with clinical presentations resembling viral pneumonia. Genetic sequencing analysis indicated a novel coronavirus. With the spread of the epidemic, such cases have also been found in other parts of China and other countries. The World Health Organization designated the disease COVID-19, which stands for coronavirus disease 2019. The virus that causes COVID-19 is designated severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Transmission of SARS-CoV-2 is thought to occur via respiratory droplets and close contact. The incubation period for COVID-19 is thought to be within 14 days after exposure, mostly four to five days. Patients might be more infectious in the earlier stage of infection. Clinical manifestations include fever, respiratory tract symptoms, diarrhea, and smell or taste disorders. The diagnosis of COVID-19 is made by detection of SARS-CoV-2 RNA by reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). (J Intern Med Taiwan 2020; 31: 234-238)