

COVID-19 在不同年齡層的觀察 Part 1

COVID-19 的臨床特性及病程

從各地經驗一窺堂奧



社交距離聽起來像是求人們停止互動，但事實反而相反，此時我們更應團結一心，增加心靈的交流，真正該保持的是物理距離。——美國史丹佛大學社會學教授、社會學家兼作家（Jeremy Freese）

| 蔡孟耘醫師

中山醫學大學醫學系畢業
高雄長庚醫院內科部住院醫師
高雄長庚醫院胸腔暨重症醫學科研修醫師

| 李禎祥醫師

中國醫學大學醫學系畢業
長庚大學臨床醫學研究所碩士
高雄長庚醫院內科部副部長
高雄長庚醫院感染醫學科教授

2019年底，中國武漢市出現一傳染快速且廣泛的新興疾病，也就是至今仍然令人聞之喪膽的2019新型冠狀病毒疾病 (COVID-19)。自中國出現病例開始，我國便開始一系列的防疫措施，務求與此疾病決戰於境外。2020年01月21日，我國出現第一例確診病例，而隨著疾病的傳播，世界各國陸續淪陷，2020年3月11日，世界衛生組織 (W. H. O.) 宣布COVID-19為全球大流行 (Pandemic) 的疾病¹，自此，全球才一齊行動起來，共同抗疫。由於COVID-19是新興傳染病，在疫情爆發初期，國際上對於疾病的病程及臨床表現欠缺證據力夠強的統合性文獻以供臨床醫師參考，因此一線人員在判斷時，除了藉由中央疫情指揮中心提供的通報標準 (表一)，也必須對於COVID-19病例可能會有的臨床表現有所認識，才能及時正確的診斷並防堵疾病的擴散。病患確診後的病程也是一個重要的課題，臨床醫師必須對於病人接下來可能會有的變化有足夠的認知，包含症狀的變化、可能出現的併發症、需要追蹤的檢驗檢查、病患可能會需要使用到的藥物及器械、後續面對各種狀況需要建立的標準作業流程、團隊成員的納入及準備……等，如此在病情的解釋、藥物的使用以及檢驗檢查的安排和緊急狀況

嚴重特殊傳染性肺炎通報定義 109.04.16 (表一)

臨床條件 (一)發燒($\geq 38^{\circ}\text{C}$)或有呼吸道症狀。 (二)嗅、味覺異常或不明原因之腹瀉。 (三)醫師高度懷疑之社區型肺炎。	通報定義 具有下列任一條件： 1. 符合臨床條件(一)及流行病學條件任一項。 2. 符合臨床條件(二)及流行病學條件(一)或(二)。 3. 符合臨床條件(三)。 4. 符合檢驗條件。
流行病學條件 發病前 14 日內： (一)有國外旅遊史或居住史、或曾接觸來自國外有發燒或呼吸道症狀人士。 (二)曾經與出現症狀的極可能病例或確定病例有密切接觸，包括在無適當防護下提供照護、相處、或有呼吸道分泌物、體液之直接接觸。 (三)有群聚現象。	
檢驗條件 (一)臨床檢體(如鼻咽或咽喉拭液、痰液或下呼吸道抽取液等)分離並鑑定出新型冠狀病毒。 (二)臨床檢體新型冠狀病毒分子生物學核酸檢測陽性。	

資料來源:衛生福利部疾病管制署

的應對上才能游刃有餘。尤其病患若進入呼吸衰竭或其他重症的情況，不論是氣管內管的建立、中央靜脈導管的建立、急救藥物的給予以及加護病房的重症照護，若對可能的病程不了解而導致沒有事先進行足夠的演練及籌備，在緊急情況發生的情況下不僅可能造成病人的安全受到影響，更有可能使照護團隊置身於受感染的風險中。因此團隊領導者及每一份子對於感染者可能的症狀及病程都應有全盤的了解及準備，使團隊成員面對任何情況時，都能在確保自身安全的大前提下，及時給予病人最適合的治療，而不至於延誤治療或是對於病人造成傷害。

大多數COVID-19的感染者在疾病的初期以非特異性的症狀為表現，包含但不限於發燒(體溫 $>38^{\circ}\text{C}$)、乾咳、呼吸短促、胸部疼痛、全身無力或全身痠痛，而根據統計，在中國武漢市的病人中，超過一半的病人都有發燒及乾咳的情形²。而頭痛、頭暈、腹痛、腹瀉、嗅覺改變、噁心及嘔吐雖然並非所有罹病者都會產生這些症狀，但在臨床上也非少數(表二)。中國武漢市的病人在影像學檢查上，則有75%產生雙側肺炎。其餘上呼吸道症狀的表現，如喉嚨疼痛、流鼻水或打噴嚏等，也常與其他主要症狀合併發生，但須注意的是，以這些上呼吸道症狀為主要症狀的病人，數量比先前的嚴重急性呼吸道疾病症候群(SARS)或是中東呼吸症候群冠狀病毒感染症(MERS)都少，或許可以解釋為SARS-CoV-2相較於先前兩種造成流行的冠狀病毒感染，較容易侵犯下呼吸道。

(表二) COVID-19臨床常見症狀

相關研究	Chen et al.	Huang et al.	Chung et al.
病人數量	90	41	21
平均年齡	55.5	49	51
發燒	83%	98%	67%
咳嗽	81%	76%	43%
呼吸喘	31%	55%	—
肌肉疼痛	11%	44%	3%
咳血	—	5%	—
痰	—	28%	—
意識變化	9%	—	—
喉嚨痛	5%	—	—
流鼻水	4%	—	—
胸痛	2%	—	—
腹瀉	2%	1%	—

參考資料來源: H.Harapan et al./Journal of Infection and Public Health 13 (2020) 667–673

我國病人確診後都會住院接受隔離照顧，多數病人入院後以輕症為主要表現，甚至無症狀感染者也有人在。關於確診個案的病程，國際期刊在這個幾個月多有描述。較早的時候新英格蘭期刊在2020年3月5日曾經刊出一篇美國的病例報告，內容描述美國第一例感染患者的疾病進程，可讓臨床人員對於COVID-19感染者的疾病表現有大略的了解³。根據該文章描述，此病患一開始的疾病表現為輕微症狀，包含咳嗽、發燒以及全身無力；腸胃道的症狀包含噁心、嘔吐及腹瀉，則在發病後第四天陸續發生。病人在發病後第五天住院，由於COVID-19並無特效藥，以支持性療法為主，體溫在入院後則持續上升，由最低的 37.9°C 到最高溫的 39.4°C ，持續到發病後第十一天體溫才開始緩慢下降，而呼吸道的症狀則持續表現。發病後第九天，病人除了持續的發燒以及呼吸道症狀外，在胸部X光上開始可以觀測到肺炎的發生(雖然於發病第七天的胸部X光並沒有看到任何病灶)，同一時間，病人的血氧濃度也在沒有給予任何氧氣支持的情況下變動到90%以下。肺部的病灶呈現雙側下葉實質化，與非典型肺炎的表現一致。因病況變化，病人開始氧氣支持，並加上經驗性抗生素(發病後第十天)及瑞德西韋(Remdesivir)的恩慈療法(發病後第十一天)，病人的病況在接受治療後持續進步，在接受瑞德西韋治療的一天後，病人已不需氧氣支持也可維持血氧濃度在94%~96%。在後續的幾日之內，病人的症狀陸續消失，最後在發病第十五天的時候出院(圖一)。此病人接受一系列血液及生化的檢查；在發病後第七天及第

(圖一) 美國第一例COVID-19病人病程

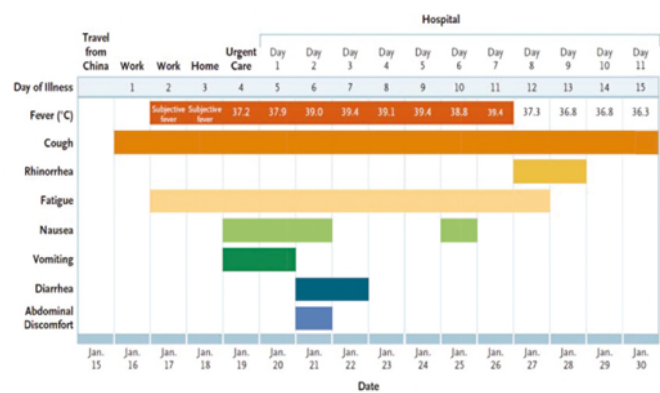


Figure 2. Symptoms and Maximum Body Temperatures According to Day of Illness and Day of Hospitalization, January 16 to January 30, 2020.

圖片來源: N ENGL J MED 382;10 NEJM.ORG MARCH 5, 2020

九天，也就是症狀開始漸趨嚴重的報告顯示，病人的白血球總數、嗜中性球數量及血小板數量都出現下降的情形，但是其他檢驗項目，包含淋巴球數目、肝腎功能、CRP、Procalcitonin等等都在正常的範圍，這些異常的血球數目隨著病人的病況改善而逐漸恢復正常。雖然此病例有接受實驗性的瑞德西韋治療，可能對於嚴重程度以及病程有所影響，但仍提供了一個很好的參考，首先，病人發燒的症狀大約會持續到發病後的第七到第十二日；再來，在病程的第十天左右開始出現可能會危及生命的情形，包括血氧濃度的不穩、呼吸狀況的改變以及非典型肺炎出現的證據，甚至若沒有接受適當的支持則可能會進入呼吸衰竭；反之，若病人在危險期有接受適當的支持性療法，且病人的免疫系統能夠成功抵禦病毒的侵襲，則病況會逐漸改善，整個病程大約可以在兩個星期左右結束。

另一篇美國醫學會雜誌在2020年4月22日刊登的文章，則是系統性的將紐約市的病患的狀況做了整理⁴。在這總共被收錄的5700名病患中，有30.7%的病患以發

(表三) 紐約市住院病人死亡比例

年齡區間(歲)	男性(死亡數/總數)	女性(死亡數/總數)
0-9	0/13	0/13
10-9	0/1	0/7
20-29	3/42 (7.1%)	1/55 (1.8%)
30-39	6/130 (4.6%)	2/81 (2.5%)
40-49	19/233 (8.2%)	33/119 (2.5%)
50-59	40/327 (12.2%)	13/188 (6.9%)
60-69	56/300 (18.7%)	28/233 (12.0%)
70-79	91/254 (35.8%)	54/197 (27.4%)
80-89	94/155 (60.6%)	76/158 (48.1%)
≥90	28/44 (63.6%)	39/84 (46.4%)

資料來源: JAMA May 26, 2020 Volume 323, Number 20

燒作為最初到急診的表現症狀，17.3%的病患出現呼吸急促的狀況(>24/分鐘)，20.4%的病患血氧濃度低於90%，27.8%的病患則需要氧氣支持。實驗室檢查的部分，有60%的病人出現淋巴球降低的狀況，而部分病人則出現肝損傷的情形(58.4%的病人AST>40U/L;39%的病人ALT>60U/L)。在這篇文章的統計中，有14.2%的病人需要接受重症治療、12.2%因呼吸衰竭需要呼吸器支持，總數21%的病人在治療後仍然不幸死亡。接受呼吸器支持的病人死亡率在70%以上，60歲以上的病人甚至可以高達97.2%(表三)。至於慢性病患者，統計發現患有糖尿病的病人比未患有糖尿病的病人更容易需要呼吸器支持或加護病房的照護，有高血壓的病患則沒有發現擁有比沒有高血壓的病患更多的重症機率。因此由這篇文章可以發現，雖然大部分的病人皆以輕症表現，但若進展成重症的病人，預後不容樂觀。尤其若病人有糖尿病或高血壓等慢性疾病的問題，則更需謹慎以待。另外系統性的問題，臨床醫師則需要對肝臟或腎臟的損傷有所注意，若病人需要追蹤實驗室檢查時，務必確定肝臟及腎臟相關的指數有被檢查到。

Age group (yrs)	Males		Females		Total	
	No. (%)	Cumulative incidence ^a	No. (%)	Cumulative incidence ^a	No. (%)	Cumulative incidence ^a
0-9	10,743 (1.7)	52.5	9,715 (1.4)	49.7	20,458 (1.5)	51.1
10-19	24,302 (3.8)	113.4	24,943 (3.7)	121.4	49,245 (3.7)	117.3
20-29	85,913 (13.3)	370.0	96,556 (14.3)	434.6	182,469 (13.8)	401.6
30-39	108,319 (16.8)	492.8	106,530 (15.8)	490.5	214,849 (16.3)	491.6
40-49	109,745 (17.0)	547.0	109,394 (16.2)	536.2	219,139 (16.6)	541.6
50-59	119,152 (18.4)	568.8	116,622 (17.3)	533.0	235,774 (17.9)	550.5
60-69	93,596 (14.5)	526.9	85,411 (12.7)	434.6	179,007 (13.6)	478.4
70-79	53,194 (8.2)	513.7	52,058 (7.7)	422.7	105,252 (8.0)	464.2
≥80	41,394 (6.4)	842.0	72,901 (10.8)	940.0	114,295 (8.7)	902.0
All ages	646,358 (100.0)	401.1	674,130 (100.0)	406.0	1,320,488 (100.0)	403.6

(圖二) 美國罹病率統計(按性別及年齡層)

症狀	人數
發燒	7 (78%)
咳嗽	5 (56%)
喉嚨痛	4 (44%)
肌肉痠痛	2 (22%)
鼻塞	2 (22%)
頭痛	1 (11%)

(表五) 高雄長庚確診個案初始症狀

美國的疾病管制中心 (Centers for Disease Control and Prevention) 在六月中時提出的全美高達132萬確診病人的統計資料也與紐約市的結果相呼應⁵，值得注意的是，從數據中可發現19歲以下的每十萬人發生機率較低(圖二)。21.8%的人有潛在疾病，其中最常見前三位分別是心血管疾病(32.2%)，糖尿病(30.2%)和慢性肺病(17.5%)。有發燒，咳嗽和呼吸急促任何一個症狀的比例為69.7%，最常見症狀為咳嗽(50.3%)和發燒(43.1%)，其餘的症狀則包含肌肉痠痛(36.1%)，頭痛(34.4%)，呼吸急促(28.5%)，喉嚨痛(20.0%)，腹瀉(19.3%)，噁心或嘔吐(11.5%)，嗅味覺改變(8.3%)，腹痛(7.6%)以及流鼻水(6.1%)(表四)。目前全美132萬確診病人，其中14%需要住院，2.3%需要加護病房照護。死亡人數總共71116人，總致死率為5.4%。有潛在疾病者相比於沒有者，有六倍的機率住院，十二倍高的機率死亡。這份大數據的調查讓我們更能夠了解到面臨大爆發的時候會有怎麼樣的結果。

另一個受到世界矚目的議題是COVID-19患者可能出現的激素風暴(Cytokine storm)，現今的報告顯示，重症患者體內的IL-6, IL-10, IL-2 and interferon-gamma (IFN γ) 皆有上升的情形⁵。激素風暴是身體免疫系統對於感染、藥物或其他因子產生的激烈反應，以病毒性肺炎的病人舉例，短時間內大量上升的免疫激素會使血管通透性增加，進而造成體液以及發炎細胞穿透血管壁塞滿整個肺泡空間，使得病人進入呼吸衰竭的狀況。而在所有可能造成激素風暴的激素當中，目前被看重的是IL-6，一種被認為在激素風暴中扮演要角的激素。在COVID-19的感染者當中，現今的研究認為激素風暴的發生與病人的症狀表現有所關聯，當病人持續高燒、呼吸逐漸費力、肺部浸潤增加的時候就必須考慮是否發生激素風暴，若沒有適時的介入並中斷激素風暴的發生，則病人很有可能就此面臨生命危險的狀態。現今對於激素風暴的發生和治療都尚未有定論，類固醇或單株抗體tocilizumab都有相關的研究，但目前沒有研究能夠斷言或強烈建議常規使用類固醇或是單株抗體來處理激素風暴。

本院(高雄長庚紀念醫院)在此段疫情期間共計收住九名境外移入病例，其中一名為重症，最終九名皆平安出院。這九位病人在最初入院時的表現都以輕症為主(表五)，輕症病患大部分為青壯年且沒有被診斷過慢性疾病，重症病患則為中年，有糖尿病、腦梗塞及高血壓的病史。隨著住院後接受治療，大部分病人皆於發病後七到十天內進入無症狀的狀態。唯一重症病患則是在發病後的第八天左右急速惡化，最終進入呼吸衰竭的狀態並使用呼吸器支持，轉入加護病房接受治療；在接受加護重症治療時，病況在最初一週(發病後兩週)雖逐漸改善，但在進入第二週(發病後三週)時，產生高燒不退且發炎指數皆上升的狀況，在各種感染相關檢驗檢查及治療都沒有結果，且IL6上升的情況下，判定為產生激素風暴並使用類固醇治療，病人的狀況才逐漸趨於穩定，在插管後的第三週結束時成功拔管。回顧這九位病人，入院時的病症主要以發燒、咳嗽為主，在出院前則共有三名病人出現嗅覺及味覺異常的情形；重症的患者相對有較多的慢性疾病。這些臨床的表現，無論在病程或症狀的表現上，都大致能與前面所提及的文獻及統計有互相印證之處。

症 狀	發燒或咳嗽或呼吸急促	比 例	69.7%
	咳嗽		50.3%
	發燒		43.1%
	肌肉痠痛		36.1%
	頭痛		34.4%
	呼吸急促		28.5%
	喉嚨痛		20%
	腹瀉		19.3%
	噁心或嘔吐		11.5%
	嗅味覺改變		8.3%
	腹痛		7.6%
	流鼻水		6.1%

(表四) 全美確診個案症狀統計

圖片及資料來源:

E.Stokes et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22 - May 30, 2020, US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention, MMWR/June 19, 2020/Vol. 69/No. 24

綜合以上所述，COVID-19的病人在剛發病時的表現通常以發燒及下呼吸道症狀(如咳嗽)為主，雖然台灣並不是此波大流行的區域，而對於每個有類似症狀來求診且雖沒有旅遊、接觸史的病人還是應該先排除常見的感染或原因，但是若面臨到病人的症狀無法以其他疾病來解釋，或是治療效果不如理想的狀況，還是必須要考慮COVID-19診斷的存在，甚至病人若合併腸胃道或嗅覺改變的症狀就必須更加謹慎。而在收治確診病患後，可以根據目前世界各地的報告以及病人本身的疾病情況，推估病人是否有機會成為重症的患者，尤其原本有心血管或糖尿病等慢性疾病患者需要更加注意。而病人若狀況漸趨嚴重，則較有可能發生在症狀開始後的一個星期左右，若病人在發病後兩星期仍然持續穩定的狀態，則進入重症的機率較低。在治療期間務必注意追蹤病人的肝腎臟損傷狀況，也應適時地發現病人是否產生激素風暴，再視情況進行免疫調控治療。

隨著我國疫情逐漸減緩，第一線的人員能夠逐漸放下心中的擔憂，但我們仍應隨時保持警覺，對於COVID-19疾病的表現及病程要有一定程度的了解，若不幸疫情再次爆發，才能夠從容的應對，並在風暴中還有餘力保全自己和團隊的安全。

參考文獻

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports-81. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/> (accessed April 12, 2020)
2. H. Harapan et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review, *Journal of Infection and Public Health*, 2020
3. M. Holshue et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States, *The new England journal of medicine*. 2020
4. S. Richardson et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area, *The Journal of the American Medical Association*, 2020
5. E. Stokes et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020, *US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention, MMWR / June 19, 2020 / Vol. 69 / No. 24*
6. C. Zhang et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020



| 蔡孟耘醫師

中山醫學大學醫學系畢業
高雄長庚醫院內科部住院醫師
高雄長庚醫院胸腔暨重症醫學科研修醫師



| 李禎祥醫師

中國醫學大學醫學系畢業
長庚大學臨床醫學研究所碩士
高雄長庚醫院內科部副部長
高雄長庚醫院感染醫學科教授