



Mild or Moderate Covid-19

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CLINICAL PRACTICE

臺北市立聯合醫院教研部
李俊秀教學主治醫師
教學主治醫師群
邱婷芳主任
璩大成副總院長

Caren G. Solomon, M.D., M.P.H., *Editor*

Mild or Moderate Covid-19

本篇“Clinical Practice”重要結果

1. 評估病人是否有發展成重度新冠肺炎的危險因子
- 年紀大、慢性肺病、心血管疾病、糖尿病、肥胖
2. SARS-CoV-2 主要靠飛沫造成感染，且病人在症狀開始前1-3天就可能有傳染力。
3. 症狀開始前後，病人在鼻咽部有高的病毒量，然後持續約一週，越嚴重的病人，病毒排出體外所需的時間越長。
4. 潛伏期中位數約4-5天。症狀可能包括發燒、咳嗽、喉嚨痛、倦怠、肌肉疼痛、厭食、噁心、腹瀉、嗅覺(anosmia)與味覺(ageusia)消失等

Caren G. Solomon, M.D., M.P.H., *Editor*

Mild or Moderate Covid-19

本篇“Clinical Practice”重要結果

5. 住院病人實驗室檢查可能呈現**淋巴球低下** (lymphopenia)、**D-dimer上升**、**LDH上升**、**CRP上升**及**ferritin上升**。
6. 典型胸部X光影像學呈現**毛玻璃狀不透明陰影** (ground-glass opacifications)或是**實質變化** (consolidation)。
7. 診斷通常**靠PCR來偵測**是否有SARS-CoV-2，症狀發生後，對於**鼻咽拭子的PCR檢測敏感度是高的**。
8. 如果病人疑似感染Covid-19，但鼻咽拭子為陰性，**重複檢測是需要的**，尤其在社區傳播發生的地區。
9. 根據中國公布的資料，Covid-19病人有**81%屬於輕中度**，**14%屬於重度**，**5%屬於危急程度**。

Caren G. Solomon, M.D., M.P.H., *Editor*

Mild or Moderate Covid-19

本篇“Clinical Practice”重要結果

10. 僅有輕度症狀或症候的病人通常不需要進一步的檢查。且輕症病人通常可在家接受支持性照護。
11. 具有危險因子有可能發展成重症的病人，持續性的追蹤與積極地進行進一步檢查是必要的。
12. 中重度症狀須住院觀察，視需要給予經驗性抗流感病毒或抗生素藥物，檢驗必須包括全血檢驗(CBC)以及14項生化全項檢查(Comprehensive Metabolic Panel)，尤其是藥物可能會影響QT interval時，心電圖檢查也是必要的，以及安排胸部X光。
13. 目前沒有實證有效治療藥物，臨床試驗正在進行中。

Caren G. Solomon, M.D., M.P.H., *Editor*

Mild or Moderate Covid-19

本篇“Clinical Practice”重要結果

14. 常規用藥，例如ACEI、ARB、吸入或口服類固醇不建議停藥。
15. 醫療工作者在執行臨床業務時，要確保得到足夠的保護。
16. 面對沒有穩定居所或是群居生活的民眾(宿舍、監獄、拘留室、看守所、長照機構或行為健康設施等)，因為沒有辦法保持適當距離，因此注意積極預防及控制傳染策略是必要的。

案例故事

73歲獨居男性，過去有高血壓(使用藥物: Losartan)、慢性阻塞性肺病(使用藥物: 吸入性類固醇)病史，最近因為發燒(最高溫: 38.3oC)及過去兩天乾咳就醫，且自覺呼吸短促越來越嚴重。

- 臨床上要如何評估?
- 如果他罹患新冠病毒感染，要如何治療?

先講結論

- 案例中病人屬於併發症的高危險族群。因為呼吸短促，以及具有發展成嚴重疾病的危險因子，因此建議為他進行鼻咽拭子的SARS-CoV-2的PCR檢測以及胸部X光。
- 建議這位病人在運送路途時要戴口罩，抵達醫療機構後應該換戴上醫用口罩，並且被適當的送到檢查室進行檢查後住院觀察。
- 高血壓用藥(ARB)及吸入性類固醇仍建議續用，因為目前沒有良好的證據顯示治療Covid-19的方式，因此會建議病人加入臨床試驗。當病人情況好轉可以出院後，仍建議在症狀發生後至少隔離七日、發燒緩解及症狀改善後至少隔離三日，隔離天數端視當地治療指引。

臨床問題

- 冠狀病毒通常造成一般感冒症狀，但是以下兩種乙型冠狀病毒(beta-coronaviruses): SARS-CoV-1以及MERS-CoV可能造成嚴重肺炎、呼吸衰竭與死亡。
- 武漢海鮮市場販售活體動物，2019年底人們因為暴露接觸史而導致SARS-CoV-2(新型冠狀病毒)感染，病毒擴散快速，進而造成全球大流行。
- 本篇將探討Covid-19在輕中症病人的臨床表現與處置、以及預防和控制感染的方法(孕婦、兒童及重症不在本篇討論範圍)。

冠狀病毒

- 冠狀病毒 - RNA病毒，其中甲型(alpha)和乙型(beta)冠狀病毒會傳染給人類。SARS-CoV-2和蝙蝠冠狀病毒以及SARS-CoV-1有關，會造成嚴重急性呼吸道症狀(SARS)。
- SARS-CoV-1 以及 SARS-CoV-2 都是經由 ACE2(Angiotensin-converting-enzyme 2)接受器進入人體細胞。
- SARS-CoV-2 因為具有 RNA-dependent RNA polymerase and proteases，是進行藥物研發的目標。

傳播

- SARS-CoV-2主要靠呼吸道飛沫造成人傳人感染。因為飛沫通常在數公尺之後落下，因此距離兩公尺外感染的機率下降。
- 雖然正常情況下不會經由空氣傳播，但是部分活動仍然須注意，例如唱歌或是執行部分醫療處置(例如插管或噴霧治療)時，SARS-CoV-2可能以氣霧型態存留超過三小時。
- 雖然糞口傳播沒有被證實，但是SARS-CoV-2 RNA可存在於血液及糞便檢體中，除此之外也可能在紙板、塑膠或不銹鋼金屬上數天之久，因此物體表面汙染可能在病毒傳播上佔有一席之地。

傳播

- 限制 SARS-CoV-2 傳播的主要考驗在於：還沒有症狀 (pre-symptomatic people) 的人其實是具有傳染力的。最近研究指出病人在症狀開始前1-3天就可能有傳染力，而且40-50%病人可能都是被沒有症狀 (asymptomatic) 的人，或是還沒有出現症狀 (pre-symptomatic) 的病人所傳染。
- 症狀開始前後，病人在鼻咽部有高的病毒量，然後持續約一週，雖然病毒排除體外的時間長短未知，但越嚴重的病人，病毒排出體外所需的時間越長。

臨床表現 – 症狀

- 接觸到症狀發生的潛伏期中位數約4-5天，有症狀病人中97.5%在感染後11.5天內產生症狀。症狀可能包括發燒、咳嗽、喉嚨痛、倦怠、肌肉疼痛等，有一些病人有腸胃道症狀，例如厭食、噁心、腹瀉等。嗅覺(anosmia)與味覺(ageusia)消失也有被報導。
- 住院病人中，呼吸短促發生在症狀發生後的5-8天(中位數)，同時也代表著疾病的惡化。

臨床表現 – 危險因子

- Covid-19併發症的危險因子包括年紀大於65歲、心血管疾病、慢性肺疾病、高血壓、糖尿病及肥胖。
- 患有腎臟病、免疫低下、癌症及未控制的HIV感染目前還無法確定是否為併發症的危險因子，但是上述這些情況可能和感染後其他呼吸道病原造成的預後差有關，因此也需要特別觀察。

Table 1. Established and Potential Risk Factors for Severe Covid-19.*

Older age (e.g., >65 years)
Chronic lung disease
Cardiovascular disease
Diabetes mellitus
Obesity
Immunocompromise†
End-stage renal disease
Liver disease

* Data are adapted from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Some of these risk factors are established. Others (e.g., immunocompromise or human immunodeficiency virus infection with a CD4 cell count of <200 per microliter or uncontrolled viremia) are conditions that confer an increased risk of complications from infection with other respiratory pathogens, but their effect on coronavirus disease 2019 (Covid-19) is not yet known. Studies indicate that the risk of severe disease increases with age. Male sex is not currently included on the CDC list of risk factors but has been noted in some reports to be associated with severe disease.

† Immunocompromise includes human immunodeficiency virus infection with a CD4 cell count of less than 200 per microliter or uncontrolled viremia, prolonged use of glucocorticoids or other immunomodulating medications, a history of bone marrow or organ transplantation, and a history of smoking.

臨床表現－檢驗檢查發現

- 住院病人實驗室檢查可能呈現淋巴球低下 (lymphopenia)、D-dimer、LDH、CRP及ferritin上升。
- 白血球指數偏高且淋巴球低下、凝血時間(PT)延長、肝功能指數上升、LDH上升、D-Dimer上升、interleukin-6上升、CRP上升以及procalcitonin上升都可能和預後較差有關。
- 典型胸部X光影像學呈現毛玻璃狀不透明陰影 (ground-glass opacifications)或是實質變化(consolidation)。

Covid-19 診斷方式

- Covid-19診斷通常靠PCR來偵測是否有SARS-CoV-2，症狀發生後，對於鼻咽拭子的PCR檢測敏感度是高的，但同時也可能有偽陰性的發生，但目前沒有相關數據。
- 如果病人疑似感染Covid-19，但鼻咽拭子為陰性，重複檢測是需要的，尤其在社區傳播發生的地區。

Covid-19 診斷方式

- Covid-19診斷的檢體採樣取決於特定PCR檢驗的模式，大部分在美國可使用鼻咽部拭子(鼻咽部採檢可看NEJM教學影片)。
- 檢驗單位也逐漸增加檢驗痰液和下呼吸道檢體的可能性，尤其是某些單位可能取得痰液檢體或是插管民眾取得氣管內管檢體會比較容易，另外經由痰液檢驗的敏感度也可能較鼻咽拭子來的高，但引痰過程可能造成霧化(氣溶膠)，所以是相對禁忌。

Covid-19 診斷方式

- 口咽拭子的資料較少，一個研究顯示口咽拭子較鼻咽拭子敏感度低，尤其在疾病後期更是如此。如果鼻咽拭子因為物資短缺而無法進行，則CDC建議用口咽拭子。
- FDA最近也認證一個自我鼻腔採檢方式，可以加速民眾在家自我採檢，並且減少醫療工作人員暴露的方式。

Covid-19 評估與處置

- 評估與處置Covid-19取決於疾病的嚴重度，根據中國公布的初步資料，Covid-19病人有81%屬於輕(mild)中(moderate)度(沒有肺炎或是輕度肺炎)，14%屬於重度，5%屬於危急程度。
- 僅有輕度症狀或症候的病人通常不需要進一步的檢查，如果沒有相關危險因子，有的甚至不需要進行Covid-19檢驗，因為症狀會自行緩解。然而某些一剛開始只有輕微症狀的病人在一週後可能在臨床上會急速惡化，因此具有危險因子有可能發展成重症的病人，持續性的追蹤與積極地進行進一步檢查是必要的。

Covid-19 評估與處置

- 如果一剛開始只有輕症表現的病人出現了新的症狀或是症狀惡化(呼吸急促)，進一步評估是必要的，需進一步評估是否呼吸快、低血氧以及有沒有不正常的肺部理學檢查發現。
- 另外也須考慮其他病原造成疾病惡化，例如季節性流感或其他呼吸道病毒，如果存在其他病原，應該安排肺部影像學檢查。

Covid-19 評估與處置

- 如果一剛開始評估病人屬於中度或重度，住院治療是必要的，中等程度病人可能有呼吸急促，但是血氧濃度在沒有使用氧氣下通常還是能保持在94%以上。
- 重度疾病評估包含: 明顯的呼吸偏快(每分鐘 ≥ 30 次)、低血氧(血氧濃度 $\leq 93\%$ ， $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)、肺部浸潤(24-48小時內 $> 50\%$ 肺部受影響)

Covid-19 檢驗檢查安排

- 住院病人實驗室檢驗必須包括全血檢驗(CBC)以及14項生化全項檢查(Comprehensive Metabolic Panel) [[延伸閱讀](#)]
- 大部分情況，尤其是藥物可能會影響QTc interval時，心電圖檢查也是必要的。
- 胸部X光通常在初期就會使用，有些醫學中心也會使用肺部超音波，美國放射醫學會不建議利用肺部CT作為Covid-19的篩檢或是放射學檢查首選，肺部電腦斷層應該謹慎的使用，或是在住院病人有需要時安排使用。

Covid-19 其他檢驗選擇

- 某些檢驗也會被使用來評估Covid-19病人，例如凝血功能(D-dimer)、相關發炎指數(CRP and ferritin、LDH、CK、procalcitonin)。
- 但這些檢驗的診斷意義與臨床使用模式仍然需要進一步研究。

輕症Covid-19處置

- 只有輕度症狀的病人通常可以在家接受支持性照護，以及根據指引進行相關隔離措施，之後病況逐漸好轉。
- 如果具有[\[表格一\]](#)併發症的相關危險因子，準備氧氣監測儀以自我評估血氧濃度可能有幫助。

中重症Covid-19處置

- 中等或重度Covid-19病人通常在醫院接受觀察。如果臨床上顯示有細菌性肺炎，經驗性抗生素是合理的治療選項，但應該要儘可能儘快結束使用抗生素。
- 如果是在季節性流感好發的季節，經驗性抗流感病毒藥物可以考慮使用，直到可以排除流感或是感染證據明朗後停止。
- 對於Covid-19目前並沒有實證的有效治療方式，應該轉介這些病人進行臨床試驗，尤其是設計良好的隨機分派試驗。

治療 (目前無實證證實有效治療)

- Hydroxychloroquine and Chloroquine with or without Azithromycin
- Lopinavir–Ritonavir
- Remdesivir
- Immunomodulation
- Use of Concomitant Medications in People with Covid-19

Hydroxychloroquine and Chloroquine with or without Azithromycin

- Chloroquine和hydroxychloroquine在體外試驗中，可能可以藉由阻止胞內體運輸(endosomal transport)來產生對抗效果。
- Hydroxychloroquine同時具有抗發炎效果。
- Chloroquine在中國被建議來治療Covid-19，但是目前仍缺乏高品質的研究來證實其療效和安全性。
- 法國小型非隨機試驗: 14位病人使用Hydroxychloroquine後，比起拒絕使用的病人，在第6天有較高的病毒清除率。

Hydroxychloroquine and Chloroquine with or without Azithromycin

- Chloroquine在中國被建議來治療Covid-19，但是目前仍缺乏高品質的研究來證實其療效和安全性。
- 法國小型非隨機試驗：14位病人使用Hydroxychloroquine後，比起拒絕使用的病人，在第6天有較高的病毒清除率，另外同步使用azithromycin的病人有更好的清除效果，但因為排除沒有使用azithromycin的病人，因此可能產生偏差(bias)。
- 其他個案報告也顯示使用Hydroxychloroquine和azithromycin對病毒清除及臨床的幫助，但缺乏合適的對照組是最大的研究限制。

Hydroxychloroquine and Chloroquine with or without Azithromycin

- 小型隨機分派試驗顯示和對照組比較，使用Hydroxychloroquine組在病毒清除沒有明顯差異。
- 另外一個重要結果尚未公佈的小型研究指出，使用Hydroxychloroquine組在病毒清除及臨床效益都有中等程度的改善。
- 但是使用Hydroxychloroquine及azithromycin安全性評估包含QTc延長需要注意，尤其是兩者並用的時候。
- 某研究中病人接受高劑量的Chloroquine治療，最後因為高死亡率的趨勢而被終止。

Hydroxychloroquine and Chloroquine with or without Azithromycin

- 使用Hydroxychloroquine with or without Azithromycin的治療方式需要更嚴謹的臨床試驗，FDA雖然發給因Covid-19住院的病人Hydroxychloroquine/Chloroquine緊急使用許可，但不代表FDA同意這項適應症。
- 建議需要更嚴謹的隨機臨床試驗來證實Hydroxychloroquine/Chloroquine其療效。

Lopinavir–Ritonavir

- Lopinavir–Ritonavir是一種HIV-1 protease inhibitor，近期被提出可以用來治療Covid-19的感染，但是正確用來抑制SARS-Cov-2 protease的藥物劑量濃度目前未知。
- 在一個開放性隨機分派試驗中，199位住院病人，增加Lopinavir–Ritonavir的組別與標準治療組比起來並沒有明顯進步。
- 目前專家學者不建議臨床上使用lopinavir–ritonavir或是其他HIV-1 protease inhibitor來治療Covid-19。
- HIV-1感染的病人也不建議改變原來的抗病毒治療藥物。

Remdesivir

- Remdesivir是一種RNA-dependent RNA polymerase，研究顯示在體外可以對抗SARS-CoV-2，動物試驗也可以對抗其他冠狀病毒。
- 在一個沒有對照組的研究中顯示，嚴重Covid-19感染的病人使用Remdesivir後，大部分病人可以減少氧氣的使用。
- 目前已有隨機分派phase 3研究正在進行中。

Immunomodulation

- Covid-19感染後因為過度發炎反應可能造成嚴重的後果，因此免疫調節治療方式(例如類固醇、康復者血漿以及抗細胞激素療法(glucocorticoids, convalescent plasma, and anticytokine therapy))目前在嚴重病人有進行相關研究。

Use of Concomitant Medications in People with Covid-19 – ACEI/ARB

- 因為Covid-19經由ACE2接受器進入人體細胞中，而且使用ACEI或者ARB會增加ACE2 level，是否同時增加感染SARS-CoV-2或疾病嚴重度的風險目前是一個議題。
- 然而，目前沒有足夠資料與證據證實上述議題，因此目前因為高血壓或心臟衰竭正在使用ACEI或ARB的病人，即使罹患Covid-19，也不建議停藥。

Use of Concomitant Medications in People with Covid-19 – anti-inflammatory drugs

- 某些報導建議NSAID可能有效果，但目前沒有實證顯示有效。
- 類固醇使用在Covid-19肺炎上，不建議使用，但如果因為其他原因正在使用吸入或口服類固醇的則不建議停止。

Infection Control and Prevention

- 醫療工作者在執行臨床業務時，要確保得到足夠的保護。
 - 如果可以就使用遠距醫療
 - 減少與被感染者的醫療工作者接觸數量
 - 提供乾淨的醫療工作場域

Table 2. SARS-CoV-2 Transmission According to Stage of Infection.

Stage of Infection*	RNA Detectable in Respiratory Samples, Blood, and Feces	Viable Virus Detectable in Respiratory Samples	Transmission Can Occur	Mechanism of Transmission†						腸胃道	Minimum Recommended Level of Precautions
	呼吸道檢體、血液、糞便是否可以檢測出RNA	呼吸道檢體是否可以檢測出病毒	是否可能傳播	飛沫 Droplet	氣霧 Natural Aerosol	Aerosol-Generating Procedure	直接接觸 Direct Contact	非直接接觸 Indirect Contact		Enteric Route	
Presymptomatic‡ 症狀出現前	Yes	Yes	Yes§	Yes	Suspected	Suspected	Suspected	Suspected	Unknown	Unknown	Eye protection (goggles or face shield) Protection from droplet and contact transmission during routine care Protection from airborne and contact transmission during aerosol-generating procedure
Symptomatic 出現症狀時	Yes	Yes	Yes	Yes	Suspected	Yes	Strongly suspected	Strongly suspected	Unknown	Unknown	Eye protection (goggles or face shield) Protection from droplet and contact transmission during routine care Protection from airborne and contact transmission during aerosol-generating procedure
Postsymptomatic 症狀出現後	Yes for limited time, occasionally prolonged	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	None

* The incubation period of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), from exposure to symptom onset, ranges from 2 to 14 days. The infectious dose is unknown. The possibility that people who remain asymptomatic throughout infection can transmit the virus remains a topic of debate. The presymptomatic stage occurs 1 to 3 days (or possibly longer) before symptom onset. The postsymptomatic stage occurs a minimum of 7 days after symptom onset and at least 3 days after the resolution of fever and improvement in respiratory symptoms.

† In transmission by droplet, large ($\geq 5 \mu\text{m}$) respiratory particles that are released by coughing, sneezing, or speaking land on surfaces or mucosal membranes. In transmission by natural aerosol, small ($< 5 \mu\text{m}$) respiratory particles that are generated by human activities (e.g., singing) are inhaled; this does not necessarily indicate long-distance airborne transmission. In transmission by an aerosol-generating procedure, small respiratory particles that are generated by clinical procedures (e.g., intubation, extubation, use of nebulizers, or bronchoalveolar lavage) are inhaled; this does not necessarily indicate long-distance airborne transmission. In transmission by direct contact, the virus is transferred by body-surface contact. In transmission by indirect contact, the virus is transferred from a contaminated surface to a mucosal surface (e.g., eyes, nose, or mouth). In enteric transmission, the virus is transferred by the fecal–oral route; SARS-CoV-2 RNA has been detected in stool but fecal–oral spread has not been documented.

‡ Testing of patients without symptoms may be performed for preoperative screening, during pregnancy at the time of delivery, when they are unable to provide a medical or exposure history, when they live in a high-risk setting (e.g., congregate settings, including long-term care facilities), or during community surveillance activities.

§ This information is based on case reports or case series.

Infection Control and Prevention

- PPE個人防護裝備至少應包括
 - Isolation gown (隔離衣)
 - Gloves (手套)
 - Face mask (口罩)
 - Eye protection (goggles or a face shield) (護目鏡或面罩)

Infection Control and Prevention

- 雖然和其他國家以及WHO建議的一樣，當醫療人員常規照顧Covid-19病人時採取防護飛沫傳染的措施和裝備(其中包括醫用口罩)，但CDC更傾向在醫療資源充足時，使用N95、呼吸防護系統或是動力過濾式呼吸防護系統。
- 在執行容易產生氣霧處置時，CDC和WHO建議利用隔離病房，但是沒有辦法提供這些進階裝備時，盡量避免使用噴霧治療或執行產生氣霧的醫療處置。

Infection Control and Prevention

- 最近研究指出病毒傳播發生在症狀產生之前，可以支持全球執行的病人首次接觸時採取的飛沫防護措施。
- 面對沒有穩定居所或是群居生活的民眾(宿舍、監獄、拘留室、看守所、長照機構或行為健康設施等)，因為沒有辦法保持適當距離，因此採取積極預防及控制傳染策略是必要的。

Areas of Uncertainty

- Covid-19傳播及治療方式還有許多未知領域。
- 無症狀或症狀發生前發生在社區或是院內的病毒傳播仍然未知。
- 許多治療方式目前也還在臨床研究進行。
- 疫苗研發正在進行中。
- 痊癒後是否具有完整免疫力，以及免疫力可以維持多久，血清檢查是否可以當作醫療工作者是和回到工作崗位，目前也都在未知領域。

Guidelines in a Rapidly Changing Pandemic

- 目前已有許多治療準則(See supplementary appendix)

Conclusions and Recommendations

- 回到案例故事：案例中病人屬於併發症的高危險族群。因為呼吸短促，以及具有發展成嚴重疾病的危險因子，因此建議為他進行鼻咽拭子的SARS-CoV-2的PCR檢測以及胸部X光。
- 建議這位病人在運送路途時要戴口罩，抵達醫療機構後應該換戴上醫用口罩，並且被適當的送到檢查室進行檢查後住院觀察。高血壓用藥(ARB)及吸入性類固醇仍建議續用，因為目前沒有良好的證據顯示治療Covid-19的方式，因此會建議病人加入臨床試驗。
- 當病人情況好轉可以出院後，仍建議在症狀發生後至少隔離七日、發燒緩解及症狀改善後至少隔離三日，隔離天數端視當地治療指引。

延伸閱讀 (CMP)

- 基礎代謝檢查(Basic Metabolic Panel, BMP)

八項檢查:

四項電解質：鈉、鉀、氯、碳酸氫鹽、兩項腎功能的血尿素氮+肌酐、加上血糖和鈣

- 生化全項檢查(Comprehensive Metabolic Panel, CMP)

十四項檢查

BMP八項 + Albumin、Total protein、Alk-P、ALT、AST、Bilirubin