

# 以南韓爆發群突發事件認識 中東呼吸症候群冠狀病毒感染症

陳怡君 劉建衛

高雄長庚紀念醫院 感染醫學科 感染管制組

世界衛生組織 (WHO) 自 2012 年 9 月公布全球第一例中東呼吸症候群冠狀病毒感染症病例，已在沙烏地阿拉伯及其臨近國家陸續發現確診病例，之後甚至傳至歐洲數個國家及美國，它被認定將形成一嚴重的公衛威脅，因為每年皆有來自 184 個國家超過百萬的回教徒到沙烏地阿拉伯參加麥加朝聖活動。所幸，2013 及 2014 年皆未有個案因朝聖之旅而得到感染。南韓卻於 2015 年 5 月起發生大規模的群突發事件因而引起全球關注，疫情延燒了一個多月終漸趨緩和。該國所發生的一連串感染傳播，其防疫漏洞廣被各界討論，台灣亦有與南韓相類似的探病陪病文化及急診壅塞問題，需深深引以為鑒。（**感控雜誌 2015:25:222-229**）

**關鍵詞：** 中東呼吸症候群冠狀病毒感染症、南韓群突發、冠狀病毒

## 前 言

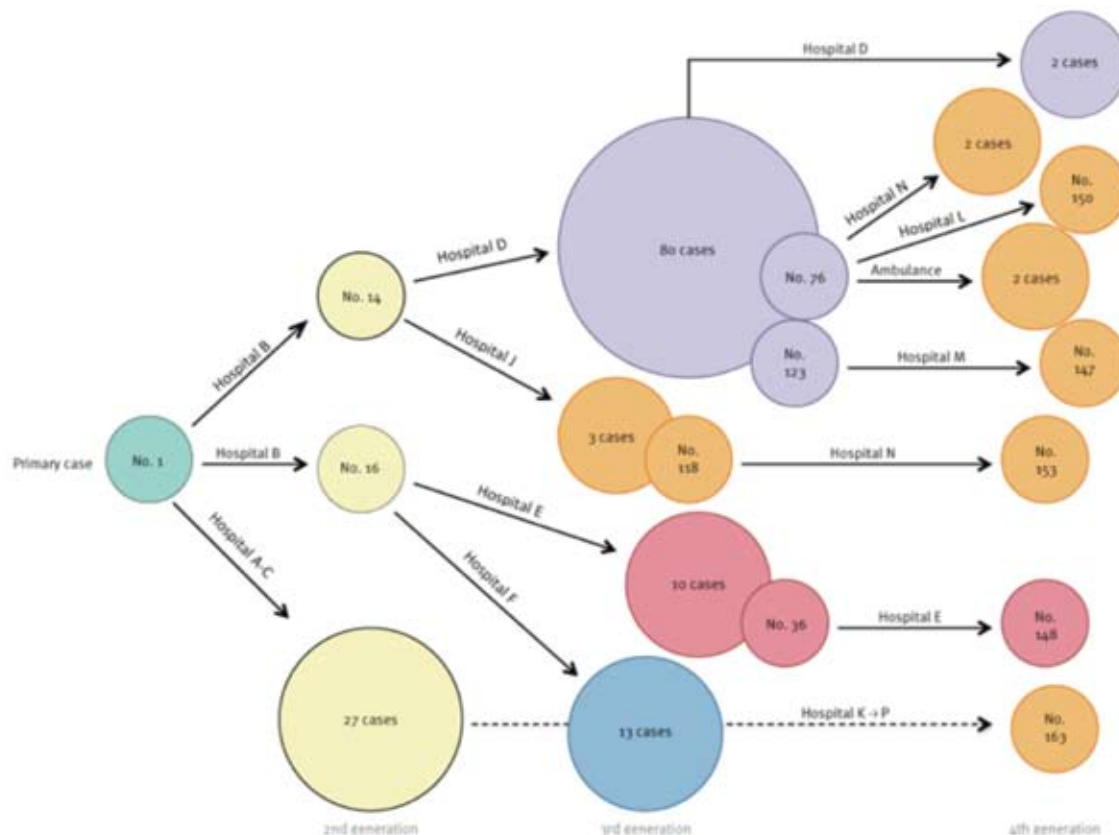
中東呼吸症候群冠狀病毒感染症 (Middle East respiratory syndrome, MERS) 的首例在沙烏地阿拉伯的卡達發現，主要導致急性的嚴重呼吸系統疾病。2012 年 9 月，病毒首次從人類體內分離出來。病毒類似 2003 年間引發大流行的嚴重急性呼吸道症候群的冠狀病毒 (SARS-CoV)。

從 2014 年於沙烏地阿拉伯卡達爆發 MERS 群突發事件，曾造成多名醫護人員感染，可知該病毒具次級人傳人能力，特別易發生於醫療照護機構中 [1-3]。2015 年 5 月該病毒被帶入南韓，共造成該國經歷了四波的感染傳播 (圖一) [4]，究其原因乃在於未及時對初級病患 (primary patient) 做診斷及隔離，導致這些病患在被確診前又至多家醫療院所就診，擴大疫情傳

民國 104 年 6 月 15 日受理  
民國 104 年 8 月 31 日接受刊載

通訊作者：劉建衛  
通訊地址：833 高雄市鳥松區大埤路 123 號  
連絡電話：(07) 7317123 # 8304

DOI: 10.6526/ICJ.2015.503



圖一 圖示南韓群突發事件中，2015-05-11 至 2015-06-19，超級傳播個案 1, 14, 16 引發四波傳播 (圖示引用自 Euro Surveill. 2015;20(25).)

播，所幸 MERS 社區感染之證據尚嫌不足。

### 南韓首例病患及其引起之群突發事件

指標個案為 68 歲男性，於 2015 年 4 月 18 日至 5 月 3 日曾至巴林洽談農作相關工作，5 月 4 日經卡達返回南韓仁川機場，在中東期間曾到過阿拉伯聯合大公國 (4 月 18 日至 19 日) 及沙烏地阿拉伯 (5 月 1 日至 2

日)。返國後，5 月 11 日開始出現呼吸道症狀，病人於 5 月 11、14、15 日先至位於京畿道平澤市的 A 診所就診，5 月 15 日至 17 日至 B 醫院住院，在此期間病患皆未主動告知有中東旅遊史。自 B 醫院出院當天，病患又至 C 診所就診，同日入住位於首爾的 D 醫院，直到 5 月 20 日才被診斷感染中東呼吸症候群冠狀病毒，當時才開始接受治療及隔離於另一家指定醫療院所[4,5]。此後，確診個案逐日增加，於 6 月 7 日當天新增個案

數最多，一天中增加了 23 名病患，其中的第 14 名確診個案於 5 月 27 日至 29 日在 D 醫院急診接受治療時，又引起了至少 70 起新個案，至少有 893 人可能在此期間暴露了病毒。韓國從 5 月 20 日到 7 月 4 日，累積病例數為 186 例，36 例死亡。該國於 7 月 9 日表示已將 MERS 列入第 4 類法定傳染病，即指國外具有疫情並傳入國內之疾病，除需監測及通報外，應立即公開相關資訊(含醫院及其他可能暴露地點等)。自最後一例病例確診日(7 月 4 日)起算兩個潛伏期(28 天)未有新增病例，南韓終宣布 MERS 疫情結束[6]。

## 致病原

中東呼吸症候群冠狀病毒(MERS-CoV)為具有外套膜之單股正股 RNA 病毒，屬於冠狀病毒科 beta 亞科(beta coronavirus)，與同屬於 beta 亞科的嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒基因結構類似。但 MERS-CoV 與 SARS-CoV 有不同的副蛋白(accessory proteins)，推測可能跟影響第一型干擾素(type 1 interferon)的誘發及傳訊有關，可以說明為何 MERS-CoV 比 SARS-CoV 對干擾素敏感，這將是治療方法研發的一個方向，第一型干擾素皆曾用來治療 MERS-CoV 跟 SARS-CoV 感染的病患[7]。中東呼吸症候群冠狀病毒進入宿主細胞時會附著其受器，

dipeptidyl peptidase (DPP4)。冠狀病毒易變異及重組造成其跨物種傳播之特性，依南韓此次的群突發發展速度，起先令人擔憂是否病毒已發生變異而加強了人傳人的能力，所幸經病毒定序分析尚未發現基因突變。

## 傳播方式

研究顯示駱駝為人類感染該病毒之潛在感染源[8]，動物傳播之病人個案常有單峰駱駝的密切接觸史[9]，包括接觸其呼吸道分泌物，生喝駱駝奶及生吃駱駝肉。雖然遭感染的駱駝通常只出現輕微呼吸道症狀甚至是不明顯症狀。人傳人則是病毒透過呼吸道飛沫顆粒，以及直接或間接接觸到感染者分泌物等方式傳播，病毒亦可以在糞便或尿液中被偵測到。根據南韓此群突發事件的統計其平均潛伏期為 6.7 天，傳播區間(serial interval)為 12.6 天，死亡率為 21% [4]。

## 病毒致病病因、病理、免疫學

MERS-CoV 抗原廣布在第一型及第二型肺泡細胞、纖毛支氣管上皮、終支氣管非纖毛柱狀上皮，及在肺血管內皮細胞裡。感染組織在電子顯微鏡觀察下呈現肺泡上皮被破壞，緊密連結(tight junction)分裂，重症病患常合併腎功能惡化，致病機轉可能是缺氧造成或病毒直接侵

表一 2015 年南韓，與之前爆發 MERS 群聚感染與 2003 年 SARS 之流行病學資料比較

	MERS-南韓 (2015)	MERS-全球 (2012~2013)	SARS-Hong Kong (2003)
平均潛伏期	6.7 天	5.2 天	4.4 天
平均傳染區間	12.6 天	7~12 天	8.4 天
死亡率	21%	21%	17%
平均年齡	55.4 歲 (16~87)	56 歲 (15~94)	43.5 歲 (0~100)
男性比率	61%	77%	44%
醫護人員	18%	31%	23%

表格引用自 Euro Surveill. 2015;20(25).

犯腎臟，因為腎組織富含病毒受器 DPP4。目前對 MERS-CoV 致病機轉的了解仍多來自於動物的研究，病毒是否會侵犯人體肺及腎以外之器官仍不清楚[7]。MERS-CoV 存活病患的免疫保護機轉目前所知有限。冠狀病毒感染病人的免疫反應涉及先天 (innate) 協同後天 (adaptive) 免疫反應。MERS-CoV 造成免疫失調，減弱先天免疫反應併延遲引發促發炎因子 (pro-inflammatory cytokines)，類似於 SARS，重症病人無效的 B 與 T 淋巴球反應導致長期細胞激素活化。反之，存活着具備有能夠較快中止先天性免疫反應的能力，可於病患恢復期測得有效的抗 MERS-CoV 抗體[10]。

### 臨床症狀、實驗室數據、 影像表現

臨床表現包括從無症狀的感染、發燒、咳嗽、呼吸急促與呼吸困難、

噁心嘔吐等腸胃道症狀到多重器官衰竭而死亡[11]。重症病患的危險因子包括年老、慢性肺病、腎病、糖尿病及免疫缺陷者。症狀發生到呼吸衰竭需使用呼吸器輔助的中位數為 7 天，症狀開始到死亡的中位數為 11.5 天，演變至嚴重肺炎時間比 SARS 病患來的短，且在症狀首週有較高的呼吸道病毒量[7]。常見的實驗室數據包含白血球低下，尤其為淋巴球低下，其他如血小板低下，肌酸酐、乳酸脫氫酶 (LDH) 及肝指數上升[12]。胸部 X 光及電腦斷層檢查可能呈現雙側肺門浸潤，單側或雙側斑塊浸潤或實質化，毛玻璃狀變化或小量肋膜積水，下肺葉受侵犯多於上肺葉。相較於 SARS 病患，MERS 病患的影像惡化更快。

### 病毒檢驗方法

可採集下呼吸道檢體，如支氣

管鏡沖洗液、痰液或下呼吸道抽取液等具高病毒量之檢體，可以咽喉擦拭液、痰液或下呼吸道抽取液進行病毒培養及病毒 RNA 檢測；以分子檢測方式 (real time reverse transcription PCR tests) 偵測，該病毒基因片段並不會與其他呼吸道病毒包括感染人類的其它冠狀病毒交叉反應，確診病人應每 2~4 天收集病患呼吸道檢體直到連續兩套 PCR 都陰性，以確認病毒已清除[13]。另可以病人血清做病毒抗體檢測，需採集急性期即症狀開始 7 天內的血清及與第一次採血間隔 14~21 天後，即恢復期的血清做抗體檢測 (ELISA, immunofluorescence assay)，血清陽轉 (seroconversion) 指抗體效價有四倍以上的上升。血清抗體檢測結果需仔細判讀，因為此方法會與其他冠狀病毒感染交叉反應，影響檢測結果。

## 治療

治療方法於目前尚無特定之有效藥物，支持性治療為主要處理方式。待進一步研究證實療效的方法如下：

(1) 干擾素及雷巴威靈 (ribavirin)：MERS-CoV 在體外培養細胞中可被第一型干擾素抑制 (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ )，在動物實驗裡，把 IFN- $\alpha$  2b 及雷巴威靈治療感染 MERS-CoV 8 小時的恆河猴，可減緩其肺部傷害，治療重症病患可改善 14 天存活率，但 28 天存活率則無影響

[14]。此組合療效仍待大型前瞻性研究證實[15]。

(2) 人類單株中和抗體及自病毒感染人類後於恢復期得到之血清：根據於曾用在 SARS 與嚴重流感病患可減少死亡率[16]，對於使用於 MERS-CoV 感染，目前研究僅來自於體外或動物試驗。

(3) 類固醇：可減輕肺部病理組織中的病變，但對存活率改善未證實其效果[17]。

目前，嚴重病患仍仰賴重症加護照顧及避免併發症為原則。

## 感染管制措施

南韓是 MERS-CoV 從中東地區輸出後引起最大規模群突發的國家，此次疫情對該國影響層面極廣，包括旅遊業重挫、學校關閉，粗估國內生產毛額成長下降至少 0.1% [18] 突顯感控措施的重要性，平時應做好醫療工作人員對感染管制的訓練與最新訊息宣導等行政策略 (administrative controls)，加強前線對旅遊史詢問，如有疑似個案需適當處置病人及其密切接觸者，包括隔離疑似和確定病人。醫療機構應規劃病人分流，避免候診區擁擠情形出現，以及落實適當的病人安置、工作人員體溫監測與健康管理機制，維持機構內良好的換氣通風與足夠的環境清潔等工程/環境控制策略 (engineering/environmental controls)。觀察南韓這次群突發事

件，有些感染病人起初並未與指標個案同住一間病室或同一樓層，推估有透過被病毒污染的環境非生物物品間接傳播 (fomite transmission) 的可能性存在，而 SARS-CoV 已被證實有 fomite transmission 的能力，依據台灣過去對抗 SARS 的經驗，當年成功控制疫情的策略之一即是實行動線管制 (traffic control bundling, TCB)，項目包括：(1) 醫院外設立發燒篩檢站，(2) 污染分區：集中照護，醫病分道，(3) 洗手點之設置，這些措施提高了醫護人員的警覺心及加強消毒洗手的順從性，因此建議落實動線管制以減少院內 MERS-CoV 的傳播[19]。照護疑似或確認中東呼吸症候群冠狀病毒感染症病人時，應依循標準防護措施、飛沫傳染、接觸傳染及空氣傳染防護措施之原則，採行適當的防護措施，個人防護裝備包含手套、隔離衣、N95 口罩、護目鏡或是面罩[20]。從南韓經驗，我們學習到面對疫情的發生須公開透明勿隱匿，民眾與醫護人員互信相當重要，該國幾項缺失是引起疫情傳播的關鍵：(1) 疫情爆發時該國衛生當局隱匿收治個案醫院，造成後續民眾的恐慌與政府失信，阻礙了疫情防治[21]，(2) 社會大眾甚至是醫護人員對於該病毒感染症缺少警覺心，(3) 醫院感控措施明顯未確實落實，(4) 該國的陪病探病文化，確診病患當中有來自於前來探病的家屬。感染病患在院期間有許多訪客及親屬探視，壅塞的醫院環境混

雜著病人、家屬、醫護人員，導致疫情快速地在院內傳播[22]。最終仍是藉由加強追溯接觸者，檢疫 (至 2015 年 6 月 23 日，共追溯到有 14,313 人有與確診個案接觸，要求其自主管理 14 天) 及儘快隔離病患才使感染個案數下降，疫情得到控制。

## 總 結

從 SARS、伊波拉病毒到現在的 中東呼吸症候群冠狀病毒感染症，我們得到的教訓是它們都在醫療院所被大肆傳播，做好良好訓練及完善準備可使疫情迅速獲得控制，目前國際間仍斷斷續續有新確診個案，南韓經驗提醒我們面對 MERS 必須保持高度警戒心，儘早辨識感染患者，及時採取感管措施才能阻斷進一步擴散的可能[22]。

## 參考文獻

1. Al-Abdallat MM, Payne DC, Alqasrawi S, et al: Hospital-associated outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a serologic, epidemiologic, and clinical description. *Clin Infect Dis* 2014;59:1225-33.
2. Oboho IK, Tomczyk SM, Al-Asmari AM, et al: 2014 MERS-CoV outbreak in Jeddah—a link to health care facilities. *N Engl J Med* 2015;372:846-54.
3. Drosten C, Meyer B, Muller MA, et al: Transmission of MERS-coronavirus in household contacts. *N Engl J Med* 2014;371:828-35.
4. Cowling BJ, Park M, Fang VJ, et al: Preliminary epidemiological assessment of MERS-CoV outbreak in South Korea, May to June 2015. *Euro*

- Surveill 2015;20:25.
5. Korean Society of Infectious D, Korean Society for Healthcare-associated Infection C, Prevention. An unexpected outbreak of middle east respiratory syndrome coronavirus infection in the Republic of Korea, 2015. *Infect Chemother* 2015;47:120-2.
  6. 行政院衛生福利部疾病管制署 (2015, Jul 13) : 國際重要疫情 : 韓國—中東呼吸症候群冠狀病毒感染症。摘自 <http://www.cdc.gov.tw/professional/epidemicinfo.aspx?treeid=73DCE9AAB0D28B06&nowtreeid=06083110689277C8&tid=CBCC31A9A4F54F53&showtype=>
  7. Zumla A1, Hui DS2, Perlman S3: Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60454-8.
  8. Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, et al: Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med* 2014;370:2499-505.
  9. Haagmans BL, Al Dhahiry SH, Reusken CB, et al: Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. *Lancet Infect Dis* 2014;14:140-5. doi:10.1016/S1473-3099(13)70690-X.
  10. van den Brand JM, Smits SL, Haagmans BL: Pathogenesis of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Pathol* 2015;235:175-84.
  11. Sampathkumar P: Middle East respiratory syndrome: what clinicians need to know. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1153-8.
  12. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Ghandour J, et al: Middle East respiratory syndrome coronavirus: a case-control study of hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2014;59:160-5.
  13. 行政院衛生福利部疾病管制署 (2015, Jun 5) : 醫療 (事) 機構因應中東呼吸道症候群冠狀病毒感染症感染管制措施指引。
  14. Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al: Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1090-5.
  15. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al: IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2129-32.
  16. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al: The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;211:80-90.
  17. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al: Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med* 2014;160:389-97.
  18. Jun KW: How MERS could affect South Korea's economy. *South Brunswick: The Wall Street Journal*; 10 Jun 2015. Available <http://blogs.wsj.com/economics/2015/06/10/how-mers-could-affect-south-koreas-economy/>
  19. Yen MY, Schwartz J, Wu JJ, et al: Controlling middle east respiratory syndrome: Lessons learned from severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis* 2015; first published online August 3, doi:10.1093/cid/civ648.
  20. Rasmussen SA, Gerber SI, Swerdlow DL: Middle East respiratory syndrome coronavirus: update for clinicians. *Clin Infect Dis* 2015;60:1686-9.
  21. Gostin LO, Lucey D: Middle east respiratory syndrome: A global health challenge. *JAMA* 2015. doi:10.1001/jama.2015.7646.
  22. Petersen E, Hui DS, Perlman S, et al: Middle east respiratory syndrome-advancing the public health and research agenda on MERS-lessons from the South Korea outbreak. *Int J Infect Dis* 2015;36:54-5.
  23. Su S, Wong G, Liu Y, et al: MERS in South Korea and China: a potential outbreak threat? *Lancet* 2015;385:2349-50.

# Recognition of Middle East respiratory syndrome by the outbreak in South Korea

Yi-Chun Chen, Jien-Wei Liu

Infection control, Division of Infectious Disease, Department of Internal medicine,  
Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan

After the World Health Organization (WHO) announced the first case in September 2012, confirmed cases of Middle East respiratory syndrome (MERS) have been found in Saudi Arabia and its neighboring countries, a number of European countries and United States. MERS has been imposing a serious threat to the public health in that millions of Muslims from 184 countries annually gather in Saudi-Arabia to participate in the Hajj activities. From 2013 to 2014, no MERS cases were found from people involved in the pilgrimages. Unfortunately, in May 2015 a MERS epidemic emerged in South Korea, which once progressively enlarged and the epidemic lasted for approximately one month before being contained with the implementations of effective infection control measures and patient quarantines. Similar to problems found in South Korea, visiting hospitalized patients by relatives or friends, hospital shopping practice by patients and overcrowded emergency services are popular in Taiwan. We may learn a lesson of how the outbreak occurred and how to prevent it from the MERS epidemic in South Korea.

**Key words:** Middle East respiratory syndrome (MERS), the outbreak in South Korea, coronavirus