

嚴重急性呼吸道症候群之臨床面面觀

黃紹宗 柯文謙

成大醫院 內科部 感染科

前 言

2002 年 11 月至 2003 年 2 月中，廣東佛山、河源地區發生非典型肺炎疫情流行，2003 年 2 月 26 日，一位越南河內美國商人因非典型肺炎就醫，四天後因出現呼吸窘迫需要使用呼吸器，經轉送香港治療後死亡。之後在越南、香港等地陸續出現非典型肺炎合併呼吸衰竭案例。續發的香港疫情，為該廣東個案於二月中下旬至香港住宿九龍某酒店而傳染給飯店工作人員及旅客，之後發病住院，當時醫院未能即時發現採取適當隔離，以致爆發院內感染，並經由該飯店住宿之受感染國際旅客散布全球。起初懷疑是由一種不明的濾過性病毒感染引起(疑屬副黏液病毒家族)，特點為發生瀰漫性肺炎及呼吸衰竭，較過去醫學所熟知，由病毒、細菌所引起的非典型肺炎更嚴重，因此世界衛生組織於 3 月 15 日將其命名為嚴重急性呼吸道症候群(severe acute respiratory syndrome; SARS)，之後證實廣東的非典型肺炎就是現在的 SARS。接著在亞洲、北美洲及歐洲都有病例發生，大部份病患都是 25 至 70 歲健康成年人，也有部份 SARS 疑似病例為小於 15 歲孩童。

我國 SARS 定義

根據 WHO 2003 年 5 月 1 日發布之定義，我國 SARS 修正病例定義為：疑似病例(suspect case)：(1) 於 2002 年 11 月 1 日之後出現高燒($>38^{\circ}\text{C}$)及咳嗽或呼吸困難，並且在症狀出現前十天有以下一種或一種以上暴露史：與 SARS 之疑似或可能個案密切接觸；如與台北市立和平醫院、台北市仁濟醫院、台大醫院及高雄長庚醫院有關聯性，亦視為有接觸史；或曾到過最近有 SARS 地區性傳播的地區(隨疫情而公佈之區域)；曾居住於最近有 SARS 地區性傳播的地區。

(2) 於 2002 年 11 月 1 日後因不明急性呼吸道疾病死亡，於其症狀發生前十日內有上項暴露史者。

(3) 若暴露史只有曾到過或居住中華民國者，其症狀、病徵(含血液相及生化檢查、胸部 X 光等) 足資懷疑為 SARS 者，可列入通報。至於可能病例(probable case)者，為疑似病例具下列狀況之一：

經胸部 X 光攝影判定為肺炎，或有呼吸窘迫症候群(respiratory distress syndrome)；經 SARS 冠狀病毒相關檢驗有一項或一項以上分析方法檢出陽性結果(SARS 病毒 PCR 二次確認陽性、酵素免疫分析法或免疫螢光分析法測定血清抗體陽轉，或病毒分離培養陽性)；或個案死亡經屍體解剖出現未明原因引起之呼吸窘迫症候群病理變化者。若有其他診斷可完全解釋其疾病，即可排除該病例[1]。

SARS 病毒

至於 SARS 的致病因，早先研究指出可能是由副黏液病毒科(Paramyxoviridae)的人類間質肺病毒(human metapneumovirus)。最近各國的研究機構經由不同的實驗分析，結果都指向變種冠狀病毒(coronavirus)。我們過去所知存在於人類及動物身上冠狀病毒大致上可分為三類：第一類包括豬傳染性胃腸炎病毒 TGEV(porcine transmissible gastroenteritis coronavirus)、貓傳染性腹膜炎病毒 FIPV(feline infectious peritonitis virus)及人類冠狀病毒(human coronavirus, HCoV-229E 等；第二類包括鼠肝炎病毒 MHV(murine hepatitis virus)、牛冠狀病毒 (bovine coronavirus)、人冠狀病毒(human coronavirus, HCoV-OC43)等；第三類包括禽類感染性支氣管炎病毒(avian infectious bronchitis virus)等[2]。這種已被命名為 SARS 病毒的變種冠狀病毒屬於冠狀病毒科(Coronaviridae)，為 RNA 病毒，電子顯微鏡下，直徑為 80~140 奈米(nm)，厚度(類似皇冠周緣的突觸高度)是 20~40 奈米(nm)[3]。這一科病毒的基因序列一般介於 29,000 到 31,000 個核苷酸之間。加拿大 British Columbia Cancer Research Center (BCCRC)在 4 月 12 日首先宣布他們已經解出冠狀病毒的基因序列，接著美國疾病防治中心(CDC)之後也宣布完成另一個冠狀病毒的基因解碼。由這兩個研究中心公佈的基因序列分別是 29,736 與 29,727 個核苷酸，相當符合冠狀病毒的特徵[4-6]。SARS 病毒雖然無法歸入目前已知的三類冠狀病毒群組中，但核苷酸比對顯示中間序列與第二群組中鼠類肝炎病毒、中後端序列與第三群組禽類感染性支氣管炎病毒等冠狀病毒有較大的相似度。SARS 早期個案與職業及空間具有相當關聯性，感染大多與市集中販售野生動物、鳥類及爬蟲類等有關，而這些主要是人類用做藥材或食物烹調用。專家們也從蝙蝠、猴、果子狸和蛇等數種野生動物體內檢測到冠狀病毒基因，已測出的病毒基因序列與 SARS 病毒基因序列完全一致。香港大學微生物學者，研究六隻白鼻心(masked palm civet)利用細胞培養或聚合連鎖反應皆可發現到與 SARS 病毒相似的冠狀病毒，在另一種動物貉(raccoon-dog)身上也有相同樣發現；此外，獾(chinese ferret badger)對 SARS 病毒攻擊能誘發抗體抵禦，顯示鼬獾也曾受過 SARS 病毒感染，更可確定 SARS 病毒與動物之間的相關，並且暗示 SARS 病毒可能跨越物種傳播。據此，認為 SARS 病毒或類 SARS 冠狀病毒可能存在於部分野生動物體內。中國大陸 P3 實驗室對 SARS 病毒研究後發現在木頭、布等吸水的材料上，病毒能存活四至六小時；在玻璃、金屬、塑料等不吸水的材料上，能存活二天。SARS 病毒對熱敏感，當溫度達到攝氏五十六度時三十分鐘，病毒就不能存活，而 SARS 病毒經由 75%酒精、2%碳酸(phenol)、1:49 或 1:99 稀釋漂白水及 1:200 或 1:500 稀釋家庭用清潔劑消毒後，可在 5 分鐘內喪失活性。用肥皂洗手除可降低雙手的病毒量外，也可以殺死病毒[1]。

SARS 病毒傳播方式

SARS 病毒為全新病毒，大眾皆無抗體，其致病力、毒力、傳播力皆可能較強，患者可能發生肺部纖維化，嚴重者甚至導致呼吸衰竭而死亡。研究發現 SARS 病毒主要傳播方式是經由與病人的密切接觸。SARS 病患傳染力最高時機，是在已發展出症狀的時候，也就是出現發燒，尤其是咳嗽的階段。大多數 SARS 新患者都是 SARS 患者的照顧者，例如醫護人員或看護工、家屬、親友等或者是接觸到 SARS 患者傳染性物質，例如呼吸道分泌物或體液（唾液、眼淚、尿液、糞便），之後接觸口、鼻、或眼睛等處。發生這種情形的原因可能是 SARS 病患打噴嚏或咳嗽時將具傳染性，含有病毒液滴噴到自己或他人身上，甚至周圍物體表面。另一種可能方式是 SARS 病毒經由空氣或其他未知方式，被更廣泛的傳播出去。根據 5 月 16 日 WHO 視訊會議結論，發燒是 SARS 病人傳染力最重要的指標。SARS 病患尚未發燒時，不具傳染力。發燒後才有傳染之可能性，且發燒第一、二天病毒量低，此時儘早隔離，傳播機會低。

嚴重急性呼吸道症候群潛伏期及病徵

SARS 潛伏期常為 2 至 7 天，但也可能長達 10 天，為求慎審，潛伏期觀察可延長至 14 天。疾病通常先以發燒為前趨症狀(>38°C)，通常為高溫，合併呼吸道症狀，有時會伴隨其他非呼吸道症狀。根據香港地區統計 1,425 個病例中，發燒是最主要的臨床徵候(94%)，其次為類感冒症狀、發冷、倦怠、食慾不振、肌肉痠痛[7](表一)。

在加拿大多倫多統計 144 個 SARS 病患，平均年紀為 45 歲(34-57 歲)，大部分以女性患者為主(88 人，佔 61%)[8]。潛在疾病中，16 人(11%)有糖尿病，12 人(8%)有心臟疾病，9 位(6%)有癌症，2 位(1%)有慢性阻塞性肺病，2 位(1%)有慢性腎衰竭。他們的臨床症狀，主要是發燒、乾咳、肌肉痠痛、呼吸困難、頭痛、倦怠和發冷，約有四分之一患者出現腹瀉或噁心嘔吐等胃腸症狀，罕有流鼻水情形(表一)。雖然部份病人在發燒時會發生腹瀉，但通常並不會有皮疹及神經或腸胃道症狀。腹瀉通常是大量，非黏液狀水瀉，也不是血便狀[9]。統計香港 75 個 SARS 個案中，腹瀉發生在病程平均第 7.5 天，平均約持續 3.9 天，一天最多可有 6 次。病患糞便檢驗梭狀艱難桿菌(*Clostridium difficile*)細胞毒素呈陰性反應。同時合併發燒及腹瀉症狀者有 24(32%)人，所有病患在

病程第 13 天腹瀉獲得改善 [10]。至於一般民眾常疑惑的問題，SARS 與流行性感冒及普通感冒比較，則可藉由表二加以區別[11]。

病程經過 3 至 7 天後會進入下呼吸道期(lower respiratory phase)，開始表現為乾咳，或者因為呼吸困難而導致血中氧氣濃度過低。從開始發燒到呼吸困難平均過程約 5 天(3-7 天)，而 80-90%病患會自癒。約有 10-20%病人，呼吸道疾患嚴重到必須行氣管內插管及呼吸器的使用。合乎目前世界衛生組織 SARS 極可能及疑似病例定義者之致死率約為 3%[1]。

嚴重急性呼吸道症候群之診斷

SARS 病毒抗體(IgG 或 IgM)，在疾病早期可能偵測不出，但在疾病緩解後，IgG 可被偵測的到。研究指出 SARS 病毒 IgG 在症狀出現第 60 天會達到高峰並會持續存在，而 IgM 在症狀起第 14 天則會達到最高值[13]。根據世界衛生組織公佈實驗室診斷 SARS 方式共可分為三種：(1)利用反轉錄聚合連鎖反應(RT-PCR)偵測 SARS 病毒；至少 2 種(例如鼻咽檢體及糞便)不同的臨床檢體或使用原始臨床檢體，分別二種不同操作試驗，或分別重複操作 PCR，(2)以酵素免疫分析法(ELISA)或免疫螢光分析法(IFA)檢驗血清抗體陽轉(seroconversion)；急性期血清抗體檢測陰性，恢復期血清抗體檢測陽性，同時檢測急性期及恢復期清抗體，效價呈四倍以上上升，(3)病毒分離：從任何檢體以細胞培養分離 SARS 冠狀病毒，並以經認可的 PCR 方法確認[1]。在發病早期只有 32% 患者的鼻咽及喉頭分泌物呈陽性結果。呼吸道及糞便病毒量，發病後十天左右達最高點，此時鼻咽及喉頭分泌物 RT-PCR 檢驗，則有 68%為陽性反應，利用同樣方法檢驗糞便，則有 97%為陽性反應。同一種臨床檢體，但是在病程中不同的二天或多日所採取(例如二次或二次以上的鼻咽吸出液)單次發病早期呼吸道陰性之 RT-PCR 結果，無法排除 SARS；仍須從臨床表現，胸部 X 光檢查及接觸史來判定[10]。

嚴重急性呼吸道症候群血液表現

在病程初期，病患白血球數目一般為正常或下降(leukocyte count 4.0×10^9 /liter)，發病第一週有 64% 病患產生暫時性白血球低下，有 61%病患在病程第二週及第三週白血球數目會回升。另外 98% 病患淋巴球數目通常會下降(absolute lymphocyte count $<1,000/mm^3$)，病程第二週時，淋巴球數目會降到最低，第三週時淋巴球數目又會回升，第四週時 30%病患仍持續會有淋巴球數目低下情形。大部分病患在病程早期(約在病程第 5-14 天)，呈現 CD4 與 CD8 細胞數目低下。平均 CD4 跟 CD8

細胞數，分別為 286.7 cells/ μ L 及 242.2 cells/ μ L。一半以上)，或正常但稍偏低的小血小板計數，只有約 2%病患在病程第一週尾端血小板數目低於 50,000/mm³；但在第四週會回復，之後約一半病患會產生反應性血小板增多(reactive thrombocytosis, \geq 400,000/mm³)現象，且在病程第 17 天達到高峰。大部分病患除非先前有特定疾病(如地中海型貧血、缺鐵性貧血、酒精性肝疾病等)外，血紅素值在一開始是正常的，但在接受 ribavirin 治療後，約有 61%病患會下降 20g/L，28%病患下降超過 30g/L。另有報告顯示部份患者出現低鈉血症、低血鉀[12]及低鈣血症(約 60%)[13]。在凝血試驗方面，63%病患會有活化部分凝血活酶時間(APTT)延長(>40 秒)情形，大部分病患在病程第四週會自癒，而凝血酶元時間(PT)則是正常。只有 34%病患在整個病程中凝血試驗不受影響。有報告顯示在呼吸道早期，C 型反應蛋白(C-reactive protein)、肌酸磷酸激西每(creatinine phosphokinase，可升高到 3,000 IU/L)、乳脫氫酵素(lactic dehydrogenase)及肝轉胺西每(hepatic transaminase，可高達正常值之 2-6 倍)會升高，病人腎功能仍維持正常[13-14]。

嚴重急性呼吸道症候群胸部 X 光表現在發燒前驅期，甚至整個病程，胸部 X 光攝影可能正常。但是在大部份病患，呼吸道時期(respiratory phase)特性為從早期局部浸潤，進展到較廣泛性、斑狀(patchy)、間質性浸潤，有些 SARS 病患晚期胸部 X 光檢查可發現部份區域實質化(consolidation)。另外根據香港對 SARS 病患胸部 X 光檢查，發現大約 78.3%可發現肺部病變，大部分出現在下肺葉(64.8%)及週邊(75.0%)，尤其是右側(75.9%)為主，表現以肺部氣腔實質化(air-space consolidation)[12,15]。這些病人當中，約有 54.6%胸部 X 光為單側局部侵犯，45.4%病患胸部 X 光表現為單側多發性，或雙側受影響。SARS 病患不會出現胸水、肺部空洞及肺門處淋巴病變[12,15-16]，如出現這些胸部 X 光變化則應考慮其他疾病，而非 SARS。最嚴重者甚至會出現瀰漫性肺炎，氧氣交換下降，導致肺部缺氧，所以病人會呼吸困難、缺氧，甚至導致死亡。依據胸部 X 光變化，大致上可分為四種型態：第一型，也是最常見(70.3%)，初期胸部 X 光逐漸惡化，在病程平均第 8.6 天最為厲害，之後隨著時間逐漸改善；第二型(17.4%)，呈波動變化，在病程平均第 6.3 天及 13.5 天，胸部 X 光分別出現惡化最厲害表現；第三型(7.3%)，呈現靜態胸部 X 光變化；第四型(5.1%)，持續進展惡化胸部 X 光變化，預後最為不好[15]。胸部電腦斷層典型表現為肋膜下部位(subpleural location)肺實質邊緣，出現界線模糊之毛玻璃狀斑白(ground-glass opacification)[12,15-16]或實質化(consolidation)[16]表現。最常侵犯位置為肺部邊緣(peripheral lesions)，尤其是在下肺葉，較嚴重的患者可以侵犯雙側肺葉，單只出現在中央部位則不常見[16]。另外有一些病人也可表現為肺小葉內間質增厚(intralobular interstitial thickening)、肺小葉間中隔增厚(interlobular septal thickening)及支氣管擴張(bronchiectasis)[15-16]。

預後因子

就單變數分析而言，如果病人為年長[8,10,12](尤其>60 歲)及男性病患[8,10,12]、慢性阻塞性肺病[8]、糖尿病患[8]、心疾病患者[8]、慢性 B 型肝炎帶原 [10]、疾病早期出現血小板低下[12,14]，較高嗜中性白血球計數[8,12,14]、較高肌酸磷酸激酉每[8,12]、乳脫氫酵素[12](與組織損壞具有相關性)、尿素值(urea)[8]、較高肌胺酸[10]、或反覆發燒[10]、低鈉血症[12]，這些患者較易出現成人呼吸窘迫症候群(ARDS) 住到加護病房甚至死亡。經多變數分析後，只有年紀較大[8,10,12,14]、糖尿病患[8]、合併其他慢性疾病病患(如阻塞性肺病、癌症及心疾病患者)[8]、慢性 B 型肝炎帶原[10]、嗜中性白血球絕對計數[12]及乳脫氫酵素值較高[12,14]、較低 CD4 及 CD8 值[14]，他們的預後較為不好。

結 語

嚴重急性呼吸道症候群對全球而言是一種新傳染疾病，致病原為新發現的冠狀病毒，主要傳播方式是經由與病人的密切接觸。潛伏期通常為 2 至 7 天，疾病表現大多會發燒，其他症狀包括發冷、寒顫、咳嗽、呼吸急促或呼吸困難、頭痛、肌肉僵直、痠痛、食慾不振、意識紊亂、倦怠、皮疹及腹瀉等。在病程初期，病患白血球、淋巴球及血小板數目會減少，肝轉胺酉每、乳脫氫酵素、肌酸磷酸激酉每會上升。病患胸部 X 光表現為單側多發性，或雙側受影響。年紀大、較高嗜中性球、乳脫氫酵素及有潛在疾病者預後較不好。這種傳染疾病的傳播是不分國界，一開始由於對此疾病欠缺認知與警覺性，導致 SARS 造成全球性傳播與醫護人員傷亡。雖然目前進入後 SARS 時代，防疫工作仍不可輕忽，這場人類與病毒還需要更多的、更大的堅持。

表一 香港與多倫多 SARS 病患臨床表癥

徵候	香港 (1,425 位患者)	加拿大多倫多 (144 位患者)
發燒	94.0%	99.3%
咳嗽	50.4%	69.4%
肌肉酸痛	50.8%	49.3%
呼吸困難	30.6%	41.7%
頭痛	50.1%	35.4%
倦怠	64.3%	31.2%
發冷	65.4%	27.8%
腹瀉	27.0%	23.6%
噁心或嘔吐	噁心：22.2%；嘔吐：14.0%	19.4%
喉嚨痛	23.1%	12.5%
咳痰	27.8%	4.9%
頭暈	30.7%	4.2%
腹痛	12.6%	3.5%
流鼻水	24.6%	2.1%

表二 SARS 與流行性感冒病毒感染、一般感冒症狀比較表

臨床表現	嚴重急性呼吸道症候群	一般感冒病毒感染	流行性感冒病毒感染
最初症狀	高燒 (>38 度)	通常由鼻塞開始，之後症狀逐漸出現	突然發生症狀，短時間內加劇
喉嚨症狀	程度不明喉嚨痛	通常較不嚴重	偶爾喉嚨痛症狀
發燒	高燒超過 2 天 (>38 度)	發燒不明顯或只有輕微上升	高燒 (>38 度)
頭痛	程度不明頭痛	偶有輕微頭痛	常有嚴重頭痛
酸痛	頸部酸痛、肌肉酸痛、僵直	較少見或症狀輕微	常有全身性關節疼痛，及持續疲弱
其他症狀	乾咳	常有打噴嚏與鼻塞	症狀出現後第 1、2 天有咳嗽，打噴嚏不常見

參考文獻

- 1.行政院衛生署疾病管制局嚴重急性呼吸道症候群(SARS)資訊網站。摘自 <http://www.cdc.gov.tw/sars/menu5.asp>
- 2.Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al: Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1967-76.
- 3.Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al: A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1953-66.
- 4.Marra MA, Jones SJ, Astell CR: The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 2003;300:399-404.
- 5.SARS coronavirus sequencing. Online Centers for Disease Control and Prevention (2003, May 2). Available <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/sequence.htm>
- 6.Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al: Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003;300:1394-9.
- 7.Donnely CA, Ghani AC, Leung GM, et al: Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003;361:1761-6.
- 8.Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al: Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003;289:2801-9.

9.Sung J. Clinical diagnosis and management of SARS. Online World Health Organization. Available http://www.who.int/csr/sars/conference/june_2003/materials/presentations/en/clinical_diagnosis.pdf

10.Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al: Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003;361:1767-72.

11.中央研究院：SARS 與一般感冒徵兆、症狀比較。嚴重急性呼吸道症候群綜合資訊網。Severe Acute Respiratory Syndrome Web. 摘自 <http://www.sinica.edu.tw/misc/sars/sarsflu.html>

12.行政院衛生署疾病管制局(2003 年 8 月 25 日)：台灣嚴重呼吸道症候群 SARS 防疫專刊。

13.Nie QH, Luo XD, Hui WL. Advances in clinical diagnosis and treatment of severe acute respiratory syndrome. *World J Gastroenterol* 2003;9:1139-43.

14.Lee N, Hui D, Wu A, et al: A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1986-94.

15.라 Wong RSM, Wu A, To KF, et al: Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ* 2003;326:1358-62.

16.Wong K.T., Antonio GE, Hui DSC, et al: Severe acute respiratory syndrome: radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients. *Radiology* 2003;228:401-6.

17. Wong KT, Antonio GE, Hui DS, et al: Thinsection CT of severe acute respiratory syndrome: evaluation of 74 Patients exposed to or with the disease. *Radiology* 2003,228:395-400.