

SARS 病患治療原則

張科 劉恭宏

成大醫院 內科部 感染科

前 言

日前全球爆發「嚴重急性呼吸道症候群」(Severe Acute Respiratory Syndrome; SARS)，已導致數千名病人及醫護人員傷亡。目前已證實致病菌是一種新的或變種冠狀病毒，而 ribavirin 是治療 RNA 病毒(如呼吸道融合病毒及 C 型肝炎病毒)唯一上市有效的藥物，但至今仍無證據證明使用此藥對於嚴重急性呼吸道症候群之臨床效益，因此 SARS 治療的重點在於支持性療法及良好的呼吸照護，它可幫助絕大部分的病人渡過難關。其他治療藥物，包括 oseltamivir，口服或靜脈注射類固醇，或併用其他抗生素，迄今尚未有一致公認標準療法。本文目的在於整理最近各界所提出的療法(表一)，以作為治療 SARS 的參考。

一般原則

經驗性抗生素療法，必須能涵蓋一般社區性肺炎及非典型肺炎常見細菌，抗生素之使用必須依病情做相關調整，推薦使用抗生素有第三代或第四代頭孢子素加上四環素類或巨環黴素(macrolide)，或單獨使用新型 fluoroquinolones(levofloxacin 或 moxifloxacin)[1]。

呼吸治療

一般氧氣治療原則，未用氧氣時如 $SpO_2 < 95\%$ 或 $PaO_2 < 80 \text{ mmHg}$ 時，考慮使用氧氣治療，氧氣使用需保持 $SpO_2 > 90\%$ 或 $PaO_2 > 60 \text{ mmHg}$ ，可使用 nasalcannula, O_2 mask, non-rebreathing mask 等，避免使用 venturi mask, partial rebreathing mask 以免病毒藉由飛沫擴散。至於插管治療時機有：
1. 絕對適應症： $PaO_2/FiO_2 < 100 \text{ mmHg}$ 。
2. 相對適應症： 100

<200>措施，最好在當天早上即由主治醫師決定病人是否需要插管，儘量避免緊急插管，而插管治療者也必須避免使用噴霧治療。

在噴霧治療及非侵入型呼吸器治療方面，避免使用噴霧治療，使用噴霧治療可能會導致病毒的傳播，包括噴霧器 (nebulizer) 和 steam inhalation，超音波噴霧器，吸入型的 β_2 agonist，ipratropium bromide，acetylcysteine 等，如需使用類似藥物，改用口服或靜脈注射 aminophylline， β_2 agonist，acetylcysteine 等藥物及 MDI 類的藥物，避免使用非侵入型的呼吸器如 BiPAP/CPAP 等，如有特殊情況需要使用需經胸腔科專科醫師同意，嚴格管制 BiPAP/CPAP 的使用 [2]。

呼吸器治療可依照急性呼吸窘迫症候群原則：潮氣容積(tidal volume)6-8ml/kg；高原期壓力(plateau pressure)小於 30-35cmH₂O，必要時會診胸腔科醫師，其他輔助性治療有補充白蛋白，維持體液平衡，並使用密閉式抽痰管 (in-line suction)。

抗病毒藥物治療

Ribavirin 雖有治療多種 RNA 病毒的臨床經驗，但對於 SARS-CoV 在體外實驗中，發現抗病毒功效不佳，因此目前對於 ribavirin 用於治療 SARS 病患有所爭議，仍需未來更多的醫學報告來確認它的角色。

口服 ribavirin(200mg/顆)：使用於 SARS 極可能病例及 SARS 疑似病患，起始劑量一次給予 2000mg；之後十天的維持劑量：體重超過 75 公斤者每日 1,200mg(一天兩次，每次 600mg)；體重不超過 75 公斤者每日 1,000mg(上午劑量 400mg 下午劑量 600mg)。香港中文大學用 1.2g 每日三次[3]，建議和食物一起服用。靜脈給藥 ribavirin (1,200mg/瓶)：使用於呼吸衰竭者或對口服及吸入性治療反應不佳者給予治療劑量，靜脈注射起始劑量 30-33 mg/kg(最大劑量 2 gm)，之後四天維持劑量 16 mg/kg(最大單次劑量 1 gm)每六小時一次，再之後三到六天維持劑量 8 mg/kg(最大單次劑量 500 mg) 每八小時一次。藥物以靜脈輸液超過 30 分鐘方式給予(可稀釋於蒸餾水、葡萄糖水或生理食鹽水)；香港大學建議使用劑量為

每八小時 400mg，靜注至少三天或至情況穩定，之後口服 ribavirin 1,200mg 一天二次[4]。加拿大則使用靜注起始劑量 2g，之後四天 1g q6h，接著三天 500mg q8h[5]。至於 ribavirin 的吸入性治療，因為危險性高，一般不建議使用。

在 ribavirin 副作用方面，原本對 ribavirin 過敏者禁止使用，動物實驗顯示 ribavirin 會引起胚胎畸型，故孕婦或將懷孕女性禁止使用，嚴重的心臟疾病、自體免疫肝炎、腎衰竭(肌胺酸擴清率小於每分鐘 50 毫升)、血色素病變的病人禁止使用，慢性貧血血色素低於 10 g/dL，或腎功能缺損者應調整劑量並密切觀察副作用，可能副作用包括溶血性貧血治療 2-4 週後約 10-20% 發生貧血)、血中尿酸增加、心律不整、低血壓、皮疹、呼吸窘迫、結膜炎、噁心嘔吐、疲倦，停藥半年內不得懷孕(包括男性及女性)。

除以上藥物外 oseltamivir [5] 及 lopinavir/ritonavir 也有人使用，世界衛生組織六月份在吉隆坡召開的國際研討會，來自香港的學者也針對 lopinavir/ritonavir 進行一系列研究，他們將病人分成三組，以 lopinavir/ritonavir 作起始治療，早期救援治療(early rescue therapy)，晚期救援治療(late rescue therapy)，對照組則分別是以下三組 ribavirin、ribavirin 加上類固醇脈衝治療(pulse steroid therapy)、ribavirin 加上類固醇脈衝治療合併插管，初步比較在死亡率及插管率方面，效果雖然不錯，仍需有正式醫學報告證實[7]。

抗發炎藥物-類固醇的使用

類固醇使用時機：瀕臨呼吸衰竭或呼吸衰竭者，臨床上使用類固醇之時機仍有爭議，須視病例情況而選擇用藥。治療劑量: methylprednisolone 2mg/kg/day 使用五天，1mg/kg/day 使用五天，之後十天內逐次減量至停用，若使用時間過長有產生續發性細菌感染之疑慮。類固醇減量時可能發生反彈現象，此時應再回到初始劑量，重新開始。當使用建議劑量之類固醇治療時，臨床症狀(尤其是發燒、呼吸急促與血氧飽和度)、肺部浸潤、與淋巴球低下(三者有二)持續惡化時，可考慮類固醇脈衝治療 methylprednisolone 0.5g-1g/day，連續三天，再回到建議劑量。香港中文大學經驗則以 prednisolone 1mg/kg/day 治療，若病人持續發燒及胸部 X 光惡化，可以使用兩三次大量類固醇 methylprednisolone 0.5g qd [3]。香港大學則建議使用劑量為靜脈注射五天 methylprednisolone 1 mg/kg q8h，然後減量為 1mg/kg q12h 靜脈注射五天，之後改用口服五天 prednisolone 0.5mg/kg bid，再來減為三天的 0.5mg/kg qd，繼而三天的 prednisolone 0.25mg/kg qd，之後停用類固醇[4]。加拿大則使用 10 天 20-50 mg/d hydrocortisone [5]。ARDS (acute respiratory distress syndrome) 病人，可在發生後 7 天先使用兩天 methylprednisolone 10mg/kg/day，再使用 hydrocortisone，其副作用為高血糖，伺機性感染及腎上腺不足，香港方面指出使用類固醇治療者，有可能再度併發 SARS 症狀。

免疫機能調節藥物-靜脈注射免疫球蛋白的使用

針對嚴重病例對類固醇及 ribavirin 反應不良者可使用靜脈注射免疫球蛋白，治療劑量以 1gm/kg/day 連續使用兩天，一般來說副作用<5%，會在 2-5 天內有肌胺酸的上升，而免疫球蛋白靜脈注射製劑中蔗糖引起的急性腎衰竭或急性腎小管壞死變化，常見於糖尿病病人，老年人及其他腎功能不良者。

其他治療方式

香港中文大學將 40 位病人分成兩組，實驗組接受血清治療，對照組則否，接受血清治療組無人死亡，另一組則有三人死亡，前二個禮拜使用可縮短住院時間，發燒時間及降低死亡率，建議使用在瀕死及老人合併嚴重或慢性疾病，孕婦也有人使用。在 6 月 14 日出版的《Lancet》雜誌上[11]

，證明甘草甜素(glycyrrhizin)對 SARS 病毒繁殖具有抑制作用，而甘草甜素是甘草主要成份。本篇使用培養細胞進行試管實驗，證明甘草甜素與目前廣泛用於治療 SARS 的 ribavirin 等抗病毒藥物相比，能夠更有效地抑制 SARS 病毒繁殖。先讓 SARS 病毒感染在綠猴腎臟的 Vero 細胞，然後分析甘草甜素及其他抗病毒藥物和免疫抑制藥物對 SARS 病毒的繁殖抑制作用。測試藥物包括 6-氮尿甘(6-zauridine)、比啞夫喃菌素(pyrazofurin)、霉酚酸(mycophenolic acid)、三氮唑核甘(ribavirin)和甘草甜素(glycyrrhizin)等 5 種。病毒在細胞內繁殖後，細胞會發生病變。研究小組對能夠在半數病毒感染細胞中，抑制這種細胞病變之藥物濃度(EC50，代表發揮抗病毒作用的藥物濃度)"，和半數細胞會受到藥物傷害濃度(CC50，代表藥物可安全使用的濃度)，進行分析，其比值(CC50/EC50，即"選擇性指數"(selectivity index) 越大，則意味著在不傷害細胞的情況下，病毒繁殖抑制作用越強。結果顯示，glycyrrhizin 的選擇性指數為 67，高於 6-azauridine 的 6 和 ribavirin 的 12。

甘草甜素不僅具有抑制 SARS 病毒繁殖的作用，還具有抑制病毒在感染初期對細胞的吸附和入侵作用。mycophenolic acid 和 ribavirin，則未發現對感染 Vero 細胞的 SARS 病毒繁殖具有抑制作用。

此次研究成果被廣泛報導成："甘草精能有效治療 SARS 病毒"。但並非由此研究成果，就能結論甘草甜素可用作抗 SARS 病毒藥物。它只說明了甘草甜素對感染 Vero 細胞的 SARS 病毒，具有抑制作用。目前並無該藥物在 SARS 病人的使用報告。由於甘草甜素有血壓增加及低血鉀症之副作用，還須以人體細胞、動物實驗、臨床實驗後，才能應用到病人身上。

疑似 SARS 患者使用噴霧器之建議

疑似或確認 SARS 病患使用噴霧劑，可能會導致病毒擴散效應加劇，故禁止於開放病房內使用會產生氣化之噴霧器，包括噴嘴、超音波噴霧器，可考慮替代治療方法，如使用含 MDI 空間容器(加量器或氣箱)，或者使用其他替代品，包括口服或靜脈注射 β -2-agonists 或 aminophyllines[8]。氣喘或肺氣腫病人，無論有無併發肺部感染及發燒，也

必須避免使用噴霧器。所有會產生氣霧之醫療措施，均可能造成醫護人員高度傳染的危險，故禁止對疑似或確認 SARS 病患使用 BiPAP/CPAP 及噴霧器，除非經資深醫師或胸腔科醫師授權，或無其他替代方式(如沒有呼吸器或通風設備)。使用 BiPAP/CPAP 應於隔離空間內，嚴格管控下執行。在執行心肺復甦術、支氣管窺鏡、氣管內插管、鼻咽吸引術、呼吸道抽吸、處理病患排泄物時，需格外小心，儘量減少醫療處置與步驟，減少參與人數，在負壓下或通風良好處執行。進行此醫療措施時，應使用至少 N95 面罩防護裝置，氣管內插管時使用 N100 或 P3，及面罩、護目鏡、手套、拋棄式手術衣或 D 級隔離衣，或是額外呼吸道防護器，如 Air Mate、Stryker Hood[2]。

結語

良好的呼吸照護及支持性療法，是 SARS 病人存活的關鍵。目前標準療法仍未有定論，因此藥物治療與疫苗的研發，將是我們未來努力的目標。

表一 SARS 藥物治療

藥物種類	抗生素	Ribavirin	類固醇	靜脈注射免疫球蛋白	康復者血漿	Kaletra [Lopinavir/ Ritonavir]	Glycyrrhizin
劑量	Levofloxacin 500mg qd 靜注或口服；clarithromycin 500mg bid 口服；co-amoxiciclav 375mg tid [4]	口服 2000mg st.>75kg 600mg bid.<75kg 400, 600mg bid × 10 days; 靜注 30-33mg/kg IV (max :2 gm), 16mg/kg q6h × 4days (single max dose: 1gm) 8mg/kg q8h × 3-6 days (single max dose 500mg) IVD >30 minute [4]	Methylprednisolone: 2mg/kg/day × 5days, 1mg/kg/day × 5 days, taper to off [4] Pulse steroid therapy: methylprednisolone 0.5-1 g/day × 3days, then normal dose[4]	1gm/kg/day 共兩天	200 mL 康復者血漿 [12]	劑量不明 [7]。但可以參考治療 HIV 病人之劑量 Kaletra[Lopinavir (400mg)/ Ritonavir (100mg)] 1# bid	沒有 SARS 病人臨床使用的資料 [11]
使用時機	疑似病例或可能病例	口服劑型：疑似病例，可能病例合併 X 光片惡化且高燒兩天以上者或室溫 SaO ₂ <95%[4]。針劑：呼吸衰竭者或嚴重感染及對口服藥物的耐受性不佳 [14]。	使用時機仍有爭議，須視病情謹慎使用。 1. 開始發燒後七天開始使用。 2. 使用 Ribavirin 後若病程仍持續惡化則考慮使用。 脈衝治療：臨床症狀、肺部浸潤與淋巴球低下 (三者有二) 持續惡化時。	臨床上顯示有嗜血症候群 (進行性白血球減少，血小板減少，貧血併鐵蛋白增加) 的病患可能有效。	Ribavirin 及類固醇均無效時可考慮使用 [12]	Kaletra 可以作為 initial treatment, early rescue, late rescue[7]	疑似病例或可能病例。
副作用	過敏	致畸胎停藥六個月不能懷孕，噁心，貧血，心博過慢。			因為血中有低濃度病毒，理論上有可能藉由血清除法傳染新冠病毒 [13]。	拉肚子，嘔心，血脂肪不正常，胰臟炎。	血壓上升，低血鉀。
注意事項				可給予抗組織胺藥物以減少過敏反應。			glycyrrhizin 對感染 Vero 細胞的 SARS 病毒具有抑制作用，目前無 SARS 病人進行臨床試驗 [11]。

參考文獻

1. Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al: Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003;348:1995-2005.
2. 台大嚴重急性呼吸道症候群感染防治手冊。 <http://ntuh.mc.ntu.edu.tw/med/sars/>
3. 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.
4. So LK, Lau AC, Yam LY, et al: Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1615-7.
5. 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.
6. Chakrabarti S, Collingham KE, Holder K, Fegan CD, Osman H, Milligan DW. Pre-emptive oral ribavirin therapy of paramyxovirus infections after haematopoietic stem cell transplantation: a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:759-63.
7. http://www.who.int/entity/csr/sars/conference/june_2003/sars_information
8. 香港中文大學威爾斯親王醫院微生物系感染控制科手冊。

9. Wong VWS, Dai D, Wu AKL, et al: Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. Hong Kong Med J 2003;2003;9:199-201.

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

11. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. Lancet 2003;361:2045-6.

12. Wong VWS, Dai D, Wu AKL, Sung JJY. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. Hong Kong Med J 2003;9:199-201.

13. WHO recommendations on SARS and blood safety.
<http://www.who.int/csr/sars/guidelines/bloodsafety/en/>

14. 嚴重急性呼吸道症候群治療建議。行政院衛生署疫情報導。2003;19:247-51。