

# 腸病毒感染

張鑾英

## 一、歷史

### （一）小兒麻痺症（急性脊髓灰白質炎）

在開發中國家及小兒麻痺疫苗接種率低的地方，小兒麻痺仍是常見的小兒疾病，至於在疫苗接種率高的地方如美國每年約只有10~12例報告，則大部份與疫苗接種有關（vaccine-associated poliomyelitis, VAPP）。臺灣地區自民國55年實施小兒麻痺疫苗預防接種計劃後，報告病例由當年的512例（死亡109例）持續且顯著地下降，但民國71年曾爆發一次全島大流行，計有1,043例報告（死亡109例），當年的報告病例以第一型病毒感染最多[1,2]，經加強預防接種後，民國72年下降為10例，以後數年每年病例數約為0~3例，近十年來，政府大力推動撲滅「三麻一風」工作，加上民衆的努力，臺灣地區已經沒有由野生型病毒株引起的病例報告。而且世界衛生組織於民國89年10月底宣佈臺灣地區根除小兒麻痺，這是我國防疫上一個重要成就。

### （二）腸病毒71型在臺灣的狀況

民國69年在北臺灣曾有一些手足口症合併類小兒麻痺症候群患者，經臺大醫院培養證實為腸病毒71型[3]，民國75年在南臺灣

也有一些經高雄醫學院培養證實為腸病毒71型之手足口症患者並有兩位合併單肢體類小兒麻痺症狀群[4-5]。故腸病毒71型早已存在臺灣，只是未爆發嚴重致死性之流行。

民國87年夏天腸病毒71型的流行，造成129,106個手足口病/咽峽炎報告個案，有405位重症病患合併腦膜炎、腦炎、急性肢體無力症狀群、肺水腫等；其中78位兒童死亡（80～90%有肺水腫）[5,7]。之後陸續於2000～2002年亦有腸病毒71型的流行，造成一年20～30位死亡[8,9]。2003年後腸病毒71型個案就較少見。季節分布從3月份到11月份，以5～7月為高峰，另外在9月份開學後，南部地區9月到10月另有一波次高峰[5]。但2008年又有一波腸病毒71型的大流行，約有373為重症，但僅有14位病童死亡，顯示我們對腸病毒重症的治療進步而致死率下降。

### （三）其他腸病毒感染

民國77年曾有Echo 9及Echo 30型，民國80年有Echo 6型，民國82年曾有Echo 30型的無菌性腦膜炎流行[10,11]，感染了數千至上萬個個案，並沒有死亡個案之報告。民國83年有一次克沙奇B1的流行造成於3個月的小嬰兒類似敗血症症狀群[12]，估計全臺約有20～30位死亡。民國85年也有一次克沙奇B3的流行，也造成一些小嬰兒敗血症候群[13]。民國94年也約有三十位克沙奇B3的小嬰兒敗血症候群。

〈表一〉列從1998～2010年臺灣最流行的前五種腸病毒血清型，每年主要流行型別不一，造成的重症個案數及死亡數會隨主要流行型別而異，若主要流行型別為腸病毒71型則重症個案數及死亡數可能會較多，若主要流行型別為A族克沙奇病毒則重症個案數及死亡數較少。總結這十多年來最流行的腸病毒型別為腸病毒71型、克沙奇A16、A4、B3、B4及A10等。

表一、1998至2010年臺灣最流行的前五種腸病毒血清型

年份	排名	第一名	第二名	第三名	第四名	第五名
1998		EV71	CA2	CA16	CA4	CA6
1999		CB1	Echo4/30	CB3	CA16	CA10
2000		EV71	CA16	Echo9	CB3	CB4
2001		EV71	CA16	Echo4/30	Echo6	CB4
2002		CA16	Echo6	CB5	EV71	CA24
2003		CA16	EV71	Echo9	Echo11	CA6
2004		CA4	CB4	CA10	EV71	CB3
2005		CB3	CA16	EV71	CA6	CA5
2006		CA4	CA2	Echo18	CA5	CB2
2007		CA6	CA10	CA16	CA4	Echo6
2008		CA2	EV71	CB4	CA16	CB1
2009		CA6	CA10	CA4	CB1	CA5
2010		CA16	CA4	CA5	EV71	CA6 or CB1

CB：克沙奇B型腸病毒，CA：克沙奇A型腸病毒，Echo：伊科腸病毒，Echo4/30：因鑑定方法的問題，無法區分Echo4 與Echo30。

資料來源：臺灣疾病管制局

表二、1998至2009年臺灣腸病毒重症個案數、死亡數及重症死亡率

年份	重症個案數	死亡數	死亡病例中EV71個案數	重症死亡率
1998	405	78	34	19%
1999	35	9	1	26%
2000	291	41	25	14%
2001	393	58	27	15%
2002	162	30	8	19%
2003	70	8	4	11%
2004	50	5	5	10%
2005	142	16	7	11%
2006	11	0	0	0%
2007	12	3	NA	25%
2008	373	14	NA	4%
2009	29	2	NA	7%
總計	1973	264	111	15.7%

資料來源：臺灣疾病管制局

〈表二〉則列從1998～2009年腸病毒重症個案數（包括腸病毒腦炎、類小兒麻痺症候群、腦幹炎併心肺衰竭、心肌炎、敗血症等）、死亡數及死亡病例中EV71個案數。從1998年迄今重症腸病毒主要分型為腸病毒71型，其次為克沙奇B3之小嬰兒敗血症候群。

## 二、微生物特徵

腸病毒（Enteroviruses）是屬於小RNA病毒（Picornaviruses），包括有三種小兒麻痺病毒（polioviruses, type 1-3），23種A族克沙奇病毒（coxsackieviruses A, type A1-A24, except type A23），6種B族克沙奇病毒（coxsackieviruses B, types B1-B6），31種Echo病毒（echoviruses, type 1-33, except type 10 and type 28），以及68至71型的腸病毒（enteroviruses, type 68-71），至少有67型。晚近陸續有一些新的腸病毒被發現，連同已有的型別合計可能達上百種，但這些新的腸病毒臨床意義尚不清楚[14]。

## 三、致病機轉

腸病毒的致病性，與病毒毒性、病人接受到的病毒量、病人年紀及免疫系統（感染前是否有抗體）等都有關係。腸病毒引起的中樞神經或其他器官（如心臟、肌肉、肝）侵犯的致病機轉可能包含：（1）疾病一開始在病毒量少的病毒血症（minor viremia）時就進入中樞神經或其他器官，（2）在疾病發生之後，產生病毒量大的病毒血症（major viremia）時進入中樞神經或其他器官。就我們的臨床觀察，大部分的中樞神經或其他器官受侵犯約在發病2至5天左右，比較符合major viremia時進入中樞神經或其他器官，極少數（大都發生在新生兒或嬰兒）是一開始就入侵中樞神經。

至於腸病毒71型進入中樞神經後，可以侵入神經元（neuron），在裡面複製而引起神經元的破壞，另外神經系統的血管周圍及間質神經纖維細胞也會有很多發炎細胞。它引起的症狀根據其所侵犯的位置而不同，如侵犯脊髓內前角神經元（anterior horn cell）則引起急性肢體無力症候群（acute flaccid paralysis）；若自主神經受侵犯，解尿不正常（neurogenic bladder），或麻痺性腸子不適（paralytic ileus）；若侵犯腦部神經元則造成腦炎，就可能引起嘔吐、嗜睡、意識不清、抽筋等症狀；若腦幹發炎，就可能引起腦神經麻痺（cranial nerve palsy），如顏面神經麻痺（facial nerve palsy），吞嚥困難，不正常眼睛轉動，像鬥雞眼（因外展神經，Abducen nerve palsy）、眼睛上吊、瞳孔大小不正常，或一側半身不遂（hemiplegia或hemiparesis）。這些症狀都曾發生在1998及2000年流行之重症病人[15-17]。

腸病毒71型引起的肺水腫的致病機轉，仍需更進一步的研究。腸病毒71型造成猝死的情況，在1975年保加利亞大流行曾經發生過，當時共有44人死亡，死亡大部分（86%）也都是小於3歲的小孩，通常在疾病發生後10~30小時死亡，經過解剖發現主要死因為腦幹及脊髓發炎，並從腦脊髓中可培養出腸病毒71型，所以保加利亞他們認為是腦幹，特別是延髓部分發炎而引起猝死，然而他們並未描述到手足口病及肺水腫的情況[18]。1997年在馬來西亞也有類似的流行，約有30位小孩先有發燒或手足口症，然後突然發生肺水腫，也是數小時就死亡[19]。主要流行在馬來西亞沙勞越島，但真正原因與致病機轉仍不清楚，而在吉隆坡也有流行，他們從4位小孩的脊髓、腦幹培養出腸病毒71型，4位中的1位心臟也培養出腸病毒71型[20]。所以在吉隆坡他們認為是腦幹炎引起之神經性肺水腫。1998年臺灣據通報有78位死亡，大部分死亡的小孩也是先有手足口病/咽峽炎，接受病毒培養者所

培養出來的多數是腸病毒71型。所以這次的大流行造成死亡的主要致病菌應為腸病毒71型。至於臺灣此次流行的死亡致病機轉，由於解剖的數目太少，死亡的機轉尚未明確。長庚兒童醫院有一例解剖的病例，發現延腦及頸脊髓發炎最厲害，小腦也有較輕微的發炎，但是心臟並無明顯發炎，肺臟有肺水腫及出血，但並無肺炎的情況。取內臟血液等19處檢體作病毒培養，從頸脊髓及延腦最先長出EV71（表示病毒量最高），之後大、中腦也培養出EV71，但其他器官及血液並沒有病毒。所以根據以上解剖結果，推論死亡的原因為腦脊髓炎引起神經性肺水腫，繼而休克死亡[21]。特別是延腦部分的發炎，延腦管轄自主神經的部分，如呼吸、心跳血壓的網狀質（Reticular formation）也有發炎，此部份發炎，可能造成自主神經的失調，交感神經過分放電，引起心跳加快、血管收縮，左心室血輸出量下降，血液由週邊往肺部流，而造成肺部水腫，甚至出血。除這位解剖病例外，其他死亡的病人（88%）也都有一些中樞神經發炎的症狀，如抽筋，肢體無力等。所以死亡之致病機轉很有可能為神經性肺水腫。成大醫院亦有一例類似之解剖病例[17]。然而瀰漫性敗血症（Disseminated viral sepsis）引起全身性發炎反應（systemic inflammatory response syndrome）也是另一個可能的致病機轉 [22-24]，造成血流灌注不足（poor perfusion）、休克、瀰漫性凝血不足，多重器官衰竭等。另外，解剖結果及臨床表現不支持其他原因，如心肌炎、肺炎、次發性細菌感染等。

## 四、臨床表現

### （一）小兒麻痺病毒（poliovirus）感染

大部分小兒麻痺病毒感染是沒有症狀的，若有臨床症狀出現，則可以下列型式表現：

1. 頓挫型脊髓灰白質炎（abortive poliomyelitis）約佔95%，發病突然，可持續數日，病人有發燒、喉嚨疼痛、頭痛、厭食、噁心、嘔吐，這些症狀可以單獨發生或併發，身體檢查常沒有特殊發現，沒有中樞神經受侵犯的徵象，腦脊髓液檢查是正常的。
2. 非麻痺性脊髓灰白質炎（non-paralytic poliomyelitis），為無菌性腦膜炎的變化，約佔5%，臨床表徵除與有前者所列症狀外，還加上頸部、背部和腿部的疼痛與僵直，頭痛較為嚴重且體溫較高。腦脊髓液檢查顯示白血球增加，蛋白質輕微升高，糖份濃度正常，白血球分類初期以多核白血球略佔多數，但隨後淋巴球比例增加。
3. 麻痺性脊髓灰白質炎（paralytic poliomyelitis）只佔有症狀的小兒麻痺病毒感染的0.1～1%，臨床表徵與非麻痺型脊髓灰白質炎相近，不過要加上肌肉無力，可以是骨骼肌或是由腦神經支配的肌肉。部分病人病程雙相變化，即是在嚴重神經系統受犯的徵候出現之前會有一段1～7天的無症狀間隔期，不過多數病人的初始症狀和神經系統症狀常同時出現，或是初始症狀因輕微或容易消失而被忽略了。神經病變的臨床表徵以非對稱性、弛緩性麻痺為主，麻痺發生之前往往有背部和頸部僵硬，四肢疼痛和感覺異常，Kernig和Bruzinski徵象均為陽性，深部肌腱反射初期通常反應過度，但是後來漸漸減弱或消失。呼吸肌麻痺乃肇因於頸部和胸部脊神經受犯，呼吸變淺而快，甚至需使用呼吸器。呼吸困難亦有可能源於延髓受犯，此時病人會合併心律不整及血壓的變化。

## （二）腸病毒71型（enterovirus 71）之感染

長庚兒童醫院收集了從87年4～8月份177個病毒培養證實的腸病毒71型案例，其臨床表現、併發症及預後如〈表三〉[25]。

表三、1998年177位腸病毒71型病例之臨床表現、併發症及預後

無併發症	120 ( 68 % )
手足口症/咽峽炎	108 ( 63% )
病毒疹	2 ( 1.1% )
發燒症候群	7 ( 4% )
其他	2 ( 1.1% )
含併發症	57 ( 32 % )
腦膜炎	13 ( 7.5% )
腦炎	18 ( 10 % )
腦脊髓炎	8 ( 4.5 % )
小腦炎	2 ( 1.1 % )
腦幹炎併肺水腫	12 ( 6.8 % )
預後	
死亡	14 ( 8.0 % )
神經後遺症*	5 ( 2.8 % )

\*：壹位因中樞性呼吸暫停需使用呼吸器，四例有肢體無力和麻痺

### 1. 無併發症之腸病毒71型感染

無併發症之感染有80%以手足口症，10%以咽峽炎，另外10%以發燒症候群或發燒合併皮疹為臨床表現，與由A族克沙奇病毒所引起之手足口症〈圖一〉比較起來，腸病毒71型感染較會高燒（高於39℃）、燒超過三天及嘔吐[18]，而且其皮疹較小，不明顯〈圖二〉。



圖一



圖二



## 2. 有併發症之腸病毒71型感染

177個腸病毒71型的病例中，有31%除手足口症/咽峽炎外還有併發症，嚴重併發症，如腦炎、急性肢體無力（類小兒麻痺症候群）、腦脊髓炎、小腦炎、肺水腫有41例（24%），最後有14例死亡，5例有後遺症。分析比較猝死、腦炎及無併發症的個案，發現猝死及腦炎的病患比較多會有肌躍型抽筋（myoclonic jerks），嘔吐及嗜睡（lethargy）的症狀，所以有這些症狀的病患，需小心有嚴重併發症甚至肺水腫猝死的可能。尤其myoclonic jerks，我們在不少重症的小孩發現，這些重症小孩在醒著或剛睡著時都有可能不由自主地四肢往中心抖動，看起來很像受到驚嚇所引起的反射動作（Moro reflex-like）。有些家屬甚至會帶小孩去收驚，事實上這些表現事表示中樞神經已經受到侵犯了。中樞神經受侵犯與無併發症的腸病毒71型作比較，有中樞神經受侵犯的病人比較多人會有高燒超過39℃，燒超過3天，嗜睡、抽筋、頭痛、嘔吐及高血糖等。這些小孩的表現在出現手足口病2～5天後，開始出現嗜睡、容易嘔吐、抽筋、意識不清甚至昏迷的情況，有些急性肢體無力（即手或腳突然無力，無法走路，站立或拿東西等）[15]。

肺水腫的病人也是發燒或手足口病2～4天後，有些合併嘔吐、抽筋或肢體無力，然後突然很喘發紺，需氣管插管，插管後發現氣管內冒出很多小水泡，繼而變成粉紅色小水泡（即肺水腫），一半以上也會從氣管內冒出鮮血（即肺出血），他們的X光片從正常一下子變成幾乎全白。出現肺水腫後，一半以上的小孩在插管12小時內死亡。在加護病人中，這些小孩心跳極快（平均每分鐘200下左右）、心壓不穩定，需要使用升壓素。急性期作的心臟超音波其ejection fraction約在40～50%左右。除此之外，病人全身看起來很蒼白，手腳冰冷，但身體中心很熱，有些持續高

燒不退，並伴有一直冒冷汗的現象。他們的意識可能很快就陷入昏迷，有些會抽筋、眼睛上吊或瞳孔大小不正常等現象[15]。

### （三）其他非小兒麻痺病毒的腸病毒（non-polio enterovirus） 感染

克沙奇病毒（coxsackievirus）和Echo病毒（echovirus）的感染極為普遍，引起的疾病各式各樣且千變萬化，較常見的有下列：

#### 1. 疱疹性咽峽炎（herpangina）

這是一種由各種不同的A族或B族克沙奇病毒引起的疾病，腸病毒71偶而亦可引起疱疹性咽峽炎，特徵是突發性發燒、嘔吐、喉嚨痛以及咽峽部出現小水泡或潰瘍，雖有少部份病例發生無菌性腦膜炎，但大多數病例都是輕微而無併發症，病程一般是3～6天。

#### 2. 手足口病（hand-foot-mouth Disease）

由A族克沙奇病毒所引起，特徵是發燒以及身體出現小水泡，主要分佈於口腔黏膜和舌頭，其次是軟顎、牙齦，在四肢則是分佈在手掌和腳掌，亦可出現在膝蓋及臀部，病童常因口腔有小水泡或小潰瘍而致進食困難，病程大約一週左右。

#### 3. 流行性癆肌痛（pleurodynia）

主要由各型的B族克沙奇病毒所引起，特徵是胸部突然發生劇烈的陣發性疼痛，持續時間可由數分鐘到幾小時，常常會合併發燒、頭痛及短暫的噁心、嘔吐和腹瀉，病程約一週左右。

#### 4. 急性心肌炎（acute myocarditis）

由B族克沙奇病毒引起的心肌炎的特徵是突發的呼吸困難、蒼白、發紺、嘔吐、心跳過速，以及迅速演變成心衰竭、休克，甚至死亡，此病預後不好，但並不是一定全部會致命，生存下來的部份病人復原完全但亦有心臟擴大併心肌病變的情況。

## 5. 無菌性腦膜炎 (aseptic meningitis) 及腦炎 (encephalitis)

多發生於溫暖季節的無菌性腦膜炎，可以由各種不同的腸病毒所引起，它可以併發於流行性肋肌痛、疱疹性咽峽炎或其他腸病毒症候群，也可以單獨發生。症狀有發燒、頭痛、噁心、嘔吐，以及部份病人合併有腹痛及腹瀉的現象，一般在給予支持性治療後，都能復原而無後遺症。臺灣每年腸病毒的流行季節通常從3月份到11月份為止，以5~7月為高峰，平常無菌性腦膜炎只有散發性的病例，但若碰到大流行，就可能在短時間內有數百至數千人受到感染。民國77年本島曾發生過一次大流行，單單北部地區即有上千病例，根據臺大小兒科的研究顯示，當時流行的病毒以echovirus 9及30為主，民國82年的大流行則以echovirus 30為主[10,11]，所以在臺灣無菌性腦膜炎的流行大約以5年為一週期。

## 6. 發燒合併皮疹 (febrile illness with rash)

Echo病毒和部份A族或B族克沙奇病毒證實和此病有關，皮疹通常是過性的班丘疹 (maculopapule)，少數會有水疱疹 (vesicle)，發燒一般持續3天左右。

## 7. 新生兒腸病毒感染 (neonatal enterovirus infection)

腸病毒引起的先天性感染很罕見，因病毒不容易由母體經由胎盤傳給胎兒，比較常見的情況是經由產道時或出生後在新生兒時期被感染。由Echo病毒（尤其Echo 11）及克沙奇B族病毒所引起的新生兒疾病，其臨床表徵範圍很廣，從毫無症狀到致命的腦膜炎、腦炎、心肌炎到敗血症樣疾病都有，其症狀多無特異性，務必和細菌感染引起的敗血症或腦膜炎區分。新生兒腸病毒是如何感染？最危險是出生一星期內新生兒，在生產時接觸產道或臍帶血母親所帶的腸病毒而感染腸病毒，也有部分由經胎盤傳染給胎兒。輕微的感染到致命的感染皆有，此類最嚴重的新生兒感染

主要是克沙奇B群腸病毒、伊科病毒所引起的，它有可能引起發燒或是低體溫、活力不好，也有可能引起腦膜炎、腦炎、心肌炎、肝臟壞死到引起敗血症候群，它的症狀很像細菌引起的敗血症候群，有時候一開始醫生也沒辦法完全區分。之前筆者等曾分析過146例新生兒腸病毒病例，作臨床分析比較，主要這些個案夏季5~8月最多，發生率占74%，男跟女的比例是1.6比1，其中有43例為無特異性發燒，61例為腸病毒無菌性腦膜炎，有42例肝臟壞死合併凝血功能不全。無特異性發燒及腸病毒無菌性腦膜炎皆痊癒，但42例肝臟壞死合併凝血功能不全中有10例死亡，所以死亡率高達24%[26]。10例死亡個案中，有4例感染克沙奇B1、3例科沙奇B3、1例克沙奇B2、2例伊科病毒（其中一例伊科30型腸病毒）。導致較嚴重新生兒致死的個案，我們發現83%發病年齡較小（小於7天），大部分嚴重個案因為出生時經過產道或經由胎盤傳染，也沒有媽媽抗體的保護，新生兒及早產兒免疫力不全，也有可能某些病毒株（例如克沙奇病毒B及伊科病毒）對這些新生兒及早產兒毒性較強。

## 五、診斷

只有實驗室診斷才能確定腸病毒的感染，包括：

### （一）病毒分離：

1. 咽頭擦拭：在腸病毒感染之初期，約一週至兩週左右，咽頭分泌物可以分離出病毒。
2. 糞便檢體：腸病毒感染之後，在糞便持續排泄時間可長達三至八週或更久，所以從糞便中很容易分離到病毒。
3. 腦脊髓液、血液或其他可能被感染組織的病理解剖材料均可送病毒之分離。

## （二）血清學：

比較急性期和恢復期血清病毒抗體效價，有四倍以上的上升可做診斷。

## 六、治療

對於腸病毒的感染是採取支持性治療，並無有效的上市之抗病毒藥物。針對腸病毒71型重症，臺灣醫界發展了以疾病病程階段為依據之治療，如〈表四〉所列[27]，依階段為依據之綱要治療可能讓腸病毒71型腦幹炎併肺水腫急性死亡率從1998年約80～90%降低至30～50%，但存活者有後遺症之比率頗高。免疫球蛋白除腸病毒71型重症外，急性心肌炎或新生兒敗血症候群併發多發性器官衰竭早期使用或可改善預後，建議劑量為1g/kg靜脈滴注12小時，一次。

表四、腸病毒71型感染的臨床分期及處置

分期	臨床表現	處置
1	手足口症 / 咽啞炎	症狀治療
2	侵犯中樞神經	限水治療降低顱內壓（IICP），體液負荷過重應予利尿劑（CVP>8cmH <sub>2</sub> O），出現腦炎或肢體無力應予靜注免疫球蛋白（IVIG）治療以及密切監測心跳速率、血壓、血氧濃度、昏迷指數及血糖
3	心肺衰竭	
	3A 高血壓/肺水腫	Milrinone以增加心臟輸出量，針對肺水腫應予提早插管並使用呼吸器（提高呼氣末端正壓），如持續有肺水腫，肺出血或嚴重低血氧則使用高頻呼吸器
	3B 低血壓	加上dopamine及epinephrine等升壓劑
4	恢復期	肢體無力的復健，吞嚥困難及中樞性呼吸暫停的復健，以及足夠的胸部照護以避免反覆的肺炎發生

目前有一個正在作臨床測試之抗腸病毒藥物叫pleconaril，它在實驗室、動物實驗及臨床測試方面證實對於克沙奇A及B族病毒所引起的上呼吸道感染及腦膜炎有某種程度的效果[28-30]，但在實驗室上對腸病毒71型無抑制作用，所以可能對腸病毒71型是無效的。臺灣學界（國家衛生研究院及長庚大學）針對腸病毒71型已發展一種新的藥物叫“pyridylimidazolidinone”，在實驗室上對腸病毒71型有良好的抑制作用，但仍需進一步動物及臨床試驗[31-33]。

## 七、預後

麻痺性脊髓灰白質炎在發燒消退之後，肌肉無力和麻痺即停止蔓延，然後自動恢復，約於8個月內達到極限，殘餘的麻痺成為永久性，以後肌肉因神經作用而造成廢用性萎縮。

無併發症之腸病毒71型感染及無菌性腦膜炎者，預後良好，但是有嚴重併發症，如腦幹炎者（常常合併頸脊髓炎）可能在發病後2～4天，發生急性肺水腫而猝死，若急救成功大部分病人（約75%）可能還有一些後遺症，如中樞性呼吸暫停需使用呼吸器、吞嚥困難需鼻胃管餵食、抽筋、鬥雞眼（第六對腦神經麻痺）、顏面神經麻痺、肢體無力和麻痺，少部分病人（約25%）可能完全恢復。腦炎患者少部分可能死亡或有些後遺症如發育遲緩或抽筋等，但大部份患者可能恢復。急性肢體無力（類小兒麻痺症候群）有一部份（約1/2）有殘餘的麻痺 [34]。〈表五〉為142位腸病毒71型中樞神經感染病童的臨床及神經系統長期預後。

其他非小兒麻痺病毒的腸病毒（non-polio enterovirus）感染大部份可恢復，但是週產期之新生兒腸病毒（如感染Echo病毒及克沙奇B族病毒），若發展至敗血症樣（sepsis-like illness）或心

肌炎，則可能死亡。腦炎大部份患者可能恢復，少部分可能死亡或有些後遺症。

表五、142位腸病毒71型中樞神經感染病童的臨床及神經系統長期預後

	無菌性腦膜炎 (N=61)	嚴重中樞 神經感染 (N=53)	嚴重中樞神 經感染合併 心肺衰竭 (N=28)	P 值
性別特徵				
男生的個案數	45	28	15	0.04
發病的年紀（歲） <0.001				
中位數	2.0	2.3	0.7	
全距	0.1-7.7	0.2-13.5	0.2-4.3	
評估的年紀（歲） <0.001				
中位數	4.7	6.7	3.1	
全距	1.3-12.4	2.2-20.8	1.5-5.9	
完全復原	61 (100%)	42 (79%)	7 (25%)	<0.001
肢體無力及萎縮	0	10 (19%) ※	18 (64%)	
吞嚥困難併需鼻胃管灌食	0	0	17 (61%)	
氣管內管併需呼吸器	0	0	16 (57%)	
顏面神經麻痺	0	1 (2%)	7 (25%)	
抽筋	0	0	4 (14%)	
缺氧引起的相關後遺症	0	0	5 (18%)	

※嚴重中樞神經感染的肢體無力及萎縮（10位）中：9/16（56%）類小兒麻痺脊髓炎症候群1/5（20%）腦脊髓炎併肢體無力及萎縮

## 八、預防與疫苗研發

腸病毒有下列幾個傳染途徑：

- (一) 接觸一如接觸病人之口水或糞便，或接觸口水/排泄物污染的物品。
- (二) 飛沫傳染—因為我們從喉嚨拭子，很容易培養出腸病毒，飛沫傳染期約是從發病開始那2~3星期。
- (三) 糞口傳染—肛門拭子/糞便長達8星期仍有腸病毒。

所以傳染期很長，即便病人已康復後仍有很長的傳染力，這可能也是腸病毒很難根絕、很難預防及很高的傳染率的主要原因之一[35]。洗手可預防接觸及糞口傳染，飛沫傳染則須隔離及戴口罩。至於我們應該如何預防新生兒腸病毒的感染，從以前的研究發現有很高的母子傳染率，所以快生產的孕婦避免跟已知腸病毒感染的小朋友或大人接觸，或者應避免與所有已感染的人接觸，因為有些腸病毒感染的人症狀並不具特異性，流行期間要注意洗手等等衛生習慣減少感染機會，媽媽有發燒、腸胃道、呼吸道症狀時，要特別小心注意，應該盡量休息避免早產，也不宜催生。

至於疫苗部分目前只有小兒麻痺病毒有疫苗，有活性口服沙賓疫苗及非活化肌肉注射之沙克疫苗。依筆者的經驗，最嚴重的腸病毒，會引起死亡率及後遺症較高的，應是小兒麻痺及腸病毒71型（新生兒腸病毒敗血症候群次之）。在小兒麻痺疫苗施打30多年後，臺灣已於2000年根除小兒麻痺，取而代之會造成致死性腦幹炎及有後遺症的類小兒麻痺症狀群的將是腸病毒71型。目前臺灣正在積極研發腸病毒71型疫苗[36,37]，即將作臨床試驗，希望在不久的將來，我們會有有效的疫苗來預防腸病毒71型。



## 【作者簡介】

張鑾英

### ◎現職

臺大醫院小兒科主治醫師暨教授

### ◎學歷

臺大醫學系/長庚大學臨床研究所博士

### ◎經歷

臺大醫院小兒科住院醫師

長庚兒童醫院感染科主治醫師

曾獲臺灣兒科醫學會ABBOTT兒科新領域獎、臺灣兒科醫學會默沙東研究獎、第11屆王民寧獎第一名、中研院年輕學者研究著作獎、第19屆十大傑出女青年、國科會傑出研究獎



## 【參考文獻】

1. Kim-Farley RJ, Rutherford G, Lichfield P, et al. Outbreak of paralytic poliomyelitis, Taiwan. Lancet. 1984;2 (8415) :1322-4.
2. CDC. Update: poliomyelitis outbreak aiwan. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1983;32:384-6.
3. Chang LY, Lee CY, Kao CL, Fang TY, Lu CY, Lee PI, Huang LM. Hand, Foot and Mouth Disease Complicated with Central Nervous System Involvement in Taiwan in 1980-1981. J Formos Med Assoc 2007; 106:173-6.
4. 陳錦源、林貴香。十二年前（民國75年）屏東縣之手足口病—內含單肢麻痺之2例及證實為腸病毒71型感染之14例。中兒醫誌1998;39（增刊B）:146.
5. H o M, Chen ER, Hsu KH, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. N Engl J Med. 1999;341:929-35.
6. Wu TN, Tsai SF, Li SF, et al. Sentinel surveillance for enterovirus 71, Taiwan, 1998. Emerg Infect Dis. 1999;5:458-60.

7. Deaths among children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Taiwan, Republic of China, April-July 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998;47:629-32.
8. Lin TY, Chang LY, Hsai SH, et al. The 1998 enterovirus 71 outbreak in Taiwan: pathogenesis and management. *Clin Infect Dis* 2002;34:S52-7
9. Lin TY, Twu SJ, Ho MS, Chang LY, Lee CY. Enterovirus 71 Outbreaks in Taiwan: Occurrence and Recognition. *Emerg Infect Dis* 2003;9:291-3.
10. Hsu CM, Chen JM, Huang LM, Lee PI, Kao CL, Lee CY. Outbreak of aseptic meningitis in Taipei in spring 1993. *J Formos Med Assoc.* 1995;94:14-8.
11. Tang RB, Chen SJ, Wu KG, Lee BH, Hwang B. The clinical evaluation of an outbreak of aseptic meningitis in children. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)*. 1996;57:134-8.
12. Chiou CC, Liu WT, Chen SJ, Soong WJ, Wu KG, Tang RB, Hwang B. Coxsackievirus B1 infection in infants less than 2 months of age. *Am J Perinatol.* 1998;15:155-9.
13. Hsieh WS, Yang PH, Chu SM, et al. Clinical manifestations of coxsackievirus in neonates: Comparative analysis between neonates with coxsackievirus B1 and B3 infections. *Pediatr Res* 1997;41:222A.
14. Modlin JF. Enterovirus *deja vu*. *N Engl J Med.* 2007;356:1204-5.
15. Chang LY, Lin TY, Hsu KH, et al. Clinical features and risk factors of pulmonary oedema after enterovirus-71-related hand, foot, and mouth disease. *Lancet.* 1999;354:1682-6.
16. Huang CC, Liu CC, Chang YC, Chen CY, Wang ST, Yeh TF. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med.* 1999;341:936-42.
17. Wang SM, Liu CC, Tseng HW, et al. Clinical spectrum of enterovirus 71 infection in children in southern Taiwan, with an emphasis on neurological complications. *Clin Infect Dis.* 1999;29:184-90.
18. Shindarov LM, Chumakov MP, Voroshilova MK, et al. Epidemiological, clinical and pathomorphological characteristics of epidemic poliomyelitis-like disease caused by enterovirus 71. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1979;23:284-95.

19. World Health Organization, outbreak of hand, foot, and mouth disease in Sarawak: cluster of death among infants and young children, *Wkly Epidemiol Rec* 1997; 72: 211-2.
20. Lum LC, Wong KT, Lam SK, et al. Fatal enterovirus 71 encephalomyelitis. *J Pediatr* 1998; 133: 795-98.
21. Chang LY, Lin TY, Huang YC. Fulminant neurogenic pulmonary oedema with hand, foot and mouth disease. *Lancet* 1998; 352: 367-68.
22. Lin TY, Hsia SH, Huang YC, Wu CT, Chang LY. Proinflammatory cytokine reactions in enterovirus 71 infections of the central nervous system. *Clin Infect Dis* 2003;36:269-74.
23. Lin TY, Chang LY, Huang YC, et al. Different proinflammatory reactions in fatal and nonfatal enterovirus 71 infections: implications for early recognition and therapy. *Acta Paediatrica* 2002;91:632-5.
24. Wang SM, Lei HY, Huang KJ, et al. Pathogenesis of enterovirus 71 brainstem encephalitis in pediatric patients: roles of cytokines and cellular immune activation in patients with pulmonary edema. *J. Infect. Dis.* 2003;188:564-570.
25. Chang LY, Lin TY, Huang YC, et al. Comparison of enterovirus 71 and coxsackievirus A16 clinical illnesses during the Taiwan enterovirus epidemic, 1998. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:1092-6.
26. Lin TY, Kao HT, Hsieh SH, et al. Neonatal enterovirus infections: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Ped Infect Dis J* 2003; 22:889-94.
27. Chang LY, Hsia SH, Wu CT, et al. Outcome of EV71 Infections with or without Stage-based Management, 1998 – 2002. *Ped Infect Dis J* 2004; 23:327-331.
28. Schiff GM. Sherwood JR. Clinical activity of pleconaril in an experimentally induced coxsackievirus A21 respiratory infection. *J Infect Dis* 2000;181:20-6.
29. Schmugge M. Lauener R. Seger RA. Gungor T. Bossart W. Chronic enteroviral meningo-encephalitis in X-linked agammaglobulinaemia: favourable response to anti-enteroviral treatment [letter]. *Europ J Pediatr*. 1999;158:1010-1.
30. Pevear DC. Tull TM. Seipel ME. Groarke JM. Activity of pleconaril against enteroviruses. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. 1999;43:2109-15.
31. Chern JH, Lee CC, Chang CS, et al. Synthesis and antienteroviral activity of a series

- of novel, oxime ether-containing pyridyl imidazolidinones. *Bioorg Med Chem Lett.* 2004;14:5051-6.
- 32.Chern JH, Shia KS, Hsu TA, et al. Design, synthesis, and structure-activity relationships of pyrazolo[3,4-d]pyrimidines: a novel class of potent enterovirus inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2004;14:2519-25.
- 33.Shia KS, Li WT, Chang CM,et al. Design, synthesis, and structure-activity relationship of pyridyl imidazolidinones: a novel class of potent and selective human enterovirus 71 inhibitors. *J Med Chem.* 2002;45:1644-55.
- 34.Chang LY, Huang LM, Gau SF,et al. Neurodevelopment and Cognition in Children after Enterovirus 71 Infection. *N Engl J Med* 2007;356:1226-34.
- 35.Chang LY, Tsao KC, Hsia SH, et al. Transmission and clinical features of enterovirus 71 infections in household contacts in Taiwan. *JAMA* 2004;291:222-7.
- 36.Yu CK, Chen CC, Chen CL, et al. Neutralizing antibody provided protection against enterovirus type 71 lethal challenge in neonatal mice. *J. Biomed. Sci.* 2000;7:523-528.
- 37.Wu CN, Lin YC, Fann C, Liao NS, Shih SR, Ho MS. Protection against lethal enterovirus 71 infection in newborn mice by passive immunization with subunit VP1 vaccines and inactivated virus. *Vaccine* 2001; 20:895-904.