

## 症候群通報系統專題探討之二：不明原因之腦炎及急性神經症候群

蔡清標 李宜中 郭育呈 陳倩 廖翊筑 王毓禎 蔡光洋

台北榮民總醫院 神經科

每年台灣地區都會有為數不少的腦炎案例，這些個案有些是病毒直接侵犯腦部，有些則是病毒感染後的免疫反應，文獻中有關台灣本土腦炎的報導不多，麻疹性腦炎，日本腦炎及近年的腸病毒腦炎都有一些個案統計分析，但還缺乏完整的流行病學報告，在美國據估計每年應有 20,000 個 cases (1998 Neurologic Clinic of North America 資料) 但依 1994 年疾病管制局 CDC (Center for Disease Control and Prevention) 的統計，僅申報有 71 例腦炎及 143 例感染後腦炎，由此顯示在科技發達的美國，還有很多忽略未申報的案例。

腦炎的原因很多，然而在嚴格追查下仍然有 50% 的病例無法找出病原體(1992 Am J Med Sci 資料)，在一項 432 例懷疑 HSV 腦炎的患者中，即使經過腦部切片檢查也只有 45% 的個案得到確定診斷，腦炎診斷困難由此可見。就流行病學的觀點而言腦炎可分為季節性及非季節性，依病原體分類 100 種以上的病毒或細菌都可產生腦炎，較常見有 enterovirus, herpes simplex (HSV-1,2), arthropod-borne (arbovirus), CMV, measles 等。

每年台灣地區都有為數不少的腦炎病例產生，這些患者輕者痊癒，重者為智障、抽筋等後遺症。為了防治腦炎病例之產生，首先必須先得知台灣區有多少腦炎病例，為探討台灣地區年度不明原因腦炎發生率及致病原因，本計畫初期以醫學中心為主要對象各醫學中心及區域醫院選出負責人，遇有臨床上腦炎之案例 (包括疑似案例) 一旦出現下列症狀即刻申報：1. 急性精神功能惡化；記憶力衰退、行為反常、意識減退。2. 急性麻痺癱瘓。抽搐驚厥。3. 腦膜炎症狀。4. 不自覺動作，肌肉痙攣。5. 其他認為屬神經系統功能失常，病情嚴重者。

凡出現以上症狀，即刻通報，可與各所屬醫學中心的感控聯絡，或直接與計畫研究中心聯繫(02-28712121 ext 3184)我們將寄上問卷及病例摘要供您填寫，另外亦請送約 5cc 血清至南港疾病管制局血清銀行，本計畫將利用目前已有的技術包括 PCR 等儘可能找出腦炎的病因，將這些腦炎病例分類，即時發佈疫情，對無法確定病因之腦炎，則將檢體冰凍並與國外的機構，如美國疾病管制局或其他醫學中心合作檢測檢體，檢定出台灣特有的腦炎之型態，針對台灣區特別病情，發展出疫苗及防治方法。完成台灣地區不明原因腦炎之登記、流行率之調查，降低腦炎對國人的危害。以下分別將常見造成腦炎或中樞神經感染的疾病加以說明：

### 一、腸病毒(Enterovirus)與中樞神經系統感染

腸病毒是屬於微小核糖核酸病毒科(picornaviridae)病毒，是一群以單股核糖核酸為遺傳物質且裸露無包膜的病毒，其大小只有 27nm。在人體中已發現超過七十種以上血清型的腸病毒。它們主要的感染複製的部位是腸胃道，然而，在一部分的病例中，病毒會散布到其他的器官，而依據不同的腸病毒種類造成不同嚴重的疾病。人類的腸病毒包括小兒麻痺病毒，科沙奇

病毒(Coxsackievirus)，衣科病毒(ECHO virus)，和腸病毒 68-72(Enterovirus 68-72)。

腸病毒主要經由腸胃道進入人體，而在覆蓋於腸胃道表面及口咽的細胞內複製。在一些腸病毒感染時，會出現病毒血症且跟隨著不同器官的波及，這些器官包括脊髓、腦、腦膜、心肌、或皮膚。潛伏期約二至四十日。部分的腸病毒也可經由呼吸道傳染，所以口沫及接觸是病毒散播的兩大途徑。腸病毒在口沫中可存活一至二週，而糞便排泄可達到二至三個月以上；當口水，糞便與衛生習慣不當時，就有可能發生傳染。空氣也可以成爲傳染的媒介，擁擠、不良的衛生條件、飲水污染是造成快速傳播的主因。

腸病毒在各個年齡層皆可感染，大部份成人感染是無症狀的，嬰幼兒由於抵抗力較差，所以遭受病毒感染的機會大，而且感染後易產生較嚴重之臨床症狀及併發症。當然造成腸病毒感染與流行的因素，除了宿主因素外，病毒的種類，侵入易感個體的腸病毒量，病毒的毒性強弱都會影響腸病毒的致病性。

腸病毒好發於夏季與秋季，且在世界各地都可發生。在民國八十七年時，在台灣曾爆發大流行，共有 129,106 人表現出手口足病或疱疹性咽峽炎的症狀，其中有 405 人病情嚴重，78 人死亡。據估計實際被感染人數是出現症狀人數的十倍以上。被分離出來的致病原是以腸病毒 71 型及科沙奇病毒 A16 型爲主。

腸病毒的感染在百分六十的病人以上是無症狀的；而造成症狀的感染又以無症狀的發燒爲主，有時會合併食慾差、腹瀉、以及輕微感冒的表現。通常症狀持續二到十天少有併發症，偶可造成神經系統感染：

(1)無菌性腦膜炎：發燒、頭痛、頸部僵硬、嘔吐、煩燥，病程約二到十天，一般病程良性無後遺症。

(2)腦炎：發燒、頭痛、顫抖、頭暈、神經問題、嗜睡、木僵及抽筋等，偶有皮疹、步態不穩、感覺障礙、常合併腦膜炎現象，一般病程良性，偶有後遺症。

(3)類小兒麻痺症症狀：發燒，無菌性腦膜炎現象，四肢麻痺無力。

腸病毒之診斷包括：

1.相符合之臨床症狀。

2.病毒培養與鑑定：由糞便，直腸及喉嚨擦拭檢體，或腦脊髓液等體液中培養分離。

3.血液中特異性抗體：血液中抗體急性期爲恢復期之四倍。

4.聚合酉每連鎖反應法(PCR)：偵測病毒之核醣核酸。

對於腸病毒之治療目前只有：

- 1.支持性症狀療法：如補充水份。
- 2.免疫球蛋白：效果尚屬試驗階段。

## 二、小兒麻痺症(poliomyelitis)

小兒麻痺病毒(poliovirus)隸屬腸病毒(enterovirus)，其可以感染人體的共有七十餘種，最重要的腸病毒有三種不同血清型的小兒麻痺病毒。小兒麻痺病毒最早於十九世紀已開發溫帶國家引起疾病，現在仍持續對未開發國家造成嚴重公共衛生問題。

小兒麻痺症對全球的影響極為廣泛，在氣候溫暖的區域較為盛行。一年四季都可以感染，而晚夏和初秋也比較容易感染。小兒麻痺疫苗發現之前，小兒麻痺症是侵犯人體神經系統最常見的病毒；但在小兒麻痺疫苗發現之後，感染發生率大幅下降。民國 71 年間，台灣地區爆發小兒麻痺的大流行，自五月至十月之間，總共有 1031 個病例，致病率為每十萬人口有 5.8 名。全面施打小兒麻痺疫苗之後，台灣的小兒麻痺症發生率已大幅降低。

小兒麻痺病毒對人體最主要侵犯脊髓、腦部和腦幹的運動神經，進而影響支配的肌肉。大部分引起的感染都極為輕微。一旦感染有長達四到十四天的潛伏期，一般則介於七到十四天之間。小兒麻痺引起的疾病可分成三種類型：第一型的小兒麻痺(abortive poliomyelitis)，只引起二到三天的發燒，而不影響中樞神經系統；第二型，會合併另外的無菌性腦膜炎，通常數天後就可完全恢復；第三型，癱瘓性小兒麻痺(paralytic poliomyelitis)，最主要影響預後。通常先發燒或輕微不舒服，數天後燒退，但是五到十天再發燒，緊接著出現腦膜炎症狀，後有肢體不對稱癱瘓、肌肉抽痛、攣縮的發生，在癱瘓後數天最明顯。五歲以下小孩最常影響單一肢體；五歲至十五歲，單一手或下半身癱瘓最常見；而對成年人通常造成四肢癱瘓，膀胱和呼吸肌功能亦會受波及。肌腱反射降低或消失。感覺不受影響，這正好和急性脫髓鞘性神經病變相反。小兒麻痺引起的癱瘓和重金屬造成的癱瘓有時也很難區分。

在小兒麻痺的病例中，百分之六到二十五會影響講話和吞嚥的功能。病情嚴重的病人可能會有心肌炎、高血壓、肺水腫、休克、院內感染和情緒問題等併發症。支持性療法是必須的。百分之二到五的孩童和百分之十五到三十的成人會因為併發感染而最後導致死亡。神經元受到病毒破壞後，約在六個月左右恢復原本的功能。如果癱瘓超過這段時間不能恢復，就可能永遠不良於行。在受波及的部位常常會反覆發作嚴重的疼痛。

有些病人反而在二三十年後才發生漸進式的肌肉無力，稱為「小兒麻痺感染後之神經肌肉萎縮」，又稱「小兒麻痺後症候群」。發生的症狀從輕微到中度影響功能，合併疲倦、關節疼痛和肌肉無力，有時嚴重到肌肉會萎縮，卻沒有生命的危險。一般推測其致病機轉和存活下來的運動神經元持續緩慢地退化，進一步使肌肉產生去神經化有關。

小兒麻痺症的診斷大部分靠臨床症狀—不對稱肢體無力癱瘓，和腦脊髓液檢查—多核性白血球增加來診斷。從病人的糞

便、喉嚨刮取檢體或腦脊髓液之中，有時也可分離出病毒。

目前並沒有特殊有效的治療方法，只能靠疫苗來預防。

小於百分之十的病人會在急性期因呼吸衰竭或肺部感染而死亡。年齡愈輕、波及的範圍愈小，恢復的程度會愈好。

### 三、單純疱疹性腦炎(herpes simplex encephalitis)

單純疱疹性腦炎(herpes simplex encephalitis)是散發性局部病毒性腦炎最常見的病原體，如果不儘快治療，死亡率可達七至八成；即使存活的病患中也幾乎都會留下殘餘的神經學症狀。所以，只有早期發現，儘早治療；才能有效降低其死亡率和發病率。

和其他病原引起的腦炎一樣，單純疱疹性腦炎最常見的症狀是發燒、頭痛及意識改變。因為單純疱疹病毒所造成的破壞性病灶最常出現於額葉及顳葉，所以病患初期亦常出現癲癇發作、性格改變、失憶、失語或其他局部的神經學症狀。

上檢查病患可能會有發燒、腦膜刺激症狀(meningism)，包括頸項僵硬、頭痛、Kernig 徵候、性格改變、意識混淆、精神激昂、幻覺、語言障礙、記憶喪失等。其他較少出現的尚有肢體半癱(hemiparesis)、步態失調(ataxia)、顳神經症狀(cranial nerves deficits)。

診斷包括下列幾種方法：

- 1.血液及腦脊髓液檢查—血中常有輕至中度白血球增加；腦脊髓液初期會出現以多核球為主的白血球增加，後來變為以淋巴球為主，而且常會看到紅血球。在腦脊髓液直接找到病毒的機會極小，約 5-10%病患的腦脊髓液初期完全正常。
- 2.腦電圖(electroencephalogram)檢查—八成以上病患腦電圖不正常，除了瀰漫性慢波或顳葉局部慢波(diffuse slowing or focal slowing over temporal areas)，單純疱疹性腦炎最特別的發現是出現單側週期性棘波(periodic lateralized epileptic discharges, PLEDs)。
- 3.電腦斷層攝影(CT)及磁共振造影(MRI)—磁共振造影較為敏感，在發病 1-2 天後便有異常訊號改變，電腦斷層攝影則常在 6-7 天後才出現異常。
- 4.血清學檢查—以血清學方法在血液和腦脊髓液發現單純疱疹病毒的去氧核糖核酸(DNA)或抗原(antigen)，是單純疱疹性腦炎的確定診斷。

由於此症死亡率高，又會留下嚴重的後遺症；所以一旦有所懷疑，應立即開始治療，以期降低它所造成的影響。治療可分幾方面：

- 1.腦水腫—此症之壞死病灶會引起嚴重腦水腫，在急性期需使用降腦壓劑治療；如皮質類固醇(corticosteroid)、glycerol、mannitol。
- 2.癲癇發作—和別種原因所引起之癲癇相同，使用抗癲癇藥物治療。
- 3.抗病毒藥物—acyclovir 可選擇性的抑制病毒聚合酵素，為目前首選藥物。

此症預後和病患年齡、意識狀況以及開始治療的時機有密切相關，所以臨床上應以早期發現、早期治療為最高原則。

#### 四、日本腦炎(Japanese encephalitis)

日本腦炎通常在中國、日本、韓國、東南亞、關島、尼泊爾、印度、西伯利亞東部流行，自從 1960 年代末期，日本腦炎已於日本絕跡，在中國的發生率也逐年遞減，目前只有泰國北部仍為主要疫區，每年每十萬人口約有 10 到 20 個病例。在溫帶地區，日本腦炎發生在夏末初秋時節居多；而在熱帶地區，則以夏季雨季時盛行。日本腦炎由三斑家蚊(*Culex tritaeniorhynchus*)散播，三斑家蚊聚生在稻田鄉野，以家畜(如豬)為主要宿主，人類受感染多半是意外被病媒蚊叮咬，而變成傳播途徑的一環。在疫區，多是 3 到 15 歲的孩童受到感染，非疫區則所有年齡均可能發病，但仍以兒童及老人居多。

潛伏期約 5-15 天，可能的臨床表現包括：腦炎、無菌性腦膜炎、熱性頭痛(febrile headache)。有九成的病患在發病早期出現嚴重的寒顫，一開始，意識多半清楚，但隨著病情進展，四分之三的病人在三、四天之後會變得意識不清乃至昏迷；發病時常伴隨肢體麻痺，以造成上肢麻痺較多，所幸這些麻痺大多會在退燒期逐漸恢復；孩童常在感染日本腦炎時併發癲癇，成人則只有百分之十會出現癲癇症狀。有時病患會有嚴重的高燒，並因此造成心搏過快、冒汗、呼吸急促，這些現象都預警著該病患預後較差。

死亡率在 7-50%不等，以兒童及大於 65 歲的老人死亡率較高；如在急性期有併發神經功能障礙者，如能存活下來，八成以上的患者都會遺留有神經方面的後遺症，這些後遺症包括：癲癇、部分肢體癱瘓、步態不穩(ataxia)、智能障礙、行為障礙(behavior disorders)。

#### 五、腦膜炎球菌感染

腦膜炎球菌是革蘭式陰性的雙球菌，且外圍著一層多糖體莢膜。若以多糖體莢膜上的抗原來分，可分為十三種以上的亞型。其中以 A,B,C,29-E,W-135，Y 型佔了百分之九十九。腦膜炎球菌可造成不同的感染症狀，也會造成大流行。所以醫護人員應對其有初步之認識。

腦膜炎球菌只寄生於人類，而以鼻咽部為最常寄生處。此菌是經由鼻咽分泌物，或直接口部接觸傳染。所以易在人口擁擠的區域爆發大規模的流行；好發的區域有非洲、中國、以及南美。引發流行的菌種，則以 A 型為主；而在非流行性的病例中，則以 B 亞型佔了近一半。腦膜炎球菌感染最易好發於幼兒及兒童，尤以六個月大至三歲為主；而好發的第二高峰期則在

青少年(十四至二十歲)。在溫帶區域，推估其年發生率約為十萬分之一到二。

腦膜炎球菌可造成許多不同的急性感染症狀：在細菌剛開始侵犯鼻咽時，病人多無症狀，或只有輕微的發燒；而另有部份的病人會有喉嚨不舒服、流鼻水、頭痛、結膜炎…等表現。在二十四小時內，細菌便可以侵犯至鼻咽的黏膜下層以及血管壁。而在接下來的二十四至四十八小時內，病人便可能會呈現菌血症或腦膜炎的各種症狀：發燒、寒顫、嘔吐、皮膚疹、肌肉痠痛、關節痠痛、意識改變、抽搐等等，以及各種局部之神經學症狀。但是有三十到四十百分比的病人只有菌血症而無腦膜炎；而另有十到二十百分比的病人則會演變成猛爆性腦膜炎球菌菌血症：病人很快地休克、多重器官衰竭。就算盡力救治，死亡率仍然高達五十至六十百分比；另有一到二百分比的病人，則會變成慢性菌血症。

在各種臨床徵候中，最值得注意的是皮膚的病灶：約有四分之三的病患會呈現此徵狀。典型的病灶是發生於軀幹及肢體，尤其是下肢，會呈現約二到十公釐的斑疹；而在疹塊的中央有紫點或瘀血。當病人的病程進展時，疹塊可能會有出血或潰瘍性變化。此皮膚病灶具有診斷及預後的判斷價值。另外有些少見的症狀，如肺炎、關節炎、心內膜炎等，亦有所聞。而有少於百分之五的病患，會留下永性的神經學後遺症。

最常用於診斷腦膜炎球菌感染的工具是藉助於體液(如血液、腦脊髓液等)培養，革蘭氏染色及免疫分析法。此三者合起來的診斷率可達九十五百分比。聚合鍊反應法(PCR)亦常為所用。在嚴重感染時可見血液中嗜中性球及血小板數目減少。

腦膜炎球菌感染的症狀演變及預後是多變且難以捉摸的，所以早期診斷及治療是非常重要的。對於發燒且合併有皮膚疹塊及紫斑的病患，一定要考慮到本病的可能性。對於本病的治療，可分抗生素及支持性治療兩方面。盤尼西林 G 仍是目前首選的抗生素。若病患對盤尼西林過敏或是有抗藥性者，則使用可通過血液腦屏障(Blood Brain Barrier; BBB)之第三代頭孢子素類(cephalosporins)之藥物。治療須連續靜脈注射七日。在支持性療法方面，應針對病患出現的各種變化：如休克、腦水腫等，採取應對的治療方法。尤其在疾病的前四十八小時，更須多加注意觀察。但即使如此積極治療，本病之死亡率仍高達百分之十。

## 六、萊姆病(Lyme disease)

萊姆病(Lyme disease)是一種藉由扁蝨(tick)叮咬後所散播的螺旋體(spirochete)而導致的感染，其病原稱為 *Borrelia burgdorferi*，感染後可侵犯全身多處器官，包括皮膚、關節(尤其是大關節)、心臟、神經系統等。臨床上又分為早期局部感染，接著便是早期的全身性散佈，之後便會進入晚期感染。若不能早期發現，早期給予治療，進入感染晚期，治療效果便非常地差。

在流行病學調查方面，萊姆病常見於北美、歐洲、遠東地區。在台灣，師健民博士曾在 *Journal of Clinical Microbiology* 報導過第一個在台灣感染萊姆病的個案。此個案是一位男性 45 歲的病人，住在台北，如同大多數的病人一樣，不記得是否曾被扁蝨叮咬過，他發現在左側腹部的地方有一紅色疹塊，不痛也不癢，起初也不以為意，但在兩三個星期的時間，紅色疹塊有往外擴大的現象，中央的紅色色澤也消失了，剩下外圍一圈紅色的界線約 25~90 勻 15 公分大，即所謂的移行紅斑(erythema migrans)，此乃典型萊姆病早期特徵，一般發生在扁蝨叮咬後的 3 至 30 天內會出現，多出現於大腿、鼠膝或腋窩下，數週便



會慢慢消失，若經過治療，則於數日內便可消失。除此，此病人同時有反覆的膝關節疼痛、腫漲，應是關節發炎所至，因懷疑病人感染萊姆病，經抽血後發現 *Borrelia burgdorferi* 之抗體明顯上升，診斷確立後，便給病人投予適當抗生素治療三星期，皮膚的病灶及反覆膝關節炎便有明顯改善。以上個案是目前為止，台灣所發現的第一位萊姆病，因此，不論醫師或病患均應對此病有所認識，以免延誤診斷及就醫的時效。

由上面所提到，萊姆病是種經扁蝨叮咬後，把 *Borrelia burgdorferi* 螺旋體傳染給人類而發病，但並非所有的扁蝨叮咬人類後便可致病。一般在貓、狗身上的扁蝨是不會傳染萊姆病給人類，師博士曾在台灣老鼠身上發現兩種被認為可致病的扁蝨 *Ixodes ticks* (*Ixodes granulatus* 及 *I. ovatus*)，但是否它們就是造成本土萊姆病的元兇，則有待進一步的釐清。

再者，近來國人出國旅遊的次數增多，有可能到高疫情地區旅遊，如北美、歐洲及遠東地區，尤其是在一些森林公園，因為，野生動物常是扁蝨的寄主，因此，最好遠離野生動物，避免接觸。

臨床症狀方面，除了移形紅斑，反覆性關節炎，約 10% 病人會有心肌發炎，房室傳導阻滯則很常見，多在扁蝨叮咬後數週至數月後發生。神經症狀方面，早期表現包括顱神經麻痺，尤其是面神經麻痺、腦膜炎、腦膜腦炎、週邊神經炎或神經根發炎等，可發生在感染後二至八週。晚期神經症狀則在感染後數週，甚至數年後出現，認知障礙、情緒改變、抽搐、週邊神經病變等，幸好此類晚期病變較不常見。

診斷上，除了詳細的病史及理學檢查外，血清學在發病初期幫助不大，抗體可在移形紅斑出現後二至六週後偵測到，而 IgG 抗體則在感染後六週可測到，且往往數月或數年後才達高峰，在臨床斷讀時需注意。

治療則愈早治療、效果愈好。常用的抗生素包括 doxycycline、amoxicillin、cefuroxime、ceftriaxone 等。

## 參考文獻

1. Ho M, Chen ER, Hsu KH, et al: An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. *N Engl J Med* 2000; 341: 929-35.
2. Ray CG: Enterovirus and reoviruses. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th ed. New York: McGraw-Hill, 1991: 713-4.
3. Jubelt B, Miler JR: Viral infection. In: Rowland LP, eds. Merritt's Neurology, 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 136-48.
4. Sagar SM, McGuire D: Infectious diseases. In: Samuels MA, eds. Manual of Neurologic Therapeutics, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 201-3.

5. Bennett JE: Cryptococcosis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998: 153-4.
6. Hart CA: Infections disease: meningococcal disease; West J Med 2000; 173: 125-8.
7. Mehta N, Levin M: Management and prevention of meningococcal disease. Hospital Practice 2000; 35: 75-6, 79-82, 85-6.
8. Shih CM, Wang JC, Chao LL, et al: Lyme disease in Taiwan: First human patient with characteristic erythema chronicum migrans skin lesion. J Clin Microbiol 1998; 36: 807-8.
9. Evans J, Malawista SE: Lyme disease. Curr Ther Infect Dis. 1998; 531-4.