日本腦炎：不容忽視的中樞神經感染

陳威宇

新光醫療財團法人新光吳火獅紀念醫院　內科部感染科

日本腦炎病毒的感染是亞洲及西太平洋地區重要的公共衛生問題，是亞洲兒童病毒神經系統感染的重要原因之一。近年來因為兒童疫苗政策的施行，在台灣主要病例轉至成人族群。當病患出現發燒、頭痛、意識不清，且腦部核磁共振出現特徵性丘腦病變，須高度懷疑為日本腦炎。目前並沒有特殊的抗病毒藥物可供治療，只有支持性療法。接種日本腦炎疫苗是最直接有效的預防方法。（**感控雜誌 2015:25:262-266**）

關鍵詞： 日本腦炎、疫苗、三斑家蚊

前　言

日本腦炎目前為臺灣第三類法定傳染病，是一種人畜共通傳染病，由黃病毒科 (Flaviviridae) 黃病毒屬 (Flavivirus) 中的日本腦炎病毒引起，根據它的頻率和嚴重程度來說是在亞洲病毒性腦炎裡最重要的原因之一。隨著小兒麻痺逐漸消失，日本腦炎病毒現在是亞洲兒童病毒神經系統感染的重要原因之一[1]。根據估計，每年約有三到五萬個日本腦炎的案例。日本腦炎流行在大部分亞洲和西太平洋地區。對於來到亞洲的旅客來說，得到日本腦炎的風險非常低，但是若旅行時間拉長，或是戶外活動增加，都會增加得病的風險[2]。大部分人類感染日本腦炎是沒有症狀或只有非特異性的發燒。只有不到 1% 的感染者會有神經系統的症狀。然而，當有神經系統的症狀，常常會很嚴重且有高死亡率。倖存者中，神經系統後遺症是常見的。對所有到日本腦炎流行區的旅客應該事先提供預防日本腦炎的建議措施。曾到過亞洲或西太平洋國家旅遊的遊客，若是有神經系統的感染，日本腦炎也該列入鑑別診斷。

民國 104 年 9 月 1 日受理
民國 104 年 10 月 12 日接受刊載

通訊作者：陳威宇
通訊地址：臺北市士林區文昌路95號
連絡電話：(02) 2833-2211

DOI: 10.6526/ICJ.2015.603

流行病學

日本腦炎流行在大部分亞洲和西太平洋地區。在氣候溫和 (包括中國，日本，韓國，尼泊爾，越南北部和印度北部) 地區，病例通常發生在天氣較熱的那幾個月，且和雨季開始或暴雨有關[3,4]。在熱帶氣候的地區 (包括柬埔寨，印尼，越南南部和泰國南部)，則全年都會有可能案例發生。在台灣，主要流行季節在五到十月，高峰期通常在六、七月。主要在發生地區以南部為主，近五年累積病例數又以台南及高雄較多。好發年齡主要在 30~60 歲之間，2011 年集中於 31~40 歲，而近幾年之確診病例逐漸推移至 51~60 歲[5]，顯示發生病例除了年齡層有逐漸老化趨勢外，也有年齡層向下延伸的狀況。主要原因可能是因幼兒全面日本腦炎預防接種，導致高年齡層易感性宿主相對增加，此外鄉村都市化以及養豬戶集中化等，也使人與病媒蚊接觸機會逐年降低。

感染途徑

日本腦炎的病媒蚊主要為三斑家蚊 (Culex tritaeniorhynchus)、環蚊家蚊和白頭家蚊。在台灣各縣市均曾有確定病例發生，流行地病例主要還是集中在台灣中部與南部。豬可被日本腦炎病毒感染引起病毒血症但不會發病，稱為增幅宿主，所以豬是病媒蚊感染人類重要的病源。人跟馬是最終宿主。因該病毒在人身上病毒血期短、濃度低，所以並不會有人傳人的問題，在照顧此類病人時，不需掛蚊帳。

臨床表徵

小於 1% 的日本腦炎病毒感染患者是有症狀的。在 5 至 15 天的潛伏期之後，初始症狀通常是非特異性的，包括發燒、腹瀉和畏寒，接著會有頭痛、嘔吐和全身無力。在接下來的幾天裡，意識改變，局部神經功能缺損 (包括偏癱，四肢癱瘓或顱神經麻痺)，以及運動障礙[6]。許多患者陷入昏迷，有的需要呼吸器支持治療。在一些患者中，一開始的表現也可以行為異常或急性精神病，導致誤診的可能[7]。在 85% 的兒童及 10% 的成人身上會有痙攣發生。多次發作的痙攣和痙攣重積狀態 (status epilepticus) 常會有不好的癒後。有些輕微的痙攣如手指或眉毛的抽動很容易被忽視掉[8]。

診　斷

在大多數患者中，白血球會中度升高。可能會有因抗利尿激素不適當分泌症候群 (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH) 造成的低血鈉。其他也可能出現血小板減少，輕度貧血，和肝功能異常。約 50% 的患者腦壓會升高。腦脊液的結果，白血球

通常是十到數百顆 (cells/μL)，且是以淋巴球為主，蛋白質略微升高，腦脊液與血漿的糖份比例正常。若是在疾病早期，甚至有可能腦脊液裡的白血球沒有增加，或是以嗜中性細胞為主。

核磁共振比電腦斷層掃描，用於檢測日本腦炎病毒相關異常會更加敏感，例如在丘腦、基底節、中腦、橋腦和髓質的變化[9,10]。丘腦的病變是最常見的，包括在 T1 影像有低程度 (hypointense) 損傷，在 T2 影像有高程度 (hyperintense) 損傷。

確定診斷可用幾個方式：臨床檢體 (組織、腦脊髓液或其他體液) 分離並鑑定出日本腦炎病毒。臨床檢體分子生物學核酸檢測陽性。腦脊髓液中日本腦炎病毒特異性之 IgM 抗體陽性。成對血清 (恢復期及急性期) 中，日本腦炎病毒特異性 IgM 或 IgG 抗體 (二者任一) 有陽轉或≧4 倍上升。日本腦炎的鑑別診斷包括其他病毒性腦炎，其他中樞神經系統感染，和非感染性疾病。

治　療

日本腦炎的治療包括支持治療，重點是顱內壓控制，維持足夠的腦灌注壓，控制痙攣和預防併發症[11]，呼吸衰竭時提供呼吸器支持。輸液和電解質平衡要注意，要能提供循環的需求及避免腦水腫。護理的部分要注意避免褥瘡及病人肢體攣縮。目前尚無針對日本腦炎的抗病毒藥物。一個在印度兒童的研究裡，口服 ribavirin 與對照組間沒有任何差別[12]。糖皮質激素和干擾素的治療在對照臨床試驗裡並沒有改善臨床結果[13,14]。其他潛在的抗病毒藥物正在進行研究中[15,16]。

預　後

住院患者中的死亡率約 20% 至 30%。在日本腦炎的倖存者裡，約有 30% 到 50% 的人會有長期的神經學遺症。最常見的後遺症是上和下運動神經元的虛弱與小腦和錐體外的症狀。嚴重的認知或語言障礙，精神問題，痙攣也會發生。在已經恢復良好的病人，細微的後遺症，如學習或行為問題也可能在 50% 的病人身上發生[6]。

預防措施

預防日本腦炎主要依靠避免病媒蚊叮咬以及疫苗接種。個人應該儘量避免於病媒蚊活動的高峰期 (黃昏)，在猪舍、其他動物畜舍或病媒蚊孳生地點附近活動。穿著淺色長袖長褲，身體裸露處塗抹防蚊藥劑，睡覺時可掛蚊帳，避免蚊蟲叮咬，以降低感染風險。

疫苗接種是最好的預防方法。臺灣自 1967 年開始生產不活化鼠腦日本腦炎疫苗 (Nakayama strain)，從 1968 年起台灣即對 2 歲幼童展開二劑疫苗全面預防接種；1974 年則在

二劑基礎接種外，於隔年再追加一劑；1983 年再增加國小一年級的追加接種。1983 年以後接種政策是凡滿一歲三個月大的幼童接種第 1 劑，二星期後再接種第 2 劑，一年以後追加接種第 3 劑，國小一年級再追加接種第 4 劑[17]。雖然在台灣的嬰幼兒都有完整的日本腦炎疫苗注射的政策，但近年來日本腦炎患者的年齡有逐漸升高的趨勢，或許是民眾日本腦炎抗體隨著年齡的增長而有逐漸下降的趨勢所致；因此，衛生單位應該加以評估日本腦炎疫苗追加注射的必要性。目前市面上已有一種新型不活化組織培養日本腦炎疫苗 IC51 (IXIARO®/JESPECT®) 及另一種結合黃熱病毒及日本腦炎病毒之減毒疫苗 ChimeriVaxTM-JE (IMOJEV®)，均被證實安全有效、副作用少、接種劑數較少，且已在多國取得上市許可[18]。

參考文獻

1. Halstead SB, Jacobson J: Japanese encephalitis. Adv Virus Res 2003;61:103-38.
2. Fischer M, Lindsey N, Staples JE, et al: Japanese encephalitis vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2010;59:1-27.
3. Endy TP, Nisalak A: Japanese encephalitis virus: ecology and epidemiology. Curr Top Microbiol Immunol 2002;267:11-48.
4. Arai S, Matsunaga Y, Takasaki T, et al: Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2004. Jpn J Infect Dis 2008;61:333-8.
5. 衛生福利部疾病管制署．傳染病統計資料查詢系統．行政院衛生福利部疾病管制署全球資訊網．摘自 http://nidss.cdc.gov.tw/ch/
6. Solomon T, Dung NM, Kneen R, et al: Japanese encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:405-15.
7. Lincoln AF, Sivertson SE: Acute phase of Japanese B encephalitis; two hundred and one cases in American soldiers, Korea, 1950. J Am Med Assoc 1952;150:268-73.
8. Solomon T, Dung NM, Kneen R, et al: Seizures and raised intracranial pressure in Vietnamese patients with Japanese encephalitis. Brain 2002;125:1084-93.
9. Maschke M, Kastrup O, Forsting M, et al: Update on neuroimaging in infectious central nervous system disease. Curr Opin Neurol 2004;17:475-80.
10. Wang HS: Comparison of magnetic resonance imaging abnormalities in Japanese encephalitis and acute necrotizing encephalopathy of childhood. Arch Neurol 2004;61:1149-50.
11. Tiroumourougane SV, Raghava P, Srinivasan S: Japanese viral encephalitis. Postgrad Med J 2002;78:205-15.
12. Kumar R, Tripathi P, Baranwal M, et al: Randomized, controlled trial of oral ribavirin for Japanese encephalitis in children in Uttar Pradesh, India. Clin Infect Dis 2009;48:400-6.
13. Hoke CH Jr, Vaughn DW, Nisalak A, et al: Effect of high-dose dexamethasone on the outcome of acute encephalitis due to Japanese encephalitis virus. J Infect Dis 1992;165:631-37.
14. Solomon T, Dung NM, Wills B, et al: Interferon alfa-2a in Japanese encephalitis: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet 2003;361:821-6.
15. Gould EA, Solomon T, Mackenzie JS: Does antiviral therapy have a role in the control of Japanese encephalitis? Antiviral Res 2008;78:140-49.
16. Caramello P, Canta F, Balbiano R, et al: Role of intravenous immunoglobulin administration in Japanese encephalitis. Clin Infect Dis 2006;43:1620-1.
17. 許麗卿，吳盈昌，何美鄉等：臺灣鄉村地區 3~6 歲兒童日本腦炎病毒感染的血清流行病學調查。疫情報導 1995;11:229-39。
18. 陳昱汝、徐鳳光、許麗卿：日本腦炎疫苗的發展及使用現況。疫情報導 2013;6:161-8。

Japanese Encephalitis

Wei-Yu Chen

Section of Infectious Diseases, Department of Medicine, Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital, Taipei, Taiwan

Infection by the Japanese encephalitis virus is an important public health problem in Asia and the western Pacific region, because it is the leading cause of childhood viral neurological infection. In Taiwan, since the implementation of the policy of childhood vaccines, such cases have also begun to be reported in adults. Japanese encephalitis is characterized by fever, headache, and confusion, and hypothalamic lesions on brain magnetic resonance images. A specific antiviral drug for its treatment does not exist; only supportive therapy can be implemented. Vaccination against the virus is the most direct and effective method for prevention.

Key words: Japanese encephalitis, vaccine, culex tritaeniorhynchus