

新生兒腸病毒感染

莊智賢 1 黃玉成 2

1 桃園聖保祿醫院 小兒科 2 長庚兒童醫院 兒童感染科

新生兒腸病毒感染由於臨床表現不具特異性，因而增加診斷的困難度。大多數的新生兒腸病毒感染都是沒有症狀或輕微發燒或無菌性腦膜炎，只有少數是肝臟壞死或心肌炎。肝炎是新生兒腸病毒感染的一個重要表徵，因為嚴重的肝炎常併發肝臟壞死。肝臟壞死是嚴重新生兒腸病毒感染的指標，臨床上的表現有肝炎、黃疸、血小板低下、全身性血管內凝血症及低血壓。免疫球蛋白治療並不能減少死亡率，但 pleconaril 似乎可以改善病情。及早診斷新生兒腸病毒感染，可減少爆發院內感染的機會。

案例：

七天大的男嬰，產前檢查正常，生產過程順利，出生週數 36 週，出生體重 2,215 克。母親產前有發燒，但男嬰出生後的前 3 天活動力與進食情形均良好。第 4 天時男嬰活動力下降、厭食、精神不佳、黃疸，在地區醫院接受照光治療。第七天時因全身有出血點、淤青、呼吸淺快，故轉送到醫學中心新生兒加護病房。血液檢查發現 WBC: 22,300/ μ L, HB: 11.7g/dL, platelet: 16,000/ μ L, metamyelocyte: 3%, myelocyte: 2%>, band: 5%, segment: 48%, lymphocyte: 32%, PT: 82 sec(control 12 sec), APTT:>100 sec(control 33 sec)。生化檢查如下：AST: 1,829 U/L, ALT:325 U/L, total bilirubin: 13.1 mg/dL, CRP: 17.3 mg/L，胸部 X 光顯示輕微心臟擴大，動脈血氧分析發現嚴重代謝性酸血症。除了給予積極治療外，因為懷疑新生兒腸病毒感染，故給予免疫球蛋白治療。此後 2 天病情持續惡化，多重器官衰竭。男嬰在住院後 4 天死亡，其喉頭及肛門拭子培養出克沙奇 B3 病毒；他的母親喉頭拭子也培養出克沙奇 B3 病毒。

前 言

腸病毒是兒童夏季常見的感染，大多數的腸病毒感染是無症狀，或者僅表現輕微的症狀。臨床上疾病的嚴重度與病毒的血清型、感染的病毒量、年齡及有無抗體有關[1]，大多數的致死案例是發生在腸病毒 71 型與新生兒腸病毒感染[2,3]。腸病毒 71 型的臨床表現在 1998 年臺灣爆發大規模流行後，大家都已熟悉了；但是，新生兒腸病毒感染由於臨床表現不具特異性，因此往往在第一時間沒有被確認，而導致延遲治療或甚至院內感染。以下就新生兒腸病毒感染加以介紹與討論。

流行病學與致病機轉

新生兒腸病毒感染以克沙奇 B 群病毒及伊柯病毒較常見，其中又以克沙奇 B1-5 及伊柯 9、11、19 較常引起嚴重的感染。長庚兒童醫院從 1989 年到 1998 年的十年回溯性研究顯示，這十年中有三次的新生兒腸病毒流行[4]，在 1994 年是克沙奇 B1 病毒，1996 年是克沙奇 B3 病毒，1998 年是腸病毒 71 型。十年中有 146 個新生兒感染病例，造成了 10 名新生兒死亡，而 2005 年流行的也是克沙奇 B3 病毒。

腸病毒感染的途徑有三種，一是在子宮內經由胎盤感染；很少證據顯示會經由陰道上行性感染。二是生產

過程中感染，有研究顯示，大約 4% 的媽媽在生產後，糞便中可檢測出腸病毒[5]。母親經由陰道分泌物、血液、上呼吸道分泌物傳染給嬰兒的機率有 30-50%[2]。三是出生後接觸傳染，這是嬰兒室院內感染的途徑。最常見的源頭是母親垂直傳染給嬰兒，感染的嬰兒在嬰兒室經由環境或醫護人員水平傳播，導致其它嬰兒感染。研究顯示低社會經濟水準、沒有哺育母乳及母親缺乏抗體是新生兒感染的危險因子；另外，生產的方式並不會影響致病率及嚴重度[6]。

臨床症狀

新生兒腸病毒感染的臨床表現有很大的差異，從沒有症狀的感染、非特異性的發燒、腦膜炎、心肌炎到肝壞死、敗血性休克都可能發生，以下就常見的臨床表現加以介紹。

1.無症狀感染

新生兒腸病毒感染最常見的臨床表現是無症狀感染，但是由於沒有臨床症狀，所以有多少比例的新生兒腸病毒感染是以無症狀來表現？那一些血清型的腸病毒較常見？目前並沒有明確的資料。

2.非特異性發燒

一項回溯性研究顯示約有 9% 的新生兒腸病毒感染是以此表現[7]，特定的血清型如克沙奇 B2-5，伊柯 5、11、33 等較常有此表現。

3.呼吸道疾病

大約只有 7% 的新生兒腸病毒感染以呼吸道感染表現，大多數是以上呼吸道感染表現，下呼吸道感染約佔三分之一，咽峽炎在新生兒腸病毒感染並不常見[7]。

4.腸胃道症狀

嘔吐及拉肚子常發生，但是大多數是其它疾病的眾多表現之一，比較明顯的腸胃問題大約也是佔 7% 左右[7]。

5.皮疹

大多數是斑或斑丘疹，少數會有出血點，水泡則很少見。有報告顯示，伊柯 16 型腸病毒會以嬰兒玫瑰疹表現[8]。

6.心臟血管症狀

不同於腸病毒在兒童及成人所引起的心包膜炎，腸病毒在新生兒的心臟血管症狀幾乎都會影響到心肌。大多數的此類症狀是由克沙奇 B 群病毒所造成。嬰兒會有發燒、焦躁不安、心跳快速、呼吸困難、血壓降低等，X 光顯示心臟變大，心電圖有心肌炎表現，心肌酵素上升。

7.中樞神經症狀

一開始的表現像非特異性發燒，然後精神變差，新生兒可能會前額凸出、甚至抽搐。Morens 的報告顯示，約 50% 的新生兒腸病毒感染會有腦炎或腦膜炎[7]，腦脊髓液檢查會發現白血球增加，約有三分之一的病人

的腦脊髓液白血球會超過 500 cells/mm³<GCMF@13><GERE@13><U0.15>3<GC><GE><U0>，並且以多核<I2>球為主。腦脊髓液中的蛋白質會上升，葡萄糖有時會下降，因此與細菌性腦膜炎不易區分。

8.類敗血症

臨床上的表現是發燒、厭食、焦躁不安、活動力下降，嚴重的會有黃疸、肝炎、血小板低下、全身性血管內凝血症及低血壓。類敗血症在新生兒腸病毒並不少見，約有五分之一的新生兒腸病毒會以此症狀表現[7]。

9.肝臟壞死

肝炎是新生兒腸病毒的一個重要表徵，因為嚴重的肝炎常併發肝臟壞死；伊柯 11 是最常引發肝衰竭的血清型[9]。肝臟壞死是嚴重新生兒腸病毒感染的指標，臨床上的表現與類敗血症相似。

大多數的新生兒腸病毒感染都是沒有症狀或輕微發燒或無菌性腦膜炎，只有少數是肝臟壞死或心肌炎。依據長庚兒童醫院的分析，肝臟壞死的危險因子有母親發燒、出生 7 天內發病、白血球大於 15,000/mm³、血紅素低於 10.7 g/dL、以及早產兒 [4]。若是肝臟壞死合併心肌炎或黃疸指數大於 14.3 mg/dL，那麼死亡率會更高[4]

治療

非特異性發燒、無菌性腦膜炎的治療以支持性療法為主，若合併有抽搐則加上抗癲癇藥物。目前對於腸病毒並沒有標準治療方法；嚴重的病例如肝臟壞死合併類敗血症，有些學者建議給予免疫球蛋白以中和病毒；但是此種療法並沒有一致性的結論，太多數認為並不會改變死亡率[10]。長庚兒童醫院的研究也顯示有無給予免疫球蛋白並不會影響死亡率[4]。抗病毒藥物 pleconaril 則是有較令人振奮的結果，其主要作用機轉是與病毒的蛋白鞘(capsid)結合，防止病毒與細胞受器結合及病毒 RNA 從宿主的釋放。一項雙盲試驗顯示，pleconaril 可以縮短無菌性腦膜炎的病程[11]，只是在治療新生兒腸病毒感染方面，仍缺乏大規模的研究。如果心肺衰竭，可以使用心肺體外循環機暫時維持生命，以渡過危險期。

嬰兒室的感控

腸病毒一旦進入嬰兒室或托嬰中心，若工作人員沒有及時診斷出來，且作適當感控措施的話(尤其是加強洗手)，腸病毒往往會經由工作人員傳給其他的嬰兒，甚至造成群突發。由於某些型別的腸病毒會造成新生兒的重症，若是造成群突發，則後果堪慮。2003 年 11 月，汐止某婦產科醫院，一名新生兒經由母親的垂直傳染而感染腸病毒(伊柯 11 型)，並進而造成該嬰兒室群突發[12]。除了該嬰兒不幸併發重症死亡之外，另有 16 名嬰兒感染腸病毒，其中 14 名嬰兒出現臨床症狀，有一名也併發重症，所幸後來均存活下來。2005 年，台中某產後護理中心也因為一名托嬰的哥哥罹患 71 型腸病毒並且傳給該嬰兒，以致 8 名嬰兒被感染 71 型腸病毒，造成群突發[13]，所幸並未造成重症的個案。

腸病毒基本上是經由接觸傳染，所以住在新生兒病房，經診斷為腸病毒感染的個案(含疑似及確認病例)，應給予接觸性隔離措施，主要包括接觸患兒前後應洗手及使用隔離衣和手套。在腸病毒流行季節(台灣地區每年的五、六月)，更應特別小心；一有流行疫情(尤其是會造成新生兒重症的型別)，即應加強感控措施。一

方面應限制訪客，凡是有上呼吸道感染症狀者均應限制；另一方面，母親若在生產前後出現有上呼吸道感染症狀，新生兒應做適當隔離，且母親哺餵前應加強洗手並戴口罩。

結 論

目前對抗新生兒腸病毒最好的方法是預防—孕婦生產前後避免接觸腸病毒患童，新生兒避免與太多人接觸，醫療院所的感染控制要落實。另外，產科、小兒科醫師在腸病毒流行的季節要特別警覺，以防腸病毒在院內擴散，對於發燒合併有肝功能異常、血小板低下的新生兒要高度懷疑是否為腸病毒的感染。

參考文獻

- 1.Dagan R, Menegus MA: Nonpolio enteroviruses and the febrile infant. In: Robarts HA, ed. Human Enterovirus Infections. Washington, DC: American Society for Microbiology. 1995:239-54.
- 2.Ho M, Chen ER, Hsu KH, et al: An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. N Engl J Med 1999;341:929-35.
- 3.Modlin JF: Perinatal echovirus infection: insights from a literature review of 61 cases of serious infection and 16 outbreaks in nurseries. Rev Infect Dis 1986;8:918-26.
- 4.Lin TY, Kao HT, Hsein SH, et al: Neonatal enterovirus infections: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. Pediatr Infect Dis J 2003;22:889-94.
- 5.Cherry JC, Soriano F, Jahn CL, et al: Search for perinatal viral infection: A prospective, clinical, virologic, and serologic study. Am J Dis Child 1968;116:245-50.

6.Modlin JF: Perinatal echovirus and group B coxsackievirus infections. Clin Perinatol 1988;15: 233-46.

7.Morens DM: Enteroviral disease in early infancy. J Pediatr 1978;92:374-7.

8.Hall CE, Cherry JD, Hatch MH, et al: The return of Boston exanthem. Am J Dis Child 1977; 131:323-6.

9.Cherry JD: Enteroviruses. In: Remington JS, Klein JO, eds. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 3rd. ed. Philadelphia: W. B. Saunders. 1990:325-66.

10.Abzug MJ, Keyserling HL, Lee ML, et al: Neonatal enterovirus infection: Virology, serology and effects of intravenous immune globulin. Clin Infect Dis 1995;20:1201-6.

11.Rotbart HA, O'Connell JF, McKinlay MA: Treatment of human enterovirus infections. Antiviral Res 1998;38:1-14.

12.Chen JH, Chiu NC, Chang JH, et al: A neonatal echovirus 11 outbreak in an obstetric clinic. J Microbiol Immunol Infect 2005;38:332-7.

13.Chang LJ, Huang FL, Chen PY, et al: Enterovirus 71 outbreak in a baby care center and infection control. Annual Meeting of Nosocomial Infection Control Society of Taiwan, Jan 22, 2006, Kaohsiung, Taiwan.