

計畫編號：DOH101-DC-2020

衛生福利部疾病管制署 101 年委託科技研究計畫

腸病毒感染者之後遺症（含死亡）及醫療成本研究

The sequelae and medical cost of enterovirus
infections in Taiwan

全 程 研 究 報 告

執行機構：衛生福利部疾病管制署

計畫主持人：張筱玲

協同主持人：陳國東

執行期間：101 年 1 月 1 日至 102 年 12 月 31 日

*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應
事先徵求本署同意*

目 錄

目錄	I
表目錄	II
圖目錄	III
中文摘要	IV
英文摘要	VI
一、 前言	1
二、 材料與方法	7
三、 研究結果	12
四、 討論	18
五、 計畫重要研究成果及具體建議	20
六、 參考文獻	21

表 目 錄

表一	研究對象基本特性	24
表二	各病毒分型之死亡率	25
表三	各年齡層各病毒分型死亡分布	26
表四	死因分類	27
表五	各死因與病毒分型	28
六	各分組各病毒型別之存活率	29
表七	腸病毒感染死亡病例與發病前就醫因子間之相關性	30
表八	發病前後輕重症病例之醫療費用及其增減比率	31
表九	發病前後 EV71 與 EV 病例之醫療費用及其增減比率	32
表十	疾病嚴重度及病毒分型之醫療費用及其增減比率	33

圖 目 錄

圖一	台灣地區定點醫師通報系統腸病毒每位醫師平均報告人次 數趨勢圖--1998年-2009年	34
圖二	研究設計流程圖	35
圖三	資料處理流程	36
圖四	感染不同病毒死亡病例之年齡分布	37
圖五	輕重症病例存活曲線圖	38
圖六	EV71 與 EV(+)病例存活曲線圖	39
圖七	感染不同病毒病例之存活曲線圖	40

中文摘要

臺灣地區自 1998 年發生腸病毒大流行後，約每 2-3 年會有一次流行，歷年重症病例中 5 歲以下兒童約佔 91.2%；致死率介於 3.8-25.7% 間，年齡愈小致死率越高。本研究目的是探討腸病毒感染患者發病前健康狀況與感染腸病毒之相關性，繼而探討其醫療成本。

本研究採回溯世代研究法，以 2000-2010 年間疾病管制署監視通報系統通報腸病毒重症及輕症病例為研究對象，整合健保申報及死亡檔資料庫，進行腸病毒感染病例醫療費用、診斷、住院天數、死亡狀況等分析。

共收集 3878 例病例（1106 例重症及 2772 例輕症），其中 166 例死亡（159 例重症及 7 例輕症），重症之病毒型別死亡率以 Echo 病毒最高為 54.2%，其次是 EV71 病毒 13.3%。不滿 6 個月病例之病毒型別死亡率則以 CB 病毒最高（100%），其次是 Echo 病毒約 73.3%；而 EV71 病毒型別死亡率則隨年齡增加而增加。重症病例發病後 30 天內以感染 Echo 病毒的存活率最差（58.3%），其次依序為感染 CB 病毒、EV71 病毒及 CA 病毒。發病前之就醫狀況與感染腸病毒後是否導致重症無相關，但與是否導致死亡有關，發病前曾因呼吸系統相關疾病就醫者，導致死亡之風險最高為 3.6 倍，其次是曾因腸病毒所致之特定疾病就醫者為 1.9 倍。另，不論輕重症或檢出 EV71 與非 EV71 之其他 EV 病毒，均顯示發病後

之醫療費用較發病前高，以檢出 EV71 之重症病例增加幅度最大，平均每次門診費用增加 96.9%，平均每人日住院費用約增加 5.2 倍。

本研究建議檢出 Echo 病毒之重症，尤其是不滿 6 個月之病例，需格外注意其病程發展；應加強詢問發病前之疾病史，尤其是曾因呼吸系統相關疾病或腸病毒所致之特定疾病者，以降低潛在的死亡風險；另，腸病毒感染重症病例平均每人日住院費用較發病前增加 5.1 倍，且感染者大都是 5 歲以下的病童，在臺灣地區平均餘命逐漸增加的趨勢下，未來除增加醫療費用支出外，對於整體的社會成本亦是值得重視的議題。

關鍵詞：腸病毒、後遺症、醫療費用

Abstract

The enterovirus outbreak occurred every 2-3 years in Taiwan since the first epidemic happened in 1998. Those severe cases under 5 years of age accounted for 91.2% among all enterovirus infection with severe complication cases (EVSC). and the mortality rate is between 3.8% and 25.7%. The mortality rate is higher while the age is younger. This study was aimed to explore the correlations between health status before onset and enterovirus infection among cases with enterovirus infection, moreover, to analyze its medical cost.

Retrospective cohort study was used. The subjects were enterovirus infection cases from 2000 to 2010 reported by surveillance system of Taiwan Centers for Disease Control, combining data with National Health Insurance and Cause of Death Statistics from Department of Health to analyze the related medical cost, diagnosis, days of hospitalization, and cause of death.

The study subjects were 3,878 cases (1,106 cases with EVSC and 2,772 cases with EV infection), among them were 166 death cases (159 cases with EVSC infection and 7 cases with EV infection). Echo virus had the highest mortality rate (54.2%), and EV 71 had the 2-nd highest mortality rate (13.3%). Among infants under 6 months, CB virus had the highest mortality rate which was 100%, Echo virus had the 2-nd highest mortality rate which was 73.3%. With EV71 infection, the mortality rate increased by age. Within 30 days after onset, the worst survival rate among cases with EVSC was 58.3% - cases infected with Echo virus, and then in order were infected with CB virus, EV71 virus and CA virus.

The medical care seeking before onset was no correlation with the EVSC infection, but related to whether die or not. For groups due to respiratory system related diseases seeking for medical advices before onset, the risk of death was 3.6 times higher compared with those who seek for medical advices not due to respiratory system related diseases, and due to specified diseases caused by enterovirus was 1.9 times higher than those who seek for medical advices not due to specified diseases caused by enterovirus. Compared with the medical cost before onset, the medical cost after onset are higher, especially EVSC infected with the EV71, the average outpatient medical cost increased 96.9%, the inpatient cost per person increased 5.2 times.

The development of diseases especially infants under 6 months should be noticed more is suggested. In order to decrease the risk of death, doctors should ask more about history of disease before onset especially for those who had respiratory system related diseases or specified diseases caused by enterovirus. In view of the rise of life expectancy, except that the medical cost will grow in the future, the increasing cost of enterovirus infection should be considered as well.

Keywords: Enterovirus, sequelae, medical cost

一、前言

腸病毒屬於小 RNA 病毒科 (Picornaviridae)，為一群病毒的總稱，包括有小兒麻痺病毒 (Poliovirus)、克沙奇 (Coxsackievirus, Cox)、伊科 (Echovirus, Echo) 及一般腸病毒，因為這些病毒都是可經由腸道引起感染，所以在學術上統稱為腸病毒。在所有腸病毒中，除小兒麻痺病毒外，以腸病毒 71 型 (Enterovirus Type 71, EV71) 最容易引起神經系統的併發症，此病毒是在 1969 年美國加州的一次流行中首次被分離出來，當時引起很多無菌性腦膜炎與腦炎的病例 (1)。此後包括日本 (2,3)、保加利亞 (4)、匈牙利 (5)、法國 (6)、澳洲 (7,8)、馬來西亞 (9)、香港 (10,11) 等地都有流行的報告，台灣於 1998 年大流行 (12) 前，EV71 即已存在，記載中 1980 年台北地區有數十名孩童出現與手足口病或疱疹性咽峽炎有關之無力肢體麻痺的疫情，於病童體內分離出 EV71；另於 1986 年在高雄地區亦發生手足口病或疱疹性咽峽炎疫情，當年亦分離出 EV71 (12,13)，可見此型腸病毒的分布是全世界性的。

(一) 腸病毒監測

台灣地區 1998 年發生腸病毒大流行時，立即應用 1990 年即已建置的「定點醫師監視通報系統」(簡稱定醫通報系統) 中，參與通報工作並散佈於全台各縣市之定點醫師進行通報，以掌握當時的疫情變

化。為提升腸病毒疫情監測的時效性、正確性及病毒實驗室的量能，於 1999 年起建置多元化的監測體系，首先將「腸病毒感染併發重症」（簡稱腸病毒重症）列為法定傳染病監測、將手足口病及疱疹性咽峽炎列入定醫通報進行有系統的長期監測，並建置「病毒性感染症合約實驗室通報系統」以利偵測流行的病毒株（14）。因 1993-2000 年間學校發生多起傳染病群聚事件，有鑒於國小學生是一密集且抵抗力弱的團體，傳染病一旦入侵，極易引發疫情，故於 2001 年起辦理「學校傳染病通報系統」，亦將手足口病及疱疹性咽峽炎列入監視通報項目之一（15）。

隨著社會變遷，為因應網路時代的來臨，衛福部疾病管制署（簡稱疾管署）於 2007 年與 2008 年相繼與醫療院所的急診室及衛福部中央健康保險署合作，各別建置「即時疫情監視及預警系統」與「健保資料常規監測」的網路即時通報管道，使腸病毒疫情監測更臻完善（16）。

（二）腸病毒疫情

腸病毒適合在濕、熱的環境下生存與傳播，常發生在夏季及早秋時節（17）。台灣地處亞熱帶，全年都有感染病例發生，所以腸病毒感染症已是台灣地區地方性的流行疾病之一，疫情嚴重程度受病毒活躍程度影響。依據台灣地區監測資料顯示，腸病毒重症疫情自 1998 年

大流行後，約每 2-3 年會有一次流行，重症致死率介於 3.8-25.7% 間（2006 年無死亡病例）。嬰幼童為感染併發重症及死亡之高危險群體，5 歲以下的病例約佔所有重症病例 91.2%，年齡愈小，病情嚴重程度愈高，隨著年齡漸增，無症狀感染的情形也愈常見，相對危險程度降低。另，腸病毒輕症疫情，每年會出現兩波，第一波約自 3 月下旬開始上升，於 5 月底至 6 月中達到高峰後，隨即緩慢降低；而後於 9 月份開學後再度出現另一波流行（18,19），然除 2004 年及 2005 年外，每年的第二波疫情均較緩和（圖一）。

（三）腸病毒臨床表徵及後遺症

腸病毒臨床上可以引起多種疾病，其中很多是無症狀，有些則只有發燒或類似一般感冒症狀，但有些則會出現特殊的臨床表現，如手足口病、泡疹性咽峽炎、無菌性腦膜炎、病毒性腦炎、肢體麻痺症候群、急性出血性結膜炎、嬰兒急性心肌炎及成人心包膜炎等（20）。世界各地的報告大多發現，感染 EV71 後，發生神經系統併發症的比率特別高，但是嚴重程度各有不同，有的只出現腦膜炎、輕微腦炎、肢體麻痺等非致命性的併發症，有的則像 1998 年台灣的流行一樣出現死亡病例，包括日本、保加利亞、匈牙利、馬來西亞等都有過類似的情形（3-5,9）。

Kawashima 等人探討日本 8 例 9 個月大至 5 歲的腸病毒腦炎病

患，其中有 1 例出現癲癇及半身不遂的後遺症 (21)。台灣多位學者對感染腸病毒併發神經病變的病患進行追蹤，其中約有 12-20% 會有吞嚥功能不良、肢體無力及萎縮、運動障礙或認知能力差等後遺症或死亡 (22-25)。Chang 等人以丹佛發展篩檢量表 (Denver Developmental Screening Test, DDST II) 對 6 歲及以下的腸病毒感染患童進行測量，結果顯示併發無菌性腦膜炎患童的神經發展正常，而有神經病變且伴隨心肺衰竭患童發生神經發展延遲的情形較併發嚴重神經病變患童高，各為 75% 及 5%；且智力檢測結果亦呈現相同現象，有神經病變且伴隨心肺衰竭患童智力分數較併發嚴重神經病變患童低 (25)。Gau 等人亦對腸病毒感染併發神經病變者進行研究，發現病患康復後，會有注意力不協調及過動情形 (26)。

(四) 腸病毒感染成本評估

Pichichero 等人研究腸病毒感染對經濟的衝擊，將病患依臨床診斷區分為腦膜炎、肌痛不適、出疹、口腔炎、手足口病及肋肌痛六組進行比較，不論直接或間接成本，均以腦膜炎病患最高 (平均每位病患 771 及 422 美元)，手足口病最低 (平均每位病患 69 及 63 美元) (27)。Rice 等人探討每位腸病毒腦膜炎病患住院費用平均需 1757±198 美元，門診費用平均則需 450±63 美元 (28)。Marshall 等人研究則顯示每位腸病毒腦膜炎病患平均需 5093±3554 美元 (29)。

Wall 等人是探討病毒性腦膜炎病患每位平均需 2824 美元 (30)。而 Parasuraman 等人對於每位病毒性腦膜炎病患除探討直接成本 (成人平均 4531±150 美元, 小孩 4971±111 美元) 外, 亦以時間概念推估間接成本, 結果每位病患平均 5-7 天行動會受到限制 (activity-restricted days, ARDs) (31)。Waisman 等人則分析每位無菌性腦膜炎病患於急診室所需的費用約為 875 美元 (32)。

台灣腸病毒疫情在人、時的流行病學特性上與鄰近國家類似, 自 1998 年後國內即有多位學者對腸病毒感染進行多方面的研究, 亦追蹤併發神經病變病患後續病情的發展, 得知部份患者於感染腸病毒後, 將可能產生神經方面的後遺症, 若病情嚴重或再伴隨其他併發症者, 其智力及神經發展遲緩的情形將更明顯。依據以往的經驗得知, 年幼的腸病毒感染者其病程經常發展迅速, 家屬常主訴患童患病前身體健康, 活動力佳, 但於感染腸病毒後, 卻在短時間內急速惡化, 甚而死亡。香港 1999 年發生首例因感染 EV71 病毒致死的 2 歲男童, 連續發燒 3 天, 有敗血症、肺出血及肺水腫現象, 死後解剖被證實為腦幹腦脊髓炎, 依據該男童病歷記錄顯示, 發病前健康狀況良好, 然而感染 EV71 病毒後, 卻產生嚴重的反應而導致死亡 (11)。故腸病毒感染者發病前若較健康少就醫, 發病後是否會造成較嚴重的病程變化, 是值得一探究竟的。

另，目前國際間研究腸病毒感染者成本分析之文獻並不多，國內甚至無該項研究。因此，本研究目的為探討個體染病前健康差異與染病後預後狀況之相關性，及量化腸病毒感染者之醫療成本。期能提升對腸病毒的感染及所耗費之醫療成本有進一步的瞭解，以利作為爾後腸病毒疫情監測政策修正及防疫資源分配之參考。

二、材料與方法

(一) 研究材料

1. 腸病毒感染者監測資料

(1) 資料來源：衛生福利部疾病管制署（簡稱疾管署）法定傳染病監視通報系統及病毒性感染症合約實驗室通報系統。

(2) 研究對象：

- 以 2000-2010 年通報於法定傳染病監測通報系統中，具有通報身分證號之腸病毒重症確定病例為主；
- 再依其發病年、性別、年齡（±1 歲）、縣市等配對條件，以 1：2 選取病毒合約實驗室通報系統中符合該條件的輕症病例。

2. 健保局申報資料

(1) 資料來源：衛生福利部統計處。

(2) 擷取 2000-2010 年上述研究對象之就醫診斷、醫療處置、醫療費用（1 點以 1 元計價）、住院天數等相關資料。

3. 死亡資料

(1) 資料來源：衛生福利部統計處。

(2) 擷取 2000-2010 年上述研究對象之病患後續是否死亡、死亡日期、死因分類等相關資料。

(二) 分組定義

1. 病毒分型：檢驗結果包括 EV71、CA (Coxsackievirus A)、CB (Coxsackievirus B)、Echo、NPEV (Non-polio enterovirus)，依檢出的病毒型別分為暴露組，以 EV71 (+) 表示，即檢出 EV71 之病例；及非暴露組，以 EV (+) 表示，包括檢出 CA、CB、Echo、NPEV 之病例。

2. 就醫診斷分組

分組名稱	ICD9 CM code	分組名稱	ICD9 CM code
傳染病相關疾病	001-018, 020-027, 030-057, 060-066, 070-088, 090-104, 137, 138	黴菌及寄生蟲病相關疾病	110-118, 120-136, 139
腫瘤	140-165, 170-175, 179-208, 210-228, 230-239	內分泌、新陳代謝與免疫性相關疾病	240-246, 250-259, 270-279
營養缺乏	260-269	血液及造血器官相關疾病	280-289
精神疾患	290-319	中樞神經系統相關疾病	320-326, 330-337, 340-349
其他神經系統及感覺器官相關疾病	350-389	心臟相關疾病	415-417, 420-429
腦血管相關疾病	430-438	其他循環系統相關疾病	390-398, 400-405, 410-414, 440-448, 451-459

分組名稱	ICD9 CM code	分組名稱	ICD9 CM code
呼吸系統相關疾病	460-466, 470-478, 480-487, 490-496, 500-508, 510-519	消化系統相關疾病	520-537, 540-543, 550-553, 555-558, 560-562, 564-578
泌尿生殖系統相關疾病	580-588, 590-608, 614-629	生產及產褥期之併發症	630-648, 650-676
皮膚及皮下組織疾病	680-686, 690-698, 700-709	骨骼肌肉系統及結締組織之疾病	710-739
先天畸形	740-759	周產期病態	761-779

3. 腸病毒相關診斷分組

分組名稱	ICD9 code	分組名稱	ICD9 code
腸病毒所致之無菌性腦膜炎	0470, 0478-0479	腸病毒所致之特定疾病	0740-0743, 0748, 0791-0792
糖尿病	250, 362, 775, 2714, 3572, 6480, 7915, V180, 36641	免疫機轉疾病	279

4. 症狀項目

自症狀中選取 14 項與腸病毒感染可能相關之症狀，進行相關性探討。

ICD9 code	症狀	ICD9 code	症狀
7800	昏迷及木僵（意識改變）	7801	幻覺
7802	暈厥及虛脫	7803	痙攣

ICD9 code	症狀	ICD9 code	症狀
7804	眩暈	7805	睡眠障礙
7806	不明熱	7817	手足痙攣
7850	心搏過速	7851	心悸
7860	呼吸困難及呼吸異常	7891	肝腫大
7892	脾腫大	7991	呼吸衰竭

5. 醫療處置項目

自特殊治療項目中選取「糖尿病，01」、「腦血管病變，14」、「嬰兒腦性麻痺，56」、「神經科檢查，A8」、「腸病毒，E1」共 5 項特殊治療，進行與腸病毒感染相關之探討。

(三) 資料處理與統計分析

以疾管署法定傳染病監測通報系統中「腸病毒重症確定病例（重症）」及病毒合約實驗室通報系統中「腸病毒感染病例（輕症）」為研究對象，整合台灣現有傳染病通報、健保申報及死亡檔資料庫，進行回溯性世代研究法。

1. 建立橫向串聯機制：利用腸病毒感染病例（含重症及配對輕症病例）

之身分證號進行傳染病監測、健保申報及死亡檔等個案資料之串聯，獲得就醫狀況、診斷、醫療費用、住院天數、死亡等相關資料。

2. 研究分組設計

- (1) 以「疾病嚴重度」分組：重症病例為病例組、輕症病例為對照組，再進行後續分析。
 - (2) 另，以「病毒分型」分組；即以重症病例檢出的病毒分型分為暴露組 (EV71 (+))、非暴露組 (EV (+))，再進行後續分析。
3. 分析方法：利用 Excel、SAS 進行資料檢核、除錯，並進行病例組（或暴露組）及對照組（或非暴露組）間之資料分析，其統計方法及評估項目包括：
- (1) 頻率分析、Student's t-檢定、卡方檢定：探討人口特徵、就醫狀況、診斷、醫療費用、住院天數、死亡等資料之分布差異。
 - (2) 邏輯氏回歸分析：探討不同腸病毒感染者發病前健康狀況是否會影響發病後之疾病嚴重度及存活死亡情形。
 - (3) Kaplan-Meier 存活分析：探討不同腸病毒感染者(輕、重症及 EV71 (+)、EV (+)) 之存活情形。
 - (4) 量化不同腸病毒感染者（輕、重症及 EV71 (+)、EV (+)) 之醫療成本。
4. 研究設計流程如圖二。

三、研究結果

2000-2010 年間腸病毒感染病患中 2 歲以下孩童佔通報病例 85% 以上，然傳染病通報系統中部份孩童係以母親身份證號通報，故需先與戶籍資料進行精確勾稽後，以重症病例為主，依其發病年、性別、年齡（±1 歲）、縣市等條件，原則上以 1：2 比例選取輕症病例；再與健保申報資料及死亡資料串連後，進行發病前後健康狀況、死亡情形及醫療耗用等分析（資料處理流程如圖三）。

2000~2010 年共通報 1549 例重症確定病例，經資料處理後，最終研究對象共 3878 例腸病毒檢驗結果陽性者（包括 CA、CB、Echo、EV71 及其他未分型之 NPEV），其中 1106 例重症（約 28.5%）及 2772 例輕症。表一為輕重症病例基本特性的比較，兩組在性別、年齡及地區分布上並無差異；在病毒分型上，重症病例以 EV71 為主約 85.5%，輕症病例則為 30.7%，其差異具有統計上顯著意義。另，排除 EV71 及 NPEV，在 CA、CB、Echo 病毒的分布上，重症病例依序為 42.2%、28.9%、28.9%，輕症病例為 63.5%、21.0%、15.5%，雖均以 CA 最多，然其分布確具有統計上顯著差異。

死因探討

1106 例重症（有 159 例死亡）與 2772 例輕症（有 7 例死亡）之死亡率各為 14.4% 及 0.3%。表二顯示不同腸病毒型別之死亡率，重症

病例以 Echo 病毒死亡率最高為 54.2%，其次是 EV71 病毒 13.3%；輕症病例亦然，死亡率最高也是 Echo 病毒為 0.9%，其次是 EV71 病毒 0.4%。若將輕重症病例一起分析則是以 EV71 病毒死亡率最高為 7.2%，其次才是 Echo 病毒 6.4%。表三為死亡病例年齡別與病毒型別之交叉分析表，其中 27 例不滿 6 個月、41 例滿 6 個月至小於 1 歲、98 例為 1 歲（含）以上；3 例 CA 病毒均發生在 1 歲（含）以上，4 例 CB 病毒則均發生在不滿 6 個月之病例，15 例 Echo 病毒中有 11 例（73.3%）發生在不滿 6 個月之病例，而 129 例 EV71 病毒隨年齡之增加而增加，其中 85 例（65.9%）發生在 1 歲（含）以上。圖四顯示感染不同病毒死亡病例中，以 CB 與 Echo 對於年齡不滿 6 個月之病例影響較 EV71 病毒大，所佔比例依序為 100.0%、73.0%、7.0%。

166 例死亡病例（其中 159 例重症）死因分類，以「病毒感染及疾病」最多有 114 例，其次是「腦病變」14 例（表四）。表五顯示 129 例死亡病例檢出 EV71 病毒，其病因以「病毒感染及疾病」最多有 100 例，其次是「腦病變」有 11 例。排除 EV71 及 NPEV 後之 22 例病例中，以 Echo4 及 Echo6 最多各有 6 例，病因以「源於周產期之病態」最多有 9 例，其次是「病毒感染及疾病」有 5 例。

存活分析

觀察每位病例自發病日起 30 天內之存活情形，結果顯示重症的

存活情形較差（存活率 89.5%），與輕症（存活率 99.9%）之差異具有統計意義（圖五、表六）。若以輕重症、輕症、重症三種不同角度探討 EV71（+）及 EV（+）兩組之存活差異，將輕重症病例一起分析結果顯示 EV71（+）組的存活情形較差（存活率 94.9%），與 EV（+）組之差異達顯著意義。然而輕症病例中 EV71（+）與 EV（+）兩組的存活情形並無差異，但是重症病例則是 EV（+）組的存活情形較差（存活率 83.8%），與 EV71（+）組之差異達顯著意義（圖六、表六）。故進一步探討檢出不同腸病毒型別之存活情形，首先輕重症病例中存活情形最差者為 EV71（+）組（存活率 94.9%），其次是 Echo 組（存活率 95.3%）；而輕症病例不論分離出何種病毒其存活情形彼此間均無差異；但是重症病例則是以 Echo 組的存活情形最差（存活率 58.3%），其次依序為 CB 組（存活率 87.5%）、EV71 組（存活率 90.5%）、CA 組（存活率 94.3%），其差異達統計意義（圖七、表六）。

發病前健康狀況與疾病嚴重度之相關

探討發病前曾因 20 項就醫診斷（包括傳染病、黴菌及寄生蟲病、腫瘤、內分泌與新陳代謝及免疫性、營養缺乏、血液及造血器官、精神疾患、中樞神經系統、其他神經系統及感覺器官、心臟、腦血管、其他循環系統、呼吸系統、消化系統、泌尿生殖系統、生產及產褥期之併發症、皮膚及皮下組織、骨骼肌肉系統及結締組織、先天畸形、

周產期病態等相關疾病)、4 項與腸病毒感染相關之診斷(包括腸病毒所致之無菌性腦膜炎、腸病毒所致之特定疾病、糖尿病、免疫機轉疾病)、腸病毒相關症狀(包括昏迷及木僵、幻覺、暈厥及虛脫、痙攣、眩暈、睡眠障礙、不明熱、手足痙攣、心搏過速、心悸、呼吸困難及呼吸異常、肝腫大、脾腫大、呼吸衰竭),及就醫後進行的 5 項特殊治療(包括糖尿病、腦血管病變、嬰兒腦性麻痺、神經科檢查、腸病毒感染)等因子,各別與疾病嚴重度(2 種狀況:重症/輕症、死亡/存活)間之相關。

結果顯示各因子與感染腸病毒後是否導致重症,均無相關(資料未呈現)。而呼吸系統、腸病毒所致之特定疾病、消化系統等相關疾病及腸病毒相關症狀,與感染腸病毒後是否導致死亡,均具有統計上顯著意義(表七),其中以發病前曾因呼吸系統相關疾病就醫者,導致死亡之風險最高為 3.6 倍;其次依序是曾因腸病毒所致之特定疾病就醫者 1.9 倍、因消化系統相關疾病及腸病毒相關症狀就醫者均為 1.6 倍。

進一步探討發病前 30 天內曾發生昏迷及木僵、幻覺、暈厥及虛脫、痙攣、眩暈、睡眠障礙、不明熱、手足痙攣、心搏過速、心悸、呼吸困難及呼吸異常、肝腫大、脾腫大、呼吸衰竭等症狀,及發病前門診就醫次數、住院人日數等因子,各別與感染腸病毒後導致疾病嚴

重度間之相關。結果顯示各因子與感染腸病毒後是否導致重症或死亡，均無相關（資料未呈現）。

醫療成本分析

重症病例發病前後之平均每次門診就醫費用分別為 378 元及 736 元，發病後門診醫療費用增加 94.7%；而平均每人日住院費用分別為 1885 元及 11510 元，每人日住院醫療費用增加 5.1 倍。輕症病例發病前後之平均每次門診就醫費用分別為 398 元及 457 元，發病後門診醫療費用增加 14.8%；而平均每人日住院費用分別為 1573 元及 2106 元，每人日住院醫療費用增加約 33.9%（表八）。發病前重症與輕症病例之門診就醫費用分別為 378 元及 398 元，兩者差異不大；而平均每人日住院費用分別為 1885 元及 1573 元，重症較輕症多 19.8%。發病後重症與輕症病例之門診就醫費用則分別增加為 736 元及 457 元，重症較輕症多 61.1%；而平均每人日住院費用亦分別增加為 11510 元及 2106 元，重症約為輕症的 4.5 倍（表八）。

EV71(+) 病例發病前後之平均每次門診就醫費用分別為 390 元及 619 元，發病後門診醫療費用增加 58.7%；而平均每人日住院費用分別為 1771 元及 7136 元，每人日住院醫療費用增加 3.0 倍。EV(+) 病例發病前後之平均每次門診就醫費用分別為 394 元及 466 元，發病後門診醫療費用增加 18.3%；而平均每人日住院費用分別為 1568

元及 2759 元，每人日住院醫療費用增加約 76.0% (表九)。發病前 EV71 (+) 與 EV (+) 病例之門診就醫費用分別為 390 元及 394 元，兩者差異不大；而平均每人日住院費用分別為 1771 元及 1568 元，EV71 (+) 較 EV (+) 多 12.9%。發病後 EV71 (+) 與 EV (+) 病例之門診就醫費用則分別增加為 619 元及 466 元，EV71 (+) 較 EV (+) 多 32.8%；而平均每人日住院費用亦分別增加為 7136 元及 2759 元，EV71 (+) 約為 EV (+) 1.6 倍 (表九)。

表十為疾病嚴重度及病毒分型之醫療費用交叉分析表，結果顯示發病前不論門診或住院，不論檢出 EV71 (+) 或 EV (+) 之輕重症病例其醫療費用均差異不大；發病後仍以住院費用增加幅度較大，約 4-4.5 倍。輕症不論檢出 EV71 (+) 或 EV (+)，發病後與發病前比較，變動幅度不大；重症則有相當程度的增加，檢出 EV71 (+) 病例發病後之門診費用較發病前增加 96.9%，EV (+) 則增加 79.7%，而住院費用則增加幅度大，分別為 5.2 倍及 4.8 倍。

四、討論

腸病毒感染死亡病例中檢出的病毒分率仍以 EV71 病毒最多（約 77.7%）。所有的死因均以感染 EV71 病毒為主，然死因為「源於周產期之病態」之病例檢出 Echo6 病毒最多為 4 例，其次是 CB3 病毒有 3 例，且 Echo 病毒與 CB 病毒對於不滿 6 個月的病例影響較 EV71 病毒大。不論是死亡率或是存活分析結果都會受到欲探討的對象不同而不同，如「輕重症」死亡率是以 EV71 病毒最高；若僅探討重症則是以 Echo 病毒最高。此現象亦出現在存活分析結果中，「輕重症」病例中存活情形最差者為 EV71 病毒；但是重症病例則是以 Echo 病毒的存活情形最差。

這樣的結果可能的原因有二，首先 EV71 病毒是腸病毒疫情中的常態流行病毒，而其他型病毒則不為常態流行病毒，故可能與免疫有關。另一個原因是 EV71 病毒之致病力強，易造成重症，而其他型病毒較不易導致重症，但是一旦引發重症，其後續的病情變化會較嚴重。這樣的論點假說是需要進一步的探討研究。

發病前之健康狀況雖與發病後是否導致輕重症無相關，但是對於是否導致死亡則具有相關性，尤其是發病前曾因呼吸系統相關疾病或腸病毒所致之特殊疾病（包括疱疹性咽峽炎、流行性胸肋膜疼痛、Coxsackie 心臟炎、手足口病、Coxsackie 病毒所致之其他特定疾病、

特定情況之 Echo 病毒感染、特定情況之 Coxsackie 病毒感染) 會導致約 1.9-3.6 倍的潛在死亡風險，故發病前之疾病史可作為醫療處理及照護之重要參考依據。

住院醫療費用高於門診，且發病後醫療費用亦高於發病前，是眾所皆知之事，然其費用增加的幅度多大，並不清楚。而本研究得知發病後平均每次門診就醫費用，依疾病嚴重度可自 378 元-398 元增加至 457 元-736 元不等，約增加 14.8%-76.0%倍；平均每人日住院費用亦依疾病嚴重度自 1568 元-1885 元增加至 2106 元-11510 元不等，約增加 58.7%-5.1 倍。不僅如此，透過本研究亦可得知重症與輕症間醫療費用之差距。若除輕重症外，再考量檢出的病毒型別，則以檢出 EV71 病毒重症病例之平均每人日住院費用增加最多，約 5.2 倍。

五、計畫重要研究成果及具體建議

對於不屬常態流行之腸病毒，若導致重症其病毒型別死亡率較 EV71 病毒高，尤其是對不滿 6 個月的病例影響最大；而 EV71 病毒型別死亡率隨年齡的增加而增加。發病前之健康狀況雖與是否導致重症無關，但呼吸系統相關疾病及腸病毒所致之特殊疾病，與是否導致死亡有關。另，檢出 EV71 病毒重症病例，發病後之醫療費用較發病前增加幅度最大，發病後平均每次門診費用為 764 元增加 96.9%，平均每人日住院費用為 11655 元約增加 5.2 倍。故本研究建議：

- (一) 檢出 Echo 病毒之重症，尤其是不滿 6 個月之病例，需格外注意其病程發展。
- (二) 應加強詢問發病前之疾病史，尤其是曾因呼吸系統相關疾病或腸病毒所致之特定疾病者，以降低潛在的死亡風險。
- (三) 另，因重症病例發病後平均每人日住院費用高達 11510 元，故臨床上的問診及正確的診斷，可適時掌握病患的病程發展，縮短病患的住院天數，以減少醫療成本。

腸病毒感染重症病例平均每人日住院費用較發病前增加 5.1 倍，且感染者大都是 5 歲以下的病童，在臺灣地區平均餘命逐漸增加的趨勢下，未來除增加醫療費用支出外，對於整體的社會成本亦是值得重視的議題。

六、參考文獻

1. Schmidt NJ, Lennette EH, Ho HH. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system. *J Infect Dis* 1974;129:304-9.
2. Hagiwara A, Tagaya I, Yoneyama T. Epidemic of hand, foot and mouth disease associated with enterovirus 71 infection. *Intervirology* 1978;9:60-3.
3. Ishimaru Y, Nakano S, Yamaoka K, et al. Outbreaks of hand, foot, and mouth disease by enterovirus 71: high incidence of complication disorders of central nervous system. *Arch Dis Child* 1980;55(8):583-8.
4. Chumakov M, Voroshilova M, Shidarov L, et al. Enterovirus 71 isolated from cases of epidemic poliomyelitis-like disease in Bulgaria. *Arch Virol* 1979;60(3-4):329-40.
5. Nagy G, Takatsy S, Kukan E, et al. Virological diagnosis of enterovirus type 71 infections: experiences gained during an epidemic of acute CNS diseases in Hungary in 1978. *Arch Virol* 1982;71:217-27.
6. World Health Organization: Enterovirus type 71 surveillance. *Weekly Epidemiol Rec* 1979;54:219.
7. Gilbert GL, Dickson KE, Waters MJ, et al. Outbreak of enterovirus 71 infection in Victoria, Australia, with a high incidence of neurologic involvement. *Pediatr Infect Dis* 1988;7:484-8.
8. McMinn P, Stratov I, Nagarajan L, et al. Neurological manifestations of enterovirus 71 infection in children during an outbreak of hand, foot and mouth disease in Western Australia. *Clin Infect Dis* 2001;32:236-42.
9. Chan LG, Parashar UD, Lye MS, et al. Deaths of children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Sarawak, Malaysia: clinical and pathological characteristics of the disease. *Clin Infect Dis* 2000;31(3):678-83.
10. Samuda GM, Chang WK, Yeung CY, et al. Monoplegia caused

- by Enterovirus 71: an outbreak in Hong Kong. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6(2):206-8.
11. Ng DK, Law AK, Cherk SW, et al. First fatal case of enterovirus 71 infection in Hong Kong. *HKMJ* 2001;7(2):193-6.
 12. Ho M, Chen ER, Hsu KH, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. *N Engl J Med* 1999;341:929-35.
 13. Chu PY, Lin KH, Hwang KP, et al. Molecular epidemiology of enterovirus 71 in Taiwan. *Arch Virol* 2001;146:589-600.
 14. 行政院衛生署疾病管制局：台灣地區傳染病統計暨監視年報（中華民國八十八年），行政院衛生署疾病管制局編印，民國九十年三月。
 15. 行政院衛生署疾病管制局：台灣地區傳染病統計暨監視年報（中華民國九十一年），行政院衛生署疾病管制局編印，民國九十三年元月。
 16. 行政院衛生署疾病管制局：傳染病統計暨監視年報（中華民國九十八年），行政院衛生署疾病管制局編印，民國九十九年十二月。
 17. Heymann DL. Control of communicable diseases manual (18th edition). APHA, Washington, DC, 2004.
 18. Chen KT, Chang HL, Wang ST, et al. Epidemiologic features of hand-foot-mouth disease and herpangina caused by enterovirus 71 in Taiwan, 1998-2005. *Pediatrics* 2007;120:244-52.
 19. Chang HL, Lai SK, Lin TL, et al. Epidemiologic Features of Enterovirus Infections in Taiwan, 1998-2008. EPICOH-MEDICHEM 2010 (Mini-symposium) in Taipei, Taiwan, April 21-25, 2010.
 20. 衛生署疾病管制局，腸病毒防治工作手冊，2010年5月1日取自 <http://www.cdc.gov.tw/public/Attachment/951415533871.pdf>
 21. Kawashima H, Suzuki K, Yamanaka G, et al. Anti-Glutamate receptor antibodies in pediatric enteroviral encephalitis. *Inte J Neurosci* 2010;120:99-103.
 22. Huang CC., Liu CC., Chang YC., et al. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* 1999;341:936-42.

23. Chang LY, Tsao KC, Hsia SH, et al. Transmission and clinical features of enterovirus 71 infections in household contacts in Taiwan. *JAMA* 2001; 291:222-7.
24. Huang MC., Wang SM., Hsu YW, et al. Long-term cognitive and motor deficits after enterovirus 71 brainstem encephalitis in children. *Pediatrics* 2006;118:e1785-8.
25. Chang LY., Huang LM., Gau SSF., et al. Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* 2007;356:1226-34.
26. Gau SS, Chang LY, Huang LM, et al. Attention-deficit/hyperactivity related symptoms among children with enterovirus 71 infection of the central nervous system. *Pediatrics* 2008;122:e452-8.
27. Pichichero ME., McLinn S., Rotbart HA., et al. Clinical and economic impact of enterovirus illness in private pediatric practice. *Pediatrics* 1998;102(5):1126-34.
28. Rice SK, Heintz RE, Thornton LL, et al. Clinical characteristics, management strategies, and cost implications of a statewide outbreak of enterovirus meningitis. *Clin Infect Dis* 1995;20(4):931-7.
29. Marshall GS, Hauck MA, Buck G, et al. Potential cost savings through rapid diagnosis of enteroviral meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(11):1086-7.
30. Wall TC, Fargason CA, Johnson VA. Comparison of inpatient charges between academic and not academic services in a children's hospital. *Pediatrics* 1997;99(2):175-9.
31. Parasuraman TV, Deverka PA, Toscani MR. Economic evaluation of viral meningitis. *Infect Med* 2000;17(6):417-27.
32. Waisman Y, Lotem Y, Hemmo M, et al. Management of children with aseptic meningitis in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 1999;15(5):314-7.

表一 研究對象基本特性

變項	總計	重症		輕症		p 值
		n	(%)	n	(%)	
病例數	3878	1106		2772		
性別						0.844
女性	1454	412	(37.3)	1042	(37.6)	
男性	2424	694	(62.7)	1730	(62.4)	
平均年齡(歲)	2.4	2.3		2.5		
年齡層(歲)						0.082
<1	752	249	(22.5)	503	(18.1)	
1	1229	334	(30.2)	895	(32.3)	
2	847	244	(22.1)	603	(21.8)	
3	474	130	(11.8)	344	(12.4)	
4-6	469	122	(11.0)	347	(12.5)	
7-12	90	23	(2.1)	67	(2.4)	
>=13	17	4	(0.4)	13	(0.5)	
地區別						0.068
北區	970	249	(22.5)	721	(26.0)	
中區	1083	304	(27.5)	779	(28.1)	
南區	1759	535	(48.4)	1224	(44.2)	
東區	66	18	(1.6)	48	(1.7)	
病毒型別						<0.001
EV71(+)	1798	946	(85.5)	852	(30.7)	
EV(+)	2080	160	(14.5)	1920	(69.3)	
病毒型別(排除EV71與NPEV)						<0.001
病例數	1448	83		1365		
CA	902	35	(42.2)	867	(63.5)	
CB	311	24	(28.9)	287	(21.0)	
Echo	235	24	(28.9)	211	(15.5)	

表二 各病毒分型之死亡率

病毒 分型	重症			輕症			總計		
	病例數	死亡數	死亡率 (%)	病例數	死亡數	死亡率 (%)	病例數	死亡數	死亡率 (%)
CA	35	3	8.6	867			902	3	0.3
CB	24	3	12.5	287	1	0.3	311	4	1.3
Echo	24	13	54.2	211	2	0.9	235	15	6.4
EV71	946	126	13.3	852	3	0.4	1798	129	7.2
NPEV	77	14	18.2	555	1	0.2	632	15	2.4
總計	1106	159	14.4	2772	7	0.3	3878	166	4.3

表三 各年齡層各病毒分型死亡分布

病毒分型	總計	0-5個月病例		6-11個月病例		1歲(含)以上病例	
		死亡數	(%)	死亡數	(%)	死亡數	(%)
總計	166	27		41		98	
CA	3					3	100.0
CB	4	4	100.0				
Echo	15	11	73.3	1	6.7	3	20.0
EV71	129	9	7.0	35	27.1	85	65.9
NPEV	15	3	20.0	5	33.3	7	46.7

表四 死因分類

死因分類	死因	病例數
病毒感染及疾病	特定情況之病毒(腸病毒)感染	114
腦病變	腦炎、脊髓炎、腦脊髓炎、腦膜炎、腦性麻痺、癲癇	14
源於周產期之病態	肺出血、新生兒及胎兒血液疾患、新生兒肝炎、周產期發生之慢性呼吸性疾病、先天性傳染及特定之傳染病	13
先天性畸形	腦脊髓及神經系統畸形、先天性呼吸系統畸形、先天性心臟之畸形、先天異常、唐氏症候群	6
心血管病變	急性心肌炎、心肌病變、心肺衰竭	4
其他病變	敗血症、再生不良性貧血、胃腸出血、泌尿道感染、主動脈瘤及剝離、肺炎、急性上呼吸道感染	10
事故傷害		5

表五 各死因與病毒分型

死因分類	CA4	CA16	CB3	CB5	Echo4	Echo6	Echo9	Echo11	EV71	NPEV
病毒感染及疾病		2			2	1			100	9
腦病變					1			1	11	1
源於周產期之病態			3		1	4		1	2	2
先天性畸形						1	1		3	1
心血管病變	1								3	
其他病變					2				7	1
事故傷害				1					3	1
總計	1	2	3	1	6	6	2	1	129	15

表六 各分組各病毒型別之存活率

分組	發病後30天內之存活率 (%)			發病後30天內之存活率 (%)		
	估計值	標準差	p 值	估計值	標準差	p 值
重症	89.5	0.009	< 0.001			
輕症	99.9	0.001				
	輕重症			重症		
	估計值	標準差	p 值	估計值	標準差	p 值
EV71(+)	94.9	0.005	< 0.001	90.5	0.029	0.009
EV(+)	98.7	0.003		83.8	0.010	
CA	99.8	0.002	< 0.001	94.3	0.039	< 0.001
CB	99.0	0.006		87.5	0.068	
Echo	95.3	0.014		58.3	0.101	
EV71	94.9	0.005		90.5	0.010	
NPEV	98.1	0.005		85.7	0.040	

表七 腸病毒感染死亡病例與發病前就醫因子間之相關性

發病前之就醫因子	勝算比	95%信賴區間	p 值
呼吸系統相關疾病	3.6	2.2 ~ 6.0	<0.001
腸病毒所致之特定疾病	1.9	1.3 ~ 2.8	<0.001
消化系統相關疾病	1.6	1.1 ~ 2.2	0.009
腸病毒相關症狀	1.6	1.1 ~ 2.2	0.007

表八 發病前後輕重症病例之醫療費用及其增減比率

就醫狀況	重症		輕症	
	發病前 (A)	發病後 (B)	發病前 (C)	發病後 (D)
門診	378	736	398	457
住院	1885	11510	1573	2106

就醫狀況	發病後費用增減比率 (%)		重症較輕症費用增減比率 (%)	
	重症 (B-A)/A	輕症 (D-C)/C	發病前 (A-C)/C	發病後 (B-D)/D
門診	94.7	14.8	-5.0	61.1
住院	510.6	33.9	19.8	446.5

門診費用單位：平均每次門診就醫費用

住院費用單位：平均每人日住院費用

表九 發病前後EV71與EV病例之醫療費用及其增減比率

就醫狀況	EV71(+)		EV(+)	
	發病前 (E)	發病後 (F)	發病前 (G)	發病後 (H)
門診	390	619	394	466
住院	1771	7136	1568	2759

就醫狀況	發病後費用增減比率 (%)		EV71較EV費用增減比率 (%)	
	EV(+) (F-E)/E	EV(+) (H-G)/G	發病前 (E-G)/G	發病後 (F-H)/H
門診	58.7	18.3	-1.0	32.8
住院	302.9	76.0	12.9	158.6

門診費用單位：平均每次門診就醫費用

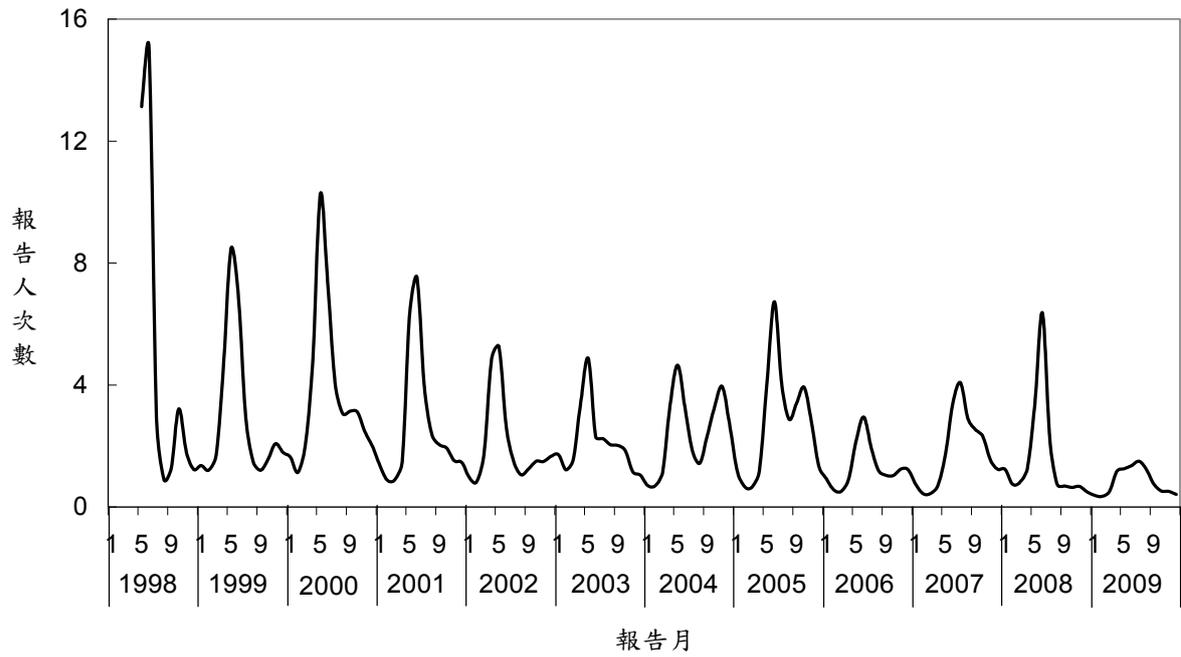
住院費用單位：平均每人日住院費用

表十 疾病嚴重度及病毒分型之醫療費用及其增減比率

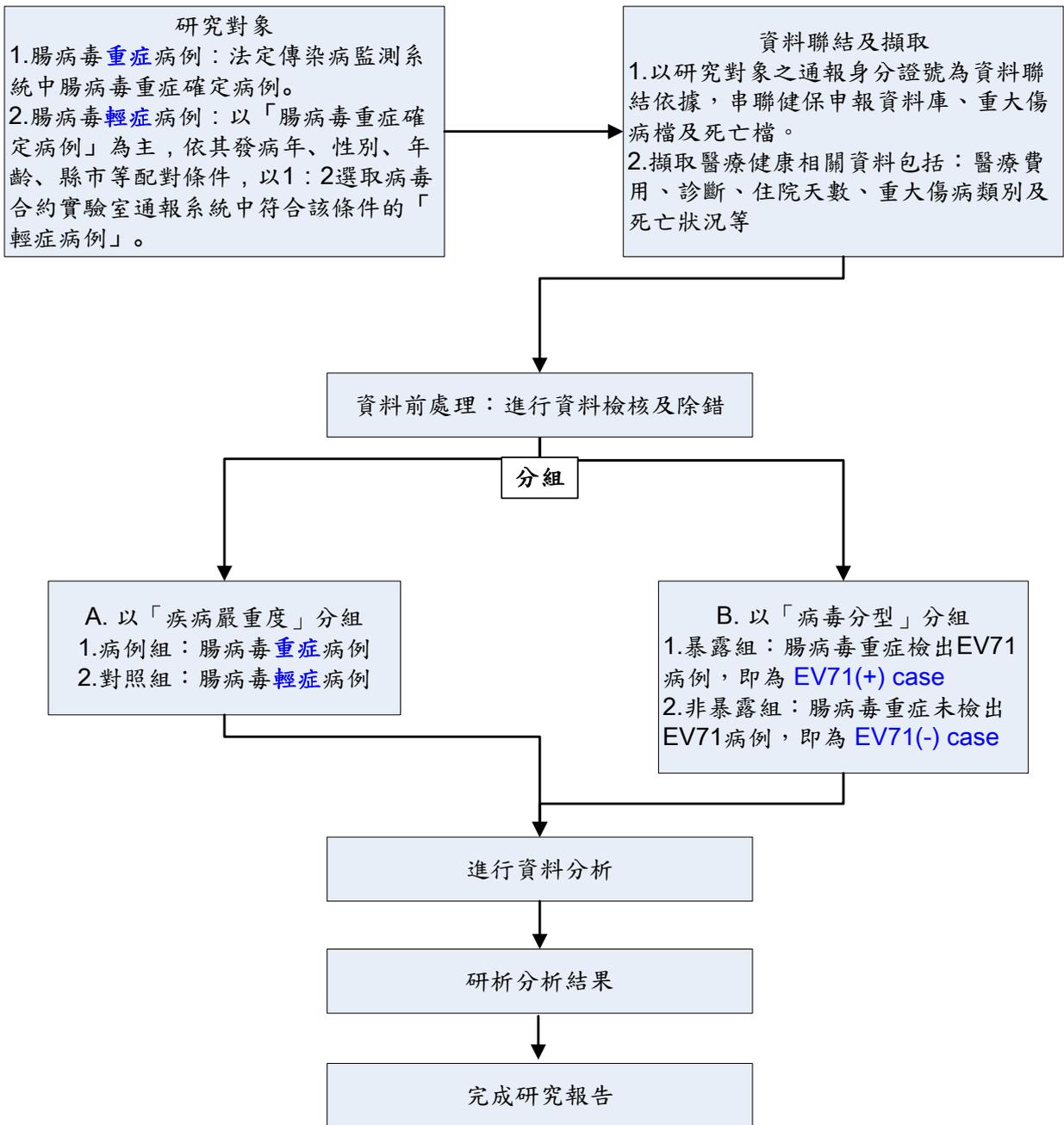
病毒分型	門診費用			住院費用		
	重症 (A)	輕症 (B)	(A-B)/B %	重症 (C)	輕症 (D)	(C-D)/D %
發病前						
EV71(+)	388	392	-1.0	1895	1634	16.0
EV(+)	320	400	-20.0	1828	1547	18.2
發病後						
EV71(+)	764	458	66.8	11655	2118	450.3
EV(+)	575	457	25.8	10652	2101	407.0
發病後費用增減比率 (%)						
EV71(+)	96.9	16.8		515.0	29.6	
EV(+)	79.7	14.3		482.7	35.8	

門診費用單位：平均每次門診就醫費用

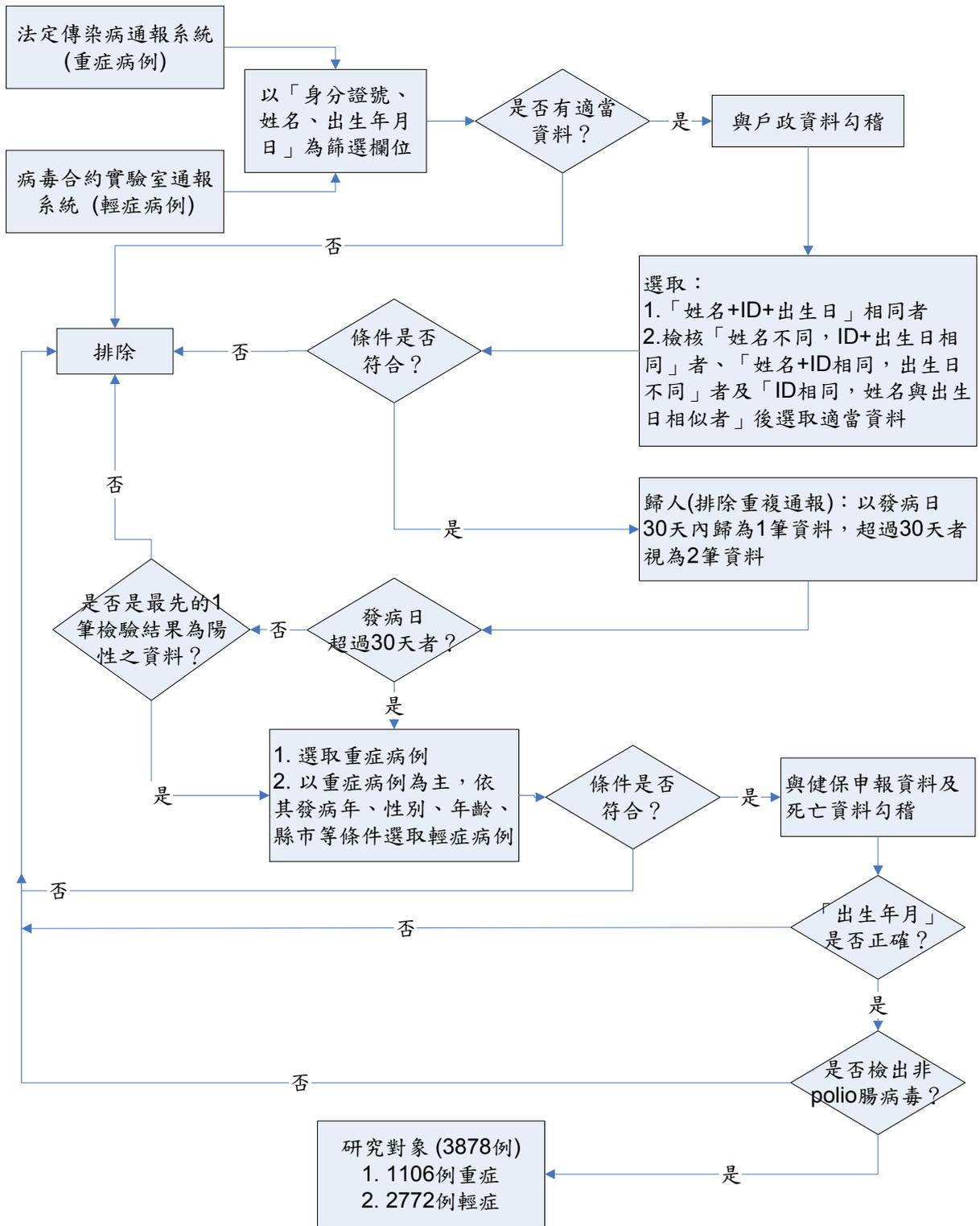
住院費用單位：平均每人日住院費用



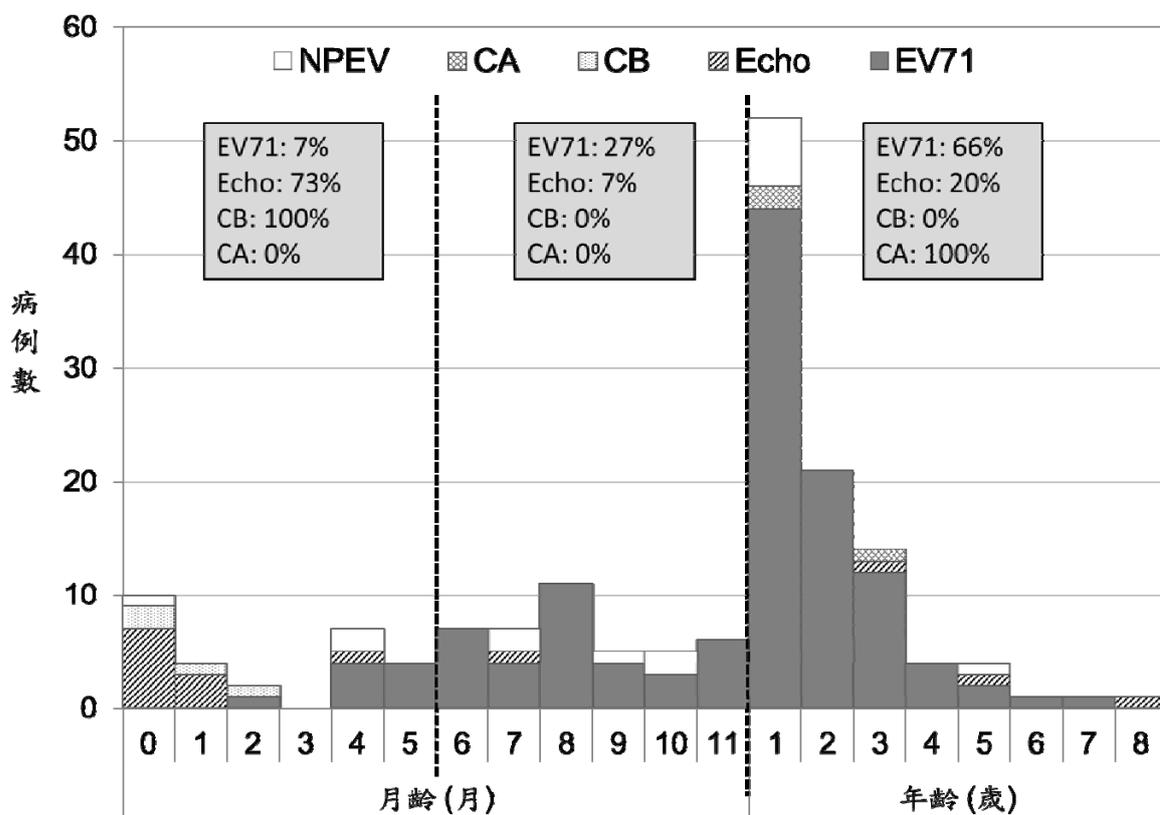
圖一 台灣地區定點醫師通報系統腸病毒每位醫師平均報告人次數趨勢圖—1998年-2009年



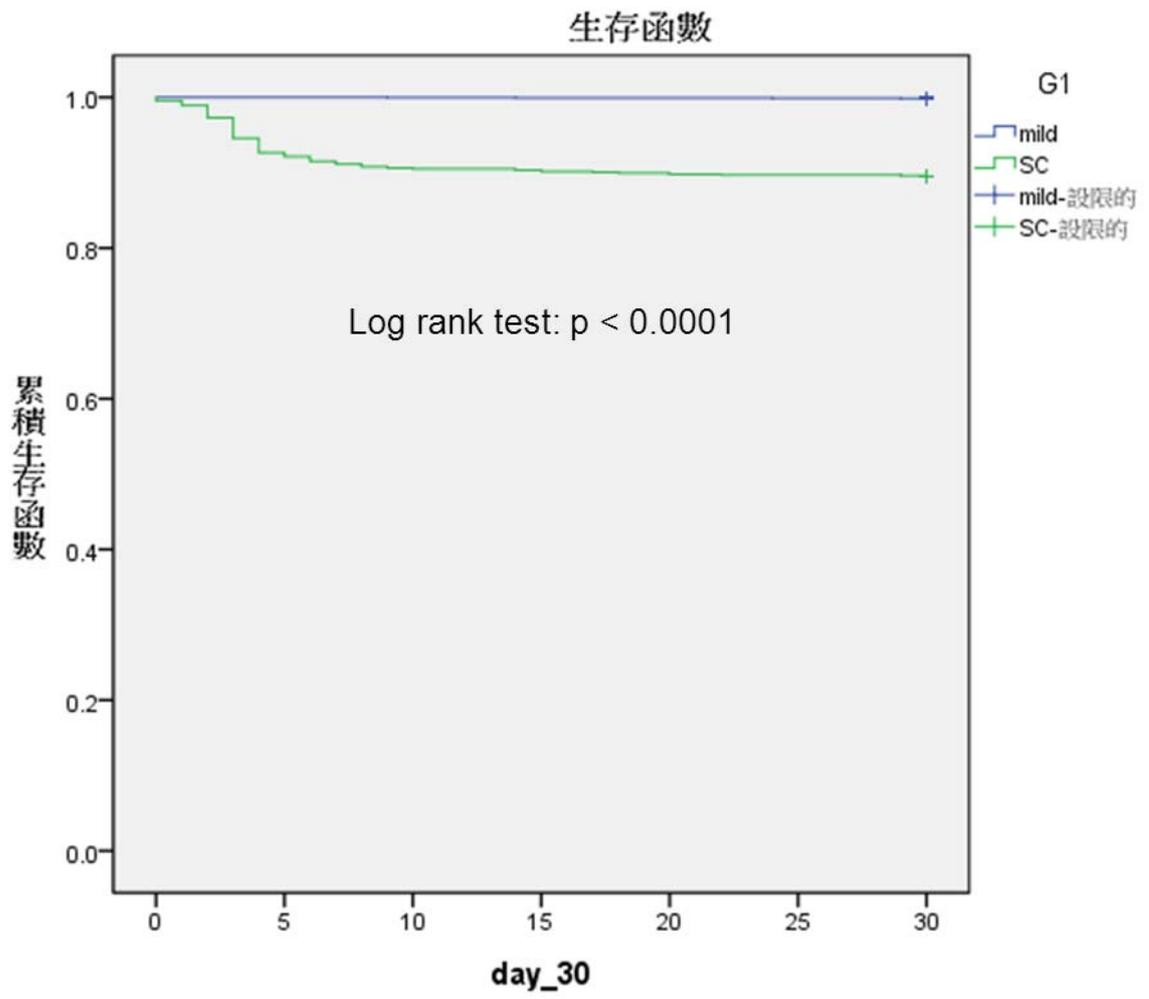
圖二 研究設計流程圖



圖三 資料處理流程

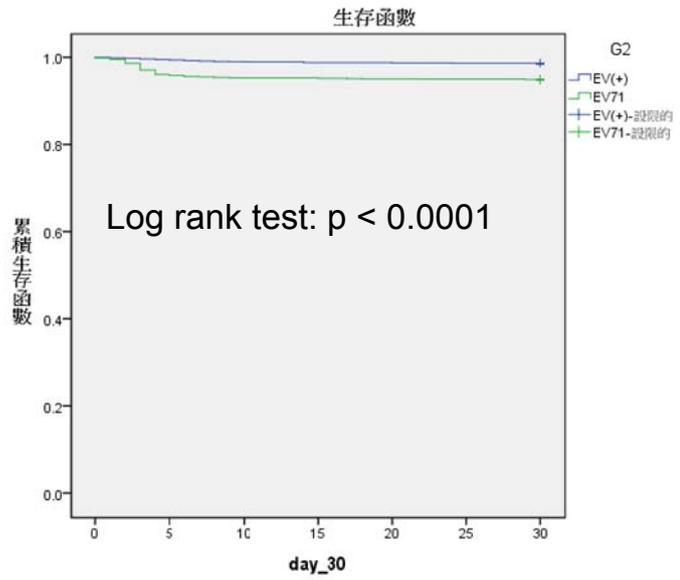


圖四 感染不同病毒死亡病例之年齡分布

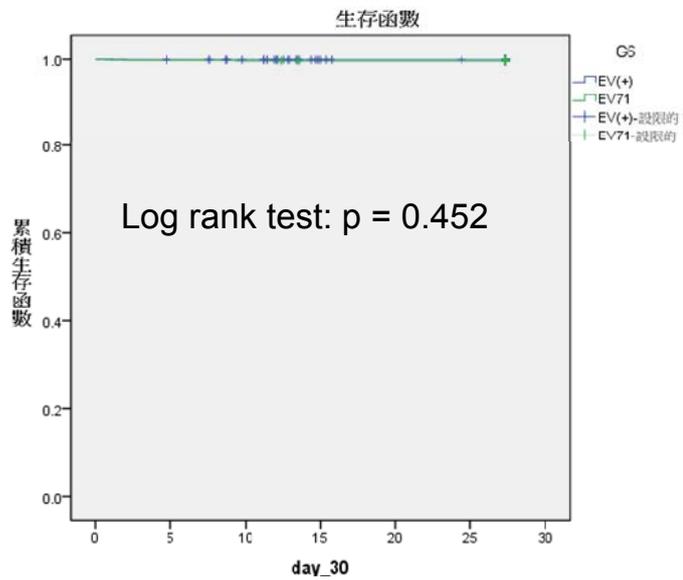


圖五 輕重症病例存活曲線圖

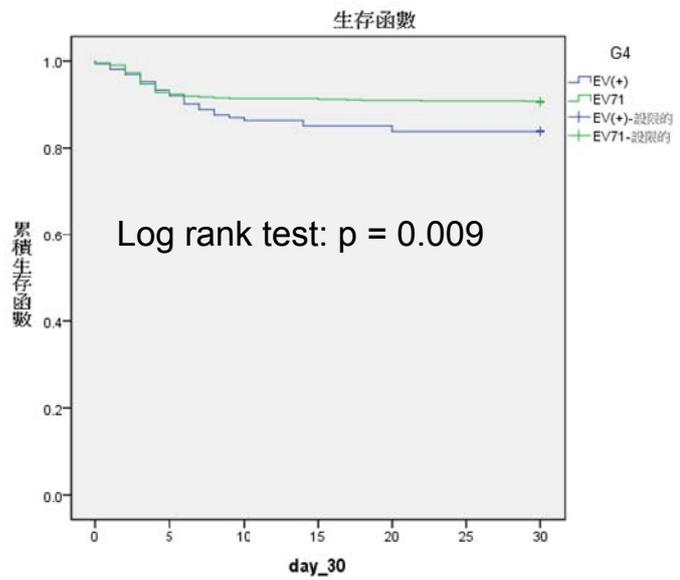
A. 輕重症病例



B. 輕症病

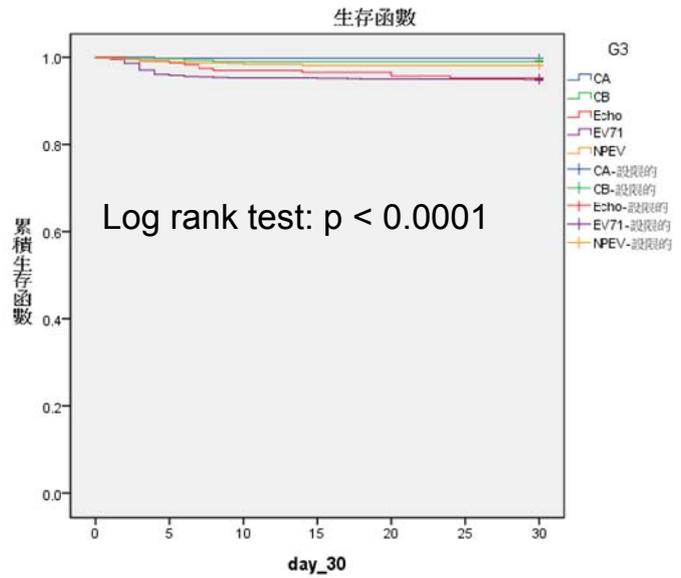


C. 重症病

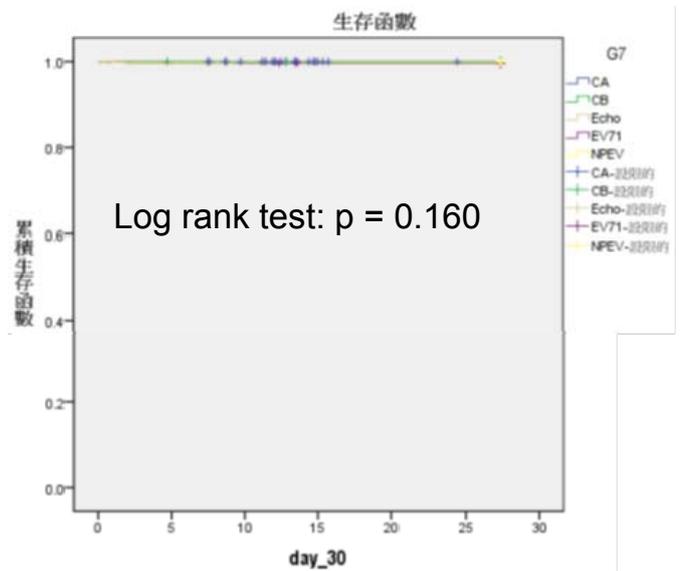


圖六 EV71 與 EV(+)病例存活曲線圖

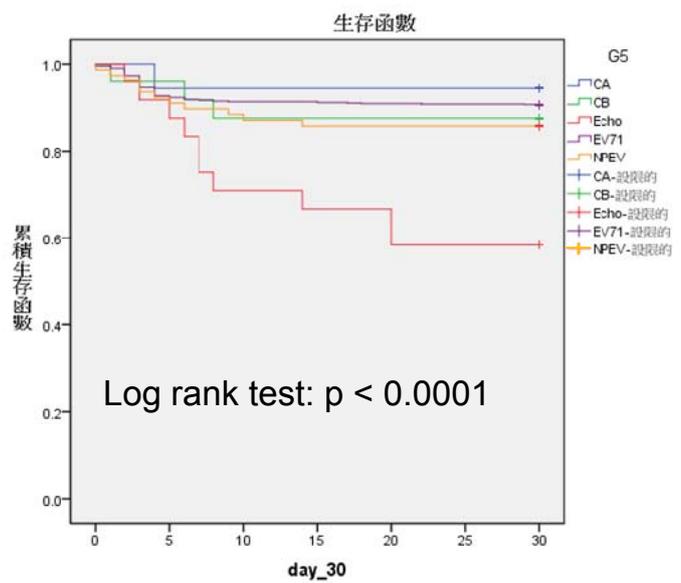
A. 輕重症病例



B. 輕症病



C. 重症病



圖七 感染不同病毒病例之存活曲線圖