

2018年新生兒伊科11型腸病毒重症案例報告

蘇韋如、黃婉婷*、鄭皓元、魏欣怡

摘要

2018年5月起，疾病管制署陸續接獲新生兒腸病毒重症個案通報，截至7月底已確診8例伊科11型腸病毒重症個案（7例死亡），其臨床表現主要為肝炎合併凝血功能異常與敗血症。伊科11型腸病毒可能透過胎盤、生產過程或產後接觸傳染給新生兒而導致重症，醫師診治新生兒若發現心肌炎、肝炎、腦炎、血小板下降、敗血症、或多重器官衰竭等徵象，排除細菌等其他常見病原感染時，需高度懷疑為新生兒腸病毒重症；產婦除懷孕期間、生產前做好手部及呼吸道衛生外，產前14天至分娩後如本人或家中幼童出現發燒等症狀，應告知醫師；家中成人或幼童如有身體不適，應避免接觸新生兒；醫療院所及產後護理之家等機構則應落實感染管制措施，避免疫情擴散。

關鍵字：伊科病毒11型、腸病毒重症、新生兒、肝炎、瀰漫性血管內凝血不全

前言

除腸病毒71型(enterovirus A71)感染在5歲以下孩童可能有導致腸病毒重症之風險外，新生兒與嬰兒感染其他非71型的腸病毒屬，例如伊科病毒(echovirus)與克沙奇B型病毒(coxsackievirus B)等，亦曾有重症及機構內群聚感染病例報告。國內於1994、1996年分別報告新生兒感染克沙奇B1、B3型腸病毒病例[1]，2009–2013年亦曾零星報告新生兒腸病毒感染併發重症個案，分別感染克沙奇B1型(3例)及伊科30型(1例)腸病毒[2]。

衛生福利部疾病管制署預防醫學辦公室

通訊作者：黃婉婷*

E-mail : muagi@cdc.gov.tw

投稿日期：2018年8月15日

接受日期：2018年8月31日

DOI : 10.6524/EB.201811_34(21).0001

「腸病毒感染併發重症」自 1999 年起列為法定傳染病，通報個案之血清、鼻咽拭子、肛門拭子或腦脊髓液等檢體，須送至衛生福利部疾病管制署（以下簡稱疾管署）與其合約實驗室進行腸病毒檢驗。實驗室於臨床檢體分離並鑑定出腸病毒、腸病毒分子生物學核酸檢測陽性、或血清腸病毒 71 型 IgM 抗體檢測陽性，且個案臨床表現經防疫醫師審查後符合（腦幹）腦炎、急性無力肢體麻痺症候群或急性無力脊髓炎、肝炎、心肌炎、或出生三個月內嬰兒另出現血小板下降、多重器官衰竭等敗血症徵候者，定義為重症確定病例。

2018年5月1日起至7月31日止，疾管署共接獲40例年齡未滿1歲之腸病毒重症個案通報，其中8例經審查確診為重症病例，均為出生未滿1個月之新生兒伊科11型腸病毒感染。本調查利用「傳染病個案通報系統」腸病毒感染併發重症之通報資料、病歷、與實驗室檢驗結果，回顧整理其此8例新生兒伊科11型重症病例臨床特徵。

新生兒伊科11型腸病毒重症病例病程

案例一

個案為孕齡 39 週男嬰，於出生 4 天大時，因活力下降，疑似新生兒敗血症轉至醫院診治。入院後皮膚出現出血點與瘀青，檢驗發現血紅素下降(9.5 g/dL)、血小板減少(21,000 /uL)、肝功能異常 (aspartate aminotransferase, AST 789 IU/L; alanine aminotransferase, ALT 112 IU/L) 合併黃疸、凝血功能異常(international normalized ratio, INR >10)，符合新生兒腸病毒重症急性肝炎與瀰漫性血管內凝血不全表現。鼻咽拭子與肛門拭子經疾管署 CODEHOP RT-PCR (consensus-degenerate hybrid oligonucleotide primer reverse transcription polymerase chain reaction) 檢驗確認為伊科 11 型腸病毒感染。個案在接受含血液成分治療矯正血小板低下及凝血功能異常、免疫球蛋白輸液(intravenous immunoglobulin, IVIG)、抗生素、與呼吸治療等支持性療法後病況漸穩定。惟發病後第 65 日因大腸桿菌(*Escherichia coli*) 感染導致敗血性休克死亡。

案例二

個案為孕齡 36 週早產男嬰，於出生 12 天大時出現發燒、活力下降、呼吸窘迫轉至醫院診治。到院時有休克情形，後續併發嚴重肝炎及瀰漫性血管內凝血不全。血液與生化檢驗發現低血紅素值(3.9 g/dL)、血小板減少(12,000 /uL)、肝功能異常(ALT >5,000 IU/L; AST 1,154 IU/L)、凝血功能異常(INR >10)等。疾管署於鼻咽拭子、肛門拭子及糞便檢出伊科 11 型腸病毒。個案除接受免疫球蛋白輸液外，另因多重器官衰竭接受呼吸治療及透析治療，惟仍因持續休克在發病後第 13 日死亡。

新生兒伊科11型腸病毒重症病例特徵

2018年5月至7月間共確診8例新生兒伊科11型腸病毒重症病例，其中7例死亡（表一）。其中男性佔5例(62.5%)。3例(37.5%)為孕齡未滿37週之早產兒，發病年齡介於出生後0–12天大間。居住地主要分布於臺北區及東區。確診重症病例皆有肝炎合併凝血功能異常、敗血症或敗血症候群之臨床表現。此外，血液與生化檢驗發現血紅素下降、血小板減少、INR升高、肝指數顯著上升，且AST值遠高於ALT值等情況。8例確診病例中，有6例曾使用免疫球蛋白輸液。7名死亡個案發病至死亡間隔範圍為2–65天。

表一、2018年5–7月新生兒伊科11型腸病毒重症個案特徵 (n = 8)

特徵	個案數 (%)
男性	5 (62.5)
孕齡中位數 (週)	37.5 (範圍：28–40)
出生體重中位數 (克)	3,140 (範圍：1,070–3,298)
發病年齡中位數 (天)	4.5 (範圍：0–12)
居住地 ^a	
臺北區	4 (50.0)
東區	3 (37.5)
中區	1 (12.5)
臨床表現	
敗血症或敗血症候群	8 (100.0)
肝炎合併凝血功能異常	8 (100.0)
多重器官衰竭	7 (87.5)
心肌炎	2 (25.0)
血液與生化檢驗結果	
最低血紅素值中位數(g/dL)	8.1 (範圍：3.9–13.3)
最低血小板值中位數(K/uL)	10.5 (範圍：3.5–16.0)
最高 INR 值中位數	4.7 (範圍：2.7–大於 10)
最高 AST 值中位數(IU/L)	2,950 (範圍：789–大於 5,000)
最高 ALT 值中位數(IU/L)	655 (範圍：98–1,154)
最低鈉離子值中位數(mEq/L)	126 (範圍：110–134)
最高鉀離子值中位數(mEq/L)	6.6 (範圍：5.0–9.0)
最高 C-反應蛋白值中位數(mg/dL)	2.25 (範圍：0.89–4.50)
伊科 11 型腸病毒陽性檢體種類	
鼻咽拭子	7 (87.5)
肛門拭子	7 (87.5)
腦脊髓液	5 (62.5)
曾接受免疫球蛋白輸液治療	6 (75.0)
死亡	7 (87.5)
發病至死亡間隔中位數 (天)	7 (範圍：2–65)

^a 臺北區：臺北市、新北市、基隆市、宜蘭縣、金門縣、連江縣；東區：花蓮縣、臺東縣；中區：臺中市、南投縣、彰化縣。

討論與建議

新生兒腸病毒感染約佔所有兒童腸病毒感染 10%，最常見血清型為伊科 11 型、克沙奇 B2、B5、B4 型、以及伊科 9 型腸病毒[3]。感染後臨床表現多樣，50%–80% 感染者並無症狀，或僅有發燒出疹等非特異性症狀，其他表現包括無菌性腦膜炎，或侵犯重要器官的新生兒腸病毒重症[1,4]。臨床上當新生兒出現心肌炎、肝炎、腦炎、血小板下降、敗血症、或多重器官衰竭等徵象，若排除細菌等其他常見病原感染時，需高度懷疑為新生兒腸病毒重症個案；特別是肝壞死合併凝血功能異常(hepatic necrosis with coagulopathy)，常與伊科 11 型腸病毒相關[3]。

由於國內尚無有效的抗病毒藥物可用於治療新生兒腸病毒感染，目前治療仍以支持性療法為主，與細菌性敗血症難以區分時可給予經驗性抗生素。輕症者多能自行恢復；出現肝炎、肝壞死、凝血功能異常、或瀰漫性血管內不全症等重症表現時，可給予維生素 K1 靜脈注射，以及輸注新鮮冷凍血漿或其他血液成分製品校正[5]。靜脈注射免疫球蛋白為新生兒敗血症治療選項之一，國際間也曾有使用於治療新生兒腸病毒感染的文獻發表[6,7]，惟效果尚無定論；國內針對主要為克沙奇 B 型腸病毒感染的回顧性研究亦指出，對於肝炎合併凝血功能異常及血小板低下的重症患者，早期（發病 3 日內）給予免疫球蛋白輸液可能有幫助[1,8]。

大多數受腸病毒感染的新生兒皆能完全復原，倘出現敗血症、心肌炎、肝炎及凝血功能異常者死亡率較高。林奏延醫師分析國內某醫學中心 1989–1998 年新生兒腸病毒感染患者[1]，發現感染後造成肝壞死合併凝血功能異常的危險因子包括：早產、母親生產前 14 天內有發燒或呼吸道腸胃道症狀、新生兒出生後 7 天內發病、白血球數目增加($\geq 15,000 /\text{mm}^3$)、與低血紅素值($\leq 10.7 \text{ g/dl}$)。產前感染比起產後感染易造成新生兒死亡或重症。肝炎或肝壞死患者，若同時合併心肌炎或凝血功能異常時，致死率可高達 24%–71%[1,9]。肝功能指數 AST 可獨立預測重症患者是否死亡[8]，本報告中亦有 5 名重症死亡個案其 AST 值高於 1,000 IU/L。此外，相較於其他血清型，感染克沙奇 B4 型和伊科 11 型腸病毒之新生兒致死率也較高[3]。新生兒腸病毒感染少有長期後遺症，少數重症患者若曾發生急性肝衰竭及凝血異常，可能有肝功能異常的後遺症。心肌炎或腦膜腦炎患者罕見有心室功能不全、心室動脈瘤、心律不整、擴張型心肌病，或是癲癇、肢體僵直、發育遲緩等併發症[7]。本報告中 1 例存活重症病例是否會有長期後遺症仍待追蹤。

腸病毒感染潛伏期約 2–10 天，若新生兒於出生後 2 週內出現症狀，則感染可能發生於產前（經胎盤感染）、生產過程（接觸到已感染腸病毒母親之體液、分泌物、糞便等而感染）、或產後（因飛沫或直接接觸感染者的口咽分泌物或糞便而感染）。臺灣全年均有社區腸病毒個案，以 4–9 月為主要流行期，雖然新生兒腸病毒感染大多無症狀，但少數併發重症者、特別是感染克沙奇 B 型或伊科 11 型腸病毒致死率高，因此建議在流行期時，產婦除懷孕期間、生產前應做好手部及呼吸道衛生外，產前 14 天至分娩後如本人或家中其他幼童出現發燒等症狀，應告知醫師；家中成人或幼童如有身體不適，應避免接觸新生兒；醫療院所及產後護理之家等機構則應落實感染管制措施，避免疫情擴散。

參考文獻

1. Lin TY, Kao HT, Hsieh SH, et al. Neonatal enterovirus infections: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 889–94.
2. 林詠青、蔡玉芳、董曉萍等：2013年新生兒感染腸病毒伊科30型死亡個案調查報告。疫情報導 2014；30(4)：71–6.
3. Khetsuriani N, Lamonte A, Oberste MS, et al. Neonatal enterovirus infection reported to the national enterovirus surveillance system in the United States, 1983–2003. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 889–93.
4. Jenista JA, Powell KR, Menegus MA. Epidemiology of neonatal enterovirus infection. *J Pediatr* 1984; 104: 685–90.
5. Dhawan A, Mieli-Vergani G. Acute liver failure in neonates. *Early Hum Dev* 2005; 81: 1005–10.
6. 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.
7. Tebruegge M, Curtis N. Enterovirus infections in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 222–7.
8. Yen MH, Huang YC, Chen MC, et al. Effect of intravenous immunoglobulin for neonates with severe enteroviral infections with emphasis on the timing of administration. *J Clin Virol* 2015; 64: 92–6.
9. Abzug MJ. Prognosis for neonates with enterovirus hepatitis and coagulopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 758–63.