封面式樣

計畫編號：DOH95-DC-2045

行政院衛生署疾病管制局九十五年度自行研究計畫

腸病毒 Coxsackie B3 群聚感染事件之調查分析

研究報告

執行機構：疾病管制局

計畫主持人： 陳如欣、陳昶勳、吳和生、邱南昌

研究人員：巫坤彬、林翠莉、王恩慈

執行期間：95 年 3 月 1 日至 96 年 2 月 28 日

＊＊本研究報告僅供參考，不代表本署意見＊＊

目錄

摘要 P. 3-6

本文.

一、前言 P. 7-8

二、材料與方法 P. 9

三、結果 P. 10-16

四、討論 P. 17-19

五、結論與建議 P. 20-22

六、計畫重要研究成果及具體建議 P. 23

七、參考文獻 P. 24-26

八、圖表 P. 27-31

附錄 P. 32

中文摘要

（摘要之內容應包括研究目的、研究方法、主要發現、結論及建議事項，並填寫**中英文關鍵詞三至五個**）

2005 年全台爆發 Coxsackie B3(CB3)的流行，共導致 38 名重症個案，兩名嬰兒死亡。而台北馬偕、桃園壢新和高雄三家醫院分別爆發 CB3 群聚感染事件，此群為新生兒或其他小嬰兒 (< 1 歲)，另一群為台北縣某教養院之群聚感染事件，43 名疑似病患中證實有 13 人感染 Coxsackie B3 (CB3)，皆為較大之兒童或青少年(5~18 歲)。因此回溯性分析這些過去通報之 CB3 群聚感染個案，並檢驗各病毒株之基因序列、比對演化樹。

比較嬰兒族群與較大年紀族群，發現較大年紀族群感染之表徵多以發燒(92.3%)及上呼吸道症狀為主，病程明顯較嬰兒族群短，且並無重症或死亡個案。相較之下，嬰兒族群發病表現不同，多以發燒(94.1%)、活動力低下(66.7%)、類似敗血症(50%)來表現，也有部份以呼吸暫停、心跳減慢或發紺來表現 (22.2%)。此外，嬰兒族群多合併有無菌性腦脊髓膜炎(77.8%)，其中部分同時有急性肝功能衰竭(22.2%)，共四名符合腸病毒重症標準，有一名個案死亡，可見嬰兒感染 CB3 其嚴重度與病程皆較較大年齡族群嚴重。

在基因序列和演化樹之分析，可見壢新醫院及八里教養院兩個群聚感染之病毒株基因序列分別在各群聚中雷同，相似度各達 99%，的確各為同

樣之病毒株導致群突發，而兩地之病毒株彼此有差異。而馬偕醫院個案之病毒株可分為三類，小港醫院病毒株可分為兩類，儘管各波個案發生症狀的時期重疊，就時序而言看似同一傳染原，但就病毒基因比對可推測其群聚的來源實為不同，分別由社區帶入，再傳入醫院中同一病房的病童，導致後續傳播。基因樹也顯示台灣全島多處流行 CB3，但各地區之病毒株在基因序列上仍有不同之處，不過相近的地區病毒序列也較為類似。

希望擷取此次經驗，作為修訂腸病毒防治政策之參考，繼續衛教民眾及醫療院所CB3的重要性、相關預防方式和院內感染管制措施，以進一步減少CB3的產生、重症死亡個案與後遺症的發生。來年若仍有疫情，應立即建立統一之調查模式、收案調查、擴大採檢疑 似感染者，以確保研究之品質，並進行基因定序及演化樹分析，以釐清真正的傳播源，進一步防堵疫情發生。

關鍵詞： 腸病毒 Coxsackie B3、群聚感染、演化樹分析

Abstract

Coxsackie B3 (CB3) was endemic in Taiwan in 2005, which caused 38 severe cases and 2 deaths. There were three outbreaks, respectively in Taipei Mackay Memorial hospital, Taoyuan Li-Shin hospital and a hospital in Kaoshiung Hsiaokang. The outbreaks in these hospitals occurred on infants (< 1 year-old). Another outbreak occurred in a protectory in Taipei county, whose residents had physical or mental disability. There were 43 suspected cases in the protectory and 13 cases were confirmed with CB3 infection. All of these 13 cases were older children or adolescents (5~18 years-old). This study analyzed these reported CB3 outbreak cases by their medical chart review. Besides, we also checked the sequence of these CB3 virus strains and compared them by phylogenetic analysis.

Comparing the younger and the older groups, the majority of the older cases were presented with fever (92.3%) and upper airway discomfort. The courses of the older patients significantly shorter than the infants. Neither severe case nor death occurred in the elderly group. On the contrary, lots of the infants were presented with fever (94.1%), poor activity (66.7%) and sepsis-like picture (50%). Some infants were also presented with apnea, bradycardia or cyanosis (22.2%). More complications happened on infants, such as aseptic meningitis (77.8%) and acute hepatic failure (22.2%). Four in the younger group were severe cases and one died. The severity and illness duration were more severe in infants than the older group.

From the phylogenetic analysis, the sequencec of all virus samples collected from the outbreak in Li-Shin hospital were the same, so were the virus samples from the protectory. But they are different with each other. The virus strains from Mackay Memorial hospital could be divided into 3 groups, and the virus strains from the hospital in Kaoshiung Hsiaokang could be separated into 2 groups. So for the last 2 outbreaks, though the onset time

overlapped, the sources of outbreak transmission were different by phylogenetic analysis. The viruses were spread from the community to a single patient then multiple others. This illustrated the importance of applying infection control should be applied to everyone in the hospital, not only to the first patient which was thought to be the source. From the phylogenetic analysis including the viruses from clusters and sporadic cases, CB3 strains in different places are different, but they show more similarity if they were from adjacent areas then distant areas.

We want to utilize the experience gained from this endemic to revise our strategy and keep educating the public and medical workers about the importance of prevention and infection control for enteroviruses. This is turn will serve to reduce the occurrence of CB3 severe cases and outbreakd. The analysis still has bias because it is retrospective. We hope if the outbreak recurd, the data and samples will be collected and the methods of analysis should be standardized as soon as possible. The phylogenetic analysis is strongly recommended for finding out the transmission source and route to avoid further outbreaks.

Key words：enterovirus coxsackie B3、outbreak、phylogenetic analysis

一、前言

台灣地區在1998年間爆發了腸病毒感染症的大流行，此波前所未有的疫情，在當時造成社會大眾相當程度的恐慌與不安，卻也間接促成衛生署所屬各防疫單位的團結與整合，包括防疫、檢疫總所及預防醫學研究所等三單位，於1999年合併成立疾病管制局，統籌全國傳染病防治業務，使防疫事權得以統一，以發揮最大功能。此外有鑒於腸病毒爆發流行時，疫情處理之法定性及強制性明顯不足，故修訂傳染病防治法，並於同年六月二十三日公佈實施，以強化腸病毒防治工作的法源基礎，依據2004年一月二十日最新修正公佈之傳染病防治法，將腸病毒感染併發重症由第三類傳染病改列為第二類傳染病。除此之外，疾病管制局每年均修訂「腸病毒防治工作計畫」，以就現實狀況研擬妥適因應措施，使之更切合當前的防疫需要。目前也藉由「定點醫師監測系統」、「法定傳染病監測系統」及「病毒合約實驗室監測系統」等掌握腸病毒流行趨勢。(文獻1)

台灣地區在 2005 年發生了腸病毒 71 型(enterovirus 71；EV71)與克沙奇 B 族病毒第 3 型(Coxsackie virusB3；CB3)的大流行，也陸續發生群聚感染及院內感染等事件(文獻 2、3)。自 1998 年腸病毒 71 型的大流行後，一般民眾及醫護人員對 EV71 的了解日增，警覺性也較高，但對於好發於孕婦及新生兒的 coxsackievirus B3 (CB3)則相對陌生，而此兩種病毒在臨床上造成重症的表徵及感染的年齡群各不相同。過去文獻報告致死性

CB3 病毒感染主要以心肌炎或腦膜腦炎為主要致死原因，但近年來，我們在台灣臨床觀察發現在小嬰兒及新生兒以敗血性休克症候群表現的致死性 CB3 感染。此外，2005 年在台灣出現數起醫療院所內新生兒腸病毒 CB3 群聚感染及一所教養院內較大兒童發生 CB3 群聚感染的事件，而此研究便是探討此年之 CB3 流行事件。

二、材料與方法

本計畫針對2005年通報腸病毒群聚感染之資料，所要完成之工作項目包括（A）回溯性分析過去通報之CB3群聚感染個案及（B）實驗室檢驗個案及接觸者之病毒株。

從通報資料中調閱個案之完整病歷及相關疫情調查紀錄，其中回溯性分析項目包括個案之性別、年紀、生日、通報院所、發病日、產婦生產前後數天內之身體狀況、接觸染病者至發病的間隔、病情嚴重度、臨床特徵、實驗室報告變化、治療和預後等資料。

實驗室檢驗方面，除了檢驗個案及接觸者之病毒株、比較血清型別外，也進一步分析其基因序列和演化樹，除了與2005年其他CB3零星感染個案做比較。

藉回溯性的研究，分析CB3 感染的前兆指標及危險因子，並希望藉由實驗室檢驗個案及接觸者之病毒株、血清型別之鑑定和演化樹之分析，協助調查腸病毒流行案件，確認群聚案件之感染源，並且加以釐清其他個案與感染源之關聯性。

三、結果

(一) 收集疾病管制局2005年接獲通報腸病毒群聚感染之資料，群聚感染事件計有台北、桃園和高雄三家醫院共18名病患，此群為新生兒或其他小嬰兒 (< 1 歲)，另一群為台北縣某教養院之群聚感染事件，43名疑似病患中證實有13人感染Coxsackie B3，皆為較大之兒童或青少年(5~18歲)。一一登錄個案之性別、年紀、生日、通報院所、發病日、產婦(若為新生兒)生產前後數天內之身體狀況、接觸染病者至發病的間隔、病情嚴重度、臨床特徵、實驗室報告變化、治療和預後等資料，在統計兩群病患之資料後，進行分析和比較，分別描述於其下 (見表一及表二)。

(1) 台北馬偕醫院: 於 6/18 至 6/29 共有九名嬰兒出現發燒或活動力下降的情形，皆證實為 coxsackievirus B3 的感染，男女比為 3:2，其中三名為重症個案。九名患者皆為早產兒 (年齡範圍: 15 ~140 天大，中位數: 28 天大)，有七名早產兒，因體重過輕出生之後仍持續住在新生兒病房 (newborn center，同一護理站連接至十個房，每一室分別有五到十位病童，皆由護士小姐照顧，家屬一日有兩次探視時間，多隔窗探視，但對於早產兒也鼓勵母親可以進入病房做「袋鼠護理」，和病童有肌膚之親，不過在發病前數日內病兒是否曾進行過類似的接觸，由病歷和護理紀錄無法得知)，故已住

院一段時間照護中。第一天有三名嬰兒發病，其中兩位分佈在新生兒病房之同一室由相同之護士小姐照護，其中有一對雖然病室不同但為欒生兄弟。此對欒生兄弟發病時序上雖與其他個案重疊，甚至病房分佈相同，看似同一傳染源，但是在基因演化樹上也可見其與馬偕其他個案上有差異(圖一所示: 馬偕群聚 2 為欒生兄弟的病毒株)，病童之母親並未有不適，在第一時間並未採檢，多日後在兄弟證實為 CB3 感染後才採檢，檢驗結果陰性，但不能確知是真的陰性抑或因時間過久錯失採檢時機所致，此點在後來之疫情追蹤上是一缺憾。之後在同樣的病室或臨近的病室陸續發生 CB3 疫情，在新生兒病房中，鄰近病室的護士小姐會彼此支援、幫忙餵食牛奶，後來這些病童之基因序列與其他個案相同(圖一所示: 馬偕群聚 1)。其中有兩名早產兒，發病前才剛出院(分別是一天前、四天前)，此次因發燒發病後才入院，其中一位母親在病童發病同日也出現不適，但母親之肛門拭子培養為陰性，兩位病童才剛出院，且之前住院之病室與其他發病之早產兒病室雷同，病童之基因序列與其他個案相同(圖一所示: 馬偕群聚 1)，故高度懷疑是院內傳染所致，出院後潛伏期已過才發病。在持續追溯病歷後，發現有兩名已住院一段時日(分別為 13、140 天)的母親在其個

別病童發病之前或同時有出現發燒或感冒的症狀，兩位之肛門拭子皆培養出 CB3，且基因序列彼此相同也與病童的相同，故推測母親可能在每日之會客時間接觸早產兒而使小朋友受到感染，也可能進一步傳播給同病房之其他住院病童。第二位較晚證實感染的母親可能在醫院受到傳染，但也可能是由社區的流行中而受到感染，可惜對於罹患 CB3 的病童，當時並未針對所有的媽媽或其他出現疑似症狀的探病者採集肛門或喉頭的病毒培養檢體，因此這樣的推論並無法否定其他的可能性。在疫情發生時，針對新生兒病房之所有醫護或其他工作人員皆採檢鼻咽及肛門拭子，只有一位肛門拭子分離出 CB3，但此位工作人員執行行政業務，並不直接照護病患，臨床上並無任何症狀，且經由基因定序發現其病毒株迥異於病房流行的型別，因此可推斷其感染純屬巧合，並非傳染源。

(2) 桃園壢新醫院: 於 5/25 有一名五天大的足月男嬰出現活動力下降、出血傾向、瀰漫性血管內出血、腦室內嚴重出血及急性肝功能衰竭的情況，六天後死亡，其母親和姐姐於男嬰兩天大時分別出現發燒及喉嚨疼痛的情形，可惜當時並未採取檢體，推測若母親為腸病毒感染，在生產後兩天發病，依據腸病毒之潛伏期，母

親很有可能在生產前後(perinatal stage) 受到感染。嬰兒得到週產期感染(出生後十天內發病)易以敗血症及急性肝臟衰竭表現,預後不佳，在壢新醫院嬰兒室接著於 5/27 至 5/31 有五名嬰兒出現發燒的情況,後來證實為 CB3 的感染。全體平均發病年紀 8 天大(年齡範圍: 5~13 天大，中位數: 6 天大)，男女比為 4:2。後來發病者其中三位腦脊髓液也培養出 CB3，證實併發無菌性腦膜炎，皆未出現急性肝衰竭或出血等重症徵狀，平均住院 6..25 天(1~20)，皆復原良好並無後遺症。基因序列可見皆落入同一隻演化樹中(圖一所示: 壢新群聚)，高度懷疑為同一株病毒在院內傳播所致，由於非像前一例指標個案是由母親生產前後所致，而較可能是院內平行傳播所感染，因此也未如前一例指標個案般出現重症的情況。

(3) 高雄小港某婦兒醫院: 於 6/8 至 6/30 共有 4 名嬰兒出現發燒的情況，發病年紀平均為 5.75 天大 (年齡範圍: 4~7 天大，中位數: 6 天大，男女比各半，個案在支持性療法下皆恢復，平均住院時間為 4.5 天，並無重症個案。四位腦脊髓液檢查的結果皆呈現白血球升高，應為無菌性腦膜炎，但並未有任一位在腦脊髓液中培養出 CB3 病毒。四位在產後皆未採母嬰同室，但其中一位母親在產]前一週曾至高雄榮總探病，但不知有無接觸到腸病毒患者，也曾

回娘家，而娘家的小孩曾有感冒症狀，但並不知是否為腸病毒患者。

(4)八里教養院: 其半日托及全日托為分開的兩個院區，此次疫情皆發生於全日托院區(住民共有 162 人皆為心智障礙者)，於 6/22 至 7/18 共有 41 人出現上呼吸道症狀，其中 13 人採檢證實為 CB3 的感染。13 人之起居及上課皆有可能互動(為開放性的空間)，男女比為 11:2，發燒為主要症狀(12/13，92.3%)，其他症狀及比例分述如下: 喉嚨疼痛(7/13，53.8%)、流鼻涕(3/13，23%)、腹瀉(1/13, 7.7%)。症狀持續時間平均為 3.9 天，皆恢復良好，並未有任一人出現喉嚨潰瘍或皮疹，也並未有任一人出現重症。

(5)若比較嬰兒族群(馬偕、壢新、小港)與較大年紀族群(八里教養院)，可見其差異性如表二所示: 較大年紀族群感染之表徵多已發燒(92.3%)及上呼吸道症狀(咳嗽 30.3%、流鼻涕 23.1%、喉嚨痛 53.8%)為主，病程明顯較嬰兒族群短，且並無重症或死亡個案，恢復良好。相較之下，嬰兒族群多以發燒(94.1%)、活動力低下(66.7%)、類似敗血症(50%)來表現，也有部份以呼吸暫停、心跳減慢或發紺來表現 (22.2%)。此外，嬰兒族群多合併有急性腦脊髓膜

炎(77.8%)，其中部分同時有急性肝臟功能異常(22.2%)，共四名符合腸病毒重症標準，有一名個案死亡，可見嬰兒感染 CB3 之症狀種類與較大兒童差異甚大，其嚴重度與病程皆較較大年齡族群嚴重。以統計來運算有顯著差異的分別列於表二中。

(6) 台灣同年度非群聚之重症個案: 94 年度台灣 CB3 重症的個案數共有 38 名，扣除與群聚感染重疊的個案，剩下 34 名患者，其中兩名死亡。34 名患者中，男女比為 19:15，發病年紀分述如下: ≤7 天(19/34，55.9%)、7~30 天(2/34，14.7%)、>30 天(13/34， 38.2%)、中位數為 6 天。所有患者中有接觸史者佔了 75.7%，分別描述如下: 母親生產前後一週有發燒者(24.3%)、母親有喉嚨痛(13.5%)、母親肛門拭子確診為 CB3 者(10.8%，但並非每位母親皆有採檢)、認為是周產期感染者(24.3%)、兄弟姐妹在病童發病前一週內出現發燒、感冒或證實咽峽炎者(35.1%)、同一病房有 CB3 感染者(8.1%)。

(二) 在實驗室方面: 檢驗個案及接觸者之病毒株，進行細胞培養，並檢驗各病毒株之血清型別。由於演化樹之分析有助於腸病毒流行案件的調查及對應特殊疾病關聯性的研究，因此也進行各病毒株之基因序列和演化樹(phylogenetic analysis)之分析。如圖一所示，台

北馬偕醫院九個群聚個案中，病毒株雖然類似，但仍有差異性，可分為三類，儘管三波個案發生症狀的時期重疊(一波為六人分別在 6/18~6/29 期間內發病；另有一人在 6/22 發病，病毒株類似前者但仍有演化上的差異，其父母採檢均為陰性，因此無法判斷傳染源為何；另一波兩人為欒生兄弟，分別在 6/18~6/19 期間內發病，病毒株差異性更大，其母親採檢為陰性。就時序而言看似同一傳染原，但就病毒基因比對可推測其群聚的傳播來源實為三個，可能分別由社區帶入，再傳入醫院中同一病房或鄰近病室的病童，導致後續傳播。疫情發生時，針對新生兒病房之所有工作人員採檢鼻咽及肛門拭子，只有一位肛門拭子呈現陽性，但經由基因定序發現其病毒株迥異於病房流行的型別，因此可推斷其並非傳染源。小港某婦兒醫院之四位個案之病毒株相近，但也在基因樹可略分成兩波。至於壢新醫院嬰兒室及八里教養院兩個群聚之病毒株基因序列分別在各群聚中雷同，相似度各達 99%，的確各為同樣之病毒株導致群突發，但兩地之病毒株彼此有差異性。在圖一中，其他非群聚標示之處，為 2005 年其他 CB3 重症個案通報之病毒株，顯示雖然台灣全島多處流行 CB3，但各地區之病毒株在基因序列上仍有不同之處，不過相近的地區病毒序列也較為類似。

四、討論

香港、新加坡及日本對於腸病毒感染症均已建立監測系統，掌握個案數目及病毒型別趨勢。其中香港、新加坡以手口足病為監視對象，日本則將手口足病和疱疹性咽峽炎均納入監視(文獻 4)，而台灣除了監視此二種疾病，針對腸病毒引起的重症也同樣納入監測，故 2005 年此波疫情即為 CB3 在小嬰兒身上感染，造成多名重症個案，兩名死亡案例。過去文獻報告致死性 CB3 病毒感染主要以心肌炎或腦膜腦炎為主要致死原因(文獻 5)，但近年來，我們在台灣臨床觀察發現在小嬰兒及新生兒以敗血性休克症候群表現的致死性 CB3 感染(文獻 6)，最近幾年，國外也陸續出現小嬰兒感染 CB3 的報告(文獻 7、8、9、10)，甚至證實 CB3 可造成先天性的感染(文獻 11、12、13、14)。經由此次研究發現嬰兒得 CB3 感染的初始症狀除了發燒，也多以活動力下降或類似敗血症來表現，此點可以作為提醒父母或醫護人員之衛教重點。而部分嬰兒個案以呼吸暫停、心跳變慢或發紺來表現也應注意。而此次研究也呼應文獻上嬰兒 CB3 感染常合併無菌性腦膜癌的情形。由腸病毒造成的群突發報告相繼出現，可見國內外學者對腸病毒之於公共衛生之重視(文獻 15、16)。也台灣曾在 1994 年夏季爆發 CB3 的流行，主要由 CB1 引起。而 1996 年有另一小波流行，主要為 CB3 造成，患者主要為小於三個月的小嬰兒。1998 年台灣腸病毒的流行主要

以腸病毒 71 型和克沙奇病毒 A16 型為主，但隔年的流行再度以 CB1 和 CB3 為主，多年未發生 CB3 流行因此逐漸累積易感宿主，於 2005 年再度發生 CB3 大流行 (見圖二)。

本計畫收集疾病管制局2005年接獲通報腸病毒重症併群聚感染之資料，調閱個案之完整病歷資料及相關疫情調查紀錄，以分析群聚感染，資料可蓋分為兩群，一群為新生兒或其他小嬰兒，另一群為教養院之較大兒童。由於本研究是回溯性分析於2005年通報腸病毒Coxsackie B3群聚感染的案例，故無法事先設計需收集多少個案方能達到統計學上的顯著意義，也無法以case control作比較，皆為此研究之缺憾。在資料收集上，由於來自不同的醫院，病例品質參差不一、關注的項目不同，造成資料登錄上常有缺漏的項目。在資料分析上，由於各群個案數並不龐大，只能嘗試從有限的個案數中比較有無差異性。至於實際上病人照護情形、醫院內感染管制措施執行程度或家屬探視情形，並無法完全由病歷或護理紀錄上呈現，因此在分析傳播之危險因子上遇到了困難，是可惜之處，建議來年若仍有疫情，應立即收案調查以確保研究之品質，方能找出實務面疏漏之處。由於法定傳染病規範中，只有腸病毒重症或群聚感染個案才需通報，故和非群聚個案比較時，是和散發之重症個案作比較，並無法和其他非群聚也非重症病患比較。不過疫情已經造成，爲從經驗中擷取教訓，因此試圖整合流行病學資料及實驗室檢驗，

確認群聚案件之感染源，並且加以釐清其他個案與感染源之關聯性，以了解傳播之途徑。分析這些病患的臨床表現、預後及可能造成群聚感染之因素，以避免未來再發生之可能性，以進一步提供公共衛生及醫療上之借鏡。

關於群聚個案、院內感染個案及所有重症個案的 coxsackievirus B3 病毒株之比對，已證實群聚感染中病毒株多為同一來源，但也有像馬偕醫院之疫情，有三個病毒株來源，但因時序性重疊在一起，故誤以為同一波流行，可見即使針對指標個案及其他相關受感染者隔離、加強清潔消毒，仍應防範其他病患帶入病毒導致另一波感染

至於壢新醫院嬰兒室及八里教養院兩個群聚之病毒株基因序列分別在各群聚中雷同，的確各為同樣之病毒株導致群突發，但兩地之病毒株彼此有差異性。基因演化樹中顯示台灣全島多處流行 CB3，但各地區之病毒株在基因序列上仍有不同之處，不過相近的地區病毒序列也較為類似。

五、結論與建議

本計畫調查分析台灣2005年腸病毒Coxsackie B3 (CB3) 的群聚感染事件，試圖了解感染的前兆指標及危險因子，並進一步分析群聚感染發生的原因，以提升診斷照護品質。

比較嬰兒族群與較大年紀族群，發現較大年紀族群感染之表徵多以發燒及上呼吸道症狀為主，病程明顯較嬰兒族群短，且並無重症或死亡個案。相較之下，嬰兒族群發病表現不同，多以發燒、活動力低下、類似敗血症來表現，也有部份以呼吸暫停、心跳減慢或發紺來表現。此外，嬰兒族群多合併有無菌性腦脊髓膜炎，其中部分同時有急性肝功能衰竭，共四名符合腸病毒重症標準，有一名個案死亡，可見嬰兒感染 CB3 其嚴重度與病程皆較較大年齡族群嚴重。一般醫療照護者較熟悉於咽峽炎或手口足病之徵兆，而對嬰兒之 CB3 起始症狀陌生，此篇研究之臨床上特徵可用於衛教醫護人員使其提高警覺以早期發現個案予以治療。

血清型別之鑑定和演化樹之分析有助於腸病毒流行案件的調查，結合上流行病學的資料和臨床徵象，發現即使臨床觀察上就時序性而言看似同一傳染源，但就病毒基因比對可能來自多處，如此可能誤導了第一線醫護工作人員。例如馬偕醫院的情形，藉由基因定序可證實其群聚的傳播來源實為三個，可能分別由社區帶入，再傳入醫院中同一病房或鄰近病室的病

童，導致後續傳播，因此基因定序及演化樹分析在此破除了臨床觀察的迷思，極為重要，也進一步證實在腸病毒流行期時，不應只單純的對第一個發生的個案進行隔離及感染管制，而對其他的病患鬆懈，應對所有住院病患執行確實洗手等等基本感染管制措施，如此即使不斷有腸病毒感染者入院，儘管尚未確診，也不至於將腸病毒散佈至其他病童。而更進一步，應是衛教所有住院家屬，尤其是針對長期住院、抵抗力又較差的早產兒，若家屬出現發燒感冒等情形，或是家裡其他人有類似狀況而父母本身無症狀時，皆應避免直接接觸住院病童，若要接觸病童則應確實洗手消毒方可碰觸，如此可避免探視者將醫院外的病毒傳染給住院者。而藉由基因定序也證實即使某位工作人員帶有 CB3，但是其病毒株迥異於病房流行的型別，可證實其並非傳染源。

至於其他群聚之病毒株基因序列分別在各群聚中雷同，相似度各達 99%，的確各為同樣之病毒株導致群突發，但不同群聚之病毒株彼此有差異性，顯示仍有地域性之差別。而 2005 年台灣全島多處流行 CB3，但各地區之病毒株在基因序列上仍有不同之處，不過相近的地區病毒序列也較為類似。

由於回溯性的分析，在調查上會受限於病歷記載詳實度、當時採檢之執行程度等等問題，建議來年若仍有疫情，應立即收案調查以確保研究之

品質，方能找出實務面疏漏之處。另外，也希望擷取此次經驗，作為修訂腸病毒防治政策之參考，繼續衛教民眾及醫療院所CB3的重要性、相關預防方式和院內感染管制措施，尤其是針對孕婦及其家屬之衛教，以進一步減少CB3的產生、重症死亡個案與後遺症的發生。

六、計畫重要研究成果及具體建議

(1) 來年若仍有疫情，應立即建立統一之調查模式、收案調查、擴大採檢疑似感染者，以確保研究之品質，方能找出實務面疏漏之處。

(2) 以此經驗進一步衛教醫療照護者、孕婦、病童家屬等等針對腸病毒平時便應確實執行的感染管制措施，因為此調查已經證實在腸病毒流行期時，不應只單純的對第一個發生的個案進行隔離及感染管制，而對其他的病患鬆懈，應對所有住院病患執行確實洗手等等基本感染管制措施，如此即使不斷有腸病毒感染者入院，儘管尚未確診，也不至於將腸病毒散佈至其他病童，尤其是針對長期住院、抵抗力又較差的早產兒。若家屬出現發燒感冒等情形，或是家裡其他人有類似狀況而父母本身無症狀時，皆應避免直接接觸住院病童，若要接觸病童則應確實洗手消毒方可碰觸，如此可避免探視者將醫院外的病毒傳染給住院者。

(3) 建議若有群突發疫情時，若能力許可，皆應進行基因定序及演化樹分析，以釐清真正的傳播源，進一步防堵疫情發生。

七、參考文獻

1. 腸病毒防治工作計畫. In:疾病管制局.Available at: http://www.cdc.gov.tw/file/疾病介紹/法定傳染病/第二類傳染病/腸病毒/腸病毒防治工作計畫. Pdf. Accessed Mar 09, 2006.
2. Lin KH, Wang HL, Sheu MM, Huang WL, Chen CW, Yang CS, Takeda N, Kato N, Miyamura K, Yamazaki S. Molecular epidemiology of a variant of coxsackievirus A24 in Taiwan: two epidemics caused by phylogenetically distince viruses from 1985 to 1989. J Clin Microbiol 1993;. 31(5):1160-6.
3. Hsueh C, Jung SM, Shih SR, Kuo TT, Shieh WJ, Zaki S, Lin TY, Chang LY, Ning HC, Yen DC. Acute encephalomyelitis during an outbreak of enterovirus type 71 infection in Taiwan: report of an autopsy case with pathologic, immunofluorescence, and molecular studies. Modern Patho 2000;. 13(11):1200-5
4. 認識疾病. In:疾病管制局.Available at: http://www.cdc.gov.tw/index_info_info.asp?data_id=1007. Accessed Mar 01, 2006.
5. Alexander JP, Chapman LE, Pallansch MA, Stephenson WT, Torok TJ, Anderson LJ. Coxsackie virus B2 infection and septic meningitis: a focal outbreak among members of a high school football team. J Infect D 1993; 167(5):1201-5, 1993.
6. 嚴重可致死的腸病毒感染症在台灣. 李慶雲. 兒科醫學會第160屆學術演講會1999, 第40卷.
7. Bryant PA, Tingay D, Dargaville PA, Starr M, Crutis N. Neonatal coxsackie

B virus infection-a treatable disease? Euro J Pediatr 2004; 163(4-5):223-8.

8. Druyts-Voets E, Van RL, Gerniers S. Coxsackie B virus epidemiology and neonatal infection in Belgium. J Infect 1993; 27(3):311-6.
9. Patural H, Teyssier G, Pozzeto B. Enterovirus infections in children under three months of age. Arch Pedia 1999; 6(11):1205-11.
10. Wang SM, Liu CC, Yang YJ, Yang HB, Lin CH, Wang JR. Fatal coxsackievirus B infection in early infancy characterized by fulminant hepatitis. J Infect 1998; 37(3):270-3.
11. Ouellet A, Sherlock R, Toye B, Fung KY. Antenatal diagnosis of intrauterine infection with coxsackievirus B3 associated with live birth. Infect Dis Obste Gyn 2004; 12(1):23-6.
12. Euscher E, Davis J, Holzman I, Nuovo GJ. Coxsackie virus infection of the placenta associated with neurodevelopmental delays in the newborn. Obste Gyn 2001; 98(6):1019-26.
13. Bendig JW, Franklin OM, Hebden AK, Backhouse PJ, Clewley JP, Goldman AP, Piggott N. Coxsackievirus B3 sequences in the blood of a neonate with congenital myocarditis, plus serological evidence of maternal infection. J Med Virol 2003; 70(4):606-9.
14. Lozovskaia LS, Khellenov EA, Shumskaia EA, Mukhitdinova ZA, Nagovitysna EB, Mishina NV. The importance of the vertical transmission of enteroviruses in the epidemiology of congenital viral infections. Akusherstvo I Ginekologiia 1995; (2):26-30.
15. Dussart P, Gartet G, Huguet P, Leveque N, Hajjar C, Morvan J, Vanderkerckhove J, Fetter K, Lina B, Chomel JJ, Norder H. Outbreak of

acute hemorrhagic conjunctivitis in French Guiana and West Indies caused by coxsackievirus A24 variant: phylogenetic analysis reveals Asian import. J Med Virol 2005; 75(4):559-65.

16. Schoub BD, Johnson S, McAnerney JM, Dos Santos IL, Klaassen KI. Epidemic Coxsackie B virus infection in Johannesurg, South Africa. J Hygiene 1985; 95(2):447-55.

八、圖表

表一、各事件群突發之基本資料:

群突發	嬰兒			兒童或青少年
	馬偕	壢新	小港	(八里教養院)
人數	9	5	4	13
男女比	13 : 5	4 : 2	2 : 2	11 : 2
早產兒	9	1	0	0
發病年紀之中位數(年紀範圍)	28 天大 (15~140 天大)	6 天大 (5~13 天大)	6 天大 (4~7 天大)	8 歲 (5~18 歲)
重症個數	3	1	0	0
死亡個數	0	1	0	0

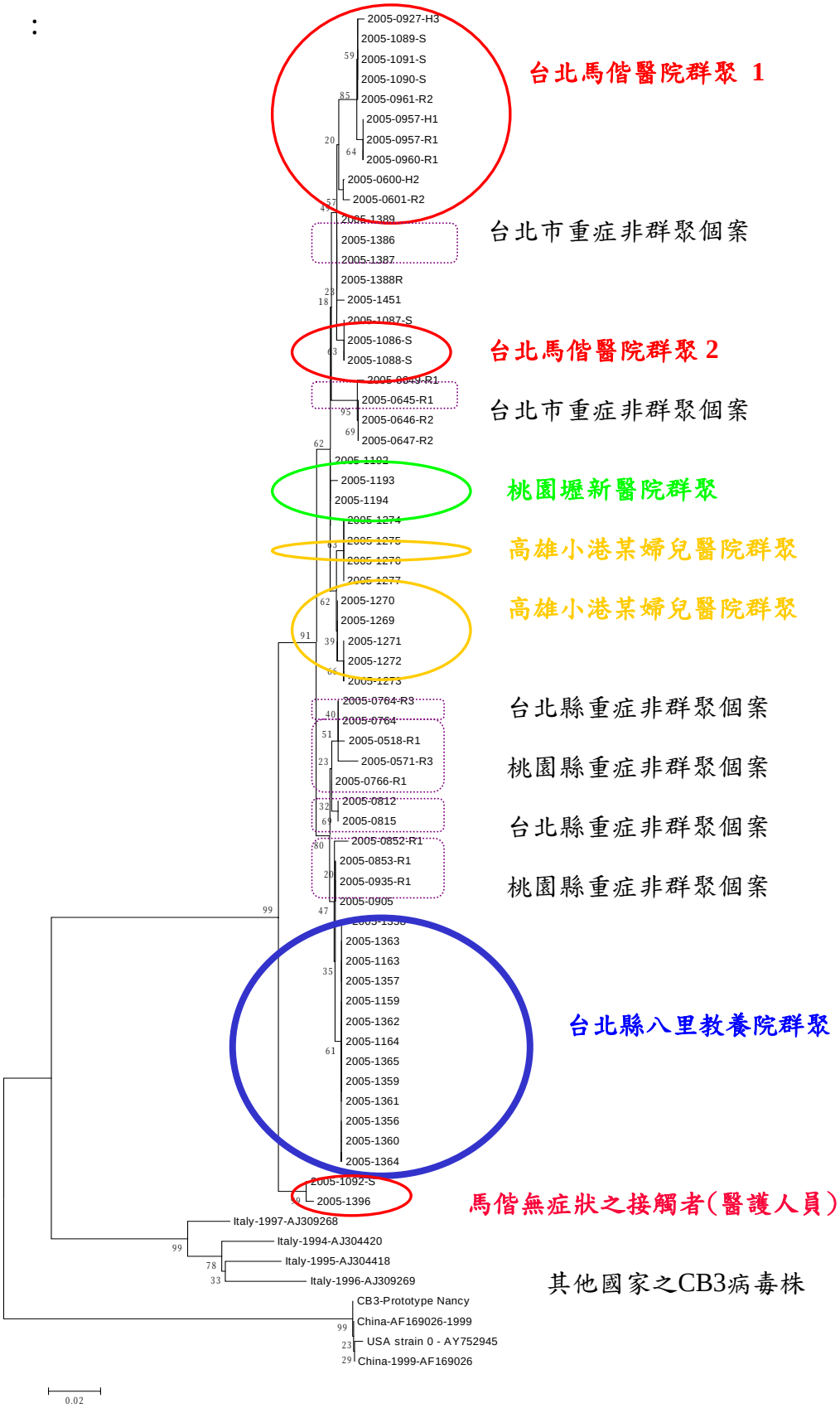
表二、群突發依據發生年紀分群之症狀比較:

群突發	嬰兒 (馬偕、壢新、小港)	兒童或青少年 (八里)	*p* - value
人數	18	13	
男女比	13 : 5	11 : 2	
重症個數	5	0	< 0.05*
死亡個數	1	0	< 0.05*
發病年紀	平均 17 天大 (5~120 天)	平均 8 歲 (5~18 歲)	
病程	11.2 天	3.9 天	< 0.05*
以發燒表現	94.1 %	92.3 %	0.845
平均發燒最高溫度	38.4^0C	38.6^0C	0.609
活動力下降	66.7 %	0 %	< 0.05*
Sepsis-like (表現似敗血症)	50 %	0 %	< 0.05*
呼吸暫停、心跳下降 或發紺	22.2 %	0 %	0.12

抽搐	16,7 %	0 %	0.25
血小板低下	22.2 %	0 %	0.12
凝血功能異常	22.2 %	0 %	0.12
無菌性腦膜炎	77.8 %	0 %	< 0.05*
急性肝功能異常	22.2%	0 %	0.12
咳嗽	0 %	30.3 %	< 0.05*
流鼻涕	0 %	23.1 %	0.064
喉嚨痛	0 %	53.8 %	< 0.05*
喉嚨有破洞或化膿	0 %	0 %	
腹瀉	0 %	0 %	

* $p < 0.05$ 統計學上有顯著差異

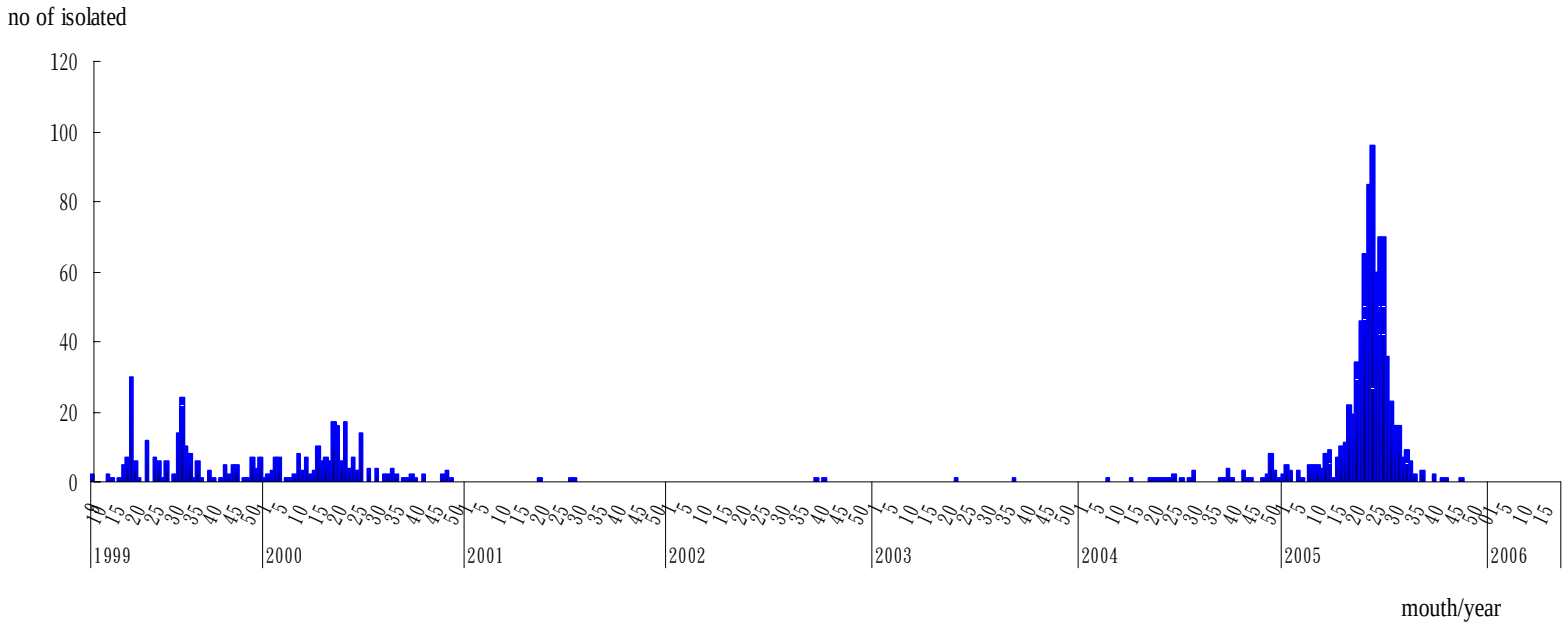
：



圖一、群聚感染之基因序列演化數

實線框示表示者為群突發個案

虛線框示表示者為其他地區非群聚個案



圖二、1999-2006 年病毒合約實驗室 CB3 分離趨勢圖

附錄

無