

計畫編號：DOH90-DC-10001

行政院衛生署九十年
科技研究發展計畫

病因不名之腦炎監測研究計畫

委託研究成果報告

執行機構：台灣神經學學會 台北榮民總醫院神經醫學中心

計畫主持人：蔡清標

研究人員：蔡清標 林恭平 魏誠佑

執行期間：90年1月1日至90年12月31日

* * 本研究報告僅供參考，不代表本署意見 * *

計畫名稱：病因不明之腦炎監測研究計畫

計畫編號：DOH90-DC-10001

執行機構：台灣神經學學會 台北榮民總醫院神經醫學中心

計畫主持人：蔡清標

計畫主持人服務單位：台北榮民總醫院神經醫學中心

計畫主持人職稱：副教授 主治醫師

研究報告中文摘要：

每年台灣地區都會有為數不少的腦炎案例，這些個案有些是病毒直接侵犯腦部，有些則是病毒感染後的免疫反應，文獻中有關台灣本土腦炎的報導不多，麻疹性腦炎、日本腦炎及近年的腸病毒腦炎都有一些個案統計分析，但還缺乏完整的流行病學報告。

為探討台灣地區年度不明原因腦炎發生率及致病原因，本計畫初期以醫學中心為主要對象，後期納入全國區域以上醫院 遇有臨床上腦炎之案例（包括疑似案例）一旦出現下類症狀即刻申報：1. 急性精神功能惡化：記憶力衰退、行為反常、意識減退。2. 急性麻痺癱瘓、抽蓄驚厥。3. 腦膜炎症狀。4. 不自覺動作、肌肉痙攣。5. 其他認為屬神經系統功能失常，病情嚴重者。本計畫利用目前已有的技術包括 PCR 等儘可能找出腦炎的病因，將這些腦炎病例分類，及時發佈疫情

自 90 年 1 月到 90 年 12 月共收到 109 例急性神經症候群，(腦炎及急性麻痺症候群)，其中男性為 65 人、女性 44 人。年齡層以 10 歲到 45 歲之間較多，每年 6~7 月為發病的高峰期。診斷方面：在急性麻痺症候群方面：11 例個案中有 8 位以 PCR 測出病原體：分別是 HSV (4 例)，adenovirus (2 例) \ VZV (2 例)，檢出率為 72% 左右。在腦炎方面共通報有 98 個案，其中病毒檢驗出 67 例分別為 HSV (37 例) \ Enterovirus (1 例) \ MTB (7 例) \ CMV (6 例) \ VZV (12 例) \ Adenovirus (4 例)。大致而言，67 例可篩檢出病毒(68%)，由臨床及實驗室檢查確定診斷有 7 例(7%)，其餘則為不明原因之腦炎(25%)。

中文關鍵詞(至少三個)：腦炎 急性神經症候群 不明原因 台灣地區

Project Title: Hospital based investigation of encephalitis Taiwan

Project Number:DOH90-DC-10001

Executing Institute: Taiwan Neurological Society. Taipei VGH

Principal Investigator(P.I.): Ching-Piao TSAI

P.I. Position Title: Associate professor

P.I. Institute: Neurological Institute, Veterans General Hospital Taipei

Abstract:

Every year in Taiwan, there were many cases of encephalitis , in the reviewed articles ,some papers about encephalitis in Taiwan has been reported including measles , JBE and recently outbreak of enteroviruses.

For Investigation of the encephalitis in Taiwan , this project was organized by 5 medical centers in Taiwan, in cases with 1. Acute mental dysfunction including memory impairment , conscious loss and abnormal behavior 2. acute flaccid paralysis , convulsion 3. symptoms and signs of meningitis or encephalitis 4. involuntary movement , muscle spasm 5. acute and severe neurological dysfunction , all the cases are required to report through the infection department of their own hospital and registered to CDC.

There were 109 cases of acute neurological syndrome from 2001- 6 to 2001-12 including 65 males and 44 females, the spike of ages were found around 10 and 40 years old , June-July were the seasons which acute neurological syndrome likely to happen. In AFP, through PCR examination, viruses were found in 72% of them including HSV (4 cases), adenoviruses (2 case) ,VZV (2 case) .In cases of encephalitis, there were MTB (7 cases), HSV (37 cases), enteroviruses (1 cases), VZV (12 case), CMV (6 case) , Adenovirus (4 cases) , it means that virus were found in 68% of encephalitis cases, 7% encephalitis cases were confirmed by clinical examination and laboratory findings, however, the other 25% still remains unknown.

Keyword: Encephalitis, Acute neurological syndrome, Idiopathic, Taiwan

前言:

在舊有的衛生署的通報系統中，對於不明原因之腦炎及急性神經症候群，只有腸病毒、日本腦炎及小兒麻痺屬於法定傳染病必需強制申報。但某些腦炎的早期症狀並不明顯容易被忽略，無法及早診斷控制疫情，因此就有學者專家提出症候群代替疾病作為申報，一旦出現疾病症狀時及時申報，以免忽略某些致命的傳染性疾病，這就是症候群申報的濫觴。

「新感染症症候群通報」作業，是目前國際上疾病監視的趨勢，也是疾病管制局積極推動的監視系統之一。傳統上以傳染病疾病別通報疾病監測系統，未必能有效地偵測新興傳染病。因此 1995 年 5 月世界衛生組織，鑒於新興傳染病對於全球威脅不斷增加，世界衛生大會通過修訂國際衛生條例 (International Health Regulations)，考量以症候群作為通報的基礎，在病原確立之前，立刻以臨床症狀群通報，以加強通報效率及強化疾病監視能力，經由系統化即時收集特殊症候群並加以分析，研判及闡釋，作為策劃 執行及評估公共衛生的依據。因此在流行期可以即時掌握疫情正確資訊，同時推展有效預防及控制措施，增強防疫應變能力。

每年台灣地區都會有為數不少的腦炎案例，這些個案有些是病毒直接侵犯腦部，有些則是病毒感染後的免疫反應，文獻中有關台

灣本土腦炎的報導不多，麻疹性腦炎、日本腦炎及近年的腸病毒腦炎都有一些個案統計分析，但還缺乏完整的流行病學報告，在美國據估計每年應有 20,000 個 cases (1998 Neurologic Clinic of North America 資料) 但依 1994 年疾病管制局 CDC (Center for Disease Control and Prevention) 的統計，僅申報有 71 例腦炎及 143 例感染後腦炎，由此顯示在科技發達的美國，還有很多忽略未申報的案例。

每年台灣地區都有為數不少的腦炎病例產生，這些患者輕者痊癒，重者為智障、抽筋等後遺症。為了防治腦炎病例之產生，首先必須先得知台灣區有多少腦炎病例，本計畫初期以醫學中心為主要對象各醫學中心及區域醫院選出負責人，遇有臨床上腦炎之案例（包括疑似案例）一旦出現下列症狀即刻申報：1. 急性精神功能惡化：記憶力衰退、行為反常、意識減退。2. 急性麻痺癱瘓、抽搐驚厥。3. 腦膜炎症狀。4. 不自覺動作、肌肉痙攣。5. 其他認為屬神經系統功能失常，病情嚴重者即刻通報。本計劃利用目前已有的技術包括 PCR 等儘可能找出腦炎的病因，將這些腦炎病例分類，及時發佈疫情，對無法確定病因之腦炎，則將檢體冰凍並與國外的機構，如美國疾病管制局或其他醫學中心合作檢測檢體，針對台灣區特別病情，發展出疫苗及防治方法。完成台灣區不明原因腦炎之登記、流行率之調查，降低腦炎對國人的危害。

材料與方法

研究方法：

1. 以台灣神經學會為主體，整合神經科、小兒神經科、感染科及流行病學人才，推動執行本項監測及檢驗作業、收集及建檔資料，相關流行病學分析，疫情諮詢與協助疫情處理及病例審核等事宜，使疫情不致擴大，以醫學中心：北區—台大、榮總；中區—中國醫藥學院；南區—高醫；東區—慈濟）為主要對象。
2. 各醫學中心及區域醫院選出負責人，每隔 1-2 月各負責人聚會檢討進度，遇有臨床上腦炎之案例（包括疑似案例）即刻通報，病因不明之腦炎急性神經症候群通報原則為臨床主要症狀，包括感冒或類似症狀以後突然出現抽筋異常行為急性麻痺癱瘓，意識障礙或合併神經學功能異常，及腦脊髓液檢查不正常，反映出腦實質發炎反應正進行中。參考定義為實驗室診斷為腦波不正常、電腦斷層或核磁共振攝影結果不正常或疑為感染病原造成但病因不明者，填寫問卷及完成 flow chart (通報單及 special chart) 如下頁；
3. 各醫學中心及區域醫院先完成可檢查的項目如；CSF exam (cell count protein VDRL Cryptococcal antigen) and Neuroimage exam (MRI ,EEG or even brain biopsy) and serum test :cryptococcal antigen HIV VDRL arbovirus etc. 利用目前已有的技術，找出腦炎的可能性病

因。依季節性分別篩檢最可能的病原體如；enterovirus, herpes simplex (HSV-1,2), arthropodborne (arbovirus) EB virus, Measles, Rubella, Varicella, HIV 等。

4. 醫院無法檢查之項目，送疾病管制局繼續檢驗其他項目，並冰凍檢體留檔，對可能發生的新病原體，台灣目前又無法檢查的項目，則將檢體冰凍並委請國外的機構，如美國疾病管制局或其他醫學中心合作檢測檢體。

5. 辦理醫事、衛生人員、病因不明之腦炎專業在職訓練班

6. PCR examination for Idiopathic encephalitis

MTB HSV-1 HSV-2 VZV EBV CMV HHV-6

HHV-7 ENTEROVIRUS JBE MUMPS MEASLES

ADENOVIRUS INFLUENZA TOGAVIRUS

RICKETTSIAL ENCEPHALITIS HTLV-1 HTLV-2

結果

自 90 年 1 月到 90 年 12 月共收到 109 例急性神經症候群，(腦炎及急性麻痺症候群)，其中男性為 65 人、女性 44 人；年齡層以 10 歲到 40 歲較多，每年 6~7 月為發病的高峰期。

診斷方面：在急性麻痺症候群方面，11 例個案中有 8 位以 PCR 測出病原體分別是 HSV (4 例)、adenovirus (2 例)、VZV (2 例)，檢出率為 72% 左右；在腦炎方面共通報有 98 個案，其中病毒檢驗出 67 例分別為 HSV (37 例)、Enterovirus (1 例)、MTB (7 例)、CMV (6 例)、VZV (12 例)、Adenovirus (4 例)。大致而言，67 例可篩檢出病毒 (68%)，由臨床及實驗室確定診斷 (7 例) (7%)，另有 12 例則為不明原因之腦炎(25%)。

討論與建議

1. 腦炎的原因有很多 在美國據估計每年應有 20,000 個 cases (1998 Neurologic Clinic of North America 資料) 但依 1994 年疾病管制局 CDC (Center for Disease Control and Prevention) 的統計，僅申報有 71 例腦炎及 143 例感染後腦炎，由此顯示在科技發達的美國，還有很多忽略未申報的案例。本研究顯示在台灣有 68% 的腦炎患者可以找到病原體，7% 的患者雖然沒有病原體，但由實驗室及臨床診斷確認為感染後腦炎，這類腦炎病非由病或細菌直接侵犯腦部，而是對細菌或病毒的自體免疫反應，另外有 25% 的患者在檢體中無法找到細菌或病毒而歸類為不明原因。
2. 25% 不明原因之腦炎，雖然已合乎國際標準，但表示目前的篩檢仍然有其盲點，已知感染腦炎的細菌或病毒有數百種之多，要逐一篩檢確實有困難，只能就台灣地區常見的細菌或病毒進行篩檢。
3. HSV 及 MTB 佔有相當大的比例 顯示免疫機能改變 或菌種突變 急需深入探討
4. 統計發現 南部地區民眾 罹患例較高 有待公共衛生的改善
5. 就 AFP(急性麻痺症候群)而言，大部分病例是對病毒的一種自體免疫反應，因此病毒在急性麻痺症候群的作用下角色並不明顯。
6. 症候群申報的確有其優點，特別針對不明原因病毒或新興病毒所

造成的傳染病，症候群申報就不會遺漏。

7. 加強感控及醫護人員的訓練，瞭解症候群申報的優點及重要性。

參考文獻

Loansome Doc West Nile viral encephalitis in an HIV-positive woman in New York. N Engl J Med. 2000 Jan 6;342(1):59-60.

Enserink M. New York's lethal virus came from Middle East, DNA suggests. Science. 1999 Nov 19;286(5444):1450-1.

Lanciotti RS, et al. Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. Science. 1999 Dec 17;286(5448):2333-7.

Hsu LC, et al. Seroepidemiology of Japanese encephalitis viral infection among 3-6 years old children from mountainous and plains townships located in the northern, central, southern and eastern Taiwan]. Chung Hua Min Kuo Wei Sheng Wu Chi Mien I Hsueh Tsa Chih. 1997 Aug;30(3):194-206

Enserink M. Groups race to sequence and identify New York virus. Science. 1999 Oct 8;286(5438):206-7. No abstract available.

From the Centers for Disease Control and Prevention. Update: West Nile virus encephalitis--New York, 1999. JAMA. 1999 Nov 17;282(19):1806-7. No abstract available.

From the Centers for Disease Control and Prevention. Update: West Nile-like viral encephalitis--New York, 1999. JAMA. 1999 Nov 10;282(18):1714. No abstract available.

Chen HW, et al. Screening of protective antigens of Japanese encephalitis virus by DNA immunization: a comparative study with conventional viral vaccines. J Virol. 1999 Dec;73(12):10137-45.

Vrati S, et al. Complete nucleotide sequence of an Indian strain of Japanese encephalitis virus: sequence comparison with other strains and phylogenetic analysis.

Am J Trop Med Hyg. 1999 Oct;61(4):677-80.

Bray M. et al Evaluation of tick-borne encephalitis DNA vaccines in monkeys. Virology. 1999 Oct 10;263(1):166-74.

Day JF, et al. Avian serology in a St. Louis encephalitis epicenter before, during, and after a widespread epidemic in south Florida, USA. J Med Entomol. 1999 Sep;36(5):614-24.

Wu YC, et al. The epidemiology of Japanese encephalitis on Taiwan during 1966-1997. Am J Trop Med Hyg. 1999 Jul;61(1):78-84.

Tseng CY, et al. Comparison of immunogenicity of simultaneous and nonsimultaneous vaccination with MMR and JE vaccine among 15-month-old children. Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih. 1999 May-Jun;40(3):161-5.

Hanna JN, et al. Japanese encephalitis in north Queensland, Australia, 1998. Med J Aust. 1999 Jun 7;170(11):533-6.

Roberts-Thomson L. Japanese encephalitis. Aust Fam Physician. 1999 May;28(5):480. No abstract available.

Guo W, et al. Analysis on the immuno-effects of two different Japanese encephalitis virus vaccines
Chung Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih. 1998 Apr;19(2):97-9. Chinese.

Enserink M. et al New virus fingered in Malaysian epidemic. Science. 1999 Apr 16;284(5413):407, 409-10. No abstract available.

Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases, United States 1994. MMWR 1994;43(53):1-80

Whitley RJ, Lakeman F. Herpes simplex virus infections of the central nervous system therapeutic and diagnostic considerations. Clin Infect Dis 1995;20(2):414-20

Johnson RT. Acute encephalitis. Clin Infect Dis 1996;23(2):219-24; Quiz 225-6

Jeffery KJ, Read SJ, Peto TE, et al. Diagnosis of viral infections of the central nervous system: clinical interpretation of PCR results. *Lancet* 1997;349(9048):313-7