

# 台灣的腸病毒研究

自1998年腸病毒71型感染大流行以來，成功大學的研究團隊對於其流行病學、臨床表徵、致病機轉、介入治療、追蹤預後、疫苗研發等做了深入的探討，這是一個成功的台灣經驗，並成為世界上這領域的主要研究群。

■ 王世敏·劉清泉

## 腸病毒71型

腸病毒屬於微小病毒科，是一群病毒的總稱。在1997年以前，腸病毒依致病機轉與動物研究模式分為：小兒麻痺病毒共3型；克沙奇病毒，分為克沙奇A型病毒（共23型）及克沙奇B型病毒（共6型）；伊科病毒共30型；未分型腸病毒等共一百餘型。近年來又陸續發現多種型別，依據病毒學基因序列分析結果，重新歸類為人類腸病毒A、B、C、D型，其中腸病毒71型被歸類為人類腸病毒A型。

腸病毒71型是1969年在美國加州的一次流行時首次分離出來，當時就發現有很多病毒性腦膜炎與腦炎的病例。之後世界各地，包括澳洲、日本、香港、馬來西亞、瑞典、保加利亞、匈牙利、法國等，都有病例出現。

台灣自1994年起經歷了許多次不同的血清型腸病毒大流行，其中以1998年腸病毒71型造成405例重症和78人死亡的疫情最為嚴重，當年預估約有140萬的兒童得到手足口症和咽峽炎。自1998年至目前為止，腸病毒在台灣地區肆虐至少已造成約250名兒童死亡，病因仍以腸病毒71型為主。

腸病毒的傳染性很強，主要是經由腸胃道（糞口、汙染的水或食物）或呼吸道（飛沫、咳嗽或打噴嚏），也可經由接觸病人的分泌物或皮膚上的水泡而受到感染。

近年來腸病毒71型主要流行於東南亞、西太平洋地區與中國大陸。腸病毒的傳染性很強，主要是經由腸胃道（糞口、汙染的水或食物）或呼吸道（飛沫、咳嗽或打噴嚏），也可經由接觸病人的分泌物或皮膚上的水泡而受到感染。腸病毒感染的潛伏期大約2至10天，平均是3到5天。

## 臨床症狀

腸病毒會引發多種疾病，絕大多數是屬於沒有臨床症狀的感染，或出現類似一般感冒的輕微症狀。但有時候會引起較特殊的臨床表現，包括手足口症、疱疹性咽峽炎、無菌性腦膜炎、腦炎、心肌炎、肝炎、急性肢體麻痺、急性出血性結膜炎等。

手足口病患者的手、腳、手肘、膝蓋與臀部周圍會出現稍微隆起的紅疹，疹子的頂端大多有小水泡，口腔會有潰瘍。疱疹性咽峽炎則多數會發高燒，特別是在口腔後部、懸雍垂附近會出現水泡，然後很快破裂變成潰瘍。

腸病毒71型感染以手口足症及咽峽炎為主要的臨床表徵，少部分會引起腦炎併肺水腫。1998年4月，一名1歲10個月大的女童因手足口症至成大醫院求診，嗣後經診斷為腦幹腦炎併發肺水腫



● 手足口症與疱疹性咽峽炎

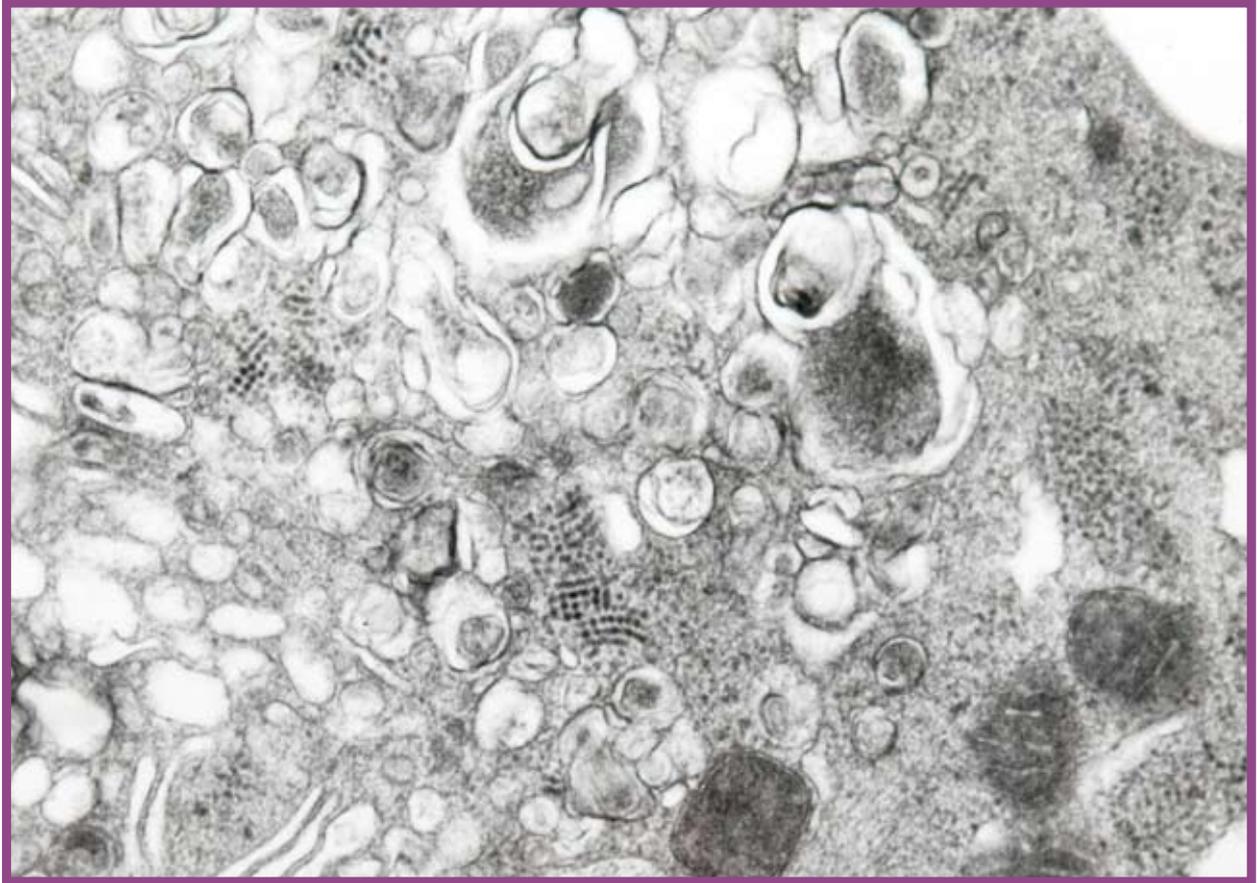
與休克死亡。從這位病人的氣管分泌物中鑑定出病因是腸病毒71型，這是台灣當年第一個確認為腸病毒71型感染的病例。

自1998年腸病毒71型感染大流行以來，成功大學的研究團隊對於其流行病學、臨床表徵、致病機轉、介入治療、追蹤預後、疫苗研發等做了深入的探討，這是一個成功的台灣經驗，並成為世界上這領域的主要研究群。其主要成果如下：

**確認腦幹是腸病毒71型感染的標的器官** 腸病毒71型感染

後神經系統的表徵，可反映出這病毒的神經趨性、神經毒性，以及對兒童所造成不尋常的嚴重性。腦幹位於大腦、間腦與脊髓之間，由上而下，腦幹又分為中腦、橋腦與延腦，延腦內有一些調節血壓、呼吸、心跳的生命中樞與嘔吐、吞嚥、咳嗽的反射中樞。

成功大學團隊在確認1998年手足口症大流行的病因是腸病毒71型後，隨即發現腸病毒71型重症死亡病患主要的病理變化，是視丘、橋腦、中腦、延腦、



● 電子顯微鏡下的腸病毒71型

脊髓等處出現散在性的嚴重發炎反應。最主要的發炎部位在延腦、橋腦內後三分之二的部位，以及脊髓的前三分之二部位。除了可由所有發炎的中樞神經系統組織培養出腸病毒71型外，也可藉由免疫螢光染色在神經元細胞質內偵測到其抗原。

**訂定腸病毒71型腦幹腦炎臨床處置的分級** 腸病毒71型

引起的主要併發症在神經學上有三，分別是無菌性腦膜炎、腦幹腦炎及急性肢體麻痺。當病人罹患腦幹腦炎時，臨床上會有肌躍性抽搐、眼球震顫、動作失調等症狀。

研究團隊把由腸病毒71型感染的腦幹腦炎依嚴重程度臨床分期定義如下：無併發症腦幹腦炎一病人有肌躍性抽搐、動作失調、眼球震顫、動眼神

經麻痺等神經症狀組合，但不一定要有神經影像檢查結果；自主神經系統失調一病患有上述症候又併發盜冷汗、皮膚灌注循環不良、心搏過速、呼吸過速及高血壓；肺水腫與肺出血一病患有上述症候又繼發呼吸窘迫合併呼吸與心搏過速、肺囉音及氣泡血痰，同時胸部X光可見心臟無擴大的單側或雙側肺部浸潤現象。

**確認腸病毒71型感染的流行病學表徵** 1998年腸病毒71型大流行時，成大醫院的病毒室於同年4月到1999年2月間，以病毒分離、血清學等檢查，總共確認了119位腸病毒71型感染病患，其中0~3歲的兒童占了72%。分析1998年腸病毒71型感染的月分布，可見到6月及10月兩個高峰，呈現雙峰分布。此外，歷年來腸病毒71型重症的發生率與致死率，都以1歲以下兒童最高。

上述初期資料與疾病管制局每年定點醫師監視系統的資料吻合，腸病毒疫情每年約自3月下旬開始上升，於5月底至6月中達到高峰後就緩慢降低，爾後於9月開學後再度出現一波流行。疾病管制局檢驗室與其合約實驗室的檢驗資料顯示，在可分離出病原的重症及死亡病例檢體中，以腸病毒71型占最大多數。

**確認細胞激素參與腸病毒71型腦幹腦炎的致病機轉** 腸病毒71型腦幹腦炎的致病機轉，推論是腦幹的血管動力中心遭受病毒攻擊而被破壞，導致自主神經系統失調，交感神經系統過度興奮，釋放出大量兒茶酚胺，產生多種細胞激素及彼此間的交互作用，形成系統性發炎反應症候群，而引發肺水腫致心肺衰竭。

細胞激素是針對體內微生物引起免疫反應的重要介質，可促進發炎反應細胞激素與抗發炎反應細胞激素間的平衡，對於細胞性與體液性的免疫反應相當重要。研究團隊首先發現，促進發炎反應細胞激素與腸病毒71型腦幹腦炎併發肺水腫有相關性，因為肺水腫病人血清中的介白素-10、介白素-13、介白素-8、丙型干擾素及趨化素都顯著增加。

併發肺水腫病童的腦脊髓液中，介白素-1 $\beta$ 、介白素-6及丙型干擾素濃度也明顯較無併發症腦幹腦炎者高，因此推測廣泛的周邊發炎反應及中樞神經發炎反應，是腸病毒71型引發肺水腫的重要致病機轉。

**建立腸病毒71型腦幹腦炎併發重症的治療方式** 腸病毒71型感染目前尚無可用的抗病毒藥物及疫苗，絕大多數無併發症的輕症患者會自行痊癒，對於腸病毒重症患者的治療，臨床上發現及時早期辨認自主神經失調症狀，以靜脈注射免疫球蛋白治療，可以改善重症患者預後。

靜脈注射免疫球蛋白的療效已在一些發炎性與感染性的疾病上獲得證實，在腸病毒71型併發自主神經失調的早期，使用靜

脈注射免疫球蛋白可減緩發炎反應，並阻止疾病惡化至肺水腫的階段。Milrinone是兼具強心劑及血管舒張劑特性的藥物，接受這藥物治療的病人存活率也明顯提高，是治療腸病毒71型感染併發肺水腫的重要藥物。

**腸病毒71型腦幹腦炎病童長期認知與運動功能的預後追蹤** 腸病毒71型腦炎病童主要病灶通常發生在腦幹、橋腦與中腦的部分，因此研究團隊著重於評估其認知與動作的預後情況，例如以智力測驗評估其作業能力及語言能力，至於動作協調能力，則評估其手部精細操作、球類技巧、靜態與動態平衡等。

經長期追蹤腸病毒71型腦幹腦炎的病童狀況，發現部分病童在兩年後仍有神經學上的後遺症，在急性住院期間最常見的神經學異常是意識改變，其次是日常活動異常，小腦功能失調及腦神經麻痺。大多數的病童在追蹤期間已完全恢復正常。

無併發症腦幹腦炎的病童常有較輕微腦神經學上的後遺症，併發肺水腫的病童則有嚴重的呼吸及運動功能異常，因此腸病毒71型感染的中樞神經系統併發症，其長期預後情形仍需要世代追蹤研究以做最終確認。

**建立腸病毒71型感染動物模式以進行致病機轉與治療方式的研究** 腸病毒71型感染小鼠模式的研究發現，在疾病的前期皮膚會發疹，到了晚期會造成後肢麻痺甚至死亡。研究顯示小鼠在腸病毒71型病毒株感染4天後會發生後肢麻痺，並發現腸病毒71型最初在小腸複製造成病毒血症。經進一步動態分析發現感染後病毒抗原最早出現在小腸，然後是胸部脊髓，再蔓延到頸部脊髓，最後到達標的器官—腦幹。

經由這些小鼠實驗顯示腸病毒71型感染中樞神經系統，是經由周邊神經以逆向向中樞神經系統傳播，而非經由血行傳播造成感染。

**確認減毒腸病毒71型與克沙奇A16型的免疫力可預防腸病毒71型感染** 根除感染性疾病最終仍須疫苗上市才能達到一勞永逸的功效，成功大學的研究團隊先建立了可適應小鼠並增強神經毒性的腸病毒71型動物研究模式，做為疫苗研發與治療評估的工具。

由小鼠動物模式發現用減毒腸病毒71型病毒株或克沙奇A16型病毒株，以口服方式接種1天大的乳鼠可誘發其中性抗體產生。若同時給予腸病毒71

型或克沙奇A16型病毒，其抗原可刺激這些小鼠的脾臟細胞增生，經口接種病毒的小鼠較未接種者對於腸病毒71型感染具有較強的抵抗力，這些結果顯示腸病毒71型活性疫苗研發的可行性。

**1998~2008年台灣腸病毒71型基因與抗原性演變的動態分析** 腸病毒71型在病毒學上的基因型可分為A、B、C、D四型，其中B型可再分為B0~B5，C型可分為C1~C5等次基因型。分析台灣腸病毒71型的種源，發現在1986年到2008年間，台灣腸病毒71型病毒株至少發生3次B型變C型或C型變B型的基因型變化。

分析病毒基因體整個序列則發現，這段時間內腸病毒71型發生同一血清型內及不同血清型間的基因重組變化。在1998年分離的腸病毒71型B4型，後來造成2000~2001年的大流行，並持續到2003年。C型與B型病毒結構蛋白基因的重組，則造成2004~2005年C4次基因型病毒的流行。2008年流行的B5型病毒，則與2003年分離的B4型病毒的非結構區域基因相似。

根據這些結果，成功大學研究團隊建議應持續監測分析

腸病毒71型的基因演化及抗原變化，才能預測未來可能的腸病毒71型大流行。

**建立國際合作的腸病毒71型研究計畫** 基於上述以致病機轉為基礎的臨床分級治療方式，在2008年腸病毒71型感染再度捲土重來時，成功地治療了數十例腸病毒71型感染併發重症的病患。此外，從2006年起與越南胡志明市第一兒童醫院進行跨國合作研究計畫，協助當地建立病毒實驗室，並進行治療腸病毒71型感染併發重症的臨床試驗，初步的研究發現與台灣先前所做的療效相同，的確可以顯著減少死亡率。

研究團隊也參與了世界衛生組織手口足症及咽啞炎診治綱要的訂定，且多項研究論文被引用為其中的重要參考文獻。

王世敏

成功大學醫學系急診學科

劉清泉

成功大學醫學系小兒學科