



**姓名：張鑾英**

**學歷：**

長庚大學臨床醫學研究所博士 (2002)

國家衛生研究院感染症臨床及研究訓練計畫結業 (1996)

臺大醫學系畢業 (1991)

**現職及經歷：**

迄今臺大醫學院小兒科主治醫師及助理教授 (2003-)

長庚醫院助理教授 (2002-2003)

長庚兒童醫院兒童感染科主任 (2002-2003)

長庚兒童醫院兒童感染科主治醫師 (1996-2003)

臺大醫院小兒科住院醫師 (1991-1996)



**著作名稱：**

1. Chang LY, Lin TY, Hsu KH, et al. Clinical features and risk factors of pulmonary oedema after enterovirus 71-related hand, foot, and mouth disease. *Lancet* 1999; 354: 1682-6.
2. Chang LY, King CC, Hsu KH, et al. Risk factors of Enterovirus 71 infection and associated hand-foot-mouth-disease / herpangina in children during an epidemic in Taiwan. *Pediatrics* 2002; 109: e88.

3. Chang LY, Tsao KC, Hsai SH, et al. Transmission and clinical features of enterovirus 71 infections in household contacts in Taiwan. *JAMA* 2004; 291: 222-7.

**中文簡介：**

腸病毒 71 型首次是 1969 年由加州一個腦炎的病人所培養出來，後來陸陸續續的才有文獻報告或大或小的流行，包括手口足症、咽峽炎、腦膜炎、腦炎、小腦炎或者是類小兒麻痺症候群，後來發現其也可造成許多小孩的死亡。由於小兒麻痺已被根除，腸病毒 71 型是目前最重要的腸病毒，其可造成

小孩的死亡及嚴重的後遺症。因此，筆者自1998年來致力於研究腸病毒71型，為了探討腸病毒71型引發肺水腫及中樞神經受侵犯的致病機轉及危險因子、腸病毒71型在臺灣感染之範圍和感染腸病毒71型之危險因子，針對臨床表現、發炎細胞激素及基因型、血清流行病學、家族內傳播情況作一系列研究：

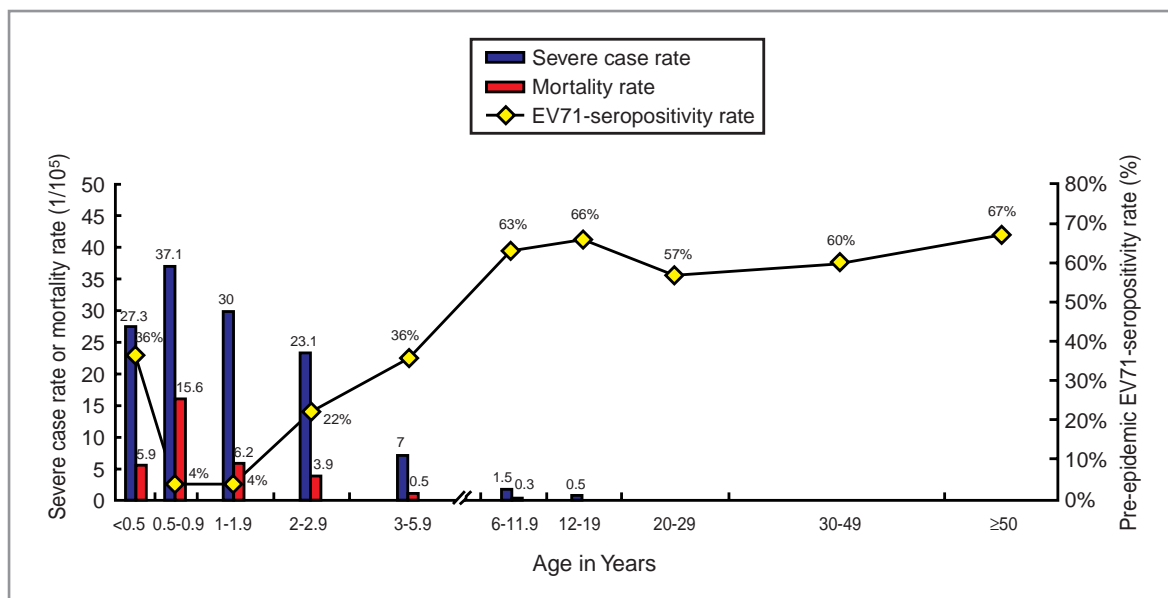
### 腸病毒 71 型之流行病學

腸病毒 71 型在 1969 年於加州第一次被分離出來後，在 1998 年以前有四次比較大的流行，第一次 1975 年在保加利亞 44 個兒童死亡，1978 年在匈牙利有 47 個兒童死亡，1997 年馬來西亞沙勞越島等有 31 個兒童死亡之後，就是 1998 年台灣有 78 個兒童死亡。除了保加利亞、匈牙利、馬來西亞、台灣等，比較多的死亡個案外，事實上也有其他國家亦曾流行，偶而有一些死亡個案，包括美國、瑞典、日本、中國大陸、香港、澳洲、新加

坡、巴西等。而 2000 年、2001 年及 2002 年臺灣每年還是有約 30 至 50 位腸病毒重症死亡之病例。

在血清流行病學研究發現上，台灣在 1997 年所採樣的血清中，6 歲以上的人約有 60-70% 有腸病毒 71 型之中和抗體，所以有一半以上已得過腸病毒 71 型（圖一）。新加坡也做血清流行病學調查，1996-1997 年所採樣的血清發現小孩 5 歲以上或是大人有 50% 有腸病毒 71 型的抗體。巴西也做過血清流行病學調查，發現 12-15 歲有 70% 腸病毒 71 型抗體。所以一半以上的人都曾感染過腸病毒 71 型，只是輕重不一，或者無症狀。

針對 1998 年腸病毒流行後，至台灣北中南東共七縣市進行血清流行病學及問卷調查，各年齡層之死亡率與各年齡層流行前腸病毒 71 型抗體陽性率成負相關 ( $r=-0.82$ ,



圖一：1997 年底腸病毒 71 型之血清流行病學。六個月以下應為母親抗體，小於三歲陽性率極低，但六歲以上已有約 60% 之陽性率 Ref: Pediatrics 2002; 109: e88.

$p=0.004$ ，圖一)；而各縣市小於三歲之死亡率與其流行後腸病毒 71 型抗體陽性率成正相關( $r=0.88$ ,  $p=0.02$ )。進一步作分析發現：家中有兩個小於 6 歲小孩中，若較大的小孩抗體陽性，則另一位較小的小孩抗體陽性率為 56%；若較大的小孩抗體陰性，則另一位較小的小孩抗體陽性率僅 2.2% (matched odds ratio [OR] 10 [95% CI 3.4-29];  $p<0.001$ )。經逐步多變項邏輯回歸分析發現其他感染腸病毒 71 型重要的因素包括年齡較大(adjusted OR 2.5 [95% CI 1.9-3.4])、上幼稚園(adjusted OR 1.8 [95% CI 1.3-2.5])、家中小孩數目較多(adjusted OR 1.4 [95% CI 1.1-1.7])、居住於鄉村(adjusted OR 1.4 [95% CI 1.2-1.6])、接觸到手足口病 / 咽峽炎病患(adjusted OR 1.6 [95% CI 1.2-2.1])。在腸病毒 71 型抗體陽性的 0.5 至 5.5 歲小孩中，有 29% 曾有手足口病 / 咽峽炎之症狀，感染後有症狀的比率隨年齡遞減。上述腸病毒 71 型之血清流行病學顯示托兒所、幼稚園 / 學校之間的傳播，再傳回家庭，是腸病毒 71 型流行之非常重要的因素。在腸病毒死亡率較高之地區其幼童腸病毒 71 型血清陽性率亦較高，而家庭內及幼稚園內傳染為感染腸病毒 71 型及造成 1998 年大流行之重要因素。

大家都會問腸病毒 71 型是如何傳染？腸病毒如何進入這個家裡？其傳染源為何？大人也會得腸病毒 71 型嗎？大人得腸病毒 71 型會有症狀嗎？為了回答這個問題筆者在民國 90 年至 91 年間進行了腸病毒 71 型在家中傳染的研究，我們主要的研究模式為懷疑腸病毒 71 型的個案，除了個案外也對家中所有的大人小孩做問卷調查，生病的小孩前後兩

個月有無生病，還有採樣檢查包括喉嚨的病毒培養、抽血檢驗有無腸病毒的中和抗體或是急性抗體(EV71 Ig M)，經過一個月後再採第二次抗體，這樣一共收了 177 個家庭。最後有 94 個家庭確認其家庭內有人得了腸病毒 71 型，我們從家庭中第一個個案 -- 所謂指標個案(index case)來追溯其傳染源，發現只有 47% 可以知道其傳染源為何 - 19% 是來自於親戚、13% 來自於幼稚園同學、11% 來自於鄰居、4% 來自於朋友。另外 53% 不知其傳染源，其家中 71 型腸病毒是從何處來？進一步分析發現這 53%，事實上有一半左右家裡有無症狀感染(subclinical infection)的大人，有可能由無症狀感染的大人將腸病毒 71 型帶進家裡，剩下的一半有可能是由家庭外無症狀的感染者所傳染。所以約略有一半由小孩之間傳播，四分之一由家裡有沒有症狀感染的大人帶回來，四分之一被家庭外沒有症狀的感染者所傳染。

腸病毒 71 型進入家中後發現其感染力相當高，有 84% 同住的兄弟姊妹或表、堂兄弟姊妹會受到腸病毒 71 型的感染，而且發現家裡的大人也會感染，父母的感染率 41%，祖父母 26。這些大人感染腸病毒 71 型以後會有那些症狀，53% 是沒有症狀，47% 有症狀 - 其中大部分是非特異性之上呼吸道感染、8% 有手足口病、9% 有類似咽峽炎的口腔潰瘍、一個沒有其他症狀的發燒的大人(某指標個案的媽媽)(表一)。此位沒有其他症狀發燒的媽媽，被疑似尿道感染而安排住院，但我們從其喉嚨拭子培養出腸病毒 71 型，其傳染途徑是接觸到沒症狀或有症狀感染者的口水、飛沫、糞便等，其感染力如此

表一：大人感染腸病毒 71 型之後果

後果	個案數(%) (N=87)
無症狀	46 (53%)
有症狀	41 (47%)
手足口病	7 (8%)
口腔潰瘍(類似咽峽炎)	8 (9%)
非特異性發燒	1 (1%)
上呼吸道感染	18 (21%)
腸炎	2 (2%)
非特異性病毒疹	5 (6%)

Ref: JAMA 2004; 291: 222.

強是因為口水、飛沫，皆可傳染除非一直戴口罩或隔離否則很難隔絕傳染，而肛門排泄期很長，病人病好了但是其腸道可排泄腸病毒達 8 星期之久，所以其傳染期很長，造就了腸病毒很難根絕及很難預防的重要原因之一。另外腸病毒是一個不含 envelope 的病毒，所以肥皂（作用於 lipid envelope）與酒精無法殺死它，要殺死它需加熱 56 度超過 30 分鐘或煮沸或紫外線或漂白水才夠力！

病人年齡大一點感染，大部分的人症狀很輕微，在疫苗還未發展出來前，應該把感染的年紀延後，不要讓 3 歲以下的小孩感染，可將危險性及嚴重性大大降低，所以呼籲家中有幼小孩童的家庭，要特別注意預防感染。

### 腸病毒 71 型之臨床症狀與治療

就整個腸病毒而言，可造成的疾病有三個類型--無症狀的感染、輕症及重症（有併發症）。無症狀的感染：血清流行病學的研究告訴我們事實上小於六歲小孩感染到腸病

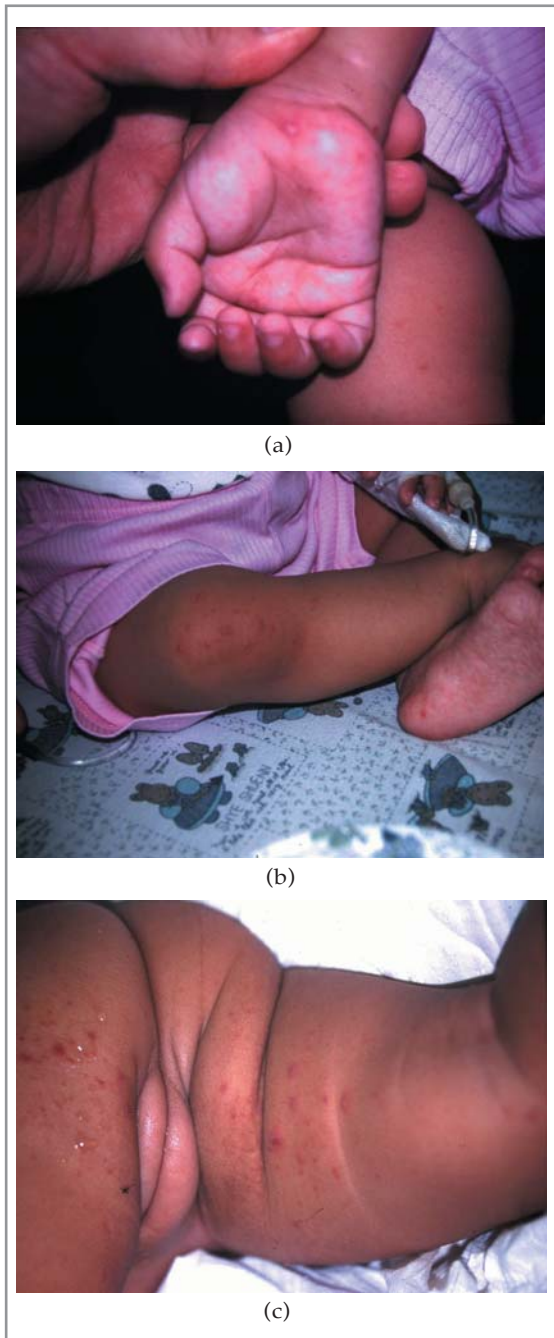
毒，只有 29% 左右會引起手足口病或咽峽炎，所以可能一半以上的人是沒有症狀的。有症狀的人我們可分成幾個病程：第一階段病程沒有併發症，可能是手足口病、咽峽炎、喉嚨發炎、發燒、病毒疹，通常不發燒或微燒一至兩天，手掌、手肘、腳底、膝蓋、屁股會有小紅疹或小水疱（圖二）、口腔黏膜有潰瘍，約 5 天到一周慢慢會好。有部份病人會進入第二階段 - 有中樞神經併發症，疾病發生的第 2-5 天會有一些神經方面的症狀，除了發燒、手足口病、咽峽炎外，併發腦膜炎、腦炎、類小兒麻痺症候群或者是腦脊髓炎。這些小朋友除手足口病、咽峽炎、斷斷續續發燒超過 3 天，在睡覺時（尤其是剛睡著時）會有肌躍型抽搐、嘔吐、頭痛、哭鬧不安、嗜睡等等。如果合併脊髓炎或類小兒麻痺症候群，小孩會有手腳肢體無力（引起手或腳無力，小孩突然不能走路不能舉手等等）合併肌腱神經反射下降。其核磁共振掃描會看到不正常的影像，大部分會在 T2-weighted image 看到 high signal intensity 的 lesions，腦炎病患主要異常的區域是在腦幹 dorsal part，而類小兒麻痺症候群病患異常是在脊髓(spinal cord)之前運動神經元(anterior horn)(圖三)。第三個階段最嚴重會導致心肺衰竭或是肺水腫，病患通常是在中樞神經有併發症幾個小時或 1-2 天以後發生冒冷汗、手腳冰冷、心跳變快，最後開始喘起來，為什麼會產生心肺衰竭？有幾個原因：依據我們之前的研究、病理解剖、image study，主要是腦幹的 dorsal part（含 reticular formation），影響到掌管 vital organs 之神經細胞，如呼吸、心跳、血壓、自主神經等等 因為這個腦幹這部分的發炎引起自主神

經的失調，再加上全身性的病毒感染，而引起交感神經過度興奮致心跳很快（達每分鐘 180 至 250 下），周邊血管收縮(vasoconstriction)，最後影響到左心衰竭，心臟輸出

率(ejection fraction) 下降到 40-50%，如果心臟衰竭更厲害會導致後續的肺水腫、肺出血及最後休克。

經過分析 154 位腸病毒 71 型個案，發現中樞神經受侵犯的危險因子包含發燒，發燒超過 39°C，發燒超過 3 天，頭痛、嗜睡、嘔吐、抽筋及高血糖（大於 150mg/dL），再經多變項分析，發燒超過 3 天及嗜睡為最重要危險因子。將中樞神經受侵犯與肺水腫個案作分析比較，發現肢體無力、高血糖（大於 150mg/dL）及白血球過高（大於 17,500/mm<sup>3</sup>）是中樞神經受侵犯後發生肺水腫之危險因子，其中高血糖為最重要危險因子(95% CI 3-159, p=0.003)。

在治療上會給不同階段小朋友不同的症狀治療，最後部份小朋友會有後遺症，一般而言類小兒麻痺症候群，在經過幾年以後約一半依舊會有肢體無力、萎縮、走路跑步有點跛，手無法舉高等後遺症。最嚴重有心肺



圖二：手足口病之病毒疹 1A 手掌、1B 膝蓋及腳底、1C 屁股之小紅疹或小水疱



圖三：類小兒麻痺症候群病患異常區域在脊髓(spinal cord)之前運動神經元(anterior horn)（箭號）

衰竭、肺出血、肺水腫的小朋友，急性期可能約有30至40%的死亡率，救起來的小朋友20%可完全恢復，但是大部份救起來的小朋友會有後遺症，有些後遺症相當嚴重，腦幹負責我們的呼吸、心跳、吞嚥等功能，這些小朋友雖存活但會有吞嚥困難，無法自行吞嚥而需要鼻胃管餵食，另外睡覺時呼吸的能力不夠，需要氣切加呼吸器的幫忙。有些小朋友住在兒童呼吸照護中心已經數年的時間尚未復原，但也有部份經過數月或1-2年時間其呼吸及吞嚥功能慢慢恢復，而脫離鼻胃管餵食和呼吸器等而回家的兒童。在長期照護上這些有嚴重後遺症的小朋友需注意有否吸入性肺炎等合併症。

### 腸病毒 71 型未解之謎

包括腸病毒 71 型的神經毒性究竟從何而來？腸病毒 71 型如何進入宿主細胞？宿主細胞是否有特異性受體(receptor)？宿主的免疫反應或體質(host genetics)與預後情況相關性如何？腸病毒不同途徑感染的預後是否不同？為何臺灣腸病毒重症病例在中部地區較多並且率先出現？有無特殊環境因素？

期待我們一一破解這些問題，並發展完成抗腸病毒 71 型藥物及疫苗。

### 評審簡評：

張鑾英助理教授畢業於台大醫學系，而在長庚醫學院臨床醫學研究所獲得博士學位，張助理教授目前在台大小兒科任職，針對1998年在臺灣腸病毒流行後，張博士至台灣北中南東共七縣市進行血清流行病學及問卷調查，確認是由腸病毒 71 型傳染導致。從

腸病毒 71 型之血清流行病學顯示托兒所、幼稚園 / 學校之間的傳播，再傳回家庭，是造成1998年腸病毒在臺灣造成大流行的重要因素，同時也研究探討腸病毒 71 型的臨床症狀表現，這些研究對當時在臺灣所造成的腸病毒 71 的臨床治療及後續研究，發揮拓荒者的功能角色，其研究成果深獲國際學者的肯定，論文分別發表在Lancet (1999)及Pediatrics (2002)二種國際知名臨床醫學期刊。後續探討家庭內腸病毒 71 型傳染之情形及其臨床症狀的研究得知腸病毒 71 型在家庭內傳染力很強，而且大人亦會被傳染成為傳播者，而且症狀不典型、小孩之感受性比大人高，且其後遺症及死亡率都比大人高，這一研究成果發表在JAMA (2004)。

這三篇論文一系列的研究，在理論上了解腸病毒 71 型引起肺水腫及中樞神經受侵犯的致病機轉，此研究結果有助於以後腸病毒 71 型之疫情控制，極具臨床實務應用的價值。