

新生兒腸病毒臨床處置建議

本建議中所列條文，為台灣新生兒科醫學會與衛生福利部疾病管制署共同成立專案小組，依據現有的醫學證據所做出的建議。此建議應根據日後更多的醫學研究發現加以修改，且不應引用這些條文作為糾紛審議之依據。

目錄

前言.....	1
壹、病毒簡介	3
貳、傳染途徑	4
參、臨床表現	6
肆、診斷方式	10
伍、臨床診斷重點	11
陸、治療.....	15
柒、預後.....	22
捌、預防.....	24
附錄	
哺乳媽媽感染腸病毒時之母乳哺餵建議	26
國內目前對於母親感染腸病毒時母乳哺育建議彙整表	27
參考文獻.....	28

前言

新生兒腸病毒感染的發生率約為 26-50/100,000，據研究顯示於流行期對所有新生兒做病毒培養之陽性率為 12.8%¹。新生兒腸病毒感染病例約佔所有兒童腸病毒感染病例的 10%²；若對疑似全身性感染之新生兒做病毒檢測，約有 3%被確認為腸病毒感染³。在台灣，60%的病例發生在夏天⁴。臨床表現症狀具多樣性，往往與孩童期表現症狀不同，從非特異性發燒到致死性敗血症、心肌炎、肝炎合併急性肝衰竭等，死亡率為 0-42%⁴⁻⁶，足見新生兒感染腸病毒的問題不容忽視。如何有效提升對新生兒腸病毒感染的認知、加強預防措施、早期辨識、正確的鑑別診斷及給予適當的治療，是兒科醫護人員重要的責任。

壹、病毒簡介

腸病毒為一群病毒的總稱，在 1997 年以前，已知而被分類的腸病毒共有小兒麻痺病毒(poliovirus)、克沙奇病毒(coxsackievirus)、伊科病毒(echovirus)及腸病毒(enterovirus)等。近年來又陸續發現多種型別，依據基因序列分析結果將之重新歸類，分為人類腸病毒 A、B、C、D 型(human enterovirus A、B、C、D)。新生兒腸病毒感染的常見病毒型為伊科病毒和克沙奇 B 型病毒，其中以伊科 6、9、11、19、30 型，克沙奇 B1-B5 型病毒較為常見。

根據台灣研究報告，1994 年新生兒腸病毒感染主要為克沙奇 B1 型病毒，1996 年為克沙奇 B3 型病毒⁴。2000 年至 2012 年腸病毒感染併發重症中，感染伊科病毒者共 25 例，其中 11 例死亡；其型別包括伊科病毒 4、6、9、及 11 型，於 2001 年曾有一對雙胞胎感染伊科病毒 30 型之病例⁷。另分析 2009 年至 2013 年之腸病毒感染併發重症個案，其中未足月之個案共 4 名，分別為 2009 年 1 名（克沙奇 B1 型病毒）、2010 年 2 名（克沙奇 B1 型病毒）及 2013 年 1 名（伊科 30 型病毒）⁸。

貳、傳染途徑

腸病毒傳染性極強，一般而言，主要經由腸胃道或呼吸道傳染，例如食入被污染的食物或水，咳嗽或打噴嚏、飛沫傳染，亦可經由接觸病人的分泌物而受到感染。腸病毒感染的潛伏期大約 2 至 10 天，平均約 3 到 5 天。發病前數天在喉嚨及糞便都有病毒存在，此時即開始有傳染力，通常以發病後一週內傳染力最強；而患者可持續經由糞便排出病毒，時間可達 8 到 12 週之久。新生兒的腸病毒傳染可能發生在產前、生產中或產後階段。有文獻報告發現母體的垂直傳染機率可達 57%^{9,10}。就新生兒發病時間來看，若新生兒 1-14 天大時出現症狀，可能為周產期的感染。

新生兒的傳染途徑如下^{10,11}：

一、經胎盤感染（先天性感感染）

腸病毒可以通過胎盤屏障感染胎兒，已有研究發現羊水與臍帶血中可分離出腸病毒，證實為經由胎盤的先天性感感染途徑。新生兒若是在子宮內受感染，通常發生在懷孕晚期，臨床症狀多在出生後 48 小時內發生。母親受感染必須經過 5-7 天的時間，才能產生足夠的 IgG 通過胎盤。新生兒體內 IgG 濃度的多寡會直接影響新生兒的發病程度，故若於出生 3-7 天大發病的新生兒，因母親抗體量的不足，常會出現較嚴重感染。至於在懷孕前期、中期是否會發生子宮內感染，則較不明確。

二、生產時經產道感染

生產過程中，胎兒可能因接觸到已感染腸病毒的母親之血液、產道分泌物、糞便等而受到感染。大約 4% 的母親在生產後，於糞便中可檢測出腸病毒。

三、產後感染

產後新生兒可能因直接接觸感染者（包括母親、其他密切接觸者或醫護人員）的口咽分泌物或糞便而感染腸病毒，也可經飛沫、間接接觸無症狀帶病毒感染者之途徑感染腸病毒。在新生兒照顧中心或醫院內集中照顧的單位，新生兒出生後的接觸傳染，病情通常較垂直傳染所得到者輕微¹²。

參、臨床表現

新生兒感染腸病毒後的症狀有各種表現，從最輕微的發燒到致命的多重器官衰竭皆可見。若出現類似敗血症或敗血性休克之現象時，稱為「新生兒腸病毒敗血症(neonatal enteroviral sepsis)」或「腸病毒敗血症候群(enteroviral sepsis syndrome)」。統計上感染腸病毒的新生兒有 80%無症狀，20%有發燒、嗜睡等症狀而需要住院¹。新生兒腸病毒感染最常見的症狀包括發燒、躁動不安、餵食不佳、嗜睡¹⁰，其他症狀如發紺或膚色蒼白、肌張力低下或過高、腸胃症狀、黃疸、出血點、抽搐等都有可能出現³。當感染侵犯重要器官導致功能不足，則可稱為新生兒腸病毒重症，如新生兒腸病毒敗血症、心肌炎、肝炎合併凝血功能異常、腦炎等（表 1）。根據台灣單一家醫學中心的統計，146 位住院的新生兒腸病毒感染，29%為非特異性發燒表現、42%為為無菌性腦膜炎、29%為壞死性肝炎合併凝血功能異常⁴。臨床上當新生兒出現心肌炎、肝炎、腦炎、血小板下降或多重器官衰竭等敗血症徵象，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感染個案。

表1：新生兒腸病毒重症

新生兒腸病毒敗血症或腸病毒敗血症候群

肝炎合併凝血功能異常

心肌炎及心包膜炎

腦炎

肺炎合併呼吸衰竭

其他：猝死、胰臟炎、壞死性腸炎

新生兒腸病毒感染的臨床表現說明如下^{10, 11}：

一、非特異性症狀

包含發燒、躁動不安、倦怠、食慾不振、非特異性的斑疹或斑丘疹等。

二、呼吸道症狀

新生兒感染腸病毒可能導致咽峽炎(herpangina)、咽炎、氣管支氣管炎、肺炎等症狀，惟該等症狀較易出現在出生後接觸感染之嬰幼兒身上。較少見鼻分泌物、咳嗽、呼吸暫停、呼吸急促、喘鳴、呻吟聲及鼻翼煽動等呼吸道症狀。

三、腸胃道症狀

嘔吐、腹脹及腹瀉等症狀較常發生，亦可能併發急性胰臟炎、腎上腺出血及壞死性腸炎。

四、新生兒腸病毒敗血症

新生兒腸病毒敗血症最常見的表現症狀包含發燒、食慾不振及倦怠。此外，病人會出現發燒、肝脾腫大、凝血功能病變、血小板低下、貧血。其他症狀包括腹脹、躁動不安、皮疹、肌肉張力低下、腹瀉、嘔吐、抽搐、黃疸、呼吸窘迫、呼吸暫停、心跳過快、休克、微血管回填時間延長等。有些新生兒可能因血小板低下及瀰漫性血管內凝血異常，導致皮膚出現出血斑點、瘀血、紫斑、大理石斑及腸道出血等。

五、肝炎

可能是單獨的臨床表現或屬於新生兒腸病毒敗血症的表現之一，也可能與腦炎、心肌炎合併出現。有些腸病毒感染之新生兒，特別是克沙奇 B1、B3 型病毒感染，會合併黃疸或肝功能指數上升等肝炎的症狀，可能發展為猛爆性肝炎、急性肝細胞壞死，出現肝指數及 LDH (lactic dehydrogenase, 乳酸脫氫酶)顯著上升、黃疸、急性肝衰竭及凝血功能異常¹³⁻¹⁵。新生兒肝炎或肝衰竭並無清楚定義，台灣學者的報告對肝壞死合併凝血功能異常，採用之定義為：AST(aspartate aminotransferase,血清麩胺酸苯醋酸轉氨基酵素，或稱 GOT)高於正常值上限的 3 倍加上血小板低於 100,000/L⁴。

六、心肌炎

部份新生兒腸病毒感染，例如克沙奇 B 型病毒感染，可同時併發心包膜炎或心肌炎，臨床表現包括出現暫時性心雜音、心音微弱(distant heart sound)、脈搏微弱、發紺、心跳過快、心律不整、心臟肥大、心室收縮功能不全、低血壓、鬱血性心衰竭、肺水腫、心肌缺血、甚至心源性休克。實驗室檢驗發現心臟肌肉酵素上升，尤其是心肌鈣蛋白(Troponin-I 或 Troponin-T)。心電圖檢查可能出現的心律不整有心室上頻脈(supraventricular tachycardia)、ST 段壓低(ST segment depression)等。新生兒因感染腸病毒而導致心肌炎之死亡率約 30~50%，常發生在發病後一週左右。

七、中樞神經症狀

腦膜炎、腦炎或合併腦膜腦炎兩者的形式表現。罹患腸病毒腦膜炎的新生兒可見躁動不安、食慾不振或前凶門膨出。若出現抽搐、意識改變及局部神經學症狀，則暗示著腦炎的可能性。除非合併其他器官感染，不然單純病毒性腦膜炎致死率並不高。腦膜炎或腦炎時，腦脊髓液分析顯示白血球增加，其中主要為淋巴球，此外蛋白質濃度可能上升、葡萄糖濃度可偏低或在正常值內，且無細菌被培養出來。

肆、診斷方式

一般要由臨床症狀判斷是感染那一種腸病毒血清型別並不容易，通常需藉助於實驗室診斷才能確定。目前所使用的方法包括反轉錄酵素－聚合酵素鏈鎖反應(reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR)、病毒分離及血清學檢驗等(以下資料引用自疾病管制署 105 年 12 月修訂之「腸病毒防治工作指引」)。

反轉錄酵素－聚合酵素鏈鎖反應，是利用設計好的特殊核酸序列與檢體內可配對的核酸結合，將核酸大量複製到可以偵測的濃度。這種檢驗具有很高的敏感度，而且檢驗時間只需數小時。

病毒分離是標準檢驗方法，檢體來源包括咽喉拭子或咽喉洗液、糞便或肛門拭子、脊髓液或水泡內滲出液及臟器等臨床檢體。目前以組織或細胞培養來分離病毒，腸病毒會使細胞產生細胞病變，再用間接免疫螢光法(IFA)或分子生物學鑑定病毒的血清型別。在感染腸病毒後 6 到 9 天內，病毒也可能從血液分離出來，而在受侵犯器官病理解剖的檢體中亦可找到腸病毒。

血清學檢驗偵測特異性抗體亦可提供參考，目前臨床上可檢測腸病毒 71 型 IgM。

伍、臨床診斷重點

除例行診療外，應特別注意下列事項：

一、病史詢問重點

（一）周產期病史與出生史

1. 周產期病史詢問重點為懷孕時母親是否有發燒或病毒感染的症狀，如呼吸道、腸胃道症狀、皮疹等；母親是否有特殊疾病如：無菌性腦膜炎、咽峽炎、心包膜炎、心肌炎等，尤其是在產前 14 天至分娩前後。
2. 出生史詢問重點為是否有早產、早期破水、胎兒窘迫或是出生後呼吸窘迫的情形。

（二）接觸史

1. 母親在懷孕時，尤其是分娩前後各 14 天，是否有接觸到疑似或確診之腸病毒的個案
2. 產後新生兒所有接觸者，包括：父母親、兄弟姐妹、醫療照護人員、同住的家屬、其他親友等，是否有發燒或病毒感染的症狀。

（三）現在史

1. 一般性症狀與徵候
發燒、倦怠、餵食不佳、躁動不安、黃疸、嘔吐、腹脹、

腹瀉

2. 神經學症狀與徵候

- 意識改變、煩躁不安、清醒時無故驚嚇、嘔吐、眼神呆滯、前囟門膨出
- 睡眠狀態改變：嗜睡、睡眠中斷、無法入睡
- 肢體運動異常：肌肉張力降低、肢體麻痺、抽搐

3. 心肺系統症狀與徵候

- 咳嗽、呼吸急促、喘鳴、鼻翼煽動、呼吸暫停、發紺
- 膚色蒼白、大理石斑、手腳冰冷、冒冷汗
- 脈搏微弱、心跳過速、心律不整

二、身體診察重點

1. 生命徵象測量：體溫、脈搏、呼吸次數、心跳次數、血壓、尿量監測
2. 全身皮膚檢查：膚色蒼白、黃疸或發紺、斑疹或斑丘疹、水疱、出血斑點、紫斑、淤血、大理石斑、微血管回填時間延長
3. 頭部：前囟門觸診是否有膨出
4. 意識狀況：嗜睡、煩躁不安、清醒時無故驚嚇
5. 口腔檢查：喉嚨紅腫發炎或口腔潰瘍(較少出現於新生兒)、

出血斑點

6. 頭頸部檢查：頸部僵硬(較少出現於新生兒)
7. 胸部檢查：上胸骨區凹陷和肋緣下陷、鼻翼煽動
8. 呼吸音：呼吸急促、呼吸暫停、囉音
9. 心音：奔馬律(gallop rhythm)心音、心音微弱(distant heart sound)、心律不整、心雜音
10. 腹部檢查：腹脹、肝或脾腫大
11. 神經學檢查：驚嚇(Moro)反射、吸吮反射、尋根反射(rooting reflexes)、瞳孔大小
12. 與對光反應、眼位狀況異常
13. 四肢：抽搐、肌肉張力降低、深腱肌反射(DTR)增強

三、實驗室檢查

新生兒腸病毒感染臨床表現多樣性，懷疑感染時依病情選擇檢驗項目：

1. 血液常規檢查、C 反應蛋白、血液細菌培養、血糖、電解質、動脈血液氣體分析
2. 肝功能指數、白蛋白、膽紅素(total/direct bilirubin)、乳酸脫氫酶(LDH)、血液尿素氮(BUN)、肌酐酸(creatinine)
3. 肌肉酵素(creatine phosphokinase 與其 MB 型)

-
4. 心肌鈣蛋白(Troponin-I 或 Troponin-T)
 5. 凝血功能 PT、aPTT
 6. 病毒培養：建議檢體採集涵蓋可能暴露病毒的地方，如鼻咽喉頭拭子、肛門拭子、糞便、血液、尿液或腦脊髓液；血清、呼吸道拭子及腦脊髓液檢體可加做 RT-PCR 鑑定病毒基因型
 7. 腦脊髓液分析
 8. 心電圖監測
 9. 影像檢查
 10. 胸部 X 光
 11. 杜卜勒腦部超音波及顱內血流測量
 12. 心臟超音波檢查
 13. 腦部或脊髓磁振造影(MRI)檢查

陸、治療¹⁶

一、靜脈注射免疫球蛋白(IVIG)

國際間已有 IVIG 用於新生兒腸病毒感染治療相關文獻發表¹⁷，但治療效果尚無定論。國內單一醫學中心的報告指出，回顧性研究 1990 年到 2005 年間 67 位嚴重腸病毒感染個案，有 41 位接受 IVIG 治療。死亡的病人數共 15 人，其中有 7 人沒有接受 IVIG 的治療。接受治療的病人中，有 33 位存活，8 位死亡，且早期（發病 3 日內）給予 IVIG，預後較佳¹⁸。此報告定義的嚴重腸病毒感染為「肝炎合併凝血功能異常及血小板低下」的病人，多為克沙奇 B 型腸病毒感染，病人一開始表現類似新生兒敗血症，之後許多都是以肝炎併肝壞死為重症表現，報告結果顯示在這些病人早期使用 IVIG 可能會有幫助。此外，IVIG 亦為新生兒敗血症可考慮的治療選項之一，但治療效果並無定論。

依據疾病管制署公告之「腸病毒 71 型感染併發重症臨床處理注意事項」，當感染個案出現急性腦炎、急性腦脊髓炎、自主神經機能失調、敗血症候群等條件時，為靜脈注射免疫球蛋白之適應症。但因新生兒之臨床表現與兒童期感染不盡相同，而以心肌炎、肝炎合併凝血功能異常、腦炎、敗血症等為常見重症表現，建議此時可考慮使用 IVIG 治療。其他少見的腸病毒重症表現，如肺炎併呼吸衰竭、胰臟炎及壞死性腸炎，如已確定為腸病毒感染，亦可考慮使用，但文獻上並無經驗或證據顯示具有療效。治療建議劑量為 1 gm/kg，靜脈滴注 12 小時一次，必要時可重

複再給予一次。

對有接觸史但未發病的嬰兒給予預防性的 IVIG，目前並無大型的臨床試驗可證實其效用^{19,20}。

二、支持療法

新生兒腸病毒感染以支持療法為主。對輕症者，給予水份與營養支持、觀察病情變化，即可自行恢復。若與細菌性敗血症難以區分，可給予經驗性廣效抗生素。對預期病情會加重、出現重症症狀、或生命徵象不穩定等，需要嚴密監測或積極處置時，應轉入加護病房治療，並遵循新生兒急救原則，依序維持呼吸道暢通、提供換氣協助及維持循環。治療過程需監測心肺功能、血液動力學及神經學變化，並追蹤檢驗生化、電解質、血糖、血液氣體分析等，放置周邊或中央靜脈導管給予適當輸液治療。並依病情會診相關次專科醫師共同照顧，例如兒童心臟、兒童神經科、兒童感染、兒童腸胃科醫師等。對於新生兒腸病毒重症的處置說明如下：

（一）呼吸治療

1. 視狀況給予氧氣治療，若發生呼吸衰竭或頻繁的呼吸暫停等症狀，需考慮給予正壓換氣，必要時需插氣管內管給予機械式換氣支持。
2. 目標是維持適當的血液氧氣、二氧化碳濃度及酸鹼值，以免組織器官缺氧狀況惡化，但需注意避免血氧過高或過度換氣。

-
3. 若併發肺高壓症，可考慮使用吸入性一氧化氮治療。
 4. 若缺氧狀況仍持續未能改善，可考慮使用 ECMO。

(二) 休克²¹

1. 若出現灌流不佳之休克現象，依循新生兒敗血性休克的處理原則，先快速給予輸液急救，使用生理食鹽水或膠體 (colloid) 10ml/kg，並監測與矯正低血糖、低血鈣。
2. 若輸液急救後未改善者，Dopamine 為第一線使用之升壓藥物，起始劑量為 5-10 μ g/kg/min，若仍未改善可加上 Dobutamine、Epinephrine，並可調升藥物劑量，相關使用劑量範圍如下（三）所述。
3. 建立中央靜脈導管，取得更多血液動力學參數，以做為嚴重休克治療之參考。
4. 若對上述治療無反應之嚴重休克，依血液動力學變化與心室功能等資料，考慮使用 Norepinephrine 或其他血管收縮劑、血管擴張劑、吸入性一氧化氮等。
5. 若仍無改善，ECMO 是可列入考慮之處置方式。

(三) 心肌炎

1. 嚴密監測心臟功能：放置動脈導管監測血壓與動脈血液氣體分析、心臟超音波檢查。
2. 給予氧氣或呼吸治療、謹慎的體液復甦，並且適當輸血以

維持足夠血色素。插管、呼吸器及鎮靜藥物使用，可以降低心衰竭病人的代謝需求，呼吸器亦可降低左心室後負荷，但插管及鎮靜藥物的使用，仍有造成病人循環迅速惡化的可能性，過程中需謹慎並隨時準備開始復甦。

3. 可給予 Dopamine、Dobutamine、Epinephrine 或 Milrinone 支撐循環。

- Dopamine：是目前優先選用的升壓藥，隨著劑量不同，對循環會產生不同效果，劑量範圍 1-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。
- Dobutamine：可增加心收縮力但升壓效果較小，劑量範圍 2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。
- Epinephrine： 0.05-0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。
- Milrinone：增加心收縮力及減少後負荷，並且不會造成心肌耗氧量的上升。使用時須注意低血壓，可從較低劑量開始調升劑量至有效，負荷劑量 (loading dose) 25-50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 30-60 分鐘給予，並接續滴注劑量範圍 0.25-0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。但一般並不建議 loading 使用，尤其是病患血壓偏低時。

4. 及早發現心律不整並積極處理，因為心律不整經常代表心室功能受損並且常導致心衰竭症狀加劇，臨床上常用的藥物是 Amiodarone、Digoxin 及 Beta-Blocker，但可能無療效。

-
5. 當臨床症狀或心臟超音波檢查結果迅速惡化時，可考慮以 ECMO 處置。

(四) 腦炎

1. 在維持基本血壓前提下，避免極短時間內給予大量靜脈輸液，依情況限制給予的水份。
2. 可藉由腦部超音波檢查推測腦水腫狀況。
3. 若出現抽搐時使用抗癲癇藥物 Phenobarbital、Phenytoin 或 Lorazepam 來控制。
4. 嚴重時可能出現抗利尿激素不當分泌症候群(SIADH)，應規律監測電解質、輸液量與排出量。
5. 對於嚴重腦水腫時，可考慮降腦壓藥物，例如 Mannitol、Glycerol 等¹⁰。

(五) 肝炎或肝壞死(hepatic necrosis with coagulopathy)¹³

1. 應注意及嚴密監視是否有凝血功能病變和高血氨造成的腦病變。
2. 凝血功能病變可給予維生素 K1 靜脈注射 1mg，及輸注新鮮冷凍血漿(FFP)或其他血製品校正。
3. 腸道去汙法(bowel decontamination)來抑制腸道內細菌的功效仍無定論，例如 Neomycin 或 Rifaximin 合併 Lactulose 使用。

-
4. 可考慮使用促進膽汁排泄藥物，如 Ursodeoxycholic acids(13-15mg/kg/day)。
 5. 停用其他可能造成肝毒性的藥物。

(六) 瀰漫性血管內凝血異常 (disseminated intravascular coagulopathy, DIC)

1. 需先排除其他造成 DIC 的原因，治療應根據病人狀況而定。
2. 凝血功能異常可給予維生素 K1 靜脈注射，及輸注 FFP 或其他血製品校正。
3. 血小板輸注原則：若正持續出血則維持血小板數高於 100,000/L；若合併凝血功能異常，血小板低於 50,000/L 即可考慮輸血小板；若血小板低於 30,000/L 則不論是否有症狀都應該補充血小板。

(七) 其他

1. 監控體溫並避免體溫過低。
2. 維持營養及熱量是很重要的，輸液中給予葡萄糖 4-8 mg/kg/min，並監控及避免低血糖的發生。短期內無法進食者，則需補充靜脈營養及脂肪來提供足夠的營養，並矯正電解質不平衡，如低血鈣等狀況。肝腎功能、三酸甘油脂等生化檢查亦需監測，並依此調整輸液與營養需求。
3. 若有貧血則輸血來維持血壓及氧氣運輸。

-
4. 當已有足夠輸液治療後，若患者仍有寡尿等腎衰竭症狀時，則依狀況調整後續輸液補充量或給予利尿劑幫忙。

三、抗病毒藥物

尚無有效的抗病毒藥物，pleconaril 是目前對於新生兒腸病毒感染之治療研究相對較多的藥物²²⁻²⁴，但至今國內並無臨床經驗。

柒、預後

大多數受腸病毒感染的新生兒皆能完全復原。發燒約在三到五天左右緩解，而其他症狀約在四到七天內改善^{5, 6, 10}。根據文獻統計整體死亡率約為 0-42%⁴⁻⁶，容易造成死亡或嚴重併發症的相關危險因子，包括早產、母親生產時有病毒感染相關症狀、新生兒在出生一週內產生感染症狀，以及缺乏特定血清型相關抗體，這亦顯示接近生產時的產前感染比起產後感染，有較高的危險性^{4, 5, 19, 25}。發生感染時的症狀嚴重程度亦和死亡率相關，有敗血症、心肌炎、肝炎及凝血功能病變皆和較高的死亡率有關^{4, 5, 26}。

根據國內單一醫學中心的研究，造成肝炎合併凝血異常的危險因子包括：母親生產前 2 週內有病毒感染症狀、新生兒於出生 1 週內發病、早產、新生兒白血球高於（含） $15,000/\text{mm}^3$ 、血紅素值小於（含） 10.7 g/dL 。當出現肝炎合併凝血異常時[凝血酶原時間(prothrombin time)超過 30 秒者]，總膽紅素值大於 14.3 mg/dL 或同時合併心肌炎，易造成新生兒死亡。此研究顯示，若合併肝炎及心肌炎的致死率高達 71%，若合併肝壞死及凝血功能異常的患者則約有 24%致死率⁴。另一研究亦顯示合併肝炎及凝血異常的患者死亡率為 31%²⁶。

此外，分析比較新生兒腸病毒重症死亡案例與重症存活者，肝功能指數(AST)具參考價值。國內多家醫學中心的研究指出：86%重症死亡者 AST 會高於 $1,000 \text{ IU/L}$ 。同一研究也指出預後較佳的獨立因子為最低點血紅素值較高、無合併心肌炎、早期(發病 3 日內)給予 IVIG¹⁸。

另一些證據顯示特定的血清型會造成較嚴重的新生兒感染症狀，如克沙奇 B4 型病毒感染之新生兒死亡率曾高達 40%²，感染伊科 11 型病毒亦有高致死率，但克沙奇 B5 型病毒則較不會造成死亡。

腸病毒感染的新生兒若是症狀輕微者少有長期後遺症，但在曾發生急性肝衰竭及凝血異常的病兒身上，會有肝功能異常的後遺症⁵。而腸病毒心肌炎的存活者大多無相關心臟問題，但仍有少數患者會有心室功能不全、心室動脈瘤、心律不整或擴張性心肌病之併發症^{27, 28}。至於腸病毒感染到中樞神經系統，則可能會有神經學相關後遺症，包括癲癇、肢體僵硬、學習及語言障礙等，在影像檢查可能出現類似周腦室旁白質軟化的病變^{10, 29}。

捌、預防

一、遠離病源

預防之道首重避免接觸感染者及勤洗手，養成良好的個人衛生習慣，注意居家環境的衛生、清潔及通風，尤其是家中有孕產婦或新生兒時。孕婦感染腸病毒，可能無症狀或比較輕微，而且常與一般感冒無法區辨。流行季節建議準媽媽們，避免出入人潮擁擠和空氣不流通的公共場所，以及儘量不要與疑似患者接觸。

二、哺餵母乳

新生兒及嬰兒應多餵食母乳，以提高抵抗力。

三、孕產婦感染腸病毒時

如果孕婦感染腸病毒，並不需要考慮停止懷孕，只需確實按時程產前檢查即可。當產婦得到腸病毒感染時，可推知其新生兒亦無該型腸病毒抗體，可能併發高死亡率的新生兒腸病毒敗血症。故產婦於產前 14 天至分娩前後，應注意自身及其他家中幼兒的健康狀況，如有發燒、上呼吸道感染、腹瀉、肋肌痛等症狀，應主動告知醫師。產婦疑似腸病毒感染症狀緩解前，在醫療院所內應與新生兒隔離，不採母嬰同室，也不宜接觸新生兒。

四、哺乳媽媽疑似感染腸病毒時

- (一) 哺乳媽媽如有不適或出現疑似腸病毒感染的症狀時，建議應先就醫並徵詢醫師建議後，再決定是否哺餵母乳（見附錄）。

(二) 對於有疑似傳染病症狀（如發燒、腹瀉、呼吸道症狀）的媽媽，建議與新生兒隔離，不宜親密接觸。

(三) 在接觸或哺育新生兒前均應確實洗淨雙手，注意個人衛生。

五、醫療院所嬰兒室感染預防措施

請參閱疾病管制署 2015 年 12 月修訂之「腸病毒防治工作指引」附件「醫療院所嬰兒室感染預防參考措施」。

附錄

哺乳媽媽感染腸病毒時之母乳哺餵建議

對於哺乳媽媽有感染時的哺乳建議，尚無定論。因母乳中的乳鐵蛋白有提升抵抗力的功效，國民健康署建議新生兒及嬰兒應多餵食母乳，以提高抵抗力³⁰。對於懷疑感染腸病毒媽媽，疾病管制署建議若要哺餵母乳，考量感染腸病毒的媽媽可能透過接觸時傳染給嬰兒，因此建議不要親餵，可將母奶裝在奶瓶，並於集乳時注意手部衛生，再請健康的家人協助餵奶³¹。

除了母子間的親密接觸可能傳染腸病毒之外，曾有新生兒腸病毒感染的個案報告證實於母乳中培養出腸病毒，而推測腸病毒可藉母乳哺餵傳染給新生兒^{32,33}。台灣兒科醫學會建議嬰兒未滿三個月時，授乳母親若有腸病毒感染之虞，宜停止哺餵母乳，直至疾病康復為止³⁴。

茲將國民健康署、疾病管制署與台灣兒科醫學會的相關看法整理於後方附表，以供參考。

國內目前對於母親感染腸病毒時母乳哺育建議彙整表

單位	建議	來源
疾病管制署	<p>哺乳的媽媽如有不適或出現疑似腸病毒感染之症狀時，建議應先就醫並徵詢醫師建議後，再決定是否哺餵母乳。若要哺餵母乳，考量感染腸病毒的媽媽可能透過接觸時傳染給嬰兒，因此建議不要親餵，可將母乳裝在奶瓶，並於集乳時注意手部衛生，再請健康的家人協助餵奶。</p>	<p>http://www.cdc.gov.tw/qa.aspx?treeid=5784355bfd011a1c&nowtreeid=3ce46ee1e741bb08</p>
國民健康署	<p>腸病毒目前尚沒有有效的治療藥物或疫苗，防治之道唯有預防。良好的衛生習慣、通風及寬敞的環境，都是預防腸病毒感染的重點。由於乳鐵蛋白對腸病毒71型可能的抑制效果，加上母乳中所含的免疫球蛋白、成長因素及干擾素等能抑制細菌及病毒滋生，並且含吞噬細胞、巨噬細胞及中性白血球以吞噬細菌，能夠有效增加嬰兒免疫力，因此建議民眾，餵母乳還是最好的選擇。</p>	<p>http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/healthtopic/TopicBulletin.aspx?No=201110060029&parentid=201110060002</p>
兒科醫學會	<p>孕婦得到腸病毒感染時，可推知其小孩也沒有該型腸病毒的抗體，而三個月以下嬰兒得到腸病毒的時候，可能併發高死亡率的新生兒敗血症。除了母子間的親密接觸可能傳染腸病毒之外，母乳更曾被證實可能含有腸病毒。學會建議嬰兒未滿三個月時，授乳母親若有腸病毒感染之虞，宜停止哺餵母乳，直至疾病康復為止。</p>	<p>http://www.pediatr.org.tw/member/bedside_info.asp?id=7</p>

參考文獻

1. Jenista JA, Powell KR, Menegus MA. Epidemiology of neonatal enterovirus infection. *J Pediatr* 1984;104:685-90.
2. Khetsuriani N, Lamonte A, Oberste MS, Pallansch M. Neonatal enterovirus infections reported to the national enterovirus surveillance system in the United States, 1983-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:889-93.
3. Rosenlew M, Stenvik M, Roivainen M, Jarvenpaa AL, Hovi T. A population-based prospective survey of newborn infants with suspected systemic infection: occurrence of sporadic enterovirus and adenovirus infections. *J Clin Virol* 1999;12:211-9.
4. 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.
5. Abzug MJ, Levin MJ, Rotbart HA. Profile of enterovirus disease in the first two weeks of life. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:820-4.
6. Kaplan MH, Klein SW, McPhee J, Harper RG. Group B coxsackievirus infections in infants younger than three months of age: a serious childhood illness. *Rev Infect Dis* 1983;5:1019-32.
7. Chen CA, Tsao PN, Chou HC, Hsieh WS, Huang LM. Severe echovirus 30 infection in twin neonates. *J Formos Med Assoc* 2003;102:59-61.
8. 林詠青, 蔡玉芳, 董曉萍, 吳俊賢, 楊世仰. 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;30:71-6.
9. Modlin JF, Polk BF, Horton P, Etkind P, Crane E, Spiliotes A. Perinatal echovirus infection: risk of transmission during a community outbreak. *N Engl J Med* 1981;305:368-71.
10. Tebruegge M, Curtis N. Enterovirus infections in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:222-7.
11. Cherry JD, Krogstad P. Enterovirus, Parechovirus, and Saffold Virus Infections. In: Wilson CB, Victor N, Yvonne M, Remington JS, Klein JO, eds. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, Eighth edition. Philadelphia, PA.: Elsevier Health Sciences, 2016:782-827.
12. Modlin JF. Perinatal echovirus infection: insights from a literature review of 61 cases of serious infection and 16 outbreaks in nurseries. *Rev Infect Dis* 1986;8:918-26.

-
13. Dhawan A, Mieli-Vergani G. Acute liver failure in neonates. *Early Hum Dev* 2005;81:1005-10.
 14. 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;37:270-3.
 15. Liu JY, Wang SM, Chen IC, Yu CK, Liu CC. Hepatic damage caused by coxsackievirus B3 is dependent on age-related tissue tropisms associated with the coxsackievirus-adenovirus receptor. *Pathog Dis* 2013;68:52-60.
 16. Modlin JF. Treatment of Neonatal Enterovirus Infections. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016;5:63-4.
 17. Abzug MJ, Keyserling HL, Lee ML, Levin MJ, Rotbart HA. Neonatal enterovirus infection: virology, serology, and effects of intravenous immune globulin. *Clin Infect Dis* 1995;20:1201-6.
 18. 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.
 19. Nagington J, Gandy G, Walker J, Gray JJ. Use of normal immunoglobulin in an echovirus 11 outbreak in a special-care baby unit. *Lancet* 1983;2:443-6.
 20. Pasic S, Jankovic B, Abinun M, Kanjuh B. Intravenous immunoglobulin prophylaxis in an echovirus 6 and echovirus 4 nursery outbreak. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:718-20.
 21. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol* 2010;37:439-79.
 22. Abzug MJ, Cloud G, Bradley J, et al. Double blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:335-41.
 23. Rotbart HA, Webster AD. Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril. *Clin Infect Dis* 2001;32:228-35.
 24. Desmond RA, Accortt NA, Talley L, Villano SA, Soong SJ, Whitley RJ. Enteroviral meningitis: natural history and outcome of pleconaril therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2409-14.
 25. Bryant PA, Tingay D, Dargaville PA, Starr M, Curtis N. Neonatal coxsackie B virus infection-a treatable disease? *Eur J Pediatr* 2004;163:223-8.
 26. Abzug MJ. Prognosis for neonates with enterovirus hepatitis and coagulopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:758-63.

-
27. Lu JC, Koay KW, Ramers CB, Milazzo AS. Neonate with coxsackie B1 infection, cardiomyopathy and arrhythmias. *J Natl Med Assoc* 2005;97:1028-30.
 28. Rozkovec A, Cambridge G, King M, Hallidie-Smith KA. Natural history of left ventricular function in neonatal Coxsackie myocarditis. *Pediatr Cardiol* 1985;6:151-6.
 29. Verboon-Maciolek MA, Groenendaal F, Cowan F, Govaert P, van Loon AM, de Vries LS. White matter damage in neonatal enterovirus meningoencephalitis. *Neurology* 2006;66:1267-9.
 30. 衛生福利部國民健康局資料
<http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/healthtopic/TopicBulletin.aspx?No=201110060029&parentid=201110060002>
 31. 衛生福利部疾病管制署資料
<http://www.cdc.gov.tw/qa.aspx?treeid=5784355bfd011a1c&nowtreeid=319b190978f49a3b>
 32. Maus MV, Posencheg MA, Geddes K, et al. Detection of echovirus 18 in human breast milk. *J Clin Microbiol* 2008;46:1137-40.
 33. Chang ML, Tsao KC, Huang CC, Yen MH, Huang CG, Lin TY. Coxsackievirus B3 in human milk. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:955-7.
 34. 台灣兒科醫學會資料
http://www.pediatr.org.tw/member/bedside_info.asp?id=7