



呼吸道融合病毒簡介

郭緒東^{1,2} 鄭煒達¹

前言

春夏之際，流感疫情趨緩，接著夏日腸病毒高峰，而秋風漸爽，又是感冒盛行季節的來臨。門診常見久咳不癒、發燒過久的幼兒，給予藥物卻未見明顯改善，有可能為常見呼吸道融合病毒(Respiratory syncytial virus, RSV)感染，這是基層醫師容易忽略，需謹慎處理的。茲整理RSV相關資訊，提供參考，以便秋冬之際的流行預見與預防。

流行病學

小兒呼吸道病毒感染在嬰幼兒易造成嚴重威脅，較常引起廣泛流行的，包括流感及副流感病毒(1933&1956年發現)、克沙奇病毒(1948年發現)、腸病毒(1951年發現)、腺病毒(1953年發現)、鼻病毒(1956年發現)、RSV(1956年發現)、冠狀病毒(1965年發現)、人類間質肺病毒(2001年發現)、波卡病毒(2005年發

現)等。經驗上以注意臨床下呼吸道徵候為主與相關危險因子評估，包括：喘鳴(wheezing)、室內血中含氧濃度(SaO₂)偏低、呼吸窘迫(respiratory distress)症狀、鼻炎鼻水(coryza)、活動力、營養等。就小兒呼吸道病毒感染而言，若後續發生反覆感染，尤其以早產兒、以及實際年齡小於6個月者，容易導致呼吸窘迫，甚至死亡；研究統計早產兒一旦感染RSV，致死率是感染流感病毒的2.5倍。之前報導於台南市某育嬰中心便發生疑似大規模群聚感染事件，後續檢驗結果大多為RSV病毒培養陽性，因此對於相關感染控制與傳染防範，不可不慎。

致病機轉

在致病生理方面，RSV主要侵犯呼吸道纖毛上皮細胞，進而造成呼吸道上皮細胞的壞死或腫脹，起始於鼻上皮細胞病毒開始複製，逐漸病毒開啟大量RNA與病毒蛋白質的複製，以及發炎性的cytokine和chemokine的釋放，繼而導致氣管上皮細胞壞死、黏液分泌、發炎細胞浸潤、與黏膜下層水腫，也就是所謂細胞融合現象(syncytial cytopathology)，使得臨床下呼

1 鄭煒達診所

2 國立中興大學生醫工程研究所

關鍵詞：Respiratory syncytial virus, RSV, pediatric, Palivizumab.



吸道徵候更為明顯。於病毒基因組的分析上，大致分為A、B兩型，A、B分型主要差異在於病毒外膜表面的G protein多醣蛋白，但由於G protein會持續變性，來影響並進而降低個體免疫反應，使得人體免疫系統無法有效阻止感染，因此免疫功能不全者容易導致較嚴重的RSV感染。

對早產兒的影響，主要因為缺乏母體RSV抗體等免疫方面因素，以及細胞免疫反應CD4+中的Th1在實際年齡6個月前，是不成熟的，所以容易反覆性RSV感染，早期研究預防性給予RSV免疫球蛋白，對發生率和嚴重度的控制是有其助益的。在CD4+中的Th1/Th2比例偏低未臻成熟情況之下，容易引致嗜伊紅性球與IgE的增生，所以有家族氣喘史的幼兒，也較可能引起嚴重的RSV感染。

同樣位於病毒外膜表面的多醣蛋白(glycoprotein F)，主要影響宿主細胞附著性和細胞融合現象，進一步使得RSV感染形成多核且大型的表皮細胞(epithelial syncytia)，並造成廣泛的整體性發炎。發炎機轉中，RSV感染主要由T免疫調節細胞開始，引發表皮融合細胞壞死，並釋放細胞激素介質如interleukin 1&6、干擾素 γ 等，導致一系列發炎反應，再加上白三烯素(leukotrienes C4&D4)的作用，在氣道纖維母細胞增生和細胞外間質產生造成的平滑肌肥大、和支氣管血管新生等影響氣道重塑(airway remodeling)，使得氣管更加收縮；因此RSV感染常造成較嚴重的呼吸窘迫現象。相對的，也有研究指

出，父母抽菸造成的二手菸污染，也與嬰幼兒的RSV反覆性感染有關係。

病毒特性

RSV是中型單鏈RNA病毒，和腮腺炎病毒，德國麻疹病毒同屬副黏液病毒(paramyxovirus)，首見於1956年於當時在嬰幼兒冬季細支氣管炎，感染率佔57%之高，好發於秋季至春夏季，常開始於晚秋，相關氣候多變化與季節交替直接影響盛行季節的起伏。RSV分為A、B兩型，其中A型多引起較嚴重症狀，B型則較常見於歐洲地區流行；病毒潛伏期為2至8天，病毒剝落期(viral shedding)成人為3至7天，但幼兒剝落期可能拖延到2至3週之久，所以在小兒呼吸道病毒中，最常見於住院感染的就是RSV。

傳播途徑主要為人與人直接接觸傳染與體液間接接觸傳染，並非飛沫吸入傳染，所以衛教感控應以實施接觸隔離為主；然而經研究指出，醫療院所內之手術衣、護目鏡、口罩、手套的單純使用，其實對RSV的院內感染並無法有效降低傳播，除非以隔離空間的感控規範才有其防範意義。家中健康成員也必須小心與其他患病的孩童的接觸，避免間接接觸傳染，同理對於RSV病童使用的器具與玩具也應當妥善消毒。相對而言，手部清潔才是最重要的部份，必須對所有照護者、家庭成員、訪客等嚴格實施，然而難免百密一疏，這也是RSV容易引起院內群聚感染



的主要原因。

在2歲以下孩童下呼吸道感染最常見的病毒，便是RSV，外國整體統計指出，高達80%的幼童細支氣管炎，及50%的幼兒肺炎，都有合併RSV感染；在小於6個月的RSV感染幼兒，有57%的住院率；在小於1歲的病童，更有高達81%的住院率。根據2011年台大研究，RSV感染高峰多在10月至4月，3月達尖峰之後才會慢慢減少流行，常見持續至梅雨季之後；此外，RSV發生率高峰在於1至2個月嬰兒，男女嬰比約1.4：1，而感染率與住院率則以2至6個月嬰兒為高峰；而南北台灣亦有地區性差異，北臺灣以秋春兩季高峰(biennial pattern)為顯著，南臺灣則無高峰偏向平均。由於G protein高變性的因素，曾感染過RSV並無法獲得終生免疫，然而疾病的嚴重程度在多次感染後便會明顯降低，因此防護重點還是在於年齡較小、未受過感染之嬰幼兒。由於在RSV引起的細支氣管炎分泌物，可發現RSV引發的免疫球蛋白IgE抗體，有假說便認為RSV引起的1歲以下細支氣管炎，與日後1至5歲幼兒氣喘可能相關，所以若懷疑RSV下呼吸道感染，宜更審慎選擇藥物治療。

不同於一般病童，若為RSV感染危險因子者(見表一)，遇呼吸道相關病毒感染時，建議須考量加護照護並謹慎追蹤，氣候環境和社經地位也會影響，但是最關鍵影響最大的的因子是早產病嬰、以及慢性肺疾病，於歐美研究便有各高達18.4%和

10.3%的住院率。台大研究指出，RSV上呼吸道感染於整體高危險群的病患住院率與住院死亡率，各佔了10%與3%，若非台灣小兒基層診所林立就醫方便，早期便控制得宜，否則比率應會更高；高危險群病童的住院期間平均為10至20天以上，因此雖給予預防性抗生素並非有效處置，但若有引發次發性細支氣管炎或肺炎及呼吸衰竭之虞，抗生素仍會考慮預先給予。

實證研究

目前實證研究方面，認為幼兒RSV感染臨床表徵最為重要，配合病史與理學檢查便可診斷(證據等級C)，相對的抽血檢驗與放射線檢查則不適宜用為診斷依據(證據等級C)。藥物治療方面，類固醇

表一 嚴重RSV感染危險因子

| |
|--|
| 慢性肺疾病 (bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis) |
| 低體重(小於5公斤) |
| 發紺性先天性心臟病 |
| 免疫功能不全 |
| 神經肌肉疾病 (cerebral palsy, Down syndrome) |
| 早產病史(小於35週) |
| 家族氣喘史 |
| 醫院住院等較擁擠環境者 |
| 子宮內菸草暴露 |
| 低社經地位 |

資料來源：參考資料1, 2



與Ribavirin(Virazole)並不建議常規使用(證據等級B)，而支氣管擴張劑亦不認為有慣例使用的需要(證據等級B)；合併參考美國家庭醫師學會的建議使用準則，為小於35週，或實際年齡小於2個月，或呼吸頻率大於每分鐘60次，或呼吸窘迫之情事，或室內SaO₂小於90%，便須考慮住院以提供呼吸中止監測儀(apnea monitor)與脈搏血氧儀(pulse oximeter)監測的需要。此外，手部的清潔、病患的衛教、與院內的感控也是相當重要(證據等級B)。

藥物治療

藥物治療需視症狀嚴重度，適時給予氧氣、類固醇、 $\beta 2$ 選擇性作用劑、Epinephrine等，程度嚴重者會考慮給予噴霧重組人類去氧核糖核酸水解酵素(Aerosolized Recombinant Human DNase)、Ribavirin(Virazole)、吸入式一氧化氮、吸入式氮氧混合劑等，但須符合適應症及必要性，使用氧氣住院後以維持SaO₂在大於92%為主；Ribavirin可抑制病毒蛋白的組成，並降低IgE引起的發炎反應，但是因其抑制Na-K ATPase的因素，有造成心臟病病童毛地黃中毒的案例；由於小於6個月的幼兒氣管平滑肌尚未成熟，並且氣霧藥物約只有0.6%可穿透到嬰幼兒的細支氣管，因此對於使用 $\beta 2$ 選擇性作用劑(Albuterol, Metaproterenol, Ipratropium)方面，最好

還是建議使用在重症病嬰，但若施用後卻無明顯改善時，便應避免繼續使用；注意觀察之外還是以不同狀況程度，選擇適宜藥物為主。

相對在抗生素藥物方面，於2011年的Cochrane review指出，單就院內感染與發紺性先天性心臟病的RSV感染病童，便有高達6.5%與6.6%的病童合併嚴重菌血症感染，相對於加護病房更高達20%。合併菌血症之細菌感染，分析後其中以*Mycoplasma pneumoniae*最常見，而*Chlamydia pneumoniae*與*Streptococcus pneumoniae*次之，因此理學檢查、聽診與結膜炎評估應列入早期評估之中。另合併感染病毒類，因所屬病毒屬類似，以副流感病毒最為常見。此外，高達1/3幼兒病患會導致中耳炎，在RSV相關病因比例中，估計有50%的肺炎，與30%的支氣管炎病童有此共同感染。此一論文亦指出，存在高達34%至99%的小兒呼吸道病毒感染預先給予抗生素的狀況，其中以使用Clarithromycin能降低再住院感染率(8% v.s. 44%， $P=0.081$)，相對靜脈注射Ampicillin與口服Erythromycin對於住院期間長短，則因其他因素未達統計上差異。可見macrolide能有效控制對細支氣管炎的抗發炎作用效果，其中Clarithromycin的效果優於其他。

預防治療

最符合經濟效益的疾病治療方法是考



慮預防介入，目前以Palivizumab(Synagis®)為免疫球蛋白單株抗體(humanized murine monoclonal antibody)為主，作用於呼吸道融合病毒的glycoprotein F，由於glycoprotein F並不像同樣位於病毒表面的G protein高變異性，因此效益較高。其藥理特性為具中和病毒及抑制細胞融合活性，使用劑量為15 mg/kg每個月施打一次，採用肌肉注射較早期RSV-IGIV(Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Intravenous)必須靜脈輸注方式，更為方便，Palivizumab劑量使用參考表二。其主要療效指標為因呼吸道融合病毒感染而住院之發生率，接受Palivizumab預防注射者可降低45至55%，以及住院總天數及需氧氣治療之天數。Palivizumab禁忌症為已知或對其他人類單株抗體過敏的患者，且對於治療RSV效果較差，因此僅作為預防用途。目前健保局的給付對象僅包括28週以下的早產兒，以及35週以下合併有慢性肺疾病的早產兒。此外，35週以下的早產兒若同時家

中有小於5歲的小孩，合併小兒呼吸道病毒感染症狀，AAFP亦建議施打，唯健保局目前仍未通過給付。除此之外，其他高危險族群(見表二)，如發紺性先天性心臟病、免疫功能不全及神經肌肉疾病的嬰幼兒，也需要預防保護，期待之後有更大型的研究支持使用。

早期的RSV-IGIV含高濃度RSV中和抗體，過去用於2歲以內慢性肺疾病的嬰幼兒及早產兒，亦僅用於RSV預防感染，使用劑量為750 mg/kg每個月施打一次，需採用靜脈注射，共需5次劑量，不建議用於先天性心臟病之幼兒，只是目前已被Palivizumab取代，不再使用。

結論

引起5歲以下兒童死亡的首位病因，是小兒呼吸道感染，而RSV在世界各國皆是造成幼兒呼吸道感染之主要病毒，在醫療資源與費用上的耗用所費不

表二 Palivizumab(Synagis®)*預防使用於無慢性肺疾病嬰孩之參考劑量

| 早產小於31週 & 10月時小於1歲 | | 早產病史32-35週 & 10月時小於1歲 | |
|--------------------|------|-----------------------|------|
| 生於5月至10月 | 最高5劑 | 生於4月至7月 | 不需施打 |
| 生於12月 | 最高4劑 | 生於8月 | 最高1劑 |
| 生於1月 | 最高3劑 | 生於9月 | 最高2劑 |
| 生於2月 | 最高2劑 | 生於10月至1月 | 最高3劑 |
| 生於3月 | 最高1劑 | 生於2月 | 最高2劑 |
| 生於4月 | 避免施打 | 生於3月 | 最高1劑 |

*：15 mg/kg每30天施打肌肉注射一次

資料來源：參考資料2



質，在高危險群中更是造成眾多家庭相當的負擔。2011年台大研究在RSV一般病童住院花費來看，便有每名平均3至6萬新台幣的健保申報額度。台灣目前RSV感染非屬法定傳染病，但遇疑似病童，應避免延誤病情。在人口密集機構或診所，依規定如有發生疑似傳染病個案或疑似群聚事件時，應即刻通知所屬主管機關，以早期偵測傳染群聚狀況，並使相關醫療人員能即時妥適處理及採取必要防疫措施。

參考資料

1. Black CP: Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care* 2003;48:209-31.
2. Dawson-Caswell M, Muncie HL: Respiratory syncytial virus infection in children. *Am Fam Physician*. 2011;83:141-6.
3. Chi H, Chang IS, Tsai FT, et al: Epidemiological study of hospitalization associated with respiratory syncytial virus infection in Taiwanese children between 2004 and 2007. *J Formos Med Assoc* 2011;110:388-96.
4. Spurling GKP, Doust J, Del Mar CB, Eriksson L: Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 6. Art. No.: CD005189. DOI: 10.1002/14651858.CD005189.pub3.
5. Steiner RWP: Treating acute bronchiolitis associated with RSV. *Am Fam Physician* 2004;69:325-30.

1. Black CP: Systematic review of the biology and

徵稿啓事

「基層醫學」為基層醫療醫師繼續教育的通訊教材和彼此間的連繫橋樑。歡迎本會會員、準會員，對家庭醫學有興趣者，及從事基層醫療工作的醫師踴躍投稿。來稿如經採用，酌予稿酬。

投稿相關規定請參閱後附之「基層醫學投稿簡則」或上本學會網站 www.tafm.org.tw。

