



腸病毒感染併發重症/急性 肢體無力臨床診斷與處置



臺中榮民總醫院 感染管制中心/兒童醫學中心兒童感染科 陳伯彥



112年臺南市衛生所聯繫會

「小兒常見傳染病介紹與防治」

一、主辦單位：臺南市政府衛生局

二、時間與地點：

1. 時間：113年03月01日(五)/，08時30分至12時30分

2. 地點：臺南市政府衛生局東興辦公室5樓大禮堂(臺南市新營區東興路163號)

三、參加對象：本市37區衛生所防疫人員或新進人員(1-2名)，預計參加人數約90名。

時間	課程內容	主持人/講師
08:30-09:30	簽到與前測	臺南市政府衛生局
09:30-09:40	長官致詞	臺南市政府衛生局 長官
09:40-10:30	腸病毒臨床表現及照護重點	臺中榮總兒童醫學部 兒童感染科主任 陳伯彥
10:30-11:20	腸病毒感染併發重症、急性無力肢體麻痺臨床診斷與處置	臺中榮總兒童醫學部 兒童感染科主任 陳伯彥
11:20-12:10	嬰幼兒常見腸道傳染病防治	臺中榮總兒童醫學部 兒童感染科主任 陳伯彥
12:10-12:20	機構/校園常見傳染病 群聚事件防治	臺南市政府衛生局 技士 陳韻文
12:20-12:30	後測與簽退	臺南市政府衛生局



1Y8M 男童感冒就醫病程

最近鄰居小孩 感染手足口病

10/10~ 10/15 10/16 10/17 10/18

↑ 感冒就醫

↑ 發燒, 臀部紅疹, 食慾差至診所求診

↑ 仍然發燒及食慾差→ 診所告知為腸病毒感染



↑ 傍晚: 手腳漲掌出現小紅疹及水泡
入夜後: 兩腳無力及步履不穩

↑ 清晨2:00 嘔吐臉色倡白, 意識
混亂不清→ 急送加護病房
插管使用呼吸器
生命徵: 血壓=115/78 mmHg,
心跳=170/分, 呼吸=46/分

病毒啊！我們到底作錯了甚麼？



病毒啊！我們到底作錯了甚麼？

中央衛生單位

87 年 4 月	根據各地定點醫師的通報，皰疹性咽峽炎及手足口病逐漸增加。
5 月 1-11 日	疫情更為厲害，其侵襲對象大都是 1、2 歲的幼兒。
5 月 12 日	北部、中部出現死亡個案。
5 月 13 日	達近 2000 個報告病例。
5 月 27 日	達近 7 千個報告病例，長庚、成大等醫院相繼分離出腸病毒 71 型。
5 月 29 日	衛生署 <u>預防醫學研究所</u> 綜合國內外疫情研判，腸病毒 71 型為導致此波流行的主因。
5 月 30 日	衛生署邀集多位小兒科感染專家研商，衛生署在專家指導下，正式對外公布預防腸病毒感染方法，必要時，不排除讓幼稚園，托兒所等暫時停課。
5 月 31 日	因腸病毒 71 型死亡個案已近 20 人，衛生署副署長陳瑩霖邀集 <u>防疫處預防醫學研究所</u> 人員成立危機小組，每天交換疫情報導，研討腸病毒之流行動向，並定期向媒體宣布訊息。衛生署長詹啓賢並呼籲，新生兒如有必要使用免疫球蛋白，健保都將給付。
6 月 1 日	衛生署 <u>防疫處長王立信</u> 宣布，即日起任何臨床醫師發現特殊狀況，均可直接向防疫處報備，採取必要措施，建立完整之通報系統，其範圍包括非法定傳染病。



Public Panics !!

Is my kid safe ??

What is Enterovirus ??

WHAT
our government
done for us ??

停課？不停課？

飛沫傳染，幼兒在一起玩耍，緊密接觸，感染的機會相當大，看起來停課是一個預防傳播的好方法。其次，根據這次的疫情，這一型的腸病毒和小兒麻痺最大的不同是感染而發病的比例不低，當然大部份是輕型的手口足病，但至少有症狀者判定此學校是否爆發流行是很容易的。這些特色似乎傾向於支持現在托兒所、幼稚園應停課。

但是，傳染病的控制還要注意傳染期。腸病毒這一類的病毒，如果以小兒麻痺為例，個人受到感染後很快，在還沒有發病前幾天就有感染力可以傳給別人了，（小兒麻痺是感染後三十六小時在喉嚨，七十二小時在糞便即出現），而在糞便可存在三至六星期才消失。面對這樣的特性，要在發現個案後早期隔離患者意義似乎不大。「人類傳染性疾病控制」一書對小兒麻痺這類疾病也不建議如此做。其實，即使是完全由糞口傳染，且為共同感染源

腸病毒傳染途徑仍是謎！ 面對不明敵人

季瑋珠／台大流行病學研究所預防醫學組副教授

這次腸病毒七十一型爆發流行，奪走三十餘條幼兒的性命，頓時成為社會上關心的焦點。伴隨而來的問題上，最令父母關切的，除了感

處比壞處多，則停課；反之，則不停課。的壞處大家都已十分清楚，就是造成許多家庭的不便。可能父母一方必須讓孩子在學校上課，或者請臨時保姆，造成經濟上、生活習慣上的損失。停課的好處呢？自然是希望能夠減少傳染途徑，避免孩子感染。

僅在於它並不熟悉，它並未被列入國際上能夠傳染的疾病。它（美國疾病控制中心）是未被列入國際上能夠傳染的疾病。馬來西亞的流行病特性，首

School is a dangerous place !! Should we keep our children home ??

病毒啊！我們到底作錯了甚麼？

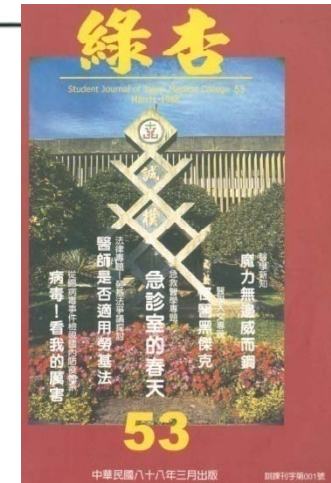


病毒 看我的厲害

腸病毒事件總檢討

病毒啊~

我們到底做錯了什麼？



從腸病毒事件檢視國內防疫體系
病毒！看我的厲害

去年的腸病毒事件，再度使人注意到國內的防疫系統。到底腸病毒有什麼厲害之處？而問題是出在哪裡？政府官員、臨床醫師、媒體，甚至是民眾，到底誰有責任？而經過此事件之後，國內的防疫系統有什麼改變？我們訪問了專家學者，希望能給您滿意的解答。





病毒啊！我們到底作錯了甚麼？

~中央衛生單位

- 早期即預警，衛生署不理會
- 嚴謹態度，延遲疫情發佈
- 防疫組織協調不良，猶如三頭馬車
- 國寶級實驗室不獲醫界肯定
- 通報系統不夠周延
- 民眾祈求政府持「人溺己溺」之心

~醫院

~媒體



1998臺灣腸病毒手足口病/ 皰疹性咽峽炎大流行

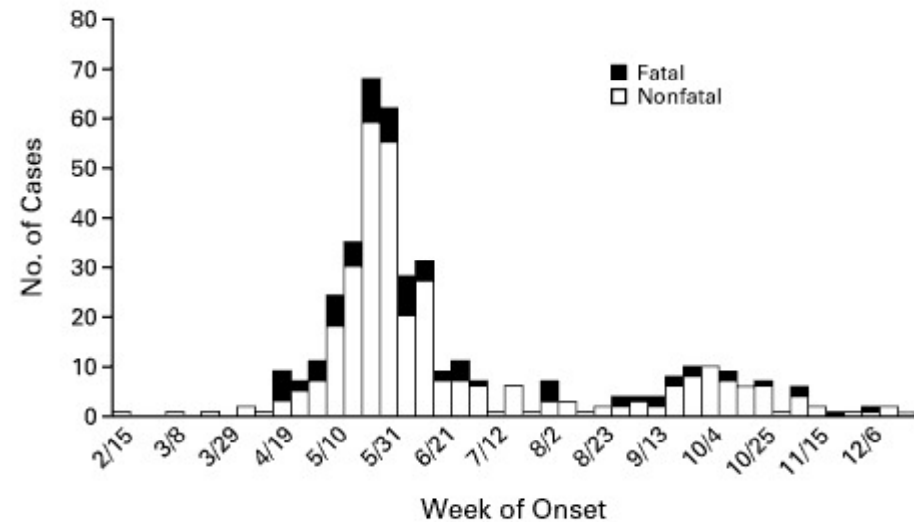
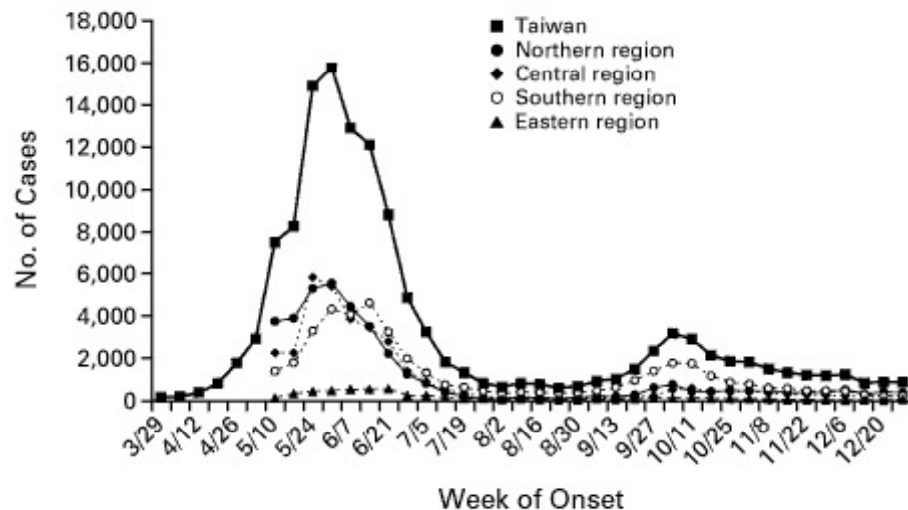
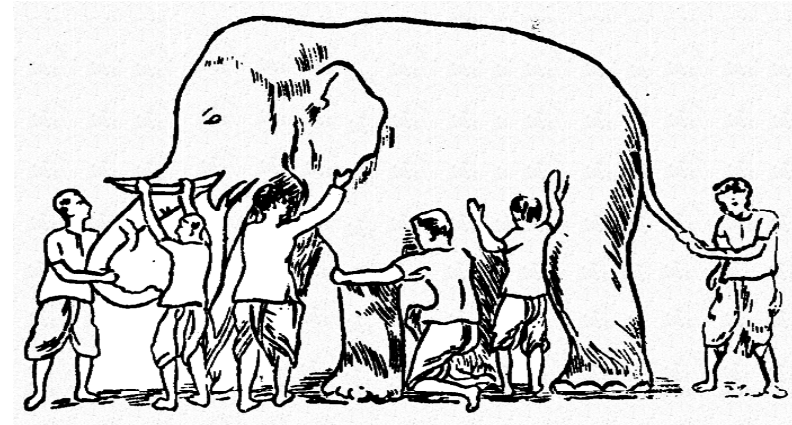
An epidemic of EV 71 Infection in Taiwan

~1998年 3 ~ 12月

~定點監測醫師通報 **129,106** 位
手足口症/ 皰疹性咽峽炎病例

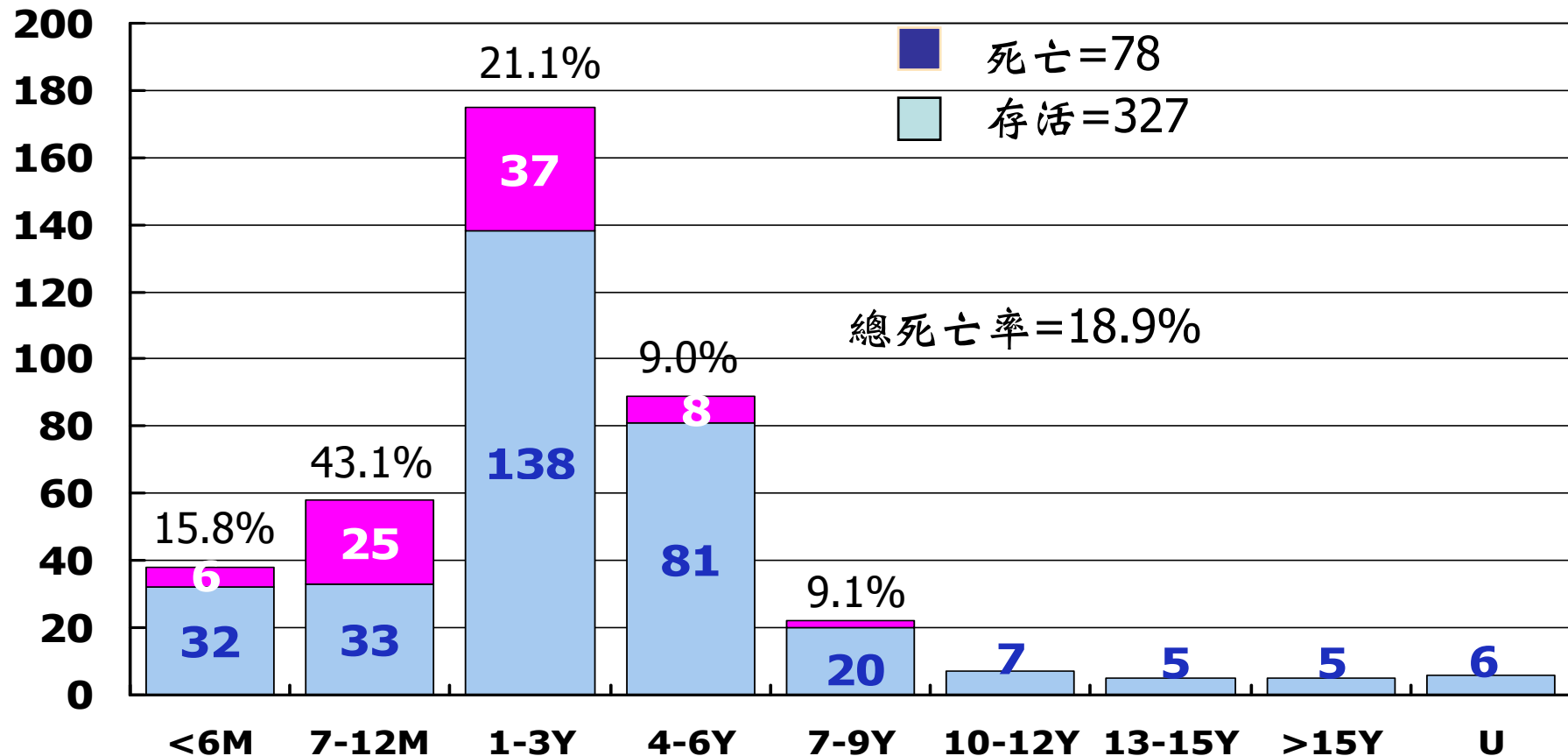
~重症病例 **405** 人 (大多 ≤ 5 歲)

~死亡幼童 **78** 人





1998臺灣手足口病重症病童年齡分佈



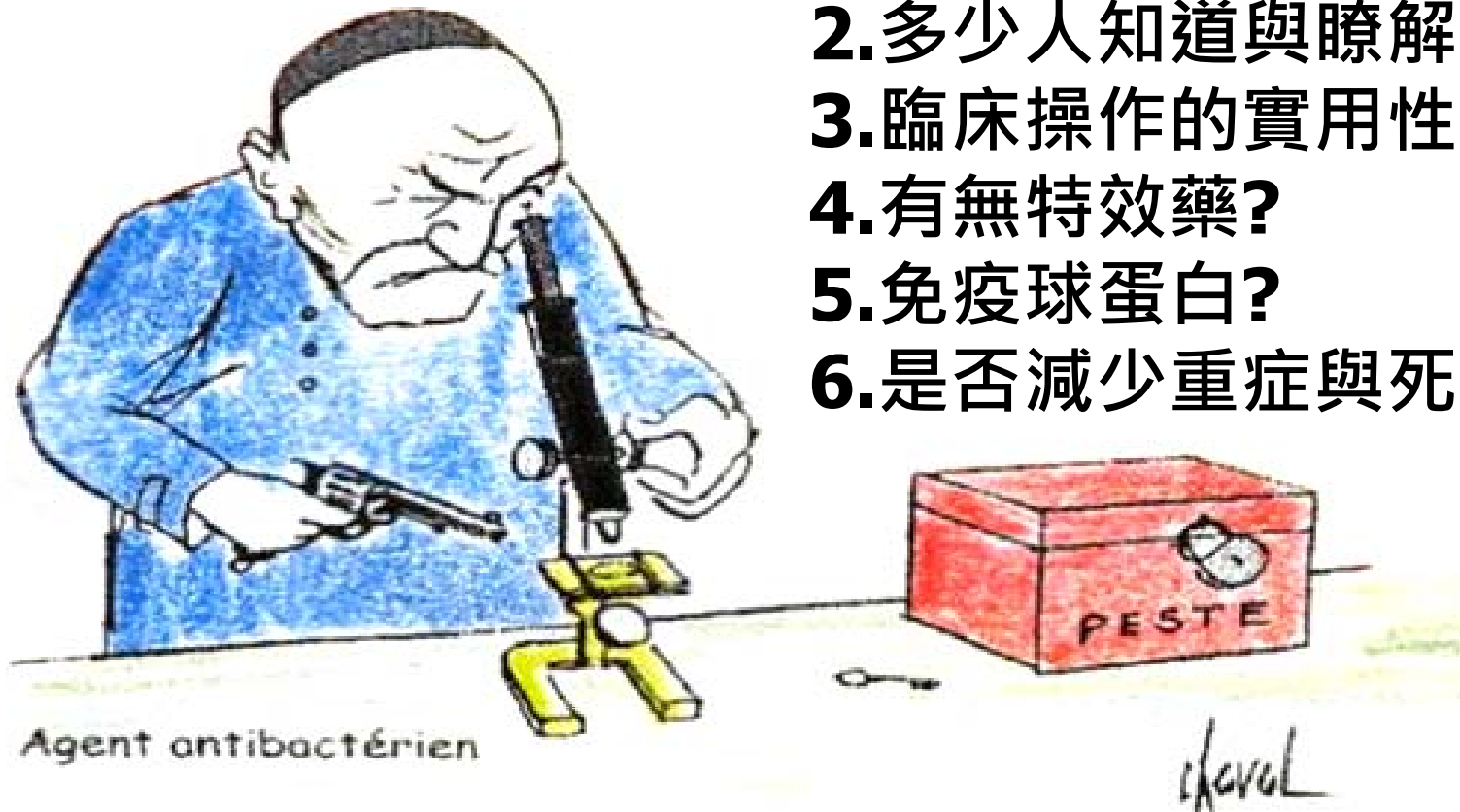
平均年齡為2.1歲(3天至53歲)



疾管署腸病毒重症臨床處理綱要

臨床用途

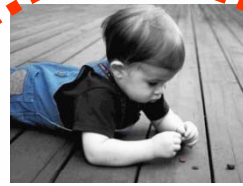
- 1.知道的醫師有多少?
- 2.多少人知道與瞭解?
- 3.臨床操作的實用性?
- 4.有無特效藥?
- 5.免疫球蛋白?
- 6.是否減少重症與死亡率?





腸病毒危險因子分析~2

先天性感染 早產兒 新生兒 嬰兒 嬰幼兒 幼兒 兒童



1~6月

6~24月

2~3歲

>3歲

免疫力

接觸風險

染病風險

重症風險



Blister-like sores

Hand, Foot, and Mouth Disease

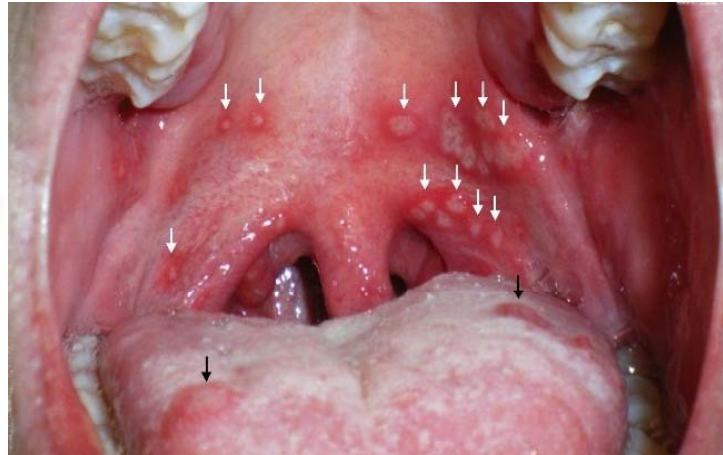


Figure – White, curd-like, discrete plaques are evident on the tongue and palate of this otherwise healthy 3-month-old girl. No diaper rash was noted.



Blisters and Ulcers



consult
doctor!





腸病毒病童現病史

一般性症狀與徵候：

- 發燒
- 活力狀態
- 流涎
- 喉嚨紅腫發炎
- 牙齦紅腫發炎
- 口腔潰瘍：位置
- 皮疹：是否有水泡，特別注意手、腳與臀部其它皮膚狀態
- 胃腸症狀

神經症狀與徵候：

- 煩躁不安
- 清醒時有無故驚嚇
- 頭痛、嘔吐、頸部僵硬與疼痛、複視
- 睡眠狀態：嗜睡、睡眠中斷、無法入睡
- 意識狀態：說話不清、視聽幻覺、胡亂說話
- 肢體運動異常：肌肉張力減低或增強、步態不穩、肢體麻痺、運動失調、變換體位會有驚惶失措狀抽搐，肌抽躍 (**Myoclonic jerks**)



腸病毒感染理學檢查要點

生命徵象

- ~脈搏(心跳)
- ~呼吸規律與速度
- ~血壓
- ~體溫,唇色及膚色

神經檢查

- ~手腳冰冷冒冷汗
- ~腦神經第**6,7,9,10,11,12**對腦神經包括瞳孔大小,對光反應
- ~小腦癱候檢查
- ~眼底檢查

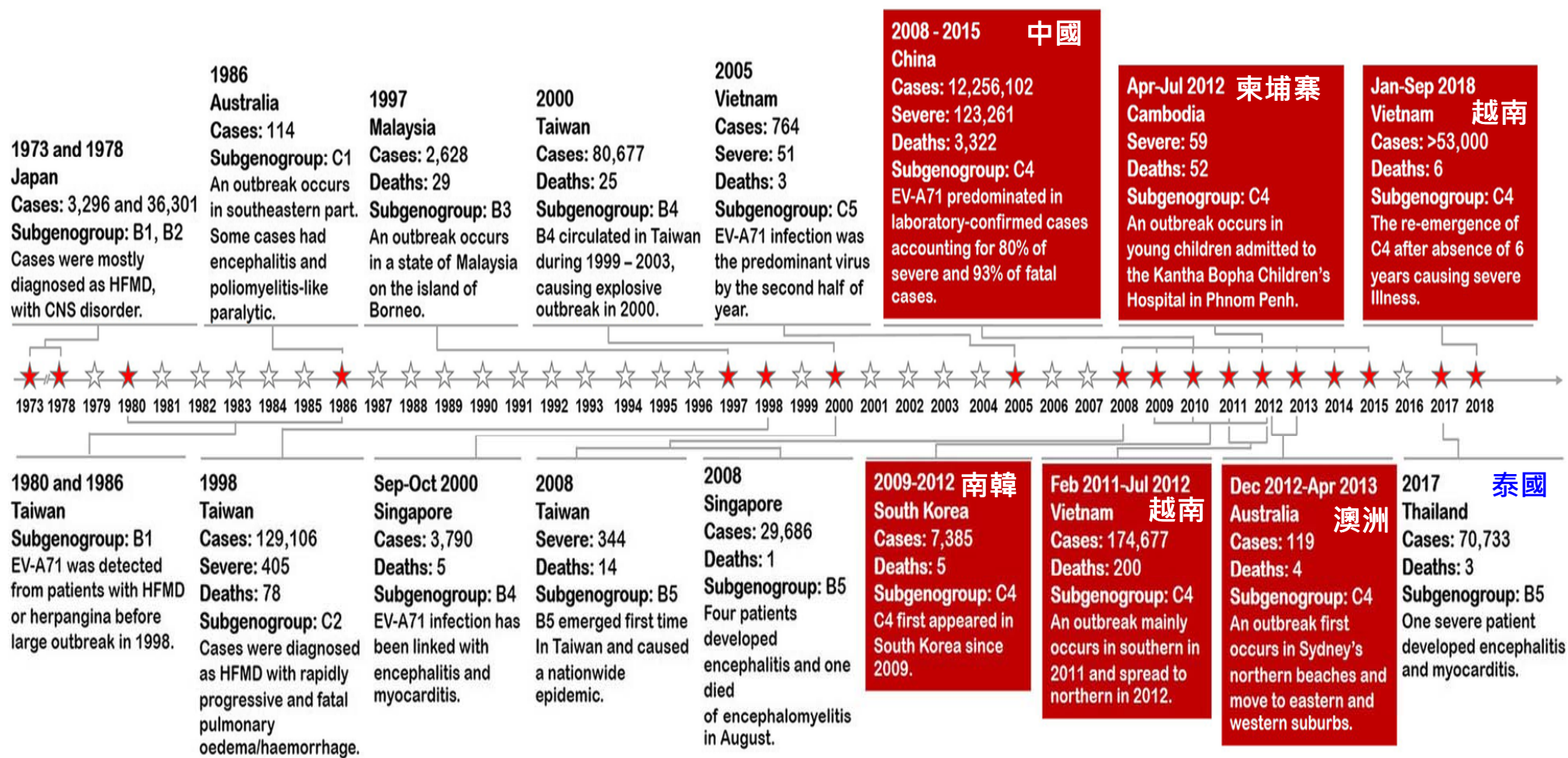
理學檢查(2003)

- ~脈搏測量
- ~血壓測量
- ~眼底檢查
- ~詳細神經學檢查
- ~意識狀態檢查
- ~肝臟是否腫大



EV71亞太地區群聚與分子流行病學

The History of Enterovirus A71 Outbreaks and Molecular Epidemiology in the Asia-Pacific Region

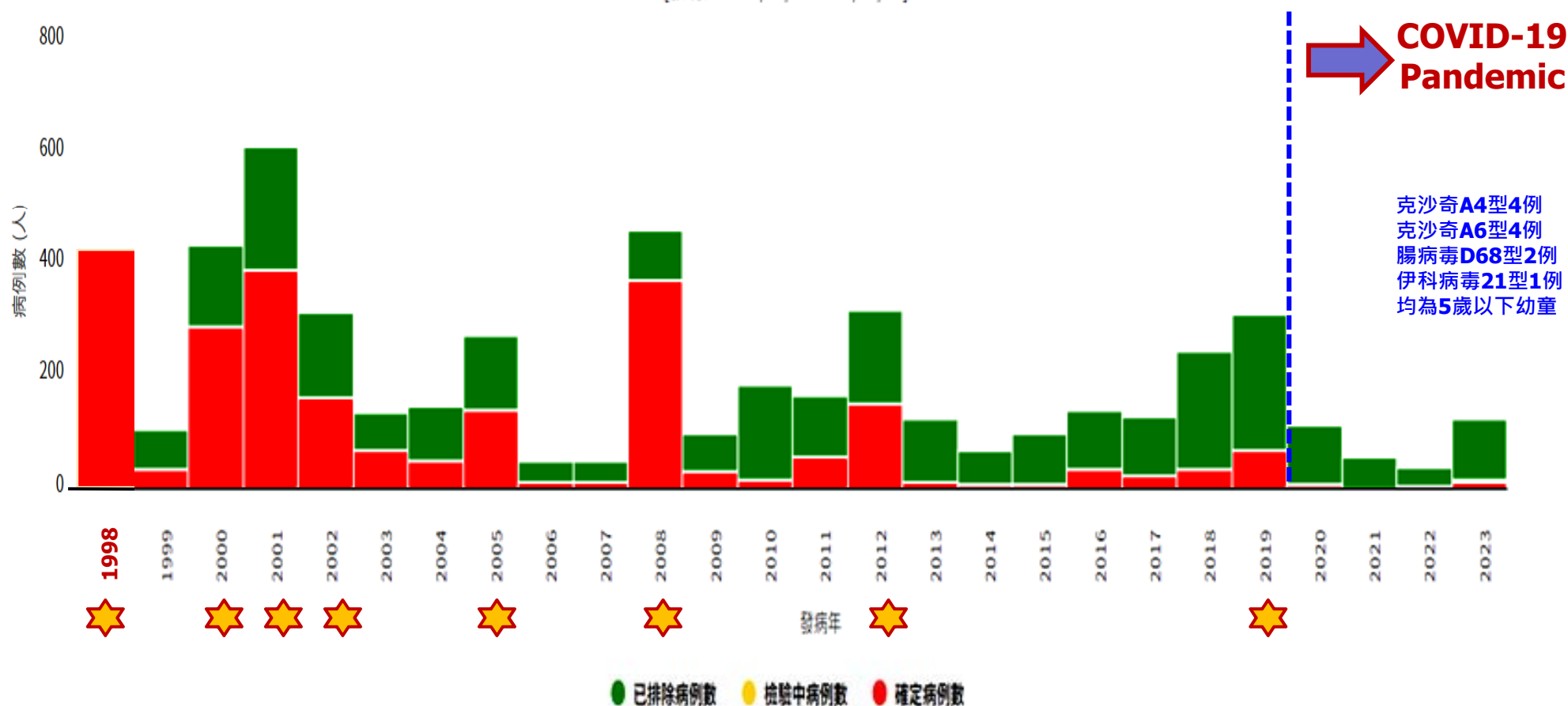




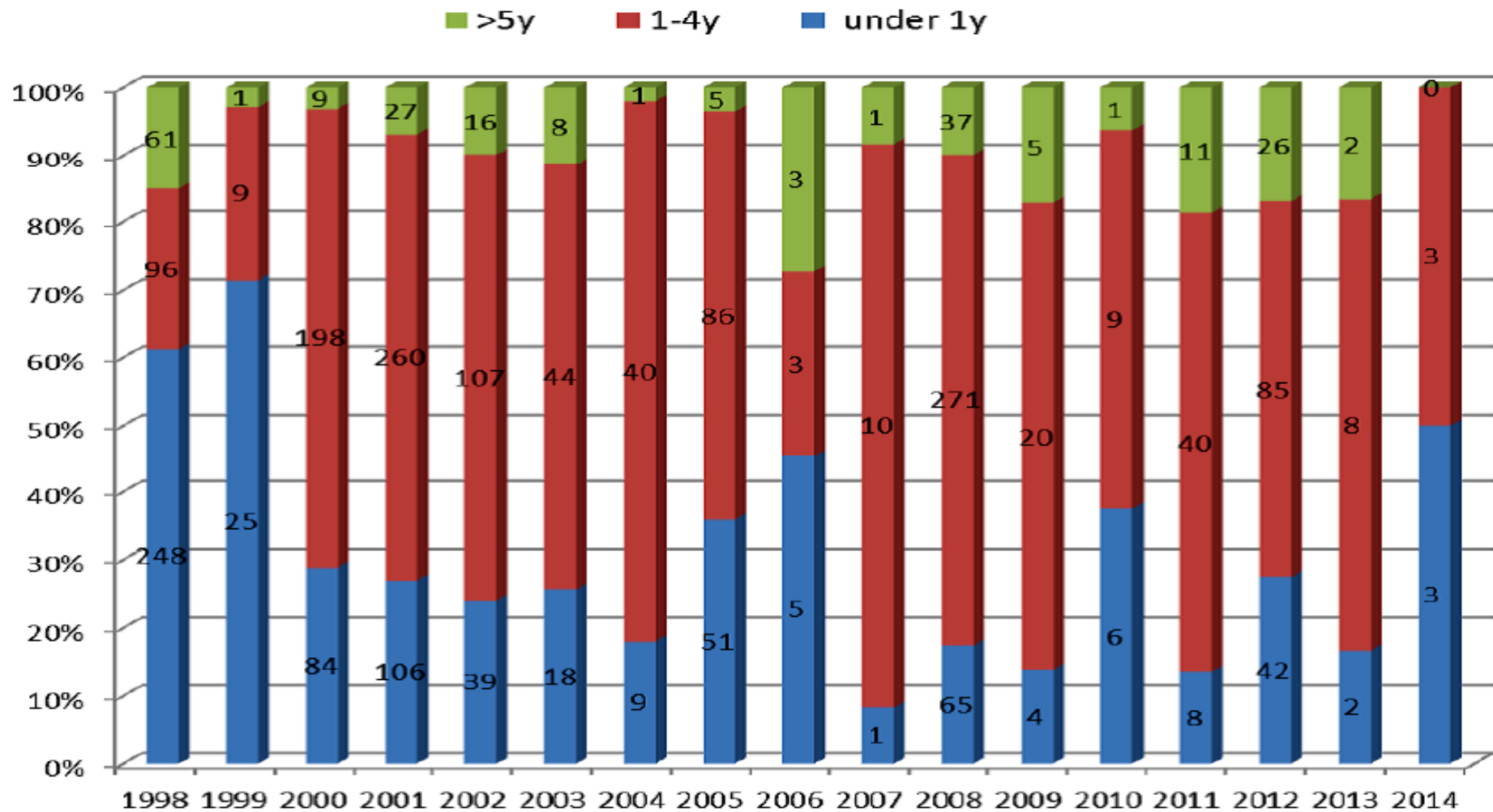
台灣腸病毒重症病例通報與確診病例統計

死亡/確診

全國 腸病毒感染併發重症 本土病例及境外移入病例 趨勢圖 (1999年-2023年)
[發病日 1999/01/01-2023/12/30]



1998至2014年 腸病毒感染併發重症病例年齡分布圖





腸病毒病例討論





手足口症(腸病毒)感染病童

2.5 y/o girl with normal development & no underlying disease

7/19

7/20

7/21

7/22

↑ 發燒,肢端紅疹,口腔潰瘍
診所診斷:手口足症

↑ OPD follow-up with fair condition

↑ 23:00 sudden left arm flaccid
PER: stable vital sign



↑ Brain CT: negative finding

↑ 8:40 Sudden shock
Admitted to PICU

Vedio to be shown



2000.7 手口足症案例

二歲四個月的小女孩。典型手口足症後的隔二天夜晚,夜晚,突然左臂無力,於深夜被送到本院。小孩當時活力良好,生命跡象穩定,作腦部電腦斷層檢查,無特殊發現。清晨突然表現呻吟聲、意識模糊、臉色蒼白,緊急送入小兒加護病房處理。心跳**203/分**,血壓**108/64**,呼吸淺快不規則。瞳孔大小**2mm** 光反射良好;插管及呼吸器維持通氣呼吸功能。

心臟超音波:左心室稍大,心肌收縮無力,心臟輸出分率僅**27%**。

胸部X-ray。給予**IVIG**及**Dobutrex** 以增強心肌收縮及限水並給予毛地黃以減緩心跳速率。

WBC=8000, Hgb=13.1, Plat:260K, N/L=75/20, Na=137, K=4.4, Ca=9.1, Cr=0.3, AST=36, ALT=26; 血糖=199, CRP:<0.8, CK=47, CKMB=12。

CSF: WBC =12 (N/L:2/8) 腦壓=170mmH2O, 蛋白質=36, 糖=47



CHEST-X RAY

AM 11:00

血中氣體分析:

PaO₂:194

PaCO₂:25.3

HCO₃:18.1

PH:7.457

SaO₂:99.8%

心臟功能:

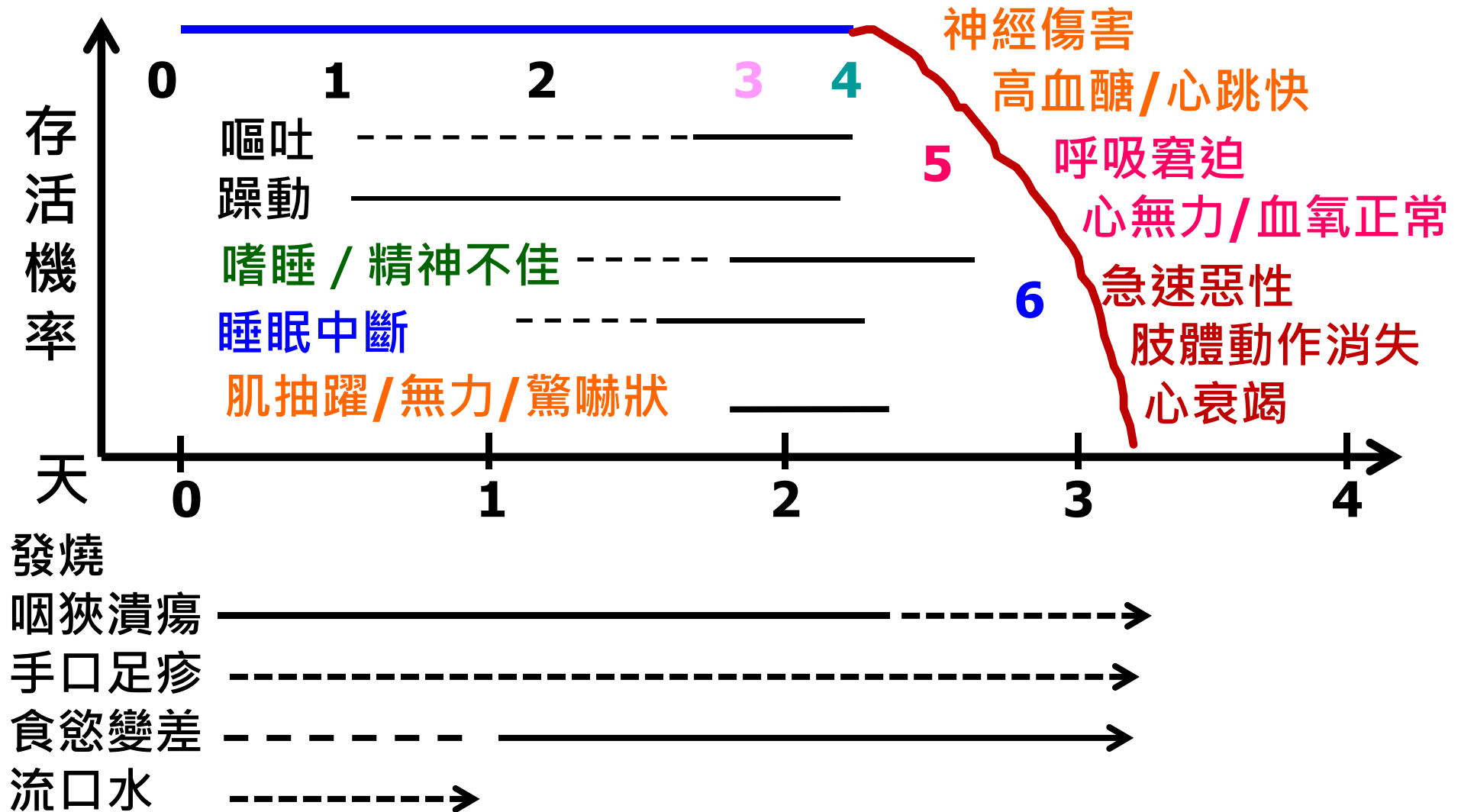
EF:27%

FS:12.5%



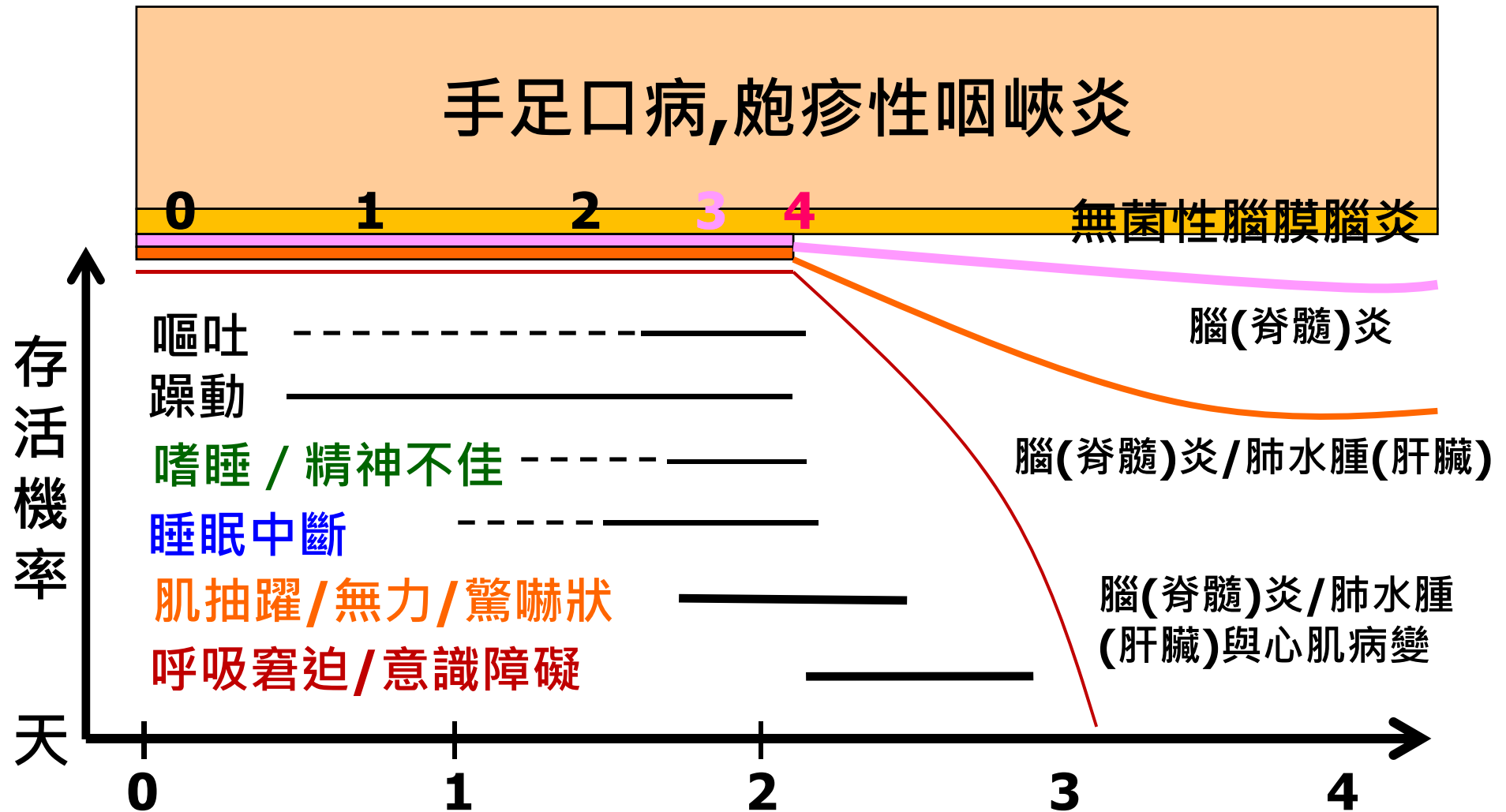


腸病毒EV71重症病患死亡過程



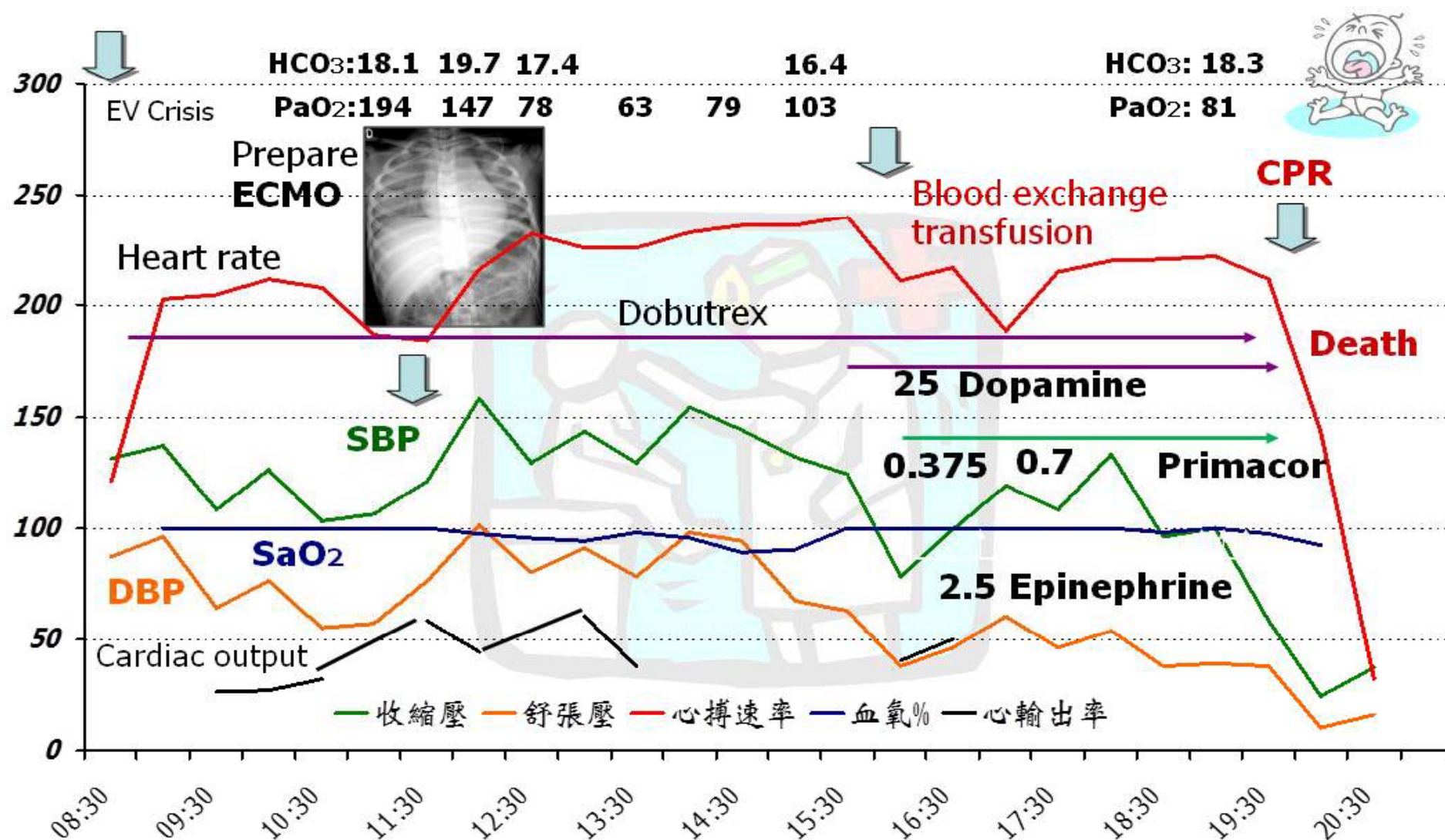


腸病毒EV71感染病患病程



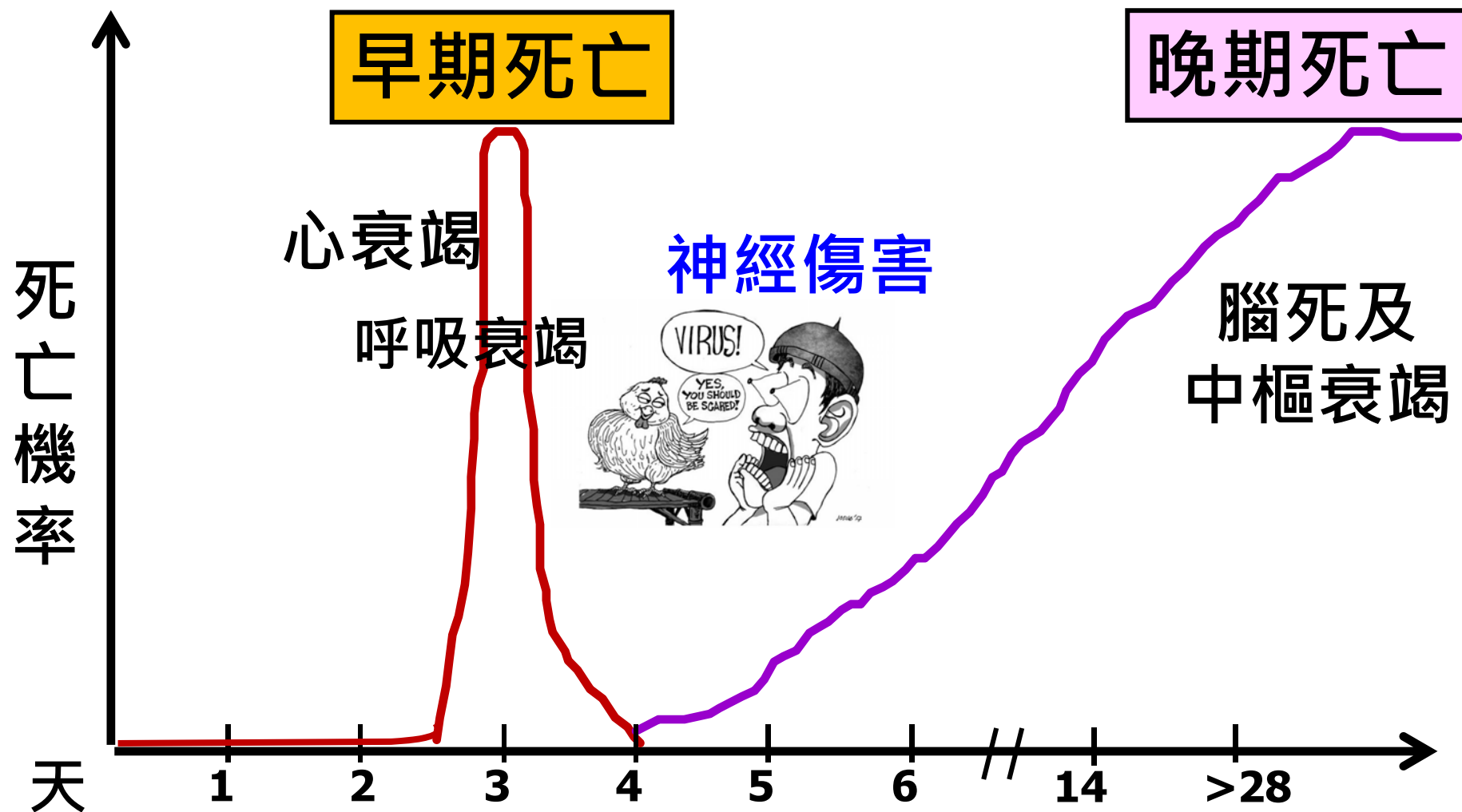


手足口症(腸病毒EV71)感染病童重症病程





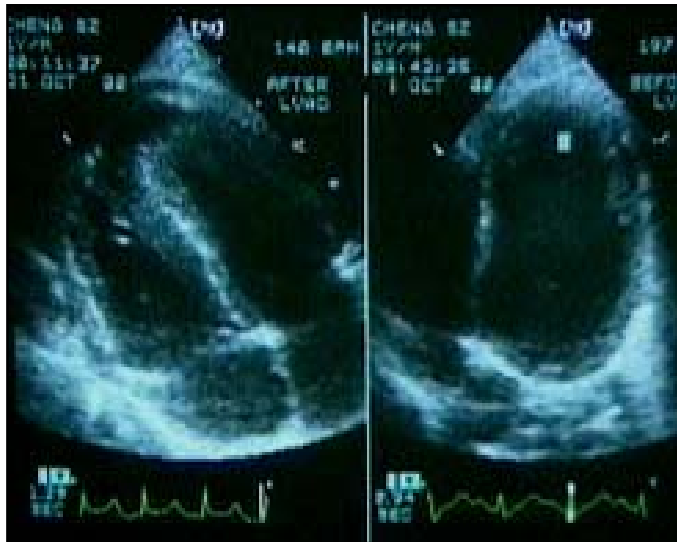
1998 腸病毒EV71病患死亡時程





EV71 CASE 2 on 2000

LV View



M mode



LVAD
左心室人工輔助器



Cardiac echography: Segmental akinesia



腸病毒EV71重症結論

1. 腸病毒71型腦脊髓炎患者快速死亡的關鍵原因是左心衰竭。
2. 此種左心衰竭不是一般的心肌炎所引起的
3. 此種左心衰竭無法從胸部X光查知，必須連續或多次做心臟超音波才可發現。
4. 此種左心衰竭用傳統的藥物治療通常無效，並且這種嚴重的左心衰竭所引起的腦部缺血，使得病人即使存活，也將發生嚴重的腦部殘障。



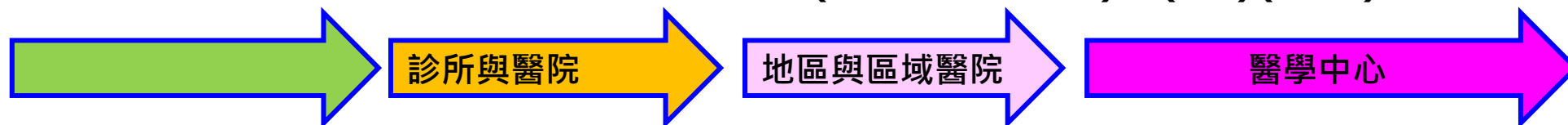
腸病毒防治策略

1. 疾病預防衛教
2. 疫情監測與宣導
3. 疾病衛教與照護
4. 警訊與就醫

1. 疾病診斷(腸病毒?)
2. 疫情宣導
3. 腸病毒危險衛教與照護
4. 轉診(時機與責任醫院)

1. 疾病診斷(腸病毒?)
2. 疫情宣導
3. 腸病毒危險衛教與照護
4. 腸病毒病童基本照護與重症監測 (Stage I~II)
5. 轉診(時機與重症責任醫院)

1. 疾病診斷(腸病毒?)
2. 腸病毒危險衛教與照護
3. 腸病毒病童基本照護與重症監測 (Stage II~III)
4. 腸病毒重症病童的處理 (團隊) (ECMO)





腸病毒臨床診治及照護注意事項

壹、概論

貳、臨床表現

參、轉診時機

肆、臨床檢查

伍、分期與處置

陸、參考文獻

附件一、腸病毒感染嚴重患者靜脈注射免疫球蛋白之適應症

附件二、依年齡別之兒童心跳參考值

附件三、依年齡別之兒童正常血壓參考值

附件四、中英名詞對照表

附件五、腸病毒感染之皮疹與相關照片



2011世界衛生組織 手足口症(腸病毒)臨床處置與公共衛生應對

A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth Disease (HFMD)

World Health Organization 2011



手足口症(腸病毒)臨床處置重點

Diagnostic & management pitfalls HFMD/Herpangina



2011

- Failure to make a **diagnosis** of HFMD/Herpangina (**診斷?**)
- Failure to recognize **warning signs** of CNS involvement (**神經侵犯徵象?**)
- Failure to detect signs of **autonomic nervous system dysregulation** (**交感神經失調症狀**)
- Failure to closely **monitor HR and BP** in children with CNS involvement (**心跳與血壓監測與判讀的重要性**)
- **Over reliance on laboratory results and imaging tests** instead of clinical judgment to assess and manage patients (e.g. Chest X-ray for pulmonary oedema) (**過度檢驗又不當判讀**)
- Use of **rapid fluid boluses** when resuscitating children with cardiac dysfunction (**危險期不當輸液**)
- **Inappropriate use of IVIG** in children with aseptic meningitis (**免疫球蛋白濫用**)



腸病毒臨床診治及照護注意事項

- 一、**腸病毒71型重症病程變化迅速**，對於診斷為腸病毒感染之住院個案，無論為手足口病或疱疹性咽峽炎，均應密切監測其生命徵象 (vital sign)，如血壓、心搏、呼吸次數等，並注意WBC及Glucose 等檢驗數據之異常變化，以把握病程迅速變化之4至6小時治療黃金時機，及時救治。
- 二、**應審慎使用輸液**，並依病程進展，選用正確藥物。各期病程處置建議可參考本署公布之「**腸病毒71型感染併發重症臨床處置建議**」(本署全球資訊網：<http://www.cdc.gov.tw>，點選「腸病毒」 - 「治療照護」，即可查詢下載)。
- 三、建議各大醫院，在資源足夠下，於腸病毒流行期間，召集院內之兒科、(小兒)感染、(小兒)心臟、(小兒)神經及(小兒)重症等專科醫師，**成立腸病毒醫療團隊**，針對疑似重症個案進行會診與評估。
- 四、對於急診之腸病毒病人，請持續監控是否出現腸病毒重症前兆病徵，必要時照會有經驗之兒科醫師，而**醫院內部也應加強相關教育訓練及經驗傳承**，以提升醫護品質，有效降低死亡及後遺症的發生。



★ 腸病毒防治策略

1. 疾病診斷(腸病毒?)
2. 疫情宣導
3. 腸病毒危險衛教與照護
4. 轉診(時機與責任醫院)

診所與醫院



1. 疾病診斷(腸病毒?)
2. 疫情宣導
3. 腸病毒危險衛教與照護
4. 腸病毒病童基本照護與重症監測 (Stage I~II)
5. 轉診(時機與重症責任醫院)

地區與區域醫院

1. 疾病診斷(腸病毒?)
2. 腸病毒危險衛教與照護
3. 腸病毒病童基本照護與重症監測 (Stage II~III)
4. 腸病毒重症病童的處理(團隊) (ECMO)

醫學中心

肌抽躍頻繁 / 食慾差 / 變安靜

1. 心跳快 / 心跳加速 (>140/min.)
2. TPR/BP
3. 理學檢查與神經學檢查: 無力無表情四肢冰冷.....
4. No Over-the counter 檢驗
5. 通知責任醫師 / 轉送 / 法傳通報
6. 適當藥物 / IVIG

1. 疼痛控制: Acetaminophen
2. 適當水分, I/O
3. 生命癥: TPR/BP Q4H
4. EKG, 肌抽躍
5. 不須過度檢驗, 病毒檢驗
6. 不須過度用藥

肌抽躍頻繁 / 食慾差 / 太安靜

1. 心跳持續加速, TPR/BP
2. 神經學評估: 顏面神經.....
3. 檢驗評估:
4. 適當藥物
5. 兒童心臟科醫師 / ECMO



3.1歲女童手口屁病發燒2天

日期	時間	體溫	脈搏	呼吸	血壓	血糖值	排便	SPO2
101/05/27	07:15	14Kg					X	
101/05/27	17:30	36.9	120	24	119/81			
101/05/27	22:00						X	
101/05/27	22:44	36.6	109	26	117/78			
101/05/28	03:20	38.6	144	36				
101/05/28	05:00	37.1	92	25				
101/05/28	08:00	38.2	108	28				
101/05/28	08:22	37.8	121	40	128/88			
101/05/28	11:50	39.1	148	44	126/87			
101/05/28	14:55						X	
101/05/28	15:18	38.1	104	30	125/82			
101/05/28	15:34	38.6						
101/05/28	19:00	38.6	117	34	146/93			
101/05/28	21:30	37.0	145	24	136/108			
101/05/28	22:05	35.7	153	50	118/83			X

父：剛剛睡著時有嚇到二次
案父主訴病童睡著時有肌跳躍情形、探視時已無肌跳躍情形

I：予使用心電圖監測
E：HR:124-130下/分

睡覺時共肌跳躍6次、
探視時未發現肌跳躍

I：通知甘 X X 醫師，
已探釋病童、與父親解釋
E：家屬可明白醫師解釋



3.1歲女童手口屁病發燒2天

日期	時間	體溫	脈搏	呼吸	血壓	血糖值	排便	SPO2	
101/05/27	07:15						X		父：剛剛睡著時有嚇到二次 案父主訴病童睡著時有肌跳躍情形、探視時已無肌跳躍情形 I：予使用心電圖監測 E：HR:124-130下/分
101/05/27	17:30	36.9	120	24	119/81				
101/05/27	22:00						X		
101/05/27	22:44	36.6	109	26	117/78				
101/05/28	03:20	38.6	144	36					睡覺時共肌跳躍6次、 探視時未發現肌跳躍 I：通知甘XX醫師， 已探釋病童、與父親解釋 E：家屬可明白醫師解釋
101/05/28	05:00	37.1	92	25					
101/05/28	08:00	38.2	108	28					
101/05/28	08:22	37.8	121	40	128/88				
101/05/28	11:50	39.1	148	44	126/87				神經症狀： Upward gaze 肌抽躍
101/05/28	14:55						X		
101/05/28	15:18	38.1	104	30	125/82				
101/05/28	15:34	38.6							
101/05/28	19:00	38.6	117	34	146/93				病童一直盜汗、嗜睡、叫其反應慢、有時對答、有時無回答 嘔吐一次、量多、唇色發紫。 血氧值約89~92%， 血糖值:237 mg/dl，鼻導管使用、通知病危、填寫同意書。
101/05/28	21:30	37.0	145	24	136/108				
101/05/28	22:05	35.7	153	50	118/83			X	
101/05/28	22:17						X		
101/05/28	22:59						X		我想吐O：吐出泡沫少許， 唇色蒼白，呼吸淺快，四肢末稍冰涼 I：協助採側臥，依醫囑予以氧氣鼻導管2L/min使用， 予以棉被加蓋，協助放置動脈導管
101/05/28	23:00	37.0	164	35	119/81			X	



3.1歲女童手口屁病發燒2天

日期	時間	體溫	脈搏	呼吸	血壓	血糖值	排便	SPO2	
101/05/27	07:15						X		父：剛剛睡著時有嚇到二次 案父主訴病童睡著時有肌跳躍情形、探視時已無肌跳躍情形 I：予使用心電圖監測 E：HR:124-130下/分
101/05/27	17:30	36.9	120	24	119/81				
101/05/27	22:00						X		
101/05/27	22:44	36.6	109	26	117/78				
101/05/28	03:20	38.6	144	36					睡覺時共肌跳躍6次、 探視時未發現肌跳躍 I：通知甘 XX 醫師， 已探釋病童、與父親解釋 E：家屬可明白醫師解釋
101/05/28	05:00	37.1	92	25					
101/05/28	08:00	38.2	108	28					
101/05/28	08:22	37.8	121	40	128/88				
101/05/28	11:50	39.1	148	44	126/87				神經症狀： Upward gaze 肌抽躍 病童一直盜汗、嗜睡、叫其反應慢、有時對答、有時無回答 嘔吐一次、量多、唇色發紫。 血氧值約89~92%， 血糖值:237 mg/dl，鼻導管使用、通知病危、填寫同意書。
101/05/28	14:55						X		
101/05/28	15:18	38.1	104	30	125/82				
101/05/28	15:34	38.6							
101/05/28	19:00	38.6	117	34	146/93				我想吐O：吐出泡沫少許， 唇色蒼白，呼吸淺快，四肢末稍冰涼 I：協助採側臥，依醫囑予以氧氣鼻導管2L/min使用，予以棉被加蓋，協助放置動脈導管
101/05/28	21:30	37.0	145	24	136/108				
101/05/28	22:05	35.7	153	50	118/83			X	
101/05/28	22:17	A-line, CVP, PCV/ CVS/準備 ECMO							
101/05/28	22:59								
101/05/28	23:00	37.0	164	35	119/81			X	





3.1歲女童手口屁病發燒2天

日期	時間	體溫	脈搏	呼吸	血壓	排便	SPO2
101/05/27	07:15					X	
101/05/27	17:30	36.9	120	24	119/81		
101/05/27	22:00					X	
101/05/27	22:44	36.6	109	26	117/78		
101/05/28	03:20	38.6	144	36			
101/05/28	05:00	37.1	92	25			
101/05/28	08:00	38.2	108	28			
101/05/28	08:22	37.8	121	40	128/88		
101/05/28	11:50	39.1	148	44	126/87		
101/05/28	14:55					X	
101/05/28	15:18	38.1	104	30	125/82		
101/05/28	15:34	38.6					
101/05/28	19:00	38.6	117	34	146/93		
ECMO 設備(+) 人員待命	23:00	37.0	164	35	119/81	X	
	23:00	@36.0	@65	@30		@100	@102/56
	23:00				@X		
	00:00	37.0	164	35	119/81	100	
	00:01		156	22		100	93/60
	00:01						
	01:00		190	32	132/76	100	
	02:00	38.0	207	47	140/89	100	
	03:00	38.3	207	47		100	136/83
	04:00	37.6	211	40		99	125/83
	05:00	38.5	207	45		97	131/84
	06:00		205	49		97	115/67
	101/05/29 07:00	36.6	207	43		100	117/63
	101/05/29 08:00		226	25		X	82/48
	101/05/29 09:00		194	25		99	85/60
	101/05/29 10:00	37.0	205	25		X	110/85
	101/05/29 11:00	35.4	191	25		97	79/67





3.1歲女童手口屁病發燒2天

日期	時間	體溫	脈搏	呼吸	血壓	排便	SPO2
101/05/27	07:15					X	
101/05/27	17:30	36.9	120	24	119/81		
101/05/27	22:00					X	
101/05/27	22:44	36.6	109	26	117/78		
101/05/28	03:20	38.6	144	36			
101/05/28	05:00	37.1	92	25			
101/05/28	08:00	38.2	108	28			
101/05/28	08:22	37.8	121	40	128/88		
101/05/28	11:50	39.1	148	44	126/87		
101/05/28	14:55					X	
101/05/28	15:18	38.1	104	30	125/82		
101/05/28	15:34	38.6					
101/05/28	19:00	38.6	117	34	146/93		
101/05/28	23:00	37.0	164	35	119/81	X	
101/05/28	23:00	@36.0	@65	@30		@100	@102/56
101/05/28	23:00				@X		
101/05/29	00:00	37.0	164	35	119/81	100	
101/05/29	00:01		156	22		100	93/60
101/05/29	00:01				X		
101/05/29	01:00		190	32	132/76	100	
101/05/29	02:00	38.0	207	47	140/89	100	
101/05/29	03:00	38.3	207	47		100	136/83
101/05/29	04:00	37.6	211	40		99	125/83
101/05/29	05:00	38.5	207	45		97	131/84
101/05/29	06:00		205	49		97	115/67
101/05/29	07:00	36.6	207	43		100	117/63
101/05/29	08:00		226	25		X	82/48
101/05/29	09:00		194	25		99	85/60
101/05/29	10:00	37.0	205	25		X	110/85
101/05/29	11:00	35.4	191	25		97	79/67



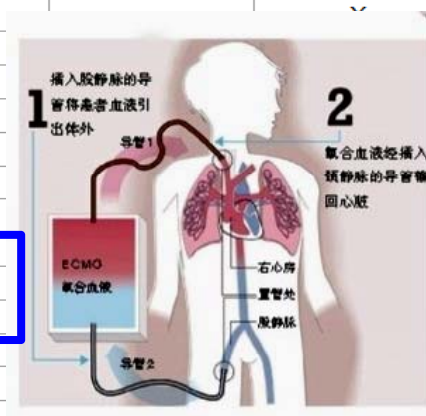
?



3.1歲女童手口屁病發燒2天

日期	時間	體溫	脈搏	呼吸	血壓	排便	SPO2
101/05/27	07:15					X	
101/05/27	17:30	36.9	120	24	119/81		
101/05/27	22:00					X	
101/05/27	22:44	36.6	109	26	117/78		
101/05/28	03:20	38.6	144	36			
101/05/28	05:00	37.1	92	25			
101/05/28	08:00	38.2	108	28			
101/05/28	08:22	37.8	121	40	128/88		
101/05/28	11:50	39.1	148	44	126/87		
101/05/28	14:55					X	
101/05/28	15:18	38.1	104	30	125/82		
101/05/28	15:34	38.6					
101/05/28	19:00	38.6	117	34	146/93		

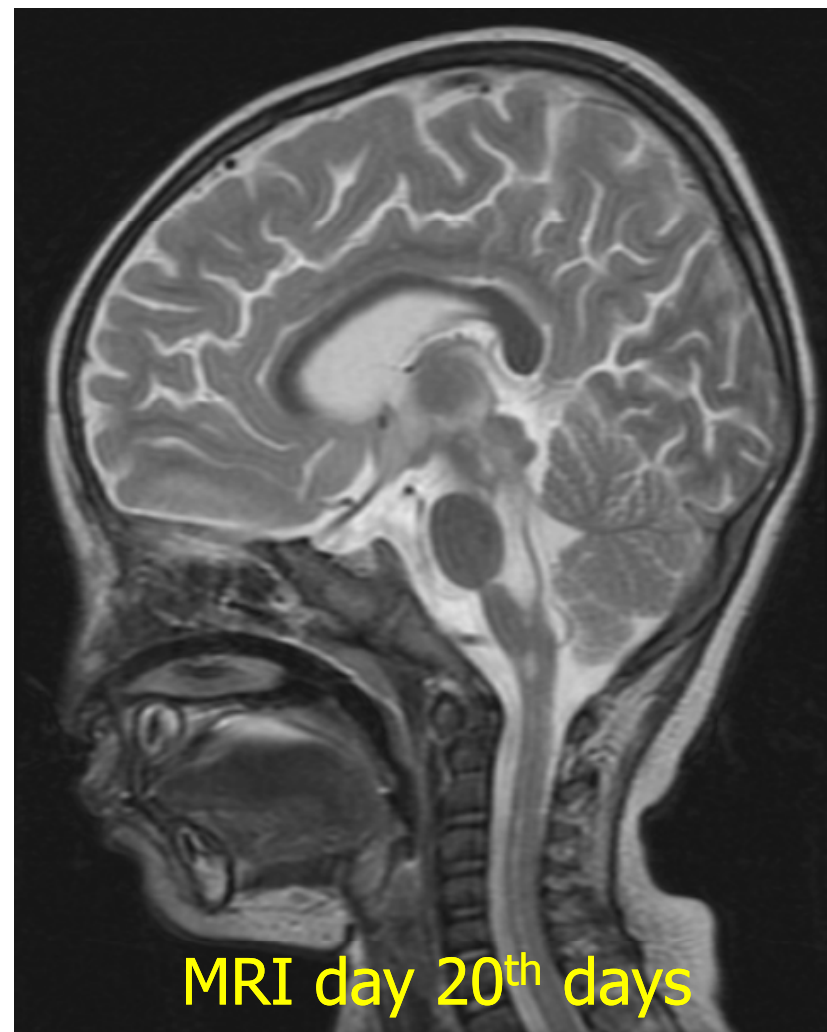
101/05/28	23:00	37.0	164	35	119/81		X	
101/05/28	23:00	@36.0	@65	@30			@100	@102/56
101/05/28	23:00					@X		
101/05/29	00:00	37.0	164	35	119/81		100	
101/05/29	00:01		156	22			100	93/60
101/05/29	00:01							
101/05/29	01:00		190	32			100	
101/05/29	02:00	38.0	207	47			100	
101/05/29	03:00	38.3	207	47			100	136/83
101/05/29	04:00	37.6	211	40			99	125/83
101/05/29	05:00	38.5	207	45			97	131/84
101/05/29	06:00		205	49			97	115/67
ECMO	07:00	36.6	207	43			100	117/63
	08:00		226	25			X	82/48
	09:00		194	25			99	85/60
101/05/29	10:00	37.0	205	25			X	110/85
101/05/29	11:00	35.4	191	25			97	79/67





2.5歲女童手口屁病

CSF & Throat EV71





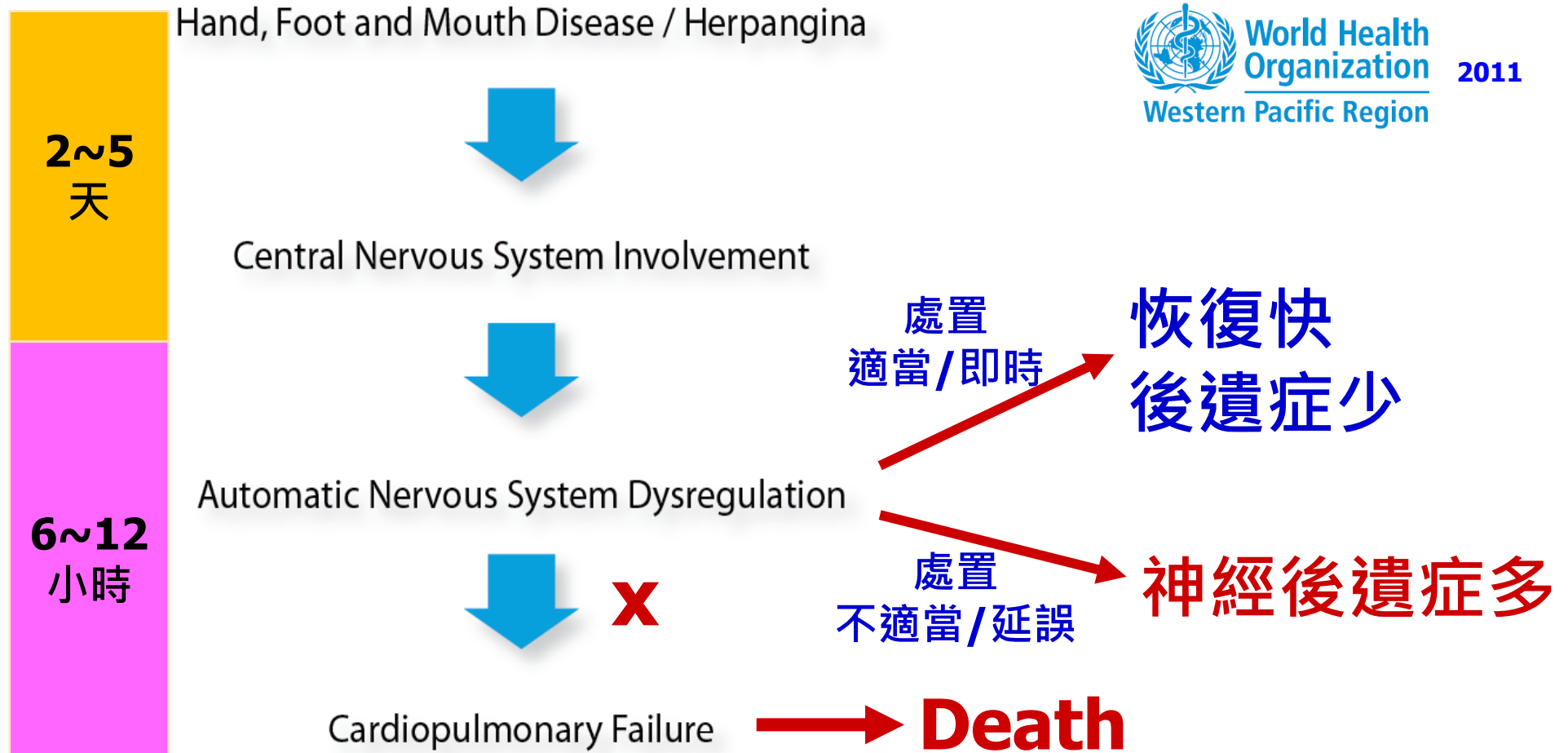
Midbrain Encephalitis





腸病毒71型重症病例病程變化

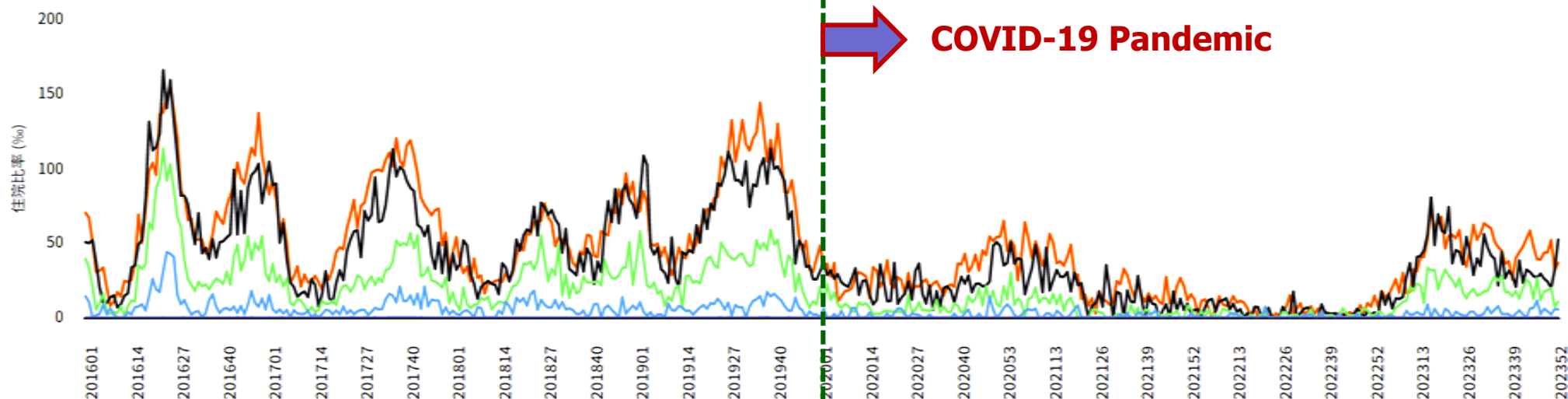
Clinical course of fulminant EV71-associated hand, foot and mouth disease



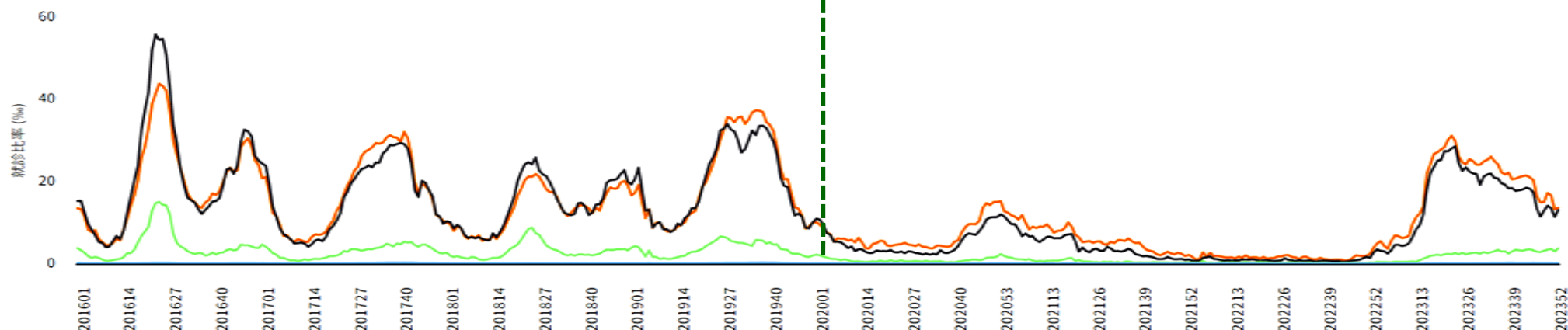


台灣腸病毒急/門診與住院疾病趨勢監視

健保 腸病毒 住院 年齡別 就診比率 (千分比) 趨勢圖 (2016年1週-2024年1週) (全國)



健保 腸病毒 門診 + 急診 年齡別 就診比率 (千分比) 趨勢圖 (2016年1週-2024年1週) (全國)



2016

2017

2018

2019

2020

2021

2022

2023

— 0-2 — 3-4 — 10-14 — 15+



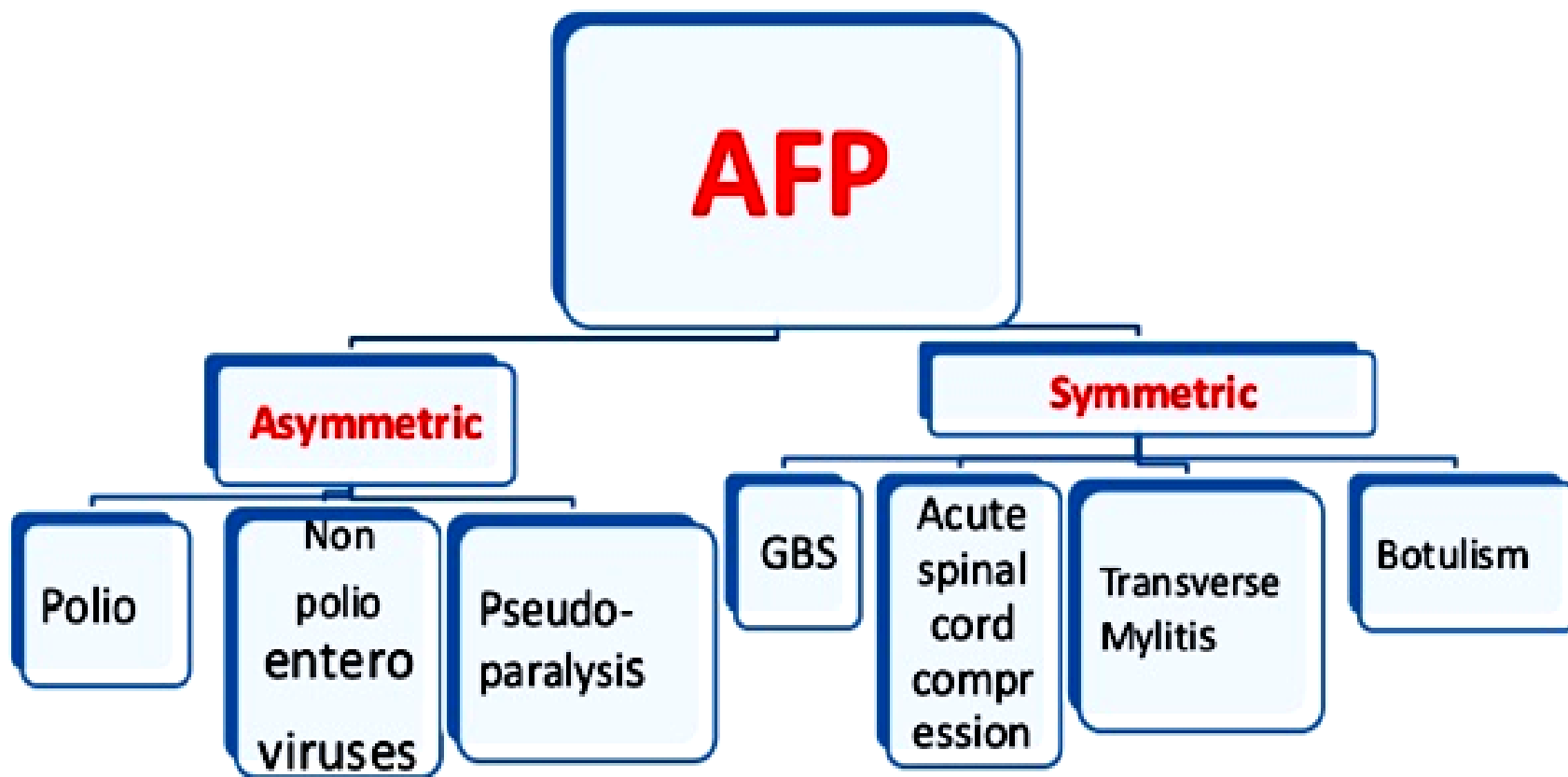
2016年臺灣中部地區幼兒主要照顧者對腸病毒認知及腸病毒預防行為之調查研究

本研究探討中部地區就讀於公私立立案幼兒園之**2-6**足歲幼兒之主要照顧者，對腸病毒認知及預防行為之現況，並以多元逐步回歸分析方法，分析主要照顧者之背景變項及腸病毒認知對腸病毒預防行為之預測作用。以自編「中部地區幼兒主要照顧者對腸病毒認知及腸病毒預防行為之調查問卷」為研究工具，採分層隨機抽樣方式，抽取中部地區就讀於公私立立案幼兒園**1,010**位之**2~6**足歲幼兒主要照顧者，回收樣本數為**931**份，有效樣本數為**901**份(**89.2%**)。

結果顯示，中部地區幼兒主要照顧者對腸病毒認知之整體答對率為**82.65%**(平均數為**16.53**，總分為**20**分)；腸病毒預防行為量表之整體表現為**73.23%**(平均數為**58.58**，總分為**80**分)。幼兒主要照顧者之腸病毒認知、居住地區、職業、年齡、家庭每月總收入、孩子是否曾經感染過腸病毒而就診及教育程度，與其腸病毒預防行為有顯著相關。依據本研究發現，建議幼兒園可主動與主要照顧者分享腸病毒的相關資訊，特別是針對教育程度或家庭每月總收入較低的幼兒主要照顧者，進而提升其在腸病毒預防行為的執行力。

急性肢體無力麻痺

Acute Flaccid Paralysis (AFP)

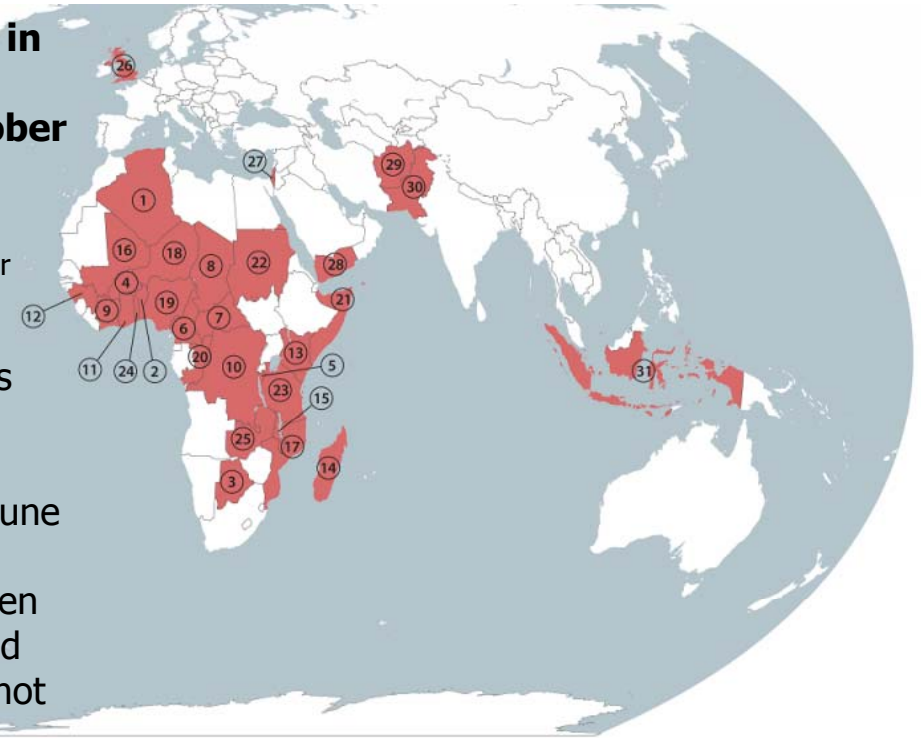




2023

Polio Cases Confirmed in Six Countries

- ~**Type 2** wild poliovirus was declared eradicated in September 2015, with the last virus detected in India in 1999.
- ~**Type 3** wild poliovirus was declared eradicated in October 2019. It was last detected in November 2012.
- ~**Only type 1** wild poliovirus remains.
- ~**Testing for polioviruses:** All cases of AFP children <15 y/o tested for WPV or VDP <48 hours of onset. The Global Polio Laboratory Network tests ~100,000 AFP samples a year.
- ~**cVDPV type 2 (cVDPV2)** the most prevalent, with 959 cases occurring globally in 2020.
- ~**Immunodeficiency-related vaccine-derived poliovirus (iVDPV):** Prolonged replication of VDPVs in people with immune deficiency disorders.
- ~**Ambiguous Vaccine-Derived Polioviruses (aVDPV):** When a VDPV found in an individual that is not immunocompromised (i.e., it is not an iVDPV) and it is confirmed that this VDPV is not circulating within a community (i.e., it is not a cVDPV).



Poliovirus detected within the last 12 months

AFRICA

1. Algeria
2. Benin
3. Botswana
4. Burkina Faso
5. Burundi
6. Cameroon
7. Central African Republic

ASIA

9. Côte d'Ivoire
10. Dem. Rep. of the Congo
11. Ghana
12. Guinea
13. Kenya
14. Madagascar
15. Malawi
16. Mali

EUROPE

18. Niger
19. Nigeria
20. Rep. of the Congo
21. Somalia
22. Sudan
23. Tanzania
24. Togo
25. Zambia

MIDDLE EAST

26. United Kingdom
27. Israel & occupied Palestinian territories
28. Yemen

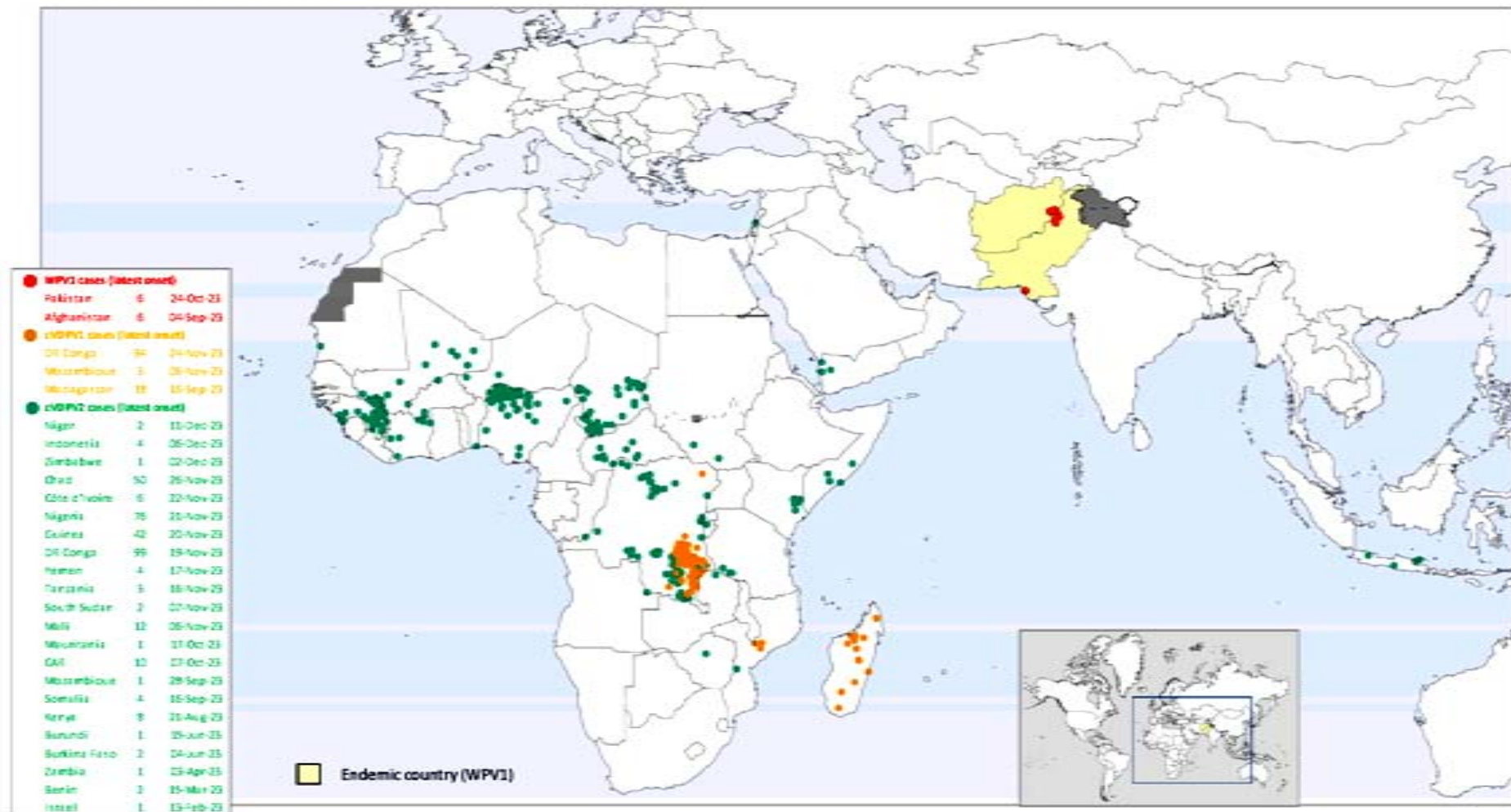
OCEANIA

29. Afghanistan
30. Pakistan
31. Indonesia



Global WPV1 & cVDPV cases

previous 12 months



¹Excludes viruses detected from environmental surveillance; ²Onset of paralysis: 07 Feb. 2023 to 06 Feb. 2024

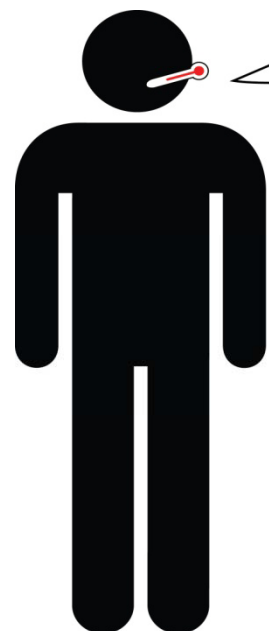
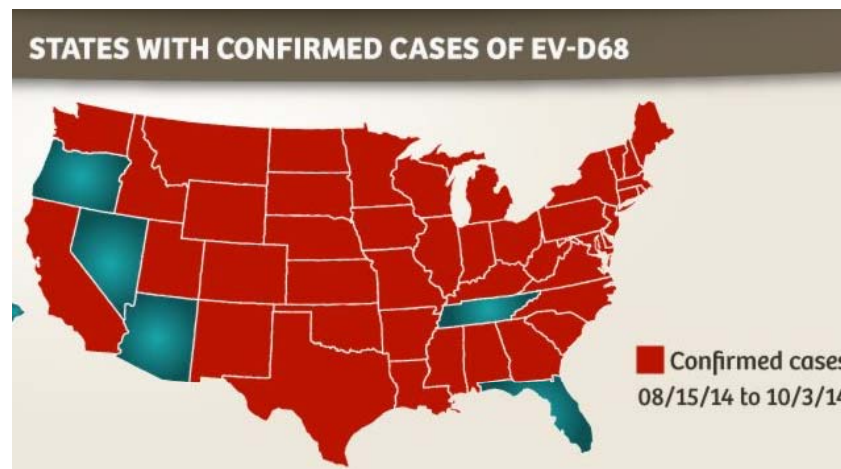
Data in WHO HQ as of 06 Feb. 2024



2014

EV-D68:

The (Not) New Disease to (Not) Panic About



Enterovirus D68 Cases

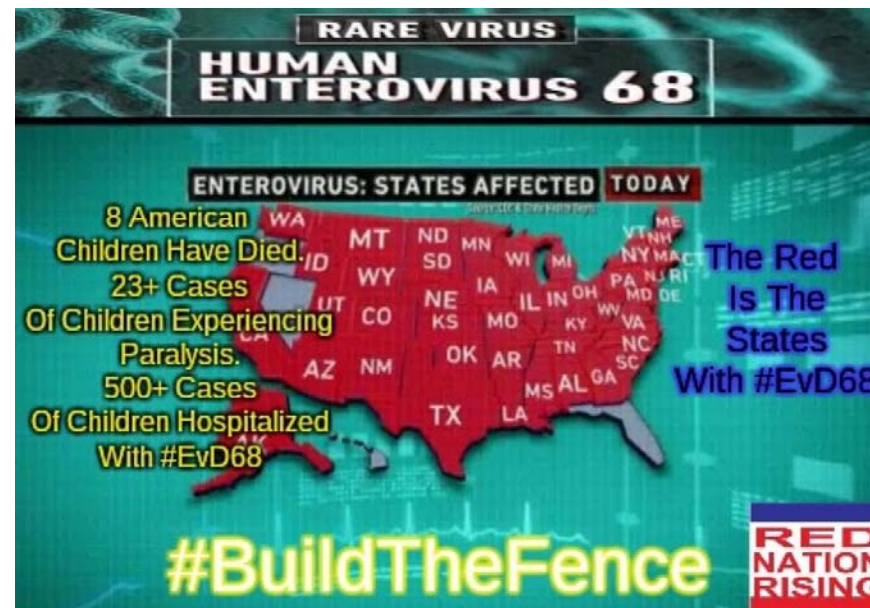
An average of **15 cases** were reported
each year from 2009 to 2013



An average of **15 cases** were reported
each day from Mid-Aug. to Oct. 10, 2014



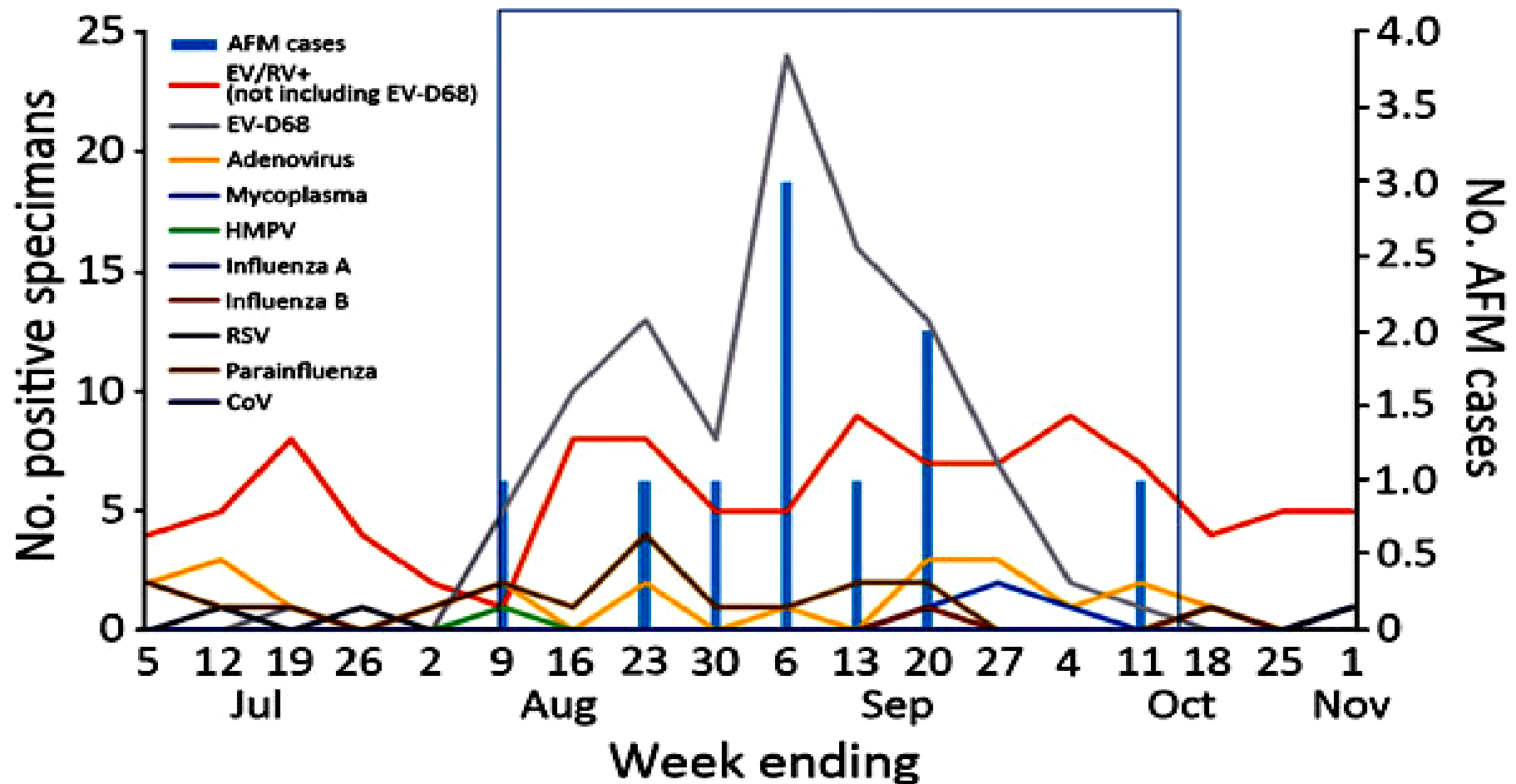
Source: Centers for Disease Control and Prevention





Pathogens isolated from patients with AFM and from patients in a pediatric intensive care unit

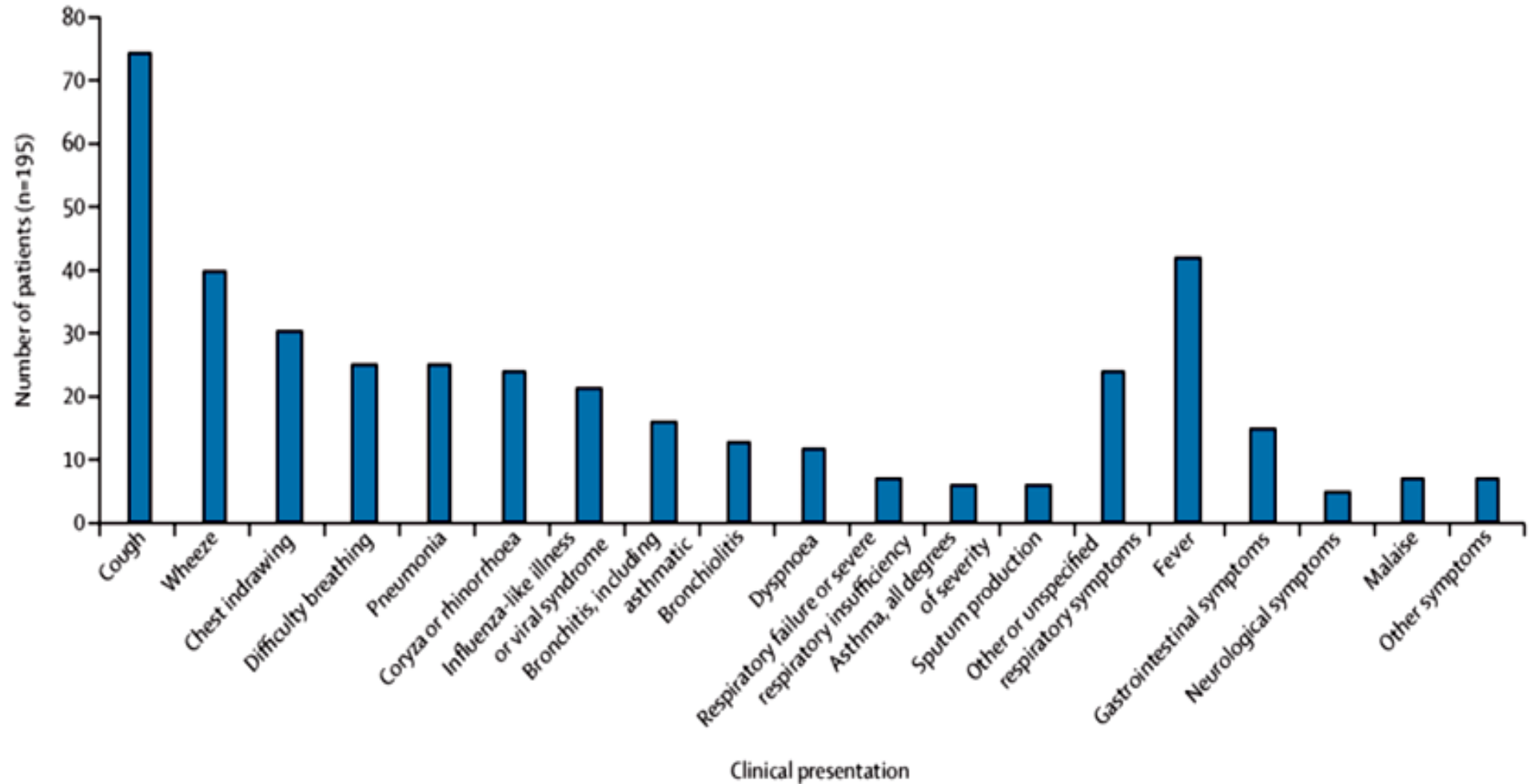
Colorado, USA, July–November, 2014





腸病毒 D68 (EV-D68) 臨床症狀累計統計

The most common symptoms due to enterovirus D68 infection Symptoms reported in 195 children in 19 papers





Characteristics of initial cases of acute respiratory illness associated with enterovirus 68, U.S. 2014

	Kansas City, Missouri	Chicago, Illinois
Confirmed cases	19	11
Gender	53% male	81% female
Age range	6 wk–16 y	20 mo–15 y
History of asthma/wheezing	68%	73%
Intensive care admissions	100%	91%

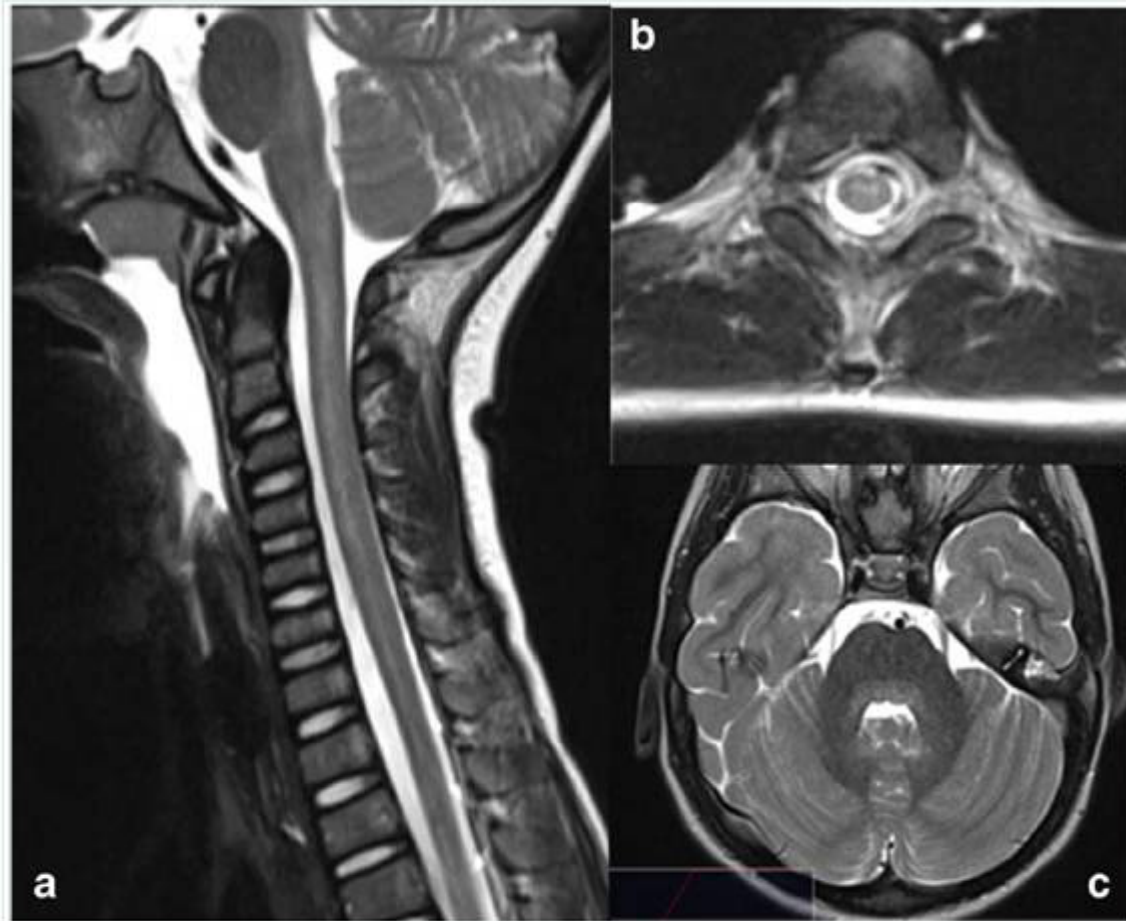
~Midgley CM. Severe respiratory illness associated with EVD68 - Missouri and Illinois, 2014. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 2014;63:798–9.

Clinical manifestations of acute respiratory illness caused by EVD68 infection

~Cough ~Headache
~Dyspnea ~Myalgia
~Fatigue ~Rhinorrhea
~Fever ~Sore throat



MRI images of the spinal cord and brain in AFM

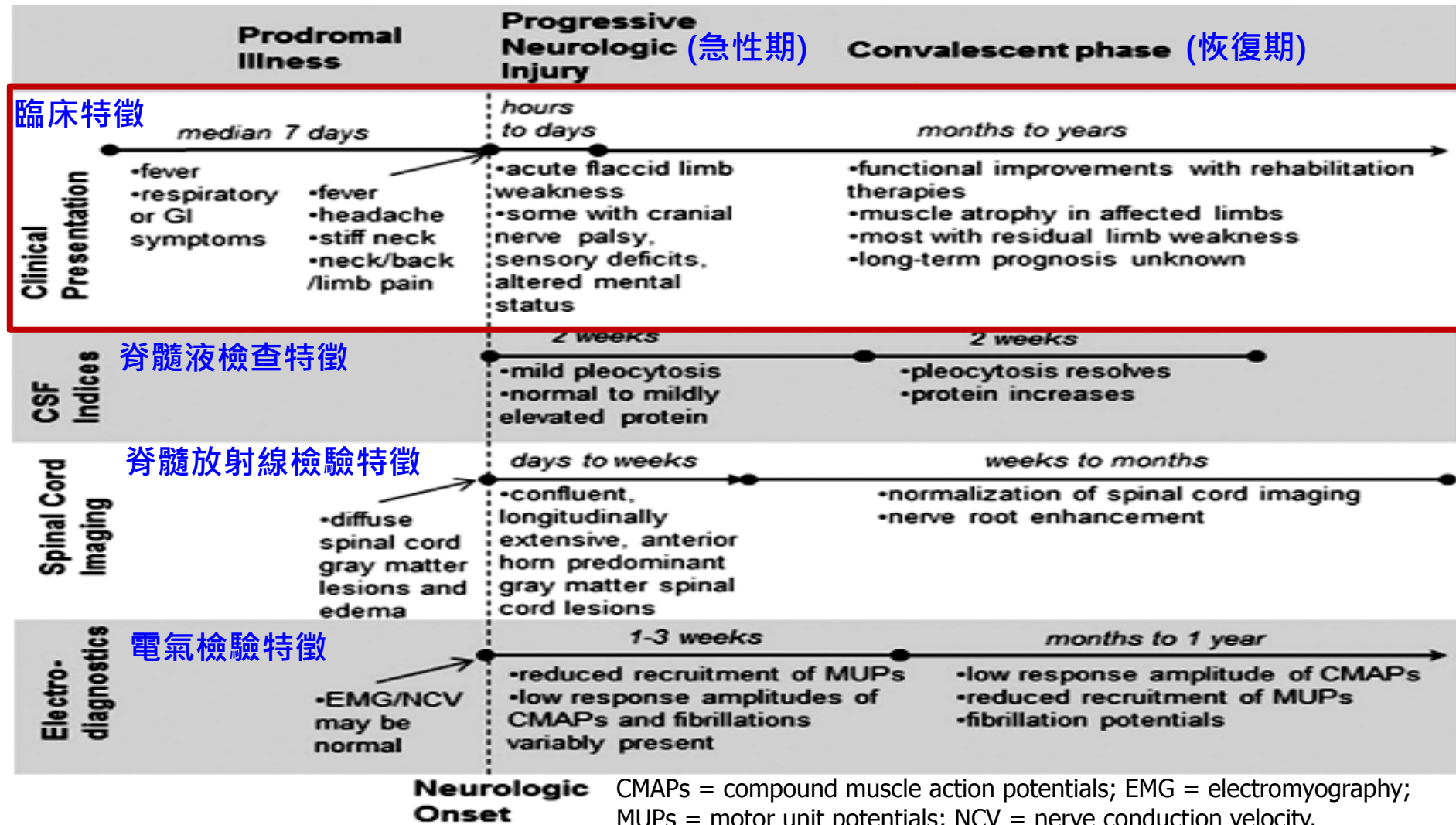


T2-weighted MRI images of the spinal cord (1a, 1b) and brain (1c) in AFM.

- a. Sagittal T2 imaging demonstrating longitudinal lesion in the anterior gray matter of the cervical spine.
- b. Axial T2 image with increased T2 signal in the central gray matter, predominantly the anterior horns.
- c. Increased T2 signal in the dorsal pons.



Timeline of clinical features of acute flaccid myelitis (AFM) cases in U.S. 2012–2015





疾管署因應 EV-D68 疫情之防治作為

美國出現EVD68大流行,
伴隨AFM個案增加,國內
僅零星輕症疫情

103-104

- 發布**致醫界通函**
- 公告急性無力肢體麻痺通報個案**加採咽喉拭子 (104.6月)**

105.8月

- 出現國內**首例EV-D68 急性無力肢體麻痺個案**

106.10-12
月

- 商請專家分享**急性無力脊髓炎(Acute flaccid myelitis, AFM)**診斷及治療注意事項

106.11月

- 增修**工作手冊、防治指引** (病毒特性及臨床症狀)
- 發布**新聞稿及製作衛教素材**

106.12月

- 召開EV-D68疫情**應變工作小組會議**
- 召開研商EV-D68疫情因應策略**專家會議**
- 公布增訂之腸病毒感併發重症**病例定義**
- 發布**致醫界通函**
- 修訂EV-D68疫情**停課建議**
- 規劃辦理醫護人員EV-D68**臨床診斷及醫療處置教育訓練**

國內陸續出現
EV-D68重症個案



EV-D68 重症通報及研判作業流程

腸病毒感染併發重症

咽喉拭子、糞便/肛門拭子
、血清

公衛調查
&病程就醫紀錄

依防疫醫師
審查結果研判

發病後14天、6個月
進行追蹤

通報

採檢

調查

研判

追蹤

急性無力肢體麻痺

咽喉拭子、2套糞便

神經學調查
&公衛調查

依神經學
調查結果研判

發病後60天進行追蹤

調病歷進行病因鑑定



急性無力脊髓炎治療建議

自2014 年美國CDC監測急性無力脊髓炎(acute flaccid myelitis, AFM)群聚疫情起，後續於**2016** 與**2018** 年皆發現**AFM** 個案數有攀升，約每兩年浮現一波的趨勢。

- ~**美國CDC** 運用新疫苗監測網絡(New Vaccine Surveillance Network, NVSN)，於2017 至2018年的7 至10 月，針對18 歲以下因上呼吸道感染急診或住院的病人進行腸病毒D68 型(EV-D68)主動監測，發現EV-D68 陽性率自2017 年的0.08%躍升至2018 年的13.9%，與2018 年的AFM 疫情趨勢吻合。
- ~**英國公共衛生部**(Public Health England)亦於2018 年10 月發布急性無力肢體麻痺(acute flaccid paralysis, AFP)個案增加的警示，且部分個案檢出EV-D68，並成立急性無力肢體麻痺專案小組(AFP task force)，開始AFP 的流病監測、臨床追蹤與訂定相關臨床指引。
- ~依據美國2018 年更新之指引與英國公共衛生部門2018 年公告之指引且經本署於2019 年2 月召開專家共識會議後所作修正，適用於**AFM** 病人，而非所有**AFP** 病人，例如格林—巴利症候群(Guillain-Barré syndrome)、橫斷性脊髓炎(transverse myelitis)或其他免疫反應引起之病因(immune-mediated etiologies) 4-5。
- ~由於**AFM**病人多為不明病因，不過以病毒感染引起之可能性最高，可能包括小兒麻痺病毒、非小兒麻痺病毒之腸病毒屬、黃病毒科、疱疹病毒科、腺病毒科等，因此**必需先排除感染後免疫反應引起的可能病因**(post-infectious immune-mediated etiology)，才適用於此指引之治療建議。



急性無力脊髓炎治療建議

I.支持性療法(Supportive care)

II.靜脈注射免疫球蛋白(Intravenous Immune Globulin, IVIG)

- 1.可用於因腸病毒引起神經學併發症之臨床處置，且曾被提及早期使用可能較具療效。
- 2.IVIG 一般而言安全且無危害，但學理上IVIG可能對非特異性免疫反應產生干擾之風險，以及可能的相關副作用(包含發燒、畏寒、肌肉痠痛、噁心、嘔吐、或類過敏性休克反應等)。
- 3.在感染EV-D68 小鼠模型研究中，證實使用IVIG 可能有療效。僅有個案系列報告，仍需更多實證。

III.皮質類固醇(Corticosteroids)

- 1.目前並無明確的證據顯示皮質類固醇對AFM 病人具有療效或危害。
- 2.學理上用於治療急性感染症病人，會讓感染病程加劇或產生相關併發症。
- 3.在感染EV-D68小鼠模型研究，證實使用皮質類固醇可能有不好的預後(高死亡率/嚴重的肢體麻痺)。
4. WHO於2012 年舉辦專家會議，聲明皮質類固醇使用於腸病毒71型侵犯性神經症候是處置禁忌。
5. AFM 病人呈現嚴重脊髓水腫(spinal cord edema)或脊髓白質病變時，臨床應用皮質類固醇治療應考量因病毒感染所引起AFM，皮質類固醇可能會因抑制免疫反應而造成傷害。

IV.血漿置換(Plasmapheresis)

V.抗病毒藥劑(Antiviral medications)：無

VI.干擾素(Interferon)

VII.免疫抑制劑或生物製劑

首例童染腸病毒 左手麻痺無力

衛福部疾管署昨公布北市一名5歲男童，本月14日因發燒、左手無力至診所就醫，3天後轉至醫院採檢確認感染腸病毒D68型，為國內首例染該型腸病毒致急性無力肢體麻痺個案。醫師指男童發病後9個月若左手無力仍未恢復正常，恐終身麻痺。

恐終身麻痺

疾管署防疫醫師鄭皓元指，男童本月**13日**出現發燒症狀，**隔天**左手無力就醫，**17日**至醫院治療確認染腸病毒D68型，病毒基因序列比對近似美國株，但男童、家人及學校接觸者近期均無美國旅遊史，病毒來源仍待釐清，影像檢查發現男童脊髓有輕微腫脹，目前仍住院、復健治療。

美國前年曾爆發一波腸病毒D68型疫情，出現肢體麻痺等神經重症個案，引發各國注意，疾管署也開始監測社區腸病毒D68型，除上述男童，**2年多來共通報32例個案，5歲以下幼童佔近6成，均為呼吸道輕症。**



2016–2017 年臺灣腸病毒 D68 型神經學重症案例報告

一、**案例一**：健康 **5 歲**女孩，於 **2017** 年10月17日起陸續有發燒、咳嗽及流鼻水等上呼吸道症狀。10月19日(**第三天**)出現左下肢無力，無伴隨感覺異常。理學檢查發現深部 肌腱反射(deep tendon reflex, DTR)下降。住院期間右下肢亦出現無力。脊椎核磁共振影像檢查發現部分胸椎及腰椎脊髓有 T2 加權像(weighted image)顯影增加。曾使用高濃度免疫球蛋白及類固醇治療，但發病後 13 日仍無法行走。鼻咽拭子檢出 EV-D68。臨床診斷為急性無力脊髓炎。

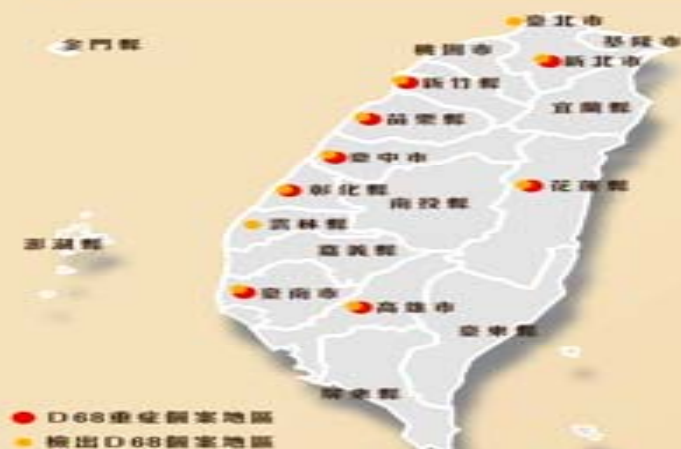
二、**案例二**：健康 **4 歲**男孩，咳嗽流鼻涕一周以上。**2017**年11月20日起發燒，**4 天後**突發左上肢無力，理學檢查發現 DTR 下降。住院期間右上肢和雙下肢亦陸續 出現無力情形。脊椎核磁共振影像檢查顯示頸椎第三至六節脊髓炎，另後腦窩 (posterior fossa)包括腦幹(brain stem)、小腦(cerebellum)等處亦有腦膜炎徵象 (leptomeningeal enhancement)。鼻咽拭子檢出 EV-D68。臨床診斷為急性無力脊髓炎合併腦幹腦炎(rhombencephalitis)。



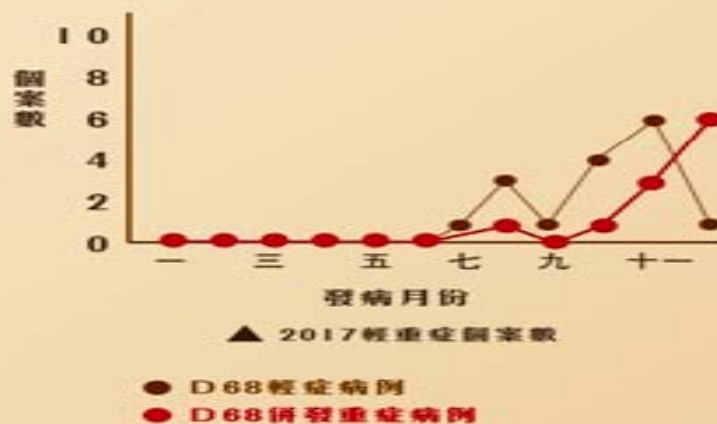
腸病毒 D68 疫情資訊

注意！腸病毒 D68 型併發重症持續增加

2017 腸病毒 D68 型
個案分布圖



2017 國內腸病毒
D68 型病例監測



腸病毒型別

A B C **D**

臨床症狀



流鼻水



咳嗽



發燒



肌肉痠痛

嚴重併發症



腦炎



肢體麻痺



急性脊髓炎



死亡

高危險族群



氣喘的幼童及青少年

預防重點



勤洗手



戴口罩

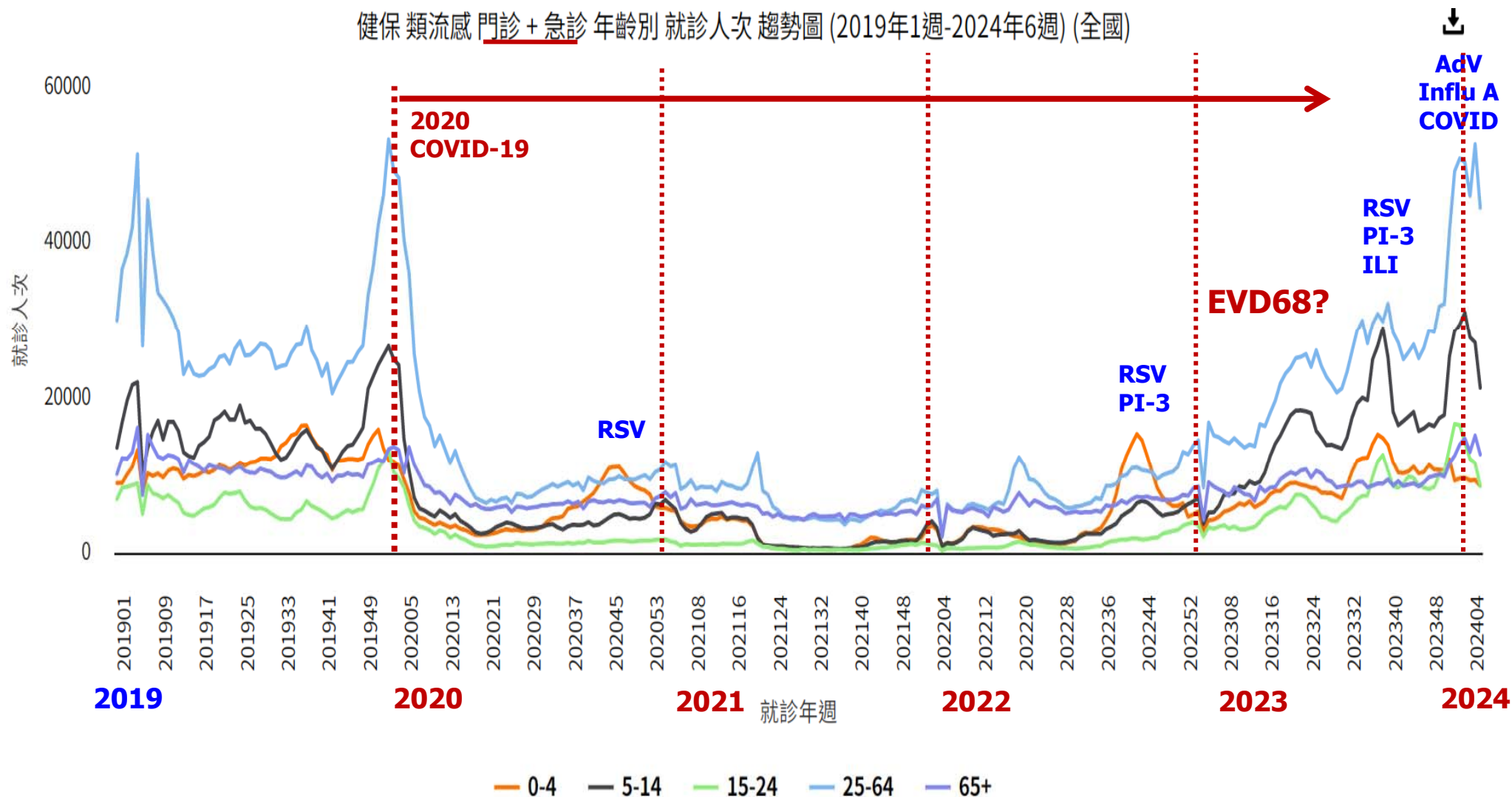


生病在家休息

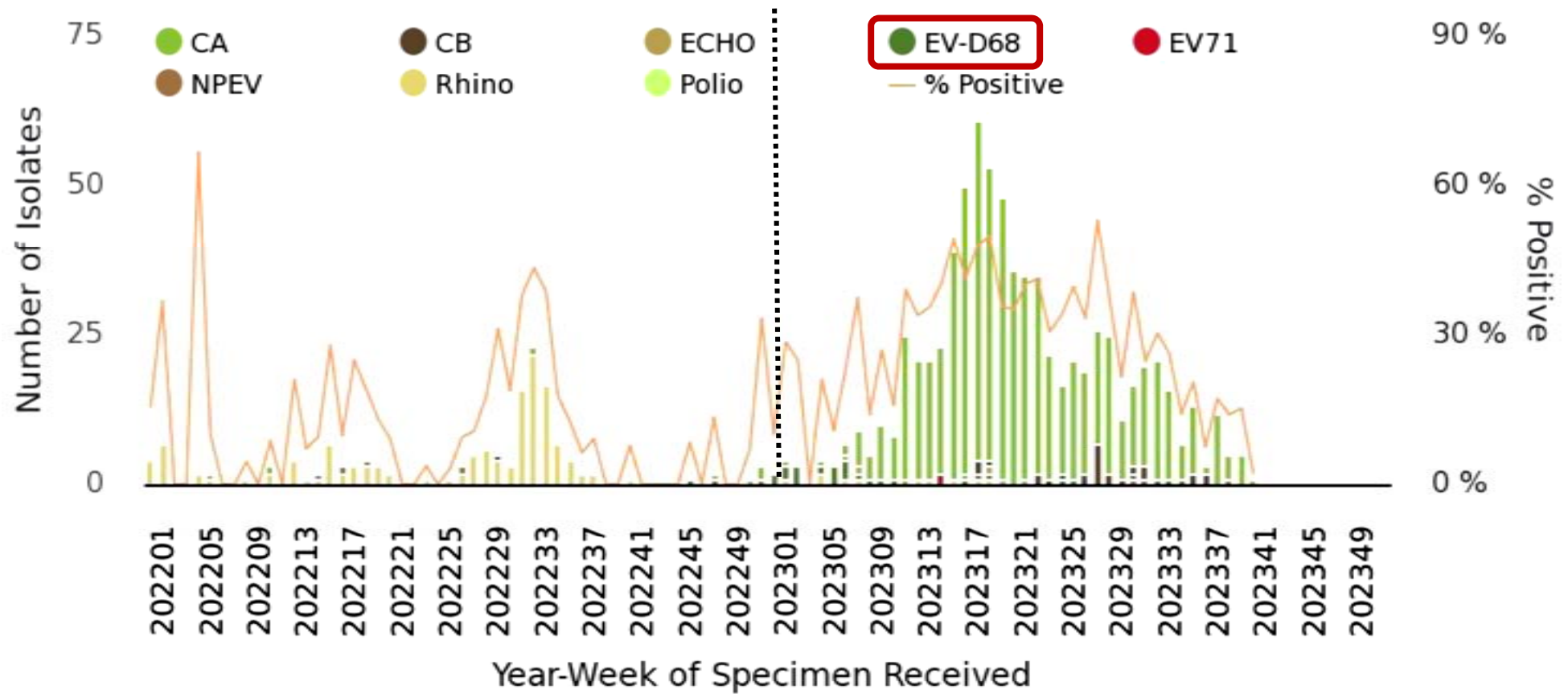
衛生福利部疾病管制署 函
TAIWAN CDC 告

2019~2024 台灣急/門診類流感監測

健保類流感 門診 + 急診 年齡別 就診人次 趨勢圖 (2019年1週-2024年6週) (全國)



2022~2023 台灣社區病毒監測監測







Global prevalence and case fatality rate of Enterovirus D68 infections, a systematic review and meta-analysis

Enterovirus D68 (EV-D68) infections represent a global public health concern. EV-D68 are detected in apparently healthy subjects and patients with acute respiratory illnesses, acute flaccid myelitis, and asthma-related illnesses. Enterovirus D68 was **first described in 1962** and exhibited sporadic circulation until August 2014 when outbreaks of EV-D68 infections were reported in the USA and Canada mainly in children with acute flaccid myelitis and severe acute respiratory disease. We systematically reviewed the literature on EV-D68 infections globally in the present study to determine the **case fatality rate** and **prevalence of current and past infections**. Our results show sporadic deaths in patients with severe acute respiratory EV-D68 infections. Our data also show a **low prevalence of EV-D68 in current infections unlike the presence of EV-D68 antibodies (past infections) in almost all individuals of all ages**. EV-D68 infections were **more prevalent in hospital outbreaks, industrialized countries, children < 5 years, and patients with acute flaccid myelitis and asthma-related diseases**. These data highlight the need to strengthen the surveillance of EV-D68 infections.



What's New in Pediatric Vaccination?

腸病毒71型疫苗





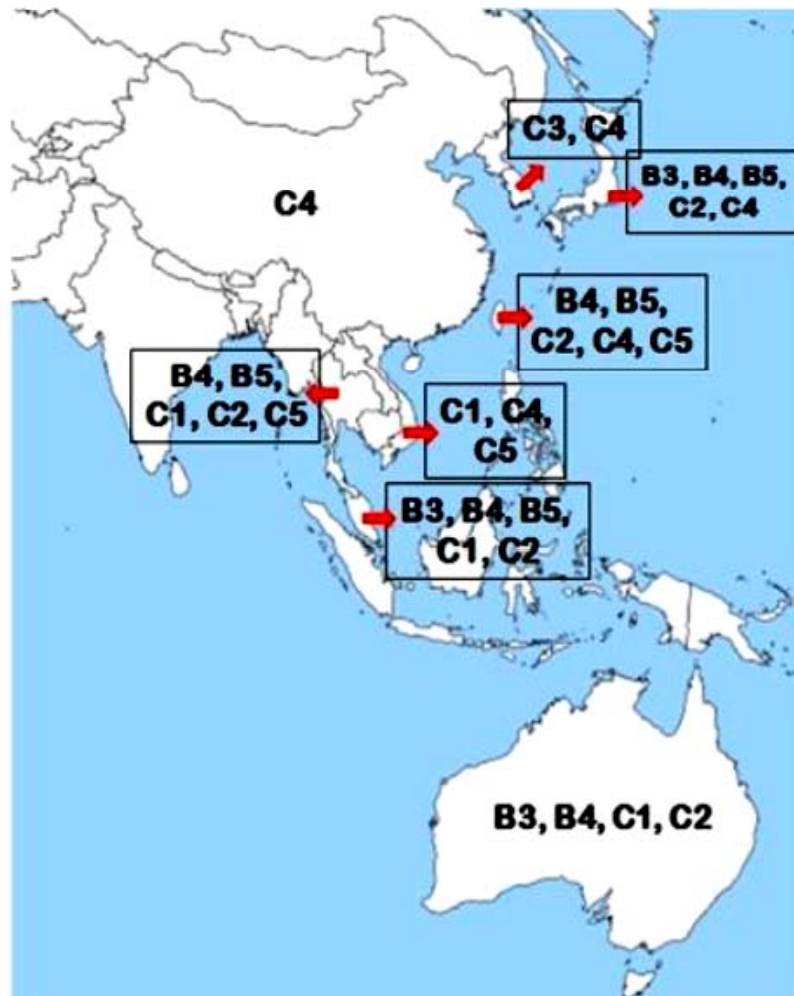
腸病毒71型疫苗開發 中國從落後五年到領先台灣五年

時間/國家	台灣	中國大陸
2003年	台灣疾管署開始研發	
2008年	技術移轉給國衛院	中國投入開發
2010年	國衛院進行EV71疫苗一期臨床實驗	科興投入一期臨床實驗
2013年	國衛院技轉「轉瓶技術」給國光（安特羅）、高端	完成二期臨床
2015年	國光發展「生物反應器」量產技術	完成三期臨床，申請藥證
2016年		科興EV71腸病毒疫苗上市
2014-2017	安特羅執行臨床二期試驗 高端進行「二期臨床	另外兩家中國國營藥廠 中國醫科院、國藥中生 武漢，也陸續研發成功 上市
2019-2020	<u>安特羅完成台灣臨床三期</u>	
2020	安特羅提交NDA藥證申請	
2019-2021	<u>高端完成台灣與越南多國多中心的臨床三期</u>	

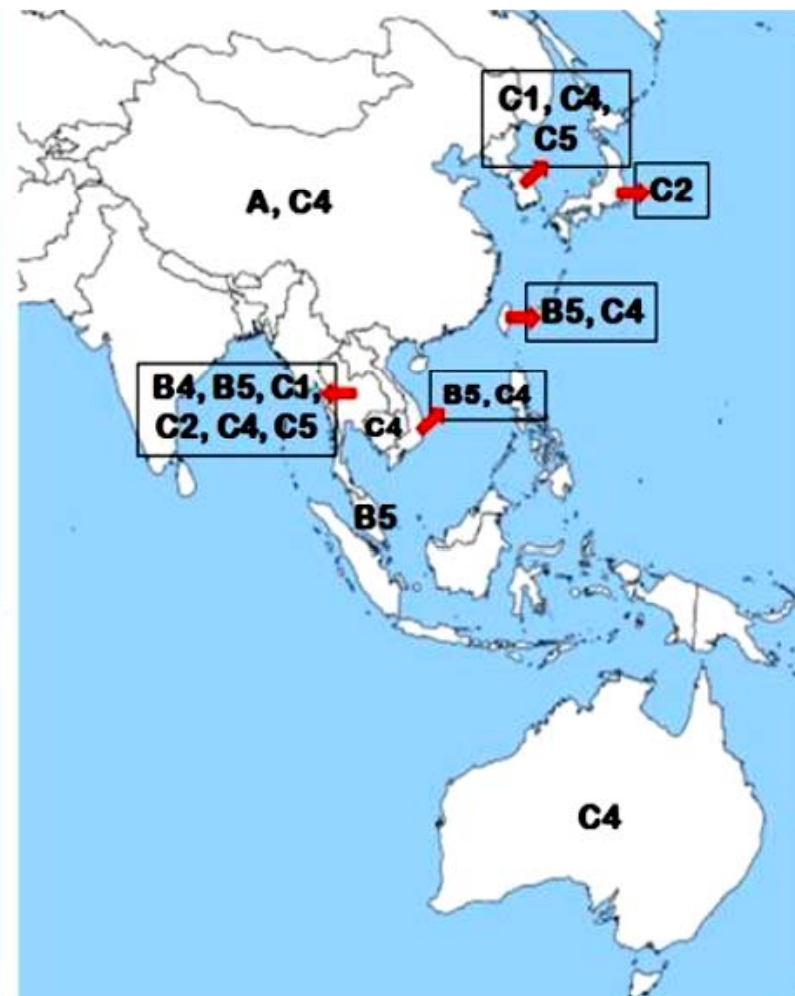


亞太地區主要腸病毒手足口病流行基因型

(A) 1997 - 2007



(B) 2008 - 2018





歷年腸病毒臺灣EV-A71基因亞型分析

年代	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
重症	-	C4	C4	C5	C5	B5 C2	B5	C4	B5 C4	B5 C2 C4	B5 C4	-	-	C4	B5 C1 C4	B5 C1	B5 C1 C4a	B5 -	-	-	-
輕症	B4 C4	C4 B4	C4	C5	C5	B5 C4 C5	B5 C4 C5 C2	C4 B5	B5 C4	B5 C2 C4	B5 C4	B5	C4 B5	C4 C2	B5 C4	B5 C1	B5 C1 C4a	B5 -	-	-	B5
社區占比	III 18 %					II 27 %				I 39 %				II 17 %							



腸病毒EV71型疫苗種類與比較

Current products with vaccine efficacy result in the World

Developer	Strain	Antigen Amount	Cell line	Age	Efficacy in Phase III
MVC, 高端 Taiwan	B4	2.5 µg	Vero	2m-<6y	100% (96.8%)
CAMS, 中國醫學 China 科學院	C4	100U (2 µg)	Human diploid	6m~71m	97.4%
Sinovac, 科興生技 China	C4	400U (1 µg)	Vero	6m~35m	94.8%
Vigoo, 北京微谷 China	C4	320U (0.5 µg)	Vero	6m~35m	90%

QY Mao, et al. EV71 vaccine, a new tool to control outbreaks of hand, foot and mouth disease (HFMD). Expert Review of Vaccines: 2016 January



腸病毒71型疫苗開發 中國從落後五年到領先台灣五年

台灣要發展本土疫苗產業，確實還有很大的努力空間，但**每次國人要發出批評及苛責前，恐怕都要先想一想**，台灣到底提供疫苗產業什麼樣的發展環境，以及何種支持力度。如果在這種不完整的環境與條件下，產業界還能屢屢交出成績來，實在也是很不容易了，至於那些心裡沒有同理心、只想藉題材一逞藍綠鬥爭與個人私欲的人，就更不值得一提了。

值得注意的是，國內發展疫苗速度雖慢，但透過民間企業的良好競爭，還是有刺激產業加速發展的作用，例如過去腸病毒71型疫苗有國光、高端兩家公司競爭，如今新冠疫苗也有高端、聯亞兩個集團競逐，對於本土疫苗產業健康發展很有助益。

在整理這篇稿子的同時，也傳來德國CureVac新冠疫苗公布有效性僅**47%**解盲失敗的消息，當天CureVac股價一度重挫**45%**。去年3月美國總統川普曾在白宮召見CureVac的CEO，當時川普還勸他們把公司的研發工作搬到美國，一度引起德國不滿，後來德國政府出資**3億歐元**成為持股**23%**的大股東，才把這家疫苗公司留在德國。

如今，CureVac解盲失敗，德國政府的**3億歐元**很可能要打水漂了，但從這個例子也可以看出來，**疫苗產業有如國防工業，各國政府重視和禮遇都來不及，砸重金也要留下來**。台灣為疫苗產業爭得面紅耳赤之前，恐怕應該先確立這個產業的優先性，也要把政府的使命及民間的方向想清楚，才能對疫苗產業的發展有更清楚的理解。



台灣腸病毒71型疫苗的臨床試驗

- A. 針對健康的嬰幼童，評估含佐劑之不活化腸病毒71型 (EV71) 疫苗的效力、免疫生成性與安全性之多中心、雙盲、隨機分配、安慰劑對照的第三期試驗. A Phase III, Multiple-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Immunogenicity, and Safety of an Adjuvanted, Inactivated Enterovirus 71 (EV71) Vaccine in Healthy Infants and Children. 2018.2.1 ~2021.12.31 (Adimmune Cooperation)**
- B. 「一項前瞻性、分層、隨機、雙盲、安慰劑對照之第三期多國多中心臨床試驗，以評估腸病毒71型去活化疫苗(含磷酸鋁佐劑)，對嬰幼兒及兒童的療效、安全性及免疫生成性」及其子試驗「一項前瞻性、分層、隨機、雙盲、安慰劑對照之第三期多國多中心臨床試驗(子試驗)，以評估腸病毒71型去活化疫苗(含磷酸鋁佐劑)，對嬰幼兒及兒童的免疫生成性、安全性及批次間一致性」**
- A Phase 3, Prospective, Stratified, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Multi-region Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Immunogenicity, and Immunopersistence of an Inactivated EV71 Enterovirus Vaccine Produced in Vero Cells with Adjuvant $AlPO_4$ in Infants and Children. Medigen Vaccine Biologics Co 2018.9.1 ~2021.8.31**



高端腸病毒71型疫苗的開發過程





嬰兒感染EV71風險較低,但是常常較嚴重

Highest Case Fatality Rate at Age <6 Months in EV71 infection

Age (yrs)	Relative Attack Rate	Relative Case Severity Rate	Relative Case Fatality Rate
0~0.5	1.50	5.17	25.23
0.6~<1	17.54	4.64	19.01
1~<3	19.97	3.67	9.89
3~<6	8.95	1.74	3.16
6~<10^e	1.00	1.00	1.00
≥10	0.02	0.95	0.57

^e Reference group

S Gantt, et al. Implications of Age-Dependent Immune Responses to Enterovirus 71 Infection for Disease Pathogenesis and Vaccine Design, Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, June 2013, Pages 162–170, <https://doi.org/10.1093/jpids/pit017>



高端腸病毒EV71型疫苗的二期研究設計

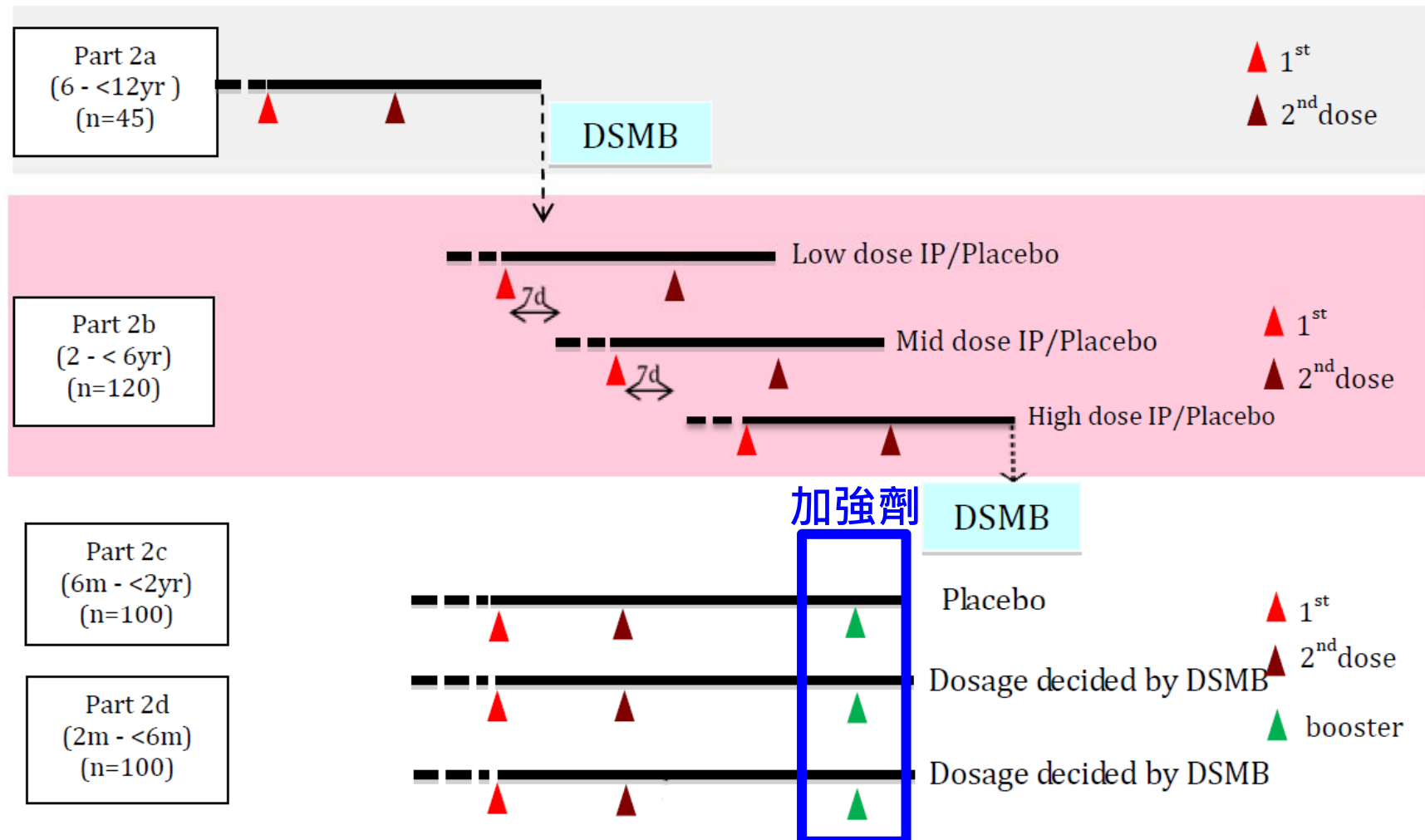
Envacgen Phase 2 Design-Age De-escalation to 2 Months

Part	Age	Number of Subjects			Total No.
		LD(1.25µg)	MD (2.5µg)	HD(5µg)	
2a	6 ~ <12yr	--	----	45	45
2b	2 ~ <6yr	Vaccine 30 Placebo 10	Vaccine 30 Placebo 10	Vaccine 30 Placebo 10	120
2c	6m ~ <2yr	2 dosages will be decided by DSMB. The subjects will be randomized to receive either one of the two dosages or placebo in a ratio of 2:2:1.			100
2d	2m ~ <6m	2 dosages will be decided by DSMB. The subjects will be randomized to receive either one of the two dosages or placebo in a ratio of 2:2:1.			100
Total patient No.					365



高端腸病毒EV71型疫苗的二期研究設計

Envacgen Phase 2 Design-Booster Dose at Day 366





高端腸病毒EV71型疫苗的二期研究結果文獻 Phase 2 study publication

Immunogenicity, safety, cross-reaction, and immune persistence of an inactivated enterovirus A71 vaccine in children aged from two months to 11 years in Taiwan

Li-Min Huang, Cheng-Hsun Chiu, Nan-Chang Chiu, Chien-Yu Lin, Ming-Ta Li, Tsun-Yung Kuo, Yi-Jen Weng, Erh-Fang Hsieh, I-Chen Tai

Vaccine,

Volume 37, Issue 13, 2019, Pages 1827-1835

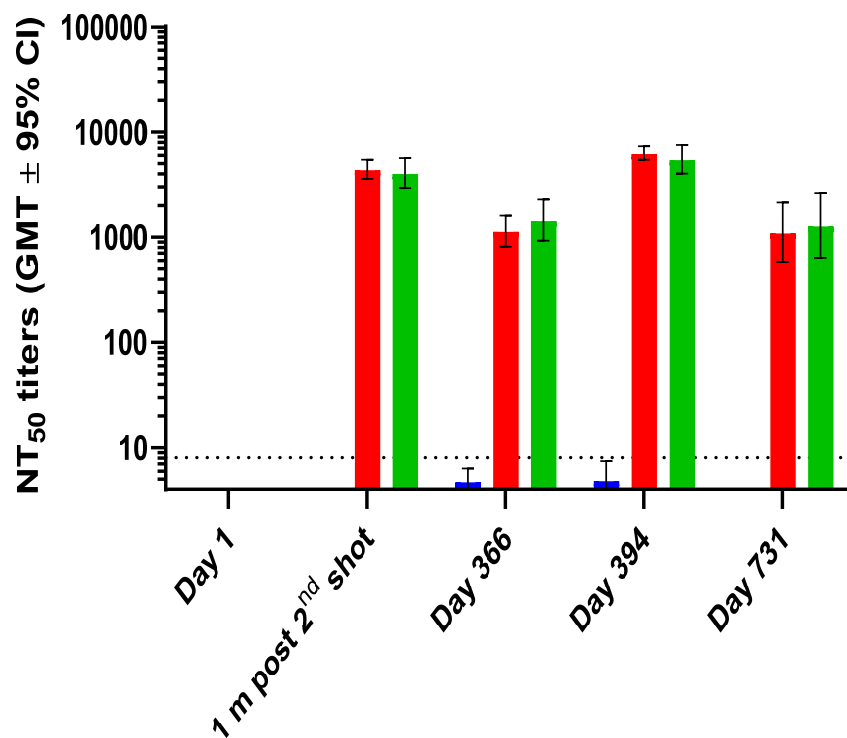
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.02.023>



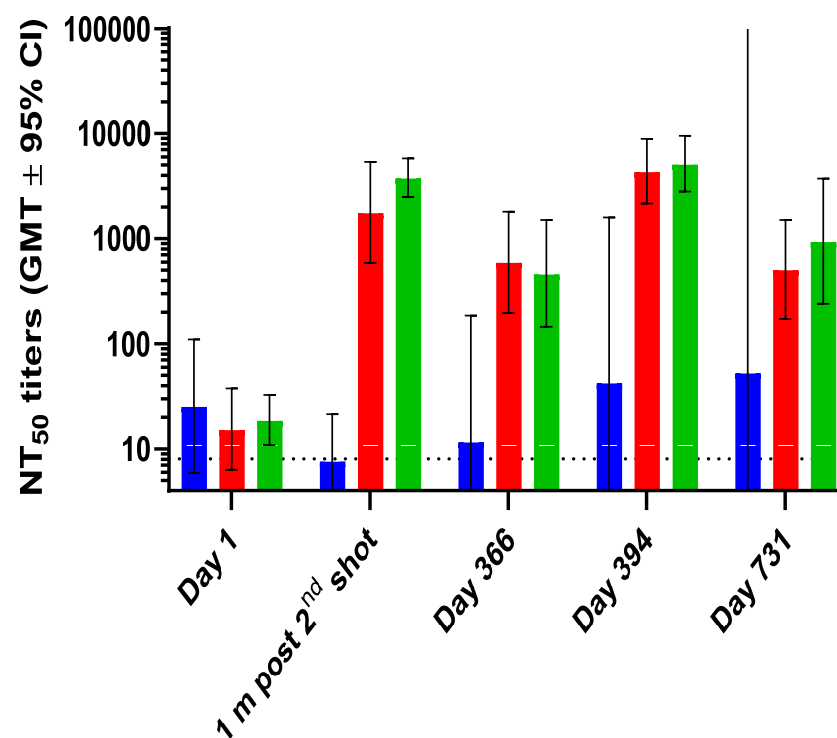


產婦存在的抗體對接種高端腸病毒 EV71型疫苗的嬰兒是否有干擾問題

The Interference of Maternal Antibodies in 2~<6 months



Baseline seronegative (-)



Baseline seropositive (+)



高端腸病毒**EV71**型疫苗對不同基因亞型的交叉保護 Cross reaction in terms of seroprotection rate

Strain	Subjects with 2 doses		1.25 mcg	2.5 mcg	5 mcg	Placebo
C4a (CN)	Day57	SP Rate (>1:32)	45.0%	79.2%	81.5%	0%
C4a(VN)	Day57	SP Rate (>1:32)	80%	100.0%	96%	0%
C4a (TW)	Day57	SP Rate (>1:32)	100.0%	100.0%	100.0%	0%
C4b (TW)	Day57	SP Rate (>1:32)	100.0%	100.0%	100.0%	0%
B5 (VN)	Day57	SP Rate (>1:32)	100.0%	100.0%	100.0%	0%
B5 (TW)	Day57	SP Rate (>1:32)	100.0%	100.0%	100.0%	0%
C5 (VN)	Day57	SP Rate (>1:32)	100.0%	100.0%	96.0%	0%

Seroprotection is defined as neutralization titer $\geq 1:32$



Product Profile of MVC EV71 Vaccine (Envacgen)

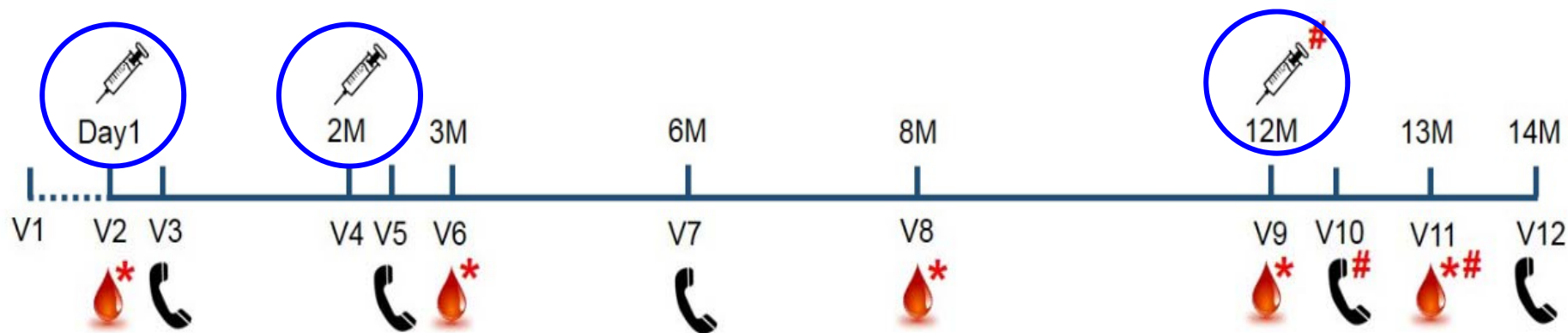
Technology	VERO cell derived inactivated monovalent whole virus B4 strain
Route of administration	Intramuscular
Dosage schedule	2 months to <2 years: 2+1 doses regimen (0,2,12 months) 2 years to < 6 years: 2 doses regimen (0,2 months)
Target population	2 months to < 6 years of age
Formulation	2.5 ug with 150 ug AlPO ₄
Packaging	Pre-filled Syringe
Storage	2~8°C

Phase 3 Clinical Trials



高端腸病毒EV71型疫苗的三期研究設計

Phase III Study- Study Design



Age Cohort	Regimen	Target Enrolment		
		(Ratio)	Number in EV71Vac (1)	Number in Placebo (1)
2 months to 5 months	2-dose at 0M, 2M; 1-booster at 12M	(1)	~380	~380
6 months to 23 months	2-dose at 0M, 2M; 1-booster at 12M	(2)	759	759
24 months to 71 months	2-dose at 0M, 2M;	(1)	~380	~380
Total			1518	1518

- Vaccination
- Blood Sampling
- Telephone contact
- * Sub-study only
- # 2 m ~ < 2 yr only



高端腸病毒EV71型疫苗的三期研究結果文獻 Phase 3 study publication

Efficacy, safety, and immunogenicity of an inactivated, adjuvanted enterovirus 71 vaccine in infants and children: a multiregion, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Trong Toan Nguyen, Cheng-Hsun Chiu, Chien-Yu Lin, Nan-Chang Chiu, Po-Yen Chen, Thi Tuong Vy Le, Dang Ngan Le, An Han Duong, Van Luan Nguyen, Thi Nguyet Huynh, Huu Khanh Truong, Trong Lan Phan, Thi Thanh Thao Nguyen, Shin-Ru Shih, Chung-Guei Huang, Yi-Jen Weng, Erh-Fang Hsieh, Stanley Chang, Charles Chen, I-Chen Tai, Li-Min Huang

Lancet

Published Online (April 12, 2022)

DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00313-0



高端腸病毒EV71型疫苗三期試驗的抗體陽轉率

Summary of Seroprotection Rate in Phase 3 Trial

Visit		Placebo (N=1048) EV71vac (N=1039)		p-value
Day 85	No.	1048	1039	
(4 weeks after 2 nd vaccination)	No. achieved seroprotection, n (%)	163 (15.6%)	1034 (99.5%)	<0.0001
	95% CI	(13.4%, 17.9%)	(98.9%, 99.8%)	
Day 237	No.	1048	1039	
(6 months after 2 nd vaccination)	No. achieved seroprotection, n (%)	156 (14.9%)	1017 (97.9%)	<0.0001
	95% CI	(12.8%, 17.2%)	(96.8%, 98.7%)	
Day 366	No.	677	665	
(Pre-booster)	No.achieved seroprotection, n (%)	38 (5.6%)	651 (97.9%)	<0.0001
	95% CI	(4.0%, 7.6%)	(96.5%, 98.8%)	
Day 394	No.	677	665	
(Post-booster)	No. achieved seroprotection, n (%)	41 (6.1%)	665 (100%)	<0.0001
	95% CI	(4.4%, 8.1%)	(99.5%, 100.0%)	

Note: The 95% confidence intervals are based on Clopper-Pearson method.

Note: The p-values are based on Fisher exact test.

Note: Only participants of age 2 months to less than 2 years were administered with the booster dose.

Note: Study days were numbered relative to the day of the first vaccination, which was designated as Day 1.

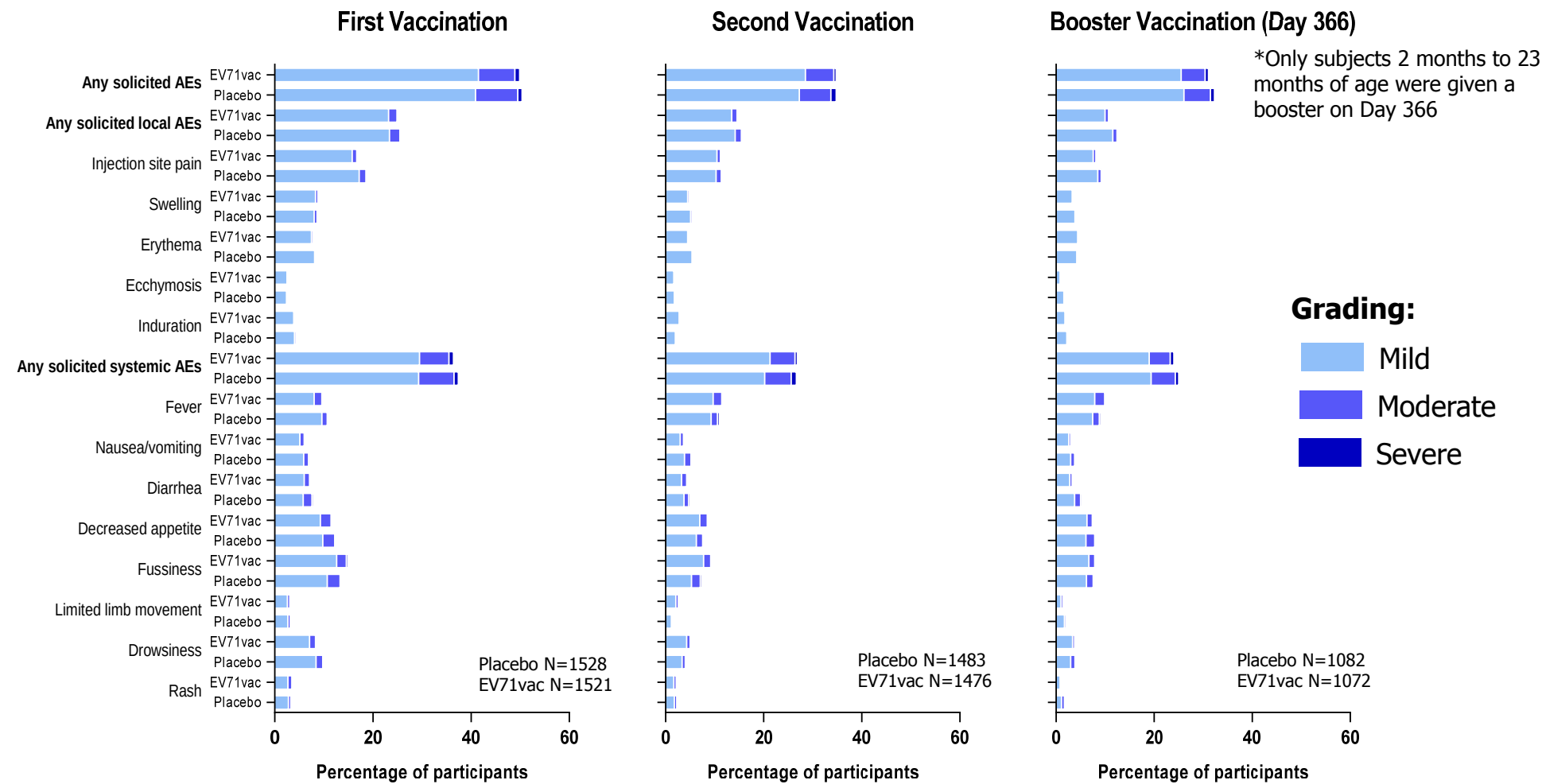
Note: Seroprotection was defined as NTAb titre ≥ 1:32.

Nguyen, Trong Toan et al. "Efficacy, safety, and immunogenicity of an inactivated, adjuvanted enterovirus 71 vaccine in infants and children: a multiregion, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial." Lancet (London, England), S0140-6736(22)00313-0. 12 Apr. 2022, doi:10.1016/S0140-6736(22)00313-0



高端腸病毒EV71型疫苗的接種反應

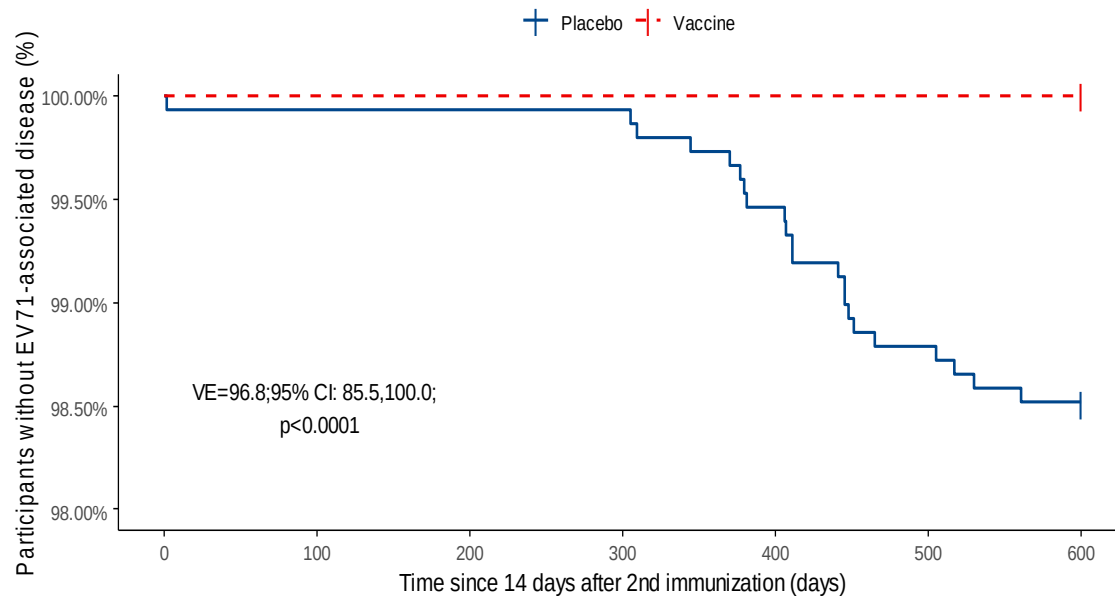
Solicited Adverse Events





高端腸病毒EV71型疫苗的臨床效果

Clinical Efficacy of EV71vac against EV71-associated Diseases



	Placebo (N=1483)	EV71vac (N=1476)
No. of cases, n (%)	22 (1.5)	0
95%CI ¹	(0.93, 2.24)	(0.00, 0.25)
Age distribution, n		
2 ~ 5 months	5	0
6 ~ 23 months	13	0
24 ~ 71 months	4	0

¹ The 95% CIs were based on the Clopper-Pearson method.

Number at risk							
Placebo	1483	1482	1482	1482	1475	1465	1461
Vaccine	1476	1476	1476	1476	1476	1476	1476
	0	100	200	300	400	500	600
Time since 14 days after 2nd immunization (days)							

Vaccine efficacy for the EV71vac group was **100%**, as calculated by “efficacy = 100% - incidence rate ratio”

(IR_{EV71vac}=0, IR_{placebo}=11.15 per 1000 person-years);

Vaccine efficacy was **adjusted** to **96.8%** with Poisson regression model (95% CI: 85.5%, 100%; P < 0.0001).

Nguyen, Trong Toan et al. “Efficacy, safety, and immunogenicity of an inactivated, adjuvanted enterovirus 71 vaccine in infants and children: a multiregion, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.” Lancet (London, England), S0140-6736(22)00313-0. 12 Apr. 2022, doi:10.1016/S0140-6736(22)00313-0



高端腸病毒EV71型疫苗對EV71的臨床效果

Clinical Efficacy of EV71vac against EV71-associated Diseases

EV71vac against EV71-associated Hospitalisation & Deaths	Placebo (N=1483)	EV71vaccine (N=1476)
EV71-associated hospitalisation	4*	0
EV71-associated deaths	0	0
Incidence rate per 1000 person-years	2.03	0.00
95%CI ²	(0.76, 5.40)	(0.00, -)
Vaccine efficacy ¹		100%
Vaccine efficacy (95%CI) ²		81.0%(-12.3%;100%)
P-value ²		0.0634

1 The vaccine efficacy was calculated as 1-IRR, where IRR = incidence rate ratio (EV71vac/ Placebo).
2 The vaccine efficacy, confidence intervals, and p-values were estimated using exact Poisson regression.

*1 from 2 months to 5 months group;
3 from 6 months to 23 months group

Nguyen, Trong Toan et al. "Efficacy, safety, and immunogenicity of an inactivated, adjuvanted enterovirus 71 vaccine in infants and children: a multiregion, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial." Lancet (London, England), S0140-6736(22)00313-0. 12 Apr. 2022, doi:10.1016/S0140-6736(22)00313-0

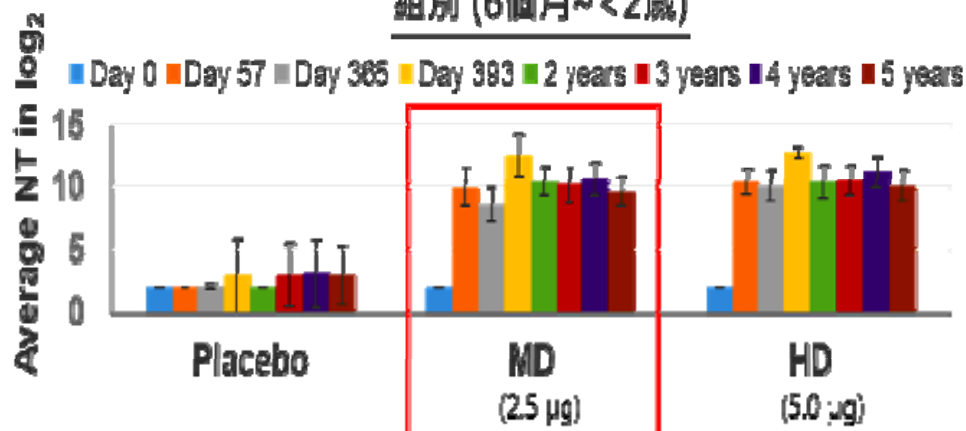


高端腸病毒EV71型疫苗的持續保護效果

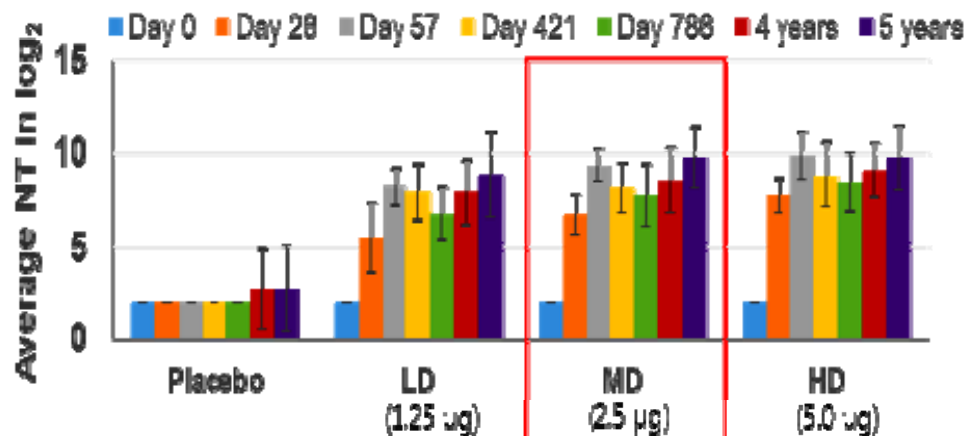
Long term follow up 5 years

- ✓針對二期臨床受試者進行超過5年的長期追蹤 (**extension study**)，顯示免疫持久性良好。
- ✓以2歲兒童為例，施打兩劑疫苗後的中和抗體可維持至小學入學。

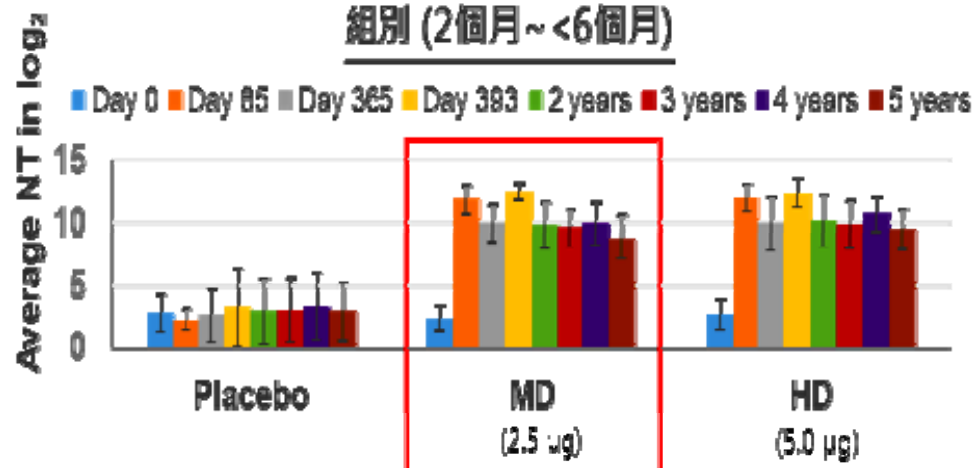
組別 (6個月~<2歲)



組別 (2歲~<6歲)



組別 (2個月~<6個月)





針對健康的嬰幼童，評估含佐劑之不活化腸病毒71型(EV71)疫苗的效力、免疫生成性與安全性之多中心、雙盲、隨機分配、安慰劑對照的第三期試驗

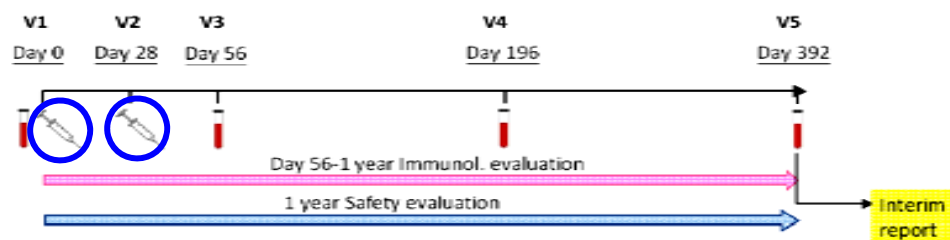
Protocol No.: EV-BR1701

Sponsor: 安特羅生物科技股份有限公司

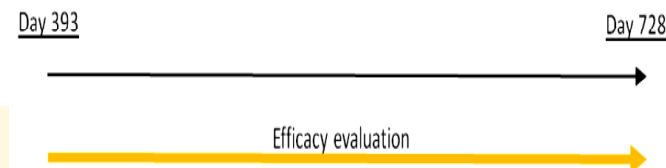
TTOP

Healthy children aged from 2 months to <72 month-old

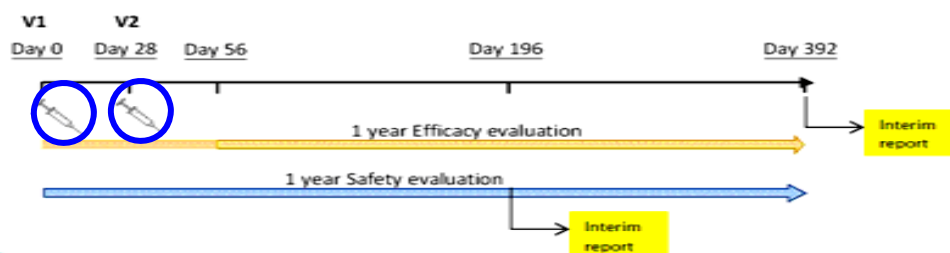
Study Scheme for Group A1 (immunogenicity subgroup) and Group B1 (immunogenicity subgroup)



Study Scheme for Long-term follow-up (All subjects)



Study Scheme for Group A2 (Group A without blood drawing) and Group B2 (Group B without blood drawing)

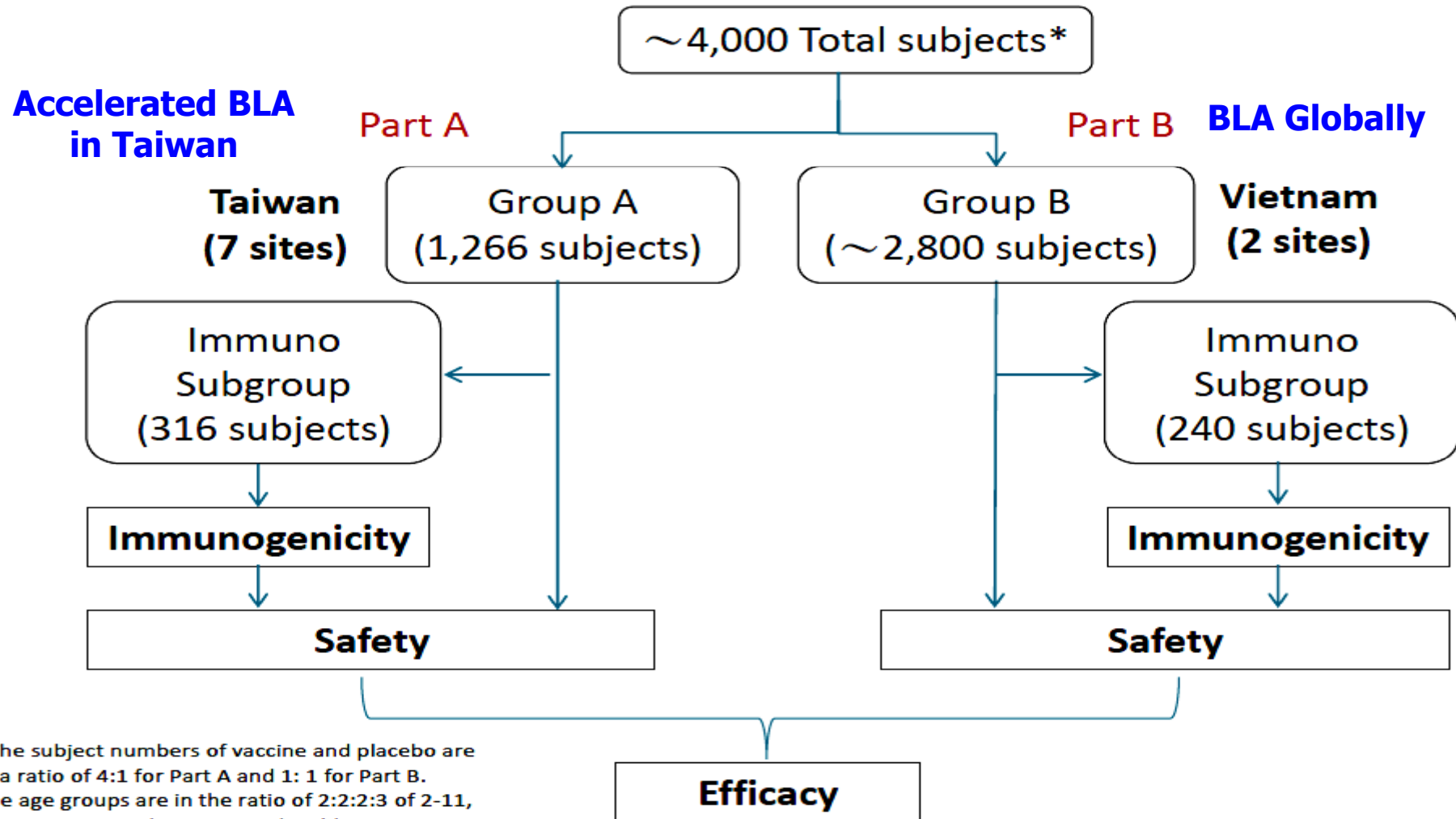


接種二劑,間隔一個月



安特羅腸病毒71型疫苗的研究設計

EnVAX-A71 Pivotal Efficacy Trial Design





安特羅腸病毒71型疫苗研究的收案案例

EnVAX-A71 Demographics of all subjects (Part A)

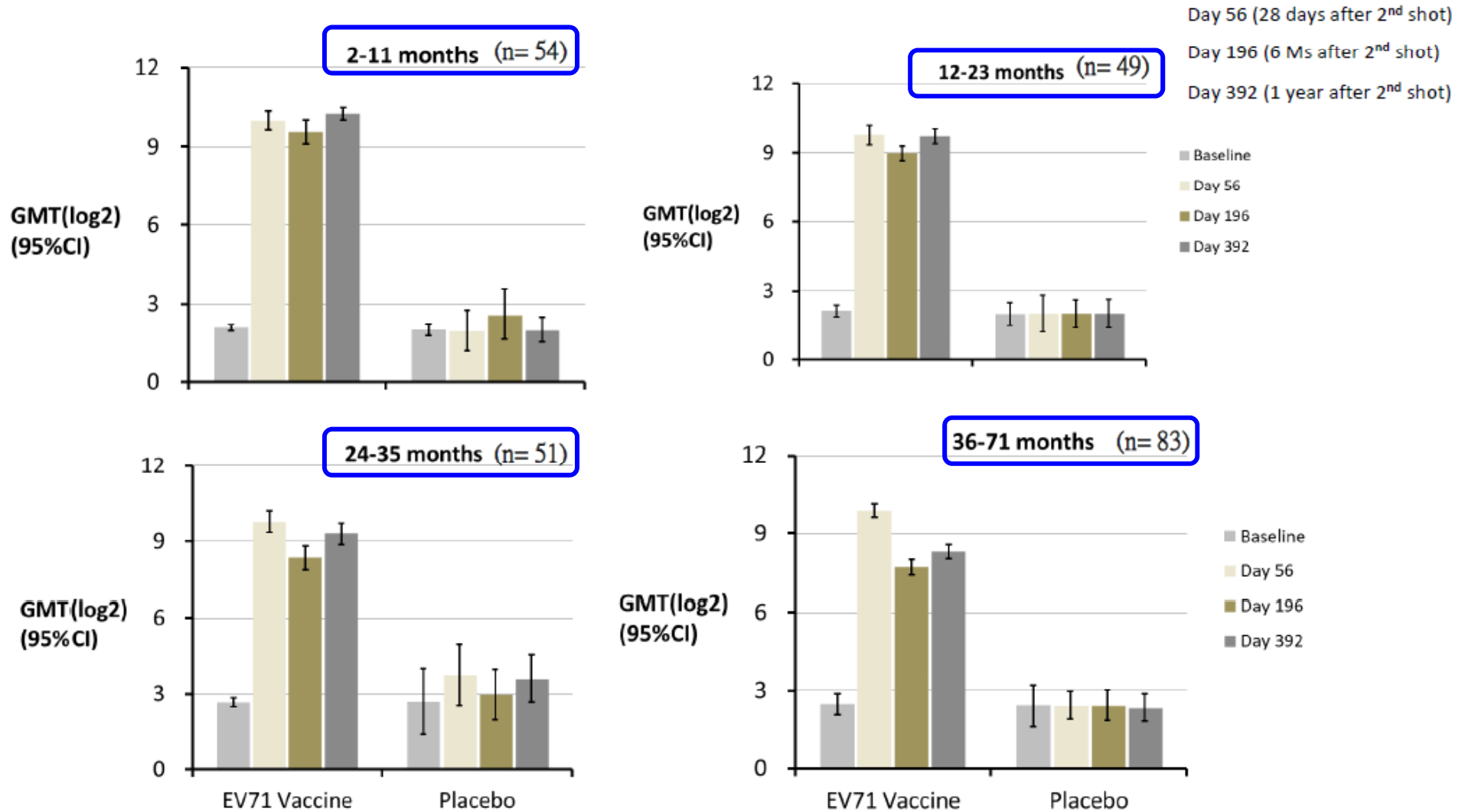
Demographics	Total vaccinated cohort		Immunogenicity sub-study	
	EV71 Vaccine (N=1014)	Placebo (N=252)	EV71 Vaccine (N=237)	Placebo (N=59)
Age n(%)				
<u>2-11 months (%)</u>	224 (22.09)	56 (22.22)	54 (22.78)	12 (20.34)
12-23 months (%)	221 (21.79)	57 (22.62)	49 (20.68)	13 (22.03)
24-35 months (%)	227 (22.39)	57 (22.62)	51 (21.52)	13 (22.03)
36-71 months (%)	342 (33.73)	82 (32.54)	83 (35.02)	21 (35.59)
Gender n(%)				
Male (%)	499 (49.21)	128 (50.79)	123 (51.90)	33 (55.93)
Female (%)	515 (50.79)	124 (49.21)	114 (48.10)	26 (44.07)
Body Weight (kg) mean(SD)				
2-11 months	8.17 (1.45)	7.83 (1.29)	8.04 (1.29)	7.80 (1.47)
12-23 months	10.61 (1.36)	10.52 (1.45)	10.48 (1.39)	10.35 (1.30)
24-35 months	12.79 (1.63)	12.94 (1.50)	12.59 (1.39)	12.56 (1.58)
36-71 months	17.23 (3.58)	17.04 (3.21)	17.80 (3.96)	17.58 (3.00)
Body Height (cm) mean(SD)				
2-11 months	67.78 (5.18)	67.28 (6.75)	67.99 (5.26)	66.98 (6.24)
12-23 months	80.21 (4.37)	80.05 (4.83)	80.77 (4.42)	79.54 (4.55)
24-35 months	88.88 (4.17)	90.52 (3.76)	89.18 (3.75)	89.88 (3.23)
36-71 months	103.7 (7.62)	103.8 (8.09)	105.4 (7.35)	105.8 (8.56)

The subject numbers of vaccine and placebo group are in the ratio of 4:1. The age groups are in the ratio of 2:2:2:3.



安特羅腸病毒71型疫苗的抗體反應

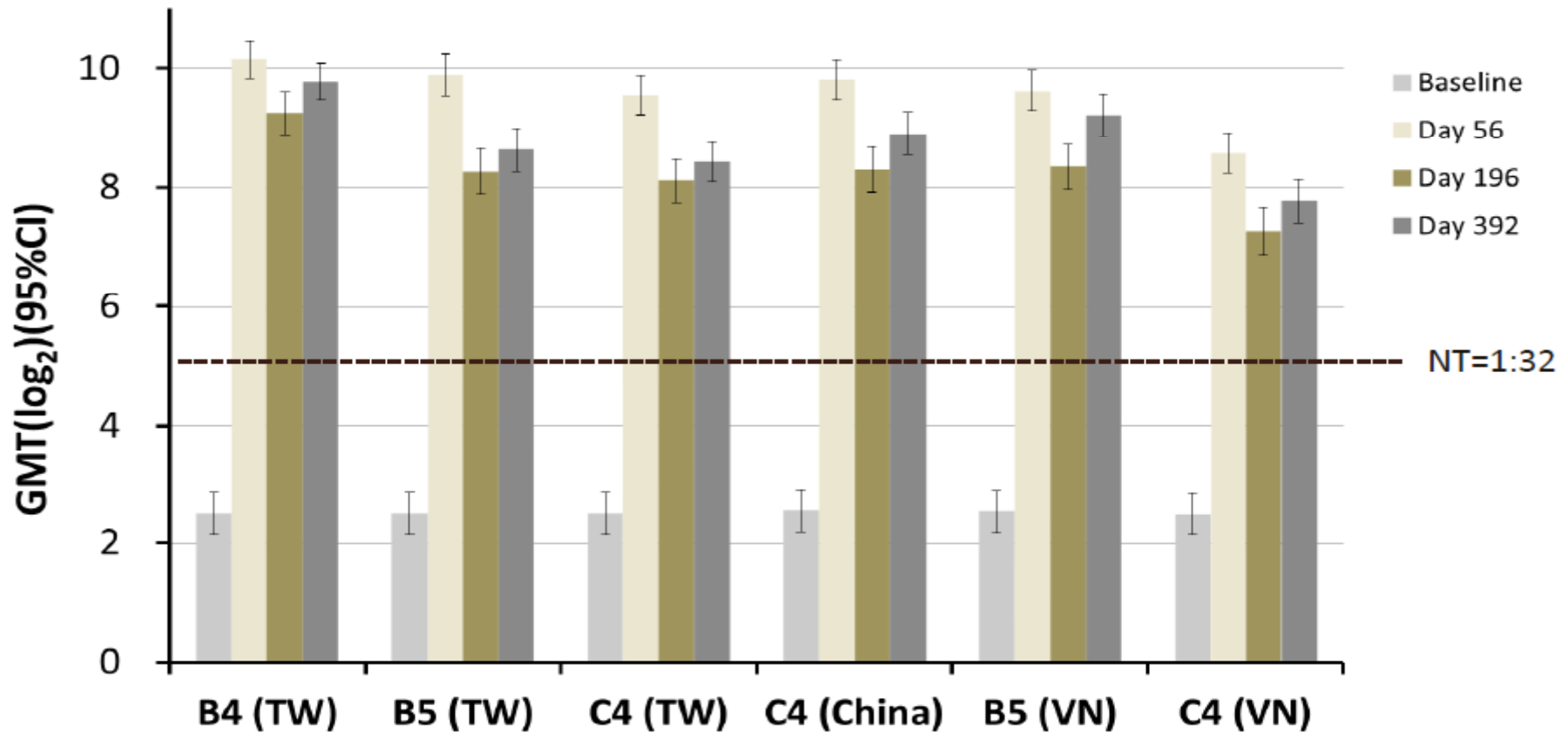
EnVAX-A71 Immunogenicity throughout 1 year by age group (Part A)





安特羅腸病毒71型疫苗 對不同基因亞型的交叉保護

EnVAX-A71Cross neutralization against B5 & C4



- 台灣在目前流行病毒株主要是 **B5** 和 **C4**
- SPR** 皆達 **90%** 以上



台灣許可的腸病毒71型疫苗

商品名	高端腸病毒71型疫苗	國光/安特羅腸病毒71型疫苗
許可證字號	衛部菌疫製字第000152號	衛部菌疫製字第000149號
適應症	適用於2個月以上至未滿6歲嬰幼兒的主動免疫接種，以預防腸病毒71型感染所引起之疾病。	適用於2個月以上至未滿6歲嬰幼兒的主動免疫接種，以預防腸病毒71型感染所引起之疾病。 此適應症係依據免疫反應之中和抗體指標加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。
接種時程	2個月-2歲：需打基礎劑2劑+追加劑。 2歲-6歲：需打基礎劑2劑。 第1劑與第2劑間隔56天，追加劑於第1劑滿1年接種	2劑，第1劑與第2劑間隔28天 本疫苗是否需要進行追加免疫尚未確立。
疫苗保護力(真實世界)	96.8%	第三期臨床試驗進行中
血清保護率(實驗室數據)	99.52 %	98.31%
交叉保護力	臨床試驗確認對B5、C4病毒株有效	僅根據血清學研究
抗體濃度維持時間	<u>至少5年</u>	僅1年
製造廠	高端疫苗竹北PIC/S GMP廠 垂直生產、調劑、充填及包裝作業	原料藥委託國衛院生產 再運至國光生技進行調劑、充填及包裝作業
上市時間	2023年第3季	2023年第3季

參考資料：高端腸病毒71型疫苗仿單、安拓伏腸病毒71型疫苗仿單



謝謝！