

腸病毒 D68 型疫情風險評估報告

簡淑婉*、李佳琳、劉定萍

摘要

美國於 2014 年 8 月起發生大規模腸病毒 D68 型(EV-D68)感染疫情，甚至出現急性無力脊髓炎(acute flaccid myelitis, AFM)關連性病例，之後在加拿大及歐洲等國家陸續報告出類似病例，我國與歐美國家互動頻繁，加上國內原具有腸病毒週期性流行疫情，因此，亟需評估 EV-D68 對我國影響範圍及可能衝擊。本文參考國際間風險評估架構及 EV-D68 風險評估報告，蒐集對國人感染風險、國內流行可能性、疾病嚴重性、治療與控制、防治政策等資訊，評估結果顯示，我國於腸病毒流行期具有發生 EV-D68 零星病例甚至群聚事件可能性，但感染後出現嚴重呼吸道感染及 AFM 病例之風險低。另我國在 EV-D68 監測機制上，對於重症病患監測，需對不明原因嚴重呼吸道感染及具肢體麻痺等神經症狀病患及群聚事件加強監測，並於腸病毒流行季間，提升醫師警覺性，落實加強宣導手部衛生及環境清潔等衛教工作。

關鍵字：不明原因嚴重呼吸道感染；腸病毒；風險評估；急性無力脊髓炎；急性無力肢體麻痺

前言

腸病毒 D68 型(EV-D68)非屬常見腸病毒型別，全球於 1962 年首度於加州出現 4 名孩童感染病例，症狀為支氣管炎及肺炎；1970–2005 年間美國只零星通報 26 例病例[1]；2005–2008 年間北美地區發生累計 79 例病例；2008–2010 年間曾在美國、歐洲及亞洲開始出現數起群聚事件及散發病例[2–3]，全球因而開始正視該型別腸病毒造成之疫情；直到 2014 年 8 月於美國、加拿大爆發流行疫情，甚至有大規模嚴重呼吸道感染病例，同時間，美國急性無力脊髓炎(acute flaccid myelitis，以下

衛生福利部疾病管制署疫情中心

通訊作者：簡淑婉*

E-mail: ellejian@cdc.gov.tw

投稿日期：2015 年 07 月 21 日

接受日期：2015 年 08 月 06 日

DOI: 10.6524/EB.20151110.31(21).001

簡稱 AFM) 孩童病例顯著增加, 接連於加拿大及歐洲也出現散發 AFM 病例。由於 AFM 發生率與 EV-D68 疫情時序幾乎相同, 目前調查及研究方向多為探究 AFM 及 EV-D68 之因果關係及 EV-D68 致病機轉。

為因應 2014 年起美國等數國陸續傳出 EV-D68 疫情, 甚至出現嚴重個案, 本文蒐集及分析 EV-D68 疫情概況與相關調查等文獻, 評估國人感染機率及健康衝擊, 以提供國內腸病毒防治政策及整備工作之參考。

材料與方法

本文參考世界衛生組織(World Health Organization)及歐洲疾病預防及控制中心(European Centre for Disease Prevention and Control, 以下簡稱 ECDC)之風險評估操作指引等工具, 依據操作指引步驟蒐集事件資訊、歸納相關文獻、彙整相關實證, 並就我國疫情發生可能性及衝擊進行風險評析, 最終研判風險等級[4-5]; 近期全球疫情與相關研究資訊來源係蒐集歐美亞等國公共衛生或傳染病機構官方網站資料, 及利用搜尋引擎以關鍵字「"enterovirus D68" AND "國別名"」、「"EV-D68" AND "國別名"」、「"Enterovirus D68" AND "acute flaccid myelitis"」、「"Enterovirus D68" AND "acute flaccid paralysis"」等相關字串蒐集; 並參考摘要 ECDC 及英格蘭衛生部(Public Health England, 以下簡稱 PHE)等風險評估報告, 以及我國腸病毒與呼吸道病毒感染等傳染病監視資料及檢驗結果等資訊, 以國人感染風險、國內流行可能性等感染機率評估項目資訊, 及疾病嚴重性、治療與控制、防治政策等衝擊評估項目資訊, 依據上述評估項目之實證資料綜合評估。

結果

一、全球 EV-D68 疫情發展概況

(一) 美洲地區

美國 2014 年 8 月至 2015 年 1 月於 49 州(94%)出現 1,153 名 EV-D68 病例, 同期間全美 34 州(65%)累計 118 名 AFM 病例, 14 例死亡, 確切死因仍調查中, AFM 病例年齡中位數為 7 歲, 近全數住院(少數使用呼吸器), 其中僅 1 名痊癒, 約 2/3 病情改善。加拿大 1991-2013 年共檢出 85 株 EV-D68, 2014 年 7-10 月劇增為 282 名 EV-D68 病例及 3 名 AFM 病例, 卑詩省則出現 3 例死亡病例[6-14]。

(二) 歐洲地區

2014 年歐洲地區逾 15 國具 EV-D68 檢出紀錄, 但 ECDC 監測該地區不明原因急性呼吸道感染、神經系統病變及住院率等均無異常上升情形, 推測 EV-D68 檢出率低, 可能與多數國家無常規檢驗, 或及 EV-D68 非通報疾病項目有關。2014 年於法國、英國、挪威各出現 1-2 名 EV-D68 感染且具急性無力肢體麻痺(acute flaccid paralysis, 以下簡稱 AFP)症狀病例, 無死亡病例[15]。

(三) 亞洲地區

日本、中國大陸、泰國、菲律賓分別在 2005、2006、2006、2008 年即曾有 EV-D68 檢出紀錄。日本曾於 2010 年 7–10 月份出現 EV-D68 疫情，累計逾 120 例病例，已知 11 例病例中，年齡介於 0–4 歲，10 例出現上呼吸道感染，1 例出現熱痙攣，1 例 4 歲男童死亡[3]。菲律賓則累積 2 例死亡個案[16–17]。

二、各國 EV-D68 疫情與 AFM 病例發生情形

(一) 美洲地區

美國曾分別於 2005 及 2008 年各有 1 例自腦脊髓液或腦組織檢體中檢出 EV-D68 病例[6–7]，2014 年美國疾病預防及控制中心（Centers for Disease Control and Prevention, 以下簡稱 CDC）進行 2,600 件臨床檢體腸病毒檢測，EV-D68 檢出率為 36%，其中具 AFM 症狀之孩童病例中，約二成者呼吸道檢體中檢出 EV-D68；加拿大曾於 2009 及 2010 年發生小規模疫情，2014 年 9 月該國初步調查 7 省 268 名住院之 EV-D68 確診病例中，1.1%呈現 AFM 症狀[10]。另智利於 2014 年 6–10 月間，6 件住院孩童腸病毒陽性鼻咽檢體中，2 件檢出 EV-D68，序列分析顯示屬美國 2014 年流行株。病例皆有氣喘病史及呼吸困難症狀，皆無 AFM 症狀，其中一名病例父親多次往返美國。另該國再次檢驗 2013 及 2014 年之 227 及 218 件呼吸道檢體發現，腸病毒檢出率由 2.6%提升至 14.6%，且 2014 年腸病毒陽性孩童多呈現氣喘發作等重症症狀，推測 2014 年春季腸病毒病例數顯著增加，與 EV-D68 感染有關，並推斷可能已於社區間流行[18]。

(二) 歐洲地區

歐洲國家發表 EV-D68 相關文獻，包括法國、英國、挪威、丹麥、德國、荷蘭、義大利及瑞典等國家，兒童醫院急性呼吸道感染門診 EV-D68 檢出率約 2–11%不等，住院病例以孩童為主，各國檢出情形摘要如下：

1. 法國於 2014 年 9 月發現 1 名 4 歲男童感染 EV-D68 並併發 AFM 病例，個案無慢性病史，呼吸道及糞便檢體皆檢出 EV-D68，但血清及腦脊髓液檢體則無檢出[19]。
2. 英國 2012 及 2013 年 EV-D68 感染病例分別為 7 及 3 例，該國 2014 年 9–12 月執行加強監測，累計發現 33 例 EV-D68 散發病例，2 名孩童出現 AFP 症狀[20]。
3. 挪威 2014 年 9–10 月於首都奧斯陸，出現孩童嚴重呼吸道感染就醫人數顯著增加情形，檢驗門診及住院孩童之呼吸道檢體，發現 EV-D68 檢出率分別為 2%(1/51)及 11%(33/303)，並於 2014 年 9 月及 11 月，發現 2 名孩童感染 EV-D68 併發 AFP 症狀[21]。
4. 丹麥分析 2014 年 6 月至 2015 年 2 月 130 名急性呼吸道感染門診病例檢體，EV-D68 檢出率為 11%；近 9 成檢出者均具呼吸道症狀、6 成檢出者具潛在疾病病史，年齡中位數為 3 歲，皆無 AFP 症狀[22]。

5. 德國分析 2014 年 8–10 月間 325 名急性呼吸道感染門診病患檢體，EV-D68 檢出率為 7.7%（10 名孩童及 15 名成人）；3 名 2–10 歲孩童因肺炎及阻塞性支氣管炎住院，皆無 AFP 症狀[23]。
6. 荷蘭於 2010 年發生 1 起累計 24 例確定病例疫情後，於 2010–2013 年秋冬期間持續流行，2014 年疫情則提前至第 28 週起陸續檢出，2011–2014 年累計 27 例，多數為 20 歲以下孩童，輕重症皆有，但無 AFP 症狀[24]。
7. 義大利米蘭分析 2014 年 6–12 月 176 名因社區型肺炎住院孩童檢體，EV-D68 檢出率為 2.3%，皆於 10 月檢出，其中 1 名 12 歲具粒線體腦肌症候群病史女童，於住院後 12 天併發細菌感染及腦部病變後死亡[25]
8. 瑞典分析 2014 年 7–10 月 30 名腸病毒或鼻病毒陽性孩童（0–9 歲）檢體，EV-D68 檢出率為 23%，病例以呼吸道症狀為主，皆已痊癒[26]。

(三) 亞洲地區

中國大陸、菲律賓及泰國等三國之急性呼吸道感染孩童 EV-D68 檢出率約 0.4–2.6% 不等。中國大陸分析 2009–2012 年 1,565 名急性呼吸道感染孩童（1 個月–14 歲）檢體，EV-D68 檢出率為 0.4%，且為腸病毒主要檢出型別，占有型別 17.1%；在成人（17–96 歲）檢出率則為 0.3%（2/585）[27]。另 2014 年 8–11 月北京市透過呼吸道病毒監測體系，檢驗 1,478 件呼吸道檢體，僅 1 名 5 歲女童檢出 EV-D68[28]。菲律賓於 2008 年 10 月至 2009 年 3 月曾出現 EV-D68 疫情，經分析 816 名住院孩童呼吸道檢體，EV-D68 檢出率為 2.6%，另於 2012 年 9 月至 2014 年 2 月分析 1,840 名嚴重呼吸道感染住院孩童，EV-D68 檢出率為 1.1%，皆無 AFP 症狀[17]。泰國曾自 2010 年起疫情上升至 2011 年達到高峰，主要發生於該國雨季期間（6–9 月），經回溯分析 2006–2011 年 1,810 名呼吸道感染孩童檢體，EV-D68 檢出率為 1.4%，5 歲以上孩童占 6 成，合併其他病毒感染占近 3 成並以 H1N1 為主，住院率為 36%，皆無神經症狀[29]。

三、EV-D68 病毒特性描述

(一) 美洲地區

美國分析 2012–2014 年間加州及科羅拉多州 25 名（2/3 病例發生於 2014 年疫情流行期間）AFM 病例呼吸道檢體，EV-D68 檢出率為 48%，另發現感染 EV-D68 與 AFM 症狀之因果關係及病毒致病特性包括[8]：

1. 兩起 AFM 群聚事件個案皆檢出 EV-D68，表示 EV-D68 與 AFM 可能具有因果關係。
2. 一名孩童 AFM 病例在出現呼吸道症狀逾一週後，仍可於其血液及糞便檢體中檢出 EV-D68 病毒，推測病毒血症期較長及全身性感染之情形，類似小兒麻痺病毒感染，加速出現神經症狀。

3. AFM 病例之腦脊髓液檢體，皆無 EV-D68 外之其他致神經性病原體，表示無合併感染或發現其他致病原。
4. 一起家庭群聚感染事件中，一名孩童出現上呼吸道感染症及 AFM 症狀，而另一名僅上呼吸道感染，兩名孩童感染病毒基因相同，表示 EV-D68 致病機轉及罹病嚴重度，受易感宿主自體免疫力及環境因子等影響。
5. 美國自 1962 年首次檢出 EV-D68 後，該病毒演化為三大品系(Clade A、B、C)，該國 2014 年主要流行株為 B1 品系，經演化樹分析推測該流行株早在 4.5 年前已出現，此與美國分別於 2011 年 12 月及 2012 年 11 月檢出 EV-D68 感染者，併發 AFM 症狀之發病時序相近[7]。另該流行株之聚合蛋白(polyprotein)基因多型性(polymorphisms)與 poliovirus 及 EV-D70 具同源性，推測可能與中樞神經組織毒性相關，但仍需進行組織病理學相關研究確認。
6. AFM 病例中，未檢出 EV-D68 病毒者，其發病至採檢間隔日期顯著較檢出者晚 7 日($P = 0.012$)，推測延遲採檢可能與 EV-D68 未檢出相關。

(二) 歐洲地區

法國 EV-D68 併發 AFM 病例之病毒序列分析顯示與美國 2014 年流行株相似[19]。其他歐洲國家如德國、丹麥、英國、義大利檢出 EV-D68 序列分析結果均與美國、法國、荷蘭 2014 年流行株相似性高，甚至曾造成德國當地低度流行[20,22,23,25]。另荷蘭於 2012–2014 年部分分離株與美國株同屬 3 種次分支(sublineages)[24]。挪威具有 3 種分離株，皆與 2014 年法國及 2009–2014 年荷蘭、西班牙、義大利分離株相似[21]；瑞典具有 2 種分離株，主要與美國株相似屬 B 品系，另一分離株則屬 A 品系[26]。

(三) 亞洲地區

2014 年中國大陸北京市 EV-D68 序列分析顯示與美國 2014 年流行株相似[27]。菲律賓於 2013 年 5 月以前分離株與美國株近似，但非美國 2014 年流行株演化來源，2013 年 10 月以後形成新型次分支，推測 EV-D68 已於該國社區間流行[17]。另美國密蘇里州 2014 年重症孩童之 EV-D68 序列分析顯示，與 2011 年泰國分離株高度相似，經泰方調查分離株來源為 3 名 7–24 個月大孩童，皆因嚴重呼吸道症狀住院治療，無 AFP 症狀[29–30]，泰國流行株已於 1970 年代演化為多種次分支[31]。

四、其他國家或地區風險評估結果

(一) 歐盟(ECDC)

歐美地區 EV-D68 皆非屬法定傳染病，亦非實驗室常規檢驗之呼吸道病毒，推測美國於 2014 年 EV-D68 病例數遽增部分原因與加強通報及檢驗有關。歐盟國家現行通報及實驗室診斷機制，尚無發現異常增加趨勢，且因無常規檢測 EV-D68，故評估歐盟國家檢出 EV-D68 可能性屬低度風險。另歐洲地區多國曾有 EV-D68 檢出紀錄，推測 EV-D68 已廣泛流行，

且於法國、英國、挪威已發現 AFM 病例，故評估歐盟國家出現 EV-D68 感染重症病例屬於中度風險[15]。

(二) 英國(PHE)

英國評估因 EV-D68 感染出現不明原因嚴重呼吸道感染或神經症狀之病例及群聚事件可能性，分別屬於極低度風險及低度風險。EV-D68 已於該國社區間流行，但無法以現行監測體系評估之可能性屬中度風險；公衛體系無法有效檢出 EV-D68 之可能性，屬極低度風險。經由呼吸道感染症狀監測結果，推測社區 EV-D68 感染率低，與無常規進行 EV-D68 分型檢驗有關，然而該國 2014 年病例數上升可能與加強監測或發生率升高有關[20]。

五、我國現況與風險評估

(一) 我國現況

我國對於 EV-D68 感染監視，係透過腸病毒感染併發重症、急性無力肢體麻痺病例通報、社區流感病毒及腸病毒實驗室監測、類流感及上呼吸道感染與腸病毒群聚通報、不明原因肺炎等監視體系，迄今尚無發現 EV-D68 群聚事件或併發 AFM 症狀個案。

疾病管制署研檢中心就社區腸病毒陽性檢體進行分型檢驗，2007–2015 年 6 月共檢出 65 株 EV-D68，病例年齡以 5 歲以下孩童最高，症狀則以發燒、咳嗽、流鼻水、喉嚨痛等呼吸道感染輕症為主；另於 2010 年起針對不明原因肺炎病例進行腸病毒檢驗，於該年檢出 2 名 EV-D68 感染個案，年齡為 66 及 73 歲，症狀較嚴重呈肺炎情形，但皆無肢體麻痺等神經症狀。

我國將 2007–2015 年分離之 29 株病毒株定序結果，與美國已公布 7 株分離株比較，其中 14 株（2014 年 8 例）雖與美國 2014 年流行株皆屬 Cluster1 分群，但次分型具有差異，另外 15 株則屬 Cluster3 分群。我國 EV-D68 Cluster1 檢出月份以 7–9 月為主，Cluster3 則分布全年，無月份集中趨勢。囿於美國可供分析之序列數有限，我國與美國病毒株差異程度，需持續追蹤及分析。

(二) 我國風險評估結果

依據現有資訊顯示，我國 2007 年起之社區監測已檢出 EV-D68，顯示 EV-D68 已於我國社區間流行，推測可能有一定程度感染人口。但國內實驗室未常規進行 EV-D68 免疫螢光分析(immunofluorescence assay, IFA) 檢驗，無法確切估計國人 EV-D68 群體免疫力及檢出率，加上現行 AFP 通報個案並無採檢呼吸道檢體，無法得知神經症狀個案感染 EV-D68 情形，評估國人感染及於國內流行 EV-D68 可能性屬中度風險（表一）。

國內經社區監測系統檢出之 EV-D68 個案以呼吸道輕症為主，推測 EV-D68 個案多以呼吸道症狀表現，出現手足口症及疱疹性咽峽炎症狀情

形較少，目前尚無有效預防 EV-D68 之疫苗或用以治療之抗病毒藥劑，但其防治與治療方式與其他腸病毒相似，防治政策亦無明顯不同，在我國已具備腸病毒重症防治經驗下，整體而言，現階段 EV-D68 疫情對我國造成之衝擊屬低至中度風險。綜合評估 EV-D68 疫情對我國感染機率及衝擊屬低至中度風險（表二）。

表一、EV-D68 對我國感染機率風險評估

感染機率評估項目	證據	結果：中度風險
國人感染風險	1. 我國 2007–2015 年 6 月檢出 67 株 EV-D68，多自社區採檢，推測社區已出現感染病例 2. 我國與歐美往來頻繁程度，預期國人具感染風險	中度風險
國內流行的可能性	1. 國內檢出 EV-D68 約 7 成自呼吸道感染，推論社區已有流行紀錄，惟未見大規模流行 2. 國人 EV-D68 群體免疫力及檢出率雖未明，推測可能有一定程度感染人口 3. 具 EV-D68 檢驗能力機構有限，監測敏感性恐不足	中度風險

表二、EV-D68 對我國衝擊風險評估

衝擊評估項目	證據	結果：低 – 中度風險
疾病嚴重性	1. 美國流行株之病毒毒性及致重症機轉尚未明 2. 我國流行株次分型與美國不同，國人對美國株是否具有交叉保護力不明 3. 孩童等高風險族群具疾病嚴重度衝擊	中度風險
治療與控制	1. 目前尚無 EV-D68 疫苗或抗病毒藥劑，如出現重症個案，則具一定程度衝擊，惟出現重症個案機率低 2. 對多數感染者可採支持治療，衝擊性低	低度風險
防治政策	1. 傳播途徑應與其他腸病毒相似，防治政策無不同 2. 國內具有腸病毒重症防治經驗，著重加強宣導與手足口病等症狀不同之處	低度風險

結論

我國曾檢出 EV-D68 病例，顯示 EV-D68 已於社區中流行，加以國人赴歐美地區往來頻繁，推測於腸病毒流行期，我國具出現 EV-D68 零星病例甚至群聚事件可能性，惟出現嚴重呼吸道感染及 AFM 之風險低，但仍需注意孩童、免疫力不良、氣喘病史等重症高風險族群感染。為加強國內對於 EV-D68 感染監測，自本(2015)年 6 月中旬起，針對神經症狀重症個案之監測機制，實施 AFP 通報個案增加採集呼吸道檢體，並進行 EV-D68 病毒檢測。如發生大規模疫情，建議備製 EV-D68 抗血清，以供各病毒性感染症合約實驗室進行免疫螢光分析(IFA)使用，及建立 EV-D68 之 RT-PCR 檢驗技術，以提升檢驗時效；另將持續加強收集美國今年 EV-D68 流行季趨勢，以更新 EV-D68 對我國影響衝擊。

建議加強臨床醫師及公衛人員警覺性，當醫師診治不明原因嚴重急性呼吸道感染或具肢體麻痺等神經症狀病患，應盡速進行呼吸道檢體採檢送驗，如其檢體檢出腸病毒時，須考量 EV-D68 感染可能性，另衛生單位若發現疑似不明原因嚴重急性呼吸道感染或神經症狀群聚事件，須考量 EV-D68 群聚感染，並落實加強宣導手部衛生、避免接觸發病病人及環境清潔等衛教工作。

誌謝

感謝疾病管制署研究檢驗中心吳和生主任、黃元品技士及急性傳染病組蕭惠心副研究員提供國內 EV-D68 檢驗資訊，及疫情中心葉芝廷技士及葉倪君科員提供疫情相關資訊，一併致謝。

參考文獻

1. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberst S, et al. Enterovirus surveillance--United States, 1970-2005. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash.* 2006;DC 2002(55):1-20.
2. Owens, B. Rare enterovirus continues to circulate in North America. *Lancet.*2014; 384(1250).
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clusters of acute respiratory illness associated with human enterovirus 68--Asia, Europe, and United States, 2008-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(38):1301-4.
4. Operational guidance on rapid risk assessment methodology - Publications -European Centre for Disease Prevention and Control.2011. Available at: http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?ID=463&List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90
5. Rapid risk assessment of acute public health events. Global Alert and Response, World health Organization. 2012. Available at: http://www.who.int/csr/resources/publications/HSE_GAR_ARO_2012_1/en/
6. Summary of Findings: Investigation of acute flaccid myelitis in U.S. children, 2014-15. NCIRD, CDC, USA. Available at: <http://www.cdc.gov/ncird/investigation/viral/2014-15/investigation.html>
7. Kreuter, JD et al. A fatal central nervous system enterovirus 68 infection. *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135:793-6.
8. Greninger AL, Greninger AL, Naccache SN, et al. A novel outbreak enterovirus D68 strain associated with acute flaccid myelitis cases in the USA (2012-14): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015. doi:10.1016/S1473-3099 (15)70093-9

9. Norder H, Magnius L. Can sequence data predict enterovirus D68 infection outcome? *Lancet Infect Dis*. 2015. doi:10.1016/S1473-3099(15)70107-6
10. Booth TF, Grudeski E, McDermid A. National surveillance for non-polio enteroviruses in Canada: Why is it important? *Canada Communicable Disease*. 2015;41:S-1. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/15vol41/dr-rm41s-1/review-revue-eng.php>
11. National Collaborating Centre for Infectious Diseases (NCCID). Enterovirus D-68, Canada. Available at: <http://www.nccid.ca/disease-debrief-ev-d68>
12. Canada Communicable Disease Report (CCDR): Enterovirus D-68, Canada. Public Health Agency of Canada. 2015; 41: S-1. Available at <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/15vol41/dr-rm41s-1/assets/pdf/15vol41s-1-eng.pdf>
13. Alberta Health Services, Canada. Enterovirus D-68. Available at: <http://www.albertahealthservices.ca/10418.asp>
14. British Columbia Centre for Disease Control (BCCDC). Emerging Respiratory Virus bulletin: MERS-CoV, Influenza A(H7N9) and A(H3N2)v, and Enterovirus D68. Available at: http://www.bccdc.ca/NR/rdonlyres/277C249A-F522-4A61-83EA-5C3BAC430B6F/0/Full_ERVUpdate20141105.pdf
15. Rapid risk assessment-Enterovirus 68 detected in the USA, Canada and Europe, Second update, 25 Nov 2014, ECDC: Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Enterovirus-68-detected-in-the-USA-Canada-Europe-second-update-25-November-2014.pdf>
16. Xiang Z, Gonzalez R, Wang Z, et al. Coxsackievirus A21, Enterovirus 68, and Acute Respiratory Tract Infection, China. *Emerg Infect Dis*. 2012; 18:821–4.
17. Furuse Y, Chaimongkol N, Okamoto M, et al. Molecular epidemiology of enterovirus d68 from 2013 to 2014 in Philippines. *J Clin Microbiol*. 2015; 53: 1015–8 .
18. Torres JP, Farfan MJ, Izquierdo G, et al. Enterovirus D68 infection, Chile, Spring 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21:728–9.
19. Lang M, Mirand A, Savy N, et al. Acute flaccid paralysis following enterovirus D68 associated pneumonia, France, 2014. *Eurosurveillance*. 2014;19(20952).
20. Enterovirus D-68: risk assessment - Publications - GOV.UK. Available at <https://www.gov.uk/government/publications/enterovirus-d-68-risk-assessment>
21. Pfeiffer HC, Bragstad K, Skram MK, et al. Two cases of acute severe flaccid myelitis associated with enterovirus D68 infection in children, Norway, autumn 2014. *Eurosurveillance*. 2015; 20(21062).
22. Midgley SE, Christiansen CB, Poulsen MW, et al. Emergence of enterovirus D68 in Denmark, June 2014 to February 2015. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2015; 20.

23. Reiche J, Böttcher S, Diedrich S, et al. Low-level Circulation of Enterovirus D68–Associated Acute Respiratory Infections, Germany, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015;21: 837–41.
24. Meijer A, Benschop K, Donker G, et al. Continued seasonal circulation of enterovirus D68 in the Netherlands, 2011–2014. *Eurosurveillance*. 2014;19 (20935).
25. Esposito S, Zampiero A, Ruggiero L, et al. Enterovirus D68-associated community-acquired pneumonia in children living in Milan, Italy. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2015;68:94–6.
26. Dyrda R, Rotzén-Östlund M, Samuelson A, et al. Coexistence of two clades of enterovirus D68 in pediatric Swedish patients in the summer and fall of 2014. *Infect Dis Lond Engl*. 2015;1–5. doi:10.3109/23744235.2015.1047402
27. Lu QB, Wo Y, Wang HY, et al. Detection of enterovirus 68 as one of the commonest types of enterovirus found in patients with acute respiratory tract infection in China. *J Med Microbiol*. 2014;63:408–14.
28. Zhang T, Ren L, Luo M, et al. Enterovirus D68–Associated Severe Pneumonia, China, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:916–8.
29. Linsuwanon P, Puenpa J, Suwannakarn K, et al. Molecular epidemiology and evolution of human enterovirus serotype 68 in Thailand, 2006–2011. *PloS One*; 2012;7 (e35190).
30. Wylie KM, Wylie TN, Orvedahl A, et al. Genome sequence of enterovirus D68 from St. Louis, Missouri, USA. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21:184–6.
31. Vongpunsawad S, Prachayangprecha S, Chansaenroj J, et al. Genome sequence of enterovirus D68 and clinical disease, Thailand. *Emerg Infect Dis*. 2015;21: 384.

臺灣克沙奇A6型腸病毒之流行疫情分析

黃元品^{*}、林翠莉、吳和生

摘要

根據疾病管制署病毒性感染症合約實驗室監測資料，克沙奇 A6 型 (Coxsackievirus A6, CA6) 腸病毒曾於 2009、2010 及 2013 年在臺灣發生大規模的流行。最近一小波流行出現於 2014 年底，並延續至 2015 年。在這些群突發事件中，我們發現一株克沙奇 A6 型腸病毒突變株，該變異株於 2010 年開始在臺灣流行，其感染症狀並非以過去常見的疱疹性咽峽炎為主，而是以手足口病、大顆水泡、指甲脫落等為主。儘管 2015 年的克沙奇 A6 型腸病毒流行幅度還不大，但仍需提高警覺應變可能的克沙奇 A6 型腸病毒突變株再度來襲，以降低流行衝擊。

關鍵字：腸病毒；克沙奇 A6 型；水泡；指甲脫落

前言

腸病毒屬於微小 RNA 病毒科(Picornaviridae)、腸病毒屬(Enterovirus)之病毒，為一群病毒的總稱，其直徑大小約 20–30 nm，不具外套膜(nonenveloped)，呈現立體對稱的正二十面體結構。其基因體為單股正向 RNA，大小約 7.5Kb，包括 5'-UTR、VP4、VP2、VP3、VP1、2A、2B、2C、3A、3B、3C、3D 及 3'-UTR [1]。其中的 VP1 基因不僅是中和抗體主要作用之區域，亦是序列變化較大之區域 [2]。早期的腸病毒分類是小兒麻痺病毒(Poliovirus)、克沙奇病毒 (Coxsackievirus A 群與 B 群)，以及伊科病毒(Echovirus)，近年依分子生物學之特性，而將腸病毒分為 12 個種(species)，分別為 Enterovirus A, Enterovirus B, Enterovirus C, Enterovirus D, Enterovirus E, Enterovirus F, Enterovirus G, Enterovirus H, Enterovirus J, Rhinovirus A, Rhinovirus B, 以及 Rhinovirus C [3]。腸病毒可以引發多種疾病，雖然大部份的感染為無症狀，或只出現類似一般感冒的輕微症狀，其餘常見的症狀如手足口病(hand, foot, and mouth disease)、疱疹性咽峽炎(herpangina)及急性出血性結膜炎(acute hemorrhagic conjunctivitis)等，有時也會併發嚴重的臨床表徵，如無菌性腦膜炎、病毒性腦炎、心肌炎、肢體麻痺症候群等，甚至死亡的發生 [4]。

衛生福利部疾病管制署研究檢驗及疫苗研製中心

通訊作者：黃元品^{*}

E-mail : yp2256@hotmail.com

投稿日期：2015 年 04 月 28 日

接受日期：2015 年 05 月 26 日

DOI : 10.6524/EB.20151110.31(21).002

由於臺灣的濕熱環境適合腸病毒生存與傳播，腸病毒因此成為臺灣主要的夏季傳染病之一，依據疾病管制署（以下簡稱疾管署）監測資料顯示，腸病毒疫情每年約有兩個流行期，第一個流行期自3月份開始上升，於5月至6月間達到高峰後下降，第二個流行期則於9月份開學後出現。其腸病毒感染患者以5歲以下幼童居多，約佔九成病例數。臺灣每年均可監測到約15至20種腸病毒型別，目前臺灣腸病毒的監測系統是採用以細胞進行病毒分離的方式，當細胞株出現細胞病變時，再以間接免疫螢光染色法(indirect immunofluorescence assay, IFA)鑑定腸病毒之血清型，目前市面上的商用檢驗套組使用單株抗體可鑑定出19種腸病毒血清型，而無法以單株抗體鑑定出之型別的腸病毒則稱為泛腸病毒(Pan-Enterovirus)。由於克沙奇A群病毒在臺灣相當活躍，為了加強商用檢驗套組之不足處，疾管署逐步針對五種在臺灣常態流行之血清型別，進行間接免疫螢光染色法之開發，包括克沙奇病毒A2, 4, 5, 6, 10，並將這五種血清型試劑製成Coxsackievirus A IFA Typing Kit set I [5]，更於2007年全面應用於病毒性感染症合約實驗室之腸病毒監測用。此間接免疫螢光染色法不需透過基因定序的方式即可鑑定出腸病毒型別，不但可縮短鑑定時間、節省檢驗所需經費，亦能將每年的未能分型腸病毒之比率下降至10%以下，即時反應出各型別腸病毒的流行趨勢。本篇文章將就近年臺灣流行的克沙奇A6型腸病毒進行探討。

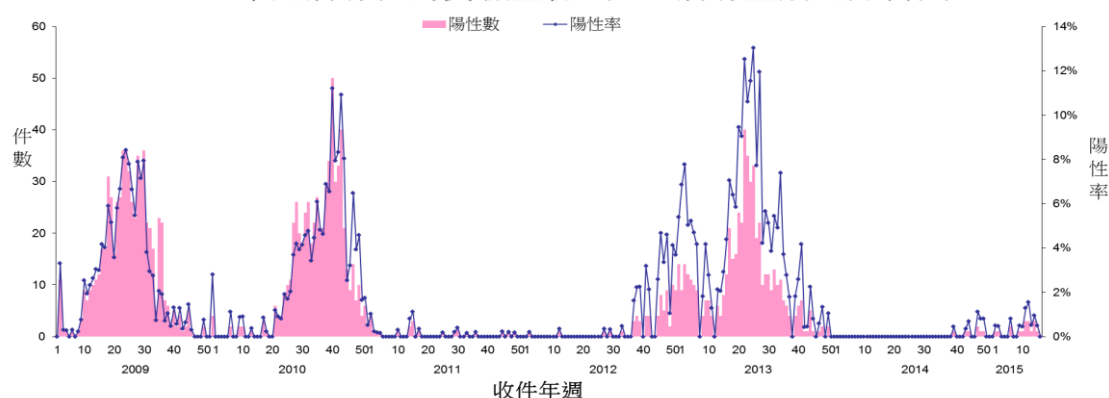
材料與方法

- 一、收集疾管署病毒性感染症合約實驗室之腸病毒監測資料。
- 二、基因資料分析：病毒分離鑑定與定序流程如先前論文所述[6]，將所得的序列資料使用 MEGA 軟體進行親緣樹狀圖之繪製。親緣樹狀圖使用 neighbor-joining 法分析後繪製之，並進行 1,000 次重複運算(bootstrap)，僅顯示可信度 70% 以上的部份。

結果與討論

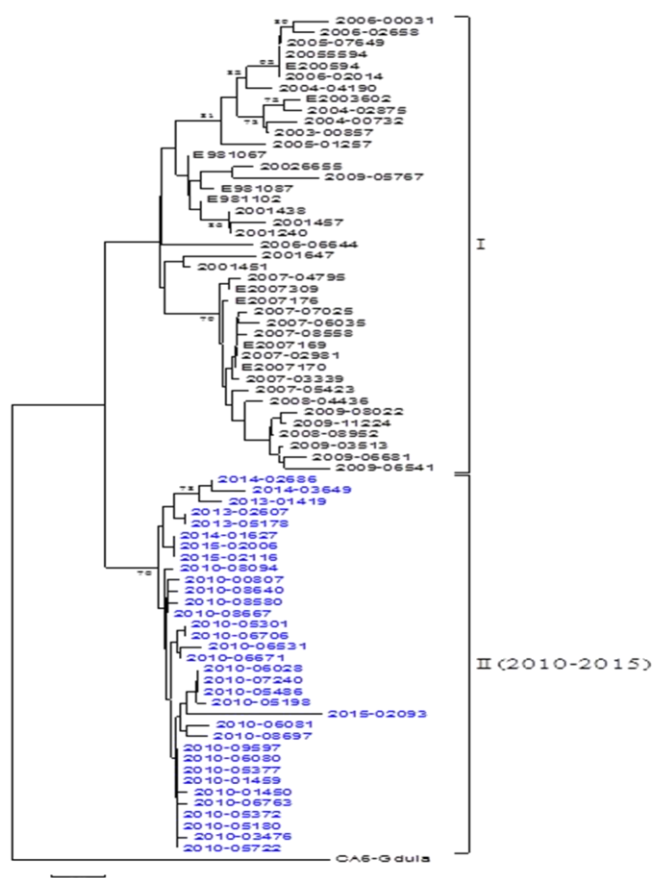
這些常態流行(endemic)於臺灣的腸病毒型別中，大多數都屬於Enterovirus A species，包括克沙奇病毒A2, 4, 5, 6, 10, 16及腸病毒七十一型(Enterovirus A71)等。根據病毒性感染症合約實驗室監測資料顯示[7]，當中的克沙奇A6型腸病毒曾經於2009、2010以及2013年於臺灣發生過大規模的流行，且於2014年年底出現一小波流行並延續至2015年（圖一）。2009至2014年之間，每年克沙奇A6型腸病毒陽性數依序為643、601、23、84、518及7件，而2015年的陽性數已超過17件。值得注意的是，2009年與2010年的患者在臨床症狀上有著明顯的不同，例如2009年以前的克沙奇A6型感染病患多呈現疱疹性咽峽炎的症狀，而2010年的克沙奇A6型腸病毒為突變株，被感染的病患較多呈現手足口病及皮疹的症狀，部分2010年的病患還出現大顆水泡、指甲脫落(onychomadesis)及脫皮(desquamation)的症狀 [6,8]。

2009-2015年週病毒合約實驗室檢出CA6病毒型別之分析圖



圖一、2009-2015 年病毒合約實驗室檢出克沙奇 A6 型腸病毒之件數與陽性率

根據部分VP1基因序列分析的結果（圖二），此克沙奇A6型腸病毒突變株除了造成2010年及2013年的流行之外，並於2014年年底至2015年年初間陸續被實驗室監測系統發現。由全基因序列分析結果顯示，2010年與之前2009年流行的克沙奇A6型腸病毒並不相同，兩者間有23個胺基酸差異，主要是分佈在3C以及3D區域[9]，但序列差異與臨床症狀改變之間的關聯性還需要更多的研究來釐清。此臨床症狀上的差異在其他國家包括日本與荷蘭等亦有相關報告 [10-11]，顯示此突變株受到國際間的重視。



圖二、臺灣克沙奇A6型腸病毒之親緣樹狀圖

由於使用現有的IFA方法依然可以鑑定出此突變株，表示此突變株儘管在引起的臨床症狀上有所改變，但是在抗原性上尚未發生顯著的改變，此點與克沙奇B3型腸病毒有所不同，該克沙奇B3型腸病毒變異株不但在基因序列上發生變異，甚至連商用IFA檢驗套組亦無法鑑定出型別[12]。

由於此克沙奇A6型突變株在2014年的流行幅度很小，表示在這一年內人群中可能已累積了一些未感染過的易感宿主，儘管2015年的克沙奇A6型腸病毒突變株流行幅度還不大，但仍需提高警覺以應變可能的克沙奇A6型腸病毒再襲。

誌謝

感謝病毒性感染症合約實驗室對於腸病毒監測的協助，另本研究部分經費來自基因體醫學國家型科技計畫及新興/再浮現傳染病監測技術開發與應用計畫補助。

參考文獻

1. Pallansch MA, Roos RP: Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. In Fields Virology. 3rd edition. Edited by Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 2001;723-75.
2. Foo DG, Alonso S, Phoon MC, et al. Identification of neutralizing linear epitopes from the VP1 capsid protein of Enterovirus 71 using synthetic peptides. Virus Res 2007;125:61-8.
3. Picornaviridae.com. Enterovirus. Available at: <http://www.picornaviridae.com/enterovirus/enterovirus.htm>.
4. Liu CC, Tseng HW, Wang SM, et al. An outbreak of enterovirus 71 infection in Taiwan, 1998: epidemiologic and clinical manifestations. J Clin Virol 2000;17:23-30.
5. Lin TL, Li YS, Huang CW, et al. Rapid and highly sensitive coxsackievirus a indirect immunofluorescence assay typing kit for enterovirus serotyping. J Clin Microbiol 2008;46:785-8.
6. Wei SH, Huang YP, Liu MC, et al. An outbreak of coxsackievirus A6 hand, foot, and mouth disease associated with onychomadesis in Taiwan, 2010. BMC Infect Dis 2011;11:346.
7. CDC Taiwan. Surveillance System. Available at: <http://www.cdc.gov.tw/professional/list.aspx?treeid=4c19a0252bbef869&nowtreeid=250F4B6353598518>.
8. Huang WC, Huang LM, Lu CY, et al. Atypical hand-foot-mouth disease in children: a hospital-based prospective cohort study. Virol J 2013;10:209.

9. Chen YJ, Chang SC, Tsao KC, et al. Comparative genomic analysis of coxsackievirus A6 strains of different clinical disease entities. *PLoS One* 2012;7:e52432.
10. Kobayashi M, Makino T, Hanaoka N, et al. Clinical manifestations of coxsackievirus A6 infection associated with a major outbreak of hand, foot, and mouth disease in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2013;66:260-1.
11. Osterback R, Vuorinen T, Linna M, et al. Coxsackievirus A6 and hand, foot, and mouth disease, Finland. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1485-8.
12. Huang YP, Lin TL, Chen YJ, et al. Phylogenetic analysis and development of an immunofluorescence assay for untypeable strains of coxsackievirus B3. *J Microbiol Immunol Infect* 2014;47:447-54.

2015 年 5 月至 9 月登革熱死亡個案分析

周郁茹^{1*}、蔡懷德²、田鴻毅¹、洪敏南³、吳岫¹

摘要

2015 年登革熱疫情為登革熱列入法定傳染病通報以來疫情規模最大的一次。根據疾病管制署法定傳染病通報資料，自 2015 年 5 月至 9 月，累計 13,682 本土登革熱確定病例，46 例死亡。本文針對死亡案例進行分析。經研判 36 例死因與登革熱直接相關。全部 46 例登革熱死亡案例中，男性 24 位(52.2%)，年齡中位數為 77 歲（範圍 49 至 94 歲）。41 例(89.1%)至少有一項慢性病。到院時有 16 例重症，13 例有警示徵象。發病日到死亡天數為 0–26 天（中位數 5 天）。診治年紀大、具有慢性病史之登革熱患者，需密切評估是否有警示徵象並密切追蹤臨床症狀變化，以降低死亡的發生。

關鍵字：登革熱；死亡病例分析

背景

2015 年國內登革熱疫情，自七月中旬開始逐漸升溫，為登革熱列入法定傳染病通報以來疫情規模最大的一次。今年疫情集中在臺灣南部，包括臺南、高雄、屏東縣市。登革熱臨床症狀出現的範圍很廣，從無症狀或輕微不明顯症狀，或發燒、出疹等典型登革熱表現，至出現黏膜出血、嗜睡、持續嘔吐、腹部疼痛、體液蓄積等警示徵象，1% 感染者可能進展成嚴重出血、休克、器官損傷等登革熱重症[1,2]，甚至導致死亡。為了解今年登革熱死亡病例特徵，本研究針對登革熱死亡案例進行分析。

方法

利用疾病管制署（以下簡稱疾管署）法定傳染病通報系統，收集 2015 年 5 月 1 日至 2015 年 9 月 29 日之間登革熱確診個案之人口學及流行病學資料[3]。另經由回顧病歷記錄、死亡診斷書、出院診斷收集臨床病程及死因資料。登革熱死亡名單乃經由疾管署登革熱確診名單與衛生福利部死亡通報檔案比對後，經地方衛生單位確認後建立。死亡案例經登革熱死亡病例審查委員會研判分為死因與登革熱直接相關、非直接相關、與相關性不明等三類。

¹衛生福利部疾病管制署預防醫學辦公室

投稿日期：2015 年 10 月 20 日

²衛生福利部疾病管制署南區管制中心

接受日期：2015 年 10 月 29 日

³衛生福利部疾病管制署高屏區管制中心

通訊作者：周郁茹^{1*}

DOI：10.6524/EB.20151110.31(21).003

E-mail：yjchou@cdc.gov.tw

本分析針對登革熱死亡案例，根據其病歷記錄及法定傳染病通報系統資料，分析以下特徵：(一) 基本流行病學特徵，包括性別、年齡、慢性病、居住地。(二) 到院時的症狀表徵：到院時的症狀、實驗室數據、疾病嚴重度。(三) 病程及住院過程：住院中之侵入性治療（插管、洗腎、胃鏡）、輸血、發病日到住院日、發病日到住院日、是否住加護病房、加護病房住院日數、是否接受心肺復甦術。(四) 死亡分析：發病日到死亡日、依照死亡診斷書，並排除多重器官衰竭、心肺衰竭診斷後統計主要死亡診斷。

登革熱疾病臨床分類，乃依照世界衛生組織(World Health Organization, WHO)2009 年登革熱病例分類[1, 4]，分為 Group A（感染登革熱但不具警示徵象、潛在疾病或特定社經狀況）、Group B（感染登革熱且具警示徵象、潛在疾病或特定社經狀況）、Group C（登革熱重症）。警示徵象包括：腹部疼痛及壓痛、持續性嘔吐、臨床上體液蓄積（肋膜積水、腹水）、黏膜出血、嗜睡、躁動不安、肝臟腫大超出肋骨下緣 2 公分、血比容增加伴隨血小板急速下降。登革熱重症之診斷條件為感染登革熱且具有以下任一狀況：(一) 嚴重血漿滲漏導致休克(二) 嚴重血漿滲漏導致體液蓄積及呼吸窘迫(三) 嚴重出血（由臨床醫師評估）(四) 嚴重器官損傷（肝臟功能損傷、中樞神經系統受損、心臟衰竭、腎功能損傷、心肌病變、腦病變、腦炎）[1]。其中合併菌血症者，若為入院 72 小時內血液培養陽性，定義為原發性菌血症；若為超過 72 小時之血液培養陽性，定義為非原發性菌血症。

結果

自 2015 年 5 月 1 月至 2015 年 9 月 29 日止，共累計 13,682 本土登革熱確定病例，其中 46 例死亡。46 例死亡案例中，經登革熱死亡病例審查委員會研判，36 例為死因與登革熱直接相關(78.2%)，10 例為死因與登革熱非直接相關或相關性不明(21.8%)。

基本流行病學特徵

46 例死亡案例中，男性占 24 例。年齡範圍在 49–94 歲（中位數 77 歲），其中 60 歲以上 43 例(93.5%)。41 例(89.1%)至少有一項慢性病，而其中又以高血壓 33 例(71.7%)、糖尿病 22 例(47.8%)最多。居住地分布，有 44 例居住地為臺南市，2 例居住地為高雄市，發病前 3 日至 8 日內皆無國外旅遊史（表一）。

到院時症狀特徵

到院時症狀，在 46 人中，有 38 例發燒(82.6%)，其他較常見的症狀包括噁心（12 例）、嘔吐（10 例）、肌痛（9 例）等。有 20 例(43.5%)具有一項以上之警示徵象。到院時的實驗室數據，白血球低下者(<4,000/ μ L)有 12 例，白血球升高者(>10,000/ μ L)有 7 例。血小板低下者(\leq 300 K/ μ L)有 43 例，其中血小板小於等於 10 K/ μ L 者有 4 例。血比容降低者(<35%)有 21 例，升高者(>45%)有 4 例。CRP(C-reactive protein)升高者(>1 mg/dL)有 11 例，AST(aspartate aminotransferase)大於 1,000 U/L 者有 6 例，ALT(alanine aminotransferase)大於 1,000 U/L 者有 3 例。（表一）

表一、2015 年 5 月至 9 月台灣登革熱死亡案例特徵

全部死亡案例 (n = 46)	人 (%)
男性	24 (52.2%)
年齡 (歲)	中位數 77 (範圍 49–94)
<60	3 (6.5%)
60–69	5 (10.9%)
70–79	21 (45.7%)
80–89	12 (26.1%)
≥90	5 (10.9%)
慢性病	
高血壓	33 (71.7%)
糖尿病	22 (47.8%)
慢性腎病	14 (30.4%)
心臟病	11 (23.9%)
惡性腫瘤	6 (13.0%)
慢性阻塞性肺病	5 (10.9%)
氣喘	2 (4.3%)
居住地	
臺南市	44 (95.7%)
高雄市	2 (4.35%)
到院時症狀	
發燒	38 (82.6%)
噁心	12 (26.1%)
嘔吐	10 (21.6%)
肌痛	9 (19.6%)
關節痛	7 (15.2%)
黑便或血便	6 (13.0%)
咖啡色嘔吐物	5 (10.0%)
頭痛	6 (13.0%)
後眼窩痛	2 (4.4%)
到院時實驗室數據	
白血球, / μ L (n = 44)	
<4,000	12 (27.3%)
4,000–10,000	25 (56.8%)
>10,000	7 (15.9%)
血小板, K/ μ L (n = 45)	
≤10	4 (8.9%)
11–50	19 (42.2%)
51–150	12 (26.7%)
151–300	8 (17.8%)
>300	2 (4.4%)
血比容, % (n = 40)	
<35	21 (52.5%)
35–45	15 (37.5%)
>45	4 (10.0%)
CRP, mg/dL (n = 13)	
≤1	2 (15.4%)
>1 且 ≤10	5 (38.5%)
>10	6 (46.2%)
AST, U/L (n = 22)	
<40	2 (9.1%)
40–1,000	14 (63.6%)
>1,000	6 (27.3%)
ALT, U/L (n = 26)	
<40	7 (26.9%)
40–1,000	16 (61.5%)
>1,000	3 (11.5%)

(接下頁)

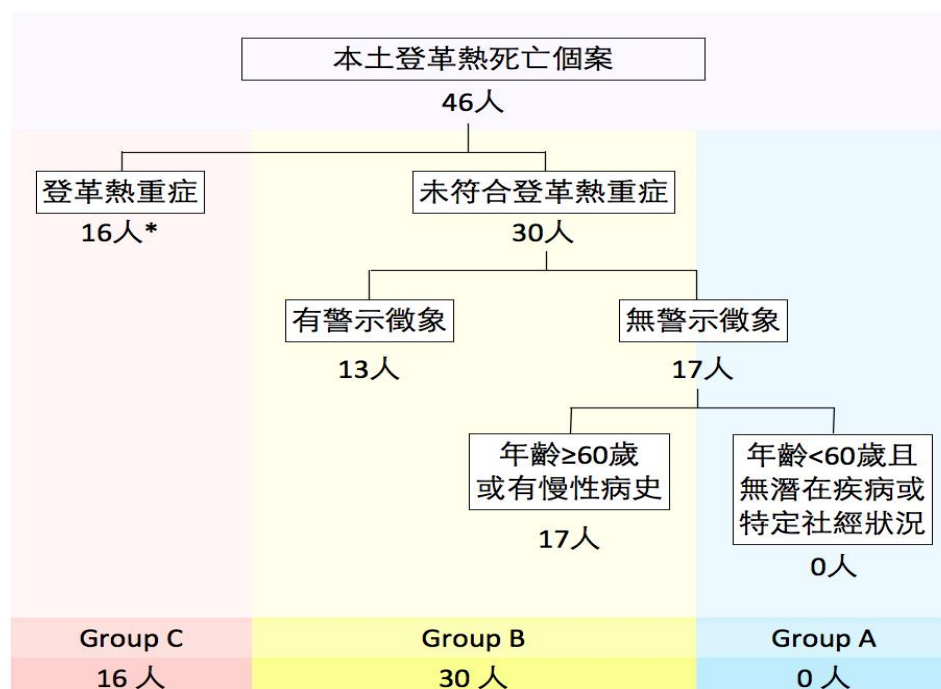
(續上頁表格) 表一、2015 年 5 月至 9 月台灣登革熱死亡案例特徵

全部死亡案例 (n = 46)	人 (%)
到院時有警示徵象	20 (43.5%)
嗜睡	8 (17.4%)
持續嘔吐	6 (13.0%)
肋膜積水	5 (10.9%)
腹痛	4 (8.7%)
血比容上升伴血小板下降	3 (6.5%)
腹水	3 (6.5%)
到院時即符合登革熱重症	16 (34.8%)
休克	7 (15.2%)
意識改變	6 (13.0%)
呼吸窘迫	5 (10.9%)
急性腎損傷	2 (4.4%)
心肌炎	1 (2.2%)
嚴重出血	1 (2.2%)
住院中侵入性治療或輸血	
氣管內管插管	25 (54.4%)
輸血	9 (19.6%)
洗腎	6 (13.0%)
胃鏡	11 (23.9%)
發病至住院天數 [中位數,(範圍)]	1 (-2-10)*
發病到診斷天數 [中位數,(範圍)]	1.5 (1-10)
發病到死亡天數 (n = 46) [中位數,(範圍)]	5 (0-26)
≤3 天	13 (28.3%)
4-6 天	15 (32.6%)
7-14 天	15 (32.6%)
>14 天	3 (6.5%)
死因與登革熱直接相關病例之	
發病到死亡天數 (n = 36) [中位數,(範圍)]	5 (0-15)
≤3 天	11 (30.6%)
4-6 天	13 (36.1%)
7-14 天	11 (30.6%)
>14 天	1 (2.8%)
加護病房住院人數	28 (60.9%)
加護病房住院天數 [中位數,(範圍)]	2 (0-19)
死因	
心臟併發症	10 (21.6%)
菌血症	5 (10.9%)
中樞神經損傷	4 (8.7%)
是否經心肺復甦術急救	
有經心肺復甦術急救	11 (23.9%)
簽署不急救同意書	39 (84.8%)

CRP, C reactive protein. AST, aspartate aminotransferase. ALT, alanine aminotransferase.

*一例因惡性腫瘤住院，住院第三天發病。

到院時的 WHO 登革熱分類，在 46 例死亡案例中，16 例(34.8%)到院時即符合重症定義，其中最多為血漿滲漏導致休克 7 例(15.2%)。餘到院時不符合登革熱重症定義之 30 例中，有 13 例到院時有警示徵象，最常見的為持續嘔吐 4 例、腹部疼痛 4 例、嗜睡 3 例。其餘 17 例，雖無警示徵象，但年紀大於或等於 60 歲或有慢性病史，符合世界衛生組織 2009 年分類之 Group B 病患。因此 46 例死亡個案中，到院時全部為 Group B 以上，其中 16 例為 Group C 病患、30 例為 Group B 病患（圖一）。



*登革熱重症之 16 人當中，有 7 例到院時具警示徵象，9 例未具警示徵象。

圖一、2015 年 5 月至 9 月，登革熱死亡個案初到院時之臨床樣態及 WHO 分類

病程及住院過程

根據病例之病歷摘要記錄，分析個案之就醫行為：在最後一次住院之前，33 例為初次就醫。在住院中接受之侵入性治療，插管 25 例(54.4%)、洗腎 6 例(13%)、胃鏡 3 例(6.5%)。曾接受輸血者有 9 例(19.6%)。病程日數分析方面，發病到住院日之天數，中位數為 1 天。發病到診斷日之中位數為 1.5 天。28 例(60.9%)曾入住加護病房，加護病房日數中位數 2 天。住院過程中，有 11 例(23.9%)曾接受心肺復甦術急救，餘 35 例因簽署不急救同意書(Do-Not-Resuscitate, DNR)而未接受心肺復甦術急救（表一）。

死亡分析

所有 46 例病例，發病到死亡日數為 0 至 26 天（中位數 5 天）。死因研判與登革熱直接相關之 36 例，發病至死亡日數為 0 至 15 天（中位數 5 天）。這 36 例中，死亡主診斷除登革熱相關診斷（含登革熱、登革熱重症、登革熱休克症候群、登革熱出血熱）以外，其次是感染及敗血症，共 15 例；其中 4 例有細菌學證據(11.1%)，包括兩例原發性菌血症（一例 *Pseudomonas aeruginosa* 及一例 *E. coli* 與 *Streptococcus* spp.）及兩例非原發性菌血症（*Aeromonas* spp.〔原發感染位置不明〕及一例 coagulase-negative *Staphylococcus aureus*〔中央導管相關血流感染〕）。死亡主診斷與心臟功能異常相關者有 3 例(8.3%)，包括心臟衰竭急性惡化及心肌炎。另有 1 例腎衰竭及 1 例肺積水。

餘 10 例死因研判與登革熱非直接相關或相關性不明之病患，發病至死亡日數為 0 至 26 天（中位數 10.5 天）。除登革熱相關診斷之外，其中有 4 例(40%)合併中樞神經損傷，包括 3 例頭部撞傷導致顱內出血，以及 1 例意識改變。有 2 例敗血症或敗血性休克，其中 1 例有細菌學證據，為 *Pseudomonas aeruginosa*〔病患合併肺炎及敗血症〕。其餘為 1 例糖尿病及 1 例心律不整。

討論

2015 年台灣本土登革熱死亡案例，年紀較大、有高比例慢性病史，且到院時，皆為 WHO 2009 年分類之 Group B 或 C。感染登革熱而死亡，可能因病程演進成登革熱重症，而產生如休克、呼吸窘迫、嚴重出血等危險狀況，亦可能因合併嚴重併發症而死亡，如細菌感染、心律不整、心臟衰竭惡化、顱內出血等等。Karunakaran 等於印度的研究，顯示年齡大於 40 歲，死亡風險為 9 倍，而糖尿病、高血壓病史，亦為死亡之危險因子[5]。劉等人分析 2003 年至 2013 年台灣本土登革熱出血熱死亡之預測因子，發現年齡 60 歲以上、糖尿病患者之死亡率皆高 3 倍[6]。本次分析之 46 名死亡病例，大部分為大於 60 歲以上之長者，並具有慢性病史。Thein 等人於新加坡的研究，發現在成人之登革熱，合併住院 72 小時內血液培養陽性之原發性菌血症機率約 0.3%；若到院時為重症，有 15 倍機會合併菌血症，而若合併菌血症，有較高的死亡率及住院天數[7]。本次分析之病例，有 2 例原發性菌血症(4.3%)及 3 例非原發性菌血症(6.5%)，顯示在登革熱病患的治療過程中，菌血症為需要特別注意的併發症之一。登革熱重症之死亡率，依各地醫療及病患本身狀況，可從 1% 至 20%[1]。登革熱患者易有出血傾向，本次分析之死亡案例中，有 3 例頭部外傷導致顱內出血死亡。年長或具有慢性病之患者須預防感染登革熱，若出現登革熱疑似症狀須盡快就醫並遵從醫囑、留意是否出現警示徵象，並需預防撞傷或外傷。

本研究有幾項限制，第一，本研究為死亡個案分析，所有個案皆為死亡個案，因此無法比較造成死亡之預測因子。第二，因分析之資料來源為病歷摘要，因此有些症狀描述、徵象、或是實驗室數據不完整或闕如。第三，實驗數據之動態變化，如血比容，在臨床上為觀察病程演進之重要參考依據，但本研究僅能就初到院時呈現之狀況做分析。另外，合併慢性病為預測登革熱重症預後之重要因子，但因資料來源限於該次住院，因此未能分析其慢性病之控制狀況。

在診治具有危險因子的登革熱患者，如年紀大、或有慢性病史者，需密切追蹤臨床變化，評估是否有警示徵象或其他可能的併發症，以降低死亡的發生。

參考文獻

1. World Health Organization and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. 2009.

2. Shepard DS, Suaya JA, Halstead SB et al. Cost-effectiveness of a pediatric dengue vaccine. *Vaccine*. 2004;12;22(9-10):1275-80
3. 傳染病病例定義暨防疫檢體採檢送驗事項，登革熱。取自 <http://www.cdc.gov.tw/professional/ManualInfo.aspx?nowtreeid=8ACDAF76CCA88055&tid=880CE4B3484D5BF3&treeid=6FD88FC9BF76E125>
4. 衛生福利部疾病管制署編。登革熱臨床症狀・診斷與治療。第六版。台北。2015；46-48。
5. Karunakaran A, Ilyas WM, Sheen SF et al. Risk factors of mortality among dengue patients admitted to a tertiary care setting in Kerala, India. *Journal of Infection and Public Health*. King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences; 2014;15;7(2):114-20.
6. 劉英姿、方啟泰、顏哲傑：2003 至 2013 年台灣地區登革熱併發登革出血熱危險因子分析。台灣衛誌 2015;34(4):437-446.
7. Thein TL, Ng EL, Yeang MS et al. Risk factors for concurrent bacteremia in adult patients with dengue. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2015;30;:1-7.

「24 小時電話中心」建置經驗—以八仙塵爆事件為例

李翠鳳

民國 104 年 6 月 27 日晚上 8 時 30 分左右新北市八仙水上樂園舞台上，疑因粉塵爆炸，造成大批遊客灼傷事件，依衛生福利部（以下簡稱衛福部）發布之統計數據，計有 499 名遊客發生燒燙傷，其中收治於加護病房、燒傷加護病房及燒傷中心的重症患者高達 255 名，散布於全省 41 家醫療院所。一時之間來自家屬、患者、醫療院所、政府機關、國內外媒體及熱心民眾的聲音排山倒海而來，糾結成龐大的資訊流一起衝向各級災害應變中心。應接不暇的電話往往嚴重影響救災的進度，災害應變中心如何在當下建立有效率的溝通管道，提出立即且正確的答覆，是重大災難救援機制啟動後的第一件要務，亦是行政機制能否有效發揮與民溝通的重要環節。為了解決上述問題，成立專責電話中心(call center)是一個可行的做法，不但可以確保指揮中心有足夠能量專注於災害救援的本身，同時也能滿足各界訊息溝通的需求；施政者還可以透過電話中心的諮詢訊息搜集各界意見，做為施政方向的評估。

災難型態雖多樣性，但「災難與溝通」的經驗卻是相通的。本文記錄「衛福部八仙塵爆 24 小時電話中心」運作的實務經驗（自 7 月 2 日至 8 月 14 日），以為往後大型災難快速建置電話中心的參考。

建立災難溝通平台

全球資訊爆炸的時代，及時透過 3C 產品取得最新訊息的功能已十分普及，因此，善巧的運用資訊平台如網頁、臉書等作為溝通管道是必要的策略；但不可否認，網路溝通有其時間延遲、無法及時對答傾聽、適用對象限制及受網路通訊良莠影響等缺點，一個有效的改善做法，即是建置「24 小時電話中心」來彌補這一塊的不足。

行政院在本事件發生後，立即透過網路平台於中央災害應變中心之外網架設「0627 八仙樂園粉塵暴燃案專區」，衛福部除了同步於該部的外網架設相關溝通專區外，亦加入臉書的平台以建立和民眾間雙向溝通的管道；然而，對於不使用（或無法使用）網路的民眾，上述的管道是無效的溝通方式。鑑於此，行政院於 6 月 28 日專案小組會議指示衛福部增加專線電話做為溝通平台；初期由衛福部心理及口腔健康司（以下簡稱心口司）擔任專線諮詢窗口，經過實務運作之評估，認為需要擴大為民服務的量能，7 月 2 日「衛福部八仙塵爆 24 小時電話中心」遂因應而生。

衛生福利部疾病管制署主任秘書

通訊作者：李翠鳳

DOI：10.6524/EB.20151110.31(21).004

E-mail：leetf@cdc.gov.tw

「衛福部八仙塵爆 24 小時電話中心」運作實務

民國 104 年 6 月 28 日行政院指示衛福部成立專線諮詢窗口以利各界溝通，6 月 29 日即由該部心口司擔任單一諮詢窗口，運作 3 日後評估需擴大服務量能，民國 104 年 7 月 2 日衛福部疾病管制署（以下簡稱疾管署）郭旭崧署長銜命，指示本案需本著「從頭到尾」、「絕不漏接」、「病患優先」等三大原則，提供 24 小時電話諮詢服務。並指派一名專案經理人綜理本案，負責人力調度、勤前訓練、參與專案會議及各單位間溝通協調等。

依災難發生時間、進線諮詢數量及業務漸近性移轉至常設機構—「627 燒燙傷專案管理中心」的過程，可將本次電話中心從開設到結束分為五個運作階段，簡述各階段作業轉換準則及追蹤管考方式表列如下：

「八仙塵爆24小時電話中心」運作方式(104/06/29-104/08/14)

項目	階段	緊急動員期	第一階段	第二階段	第三階段	第四階段
辦理日期		104/06/29~ 104/07/02*	104/07/02*~ 104/07/13	104/07/14~ 104/07/31	104/08/01~ 104/08/09	104/08/10- 104/08/14
辦理天數		4	12	18	9	5
支援人力(每日)		1	3~5	2	1	1
諮詢電話數		74	194	107	14	12
辦理方式		1.衛福部心口司專人手機24小時值班，並記錄。 2.由中央災害應變中心及衛福部外網專區公告專線電話號碼。	1.成立諮詢中心，開設五線電話，8:30-17:30疾病管制署派員進駐衛福部專線電話中心，17:30-8:30(隔日)專線轉接值班手機，提供24小時諮詢服務，並記錄追蹤結案情形。 2.由中央災害應變中心及衛福部外網專區公告專線電話號碼。	7月10日至7月13日每日進線量<10通，為有效運用人力將本案移回疾病管制署以轉接值班手機方式專人接聽，並擴充第二線待命，若第一線佔線將自動跳接第二線值班手機。	1.7月25日至7月31日每日進線量<10通，支援人力由2人降為1人，並與「627燒燙傷專案管理中心」共同提供諮詢服務，仍維持24小時服務模式。 2.於衛福部外網專區預告本專線將於8/14結束，8/15起由專案管理中心持續提供服務。	1.持續支援1名人力協助專案中心諮詢服務，並維持24小時服務模式。 2.於中央災害應變中心及衛福部外網專區公告「627燒燙傷專案管理中心」諮詢電話及服務時間。
各階段作業模式轉換準則		接線量超過專人接聽負荷	連續三日以上進線量<10通	連續一週每日進線量<10通	預告漸進性轉移	完成電話中心專線移轉
追蹤管考系統		電話紀錄後轉接相關單位辦理	「一通電話，服務到底」，接線者查證正確資訊回覆來電者後需鍵檔，包括來電者姓名、單位、連絡電話；諮詢內容、案件分類；辦理情形、相關權責單位；結案日期及接線人姓名。專案經理人需監測每案處理情形，提供必要之協助，並督導分析諮詢案件，以日誌型態提供各權責單位參辦；亦同步寄送長官參考掌握諮詢焦點。			

*註:7月2日為轉銜日

建置有效率的電話中心

根據此次經驗，有效率的電話中心需掌握的要點如下：

- 一、明確的目標：能提高參與同仁的向心力，激勵工作士氣。如本次成立電話中心時，上層即明訂三大原則提供 24 小時電話諮詢服務。因此參與本案的同仁，均會本著「一通電話，全程服務」的精神，亦即諮詢者只要進線一次，我們即會為其向各單位查詢答案後主動回覆，此舉常會得到諮詢者的正向評價；另本著「絕不漏接」的目標，參與接線的同仁總是會小心翼翼提高注意力，特別是下班後及假日期間轉接手機服務，無不戒慎恐懼電話不離身，也因此對於數次媒體在晚間或假日來電查詢是否衛福部真的有提供 24 小時電話諮詢服務時，能對衛福部的工作態度給予滿意的評價。
- 二、設備：由於電話中心同時開設多線電話接聽，內部需要架設一個共同的資訊平台，將各項訊息在此平台上分享以提高工作效率；同時要建立專用網路信箱做為與外部單位溝通的管道。
- 三、工具：在電腦平台上建置下列的工具，對電話中心的運作是十分有用的。
 1. 電話簿：包含權責單位、行政單位及部外各需連絡的單位，需掌握單一窗口人員名單，作為電話中心的後援諮詢對象。
 2. 設計追蹤管考系統：鍵入每一通進線諮詢的電話，包括來電時間，來電者姓名、單位，諮詢事件內容，處理回覆情形，案件分類，權責單位，接線人員姓名及結案時間。
 3. 建立 Q&A：將經常詢問的事件建立 Q&A，節省每位接線者重覆搜尋答案的時間。
 4. 工作日誌：將追蹤管考系統登錄的來電內容分析後，以日誌的型態提供給權責單位及長官參考，以掌握塵爆案被關注的焦點，做為施政的參考。
- 四、人力素質：不需限定專長及背景，只需要有熱忱及團隊精神即可。
- 五、彈性調度：原則上每次輪值以 5-7 天最適合，輪調太頻繁將無法熟悉 Q&A 問答內容，影響服務的效率。需保留資深接線人員至少一名協助下一梯次接線服務，能使業務進行更順暢。
- 六、勤前訓練：每梯次的勤前訓練包括已建立的 Q&A、各項報表製作、資料平台應用等技巧外，亦需說明支援期間的行政庶務，使支援者能快速適應，無後顧之憂。
- 七、指派專案經理：由於進線的問題多元，且接線人員不一，鍵入系統的資料需要專案經理人每日核對以掌握進線諮詢案件全貌，諸如：諮詢案件內容、回覆是否恰當、後送權責單位、結案情形等。並由專案經理人擔任對外單一窗口。
- 八、參與專案會議：專案經理人需參加專案會議，才能快速的掌握整體救災的脈動、政策進度及權責單位等資訊；將上述事項快速轉知接線同仁，對於諮詢回覆內容的正確性及效率有很大助益。

啟動與退場機制

當評估進線量超過業務單位所能負荷時時，即可啟動「24 小時電話中心」做為溝通的平台，但如何退場才不會導致民怨卻是一個考驗。固然進線量少時，就是該退場的時機，但對一個高達近五百名傷患且復原期可能長達數年的災難來說，如何為往後的諮詢需求提供實質幫助，是退場機制應該考慮的一環。

以八仙塵爆案件來說，傷患面臨急救、醫療、復健、返回社會、生活重建等階段，過程十分冗長，行政院與新北市政府於 7 月 14 日共同成立了「627 燒燙傷專案管理中心」秉持「一人一案，長期陪伴」的精神，提供傷患離開醫院後所需要的各種支持與協助。故本電話中心最好的退場方式，即是與「627 燒燙傷專案管理中心」無縫接軌；所謂的無縫接軌，不僅僅是把專線電話號碼變更而已，必需確定專責單位有足夠的人力及能力可以承接電話中心的任務。有鑑於此，我們採取了漸進性移轉方式：一方面和專案管理中心「共同」接聽諮詢電話，雙軌運作經驗分享；另一方面在網頁專區採取「預告」轉銜時間及電話的方式，讓諮詢電話能順利轉銜到專案管理中心。本案執行二週後，確定專案中心已有足夠量能，衛福部方才關閉電話中心，平順完成退場工作。

誌謝

感謝疾病管制署郭旭崧署長對電話中心的支持與指導；並感謝本次參與電話諮詢的衛福部心理及口腔健康司詹金月科長，以及疾病管制署同仁：張筱玲、黃婉婷、羅一鈞、陳孟好、盧靜敏、郭易冰、周祖禎、黃思博、盧珉如、張婷睿、楊尚翰。

日期:2015 年第 42-43 週(2015/10/18-2015/10/31)

DOI: 10.6524/EB.20151110.31(21).005

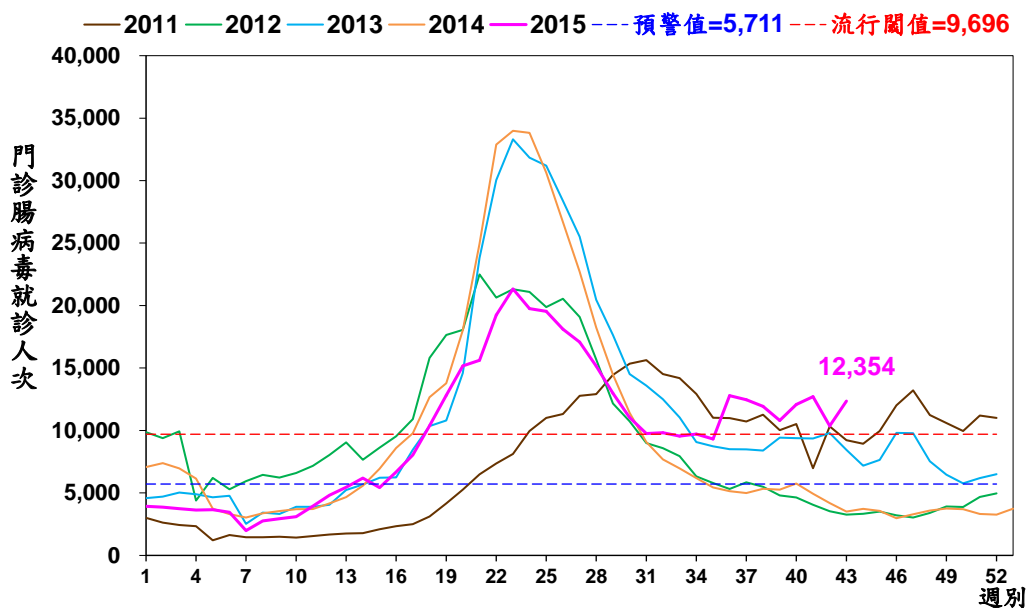
疫情概要:

腸病毒疫情處於流行期，第 43 週門急診就診人次為近 4 年同期最高。台南市登革熱疫情趨緩，高雄市疫情上升，目前為流行高峰期，呼籲持續清除孳生源，確保防疫成果。流感疫情整體持平，處相對低點，社區主要流行病毒型別為 H3N2。

香港腸病毒疫情仍處高點。泰國、新加坡登革熱疫情呈上升或持續。北半球國家流感疫情處於低點。韓國最後 1 名 MERS 確定病例再度檢驗陽性，故暫緩宣布疫情結束，評估目前境內疫情已中止傳播，對大眾風險極低。

一、腸病毒**(一)國內疫情**

- 1.第 43 週門急診就診人次均較前一週上升，且高於近 4 年同期。
- 2.第 41 週社區腸病毒陽性率 26.5%，較前一週上升，主要流行克沙奇 A 型病毒(CA)。近期社區輕症監測檢出 1 件腸病毒 71 陽性檢體；持續監測及流行病毒株變化。
- 3.今年累計 5 例腸病毒重症個案(感染型分別為 3 例 CB5，2 例 CA16)，2 例死亡。



圖一、2007-15 年腸病毒門診就診人次趨勢

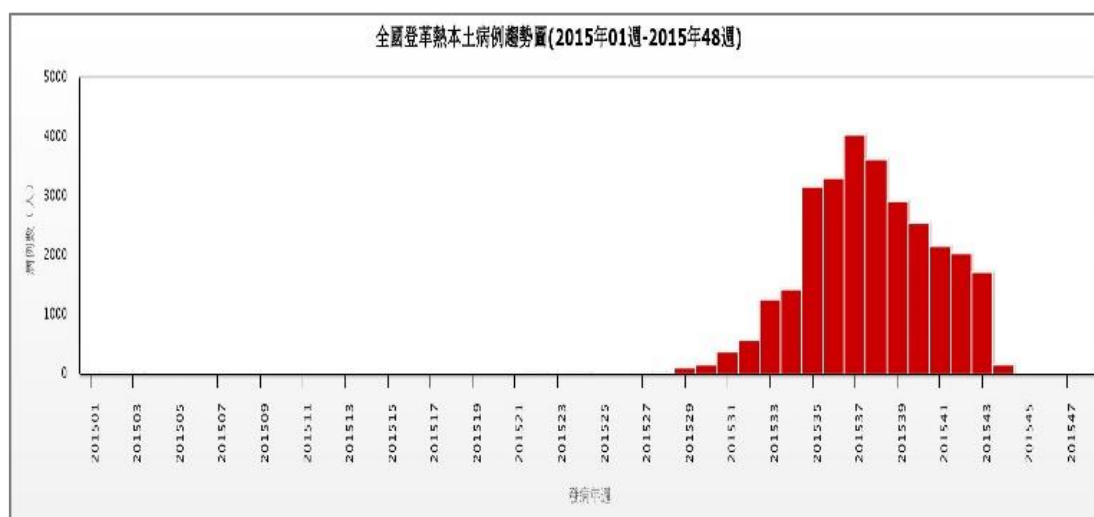
(二)國際疫情

1. **香港**：疫情處高水平，截至 10/29 累計 52 例腸病毒 71 型感染個案及 421 起人口密集機構疫情，高於近 2 年同期；迄今累計 13 名腸病毒嚴重個案，5 名感染腸病毒 71 型。
2. **新加坡**：疫情上下波動，截至 10/24 累計逾 2 萬 3 千例，較去年同期上升 30%。
3. **日本**：疫情下降，截至 10/18 累計約 37 萬例，高於去年同期；疫情主要集中東北部；病毒型別以 CA6 及 CA16 為主。
4. **中國大陸**：疫情下降，截至 9 月底累計逾 160 萬例，107 例死亡，疫情流行強度及嚴重度顯著低於去年同期，主要集中於東部、中部及南部省份。

二、登革熱

(一) 國內疫情

1. **本土病例**：台南市疫情下降，目前新增病例數以東區為多。高雄市疫情呈上升，主要發生於過去流行之三民、苓雅、鳳山及前鎮區。入夏以來累計死亡 129 例。
2. **境外移入病例**：今年迄 11/2 累計 284 例，感染國別以印尼、馬來西亞、菲律賓及越南為多。



圖二、2015 年登革熱本土確定病例趨勢

(二) 國際疫情

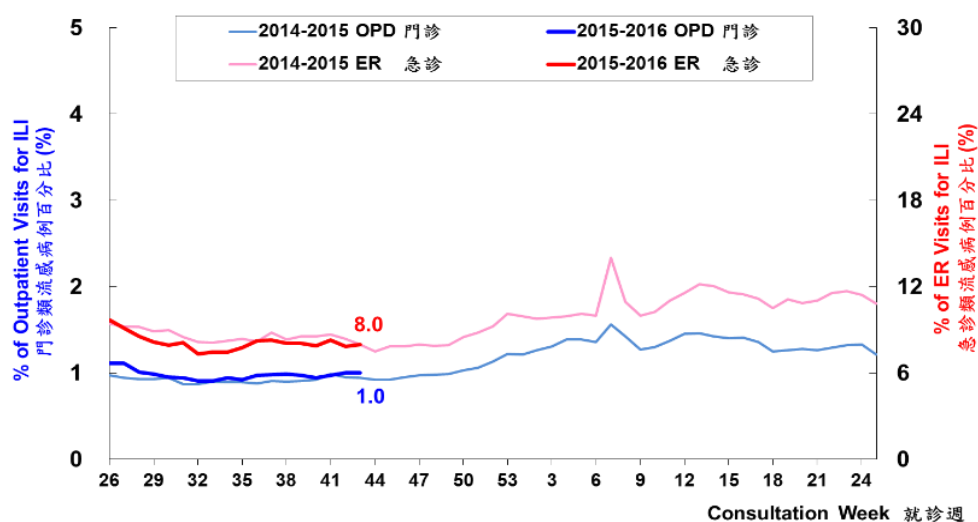
1. **泰國**：疫情上升，今年截至 10/25 累計逾 9 萬 8 千例(98 例死亡)，病例數及死亡數均約為去年同期 3 倍。

2. 馬來西亞：疫情趨緩，惟仍處相對高點，截至 10/17 累計逾 9 萬 8 千例 (277 例死亡)，病例數及死亡數均高於去年同期，以西南部雪蘭莪州為多。
3. 新加坡：疫情持平，截至 10/24 累計逾 8,300 例，約較去年同期下降五成，為近 5 年同期平均的 2 倍。

三、流感

(一) 國內疫情

1. 第 43 週類流感門急診就診病例百分比均較前一週微幅上升。
2. 第 41 週社區流感病毒陽性率 3.8%，檢出病毒以 H3N2 為主。
3. 本流感季累計 135 例流感併發重症病例，其中 20 例死亡。每百萬人人口累計發生率及死亡率均以 65 歲以上為高。



圖三、近二個流感季類流感門急診監測

(二) 國際疫情

1. 加拿大：流感活動度低，以 H3N2 型為多；以 65 歲族群為主；本流感季迄今檢出病毒株與現疫苗株大致吻合。
2. 美國：流感活動度低，以 H3N2 型為多；今年 5/24-9/30，檢出病毒株與現疫苗株吻合。
3. 中國大陸：北、南方省份流感活動度低，以 H3N2 型為主。
4. 韓國：流感活動度低，第 43 週門診就診百分比為 3.9，以 H3N2 型為多。
5. 香港：流感活動度低，以 H3N2 型及 B 型為多；今年迄今社區病毒株與現疫苗株吻合。
6. 日本：流感活動度低，第 43 週定醫平均報告數為 0.10，以 H3N2 型及 H1N1 型為多。

四、中東呼吸症候群(MERS)

- (一) **韓國**：原定 10/29 正式宣布疫情結束，惟最後 1 名確定病例再度檢驗陽性，故暫緩宣布。評估目前疫情於境內已中止傳播，對大眾風險極低。
- (二) **沙烏地阿拉伯**：疫情持續，上週新增 6 例，近期中部利雅德省及東部胡富夫市分別發生工友宿舍、醫療機構群聚事件；宿舍群聚迄今累計 9 例，8 例住同宿舍，其多數室友曾於近期發生院內感染醫院工作，惟均無症狀且檢驗為陰性，確切感染源調查中；該國迄 11/2 累計 1,275 例(544 例死亡，43%)，其中 38% 為原發病例、33% 為醫院病患、12% 為醫院工作者、14% 為家居接觸者。
- (三) **全球**：世界衛生組織(WHO)10/29 更新全球累計 1,611 例，575 例死亡；另依據各國官網公布數，截至 11/2 共計 1,623 例。

五、伊波拉病毒感染

- (一) **幾內亞**：近一週新增 3 例，均為先前已掌握之接觸者，且為同一家庭成員，目前累計 364 名接觸者，另有 233 名失聯接觸者，故評估短期內仍具傳播風險。
- (二) **獅子山**：持續 6 週無新增病例，可望於 11/7 宣布疫情結束。
- (三) **WHO** 11/2 公布西非三國累計 28,558 例，11,299 例死亡，其中醫護人員 881 例，513 例死亡。

六、國際間旅遊疫情建議等級表

疫情	國家/地區		等級	旅行建議	發布日期
人類禽流感	中國大陸	浙江省	第二級 警示(Alert)	對當地採取 加強防護	2015/10/6
		各省市，不含港澳	第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的 一般預防措施	2015/8/18
登革熱	東南亞地區 9 個國家： 印尼、泰國、新加坡、馬來西亞、菲律賓、寮國、越南、柬埔寨、緬甸		第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的 一般預防措施	2013/7/15
麻疹	中國大陸、菲律賓、剛果民主共和國、蒙古				2014/1/21-9/1
中東呼吸症候群冠狀病毒感染症 (MERS)	沙烏地阿拉伯		第二級 警示(Alert)	對當地採取 加強防護	2014/4/23-6/9
	中東地區通報病例國家： 阿拉伯聯合大公國、約旦、卡達、伊朗、阿曼、科威特		第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的 一般預防措施	2014/5/30- 2015/9/30

(續上頁表格) 國際間旅遊疫情建議等級表

疫情	國家/地區	等級	旅行建議	發布日期
伊波拉病毒感染	幾內亞、獅子山	第三級 警告(Warning)	避免所有 非必要旅遊	2014/8/1
	賴比瑞亞	第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地 的一般預防措施	2015/9/8
小兒麻痺症	巴基斯坦、阿富汗、 索馬利亞、奈及利亞	第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地 的一般預防措施	2015/8/25

創刊日期：1984 年 12 月 15 日

出版機關：衛生福利部疾病管制署

地 址：臺北市中正區林森南路 6 號

電 話：(02) 2395-9825

發行人：郭旭崧

總編輯：黃婉婷

執行編輯：陳學儒、劉繡蘭

網 址：<http://www.cdc.gov.tw/>

文獻引用：[Author].[Article title].Taiwan Epidemiol Bull 2015;31:[inclusive page numbers].[DOI]