# 淺談腸病毒 D68 型

林明儒

林口長庚醫院 兒童內科

腸病毒 D68 型 (EV-D68) 首見於美國 1962 年的一波流行中,從四位患有嚴重下呼吸道感染的兒童檢體中被分離出來。相較於其他腸病毒,EV-D68 擁有獨特的基因、物理生化及臨床表現。在 1962 年後 40 餘年,EV-D68 是最罕見被鑑定出來的基因型之一,僅有少部份的群突發被報導出來。從 2014 年 8 月開始,一波由美國開始,逐漸擴及加拿大、歐洲及亞洲的全球大流行被注意到。在此波大流行中,超過 2,000 例被確診為腸病毒 D68 型感染。兒童是最常見的感染族群,且絕大部分 EV-D68 感染的兒童均需住院治療,甚至可能需要入住到加護病房。而嚴重的急性下呼吸道感染與急性肢體無力,是最常見的嚴重併發症。東南亞地區從 2005 年開始,每年也零星有 EV-D68 感染的病例報告出現。台灣從 2014 年大流行開始監測以來,每年均有零星個案通報。本文主要是回顧目前有關 EV-D68 感染的臨床研究,就流行病學、臨床症狀、併發症及死亡率,作一簡單的介紹。目前我們對於 EV-D68 的了解仍十分匱乏,由於其嚴重的併發症,目前針對兒童發生不明原因的嚴重下呼吸道感染及急性肢體無力個案,衛生主管單位應考慮發展針對 EV-D68 準確且快速的偵測系統,並建立合適的感染管制政策。(**感控雜誌 2016**:26:250-256)

**關鍵詞:** 腸病毒 D68 型、兒童、急性肢體無力、肺炎

## 前言

腸病毒是小型、無套膜、單 股正鏈 RNA 病毒,屬於小 RNA 病 毒科 (Picornaviridae) 的一員。在 過去的分型上可大致分為小兒麻 痺病毒 (Poliovirus)、克沙奇病毒 (Coxsackievirus) A型及B型、伊科病

民國 105 年 9 月 1 日受理

民國 105年 10月 26日接受刊載

通訊作者:林明儒 通訊地址:桃園市龜山區復興街5號

連絡電話:03-3281200轉8202

DOI: 10.6526/ICJ.2016.603

林明儒 251

毒 (Echovirus) 及腸病毒 (Enterovirus) 等 100 餘型。依據病毒基因序列分析結果,「國際病毒分類委員會」在 2000 年時重新將腸病毒分為人類腸病毒 A、B、C、D (Human enterovirus A、B、C、D) 型,而每一型人類腸病毒又可分為多種血清型。

腸病毒 D68 型 (EV-D68) 最早 是在 1962 年被發現,發生在美國的 一波流行中,有四位患有嚴重下呼 吸道感染的兒童檢體中,都被發現 有 EV-D68 的存在[1]。此病毒雖被歸 類在人類腸病毒 D 型,但卻擁有許 多與其他腸病毒不同的特性。它具 有獨特的基因型表現,在 VP3 蛋白 有一個短的 C-terminal  $\alpha$  helix) [2]。 其物理生化特性與其他腸病毒差異 頗大,但反而與人類鼻病毒 (Human rhinovirus) 較為相似[3,4]。此病毒亦 較不耐熱,在細胞培養中需要生長 於 33℃,而不是 37℃,而且也不耐 酸性環境[5]。此外,一般腸病毒較 常從腸胃道檢體中分離出來,但 EV-D68 卻較常從呼吸道檢體中分離出來

[6,7] °

## 流行病學

#### 一、歐美地區

在 1962~2014 年間,全球僅 699 例 EV-D68 型感染案例被報導出來,主要分布在美國、加拿大及歐洲等地區[9]。雖然這些案例大部分是歐洲等市明原因的嚴重呼吸道感染症病患的檢體中分離出來,但此時期多數國家醫療機構對於 EV-D68 並無常規檢驗,所以,這些病例並不能充分反映當時實際的疾病分佈狀況。

在 2014 年 8 月至 2015 年 1 月的大流行期間,全球共有 2,287 例 EV-D68 感染病例。其中,美國出現 1,153 例,幾乎所有病例均需住院治療。同期間,全美累計 107 名 AFP

#### 二、亞洲地區

在 2005~2014 年間,東南亞地區包括日本、中國大陸、泰國及菲律賓等地,也開始出現 EV-D68 造成的呼吸道感染零星病例[9]。日本曾於 2010 年 7~10 月份出現 EV-D68 疫情,累計逾 120 例病例[14],但同時,累計逾 120 例病例[14],但同院,累計逾分地區均缺乏完善的流行,中國大陸、台灣及泰國共鑑定出 25 例 EV-D68 感染個案。

在台灣,2007年至2012年有零星腸病毒 D型的個案被鑑定出來,但針對 EV-D68 並無常規的鑑定及偵測系統,因此也缺乏準確的流行病學資料。然而,疾病管制署針對2007到2012年595例無法歸類基因型的腸病毒感染個案,以VP1 gene 做基因定序,共鑑定出65例 EV-D68 感染個案[7]。在流行病學調查的研究

中發現, EV-D68 在 2007 至 2012 年間有地區性流行的現象,主要流行的季節和其他基因型的腸病毒一樣集中在夏季 8 月份,兒童仍是最常見被感染的族群。

## 臨床症狀

#### 一、呼吸道症狀

EV-D68 的感染,在人類身上可造成廣泛而多樣的症狀,在人類身上可造成廣泛而多樣的症狀,呼吸道感光,呼吸道感染,包括肺炎及呼吸道感染,包括肺炎及及可呼吸道感染,包括流行全面影響。在 2014 年大流行全面光流行全面,目前可以提供我們全。此後不可以提供的潛伏期約 3~6 天,處染的潛伏期約 3~6 天,而一般腸炎中,持續排出 1~3 週,而一般腸道排出約 8~12 週之

久。

EV-D68 在兒童族群比較容易產生明顯的臨床症狀,在非呼吸道方面的症狀中,發燒及全身症狀最常見,而咳嗽及喘鳴聲 (wheezing) 則是最常見的呼吸道症狀,少部分案例會表現嚴重的呼吸類症狀,少部分案例會表現嚴重的呼吸期。下呼吸道感染到度,是最常見的併發症,其中40%在胸部 X 光檢查上可以發現明顯的肺炎區塊 (pneumonia patch) [9]。

## 二、急性肢體無力麻痺 (AFP)

在全球致力於撲滅小兒麻痺病 毒後,AFP在非小兒麻痺流行地區的 兒童已相當少見。與感染相關的 AFP 主要致病原為腸病毒及狂犬病病病毒 雖然在所有腸病毒中,EV-A71 是最 常見造成神經學病發症及後遺症 常見造成神經學病發症及後遺症 基因型,在 2005 年中,由一個 5 髓 裡呼吸道症狀及 AFP 的男童腦 液中分離出 EV-D68,暗示此基因型 和 AFP 可能有關聯[16]。在 2014 年

美國 EV-D68 大流行中,至少有 107 例兒童產生 AFP,病例年齡中位數 為 7 歲且幾乎所有病例均需要住院治 療。針對這些發生 AFP 的臨床研究 發現,患童在神經學症狀出現前幾乎 都有發燒的情況,間距平均約為7天 左右。絕大部分的病例臨床表現合併 有脖子僵硬及畏光等腦膜炎現象,其 無力現象大多發生在末端肢體,且以 不對稱的型態分佈,但是,絕大部分 患童的肢體感覺功能並未受到影響。 在腦脊髓液檢查方面,幾乎所有病 例均有白血球增多的現象 (> 5 WBC/ uL),蛋白質濃度從減少到增多均可 發現,所有病例腦脊髓液糖濃度均為 正常。在脊髓核磁共振檢查中,幾乎 所有病例都可在脊髓灰質發現病灶, 主要侵犯 Anterior horn cell, 其中頸 椎是最常見侵犯的部位,病灶大多呈 現融合且垂直延伸的狀況,可同時侵 犯多個 vertebral level。在急性期的治 療上,主要以高濃度類固醇及免疫球 蛋白為主,但在短時間內幾乎所有的 病例均無神經學症狀上的改善,甚 至,在發病後6周內有持續惡化的現 象。少部分侵犯延髓的病例需要使用 氣切及呼吸器,絕大部分的病例之後 均有嚴重程度不一的神經學後遺症 [9,17] °

## 預防及治療

EV-D68 的傳染模式目前認為和 其他腸病毒相同,人類是唯一的傳染 來源,主要經由腸胃道(糞-口)或呼吸道(飛沫、咳嗽或打噴嚏)傳染,原類前並無疫苗可用。因此,有效預点,與強力,以及環境消毒。對洗手及戴口罩,以及環境消毒為主。針對住院的病患,則建議執行醫療人員執行醫療處置時,則建議採取標準防護措施。

針對 EV-D68 感染治療方面, 目前並無明確有效的藥物,臨床上 仍以支持療法為主。目前有 3 種抗 病毒藥物 pleconaril、pocapavir 及 vapendavir,仍在臨床試驗當中。

#### 結 語

在台灣, EV-D68 的感染每年仍 只有零星個案。然而, 在美國 2014 年的大流行中, 可以得知兒童是其主 要影響的族群, 且容易造成嚴重的 併發症, 如呼吸窘迫及急性肢體無 力。目前我們對於 EV-D68 的了解仍十分匱乏,因此,除了在未來持續監測分析 EV-D68 的流行病學及臨床表徵之外,各醫療院所針對不明原因的嚴重呼吸道感染個案,應考慮發展針對 EV-D68 建立準確且快速的偵測系統,並建立合適的感染管制相應政策。

### 參考文獻

- Schieble JH, Fox VL, Lennette EH: A probable new human picornavirus associated with respiratory diseases. Am J Epidemiol 1967;85:297-310
- 2. Liu Y, Sheng J, Fokine A, et al: Structure and inhibition of EV-D68, a virus that causes respiratory illness in children. Science 2015;347:71-4.
- 3. Oberste MS, Maher K, Schnurr D, et al: Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enteroviruses and the rhinoviruses. J Gen Virol 2004;85:2577-84.
- 4. Blomqvist S, Savolainen C, Råman L, et al: Human rhinovirus 87 and enterovirus 68 represent a unique serotype with rhinovirus and enterovirus features. J Clin Microbiol 2002;40:4218-23.
- Foster CB, Friedman N, Carl J, et al: Enterovirus D68: a clinically important respiratory enterovirus. Cleve Clin J Med 2015;82:26-31.
- Levy A, Roberts J, Lang J, et al: Enterovirus D68 disease and molecular epidemiology in Australia. J Clin Virol 2015;69:117-21.
- 7. Huang YP, Lin TL, Lin TH, et al: Molecular and epidemiological study of enterovirus D68 in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2015. DOI:10.1016/j.jmii.2015.07.015.
- 8. Tokarz R, Firth C, Madhi SA, et al: Worldwide emergence of multiple clades of enterovirus 68. J Gen Virol 2012;93:1952-8.
- 9. Holm-Hansen CC, Midgley SE, Fischer TK: Global emergence of enterovirus D68: a

林明儒 255

- systematic review. Lancet Infect Dis 2016;16:e64-75.
- National Collaborating Centre for Infectious Diseases (2015, Nov 13). Disease Debrief: EV-D68. Available http://www.nccid.ca/diseasedebrief- ev-d68.
- Poelman R, Scholvinck EH, Borger R, et al: The emergence of enterovirus D68 in a Dutch University Medical Center and the necessity for routinely screening for respiratory viruses. J Clin Virol 2015:62:1-5.
- 12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): Rapid risk assessment-Enterovirus 68 detected in the USA, Canada and Europe, Second update, 25 Nov 2014. Available http://ecdc.europa.eu/en/ publications/ Publications/Enterovirus-68-detected-in-the-USA-Canada-Europe-se cond-update-25-November-2014.pdf.
- 13. Tan Y, Hassan F, Schuster JE, et al: Molecular

- evolution and intraclade recombination of enterovirus D68 during the 2014 outbreak in the United States. J Virol 2016:90:1997-2007.
- 14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Clusters of acute respiratory illness associated with human enterovirus 68-Asia, Europe, and United States, 2008-2010. Morb Mortal Wkly Rep 2011;60:1301-4.
- 15. Gong YN, Yang SL, Shih SR, et al: Molecular evolution and the global reemergence of enterovirus D68 by genome-wide analysis. Medicine 2016:95:e4416
- Kreuter JD, Barnes A, McCarthy JE, et al: A fatal central nervous system enterovirus 68 infection. Arch Pathol Lab Med 2011;135:793-6.
- 17. Messacar K, Schreiner TL, Maloney JA, et al: A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA. Lancet 2015;385:1662-71.

## Enterovirus type D68

#### Ming-Ru Lin

Department of Pediatrics, Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan

Enterovirus-D68 (EV-D68) was first isolated from 4 children suffered from severe respiratory tract infection and pneumonia in 1962. Compared to other enteroviruses, it has unique genomic and physicochemical properties. In the recent 4 decades, it was one of the most rarely identified genotypes of enteroviruses. In August 2014, a nationwide outbreak of EV-D68 was recognized in the United States. Subsequently, EV-D68 spread to Europe, Canada, and Asia. In this outbreak, more than 2000 cases of EV-D68 infection were identified. Meanwhile, clinical cases of severe lower respiratory tract infection and acute flaccid paralysis also significantly increased. Children were the main affected population and most of them required hospitalization and sometimes intensive care. In Southeast Asia, EV-D68 infection has been recognized since 2005. After the 2014 outbreak, only a few cases were reported annually in Taiwan. In this article, we review published reports and demonstrate the current global epidemiology, clinical features, complications, and mortality of EV-D68 infection. The clinical severity and neurological complications of EV-D68 infection highlight a need for improvement of both diagnostic work-up and infection control of severe pediatric respiratory illnesses of unknown origin.

**Key words:** Enterovirus D68, children, acute flaccid paralysis, lower respiratory tract infection