

2016–2017 年臺灣腸病毒 D68 型神經學重症案例報告

魏欣怡^{1*}、陳秋美²、簡淑婉²、陳婉青³、鄭皓元²

摘要

2017 年 11 月起，疾病管制署監測系統顯示腸病毒 D68 型感染個案數上升，且陸續接獲急性無力肢體麻痺或腸病毒重症通報，自 2016 年起迄 2017 年 12 月已確診 10 例腸病毒 D68 型感染合併神經學重症。本文整理確診個案臨床病程，臨床醫師應提高警覺，看診時如遇有發燒、呼吸道感染症狀後出現肢體麻痺之病人，應儘速通報並採檢送驗。

關鍵字：腸病毒 D68 型、急性無力肢體麻痺、腸病毒重症、監測、神經學重症

前言

腸病毒 D68 型 (Enterovirus D68, 以下簡稱 EV-D68) 歸屬於微小 RNA 病毒科腸病毒屬，之前被分類為鼻病毒，舊稱 human rhinovirus 87, 2002 年起改稱 Enterovirus 68[1]，至 2013 年始新分類為 Human enterovirus D。自美國於 2014 年 8 月至翌年 1 月之大流行後引起國際廣泛關注[2]。症狀表現兩極：輕症病例主要为流鼻水、咳嗽等呼吸道症狀，若患者為孩童，則有較高比例合併發生喘鳴音及呼吸困難；重症個案可能表現為嚴重呼吸道感染或中樞神經感染，併發急性無力脊髓炎(acute flaccid myelitis, AFM)，出現肢體麻痺無力現象，甚至腦炎及死亡[3]。

疾病管制署 (以下簡稱疾管署) 對 EV-D68 之監測來源除了法定傳染病腸病毒重症通報外，另有來自合約實驗室監視之定點採檢 (以下簡稱社區監測系統)，針對有呼吸道症狀或腸病毒感染病癥 (手足口病或疱疹性咽峽炎等) 之輕症病患作採檢。為因應 EV-D68 於 2014 年在美國造成急性無力肢體麻痺之疫情，疾管署自 2015 年 6 月中旬，針對法定傳染病急性無力肢體麻痺(acute flaccid paralysis, AFP) 的通報個案，除了本需採集兩件糞便檢體外，另需加採一件咽喉擦拭檢體以檢驗 EV-D68。截至 2017 年 12 月 21 日，累計 51 例個案檢出 EV-D68，其中 40 例來自社區監測系統[4]；另外 11 例則來自 AFP 或腸病毒重症通報，其中 10 例為確診個案 (圖一)。

¹ 衛生福利部疾病管制署臺北區管制中心

投稿日期：2017 年 12 月 18 日

² 衛生福利部疾病管制署疫情中心

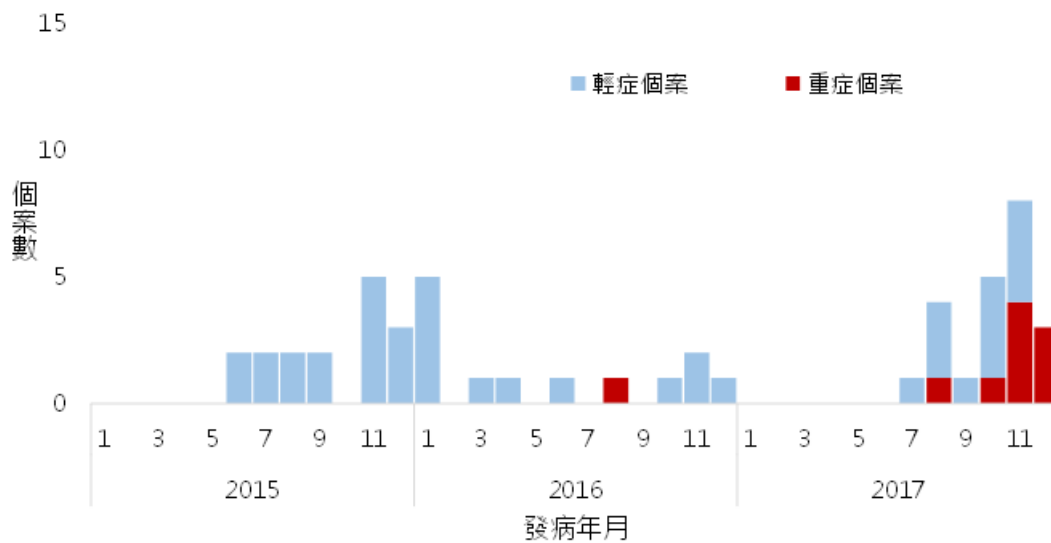
接受日期：2018 年 01 月 05 日

³ 衛生福利部疾病管制署預防醫學辦公室

DOI：10.6524/EB.201801_34(2).0002

通訊作者：魏欣怡^{1*}

E-mail：januarylly@cdc.gov.tw



圖一、2015年6月至2017年12月21日EV-D68發病年月別檢出個案數

註：輕症個案指來源為合約實驗室社區監測，經病毒培養分離出EV-D68之個案。重症個案指來源為傳染病個案通報系統，以腸病毒分型分生檢測EV-D68陽性之AFP或腸病毒重症確定個案。發病指發燒或出現呼吸道症狀。

2017年11月起，疾管署之監測系統觀察到EV-D68個案數有上升情形[4]，且至12月21日已確診10例EV-D68感染合併神經學重症病例。本研究利用「傳染病個案通報系統」AFP或腸病毒重症之通報資料及病歷，彙整確診個案臨床病程，使臨床醫師提高警覺。診治如遇有發燒、呼吸道感染症狀後出現肢體麻痺之病人，應儘速通報並採檢送驗。

腸病毒D68型感染合併神經學重症確定病例病程

一、案例一

個案為健康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

個案為健康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 型感染合併神經學重症確定病例特徵

2016 年 8 月起 10 例 EV-D68 感染合併神經學重症個案臨床表現 (表一), 均有肢體麻痺徵象, 其中有 2 例合併有面部麻痺或吞嚥困難症狀, 5 名個案抱怨患肢感覺異常(paresthesia)或疼痛。個案均曾接受脊髓核磁共振檢查, 其中 8 例有脊髓灰質發炎徵象, 頸椎是最常見侵犯的部位 (5 例)。病灶大多呈現融合且垂直延伸, 且同時多處脊髓受犯。個案均無手足口病等典型腸病毒症狀, 此表現與 2014 年美國科羅拉多州 EV-D68 疫情案例報告發現一致[6]。所有個案均曾接受免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)治療, 其中 9 例亦曾使用高劑量類固醇 (methylprednisolone pulse therapy 或 dexamethaxone) 治療, 但在出院時仍無明顯神經學症狀改善。另外, 4 例腦幹腦炎個案曾使用呼吸器, 表示 EV-D68 不僅可能合併肢體無力麻痺之脊髓炎, 亦有可能侵犯腦幹部位, 臨床案例文獻亦有相關腦幹腦炎之案例[7-9]。

表一、2016 年 8 月起 EV-D68 感染合併神經學重症個案特徵 (N = 10)

特徵	
人口學特徵	個案數
女性	6 (60%)
年齡 (歲)	5 (範圍: 2-13)
症狀	個案數
發燒	10 (100%)
呼吸道症狀	9 (90%)
手足口病症狀	0 (0%)
發病至麻痺間隔 (天) ^a	3 (範圍: 1-5) ^b
麻痺肢體數	
1	2 (20%)
≥2	8 (80%)
麻痺肢體最低肌力(muscle power)^c	個案數
0 分	3 (3/9, 33%)
1 分	0 (0/9, 0%)
2 分	5 (5/9, 55%)
3 分	1 (1/9, 11%)
4 分	0 (0/9, 0%)
腦脊髓液檢查結果 ^d	中位數 (範圍)
白血球數(u/L)	77 (50-270)
糖濃度(mg/dL)	57 (48-79)
蛋白質濃度(mg/dL)	49 (27-83)
核磁共振異常顯影部位 ^e	個案數
小腦	2 (2/6, 33%)
腦幹	3 (3/6, 50%)
脊髓	8 (8/10, 80%)
EV-D68 陽性檢體種類 ^f	個案數
咽喉拭子	10 (10/10, 100%)
肛門拭子或糞便	0 (0/10, 0%)
腦脊髓液	0 (0/5, 0%)

^a 發病指一周內出現之發燒或急性上呼吸道症狀; 若咳嗽流鼻水已一周以上, 則以新出現發燒症狀之日期計之

^b 1 例發燒後, 隔日出現面部麻痺症狀, 再一日四肢無力, 發病至麻痺計 1 日

^c 9 例肌力評估根據病歷記載之 manual muscle strength test (MMT) 以 Medical Research Council scale 給分, 最差 0 分, 滿分 5 分[5]

^d 8 例進行腦脊髓液檢查

^e 10 例均進行任一段脊髓核磁共振檢查, 僅 6 例也進行腦部核磁共振檢查

^f 10 例送驗咽喉拭子, 10 例送驗肛門拭子或糞便, 5 例送驗腦脊髓液

討論

目前各國對於神經學重症個案之臨床照護以支持性治療、物理職能治療及復健為主。血漿置換(plasmapheresis)、IVIG、高劑量類固醇、干擾素(interferon)等免疫調節或抑制生物製劑，尚無臨床試驗佐證治療成效。此外，仍無針對 EV-D68 之抗病毒藥劑可供使用，pleconaril 和 pocapavir 等抗腸病毒藥物仍在臨床試驗中[6]。以 2015 年日本 59 例 AFM 個案使用 IVIG 或（和）高劑量類固醇治療經驗為例[7]，在追蹤約 8.5 個月（IQR, 6.9–9.6 月）時，僅 17 例(29%)神經學症狀得以完全復原或有明顯改善。近期發表之小鼠試驗發現含有 EV-D68 中和抗體的 IVIG 可以避免或減低癱瘓發生，並減少脊髓組織中病毒之濃度，而高濃度類固醇(dexamethasone)則可能惡化症狀和增加脊髓病毒濃度[10]。另接種 EV-D68 病毒至新生兒鼠體肢體肌肉，發現癱瘓比例(18/18, 100%)明顯高於鼻腔內(2/73, 2.7%)和腹腔內(1/22, 4.5%)接種，顯示癱瘓症狀可能為病毒經由神經路徑散布攻擊神經元，而非感染後之免疫反應(postinfectious immune-mediated process)所致[11]。

國際疫情部分，除了美國外，加拿大及阿根廷分別於 2014 及 2016 年檢出 EV-D68，惟僅零星病例出現重症[12]。日本於 2015 年曾檢出 9 例重症個案[7]。歐洲自 2010 年至 2016 年逾 15 國曾檢出 EV-D68，其中德、英、法、義、荷、葡萄牙、挪威及瑞典計 8 國曾報告散發之重症病例[7]。EV-D68 病毒基因序列分析自 1962 年起已演化為三大品系：clade A、B、C[13]。其中，美國 2014 年主要流行 B1 品系(subclade) [2]。2014 年至 2017 年臺灣社區監測、腸病毒重症監測及 AFP 監測檢出病毒主要為 B3 品系[14]。2014 年中國大陸、2015 年日本、2016 年美國、荷蘭及瑞典皆有報告與 B3 品系相關的疫情[7,15–18]。B1 與 B3 品系之臨床表現，目前僅有各國案例報告，尚缺乏大規模案例分析其差異、或探討輕症與重症出現比例。

EV-D68 除與其他腸病毒之臨床表現不同，其生長條件與大部分腸病毒亦不同，反而與人類鼻病毒較相似，包括不耐熱，在細胞培養中需要生長於 33°C 且不耐酸性之環境[19]，較常從呼吸道檢體而非腸道檢體中分離出來等特性。其病原體分離與鑑定多以 RD (rhabdomyosarcoma) 等細胞株培養分離病毒和間接免疫螢光法鑑定為 non-polio enterovirus (NPEV)，後續須再分型；若只以病毒培養進行檢驗，其敏感度有限。目前疾管署主要以腸病毒分型分生方式(CONSensus-DEgenerate Hybrid Oligonucleotide Primer reverse transcription polymerase chain reaction, CODEHOP RT-PCR) 檢測重症通報個案[20]，再經定序確認型別。未來將擴充合約實驗室檢驗量能，並建立如 EV-D68 real-time RT-PCR 等準確性較高且快速之檢驗，以供臨床廣泛應用。

國內已具有腸病毒重症防治經驗，EV-D68 傳播途徑與其他腸病毒之接觸及飛沫傳播並無不同，民眾應落實手部衛生。臨床醫師診治時如遇發燒、呼吸道感染症狀後出現肢體麻痺之病人，應考慮 EV-D68 神經學重症，並盡速採檢通報。

誌謝

感謝林建志醫師、徐美欣醫師及陳怡里專科護理師提供臨床訊息及補充疫調資料，新北市、臺中市、高雄市、新竹市、苗栗縣和彰化市衛生局防疫科同仁提供疫調相關資訊，以及疾病管制署檢驗中心楊志元博士、許珍禎與謝若郁同仁提供檢驗結果資訊諮詢。

參考資料

1. Ishiko H, Miura R, Shimada Y, et al. Human rhinovirus 87 identified as human enterovirus 68 by VP4-based molecular diagnosis. *Intervirology* 2002; 45(3): 136–41.
2. Greninger AL, Naccache SN, Messacar K, 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; 15(6): 671–82.
3. Holm-Hansen CC, Midgley SE, Fischer TK. Global emergence of enterovirus D68: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: e64–75.
4. 衛生福利部疾病管制署：傳染病統計資料查詢系統：全國每週腸病毒病毒分離情形（2015年01週–2017年49週）。取自：<https://nidss.cdc.gov.tw/ch/Default.aspx?op=1>。
5. Hislop HJ, Montgomery J. Daniels and Worthingham's muscle testing techniques of manual examination. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 2002.
6. 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.
7. Chong PF, Kira R, Mori H, et al. Clinical Features of Acute Flaccid Myelitis Temporally Associated with an Enterovirus D68 Outbreak: Results of a Nationwide Survey of Acute Flaccid Paralysis in Japan, August–December 2015. *Clin Infect Dis* 2017; doi: 10.1093/cid/cix860.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment. Enterovirus detections associated with severe neurological symptoms in children and adults in European countries, 8 August 2016. Available at: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/01-08-2016-RRA-Enterovirus%2071-Spain,%20France,%20Netherlands.pdf>.
9. Fernandez AH, Moreno DC, Jamaro AS et al. Clinical features of the outbreak of Enterovirus infection with neurological impairment in children in the North of Spain. Available at: [http://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798\(17\)30922-4/pdf](http://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798(17)30922-4/pdf).
10. Hixon AM, Yu G, Leser JS, et al. A mouse model of paralytic myelitis caused by enterovirus D68. *PLoS Pathog* 2017; 13(2): e1006199.

11. Hixon AM, Clarke P, Tyler KL. Evaluating Treatment Efficacy in a Mouse Model of Enterovirus D68-Associated Paralytic Myelitis. *J Infect Dis* 2017; 216(10): 1245–53.
12. Pan American Health Organization / World Health Organization. Epidemiological Alert: Acute Flaccid Myelitis associated with enterovirus D68. Available at: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=42783&lang=en.
13. Tokarz R, Firth C, Madhi SA, et al. Worldwide emergence of multiple clades of enterovirus 68. *J Gen Virol* 2012; 93(Pt 9): 1952–58.
14. Gong YN, Yang SL, Shih SR, et al. Molecular evolution and the global reemergence of enterovirus D68 by genome-wide analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4416.
15. Zhang T, Ren L, Luo M, et al. Enterovirus D68-associated severe pneumonia, China, 2014. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(5): 916–18.
16. Wang G, Zhuge J, Huang W, et al. Enterovirus D68 Subclade B3 Strain Circulating and Causing an Outbreak in the United States in 2016. *Sci Rep* 2017; 7(1): 1242.
17. Knoester M, Schölvink EH, Poelman R, et al. Upsurge of Enterovirus D68, the Netherlands, 2016. *Emerg Infect Dis* 2017; 23:140–43.
18. Dyrdak R, Grabbe M, Hammas B, et al. Outbreak of enterovirus D68 of the new B3 lineage in Stockholm, Sweden, August to September 2016. *Euro Surveill* 2016; 21(46): 30403.
19. Foster CB, Friedman N, Carl J, et al: Enterovirus D68: a clinically important respiratory enterovirus. *Cleve Clin J Med* 2015; 82: 26–31.
20. Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2006; 44(8): 2698–2704.