

計畫編號：DOH95-DC-2029

行政院衛生署疾病管制局九十五年度科技研究計畫

建置腸胃炎病原體流行病學及致病因子資料庫

研 究 報 告

執行機構：行政院衛生署疾病管制局 研究檢驗中心

計畫主持人：吳和生

研究人員：吳芳姿、稽達德、江春雪、賴昭智、楊季融、莫之欣、
梁淑媛、詹韻仙、李亞恬

執行期間：95年1月1日至95年12月31日

目 錄

封 面	頁 碼
摘要	3
壹、前言	4
貳、材料與方法	6
參、結果	12
肆、討論	14
伍、結論與建議	16
陸、參考文獻	16
柒、圖、表	20

摘要

計畫摘要：請摘述本計畫之目的與實施方法及關鍵詞

關鍵詞：腹瀉感染症、病原體培養、細菌檢測、病毒檢測、寄生蟲檢測、即時監測系統

本研究目的在於解決現行國內腹瀉感染症檢測監測系統連結性不完整，並缺乏歷年來台灣本土病毒性、細菌性及寄生蟲性結合之完整腹瀉性致病原之基本流行病學及致病因子資料庫，在防疫上無法提供即時預警效果。由於急性腹瀉性感染症為開發中國家及已開發中國家目前醫療政策上的極大負擔，在美國每年直接造成醫療成本約 5 億多美元，社會成本超過 10 億美元以上。

本計畫擬有系統性及中長期性建立 16 種病原體實驗室及臨床監測資料庫，包括病毒性、細菌性及寄生蟲性檢驗模式，配合病患就診時臨床症狀分析；彙整各種病原體流行趨勢，了解本土腹瀉性致病原之種類及好發比例，並評估在不同季節性之好發病原之流行情形，及分析危險因子是否會因不同季節而有所不同，並比較流行期與平時之急性腸胃炎之危險因子是否相同。藉此分析資料系統之建立，應用於腹瀉性疾病通報時之重要致病原即時性分析，得以爭取防疫時效並提高陽性檢驗結果，提供即時群突發預警，以協助防疫疫情之控制。

本研究第一年以台北市聯合醫院急診就醫之急性腸胃炎病人及群突發事件為監測對象。在研究期間（2004 年 3 月 1 日至 11 月 15 日止），自台北市立聯合醫院仁愛院區急診室收集符合收案條件者共 433 人，性別比例無多大差異。整體分析，主要以病毒性感染為主，其次為細菌性感染。檢出單項病毒感染陽性占 27.8%，檢出單項細菌感染陽性占 19.0%，檢出單項寄生蟲感染陽性占 1.6%；同時檢出病毒及細菌感染陽性占 17.5%，同時檢出病毒及寄生蟲感染陽性占 0.8%，同時檢出細菌及寄生蟲感染陽性占 0.8%，但是所有檢體中仍有 32.5% 無法以目前檢驗項目檢出任何病原體。

壹、前言

感染性腹瀉疾病一直為全球性重要的衛生健康問題，引起的病原包含細菌、病毒及寄生蟲等，在 2000 年統計數字顯示，感染性腹瀉疾病每年造成全世界死亡人數高達 2 百萬人 (1)，但與 1992 至 2000 年間統計資料比較已有明顯下降趨勢 (2)，主要原因在於衛生條件逐漸改善及抗細菌性等藥物的開發，因此，在大多數的已開發國家中，感染性腹瀉疾病的主要致病原的分布狀況已逐漸改變，在以往無法分辨是何種致病原引起的感染性腹瀉疾病中，近年由於新病源的發現(3)以及檢測技術的提升，發現病毒已逐漸成為急性腹瀉的主要感染原之一。在近幾年食物中毒事件中，群突發的模式以及感染類型與過往已逐漸改變；歸納推測的原因如食物的供應模式全球化、人們旅遊及交通便捷、飲食習慣改變及食物處理的方式改變、全球氣溫的變化，都可能是造就全球性食物中毒事件模式更改的原因(4,5)。因此瞭解目前各致病原的感染情形，及面對新興抗藥性細菌以及新病毒性感染的處理，是相當值得探討的問題(6,7)。

食因性疾病雖然不像呼吸道疾病致病死亡率如此高，但以就醫人次造就的醫療支出成本上的花費來看，是相當大的公共衛生問題：在美國，每年因此就醫人數高達七千六百萬人次，住院約 325,000 人次，而每年約 5,000 人因此死亡(8)，單就病毒性引起住院每年直接造成的醫療成本約 5 億美金以上，社會成本超過 10 億美元以上(9)。在 1995 年英國統計，食因性腸胃炎發生約 2,370,000 人次(10)。在澳洲，每年食因性腸胃炎感染就醫約 2,000,000 人以上(11)，在 2003 年間，澳洲共發生 99 起食物中毒事件，共 1686 人感染，其中 6 人死亡(12)；平均每次造成一人一天以上的休假成本，同時也造成當地食品業的相當損失。

感染性腸胃炎(腹瀉性)疾病致病的病原體相當多樣化，需要經由不同實驗室及方法分辨。通常感染人類傳播的途徑如食入污染的食物或水源、經由已受感染的人散播、環

境的污染或動物等途徑。以細菌性及寄生蟲致病原為例，多數都是經由污染的食物或飲水傳播；而病毒性致病原如 Rotavirus 多數為非食因性傳播途徑。目前在臨床上症狀診斷為疑似感染性腸胃炎之病患，至目前還有約四成以上不一定都能找出真正的致病原(13)，就如同在過去幾年 *Campylobacter* spp.、Shiga toxin-producing *E.coli*、Norovirus 是尚屬於未知的病原體，但從最近的研究已經知道許多致病機轉(14)，因此，隨年代不同新興病原體的發現就能找出感染的病原。就荷蘭在 1998-1999 年間，對於腸胃炎及相關致病原之相關性調查中顯示，平均每年發生腸胃炎為 283 次/1000 人，其中，細菌性引起佔 5%，細菌毒素引起佔 9%，寄生蟲佔 6%，病毒性引起佔 21% (15)。很明顯的，感染性腸胃炎(腹瀉性)疾病的致病型態已經開始轉變，不同於以往以細菌性感染為主，並且病毒性引起的病因中，Norovirus 佔 11%，多數為社區型感染。台灣近幾年經濟進步及衛生環境改善下，感染性腸胃炎(腹瀉性)疾病的致病型態是否轉變，值得詳細調查並作為防疫的參考。

在台灣，現行國內腹瀉感染症檢測監測系統連結性不完整，並缺乏歷年來台灣本土病毒性、細菌性及寄生蟲性結合之完整腹瀉性致病原之基本流行病學及致病因子資料庫，在防疫上無法提供即時預警效果。因此以防疫角度上看，目前在細菌性的防治措施已上軌道，但每年食物中毒群突發事件仍不少 (16,32-33)，因此，應了解目前本土的致病原流行概況，以便於繼續對於食物處理者的衛教，及定期督導時，加強病毒性及寄生蟲性引起的預防教育，才能真正降低感染性腹瀉性疾病發生率。

貳、材料與方法

本研究採用配對病例-對照法。腸胃炎定義：凡符合在 24 小時內腹瀉或嘔吐次數大於三次以上（含三次）者；或腹瀉合併有兩項以上其他症狀者；或嘔吐合併有兩項以上其他症狀者。所謂其他症狀包含以下情形：腹瀉、嘔吐、腹痛、發燒、噁心、糞便有血或糞便中有黏液。在研究期間，到某區域醫院急診之急性腸胃炎患者，並排除有任何一項上呼吸道症狀（咳嗽、流鼻水、鼻塞、喉嚨痛），且年齡介於 15 歲至 65 歲之間，意識清楚可清晰回答問卷者，採系統抽樣進入本研究之病例組。而對照組是由同時期（一週內），因外傷到該區域醫院急診之病患或到該區域醫院外科病房住院之患者，並且最近一個月內無腸胃炎症狀者，意識清楚可清晰回答問卷且行動自如不可長期臥床者，與病例組者。配對之條件為相同性別及年齡 ± 5 歲以內者為對照組。

病歷組個案接受糞便細菌（*Staphylococcus aureus*、*Campylobacter jejuni*、*Salmonella*、*Shigella*、pathogenic *E. coli*）、病毒（Norovirus、Rotavirus、Astrovirus、Adenovirus type 40,41、Sapovirus）及寄生蟲（梨形鞭毛蟲、瘧原蟲、隱孢子蟲）實驗室檢查，第一年先藉此了解台北市病毒性、細菌性及寄生蟲性腸胃炎病原分布情形，並且檢視每年冬季突發流行之腸胃炎之致病原，同時分析其相關危險因子。

在研究期間，同時比較該區域醫院急診症候群監測資訊，當腹瀉症候群之監測訊號發現異常增加，有突發流行之可能時，同時比較在此期間糞便檢體之陽性率是否同步增加，以釐清腹瀉突發流行之可能病原。

完成病毒性、細菌性及寄生蟲性腸胃炎之病原在不同季節分布情形之流行病學調查，分析在不同季節之危險因素與病原，並分析平時與流行期之病原與危險因子之相關性。同時結合前述腸胃炎病原分布流行病學調查方式，同時比較急診症候群監測資訊，當顯示可能有突發流行時，藉由糞便檢體之陽性率是否同步增加，來證實其流行之病原及危險因子為何？並評估急診症候群監測系統，是否具備偵測腸胃炎突發流行之可行性。

一、檢體收集：請合作醫院（台北市立聯合醫院仁愛院區、忠孝院區及中興院區），自急診就醫病患中收集糞便檢體。由於採用配對病歷當對照組則是由同時期（一週內），因外傷到該區域醫院急診之病患或到該區域醫院做健檢之民眾，並與病例組患者配對同性別及年齡±5 歲以內且最近一個月內無腸胃炎之症狀者為對照組。預計每月收集總抽樣約 100~120 件糞便檢體。

二、病源體檢驗：檢體以低溫送至本局中，檢驗分成三大部分，包括病毒、細菌、及寄生蟲三部份，流程如圖一。病毒及寄生蟲以核酸檢測病原，細菌以培養方式確認，必要時配合核酸檢測。核酸萃取使用 Roche MagNA Pure LC 自動核酸萃取儀，使用方式如產品試劑操作流程。

A. 病毒檢測：由於腹瀉病毒尚無法培養，因此使用 RT-PCR（16, 34-35），使用之引子對如表一。

輪狀病毒：引子設計選擇 A 群輪狀病毒非結構性蛋白 NSP3 基因片段中核酸序列高穩定區，引子對及探針序列如表一，反應產物 87bp。Real-time RT-PCR 為單步驟反應，反應總體積 25 μ L，加入 5 μ L 病毒 RNA 抽取液，及混合液內含 5 μ L 5 \times TaqMan EZ 緩衝液（Applied Biosystems），3mM MnCl₂，dATP、dCTP、dGTP、dUTP 各 300 μ M，2.5U rTth DNA Polymerase，0.25U AmpErase UNG，引子均為 200nM，及探針 150nM。反應程序為：60°C 30min，之後進入 45 個循環：94°C 20sec，60°C 1min。結果由 ABI Prism 7000 sequence detector (Applied Biosystems) 偵測分析。

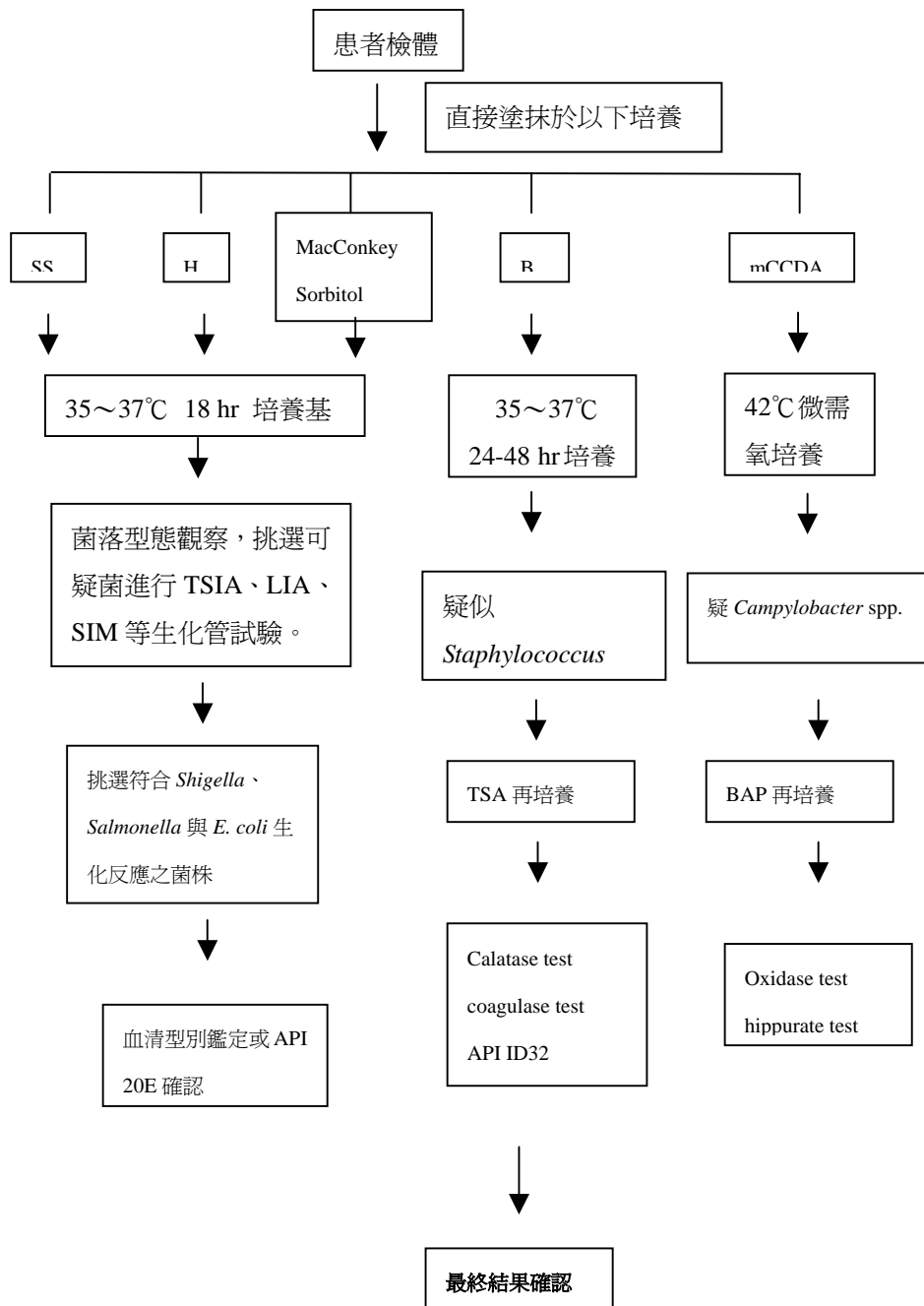
諾羅病毒：引子設計在病毒之結構性蛋白上，選擇諾羅病毒之外套膜 ORF2 基因位置，ORF2 包含 3 個區域，N 區域為外套膜內側，S 區域為 20 面體的外殼，P 區域為顆粒性外殼。選擇此區域可同時做 3 種結構性蛋白的演化分析，所設計的引子別為 NP2-5 及 NP2-1648，共 1644bp，序列如表一。RT-PCR 的反應步驟分為兩階段，(1) 反轉錄(reverse transcription)反應：取病毒 RNA 萃取液 5 μ L 為模板，加入 0.5U oligo(dT) (invitrogen)，於 70°C 5min，再加入 13 μ L 的反轉錄混

合液，內含 1mM dNTP，40U of RNase inhibitor (Roach)，10U AMV Reverse Transcriptase (Promega)，於 42°C 作用 1 小時進行反轉錄反應，合成 cDNA 後保存於-20°C。(2) PCR 反應：取 2.5 μ L cDNA 為模板，加入 22.5 μ L PCR 反應混合液，內含有 0.625 mM dNTP、2.5U Taq DNA Polymerase，300nM 引子 NP2-5 及 NP2-1648，反應總體積為 25 μ L。反應程序為：94°C denature 3min，之後進入 40 個循環：94°C 30sec，49°C 1min 20sec，72°C 30sec，之後 72°C 加長作用 7 分鐘。

腺病毒：腺病毒感染之急性腸胃炎，大都是腺病毒 40、41 型所造成。腺病毒的引子選擇設計在 hexon 基因上，分別為 Adhex-1 和 Adhex-2 如表一，反應產物為 261bp；腺病毒 40、41 型引子設計在腺病毒基因之早期轉錄的區域 E1B 上，分別為 4041-1 和 4042-2 如表一，反應產物為 2.48 kb。RT-PCR 作用條件：各取病毒 DNA 萃取液 5 μ L 為模板，分別做腺病毒(Adhex-1 及 Adhex-2)及腺病毒 40、41 型(4041-1 及 4041-2)反應，各引子最終濃度為 300nM，再加入 200nM dNTP、1U Taq DNA Polymerase (Promega) 及緩衝溶液，反應總體積為 50 μ L，於 94°C 作用 2 分鐘後，進行 PCR 35 循環：94°C 30 秒，55°C 1 分鐘，72°C 1 分鐘，之後 72°C 加長作用 7 分鐘。

所有聚合酵素鏈反應產物取 5 μ L，以 1 \times Tris-acetate-EDTA (TAE) 配置之 2 % SeaKem LE Agarose (BMA, BioWhittaker Molecular Application)，100 伏特電泳跑膠，進行產物大小分析。

B. 細菌檢驗：



C. 寄生蟲檢驗：

隱孢子蟲 (Cryptosporidium)：使用 PCR，使用之引子對如表一。選用 Cryptosporidium outer wall protein(COWP)gene 進行聚合酶連鎖反應，以 CRY9-CRY15(Spano et al.,1997) (CRY-9，5'-GTA GAT AAT GGA AGA GAT TGT

G-3') (CRY-15, 5'-GGA CTG AAA TAC AGG CAT TAT CTT G-3') 做為引子對，進行 PCR 反應，此對引子可增殖出 550-bp 之基因片段。反應包括：10 μ l DNA 模板，0.1 μ M CRY15-CRY9 primer，1X PCR buffer (100 mM Tris-HCl, pH 8.3, 50 mM KCl)，200 μ M dNTP，2.5 mM MgCl₂，1 U/ μ l Tag Gold polymerase (Applied Biosystems, CA, U.S.A)，反應總體積為 50 μ l。反應條件為：94°C×12 分鐘進行熱反應(Tag Gold activation temperature)，再以 95°C×50 秒、52°C×30 秒、72°C×50 秒為一個循環進行核酸增幅，共進行 40 個循環，最後以 72°C×7 分鐘延續聚合反應後終止 (17-21)。

梨型鞭毛蟲 (*Giardia duodenalis*): *Giardia agilis*, *Giardia ardeae*, *Giardia duodenalis*, *Giardia microti*, *Giardia muris* and *Giardia psittaci*(Adam, 2001)；唯 *Giardia duodenalis* 此種可感染人。檢體 DNA 抽取：取 0.5g 糞便、潰瘍組織刮除物或膿瘍抽出物加入 2.0mL 檢體保存液(5.3M GIT; guanidine thiocyanate)，震盪混合均勻，分裝至 1.5mL 離心管於 4 °C 冰箱冷藏保存。將已處理之檢體，置於控溫震盪加熱器 95 °C 加熱 30 分鐘。冷卻至室溫，置於高速離心機以 14,000 rpm 離心 5 分鐘。移取 250 μ L 上清液至檢體槽(Sample Cartridge)。將檢體槽置入核酸萃取器 (MagNA Pure LC)進行 DNA 萃取。檢體 DNA 最後溶於 100 μ L 萃取緩衝液(Elution Buffer)。移取檢體 DNA 至 1.5mL 離心管，置於 4 °C 冰箱冷藏保存。聚合酶連鎖反應：現使用 Nested PCR 方法增幅梨形鞭毛蟲所具有的 *-giardin gene* 特定片段，其所以用的條件如下: nested PCR 反應總體積皆為 50 μ l，其組成內容物為：梨形鞭毛蟲 DNA template 為 5 μ l, 1X 聚合酶連鎖反應緩衝液，鎂離子為 1.5mM，正股 (outer: 5'-A AG CCCGACGACCTCACCCGCAGTGC-3；inner：5'-GAACGAACGAGATCG AGG TCCG -3') 與反股 (outer R：5'-GAGGCCGCCCTGGATCTTCGAGACGAC -3'；inner R：5'-CTCGACGAGCTTCGTGTT-3') 引子各 10 pmol，dNTP 為 200 μ M，DNA polymerase 0.5U。nested PCR 增幅條件先予以 95 °C 10 分鐘後，另以 95 °C 30 秒、65 °C (第二次 PCR 為 55 °C) 30 秒、72 °C 1 分鐘進行 35 次反應，最後在 72 °C 作用

7 分鐘；第一次增幅反應可獲得預期大小為 753bp 之 DNA 片段，第二次增幅反應則可獲得大小為 511bp 之 DNA 片段(22-31)。

三、病例調查及資料整理：合作醫院將選取病例組與配對之對照組個案填寫同意書與問卷（如附件），同時收集病例組個案血液（Blood Routine;CRP;血液生化）與糞便檢體。利用前述問卷獲取之聯絡電話與列冊名單，採用電話訪談，進行後續之症狀及復原情形追蹤。對於檢體陽性個案，約一周後再次追蹤檢查糞便檢體。

四、結果分析：以 Epi Info™ Version 3.3.2 輸入問卷，進行資料除錯及完成建檔。以描述性統計敘述病例與對照組的人口學基本資料、個案的臨床症狀並分析是否在不同時期有不同之好發致病原。以單變項條件邏輯斯（Univariate Conditional Logistic Regression）分析各單變項之分析；對於與急性腸胃炎發生有統計上顯著相關之單變項，再進行多變項條件邏輯斯（Multiple Conditional Logistic Regression）之分析，以其發現是否在不同時期有不同之危險因子，同時也比較流行期與非流行期之病原與危險因子之異同。

以 SPSS 12.0 版進行急性腸胃炎就診資料之時間序列分析，希望藉此建立預警模式，並與北區定醫腹瀉通報之趨勢圖比較，評估此監測方式之可行性。

參、結果

本研究計畫自 95 年 3 月 1 日起，開始自台北市立聯合醫院收集病患至急診因急性腸胃炎就診之檢體，急性腸胃炎定義為排除任何一項上呼吸道症狀（咳嗽、流鼻水、鼻塞、喉嚨痛），並符合在 24 小時內腹瀉或嘔吐次數大於三次以上（含三次）者；或腹瀉合併有兩項以上其他症狀者；或嘔吐合併有兩項以上其他症狀者。所謂其他症狀包含以下情形：腹瀉、嘔吐、腹痛、發燒、噁心、糞便有血或糞便中有黏液。且年齡介於 15 歲至 65 歲之間，意識清楚可清晰回答問卷者，採系統抽樣進入本研究之病例組。而對照組是由同時期（一週內），因外傷到該區域醫院急診之病患或到該區域醫院外科病房住院之患者，並且最近一個月內無腸胃炎症狀者，意識清楚可清晰回答問卷且行動自如不可長期臥床者，與病例組者。配對之條件為相同性別及年齡 ± 5 歲以內者為對照組。

符合病歷組條件之病患經其同意後填寫同意書後，完成問卷填寫並收集糞便檢體，糞便檢體統一收集先置放於 4°C 冰箱，隔日低溫冷藏送至昆陽實驗室，由實驗室分管至細菌實驗室、病毒實驗室及寄生蟲實驗室作後續分析，檢測項目及流程如圖一。

在研究期間（2004 年 3 月 1 日至 11 月 15 日止），自台北市立聯合醫院仁愛院區急診室收集符合收案條件者共 433 人，其中男生占 201 人、女生占 232 人，其中簽署同意書加入研究之個案並完成填寫問卷者共 154 人，有收集到糞便檢體者共 126 人，其中男生占 58 人、女生占 68 人。所有參與與未參與研究兩種之性別、年齡等無統計上之顯著差異。其中，收集到糞便檢體者之年齡層分布如表一，整體來看以 21-50 歲間為主要族群，男生在 21-30 及 41-50 歲佔多數，女生平均分布在 21-50 歲間。

細菌實驗室以培養分離菌株為主，檢測種類包括 *Staphylococcus aureus*、*Campylobacter jejuni*、*Salmonella*、*Shigella*、pathogenic *E. coli*，其中 *Staphylococcus aureus* 接續分析是否為毒素型，pathogenic *E. coli* 會接續分析 O 血清型及並以 PCR 分析各類致病因子基因。檢出細菌陽性個案總數共 47 人，佔所有送檢個案之 37.3%（圖二）。分項細菌分析結果，以 *E. coli* 為主占細菌性感染之 77.4%，其

次為 *Salmonella* 09 占 11.3%、*Salmonella* 010 占 1.9%，*Staphylococcus aureus* 占 5.7%，*Campylobacter jejuni* 占 3.8%，結果如圖三。

病毒實驗室分析項目包含 *Norovirus*、*Rotavirus*、*Astrovirus*、*Adenovirus* type 40,41、*Sapovirus*，因以上多數病毒無法培養分離，或需要多次培養才能增質病毒，所需時間相當長，因此選擇以 RT-PCR 鑑定分析。檢測結果中 *Norovirus* 佔所有病毒陽性個案之 86.2%、*Rotavirus* 及 *Astrovirus* 分別佔所有病毒陽性個案之 6.9%（圖四）。尚未發現 *Adenovirus* 或 *Sapovirus* 感染。

寄生蟲實驗室分析項目包括，梨形鞭毛蟲、瘧原蟲及隱孢子蟲，其中瘧原蟲包含糞便抹片鏡檢，梨形鞭毛蟲及隱孢子蟲主要以 PCR 檢測為主。目前在所有送檢檢體中，已檢出 4 件梨形鞭毛蟲陽性檢體，佔所有送檢數之 3.2%（圖二）。

整體分析，在急診室急性腸胃炎實驗室分析，主要以病毒性感染為主，其次為細菌性感染。檢出單項病毒感染陽性占 27.8%，檢出單項細菌感染陽性占 19.0%，檢出單項寄生蟲感染陽性占 1.6%；同時檢出病毒及細菌感染陽性占 17.5%，同時檢出病毒及寄生蟲感染陽性占 0.8%，同時檢出細菌及寄生蟲感染陽性占 0.8%，但是所有檢體中仍有 32.5% 無法以目前檢驗項目檢出任何病原體（圖二）。

病歷組個案臨床症狀排名依序為，腹瀉、腹痛、嘔吐、噁心、腹漲、食慾不振、全身無力、畏寒發抖、全身酸痛、頭痛、發燒、裡急後重、痙攣抽筋、紅疹。配合台北市立仁愛醫院之急診檢傷系統，和本研究符合收案條件病人、參與研究之病人及實驗室分析（圖五），發現在第 5-9 週、第 15-18 週、第 40-42 週，分別有符合收件條件之高峰期，而病毒性感染主要有兩波，第 50-12 週及第 16-24 週，與實驗分析結果比對，主要以 *Norovirus* 為主，但是 *Rotavirus* 也相當高。

肆、討論

目前疾病管制局中對於傳染病流行疫情監測及預警系統包括：一、傳染病監視及預警系統。二、感染症症候群監視及預警系統。三、實驗室監視及預警系統。四、定點醫師監視及預警系統。五、學校監視及預警系統。六、醫院院內感染監視及預警系統。七、全民監視及預警系統。八、防疫物資監視及預警系統。九、發燒監視及預警系統。十、其他傳染病流行疫情監視及預警系統。對於急性腸胃炎之監測，主要依靠與腹瀉相關之法定傳染病監視系統（如霍亂、傷寒、副傷寒、阿米巴性痢疾、桿菌性痢疾與腸道出血性大腸桿菌感染）、定醫之腹瀉通報、學校傳染病監視系統中之腹瀉通報與衛生署食品衛生處食物中毒事件調查報告，依賴以上監視系統，來了解國內急性腸胃炎流行之趨勢。

因此過去對於腹瀉群聚或腹瀉症狀病原的認知或監測僅以細菌或寄生蟲為主，檢視以前的分析結果多數案件無法判定有效之感染原。但以國外文獻資料顯示，Norovirus 是近幾年群聚事件中主要的感染原，而 Rotavirus 是小孩急性腸胃炎之主要感染原。根據定點醫師監測系統顯示，每年冬季都有一波較大的流行，而依據本實驗室 2004-2006 年之研究 (32-37)，台灣地區 10 歲以下孩童病毒性急性腸胃炎主要流行季節在每年 9 月至下年度之 3 月，由於腹瀉病毒之傳播模式主要以糞-口傳染為主，並且致病病毒數相當低，而孩童與家人及同學近距離接觸機會較高，因此推測是否在同期間父母或照顧者在社區間也有同期流行趨勢。

本研究中監測對象為成人，在配合台北市立仁愛醫院之急診檢傷系統，和符合收案條件病人、參與研究之病人及實驗室分析，發現在第 5-9 週、第 15-18 週、第 40-42 週，分別有符合收件條件之高峰期，而病毒性感染主要有兩波，第 50-12 週及第 16-24 週，與實驗分析結果比對，主要以 Norovirus 為主，但是 Rotavirus 也相當高。此結果顯示，成人的病毒性腹瀉感染期間比孩童的期間（每年 9 月至下年度之 3 月間）短。成人之 Rotavirus 感染發生於第 1-18 週間及第 32-40 週間，與小孩感染其比稍微提早；而

Norovirus 感染發生於第 50 週至次年 29 週間，與小孩感染比相近。因此推論小孩與成人間其實是互相感染，但是在孩童中臨床症狀較為明顯，但是因本計畫之監測時間不夠長，仍會在接續下一年度作詳細分析。

整體分析，在急診室急性腸胃炎實驗室分析中，主要以病毒性感染（46.1%）為主，其次為細菌性感染（37.3%）、寄生蟲感染（3.2%）。檢出單項病毒感染陽性占 27.8%，檢出單項細菌感染陽性占 19.0%，檢出單項寄生蟲感染陽性占 1.6%；同時檢出病毒及細菌感染陽性占 17.5%，同時檢出病毒及寄生蟲感染陽性占 0.8%，同時檢出細菌及寄生蟲感染陽性占 0.8%，但是所有檢體中仍有 32.5% 無法以目前檢驗項目檢出任何病原體。因此，分析結果證實台灣地區目前急性腸胃炎感染原的分布情形與過去數年不同，但對於仍無法分析病原之檢體，是否為非病原性感染引起或由目前仍無法分析之病原感染，本研究將進一步接續研究。

伍、結論與建議

初步結果證明，急診監測系統比目前定點醫師腹瀉通報系統更加敏銳，急診監測系統可以清楚區分為三個高峰，而定點醫師腹瀉通報系統仍無法明確界定，因此，對於社區型態的感染，急診監測系統應更能提供有效的防疫監測。

陸、參考文獻

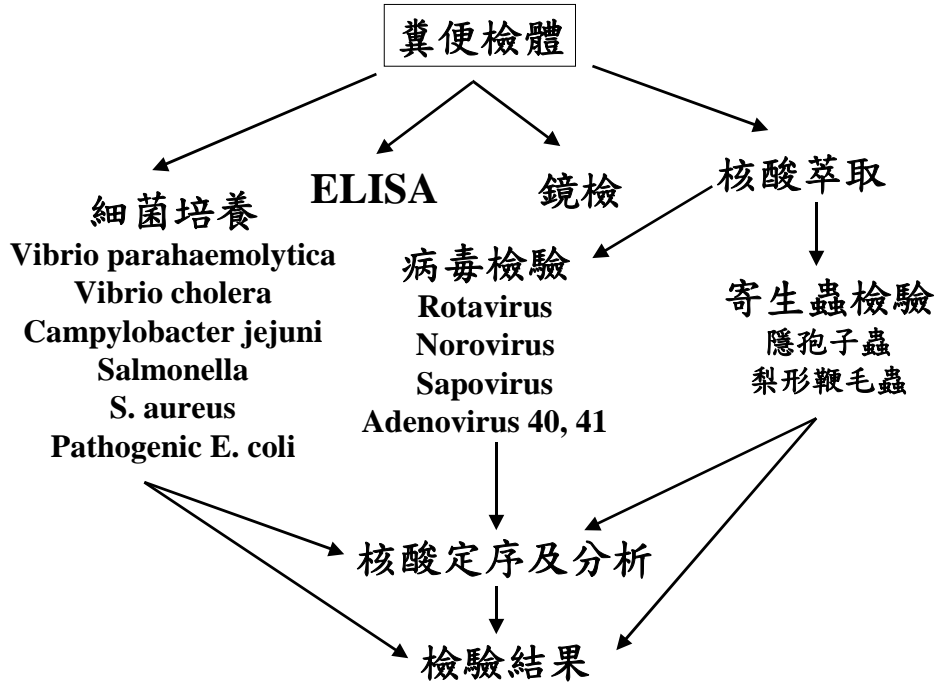
1. Okitsu-Negishi, S., et al., *Molecular epidemiology of viral gastroenteritis in Asia*. *Pediatr Int*, 2004. **46**(2): p. 245-52.
2. Bresee, J., et al., *First report from the Asian Rotavirus Surveillance Network*. *Emerg Infect Dis*, 2004. **10**(6): p. 988-95.
3. Vandenberg, O., et al., *Arcobacter species in humans*. *Emerg Infect Dis*, 2004. **10**(10): p. 1863-7.
4. Hall GV, D.S.R., Kirk MD. , *Foodborne disease in the new millennium: out of the frying pan and into the fire?* *Med J Aust*, 2002. **177**(11-12): p. 614-618.
5. McMichael AJ, H.A., Slooff R, Kovats S. , *Change and human health*. Geneva: World Health Organization. 1996.
6. Barza, M. and K. Travers, *Excess infections due to antimicrobial resistance: the "Attributable Fraction"*. *Clin Infect Dis*, 2002. **34 Suppl 3**: p. S126-30.
7. Lopman, B., et al., *Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant*. *Lancet*, 2004. **363**(9410): p. 682-8.
8. Mead, P.S., et al., *Food-related illness and death in the United States*. *Emerg Infect Dis*, 1999. **5**(5): p. 607-25.
9. Tucker, A.W., et al., *Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States*. *Jama*, 1998. **279**(17): p. 1371-6.
10. Adak, G.K., S.M. Long, and S.J. O'Brien, *Trends in indigenous foodborne disease and deaths, England and Wales: 1992 to 2000*. *Gut*, 2002. **51**(6): p. 832-41.
11. Sumner, J.L., T.A. McMeekin, and T. Ross, *Rates of food poisoning in Australia*. *Med J Aust*, 2000. **172**(9): p. 462-3.
12. *Foodborne disease investigation across Australia: annual report of the OzFoodNet network, 2003*. *Commun Dis Intell*, 2004. **28**(3): p. 359-89.
13. Hall, J.A., et al., *Epidemiologic profiling: evaluating foodborne outbreaks for which no pathogen was isolated by routine laboratory testing: United States, 1982-9*. *Epidemiol Infect*, 2001. **127**(3): p. 381-7.
14. Tauxe, R.V., *Emerging foodborne pathogens*. *Int J Food Microbiol*, 2002. **78**(1-2): p. 31-41.
15. de Wit, M.A., et al., *Sensor; a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology*. *Am J Epidemiol*, 2001. **154**(7): p. 666-74.
16. 吳芳姿;王明琴;莫之欣等, *諾瓦克病毒(Norovirus)北部某醫院疫情及實驗室分析*. 2004, *疫情報導*. p. 407-419.
17. 蔡麗淑, 蔡., 吳芳姿, 賴佩芳, 巫旻靜, 陳安汝, 楊志元, 蘇勳璧, 葉彥柏, 李翠鳳, *彰化縣某*

- 殘障教養院院民集體發燒及腹瀉群聚事件調查. 2006, 疫情報導. p. 525-530.
18. Giangaspero, A., et al., *Cryptosporidium parvum* oocysts in seawater clams (*Chameleagallina*) in Italy. *Prev Vet Med*, 2005. **69**(3-4): p. 203-12.
 19. Current, W.L. and L.S. Garcia, *Cryptosporidiosis*. *Clin Microbiol Rev*, 1991. **4**(3): p. 325-58.
 20. R, F., *The general biology of Cryptosporidium*, ed. S.C.A.a.D.J.P. Fayer R. 1997, Boca Raton.
 21. Richardson, A.J., et al., *An outbreak of waterborne cryptosporidiosis in Swindon and Oxfordshire*. *Epidemiol Infect*, 1991. **107**(3): p. 485-95.
 22. Spano, F., et al., *PCR-RFLP analysis of the Cryptosporidium oocyst wall protein (COWP) gene discriminates between C. wrairi and C. parvum, and between C. parvum isolates of human and animal origin*. *FEMS Microbiol Lett*, 1997. **150**(2): p. 209-17.
 23. Adam, R.D., *Biology of Giardia lamblia*. *Clin Microbiol Rev*, 2001. **14**(3): p. 447-75.
 24. Amar, C.F., et al., *Blinded application of microscopy, bacteriological culture, immunoassays and PCR to detect gastrointestinal pathogens from faecal samples of patients with community-acquired diarrhoea*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2004. **23**(7): p. 529-34.
 25. Garcia, L.S. and R.Y. Shimizu, *Evaluation of nine immunoassay kits (enzyme immunoassay and direct fluorescence) for detection of Giardia lamblia and Cryptosporidium parvum in human fecal specimens*. *J Clin Microbiol*, 1997. **35**(6): p. 1526-9.
 26. Gardner, T.B. and D.R. Hill, *Treatment of giardiasis*. *Clin Microbiol Rev*, 2001. **14**(1): p. 114-28.
 27. Lane, S. and D. Lloyd, *Current trends in research into the waterborne parasite Giardia*. *Crit Rev Microbiol*, 2002. **28**(2): p. 123-47.
 28. Lalle, M., et al., *Genetic heterogeneity at the beta-giardin locus among human and animal isolates of Giardia duodenalis and identification of potentially zoonotic subgenotypes*. *Int J Parasitol*, 2005. **35**(2): p. 207-13.
 29. Monis, P.T., et al., *Molecular systematics of the parasitic protozoan Giardia intestinalis*. *Mol Biol Evol*, 1999. **16**(9): p. 1135-44.
 30. Monis, P.T., et al., *Genetic diversity within the morphological species Giardia intestinalis and its relationship to host origin*. *Infect Genet Evol*, 2003. **3**(1): p. 29-38.
 31. Sulaiman, I.M., et al., *Triosephosphate isomerase gene characterization and potential zoonotic transmission of Giardia duodenalis*. *Emerg Infect Dis*, 2003. **9**(11): p. 1444-52.
 32. Thompson, R.C., R.M. Hopkins, and W.L. Homan, *Nomenclature and genetic groupings of Giardia infecting mammals*. *Parasitol Today*, 2000. **16**(5): p. 210-3.

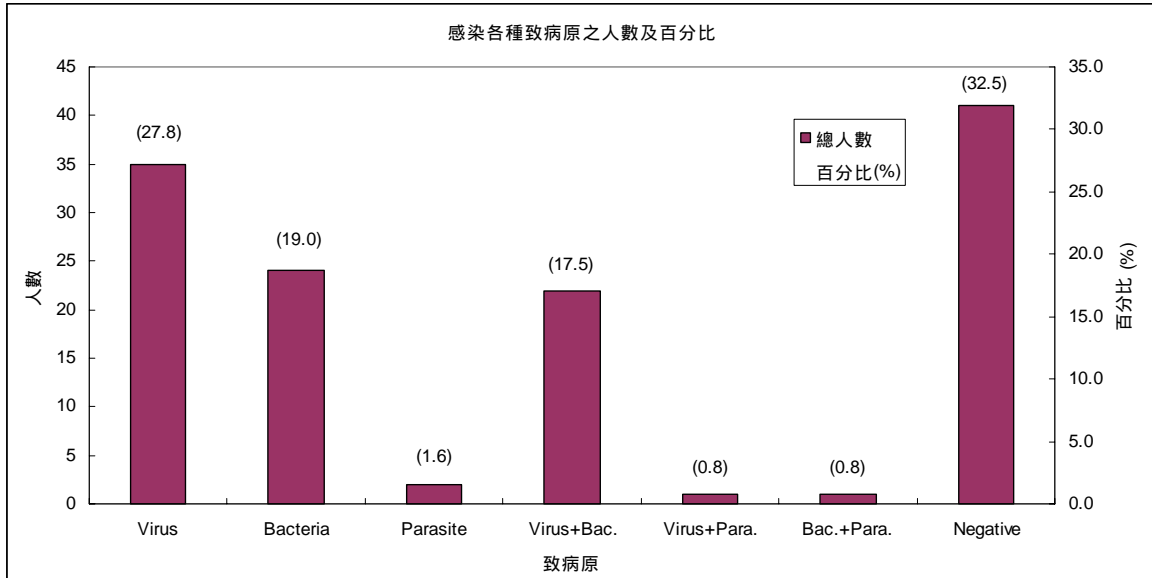
33. 潘淑玲, 蔡., 張問年, 吳芳姿, 蘇勳璧, 李翠鳳, 台中縣某醫院精神科病房 *Norovirus* 引起之腹瀉群聚事件。 . 2006, 疫情報導. p. Accept.
34. Oka, T., et al., *Detection of human sapovirus by real-time reverse transcription-polymerase chain reaction*. J Med Virol, 2006. **78**(10): p. 1347-53.
35. Wu, F.T., et al., *Genetic diversity of noroviruses in Taiwan between November 2004 and March 2005*. Arch Virol, 2006. **151**(7): p. 1319-27.
36. Fang-Tzy Wu, H.-S.W., Jyh-Yuan Yang, Shu-Yuan Liang, Chih-Hsin Muo, Kuo-Chien Tsao, Chung-Guei Huang, Chi-Yung Lin, Cheng-Yu Su, Pei-Jer Chen. , *Epidemiology of Rotavirus Infection among Children in Taiwan, 2004*, poster in "The 27th World Congress of Biomedical laboratory Science" Sep 15-19, 2006.
37. Fang-Tzy Wu, S.-Y.L., Chih-Hsin Muo and Jyh-Yuan Yang, *Rotavirus Surveillance in Taiwan*, Oral report in "5th Workshop of the Members of the Asian Rotavirus Surveillance Network" July 18-19, 2006.

柒、圖、表

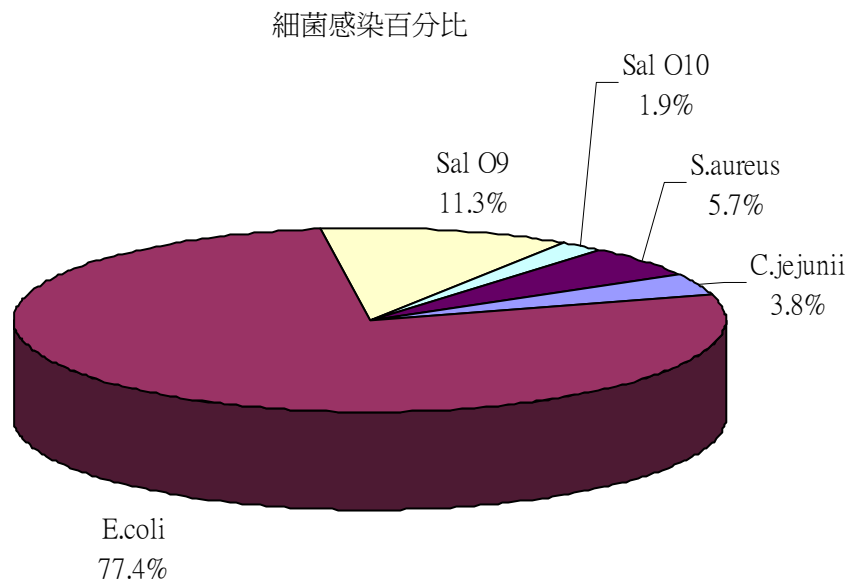
圖一、腸胃炎病原檢測項目及流程圖



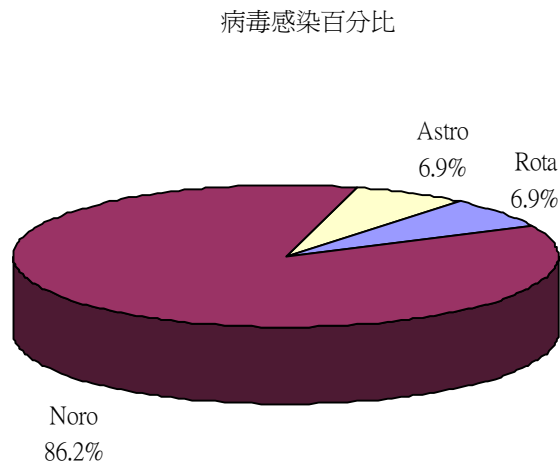
圖二、急性腸胃炎配對病歷對照研究中病歷組各類腹瀉致病原分析圖



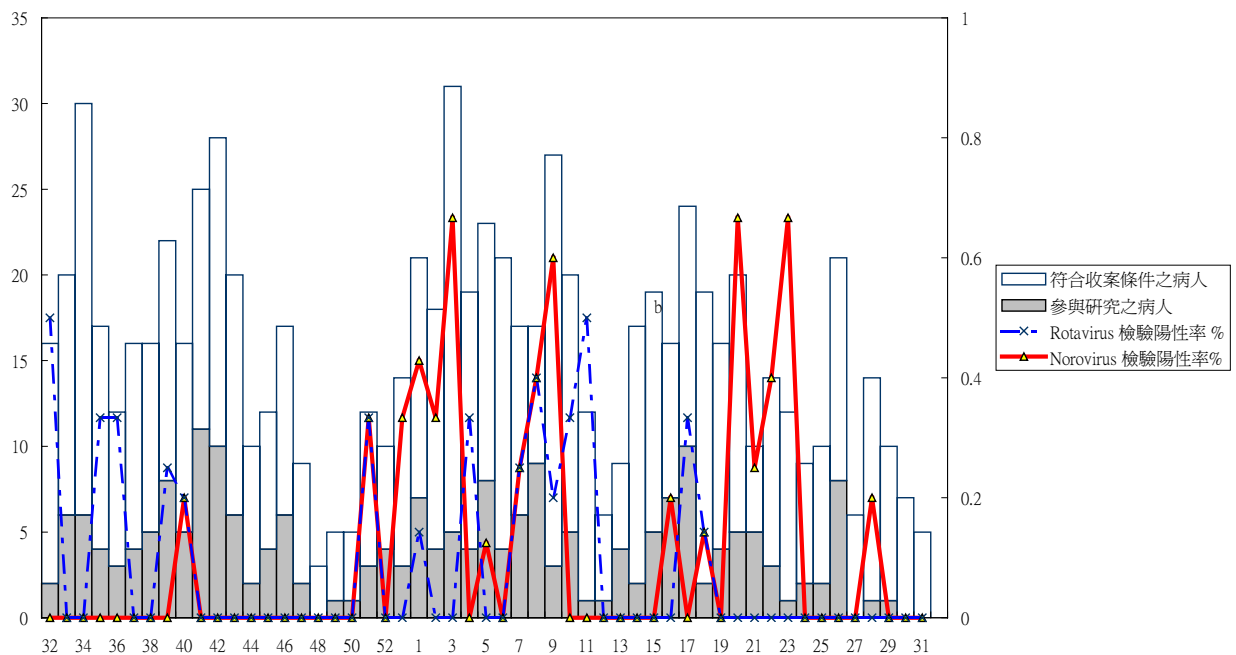
圖三、急性腸胃炎配對病歷對照研究中病歷組之細菌感染比例分析



圖四、急性腸胃炎配對病歷對照研究中病歷組之病毒感染比例分析



圖五、急性腸胃炎配對病歷對照研究病歷與病毒檢出陽性率關係圖



表一、腸胃炎病原體分生檢測引子序列

表一引子對序列

核酸引子	5'→3' 序列	Localization
腹瀉病毒		
Rotavirus		
Rota NVP3-F	ACCATCTACACATGACCCTC	963-982
Rota NVP3-R	GGTCACATAACGCCCC	1034-1049
Norovirus		
NP2-5	GCCCAGCATTCTACAGCAAA	4923-4942
NP2-1648	GCCTGATTTATGGAGCTTGAC	6545-6566
Adenovirus		
Adhex-1	GCCACCGATACGTACTTCAGCCTG	99-123
Adhex-2	GGCAGTGCCGGAGTAGGGTTTAAA	360-336
4041-1	CTGATGGAGTTTTGGAGTG	1410-1429
4041-2	CCATTAGCCTGCTCCTTA	3894-3876
Astrovirus		
Mon 340	CGT CAT TAT TTG TTG TCA TAC T	1182-1203
Mon 348	ACA TGT GCT GCT GTT ACT ATG	1450-1470
隱孢子蟲		
CRY-9	GTA GAT AAT GGA AGA GAT TGT G	
CRY-15	GGA CTG AAA TAC AGG CAT TAT CTT G	
梨型鞭毛蟲		
Outer	AAG CCC GAC GAC CTC ACC CGC AGT GC	
Inner	GAA CGA ACG AGA TCG AGG TCC G	
Outer R	GAG GCC GCC CTG GAT CTT CGA GAC GAC	
Inner R	CTC GAC GAG CTT CGT GTT	

表二、急性腸胃炎配對病歷對照研究年齡及性別分析表

年齡	性別		總人數
	男	女	
1-10	0 (0)	1 (1.5)	1 (0.8)
11-20	3 (5.2)	4 (5.9)	7 (5.6)
21-30	13 (22.4)	16 (23.5)	29 (23.0)
31-40	6 (10.3)	14 (20.6)	20 (15.9)
41-50	14 (24.1)	13 (19.1)	27 (21.4)
51-60	9 (15.5)	9 (13.2)	18 (14.3)
61-70	6 (10.3)	5 (7.4)	11 (8.7)
71-80	4 (6.9)	5 (7.4)	9 (7.1)
81-89	3 (5.2)	1 (1.5)	4 (3.2)
總人數	58 (100.0)	68 (100.0)	126 (100.0)