

計畫編號：MOHW103-CDC-C-315-000801

## 衛生福利部疾病管制署 103 年科技研究計畫

計畫名稱：整合與提升我國食媒性疾病及其病原監測防護網計畫

### 年度/全程研究報告

執行機構：疾病管制署(疫情中心、資訊室、預防醫學辦公室、急性傳染病組、研究檢驗及疫苗研製中心)

計畫主持人：吳和生

協同主持人：吳宣建主任、顏哲傑組長、劉定萍主任、羅一鈞執行秘書、黃婉婷醫師、楊志元研究員、邱乾順研究員、慕容蓉副研究員、吳芳姿副研究員、魏嵩璽醫師

研究人員：陳婉青醫師、盧修文科長、李佳琳科長、黃志傑科長、林瓊芳副研究員、黃仲德技士、劉健良技士、高振峰技士、魏孝倫技士、邱淑君研究助理、廖盈淑技士、曹其森技士、廖春杏護理師、江政剛、郭榮哲、陳協成、洪偉勝、助理  
11 名

執行期間： 103 年 1 月 1 日至 103 年 12 月 31 日

\*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意\*

## 目錄

	頁	碼
目錄	1	
計畫中文摘要	2	
計畫英文摘要	4	
計畫內容		
一、前言	(6)	
二、材料與方法	(22)	
三、結果	(40)	
四、討論	(61)	
五、結論與建議	(71)	
六、計畫重要研究成果及具體建議	(77)	
七、參考文獻	(80)	
八、圖、表	(85)	
<b>附錄一～十一</b>		計 88 頁
附錄一、臨床醫師採檢行為問卷調查		
附錄二、跨機關病原研究資訊溝通合作平台之檢體檢驗資料各表欄位規格		
附錄三、A 肝問卷		
附錄四、食媒性問卷		
附錄五、食媒性問卷(嬰幼兒)		
附錄六、臺中市感染性腸胃炎前驅性監測問卷		
附錄七、發表成果-疫情報導		
附錄八、新北市淡水區沙門氏菌疑似群聚事件調查		
附錄九、台南市沙門氏菌 SchwarzengrundSZX.138 疫調報告		
附錄十、台南沙門氏菌 Agona SGX 113 疑似群聚事件調查報告		
附錄十一、台中市沙門氏菌 Agona 疑似群聚事件 調查報告		
		共 (211) 頁

## 摘要

近年來我國與國際間食品安全問題層出不窮，影響層面廣泛，嚴重威脅國民健康與國家安全。食品中可能引起疾病之物質包括生物、化學或物理性物質，其中生物性物質有病毒、細菌、寄生蟲等超過200種病原，為引發國人食媒性疾病（foodborne disease）的最大宗原因。近年國際間大型食媒性疾病污染事件，包括2010年美國跨州雞蛋沙門氏菌污染、2011年日本生牛肉污染大腸桿菌 O111導致4人死亡、美國科羅拉多州哈密瓜引起李斯特菌症疫情，以及德國德國豆芽菜污染大腸桿菌 O104:H4等。國內部分，在2005年發生進口法國嬰兒奶粉沙門氏菌污染，2010年有網購三明治食品造成跨縣市沙門氏菌群聚疫情，凸顯網購食品在食材準備、調理衛生及宅配冷儲條件等管理之問題，2010年未經商業滅菌真空包裝大溪豆乾導致的肉毒桿菌中毒事件，使新型式包裝食材的使用、販售條件之規範與食媒性疾病的關係更受重視。而近年國人對於生食及異國飲食文化接受度的提昇，也造成特殊群聚事件的發生，如2010年生食甲魚肉感染旋毛蟲案件，2011年新竹高科技電子廠員工傷寒群聚感染，另每年亦有多起國人或外籍勞工生食螺類感染廣東住血線蟲的事件，這些皆突顯食品安全管理的重要性。

傳統食品安全的管理策略為農場到餐桌「From Farm to Table or From Farm to Fork」模式，這種源頭管理固然有效，然而不易做到百分之百防護，如西方國家仍不時爆發大型食品污染事件。因此，有人提出完整的食品安全管理策略應是「From Farm to Flush」，即從源頭管理到食品吃下肚、馬桶沖水後的下流監控。我國涉及食媒性病原源頭管控的機構，包括農業部相關單位與衛福部食品藥物管理署，因包含不同之專業及權責分工，致管理不易全面完善，造成國人健康風險，也使下游之疾病監控單位疾病管制署

面臨病原追溯及防治之困難。因此，本計畫結合農業委員會、食品藥物管制署與疾病管制署之跨機關/部會合作，建構台灣全面性的食媒性病原體監測防治網絡，強化並提升現有之監測、檢驗及調查等管理機制，並評估疫情風險與疾病負擔，以科學研究證據促成政策作為，甚至修改食品管理的法律條文或動物飼養管理方式，以降低食媒性疫病的發生率，維護國人健康。

在疾病管制署部分，整合疫情中心、研究檢驗與疫苗研製中心、預防醫學辦公室、資訊室、急性傳染病組等單位組成工作團隊，執行包括「開發重要食媒性疾病監測系統與資料庫連結」、「重要食媒性病原調查研究與檢驗技術之開發與應用」、「發展個案流行病學調查機制及防治政策整合與應用」及「建構跨機關資訊協作整合平台」等各項重點內容，藉由比對分離自人、食品、動物病原菌株之血清型、基因型、抗藥圖譜，進行食媒病原源頭調查及食媒疾病的即時監測，以推動有效的防治策略，降低食媒疾病流行，同時瞭解國內食媒疾病之背景資料與推估相關疾病負擔。

關鍵詞：食品安全、食媒性疾病監測系統

## **Abstract**

Food-related diseases affect millions of people and might kill thousands a year. “From farm to table” now is a global approach to food safety. It takes several steps to get food from the farm or fishery to the dining table. Contamination can occur at any steps on the food production chain. The key is to strengthen each and every link in the complex process of food reaching the consumer - from the way it is grown or raised, to how it is collected, processed, packaged, sold and consumed. Therefore, foodborne diseases active surveillance network is needed to be established and track trends for infections commonly transmitted through food.

There are several key players in establishing the foodborne diseases active surveillance network. To reach this goal, Taiwan Centers for Disease Control (TCDC) collaborates with Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) and Council of Agriculture (COA) to organize a professional team. In addition to the active surveillance, this team will work together to trace contaminated origins in the case of an outbreak of foodborne illness, take control measures and look for ways to prevent future outbreaks. It consists of a variety of professionals, including: Epidemiologists for disease detectives, Microbiologists for finding laboratory evidence and Regulatory compliance officers for planning, implementing and evaluating public health policies.

The ultimate goal for public health and food safety officials is not just stopping outbreaks once they occur, but preventing them from happening in the first place. We would like to establish a professional team and strengthen the surveillance for assuring the safety of food from production to final consumption through this project and reduce the incidence and economic consequences of foodborne diseases in the near future.

keywords : food safety, foodborne diseases active surveillance network

## 本文

### 一、前言：

#### (一)我國食媒性疾病監測：

依據傳染病防治法第三條規定，法定傳染病係由中央主管機關依致死率、發生率及傳播速度等危害風險程度高低分類之疾病，並經行政院公報公告之。其中與食媒性疾病相關之項目包括第二類傳染病：霍亂、傷寒、副傷寒、桿菌性痢疾、腸道出血性大腸桿菌感染症、阿米巴性痢疾及急性病毒性A型肝炎；第三類傳染病：急性病毒性E型肝炎；第四類傳染病：弓形蟲感染症、新型庫賈氏病及肉毒桿菌中毒等。

國內食媒性疾病之監測系統包括疾病管制署之「法定傳染病監視通報系統」及「症狀監視通報系統」，以及食品藥物管理署之「食品中毒資訊系統」。法定傳染病通報系統可提供醫療院所針對疑似法定傳染病病例進行網路線上通報，以利衛生單位即時採行必要之防治措施，防杜疫情擴散。「症狀監視通報系統」中，腹瀉通報送驗條件包括「排除法定傳染病及食物中毒之腹瀉個案」，針對法定傳染病以外之重要食媒性病原，如諾羅病毒、輪狀病毒及沙門氏菌等進行人體檢體檢驗；符合「腹瀉群聚通報條件（同一日內有二人（含二人）以上出現腸道症狀，且有人、時、地關聯性，判定為疑似群聚感染且有擴散之虞，需進一步採檢送驗以釐清致病原時）」者，亦可運用「症狀監視通報系統」進行通報，由衛生單位進行人體檢體採集送驗與調查，該系統可作為不明原因腹瀉群聚監視之管道。衛生局所轄區疑似食品中毒事件之通報、檢驗、調查，亦可透過「食品中毒資訊系統」進行事件管理。

近年（2008年至2011年）食媒性法定傳染病疫情統計如表一，食品

藥物管理署自1981年至2011年期間統計食品中毒事件統計資料如表二，在已確知原因的案件中，以細菌性病原所佔比例最高，包括腸炎弧菌、金黃色葡萄球菌、仙人掌桿菌、沙門氏菌、病原性大腸桿菌及肉毒桿菌等。另依疾病管制署資料，我國近年在非法定傳染病之食媒性疾病中，以諾羅病毒所造成之群聚疫情最為常見，尤其在氣溫較低的冬天與初春，經常造成人口密集機構之群聚事件。依疾病管制署收案通報食物中毒事件檢驗分析，歷年檢出諾羅病毒引起的群聚事件約39%。

表一：2008年至2011年食媒性法定傳染病統計表

	2008		2009		2010		2011(11/11)		總計
	本土	境外	本土	境外	本土	境外	本土	境外	
霍亂	1	0	3	0	4	0	1	1	10
傷寒	12	21	16	64	14	11	35	5	178
副傷寒	3	8	2	4	0	10	1	5	33
桿菌性痢疾	46	44	42	52	82	65	62	119	512
阿米巴性痢疾	144	83	124	69	85	106	105	103	819
腸道出血性大腸桿菌感染症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性病毒性A型肝炎	202	35	215	24	65	10	77	19	647
急性病毒性E型肝炎	10	4	5	4	4	1	5	4	37
弓形蟲感染症	3	0	7	0	4	0	5	0	19
肉毒桿菌中毒	11	0	1	0	11	0	6	0	29
總計	432	195	415	217	269	203	297	256	2284

表二：1981年至2011年食品中毒事件統計資料

病因物質	70年 至 79年	80年	81年	82年	83年	84年	85年	86年	87年	88年	89年	90年	91年	92年	93年	94年	95年	96年	97年	98年	99年	100年	總計
病因物質判明合計	337	47	55	57	68	79	128	180	117	96	126	86	124	113	96	96	97	89	102	131	207	160	2,591
細菌小計*	299	42	49	54	62	75	122	177	114	91	116	78	111	105	81	88	92	85	98	125	170	128	2,362
腸炎弧菌	144	12	20	25	35	46	105	160	102	75	84	52	86	82	64	62	58	38	52	61	60	52	1,475
沙門氏桿菌	23	3	3	0	5	8	9	4	5	7	9	9	6	11	8	7	8	11	14	22	27	11	210
病原性大腸桿菌	40	0	4	0	2	7	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	1	1	10	11	16	96
金黃色葡萄球菌	96	23	18	24	13	12	7	14	3	6	22	9	18	7	9	12	18	23	14	30	41	27	446
仙人掌桿菌	44	13	15	12	12	11	7	15	12	12	5	8	4	11	7	9	10	7	12	11	46	36	319
肉毒桿菌	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	8	6	1	8	3	34
其他	7	1	0	2	0	4	1	0	0	0	0	3	1	0	0	1	1	0	4	6	5	1	37
化學物質	12	3	2	2	1	2	0	0	0	1	2	1	2	3	4	2	2	1	1	3	2	1	47
天然毒	26	2	4	1	5	2	6	3	3	4	8	7	11	5	11	6	3	3	3	3	11	13	140
諾羅病毒																							35 26
病因物質不明合計	342	46	33	20	34	44	50	54	63	54	82	92	138	138	178	151	168	159	170	220	296	266	2,798
總計	679	93	88	77	102	123	178	234	180	150	208	178	262	251	274	247	265	248	272	351	503	426	5,389

\*細菌性中毒案件數之小計，為扣除重複計數之值。

## (二)食媒性疾病流行病學：

國際間食媒性疾病疫情頻傳，如霍亂、傷寒及桿菌性痢疾等，經常發生於非洲、中南美洲與東南亞等區域。出血性大腸桿菌感染症O157：H7於美國、加拿大及日本等國家最常見，牛絞肉尤其易受污染。沙門氏菌是主要的人畜共通食媒病原菌，在歐美與加拿大等食品微生物監測嚴密國家，每年皆偵測到為數不少的大型食品污染事件，牽涉龐大金額的農畜食品產業。另諾羅病毒、曲狀桿菌及李斯特桿菌疫情等，亦在歐美等先進國家中經常發生。在美國，食媒性疾病之致病原前幾名為諾羅病毒、沙門氏菌、梭狀芽孢桿菌及金黃色葡萄球菌；因而住院者，前五名為沙門氏菌、諾羅病毒、曲狀桿菌、弓形蟲及腸道出血性大腸桿菌（O157）；因而死亡者，前四名為沙門氏菌、弓形蟲、李斯特菌及曲狀桿菌。綜觀疾病管制署與食品藥物管理署對於食媒性疾病之監測統計資料，我國食媒性疾病之致病原與美國相似，惟部分致病原如曲狀桿菌、李斯特桿菌、隱孢子蟲或梨形鞭毛蟲等，在我國官方幾乎完全沒有報告之案例。

針對主要致病之食媒性病原體分述如下：

### 1. 沙門氏菌：

在美國，沙門氏菌污染事件在生菜、肉類、調理醬與蛋類製品均可發現。根據美國1996年聯辦法規 (Federal Register Final Rule)所公布資料，食媒性疾病病原約50-75%來自於肉品污染所造成，每年最高可造成48億美元的醫療損失，經過13年的努力後，在2008年Federal Register Vol.73 No.18所公布的資料中，美國CDC確認2006-2007年間人類沙門氏菌症來自於肉品污染的比率已降為38.6%。食品工業產能與銷售網的進步導致疫情常為全國或跨國性，後續防治與食品回收作業相當浩大，如

2010年5月至11月美國的雞蛋沙門氏菌血清型Enteritidis的污染事件，至少有1,939人感染生病，回收雞蛋總計超過5億個。

國內在2005年曾發生法國進口之嬰兒奶粉遭受沙門氏菌血清型Agona污染的事件，2010年台中市某餅店網購三明治遭血清型Enteritidis與Virchow污染的事件，至少有512人感染發病。2011年新竹某高科技廠員工集體感染傷寒(血清型Typhi)事件，追查到感染源頭為該地印尼風味麵老板，為傷寒無症狀帶原者。

目前國內缺乏沙門氏菌感染總數與疾病負擔之科學化調查與評估，2004年本署曾調查52家醫院(12家醫學中心、40家區域醫院)2001-2003年分離之沙門氏菌菌株數，平均每年近6,500株，因此推估全國醫院每年分離菌株數應有1萬株，依美國菌株分離數與總感染數之推估，台灣每年應有20-30萬沙門氏菌感染數，然而台灣腹瀉疾病採檢率應遠低於美國，侵襲性沙門氏菌感染比率為美國之2倍(可能嚴重程度高者才做檢驗)，因此推估台灣沙門氏菌感染者，每年可能超過30萬例。

## 2. 李斯特菌：

李斯特菌病在美國每年約2,000餘病例，但住院與死亡率皆遠高於其它食媒性病原，該病原菌也經常引發群聚感染事件，例如2011年9月爆發的哈密瓜李斯特菌污染事件，有28州至少有126人感染發病，當中30人死亡(死亡率24%)，另有1名孕婦流產。在我國的流行狀況不明。

## 3. 腸炎弧菌

弧菌屬細菌生存於沿岸地區的河海交界處，其中腸炎弧菌是國內食物中毒的主因，食物處理不當，生熟食不分以及生食海鮮都容易遭受此細菌感染。雖然煮熟即可殺菌，熟食即可避免此菌感染，但仍需建立例

行性的監測機制，了解台灣腸炎弧菌分布及污染情形，以達到預警的目的。

#### 4. 出血性大腸桿菌：

日本每年約有3,000-4,000例的出血性大腸桿菌感染病例，菌株血清型包括O157、O111、O26等，組合牛肉是重要危險因子，因其製造過程需將雜碎肉混合再組合，病原菌易被混合在肉塊中，冷凍組合肉若加熱時間不足，就易引發感染。日本有如此多食媒性疾病的原因，可能是日本有許多生食，包括生牛肉、生雞肉、生魚肉等，因此不同生活飲食習性亦會影響食媒性疾病的面貌。2011年德國豆芽菜遭出血性大腸桿菌O104污染，導致3,500餘人感染、52人死亡，個案遍及歐、美，引起極大恐慌。

#### 5. 梭狀桿菌(*Clostridium spp.*)：

在美國CDC 1998-2008食媒性監測資料中產氣莢膜梭狀芽孢桿菌(*Clostridium perfringens*)引起之細菌性食媒案件高達1萬多件確診個案，肉毒桿菌個案亦有1百多件，因此梭狀桿菌屬之厭氧細菌在食媒性傳染病原佔有不小比例[20]。困難梭菌大多因引起院內感染而被注意，但近來發現動物包括馬、牛、豬、狗、貓、雞等也存在困難梭狀桿菌，動物分離株與人類分離株有共通的ribotype 型別如078, 014, 020等型別[1],因此困難梭菌也可能經人畜共通的傳染而傳染給人類,雖無直接證據證明經食物傳染的關聯性，但在目前已漸漸引起注意。

#### 6. 諾羅病毒：

人類諾羅病毒(Human Norovirus, HuNoV)是引起急性腸胃炎與食媒疾病最主要的致病原，全球推估約有90%非細菌感染性腸胃炎為諾羅病

毒感染所致。1999年統計資料顯示，美國在1900年代由食媒性感染疾病引起的群聚事件，估計每年病例數高達76,000,000人，323,914人住院與5,194人死亡；其中有67%由病毒感染致病引起。近期美國CDC更新食媒性疾病與病原的統計資料，每年就醫病患約有48,000,000人（約占總人口數17%），128,000人住院與3,000人死亡；其中60%由諾羅病毒感染所致。由於缺乏簡易方便的諾羅病毒檢測方法，諾羅病毒引起的實際感染人數應更高於此就醫病例數。

#### 7. A型肝炎病毒：

依據WHO報導，HAV最大的疫情可能發生於1991年中國大陸，因clam受HAV污染而影響約30萬人。國外文獻指出由於水源的問題感染A型肝炎的病例，最早發生在南卡羅來納州，後來在匈牙利、路易斯安那州、澳大利亞等地區也因類似的來源而有感染的病例 [2]。主要為糞口途徑傳染，透過人與人的接觸，受污染的水源和食物例如貝類、水果和沙拉 [3]；A型肝炎病毒，約為27nm大小，無外衣的單股核糖核酸（RNA）病毒，於腸道複製後透過血液傳到肝臟 [2]。目前有七種基因型 [3]。其中I到III型可感染人類，全球超過90%之感染主要是Genotype I 所造成，還可次分型為I-A 與I-B。雖然A型肝炎的致死率並不高，然而在賓夕法尼亞由於食用污染綠蔥，仍造成601的病例中有三例死亡 [4]。目前檢測方式：以血清學(CMIA Test)偵測IgG 和IgM，使用Nested PCR偵測血清中病毒RNA。

#### 8. E型肝炎病毒：

E型肝炎可分類為食源性和水源性的病毒，在開發中的國家例如亞洲、非洲、中南美洲視為危險區域，其傳染途徑為糞口傳染，污染的水源和低衛生標準的環境易造成群發因素。HEV首先在印度被鑑定出來，

後來在中東、遠東、中亞、中國、香港特別行政區、北非和西非地區也被發現。文獻指出未經烹煮的感染豬隻內臟、未經煮熟的貝類、生冷食物可能為感染的來源 [5,6]。也可能由已感染的食物處理者烹煮時污染食物 [7]。本病流行的大部分地區為亞洲，非洲和拉丁美洲。據估計，約有2億人生活在流行HEV的地區。HEV則可區分為1-4型，其中Genotype 1、2常見於落後或開發中國家的大規模群聚，主要是侷限於人類宿主，但Genotype 3、4除了人類外也出現在其它動物之宿主如豬，在開發中或已開發國家的散發型個案中較常出現。

目前A型肝炎通過認可之合格檢驗機構有一家，所有陽性個案依規定必須通報，也因此送至本署進行檢測之A肝件數大幅下降；而E肝方面國內尚無通過衛福部合格之IVD檢驗試劑，故所有通報個案採檢後皆送本署進行血清學檢測，現以「實驗室研究用專案進口」向TFDA申請國外具有歐盟認證之試劑(目前仍無美國FDA核可之檢驗試劑)，來進行檢測。

過去5年通報確認之陽性數如下：

<u>Year</u>	<u>HAV</u>	<u>HEV</u>
2008	237	14
2009	234	9
2010	110	7
2011	104	12
2012	99	9

其中A肝絕大數非由本署檢測，故無法得知送驗數，但HEV因試劑問題，所有疑似個案都會送至本署，估計每年送驗數約200-300件。

#### 9. 寄生蟲：

美國 FoodNet 的報告顯示在美國除 Salmonella, Campylobacter, Shigella 及 Shiga toxin *Escherichia coli* (STEC) O157 外，Cryptosporidium

也是重要致病原之一，約佔所有病例的6.2-7.94%。其他如*Giardia lamblia*, *Cyclospora spp.*, *Entamoeba histolytica*等也是非常重要的食媒性腹瀉寄生蟲。長期旅行者常因飲食而感染*Giardia lamblia*, *Cryptosporidium spp.*, *Entamoeba histolytica*，引起旅行者腹瀉(traveler' s diarrhea)，常在回國後持續腹瀉，造成病患身體及醫療的負擔。兒童感染上述及其他腹瀉寄生蟲，常因腹瀉造成營養不良，影響智能發展。兒童健康流行病學研究群(Child Health Epidemiology Research Group; CHERG)也發現上述腹瀉寄生蟲對病患造成的罹病率較死亡率高，與rotavirus, *Salmonella spp.*, *V. cholerae* 01與 0139有較高的死亡率相反。在台灣一項急診腸胃炎的調查研究中，發現*G. lamblia*的感染率高達16.4%，並常同時感染其他病毒或細菌，顯示台灣相關腹瀉寄生蟲應有一定的感染率，但常因未就醫而無法確認。此外，腹瀉寄生蟲疾病常因無明顯症狀、症狀較輕微、未住院或死亡而被低估，亦使其對病患健康及社會醫療的影響被嚴重低估，因此需更多食媒性腹瀉寄生蟲生物學、生態學、臨床症狀與治療及流行病學的研究，以提供更好的致病原防治策略。常見食媒性腹瀉寄生蟲簡介如下：

(1) *Giardia lamblia*：梨形鞭毛蟲症(Giardiasis)是由*G. lamblia* 所引起，分布遍及全世界，是人類腸道最常見的鞭毛蟲，為有四對鞭毛雙側對稱狀似梨形的原蟲。成熟的囊體(cyst)，會隨糞便排出體外，可在水中存活數月。人類多飲用受囊體污染的水源及食物而發病，人跟人之間也可能經由糞口接觸而傳播，感染後多無症狀，有些人會出現漸發性腹瀉，症狀可分急性或慢性、持續性或間歇性，亦可出現腹痛、嘔吐、厭食、疲倦及體重減輕等症狀，病人多數會自然痊癒，但有些會演變成慢性感染。由於*G. lamblia*有許多型別，在形態學上很難區分，亦缺乏其對

疾病重要性的資訊。因此，需建立適合的基因分型技術來區分其種類及型別，並用資料庫來分析在我國的盛行率與流行學分佈。

(2) 阿米巴痢疾(amoebiasis)：由痢疾阿米巴原蟲(*E. histolytica*)所引起的疾病，主要寄生於腸道，偶爾會伺機穿過腸道黏膜侵入身體其他器官；主要引發下痢腸炎，嚴重者有肝膿瘍的發生。痢疾阿米巴生活史主要有囊體及活動體(trophozoite)兩種階段，其傳染途徑為糞口傳染。全球每年估計有五億人感染過阿米巴痢疾，導致十萬人死亡，世界衛生組織將之列為極重要之熱帶腸道寄生蟲傳染病。雖然有些人感染*E. histolytica*沒有症狀，但仍可能侵入黏膜，造成潰瘍或膿瘍，而感染*E. dispar*的人則不會，因此WHO建議只對*E. histolytica*的病人加以治療，因此正確診斷*E. histolytica*感染非常重要，影響後續amoebiasis的投藥治療策略。

(3) 隱孢子蟲症(Cryptosporidiosis)：主要由小隱孢子蟲(*Cryptosporidium parvum*)及人隱孢子蟲(*Cryptosporidium hominis*)所引起，孢子蟲經口食入，入侵小腸發育為滋養體，造成慢性腹瀉，屬世界性分佈的人畜共通傳染病。正常人感染多為自限性腹瀉，但HIV/AIDS患者表現多為慢性非自限性腹瀉，病程長可達數月，嚴重者可因脫水多達12-12 L及營養不良而致病。檢查方法以傳統糞便抗酸染色及safarin-methylene blue染色鏡檢卵囊體，亦可以PCR診斷糞便中的隱孢子蟲。其他如環孢子蟲(*Cyclospora* spp.)及微孢子蟲(*Microsporidium* spp.)等腹瀉寄生蟲，也可經污染水源及食物而糞口接觸傳播，引起無症狀至嚴重腹瀉不等的疾病。

(4) 弓形蟲感染症(toxoplasmosis)：由剛地弓形蟲(*Toxoplasma gondii*)所引起之人畜共通傳染病，在人體多為慢性或隱性感染。由於

弓形蟲可寄生於人體內許多不同部位及病患個體免疫反應差異大，因此發病者的臨床表現複雜，主要侵犯腦部、眼睛、心臟、肝臟及淋巴節等。孕婦感染弓形蟲可透過胎盤垂直傳播給胎兒，損害胚胎發育，嚴重者導致畸胎甚至死亡。同時可使孕婦流產或早產。對於免疫抑制或免疫缺陷的病人(腫瘤患者器官移植或愛滋病患者)，弓形蟲更是伺機性致病因素之一。此病分佈於世界各地，英國一般人民感染抗體陽性率約20-40%，法國80-90%，美國50-60%。台灣健康捐血人之IgG抗體陽性率則為9.7%，而感染風險則為生食豬肉及貝類。生食牛羊豬肉在西方國家已是公認重要的傳染途徑，而生食貝類的風險則需再加以評估。然最近已有報告在貝類中發現弓形蟲，並與美國水獺因食用貝類而大量死亡有關。

#### 10. 庫賈氏病

庫賈氏病相關病例約於1920年代初期首先被報告，各國之發生率約為0.5~1/百萬人口。常見之庫賈氏病為散發型，占全部病例約80%以上，另有遺傳型、醫源型及新型庫賈氏病。散發型庫賈氏病病症初期將引發病人記憶力衰退、行為異常、步態不穩及類似失智等症狀，隨著病程的進展，也會觀察到病患會有肌躍症，造成四肢與軀幹會有劇烈之抽動，同時合併症狀也包含視力模糊、肢體無力、麻木感、癲癇等，在末期則以嚴重失智且病人無法自理。其中，新型庫賈氏病與散發型之臨床表徵不同，會造成精神異常、感覺神經異常、神經傳導延遲、運動失調及失智症等症狀出現，腦波並無短間隔之陣發性棘波，該病的診斷需由神經科專科醫師依患者之臨床症狀和腦脊髓液蛋白質14-3-3檢驗，並配合腦電圖(EEG)、電腦斷層攝影(MRI)等檢查，確定診斷需靠腦部病理切片或腦組織西方墨點法檢測 [8]。

1980 年代爆發狂牛病後，流行病學調查食用牛肉的飲食習慣與人

類庫賈氏病相關。牛與人類的大腦中除了有相同空泡化之病理特徵外，皆發現有大量不正常蛋白質堆疊，原本只在老年人才較易發現庫賈氏病案例，卻陸續也在青壯年人口中發現[9]，最後驗證出該蛋白質為變異之普因蛋白(PrPSc)，經過一系列動物感染實驗也證實該蛋白質具傳染力，並歸類為人畜共通傳染病[10,11]。

除了依據WHO的指引與配合EEG、MRI的結果進行判斷外，從相關研究論文指出，可利用病人於發病過程於腦脊髓液所產生的生物標誌也是一項重要指標，但只能應用於鑑定散發型庫賈氏病，常用的分子檢測技術為蛋白質14-3-3與Tau蛋白質的檢測 [12]。而新型庫賈氏病的分子檢測上，目前英國參考實驗室已開發出於血液檢體中檢測到變性蛋白的存在，但仍需進行大規模測試才可證實其真正之效果 [13]。

本研究擬運用變性蛋白PrPSc可將正常蛋白PrPC變性的特性，進而產生連鎖反應，使大量變性蛋白堆疊而導致大腦病變。已有相關期刊利用該原理，先建構出正常PrPC蛋白質，並利用大腸桿菌與蛋白質純化技術得到重組PrPC蛋白質，取用重組蛋白0.5 mg與微量(1~100 fg)的PrPSc蛋白質及判定為極可能個案之CSF檢體反應，將造成重組蛋白PrPC的變性與聚合長鏈化，可利用西方墨點法或螢光方法檢測到該現象，便可提升檢測出變性蛋白的靈敏度。

### (三)食媒性疾病負擔：

美國於1999年的研究估計，每年有7,600萬食媒性疾病病例，導致的住院數有325,000例，5,000例死亡，當中由已知的病原引發的病例約1,400萬例，導致60,000例住院數與1,800例死亡。在1,400萬例中，病毒佔了67.2%、細菌病原佔30.2%，寄生蟲佔2.6%。排名前10名病原，以Norwalk-like virus佔66%最多，其它依次為*Campylobacter* spp. (佔

14.2%)，non-typhoidal *Salmonella* (9.4%)、*Clostridium perfringens* (1.8%)、*Giardia lamblia* (1.4%)、*Staphylococcus* food poisoning (1.3%)、*Toxoplasma gondii* (0.8%)、*Shigella* spp. (0.6%)、*Yersinia enterocolitica* (0.6%) 與 *Escherichia coli* O157:H7 (0.5%)。 *Salmonella*、*Listeria monocytogenes* 與 *Toxoplasma* 每年導致1,500人死亡，為已知病原引發死亡人數的75%。2011年使用不同方法的推估31種主要病原所引發的病例數為940萬例 [14]，其中有5萬6千住院數和1,351死亡數；58%病例由norovirus所引發，其次為nontyphoidal *Salmonella* spp. (11%)、*Clostridium perfringens* (10%)、*Campylobacter* spp. (9%)；造成住院主要病原為nontyphoidal *Salmonella* spp. (35%)、norovirus (26%)、*Campylobacter* spp. (15%) 與 *Toxoplasma gondii* (8%)；引發死亡的病原為nontyphoidal *Salmonella* spp. (28%)、*Toxoplasma gondii* (24%)、*Listeria monocytogenes* (19%) 與 norovirus (11%)。

我國針對食媒性疾病流行病學及疾病負擔之相關研究資料並不多，2009-2011年疾病管制署委託科技研究發展計畫「我國腸道病原體感染監測分析及盛行率調查整合型計劃」中，結合「全民健康保險研究資料庫」5歲以下孩童罹患急性腸胃炎門、住診歸人就醫資料，以門、住診ICD9-CM-CODE任一診斷出現急性腸胃炎診斷為擷取對象，發現2000~2009年間急性腸胃炎就醫病程人次，介於87萬至123萬人次，各病程之醫療成本(包含用藥費用、診察費、檢查費、藥事服務費、醫療費用等合計)納入部分負擔費用後，並排除超過20,000元以上費用之病程(episode)，發現小於5歲急性腸胃炎孩童病程醫療成本總額，介於80~111億元之間。因此，過去10年間，我國5歲以下孩童罹患急性腸胃炎之疾病負擔，每年平均8-11億，而每個病程制醫療院所就醫之醫療成本，平

均介於800~1,100元，且醫療費用有逐年上升的情形。

我國相關食媒性疾病流行病學及疾病負擔缺乏精確統計之原因包括：

### 1. 檢驗與監測不週全：

過去衛生署預防醫學研究所與現在的疾病管制署，針對衛生單位通報的食品中毒案件檢體，只檢驗*V. parahaemolyticus*、*V. cholerae*、*Shigella spp.*、*Salmonella spp.*、*S. aureus*與*B. cereus*等數種病原，針對有血便的患者檢體則另檢驗*E. coli* O157:H7。近年鑑於腹瀉病毒在食媒性疾病的重要性，疾病管制署已針對食品中毒案件開啟病毒檢驗，並發現台灣第1例由Sapovirus引發的突發感染事件；但對於某些國際上常引發食媒性疾病的病原，如*Campylobacter spp.*、*C. perfringens*、*G. lamblia*等，則未加檢驗與調查，且對於會引發高致死率與流產、死胎的*L. monocytogenes*也未有監測。有鑑於德國*E. coli* O104與日本*E. coli* O111感染事件，過去針對腸出血性大腸桿菌(enterohaemorrhagic *E. coli*, EHEC)只監測*E. coli* O157之規定已嚴重不足，疾管署目前已將所有會產生shigella-like toxin (verotoxin)的*E. coli*納入法定傳染病監測對象；但*E. coli*引發的疾病尚包括enteroinvasive (EIEC)、enteropathogenic (EPEC)、enterotoxigenic (ETEC)、enteroaggregative (EAEC)等，2011年德國豆芽菜污染的*E. coli* O104菌株，則由EAEC菌株獲得EHEC菌株所具有的shiga toxin (stx2)基因與抗藥基因，產生了一個高感染性、高嚴重度的超級菌株 [21]，是從未在任何疫情中被檢測出來，顯示加強檢測技術，對食媒性疾病之監測及疫情之解析，將是未來國際間之重要課題。

### 2. 監測體系的不足：

目前台灣衛生單位的監測體系，是針對時間與地點群聚的事件加以

通報，即短時間內某一地點有病例數的大量增加，衛生/醫療單位才會警覺到異常而進行通報。但由於交通的發達與食品保存技術的提升，一地製造的污染食品能在廣大地區或國際間販售，其被食用的期間也可長達數年，因此病例呈現時空的「散發性」，這種呈現零星病例的食品污染事件，無法依賴現行的時空群聚方式加以偵測。是故，隨著時代的變遷，需發展更有效的食媒性疾病監測系統。

以美國為例，1993美國西部數州發生漢堡肉污染大腸桿菌血清型O157:H7所引發的大規模感染事件，事件發生第39天，造成180餘例個案後，才確認感染源頭而全面回收污染牛肉，最後造成726例個案，4人死亡。因此美國CDC痛定思痛，於1996年正式成立全國性的PulseNet監測網，加強全國食媒性疾病監測。2002年，美國科羅拉多州再次爆發大腸桿菌O157型污染牛肉事件，由於PulseNet監測網已開始運作，事件第18天、16例個案後，即被確認為一食媒性疾病群聚事件，並及時全面回收污染牛肉。雖然此事件較1993年事件，涉及州數更為廣泛(計11州)，回收數量更多(計1,920萬磅污染牛肉)，但造成的傷害，則遠比上回事件為輕，總計造成38例個案，其中1人死亡。由此可見，完善的PulseNet食媒性疾病監測網，在少量病例出現時，即可及期偵測、及早防治，減少感染病患數。據美國CDC估計，若偵測時間提早7天，疫情規模將減少2/3，PulseNet食媒性疾病監測網之重要性可見一斑。

PulseNet係透過參與實驗室，使用標準化基因分型技術，分析菌株DNA指紋圖譜，透過網路傳送到資料庫進行比對，發現相同圖譜的疑似群聚感染時，再由各地流病人員進行調查，推測可能的污染食品；CDC亦會將調查疫情通知食品管理源頭食品藥物管理署，同時調查可能的污染食品。目前PulseNet 監測網已含蓋美國50個州的公共衛生實驗

室，也包括美國農業部(USDA)與食品藥物管理署轄下之實驗室，迄今已發展成為數個區域性組織，包括PulseNet USA、PulseNet Canada、PulseNet Latin America & Carribean、PulseNet Europe及PulseNet Asia-Pacific、PulseNet Middle East 與PulseNet Africa等，總計82個國家參與的國際性食媒性疾病監測組織，成為一個龐大的全球性食媒性疾病監測網，稱為PulseNet International

(<http://www.pulsenetinternational.org/Pages/default.aspx>)。

台灣曾參加2002年PulseNet Asia Pacific籌備會議，成為會員與執委會委員，並於2006年宣佈成立了PulseNet Taiwan，建立實驗室標準化PFGE分型技術及交換菌株DNA圖譜的國際管道。過去數年曾多次獲得PulseNet International分享食品污染流行菌株訊息與DNA圖譜，如與法國巴斯德研究所合作証實2005年台灣自法國進口之嬰兒奶粉遭*Salmonella Agona*污染，排除在歐洲與澳洲流行之泰國*S. sonnei*玉米筍有影響台灣，而2011年德國*E. coli* O104的流行菌株DNA指紋圖譜，亦早經由PulseNet管道取得。唯PulseNet Taiwan目前僅有實驗室運作，尚待跨部會機關及流病調查團隊之加入，才可有效追查食品污染源，發揮完整功能。

因此，為有效針對食媒性傳染病進行整體的監測與防治，需建立跨部會合作機制，針對該類未曾監測之病原加強人體與食品檢體之檢驗及流行病學調查能力，以期衛生單位得以即早介入疾病防治、降低危害。另考量食媒性疾病與食材、調理衛生、銷售管道與安全儲存等鏈狀聯結關係密切，農政單位農產原料端之管理亦為食媒性疾病預防不可欠缺的一環。本計畫結合衛生福利部食品衛生與疾病管制及農業部農畜產品安全管控能量，全面提昇食媒性疾病病原體檢驗研究及監視通報能量，整

合與提升台灣食媒性病原監測防護網，對於國人飲食健康維護將更有保障。

在本署分工部分，係整合疾病管制署疫情中心、研檢中心實驗室、預防醫學辦公室、資訊室、急性傳染病組等單位組成工作團隊，工作分配包括上游的疫情資料收集(疫情中心)，病原檢驗、基因分型、藥敏試驗、相關病原參考實驗室之建立、沙門氏菌與李斯特菌即時監測(研檢中心)，流行病學調查追查感染來源(預防醫學辦公室)，三方(衛生福利部疾病管制署、食品藥物管理署、農委會)資訊分享平台(資訊室)，食媒疾病防治策略(急性傳染病組)，以進行食媒疾病即時監測、調查食品污染源頭，並瞭解國內重點食媒病原體流行背景資料，推估相關疾病負擔。

## 二、 材料與方法

### (一)開發重要食媒性疾病監測系統與資料庫連結

#### 1.開發重要食媒性疾病實驗室自動通報系統：

(1)本(102)年8月5日由衛生福利部公告修訂「傳染病流行疫情監視及預警系統實施辦法」，依法院所應配合提供「實驗室監視及預警系統」所指定之15種病原體檢驗資料，其中，也包括：*Listeria monocytogenes*、*Salmonella species*、*Yersinia enterocolitica*、*Campylobacter species*、Rotavirus等5種食媒性病原體，為本系統之開發和建置，提供法源依據。

(2)第一年目標將與至少5家醫療院所合作，由院端依系統標準欄位需求，產製出符合這5種食媒性病原體檢驗結果通報格式及檢覈邏輯之資料，並透過交換平台交換機制，送交至本署，以建立疾病基準值、協助後續病例時空聚集分析監測、個案實驗室及流行病學調查。

#### 2.評估重要食媒性疾病負擔--診斷及檢驗技術參數調查：

利用前述實驗室自動通報系統資料，計算此5種食媒性病原體在參與自動通報之院所每年送(檢)驗件數及陽性檢出件數。

利用問卷調查，計算此5種食媒性病原體在其他未參與自動通報之院所每年送(檢)驗件數及陽性檢出件數。

利用問卷調查，評估不同層級院所之臨床醫師，對於不同類別(如：症狀別、年齡別、有無慢性疾病、地區別、醫院層級、同病程已就診次數等)之急性腹瀉就診病患採檢送驗行為之差異，此參數可搭配健保就醫資料以估算疾病負擔。

### 3. 建構三方資訊交流平台

- (1)以疾病管制署現有建置之防疫資料交換中心系統，增建食媒性疾病檢體資料交換模組，配合補助特約檢驗實驗室之檢驗結果擷取系統，架構資料自動擷取傳遞機制，進行自動化資料交換。所蒐集之資料，將轉介至倉儲系統，並透過 BO 分析提供監測資訊，及於倉儲系統開發制式報表提供次級統計供政策與計畫研究。
- (2)提升資料倉儲系統軟、硬體效能，以利於資料分析：採購伺服器及更新 BO 版本，以支援 64 位元資料存取，提升資料庫伺服器 IO 與記憶體使用效率，俾利提升資料分析人員之工作效能。囿於經費及參考實際使用需要，103 年度以 25 個同時使用之軟體授權為限。
- (3)採購文件知識庫管理、社群或討論區設置及工作事項追蹤等線上作業相關功能系統，以組合建構跨機關協同合作平台。囿於經費，初期以 50~200 的使用者規模參考建置使用者群體。

### (二)重要食媒性病原調查研究與檢驗技術之開發與應用

#### 1.沙門氏菌與李斯特菌即時監測

- (1)收集全國醫院分離之沙門氏菌與李斯特菌菌株，進行血清分型與 PFGE/MLVA 基因分型，偵測基因型群聚(cluster)，交由預防醫學辦公室之流行病學調查專業人員進行流病調查，追蹤感染源。有國際流行可能之事件，其疫情與流行菌株基因圖譜透過 PulseNet International 組織分享該組織之會員國。
- (2)菌株分型資料與菌株/病人資料，存入 BioNumerics 資料庫，做為後續比對調查之用。

#### 2. 寄生蟲性食媒性疾病檢驗系統

(1)建立食媒性寄生蟲之參考實驗室：主要針對弓形蟲, 隱孢子蟲, 痢疾阿米巴及梨形鞭毛蟲食媒性寄生蟲建立鏡檢、分子及血清學檢驗、基因分型與抗藥性分析之能力，且建置相關寄生蟲基因資料庫，收集蟲株來源、病人之流病資料及蟲株的各項檢驗資料。

#### A.檢體來源

##### 腹瀉病原監測與食媒相關性分析

- (A)分別建置北、中、南及東區之監測醫院，進行腹瀉病原監測與危險因子調查。
- (B)由監測醫院負責收集因急性腸胃炎就醫及住院之糞便檢體，定期回覆確認病原檢驗結果。
- (C)收集住院當時臨床症狀資料，以及發病前之相關旅遊、接觸、飲食、疫苗服用資料，由參與監測醫院提供飲食接觸史分析資料。
- (D)研究方法：i 傳統病原檢測及分子生物學分析； ii 資料分析及電子傳輸系統建置；iii 統計分析。

##### 畜牧場之食媒性病原監測：豬糞食媒病原盛行率調查

- (A)獲得畜養豬隻糞便中 Toxoplasmosis、cryptosporidiosis、amoebiasis、giardiasis 之盛行率資料。
- (B)取得豬隻糞便來源之食媒病原菌株/核酸，進行分型，以比較人畜來源食媒病原菌間之關聯性。
- (C)委託獸醫系學者進行採樣萃取寄生蟲 DNA，以調查食媒病原在動物源頭之盛行率。

(D)抽取核酸：每件檢體抽取核酸，進行 rotavirus, norovirus PCR/RT-PCR 檢測，其餘核酸寄送回本署進行寄生蟲(Toxoplasmosis, cryptosporidiosis, amoebiasis 與 giardiasis)檢測。

#### B.DNA 萃取：

(A)將已處理之檢體，置於控溫震盪加熱器 95°C 加熱 30 分鐘。

(B)冷卻至室溫，置於高速離心機以 13,000 rpm 離心 3 分鐘。

(C)移取 250µL 上清液至檢體槽(Sample Cartridge)。

(D)將檢體槽置入核酸萃取器(MagNA Pure LC)進行 DNA 萃取。

(E)檢體 DNA 最後溶於 100µL 萃取緩衝液(Elution Buffer)。

(F)移取檢體 DNA 至 1.5mL 離心管，置於 4°C 冰箱冷藏保存。

(2)弓形蟲，隱孢子蟲，痢疾阿米巴及梨形鞭毛蟲等食媒性寄生蟲之盛行率調查：收集腹瀉檢體，利用 conventional 及 real-time PCR 方法進行上述寄生蟲之檢驗。

#### A.弓形蟲(*Toxoplasma gondii*)之標準蟲株培養系統

(A)非洲綠猴腎細胞 (VERO) 培養：配製細胞生長液包括 90%DMEM 培養液、10%的胎牛血清、青鏈黴素各 200 U /mL，以 5.6% NaHCO<sub>3</sub>，調整至 pH7.2。於 37°C 之 CO<sub>2</sub> 培養箱內培養 2 日可長成單層，2~3 日進行繼代。

(B)弓形蟲感染細胞：將 RH-88(ATCC 50838)株約 1.7×10<sup>5</sup> 個弓形蟲滋養體接種於選擇生長良好的培養 2 日之猴腎細胞，約 5 日進行繼代。

#### B.建立弓形蟲之免疫檢測系統

以市售二組 Toxoplasma IgG/IgM (BioMerieux Vitek)(ABBOT)血清抗體診斷套組檢測血清抗體，並依廠商說明使用。在血清中檢出特異性 IgM 較具臨床意義，只檢出 IgG 則不能排除過去曾感染但已治療痊癒的情況，需做二次採檢確認。同時搭配 IgG-avidity 進行檢測。

#### C.Sabin-Feldman 染劑測試 (dye test)

將長好 VERO 細胞感染弓形蟲滋養體並培養於含有 2% 胎牛血清之 DMEM 培養基中，於 37°C，5% CO<sub>2</sub> 培養 48 - 72 小時後回收弓形蟲滋養體。將回收之弓形蟲經 5 μm 濾膜過濾 (Whatman International, Maidstone, UK)，並離心濃縮到 2×10<sup>6</sup> 滋養體/ml。將含 50% accessory factor 及 2×10<sup>6</sup> 滋養體/ml 之弓懸浮液加入病人或對照組血清，在 96 孔平底培養盤(Costar Corning)中進行 1/2 連續稀釋後，培養於 37°C，1 小時後加入 methylene blue，以相位差顯微鏡讀取效價(titres)，以毒殺 50% 弓形蟲滋養體為最後稀釋濃度。

#### D.建立 PCR 檢測系統

因血清學檢查不能排除過去曾感染但已治療痊癒的情況，因此 PCR 可提供最方便而且敏感的檢驗方法。

本實驗針對基因設計引子對，如下：

<i>Giardia spp.</i>	G7	AAGCCCGACGACCTCACCCGCAGTGC
	G759	GAGGCCGCCCTGGATCTTCGAGACGAC
	GiarF	GAACGAACGAGATCGAGGTCCG
	GiarR	CTCGACGAGCTTCGTGTT
<i>Entamoeba spp.</i>	uEnta-1	AGCGAAAGCATTCTACTCA
	uEnta-2	ATTCACCTCTTTATTCAATCG
<i>Cryptosporidium</i>	AW1	TAG AGA TTG GAG GTT GTT CCT
	AW2	CTC CAC CAA CTA AGA ACG GCC

<i>Toxoplasma gondii</i>	Outer-F	CCTTTGAATCCCAAGCAAACATGAG
	Outer-R	GCGAGCCAAGACATCCATTGCTGA
	Inner-F	GTGATAGTATCGAAAGGTAT
	Inner-R	ACTCTCTCTCAAATGTTCT

並將 PCR 產物進行定序分析 [15]。

#### E. 建立 Real-time PCR 檢測系統

針對弓形蟲的 B1 及 RE 基因設計引子 (primer) 與探針及條件如下：

##### B1 基因

5' -GGAGGACTGGCAACCTGGTGTCG-3'

5' -TTGTTTCACCCGGACCGTTTAGCAG-3'

YAK-CGGAAATAGAAAGCCATGAGGCACTCC-3'

##### RE 基因

5' -AGGCGAGGGTGAGGATGA-3'

5' -TCGTCTCGTCTGGATCGAAT-3'

YAK-GCCGGAAACATCTTCTCCCTCTCC-3'

針對 *Entamoeba histolytica* 基因設計引子 (primer) 與探針及條件如

下：

##### *Entamoeba histolytica/dispar* SSU-rDNA

EntaTaq-L : 5' - GGACACATTTCAATTGTCCTA -3'

EntaTaq-R : 5' - CATCACAGACCTGTTATTGCTG -3'

##### *Entamoeba histolytica/dispar* differentiation

EntaTaq1463H : 5' - YAK-TGTAGTTATCTAATTTTCGGTTAGACC

-3'

EntaTaq1465D : 5' -

FAM-TGTTAGTTATCTAATTTTCGATTAGAACTC -3'

PCR 反應總體積為 50  $\mu$ l，其組成內容物分別為：弓形蟲 DNA template (2  $\mu$ l)；1 $\times$ 聚合酶連鎖反應緩衝液；鎂離子 (1.5 mM)；正股與反股引子 (各 0.3  $\mu$ M)；dNTP (200  $\mu$ M)；Super-Therm polymerase (1 unit)。PCR 增幅條件先予以 94 $^{\circ}$ C 10 分鐘後，另以 94 $^{\circ}$ C 1 分鐘、55 $^{\circ}$ C 20 秒、72 $^{\circ}$ C 30 秒，進行 32 次反應，最後在 72 $^{\circ}$ C 作用 5 分鐘。

- (3) 弓形蟲，隱孢子蟲，痢疾阿米巴及梨形鞭毛蟲等蟲株型別分析與流行病學分析：將針對可鑑別以上蟲株型別之基因設計引子對，進行 PCR 及基因定序，建立演化樹分析各種寄生蟲蟲株型別的差異。

### 3. 病原性 *E. coli* (Diarrheagenic *E. coli*, DEC) 參考實驗室之建置及抗藥趨勢調查

- (1) 大腸桿菌監測及追蹤可能感染源:包括 DEC 各種致病型之基因鑑定，PFGE 基因分型與藥敏試驗能力與 BioNumerics 資料庫建置。
- (2) 檢體來源：包括法傳通報系統項下食物中毒檢體，醫院腹瀉臨床檢體、動物(豬隻)糞便檢體。
- (3) 分離病原菌及偵測毒性基因:以 real time PCR 檢測致病性大腸桿菌 (EHEC, EIEC, EAEC, ETEC, EPEC)之毒性基因。
- (4) 建立致病性大腸桿菌毒性基因資料庫:將每筆菌株之毒性基因及相對應之流行病學資料(來源,種類, 症狀等)輸入 Bionumerics 軟體所建立的資料庫，比較人體、食物及動物來源之致病性大腸桿菌型別

之異同。

#### 4. 腸炎弧菌參考實驗室之建置

- (1) 腸炎弧菌監測與可能感染源之比對分析。
- (2) 檢體來源：包括法傳通報系統項下食物中毒檢體，醫院腹瀉臨床檢體等，並配合 TFDA 水產品相關監測。
- (3) 建立腸炎弧菌資料庫：將每筆菌株之相對應之流行病學資料(來源, 種類, 症狀等)建立資料庫，並比較人體及食物來源之異同。

#### 5. 建立重要食媒性疾病相關之厭氧菌檢驗方法：梭狀桿菌(*Clostridium* spp.)監測及追蹤其食物,動物感染源

- (1) 檢體來源：醫院腹瀉臨床檢體以及動物(豬隻)糞便檢體。
- (2) 分離病原及分型：以 PCR 檢測，並以 PCR-ribotyping 方法區分型別。
- (3) 擴充資料庫：將不同來源株(醫院不同科別病人、食物及動物)之分型結果及相對應流行病學資料建立資料庫,比較人體、食物及動物來源之梭狀桿菌型別之異同。

#### 6. 諾羅病毒監測計畫

- (1) 建立實驗室間諾羅病毒株分子生物學檢測方法，與序列標準比對方法。
- (2) 被動監測：傳染病通報腹瀉群聚與食物中毒事件。以 RT-PCR 進行諾羅病毒檢測確認。確認陽性之群聚事件配合調查採集環境檢體與個案檢體進行病毒株型別與序列親緣性比對分析。
- (3) 主動監測：收集醫院通報腹瀉個案糞便檢體。

(4) 陽性檢體進行病毒序列分型與演化樹親緣性比對。

## 7. 食媒性病毒 A/E 型肝炎病原體防治監控計畫

### (1) 腹瀉病毒檢測方法

#### A. 糞便檢體處理：

將糞便以 1:10 之比例加入 PBS 強力震盪成懸浮液，於 4°C，3000 ×g 離心 15 分鐘，收集上清液分裝至冷凍小管中，保存於 -70°C。

#### B. RNA 的萃取：

使用 TANBead 自動核酸萃取儀器純化病毒 RNA。取處理過之檢體上清液 200 μL，利用 TANBead Viral Auto Kit (Cat. No. 625A46) 萃取病毒 RNA，最後萃取出 100 μL RNA，置於 -80°C 待用。

#### C. HAV 核酸偵測

偵測 HAV 中的 VP1-2B 序列來分析 HAV strains。方法如下所述，使用 QIAmp Viral RNA kit 進行 RNA 的純化。取血清 140 μL 加入 560 μL Buffer AVL 於室溫下作用 10 分鐘，再加入 560 μL 絕對酒精混合完全(vortexing)，上述混合液再通過 QIAmp spin column，column 以 Buffer AW 清洗兩次以後，用 AVE buffer (Rnase Free) 將 RNA 溶出。製備的病毒 RNA 可用於反轉錄及聚合酶鏈鎖反應 (RT-PCR, Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction)。

D. 反轉錄聚合酶連鎖反應：使用 OneStep RT-PCR Kit 進行 RNA 反轉錄聚合酶連鎖反應。取病毒 RNA 5 μL 加入 5x OneStep RT-PCR Buffer 5 μL、5x Q-solution 5 μL、dNTP Mix 1 μL、OneStep RT-PCR Enzyme Mix 1 μL、RNaseOUT 0.2 μL、forward primer HA021 (5' -ATT

GCA AAT TAY AAY CAY TCT GAT G-3' [Y=T or C])和 reverse primer HA022 (5' -TTR TCA TCY TTC ATT TCT GTC C-3' [R=A or G]), 10 uM 各 1 uL 的混合物中，補水至 25 uL，以 PCR machine 進行 50°C 30 分鐘，再 95°C 15 分鐘(Hot Start)後，以 94°C 30 秒、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。

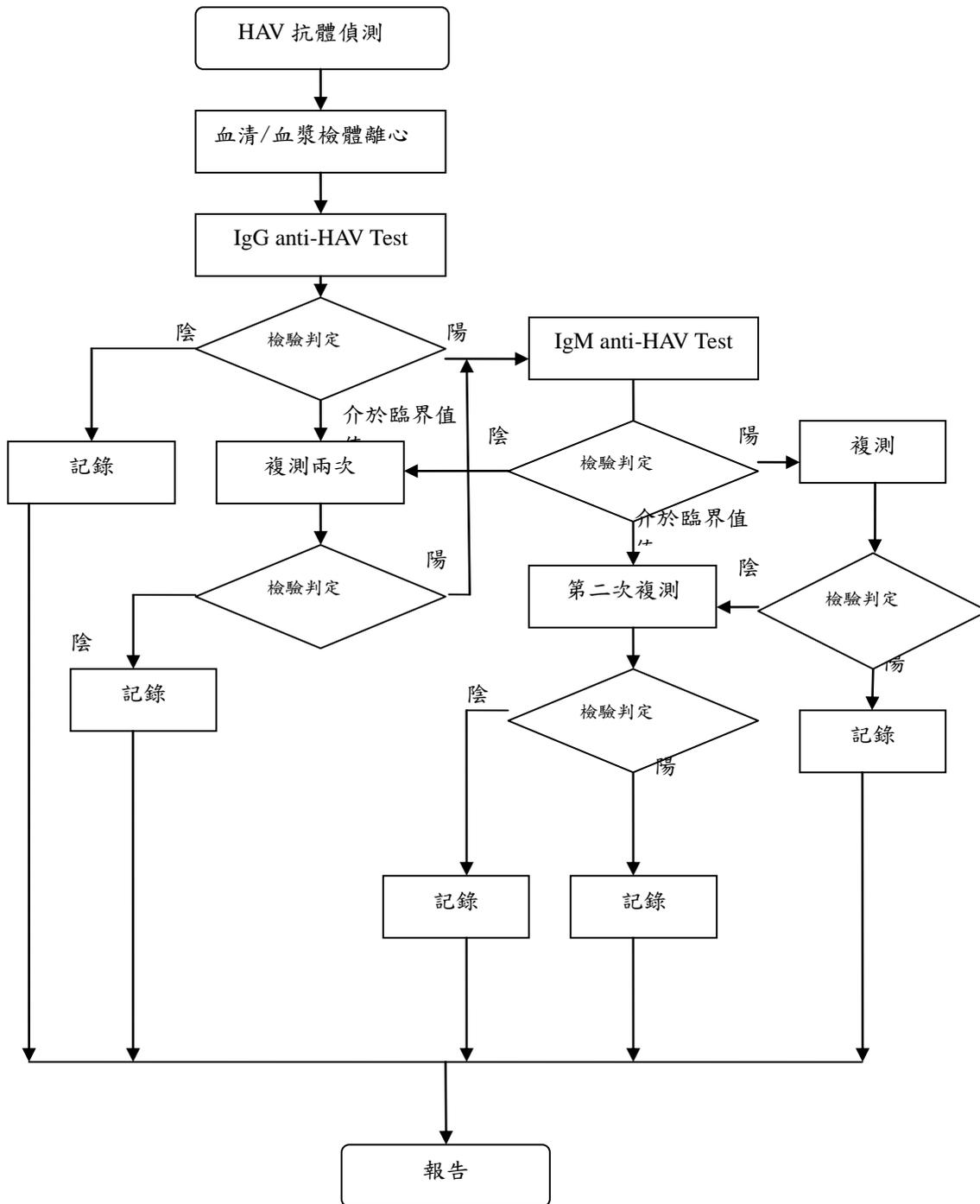
E. 巢式聚合酶連鎖反應(Nest PCR)：將第一次 PCR 的產物取 0.5uL 當模板(template)加入 2x PCR Master Mix 12.5 uL、forward primer HA023 (5' -CAT TCT GAT GAA TAY TTG TC-3' ) 和 reverse primer HA024 (5' -CAT TTC TGT CCA TTT YTC ATC-3' ) 10 uM 各 1 uL 的混合物中，補水至 25 uL，以 PCR machine 進行 95°C 5 分鐘裂解後，以 94°C 30 秒、55°C 30 秒、72°C 1 分鐘，進行 35 次反應，最後在 72°C 作用 7 分鐘。

#### F. HAV 抗體偵測

定性測試人體血清及血漿中之抗 A 型肝炎病毒 IgM 抗體 (IgM anti-HAV)。可用於輔助診斷急性或近期感染之 A 型肝炎。二步驟免疫分析法，利用化學冷光微粒免疫分析技術，配合彈性式分析過程(亦即 Chemiflex®)，定性測試人體血清及血漿中之 IgM anti-HAV。在第一步驟中，預先稀釋過之樣本、分析稀釋液和覆被 A 型肝炎病毒(人類)的磁性微粒混合，存於樣本中的 IgM anti-HAV 會與覆被 A 型肝炎病毒(人類)之微粒結合。經清洗後，IgM anti-HAV 會與在第二步驟加入的標示 acridinium 之抗人類 IgM 偶合物結合。經另一次清洗循環後，加入啟動前溶液及啟動溶液至反應混合物中。以相對光線單位 (RLUs) 測量最終的化學冷光反應，樣本中的 IgM anti-HAV 含量與 ARCHITECT i-1000 光學系統所測得之 RLUs 有直接相關性。

樣本中的 IgM anti-HAV 存在與否，經由比較反應之化學冷光訊號及由 ARCHITECT HAVAb-IgM 校正液測得之臨界值來判定。

### 急性 A 型肝炎病毒感染鑑定總流程圖



## G. HEV 核酸偵測

使用 QIAmp Viral RNA kit 進行 RNA 的純化。取血清 140uL 加入 560 uL Buffer AVL 於室溫下作用 10 分鐘，再加入 560 uL 絕對酒精混合完全 (vortexing)，上述混合液再通過 QIAmp spin column，column 以 Buffer AW 清洗兩次以後，用 AVE buffer (Rnase Free) 將 RNA 溶出。製備的病毒 RNA 可用於反轉錄及聚合酵素鏈鎖反應 (RT-PCR, Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction)。

H. 反轉錄聚合酶連鎖反應：使用 OneStep RT-PCR Kit 進行 RNA 反轉錄聚合酶連鎖反應。取病毒 RNA 5uL 加入 5x OneStep RT-PCR Buffer 5 uL、5x Q-solution 5 uL、dNTP Mix 1 uL、OneStep RT-PCR Enzyme Mix 1 uL、RNaseOUT 0.2 uL、forward primer F1 和 reverse primer R2 10 uM 各 1 uL 的混合物中，補水至 25 uL，以 PCR machine 進行 50°C 30 分鐘，再 95°C 15 分鐘(Hot Start)後，以 94°C 30 秒、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。

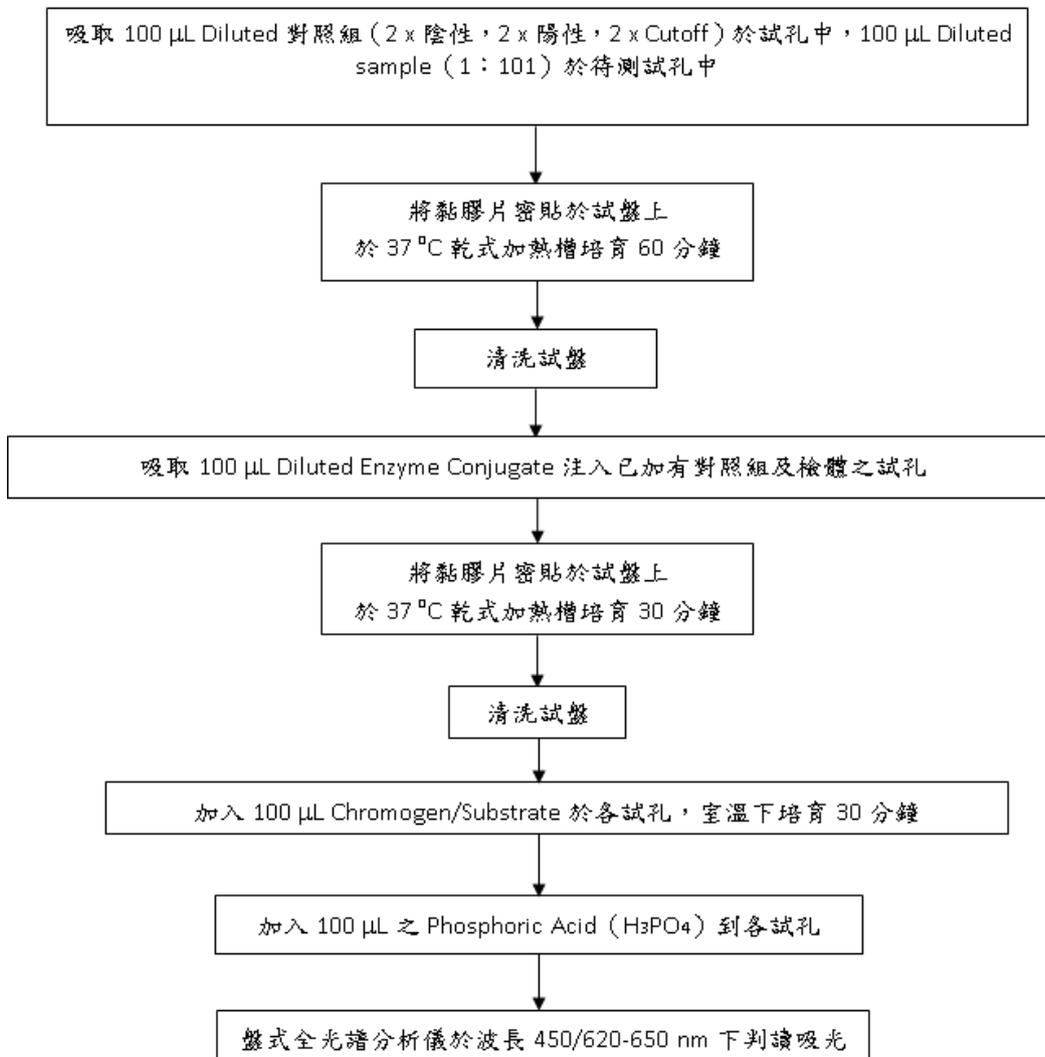
I. 巢式聚合酶連鎖反應(Nest PCR)：將第一次 PCR 的產物取 2uL 當模板 (template)加入 2x PCR Master Mix 12.5 uL、forward primer F2 和 reverse primer R1 10 uM 各 1 uL 的混合物中，補水至 25 uL，以 PCR machine 進行 95°C 5 分鐘裂解後，以 94°C 30 秒、55°C 30 秒、72°C 1 分鐘，進行 35 次反應，最後在 72°C 作用 7 分鐘。

J. HEV 抗體偵測(ELISA 檢測)：

Microplate 內覆被上具 HEV 專一性的人工合成的抗原，經轉譯後保留最大的免疫反應決定位置。首先將檢體稀釋後加入盤內，檢體內若有 HEV IgM/IgG 則會被 HEV 抗原抓下來。接著進行清洗，將檢體內其他

的成分洗掉，再加入 anti-Human immunoglobulin antibodies(IgM/IgG)進行第二次孵育，anti-human immunoglobulin antibodies(IgM/IgG)上標記有過氧化氫酶（HRP），可用來偵測 HEV IgM/IgG 的量。第二次孵育後再進行清洗，清洗後注入呈色劑/基質溶液，連結於盤內的酵素（HRP）會與呈色劑/基質溶液反應產生光訊號（呈色反應），光訊號的強度與檢體內的 HEV IgM/IgG 的濃度成正比。將光訊號的強度轉換成 cut-off 值即可判讀檢體是 HEV IgM/IgG 陽性或陰性結果。

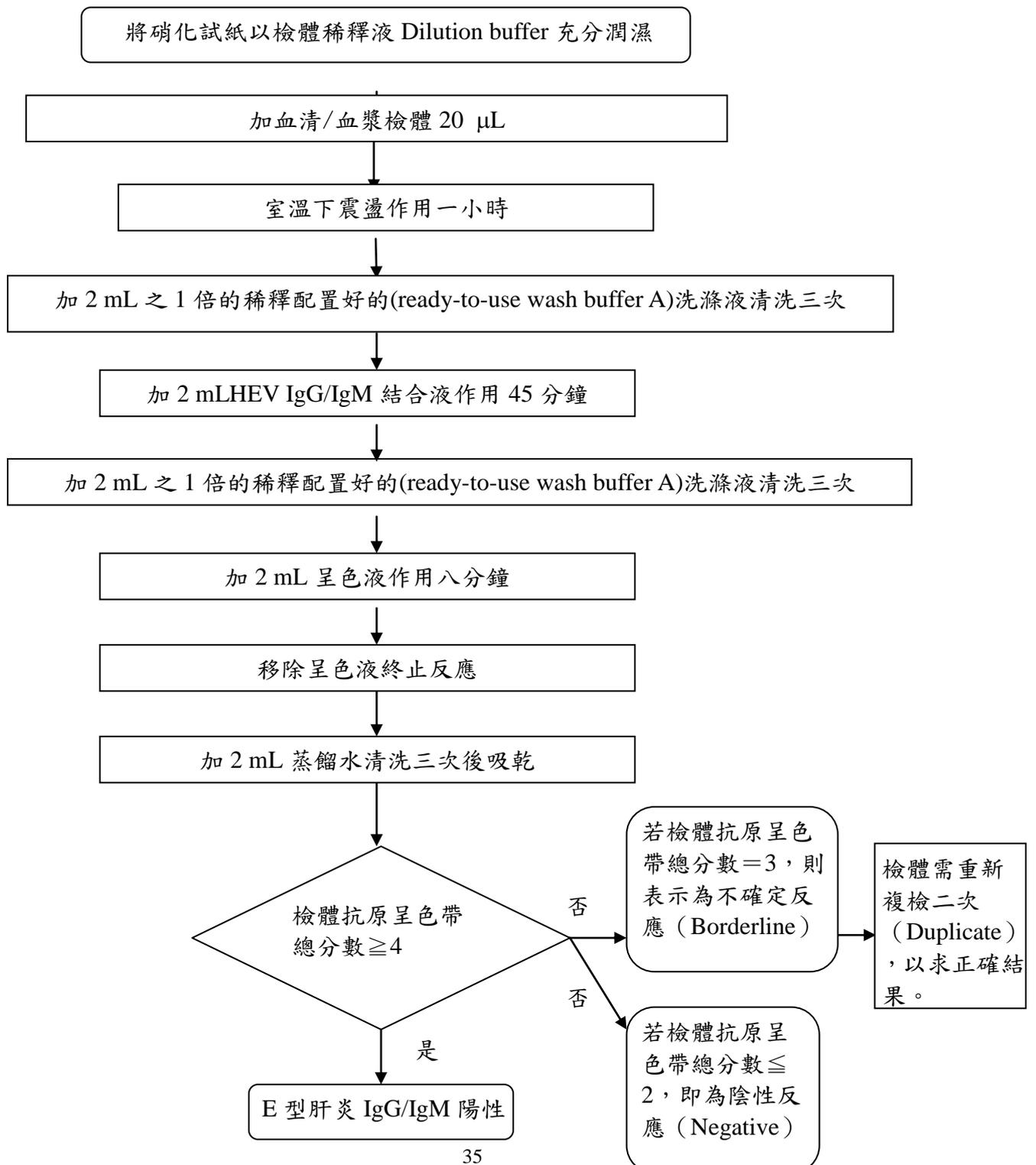
### E 型肝炎病毒 IgM/IgG 抗體試驗（酵素免疫分析法）流程圖



### K. 西方墨點法檢測

利用電泳原理，將 E 型肝炎病毒之蛋白質依不同分子量大小分離，在運用轉印技術將電泳膠內之蛋白質轉至硝化纖維膜試紙表面作保存，以偵測人體血清或血漿中之相對應 E 型肝炎病毒 IgM/IgG 抗體。

### E 型肝炎病毒 IgM/IgG 抗體試驗（西方墨點法）流程圖



## 8. 人類庫賈氏病變性蛋白 PrP<sup>Sc</sup> 檢測技術研發和生物標誌蛋白應用評估

### (1) PrP<sup>C</sup> 重組蛋白建構及蛋白質純化

將 PCR 增幅放大的 PRNP 之基因片段(23-231 aa)，經由特定限制酵素切割位設計引子，建構於 pET29a 質體上，並以熱休克(heat-shock)方式將建構好之質體送入 *E coli* BL21 菌株中，以 IPTG(1mM) 誘導蛋白質表現，於低溫離心收集菌體，再加入 Lysis buffer (100 mM Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、10 mM Tris-HCl、6M GdmCl、10 mM reduced glutathione, pH 8.0)再懸浮並破壞菌體，離心取其上清液，並將之注入含 4 價螯合 Ni-NTA 的純化樹脂(Qiagen, Germany)中，先以 Lysis buffer 沖洗管柱，再以 wash buffer1(100 mM Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、10 mM Tris-HCl, pH 8.0)與 wash buffer2 (100 mM Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、10 mM Tris-HCl、50 mM imidazole, pH 8.0)沖洗管柱，再利用 Elution buffer (100 mM Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、10 mM Tris-HCl、500 mM imidazole, pH 5.8)沖洗出含 His-tag 之蛋白質，以聚丙烯醯胺凝膠電泳(SDS-PAGE)確認蛋白質大小及純度，並使用 3F4 與 anti-His 單株抗體進行西方墨點法測試。純化之蛋白質測試其濃度後，分管保存於-80°C 冷凍櫃待用 [16]。

### PRNP 表現基因引子設計

name	primer/probe sequence	mer
Prp23N	TAAGCACATATGAAGAAGCGCCCGAAGCCT	30
Prp23R	TGCTTACTCGAGGCTCGATCCTCTCTGGTAATA	33

## (2)腦組織檢體的前處理

生物安全櫃的拉門拉高至安全高度指示處，並開啟風扇馬達及日光燈源，待生物安全櫃內氣流及實驗室負壓穩定，鋪上抗污紙墊，並配製 1N NaOH 約 30 mL 於細胞 T150 flask 中，以利拋棄式手術刀使用後之消毒，佈置完成後始可操作實驗。

取 0.08~0.1g 左右的組織檢體放置於 2 mL 螺蓋式保存管(利用微量天平詳細記載重量)。以重量體積比 1:10 加入 tissue lysis buffer (10 mM Tris-HCl、100mM NaCl、10 mM EDTA、0.5% sodium deoxicolate-sigma、0.5% IGEPAL CA-630) (例如:0.1g 的組織,加入 900 uL 的 lysis buffer )，再以手持式研磨機於保存管中打碎組織。放入離心機以 2000g 離心 2 分鐘，收集上清液，並保存於-80°C 冷凍櫃 [17]。

## (3)誘導 PrP<sup>C</sup> 變異成 PrP<sup>Sc</sup> assay

相關反應配製於適用螢光偵測器檢測之 96 孔盤內進行，且為避免污染實驗室環境，操作相關檢體須於生物安全櫃內進行，並使用 filter-tip 吸取相關檢體。每個 well 內含:A. 反應之緩衝液成分如下: 500 mM NaCl、50 mM PIPES pH 7.0、1 mM EDTA、10 $\mu$ M Thioflavin T(螢光染劑，激發波長:440nm、吸收波長為 485nm)；B. 取出已製備完成之重組蛋白 rHuPrP-sen，每個反應約需 0.06–0.1 mg/ ml 濃度的蛋白質；C. 加入 5 $\mu$ L 稀釋後之腦組織檢體上清液(serial dilution 10<sup>-6</sup>~10<sup>-8</sup>)或臨床 CSF 檢體原液，另檢測過程也會加入陰性控制組。96 孔盤以膠膜密封，放置於螢光偵測器或震盪箱內於 37°C 反應 24~48 小時，之後可直接分析螢光偵測器之結果或利用西方墨點法檢測是否有 rHuPrP-res 的產生 [18,19]。

## (4)PrP<sup>Sc</sup> 的西方墨點法試驗

誘導 PrPC 變異成 PrPSc assay 後，檢體以 10  $\mu$ g/mL proteinase K (PK) 於 37°C 下反應 1 小時。18  $\mu$ l 的檢體與 16.2  $\mu$ l 2X sample buffer 與 1.8  $\mu$ l 2-mecaptoethanol 混合，並於 95°C 的乾浴槽中加熱 10 分鐘去活化，接著將去活化的樣本與陽性對照組加入商用配製之蛋白質電泳膠片 (4-20%)，以半濕式蛋白質轉漬的技術將膠上的蛋白質轉印至 PVDF 膜上。接著以含有 5% skim milk 的 Blocking buffer 進行背景阻斷實驗，之後再以含有 5% Skim milk 的一級抗體:3F4 Primary antibody (1:40000) 抗體於 4°C 反應 24 小時，再與 anti-mouse IgG-HRP antibody (1:3000) 進行雜交反應 1 小時，之後可以利用冷光檢測儀或於暗房壓片的方式進行訊號偵測。

#### (5) 清消處理

腦脊髓液與組織檢驗儘量使用可拋棄式耗材，醫療廢棄物皆須經過 134°C 至少 18 分鐘的高溫高壓滅菌後處理，再依醫療廢棄物處理規定送甲級醫療廢棄物處理場進行焚化處理。人員處理檢體時應穿著防護衣物。實驗器械或容器等以高溫高壓滅菌 134°C 18 分鐘。相關廢液應加入 NaOH 處理，使液體之最終濃度為 1N，然後再滅菌或焚燬。工作檯面之消毒先以 1N NaOH 擦拭後，再以清水擦拭。地板則以漂白水來清潔。

### (三) 發展個案流行病學調查機制

#### 1. 發展流行病學調查機制與人員培訓

(1) 透過 CDC、COA、TFDA 共享平台，以監測資料分析或個案深度訪談等流行病學方法，對於特殊分子分型之食媒性病原體進行初步疫情評估。

(2)針對疑似群聚事件與 FETP 啟動流行病學調查，依據流行病學與實驗室調查結果提出建議，並透過平台轉知相關單位進行防疫措施。

(3)配合 FETP 學員之訓練計畫，定期或不定期邀請國內外專家講座，並讓學員實地參與田野調查，培訓相關人才。

## 2.國人飲食背景暴露史及腹瀉就醫行為調查

參考國外 Behavioral Risk Factor Surveillance System，設計抽樣方法以及問卷，針對不同年齡層、地區、性別進行抽樣調查，並建立相關資料庫，用以當作食媒性疾病流病調查及疾病負擔推估之參考。

### (四)防治政策整合與應用

#### 1.重要法定傳染病確定個案疫情調查、緊急處置及病例追蹤

對於傷寒、副傷寒、霍亂、腸道出血性大腸桿菌感染症、桿菌性痢疾、急性 A/E 型肝炎、肉毒桿菌中毒通報個案於通報後進行疫調，阿米巴痢疾及弓形蟲感染症通報個案則於檢驗確認陽性後進行疫調。

#### 2.製作食媒性疾病衛生教育素材

由於食媒性疾病個案可能呈現散發性或因感染事件規模較小而未被監測、通報，惟其與民眾生活密切相關，加上食品產製及供應鏈不同以往，且國際交流頻繁，有必要開發、製作衛生教育素材，以提升全民防治知能。

#### 3.辦理食媒性疾病疫情調查人員之教育訓練

詳細且正確的疫調資料有助於食媒性疾病感染源分析，亦有助於疫情防治。

### 三、 結果

#### (一)、 開發重要食媒性疾病監測系統與資料庫連結

##### 1. 建立我國重要食媒性病原體檢驗結果監測自動通報機制

- (1). 已利用疾管署於本(103)年新建置之「實驗室傳染病自動通報系統」，收集 *Listeria monocytogenes*、*Salmonella species*、*Yersinia enterocolitica*、*Campylobacter species*、*Rotavirus* 等 5 種食媒性病原體陽性檢驗結果。
- (2). 針對「實驗室傳染病自動通報系統」各項交換欄位制定規範與說明(如表 1-1)，以順利收集相關資訊；另於測試階段對上傳資料進行逐一比對，確認正確性。
- (3). 參考 1994 年由 Dr.Clem Mcdonald 與 Regenstrief Institution 發展之實驗室的標準化名稱 LOINC (Logical Observation Identifiers Names and Codes)，建立實驗室通報標準編碼，並以此編碼作為各醫院傳遞食媒性疾病檢驗醫療資訊的標準。
- (4). 截至本(103)年 10 月 15 日，參與「實驗室傳染病自動通報系統」自動上傳病原體資料之醫院共 20 家，分布於台北區 7 家(35%)、北區 2 家(10%)、中區 4 家(20%)、南區 3 家(15%)、高屏區 4 家(20%)，當中 75%(15 家)為醫學中心 (如表 1-2)。本研究選取自 10 月 1 日至 10 月 22 日已有自動交換之 10 家醫院資料(如表 1-3)，初探系統收集資料於未來建立疾病基準值、病例時空聚集分析監測、個案實驗室及流行病學調查等可行性：

1-1 10 家醫院中 7 家(占 70%)為醫學中心，總傳送檢驗件數共 17,234 筆，其中 110 筆與食媒性病原體檢驗相關，占總傳送件數 0.6%，通報來自

7 家醫院，地區分布於台北區、中區、南區和高屏區等 4 區，通報的病原體項目包含 *Listeria*、*Salmonella*、*Rotavirus*、*Campylobacter* 等 4 種食媒性病原體，*Yersinia* 則無通報數，通報數中以 *Salmonella* 通報數最多，其次為 *Rotavirus*。排除非糞便檢出之 *Salmonella* 感染及進行資料歸人分析，病例年齡介於 0 歲至 85 歲，年齡中位數為 1 歲，病患年齡以 5 歲以下孩童 (76.9%) 為多數。就醫類型以住院為主 (58.5%)，其次為急診，餘分析結果如表 1-4。

1-2 由表 1-5 檢視檢出沙門氏菌陽性與輪狀病毒 2 種病原體資料，台北區及南區通報沙門氏菌比例較高，中區與高屏區則以輪狀病毒較高；兩種病原體均以住院與急診病患為前二多，當中沙門氏菌感染患者以急診病患略高，與輪狀病毒明顯集中於住院病患為主之趨勢有所不同；檢出兩項病原體患者之年齡皆集中於 5 歲以下孩童，60 歲以上老年族群亦有檢出沙門氏菌之通報資料。

1-3 囿於「實驗室傳染病自動通報系統」建置初始階段，為評估該系統未來運用性，先利用該系統現階段通報最多之沙門氏菌資訊，並配合本計畫執行之臨床醫師問卷調查結果所得之醫師採檢比率，及健保資料中縣市腹瀉就診人數與 RODS 中腹瀉就診人數，推估未來經由「實驗室傳染病自動通報系統」收集 20 家醫院通報 5 項重要食媒病原體每週至少有 102 件食媒性病原體檢驗資料上傳，其中最常見之沙門氏菌每週至少為 54 件，推估每年至少收集量達 2,300 件，當中由糞便檢出可達 885 件可供後續進行分析

## 2. 評估重要食媒性疾病負擔--診斷及檢驗技術參數調查：

- (1). 推估食媒性疾病負擔重要參數之一為臨床醫師對急性腹瀉就診病患採檢送驗行為。為藉此參數搭配健保就醫資料以估算疾病負

擔，本計畫有關臨床醫師對急性腹瀉就診病患採檢送驗行為調查問卷，係參考美國 CDC 於 1996 年針對臨床醫師對急性腹瀉病患的診斷態度與作法之調查問卷設計而成，除收集醫師之執業場所、職位、專業科別、門急診之看診人數與照護病患之時間等相關資訊，內容主要集中於醫師最近一位看診之急性腹瀉病患，調查醫師是否決定採檢、依據病人那些因素決定採檢、欲檢驗之病原體及對於實驗室常規檢驗病原體之認知等訊息，發展成適用於我國之臨床醫師之調查問卷。

- (2). 自本年 7 月至 10 月，透過網際網路線上填答及現場或郵寄紙本問卷二種方式收集，針對我國內科、兒科、急診與家醫科等臨床醫師進行調查。截至本年 10/22 共回收 62 份完整問卷，其中 45% 受訪者工作場所為醫學中心，其次為診所(30.6%)；職業科別以內科、兒科分別占 38.7% 及 33.9% 為主，超過半數受訪醫師職位為主治醫師(67%)。
- (3). 自填答日期往前推算，77% 的醫師表示於過去 1 個月內曾診治過急性腹瀉的病患；近 1 周內每位醫師門診看診病患中位數為 50 人，其中因急性腹瀉就診病患占 22%，因此住院者有 2.1%；在 32.3% 曾於急診看診的醫師中，急診看診病患中位數為 50 人，其中因急性腹瀉就診患者占 28.3%，當中 11.4% 因此住院 (分析結果如表 1-6)。
- (4). 醫師診治最近一位急性腹瀉病患調查分析顯示，58.1% 的醫師表示近七天內曾診治因急性腹瀉就醫之患者，病患出現發燒、腹痛症狀與持續腹瀉三天之比例佔多數；雖然門診病患(43.6%)較急診病患多，但急診病患因腹瀉而需住院比例較門診高 (如表 1-7)。
- (5). 醫師診治出血性腹瀉病患部分分析結果顯示，35.5% 的醫師表示於近 7 天內曾診治因出血性腹瀉就醫患者，19.4% 的醫師表示最近診治出血性腹瀉就醫患者已超過 1 個月以上；有近 4 成醫師則未回覆有診治經

驗。其中約 42% 醫師會針對該類病患進行糞便細菌檢驗，但 38.7% 的醫師不會要求實驗室特別針對出血性大腸桿菌感染症 (*enterohemorrhagic E. coli* 如 *E. coli* O157) 檢驗或向衛生單位進行通報。

- (6). 醫師採檢行為部分分析結果顯示(如表 1-8)，41.9% 的醫師曾就急性腹瀉病患開立糞便細菌採檢，當中判斷是否需採檢因素以「腹瀉持續的時間」及「出血性腹瀉」較多，皆占 27%，但僅 10.8% 表示記得檢驗結果呈陽性，37.8% 不記得病原體檢驗結果情形。此外，醫師對急性腹瀉患者不開立採檢之因素主要以「檢驗結果不影響後續治療」為最多，約占 19.4%，其次為「無出血性腹瀉」約占 14.5%。醫生所開立常規的糞便細菌檢驗項目，約有 61.3% 於看診醫院的檢驗室中進行檢驗；多數醫師即便不需特別說明，認為實驗室常規的糞便細菌應檢驗項目，應包含前三項病原體為，沙門氏菌(76.7%)、志賀氏菌(69.4%) 及曲狀桿菌(43.5%)。

### 3. 建構三方資訊交流平台

食媒性傳染病資訊交流平台應用架構與資料處理作業流程架構，如圖 1-1、1-2。

- (1). 建構食媒性疾病檢體檢驗資料通報自動化交換機制與提升分析效能。

利用疾病管制署所建置之資料交換中心系統，增建食媒性疾病檢體資料交換模組，配合建置於特約檢驗實驗室之檢驗結果擷取系統進行自動化資料交換。本項與本署防疫雲計畫合併施作，計有 20 家醫院檢驗中心參與名單與收集病原體種類如表 1-9、1-10。

TFDA 速報單（與 PMDS（食品通路管理資訊系統）介接部份）：TFDA 之 PMDS 系統每日以 XML 格式提供新增異動資料，倉儲轉出有速報單編號的通報單、送驗單、檢驗結果資料存成 XML 提供給 TFDA 取回。

提升資料倉儲系統軟、硬體效能，以利於資料分析：疫情資料倉儲之商業智慧分析軟體(SAP Business Object)版本升級及轉置。已於 9 月 14 日完成啟用新版之倉儲 BO 系統，將版本提升至 BO BI 4.x，主要效益為支援 64 位元資料處理以充分發揮搭配 64 位元之主機設備與資料庫系統效能。採平行輔導舊版 BO 之分析人員漸次轉換到新版系統作業。目前有效帳號數 389 個，2014/09/14-2014/10/27 期間使用人次統計：新版 7031 人次，舊版 1077 人次。如圖 1-3。

購置伺服器乙組，主要含伺服器 7 台、高速儲存伺服器 1 部、低速網路資料伺服器 4 部(資料收集與系統備份用)，及相關組配件，用於本計畫相關應用平台及防疫資料倉儲相關系統建構與更新。

- (2). 建構食媒性疾病防治知識庫、社群或討論區設置及工作事項追蹤等線上作業，對跨機關病原研究與疾病防治資訊形成溝通合作平台。

開設檢體檢驗資料收集區，收集以下 12 種檢驗資料如 1-11。檢體檢驗資料收集，各表欄位規格如附錄 2：以資料日期(103 年 10 月 22 日止)為例，平台相關資料如下：開設帳號數 24 人。登錄食媒檢體檢驗資料筆數(1097)：CDC 委外腹瀉(487)；CDC 委外畜牧(260)；廣東住血線蟲(2)；沙門氏菌、病原性大腸桿菌、彎曲桿菌(148)；腸炎弧菌(88)；諾羅病毒(112)；即食生鮮蔬果、即食肉品、冰品(0)；即食米類、低水活性食品(0)；水產(0)；養禽場(0)；蔬菜(0)；有機肥(0)。

## (二)、重要食媒性病原調查研究與檢驗技術之開發與應用

## 1. 沙門氏菌與李斯特菌即時監測

- (1). 菌株收集：至 10 月 30 日止，計有 22 家醫院提供 1,451 株沙門氏菌菌株(表 2-1)，另有 9 株李斯特菌菌株。
- (2). 血清分型：總計有 1,448 株菌株完成血清分型(表 2-2)，分屬於 51 種血清型別，前 15 種血清型佔 92.1%。Enteritidis (佔 40.1%)是最盛行血清型別，Typhimurium (22.9%)、Newport (5.4%)、Agona (3.7%)、Stanley (3.2%)分佔 2-5 名，累佔 75.3%。
- (3). 菌株抗藥性盛行率：完成藥敏試驗計有 763 株菌株。未有菌株對 imipenem 與 ertapenem 具抗藥性，但有超過 6% 菌株對第二代 (cefoxitin)與第三代 cephalosporins (cefotaxime, ceftazidime)具抗藥性(表 2-3)。17.56% 菌株對 quinolone (nalidixic acid)與 4.85% 菌株對 fluoroquinolone (ciprofloxacin)具有抗藥性，對 6 種第一線藥物 (ampicillin, chloramphenicol, streptomycin, sulfonamide, tetracycline, trimethoprim)之抗藥性為 27.13% 至 58.06%，另有高達 42.46% 菌株對 colistin 具抗藥性。比較菌株最多的 Enteritidis 與 Typhimurium 兩個血清型抗藥性，顯示高達 88.69% Enteritidis 菌株具 colistin 抗藥性，明顯高於 Typhimurium 菌株；而 Typhimurium 血清型，在其它 7 種藥物之抗藥性明顯高於 Enteritidis 菌株，但對 trimethoprim 的抗藥性則低於 Enteritidis 菌株。然而有 52.4% 的 Enteritidis 菌株為多重抗藥菌株。
- (4). 群聚感染監測：偵測疑似群聚感染案件有 7 件，有 7 案件啟動調查。(PFGE 分型監測疑似群聚感染案件如表 2-4)。5 月發生之新北市淡水區之群聚感染案件一，調查確定是某麵包店提拉米蘇產品遭受血清型 Enteritidis (SEX.238 為首度出現之 PFGE 圖譜型別) 污染所

致，先前之新北市衛生局曾由提拉米蘇使用之蛋液分離到沙門氏菌菌株，後續追查蛋品來自彰化縣芳苑鄉某雞場(詳細調查報告，見附錄 8)。案件二、三因屬常見基因型菌株，且個案數少，沒進行流病調查。案件四、五則未追查到感染來源(詳細調查報告，見附錄 9、10。案六之個案由血清型 Schwarzengrund 菌株感染，有高的比率個案家裡有料理雞肉(80%)，雖因個案數少而沒有統計學上的意義，但由於家中都有自傳統市場購物的習慣，不排除雞肉是本次事件的原因食物(詳細調查報告，見附錄 11)。

## 2. 寄生蟲性食媒性疾病檢驗系統

自監測醫院收案 1008 件檢體，皆已完成 3 種寄生蟲檢測，包含梨形鞭毛蟲、隱孢子蟲及痢疾阿米巴。分別檢出陽性率為 0.3%、0.1% 及 0%。

每月分別採集四區畜牧場動物樣本，總收件數 1110 件檢體，已完成 3 種寄生蟲檢驗分析之件數為 630 件 (56.8%)。分別檢出陽性率為：梨形鞭毛蟲 3.2%、隱孢子蟲 1.1% 及痢疾阿米巴 0%。雖然畜牧場檢體中皆未檢出痢疾阿米巴，但部分畜牧場檢體檢出非致病性的哈氏阿米巴(1.1%)及波列基阿米巴(7.3%)。

## 3. 病原性 *E. coli* (Diarrheagenic *E. coli*, DEC) 參考實驗室之建置及抗藥趨勢調查

以 real time PCR 檢測致病性大腸桿菌(EHEC, EIEC, EAEC, ETEC, EPEC)之毒性基因：統計自 2014 年 1 至 9 月主動監測腹瀉檢體 934 件中，測得 EAEC 及 EPEC，陽性率分別為 13.9 % (130/934) 及 5.5 % (51/934)。

#### 4. 腸炎弧菌參考實驗室之建置

統計自 2014 年 1-9 月通報細菌性食物中毒 129 起群菌案件，腸炎弧菌出現於 14 件案件，陽性率 10.9 %。以血清型別區分，poly 1, K6 型別共 7 件，poly 7, K51 型別共 2 件，其餘 poly 1, K5 型、poly 2, K10 型、poly 3, K21 型、poly 3, K24 型及 poly 7, K53 型各 1 件。

#### 5. 建立重要食媒性疾病相關之厭氧菌檢驗方法：梭狀桿菌(*Clostridium* spp.)監測及追蹤其食物,動物感染源

統計自 2014 年 10 月 9 日為止，共檢驗 934 件厭氧檢體，*Clostridium perfringens* 的分離率為 18.2% (170/934)：其中 1 株含 cpa 及 cpb 毒素基因；1 株含 cpa 及 cpb2 毒素基因；其餘 168 株均僅含 cpa 毒素基因。*Clostridium difficile* 的分離率為 7.3% (69/934)，其中產毒株有 27 株：24 株為產毒性 A+B+，3 株為產毒性 A-B+。

#### 6. 諾羅病毒監測計畫

建立諾羅病毒以 RT-PCR 檢測與基因型別比對方法，用於群聚事件與定點院監測之病毒分析確認，並測試用於畜牧動物分析比對。

統計 2014 年 1 至 9 月，共收到 135 起疑似諾羅病毒與輪狀病毒食物中毒群聚事件通報，以 RT-PCR 檢測，共確認 60 起諾羅病毒群聚及 27 起輪狀病毒群聚。

統計至 10 月 7 日止，累計自監測醫院收案 781 位個案，已完成檢驗分析 720 件(92.2%)檢體，病毒檢出陽性分別為 Rotavirus(9.3%)、Norovirus(6.0%)；在畜牧場本年收案豬隻檢體，2014 年 1-10 月間，送至研檢中心實驗室分析比對檢體收案數共 1110 件，至 9 月底止，共 990 件完成病毒檢測陽性數分別為諾羅病毒 6 件(0.6%)，分別為 GI.4

與 GII.18；輪狀病毒 96 件(9.7%)，依序為 G9、G5、G4、G3、G2，及 P13、P8、P6、P19、P23、P4；主要流行月份如圖 2-2。

其中一起為跨國性旅遊引起之諾羅病毒群聚事件，配合實驗室檢測及 FETP 調查找到感染致病病原與疑似感染食品與場所，並與韓國 CDC 聯繫取得聯繫，找到疑似感染場所之環境調查與檢驗報告。相關資料簡述如下：自 2013 年 12 月 24 日輿情報導「國人赴韓旅遊集體急性腸胃炎」，本署立即連繫旅行社，取得旅行團行程，並通知各港埠檢疫站加強自韓國入境旅客攔檢；至 2014 年 1 月 13 日止，由機場攔檢、接獲觀光局/旅行社通報團體疫情，共掌握 25 團旅行團，分屬 7 家旅行社，入境日期介於 2013 年 12 月 25 日至 2014 年 1 月 8 日。經分析性流行病學調查：病例組定義為凡至「餐廳 X」用餐後 72 小時內，出現嘔吐或腹瀉任一症狀之旅客相關。病原檢測：共採檢 50 人，75 件檢體（肛門拭子檢體 44 件、糞便檢體 31 件）；肛門拭子細菌檢測包括金黃色葡萄球菌(含腸毒素)、仙人掌桿菌、沙門氏菌、腸炎弧菌、霍亂弧菌、傷寒桿菌、副傷寒桿菌、痢疾桿菌；糞便檢體則以聚合酶連鎖反應檢測諾羅病毒及輪狀病毒。經檢測結果，18 件檢體為諾羅病毒檢驗陽性，其中 16 件屬 GII 基因群（含 1 件諾羅病毒與輪狀病毒共同感染），2 件屬 GI 與 GII 基因群共同感染。我國與國外發病個案與韓國環境檢驗結果比對：依病毒外套膜序列分析病毒次分型，我國發病個案基因型別包含 GI.2, GI.4, GII.4/ Sydney strain, GII.5, GII.6, GII.14；香港同時間韓國旅遊發病旅客檢驗病毒基因型為 GI.2, GI.8, GI.9, GI.14, GII.4, GII.5, GII.6。韓國官方環境調查結果，在「餐廳 X」的 2 名餐廳廚工檢體中也分別驗出諾羅病毒 GI 與 GII。

## 7. 食媒性病毒 A/E 型肝炎病原體防治監控計畫

### (1) HAV 病原基因體流行病學地緣性調查(圖 2-3)

HAV 病原體由 2013 年 9 月至 2014 年 10 月 17 日為止監測 108 件 IgM 分析呈陽性個案，取糞便或血清檢測病原基因體共 85 件檢體 PCR 及定序呈現陽性，藉由 MEGA 4 基因體分型，個案主要為 1A 型別佔所有檢體的 91.76% (78 例為 1A、2 例為 1B 以及 5 例為 3A)，顯示該型別為國人 HAV 感染的主要病原。

我國個案 1A 型別藉由 NJ tree 檢定下可區分為 4 個 clusters 追蹤調查，由旅遊史資料分析關聯性顯示 cluster 2~4 與東南亞(菲律賓、馬來西亞)地區呈現關聯性，cluster 1 雖與東南亞(越南、泰國、緬甸、柬埔寨)地區呈現關聯性，但基因體資料庫並無該地區有效定義病毒基因體資料，需再追蹤調查資料定義其地緣關聯性；剩餘 11 件 1A 個案，8 件個案成一族群，基因型別分析未達統計顯著差異，故標示於未定義群組，但 7 件個案具東亞與東北亞區域旅遊史，需再追蹤其關聯性因子供分析調查；最後 3 件個案藉由 NCBI 資料庫比對資料呈現，1 件與美洲地區呈現關聯性，1 件與菲律賓地區呈現關聯性，1 件因資料庫上未有相關資料，故無法分析其關聯性。上述所有 78 件 1A 檢體達 77 件提供分析相關性資料，待後續持續追蹤驗證其資料之關聯性正確率。

3A 型別有 5 件個案，2 件個案分析與南亞印度地區呈現關聯性，另 3 件個案並未與地域上呈現關聯性；1B 型別 2 件個案，並未能從分析資料中顯示有任何地緣上關聯性存在。

### (2) HEV 病原基因體流行病學地緣性調查(圖 2-4)

HEV 病原體由 2014 年 1 月至 103 年 7 月個案監測血清學免疫抗體分析 IgG 或 IgM 陽性檢體共 16 件檢體。具有歐盟認證的檢驗試劑 altona 品牌 RealStar HEV RT-PCR Kit 進行 real-time PCR 檢測，2 例檢體呈現陽性反應；另藉由巢式聚合酶連鎖反應(nest-PCR)進行偵測後定序分析，4 例檢體呈現陽性反應。

定序檢體進行 NJ tree 基因體分型分析，所有檢體皆定義於 1B 族群，其中 h066 具中國旅遊史，h308 具有美國旅遊史，個案間旅遊史資料與文獻病毒基因體資料做地緣性分析，並未呈現任何關聯性，待後續持續分析調查。

#### (3) HAV/HEV 病原基因體台灣環境廢水處理廠污水檢體調查

國內污水處理廠污水檢體，藉由檢體濃縮純化方式，進行微生物基因體核酸萃取，經 nest-PCR 偵測 HAV 病原基因體定序分析，藉由國人個案 NJ tree 建構分析平台做分型調查。偵測 67 件檢體，呈現陽性 11 件，5 件檢體得以分型做分析。台中地區(D6)與 1A cluster 2 呈現關聯性；大台北(C6)及雲林地區(E8)與 1A cluster 3 呈現關聯性；高雄旗津地區(H7)與花蓮地區(J7)僅可定義為 1A 族群，與個案檢體間並無關聯性。(圖 2-5)

國內污水處理廠污水檢體，藉由檢體濃縮純化方式，進行微生物基因體核酸萃取，經 nest-PCR 與 altona real-time PCR 偵測 HEV 病原基因體，所有 67 件檢體皆呈現陰性。

#### (4) HEV 病原基因體畜牧場豬糞污水檢體調查

2014 年 1 月至 7 月觀測期間內監測北部(台北、桃園及新竹)、中部(苗栗、彰化、雲林及南投)、南部(台南、高雄及屏東)以及東部(花

蓮及台東)地區共 720 件畜牧場豬糞污水檢體，萃取檢體內核酸基因體，經歐盟認證 altona 品牌 RealStar HEV RT-PCR Kit 分析，僅桃園、高雄、雲林及花蓮地區各一畜牧場共四個檢體呈現陽性反應。因檢體病毒量過低，無法藉由 nest-PCR 定序檢測分析。

#### (5) HAV/HEV 基因體 RT-PCR 檢測設計

HAV 病原基因體國際通用分型序列位點為 2B-2C 基因 2900 nt 至 3500 nt 區域，近年 NIID 日本研究團隊增加 VP1-2A 基因 2700 nt 至 2900 nt 區域可以提升基因體流行病學分型上效率。實驗室致力於增加該病毒於基因序列分析效率，增加以 NIID 所使用引子進行序列定序工作，藉由多重定序除錯並將分析片段重組提升至 2785 nt 至 3440 nt 區域。(圖 2-6)

HEV 病原基因體國際通用分型序列位點為 ORF 2 基因 5900 nt 至 6500 nt 區域，實驗室與日本 NIID 等單位皆是使用此區域作為追蹤分型使用。實驗室為提升該區域片段的分析效力，故選取此區域作為本次計畫基因體流行病學分析系統建置評估。(圖 2-7)

#### (6) HAV /HEV 定序資料分析平台建置

實驗室基因體持續追蹤分型分析，推論各類基因體學術上資料，提供流行病學上食物媒介病毒感染各類危害因子的關聯性分析探討，以增進防疫政策制定上所需的相關參考資料。藉由跨部門合作模式，將基因體分型分析平台持續建置於現有的防疫體系平台。(圖 2-8)

### 8. 人類庫賈氏病變性蛋白 PrPsc 檢測技術研發和生物標誌蛋白應用評估

#### (1) 庫賈氏病人口學分析

本年度完成 32 件通報庫賈氏病蛋白質 14-3-3、Tau 的檢驗及最後

的病例審查，其中 16 件判定為極可能、其餘 16 件判定為排除。從 2001 年至本年共收集 364 件，經庫賈氏病病例審查委員會判定為極可能個案為 214 件，病患年齡範圍從 34 至 88 歲，取其中位數年齡為 68 歲、男/女比率為 1.06。排除個案為 150 件，病患年齡範圍從 18 至 90 歲，中位數為 69.5 歲，男/女比率為 0.85。

## (2) 蛋白質 Tau ELISA 與 14-3-3 西方墨點法的比較分析

庫賈氏病極可能病例 214 件和排除個案 150 件，Tau 與 14-3-3 靈敏度分別為 77.1 % (165/214) 和 72.4% (155/214)，專一性為 76.0% (114/150) 和 82.7% (124/150)，生物標誌 Tau 檢測之靈敏度較高，但仍以 14-3-3 之專一性較高(表 2-5)。分析採用 Tau 與 14-3-3 任一陽性預測極可能病例，其靈敏度為 90.2% (193/214)，專一性為 70.7% (106/150)，但以 2 種檢驗結果皆為陽性，其靈敏度為 59.3% (127/214)，專一性為 88.0% (132/150)。

## (3) 重組蛋白 PrP<sub>C</sub> 表現與純化

運用變性蛋白 PrP<sup>sc</sup> 可將正常蛋白 PrP<sub>C</sub> 變性的特性，進而產生連鎖反應，使大量變性蛋白堆疊而導致大腦病變。利用大腸桿菌完成表現質體 pET21a-PrP<sub>C</sub> 建構與重組蛋白 re-PrP<sub>C</sub>。而由於重組蛋白在大腸桿菌內會形成 inclusion body，因此只能先以含有高濃度的鹽酸胍溶液進行蛋白萃取，再緩慢置換成磷酸氫二鈉的緩衝溶液，最後再以透析的方式置換保存緩衝溶液，因此培養 125mL 的菌液，約可得到 2mg 的重組蛋白，其結果如圖 2-10 的 E1、E2，蛋白分子量約 28kDa。

## 9. 整合重點病毒、細菌與寄生蟲之監測系統資料分析

為建立與強化我國以實驗室為主之食媒性病原監測資料，本研究

以開發建立監測病原之檢驗技術，著重於重要病原菌(包括病毒、細菌、寄生蟲等)源頭與環境背景值調查，預計4年內建立至少10種重點病原(包括細菌：*Salmonella*, *Campylobacter*, *Listeria*, *Vibrio parahaemolyticus*, pathogenic *E. coli*, *Clostridium spp*, *Bacillus cereus*；病毒：*norovirus*, *rotavirus*, HAV；寄生蟲：*Cryptosporidium*, *Giardia*, *Toxoplasma*等)之長期監測機制及建立核酸檢測法以提升檢驗敏感性。在計畫中建立病原監測系統與檢體收案大致可以區分三大類：(1)群聚監測：自法定傳染病通報系統收案之食物中毒群聚通報，搭配防疫與環境調查之整合性監測；(2)與定點醫院合作之主動監測：進行社區性病例與對照組收案，以建立我國感染病原之流行趨勢與背景資料；(3)具高危險性之畜牧場動物監測：為了解食媒相關與發病率高之人畜共通性病原流行狀況，先挑選特定動物監測，進行前期準備與背景資料建置分析。於2014年執行進度分述如下：

(1).法定傳染病通報系統、群聚通報與防疫調查環境監測：

食媒性相關群聚監測與調查，透過本監測系統收案配合地方衛生局所與醫院，在接獲同一日內有二人(含二人)以上出現腸道症狀，具相關連之共同飲食史，以及具人、時、地關聯性判定為疑似食物中毒群聚感染事件，採集人與食物檢體通報本署與食藥署檢驗，並由本署各區管中心協助各地方衛生單位進行調查工作；當實驗室檢測或多次通報群聚案件，發現疑似共通感染源，啟動FETP或跨部會擴大調查。自2014年1至9月間，共收到通報細菌性食物中毒129起群聚，實驗室確認沙門氏菌於8起群聚、仙人掌桿菌於13起群聚、腸炎弧菌於12起群聚、產腸毒素金黃色葡萄球菌於10起群聚、non O1, non O139霍亂弧菌於1起群聚；另有3起群聚同時測出沙門氏菌與產腸

毒素金黃色葡萄球菌、1起群聚同時測出沙門氏菌與腸炎弧菌、1起群聚同時測出腸炎弧菌與仙人掌桿菌以及1起同時測出 non O1, non O139 霍亂弧菌與仙人掌桿菌。此外，共收到疑似病毒性食物中毒 135 起群聚，經實驗室確認共 60 起諾羅病毒群聚，及 27 起輪狀病毒群聚。

## (2).定點醫院監測：

為建立社區性食媒性感染與病原流行趨勢監測，以及食物媒介感染源之危險因子分析，研檢中心與台灣 8 家醫院及國家衛生研究院合作，進行定點醫院定期收案與危險因子調查計畫。8 家醫院分布於我國北、中、南、東部，負責每周符合收案定義之病例與對照組檢體收案，及臨床資料與相關旅遊、飲食史；環境接觸之調查；國家衛生研究院負責收案監測統計與危險因子分析；在研檢中心負責各種重點病原(病毒、細菌、寄生蟲)監測參考實驗室與病原整合比對的工作。為使計畫病原監測具有即時性，在資料收集、採樣與病原分析，使用共通資訊平台傳遞收案與檢驗結果訊息，有利於疾病病原監測，以及醫師診斷與延續性之調查防治工作之即時傳遞與溝通。

統計至 10 月 17 日止，累計自監測醫院收案 781 位個案，已完成檢驗分析 720 件(92.2%)檢體，包括 2 種病毒(Norovirus、Rotavirus)、9 種細菌(*Salmonella*, *Listeria*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*, *V. paprahaemolytius*, *Shigella*) 及 3 種寄生蟲(*Cryptosporidium spp*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*)，分別檢出陽性率為 15.3%、41.5%及 0.3%，檢出為前三高比例之病原分別為 *Salmonella*(33.1%)、*Rotavirus*(9.3%)、*Norovirus*(6.0%)，*Rotavirus* 與 *Norovirus* 主要流行月份在 2-5 月間，流行高峰在 4 月，*Salmonella* 主要流行月份在 5-9 月間，流行高峰在 7-8

月(圖 2-1)。

### (3). 畜牧場動物監測：

有別於農委會「肉品食媒性病原之分子型別鑑定」之豬隻屠體監測，為了解我國民眾主要飲食與經濟農作物之豬隻，在我國養殖畜牧場中，引起人類食媒性感染病原之季節性分布與盛行率，本監測與屏東科技大學合作，採集我國北、中、南、東部畜牧場不同豬齡樣本，進行重點之細菌、病毒、寄生蟲檢測；此外，為達到食媒性疾病防治策略，監測除建立本土病原分布資料，陽性樣本由本中心進行各區比對或與人類檢出病原陽性樣本分析比對，有助於追蹤相關疫情及建置我國本土人畜共通性病原比對資料之參考。2014 年 1-10 月間，送至研檢中心實驗室比對分析檢體收案數共 1110 件，檢體於每月分散於北、中、南、東之養豬場，每月每豬場分別採 3 種豬齡各 10 件糞便檢體。至 9 月底止，共 990 件完成病毒檢測陽性數分別為諾羅病毒 6 件(0.6%)，分別為 GI.4 與 GII.18；輪狀病毒 96 件(9.7%)，依序為 G9、G5、G4、G3、G2，及 P13、P8、P6、P19、P23、P4；主要流行月份如圖 2-2。

### (三)、發展個案流行病學調查機制

#### 1. 食媒性疾病調查問卷設計

參考美國 CDC 與奧瑞岡州暨卓越整合性食品安全中心之食媒性疾病問卷內容，完成 A 型肝炎食媒性流病調查問卷設計(附錄 3)、食媒性疾病調查問卷設計(附錄 4)，及嬰幼兒版食媒性疾病調查問卷設計(附錄 5)，並開始進行先導性試驗。

#### 2. 食媒性疾病病例調查：

因應國內急性 A 型肝炎通報及確診病例增加趨勢，於 103(本)年度選定急性 A 型肝炎本土病例做為重點調查疾病，藉由 A 型肝炎食媒性流病調查問卷對本土 A 型肝炎散發病例進行調查，除先導性問卷測試外，自 2014 年 3 月起，針對新通報本土 A 型肝炎個案進行收案評估及問卷訪問。截至 2014 年 9 月 30 日止，共通報 151 名個案，確診為急性病毒性 A 型肝炎個案計 51 名、排除不符合收案定義如曾有國外旅遊史(境外感染)、非本國籍、已知其他病因導致肝功能異常且 HAV PCR 檢驗陰性等原因的個案(共 37 名)，共計 14 名符合收案定義並進行電訪。其中有 4 名個案因無法配合、往生、智能障礙、發病日不明確等無法完成訪問，實際完成收案數為 10 (71%)名，加上之前先導性試驗進行疫調的個案 27 名，共有 37 名完成收案(檢附 A 肝收案流程如圖 3-1)。配合研檢中心病毒基因分型結果，於不同 cluster 中的個案，初步調查尚未發現明確共通食物或用餐地點等流病相關因子，未來將持續對本土 A 型肝炎散發性病例進行收案。

### 3. 食媒性疾病群聚事件調查

針對經由研檢中心 PulseNet 檢出同樣 PFGE 型別之沙門氏菌群聚案件，截至 2014 年 9 月底共偵測四起(共計 17 人)疑似群聚案件(表 3-1)，分別出現於新北市淡水區一案(*Salmonella Enteritidis* SEX.238，計 6 名個案)、台南市兩案(*Salmonella Agona* SGX.113 與 *Salmonella Schwarzengrund* SZX.138，分別為 3 與 5 名個案)與台中市一案(*Salmonella Agona* SGX.035，計 3 名個案)，皆轉由啟動流病調查，結果分述如下：

- (1). 淡水區 *Salmonella Enteritidis* SEX.238 乙案經調查為淡水區某麵包店之生蛋液導致，推測沙門氏菌可能藉由生蛋液直接汙染該產品或是

有殼蛋間接汙染環境造成感染。該麵包店已停止使用原供應商提供之蛋液，經複查之提拉米蘇及蛋液均未檢出沙門氏菌，且經研檢中心實驗室持續監測分析，未再有新增個案。本次調查結果亦提供權責單位參考(疾管署急性組、食藥署、農委會)，以加強防治與宣導措施。

(2). 台南市 *Salmonella Agona* SGX.113 與台中市 *Salmonella Agona*

SGX.035 個案皆為 3 歲(含)以下幼兒，雖然過去曾有文獻報告市售奶粉遭 *Salmonella Agona* 汙染，然而透過詳細疫調與比對，未發現嫌疑之市售奶粉或嬰幼兒食品，後續實驗室監測未再發現新增個案。

(3). 台南市 *Salmonella Schwarzengrund* SZX.138 乙案經調查與比對後發現個案有較高的比率家裡有料理雞肉(80%)，雖沒有統計學上的意義，不過 *Schwarzengrund* 此一血清型在火雞、雞上有高盛行率，加上個案家中都有自傳統市場購物的習慣，可能是個案家中購入受到沙門氏菌汙染的雞肉，處理時發生生熟食交叉汙染而造成感染，因此仍無法排除當地傳統市場雞肉是本次事件的原因食物，後續實驗室監測未再發現新增個案。

4. 赴韓國旅行團腹瀉群聚疫情調查：

於 2013 年 12 月 26 日起，陸續接獲赴韓國旅行團腹瀉群聚疫情，為釐清可能感染源及控制疫情，於 2014 年 1 月 3 日啟動流行病學調查。調查的方法包含：透過機場檢疫站進行赴韓國旅行團主動症狀監測，透過社群網站聯繫工具(如 Line, Facebook)取得正確用餐菜色與行程以利進行病例對照組研究，以及透過與韓國 CDC 聯絡管道，一同進行疫情調查、實驗室調查與疫情控制。截至 2014 年 1 月 13 日止，陸續由機場攔檢、接獲觀光局/旅行社通報團體疫情，共掌握 25 個旅

行團，計 650 人，其中有症狀旅客為 370 人(侵襲率 56.9%)。經比對各旅行團行程及用餐地點後，絕大多數旅行團(24/25，96%)皆曾在旅客發病前 24-48 小時至「餐廳 X」用餐。病例對照研究中，抽樣之 5 團 123 人中，共 71 人完成問卷(回應率 57.7%)，分析「餐廳 X」共同供應食用菜色，未發現各別菜色與發病有統計顯著相關(表 3-2)。旅客之衛生習慣與發病亦無統計顯著相關。實驗室調查方面，31 件旅客糞便檢體中，共有 18 件檢體為諾羅病毒檢驗陽性(GI 與 GII 基因群)，而韓國 CDC 於 2014 年 1 月 10 日回復環境調查結果，在「餐廳 X」的 2 名餐廳廚工檢體與餐廳供水來源中也分別驗出諾羅病毒(GI 與 GII 基因群)。此外於疫情調查與研判期間，即時通知旅行社與觀光局避免前往未排除風險之用餐地點，以減少後續旅行團發生群聚感染之案件。另藉由與韓方建立國際資訊交流窗口，除獲得韓方提供即時更新之疫情資料外，也互相轉知調查結果，俾利進行後續調查及風險釐清。調查小組於 2014 年 1 月 10 日接獲韓國通知，該餐廳已被要求暫停營業，截至 2014 年 1 月 8 日，未再有新增病例。由於問卷調查未發現特定嫌疑食物品項，且病患與環境檢體中可檢出多種基因型別之諾羅病毒株，推測本次疫情可能為餐廳使用之水源遭受汙染所致。因此，透過疫情調查與回饋，在調整旅行社行程與關閉該餐廳後，才使疫情獲得有效控制。

#### 5. 流行病學調查人員培訓課程與教育訓練：

與 FETP 配合，於 2014 年 8 月 4 日至 8 月 29 日辦理現場調查流行病學培訓課程。另邀請前堪薩斯州衛生部首席獸醫流行病學家、現任皮爾慈善信託顧問 Dr. Gail Hansen 與台灣疾病管制署前外籍顧問 Dr. Michael Malison 分別於 9 月 24 日至 10 月 3 日及 10 月 22 日至 10

月 29 日來台擔任講師。

#### (四)、防治政策整合與應用

##### 1. 食媒性疾病預防：

- (1).疾病防治宣導：已委託學會研擬出國民眾及高危險族群衛生教育文字稿。
- (2).中央與地方衛生機關之行政協調：為使食媒性疾病之溯源、資料交流與資訊分享之執行順利，以有效推動相關防治措施，本署已研訂「食媒性疾病調查作業注意事項」，並邀集食品藥物管理署、本署各區管制中心及衛生局疾管/食管科同仁召開「食媒性疾病溯源及跨單位訊息交流」研商會議，並將於衛生局試行一段時間後評估成效。

##### 2. 食媒性疾病疫情介入：

- (1).疫情資訊監視與分享：因應本署監測發現之沙門氏菌群聚事件，邀集農委會及食品藥物管理署召開討論會議。
- (2).緊急疫情控制：因應食品藥物管理署通知美國發布回收受沙門氏菌污染雞肉產品輸入我國案，調閱相關病歷資料、進行個案調查。

##### 3. 103 年感染性腸胃炎前驅性監視試辦計畫

- (1).試辦地點：臺中市。
- (2).執行期間：2014 年 6 月 11 日至 2014 年 12 月 31 日。
- (3).收案數：檢體數 500 件，有效問卷 300 件(問卷如附錄 6)。自 2014 年 7 月 11 日至 2014 年 10 月 15 日(第 40 週)，累計有效檢體共收案 148 件，提供完整問卷共 147 件，平均每週收案 13 件。
- (4).檢驗項目：

糞便寄生蟲鏡檢：阿米巴寄生蟲、隱孢子蟲、環孢子蟲。

糞便培養：沙門氏菌、志賀氏菌、弧菌、彎曲桿菌、出血性大腸桿菌(O157

*E. Coli*)。

4. 基本資料描述：

- (1). 性別：男性 75 位 (50.6%)、女性 73 位 (49.4%)。
- (2). 年齡：女性平均年齡高於男性。男性平均年齡為  $33.8 \pm 21.37$  歲，中位數為 31 歲。女性平均年齡為  $39.3 \pm 18.45$  歲，中位數為 39 歲。
- (3). 有關樣本年齡/性別、教育程度及地區分布如附圖 4-1~4-3。

5. 主要發現：

- (1). 共 15 名個案檢出細菌性病原，陽性率為 10.1%；陽性個案以男性居多 (佔 60%)。
  - (2). 檢出病原的 15 名個案中，10 名檢出沙門氏菌，5 名檢出彎曲桿菌。
  - (3). 陽性個案年齡分佈主要為 10-49 歲，平均年齡為  $28.1 \pm 13.6$  歲，年齡組距以 10-19 歲為主，其次為 40-49 歲。
  - (4). 全部收案對象自覺因食物來源引起腹瀉者佔 30.4% (45/148)，但檢出陽性病原個案，自覺食物來源引起腹瀉者僅佔 13.3% (2/15)。
  - (5). 陽性個案腹瀉次數為  $7.37 \pm 4.83$  次/日，陰性個案為  $5.33 \pm 3.43$  次/日，顯示陽性個案臨床表徵 (腹瀉) 較陰性個案嚴重。
  - (6). 以發生腹瀉的時間來看，晚上腹瀉者有較高的陽性培養結果：晚上腹瀉者陽性率為 19.0%，無晚上腹瀉者陽性率為 6.6%，具統計上差異 ( $p=0.025$ , 皮爾森卡方檢定)。
6. 本案將俟完成收案目標數後，進行分析、討論、進行結果推論、提出具體建議。

#### 四、討論

##### (一)、開發重要食媒性疾病監測系統與資料庫連結

###### 1. 建立我國重要食媒性病原體檢驗結果監測自動通報機制

- (1). 本研究利用疾管署實驗室自動通報系統，截至本報告截止點，已有 7 家醫院進行 4 項病原體通報，尚未有通報資料之 *Yersinia*，可能因通報醫院數及病原體檢驗數較少，加上通報期間尚短，需累積足夠資料後釐清。
- (2). 實驗室自動通報系統合作單位，均來自區域級以上醫院，並幾近包括所有醫學中心，在地域分布上各行政區內至少有 1 家醫院，無論於資料收集可能性及代表性，以現行交換欄位及格式，於未來運用建立疾病基準值、協助後續病例時空聚集分析監測、個案實驗室及流行病學調查極有價值性。
- (3). 宥於實驗室自動通報系統目前規劃僅收集檢驗陽性資料之限制，且難以估算低通報程度，故於外推因食媒性病原體引起之急性腹瀉病例數尚有困難，未來將持續收集各層級醫療院所檢驗資料，並納入檢驗陰性病例，將可更精準描述全國重要食媒性病原體之流行病學特性及趨勢研析。
- (4). 初步分析食媒性病原體病患多集中於 5 歲以下孩童，當中又以 0 歲及 1 歲嬰幼兒為多數，男性較女性略多，以通報量最多之沙門氏菌與輪狀病毒二項病原體比較，沙門氏菌感染患者年齡層較分散，無集中現象；通報輪狀病毒感染病患則以 5 歲以下者為多之趨勢，與其他國家食媒性疾病略同，然現資料代表性仍不足，仍待持續收集資料分析。
- (5). 以現有資料推估，每週至少有 102 件食媒性病原體檢驗資料上傳，其中最常見之沙門氏菌推估每年至少收集量達 2,300 件，當中由糞便檢出可

達 885 件，可提供運用於後續溯源工作，未來需建立相關作業流程及量能。

(6). 本研究為我國首次運用實驗室自動通報資料進行食媒性病原體監測，尚須再將各醫院各項檢驗資訊精準運用及比對。未來應持續凝聚實驗室對食媒性病原體 LOINC 標準編碼之認知與共識，有助於未來資料串連使用，也同時針對編碼對應品質進行評估，以了解運用 LOINC 編碼監測可行性。

## 2. 估重要食媒性疾病負擔--診斷及檢驗技術參數調查

(1). 本計畫初次執行之臨床醫師採檢行為問卷調查，為避免題目過於繁雜，僅針對因細菌類食媒性病原引起急性腹瀉病患之採檢行為進行調查，未來將依此次問卷成效評估及經驗，增加修訂病毒類食媒性病原體引起急性腹瀉病患之採檢行為調查問題。

(2). 本次調查回復不如預期，可能因初期採用醫學會轉知臨床醫師自行於線上(WEB)填答，宣傳效果有限，導致問卷回收度不佳，經改以特定醫學相關活動會場收集方式，回收率已大幅提升，惟醫學會的選擇宜顧及相關專科科別之代表性。

(3). 問卷資料顯示，我國每 5 位醫師中有 2 位醫師會對急性腹瀉病患開立糞便細菌採檢，此結果與 1996 年美國臨床醫師調查研究結果，有近 4 成 4 醫師會對急性腹瀉患者開立糞便採檢之結果相去不遠(Thomas W. Hennessy 等人, 2004)，且該研究指出出血性腹瀉為主要開立採檢因素，結果亦與本計畫調查結果相符。如持續收集問卷樣本數，本問卷關於醫師採檢比例之研究結果，將可作為推算每年食媒性病原體之參考值。

(4). 影響各層級院所之臨床醫師判斷是否需採檢因素，主要與病患症狀有

關，尤以病患之「腹瀉持續的時間」及「出血性腹瀉」症狀為主要考量因素，各醫院層級醫師間是否有顯著差異性，需再收集足夠資料進行分析，未來可搭配健保就醫資料以估算疾病負擔。

- (5). 利用本問卷調查之醫師對於急性腹瀉病患採檢比率、實驗室自動通報資料及健保資料中縣市腹瀉就診人數與 RODS 中腹瀉就診人數推估，全國其他未參與實驗室自動通報資料之地區級以上院所，每年至少有 5,070 件 5 種重要食媒性病原體送檢驗件數及 3,400 件病原體陽性數。

## (二)、重要食媒性病原調查研究與檢驗技術之開發與應用

### 1. 沙門氏菌與李斯特菌即時監測

沙門氏菌血清型各有不同寄主範圍，例如 Typhi 與 Paratyphi A 只感染人類，而雞等禽類是 Enteritidis 的寄主，Typhimurium 則具廣泛寄主範圍，可感染溫血、冷血動物與存在環境中。疾病管制署自 2004 年開始即長期調查台灣沙門氏菌菌株之血清型分布，2004-2012 年累計 18,280 株菌株，前 2 名之 Enteritidis 與 Typhimurium 血清型分別佔 28.0% 與 22.9% [22]，前 10 名血清型只佔 83.9%，顯示台灣沙門氏菌感染來源複雜；今年 Enteritidis 與 Typhimurium 血清型分佔 40.1% 與 22.9%，Enteritidis 感染明顯增加。雞與 Enteritidis 最主要寄主，雞肉與雞蛋是最主要感染來源。歐盟國家透過沙門氏菌的 National Control and Surveillance Programmes (NCP)，進行沙門氏菌防治，5 年期間(2007-2012 年)歐盟通報之沙門氏菌感染病例由 2007 年的 151,995 例，降到 2012 年的 91,034 例，成效顯著。明(2015)年之研究計畫，應著重在 Enteritidis 動物來源的調查，並和感染人之菌株進行基因型別與抗藥性圖譜交叉比對，以確定國內 Enteritidis 感染之風險來源，據以訂定有效之防治措施。

沙門氏菌的監測計畫共有 22 家醫院提供近 1,500 株菌株進行分析工作。然而血清型別分布顯示，台灣沙門氏菌感染來源非常多元，今年之菌株數量太少，因此監測之敏感度不足，此由今年偵測到之群聚感染個案數都不到 10 例，致使流病調查追蹤感染來源的工作非常困難。推估每年分析之菌株數至少要 5,000 株菌株，才能提供足夠之偵測敏感度。下年度監測工作，菌株來源應為國內醫院中心與疾病管制署建構實驗室檢驗結果自動通報系統之合約醫院，如此 1) 菌株來源集中(可減少菌株運送成本)，2) 縮短菌株取得時間，3) 且自動通報系統可即時取得病人之相關資料，有助於後續污染來源追蹤之流病調查工作。

本監測工作偵測到 7 個疑似群聚感染案件，當中發生在新北市淡水區的案件經流病調查，追蹤到是某麵包店的產品受到污染，污染來源的蛋液來自彰化縣某養雞場。此案件促使疾病管制署、食品藥物管理署與農委會動植物防疫檢疫局聯合召開會議，商討蛋液之後續管理，防範類似案件再度發生。本案件只通報 6 名病例，能成功調查到感染來源實屬幸運；另外 6 個群聚案件，則因病例數太少，沒能追蹤到感染來源。此問題主要是收集菌株太少，同時收集菌株之時效太慢，當偵測到疑似群聚感染時，許多個案發病日期都已 1-2 個月了，因此調查時要個案回憶 1-2 個月前吃了那些食物，會有嚴重的記憶偏差；若幸運調查出污染食品，往往該食品已販售殆盡，也失去 PulseNet 監測系統的目標：及早偵測感染流行，追查到污染源，遏止感染繼續發生，以降低感染之規模。

抗藥性試驗發現本年度 Enteritidis 菌株抗藥性明顯上升；和國家衛生研究院楊采菱副研究員分析的 2010 年菌株結果比較，在 15 種測試藥物中，有 12 種藥物的抗藥性比率明顯上升(imipenem 與 ertapenem 皆無抗藥性，streptomycin 抗藥性比率無明顯變化)，且有 52% 菌株為多重抗

藥。此結果必需特別加以重視，應調查多重抗藥菌株來源，是源於國內養雞場或其他動物，或是來自進口禽肉食品。日本國家傳染病研究所的監測調查，發現多重抗藥沙門氏菌株即來自進口肉類食品，此結果值得我國參考。

歐盟曾調查一起發生在多個國家的沙門氏菌(*S. Stanley*)食品污染事件，發生時間為 2011 年 8 月至 2013 年 1 月，牽扯 10 個國家有 710 個報告病例[23]；比對分離自病人、農場動物、肉品、飼料與環境菌株之 PFGE 圖譜，指出火雞應是污染來源。此一冗長的調查經驗指出，建立動物、食品、環境來源沙門氏菌株之基因(PFGE)圖譜資料庫，對調查追蹤群聚感染事件非常有助益。本計畫整合人、食品、動物食媒病原之管理機關共同合作，應趁此機會，優先建立人、食品、動物來源沙門氏菌株之基因圖譜資料庫，未來亦應整合環境(水體)食媒病原管理機關(環保署)，有系統分析水體來源沙門氏菌株，以評估水體污染與台灣人民沙門氏菌感染的關聯性。

## 2. 整合重點病毒、細菌與寄生蟲之監測系統資料分析：

人與動物監測病毒感染源分析：從食物中毒群聚與定點醫院監測資料顯示，病毒主要流行月份趨勢近似，以春冬季溫度略低的月份為病毒主要感染季節；在畜牧場中豬隻監測計畫之輪狀病毒陽性檢體亦落在春天的月份，在夏季時陽性降低至 9 月再上升；顯示病毒適合的生長或傳播的環境溫度均近似。諾羅病毒基因型別分析，今年 GI 行諾羅病毒群聚感染以 GI4 為主，分散於 1、6、9 月，以 9 月份病例明顯增多；在豬 8 月份採樣檢出 GI4，惟陽性率不高。

人與動物監測寄生蟲感染源分析：在梨形鞭毛蟲的 $\beta$ -giardin 基因型別分析系統中，assemblage A 及 B 兩型是屬於可感染人類及其他動物的

人畜共通型別，assemblage C、D 及 E 等則為動物所專有。累計分析數 630 件中，發現有 20 件畜牧場豬隻檢體檢出 *Giardia*，經基因型別分析後，結果顯示 80% (16/20) 型別為 assemblage A，而其餘 20% 則為無法感染人類之 assemblage E 型 (圖 2-11)。隱孢子蟲可感染人類的種類主要為 *C. parvum* 及 *C. hominis*，目前從人類及豬隻監測收集之檢體所檢出之隱孢子蟲，經 gp60 基因型別分析皆屬人畜共通之 *C. parvum* IIa 型(圖 2-12)。阿米巴原蟲檢驗，所有的檢體皆未檢出痢疾阿米巴原蟲，但部分畜牧場檢體檢出非致病性的哈氏阿米巴(7/630)及波列基阿米巴(46/630)。雖然哈氏阿米巴與波列基阿米巴屬非致病性阿米巴原蟲，但仍有人畜共通之潛在傳染風險，且由於型態與法定傳染病之痢疾阿米巴極為相似，因此若是水與食物受到汙染而大量傳播，必定會造成通報檢驗系統的負擔加重。

### 3. 食媒性病毒 A/E 型肝炎病原體防治監控計畫

HAV 病原基因體流行病學地緣性討論:基因體序列的演化來自於許多成因，最大關鍵在於環境的適應性演化，環境因子包含溫度、宿主、食物及水源等多項關聯因子。HAV 病原基因體分析片段(VP1-2A-2B-2C)藉由旅遊史地域性分析，1A-cluster 1 與東南亞泰國、越南、緬甸及柬埔寨等地區呈現關聯性，1A-cluster 2 與東南亞印尼群島區域呈現關聯性，1A-cluster 3 與東南亞菲律賓區域呈現關聯性，1A-cluster 4 與東南亞各區域呈現關聯性；1A 另一族群亦與東亞地區呈現關聯性；其他無法分群個案經由文獻資料亦有 4 件個案與其旅遊史呈現關聯性。選取序列片段在 85 件個案中得以分析地域關聯性者達 79 件(92.94%)，待後續證明與環境演化呈現關聯性。

為提升我國個案流行病學分析效率，設計國際檢驗通用判定序列

(diagnosis sequence)以及共同合作研究團隊序列(日本 NIID sequence)的定序重複分析模式，可藉此做定序除錯提升病原基因體相似度分析之精確性，亦可與合作團隊進行資料共同分析提升病原體流行病學調查之效率。故選擇適當病原基因體區域序列分型取代全基因體分析，可增進檢驗靈敏性以及可行性分析速率進而提高急性 A 型肝炎疾病的監測分析成效。

台灣污水處理廠污水檢體之 HAV 基因體監測，主要與我國個案的 1A-cluster 2 及 1A-cluster 3 呈現關聯性，顯示環境污水的 HAV 病原與東南亞地區存在關聯性，是否與東南亞地區相關的人文活動呈現關聯性還需後續的追蹤分析。花蓮及高雄地區 HAV 病原基因體未與病患個案呈現關聯性，是否因基因體檢測靈敏度差異或台灣環境本土病毒株等因子呈現關聯性，待後續追蹤分析。(圖 2-9)

HEV 病原基因體流行病學地緣性討論:病原基因體檢測陽性僅四件個案，分析上可歸類為 1B 族群，因可分析個案數較少誤差大，須待後續追蹤資料分析。目前由文獻資料僅知，該病原體常見於落後或開發中國家的大規模群聚，主要是侷限於人類宿主。畜牧場豬糞污水檢體基因體檢測陽性四件檢體，因病毒量較少並無法由 nest-PCR 檢測做定序分析，待後續針對環境污水檢體提升其檢測靈敏度做相關分析。

HAV/HEV 病原基因體多元化平台共同分析:病原基因體資料庫資料持續跟隨國際研究團隊更新，其文獻資料尚有未完備之處，故現階段無法藉由基因體分析比對完全呈現各地區之關聯性。藉由定序 BLAST 以及各地疫情資料收集等方式，增加該分析平台的地域關聯性比對效率，提升個案在感染來源分析上的正確率。

急性組提供病患個案旅遊史資料，研究檢驗中心提供病原基因體輔

助分析地緣關聯性，預防醫學辦公室以疫調問卷介入焦點族群，多元分析人文地域性、飲食問卷及病原基因體資料，藉此平台調查食物媒介感染因子，提供防疫政策規劃。

#### 4. 人類庫賈氏病變性蛋白 PrP<sup>Sc</sup> 檢測技術研發和生物標誌蛋白應用評估

蛋白質 14-3-3 為現今 WHO 所認可採用之生物參考標誌，但國際上有許多文獻陸續發表，除蛋白質 14-3-3 外，亦可採用蛋白質 Tau 作為生物指標 [27, 28]。本研究持續評估蛋白質 Tau ELISA 方法，其靈敏度與 14-3-3 比較無顯著差異，但採用 Tau 與 14-3-3 任一陽性預測極可能病例，其靈敏度為 90.0%。國際文獻資料 Tau 和 14-3-3 專一性/靈敏度分別為 0.86/0.88 和 0.85/0.84 [29, 30]，而本研究 Tau 和 14-3-3 蛋白質檢測其靈敏度與專一性較低，可能為檢體採檢時機點相關，從中發現於檢體於發病月後 2 個月內採檢，其 14-3-3 檢驗靈敏度高於發病超過 2 個月後採檢之檢體，對比 Tau 則差異不大。而導致 CSF 生物標誌結果呈現偽陽性，可能與其他腦部相關退化疾病如阿茲海默症、栓塞性腦中風、腦腫瘤、腦炎等原因造成。因此生物標誌的檢測在庫賈氏病的判定上可為一重要之參考，但仍須根據個案的病程、相關臨床表徵、MRI、EEG 等結果，才可完成個案研判。

庫賈氏病確認診斷仍須以病理解剖的方式，直接採取組織檢體進行 PrP<sup>Sc</sup> 檢測，但在考量民情與生物安全，相關採檢須具相關經驗的病理醫師與安全等級合格的解剖環境下才可進行。因此，近年除了英國已研發出針對新型庫賈氏病的血液檢驗方法[26]，後續也已研發出從尿液檢體及從已發病病人的鼻腔沖洗液中檢測微量變性蛋白[24, 25]，而其中的微量變性蛋白的檢測主要是 PrP<sup>Sc</sup> 去誘導或正常腦組織內的 PrP<sup>C</sup> 與重組 Re-PrP<sup>C</sup> 轉變成對蛋白質水解酵素(proteinase K)具抵抗性 PrP<sup>Sc</sup>。本研究

已完成重組蛋白 PrP<sup>C</sup> 的表現純化，將持續進行穩定性測試，使之可運用於檢體內微量變性蛋白 PrP<sup>Sc</sup> 檢測。

### (三)、發展個案流行病學調查機制

由於現今食品儲存技術進步與販售通路網發達，食品能被長時間保存並銷售到廣大地區，因此食品一旦遭受汙染，經常會波及各地，但這類「散發式」的群突事件(diffused outbreak)，開始時往往以“零星病例”形式出現，故很難被傳統的監測系統偵測到。因而需要應用 PulseNet 監測網，在少數“零星”病例出現時，透過 PFGE 圖譜比對，找出可能會同源的菌株並啟動流病調查，釐清可能的感染來源，以轉請相關單位進行後續的疾病控制工作，達到早期偵測傳染病之功能，及早遏止感染的蔓延。因此本計畫參考美國 CDC 與奧瑞岡州暨卓越整合性食品安全中心之食媒性疾病問卷內容設計問卷，並培訓相關人員進行問卷調查與分析，提供假說之建立，以協助後續調查與追蹤。

以目前調查案件而言，除淡水 *Salmonella Enteritidis* SEX.238 乙案外，未發現其他可疑原因食品，然而透過詳細飲食史問卷調查與比對，初步排除因市售產品汙染導致感染群聚事件。本計畫研究限制包含：每起疑似群聚事件個案數介於 3-6 人，因樣本數過低，尚無法於目前流病調查或統計上發現相關性；由於今年開始以美國調查模式為學習範例，進行散發性個案調查，故問卷版本隨資料收集與風險評估結果仍持續增修中，因此現階段有可能因問卷不夠詳盡導致可能的感染食物有所遺漏；個案調查日距發病日平均約為 40 日(範圍為 7-129 日)，因此以食媒性流病調查問卷詢問患者發病前飲食時往往會出現回憶偏差(recall bias)，患者的回憶資料已難真確，造成釐清感染來源、回溯原因食品困難度；某些沙門氏菌株血清型別如在台灣已有一定比例之背景值，較難

依 PFGE 結果研判為群聚事件。

另從赴韓國旅行團腹瀉群聚疫情調查經驗得知，跨國疫情調查合作模式有助於雙方及早進行風險釐清與疫情控制。惟本次調查仍有些許限制，包含病例對照研究對象為立意抽樣，因此風險食品問卷分析結果有可能代表性不足；韓國未針對該餐廳食品檢體進行檢驗，故無法得知是否有食物遭受廚工或水汙染；台灣和韓國檢出之諾羅病毒株未再進行基因序列比對，因此無法確認實際傳播途徑。

## 五、結論與建議

### (一) 開發重要食媒性疾病監測系統與資料庫連結

1. 本研究發現運用疾管署建置之實驗室自動通報系統，為有效收集重要食媒性病原體監測資訊之管道，且有助於未來食媒性疾病負擔估算及溯源工作運用，未來應強化運用該系統機制。
2. 本研究透過實驗室自動通報系統，已達成7家醫院4項病原體通報資料收集及分析機制之計畫目標，以系統現行規模應可掌握地區級以上醫院約3成5之5種重要食媒性病原體陽性檢驗結果，未來需持續擴大醫院通報家數，並監控通報品質與數量，及納入檢驗陰性病例，將可更精準描述全國重要食媒性病原體之流行病學特性及趨勢研析。
3. 實驗室通報資料須再將各醫院各項檢驗資訊精準運用及比對，未來應持續凝聚實驗室對食媒性病原體 LOINC 實驗室通報標準編碼認知與共識，將有助於未來資料串連使用。
4. 以本研究現有資料推估，每週至少有 102 件 5 種重要食媒性病原體檢驗資料，可透過實驗室通報系統通報，其中最常見之沙門氏菌推估每年至少收集量達 2,300 件，可供後續溯源工作運用。
5. 臨床醫師對於急性腹瀉病患之採檢行為調查結果，為估算我國各級醫療院所醫師對於不同類型就診病患之採檢率及腹瀉病患占各類診別之比率之重要資料，亦為建置全國食媒性病原體疾病發生率模型之重要參數，仍需持續進行以獲得足夠資訊。
6. 建構三方資訊交流平台
  - (1). 配合計畫整體期程及經費分配，計畫相關輔助資訊系統之建立或既有資訊系統之擴充功能，須分年漸次採購。故其後續增修功能需求，

仍應請相關成員提前一年進行規劃作業及與相關單位充分溝通其業務流程，甚至考慮以書面先導試點，以確保資訊系統之開發及應用成效，符合規劃預期。

- (2). 有關以分享平台收集檢體檢驗資料尚不如預期，多數資料來源方滿懷疑慮、心存觀望，尚有待資料需求方努力溝通、以破除因疑慮資料利用方式造成之認知障礙。
- (3). 有關食媒性疾病資料分享以及行動流程管理，諸如「利用本系統進行事件追蹤次數」、「開設論壇數」等，雖已完成建置，截至目前尚無實際使用案例。尚待後續計畫期間，由資料提供方、資料分析方與防治行動方相關成員共同規劃合理之作業模式以資應用，及擴大參與例如地方或研究機構等相關成員之合理參與。

## (二) 重要食媒性病原調查研究與檢驗技術之開發與應用

### 1. 沙門氏菌與李斯特菌即時監測

- (1). 沙門氏菌即時監測偵測到新北市淡水區一起 *S. Enteritidis* 引發之群聚感染，並成功追查到感染來源是某麵包店使用到蛋液的提拉米蘇食品，證明即時監測系統之可行性。第二年監測系統應：1)擴大收集菌株(醫學中心與參與疾病管制署實驗室檢驗結果自動通報系統之醫院所分離之菌株)，以提升偵測敏感度和追蹤到感染源的成功率；2)加速菌株送驗之時效，以達到早期偵測感染流行，降低感染規模之目標
- (2). 流病追查感染來源是沙門氏菌即時監測系統成敗之重要關鍵，流病調查若有人、食品、動物與環境沙門氏菌之基因分型資料可供參考，更可提升追蹤到感染源之成功機會。第二年應將建立人(疾病管制署)、食品(食品藥物管理署)、動物(農委會動植物防疫檢驗局)來源沙

門氏菌基因圖譜資料庫列為計畫之重點。

- (3). 人、食品、動物來源沙門氏菌株基因圖譜資料庫是串聯下、中、上游流病關聯性之樞紐。本計畫整合下、中、上游等三個管理機關，應將建立共同的菌株圖譜資料庫列為優先工作。
- (4). 沙門氏菌株整體抗藥性比率明顯上升，特別是 *S. Enteritidis* 之多重抗藥株明顯增加。國外研究指出禽類是 *S. Enteritidis* 的主要宿主，雞肉與雞蛋是主要傳染媒介。今年 *S. Enteritidis* 感染已佔所有沙門氏菌感染數的 40%，中、上游管理機關(食品藥物管理署、農委會動植物防疫檢疫局)，應調查國內 *S. Enteritidis* 之源頭與傳播媒介，並調查多重抗藥株來源為國內或進口禽肉食品。

## 2. 寄生蟲性食媒性疾病檢驗系統

從醫院與畜牧場檢體之基因型分析中可得知，梨形鞭毛蟲與隱孢子蟲多屬於人畜共通型別，因此若環境衛生處置不當亦有可能造成水源與食物污染，進而導致民眾產生腹瀉等症狀，使醫療院所負擔增加。

畜牧場檢體中，雖皆未檢出痢疾阿米巴，但存有哈氏阿米巴 (1.1%) 與波列基阿米巴 (7.3%)，其兩種阿米巴原蟲雖為非致病性，但仍有人畜共通傳染與輕微腹瀉等症狀之潛在風險，因此仍需持續觀察。

## 3. 細菌性食媒性疾病檢驗系統

- (1) 以 real-time PCR 檢測定點醫院監測個案，同時檢測 9 種食媒相關細菌，可提高病原檢出率。
- (2) 增加病原性大腸桿菌與梭狀桿菌的培養分離，未來可比較其親緣關係，及抗藥性問題。

#### 4. 食媒性病毒A/E型肝炎病原體防治監控計畫

HAV 病原基因體地緣相關性顯示與東南亞地區呈現顯著關聯性，我國人休閒活動前往東南亞地區旅遊並且藉由境外食物感染急性 A 型肝炎，其危害風險評估待持續追蹤調查驗證。台灣汙水處理廠環境汙水監測病毒型別，僅與個案間 1A-cluster 2 及 1A-cluster 3 呈現關聯性，國內外籍勞工及新住民等東南亞地區外來人口遷徙，對急性 A 型肝炎疾病傳染風險須追蹤調查並且持續做危害風險評估。

得以 HEV 病原基因體分析個案僅 4 件，對於流行病學地緣性分析易造成誤差，須持續監測調查。藉由分型系統歸類於 1B，其型別常見於發展中國家，近年歐洲等已開發國家為第 3 型，故與我國個案間並無關聯性。國內畜牧場豬糞汙水檢體，僅 4 件個案由 real-time PCR 檢測陽性，但病毒量過低無法進行定序基因體分型，待持續追蹤監測調查。

#### 5. 人類庫賈氏病變性蛋白PrP<sup>Sc</sup>檢測技術研發和生物標誌蛋白應用評估

庫賈氏病的早期診斷，可幫助病患家屬與醫療機構安排照護或後續感染管制及醫療措施，因此研發非侵入性的檢驗方法與技術改良仍是庫賈氏病的診斷重點，將持續開發在 CSF、尿液、及鼻腔沖洗液等檢體中檢測 PrP<sup>Sc</sup> 的檢驗技術。

#### 6. 整合各監測系統之諾羅病毒監測計畫

- (1). 依目前實驗設計之諾羅病毒與輪狀病毒分子檢測方法，以及病毒分型比對方法，可以成功用於群聚事件追蹤調查、定點醫院與畜牧場之豬隻定期檢測分析及比對。
- (2). 依今年的監測資料顯示，在社區中流行的病毒株與引起群聚的病毒株相似；在病毒流行季節性與傳播趨勢相關聯性，惟病毒主要流行

季節在冬季，仍需持續觀察監測。

- (3). 在諾羅病毒監測，因去年底至今年年初屬非大流行季，監測至本年9月止，從群聚監測、定點醫院檢測陽性率都偏低，在豬隻檢測陽性率也是，將持續監測才能獲得較明確的資料。
- (4). 在輪狀病毒監測，定點醫院監測及畜牧場監測的流行趨勢相近，顯示輪狀病毒在不同宿主間的主要流行季相近；從豬隻監測，首次發現輪狀病毒陽性率偏高，感染輪狀病毒的型別中部分與感染人類的病毒株類似，因此需要探討並進行其他基因比對已確認病毒株；此外，明年應繼續監測，並探討豬隻與人之間輪狀病毒相關性及是否造成相互傳染的可能性與途徑。

### (三) 發展個案流行病學調查機制

#### 1. 持續性進行散發性本土病例收案調查與分析：

目前符合收案之本土 A 型肝炎及沙門氏菌群聚事件個案數仍不多，不易再進行分組分析比較，因此仍須持續性進行收案與調查，累積足夠且不同的飲食暴露史，有助於提升辨認感染來源，找出流病或統計相關性。長期應建立有效的資料庫與分析模式，以協助建立流病調查假說。

#### 2. 持續性流行病學調查人員培訓：

食媒性疾病種類繁多，因病原體與流行病學不同而有流行病學調查方法之差異。若能針對我國重要食媒性疾病發展群聚流行病學調查機制，培養流行病學調查專業人力，是以建立由散發案例成功、具體辨認出源頭之流程，將提升食品中毒群聚調查之品質，早期導入防治措施，中止傳染途徑與減低群聚規模，降低民眾食品中毒發生機率。另應透過

不同管道，培訓或累積國際合作經驗，有助於日後跨國疫情合作調查。

## 六、計畫重要研究成果及具體建議

### (一) 開發重要食媒性疾病監測系統與資料庫連結

1. 實驗室自動通報系統可作為監測食媒性病原體重要工具，建議未來投注資源持續建置與運用該系統，以擴大收集病原體種類項目及調校資料品質，以監測我國食媒性疾病波動及估算疾病負擔。
2. 經本研究現有資料推估，每週至少有 102 件 5 種重要食媒性病原體檢驗資料，可透過實驗室通報系統通報，其中最常見之沙門氏菌推估每年至少收集量達 2,300 件，可供後續溯源工作運用。
3. 臨床醫師對於急性腹瀉病患之採檢行為調查結果，顯示患者症狀嚴重程度會影響醫師是否開立採檢之決定，建議未來對於腹瀉病患症狀較嚴重者多加留意，可適時開立糞便採檢；另該問卷調查為估算我國各級醫療院所醫師對於不同類型就診病患之採檢率及腹瀉病患占各類診別之比率之提供重要資料，亦為建置全國食媒性病原體疾病發生率模型之重要參數，仍需持續進行以獲得足夠資訊。

### (二) 重要食媒性病原調查研究與檢驗技術之開發與應用

#### 1. 沙門氏菌與李斯特菌即時監測

- (1). 成功偵測到新北市淡水區某麵包店 *S. Enteritidis* 污染案，追查污染源為使用之蛋液，並召開三個機關的會議，討論後續之通報與市售蛋液的管理問題。
- (2). 呈現國內沙門氏菌株嚴重的抗藥性問題，拋出三個相關的業務機關需嚴肅面對的問題。

#### 2. 寄生蟲性食媒性疾病檢驗系統

- (1). 於現行之醫院監測收檢條件下，梨形鞭毛蟲與隱孢子蟲，其檢出陽性

率為0.3%及0.1%。

(2). 而在環境之畜牧場監測條件下，梨形鞭毛蟲與隱孢子蟲，其檢出陽性率為3.2%及1.1%。

(3). 於畜牧場環境中，具有人畜共通傳染潛力之原蟲百分比分別為，梨形鞭毛蟲2.6% (3.2% \* 80%)、隱孢子蟲1.1%、哈氏阿米巴1.1%及波列基阿米巴7.3%。

### 3. 細菌性食媒性疾病檢驗系統

(1) 自監測醫院收案個案中，細菌陽性率41.5%，高於病毒及寄生蟲。

(2) 食物中毒群聚發生病因，仍須與疫調及嫌疑食品共同研判，才能確定。

### 4. 食媒性病毒A/E型肝炎病原體防治監控計畫

(1). HAV病原基因體流行病學分析平台已建置，持續每兩周提供分析資料於HAV工作小組專區，並且更新資料提供急性組防疫會議所需資料。

(2). 協助分析預防醫學辦公室針對國際間HAV疫情與國人個案資料間的基因體流行病學探討，並且提供分析資料。

### 5. 人類庫賈氏病變性蛋白PrP<sup>Sc</sup>檢測技術研發和生物標誌蛋白應用評估

(1) 生物標誌 Tau 與 14-3-3 之結果可為庫賈氏病判定之重要參考指標。

(2) 由於個體差異，從發病至確認診斷間其 Tau 或 14-3-3 表現於 CSF 之情形不一，因此當臨床疑似為庫賈氏病人時，儘量於發病早期進行 CSF 檢體採檢，以提升生物標誌的檢測靈敏度。

(3) 由於在國內執行進行病理採檢或解剖仍有一定難度，因此可建立以 CSF、尿液、及鼻腔沖洗液等檢體內間接偵測 PrP<sup>Sc</sup> 變異蛋白，將有助

疾病診斷。

### (三) 相關學術論文發表

1. 鄔豪欣、蘇迎士、陳婉青、羅一鈞、吳怡君、陳必芳、何麗莉、吳芳姿、吳俊賢、陳珮甄、陳美蓉、許敏萍、蔡英英，2014，2013年12月至2014年1月間國內赴韓旅行團成員腹瀉群聚疫情調查，*疫情報導*，30(20)：407-412。
2. Su YS, Wu HS, Chen WC, Lo YC, Lee H, and Kwon D: Outbreak of norovirus gastroenteritis associated with ingestion of pickled soybean sprouts among Taiwanese group tourists in Korea. EIS conference 2014.
3. Chiou CS, Alam M, Kuo JC, Liu YY, Wang PJ. 2014. Chromosome-mediated multidrug resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhi. *Antimicrob Agents Chemother* 2014 (In press).

## 七、參考文獻：

1. Janezic, S., et al., *Clostridium difficile* genotypes other than ribotype 078 that are prevalent among human, animal and environmental isolates. *BMC Microbiol*, 2012. 12: p. 48.
2. Sinclair RG, Jones EL, Gerba CP. Viruses in Recreational Water-Borne Disease Outbreaks: a Review. *J Appl Microbiol*. 2009;107: 1769-80.
3. Sánchez G, Bosch A, Pintó RM. Hepatitis A virus Detection in Food: Current and Future Prospects. *Lett Appl Microbiol*. 2007; 45: 1-5.
4. Wheeler C, Vogt TM, Armstrong GL, Vaughan G, Weltman A, Nainan OV, Dato V, Xia G, Waller K, Amon J, Lee TM, Highbaugh-Battle A, Hembree C, Evenson S, Ruta MA, Williams IT, Fiore AE, Bell BP. An Outbreak of Hepatitis A Associated with Green Onions. *N Engl J Med*. 2005; 353: 890-7.
5. Aggarwal R, (Epidemiology), The Global Prevalence of Hepatitis E Virus Infection and Susceptibility- A Systematic Review. WHO December 2010.
6. Ahmad T, Waheed Y, Tahir S, Safi SZ, Fatima K, Afzal MS, Farooqi ZU, Qadri I. Frequency of HEV Contamination in Sewerage Waters in Pakistan. *J Infect Dev Ctries*. 2010; 4: 842-5.
7. Bhunia, Arun K. *Foodborne Microbial Pathogens: Mechanisms and Pathogenesis*. New York : Springer, 2008.
8. Kretzschmar, H. A. 2003. Diagnosis of prion diseases. *Clin Lab Med* 23:109-128, viii.
9. Pattison, J. 1998. The emergence of bovine spongiform encephalopathy and related diseases. *Emerg Infect Dis* 4:390-394.
10. Collinge, J. 2012. Cell biology. The risk of prion zoonoses. *Science*

335:411-413.

11. Prusiner, S. B., M. R. Scott, S. J. DeArmond, and F. E. Cohen. 1998. Prion protein biology. *Cell* 93:337-348.
12. Green, A. J., E. J. Thompson, G. E. Stewart, M. Zeidler, J. M. McKenzie, M. A. MacLeod, J. W. Ironside, R. G. Will, and R. S. Knight. 2001. Use of 14-3-3 and other brain-specific proteins in CSF in the diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:744-748.
13. Edgeworth, J. A., M. Farmer, A. Sicilia, P. Tavares, J. Beck, T. Campbell, J. Lowe, S. Mead, P. Rudge, J. Collinge, and G. S. Jackson. 2011. Detection of prion infection in variant Creutzfeldt-Jakob disease: a blood-based assay. *Lancet* 377:487-493.
14. Mead PS, Slutsker L, Dietz V, et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis*. Sep-Oct 1999;5(5):607-625.
15. Li N, Xiao L, Wang L, Zhao S, Zhao X, et al. (2012) Molecular Surveillance of *Cryptosporidium* spp., *Giardia duodenalis*, and *Enterocytozoon bieneusi* by Genotyping and Subtyping Parasites in Wastewater. *PLoS Negl Trop Dis* 6(9): e1809.
16. Zahn, R., C. von Schroetter, and K. Wuthrich. 1997. Human prion proteins expressed in *Escherichia coli* and purified by high-affinity column refolding. *FEBS Lett* 417:400-404.
17. Notari, S., R. Strammiello, S. Capellari, A. Giese, M. Cescatti, J. Grassi, B. Ghetti, J. P. Langeveld, W. Q. Zou, P. Gambetti, H. A. Kretzschmar, and P. Parchi. 2008. Characterization of truncated forms of abnormal prion protein in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Biol Chem* 283:30557-30565.
18. Atarashi, R., R. A. Moore, V. L. Sim, A. G. Hughson, D. W. Dorward, H. A. Onwubiko, S. A. Priola, and B. Caughey. 2007. Ultrasensitive detection of

- scrapie prion protein using seeded conversion of recombinant prion protein. Nat Methods 4:645-650.
19. Atarashi, R., K. Satoh, K. Sano, T. Fuse, N. Yamaguchi, D. Ishibashi, T. Matsubara, T. Nakagaki, H. Yamanaka, S. Shirabe, M. Yamada, H. Mizusawa, T. Kitamoto, G. Klug, A. McGlade, S. J. Collins, and N. Nishida. 2011. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. Nat Med 17:175-178.
  20. Gould LH, Walsh KA, Vieira AR, Herman K, Williams IT, Hall AJ, Cole D; Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. MMWR Surveill Summ. 2013 Jun 28;62 Suppl 2:1-34.
  21. Brzuszkiewicz E, Thürmer A, Schuldes J, Leimbach A, Liesegang H, Meyer FD, Boelter J, Petersen H, Gottschalk G, Daniel R. Genome sequence analyses of two isolates from the recent Escherichia coli outbreak in Germany reveal the emergence of a new pathotype: Entero-Aggregative-Haemorrhagic Escherichia coli (EAHEC). Arch Microbiol. 2011;193(12):883-91.
  22. Kuo HC, Lauderdale TL, Lo DY, Chen CL, Chen PC, Liang SY, Kuo JC, Liao YS, Liao CH, Tsao CS *et al*: An association of genotypes and antimicrobial resistance patterns among Salmonella isolates from pigs and humans in Taiwan. PLoS One 2014, 9(4):e95772
  23. Kinross P, van Alphen L, Martinez Urtaza J, Struelens M, Takkinen J, Coulombier D, Makela P, Bertrand S, Mattheus W, Schmid D *et al*: Multidisciplinary investigation of a multicountry outbreak of *Salmonella* Stanley infections associated with turkey meat in the European Union, August 2011 to January 2013. Euro Surveill 2014, 19(19).

24. Moda F., Gambetti P., Notari S., Concha-Marambio L., Catania M., Park K. W., Maderna E., Suardi S., Haik S., Brandel J. P., Ironside J., Knight R., Tagliavini F., and C. Soto. 2014. Prions in the urine of patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 371:530-539.
25. Orru C. D., Bongianni M., Tonoli G., Ferrari S., Hughson A. G., Groveman B. R., Fiorini M., Pocchiari M., Monaco S., Caughey B., and G. Zanusso. 2014. A test for Creutzfeldt-Jakob disease using nasal brushings. *N Engl J Med* 371:519-529.
26. Edgeworth J. A., Farmer M., Sicilia A., Tavares P., Beck J., Campbell T., Lowe J., Mead S., Rudge P., Collinge J., and G. S. Jackson. 2011. Detection of prion infection in variant Creutzfeldt-Jakob disease: a blood-based assay. *Lancet* 377:487-493.
27. Newey C. R., Sarwal A., Wisco D., Alam S., and R. J. Lederman. 2013. Variability in diagnosing Creutzfeldt-Jakob disease using standard and proposed diagnostic criteria. *J Neuroimaging* 23:58-63.
28. Puoti G., Bizzi, A. Forloni G., G. Safar, J. Tagliavini, F. and P. Gambetti. 2012. Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol* 11:618-628.
29. Otto M., Wiltfang J., Cepek L., Neumann M., Mollenhauer B., Steinacker P., Ciesielczyk B., Schulz-Schaeffer W., Kretschmar H. A., and S. Poser. 2002. Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 58:192-197.
30. Van Everbroeck B., Quoilin S., Boons J., Martin J. J., and P. Cras. 2003. A prospective study of CSF markers in 250 patients with possible Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1210-1214.
31. Thomas W. Hennessy<sup>1a</sup>, Ruthanne Marcus<sup>3</sup>, Valerie Deneen<sup>4</sup>, Sudha

Reddy<sup>1</sup>, Duc Vugia<sup>5</sup>, John Townes<sup>6</sup>, Molly Bardsley<sup>2</sup>, David Swerdlow<sup>1</sup>, Frederick J. Angulo<sup>1</sup>, and for the Emerging Infections Program FoodNet Working Group<sup>b</sup>. Survey of Physician Diagnostic Practices for Patients with Acute Diarrhea: Clinical and Public Health Implications. *Clin Infect Dis.* (2004) 38(Supplement 3): S203-S211.doi: 10.1086/381588

## 八、圖、表

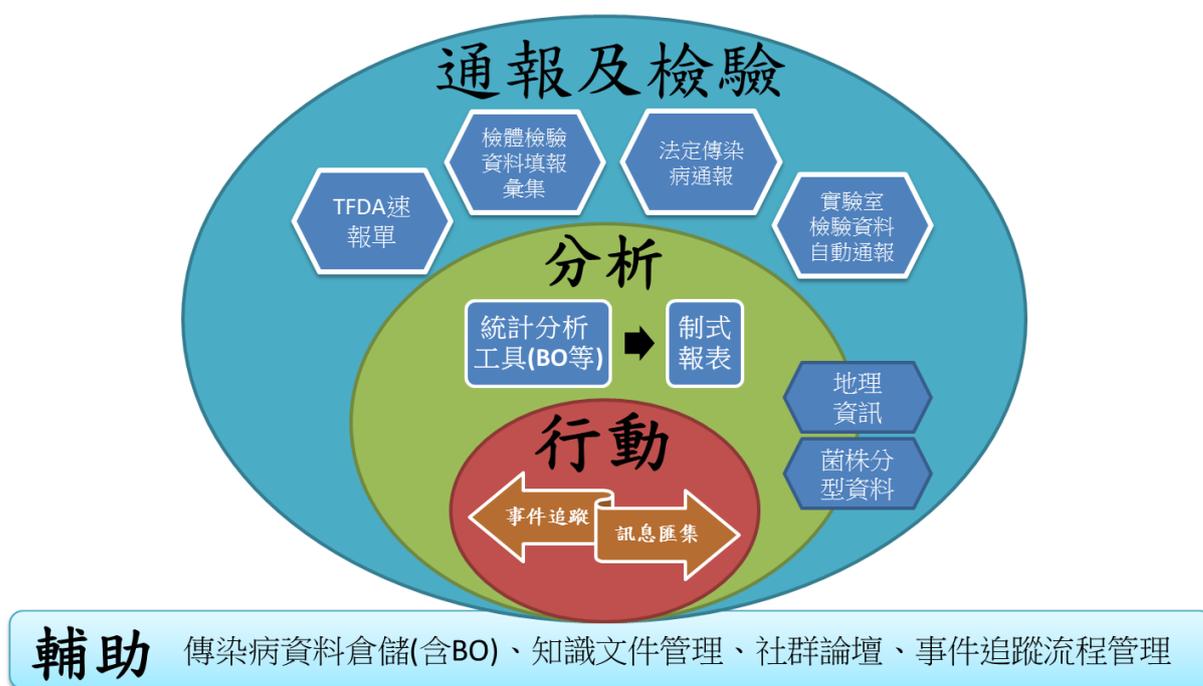


圖 1-1、食媒性傳染病資訊交流平台應用架構

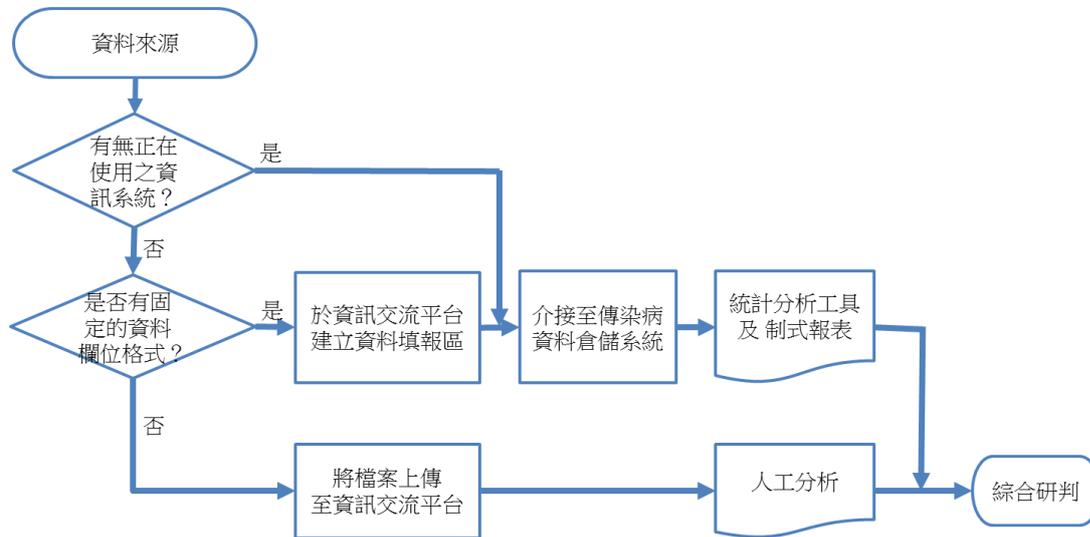


圖 1-2、資料處理作業流程架構

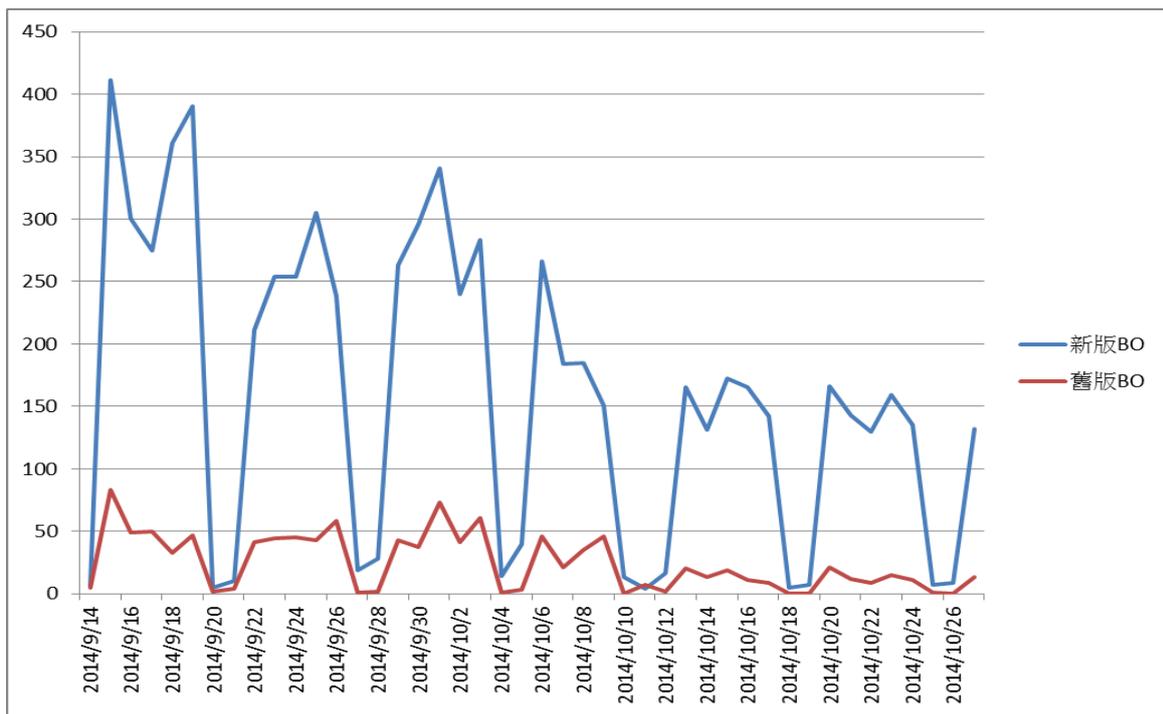


圖 1-3、疫情資料倉儲之商業智慧分析軟體 2014/09/14-2014/10/27 期間使用人次統計。新版 7031 人次，舊版 1077 人次

### 個案組病原(月)分析結果

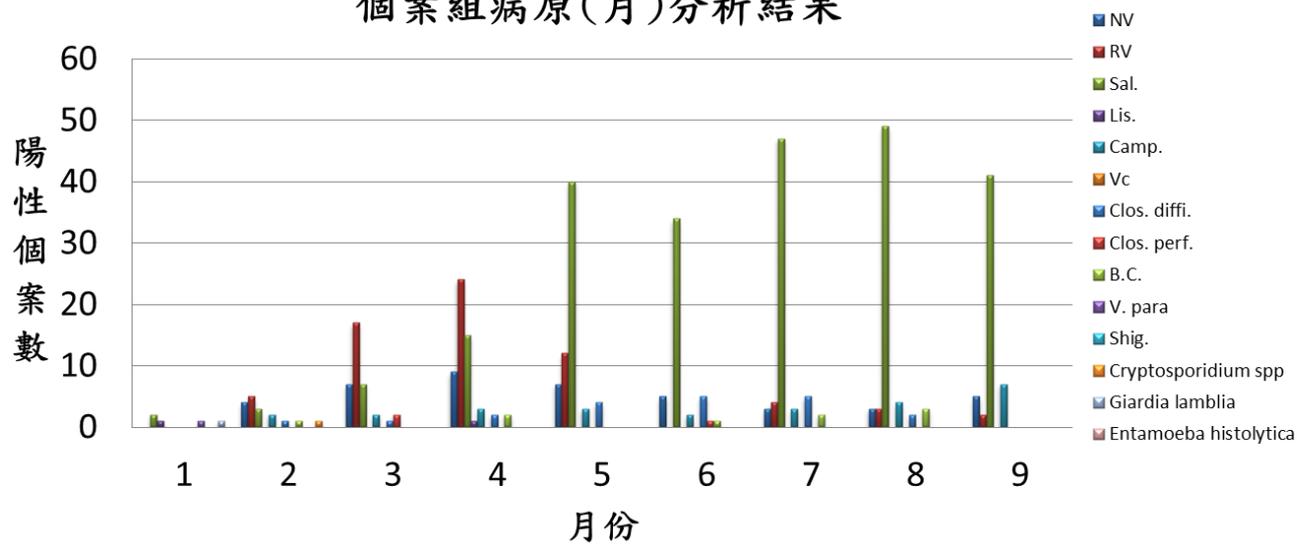


圖 2-1、定點醫院病原監測(月)流行趨勢

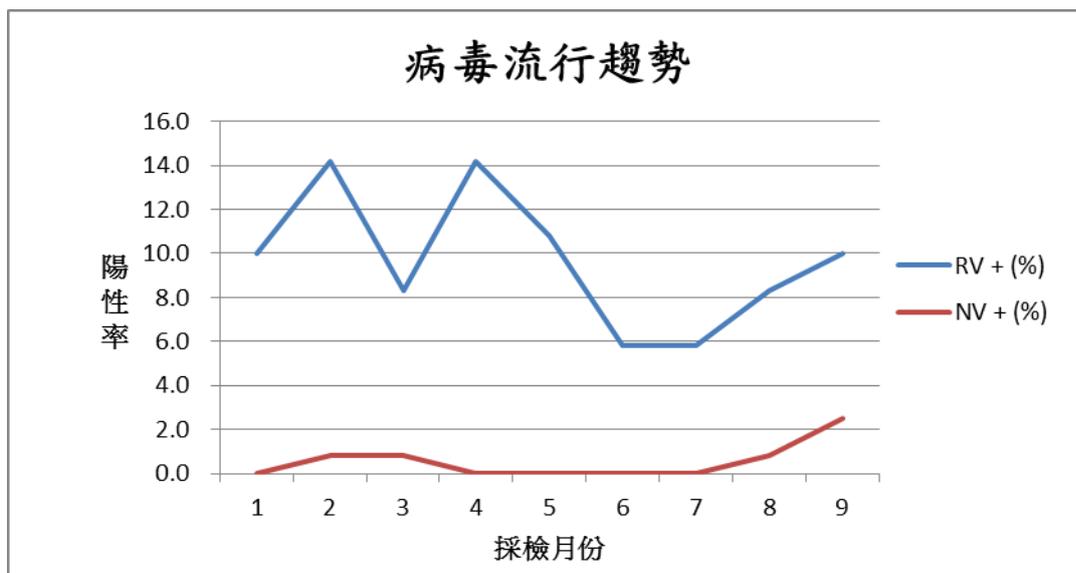


圖 2-2、畜牧場(豬)檢出病毒月份流行趨勢

### HAV-IA Patients:

102年 Cluster 1 : 3  
Cluster 2 : 4  
Cluster 3 : 2  
Cluster 4 : 6  
others : 1  
III A : 2  
103年 Cluster 1 : 8  
Cluster 2 : 9  
Cluster 3 : 16  
Cluster 4 : 19  
others : 10  
I B : 2  
III A : 3

### NJ tree

VP1-2A-2B-2C (460~630 bp)

Nucleotide substitution model:  
Maximum composition likelihood

Bootstrap test of Phylogeny model:  
Maximum Parsimony

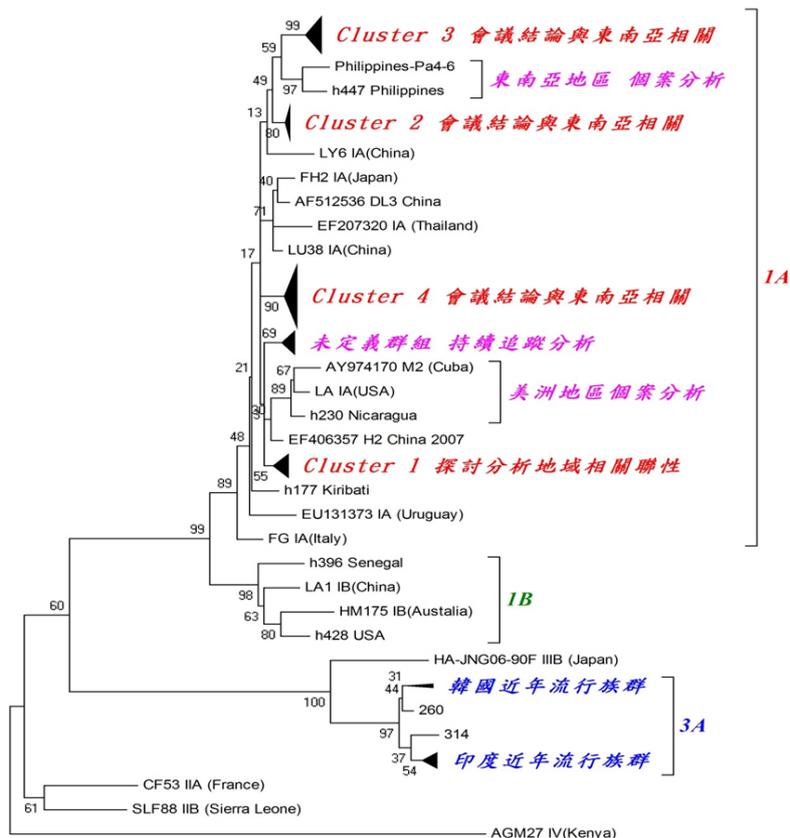


圖 2-3、HAV 陽性檢體定序資料 NJ tree 分型分析，主要型別為 1A 僅少數為 1B 及 3A 族群。1A 分群個案與亞洲地區呈現關聯性，實驗室將其區分為四個族群(Cluster 1-4)做地緣性分析；1B 及 3A 族群數量過少，待收集資料分析其意義。共分析 85 件個案資料，可供後續分析驗證達 79 筆個案 (92.94%)。

**HEV-IB Patients:**

103年 IB : 4

**NJ tree**

**ORF2 (344 bp)**

Nucleotide substitution model:  
Maximum composition likelihood

Bootstrap test of Phylogeny model:  
Maximum Parsimony

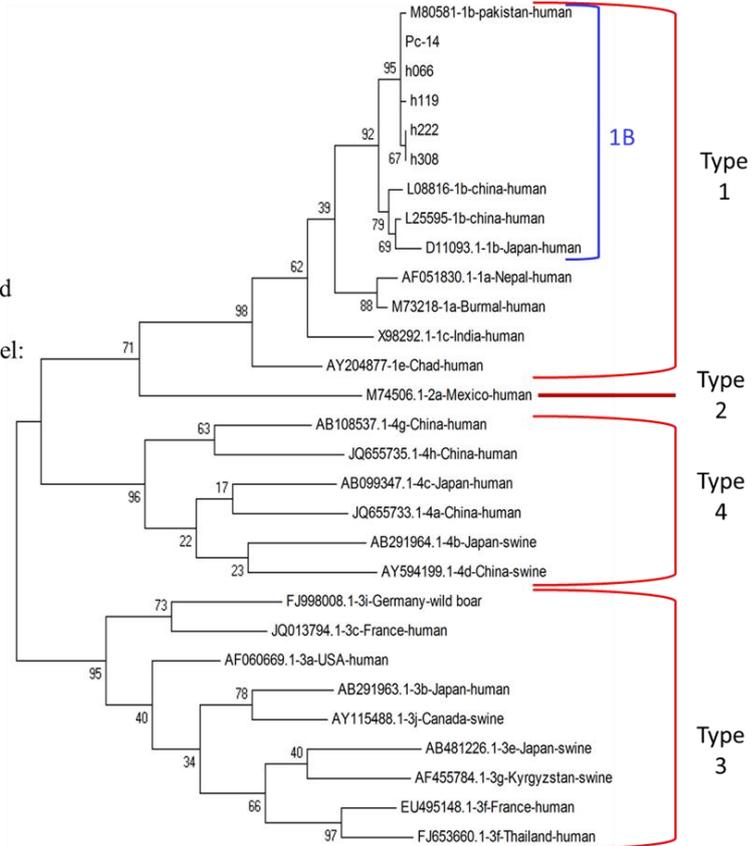


圖 2-4、四件個案 h066、h119、h222 以及 h308，在 NJ tree 分析統計下被定義於 1B 族群，經由流行病學地域上相關聯性分析，並未呈現任何相關聯性，待後續持續調查分析其資料。

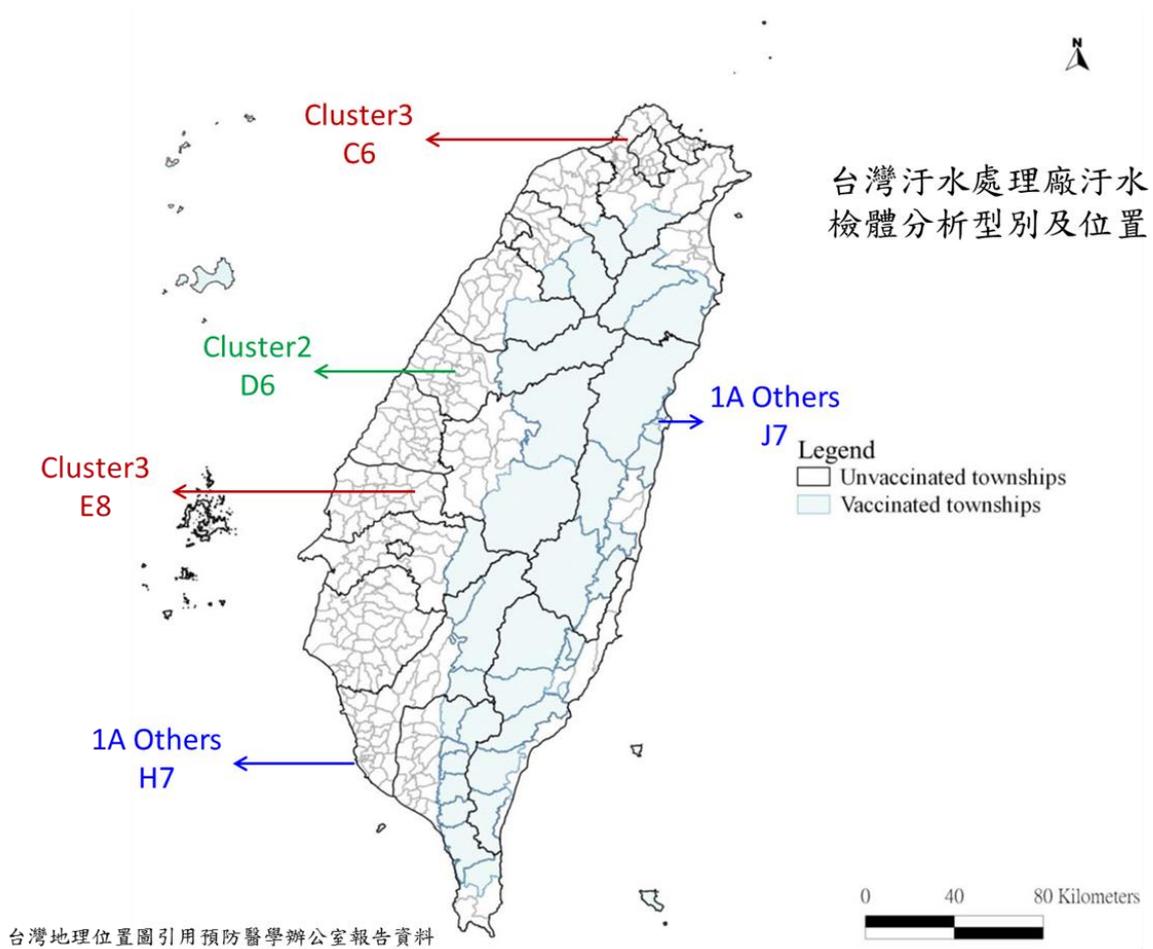


圖 2-5、HAV 污水檢體定序資料 NJ tree 分型分析，台中地區(D6)與 1A cluster 2 呈現關聯性；大台北(C6)與雲林地區(E8)與 1A cluster 3 呈現關聯性；高雄旗津地區(H7)與花蓮地區(J7)僅可定義為 1A 族群，與個案檢體間並無關聯性。

# HAV RT-PCR and phylogenetic analysis

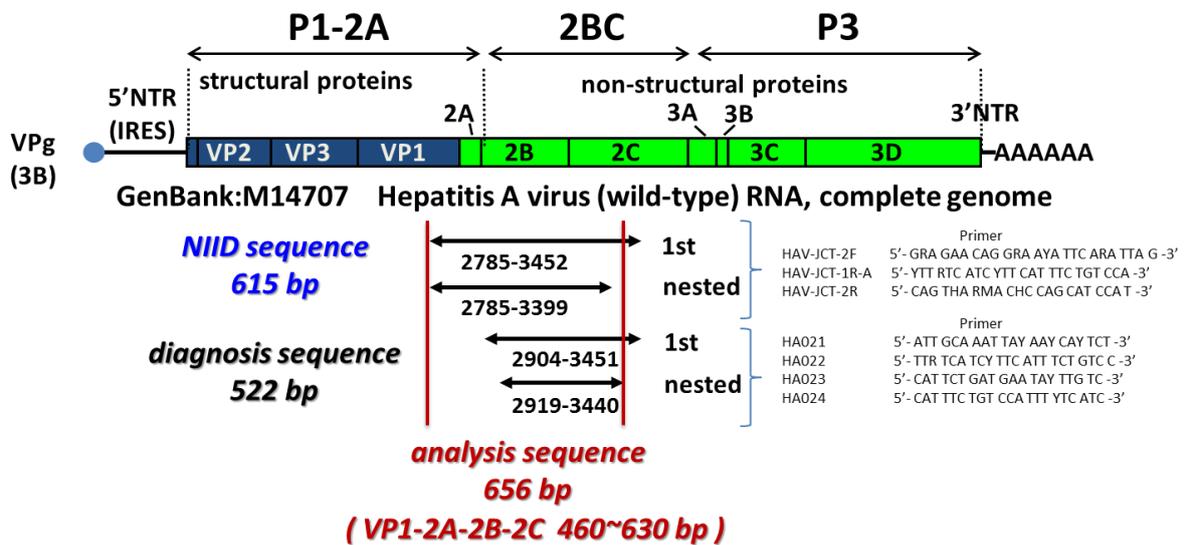


圖 2-6、實驗室分析片段(analysis sequence)包含國際上分型通用片段 (diagnosos sequence)以及亞洲日本常用分析片段(NIID sequence)，定序過程藉由分析軟體將序列整理後做分析示意圖。針對2014年 ECDC 以及 NIID 公佈 HAV 流行資料下，皆可以利用實驗室分析片段做資料的共同分析。

# HEV RT-PCR and phylogenetic analysis

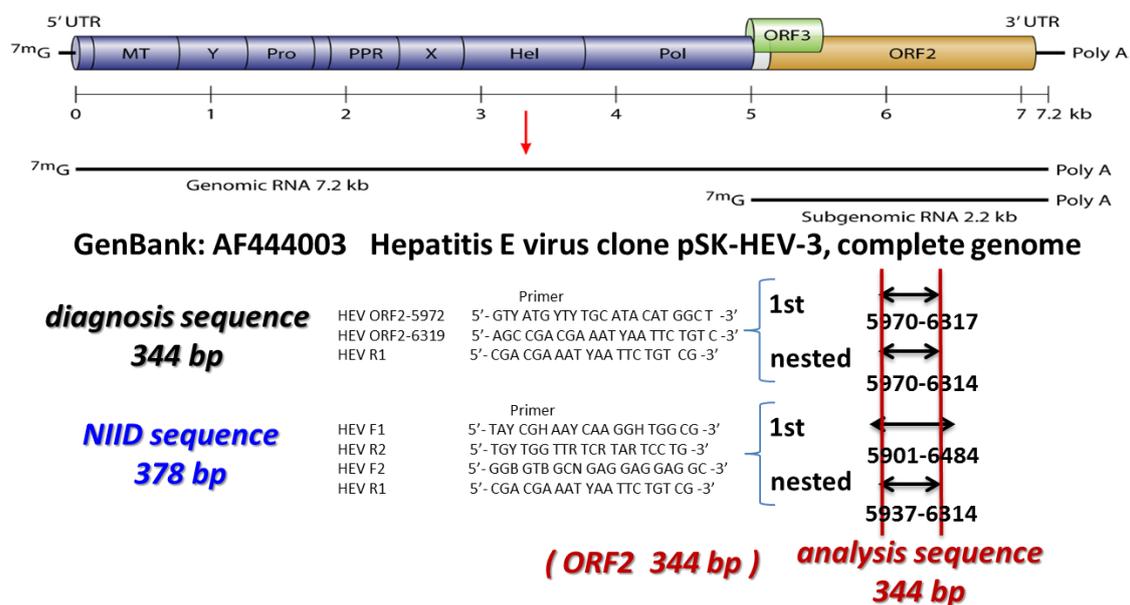


圖 2-7、實驗室分析片段(analysis sequence)為國際上分型通用片段 (diagnosos sequence)與亞洲日本常用分析片段(NIID sequence)相似度高，定序過程藉由分析軟體將序列整理後做分析示意圖。

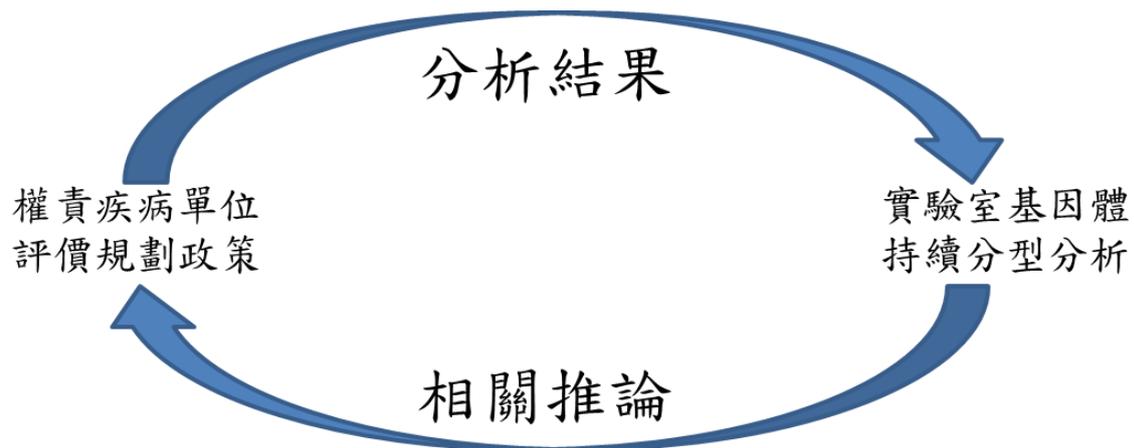


圖 2-8、依據權責疾病單位提供居住地、旅遊史以及疫調等流行病學相關分析資料供實驗室針對基因體分型分析，實驗室針對病毒序列資料與流病資料做相關性分析及推論，將推論結果提供於權責疾病單位對實驗室分析平台進行分析結果做驗證，以利於評價其實際病毒來源追蹤判定的可行性，並且提出政策上必要的策略方向。

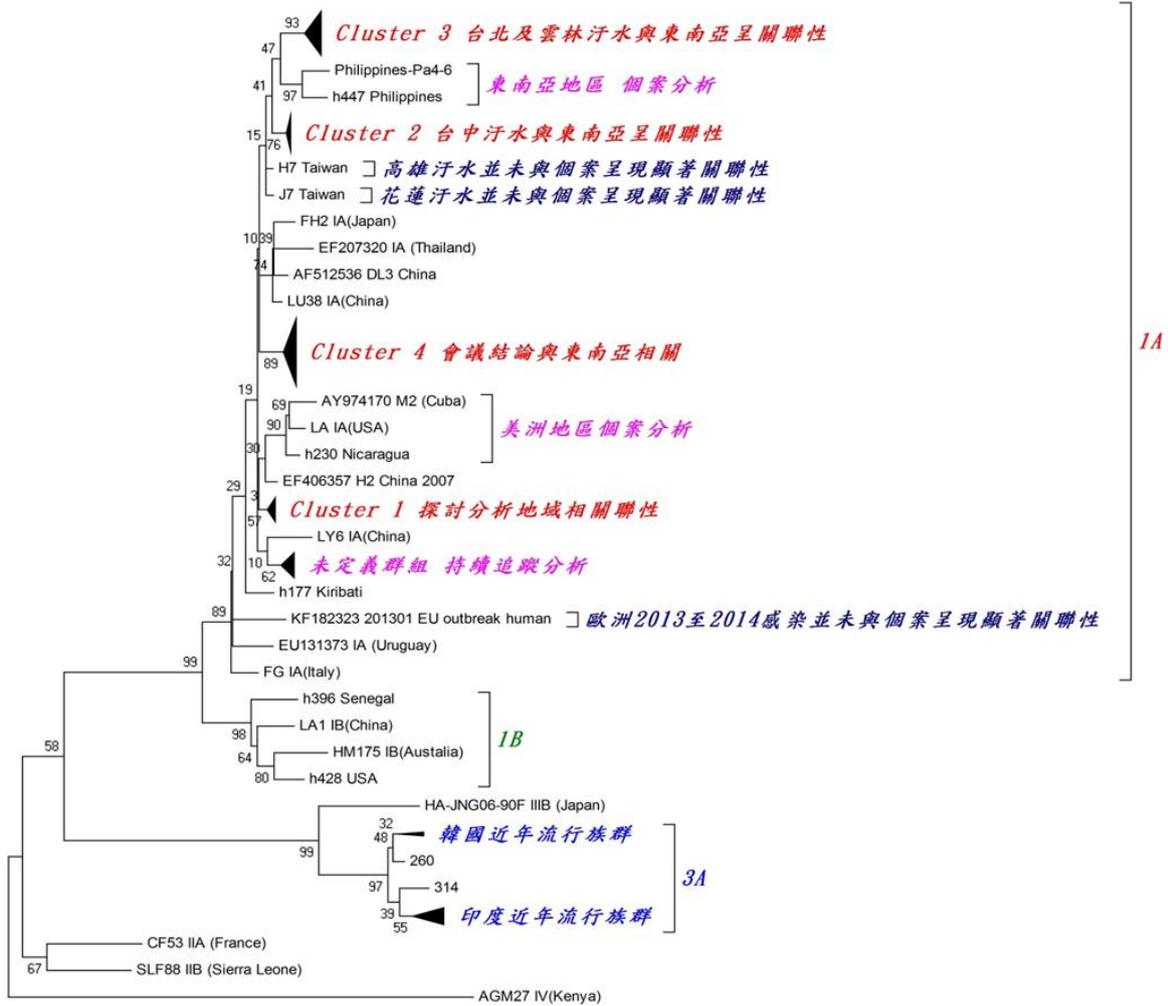


圖 2-9、我國通報個案 HAV 病原基因體資料建構分析平台，藉此分析環境檢體與國際疫情之流行病學分析。資料顯示台北、台中及雲林汗水內 HAV 病原與東南亞關聯性個案存在相關性；高雄及花蓮汗水內 HAV 病原未與國人個案間呈現顯著關聯性；歐洲近年 HAV 感染疫情與國人個案間並無顯著關聯性。



圖 2-10、RePrP<sup>C</sup> 蛋白質表現量確認

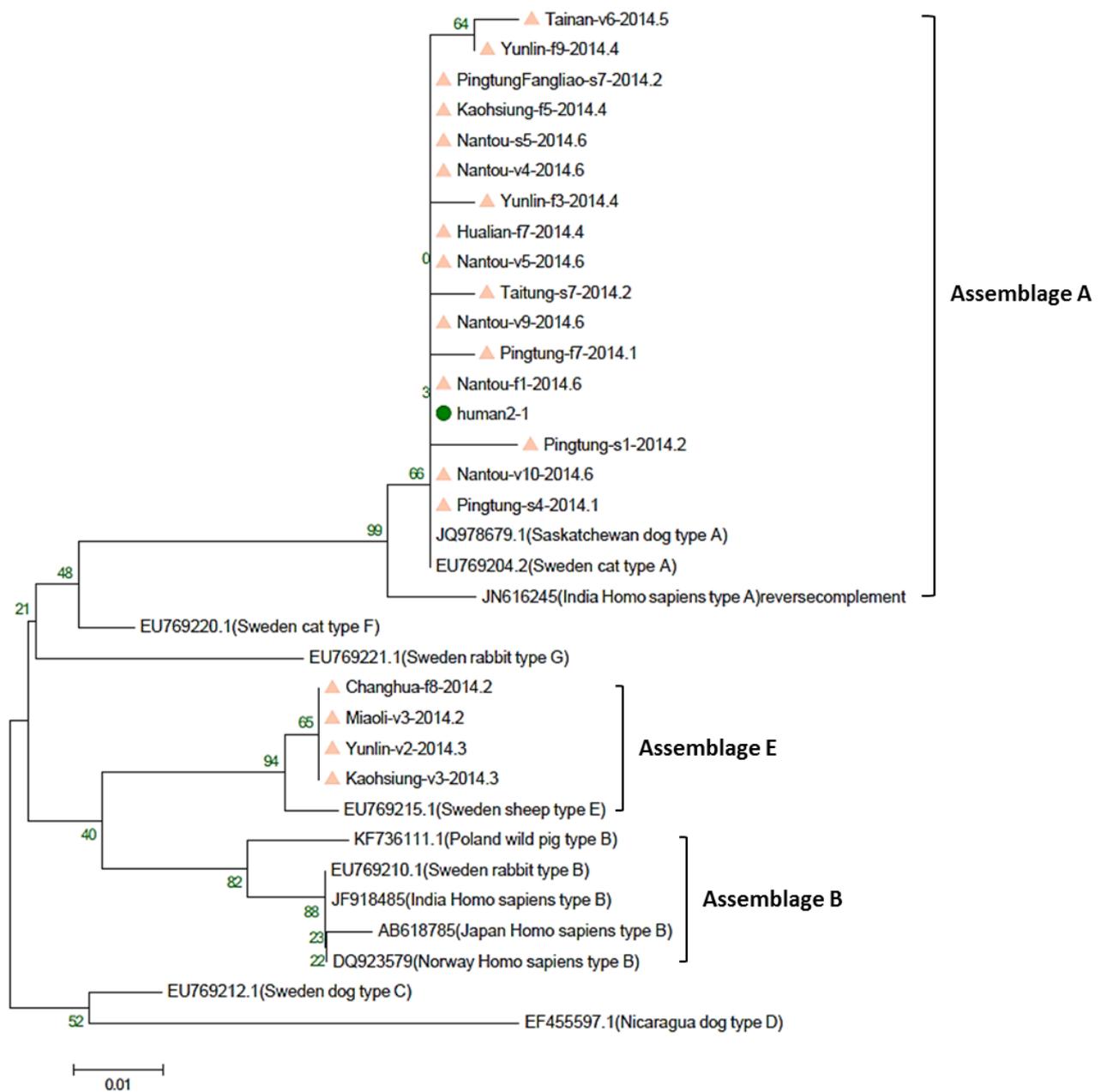


圖 2-11、梨形鞭毛蟲 *-giardin* 基因型別分析。▲為畜牧場豬隻檢體；●為醫院腹瀉檢體。

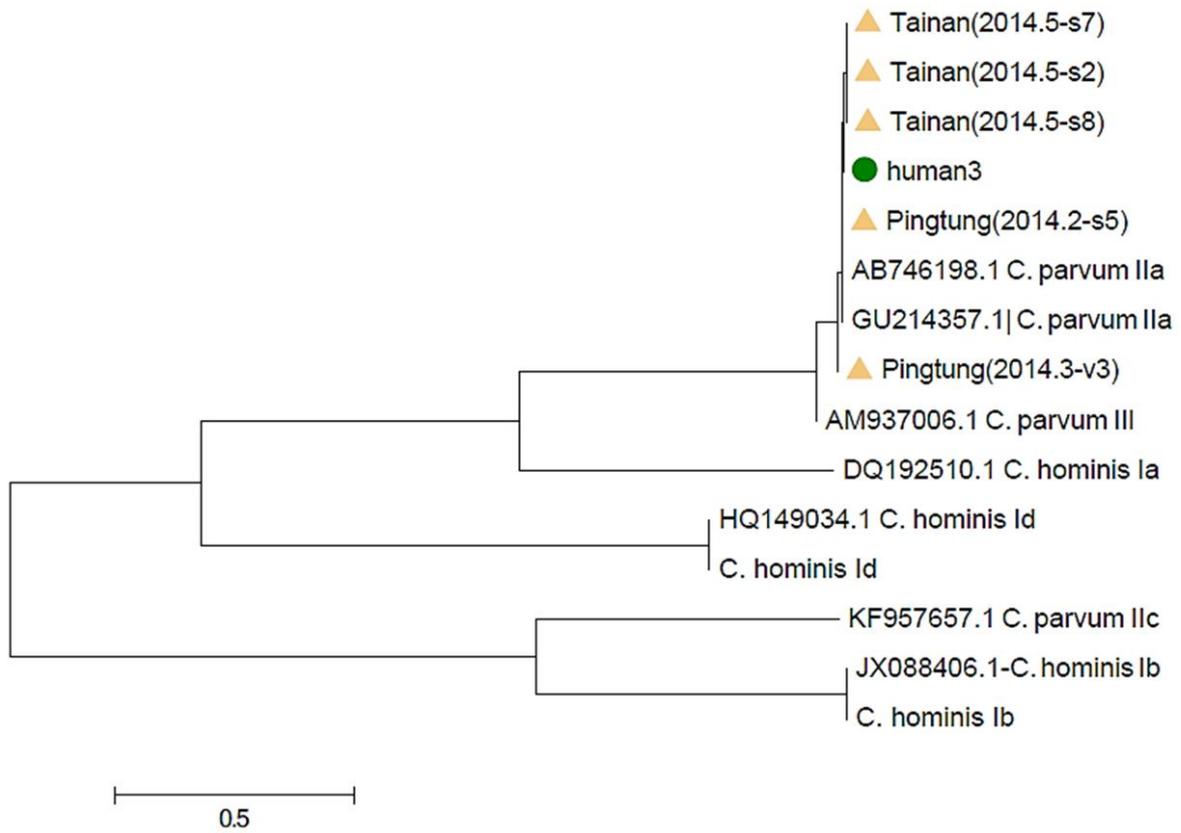


圖 2-12、隱孢子蟲 gp60 基因型別分析。▲為畜牧場豬隻檢體；●為醫院腹瀉檢體。

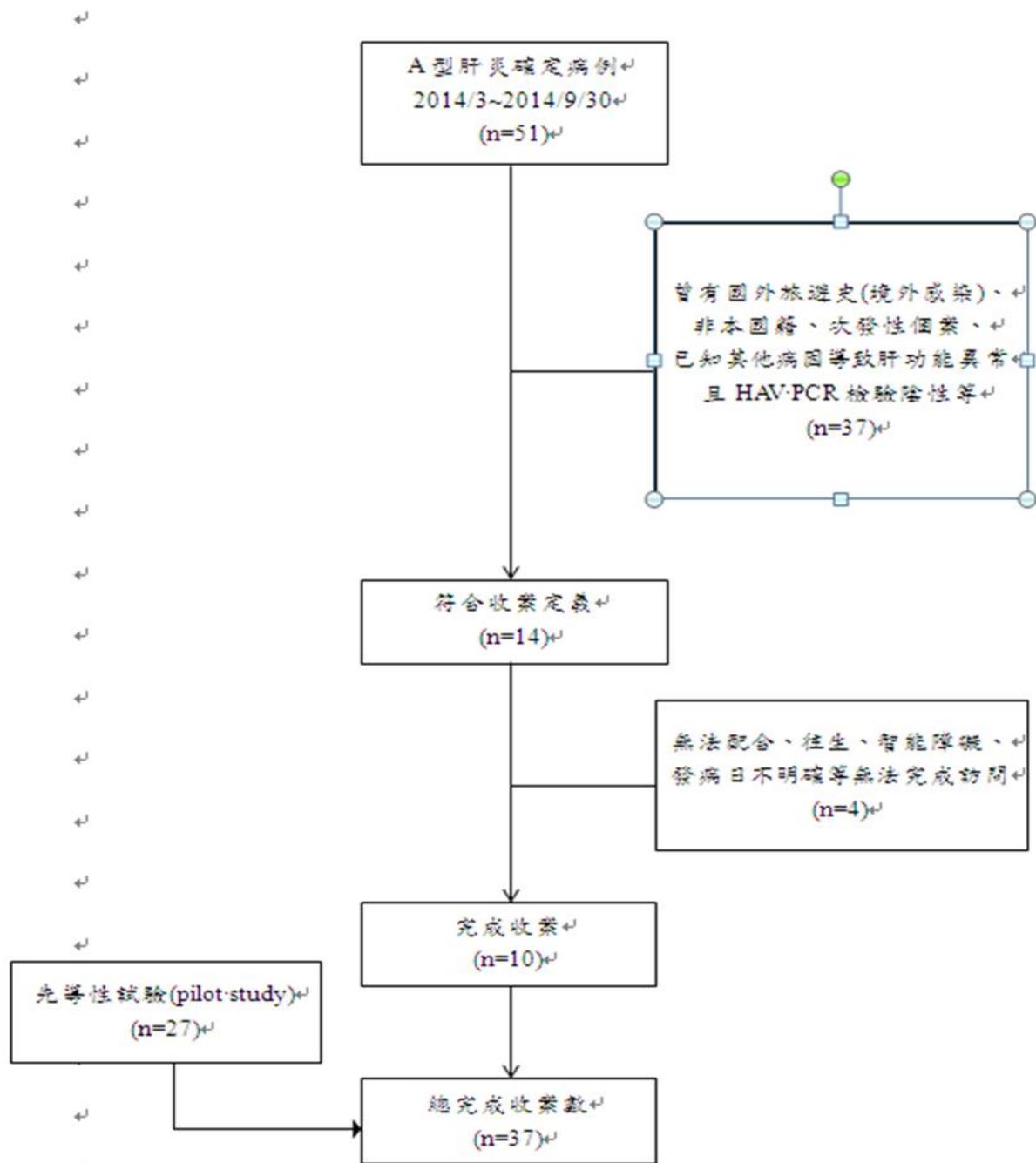


圖 3-1、A 型肝炎收案流程圖

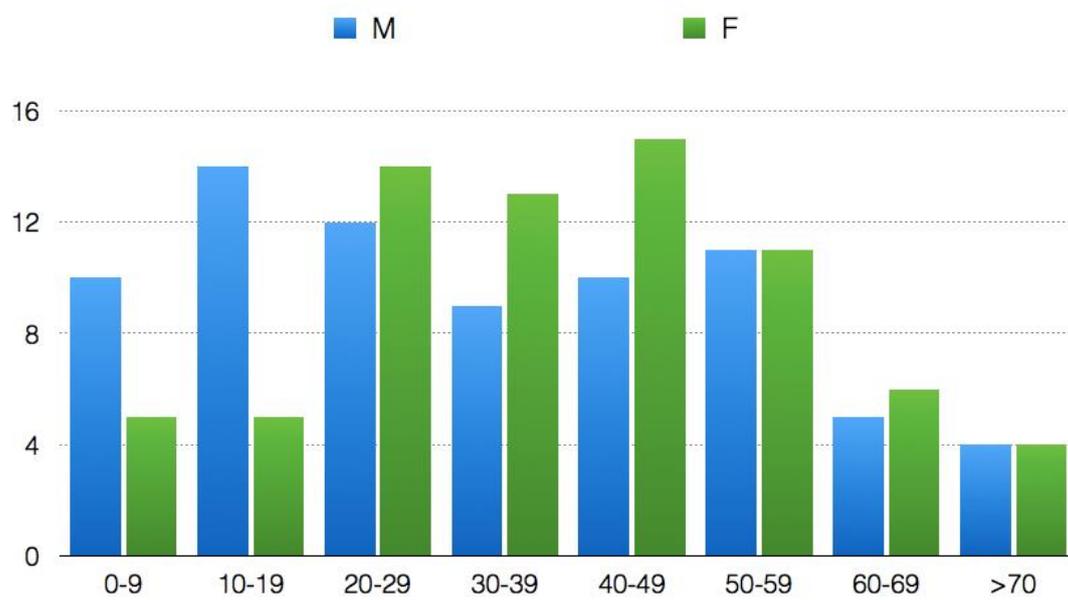


圖 4-1、年齡/性別分布圖

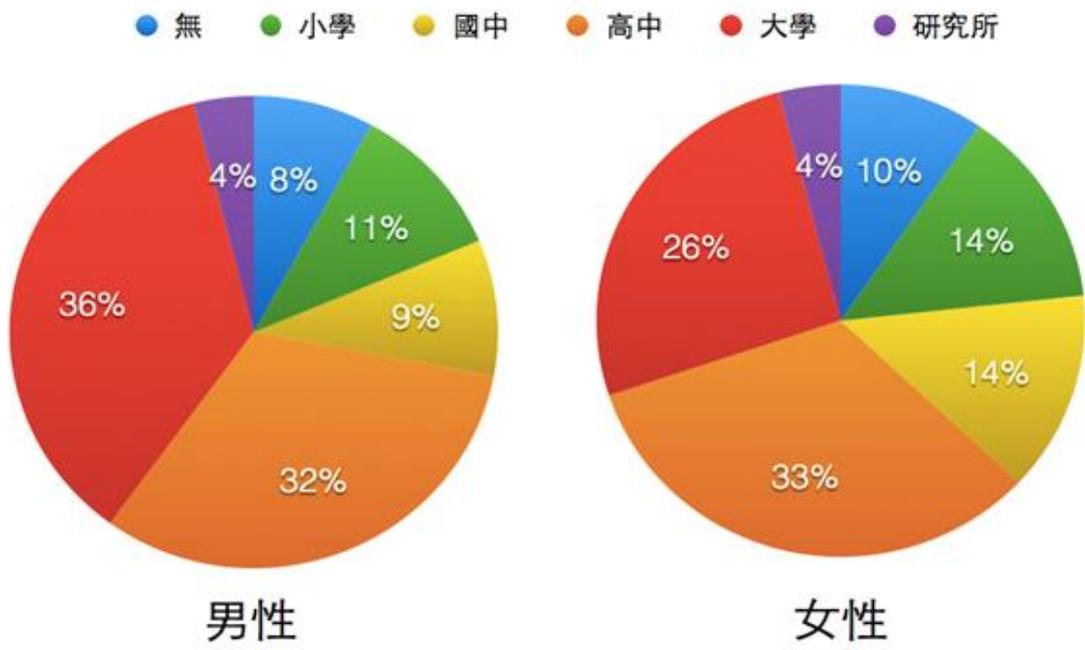
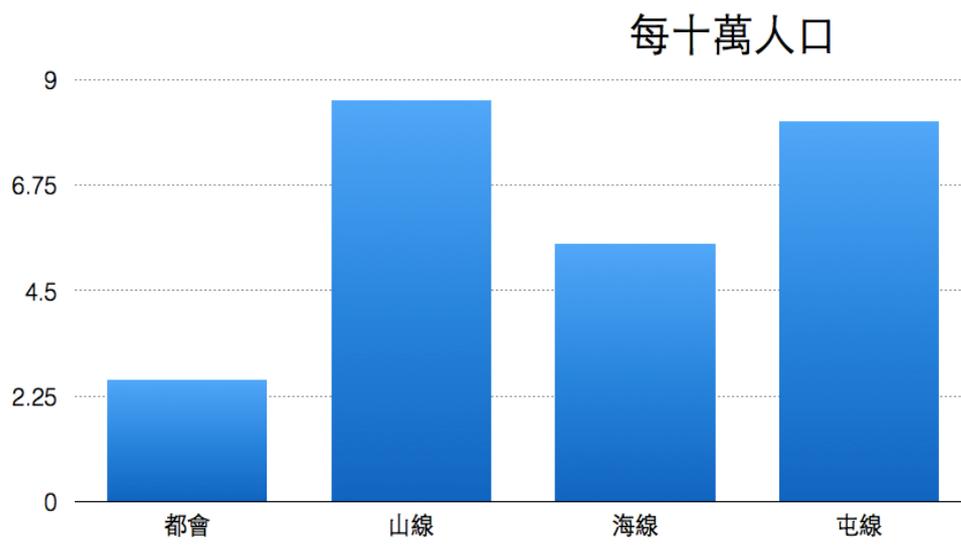


圖 4-2、教育程度分布圖



圖

#### 4-3、地區分布圖

表 1-1 食媒性病原體於實驗室自動通報系統通報欄位及項目

欄位名稱	說明與範例
通報資料流水號	通報資料流水號(由醫院端產生),代碼產生原則「西元年4碼+月+日+流水號(6碼)」共計14碼例:2013年8月1日編號第1號之資料表示為:20130801000001
通報資料傳輸時間	通報資料傳輸時間,格式:YYYYMMDDHHMM 例:201308011412
醫事機構代碼	醫事機構代碼例:1101100011(以馬偕醫院為例)
院內病歷號	院內病歷號 例:88001555
病患姓名	病患姓名 例:王小明
身分證字號	身分證字號,例:Z123456789 護照號碼,例:300000000
性別	性別,例:01-男;02-女;03-其他
出生年	出生年,格式為YYYY 例:1987
病患手機號碼	病患手機號碼
病患公司電話	病患公司電話,例:0221111234#123
病患住宅電話	病患住宅電話,例:0221111230
通訊地縣市鄉鎮代碼	通訊地縣市鄉鎮代碼;若無則為戶籍地 例:0118
就醫日期時間	就醫日期時間,格式為YYYYMMDDHHMM 例:201308010910
就醫類型	就醫類型 例:01-門診;02-急診;03-住院;09-其他
診斷代碼1	診斷代碼1 參考ICD-9-CM(或ICD-10)疾病碼
診斷代碼2	診斷代碼2 參考ICD-9-CM(或ICD-10)疾病碼
診斷代碼3	診斷代碼3 參考ICD-9-CM(或ICD-10)疾病碼
診斷代碼4	診斷代碼4 參考ICD-9-CM(或ICD-10)疾病碼
診斷代碼5	診斷代碼5 參考ICD-9-CM(或ICD-10)疾病碼
檢驗開立日期時間	檢驗開立日期時間,格式為YYYYMMDDHHMM 例:201308011010
檢驗序號	檢驗序號,醫院內部唯一的檢驗代碼。醫院端可自行組合所有相關代碼後上傳。例:檢驗管號+檢驗序號。
檢驗項目名稱	檢驗項目,例:Salsp001,可參照檢體項目代碼表

檢體收件日期時間	檢體收件日期時間，格式為 YYYYMMDDHHMM 例：201308011310
健保批價碼	健保批價碼，例：06013C
檢體種類	檢體種類，例：T011，參照檢體種類代碼表
檢驗方法	檢驗方法，例：M049，參照檢體方法代碼表
測量單位	測量單位，例：CPM、titer、mIU/MI
檢驗報告日期時間	檢驗報告日期時間，格式為 YYYYMMDDHHMM 例：201210090231
檢驗結果	檢驗結果，文字描述 例：1ppm、1:20
抗藥性檢測結果	抗藥性檢測結果，文字描述
檢驗參考值	檢驗參考值，文字描述
判讀後的檢驗結果	判讀後的檢驗結果，經過與檢驗參考值比對後的檢驗結果。01-陽性；02-陰性；99-不明
備註	備註，文字描述
LOINC 檢驗時間屬性	LOINC 檢驗時間屬性，例：T01(可參考 LOINC 中的 Time 值)
LOINC 測量單位屬性	LOINC 測量單位屬性，例：P01 (可參考 LOINC 中 Property 的值)
LOINC 檢驗單位屬性	LOINC 檢驗單位屬性，例：S02(可參考 LOINC 中 Scale 的值)
LOINC 代碼	LOINC 代碼，例：600-7、6584-7

表 1-1 食媒性病原體於實驗室自動通報系統通報欄位及項目(續)

病原體	檢體項目
Salmonella	Salmonella sp &or Shigella sp identified
	Salmonella sp Ab
	Salmonella sp antigenic formula
	Salmonella sp DNA
	Salmonella sp identified
	Salmonella sp serotype
	Salmonella sp serovar
	Salmonella sp+Shigella sp+Escherichia coli enterotoxic identified
	Salmonella sp Ab.IgA
	Salmonella sp Ab.IgG
	Salmonella sp Ab.IgM

	Salmonella sp phage type	
Listeria	Listeria monocytogenes DNA	
	Listeria monocytogenes Ab	
	Listeria monocytogenes Ab.IgG	
	Listeria monocytogenes H Ab	
	Listeria monocytogenes H1 Ab	
	Listeria monocytogenes O1 Ab	
	Listeria monocytogenes O4b Ab	
	Listeria monocytogenes O4b Ab.IgG	
	Listeria monocytogenes O4b Ab.IgM	
	Listeria monocytogenes rRNA	
	Listeria monocytogenes	
	Campylobacter	Campylobacter sp DNA
		Campylobacter sp identified
Campylobacter sp Ab		
Campylobacter sp Ab.IgA		
Campylobacter sp Ab.IgG		
Campylobacter sp DNA.diarrheagenic		
Campylobacter sp rRNA		
Yersinia	Yersinia enterocolitica Ab	
	Yersinia enterocolitica Ab.IgA	
	Yersinia enterocolitica Ab.IgG	
	Yersinia enterocolitica Ab.IgM	
	Yersinia enterocolitica O3 Ab	
	Yersinia enterocolitica O5 Ab	
	Yersinia enterocolitica O5,27 Ab	
	Yersinia enterocolitica O8 Ab	
	Yersinia enterocolitica O9 Ab	
	Yersinia enterocolitica serotype	
	Yersinia enterocolitica	
Rotavirus	Rotavirus	
	Rotavirus Ag	
	Rotavirus dsRNA	
	Rotavirus identified	
	Rotavirus RNA	
	Rotavirus Ab	
	Rotavirus Ab.IgA	
	Rotavirus Ab.IgG	
	Rotavirus Ab.IgM	
Rotavirus immunization status		

表 1-2、20 家參與實驗室自動通報系統醫院分布

地區	數量	醫院	醫運層級
台北區	7	台北市立萬芳醫院—委託財團法人私立臺北醫學大學辦理	醫學中心
		佛教慈濟醫療財團法人台北慈濟醫院	區域醫院
		財團法人臺灣基督長老教會馬偕紀念社會事業基金會馬偕紀念醫院	醫學中心
		國泰醫療財團法人國泰綜合醫院	醫學中心
		新光醫療財團法人新光吳火獅紀念醫院	醫學中心
		衛生福利部雙和醫院(委託臺北醫學大學興建經營)	區域醫院
		醫療財團法人徐元智先生醫藥基金會亞東紀念醫院	醫學中心
北區	2	長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院	醫學中心
		財團法人馬偕紀念醫院新竹分院	區域醫院
中區	4	中山醫學大學附設醫院	醫學中心
		中國醫藥大學附設醫院	醫學中心
		彰化基督教醫療財團法人彰化基督教醫院	醫學中心
		臺中榮民總醫院	醫學中心
南區	3	奇美醫療財團法人奇美醫院	醫學中心
		國立成功大學醫學院附設醫院	醫學中心
		戴德森醫療財團法人嘉義基督教醫院	區域醫院
高屏區	4	長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院	醫學中心
		屏基醫療財團法人屏東基督教醫院	區域醫院
		財團法人私立高雄醫學大學附設中和紀念醫院	醫學中心
		高雄榮民總醫院	醫學中心

表 1-3、10 家進行分析監測可行性之醫院分布

地區	數量	醫院	醫運層級
台北區	5	台北市立萬芳醫院—委託財團法人私立臺北醫學大學辦理	醫學中心
台北區		佛教慈濟醫療財團法人台北慈濟醫院*	區域醫院
台北區		國泰醫療財團法人國泰綜合醫院	醫學中心
台北區		新光醫療財團法人新光吳火獅紀念醫院	醫學中心
台北區		衛生福利部雙和醫院(委託臺北醫學大學興建經營)*	區域醫院
中區	2	中國醫藥大學附設醫院*	醫學中心
中區		臺中榮民總醫院*	醫學中心
南區	1	國立成功大學醫學院附設醫院*	醫學中心
高屏區	2	屏基醫療財團法人屏東基督教醫院*	區域醫院
高屏區		財團法人私立高雄醫學大學附設中和紀念醫院*	醫學中心

註：\*表示通報食媒姓病原體之醫院。

表 1-4、實驗室自動通報系統之食媒性病原體流行病學特性描述

區 項目	地				
	全國	台北區	中區	南區	高屏區
<b>性別</b>					
男	38(58.5%)	11(91.7%)	3(27.3%)	8(72.7%)	16(51.6%)
女	27(41.5%)	1(8.3%)	8(72.7%)	3(27.3%)	15(48.4%)
<b>年齡</b>					
5 歲以下	50(76.9%)	5(41.7%)	8(72.7%)	10(90.9%)	27(87.1%)
5-18 歲	6(9.2%)	1(8.3%)	1(9.1%)	0(0.0%)	4(12.9%)
18-59 歲	5(7.7%)	2(16.7%)	2(18.2%)	1(9.1%)	0(0.0%)
60 歲以上	4(6.2%)	4(33.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
<b>就醫類型</b>					
門診	8(12.3%)	4(33.3%)	0(0.0%)	1(9.1%)	3(9.7%)
急診	19(29.2%)	3(25.0%)	7(63.6%)	8(72.7%)	1(3.2%)
住院	38(58.5%)	5(41.7%)	4(36.4%)	2(18.2%)	27(87.1%)
其他	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
<b>病原體種類</b>					
李斯特菌	1(1.5%)	1(8.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
沙門氏菌	20(30.8%)	10(83.3%)	0(0.0%)	10(90.9%)	0(0.0%)
小腸結腸耶氏桿菌	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
曲狀桿菌屬	1(1.5%)	0(0.0%)	1(9.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)
輪狀病毒	43(66.2%)	1(8.3%)	10(90.9%)	1(9.1%)	31(100.0%)

表 1-5、沙門氏菌陽性檢體之流行病學特性描述

項目	沙門氏菌	輪狀病毒
<b>檢體</b>		
<b>地區</b>		
台北區	10(50.0%)	1(2.3%)
中區	0(0.0%)	10(23.3%)
南區	10(50.0%)	1(2.3%)
高屏區	0(0.0%)	31(72.1%)
<b>性別</b>		
男	16(80.0%)	21(48.4%)
女	4(20.0%)	22(51.2%)
<b>就醫型別</b>		
門診	4(20.0%)	4(9.3%)
急診	9(45.0%)	8(18.6%)
住院	7(30.0%)	31(72.1%)
其他	0(0.0%)	
<b>年齡</b>		
5歲以下	13(65.0%)	37(86.1%)
5-18歲	1(5.0%)	5(11.6%)
18-59歲	3(15.0%)	1(2.3%)
60歲以上	3(15.0%)	0.0%

表 1-6、醫師於最近一個月或一星期看診過急性腹瀉調查結果

項目	比例
<b>主要執業場合</b>	
診所	16(30.6%)
地區醫院	6(9.7%)
區域醫院	9(14.5%)
醫學中心	28(45.2%)
<b>科別</b>	
內科	24(38.7%)
家醫科	10(16.1%)
急診	6(9.7%)
兒科	21(33.9%)
其他(PSD)	1(1.6%)
<b>職位</b>	
主治醫師	41(67.2%)
住院醫師	18(29.5%)
研究醫師	1(1.7%)
其他(PSD)	1(1.6%)
<b>過去一個月，是否看過急性腹瀉病患</b>	
是	47(77.0%)
否	14(23.0%)
<b>過去一星期，看診病患類型</b>	
門診中急性腹瀉	22.0%
門診中因急性腹瀉住院	2.1%
急診中急性腹瀉	28.3%
急診中因急性腹瀉住院	11.4%
住院中急性腹瀉	8.6%

表 1-7、醫師於最近一位診治急性腹瀉病患調查結果

項目	全部
多久前因急性腹瀉就診	
≤7 天	36(58.1%)
>7 天至≤1 個月	7(11.3%)
>1 個月	8(12.9%)
有發燒(≥38°C)	31(50.0%)
有出血性腹瀉(bloody diarrhea)	10(16.1%)
有腹痛	43(69.4%)
需要靜脈輸液	27(43.6%)
同時也有家人，或其他同事、同學、朋友出現急性腹瀉症狀	11(17.7%)
在發病前一週曾出國	1(1.6%)
有持續超過三天以上的腹瀉	28(45.2%)
為門診病患	27(43.6%)
為門診病患，後來有住院	7(11.3%)
為急診病患	22(35.5%)
為急診病患，後來有住院	16(25.8%)
有針對該名病患進行糞便細菌檢驗	26(41.9%)

表 1-8、醫師採檢行為調查結果

項目	比例
<b>醫師要求開立糞便檢驗</b>	41.9%
<b>開立檢驗決定因素</b>	
腹瀉持續的時間	10(27.0%)
發燒	5(13.5%)
出血性腹瀉	10(27.0%)
腹痛	0(0.0%)
脫水	0(0.0%)
病人要求	0(0.0%)
旅遊史	1(2.7%)
免疫功能低下	3(8.1%)
該名病患同時也有家人或其他同事、同學、朋友出現急性腹瀉症狀	2(5.4%)
其他	0(0.0%)
<b>未開立檢驗重要因素</b>	
腹瀉時間太短	6(9.7%)
無發燒	0(0.0%)
無出血性腹瀉	9(14.5%)
無腹痛	0(0.0%)
無脫水	0(0.0%)
旅遊史	0(0.0%)
成本考量	0(0.0%)
已檢驗過	3(4.8%)
病患拒絕檢驗	0(0.0%)
檢驗結果不影響後續治療	12(19.4%)
不預期檢驗結果會是陽性	4(6.5%)
該名病患沒有家人或其他同事、同學、朋友也出現急性腹瀉症狀	0(0.0%)
其他	0(0.0%)

表 1-9、參與自動化資料交換中心系統之醫院檢驗中心

序號	醫院名稱	正式資料傳送 起始日
1	新光醫療財團法人新光吳火獅紀念醫院	103/09/05
2	臺中榮民總醫院	103/09/05
3	國立成功大學醫學院附設醫院	103/09/05
4	財團法人私立高雄醫學大學附設中和紀念醫院	103/09/11
5	屏基醫療財團法人屏東基督教醫院	103/09/11
6	衛生福利部雙和醫院(委託臺北醫學大學興建經營)	103/09/11
7	國泰醫療財團法人國泰綜合醫院	103/09/15
8	臺北市立萬芳醫院(委託財團法人臺北醫學大學辦理)	103/09/23
9	佛教慈濟醫療財團法人台北慈濟醫院	103/09/24
10	中國醫藥大學附設醫院	103/09/30
11	高雄榮民總醫院	103/10/09
12	長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院	103/10/13
13	奇美醫療財團法人奇美醫院	103/10/13
14	中山醫學大學附設醫院	103/10/14
15	戴德森醫療財團法人嘉義基督教醫院	103/10/14
16	長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院	103/10/14
17	財團法人臺灣基督長老教會馬偕紀念社會事業基金會馬偕紀念醫院	103/10/15
18	財團法人馬偕紀念醫院新竹分院	103/10/16
19	彰化基督教醫療財團法人彰化基督教醫院	103/10/16
20	醫療財團法人徐元智先生醫藥基金會亞東紀念醫院	103/10/20

表 1-10、自動化資料交換中心系統收集之病原體種類

病原體大類	病原體	檢驗項目代碼(英文部分)
細菌	<i>Salmonella species</i>	Salmsp
細菌	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Streag
細菌	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Strepn
細菌	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Strepy
分枝桿菌	<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>	Mycotb
病毒	Influenza virus	Influv
病毒	Parainfluenza virus	Pafluv
病毒	Respiratory syncytial virus	Resynv
病毒	Rotavirus	Rotav
病毒	Enterovirus	Entero
病毒	Hepatitis B virus	Hepabv
病毒	Hepatitis C virus	Hepacv
細菌	<i>Yersinia enterocolitica</i>	Ysaent
細菌	<i>Campylobacter species</i>	Campsp
細菌	<i>Listeria monocytogenes</i>	Lstmon

表 1-11、跨機關病源研究資訊與疾病防治資訊形成溝通合作平台。檢體檢驗資料收集區，收集以下 12 種檢驗資料

編號	項目
01	CDC 委外腹瀉
02	CDC 委外畜牧
03	廣東住血線蟲
04	沙門氏菌、病原性大腸桿菌、彎曲桿菌
05	腸炎弧菌
06	諾羅病毒
07	即食生鮮蔬果、即食肉品、冰品
08	即食米類、低水活性食品
09	水產
10	家禽
11	蔬菜
12	有機肥

表 2-1、沙門氏菌菌株來源與數量

醫院	菌株數量
中國醫藥大學附設醫院	190
奇美醫療財團法人奇美醫院	185
財團法人徐元智先生醫藥基金會 附設亞東紀念醫院	130
國立成功大學醫學院附設醫院	105
財團法人基督長老教會馬偕紀念 醫院淡水分院	102
光田醫療社團法人光田綜合醫院	93
中山醫學大學附設醫院	93
新店耕莘醫院	86
郭綜合醫院	50
澄清綜合醫院中港分院	47
天主教中華聖母修女會醫療財團 法人天主教聖馬爾定醫院	47
秀傳醫院	44
財團法人花蓮佛教慈濟綜合醫院	42
敏盛綜合醫院	41
東元綜合醫院	41
林新醫療社團法人林新醫院	40
國立臺灣大學醫學院附設醫院新 竹分院	36
埔基醫療財團法人埔里基督教醫 院	35
衛生福利部豐原醫院	29
臺中榮民總醫院埔里分院	7
陽明醫院	7
部立桃園醫院	1
總計	1451

表 2-2、沙門氏菌血清型分布

血清型	菌株數	比率(%)
Enteritidis	580	40.1
Typhimurium	331	22.9
Newport	78	5.4
Agona	54	3.7
Stanley	47	3.2
Livingstone var. 14+	39	2.7
Derby	30	2.1
Albany	29	2.0
Paratyphi B var. Java	28	1.9
Weltevreden	25	1.7
Hadar	25	1.7
Virchow	23	1.6
Braenderup	18	1.2
Bareilly	14	1.0
Schwarzengrund	12	0.8
其它 36 種血清型	115	7.9
總計	1,448	100.0

表 2-3、沙門氏菌抗藥性盛行率

Antimicrobial	All (n = 763)	Enteritidis (n = 336) <sup>†</sup>	Typhimurium (n = 166)	Others (n = 261)
Imipenem	0	0	0	0
Ertapenem	0	0	0	0
Cefoxitin	6.82	5.06	7.83	8.30
Cefotaxime	6.16	3.87	7.83	8.05
Ceftazidime	6.29	4.17	7.83	8.05
Nalidixic Acid	17.56	16.07	15.06	21.07
Ciprofloxacin	4.85	2.68	9.64 <sup>a</sup>	4.60
Gentamicin	7.34	2.38	18.67 <sup>a</sup>	6.51
Colistin	42.46	88.69 <sup>a</sup>	5.42	6.51
Ampicillin	53.6	53.27	77.11 <sup>a</sup>	39.08
Chloramphenicol	27.13	13.39	37.35 <sup>a</sup>	38.31
Streptomycin	34.99	20.24	73.49 <sup>a</sup>	29.50
Sulfamethoxazole	55.44	49.11	81.93 <sup>a</sup>	46.74
Tetracycline	58.06	50.00	78.31 <sup>a</sup>	55.56
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	32.24	37.20 <sup>a</sup>	25.3	30.27

<sup>†</sup>Fisher's exact test (two tailed),  $p < 0.05$

表 2-4、PFGE 分型監測到之疑似群聚感染案件

案件/日期	血清型	PFGE 型別	研判	調查	結果	調查報告
案一 2014/5/14	Enteritidis	SEX.238	具有流病集中特性	是	蛋液汙染	附錄 8
案二 2014/6/3	Enteritidis	SEX.132	常見 PFGE 圖譜，分布廣難以追蹤	否	ND	ND
案三 2014/6/17	Enteritidis	SEX.132	常見 PFGE 圖譜，分布廣難以追蹤	否	ND	ND
案四 2014/6/26	Agona	SGX.113	具有流病集中特性	是	未能確認有意義的污染食品	附錄 9
案五 2014/8/14	Agona	SGX.035	具有流病集中特性	是	未能確認有意義的污染食品	附錄 10
案六 2014/8/22	Schwarzengrund	SZX.138	具有流病集中特性	是	可能是傳統市場雞肉污染	附錄 11
案七 2014/10/23	Thompson	SMX.291	具有流病集中特性	調查中	ND	ND

表 2-5、生物標誌蛋白質 Tau ELISA 和 14-3-3 西方墨點法之準確度比較表

Marker	Threshold	Sensitivity (%)	95%CI	Specificity (%)	95%CI
14-3-3		74.7	68.6-80.8	83.6	76.5-88.8
Tau	>1200 pg/mL	75.8	67.7-81.3	76.9	69.1-82.9
14-3-3 + Tau 同時陽性		60.6	53.7-67.5	88.1	82.7-93.3
14-3-3 or Tau 任一陽性		90	86.7-94.1	72.4	63.3-78.0

表 3-1、沙門氏菌個案列表

案主編號	性別	年齡	地區	發病時間	沙門氏菌血清型	沙門氏菌基因型	懷疑原因食品
1	男	13	新北市淡水區	2014/4/20	<i>Enteritidis</i>	SEX.238	某麵包店生蛋液製品
2	女	14	新北市淡水區	2014/4/20	<i>Enteritidis</i>	SEX.238	某麵包店生蛋液製品
3	女	33	新北市淡水區	2014/4/20	<i>Enteritidis</i>	SEX.238	某麵包店生蛋液製品
4	女	1	新北市淡水區	2014/4/19	<i>Enteritidis</i>	SEX.238	某麵包店生蛋液製品
5	女	1	新北市淡水區	2014/4/19	<i>Enteritidis</i>	SEX.238	某麵包店生蛋液製品
6	女	2	新北市淡水區	2014/3/21	<i>Enteritidis</i>	SEX.238	某麵包店生蛋液製品
7	男	2	台南市安定區	2014/6/4	<i>Agona</i>	SGX.113	無
8	女	1	台南市北區	2014/5/24	<i>Agona</i>	SGX.113	無
9	男	1	台南市安南區	2014/5	<i>Agona</i>	SGX.113	拒絕訪談
10	女	0	台中市北屯區	2014/7/27	<i>Agona</i>	SGX.035	無
11	男	2	台中市東勢區	2014/8/1	<i>Agona</i>	SGX.035	無
12	男	1	台中市南區	2014/7/21	<i>Agona</i>	SGX.035	無
13	女	2	台南市七股區	2014/7/14	<i>Schwarzengrund</i>	SZX.138	傳統市場雞肉*
14	男	0	台南市西港區	2014/8/5	<i>Schwarzengrund</i>	SZX.138	傳統市場雞肉*
15	女	0	台南市北區	2014/7/31	<i>Schwarzengrund</i>	SZX.138	傳統市場雞肉*
16	男	13	台南市佳里區	2014/8/8	<i>Schwarzengrund</i>	SZX.138	傳統市場雞肉*
17	女	56	台南市將軍區	2014/7/13	<i>Schwarzengrund</i>	SZX.138	傳統市場雞肉*

\*無食品檢驗證據

表 3-2、赴韓旅行團病例對照組之年齡、性別、風險菜色分析表

	病例組 (n=55)	對照組 (n=16)	勝算比 <sup>a</sup>	95%信賴區間 <sup>a</sup>
男性 (%)	33 (60)	10 (63)	0.9	0.3-2.8
年齡(歲)	17 (6-49)	24 (2-52)		
中位數 (範圍)				
共通菜色				
飯			4.5	0.8-30.8
有吃	51	11		
沒吃	3	3		
海帶湯			NA	NA
有吃	48	15		
沒吃	5	0		
泡菜			2.4	0.7-8.6
有吃	42	10		
沒吃	11	6		
豆芽泡菜			1.4	0.4-5.6
有吃	23	4		
沒吃	28	8		
生菜			1.4	0.4-4.9
有吃	36	10		
沒吃	18	6		

a: 為校正年齡與性別後之分析結果

