計畫編號：MOHW108-CDC-C-315-144402

衛生福利部疾病管制署 108 年度科技研究發展計畫

新興及人畜共通腹瀉病毒實驗室診斷方法建置與監測

年度研究報告

執行機構：檢驗及疫苗研製中心

計畫主持人：林智暉

研究人員：邱淑君、胡絲絜、許家愷

執行期間：108 年 1 月 1 日至 108 年 12 月 31 日

＊本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵求本署同意*

目錄

一、前言 6

二、材料與方法 9

三、結果 12

四、討論 17

五、結論與建議 19

六、計畫重要研究成果及具體建議 20

七、參考文獻 21

八、圖列 24

九、表列 28

中文摘要

關鍵詞: 諾羅病毒、流行病學調查、氣候因子

諾羅病毒為我國近幾年常見引起急性腸胃炎及腹瀉群聚之主要感染病毒，病患感染後極易透過人傳人或食物、環境汙染方式散播而引起大型群聚事件；近年常發生於學校團膳、學生旅遊、人口密集機構，以及民眾聚餐與出遊之場所，開發疫情預測模式能夠提早提醒民眾警覺，減少個案傳播至群聚疫情，將有助於病例減少及有效控制疫情擴散。

與流行性感冒和麻疹相似，諾羅病毒整體而言好發於冬季，而在夏季時感染病例降低，這現象在溫帶與亞熱帶較高度發展國家比熱帶的發展中國家較為顯著。因台灣橫越北迴歸線因而存在於多樣氣候帶，台灣北中南東各區的氣候表現包括與雨以及溫度等均有所不同，病毒的流行幅度可能受氣候因子影響，因而依不同基因型別而有不同病毒季的趨勢。

因此，本研究建置檢測完善新興及人畜共通腹瀉病毒實驗室診斷，以監測腹瀉病毒株在人群以及環境中之流行變化，有助於衡量新病毒疫情的發生，同時結合氣候因子與流行疫情之關聯性分析，配合氣候變遷擬訂有效的防疫策略，以維護民眾健康。

英文摘要

keywords：Norovirus, epidemiology, climate factors

Norovirus are implicated as a major agent of AGE and diarrheal outbreaks in the past years. It is extremely contagious via contact, food source, and environment. Such outbreaks occur in catering, school trips, tourist groups, densely populated institutes, and restaurants. Therefore prediction of such outbreaks should provide an early warning system and control infection from single cases to mitigate the chances of large outbreaks from occurring.

Similar to influenza and measles, norovirus exhibit distinct seasonality which peaks in drier and colder months from autumn to spring and decreases in summer. Developed countries in temperate and subtropical regions are more likely to show such seasonal patterns than developing countries in the tropics. Previous epidemiology studies in hospitalized children in Taiwan have shown that rotavirus season peaked in winter just after the coldest period of the year, not unlike of that found in temperate and subtropical countries. Despite its size, Taiwan straddles the Tropic of Cancer and contains a diversity of climate zones, therefore we speculate that there may be regional variations in rotavirus seasonality.

The present study is to understand the risks of domestic rotavirus and norovirus, virus research objectives designed to establish test methods to detect

people with major livestock animals, in order to monitor changes in the virus strain, the future will help to measure the protective effect of the vaccine, while distribution of the virus and may provide ways to spread in the environment in order to provide the development of effective prevention and control strategies

一、前言

諾羅病毒(Norovirus)為國內最常見引起腹瀉群聚之病毒性病原體，尤其在冬季時，更造成大波的學校上百人的腹瀉群聚，或小至家庭的交叉感染事件。近年陸續在台灣(2006-07、2010、2012、2014、2015-17 年)引起較高的群聚案件，皆造成國人急診監測腹瀉病患明顯增高，且年齡層分布相當廣。諾羅病毒主要藉由糞-口途徑傳染，群聚事件調查報告指出，病毒可以藉由嘔吐物或排泄時產生的飛沫傳播，常造成孩童、年輕、成人或老年人之急性腸胃炎、嘔吐及腹瀉，甚至引起免疫力較差之年長者死亡[1, 2]；目前仍無法以細胞培養繁殖病毒株[3, 4]。主要感染人類的基因群為 GI、GII，統計全球文獻資料顯示約有 89%感染病毒株屬 GII 基因型，11%為 GI 基因型[5]。諾羅病毒的自然宿主包括牛、羊等家畜動物以及人類生活環境中常見的齧齒類動物以及海洋生物等，為人畜共通傳染病原[2, 5]。動物以及人類的病毒有可能因存在環境相近而使得病毒有機會透過基因重組(recombination)產生新病毒感染人類導致疾病發生。

我國對於急性腸胃炎相關之腹瀉症狀群聚事件，授權衛生局以腹瀉症狀通報系統，通報群聚感染採檢疑似病患之糞便檢體送至實驗室診斷檢驗[6]，以分子生物學核酸檢測確認是否感染諾羅病毒，並將產物作核酸定序以做後續分子流病之研究，並對病毒之流行趨勢有更進一步之瞭解；雖上述檢驗方

法準確度與靈敏度較高，但實驗時間耗時較長。國內所流行之基因型別或亞型與其他國家不盡相同，歷年國內諾羅病毒流行是以基因 GII.4 為主[7, 8]，各年度基因亞型的變化也與國外 GII.4 變化類似[9, 10]，但近年型別出現多元化的現象，GII.2、GII.12 與 GII.3 皆曾佔分型百分比 10%以上，GI 基因型亦為每年 10%左右之流行型別，顯示檢驗方法將需要隨時檢視以滿足國內流行現況。自 2014 年冬天至 2015 年，諾羅病毒 GII.17 變為台灣的主流流行病毒株。GII.17 同樣於日本及世界各國引起非常多的腹瀉群聚事件[11, 12]。自 2016 年 9 月至今(2017 年 11 月)，新型諾羅病毒 GII.P16-GII.2 病毒株取代 GII.17 成為台灣因諾羅病毒引起的腹瀉群聚的主流病毒株，約占諾羅病毒腹瀉群聚近 80%。

腹瀉疾病被認為是一種與氣候變遷相關的重要疾病[13, 14]，過去研究指出，腹瀉疾病與一些氣候指標如氣溫、降雨、相對溼度與氣壓有相關性[15, 16]，氣候變遷被認為是會以三種層面來影響病毒傳播的：改變病毒傳播的方式、改變宿主的生態環境以及因應社經變化影響的宿主人口數目[5, 17]。例如輪狀病毒所引起的腹瀉群聚事件是有被報導出濕度是會影響病毒的存活性，因此會因為濕度的提升而延長病毒停留在受感染物的時間，進而影響群聚的傳播風險[18]。而由過去研究也指出，在低溫的環境下，可能會與諾羅病毒的流行率有正相關，代表低溫的環境可能會是一個病毒有利

的物理環境[2, 18]。氣候變遷可能會影響流行病學的結果，例如病毒性的腹瀉群聚的發病率以及死亡率。因此，假使病毒性腹瀉群聚事件的暴發是會由環境或天氣變化波動所引發的，氣候變遷就會影響感染的發生與傳播。

二、材料與方法

一、病毒分子檢測

1. RNA 的萃取：

將糞便檢體與PBS 以1:10（w/v, v/v）混合均勻，以無菌吸管吸取至已滅菌之離心管中，於4℃，3000×g 離心15 分鐘，收集上清液分裝至冷凍小管中，標示號碼及日期取處理過之檢體上清液140μL，利用QIAamp viral RNA mini Kit (Cat. No. 52906) 萃取病毒RNA，最後萃取出50μL RNA，並加入0.6μL RNaseOUT enzyme，置於-80℃待用。

2. 逆轉錄酶-聚合酶連鎖反應(RT-PCR)：

2.1 逆轉錄酶反應： 5μL RNA加上1μL random primer (3μg/μL)與7μL的水混合均勻，65℃反應5分鐘，接著放置冰上5分鐘。加入逆轉錄酶反應混合液(4μL 5X RT buffer, 2μL 10mM dNTP, 0.5μL RNase inhibitor(40U), 0.5μL Reverse Transcriptase (20U/μL))，總體積為20μL，25°C反應10分鐘，50°C反應45分鐘，85°C反應 5分鐘在降溫至4°C待用。

2.2 聚合酶鏈鎖反應：

測試各檢測基因引子對設計，自基因資料庫搜尋各種病毒株序列設計調整。 諾羅病毒序列分析：用逆轉錄酶製成的2.5μL cDNA加上聚合酶連鎖反應混合液(2.5μL 10X PCR buffer, 4μL 2.5mM dNTP, 0.8μL Taq (5U/μL),

Primers: 0.5μL JRG30(10μM), 0.5μL JRG31(10μM), 14.2μL H_2O)，總體積為25μL。進行聚合酶連鎖反應，94℃反應3分鐘之後進行40個循環：94℃反應45秒，50℃反應45秒，72℃反應1分鐘。接著72℃反應10分鐘，降溫至4℃。

3. 序列分析與比對

3.1. 使用ABI PRISM（BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing kit）作核酸序列分析，反應條件如下：取適量RT-PCR反應產物、1μM反應引子、1μL BigDye3.1、反應緩衝液，最後總體積為10 μL。將裝有反應物之微量離心管於96℃ 作用 1分鐘，之後反應條件為96℃ 10秒、50℃ 5秒、60℃ 4分鐘，共25 次循環。反應產物純化：為減少反應混合物中游離標記物之干擾，先將定序反應後之產物純化。將定序反應產物10μL加入等體積的ddH2O、60μL 的絕對酒精、5μL 的125 mM EDTA，於室溫下靜置15分鐘，再以4000 rpm離心30分鐘；去除上清液後，以70%酒精清洗，4000 rpm離心5分鐘，最後將沉澱物烘乾，再加入10μL Hi-di formamide，再放入ABI 3730自動化核酸螢光定序儀（DNA Autoseqencer）進行核酸序列分析。

3.2. 病毒基因庫分析比對：將定序後之核酸序列與NCBI基因資料庫或諾羅病毒資料庫(Norovirus Genotyping Tool Version 2.0,

https://www.rivm.nl/mpf/typingtool/norovirus/)已知之基因序列進行比對分析，以確定病毒型別及序列宿主來源相關性。

4. 整合檢體來源分析病毒株的流行區域分布: 依病毒株型別與序列比對分析結果，整理相同/相似病毒株在各區域分布的狀態，進行採檢時間、地區分布比較，討論可能時序及區域流行的相關性。

二、氣候變化與諾羅病毒流行相關性分析

為探討腹瀉病毒流行與氣候因子間的相關性，本計畫結合國家衛生研究院氣候變遷團隊所開發的氣候變遷之健康識能與調適管理平台(http://ccaph.gi-tech.com.tw/HomePage.aspx) 以及台灣氣候變遷推估資訊與調適知識平台(TCCIP，https://tccip.ncdr.nat.gov.tw/)，透過上傳台灣諾羅病毒監測及流行必學相關資料，包括病毒型別、地理位置、時間以及性別年齡等相關流行病學資料，結合平台上的健康資料查詢、包含溫度及雨量等氣象資料查詢，以及水質、空氣等環境品質資料及包含人口組成、醫療園所以及自來水供水系統等社會經濟資料及地理資訊應用、複合查詢統計等功能，探討分析諾羅病毒流行與雨量、溫度等氣候因子相關性。

三、結果

2019 年諾羅病毒流行概況

2019 年 1-10 月間全省共送驗 518 件腹瀉群聚案件，收到 2699 件糞便檢體，檢出 871 例諾羅病毒陽性(陽性率 32.2%)，其中有 120 例(13.7%)檢出為 GI 基因群，704 件(80.8%)檢出為 GII 基因群，而有 47 件(5.4%)檢體同時驗出 GI 以及 GII 型別。透過逐月流行曲線圖分析結果顯示，今年的流行波峰主要在 3-5 月，其中 4 月的陽性率超過 40%，之後逐月陽性率大約在 10-20%，至 9 月流行則又開始有上升的情形(圖一)。

2019 年通報腹瀉群聚案件測到的基因型，在 GI 基因群方面主要以 GI.3 基因型為主，在 2019 年中有部分 GI.5 基因型被偵測出，8 月則有測得部分 GI.6 基因型；而在 GII 基因群中主要流行型別為 GII.6，占所有檢出型別的 56.6%以上，3-4 月有部分 GII.17 被檢測出，而全年各月分則均有 GII.3 基因型零星群聚案件發生。詳細基因型別資料如圖二所示。

分析 2019 年台灣諾羅群聚的地理位置分布，發現諾羅群聚事件以高雄市 57 起為最多，其次是台中市 32 起，而彰化縣以 28 起位居第三，全省各縣市均有諾羅群聚案件發生。外島僅連江縣截至 10 月為止尚無諾羅群聚案件發生。進一步比對 2017-2019 年的諾羅群聚案件結果顯示，高雄市、台中市以及彰化縣連 3 年都是全省諾羅群聚發生最多的區域，台北

市以及新北市在 2017 年後諾羅群聚數有明顯的下降趨勢(圖三)。

環境水樣檢體諾羅病毒監測

為了解台灣腹瀉群聚與環境水質的關聯性，本計畫挑選全台北中南共 10 處汙水處理廠或水資源回收中心，進行汙水過濾前的諾羅病原偵測。在北部包括台北迪化汙水處理廠、台北迪化汙水處理廠以及新北市的淡水水資源回收中心；中部則選擇位於台中市的福田水資源回收中心以及雲林縣的斗六市水資源回收中心；南部選擇包括台南市的安平水資源回收中心、高雄市楠梓汙水處理廠以及高雄市中區汙水處理廠；東部則分別選擇宜蘭縣羅東水資源回收中心以及花蓮縣的花蓮地區水資源回收中心，每個月進行兩次水樣檢體收集進行腹瀉病毒檢測。2019 年截至 10 月底截止共收集 170 個水樣檢體。結果其中有 134 件有檢出諾羅病毒，陽性率為 78.8% (圖四)，顯示環境水源中有相當高比例的諾羅病毒存在。

進一步分析環境水樣檢體中的腹瀉病毒型別，結果發現諾羅病毒 GI 及 GII 基因群在環境水樣檢體中均有偵測到，包括 GI.1、GII.2、GI.4、GI.5、GI.6 以及 GII.2、GII.3、GII.4、GII.17 等(圖五)，其中 GI.1、GI.2、GI.3、GI.5 以及 GII.2、GII.4 以及 GII.17 都有也是 2019 年民眾腹瀉群聚案件中常見的基因型別。

諾羅病毒與氣候因子相關性分析

為了解氣候因子與諾羅病毒流行間的相關性，本研究收集 2015-2019 年台灣諾羅病毒的流行資訊，包括病毒基因序列及型別、地理位置、患者性別與年齡等流行病學資料，並自中央氣象局以及科技部「臺灣氣候變遷推估資訊與調適知識平台」(Taiwan Climate Change Projection and Information platform, TCCIP)等網站收集溫度、雨量以及日照時數等相關氣候資訊，探討氣候因子對諾羅病毒流行的相關性(表一)。經以線性回歸分析結果發現諾羅病毒的流行與溫度及雨量兩個氣候因子具有相關性($p < 0.05$)，因此後續研究以雨量及溫度為標的進行探討與分析。

為分析諾羅病毒流行曲線與同期溫度之相關性，溫度資料分別收取月均溫、當月最高溫以及當月最低溫等資料進行研究，結果發現無論以哪個溫度進行分析，均可觀察到溫度下降則病毒流行即開始上升的情形(圖六)。由於台灣北中南東各區的氣候條件不盡相同，包括北部地區在溫度的表現上有明顯的極端高溫(夏季)與極端低溫(冬季)現象，而南部地區全年溫度的表現比較趨於穩定，溫度起伏變化不如北部顯著；此外在雨量的表現上南部地區有極端性的表現，夏天雨量高冬天則趨於乾燥，與北部全年均有水氣的情形很不相同，因此我們進一步將氣候與病毒流行分區域進行比對分析，結果發現除了東部由於陽性個案數較少，溫度與病毒流行間

的關聯性較不明顯以外，台灣西半部包括北中南等三區都有溫度下降，病毒流行即開始上升的情形，以線性回歸進行統計分析在統計上具有顯著相關性($p<0.001$)(圖七)。而在雨量的研究分析上也看到類似的情況，雨量下降則病毒流行上升，在南部地區特別顯著，統計學上具有顯著相關性($p<0.01$)，在北部、中部以及東部地區雖然統計學上未達顯著差異，但仍可看出有類似的趨勢(圖八)。

由於 2015-2019 年監測期間台灣諾病毒流行型別以 GII 型為主，但流行型別不盡相同，因此本研究進一步將常見的 GII 基因型包括 GII.2、GII.3、GII.4、GII.6 以及 GII.17 等 5 個基因型分別進行基因型別與氣候因子相關性分析，結果發現 GII.6 基因型相較於其他基因型別，在溫度較高的環境下較容易流行(圖九)。進一步將溫度以 15-20℃、20-25℃以及 25-30℃分群分別探討各基因型病毒的流行情況，結果發現 GII.6 基因型在 25-30℃的環境下檢出的比例接近達 57.1%，GII.2 約有 80%在 25℃以下被偵測到。顯示病毒因各基因型不同，好發的溫度也有差異，在統計上具有顯著的相關性($p<0.0001$) (表二) 。

將各諾羅病毒主要流行基因型以季節、地區以及感染者身分別進一步進行探討分析，結果發現 GII.2 與 GII.17 兩種基因型病毒的流行大多從冬季開始到隔年春季為主要的流行期；GII.4 基因型則好發於同年秋冬時

期；GII.6 基因型則多發生在春季以及夏季，各基因型的好發時間不同($p<0.0001$)。而在流行區域的分布上所有的諾羅病毒均好發於台灣西半部地區，東部少有諾羅群聚事件發生，在各型別間無差異性存在。在感染族群方面諾羅群聚 GII.3 以及 GII.2 好發於學生(分別為 75.6% 以及 65.3%)，GII.17 有 42.4%為一般就醫民眾，此外 GII.4 以及 GII.17 基因型相較於其他基因型在人口密集機構發生的比例略高，分別約為感染人數的 17.7%及 14.4%，顯示侵襲的對象亦因基因型別不同而有差異($p<0.0001$)(表三)。

四、討論

本研究監測 2019 年腹瀉群聚結果發現諾羅病毒為主要的流行感染源，陽性率約為 32.2%，流行型別以 GII 基因型為主，與過去監測結果相類似[6]。在環境水源中腹瀉病毒的監測結果顯示，台灣的水源環境中有接近 79%的比例有諾羅病毒的存在，檢出基因型別與民眾腹瀉群聚檢出型別相近(圖二與圖六)。腹瀉病毒的傳播途徑不確定是人類感染後排放到水源環境中，還是環境中的病毒透過人類使用未經過濾的地下水進行食材的洗滌或烹飪而導致汙染食材感染人類。環境中的病毒有可能透過作物引河溝水澆灌殘留在食物上(例如生菜或蔬果)，民眾誤食後引發腹瀉等症狀，建議民眾避免直接使用地下水進行食材的清洗及烹飪均有助於降低人類感染腹瀉病毒的風險，而環境病毒監測有助於評估民眾疾病發生可能機率。本研究的水源檢體來自於北中南東共 10 個汙水處理廠，為未處理前的汙水匯集的進水口，可能是研究成果在環境檢體中諾羅病毒陽性率高的原因，未來在檢體的來源考量會請教環境衛生專家，注意採樣檢體的代表性，以接近自然環境中的病毒分布狀態。

本報告研究成果也發現，諾羅病毒在溫度及雨量下降的條件下病毒流行會有上升的情形，但因流行的基因型別不同，感染的族群對象、好發的氣候溫度也有差異，例如 GII.6 在 25-30℃環境下感染的比例較高，流

行高峰在春夏二季，此研究結果與過去一般認知諾羅病毒均好發於冬季的刻板印象明顯不同，此外 GII.6 病毒在感染的族群對象方面也於其他基因型以學生族群為主不同，在一般就醫民眾與學生的比例相當(表三)。研究成果顯示，在諾羅病毒的防疫策略時應改變舊有的防疫思維，考量氣候因子及流行的基因型別而有所調整。結合疾病流行病學資訊與氣候環境因子的探討分析可以達到早期預警與減緩健康衝擊的目標。藉由整合不同環境、氣象、人口與疾病等資料庫，建構多重脆弱地圖，找出於氣象變化下造成疾病擴散之環境與人口因子； 並藉由建立管理系統與公衛防疫應變系統以減緩及因應氣候變遷所可能造成之疾病負擔，將可更有效進行醫療資源分配。同時根據氣候變遷對健康衝擊及經濟效應之綜合評估，除鑑別脆弱族群、脆弱地區外，亦將提出兼顧提升國人氣候變遷相關健康識能與溫室氣體減量之調適策略， 並給予因應氣候變遷之短期、中期、長期健康調適政策建言。開發氣候變遷相關新興/再浮現人畜共通傳染病之監測技術與診斷方法，不但可保障國人免於疾病的威脅，同時透過整合國衛院國家環境醫學研究所整合疾管署、食藥署、國健署、台灣大學及中研院研究資源與國際合作，將可建立氣候變遷整合性健康評估及調適因應。

五、結論與建議：

近年來由於國人對食安的意識提高，大型腹瀉群聚案件尤其像校園群聚往往是國人關注的焦點與擔憂。透過建置完整的新興及人畜共通腹瀉病毒實驗室診斷方法，加速腹瀉病原的正確診斷與持續監測，有助於疫情預警，提升國人對飲食安全的信心。本研究透過結合諾羅病毒流行監測與國家衛生研究院跨部會合作進行病毒與環境氣候等相關因子間的資料分析，結果發現台灣諾羅病毒的流行與過去認知好發於冬季的刻板論點不同，隨著流行基因型別變化，好發族群與流行季節均有差異，未來可依據流行型別針對易感族群提供警示。而持續累積監測資料有助於掌握病毒流行資訊並提供疫情預警，保障民眾健康。

六、計畫重要研究成果及具體建議

本計畫建置我國腹瀉病毒監測網絡，探討台灣諾羅病毒流行趨勢的變化與環境中腹瀉病毒的分布狀況。透過長期監測病毒株的變化及活動性，以了解病毒的來源與傳播可能性。本研究分析近 5 年來台灣諾羅病毒的流行資料發現台灣諾羅群聚好發於人口密集都會區以及旅遊熱區，且病毒的流行受氣候因子影響，尤其與溫度有顯著相關性。研究成果亦顯示台灣諾羅病毒的流行與過去一般認知好發於冬季的刻板論點不同，隨著流行基因型別變化，好發族群與流行季節均有顯著差異。在擬定諾羅病毒的防疫策略時應改變舊有防疫思維，需考量氣候因子及流行的病毒型別配合調整，以有效達到防疫目的。

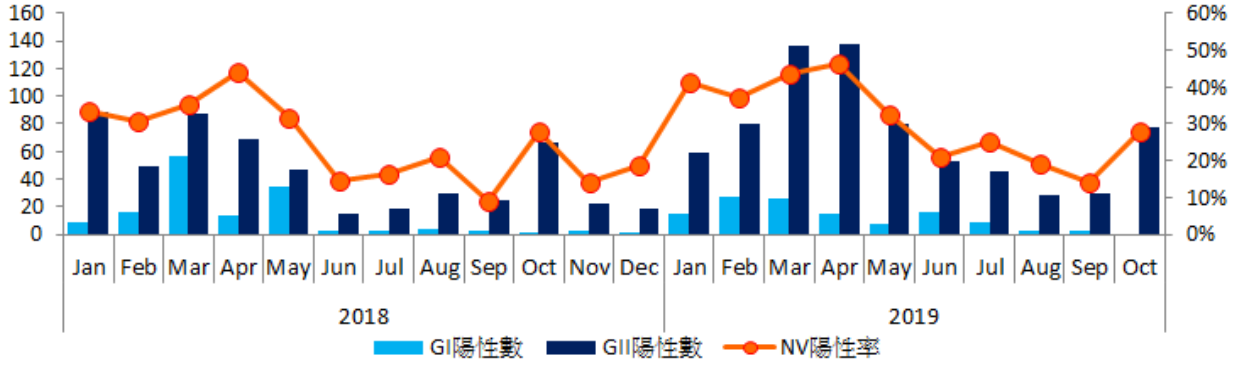
七、參考文獻：

1. Glass, R.I., U.D. Parashar, and M.K. Estes, *Norovirus gastroenteritis.* N Engl J Med, 2009. **361**(18): p. 1776-85.
2. Karst, S.M., S. Zhu, and I.G. Goodfellow, *The molecular pathology of noroviruses.* J Pathol, 2015. **235**(2): p. 206-16.
3. Karst, S.M., et al., *Advances in norovirus biology.* Cell Host Microbe, 2014. **15**(6): p. 668-80.
4. Vinje, J., *Advances in laboratory methods for detection and typing of norovirus.* J Clin Microbiol, 2015. **53**(2): p. 373-81.
5. Patel, M.M., et al., *Systematic literature review of role of noroviruses in sporadic gastroenteritis.* Emerg Infect Dis, 2008. **14**(8): p. 1224-31.
6. Chi, C.Y., et al., *Epidemiology, clinical features, and microbiology of patients with diarrhea in community clinics in Taiwan.* J Microbiol Immunol Infect, 2018. **51**(4): p. 527-534.
7. Chen, M.Y., et al., *An outbreak of norovirus gastroenteritis associated with asymptomatic food handlers in Kinmen, Taiwan.* BMC Public Health, 2016. **16**: p. 372.
8. Chen, S.Y., et al., *Emergence in Taiwan of novel norovirus GII.4 variants causing acute gastroenteritis and intestinal haemorrhage in children.* J Med Microbiol, 2015. **64**(Pt 5): p. 544-50.
9. Cannon, J.L., et al., *Genetic and Epidemiologic Trends of Norovirus Outbreaks in the United States from 2013 to 2016 Demonstrated Emergence of Novel GII.4 Recombinant Viruses.* J Clin Microbiol, 2017. **55**(7): p. 2208-2221.

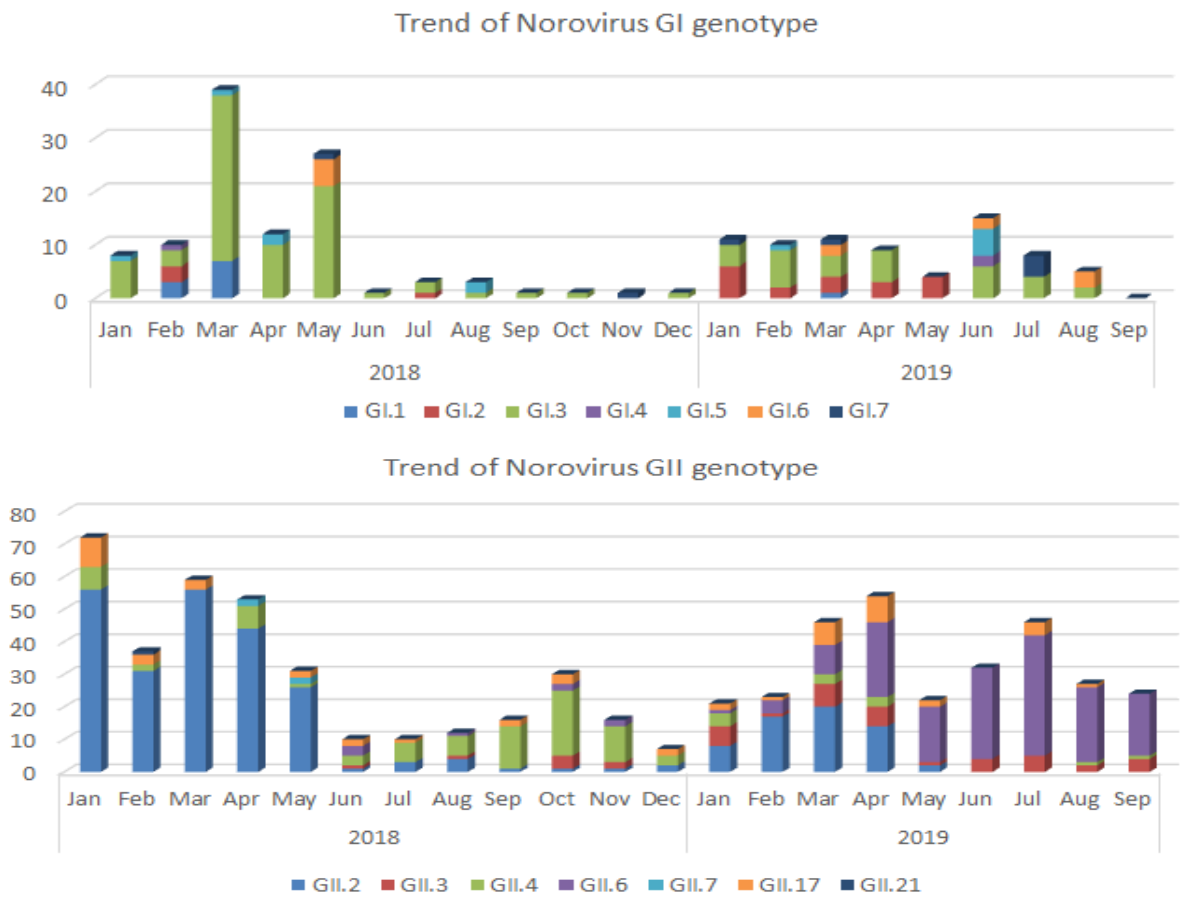
10. Chen, S.Y. and C.H. Chiu, *Worldwide molecular epidemiology of norovirus infection.* Paediatr Int Child Health, 2012. **32**(3): p. 128-31.
11. Matsushima, Y., et al., *Genetic analyses of GII.17 norovirus strains in diarrheal disease outbreaks from December 2014 to March 2015 in Japan reveal a novel polymerase sequence and amino acid substitutions in the capsid region.* Euro Surveill, 2015. **20**(26).
12. Sakon, N., et al., *Foodborne Outbreaks Caused by Human Norovirus GII.P17-GII.17-Contaminated Nori, Japan, 2017.* Emerg Infect Dis, 2018. **24**(5): p. 920-923.
13. Ahmed, S.M., et al., *Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis.* Lancet Infect Dis, 2014. **14**(8): p. 725-730.
14. Banyai, K., et al., *Viral gastroenteritis.* Lancet, 2018. **392**(10142): p. 175-186.
15. Ludwig-Begall, L.F., A. Mauroy, and E. Thiry, *Norovirus recombinants: recurrent in the field, recalcitrant in the lab - a scoping review of recombination and recombinant types of noroviruses.* J Gen Virol, 2018. **99**(8): p. 970-988.
16. Wang, P.L., et al., *Complicated norovirus infection and assessment of severity by a modified Vesikari disease score system in hospitalized children.* BMC Pediatr, 2016. **16**(1): p. 162.
17. Mead, P.S., et al., *Food-related illness and death in the United States.* Emerg Infect Dis, 1999. **5**(5): p. 607-25.
18. Atmar, R.L., S. Ramani, and M.K. Estes, *Human noroviruses: recent advances in a 50-year history.* Curr Opin Infect Dis, 2018. **31**(5): p. 422-

432.

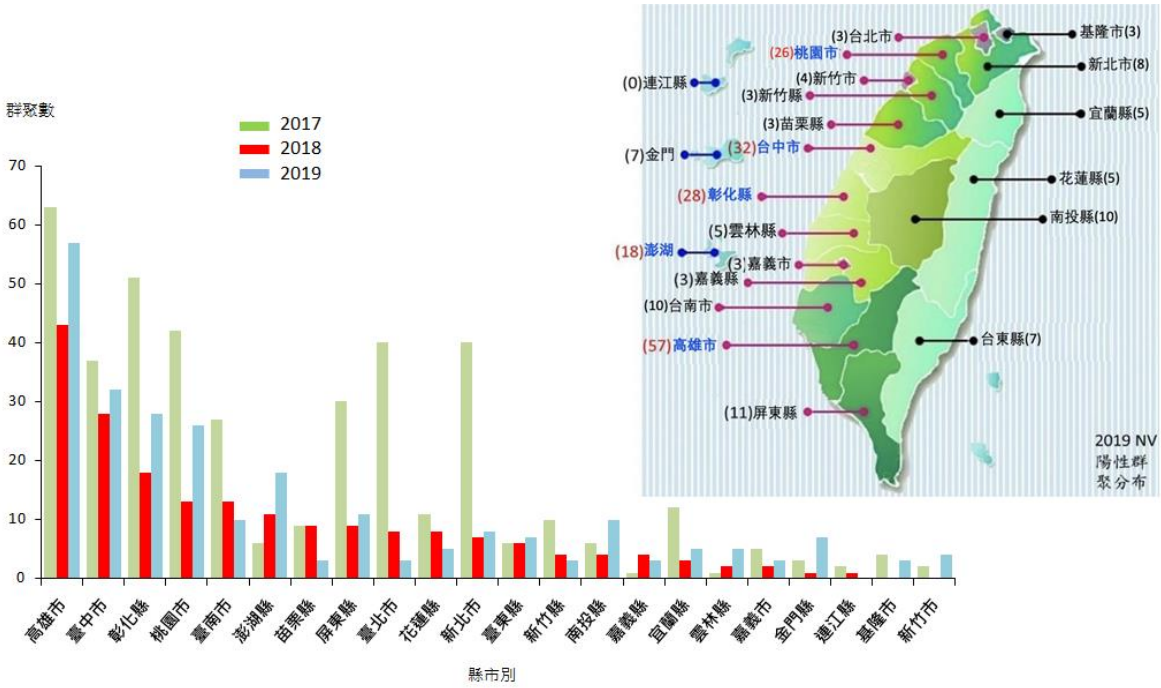
八、圖列



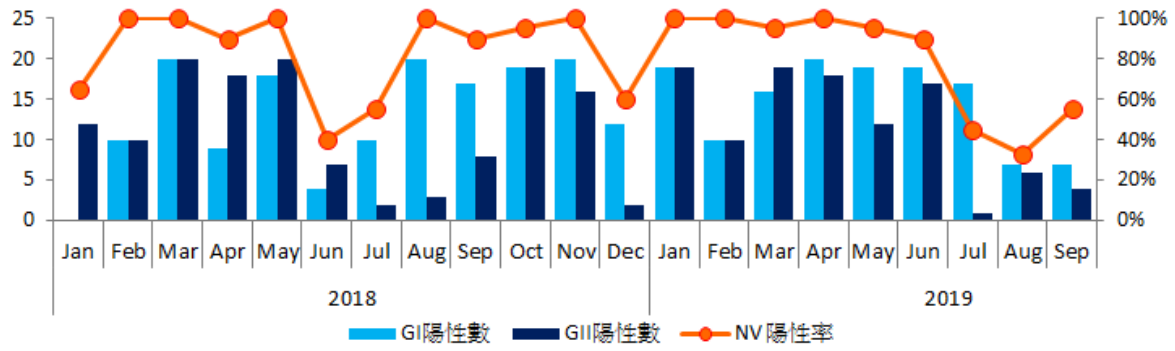
圖一、 2018-2019台灣地區諾羅病毒逐月流行曲線圖



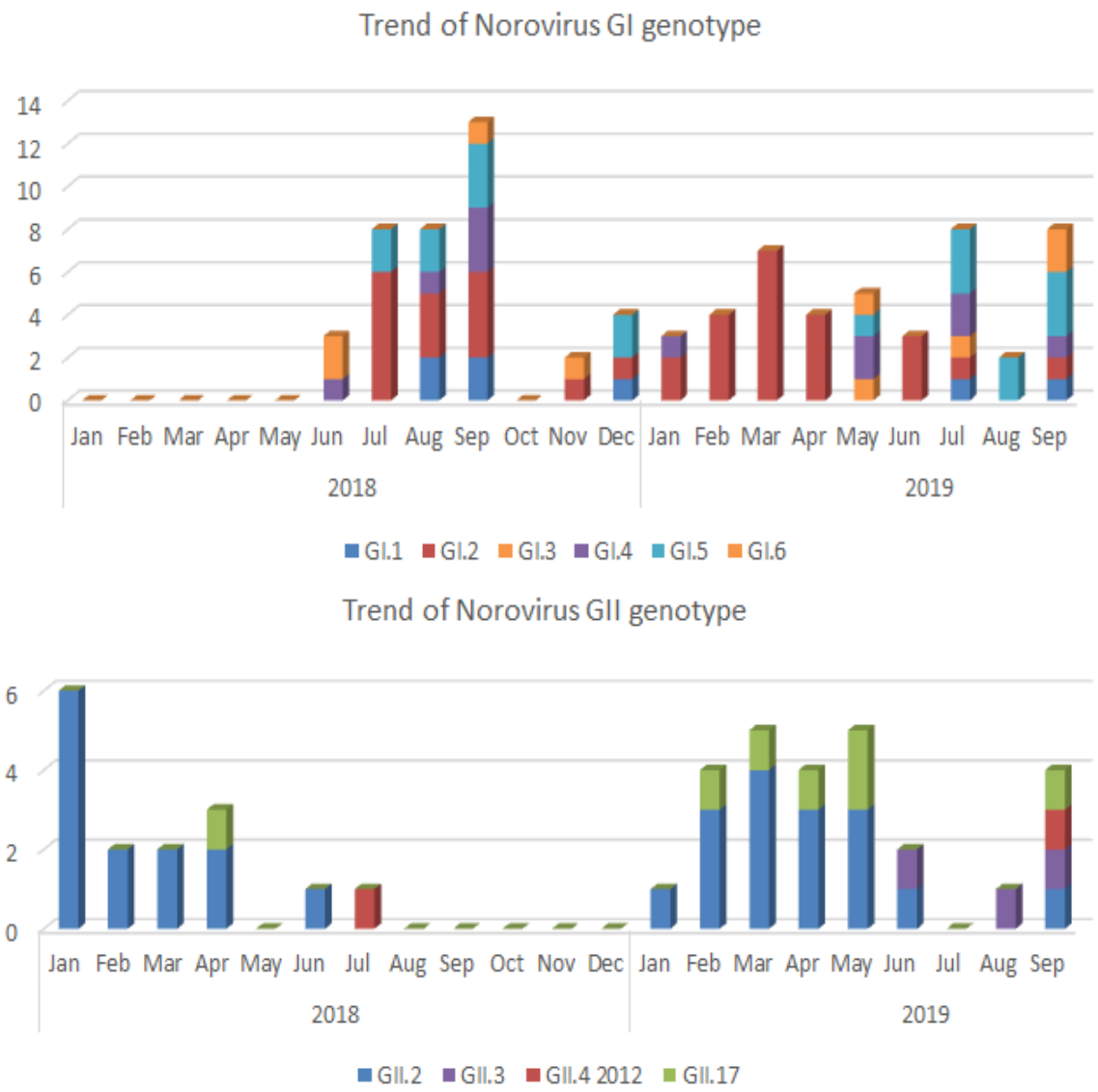
圖二、 2018-2019 年腹瀉群聚檢出諾羅病毒基因型別及時序分布圖



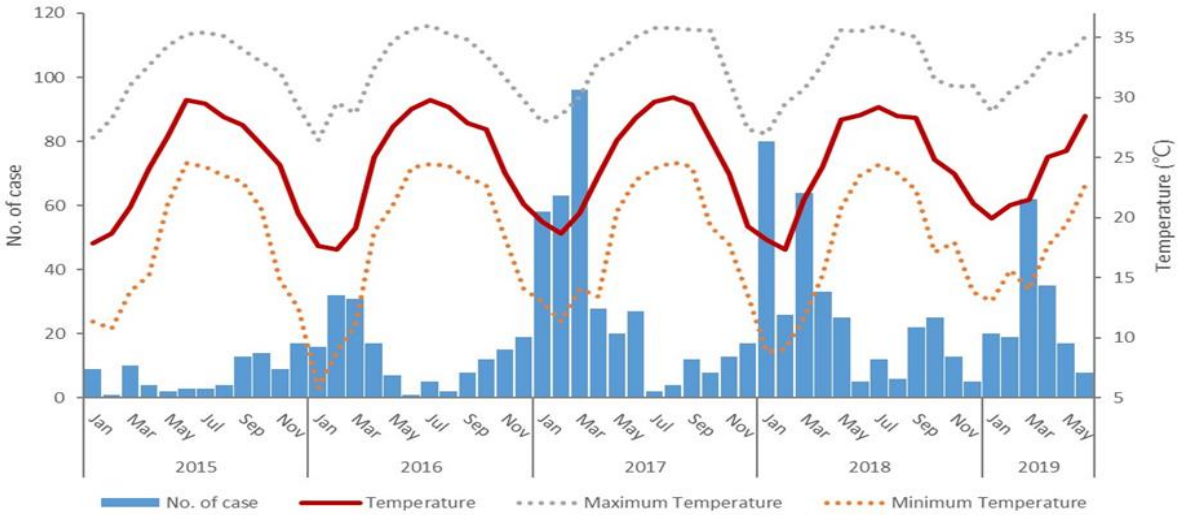
圖三、 2017-2019 年台灣諾羅群聚地理分布圖



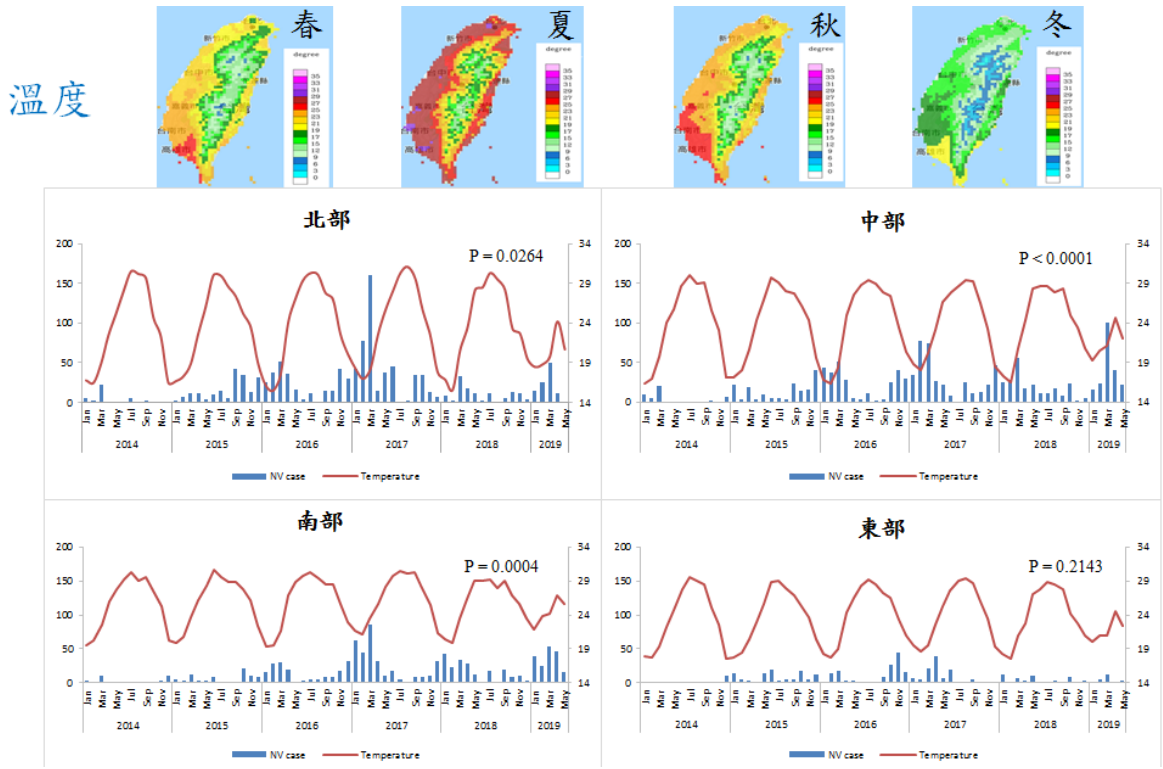
圖四、 2018-2019 台灣地區環境水源諾羅病毒逐月流行曲線圖



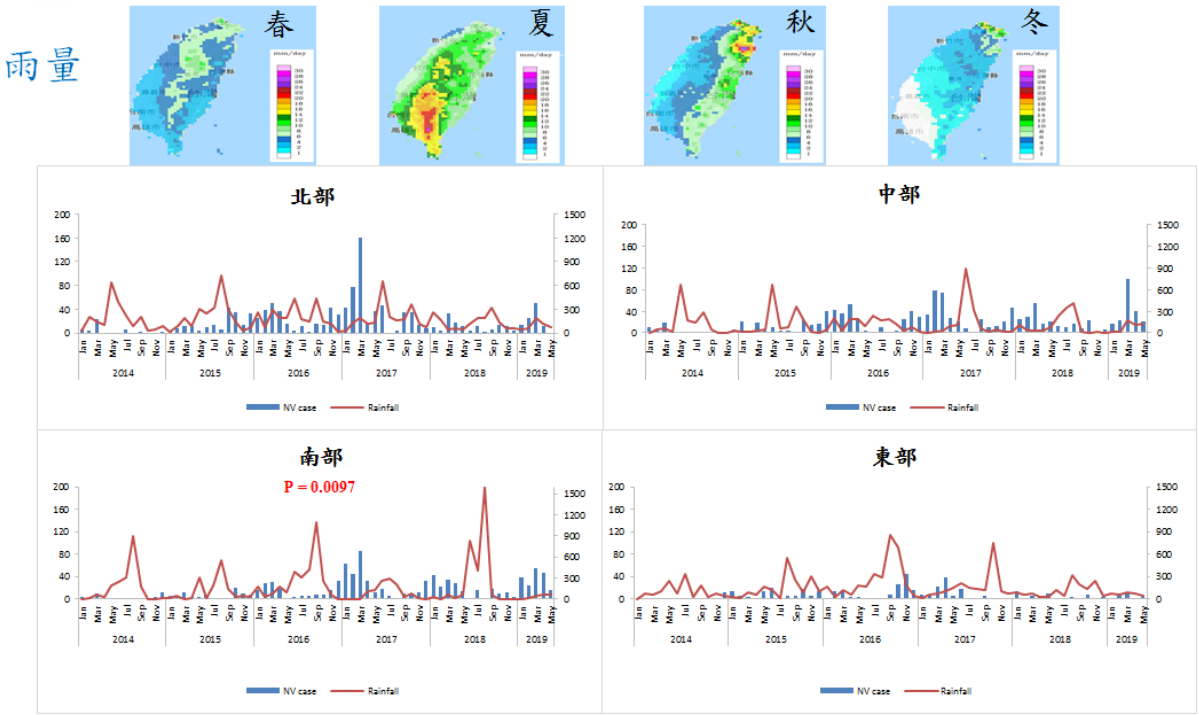
圖五、 2018-2019 年環境水源檢出諾羅病毒基因型別及時序分布圖



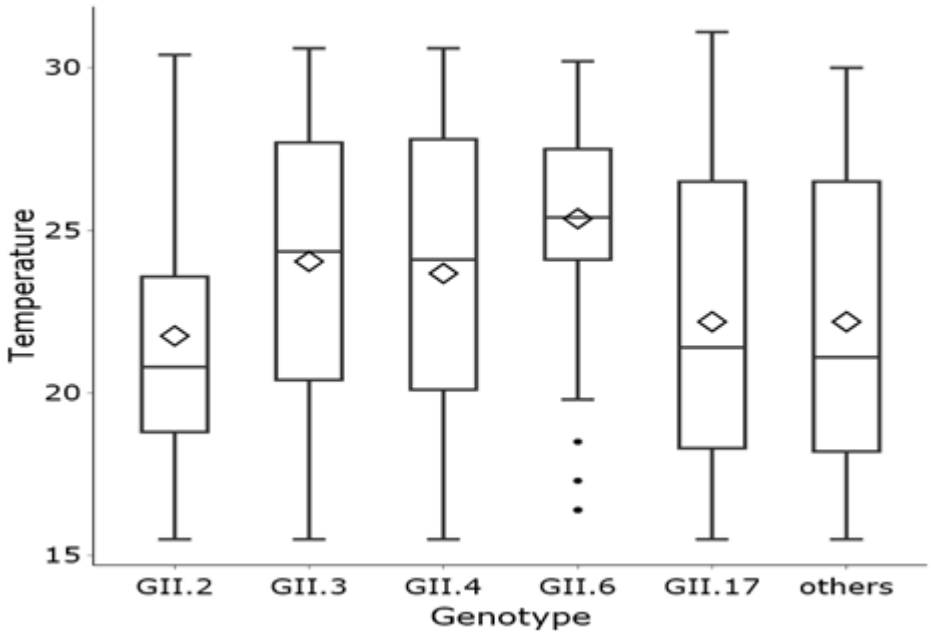
圖六、2015-2019 年台灣溫度與諾羅病毒流行與分析圖。紅色實線代表各月份均溫，灰色虛線代表當月最高溫，橘色虛線則代表當月最低溫。



圖七、 2015-2019 年台灣北中南東各區溫度與諾羅病毒流行分析圖



圖八、 2015-2019 年台灣北中南東各區溫度與諾羅病毒流行分析圖



圖九、2015-2019 年台灣諾羅 GII 主要基因群流行溫度分析圖。

九、表列

表一、諾羅病毒流行與溫度、雨量以及日照等氣候因子之關聯性分析表。

Linear Regression Model			
Variate	Estimate parameter	p-value	R^2
Tempareture	-0.5841	<0.0001	0.1346
Rainfall	-0.0073	0.0066	0.0417
Sunsine	-0.0033	0.6989	0.0009

表二、諾羅病毒主要流行基因型與氣候因子溫度之關聯性分析表。

Norovirus Genotype	GII.2	GII.3	GII.4	GII.6	GII.17	Others	p-value
Average Temperature							<0.0001
15 – 20	210 (32.7)	19 (22.6)	36 (22.8)	9 (8.6)	49 (38.6)	24 (40.0)	
20 – 25	300 (46.7)	26 (31.0)	61 (38.6)	36 (34.3)	43 (33.9)	11 (18.3)	
25 – 30	132 (20.6)	39 (46.4)	61 (38.6)	60 (57.1)	35 (27.6)	25 (41.7)	

表三、諾羅病毒主要流行基因型與季節、地區及患者身分別等因子之綜合關聯性分析表。

Genotype	GII.2	GII.3	GII.4	GII.6	GII.17	Others	p-value
Season							<0.0001
Spring	303 (47.1)	27 (31.4)	30 (18.3)	60 (54.1)	58 (43.9)	28 (43.1)	
Summer	38 (5.9)	11 (12.8)	12 (7.3)	23 (20.7)	11 (8.3)	7 (10.8)	
Autumn	31 (4.8)	26 (30.2)	74 (45.1)	20 (18.0)	17 (12.9)	11 (16.9)	
Winter	271 (42.2)	22 (25.6)	48 (29.3)	8 (7.2)	46 (34.9)	19 (29.2)	
Area							0.0439
North	176 (27.4)	19 (22.1)	42 (25.8)	30 (27.0)	40 (30.5)	20 (30.8)	
West	177 (27.5)	24 (27.9)	60 (36.8)	39 (35.1)	42 (32.1)	20 (30.8)	
South	225 (35.0)	31 (36.1)	45 (27.6)	39 (35.1)	37 (28.2)	14 (21.5)	
East	65 (10.1)	12 (14.0)	16 (9.8)	3 (2.7)	12 (9.2)	11 (16.9)	
Identity							< 0.0001
Populace	145 (22.6)	14 (16.3)	29 (17.7)	29 (26.1)	56 (42.4)	28 (43.1)	
Student	420 (65.3)	65 (75.6)	82 (50.0)	59 (53.2)	35 (26.5)	27 (41.5)	
Resident of populous institution	20 (3.1)	3 (3.5)	29 (17.7)	7 (6.3)	19 (14.4)	0 (0)	
Chef/Kitchen worker	17 (2.6)	0 (0)	6 (3.7)	7 (6.3)	5 (3.8)	5 (7.7)	
Nurse	9 (1.4)	2 (2.3)	9 (5.5)	4 (11.1)	9 (6.8)	3 (4.6)	
Prisoner/Military	28 (4.4)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.9)	7 (5.3)	0 (0)	
Others	4 (0.6)	2 (2.3)	8 (4.9)	4 (11.1)	1 (0.8)	2 (3.1)	

計畫名稱：新興及人畜共通腹瀉病毒實驗室診斷方法建置與監測

主 持 人：林智暉

計畫編號：MOHW108-CDC-C-315-144402

1.計畫之新發現或新發明

研究成果顯示台灣諾羅病毒的流行與過去一般認知好發於冬季的刻板論點不同，隨著流行基因型別變化，好發族群與流行季節均有差異。

2.計畫對民眾具教育宣導之成果

台灣諾羅病毒的流行資料發現台灣諾羅群聚好發於人口密集都會區以及旅遊熱區，高風險區域民眾應注意防範，避免感染。

3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

在擬定諾羅病毒的防疫策略時應改變舊有防疫思維，需考量氣候因子及流行的病毒型別配合調整，以有效達到防疫目的。

衛生福利部疾病管制署 108 年科技研究計畫

期末審查意見回復

計畫編號：MOHW108-CDC-C-315-144402

計畫名稱：新興及人畜共通腹瀉病毒實驗室診斷方法建置與監測

計畫主持人: 林智暉

*修正處在報告中加底線標示

序號	審查意見	主持人回復說明	修正處頁碼
1	與氣候變遷相關計畫，諾羅病毒環境檢體陽性率頗高。	環境中的病毒可能透過作物引河溝水澆灌殘留在食物上(例如生菜或蔬果)，民眾誤食後引發腹瀉等症狀，本研究的環境檢體來自於汙水處理廠，為未處理前的汙水匯集場所，可能是檢體中病毒陽性率高的原因之一。未來相關計畫在環境採樣上會注意樣本代表性。	17
2	本計畫與人畜共通相關部分為何?	文獻資料顯示諾羅病毒的宿主包括牛、羊等家畜動物以及齧齒類等，為人畜共通腹瀉病原。	6
3	建議可找環境衛生的專家合作，如何代表性取採樣?	謝謝委員建議，本次研究採樣檢體為汙水匯集場所，無法呈現自然環境中的病毒分布狀態，未來相關研究在檢體採樣上會與環境衛生專家合作，使研究樣本更具代表性。	17

4	對於防治策略有何幫助?	研究成果顯示病毒基因型別好發溫度及族群均有不同，可依據流行型別針對易感族群提供疫情示警。	19
5	諾羅病毒與人畜共通腹瀉疾病之關聯性，建議再釐清。	已知諾羅病毒為腹瀉群聚的主要致病原，而牛羊等家畜動物及居家環境中常見齧齒類均為諾羅病毒宿主，病毒有可能透過基因重組(recombination)產生新病毒感染人類導致疾病發生。	6

備註:請將此表單附在期末報告後方，如有修正期末報告內容請註明頁碼，並務必至 GRB 系統完成資料抽換。