

計畫編號：DOH99-DC-2009

行政院衛生署疾病管制局 99 年度科技研究發展計畫

諾羅病毒多樣性與腹瀉群聚事件感染之探討

研究報告

執行機構：行政院衛生署疾病管制局 研究檢驗中心

計畫主持人：吳和生

共同主持人：吳芳姿

研究人員：洪健翔、梁淑媛

執行期間：99 年 1 月 1 日至 99 年 12 月 31 日

本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見

目 錄

封 面	頁 碼
摘要	
壹、前言	
貳、材料與方法	
參、結果	
肆、討論	
伍、結論與建議	
陸、參考文獻	
柒、圖&表	
圖一、腹瀉群聚事件與檢測陽性病原月分布	
圖二、腹瀉群聚事件病原感染統計分析	
圖三、諾羅病毒群聚事件流行年月分布圖	
圖四、腹瀉群聚事件感染諾羅病毒分型分布	
圖五、諾羅病毒群聚事件發生地點分析	
圖六、歷年諾羅病毒陽性群聚基因分型	
圖七、2004-2010 年間諾羅病毒株演化分析	
表一、諾羅病毒核酸引子序列	

中文摘要

關鍵詞：諾羅病毒、腹瀉群聚事件、病毒株演化

諾羅病毒相對於其他腹瀉性相關致病病原，屬於較新興的病原體，在近 10 年間陸續開始有較深入的研究。台灣自 2004 年 2 月，爆發首例諾羅病毒引起之院內感染事件起，在本局與各地衛生單位合力的推動下，開始陸續通報疑似諾羅病毒性群聚事件。

以近 5 年通報至本局的腹瀉群聚事件中，其中收集完整檢體並通報病毒性及細菌性檢測的群聚事件數結果分析，檢出諾羅病毒感染陽性占檢出任何病原之群聚事件數之 6 成以上。在過去三年的研究計畫監測中發現，諾羅病毒群聚事件感染流行季約在冬季 9 月至隔年 5 月，但在夏季期間仍會有散發性的個案或少數的通報群聚事件。2006 年，異於往年之流行季，早在 8 月底至 9 月初，台灣各地開始陸續出現諾羅病毒群聚事件。以病毒學相關經驗推測 2006 年流行的病毒株應該在誘發免疫反應的相關基因發生相當大的變化，導致國人對於諾羅病毒的免疫抗體無法抵抗新病毒株，才造成大規模的群聚流行事件。因此，本研究計畫目標結合過去數年監測諾羅病毒群聚事件的經驗以及檢體，配合本年度持續監測，利用諾羅病毒感染群聚事件的檢體，分析歷年病毒株的變化，再深入探討諾羅病毒的演化與群聚事件發生的相關性、病毒的主要感染族群以及病毒在感染人群中是

否可以引起免疫保護性抗體。

英文摘要

keywords : norovirus, diarrhea outbreak, viral evolution

Norovirus is a relatively new pathogen comparing to other diarrheal associated pathogens. There were few in-depth researches until these 10 years. The first norovirus associated nosocomial outbreak happened in Taiwan was in February, 2004. Since then, Center for Disease Control started reeducation local public agency and reporting suspected norovirus outbreaks.

Norovirus was the most common cause etiology of the diarrhea outbreaks during these 5 years. Also, recent 3-year studies have demonstrated winter-spring peak in Norovirus outbreaks in Taiwan. Though, there were few cases in summer time. However, the norovirus outbreak's season were earlier and numbers increases sharply in 2006. We suspected that must be exist a "new" norovirus strain which changed antigenic site. And this antigenic site changes cannot be recognized by human immune system.

In this study, we will combine past and future norovirus associated outbreaks' specimen and epidemiological data. By molecular analysis methods and data management, we hope to find the relationship between norovirus strains evolution and different populations, host immune responses to viruses.

壹、前言

世界衛生組織統計資料顯示，全球每年約有 9 百萬名 5 歲以下孩童死亡，腹瀉性感染症是僅次於呼吸道感染引起肺炎死亡的重要感染症。因此，在 1990 年時世界衛生組織設定了一個里程碑，希望到 2015 年時能夠降低 2/3 以上腹瀉性引起的死亡率。腹瀉性感染症引起的死亡人數絕大多數發生在開發中國家，但是在已開發國家，雖然因為衛生條件及醫療品質較好，而死亡人數相較於開發中國家低很多，但是腹瀉性感染症的發生率仍無法下降，相對造成的醫療負擔及社會成本亦相當高，以美國為例，每年直接醫療成本約 5 億多美元，社會成本超過 10 億美元以上。

諾羅病毒是引起人類急性腸胃炎(腹瀉性感染症)的主要致病原，每年引起全球超過 267,000,000 人感染，約 20 萬人死亡，多數死亡病例發生在開發中國家[1]。美國疾病管制中心統計，在該國境內將近一半以上的腸道群聚感染事件由諾羅病毒所引起[2]。散發性病例中，多數發生在社區性的機構單位或安養中心等[3]。在老年人的族群，引起重症或死亡的機率比其他年齡群高許多，但是真正提高死亡率或罹病率的主要原因仍不確定，需要其他的研究加以證實。

諾羅病毒感染的途徑，依流行病學調查歸納主要經由人與人直接接觸、飛沫傳播的糞口途徑感染，或經由食用受污染的食物或水源等[4]，但

是透過發生場所發現，仍有其他可能傳播方式，仍需詳細的追蹤。

造成諾羅病毒具有很強感染能力的主要原因，經過去的研究報告指出，包括：1.相當低的感染病毒量，只要少於 10 個諾羅病毒顆粒，就可以使吃到病毒的健康者產生症狀[5]；2.病毒在環境中相當穩定，能夠抵抗冷凍、加熱超過 60°C、耐酸、耐酒精消毒及含氯成分的消毒劑。3. 曾經感染過的病患，在症狀緩解後仍可在糞便中發現持續排放病毒超過 3 個星期以上。

諾羅病毒屬於杯狀病毒科，具有 3 個 ORF，以表現外套膜蛋白的 ORF2 基因分析，諾羅病毒至少可以分成 5 群 (Genogroup)，並細分為 40 種以上的基因型 (Genotypes)，其中，主要感染人類的基因群為 Genogroup I、II、IV[6-9]，Genogroup III 為感染牛型，Genogroup V 為感染鼠型。不同 Genogroup 間的 ORF2 基因全長差異可以高達 60%[10]，不同 Genotypes 間的序列差異度也可以達到 20~30%。目前全球性感染最主要的諾羅病毒基因型別為 GII/4，基因變異度最高，以不同年份分到的病毒之 ORF2 序列分析，還可以再細分 6 個 subcluster，subcluster 彼此間的序列約有 2% 的差異性，整個 genocluster 的基因差異性可以達 10%[11]，許多的專家推測，人類宿主的免疫反應使得諾羅病毒基因的突變，導致基因型別高變異性的多樣化，而病毒的變化再使人類宿主無法

產生終生性保護性抗體，這個推測機制，也反映出諾羅病毒每年的季節性感染現象，這個現象與 influenza A 相似[12]。

在全球的監測中，GII/4 諾羅病毒株在是全球感染的主要病毒株，但在基因序列上仍維持高度變異度，多數的研究專家推測與病毒需要躲過宿主細胞的免疫系統相關，由於 ORF2 encode 病毒外套膜蛋白，此蛋白暴露在病毒外與外界環境直接接觸，所以近幾年對於諾羅病毒傳播機制與致病機轉的研究以此基因蛋白為主，同時，因諾羅病毒一直無法在人體以外的細胞培養或藉由動物宿主體內繁殖，在致病機轉上的研究相對的困難，只能透過分析探討歷年來諾羅病毒株基因序列的演化，或利用表現質體蛋白等，了解病毒與宿主間的互相作用關係。

根據流行病學調查，在工業化國家中諾羅病毒是成人非細菌性腸胃炎的主要致病源，也是食物中毒最主要的致病源，約佔群聚性感染的 70~95 % [13]，好發於成人及較大之孩童，並且容易在安養院、醫院、學校及水上活動造成群聚型感染，全年皆有病例報告，但以冬天稍多。主要的臨床症狀為急性水瀉、嘔吐、腹絞痛及些微發燒，由於許多病患主訴症狀為嘔吐，因此該疾病又被稱為冬季嘔吐病（winter vomiting disease）。其潛伏期約 12~48 小時，並且症狀會持續約 12~60 小時，感染發病之病患多數在 12~60 小時後自癒，但對於嬰幼兒及無法自我照護

者，偶而會因脫水而病情加重；傳染途徑為糞-口傳染，感染者的糞便經由污染環境介面、飲水或食物[14]，特別是貝殼類食物而傳染給其他人[15-17]。在日本及亞洲國家，人民特別喜好生食魚貝類，尤其牡蠣及文蛤，依文獻報告顯示，諾羅病毒感染引起之腸胃炎在牡蠣及文蛤收成季節時發病率特別高[18]。

本研究計畫目標在探討諾羅病毒的演化趨勢與群聚事件發生的相關性，並探討病毒在台灣地區的主要感染族群，作為防治作為的參考。

貳、材料與方法

一、糞便檢體處理：

挑選 2005~2009 年間以及 2010 年新增，通報腹瀉群聚或食物中毒事件之糞便檢體。處理情形如下：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°C，3000×g 離心 15 分鐘，收集上清液分裝至 2 隻冷凍小管中，標示號碼及日期保存於 -70°C。

二、RNA 的萃取：

使用 Roche 的 MagNA Pure Compact 全自動核酸萃取純化病毒 RNA。取處理過之檢體上清液 200 μ L，利用 MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit 1(Cat. No. 03 730 964 001) 萃取病毒 RNA，最後萃取出 100 μ L RNA，加入 5U DNase I (Takara, Tokyo, Japan)，置於 -80°C 待用。

三、諾羅病毒分析：

(1) Reverse Transcriptase reaction: 病毒 RNA 萃取液 10 μ L 為模板，加入引子於 95°C 作用 3 分鐘後，馬上將反應管置於冰上；再加入單管 RT 混合液，內含 3.2 mM dNTP、10U Reverse Transcriptase 反轉錄酵素(Roche Cat. No.03 531 287)、40U RNase 抑制劑及反應緩衝溶液含 50 mM Tris-HCl、75 mM KCl、3 mM MgCl₂、10 mM dithiothreitol，反應總體積為 20 μ L。於 50°C 50 分鐘作反轉錄作用，之後 85°C 作用 15 分鐘。

(2) PCR：諾羅病毒分析引子對在 GI 為 G1SKF/G1SKR、GII 為 G2SKF/G2SKR(表一)。反應條件：denaturation 94°C 30 秒、annealing 54°C 30 秒、extension 72°C 1 分鐘，共 30 個 cycle。

四、序列分析：

(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、1 μ M 反應引子、1 μ L BigDye3.1、反應緩衝液，最後總體積為 10 μ L。將裝有反應物之微量離心管於 96°C 作用 1 分鐘，之後反應條件為 96°C 10 秒、50°C 5 秒、60°C 4 分鐘，共 25 次循環。

(2) 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 10 μ L 加入等體積的 ddH₂O、60 μ L 的絕對酒精、5 μ L 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 10 μ L Hi-diformamide。

(3) 基因定序反應：將純化後產物置於 96 °C 作用 2 分鐘後，馬上置於冰上，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。

五、病毒基因庫分析比對

將定序後之鹼基序列與 NCBI 基因資料庫中之參考病毒基因序列進行比對分析，先確定病毒基因型別，以及與過去的病毒株序列相似性。

將歷年病毒序列比對分析，比較病毒變異性。

六、病毒基因親源演化分析比對

RT-PCR 產物經核酸定序分析後，利用 MEGA 4.0 程式進行多序列並列分析（multiple sequence alignment）及病毒株演化親源分析，分析病毒株歷年間的基因演化。

七、病毒株與歷年間疫情相關資料彙整

將各次群聚性案件之流行病學資料，與台灣地區諾羅病毒之基因流行型別彙整，有助於了解病毒的特性，與發生場所的相關性，將有助於協助未來諾羅病毒的疫情調查。

參、 結果

一、 樣本收集

本研究以 2004 年 1 月起至 2010 年 9 月間，統計通報腹瀉群聚或食物中毒群聚事件，同時採檢糞便檢體送實驗室檢驗細菌性及病毒性腹瀉病原的事件數共計 567 起，在各群聚事件中至少有 2 人以上檢出諾羅病毒陽性，共有 394 起，佔所有符合定義通報事件數 69% (394/567)。

二、 腹瀉群聚事件感染病原月份分布

在 2004 年 1 月至 2010 年 9 月間，符合通報群聚事件數 567 起中，依事件通報月份及檢出病原體分布分析整理資料彙整，如圖一所示：各分年群聚事件數分別為 2004 年 11 起，2005 年 19 起，2006 年 114 起，2007 年 70 起，2008 年 62 起，2009 年 109 起，2010 年至 9 月 182 起；其中檢驗 2 人以上確定諾羅病毒陽性群聚數分別為，2004 年 6 起，2005 年 18 起，2006 年 101 起，2007 年 39 起，2008 年 36 起，2009 年 69 起，2010 年至 9 月 125 起。本分析資料中，群聚事件同時通報檢測病毒性與細菌性的事件，確定檢出諾羅病毒(包含單獨檢出或合併同時檢出其他病原)的事件數，佔所有通報群聚數的 69%；各月份幾乎都有諾羅病毒感染的群聚事件發生，在收案期間，每年容易發生感染的月份相當一致，共可以分出 5 個明顯的

流行季，主要流行季自 9 月開始至次年的 5 月後疫情漸趨減緩，高峰期約在每年 1-2 月間。收案期間所有檢出病原體整合分析，群聚事件數 567 起中，單獨檢出諾羅病毒共 358 起，單獨檢出輪狀病毒共 18 起，單獨檢出沙波病毒感染 1 起，單獨檢出細菌性病原共 23 起，同一群聚事件中有檢出諾羅病毒與輪狀病毒共 9 起，同一群聚事件中有檢出諾羅病毒與細菌性病原共 26 起，同一群聚事件中有檢出諾羅病毒、輪狀病毒與細菌性病原共 1 起，未檢出病原共 131 起。

三、諾羅病毒群聚事件流行季分析

分析自 2004 年到 2010 年 9 月份間，依諾羅病毒流行特性，分析資料以每年 7 月至隔年 6 月作為一個流行分析年，每一流行年之分月諾羅病毒發生群聚事件數，以流行曲線呈現如圖三所示。每年流行季趨勢大致相同，高峰期月份的通報群聚數差異不大，但在 2006-2007 與 2009-2010 這兩個流行季所發生的群聚事件數特別高，約為其它流行季之 3-4 倍；從圖中也發現諾羅病毒群聚每年會呈現 2 次波峰，在 2006-2007 與 2009-2010 這兩個流行季的兩波流行高峰特別明顯；此外，在 2006-2007 該流行季之流行高峰月份在 11 月，比各流行年提前約 2-3 個月，推測在這兩年的群聚事件數提高或流行提前的原因與可能與流行病毒株變化有關。

四、諾羅病毒群聚事件病毒株分析

為了解歷年來諾羅病毒株的變化，與感染群聚數及流行季間的相關聯性，在研究中挑選 2004 年到 2010 年 8 月間的諾羅病毒群聚事件之檢體，以 RT-PCR 進行病毒 Genogroup 初步分析，如圖四所示，檢出結果為 GI 陽性有 37 個 (9%) 群聚，GII 有 303 個 (78%) 群聚，同一群聚事件中檢出混合 GI 與 GI 感染有 30 個 (8%) 群聚，有 21 個 (5%) 群聚無法分型。再以病毒外套膜序列分析細分病毒 Genotypes，台灣的 Genogroup I 可再分成 10 種 Genotypes，Genogroup II 可再分成 10 種 Genotypes，分年分布情形如圖五所示，期間最主要流行病毒株屬 GII.4 genotype，佔所有可以分型病毒株的 73%，但在各年間約佔 30~80% 不等。除 GII.4 genotype 病毒株外，各年間引起群聚事件的次要諾羅病毒株病毒 genotype 並不一致，分別引起群聚的比率不高，此外，也發現同時多種非 GII.4 genotype 病毒株，容易共同感染一起群聚事件的趨勢。

五、諾羅病毒群聚事件發生場所分析

依據群聚疫情調查資料統計群聚發生地點。圖六中顯示發生諾羅病毒群聚分布結果，在學校(140/567, 24.6%)、醫院(109/567, 19.2%)、護理之家(48/567, 8.4%)是諾羅病毒群聚最常發生的地點。此外，人口密集機構也是

常發生群聚的場所，特別是精神病房及養護中心。

肆、討論

在台灣地區，諾羅病毒加入通報檢測項目開始於 2004 年 2 月，起因於北區爆發一起未能檢出病原之院內感染事件，檢體經本實驗室確認後，證明該起事件為台灣地區首例諾羅病毒群聚事件[19, 20]。自此，本局開始在各地衛生單位推動宣導病毒性檢體採檢，將諾羅病毒加入通報疑似腹瀉群聚事件檢測項目中，並陸續在分局與衛生局配合下，完成疫情調查工作，同時腹瀉群聚的調查方向也逐漸步上軌道[21-26]。

近 5 年通報至本局的腹瀉群聚事件中，其中收集完整檢體並通報病毒性及細菌性檢測的群聚事件中，檢出諾羅病毒感染陽性占檢出任何病原之群聚事件數將近 7 成以上。在推廣地方衛生局與醫院通報的初期，因採集檢體不易或無法明確知道病毒採檢的正確方式等因素，部分群聚事件只有通報送驗細菌性檢驗，由於此部分群聚事件不列入本項統計中，因此，細菌性感染原群聚事件數稍有低估的現象。

計畫監測中發現，諾羅病毒群聚事件感染流行季約在冬季 10 月至隔年春季 4 月間，但在夏季期間仍會有散發性的個案或少數的通報群聚事件。但 2006-2007 年流行季有別於往年之流行季，台灣各地早在 8 月底至 9 月初，開始陸續通報疑似腹瀉群聚，並檢測確定為諾羅病毒群聚事件。

類似的狀況也發生在 2009-2010 年流行季，雖該次流行季並未提早，但從 10 月開始的第一波群聚通報數即明顯上升，在流行高峰 1 月份的總通報群聚數為其他流行季的 4 倍以上，並在 3 月出現另一波大流行，整個流行季確定諾羅病毒通報數較 2006-2007 年流行季更高（圖一、三）。

以病毒學特性分析探討，推測 2006-2007 年流行季的主要流行病毒株，應該在誘發免疫反應的相關基因及胺基酸位點發生相當大的變化，導致國人對於當季流行的新型諾羅病毒株缺乏免疫抗體，造成大規模的群聚流行事件。因此，為了解歷年間病毒株的變化，在本研究中先以 RT-PCR 增幅病毒外套膜短片段基因，並定序分析病毒基因型，從分群組中挑選病毒株再次進行外套膜基因全長序列分析；本次先以台灣地區主要流行 GII.4 病毒序列比較，利用 MAGA 4.0 進行病毒株演化分析，結果如圖七。由圖中可以發現在 2006-2007 年流行季，當年有 2 株新型 GII.4 諾羅病毒病毒流行，其中 2006a 病毒株與 Hunter 基因序列較為相近，但當年只有少數群聚事件由 2006a 引起，多數群聚事由 2006b 所造成，而 2006b 病毒株持續感染並延伸到 2007-2008 年流行季。在 2008-2009 流行年與 2009-2010 流行年，從病毒演化分析資料顯示，分別有兩株病毒株產生- 2008a/2008b 與 2009a/2009b。初步從演化資料顯示，確定病毒在這兩個流行季中出現新的病毒株，與群聚疫情上升應有相關性。詳細的探討病毒株抗原性的變化與

人體免疫抗體間的相關性，必須再深入的實驗分析以證明我們的推測的正確性。

依據群聚事件疫情調查資料，彙整群聚發生場所，台灣地區諾羅病毒群聚通報地點主要發生在醫院、護理之家與學校。

在 2006 年諾羅病毒疫情高峰時期，主要通報發生於護理之家，實驗分析該年主要流行病毒株為 GII/4 2006b，為該年全球流行新興病毒株，在 2006-2007 年間造成全球各國出現爆發性大規模疫情。2009 年台灣諾羅病毒通報疫情，在 6 月之前諾羅病毒群聚主要發生於醫院及安養中心，流行病毒株以 GII/4 2006b 為主，屬 2008-2009 流行季之延續；但在 2-4 月間，偶有群聚疫情發生於學校，分析病毒株為 GII/12 型諾羅病毒，自 10 月以後流行季開始，通報疫情主要發生地點以學校為主，其中 13 起 GII/12 確定群聚中有 9 起發生在學校；從實驗室分析發現不同病毒株型別與好發生群聚場所間的相關性，尚未有相關文獻探討，是否因病毒株不同而傳播方式有差，需要再深入探討。

依據群聚事件疫情調查相關資料，建檔統計分析感染族群、發生群聚場所分析，在學校、醫院、護理之家等人口密集機構是諾羅病毒群聚最常發生的地點，特別是精神病房及養護中心。曾經實地觀察幾個人口密集機構了解住民的居住狀況及活動情形，發現在發生群聚事件的場所，是屬於

較封閉式的活動區域，平時有許多共同生活互動的機會，因此透過生活共同空間相互傳染的狀況機會較大；特別在精神病房，腹瀉生病的住民無法像平常人正確的確處理排泄物，因此，在第一個個案發生時，醫護或照護者如果沒有即時處理，極容易在整個病房內散播成群聚事件。在醫院或安養護理之家，多數住民為臥床或無法自由行動者，平時照護需要看護或護理人員照料，無法自理者長期包尿布或導尿，醫護人員處理尿布及排泄物工作如無法在每人次處理後洗手或手部消毒，極容易在病房間將腹瀉疾病傳播。

伍、結論與建議

1. 加強好發諾羅病毒群聚場所宣導工作，是否正確清潔消毒，發生病例時是否將發病住民與一般住民分區管理，可列為醫院評鑑的依據參考之一。
2. 諾羅病毒株的流行性變化，應逐年持續監測，由於疾病傳播速度快、病毒致病力強，容易引起群聚事件，醫療與社會成本相當高，持續監測病毒株可以早期發現，可預警民眾多注意個人衛生，並可提供醫師診斷參考。

陸、参考文献

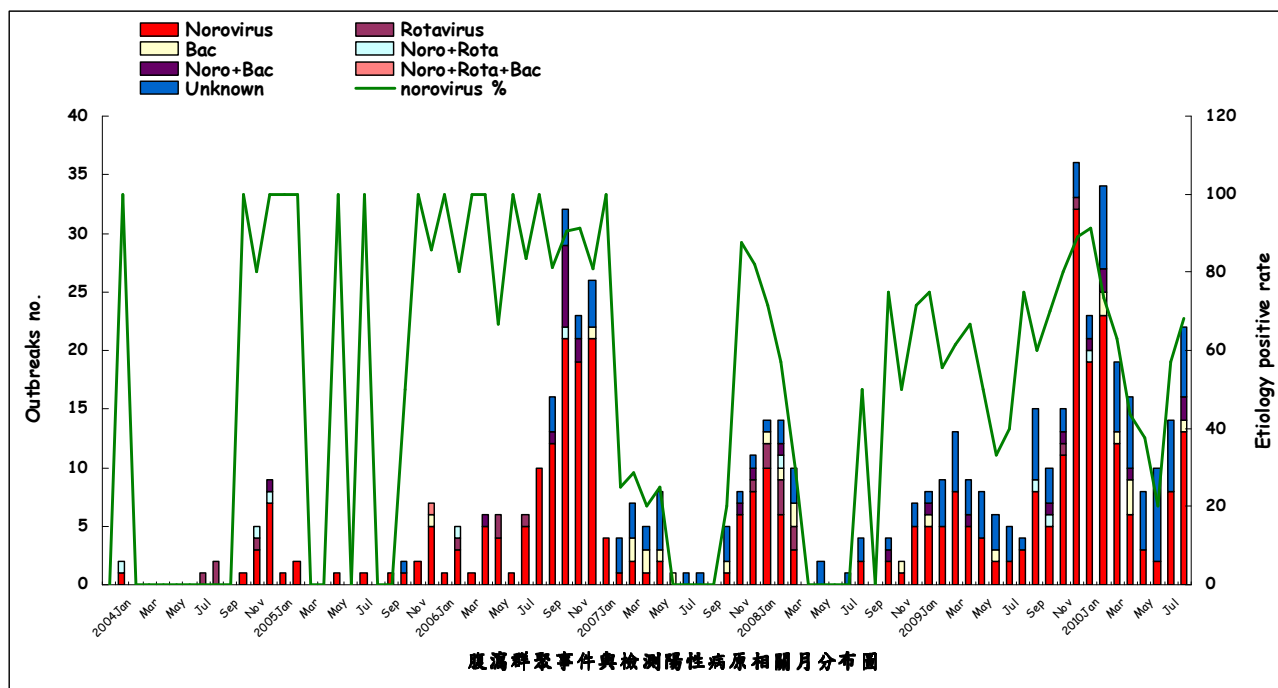
1. Mead, P.S., L. Slutsker, V. Dietz, L.F. McCaig, J.S. Bresee, C. Shapiro, P.M. Griffin, and R.V. Tauxe, *Food-related illness and death in the United States*. Emerg Infect Dis, 1999. **5**(5): p. 607-25.
2. Atmar, R.L. and M.K. Estes, *The epidemiologic and clinical importance of norovirus infection*. Gastroenterol Clin North Am, 2006. **35**(2): p. 275-90, viii.
3. Rockx, B., M. De Wit, H. Vennema, J. Vinje, E. De Bruin, Y. Van Duynhoven, and M. Koopmans, *Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study*. Clin Infect Dis, 2002. **35**(3): p. 246-53.
4. Parashar, U.D. and S.S. Monroe, "*Norwalk-like viruses*" as a cause of *foodborne disease outbreaks*. Rev Med Virol, 2001. **11**(4): p. 243-52.
- 5.19. Caul, E.O., *Small round structured viruses: airborne transmission and hospital control*. Lancet, 1994. **343**(8908): p. 1240-2.
6. Fankhauser, R.L., S.S. Monroe, J.S. Noel, C.D. Humphrey, J.S. Bresee, U.D. Parashar, T. Ando, and R.I. Glass, *Epidemiologic and molecular trends of "Norwalk-like viruses" associated with outbreaks of gastroenteritis in the United States*. J Infect Dis, 2002. **186**(1): p. 1-7.
7. Green, S.M., P.R. Lambden, Y. Deng, J.A. Lowes, S. Lineham, J. Bushell, J. Rogers, E.O. Caul, C.R. Ashley, and I.N. Clarke, *Polymerase chain reaction detection of small round-structured viruses from two related hospital outbreaks of gastroenteritis using inosine-containing primers*. J Med Virol, 1995. **45**(2): p. 197-202.
8. Karst, S.M., C.E. Wobus, M. Lay, J. Davidson, and H.W.t. Virgin, *STAT1-dependent innate immunity to a Norwalk-like virus*. Science, 2003. **299**(5612): p. 1575-8.
9. Oliver, S.L., A.M. Dastjerdi, S. Wong, L. El-Attar, C. Gallimore, D.W. Brown, J. Green, and J.C. Bridger, *Molecular characterization of bovine enteric caliciviruses: a distinct third genogroup of noroviruses (Norwalk-like viruses) unlikely to be of risk to humans*. J Virol, 2003. **77**(4): p. 2789-98.
10. Zheng, D.P., T. Ando, R.L. Fankhauser, R.S. Beard, R.I. Glass, and S.S. Monroe, *Norovirus classification and proposed strain nomenclature*. Virology, 2006. **346**(2): p. 312-23.
11. Lindesmith, L.C., E.F. Donaldson, A.D. Lobue, J.L. Cannon, D.P. Zheng, J. Vinje, and R.S. Baric, *Mechanisms of GII.4 norovirus persistence in human populations*. PLoS Med, 2008. **5**(2): p. e31.

12. Patel, M.M., A.J. Hall, J. Vinje, and U.D. Parashar, *Noroviruses: a comprehensive review*. J Clin Virol, 2009. **44**(1): p. 1-8.
13. Noel, J.S., R.L. Fankhauser, T. Ando, S.S. Monroe, and R.I. Glass, *Identification of a distinct common strain of "Norwalk-like viruses" having a global distribution*. J Infect Dis, 1999. **179**(6): p. 1334-44.
14. Kukkula, M., L. Maunula, E. Silvennoinen, and C.H. von Bonsdorff, *Outbreak of viral gastroenteritis due to drinking water contaminated by Norwalk-like viruses*. J Infect Dis, 1999. **180**(6): p. 1771-6.
15. Belliot, G.M., R.L. Fankhauser, and S.S. Monroe, *Characterization of "Norwalk-like viruses" and astroviruses by liquid hybridization assay*. J Virol Methods, 2001. **91**(2): p. 119-30.
16. Beuret, C., D. Kohler, A. Baumgartner, and T.M. Luthi, *Norwalk-like virus sequences in mineral waters: one-year monitoring of three brands*. Appl Environ Microbiol, 2002. **68**(4): p. 1925-31.
17. Hafliger, D., P. Hubner, and J. Luthy, *Outbreak of viral gastroenteritis due to sewage-contaminated drinking water*. Int J Food Microbiol, 2000. **54**(1-2): p. 123-6.
18. Mounts, A.W., T. Ando, M. Koopmans, J.S. Bresee, J. Noel, and R.I. Glass, *Cold weather seasonality of gastroenteritis associated with Norwalk-like viruses*. J Infect Dis, 2000. **181 Suppl 2**: p. S284-7.
19. 吳芳姿、王明琴、莫之欣、連怡佳、楊志元、陳豪勇, 諾瓦克病毒 (*Norovirus*) 署立台北醫院疫情及實驗室分析. 疫情報導, 2004. **20**(8): p. 407-419.
20. 柯政欽、吳芳姿、陳豪勇、呂玫嬌、林世華、廖皓宏、陳建源、張上淳, 類諾瓦克病毒在呼吸照護病房引起的群突發感染. 感染控制雜誌, 2004. **14**(5): p. 267-277.
21. 潘淑玲、蔡韶慧、張岡年、吳芳姿、蘇勳璧、李翠鳳, 台中縣某醫院精神科病房 *Norovirus* 引起之腹瀉群聚事件。 . 疫情報導, 2006. **22**(12): p. 805-810.
22. 蔡麗淑、蔡韶慧、吳芳姿、賴佩芳、巫旻靜、陳安汝、楊志元、蘇勳璧、

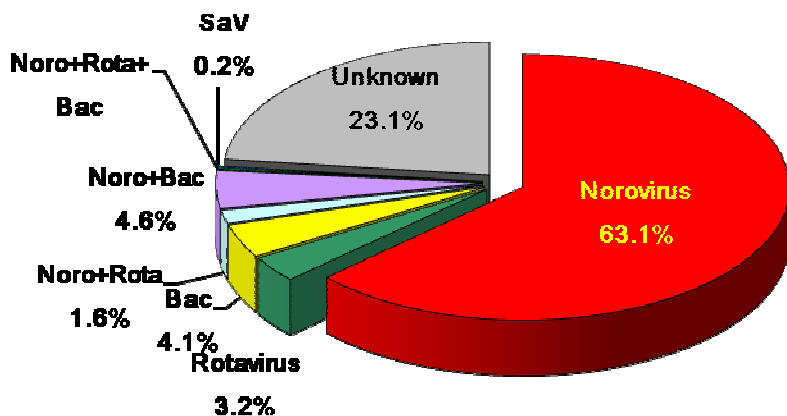
- 葉彥柏、李翠鳳, 彰化縣某殘障教養院院民集體發燒及腹瀉群聚事件調查. 疫情報導, 2006. **22**(8): p. 525-530.
23. 賴珮芳、周娟秀、洪淑娟、吳芳姿、張蕊仙、楊志元、羅財樟、李翠鳳, 某醫院精神科病房 *Norovirus* 引起之住民腹瀉群聚事件. 疫情報導, 2006. **22**(4): p. 220-223.
24. 吳芳姿、江大雄、莫之欣、梁淑媛、洪健翔、楊志元、楊辰夫、吳和生。 , 台灣地區首例沙波病毒腹瀉群聚感染事件。 . 疫情報導, 2007. **23**(12): p.614~622
25. 廖盈淑、劉玉蓮、吳芳姿、劉士豪、岳瑞雪、鄭萬金、林文斐, 宜蘭縣員山鄉某醫院 *Norovirus* 腸胃炎群聚之調查與防治策略. 疫情報導, 2007. **23**(9): p. 505~513.
26. 江大雄、林茹玉、吳芳姿、郭馨蔚、莊莘、許雲霞、林詩晴, 台北市某重殘照顧中心住民與員工腹瀉、嘔吐群聚事件調查. 疫情報導, 2007. **23**(8): p. 420-430.

柒、圖&表

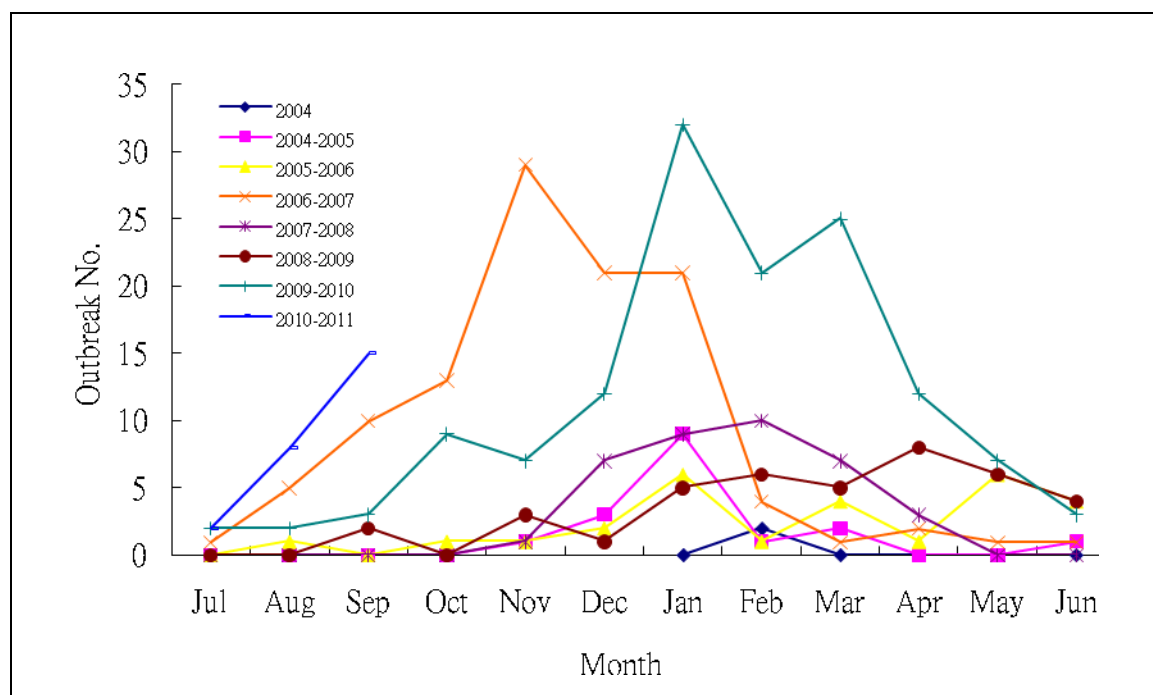
圖一、2004-2010 年間腹瀉群聚事件病原月分布圖



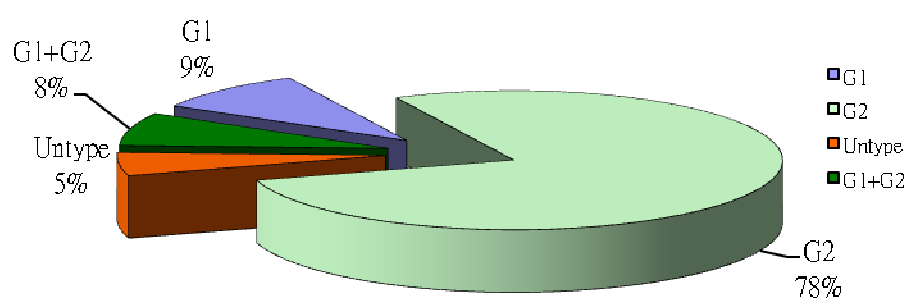
圖二、2004-2010 年間腹瀉群聚事件檢出感染病原統計分析



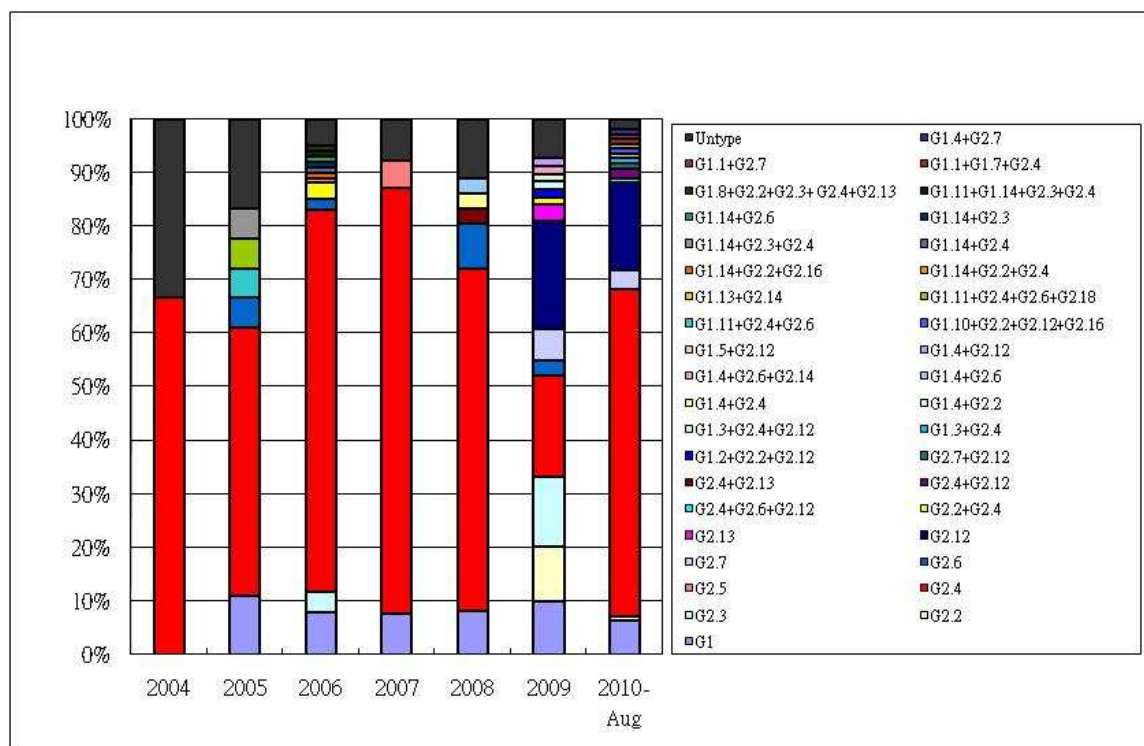
圖三、2004-2010 年間諾羅病毒群聚事件流行季月分布圖



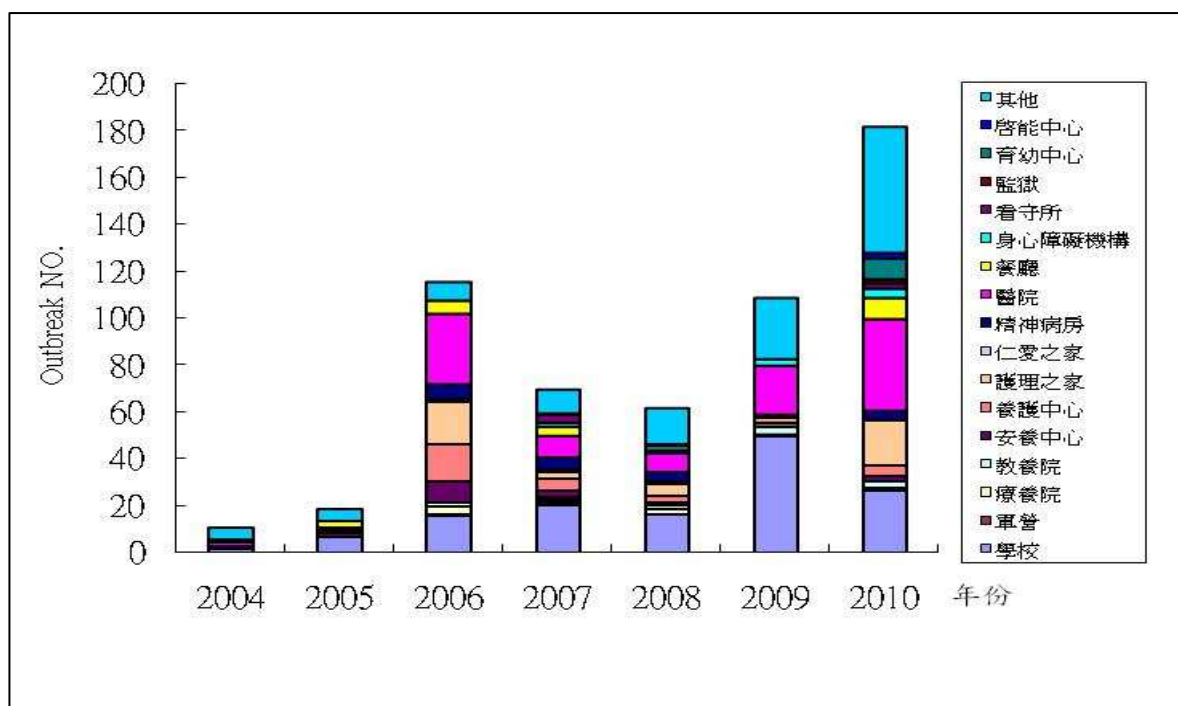
圖四、2004-2010 年間諾羅病毒群聚事件之病毒分型分析



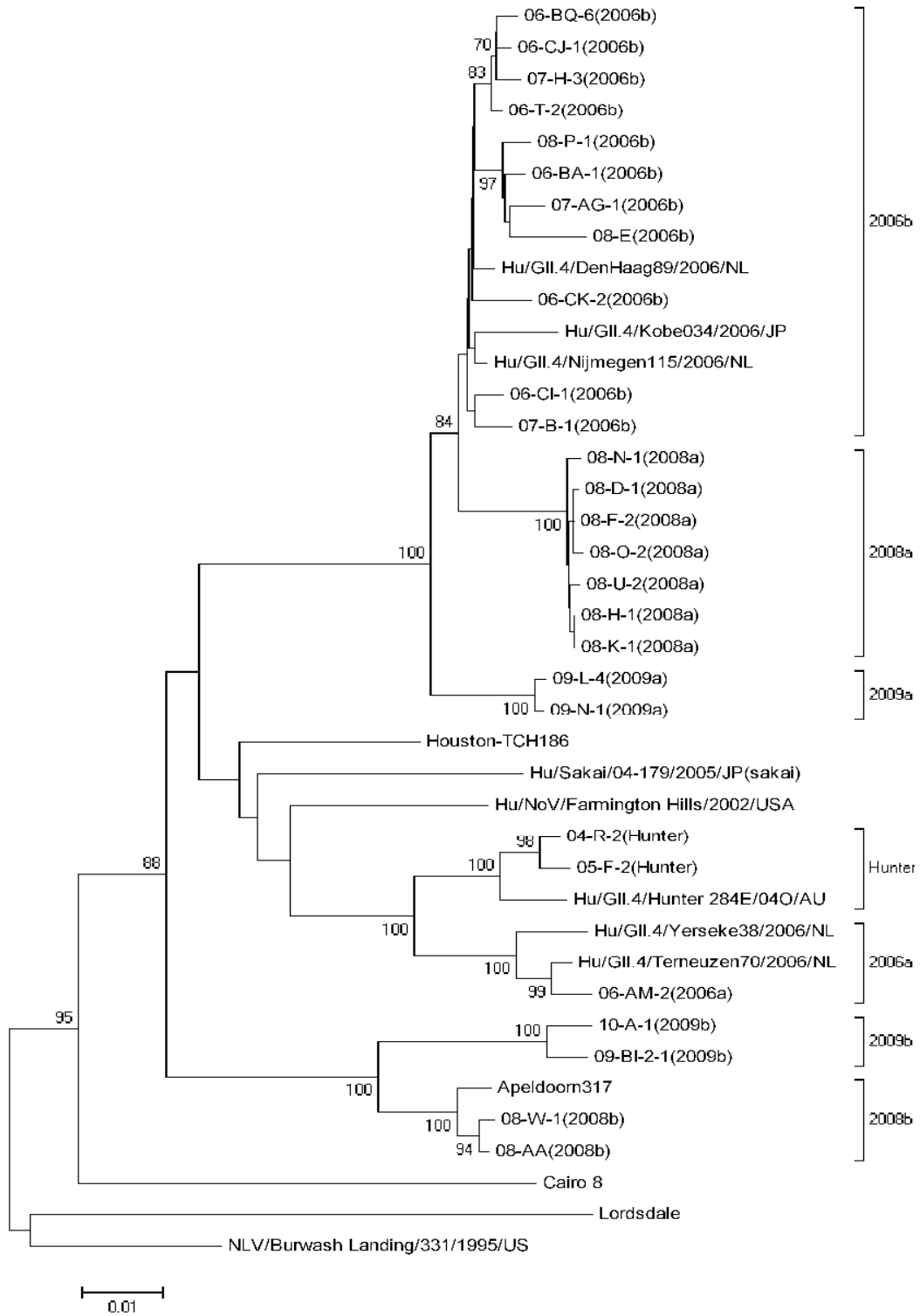
圖五、引起諾羅病毒群聚之病毒株基因型別分析



圖六、諾羅病毒群聚事件發生場所分析



圖七、2004-2010 年間諾羅病毒株演化分析



表一、諾羅病毒引子對序列

核酸引子	5'→3' 序列	Localization
Norovirus		
G1-SKF	CTGCCCGAATTYGTAATGA	5342-5361
G1-SKR	CCAACCCARCCATTRTACA	5652-5671
G2-SKF	CNTGGGAGGGCGATCGCAA	5058-5077
G2-SKR	CCRCCNGCATRHCCRTTRTACAT	5378-5401