

衛生福利部疾病管制署

輪狀病毒感染

衛福部 疾病管制署
中區傳染病防治醫療網
王任賢 指揮官

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

輪狀病毒發現的歷史:I

- 1943 Jacob Light及Horace Hodes首先證實一種可過濾的物質可引起孩童及牛的腹瀉
- 30年後1943年保存的物質證實為輪狀病毒，而後老鼠身上也找到與牛深尚相似的物質
- 1973 Ruth Bishop及其同僚由孩童腸胃炎中找到相似的病毒

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

輪狀病毒發現的歷史:II

- 1974 Thomas Henry Flewett將此病毒命名為輪狀病毒，四年後獲得認可
- 1976 在其他動物身上也發現相似病毒，且都引起急性腹瀉
- 1980輪狀病毒開始血清分型
- 1981輪狀病毒可以猴腎細胞+胰蛋白酶培養出來

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

輪狀病毒發現的歷史:III

- 1998美國發出第一張輪狀病毒疫苗執照，初期臨床試驗在美國芬蘭委內瑞拉作的結果可預防80-100%嚴重輪狀病毒A的腹瀉，且沒發現甚麼不良反應
- 1999年原始疫苗生產廠商不再生產，因為發現疫苗會有腸套疊的風險，機率約為1/12,000
- 2006二家新的安全性高的疫苗問世
- 2009年6月WHO列入國家疫苗接種計劃

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

導論:I

- 輪狀病毒是嬰兒及孩童常見的腹瀉病原
- 輪狀病毒是呼腸孤病毒科(family Reoviridae)的一員，此科為雙股RNA病毒，除輪狀病毒外上包括杯狀病毒(calicivirus)及諾羅病毒(Norovirus)
- 幾乎所有5歲以前的孩童都感染過1-2次的輪狀病毒

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

導論:II

- 每次感染都會產生免疫力，因此感染一次比一次輕，成人很少感染
- 輪狀病毒共有8個種(A-H). *Rotavirus A*, the 輪狀病毒A為最常見的種，佔人類感染的90%
- 輪狀病毒是經由糞口傳染，病毒感染小腸細胞造成腸胃炎，此種腸胃炎又稱為胃流感(stomach flu)，雖然和流感一點關係都沒有

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

導論: III

- 輪狀病毒雖然在1973年就由Ruth Bishop及其同僚以電子顯微鏡發現，且預估佔住院嚴重腹瀉嬰幼兒的1/3，但其嚴重性在開發中國家仍被低估了，尤其是輪狀病毒同時也是動物與家禽的重要致病原，此部分的重要性也有待評估
- 輪狀病毒感染一般認為是個輕症，但2013年輪狀病毒造成37%腹瀉孩童死亡，全年全球死亡人數21萬5千人，200萬嚴重腹瀉，大多數在開發中國家

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

導論: IV

- 在美國全面引進輪狀病毒疫苗前，輪狀病毒造成每年270萬孩童嚴重腹瀉，6萬住院，及37人死亡
- 但當輪狀病毒疫苗成為孩童全面接種的項目，配合上口服積極補水，輪狀病毒的嚴重度及死亡率都大大降低

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

輪狀病毒的種類

- 輪狀病毒共有A-H八個種
 - A-C可感染人，但主要是A
 - A-E可引起其他動物的疾病
 - 輪狀病毒A上包括眾多亞種
- 輪狀病毒和流感病毒一樣有第二套分類系統
 - G血清型:使用醣化蛋白VP7
 - P血清型:使用蛋白酶能分解的VP4蛋白
 - 此兩套分類系統與A-H分類互相獨立

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

輪狀病毒的結構

- 輪狀病毒的基因體含有11段雙股RNA，共18,555個核苷酸，每一段雙股RNA代表一個基因，以1-11命名，每一段基因都合成一個蛋白，但第9段基因合成二個蛋白
- 病毒RNA外為三層正20面體的外殼(capsid)，病毒顆粒大小76.5 nm，病毒沒有外套膜

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

輪狀病毒的蛋白

- 病毒顆粒由六個結構蛋白組成
 - 結構蛋白包含VP1, VP2, VP3, VP4, VP6, 及VP7
- 病毒感染細胞後會再生成6個非結構蛋白
 - NSP1(VP5), NSP2, NSP3, NSP4, NSP5,及NSP6

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

結構蛋白: I

- VP1位於病毒核心，為RNA聚合酶(RNA polymerase)，負責產生mRNA
- VP2包裹RNA基因體，形成最內層的核保護
- VP3也為核最內層保護的一部分，同時也是個酶(guanylyl transferase)，負責在mRNA最終的5'端加個保護套，以防止被破壞

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

結構蛋白: II

- VP4為病毒表面突起，可與腸道細胞的受體結合而使病毒進入細胞，此為決定病毒毒性及輪狀病毒P分型的基礎
- VP4在腸道中會受腸道胰蛋白酶(trypsin)的分解成為VP5*及VP8*後才具有感染力

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

結構蛋白: III

- VP6是病毒殼的主要成分，有很強的抗原性，可用以病毒分類，輪狀病毒A的鑑定就是依據此蛋白
- VP7是醣化蛋白，形成病毒最外層的膜，也是輪狀病毒G分類的基礎，與VP4共同建構病毒的免疫力

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

非結構蛋白

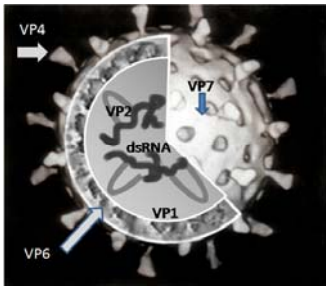
- NSP1是基因5的產物，為與RNA結合的非結構蛋白，可干擾干擾素的作用
- NSP2也是RNA結合蛋白，會聚集在細胞質的包含體內，為基因複製所必須
- NSP3是mRNA結合蛋白，負責阻斷細胞蛋白合成
- NSP4 病毒的腸毒素，造成腹瀉，是人類首次發現的病毒毒素
- NSP5是由第11段基因合成，存在感染細胞的細胞質內
- NSP6是由第11段基因合成，為核酸結合蛋白

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

Rotav: This table is based on the simian rotavirus strain SA11 RNA-protein coding assignments differ in some strains.

RNA Segment (Gene)	Size (base pairs)	Protein	Molecular weight kDa	Location	Copies per particle	Function
1	3302	VP1	125	At the vertices of the core	<25	RNA-dependent RNA polymerase
2	2690	VP2	102	Forms inner shell of the core	120	Stimulates viral RNA replicase
3	2591	VP3	88	At the vertices of the core	<25	Guanylyl transferase mRNA capping enzyme
4	2362	VP4	87	Surface spike	120	Cell attachment, virulence
5	1611	NSP1	59	Nonstructural	0	5'RNA binding
6	1356	VP6	45	Inner Capsid	780	Structural and species-specific antigen
7	1104	NSP3	37	Nonstructural	0	Enhances viral mRNA activity and shut-offs cellular protein synthesis
8	1059	NSP2	35	Nonstructural	0	NTase involved in RNA packaging
9	1062	VP7 ¹ VP7 ²	38 and 34	Surface	780	Structural and neutralisation antigen
10	751	NSP4	20	Nonstructural	0	Enterotoxin
11	667	NSP5, NSP6	22	Nonstructural	0	ssRNA and dsRNA binding modulator of NSP2

衛生福利部疾病管制署



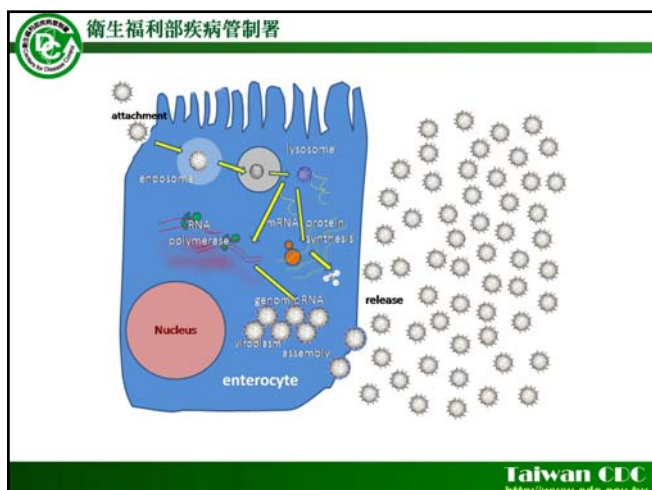
Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

輪狀病毒的繁殖

- 輪狀病毒感染小腸細胞上的絨毛，造成腸道表皮細胞結構與功能都改變，病毒外層有三層外套膜可耐胃酸及消化酵素

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw



衛生福利部疾病管制署

流行病學: I

- A型病毒感染佔了90%的輪狀病毒感染病例
- 2013年21萬5千名5歲孩童感染，90%在開發中國家
- 輪狀病毒感染站腹瀉死亡的37%及5歲以下死亡的5%，輪狀病毒男童住院率是女童的2倍
- 輪狀病毒感染主要在冬天、乾季，於食源性污染的比例不清楚

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

流行病學: II

- A型輪狀病毒感染爆發常發生在院內住院孩童、日照中心的孩童、及長照中心的老人
- 1981年科羅拉多曾因自來水汙染而造成感染爆發
- 2005年尼加拉瓜曾因為出現A型輪狀病毒的突變種而產生大爆發
- 1977年的巴西也出現過相似的大爆發

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

流行病學: III

- B型輪狀病毒常被稱為成人腹瀉輪狀病毒(ADRV)，曾在中國大陸各個年齡層造成過嚴重腹瀉爆發，原因多為飲用水遭汙水汙染
- 1998年印度也出現B型輪狀病毒感染爆發，此病毒株被命名為CAL，CAL病毒株不同於ADRV，其只造成地區流行，目前造成大流行的ADRV只出現在中國大陸，據美國的調查美國人也沒有ADRV的抗體
- C型輪狀病毒是少見的兒童腹瀉原因，及小型的家庭聚集

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw



衛生福利部疾病管制署

致病機制

- 輪狀病毒造成腹瀉有多個機制
 - 吸收不良是因為病毒破壞腸細胞
 - 輪狀病毒的NSP4蛋白可誘發年齡依存及鈣離子依存的氯流失，破壞SGLT1輸送子相關的水分再吸收，明顯降低腸黏膜刷毛邊層(bush-border)上雙醣的活性，及活化鈣離子依存的神經分泌反射
 - 健康的腸細胞可分泌乳酸酶入小腸，輪狀病毒會造成牛奶不耐症，可持續數週
 - 再次服用牛乳常會再發輕微腹瀉，原因為細菌發酵乳糖

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

感染孩童糞便中的輪狀病毒



Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

傳染方式

- 輪狀病毒主要以糞口傳染為主，或經由接觸傳染，或呼吸道傳播
- 病毒性腹瀉傳染力極強，每公克腹瀉糞便含有10兆顆病毒，而傳染只需100顆病毒
- 輪狀病毒在環境中很穩定，取一加侖入河口的水可帶有1-5顆病毒，病毒可存活9-19天
- 一般對細菌與寄生蟲的環境消毒方法都無法有效控制輪狀病毒，這就是為何高或低公共衛生水平的國家輪狀病毒都有一樣的高盛行率

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

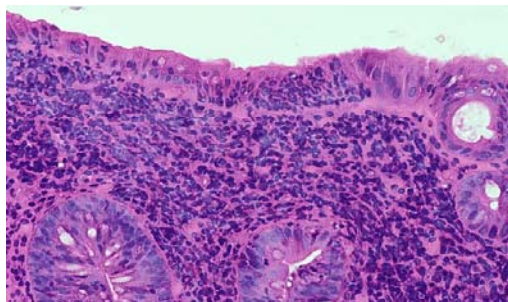
組織病理學

- 主要感染部位為小腸絨毛尖端的成熟腸細胞
- 會造成絨毛萎縮及細胞鈍化，最後腸細胞死亡
- 腸黏膜下層會出現單核細胞浸潤
- 小腸絨毛尖端會有不成熟分泌細胞聚集[*crypt hyperplasia*]

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

組織病理學



Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

臨床症狀: I

- 輪狀病毒腸炎
 - 急性發作，為輕到重的腹瀉疾病
 - 潛伏期2天
 - 常出現噁心、嘔吐、水瀉、及低燒
 - 症狀通常由嘔吐開始，接下來4-8日的水瀉
 - 輪狀病毒感染的脫水會較其他病原菌感染重，也是重要致死原因
- A型輪狀病毒終生都可感染人：第一次症狀較重，以後感染症狀變輕或沒症狀

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

臨床症狀: II

- 有症狀的感染多出現在2歲以前，而後發生的頻率及強度遞減至45歲
- 新生兒也會得輪狀病毒感染，但通常很輕或沒有症狀，症狀重的會出現在出生6個月到2歲、老年人、及免疫異常的人
- 由於在孩童就得到免疫力，大部分成人對輪狀病毒不敏感，成人腸胃炎多為輪狀病毒以外致病菌所造成，也由於成人症狀輕常成為儲藏窩

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

診斷及病毒偵測

- A型輪狀病毒的診斷
 - 由腹瀉糞便以EIA測病毒: 日常應用級別
 - 電子顯微鏡及PCR: 研究級別
 - RT-PCR可用以偵測及分型所有人類的輪狀病毒

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

治療及預後

- 輪狀病毒感染已對症治療為主，尤其必須矯正脫水的症狀，若症狀較輕可口服給水及糖分電解質治療
- 在2004年世衛組織建議輪狀病毒的腹瀉應以口服低張溶液加鋅治療，有些嚴重的必須住院靜注或鼻胃管灌注治療，並時時監控糖分及電解質
- 益生菌可減少輪狀病毒腹瀉的時間
- 輪狀病毒很少引起脫水以外的合併症，只要照顧得好，孩子都可存活

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

輪狀病毒的特性

- 輪狀病毒在環境中很穩定
- 手衛生的常用藥劑都無法有效清除
- 可有效清除的環境消毒藥劑為95%乙醇，來舒，福馬林

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

預防: I

- 輪狀病毒的傳染力極強，且沒有藥物治療，改善環境衛生並無法降低盛行率，口服補充水分也無法降低住院率，所以公共衛生上的最大干預武器就是疫苗接種
- 目前全球核准二種A型輪狀病毒兒童口服疫苗
 - Rotarix (GlaxoSmithKline)
 - RotaTeq (Merck)
 - 印度越南中國大陸也有自己的疫苗
 - 新的疫苗也陸續在研發中

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

預防: II

- 2006年墨西哥是率先執行輪狀病毒疫苗全國接種，在2009年輪狀病毒流行季節2歲以下腹瀉的死亡率降低65%
- 尼加拉瓜在2006年成為開發中國家第一個全國接種輪狀病毒疫苗的國家，嚴重輪狀病毒腹瀉因而降低40%，急診病例降低一半
- 美國2006年開始施打，輪狀病毒住院降低86%，也可降低沒打疫苗孩童的發病率，因為減少了病毒的循環

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

預防: III

- 2009年世衛組織建議輪狀病毒疫苗預防接種應列入國家疫苗計劃，有列入計畫的國家基本上都能有效降低輪狀病毒感染的發生率
- 2013年9月英國開始對2-3個月大的新生兒接種輪狀病毒疫苗，結果嚴重病例掉了一半，輪狀病毒住院掉了70%
- 2014年臨床試驗的回顧也證實國家及及的預防接種確可降低49-92%的輪狀病毒住院及17-55%得腹瀉住院

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw



衛生福利部疾病管制署

預防: IV

- 在亞非洲等開發中國家，為輪狀病毒死亡的主要地區，目前兩型輪狀病毒疫苗正在進行臨床試驗，初步實驗結果均證實能降低嬰兒的嚴重疾病
- 輪狀病毒疫苗在100多個國家拿到執照，80多個國家進入全國接種

Taiwan CDC
<http://www.cdc.gov.tw>



衛生福利部疾病管制署

其他動物

- 輪狀病毒可感染野生及豢養的幼獸，尤其是牛豬，常因生病或死亡造成農場經濟損失
- 動物身上的輪狀病毒常成為人類輪狀病毒變異的基因儲藏庫

Taiwan CDC
<http://www.cdc.gov.tw>



衛生福利部疾病管制署

多謝聆聽

Taiwan CDC
<http://www.cdc.gov.tw>