

行政院所屬各機關因公出國人員出國報告

(出國類別：研習)

英國倫敦公共衛生及熱帶醫學院研習報告

服務機關：行政院衛生署疾病管制局

出國人職稱：薦任助理研究員

姓名：王錫杰

出國地區：英國

出國期間：中華民國 91 年 10 月 2 日至 92 年
10 月 1 日

報告日期：中華民國 92 年 12 月 24 日

J4/
CO9203639

系統識別號:C09203639

公務出國報告提要

頁數: 27 含附件: 否

報告名稱:

英國倫敦公共衛生及熱帶醫學院研習報告

主辦機關:

行政院衛生署疾病管制局

聯絡人/電話:

黃貴玲/23959825x3022

出國人員:

王錫杰 行政院衛生署疾病管制局 檢疫防疫組 助理研究員

出國類別: 研究

出國地區: 英國

出國期間: 民國 91 年 10 月 02 日 - 民國 92 年 10 月 01 日

報告日期: 民國 92 年 12 月 24 日

分類號/目: J4/公共衛生、檢疫 J4/公共衛生、檢疫

關鍵詞: 病媒性疾病, 流行病學, 病媒生物學, 病媒防治

內容摘要: 本次研習主要研讀一門課程, 名稱爲「病媒生物學及防治(Biology & Control of Disease Vectors)」, 研習內容共計上九門課: 寄生蟲學及昆蟲學(Parasitology & Entomology)、研究分析與設計(Analysis & Design of Research Studies)、分子生物學(Molecular Biology)、病媒採樣、鑑定及確認(Vector Sampling, Identification & Incrimination)、病媒生物學及病媒與寄生蟲之交互作用(Vector Biology & Vector Parasite Interaction)、由時間及空間預測疾病(Predicting Disease in Time and Space)、高等寄生蟲學診斷(Advanced Diagnostic Parasitology)、病媒防治方法(Methods of Vector Control)、瘧疾流行病學與防治(Control & Epidemiology of Malaria)。另外還有爲兩個月的暑期實驗(Summer Project), 題目爲「建立瘧疾及登革熱病媒蚊之甲基賽滅寧及畢芬寧診斷濃度(To establish the diagnostic concentrations of alphacypermethrin and bifenthrin in malaria and dengue vectors)」, 及八天的野外實習。本報告概述各門課、暑期實驗及野外實習之內容。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網

摘 要

本次研習主要研讀一門課程，名稱為「病媒生物學及防治(Biology & Control of Disease Vectors)」，研習內容共計上九門課：寄生蟲學及昆蟲學(Parasitology & Entomology)、研究分析與設計(Analysis & Design of Research Studies)、分子生物學(Molecular Biology)、病媒採樣、鑑定及確認(Vector Sampling, Identification & Incrimination)、病媒生物學及病媒與寄生蟲之交互作用(Vector Biology & Vector Parasite Interaction)、由時間及空間預測疾病(Predicting Disease in Time and Space)、高等寄生蟲學診斷(Advanced Diagnostic Parasitology)、病媒防治方法(Methods of Vector Control)、瘧疾流行病學與防治(Control & Epidemiology of Malaria)。另外還有為兩個月的暑期實驗(Summer Project)，題目為「建立瘧疾及登革熱病媒蚊之甲基賽滅寧及畢芬寧診斷濃度(To establish the diagnostic concentrations of alphacypermethrin and bifenthrin in malaria and dengue vectors)」，及八天的野外實習。本報告概述各門課、暑期實驗及野外實習之內容。

目 次

壹、 目的.....	4
貳、 過程.....	5
參、 心得.....	26
肆、 建議.....	27

壹、目的

台灣地處熱帶及亞熱帶，極適合各類病媒孳生及繁殖，病媒性疾病在台灣仍為重要的議題。病媒性疾病為開發中國家公共衛生上的一大問題，而已開發國家亦為許多新興病媒性疾病所困擾。近年來，台灣與國際的交流日趨頻繁，與大陸的往來更是密切，病原體及病媒的流通問題令人關切，因此亟需吸取病媒性疾病之流行病學新知與技術，以因應新興病媒性疾病的發生。

貳、過程

一、行程

91年10月2日於桃園中正機場搭乘國泰航空班機至香港，轉搭英國航空班機共歷經17小時抵達英國倫敦，當天即至該校報到。回程於92年9月30日依相反方向搭乘英國航空班機經香港轉搭國泰航空班機於10月1日抵達桃園中正機場。

二、內容

於倫敦公共衛生及熱帶醫學院(London School of Hygiene and Tropical Medicine, LSHTM)主要研習一門課程，名稱為病媒生物學及防治(Biology & Control of Disease Vectors)，此課程分為三個階段。第一階段為核心課程(Core course)為期10週，以寄生蟲學及昆蟲學(Parasitology & Entomology)為主，再輔以研究分析與設計(Analysis & Design of Research Studies)及分子生物學(Molecular Biology)。第二段分為兩個部分各5週，每部分選修兩門課，我共選修「病媒採樣、鑑定及確認(Vector Sampling, Identification & Incrimination)」、「病媒生物學及病媒與寄生蟲之交互作用(Vector Biology & Vector Parasite Interaction)」、「由時間及空間預測疾病(Predicting Disease in Time and Space)」及「高等寄生蟲學診斷(Advanced Diagnostic Parasitology)」等四門課。第三階段為5週選修二門課，我選修的課程為「病媒防治

方法(Methods of Vector Control)」及「瘧疾流行病學與防治(Control & Epidemiology of Malaria)」。授課結束後為兩個月的暑期實驗(Summer Project)，我的暑期實驗題目為「建立瘧疾及登革熱病媒蚊之甲基賽滅寧及畢芬寧診斷濃度(To establish the diagnostic concentrations of alphacypermethrin and bifenthrin in malaria and dengue vectors)」。以下概述各課所講授內容。

寄生蟲學及昆蟲學(Parasitology & Entomology)，這門課是以寄生蟲性疾病及病媒傳播性疾病為主，涵括此疾病之流行病學、傳播途徑、病徵、病理現象、寄生蟲生活史、媒介昆蟲生活史、治療與防治等。所講授疾病包括：瘧疾(Malaria)，痢疾阿米巴(*Entamoeba histolytica*)、梨形鞭毛蟲(*Giardia lamblia*)、腸道滴蟲(*Trichomonas hominis*)、人蛔蟲(*Ascaris lumbricoides*)、鞭蟲(*Trichuris trichiura*)、旋毛蟲(*Trichinella spiralis*)、鉤蟲(Hookworms)、糞桿線蟲(*Strongyloides stercoralis*)、蟯蟲(*Enterobius vermicularis*)等腸道寄生蟲病，利什曼原蟲病(Leishmaniasis)，非洲錐蟲病(African Trypanosomiasis)，美洲錐蟲病(American Trypanosomiasis)，牛羊肝吸蟲(*Fasciola hepatica*)、中華肝吸蟲(*Clonorchis sinensis*)、衛氏肺吸蟲(*Paragonimus westermani*)、薑片蟲(*Fasciolopsis buski*)等肝、肺、腸吸蟲病，血吸蟲病(Schistosomiasis)，牛肉條蟲(*Taenia saginata*)、豬肉條蟲(*Taenia*

solium)、包囊條蟲(*Echinococcus* spp.)、微小條蟲(*Hymenolepis nana*)等條蟲病，淋巴性絲蟲病(Lymphatic filariasis)，羅阿絲蟲病(*Loa filariasis*)，潘尾絲蟲病(*Onchocerciasis*)及貝氏等孢子蟲(*Isospora belli*)、隱孢子蟲(*Cryptosporidium* spp.)、微孢子蟲(Microsporidia)等與愛滋病有關的寄生蟲病。每一堂課皆分別由研究此熱帶傳染病之專家學者授課，內容自然是非常豐富詳盡，但最精彩的是實習課，所有這些熱帶傳染病的相關資料如寄生蟲各時期標本、組織病理切片、病媒昆蟲各齡期標本皆完整呈現，病媒昆蟲不僅是標本，大部分皆可看到活體，如非洲瘧疾最主要病媒甘比亞瘧蚊(*Anopheles gambiae*)、非洲錐蟲病病媒采采蠅(Tsetse fly)、利什曼原蟲病病媒白蛉(Sandfly)、美洲錐蟲病病媒吸血性錐鼻蟲(Sucking reduviid bugs)等。除此之外尚以看板介紹疾病流行病學與病徵，輔以錄影帶介紹疾病的發生與防治現況。這些實習教材的完整豐富，難怪吸引全世界各國派人到此校學習熱帶醫學。

研究分析與設計(Analysis & Design of Research Studies)：這門課在建立學生基本的生物統計學概念，有助於研究進行當中的試驗設計與結果分析。所講授內容包括變數與分布(Variables and Distributions): Binary variables、Categorical variables、Ordered categorical variables、Quantitative variables、Mean、Standard deviation、Non-symmetric

distributions、Median、Quartiles，取樣變異(Sampling Variability)：Variance、Standard error、95% confidence limits for a proportion、Sampling variation of the mean、Confidence interval for a mean，實驗設計(Design of Experiments)：Clear study objectives、Bias and uncontrolled variation、Principles of good design (Randomisation、Replication、Use of controls、Blindness、Precision and Power、Simplicity，分類資料分析(Analysis of Categorical Data)：Chi-squared test、Yate's continuity correction，定量資料分析(Analysis of Quantitative Data)：Significance test for a single mean、Analysis of two samples (Comparing matched pairs、Two sample unpaired t-test)、95% confidence interval for difference between two means、Non-parametric tests、Comparing more than two groups、Analysis of variance，回歸與相關(Regression and Correlation)：Linear Regression、Correlation 等共七個單元，每一授課單元後皆有實習或小組討論以落實理論與實際。

病媒採樣、鑑定及確認(Vector Sampling, Identification & Incrimination)：這是一門以病媒昆蟲為主體的科目，介紹各種病媒昆蟲的鑑定方法、採集方法及如何判定為病媒昆蟲。所講授病媒昆蟲及病媒生物包括蚋(Blackfly)、白蛉(Phlebotomine Sandflies)、瘧蚊(Anopheline)、蟎(mite)、蜱(Tick)、采采蠅(Tsetse fly)、錐蝨(Triatomine

bug)、蠓(midges)、家蚊(Culicines)、斑蚊(*Aedes*)及螺獅(Snail)，螺獅為血吸蟲的中間寄主。在課程中安排參觀自然歷史博物館(Natural History Museum)學習蟬、蜘蛛(Spider)、蠍子(Scorpion)、虻(Tabanid)分類及蠅蛆症(Myiasis)。

這門課的實習部分非常吃重，除學習各種病媒昆蟲標本製作外，以各種檢索表來做病媒鑑定，學習不同種類的鑑定特徵。除此之外尚學習以 ELISA 測定瘧蚊的孢子蟲(Sporozite)感染率，用 PCR 和製作瘧蚊染色體分析(polytene chromosome analysis)來鑑別甘比亞瘧蚊種群(*An. gambiae* complex)。在病媒採樣方面學習 CDC light traps, sticky traps, tsetse traps 及塵蟎的採集與分離。由於所學的病媒種類非常多，在時間很有限的情況下，自然不可能學的很深入。但帶回一些入門的基本資料，同時授課的專家學者都很樂意日後有這方面的問題可與他們接觸，我想建立這種聯繫管道是另一項重大收穫。

病媒生物學及病媒與寄生蟲之交互作用(Vector Biology & Vector Parasite Interaction)：這門課是經由探討病媒昆蟲的行為、生態與寄生蟲之交互作用來瞭解病媒性疾病之流行與防治。所授內容包括昆蟲吸血行為、生殖週期、寄主選擇(嗜人性或嗜動物性)、散佈行為、交配行為與費洛蒙(pheromones)、病媒唾液之作用、幼蟲競爭、季節性與休眠、病媒能力與病媒寄生蟲專一性之遺傳與生理決定因子、寄生蟲

對病媒行為、生存及寄生蟲傳播之影響、寄主與寄生蟲演化等。這門課的實習部分藉著病媒的解剖來瞭解不同的口器、生理構造與功能(如蟑螂、白蛉、蟬)。而蚊子以吸血後不同時間解剖(67hr, 18hr, 1.5hr)可看到蚊體血液消化伴隨卵發育此種非常清楚的生殖循環。另外昆蟲的自然壽命為能否成為病媒的重要因素之一，同時也是防治(殺蟲劑噴灑或蚊帳浸泡殺蟲劑)成效評估的重要參考。蚊子族群的產卵率(proportion of parous)可推估蚊子的存活率，而解剖蚊子觀察卵巢氣管是否捲曲為最簡便判斷蚊子是否產卵的依據。在實習課中學習解剖判斷蚊子是否已產卵，另一項較難的技術判斷蚊子的產卵次數則以錄影帶介紹。瘧蚊之瘧疾孢子蟲感染率雖可以免疫學或分子生物學的方法測定，然而傳統最經典的方法仍為蚊子唾液腺解剖，在本實習課中亦學到此項技術。另一項有趣的實習是病媒交配行為的決定因子，以埃及斑蚊為例，在一蚊籠中放入 5 隻雄蚊與 1 隻雌蚊，同時搖晃蚊籠刺激蚊子群舞，在 3 分鐘之內看是否有一對交尾成功，立即取出此對蚊子並測量雄蚊翅長，再比較未獲得交尾雄蚊之翅長，看翅長是否為埃及斑蚊交尾重要因素。

在傳染病流行病學上常用基礎再生數目(Basic Reproductive Number, R_0)來表達這個傳染病的傳播性，其亦可應用於如瘧疾等病媒性傳染病，使寄主、病媒與病原體之關係得以量化。就瘧疾而言

$$R_0 = (m \cdot a^2 \cdot b \cdot h \cdot p^n) / (r \cdot -\ln [P])$$

m=每一寄主之病媒數，可視為病媒密度

a=單隻病媒叮咬人的比率

b=在感受性的人身上會造成病人感染的叮咬比率

h=在感受性的病媒身上會造成病媒感染的叮咬比率

r=寄主復原的比例(1/r=平均感染時間，天)

p=病媒存活率

n=外潛伏期(天)

R_0 代表瘧疾傳播的每一步驟，即瘧蚊的密度，多少瘧蚊在同一天叮人，多少瘧蚊成功的將瘧原蟲由病人吸入瘧蚊體內，外潛伏期的長度，瘧蚊的存活率，多少瘧蚊成功的將瘧原蟲注入健康人體內及病人能將瘧原蟲傳播出去的時間(即平均感染時間)。綜合這些因子的結果就是 R_0 。如此量化的好處就是知道雖然有這麼多因子，但每種因子的權重不同，在防治同一種病媒時可以知道那一種方法較有效；而在不同種病媒比較時可以知道為何某些種類蚊子是較有效率之病媒。舉例來說，殺幼蟲劑或孳生源清除可降低 m 值，空間或殘效性噴灑等殺成蟲劑不僅可降低 m 值更可減低成蟲壽命降低 p 值。m 值只有一次方的效果，而 p 值可達 n 次方，因此對降低 R_0 非常顯著。所以在緊急防治上殺死成蟲對疫情的控制是比殺幼蟲顯著。而在兩種病媒的

比較上，非洲的甘比亞瘧蚊為嗜叮人性(a 值高)，自然壽命長(p 值高)，因此較印度的瘧蚊 *An. stephensi* 為更有效率的瘧蚊，同時也是非洲瘧疾嚴重的原因之一。

在本科目中另外安排一天參訪自然資源研究所(Natural Resources Institute, at the University of Greenwich Medway campus, Chatham Maritime, Kent)，學習該所研究之蚘與蟠尾絲蟲病(Onchocerciasis)、非洲采采蠅防治與鼠害防治，同時於 Kent 地區觀察英國瘧蚊 *An. atroparvus* 越冬地點及幼蟲採集。

由時間及空間預測疾病(Predicting Disease in Time and Space)：此科目的目標在於經由時間及空間預測疾病來做合理的疾病控制，以及預估環境的改變如去森林化及全球暖化對疾病的衝擊。授課內容包括利用適當的工具，如全球定位系統(Global Positioning Systems)，地理資訊系統(Geographic Information Systems)及遙控檢測(Remote Sensing)來收集及組織疾病的空間資料及生態的決定因子如氣候及土地利用等。同時應用基本的統計學方法去探討就時間及空間中生態因子與疾病之關係，建立一統計模式(Modeling)，以此模式預測疾病的型態及應用於合理的防治。本課程運用許多電腦軟體，如地理資訊系統的呈現用 Arcview，統計模式的建立用 Excel 之 linear regression 及 STATA 之 logistic regression。

茲舉一實例，兩種瘧蚊 *An. atroparvus* 及 *An. labranchiae* 在歐洲的分布可由 162 篇文獻去收集，氣象資料(平均最低溫、平均最高溫、平均溫度、降雨量、平均日間溫度)來自 East Anglia 大學，地面覆蓋型態(Landcover type)資料如海洋、常綠針葉林、常綠闊葉林等來自 8 公里解析之 NOAA-AVHRR 衛星資料。將瘧蚊的分布與氣象資料及地面覆蓋型態資料輸入 STATA 軟體，進行 logistic regression 可發現 *An. atroparvus* 的分布與最高平均溫度呈負相關，與平均日間溫度呈正相關，此瘧蚊最易發生於草地(grassland)與耕地(cropland)。而 *An. labranchiae* 的分布與平均日間溫度呈負相關，與平均最低溫、最高溫及平均溫度呈二次(非線性)關係，此瘧蚊喜好發生的地點為森林(forests)及耕地。此一關係模式建立後，輸入 2020 年或 2050 年所預測的氣象資料，即可預測兩種瘧蚊在 2020 年或 2050 年的分布情形，同時可以預估未來瘧疾傳播的危險性。

這是一門相當新的學科，對於疾病防治經費比較拮据的國家，可以經由模式分析得到較危險的區域而優先投入防治經費，得到較大的防治成效。就台灣而言已慢慢運用 GIS 及 GPS 系統來呈現疾病與病媒之分布，同時分析疾病的擴散，但若能在與環境有關的疾病增加一些因子去分析，如登革熱病媒蚊的分布與氣象因子的關係，也許對疾病的發生有一些較具體之歸納，進而對防治工作有所助益。

高等寄生蟲學診斷(Advanced Diagnostic Parasitology)：本科目主要介紹目前正使用或研發中的先進寄生蟲診斷法，並瞭解各項診斷之評估方法。授課內容包括酵素免疫分析(Immunoassays)、瘧疾血片診斷、ELISA、IFAT、Western bolts、腸道 HIV 相關寄生蟲(microsporidia)診斷、電子顯微鏡診斷、瘧疾及阿米巴痢疾(Amoebiasis)PCR 診斷、糞便檢體寄生蟲診斷等。痢疾阿米巴(*Entamoeba histolytica*)為一致病性阿米巴，其囊體(Cysts)與另一非致病性又分布極廣之阿米巴(*Entamoeba dispar*)在形態上完全無法分辨，除非由新鮮標本看到吞噬紅血球的營養體(Trophozoites)才能判斷為痢疾阿米巴。在 LSHTM 開發一種結合 PCR 與 ELISA 的方法(Polymerase Chain Reaction-Solution Hybridization Enzyme-Linked Assay, PCR-SHELA)，此方法使用一對接有 Digoxigenin 之引子(Primers)，用 PCR 增幅出一段帶有 Digoxigenin 之阿米巴核糖體 DNA。以接有 Biotin 的探針(Probes)與 PCR 產物雜交(Hybridization)，此雜交產物加入覆有 Avidin 的滴定盤中使 Biotin 與 Avidin 結合。再加入結合酵素之抗 Digoxigenin 抗體，最後加入受質呈色。這個方法的優點是經由專一性引子及探針分辨出 *E. histolytica* 及 *E. dispar*，同時以肉眼可以看出結果。目前此方法的敏感性(Sensitivity)為 98%，專一性(Specificity)為 100%。

在此課程中藉由實習課學習傳統的染色製作玻片以顯微鏡觀察

寄生蟲的方法，及免疫學、分子生物學方法，並評估這些方法在不同檢驗環境的實用性。同時藉由小組討論與報告詳細討論重要之寄生蟲疾病(瘧疾、淋巴性絲蟲病、血吸蟲病、利士曼原蟲病、非洲錐蟲病等)最新的檢驗發展。

病媒防治方法(Methods of Vector Control)：這門課對所有病媒或中間寄主的防治方法做更進一步的介紹，包括就防治成蟲而言以室內殘效性噴灑(Indoor residual spraying)來防治瘧蚊、白蛉與樁橡(分別傳播瘧疾、利士曼原蟲病及美洲錐蟲病)，以空間噴灑(Space spraying)來防治瘧蚊、斑蚊及采采蠅(分別傳播瘧疾、登革熱及非洲錐蟲病)，殺蟲劑浸泡蚊帳(Insecticide treated nets)及其他紡織品(如窗簾及帳篷)來防治蚊子、白蛉與樁橡(分別傳播瘧疾、淋巴性絲蟲病、利士曼原蟲病及美洲錐蟲病)，陷阱(Traps)及殺蟲劑處理牲畜、動物項圈(Animal collars)、衣服來防治采采蠅、瘧蚊及白蛉(分別傳播非洲錐蟲病、瘧疾及利士曼原蟲病)。在幼蟲防治方面所授方法有孳生源清除(Source reduction)、殺幼蟲劑(Larvicides)、膨大的聚苯乙烯珠(Expanded polystyrene beads)、昆蟲生長調節劑(Insect Growth Regulators)、生物性殺蟲劑(Biopesticides)如 *Bacillus thuringiensis israelensis*(Bti)及 *B. sphaericus*、生物防治法(Biological control)如小型甲殼綱捕食者 *Mesocyclops* 防治埃及斑蚊及食蚊魚(larvivorous fish)等。另外還有忌

避劑(Repellents)及遺傳防治法(Genetic control)。運用遺傳防治法目前成功的例子有昆蟲不孕技術(Sterile Insect Technique, SIT)根除坦尚尼亞(Tanzania) Zanzibar 地區之采采蠅 *Glossina austeni* 及美國南部到巴拿馬之 New World Screw Worm Fly(*Cochliomyia hominivorax*)。另一正在研發中的遺傳防治法為釋放攜帶顯性致死基因昆蟲(Release of Insects carrying the Dominant Lethal, RIDL)，此種遺傳改造蚊子(Transgenic mosquitoes)帶有專一於雌蟲的顯性致死基因，此基因在蚊子的飼養中以四環黴素(Tetracycline)抑制，因此不會表現。在釋放蚊子前將四環黴素移除，致死基因表現殺死全部雌蟲，釋放雄蟲與自然界的雄蟲競爭與雌蟲交配，產下子代中帶有親代雄蟲顯性致死基因的雌蟲全部死亡。此方法不但可解決釋放蚊子時分開雄蟲與雌蟲的問題，同時可逐步減低雌蟲的族群達成防治的效果。

在化學防治法中探討昆蟲抗藥性也是一個重點，昆蟲抗藥性當然是由殺蟲劑施與昆蟲族群遺傳篩選所產生，但蚊子在不同地區對相同藥劑的抗藥性產生卻有很大的不同。例如在防治瘧疾的過程中早期各國都是使用 DDT，如此長期的使用在印度的 *An. culicifacies* 及象牙海岸的 *An. gambiae* 即產生對 DDT 的抗藥性，因此轉而使用除蟲菊精類(Pyrethroids)的殺蟲劑，但 *An. gambiae* 很快的也產生對除蟲菊精類殺蟲劑抗藥性，而 *An. culicifacies* 尚未產生。DDT 在南非防治 *An. funestus*

50 年(1945-1995)並未產生抗藥性且近乎根除 *An. funestus*，但由於環保的壓力轉用除蟲菊精類殺蟲劑後，瘧疾病例 4 年內增加 4 倍，*An. funestus* 族群再度增加，顯見 *An. funestus* 對除蟲菊精類殺蟲劑有抗藥性而對 DDT 不會。於是於 2000 年再轉回使用 DDT，瘧疾病例隨即降低 91%。針對殺蟲劑抗藥性的產生，不同作用機制的殺蟲劑輪用是解決此問題之準則，但依非洲防治潘尾絲蟲病的經驗來看不論是輪替藥劑產生抗藥性後再使用下一種藥劑(*switching*)或定期更換輪替藥劑(*pre-planned rotation*)，昆蟲對各種藥劑產生 2 倍抗藥性的時間是相同的。

本課程另安排 3 天參訪及採集活動，一次去 International Pesticide Application Research Center, Silwood Park 學習各種噴霧器原理及實際操作；一次去 Isle of Gain 採集蚊子幼蟲及看 Bti 噴灑，同天也到 Epping Forest 採集蚊子幼蟲，誘捕成蟲及忌避劑測試；第三次實習是到不同的倫敦市自治區看當地病媒防治人員到家戶為民眾清除病媒(主要是老鼠)的情形。

瘧疾流行病學與防治(*Control & Epidemiology of Malaria*): 本科目是藉著瘧疾為例在公共衛生的議題上由不同的角度做一更深與更廣的探討。所講授內容包括瘧疾流行病學、瘧疾診斷、介入試驗設計(*Design of Intervention*)、瘧疾數據的解釋與評估、病媒防治的藝術、

瘧疾治療的藝術、瘧疾免疫學、懷孕期的瘧疾、防瘧藥物抗藥性及處理、瘧疾傳播與人類行為、不穩定的瘧疾流行、瘧疾防治的定量觀、瘧疾防治的經濟評估、在複雜的政治危機中瘧疾流行病學與防治、瘧疾防治結構、瘧疾防治的執行策略、瘧疾與愛滋病等。就一個疾病而言，這許多角度的探討都是值得我們去深思。例如對疾病防治的經濟評估對一個資源並不充裕的國家就顯得很重要，經濟評估簡言之就是以成本(Costs)及結果(Consequences)去比較分析不同的防治方法。其分為五個步驟：(一)選擇要比較的事物，(二)選擇分析的方法，如最少成本分析(Cost-minimization analysis)-比較要獲得相同結果不同方法的成本；成本效益分析(Cost-effectiveness analysis)-比較每單位健康成果的成本，(三)選擇要測量的利益，如降低感染率、死亡率等，(四)計算成本，列出所有增加使用的資源，如藥物、工作時間、運輸、人力等，(五)計算成本與效益，看是否有某種方法是效益高而成本又少的。在實習課中我們練習計算迦納(Ghana)北部以百滅寧浸泡蚊帳(permethrin-impregnated bednets, ITNs)防治瘧疾減低兒童死亡率，其結果為 ITNs 減低每一個死亡的成本為 2,004 美元。測量一種成本效益，死亡率固然是一個很好的指標，尤其對一個國家的經濟生產力，一個人的死亡代表減少一個生產力，但從生病到死亡這段時間也是無法生產，同樣造成生產力損失。因此世界銀行(World Bank)於 1993 年

提出一種指標(DALYs, Disability Adjusted Life Years)表達一項疾病所造成的死亡及失能。Curtis 及 Davis, 2001 報告，1999 年經由節肢動物媒介疾病全球所造成的 DALYs 損失如下表

Disease	Vectir/allergen	% of lose of DALYs from all causes
Malaria	<i>Anopheles</i>	3.12
Diarrhoeal diaeases	<i>Musca</i>	5.01
Lymphatic filariasis	Mosquitoes	0.34
Asthma	<i>Dermatophagoides</i>	0.90
African trypanosomiasis	<i>Glossina</i>	0.14
Leishmaniasis	Phebotominae	0.14
Onchocerciasis	<i>Simulium</i>	0.07
Japanese encephalitis	<i>Culex</i>	0.07
Trachoma	<i>Musca</i>	0.09
American trypanosomiasis	Triatominae	0.05
Dengue	<i>Aedes</i>	0.04

由此表可看出瘧疾造成 DALYs 的損失約為登革熱的 80 倍，無怪乎許多國際性的研究組織或基金會投入龐大經費在瘧疾研究與防治。這門課的課程安排非常用心別緻，有一堂課由院長主持請到校內瘧疾防治的病媒與流行病學家針對非洲防治瘧疾時，殺蟲劑浸泡蚊帳(ITN)應該免費供應還是由居民花錢購買進行辯論。雙方你來我往由不同角度各提出數據與實例，過程精彩絕倫，學生亦可提出問題詰問雙方，最後由師生共同投票看那一方較有理。學生的期末報告需選擇一種環境條件，如干比亞(Gambia)的鄉村瘧疾或衣索匹亞(Ethiopia)高地瘧疾

等，收集當地瘧疾防治資料歸納整理，並提出自己的改進見解或進行一項新的防治計畫(Intervention)。每個學生都分配到有經驗的指導老師，因此在研讀文獻、討論與撰寫報告中，獲益是很大的。

第三階段結束後有兩個月的暑期時間，學生必需進行一項暑期計畫(Summer Project)，其中包括為期一至一個半月的實驗或野外試驗，剩餘的時間為論文撰寫。學校鼓勵學生赴海外去進行暑期計畫，因為如此才能實際體驗所學到的熱帶傳染病，而且一個月內在熱帶國家所見到傳染病勝過一年在英國所見。當然學校也會提供一些題目給無法或無意願到海外的學生。我的暑期計畫題目是來自世界衛生組織(World Health Organization, WHO)的殺蟲劑監測計畫。由於殺蟲劑抗藥性的問題日漸被關注，世界衛生組織於1961年建立一殺蟲劑評估計畫(WHO Pesticide Evaluation Scheme, WHOPES)，此計畫對應用於公共衛生的新殺蟲劑及配方進行評估，不僅在實驗室中對各種重要的病媒如甘比亞瘧蚊(*An. gambiae*)、埃及斑蚊(*Ae. aegypti*)、熱帶家蚊(*Cx. quinquefasciatus*)進行各種試驗(幼蟲、成蟲、觸殺、空間噴灑等)，同時並收集此殺蟲劑各國實際應用於防治的結果，做一綜合評估。我的計畫為「建立瘧疾及登革熱病媒蚊之甲基賽滅寧及畢芬寧診斷濃度 (To establish the diagnostic concentrations of alphacypermethrin and bifenthrin in malaria and dengue vectors)」。所謂診斷濃度(diagnostic

concentrations)為在實驗室中對未接觸過殺蟲劑的蚊種造成 100% 死亡的最低濃度。以診斷濃度處理由野外採回之相同蚊種，如果死亡率低於 80% 則顯示有抗藥性的產生，所以建立蚊種敏感品系對殺蟲劑的診斷濃度為監測蚊蟲抗藥性的基礎。本計畫為 WHOPEs 例行的評估計畫之一，因此所使用的蚊種：甘比亞瘧蚊(*An. gambiae*)、*An. stenphensi* 及埃及斑蚊(*Ae. aegypti*)與殺蟲劑：甲基賽滅寧(alphacypermethrin)及畢芬寧(bifenthrin)皆為 WHO 所指定。本校也為 WHOPEs 進行殺蟲劑測試的參考實驗室之一。所使用的測試方法為 WHOPEs 標準方法，使用一圓柱狀的測試筒(WHO test kits)，將 12x 15cm 浸泡殺蟲劑的濾紙置於內緣，放入 25 隻測試雌蚊，於 25-28°C，80% 相對溼度下，直立置放一小時，而後將蚊子移到另一恢復筒中，觀察蚊子於殺蟲劑處理一小時後的擊昏率及於恢復筒 24 小時後的死亡率。評估抗性的指標為抗性比(Resistance Ratios, RR₅₀ 及 RR₉₅)，是以對野外品系 50% 或 95% 致死濃度(LC₅₀ or LC₉₅)除以實驗室品系之 50% 或 95% 致死濃度，所得到的比率。我的實驗結果發現，對甲基賽滅寧(alphacypermethrin)而言，甘比亞瘧蚊(*An. gambiae*)KWA 株的診斷濃度為 0.025%，而 *An. stenphensi* BEECH 株及埃及斑蚊(*Ae. aegypti*)AEAE 株由於 WHO 所提供的浸藥濾紙最高濃度只有 0.05%，而此濃度皆未為造成此二種蚊子百分之百死亡，因此只能判定其診斷濃度高於 0.05%。就畢芬寧

(bifenthrin)而言，甘比亞瘧蚊(*An. gambiae*)KWA 株及埃及斑蚊(*Ae. aegypti*)AEAE 株的診斷濃度分別為 0.05%及 0.25%，相同的 *An. stenphensi* BEECH 株其診斷濃度高於 0.5%。相較於畢芬寧 (bifenthrin)，甲基賽滅寧(alphacypermethrin)對蚊子有迅速擊倒之特性，這也造成用此方法之困擾，因蚊子並未實際接觸藥劑一小時。本實驗也使用 LSHTM 養蟲室所飼養的一株對除蟲菊精類殺蟲劑具抗性的品系(*An. stenphensi* DUB 234 株)做對照，結果抗性品系對敏感品系 LC₅₀ 的抗性比為 5.68；LT₅₀(50%致死時間)的抗性比為 43.73。另一項實驗為用 0.05% 甲基賽滅寧(alphacypermethrin)處理未吸血、吸血後四小時及懷卵 *An. stenphensi* DUB 234 株，結果顯示懷卵蚊子較未吸血及吸血後四小時蚊子對殺蟲劑較具抗性。這項暑期計畫學習到 LSHTM 養蟲室飼養蚊子的方法，殺蟲劑測試方法及運用 PoloPlus log-probit 分析結果數據的方法。

在這一整年的課程中，有一項八天的野外實習也是非常的精彩。實習時間是在今年四月第二階段結束後復活節假期中，實習地點為英國西南部 Devon 郡 Slapton Ley Field Center。此中心位於 Slapton 村占地 211 公頃，設立於 1959 年，為一自然保護區。其內有一 80 公頃之湖泊，還有牧場、樹林、蘆葦及沼澤，其環境多樣性非常適合做各種的生態研究。我們在這八天的活動中進行幾項工作：(一)以下列幾種

方法採集 Slapton Ley 地區醫學上及獸醫學上重要的節肢動物：1.直接搜索寄主或孳生地，2.佈設陷阱(CDC light traps, sticky traps)，3.沿地面拖動(dragging)及舞動旗子(flagging)來採集蜱，4.以吸塵器採集塵蟎。(二)鑑定所採集當地醫學上及獸醫學上重要的節肢動物及淡水腹足動物(gastropods)如螺獅。(三)決定最適當的殺蟲劑及劑量來防治兩種不同族群的蚋(*Simulium*)。(四)找出蜱最喜好的棲息地。(五)定出此段期間 Slapton Ley Field Center 學生曝露於室塵蟎過敏原的量。

在當地共採集到：蟎類(*Eulaelaps stabularis*)、跳蚤(*Nosopsyllus fasciatus*, *Leptopsylla seginis*)、蚋(*Simulium cryophilum*, *S. argyreatum*, *S. morsitans*)、Psychodid moth flies、蜱(*Ixodes ricinus*)、塵蟎(*Dermatophagoides pteronyssinus*)、螺獅(*Planorbis laevis*, *Physia fontinalis*, *Lymnaea palustris*, *Lymnaea stagnalis*)。

英國並非位於熱帶地區，同時我們實習的時間在春季，因此較難採到飛行的病媒如蚊子，但英國的畜牧業發達，大型經濟動物多，因此蜱的問題嚴重，傳播疾病如蜱媒腦炎及萊姆病。以三種不同的布料(Sheet, Towel, Flag)用拖或揮舞(dragging or flagging)的方式在三種不同的植物(歐洲蕨林 Bracken, 草地 Grass, 荊豆 Gorse)進行蜱的採集。結果發現歐洲蕨林(Bracken)採集的蜱數量最多，荊豆(Gorse)數量最少，有顯著差異。整體而言以揮舞(flagging)帆布的方式所採集的蜱數

量較其他兩種方式少，亦有顯著差異，但其中尚有明顯之交互作用，即在歐洲蕨林(Bracken)以 flagging 採集蟬較無效率，但在荊豆(Gorse)採集則較有效率。

Slapton Ley Field Center 有一條湍急的小溪，因此成為採集蚋(Simulium)極佳的場所。在英國這些衛生昆蟲甚或所有的動物，其分類的資料都建立的相當完整，有專書介紹其分佈、生態與分類檢索，而分類檢索的圖示還畫的相當清楚。蚋以蛹期進行分類，其繭的形狀、蛹鬚絲狀體的數量與分岔位置，皆為分類重點。所採集的蚋並進行亞培松(Temephos)與蘇力菌(*Bacillus thuringiensis, Bti*)之生物檢定，找出 50%致死劑量(LD₅₀)。

在實習期間另一讓我印象深刻的事是英國人保護動物的觀念。英國鄉間有一種常見的中型的哺乳動物-獾(Badger)，體長約一公尺，晝伏夜出，嗅覺很好但視察很差。老師帶學生於天未暗時即至獾的洞穴旁守候，同時撒些小餅乾吸引獾過來，然後靜靜的等，不能出聲不能咳嗽，直等到完全天黑。約末一個多小時，就可聽到獾出現的聲音。在黑暗中影約看到獾過來取食小餅乾，吃東西的聲音很大聲也很可愛，吃完後離開，這時我們才靜靜的離去。這種對動物的尊重，在台灣是難以想像的。

本次研習帶回資料有上課講義、文獻計十四個資料夾，購買相關

書籍六冊：

1. Atlas of Medical Helminthology and Protozoology
2. Medical Parasitology
3. Essential Malariology
4. Vector Control, Method for Use by Individuals and Communities
5. District Laboratory Practice in Tropical Countries
6. Field Trials of Health Interventions in Developing Countries

帶回標本：

蜱(*Ixodes ricinus*)、瘧蚊(*An. gambiae*, *An. stenphensi*, *An. messeae*)、斑蚊(*Ae annulipes*)、瘧疾血片

帶回軟體：

Arcview, STATA, PoloPuls

參、心得

英國雖然不是一個熱帶國家，但早年由於其殖民地遍佈全世界尤其是熱帶地區，因此對熱帶疾病的研究相當早，羅斯(Ronald Ross)於1898年發現瘧原蟲傳播瘧疾，就是一個很好的例子。基於累積長久的經驗，倫敦公共衛生及熱帶醫學院在研究瘧疾及其他病媒寄生蟲性疾病舉世聞名，每年吸引近100個國家，超過800名學生到此校學習。就我一年所見著實是一座寶庫，教學的品質與設施是一流的。不僅如此，該校辦教育就如同是一件件精緻的商品，精益求精，不斷去發掘可以改進的空間。每一階段每一門課反覆的發問卷，希望得到學生的回饋。這些都顯示優良的師資、課程設計及不斷尋求改進的態度，是一所國際名校吸引人的原因。當然這所學校並非沒有缺點，也許是傳統著重於寄生蟲性疾病使然，在新興的病毒性疾病如黃熱病、登革熱、西尼羅河病毒等，相對的授課就顯得較弱。

肆、建議

1. 台灣地處亞熱帶又是一海島，經由多年的努力防治及改善公共衛生，一些熱帶疾病如瘧疾、淋巴性絲蟲病及血吸蟲病等已根除。然而病原體雖然沒有但病媒仍在，以目前國際交通往來頻繁，我國周圍國家如越南、泰國、中國大陸等仍是瘧疾、血吸蟲病、利士曼原蟲病等熱帶傳染病疫區，因此病原體的入侵隨時都有可能。基於對這些傳染病的診斷、病媒病原體鑑定及防治有更實際的瞭解，應定期派員前往該校學習。與台灣相鄰的日本並非熱帶國家，但去年有 10 名學生在該校研讀，顯見對熱帶醫學的重視。
2. 該校與全世界超過 100 多個國家有共同研究計畫，在鼓勵台灣走入國際化之際，派員至該校除與各領域專家學者建立聯繫管道外，對同去學習的各國學者也可建立合作基礎。目前我已與該校學者接觸，收集台灣登革熱病媒蚊的調查結束，看能否就時間及空間上的各項因素，藉取他們的經驗，做進一步的分析。
3. 病媒性疾病的防治根基於基礎的研究，英國在各種病媒的分布、生態與鑑別都很完備，要查閱那一種病媒都有專書介紹。台灣的各种病媒要達到那種簡易查閱的程度，都還有很大的距離，值得進一步努力。