

行政院所屬各機關因公出國人員出國報告  
(出國類別：研究)

「赴泰國曼谷 Mahidol 大學熱帶  
醫學學院參加寄生蟲及瘧疾訓練」

服務機關：衛生署疾病管制局

出國人姓名：楊効偉、吳智文、蘇韋如、劉宇倫、嵇達德、黃鴻茗、吳宗  
儒、賴俊隆、王敏吉、謝効丞等十人

出國地區：泰國曼谷 Mahidol 大學熱帶醫學學院

出國期間：96 年 7 月 8 日至 96 年 7 月 28 日

報告日期：96 年 10 月 9 日

## 摘要

本文撰述參加疾病管制局主辦，自九十五年七月八日至九十五年七月二十八日在泰國曼谷 Mahidol 大學熱帶醫學學院 (Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University) 舉行之「寄生蟲及瘧疾訓練計畫」的心得報告。

三個星期的上課時間，大致上可分為瘧疾一個星期，寄生蟲疾病一個星期以及其他當地常見重要的熱帶傳染病，此外也安排了一些參訪行程，像是到 Queen Saovabha Memorial Institute 參觀他們研發製作抗蛇毒血清及狂犬病疫苗的醫院；還到泰國的公共衛生部聽取簡報以瞭解關於病媒傳染病如登革熱、瘧疾等的防治工作，課程安排極為緊湊，授課老師也都十分賣力，由於我們這次團員大部分都是醫師，除了防疫醫師之外，更有五位局外來自台灣不同地區的醫師，希望能將此次習得的知識用以改進臨床診治相關疾病之品質，日後有機會希望能進一步當做種子教官，讓更多的醫師能對相關疾病更加熟悉而增進醫療上的品質。

本次研習心得，建議國內相關研究、防疫人員應多多參與國際會議，提出個人的研究成果與工作經驗，與研究學者討論或是觀摩吸收其他研究學者的研究成果藉以增進自我的能力；更能強化我國參與國際感染症組織及學者互動的能力，使我們可以與國際舞臺接軌。我們亦應該好好加強自我的研究能力，爭取國際組織的支持，並與國際研究團隊合作，因為熱帶醫學包羅萬象常不是一人一地的專家就可解決，需要許多專家及國家的合作才會有較好的成果。。



圖一：訓練課程的開幕式，學員與熱帶醫學院院長及老師的合照

## 目 次

壹、目的.....	4
貳、過程.....	6
參、心得.....	22
肆、建議.....	24

## 壹、目的

### <起緣>

泰國曼谷 Mahidol 大學歷史悠久，其中醫學院更是泰國第一所成立的醫學院，而我們這次所造訪，位於曼谷市中心的熱帶醫學學院 (Faculty of Tropical Medicine) 更是亞洲最佳的熱帶醫學院之一，在學術研究方面，他們的主要目標是解決泰國當地及東南亞一帶常見的傳染病如瘧疾、阿米巴痢疾、肝吸蟲、肺吸蟲、絲蟲、日本腦炎、登革熱、肺結核及愛滋病等等問題，除了獲得泰國國內的經費支持之外，他們也跟許多知名的國際組織像是 WHO 或紅十字會以及學術單位如英國 Oxford 大學有密切的合作，所得到的成果也已持續地發表在各國際知名的學術期刊；另外在臨床診察部分，位於校區內的熱帶醫學院附設醫院是一 250 床的中型醫院，專門用來收治相關熱帶傳染病的病患，並提供臨床教學及研究之用；在學術研究與臨床診察的主要任務之外，與國際醫學界的交流更是 Mahidol 大學熱帶醫學院的一大工作，他們每年所承辦來自各國參訪團體的訓練課程高達數十次，本局於 2005 年派遣相關人員參與由本局安排、在 Mahidol 所舉辦的另一次的瘧疾訓練課程，參加人員皆留下極為良好的印象。

鑑於國人旅遊風氣日盛，旅遊之目的、從事活動及目的地已大不同於以往，前往一些熱帶傳染病好發地區如非洲、中南美洲、東南亞及大洋洲的人數越來越多，因此感染特殊傳染病的風險逐漸增加；再加上台灣近年來，外籍勞工以及外籍配偶的人數不斷增加，「境外移入」的傳染病個案時有所聞，甚至很多原本台灣已絕跡的傳染病也都一一發生。由於年輕一輩的醫師對於罕見的熱帶傳染病並不熟悉，有可能因為經驗不足或缺乏警覺性而無法診斷出來。尤其像是瘧疾、類鼻疽等急性傳染病，不常見但偶爾會發生，如不及時診斷治療就容易造成極高的死亡率，而其他一些罕見的寄生蟲疾病如果延誤診斷、治療以及通報，除了會危害到病人本身的健康之外，更可能由於疾病散佈到社區而導致進一步疫情的擴散，因此特別安排這三週的課程到泰國做實地的學習與研究。

## <主題與目標>

如前述我們這次訓練的主題以寄生蟲及瘧疾為主，另外還有一些常見之熱帶傳染病，主要的目標如下：

- 一、學習並更新寄生蟲及瘧疾相關知識，除了可以教育其它防疫醫師及局內同仁以提供民眾更好的諮商服務之外，局外醫師的參與更可以提昇整體醫界對相關疾病診療的水準。
- 二、透過實驗室的示範與親自操作，學習這些在台灣日漸稀少疾病的診斷方法，希望累積經驗充實我們自己的能力，能夠及時並正確的診斷出病人，防堵相關疫情於未然。
- 三、這些疾病在台灣越來越少見，所以課程中也安排到醫院參訪，實地看病人的臨床表現以及泰國他們診治病人的方法，以累積臨床部份的經驗。
- 四、培植優秀之熱帶醫學防疫專業人才並孕育相關種子師資。
- 五、加強與國外衛生單位之技術交流，發展熱帶醫學，以提升國際防疫地位。

這次團員有五位是局內同仁，除了三位防疫醫師之外，還有研究檢驗中心負責寄生蟲的研究員以及一位急性傳染病組中負責登革熱防治的組員，另外有五位來自台灣不同地區、不同科別的醫師，包括感染科、家醫科以及急診科，希望在此次學習之後，能對瘧疾與其他重要的寄生蟲疾病有更進一步的認識，除了可用以改進臨床診治相關疾病之品質，並希望未來能夠當做種子教官，將知識散佈出去，讓更多的醫師對相關疾病的防治更加熟悉而防堵傳染病於未然。

## 貳、過程

### <行程與課程表>

出國行程(參考表一)自民國 96 年 7 月 8 日起至 7 月 28 日止，含路程所需時間共計 21 天。地點為泰國曼谷。課程開始時間為 7 月 9 日至 7 月 27 日，課程地點為曼谷 Mahidol 大學熱帶醫學學院，每日課程由上午 9 時到下午 4 時，包括專題教學與實驗室實際操作，並且安排數天至教學醫院作臨床教學以及到泰國公共衛生部 (The Minister of Public Health) 訪問了解實際的疾病防治現況(課程相關資料請參考表二)。

表一、赴泰國參加 Mahidol 大學熱帶醫學學院之熱帶醫學訓練行程

時 間	地 點	內 容
2007-07-8 (日)	台北→泰國曼谷	路程
2007-07-9-2007-07-27	曼谷 Mahidol 大學熱帶醫學學院	訓練
2007-7-28 (六)	泰國曼谷→台北	路程

表二、課程表

#### 9 July 2007 (Monday)

- 09.00-10.00 hr. : Opening
- 10.00-11.00 hr. : Orientation on the program and faculty tour
- 11.00-12.00 hr. : Introduction to Tropical Medicine and Hygiene
- 13.00-14.00 hr. : Tropical diseases /spot diagnosis
- 14.00-15.30 hr. : Important Food-borne diseases
- 15.30-16.30 hr. : Strongyloids

#### 10 July 2007 (Tuesday)

- 09.00-11.00 hr. : Dengue fever and Dengue hemorrhagic fever
- 11.00-12.00 hr: Japanese Encephalitis
- 13.00-16.00 hr. : Clinical manifestations and management  
Ward round / case presentations

**11 July 2007 (Wednesday)**

09.00-16.00 hr. : Leptospirosis & Melioidosis  
(Clinical manifestations, management and Laboratory)

**12 July 2007 (Thursday): 8.30 am. – 4.00 pm.**

07.30 hr: Leave for Queen Saovabha Memorial Institute  
08.15 hr. : Reach the Queen Saovabha Memorial Institute  
08.30-09.30 hr. : Rabies (Case presentation and Prevention strategy)  
09.30-10.15 hr. : Visit Out Patient Department (Demonstration)  
  
10.30-11.30 hr. : Queen Saovabha Memorial Institute Activity  
(Video presentation)  
13.00-14.30 hr. : Venomous Snake (*Dr. Montri Chiobamroongkiat* :)  
14.30-15.30 hr. : Visit the snake farm (Demonstration)  
16.00 hr. : Back to Faculty of Tropical Medicine

**13 July 2007 (Friday)**

09.00-12.00 hr.: Filariasis  
13.00-16.00 hr.: Filariasis (Laboratory demonstration and practice)

**16 July 2007 (Monday) (Clinical manifestations/management)**

09.00-10.30 hr.: Amebiasis  
10.30-12.00 hr.: Intestinal protozoa infection  
13.00-16.00 hr.: Amebiasis and Other Intestinal Protozoa  
(Laboratory demonstration)

**17 – 18 July 2007 (Tuesday - Wednesday)**

09.00-16.00 hr: Ascariasis, Hookworm, and Trichuriasis, Gnathostomiasis, Trichinosis, Angiostrongylosis, Anisakiasis, Capillariasis, Taeniasis, Opisthorchiasis, Paragonimiasis, Fasciolopsiasis, Fascioliasis  
(Lecture and Laboratory demonstration and practice)

**19 July 2007 (Thursday)**

09.00-16.00 hr: Clinical manifestation and management of parasite diseases

**20 July 2007 (Friday)**

09.00-12.00 hr.: Rickettsial diseases: Clinical manifestations and management  
13.00-16.00 hr: Rickettsial: Laboratory

**23 July 2007 (Monday)**

09.00-16.00 hr.: Diagnosis of malaria parasite  
(Lecture – Laboratory demonstration – Practice)

**24 July 2007 (Tuesday)**

09.00-12.00 hr.: Malaria treatment and case management

13.00-14.30 hr.: Vector control

14.30-16.00 hr.: Malaria in children

**25 July 2007 (Wednesday)**

09.00-10.30 hr.: Malaria case presentations

10.30-12.00 hr.: Epidemiology of malaria

13.00-16.00 hr.: Pathology of Malaria

**26 July 2007 (Thursday)**

09.00-10.00 hr.: Malaria case presentation

12.00 hr. : Leave for Ministry of Public Health

13.00 hr. : Visit Bureau of Vector Born Diseases, Ministry of Public Health

(Organized by International Relations Unit)

13.00-14.00 hr.: Overview of Dengue Situation in Thailand

14.00-15.00 hr.: Malaria Control Programme in Thailand

15.00-16.00 hr.: Overview of Filariasis situation in Thailand

**27 July 2007 (Friday)**

09.00-10.00 hr.: Clinical research in malaria

10.00-12.00 hr.: Malaria culture and in vitro studies

13.00-15.00 hr.: Molecular studies in malaria



圖二:赴曼谷市郊公共衛生部參訪



## <課程簡介>

訓練課程的時間共有三個星期，大致上可分為瘧疾一個星期，寄生蟲疾病一個星期以及其他常見重要的熱帶傳染病，師資主要是熱帶醫學院各個系所的教授及附設醫院的主治醫師。課程進行可分為課堂上的專題演講、實驗室的示範與實際操作以及醫院的參觀與病人的訪視。另外也安排了一些參訪行程，包括到 Queen Saovabha Memorial Institute 參觀他們研發製作蛇毒及狂犬病疫苗的醫院；以及參訪泰國的公共衛生部以瞭解關於病媒傳染病如登革熱、瘧疾等的防治工作。

## <瘧疾>

瘧疾是我們此次訓練課程的一大重點，一星期的課程中有各個領域不同的專家來幫我們上課，包括流行病學與概論、瘧蚊的分布與特性、瘧原蟲的生活史與致病機轉、各項實驗室診斷的介紹與優劣分析等等瘧疾基本的介紹，同時也提到了一些更先進、他們目前還在進行的臨床或分子生物學的研究；在治療的部份則簡介了他們目前瘧疾的治療的現行做法，包括要依瘧原蟲種類，感染的嚴重程度、以及病人不同的族群(如懷孕婦女或小孩)等等因素來給藥。同時也要小心合併感染的可能性。以下就幾個重點進行簡單摘要：

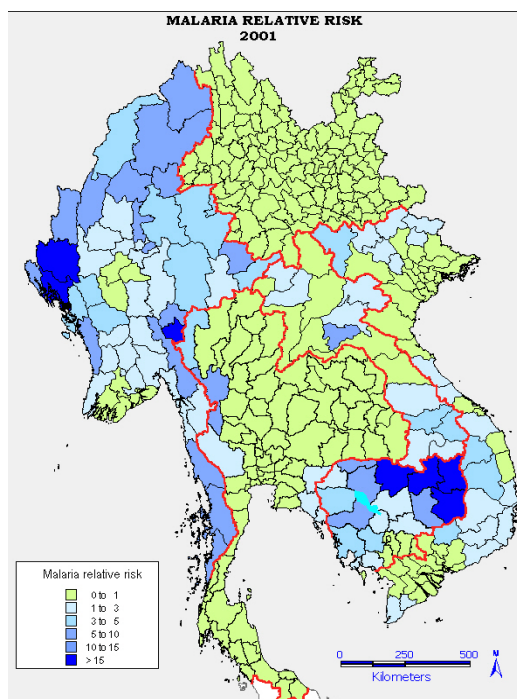
### 一. 瘧疾的概論及流行病學:

瘧疾在全世界：(1)全球人口中有 40%以上(目前仍有 **103** 個國家為流行區)被瘧疾所威脅，每年至少感染 **3-5 億人**並造成至少**一百萬**以上的死亡人數，其中 90%發生在撒哈拉沙漠以南。(2)主要影響孕婦及小於五歲的兒童；在非洲，每 30 秒即有 1 名兒童死於瘧疾。(3)最值得注意的是，即使醫療日新月異，瘧疾的死亡人數，近十幾年來並無明顯改變。1955-1978 年 WHO 曾進行世界性的瘧疾根除計畫，以 DDT 撲滅瘧蚊，以抗瘧藥物治療瘧疾，並輔以其他人為的介入措施，如衛教及隔離，確實根除了包含台灣在內許多國家的瘧疾。然而，隨後因為 DDT 的禁用，瘧原蟲抗藥性的產生，及其他如戰亂等的人為因素，最後使瘧疾根除計畫功虧一簣，許多地區特別是非洲地

區，瘧疾變得更為嚴重。直到 1998 年 WHO 才又提出新的 Roll Back Malaria (RBM) 計畫，希望到 2010 年瘧疾所造成的負擔可以減半，使用浸藥蚊帳，孕婦預防投藥及早期而有效的治療等方法作為防治方法，但成效仍有待加強。

在泰國，瘧疾的問題在邊境。城市的瘧疾個案已大幅減少或幾乎沒有，主要病例都出現在泰國與臨近國家的邊境地區，下圖三可看出病例集中的地區。這幾年來泰國的瘧疾在流行病學的特色有若干變化，首先是境外移入病例的增加，這也是目前他們最頭痛的問題，也是瘧疾仍無法有效控制的主因，據統計每年約 900 萬人出入緬甸及越南，而且由於語言以及資源上的障礙，病人常常治療不完全，這樣可能會導致再發或是復發而使得疫情更難控制，因此泰國

也在和其他國家(緬甸、寮國、柬埔寨等)相鄰的省份廣設所謂邊境瘧疾診所；另外最近幾年也發現間日瘧的比例逐漸上升，與惡性瘧幾乎到了 1:1 的比例，由於間日瘧的治療上還需要後續兩個星期的根治療法，否則有很高的比例再復發(relapse)，所以更增加其疫情控制的難度。



## 二、病媒蚊控制探討

泰國瘧疾的病媒蚊主要為 *Anopheles dirus*、*Anopheles minimus* 及 *Anopheles maculatus*，次要為 *A. sudaicus*(生活於淡鹼水交界處)與 *A. aconitus*。其中以 *Anopheles dirus* 為主。

圖三、東南亞各地區瘧疾之相對危險性

探討病媒要考慮 vectorial capacity, longevity, host preference, gonotrophic cycle (由蚊子吸血至排卵), biting habit, resting habit, flight range, density 等幾項因素；其中以 longevity 最為重要，longevity 指的是瘧蚊要能傳播瘧疾，其體內的瘧原蟲必須在 sporogonic period 才可能傳播瘧疾。所以在 28°C 下，要能傳播 P.v. 瘧蚊需存活超過 8 天，

P.f.需超過9天。平均而言，在適宜環境下，雌蚊可存活3-4星期，甚至達2個月。溫度愈高，瘧蚊壽命愈長。雨季時若太多雨量，溪水暴漲，幼蟲易被沖走，不會長成成蚊。

在泰國，病媒蚊的控制有幾個步驟：室內殺蟲劑殘效噴灑(indoor residual spraying,IRS)，使用含殺蟲劑之蚊帳（Insecticide Treated Nets, ITNs），生物控制(bio-control)如分送會以孑孓為主食之魚類（larvivorous fish）像是大肚魚（gambusia）給村民，另外還有用熱霧空間噴灑(thermal fogging)，利用殺蟲藥物霧化，充斥所需處理的空間，把病媒蚊殺死。WHO 建議使用 ITN 跟 IRS，而泰國當地則認為 IRS 效果較好。基本上，病媒的控制需持續進行，直到病媒蚊的傳播已經消失持續三年或以上才可停止。



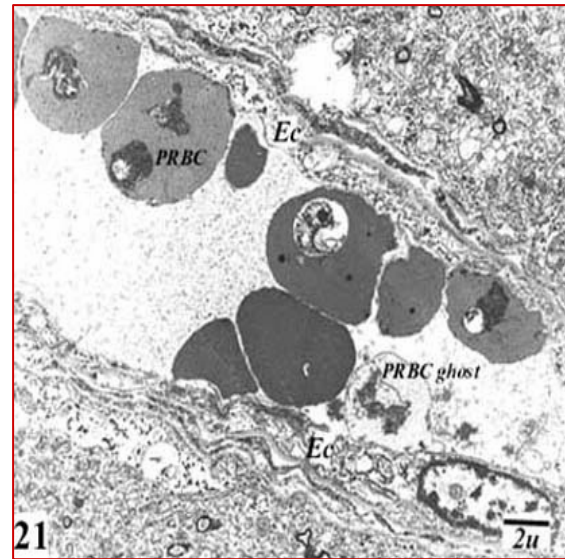
圖四:昆蟲病媒實驗室的養蚊箱

### 三、瘧疾的致病機轉

4 種感染人類常見的瘧原蟲中以惡性瘧的致死率最高，目前惡性瘧引起嚴重瘧疾的致病機轉有下列幾種：1.免疫致病理論(Immunopathology) 如 TNF、NO 等物質造成細胞的破壞。2.顱內壓升高：尤其常見於兒童，但非造成腦性瘧疾的原因。3.氧化壓力增加：所以臨床上可發現地中海貧血患者因供氧力較差、較不利瘧原蟲繁殖，故其

症狀較輕。4.微小循環受阻:主要是瘧原蟲活動體(ring form)在微小血管造成隔離(sequestration)的現象所造成的。其中以微小循環受阻最為重要，因為循環受阻後會進一步使各重要器官功能失調甚而衰竭。

近年來變成瘧疾治療主流的 Artemisinin(青蒿素)，也就是因為能夠快速殺死瘧原蟲，且對各期



圖五:瘧原蟲在微血管造成 Sequestration

瘧原蟲均有效果，因而可以一開始殺死指環體，使其無法進化成活動體，避免產生隔離(sequestration)的現象所造成的微小循環阻塞。在泰國近期的臨床研究中，就發現使用 Artemisinin 比 Quinine(奎寧)能讓病人有更高的存活率。

#### 四、瘧疾的治療:

瘧疾治療原則大致與 WHO 建議的差不多，其第二大目標為 1)無併發症瘧疾:完全治癒；2)嚴重性瘧疾:以挽救病人生命為主。正確的診斷才能給予適當的治療。因此在治療前須確定為瘧疾外，亦須得知瘧原蟲種類、感染瘧疾的地理區域、病患潛在疾病以及是否有合併感染的可能。

在臨床上最常見造成治療失敗的原因為：病人本身服藥的順服性不好、藥物種類或劑量不對)、瘧原蟲對藥物已有抗藥性。在泰國，他們常常發現病人往往服了 2-3 天的藥，病況好轉了就停藥，有時家中小孩發燒了，就把剩下的藥拿給小孩吃，如此惡性循環，造成治療上的失敗。另外偽藥或是品質不佳(有效劑量不足)也是東南亞地區的一大問題。

惡性瘧的部份，給藥一樣是要先區分是輕症或重症，如果是重症，直接給予 Artisanate 2.4mg/kg IV or IM q12h兩劑，之後qd給予，共用7天；或使用Quinine 20mg salt/kg IVD (< 5mg salt/kg.hr)，之後10mg/kg q8h IVD，給予7天。在病患進步可以口服時，可以儘早改為口服，以合併藥物繼續服完整個7天的療程，如Artisanate

+mefloquine或quinine 加上doxycycline or clindamycin。如前述，近期的臨床試驗已經證實青蒿素類的藥物比quinine好。至於mefloquine的使用時機，泰國的臨床醫師的見解不一。對於有腦性瘧疾病患，有些認為mefloquine的使用可能會影響之後復原時對意識狀態的評估，因此直接單線使用Artesunate復原停藥；但有些則認為不影響意識評估，只要可以口服就合併使用。

如果是瘧疾輕症(Uncomplicated malaria)則以ACT(artemisinin-based combination therapy)為治療主流，目的是為了避免抗藥性的產生以及增加治癒率，另外近年來他們也不斷地自行或與國際共同研發更多不同的複方製劑(fixed regimen)，如Artekin(DHA 2 mg/kg/d + Piperaquine 16 mg/kg/d)、Artequick(artemisinin+piperaquine)等等，希望能再縮短治療的時間並減少費用。

間日瘧和卵圓瘧部份，目前這兩種瘧疾對Chloroquine抗藥性較少，一般使用Chloroquine (10mg/kg base qd 2天, then 5 mg/kg base qd 1天)，之後續用 Primaquine (15mg/kg qd 14天)。Primaquine的使用主要是用來清除藏在肝細胞的瘧原蟲以避免復發。目前發現有些地區以15mg/kg來治療復發率很高，像是在印尼或是大洋洲，建議調高劑量為30mg。Primaquine對G6PD缺乏症的病患造成溶血，因此使用前需檢查並患是否為G6PD缺乏症，不過如果病人是屬於mild variant，可以考慮使用，不過要減少劑量(如45 mg/kg/week for 8 weeks)，另外懷孕時也不能用primaquine，一般建議先用chloroquine (500mg salt/week)預防復發，等到生產後，如果沒有G6PD缺乏症，再服用完primaquine。在泰國無論是Chloroquine或是Primaquine目前都沒有抗藥性的問題，所以他們對治療這兩種瘧疾感染的病患與WHO的建議無異。

#### 五.最新的臨床研究方向:

在泰國目前比較重要的瘧疾臨床研究如下:

A. 間日瘧及惡性瘧之臨床實驗: Artemisinin-based combination therapy (ACT) 是WHO目前推動的治療政策，以治療多重抗藥性惡性瘧疾及避免青蒿素太早發生抗藥性。泰國目前是以artesunate + mefloquine做非複雜急性惡性瘧的第一線治療用藥。青

蒿素的藥物機轉為建立瘧原蟲體內部穩定的過氧化橋樑，遇到鐵質時會產生許多自由基而發生抗瘧作用。目前尚無真正的抗青蒿素惡性瘧原蟲出現，但已有些耐受株出現，須加注意。其抗藥基因尚未確認，可能與Pfmdr1 及PfATPase6 基因的位點基因突變有關。至於間日瘧的復發常是由不同基因型別的休眠子(hypnozoite)所造成，也就是說當一個瘧蚊叮咬時會注入不同基因型別的孢子蟲(merozoite)，去感染肝臟，有些型別會繼續發育進行下一個生活史，產生裂殖小體(sporozoite)感染紅血球造成瘧疾，發生疾病，但有些型別則躲在肝臟等待下一次的發作，這與病人的遺傳特性有關，但一般為了防止間日瘧的復發，皆會以primaquine治療肝臟內的休眠子，但為何對這些再復發的休眠子無效，是與特定的間日瘧原蟲基因型別有關，或是因為病人的遺傳特性，使藥物無法進入肝臟殺死休眠子，仍需進一步研究。

#### B.瘧疾重症所造成的氧化壓力

C.試管內的 mefloquine 抗藥性: 惡性瘧之 mefloquine 抗藥性已在泰國-緬甸及泰國-柬埔寨的邊境發生，其原因可能是 Pfmdr1 基因因藥物篩選造成基因數目增加之故，若這突變株開始擴大流行分布各地，將使目前以 mefloquine 作治療與預防性投藥政策發生問題，需要進一步了解目前的流行病學狀況，並加強防治以免突變株擴散。

D.間日瘧、三日瘧及卵圓瘧之試管培養: 惡性瘧原蟲可寄生於各個時期的紅血球，但是間日瘧原蟲的體外試管培養技術卻一直未能成功，因為間日瘧原蟲是寄生於較年輕的紅血球 (reticulocyte)，但 reticulocyte 在血中的比例較低，在做間日瘧原蟲感染時常會發生 reticulocyte 不足的問題而導致失敗。Dr. Chotivanich 最近發表了兩篇非常重要的間日瘧原蟲體外試管培養技術的論文，第一篇是由人的臍帶血中分離純化 reticulocytes 供間日瘧原蟲做短時期的體外試管培養。第二篇是由人臍帶血中分離純化 hematopoietic 幹細胞(stem cell)後，再以 erythropoietin 刺激分化為 erythroid cells 再繼續分化，10 天後變為 Duffy(+) reticulocytes，共約 14-16 天後可以增加較多的 reticulocytes 供間日瘧原蟲做連續的體外試管培養及更深入的抗瘧藥物研究。

#### E. 所有人類瘧疾之基因分型



F. 惡性瘧之 Ex-vivo 培養: 1978 年被 Trager, W 及 Jensen, and J.B. 首次發表惡性瘧原蟲於的體外試管培養技術，奠定了惡性瘧原蟲在致病機轉、病理、藥物動力學及宿主-寄生蟲交互作用等研究的基礎。

課堂上的講解之外，我覺得這次訓練最有趣也是最有收穫的是可以到實驗室操作各項檢驗的流程以及到醫院看病人、看他們如何治療病人的經驗。在實驗室的部份，從傳統的血液抹片示範中我們看到了很多非常典型漂亮的片子，而我們也親自地操作了目前廣被使用的抗原快速篩檢 (rapid diagnostic test)-Opti Mal Assay; 在醫院的參訪中，我們主要是到加護病房看他們對重症病患的治療。連續 3 天的追蹤也看到一位腦性瘧重症病人在及時使用青蒿素之後，非常神奇而快速地恢復。



圖六:實驗室示範並實際操作如何製作血液抹片



圖七:實驗室瘧原蟲鏡檢訓練



圖八:參訪瘧疾實驗室時研究生為我們講解他們近年來的最新研究成果

### <其他寄生蟲疾病>

這部份的課程也佔了將近一星期的時間，內容相當豐富，除了台灣常見的阿米巴痢疾之外，更有系統性地介紹了許多目前台灣很少看到的寄生蟲疾病，例如已在 20 多年前根除的淋巴性絲蟲病(filariasis)、過去台灣也常見的蠕蟲類疾病如蟯蟲、鉤蟲及蛔蟲、還有一些現在東南亞仍常見的寄生蟲像是顎口線蟲(Gnathostomiasis)、後睪吸蟲(Opisthorchiasis)或是廣東住血線蟲(Angiostrongyliasis)等等。

除了基本的寄生蟲生活史以及重要的中間宿主之外，現在的流行狀況、感染後的臨床表現以及治療方法也都有一完整的介紹，另外課程的重點則是到實驗室實際的病理切片及顯微鏡玻片。

在阿米巴痢疾部份，比較特殊的是講到治療部份，現在國際上共識對於所謂



Invasive Amebiasis 是必須在急性期使用完 metronidazole 之後，還要用 luminal agent 如 iodoquinol 或 paromomycine 來作根除的治療，不過在泰國因為他們並沒有這一類的藥，所以臨床上常見復發的情況。



圖九:寄生蟲上課情形



圖十:寄生蟲實驗室參觀時教授的講解

#### <其他重要的熱帶醫學疾病與參訪行程>

除了上述瘧疾與其他寄生蟲的課程之外，剩下的一星期校方也為我們安排了一些東南亞常見重要的熱帶傳染病，像是蟲媒傳染病的登革熱、日本腦炎及立克次體感染症(如恙蟲病)，還有近年來越發重要的新興傳染病如類鼻疽及鉤端螺旋體感染。

這幾年來台灣地區也幾乎每年都有大小不一的登革熱疫情，所以這部份我們也很想知道是不是泰國有甚麼經驗可以學習的。在登革熱部份的授課內容包括泰國的流行病學概況、臨床診斷治療的經驗、相關學術研究、DF 疫苗的研發等等。同時到附設醫學醫院及臨近的兒童醫院學習登革熱及登革出血熱(DHF)病人所展現的不同病程。以下精簡列出相關授課重點:

1) DF/ DHF ~授課者 *Assoc. Prof. Krisana*

- 泰國自 **1960 年代**開始注意到登革熱之流行。
- 東南亞地區 SEAR (South East Asia Region) 的 DF/DHF 的疾病致死率(case fatality rate of DF/DHF)會固定地向 WHO 通報與更新。
- 在泰國發生 DHF 的流行病學特徵有: children aged less than 15 yrs, area of hyperendemicity, with multiple serotypes or with sequential infection.
- 造成 DHF 發生的可能致病機轉為: Infected monocytes release vasoactive mediators and activate DV-specific T lymphocyte, resulting in increased vascular permeability and hemorrhagic manifestations that characterize DHF and DSS.
- 而 DHF/ DSS 在泰國發生的詳細情形與數據為: 疾病致死率(case fatality rate)從 1958 年的 13.9 % 降到 2000 年的 0.19 %，這歸功於臨床診斷與治療之即時與適切，使得 DHF 進展到 DSS 甚至死亡的情形減低。登革病毒流行之型別，在泰國四種都流行過，從 1999 到 2005 年的分析中看出，**前期以 DEN-1 與 DEN-3 為主，變遷到後期以 DEN-4 與 DEN-1 為主。**
- 而 DHF/ DSS 在泰國發生的詳細流行病學特徵: 從宿主與病毒兩方面來看，在 Individual risk factor 方面，小孩的危險性高於成人,尤其是小於 1 歲之嬰兒; 女性多於男性; 有比較嚴重之臨床表徵如 severe shock, severe bleeding, consciousness change 等等; 營養狀況好; 肥胖; 及本身有其他相關疾病如 G6PD, thalassemia, heart disease, kidney disease 等。在 Viral Risk Factors for DHF Pathogenesis 方面，與 Virus strain (genotype)有關: DHF risk is greatest for **DEN-2**, followed by DEN-3, DEN-4, and DEN-1.

- WHO 在 1997 年對 DF 所做的病例定義(case definition)中，在 Hemorrhagic tendency evidence by “Tourniquet test”，會造成陽性的原因為 thrombocytopenia 與 increased vascular permeability，所以其他疾病如果會出現相似情形時，也會有 positive Tourniquet test。
- 而 WHO 對 DHF 所做的病例定義為: a) fever; b) hemorrhagic tendency; c) thrombocytopenia; d) evidence of plasma leakage; 而 DSS 所做的病例定義則為：All 4 criteria for DHF plus Evidence of circulatory failure (rapid weak pulse, narrow pulse pressure <20 mmHg, hypotension for age, cold and clammy skin, and restlessness.
- 醫院的訪視行程老師為我們精心地挑選了 3 位不同時期的病人，也為我們介紹了他們在臨床上很實用的 DHF/DSS 分期:
  - i) Febrile stage(發燒期): High fever, flushed face, anorexia, vomiting, abdominal pain, positive Tourniquet test(d2-3), hepatomegaly(d3-4), injected pharynx, bleeding.
  - ii) Critical or shock stage(危險期) (d3-8): Cool, clammy skin, circumoral cyanosis, rapid and weak pulse, hypotention, restless, bleeding, duration 24-48 hours.
  - iii) Convalescence stage(恢復期): **A:** Appetite increased, **B:** Bradycardia, **C:** Convalescence rash, **D:** Diuresis

有幾個臨床特色值得分享，一是他們會為疑似 DHF 的病人每天用針扎指頭血，並以毛細管收集，監測血比容(Hct)的變化。二是他們發現如果病人有 plasma leakage 的表徵，且出現肋膜積水，一般都是在右側。因此臨床醫師聽到呼吸聲減少時，會請病人照一張右側躺的 CxR，據說敏感度很高！由於病人並沒有每位都作實驗室檢查，大多都只依賴臨床表現來判斷，所以住院也是為了觀察 DHF 病人的危險期，一般來說是在燒退 24-48 小時之內，如果從危險期順利進入恢復期，病人就可以準備出院了。

另外兩天校方也安排了參訪行程，分別到 Queen Saovabha Memorial Institute 參觀以及參訪泰國的公共衛生部。在 Queen Saovabha Memorial Institute 的參觀，除了有趣

的蛇園之外，也由他們負責旅遊門診及狂犬病門診的醫師為我們講述狂犬病，內容部份首先簡介病毒學及臨床表現特徵，提及了泰國目前的狀況，另我驚訝的是，由於嚴重的流浪狗問題(平均約 18%是帶有狂犬病病毒)，泰國目前一年因被動物(主要是狗)咬傷而接受狂犬病疫苗接種的竟高達近 40 萬人次，在 2006 年也有 19 人因狂犬病而喪生;除了流浪狗的問題之外，民眾與醫師對此疾病的缺乏警覺性、免疫球蛋白的不足、公衛體系的漠視都是造成狂犬病無法好好控制的原因。



圖十一：歷史悠久的 Queen Saovabha Memorial Institute

在另一堂課主要講臨床的處理，大致與大多數國家的處理方式差不多，被咬傷後要徹底地清潔好傷口，接著便是施打免疫球蛋白與接種暴露後疫苗(Post exposure prophylaxis)，由於免疫球蛋白相當昂貴，泰國很多地方都沒有，因此據統計只有 9% 的人接受(另一個原因是很多病人都延誤就醫，已經過了 7 天的黃金期而不適合再施打);在疫苗部份，比較特別的是，他們基於經濟的因素而改為皮下注射，並且證實效果跟傳統的肌肉注射一樣的好。

參訪泰國的公共衛生部則聽取他們對蟲媒傳染病 Filariasis、Dengue fever 及 Malaria 的防治經驗，在淋巴性絲蟲病部分，目前他們正進行到最後一個階段的根除工作，目標是要在公元 2020 年前達成，之前所作的努力包括連續 5 年對疫區民眾進行大規模群體治療(Mass treatment)、對已感染病人積極地給予治療以減少併發症、還有治療可能的動物宿主…，這無疑是一段相當漫長的歲月，之間所必須投入的心理復健、醫療、社會等的成本相當巨大。對國家經濟面的評估而言，預防更遠勝於治療，特別是對發展中國家的泰國而言。從醫療下鄉、到與鄰國跨國合作，泰國已積極去執

行解決問題的有效方案，我們從它近年來病例數的分析統計，可以明顯的看出。相信不久的將來它面對的重點會同我們一樣－「如何減少境外移入」。

## 參、心得

- 一、 泰國人口眾多、貧富差距也很大，一般民眾雖然有類似我們的全民保險，但是就醫花費上仍有很大的限制。而且在病例眾多卻資源有限的情況下，醫療團隊就必須根據臨床累積的經驗，仔細地詢問病史與觀察身體各項徵候，而非依賴各項實驗室或是更加昂貴的影像檢查，這點讓我們留下很深的印象，在我們到醫院實地看登革熱及瘧疾病人時，甚至是瘧疾重症的病患，主治醫師也都非常謹慎地利用自己手中的資源，絕不浪費，所以當下在我們詢問為什麼不做這項檢查、不做那項檢查時，主治醫師也非常有耐心地跟我們討論這個檢查的目的與其必要性，是不是用其他詳細的身體檢查就能取代…，避免任何的浪費，這的確值得我們這一輩常常習慣於依賴實驗室檢查的醫師好好深思。
- 二、 此次課程中介紹的許多疾病，如寄生蟲疾病、狂犬病、絲蟲病、瘧疾...等在台灣已極少見到甚至絕跡。另外有些疾病，如血吸蟲病、利什曼原蟲病、豬肉旋毛蟲等在台灣幾十年來不曾發生過。但是隨著交通的日益便捷，世界已然成爲一個地球村，這些原本少見的傳染病仍可能由境外移入甚至在境內造成群突發，因此即使是發生在國外，仍值得我們去注意它們的發生狀況、流行病學情形，進而學習其調查和防治方法。上課當中我們發現尤其像是寄生蟲的傳染病，真的是非常的陌生，大概記憶只有停留在大學時代兩學分的寄生蟲學上，臨床執業中幾乎沒有遇到這些病人，試想如果真的遇到，應該也很難第一時間診斷出來吧…。在此就不由得想到兩年前的例子，有兩名台灣遊客分別在緬甸及東非旅遊後因感染瘧疾而死亡，其中一部分原因便是前幾位診察醫師未及時診斷出來給與對症下藥所致，由此可見對第一線臨床醫師加強這些罕見熱帶傳染病再教育的重要性。
- 三、 此次上課課程全程以英語報告、提問及回答，因此英語能力的表達非常重要，也有助於與他國同學交換心得與汲取經驗。爲了更進一步與國際接軌，加強外語能力的訓練是非常必要的。另外我也觀察到，Mahidol 的老師授課非常的精

彩，針對我們很多的問題也都有精闢的回答，正所謂教學相長，我想這樣高素質的教學一定跟他們常常承辦國內外團體的訓練課程有關，如何像他們一樣能夠把所學所知傳遞出去且不斷更新知識，的確是值得我們學習的地方。

四、 在泰國政府公衛部門與醫學界的共同努力下，其實很多傳染病的發生率近年來也都呈現大幅下降的趨勢，像是瘧疾、絲蟲病及肝吸蟲等，然而不可避免的，位處東南亞中心的他們也面臨著境外移入病例越來越的現象，因此，泰國當局也積極在這一點著手努力，比如針對瘧疾在邊境設立病媒防治、檢驗及治療三合一的診所，利用最新的快速檢驗工具及最有效的複方抗瘧藥物，希望能降低邊境人口感染率及致死率；另外他們也積極成立東南亞地區的熱帶醫學中心 (SEAMEO)，進行跨國的合作，希望藉著經驗的分享來一起改善整個東南亞地區的傳染病狀況，更期待在持續的努力下能達到阻擋疫病於境外的目標，這其實跟我們還有很多歐美國家的想法都是一致的。

五、 上課的過程中也有幾位歐美籍的老師來為我們授課，一問之下發現泰國 Mahidol 長期以來跟多個國際學術或官方組織都有良好的合作，比如說與 WHO 合作成立的病媒控制中心 (Joint WHO/UNEP/UNCHS/collaborating Centre for Environmental Management for Vector Control)，與英國 Oxford 大學合作成立的熱帶醫學研究中心 (Mahidol-Oxford Tropical Medicine Research Unit, MORU)，這些都是長達 20 年以上的合作，也都在近年來開花結果，有很多公衛上或學術上的成就產生。這也不免讓我想到了我們(疾管局)內想成立的境外分局，如果想要獲得甚麼成果，真的是還有很長遠的路要走…。

六、 在這一次的訓練中也遇到了一件令人遺憾的事情，醫學院前院長，同時也在瘧疾、類鼻疽等各個不同的熱帶醫學領域都有傑出成就的 **Professor. Sornchai Looareesuwan** 不幸在 7 月 20 日因肝癌突然過世，這位令受到 Mahidol 大學師生愛戴的前院長也曾在我們上次的訓練課程為我們上了精彩的一課，因此也使我印象深刻，本來這次也排定在 22 日為我們上瘧疾的臨床處理的課，突然猝逝，令人唏噓不已，在此也致上我們最高的敬意。



## 肆、建議

在瘧疾部份:

- 一、 台灣瘧疾的防治，在於阻絕於境外。為防杜介入感染的發生，臨床醫師對於瘧疾的警覺度與敏感度必須提升，擴大對醫師的教育訓練，有其必要性。
- 二、 在民眾預防部分，由於現在瘧疾並無疫苗可用，很多民眾要前往疫區更忽略了其他應該準備的預防措施，這部份應持續加強宣導民眾能在旅遊前諮詢醫師獲得必要的資訊。而在藥物部份，目前台灣若民眾要前往瘧疾疫區，疾管局所提供的藥物仍然為普遍地區已有抗藥性的 Chloroquine，未來應該考慮依地區的抗藥性分布來提供不同的預防性用藥（如 Mefloquine、Malarone）。
- 三、 我國瘧疾是以境外移入為主，目前在機場或港口如果發現有從疫區回來發燒而懷疑有感染瘧疾的可能時，通常會採血作抹片檢查，耗費的人力與時間比較大，建議可以考慮引進抗原快速篩檢試劑，相信可以更快速地篩檢出可能的病例。
- 四、 以臨床醫師觀點而言，對於惡性瘧重症病患的照護除了需要有經驗的臨床醫師外，及時的給予正確有效的藥物也是刻不容緩。目前疾管局的作法是一旦有確定的個案會由分局專人提供青蒿素給病人治療，不過考慮到如果是惡性瘧其病況變化十分迅速且相當複雜，或許可以考慮指定一些醫院專責照護這種病患，並讓這些醫院庫存一些青蒿素，這樣可讓這些病患得到更好的醫療，也能及時使用到特效藥以避免併發症的發生。
- 五、 這次參訪附設醫院，從臨床病人的訪視與追蹤、臨床治療的學習與討論，與臨床的實例的見證下，使學習起來印象上格外深刻，所能獲得的也遠比書上或網路資訊來的實用與有趣，希望此一模式的訓練課程能繼續延續下去。

其他疾病或整體建議:

- 一、 在全球溫室效應下，各國都已經開始重視熱帶疾病可能捲襲的危機，像



是近年來在很多地區大肆流行的登革熱就是一例。因此身處亞熱帶的台灣也不能忽視這樣可能的危機，應更有系統地培訓熱帶醫學團隊，整理每年台灣熱帶疾病個案，使種子人員隨時接觸最新資料；同時也應將資訊廣為傳播，能使一向對這一領域比較陌生的國內醫護人員熟悉相關的資訊。像這一次課程就是很好的一個開始，也希望有機會能繼續舉辦，讓更多有興趣的人能夠參與。另外也建議國內相關研究人員多多參與國際會議，提出個人的研究成果與研究學者討論或是觀摩吸收其他研究學者的研究成果藉以增進自我的能力；更能強化我國參與國際感染症組織及學者互動的能力，使我們可以與國際舞臺接軌。

二、 加入國際熱帶醫學的合作組織，並與國際研究團隊合作：泰國積極爭取國際組織的支持，並與國際研究團隊合作，已有效提升泰國在熱帶醫學在質與量的研究水準，也提升他們的國際能見度與自信心，Mahidol 大學熱帶醫學院已自許為亞洲最好的熱帶醫學院。有為者亦若是，我們亦應該好好加強自我的研究能力，爭取國際組織的支持，並與國際研究團隊合作，因為熱帶醫學包羅萬象不是一人一地的專家就可解決，需要許多專家及國家的合作才會有較好的成果。

三、 在立克次體性疾病與鉤端螺旋體部分，這次我們有機會參觀了他們的實驗室而看到了 cell culture 以及分子生物學等最新的檢驗技術，由於在這兩個領域國內比較不熟悉，但是確對診斷有很大的幫助，希望我們的昆陽實驗室能跟他們保持連繫，有機會的話進一步學習他們的經驗。

四、 台灣已是狂犬病根除國家，目前的問題來自於境外移入的病例，除了泰國之外，像是中國大陸、印尼、越南等等國人常去的國家也都還有狂犬病的問題，由於狂犬病的潛伏期約有數週之久，如果能在發病前及時施打免疫球蛋白及疫苗可以大大降低發病率及死亡率；所以我們應持續透過公衛體系以及醫界的宣傳提醒暴露後及時處理的重要性；另一方面，像泰國相對來講公

衛體系還算進步的國家，都只有 9%的病人接受了免疫球蛋白，更何況其他更落後的國家，所以對於特殊狀況(待的時間久、去的地方很偏遠)的旅客，其實是應該考慮暴露前預防接種。

由衷地感謝疾病管制局能主辦這次的訓練課程，不管是熱帶醫學知識的更新還是實務的見習與操作都讓大家獲益良多。希望大家能把學習到的知識應用在平常的臨床行醫或工作上，甚至有機會能夠把資訊再傳遞出去而能對台灣的公共衛生有所助益。

另外也要非常感謝這次的東道主-Mahidol 大學在課程上非常完美的安排以及給予學員生活上很多的協助，我們在這三週除了在專業熱帶醫學的學習上得到很多，也更了解泰國的風土民情，更與學校的職員及老師們建立了很良好的互動，也希望這樣的友誼能夠維繫下去。



圖十二:最後一晚的歡送晚宴