

出國報告（出國類別：研究）

研習登革熱防治經驗及創新作法

服務機關：衛生署疾病管制局

姓名職稱：劉士豪 科長

鄧華真 科長

吳智文 技正

派赴國家：泰國

出國期間：民國 97 年 10 月 14 日至 18 日

報告日期：民國 97 年 12 月 17 日

目 次

壹、 摘要	2
貳、 前言	3
參、 目的	4
肆、 過程	5
伍、 考察內容	6
陸、 心得	16
柒、 建議	17
捌、 附件	18

壹、摘要

全球因應登革熱/登革出血熱的再浮現及擴散，世界衛生組織再度於泰國召開『第二屆登革熱及登革出血熱國際性研討會—挑戰登革熱的全球新知』，鑑於台灣近幾年也有類似的問題，於 2004 年後在南部地區每年發生病例，及 2008 年在非埃及斑蚊分布地區，也發生小規模流行，所以本局遂派 3 人前往，以研習登革熱防治經驗及創新作法，並發表壁報論文 2 篇，除瞭解各國及各大陸登革熱最新流行現況及問題，並可得到最新防治、檢驗等研究新知。同時與相關國家登革熱防治人員及實驗室研究人員進行技術討論，並交換防治經驗與心得分享。

貳、前言

登革熱/登革出血熱國際性研討會提供交流互動平台給各地的科學家們進行科學研究新知、及未來研究方向的資訊交換。第一年在泰國清邁舉辦，而今年為第二屆，在泰國普吉島舉辦。主題為「挑戰登革熱的全球新知 Global Innovation to Fight Dengue」，大會邀請 Suchitra Nimmannitya 博士（泰國）、Harold Margolis 博士（PDVI）及 Scott Halstead 博士（美國）擔任「登革出血熱：東南亞兒童」、「登革熱疫苗：進展及挑戰」及「登革熱疫苗將來臨：現況及長期的意義」大會主講者，Duane Gubler 博士（美國）、Felix Rey 博士（法國）、Brain Key 博士（澳洲）、Julie Jacobson（Gates 基金會）、Axel Kroeger 博士（WHO），分別擔任「登革熱流病及現況：全球觀點」、「」、「利用劍水蚤防治埃及斑蚊的永續性與所需經費：「顯著成果的更新」、「登革熱防治創新的機會」、「登革熱研究的優先順序：全球觀點」專題主講者。共分爲十六個次主題，包括流行地區登革熱現況（第一場）、登革病毒分子生物學（第二場）、亞太地區登革熱的合作關係（第三場）、登革出血熱真的是登革熱嗎？（第四場）、登革熱：不尋常的 manifestations（第五場）、血管滲透機制（第六場）、登革疫苗 I（第七場）、登革熱蛋白質與基因研究（第八場）、登革病毒能力的寄主及病毒決定因素（第九場）、抗登革熱病毒的免疫反應（第十場）、創新的登革熱病媒蚊防治（第十一場）、以生態-生物-社會及文化來探討登革熱防治（第十二場）、以社區爲基礎的登革熱防治（第十三場）、登革熱治療的新策略（第十四場）、流病學與登革熱病媒蚊管理及監測（第十五場）、登革熱疫苗 II（第十六場）等，另外有口頭報告 66 篇，海報發表 221 篇。

此次大會參加人數眾多，接近 1000 人（網上報名 911 人），共有 52 個國家參加，包括亞太地區的泰國、新加坡、中國大陸、菲律賓、印度、印尼、馬來西亞、日本、柬埔寨、韓國、越南、寮國、斯里蘭卡、緬甸、不丹、孟加拉、澳大利亞、東帝汶、新喀里多尼亞、法屬玻里尼西亞、台灣，西亞地區的沙烏地阿拉伯、伊朗、巴基斯坦、以色列，美洲的美國、加拿大、墨西哥、古巴、巴拿馬、尼加拉瓜、厄瓜多爾、哥斯大黎加、波多黎各、巴西、阿根廷、哥倫比亞、委內瑞拉、馬提尼克島、法屬蓋亞那，歐洲的法國、德國、荷蘭、比利時、英國、瑞士，非洲的南非、蘇丹、肯亞、迦納、喀麥隆、馬利。疾病管制局於會中發表兩篇海報論文，「2007 年台灣地區登革熱與登革出血熱流病」及「利用 one step SYBR Green I-based real time RT-PCR 及黃病毒群及 alpha 病毒群引子來檢測蚊蟲感染」。另外，聆聽演講及參觀壁報，了解各地區在登革熱疫情現況，目前防治進展、防治策略，以爲未來研究方向之參考；並與相關的專家學者，交換研究工作心得，建立合作關係的空間。

參、目的

瞭解全球登革熱趨勢、各國流行現況及問題，以及最新防治的專業技術及成效，並進行防治策略的經驗交換，同時建立國際互動平台。

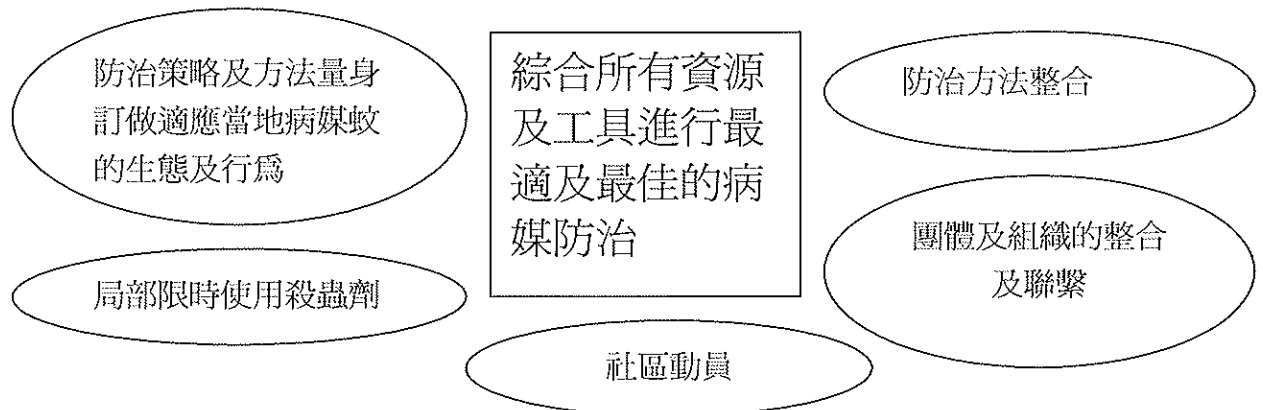
肆、過程

10月14日一行三人於下午13:30搭機經過泰國曼谷，前往普吉島，於晚上抵達普吉島飯店，15日早上註冊，懸掛海報，並於9:30分開始參加研討會，16日至17日就相關業務及興趣選擇參加專題研討會，18日早上10:00自普吉島搭機經泰國曼谷，返抵台北。

伍、考察內容

10月15日

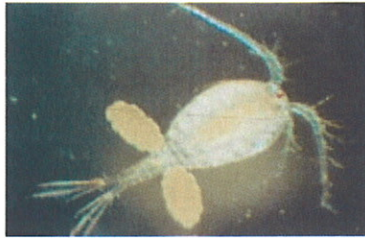
1. 美國 PDVI 的理事長介紹登革熱疫苗研發及治療現況，有 2 個活毒疫苗已進入臨床試驗，也有其他正在研發當中的疫苗，包括創新的研究。所以在未來 5-10 年當中應該沒有可用的登革熱疫苗可使用。
2. 蓋茲基金會的 Kathryn Aultman 介紹登革熱防治新法的機會，目前抗登革病毒藥劑僅在研發階段，但有完整降低疾病嚴重度及死亡率的治療流程，所以預防是最佳的治療方法。蓋茲基金會贊助登革熱疫苗研發及登革熱病媒蚊防治法，包括誘集器、空間忌避劑、殺幼蚊劑、安全的房子、族群替代、遺傳控制、消費者產品、抗藥性減輕等。
3. 世界衛生組織熱帶疾病研究的 Axel Kroeger 報告以世界衛生組織的觀點來看登革熱研究的需求順序。近期研究成果包括(1)疾病嚴重度分級：嚴重、中度、輕度；(2)更有效率的病媒蚊防治策略：以積水容器為目標的防治及以使用殺蟲劑處理的材質；(3)登革熱診斷試劑的測試；(4)登革熱疫苗及治療藥劑的研發。目前世界衛生組織預定在東南亞(8 國)及拉丁美洲(5 國：墨西哥、古巴、委內瑞拉、巴西及關島 Guatemala) 進行綜合病媒管理 integrated vector management (IVM)的效果評估。綜合病媒管理架構如圖一。



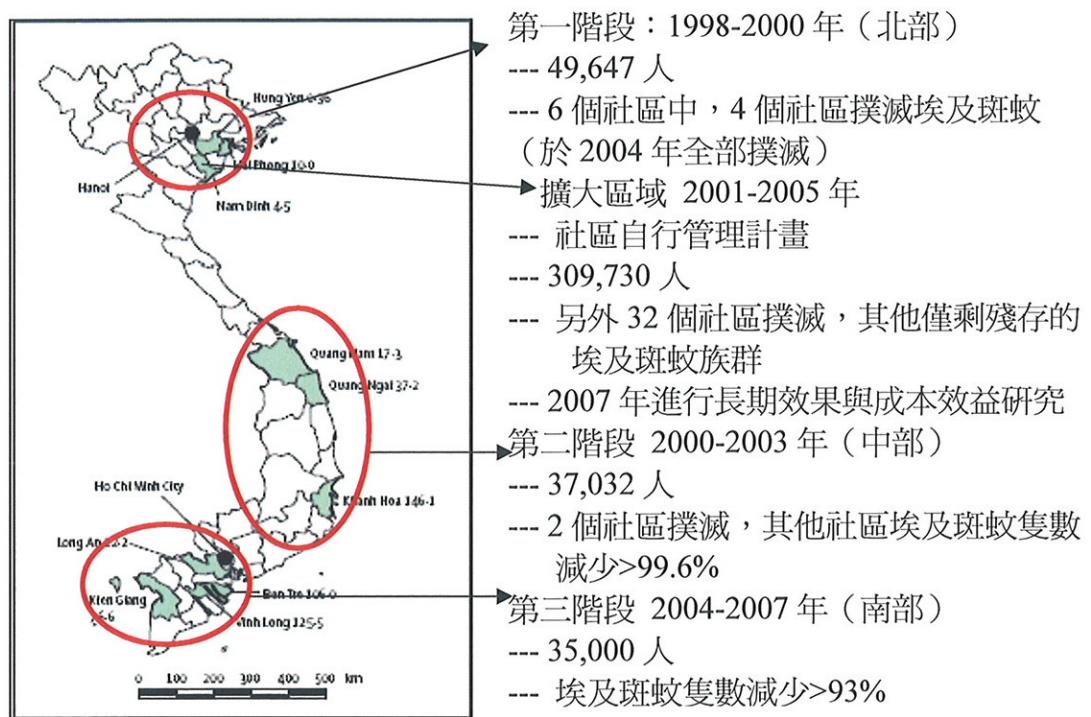
圖一、世界衛生組織的綜合病媒管理架構。

4. 澳大利亞的 Brain Kay 博士介紹利用劍水蚤 (Mesocopes, 圖二) 生物防治及社區參與在越南進行埃及斑蚊防治 10 年經驗 (如圖三)。在越南北部於 2007 年進行兩個社區長期效果與成本效益分析，結果顯示兩個社區長期效果指標為 4.38 及 4.46，每年每人防治費用為 1.20-1.50 美金，可達到無埃及斑蚊，且費用比在胡志明市治療一位嚴重的登革熱病患便宜 150-500 倍。長期效果指標係指 A1：登革熱病例的降低 A2：昆蟲調查指數 A3：埃及斑蚊的主要容

器 A4：B1：登革熱防治夥伴的持久性 B2：在容器內放置劍水蚤的持久性 B3：孳生源清除的持久性 B4：學校及社區主要團體參與活動的持久性 B5：報告系統 C1：登革熱防治人資源發展 C2：登革熱防治的經費資源 C3：市民多方參與登革熱防治 C4：領導介入登革熱防治。



圖二、1998-2008 年越南防治使用的劍水蚤。



圖三、1998-2008 年越南以社區為基礎的登革熱病媒蚊防治

5. 新加坡的 Eng Eong Ooi 博士主講「新加坡登革熱：登革熱防治的窘境」。新加坡自 1970 年開始著手以孳生源清除、法規防治、化學防治及衛生教育來防治登革熱病媒蚊（埃及斑蚊與白線斑蚊），成效顯著，維持 15 年低登革熱/登革出血熱發生率，但於 1990 年，雖然仍然進行相關病媒蚊防治，但卻無法有效抑制登革熱再度發生。再度發生的原因推測可能為感染年齡延後、低人

口免疫力及感染地點的改變（由戶內變為戶外）。後兩者有可能係因為大規模病媒蚊防治所導致。另外埃及斑蚊自原來的分布地區（東北及東南），擴散至北部、東部、及西南部。目前有進行致死誘卵器的測試，但成效有限。

10月16日

6. NAMRU 的 Michael Bangs 博士報告「埃及斑蚊成蟲的現有調查工具及新的誘集工具」。埃及斑蚊成蟲的棲息習性為群聚分布，且有視覺及嗅覺，而吸引埃及斑蚊成蟲的顏色為黑色、紅色及橘色。現有調查工具包括誘卵器、機械式的吸蟲器/機、含誘引劑的誘集器、黏紙誘集器等，而這些都比不過以人餌誘集叮咬的方法。唯一較有後續潛力的為 BG-Sentinel 誘蟲器（圖四）。



圖四、採集埃及斑蚊的誘蟲器 BG-Sentinel traps。

7. 英國 Janet Hemingway 博士報告「殺蟲劑抗藥性管理改進及新殺蟲劑研發」。目前雖有一些候選藥劑，但因為研發新的殺蟲劑需要經過一系列的試驗，所以未來 5-10 年沒有新藥產生。
8. 英國 Phillip McCall 博士報告「將經殺蟲劑處理的材料用於登革熱防治」。所測試的材料包括窗簾、積水容器蓋、蚊帳等。測試地點分別為海地（蚊帳）、墨西哥及委內瑞拉（積水容器蓋+窗簾）及泰國（窗簾）。測試結果在墨西哥及委內瑞拉測試成效良好，但目前泰國進行研究，惟因為泰國房子為開放式，無成效，測試計畫仍在進行及改良，以適應當地環境。



圖五、經殺蟲劑處理的窗簾（泰國）、經長效性殺蟲劑處理的積水容器蓋（柬埔寨）。

9. 澳大利亞的 Scott O' Neill 博士報告「利用 *Wolbachia* 內生菌縮短埃及斑蚊成蚊壽命降低傳播登革熱的機會」。此內生菌（圖六）屬於 Proteobacteria，寄生於昆蟲卵或精子的細胞質，造成細胞質不相容，實驗室結果顯示此細菌可以降低成蚊壽命一半、降低產卵率及增加被捕食率，因為登革病毒必須潛伏在蚊蟲體內 8-12 天，以進行增殖，因而可以降低登革熱傳播風險。若使用抗生素（例如四環黴素）則可抑制影響，目前野外實驗規劃中。

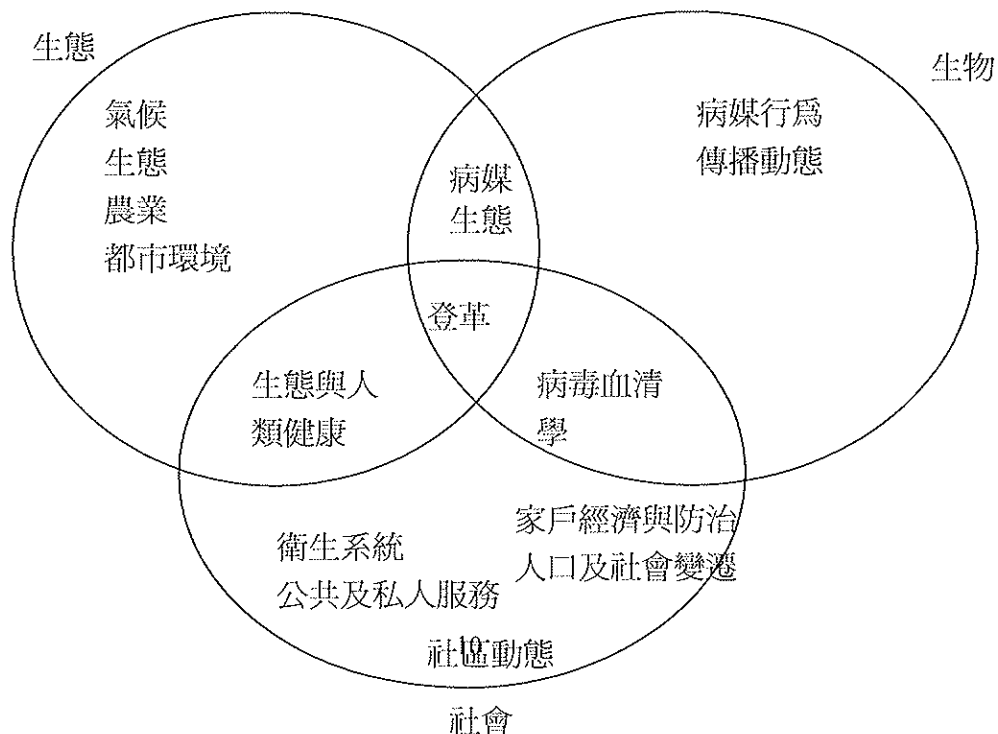


圖六、*Wolbachia* 菌在昆蟲細胞內 (Image courtesy of Scott O'Neill)。

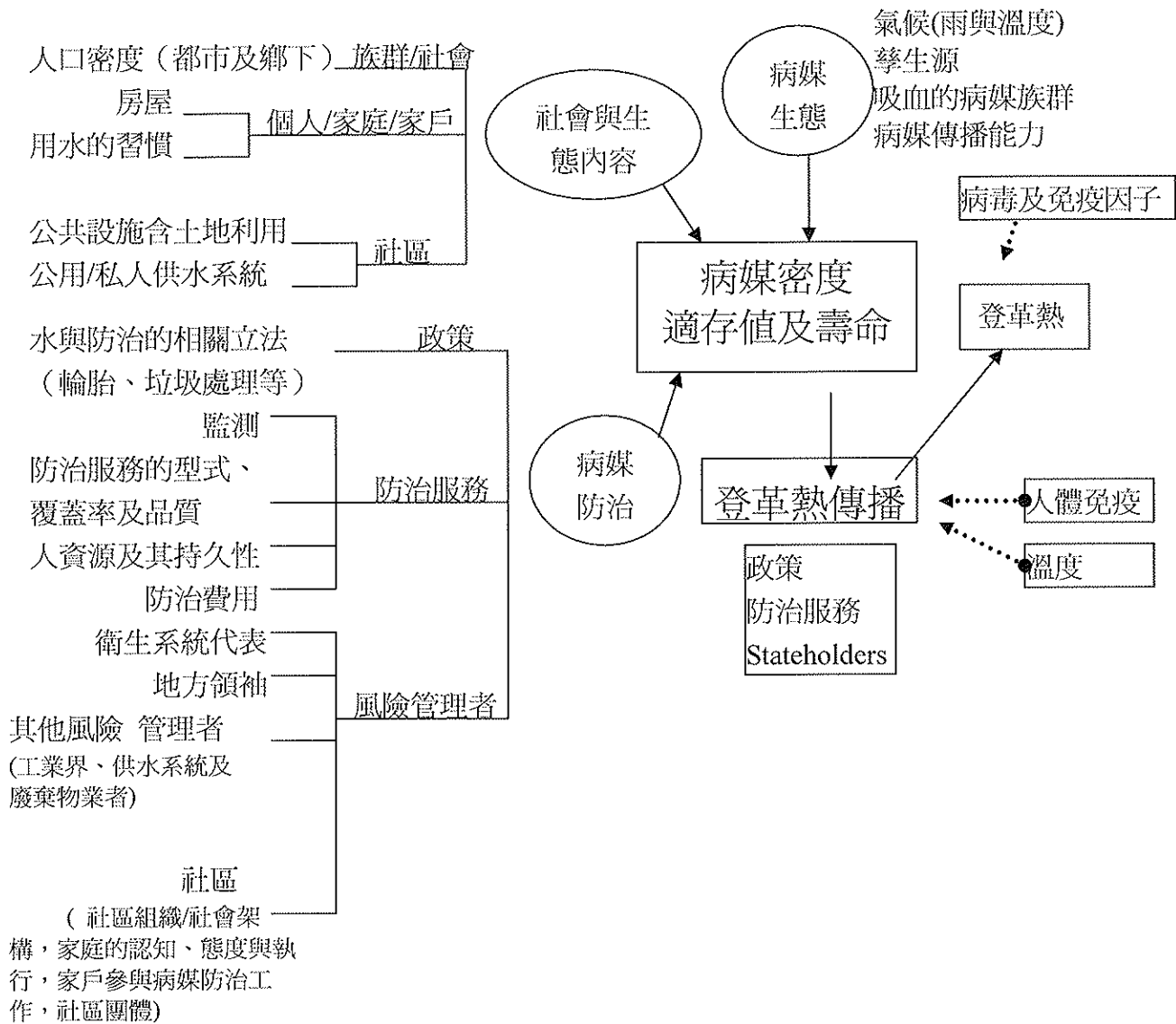
10. 有關遺傳防治的報告有三篇，分別由英國 Ann Kramer 博士報告「埃及斑蚊的遺傳防治與登革熱」、美國 Anthony James 博士報告「基因改造的埃及斑蚊：登革熱預防及防治的未來方向」、英國 Seshadri Vasani 博士報告「不孕性昆蟲技術：RIDL OX513A 埃及斑蚊品系在半開放限制空間評估」。目前進行的遺傳防治分為兩類，一類為經由改變病媒傳播能力的基因改造埃及斑蚊取代原埃及斑蚊族群，另一類為利用致死基因改造的埃及斑蚊，降低原來埃及斑蚊族群的密度，甚至撲滅。
11. 澳大利亞的 Brian Montgomery 博士報告「致死誘卵器—根除登革熱創新系統的演化」。登革熱在澳大利亞不是地方性疾病，澳洲政府針對每一個報告病例，住家半徑 100 公尺實施埃及斑蚊防治工作。在 2003 年一次大規模流行後，改變防治策略為誘集後殺死的策略 (Lure and Kill, LNK)，以致死產卵器取代戶內殘效性噴灑。此策略包括孳生源清除及放置大量的致死產卵器 (1.2L 黑色塑膠桶，上掛一張浸泡過 7mg bifenthrin 殺蟲劑的紙條)，內放含 lucerne pellet 的水，雌蚊會被吸引來產卵，因接觸紙條藥劑而死亡。每個院子放置 2-4 個致死誘卵器，在患者住家半徑 100 公尺內約有 90% 以上的院子有放置。以掌上型手機蒐集資料後，輸入決策支援系統 (登革熱管理系統)，與其他病例資料、現場調查資料及 GIS 軟體等整合。自 2004 年後利用這個策略成功撲滅六次流行 (178 例)，並在 Thursday 島進行全島放置致死誘卵器，防治率為 92%。另外發展生物自然分解的致死誘卵器，進行測試研究中。這種策略不需要專業知識，並可以減少殺蟲劑使用，降低環境污染風險。
12. 有關族群基因研究有兩篇，分別為英國 Catherine Walton 博士報告「利用 Microsatellites 探討東南亞埃及斑蚊基因族群相及基因流動」及泰國 Suprada Sukonthabhiron Pattalung 博士報告「泰國埃及斑蚊族群基因」。東南亞研究顯示埃及斑蚊族群間變異大但流動小，所以認為蚊蟲防治對降低

族群密度成效很差，但對殺蟲劑抗藥性基因的擴散是有限的，而泰國的研究則顯示泰國埃及斑蚊族群沒有地域隔閡。

13. 巴西的 Balmukund Niljay Patel 博士報告「埃及斑蚊防治的挑戰：巴西狀況」。巴西在 1955 年撲滅埃及斑蚊，並於 1976 年埃及斑蚊再度入侵。2002 年登革熱國家防治計畫，包含 10 個元素，其中之一為病媒防治。此計畫實施後，公共衛生的活動計畫、衛生教育及社會動員僅部分成功，但沒有減少埃及斑蚊孳生源及家戶的成蚊密度。
14. 泰國 Supaporn Meksawi 博士報告「在泰國南部都會區登革熱/登革出血熱病例空間與時間分布與空間噴灑的關係」。此研究結果發現空間噴灑因為噴灑時間太慢（超過 24 小時）及範圍太小（小於 100 公尺）而沒有效率，所以 GIS 是一個評估殺蟲劑噴灑涵蓋率及品質監測的好工具。
15. 美國 John P. Elder 博士報告「埃及斑蚊防治登革熱效果評估回顧」。利用 21 篇有前後防治評估數據的研究報告尋找最佳最佳步驟及最適研究準則。10 篇使用生物防治法、9 篇使用化學防治法、2 篇使用衛生教育，其中 4 篇使用兩種以上方法。最常使用的方法為捕食性天敵，包括劍水蚤、食蚊魚或烏龜。建議未來研究方向應包括利用隨機對照試驗在新地點來評估有效的防治方法、標準昆蟲指標、傳播臨界值、疾病降低的血清學證據等，另外並建議生物防治及化學防治應包含衛生教育，而登革熱監測系統需改良，而病媒防治應綜合所有可用的防治方法，因地制宜。
16. 有關利用生態－生物－社會－文化觀點防治登革熱，共有 5 篇，分別為古巴的 M. E. Toledo 博士報告「社區參與斑蚊防治及登革熱預防：群聚隨機試驗」、泰國 Pattamaporn Kittayapong 博士報告「泰國生態－生物－社會觀點防治登革熱的研究」、Natarajan Arunachalam 博士報告「印度生態－生物－社會觀點防治登革熱的研究」、印尼的 Susilowati Tana 博士報告「印尼建立以人為主的登革熱病媒蚊管理的創新社區」。登革熱在「生態－生物－社會」方面的研究如圖七，而一般架構為圖八。



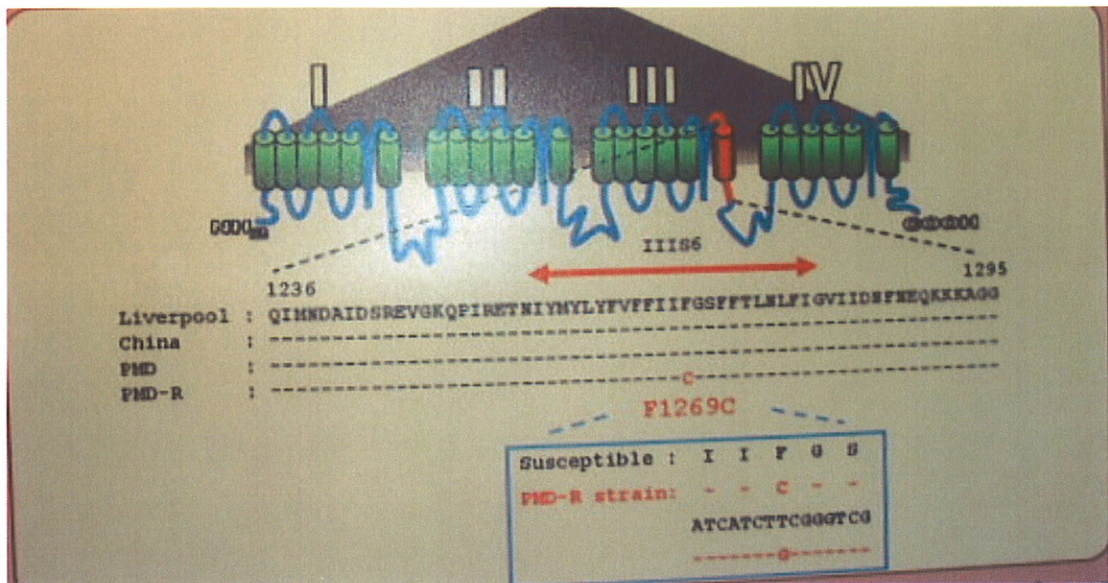
圖七、登革熱在「生態—生物—社會」方面的研究。



圖八、亞洲登革熱在「生態—生物—社會」方面的研究：一般觀念架構。

17. 世界衛生組織泛美分支的 Olivia J. Brathwaite-Dick 博士報告「疾病控制的發展：泛美範例」。
18. 埃及斑蚊抗藥性檢測有兩篇，一篇為日本傳染病研究所 Dr. Hitoshi Kawada 口頭報告「除蟲菊精有未來嗎？越南登革熱病媒蚊(埃及斑蚊與白線斑蚊)的抗藥性空間分布」。越南南部除蟲菊精類的抗藥性較北部嚴重，可能因為南部地區大量噴灑除蟲菊精類，以防治瘧疾與登革熱，所引起的選汰壓力，而所

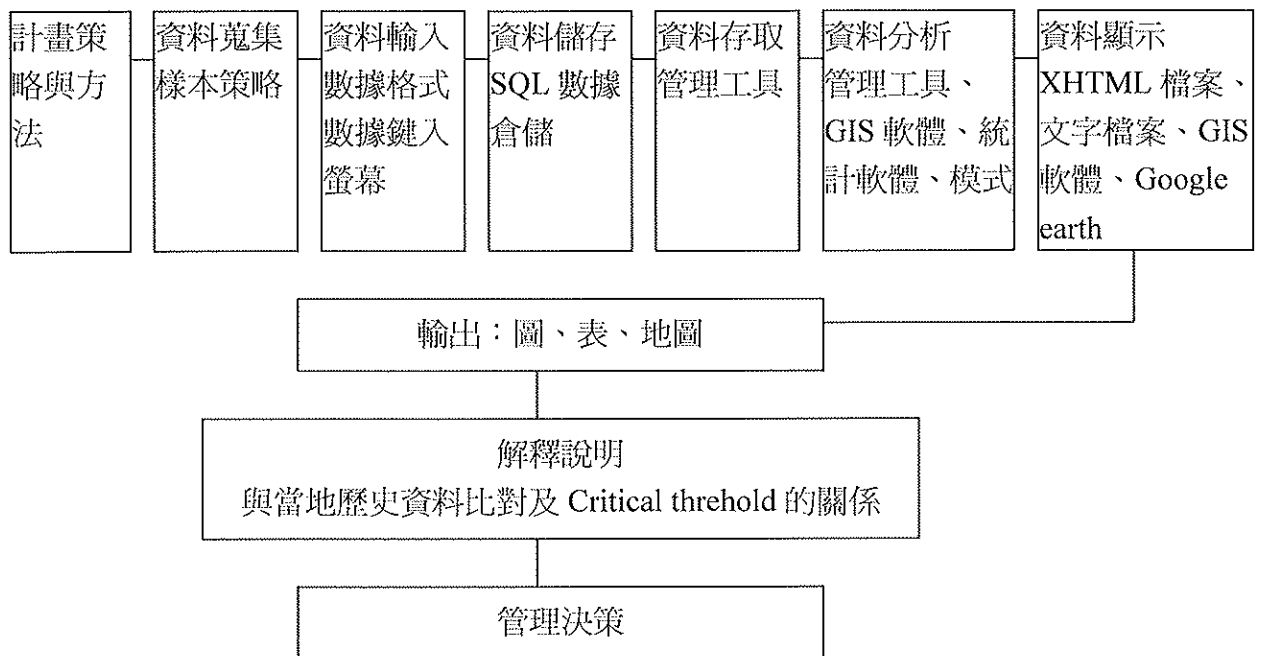
使用的基因突變為偵測 L1014F 與 V1016G，另一篇為泰國 Dr. Prada Soloman 等所提出的壁報主題為「與百滅寧抗藥性有關的埃及斑蚊鈉通道基因的新單一突變點」。利用「ATCATCTTCGGGTCG」引子，發現 IIS6 F1269C（圖九）單一突變點為埃及斑蚊百滅寧/DDT 抗藥性的主要機制，伴隨著酯酶 (esterases) 及多功能氧化酶 (mix function oxidases) 活性的增加。



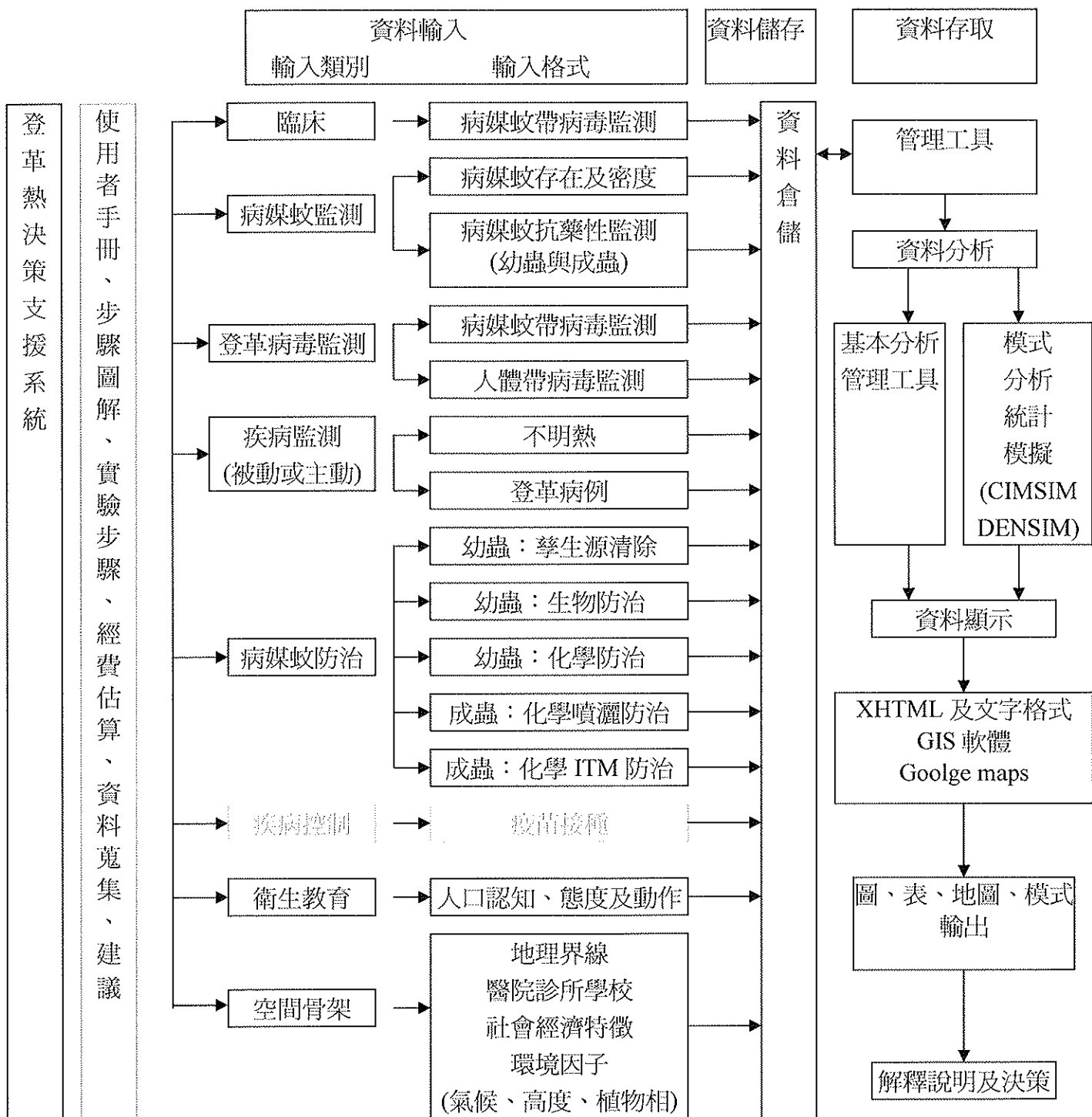
圖九、埃及斑蚊 Liverpool 等敏感品系及抗藥性品系鈉通道基因序列分析。

10月17日

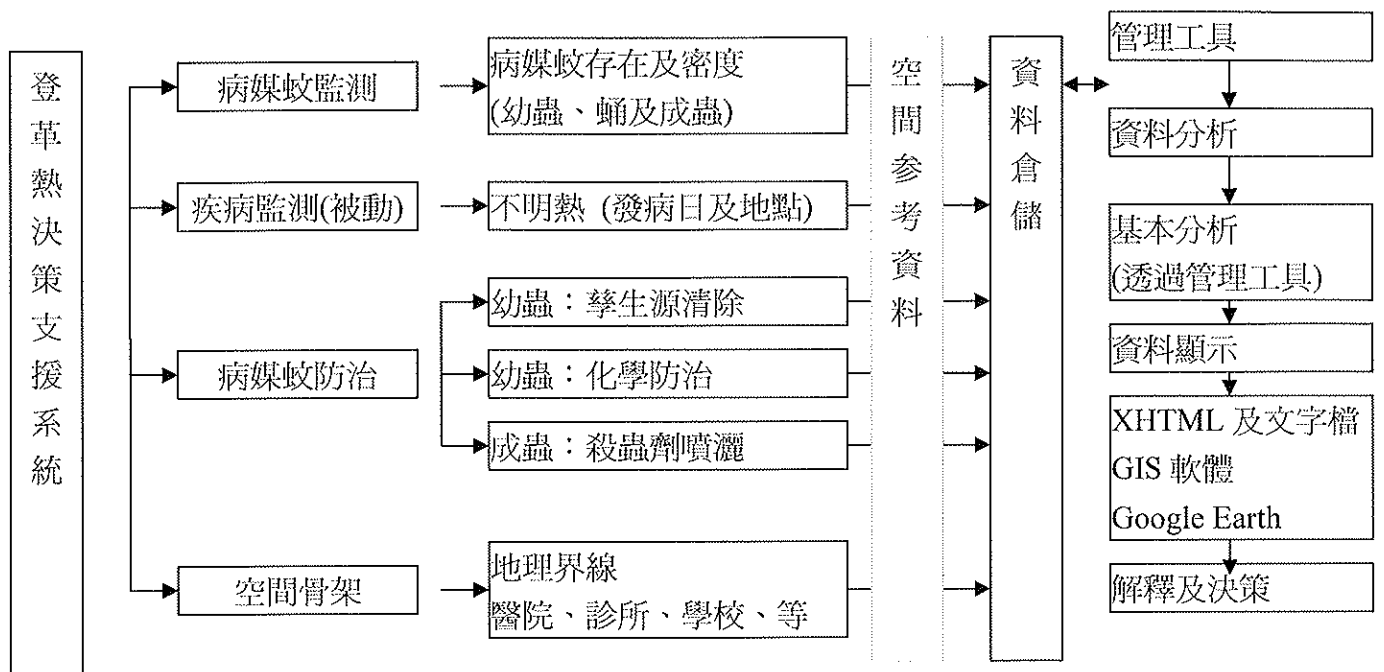
16. 美國 Linda MacMillian Whiteford 主講「政策的政治經濟學：登革熱情結」。登革熱防治政策的發展很複雜，係因為包含了人、社會行為及經濟變遷等，所以要將登革熱情結轉化為有效政策必須涵蓋下列因素：認知登革熱防治為多領域元素、必須透過政治與經濟的鏡頭、提供大眾能夠了解的數據、建立回饋與評估機制、及請立法者至登革熱疫區現場體驗。
17. 有 3 篇討論氣候對登革熱的關係，分別為美國 Dr. Douglas Fuller 報告「哥斯大黎加登革熱病例與氣候的模式」、法國 Dr. Paul Reiter 「氣候變遷與病媒性疾病：在駕馬車之前先了解馬」及美國 Dr. Duane Gubler 「二十世界登革熱/登革出血熱的再新興及擴散：該負責的是氣候還是環境改變？」。
18. 登革熱決策支援系統 (Dengue Decision Support System) 係由美國科羅拉多州立大學 Lars Eisen 博士所報告，由 Innovative Vector Control Consortium (IVCC) 所贊助的。網址為 <http://www.rams-aid.org>。以下為登革熱決策支援系統理論架構圖 (圖十)、完整架構圖 (圖十一)、基本架構圖 (圖十二) 及使用 Google Earth 及 GIS 軟體的架構圖 (圖十三)。資料來源為 Eisen and Beaty. 2008. Innovative decision support and vector control approaches to control dengue. In Institute of Medicine report on "Vector - Borne Diseases - Understanding the Environmental, Human Health, & Ecological Connections", pp.150-161. The National Academies Press, Washington, D.C.



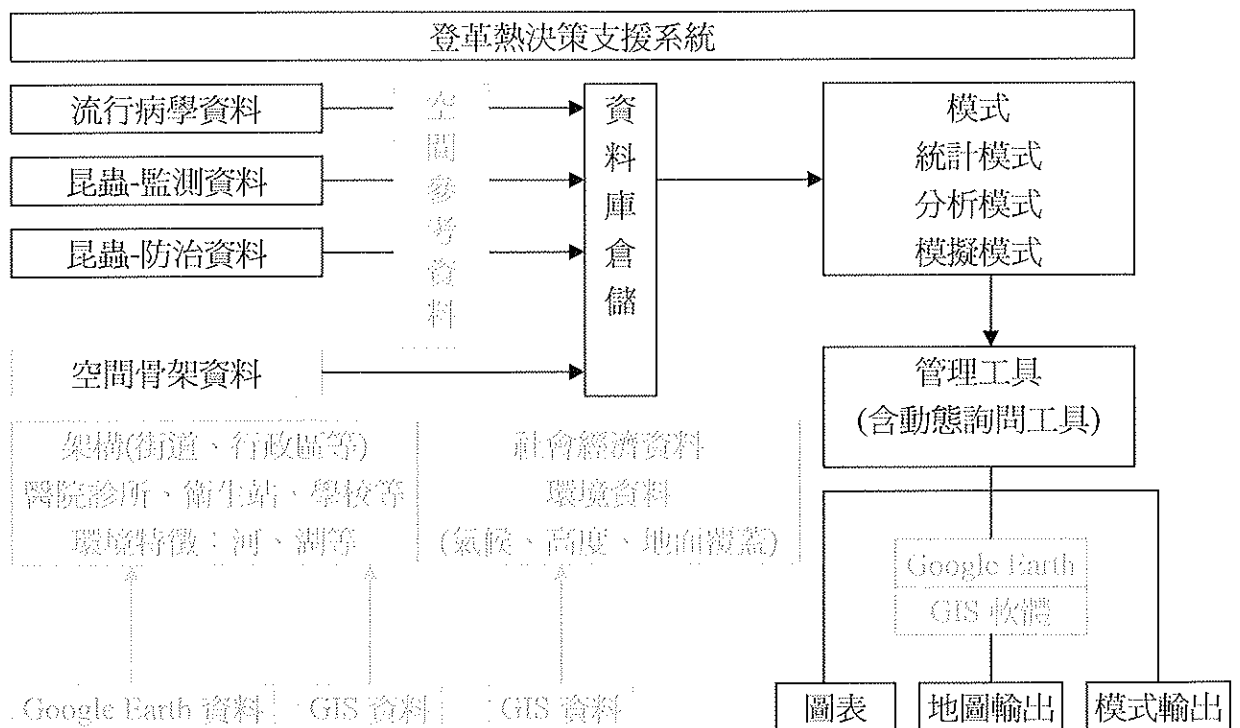
圖十、登革熱決策支援系統理論架構。



圖十一、登革熱決策支援系統完整架構圖 (含未來疫苗預防)。



圖十二、登革熱決策支援系統基本架構圖。



圖十三、登革熱決策支援系統使用 Google Earth 及 GIS 軟體的架構圖。

陸、心得

1. 雖然目前登革熱疫苗發展已露出曙光，且開始發展新的殺蟲劑及配方，但這兩個研究都需要 5-10 年的時間，才可能發展出可用的疫苗及新的殺蟲劑，而在目前這個過渡階段，仍需仰賴病媒蚊防治來預防或中斷登革熱傳播，避免登革熱日趨嚴重。
2. 新加坡自 1970 年起，使用孳生源清除、法規防治、化學防治及衛生教育來防治登革熱，仍無法長期有效防治登革熱流行及埃及斑蚊的擴散。
3. 世界各國在蓋茲基金會及世界衛生組織經費援助下，研究各種新的病媒蚊防治方法來防治登革熱，最後提出綜合病媒管理 (Integrated Vector Management) 來面對登革熱的問題。
4. 目前正在推行的防治方法包括劍水蚤生物防治、窗簾浸泡殺蟲劑加上容器蓋噴灑殺蟲劑、致命誘卵器、及 Wolbachia 內生菌等，再配合社區民眾參與。前者在越南全面推行，效果良好，而窗簾浸泡藥劑加上容器蓋噴灑殺蟲劑在南美洲推行效果很好，但目前在泰國進行研究，因為泰國房子為開放式，所以沒有成效，計畫仍在進行改良中。所以防治方法的使用常需因地制宜，適應當地的環境及風俗民情，達到病媒蚊防治的長期效果。
5. 科羅拉多大學彙整登革熱所有必要元素，發展登革熱決策支援系統，可供登革熱疫區使用，提供決策者參考用，落實以證據為基礎的防治決策。
6. 埃及斑蚊對除蟲菊精類抗藥性在越南仍為局部性，南部較北部嚴重，係因為當地用藥防治瘧疾與登革熱所造成的選汰壓力，而所使用的基因突變偵測為 L1014F 與 V1016G (越南研究) 或 I11S6 F1269C 單一突變點 (泰國研究)，而此單一突變點為埃及斑蚊百滅寧/DDT 抗藥性的主要機制，伴隨著酯酶 (esterases) 及多功能氧化酶 (mix function oxidases) 活性增加。

柒、建議

1. 依據新加坡的經驗，僅用孳生源清除、緊急噴藥、衛生教育及法規防治，並不足以預防登革熱發生或長期防治登革熱，應配合推廣綜合病媒管理策略，加入其他防治方法，深入社區，並以隨機取樣方式評估防治效果。
2. 與科羅拉多大學進一步討論登革熱決策支援系統，供本局現有登革熱決策系統參考。
3. 建議尋找適合登革熱防治使用的台灣地區土生土長的劍水蚤種類，作為登革熱防治的另一種選項。
4. 提供台灣地區 10 隻埃及斑蚊予泰國清邁大學，藉以與東南亞其他地區比對百滅寧抗藥性情形。