

# 慢性病流行病學研究

## — 開疆闢土和典範傳承

文／于明暉

日治時代，日本為了侵略東南亞，分別在東京、京都及臺北設立三個相關研究所，在臺北設立的即為「熱帶醫學研究所」。此研究所在戰後併入臺灣大學，並在1951年由哥倫比亞大學教授Dr. Brown建議改名為「公共衛生研究所」。研究所剛開始只做研究及教學服務，並不收學生，一直到1961年才開始招收碩士班學生，這是臺大公共衛生學院最早的開始。

早年臺灣醫療資源相當貧乏，主要研究經費需仰賴國外支助。當初有關國際衛生合作，主要是由有「公共衛生之父」美譽的陳拱北教授開啟。陳教授非常注重國際合作，曾擔任WHO的顧問，及到越南和韓國等國擔任顧問，也曾擔任China Medical Board (CMB) of New York的顧問。CMB是由美國洛克菲勒基金設立支持中國醫學和公共衛生發展的委員會，早期要申請國外留學的臺大醫學院教師大部分都經由陳教授推介，取得CMB或WHO提供的獎助金出國留學。

臺大公共衛生研究所早期在陳拱北教授引領之下，慢性病流行病學研究的人才輩出。包括研究烏腳病疫區流行病學聞名的吳新英及曾文賓教授，開啟黃麴毒素和肝癌、鼻咽癌流行病學研究，以及第一個乳癌跨國合作研究的林東明教授（臺大名譽教授）。其學生輩包括開啟早期遺傳流行病學研究和對本校公共衛生學院奠基及發展極有貢獻的林瑞

雄教授（碩1968，臺大名譽教授，歷任臺大公共衛生學院院長），研究腦血管病變的張博雅教授（碩1970，第5任衛生署署長），在陳拱北教授病逝後，幫忙老師完成第一本臺灣癌症地圖的葉金川署長（碩1977，第12任衛生署署長），目前在癌症流行病學領域享譽國際的陳建仁教授（碩1977，中央研究院院士，近年對肝癌、鼻咽癌、子宮頸癌流行病學的傑出研究成果也在同期陳教授演講稿的整理中刊登），在原住民（南島民族）健康問題、檳榔對健康的影響、以及氣喘相關研究上聲譽卓著的葛應欽教授（碩1976，目前擔任高雄醫學大學副校長），以及投入陽明十字軍大半生，在防癌、高血壓和糖尿病的防治及社區研究上均有重要貢獻的周碧瑟教授（碩1973，現任陽明大學公共衛生研究所教授）。

早年的臺大公共衛生研究所在慢性病流行病學研究領域的成功，無庸置疑在於「好老師帶出一群好學生」，懷抱社會服務的熱忱和研究助人的理想，披荊斬棘，開拓天下。他們的足跡踏遍窮鄉僻壤、高山和離島，是真正的所謂踏破鐵鞋的流行病學家，他們對臺灣慢性病流行病學的研究具有深遠的影響，在歷史的洪流中具有不可磨滅的地位。希望公共衛生學院未來能夠建立博物館，將精采的事跡和照片留下來，而後輩如筆者只能在此略述二三事和讀者共享。

## 「不敢回頭望牽牛—噬人肌骨的烏腳病」

這是1981年時報文學獎報導文學獎的標題（轉載自林清玄先生文章），該篇文章報導的即是當年烏腳病防治中心的訪談記錄。還記得當年第一次看到這篇文章的感覺，…

「順著開在中間的甬道，我往陽光射不到的地方走進去。病床一床疊著一床延伸過去。缺腿的，沒有腳掌的，腳趾頭被整齊切平的病人慵懶地皺著眉頭地躺在一處，…」「烏腳病是本省最大最無情的分屍案兇手」「烏腳病是血液循環的病，他們只有攝氏廿五度的溫度才感到比較舒適，太熱的陽光使他們的血液循環加速，會刺痛；太冷的天氣使他們的血液循環困難，也會刺痛；你沒看見陽光一進

來，他們都開始呻吟了嗎？」（轉載自1981年時報文學獎報導文學獎，作者林清玄先生），這些詞句讀起來怵目驚心，令人震撼。

對於烏腳病疫區的研究，是一個精采的病因追獵過程，這一系列研究被哈佛大學著名的流行病學家Brian MacMahon教授（有Founder of Modern Epidemiology之名）譽為「自然實驗性流行病學研究」（natural experimental study）的典範（B. MacMahon (1970) *Epidemiology: Principals and Methods*引用了陳拱北、吳新英*J Formosan Med Ass* 1969;68:291），並和偉大的John Snow 醫師在1854年對倫敦霍亂爆發性流行的調查齊名。從瞭解病因到防治，促成臺灣的慢性病流行病學研究在世界醫學史上寫下重要的扉頁。這一系列的研究，最早始於陳拱北和吳新英教授在1962年臺灣醫學會雜誌的

報告，在此之前，含砷的地河井水至少被使用了60年以上。這篇論文揭露關於飲水源與烏腳病之關係（*J Formosan Med Ass* 1962; 61: 8），調查了臺南和嘉義縣烏腳病流行鄉鎮的地河井331個、淺井575個與372名烏腳病患者的飲水源的關係。發現使用地河井鄉鎮有烏腳病患的比率，介於8.3%和78.3%之間，但沒有一個患者發生在使用淺井水或地上水的地區。另一個重要觀察結果是由村里單位觀之，63.3%之共有淺井與地河井的村里有烏腳病患者，而僅使用地河井水的村里



臺灣烏腳病研究不僅在國際上綻放光芒，歷數年不衰，也實踐了預防醫學「中醫醫未病、上醫救國」終極理想。（取材自《臺灣地區公共衛生發展史照片選集》，衛生署1995年出版）





1964年起，在農復會與聯合國兒童基金會補助下，於鄉村社區興建小型的簡易自來水。（取材自《臺灣地區公共衛生發展史照片選集》，衛生署1995年出版）

中，高達89.5%有患者；另外發現共有淺井與地河井的村里之淺井使用者均沒有發生過烏腳病。以上數據證實含砷的地河井水與烏腳病的發生具有關聯，這篇研究是最早開始建議地方設置地上水和自來水以預防烏腳病的報告，也促成了1974年「烏腳病地區改善供水計畫」的實施。

## 烏腳病禍不單行

然而故事並沒有因此而終結，罹患烏腳病似乎禍不單行。根據曾文賓教授的研究，烏腳病患者的死因中，心臟血管疾病占44.5%為首，而癌症占15.6%次之（*J Formosan Med Ass* 1970）。葉曙和曾文賓兩位教授首先針對砷癌（arsenical cancer）進行研究，他們調查了37個村落4萬名以上居民，觀察到烏腳病疫區皮膚癌的盛行率高達10‰，若是針對70歲以上的居民來分析，更達10%之高。而且注意到一

個不尋常的現象，皮膚癌在白人具有高發生率，通常發生在頭、臉和四肢等陽光可以照射到的地方，然而74.5%烏腳病患者的皮膚癌是發生在陽光照射不到的身體軀幹和手掌等處，而且井水中砷的含量愈高，皮膚癌的盛行率呈劑量效應關係愈高（Tseng WP. *Environmental Health Perspectives* 1977; JNCI 1968）。陳建仁教授進一步對內臟器官發生的癌症和含砷的地河井水源進行大規模生態調查和追蹤，而且擴大範圍採用臺灣314鄉鎮和83,656口井的砷含量資料，發現膀胱、腎、肝和肺癌等內臟癌均顯著和地河井水源使用有關，陳建仁教授早年這一系列研究發表在國際著名的刺絡針（*Lancet* 1988）、癌症研究（*Cancer Research* 1985；1990），和大英癌症期刊（*Br J Cancer* 1992）等雜誌。

## 砷是世界公共衛生的重要問題——臺灣的研究綻放光芒

近年使用含高濃度無機砷飲水已經成為全世界重要的公共衛生課題。含砷的飲水問題被發現擴及蒙古、芬蘭、泰國、越南、尼泊爾，以及美洲的智利、墨西哥、阿根廷等國，還可能有數不清的落後地區受到影響（Lubin JH, et al. *JNCI Editorials* 2007）。著名的法國國際癌症研究機構IARC結合過去的研究，並參考學者的共識提出充分數據，支持使用含無機砷飲水導致肺癌、膀胱癌和皮膚癌（限於非黑色素瘤）之危險性增加的假說。因此美國的環境保護署（Environmental Protection Agency）要求美國降低飲水含砷的標準，由1942年的50 ppb下降至2006年的10 ppb，而且做成飲水含砷量應低於10 ppb的建議。然而據保守估計，世界上仍有超過數千萬人口處於超過限值（Threshold Limit Values, TLVs，為人體暴露於化學品的安全水平。危害性越強之物質，

其界限值越低。)的狀況，砷中毒所衍生的問題不只是癌症，尚包括對血管的作用（例如烏腳病），慢慢被發現還可能會導致週邊神經病變，造成懷孕產生死產、自然流產等結果。也因此，無機砷中毒的研究領域吸引更多學者投入，曾文賓教授在JNCI 1968和EHP 1977年代所發表的兩篇著名論文，在近五年（2005-2009），每年平均被引用的次數達33次以上，而陳建仁教授在1985-1992年間一系列有關內臟癌的研究共7篇，近五年每年平均被引用的次數也高達87次以上（陳教授之後更深入的研究詳見本刊同期文章）；這幾篇論文被累積的引用次數，每篇均

達2、3百次之多，其學術影響力自是可見。

回溯臺灣烏腳病疫區的研究，已在國際上綻放光芒，經過2、30年歷久不衰，仍深受重視。學術研究是一回事，學術研究的結果被應用，又是一回事。常常醫學研究最大的遺憾在於一將功成萬骨枯，而烏腳病疫區的一系列研究，不僅讓臺灣對地方性慢性病的研究獨步全球，而且因為陳拱北教授早年所開啟的研究，促使疫區供水改善，終結了烏腳病盛行地區居民悲慘的命運，實踐了預防醫學「中醫醫未病、上醫救國」最終的理想。

## 缺碘地方性甲狀腺腫

甲狀腺腫早年在世界上是一個極盛行的慢性病，1917年美國公共衛生署發現，在250萬役男中，3分之1有甲狀腺腫，導致軍裝領襟太窄不能穿。臺灣有甲狀腺腫的報告始於1899年日人堀內次雄，之後在1939年，任教臺大的河石九二夫教授蒐集臺灣全島衛生統計資料，統計有32萬人。在這篇最早且最具規模的完整報告中，河石教授觀察到甲狀腺腫的盛行地區大部分靠山，約20-50%，丘陵和山地居民甲狀腺腫的發生率均較平原區居民高，而離島則未見發生。有趣的是；在甲狀腺腫流行區，其豬隻甲狀腺腫罹病率，也比非流行區高（郭宗波*J Formosan Med Ass* 1961；張天鈞2000〈臺灣地方性甲狀腺腫的回顧與前瞻〉）。

為何會有甲狀腺腫？民間的傳說增添許多傳奇色彩，例如熱河地方傳說甲狀腺腫是因「感情不常，易怒哭泣等精神作用（氣脖）」，民俗療法是「高樑酒加昆布小片，點火燃酒，待昆布小片熟而飲」；



1939年，河石九二夫教授蒐集臺灣全島衛生統計資料，統計有32萬人罹患甲狀腺腫。（取材自《臺灣醫誌》60卷3期/1961/郭宗波〈甲狀腺腫之原因〉）



原住民則傳說「高山族酒宴時，兩人並唇合喝同杯酒」，民俗療法是多食海鹽等（轉載自郭宗波 *J Formosan Med Ass* 1961）。在河石教授的指導下，1946年詹益恭先生進行了一系列關於地方性甲狀腺腫與碘的研究，發現家庭中有甲狀腺腫的人平常攝取的碘量較正常人低，但甲狀腺腫流行區的碘攝取量和非流行區並無差別。在二次大戰期間，陳天機先生在中部繼續進行甲狀腺腫的調查，發現戰爭期間盛行率增加，若每日1.5 mg之碘療法可以有效治療（張天鈞2000〈臺灣地方性甲狀腺腫的回顧與前瞻〉）。有關缺碘和甲狀腺腫的關係，在1972年陳芳武、黃博昭及陳瑞三先生的臺灣醫學會報告獲得證實，此篇研究發現血中蛋白結合碘值，在甲狀腺腫的病人低於無甲狀腺腫者，而且原住民小孩的血中蛋白結合碘值也比平地小孩低（*J Formosan Med Ass* 1972）。

## 食鹽加碘：從社區介入研究至全國公共衛生措施

陳拱北教授在1955年開始投入甲狀腺腫的流行病學研究，觀察到新竹六個地區的盛行率30%-56%，並大膽建議食鹽加碘的預防效用。隨後與林家青、吳新英和吳宗賢等教授及新竹縣衛生局在農復會的支持下，於新竹芎林鄉展開食鹽加碘預防甲狀腺腫的社區介入研究，三年之後，甲狀腺腫的盛行率大幅下降，學童的盛行率由40-60%下降至5%或以下，一般民眾，男性由21%下降至5%，女性由40%下降至21%（張天鈞2000〈臺灣地方性甲狀腺腫的回顧與前瞻〉）。

依此社區介入研究結果，1967年陳拱北教授推



陳拱北教授推動食鹽加碘，是臺灣從社區介入研究至成功形成全國公共衛生政策的典範。（取材自《臺灣醫誌》60卷3期/1961/郭宗波〈甲狀腺腫之原因〉）

動全國實施加碘鹽。根據陳教授等人1976年在臺灣醫學會的報告，選擇11縣79個鄉鎮125所學校，對7萬名以上的學童進行調查，發現在實施全國加碘鹽的措施四年以後，甲狀腺腫的盛行率只有約4%，在甲狀腺腫的高度流行區，降低率達80%以上，無疑是一個相當成功的公共衛生政策（陳拱北等 *J Formosan Med Ass* 1976）。

## 致謝

感謝本院林前院長瑞雄百忙中撥冗接受深度訪談，部分資料斷簡殘編蒐羅匪易，是以尚有精采人物史實，留待後記。感謝藍淑瑜小姐幫忙錄音記錄和尋找尋相關資料。遺漏難免，懇請投書給公共衛生學院，以待未來建立正確史料。（本專題策畫／流行病學研究所蕭朱杏教授）

## 于明暉小檔案

1984年臺大公共衛生學系畢業。臺大教授，任教於公共衛生學院流行病學研究所，專長為分子流行病學、遺傳流行病學、癌症流行病學。E-mail：yuw@ntu.edu.tw.