

The Epidemiologist Issue

譯 \ 張順榮



流行病學

順榮

Girolamo Fracastoro



流行病學源自於對主要流行病及對當代人類健康及疾病，與其分布及致病因子的生命統計資料之研究。它反應出我們這時代各種疾病及死亡型態的變遷，同時把重點放在預防可避免之早夭。臨床醫學、實驗科學、統計學和資料處理運用技術的進步，加上對疾病產生原因的基本知識使得公衛專家們能更精確地檢測病源而提供更有效的控制方法和防治對策。

近幾年來，許多流行病的研究已引起了一般大眾的關切並成為科學界矚目而熱烈討論的焦點。流病專家引導人們對於新的傳染病包括後天性免疫不全症候群（AIDS）、退伍軍人症（Legionnaires' disease）展開作戰，並成為全球一致撲滅天花的先鋒部隊。他們使用種種不同的方法去發現種種病例的分子遺傳特質並予以確定。例如：霍亂在美國是地方性疾病，沙門桿氏菌則可以藉著吸食被污染的大麻烟而散布。利用流行病學的研究與調查，可以評估暴露於毒性物質到處散布的環境對健康的危害，並調查少抽煙，多運動配合高血壓治療對健康的裨益。從對國民保健政策的展望，流病專家們建議決策單位應重新擬新的對策去面臨諸如意外傷害、藥物濫用、暴力傷害等新問題，它們已成為社會所關注的對象。

流行病學因應於各種不同型式的病態臨床和實驗科學的進步，資料統計及運用的發展需要而生。最初被定義為傳染病的研究（例如霍亂、鼠疫、傷寒、小兒麻痺及斑疹、傷寒），今天流行病學則發展為研究種種足以使人產生疾病，苦惱的切身問題。它們涵蓋的範圍除了一般的傳染病以外，尚包括慢性疾病、傷害和社會問題（如青少年濫用藥物、意外受孕、自殺等）。在過去，流病學者關心的對象只限於罹患傳染性疾病的患者。現在日益複雜的實驗技術和精密的診斷儀器，幫助專家們對疾病早期的進行路徑加以研究，更可以追蹤它的自然發展方向。傳統病例的發現

方法被加以改良後使專家們可以追蹤置身微候不明狀況，（病毒的）空氣傳染，甚至遺傳物質上的片斷都可能與疾病的產生原因有重要的關連。流行病學的定義擴展為涵蓋了疾病確定、分布狀況和與人們健康相關狀態，應用結論去防治和解決健康問題的一門學科。在以下的單元裏，我們將予以介紹。

（一）背景(Background)

流行病學一如臨床醫學和實驗科學，被認為是有關了解人體健康和疾病的科學，但它正確的定義應是針對大眾的健康問題而不侷限於個別的特殊病例。以一般民衆為基礎諸如疾病蔓延速度，致病因素均得自於監測，特別調查或健康資料系統的建立。蔓延速度在人群抽樣調查中的差異被用於解釋病因，傳播方式或成立假說。流病專家經常與臨床醫師，實驗科學家和統計學者一起工作以發表或修正關於病因的假說並對於先前的危險因子和疾病本身有充分的了解以擬定降低疾病盛行率的計畫。廣義的說，公衛專家被委以追查疾病產生原因特別是在族群中引起死亡，機能喪失原因的調查，以增進健康的重任。狹義而論，針對某些特殊的傳染病將病媒予以檢定，找出病因，提供人們對預防、控制、撲滅最基本的認識。許多工業國家的罹病率，死亡率的控制臨床和診斷中已應用了流行病學在這方面的最新觀念。



(二)判斷健康狀況和決定死亡原因優先順序的新方向 (New Directions for Measuring Health and Setting Priorities)

流行病學的研究始於一位名叫 John Graunt 的科學家，他是第一個運用數學方法在有關生命統計的研究上，另一位是 William Farr，他描寫許多對於諸如下列資料運用非常重要的基本概念：生命統計表、標準死亡率、危險年齡、藥物反應的相關性，發生率和流行的關係。在美國，天然及正常死亡率已成為判斷國民健康的基準。這幾年來，這些數據已經證明壽命的延長和由慢性病，傷害、暴力，藥物濫用引起的急性傳染病造成的初期死亡原因有密切的關係。同時，這些自然死亡率也隨著年齡的增長證明與老年人有關的普通慢性病。但是它們並不能反應出早夭 (premature death) 和人群的關係。

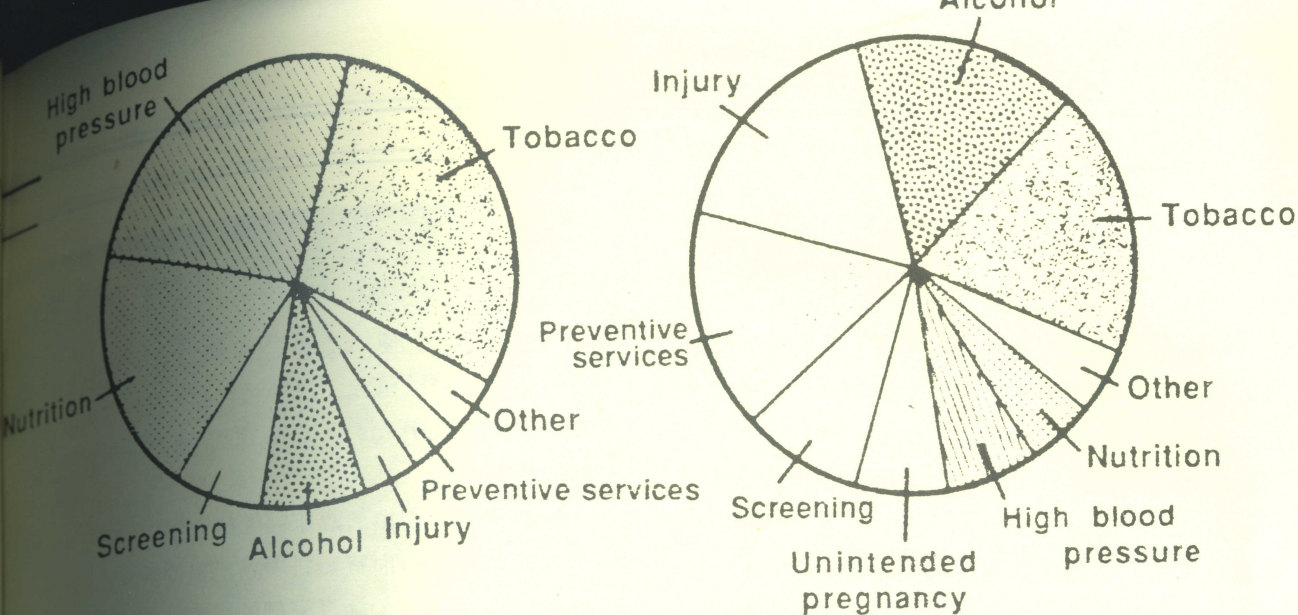
一九八二年，疾病防治中心 (Centers for Disease Control, 簡稱 CDC) 開始遵照早夭年數 (years of potential life lost, 簡稱 YPLL) 將早夭原因加以歸類，並訂定六十五歲為一終點指標，作為“正常死亡”的年齡標準。舉例來說，一個在二十五歲死於車禍的青年提供了 40 個 YPLL 指數而一個在七十五歲死於肺病的老人為 0 個 YPLL。健康專家們以 YPLL 取代傳統的罹病率統計，顯示出非常大的差異 (見表一)。利用傳統方法，心臟疾病和癌症排名在先而和其他疾病或死亡原因所佔的比例差不多。利用 YPLL 法，可以清楚地說明意外傷害、癌症、心臟疾病和暴力傷害 (凶殺或自殺) 在六十五歲以前造成早夭的歲數差異。

YPLL 法的運用提醒了人們必需設法來制止引起早夭幾個值得重視的問題。例如，在最近一次的會議中流病學者們被要求將現有的資料重新加以評估。(見圖一) 抽煙在傳統自然死亡速率的標準和以 YPLL 計數的結果皆佔第一位。而與酒精有關引起的死亡原因只佔第五位但在對 1.5

百萬 YPLL 人數却是引起早夭原因的第一位。意外事件的原因被認為是隨機而無法控制的因素在被歸類為意外傷害 (unintended injuries) 後，非常適切地說明了引起年青人早夭的一個重要原因並適合流行病學上的研究。意外受傷在美國一個佔死亡率較小的因素，事實上是少年和他們所懷的孩子對 YPLL 一個顯著的指標。如此類代表了對未來流行病學調查和健康介入有利的領域，因為它們提供介入和降低過早的罹病率和死亡率最大的機會。

由於將目標移向對於現代一些不必要引起罹病率和死亡率，流病專家現在研究一些過去未曾注意的問題。其中有許多牽涉到社會行為——藥物濫用，暴力，意外受孕——這些危險因素存在於社會環境，家庭背景及教育。例如：許多流病專家已經研究確定吸煙是引起一些可預防的死亡如癌症、心臟病和腦溢血的重要原因。我們仍需知道如何去幫助這些癮君子改變他們習慣。其他例如暴力，意外傷害，天然疾病，被視為重要的大眾健康問題，經由 YPLL 的研得到更仔細的研究。設立禁煙區，限速及繫安全帶的法令，和禁止酗酒駕車的宣導將可減少這些危險因素的受害者。

地區調查在這些新領域裡可以解釋最好例子有一九八三年在亞特蘭大城發生的謀殺事件，海洛英在華盛頓特區引起的死亡人數。由於醫護人員處理失當造成的病患暴斃，在這些事件中，流病專家將這些受害者視為研究對象。利用傳統方法來描述他們在時間、地點和環境因素，發展有關引起種種不利結果的原因。人們同時審查環境因素造成的危險例如熱天對老年人的傷害或死亡。聖海倫火山 (Mount Helens) 的爆發和維契多瀑布 (Wichita Falls) 附近的暴風對當地居民的影響，在這些例子裡，死亡的人群或對健康的影響與使這些受害者置原危險的因素有關。這些例子提醒大眾一潛在危險的防範。



1-1 Deaths

1-2 Years of life lost before age 65

圖 1. 美國的非必要致死因 (可經由早期的醫療預防防止)

1-1 相對死亡人數 (高血壓、抽煙、營養失調、輻射、酒精中毒、傷害、預防措施、其他)

1-2 65歲前早夭人數 (高血壓、抽煙、營養失調、輻射、酒精中毒、傷害、預防措施、意外受孕及其他)

三) 流行病學之於流行病調查

(Epidemiology in Epidemic Investigations)

流行病學扮演著調查最近被認為是健康問題的流行病的角色上, 近幾年來已獲得普遍的肯定。這些已經包括了(1)一些非尋常傳染性疾病 (中毒症候群、Lyme 關節炎, 和 Lassa 感冒)(2)因暴露在環境中所引起的問題 (如少量輻射、石棉、煙霧、殺蟲劑)(3)尚未發現病媒的疾病 (如: 雷伊症候群 (Reye's syndrome), 川崎病 (Kawasaki's disease), 結腸壞死症 (necrotizing enterocolitis) 和在西班牙引起的毒油併發症 (toxic oil syndrome))。

這些用來調查新疾病的流行病學方法類似於一百年前一位 John Snow 所描述的, 他是現代流行病學之父, 用來調查當時在英格蘭盛行的霍亂。在微生物病媒尚未發現的情況下, Snow 成功地證實了疾病如何散布的假說並確定有關病患的事件而將他們予以隔離。由追查病源, 他發現在一次倫敦的大流行中, 大部份的受害者飲用了來自 Broad Street Pump 的水源。他於是提出霍亂是經由含有受染者排泄物的水而散播。為了證明這個假說, Snow 證實了在倫敦市中心區使用泰

晤士河下游水比上游水的居民霍亂傳染速率有明顯的增高。這次的流病調查保留了累積集團資料而將暴露於不同環境的居民比較其傳染速率。一般來說, 疾病的相對危險性一群較另一群高。

Snow 法現今仍被應用於調查尚未確定病媒的疾病。其中的一個例子便是 Reve's syndrome

表 1: 一九八四年美國國家統計十二大死亡原因

死亡原因	早夭人數	每十萬人死亡人數
意外傷害	2,308,000 (1)	40.1 (4)
惡性腫瘤	1,803,000 (2)	191.6 (2)
心臟疾病	1,563,000 (3)	324.4 (1)
自殺, 凶殺	1,247,000 (4)	20.6 (7)
先天性畸形	684,000 (5)	5.6 (10)
早產	470,000 (6)	3.5 (11)
嬰兒猝死併發症	314,000 (7)	2.4 (12)
腦血管疾病	266,000 (8)	65.6 (3)
慢性肝炎及肝硬化	233,000 (9)	11.3 (9)
感冒及肺炎	163,000 (10)	25.0 (6)
慢性阻塞性肺病 (C.O.P.P.)	123,000 (11)	29.8 (5)
糖尿病	119,000 (12)	15.6 (8)
總計	11,761,000	866.7



，一種在一九六三年首次被 K. Reye 醫師所提出，多半發生於孩童而有腦病、臟腑脂肪變質的症狀。Reye's syndrome 的首次流病調查是應用於發生在北卡羅萊納州的一次流行，上百的病例經由全國系統性的監視始於一九七三年。儘管該疾病發生的真正原因未明，這種類濾過性病毒前驅症狀已引導公衛專家們尋找病媒。同時同地也出現了 A 型感冒，B 型感冒及水痘的流行。

一九八〇年，一些小型的疾病控制研究組織在他們的監視資料上發現了在先驅症狀期間服用水楊酸性藥物與 Reye's syndrome 有很大的關聯。這項關聯的證實經由醫學會 (Institute of Medicine) 予以贊助作大型的對比研究。這項發現使一般外科公共衛生協會 (Surgeon General of the Public Health Service) 和美國小兒科傳染病學會 (Committee on Infectious Disease of the American Academy of Pediatrics) 建議家長們當孩童出現類似感冒的症狀 (flulike illness) 或雀斑時千萬不要讓他們服用阿斯匹靈。初步的相關性確定後，半數以上的美國兒童拒絕使用阿斯匹靈，而 Reye's syndrome 的病例似乎有減少的趨勢。經由縝密的流行病學調查，預防這種疾病已邁開了一大步，雖然我們對這種病的產生原因尚未完全瞭解。

其他的新病例，經由初步的流病調查已使實驗科學家們確定病原的工作成為可能。例如，一九八〇年，在明尼蘇達和威斯康辛州的流病專家們同時報告了兩群中毒症候群 (toxic shock syndrome, 簡稱 TSS) 的病患。有 TSS 症狀必要條件的婦女們和她們周圍的健康而不限年齡的朋友作為對照組被詢問可能造成危險因子的問題。結果發現受查的五十二位婦女全數使用止血栓而對照組的五十二人中僅有四十四人使用。而 TSS 的病患或危險群則發現比控制群得到陰道的葡萄球菌中毒 (Staphylococcus aureus) 機會大得多。因此，專家們認為外科醫師們在對 TS

S 高危險群婦女使用某些止血栓時易引起傳染。同時也經由實驗研究人員菌種實驗也證實了流病專家對於 S. aureus 與 TSS 相關的假說，儘管病患的血液呈負反應。

公衛專家們由於臨床醫師的合作得以著手進行 TSS 的調查，而實驗科學家們對於病原及其特性的確認證實了公衛專家們的調查結果。還有許多類似的例子在實驗室的研究中發現新病原。例如 Legionella pneumophila, Borrelia burgdorferi, 侵入性大腸桿菌 (enteroinvasive Escherichia coli) 及腸毒性大腸桿菌 (enterotoxigenic Escherichia coli)，和隱孢子蟲散發症 (Cryptosporidia)。

AIDS 提供了持續性的觀察經由流行病學的研究鑑別一種新的疾病並發現其傳播方式而加以控制。它同時證明了經由公衛專家，實驗研究人員和臨床醫師合作的益處。一九八一年，五份來自三家位於洛杉磯醫院的報告關於這五位年輕男性因免疫系統功能缺乏而受到一種叫做肺囊蟲肺炎 (pneumocystic carinii pneumonia, 簡稱 PCP) 引起了流病學者的重視，這是後來被認為廿世紀瘟疫的 AIDS 最初報告。PCP 正發生於免疫妥協群 (immunocompromised hosts)，因此在健康男人中不可能發生而這五人的病例顯然與他們的免疫系統失調有關。在 AIDS 病毒尚未發現之前，公衛專家們搜集了個別資料提出了於卡波金氏氏腫瘤 (Kaposi's sarcoma) 有關聯的報告，這可能是由於對癌細胞篩選能力不足而在皮膚和內臟引起的一種惡性腫瘤。此外，主要的危險群——同性戀者，血友病患者，慣用靜脈注射者，和輸血受血人——應予隔離。將患者加以分類使流病學者得以試驗其假說。由血液、精液甚至和唾液有關的途徑的假說正正確。健全長期的監視系統將有足夠的文件病患的高死亡率及傳染性。

AIDS 病毒的發現和血清診斷試驗法



↑ AIDS的病人

-odiagnostic test) 使得公衛專家得以擴展調查的範圍。現在根據他們的估計現今全美至少有一百萬人暴露在 AIDS 病毒的感染中。研究工作現在已轉移焦點到一些在臨床上症狀不明的傳染病的散布，它們的潛伏期較一般疾病為短，控制方法，包括血液及血液衍生物的屏障法 (screening) 使用在輸血和治療上已被實行。公共衛生率先發起安全的性行為，建議同性戀及雙性戀者採行。經由對 AIDS 的防制，公衛專家們結合了臨床醫師及他們的個案患者資料，和實驗科學家及診斷技術。他們共同奮鬥為撲滅 AIDS 的猖獗帶來新的希望，確定了它的傳播方式，而得以實施控制。

四 實驗科學與流行病學的關係 (Epidemiologic Ties to Laboratory Science)

在早期，流病學家們計算疾病病例僅限於患者和死者，而這些疾病暴露於環境中的危險因素則必需由文獻中確定。由於偵測方法的進步，當人們出現癥候不明的先驅症狀時，不正常的實驗數據或無症狀的傳染病已經適合於研究，因為它

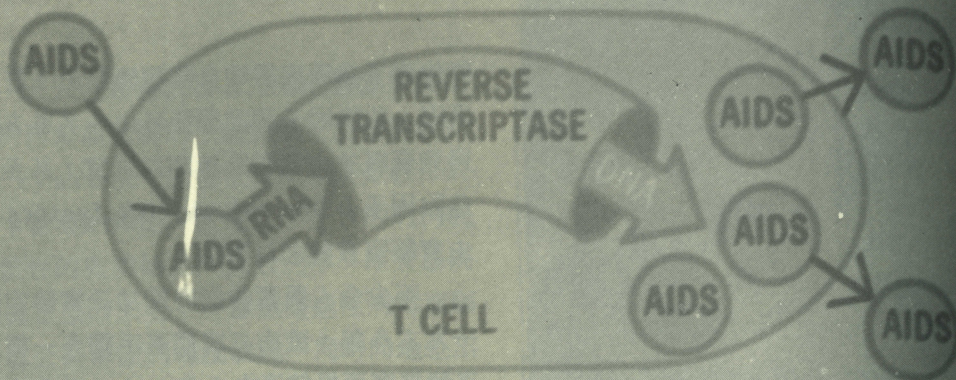
們代表了該種疾病的自然發展歷史。許多可能的原因，危險因子和接觸皆可由一名患者的“病史得到資料並由實驗分析加以證實，甚至一些生物危險因子 (biological risk factors) 可單獨由實驗室實驗加以評估。

不少令人興奮的進展歸功於實驗室的發現，一九六八年，流病專家們著手調查一種威脅在奧克蘭郡密西根健康中心 Pontiac 辦公室 90% 的員工的急劇肌熱痛 (acute febrile myalgia) 爆發的流行病。病原體找不出來，使這種傳染病陷於無法可解的窘境。到了一九七六年，在費城召開的美國退伍軍人協會的參會人員遭到了相同的襲擊。實驗科學家們經過六個月採集樣品及由公衛專家所提供的線索與共同研究，終於確定是由一種叫做 *Legionella pneumophila* 的病原體所引起而解開了這兩個病例的秘密。同樣地，在一九六八年於 Norwalk 及 Ohio 兩地的學童爆發的冬季嘔吐症狀 (winter vomiting disease)，最初公衛專家們只能描述其症狀，接觸途徑，和傳播方式但未發現致病原因。四年後，科學們使用免疫電子檢視鏡的新技術確定了命名為 Norwalk virus 的病毒。這種病毒現在被認為是引起美國成人罹患非細菌性感染腸胃炎的主因。

最近分子生物學和免疫學的發展及對於遺傳和分子單位有關病原的新觀念，幫助流病學家們研究分子流行病學。流行病學上的方法原先用來追蹤疾病的散播或傳染病媒在人類和環境之間的角色，現在則運用於檢查遺傳物質上片斷的分布和疾病的關聯性。分子技術，包含基因導入、混成及結果分析已經用於快速的診斷和有機體鑑別，特別是引起傳染病的特性及基因疾病、癌細胞中的基因。例如，大腸桿菌結構上的毒鏈經由植入技術的發展加以偵測，使專家們得以研究有機體在該群中的散布，是經由受污染的水及食物進入人體。利用傳統的試驗無法達到上述的結論。當霍亂孤菌血清一型 (*vibrio cholerae* serogroup o1) 經過了十幾年的時間在四個接近墨西哥



HOW AIDS REPRODUCES

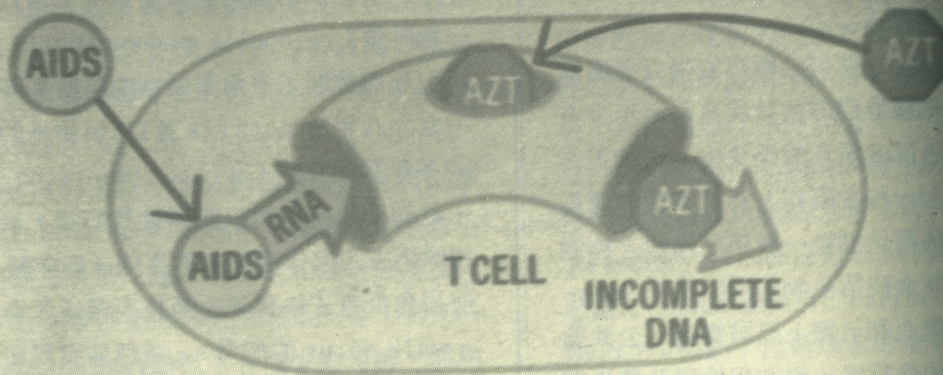


1. AIDS virus invades an immune system T cell

2. Reverse transcriptase translates AIDS RNA into DNA

3. The DNA instructs the cell to produce more AIDS virus

HOW AZT BLOCKS AIDS



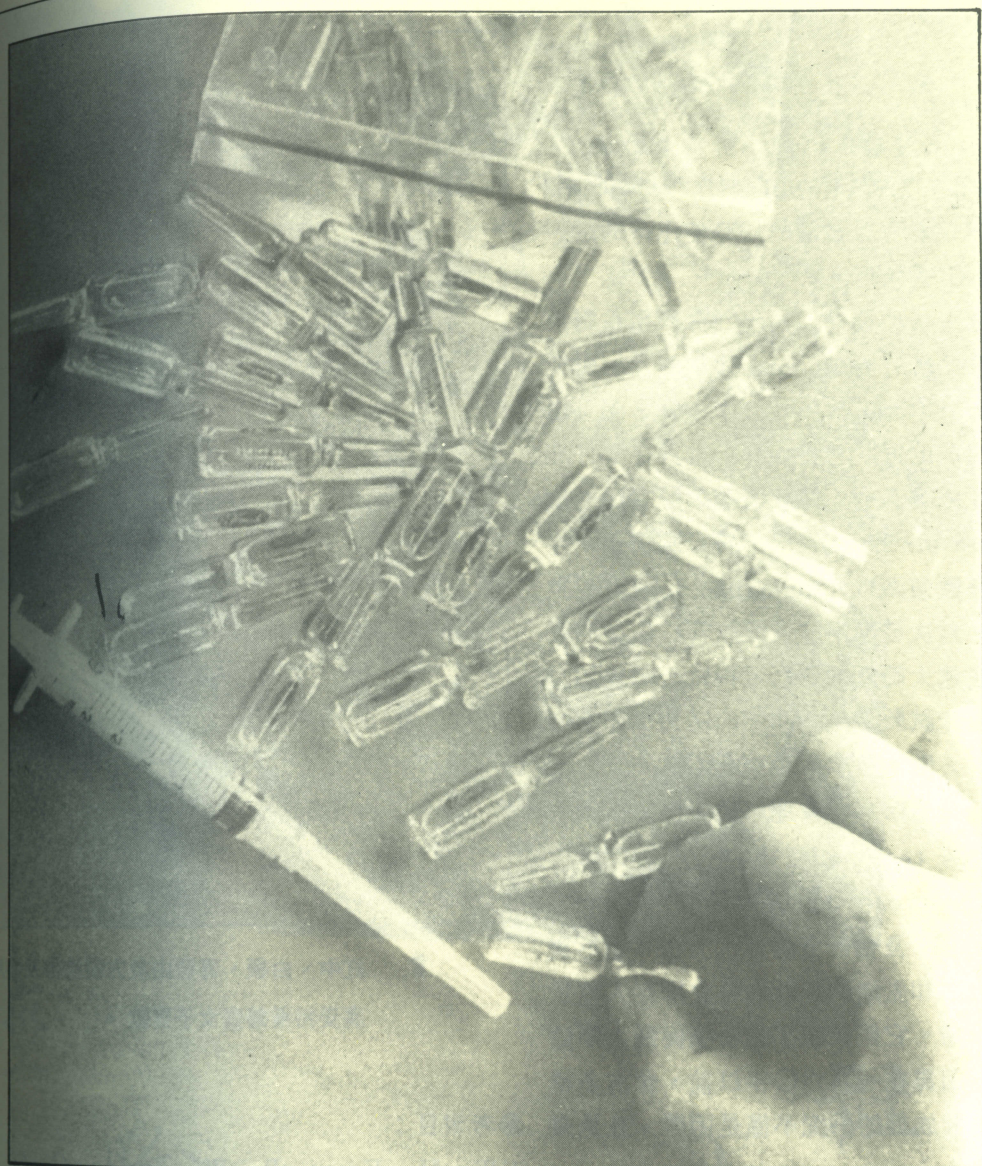
AZT drug halts the manufacture of the AIDS virus' DNA

高原的偏遠地帶被提煉出以後，霍亂毒素及其噬菌體（phage）基因的分子分析顯示這四個地區提出的型式彼此相同，但與世界上其他地區所分離出的不屬於同一種。這些結果支持在美國提取的霍亂弧菌是來自在環境中自然生長過程（free-living cycle）的單株營養繁殖體的假說且提供了反駁原先認為它的來源是來自霍亂疫區的帶菌者的有力證據。此外，當密蘇里州及北卡羅萊納中出現小兒麻痺（polio）的病例時，寡核苷酸指尖分析（oligonucleotide fingerprint analysis）鑑定該種病原的結論是屬於從未在美國境內出現過的野生型。這錯誤經過了好幾年才

經由對這些提取物的基因分析證實它們是經由疫苗（vaccine）的重組（recombinants）而小兒麻痺的再輸入得以澄清。

分子遺傳學也曾經用於研究慢性病。基因標示已經被用於出生前的胎兒診斷以區別癌症類型。在人體的遺傳物質中存在的腫瘤基因（viral oncogenes）的確認方法對某些癌症進行危險基因分析。對人體內所傳因子研究的結論所提供的知識將使分子學家提升了直接探查健康危險群的基因便加以隔離的可能性。

新的，加以簡化的化驗方法，例如特別



↑ 一小瓶速賜康及一隻針管，就足以使患者沈淪

的抗體，局部免疫 (local immunity)，特殊 T—細胞反應 (specific T— cell response)，細胞中介免疫 (cell-mediated immunity)，HLA 型，及基因調節機制 (genetic modulators) 被流病專家們用來研究疾病個別的免疫反應。對某些疾病而言，這些試驗提供線索發展新的免疫效應以及製造新品種的疫苗。現代的技術幫助流行病學的發展更多元化地澄清引起疾病的危險因子，致病關聯性，和發病原因。它們已廣泛地運用於人類疾病的防制工作上。

(五) 流行病學與生物統計學和資訊科學的關係 (Epidemiologic Ties to Biostatistics and Computer Science)

對許多疾病，特別是慢性疾病，網狀模式 (web of causation) 很複雜，包括多種危險因子，劑量反應 (dose — response relationships)，人群和環境之間錯綜複雜的相互關係，暴露在疾病中的長潛伏期，疾病結果的廣大範圍。關於慢性病引起的原因和危險因子，許多流病



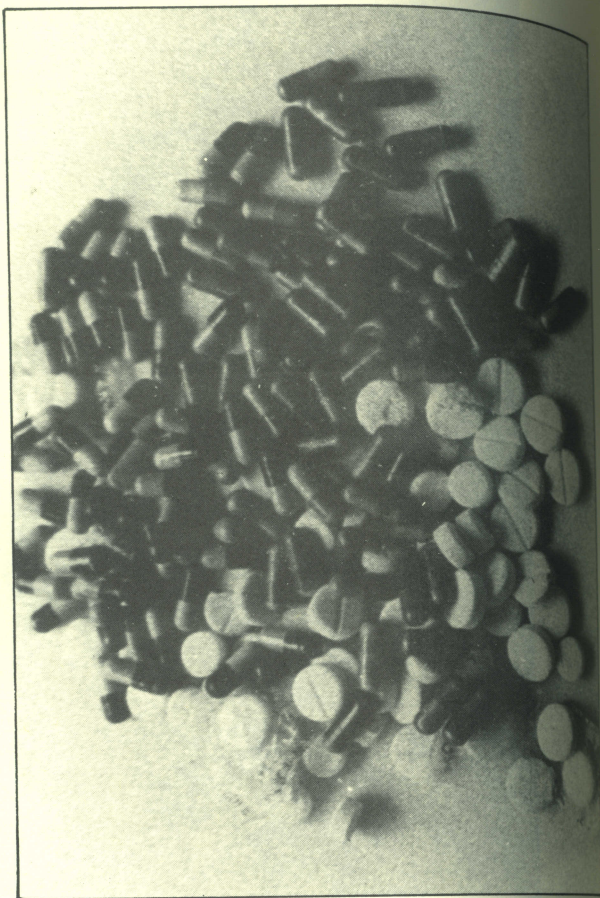
專家的參與及大量投入試驗來降低危險因子，並針對高危險群，經由長期的追蹤調查列入數據加以統計。統計方法和資訊技術的提升使迅速的處理這些大量資料成爲可能。

多重因素分析的種種技術已部分應用在對於大量數值處理的統計要求上。在弗萊明漢的研究 (The Framingham Study) 中，就是調查由多種因子所造成的冠狀心臟疾病。尤其在數目非常龐大而複雜的調查中，傳統的橫斷研究法 (cross-section method) 已不符實際需要。在這個論文裡多數值函數 (multiple logistic function) 首次被應用於觀察資料以便建立模型，描寫及概述大範圍的資料。指數函數表示較常被應用於臨床試驗上絕對演變的結果例如：某種癌症的死亡人數。分率危險模型 (Proprtional hazard models) 和一連串的多變數技術 (multivariates technigues) 已被發展作爲處理干擾因子 (confourding factors)，同變數 (covariates) 及估計危險性的方法。這些處理資料的新方法和先進的統計均可立即存入電腦的套裝軟體設備。它們代表了另一項促進人類健康的利器——因爲在一九六〇年以前，含有多種變因而取樣是大族群的研究不僅是困難，且是幾乎不可能的事。

(六) 流行病學研究的新展望

(New Prospects for Epidemiologic Investigations)

新的流行病學正蓬勃地發展著。在公共衛生政策的範圍內，政府官員及有識之士正對流行病學擬下新的定義，例如嘗試控制人群中的早夭，已逐漸受到重視。對於新的、不明原因的疾病，流病專家們在發現新病媒，了解致病機轉，和實施控制方法上繼續扮演著重要的角色。他們的努力已促進了實驗科學的進步與對疾病分子結構的了解。



↑ 紅中、白板、青發由於方便攜帶及使用，廣受特種營業女子喜歡。

參考書目：

- (1) W. H. Foege, R. W. Amler, C. C. White. J. Am. Med. Assoc. 254, 1355 (1985).
- (2) *ibid*, 35, 457 (1986).
- (3) 流行病學，陳建仁編著。伙伴出版公司。
- (4) Epidemiology, Mausner-Kramer, 2nd ed. 南山堂。
- (5) 醫學生物及衛生統計學；楊辰夫著 (七十四年版) 合記圖書公司出版