



一頁公衛小史

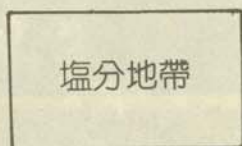
追溯烏脚病的研究

林宏榮

從台大公共衛生學科陳拱北教授等前輩為烏脚病做了拓荒式的貢獻以來，匆匆十數載，最近這個研究有日漸凋空的感覺；然而病因未解，病患仍眾，我們就這樣淡忘了嗎？

烏脚病的歷史

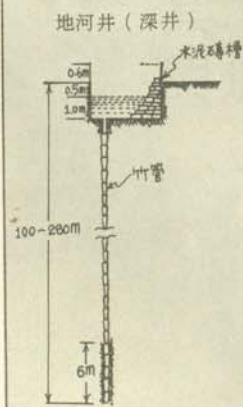
烏脚病是一種歷史頗長的地區性疾病，早在日據時代就已發現，只是患者不多，都任其



烏脚病蔓延在台灣北回歸線通過的濱海地區，主要流行區包括台南縣學甲鎮、北門鄉和嘉義縣義竹鄉、布袋鎮幾個毗鄰鄉鎮，另散佈在西南沿海的某些鄉鎮。

烏脚病流行區總人口約十萬左右，位於台灣西南沿流，四個鄉鎮都靠近急水溪的出海口。該區土地鹽分甚高，土壤貧瘠，農產不豐，由於冬季日照強烈且少雨，外加其沙岸地形，便形成了所謂「鹽分地帶」。當地居民以漁、鹽、農為主。主食在過去以蕃薯為主，近來則改為米飯。流行區的一大特色就是飲用深水井，該地域由於淺井井水太鹹，從八十年前就挖出深達五十至六十丈的深井（俗稱地河井）作為主要飲用水源，民國五十五年後政府在該地努力推廣自來水，六十二年後已全面使用自來水。

簡圖：地河井深可達二百公尺



疼痛腐爛。直到民國四十三年，高聰明和高上榮先生發表了首篇報告，才引起醫學界及衛生當局的注意。當時高聰明和高上榮先生在台灣醫學會第一屆地方醫學會上發表演講「考察特發性脫疽」，就是烏脚病患下肢因壞疽而不斷腐爛脫落的現象，他們認為這個疾病是由於副腎皮質機能低下引起的慢性鉀中毒，因此而發生特發性脫疽。

這個慢性鉀中毒的學說並沒有經得起時間的考驗，不過由於他們二位開業醫師的努力，醫學界也開始認識這一種疾病。在同一次醫學會上，他們還報告了一種與烏脚病息息相關的疾病—復榮村怪病，此病稍後再提，總之二位高醫師在烏脚病研究史上有不可磨滅的貢獻。

醫學界的注意

烏脚病是一種可怕的疾病，早先鄉民看到這種病的腳上發生一些烏黑的顏色變化，逐日向腿上部蔓延，就叫它「烏乾蛇」。後來腳部的組織壞死，又黑又冷，遂又叫「烏脚病」。居民一旦感染此症，則輾轉床第、痛苦終生，為了克服痛苦、保全生命者，也需鋸斷肢體而成殘廢，所以染患烏脚病就註定了不幸的悲劇。民國四十五年後，此病的患者驟增，報上不斷地報導終於引起了大家的注意。

民國四十七年台大醫學院就組織了一個研究小組定期下鄉去訪察。小組包括了內外科臨

床醫師、公衛學者和病理醫師等，有內科曾文賓、陳萬裕、宋瑞樓，外科許天來、公衛陳拱北、吳新英，病理葉曙、侯書文等人。他們定期下鄉去調查，是烏腳病研究的拓荒前輩。後來當時在台的美國海軍第二醫學研究所也加入研究行列。

含砷說的建立

陳拱北率領下的研究小組初期的最大發現就是深水井。他們發現在使用淺井或地面水的村里都沒有烏腳病患者，僅使用深井的村里有89.5%的患者。同時有深井、淺井的村里裏，每五個深井有一個發生過病人；僅僅使用深井的村里，每二口井就有一個發生過病人。這篇在民國五十一年發表的論文「烏腳病的流行病學」裏，他們特別呼籲政府及早改善水源—改善自來水或淺水井，以預防烏腳病的發生。

陳拱北教授早期發現深井的相關性，確定了往後研究方向，在烏腳病研究上自是影響深遠、貢獻最大。

至於深井中含有什麼有毒物質呢？當時並未有肯定結論，美國海軍第二醫學研究所的R. Q. Blackwell 發現患者的頭髮和尿液中砷含量偏高，台大醫學院歷次對深井水的分析也發現砷含量很高—平均0.78 ppm 高出一般（0.05 ppm）十倍以上，所以懷疑與砷中毒有關。

烏腳病的主要病理變化是動脈硬化，慢性砷中毒可能引起這樣的變化嗎？文獻僅有少數不完全的病例報告，像烏腳病般的流行更是絕無僅有，學理也無法推斷，證據實在很薄弱。但是後來發現烏腳病患身上發現砷中毒引起的皮膚癌，遂使含砷說水漲船高，變得廣為大眾所接受。

皮膚癌的研究

烏腳病流行區居民有砷性皮膚變化，其實早已發現，只是沒有和烏腳病聯想在一起罷了。台南縣安定鄉復榮村長久以來流行著一種怪病，居民中有百分之九十以上有皮膚色素沈

著過多和角化現象。民國四十二年安定鄉衛生所李忠誠先生發表了有關報告，才引起了社會注意。水質檢驗發現砷含量偏高，前面提到的高聰明、高上榮醫師前往調查，也認為是砷（砷）中毒引起的，並在台灣醫學會上發表（也就是他們發表「特發性脫疽」的那一次，只是他們並不知道二者的關聯性，這樣的歷史淵源實在有趣。）

復榮村的怪病後來衛生當局以遷村來解決，搬到距原村二~三公里處，另建了一個大同村。

烏腳病與皮膚癌的關係是葉曙教授發現的，他在檢查烏腳病患的截肢標本時，發現併發皮膚癌、角化過度與色素沈著，於是想起了復榮村怪病也有相同變化。曾文賓教授回憶道：「在烏腳病研究當初我們專心臨床研究及治療病人或水質檢查，而疏忽了皮膚變化，到民國五十年五月間由葉教授提議去大同村調查，結果當時發現了二名烏腳病人，同時發現許多病人有慢性砷中毒特有的皮膚變化」。

烏腳病地區的皮膚癌好發於軀幹，這和一般皮膚癌好發於身體的裸露區、東方人很少見恰恰相反，病理特徵也很特殊，這樣的皮膚癌又稱砷癌。砷中毒引起皮膚癌早在十九世紀末就已經知道。

烏腳病流行區內烏腳病與皮膚癌的流行，令人聯想二者有共同的致癌因子—砷，這也就是烏腳病含砷說一直廣為人們接受的原因。

政府的重視

烏腳病的流行不僅引起醫學界的關切，也獲得各界的重視。基督教芥菜種教會首先投入，他們在北門設立一療養院收容和治療烏腳病患，在民國六十六年政府的烏腳病防治中心成立前，一直由該診所的王金河醫師負責治療烏腳病患。

民國五十五年政府開始注意到烏腳病，開始改善該地區的飲用水，並禁止飲用高砷含量的深水井。五十九年頒訂烏腳病防治計劃，六十一年成立烏腳病防治小組，並指定一省府委員擔任召集人，六十六年成立烏腳病防治中心

。六十二年 蔣總統在行政院長任內巡視北門時指示：除加強醫療設備為患者服務外，應儘速加強研究探出病原採取有效預防措施。同年八月省府通過撥下鉅款從事研究，以後各方專家參與烏腳病研究，使烏腳病研究呈現公衛研究難得一見的繁茂景象。

由於飲用水的改善，近年來三十歲以下的新病例已很少出現，七十三年八月間，蔣總統在中常會上指示「烏腳病務必根絕」，目前的情形雖未至根絕，但已屬零星病例，倒是癌症的高發生率，應是烏腳病防治計劃的新目標。

在病因學的研究上最為引人注目，除了早期的含砷說外，還有懷疑深井水的高鹼度、病人對深井水中成份過敏或是砷黴菌的作用加強砷毒性等，但都沒有肯定結論，即使含砷說也沒有確定證據可引起烏腳病，尤其是在台大和美國海軍第二醫學研究所的山羊動物實驗，都無法證明含砷量高可引起烏腳病，而在蘭陽地區的水質也含有砷，但並未引起烏腳病，使得含砷說再遭到質疑，其中最有力的反對者是持螢光物質說的台大呂鋒洲教授。

螢光物質說

呂鋒洲教授是台大生化研究所的教授，在民國六十四年，他就發現烏腳病流行區的深水中含有某種能發出藍綠色螢光的物質，進而懷疑與烏腳病有關。

他首先對含砷說提出強烈的質疑：「烏腳病患者間普遍有皮膚症狀存在，慢性砷中毒可造成皮膚症狀是早為人們所知的事實，但若以此而論斷，認為烏腳病與皮膚症狀是砷中毒的二種不同表現，則對此論斷實應深加考慮。」他更進一步舉例說「根據高氏的報告，安定鄉復榮村的五百五十三名村民有四百九十五名有原因不明的皮膚病，其皮膚病之罹患率高達百分之九十，而該村烏腳病患只有二人，占總人口的百分之零點三六。兩者之間有如此巨大懸殊關係存在，實令人懷疑烏腳病與皮膚症狀真為同一因素引起？」

他並分析烏腳病常見病理變化如下：

癌 症：

烏脚病簡介

烏腳病是發生在西南沿海的一種地方疾病。烏腳病是一俗稱，因為患者的肢體變為黑色並逐漸壞死脫落，患者往往劇痛難忍而必須截肢、造成終生殘廢。歷來醫學界投注大量心力研究，目前尚未獲致一肯定結論，意外的是發現當地皮膚癌、膀胱癌、肺癌和肝癌等幾種癌症死亡率很高，另外烏腳病人死於動脈硬化引起的心臟血管疾病和腦血管疾病的比率也特高，這在過去當地營養不足的情況下，著實令人費解。本文將就烏腳病的盛行率、臨床症狀、病理變化和死亡原因作一簡單介紹。

盛行率

根據曾文賓教授的統計，自民國 47 年至

70 年 12 月共 1263 名患者，男女比為 1.5 比 1。盛行率根據曾教授六十三年發表的數據，在慢性砷中毒之一般村民調查中，烏腳病盛行率為千分之 8.9，其中男性千分之 11，女性千分之 7。

臨床症狀

烏腳病的發生是潛伏性，初發症狀最常見患肢之冷感、麻感等，75.1% 患者有麻感，57.0% 患者有冷感，42.2% 有間歇性跛行。開始時偶有電擊般劇痛，往往局限於足趾或足趾部的腳趾背部。經常由小傷擴大為潰瘍，早期壞疽為乾性，當受感染即變為濕性，而且演變為壞疽已是不可逆轉變，必須截肢或自然脫落，切斷率高達 68.5%。

初發年齡以 50~59 歲最多。致死率在 24 年之追蹤調查為 61.3%。

死亡原因

若將 749 個烏腳病人死亡原因做一分類

曾氏對 451 名烏腳病患者所作的追蹤調查中顯示，烏腳病病人死於癌症者最多（18%），而其中以肺癌、膀胱癌及皮膚癌最多。

血管之鈣化 (calcification)：

自 1958 年至 1975 年間不斷有烏腳病人之血管，有嚴重鈣化的現象被報告出來。1958 年葉氏的報告中記載：

「……統觀 10 例的血管變化，動脈的中脈鈣化非常普遍，10 例中有 6 例。年齡最小的為 12 歲女孩。這似乎是太多了一些，恐怕這是我們今後須要繼續研究的地方……。」

1975 年曾氏對 389 名烏腳病人之調查中亦指出，烏腳病病人有超尋常的動脈硬化甚至有主動脈和冠狀動脈之鈣化。

超尋常的動脈硬化：

曾氏指出 389 名烏腳病病人中，動脈硬化的情形較一般人口強很多，無論是閉塞性血管炎型烏腳病或閉塞性動脈硬化型烏腳病，其普遍的根本變化乃是超尋常的動脈硬化症，不但四肢之末稍動脈硬化，連主動脈及冠狀動

脈均硬化，甚至發生鈣化。

「……不可思議的是烏腳病病人和那一區的村民連起碼的營養條件都不具備，很少食用富含膽固醇的雞蛋，牛奶，魚肉之類的食品，但竟會發生這麼厲害的動脈硬化，實不易解釋……。」

心臟血管系疾病 (cardiovascular disease)：

曾氏調查 389 名烏腳病人之死亡原因時，發現因心臟血管病死亡的烏腳病病人比同地區相配之 389 名非烏腳病病人所組成的對照組為多，其差異具有統計學上的意義。葉氏亦報告 3 位烏腳病病人均有冠狀動脈硬化及心肌梗塞的現象。對烏腳病病人所作的心電圖檢查中，曾氏曾報告 34 個烏腳病病人中有 21 例不正常。

骨質疏鬆症 (osteoporotic or osteolytic changes)：

最早的報告見於 1958 年曾氏等對烏腳病病人所作下肢 X 光攝影時指出有骨萎縮及骨疏鬆等變化發生。

，烏腳病人之死因次序以癌症 19.0%，心臟血管病 17.9%，腦血管疾病 12.4%，急性進行期壞疽 12.0%。由以上可知烏腳病人死於癌症、心臟血管和腦血管疾病均較一般人為多。

病理變化

根據葉曙、侯書文二位教授的研究，烏腳病是動脈閉塞所致的一種疾病，有兩種反應型：閉塞性動脈硬化症 (Arteriosclerosis Obliterans) 和閉塞性血栓炎 (Thrombo-angitis Obliterans)，基本的共同變化是超尋常的動脈硬化症。這也就是烏腳病人死於心血管、腦血管疾病的原因。

另外葉曙教授也發現烏腳病人併發皮膚癌、膀胱癌的比例特高。皮膚癌的型態最特殊，是由於慢性砷中毒引起的，特稱砷癌。

這些病理變化十分令人費解，因為當時該地居民生活水準不高，連起碼的營養條件都不

具備，很少食用富含膽固醇的食物，竟會有超乎尋常的動脈硬化，實令人費解。再者膀胱癌、肺癌多發生工業化地區，在當地以農、漁為主的地區會有高流行率也難以解釋。

總之烏腳病流行區流行著烏腳病、膀胱癌、肺癌、肝癌，這些叢集的疾病顯示可能有一或若干共同致病因素，亟待醫學家努力解開。



烏腳病絕跡了嗎？



烏脚病研究大事年表

西元 1920 年 民國 42 年	烏腳病流行區開始使用深井。 台南縣安定鄉衛生所主任李忠誠先生首次發表復榮村居民的皮膚怪病。
民國 43 年	台南高外科高聰明、高上榮醫師在台灣醫學會上報告「考察特發性脫疽(烏腳病)的原因」、「考察復榮村所謂怪病的原因」。
民國 45 年	衛生當局以遷村來解決「復榮村怪病」,將復榮村遷建大同村。
民國 47 年	烏腳病例增加很多。 台大醫學院在陳拱北教授領導下成立研究小組、定期下鄉調查。
民國 50 年	R. Q. Blackwell 發現烏腳病患者毛髮尿液中砷含量上升。 葉曙教授發現烏腳病患併發皮膚癌很多,建議組隊前往大同村考察。
民國 51 年	R. Q. Blackwell 發現當地深井水中砷含量很高,同時台大的分析也有相同發現。 陳拱北教授發表「烏腳病的流行病學研究」第二篇呼籲政府改善烏腳病流行區飲用水源。
民國 55 年	政府在烏腳病流行區普設自來水、禁止飲用深井水。
民國 59 年	省政府頒訂烏腳病防治計劃。
民國 61 年	省政府成立烏腳病防治小組。
民國 62 年	五月間 蔣總統(時任行政院長)至北門巡視。 八月省府通過撥款從事研究。
民國 64 年	呂鋒洲教授發現在烏腳病流行區深井水中有藍綠色螢光存在。
民國 65 年	省府頒訂第二期防治計劃,並投入六億七千萬元改善該地飲水。
民國 66 年	烏腳病防治中心成立,附設於省立台南醫院。
民國 67 年	葉金川醫師與陳拱北教授發表台灣地區癌症流行彩色分佈圖,並發現烏腳病流行區膀胱癌、肺癌、肝癌、皮膚癌有異常高發生率。
民國 68 年	南部泌尿科醫師以高醫江金培教授為首,在台灣醫學會聯合發表,根據統計烏腳病流行區膀胱癌發生率為其他地區 10~20 倍。
民國 68 年	省衛生處長胡惠德否認烏腳病流行區膀胱癌有流行率增高的情形。
民國 72 年	北醫流行病學者調查團成立。
民國 73 年	蔣總統在中常會上指示「烏腳病務必根絕」。
民國 74 年	呂鋒洲教授發表以螢光物質誘發烏腳病的動物實驗。 * 基督教芥菜種教會在北門成立療養院,服務烏腳病患,早在烏腳病防治中心之前,限於筆者手邊的資料,無法找出確實成立時期,在此致歉。

他認為由烏腳病患者所特有的複雜症狀觀之,此病絕非以「單一病因說」就可以完全解釋清楚。

那麼他所主張的螢光說能否更圓滿地解釋呢?早在民國五十年,美國海軍第二醫學研究所的 R. Q. Blackwell 在討論烏腳病的病因時列出的原因中,第一點是重金屬中毒,第二點就是麥角鹼中毒,因為麥角鹼中毒的症狀也是壞疽,病理變化也是血栓閉塞性血管炎,與烏腳病的症狀太像了。只是當時 Blackwell 認為麥角鹼的來源是受至黴菌 *Claviceps* 污染的蕃薯筴,但由於並未能從蕃薯筴分離 *Claviceps* 等黴菌,所以未再研究,結果沒想到呂教授在飲水中找到了,飲水中的螢光物可能是黴菌污染井水產生的。

呂教授在分析螢光物質時發現含有麥角黴和維生素 D₂。前者可引起烏腳病的動脈粥狀硬化,後者可引起血管鈣化。因此他認為烏腳病致病因子除砷外,可能還有麥角鹼等螢光物質。

當時從事研究的公衛學者、臨床教授和病理學者都支持含砷說,呂教授另闢蹊徑,主張螢光物質說,並不廣為接受,尤其他的研究只限於水質分析,相對地含砷說有公衛學者所做大量的公衛調查及皮膚癌的佐證,他的證據是薄弱了些。但呂教授的強烈質疑使含砷說受到考驗,尤其是含砷說無法解釋烏腳病的特殊病理變化更是使人印象深刻。

近二年來有許多學者回頭去研究烏腳病的動脈硬化,希望解開烏腳病之謎,但也尚未有進展。

烏脚病區的癌症流行

在過去烏腳病研究的眼光都集中在烏腳病和皮膚癌上,未料到當地的膀胱癌、肺癌、肝癌均有出乎意外的高盛行率,近五近來,這個問題才廣為人們注意。

其實早在民國六十二年葉曙教授所發表的論文中,已發現烏腳病的膀胱癌死亡率偏高,只是當時大家不重視,加以膀胱癌診斷困難,因此未注意其流行性。一九七〇年代南部地區受過訓練的泌尿科醫師漸多,他們幾乎一致

地發現，很多病人來自只有十萬人左右的烏脚病流行區。最先注意到這一事實的是高雄醫學院的泌尿科主任江金培教授，他曾於民國六十六年和六十八年兩度提出報告，報告指出，他的病人一般來自高雄、屏東、台南和嘉義，這一地區人口約四百多萬，其中學甲、北門、布袋三鄉鎮，人口共十萬左右，但是從這十萬多人的烏脚病流行區，所發生的膀胱癌人數，便佔了整個四百萬人中所有的膀胱癌人數的四分之一，也就是說，烏脚病流行區的膀胱癌發生率是其他地區的十倍左右。

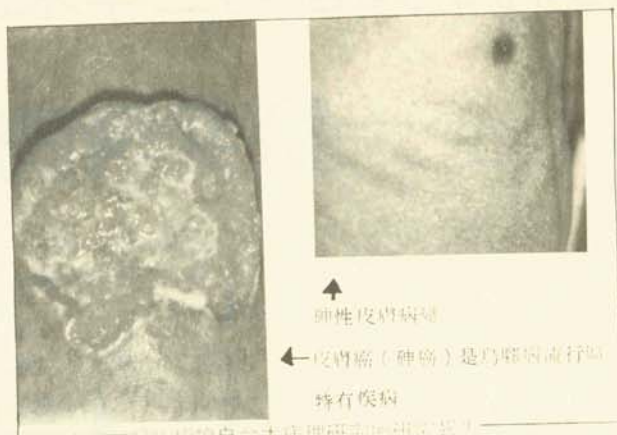
以往的統計，在別的国家膀胱癌發生率高的地區，都是與該地區的工業化有關。這裏的烏脚病流行地區，都是沒有工業化的地區，所以令人費解。

江金培教授一再地提出報告，就是希望喚起大家的注意，但是這些醫師的努力並未獲得官方認同，到了民國六十九年七月三日台灣省衛生處長胡惠德終於公開發言，表示了省衛生處的官方態度，他召開記者招待會並表示，他不相信烏脚病膀胱癌特別多的說法。他說根據死亡統計資料即可查知膀胱癌患者分佈的情形，現有的資料並沒有顯示烏脚病地區的民衆患膀胱癌比率特別高。

目前在該地從事癌症研究的有台大陳建仁副教授，另一就是本校江漢聲醫師率領的流行病學調查團。根據陳建仁教授的資料，當地在十三種重要癌症中有六種癌症的標準死亡比(SMR)皆大於150(意即為台灣地區1.5倍以上)，其中三種癌症：膀胱癌、腎癌、皮膚癌的SMR更大於300，可見得可怕。至於致病因子方面，陳副教授並沒有特殊發現。本校流行病學調查團主要是研究膀胱癌，並證明尿液篩檢及尿液抹片可偵測出潛在膀胱癌病人。在他們的研究中，當地四十歲以上的人口中，尿液中發現癌細胞的比例在百分之二以上，著實嚇人。

最近的發展

多年來烏脚病病因一直未能有更清楚的結論，最大的原因在於動物實驗一直未能成功，



研究的基礎只能建立在公衛調查和水質分析上對病因和致病機轉自不能完全了解。

最近呂鋒洲教授已突破了這一點，可以濃縮的螢光物質誘發老鼠的烏脚病，有趣的是，在進一步的結構分析中螢光物質中含有大量的 As_2O_3 。呂教授也推測他以前認為麥角胺和維生素 D_2 引起烏脚病的說法因為含量微少，認為可能有其他與烏脚病關係更密切的螢光物質存在。

在他新的研究中，他發現：

(1)螢光物質具動力性、多重性，可由小分子自行結合成大分子，結合的動力可能是金屬元素。

(2)每種螢光物質均含有鉀(As_2O_3)

如果以後證明引起烏脚病的正是鉀與螢光物質的聚合物，那不管是否含鉀說與螢光物質說的合流。

另有一有趣的發現是螢光物質可引起老鼠肝內的Lipid peroxide增加，由於Lipid peroxide可傷害血管內膜組織有可能因此造成動脈粥狀硬化，有可能是引起烏脚病血管病變的元凶。

烏脚病的研究代表了本土醫學家對自己土地上特有疾病的努力，展望未來的挑戰、路途仍然漫長，我們仍未戰勝烏脚病！面對前輩奮鬥的心血，後輩小子，能不奮起嗎！