

登革熱蚊媒的故事

美國St. Louis大學及Glennon樞機主教兒童醫院 朱真一

前言

登革熱(dengue fever)在台灣，最近演變成越來越嚴重的問題。上期報導登革熱及森下薰博士時已討論些¹。多探討及瞭解登革熱，對預防或減輕疫情，可能會有些幫忙²⁻⁵。探討時發現台灣在登革熱的研究很有貢獻，小泉丹等三人論文，是世界上第一次報導，白線斑蚊(*Aedes albopictus*)可媒介登革熱⁶。

想多瞭解登革熱跟蚊子關係，是防疫很重要的關鍵點。去探討及學習蚊子跟登革熱的關聯，譬如如何發現蚊子可傳染登革熱，哪種蚊子是媒介(vector)昆蟲(蚊媒)，蚊子的生活習性如何等等。探討登革熱蚊媒的歷史，才知道有不少曲折有趣的故事。

這裡依據看到的文獻來寫，主要因為自己好奇，而且對歷史有興趣，看到有趣的故事，尤其跟台灣又有關。想跟大家分享外，更要向大家請教。無論如何，只是閉門造車的文章，為避免錯誤，還請「蚊子博士」連日清教授，及新進蚊子學者蕭信宏教授先審閱。無論如何這些是拋磚引玉，希望有更多人探討登革熱。因為有趣的題材很多，這裏先只討論發現登革熱蚊媒有關的歷史故事。

因為年代久遠，很多文獻在地方性及較偏僻的雜誌上發表，目前找不到。較新的綜合回顧論文或登革熱的醫學書⁷，對早期的文獻不注重。上期討論森下薰時，提到他在1925, 1931及1943寫了三篇詳細的回顧文⁸⁻¹⁰，1978年還以普科性文筆，用故事寫登革熱的文章〈デング熱傳播者を追う人達(追求登革熱

傳播者的人士)〉¹¹，都是最好的參考文獻，較詳細些的討論請看上期¹。參考很多的是另外一篇，1943年從澳大利出版的長篇單行本回顧文(圖1)¹²，那文詳細回顧當時及以前的登革熱文獻，還有最近的登革熱經典書籍⁷，以及其他資料。

懷疑蚊子會傳染及最早期的蚊媒試驗

因為登革熱發生的季節，自古就懷疑跟高溫季節的昆蟲，尤其蚊子有關。拙文討論十世紀前的中國古醫書的「水毒病」²，那病很可能是史書上，第一次記載登革熱。文中提到「飛蠭來入」，日本研究者就認為「飛蠭」是斑蚊。此拙文另一處提到的美國醫師Dr. Benjamin Rush，於1780年稱“Break-bone fever”的病，看來就是現在的登革熱。他注意到那年費城特別熱又很多蚊子，想這疾病跟蚊子可能有關。高溫多雨就多登革熱，秋天降

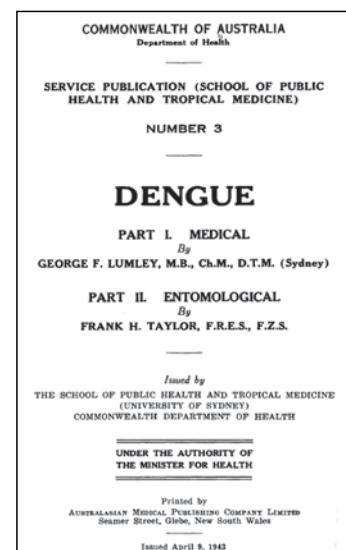


圖1. 1943年出版的登革熱的單行本是參考最多文獻之一。

霜後，氣溫降低後，登革熱就漸減而消失，自然很多人懷疑跟蚊子可能有關。

如何找出真正媒介的蚊媒，並不簡單。有人先提出的是熱帶家蚊(*Culex Culex quinquefasciatus* 或 *Culex fatigans*)，會傳染登革熱。後來發現熱帶家蚊並不是真正蚊媒，埃及斑蚊(*Aedes aegypti*)才是。台灣最先發現，後來也證實的另一重要蚊媒--白線斑蚊(*Aedes albopictus*)⁶。這些故事很有趣，各種的觀察及流行病學的證據外，以人志願者做蚊媒試驗，本想應簡單直接，想不到有不少故事。

Dr. H. Graham是在敘利亞的美國醫學院的病理教授，第一位用人來試驗蚊子可媒介登革熱否？他從1901年就開始倡導登革熱由蚊子媒介傳染，接著就做用蚊來叮人的試驗。熱帶家蚊及埃及斑蚊在敘利亞都不少，仍不太清楚Dr. Graham的理由，他試驗後認為熱帶家蚊是蚊媒，他用蚊子先叮登革熱病人，然後放入健康人在內的蚊帳裡來試驗，有幾位因此感染，他報告熱帶家蚊是媒介傳染登革熱的蚊子(蚊媒)^{8,11,12}。

為什麼以後熱帶家蚊不是蚊媒？沒找到Dr. Graham得原論文，不過早就有很多人包括上述提到的回顧文有不少的批評^{8,12}。他在敘利亞試驗的地方，本是登革熱盛行區，受試驗的志願者，以後沒特別的防備會被蚊叮咬否。受試驗者得登革熱，不見得由試驗時被熱帶家蚊叮咬，而是當地自然感染的登革熱。

找到兩篇早期的綜合回顧文^{8,12}，都提到Dr. Graham自己知道，用來試驗的蚊子中，

幾乎每次都參雜有埃及斑蚊，那兩文都說很奇怪，為何Dr. Graham的結論只說熱帶家蚊是蚊媒。Lumley & Taylor的文中還特別用“astonishing”一字，指Dr. Graham的奇怪結論，明知蚊子中參雜有埃及斑蚊，但不認為那也可能是蚊媒。

雖然Dr. Graham的說法後來沒被證實，不過他的確激勵了登革熱與蚊子關係的研究。1907年美國在菲律賓的陸軍醫學研究單位，有研究者用Dr. Graham的方法，用叮過登革熱患者的熱帶家蚊，放入試驗者在內的蚊帳中，有些志願者也感染登革熱。以後還有更多人類似的說法，20世紀初期的主流看法，熱帶家蚊是傳染登革熱的蚊媒。森下薰的1925年的回顧文，還列出很多同意這看法的論文(圖2)⁸。

拙文以前提討論過³，1902年10月的《台灣府城教會報》，有篇短短的文章〈Báng-á tok ê pēn(蚊子毒的病)〉(圖3)。這報導簡單地說：「日本醫生替一隊士兵，保護他們不讓蚊子叮，果然沒人得到熱病。另隊士兵沒特別保護，有259名患熱病。」沒去找醫界雜誌有否

- Agrenante, A. Anataciasis acron del dengue. Rev. M. ed. trop. Vol. 6, p. 160, 1906.
- Carpenter and Buttons. Dengue in the Isthmus canal Zone. Jl. Amer. Med. Assoc. and Jl. trop. Med. 1905.
- Gelosa, J. and Cortaya, J. T. El dengue en Cuba, su importancia y su diagnóstico con la fiebre amarilla. Rev. Med. Trop. Vol. 7, p. 57, 1905.
- Oceanian. Quelques considérations sur une épidémie de dengue à bord du Kéramit (Séjouen, 1905). Arch. Méd. navale, Vol. 85, No. 4, p. 241, 1906.
- Balg, R. Dengue in Port Moresby and sea provinces, Salas. Jl. trop. Med., Vol. 9, No. 22, p. 208, 1908.
- Baumert, T. L. On the etiology of dengue fever. Australas. Med. Gaz., Vol. 25, p. 17, 1908.
- Hugh, E. R. A study of the blood in dengue fever. Phil. Jl. Sci. Vol. 1, No. 6, pp. 613-622, 1908.
- Balfour, A. Notes on the differential leucocyte count, with special reference to dengue fever. Jl. trop. Med. Hyg., Vol. 10, No. 7, p. 113, 1907.
- Ashburn, F. M. and Craig, G. Experimental investigation regarding the etiology of dengue fever with a general consideration of the disease. Jl. trop. Med. Hyg., Vol. 11, No. 1, p. 1, 1908.
- Clayton, F. H. A. A contribution to the study of seven-day fever of the Indian ports. Jl. trop. Med. Hyg., Vol. 11, No. 12, p. 188, 1908.
- Hoyle, F. H. The prevention of dengue fever. Ann. trop. Med. Par., Vol. 2, No. 2, p. 102, 1908.
- Vidal, J. J. and Bencard, A. La dengue en Indo-Chine, épidémie à bord de la Maurelle en 1907. Ann. Hyg. Med. Colon. Vol. 31, p. 547, 1908.
- Lips. Die Dengue. Ärztliche Rundschau, 1909.
- Strong. Combating tropical diseases in the Philippines. Jl. Amer. Med. Assoc., Vol. 82, 1909.
- Jones, H. W. An epidemic of dengue in the Philippines Islands. Burton Med. Gaz., Jl. Vol. 140, p. 46, 1909.
- Reinbold. Dengue. Tratado práctico de patol. exótica, de Gral. e Clínica. Paris, Vol. 3, p. 1, 1912.
- Kennedy, R. S. R. Notes on an epidemic of dengue-malaria fever amongst Indians tempo Calcutta. Ind. Med. Gaz., Vol. 47, pp. 426-432.
- Rousse. Note sur une épidémie de dengue à bord de la "Maude" en 1911. Arch. Med. et Physiol. Normale, Vol. 88, No. 6, pp. 43-46, 1912.
- Siddall, H. L. Dengue. A Summary of the Disease. London, 1912.

圖2. 森下薰的1925年的回顧文⁸，列出不少篇論文，認同熱帶家蚊是蚊媒。

Báng-á tók ê pēⁿ.

Jit-pún i-seng ti Tai-pak ài cha-khó
tók jiát-péⁿ ê goán-iú; chiū ti hit-hō pēⁿ
tng teh tōa-hoat ê si-chün, ū thè chít-
túi kun-peng siat-hoat, pó-hō in gō-
goéh jit kú m̄-bián hō báng-á tèng-
tiōh, Kāu gō-goéh jit móa, kó-jian bō
chít-ê ū tú-tiōh hit-hō tók-jiát ê pēⁿ.
Nā-sí pát tūi ê peng bō ēng chit-hō hoat
pó-hō-é, sui-jian bō it-chin jiaw-tiōh,
m̄-kú tiong-kan ū 259 miâ hoán-tiōh
tók-jiát ê pēⁿ. Taⁿ cha-khó bián hō
báng-á thoân-tók jit sin-thé, chiū bián
kiaⁿ hoán-tiōh tók-jiát ê pēⁿ, sit-chai ū
bēng-bēng ê pín-kù.

Só kí chit-hóng siau-sít, hō lán chái
thang tì-hóng hit-hō pēⁿ; chiú tiōh siat-
hoat bián hō báng-á tèng, thang bián
hoán-ló tók-jiát ê pēⁿ kāu seng-khu.

圖3. 1902年10月《台灣府城教會報》的報導，
Báng-á to k ê pēⁿ(蚊子毒的病)。

此報導來源的原論文。這簡短的文章，不能確定，但最可能是登革熱。那時登革熱流行，看來這短報導寫的不是瘧疾。

熱帶家蚊不是蚊媒

從登革熱流行分佈區的蚊子看來，應該還有其他蚊子是蚊媒才對，不少人繼續去探討試驗。澳洲的Dr. Thomas L. Bancroft (1860-1933；圖4)，於1905年觀察到，有些人白天到登革熱盛行區就得到登革熱，他想熱帶家蚊不應該是登革熱的蚊媒，熱帶家蚊只在晚上活動，埃及斑蚊則在白天活動。他也指出Dr. Graham明知他試驗的蚊中有埃及斑蚊，結論只說熱帶家蚊是蚊媒，想大概有誤，應該去探討埃及斑蚊是否蚊媒¹²。

第二年(1906)Dr. Bancroft就做埃及斑蚊叮



圖4. 首先提倡埃及斑蚊才是蚊媒的Dr. Thomas Bancroft。(自參考文獻12)

咬人的試驗，證實埃及斑蚊的確可媒介登革熱。他寫報告時，較小心不敢下結論確定說是，因為人試驗在盛行區做，沒特別防範，不能排除接受試驗者所得到登革熱，是由當地的自然感染所引起。以後繼續有不少人，在不同地區發現⁷⁻¹²，埃及斑蚊的確可媒介傳染登革熱。同時各地漸漸多報告，包括從台灣小泉丹等⁶，熱帶家蚊不會傳染登革熱。

如上節討論，熱帶家蚊或其他蚊子，可傳染登革熱^{8,12}。下面會提到的Cleland 等就說，熱帶家蚊或其他蚊子叮過病人，再叮其他志願者的試驗，時間很短，時機不可能「成熟」，就是在蚊體內，病毒不能繁殖到能傳染人。這些蚊子能傳染，像已感染病毒的刺針(*infected lancet*)刺到人，會感染B型肝炎或愛滋病一樣，這種感染是機械性(mechanical)的媒介傳染。

埃及斑蚊

Dr. Brancroft 提倡埃及斑蚊是蚊媒，而且質疑熱帶家蚊不是，自己做人試驗，發現埃及斑蚊會傳染登革熱。不少人接著也證實，尤其1916-1919年澳大利亞的JB Cleland等更做了不少有系統的研究，毫無疑問地證實，埃及斑蚊才是能媒介登革熱的蚊媒，熱帶家蚊不是，有些蚊子叮人試驗會傳染，如上討論靠機械性傳染。

Cleland等1916-1919期間，先在澳洲的盛行區內，包括病人家中抓到的蚊子，送到遠處的非盛行區。這些埃及斑蚊叮非盛行區的人，不少以後得到登革熱，但同樣情形下，送去的熱帶家蚊就不會。他們也用實驗室養的蚊子，去叮登革熱的病人後，也有一樣的結過。他們的研究比較沒缺點，使大家相信埃及斑蚊是蚊媒，熱帶家蚊只靠機械性傳染。

以後越來越多人證實，埃及斑蚊是登革熱的蚊媒，其中很有意義的是美國Texas的報導¹¹。德州南部海灣的Galveston，1922年登革熱大流行。很多人包括一般民眾都觀察到，在白天被新來的蚊子叮咬後得到登革熱，而且注意到，這種新蚊子的腳有斑線，以前沒有的新蚊子。

1922-23年美國的Texas登革熱的大疫情時，Chandler & Rice 用盛行區抓到，或實驗室養的先叮咬登革熱病人的埃及斑蚊，送到非盛行區，蚊子常死亡或因為氣溫低不活動且不會叮咬人。找非盛行區人，請他們乘夜行列車，一到達就隔離，用埃及斑蚊叮咬，很多人

得到登革熱。森下薰常稱此為「夜行列車旅客試驗」¹¹。選擇夜行列車，想是為避免旅程中，被白天活動的埃及斑蚊叮，試驗設計較嚴謹。

蚊子吸進帶病毒的血，病毒先在蚊的腸細胞內開始複製，然後侵入幾乎所有的器官包括唾液腺，所以斑蚊叮人時會把病毒給被叮者。吸血後要多久，病毒在蚊體內發展到可傳染人？就是所謂的「外在潛伏期(extrinsic incubation period)」，不少的論文提到要十幾天後，才能感染人。這種體內有登革熱病毒能傳染的蚊子，終其一生叮人都可傳染登革熱，看過多達174天的紀錄⁷。

白線斑蚊

上期提過小泉丹等的登革熱論文⁶，台灣是首先發明白線斑蚊能傳染登革熱的地方。小泉丹等用人試驗白線斑蚊能媒介否，三人中只有一位被感染。以後好像沒看到有人再研究白線斑蚊的角色，一直到1928年美國在菲律賓的研究者JS Simmons等，他們知道小泉丹等的報告，試驗的蚊子也包括白線斑蚊，用美國來的士兵及猴子研究。毫無疑問地證實，白線斑蚊是重要的蚊媒。類似埃及斑蚊，病毒在蚊體內繁殖一段時間後，就能叮人傳染¹⁰⁻¹²。

1931年荷蘭研究者，先在印尼用白線斑蚊叮發病1-3日內的登革熱病人，把蚊子用船送回荷蘭，刺當地的健康者，可導致他們患登革熱。用非登革熱盛行地區健康人，除可避免志願者可能會有自然感染外，更可避免志願者以前有過沒症狀的登革熱，有免疫不會被感染。

這菲律賓及荷蘭的兩試驗證實小泉丹等的報導，白線斑蚊的是蚊媒。

菲律賓的美陸軍醫學研究委員會

菲律賓戰前由美國託管，有軍隊駐防，登革熱盛行菲律賓，美陸軍醫學研究委員會努力於登革熱的研究，尤其對蚊媒的研究有很大貢獻。美軍士兵絕大部份來自美國非登革熱盛行區，若長期駐防菲律賓，得到登革熱的機會很大，所以志願當試驗者不少。美國財力雄厚，實驗室養育不少種蚊子，收容試驗者的醫院，有很好防蚊設備(圖5)。

JF Siler等用埃及斑蚊當媒介，叮剛到菲律賓不久的士兵志願者。1926年的報告提到42位中的25位(約60%)得登革熱，發病的潛伏期最平常是4-8日。患登革熱者第1-3天的血液，最有感染力。實驗室養育叮患者的埃及斑蚊，在菲律賓要約11天後，才能感染人。這「外在潛伏期」因種種因素，如氣候、環境、蚊品種等而不同。

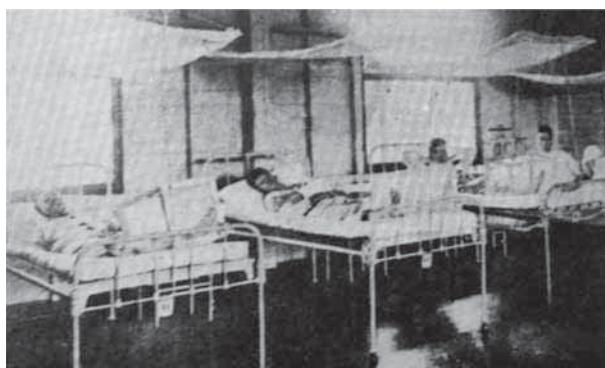


圖5. 馬尼拉附近，美陸軍醫學研究委員會的登革熱傳播實驗病房。(來自參考文獻11)

以後JS Simmons等的試驗，人數更多，研究的題材更廣泛。1931年出版了一本247頁的專集*Experimental Studies of Dengue*。沒找到此單行本，回顧文中提到他們再度證實，埃及及白線斑蚊都是蚊媒，但熱帶家蚊體內，登革熱病毒不能繁殖，不是蚊媒。當然還有更多其他登革熱及蚊媒的試驗成果。

以上的討論，登革熱蚊媒的一些故事，埃及斑蚊、白線斑蚊及熱帶家蚊台灣都有。以後再來多多探討，其他跟蚊子有關的故事，如蚊子的生活習性，帶有Wolbachia bacteria的蚊子等等。多瞭解蚊子，不但對消滅或減輕登革熱的疫情有所幫忙，對防範Zika(茲卡)傳染也會大有益處，這兩斑蚊也是傳染茲卡的蚊媒。

謹謝：非常感謝日本金沢市森下恭子女士；台大醫學院謝新英小姐；成大醫學院小兒科謝奇璋教授；台灣文學館陳慕真博士；幫忙找到文獻。更感謝「蚊子博士」連日清教授及台大醫學院寄生蟲科蕭信宏教授審閱。

參考文獻

- 朱真一：登革熱與森下薰博士。台北市醫師公會會刊。2016；60(5)：79-84。
- 朱真一：談登革熱 (1)-十世紀中國的登革熱？台灣醫界。2016；59：72-7。
- 朱真一：台南早期的登革熱文獻。成大醫訊。2016(3)；26：30-6。
- 朱真一：談登革熱 (2)-百年前及更早台灣的登革熱。台灣醫界(將刊載)。

5. 朱真一：小泉丹博士--貢獻登革熱、影響台灣深遠。台灣風物(將刊載)。
6. 小泉丹、山口謹爾、殿村京造：デング熱ノ研究(上 & 下)。臺灣醫學會雜誌。1917；176 : 369-92 & 1917 ; 177 : 432-63。
7. Gubler DJ, Kuno G(eds) : Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Wallingford, Cab International ; 1997.
8. 森下薰：綜纂-デング熱ト蚊トノ關係ニ關スル知見ノ變遷及現況。臺灣醫學會誌。1925 ; 247 : 945-59.
9. 森下薰：綜纂-デング熱(特に近代におけるその研究)(上 & 下)。臺灣醫學會誌。1931 ; 30 : 1003-1017 & 1318-33。
10. 森下薰：綜說-デング熱の病原体と傳播者。熱帶醫學。1943 ; 1 : 167-88。
11. 森下薰：デング熱傳播者を追う人達。In 森下薰：預防醫學を基礎づけた人人-自體実驗の勇者たち。大阪市，大阪預防醫學協會；1978 : 39-56。
12. Lumley GF, Taylor FH : Dengue. Sydney, Australasian Medical Pub Co ; 1943. 

