

台灣 婦產科醫學會會訊



發行日期：2006年12月122期

台北誌字第3號執照登記為雜誌交寄

◎本會訊來稿文責由作者自負，不代表本會訊立場◎

地址：台北市民權西路70號5樓
電話：(02) 2568-4819
傳真：(02) 2100-1476
網址：<http://www.taog.org.tw/>
E-mail：obsyntw@seed.net.tw

發行人：楊友仕
編輯：會訊編輯委員會
召集委員：劉嘉耀
副召集委員：王漢州 潘俊亨

委員：王三郎 林隆堯 高添富 李耀泰
謝鵬輝 簡基城 游淑寶 陳建銘
陳信孚 沈潔怡
編輯顧問：黃思誠 蘇聰賢 李慶安 陳文龍
秘書長：謝卿宏
助理編輯：張恪菁
學會法律顧問：張迺良 律師 (0) 02-23513771
曾孝賢 律師 (0) 02-23698391

理事長的話

楊友仕

上星期天學會召開了本屆的第一次院士會議，很榮幸的邀請到李鏗堯、黃思誠、蔡明賢、蘇聰賢以及李茂盛等幾位前理事長出席，也對學會未來的發展方向提供了許多珍貴的建言。

在第13屆以前，學會的功能以提昇學術為主，因此當時的主要工作為舉辦年會和學術研討會、出版會刊雜誌等。但是從13屆改為會員代表制以後，學會的功能則變得更多樣化；除了學術以外，更涵蓋了健保醫政及總額預算、醫療體制及糾紛、醫院評鑑、人力規劃、倫理紀律、國際事務、會訊發行、繼續教育、專科醫師甄審以及母嬰親善認證等不同的專業領域。這麼繁重的工作絕不是靠少數幾個人可以承擔，因此學會的架構也由過去以理事長及秘書長為主的領導模式，逐漸轉變為工作團隊經營的模式。

為了因應將來的工作團隊模式，院士們也對於未來的理事長人選有一些期許。做為一個學會的火車頭，除了學術研究和道德操守上沒有爭議之外，最重要的是能積極參與學會的活動，尤其是在過去幾屆理監事或委員會裡相當熟悉學會的運作模式。以我個人為例，我必須了解學會在健保問題上能為會員爭取哪些福利？需要透過哪些管道與健保局或立法委員溝通？在支付委員會討論總額分配時應動員哪些人去遊說？……等問題。同樣的如果會員發生了醫糾案件時，如何在第一時間由具法律背景的會員提供協助、如何透過學會所熟悉的法界朋友使力幫忙。對於住院醫師的訓練及人力問題過去學會如何規劃、將來學會的努力方向又是如何？事實上學會有很多工作是持續性、連貫性的，也需要大家合作、盡心、盡力才能完成。

最後我要在此呼籲，凡我會員對於會務熱心參與者，對於學會的未來有期許者，或對於下屆理事長人選有建言者，非常歡迎在會訊上提供您的看法及意見，以做為下屆理、監事們的參考。

秘書長的話

謝卿宏

親愛的會員、前輩：

大家好！北高市長選舉剛結束，甚幸！台灣本土價值沒被扭曲，否則，有最貪腐紀錄第一名的笑第二名，卻又好像變成清廉的象徵，台灣真不知要往哪裡走！

何師竹主任榮膺世界傑出女婦產科醫師後感慨地認為，真希望我們是 Developed Country！說真的，在馬來西亞獲知 FIGO 仍把我們視為 Developing Country 時，理事長和我也深感驚訝，當時就決定回國後，要向外交部問清楚，是不是 UN 有何 Criteria？否則，我們怎仍和中國在相同等級的地位呢？據說，日本、韓國只出兩億美金，就相繼出任 WHO 秘書長，而我們呢？仍在內耗，老是空轉，又一再沉淪！

經過六年多的努力，學會雜誌終於進入 MI，此後，我們就會有更多資源，但這也仍需大家努力，團結一致，寫論文時一定要多引用學會雜誌內的 Paper！我們能有這種殊榮，實要感謝主編陳持平大夫的認真、堅持與用心，當然，也要感謝蘇前理事長、李茂盛教授和楊理事長的一貫支持，還有第十五、十六、十七三屆財務委員會召集人王義雄醫師、何博基醫師和所有理監事、會員代表的肯定，否則每年把學會年度總預算的六分之一拿來辦一份有可能不知在哪裡的雜誌，實在要些遠見和膽量！記得蘇前理事長當時排除萬難，考慮邀請陳大夫出任學會雜誌召集人時曾說，陳大夫的興趣在此，一定會盡全力把它辦好，想來，蘇醫師還真有識人之明呢！這幾年來，陳主編總是有很多點子，我們才有今日成果；未來，也請大家一定要支持各種提昇學會雜誌 Credit 的措施，讓學會雜誌能於 2009 年順利進入 SCI，來做為學會 2011 年成立五十週年的生日禮物！

學會的理監事是榮譽職，有出席理監事會議的義務，如果以沒有車馬費就不出席學會會議，這樣給人的印象將是非常負面！畢竟，如果每個人為學會、為會員做事，都要求給錢，否則不做，那麼，台灣婦產科醫學會絕對不是今天的樣子，想想，十年前，學會負債兩千多萬時，學會領導者在努力奔走，有會員奉獻、捐錢時，我們又在哪裡？

最後，敬祝大家身體健康。

台灣婦產科醫學會 122 期會訊

目錄精華

01 理事長的話 | 文/楊友仕

02 秘書長的話 | 文/謝卿宏

05 一月登山報名表—新店----銀河洞越嶺登山步道 | 文/秘書處

銀河洞位於北宜路旁，為一個內凹的山壁所形成的山洞，壁上題有「別有洞天」四字，由下上望，的確是個別有洞天的清幽之地……。

06 秘書處公告 | 文/秘書處

06 台灣婦產科醫學會第十七屆第四次婦產科人力規劃委員會紀錄

07 台灣婦產科醫學會第十七屆第四次公關委員會會議紀錄

08 台灣婦產科醫學會第十七屆第六次醫療法制暨醫療糾紛委員會座談會紀錄

09 臺北市政府衛生局 公告

有關臺中縣知名婦產科醫院，以「自助式吸奶方式」餵食嬰兒牛奶一案，爰請督促所屬醫事人員依正規程序執行業務，並建立查核機制，以保障民眾就醫權益及安全。

10 中央健康保險局 公告

有關 貴會建議醫院總額範圍內保障生產案件予以每點一元支付乙案。

10 行政院衛生署 公告

公告修正「婦產科專科醫師訓練醫院認定標準」（如附件），並自即日生效。

12 國立臺灣大學進修推廣部 函

為推廣社工專業知識進而培育社工專業人才或有志從事社工服務人員，本校進修推廣部開設「社工學分班」第 1 期，有關之課程如說明，敬請惠予公告週知並鼓勵同仁踴躍參加

目錄精華

13 台灣婦產科醫學會第十七屆第十次理事會會議紀錄

19 台灣婦產科醫學會第十七屆第一次院士會議紀錄

21 通訊繼續教育

21 深層浸潤的子宮內膜異位症 | 文/李耀泰、郭宗正、陳福民

27 HPV 疫苗的臨床發展 | 文/鄭文芳、顏明賢

37 會員園地

37 遺傳、發育、演化——基因體研究的歷史長河 | 文/謝豐舟

21 世紀可以說是基因體 (genome) 的世紀。我們親眼見證了人類基因體定序的完成，這個人類歷史里程碑的重要性，比 1969 年人類的首次登上月球，恐怕有過之而無不及……

52 小蟲立大功—正視模式生物的重要性 | 文/謝豐舟

59 編後語 | 文/沈潔怡

60 活動消息 | 文/秘書處

廣告刊登

三重惠心婦幼診所	20	58	Montagut 領帶絲巾
新竹某婦產科診所	56	59	板橋地區婦產科診所
MINESSE 口服避孕藥	57	59	擘新醫院

新店——銀河洞越嶺登山步道

康樂福利委員會

銀河洞位於北宜路旁，為一個內凹的山壁所形成的山洞，壁上題有「別有洞天」四字，由下上望，的確是個別有天地的清幽之地。銀河洞發現於民國元年，依洞而建一座呂洞賓廟，廟旁有一縷飛瀑如絹，凌空而下，煞是好看。銀河洞的瀑水清冽甘甜，因此常有遊客至此掬水暢飲。銀河洞的石洞之下設有一個小小花園，園內設有石桌椅，可在這裡欣賞瀑布，休息納涼的同時，享受水花四濺的透涼之感。【備註：因本活動無任何保險，希望參加者能小心自身安全及考量自身體力是否負荷。】

- ◆日期：95年1月21日（星期日）
- ◆去程集合時間：上午7:00
- ◆去程集合地點：學會大門口
- ◆回程集合時間：1:30
- ◆回程集合地點：政大
- ◆交通：首都客運接送
- ◆費用：（搭乘客運者須繳交200元，其餘學會補助，並請事先劃撥，以確定人數。）
- ◆自行開車：於國道3號新店交流道下接中興路（北103），往南續行接9號省道（北宜路），行至北宜路二段美山橋前轉入銀河路續行，至后儀宮登山口。
- ◆登山路徑：北宜路—銀河路—后儀宮—登山口—銀河洞—山谷鐵皮屋—小水泥橋—嶺頂—稜線岔路指標—電塔—待老坑山—樟山寺—樟山寺步道-政大(右轉往指南路)
- ◆登山路程：約3.5個小時
- ◆登山難易度：易
- ◆時間：12:00
- ◆攜帶用具：雨衣、柺杖、禦寒衣物、水、手套。
- ◆午餐：便當(學會招待)（北市文山區指南路2段65號，Tel:29394193 政大側門-正對面-麥當勞旁）
- ◆隊長：理事長 楊友仕 副隊長：秘書長 謝卿宏 本行程領隊：康樂福利委員會召集人 王三郎

◆簡 介◆

●銀河洞

銀河洞位於北宜公路旁，是新店市郊的名勝，廟的旁邊有飛瀑凌空而下，泉質甘甜味，其中又以呂洞賓神像左手中流出來的靈泉仙水最為神奇，不但信眾常來此暢飲，更有不少人攜著容器裝回家。銀河洞自從民國元年被發現後，於民國3年依洞而興建呂洞賓廟，又於民國47年重新改建，廟旁有山徑可通往木柵貓空觀光茶園或附近的名勝、古剎等，木柵貓空一帶因觀光茶園而興盛，多家茶藝館應運而生。

北宜公路銀河洞站下，循銀河路走30分鐘到慈善寺（濟公廟）前右行即為登山口，20分鐘後看到飛瀑流泉，就是銀河洞瀑布。旁邊有明顯的山徑步道，走約30分鐘是一小橋又路口，右往四面頭山及貓空，左往待老坑山，取左行25分鐘是稜線步道又路口，再左行20分鐘可登頂待老坑山，待老坑山又稱德高嶺，海拔382公尺，下山可往大春山莊或樟山寺皆很方便。由樟山寺回台北兩條步道明顯，右邊的步道可直行政大環山道路而抵校區，左邊的步道下救千宮及榕樹嶺而下木柵。

●待老坑山 海拔381.1公尺

待老坑山是二格山系西伸主稜上的最高峰，又名德高嶺，位在二格山系西伸主稜上的最高峰，此地的登山健行路線一路平坦，沿線景色蒼翠引人，大片尾稜止於新店、青潭兩溪，是條輕鬆的登山路線，而附近的銀河洞、大春山莊等，蒼綠映簾，風景幽靜宜人，是熱門的旅遊景點。

◆報名方式：

欲參加者請於95年1月15日前報名，報名時請填寫下報名表傳真至學會。

劃撥帳號 00037773 戶名：台灣婦產科醫學會

* 無事先報名者恕不供應午餐

學會電話：02-25684819 傳 真：02-21001476

會員姓名	會員
眷屬姓名	
手機	傳真
公車	自行開車
地址	

秘書處公告

台灣婦產科醫學會第十七屆第四次婦產科人力規劃委員會紀錄

時間：95年11月26日(星期日)中午12時至下午2時

地點：學會會館(台北市民權西路七十號五樓)

主席：葉召集人 光芃

出席人員：江千代 陳樹基(魏琦峰代) 陽志春 曾啟瑞 陳福榮 王功亮(胡玉銘代)
張旭陽 賴瓊慧 郭保麟 曾志仁 賴文福 黃建榮 林錦義 陳保仁
(魏天山代) 王漢州

請假人員：陳哲堯 周松男 何師竹 陳榮輝 鄧志文 顏明賢 黃國峰 蘇主惠 丘林和
張榮州 陳惟華 謝保群 洪耀欽 蔡英美 蔡信德 陳繼征 魏佑吉 林隆堯

列席人員：楊理事長 友仕 郭監事長 宗正 謝秘書長 卿宏

紀錄：張恪菁

壹、報告事項(略)

貳、討論事項：

一、案由：婦產科住院醫師人力不足，新進R1依規定需先接受PGY1訓練，但訓練課程不包括婦產科，因此只有婦產科R1至他科受訓，沒有他科R1來婦產科受訓，對婦產科人力調度影響很大，是否可建議醫策會將婦產科列入PGY1訓練課程內。

提案人：陳樹基醫師

決議：行文醫策會爭取將婦產科列入PGY1訓練課程內。

二、臨時動議

案由：如何改善住院醫師招收情況，以解決婦產科人力不足的問題。

提案人：賴瓊慧醫師

決議：行文衛生署爭取將婦產科列為人才羅致困難科，任職婦產科之公費生可抵下鄉服務年資，以吸引公費生申請婦產科住院醫師受訓。

三、散會

台灣婦產科醫學會第十七屆第四次公關委員會會議紀錄

時間：95年11月26日（星期日）中午12點至1點

地點：學會會館

主席：謝卿宏 召集人

出席人員：召集人 謝卿宏

副召集人 賴文福

委員 劉嘉耀 王漢州 王三郎 陳信孚

請假人員：王炯琅 黃昭彰 吳昆哲 陳夢熊 張維君 張少萌 鄭博仁 黃閔照 沈潔怡

列席者：楊友仕 理事長 郭宗正 監事長

記錄：林家翎

壹、報告事項

貳、討論事項

一、案由：討論有關「第3次醫藥記者聯誼會」相關事宜。

說明：1.會議模式擬與前兩次醫藥記者聯誼會相同，以主題式餐敘進行，
2.討論本次醫藥記者聯誼會之主題？及相關內容安排？

提案人：謝卿宏 召集人

決議：預訂96年1月21日星期日中午，於國賓飯店舉行，主題為HPV疫苗，講師擬邀請小兒科及婦產科各一位，每位5分鐘，小兒科部份由小兒科醫學會林應然秘書長協助邀請，婦產科擬由台大醫院鄭文芳醫師主講。

參、臨時動議

一、案由：討論中南部舉辦醫藥記者聯誼會等相關事宜。

說明：北部地區已舉辦兩次醫藥記者聯誼會，深獲好評，因此建議以相同的主题，移師至中南部舉辦。

提案人：謝卿宏召集人

決議：1.討論提案一已決議，96年1月21日舉辦第3次醫藥記者聯誼會，主題為HPV疫苗，因此以一系列主题分北、中、南舉辦。
2.中部預計2月底在台中舉辦，南部預計3月初在高雄舉辦。

肆、散會（下午1點）

台灣婦產科醫學會第十七屆第六次醫療法制暨醫療糾紛委員會座談會紀錄

時 間：九十五年十一月二十六日 下午一時

地 點：學會會館

主 持 人：王召集人 炯琅

出 席 者：召集人 王炯琅

委 員 蘇榮茂徐鴻洋 施宏明潘恆新

列 席 者：理事長 楊友仕

祕書長 謝卿宏

監事長 郭宗正

請假人員：高添富 吳建樑 宋永魁 張少萌 王長和 李裕祥 薛瑞元 張兆榮 林正中

丁鴻志 李學智 陳保仁

記 錄：白怡萱

壹、報告事項

1. 醫療糾紛之處理過程心得交換。

貳、討論事項

案由一：關於學會回覆專業問題或醫療案件鑑定費用之分配方式。

說 明：本會以往函覆各級司法單位來文徵詢婦產科專業問題或醫療鑑定案件，慣例上酌收費用為，醫療案件鑑定費 1~2 萬，醫學詢問費 5000~6000。

根據五月份召開的醫療法制暨醫療糾紛委員會座談會中，收到費用後的分配方式決議如下：

「學會處理其他單位（主管機關除外）或律師來文詢問或鑑定案件所收取的函覆費用，詢問醫學問題者為 5000 元，鑑定糾紛為 10000 元。費用分配給主要負責撰文的委員 80%、召集人 20%。召集人負責分配案件出去給其他委員答覆，並做最後複審，基本上回覆時間不宜超過三個月為原則。將來本會承接醫療鑑定要先收到費用才回文。」……A 案

但謝祕書長認為吳建樑醫師因中風致使生活不便而無法執業，念及吳醫師以往對學會在法律議題上的貢獻，希望可以從中撥款給吳醫師，因而建議函覆費用分配給主要負責撰文的委員 60%、召集人 20%、吳建樑醫師 20%。……B 案

故祕書處於九月底向委員進行調查後，交付本委員會做最後決定。

提案人：祕書處

決 議：以 B 案通過，並適用於現未發出之費用。

參、臨時動議

案由一：建議自費診療檢查項目仍需請病人在病歷上簽名。

說明：根據一件醫療糾紛案例，母親 28 歲，懷第一胎，唐氏症篩檢為 1/650，依醫療常規判讀，可不用再抽羊水做進一步檢查，但結果生出來是唐氏症嬰兒。因此建議，對自費檢查項目，醫師在向病人詳盡告知後，請病人於病歷上簽名。

提案人：徐鴻洋委員

決議：通過，公布會訊。建議對自費診療檢查的項目，醫師須向病人詳盡告知做與不做的結果及風險，再請病人於病歷上簽名，以證明醫師之告知義務。

案由二：吳建樑醫師目前即將出書，建議學會支持吳醫師的做法，可利用年會宣傳。

說明：建議方法有二：

1. 在年會報到處規劃一個位置供其展示販售吳建樑醫師的新書。
2. 學會認購 200 本，做為明年年會會員代表的紀念禮物。

以往學會召開會員代表大會時，均有精美禮物致贈參與之會員代表，如明年能以吳醫師之著作做為會員代表之紀念禮物，不但在實際上能支持吳建樑醫師，更對我們有助益。

提案人：王炯琅召集人

決議：通過。方法一請秘書處酌處。方法二提案理事會。

肆、散會 下午二時

臺北市政府衛生局 公告

受文者：台灣婦產科醫學會

發文日期：中華民國 95 年 11 月 28 日

發文字號：北市衛醫護字第 09539099600 號

附件：

主旨：有關報載臺中縣知名婦產科醫院，以嬰兒嘴含瓶之「自助式吸奶方式」餵食嬰兒牛奶一案，爰請督促所屬醫事人員依正規程序執行業務，並建立查核機制，以保障民眾就醫權益及安全，請查照。

說明：一、依據行政院衛生署 95 年 11 月 21 日衛署醫字第 0950215403 號函辦理。

二、副本抄送台灣婦產科醫學會，惠請轉知所屬會員依法執行醫療業務，以免觸犯法令。

中央健康保險局 公告

受文者：台灣婦產科醫學會

發文日期：中華民國 95 年 11 月 30 日

發文字號：健保醫字第 0950031426 號

附 件：

主 旨：有關 貴會建議醫院總額範圍內保障生產案件予以每點一元支付乙案，復請 查照。

說 明：一、復 貴會 95 年 11 月 20 日台婦醫會總字第 95237 號函。

二、按全民健康保險法第 47 條至第 49 條規定，每年全民健康保險醫療給付費用總額，由全民健康保險醫療費用協定委員會之消費者、醫界代表及專家學者，共同協定次定牙醫門診、中醫門診、西醫基層及醫院之總額及分配方式。

三、次按同法第 50 條規定，保險醫事服務機構應依據醫療費用支付標準及藥價基準，向保險人申報其所提供之醫療服務之點數及藥品費用。保險人應前條分配後之醫療給付費用總額經其審查後之醫療服務總點數，核算每點費用，並按審核後之點，核付其費用。

四、按費協會協商結果，需保障或鼓勵之醫療服務，以回歸支付標準調整為原則。90 年迄今，本局已 4 次調整有關生產診療項目之支付點數，甚至部分項目累計調幅高達 100 % 以上。

五、為確保急重症病患之就醫權益，96 年醫院總額保障措施業經本局醫院總額支付委員會討論確認，保障內容比照 95 年，即藥費、藥事服務費、門診手術、住院之手術費及麻醉費、行政院衛生署公告之偏遠地區急救責任醫院提供之急診醫療服務點數以每點一元；經行政院衛生署核定，本局公告之偏遠地區醫院，其浮動點數以前一季各分區門住診平均點值核付費用。

六、貴會所提生產服務內容之手術費、麻醉費、藥費、藥事服務費均於保障範圍。

行政院衛生署 公告

受文者：台灣婦產科醫學會

發文日期：中華民國 95 年 11 月 3 日

發文字號：衛署藥字第 0950213056 號

附 件：婦產科專科醫師訓練醫院認定標準

主旨：公告修正「婦產科專科醫師訓練醫院認定標準」（如附件），並自即日生效。

婦產科專科醫師訓練醫院認定標準

項 目	標 準	備 註
壹、醫院條件		
一、醫院規模	教學醫院設有婦產科病床三十張以上。	
二、人員	<p>應有專任婦產科專科醫師至少八人以上，其中具五年以上專科醫師年資者至少五人，具十年以上專科醫師年資者至少三人。</p> <p>通過婦產科專科醫師訓練醫院認定後，任何時期其離職主治醫師總人數不得超過二人，且應自離職之日起六個月內補足，始符合本認定標準之主治醫師人數。</p>	
三、醫療業務及設備	<p>每年生產數三百人次以上，剖腹產數五十人次以上，婦科住院手術二百人次以上，門診數五千人次以上，其中應包括五百人次以上之乳房超音波檢查。</p> <p>設備：應有產房、手術房各一間以上（附設有麻醉機及氧氣等急救設備），另設有嬰兒房、足夠之保溫箱、胎兒監視器及超音波等儀器。婦產科使用之超音波儀器需備有乳房篩檢用之超音波探頭。</p>	乳房超音波檢查由醫院外科部門提供，並提出對婦產科住院醫師訓練證明者，得納號入人次計算。
四、品質管制	<p>每年病理檢驗中標本一百六十件以上，小標本一百五十件以上及抹片標本一千件以上，均有病理專家之簽署。</p> <p>需備有病歷檔案，手術及生產紀錄檔案，病理及檢驗報告檔案，週例會、月例會及各類討論會之紀錄。各類學術討論會應定期召開。</p>	

項 目	標 準	備 註
貳、教學師資	應有專任婦產科專科醫師至少八人以上，其中具五年以上專科醫師年資者至少五人，具十年以上專科醫師年資者至少三人。部（科）主任需有擔任主治醫師五年以上之經歷。	
參、教學設備 一、教學場所 二、教學設備	應有會議室。 應有醫學雜誌五種以上（期刊或電子期刊均可，其中應包括婦產科醫學雜誌及乳房醫學有關之雜誌，期刊），最新版之教科書十種以上，其中各次專科最新版教科書及乳房醫學教科書至少一種以上，教學器材包括電腦網路教學設備及教學模型（含生殖器官構造、乳房、	
肆、教學內容 一、教學課程 二、教學活動	應訂定住院師訓練計畫，並符合婦產科專科醫師訓練課程綱要。 教學課程及其活動：每天需要晨會；巡房教學每週兩次以上；醫學新知研討會、病例討論會、死亡及併發症討論會等、影像教學討論會、臨床病理討論會每月至少一次。	

國立臺灣大學進修推廣部 函

受 文 者：各縣市政府社會局、社福機構、基金會、醫療衛生團體

發文日期：中華民國 95 年 10 月 31 日

發文字號：92 臺推字第 95254 號

主 旨：為推廣社工專業知識進而培育社工專業人才或有志從事社工服務人員，本校進修推廣部開設「社工學分班」第 1 期，有關之課程如說明，敬請惠予公告週知並鼓勵同仁踴躍參加，請 查照。

- 說明：一、因應高齡社會到來，應需十萬社工投入社福工作，然而目前各大專院校所培育之社工人才除嚴重不敷社會需求外，部分從事社工服務者亦需加強完整專業訓練，故特開本班，以培育社工專業人才。
- 二、「社工學分班」凡高中職以上學歷，皆可報名。課程資訊如下：
- (一) 上課時間：自民國 96 年 3 月起至民國 97 年 3 月止，每週五晚間及每週六全天上課（部份週六下午不上課）。
- (二) 上課地點：台大進修推廣部（台北市羅斯福路 4 段 107 號）。
- (三) 研修課程：7 科共 21 學分，包含：社會工作概論、人類行為與社會環境、臨床社會工作、社會福利概論、社會工作管理、社會政策與立法、及社工實習等。
- (四) 報名日期：即日起至 95 年 12 月 29 日止（12 月 15 日前報名可享報名費優惠）。
- 三、檢附招生簡章乙份（如附件）亦可至本校推廣教育網站<http://training.dpd.ntu.edu.tw> 下載瀏覽，或來電 02-23620502 索取。
- 四、本課程可登錄公務人員終身學習時數。

台灣婦產科醫學會第十七屆第十次理事會會議紀錄

時間：民國九十五年十一月二十六日(星期日) PM2:00-PM5:00

地點：學會會館（台北市中山區民權西路 70 號 5 樓）

主持人：楊理事長 友仕

出席者：理事長 楊友仕

常務理事 江千代 王三郎 劉嘉耀 葉光芃 何博基 黃建榮

理事 顏明賢 柯誠立 劉道明 陳夢熊 曾志仁 陳建銘 丁鴻志 蔡明松

何延慶 王炯琅 袁九重 李建興 陳光煒 許峰雄 廖基元 林正泰

曾啟瑞 郭保麟 陳芳英 李建興 張兆榮 洪耀欽

列席者：監事長 郭宗正

秘書長 謝卿宏

副秘書長 陳信孚 張維君 賴文福 施養澤

國際事務委員會召集人 蘇聰賢 會刊雜誌委員會召集人 陳持平

請假人員：簡婉儀 林隆堯 何弘能 陳鴻生 蔡英美 袁九重 陳惟華 翁順隆 孫三源

姚博琳 黃閔照 沈潔怡 仇思源

記錄人員：程美惠

壹、確認前次會議記錄（請見附件一，p1—p4）。

貳、報告事項

一、楊友仕理事長

1. 在 8 月 31 日與監事長、秘書長至健保局拜會劉見祥總經理，主要是協商 93.94 年前瞻性周產期照護溢付款是否補償。另外，保障生產點值一點一元不論是醫院或基層持續在努力協商，也去電與總額支付委員會召集人鄭守夏教授聯絡，因別科的反對，所以基層暫時沒有辦法保障生產一點一元，但總額 1.4 億元，其中有 9000 多萬是分配給婦產科基層。醫院目前確定手術、麻醉及藥費有保障，自然產約有 30%保障點值一點一元，剖腹產約是 50%，其它部份學會會繼續努力爭取，希望點值不要減少是我們努力的目標。

為了去年健保自然產點數提高，有其它學會認為圖利婦產科而透過立委向健保局施壓，我們已與吳英毅立委會面，吳委員也能接受我們的說明。

2. HPV 疫苗已通過衛生署核可，疫苗已可上市，為因應疫苗上市，學會在上次理事會也決議成立 HPV 疫苗小組，小組成員都很努力並且設計了許多病人的衛教與指引，此次繼續教育也舉辦了三場 HPV 疫苗的認證課程(12 月 29 日高雄、11 月 19 日台北、預計 12 月 3 日在台中舉行)，希望每位上課的會員都能經過考試及問卷的方式，確實了解 HPV 疫苗內容，再給與認證。

3. 今年專科考試筆試有 43 人報名，39 位通過，口試有 49 人報名(加上去年重考 10 人)，共 39 位錄取專科醫師，錄取率達 80%，每年考試人數逐年減少，在人力上目前是夠，將來如有變動也是依國家政策而訂。我們現在最重要的任務是訓練出好品質的住院醫師，讓他們有充份的準備，將來能夠去承受高風險的職業，是學會努力目標，

4. 會刊雜誌在陳持平總編輯及其他編輯委員共同的努力下，在 11 月份已進入 MEDLINE，並回溯至 2004 年，達成學會這幾年努力的目標。

5. 11 月 5 日代表學會參加 FIGO 在馬來西亞-吉隆坡舉行的大會，也極力爭取常務理事國的席位，並與中國大陸在會中相互競爭，毫不遜色，很可惜的是，最後被紐澳國爭取。

二、郭宗正監事長

1. 從去年 5 月 1 日開始，自然產的給付增加與剖腹產給付一樣，感謝蘇前理事長先前的努力，終於開花結果，預估婦產科增加 20 億點的收入，加上 RBRVS 有 10 億共 30 億，今年的 8

月 31 日爭取到 1.4 億，但被外科瓜分掉 3 分之一，還有 9300 萬，不過基層執委會，通過要給平均點值以下的診所，收入比較少的診所每一家可分到約 23 萬，此決定是否合理有待商議。

2. 關於周產期前瞻性支付制度溢付款，健保局願意退追扣的溢付款費用，約為 8000 萬元，這是經過多次協商及各界的幫忙與努力所得之結果，目前高屏區願意接受，南區不願接受，針對此案在提案事項會繼續討論。
3. 目前醫院只有生產部份保障，我們還是會再繼續努力行文至健保局，在今年 12 月支付委員會及健保支付委員會會議時會再度提案。

三、謝卿宏秘書長

1. 這三個月來學會面臨的問題，其中以健保局與立法委員林學宏批評，最為棘手，因有理事長、監事長以及許多理監事的幫忙尤其是何博基常務理事的幫忙化解了危機。未來可能最大的危機是剖腹產率的問題，如不降低剖腹產率，未來可預期自然產的點數會再度被調降。
2. 學會漸漸走入國際化，也參與了許多國際事務，今年 FIGO 年會之前，在 AOFOG 的理事會中，理事長當選了 AOFOG 的財務長，這是學會莫大的光榮，也是李鎡堯教授、蘇聰賢前理事長、及理事長多年來努力經營的結果。將來我們還有許多努力的目標，因此，在與理事長商量後，以後在年會將排出一天全程用英文演講的時段，希望促進大家英文表達能力，為了將來能邁入國際作準備。
3. 學會每月都舉辦登山活動，希望大家在工作之餘不要忘了身體的健康，多多參與戶外的活動，此外，明年也會有許多的活動要舉行，如 1 月 21 日將辦醫藥記者聯誼會，希望大家能踴躍參與。
4. 關於婦產科專科醫師訓練醫院評鑑的認定標準，在王炯琅醫師及薛瑞元醫師的努力以及理事長參加醫策會的執委會幾經努力之下終於定案，醫院的人力要維持至少 8 位主治醫師，其中 5 年以上「5 位」、10 年以上「3 位」，此議案磋跎了一兩年，過程中雖遇到許多的阻力，這個結果得之不易，而其奮鬥折衝過程的辛酸、，實難三言兩語即能說清楚，學會依然堅持人力要維持李茂盛前理事長時的高瞻遠矚:8 位訓練醫師。

四、委員會書面報告：

1. 健保醫政暨總額預算對策委員會—郭宗正召集人

有關 96 年基層總額預算中，已編列 1.4 億元做為「加強醫療服務管控、分配效率及科別平衡」之費用，為了爭取該費用能有效運用在婦產科，本會於 95 年 11 月 14 日發函全聯會(如附件 1)，爭取保障生產點值一點一元。(參考附件資料)

基層總額執行委員會於 11 月 15 日下午召開會議討論，除了婦產科要求保障點值外，同時外科也要求保障手術點值、眼科也要求保障白內障手術，為求一律平等，因此所有項目都不保障。根據統計，目前最艱困的科別第一位是外科、其次是婦產科、第三為內科，經過一番爭取討論後內科退讓。最後決議按基層開業診所數來分配金額，婦產科佔 2/3(約 9300 萬元)、外科佔 1/3，且以 95 年度健保申請費用，低於全國基層診所年度申報費用平均標準以下之基層診所平均分配使用，此案將直接送費用協定委員會討論，通過後明年實施。

另，有關 93 年及 94 年周產期前瞻性支付制度溢付款乙事，健保局雖於健保醫字第 93006007 號公函中修訂，周產期前瞻性支付制度相關內容，確也載明自 93 年 7 月 1 日起實施，因此，健保局願意退還 93 年 1 月至 6 月這半年所追扣的溢付款費用，經試算後約為 8000 萬元，這是經過多次協商及各界的幫忙與努力所得之結果，但仍有部份會員尚在考慮是否接受健保局只有 6 個月的讓步，這攸關全體會員的權益，本委員會將審慎處理。

(參考附件資料)

2. 醫院評鑑委員會--江千代召集人

衛生署來函希望依署定格式與原則修改「婦產科專科醫師訓練醫院認定基準」，學會修改後的認定基準新增:第一年 PGY1 的課程、住院醫師每月值班數至少六次以上、師生比例至少每兩個主治醫師可指導一個新進住院醫師、住院中之病程記錄是否完整詳細，且主治醫師對住院醫師之病歷記載應有複簽及必要時予以修改、病歷寫作完整且品質適當，且部(科)主任應定期評估等項目。

另，學會規定 94 年 7 月 1 日後新受訓之住院醫師，每年度務必填寫專科醫師訓練護照，並於每年度結束後一個月內寄回本學會。煩請尚未繳齊的訓練醫院，儘快將 94 年度專科醫師訓練護照寄回學會！目前尚未繳齊的住院醫師有奇美醫院:郭恬妮、洪雅珊；北醫:邱彥諧；北榮高韓中、洪嘉蓮、鄭吟豪、葉長青；台大陳宜慧；中山附醫李嘉雯、三總傅佩德。

3. 會刊雜誌委員會口頭報告--陳持平召集人

會刊雜誌在經過三年的努力之下，終於在 11 月份進入 MEDLINE，從 2004-2006 學會婦產科所有投稿的論文能見度都提高，以後投稿論文在全世界都看的到，會增加我們學會醫師投稿的意願，另外，現在國際人士投稿學會會刊人數逐漸增加，是未來踏出國際化的一大步，也希望在 2009 年能進入 SCI。

4. 人力規劃委員會口頭報告—葉光芃召集人

在人力異動上有各醫院的幫忙，讓人力委員會的推動更順利，目前 R1、R2 會有 80%留在婦產科，到 CR 可能只剩 70%，有 4 分之一會離開婦產科，所以今年新進 R139 人到 CR 應只剩 30 人，這幾年訓練醫師都小於 30 人，未來專科醫師每年增加也會小於 30 人。因退休人數不多，所以現在訓練醫師的總數還足夠。

參、討論事項：

案由一：討論學會爭取 2011 年 AFOG 年會在台北舉行之事宜。

提案人：國際事務委員會召集人 蘇聰賢

決 議：以不影響學會財務之運用，全面支持爭取 2011 年 AFOG 年會在台舉行。

案由二：關於 2008 年世界婦女泌尿醫學會在台北世貿國際會議中心舉行，中華民國婦女泌尿暨骨盆鬆弛醫學會邀請學會擔任共同主辦單位，協助各項主辦事宜。

提案人：國際事務委員會召集人 蘇聰賢

決 議：通過。

案由三：審查 95 年度 8-10 份月報表及 96 年度預算

說 明：請見附件二(p5~p9)

提案人：財政委員會召集人 何博基。

決 議：通過。並提交監事會。

案由四：討論有關剖腹產率過高之醫療院所的懲處。

說 明：1. 94 年 5 月 1 日起自然產點數提昇至與剖腹產點數相同，延續前瞻性周產期照護之精神，希望能降低剖腹產率，實施一年多以來剖腹產率並未明顯下降，因此有許多立委質疑以此立論之政策的實施是否適當，曾多次要求健保局檢討。

2. 依據健保局所提供的資料，本會於去年 10 月份及今年 7 月份，兩度發函剖腹產率超過 40% 以上之醫療院所，勸其改善，但仍成效不彰，並未有效降低剖腹產率。

辦 法：擬邀請剖腹產率超過 40% 之醫療院所，至本會討論如何降低剖腹產率。

提案人：健保醫政委員會召集人 郭宗正

決 議：1. 行文給剖腹產率超過 40% 以上之醫療院所提出書面說明原因。

2. 請葉光芄醫師提供國際上關於剖婦產率最新的 Data 刊登在會訊。

案由五：討論有關「生產風險基金」之建立。

說 明：為有效降低剖腹產率，以為持自然產點數不變，建請學會發函向衛生主管機關建議設立「生產風險基金」，以降低醫師個人面臨因生產所造成的醫療風險。

提案人：健保醫政委員會召集人 郭宗正

決 議：行文至衛生署，建議設立「生產風險基金」，以降低醫師個人面臨因生產所造成的醫療風險。

案由六：建請國健局釋疑公共衛生護士赴社區執行婦女子宮頸抹片篩檢採檢業務，是否抵觸醫師法之醫療行為？

說 明：一、最近國健局於 95 年 10 月 4 日以國健癌字第 0950301437 號行文全國各縣市衛生局，由衛生署醫事處覆函「查公衛護士係依所屬衛生機關所訂之工作職掌及相關交辦事項

辦理預防保健公共衛生業務，即其執業項目、實施方式及執業地點視同業已經衛生機關核準備查」等。

二、唯以前公共衛生護士或助產士經過特殊訓練認證後亦可以做非侵襲性之單純抹片，然現因要做到 endocervix 之 cytobrush 係侵襲性醫療行為，此行政命令公文是否抵觸醫師法不無疑惑！

三、建議屬於侵襲性之抹片及骨盆腔內診之醫療行為應該由具有醫師資格之婦產科或家醫科醫師為之，以防醫療爭議及更符合醫師法。

提案人：許峰雄 理事

決 議：行文至國健局。說明 81.根據醫療法護士執行婦女子宮頸抹片篩檢採檢業務，是違反醫師法之醫療行為。82.為彌補偏遠及交通不便之地區，學會會員願意幫忙做這件事，並研擬相關辦法。

案由七：針對全民健保 93.94 年點值追扣溢扣婦產科「周產期前瞻性支付制度」IDS 試辦計劃之給付項目建請學會研議如何保障會員權益。

說 明：見附件三(P10)

1. 本案經相關會員們努力，業已形成「立法院」提案且與中央健保局預算結合成案。
2. 近日衛生署及中央健保局頻頻致電相關會員們要求解套。
3. 中央健保局謂願以「3 折」款項支付遭「溢扣」之總額(此亦意味著「健保局」已承認有行政上的書疏失及扣款錯誤)；但相關會員們均不願被以「3 成」來折付(又不是「倒會」)

辦 法：(一)請學會以學會名義儘速與健保局協商(因立法院審預有時效性)
(二)協商不成，則需學會出面打「行政訴訟」中之「給付訴訟」。

提案人：陳夢熊 理事

決 議：1. 請陳夢熊醫師擬一份詳文給學會，再寄給全體會員。
2. 請張迺良法律顧問整合處理。

案由八：報告 HPV 疫苗小組工作進度

說 明：見附件四(1-46 頁)

1. 因應子宮頸 HPV 疫苗整合三個學會的意見。
2. 臨床指引已經建議。
3. HPV 疫苗安全品質規章草案。

提案人：HPV 疫苗小組召集人 曾志仁

決 議：通過。明年的年會將再辦一場 HPV 認證課程。

案由九：討論賴清德立委所研擬之「醫療傷害法」草案。

說明：見附件五(1-20 頁)

提案人：葉光芃 常務理事

決 議：因草案範圍層面比較廣，請各理事先將資料帶回詳讀，有意見再由學會統合。

肆、臨時動議

案由一：吳建樑醫師目前即將出書，建議學會能認購 200 本，於明年年會時發送給會員代表。

說 明：以往學會召開會員代表大會時，均有精美禮物致贈參與之會員代表，現因吳建樑醫師即將出書，故建議明年能以吳醫師著作做為會員代表之紀念禮物，不但在實際上能支持吳建樑醫師，更對我們有助益。

提案人：醫療法制暨醫療糾紛委員會

決 議：訂購 2500 本並在書名上印製台灣婦產科學會致贈，將於明年年會時送給會員。

案由二：第 3 次醫藥記者聯誼會及中南部舉辦醫藥記者聯誼會等相關事宜。

說 明：1. 第 3 次醫藥記者聯誼會，預訂於 1 月 21 日中午於國賓飯店舉行，主題為 HPV 疫苗，講師擬邀請小兒科及婦產科各一位，每位 5 分鐘，小兒科部份由小兒科醫學會林應然秘書長協助邀請，婦產科擬由台大醫院鄭文芳醫師主講。

2. 北部地區已舉辦兩次醫藥記者聯誼會，深獲好評，因此建議以相同的主題，移師至中南部舉辦。

辦 法：以一系列相同主題於北、中、南分別舉辦，預計 1 月 21 日台北、2 月底台中及 3 月初高雄，主題為「HPV 疫苗」，建請中南部理監事協助動員醫藥記者參加。

提案人：公關委員會

決 議：通過。並請曾志仁醫師出席。

伍、散會 PM5:10 分

台灣婦產科醫學會第十七屆第一次院士會議紀錄

時 間：民國九十五年十二月十日（星期日）上午十一時三十分

地 點：彭園湘菜館(台北市林森北路 380 號 3 樓)

主 持 人：理 事 長 楊友仕

出 席 者：前 理 事 長 李鎡堯 黃思誠 蔡明賢 蘇聰賢 李茂盛

理 事 長 楊友仕

列 席 者：監 事 長 郭宗正

副 理 事 長 何弘能

秘 書 長 謝卿宏

請假者：前理事長 吳香達 陳哲堯 張昇平

記錄：張格菁

壹、報告事項

貳、討論事項：

一、討論學會將來的發展方向及重點：

早期學會以學術機能為主，第 13 屆改為會員代表制以後，學會轉型為多元發展，之後幾屆理事會充分發揮了團隊精神，直到本屆終於開花結果。學會除了在各項會務已推展非常順利之外，在國際婦產科醫學會(尤其 AOFOG)亦佔有一席之地。未來，學會的發展方向對外應繼續朝 FIGO Executive Board 的目標努力，對內在醫院評鑑方面，可以做到更為公平、公正之原則。

二、對本會理事長將來的期許：

本會理事長除了在學術及道德操守應無重大瑕疵之外，更應積極參與學會各項會務，充分了解健保、國際事務、學術等學會事務，並擔任過學會的重要幹部。學會將以邀稿的方式，邀請有意願擔任下屆理事長的人選在會訊上發表對學會將來的期許與想法，供會員們參考。

參、臨時動議

肆、散會（下午二時）

“逆境中的希望”

三重惠心婦幼診所

歡迎敬業、熱誠的女、男醫師

絕對高薪，歡迎洽詢

電話：02-29810568 吳小姐

0939-529769 黃先生

通訊繼續教育

深層浸潤性子宮內膜異位症

李耀泰 郭宗正 台南郭綜合醫院 婦產科

陳福民 台北中山醫院 婦產科

子宮內膜異位症至今仍是謎樣的疾病，一直被認為屬良性疾病，但卻有類似惡性的局部浸潤、廣泛的擴散和淋巴結內的增殖（proliferation）。另外，看起來很微小的病灶卻可以產生嚴重的疼痛；而有此廣泛性的病灶，反而沒有症狀。

子宮內膜異位定義為子宮內膜的腺體和基質存在於子宮腔以外的地方。肉眼上，它的外觀千變萬化，可以呈黑色結節狀、紅色點狀、紅色水泡狀、紅色火焰（flame）狀、血管網狀及無色窗形凹陷等。在臨床上，應重視的是異位內膜組織的活性，活性強的病灶會繼續進展，導致沾黏及破壞所侵犯組織，干擾正常生理，甚至癌化。

骨盤腔的子宮內膜異位病灶，可分為3大類：

- (1)腹膜的子宮內膜異位：初為紅色病灶（包括紅色水泡狀、類瘰肉狀、紅色火焰狀、血管網狀或點狀出血狀）活躍性最強，成熟後成為棕黑色病灶，最後纖維化形成凹陷；
- (2)卵巢的子宮內膜異位：相信係由間質細胞（mesothelium）轉化而來，植入卵巢後每日隨月經出血，在卵巢內形成巧克力囊種，屬嚴重程度的子宮內膜異位症；
- (3)直腸陰道中隔的子宮內膜異位症：為一種深層浸潤性（deep-infiltrating）子宮內膜異位，常長在直腸陰道凹窩處，使子宮下段與直腸沾黏起來，將整個凹陷窩閉塞消失，病灶並可侵犯入子宮頸，甚至直腸的前壁，屬最嚴重的一種病灶，美國不孕症協會，對此種病灶為40分，已達第4期的標準。

浸潤性（infiltrating）子宮內膜異位症是指病灶侵入組織的深度 > 5 mm。Martin等檢驗132位有內膜異位病灶的器官，病灶侵入 ≥ 5 mm者高達33%。這些有浸潤性病灶的病患，常有嚴重的骨盤腔疼痛和深入性性交疼痛。但這些病灶常存在腹膜之下，腹腔鏡有時也觀察不到。

Corrillie等報告浸潤性子宮內膜異位症，發生在子宮直腸凹陷佔55%，子宮薦骨韌帶有35%，子宮膀胱皺褶有11%。浸潤性子宮內膜異位症屬內膜異位症中最嚴重的一環。

◆病 理◆

Cornillie等認為病灶組織學上的深度和症狀有關係，他們將179位因疼痛和不孕做腹腔

鏡檢查的患者分為三類：(1)表淺性： ≤ 1 mm；(2)中間性：2-4 mm；(3)浸潤性： ≥ 5 mm。

該作者認為浸潤性子宮內膜異位為一種特別的病灶，主要發生在直腸陰道中膈、子宮薦骨韌帶和子宮膀胱皺褶，而侵入越深的病灶，細胞活動性越強，與以前認為深層病灶為不活躍性疤痕的想法相反，它是一種細胞分裂高度活躍的腺體和基質細胞。

有的作者認為表淺性子宮內膜異位，主要受骨盆腔液內的荷爾蒙影響，而深層的子宮內膜異位則受血漿中荷爾蒙的控制。

Donnez 等提出，深層結節狀子宮內膜異位症有兩種不同組織型態和病理變化。真的浸潤性子宮內膜異位症屬非常活躍的病灶，常深入組織，造成直腸結腸的疤痕收縮，及直腸陰道凹陷消失；另一種假浸潤性子宮內膜異位症，係子宮外的子宮肌腺症 (extrauterine adenomyosis)，此類病灶的邊緣清楚 (circumscribed)，由大量的平滑肌、活躍的腺體和稀少的基質所組成，這些結節不隨月經週期改變，原因是含雌激素接受器較少之故。該作者認為腹腔內的子宮內膜異位症與直腸陰道間的結節型內膜異位，為兩種不同病理生理學的疾病。

◆臨床重點◆

- 一、對症狀之治療：子宮直腸凹陷之浸潤性子宮內膜異位症，最好的治療方法仍是切除，手術時應盡量切除病灶，必要時需切除有病的腸子，否則症狀不會改善。
- 二、認知惡化成卵巢癌之可能：約 0.3-1 % 的子宮內膜異位患者，將來會發生卵巢癌。主為類子宮內膜癌，次為亮細胞癌。可能因異位的子宮內膜細胞在侵犯局部組織時常釋出前列腺素，此可降低吞噬細胞、T 細胞和自然殺手細胞的功能，卻增加了細胞素、乙型轉化中生長因子、血管內皮生長因子和 matrix metalloproteinases (MMPs) 等的產生，一方面有利異位之內膜細胞生長，一方面形成局部的慢性發炎。重覆發炎可損害細胞之 DNA、蛋白質和脂肪，造成細胞的壞死和補償性分裂。快速、不正常細胞分裂難免會有染色體重組錯誤的問題，特別在一些重要蛋白如 P53 位置出了問題，便會致癌。所以在嚴重的子宮內膜異位症病患，如採用保守性治療，必須嚴密追蹤其惡性變化的可能性。對摘除的子宮內膜標本，病理醫師亦需小心檢查，有非典型子宮內膜異位細胞存在，可考慮做 P53 和 Ki67 等化學免疫染色，協助預測癌變的可能性。對年輕患者，在保守性治療後應鼓勵儘快生育，及嚴密追蹤。對已完成生育之婦女則應採積極性治療，若手術中子宮內膜異位已侵犯至大腸等組織，亦應考慮切除。
- 三、要與癌症區分：手術時，有時意外發現子宮直腸凹陷沾黏很緊，觸摸有惡性腫瘤之感覺，在外科常誤認是直腸癌侵犯至子宮後壁；或在出現腹痛、腹脹等急性腸阻塞症狀時，直腸鏡見到有腫瘤侵犯使腸道變窄，結果做了腸道切除或人工肛門，甚至在惡性腫瘤需行整塊切除 (en block operation) 的觀念下，手術做的很大，結果在手術後才發現是子宮直

腸間內膜異位症。而婦產科醫師也常將此類內膜異位症誤認為是末期卵巢癌，故術前的診斷十分重要。

◆ 診 斷 ◆

一、症狀和婦檢：

診斷深層浸潤性內膜異位主要靠準確和詳細的病史，病患主訴以嚴重月經疼痛、深入時性交疼痛、和排便疼痛（dyschezia）最多，其次為腹瀉、便秘、腸子蠕動時疼痛。如果病灶已侵犯直腸黏膜，則在月經來臨時有直腸出血，此時極需與直腸癌鑑別。

病史外，婦檢也十分重要，要小心觸摸直腸陰道中隔、子宮薦骨韌帶和子宮直腸隱窩（cul-de-sac）。深層浸潤性內膜異位常呈結節狀，觸摸時為橡膠感覺之獨立塊狀物，有不同程度的壓痛，與病灶深淺和體積有關，由肛診檢查最準確。此種病灶，常引起嚴重性交痛。有些作者主張在病患全身麻醉後行觸診，可提高偵測率。1996年，Koninckx等報告，常規檢查只有36%病例可觸診出深層子宮內膜異位的結節，但在月經來時檢查，13位患者中有10位可檢查出來，故該作者認為月經來臨時檢查，比非月經時間檢查準確率增加5倍。

二、超音波：

常使用有陰道超音波或直腸超音波。深層滲潤性直結腸之子宮內膜異位，常存在於子宮和直腸間，腫塊面積約2-3 cm大小、為低迴波（hypoechoic）、其不規則的外緣則為高迴波。Koga等對6例的深層滲潤性子宮內膜異位病例，經手術切片證明，低迴波不規則之面積為直腸中增厚之固有肌肉層（muscularis propria），而高迴波環狀邊緣則為黏膜層、黏膜下層（submucosa）及漿膜層（serosa），而漿膜層常因沾黏和收斂擠在一起，故呈不規則狀。

在Bazot等所報告30位以陰道和直腸超音波檢查中，子宮後之子宮內膜異位亦是以低迴波、結節狀腫塊呈現，外圍則是有的規則，有的不規則。直腸如有浸潤，固有肌肉層呈< 3 mm之低迴波，與黏膜層和黏膜下層之高迴波有所區別。在做直腸超音波時可灌水至腸子內，探頭上下移動，病灶清晰可見，經手術證明，以陰道超音波和直腸超音波來診斷子宮薦骨韌帶的子宮內膜異位，其靈敏率、特异性、陽性和陰性預測值分別為75和75%、83和67%、95和90%、45和40%；而對直腸結腸的子宮內膜異位則分別為95和82%、100和88%、100和95%、89和64%。結論為：對後骨盆子宮內膜異位之偵測，陰道超音波與直腸超音波同等有效，二者皆可作為第一線的檢查。

三、直腸鏡：可見有腫瘤由子宮向腸側壓逼，有時可見直腸及肛門狹窄。

四、X光：有些作者以鋇（barium）灌腸，並以空氣作對比，直腸前壁有病灶侵犯時可呈現灌注缺陷（filling defect）。

五、磁共振攝影：2004年，Chapron等以磁共振攝影（MRI）來診斷深層滲潤子宮內膜異位症。如有hypointense line使直腸肌肉黏膜層中斷，則診斷為腸子滲潤；如在子宮直腸隱窩有

hypointense thick lines 或結節，則診斷為直腸沾黏。結果靈敏率為 76.5 % (26/34)，特異性為 97.9 % (46/47)，陽性預測值為 96.3 % (26/27)，陰性預測值為 85.2 % (46/54)；而直腸超音波則分別為 97.1 % (33/34)、89.4 % (42/47)、86.8 % (33/38)、和 97.7 % (42/43)。二種檢查皆有互補作用。

◆ 治 療 ◆

使子宮直腸凹陷完全閉塞的病灶，是最難治療的子宮內膜異位症，除了可切除子宮的病例，許多因不孕症或採保守性治療的病例，手術時通常不會打開已閉塞的子宮直腸凹陷，一方面是怕傷害到直腸，需做人工肛門，另一方面認為分開後仍會再黏上去，效果不彰。但根據研究，子宮直腸凹陷的子宮內膜異位病灶如不切除，臨床上的症狀是不會改善的，而且將來有癌化的機會，因此仍應盡量將病灶切除，以絕後患。

一、藥物治療：Fedele 等報告 11 位、25-34 歲的婦女，手術時發現在直腸陰道中膈深層有子宮內膜異位，以放置 Mirena (每天釋放 levonorgestrel 20 μg 的避孕器)，治療 12 個月，結果顯示：中度或嚴重經痛之患者，3 個月後疼痛完全消失，所有患者的性交痛皆獲慢慢改善，但未完全消失，5 位有裡急後重感 (tenesmus) 的患者，6 個月後改善很多。直腸超音波檢查顯示：直腸陰道中膈之病灶在 6 個月後呈有意義的減少 ($p < 0.05$)，1 年後縮小更多 ($p < 0.01$)。副作用則有頭痛 (4 人)、乳房壓痛 (4 人)、青春痘 (3 人)、體重增加 (4 人)。結論為：置放 Mirena，對直腸陰道中膈有子宮內膜異位者，其病灶和症狀皆有改善。

二、手術治療：2000 年，Possover 等以腹腔鏡幫助，先經陰道後穹窿將子宮與病灶分開，切除有病灶的陰道組織，再以腹腔鏡打開直腸旁 (pararectal) 和直腸 (retrorectal) 空間，切除直腸之病灶段，然後在恥骨上做一小的剖腹傷口將病灶全部 (en bloc) 取出，兩端正常直腸再經腹腔鏡及肛門以 stapling device 做吻合術。該作者共有 34 位病患施行此手術，病灶距離肛門平均為 4 cm，沒有患者需要做人工肛門，亦沒有嚴重併發症，成功的保有了直腸、膀胱和生育的功能，當然，這類手術的事前診斷及準備工作極為重要。

2004 年，Fedele 等報告以保守性治療來治療 83 位、20-42 歲、直腸陰道子宮內膜異位症，其分期乃根據 Adamyan 所訂定：(1)第一期：子宮內膜病灶侷限在直腸陰道間的組織；(2)第二期：病灶侵犯至陰道，可在陰道後穹窿看到；(3)第三期：病灶延伸至子宮薦骨韌帶和直腸漿膜層；(4)第四期：病灶已侵犯直腸壁、直腸結腸區和整個直腸子宮腹膜。62 位 (74.7 %) 病患接受剖腹治療，21 位 (25.3 %) 接受腹腔鏡手術。其中有 32 位 (38.5 %) 第四期患者接受了一段腸子切除及吻合術，有 19 位病患之病灶侵犯輸尿管及膀胱，其中 12 位需廣泛性輸尿管分離，1 位需切除小段輸尿管後再接回 (re-implantation)，6 例需切除部份膀胱。術後 78 位 (94 %) 良好，1 位因迴腸 (ileal) 阻塞需要切除一

段腸子，2例需要輸血，3例膀胱無力。經3年追蹤，28%疼痛復發，34.2%婦檢或超音波顯示復發。有21位(27%)婦女需要再予手術或GnRHa治療。復發主要因素為年齡，越年輕婦女越容易復發。另有17位(34%)婦女懷孕成功。結論為：直腸陰道之子宮內膜異位，如屬嚴重病灶或年輕婦女，應考慮徹底的切除治療，才可改善病情，也不會影響懷孕。

2005年，Jatan(大腸外科醫師)報告以腹腔鏡治療95位直腸之子宮內膜異位患者，主要症狀為排便時肛門疼痛，尤其在月經來臨時為甚。43位(45%)以電燒切除病灶，18位(19%)行部份直腸切除，20位(21%)行全部直腸壁切除，再經腹腔鏡或肛門以circular stapler縫合直腸，僅18位(19%)需以剖腹完成手術。共8例產生腸塞和腸道傷口漿膜裂開等合併症。結論為：在有訓練的醫師團隊，腹腔鏡切除直腸之子宮內膜異位是可行的。

2005年，Darai等報告40位子宮內膜異位患者，以腹腔鏡做大腸直腸切除，結果36位(90%)成功，4位需改做剖腹手術。平均手術時間為6.3小時(4-13小時)，平均失血為2.4gHb/dL(0.5-8.6gHb/dL)，6位(15%)需輸血。嚴重併發症有4位(10%)，包括3位發生直腸陰道瘻管，1例有骨盤腔膿瘍。手術前後疼痛評分為8和2($P < 0.0001$)。結論為：用腹腔鏡切除結直腸來治療內膜異位是可行的，手術後症狀可獲改善，但會有很嚴重手術後併發症之可能。

2006年，Landi等報告以腹腔鏡切除患子宮內膜異位之直腸，A組($n = 20$ ，控制組)不用保留神經之手術法；B組($n = 25$ ，研究組)，用保留神經之手術法，包括保留rectal sympathetic fibers of upper mesorectum、superior hypogastric plexus、upper hypogastric nerves和lumbo-sacral sympathetic trunk。兩組在手術時間和出血量相近，每組各有兩位病患因腸子接合不良需要再手術。兩組對症狀的改善如經痛、小便痛、大便痛和性交痛皆差不多，但手術後自動小便的時間，A、B兩組分別為12.5天和3天；而滿意度分別為59和87.7%。結論為：因子宮內膜異位要切除直腸時，應盡量避免傷害神經，對膀胱功能傷害較少，滿意度較高。

◆ 結 論 ◆

深層浸潤性子宮內膜異位，多長在子宮直凹陷之處，與長在腹腔或卵巢的子宮內膜異位，在組織病理學上可能不同。它是最不容易治療和症狀最嚴重的一類子宮內膜異位，最好在手術前能診斷出來，如在手術中發現子宮直腸凹陷有病灶時，亦應想到。能盡量切除最為理想，必要時得將部份腸子切除，如腹腔鏡的技術高明，亦可考慮使用腹腔鏡切除，但可能產生嚴重併發症。因可能有癌化的可能，這些嚴重子宮內膜異位症均需長期小心追蹤。

◆ 參考文獻 ◆

1. Kwok A, Lam A, Ford R: Deeply infiltrating endometriosis: implication, diagnosis, and manage-

- ment. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 168-177.
2. Martin D, Hubert G, Lavy B; Depth of infiltration of endometriosis. *J Gynecol Surg* 1989; 5: 55-60.
 3. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, et al; Deeply infiltrating pelvic endometriosis; Histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990; 53: 978-983.
 4. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, et al; Rectovaginal septum adenomyotic nodules; a series of 500 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1014-1018.
 5. Chu PW, Su HY, Ko CS; Endometriosis of the colon and rectum mimicking colon cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2004; 87: 176-168.
 6. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, et al; Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertil Steril* 1996; 65: 280-287.
 7. Bazot M, Detchev R, Cortez A, et al; Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis; a preliminary comparison. *Hum Reprod* 2003; 18: 1686-1692.
 8. Koga K, Osuga Y, Yano T, et al; Characteristic images of deeply infiltrating rectosigmoid endometriosis on transvaginal and transrectal ultrasonography. *Hum Reprod* 2003; 18: 1328-1333.
 9. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, et al; Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 485-488.
 10. Possobler M, Diebolder H, Plaul K, et al; Laparoscopically assisted vaginal resection of rectovaginal endometriosis. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 304-307.
 11. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, et al; Long-term follow-up after conservative surgery for rectovaginal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1020-1024.
 12. Jatan AK, Solomon MJ, Young J, et al; Laparoscopic management of rectal endometriosis. *Dis Colon Rectum* 2005; 49: 169-174.
 13. Darai E, Thomassin I, Barranger E, et al; Feasibility and clinical outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 394-400.
 14. Landi S, Ceccaroni M, Perutelli A, et al; Laparoscopic nerve-sparing complex excision of deep endometriosis; is it feasible? *Hum Reprod* 2006; 21: 774-781.
 15. Charpron C, Vieira M, Chopin N, et al; Accuracy of rectal endoscopic ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectal involvement for patients presenting with deeply infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 175-179.

HPV 疫苗的臨床發展

臺大醫院 鄭文芳

台北榮民總醫院 顏明賢

◆人類乳突病毒的介紹◆

目前為止人類乳突病毒約有 200 種型別被確認¹，其中約有三、四十種型可以引起肛門及生殖道(anogenital tract)的感染²。這些型別的 HPV 可以再進一步細分為高危險型和低危險型兩群。高危險型的 HPV 會引發子宮頸癌前病變和子宮頸癌以及肛門和生殖道的惡性腫瘤。而低危險型 HPV 則會引起子宮頸上皮細胞輕度病變、尖狀濕疣(condyloma acuminatum)及復發性呼吸道乳突瘤(recurrent respiratory papilloma)。

◆人類乳突病毒感染史◆

人類乳突病毒首先感染受傷的上皮細胞層中的基底細胞，此時人類乳突病毒只會表達其 E1 和 E2 基因，當基底細胞逐步分化為較表淺的鱗狀細胞時，才會表達出 L1 及 L2 基因。

◆人類乳突病毒相關的疾病◆

90 %肛門生殖道尖狀濕疣(俗稱菜花)是由 HPV-6 及 11 型所引起的。在美國約有 1 %的成年人感染菜花，一個人終其一生感染菜花的危險性約為 10 %。目前已知 HPV 和子宮頸癌(95 %)、陰道癌(50 %)、會陰癌(50 %)、陰莖癌(50 %)、肛門癌(70 %)等有關聯性。根據衛生署公佈民國 91 年女性癌症發生率第一位為子宮頸癌有 5,724 位病患(3,618 位子宮頸癌前病變(CIN3)或原位癌(CIS)及 2,106 位子宮頸癌侵襲癌)。目前全世界(含台灣)子宮頸癌中人類乳突病毒型別最常見的是 HPV-16 及 18 型，亞洲地區常見的病毒型別為 HPV-16、18、58 及 52 型。全世界約有 3 億人受到 HPV 感染但並無可偵測到的病變，約有 3 千萬人則因感染 HPV 而有尖狀濕疣，約有 3 千萬人因感染 HPV 而有輕度子宮頸上皮細胞病變，約有 1 千萬人因感染 HPV 而有重度子宮頸上皮細胞病變，而約有 50 萬人則因而罹患子宮頸癌^{3, 4}。

◆感染人類乳突病毒後所產生的免疫力◆

人體中兩種主要的免疫抵禦系統，先天性免疫力(innate immunity)和後天性免疫力(adaptive immunity)，這兩個系統各自再細分為體液的(humoral)和細胞的(cell-mediated)免疫反應。先天性免疫力不具有專一性，因此沒有記憶性，其體液的免疫反應包含補體(complement)、細胞激素(如 interferon, tumor necrosis factor)等，其細胞的免疫反應包含吞噬細胞(macrophage)及噬中性白血球(neutrophil)等。後天性體液的免疫反應包含B淋巴球(B lymphocyte)及抗體(antibody)，其細胞的免疫反應包含協助及毒殺 T 細胞(helper and cytotoxic T cells)。

在 15 至 25 歲受到 HPV 感染的女孩子，約 80 % 的 HPV 感染是暫時性的⁵。此外根據一項對大學女性所作的研究顯示 70 % 及 91 % 被 HPV 感染的人分別在 1 年及 2 年內會清除體內的 HPV6。HPV 感染的中位數時間為 8 個月(50 % 的人需要 8 個月的時間清除 HPV 的感染)，但是值得注意的是某些 HPV 型別，諸如 HPV16 和 HPV18 需要較長的時間來清除其感染。

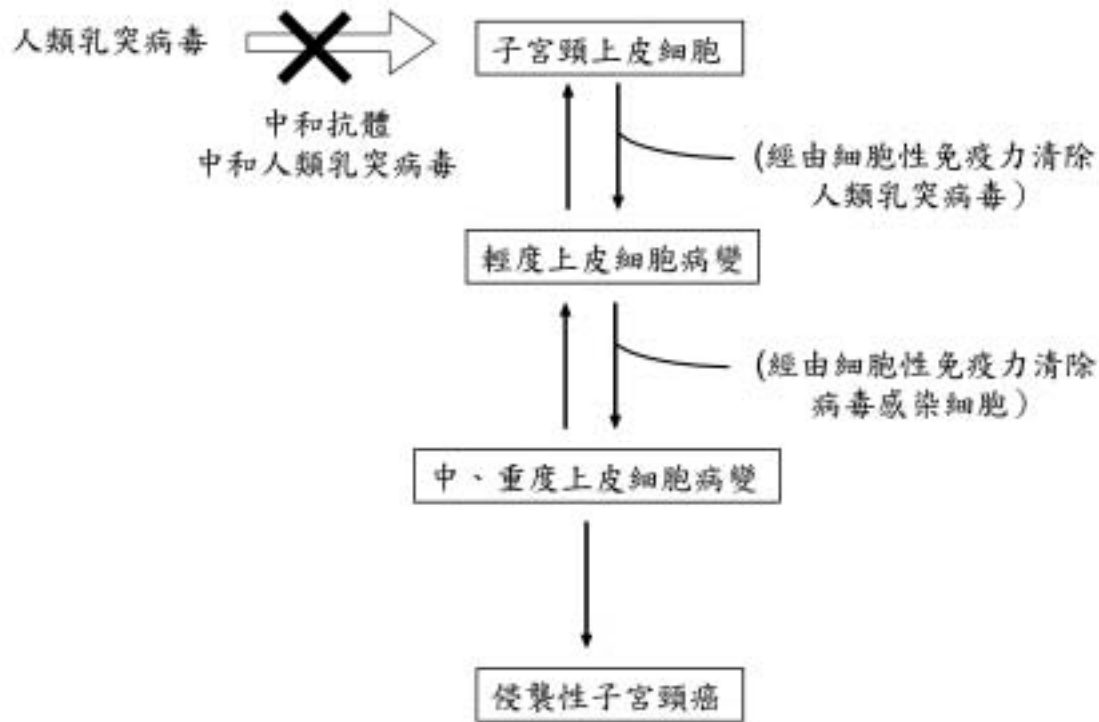
受到 HPV 感染後，身體的免疫力會產生 HPV 抗體(anti-HPV antibody)，此時我們稱為 HPV 血清陽轉(seroconversion)。HPV 血清陽轉的中位數時間則為 9 個月(50 % 的人在受到 HPV 感染後需 9 個月的時間才會產生 HPV 抗體)⁷。

HPV 抗體具有以下特徵(1)絕大部分的抗體是型別特異的(type-specific) (2)抗體產生的速度緩慢且微弱(3)有些證據顯示某些型別的抗體具有免疫記憶的能力。為什麼對抗 HPV 的免疫反應會如此呢？因為有些因素可能會降低和阻礙 HPV 暴露於我們的免疫系統，諸如(1) HPV 並不會分解角質細胞(keratinocyte)，因此幾乎沒有組織會被 HPV 所破壞，所以不會有前發炎細胞激素(pro-inflammatory cytokines)來誘發進一步的免疫反應。(2) HPV 不會造成病毒血症(viremia)，不會在感染時在血液出現 HPV，因此血液中的免疫細胞無法接觸到 HPV 無法啟動免疫反應。(3) 晚期病毒鞘膜蛋白質(late viral capsid proteins)在 HPV 感染期延緩表現出來。(4)早期基因(E6 和 E7)的蛋白質產物會抑制細胞性免疫反應所需的干擾素(interferon)訊號的表達。(5) HPV 不會活化抗原表達細胞(antigen presenting cells)而無法進行一系列的免疫反應⁸⁻¹⁰。

另一個有趣的問題是偵測血清中 HPV 抗體有無是否可以作為感染過 HPV 的證明嗎？針對 588 位受到 HPV-6、16 和 18 感染的婦女所做的研究顯示並不是每一位受到感染的婦女都會產生血清抗體。在受到感染的 18 個月後，只有 54 % 到 69 % 的婦女產生 HPV 血清抗體¹¹。即使是子宮頸癌的病人也會產生抗體高低不一致的情形¹²。因此目前並不能以血清 HPV 抗體的有無來作為是否正在或已經感染 HPV 的證據。

如果能夠有抗 HPV 的中和抗體(neutralizing antibody)，在 HPV 將要感染人體的子宮頸

上皮細胞前就將 HPV 病毒中和掉，就可以避免子宮頸癌的發展(圖一)。這是針對 HPV 的子宮頸癌預防性疫苗的研發合理的推論。成功的 HPV 疫苗必須要能夠有效地保護人體不受 HPV 感染，並減低因 HPV 所引起的疾病負擔。



圖一 子宮頸癌的發生史

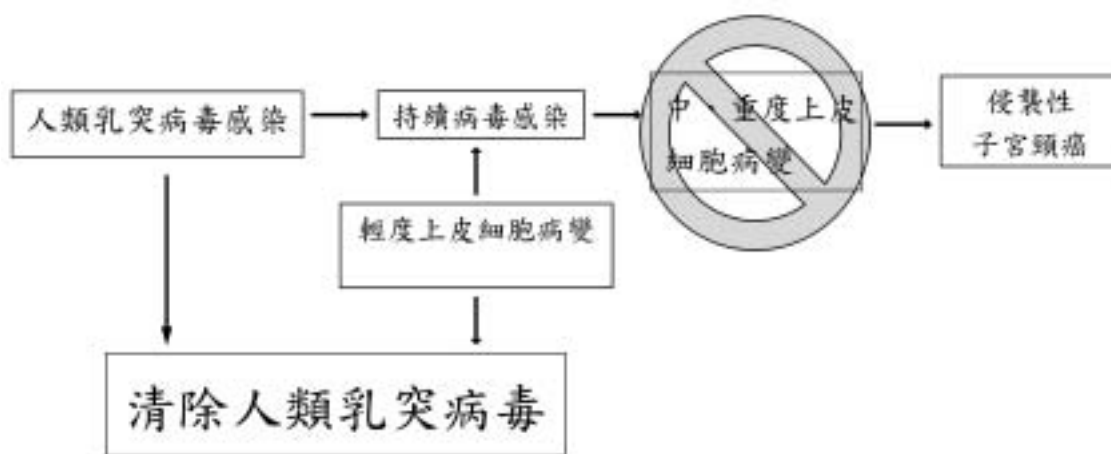
◆子宮頸癌疫苗的臨床試驗進展◆

子宮頸癌疫苗可區分為預防性疫苗 (prophylactic vaccines) 與治療性疫苗 (therapeutic vaccines) 兩大類。預防性疫苗主要是標的 HPV 晚發性病毒 L1 基因，利用晚發性病毒外殼蛋白質 L1，誘發體內中和 L1 的抗體以保護身體免於病毒感染；治療性疫苗則是標的具有致癌性的 (oncogenic) HPV 早發性基因 E6 及 E7 為基礎成份，以誘導 E6 或 E7 特異的細胞免疫反應，消除已經受到 HPV 感染或已癌化的細胞。在實驗的發展進度上，預防性疫苗已完成臨床第三期人體試驗的階段。治療性疫苗較預防性疫苗落後，還在臨床第一或二期人體試驗的階段。

預防性疫苗主要是重新組合晚發性病毒外殼蛋白 L1，誘發體內中和抗體以保護身體免於病毒感染。目前最具展望的預防性疫苗技術，是使用由 L1 外殼蛋白五聚體自然聚集的類病毒微粒 (virus-like particles, VLPs)¹³。L1 是病毒的結構蛋白質，由 L1 所構成的類病毒微粒因不含病毒其他基因，不會複製病毒也不具感染性。

由於子宮頸癌與 HPV 感染有高相關性，設定適當的疫苗效益研究指標 (study endpoint)，

能夠使疫苗的預防效益被確切的評估。由於大部分 HPV 感染可以由自身免疫系統清除，僅有少數受到 HPV 感染個案會發展成為子宮頸癌，因此以 HPV 感染做為研究指標並不適合。同樣的約 60% 的輕度子宮頸癌前病變可在沒有治療的情況下緩解，因此輕度子宮頸癌前病變也不是適當的研究指標。但若是以侵襲性子宮頸癌做為實驗終結點，除了需費時觀察以外，更由於讓病人在過程中進展成侵襲性子宮頸癌才結束研究，有違醫學倫理的困難。因此世界衛生組織 (WHO) 以及美國食品暨藥物管理局疫苗及相關生物製劑諮詢委員會 (FDA Vaccines and Related Biologicals Advisory Committee) 認為，用於子宮頸癌疫苗許可證核准審查的研究指標設定，應至少為中度、重度子宮頸癌前病變或是原位腺癌 (adenocarcinoma in-situ, AIS)，才能確實評估其對子宮頸癌的預防效果 14, 15(圖二)。



圖二 子宮頸癌疫苗實驗終結點設計圖

目前已經研發出來的預防性 HPV 疫苗產品有兩種。第一種是由葛蘭素史克藥廠(GSK)所研發出來針對高危險性 HPV-16,18 的兩價 HPV 疫苗(商品名為 CERVARIX)。其類病毒微粒藉由桿狀病毒 (baculovirus) 送入昆蟲細胞中複製產生。CERVARIX 需施打三劑疫苗，施打的時間分別為第 0,1,6 個月。此疫苗所用的佐劑為 AS04，其成份為 Aluminum salt 及 3-deacyl Monophosphoryl A。

依據葛蘭素史克藥廠所提供的資料和相關文獻，AS04 佐劑目前已於其歐美上市的新一代 B 型肝炎疫苗中應用。使用 AS04 佐劑的 CERVARIX 顯示比單一配方的 aluminum salt 佐劑的 CERVARIX 產生更高抗體反應以及增加 HPV L1 特異的記憶性 B 淋巴細胞的數目(memory B cells) 16。這些數據顯示 AS04 佐劑可以誘發較強的免疫反應。對於需要注射疫苗的年紀較大成人(成人產生抗體的能力通常較小孩弱)可能可以提供較好的保護力。

CERVARIX 目前正在進行臨床第三期試驗的階段。CERVARIX 臨床第二期是以 HPV 感染及子

宮頸癌前病變做為研究指標，實驗觀察對象為 15~25 歲未受過 HPV 感染的女性 17, 18。實驗中結果顯示其能夠在 99.8% 的接種者體內，有效產生疫苗所涵蓋之 HPV 病毒型的抗體，疫苗所誘導出的 HPV-18 抗體，比自然感染所產生的抗體高出 80 倍，HPV-16 則為 101 倍；免疫抗體效價至少可維持 4.5 年以上 17。CERVARIX 在預防 HPV-16、18 偶發感染(incident infection)發生達 96.9%，對定義為六個月的 HPV-16、18 持續感染(persistent infection)有 94.3% 的預防效益，在定義為十二個月的 HPV-16、18 持續感染中，預防效益更可以達到 100% 17。CERVARIX 也能預防 100% 的 HPV-16 及 18 兩種型別相關的子宮頸癌前病變。除此之外，CERVARIX 對 HPV-45 及 31 的偶發感染也有 94.2%及 54.5%的交叉保護 (cross protection)作用 17，但此種交叉保護是否對持續感染或是子宮頸癌前病變也有效果，則尚未被證實。在安全性方面 CERVARIX 被證實具有相當好的安全性。

另一種是由默沙東藥廠(MSD)所研發出來的四價HPV型別 6,11,16,18 疫苗(商品名為GARDASIL)，其中 HPV 16 與 18 型會引發約 70%的子宮頸癌 19 與約 25%的 CIN20；HPV 6 與 11 型會引發約 90%的生殖器疣 21,9%-12%的 CIN20 與大部份的復發性呼吸道乳突瘤病例 22。

依據默沙東藥廠所提供的資料和相關文獻，其類病毒微粒被植入在酵母菌中複製產生。GARDASIL 也需施打三劑疫苗，施打的時間分別為第 0,2,6 個月。此疫苗所用的佐劑為 Merck Aluminum Adjuvant，此種佐劑已有數十年安全使用經驗。GARDASIL 目前已完成臨床第三期試驗，已被美國、加拿大、紐西蘭、澳大利亞、歐盟、墨西哥及台灣以類似的適應症核准上市，適用於 9~26 歲女性，其中澳洲、紐西蘭及歐盟亦將 9~15 歲的男性也納入核准使用對象 23, 24。

GARDASIL 在臨床第三期中，以 WHO 與 FDA 核准的第二、三級子宮頸癌前病變 (CIN 2/3) 為實驗觀察終結點，試驗結果顯示四價疫苗能夠對由 HPV-16, 18 所引起的第二、三級子宮頸癌前病變 (CIN 2/3)、原位腺癌，產生 100% 的預防效果，對因 HPV-6, 11, 16, 18 所造成的生殖器尖狀濕疣及子宮頸癌、陰道癌與外陰癌之癌前病變，亦有將近 100%的預防效益，而此實驗後續追蹤已經確定效益至少可維持 5 年以上，隨著觀察時間的延續，預期效益的持續期間應會更長 23。此外，由疫苗誘導產生之 HPV-6 抗體濃度為自然感染的 11 倍、HPV-11 抗體濃度為自然感染的 7 倍、HPV-16 抗體濃度為自然感染的 105 倍、HPV-18 抗體濃度為自然感染的 19 倍。在安全性方面 GARDASIL 也被證實具有相當好的安全性。其最常見的副作用為注射部位的酸疼感。懷孕中的婦女並不建議施打 GARDASIL。婦女在開始接受到完成 GARDASIL 疫苗期間若發現懷孕，研究顯示施打 GARDASIL 並不會提高自然流產率或增加胎兒畸形率 23。

這裡必須說明的是，由於測量 CERVARIX 與 GARDASIL 疫苗所誘發抗體濃度的方法設計及檢定標準並不相同，CERVARIX 以 “ 酵素連結免疫吸附分析 (enzyme-link immunosorbent assay, ELISA) ” 測定血中抗體，包含中和與非中和抗體；GARDASIL 四價疫苗則以 “ 多重競爭性 Luminescence 免疫檢定法 (cLIA) ” 直接測量 HPV 之中和抗體；因此兩者間所測得的 “ 疫苗誘導產生

之抗體’的數據，在現階段無法比較孰優。(關於疫苗的異同處請參閱表一)

表一 CERVARIX 與 GARDASIL 兩種 HPV 疫苗異同處

	CERVARIX	GARDASIL
疫苗種類	二價 (HPV-16, 18)	四價 (HPV-6, 11, 16, 18)
劑 量	0.5 ml	0.5 ml
注射方式	肌肉注射	肌肉注射
施打時間	第 0, 1 及 6 個月	第 0, 2 及 6 個月
成 分	20µg HPV 16 20µg HPV 18	20µg HPV 6 40µg HPV 11 40µg HPV 16 20µg HPV 18
佐 劑	AS04:500µg Aluminum Hydroxide 50µg MPL (3-deacylated Monophosphoryl Lipid A)	Merck Aluminum Adjuvant : 225µg Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate
預防尖狀濕疣	未知	是
預防 HPV-16 及 18 相關的子宮頸癌前病變	是	是
預防 HPV-16 及 18 相關的陰道及外陰癌前病變	未知	是
已核准上市	尚未	是 (美國、加拿大、紐西蘭、澳大利亞、歐盟、墨西哥以及台灣等國家)
男性可施打	未知	是 (紐西蘭、澳大利亞以及歐盟)
嚴重不良反應	未因接種疫苗而產生嚴重副作用	未因接種疫苗而產生嚴重副作用

美國疫苗接種諮詢委員會 (ACIP) 針對 GARDASIL 作出建議：將 GARDASIL 列為 11 到 12 歲女童常規接種之疫苗，並推薦未曾預防接種過的 13 到 26 歲女性也應接種 GARDASIL。至於 9 到 10 歲女童則由醫師決定是否要注射 GARDASIL。基於 ACIP 的推薦，美國疾病管制局決定將 GARDASIL 列入兒童預防接種 (Vaccines for Children) 計畫中，即符合規定的 11~12 歲女童將免費接種 GARDASIL。

在開始發生性行為之前接種四價 HPV 疫苗，並配合民眾衛教的推廣，應該可以有效防範子宮頸癌或生殖器疣等疾病的發生。不過由於現階段的 HPV 疫苗只能針對上述特定病毒型提

供保護，因此即使已經接種過疫苗，還是應該定期接受子宮頸抹片檢查或其他相關檢查，以避免其它 HPV 型別相關的子宮頸癌發生。

◆結語◆

疫苗接種可以預防疾病的發生、減少疾病治療及照顧所產生的社會醫療花費，然而施打疫苗也會產生成本費用。子宮頸癌疫苗的成本效益會受到許多因素的影響，如疫苗的效果、疫苗涵蓋的型別、接受子宮頸抹片檢查的頻率、施打疫苗族群的年齡、持續時間、施打後自然感染史的變化、以及感染篩檢之成本等。因此對於子宮頸癌疫苗的成本效益，還需要進一步的評估研究。

◆參考文獻◆

1. Mayo Clinic R., Minnesota, Department of Oncology Overview. Available at: <http://www.mayoclinic.org/oncology-rst/>.
2. Cates W., Jr. (1999) Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Association Panel. Sex Transm Dis, 26, S2.
3. World Health Organization. Geneva S.W.H.O.
4. Features: W.H.O.W.O.o.I.W. (1990), 152, 1.
5. Meijer C.J., Helmerhorst T.J., Rozendaal L., van der Linden J.C., Voorhorst F.J. & Walboomers J.M. (1998) HPV typing and testing in gynaecological pathology: has the time come? Histopathology, 33, 83.
6. Ho G.Y., Bierman R., Beardsley L., Chang C.J. & Burk R.D. (1998) Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med, 338, 423.
7. Woodman C.B., Collins S., Winter H., Bailey A., Ellis J., Prior P., Yates M., Rollason T.P. & Young L.S. (2001) Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. Lancet, 357, 1831.
8. Tindle R.W. (2002) Immune evasion in human papillomavirus-associated cervical cancer. Nat Rev Cancer, 2, 59.
9. Scott M., Nakagawa M. & Moscicki A.B. (2001) Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. Clin Diagn Lab Immunol, 8, 209.
10. Frazer I.H. (2004) Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. Nat Rev Im-

munol, 4, 46.

11. Carter J.J., Koutsky L.A., Hughes J.P., Lee S.K., Kuypers J., Kiviat N. & Galloway D.A. (2000) Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis*, 181, 1911.
12. Carter J.J., Madeleine M.M., Shera K., Schwartz S.M., Cushing-Haugen K.L., Wipf G.C., Porter P., Daling J.R., McDougall J.K. & Galloway D.A. (2001) Human papillomavirus 16 and 18 L1 serology compared across anogenital cancer sites. *Cancer Res*, 61, 1934.
13. Kirnbauer R., Booy F., Cheng N., Lowy D.R. & Schiller J.T. (1992) Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89, 12180.
14. Pagliusi S.R. & Teresa Aguado M. (2004) Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*, 23, 569.
15. Franco E.L. & Harper D.M. (2005) Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine*, 23, 2388.
16. Giannini S.L., Hanon E., Moris P., Van Mechelen M., Morel S., Dessy F., Fourneau M.A., Colau B., Suzich J., Losonksy G., Martin M.T., Dubin G. & Wettendorff M.A. (2006) Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*, 24, 5937.
17. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C.M., Moscicki A.B., Romanowski B., Roteli-Martins C.M., Jenkins D., Schuind A., Costa Clemens S.A. & Dubin G. (2006) Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*, 367, 1247.
18. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C., Ferris D.G., Jenkins D., Schuind A., Zahaf T., Innis B., Naud P., De Carvalho N.S., Roteli-Martins C.M., Teixeira J., Blatter M.M., Korn A.P., Quint W. & Dubin G. (2004) Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*, 364, 1757.
19. Munoz N. (2000) Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol*, 19, 1.
20. Clifford G.M., Rana R.K., Franceschi S., Smith J.S., Gough G. & Pimenta J.M. (2005) Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14, 1157.
21. von Krogh G., Lacey C.J., Gross G., Barrasso R. & Schneider A. (2000) European course on HPV

associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. Sex Transm Infect, 76, 162.

22.Abramson A.L., Nouri M., Mullooly V., Fisch G. & Steinberg B.M. (2004) Latent Human Papillomavirus infection is comparable in the larynx and trachea. J Med Virol, 72, 473.

23.2006 F.P.A.I.-L.A.F. & <http://www.fda.gov/cber/approvltr/hpvmer060806L.htm> A.a.

24.Australian Drug Evaluation Committee (ADEC) 246th meeting recommendations. Commonwealth of Australia Gazette N.G., 28 June 2006 & <http://www.tga.gov.au/docs/html/adec/adec0246.htm> A.a.



問 答 題

深層浸潤性子宮內膜異位症

一、浸潤性子宮內膜異位症是指病灶侵入組織的深度為多少？

- (A) > 2 mm (B) > 3mm (C) > 4 mm (D) > 5 mm

二、浸潤性子宮內膜異位症，主要發生位置在何處？

- (A)腹膜 (B)卵巢 (C)輸卵管 (D)直腸陰道中膈

三、子宮直腸凹陷如沾黏嚴重，可能包括哪些病灶？

- (A)子宮內膜異位症 (B)直腸癌 (C)卵巢癌 (D)以上皆可能

四、子宮內膜異位患者，將來發生卵巢癌的機率為多少？

- (A) < 0.1 % (B) 0.3-1 % (C) 3 % (D) 8 %

五、診斷深層浸潤性子宮內膜異位症的方法有哪些？

- (A)肛診 (B)陰道超音波 (C)直腸超音波 (D)以上皆可

HPV 疫苗的臨床發展

1. HPV 和下列何種癌症的關聯性最低 (A)子宮頸癌 (B)肺癌 (C)會陰癌 (D)肛門癌
2. 下列敘述何者為非 (A)人體中兩種主要的免疫防禦系統中的先天性免疫力不具有專一性，因此沒有記憶性 (B)先天性體液的免疫反應包含協助及毒殺 T 細胞 (C)在 15 至 25 歲受到 HPV 感染的女孩子，約 80 % 的 HPV 感染是暫時性的 (D)受到 HPV 感染後，身體的免疫力會產生 HPV 抗體(anti-HPV antibody)，的中位數時間約為 9 個月
3. 下列敘述何者為是：(A)子宮頸癌預防性疫苗主要是標的 HPV 晚發性病毒 L1 基因 (B)子宮頸癌預防性疫苗主要是重新組合晚發性病毒外殼蛋白 L1，誘出體內中和抗體以保護身體免於病毒感染 (C)L1 是病毒的結構蛋白質，由 L1 所構成的類病毒微粒因不含病毒其他基因，不會複製病毒也不具感染性 (D)以上皆是
4. 下列敘述何者為是：(A)CERVARIX 是針對高危險性 HPV-16, 18 的兩價 HPV 疫苗 (B) CERVARIX 所用的佐劑為 AS04，其成份為 Aluminum salt 及 3-deacyl Monophosphoryl A (C)CERVARIX 對 HPV-45 及 31 的偶發感染也有交叉保護的作用 (D)以上皆是
5. 下列敘述何者為是：(A)四價 HPV 疫苗 GARDASIL 臨床試驗結果顯示能夠對由 HPV-16, 18 所引起的子宮頸癌前病變及對因 HPV-6, 11, 16, 18 所造成的生殖器尖狀濕疣皆有將近 100% 的預防效益 (B)美國疫苗接種諮詢委員會(ACIP)已針對 GARDASIL 作出常規接種之施打建議 (C)部分國家如澳洲、紐西蘭及歐盟亦將的男性也納入 GARDASIL 核准使用對象 (D)以上皆是

第 121 期通訊繼續教育——

以血管生長抑制劑治療子宮內膜異位症

答案：一、(D)；二、(D)；三、(B)；四、(D)；五、(D)

■會員園地

遺傳、發育、演化

—基因體研究的歷史長河—

台大醫學院 謝豐舟 教授

21 世紀可以說是基因體 (genome) 的世紀。我們親眼見證了人類基因體定序的完成，這個人類歷史里程碑的重要性，比 1969 年人類的首次登上月球，恐怕有過之而無不及。

在這個基因體的時代，有關基因體的研究風起雲湧。其中可以分別為二個層次；一是基因體科學 (genome science)，另一則為基因體醫學 (genome medicine)。前者在研究基因體結構與功能的基本原則，後者則著重於基因體相關知識與技術在醫學上的運用。具體而言，則有人將之定位為 DNA 診斷，基因治療，細胞治療。在大量國家資源的捐注之下，基因體醫學儼然成了生物醫學研究的主流。許多學者也當仁不讓地以“基因體醫學”研究者自居，紛紛研究起基因功能，基因治療或是幹細胞……。

在這一片基因體熱潮當中，其實大家忽略了一個事實。在先進國家基因體科學及基因體醫學能夠發展到今天百花齊放的局面，其實有一百年遺傳學，發育生物學及演化生物學的漫長歷程。這個漫長的發展歷程，也紮下了今天基因體發展的基礎；正如海面上的冰山，其實只是整個冰山的 5%，看不見的，還有水面下那 95%。在台大，遺傳學、發育生物學、演化生物學，長久以來，從未受到重視，當然基礎薄弱。水下的 95% 不夠紮實，水上的 5% 自然也不易成事。這也是台大連榮陽團隊都無力招架，惶論與世界競爭的根本原因。

事實上，絕大部份的生物醫學研究者，對遺傳、發育、演化這整個主軸的發展大概只知道 Darwin 發表了進化論，Mendel 由碗豆發現了孟德爾定律。為了讓台大的師生能體會這個歷史脈絡，從而掌握到基因體科學及基因體醫學發展的脈動，筆者將從歷史的觀點，闡述從 Darwin, Mendel 的發現如何衍生出現代的生物醫學，也讓讀者“重新發現” (rediscover)：現代生物學的基礎其實是遺傳學 (genetics)。

Darwin 在他 1859 年出版的 the Origin of Species 一書把他的“ evolution by natural

selection” 的理論做了一個彙整：“As many more individuals are produced than can possibly survive, there must in every case be a struggle for existence, either one individual with another of the same species, or with the individuals of distinct species, or with the physical conditions of life ... Can it, then, be thought improbable, seeing that variations useful to man have undoubtedly occurred, that other variations, useful in some way to each being in the great and complex battle of life, should sometimes occur in the course of thousands of generations? If such do occur, can we doubt (remembering that many more individuals are born than can possibly survive) that individuals having any advantage, however slight, over others, would have the best chance of surviving and of procreating their kind? On the other hand, we may feel sure that any variation in the least degree injurious would be rigidly destroyed. This preservation of favorable variations and the rejection of injurious variations, I call natural selection”. Darwin 的天擇說 (natural selection) 其實是基於兩個前提(1)有利於生物的遺傳變化 (hereditary variation) 會發生, (2)個體發生的數量大於可以生存的數量。Darwin 的演化論所面臨最大的難題是：缺少一個可以解釋遺傳 (inheritance) 的理論, 有了此一遺傳現象, 生物的變化 (variation) 才能代代相傳, 而使 natural selection 有機會發生作用。不過在 Darwin 發表他的 Origin of Species 的同時, 他並不知道 Mendel 正在默默地進行他的碗豆實驗。1866 年 Mendel 發表了他的研究結果, 提出了遺傳的基本原則：親代透過某種 particulate factors 將性狀遺傳到下一代。這些 particulate factors 在配子形成的過程不會混合 (mix or blend), 而會分離 (segregate)。

Mendel 的論文罕為人知, 直到 1900 年才被重新發現。荷蘭的植物學家 Hugo de Vries 在 1900 年提出一個新的演化理論—突變論 (mutationism)。de Vries 與當代的學者如英國的 Bateson 等人認為生物有兩種變異 (variation)：一種是平常的變異 (ordinary variation), 此種變異見於同種 (species) 內的個體, 它們不會跨越物種與物種之間的界限, 因此對演化也不會有影響；另一種則是突變 (mutation) 所致的變異, 這種變異會產生生物體鉅大的變化, 導致新物種的產生。de Vries 認為新物種的發生是突然的, 而非漸進的。相對於 mutationism 的是所謂“biometricians”；此派認為 Darwin 的演化是基於眾多微小, 連續的個別變異累積而成。這派學者完全無視於 Mendel 的遺傳定律, 而認為這些變異自然而然會代代相傳。

在這個時間點, 也就是 19 世紀將盡而 20 世紀曙光乍現的時刻。Darwin 提出了演化論, Mendel 發現了遺傳的基本定律, Weissman, Roux, Driesch, de Vries 等人則開始揭開生物如

何從單一細胞發育而來之謎。此刻缺少的，就是如何找到一個共同的基本理論或學說將遺傳、發育、演化這三個領域融會貫通。

1. Thomas Morgan：染色體學說的創建者

在 20 世紀的初期，基因 (genes) 與其所在的染色體 (chromosome) 為遺傳、發育、演化這三大領域提供了一個共通的基本架構。基因與染色體是 Mendel 遺傳定律中的基本單位，是 Darwin 演化論中的基本原動力，更是控制發育的樞紐。這一偉大的發現很清楚地要歸功於單一機構裡的單一學者；那就是 Columbia University 的 Thomas Hunt Morgan。Morgan 的基因及染色體學說也使生物學從以描述 (descriptive) 為主，變成一門實驗科學 (experimental science)。

Morgan 於 1866 年生於 Kentucky 一個傑出的南方家庭。Morgan 接受發育生物學的訓練，1890 年以 sea spider 的研究獲得 Johns Hopkins University 的博士學位。1899 年獲聘至 Bryn Mawr College 任教。1904 年 Columbia University 成立一個 experimental zoology 講座並邀請 Morgan 擔任。Morgan 在此地，深受他的長期友人兼同僚——動物系主任，Edwin Wilson 的影響。Wilson 是一個著名的細胞學家 (cytologist 註：相當於今天的 cytogeneticist 專研細胞內的染色體，Barbara MacClintock 也是 cytologist)，可說是個胞生物學的創始者之一。Wilson 引導 Morgan 體認：瞭解生物發育——卵子及精子結合之後，如何發育成完整的生物——的關鍵在於瞭解遺傳 (heredity)；因為遺傳必然是使精子和卵子能把親代的性狀代代相傳的原理。如前所述；當代生物學之中，遺傳定律，基因 (gene) 以及基因有不同形式 (allelic) 的觀念是 Mendel 的創見，他於 1866 年將他的發現出版於 Proceedings of the Natural Science Society of Brno，但直到 1900 年才被重新發現，正是 Morgan 抵達 Columbia 大學前不久。

Morgan 隨後開始進行遺傳研究，但他捨植物而就動物。不久，他就發現大鼠 (rat) 及小鼠 (mice) 的繁殖太慢，不適合遺傳研究。在種種的嚐試之後，他選擇了果蠅 (*Drosophila melanogaster*)。此種蠅類因賴腐爛的水果維生因而被稱為果蠅。它身長僅 3mm，一個牛奶瓶就可以飼養上千隻。它整年都能生育並且多產，每 12 天產生一代，一年可以產生 30 代。雄與雌極易區別。它的胚胎發育在體外，易於觀察。更有利的是，它只有四對染色體。

發現之年 (The year of discovery)

1907 年，Morgan 開始積極地展開果蠅的研究，他希望繁殖許多代的果蠅，也許能產生某種與眾不同的果蠅；也就是，他希望能發現因突變而產生不同形態的果蠅。當時，荷蘭生物學

家 Hugo de Vries 在植物上已經發現此一現象。但說來容易，做來難。Morgan 努力了二年，卻一無所獲。他告訴一位訪客說：“Two years work wasted. I have been breeding those flies for all that time and I've got nothing out of it”。然而，皇天不負苦心人。1910 年 4 月，他發現一隻眼睛不是正常紅色的雄性果蠅。他意識到一隻自然的突變種---白眼雄性果蠅已然誕生。藉著這隻變種，他可以開始追尋遺傳的一些關鍵問題：這隻變種從何而來？什麼決定眼睛的顏色了……。

接下來，Morgan 開始一連串的交配實驗。他把白眼雄性果蠅與其紅眼 (wild type) 的 virgin sister 交配。在 F1，所有子代均為紅眼；顯示紅眼為顯性遺傳(dominant)，白眼為隱性遺傳(recessive)。他進一步將 F1 的紅眼果蠅進行 brother- sister mating，結果紅眼果蠅與白眼果蠅為 3:1，完全符合 Mendel 的遺傳定律。至今，此一決定眼睛顏色的基因即沿襲 Morgan 的傳統，稱之為“white”。此時，他又觀察到一個相當意外的事實。原本，他期待白眼果蠅的雌雄比例為 1:1，但實際上，所有雌性果蠅均為紅眼，只有雄性果蠅才會呈現白眼。至此 Morgan 明白，白眼不僅是隱性(recessive)，而且此一特質而性別有關。不久之後，實驗室又發現了二種自然突變種 (rudimentary wings 以及 yellow body color)，也都與性別相關。Morgan 終於達成一個結論：這三個基因位於同一個染色體；這個染色體就是性染色體 (sex chromosome)。

到 1910 年，染色體係成對存在，而果蠅共有四對染色體已成定論。幾十年前，細胞核內的染色體已出現在顯微鏡之下，但沒人知道他的性質及功能。Morgan 將之描述如下：

The egg of every species of animal or plant carries a definite number of bodies called chromosome. The sperm carries the same number. Consequently, when the sperm unites with the egg, the fertilized egg will contain the double number of chromosomes. For each chromosome contributed by the sperm there is a corresponding chromosome contributed by the egg, i.e., there are two chromosomes of each kind, which together constitute a pair. (Morgan TH et al: The mechanism of Mendelian Heredity)。

有了染色體的觀念之後，Morgan 再到顯微鏡裡去看果蠅的染色體。他立刻注意到果蠅的四對染色體其實彼此並不相同。他更注意到雌性果蠅有兩條長相相同的 X 染色體，在雄性果蠅則有單一的 X 染色體，與 Y 染色體成對。此一 Y 染色體長相與 X 染色體不同，且只存在於雄性。Morgan 又發現當母蠅為同合子紅眼時，雄性子代一定為紅眼，即使父蠅為白眼；但當母蠅是白眼時，即使父蠅為紅眼，雄性子代均為白眼。至此 Morgan 做出結論：決定眼睛顏色的 allele，必定是在決定性別的 X 染色體上，此一發現首次證明生物的某一形態與特定的染色體相關。

1910 年 7 月，Morgan 在 Science 發表了“Sex limited inheritance in Drosophila”。

連同 1911 年他發表在 Science 的論文，Morgan 將他的發現縱合成下列三項結論：

- (1) 基因存在於染色體上
- (2) 特定基因存在於特定染色體上
- (3) 決定果蠅眼睛顏色的基因必然位於性染色體上，此一基因 (eye color locus; white gene) 在 X 染色體上為顯性。

這些發現構成了 Morgan 最重要的學說：The chromosomal theory。他推論每一個染色體是由許多稱為基因 (gene) 的小單位集合而成 (Gene 一字是他採用於 1909 年至 Columbia 大學演講的丹麥生理學者 Wilhelm Johannsen 的說法而來)，而每一基因在染色體上有其特定位置。至此，Morgan 確定，利用果蠅實驗可以讓他解析遺傳 (heredity) 之謎。事實上，Morgan 開始研究果蠅時，原本並不在意位於細胞核內的染色體，他甚至對 Mendel 的遺傳學說及他所謂遺傳“factors”的存在抱著懷疑的態度，但當他發現那白眼變種果蠅可以用 X 染色體的缺陷來解釋，顯示 Mendel 的“factor”可能就是“染色體上的基因”這樣的實體 (physical entity)。至此，Morgan 對 Mendel 的學說開始另眼相看。

研究的傳承(A legacy of accomplishment)

接著，Morgan 努力充實他的“基因的染色體”學說。不久，他又達成了一項觀念性的突破 (conceptual breakthrough)。由於染色體是基因相鄰排列而成的集合體，位於同一染色體上的基因所司的性狀應該彼此一起出現 (segregate)，但 Morgan 注意到這些本該一起出現的性狀 (linked trait)，偶而卻會分別出現 (separate)。由這些觀察，Morgan 推論出“chromosome recombination”的存在。他推測兩個成對的染色體，彼此會發生交換 (exchange or cross over)，他更進一步指出 recombination 的頻率是為染色體上兩個基因距離的函數 (The frequency of recombination is a function of the distance between genes on the chromosome)。兩個基因相隔的距離愈近，他們一起遺傳的機會愈大；兩個基因相隔愈遠，他們因染色體 crossover 而分別遺傳的機率愈大。綜合而言，不同基因連鎖的程度有賴於其在染色體上的距離。(The strength of linkage can be expressed in distance between them on chromosome)

基於這些觀察，在 Morgan 身邊工作，當時還是 Columbia 大學大三學生的 Alfred Henry Sturtevant 體認到連鎖強度的變化可以用來決定染色體上基因的相對位置。在一夜之間，他完成了世界上第一個染色體地圖。以下是他自己描述這段經過：

“ I suddenly realized that the variations in the strength of linkage already attributed by Morgan to difference in the spatial separation of the genes offered

the possibility of determining sequence in the linear dimension of chromosome. I went home and spent most of the night (to the neglect of my undergraduate work) in producing the first chromosome map” (Sturtevant, unpublished interview with GE Allen).. Morgan 也因此成為現在測量染色體距離的單位。

在 Morgan 發現白眼果蠅之後的一年，Sturtevant 完成性連基因的染色體地圖。當時已有足夠的性連基因被發現使 Sturtevant 可以用染色體上的距離 (Centi Morgan) 連鎖強度。此法也一直沿用到現在。“基因在染色體上,就像一長串珍珠在項鍊上,而且彼此之間有特定的距離”,他們師生深刻的洞察力造就了今天的基因體研究,因為藉此,我們可以來進行整個基因體的 mapping 工作,更可以藉著連鎖分析來尋找人類的致病基因。一個 19 歲的大三學生,一夜不做功課就可以得到這種空前的突破,真是令人不可思議。Morgan 把這項發現稱為“one of the most amazing development in the history of biology”。

Sturtevant 的染色體地圖是根據 the strength of linkage 來制定,此種 recombination map 相當抽象,因為他只表示基因的相對距離,而非實體。20 年之後 Calvin Bridge 發展出相當具體的 physical map。Theophilus Painter 早就發現,果蠅幼蟲的唾液腺細胞中,染色體特別粗大,而且呈現出許多橫帶 (bands or stripes),把染色體分隔成不同的區段。Bridges 在長久的觀察之後,終於辨認出果蠅 X 染色體上的 1024 條橫帶 (band),同時,他也定出已知的性連基因到底在 X-染色體上的那一條橫帶;至此,我們可以真正看到基因在染色體上的實體位置。

1913 年 Sturtevant 又再次一鳴驚人。他指出同一個基因可以有不同的形式 (different allelic form of genes)。從果蠅的研究已知,一個紅眼基因,可以變成白眼基因。在極罕見的情況下,紅眼基因也可以一變再變。不過,基因一旦變成一個 allelic form,就會一直代代相傳,除非該 allele 又發生突變。據此, Morgan 也發現基因其實相當穩定。基因穩定且能代代相傳的特性很快地相繼在其他生物也獲得證實,包括酵母菌、細菌及人類。

1915 年 Morgan 以及他三個 Columbia 大學的學生 Sturtevant, Bridges 及 Hermann J. Muller 共同完成“*The Mechanism of Mendelian Heredity*”這本歷史鉅著。此書一方面揭示了遺傳學的實體基礎 (physical basis),另一方面,書中所陳述種種的實驗方法更奠下了現代生物學的實驗基礎 (The experimental disciplines outlined in its pages provided the first experimental basis for a modern biology),從而使生物學這個注重型態描述的科學發生澈底的轉變。從文藝復興 (Renaissance) 到 20 世紀之初,解剖學一直是生物科學的王牌,但至此,遺傳學卻取而代之。遺傳學就如物理、化學一樣成了一門精確,嚴謹,量化的實驗科學。1933 年 Morgan 因他在染色體方面的貢獻獲得諾貝爾生理或醫學獎,他與 Bridge 及 Stur-

tevant 分享他的獎金。諾貝爾獎肯定了 Morgan 對科學的兩項基本貢獻：

- (1)發展遺傳的染色體學說，其中的基因學說驅動了 20 世紀的生物學發展。
- (2)以嚴謹的實驗方法開創了全新的生物學

II. Theodosius Dobzansky 現代：演化生物學的奠基者

Dobzhansky 於 1900 年生於烏克蘭的一個小鎮。他是獨子，父親是高中數學教師。1910 年全家遷居到基輔，在那裡他們經歷了第一次世界大戰以及共產黨革命的動盪不安。在高中時期，他就迷上蝴蝶的採集。利用老師借他的顯微鏡觀察蝴蝶標本成了北國漫長的寒冬日子中他的惟一消遣，1918 年以 lady bird beetle 為題他發表了第一篇科學著作。1921 年他從基輔大學修完生物學畢業，然後在基輔的 Polytechnic Institute 教授動物學。1924 年他成為 Yuri Filipchenko 的助手，Filipchenko 是 Leningrad 大學新成立的遺傳學系系主任。他對 Morgan 的研究頗有認識，並且自己也成立了一間果蠅研究室。他極力鼓勵 Dobzhansky 用果蠅來研究基因的不同效應 (pleiotropic effect)。

1927 年 Dobzhansky 獲得 Rockefeller Foundation 的獎學金於 12 月 27 日抵達紐約，進入 Morgan 的研究室工作。1928 年他跟隨 Morgan 到 California Institute of Technology, 1936 年成為 Professor of Genetics。1940 年他返回 Columbia 大學成為動物學教授，1962 年轉入 Rockefeller Institute, 1971 年任教 Department of genetics, UC Davis。

前面提到 mutationism 主張演化是突變的結果，但 biometricians 卻主張演化是許多微小的變異 (variation) 代代相傳，累積而成。這兩派相持不下。到了 1930 年代以後一些 theoretical geneticist 例如 R.A. Fisher (1930), J.B.S. Haldane (1932), S. Wright (1931) 以及 Provine (1972) 等人以數學模式顯示出 1) 連續性的變異 (contimcous variation) 如大小，生蛋的數目... 也可以用 Mendel 定律解釋。2) 微小變異的累積也可以讓天擇發生。這個理論架構整合了 Mendel 的遺傳學說與 Darwin 的天擇說。然而，由於這些理論遺傳學者所使用的是艱深的數學模式，且純屬理論。他們對最重要的課題如物種如何分歧 (speciation) 也未加說明，因此他們的研究成果對整個科學界的影響極為有限。

1937 年 Dobzhansky 發表的 Genetics and the Origin of Species 一書，以遺傳學的詞彙對演化過程做了完整而詳盡的闡述。他認為演化的研究可以用二種方式來進行；1) 追蹤各種生物在演化過程中所經歷的變化，2) 探討導致演化的機制，而且此書致力於以當前已知的事實和遺傳學的理論來解釋物種形成 (species formation) 的機制。首先他討論生物的多樣性與不連續性 (organic diversity and discontinuity)，突變如何導致遺傳性的變異，染色體互

換重組的角色，自然族群的變異，天擇，polypoidy 導致新物種的產生，漸進的生殖隔離導致新物種的產生，物種之間生理與遺傳方面的差異，以及物種是自然單位 (natural units)。加上其他學者的努力，Dobzhansky 建構了所謂的 synthetic theory of evolution，將 Mendel 的遺傳學說和 Darwin 的進化論完美地整合。到 1950 年 synthetic theory of evolution 已被生物學界廣為接受。而 Dobzhansky 所揭示的演化研究方法也成了其後所有演化研究遵循的模式，更衍生出 population genetics evolution ecology 等新的學門。

正如 Darwin 認為人類是生物變異的結果，因此人與其他的生物是有親戚關係的，Dobzhansky 也將他的演化觀延伸到對人類本性的剖析。他的 *Mankind Evolving* (1962) 一書，將遺傳學、演化論、人類學及社會學做了一個迄今無人可以出其右的綜合。他認為人類的本質可分兩個面向；1) 生物的面向 (biological dimension)，此面向與其他生物是共通的，2) 文化面向 (cultural dimension)，此面向是人類特有的，而這兩個面向是源自兩個彼此相連的過程，生物性演化 (biological evolution) 以及文化性演化 (cultural evolution)。

“The thesis to be set forth in the present book is that man has both a nature and a ‘history’. Human evolution has two components, the biological or organic, and the cultural or superorganic. These components are neither mutually exclusive nor independent, but interrelated and interdependent. Human evolution cannot be understood as a purely biological process, nor can it be adequately described as a history of culture. It is the interaction of biology and culture. There exists a feedback between biological and cultural processes” (*Mankind Evolving*, p. 18).

Dobzhansky 在 *Mankind Evolving* 一書著力於探討人類多樣性 (human diversity) 以及種族 (race) 這兩個觀念。

他認為個體絕非某體固定模型的化身，而是無窮盡的遺傳變異之組合。遺傳變異的廣泛性及無限可能提供人類個體性的生物學基礎。據此，他也推翻了對於種族 (race) 的錯誤觀念。他強調族群 (population) 之間的差異可能只在於某些基因的存在頻率不同，而此差異導致一個物種 (species) 中有不同的種族 (race)。種族與種族之間的界限其實常是模糊不清的，因為同一物種內的不同種族在遺傳組成 (genetic makeup) 上並非涇渭分明。對於同一遺傳變異 (genetic variation)，不同的種族常呈現多型性 (polymorphic)，而也可以藉此來區分種族。更重要的是，人類種族內的遺傳變異可能大於不同種族之間的差異 (There is more genetic variation within any human race than there are genetic difference between races)。據此，他認為評斷一個人應該就他本身，而非就其種族。

Dobzhansky 認為人類的多樣性是一個可以觀察的自然現象 (people are innately, gen-

etically and therefore irremediably diverse and unlike), 但人類彼此生物學上的不同並非構成不平等 (inequality) 的基礎。他認為平等; 包括法律以及機會的平等, 是與每一個個人生命的權利與神聖性密切相關。他指出平等; 包括法律上以及機會上的平等, 是使人類的生物多樣性發揮最大利益的最佳策略, 不平等會抹殺人類在演化過程中所發展出來的遺傳多樣性, 不平等會掩蓋甚至扼殺某些人的能力而掩飾了某些人的無能, 相反地, 平等可以使人類這個物種龐大的基因庫 (gene pool) 發揮所長。他對種族偏見以社會的不公無法忍受, 他痛斥那些帶著科學面具的種族偏見。他對於生物學, 特別是演化生物學與人類事務的關注可以見於他許多著作之中。究其原因, 可能包括二次大戰前歐洲盛行的種族主義 (race bigotry), 在蘇聯 Lysenko 對遺傳學及其學者的壓迫, 另外也源於他的親密友人 LC Dunn 對人類苦難的同情。因此, Dobzhansky 也大力協助逃離納粹德國的科學家。

他對人類生命中, 宗教扮演的角色也相當關心, 在他的 *The Biology of Ultimate Concern* 一書以及 60 及 70 年代的論文, 探討了宗教的演化基礎。對於哲學, 他則為了生物學對哲學的影響有限, 而大感挫折, 不過, 他自己也有不少關於哲學方面的文章。

Dobzhansky 是個優秀的教師, 更是一個傑出的科學教育者。他從不吝惜用自己的時間來幫助其他的科學家, 但他不喜歡把自己的時間花在種種的委員會 (committee) 上。在他的學術生涯中, 他避免擔任行政職務, 假裝他自己缺乏從事管理工作的能力與脾氣。可以確定的是, 他寧可花時間在研究工作及著書立說, 而不願費神去做行政管理。

他在他著名的“Nothing in biology makes sense except in the light of evolution”演講, 特別強調生物具有多樣性 (diversity), 但生命的基礎卻具一致性 (Unity)。以下將此文的精華摘要繹出來。

演化證據之一：生命的多樣性

在已知的 150—200 萬個物種中, 他們的大小, 構造及生活方式呈現出鉅大的多樣性。以大小而言, foot-and-mouth disease 的病毒直徑 8-12 μ , 但 blue whale 卻長達 30 公尺, 重達 135 噸。在生物複雜性頻譜的一端是只有少量 DNA 或 RNA 的病毒, 它幾乎是介於生物與非生物之間; 但在另一端, 則是高度複雜的人類。光是人腦就有 120 億個神經元, 而神經元之間的 synapse 可能是神經元數目的幾千倍。

以居住環境而言, 人類甚至可以登上太空, 但有些生物的生存空間卻奇怪的令人驚嘆。有一種黴菌 *Laboulbeniaceae*, 只生長在一種甲蟲 (*Aphenops cronei*) 鞘翅的後面, 而這種甲蟲只存在於法國南部的石灰岩洞穴。一種蠅類 (*psilopa petrolei*) 的幼蟲只生存於加州油田的滲流。這是唯一能存活在石油而以石油為糧食的昆蟲, 它的成蟲可以在石油液面上來去自如。

Drosophila Carciniphila 則僅見於陸蟹 (*Geocarcinus ruricola*) 第三顎足下的腎溝，而這種陸蟹僅見於 Caribbean 的某些島嶼。

我們如何解釋這些千奇百怪的生物多樣性及生存空間呢？惟一有意義的解釋是：生物多樣性是對地球這顆行星上環境的多樣性演化出來的回應 (the organic diversity has evolved in response to the diversity of environment on the planet earth)。然而，環境並不是直接改變居住其中的生物，而是環境對生物給予挑戰，而後，生物以適應性的遺傳變化 (adaptive genetic change) 來回應環境給予的挑戰。

任何未被佔據的生態空間 (unoccupied ecologic niche)，未被利用的生存機會 (unexploited opportunity for living) 都是個挑戰，環境的變化也是個挑戰。天擇的壓力使生物對於挑戰必需做出適應性的遺傳變化，使自己能搶佔新的生存空間或應付挑戰。決定能否適應成功的因素很多，但最重要的是當時該生物的遺傳組合 (genetic combination)。適應不成功的結果，就是物種滅絕 (extinction)。從化石證據來看，現存的物種是過去曾有物種中的極少數。然而，生物物種的數目並未減少，可能還會與時俱增。

天擇與演化的過程是個既盲目又富創意的過程 (Natural selection is at one and the same time a blind and creative process)，也由於它盲目與創意的過程，所以生物可以複雜如人類，也可以有像前述的黴菌，甲蟲及果蠅那麼偏狹而侷限的適應結果。

演化證據之二：生命的一致性

生命固然有上述的多樣性，但生命的基本原理卻是絕對的一致，迄今已知的生物無不基於 ATGC→DNA, AUGC→RNA, 20 amino acid→protein。在代謝過程中，所有生物都要用到 ATP, biotin, riboflavin, hemes, pyridoxin, vit K, vit 12 及 folic acid。生命基礎的一致性代表的是；亘古以來，生命從無生物衍生出來，就只有一次。因此，不管生物如何多樣化，它還是保留著原始生命的基本形態 (Life arose from inanimate matter only once and all organisms, no matter how diverse, conserve the basic features of the primordial life)。

從 ATGC, DNA, RNA, amino acid... 這些基本單位衍生出千變萬化的生命，正如英文中 26 個字母，以不同的數目和順序組合出龐大的英文文獻。實際上每個英文字母又可以利用摩斯電碼 (dot, dash and gap) 來代表，由此可以瞭解生命是如何用遺傳的字母 (genetic letters) 去組合出如此多樣化的生物。

由於分子研究的進步，我們可以測量不同生物在生化作用上的相同度及相異度。以血色素的 α -chain 蛋白質來看；人與 chimpanzee 在 141 個氨基酸中只差一個。人與牛差 17 個，馬 18

個，驢子個，兔子 25 個，鯉魚則差 27 個。以 Cytochrome C 來看，哺乳類與鳥類差 2 - 17 個氨基酸，不同脊椎動物之間差 7 - 38 個，脊椎類與昆蟲差 23 - 41 個，動物與酵母菌及黴菌差 56 - 72 個。Fitch 及 Margoliash 以“minimal mutational distance”來代表各物種之間的遺傳距離。以 Cytochrome C 為例，各物種的 minimal mutation distance（需要多少次突變才會變出那樣的 sequence）如下表：

Monkey	1	Chicken	18
Dog	13	Penguin	18
Horse	17	Turtle	19
Donkey	16	Rattlesnake	20
Pig	13	Fish (tuna)	31
Rabbit	12	Fly	33
Kangaroo	12	Moth	36
Duck	17	Mold	63
Pigeon	16	Yeast	56

物種之間雖有遺傳差異，但這類差異是在於量 (quantitative) 的變化，而非質 (qualitative) 的變化。即使同一物種中的個體，也會有相當廣泛的遺傳變異；例如人類的血色素就有上百種的變異種 (variants)，這些變異可以是負面的或中性的，甚至在某些特定環境中是正面的。這一切，只能用演化來解釋。

演化證據之三：胚胎學的證據

從比較解剖學 (comparative anatomy) 以及胚胎學 (embryology) 也可以看出萬物源於演化的證據。1555 年 Pierre Belon 確立，外觀明顯不同的人類與鳥類骨骼，兩者有 homologous bone 的存在。其後，解剖學家在所有脊椎類的骨骼系統以及其他器官也證實 homolog 的存在。在外觀明顯不同的各種節肢類動物如 lobster, fly, butterfly 的外骨骼可以找出 homolog 的蹤影。

檢視不同動物的胚胎，可以看出明顯的相似處。19 世紀的生物學家如 Ernst Haeckel 認為胚胎的發育過程重現它演化的過程。這就是所謂的 biogenetic law (The ontogeny recapitulates phylogeny)。當然，今天，此學說已乏人相信，但不同動物胚胎的相似性卻是無可置疑

的。例如人類以及其他陸生動物的胚胎均有鰓裂 (gill slit)。雖然，人類胚胎發育的過程中絕對沒有經過魚類的階段，但無疑的，人類的遠祖確曾以鰓來呼吸。這也是演化的證據之一。

演化之證據之四：夏威夷果蠅的適應性分歧

世界上的果蠅類 (drosophilid) 總共約有 2000 多種 (species)，其中四分之一都集中在夏威夷群島這些莞爾小島之上。除了 17 種以外，其餘都是夏威夷的特生種 (endemic species)。這些特生種也都各自侷限於夏威夷群島的某些地區。到底為何這麼多果蠅類會集中在小小的夏威夷群島上呢？

據Carson等的研究，夏威夷是大洋中的火山島，從未與任何大陸接壤。它形成於5.6—0.7百萬年之間。在人類抵達之前，惟一能到達島上的途徑只有透過氣流或其他意外的管道。不知何時，一支果蠅類的物種，率先抵達夏威夷群島。當時並沒有其他的競爭者來搶奪島上無數的生態空間。這支果蠅類的後代於是在島上各種各樣的生存空間的挑戰下，發生各種適應性的分歧 (adaptive radiation) 而進行演化，導致今天島上這麼多的特生種。更有趣的是，島上這些特生種之間的遺傳變異甚至大於世界其他地區果蠅類的遺傳變異。世界上，體積最大與體積最小的果蠅類都在夏威夷群島上，島上有些果蠅類甚至特化到成為蜘蛛卵繭的寄生蟲。

在廣大太平洋中的其他島嶼並未如夏威夷群島有那麼豐富的果蠅類。推測應該是在果蠅類抵達之前，這些島嶼上的生態空間已被其他生物佔據了大部分。

演化與宗教

偉大的思想家 Pierre Teilhard de Chardin 寫道：“Is evolution a theory, a system or a hypothesis? It is much more. It is a general postulate to which all theories, all hypothesis, all systems much henceforward bow and which they must satisfy in order to be thinkable and true. Evolution is a light which illuminates all facts, a trajectory which all lines of thought must follow. This is what evolution is”。也許有些哲學家或神學家對 Teilhard 看法的某些部份難以接受。然而 Teilhard 是個真誠而深刻的宗教人而基督教 (Christianity) 確實是他的世界觀的基石。在他的世界觀裡，科學與宗教並非分隔在兩個密閉的防艙，而是彼此和諧的兩個夥伴。Teilhard 是個創造論者 (creationist)，但是他認為上帝藉著演化來創造這個世界 (Creation is realized in this world by means of evolution)。

III. 從遺傳到發育

發育 (development) 是指一個生物從受精卵變成一個完整個體的過程。發育，不像遺傳式演化有著 Mendel 和 Darwin 那樣的開山始祖，卻是靠著一些歷史上不是那麼著名的學者點點滴滴累積而來。

事實上，生物學家在思考遺傳 (heredity) 的問題之前，他們注意到的先是胚胎學，也就是研究胚胎是如何變成完整的個體。例如 Morgan 本來研究的就是發育生物學，他博士論文的題目就是海蜘蛛 (sea spider) 的發育。1904 年他進入 Columbia 大學任教。著名的細胞學家 Edwin Wilson 說服了 Morgan “瞭解發育的關鍵在於瞭解遺傳” (The key to understand development is to understand heredity)，因為只有透過遺傳，才能保證精子與卵子能把親代的性狀傳遞給下一代，因此控制發育的元素應該與遺傳現象有關。嚴格來講，Mendel 用來發現遺傳定律的素材不也正是豌豆發育成高矮胖瘦的機率嗎？

因此，在最早期的生物學，胚胎學與遺傳學本是一家，只是後來因為育種學的發育，胚胎學和遺傳學才分道揚鑣。不過，隨著基因的神秘面紗漸被揭開，發育的基本元素其實也是基因，因此，發育和遺傳又是殊途同歸。

不論何種生物，大體上，在發育過程中不出以下的步驟

1. 卵裂 (cleavage)
2. 體軸形成 (pattern formation)
3. 形態形成 (morphogenesis)
4. 分化 (differentiation)
5. 生長 (growth)
6. 凋亡 (apoptosis)

這些步驟當然都是基因在控制。這個“基因控制發育”因果關係的最佳詮釋者就是 1995 年獲得諾貝爾獎的 Edward B Lewis, Christiane Nusslein-Volhard 以及 Eric F. Wieschaus 三人。他們獲獎的理由是發現“the genetic control of early embryonic development” Nusslein-Volhard 以及 Wieschaus 利用黑腹果蠅 (*Drosophila melanogaster*) 發現了決定身體藍圖 (body plan) 以及形成體節 (body segment) 的幾個關鍵基因。如圖所示，決定果蠅由受精卵如何發育到成蟲的基因有：

1. bicoid: 決定胚胎的 anterior
- nanos: 決定胚胎的 posterior

2. Segmentation genes: 總共 15 個基因, 決定體節的形成

a. gap genes: 控制身體前後軸 (head- to-tail) 的發育; gap gene 異常會導致體節數目減少。

b. pair-rule genes: 控制副體節(parasegment)所形成; 此基因異常, 會導致體節數目為奇數。

c. segment polarity genes: 決定從頭到尾每一個體節的極性 (polarity) 。

3. Homeotic genes: 決定每一體節最終的變化。

a. antennapedia (ANC) complexes

b. bithorax (BX) complex

總結而言, 一個果蠅的卵子在排卵之前, 已經由 bicoid 以及 nanos 兩個 maternal gene 決定其前端和後端。受精後, 最早期, 得自母體的 bicoid mRNA 及 nanos mRNA 開始轉譯出 bicoid protein 及 nanos protein, 從胚胎前端及後端向中間形成 morphogen gradient, 使卵裂形成的細胞獲得身體前後軸的 positional information。接下來, 受精卵本身的基因 (zygotic genes) 開始啟動, 把受精卵先分成四段 (gap genes), 再分成七段 (pair-rule genes), 再分成 14 個體節 (segments) (segment polarity genes), 最後兩組 homeotic genes: antennapedia complex 以及 bithorax complex 將體節分化成頭、胸、腹三個部分。

Nusslein-Volhard 及 Wieschaus 二人, 立志研究果蠅的體節形成到底是什麼基因在控制? 他們採用 saturation mutagenesis 來損傷差不多果蠅全部基因的一半。然後, 在顯微鏡下, 仔細地挑成體軸或體節異常的變種。經過年餘的努力, 終於找到 15 個會引起體節異常的基因, 他們將這 15 個基因歸類成前述的 gap, pair-rule 以及 segment polarity genes 三群。

至於決定 14 個體部最後分化成頭、胸或腹的兩群 Homeotic genes 之一: bithorax complex 則是美國加州理工學院的 Lewis。他致力於尋找果蠅 bithorax mutant (有二對翅膀, 不同於正常果蠅只有一對翅膀) 的成因。他發現這種變動是因為, 一個沿著身體前後軸控制每一體節最終發育的一個基因家族的成員之一發生突變。他更注意到這個基因家族在染色體上排列的位置與其所控制的體節相對應; 亦即排在染色體前部的基因控制身體前部的體節發育, 而染色體後部的基因控制身體後部的體節發育。這些基因就稱之為同源轉化基因 (homeotic genes)。這些基因還有一個特點就是他們都有一個高度保留的區域, 含有 60 個氨基酸。這一高度保留區域就稱之為 homobox。Lewis 因為闡明了 homeotic gene 的功能, 也同獲諾貝爾獎。至此, 看似無比複雜的果蠅發育, 從單一細胞的受精卵到有頭、胸、腹的果蠅, 其實完全由三大群基因控制而完成。這也闡明了基因如何控制發育, 也使發育與遺傳又完美地結合在一起。

2002 年諾貝爾獎又頒與發育的基因調控, 得獎的是 Sydney Brenner, H. Robert Horvitz

以及 John E Sulston 的線蟲研究: genetic regulation of organ development and programmed cell death。利用身長僅 1mm 的線蟲 (*Caenorhabditis elegans*) 他們發現了控制細胞分化及凋亡的基因機制。線蟲自受精卵的單一細胞開始分裂, 最終總共還有 1090 個細胞產生, 但成蟲只有 959 個細胞, 也就是有 131 個細胞會發生凋亡 (programmed cell death)。Brenner 首先建立線蟲做為研究模式, 接下來 Sulston 仔細地觀察並追蹤線蟲細胞產生及分化的詳細過程。1976 年他報告神經系統的一部分細胞如何分化。他指出線蟲每一個的細胞如何分裂和分化都是固定不變的。據此, 他注意到某些特定細胞會進行凋亡。他描述了顯微鏡下細胞凋亡的變化, 並進而發現了第一個與細胞凋亡有關的基因 -nuc-1。Horvitz 延續 Brenner 和 Sulston 的工作, 研究 *C. elegans* 的細胞分化及其控制基因。結果他發現凋亡是由固定的基因程式來控制。1986 年, 他報告了凋亡基因 *ced-3* 以及 *ced-4*。後來他又發現 *ced-9* 基因可以經由與 *ced-3* 及 *ced-4* 互動, 拮抗細胞凋亡。他更指出人類基因體中自類似 *ced-3* 的基因。

Brenner 等三人, 又更進一步釐清細胞分化過程 (cell lineage) 以及細胞凋亡的基因控制機制, 使基因與發育的關係更加明確。至此, 無庸置疑的是, 發育與遺傳其實有一共同的幕後主角, 就是基因。

綜上所述, 我們可以將遺傳、發育、演化以基因為中心, 做一個完美的整合: 遺傳、發育、演化其實是基因功能的一體三面, 當然, 我們要探究基因功能, 也就是今天最流行的 functional genomics 也就得從遺傳, 發育及演化三個面向切入, 才能掌握基因功能的真面目。台灣大學在遺傳、發育、演化三方面都不乏人才, 但因長期被領導階層忽略而致一盤散沙猶如, 將來能否依前述的歷史脈絡加以整合, 將是台大興亡的關鍵。

取材文獻

1. Kandel ER: Thomas Hunt Morgan at Columbia University: genes, chromosomes and the origin of Modern Biology.
2. Ayala FJ: Theodosius Dobzhansky: a man for all seasons, Resonance Oct 2000 p48-60.
3. Dobzhansky T: Nothing in biology makes sense except in the light of evolution The American Biology Teacher 35:125-129, March, 1973.
4. Press release: The 1995 Nobel Prize in Physiology or Medicine.
5. Press release: The 2002 Nobel Prize in Physiology or Medicine.

基因體科學 (3)

小蟲立大功--- 正視模式生物的重要性

賀吳益群老師榮登 Science 期刊

台大醫學院 謝豐舟 教授

今年 11 月 28 日 (Science) 科學期刊登載了台大細胞及分子生物研究所吳益群老師以線蟲 (*C. elegans*) 為實驗對象，證明有關細胞凋亡的新理論。此一理論先前已被提出，但在人類細胞無法證明，吳老師改以線蟲為對象，證實了此一新理論。此一消息傳來，令我們這些長年以來一直以線蟲、果蠅、斑馬魚等模式生物 (model organism) 為研究對象的研究者不禁有揚眉吐氣的感覺。畢竟長久以來線蟲、果蠅、斑馬魚的相關研究在台灣大學是不被重視也缺乏資源挹注的一環。1995 年果蠅胚胎研究、2002 年線蟲研究分別獲得諾貝爾醫學獎，筆者常嘆說：台大人不會獲得諾貝爾獎的原因，是因為會得獎的果蠅及線蟲研究，我們都不屑一顧，難怪我們老是跟諾貝爾獎無緣，「是不為也，非不能也」。

事實上，模式生物的重要性可以從所謂“Krogh's principal”略窺一二。August Krogh 是 20 世紀科學界的傳奇人物，他因微血管的解剖及功能的傑出研究獲得 1946 年諾貝爾醫學及生理獎。1929 年 Krogh 曾說了下面一段影響深遠的話，「For a large number of problems there will be some animal of choice, or a few such animal, on which it can be most conveniently studied」(一個科學上的難題，總有合適的動物可供實驗研究)。發現 Krebs cycle 的 Hans Krebs 將這句名言稱為 Krogh's principal。

生物醫學的研究必須使用實驗生物大概是人盡皆知的道理。實驗生物種類繁多，但多年來，漸漸地形成一些公認的模式生物。針對這些公認的模式生物也逐漸累積了下列幾個好處，更助長了這些模式生物的廣泛應用。

1. 研究者眾多、知識累積快速、研究者易於找到合作研究的對象。
2. 相關的研究資源，如抗體、工具、試劑、標本極其豐富，取得便利。
3. 這些模式生物的 Genome information 因大型研究機構的投入而得以開發。

這些年來，酵母菌、線蟲、果蠅、斑馬魚、小鼠已漸漸成為大家公認的模式生物，這可以從 Nature 以及 Science 期刊大部分論文都不出這幾種模式生物的研究看出端倪。據估計，國外一個生物醫學研究單位大概都有十分之一的研究者以酵母菌為研究模式。許多著名的癌症研究機構都以果蠅為研究對象。在我們來看，果蠅跟癌症再怎麼也扯不上關係。事實上，癌症其實是生長與發育失控的結果，而只有從果蠅這種簡單的生物我們才能去解析生長與發育的原理，從而了解癌症不正常的生長與發育，尋求控制的方法。這樣的思考邏輯對我們一向以為“ 癌症研究就該從癌症病人直接切入 ” 的臨床研究者，實在有點匪夷所思，而這也是我們的研究總是只能及於表象，無法深入的原因。

“ Krogh’ s principal ” 建議我們要尋找某種合適的實驗動物來研究一個科學的難題。然而在今日“ 基因體 ” 科學的時代，Krogh’ s principal 有了更新的詮釋。針對一個生物醫學的研究課題，學者必須對一種以上的模式生物去觀察、研究與實驗，然後將不同模式生物所提供的資訊，互相比較對照，以求得單一種模式生物無法提供的資訊。舉例來說，針對某一個基因的功能，我們要看此一基因在小鼠、斑馬魚、果蠅的表現及功能，加以綜合分析，才能有更深入的了解。例如最近一篇有關人類水泡性腎臟疾病 nephronophthisis (NPHP) 的研究論文，就是一個最好的例子。NPHP 被定位到人類染色體的 9q21-q22。此區為 INVS gene 所在。科學家因此認為 *inv/inv* (situs inversus) 小鼠可以做為 NPHP 的模式，果然也發現 *inv/inv* 小鼠具有與 NPHP 相似的多囊性腎臟。在斑馬魚模式中使 *inv* 基因失去功能 (knock down)，也可以呈現與 NPHP 類似的病理變化。這個研究綜合了人類、小鼠以及斑馬魚的研究，使我們了解 NPHP 這種腎臟疾病與小鼠的體位反轉 (situs inversus) 原來都是因為細胞纖毛失去功能所致。腎臟細胞纖毛失去功能的結果是腎臟無法正常發育而形成水泡 (NPHP 的特徵)，在體位反轉的小鼠則因為發育時控制體位 (左與右) 形成的“ node ” 組織上的纖毛無法正常運動，以致造成左右體位反轉的 *inv/inv* 小鼠。這項觀察更在斑馬魚上得到證實。這個例子很清楚地說明了現代的生物醫學研究，何以要利用一種以上的模式生物來解析一個研究課題。

儘管不受重視，台灣大學還是有一些老師多年來默默地從事於這些不起眼的模式生物研究。這當中包含這次一鳴驚人的吳益群老師從事線蟲研究；蔡懷禎老師從事斑馬魚研究；周子賓老師從事果蠅研究；鄧述諄老師從事酵母菌研究；于宏燦老師從事小鼠遺傳研究。雖然資源極其有限，但這些老師都有傑出的成績。例如專攻斑馬魚的蔡懷禎老師雖然只有區區 50 個魚箱 (中研院動物所有 200 個魚箱，國際上一般斑馬魚研究室都有 1000 個魚箱)，但他在斑馬

魚心臟基因轉殖方面有世界獨到的成就；而周子賓老師也由果蠅研究發現與人類大腸癌相關的基因。筆者 1997 年研究年休時有緣接觸這些高人，也有幸請他們在筆者所開的「發育生物學」講課。幾年來，開啟不少研究生在這方面的眼界與見識。

筆者常苦口婆心鼓勵臨床醫學研究所的研究生們以這些模式生物為對象，探討自己所要研究的疾病。可能是與醫學院的傳統觀念相去太遠，大多數的學生聽說要去研究這些不起眼的小蟲、小魚都敬而遠之。不過傳教傳久了，總有幾個得救的。在筆者的協助下，心臟科何奕倫醫師在蔡懷禎老師的指導下，以斑馬魚研究心臟衰竭及心率不整。他首創以彩色超音波做斑馬魚心臟的造影並以都卜勒超音波研究斑馬魚的心臟功能，進而研究出斑馬魚心臟基因轉殖的新方法，順利完成博士學位。小兒科曹伯年醫師則在中央研究院李鴻老師的指導下，完成 PLGF 基因轉殖鼠，並史無前例地發現 PLGF 過度表現會造成肺氣腫，此文已獲 American Journal of Respiratory and Critical Care 接受刊登，曹醫師也將在明年順利獲得博士學位。近來，神經科李銘仁醫師也在吳益群老師的研究室以線蟲為對象從事一新基因的功能研究，可望在一年後有初步成果。

在此台灣大學於強敵環伺之下，要爭取國內第一所卓越大學之際，希望校方當局除了投資於目前當紅的基因晶片、蛋白質體學、幹細胞等研究之外，也注重這些“不起眼”的模式生物研究，畢竟這是世界的主流，也是紮根的工作，是一個想要“可長可久”的大學最重要的工作。看看吳益群老師和蔡懷禎老師寒酸的研究室，再看看歐美大學對這些模式生物動輒上千萬美元的投資，恨不得“Krogh”先生能再世來現身說法。

◆推薦讀物◆

1. Editorial: Krogh' s principal for a new era
Nature genetics 34:345, 2003
2. Edgar A Otto et al: Mutation in INVS encoding inversin cause nephronophthisis type 2, linking renal cystic disease to the function of primary cilia and left-right axis determination
Nature genetics 34:413, 2003
3. Xiaochen Wang et al: Cell corpse engulfment mediated by C. elegans phosphatidylserine receptor through CED-5 and CED-12
Science 302:1563, 2003

貼 郵 票

104 台北市民權西路七十號五樓

電話：(02) 2568-4819
傳真：(02) 2209-1476

台灣婦產科醫學會

收

◎122 通訊繼續教育答案◎

題目：1.深層浸潤性子宮內膜異位症

1. () 2. ()
3. () 4. ()
5. ()

2.HPV 疫苗的臨床發展

1. () 2. ()
3. () 4. ()
5. ()

會員號碼：

姓 名：

日 期：

*請確實填寫會員號碼及姓名，以便於
積分登錄。

*本答案卷除郵寄外，亦可傳真。

各位會員您好：

為了您的權益，如會員名錄、積分登錄、選舉、資料寄發等，學會必須有您最新的聯絡方式，如有異動，請儘速將下表郵寄或傳真至學會，謝謝！

姓 名		會員編號	
服務醫院		電 話	
醫院住址	郵遞區號_____	傳 真	
通訊地址	郵遞區號_____	電 話	
		傳 真	
所屬公會		手 機	
E-Mail			

新竹某婦產科診所

誠徵專科醫師

歡迎年輕有熱忱之婦產科醫師一起共創未來

只看門診不接生、週休二日、適合女性

意 洽：03-523-3355 轉 205 朱小姐或何小姐

e-mail：stork.lai@msa.hinet.net



MINESSE®

劑量最低的口服避孕藥

- 安全、方便又有效
- 體重變化最少
- 避孕藥相關副作用少
- 一天一粒，不會忘記

安全方便又有效

體重變化最少



全新正品法國名牌 Montagut 領帶 & 絲巾

此款絲巾&領帶是 TAOG 2006 年經典代表作，保證不易撞貨，不退流行，優雅高貴，自用或餽贈親友兩相宜！



- ★綠色金底邊綠字絲巾、紅色燙金字絲巾更顯出貴氣
- ★100%絲質觸感極佳
- ★尺寸 50cm X 50cm
- ★方型設計內斂，實用每個場合
- ★附原廠包裝盒
- ★保證原廠正貨
- ★可在微涼的秋季為您帶來一絲暖意及飄逸。

★男士在服飾上，不如女性的服飾變化多，因比唯一較大的變化便是領帶，而領帶也就成為男性風格的重要表徵。領帶能襯托男性魅力，並展現個人的品味、風格與魅力。選擇幾條適合自己的領帶，不僅讓您在職場上突顯個人之專業形象與品味，領帶對於高階人士而言，也是一種“權威”的表現喔。



- ★100%真絲
- ★一般領帶尺寸
- ★附原廠包裝盒
- ★顏色共五種請見照片
- ★保證原廠正貨

感謝會員們的踴躍捧場，領帶(左一)已售罄。
數量有限，敬請儘速訂購，以免向隅！

- ★為回饋會員，每件均 NT\$1,000 元單一特惠價優待且免運費；滿 NT\$3,000 元者享 95 折；滿 NT\$5,000 元享 9 折的優惠。一律採先匯款付費並將收據傳真告知本學會，再依選擇式樣與順序發貨。劃撥帳號：00037773 戶名：台灣婦產科醫學會
- ★顏色都以實物為準，圖示之領帶絲巾商品均為實品拍攝，受限拍攝光線影響，照片可能會有些微色差，但實品比照片漂亮，敬請見諒。

編 後 語

沈潔怡

又是年底了，不知各位會員自己今年的總評有幾分？覺得滿意嗎？本年度最厚的會訊出現了，請各位不吝指教。謝豐舟教授大方提供大作給學會嘉惠會員，讓我們對基因科學發展史有初步認識，也可作為有志於此者尋找新方向的參考。另外，HPV 疫苗即將問世，婦癌領域即將開啟新紀元，婦產科醫師必須肩負起教育民眾的責任，我們也應比小兒科或家醫科醫師有更好的條件發展業務。所以鄭文芳及顏明賢醫師為會訊寫了 HPV 疫苗臨床發展，可以增加會員再面對民眾諮詢時的功力。李耀泰醫師為我們整理了深層浸潤性子宮內膜異位症相關文獻報導，也是對臨床工作很有用的知識。秘書處也有一些公告，請會員不吝提供寶貴回應。

祝大家 2007 年事事順心

召 募 新 血

壟新醫院

區域乙類教學醫院具 750 床規模

徵 才：婦產科專科醫師數名
待 遇：績效佳，採 PF 制，福利待遇
優渥，與院長親自面談

聯絡電話：03-4941234 轉 2951(醫務處)

地 址：桃園縣平鎮市廣泰路 77 號

網 址：<http://www.usn.com.tw>

E-mail：1110@usn.com.tw

板 橋

地區婦產科

徵求

代診醫師

請撥：0982263800

0911366632

活動消息

編號	主題	主辦單位	舉辦地點	開始時間	結束時間	類別	學分
1217-1	防癌系列講座-漫談臨床常見癌症之SOAP、腫瘍標記實驗室檢驗與判讀	臺中市醫師公會	中國醫藥大學附設醫院第二醫療大樓11樓會議室	12月17日13時30分	12月17日15時30分	B	2分
1217-2	桃園縣婦產科醫療新知	敬盛醫院	敬盛經國院區20樓演講廳	12月17日16時00分	12月17日20時30分	B	2分
1217-3	第十屆第一次會員大會暨學術研討會	中華民國周產期醫學會	台大醫院國際會議中心三樓	12月17日9時00分	12月17日17時00分	A、B	2、4分
1217-4	台灣尿失禁防治協會第五屆TCS&TUGA聯合論文發表會	台灣尿失禁防治協會	新店慈濟醫院協力國際會議廳	12月17日08時30分	12月17日15時40分	B	5分
1217-4	HPV 疫苗研討會	台灣家庭醫學會	台北馬槽紀念醫院	12月17日13時50分	12月17日17時00分	B	2分
1217-5	HPV 疫苗研討會	台灣家庭醫學會	中國醫藥大學	12月17日13時50分	12月17日17時00分	B	2分
1220-1	從法律與倫理層面看自殺防治	台大雲林分院	台大雲林分院急診大樓六樓學術講堂	12月20日12時30分	12月20日14時30分	醫學倫理	1分
1220-2	婦科內視鏡手術	林新醫院	林新醫院B1大會議室	12月20日7時30分	12月20日8時30分	B	1分
1222-1	DNA 甲基化基因晶片之研發及其應用於解構癌症之	彰化基督教醫院	彰基十一樓連瑪玉學術講堂	12月22日7時15分	12月22日8時30分	B	1分
1222-2	學術演講 氣喘課程	苗栗縣醫師公會	苑裡李綜合醫院十樓視聽中心	12月22日13時00分	12月22日15時00分	B	2分
1223-1	醫學倫理暨法律專題研討會	奇美柳營分院	奇美柳營分院一樓大講堂	12月23日13時00分	12月23日17時30分	醫學倫理	1分
1226-1	安寧緩和醫療條例起源、現況、修訂及困境	奇美柳營分院	奇美柳營分院一樓大講堂	12月26日08時00分	12月26日09時00分	B	1分
1227-1	大腸癌、直腸癌的標靶治療	台大雲林分院	台大雲林分院急診大樓六樓學術講堂	12月27日12時30分	12月27日14時30分	B	2分
1229-1	SSRI 誘發自殺論爭之浮沉滄桑:社會制度與人性之共構關係	秀傳醫院	彰化秀傳醫院九樓會議室	12月29日7時30分	12月29日09時00分	B	1分
0107-1	HPV 疫苗研討會	台灣家庭醫學會	成大醫院	01月07日13時50分	01月07日17時00分	B	2分
0119-1	婦產科腹腔鏡手術	若瑟醫院	若瑟醫院六樓視聽室	01月19日07時30分	01月19日08時30分	B	1分
0301-1	亞太更年期聯合大會	台灣更年期醫學會	台北國際會議中心	3月1日9時00分	3月4日17時00分	B	10分
0330-1	雙胞胎-胎死腹中	若瑟醫院	若瑟醫院六樓視聽室	03月30日07時30分	03月30日08時30分	B	1分