

# 登革熱

李 杰

國軍高雄總醫院左營分院 內科部

## 摘 要

登革熱 (Dengue fever) 已經成為全球性傳染疾病，主要流行於熱帶與亞熱帶區域。全球每年有 3.9 億人感染登革熱，有 9600 萬人產生症狀。在台灣為法定第 2 類傳染病。1997 年世衛組織 (World Health Organization, WHO) 將登革熱分類成無症狀及急性發燒、典型登革熱、登革出血熱 (Dengue hemorrhagic fever, DHF) 與登革休克症候群 (Dengue shock syndrome, DSS)。但新的研究指出部分嚴重的登革患者與此定義不相符，於是在 2009 年世衛組織修訂補充 1997 年版本不足之處，考量有無警示徵象、共存疾病、患者所處情況而分成 A、B、C 三組，並藉此分類來提供醫療人員對登革患者的簡易評估，期望在有限的醫療資源下，有效率地處理與治療患者。活性減毒登革熱四價疫苗目前已有一家疫苗於部分盛行國家上市，其他仍在臨床試驗階段，目前建議使用在血清陽性者接種。在更有效疫苗問世前，採取控制病媒蚊、清潔環境、監控疫區等仍是當前可行方式。

關鍵詞：登革熱 (Dengue fever)  
登革出血熱 (Dengue hemorrhagic fever)  
登革休克症候群 (Dengue shock syndrome)

## 前言

登革熱已經成為全球面臨的重大急性傳染疾病，主要流行於熱帶與亞熱帶國家，經由統計資料可知每年約有 3.9 億人感染登革熱，其中有 9600 萬人產生臨床症狀<sup>1</sup>。儘管登革熱造成的死亡率相對較低，但是由於人口分佈與經濟因素使得控制登革熱傳播成為全球性的健康議題<sup>1</sup>。台灣因位處亞熱帶地區而適合蚊蟲生長，自民國 69 年開始成為登革熱流行高風險地區，民國 88 年 6 月 23 日總統 (一) 義字第 8800142740 號令修正公布原名稱「傳染病防治條例」為「傳染病防治法」，茲將「登革熱」列

為第三類傳染病 (甲種)。民國 93 年 1 月 20 日總統華總一義字第 09300010081 號令修正公布「傳染病防治法」，茲將「登革熱」修正為第二類傳染病<sup>2</sup>，需於 24 小時內完成通報。近年台灣的登革熱感染有自南部逐漸北移的情況發生，所以在此作登革熱的文獻回顧與討論。

## 流行病學

登革熱在全球流行區多為南北緯 30 度間適斑蚊區，近來因全球暖化與氣候變遷等因素使得病媒蚊分布範圍擴大至南北緯 45 度。以東南亞和南美洲的流行較為嚴重，而東南亞的流行多與雨季有關。蟲媒傳染病流行時，發病者

在各年齡層都有；當流行本土化時，新感染者與發病者則以幼童為主。而台灣現今登革熱重症個案均以成人為主，尚未進入本土化流行。登革病毒可伴隨其他感染，美洲地區近來常見登革病毒與茲卡病毒 (Zika virus) 及屈公病毒 (Chikungunya virus, CHIKV) 同時流行。若重症病例以兒童為主、主要分布區的病媒蚊以埃及斑蚊為主且難以消滅、四型血清型登革病毒一起活躍即表示該區趨向本土化流行<sup>3</sup>。

## 病媒蚊與登革病毒傳播模式

登革熱是由埃及斑蚊及白線斑蚊作為傳播媒介，屬於黃熱病毒 (Flaviviridae)，為單股 RNA 病毒，依血清共分四型 (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4)<sup>4</sup>。初次感染的症狀通常多為輕微發燒或非特異性表現，若再次感染其他血清型登革熱病毒則可能造成嚴重併發症如登革出血熱及登革休克症候群<sup>4</sup>。造成此類嚴重併發這的原因機制仍待研究，目前相信是由不同病毒型病毒感染時造成抗體增強病毒感染效應 (antibody-dependent enhancement, ADE) 所致<sup>5</sup>。

登革病毒與標的細胞 (target cell) 受器結合被運送至胞內體 (endosome)，當細胞環境酸化後病毒的套膜糖蛋白的蛋白 (envelope glycoprotein protein) 會變化使得病毒細胞膜與標的細胞膜融合，進而釋出病毒 RNA。接著轉譯出一個長勝肽鏈 (polypeptide)，再經病毒編碼蛋白酶 (virus-encoded protease) 製造出 3 種結構蛋白：核蛋白 (core protein)、前膜蛋白 (pre-membrane protein)、套膜蛋白 (envelope protein)，7 個非結構性蛋白 (nonstructural protein)：NS1、NS2A、NS2B、NS3、NS4A、NS4B、NS5，非結構性蛋白參與 RNA 複製及病毒組裝。登革病毒經自噬作用 (autophagy) 提高複製病毒效率<sup>6</sup>。

## 病理機制

當感染登革熱的斑蚊叮咬病人後，病毒會在局部淋巴結繁殖並經由淋巴系統及血液擴散至其他器官，在內皮網狀系統與皮膚內的繁殖則稱為病毒血症 (viremia)<sup>4</sup>。潛伏期為 3 至 14

天，大多為 4 至 7 天，在被登革熱病毒感染後病人的表現可以從沒有症狀或輕微發燒至致病的出血，而這些表現大多依賴病人的年紀及免疫情況而定。雖然嚴重的登革出血熱未被完全研究明白，但這些包含休克等的致病機制可能是因為被第 2 種不同血清型的登革熱病毒感染導致抗體增強病毒感染效應而引起 (第 1 次感染產生的抗體對於第 2 次不同血清型病毒具有交叉反應但又無法中和時會導致第 2 次的病毒感染更多單核球與吞噬細胞，從而加強補體與細胞激素增加，進而引發內皮細胞失能，血小板破壞與凝血因子消耗，最終演變為血漿滲漏及出血)，而嚴重程度也與感染的病毒血清型、病人基因以及病毒血症程度相關<sup>4,5</sup>。

登革病毒感染會造成體液免疫 (humoral immunity) 與細胞調理 (cell-mediated immunity) 的免疫反應，進而保護宿主或對宿主造成臨床症狀。

## 體液免疫反應

### 一、套膜抗體

在初次感染時可產生提供保護效果，或在二次急性感染時對套膜蛋白產生交叉反應<sup>6</sup>。區域 3 抗體 (domain 3 antibody) 可以增加 IFN- $\alpha$ 、IL-4 而加強細胞免疫反應 (cell immune response)，增強對抗病毒作用<sup>7</sup>。

### 二、前膜抗體

有較差的中和登革病毒作用，會因抗體依賴性增強作用 (antibody-dependent enhancement, ADE) 而在二次感染時更快且強烈的表現出來<sup>6</sup>。

### 三、非結構性蛋白 1 抗體

與非結構性蛋白 1 結合後由補體活化 (complement activation) 作用造成細胞損傷<sup>6,8</sup>。亦可與 ML-RR-cGAMP 作用活化 T 細胞進而增強免疫反應<sup>9</sup>。

## 細胞調理免疫反應

### 一、非結構性蛋白 1

可藉由樹突細胞 (dendrite cell) 的第四型類鐸受體 (Toll-like receptor 4, TLR4) 引導產生血

小板活化因子 (platelet-activating factor, PAF)，產生腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )，進而產生核因子活化 B 細胞  $\kappa$  輕鍊增強子 (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)，造成發炎細胞因子 (inflammatory cytokine) 如 TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  增加而使發炎反應增強<sup>10</sup>；另外是血小板活化因子也會造成血漿滲漏<sup>10</sup>。

## 二、補體活化 (Complement Activation)

C3a 與 C5a 扮演重要的角色，會造成凝血異常與內皮細胞損傷，在二次感染時引發血漿滲漏<sup>8,10</sup>。C3b 則會與 H 因子 (factor H) 作用而活化補體替代路徑 (complement alternative pathway)，也會減少不活化 C3b (inactivated C3b) 形成，進而增加血漿滲漏<sup>11</sup>。

## 三、細胞激素風暴 (Cytokine Storm)

當感染後因為 T 細胞分泌的細胞激素造成的細胞激素風暴所致，這些影響血管通透性的細胞激素包含 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2,10，另外是巨噬細胞炎性蛋白-1 $\beta$  (macrophage inflammatory protein-1 $\beta$ , MIP-1 $\beta$ )、單核球趨化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 會減少血管內皮細胞的緊密連結 (tight junctions of vascular endothelium cells) 而造成登革重症<sup>6</sup>。IL-2R、IL-12、MIP-1 $\alpha$ 、GM-CSF、TNF- $\alpha$  等增加可保護宿主使得臨床症狀表現輕微；相反的，IL-6、IL-15、MCP-1 增加則會導致宿主症狀加重<sup>12</sup>。IFN- $\gamma$ 、GM-CSF、IL-10、MIP-1 $\beta$  增加會加重登革感染症狀，也可以此 4 種細胞激素當作表現登革症狀嚴重度的指標<sup>13</sup>。

## 四、抗體依賴性增強作用 (Antibody-Dependent Enhancement, ADE)

藉由肥大細胞 (mast cell) 上 Fc 受器增強二次感染時病毒的複製，此舉也會加強活化內皮細胞與增加血管通透性<sup>6</sup>。抗體依賴性增強作用也會導致細胞激素風暴產生<sup>13</sup>。

## 五、肥大細胞脫顆粒 (Mast Cell Degranulation)

當肥大細胞被病毒感染時產生許多細胞

激素與血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 所致。會增加病毒血症與血管通透性<sup>10</sup>。

## 登革熱嚴重度分類

世衛組織在 1975 年依據泰國曼谷的研究第一次發布登革疾病的傳統分類，包含無特定發燒 (undifferentiated febrile illness)、登革熱、登革出血熱 / 登革休克症候群。1997 年對登革熱第二次做出定義與分類，因為全球疫情擴散與後續研究指出有部分嚴重登革熱患者的臨床表現與 1997 年的定義不相符，所以在 2009 年第三次對登革熱做出新的定義與分類 (圖一)，依照有無警示徵象、共存疾病、患者所處情況分成 A、B、C 三組。A 組病人因無警示徵象且無共病及特殊情況，可於衛教後返家觀察與門診追蹤；B 組病人有警示徵象或共病或特殊情況，建議住院觀察治療；C 組病人則因表現出登革重症，建議轉入加護病房嚴密觀察治療。

## 1997 年的第二次定義與分類

### 一、無症狀及急性發燒

多為小孩且位於流行區的病人多表現輕微發燒<sup>4</sup>。

### 二、典型登革熱

突然發燒且合併嚴重頭痛、後眼窩痛、無力且有嚴重肌肉痠痛及關節痛 (俗稱斷骨熱, break-bone fever)。此時發燒通常維持 5 至 7 日，退燒後出疹 (在臉部、腹部、軀幹皮膚出現如曬傷般的潮紅，細微扁平的登革熱皮疹，用手輕壓後皮疹會短暫消失，這類皮疹會維持 2 至 4 天，會結痂及搔癢)，或是在發燒將退時出現紅海中白島 (white island in the sea of red) 的典型皮疹。其他特徵還有淋巴種大、紅眼 (結膜充血)、喉嚨腫大、輕微消化呼吸症狀。嚴重些則會有出血表現，包括瘀斑及紫斑、血壓帶試驗陽性 (以收縮壓及舒張壓兩者平均後的壓力，用血壓帶綁上臂 2 分鐘後，觀察前臂邊長 2.5 公分的正方形內出現大於或等於 10 個點狀出血，即為陽性反應)、牙齦出血、流鼻血、月經出血，但腸胃

道出血較少見<sup>4</sup>。心肌炎、肝炎及腦神經病變則更少見。實驗室檢驗可見血小板低下、白血球低下合併淋巴球低下、輕微至中度肝功能上升、輕微至中度乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 上升、低血鈉 (hyponatremia)<sup>4</sup>。

### 三、登革出血熱與登革休克症候群

登革出血熱特點是微血管滲漏，伴隨出血症候，這類表現會在退燒後出現（約在發病的4至7天），當出現腹痛、嘔吐、無法休息、意識改變或突然的自發燒降至低體溫時需當成因血小板低下造成的臨床第個危急症狀處置<sup>4</sup>。確診登革出血熱的條件有三：出血、血小板低於 $100000/\text{cm}^2$ 、血漿滲漏 [疾病過程中血比容變化大於20% 或有肋膜積液 (pleural effusion)、腹水 (ascites)、低蛋白血症 (hypoproteinemia)]，若出血未呈現微血管滲漏則不可當作登革出血熱。登革出血熱死亡率為10~20%，若住院由有經驗的醫療團隊治療則降至0.2%，當進展至休克症候群可見快速虛弱的脈搏合併窄的脈搏壓（小於20mmHg）或極度低血壓，這個過程很短暫且死亡率上升至40%，若在初始12至24小時內接受輸液治療即可迅速恢復<sup>4</sup>。

## 2009年的第三次定義與分類

將病程分成三期<sup>14</sup>：

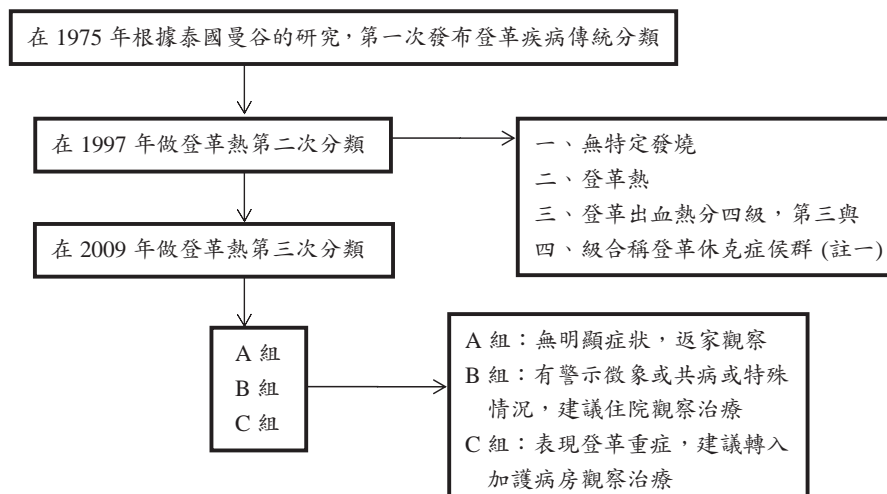
- 第一期：發燒期 (febrile phase)，約1至3天，臨床表現高燒與脫水。
- 第二期：關鍵期 (critical phase)，約4至6天，臨床表現嚴重出血、休克或器官受損。
- 第三期：恢復期 (convalescent phase)，此期須注意靜脈輸液過量導致的高血容量 (hypervolemia)。

依有無警示徵象、共存疾病、患者所處情況而分成A、B、C三組，藉此提供類似檢傷分類的方式來決定臨床治療方向，將資源放在有醫療需求的病人，降低病人的死亡率。

2009年的分組：

- A組：無警示徵象、共存疾病或特別情況，可居家觀察。
- B組：有警示徵象或共存疾病或特別情況，安排住院。
- C組：表現出登革重症需緊急治療，建議轉入加護病房觀察治療。

警示徵象<sup>9</sup>：腹部疼痛及壓痛、持續性嘔



註一：

世衛組織在 1997 年的登革出血熱分類，分成四級<sup>16</sup>：

第一級：發燒併有症狀，僅有血壓帶試驗陽性或容易瘀血

第二級：第一級症狀加上自發性出血

第三級：低血壓或快速或微弱脈搏、窄的脈壓、低血壓、冰涼四肢或發紺、躁動不安

第四級：嚴重休克併有量不到的血壓或脈搏

圖一：世衛組織的登革分類演進。

吐、臨床上體液蓄積(腹水、胸水…)、黏膜出血、嗜睡/躁動不安、肝臟腫大超出肋骨下緣2公分、實驗室檢查發現血比容增加伴隨血小板急速下降。

共存疾病如糖尿病或腎衰竭，特殊情況如病人是懷孕婦女、嬰幼兒或老人，獨自居住，住家離醫院很遠等<sup>14</sup>。

登革重症定義<sup>15</sup>：符合下列一項以上(含一項)

- 一、嚴重血漿滲漏致休克。
- 二、嚴重血漿滲漏致體液蓄積及呼吸窘迫。
- 三、嚴重出血(臨床醫師評估，常見有腸胃道出血如吐血、解黑便或肛門口有血，需輸血，大量經血)。
- 四、肝功能異常[AST或ALT  $\geq$  1000IU/L]。
- 五、中樞神經系統表現意識障礙。
- 六、心臟衰竭。
- 七、其他器官嚴重損傷。
- 八、其他(臨床醫師判斷病情嚴重者)。

此外建議的檢查包含有全血球計數(complete blood count, CBC)、尿素(urea)、肌肝酸(creatinine)、電解質(electrolytes)、肝功能[谷草轉氨酶(aspartate aminotransferase, AST)或谷丙轉氨酶(alanine aminotransferase, ALT)]、心臟酶(cardiac enzyme)、葡萄糖(glucose)、白蛋白(albumin)、C反應蛋白(C-reactive protein, CRP)、部分凝血活酵素原時間(activated partial thromboplastin time, aPTT)、胸部X光(chest x-ray, CXR)、心電圖(electrocardiogram, ECG)、腹部超音波(ultrasonography of abdomen)。

台灣在2007年的研究發現登革感染後，最常見的症狀有肌肉疼痛(46.8%)、出疹(36.9%)、噁心嘔吐(33.5%)。實驗室檢查可見白血球低下、血小板低下、肝功能上升(AST/ALT $>$ 1.5)、C反應蛋白(CRP)低下、部分凝血活酵素原時間(aPTT)延長。未成年(小於18歲)的病患與成人的不同處有以下的發現：更低的白血球低下、更低的C反應蛋白低下、較長的部分凝血活酵素原時間<sup>17</sup>。

## 診斷

若症狀超過2週或發燒大於10天通常可以排除登革熱<sup>4</sup>。若抽血檢驗發現血小板低下或白血球低下合併血比容上升及肝功能上升則須考慮感染登革熱<sup>4</sup>。在登革病毒感染急性期可利用NS1快速篩檢試劑偵測被病毒感染細胞後釋放出的NS1蛋白抗原。在症狀初期4至5天偵測IgM可以做為感染登革熱的佐證，但須注意若接種黃熱疫苗或日本腦炎疫苗、感染黃熱病毒或是有風濕因子(rheumatoid factor)皆可能造成偽陽性<sup>4</sup>。IgG在疾病初期效價甚低，而後才慢慢上升，若急性期呈現高數值則表示病人是第2次感染登革熱<sup>4</sup>。實驗檢驗確診登革熱的方式包括血清分離出病毒(敏感性小於50%且只在初期可行)，IgG及IgM在恢復期上升4倍以上(會與先前接種黃熱疫苗或日本腦炎疫苗交互反應)，在組織或血清或腦脊髓液中做免疫細胞免疫螢光偵測(敏感性小於50%且只在初期可行，此法不易取得)<sup>4</sup>。

台灣在2015年實施新的登革熱病例通報，醫療院所發現「疑似登革熱」病例須通報「登革熱」病例；須採集患者急性期血液，進行檢驗DENV-NS1, IgM/IgG, PCR確定診斷。醫師通報時，應確實填寫發病日期，而非就醫日期，以利疫情調查。

2015年5月1日以台灣登革熱病例通報定義<sup>18</sup>：

登革熱：符合以下臨床條件須於24小時內進行通報突然發燒 $\geq$ 38°C並伴隨下列任二項以上症狀(含二項)

- 一、頭痛/後眼窩痛/肌肉痛/關節痛/骨頭痛。
- 二、出疹。
- 三、白血球減少。
- 四、噁心/嘔吐。
- 五、血壓帶試驗陽性。
- 六、任一警示徵象。

台灣疾管署判斷登革病毒檢驗為陽性，須符合下列五項中任一項<sup>18</sup>：

- 一、發病 7 日內所得臨床檢體分離鑑定為「登革病毒」。
- 二、臨床檢體分子生物檢測得「登革病毒核酸」(RNA) 陽性。
- 三、血清學測得「登革病毒 NS1 抗原」陽性。
- 四、急性期或初次採血的血清得「登革病毒特異性 IgM 或 IgG 抗體」陽性。
- 五、測試者的急性期與恢復其血清中「登革病毒特異性 IgM 或 IgG 抗體有陽轉或 IgG 抗體有 $\geq 4$  倍上升」。

登革熱流行病學，符合任一條件<sup>18</sup>：

- 一、住家或活動範圍附近有革熱陽性病例。
- 二、有登革熱流行區旅遊史。

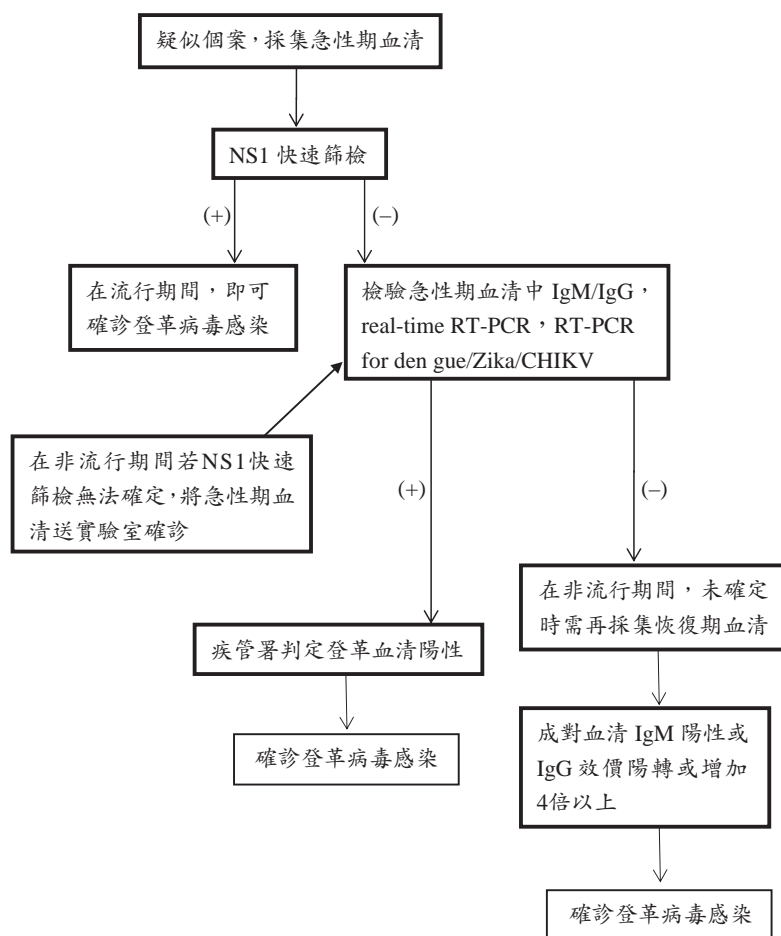
登革熱疾病分類<sup>18</sup>：

- 一、可能病例：符合臨床條件及流行病學條件。
- 二、極可能病例：符合臨床條件及檢驗結果陽性定義之第四項。
- 三、確定病例：符合檢驗結果陽性定義之第一、二、三、五項之任一項。

須採集患者急性期血液，以利確定診斷。當 NS1 快速篩檢為不確定或陰性，可是臨床表現極像登革熱，仍須送檢至衛生單位確定診斷。建議採集急性期與恢復期成對血清來確定是否感染登革熱(圖二)。

登革熱採檢的成對血清<sup>18</sup>：

- 一、發病第 1 至 7 日內急性期血清 (acute phase serum)。
- 二、發病第 14 至 40 日內恢復期血清 (convalescent phase serum)。



圖二：疑似登革病毒感染檢驗流程。

## 治療

沒有特殊的治療方法，類固醇、腎上腺色素縮氨脲 (carbezochrome)、抗病毒藥物均無法提供幫助<sup>4</sup>，目前採取對症下藥的保守方式。

A 組登革患者屬於輕微的登革熱，可用 acetaminophen 退燒、臥床休息及由口補充水分，可以在門診追蹤。阿斯匹靈 (aspirin) 及非類固醇止痛劑 (NSAID) 會增加出血而被世衛組織建議避免使用，肌肉注射也會形成大塊血腫而應該避免使用<sup>19</sup>。

超過 4~6 小時未排尿時應小心出現警示徵象而進展至 B 組登革患者，立刻住院，於住院期間暫停抗凝血劑或血小板抑制劑等藥物。血小板及血比容每隔 12~24 小時需重複追蹤來確認登革出血熱的狀況及評估輸液效果，儘早口服補充水分與電解質來取代靜脈輸液。嚴密觀察輸液後的血比容變化、排尿量與生命徵象。無大出血不需輸注血小板。年長患者若有共存疾病或細菌感染，進展至重症風險增加。應儘早使用經驗性抗生素。輸液可考慮使用生理食鹽水或林格氏液<sup>19</sup>。

當進入 C 組登革患者則轉至加護病房，調整輸液量與速率以維持足夠器官組織灌流，觀察生命徵象。進展至休克症候群時可使用膠體溶液當作輸液給予 (10~20ml per kilogram of body weight per hour)，當血比容小於 40% 時應停止補充輸液，使患者安然度過 48 小時的危險期，避免體液過多等併發症<sup>19</sup>。至於如何調整輸液的速率，新的研究報告指出需要有更多的相關實證資料來證實世衛組織的建議<sup>20</sup>。

## 防治

### 一、疫苗的安全性及效用

目前已有活性減毒的四價登革熱疫苗問世。臨床試驗階段有 3 組大型試驗分別為太平洋亞洲 CYD1、拉丁美洲 CYD15、泰國 CYD23 試驗。太平洋亞洲 CYD1 試驗在年齡 9 至 16 歲受試者身上發現血清陽性者施打疫苗具有保護效果，在血清陰性者則以未施打疫苗較不易住院或進展至嚴重併發症，拉丁美洲 CYD15 試驗

在年齡 2 至 8 歲受試者與泰國 CYD23 試驗在年齡 2 至 16 歲受試者身上試驗皆發現有一致性的結果<sup>21</sup>。這些試驗結果顯示注射登革熱四價疫苗可能導致疑似感染登革熱抗體依賴性免疫增強反應，進而增加第 2 次感染時產生的併發症。所以在施打登革熱疫苗前應採取一快速有效的血清篩檢來決定是否適合施打疫苗，最近世衛組織也建議在施打疫苗前確認血清陽性是一個可以被社會大眾接受的作法<sup>22</sup>，目前已有一家疫苗於部分盛行國家上市，其餘尚在臨床試驗階段，仍然需要等待這些疫苗使用與開發的相關研究報告再行評估在台灣盛行地區的使用與否。

### 二、其他方式

目前仍無控制登革熱的有效方法，除了上述的疫苗仍在進行試驗外，可以從控制群眾衛生下手。首先是控制病媒蚊繁殖，因為傳播登革熱的病媒蚊喜產卵於乾淨水域，可以採用蚊蟲幼蟲防治如投予殺蟲劑亞培松，生物防治如投入食蚊孔雀魚於積水水域，另外是清理戶內戶外可能的孳生源，盡量清除可盛裝清水的容器如花器、玻璃瓶、冰箱底部水盤、水桶、地下室積水、消防儲水池、馬桶及水箱、飲水機水盤、寵物飲用水盤、曬衣架水管、竹籬笆竹節頂端、樹洞、大型樹葉、屋簷排水槽、冷氣機滴水桶、積水不流動的排水溝、遮蔽物下積水容器、廢輪胎及其他積水容器。使用含有 DEET (N, N-diethyl-3-methylbenzamide) 防蚊液，穿著含有除蟲菊精的長袖衣物，使用殺蚊蟲製劑。因為病媒蚊常在白天叮咬病人，所以上述 3 種方式應於白天實行，最好在早上 9~10 時與傍晚 16~17 時，而於夜間使用殺蚊蟲製劑於床上的效果有限<sup>4</sup>。埃及斑蚊生長於城市，傳播力強且相當敏感，飽食一頓需叮咬數人，因此較白線斑蚊易有群聚病例與擴散。給予要去疫區的人們衛教，哪些地方屬於疫情爆發的區域，感染登革熱的症狀與表現<sup>3</sup>。雖然登革熱疫情的發展會隨雨季呈現循環模式，傳染依然會在流行期間間隔中發生，這可能是因為都市居民至登革熱流行區域感染而帶回所致<sup>4</sup>。值得注意的是

若二次感染不同血清型登革熱病毒可能引發登革出血熱或休克症候群，將提高致死率，所以管控那些反覆進出流行疫區的人員就顯得格外重要<sup>4</sup>。除非登革熱病媒蚊被有效控制或是有效的疫苗量產上市，否則登革熱感染仍將繼續擴大，在非疫區的臨床醫師面臨登革熱的機會將持續增加。

台灣疾病管制署於去年公布截至 12 月 31 日，國內共計 183 例登革熱本土病例，分別為台中市 113 例，新北市 44 例，高雄市 12 例，彰化縣 8 例，台北市 2 例，嘉義縣 2 例，桃園市 1 例，台南市 1 例<sup>23</sup>。疾管署表示登革熱近期新增個案多非原疫情風險區，醫療院所如遇到疑似症狀病人，可使用 NS1 快篩試劑輔助診斷及早通報，以利防治工作執行。建議民眾在局部短暫雨或大雨過後徹底清除環境積水容器，避免病媒蚊孳生。

## 結論

登革熱於近年已經成為全球性傳染疾病，在台灣有逐漸北移的趨勢。昔日在南台灣肆虐的疾病出現在不曾爆發情的區域，對於原本非疫區的臨床醫師能否及早辨識並予以通報防治將會是一大挑戰。關於登革熱的治療則需要更多的實證醫學資料來證實世衛組織的建議。在有效的疫苗尚未量產前，加強環境清潔與大眾衛生教育，留意疫區災情並予監控仍是目前可行的方式。

## 贊助與利益衝突

作者聲明本著作無接受任何贊助，亦無任何利益衝突。

## 參考文獻

1. Stephen JT. Preventing dengue-Is the possibility now a reality? *N Engl J Med* 2015; 372: 172-3.
2. 衛生福利部疾病管制署者。登革熱專業版網頁。台北：衛生福利部疾病管制署 <https://www.cdc.gov.tw/professional/Dengue>。
3. 王貞仁、何宗憲、吳綺容等。登革熱的全球流行病學特徵。金傳春。台灣經驗登革熱防治手冊。六版。苗栗：財團法人國家衛生研究院，2018；55-79。
4. Annelies WS, Eli Schwartz. Dengue in travelers. *N Engl J Med* 2005; 353: 924-32.
5. Alexander CS. Response to dengue fever-the good, the bad, and the ugly? *N Engl J Med* 2010; 363; 5: 484-7.
6. Rodrigo G, Bernhard R. Dengue virus infection: current concepts in immune mechanisms and lessons from murine models. *Immunology* 2013; 141: 143-56.
7. Hossein F, Majid S, Zuhair MH, Heidi A, Michael S. Immunogenicity of a novel tetravalent dengue envelope protein domain III-base antigen in mice. *Excli J* 2018; 17: 1054-68.
8. Soroy L, Marsetyawan HNE S, Juffrie, Sitti RU. The autoimmune mechanism in dengue hemorrhagic fever. *Indones J Intern Med* 2018; 50; 1: 70-8.
9. Diego AE, P. RB, Gabrielle LR, et al. Cyclic dinucleotide-adjuvanted dengue virus nonstructural 1 protein induces protective antibody and T cell response. *J Immunol* 2019; doi:10.4049/jimmunol.1801323.
10. Gathsaurie NM, Graham SO. Pathogenesis of vascular leak in dengue virus infection. *Immunology* 2017; 151: 261-9.
11. Shella C, Gustavo B, Amanda LA, et al. Dengue virus induces increased activity of the complement alternative pathway in infected cells. *J Virol* 2018; 92; 14 e00633-18
12. Heather F, Coreen MB, Sangshin P, et al. Protective versus pathologic pre-exposure cytokine profiles in dengue virus infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12(12): e0006975.
13. A. Raj KP, Sriprasad M, Birendra KP, et al. Cytokine signature associated with disease severity in dengue. *Viruses* 2019,11,34; doi:10.3390/v11010034.
14. WHO. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control 2009.
15. 林俊祐、林蔚如、李允吉等。登革熱病例定義及分類。登革熱臨床症狀、診斷與治療。一版。台灣：衛生福利部疾病管制署，2015：9-16。
16. WHO. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control 1997; 12-23.
17. Ho TS, Wang SM, Lin YS, Liu CC. Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection. *J Biomed Sci* 2013; 20: 75.
18. 衛生福利部疾病管制署者。登革熱 傳染病病例定義暨防疫檢體採檢送驗事項網頁。台北：衛生福利部疾病管制署，2017。
19. WHO. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control 2009; 23-55.
20. Wharton SA, Green J, Loh EC, et al. Using clinical practice guidelines to manage dengue: a qualitative study in a Malaysian hospital. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 45.
21. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med* 2018; 379: 327-39.
22. Lisa Rosenbaum. Trolleyology and the dengue vaccine dilemma. *N Engl J Med* 2018; 379: 305-7.
23. 衛生福利部疾病管制署者。傳染病統計資料查詢系統網頁(登革熱)。台北：衛生福利部疾病管制署，2019。



# Dengue Fever

Chieh Lee

*Department of Internal Medicine,  
Zuoying Branch of Kaohsiung Armed Forces General Hospital, Kaohsiung, Taiwan*

Dengue fever has become a global infectious disease, and it is endemic in tropical and subtropical regions. There are about 390 million infections occur annually, of which 96 million have manifestations globally. It is the secondary notifiable infectious disease in Taiwan. In 1997, World Health Organization (WHO) classified dengue fever as asymptomatic infection and acute febrile illness, classic dengue fever, dengue hemorrhagic fever (DHF) and dengue shock syndrome (DSS). But new studies pointed out the definition didn't correspond to the performance of partial severe dengue patients. In 2009, WHO made revision and added the insufficient part of the definition in 1997, which makes the categories of dengue patients to group A, B, C, according to the presence of warning signs, coexist diseases and the patient's condition. We hope to treat and manage these patients effectively in the limited medical sources by this categories. One live, attenuated, tetravalent dengue vaccine is on the market in some endemic countries and the others are still in the clinical trial stage. It is suggested to receive a vaccination in the serum positive patients. Before the more effective vaccine comes out, to control vector mosquito and clean environment and monitor the epidemic areas are feasible ways till now. (J Intern Med Taiwan 2019; 30: 204-212)