

登革熱

臨床表徵

登革熱是一種由白天叮人的蚊子(以埃及斑蚊或白線斑蚊為主)之媒介傳染的急性發作而且可自然痊癒的病毒性傳染病。受感染後所產生之臨床病徵從非特異性症狀至嚴重可致死的出血熱皆有，其典型臨床症狀主要為：急性發熱(常呈雙峰型)、寒慄、頭痛、眼球後窩痛，及關節肌肉痛，故又稱之「碎骨症」；通常有皮疹，食慾不振、惡心、嘔吐等症狀。而出血性登革熱之危險因子包含了病毒株的種類、病毒血清型以及受感染者的年齡、免疫力及基因特性。

．登革熱的種類：(依病情嚴重程度區分)

1. 典型登革熱
2. 出血型登革熱
 - a. 出血性登革熱(Dengue Hemorrhagic Fever, DHF)
 - b. 登革休克症候群(Dengue Shock Syndrome, DSS)

．登革熱的症狀

1. 典型登革熱的症狀有發燒(39°C 至 40°C)或惡寒、皮膚出疹併有四肢痠痛、肌肉痛、前額頭痛及後眼窩痛等。
2. 出血性登革熱的臨床症狀，主要是發燒、頭痛、肌肉痛、噁心、嘔吐、全身倦怠、腸胃道出血、子宮出血、血尿和恢復期出疹等。出血性登革熱與典型登革熱的症狀很相似，兩者之最大不同點乃在於前者有血漿滲出的現象，臨床上會出現腹水和肋膜腔積水，這是典型登革熱較為少見之症狀。當出血性登革熱之血漿滲出量很多時，病人會呈現休克現象，所謂登革休克症候群。此時病人皮膚濕冷，四肢冰涼，坐立不安，脈搏微弱，脈搏壓變窄($< 20 \text{ mmHg}$)這種低血容性的休克若沒及早診斷出來，而予以適當的輸液療法，則有生命危險。出血型登革熱發生血漿滲出的時間，大約是發燒將要退的時候，或是燒退了之後24至48小時，所以在這段期間，醫師宜吩咐家屬留意病人病情之變化，若病人皮膚濕冷、四肢冰涼，坐立不安時，即要帶病人看醫生，不要誤以為熱退了沒關係，病人病後比較虛弱而已。

致病原

登革熱及出血性登革熱係由黃病毒科(Flaviviridae)裡黃病毒屬(Flavivirus)中的登革

熱病毒亞屬所引起，在登革熱病毒亞屬裡共有四種登革熱病毒，它們依抗原性的不同分別稱為第 1、2、3、4 型。

流行病學

據歷史記載，首次登革熱流行發生於1779--1780年間，流行地區遍及亞洲、非洲及北美洲；由三大洲同時爆發流行的現象可說明登革熱病毒及其病媒蚊已散布至全球熱帶地區達兩百年之久。在此期間，絕大部份時間被認為是熱帶地區一種溫和而無致死性之疾病。一般來說，兩次大流行之間通常間隔十到四十年，其主要原因為該病毒及其病媒蚊只能經由航行於大都市間的船隻來傳播。

在二次世界大戰之後，從東南亞開始發生了一次全球性的大流行，並持續了十五年之久，同時由不同血清型之病毒引起之流行更為常見，病毒分布的區域範圍也擴大，出血性登革熱已於美洲及太平洋地區出現。在東南亞，流行性出血性登革熱首見於1950年代，但在1975年時已成為許多國家兒童死亡的首要原因。1980年代，出血性登革熱又開始侵襲亞洲，並在斯里蘭卡、印度及馬爾地夫群島造成首次的大流行；而巴基斯坦也在1994年首度發生登革熱流行。最近一次在斯里蘭卡及印度的流行歸因於數種血清型的病毒，以登革病毒第三型為主，但和造成前次流行的登革第三型病毒在基因序列上有所不同。東南亞最近一次的登革熱大流行發生在1998年，流行地區包括泰國、印尼、菲律賓、馬來西亞、新加坡、高棉、和越南等國，以登革病毒第三型為主。

在台灣，登革熱於日據時代1915，1931，1942年曾有三次大流行，約有1/5～1/2的居民被感染。光復後約四十年未見流行，直到1981年才在屏東縣的琉球鄉爆發第二型登革熱的流行，全鄉約有80%人口罹病。幸好台灣本島除東港鎮有零星病例外，均未受波及。1987年9月開始分別於屏東縣東港鎮，及高雄市爆發流行。主要為1型登革熱，但也有極少數2，4型登革熱。1988年報告病例10420人，確定病例4389個，不過除屏東縣，高雄市，高雄縣，及台南縣市外，其他縣市極少有感染者。1989全年僅35名確定病例，其中19名為境外移入者。1990年全年10名確定病例，均屬境外移入者。1991年又有小幅流行，全年有175名確定病例，其中26名為境外移入者，本土病例中以高雄市病例數最多，其次為高雄縣。1992年全年有23名確定病例，其中19名為境外移入者，1993年全年有13名確定病例，均屬境外移入者。1994年再度發生小幅流行，全年有244名確定病例，其中22名為境外移入者，其餘222名為本土病例，其中1例16歲女孩因出血性登革熱而死亡，主要流行區為高雄市及台南市，前者以第三型病毒為主，後者則為第一型病毒。1995年有369個確定病例，其中40名為境

外移入者，其餘329名為本土病例，值得注意的是本土病例首度在北部(包括台北縣市)流行，疫情並擴大至全台。1996年有56確定病例，1997年有76個確定病例，其中57例為境外移入，19例為本土感染，主要皆來自臺南市，且以登革病毒第二型為主。1998年有348名確定病例，其中110例為境外移入，238例為本土感染，主要皆來自臺南市，且以登革病毒第三型為主。而這次流行的特色是確定為登革出血熱/登革休克症候群的病患明顯增加，有14例，其中有一例56歲女性因發生登革出血熱及登革休克症候群死亡；值得注意的是當年東南亞地區亦爆發大流行，故境外移入個案明顯增加。1999年有68名確定病例，其中28例為境外移入，40例為本土感染，主要皆來自高雄縣市。2000年至有140名確定病例，其中27例為境外移入，2例為介入感染，111例為本土感染，主要皆來自臺南市，且以登革病毒第四型為主。從流行病學上看近13年來，在台灣本土流行時由病患所分離的登革病毒四型皆有。由近幾年之流行趨勢，未來登革熱在台灣，應慎防成為地方性疫區。

傳染方式(Mode of transmission)

人被帶有登革病毒的病媒蚊叮咬而受到感染。台灣重要的病媒蚊為埃及斑蚊(*Aedes aegypti*)及白線斑蚊(*Aedes albopictus*)。病媒蚊經叮咬病毒血症期(viremia)的病患8 - 12天後，則具有終生傳染病毒的能力，其時期可能長達幾個月。

登革熱的傳染途徑：

1. 登革病毒，只能存於人、猴及病媒蚊體內。
2. 登革熱之病媒蚊為埃及斑蚊和白線斑蚊。
3. 病毒必須藉由病媒蚊叮咬才能從人傳給人。
4. 病媒蚊叮咬登革熱病患(從開始發燒的前一天直到退燒都具有傳染力)8至15天後，則具有終生傳染病毒的能力。

潛伏期

約 3 ~ 14天，通常約 7 ~ 10天。

可傳染期(Period of communicability)

登革熱之傳播須經由具有感染力之病媒蚊叮咬，人不會直接傳染給人。病人在

發病前一天及發病後約 5 天內，血液裡就會有病毒，此時期若蚊蟲吸取病人的血液，病毒會在蚊體內繁殖，經 8 ~ 12 日後蚊蟲才有感染力。此後其終生皆具傳染力。病媒蚊如在氣溫攝氏 18 度以下，吸取含有病毒之血液時，病毒並不會在蚊體內繁殖，故不具感染性。在高溫下已具有感染力之蚊蟲，如置於溫度攝氏 18 度以下，將會喪失感染性，但如再度置於高溫時會恢復傳染性。

感染性及抵抗力(Susceptibility and resistance)

人對於典型登革熱的感受性並沒有年齡及性別的差異，但大體上小孩子的罹患率相對的低於成人，症狀以及經過亦較成人輕微而不太典型，老人的罹患率也比較低。這一點與出血性登革熱(DHF)或者登革休克徵候群(DSS)迥然不同，後者的罹患率以未滿 1 歲(7 ~ 8 個月)的嬰兒以及 2 ~ 8 歲的小孩最高。性別的差異不多。典型登革熱症狀雖然劇烈，但其致死率幾乎是零，而登革出血熱(DHF)或登革休克徵候群(DSS)致命率高達 40 ~ 50%，但如經適當的醫療照護，致死率 < 5%。康復後對同一型之登革病毒具有終生的免疫力。但是對其他三型病毒，則免疫力有效期極短，通常約 2 ~ 9 個月之間。

致病機轉

登革熱的感染，不同於其他病毒的感染，是在於登革病毒有四型，第一型感染不會造成特別嚴重的後果，但當第二次再感染時，如果是不同型，則以前的免疫保護力不足，反而容易引起 dengue hemorrhagic fever (DHF) 及 dengue shock syndrome (DSS)，有 10% ~ 50% 會造成死亡，對於此種病毒感染的過程尤其是 DHF 及 DSS，一直沒有很好的解釋。Halstead 提出的 antibody-dependent enhancement hypothesis 可以說明當第一次感染產生的抗體，對不同型的登革病毒抗原，沒有充分的保護力，反而造成登革病毒更容易透過 Fc receptor 進入單核球，造成更多的病毒產生，但對於後來發生 DHF/DSS 過程的機轉之說明則力有未逮。登革病毒本身對細胞沒有如此大的毒性或破壞，我們仔細觀察 DHF/DSS 的臨床表徵，可以發現主要有三個系統有病態上的變化：血管內皮系統(endothelial cells)，血球細胞(blood cells)及肝臟(liver)。DHF/DSS 都是發生在感染後期(7 天至 10 天後)，主要是血管內皮細胞受到影響，造成血管通透性增加，血漿蛋白流至血管外，造成水腫，紅血球濃縮，血小板受到破壞減少，體溫降低，嚴重則引發休克症候群。另外肝臟也受到破壞，產生肝炎。這些臨床徵候發生的非常快，但如有適當的輔助療法維持生命現象，則復原的也很快，且沒有任何後遺症，顯示這過程中，有受到調節控制且快速代謝、週期短的媒介物釋放出來。

目前認為登革病毒感染造成DHF/DSS的致病機轉，可以用登革病毒感染內皮細胞、血球細胞或肝細胞後，直接造成這些細胞傷害或功能受損，或是登革病毒抗原引發的免疫反應造成的傷害。

診斷

甲、病例定義(Case definition)

一、臨床特徵

典型登革熱的病患至少具有：

1. 三天以上的病歷。
2. 高燒或惡寒。
3. 發疹。
4. 因疼痛以及倦怠而無法工作。

具有上述病徵時應提高警覺懷疑登革熱。尤其對來自疫區的不明熱病例，更應留意。臨床檢查常見有白血球減少的現象，發病第4到第5天，白血球常減少到2000～4000，且顆粒球可能會降到白血球總數的20～40%。

二、實驗室檢驗診斷：

1. 病毒分離：

分離病毒的方法有數種，過去常用的方法是接種到初生二天內小老鼠的腦中，再觀察老鼠發病。由於此法不敏感，現多接種到蚊胸中，再剖蚊檢查是否有病毒繁殖。此外亦可用細胞培養法，尤其是蚊細胞培養，再定期檢查是否有病毒繁殖。

2. 抗體檢查：

(1) 血球凝集抑制試驗(HI test, hemagglutination inhibition test)，操作雖然容易，但必須有兩次以上血清檢體檢驗結果才能供作判定；一次是急性期血清，另一次是發病二週以後(至少10天)的恢復期血清。

(2) MAC-ELISA (IgM-antibody capture-enzyme-linked immunosorbent assay) 法：檢查IgM抗體，病人發病後三天即開始出現IgM抗體，至第七天，血液檢體有90%以上能檢出此抗體，如至第十天，血液檢體有99%以上能檢出此抗體，可作早期診斷。

3. RT-PCR(反轉錄聚合酶鏈鎖反應)：用適當的引子(primer)可早期偵測出登革病毒並分辨出登革病毒型別，比病毒培養敏感、容易操作，但需小心污染造成偽陽性。

4. 實驗室確定標準：

符合底下任何一項，即判定為實驗室確定：

- (1) 從臨床檢體分離出登革病毒者。
- (2) 任何時候所採血清，登革病毒IgM抗體陽性而日本腦炎病毒IgM抗體陰性者。
- (3) 恢復期血清登革熱HI抗體效價比急性期者有4倍或4倍以上上升者。

三、病例分類：

1. 登革熱疑似病例：

- (1) 發燒(38°C以上)
- (2) 激烈頭痛，後眼窩痛，骨頭關節或肌肉痛
- (3) 發燒三～四天後身上呈現紅疹
- (4) 發病期間全身發癢

以上四項若有第(1)項並有(2),(3),(4)中任一項者，就認為是疑似病例。

2. 出血性登革熱(DHF, dengue hemorrhagic fever)疑似病例：

- A. 發燒(38°C以上)
- B. 任何出血表徵(minor or major hemorrhagic manifestations)
- C. 血小板減少症(thrombocytopenia) ($< 100,000/\text{立方毫米}$)
- D. 有微血管通透性增加的檢驗證據。比如血液濃縮(hemoconcentration) (血球比容增加 $\geq 20\%$)、或胸膜滲液(pleural effusion) (用胸部X射線攝影或其他影像檢查法)、或低蛋白血症(hypoalbuminemia)。

完成符合上列標準者，即認為是出血性登革熱疑似病例。

3. 登革休克症候群(DSS, dengue shock syndrome)疑似病例：

完全符合出血性登革熱疑似病例定義，而且有低血壓(hypotension)或脈壓狹窄(narrow pulse pressure) (≤ 20 毫米水銀柱)者。

四、確定病例：實驗室確定且符合疑似病例定義者。

治療

治療關鍵時刻：

出血性登革熱之治療關鍵時刻，大約是發燒將要退的時候，或是燒退了之後24至48小時，可能發生血漿滲出。

治療時注意事項：

1. 罹患登革熱的患者要多休息，補充水份，與醫師充份合作遵照醫師的指示服藥，大約一個星期後就能逐漸康復，不會有後遺症。
2. 患者在生病期間，若被病媒蚊叮到，會將病毒傳給病媒蚊，病媒蚊再去叮咬別人時，就會把病傳給別人。為了不使病再傳染別人，患者在生病期間臥床要掛蚊帳，而且要清理住家環境，不使病媒蚊孳生。
3. 前往東南亞旅遊，返國後身體不適，應儘速就醫，交代旅遊行程，提供醫師診治參考，避免登革熱境外移入。
4. 醫師診治病人發現有疑似登革熱症狀之病例，應儘速報告衛生單位，以便採行緊急防治措施，避免危及家人、鄰居之健康。
5. 防治登革熱應避免白天被蚊蟲叮咬：
 - a. 裝設紗窗、紗門。
 - b. 登革熱流行期間，睡覺時應掛蚊帳。
 - c. 應選購環境保護署登記合格之環境衛生用藥，於家庭陰暗處噴灑，非必要時不使用殺蟲劑。
 - d. 白天室內陰暗處可使用捕蚊燈滅蚊。

住院病患的隔離

一般來說不需隔離。

防治措施

目前登革熱尚未有疫苗問世。但是在泰國，最近已發展出活性減毒疫苗，這類疫苗安全性高，抗原性也很好，不過人體試驗才剛在起步階段。最近更有以此減毒疫苗為模式來進行的第二代重組疫苗研發工作。然而，要等到一種可供大眾使用的有效疫苗出現，恐怕還需要五到十年。人們都期望能延緩登革熱目前日益擴增的流行勢力及分布範圍，但這是不可能的。新型登革熱病毒正蓄勢待發，準備入侵埃及斑蚊族群密度高的地區。在尚未有新的病媒蚊防治技術前，最近曾有公衛權威人士呼籲應結合群力從減少幼蚊孳生源著手，以達到防治病媒蚊及預防疾病的效果，這種作法雖然有效，但卻不能解決燃眉之急。目前當務之急是必需發展出一套進步的、積極的、以實驗室為基礎的監視系統，以及早提供登革熱流行的警訊，至少監視結果可以警示大眾採取預防行動並提醒醫師們對登革熱/出血性登革熱病例施以正確的診斷及適當的醫療處理。

防治方法(Methods of control)

一、預防措施

1. 教育民眾作好孳生源清除工作，以及避免被病媒蚊叮吮，包括住屋加裝紗窗、紗門、出入高感染地區宜穿著長袖衣服與長褲、以及在身體露出部位塗擦防蚊藥劑等。
2. 在社區進行病媒蚊密度調查，明瞭該社區的孳生源所在，以擬定清除孳生源的計畫。

二、對病人、接觸者及周圍環境之管制

1. 報告當地衛生主管機關。
2. 隔離：病人在燒退之前應預防被病媒蚊叮吮，病房應加裝紗窗、紗門、或噴灑殺成蚊藥劑或殘留性殺蟲劑，病人應睡在蚊帳(浸過殺蚊劑的蚊帳更好)內。
3. 兼行消毒：無。
4. 檢疫：無。
5. 接觸者接種疫苗：無。
6. 接觸者及感染源的調查：調查發病前二週的停留地點，並調查是否還有其他疑似病例。
7. 特定療法：無。

三、流行的防治策略：

1. 找出病媒蚊孳生源，並清除之，無法清除的地方則施用殺幼蟲藥劑。
2. 職業上會暴露於病媒蚊叮吮者，可塗防蚊藥劑避蚊。
3. 噴灑適當的殺蚊劑，有助於控制流行。

四、大流行的徵兆：

任一流行，都有可能擴大，尤其在颱風之後。

五、國際間的防治：

應嚴防病源經由人、猴、及病媒蚊等，由流行區散播到世界各地。