

2009 年世界衛生組織 登革熱臨床新分類概述

黃崇豪¹ 郭莉莉^{2,3} 吳和生² 陳佳鈴¹ 林俊祐^{1,3} 陳彥旭^{1,3}

¹高雄醫學大學附設醫院 感染內科

²行政院衛生署 疾病管制局 研檢中心

³高雄醫學大學醫學研究所 熱帶醫學研究中心

登革熱近年來在罹病人數及地域上都有快速擴展的現象，對於原本根據東南亞兒童研究，所訂定的舊版世界衛生組織 (WHO) 登革熱指引的實用性，開始有爭論產生，例如：針對登革熱嚴重度的預測性受到質疑、對於資源有限國家診斷上所需檢驗執行的困難、壓脈帶試驗的實用性等都有所討論，另外是否可以反映整個疾病的特性更是爭論的重點。世界衛生組織根據一個多國參與的研究結果，在 2009 年出版新版登革熱指引，不再特別強調登革出血熱，而是將有症狀登革病毒感染分為登革熱及嚴重登革熱，並將嚴重的臨床表現如血漿滲漏導致的休克及呼吸窘迫、器官的侵犯及嚴重出血等，納入所謂“嚴重登革熱”的診斷中。此新版的指引，在應用上還有待更多文獻的支持，另外是不是適合台灣使用也需要更多的研究與討論。（**感控雜誌 2011:21:313-322**）

關鍵詞：登革熱、世界衛生組織、嚴重登革熱、登革出血熱

前 言

登革熱是目前世界上以蚊媒 (mosquito-borne) 散布最快的病毒性感染疾病，在過去的 50 年間登革熱的發生率增加了 30 倍，在地理上也擴展到新的國家，預估每年有 5,000 萬

人感染登革熱，而且全世界有 25 億人口是生活在登革熱的盛行國家[1]。登革熱在大部分的人身上表現較為輕微的疾病，對於嚴重登革熱感染的病人，適當給予醫療介入可以將死亡率降到 1% 以下，但在臨床上卻難去預知那些人有可能會進展到嚴重的登革

民國 100 年 9 月 1 日受理
民國 100 年 10 月 31 日接受刊載

通訊作者：林俊祐
通訊地址：高雄市三民區自由一路100號
連絡電話：(07) 3121101 轉 5675

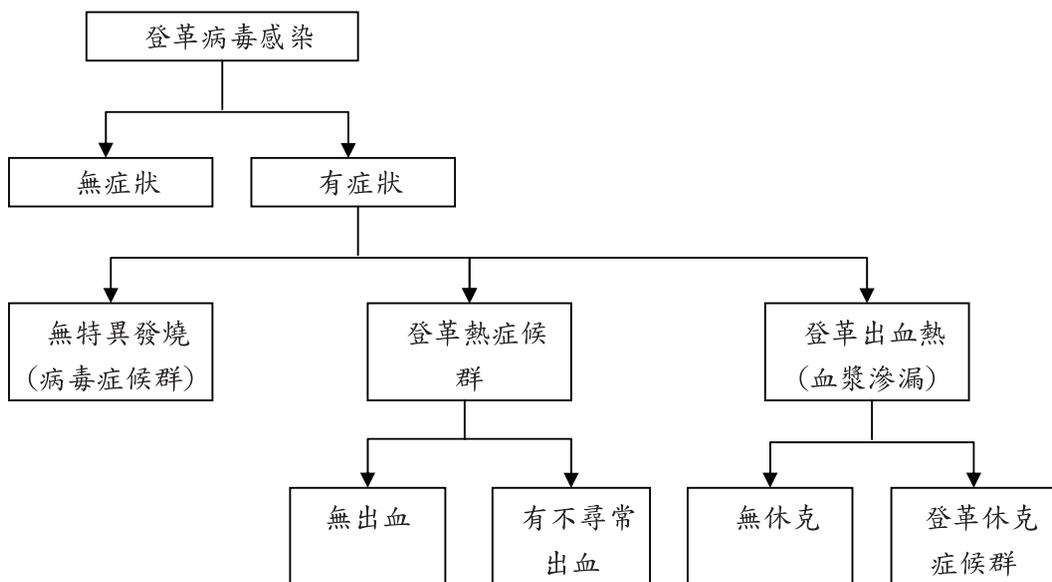
熱。因此一個適當的嚴重度分類方式在疾病處理上就顯得重要，從 1970 年代起 WHO 就將登革熱的嚴重度分成無或輕微症狀、典型登革熱及登革出血熱，但是在應用上卻常因其實用性而遭到質疑，例如臨床上嚴重的登革熱感染病人卻無法完全符合登革出血熱的嚴格定義，因而在 2009 年 WHO 出版新版登革熱指引在嚴重度分類有著觀念上及實用性上的大改變，本文將介紹及討論這樣的改變。

舊版世界衛生組織登革熱臨床分類

登革出血熱的定義及處理主要是依據 1964 年在泰國針對 123 個住院的兒童所做的研究而來，這些建議後來被納入了 WHO 1974 年的指引，然後分別在 1986、1994 和 1997 年進行更

新[2]。

在舊版 WHO 指引提到，臨床上有症狀的登革病毒感染可分為無特異性發燒 (undifferentiated fever)、典型登革熱 (dengue fever) 及登革出血熱 (dengue hemorrhagic fever) (如圖一)，典型登革熱須符合發燒加上以下兩種以上症狀：頭痛、關節痛、後眼窩痛、皮疹、出血徵候及白血球低下，因為這些症狀並不具特異性，所以還需有血清學的證據或流行病學上的相關性。而登革出血熱要同時符合下列四項條件：發燒或者有 2 到 7 天發燒的病史、出血徵候：包含壓脈帶試驗陽性或自發性出血、血小板低下 (小於 10 萬/ml) 和血漿滲漏的證據 (依血比容的變化判定有血液濃縮現象、新的胸水或腹水的產生) (如圖二)；因此登革出血熱並不需有實驗室確診為登



圖一 登革病毒感染的表現[3]



圖二 舊版 (1974, 1997 年) WHO 登革熱臨床分類診斷細項[14]

革病毒感染[3]。

登革出血熱依照有無自發性出血及血漿滲漏的嚴重度，又可進一步區分為四個等級 (grade I-IV)，第一級 (grade I) 為無自發性出血，僅壓脈帶試驗陽性，第二級 (grade II) 為有自發性出血，若有休克或脈搏壓減少的情況則稱做第三級 (grade III)，第四級 (grade IV) 則是量不到脈搏或血壓，登革休克症候群 (dengue shock syndrome) 包含了第三級及第四級[3]。

為何需要新版登革熱分類

由於登革病毒感染近年來在地域上的分布擴展，生活在易感染區的人口數也是逐年在上升，另外所感染的年齡層不再是以兒童為主，在成人感染者中尤其是老年人出現併發症的比例更高。所以陸續有研究指出在應用 WHO 登革熱臨床分類的困難性。

在印尼的一個研究包含 30 個實驗室診斷確診的登革熱死亡病例中，

有 9 個 (30%) 在休克前有腸胃道出血的情況，但是沒有血漿滲漏的證據，所以臨床症狀很嚴重但並不符合登革出血熱的定義[4]。另外一個研究，實驗室確診登革病毒感染的越南兒童中 310 位有休克情況，其中有 57 (18%) 個兒童並沒有符合登革出血熱的定義[5]。另外在尼加拉瓜的一個研究，有休克的登革病毒感染病人中不管哪個年齡層，都有 6 成以上的人沒有符合 WHO 登革出血熱的診斷[6]。

在泰國曼谷一家兒童醫院以前瞻性的方法從 1994 年到 2005 年間評估登革熱的病例定義，研究主要是收集發燒時間小於 3 天的病人，1,013 個兒童中有 414 個實驗室確診的登革感染病例，其中有 125 位兒童需要輸液的治療，而這些需要輸液治療的病人中只有 68% 符合 WHO 登革出血熱的定義。另外計算診斷為登革出血熱的病人嚴重到需要輸液治療，其敏感度僅為 62%，而特異度則達 92%[7]。

所以對於嚴重登革病毒感染的病人，似乎有一定的比例是無法符合登革出血熱的定義。有些則是符合登革出血熱的條件，但臨床表現並不比典型登革熱嚴重。

壓脈帶試驗主要是用來偵測微血管脆性 (capillary fragility) 及血小板低下，便於診斷登革出血熱，但有些兒童的研究指出壓脈帶試驗並無法區分典型登革熱及登革出血熱，甚至非登革病毒感染的其他急性發燒疾患也有一定的比例壓脈帶試驗會呈現陽性。

此外，適當大小的壓脈帶並不一定容易取得，且大多病人在做壓脈帶試驗時會覺得不舒服，所以醫療工作者多選擇不做此試驗[2]。

利用歐洲境外移入感染症監視網絡 (European Network on Surveillance of Imported Infectious Diseases) 針對感染登革熱病毒旅行者所做的研究指出，從 14 間歐洲臨床轉介中心所收集的資料，在 2003 到 2005 年間共有 219 位旅行者得到了登革病毒感染，從血清學的分析有 17% (37/219) 的人有次發性的免疫反應，8% (17/219) 的人有自發性出血，只有 2 個病人符合 WHO 登革出血熱的定義，但卻有 23 位 (11%) 病人有嚴重的臨床表現，包括內出血、血漿滲漏、休克及嚴重的血小板低下，繼發性的免疫反應和自發性出血及嚴重臨床表現具有顯著的相關性。在旅行者中嚴重的登革熱感染並非不常見，若單以 WHO 的登革出血熱之定義可能會遺漏這些病人，此研究發現高的肝臟酵素及嚴重的血小板低下，可以作為疾病嚴重度的指標 [8]。

有一篇文獻回顧針對登革出血熱的定義分析 37 篇的文獻，得到以下的結論：

1. 大多數的臨床人員認為：使用 WHO 登革出血熱的定義是有困難的，所以會使用調整過的定義。
2. 壓脈帶試驗陽性並無法有效的區分典型登革熱及登革出血熱。
3. 在登革出血熱的研究中符合血小板

低下的病例比例是 8.6% 到 96%、血漿滲漏是 6~95%，出血徵候是 22~93%，會有這樣低敏感度的情況可歸因於 (1) 沒有在適當的時間重複這些試驗及理學檢查、(2) 早期的輸液治療、(3) 資源的缺乏以致無法執行特定檢查，尤其是在流行期 (4) 這些登革熱的臨床分類準則彼此有重複的條件[9]。

綜合以上討論可以知道舊版的分類標準具有以下的爭論點[2,10]：

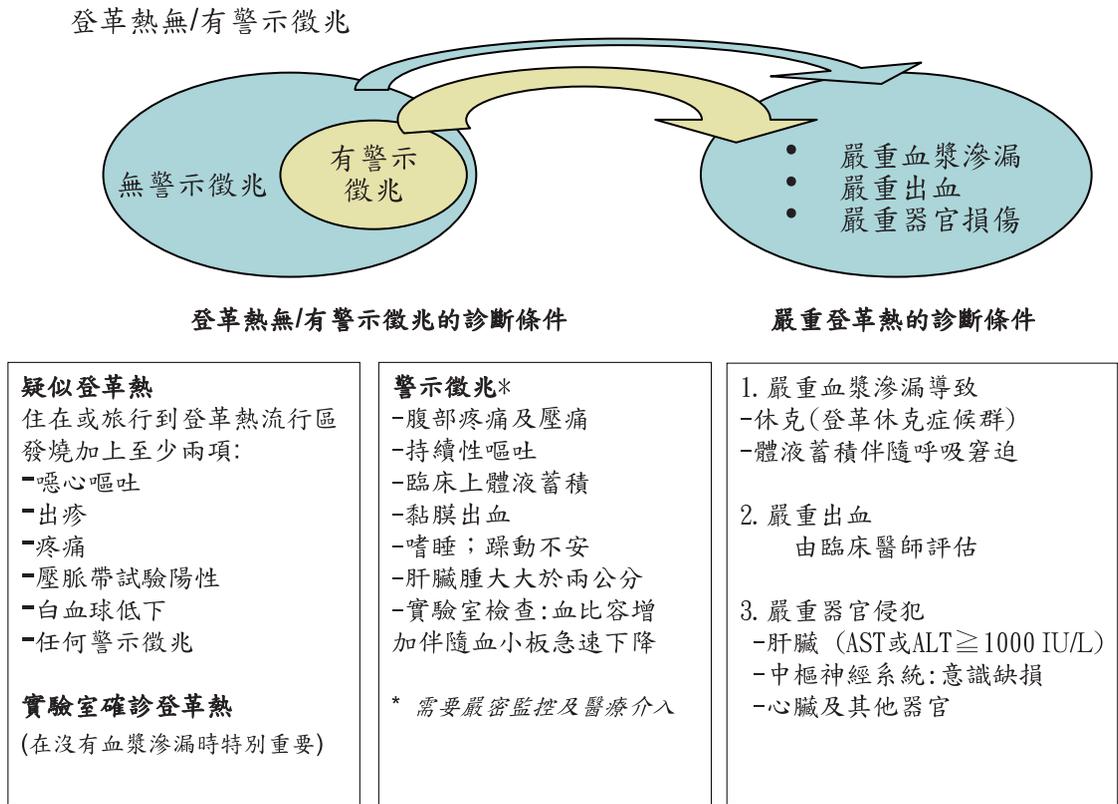
1. 登革病毒感染是一種連續性的疾病進程，而非如定義上是明顯不同的三種疾病表現，因此有相當程度的重疊部份存在，也常對臨床人員造成困擾。例如：病情嚴重卻無法符合登革出血熱的條件。
2. 對於資源有限的基層醫療機構來說，測量血小板或血比容以評估是否符合登革出血熱的定義有其困難度。
3. 登革休克症候群/登革出血熱的分類常排除掉不典型表現的嚴重登革熱病例。
4. 「登革出血熱」這個詞過分強調「出血」，但需注意的反而是因血漿滲漏所造成的休克情況。
5. WHO 的登革臨床分類主要是根據亞洲兒童的研究，不一定適用所有地域及年齡層，當然也不適合應用於大部分是成年人的旅行者。
6. 有學者提及應重新定義血小板低下。WHO 的定義是血小板小於 10 萬/ μl ，當初訂定這個數值時並非按照一般公認的原則或是危險度的分級，而是按照玻片上所看的量去推估的，因此和一般所認為的小於 15 萬/ μl 有所不同。
7. 壓脈帶試驗的標準化與陽性定義需要再釐清。在實際執行面上，執行時需要花較長時間 (五分鐘) 而且病人也不舒服。另外在判讀上第一線的醫療人員也容易混淆何謂陽性，所以造成大家容易略過不做壓脈帶試驗。但壓脈帶試驗又是第一級 (grade I) 登革出血熱的診斷要素。
8. WHO 對於登革出血熱的定義也有似是而非的情況。如果早期給予治療，病患可能就無法完全符合 4 個登革出血熱的條件，例如早期給予輸液就無法看出血比容上升或下降 20%，但血漿滲漏的情況在當時是可能存在的。

有專家特別提出，一個好的登革熱分類應該可以提供適當的檢傷分類 (triage)、導引臨床處置、方便評估介入措施 (例如：靜脈輸液、新的抗病毒藥物及疫苗等)，及幫助疾病機轉的探討[2]。

2009 年新版世界衛生組織 登革熱臨床分類：(如圖三)

由 WHO/TDR (世界衛生組織熱帶病研究和培訓特別規劃署) 所資助的多國 (4 個東南亞國家及 3 個拉丁美洲國家) 前瞻性臨床研究指出，經由新的分類系統利用臨床表現及/或簡單

依嚴重度的登革熱病例分類



圖三 新版 WHO 登革熱臨床分類[13]

的實驗室檢查將登革熱的嚴重度分為登革熱 (dengue) 及嚴重登革熱 (severe dengue)，此研究認為這樣做可以明確的區別病人是否得到嚴重登革熱，其中登革熱還區分為無警示徵兆和有警示徵兆[1,11]。

新版的登革熱類似舊的典型登革熱定義，也是發燒加上兩個以上的症狀及徵候，其包含疼痛 (aches and pains)、噁心嘔吐 (nausea, vomiting) 及出疹 (rash)。比起 1997 年的定義，這些症狀及徵候較多但較不具特異性。

登革熱又可分為有/無伴隨警示徵兆，包括腹痛 (abdominal pain and tenderness)、持續嘔吐 (persistent vomiting)、體液蓄積 (clinical fluid accumulation)、黏膜出血 (mucosal bleeding)、昏睡或躁動 (lethargy, restlessness)、肝臟擴大大於兩公分 (liver enlargement > 2 cm)、血比容增加同時合併急速血小板下降 (increase in hematocrit concurrent with rapid decrease in platelet count)[1]。嚴重登革熱則定義為以下三項之一：1. 血漿滲漏導致

的休克或呼吸窘迫，2. 嚴重出血，3. 嚴重器官侵犯，例如大幅度肝臟酵素的上升、意識受損或心臟衰竭[1]。

文獻上應用新版世界衛生組織 登革熱臨床分類的結果

雖然新版的定義才出版兩年，但新的分類原則早在 2006 年已有研究展開評估 (DENCO)，目前也已有幾篇文獻在探討新舊版分類的差異性。

印尼一個前瞻性研究比較新舊分類對於嚴重度評估的合適性，以臨床介入性措施去評估決定後來病人的嚴重度，於 2008 年 10 月到 2009 年 4 月共有 145 名兒童納入這個研究。若以舊的分類來看典型登革熱和第一、二級的登革出血熱視為非嚴重登革感染，而登革出血熱第三、四級是為嚴重登革感染。其中有 8 名兒童依照舊分類是歸類在非嚴重登革感染，最後卻診斷為嚴重登革感染；所以舊分類對於嚴重登革感染的預測其敏感度是 74%，特異度則為 100%。若以新的分類來看，有 4 個病例依照新分類被歸在非嚴重登革感染，最後卻被診斷為嚴重登革感染；對於嚴重登革熱的預測其敏感度為 88%，特異度則為 99%。這篇研究的結論認為新版臨床分類較舊版更能預測登革感染的嚴重度[12]。

另有一多國多中心 (包含亞洲及拉丁美洲) 的研究評估新版 WHO 登革熱分類的實用性及可應用性，除了以

定量方式前瞻性及回溯性的去分析新舊分類的實用性，還使用了半定量及質性的方式去分析臨床工作者對於新舊版分類方法的看法。在可應用性的分析上，有 13.7% 的病例無法利用舊的 WHO 分類來做歸類，反觀只有 1.6% 的病患無法利用新的分類方式進行疾病分類。由於使用舊分類有較高比例的病患無法被分類，所以在登革熱的監測應用上也較困難；另外新分類被認為敏感性較高[13]。但在這篇研究所訪談的臨床工作人員指出，若無法精準的定義警示徵兆 (warning sign)，住院的比例預期會上升，相對而言醫療支出也會增加，另外新的分類方式還需要更多的訓練及宣導，也需要更精簡的臨床指引[13]。

新版登革熱臨床分類的爭論

有別於之前的指引，登革出血熱是以血漿滲漏為主要特徵，2009 年的分類則是列出了幾項嚴重登革熱的臨床表現。近幾十年來登革熱所導致的死亡率有所改善，應歸功於對自然病程的了解。一般來說血漿滲漏的現象大部分發生在退燒及血小板最低點時，延遲治療血漿滲漏是造成器官衰竭的主要原因。但新版的分類強調單一器官侵犯作為登革嚴重度的判斷，會有其不足之處。除了肝臟衰竭外 ($\leq 1\%$ 的中度到重度嚴重登革熱病人)，單純僅有嚴重器官侵犯卻沒有血漿滲漏，文獻上並無特別的報導。而

且大部分單純器官侵犯的文獻都只是個案報告或是系列病例報告；在一篇兒童的前瞻性研究中，嚴重器官受損而沒有血漿滲漏的現象是不常見的[7]。因此為了強調登革熱不常見的臨床表現，2009 年新版的分類似乎忽略登革熱疾病本身的重要面向和導致死亡的主要因素[14]。

2009 年新版的分類提出了一個重要的觀念-警示徵兆 (warning signs)，用來判斷病人是否比較有機會進展為嚴重登革感染。若有警示徵兆的病人需要更密切的觀察，但在一些腸胃炎盛行的地區，若以腹痛及嘔吐來作為嚴重登革熱的篩選條件，可能使住院的病人量因此大增，對於資源受限的地區反而是很大的負擔。

2009 年新版的分類主要是以病人處置為導向，而忽略登革熱的基本病生理學。例如一個肝臟酵素急速升高的登革感染病患，會被直接歸類為嚴重登革熱的病例，而非去探討這樣的情況是否有伴隨著血漿滲漏或是其他表現，而因此錯失繼續深入研究的機會。另外休克及器官受損可能是登革熱病程的進展，也有可能是延遲或不當治療所造成的併發症，或是病患本身原本的疾病，或者甚至是藥物的副作用，這些狀況可能會因為不同國家而有差異，所以這樣的分類是否可以作為普遍研究的標準也受到質疑。

登革熱-登革出血熱的定義在使用上的困難，最根本的原因在於臨床及實驗室的評估 (血比容、血小板等)

無法即時或重覆施行，尤其是在資源有限的國家，可能無法充分利用這樣的定義。例如在最近的一篇研究中有血比容最高值資料的比例只有全部病例的 12%[13]，所以在研究上若能克服這樣的困難，有專家認為舊版的定義反而較能提供研究上的良好基礎[14]。

結語

相較其他盛行區國家，台灣登革熱每年的流行有其獨特的特徵，通常在初夏時期以境外移入病例開始，然後在地區蔓延，流行大概在冬天時結束，但有時會跨到來年的春天。此外，台灣的登革熱病例大部分以成人為主，以 50~54 歲這個年齡層為最多，且登革出血熱則是以 60~64 歲這個年齡層為主，台灣感染登革熱有症狀的比例也較高 (64%)[15]。病人本身有慢性疾病的比例也較高。另外，台灣醫療資源相對比較豐富，大部分有症狀的感染者都會尋求醫療協助並且住院的比例較高，所以醫療介入的情況也較為普遍。

台灣目前還是採用舊版的分類做為通報的標準[16]，但是基於以上提到的特殊性，新舊版的分類何者會比較適合台灣的情況可能還需要更多的討論。另外本土性的前瞻性研究也是需要的。但是相對於東南亞每年數萬人甚至十多萬人的感染[16]，台灣每年病例數最多數千例，登革出血熱的

個案數也不多，所以一個多中心的研究較能夠做出適當的評估。

參考文獻

1. WHO Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition. Geneva: WHO; 2009
2. Deen JL, Harris E, Wills B, et al: The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. *Lancet* 2006;368:170-3.
3. WHO: Dengue haemorrhagic fever: Diagnosis, treatment, prevention and control, Second edition; 1997.
4. Sumarmo, Wulur H, Jahja E, et al: Clinical observations on virologically confirmed fatal dengue infections in Jakarta, Indonesia. *Am J Trop Med Hygiene* 1983;61:693-701.
5. Phuong CXT, Nhan NT, Kneen R, et al: Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: Is the world health organization classification system helpful? *Am J Trop Med Hygiene* 2004;70:172-9.
6. Balmaseda A, Hammond SN, Perez MA, et al: Short report: Assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *Am J Trop Med Hygiene* 2005;73:1059-62.
7. Srikiatkhachorn A, Gibbons RV, Green S, et al: Dengue hemorrhagic fever: The sensitivity and specificity of the World Health Organization definition for identification of severe cases of dengue in Thailand, 1994-2005. *Clin Infect Dis* 2010;50:1135-43.
8. Wichmann O, Gascon J, Schunk M, et al: Severe dengue virus infection in travelers: Risk factors and laboratory indicators. *J Infect Dis* 2007;195:1089-96.
9. Bandyopadhyay S, Lum LCS, Kroeger A: Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Int Health* 2006;11:1238-55.
10. Wilder-Smith A, Tambyah PA: Severe dengue virus infection in travelers. *J Infect Dis* 2007;195:1081-3.
11. Alexander N, Balmaseda A, Coelho ICB, et al: Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Trop Med Int Health* 2011;16:936-48.
12. Basuki PS, Budiyanto, Puspitasari D, et al: Application of revised dengue classification criteria as a severity marker of dengue viral infection in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2010;41:1088-94.
13. Barniol J, Gaczkowski R, Vega Barbato E, et al: Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC Infect Dis* 2011;11.
14. Srikiatkhachorn A, Rothman AL, Gibbons RV, et al: Dengue-How best to classify it. *Clin Infect Dis* 2011;53:563-7.
15. Lin CC, Huang YH, Shu PY, et al: Characteristic of dengue disease in Taiwan: 2002-2007. *Am J Trop Med Hygiene* 2010;82:731-9.
16. 行政院衛生署疾病管制局：登革熱防治工作指引 2011 年 5 月。

Overview of the New Dengue Classification by the World Health Organization, 2009

Shang-Yi Lin¹, Li-Li Kuo^{2,3}, Ho-Sheng Wu², Chia-Lin Chen¹, Chun-Yu Lin^{1,3}, Yen-Hsu Chen^{1,3}

¹Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan;

²Centers for Disease Control, Department of Health, Taiwan;

³Graduate Institute of Medicine, Tropical Medicine Research Center, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan

In recent years, there has been a rapid increase in the incidence and geographic proliferation of dengue. The previous dengue classification proposed by the World Health Organization (WHO) was derived from a study on Southeast Asian children and was based on the prediction of dengue severity. However, there has been much debate on this classification system because of the difficulty faced by resource-limited countries in performing the examination required for applying the old WHO dengue classification and the utility of the tourniquet test. Moreover, it remains unclear whether this classification system reflects the character of the dengue disease. In 2009, the WHO published a new dengue classification based on results of a prospective, multi-center study. The revised classification system divided symptomatic dengue virus infection into dengue and severe dengue, rather than emphasizing dengue hemorrhagic fever. Severe dengue is characterized by several severe clinical manifestations such as plasma leakage leading to shock or respiratory distress, organ involvement, and heavy bleeding. However, further evidence is required to support the applicability of the revised dengue guidelines. In addition, further discussion and local data will help determine the usefulness of the revised guidelines in Taiwan.

Key words: Dengue, WHO, severe dengue, dengue, hemorrhagic fever