

## 登革熱與登革出血熱

---

李允吉<sup>1</sup> 劉建衛<sup>1</sup> 黃高彬<sup>2</sup>

高雄長庚紀念醫院 <sup>1</sup>感染內科 <sup>2</sup>兒童感染科

登革熱是古老的疾病也是全世界最關注的公共衛生問題。本篇文獻描述登革病毒的特徵、登革熱流行病學、病媒蚊及其傳播方式，並同時回顧台灣登革熱的流行歷史。另外闡明典型登革熱和登革出血熱臨床上的表徵、討論登革出血熱的致病機轉及說明世界衛生組織對登革出血熱的臨床診斷定義和疾病嚴重程度的分級。同時敘述登革熱的實驗診斷方法及其治療。最後提及疫苗的研發和控制登革熱疫情的措施。

### 前 言

登革熱俗稱“斷骨熱”“或天狗熱”。最早在文獻上有報導類似登革熱疾病可回溯到 1779 年代 [1]。中文“登革”名詞是由“dengue”音譯而來。根據文獻上的記載，dengue 可能源自 Swahili 地區土著(居住在非洲東部及其鄰近海岸)的“Ki-denga Pepo”一詞，意思是惡靈造成的一種突發性類似痙攣的疾病 [2]。在 1823 年，非洲東部海岸地區就曾爆發過此種疾病的大流行，那時被稱為“denga”。隨著非洲土著被販賣到美洲地區，也把致病源帶入了該區域 [2]。1827 至 1828 年間，在西印度群島就發生了“denga”的大流行。而在此次大流行中，文獻上首次使用了“dengue”名詞來描述這種傳染病 [2]

此後“dengue”一詞就被廣泛使用至今。登革熱是古老的疾病 [1]，同時也是全世界最關注的一種傳染病和公共衛生問題 [3]。台灣是登革熱流行區 [2]、無論是疫情的控制或臨床的診斷及病人的治療，醫療人員都應更進一步清楚瞭解。

### 致 病 原

登革熱是由登革病毒感染而造成的疾病。登革病毒是屬於黃病毒科(Flaviviridae)中的黃病毒(Flavivirus) [4]。登革病毒是 RNA 病毒，直徑約 40-50nm [4]。病毒的遺傳基因大小約 11kb，主要製造 3 種病毒結構蛋白體(capsid、membrane protein 及 envelope glycoprotein) 和 7 種非結構蛋白(NS1、NS2a、NS2b、NS3、NS4a、NS4b 及 NS5) [4]。登革病毒依抗原性的不同可分成四種血清型病毒，分別稱為第一、二、三及四血清型 [4]。每一血清型登革病毒均具感染致病力。當感染到其中一血清型登革病毒後，人類只對該血清型登革病毒具有免疫力，但對其他血清型登革病毒並不會產生免疫作用[3]。所以人類會被不同的血清型登革病毒重復地感染 [3]。

### 傳染方式及病媒蚊

登革熱的傳播媒介主要是埃及斑蚊(*Aedes aegypti*) 和白線斑蚊 (*Aedes albopictus*) [5]。埃及斑蚊分佈在北回歸線以南，主要在熱帶及亞熱帶國家，包括亞洲、中南美洲、非洲、澳洲北部以及部分太平洋地區島嶼[5,6]。登革熱是藉由病媒蚊的叮咬來傳播疾病。當病患感染到登革病毒後，從開始發燒的前一天直到退燒，病人血液中都含有活動性的病毒，此時期稱為病毒血症期 (viremia)[5,6]。處於病毒血症期

的病患若被病媒蚊叮咬，病媒蚊就會獲得登革病毒。登革病毒在病媒蚊體內繁殖 8-15 天後，病媒蚊就具有終生傳播病毒的能力，而進一步把病毒傳染給另一位患者[5,6]。雖然在亞洲及非洲地區，靈長類動物與病媒蚊間的病毒傳播循環曾被報告過，然而人類還是登革病毒最主要的感染宿主[5,6]，動物宿主還有蝙蝠。

在傳播登革熱的角色上，埃及斑蚊較白線斑蚊來得重要。主要因素是埃及斑蚊的活動範圍都在戶內，而幼蟲多孳生於屋內外的積水容器處，與人的關係遠比棲息在野外的白線斑蚊更為密切，埃及斑蚊相當敏感，吸血時很容易因人體的小動作而飛走，所以每吸足一次血需叮咬很多人，散播力相對大於白線斑蚊。尤其在人口高密度的都市，埃及斑蚊具有重要傳播病毒的地位[5]。另外，白線斑蚊成蟲壽命約 14 天，而埃及斑蚊壽命則長達 30 天[5]。病媒蚊壽命的長短決定了登革病毒在其體內複製的時間及傳播病毒的能力[5]。所以，在沒有埃及斑蚊而僅有白線斑蚊分佈的地區，相對地較少發生登革熱大流行[5,6]。

## 流行病學

目前有超過一百個以上的國家曾爆發過登革熱流行，同時約有 25 億的人口生活在登革熱流行的地區[3,6,7]。根據世界衛生組織(World Health Organization; WHO)統計，每年大約有 5 千萬至 1 億人口罹患登革熱，且約有 25 至 50 萬個案屬於較嚴重型的登革出血熱[7,8]。嚴重型的登革出血熱，其死亡率可高達 5%，但若有適當的醫療處置，死亡率可降低至 1%以下[3,8]。在亞洲地區，登革熱的死亡率介於 5%至 3.5%間[8]。

為何近百年來全球登革熱疫情仍無法有效地控制，相反地疫情更為嚴重呢？這些可能的因素包括，第一：病媒蚊分佈密度及區域的增加[7]。全世界人口的成長，單一區域住家密度急速暴增，但住家的供水和排水系統卻處理不當，導致環境的髒亂，尤其是公共衛生條件不佳的東南亞地區[3,6,7]；另外，人民對登革熱疾病的不瞭解和爆發疫情時對於衛生單位進行撲滅病媒蚊措施的配合不力，都是造成登革熱疫情難以控制的因素。第二：交通的便利，把登革熱帶入了非疫區國家[7,9]。另有研究指出，全球氣候的暖化造就了更適合病媒蚊孳生的環境，也會使登革熱的發生率增加[10]。

在台灣最早有登革熱流行的記錄約發生在 1901、1915、1931 及 1942 年代[2]。尤其是 1942 年的全島登革熱大流行(約 500 萬人口感染)，主因是第二次世界大戰期間，嚴重的公共衛生缺失而造成[2]。之後，登革熱在台灣沉寂了 40 年，1981 年在屏東縣琉球鄉再次爆發了由第二血清型病毒引起的登革熱大流行[2]。隨著，1987 年(主要發生在高雄市三民區，以第一血清型病毒為主、第二血清型病毒感染零星發生)及 1988 年(主要發生在高雄縣市，第一血清型病毒為主，第三及第四血清型病毒感染零星發生) 在南台灣地區再次發生了登革熱大流行[2]。此後，除 1990 和 1993 年外，高高屏地區及台南縣市幾乎年年都有規模大小不等的登革熱流行[2]。尤其是最近 2002 年由第二血清型病毒所造成的登革熱大流行(高高屏地區，超過 5000 案例)及 2006 年由第三血清型病毒引起的小規模登革熱流行，嚴重型的登革出血熱案例也隨著增加[11,12]，這是醫療人員於照顧登革熱病患時值得注意的現象。

## 致病機轉及臨床表現

當人感染了登革病毒後，最初病毒在局部的淋巴節內繁殖，之後透過淋巴系統和血行性把病毒傳播到體內各個器官組織[13]。病毒在網狀內皮細胞組織和皮下繁殖時會造成所謂的病毒血症期[13]。病毒在人體內的潛伏期大約 3 到 14 天，通常是 4 到 7 天 [6]。

登革熱的臨床症狀可從無症狀、輕微的發燒症狀，到典型的登革熱症狀，甚至從輕微的出血到嚴重可致病的出血及休克等。依 WHO 的定義可以把登革熱的臨床表現分為以下幾種[14]：

#### (一)無或輕微發燒或急性發燒表現

在登革熱流行地區，大部份登革熱患者，尤其是孩童都是以無或輕微發燒症狀或急性發燒來表現[6,14]。部份患者會出現皮疹。在泰國某一地區，87%學生(年齡介於 4 到 16 齡)的血清都呈登革病毒陽性反應，而臨床表現都是以無或輕微發燒症狀或急性發燒來表現[14]。另外，到登革熱疫區旅遊而感染了登革熱的病人，其臨床表現也大多數以輕微的症狀或以急性發燒來表現[15]。

#### (二)典型登革熱(classic dengue)

典型登革熱是以急性高燒，頭部、肌肉、骨頭、關節酸痛、後眼窩痛以及皮疹為主要症狀 [6,13]。發燒通常持續 5 到 7 天。大約一半患者會出現皮疹。典型皮疹為紅色斑點或融合性紅色丘疹其中多處參雜正常的膚色，稱為“white islands in a sea of red” [6,13]。皮疹通常在退燒的前幾天出現，且持續 2 到 4 天，有時會伴隨著脫屑及搔癢。其他登革熱症狀包括臉部潮紅(出現在感染初期 1 到 2 天內)、淋巴節腫大、眼睛結膜充血、輕微的呼吸道及胃腸道症狀[6,13]。血液檢查會發現血小板及白血球低，肝功能異常及低血鈉症等等 [6,13]。

#### (三)登革出血熱和登革休克症候群(dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome; DHF/DSS)

登革出血熱與典型登革熱主要差別在於前者會造成微血管的滲透性增加、導致血漿滲漏[6,14]。登革出血熱與典型登革熱在感染初期，病人的症狀通常都相似。登革出血熱病人的血漿滲漏主要發生在發病後的第 4 至 7 天內，此時大部份病患會短暫的退燒，這也使得臨床醫師容易忽略了疾病的嚴重程度 [3,6,14]。病患持續的腹痛、嘔吐、燥動不安及神智不清等症狀有助於臨床上判斷是否出現登革出血熱的線索 [3,6,14]。另外，血液檢查會發現血小板持續地降低的狀況 [6]。

目前的研究瞭解，登革出血熱有多種可能的致病機轉，這包括 (1) 登革病毒株的毒性 (第二血清型病毒易導致登革出血熱) [6]，(2) 病人的遺傳基因 (白人比黑人易罹患登革出血熱) [6]及(3)續發性登革熱感染 (secondary dengue infection)。續發性登革熱感染是指之前感染的登革血清型病毒所產生的抗體非但無法中和新近感染的不同血清型病毒株，反而促使新感染的病毒株更易侵入患者的單核球細胞，而加強了患者體內一系列的細胞激素及補體反應，造成內皮細胞受損、血小板的破壞及凝血因子的消耗，導致血管的滲透性增加，血漿滲漏及出血，甚至發展成休克 [6,16]，這種致病機轉稱為抗體促進反應 (antibody dependent enhancement)[16]。2002 年於南台灣地區發生登革出血熱的盛行主要是因續發性登革熱感染所造成的結果 [12,17]。

根據 WHO 定義，臨床上診斷登革出血熱必須符合以下四種條件：(一)發燒、(二)出血表現或止血帶測試 (tourniquet test)陽性 (止血帶測試陽性意指微血管受損；檢驗者利用血壓帶在患者前臂加壓至介於收縮壓和舒張壓之中間值，五分鐘後再觀察血壓帶擠壓處或受壓之手臂前端每平方英寸 [6.25cm]範圍內的出血點數

目,二十或超過二十以上的出血點即為陽性反應(圖一)、(三) 血小板低下至 10 萬以下、及(四) 血漿滲漏(例如血比容增加 20%以上或血清白蛋白低下或臨床上出現肋膜積水或腹水)[14]。

登革出血熱的嚴重程度依 WHO 分為四等級 (grade I-IV) [13]。第一級(grade I)：登革熱病患，符合上述四種登革出血熱診斷條件，但病患無自發性出血表現，而僅止血帶測試為陽性。第二級(grade II)：病患自發性出血的表現。第三級 (grade III)：併有皮膚濕冷、四肢冰涼、坐立不安、脈搏微弱至幾乎測量不到(脈搏壓 $\leq 20$  毫米汞柱)。第四級 (grade IV)：測量不到脈搏必須施行心肺復甦術。登革出血熱的第三及第四等級 (grade III & IV)又稱為登革休克症候群。值得注意的是典型登革熱和登革出血熱在臨床上兩者都會有出血表現或止血帶測試陽性反應，要區別兩者間的差異，主要是登革出血熱有明顯的血漿滲漏，但典型登革熱並無此現象。

在東南亞地區，登革出血熱常發生於小孩 [3]。小孩罹患登革出血熱依年齡可分為兩階段情形：7 個月以下的嬰幼兒及 3 至 5 歲的兒童 [3]。7 個月以下的嬰幼兒易得登革出血熱，主要原因是母親曾感染了登革熱而把登革病毒抗體透過胎盤傳給了胎兒。因此，胎兒出生後，易發生續發性登革熱感染 [18]。3 至 5 歲的兒童也是因續發性登革熱感染導致易發生登革出血熱[3]。在台灣，值得注意的是登革出血熱反而常見於成人病患 [11]。

罕見的登革出血熱併發症如急性心肌炎、猛暴性肝炎、視網膜出血導致短暫視力障礙及中樞神經炎等都有報導過 [3,6]。在登革出血熱的病患中，出現急性腹痛、急性膽囊炎及急性胰臟炎或同時合併菌血症(尤其是患者發燒超過 5 天或合併急性腎衰竭)並非罕見 [19,20]。登革出血熱病患如以急性腹痛表現(尤其以急性非結石膽囊炎)，外科醫師需謹慎評估，盡可能避免外科手術治療，因大部份病患經支持性治療都會痊癒 [20]。登革出血熱病患常見白血球及血小板降低，尤其是血小板的變化與臨床上病人的疾病進展有密切相關，臨床醫師在治療登革熱病患時須加以注意[11]。

## 實驗室診斷

登革熱的診斷必須依靠血清學的確診 [3,13,21]。IgM capture ELISA 是最常用來診斷登革熱的方法，但此試驗診斷方法在登革熱感染初期多呈陰性反應(需感染 4 至 5 天後才會呈陽性) [3,13,21]。類風濕因子 (rheumatoid factor)會造成 IgM capture ELISA 呈偽陽性反應 [3]。IgM 抗體出現後會持續存在約 3 到 6 個月後消失[3]。另外，成對血清比較恢復期中病人的血清 IgG 抗體效價上升超過急性期四倍以上也可以作為診斷登革熱的標準[13]。由於必須比較病患恢復時期的血清 IgG 抗體效價，所以，此檢驗診斷方法，在臨床上於病人急性期並不實用。值得一提的是在續發性登革熱感染，急性期時的病人就可測到高效價的 IgG 抗體，且此 IgG 抗體效價會持續二週以上，而此時 IgM 抗體效價反而較低，甚至測量不到。故病患在急性期測到高效價的 IgG 抗體可做為診斷續發性登革熱感染的依據[14,21]。

在實驗室中，把病患的血清(發燒時期)接種在蚊子細胞內培養(mosquito cell lines 如 *Aedes albopictus* 和 *Aedes pseudoscutellaris* 等的細胞)可把登革病毒分離出來。接種在蚊子細胞內方法約需 7 到 10 天的病毒培養時間，病毒分離率僅 36%左右。另外，可把患者的血清直接注入到蚊子體內培養。直接注入到蚊子體內方法約需 14 天病毒培養時間，病毒分離率可高達 80% [3,14]。

聚合**西每**鏈反應 (polymerase chain reaction; PCR)可用來快速診斷登革熱(可應用在患者的血清、組織及病媒蚊上)。其中逆轉錄-聚合**西每**鏈反應 (reverse transcription-polymerase chain reaction; RT-PCR)是最常被應用的一種分子生物學檢查方法 [3,13]。另外，PCR 配合病毒的核酸基因序列(nucleotide sequencing) 和限制切割**西每** (restriction)的分析，可把各種血清型登革病毒進一步以基因型來分型[3]。病毒基因的分型，有助於更進一步瞭解登革熱的致病機轉[3]。

## 治 療

目前登革熱並無特殊的治療藥物。類固醇 (corticosteroids)、carbazochrome (一種用於減少微血管滲透性的藥物)和抗病毒藥物 (如 ribavirin)在登革熱治療上並無任何效果 [14]。典型登革熱的治療主要是支持性療法。病人需多休息 及補充適當的水份 (鼓勵多喝水，必要時靜脈注射點滴來補充水份)，發燒則使用 acetaminophen 退燒即可 (忌用 aspirin 及其他非類固醇止痛藥)，且避免肌肉注射藥物 (易導致血腫) [14]。醫師必須常規地監測病人血中的血比容值及血小板數目，尤其是發病第 4 至第 7 天內，注意是否演變為登革出血熱[3,6,14]。大部份典型登革熱病患可在門診密切追蹤治療[14]。對於登革出血熱病患，適當的靜脈點滴補充水份(以 normal saline 或 Ringer's lactate 為主)，監測血比容值及血小板數目的變化是必要的，尤以病人的血比容值上升 20%以上及血小板數目持續地降低時為然[14]。

而對於登革休克症候群病患，早期給予大量的靜脈輸液是治療的關鍵。可選擇輸注 colloid solutions 或 crystalloid solutions (10-20ml per kilogram per hour)。有些報告認為 colloid solutions 優於 crystalloid solutions [14,22]。若病患嚴重的出血或散播性血管內凝固症 (disseminated intravascular coagulation; DIC)，則必須輸注新鮮冷凍血漿 [14,15]。值得注意的是當病患接受大量靜脈輸液治療時，相對地也易發生液體超負荷現象而併發肺水腫，甚至發展成急性呼吸衰竭。這是臨床醫師治療登革出血熱病患時必須注意的事項。關於登革熱的治療，可參考衛生署疾病管制局編印的治療指引(網址：<http://www.cdc.gov.tw>)或參考 WHO 的登革熱治療指引(網址：<http://www.who.int/topics/dengue/en/>)[14]。

## 登革出血熱的定義於臨床應用上的限制

HO 定義的四種診斷登革出血熱的條件(包括發燒、出血表現 [含止血帶測試 陽性)、血小板低下至 10 萬以下及血漿滲漏 [例如血比容增加大於 20%])，主要是依據早期在泰國治療登革熱患者時的臨床經驗而製訂 [14]。然而，許多研究者發現，一些登革出血熱病患的臨床表現，並不能完全符合 WHO 所定義的四種診斷條件 [23]。

在印尼的雅加達，9 位血清確診登革病毒感染的病患，除胃腸出血外，並無血比容濃縮現象，但之後演變成休克死亡 [24]。近年一份在越南的研究報告觀察到 310 位登革病毒感染確診的休克病患中，18%的病人不符合 WHO 的 DHF/DSS 診斷的定義[25]。於焉，就有研究人員提出一些新名詞，如“dengue fever with unusual hemorrhage”和“dengue with signs associated with shock” [23]。登革出血熱的臨床定義可能須投入更大型的研究來做進一步的修訂，以更確切作為臨床診斷及評估登革熱的嚴重度。

## 疫苗研發及登革熱的控制

疫苗的研發可能是控制登革熱疫情最好的方法 [3]。近多年來，研究者嘗試研發出同時對四種血清型登革病毒產生免疫保護力的有效疫苗 [26]。然而，臨床上卻面對了許多的挑戰。在古巴的研究，觀察到許多罹患嚴重型登革出血熱的病患，主要因素是病患於二十年前曾感染過登革熱 [27]。這說明了有效的登革疫苗必須能針對四種血清型的登革病毒產生長期的免疫保護能力，甚至需長達數十年之久。這是目前研發登革熱疫苗上需克服的問題。在登革疫苗的研發，目前已有在小孩和成人身上施打減活性登革病毒疫苗(attenuated tetravalent vaccine)的研究，初步報告顯示能在人體產生有效的免疫力，但仍需長時間追縱評估其保護的效果 [28]。在未有成功研發的疫苗用來預防登革熱之前，病媒蚊的控制是唯一有效防範及降低登革熱疫情的策略 [3,6]。臨床醫師對登革熱病人的即時診斷及通報，政府衛生單位的努力，如病媒蚊密度監測、明瞭社區的孳生源所在及作好孳生源清除工作等，以及民眾對登革熱的認知瞭解及對撲滅病媒蚊政策的配合等等，缺一不可不能竟其功。



**圖一 止血帶測試陽性結果 (說明見內文)**

#### 參考文獻

1. Rush AB: An account of the bilious remitting fever, as it appeared in Philadelphia in the summer and autumn of the year 1780. Medical inquiries and observations. Philadelphia: Prichard and Hall 1789;104-17. ㄟ
2. 行政院衛生署疾病管制局: 漫談登革熱防治。疫情報導 2006;22:589-95. ㄊ
3. Guzman MG, Gustavo K: Dengue: an update. Lancet Infect Dis 2002;2:33-42.

4. Calisher CH, Karabatsos N, Dalrymple JD, et al: Antigenic relationships between flaviviruses as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera. *J Gen Virol* 1989;70: 37-43. ☞
5. Gubler DJ: The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. *Arch Med Res* 2002;33:330-42.
6. Gibbons RV, Vaughn DW: Dengue: an escalating problem. *BMJ* 2002;324:1563-6.
7. Pinheiro FP, Corber SJ: Global situation of dengue and dengue hemorrhagic fever and its emergence in the Americas. *World Health Statist Quart* 1997;50:161-8. ☞
8. Centers for Disease Control and Prevention. World distribution of dengue-2000. (Accessed August, 2005, at <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/map-distribution2000.htm>.)
9. Figueroa R, Ramos C: Dengue virus (serotype 3) circulation in endemic countries and its reappearance in America. *Arch Med Res* 2000; 31:429-30. ☞
10. WHO: The World Health Report. Life in the 21st Century. A Vision for All. Geneva: WHO, 1998. ☞
11. Liu JW, Khor BS, Lee CH, et al: Dengue haemorrhagic fever in Taiwan. *Dengue Bulletin* 2003;27;19-24. ☞
12. Lee MS, Hwang KP, Chen TC, et al: Clinical characteristics of dengue and dengue hemorrhagic fever in a medical center of southern Taiwan during the 2002 epidemic. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:121-9 ☞
13. Vaughn DW, Green S: Dengue and dengue hemorrhagic fever. In: Strickland GT, ed. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*: Philadelphia: Saunders, 2000:240-1.
14. WHO: Dengue Hemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment and Control. Geneva: World Health Organization, 1997.

15. Wilder-Smith A, Schwartz E: Current concepts: dengue in travelers. *N Engl J Med* 2005;353: 924-32.
16. Halstead S: Pathophysiology and pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. In Thongcharo- en P, ed. Monograph on Dengue/Dengue Hemorrhagic Fever. WHO Regional Publication, SEARO no 22,1993:80-103.
17. Yeh WT, Chen RF, Wang L, et al: Implications of previous subclinical dengue infection but not virus load in dengue hemorrhagic fever. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006;48:84- 90. ㄱ
18. Kliks SC, Nimmanitya S, Nisalak A, et al: Evid- ence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg* 1988;38:411-9.
19. Lee IK, Liu JW, Yang KD: Clinical characteris- tics and risk factors for concurrent bacteremia in adults with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 2005;72:221-6. ㄱ
20. Khor BS, Liu JW, Lee IK, Yang KD: Dengue hemorrhagic fever patients presenting with acute abdomen: clinical experience of 14 cases. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:901-4. ㄱ
21. Kuno G, Gomez I, Gubler DJ: An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infections. *J Virol Methods* 1991;33:101-13. ㄱ
22. Wills BA, Dung NM, Loan HT, et al: Compari- son of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005;353: 878-9. ㄱ
23. Deen JL, Harris E, Wills B, et al: The WHO dengue classification and case definitions: ti m e for a reassessment. *Lancet* 2006;368:170-3. ㄱ
24. Sumarmo, Wulur H, Jahja E, et al: Clinical observations on virologically confirmed fatal den- gue infections in Jakarta, Indonesia. *Bull World Health Organ* 1983;61:693-701.
25. Phuong CXT, Nhan NT, Kneen R, et al: Clinical diagnosis and assessment of severity of con- firmed dengue infections in Vietnamese children: is the World



Health Organization classification system helpful?

Am J Trop Med Hyg 2004;70:172-9. ㄱ

26. Chambers TJ, Tsai TF, Pervikov Y, et al: Vaccine development against dengue and Japanese encephalitis: report of a World Health Organization meeting.

Vaccine 1997;15:1494-502. ㄱ

27. Guzman MG, Kouri, Bravo J, et al: Dengue hemorrhagic in Cuba, 1981: a retrospective seroepidemiologic study.

Am J Trop Med Hyg 1990;42:179-84. ㄱ

28. Bhamarapavati N, Sutee Y: Live attenuated trivalent dengue vaccine.

Vaccine 2000;18: 44-7.