# 登革熱的快速實驗室診斷及疫苗發展

陳光銘

醫療社團法人東港安泰醫院

近年來，登革熱的發生率在全世界各地區均有上升之趨勢，每年造成數億人口之感染。登革熱感染對象並無專一性，任何人皆可能受到感染，感染後大多只造成不致命的臨床症狀如發燒、頭痛等症狀，但偶爾仍會產生嚴重之臨床徵候甚至導致病人死亡。現今登革熱尚無針對此一病毒的藥物可治療，對於嚴重的登革熱病例，適當的支持性療法是降低死亡率重要的治療。所以早期的診斷至關重要，現今已有許多特異性的登革熱檢測方式可供運用，登革熱快速檢測 (Rapid diagnostic test; RDT) 提供了普及化的快速檢測，其良好的敏感度及特異度，提供臨床於流行期的一個診斷工具。

另一方面，登革熱的疫苗發展於近年來有長足的發展，提供了登革熱防治的另一工具，可提供適當的群體免疫以遏止其傳播，其對曾感染血清抗體陽性的族群可提供良好的保護能力並阻斷流行傳播。（**感控雜誌 2019:29:29-38**）

**關鍵詞：**登革熱、快速檢驗、疫苗

## 登革熱概述

據估計，每年在世界各地熱帶及亞熱帶地區發生登革熱病毒感染案例達到數億。登革熱感染是具威脅性的，近來的證據顯示感染率逐年上升[1-3]。登革熱病毒感染導致登革熱及其他嚴重登革熱病癥，每年大約 50 萬名患有嚴重登革熱病人需要住院治療。而登革熱病例的真實數量可能遠超過已知的案例數，可能是因為未通報或臨床未確實診斷分類所致[1,4]。於我國登革熱屬第二類法定傳染病，於臨床診斷後或高度疑似感染均需依傳染病防治法相關規定於 24 小時內通報至疾病管制署。

民國 107 年 10 月 1 日受理
民國 107 年 12 月 27 日接受刊載

通訊作者：陳光銘
通訊地址：屏東縣東港鎮中正一路一段210號
連絡電話：(08) 8329966轉3055

DOI: 10.6526/ICJ.201902_29(1).0004

登革熱病毒是經節肢動物傳播，主要藉由被感染蚊子叮咬而傳播給人類。其主要傳播媒是埃及斑蚊，但其他蚊種如白線斑蚊也具有傳播病毒的能力。登革熱媒介密度根據降雨量而變化，在季風季節晚期為傳播的高峰期。在一些受影響嚴重的地區，登革熱可能會引起與其他傳染病相似或更大的人類健康衝擊。不幸的是，現今尚無特定有效的抗病毒藥物治療此一病毒感染[1]。因此，準確和早期診斷及適當的預防措施對於流行地區適當和迅速地管理和控制疾病至關重要。

## 登革熱診斷工具

現今有數種診斷工具可用於檢測急性登革熱病毒感染，包括病毒分離 (培養)，病毒核酸檢測和病毒 NS1 抗原檢測。在許多公共衛生系統中，快速診斷檢測被廣泛用於登革熱病毒 NS1 抗原檢測，因為登革熱病毒抗原早在發燒的第一天就可以在病人血清中檢測。這些 RDT 約可在 15~20 分鐘內獲得結果，且易於執行，有較低的成本需求，並且便於分發到偏遠的醫療機構。因為需要分子診斷和登革熱血清分型，過去幾年中，Real-time RT-PCR (qRT-PCR) 檢測越顯重要。qRT-PCR 已用於敏感性及特異性檢測登革熱 RNA，從而在感染的急性期診斷登革熱。但是，與病毒分離需耗費時日不同，qRT-PCR 約可以在兩個小時內得知檢測結果[1,5]。各種檢測方式皆有其優劣之處，下面分別介紹幾種常用的檢測方式之檢測能力。

1. 登革熱快速檢測 (Rapid diagnostic test, RDT)

Tuan Nur Akmalina Mat Jusoh 及 Rafidah Hanim Shueb 藉由 NS1 ELISA (PlateliaTM Dengue NS1 antigen capture test (Bio-Rad Laboratories, France)) 測試 86 個樣本，其中 36 個樣本為 NS1 抗原陽性而其餘為陰性。然後，將 ProDetect Dengue Duo NS1 Antigen IgG/IgM rapid test (Mediven) 和 SD BIOLINE Dengue Duo® rapid test 測試結果與參考基準 NS1 ELISA 之結果進行比較。結果顯示 ProDetect Dengue Duo NS1 Ag IgG/IgM 快速檢測，共檢測到 34 例 (94.4%) 陽性 NS1 樣本並鑑定出 48 個 (96%) 陰性樣品。該 RDT 與 NS1 ELISA 檢測結果具有非常好的一致性，kappa 值為 0.904 (95% CI: 0813~0.996)。對於 SD BIOLINE Dengue Duo® 快速檢測，該測試的靈敏度及特異性分別為 88.9% 和 100%，該快速檢測也顯示與 NS1 ELISA 有非常高的一致性，kappa 值為 0.903 (95% CI: 0810~0.995)。證實 SD BIOLINE 和 ProDetect 登革熱快速檢測皆為非常好的登革熱快速診斷測試方法[1]。

2. Real-time RT-PCR (qRT-PCR)

Tuan Nur Akmalina Mat Jusoh 及 Rafidah Hanim Shueb 將三種商業

Real-time qRT-PCR 試劑盒 (RealStar Dengue RT-PCR, GenoAmp Trioplex Real-Time RT-PCR Zika/Den/Chiku, and GenoAmp Real-Time RT-PCR Dengue) 與 NS1 ELISA 測試結果進行比較。於該研究中，使用 31 個 NS1 ELISA 結果陽性樣本和 5 個陰性樣本。該研究中所有 Real-time qRT-PCR 均具有高靈敏度 (90.3%，90.3% 和 83.9%)。此外，當使用陰性樣品測試時，所有試劑盒顯示 100% 的特異性。Real Star Dengue RT-PCR 和 GenoAmpTrioplex Real-time RT-PCR Zika/Den/Chiku 與 NS1 ELISA 具有良好的一致性，kappa 值為 0.722 (95% CI: 0.432~1.000)。GenoAmpTrioplex Real-time RT-PCR Zika/Den/Chiku 的性能與 Real Star Dengue RT-PCR 相當。GenoAmp RealTime RT-PCR 登革熱和 NS1 ELISA 之間的 kappa 一致性為 0.591 (95% CI: 0287~0.895) [1]。

3. Dengue virus qRT-PCR Serotyping

Tuan Nur Akmalina Mat Jusoh 及 Rafidah Hanim Shueb 藉由 GenoAmp Real-Time RT-PCR Dengue (Serotyping of Dengue 1-Dengue 4) 登革熱檢測的 26 個登革熱陽性樣本，結果顯示 14 個樣本為第一型登革熱病毒感染，8 個樣本為第二型登革熱病毒感染，2 個樣本為第三型登革熱病毒感染，1 個樣本為第四型登革熱病毒感染。另一個樣本顯示出與第一型及第二型雙重感染。GenoAmp 登革熱檢測能夠從臨床標本中對登革病毒 1~4 型進行亞型分析，並正確識別健康個體的陰性樣本[1]。

於登革熱的臨床管理，早期診斷對於監測病人並為可能發展為更嚴重形式的登革熱病人提供及時支持療法是很重要的。用於登革熱診斷的方法的信效度主要取決於疾病期時登革病毒 RNA 和可溶性 NS1 抗原濃度。因此，病毒分離，qRT-PCR 及 NS1 檢測在疾病的最初幾天的靈敏度較高。登革出血綜合徵表現為發熱減少，發生在感染早期；因此有效的臨床檢測方法將有利於早期診斷並加以治療[1,5]。

## 登革熱疫苗發展

有別於快速診斷治療，登革熱防治的另一新的發展為疫苗的研究。有效的登革熱疫苗必須同時對所有血清型之登革熱病毒提供保護能力。疫苗效力試驗需要敏感度及血清型特異性登革熱診斷與安慰劑對照組相互比較驗證。基於抗原的診斷檢驗雖然易於操作，但其靈敏度有限，甚至無法區分登革熱之血清型。斑塊減少中和試驗 (Plaque reduction neutralization tests, PRNT) 可以區分個別登革熱病毒血清型，唯非常耗時。敏感度和血清型特定的分子檢測很難進行，尤其在資源貧乏的流行地區。經由多年的登革熱疫苗研究已克服上述困難並取得成果並進入臨床測試[6]。

現今已核准上市使用的登革熱疫苗，為嵌合黃熱病-登革熱之四價活性減毒疫苗 (CYD-TDV)，由 Sanofi Pasteur 所生產[6,7]。為嵌合登革熱病毒結構序列至黃熱病病毒結構-17D 中的疫苗。臨床第 1 期和第 2 期研究證明接種 CYD-TDV 疫苗可產生對所有四種登革熱血清型的抗體反應，尤其在曾經感染過登革熱之受試者中產生的較高的血清抗體濃度。深入探究 CYD-TDV 疫苗接種產生的抗體反應，發現此疫苗產生對登革熱血清型第4型的特異性抗體，並對其他三種血清型登革熱產生交叉抗體反應 (cross-reaction antibody response) [6]。

針對 CYD-TDV 的 2 個第 3 期臨床試驗，Capeding MR 等人於亞太地區之 10,275 名 2~14 歲兒童為受試對象，以 2:1 的比例分配至疫苗接種組與對照組，於 0, 6 和 12 個月時進行了三次疫苗注射，爾後在 13~25 個月內監測登革熱的發生率，發現疫苗接種受試者登革熱發生率為 1.8% 而同時對照組為 4.1%，故 CYD-TDV 於此年齡層之疫苗效度為 56.5% (CYD14) [8]。Villar L 等研究者於 5 個拉丁美洲國家的 20,869 名 9~16 歲兒童為受試對象，亦以 2:1 的比例分配至疫苗接種組與對照組，同樣於 0, 6 和 12 個月時進行了三次疫苗注射，後追蹤 25 個月監測登革熱的發生率，發現疫苗接種受試者登革熱發生率為 1.5% 而對照組為 3.8%，故 CYD-TDV 於此年齡層之疫苗效度為 60.8% (CYD15) [9]。Hadinegoro SR 等人將 CYD14, CYD15 及 CYD57 的資料進一步分析，發現此疫苗減少 60% 症狀性登革熱，減少 73% 登革熱相關的住院醫療，及減少 79% 嚴重登革熱之產生[10]。而針對無臨床症狀的登革熱病毒感染，Olivera-Botello G 等人將 CYD14 及 CYD15 受試者血清再行研究，發現於伴隨相關登革熱控制措施，CYD-TDV 可減少 38.6% 於 9~16 歲受試者之無症狀感染[6,11]。

該疫苗第 2 期臨床試驗顯示，從未曾受登革熱病毒暴露者產生的抗體濃度較低-與血清陽性 (曾感染) 受試者相比為 38% 及 78%。如按年齡分層時，9 歲以下血清陰性參與者的疫苗抗體產生效果不顯著[6,8-11]。而針對臨床有症狀之登革熱的血清型特異性保護力，Sabchareon A 等研究者於泰國共收錄 4,002 位學齡兒童，發現該疫苗對不同血清型登革熱病毒呈現不同程度的保護效果，從第 1 型至第 4 型分別為 61.2%, 59%, 81.9% 及 90% [12]。

對於疫苗接種的安全性研究，於 CYD14 和 CYD15 在試驗的最初 1 年療效期及後 4 年的長期安全性主動監測。另對住院登革熱病例進行了被動監測。此外，並加入來自 CYD23 (泰國的 2b 期試驗) 的 3,203 名 4~11 歲兒童納入研究，以進行長期安全性監測，發現在安全監測期的第一年中此疫苗顯現為具安全性。但在基礎血清

陰性參與者中，與對照組相比，疫苗接種受試者會增加嚴重登革熱之機率。在 2~5 歲時接種疫苗的兒童在 5~8 歲時的住院率較高。事後分析顯示，與對照組兒童相比，疫苗組 9 歲以下兒童的住院和嚴重登革熱相對風險增加。對於 9 歲以上的兒童則未觀察到這種情況。接種 CYD-TDV 可能會使血清陰性的受試者對登革熱病毒更加敏感，類似於自然異型登革熱感染[13]。總結言，CYD-TDV 疫苗對先前有登革熱感染之病人再次感染有預防效果，但對於之前沒有接觸過登革熱病毒的病人效果不佳甚至可能有害[6]。

## 其他發展中登革熱疫苗

Takeda Vaccines (新加坡) 正在進一步開發一種減毒活性嵌合四價登革熱疫苗，該疫苗最初由 CDC 的科學家創建。使用減毒第 2 型登革熱疫苗株作為骨架，製備具有登革熱血清型 1,3 和 4 的嵌合體，它們共同組成四價疫苗。在未受登革熱感染成年受試者中，此疫苗證實對四種血清型抗體生成反應不一樣[14]。Chukiat Sirivichayakul 等人於登革熱流行地區進行研究，於 412 位 1.5~45 歲的受試者，分別於第 0, 90 天接受 2 劑疫苗。追蹤發現此疫苗在超過 95% 的成人和兒童中產生第 1 至 3 型血清陽性抗體，而第 4 型抗體產生率為 72.7~100% [15]。測試時血清反應陽性 (曾感染) 參與者的抗體效價較高[16]。Haiyan Chu 等人證實受試者於接種二劑 Takeda 疫苗後 180 天可檢測到 CD8+ T 細胞反應[16]。一項跨國第 2 期試驗顯示，於 1,800 位 2~17 歲受試者於實驗組分別接種 1 至 2 劑疫苗，而各組接種者之血清中均可於 6 個月後產生有效的全部四型血清抗體。此為該疫苗之進一步的第 3 期試驗提供了基礎[17]。

美國國立衛生研究院 (NIH) 的傳染病實驗室透過將突變基因植入登革熱基因中，或將結構蛋白重組為減毒疫苗株，設計了單獨的減毒活性重組疫苗[18]。NIH 減毒四價登革熱疫苗 (TV003) 已被證明可以安全地於對未曾感染受試者中產生針對所有四型登革熱血清型的抗體。在第一劑疫苗接種後，有 86% 受試者產生對所有四型血清型病毒的抗體反應，然而於第二劑疫苗接種後對此情形並無明顯改變。此外，該疫苗耐受性良好無明顯副作用[19]。Beth D. Kirkpatrick 等人在 20 名受試者的研究中，證實 TV003 提供了針對血清第二型登革熱病毒感染的完全保護，另指產生部分受試者輕微的副作用[20]。

V180; (Merck) 是一種重組結構疫苗，由截短的登革包膜蛋白 (DEN-80E) 所組成，目標對於所有 4 種血清型登革熱病毒產生保護力[21,22]。在第 1 期臨床試驗於澳大利亞健康未感染過的健康受試者 (NCT01477580) 中，評估的 9 種 V180 製劑包括

ISCOMATRIX TM 佐劑 (2 種劑量水平)，氫氧化鋁佐劑，或無佐劑，並與磷酸鹽緩衝鹽水安慰劑進行比較。受試者在 0, 1, 2 個月的時間表內接受 3 次指定產品注射，並在最後一次注射後 1 年內進行安全性監測並在 6 個時間點評估抗體水平。在 98 名隨機受試者中，90 人 (92%) 接受了所有 3 次接種；83 人 (85%) 完成了為期 1 年的追蹤。結果顯示含有 ISCOMATRIX TM 佐劑的所有 6 種 V180 製劑皆顯現強烈的免疫原性，而 1 種鋁佐劑和 2 種無佐劑製劑的免疫原性差。而抗體濃度在最後一劑接種的 6 個月和 1 年後之監測時點下降。所有 9 種 V180 製劑通常都具有良好的安全性。與鋁佐劑或無佐劑製劑相比，使用 ISCOMATRIX™ 佐劑的製劑與更多不良事件相關[22]。

在登革熱疫苗開發數十年緩慢進展之後，有一種獲得許可的登革熱疫苗的問世功效已是一項重大成就。然而，現有數據顯示，目前獲得許可的登革熱疫苗，即使廣泛接種，其實現全球登革熱控制的貢獻也很有限。一個更好的疫苗應不會增加未曾感染者在初次感染時產生嚴重登革熱的風險，即可對登革熱發病率及全球控制的產生效用[6]。鑑於現有之 Dengvaxia® 對血清陰性個體長期安全性問題及年齡對該疫苗的抗體反應等問題，與血清陽性個體記錄的療效和安全性相平衡，世界衛生組織 (WHO) 公佈關於使用 Dengvaxia® 的免疫戰略諮詢專家 (Strategic Advisory Group of Experts, SAGE) 的建議，並於 2016 年 7 月 29 日發布關於登革熱疫苗的建議，並於 2018 年 9 月更新建議。SAGE 仔細考慮了兩種策略：人群血清陽性率標準與接種前篩檢。SAGE 衡量人群血清陽性率研究和個體疫苗接種前篩查的可行性，國家之間和國家內部血清陽性率的異質性，潛在的疫苗覆蓋率，公眾對國家疫苗接種計劃的信心，對人口水平效益與個體水平風險的倫理考量等問題提出下列建議：1. 對於已將疫苗接種作為控制登革熱計劃一部分的國家地區，「疫苗接種前篩檢」是首要方案，藉由 IgG ELISA 或 RDT 做為篩檢工具，其中只有登革熱血清反應陽性者建議接種疫苗。2. 對於血清抗體生成反應的年齡差異性研究發現，建議疫苗應在指定的年齡範圍內使用，為 9 至 45 歲。接種疫苗的目標年齡取決於特定國家的登革熱傳播強度，在傳播率高的國家建議自較低年齡開始接種，在傳播率較低的國家反之。確定目標的最佳年齡組是嚴重登革熱發病率最高的年齡，這可以從國家和地方的常規醫院監測數據中確定。3. 建議將 Dengvaxia® 以 6 個月間隔給予的三個劑量。如果疫苗劑量因任何原因而延遲，則無需重新開始該療程，並且應該給予該系列中的下一劑量。於接種完成後並無須追加接種 (Booster) [23]。然而，即使具有良好功效的疫苗也無法在不控制病媒的情況下控制

登革熱。持續 CYD-TDV 受試者的監測以確定疫苗保護的持久性以及其他疫苗的進一步研究將可提供更進一步的決策資訊。另外配合病媒的控制措施或許可能提供全球有效地登革熱控制[6,23]。

## 登革熱血清第 2 型抗體 (DENV2 neutralizing antibodies)

現有已上市及實驗中的疫苗雖多為對四種血清型登革熱均具能產生抗體保護，但其對血清第二型之效果略嫌不足[8,9]，human monoclonal antibodies (hMAb)，它是一種 DENV2 特異性強的中和抗體，分離自原發性 DENV2 感染之病人，透過用轉化來自 DENV 免疫者的記憶 B 細胞並產生 hmAbs 來產生這些抗體[24]。Emily N. Gallichotte 等人透過重組病毒，其含有不同血清型之間的氨基酸改變和表位移植 (epitope transplants)。在結合，競爭和中和測定中使用該組重組病毒，進一步定位了三種 DENV2 型特異性單株抗體的表位 (3F9, 2D22 and 1L12)，其含有共有和不同的表位區域。再利用這些重組病毒和多克隆血清來剖析原發性 DENV2 自然感染和單價疫苗接種後的表位特異性反應。證明在 DENV2 感染或接種疫苗後產生的抗體，為佔據結構域 (domain) III 和 I 表位而中和病毒。針對不同表位的中和抗體結合在不同個體之間產生的差異，可利用這些表位特異性抗體反應評估保護性免疫的相關性，藉此可提供未來疫苗設計及改善的基礎[25]。

## 結　語

近年來，登革熱的發生率在全世界各地區均有上升之趨勢，每年造成數億人口之感染[2,3]。登革熱感染對象並無專一性，任何人皆可能受到感染，感染後大多只造成不致命的臨床症狀如發燒、頭痛等症狀，但偶爾仍會產生嚴重之臨床徵候甚至導致病人死亡。現今尚無登革熱病毒的治療藥物，對於嚴重的登革熱病例，適當的支持性療法是降低死亡率重要的治療。所以早期的診斷至關重要，除了一般的實驗室診斷方式可提供臨床醫療人員鑑別診斷，現今已有許多特異性的登革熱檢測方式可供運用，登革熱快速檢測 (DRT) 提供了普及化的快速檢測，其良好的敏感度及特異度，提供臨床於流行期的一個診斷工具，但於非流行期仍須注意其他可能的鑑別診斷並利用更進一步的檢驗確認[26]，而 qRT-PCR 提供了更精準的診斷方式，但其檢驗方式因較難操作而無法普及，故可以用於臨床的再次確認及流行病學的監測，並可提供與其他蚊媒傳染病的鑑別[27]。

另一方面，登革熱的疫苗發展於近年來有長足的發展，提供了登革熱防治的另一工具，可提供適當的群體免疫以遏止其傳播，唯其於未曾受感

染血清陰性的群眾會增加嚴重登革熱臨床症狀的風險，故其使用於非流行區域可能有所限制，但其對曾感染血清抗體陽性的族群可提供良好的保護能力並阻斷流行傳播鍊。而其他新型的疫苗仍須後續的臨床研究驗證其效果。

除了快速診斷及疫苗接種皆可提供登革熱防治的一環，良好的防疫作為如病媒蚊監測及控制亦不可或缺，以提供多點介入的有效控制。

## 參考文獻


1. Mat Jusoh TNA, Shueb RH: Performance evaluation of commercial dengue diagnostic tests for early detection of dengue in clinical samples. J Trop Med 2017;2017:4687182.
2. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al: The global distribution and burden of dengue. Nature;496:504-507
3. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, et al: Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. PLoS Negl Trop Dis 2012;6:e1760.
4. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al: The global distribution and burden of dengue. Nature 2013;496:504-7.
5. Peeling RW, Artsob H, Pelegrino JL, et al: Evaluation of diagnostic tests: dengue. Nat Rev Microbiol 2010;8:S30-8.
6. Matthew L. Robinsona, Anna P. Durbin: Dengue vaccines: implications for dengue control. Curr Opin Infect Dis 2017;30:449-54.
7. Sridhar S, Luedtke A, Langevin, et al: Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. N Engl J Med 2018;379:327-40.
8. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, et al: Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. Lancet 2014;384:1358-65.
9. Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcı'a JL, et al: Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. N Engl J Med 2015;372:113-23.
10. Hadinegoro SR, Arredondo-Garcı'a JL, et al: Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. N Engl J Med 2015;373:1195-206.
11. Olivera-Botello G, Coudeville L, Fanouillere K, et al: Tetravalent dengue vaccine reduces symptomatic and asymptomatic dengue virus infections in healthy children and adolescents aged 2-16 years in Asia and Latin America. J Infect Dis 2016;214:994-1000.
12. Sabchareon A, Wallace D, et al: Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. Lancet 2012;380:1559-67.
13. Halstead SB, Russell PK: Protective and immunological behavior of chimeric yellow fever dengue vaccine. Vaccine 2016;34:1643-7.
14. George SL, Wong MA, Dube TJT, et al: Safety and immunogenicity of a live attenuated tetravalent dengue vaccine candidate in flavivirus-naive adults: a randomized,double-blinded phase 1 clinical trial. J Infect Dis 2015;212:1032-41.
15. Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Esquilin-Rivera I, et al: Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine candidate in healthy children and adults in dengue-endemic regions: a randomized, placebo-controlled phase 2 study. J Infect Dis 2016;213:1562-72.
16. Chu H, George SL, Stinchcomb DT, et al: CD8t T-cell responses in flavivirusnaive individuals following immunization with a live-attenuated tetravalent dengue vaccine candidate. J Infect Dis 2015;212:1618-28.
17. Chu H, George SL, Stinchcomb DT, et al: CD8t T-cell responses in flavivirusnaive individuals following immunization with a live-attenuated tetravalent dengue vaccine candidate. J Infect Dis 2015;215:1618-28.
18. Blaney JE, Durbin AP, et al: Development of a live attenuated dengue virus vaccine using reverse genetics. Viral Immunol 2006;19:10-32.
19. Durbin AP, Kirkpatrick BD, et al: A 12-month–interval dosing study in adults indicates that a

single dose of the national institute of allergy and infectious diseases tetravalent dengue vaccine induces a robust neutralizing antibody response. J Infect Dis 2016;214:832-5.

20. Kirkpatrick BD, Whitehead SS, et al: The live attenuated dengue vaccine TV003 elicits complete protection against dengue in a human challenge model. Sci Transl Med 2016;8:330-6.
21. Lauren M, Schwartz M, Elizabeth Halloran, et al: The dengue vaccine pipeline: implications for the future of dengue control. Vaccine 2015;33:3293-8.
22. Manoff SB, Sausser M, et al: Immunogenicity and safety of an investigational tetravalent recombinant subunit vaccine for dengue: results of a Phase I randomized clinical trial in flavivirus-Naïve adults. Hum Vaccin Immunother 2018. [Epub ahead of print]
23. World Health Organization (2018, April). SAGE recommendation on use of dengue vaccine. Available https://www.who.int/immunization/diseases/dengue/revised_SAGE_recommendations_dengue_vaccines_apr2018/en/
24. de Alwis R, Smith SA, et al: Identification of human neutralizing antibodies that bind to complex epitopes on dengue virions. Proc Natl Acad Sci USA 109:7439-44.
25. Gallichotte1 EN, Baric TJ, Yount BL Jr, et al: Human dengue virus serotype 2 neutralizing antibodies target two distinct quaternary epitopes. PLoS Pathog 2018;14:e1006934.
26. Cia CT, Ko WC: Suboptimal diagnostic performance of dengue non-structural protein 1 antigen rapid test during non-endemic periods in southern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2018;51:856-7.
27. Mansuy JM, Lhomme S, Cazabat M, et al: Detection of Zika, dengue and chikungunya viruses using single-reaction multiplex real-time RT-PCR. Diagn Microbiol Infect Dis 2018;92:284-7.

# Rapid Laboratory Diagnosis and Vaccine Development for Dengue Fever

Kuang-Ming, Chen

Department of Infection Control, An-Tai Tian-Sheng Memorial Hospital, Ping tung, Taiwan

In recent years, the incidence of dengue fever has increased in all regions of the world, causing infections of hundreds of millions of people every year. There is no selectivity in dengue infection, and anyone may be infected. Most of the infections cause non-fatal clinical symptoms, such as fever and headache, but occasionally serious clinical symptoms may occur, which can even cause death. There is no current drug for the treatment of dengue. For severe cases of dengue, appropriate supportive therapy is an important modality to reduce the mortality. Therefore, early diagnosis is crucial. Many specific dengue detection methods are available nowadays. The rapid detection test for dengue provides universal rapid detection, and its sensitivity and specificity make it a useful tool for clinical use. On the other hand, the dengue fever vaccine has developed rapidly in recent years and provides another tool for dengue prevention. It induces appropriate group immunity to curb the spread of the disease and provides protection for infected people.

Key words: Dengue, rapid diagnostic test, vaccine