

2013–2017年臺灣公費提供登革熱 NS1 抗原 快速診斷試劑政策對通報時效之影響

林伶伶*、陳主慈、周玉民、楊靖慧

摘要

登革熱為病媒蚊傳播的急性傳染病，症狀從輕微或不明顯，到發燒、出疹的典型登革熱，或出現嗜睡、躁動不安、肝臟腫大等警示徵象，甚至可能導致嚴重出血或嚴重器官損傷的登革熱重症。因多數病例症狀不明顯，提高病例的偵測效能及通報時效，以及早執行孳生源清除及疫情調查等防治工作，實為預防登革熱流行之關鍵。故疾病管制署於 2015 年 9 月 17 日委託中央健康保險署代辦「登革熱 NS1 抗原快速診斷試劑」之費用申報及核付作業，鼓勵醫療院所儲備及運用該試劑。本研究分析目前臺灣提供登革熱 NS1 抗原快速診斷試劑醫療院所之佈點情形，目前分佈於 5 個縣市，且區域醫院提供試劑所佔比例最高(87%)，診所提供的比例佔最少(8%)。另本研究顯示，實施公費提供登革熱 NS1 抗原快速診斷試劑政策後，無論全國或試劑分佈之醫療院所，登革熱確診病例之通報時效皆優於政策實施前，顯示該政策實施後，確實對縮短病例之通報時間有一定的成效。另外，除運用快速篩檢試劑外，建議平時提升民眾及診療醫師對登革熱臨床症狀認知，及地區發生流行疫情時，儘速提醒社區民眾及鄰近醫療院所，提高就醫及通報警覺，以減少登革熱疫情之擴散風險。

關鍵字：登革熱、登革熱 NS1 抗原快速診斷試劑、通報時效

前言

登革熱是由登革病毒造成的急性傳染病，主要由埃及斑蚊及白線斑蚊傳播。近年間，全球登革熱病例數大幅增加，根據世界衛生組織(World Health Organization, WHO)統計，在全球 3 個主要的 WHO 區署中，登革熱感染人數由

衛生福利部疾病管制署急性傳染病組

通訊作者：林伶伶*

E-mail : lingling@cdc.gov.tw

投稿日期：2018 年 06 月 13 日

接受日期：2018 年 11 月 19 日

DOI : 10.6524/EB.201908_35(16).0001

2010 年的 220 萬增加到 2015 年的 320 萬，目前全世界約有半數人口面臨感染登革熱的風險[1]。登革病毒依血清型，分為 I、II、III、IV 四種型別，而每一型都具有感染致病的能力。感染登革熱時，可引起宿主不同程度的反應，從輕微或不明顯的症狀，到發燒、出疹的典型登革熱，或出現嗜睡、躁動不安、肝臟腫大等警示徵象，甚至可能導致嚴重出血或嚴重器官損傷的登革熱重症，若無即時就醫或治療，死亡率高達 20%[2]。

登革病毒屬黃病毒科(Flaviviridae)黃病毒屬(Flavivirus)中的登革病毒亞屬，為具套膜的單股 RNA 病毒。其 RNA 基因包含有 3 段結構性蛋白(外殼、鞘膜及細胞膜)，以及 7 段非結構性蛋白(NS1、NS2a、NS2b、NS3、NS4a、NS4b 及 NS5)，而其中的 NS1 蛋白，在登革病毒感染病例發病 7 天內的血清中幾乎均可偵測到[3]，可藉由檢測病例血清中 NS1 蛋白，了解急性期病例是否感染病毒。另廠商開發檢測試片套組，不需判讀機器即可在 30 分鐘內快速獲取結果，非常適合在第一線門診或急診使用[4,5]。

提高登革熱病例的通報時效，是控制登革熱流行疫情的重要關鍵。若能及早偵測出病例，不但能提供病例適切治療，預防發展成登革熱重症，還能及早啟動防治作為，控制疫情傳播。疾病管制署(以下簡稱疾管署)曾於 2014 年 5 月至 12 月試辦高風險縣市登革熱通報病例快速檢驗計畫，發現醫院或衛生所對登革熱疑似個案進行 NS1 抗原快速檢驗，其結果較實驗室檢驗結果提早 0.5 天。

臺灣 2014 年及 2015 年發生歷年最嚴峻的登革熱疫情，病例數超過萬例以上，2014 年本土病例約有 97% 居住於高雄市，2015 年的本土疫情則分別集中於高雄市(45%)及臺南市(52%)。鑒於本土疫情持續，為提升登革熱病例偵測效能，疾管署自 2015 年 9 月 17 日起委託中央健康保險署代辦「登革熱 NS1 抗原快速診斷試劑」之費用申報及核付作業，鼓勵醫療院所儲備及運用該試劑，並於該署全球資訊網公布快篩試劑醫療院所資訊，便利民眾就醫參考，以期能快速發現出登革熱病例，及早診斷治療，並讓公衛端儘速啟動病媒蚊孳生源查核清除工作，以及進行疫情調查和掌握接觸者健康狀況，避免登革熱疫情在社區中擴大[6]。只要民眾於健保特約院所就醫，於發病 7 天內，符合登革熱病例定義，並且居住於臺南市、高雄市與屏東縣，或居住於該三縣市以外，但有三縣市及國外登革熱流行地區旅遊活動史的病患，經醫師判定需進一步檢驗者，皆能以該試劑快速篩檢[7]。本研究之目的為瞭解實施公費提供登革熱 NS1 抗原快速診斷試劑政策後，提供服務之醫療院所分佈情形，以及對通報時效的影響。

材料與方法

一、自疾管署全球資訊網擷取各縣市提供登革熱 NS1 抗原快速診斷試劑醫療院所[8]，另自中央健康保險署查詢各醫療院所健保特約類型[9]，分析臺灣目前提供該試劑醫療院所佈點情形及健保特約類型。

二、自疾管署傳染病個案通報系統中，擷取發病日自 2013 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日，由醫療院所通報之登革熱確定病例資料，共 58,817 名确定病例納入分析，以病例發病日至醫療院所通報日的日距，表示病例之通報時效，後續進行描述性分析及 t 檢定(t-test)分析。

結果

一、登革熱 NS1 抗原快速診斷試劑醫療院所分佈

目前臺灣提供登革熱 NS1 抗原快速診斷試劑醫療院所分佈於 5 個縣市中，分別為臺北市、新北市、臺南市、高雄市及屏東縣（表一）。共有 1,037 家醫療院所提供試劑，佔該 5 縣市醫療院所的 9%，其中 12 家為醫學中心、33 家區域醫院、86 家地區醫院、906 家診所，分別佔該 5 縣市該類別醫療院所的 67%、87%、48%、8%。其中，高雄市有最多家醫療院所提供試劑（539 家），臺南市次之（256 家）。整體來說，在 5 縣市中，區域醫院提供試劑所佔比例最高(87%)，診所比例佔最少(8%)。不過，在有提供登革熱 NS1 抗原快速診斷試劑的醫療院所中，以診所佔的比例最高(906/1,037，87%)。

表一、提供登革熱 NS1 抗原快速診斷試劑醫療院所分佈情形

醫院所在 縣市	醫院特約類別				合計
	醫學中心	區域醫院	地區醫院	診所(含衛生所)	
臺北市	6 (60%)	5 (71%)	0	31 (1%)	42 (1%)
新北市	2 (100%)	8 (100%)	18 (41%)	91 (3%)	119 (4%)
臺南市	2 (67%)	7 (88%)	12 (48%)	235 (13%)	256 (14%)
高雄市	2 (67%)	7 (78%)	48 (68%)	482 (17%)	539 (19%)
屏東縣	0	6 (100%)	8 (47%)	67 (11%)	81 (13%)
合計	12 (67%)	33 (87%)	86 (48%)	906 (8%)	1,037 (9%)

備註：括號為該縣市該類特約院所有提供 NS1 試劑醫療院所所佔比例

二、公費提供登革熱 NS1 快速診斷試劑政策實施前後的登革熱病例通報時效

2013–2017 年期間，全臺灣醫療院所通報之登革熱確定病例，共 58,817 位納入分析（表二），依照其發病日期區分為 2 個族群，一群為公費政策實施前發病（2015 年 9 月 16 日以前），另一群為政策實施後發病（2015 年 9 月 17 日以後），分析發現在公費政策實施後，病例通報時效（發病日至通報日距）為 2.30 日，較政策實施前的 2.92 日，縮短 0.62 日，且具統計上差異 ($p < 0.0001$)。

表二、公費提供登革熱 NS1 抗原快速診斷試劑政策實施前後登革熱確定個案通報時效比較 (N=58,817)

	政策實施前 n=28,003	政策實施後 n=30,814	p-value
發病日至通報日日距 平均值±標準差	2.92±2.41	2.30±2.01	$p < 0.0001$

三、政策實施前後之縣市別通報時效差異

有提供登革熱 NS1 抗原快速診斷試劑 5 個縣市的醫療院所，整體通報時效在政策實施後，發病日至通報日距為 2.29 日，較政策實施前的 2.90 日縮短 0.61 日 ($p<0.0001$)，與全國的通報時效分析結果相當 (表三)。但從個別縣市之通報時效觀之，最多家醫療院所提供 NS1 抗原快速診斷試劑服務的高雄市，政策實施後，通報時效縮短 0.73 日，屏東縣更縮短了 1.37 日，而臺南市、高雄市及屏東縣等 3 縣市在政策實施後，通報時效已縮短至平均 2.52 日以下 ($p<0.0001$)。

表三、公費提供登革熱 NS1 抗原快速診斷試劑分佈縣市醫療院所政策實施前後通報時效比較 (5 個縣市，N=57,961)

試劑分佈縣市	發病日至通報日日距 平均值±標準差		
	政策實施前 n=27651	政策實施後 n=30310	p-value
臺北市	5.35±3.34	3.76±3.35	$p<0.0001$
新北市	4.57±2.48	3.51±2.63	0.0114
臺南市	2.28±2.38	1.89±1.80	$p<0.0001$
高雄市	3.25±2.24	2.52±2.04	$p<0.0001$
屏東縣	3.80±2.56	2.43±2.0	$p<0.0001$
合計	2.90±2.38	2.29±1.99	$p<0.0001$

承上，將 5 個縣市的通報醫療院所，依健保特約類別分組，分析院所類別的通報時效在政策實施前後的差異發現，5 個縣市中發現不管醫院特約類別為何，通報時效在政策實施後，皆優於政策實施前 ($p<0.0001$) (表四)。另外，發現確定個案通報院所類別，以區域醫院佔最大比例(37%)，地區醫院則最少(10%)。

表四、登革熱 NS1 抗原快速診斷試劑分佈縣市醫療院所類別政策實施前後通報時效比較 (5 個縣市，N=57,961)

醫院特約類別	通報病例數	發病日至通報日日距 平均值±標準差		
		政策實施前 n=27,651	政策實施後 n=30,310	p-value
醫學中心	17,464 (30%)*	2.87±2.41	2.39±2.19	$p<0.0001$
區域醫院	21,225 (37%)*	2.98±2.49	2.27±1.94	$p<0.0001$
地區醫院	6,017 (10%)*	3.13±2.30	2.3±1.96	$p<0.0001$
診所	13,255 (23%)*	2.73±2.17	2.19±1.83	$p<0.0001$
合計	57,961	2.90±2.38	2.29±1.99	$p<0.0001$

*括號為各類別醫療院所通報確診登革熱病例所佔比例

討論

本文將目前臺灣提供登革熱 NS1 抗原快速診斷試劑醫療院所依縣市及院所類別列表，分佈於臺北市、新北市、臺南市、高雄市及屏東縣 5 個縣市，可發現僅有 8% 的診所提供登革熱 NS1 抗原快速診斷試劑，是各類別醫療院所中百分比最低的，而從表四中，可發現診所通報之確診病例佔所有病例的 23%。曾有研究顯示，臺南市通報登革熱之病例，第一次就醫是以基層診所為主[10]，WHO 亦建議在基層第一線單位進行快篩[11]。診所配置公費試劑之比例不高，可能與使用公費試劑需要耗費人力操作及等待檢驗結果，並予就診民眾解釋，而診所業務繁忙，無額外人力進行相關工作。然而在基層第一線單位使用 NS1 快速診斷試劑，對病例的正確診斷處置和後續防治工作具有重要影響，故建議地方政府應推廣提供試劑的基層診所，以方便就醫民眾及第一線診所醫師運用。

然而，NS1 抗原快速診斷試劑雖然使用便利，且能初步快速將登革熱病例在發病早期和其他發熱性疾病區分，但目前使用尚有限制。該試劑的特異性可達 99%–100%，但是敏感度卻相對較低，且會受到當地是否為流行地區或流行疫情發生規模的影響。在登革熱流行地區國家，如新加坡的研究結果，NS1 敏感度僅有 80.5%[12]，巴西的研究結果則約為 89.6%[13]，另有越南的研究顯示，該試劑對二次感染的敏感度會更低[14]。所以針對流行地區的民眾可能有多次感染的情形，判讀時要多加留意。另外，我國非屬登革熱流行地區，並非每年有流行疫情或是流行疫情規模差異大，會影響使用 NS1 快速診斷試劑的陽性預測值(positive predictive value)和陰性預測值(negative predictive value)，因此在 2015 年登革熱大規模流行時，使用 NS1 快速診斷試劑檢驗結果研判登革熱病例，可加速後續防治作為的進行，並可節省檢體採集和運送的人力與相關資源，將之用於因應緊急疫情。但在未發生疫情時則相對不宜以 NS1 快速診斷試劑檢驗結果來研判病例。此外，該試劑會隨著病人發病日數增加，敏感度逐漸降低[4]，針對發病後期的病人，可能會有檢驗上的誤差。鑒於上述該試劑使用上的限制，目前疾管署對於登革熱病例研判，為求謹慎，還是以實驗室檢驗方法，綜合研判檢驗結果。

登革熱病人在發病前 1 天至發病後 5 天為病毒血症期，如病人此時遭受病媒蚊叮咬，便有機會將病毒感染下一個人，造成社區中的傳播。因此，在病人發病初期，如何縮短正確診斷且迅速通報的時間，讓後續孳生源清除及接觸者監測工作儘速完成，實為防治登革熱流行的重要目標。本研究顯示實施公費提供登革熱 NS1 抗原快速診斷試劑政策後，無論全國或試劑分佈之醫療院所(臺北市、新北市、臺南市、高雄市及屏東縣)，登革熱確診病例之通報時效皆優於政策實施前，且有統計上之顯著差異。顯示該政策實施後，確實對縮短病例之通報時間有一定的成效。雖僅縮短 0.62 天，在登革熱大流行期間，公共衛生相關單位能集中人力與相關資源，針對 NS1 快速檢驗陽性個案優先採取疫情調查、緊急防治及宣導民眾落實孳生源清除等各項介入措施，避免疫情擴散，對於公衛防疫

仍具有實質的效益。另外，每年登革熱的疫情規模也可能影響醫師的通報警覺，為本篇研究的限制。然而，要達到提升病例偵測效能及通報時效，單靠 NS1 快速檢驗試劑是不夠的，仍必須提升民眾及診療醫師對登革熱疑似症狀認知，相關單位於適當場合衛教民眾相關資訊、定期辦理醫護人員教育訓練、提供通報或就醫獎金鼓勵等等，如地區出現疫情時，則須適時揭露相關資訊，提醒社區民眾及鄰近醫療院所，提高就醫及通報警覺，減少疫情擴散風險。

參考文獻

1. WHO. Dengue and Severe Dengue. Available at: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
2. 衛生福利部疾病管制署：登革熱。取自：<https://www.cdc.gov.tw/Disease/SubIndex/WYbKe3aE7LiY5gb-eA8PBw>。
3. WHO. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. New edition. Geneva: WHO, 2009; 91–2.
4. Young PR, Hilditch PA, Bletchly C, et al. An antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay reveals high levels of dengue virus protein NS1 in the sera of infected patients. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1053–7.
5. Dussart P, Petit L, Labeau B, et al. Evaluation of two new commercial tests for the diagnosis of acute dengue virus infection using NS1 antigen detection in human serum. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2: e280.
6. 衛生福利部疾病管制署：登革熱／屈公病防治工作指引。第十一版。臺北：衛生福利部疾病管制署，2018；20。
7. 衛生福利部疾病管制署：衛生福利部中央健康保險署代辦「登革熱 NS1 抗原快速診斷試劑」之費用申報及核付作業。取自：<https://www.cdc.gov.tw/uploads/files/025c6fcd-210a-498c-9074-5d63ebb8fea5.pdf>。
8. 衛生福利部疾病管制署，登革熱 NS1 抗原快速診斷試劑醫療院所配置資訊查詢。取自：https://www.cdc.gov.tw/Category/ListPage/r0PaM1TgLN1aM_DVXVYUPw。
9. 衛生福利部中央健康保險署，健保特約醫事機構查詢。取自：<https://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query3.aspx>。
10. 李佩玲、白秀華、周郁芳等：2014 年臺南市登革熱個案通報時效探討。疫情報導 2016；32(13)：270–7。
11. WHO. Global Strategy for dengue prevention and control 2012–2020. Geneva, WHO, 2012; 8–9.
12. Chaterji S, Allen JC Jr, Chow A, et al. Evaluation of the NS1 Rapid Test and the WHO Dengue Classification Schemes for Use as Bedside Diagnosis of Acute Dengue Fever in Adults. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 84(2): 224–8.

13. Lima Mda R, Nogueira RM, Schatzmayr HG, et al. Comparison of three commercially available dengue NS1 antigen capture assays for acute diagnosis of dengue in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4: e738.
14. Tricou V, Vu HT, Quynh NV, et al. Comparison of two dengue NS1 rapid tests for sensitivity, specificity and relationship to viraemia and antibody responses. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 142.