

疫情集中於臺南市、高雄市及屏東縣，最近一次大規模流行即於 2002 年發生在大高雄地區，當年累計本土登革熱確定病例共 5,336 例，本土登革出血熱病例高達 241 例，並造成 19 例死亡[6]。由於南部縣市為感染登革熱之高風險地區，且四型登革病毒皆曾在該地區發生流行，若重複感染不同型別登革病毒，可能導致嚴重登革出血熱，加以近年臺灣本土登革出血熱疫情似有逐年增加的現象，對防疫工作帶來極大的挑戰。

本文分析臺灣 2003 至 2011 年間發病並確診為本土登革出血熱病例個案之資料，並探討性別、年齡、感染之病毒型別、重複感染與否及有無慢性病等因素是否與登革出血熱相關，期作為登革熱與登革出血熱防疫工作之參考。

材料與方法

一、研究期間與研究對象：

以發病日介於 2003 年 1 月 1 日至 2011 年 12 月 31 日，並確診為本土登革出血熱個案納入研究。

二、登革出血熱通報定義與臨床條件[7]：

(一) 通報定義

符合通報項目之臨床條件。

(二) 臨床條件

下列四項皆須具備：

1. 發燒

2. 出血傾向：符合以下一項以上

(1) 血壓帶試驗陽性

(2) 點狀出血、瘀斑、紫斑

(3) 黏膜、腸胃道、注射點滴處或其他地方出血

(4) 血便、吐血

3. 血小板下降(10 萬以下)

4. 血漿滲漏：因微血管滲透性增加之故，須符合以下一項以上：

(1) 血比容上升 20%以上

(2) 輸液治療後，血比容下降 20%

(3) 肋膜積水或腹水或低血清蛋白($\leq 3\text{gm/dl}$)

三、資料來源與分析方式：

使用疾病管制署法定傳染病個案通報系統及疫情資料倉儲系統，擷取發病日期介於 2003 年 1 月 1 日至 2011 年 12 月 31 日，且為本土登革出血熱確定病例，並配合傳染病疫情調查系統進行資料庫建立。以描述性統計 (descriptive statistics) 分析臺灣本土登革出血熱確定病例數、死亡數及病患性別、年齡、居住縣市及感染病毒型別；雙變項統計則以卡方檢定 (chi-square test)、費歇爾精確檢定 (Fisher's exact test)、兩組樣本 t 檢定 (two-sample t test) 探討變項間的關係，並分別計算是否達統計顯著差異；人口統計資料使用內政部戶政司 2003 至 2011 年歷年人口統計之年中人口數。本報告運用 EXCEL 軟體及 PASW Statistics 18.0 版統計軟體進行編碼整理及統計分析，所有變項皆以顯著水準小於 0.05 界定為統計上有顯著意義。

結果

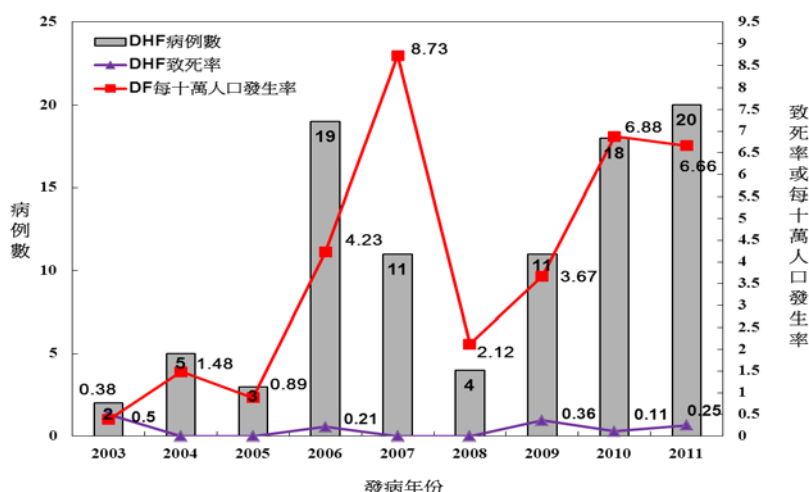
一、2003-2011 年臺灣登革出血熱病例流行病學分析

(一) 確定病例數、死亡數

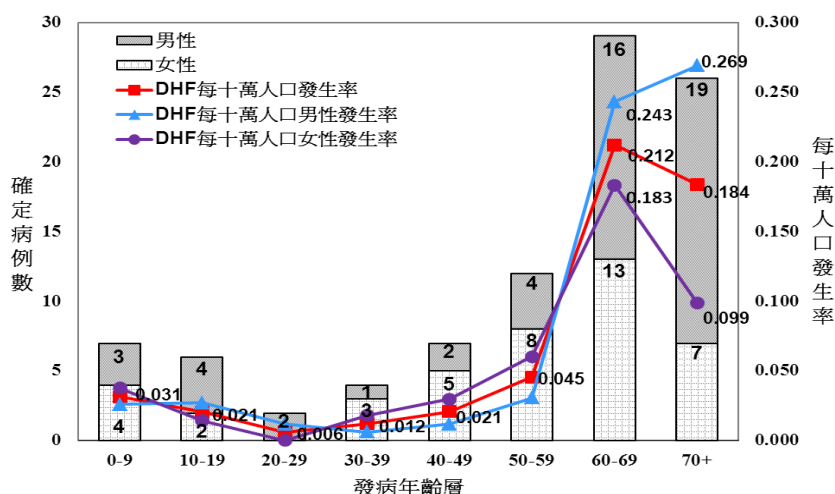
2003-2011 年臺灣本土登革出血熱確定病例數每年都在 20 例(含)以下，9 年共計 93 例，如圖一。自 2009 年之後病例數略微增加，並已連續 3 年出現死亡病例，9 年平均致死率為 17.2%。另登革出血熱與登革熱病例數呈高度相關($R=0.764$)，並達統計上顯著差異($p<0.05$)，且近 3 年登革出血熱病例感染型別多為當年登革熱主要流行型別，顯示各型登革熱病毒於本土流行一段時間後，登革熱疫情將愈嚴峻，民眾感染登革出血熱的風險亦愈高。

(二) 性別、年齡

93 例臺灣本土登革出血熱病例中，男女性別比為 1.21:1，發病者平均年齡為 55 歲(標準差 21.9 歲，全距 1-81 歲)，感染對象主要為年幼及年長者，特別是 60-69 歲及 70 歲以上之老年人，分別佔 31.2%及 28.0%，如圖二。各年齡層發生率以 20-29 歲最低，30 歲之後有逐漸上升趨勢，並以 60-69 歲每 10 萬人口發生率 0.212 最高，約為 60 歲以下年齡層的 5~35 倍。30-59 歲以女性居多，60 歲以上男性居多，惟各年齡層僅 70 歲以上男女性別之病例數達統計上顯著差異($p<0.05$)。



圖一、2003-2011 年臺灣登革出血熱病例流行趨勢圖



圖二、2003-2011 年臺灣登革出血熱病例年齡、性別及其發生率趨勢圖

(三) 居住縣市、病毒型別

臺灣本土登革出血熱病例主要分布於臺南市、高雄市及屏東縣，如表一。其中又以高雄市 62 例最多，9 年來登革出血熱病例感染之病毒型別排除未分型者，多數為第二型(40.9%)及第三型(36.4%)，由於境外移入病毒株的差異，臺南市及高雄市存在完全相異之登革病毒，統計分析亦顯示出不同縣市間與病毒型別達統計上顯著差異($p < 0.001$)。

表一、2003-2011 年臺灣登革出血熱病例感染病毒型別及居住縣市

DHF 病例	登革病毒型別 (n=44)					χ^2 (p^a)
	第一型	第二型	第三型	第四型	小計	
居住縣市						36.29 (< 0.001)
臺南市	7	0	0	2	9 (20.5%)	
高雄市	0	17	15	0	32 (72.7%)	
屏東縣	1	1	1	0	3 (6.8%)	
小計	8(18.2%)	18(40.9%)	16(36.4%)	2 (4.5%)	44(100.0%)	

註：^ap 值以排除未分型者計算

未分型：臺南市 15、高雄市 30、屏東縣 4

二、2003-2011 年臺灣登革出血熱感染病毒型別及感染對象分析

(一) 感染病毒型別

臺灣 93 例本土登革出血熱病例中，有 16 名(17.2%)表示確知過去曾感染登革熱，其中 50.1%為 60 歲以上老年人，由於登革出血熱確定病例超過 65%以上居住於高雄市，故除未分型外，有登革熱病史者以感染登革病毒第二型較多，而初次感染登革熱共 54 人(58.1%)，排除未分型則以第三型較多，是否有登革熱病史在不同年齡層達到統計上顯著差異($p < 0.01$)，且 0-69 歲呈現年齡層愈大，重複感染登革熱比例愈高的情形，如表二。

(二) 60 歲以上老年人與具慢性病患者

隨著年齡增加，具慢性病之病例數亦有逐漸增加趨勢，60-69 歲與 70 歲以上各有 14 人及 11 人，分別佔有慢性病的 41.2%及 32.4%(60-69 歲及 70 歲以上具有慢性病者分別佔該年齡層 48.3%及 42.3%)，不同年齡層之登革出血熱病例與是否具有慢性病達統計上顯著差異($p < 0.01$)，詳見表二。

93 名臺灣登革出血熱病例有 34 人(36.6%)具慢性病，另 30 人未有紀錄，其餘 29 人無慢性病史。而 34 名具慢性病患者，有 21 位為多重慢性病患者，佔有慢性病患的 61.8%，主要疾病為高血壓 20 人及糖尿病 13 人，各佔有慢性病患的 58.8%及 38.2%。

表二、2003-2011 年臺灣登革出血熱病例是否具感染登革熱病史/是否具慢性病

DHF 病例	感染登革熱病史			χ^2 (<i>p</i> ^a)	慢性病			χ^2 (<i>p</i> ^a)
	有 (n=16)	無 (n=54)	不詳(n=23)		有 (n=34)	無 (n=29)	不詳 (n=30)	
性別				0.46 (0.50)				1.96 (0.16)
男	7 (43.8%)	31 (57.4%)	13 (56.5%)		20(58.8%)	11 (37.9%)	20 (66.7%)	
女	9 (56.3%)	23 (42.6%)	10 (43.5%)		14(41.2%)	18 (62.1%)	10 (33.3%)	
年齡				17.56 (<i><0.01</i>)				18.67 (<i><0.001</i>)
0-39	1 (6.3%)	12 (22.2%)	6 (26.1%)		1 (2.9%)	12 (41.4%)	6 (20.0%)	
40-49	2 (12.5%)	2 (3.7%)	3 (13.0%)		4 (11.8%)	1 (3.4%)	2 (6.7%)	
50-59	5 (31.3%)	3 (5.6%)	4 (17.4%)		4 (11.8%)	4 (13.8%)	4 (13.3%)	
60-69	7 (43.8%)	12 (22.2%)	10 (43.5%)		14 (41.2%)	3 (10.3%)	12 (40.0%)	
70+	1 (6.3%)	25 (46.3%)	0 (0.0%)		11 (32.4%)	9 (31.0%)	6 (20.0%)	
感染病毒型別				3.45 (0.34)				
第一型	0 (0.0%)	5 (9.3%)	3 (13.0%)					
第二型	6 (37.5%)	8 (14.8%)	4 (17.4%)					
第三型	4 (25.0%)	10 (18.5%)	2 (8.7%)					
第四型	0 (0.0%)	2 (3.7%)	0 (0.0%)					
未分型	6(37.5%)	29 (53.7%)	14 (60.9%)					

註：^a p 值以排除不詳及未分型者計算

三、2003-2011 年臺灣登革出血熱確定死亡病例及存活病例分析

表三為 2003 至 2011 年間臺灣本土登革出血熱死亡及存活病例基本資料，在死亡病例中，男女性別比為 1.67:1，平均年齡為 66.1 歲(標準差 11.2 歲，全距 40-81 歲)，死亡數隨著年齡增加而增加，男性之死亡率高於女性，且死亡病例之平均年齡高出存活病例約 13 歲，兩組間達統計上顯著差異(*p*<0.05)。

至於登革病毒感染型別，死亡病例組共 5 例(31.3%)第三型及 4 例(25.0%)第二型，而存活病例組四種型別皆有感染病例，多數為第二型 14 例及第三型 11 例。另在死亡病例組及存活病例組皆以未有登革熱病史佔多數，分別為 8 人(50.0%)及 46 人(59.7%)，兩組各有 4 人(25.0%)及 12 人(15.6%)具登革熱病史。

針對有無慢性病，死亡病例組 16 人當中，12 人(75.0%)具慢性病，主要是高血壓 8 人(50.0%)及糖尿病 7 人(43.8%)；而存活病例組 77 人當中，具慢性病患者 22 人，佔 28.6%，主要疾病亦為高血壓及糖尿病，死亡病例組及存活病例組在是否有慢性病達統計上顯著差異(*p*<0.01)，達顯著之疾病為高血壓(*p*<0.05)、糖尿病(*p*<0.01)及心臟疾病(*p*<0.05)，詳見表四，其中有心臟疾病者死亡的危險性為沒有心臟疾病者的 14.7 倍，另高血壓及糖尿病患者相對於沒有該等疾病者之死亡危險性各為 5.1 及 8.6 倍，而具多重慢性病患者，其死亡危險性相對於沒有慢性病或不詳者更達 15.1 倍。

表三、2003-2011年臺灣登革出血熱死亡及存活病例資料

DHF 病例	死亡與否		χ^2 (<i>p</i> ^a)
	死亡 (n=16)	存活 (n=77)	
性別			0.16 (0.69)
男	10 (62.5%)	41 (53.2%)	
女	6 (37.5%)	36 (46.8%)	
年齡			2.27 (<i><</i> 0.05)
平均年齡±標準差 ^b	66.1±11.2	52.7±22.9	
年齡分組			7.31 (0.09)
0-39	0 (0.0%)	19 (24.7%)	
40-49	2 (12.5%)	5 (6.5%)	
50-59	2 (12.5%)	10 (13.0%)	
60-69	5 (31.3%)	24 (31.2%)	
70+	7 (43.8%)	19 (24.7%)	
感染病毒型別			3.23 (0.33)
第一型	0 (0.0%)	8 (10.4%)	
第二型	4 (25.0%)	14 (18.2%)	
第三型	5 (31.3%)	11 (14.3%)	
第四型	0 (0.0%)	2 (2.6%)	
未分型	7 (43.8%)	42 (54.5%)	
感染登革熱病史			0.33 (0.57)
有	4 (25.0%)	12 (15.6%)	
無	8 (50.0%)	46 (59.7%)	
不詳	4 (25.0%)	19 (24.7%)	
慢性病			7.85 (<i><</i> 0.01)
有	12 (75.0%)	22 (28.6%)	
無	1 (6.2%)	28 (36.4%)	
不詳	3 (18.8%)	27 (35.1%)	

註：^a *p* 值以排除不詳者計算^b 使用 *t* 檢定探討平均年齡及死亡與否之關係

表四、2003-2011年臺灣登革出血熱死亡及存活病例之疾病類型

DHF 病例	死亡與否		<i>P</i>
	死亡 (n=16)	存活 (n=77)	
疾病類型(有/無)			
高血壓	8 (40.0%)	12 (60.0%)	<i><</i> 0.05
糖尿病	7 (53.8%)	6 (46.2%)	<i><</i> 0.01
心臟疾病	3 (75.0%)	1 (25.0%)	<i><</i> 0.05
腎臟疾病	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0.085
肝臟疾病	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0.162
肺臟疾病	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0.085
關節炎、痛風	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0.085
消化道疾病	1 (25.0%)	3 (75.0%)	0.824
多重慢性病 ^a	11 (52.4%)	10 (47.6%)	<i><</i> 0.001

註：^a 同一病例具有兩項以上慢性病，視為多重慢性病

討論與建議

一、臺灣登革出血熱病例分布情形

近年臺灣本土登革熱的流行趨勢，傳播模式已漸發展為夏季初期由東南亞境外移入登革病毒，秋天時帶有病毒之病媒蚊將登革熱散佈，且主要分布於南部縣市，至冬天在寒冷天氣下病媒蚊活躍度降低而登革熱疫情漸平息[1,8]。臺灣 2003 至 2011 年共有 8,062 例本土登革熱及 93 例本土登革出血熱，雖登革出血熱病例僅佔登革熱病例約 1%，但因感染登革出血熱之病患於退燒後會有血漿滲漏、身體水腫及異常出血的情形，嚴重者將造成登革休克症候群，若未即時予以適當醫治，致死率可能超過 20%，但若經快速診斷及適當治療，則致死率可降低至 1%[9]。

由於近年來快速診斷通報及妥善的醫療處置，多數登革熱流行國家之登革出血熱致死率已有下降趨勢[10]，目前東南亞及南美洲國家致死率約 1%至 5%之間[11,12]，而臺灣 2003-2011 年本土登革出血熱病例之平均致死率為 17.2%，若為重複感染登革熱者，其死亡率更高達 25%，相對其他登革熱流行地區國家明顯有較高死亡風險，此可能原因與我國登革熱疫情仍屬境外移入造成之後續流行有關，不同於東南亞國家的地方性流行以孩童為主，故我國登革出血熱病例亦以具有較高重複感染風險之老年人居多；老年人因免疫功能下降易伴隨多重慢性病，若又感染登革出血熱，在登革出血熱目前僅能採取支持性治療之情況下，極易導致死亡，加以國內在本報告期間每年登革出血熱確定病例均少於 20 例，易造成整體致死率偏高。不論是否因感染者年齡層偏高或另有其他待探究的原因造成國內登革出血熱病例致死率偏高，該病較登革熱易導致死亡的發生確為事實。

二、臺灣登革出血熱病例感染病毒型別探討

大多數登革出血熱是因重複感染時與初次感染的病毒型別不同，引起病毒抗體交叉反應[3]，或是登革病毒株在同一地理區域循環感染造成[13]，此乃由於登革病毒病原性及流行株的不同，病毒長期在同地區之不同宿主体內交替感染，致使病毒基因產生變異而有更強感染力，易造成較嚴重病情。本報告中已分型之登革出血熱病患以登革病毒第二型為主，而重複感染者佔登革出血熱病患的 17.2%，其中亦以第二型較多數，此結果與 Lin et al.及 Yeh et al.[1,3]研究相似；另初次感染者佔登革出血熱病患的 58.1%，多為第三型，Anantapreecha et al.[14]指出有少數登革出血熱病例為初次感染登革病毒第一型或第三型即引起，本報告具有類似結果。

如相同在重複感染且為登革病毒第二型的條件下，其初次感染的型別不同，後續造成登革出血熱之嚴重程度亦不相同，依序為初次感染第一型最嚴重，其次第三型，第四型最輕[15]。而 Lin et al.[1]指出重複感染登革熱雖然增加了登革出血熱的發病風險，卻並未增加死亡率，本報告亦觀察到此種情形。另 Guzman et al.之研究提及，即使再次感染與初次感染間隔時間長，仍有可能造成登革出血熱[16]，本報告確實有病例重複感染與前次感染時間超過 20 年，曾感染登革熱者，無論與前次感染時距多長，應避免再次感染導致嚴重病情。

本報告登革出血熱確定病例自述曾重複感染僅佔 17.2%，惟根據疾病管制署 2005-2007 年科技研究計畫[17,18,19]，高雄市、屏東縣及臺南市部分鄉鎮之血清抗體盛行率，65 歲以上民眾約 30-90%，二次感染率約 30-70%，顯示登革出血熱確定病例實際重複感染率應較本報告高，可能由於大部分病例初次感染為不顯感染，加以早期感染病例未有監測或病歷資料佐證，使確定病例重複感染率有低估的現象。另文獻指出重複感染登革病毒第二型較易引起登革出血熱[1,3,14]，惟本報告僅發現臺灣 2003-2011 年病例中已分型之重複感染者以第二型為主，然是否確為重複感染第二型較容易感染登革出血熱，或因近年流行病毒株多為登革病毒第二型，使登革出血熱感染者亦以第二型為主，需進一步研究驗證。

三、臺灣登革出血熱感染對象探討

分析臺灣 2003-2011 年登革出血熱病例資料，較高比例之感染對象分別討論如下：

(一) 60 歲以上老年人

由國際疫情資料發現，15 歲以下兒童及老年人，較易感染登革出血熱並導致死亡[13,15]，臺灣本土登革出血熱確定病例主要為 60 歲以上老年人，與東南亞高流行地區主要感染對象為孩童[14,20]有明顯差異。Lee et al.[13]之研究指出，65 歲以上老年人感染登革熱比年輕人更容易發展為登革出血熱，且老年人感染後死亡的風險較高，2003-2011 年臺灣登革出血熱死亡病例平均 66.1 歲，高出存活性約 13 歲，老年人死亡率較高之情形與文獻研究一致。另分析結果顯示，9 年來臺灣 70 歲以上登革出血熱男性病例多於女性且達統計差異，其餘年齡層則無性別之統計差異，此結果可能與各年齡層病例數不多有關，至於性別差異是否與感染登革出血熱有關仍待後續研究。

(二) 具慢性病者

經統計 9 年之登革出血熱病例有超過 1/3(34 人)具慢性病，其中以高血壓、糖尿病為主，相關文獻提及，具有慢性病如高血壓、糖尿病、氣喘、心臟病等，較可能感染登革出血熱[12]，另 Pang et al.[21]研究顯示華人有糖尿病及高血壓者，感染登革出血熱的危險性是不具該等慢性病的 2.1 倍，本分析報告也發現登革出血熱病例以具慢性病者較多數，而其中又以老年人為主，據國民健康局 2009 年國民健康調查結果顯示，約 86.2%老年人曾被診斷至少罹患一項慢性病，66.1%至少罹患兩項慢性病，本報告 60 歲以上登革出血熱病例之慢性病盛行率(45.5%)低於該局調查結果，可能為 18 人此部分紀錄不明造成低估，若排除慢性病紀錄不詳者，60 歲以上具慢性病者佔所有慢性病者之比例(25/34)為同年齡層不具慢性病者佔所有不具慢性病者(12/29)的 1.8 倍，倘紀錄不詳者皆為不具慢性病者，仍然有 1.4 倍之差距，因此即便低估仍已發現具慢性病之老年人較容易感染登革出血熱。

至於慢性病患若感染登革出血熱是否有較高的死亡率，本報告中死亡病患高達七成五有慢性病，其中以心臟疾病、糖尿病、高血壓患者較可能死亡，和 Liu et al.[22]提出具高血壓、慢性腎衰竭或糖尿病之登革出血熱患者與高死亡率有關之結論相似，推測慢性病患不僅易導致登革出血熱，亦有較高死亡率，故在臺灣針對慢性病患應更加謹慎防範感染登革出血熱，以降低死亡之威脅。

四、建議

隨著登革熱病媒蚊分布區域擴增，民眾應確實清除孳生源並落實自我保護措施，同時加強國內邊境檢疫，避免經由境外移入登革病毒在本地傳播，儘管臺灣登革出血熱發生率不高，近年平均卻有17.2%的致死率，謹提出以下建議，作為防治作業參考：

(一) 建議提高醫師警覺及診斷治療能力

許多登革熱病患初期症狀並不典型，常被診斷為一般感冒，建議地方衛生單位於登革熱流行季來臨前，透過親自拜訪或運用各縣市醫師公會之訊息發布管道，與當地醫療院所保持密切聯繫，以提高臨床醫師警覺。另因登革出血熱病程發展有其特殊性，建議持續辦理登革出血熱病例診斷及治療教育訓練、研討會或線上數位學習等課程，提升臨床醫師診斷治療能力，以降低登革出血熱死亡病例之發生。

(二) 強化登革熱高風險縣市具慢性病及曾感染登革病毒者之衛教宣導

隨著全球氣候變遷及國際交通頻繁，由境外引起之本土登革熱疫情威脅大增，而慢性病患若感染登革病毒，成為登革出血熱甚至死亡之機率更高，建議強化慢性病患及曾感染登革病毒者之衛教宣導，特別是登革熱高風險縣市，以提升民眾防治知能。另建議醫師看診或防疫人員疫情調查時，針對登革熱確定病患，主動衛教其若再感染登革病毒，有較高機會成為較嚴重的登革出血熱，需提高警覺且落實自我保護措施。

限制

部分登革出血熱病例於就診被採檢通報時，已難進行感染型別分型，另是否曾感染登革熱及是否具有慢性病，均採傳染病疫情調查系統中病患自我表述結果，未有實驗室或病歷資料加以佐證，為本文之主要限制。

誌謝

感謝疾病管制署各區管制中心及臺南市、高雄市、屏東縣衛生局人員之疫情調查，提供本報告分析資料，謹致謝忱。

參考文獻

1. Lin CC, Huang YH, Shu PY, et al. Characteristic of Dengue Disease in Taiwan: 2002 - 2007. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2010; 82(4):731 - 739.
2. Halstead SB. Dengue. *Lancet.* 2007; 370:1644-1652.
3. 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.
4. Shu PY, Chien LJ, Chang SF, et al. Fever Screening at Airports and Imported Dengue. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11(3): 460-462.
5. Wu YC. Epidemic dengue 2 on Liouchyou Shian, Pingtung County in 1981. *Chin J Microbiol Immunol.* 1986; 19:203-211.

6. 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(2): 121-129.
7. 行政院衛生署疾病管制局：登革熱防治工作指引。第六版。臺北：疾病管制局，2012；3。
8. Huang JH, Liao TZ, Chang SF, et al. Laboratory-based Dengue Surveillance in Taiwan, 2005: A Molecular Epidemiologic Study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2007; 77(5): 903-909.
9. Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D, et al. The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. *Journal of Clinical Virology* 2007; 39: 76-81.
10. Guha-Sapir D & Schimmer B. Dengue fever: new paradigms for a changing epidemiology. *Emerging Themes in Epidemiology* 2005; 2:1.
11. Sung V, O'Brien DP, Matchett E, et al. Dengue Fever in Travelers Returning from Southeast Asia. *J Travel Med* 2003; 10: 208-213.
12. Halstead SB. Dengue in the Americas and Southeast Asia: Do they differ? *Pan Am J Public Health* 2006; 6: 407-415.
13. Lee IK, Liu JW & Yang KD. Clinical and Laboratory Characteristics and Risk Factors for Fatality in Elderly Patients with Dengue Hemorrhagic Fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 2008; 79(2): 149-153.
14. Anantapreecha S, Chanama S, A-Nuegoonpipat A, et al. Serological and virological features of dengue fever and dengue haemorrhagic fever in Thailand from 1999 to 2002. *Epidemiol. Infect.* 2005; 133: 503-507.
15. World Health Organization. Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever - Revised and expanded edition. SEARO: 2011, 13-28.
16. Guzman MG, Kouri G, Valdes L, et al. Epidemiologic studies on Dengue in Santiago de Cuba, 1997. *Am J Epidemiol.* 2000; 152(9): 793-799.
17. 黃智雄、舒佩芸、郭郁中等。台灣南部地區登革熱血清流行病學調查研究(計畫編號：DOH94-DC-2021)。行政院衛生署疾病管制局科技研究發展計畫(2005)。
18. 黃智雄、舒佩芸、康啓杰等。台灣南部地區(屏東)登革熱血清流行病學調查研究(計畫編號：DOH95-DC-2009)。行政院衛生署疾病管制局科技研究發展計畫(2006)。
19. 黃智雄、舒佩芸、蘇俊仁等。台灣南部地區(台南市)登革熱血清流行病學調查研究(計畫編號：DOH96-DC-2021)。行政院衛生署疾病管制局科技研究發展計畫(2007)。
20. Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, et al. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet.* 1998; 352: 971-977.
21. Pang J, Salim A, Lee VJ, et al. Diabetes with Hypertension as Risk Factors for Adult Dengue Hemorrhagic Fever in a Predominantly Dengue Serotype 2 Epidemic: A Case Control Study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6(5): e1641 1-8.
22. Liu CC, Huang KJ, Huang MC, et al. High Case-Fatality Rate of Adults with Dengue Hemorrhagic Fever During An Outbreak In Non-Endemic Taiwan: Risk Factors for Dengue Infected Elders. *Am J Infect Dis.* 2008; 4(1): 10-17.

2010-2012 年流感抗病毒藥劑 Peramivir 用藥分析

蔡筱芸¹、林美凌¹、池宜倩¹、周淑玫¹、陳昶勳²、楊靖慧¹

1. 衛生福利部疾病管制署新興傳染病整備組
2. 衛生福利部疾病管制署愛滋及結核病組

摘要

Peramivir 為新研發之點滴注射劑型神經胺酸酶抑制劑類流感抗病毒藥劑，可用以治療 A 型或 B 型流感病毒感染，該藥目前在國內尚未領有上市許可證，故使用前須取得病患或家屬同意，由於靜脈注射使用需醫療專業，且藥劑單價較高，故疾病管制局（現已改制為疾病管制署）從 2010 年起自日本專案進口之 peramivir，主要係提供流感併發症患者因昏迷等原因致無法吞服或吸入其他抗病毒藥劑之符合公費抗病毒藥劑使用對象者，作為投藥之藥劑選項之一，以因應該類病患無法吞服克流感(oseltamivir)或吸入瑞樂沙(zanamivir)等抗病毒藥劑之防疫及治療需求，並符合我國抗病毒藥劑多元儲備策略；而其他公費用藥對象仍優先以克流感或瑞樂沙做早期投藥，故推測投予 peramivir 之病患應為病程較嚴重之病患。本文統計 2010-2011 年及 2011-2012 年流感季經傳染病防治醫療網區指揮官同意用藥之 68 個病例，使用量共 439 袋，與當季流感併發症確定病例人數分別為 1,784 例（死亡 140 例）及 1,704 例（死亡 154 例）相較，顯示使用 peramivir 的病患並不多，因此，未來仍需宣導第一線醫師有需要時可多加利用此防疫資源，因目前 peramivir 確實是提供無法吞服或吸入流感抗病毒藥劑之重症個案治療之惟一替代性藥物選擇。

關鍵字：Peramivir、流感抗病毒藥劑、流感併發症

前言

Peramivir 與克流感(oseltamivir)/瑞樂沙(zanamivir)同屬神經胺酸酶抑制劑，可用以治療 A 型或 B 型流感病毒感染，克流感為膠囊劑型經口投藥、瑞樂沙為粉末劑型經口吸入，而 peramivir 之特色為注射劑型經靜脈注射給藥，可提供不同形式之給藥途徑治療重症病患[1-2]，對流感病毒有較好的神經胺酸酶親和力及在血漿中有較低的藥物清除率[3]，依仿單指示治療時每日僅須給藥一次，病況好轉時即可停藥。惟目前因 peramivir 僅於日本及韓國上市，而於美國則是通過第三期臨床試驗，故各國尚未大量儲備。2009 年 H1N1 流感大流行期間，美國食品藥物管理局曾緊急使用授權(Emergency Use Authorization, EUA)當時尚未取得藥物許可的 peramivir，可用於治療住院中之流感病患[4]，該藥劑於 2010 年 1 月首先取得日本厚生勞動省核准上市，商品名為 Rapiacta[®]，注射液劑量分有 150mg/15ML 小瓶(vial)及 300mg/60ML 袋(bag)兩種。

基於市場上通過臨床試驗取得國際上市許可的流感抗病毒藥劑劑型，除口服劑型之克流感與吸入劑型之瑞樂沙外，尚有點滴注射劑型之 peramivir，可因應流感重症患者因昏迷等原因致無法吞服克流感或吸入瑞樂沙等抗病毒藥劑之防疫及治療需求，

因此為提供患者另一替代給藥途徑之藥物，依據我國抗病毒藥劑多元儲備之策略，疾病管制局率先自 2010 年起從日本專案進口 peramivir，配置於該局各分局及連江縣、金門縣、澎湖縣等離島縣市衛生局，並請各縣市衛生局函文轉知醫療院所本藥劑可提供符合公費藥劑使用對象，因昏迷等原因致無法吞服/吸入抗病毒藥劑，經醫師評估及病患/家屬同意使用者，向轄區疾病管制局分局申請，經傳染病防治醫療網指揮官審核，於核可後提供使用。

本文統計 2010-2011 年及 2011-2012 年流感季經傳染病防治醫療網區指揮官同意用藥之 68 個病例，使用量共 439 袋之使用狀況，包括年齡、性別、療程用量、個案研判等，相關結果將做為未來藥劑採購儲備或用藥策略規劃之參考。

材料與方法

一、藥劑用法用量

疾病管制局儲備之 Rapiacta[®]為點滴靜脈注射液袋裝 300mg，依仿單用法用量為：成人通常投與 peramivir 300mg，單次點滴靜脈注射 15 分鐘以上；因併發症等可能導致重症之病患，1 天 1 次 600mg，單次點滴靜脈注射 15 分鐘以上，可依症狀連續多日反覆投與，亦可視年齡、症狀做適當調整。小兒通常投與 peramivir 以 1 天 1 次 10mg/kg，單次點滴靜脈注射 15 分鐘以上，可依症狀連續多日反覆投與，最高投與劑量，每次不得超過 600mg。目前未有資料證實於症狀發現後 48 小時後使用本藥之有效性，故應儘可能於症狀發現後迅速使用本藥。因連續投與 3 天以上之臨床試驗經驗有限，反覆投與時，以發燒等之臨床症狀來判斷本藥繼續投與之必要性，勿貿然持續使用。因本藥在腎功能不良病患中會出現持續性高血漿中濃度，故此類病人的使用需依腎功能(肌酐清除率 Ccr mL/分鐘)數值來調整投與劑量，惟尚未有小兒腎功能不良病患的使用經驗。藥物適應症為 A 型或 B 型流感病毒感染，對 C 型流感病毒感染無效，因顧慮到並非每一位 A 型或 B 型流感病患皆需要投藥，且本藥為點滴注射用，較其他口服及吸入等流感抗病毒藥劑的使用需更謹慎考慮，故應審慎評估本藥投與之必要性。另藥物副作用較常見者為腹瀉或嗜中性白血球減少等，因此投藥後應充分觀察，若有異常情形時，應中止投與並做適當處理。

二、流感併發症病例定義

(一) 臨床條件

出現類流感症狀後四週內因併發症(如肺部併發症、神經系統併發症、侵襲性細菌感染、心肌炎或心包膜炎等)而住院(含急診待床)或死亡者。

(二) 檢驗條件

具有下列任一個條件：

1. 呼吸道臨床檢體(咽喉擦拭液等)分離並鑑定出流感病毒。
2. 臨床檢體分子生物學核酸檢測陽性。
3. 臨床檢體抗原檢測陽性。
4. 臨床檢體血清學抗體檢測陽性：急性期與恢復期流感病毒血清抗體效價 \geq 4倍上升。

(三) 流行病學條件

曾經與經實驗室證實之確定病例具有密切接觸 (close contact)，即照護、同住、或與其呼吸道分泌物、體液之直接接觸。

(四) 通報定義

符合臨床條件。

(五) 疾病分類

1. 可能病例：

符合臨床條件。

2. 極可能病例：

符合臨床條件及流行病學條件。

3. 確定病例：

(1) 不需加護病房治療：符合臨床條件及檢驗條件。

(2) 需加護病房治療：符合臨床條件及檢驗條件，且發病日14天(含)內曾入住加護病房治療者。

(3) 死亡：符合臨床條件及檢驗條件，且死亡者。

三、研究樣本

本研究以 2010-2011 年及 2011-2012 年流感季經傳染病防治醫療網區指揮官同意，曾使用 peramivir 者納為統計分析樣本。

四、研究材料

(一) 流感抗病毒藥劑資訊管理系統：下載 2010 年流感季(2010 年 7 月至 2011 年 6 月)及 2011 年流感季(2011 年 7 月至 2012 年 6 月)使用 peramivir 個案之基本資料、用藥醫院、用藥條件及用藥數量等欄位，並以傳染病通報單號碼，與法定傳染病通報系統資料串聯。

(二) 法定傳染病通報系統：依據使用 peramivir 個案之傳染病通報單號，下載該個案 2010 年流感季流感併發症通報之基本資料，以及是否確診或死亡等資訊。

(三) 醫師填報之使用紀錄表：用以重複確認流感抗病毒藥劑資訊管理系統中疾病管制局分局填報之病患資料是否正確，並取得其用藥期間、使用劑量等資料，另自 2012 年 1 月起增列不良事件通報欄位，若有不良事件發生亦需再填報藥品不良反應通報單。

五、分析方法

採用 Excel 統計使用個案數及使用劑量，並描述其人口學等基本資料，包括性別、年齡、縣市別、使用月份等變項。

結果

一、流感併發症通報研判結果

2010 年 7 月至 2012 年 6 月間共 68 個病例使用 peramivir，其中 65 位通報流感併發症(37 位為確定病例，17 位為疑似病例，11 位為可能病例)，2 位通報病名為其他伴隨危險徵兆之類流感患者，1 位因胃出血開刀而無法使用克流感或瑞樂沙之符合公費用藥對象。相關預後情形統計如表一。

二、Peramivir 使用情形

2010年7月至2012年6月該68名分析樣本之基本資料分析如表二。共計使用439袋，平均每人每個療程使用6袋(最少使用1袋，最多20袋)。2010及2011年使用量皆於隔年2月達到高峰，與流感疫情趨勢及重症發生情形相符，如圖一 Peramivir 使用量統計圖。使用劑量方面，有24人使用加倍劑量(600mg)，其餘使用一般劑量(300mg)，或依體重、腎功能等因素調整劑量。

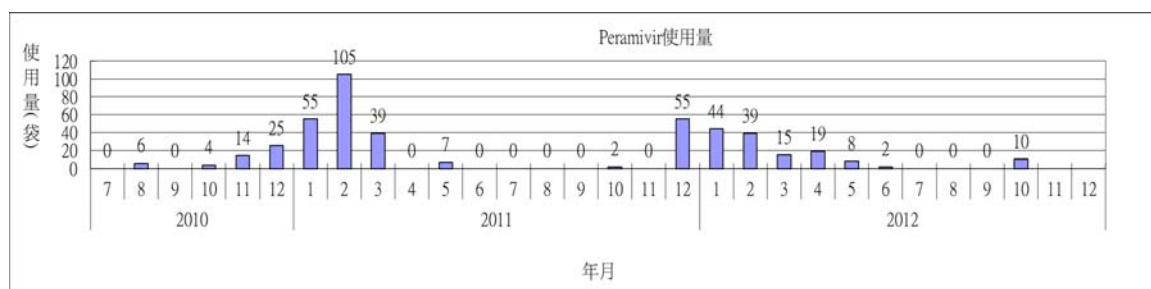
另分析2010-2011及2011-2012流感季，流感併發症確定病例人數分別為1785例(死亡140例)及1704例(死亡154例)，其中使用Peramivir之確定病例人數分別為23例(死亡14例)及14例(死亡11例)，使用Peramivir之病患數約占1%，但死亡數約占10%，如表三。

表一、使用 peramivir 68 名病例之流感研判結果與預後

死亡	流感併發症通報個案研判結果(%)			未通報或無法研判(%)	總計(%)
	陽性	疑似病例	可能病例		
是	25(68)	6(35)	3(27)	0(0)	34(50)
否	12(32)	11(65)	8(73)	3(100)	34(50)
總計	37(100)	17(100)	11(100)	3(100)	68(100)

表二、68 名個案基本資料

變項	N	(%)
性別		
男	48	(71)
女	20	(29)
年齡		
0	5	(7)
1-18	15	(22)
19-64	37	(55)
>65	11	(16)
就醫縣市		
台北市	13	(19)
新北市	10	(15)
台中市	17	(25)
彰化市	2	(3)
台南市	7	(10)
高雄市	14	(21)
花蓮縣	5	(7)
發病流感季		
2010-2011	41	(60)
2011-2012	27	(40)
是否死亡		
是	34	(50)
否	34	(50)



圖一、Peramivir 使用量統計圖

表三、2010-2011 與 2011-2012 流感季使用 Peramivir 病例數比較表

流感季	2010-2011				2011-2012			
	確定 病例 (%)	確定且 死亡病例 (%)	非確定 病例	非確定且 死亡病例	確定 病例 (%)	確定且 死亡病例 (%)	非確定 病例	非確定且 死亡病例
使用 Peramivir	23 (1)	14 (10)	18	6	14 (1)	11 (7)	13	3
未使用 Peramivir	1762 (99)	126 (90)	-	-	1690 (99)	143 (93)	-	-
總計	1785 (100)	140 (100)	-	-	1704 (100)	154 (100)	-	-

討論

本研究服藥個案死亡率為 50%，因未取得病患之完整病歷，且無對照組供比較，無法進一步分析使用 peramivir 之臨床效益，惟依美國於 2009 年 H1N1 新型流感大流行期間，分別於 2009 年 4 月至 2009 年 10 月 23 日及 2009 年 10 月 23 日至 2010 年 6 月 23 日進行 peramivir 緊急新藥調查(emergency investigational new drug; eIND)[5]與緊急使用授權(EUA)使用經驗[6]，初步結果指出造成使用 peramivir 仍死亡之主要原因，為病患本身之呼吸衰竭症狀，或其他器官衰竭與病患潛在之慢性病造成之併發症，因此 peramivir 對於治療重症病人是否具有臨床效益尚難定論[7]。

本文統計 2010-2011 年及 2011-2012 年流感季經傳染病防治醫療網區指揮官同意用藥之共 68 個病例，使用量共 439 袋，其中確定病例人數分別為 23 例(死亡 14 例)及 14 例(死亡 11 例)，與當季流感併發症確定病例人數分別為 1,785 例(死亡 140 例)及 1,704 例(死亡 154 例)相較，顯示使用 peramivir 的病患並不多，推測與本局規定病患需為昏迷等原因始得申請給予 peramivir 使用有關，惟無法得知影響使用人數之原因是給藥條件或醫師未主動告知，因此未來仍需教育第一線醫師可多加利用此防疫資源，另由於採購之 peramivir 數量有限，因此仍應遵循相關給藥規定使用。

依病患發病用藥之流感季分布，因 peramivir 於 2010 年首度採購使用，且於 H1N1 全球大流行之後，該年流感季社區尚存在 H1N1 流感病毒盛行，故推測使用人數較多，至 2011 年流感季配合本局擴大公費抗病毒藥劑之用藥對象，輕症患者多於第一時間即取得克流感膠囊或瑞樂沙使用，故投予 peramivir 之病患應為病程較嚴重之病患，且使用 peramivir 病患中確定病例數於 2011 年流感季較少。

由於 peramivir 目前在國內尚未領有上市許可證，且藥劑單價較高，該藥劑定位為符合公費藥劑使用規定且因昏迷等原因致無法吞服/吸入抗病毒藥劑者之治療藥劑選項，故該些個案皆屬「流感重症患者因昏迷等原因致無法吞服/吸入抗病毒藥劑」者，可能已先使用克流感膠囊卻因病程持續嚴重導致昏迷或病程進展迅速致昏迷才改/使用 peramivir，故死亡個案是否與本身疾病嚴重度有關，還待進一步文獻研究證實。

Peramivir 為點滴注射型流感抗病毒藥劑，可提供無法吞服或吸入藥劑者使用 [8]，經研究與克流感治療流感門診病人之療效相當 [9]，仿單指出因併發症等可能導致重症之病患可加倍劑量，本研究計有 24 人使用加倍劑量(600mg)，其中 11 名死亡。有文獻指出重症病人使用加倍劑量(600mg)比起單倍劑量(300mg)更能縮短病程 [10]，惟流感重症之病人療效之文獻較少，無法得知使用劑量與預後之關係。

結論

由於流感主要侵襲對象為老年人、幼兒，以及患有心、肺、腎臟及代謝性疾病、貧血或免疫功能不全者，且易出現重症甚至造成死亡，這些高風險族群感染流感後容易併發肺炎或急性呼吸窘迫症候群，可能需要使用呼吸器或葉克膜治療，致無法吞服或吸入流感抗病毒藥劑，如遇該等因病情因素，投予口服或吸入等給藥途徑之抗病毒藥劑吸收率不佳等情況，主治醫師可適時評估，向病患或病患家屬說明 peramivir 使用申請流程，提供該類病患另一替代性選擇用藥參考。

致謝

感謝傳染病防治醫療網各區指揮官協助指導 peramivir 之使用，以及疾病管制局各分局同仁協助追蹤並彙整每例 peramivir 使用病患相關資料。

參考文獻

1. Nakanishi H, Muta T, Fujisaki T, et al. Pandemic (H1N1) 2009-associated ARDS rescued by neuraminidase inhibitors with emergency use of extracorporeal membrane oxygenation. *Intern Med.* 2010;49(17):1901-5.
2. Nasu T, Ogawa D, Wada J, et al. Peramivir for severe influenza infection in a patient with diabetic nephropathy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(9):1209-10.
3. Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, et al. Efficacy and safety of intravenous peramivir for treatment of seasonal influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(11):4568-74
4. Birnkrant D, Cox E. The Emergency Use Authorization of peramivir for treatment of 2009 H1N1 influenza. *N Engl J Med.* 2009;361(23):2204-7.
5. Hernandez JE, Adiga R, Armstrong R, et al. Clinical Experience in Adults and Children Treated with Intravenous Peramivir for 2009 Influenza A (H1N1) Under an Emergency IND Program in the United States. *CID* 2011,52
6. Fry AM, Pérez A, Finelli L. Use of Intravenous Neuraminidase Inhibitors During the 2009 Pandemic: Results From Population-Based Surveillance. *JAMA* 2011,306 : 2
7. Jain S, Fry AM. Peramivir: Another Tool for Influenza Treatment? *Clin Infect Dis.* 2011 15;52(6):707-9.
8. Sugaya N, Kohno S, Ishibashi T, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous peramivir in children with 2009 pandemic H1N1 influenza A virus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(1):369-77

9. Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, et al. Phase III Randomized, Double-Blind Study Comparing Single-Dose Intravenous Peramivir with Oral Oseltamivir in Patients with Seasonal Influenza Virus Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(11):5267-76.
10. Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in high-risk patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(6):2803-12.

創刊日期：1984年12月15日

出版機關：衛生福利部疾病管制署

地 址：台北市中正區林森南路6號

電 話：(02) 2395-9825

發行人：張峰義

總編輯：李翠鳳

執行編輯：王心怡、陳倩君

網 址：<http://www.cdc.gov.tw/teb>

文獻引用：[Author].[Article title].*Taiwan Epidemiol Bull* 2013;29:[inclusive page numbers].