

封面式樣

計畫編號：DOH95-DC-2049

行政院衛生署疾病管制局九十五年度自行研究計畫

台灣地區登革出血熱之臨床表徵及危險因素之探討

研究報告

計畫主持人：洪敏南

執行期間：95年2月20日至95年12月31日

\*本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見\*

## 目錄

---

摘要	P.3~7
本文.	
一、前言	P.8~9
二、材料與方法	P.10~12
三、結果	P.13,14
四、討論	P.15-18
五、結論與建議	P.19
六、計畫重要研究成果及具體建議	P.20
七、參考文獻	P.21~29
八、圖表	P.30~32

## 中文摘要

(摘要之內容應包括研究目的、研究方法、主要發現、結論及建議事項，並填寫中英文關鍵詞三至五個)

**研究目的:** 登革熱是人類目前最常見也是最重要的黃病毒感染症。據估計，全球每年有超過五千萬人受到感染，其中登革出血熱更是公共衛生所關注的焦點。台灣於民國 91 年的那次流行有超過五千名登革熱個案，242 名併發登革出血熱並造成 21 人死亡。雖然接下來的數年間未再有大量的登革出血熱病例出現，但由於每年仍有零星個案，加上台灣與登革熱高流行區國家有密切的往來，日後再度爆發大流行不無可能，因此及早整理相關資料以供參採，便成了當務之急。

**研究方法:** 對民國 88 至民國 95 年通報至疾管局，並經確診為登革出血熱的病例做一回溯性的分析

**主要發現:** 登革出血熱在台灣主要仍是以成年人為主，15 歲(含)以下的個案僅有 11 例，雖然男性總數比女性多，但 40 歲以上則以女性為主，在總數為 292 例的個案中，有 27 例死亡，其中 91 年的個案佔 21 例，4 例為糖尿病患者；95 年死亡佔 4 例，3 例為糖尿病患者。高達四成七的個案有腹痛現象，而典型登革熱的表現如骨頭痛，關節痛的比例並不高。95 年的登革出血熱個案有 19 例，其中初次感染佔 7 例。

**結論：**雖然次發感染在許多國家都是登革出血熱的重要危險因素，但在台灣仍有許多個案是初次感染者。年老者及合併其他慢性疾病的登革出血熱患者有較高的致死率。肝指數極端異常及顯著腹痛是登革出血熱的特殊表現，此外許多致死個案均有大量腸胃道出血的表現。

**建議事項：**

醫療人員於照護年老者及合併其他慢性疾病的登革出血熱患者應更小心，以降低死亡率。登革熱病人若出現持續腹痛，極端異常的肝指數變化時常是暗示登革出血熱的發生。病人許多醫師於通報登革出血熱時仍未備齊相關檢驗數值，這也透露了許多臨床醫師對於登革出血熱的定義仍未清楚了解，相關單位必須更加強相關衛教作為。

**關鍵詞：**登革熱，登革出血熱，致死率，成人，血清型，初次感染，二次感染

## **Abstract**

**Purpose:** Dengue fever is the most widely distributed mosquito-borne flaviviral disease. It is estimated that more than 50 million people were infected annually. Dengue hemorrhagic fever (DHF), without doubt, deserves the public concerns. In Taiwan, more than five thousand people were infected with dengue fever, resulting in 242 mortalities in 2002 epidemic. In the following years, there were no more large outbreak of dengue fever till the 2006 epidemic with more than 900 cases of dengue fever and 19 cases of DHF. Because of the intimate relationship between the dengue-endemic southeast countries and Taiwan, occurrence of another dengue epidemic is highly possible. It is the responsibility of the health authority to prepare the physicians caring the dengue-infected victims with adequate knowledge.

**Methods:** A retrospective analysis of patients with DHF from 1999 to 2006

**Finding:** DHF mainly involves adults in Taiwan. Among the 292 DHF cases, only 11 cases were under the age of 15 years old. Although male gender outnumber female in totality, female predominated in those more than 40 years old. 27 persons died of DHF and most of them were the elderly with multiple co-morbidities, especially diabetes mellitus. Up to 47% DHF patients had abdominal discomforts and symptoms typical of dengue fever were not frequently seen as we expected. Among the 19 DHF cases in 2006, 7 patients were primary infection.

**Conclusion:** The elderly and those with co-morbidities, especially diabetes mellitus, have higher case fatality rate of DHF. Although secondary dengue infection was viewed as the major risk of developing DHF, many DHF cases in Taiwan were with primary infection. Significant elevation of hepatic enzymes and persistent abdominal discomfort were common findings in our study and many fatal cases complicated with massive gastrointestinal bleeding.

**Suggestion:** The health care workers should pay more attention to the elderly DHF patients or those with co-morbidities. Persistent abdominal discomfort and significant elevation of hepatic enzyme usually predicted the occurrence of DHF. When physicians report DHF cases, lots of data relevant to DHF criteria suggested by WHO were lacking which hinted the inadequate understandings about DHF among the local physicians. The health authority should do their best to well prepare the physicians with adequate knowledge about DHF.

**Key words:** dengue fever, dengue hemorrhagic fever, case fatality rate, adult, serotype, primary infection, secondary infection

## 一、前言

登革熱是目前分佈最廣的因病媒蚊傳播的病毒性疾病，每年全球約造成五千萬例的感染(1)。被登革病毒的任一型所感染可能會沒有症狀，或輕微的發燒，或進展到登革出血熱或登革休克症候群(2)。

登革出血熱是於 1950 年代開始於菲律賓及泰國被發現，這是種有可能致命性的併發症，且主要發生在小孩身上，多數有關登革出血熱的文獻均是以小孩為研究對象(3-5)，很少有文獻專門研究大人的登革出血熱，然而近年來登革出血熱有往大小孩及成人發生的趨勢(6,7)，在某些研究中，登革出血熱甚至主要是發生在成人族群(8-17)。

登革熱病例中雖只有少數會併發登革出血熱，但究竟是小孩抑或成人易併發，各國間有所不同，國內之前的資料雖然呈現以成人居多，但對死因或併發登革出血熱的危險因素的探討則闕如，若能加以釐清讓民眾不至人人聞登革出血熱色變，而是鎖定某些特定族群，將來在政策宣導上較有依據也較有成效。

由於登革出血熱有可能致命，因此許多的研究也設法想找出其致病機轉及早期的預測因子(18-20)，儘管其致病原因仍就不明(21)，但根據多項研究大概可以歸納兩大理論來加以說明：分別為免疫假說及病毒學理論。

免疫假說的內容主要是說明當體內已先存在有抗其他型登革病毒的抗體時，亦即為次發感染時，是併發登革出血熱的危險因子(9,22)。儘管這種理論在某些研究中並未獲得證實(12,23-25)，或僅存在於小孩身上(7)。

然而之前多數的研究均是在一兩家醫療機構中進行，民國 91 年的登革大流行造成超過兩百例的登革出血熱，加上登革熱是屬於法定傳染病，疾管局握有歷年來較多的資料，因此由疾管局的資料著手進行全國性的病例分析，應當較具代表性。

國內對登革出血熱治療的經驗有限，以民國 91 年大流行為例，許多醫師對登革出血熱的定義不甚清楚(26)，在治療上也有許多值得改進的空間。雖然後來有舉辦多場的研討會，讓臨床醫師對登革出血熱有更深一層的了解，但許多的資料均是引用外國的數據。接下來的數年間雖然登革出血熱的病例數甚少，除了 95 年另一次的大流行，但也因為病例數減少，很多臨床醫師可能又忘了之前慘痛的教訓，為了因應可能的疫情捲土重來，詳實的紀錄登革出血熱病程與分析致死因子，對解決部分臨床問題而言定有助益。



## 二、材料與方法

### 病人

登革熱在台灣是被歸為第二類法定傳染病，醫療人員若發現病人有發燒(大於 38°C)且合併至少兩項下列症狀: 頭痛，眼窩痛，肌肉痛，關節痛，皮疹及出血現象且懷疑是登革熱時，必須於 24 小時內通報至衛生機關，這是對登革疫情被動監視的部分。

為有效控制疫情，對新發生的登革熱個案，台灣衛生當局均採取所謂三合一的防治政策，亦即是疫情調查含擴大採血，緊急噴藥及清除孳生源。此所謂擴大採血，是指對於登革熱的確診個案，其家戶方圓 50 公尺內的鄰近住民不論有無症狀也一併採血，以釐清該社區的疫情狀況並及早診斷出不顯性感染者，其他民眾若有疑慮，也可逕行前往衛生所抽血檢驗，這部分是屬於主動監視的部分。

醫療人員除了要對疑似登革熱個案進行通報外，對於懷疑或已符合登革出血熱診斷標準的個案，也必須額外通報登革出血熱/登革休克症候群。對於登革出血熱的診斷定義乃是按照世界衛生組織的準則，且將之分為四個等級：

第一及第二級只有微血管通透性增加，但尚未有血壓的變化，且此兩等級的差別在於只有後者才有自發性的出血。到了第三級病患會出現微弱

的頻脈，脈搏壓小於 20 毫米汞柱。第四級時病人的血壓脈搏已量測不到，第三及第四級的登革出血熱又稱為登革休克症候群。

醫師對於所通報的登革出血熱個案，除了要提供檢體給衛生機關檢驗外，必須附上該病人的病歷摘要，經由疾病管制局的專家委員會審查，配合檢驗結果以確定是否為確定個案。對於確定是登革出血熱的個案，我們再由病歷摘要中收集下列資料：

在臨床方面，除了生命徵象外，還有病患的基本資料，包括性別，年紀，居住地，過往慢性病史，如糖尿病，高血壓，慢性腎功能失調，肝硬化，慢性阻塞性肺病，冠狀動脈疾病，慢性心衰竭，消化性潰瘍等。在主訴方面要紀錄的有典型的登革熱症狀，如發燒，頭痛，眼窩痛，骨頭疼痛，關節痛，肌肉痛等。而出血表徵，如流鼻血，咳血，吐血，血便，黑便等也一起紀錄。其他不典型之症狀要紀錄的有，咳嗽，流鼻水，噁心，嘔吐，腹瀉，便秘，腹部不適，意識障礙，呼吸困難等。

實驗室數據如 white blood cell count (WBC), hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), minimal and maximal hematocrit (mHct and MHct), platelet count, blood urea nitrogen (BUN), creatinine ( Cre), hepatic transaminase (ALT/AST), total and direct bilirubin ( T-bil and D-bil), albumin, C-reactive protein (CRP), prothrombin time (PT), activated prothrombin time (aPTT),

disseminated intravascular clotting (DIC ) profile。這些數據的收集都是選擇在病程的急性期內(約發病後 7 日內)。

影像學檢查主要以腹部超音波及胸部 X 光為主。判讀內容著重在有無腹水及肋膜腔積水，其他如肺炎或腹腔內臟器發炎也一併記載，

### 實驗室診斷方法

所有通報個案均須採血，若第一次檢驗結果為陰性或無法判讀，則要採第二次血通常是發病後的 14 天至 30 天內。對於接受擴大採血的民眾，若抽血當時沒有症狀則只抽一次血，反之若有症狀，則比照通報個案的處理原則。對於只要是發病七日內的所有血液檢體，除了進行血清學檢驗法之外，台灣疾管局會加作核酸聚合酶鏈反應，以增加檢驗的敏感度並進行病毒型別的分析，而恢復期所採的檢體就只做血清學檢驗法。

我們使用的血清學檢驗法是用登革病毒及日本腦炎病毒外套及包膜專一性捕獲性 ELISAs( E/ M)-specific capture IgM and IgG ELISAs，而區分原發或次發感染的方式，是以力價比例進行研判，這部分的原理之前已闡述過(27)。

### 三、結果

從民國 88 年 1 月 1 日至 95 年 12 月 31 日共計有 292 位登革出血熱的確定病例，其中 88 年 1 例，89 年 1 例，90 年有 12 例，91 年 246 例，92 年 2 例，93 年 7 例，94 年 4 例，95 年 19 例 (圖 1)。男女人數分別為 152 與 140 例，但 40 歲以後女性人數比男性多(圖 2)，年齡分布從 1 歲至 79 歲，中位數 55.5 歲(圖 3)。

臨床症狀表現仍以發燒為主佔 91% ，其他典型的症狀如頭痛 42% ，骨頭痛 42% ，眼窩痛 6% ，關節痛 8% ，皮疹 21% 均不到五成。有關出血現象的指標：皮膚點狀出血 50% ，血便或潛血便佔 44% ；有關血漿滲出現象：胸水佔 52 % ，腹水佔 44% 。至於非典型的症狀如咳嗽 22% ，噁心嘔吐各 20% ，肚子痛 47% ，倦怠 45% ，腹瀉 16% (圖 4)。

病人潛在疾病仍以糖尿病 18% ，高血壓 21% 為主，其他如慢性腎臟病 3.4% ，慢性阻塞性肺病 0.69% ，冠狀動脈疾病 2.06% ，鬱血性心衰竭 1.37% (圖 5)。

在實驗室診斷方面，由於 88 年至 94 年的檢體多有缺漏，因此這幾年的血清型及病毒學的分析僅能由流病資料得知；而 95 年的 19 件檢體分析得到初次感染佔 7 例。

292 病例中共有 27 例死亡，男女比為 59:41。死亡個案中有 11 例為

糖尿病患者，12 例有高血壓，5 例有慢性腎病，沒有任何死亡個案有肝硬化病史。

#### 四、討論

登革出血熱在東南亞主要(>95%)是好犯 15 歲以下的小朋友，也是一直以來許多研究的主题 (1,3-5,7,18,28)。然而在其他地區登革出血熱主要是發生於大人，但卻少有相關的研究，且多數的相關研究均是由特定的幾家醫療機構進行，缺乏普遍全國代表性(7-11,14)。我們的研究正是少數幾個具全國代表性的研究，且病人的分析並不侷限於死亡病例(13,16,29)。

次發性感染一向被視為是登革出血熱的危險因子(8,11,28,30,31)，然而儘管之前有多次感染但卻未併發登革出血熱的情況也時有所聞，這暗示著除了免疫增強作用外一定其他的因素促成登革出血熱的發生(25,32)。登革出血熱可以在任一型登革病毒感染後發生(33)，每年約有 25 萬至 50 萬的登革出血熱個案發生，其中多數為小孩，致死率從小於 1% 至 4% 不等(3,7,34)，但若已達休克狀態，致死率是可以超過 10%的(35)。既然休克通常意味著有較高致死率的可能性，許多的研究指出若有嚴重的腹痛，持續的嘔吐，體溫急劇降低，及意識改變均暗示即將發生休克(16,29)，其背後的機轉可能是因為休克前的血漿滲出，造成內臟器官黏膜的水腫變化亦即是漿膜炎。至於登革出血熱為何會有血漿滲出及凝血異常的現象至今仍不清楚，立即補充流失的體液是治療休克最重要的步驟。由於即時的診斷是影響預後相當重要的因子，如何早期得知哪些病人是登

革熱病人，哪些又是登革熱病人中的高危險群，便成了重要的課題。根據一項死因研究，光是符合登革出血熱準則的這項條件，並無法有效區分出這些死亡病人是否真的感染登革熱，但若病人有臨床上暗示即將發生休克的警示症狀出現時，才是真正支持登革熱感染的依據，並且同時告知了這類病人疾病的嚴重性(29)。然而儘管如此，我們仍不知是否早期發現上述臨床徵象會改善預後，唯有進行前瞻性研究才可以了解這些臨床徵象的用途。

至於臨床表現的差異，除了要考慮病人年齡外，本身的慢性病史亦是重要的因素。有些研究指出人種也會造成差異(9)，至於病毒的型別甚至是感染的順序所造成臨床表現的差異，在本研究中並無法清楚得知。我們只知 91 年台灣的登革疫情主要是第二型登革病毒造成，至於 95 年的疫情則是有第二及第三型混合流行，由於許多樣本無法確切分成型別，本研究只能概略說明登革第二型及第三型在台灣造成登革出血熱的臨床表現。

在那些以成年人為登革熱主要發生族群的國家如台灣，登革出血熱致死率與病人本身原有的疾病有極密切的關聯(15,29)。臨床醫師必須清楚知道除了登革熱之外是否有其他疾病也正在進行中，尤其是在照顧老年人或當抗生素的治療有所助益時(15)。

登革病毒感染也常會影響肝臟，尤其是併發登革出血熱時(36)，然而

多數情況下肝功能指數只有輕微上升，雖然極少數的情況下也可造成肝衰竭(37)。台灣是 B 型肝炎的高盛行區(成年人口中(大於 30 歲)約有四至五分之一為帶原者)，雖然並未有研究指出慢性肝炎是併發登革出血熱的危險因子，但本研究中有不少的死亡病例，其肝指數在疾病初期即有明顯的上升，這些個案是否有較高比例的慢性活動性肝炎，以致肝指數異常變化較早出現且較猛烈仍值得進一步研究，值得一提的是 C 型肝炎帶原者常是無臨床症狀，但事實上肝臟卻已有慢性發炎，這點在將來的研究也許應該特注意。感染與本研究中高比例肝功能異常是否有關聯仍待進一步研究。許多研究也指出肝指數的極端異常是登革出血熱的早期警示現象，且會合併腸胃道出血(7,38)。

對於登革出血熱的定義，近年來也迭有爭議，除了敏感度不足外，對於一些定義的要求也引起不同的爭議。比方說血小板數減少在小孩子也許較能正確的反應血液相的變化，對於原本血小板數就偏低的特殊族群如肝硬化的病人（大多為成人），其血小板數目變化的要求標準是否應該調整尚未有定案，這種情況在愛滋病人合併肝硬化何時需開始接受雞尾酒療法的情況一樣，雖然目前治療時機的建議尚未因是否有肝硬化而變動，但已有學者注意到肝硬化會影響淋巴球數目，進而會影響開始雞尾酒療法的治療時機(39)。



另一個令人困惑的議題是止血帶試驗，台灣對登革熱病人並未全面推廣止血帶試驗，加上此方式耗時又造成病人不適，因此利用此方式診斷出登革出血熱的病人必會偏低。以本研究為例，95 年的 19 例登革出血熱個案中，僅有兩案是因止血帶試驗陽性（無自發性出血）而被歸為登革出血熱，這當然也造成第一級登革出血熱在整個登革出血熱的比例偏低，而高估了其他等級登革出血熱在台灣成人的嚴重性。

由於本地醫療的可近性加上輸液治療的普及，也許有個案因提早接受輸液治療，以致臨床醫師無從查覺到有血液濃縮現象，進而低估登革出血熱的發生率，這種情況是無法被排除的。

雖然本回溯性研究有許多限制，但仍顯示出台灣近年來的登革出血熱狀況。成年人是主要的受感染者，且登革出血熱的發生不限於次發性感染。致死個案有明顯的肝功能異常與腸胃道出血，登革熱流行時，臨床醫師對於有上述臨床表現的病人應將登革熱列入鑑別診斷，並及早通報。

## 五、結論與建議

登革熱在台灣仍會持續流行，因此登革出血熱的發生勢所難免，提供優質的醫療照顧，尤其針對年老者及合併其他慢性疾病者更應小心，以降低死亡率。

雖然次發感染在許多國家都是登革出血熱的重要危險因素，但在台灣仍有許多個案是初次感染者，民眾千萬不要以為自己從未感染過登革熱就掉以輕心。

## 六、計畫重要研究成果及具體建議

許多醫師於通報登革出血熱時仍未備齊相關檢驗數值，這也透露了臨床醫師對於登革出血熱的定義仍未清楚了解，相關單位必須更加強相關衛教作為，尤其在通報登革出血熱時應主動備齊相關資料。

併發登革出血熱的危險因子雖然迭有爭議，但可以確定的是台灣地區仍是有初次感染即併發出血熱的個案。對於民眾的衛教也許不應過度強調二次感染的重要性。

## 七、參考文獻

1. World Health Organization. Fact sheet No 117, April 2002. Geneva: World Health Organization, 2002
2. Endy TP, Chunsuttiwat S, Nisalak A, Libraty DH, Green S, Rothman AL, Vaughn DW, Ennis FA. Epidemiology of inapparent and symptomatic acute dengue virus infection: a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *Am J Epidemiol* 2002 Jul 1;156(1):40-51.
3. Nguyen TH, Lei HY, Nguyen TL, Lin YS, Huang KJ, Le BL, Lin CF, Yeh TM, Do QH, Vu TQ, Chen LC, Huang JH, Lam TM, Liu CC, Halstead SB. Dengue hemorrhagic fever in infants: a study of clinical and cytokine profiles. *J Infect Dis* 2004 Jan 15;189(2):221-32.
4. Nguyen TH, Nguyen TL, Lei HY, Lin YS, Le BL, Huang KJ, Lin CF, Do QH, Vu TQ, Lam TM, Yeh TM, Huang JH, Liu CC, Halstead SB. Association between sex, nutritional status, severity of dengue hemorrhagic fever, and immune status in infants with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 2005 Apr;72(4):370-4.
5. Phuong CX, Nhan NT, Kneen R, Thuy PT, van Thien C, Nga NT, Thuy TT,

- Solomon T, Stepniewska K, Wills B; Dong Nai Study Group. 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 Hyg* 2004 Feb;70(2):172-9.
6. Patumanond J, Tawichasri C, Nopparat S. Dengue hemorrhagic fever, Uttaradit, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2003 Oct;9(10):1348-50.
  7. Wichmann O, Hongsiriwon S, Bowonwatanuwong C, Chotivanich K, Sukthana Y, Pukrittayakamee S. Risk factors and clinical features associated with severe dengue infection in adults and children during the 2001 epidemic in Chonburi, Thailand. *Trop Med Int Health* 2004 Sep;9(9):1022-9.
  8. Rahman M, Rahman K, Siddque AK, Shoma S, Kamal AH, Ali KS, et al. First outbreak of dengue hemorrhagic fever, Bangladesh. *Emerg Infect Dis* 2002 Jul;8(7):738-40.
  9. Gonzalez D, Castro OE, Kouri G, Perez J, Martinez E, Vazquez S, Rosario D, Cancio R, Guzman MG. Classical dengue hemorrhagic fever resulting from two dengue infections spaced 20 years or more apart: Havana, Dengue 3 epidemic, 2001-2002. *Int J Infect Dis* 2005 Sep;9(5):280-5.

10. Siqueira JB Jr, Martelli CM, Coelho GE, Simplicio AC, Hatch DL. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis* 2005 Jan;11(1):48-53.
11. Kouri G, Guzman MG, Valdes L, Carbonel I, del Rosario D, Vazquez S, Laferte J, Delgado J, Cabrera MV. Reemergence of dengue in Cuba: a 1997 epidemic in Santiago de Cuba. *Emerg Infect Dis* 1998 Jan-Mar;4(1):89-92.
12. Chao DY, Lin TH, Hwang KP, Huang JH, Liu CC, King CC. 1998 dengue hemorrhagic fever epidemic in Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2004 Mar;10(3):552-4.
13. Chan KP, Lau GK, Doraisingham S, Chan YC. Adult dengue deaths in Singapore. *Clin Diagn Virol* 1995 Oct;4(3):213-22.
14. Lai PC, Lee SS, Kao CH, Chen YS, Huang CK, Lin WR, Wann SR, Lin HH, Yen MY, Liu YC. Characteristics of a dengue hemorrhagic fever outbreak in 2001 in Kaohsiung. *J Microbiol Immunol Infect* 2004 Oct;37(5):266-70.
15. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Clinical characteristics and risk factors for concurrent bacteremia in adults with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 2005 Feb;72(2):221-6.

16. Guzman MG, Alvarez M, Rodriguez R, Rosario D, Vazquez S, Vald s L, Cabrera MV, Kouri G. Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1997. *Int J Infect Dis* 1999 Spring;3(3):130-5.
17. Ong A, Sandar M, Chen MI, Sin LY. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during a dengue epidemic in Singapore. *Int J Infect Dis*. 2006 Aug 7;
18. Libraty DH, Young PR, Pickering D, Endy TP, Kalayanarooj S, Green S, Vaughn DW, Nisalak A, Ennis FA, Rothman AL. High circulating levels of the dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2002 Oct 15;186(8):1165-8.
19. van Gorp EC, Suharti C, Mairuhu AT, Dolmans WM, van Der Ven J, Demacker PN, van Der Meer JW. Changes in the plasma lipid profile as a potential predictor of clinical outcome in dengue hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 2002 Apr 15;34(8):1150-3.
20. Wang WK, Chao DY, Kao CL, Wu HC, Liu YC, Li CM, Lin SC, Ho ST, Huang JH, King CC. High levels of plasma dengue viral load during defervescence in patients with dengue hemorrhagic fever: implications for pathogenesis. *Virology* 2003 Jan 20;305(2):330-8.

21. Halstead SB. The pathogenesis of dengue. Molecular epidemiology in infectious disease. *Am J Epidemiol* 1981 Nov;114(5):632-48.
22. Hammond SN, Balmaseda A, Perez L, Tellez Y, Saborio SI, Mercado JC, Videa E, Rodriguez Y, Perez MA, Cuadra R, Solano S, Rocha J, Idiaquez W, Gonzalez A, Harris E. DIFFERENCES IN DENGUE SEVERITY IN INFANTS, CHILDREN, AND ADULTS IN A 3-YEAR HOSPITAL-BASED STUDY IN NICARAGUA. *Am J Trop Med Hyg* 2005 Dec;73(6):1063-1070.
23. Kochel TJ, Watts DM, Halstead SB, Hayes CG, Espinoza A, Felices V, Caceda R, Bautista CT, Montoya Y, Douglas S, Russell KL. Effect of dengue-1 antibodies on American dengue-2 viral infection and dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 2002 Jul 27;360(9329):310-2.
24. Watts DM, Porter KR, Putvatana P, Vasquez B, Calampa C, Hayes CG, Halstead SB. Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1999 Oct 23;354(9188):1431-4.
25. Wilder-Smith A, Yoksan S, Earnest A, Subramaniam R, Paton NI. Serological evidence for the co-circulation of multiple dengue virus



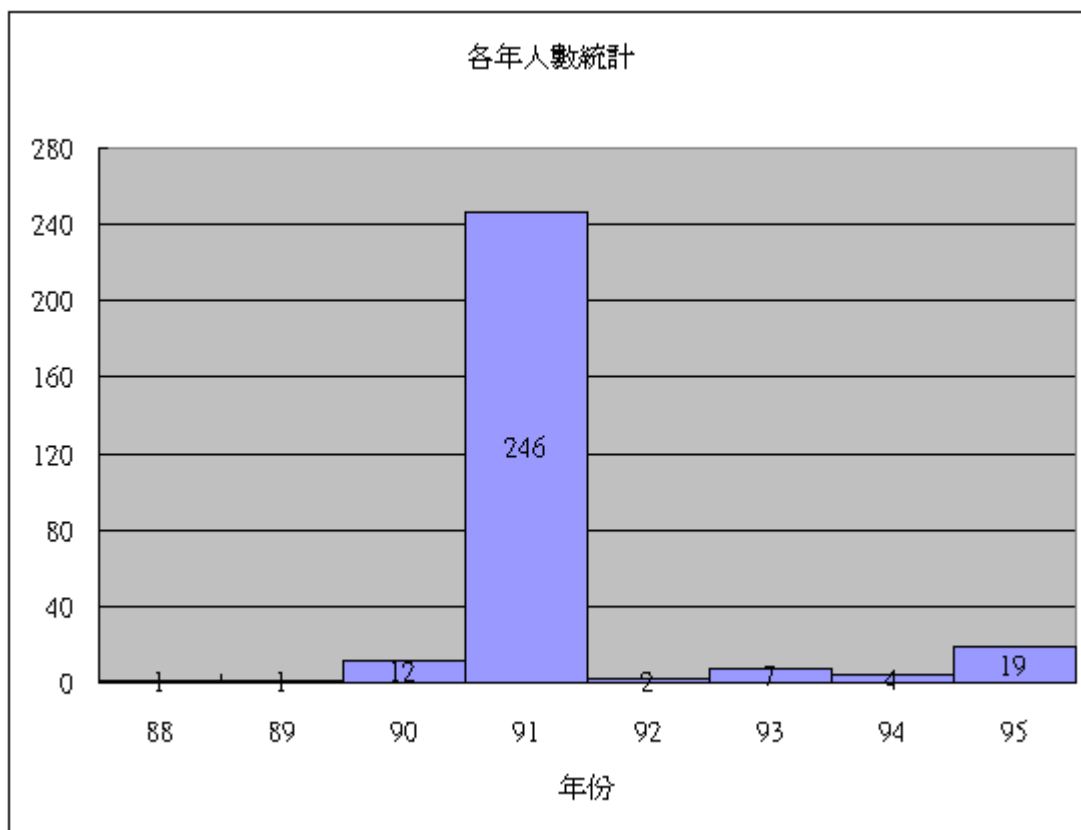
- serotypes in Singapore. *Epidemiol Infect* 2005 Aug;133(4):667-71.
26. Lee MS, Hwang KP, Chen TC, Lu PL, Chen TP. Clinical characteristics of dengue and dengue hemorrhagic fever in a medical center of southern Taiwan during the 2002 epidemic. *J Microbiol Immunol Infect*. 2006 Apr;39(2):121-9.
27. Shu PY, Chen LK, Chang SF, Yueh YY, Chow L, Chien LJ, Chin C, Lin TH, Huang JH. Comparison of capture immunoglobulin M (IgM) and IgG enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and nonstructural protein NS1 serotype-specific IgG ELISA for differentiation of primary and secondary dengue virus infections. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003 Jul;10(4):622-30.
28. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, Innis BL, Nimmannitya S, Suntayakorn S, Endy TP, Raengsakulrach B, Rothman AL, Ennis FA, Nisalak A. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis* 2000 Jan;181(1):2-9.
29. José G. Rigau-Pérez and Miriam K. Laufer. Dengue-Related Deaths in Puerto Rico, 1992–1996: Diagnosis and Clinical Alarm Signals. *Clin Infect Dis* 2006 May 1;42(9):1241-6.

30. Halstead SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science* 1988 Jan 29;239(4839):476-81
31. Guzman MG, Kouri GP, Bravo J, Soler M, Vazquez S, Morier L. Dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1981: a retrospective seroepidemiologic study. *Am J Trop Med Hyg* 1990 Feb;42(2):179-84.
32. Halstead SB, Streit TG, Lafontant JG, Putvatana R, Russell K, Sun W, Kanasa-Thanan N, Hayes CG, Watts DM. Haiti: absence of dengue hemorrhagic fever despite hyperendemic dengue virus transmission. *Am J Trop Med Hyg* 2001 Sep;65(3):180-3
33. Rigau-Perez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1998 Sep 19;352(9132):971-7.
34. Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, Dong TH, Tran TN, Le TT, Tran VD, Nguyen TH, Nguyen VC, Stepniewska K, White NJ, Farrar JJ. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005 Sep 1;353(9):877-89.
35. Tassniyom S, Vasanawathana S, Chirawatkul A, Rojanasuphot S. Failure of high-dose methylprednisolone in established dengue shock syndrome: a

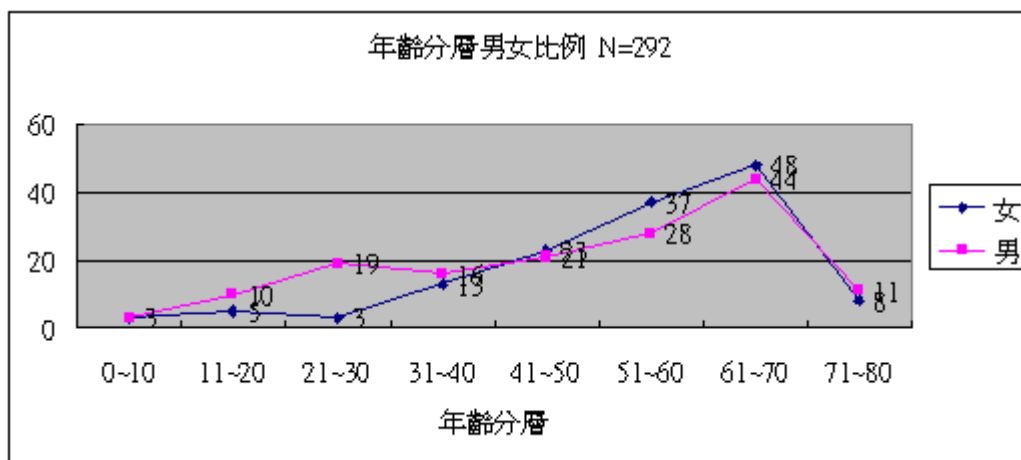
- placebo-controlled, double-blind study. *Pediatrics* 1993 Jul;92(1):111-5.
36. Wahid SF, Sanusi S, Zawawi MM, Ali RA. A comparison of the pattern of liver involvement in dengue hemorrhagic fever with classic dengue fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000 Jun;31(2):259-63.
37. Lawn SD, Tilley R, Lloyd G, Finlayson C, Tolley H, Newman P, et al. Dengue hemorrhagic fever with fulminant hepatic failure in an immigrant returning to Bangladesh. *Clin Infect Dis* 2003 Jul 1;37(1):e1-4.
38. Murgue B, Deparis X, Chungue E, Cassar O, Roche C. Dengue: an evaluation of dengue severity in French Polynesia based on an analysis of 403 laboratory-confirmed cases. *Trop Med Int Health* 1999 Nov;4(11):765-73.
39. Gandhi RT. Cirrhosis is associated with low CD4+ T cell counts: implications for HIV-infected patients with liver disease. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb 1;44(3):438-40.

## 八、圖表

**Table1. 民國 88 年至 95 年台灣地區各年登革出血熱病人分布圖**



**Table 2. 民國 88 年至 95 年台灣地區登革出血熱病人的性別及年齡分布圖**



**Table 3. 民國 88 年至 95 年台灣地區登革出血熱病人的年齡分層比例圖**

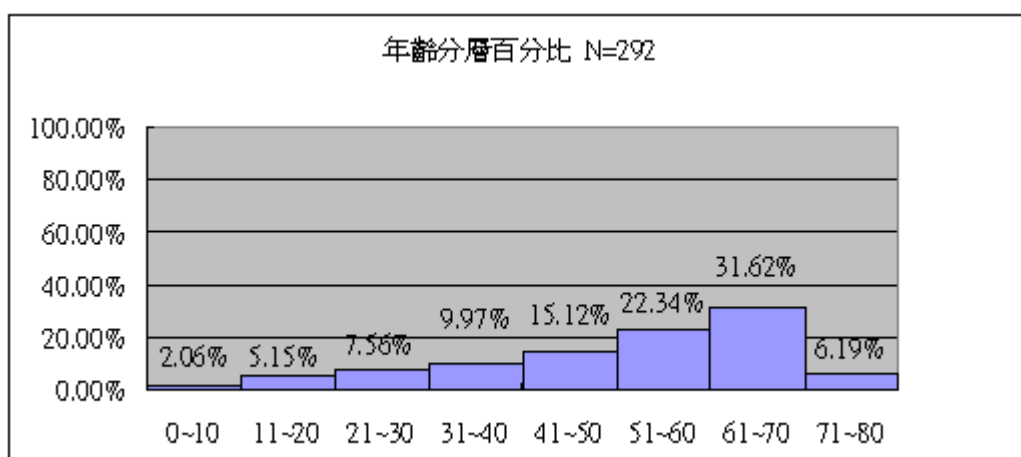


Table 4. 民國 88 年至 95 年台灣地區登革出血熱病人的臨床表現分析圖

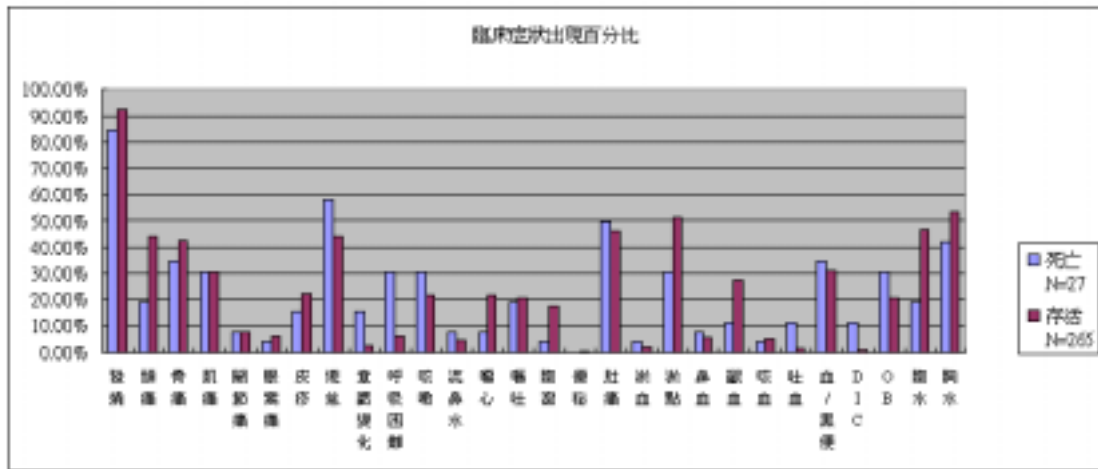


Table 5. 民國 88 年至 95 年台灣地區登革出血熱病人的潛在疾病分布圖

