

計畫編號：DOH96-DC-2030

行政院衛生署疾病管制局 96 年度科技研究發展計畫

登革熱主動監測及其預測指標探討

研究報告

執行機構：行政院衛生署疾病管制局

計畫主持人：張朝卿

研究人員：郭莉莉

執行期間：2007 年 1 月 1 日至 2007 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	頁 碼
封面	
目錄	
壹、計畫摘要	
中文	(3)
英文	(4)
參、計畫內容	
一、前言	(6)
二、材料和方法	(8)
三、結果	(12)
四、討論	(14)
五、結論和建議	(16)
肆、圖次	(17)
伍、表次	(18)
陸、附件 1	(21)
附件 IRB	(23)
參考文獻	(35) 頁

## 摘要

登革熱是法定傳病，隨著地球暖化和國際旅遊的盛行，東南亞登革熱疫情並未減緩反而更加嚴重。台灣地處亞熱帶和東亞交通樞紐位置，每年登革熱疫情趨緩後，是否尚有殘餘登革熱病毒散播著，因此導致是否影響跨年流行，一直未有主動檢驗監測及評估。但隨著每年疫情加劇，對登革熱疫情爆發之監測和預防已成為防疫單位重要議題。

本研究登革熱主動監測分別以 1-3 月(2006 年度登革熱疫情尾聲)600 件通報登革熱之接觸者均作登革熱病毒之篩檢，5-7 月 55 件以病例和對照法(Case and control)選擇 2006 年度疫情較嚴重的高雄市前鎮區和高雄縣的鳳山市診所不明熱者主動通報，最後，以 3-7 月 320 件類似不明發燒通報 Q 熱篩檢。登革熱之接觸者並未檢測出帶有病毒和抗體者，診所不明熱的主動通報有 1 件是越南回國登革熱抗體陽性者，3-7 月間不明發燒有 2 件是從印尼回國登革熱抗體陽性者。另外，對於登革熱預期因子，以檢測 IgM 抗體陽性之後續追縱其成為登革熱確定個案之相關分析。分別以年齡和發病時間、登革熱 IgM 及日本腦炎 IgM OD 值作對比。其分析年齡小於 50 歲族群大於 50 歲以上之族群陽轉率(96.6%>89.7%)。發病日以 4-6 日採檢 IgM 陽性者高達 98.7%為確診。而登革熱和日本腦炎 IgM 吸光值兩者之比率大於 10，其陽轉率有 98.8%為登革熱確定。登革熱 IgM 抗體資料中發現”適時採檢”其準確度可達 98%，有效提供防疫預防作為。

本次登革熱主動監測可以再明確知道，台灣登革熱疫情為境外移入，在非疫情時期(Silence Phase)，登革熱病毒並未潛在，往往由東南亞回國者帶進登革熱病毒，因環境和病媒蚊的傳播而逐漸爆發疫情。除加強對環境清潔及滋生源清除外，建議對旅遊回國發燒篩檢要加作登革熱檢驗。同樣的，在登革熱高峰時期相關各類疾病發燒通報，其發燒篩檢套組應加入登革熱檢驗項目以利防疫監測。

關鍵詞：主動監測、發燒篩檢、非疫情時期

## Abstract

Dengue virus is a notification infection disease in Taiwan, Both green house effect and international travel activity affects dengue fever widespread not only in Taiwan Island but also eastern-southern Asia. Since Taiwan location at subtropical zone with eastern Asia area traveling center, Concerning about dengue virus residue hided in silence phase, those lead to the next coming years' outbreak. By the way never have surveillance and analysis action will be a problem, Dengue fever surveillance and preventing are still a point issue in the future.

First, We actives survey 600 people who the suspect dengue infection contactor from January to March which the before outbreak ending phase, Secondary, used case and control from March to July 2007, before the start of dengue epidemic of that year, an active fever surveillance program was conducted in Cianjhen and Fongshan. Both towns were located in southern Taiwan where the outbreak of dengue in the year 2006 originated. Persons presented to clinics with undetermined cause of fever  $> 38^{\circ}\text{C}$  during this period were eligible. 55 patients with undetermined cause of fever presented to 43 clinics were found under this active fever surveillance program. Dengue was diagnosed in one patient who was a returned traveler from Vietnam. Third, Because of the similarities of the symptoms between dengue and Q fever, another endemic disease in southern Taiwan, serum samples from reported Q fever cases without serological confirmation of *Coxiella burnetii* infection in this period were also included for this study. So 320 blood samples from reported Q fever negative cases, which 2 were found to be dengue positive. Although medical charts revealed inquiry of travel history to Indonesia, Q fever was the only suspected diagnosis by the physicians.

By the way, choose the Dengue ELISA IgM OD value could be predict the dengue fever case, we individual analysis optimal value(OD),age and onset day, compare dengue fever(DF) and Japan encephalitis(JE) IgM optimal value ratio . If DF / JE ratio over 10 have been 98.8% dengue fever confirm, The onset day periods during 4-6 days were highs detection rate (98.7%), while age under 50 years will than over 50 years to turn dengue (96.6%>89.7%), which IgM OD value will better indicator for predict true dengue fever when had optimal sampling blood in the occurrence period.

In this study will sure the dengue fever virus were imported, we didn't detect dengue fever in the silence phase. Local physicians and public health

staff should be reeducated about the importance of travel histories in febrile patients. Whether to actively test the existence of dengue in reported cases with Q fever or other diseases with similar clinical manifestations to dengue merits further evaluation, especially when relevant travel histories are also present.

Key words : active surveillance 、 unknown fever 、 Silence phase

## 一、前言

登革熱是國內重要法定傳病之一，但隨著地球暖化和國際旅遊的盛行，登革熱疫情並未減緩反而更加嚴重，目前也漫延至北美洲。近年，隣近東南亞國家如泰國、印尼、馬來西亞和新加坡等國家登革熱疫情日趨嚴重，台灣隨著旅遊觀光盛行，亦緊接著疫情不斷發生。

台灣每年好發於五月至隔年二月間，疫情高峰期是在八月至十二月間。登革熱疫情的終止和氣候溫度下降有關，但下一年度登革熱疫情開始往往接續東南亞登革熱疫情的盛行而再度漫延。目前，由基因序列比對或許說明了台灣登革熱疫情是來自境外移入，但其是否有病毒潛在性的散播，或低病毒不明顯症狀存在於人體中，是值得我們以確實主動監測來作證實。

去(2006)年7月起登革熱疫情發燒，南台灣高屏地區有952確定病例，登革熱血清第三型(291例)為主。但延續至今(2007)年年初3月份止，期間也陸續在高雄市、高雄縣有14名和2名登革熱陽性病例發生。這波跨年從2006年7月至2007年3月跨年疫情登革熱病例已累計968名，但疫情似乎並未隨著防疫管控和氣溫下降而全面終止。更令人擔心的是，3月1日在前鎮、鳳山各發生的登革熱病例，且為血清第三型。而由各種跡象看來，在平穩疫情表面下，是否尚還有隱藏各處殘餘登革熱病毒而不知覺。登革熱是否會跨年流行？今年登革熱病毒其是否已過冬而本土化(當寒流來臨氣溫降至18°C以下持續二週以上)？有散播性病毒潛伏是否今年登革熱疫情會更嚴重？

由流行病學資料，感染登革熱的潛伏期約4-7天，其症狀有發燒、後眼窩痛、關節和肌肉痛、自限性出疹等。感染率以現今人口60億計算，可能3億人口(5%)居住地區易遭受感染，其中有72,000,000人口(24%)被感染者是有臨床症狀出現，其中4,320,000人口(6%)易形成登革熱出血熱，約有34,560人口(0.8%)死亡。台灣本土2002年在高雄地區有5,336登革熱病例，而出血性登革熱有242例，因出血性登革熱死亡的21例死亡率高達8.7%(21/242)，和鄰近東南國家發表出血性登革熱死亡1-2%而更顯得突出。目前我們使用酵素免疫分析法(ELISA)作登革熱的篩檢，而以IgM判別是否感染登革熱的早期指標。由本局發表研究報告指出，檢驗數據會因採檢時間點和發病時間點不同而有最後結果落差。由發病日1-7天得到其中IgM或IgG陽性分別有31.6%，32.6%，30%，52.6%，87.5%和80%。當然，若伴隨加上分子分型(RT-PCR)的檢驗，則登革熱平均可提高至94.5%陽性的檢出率。但我們想釐清的是，若登革熱IgM是感染登革熱的預期指標，其可預測的效力有多高，當作第一次採檢時防疫判斷的準確度有多少，而干擾或影響的因素有那些。後段借此研究分

析更加清楚防疫檢驗判定的灰色地帶，有效作好防疫和防治工作。

## 二、材料和方法

### 登革熱 Capture ELISA test

試劑：

- 1、IgM 及 IgG 檢驗盤：吸附 anti-human IgM (or IgG) Ab，store 4°C。如未用完，內置乾燥包以夾鏈袋封住，store 4°C。
- 2、Diluent buffer：1% BSA，5% NRS，0.05% Tween-20 及 0.02% Sodium azide 之 PBS。
- 3、Positive/Negative control：稀釋 100 倍使用。
- 4、DEV/JEV：store -80°C，使用時，取適當量，稀釋 4 倍使用。
- 5、Wash solution：0.05% Tween-20 之 PBS。
- 6、PBS：1 公升蒸餾水含 0.2 g KCl；1.92 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>；0.2 g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>；8 g NaCl，pH 7.2~7.4。
- 7、抗 DEN/JEV Ab (CW365)：每毫升病毒稀釋液，加 1 μl 抗體。
- 8、Goat anti-mouse IgG-AP conjugates
- 9、p-NPP substrate：store 4°C。

操作步驟：

- 1、取得測血清 5 μl 加入 Diluent buffer 500 μl 稀釋 100 倍。
- 2、取 100 μl 待測血清及 Positive/Negative control (已 dilu. 100x)，加入 coating GαHIgM 及 coating GαHIgG 之 96 孔真空乾燥盤。
- 3、置於 Incubator 37°C，30min。
- 4、同時準備 Ag-Ab 混合液：
  - 取出登革/日本腦炎病毒原液，以 Diluent buffer 稀釋 4 倍 (病毒原液：Diluent buffer=1V：3V)
  - 再於每 1000 μl 病毒稀釋液中，加入 1 μl 之抗 DEN/JEV env Ab (CW365)
- 5、將檢驗盤清洗 4 次。
- 6、在 well 內加入 100 μl Ag-Ab 混合液，於 Incubator 37°C，30min，清洗 4 次。
- 7、在 well 內加入 100 μl 已稀釋之 Goat anti-mouse IgG-AP conjugates (以 Diluents

buffer 稀釋 1000X)，於 Incubator 37°C，30min，清洗 4 次。

8、在 well 內加入 100  $\mu$ l p-NPP，於室溫下靜置 40min。(加 p-NPP 盡量不要有氣泡產生，須避光)。

9、以波長 405/630nm 之 ELISA Reader 判讀。

結果判定：登革熱 serum IgM 及 IgG OD 值  $> 0.5$ ，且登革熱 OD 值/日本腦炎 OD 值  $\geq 2$ ，判為登革熱陽性

### 登革熱 RT-PCR test

利用對黃病毒及登革病毒具有專一性之引子 (primers) 與檢體中之病毒核酸分子結合配對，並利用 RT-PCR 的複製過程及特殊的螢光定量化學方法偵測 RT-PCR 產物，以決定檢體中是否含有登革病毒核酸序列。檢體先以黃病毒及登革病毒共通引子篩檢，當檢體呈陽性時，再以不同登革病毒血清型專一性引子做病毒型別的鑑定。

### 試劑耗材

1、QIAmp 96 Viral RNA BioRobot Kit (QIAGEN, Cat. No. 965662)。

QIAmp 96 孔抽氣盤。

S-blocks。

96 支 1.2 mL 收集管。

塑膠膜與透氣膠膜。

2、Lysis buffer (AVL+carrier RNA)。

清洗液 (AW1)。

清洗液 (AW2)。

萃取液 (AVE)。

3、QuantiTect SYBR Green RT-PCR kit (QIAGEN, Cat. No. 204243)。

RT-PCR MASTER Mix。

(1) 2X QuantiTect SYBR Green RT-PCR MASTER Mix：

(a) QuantiTect SYBR Green RT-PCR buffer。

(b) HotStarTaq DNA polymerase。

(c) dNTP Mix including dUTP。

(d) SYBR Green I。

(e) ROX (passive reference dye)。

(f) 5 mM MgCl<sub>2</sub>。

(2) QuantiTect RT Mix：

(a) Omniscript Reverse Transcriptase。

(b) Sensiscript Reverse Transcriptase。

DNase, RNase-free H<sub>2</sub>O。

陽性對照組 (台灣本土株當控制組) (Positive control RNA)：各型登革

病毒以 C6/36 細胞培養 7 天，取上清液，當 RT-PCR PC 來源。

登革病毒第一型 (8700828)。

登革病毒第二型 (454009)。

登革病毒第三型 (8700829)。

登革病毒第四型 (9201818)。

## 不明熱採檢

(詳如附件 3:人體暨臨床試驗醫學倫理委員會人體試驗計畫申請)

### (一) 受試者選擇標準 (Eligibility criteria)

不明原因發燒 38°C 以上且可以合併其它全身性的症狀，如肌肉痛、倦怠等。但排除有明顯致病因之疾病，如肺炎、支氣管炎或其它尋常性上呼吸道感染等之患者。

### (二) 試驗設計與流程 (與人體試驗相關部份):

本(96)年 5-7 月在非登革熱疫情期間，針對往年好發登革疫病，高雄市前鎮和高雄縣鳳山(五甲)二個地區。由傳染病通報系統得知，95 年度曾診治過登革熱確診病人之診所，請其配合對門診有不明發燒患者即予主動抽血檢驗，早期監測早期防範，能有效找到潛伏登革病毒帶原者預防病毒擴散。

### (三) 試驗期限與進度：本(96)年 5-7 月

### (四) 不明發燒採血監測：3-5ml 血液

### (五) 所需藥品或醫療器材名稱及數量

酵素免疫分析法(ELISA capture method)檢驗試劑

病毒聚合瑣鏈反應法(RT-PCR method)檢驗試劑

### (六) 病歷記錄用紙之格式：依診所病歷記載

### (七) 資料之蒐集處理評估及統計分析方法：Epi info 軟體

### (八) 問卷內容 (若計畫涉及問卷調查)：無

### 三、結果

#### 2002-2006 年登革熱血清流行病學分析

首先分析歷年南台灣登革熱疫情以了解全貌，近年以 2002 年有 5336 例登革熱之疫情最嚴重，但也因大量疫情檢體送驗資料也最紊亂。分別整理 2002 至 2006 年登革熱 ELISA 檢測之 IgG、IgM 和 RT-PCR 檢驗結果，和本局傳染病通報系統相關資料結合作流行病學分析。比較不同年份、不同年齡層、有症狀及無症狀者和登革出血熱或死亡間之差異性，可作為後續登革熱預測指標探討的利基(如附圖 1)。

由歷年登革熱陽性者分析，登革熱疾病在台灣是成年人易感染疾病，以 2006 年統計 859 個登革熱有症狀(Symptomatic) 陽性病例分析，在 10 歲以下感染者較少，但隨著年齡增加感染人數逐漸上升，以間隔五年年齡層比較超出 6% 以上陽性感染者，大都集中在 30 至 60 歲。是否為初次感染除 2002 年疫情外，2003-2006 老年人第一次感染者均大於第二次感染者，遭受二次感染者會隨著年齡增加而增加。可以理解，隨著年齡增大有二次感染可能性增多。反之，青少年大部份為第一次感染者。在無症狀(A symptomatic)38 例中，5-29 歲此階段年齡層均為第一次感染，35 歲以上多第為二次感染者；感染登革熱而無症狀者以年幼和老年人較多，而青壯人口較少。比較有、無二次之感染登革熱無差異。另以登革出血熱(Dengue hemorrhagic fever DHF)9 病例作分析，其大多集中在老年人和小孩兩個人口群，反而在青壯年(20-40 歲)並沒有登革出血熱案例發生。有文獻指出老年人常因潛在性(如糖尿病、高血壓等)和併發疾病而死亡者。登革出血熱案例由上述壯年者和年幼、老年人之比較是有差異。由上歸納，感染登革熱青壯年常有症狀，但死亡率較小，而老年人和年幼較無症狀，但死亡率較高。也意味著和免疫功能機制有著密切關係，因為在老年、併發症患者或免疫力低落甚至造成死亡。

另一方面，由流行病學觀點 2002 年登革熱感染者多為第二次感染人口，第二型病毒感染，和 95 年大部份為第一次感染人口，是第三型登革病毒感染多，兩者中間的差異性，是否和不同病毒致病力或二次以上感染者免疫機轉有所不同？其最後演變成登革出血熱，後續是值得對感染者抗體或造成登革出血熱相關因子作更深入研究。

## 登革熱疫情時期之主動監測

### 疫情末期潛在病毒篩檢

2006 年跨年至 2007 年年初已進入登革熱疫情尾聲，但是否尚有潛在病毒散播著，我們回溯原主動監測之血清(無症狀)是否含有病毒存在。其來源從 1-3 月有登革熱陽性患者親密接觸者、家屬、隣居或同事等共 600 支，加以 RT-PCR 全面篩檢病毒是否存在，但其結果為陰性(如附件 1)。

### 診所不明熱患者主動監測

選擇對歷年好發登革熱病高雄市前鎮區和高雄縣鳳山(五甲)二個地區，選定相關診所所有不明熱者作登革熱主動監測。診所 Case 組選定是 2006 年經由曾診治過登革熱確診病但非該診所通報登革熱之診所，請其配合對門診有不明發燒患者即予主動抽血檢驗，除鼓勵該診所通報外，並可預防有漏報或潛在帶原發燒病患未能即時通報確診。診所 Control 組則選擇曾通報登革熱診所共 43 家。共送驗 55 件均作 ELISA 和 RT-PCR 檢測，其中 1 件抗體為登革熱陽性(如表 1)。期間，派員拜訪原選定診所除宣導登革熱注意事項外，並訪問醫師對登革熱主動採檢送驗的認知態度。其問卷門診很忙而無暇 13%，建議三天以上採血較宜者 7%，積極配合 26%，已有送檢 9%，目前病患少者 16%，病患討厭衛生所噴藥 6%。

### 通報 Q 熱檢體之登革熱篩檢

也懷疑是否有漏網或誤判情形，為擴大登革熱主動監測之效果和範圍，就現有資源以類似不明熱通報之 Q 熱血清 3-7 月間共 320 件檢體，篩檢其檢驗病毒和抗體結果篩檢出 2 件是從印尼回國登革熱抗體陽性者。

### 登革熱預期指標分析

以檢測登革熱 IgM 抗體陽性後續追其成為登革熱確定個案之相關分析，分別以吸光值(OD)、年齡和發病時間分析。發病日以 4-6 日採檢 IgM 陽性者高達 98.7%為確診(表 2)。年齡小於 50 歲族群大於 50 歲以上之族群陽轉率(96.6%>89.7%) (表 3)。登革熱 IgM 和日本腦炎 IgM OD 值作對比，兩者之比率大於 10，其陽轉率有 98.8%為登革熱確定者(表 4)。

## 四、討論

由台灣登革熱疫情流行病學資料是從每年的 6 月至隔年的 2 月止。在 1-3 月期間會因寒流來臨環境溫度的下降，中止病媒蚊的活動，每年在此時會中止登革熱疫情的流行。由血清流行病學知道登革熱在台灣是成年人疾病，以乎又說明了其非本土性的可能性，本研究目的我們主要也要探討非登革熱疫情期間是否有潛在登革病毒在散播著。我們分三階段作登革熱的主動監測。首先，在上波(2006 年)疫情結束期間 1-3 月作通報登革熱接觸者登革病毒 600 件的篩檢。原實驗室對接觸者並未作登革熱毒的篩檢，這次研究，我們主動以抽樣方式對是否有潛在病毒但無症狀者作篩檢。第二階段，對登革熱疫情可能發生時期 5-7 月，針對去年疫情較嚴重的高雄市前鎮區和高雄縣的鳳山市，其診所不明熱的主動通報篩檢 55 件，其中 1 件為登革熱陽性，經查證是越南回國。登革熱症狀者和不明原因發燒區分我們有明確的定義：38°C 以上且可以合併其它全身性的症狀，如肌肉痛、倦怠等，但排除有明顯致病因之疾病，如肺炎、支氣管炎或其它尋常性上呼吸道感染等之患者為篩檢條件。故對在非登革熱疫情期間診所醫師可以較主動的研判送驗而不致有遺漏。同樣的，在選擇診所時也依在 2006 年登革熱疫情時看過其門診但為登革熱確定病例，該診所確未通報 17 家(如附件 2)和選擇 17 家正常通報診所為對照研究對象。其目的有再次督促診所對疑似病例的主動通報，並加強醫師對登革熱病患症狀的研判。第三階段 3-7 月，我們採用類似登革熱發燒之不明熱通報 Q 熱血清 320 件檢體作篩檢，非常意外篩檢出二件登革熱陽性檢體，但事後查證二人為夫妻，都從印尼回國前感染的。

將登革熱第一次檢驗 IgM 陽性，其後續為登革熱確定個案，分別和吸光值(OD 值)、年齡和發病時間作統計分析。由統計分析以登革熱 IgM OD 值和日本腦炎 IgM OD 值作對照，兩者相除之比率為判定，小於 10 者其後陽轉率為 91.9%，而大於 10 其陽轉率 98.8%。當然其登革熱 IgM OD 值愈高，未來愈可能是登革熱確定個案。而登革熱 IgM 陽性值常有可能是上一波登革熱疫情時留下之殘餘抗體，有的民眾因個人免疫或慢性病等因素，故造成登革熱 IgM 檢驗的假陽性，故由分析比對，IgM 值其愈高 >1.0 以上或第二次採檢有持續動態上升或下降才可判定真偽，這也是檢驗的盲點。而對發病日的採檢的分析，一般以 4-6 日的陽性檢出最為可靠性(98.9%)。故對於防疫採檢的時間點確定，愈晚採檢日檢出 IgM 陽性其可靠性是會下降(88.6%)，有可能如前述是上一波殘留抗體或自體免

疫所形成。而在年齡的分析上，以小於 50 歲族群其陽轉率是高於大於 50 歲族群(95.2>90.9%)，其和年輕抗體反應陽轉是較有關係。對免疫抗體陽轉及免疫反應相關蛋白因子，因囿於本年度疫情和人力調撥，應可更深入作研究。而本次分析 2005 年 2 百多件研究個案外，另想和 2006 年 9 百多件確定陽性個案互相比較分析，其是否有相關性。而原 IgM 判陽性，最終判為不明者，其後續是否有二採、三採或檢體未送等應註明次數，其均屬於研究限制之範圍，可更加分析以利檢驗判讀及防疫參考。

由本次登革熱疫情後的主動監測，並參考登革病毒樹狀分子分型資料，和血清流行病學分析登革熱在台灣是成年人疾病，疫情流行是由境外移入。另由主動監測發現有三件是境外移入登革熱，建議對旅旅遊回國發燒篩檢要加作登革熱檢驗。同樣的，在登革熱高峰時期相關各類疾病發燒通報，其發燒篩檢套組應加入登革熱檢驗項目以利防疫監測。

## 五、結論與建議

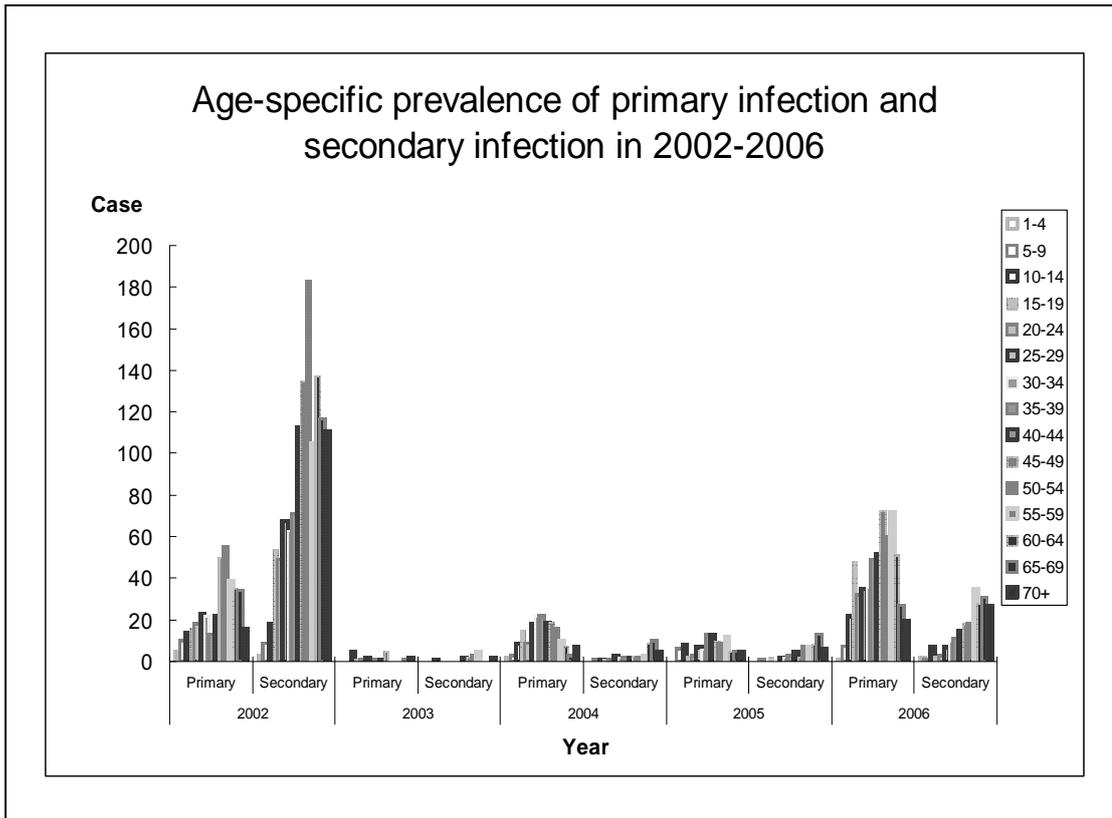
本研究分為登革熱主動監測及其預測指標探討，以登革熱主動監測可以明確了解台灣登革熱為境外移入，在非疫情時期(Silence Phase)，登革病毒並未潛在性散播。往往發現是由東南亞回國病患帶進登革病毒，再因環境和病媒蚊的傳播而爆發疫情。除加強對環境清潔及滋生源清除外，建議對旅旅遊回國發燒篩檢要加作登革熱檢驗。同樣的，在登革熱高峰時期相關各類疾病發燒通報，其發燒篩檢套組(如流感、立克次體等)應加入登革熱之檢驗項目以利防疫監測。

對登革熱IgM抗體預期指標的分析，除有利實驗室改進分析外，另可提供防疫人員研判其防疫作為。但限於疫情時期實驗時間和人力不足，對進一步出血性登革熱和登革熱間之不同因子比較，將是下一步續作工作。

## 六、計畫重要研究成果及具體建議

本研究將登革熱主動監測結果和建議，發表於第四屆東南亞及西太平洋雙邊學術研討會上(4th TEPHINET - Conference)。

圖 1



**Table1. Dengue diagnosis by the Capture ELISA and RT-PCR assay.**

Source	No. of patients	No. ELISA positive	No. RT-PCR positive
Clinic febrile patients	55	1	0
Q fever reported cases	320	2	0
Total	375	3	0

表 2、回溯第一次採檢 IgM 陽性其確認登革熱感染者分析  
-發病日研判

發病日	陰性	陽性	總計	陽轉率%
0-3	5	40	45	88.9
4-6	2	148	150	98.7
>6	5	32	37	86.5

表 3、回溯第一次採檢 IgM 陽性其確認登革熱感染者分析  
-年齡層比較

發病年齡	陰性	陽性	總計	陽轉率%
<=50	6	170	176	96.6
>50	6	50	56	89.7

表 4、回溯第一次採檢 IgM 陽性其確認登革熱感染者分析  
-登革熱和日本腦 IgM 比率分析

比率	陰性	陽性	總計	陽轉率%
$\leq 10$	10	128	139	92.1
$> 10$	1	87	88	98.8

## 附件 1

1、有症狀但時間超出 7 病日 IgM 陽性者 - 13 件

2、無症狀抽驗 - 檢體數量： 600 支

- 採集時間：96 年 1 月~3 月 20 日

- 採集地點：高雄縣、市

- 檢體編號： SD09600001~00900，01301~01600

- 實驗日期： 96 年 3 月 17~22 日

-

## 附件 2

門診三次未確診	次	門診確診三次	次
吉田診所	3	乃榮醫院	6
周吉男診所	5	左營區衛生所	4
長青診所	5	永興聯合診所	4
施外科診所	5	行政院國軍退除役官兵輔導委員會高雄榮民總醫院	5
徐展華小兒科	3	阮綜合醫院	97
徐貴勝內兒科	3	財團法人天主教聖功醫院	3
陳芳明診所	3	財團法人私立高雄醫學大學附設中和紀念醫院	25
黃耳鼻喉科	5	財團法人長庚紀念醫院高雄分院	31
新生醫院	3	高雄市前鎮區衛生所	40
楊榮超診所	6	高雄市小港區衛生所	3

源生診所	4	高雄市立小港醫院(委託財團法人私立高雄醫學大學經營)	16
瑞安診所	3	高雄市立民生醫院	10
瑞康診所	3	高雄市前金區衛生所	4
瑞隆診所	6	國軍高雄總醫院附設民眾診療服務處	4
德昌診所	4	瑞祥醫院	4
潘漢嘉診所	4	謝麗煌小兒科內科診所	3
馨田診所	4		

行政院衛生署疾病管制局人體暨臨床試驗醫學倫理委員會  
研究計畫書

藥品 醫療器材 醫療技術 其他\_\_\_\_\_

一、計畫名稱：

中文：登革熱主動監測及其預測指標探討

英文：Active surveillance and predict factors for dengue fever

二、主要主持人：張朝卿

三、協同主持人：洪敏南 林建州

四、試驗主題：非登革熱疫情時期診所門診不明熱監測

五、試驗目的及背景說明（包括學理根據及有關文獻報告）：

目的：南台灣登革熱在非疫情爆發時期(3-7月)，是否尚還有登革病毒潛在散播著(Silent transmission)，須即早監測即早防範。

說明：

以往每年登革病毒基因序列顯示台灣和東南亞國家流行病毒株相似，間接說明台灣登革熱疫情似乎是來自境外移入。

去(95)年7月起登革熱疫情發燒，南台灣高屏地區有952確定病例，登革熱血清第三型(291例)為主。而今(96)年年初延續至3月份止，也陸續在高雄市、高雄縣有14名和2名登革熱陽性病例發生，這波從95年7月至96年3月跨年疫情登革熱病例已累計968名，但疫情似乎並未隨著防疫管控和氣溫下降而全面終止。更令人擔心的是，3月1日在前鎮、鳳山各發生的登革熱病例，且為血清第三型，是否延續去年病毒。而由各種跡象看來，在平穩疫情表面下，是否尚還有隱藏各處殘餘登革病毒不知覺，只是我們防疫單位未能主動發現而已。

同樣問題，登革熱疫情是否會跨年流行？今年登革病毒其是否已過冬而本土化(當寒流來臨氣溫降至18°C以下持續二週以上)？若有散播性病毒潛伏著，今年登革熱疫情是否更嚴重？我們該如何證實和防範。

六、試驗方法：

(一) 受試者選擇標準 (Eligibility criteria)

不明原因發燒38°C以上且可以合併其它全身性的症狀，如肌肉痛、倦怠等。但排除有明顯致病因之疾病，如肺炎、支氣管炎或其它尋常性上呼吸道感染等之患

者。

(二) 試驗設計與流程 (與人體試驗相關部份)：

本(96)年5-7月在非登革熱疫情期間，針對往年好發登革熱疫病，高雄市前鎮和高雄縣鳳山(五甲)二個地區。由傳染病通報系統得知，95年度曾診治過登革熱確診病人之診所，請其配合對門診有不明發燒患者即予主動抽血檢驗，早期監測早期防範，能有效找到潛伏登革熱病毒帶原者預防病毒擴散。

(三) 試驗期限與進度：本(96)年5-7月

(四) 不明發燒採血監測：3-5ml 血液

(五) 所需藥品或醫療器材名稱及數量

酵素免疫分析法(ELISA capture method)檢驗試劑

病毒聚合鏈反應法(RT-PCR method)檢驗試劑

(六) 病歷記錄用紙之格式：依診所病歷記載

(七) 資料之蒐集處理評估及統計分析方法：Epi info 軟體

(八) 問卷內容 (若計畫涉及問卷調查)：無

七、臨床上不良反應及處理方法：

一般無任何臨床反應，受檢者對抽血較易緊張，適度休息即可。

八、主持人及協同研究人員之學經歷、著作及所受訓練之背景資料：如后

九、受試者說明及同意書格式：

由診所醫師依其專業，對定義不明熱患者者予以解釋，取得同意並採取血液，作登革熱之檢驗，以確保患者健康權益。

十、前人體試驗參考資料：無

十一、出產國及核准上市國最高衛生主管機關許可製售證明影印本：無

十二、如尚屬研究中之新藥或新醫療器材，應說明其現況，並檢附生產國及其他國家核准進行人體試驗之證明文件影印本：無

十三、身心上可能產生之危險性與獲得之利益：

可早期診斷早期治療，對患者和診所可即早確認為登革熱感染。在防疫單位可早期防治預防疫情發生。對患者和公共衛生均有保障，並早日找出潛在病源。

十四、財務上可能產生之危險與獲得之利益：診所給予採血器材和登革熱發現者獎金鼓勵。

十五、利益衝突：陽性檢出時，噴藥防治對登革熱患者和隣居是困擾，相對對通報診所也是麻煩，怕患者不再求診。

十六、其他資料：無

行政院衛生署疾病管制局人體暨臨床試驗醫學倫理委員會  
人體試驗計畫申請表

藥品 醫療器材 醫療技術 其他\_\_\_\_\_ 申請編號：

基本資料

計畫名稱 中文：登革熱主動監測及其預測指標探討\_\_\_\_\_

英文：Active surveillance and predict factors for dengue fever

主持人姓名 中文：張朝卿\_\_\_\_\_

英文：Chang, Chao-Ching\_\_\_\_\_

三、服務單位／職稱 副分局長\_\_\_\_\_

四、聯絡電話： 07-5571920 傳真： 07-5565810 E-mail：3C@cdc.gov.tw

五、聯絡地址：高雄市左營區自由二路180號

六、協同主持人：洪敏南 林建州 \_\_\_\_\_

研究描述

1、研究使用的藥物、醫療器材或技術名稱：

登革 IgG 和 IgM 抗體酵素免疫分析法(ELISA capture method) 檢驗試劑。

登革病毒聚合鎖鏈反應法(RT-PCR method) 檢驗試劑。

2、研究計畫目的：

南台灣登革熱在非疫情爆發時期(3-7月)，是否尚還有登革病毒潛在散播著(Silent transmission)，須即早監測即早防範。

3、試驗類別：(可複選)

未有許可證之藥品 已有許可證之藥品 供申請藥品查驗登記

純學術性研究 試驗性之手術程序 新醫療器材或技術

非藥品類審查案件 非侵入性檢查與治療案件 多國多中心加速審查案件

輻射物或游離輻射儀器 (須符合游離輻射防護安全標準)

4、研究計畫書源起於：贊助公司／機構／代理人 研究主持人

其它，請說明 \_\_\_\_\_

5、請列出此研究計畫之所有財力等援助來源：

藥品／設備製造商 \_\_\_\_\_ 衛生署 國科會

疾病管制局 大學或科部 其他： \_\_\_\_\_

不需補助

6、預期研究／試驗之期限： 96年 5月至 96年 7月

7、研究計畫是否包括下列參與人員：

生物統計專家，單位 \_\_\_\_\_ 姓名 \_\_\_\_\_ 職稱 \_\_\_\_\_

研究資料處理員，單位 疾病管制局 姓名 林建州 職稱 技正

研究資料稽查單位(註一)，單位 \_\_\_\_\_

安全監督委員會(註二)，單位 \_\_\_\_\_

8、研究計畫設計種類：

隨機單盲，隨機分配單位 \_\_\_\_\_，試驗階段 PHASE \_\_\_\_\_

隨機雙盲，隨機分配單位 \_\_\_\_\_，試驗階段 PHASE \_\_\_\_\_

本國多中心

其它參與醫局 \_\_\_\_\_

協調中心，名稱 \_\_\_\_\_

多國多中心

其他參與國家 \_\_\_\_\_

其他 流病學調查

### 受試者型態概述

受試者資料：

(1) 每位受試者預期之試驗期限：96年 8月

(2) 受試者型態 (如: normal controls, 罹患特殊疾病之病患): 不明發燒者

\_\_\_\_\_

(3) 於本單位受試之估計人數: 414人, 其他單位人數: \_\_\_\_\_人。

(4) 年齡範圍: 0-80。

(5) 是否有依性別選擇受試者? 是: 男性 女性 否

(6) 如受試者有懷孕之可能, 此研究是否包括懷孕檢測?

是

否, 請說明\_\_\_\_\_。

(7) 如受試者為孩童或殘障人士, 請說明需要此類受試者之原因:

\_\_\_\_\_ (8) 請說明主持人與受試者之關係?

老師/學生 研究者/受試者 醫療人員/病人

雇主/職員 朋友

其它, 請說明

2、如發生緊急醫療事故, 處理方法為:

現場醫療人員使用急救藥物及設備, 或利用公共急救服務 (如 119)

其他, 請說明\_\_\_\_\_。

3、該計畫是否使用例行檢查或標準療法以外之檢測、手術、X光……等?

是, 請說明\_\_\_\_\_, 由何人/單位負擔檢測之費用\_\_\_\_\_。

否

4、使用何種方法確保受試者資料之機密性? (請說明試驗中及研究完成後受試者之個人資料、錄音帶、圖片等之處理方式)

研究中: 以編碼代替受試者姓名, 所有刊登出來的文章, 也不容許出現任何可資辨認受試者之資訊

研究完成後: 如受試者同意提供其他研究使用本計畫資料或血液尿液, 所有可供其辨認個人身分之資訊將被刪除。

5、何人會要求受試者參與研究，或向受試者解釋？（如受試者有可能發生任何危險，務請參與本研究之醫療人員取得受試者說明及同意書）

請說明 研究主持人或其指定之代理研究人員 。

6、受試者說明暨同意書將從何處取得（勾選適用者）：

受試者 受試者之父母 受試者之監護人 受試者之委任人

受試者之法定代理人 其它，

請說明\_\_\_\_\_。

申請單位主管：單位\_\_\_\_\_ 簽章 \_\_\_\_\_

申 請 者：單位\_\_\_\_\_ 簽章 \_\_\_\_\_

行政院衛生署疾病管制局人體暨臨床試驗醫學倫理委員會

人體試驗快速審查案件申請表

研究計畫符合下列規定之快速審查條件者，請自行勾選下列表格。

凡研究活動沒有使用藥物、侵入性檢查及治療，或非有關基因遺傳之研究，僅涉及極小的風險及符合下列範疇之一項或多項時，即可申請為快速審查案件：

- 以非侵入方式取得 18 歲以上試驗者之身高、體重、測試知覺的敏銳度、心電圖、腦波檢查及溫度記錄圖等臨床資料。
- 受試者年滿十八歲且身心健康，無懷孕者，八週內靜脈採血不超過 450ml，且每週不超過二次，每次不超過 50ml。
- 受試者為除前項所述以外之其他成年人或未成年人，八週內靜脈採血不超過 3ml/kg 或 50ml/8wks，且每週不超過二次。
- 既存的資料、文件、記錄、病理標本之研究。
- 研究計畫利用的材料包括頭髮、指甲碎屑、脫落的牙齒或需要拔除之恆齒。
- 牙斑及牙結石之收集，即例行之牙齒預防檢查或治療手續。
- 收集排泄物、汗、非導管取得之唾液、分娩時移除之胎盤，和羊膜破裂或分娩時之羊水。
- 為研究目的而做的聲音記錄，如：研究說話的缺陷。
- 健康受試者之協調練習〔運動〕。

研究個別或團體之行為或特性，諸如：認知研究、認識、遊戲理論等等。研究人員不控制受試者之行為及造成受試者之緊張壓力。

- 研究涉及教育性測驗的使用〔認知性的、診斷性的、性向的、成就的〕，不管是利用普查、面談或觀察公眾行為的方式進行，必須要能維護受試者之隱私權。但下列情形除外：
  - (1) 有關兒童受試者之研究。(依兒福法，係未滿十二歲之人)
  - (2) 無法確定受試者隱私權是否受到保障，所得資料的紀錄方式會使受試者直接或間接地被識別。
  - (3) 如果受試者的資料被洩漏到研究之外，將會導致受試者處於犯罪或人權上的危險，或是造成受試者名譽、財物及受僱權利的損害。例如研究涉及有關受試者個人行為較敏感的部份，如違法的行為、藥物的使用、性行為或喝酒等。
- 食物品質評估以及消費者接受度等研究。

註：研究計畫經執行小組快速審查之審理通過後，仍須提交人體暨臨床試驗醫學倫理委員會正式會議報備追認。

申請單位主管：單位 \_\_\_\_\_ 簽章 \_\_\_\_\_  
申請者：單位 \_\_\_\_\_ 簽章 \_\_\_\_\_

行政院衛生署疾病管制局人體暨臨床試驗醫學倫理委員會  
人體暨臨床試驗受試者說明暨同意書（例）

（本書表應由計畫主持人親自向受試者說明詳細內容，並請受試者經過慎重考慮後方得簽名）

藥品 醫療器材 醫療技術 其他 疫病監測 倫委會編號：

本局現正進行一 登革熱主動監測及預測指標探討 研究計畫，邀請您參與此研究。本說明提供您有關本研究之相關資訊。研究主持人或其指定之代理研究人員（或其他協同主持醫師）將會為您說明研究內容並回答您的任何疑問。

研究計畫名稱： \_\_\_\_\_

中文：登革熱主動監測及其預測指標探討

英文：Active surveillance and predict factors for dengue fever

主持人姓名 中文：張朝卿

三、服務單位／職稱 副分局長

四、聯絡電話：07-5571290 傳真：07-5565810 E-mail：3C@cdc.gov.tw

五、聯絡地址：高雄市左營區自由二路180號

六、協同主持人：洪敏南 林建州

主要主持人：張朝卿 聯絡電話：07-5571920

研究計畫贊助者：疾病管制局

受試者姓名： \_\_\_\_\_ 性別： \_\_\_\_\_ 年齡： \_\_\_\_\_

聯絡通訊地址： \_\_\_\_\_

電話： \_\_\_\_\_ 病歷號碼： \_\_\_\_\_

引言：(請以白話口吻向受試者說明本研究之大致情況)，並註明：

您有不明發燒，尤其在南台灣，我們也不排除有可能感染登革熱的可能性，雖不是很典型登革熱，想抽血檢驗確認是否為登革熱感染，以確保您的健康。

請您在同意參加本研究前，詳細閱讀這份同意書，我們願意隨時回答您任何相關問題。

一、試驗目的：是否感染登革熱

二、試驗方法與程序：(受試者標準、受試者數目、試驗進行方法、分析方法)

(一) 受試者選擇標準 (Eligibility criteria)

不明原因發燒 38°C 以上且可以合併其它全身性的症狀，如肌肉痛、倦怠等。但排除有明顯致病因之疾病，如肺炎、支氣管炎或其它尋常性上呼吸道感染等之患者。

(二) 試驗設計與流程 (與人體試驗相關部份)：

本(96)年 5-7 月在非登革熱疫情期間，針對往年好發登革疫病，高雄市前鎮和高雄縣鳳山(五甲)二個地區。由傳染病通報系統得知，95 年度曾診治過登革熱確診病人之診所，請其配合對門診有不明發燒患者即予主動抽血 3-5ml 檢驗，早期監測早期防範，能有效找到潛伏登革病毒帶原者預防病毒擴散。

(三) 試驗期限與受測者：本(96)年5-7月 約414人

(四) 所需藥品或醫療器材名稱及數量

酵素免疫分析法(ELISA capture method)檢驗試劑

病毒聚合瑣鏈反應法(RT-PCR method)檢驗試劑

(五)資料之蒐集處理評估及統計分析方法：Epi info 軟體

三、身心上可能導致之副作用、不適或危險：一般無任何臨床反應，受檢者對抽血較易緊張，適度休息即可。

四、預期試驗效果：確認是否感染登革熱

五、其他可能之治療方法選擇及說明：無

六、其他可能之損失或利益：若未及早檢驗則危害身體健康。若檢測出登革熱陽性衛生單位會對居住地和隣近地區需作噴藥以消除病媒蚊，防止其再叮咬其家人和左隣右舍。

七、參加本研究計畫受試者個人權益將受到保護：(以下提供幾種情況，請計畫主持人針對您的計畫特性選擇及修改，並可將不需要的選項刪除，以使同意書更易了解)

如依本研究所訂試驗計畫而引發之身體、心理上之不良反應或傷害，本局將提供受試者專業醫療照顧

八、可自由選擇是否參與研究：

您可自由決定是否參與此研究。如您選擇參加，亦可隨時撤回同意並中止研究之參與，而此決定並不影響受試者之醫療照護。如對您之權利有任何疑問，請電詢本局人體試驗醫學倫理委員會，電話為：

九、如您因任何理由欲中止研究之參與，請聯絡研究協同主持人，電話為：07-5570299；您亦可聯絡本局人體試驗醫學倫理委員會，電話為：02-23919958

十、機密性：

本局將在法律所規範之程度內視受試者之資料為機密，您的姓名將被一個研究的編號取代，您的隱私將會謹慎的保護。您亦瞭解本局人體暨臨床試驗醫學倫理委員會(或研究贊助者、衛生署)皆有權檢視受試者的資料。

1. 本試驗之結果，將只發予受試者本人；本計劃不作基因檢測。

2. 您是否同意您的血液樣本用於其他醫學研究？

您的選擇：同意，不同意

十一、簽章

(一)主持人

協同主持人

研究代理人 \_\_\_\_\_ (請簽名)

已詳細解釋有關本研究計畫中上述研究方法之性質與目的，及可能產生之危險與利益。

本局計畫主持人\_\_\_\_\_ (簽章) 日期：

主治醫師\_\_\_\_\_ (簽章) 日期：

(二)本人已詳細瞭解上述研究方法及其所可能產生之危險與利益，有關本試驗計畫之疑問，業經計畫主持人詳細予以解釋。本人同意接受為人體試驗計畫之自願受試者。

受試者或代理人簽章：

日期：

如您是受試者代理人，請用正楷書寫您的姓名：並指出您是受試者之：

法定代理人  監護人  配偶  成年子女  父母  兄弟姊妹

受任人（需附委任書） 其它，請說明\_\_\_\_\_

## 參考文獻

1. Guzman, M.G., and Kouri, G. 2001, Dengue: an update. *Lancet Infect Dis.* 2, 33.
2. Wu, S.J.L., Grouard-Vogel, G., Sun, W., Mascola, J.R., Brachtel, E., Putvatana, R., Louder, M.K., Filgueira, L., Marovich, M.A., Wong, H.K., Blauvelt, A., Murphy, G.S., Robb, M.L., Innes, B.L., Birx, D.L., Hayes, C.G., and Frankel, S.S. 2000, Human skin Langerhans cells are targets of dengue virus infection. *Nat. Med.*, 6, 816.
3. Kliks, S. C., Nisalak, A., Brandt, W. E., Wahl, L., and Burke, D. S. 1989, Antibody-dependent enhancement of dengue virus growth in human monocytes as a risk factor for dengue hemorrhagic fever in infants. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 40, 444.
4. .Lei, H.Y., Huang, J.H., Huang, K.J., and Chang, C.M. 2002. Current status of dengue control programme in Taiwan -2001. *Dengue Bull.* 26, 14.
5. Wu, P.C., Guo, H.R., Lung, S.C., Lin, C.Y., and Su, H.J. 2007. Weather as an effective predictor for occurrence of dengue fever in Taiwan. *Acta Tropica*, 103, 50.
6. Shu, P. Y., Chen, L. K., Chang, S. F., Yueh, Y. Y., Chow, L., Chien, L. J., Chin, C., Yang, H. H., Lin, T. H., and Huang, J. H. 2002, *J. Clin. Microbiol.*, 40, 1840.
7. Shu, P. Y., Chen, L. K., Chang, S. F., Yueh, Y. Y., Chow, L., Chien, L. J., Chin, C., Lin, T. H., and Huang, J. H. 2003, *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 10, 622.
8. King, C.C., Wu, Y.C., Chao, D.Y., Lin, T.H., Chow, L., Wang, H.T., Ku, C.C., Kao, C.L., Chien, L.J., Chang, H.J., Huang, J.H., Twy, S.J., Huang, K.P., Lam, S.K., and Gubler, D.J. 2000. Major epidemics of dengue in Taiwan in 1981-2000: Related to intensive virus activities in Asia. *Dengue Bull.* 24, 1.