

淺談登革熱

三軍總醫院 家庭醫學科 周義超

前言

登革熱(Dengue fever)是許多熱帶國家必須要面對的公共衛生議題，全球每年大約有40億人暴露於感染登革熱的危險之中，因登革熱死亡人數高達將近1萬人¹。全球登革熱的好發地區主要集中在熱帶、亞熱帶，而臺灣每年的七月份至十月份為流行期，在夏天雨季期國人應該提高警覺²。

致病原、傳染途徑與潛伏期

登革熱為第二類傳染病，由登革病毒(Dengue virus)所引起的急性傳染病。登革病毒為RNA病毒，主要製造3種病毒結構蛋白和7種非結構蛋白，依抗原性的差異，可分成I、II、III、IV四種血清型登革病毒，而每一型都具有能感染致病的能力³。登革病毒只能存於人、猴及病媒蚊體內，必須藉由病媒蚊叮咬才能從人傳給人。典型登革熱的潛伏期約為

3至8天（最長可達14天）。病人發病前1天至發病後5天的這段期間，稱為「可感染期」，或稱為「病毒血症期」。患者感染到某一型的登革病毒，就會對那一型的病毒具有終身免疫，但是對於其他型別的登革病毒僅具有短暫的免疫力，還是有可能再感染其他血清型別病毒。

臨床症狀

當人類被帶病毒的病媒蚊叮咬後，登革病毒會在局部的淋巴結內繁殖，再透過淋巴系統和血行把病毒傳播到人體內各器官組織⁴。登革病毒會侵入感染者的單核球細胞，觸發不同程度的細胞激素釋出及活化補體，引起發炎反應，可能導致病人內皮細胞受損、血小板被破壞及凝血因子的消耗、血管通透性增加、血漿滲漏及出血，甚至惡化成休克及發生其他嚴重的併發症等³。典型登革熱的症狀為突發性的

表一 世界衛生組織於2009年出版之登革熱診斷治療、預防及控制指引，將登革熱病例分類為登革熱、登革熱合併警示徵象及登革熱重症

登革熱有無警示徵象的診斷條件		登革熱重症的診斷條件
<p>疑似登革熱 住在或旅行到登革熱流行區出現發燒加以下至少兩項：</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 噁心、嘔吐 ■ 出疹 ■ 疼痛 ■ 血壓帶試驗陽性 ■ 白血球低下 ■ 任何警示徵象 <p>實驗室確診登革熱 (在沒有血漿滲漏時特別重要)</p>	<p>警示徵象*</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 腹部疼痛及壓痛 ■ 持續性嘔吐 ■ 臨床上體液蓄積 ■ 黏膜出血 ■ 嗜睡、躁動不安 ■ 肝臟腫大，超出肋骨下緣2公分 ■ 實驗室檢查：血比容增加伴隨血小板急速下降 <p>*需嚴密監控及醫療介入</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 嚴重血漿滲漏導致 <ul style="list-style-type: none"> ■ 休克(登革休克症候群) ■ 體液蓄積伴隨呼吸窘迫 2. 嚴重出血(由臨床醫師評估認定) 3. 嚴重器官損傷 <ul style="list-style-type: none"> ■ 肝臟(GOT或GPT大於或等於1,000IU/L) ■ 中樞神經系統：意識受損 ■ 心臟及其他器官

高燒($\geq 38^{\circ}\text{C}$)、頭痛、後眼窩痛、肌肉痛、關節痛及出疹，或出現嗜睡、躁動不安、肝臟腫大等警示徵象，然而，若是先後感染不同型別之登革病毒，有更高機率可能導致嚴重出血或嚴重器官損傷的登革熱重症，如果沒有及時就醫或治療，死亡率可以高達20%以上。一般來說，登革病毒感染者80%都無症狀，或者只有輕度症狀如簡單的發燒。其它感染者中5%有嚴重臨床症狀，其中一小部分患者生命會受到威脅。兒童感染後常有與普通感冒或腸胃炎類似的症狀（嘔吐和腹瀉），雖最初症狀一般較輕但出現嚴重併發症的風險更高。2009年世界

衛生組織為了提供更適當的檢傷分類以引導臨床處置，重新將登革熱病例分類為登革熱、登革熱合併警示徵象及登革熱重症⁵（表一）。

登革熱病例分類

- （一）可能病例：符合臨床條件及流行病學條件（表二）。
- （二）極可能病例：符合臨床條件及檢驗結果陽性定義之第四項。
- （三）確定病例：符合檢驗結果陽性定義之第一、二、三、五項之任一項者。

表二 登革熱臨床條件與檢驗條件

臨床條件	<p>突發發燒$\geq 38^{\circ}\text{C}$並伴隨下列任二（含）項以上症狀：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 頭痛/後眼窩痛/肌肉痛/關節痛/骨頭痛 2. 出疹 3. 白血球減少 4. 噁心/嘔吐 5. 血壓帶試驗陽性 6. 任一警示徵象： <ol style="list-style-type: none"> a. 腹部疼痛及壓痛/持續性嘔吐 b. 臨床上體液蓄積（腹水、胸水…） c. 黏膜出血 d. 嗜睡/躁動不安 e. 肝臟腫大超出肋骨下緣 2 公分 f. 血比容增加伴隨血小板急速下降
檢驗條件	<p>符合下列檢驗結果之任一項者，定義為檢驗結果陽性：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床檢體（血液）分離並鑑定出登革病毒 2. 臨床檢體分子生物學核酸檢測陽性 3. 血清學抗原（登革病毒的非結構蛋白 non-structural protein 1，簡稱 NS1）檢測陽性 4. 急性期（或初次採檢）血清中，登革病毒特異性 IgM 或 IgG 抗體為陽性者 5. 成對血清（恢復期及急性期）中，登革病毒特異性 IgM 或 IgG 抗體（二者任一）有陽轉或≥ 4 倍上升

一般初次感染登革熱需等到發病5-10天後、二次感染者則是4-5天後才能檢測到IgM。IgG會在初次感染後14天出現且終身表現，二次感染者則在出現症狀後1-2天有濃度升高現象，並在感染20天後引發IgM反應。所以當檢測結果只有IgM呈現陽性，代表可能是初次感染；只有IgG呈現陽性，代表可能是二次感染或感染後期；二者皆呈現陽性，代表可能是初次感染的晚期或二次感染早期⁶。登革熱病毒的分離與鑑定適用的檢體為急性期發病病患7日內血液檢體或組織檢體。其培養是利用白線斑蚊細胞株於組織培養盤中接種檢體並於28°C培養7日，再利用抗登革病毒單株抗體進行確認與血清型鑑定。此檢驗方法為登革病毒感染的最直接證據，也可取得病毒株作為後續流行病學的研究，但因檢驗時間需達7-14天，加上技術門檻高，一般實驗室不易設立。除了表格所述登革熱病毒的病原體、核酸、抗原及抗體檢測可作為感染的確認條件外，其他檢驗的輔助亦是登革熱病程監控的重要條件。登革熱感染與一般發燒感染不同，白血球數量可能會下降、CRP不會上升；當血比容值上升合併血小板數量急速下降需視為「警示徵象」，代表病程可能變差，此時病人需要安排住院嚴密監控及醫療介入。

登革熱病人之肝膽變化

噁心、嘔吐、腹脹、腹痛、腹瀉為登革熱的主要腸胃道症狀，其表現與急性肝炎類似。大多數的病人在第三天起 GOT、GPT開始輕度或中度上昇，且GOT較高。進入恢復期後，即漸漸回復正常沒有後遺症。臨床上表

現，噁心、嘔吐、腹脹、腹痛、腹瀉，但無黃疸出現。超音波所見大部分正常，部份右上腹痛者可見膽囊壁肥厚，症狀消失後恢復正常，與急性肝炎所見影像相符，需謹慎地與膽囊炎及胰臟炎做鑑別診斷。

鑑別診斷

登革熱在臨床上所表現的症狀要和許多疾病做鑑別診斷。登革熱的症狀起先很像流行性感冒，病人會畏冷、發燒、頭痛、全身酸痛、吃不下東西，但和流行性感冒不一樣的地方是：登革熱的腸胃道症狀，如食慾不振、噁心、嘔吐、腹痛等較明顯，而流行性感冒的呼吸道症狀：咳嗽、流鼻水等症狀較明顯，最重要的一點是登革熱的病人會出疹子或出血，而流行性感冒不會。登革熱的病人也會發燒、喉嚨痛、腰酸背痛，所以也要和急性扁桃腺發炎、急性腎盂炎做鑑別診斷，後兩者是細菌感染，白血球會上昇，而登革熱的白血球卻是正常或下降。登革熱病人因為腸胃道症狀很明顯，會噁心、嘔吐、拉肚子，所以也要和急性腸胃炎做鑑別診斷。登革熱病人燒退了之後，會出疹子，所以要和腸病毒、腺病毒、麻疹、德國麻疹、藥物過敏等做鑑別診斷。登革熱疹子大多都是在燒退了當天或隔天，由手腳先長出來，然後再散播到軀幹，而德國麻疹通常是由臉部長疹子，然後往軀幹向下散播。另外，登革熱病人血小板會下降，所以也要和特異性血小板下降做鑑別診斷。登革熱病人會上腹痛、發燒，超音波檢查有時會發現膽囊壁肥厚，會被誤認為急性膽囊炎，假使超音波檢查又有膽結石，甚至會被誤認是膽結石所引起的

膽囊炎，其實兩者之鑑別診斷，看白血球就知道，急性膽囊炎白血球會上升，登革熱白血球會下降，甚至連血小板都會下降。

治療與預防

針對登革病毒沒有特異的抗病毒藥，治療有三個原則：第一是臥床休息，第二是解熱和鎮痛，第三是適當地補充體液。類固醇和抗病毒藥物（如：ribavirin）在登革熱治療上並無任何效果。在選擇退燒或止痛藥品時，必須避免阿斯匹靈、diclofenac等非類固醇消炎止痛藥(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, NSAID)⁷。原因之一，此類藥品會影響血液中血小板的功能，增加出血的機率。原因之二，於孩童使用阿斯匹靈之類的含水楊酸藥品，可能會有雷氏症候群的風險。雷氏症候群為一種進展快速的嚴重腦病變，合併肝功能障礙，若輕忽很可能致命。由於使用非類固醇消炎藥與血小板功能異常、嚴重出血相關，世界衛生組織(World Health Organization, WHO)建議使用乙醯胺酚(Acetaminophen, 又稱paracetamol)作為退熱藥物之使用。在WHO所提出的指引中，每日乙醯胺酚總量應在4克以下，並且間隔至少6小時⁸。可以喝水，排尿的病人，沒有「警示信號」，身體其它方面健康的話，可以在家中治療，每天隨機訪視，並且透過口服補充水份治療。有其他健康問題的患者，有「警示信號」或不能做到定期隨機訪視，應該住院接受治療，而患有重型登革熱者應該待在靠近ICU的地方。大部分感染登革熱的患者，通常兩週左右可自行痊癒。對於登革熱重症病患應安排住院，適時的介入措施，提

供完整嚴密及持續的照護，可將死亡率從20%以上降到1%以下。

登革熱疫苗資訊

2015年12月全球首支登革熱疫苗問世，為法國Sanofi Pasteur藥廠所生產的Dengvaxia® (CYD-TDV)，屬四價活性減毒疫苗，適用年齡為9~45歲的兒童及成人，目前已在墨西哥、菲律賓、印尼、泰國及新加坡等20多個國家核准上市，尚未在台灣核准上市⁹。因此，在我國尚未有安全、有效的登革疫苗被核准上市前，建議民眾應加強自身的防蚊措施，並積極清除積水容器，杜絕病媒蚊孳生才是防治登革熱的根本之道。感染登革熱民眾，應於發病後5日內預防被病媒蚊叮咬，病房應加裝紗窗、紗門，病人可睡在蚊帳內。防疫單位應進行孳生源清除工作，並依相關資料綜合研判後，評估是否有必要實施成蟲化學防治措施。

參考文獻

1. Vasikasin V, Rojdumrongrattana T, Chuerboonchai W, et al: Effect of standard dose paracetamol versus placebo as antipyretic therapy on liver injury in adult dengue infection: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Glob Health* 2019; 7: 664-70.
2. Chien YW, Huang HM, Ho TC, et al: Seroepidemiology of dengue virus infection among adults during the ending phase of a severe dengue epidemic in southern Taiwan,

2015. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 338.
3. Eivazzadeh-Keihan R, Pashazadeh-Panahi P, Mahmoudi T, et al: Dengue virus: a review on advances in detection and trends - from conventional methods to novel biosensors. *Mikrochimica Acta* 2019; 186: 329.
 4. Rathore APS, St John AL: Immune responses to dengue virus in the skin. *Open Biol* 2018; 8: 180087.
 5. Horstick O, Jaenisch T, Martinez E, et al: Comparing the usefulness of the 1997 and 2009 WHO dengue case classification: a systematic literature review. *Am J Trop Med Hyg* 2014; 91: 621-34.
 6. Lee H, Ryu JH, Park HS, et al: Comparison of Six Commercial Diagnostic Tests for the Detection of Dengue Virus Non-Structural-1 Antigen and IgM/IgG Antibodies. *Ann Lab Med* 2019; 39: 566-71.
 7. Kellstein D, Fernandes L: Symptomatic treatment of dengue: should the NSAID contraindication be reconsidered? *Postgrad Med* 2019; 131: 109-16.
 8. Deen J, von Seidlein L: Paracetamol for dengue fever: no benefit and potential harm? *Lancet Glob Health* 2019; 7: 552-53.
 9. Swaminathan S, Khanna N: Dengue vaccine development: Global and Indian scenarios. *Int J Infect Dis* 2019; 84: 80-86. 🇹🇼

