

# 2003至2013年台灣地區登革熱併發登革出血熱 危險因子分析

劉英姿<sup>1</sup> 方啟泰<sup>2,3,\*</sup> 顏哲傑<sup>1</sup>

**目標：**登革出血熱致病機轉迄今仍未完全了解。本研究目標為釐清登革熱併發登革出血熱的危險因子，以及併發登革出血熱後死亡的預測因子。**方法：**本研究之研究對象為2003-2013年間所有確診登革熱或登革出血熱個案。以病例對照研究探討登革熱併發登革出血熱之危險因子，以世代追蹤研究分析登革出血熱個案死亡的預測因子，以邏輯斯迴歸進行統計分析。**結果：**病例對照研究納入142例登革出血熱病例，並從同時期9,787例未併發登革出血熱之登革熱病例中，以隨機抽樣方式選出568位依發病時間及居住縣市1:4配對之對照。60歲以上長者(OR=4.53,  $p<0.0001$ )與第二型登革病毒感染(OR=5.39,  $p=0.0081$ )是發生登革出血熱的獨立危險因子。世代追蹤研究納入142例登革出血熱病例，其中24例死亡。60歲以上長者(OR=3.21,  $p<0.027$ )及糖尿病患者(OR=3.08,  $p<0.005$ )是登革出血熱死亡的獨立預測因子。**結論：**本研究結果可提供民眾對登革出血熱危險因子及預後因子的正確認知，加強醫事人員臨床警覺、早期診斷及治療，以降低登革出血熱死亡率。(台灣衛誌 2015; 34(4): 437-446)

**關鍵詞：**登革病毒、危險因子、預後因子、病例對照研究、世代追蹤研究

## 前言

登革熱(dengue fever)是一種由登革病毒所引起的急性傳染病。登革病毒主要經由帶病毒之埃及斑蚊或白線斑蚊叮咬傳播，潛伏期約3-8天(最大潛伏期14天)。感染登革病毒後，因每人體質不同，症狀表現不一，約50%-90%的登革病毒感染症狀不明顯[1]，臨床上容易忽略。典型登革熱症狀有發燒、

頭痛、後眼窩痛、肌肉骨骼酸痛及出疹等。病毒血症期約在個案發病前1天至發病後5天內，如被病媒蚊叮咬，病毒於該病媒蚊體內經8-12天繁殖後，當該病媒蚊再叮咬其他人，即可持續傳播病毒，且該病媒蚊將終生具有傳播疾病能力，容易造成疫情擴散。

登革熱依血清病毒不同可分為第一至第四型別，雖然感染登革熱後，對再次感染同一型病毒可終身免疫，但如再次感染不同型別登革病毒，可能發生症狀較為嚴重之「登革出血熱」。依世界衛生組織(WHO)統計資料顯示[2]，若無適當治療，登革出血熱之致死率可超過20%，但若早期診斷並加以適當治療，死亡率可低於1%。新加坡也證實登革熱患者在迅速妥善醫療照護下死亡率可達0%[3,4]。惟在全球主要登革熱流行地區，有症狀的登革熱病例估計只有小於10%被通報[1]。台灣地區通報系統完整，登革熱通報率達86%[5]，臨床醫師如何鑑別診

<sup>1</sup> 衛生福利部疾病管制署急性傳染病組

<sup>2</sup> 國立台灣大學公共衛生學院流行病學與預防醫學研究所

<sup>3</sup> 國立台灣大學醫學院附設醫院內科部感染科

\* 通訊作者：方啟泰

聯絡地址：台北市中正區徐州路17號

E-mail: fangct@ntu.edu.tw

投稿日期：104年1月12日

接受日期：104年6月5日

DOI:10.6288/TJPH201534104001



斷、早期發現及早期治療登革出血熱個案以降低死亡率，是目前登革熱防治的重點。

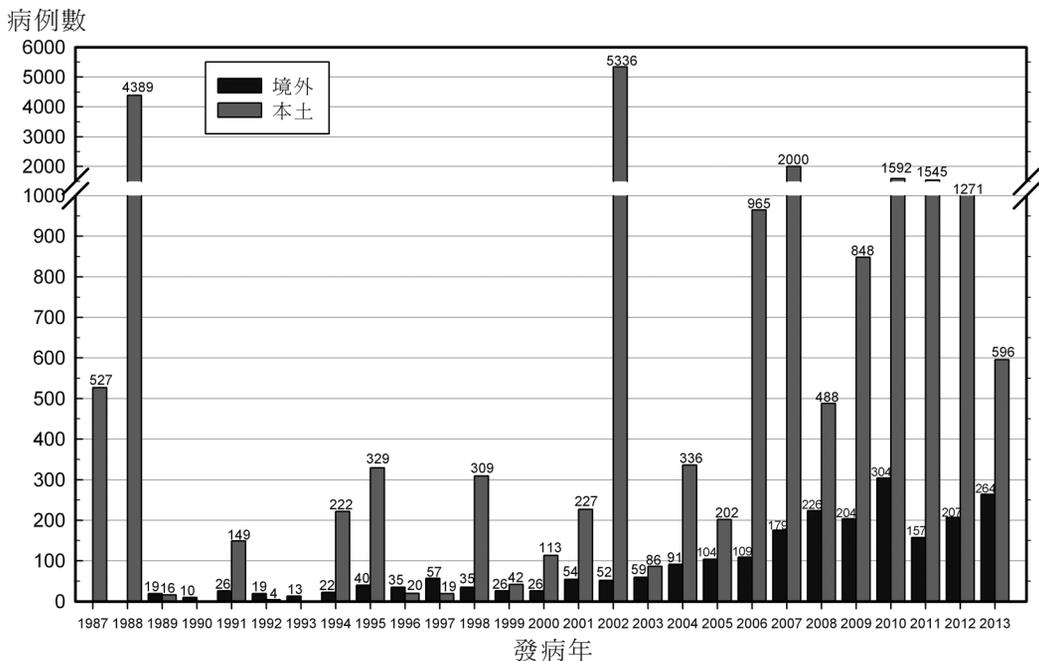
世界衛生組織2014年報告指出：登革熱是成長最快速的病媒傳染病，出現登革熱疫情的國家和地區在過去50年中從9個增至125個，病例數增長30倍，已成為威脅全球公共健康的重要問題[2]。由於國人與東南亞地區來往頻繁，加上東南亞登革熱疫情嚴峻，研究顯示我國每年本土登革熱疫情來自境外移入[6]。由於經貿全球化的趨勢，加上赴東南亞旅遊、經商、外籍配偶返鄉探親或引進外勞等因素，導致境外移入登革病例數攀升。由統計資料可見，近10年境外移入病例數呈現成長趨勢(圖一)。

台灣登革熱防治政策係參考世界衛生組織(WHO)綜合防治策略[7]，其要點為：(1)防疫單位持續監測國內外病例數及因應疫情、強化病媒監測與控制；(2)臨床醫師及早發現與妥適的醫護照顧；(3)通報個案例行採血送實驗室檢驗，以確認診斷。但最重要的還是民眾全力配合；(4)深化社區動員

以落實孳生源清除，才能戰勝登革熱。

登革熱併發登革出血熱之致病機轉，迄今仍未完全了解。以下列舉三種假說：第一種認為第一次感染登革病毒後免疫系統產生的抗體，在不同型別的登革病毒侵入體內時並無法中和與清除不同型別的病毒，但卻能與之交叉結合，反而促進病毒侵入單核球，被感染的單核球會釋出過量細胞激素，使全身性微血管通透性急速增加而導致登革出血熱[8]；第二種假說認為登革病毒變異可能產生毒力及複製力較強的病毒株[8]；第三種假說認為免疫系統無法有效清除病毒，是導致登革出血熱的主要原因[9]。

WHO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[2]。泰國高流行地區主要感染登革出血熱者為孩童。第二型登革病毒二次感染及一、三型初次感染均可導致登革出血熱[10]。新加坡登革熱患者中，老年人(≥60yrs)較易發生登革出血熱[3]。巴西登革熱患者中過敏、糖尿病及高血壓較易發生登革出血熱



圖一 1987至2013年登革熱流行趨勢圖

[11]。高雄醫學大學的臨床研究中發現，大於65歲的長者、糖尿病、高血壓及尿毒症為登革出血熱及登革休克症候群的危險因子[6]。另外，新加坡發生第二型登革病毒流行疫情時，罹患糖尿病或高血壓之登革熱患者併發登革出血熱的風險增加[12]，國內實驗室研究發現，初次感染DENV-1或DENV-3且二次感染DENV-2，將造成嚴重疾病；2002年登革病毒第二型大流行時，4.5%個案併發登革出血熱，為歷年最高[13]。在高雄市的研究所也發現登革熱及登革出血熱個案之每十萬人口發生率，隨年齡層遞增[14]。

綜合上述文獻，目前已知年齡、慢性病史及病毒學因素等可能與登革出血熱有關，但台灣本土登革出血熱病例年齡層偏高，與泰國以兒童為主的疫情不同，此差異是否為兩地人口結構不同所導致仍無定論。先前的臨床研究，共同的問題是僅包含某醫療院所或某縣市病例，缺乏具代表性的對照組，亦未考慮病毒型別因素在致病機轉可能的角色。先前的病毒學研究，未考慮年齡及慢性病因素可能的影響，亦缺乏能夠釐清危險因子的良好流行病學研究設計。

雖然台灣醫療水準進步，登革出血熱個案死亡病例不多，但死亡率相對偏高(24/142, 16.9%) (詳見表一)，頻繁流行造成相當大的社會成本。如果能夠了解登革出血

熱危險因子及預後因子，即能夠針對高危險族群採取有效防治作為，降低死亡率。本研究目標為釐清登革熱併發登革出血熱的危險因子，以及併發登革出血熱後死亡的預測因子。

## 材料及方法

### 研究材料

本研究資料來源為全國傳染病通報系統。依傳染病防治法規定，臨床醫師發現疑似登革熱或登革出血熱個案，須在24小時內藉由傳染病通報個案系統通報為第二類法定傳染病。本研究納入所有於2003至2013年間通報，且經臨床症狀、實驗室診斷及醫師綜合研判，確診為登革熱或登革出血熱的個案。

依衛生福利部疾病管制署2012年出版之「登革熱防治工作手冊」[15]通報定義。

一、登革熱的通報定義為：突發發燒( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )並且伴隨下列二(含)種以上症狀、頭痛、後眼窩痛、肌肉痛、關節痛、出疹、出血性癥候(hemorrhagic manifestations)、白血球減少(leukopenia)。

二、登革出血熱通報定義為(下列四項皆需具備)：1.發燒；2.出血傾向(符合以下一項以上：血壓帶試驗陽性、點狀出血/瘀

表一 2003至2013年台灣地區登革熱、登革出血熱病例數

年	登革熱	登革出血熱(死亡數)	登革出血熱/ (登革熱+登革出血熱)(%)	死亡數/登革出血熱(%)
2003	143	2 (1)	1.38	50.0
2004	422	5 (0)	1.17	-
2005	303	3 (0)	0.98	-
2006	1,055	19 (4)	1.77	21.1
2007	2,168	11 (1)	0.50	9.1
2008	710	4 (0)	0.56	-
2009	1,041	11 (4)	1.05	36.4
2010	1,878	18 (2)	0.95	11.1
2011	1,682	20 (5)	1.18	25.0
2012	1,443	35 (7)	2.37	20.0
2013	846	14 (0)	1.63	-
總數	11,691	142 (24)		16.9

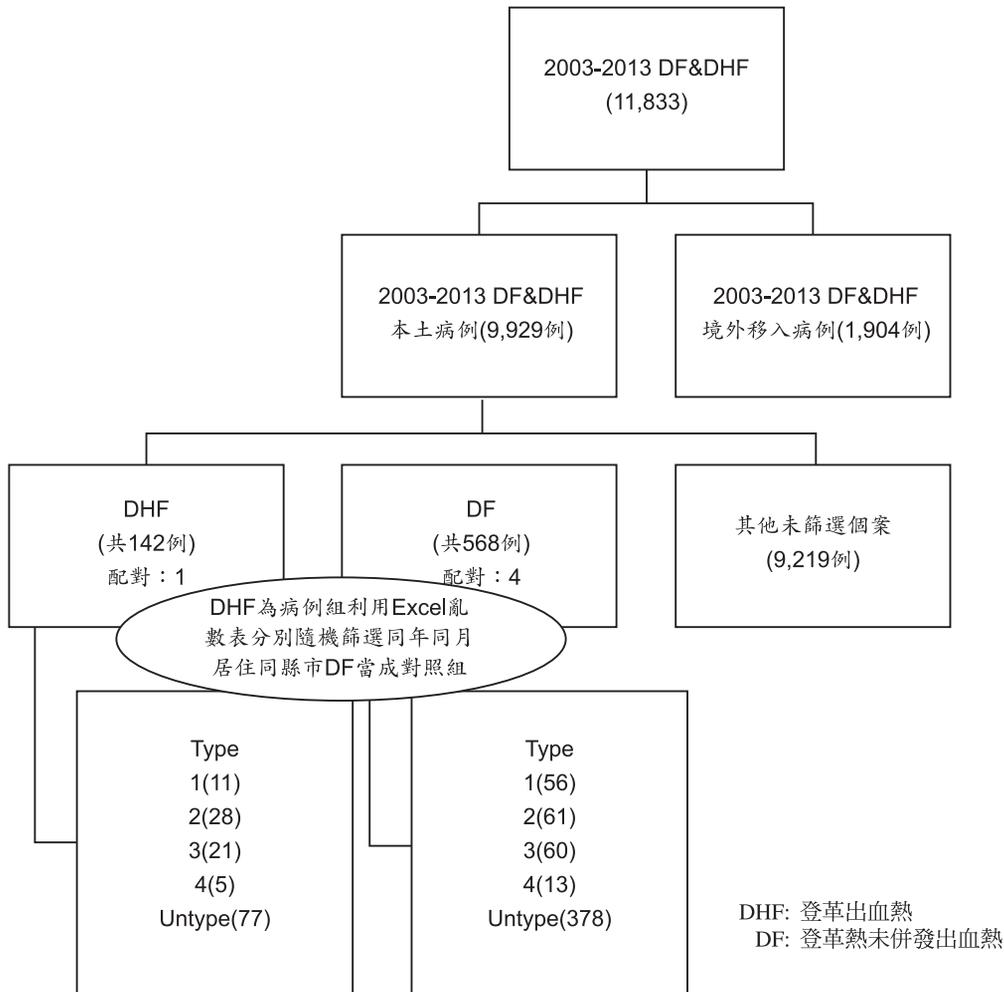
斑/紫斑、黏膜/腸胃道/注射點滴處或其他地方出血、血便/吐血)；3.血小板下降(10萬以下)；4.血漿滲漏(plasma leakage) (須符合以下一項以上：血比容上升20%以上、輸液治療後，血比容下降20%、肋膜積水或腹水或低血清蛋白 $\leq 3$  gm/dl)。

研究設計

本研究從全國傳染病通報個案系統收集個案之宿主(人口學變項及共病)及病毒學(病毒型別)資料，探討台灣地區登革出血熱之危險因子及預後因子。研究設計分成兩部

分：(1)以病例對照研究，探討登革熱併發登革出血熱之危險因子，病例組為研究期間所有確診之登革出血熱個案，對照組則從同期間未併發登革出血熱之登革熱確診個案中，依發病年、發病月、居住縣市配對，以Excel亂數表1:4比例隨機選取；(2)以世代追蹤研究，分析研究期間所有登革出血熱個案的預後，探討死亡的預測因子(詳見圖二)。

配對病例對照研究部分，收集從疾病管制署疫情倉儲資訊系統(BO)中擷取傳染病通報個案系統(WEB)、病原體基因資料庫系



圖二 研究設計流程圖

統(LAB)及傳染病疫情調查系統，項下擷取2003至2013年通報確診為本土登革熱或本土登革出血熱之個案，病例組為所有確診為登革出血熱個案。對照組選擇採用回溯性病例對照(病例組：對照組=1：4配對)，於相同發病年、相同發病月、相同居住縣市，以隨機方式選取符合以上所述之本土登革熱未併發登革出血熱個案進行隨機配對，以條件式邏輯斯迴歸(conditional logistic regression)對配對資料先進行單變項分析。依變項為病例組或對照組，自變項為60歲以上、性別、病毒型別(第一型、第二型、第三型、第四型及未執行分型)。

由於登革熱防治工作指引[15]中規範，縣市政府可適時評估防疫能量，當防疫能量無法負荷時可停止疫情調查，因此傳染病疫調系統資料中本土登革熱個案資料有相當比例的慢性病(糖尿病及高血壓等)及曾經感染欄位內容空白。因此本研究病例對照研究部分未將是否有慢性病及是否曾經感染納入自變項分析。

此外，登革病毒通常只在急性期血清才能偵測出，因此實驗室僅針對發病一週內之急性期血清，並考量同一病例集中地區之個案間已有流行病學上相關，即未再逐一個案分型，導致有相當比例為未分型。因此本研究經過彙整疫調資料後重新歸類：若個案發病日居住地當月該「區(直轄市或省轄市)」或該「鄉鎮市(縣)」流行為單一病毒型別，則推定同區(或同鄉鎮市)未定序個案亦為同一型別。

世代追蹤研究部分，收集從疾病管制署疫情倉儲資訊系統(BO)中擷取傳染病通報個案系統(WEB)、病原體基因資料庫系統(LAB)及傳染病疫情調查系統，項下擷取2003至2013年所有確診為登革出血熱個案，因資料為非配對性，以非條件式邏輯斯迴歸(unconditional logistic regression)進行單變項分析，依變項為死亡與否，自變項為60歲以上、性別、曾經感染、高血壓、糖尿病、病毒型別(第一型、第二型、第三型、第四型及未執行分型)。因登革出血熱個案必須做書面審查以確定診斷，所以有詳細的詢問個

案過去病史，而得到較完整的疫調資料，因此世代追蹤研究部分納入高血壓、糖尿病及病人自述二次感染資料。

### 統計分析

以SAS 9.2版統計套裝軟體進行統計分析。所有單變項分析呈現顯著之因子皆納入多變項模式，使用Stepwise Procedure進行多變項迴歸分析，以找出有意義之獨立危險因子。p<0.05代表有顯著統計上意義。

### 結果

圖一為1987至2013年登革熱流行趨勢圖。早年有1988年及2002年兩次病例數達四千例以上的大流行。近10年登革熱最大流行為2007年之2,000例，2010至2012年病例數也都達千例以上(圖一)。近年每年境外移入病例數有逐年增加的趨勢。本研究考量2002年及以前之登革熱疫情已有許多研究論文發表，故針對2003至2013年的病例資料進行分析。

2003至2013年的登革熱確診個案中，包含本土及境外移入個案共計11,833例，排除境外移入1,904例，將9,929例本土個案納入本研究(詳見圖二)，其中142例併發登革出血熱。142例登革出血熱個案年齡分布以60-69歲所佔比例27.5%為最高(詳見表二)，故本研究以60歲為區分高風險年齡之變項。另同時期9,787例未併發出血熱的登革熱病例中，年齡以50-59歲所佔比例20.8%為最高(詳見表三)。

病例對照研究部分納入142例登革出血熱病例，及從同時期9,787例未併發登革出血熱之登革熱病例中，以隨機抽取方式選出的568位配對。表四列出兩組年齡、性別及病毒型別分布。單變項分析結果顯示：60歲以上長者與第二型登革病毒兩變項，兩組間差異達統計上顯著(p<0.05)(表四)。多變項分析結果進一步顯示：年紀大於60歲長者(OR=4.53, p<0.0001)與登革病毒第二型(OR=5.39, p=0.0081)為發生登革出血熱的兩項獨立危險因子(表四)。

表二 2003至2013年142位登革出血熱個案年齡層分布

年齡層/性別	女性(%)	男性(%)	合計(%)
0-9	4 (6.3)	4 (5.1)	8 (5.6)
10-19	3 (4.7)	5 (6.4)	8 (5.6)
20-29	0 (0.0)	3 (3.9)	3 (2.1)
30-39	3 (4.7)	4 (5.1)	7 (4.9)
40-49	9 (14.1)	5 (6.4)	14 (9.9)
50-59	12 (18.8)	12 (15.4)	24 (16.9)
60-69	20 (31.3)	19 (24.4)	39 (27.5)
70-79	11 (17.2)	23 (29.5)	34 (23.9)
80-89	2 (3.1)	2 (2.6)	4 (2.8)
90以上	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
總數	64 (45.07)	78 (54.93)	142(100.00)

表三 2003至2013年9,787位登革熱個案年齡層分布

年齡層/性別	女性(%)	男性(%)	合計(%)
0-9	138 (2.8)	166 (3.5)	304 (3.1)
10-19	349 (7.0)	567 (11.8)	916 (9.4)
20-29	528 (10.6)	609 (12.7)	1,137 (14.7)
30-39	756 (15.1)	684 (14.3)	1,440 (14.4)
40-49	889 (17.8)	751 (15.7)	1,640 (16.8)
50-59	1,170 (23.4)	864 (18.0)	2,034 (20.8)
60-69	739 (14.8)	640 (13.4)	1,379 (14.1)
70-79	360 (7.2)	376 (7.8)	736 (7.5)
80-89	62 (1.2)	128 (2.7)	190 (1.9)
90以上	2 (0.04)	9 (1.3)	11 (0.1)
總數	4,993 (51)	4,794 (49)	9,787 (100)

世代追蹤研究納入142例登革出血熱病例，其中有24例死亡。24例死亡病例中，22例(92%)病程發展從發病至死亡均在20天內，僅有2例分別為30天及62天。表五列出死亡組與存活組的年齡、性別及病毒型別分布。單變項分析結果顯示：60歲以上長者、高血壓及糖尿病等三個變項在兩組間差異達統計上顯著( $p < 0.05$ )(表五)。病毒型別分布在兩組間則無顯著差異(表五)。多變項分析結果進一步顯示：年紀大於60歲長者(adjusted OR=3.21,  $p < 0.027$ )與糖尿病(adjusted OR=3.08,  $p < 0.005$ )為登革出血熱患者死亡的兩項獨立預測因子(表五)。

## 討 論

本研究發現60歲以上長者與第二型登革病毒是發生登革出血熱的獨立危險因子，此結果顯示宿主因素及病毒因素在登革出血熱致病機轉中均扮演重要角色。年齡大於60歲長者被病媒蚊叮咬感染登革病毒後，併發登革出血熱的風險為年輕人的4.5倍。大於60歲的長者，若感染第二型登革病毒，則併發登革出血熱的風險可高達年輕人感染第一型登革病毒的24倍。本研究規模較先前單一醫院研究更大，涵蓋全國2003至2013年全部個案，結論更具代表性，可運用於對民眾衛教及疾病管制署編訂臨床治療指引的實證依據。

表四 登革出血熱之危險因子分析

變項	病例組		對照組		單變項分析		多變項分析		
	(n=142)		(n=568)		Odd Ratio (95% 信賴區間)	p-value	Odd Ratio (95% 信賴區間)	p-value	
	N	(%)	N	(%)					
年齡(range, yr)	1-95		2-88			<0.0001			
年齡(mean ± SD)	55.6 ± 20.8		44.8 ± 19.1			<0.0001			
年齡 ≥ 60	78	(54.9)	130	(22.9)	4.34 (2.90- 6.5)	<0.0001	4.53 (2.98-6.89)	<0.0001	
男性	78	(54.9)	272	(47.9)	1.33 (0.92- 1.92)	0.314			
病毒型別(原始)	Type1	11	(7.8)	56	(9.9)	1.00			
	Type2	28	(19.7)	61	(10.7)	4.19 (1.47- 11.99)	0.024		
	Type3	21	(14.8)	60	(10.6)	2.91 (0.98- 8.61)	0.350		
	Type4	5	(3.5)	13	(2.3)	3.28 (0.78- 13.76)	0.407		
	Untype	77	(54.2)	378	(66.6)	1.04 (0.54- 3.14)	0.012		
病毒型別(區)*	Type1	15	(10.6)	73	(12.6)	1.00			
	Type2	41	(28.9)	88	(16.5)	3.96 (1.41- 11.09)	0.009	5.39 (1.78-16.29)	0.008
	Type3	25	(17.6)	97	(17.1)	2.04 (0.65- 6.37)	0.957		
	Type4	5	(3.5)	13	(2.3)	2.99 (0.71- 12.64)	0.401		
	Untype	56	(39.4)	297	(52.3)	1.33 (0.53- 3.34)	0.056		
Type2感染	Yes	41	(28.9)	88	(15.5)	2.70 (1.56- 4.678)	0.0004		
	No	101	(71.1)	480	(84.5)				
Type3, 4感染	Yes	30	(21.1)	110	(19.4)	1.24 (0.66- 2.32)	0.512		
	No	112	(78.9)	458	(80.6)				

\* 經過彙整疫調資料後重新歸類：若個案發病日居住地當月該「區(直轄市或省轄市)」或該「鄉鎮市(縣)」流行為單一病毒型別，則推定同區(或同鄉鎮市)未定序個案亦為同一型別。

依據先前研究，在泰國地區15歲以下兒童及老年人，較易感染登革出血熱並導致死亡[10]；過去也有研究台灣本土登革出血熱確定病例主要為60歲以上老年人[6]，與東南亞高流行地區主要感染對象為孩童有明顯差異。本研究使用全國性資料庫以流行病學研究方法，再次證實60歲以上確實是台灣地區感染本土登革出血熱及導致本土登革出血熱死亡的危險因子。此外，我們更證實罹患登革熱第二型病毒型別，是導致登革出血熱的危險因子。

國際登革熱研究先驅Halstead教授在1984-1986年間在泰國疫區進行的田野調查研究顯示感染第二型登革病毒的孩童後續併發登革休克症候群的風險顯著高於感染1、3或4型的孩童(15/433 vs. 2/877, Relative risk 15.2,  $p < 0.001$ )[16]。本研究分析2003-2013年台灣全國通報資料之結果亦顯示登革病毒型

別是引發登革出血熱的重要影響因素：感染登革病毒第二型的個案發生登革出血熱的機率為第一型的5.39倍。此發現可解釋2002年大流行時登革出血熱發生率特別高的現象[13]。因此，疾管署研檢中心進行登革病毒型別定序有助於登革出血熱之流行風險評估。若某縣市發生第二型登革病毒流行，防疫單位及當地醫師均應提高警覺，注意登革出血熱的危險病徵，早期診斷及治療，以降低死亡率。

關於登革出血熱的致病機轉，目前最常被提到的是抗體加強(Antibody dependent enhancement, ADE)假說，也就是第二次感染不同型別登革病毒會增加併發登革出血熱的風險[8]。上述Halstead教授在泰國疫區調查的感染第二型登革病毒孩童皆為二次感染。但在本研究中，由於50%-90%登革病毒感染症狀並不明顯，個案常常無法回答是否曾經

表五 登革出血熱之預後因子分析

變項	死亡組 (n=24)		存活組 (n=118)		單變項分析		多變項分析	
	N	(%)	N	(%)	Odd Ratio (95%信賴區間)	p-value	Odd Ratio (95%信賴區間)	p-value
年齡(range, yr)	40-95		1-83			<0.0001		
年齡(mean±SD)	68.08±11.69		53.03±21.29			<0.0001		
年齡≥60	19	(79.17)	59	(50)	3.80 (1.33- 10.85)	0.013	3.21 (1.08-9.36)	0.027
男性	14	(58.3)	64	(54.2)	1.18 (0.49- 2.87)	0.713		
曾經感染	5	(20.83)	27	(22.88)	0.89 (0.30- 2.59)	0.825		
高血壓	12	(50)	29	(24.58)	3.07 (1.244- 7.573)	0.015		
糖尿病	9	(39.13)	16	(13.56)	3.83 (1.44- 10.19)	0.007	3.08 (1.12-8.45)	0.005
病毒型別(原始)	Type1	1 (4.17)	10 (8.47)		1.00			
	Type2	4 (16.67)	24 (20.34)		1.67 (0.17- 16.86)	0.748		
	Type3	6 (25)	15 (12.71)		4.00 (0.42- 38.45)	0.168		
	Type4	1 (4.17)	4 (3.39)		2.50 (0.12- 50.44)	0.804		
	Untype	12 (50)	65 (55.08)		1.85 (0.22- 15.78)	0.864		
病毒型別(區)*	Type1	1 (4.17)	14 (11.86)		1.00			
	Type2	6 (25)	35 (29.66)		2.40 (0.26- 21.76)	0.884		
	Type3	6 (25)	19 (16.10)		4.42 (0.48- 40.93)	0.276		
	Type4	1 (4.17)	4 (3.38)		3.50 (0.18- 69.27)	0.741		
	Untype	10 (41.67)	46 (38.98)		3.04 (0.36- 25.86)	0.699		
Type 2感染	Yes	6 (25)	35 (29.66)		0.79 (0.29- 2.16)	0.647		
	No	18 (75)	83 (70.34)					
Type 3,4感染	Yes	7 (29.17)	23 (19.49)		1.70 (0.63- 4.58)	0.294		
	No	17 (70.83)	95 (80.51)					

\*經過彙整疫調資料後重新歸類：若個案發病日居住地當月該「區(直轄市或省轄市)」或該「鄉鎮市(縣)」流行為單一病毒型別，則推定同區(或同鄉鎮市)未定序個案亦為同一型別。

感染，因此針對登革熱第二型是否為二次感染的資料不完整，無法區別第二型登革病毒較高併發登革出血熱之風險係來自二次感染導致之抗體加強反應，或是第二型登革病毒本身具有較強之毒力。

除了病毒型別之外，宿主共病也可能增加登革熱併發出血熱的風險。高雄醫學大學附設醫院曾報告：在2002年第二型登革熱大流行時，高血壓、糖尿病是導致登革出血熱的危險因子[13]，在新加坡及巴西的研究也發現登革熱患者中糖尿病及高血壓併發登革出血熱風險較高[11,12]。但在本研究中，由於疫情倉儲系統中登革熱病例缺乏慢性病資料，因此無法驗證糖尿病及高血壓是否為登革出血熱的危險因子。

我們的研究顯示60歲以上及糖尿病患者

是罹患登革出血熱後，死亡的預測因子。60歲以上有糖尿病民眾，若罹患登革出血熱，死亡風險增加10倍。因此建議60歲以上的老人或有糖尿病的民眾，罹患登革出血熱時，臨床上必須更嚴密追蹤，以掌握治療時機，有效降低死亡率。

本研究優勢在於運用全國的傳染病通報資料，結果可以推論到群體；由於台灣地區登革熱通報率[5]遠優於落後國家(<10%)，本次研究因此更具有良好的代表性。惟縣市衛生局在面對疫情逐漸擴大之後無法有人力針對每個登革熱個案再去做詳細疫調，因此登革熱病例缺乏慢性病資料，然而登革出血熱個案必須做書面審查確定診斷所以有較完整的疫調資料，故在登革出血熱單變項分析中我們確實發現糖尿病是致死的危險因子，

但因登革熱個案資料在這方面較不完整，故無法進一步證實高血壓及糖尿病是登革出血熱的危險因子。

本研究結果可提供防治政策參考，防疫單位在衛教宣導時可特別強調民眾主動作好孳生源清除工作不僅可預防登革熱發生，更能有效降低家中60歲以上長者得到登革出血熱的風險。若有縣市發生登革熱第二型的流行，防疫單位更應提出警訊請臨床醫師提高警覺，注意登革出血熱的危險病徵，早期診斷及治療，以降低登革出血熱的流行風險。臨床醫師在診治登革熱病例時應針對60歲以上長者嚴密的追蹤照護，若不幸罹患登革出血熱以及本身有糖尿病的個案更應掌握治療時機，以避免死亡病例發生。因此，有效運用登革出血熱的危險因子及預後因子的知識，可協助防疫單位將有限資源聚焦高危險群，提升防治成效。並運用衛教宣導管道，提醒民眾對登革出血熱危險因子及預後因子的正確認知。加強醫事人員之臨床警覺、早期診斷及治療，以提升登革出血熱個案臨床照護、降低死亡率，使登革熱防治工作能有更進一步的突破。

## 致 謝

本篇文章承蒙各縣市衛生局(所)與疾病管制署各區管制中心防疫同仁協助病例之疫情調查，以及疾病管制署研究檢驗及疫苗研製中心之檢驗工作，謹此誌謝。

## 參考文獻

1. Kyle JL, Harris E. Global spread and persistence of dengue. *Ann Rev Microbiol* 2008;**62**:71-92. doi:10.1146/annurev.micro.62.081307.163005.
2. WHO. Dengue and severe dengue. Available at: <http://www.who.int/topics/dengue/en/>. Accessed January 12, 2015.
3. Lye DC, Lee VJ, Sun Y, Leo YS. The benign nature of acute dengue infection in hospitalized older adults in Singapore. *Int J Infect Dis* 2010;**14**:e410-3. doi:10.1016/j.ijid.2009.06.026.
4. Rowe EK, Leo YS, Wong JG, et al. Challenges in dengue fever in the elderly: atypical presentation and risk of severe dengue and hospital-acquired infection.

- PLoS Negl Trop Dis 2014;**8**:e2777. doi:10.1371/journal.pntd.0002777.
5. 廖少宇、顏哲傑、黃繼慶：台灣地區登革熱監測品質研究。疫情報導 2010；**26**：324-9。  
Liao SY, Yen CC, Huang CC. The quality of monitoring research on dengue fever in the Taiwan area. *Taiwan Epidemiol Bull* 2010;**26**:324-9. [In Chinese]
6. 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;**39**:121-9.
7. WHO. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Prevention and Control. Geneva: WHO, 2009.
8. Halstead SB. Dengue. *Lancet* 2007;**370**:1644-52. doi:10.1016/S0140-6736(07)61687-0.
9. Wang WK, Chen HL, Yang CF, et al. Slower rates of clearance of viral load and virus-containing immune complexes in patients with dengue hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:1023-30. doi:10.1086/507635.
10. Anantapreecha S1, 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**:503-7. doi:10.1017/S0950268804003541.
11. Figueiredo MAA, Rodrigues LC, Barreto ML, et al. Allergies and diabetes as risk factors for dengue hemorrhagic fever: results of a case control study. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;**4**:e699. doi:10.1371/journal.pntd.0000699.
12. 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**:e1641. doi:10.1371/journal.pntd.0001641.
13. Lin CC, Huang YH, Shu PY, et al. Characteristic of dengue disease in Taiwan: 2002-2007. *Am J Trop Med Hyg* 2010;**82**:731-9. doi:10.4269/ajtmh.2010.09-0549.
14. Lin CH, Schiøler KL, Jepsen MR, Ho CK, Li SH, Konradsen F. Dengue outbreaks in high-income area, Kaohsiung City, Taiwan, 2003-2009. *Emerg Infect Dis* 2012;**18**:1603-11. doi:10.3201/eid1810.111929.
15. 衛生福利部疾病管制署：登革熱防治工作指引。台北：衛生福利部疾病管制署，2012。  
Centers for Disease Control, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan). Guidelines for Dengue Control. Taipri: Centers for Disease Control, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan), 2012. [In Chinese]
16. Thein S, Aung MM, Shwe TN, et al. Risk factors in dengue shock syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 1997;**56**:566-72.

## Risk factors for dengue hemorrhagic fever in Taiwan, 2003-2013

YING-TZU LIU<sup>1</sup>, CHI-TAI FANG<sup>2,3,\*</sup>, JER-JEA YEN<sup>1</sup>

**Objectives:** The pathogenesis of dengue hemorrhagic fever is not fully understood. The aims of this study were to examine the risk factors for developing dengue hemorrhagic fever after acquiring dengue infection and to identify the predictors of mortality after developing dengue hemorrhagic fever. **Methods:** All confirmed dengue and dengue hemorrhagic fever cases during 2003-2013 in Taiwan were included in this study. In this case-control study, we compared cases of dengue hemorrhagic fever with controls who were randomly selected from identified patients with dengue but without hemorrhagic fever, individually matched by month of onset and residential county in a 1:4 ratio. We tracked the outcomes of patients with dengue hemorrhagic fever, and analyzed the predictors of mortality. Multivariate logistic regression was used to analyze the data. **Results:** The study included 142 dengue hemorrhagic fever cases and 568 controls. Age over 60 (OR = 4.53,  $p < 0.0001$ ) and infection by the type 2 dengue virus (OR = 5.39,  $p = 0.0081$ ) were two independent risk factors for dengue hemorrhagic fever. There were 24 deaths among the 142 dengue hemorrhagic fever cases. Age over 60 (OR = 3.21,  $p < 0.027$ ) and diabetes mellitus (OR = 3.08,  $p < 0.005$ ) were the two independent predictors of mortality. **Conclusions:** Knowledge about risk factors and prognostic factors will enable communities and health care professionals to better coordinate the effort to make early diagnoses, initiate treatment for dengue hemorrhagic fever, and minimize dengue-associated morbidity and mortality. (*Taiwan J Public Health*. 2015;**34**(4):437-446)

**Key Words:** dengue virus, risk factors, prognostic factors, case-control study, cohort study

<sup>1</sup> Division of Acute Infectious Diseases, Centers for Disease Control, Ministry of Health and Welfare, Taipei, Taiwan, R.O.C.

<sup>2</sup> Institute of Epidemiology and Preventive Medicine, College of Public Health, National Taiwan University, No. 17, Xu-Zhou Rd., Zhongzheng Dist., Taipei, Taiwan, R.O.C.

<sup>3</sup> Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, R.O.C.

\* Correspondence author. E-mail: fangct@ntu.edu.tw

Received: Jan 12, 2015 Accepted: Jun 5, 2015

DOI:10.6288/TJPH201534104001