

出國報告（出國類別：研究）

赴印尼參加第 4 屆亞洲登革熱研習 會

服務機關：衛生福利部疾病管制署

姓名職稱：藍一逢 助理研究員

派赴國家/地區：印尼雅加達

出國期間：108 年 7 月 13 日至 7 月 16 日

報告日期：108 年 8 月 12 日

摘要

近年東南亞國家的登革熱疫情嚴峻，嚴重威脅我國的登革熱疫情，為瞭解東南亞登革熱高風險國家的登革熱流行病學與防治策略現況，爰參加 108 年 7 月 14 日至 15 日的第 4 屆亞洲登革熱研習會。亞洲登革熱研習會由東南亞登革熱高風險國家輪流主辦，前 3 屆於泰國、菲律賓和馬來西亞舉行，第 4 屆於印尼舉行，研習課程內容包括登革熱疾病監測、臨床與實驗室診斷、個案處置與防治策略、登革熱疫苗等議題，並與該些國家實際從事登革熱防治人員進行交流，作為我國修訂防疫政策之參考。

目次

摘要

壹、目的.....	1
貳、過程.....	2
一、行程.....	2
二、議程.....	2
三、研習課程內容重點摘述.....	2
參、心得及建議.....	22
肆、附錄.....	27

壹、目的

近年全球登革熱疫情嚴峻，尤其是東南亞國家的登革熱疫情更為劇烈慘重，我國與東南亞國家有頻繁交流，若東南亞國家的登革熱疫情失控，勢必嚴重威脅我國，大幅增加我國的登革熱境外移入風險，難以避免我國的登革熱本土疫情發生，造成我國人民健康及經濟上的嚴重損失。為瞭解東南亞登革熱高風險國家的登革熱防治最新資訊，爰參加 108 年 7 月 14 日至 15 日的第 4 屆亞洲登革熱研習會。亞洲登革熱研習會由東南亞登革熱高風險國家輪流主辦，前 3 屆於泰國、菲律賓和馬來西亞舉行，第 4 屆於印尼舉行，研習課程內容包括登革熱疾病監測、臨床與實驗室診斷、個案處置與防治策略、登革熱疫苗等議題。

藉由參加本次研習課程，有助於瞭解東南亞登革熱高風險國家的登革熱流行病學與防治策略現況，並與該些國家實際從事登革熱防治人員之交流，作為我國修訂防疫政策之參考。

貳、過程

一、行程

日期	地點	行程內容
108.7.13(六)	臺北 → 印尼雅加達	啟程與抵達
108.7.14(日)	印尼雅加達	研習
108.7.15(一)	印尼雅加達	研習
108.7.16(二)	印尼雅加達 → 臺北	返程

二、議程

研習議程詳見附錄。

三、研習課程內容重點摘述

本次研習課程，以多元面向討論登革熱相關議題，包括流行病學、防治策略、病例監測、篩檢診斷、發病機制、病例分類及管理、病媒控制、登革熱疫苗等議題，討論議題繁多，惟各議題內容多有重複，爰綜整研習課程內容重點摘述如下：

(一) 全球登革熱流行病學及影響傳播因素

1. 全球登革熱流行病學：

International Society for Neglected Tropical Diseases 的 Co-Founder and Communications Director Kamran Rafiq、Oxford University 的 Dr. Nguyen Minh Nguyet、University of Malaya 的 Prof. Indra Vythilingam 表示登革熱是目前全球最快速成長的蚊媒傳染病，依據 2013 年統計資料顯示，全球每年約有 3 億 9 千萬人感染登革熱，其中 9 千 6 百萬人出現症狀，1 萬人死亡，全球約一半人口居住在登革熱流行地區，東南亞是登革熱流行最嚴重的地區。近年登革熱的發生率和流行風險更為戲劇性地增加，讓登革熱防治面臨更嚴峻挑戰。

2. 全球登革熱影響傳播因素：

Duke University 的 Prof. Duane J. Gubler 表示影響登革熱傳播的因素錯綜複雜，絕非單一因素，例如氣候變遷可以決定，以下列舉一些常見影響登革熱傳播的因素：

- (1) 氣候變遷：全球暖化促使病媒蚊族群生長速率上升，擴大病媒蚊活動範圍，但也會減少病媒蚊壽命。
- (2) 都市化：無計畫性或過度的都市人口成長，讓人口擁擠的都市成為病媒蚊理想生存環境。
- (3) 全球化：全球頻繁的經貿往來及發達的航空交通運輸，促使病媒蚊及病毒在世界各地容易流動。
- (4) 生活方式：例如不當使用容器儲水，易孳生病媒蚊。
- (5) 缺乏有效的病媒控制：例如民眾未養成清除孳生源習慣、化學防治藥劑產生抗藥性等，皆可能無法有效控制病媒蚊密度。
- (6) 政策：防治政策錯誤或不完善，將使防治效果不彰。
- (7) 病毒基因演化：可能演化出更具有傳染力的病毒。

(二) 全球登革熱防治策略

World Health Organization Indonesia 的 Dr. Vinod Bura、University of Indonesia 的 Prof. Sri Rezeki Hadinegoro 表示，依據世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 2012 年對全球登革熱的防治策略，總目標是減低登革熱疾病的負擔，特定目標是希望在 2020 年相較 2010 年降低至少 50% 死亡率、在 2020 年相較 2010 年降低至少 25% 罹病率以及在 2015 年更加確認疾病負擔。防治策略核心包含兩大部分，技術要素和執行的使能因素 (enabling factor)，分述如下：

1. 技術要素：

- (1) 診斷及病例管理：需要取得病例定義和病例分類的共識，並做好早期診斷及適當的重症病例管理。
- (2) 整合性監測及疫情爆發的準備：需要持續強化病例及病媒蚊的監測，以及疫情爆發前的預警。
- (3) 可永續發展的病媒控制：需要持續提倡整合性病媒控制的原則，以

及使用適合當地的病媒控制方法，並有適當的評估方式。

(4) 未來疫苗接種的執行：目前許多國家尚未引進登革熱疫苗，但登革熱疫苗應該要被整合至登革熱防治策略中。

(5) 基本操作和執行面上的研究：需要持續進行。

2. 執行的使能因素：

(1) 倡導及動用資源：各地區的防疫資源都有限，政府部門要有堅定的政治意志和承諾去動用必要資源。

(2) 合夥、協調及合作：部門內外都需要協調合作，並且能合理分配資源，與社區之間也要有連結。合作的各部門需要定期聯繫，並且要有一個明確的機制可以提出議題。

(3) 衛教溝通以達成行為改變：訂定「行為改變溝通計畫」

(Communication for Behavioral Impact, COMBI)，需進行調查研究，瞭解既有行為對防治的利害。衛生單位內部本身需要先做好衛教溝通及行為改變，以更好協調各項防治工作，以及與民眾有更好的互動。對外部民眾的衛教溝通可以利用大眾傳播媒體和其他管道進行。

(4) 量能建立：訓練專業人員，給予防治人員必要的知識和技能。另外，需要培養能跟政治領袖和媒體協商的技巧與能力。

(5) 監測和評估：建立監測和評估防治作為的機制及量化指標，以瞭解防治執行成果。

(三) 倡議世界登革熱日

International Society for Neglected Tropical Diseases 的 Co-Founder and Communications Director Kamran Rafiq 表示仍有許多民眾還未認知到登革熱對全球的衝擊，所以需要發起一個由聯合國批准的世界登革熱日，去聚焦全球各界人士的注意力在登革熱的衝擊，去激勵全球各公衛組織及政府對登革熱防治的推行，去展示齊心協力的衛生政策及行動是如何減少登革熱的衝擊及不必要的死亡。世界登革熱日的首要受眾將會是關鍵的決定者，例如衛生政策的制定者、衛生部門人員、政治家、科學家；次要受眾將會是全球遭受登革熱威脅的廣大人民。

(四) 印尼登革熱流行病學及防治策略

1. 印尼登革熱流行病學：

Eijkman Institute 的 Dr. R. Tedjo Sasmono 表示印尼在亞洲中有最高的每年登革熱病例數，僅次於巴西為全球第二高的病例數。印尼的登革熱死亡率有逐年下降的趨勢，但是登革熱發生率從 1968 年的十萬分之 0.05 猛烈激增至 2016 年的十萬分之 86，並且每 6~8 年會有週期性的大爆發。1~18 歲小孩及青少年的登革熱血清盛行率高達 70%，而印尼流行的登革熱血清型隨時間也有明顯改變，在 1970 年代，流行的血清型以第 3 型為最多，但到 2010 年後，流行的血清型改變成第 1 型為最多。在印尼流行的登革熱病毒株，大多是地方性流行株 (endemic strains)，但少數外來引進的病毒株，曾在 2016 年爆發大流行。因此，登革熱流行血清型的轉變及外來病毒株的引進，可能與印尼週期性爆發大流行有關。

2. 印尼登革熱防治策略：

印尼衛生部的 Dr. Anung Sugihantono, M. Kes 表示印尼對登革熱的防治策略大致可分為：

- (1) 強化病媒和病例的監測系統。
- (2) 加強病媒預防及控制。
- (3) 做好病例診斷及管理。
- (4) 建立早期預警疫情爆發系統。
- (5) 促進社區賦權及參與。
- (6) 加強社區動員和支持。
- (7) 建立合作關係和網路。
- (8) 提升防治量能和研究合作。
- (9) 持續監測和評估。

在病媒控制方面一樣是遵守整合性病媒控制的原則，採行以下 3 種方法：

- (1) 物理性方法：定期執行孳生源的清除，並在雨季期間加強執行。孳生源的清除有 3M (Menguras, Menutup, Mendaur Ulang) 運動，即容器倒掉積水、容器加蓋、容器回收使用。另外，推廣 Jumantik 活動，

也就是讓學生和自願者定期察看家裡的積水容器及有無孑孓。

(2) 生物性方法：例如使用食蚊魚獵食孑孓、用生物製劑蘇力菌毒殺孑孓。

(3) 化學性方法：主要是用在疫情爆發時抑制成蚊數量。常用的化學藥劑為有機磷類和除蟲菊精類。另外，在流行季前實施預防性噴藥，能有效降低登革熱病例數。

最後，各地區防治的優先策略會有所不同，例如某地區的重症死亡率高，則優先策略應該是先做好臨床病例管理。

(五) 登革熱病例監測

University of Minnesota 的 Prof. Katie B. Anderson 表示登革熱病例監測可以分為被動監測和主動監測，分述如下：

1. 被動監測：由觀察者注意登革熱疑似病例，也就是由醫院通報登革熱疑似病例，病例診斷的敏感度會因為醫師的察覺力和積極性、臨床症狀的表現程度、篩檢工具的種類有所差異。被動監測的貢獻在於可以監測疫情發展的趨勢，以及確認流行的血清型。
2. 主動監測：由調查者使用標準的病例定義和檢測方法，在特定的族群內去主動尋找病例。此監測方法需要耗費大量的時間和資源，較多用於學術研究，但可以深度瞭解病理和傳播的機制，對於登革熱的控制、疫苗、監測和臨床照護提供實證的基礎。舉例如下：
 - (1) 泰國的前瞻性主動監測研究：針對特定學生和家庭世代進行前瞻性監測，結果發現在二次感染登革熱時，發生登革熱重症的風險最高，且兩次感染時間相隔愈久，抗體效價就愈低，登革熱重症的發生風險就愈高。這也暗示登革熱疫苗的效力可能會隨著時間下降，所以需要追蹤疫苗接種者的體內抗體。
 - (2) 泰國的群聚研究：針對登革熱確定病例住家周圍 100 公尺或 200 公尺內的發燒疑患進行主動監測，同時做病媒蚊監測，並用 PCR 檢測病媒蚊體內病毒，結果發現疫情傳播有顯著的地緣關係，為群聚感染。
 - (3) 泰國的多家庭世代群聚混合研究：結合多個家庭世代的前瞻性研究

和群聚研究，結果發現受測者在 30 歲以後都有多型登革熱血清型抗體，並且小孩較容易出現症狀。

(六) 登革熱病例分類

University of Indonesia 的 Prof. Sri Rezeki Hadinegoro 表示 WHO (World Health Organization) 對登革熱病例的分類有三種版本，分述如下：

1. WHO 1997 年的版本是將登革熱病例分類為沒有血漿滲透 (plasma leakage) 的登革熱 (dengue fever, DF)，以及有血漿滲透的登革出血熱 (dengue hemorrhagic fever, DHF)。登革出血熱又可分成 4 個等級：第 1 級登革出血熱沒有休克；第 2 級登革出血熱也沒有休克，但是有自發性出血；第 3 級登革出血熱有休克，又稱為登革熱休克症候群 (dengue shock syndrome, DSS)；第 4 級登革出血熱的登革熱休克症候群則更為嚴重。
2. WHO TDR (Tropical Disease Research) 2009 年的版本是為了解決 1997 年版本的分類定義過於死板，不能真實呈現疾病的嚴重程度，分類為重症病例的敏感度不高，所以重新定義病例分類為沒有警示徵象 (warning signs) 的登革熱、有警示徵象的登革熱和登革熱重症 (嚴重血漿滲透、嚴重出血、嚴重器官損傷)。
3. WHO SEARO (South-East Asia Regional Office) 2011 年的版本則又認為 2009 年版本依據疾病嚴重程度的分類過於主觀，病例分類的特異度不高，應該繼續保留登革出血熱和登革熱休克症候群的定義，同時增加擴充登革熱症候群 (expanded dengue syndrome, EDS) 的定義，去涵蓋非典型症狀、器官損傷和共病 (comorbidity) 等診斷條件。

未來 WHO 將出版的國際疾病分類第十一版 (International Classification of Diseases 11th Revision, ICD-11) 則是以 2009 年版本的定義做為登革熱病例的分類。目前較多國家是使用 2009 年版本，例如新加坡、馬來西亞、泰國 (同時併用 1997 年版本)、菲律賓 (同時併用 1997 年版本)、越南、印度；較少國家是使用 2011 年版本，例如印尼、斯里蘭卡。

University of Malaya 的 Prof. Lucy Lum Chai See 分享馬來西亞使用 2009 年版本的經驗，認為登革熱是一種有多樣臨床表現且伴隨無法預期症狀演變的疾病，症狀的嚴重程度有連續性變化，所以使用定義更有彈性的 2009

年版本，會有不錯的重症分類敏感度 96%和特異度 97%。

斯里蘭卡衛生部的 Dr. Hasitha Tissera 分享斯里蘭卡使用 2011 年版本的經驗，認為登革熱和登革出血熱是不一樣的臨床實體 (clinical entities)，登革熱不會演變成登革出血熱。判別登革熱和登革出血熱的依據是客觀的血漿滲透之量化指標，不是主觀判定疾病嚴重程度，例如血比容值 (haemoconcentration, HCT) 上升代表有血漿滲透，即為登革出血熱。早期偵測血漿滲透，便能主動管理登革出血熱病例，不須等到症狀變得更加嚴重才來被動管理。

(七) 登革熱發病機制探討

Duke-NUS Medical School 的 Prof. Ooi Eng Eong 表示登革熱發病機制與登革熱病毒在宿主細胞內的生活史有關。登革熱病毒會利用細胞的內質網 (endoplasmic reticulum) 合成病毒蛋白以複製病毒 RNA 及組裝病毒顆粒。細胞內質網為對抗病毒入侵佔用蛋白質的合成，會產生內質網應激 (endoplasmic reticulum stress) 來減少蛋白質的合成，以維持細胞的正常生理功能，但過度的內質網應激會造成細胞凋亡。可以維持細胞生存的內質網應激稱為適應性內質網應激 (adaptive endoplasmic reticulum stress)，會造成細胞凋亡的內質網應激稱為不良適應性內質網應激 (maladaptive endoplasmic reticulum stress)。在黃熱病活性減毒疫苗研究中，接種疫苗前的受試者若已有適應性內質網應激以及有氧呼吸的三羧酸循環 (tricarboxylic acid cycle) 作用下降，在接種疫苗感染黃熱病毒後，會進一步引起更多的內質網應激，結果造成不良適應性內質網應激，進而導致免疫發炎反應，最終產生症狀。此研究雖然是針對黃熱病毒，但登革熱病毒與黃熱病毒同為黃病毒屬，登革熱的發病機制可能與此相似。

(八) 登革熱不顯症狀探討

Mahidol University 的 Prof. Anavaj Sakuntabhai 表示登革熱感染者大多數為不顯症狀，不同地區和不同登革熱血清型的不顯症狀在感染者所佔的比例會有所差異，例如印尼登革熱第二型的不顯症狀比例約 76%，新加坡登革熱第一型的不顯症狀比例約 96%。不顯症狀感染者依然可以傳播登革熱病毒給病媒蚊，甚至因為無法察覺症狀，感染者仍繼續日常活動，未做防

蚊措施，而提高傳播風險。不顯症狀與以下兩種因素有關：

1. 宿主免疫系統：強大的後天免疫系統及適度的免疫調節機制，可以在不產生過多免疫反應的情況下，清除登革熱病毒的感染，而不會產生明顯的症狀。
2. 宿主遺傳基因：
 - (1) 利用全基因組關聯分析 (genome-wide association study) 發現兩個與登革熱休克症候群有關的基因：
 - A. MICB (major histocompatibility complex class I polypeptide-related sequence B)：為決定早期自然殺手細胞和 CD8+ T 細胞控制登革熱病毒感染的基因。
 - B. PLCE1 (phospholipase C epsilon 1)：為與微血管內皮功能失調及循環性低血容積 (circulatory hypovolemia) 有關的基因。
 - (2) 利用遺傳圖譜和基因敲落 (gene knockdown) 技術，發現非洲人有較低的 OSBPL10 (oxysterol-binding protein 10) 基因表現，會抑制登革熱病毒的複製，所以非洲人較其他種族少見出血症狀。
 - (3) 對泰國世代進行遺傳圖譜和關聯分析，發現造成血管發炎的 PLCB4 (phospholipase C, beta 4) 基因與登革熱休克症候群有關。另外，參與異形生物質代謝 (xenobiotics metabolism) 訊息傳遞的許多基因，例如 CHST10 (carbohydrate sulfotransferase 10)、GRIP1 (glutamate receptor interacting protein 1)、AHRR (aryl-hydrocarbon receptor repressor)、PPP2R5E (protein phosphatase 2 regulatory subunit B', epsilon)，與登革熱症狀有關。

(九) 登革熱重症預測指標

Chulalongkorn University 的 Prof. Nattachai Srisawat 表示預測登革熱重症的指標種類繁多，列舉如下：

1. 登革熱休克症候群計分系統：泰國研發出一個結合各種臨床及檢驗條件 (例如發燒時間長短、吐血、肝臟腫大、血比容值上升、血小板濃度下降、白血球濃度上升、糖尿) 的計分系統，可以有效預測發生登革熱休克症候群的風險。

2. 登革熱病毒因子：例如病毒基因型、感染者體內病毒量、NS1 (nonstructural protein 1) 抗原量皆可用來預測登革熱重症。
3. 細胞激素 (cytokines)：例如介白素 (interleukin) -7, 8, 10、乙型轉化生長因子 (transforming growth factor Beta, TGF- β)、第二型血管內皮生長因子受體 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)、RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) 等細胞激素濃度變化，可用來預測登革熱重症。
4. 脂質的新陳代謝：總膽固醇 (total-cholesterol)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 量下降與症狀嚴重程度有關，可用來預測登革熱重症。
5. 無氧代謝：無氧代謝產生的乳酸堆積與症狀嚴重程度有關，可用來預測登革熱重症。
6. 血管內皮瓦解：血管內皮瓦解產生的游離細胞粘著分子 (cell adhesion molecule, CAM) 濃度上升，可用來預測登革熱重症。
7. 宿主免疫相關基因：特定免疫相關基因表現與症狀嚴重程度有關，可用來預測登革熱重症。

善用重症預測指標可適時改善病人症狀，未來利用轉錄體學和蛋白質體學的新技術，將能找到更多的預測指標。

(十) 登革熱病例管理

National Centre for Infectious Diseases 的 Prof. Leo Yee Sin 表示在疫情爆發，病例數不斷上升時，必須做好病例管理，動員整體健康照護系統，以減輕各家醫院照護負擔。病例管理流程如下：

1. 初級照護：對發燒期的病人做好早期診斷，可使用快篩工具輔助診斷。每日監測病情發展，並且要早期注意警示徵象。
2. 次級照護：對臨近危險期的病人，應住院一般病房觀察。此時，醫院應要有充足的專業照護人力和足夠的醫療耗材，以及實驗室的支持。
3. 三級照護：對進入危險期的登革熱重症病人，應入住加護病房，由專業的登革熱照護單位加以照護。

King Edward Medical University 的 Prof. Somia Iqtadar 表示對發燒期的病

人，要讓病人多休息，可以使用乙醯胺酚 (Paracetamol, 普拿疼) 和溫熱海綿退燒，但不可以使用非類固醇消炎藥 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 和栓劑 (suppository)。飲食上，給予病人軟質飲食、電解質溶液和果汁，並要持續追蹤病情發展。一旦病人進入危險期，應做嚴格控制的輸液治療 (fluid therapy)，輸液的原則是要同時避免病人休克及體液容積過量 (fluid overload)，也就是不可以輸液過少或過多，必須仔細監測輸液速率和血漿滲透速率是否為一致。

Chulalongkorn University 的 Prof. Terapong Tantawichien 表示醫師可由以下條件去評估重症病人是否有嚴重出血：

1. 不論血比容值如何，有嚴重明顯出血。
2. 輸液治療後的血比容值下降，並有血壓不穩定情況。
3. 連續輸液 40~60 ml/kg 仍無反應的頑固性休克 (refractory shock)。
4. 在輸液治療前有正常或較低血比容值的低血壓性休克 (hypotensive shock)。
5. 持續性或惡化的代謝性酸中毒 (metabolic acidosis)。

有以下條件的病人為嚴重出血高風險群：

1. 有延長性或頑固性休克。
2. 有低血壓性休克，並有肝、腎衰竭或嚴重及持續性代謝性酸中毒。
3. 服用非類固醇消炎藥。
4. 曾有消化道潰瘍疾病 (peptic ulcer disease)。
5. 接受抗凝血治療。
6. 創傷，包括肌肉注射。

有消化道潰瘍疾病的病人出血後，需要輸入更多的紅血球濃厚液 (packed red blood cell, PRBC) 和新鮮冷凍血漿 (fresh frozen plasma, FFP)，以處理消化道出血情形。另外，預防性血小板輸注對於預防成人登革熱的出血並沒有效果。登革熱病人也有可能因為細菌感染產生菌血症 (bacteremia)，常見感染菌種為已對抗生素有抗藥性的金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)，菌血症的登革熱病人更容易發生登革熱休克症候群，在照護上需特別注意。

某些特殊族群，因為年齡、懷孕、慢性病、免疫失調等問題，可能需要在感染登革熱後做特別的照護，以下彙整研習會中 National Centre for Infectious Diseases 的 Prof. Leo Yee Sin、King Edward Medical University 的 Prof. Somia Iqtadar、Oxford University 的 Dr. Nguyen Minh Nguyet、Surabaya University 的 Prof. Ismoedijanto、Hospital Sungai Buloh 的 Dr. Shanthi Ratnam 對這方面議題的討論重點：

1. 老年人：老年人的登革熱症狀較不典型，牽涉到更多的器官損傷和慢性病共病，有較高的死亡率，所以診斷上要更加注意，以及更密切地監測病情發展和細心照護。
2. 孕婦：目前沒有明顯證據指出孕婦感染登革熱後，會有較嚴重的症狀，或是對胎兒有不利影響，但所有疑似感染登革熱的孕婦應住院觀察，並在情況允許下，避免在危險期進行下段剖腹產 (lower segment Caesarean section, LSCS) 或陰道生產，在危險期也應該避免任何催產行為。
3. 免疫功能低下者：免疫功能低下者的登革熱臨床症狀若與免疫健全者相似，依照標準照護原則處理即可，若有嚴重發燒和嗜中性白血球減少，可考慮使用抗生素，避免細菌感染。
4. 高血壓患者：沒有併發症的高血壓患者在疑似感染登革熱後，應立即停止服用利尿劑 (diuretic)，若有其他原因 (例如慢性心臟衰竭、瓣膜破損) 必須服用利尿劑，應對個案情形做謹慎評估。其他抗高血壓藥物可以繼續服用，但必須定期監測血壓，如遇有連續血壓下降，應當作警示徵象處理。
5. 抗凝血治療患者：抗凝血治療可能會提高登革熱嚴重出血的風險，但有高風險發生血栓栓塞 (thromboembolism) 的患者感染登革熱後，仍可繼續使用血小板凝集抑制劑 (clopidogrel) 和阿斯匹靈做抗凝血治療。較低風險發生血栓栓塞的患者則可以考慮暫停抗凝血治療。
6. 噬血球性淋巴組織球增生症 (Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 患者：噬血球性淋巴組織球增生症為登革熱重症少見的併發症，病因是網狀內皮系統 (reticuloendothelial system, RES) 的巨噬細胞過度增生和活化，誘導細胞激素風暴 (cytokine storm)，並造成全身性發炎反應症候群

(systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 和多重器官功能障礙症候群 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。在治療上，可以使用皮質類固醇 (corticosteroid) 和靜脈注射免疫球蛋白 (intravenous immune globulin, IVIG) 進行治療。

(十一) 病媒控制最新發展

1. 主動偵測病媒蚊體內的登革熱病毒：

University of Malaya 的 Indra Vythilingam 表示通常等到登革熱病例通報後，再去做化學防治，為時已晚，因為帶有病毒的病媒蚊可能早已叮咬他人傳播登革熱，所以應該要發展一個更早期的警示系統，即預先瞭解社區的病媒蚊帶登革熱病毒情況。這研究是在馬來西亞的多棟公寓的多樓層放置特定數量的黏性誘蚊產卵桶 (gravid ovipositing sticky trap) 去捕捉成蚊，再用 NS1 快篩試劑去檢測病媒蚊體內是否帶有登革熱病毒，同時也監測登革熱病例。結果發現在捕捉到的成蚊當中有 95.6% 是埃及斑蚊，在埃及斑蚊中有 23% (43/187 檢驗池，每池含 5 隻成蚊) 被 NS1 快篩試劑測出陽性。另外，更發現在埃及斑蚊被檢測出體內帶有病毒後一個星期，就會有登革熱確定病例的延遲效應。因此，藉由主動偵測病媒蚊體內病毒的方法，可以提早在病媒蚊被檢測出病毒時，執行病媒控制，以預防病例的發生。

2. 系統性文獻回顧現有的各種病媒控制方法：

University of Heidelberg 的 Prof. Olaf Horstick 表示透過系統性文獻回顧 (systematic review) 評估現有的各種病媒控制方法，結果發現效果最好的病媒控制方法是室內殘效噴灑、用殺蟲劑處理蚊帳和窗簾，以及用生物和化學性方法殺死孑孓。至於室內外的空間噴灑則沒有明顯證據支持是單一有效的病媒控制方法。但更重要的是，嚴謹地落實病媒控制的執行，比各種病媒控制方法的選擇組合來得更加重要。

3. 沃爾巴克氏菌 (Wolbachia) 防治：

Monash University 的 Prof. Scott O'Neill 表示使用沃爾巴克氏菌防治登革熱有兩種策略：

- (1) 族群抑制 (population suppression)：只釋放感染沃爾巴克氏菌的埃及斑蚊雄蚊，而感染沃爾巴克氏菌的雄蚊與正常雌蚊交配後，會因為細胞質

不兼容 (cytoplasmic incompatibility) 原理，使交配產下的受精卵不能孵育，所以可抑制埃及斑蚊族群數量。

- (2) 族群替代 (population replacement)：因為沃爾巴克氏菌會抑制埃及斑蚊體內登革熱病毒的複製，所以同時釋放感染沃爾巴克氏菌的埃及斑蚊雄蚊及雌蚊，感染沃爾巴克氏菌的雌蚊與感染沃爾巴克氏菌的雄蚊或正常雄蚊交配後產下的卵，都能孵育成帶有沃爾巴克氏菌的子代，長期繁衍下來，整個埃及斑蚊族群會被替代成帶有沃爾巴克氏菌的成蚊，帶有沃爾巴克氏菌的成蚊將不會傳播登革熱病毒，所以能有效抑制登革熱疫情的發生。

國際非營利組織 World Mosquito Program 採用族群替代而非族群抑制的策略，是因為族群替代不需要像族群抑制一樣釋放數量龐大的感染沃爾巴克氏菌成蚊，也不需要每隔一段時間再釋放感染沃爾巴克氏菌成蚊，因為族群替代所釋放的少量感染沃爾巴克氏菌成蚊能自主繁衍成大量的感染沃爾巴克氏菌成蚊，其影響範圍遠大於族群抑制，成本也相當低。族群替代在澳洲、印尼、越南的野放試驗都能有效降低登革熱病例的發生率。

World Mosquito Program Yogyakarta 的 Dr. Warsito Tantowoyo 分享在印尼使用沃爾巴克氏菌防治登革熱的經驗，印尼是使用族群替代的策略，在日惹市 (Yogyakarta) 展開沃爾巴克氏菌防治登革熱計畫，計畫共可分成 4 個時期，分述如下：

- (1) 第一期 (2011-2012 年)：此時期先確認沃爾巴克氏菌技術的安全性和可行性。
- (2) 第二期 (2013-2015 年)：在 4 個小型區域 (人口數小於 1 萬) 進行小規模野放試驗，結果發現感染沃爾巴克氏菌成蚊能在野外環境繁衍，並且能抑制登革熱病毒的傳播。
- (3) 第三期 (2016-2020 年)：進行大規模野放試驗，以評估沃爾巴克氏菌能否降低登革熱病例數，大規模野放的試驗設計有以下兩種：
 - A. 準試驗的中斷性時間序列設計 (interrupted time-series design)：以非隨機的方式選定釋放區和對照區，並監測在釋放前後的多個時間點下釋放區和對照區的登革熱病例發生率變化，結果發現釋放感染沃爾

巴克氏菌成蚊能降低 74% 的登革熱病例發生率。

B. 真試驗的集群隨機對照試驗 (cluster randomized controlled trial, CRCT)：以隨機的方式選定相同數量的釋放區和對照區，並比較在釋放後釋放區和對照區的登革熱病例發生率，目前試驗進行中，尚未有結果。

(4) 第四期 (2021-2024 年)：在操作層面上發展執行模式 (implementation model)，並應用沃爾巴克氏菌技術到其他登革熱流行地區。

(十二) 登革熱疫苗發展概況及挑戰

1. 登革熱疫苗發展概況：

目前全球上市的登革熱疫苗只有法國賽諾菲 (Sanofi) 研發的 CYD-TDV (chimeric yellow fever vaccine 17D-tetravalent dengue vaccine)，其商品名為 Dengvaxia，而進入第三期臨床試驗的疫苗有日本武田 (Takeda) 研發的 TAK-003 以及美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 研發的 TV003/TV005，以下將對這 3 種疫苗作分別介紹：

(1) CYD-TDV：

Chulalongkorn University 的 Prof. Usa Thisyakorn、Sanofi Pasteur Global Medical Affairs 的 Dr. Cesar Mascarenas、University of Indonesia 的 Prof. Sri Rezeki Hadinegoro、University of the Philippines Manila 的 Prof. Emeritus Lulu C. Bravo 表示已上市的 CYD-TDV 是四價活性減毒疫苗，其設計是以黃熱病疫苗 17D (yellow fever vaccine 17D) 的病毒互補 DNA (cDNA) 為骨架，替換 4 種登革熱病毒血清型的結構蛋白基因：前膜 (premembrane, prM) 蛋白基因和套膜 (envelope, E) 蛋白基因，產生 4 種登革熱病毒血清型的重組 DNA，以對 4 種血清型的登革熱病毒有保護力。適用接種年齡為 9-45 歲，一年內接種 3 劑 (第 0、6、12 個月各接種 1 劑) 以達到足夠的抗體效價。2015 年 12 月 CYD-TDV 率先於菲律賓、墨西哥、巴西、哥斯大黎加等國核准使用，但在 2017 年 11 月賽諾菲藥廠及 12 月 WHO 接連表示，對於有感染過登革熱的人，接種此疫苗後具有保護力，但對於未感染過登革熱的人，接種此疫苗後再感染登革熱，反而會有嚴

重的症狀。

2018 年 4 月 WHO SAGE (Strategic Advisory Group of Experts on Immunization) 提出 CYD-TDV 的接種建議如下：

- A. 優先進行接種前抗體篩檢 (pre-vaccination screening)，以確認只有先前感染過登革熱的人才可接種。
- B. 在高度流行地區可以考慮使用目前現有的血清檢測工具或快速檢驗試劑 (rapid diagnostic tests, RDT)。
- C. 在非常高度流行地區 (9 歲的血清抗體盛行率 \geq 80%) 的接種，不需要接種前抗體篩檢。

2018 年 9 月 WHO 又更新 CYD-TDV 的接種策略如下：

- A. 優先策略為接種前抗體篩檢：
 - a. 在接種前進行血清學篩檢，須確認為登革熱 IgG (immunoglobulin G) 陽性才可接種。
 - b. 登革熱 IgG 的酵素連結免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 有潛力做為篩檢工具。
 - c. 在高度流行地區可以考慮使用目前現有的 IgG 快速檢驗試劑。
 - d. 此策略也可以考慮使用在低至中度流行地區。在低度流行地區 (血清抗體陰性數量多) 的篩檢工具需要有高的特異度，以避疫苗對未感染過登革熱的人造成傷害。
- B. 替代策略為不需要接種前抗體篩檢，但要先調查族群的血清抗體盛行率：
 - a. 需進行族群調查去確認血清抗體盛行率高的地區，以最大化疫苗對公眾的利益，最小化疫苗對公眾的傷害。
 - b. 在高度流行地區 (9 歲的血清抗體盛行率 \geq 80%) 進行地方或全國的大規模接種。
 - c. 在血清抗體盛行率高的地區進行大規模接種，並不需要接種前抗體篩檢。

截至 2019 年 6 月 CYD-TDV 已在全球歐洲外 20 個國家和歐洲核准

使用，其中美國 FDA (Food and Drug Administration) 在 2019 年 5 月核准使用 CYD-TDV。2019 年 7 月 WHO 將 CYD-TDV 加入基本藥物標準清單 (Essential Medicines List)。

Philippine General Hospital 的 Prof. Juliet Sio Aguilar、Research Institute for Tropical Medicine 的 Dr. Maria Rosario Z. Capeding、University of the Philippines Manila 的 Dr. Anna Lena Lopez、University of the Philippines Manila 的 Prof. Emeritus Lulu C. Bravo 分享菲律賓接種 CYD-TDV 經驗，菲律賓 FDA 率先在 2015 年 12 月核准上市 CYD-TDV，2016 年 4 月在高度流行地區展開以學校為基礎的 CYD-TDV 接種計畫，2017 年 6 月展開以社區為基礎的 CYD-TDV 接種計畫，但在 2017 年 11 月賽諾菲藥廠依據 2011 至 2017 年的第三期臨床試驗資料，公布未感染過登革熱的人接種疫苗後，再感染登革熱會有嚴重症狀風險，引起當時菲律賓社會的軒然大波，被認為是登革熱疫苗醜聞案件，菲律賓衛生部立即暫停接種計畫，甚至在 2019 年 2 月菲律賓 FDA 宣布永久撤銷 CYD-TDV 的許可證。然而，自 2017 年 12 月開始的菲律賓 CYD-TDV 疫苗接種後續安全監測，迄今顯示 CYD-TDV 是安全的，並沒有明顯證據支持登革熱症狀的發生和死亡與接種 CYD-TDV 有因果關係。

University of Sao Paulo 的 Prof. Expedito J. A. Luna 分享巴西接種 CYD-TDV 經驗，巴西自 2016 年 8 月開始 CYD-TDV 接種計畫，一直到 2018 年 12 月巴西的 Public Health Association 建議立即中止 CYD-TDV 接種計畫，並且建議國家疫苗接種計畫 (National Immunization Program) 不應該包含 CYD-TDV，對接種者應採取嚴格的追蹤監測，以瞭解是否有登革熱重症的發生。

(2) TAK-003：

Chulalongkorn University 的 Prof. Usa Thisyakorn、Takeda Vaccines 的 Dr. Goh Choo Beng 表示已進入第三期臨床試驗的 TAK-003 是四價活性減毒疫苗，其設計是以第二型血清型登革熱病毒結構蛋白和非結構蛋白基因為骨架，替換其他 3 種血清型的結構蛋白基因：前膜

蛋白基因和套膜蛋白基因，以製成對 4 種血清型的登革熱病毒結構蛋白和非結構蛋白都有免疫反應的疫苗。目前臨床試驗資料顯示，接種 2 劑（第 1、90 天各接種 1 劑）能有效預防流行地區的 4 至 16 歲族群發生登革熱症狀，在安全性上也沒有明顯的問題。

(3) TV003/TV005：

Chulalongkorn University 的 Prof. Usa Thisyakorn、美國國家衛生研究院的 Dr. Cathy Hoath 表示已進入第三期臨床試驗的 TV003/TV005 是四價活性減毒疫苗，其設計是剔除 4 種血清型登革熱病毒基因的 3'端非轉譯區 (3'-untranslated region) 內的 30 個核苷酸，以及用第 4 型血清型登革熱病毒的結構蛋白和非結構蛋白基因為骨架，替換第 2 型血清型登革熱病毒的結構蛋白基因：前膜蛋白基因和套膜蛋白基因，製成重組的第 2 型血清型登革熱病毒基因，其餘第 1、3、4 型血清型登革熱病毒的基因則不替換，維持原有基因，以製成對 4 種血清型的登革熱病毒有保護力的疫苗。適用接種年齡為 2 至 59 歲，只需接種 1 劑。目前臨床試驗資料顯示，TV003/TV005 對 4 種血清型的登革熱病毒都有良好的保護力，不像 CYD-TDV 對第四型血清型的登革熱病毒有較好的保護力，但對第二型血清型的登革熱病毒則有較差的保護力。常見的接種副作用為起皮疹，但沒有其他嚴重不良反應。

2. 推廣登革熱疫苗的挑戰及應對策略：

Chulalongkorn University 的 Prof. Terapong Tantawichien、National University of Singapore 的 Tikki Pangestu、University of the Philippines Manila 的 Prof. Emeritus Lulu C. Bravo 分享推廣登革熱疫苗接種的挑戰及應對策略如下：

(1) 推廣登革熱疫苗接種的挑戰：

- A. 欠缺適當的血清抗體篩檢工具。
- B. 對族群血清抗體盛行率的瞭解有限。
- C. 未將登革熱疫苗納入國家疫苗接種計畫。
- D. 醫療及防疫人員等接種服務提供者欠缺對疫苗接種及接種後不良反

應的知識。

- E. 公眾欠缺對疫苗接種相關知識。
- F. 疫苗接種可近性低。
- G. 疫苗接種欠缺與利害關係者的協調合作。
- H. 疫苗接種欠缺註冊和評估系統。
- I. 疫苗經費不足。
- J. 民眾拒絕或遲遲不接種登革熱疫苗的「疫苗猶豫」，原因列舉如下：
 - a. 錯誤訊息和假新聞。
 - b. 反疫苗人士的抗爭。
 - c. 懷疑論和欠缺對科學的瞭解，引起反抗科學的情感和生物民粹主義 (biopopulism) 的出現。
 - d. 對政府不信任。
 - e. 疫苗接種政治化。
 - f. 科學家的傲慢。

(2) 應對策略：

- A. 設置足夠合適的篩檢診斷工具，包括病毒核酸分子和血清學檢測。
- B. 建立國家登革熱流行資料，包括特定年齡層的血清抗體盛行率和其他流行病學指標資料。
- C. 建立充分的監測系統去偵測疫苗接種前後發生的登革熱病例，以及接種產生的不良反應。
- D. 加強對醫療及防疫人員等接種服務提供者的教育訓練。
- E. 擴大疫苗接種管道，醫療院所、公司、學校、商店等場所都可設置疫苗接種站。
- F. 發展有效的對話溝通平台，以和利害關係者協調合作。
- G. 私部門應考慮和公部門在疫苗需求、接種後監測和支持等方面進行合作。
- H. 建立疫苗接種註冊和評估系統。
- I. 提供民眾疫苗接種衛教資訊。

- J. 做好成本效益分析。
- K. 持續疫苗的研究以增進疫苗效力及安全性。
- L. 應用大數據分析、數學模型及情景規劃，去預測未來疫苗接種可能發生的情形並協助發展疫苗接種政策。
- M. 瞭解當地的社會文化及對疫苗接種的態度，客製化當地的疫苗接種策略。
- N. 針對特定議題的溝通計畫應預先準備，溝通的訊息要簡單清楚。
- O. 與其他國家進行交流，學習他國疫苗接種經驗。

(十三) 登革熱疫苗接種前抗體篩檢工具探討

Sanofi Pasteur 的 Dr. Sherlock Chung-Chih Lai、Mahidol University 的 Prof. Sutee Yoksan、Armed Forces Research Institute of Medical Sciences 的 Dr. Butsaya Thaisomboonsuk、University of the Philippines Manila 的 Dr. Anna Lena Lopez、University of Indonesia 的 Prof. Sri Rezeki Hadinegoro 分享登革熱疫苗接種前抗體篩檢工具探討，WHO 在 2018 年 9 月公布的登革熱疫苗 (CYD-TDV) 接種策略為優先進行接種前抗體篩檢，而篩檢需要有高的特異度，以減少疫苗對血清抗體陰性者的傷害；高的敏感度，以增加疫苗對血清抗體陽性者的益處。篩檢工具可分成 3 類，溶斑減少中和試驗 (plaque reduction neutralization test, PRNT)、IgG 的酵素連結免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)、IgG 快速檢驗試劑 (rapid diagnostic tests, RDT)，表一比較這 3 類篩檢工具的優缺點：

表一、接種前抗體篩檢工具之比較

篩檢工具	優點	缺點
溶斑減少 中和試驗	特異度最高	耗費時間多、價格昂貴、需要實驗室的高度專業人員操作
IgG ELISA	檢驗相當快速 (2~3 小時)、 便宜	需在實驗室內操作、會與其它黃病毒屬的病毒產生交叉反應
IgG 快速檢 驗試劑	檢驗非常快速 (半小時內)、 不需在實驗室內操作	與溶斑減少中和試驗或 ELISA 相比有較低的敏感度、特異度

對 4 種 IgG 快速檢驗試劑 (IgA/IgG RDT、OnSite IgG/IgM RDT、SD Biotec IgG/IgM RDT、GenBody IgG/IgM RDT) 和 2 種 IgG ELISA (Panbio IgG Indirect ELISA、IgG DxSelect ELISA) 的敏感度和特異度做比較，發現 IgG 快速檢驗試劑的特異度 (98.9~99.6%) 和 IgG ELISA 的特異度 (94.6~99.6%) 都很高而且相近，但 IgG 快速檢驗試劑的敏感度 (39.6~69.6%) 低於 IgG ELISA 的敏感度 (90.0~90.7%)。另外，IgG 快速檢驗試劑相較於 IgG ELISA 有較低的黃病毒屬 (黃熱病毒、日本腦炎病毒、西尼羅熱病毒、茲卡病毒) 交叉反應。由於 IgG 快速檢驗試劑的敏感度較低，建議對登革熱盛行率為中到高的族群使用 IgG 快速檢驗試劑，未來仍需研發高敏感度及高特異度的 IgG 快速檢驗試劑，以降低疫苗傷害風險，同時增進疫苗對公眾預防登革熱的效益。

參、心得及建議

一、心得

本次研習課程內容相當豐富，對登革熱的流行病學、防治策略、病例監測、篩檢診斷、發病機制、病例分類及管理、病媒控制、登革熱疫苗等議題皆有深入的探討，尤其在登革熱疫苗上占了相當多時間討論，可見登革熱疫苗對登革熱防治的重要性。以下簡述對各議題的心得：

(一) 全球登革熱流行病學及影響傳播因素：

近年全球尤其是在東南亞的登革熱疫情愈加嚴峻，菲律賓甚至於 2019 年 7 月首次發布登革熱全國警戒。東南亞失控的登革熱疫情，勢必會增加我國的登革熱境外移入風險，必須對登革熱境外移入加強防範，以防止本土疫情發生。

登革熱的傳播因素相當多樣化，與近年大環境的劇烈變遷有關，凸顯了登革熱防治的複雜和困難，恐怕不是單獨的衛生防疫體系所能解決，實在是需要各方人士協力相助，甚至有必要的話，可考慮將登革熱防治的問題提高到整體國家安全層次來處理。

(二) 全球登革熱防治策略：

全球各國包括我國的登革熱防治策略應當以 WHO 防治策略核心為原則。我國的登革熱防治策略大多符合 WHO 防治策略核心，惟在登革熱疫苗方面，我國仍未引進或上市登革熱疫苗，而登革熱疫苗應該要被整合至登革熱防治策略中，所以是未來必須努力的方向。

再來需重視基本操作和執行面上的研究，因為執行上是否落實將會決定防治工作的成敗。

在動用資源方面，地方的防疫資源一向有限，中央相關部門需謹慎評估資源分配的合理性，動用必要資源協助地方的防疫工作，在動用資源過程中，要有堅定的意志，不要受媒體或特定人士的煽動，以達成資源的合理分配。

由於登革熱的防治難免會與政治、媒體有所牽涉，所以防治相關人員或高階官員應當具有跟政治領袖和媒體協商的技巧與能力，以化解不必要

的衝突，使防治工作順遂。

(三) 倡議世界登革熱日：

世界登革熱日將有利於聚焦全球各界人士、政府、組織共同推行登革熱防治，未來若能成功發起世界登革熱日，我國應當積極參與，為全球的登革熱防治共同努力，並且提高我國在國際間的能見度。

(四) 印尼登革熱流行病學及防治策略：

印尼為這次研習會的主辦國家，是東南亞登革熱疫情最嚴峻的國家之一，也是我國登革熱新南向計畫首要合作國家。瞭解印尼的登革熱流行病學，不但有助於前往印尼的國人防範當地的登革熱疫情，也是作為我國與印尼合作登革熱防治的基礎，以達到境外防疫的效果。

印尼的登革熱防治策略與我國的防治策略大致相同，而印尼會再依各地區的情況對防治策略做適度調整，這值得我國參考。我國也應當依各地區的社會、經濟、文化、疫情現況或防治需求，去思考各地區防治的優先策略，以在各地區有限的資源內，達到最好的防治效果。

(五) 登革熱病例監測：

登革熱病例的被動監測可以瞭解疫情大致發展的趨勢及流行的血清型，但醫師的診斷可能會有偏差，所以需要持續進行醫師的教育訓練。再來許多病人的症狀可能不典型或不顯性，難以用被動監測發覺，所以若要深度瞭解或預測疫情的傳播，還是得仰賴主動監測。目前我國已建立多元化監測管道，以醫療院所通報的被動監測為主，再搭配國際港埠入境旅客體溫篩檢、確定病例接觸者採檢等主動監測方法，但主動監測確實是需要耗費大量時間和資源，所以對接觸者採檢只侷限於有症狀的接觸者採檢，而對無症狀的接觸者則不採檢。不過，在學術研究上，若有足夠經費和時間，還是可以考慮主動監測無症狀的接觸者，或許對於登革熱的防治會有所幫助。

(六) 登革熱病例分類：

不同國家會依該國的疫情現況及需求，採用 WHO 登革熱病例分類的不同版本，例如重症病例較多、醫療資源較缺乏的國家比較會採用 WHO 2011 年版本的登革出血熱、登革熱休克症候群，以早期偵測血漿滲透的方

式，快速主動管理登革出血熱病例，紓解醫療體系的負擔，但未必能全面照顧到病人的各種嚴重症狀；重症病例較少、醫療資源較充裕的國家比較會採用 WHO 2009 年版本的有無警示徵象的登革熱和登革熱重症，以發掘更多較嚴重症狀的病例，並能更加關注症狀嚴重程度的變化，對病人會有更全面的照顧。目前大多國家包括我國對登革熱病例分類是採用 WHO 2009 年的版本，未來 WHO 將出版的國際疾病分類第十一版也是以 WHO 2009 年版本做為登革熱病例的分類，所以我國在重症病例較少、醫療資源較充裕的情況下，應會繼續使用 WHO 2009 年的版本，但也是需要瞭解其他國家的登革出血熱、登革熱休克症候群定義，以利國際間交流。

(七) 登革熱發病機制探討：

登革熱的發病是登革熱病毒和宿主的複雜交互作用所產生，研習會討論的不良適應性內質網應激，未必能完全解釋登革熱的發病機制，但或許可做為未來研發治療藥物的標靶。

(八) 登革熱不顯症狀探討：

不顯症狀感染者依然可以傳播登革熱病毒，甚至因為無法察覺症狀，沒有做防範措施，可能比有症狀感染者有更高的傳播風險。因此，需對不顯症狀患者做更多的探討。許多的研究結果顯示，會不會有症狀，其實跟族群或個人的體質（免疫系統、遺傳基因）有關，也就是大多數體質較好的人不容易發病，少數體質較差的人容易發病，所以或許可以對那些少數容易發病的族群，給予特別的保護，例如注射疫苗，以預防症狀的發生。

(九) 登革熱重症預測指標：

登革熱重症預測指標種類繁多，未來隨著新技術的發展，將會有更多的重症預測指標，但這麼多的重症預測指標，是否都能應用於臨床的治療，醫師又該如何選擇或組合特定的重症預測指標，以對特定個案做適當的治療，都需再探討。

(十) 登革熱病例管理：

我國的「登革熱臨床症狀、診斷與治療」指引，與研討會討論的登革熱病例管理內容大多相同，但對特殊族群如老年人、孕婦、免疫功能低下者、高血壓患者、抗凝血治療患者、噬血球性淋巴組織球增生症患者的

病例管理內容較為缺乏。

(十一) 病媒控制最新發展：

用誘卵桶捕捉成蚊及 NS1 快篩去檢測病媒蚊體內的登革熱病毒的方法應用在登革熱的防治工作上，提早進行化學防治，相信對登革熱病例發生的預防會有不錯效果。我國的國家衛生研究院國家蚊媒傳染病防治研究中心（以下簡稱國衛院國家蚊媒中心）也有進行用誘卵桶捕捉成蚊及病媒蚊體內 NS1 抗原檢驗的研究，並與地方政府合作，以提早投入防治作為，遏止疫情擴散。

系統性文獻回顧發現室內殘效噴灑是效果最好的病媒控制方法之一，系統性文獻回顧結果也指出沒有明顯證據支持空間噴灑是單一有效的病媒控制方法，WHO SEARO 2011 年也指出空間噴灑對病媒控制成效有限，且容易使民眾誤解已有足夠防治，而沒有去做孳生源清除。但我國對室內的化學防治仍是以空間噴灑為主，這可能是在政治上，空間噴灑的行動明顯可見，對民眾比較有感，民眾比較能相信政府有積極的防治作為，但在科學上，空間噴灑並不是一個很好的選擇。

在沃爾巴克氏菌防治方面，印尼使用族群替代的策略，完整規劃沃爾巴克氏菌防治登革熱計畫的各時期目標及工作事項，並已進入大規模野放試驗，其試驗設計亦相當嚴謹，初步成果也顯示沃爾巴克氏菌能有效降低登革熱病例發生率，值得我國參考學習。

(十二) 登革熱疫苗發展概況及挑戰：

目前全球上市的登革熱疫苗只有賽諾菲藥廠研發的 CYD-TDV，儘管 CYD-TDV 的接種條件有相當大的限制，且曾在菲律賓引起爭議，但對先前感染過登革熱的人接種 CYD-TDV 確實能有效降低登革熱症狀發生風險，WHO 亦在 2019 年 7 月將 CYD-TDV 加入基本藥物標準清單，所以我國在登革熱疫情日益嚴峻下，可以考慮引進上市 CYD-TDV，以更有效的方式防治登革熱，但接種策略需依循 WHO 建議的接種前抗體篩檢或調查族群的血清抗體盛行率，以減少疫苗對登革熱血清抗體陰性者的傷害，而且需併同其他的預防措施如清除孳生源，才能最大化防治效果。另外，需要先預備登革熱疫苗接種計畫，並就國內的情勢去思考推廣登革熱疫苗的接種，會

遭遇到哪些阻礙以及應對策略，以避免菲律賓的悲劇在我國上演。

(十三) 登革熱疫苗接種前抗體篩檢工具探討：

考慮到各種篩檢工具的優缺點，IgG ELISA 和 IgG 快速檢驗試劑比較適合作為登革熱疫苗接種前抗體篩檢工具。若為了快速、方便，IgG 快速檢驗試劑是更好的選擇，但目前 IgG 快速檢驗試劑的敏感度不高，只適合用在登革熱盛行率較高的族群，未來若能研發出高敏感度及高特異度的 IgG 快速檢驗試劑，或許能完全取代 IgG ELISA。

二、建議

- (一) 建議對我國的「登革熱臨床症狀、診斷與治療」指引，補充特殊族群如老年人、孕婦、免疫功能低下者、高血壓患者、抗凝血治療患者、噬血球形淋巴組織球增生症患者的病例管理，讓醫師對感染登革熱的特殊族群能有全面的照護。
- (二) 建議室內的化學防治改以效果較佳的殘效噴灑為主，空間噴灑為輔，而非單一使用效果有限的空間噴灑。
- (三) 建議將印尼實施沃爾巴克氏菌之試驗經驗提供國衛院國家蚊媒中心參考。
- (四) 建議參考 WHO 2018 年 9 月版本之 Dengue vaccine: WHO position paper 更新疾管署全球資訊網接種建議。

肆、附錄

本次研習議程如下：

DAY 1 - SUNDAY 14th JULY 2019

TIME	PROGRAMME	SPEAKER
07:30 – 08:00	Registration	
08:00 – 08:30	Welcome Address Speakers: Prof. Sri Rezeki Hadinegoro (<i>Organising Chairperson</i>) Prof. Zulkifli Ismail (<i>ADVA Vice- Chairperson</i>) Prof. Badriul Hegar (<i>IMERI</i>) Prof. Ari Fahrial (<i>FKUI</i>)	
Plenary Lecture 1: Global Challenges of Dengue Infection Moderators: Sally Gatchalian, Hindra Irawan Satari		
08:30 – 09:00	P1.1: The Impact of Climate Change on Dengue Infection	Duane Gubler (<i>USA</i>)
09:00 – 09:30	P1.2: Dengue Vaccine Pipelines	Usa Thisyakorn (<i>Thailand</i>)
09:30	Opening of Exhibition	
09:30 – 09:45	Coffee Break	
10:00 – 11:00	Press Conference	
Symposium 1: Basic Science of Dengue Moderators: Sutee Yoksan, Amin Soebandrio		
09:45 – 10:05	S1.1: Dengue Molecular Epidemiology in Indonesia	Tedjo Sasmono (<i>Indonesia</i>)
10:05 – 10:25	S1.2: Dengue Vector Control: What Works?	Olaf Horstick (<i>Germany</i>)
10:25 – 10:45	S1.3: Advances in Dengue Pathogenesis	Ooi Eng Eong (<i>Singapore</i>)
10:45 – 11:00	Q&A	
11:00 – 12:00	S1.4: Forum on Dengue Classification Moderator: Olaf Horstick	Sri Rezeki Hadinegoro (<i>Indonesia</i>) Lucy Lum (<i>Malaysia</i>) Hashita Tissera (<i>Sri Lanka</i>)
Industry Lunch Symposium (Sanofi)		
12:00 – 12:05	Opening	Sri Rezeki Hadinegoro
12:05 – 12:30	From clinical trials to real world: the long-term data of CYD-TDV	Cesar Mascareñas
12:30 – 12:50	The way we vaccinate people now in Thailand	Terapong Tantawichien
12:50 – 13:00	Q & A	

TIME	PROGRAMME	SPEAKER
13:00 – 14:00	Lunch	
Symposium 2: Dengue Surveillance Moderator: Kriengsak Limkittikul, MM Deah Hapsari		
14:00 – 14:20	S2.1: Active and Passive Epidemiological Surveillance for Dengue: How Does It Contribute to Predict and Detect Outbreaks?	Katie Anderson <i>(USA)</i>
14:20 – 14:40	S2.2: Dengue Emergency and Outbreak Response Preparedness	Leo Yee-Sin <i>(Singapore)</i>
14:40 – 15:00	S2.3: Global Strategy for Dengue Prevention and Control, 2012-2020	Vinod Bura <i>(Indonesia)</i>
15:00 – 15:15	Q&A	
15:15 – 15:30	Coffee Break	
Symposium 3: Diagnostic Tool of Dengue and Its Implication Moderators: Usa Thisyakorn, Ida Safitri		
15:30 – 15:50	S3.1: Definitive Test of Dengue: The Need for Rapid and Accurate Check	Sutee Yoksan <i>(Thailand)</i>
15:50 – 16:10	S3.2: Potential Dengue Biomarkers as a Predictor of Severe Cases	Nattachai Srisawat <i>(Thailand)</i>
16:10 – 16:30	S3.3: Diagnostic Tools for Pre-vaccination Screening	Sherlock Chung-Chih Lai <i>(Singapore)</i>
16:30 – 16:45	Q&A	
Symposium 4: Adult Dengue Moderator: Zulkifli Ismail, Ari Prayitno		
16:45 – 17:05	S4.1: Addressing the Issue of Asymptomatic Dengue: How Can We Bridge the Gap?	Anavaj Sakuntabhai <i>(Thailand)</i>
17:05 – 17:25	S4.2: Pitfalls in Diagnosis and Management of Adult Dengue	Terapong Tantawichien <i>(Thailand)</i>
17:25 – 17:45	S4.3: Clinical Management of Dengue Fever in Adults	Somia Iqtadar <i>(Pakistan)</i>
17:45 – 18:00	Q&A	
19:00 – 21:00	Summit Dinner (Hotel venue)	

DAY 2 - MONDAY 15th JULY 2019

TIME	PROGRAMME	SPEAKER
07:30 – 08:30	Registration	
Plenary Lecture 2: Moderators: Zulkifli Ismail, Mulya Rahma Karyanti		
08:30 – 09:00	Welcome Speech P2.1: Fifty Years of Dengue Haemorrhagic Fever in Indonesia	Anung Sugihantono <i>(DG of CDC, Ministry of Health, Indonesia)</i>
09:00 – 09:30	P2.2: Dengue Vaccine Benefit & Challenges in Endemic Countries	Tikki Pangestu <i>(Singapore)</i>
09:30 – 10:30	Media Conference (by invitation)	
Symposium 5: Vaccination Updates Moderator: Tikki Pangestu, Zulkifli Ismail		
09:30 – 09:50	S5.1: Update from Parana, Brazil	Expedito Luna <i>(Brazil)</i>
09:50 – 10:10	S5.2: Update from the Philippines	Juliet Sio-Aguilar <i>(Philippines)</i>
10:10 – 10:30	S5.3: Safety Monitoring	Maria Rose Capeding <i>(Philippines)</i>
10:30 – 10:40	Q&A	
10:40 – 10:55	Coffee Break	
Symposium 6: Pre-vaccination Screening Moderators: Charissa Borja-Tabora, Tedjo Sasmono		
10:55 – 11:15	S6.1: Systematic Review on Available RDT for Diagnosing Dengue Sero-Status	Butsaya Thaisomboonsuk <i>(Thailand)</i>
11:15 – 11:30	S6.2: Update Of Diagnostic Tests for Dengue	Philippe Bosco <i>(BluSense - Denmark)</i>
11:30 – 11:50	S6.3: Pre-screening Update from the Philippines	Anna Lena Lopez <i>(Philippines)</i>
11:50 – 12:00	Q&A	
12:00 – 13:00	Lunch	
Symposium 7: Clinical Aspects Moderators: Lulu Bravo, Kiki MK Samsi		
13:00 – 13:20	S7.1: Dengue in Pregnancy: Correlation with Maternal Morbidity and Mortality	Nguyen Minh Nguyet <i>(Vietnam)</i>
13:20 – 13:40	S7.2: Mother to Child Transmission During Pregnancy	Ismoedijanto <i>(Indonesia)</i>
13:40 – 14:00	S7.3: Haemophagocytic Lymphohistiocytosis (LHL) in Dengue	Shanthi Ratnam <i>(Malaysia)</i>
14:00 – 14:10	Q&A	

TIME	PROGRAMME	SPEAKER
Symposium 8: Dengue Vector Control Moderators: Sally Gatchalian, Yenny Djuardi		
14:10 – 14:30	S8.1: Wolbachia-infected Aedes Aegypti as a Promising Dengue Vector Control	Warsito Tantowidjoyo (<i>Indonesia</i>)
14:30 – 14:50	S8.2: Alternative/Complementary Vector Control Methods in Reducing Dengue Transmission	Indra Vythilingam (<i>Malaysia</i>)
14:50 – 15:10	S8.3: An Update of a Global Evidence Picture for Wolbachia Control of Dengue Transmission	Scott O'Neill (<i>Australia</i>)
15:10 – 15:20	Q&A	
15:20 – 15:35	Coffee Break	
Symposium 9: Going Forward Moderators: Duane Gubler, Angraini Alam		
15:35 – 15:50	S9.1: Dengue Vaccines: Recent Developments, Ongoing Challenges and Current Candidates	Cesar Mascareñas (<i>Sanofi-France</i>)
15:50 – 16:05		Goh Choo Beng (<i>Takeda-Singapore</i>)
16:05 – 16:25		Cathy Hoath (<i>MSD/Butantan/NIH-USA</i>)
16:25 – 16:45	S9.2: Increasing Public Confidence in Dengue Vaccine	Lulu Bravo (<i>Philippines</i>)
16:45 – 17:05	S9.3: ISNTD and World Dengue Day	Kamran Rafiq (<i>UK</i>)
17:05 – 17:25	S9.4: Can We Eliminate Dengue? A Dream Comes True	Sri Rezeki Hadinegoro (<i>Indonesia</i>)
17:25 – 17:35	Q&A	
17:35 – 17:45	Closing Remarks	