

NS1 抗原快篩陰性不能排除登革熱 - 南部某醫學中心 2023 年的診治經驗

魏辰宇¹ 黃崇豪^{1,2,3} 張雅婷^{1,3} 林尚儀^{1,3,6} 李雋元^{1,3,6} 陳惇杰^{1,3,6} 溫家慧^{1,3}
陳昭儒^{1,3,4,6} 蔡季君^{1,3,5,6} 盧柏樑^{1,3,6} 陳彥旭^{1,3,6,7} 蔡毓德^{1,3,8,9} 林俊祐^{1,3,6,7}

高雄醫學大學附設中和紀念醫院 ¹ 內科部 ² 感染管制中心

³ 感染內科 ⁴ 檢驗醫學部 ⁵ 熱帶疾病醫療暨防治中心

⁶ 高雄醫學大學醫學院醫學系

⁷ 國立中山大學醫學院學士後醫學系

高雄醫學大學附設高醫岡山醫院 ⁸ 感染管制中心 ⁹ 感染內科

2023 年爆發的登革熱疫情，是自 2014 年與 2015 年兩次大流行以來最為嚴重的一次。在登革熱大流行期間，即時且正確的診斷對於登革熱防治至關重要。本研究回溯南部某醫學中心於 2023 年共 158 位確診登革熱的患者，分析此族群中登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性和陽性群組的臨床差異；其中登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性者有 22 人 (13.9%)。在症狀方面，登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性組較常見呼吸道症狀如咳嗽 (31.8% vs. 27.2%，和喉嚨痛 (22.7% vs. 14.7%)，而快篩陽性組有較多腸胃道症狀，如腹痛 (0% vs. 17.6%， $p=0.027$) 和噁心嘔吐 (13.6% vs. 33.8%)。登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性組出現警示徵象的比率顯著低於快篩陽性組 (22.7% vs. 49.3%， $p=0.02$)。結果顯示登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性患者可能呈現較輕微或非典型症狀。此外，登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性組即時住院的比率顯著低於檢驗陽性組 (22.7% vs. 85.3%， $p<0.001$)。初始登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性結果可能延遲了防疫措施的實施。因此，在登革熱流行季節中，即使登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性，仍應考慮登革熱的可能性，尤其是具有非典型症狀的病人。(**感控雜誌** 2024;34:369-382)

關鍵詞：NS1、登革熱、診斷、照護點測試

民國 113 年 07 月 31 日受理
民國 113 年 09 月 15 日修正
民國 113 年 11 月 06 日接受刊載

通訊作者：蔡毓德
通訊地址：高雄市岡山區捷安路 8 號
通訊電話：07- 6261000

DOI: 10.6526/ICJ.202412_34(6).0003

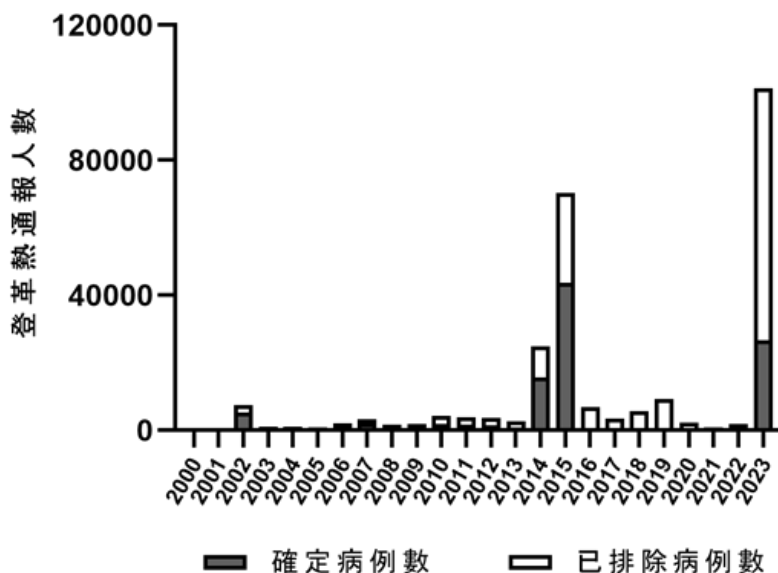
中華民國 113 年 12 月第三十四卷六期

前言

登革熱 (Dengue fever) 是全世界廣泛流行，熱帶及亞熱帶地區最重要的蚊媒病毒性傳染病，其由登革病毒 (dengue virus, DENV) 引起。登革病毒具有四個血清型別 (DENV1、2、3、4)，每一型皆可能造成感染。其主要透過埃及斑蚊 (*Aedes aegypti*) 及白線斑蚊 (*Aedes albopictus*) 叮咬人類宿主而傳播，全世界超過一半以上的人口暴露在登革病毒感染的風險下 [1]。台灣在 2014 年和 2015 年發生過兩次登革熱大流行。2014 年主要在高雄，共約 1 萬 5 千名個案，以登革病毒第一型 (DENV1) 感染為主。2015 年共有超過 4 萬名登革熱病例，218 人死亡，為近 10 年來台灣規模最大的登革熱疫情，分佈區域

位於台南和高雄，以登革病毒第二型 (DENV2) 感染為主 [2]。近年來，台灣登革熱只有零星的境外移入個案及少數的社區群聚事件。然而，隨著 COVID-19 (Coronavirus disease 2019) 防疫措施告一段落，邊境管制鬆綁暨國際交通旅遊逐步回溫，2020 年到 2022 年 COVID-19 疫情管制期間，僅有極少數本土登革熱個案病例的狀況已不復存在 [3]，在 2023 年度裡取而代之出現的是：自 2016 年之後迄今，再次出現一年內超過一萬名以上的本土個案 (圖一)。截至 2023 年 12 月 31 日止，2023 年內國內共累計 26,706 例本土病例，其中以台南市 21,546 例、高雄市 3,184 例、雲林縣 740 例、屏東縣 408 例為多 [4]，顯見對於南部縣市來說，登革熱仍是我國最重要的蟲媒法定傳染病；不僅如

台灣登革熱本土及境外移入病例



圖一 歷年台灣登革熱通報及確診案例數

此，2023 年度除花蓮縣與連江縣未見本土登革熱病例外，其他各縣市皆有出現本土確診病例，當中更有台北市、新北市、台中市、彰化縣、嘉義市、台南市、高雄市、屏東縣等 8 個縣市，同一年度內出現登革病毒第一型與登革病毒第二型確診的感染者，顯見隨著氣候暖化，蚊媒的活動也增加登革病毒傳播的機會；而不同血清型登革病毒的流行，也相當程度增加爾後感染者病情進展為重症的機會。截至 2023 年 12 月 10 日，我國共累計登革熱重症 133 例，並造成 56 例死亡案例（台南市 47、高雄市 5、雲林縣 4），顯見在我國接種登革病毒疫苗仍有安全性疑慮的現實情況下，登革熱的疫情阻遏仍有賴平時的病媒蚊防治，可能感染者的早期警覺、早期診斷、以及針對病人活動區域之早期公共衛生加強措施介入等手段。

登革病毒雖不會直接由人傳遞給人，但是降低帶著病毒（病毒血症期）的病人在社區內被未帶病毒的病媒蚊叮咬，而進一步將病毒傳遞給尚未帶病毒的病媒蚊、再傳給下一個病人，也是延緩登革疫情傳播的重要方式。我們發覺有一些登革熱的確診者，當醫師懷疑其為登革病毒感染者的第一時間接受的照護點測試 (point-of-care test, POCT) 檢測登革病毒 non-structural protein 1 (NS1) 抗原快速檢驗是陰性的，然而最終仍被判定是確診者；換言之，這些快速檢驗陰性的確診者，有可能因為第一步的研判，

而延遲了各項防蚊或是防治作為的啟動進度。為了降低登革病毒傳播的風險，我們收錄了 2023 年在南部某家醫學中心通報並且經疾病管制署確診為登革熱病人，分析登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性者與登革熱 NS1 抗原快速檢驗陽性者的差異性，藉此提供臨床資訊予醫事人員及公衛防疫人員，哪些登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性者，仍有可能是身上帶有登革病毒的確診者，讓臨床醫師及公衛防疫人員在衛教病人小心防蚊、避免傳播病毒的過程中，更有方向與依據。

材料與方法

一、研究設計與資料收集

本研究為回溯性流行病學分析，主要收錄南部某醫學中心於 2023 年 1 月至 2023 年 12 月通報且經疾病管制署研判確診為登革熱之病人族群。研究單位為南台灣具有一千七百床的醫學中心並為登革熱轉診醫院。排除條件為病史記錄不全以及重複通報個案。研究方式為透過病歷回顧蒐集病人人口學特性、臨床症狀、檢驗數據和治療結果並統整於個案紀錄表中，再根據登革熱 NS1 抗原快速檢驗結果分成陽性與陰性兩個群組進行比較分析。

二、登革熱診斷

登革熱為第二類法定傳染病，需要於 24 小時內進行通報與採檢。登

革熱檢驗包括登革病毒 NS1 抗原，登革病毒核酸檢測 (RT-PCR)，登革病毒分離及鑑定，以及登革病毒特異性抗體 IgM 或 IgG。本院於通報時即刻使用 SD BIOLINE Dengue NS1 Ag (STANDARD DIAGNOSTICS, INC., Korea) 進行登革熱 NS1 抗原快速檢驗，同時將檢體送至合約實驗室進行 PCR 以及特異性抗體 IgM 或 IgG 檢測。本研究收錄的登革熱確診病人是依據疾病管制署最後判定結果，其認定方式為符合以下三項條件之一：

- (一) 臨床檢體分離並鑑定出病毒、
- (二) 分子生物學核酸檢測陽性、
- (三) 成對血清 (恢復期及急性期) 中，登革病毒特異性 IgM 或 IgG 抗體有陽轉或 ≥ 4 倍上升 [5]。「發病 - 通報檢驗天數」(days post symptom onset, PSO) 的定義是從症狀開始起至被通報檢驗登革熱的總天數。登革熱警示徵象 (warning signs, WS) 的認定是根據 2009 年 WHO 所訂定的七項指標，包含腹部疼痛及壓痛、持續性嘔吐、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 cm 以及血比容增加伴隨血小板急速下降 [6]。其中，血比容增加伴隨血小板急速下降的定義為血比容上升比例大於 20% 且血小板數目低於 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ ；臨床上體液蓄積定義為影像學或超音波檢查發現肋膜積液或腹水。登革熱病人具有七項中任一項以上視為具有警示徵象。嚴重登革熱 (severe dengue) 的判定是根據

2009 年 WHO 的治療指引，包括嚴重血漿滲漏導致休克或是呼吸窘迫、嚴重出血以及嚴重器官損傷包括肝臟 (GOT 或是 GPT $> 1,000$ IU/L)、中樞神經系統或是心臟衰竭等 [6]。初次感染定義為 IgG/IgM 比值小於 1.4，而二次感染則定義為 IgG/IgM 比值大於 1.4 [7]。

三、統計方法

本研究以描述性統計方式呈現個案基本資料於兩組間差異。統計軟體使用 Jamovi 2.3.28 版 (<http://www.jamovi.org/>) 進行資料分析。類別變項以頻次與百分比作呈現，而連續變項則以平均數與標準差或是中位數與四分位距作呈現。Chi square test 與 Fisher's exact test 用於分析類別變項，而 Independent Student's t test 用於分析連續變項。以 p 值小於 0.05 視為具有統計上顯著差異。

結 果

回溯 2023 年 1 月至 2023 年 12 月南部某醫學中心確診登革熱之病人共有 158 人，其中登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性佔 22 人 (13.9%)。而在登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性組中，登革病毒核酸檢測陽性佔 21 人 (95.5%)，而登革病毒核酸檢測陰性佔 1 人 (4.5%)，而此登革病毒核酸檢測陰性個案的成對血清 (恢復期及急性期) 登革病毒特異性 IgM 或 IgG

抗體有陽轉。對於登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性與登革熱 NS1 抗原快速檢驗陽性的群組特性比較結果如表一。平均年齡在登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性組為 48 歲、登革熱 NS1 抗原快速檢驗陽性組為 50 歲。在登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性組中男性佔 68.2% (15/22)，而在登革熱 NS1 抗原快速檢驗陽性組中男性佔 48.5% (66/136)。兩組在性別、年齡和過去共病皆無統計顯著差異。

於初次及二次感染的分析中，總共有 62 位病人具有定量 IgG 及 IgM 檢驗數值，其中初次感染在登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性組中佔 83.3% (5/6)，而在登革熱 NS1 抗原快速檢驗陽性組中佔 57.1% (32/56)。兩組在初次及二次感染上皆無統計顯著差異。

於住院率的分析中，登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性組顯著低於登革熱 NS1 抗原快速檢驗陽性組 (22.7% vs. 85.3%, $p < 0.001$)。而兩組在「發病-通報檢驗天數」、住院天數和加護病房住院率無統計上顯著差異。登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性組與登革熱 NS1 抗原快速檢驗陽性組在嚴重登革熱比率分別為 4.5% (1/22) 與 7.4% (10/136)；兩組在整體死亡率分別為 4.5% (1/22) 與 1.5% (2/136)。兩組在嚴重登革熱及整體死亡率無統計上顯著差異。

於實驗室數據的分析中，登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性組

的平均通報檢驗當日白血球數值 ($6.7 \pm 4.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs. $4.7 \pm 2.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p = 0.003$)、平均通報檢驗當日血小板數值 ($201 \pm 80 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs. $152 \pm 77 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p = 0.007$) 與病程期間最低血小板數值 ($156 \pm 92 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs. $85 \pm 59 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p < 0.001$) 皆顯著高於登革熱 NS1 抗原快速檢驗陽性組。相比登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性組，登革熱 NS1 抗原快速檢驗陽性組有較高比例 (17.1% (22/122)) 呈現嚴重血小板低下 (血小板數值 $< 20 \times 10^3/\mu\text{L}$)。兩組在其他檢驗數據如肝指數、凝血功能等無統計上顯著差異 (表一)。

於臨床症狀的表現上 (表二)，登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性組相比登革熱 NS1 抗原快速檢驗陽性組有較少腸胃道症狀表現，包括腹痛 (0% vs. 17.6%, $p = 0.027$) 和噁心嘔吐 (13.6% vs. 33.8%, $p = 0.081$)，而在腹痛的表現上具統計顯著差異性。登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性組與登革熱 NS1 抗原快速檢驗陽性組相比，有較多的呼吸道相關症狀包括咳嗽 (31.8% vs. 27.2%, $p = 0.654$)、喉嚨痛 (22.7% vs. 14.7%, $p = 0.339$)，但無統計上顯著差異。其餘登革熱典型症狀如肌肉痠痛、發燒、頭痛、關節疼痛、皮疹和皮下出血，在兩組表現比率上無顯著差異。對於臨床症狀出現比率的整體比較，呈現於圖二。於登革熱警示徵象的分析中，登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性組腹痛比率顯著

表一 登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性與陽性群組的人口學統計與實驗數據比較 (n=158)

	登革熱 NS1 抗原 快速檢驗陰性 (n=22) n (%)	登革熱 NS1 抗原 快速檢驗陽性 (n=136) n (%)	p 值
男性	15 (68.2)	66 (48.5)	0.087
年齡, mean (SD)	48 (21.8)	50 (23.0)	0.732
過去共病			
糖尿病	3 (13.6)	31 (22.8)	0.413
高血壓	3 (13.6)	39 (28.7)	0.194
冠狀動脈疾病	0 (0)	8 (5.9)	0.601
消化性潰瘍 / 胃食道逆流	1 (4.5)	19 (14)	0.312
B/C 型肝炎	0 (0)	7 (5.1)	0.594
慢性腎臟病	1 (4.5)	7 (5.1)	1.000
發病 - 通報檢驗天數 ^a , mean (SD)	2 (2)	3 (2)	0.141
住院率	5 (22.7)	116 (85.3)	< 0.001
住院天數, mean (SD)	4 (3)	6 (4)	0.264
加護病房住院率	1 (4.5)	2 (1.5)	0.364
死亡率	1 (4.5)	2 (1.5)	0.364
嚴重登革熱 ^b	1 (4.5)	10 (7.4)	1.000
實驗室數據 *, mean (SD)			
WBC count, $\times 10^3/\mu\text{L}$	6.7 (4.6)	4.7 (2.5)	0.003
Hemoglobin, g/dL	13.9 (1.6)	13.6 (1.7)	0.411
Platelet count, $\times 10^3/\mu\text{L}$	201 (80)	152 (77)	0.007
BUN, mg/dL	23 (43)	16 (14)	0.185
Creatinine, mg/dL	1.3 (1.8)	1.0 (0.5)	0.072
AST, IU/L	39 (31)	67 (69)	0.153
ALT, IU/L	35 (22)	49 (47)	0.183
Albumin, mg/dL	3.5 (0.9)	3.6 (0.4)	0.651
INR	1.1 (0.1)	1.0 (0.1)	0.113

表一 登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性與陽性群組的人口學統計與實驗數據比較 (n=158) (續)

	登革熱 NS1 抗原 快速檢驗陰性 (n=22) n (%)	登革熱 NS1 抗原 快速檢驗陽性 (n=136) n (%)	p 值
Maximal AST, IU/L	335 (987)	170(488)	0.348
Maximal ALT, IU/L	147 (384)	145 (360)	0.987
Nadir platelet count, $\times 10^3/\mu\text{L}$	156 (92)	85 (59)	< 0.001
Platelet count < $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ c	0 (0)	22 (17.1)	0.132

a: 發病 - 通報檢驗天數 (days post symptom onset, PSO) 的定義是從症狀開始起至被通報檢驗登革熱的總天數。

b: 嚴重登革熱根據 2009 年 WHO 的治療指引, 包括嚴重血漿滲漏導致休克或是呼吸窘迫、嚴重出血以及嚴重器官損傷包括肝臟 (GOT 或是 GPT>1,000 IU/L)、中樞神經系統或是心臟衰竭等。

c: Platelet count< $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ 定義為嚴重血小板低下。

* 排除無實驗室數據個案

NS1 = non-structural protein 1; SD = standard deviation; WBC = white blood cell; BUN = blood urea nitrogen;

AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; INR = international normalized ratio

低於登革熱 NS1 抗原快速檢驗陽性組 (0% vs. 17.6%, $p=0.027$)。而在其他警示徵象包括持續性嘔吐、體液蓄積、黏膜出血、嗜睡躁動不安以及血比容增加伴隨血小板急速下降, 登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性組比率低於登革熱 NS1 抗原快速檢驗陽性組, 但無統計上顯著差異。登革熱病人具任一警示徵象的比率, 於登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性組顯著低於登革熱 NS1 抗原快速檢驗陽性組 (22.7% vs. 49.3%, $p=0.02$)。對於警示徵象出現比率的整體比較, 呈現於圖三。

討 論

本研究發現, 2023 年大流行於

本院診斷的登革熱案例, 有 13.9% 呈現 NS1 抗原快篩陰性。登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性與登革熱 NS1 抗原快速檢驗陽性群組相比, 在年齡, 性別, 和慢性共病史上無明顯差異。在住院治療的比率上, 登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性顯著低於登革熱 NS1 抗原快速檢驗陽性組。在登革熱典型症狀如發燒, 頭痛, 肌肉痠痛, 關節痛, 出疹等表現上, 登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性與登革熱 NS1 抗原快速檢驗陽性無明顯差異, 然而登革熱 NS1 抗原快速檢驗陽性者具有較高比例的胃腸道症狀, 如噁心嘔吐與腹痛; 而登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性者則有比較多咳嗽與喉嚨痛等呼吸道症狀。此外, 登革熱 NS1 抗

表二 登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性與陽性群組的臨床症狀與任一警示徵象的比較 (n=158)

	登革熱 NS1 抗原 快速檢驗陰性 (n=22) n (%)	登革熱 NS1 抗原 快速檢驗陽性 (n=136) n (%)	p 值
症狀			
發燒	19 (86.4)	132 (97.1)	0.057
頭痛	7 (31.8)	58 (42.6)	0.338
肌肉痛	12(54.5)	69 (50.7)	0.74
關節痛	2 (9.1)	26 (19.1)	0.371
噁心嘔吐	3 (13.6)	46 (33.8)	0.081
腹痛	0 (0)	24 (17.6)	0.027
咳嗽	7 (31.8)	37 (27.2)	0.654
喉嚨痛	5 (22.7)	20 (14.7)	0.339
紅疹	8 (36.4)	51 (37.5)	0.919
皮下出血點	2 (9.1)	16 (11.8)	1.000
警示徵象	5 (22.7)	67 (49.3)	0.02
腹痛	0 (0)	24 (17.6)	0.027
持續性嘔吐	2 (9.1)	13 (9.6)	1.000
體液蓄積 ^a	1 (4.5)	12 (8.8)	0.696
黏膜出血	4 (18.2)	34 (25)	0.598
嗜睡躁動不安	1 (4.5)	13 (9.6)	0.694
肝臟腫大超出肋骨下緣 2cm	-	-	
血比容增加伴隨血小板急速下降 ^{b*}	1 (6.3)	18 (14)	0.695

a: 體液蓄積定義為影像學或超音波檢查發現肋膜積液或腹水

b: 血比容增加伴隨血小板急速下降的定義為血比容上升比例大於 20% 且血小板數目低於 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$

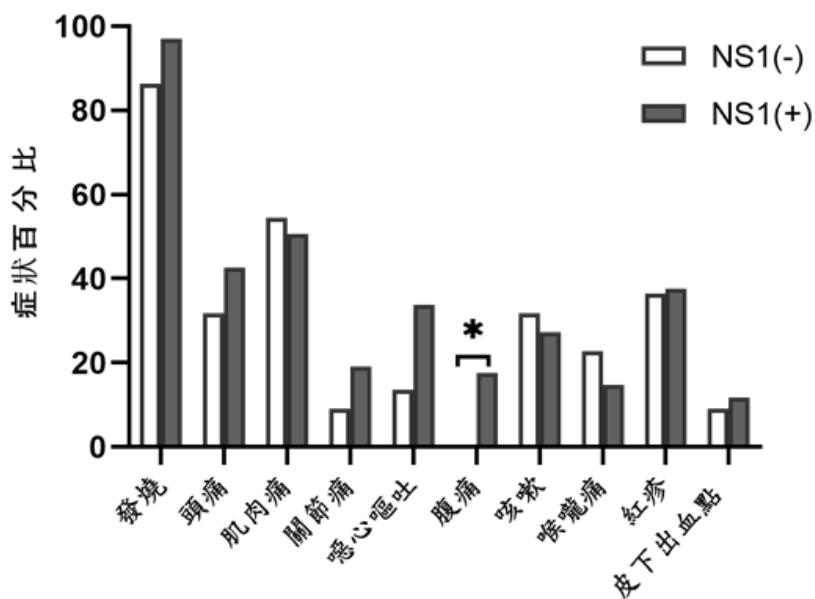
* 排除無實驗室數據個案

原快速檢驗陰性者表現警示徵象的比例顯著低於登革熱 NS1 抗原快速檢驗陽性者。

依據先前研究，影響登革熱 NS1 抗原快速檢驗敏感性的因素除了檢測

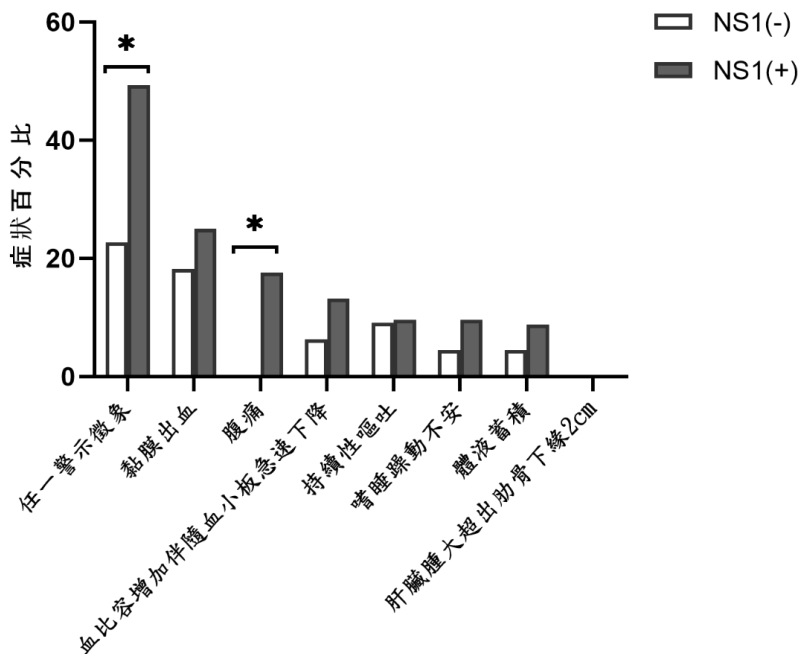
試劑的不同外，還包括年齡，共病，檢體採集距離症狀發生的時間，初次感染 (primary infection) 或二次感染 (secondary infection)，登革病毒血清型 (serotype)，登革病毒抗體的產生

登革熱患者症狀表現



圖二 登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性與陽性群組的臨床症狀表現

登革熱患者警示徵象表現



圖三 登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性與陽性群組的警示徵象表現

以及病毒血症 (viremia) [8-10]。過去於台灣的研究中，年齡大於 55 歲，合併有糖尿病或高血壓，以及感染登革病毒第二型 (DENV2) 較容易導致登革熱 NS1 抗原快速檢驗呈現陰性 [9]。症狀發生 5 天以上的檢體，以及併有登革病毒抗體 (DENV-reactive IgG) 產生，是造成登革熱 NS1 抗原快速檢驗敏感性下降的獨立因子 [9]。巴西的研究顯示，在二次感染佔多數的情況下，會減低登革熱 NS1 抗原快速檢驗的敏感性 [11]。原因可能源自於二次感染中產生了針對 NS1 的抗體 (NS1 specific IgG) 而與 NS1 抗原形成免疫複合體，導致能偵測 NS1 抗原的比率下降 [12]。另外，文獻指出在登革病毒感染之後歷經了潛伏期，而剛出現症狀的階段，登革熱 NS1 抗原快速檢驗的敏感性也可能較低 [13]；不過本研究中，登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性組與陽性組病人之間，兩組在發病 - 通報檢驗天數並無顯著的差異。

本研究中，我們採用的 SD BIOLINE Dengue NS1 Ag，是依據免疫色層分析法 (Immunochromatographic test) 進行 NS1 抗原的檢測。其敏感性可達到 74% 到 100% [10,14]。本研究中整體登革熱 NS1 抗原快速檢驗敏感性達到 86%，其中於症狀發生後 3 日內 (83.9%) 及超過 3 日以上檢體 (92.5%) 敏感度皆可以維持八成以上。登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性與陽性群組在年齡和共病

上無明顯差異，可能是由於個案數較少而未能顯示出差異。另外，本研究缺乏完整抗體檢測 (IgM/IgG) 和登革病毒血清型報告，故無法分析二次感染和血清型對於 NS1 抗原敏感性的影響。

NS1 是登革病毒感染細胞後所分泌的蛋白質抗原，其致病機制與登革熱病人表現嚴重出血、血漿滲漏、血小板低下以及發炎反應加劇等密切相關 [15]。本研究顯示，登革熱 NS1 抗原快速檢驗陽性的患者較多表現出警示徵象，出血現象，以及更嚴重的血小板低下，進一步證明了 NS1 仍然是登革病毒的重要毒性因子。相比之下，登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性患者具有較多呼吸道症狀等非典型登革熱的表現。Gregory [16] 等人的研究指出，登革熱患者中有 35-38% 表現咳嗽、喉嚨痛、鼻塞等呼吸道症狀。登革病毒可以在呼吸道上皮細胞中複製 [17]，Cheng 等人也報告在上呼吸道檢體中檢測出登革病毒的案例 [18]。這顯示登革病毒可能可以感染呼吸道上皮細胞，然而，目前沒有證據顯示登革病毒可以透過空氣或飛沫傳播 [19]。值得注意的是，呼吸道症狀也有可能是登革熱重症的表現。泰國多中心的研究顯示咳嗽是登革熱重症的預測因子 [19]，而 Mohamed 等人的報告指出在登革出血熱 (Dengue hemorrhagic fever) 和登革休克症候群 (Dengue shock syndrome) 患者可以有 20% 到 50% 出現急性呼吸窘

迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome) 和肺部出血等嚴重肺部表現 [20]。這可能源自於嚴重登革熱感染造成肺泡微血管通透性增加、肺泡及肺間質水腫而導致 [20]。儘管於本研究中，大多數登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性的病例表現較輕微，其中仍有一位登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性的個案為登革熱重症，在進入加護病房治療後不幸過世。這突顯了即時且正確的診斷對於登革熱的治療至為關鍵。

相較於 2014 年和 2015 年的登革熱大流行，在 COVID-19 後疫情時期，面對發燒病人，我們將面臨更具挑戰性的臨床診斷問題。COVID-19 和登革熱同樣表現發燒、頭痛、肌肉痠痛等症狀。相比之下，COVID-19 比較常見咳嗽，喘等呼吸道症狀，登革熱則具有較多關節疼痛，紅疹，腸胃道症狀，以及更顯著的淋巴球減低和血小板低下 [21,22]。然而，COVID-19 和登革熱可能會共同感染 (co-infection) [23]，且兩者在嚴重感染，出現全身性發炎反應時更不易區分 [22]。因此在流行地區須保持警覺，使用適當的診斷工具以區分兩種疾病，並考量共同感染的可能性。

登革熱 NS1 抗原快速檢驗具有快速和操作簡便的優點，是適合作為照護點測試 POCT 的診斷工具 [24]。相比登革熱 PCR 結果須等待一至兩天，登革熱 NS1 抗原快速檢驗可在 30 分鐘內完成檢驗，若為陽性，當

日即可啟動防治措施。然而，登革熱 NS1 抗原快速檢驗一開始呈現陰性，最終診斷仍為登革熱的確診者，有可能因為一開始的研判，而延遲了防治措施和防疫政策的啟動，進一步造成社區登革熱的持續傳播。

本研究存在以下限制。首先，登革熱個案來自於單一醫學中心，個案數較少且有時無法記錄到登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性的確診者後續處置情形。第二，本研究以病例回溯性檢視的方式進行，登革熱個案先前就醫的紀錄，確切發病時間，症狀描述等可能無法十分精確。第三，欠缺完整登革病毒抗體和登革病毒血清型報告，無法分析初次或二次感染，及血清型別差異對診斷的影響。

結 論

登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性的登革熱確診者，可能呈現較輕微或較多非典型的登革熱症狀。然而，抗原快速檢驗結果為陰性，可能會延遲防治措施和相關防疫政策的實施，進而導致社區中的病毒持續傳播。這些分析結果提供了有關登革熱 NS1 抗原快速檢驗陰性仍可能為潛在登革熱確診者的資訊，有助於醫療人員未來的臨床判斷和公衛防疫政策的制定。

參考文獻

1. Harapan H, Michie A, Sasmono RT, et al: Dengue:

- A Minireview. *Viruses*. 2020;12:829.
2. Chang K, Huang CH, Lee IK, et al: Differences in mortality and clinical manifestations of Dengue hemorrhagic fever in Taiwan in different years: A comparison for cases in 2014 and 2015 epidemics. *Am J Trop Med Hyg* 2017;97:361-8.
 3. Lin CY, Lo SH, Pan CY, et al: Dengue prevention and control strategies for overseas immigration in Kaohsiung City. *Kaohsiung J Med Sci*. 2022;38:810-1.
 4. 台灣疾病管制署 (2023)。全國登革熱本土病例及境外移入病例地理分佈。台灣疾管署網站。摘自 <https://nidss.cdc.gov.tw/nndss/disease?id=061>
 5. 台灣疾病管制署 (2024, 3 月 24 日)。登革熱病例定義暨防疫檢體採檢事項。台灣疾管署網站。摘自 https://www.cdc.gov.tw/File/Get/V2K1Jcudq7IWxrq_zUGYZQ。
 6. World Health Organization (2009). Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. World Health Organization. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee.
 7. Lin CY, Kolliopoulos C, Huang CH, et al: High levels of serum hyaluronan is an early predictor of dengue warning signs and perturbs vascular integrity. *EBioMedicine*. 2019;48:425-41.
 8. Hang VT, Nguyet NM, Trung DT, et al: Diagnostic accuracy of NS1 ELISA and lateral flow rapid tests for dengue sensitivity, specificity and relationship to viraemia and antibody responses. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3:e360.
 9. Huang CH, Kuo LL, Yang KD, et al: Laboratory diagnostics of dengue fever: an emphasis on the role of commercial dengue virus nonstructural protein 1 antigen rapid test. *J Microbiol Immunol Infect* 2013; 46:358-65.
 10. Liu LT, Chen CH, Lin PC, et al: Evaluation of a new NS1 rapid diagnostic test using a single acute-phase serum panel collected during the largest dengue outbreak in Taiwan history in 2015. *Kaohsiung J Med Sci* 2022;38:385-9.
 11. Felix AC, Romano CM, Centrone Cde C, et al: Low sensitivity of NS1 protein tests evidenced during a dengue type 2 virus outbreak in Santos, Brazil, in 2010. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19:1972-6.
 12. Dussart P, Petit L, Labeau B, et al: Evaluation of two new commercial tests for the diagnosis of acute dengue virus infection using NS1 antigen detection in human serum. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2:e280.
 13. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen VV, et al: Dengue. *N Engl J Med* 2012;366:1423-32.
 14. Zuroidah N, Tanzilia MF, Ayu Eka Putri Sunari IGA, et al: Comparison of diagnostic tests for detection of Nonstructural-1(NS1) Antigen Dengue virus using immunochromatography and fluorescence immunoassay methods. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2022;15:1949-8.
 15. Wang WH, Urbina AN, Chang MR, et al: Dengue hemorrhagic fever - A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53:963-78.
 16. Gregory CJ, Santiago LM, Arguello DF, et al: Clinical and laboratory features that differentiate dengue from other febrile illnesses in an endemic area--Puerto Rico, 2007-2008. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;82:922-9.
 17. Lee YR, Su CY, Chow NH, et al: Dengue viruses can infect human primary lung epithelia as well as lung carcinoma cells, and can also induce the secretion of IL-6 and RANTES. *Virus Res* 2007;126:216-25.
 18. Cheng NM, Sy CL, Chen BC, et al: Isolation of dengue virus from the upper respiratory tract of four patients with dengue fever. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11:e0005520.
 19. Tempresertrudee S, Thanachartwet V, Desakorn V, et al: A multicenter study of clinical presentations and predictive factors for severe manifestation of Dengue in adults. *Jpn J Infect Dis*. 2018;71:239-43.
 20. Mohamed NA, El-Raouf EA, Ibraheem HA: Respiratory manifestations of Dengue fever in Taiz-Yemen. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013;62:319-23.
 21. Thein TL, Ang LW, Young BE, et al: Differentiating coronavirus disease 2019 (COVID-19) from influenza and dengue. *Sci Rep*. 2021;11:19713.
 22. Hung YP, Lee CC, Chen YW, et al: Incidence and co-infection with COVID-19 of Dengue during the COVID-19 pandemic. *J Formos Med Assoc* 2024; S0929-6646:00283-3.
 23. Carosella LM, Pryluka D, Maranzana A, et al: Characteristics of patients Co-infected with severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 and Dengue virus, Buenos Aires, Argentina, March-June 2020. *Emerg Infect Dis*. 2021;27:348-51.
 24. Gan V, Chua RC, Pok KY, et al: Can commercially available Dengue NS1 antigen kits be used for point-of-care testing (POCT) for dengue diagnosis? *Intern J Infect Dis*. 2012;16:e393.

A Negative Point-of-care Result does not Exclude Dengue Fever: The Diagnostic Experience of A Medical Center in Southern Taiwan from the 2023 Dengue Outbreak

Chen-Yu Wei¹, Chung-Hao Huang^{1,2,3}, Ya-Ting Chang^{1,3}, Shang-Yi Lin^{1,3,6},
Chun-Yuan Lee^{1,3,6}, Tun-Chieh Chen^{1,3,6}, Chia-Hui Wen^{1,3}, Chao-Ju Chen^{1,3,4,6},
Jih-Jin Tsai^{1,3,5,6}, Po-Liang Lu^{1,3,6}, Yen-Hsu Chen^{1,3,6,7}, Yu-Te Tsai^{1,3,8,9}, Chun-Yu Lin^{1,3,6,7}

¹Department of Internal Medicine, ²Infection Control Center, ³Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, ⁴Department of Laboratory Medicine, ⁵Tropical Medicine Center, Kaohsiung Medical University Hospital;

⁶School of Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University;

⁷School of Medicine, College of Medicine, National Sun Yat-Sen University;

⁸Infection Control Center, ⁹Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Gangshan Hospital, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan

The dengue outbreak in Taiwan in 2023 was the most severe epidemic since the 2014 and 2015 pandemics . The prompt and accurate diagnosis of dengue fever is critical for effectively controlling dengue during an outbreak. This study aimed to investigate the differences between patients with NS1-positive and NS1-negative dengue fever . In this retrospective analysis, 158 patients diagnosed with dengue fever at a medical center in southern Taiwan were enrolled. Among these, 22 patients (13.9%) were NS1-negative. The NS1-negative patients had significantly fewer cases with warning signs compared to NS1-positive patients (22.7% vs. 49.3%, $p=0.02$). Interestingly, the NS1-negative patients tended to have more respiratory symptoms, including cough (31.8% vs. 27.2%, $p=0.654$) and sore throat (22.7% vs. 14.7%, $p=0.339$). In contrast, the NS1-positive patients were more likely to present with gastrointestinal symptoms, such as abdominal pain (0% vs. 17.6%, $p=0.027$) and nausea/vomiting (13.6% vs. 33.8%, $p=0.081$). Additionally, the NS1-negative

patients had a significantly lower rate of hospitalization and isolation compared to NS1-positive patients (22.7% vs. 85.3%, $p < 0.001$). The initial NS1-negative test report may delay the quarantine measures and policies of control and prevention. This study suggests that patients with NS1-negative dengue fever may present with milder or atypical dengue symptoms compared to their NS1-positive counterparts. These results highlight the importance of remaining vigilant for dengue fever among patients during dengue fever epidemics even when the NS1 rapid tests are negative.

Key words: NS1, dengue, diagnosis, negative point-of-care