

帶狀疱疹簡介與疫苗新知

臺北榮民總醫院 家庭醫學部 鄭名璇 張曉婷 黃信彰

帶狀疱疹簡介

帶狀疱疹（Herpes zoster, Shingles）俗稱皮蛇，為潛伏在神經節的水痘帶狀疱疹病毒（varicella-zoster virus, VZV）在患者免疫力低下時，再度活化而產生¹。其主要症狀在神經與皮膚，由於散佈的位置沿著神經節分佈，呈現條狀，很像被蛇纏繞，所以有皮蛇的稱呼。病毒本身源自於過去感染的水痘病毒，初次感染VZV會產生水痘，水痘好了，病毒就潛伏在人體神經節¹。水痘病毒屬於疱疹病毒，醫學上以帶狀疱疹稱呼。在台灣帶狀疱疹的發生率為4.89 / 1000人年，在80歲以上則是13.69 / 1000人年²。而疱疹後神經痛（post-herpetic neuralgia, PHN）發生率為0.42/ 1000人年²。帶狀疱疹的總住院率為16.1/ 100,000人年。平均每個居家治療個案及住院個案的醫療支出分別約為53.3歐元和1224.7歐元²。

帶狀疱疹出現的前驅症狀為沿著皮節的疼痛約數日，可合併淋巴結腫脹疼痛，之後出現隆起性紅斑，以及沿神經分布的米粒或土豆大小的水泡¹，水泡會轉為血庖或膿庖或破裂，造成傷口與潰瘍，最後結痂癒合，整個過程約10~14天，一個月後留下深褐色的色素沈澱³。疱疹通常侷限在一個皮節，但有時鄰近的2-3個皮節也會受到影響²。帶狀疱疹好發於胸及腰部皮節，但如果出現在三叉神經顱神經，則會引起更嚴重的帶狀角膜炎或帶狀疱疹眼症，嚴重時可能導致失明⁴。在免疫力正常的病患，疱疹約7~10天後結痂，此時已不具有感染力。如在一周後仍有新的疱疹，則應注意

病患是否有潛在的免疫缺陷疾病¹。神經疼痛是帶狀疱疹的最常見的症狀⁵，大約75%的患者會先出現神經疼痛，接著疱疹隨後出現⁶。前驅的神經疼痛可以是間歇性或持續性的，並且可以在疱疹出現前數天至數週即感受到疼痛⁶。帶狀疱疹產生之神經症狀差異頗大，輕微的可能沒有感覺，有些人會覺得像針刺或是燒灼，在四肢，有時候會像肌肉扭傷；在胸口，有時候像心臟病發作⁷。神經症狀的時間也有很大的差異，年輕人的神經症狀常隨著皮膚症狀同時改善，年紀大的人，有時候不舒服的感覺會長達1-2年。大約10-15%的帶狀疱疹患者會出現疱疹後神經痛⁸，約有50%發生在60歲以上的患者，糖尿病及免疫低下者發生的比率則更高^{2,9}。PHN的定義為從初次發疹後，持續超過3個月的神經痛。這種特別的疱疹後神經痛，是相當惱人的，病患除疼痛外，亦會產生麻木、感覺遲鈍和allodynia（動作所引起的疼痛）¹⁰，常需使用強效止痛藥物來控制，也可能會影響到工作或是社交能力，甚至有病人尋求神經切除手術來止痛¹¹。

對於帶狀疱疹之免疫力

VZV特定的細胞免疫反應對於控制VZV的延遲反應和限制再度活化可能性有著關鍵性的作用¹²。目前流行病學觀察到細胞免疫會跟著老化而降低，這也是為何高齡長者更容易得到帶狀疱疹¹³。此細胞免疫下降被視為誘發VZV再度活化的主要關鍵¹³。大約有30-40% 55歲以上的人身體裡是偵測不到VZV特定的T細胞反應¹⁴。帶狀疱疹疫苗針對此特點增加

VZV特定的T細胞反應來達到預防或減緩帶狀疱疹症狀。目前研究指出有著健全VZV細胞免疫的患者跟免疫低下，缺乏VZV細胞免疫的患者相比，在疱疹發作時，具有健全VZV細胞免疫的患者，其疾病的嚴重程度以及疱疹後神經痛的風險都比較低¹⁴。

帶狀疱疹預防接種

統計顯示，終其一生，每三個人就會有一個人罹患帶狀疱疹，每四位罹患帶狀疱疹的病人，就有一種以上的併發症¹⁴。美國食品藥物管制局在2006年，台灣衛生福利部在2013年核准了帶狀疱疹疫苗，伏帶疹®（Zostavax）上市。伏帶疹可以提升針對帶狀疱疹病毒的免疫力。它是由人類的水痘病毒取得，經過細胞培養後，製造成減毒活性疫苗。在一項三萬多人的臨床試驗，比較60歲以上的受試者，有接受疫苗的族群，可以降低一半的發病機率。即使發病，疱疹後神經痛也有三分之二的下降程度¹⁵。另外一項針對50~59歲的族群，更可以下降七成的發病機率。至今追蹤八年，抗體的保護力依然存在，推測保護力可以維持到十年¹⁵。目前台灣已將伏帶疹疫苗的適應症標示為預防50-79歲成人之帶狀疱疹。

關於帶狀疱疹疫苗之接種，對於近期罹患帶狀疱疹的患者，通常會建議延遲6到12個月接種¹⁵。此外，抗病毒藥劑（acyclovir, famciclovir, or valaciclovir）不應該在接種前24小時內或接種後14天給藥。其他可接種疫苗的患者包括：已打過水痘疫苗的患者、接受低劑量免疫抑制的治療的患者(低劑量

prednisone:<2mg/kg且maximum≤20mg/day、Methotrexate: ≤ 0.4mg/kg/week、Azathioprine: ≤ 3mg/kg/day)¹⁵。預定要接受免疫抑制療法的患者應於治療前至少4週接種。已接受過免疫抑制療法的患者應在無免疫低下的情況下接種，例如化療或放療後在疾病緩解期中的患者，應等至少治療結束三個月後接種。接受高劑量類固醇或者TNF-alpha inhibitor的患者，應等到至少治療結束一個月後接種。與免疫低下同住之超過50歲健康民眾也建議接種，但如接種後出現類水痘紅疹，則應避免跟患者接觸直到紅疹改善。如果曾經對疫苗、明膠或Neomycin過敏以及免疫功能不全的病患，例如患有白血病，淋巴瘤，或影響骨髓或淋巴系統的其他惡性腫瘤、器官移植後或造血幹細胞移植後的患者、HIV患者併CD4 < 200cells/ μl、或是在服用免疫抑制如抗風濕性藥物或生物製劑的病患，不可以施打。發燒、懷孕與授乳的民眾也不建議接種¹⁵。另外老年人常碰到的是流感疫苗與肺炎鏈球菌疫苗接種，一般建議，伏帶疹可以跟流感疫苗同時接種，考量彼此可能干擾免疫反應，但不建議跟肺炎鏈球菌疫苗同時接種，相隔一個月比較妥當。

帶狀疱疹疫苗新知

由於伏帶疹為活性減毒疫苗，因此不適用於罹患白血病、淋巴瘤、其他會侵犯骨髓或淋巴系統的疾病、HIV/AIDS所引起的免疫抑制、細胞性免疫功能不全等原發性或後天性的免疫不全狀態的病人，且隨著年齡增加，疫苗的效力也降低，在超過80歲以上的患者，效

力更是降到低於20%¹⁶。因此，陸續有其他帶狀疱疹疫苗之研究發展。2015年5月發表於新英格蘭雜誌的一項跨國多中心，收案超過一萬五千人的大型隨機對照研究顯示，利用基因重組製成VZV Glycoprotein E和AS01B 佐劑(adjuvant system)組成的新帶狀疱疹次單位疫苗(HZ/su)，跟安慰劑組相比，能有效降低50歲以上受試者97.2%罹患帶狀疱疹的風險¹⁶。主要的副作用為注射部位紅腫疼痛及頭痛、發燒、顫抖、全身痠痛、胃腸道不適、疲倦之全身反應。大部分的副作用在1-3天會自行恢復。目前已追蹤至注射後四年，觀察到實驗組及安慰劑組相比，產生嚴重不良反應的發生率是相似的，但其後續療效仍需長期追蹤¹⁶。重要的是HZ/su帶狀疱疹次單位疫苗不會因接種年紀增加而降低疫苗效力¹⁷。今年9月更進一步發表同時進行對於70歲以上的受試者，不論是70-79歲或者80歲以上的受驗者也得到同樣的結論¹⁷。HZ/Su的疫苗效力在各個年齡層都無顯著上的差異。(50-59, 60-69, 70-79 及 ≥ 80 歲)¹⁷。目前追蹤到注射後第四年，仍然有87.9%的疫苗效力¹⁷。HZ/Su能誘發強烈Glycoprotein E特定免疫反應，包括CD4+ T細胞反應，此反應不會隨著年齡增加而下降¹⁷。此外，Glycoprotein E引起免疫反應的穩健性可歸功於AS01B的協同作用，此作用已被證實可增強其他病菌的次抗原單位所引起的CD4+ T細胞及體液性免疫反應¹⁷。這些結果意味著這種協同作用有潛力可增加老年人或者其他對於疫苗效果反應較不佳的族群的疫苗功效¹⁷。不過目前Hz/su仍未上市。

帶狀疱疹及PHN藥物治療及健保規範

目前建議在病發72小時內使用抗疱疹病毒藥物，如Valaciclovir: 1000 mg 一天三次共7天，Famciclovir: 500 mg 一天三次共7天，Acyclovir: 800 mg 一天五次共7天¹。孕婦建議使用Acyclovir¹。免疫低下患者則不受限於72小時內投藥¹。目前健保規範使用全身性抗疱疹病毒劑，以下列條件為限¹⁸：(1)疱疹性腦炎；(2)帶狀疱疹侵犯三叉神經第一分枝VI皮節，可能危及眼角膜者；(3)帶狀疱疹侵犯薦椎S2皮節，將影響排泄功能者；(4)免疫機能不全、癌症、器官移植等病患之感染帶狀疱疹者；(5)帶狀疱疹所引起之角膜炎或角膜潰瘍者；(6)急性視網膜壞死症 (acute retina necrosis)；(7)帶狀疱疹發疹三日內且感染部位在頭頸部、生殖器周圍之病人，可給予五日內之口服或外用藥品；(8)骨髓移植術後病患得依下列規定預防性使用acyclovir：(A) 限接受異體骨髓移植病患。(B) 接受高劑量化療或全身放射治療前一天至移植術後第卅天為止。Acyclovir、famciclovir及valaciclovir除上述特別規定外，使用療程原則以10天為限，疱疹性腦炎得使用14至21天，口服、注射劑及外用藥膏擇一使用，不得合併使用。

PHN第一線用藥建議使用非鴉片類，例如Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), tricyclic antidepressants (TCA), gabapentin, and pregabalin¹⁹。心臟病、癲癇及青光眼患者則不適合使用TCA。年長者病患使用TCA時也需要特別注意抗膽鹼效果，才不會造成認知上的功能損失或者失智¹⁹。不適合使用TCA的病患，

則可使用 gabapentin, 或 pregabalin。當效果不佳時，則可合併鴉片類藥物，但需注意藥物耐受性及成癮的問題¹⁹。目前健保規範可使用以下藥物治療PHN²⁰：

Gabapentin、lidocaine 貼片劑限使用於帶狀疱疹皮膚病灶後神經痛，並符合下列條件：(1)使用其他止痛劑或非類固醇抗發炎劑（NSAIDs）藥品治療後仍無法控制疼痛或有嚴重副作用者；(2)Gabapentin 成分口服製劑，限每日最大劑量為3,600mg，且日劑量超過2,400mg 時，需於病歷記載理由。臨床症狀改善，應逐步調低劑量；(3)Lidocaine 貼片劑(限使用Lidopat Patch)：限每日最大劑量為3片，且日劑量超過2片時，需於病歷記載理由。臨床症狀改善，應逐步調低劑量。Lidopat 貼片劑不得與gabapentin或pregabalin成分口服製劑併用。Pregabalin使用於帶狀疱疹皮膚病灶後神經痛，應符合下列條件：(1)經使用其他止痛劑或非類固醇抗發炎劑（NSAIDs）藥品治療後仍無法控制疼痛或有嚴重副作用者；(2)每日最大劑量為600mg。

結語

50歲以上的患者接種伏帶疹®帶狀疱疹疫苗可以降低得到帶狀疱疹和疱疹後神經痛的機率。但目前追蹤研究發現接種疫苗後大約八年的疫苗效力會大幅下降，此疫苗在超過80歲以上的高齡年長者效果也不如較年輕的接種者¹⁵。目前研究中未上市的新型疫苗HZ/su的效力，不會因年紀增加而降低疫苗效力。對於免疫力低下不適合接種伏帶疹®及帶狀疱疹的發

病率高及嚴重度強的高齡長者或許未來能提供替代的疫苗選擇。

參考文獻

1. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al: Recommendations for the Management of herpes zoster. Clin Infect Dis 2007; 44: S1-26.
2. Jih JS, Chen YJ, Lin MW, et al: Epidemiological features and costs of herpes zoster in Taiwan: a national study 2000 to 2006. Acta Derm Venereol 2009; 89: 612-6.
3. Straus SE, Ostrove JM, Inchauspé G, et al: NIH conference. Varicella-zoster virus infections. Biology, natural history, treatment, and prevention. Ann Intern Med 1988; 108: 221-37.
4. Pavan-Langston D: Herpes zoster ophthalmicus. Neurology 1995; 45: S50-1.
5. Kost RG, Straus SE: Postherpetic neuralgia-pathogenesis, treatment, and prevention. N Engl J Med 1996; 335: 32-42
6. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, et al: A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. Mayo Clin Proc 2007; 82: 1341-9.
7. Wareham DW, Breuer J: Herpes zoster. BMJ 2007; 334: 1211.
8. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al:

- Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. JAMA 1998; 280: 1837-42.
9. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, et al: Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. N Engl J Med 2000; 342: 635-45.
 10. Bowsher D: Postherpetic neuralgia and its treatment: a retrospective survey of 191 patients. J Pain Symptom Manage 1996; 12: 290-9.
 11. Oxman MN: Immunization to reduce the frequency and severity of herpes zoster and its complications. Neurology 1995; 45: S41-6.
 12. Burke BL, Steele RW, Beard OW, et al: Immune responses to varicella-zoster in the aged. Arch Intern Med 1982; 142: 291-3.
 13. Weinberg A, Lazar AA, Zerbe GO, et al: Influence of age and nature of primary infection on varicella-zoster virus-specific cell-mediated immune responses. J Infect Dis 2010; 201: 1024-30.
 14. Hales CM, Harpaz R, Ortega-Sanchez I, et al: Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014; 63: 729-31.
 15. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH, et al: Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older: United States, 2016. Am J Transplant 2016; 16: 1930-2.
 16. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al: Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med 2015; 372: 2087-96.
 17. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al: Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. N Engl J Med 2016; 375: 1019-32.
 18. 「全民健康保險藥品給付規定—第10章 抗微生物劑 Antimicrobial agents 10.7. 抗病毒劑 Antiviral drugs」給付規定。(2013, August 9). Retrieved from: www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap10.doc. Accessed on 01 November 2016.
 19. Johnson RW, Rice AS: Clinical practice. Postherpetic neuralgia. N Engl J Med 2014; 371: 1526-33.
 20. 「全民健康保險藥品給付規定—第1章 神經系統藥物Drugs acting on the nervous system」給付規定。(2013, August 9). Retrieved from: www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap1.doc. Accessed on 1 November 2016. 