

水痘—帶狀疱疹病毒及疫苗

黃玉成

一、前言

水痘—帶狀疱疹病毒（varicella-zoster virus, VZV）是人型疱疹病毒的一員，可以引起水痘（varicella）及帶狀疱疹（herpes zoster）兩個疾病。水痘是VZV初次感染所造成，是一個兒童期常見的疾病，患兒會出現發燒以及具有癢感的水泡樣皮疹。之後，VZV會留在患兒的背神經節細胞進入不活動期（latency）。帶狀疱疹則是因VZV的再活化（reactivate）所造成，患者會在受侵犯的神經皮節（dermatome）皮膚上出現具疼痛感的水泡樣皮疹。

von Bokay觀察到孩童接觸帶狀疱疹的成人患者後有出現水痘症狀的現象，於1892年首度提出水痘及帶狀疱疹在病因上的相關性。之後，此致病原的傳染性及兩者在組織病理上的相似性陸續獲得證實。1944年，Goodpasture及Anderson從帶狀疱疹皮疹水泡液的組織培養中，偵測到多核巨細胞（multinucleated giant cell），而1953年，Weller及Stoddard則自其中分離出具傳染性的VZV來。1956年Garland及Hope-Simpson首次提出帶狀疱疹是因引起水痘的不活動病毒再活化所引起[1,2]。

近20年來，VZV的分子病毒學及其致病機轉的相關研究大量增加，VZV全部的鹼基已經定序（sequenced）[3]，完整VZV DNA的傳染性也已証實。而可以減輕水痘及帶狀疱疹症狀的抗病毒藥物已經開發出來，活性減毒的水痘疫苗也已上市供臨床使用了。

二、病毒學

水痘－帶狀疱疹病毒（varicella-zoster virus, VZV）是人類疱疹病毒的一員，是一種線性雙股DNA病毒，具有外套膜（envelope），大約由125,000個鹼基（base）所組成[3]，是人類疱疹病毒中最小的病毒，已知至少有69個開放譯讀片段（open reading frame, ORF），可以合成六種以上的醣蛋白（glycoprotein）[1,3]。在人類疱疹病毒中，VZV與單純性疱疹病毒（Herpes simplex virus）的結構相近，同屬 α 型疱疹病毒，大部份的VZV病毒株都會合成thymidine kinase，可以被acyclovir所抑制。

VZV對溫度相當敏感，在56～60℃時即不具活動力（inactivate），而當病毒的外套膜遭破壞時即不具感染力。VZV病毒株的基因變異相當少見，迄今並沒有VZV的亞型（subtype）被鑑定出來。VZV的感染具有專一性，人類以外的宿主雖可以被VZV感染，但不會出現臨床症狀[1]。

三、致病機轉

雖然多數的學者一直認為水痘可以經由呼吸道來傳染，但是自患者呼吸道黏膜分離出VZV的比率都相當低，只有5%左右[4]。直到90年代以來，聚合酶鏈反應（polymerase chain reaction）技術的進步，不少的文獻才陸續指出在患兒接觸水痘後的1、2天

迄發疹後的10天，均可自患兒的咽部擦拭偵測到VZV的DNA存在[5-7]。此外在水痘患者的病房內，自空氣的濾紙上也可偵測到VZV的DNA存在[8]。這些都證實水痘的傳染，除了可自皮疹因接觸或搔抓使病毒飛揚起來傳染之外，也的確可以自飛沫傳染，而且在潛伏期就可以傳染出去。

水痘的致病機轉目前的研究顯示[9-11]，VZV自患者的口腔、鼻咽或結膜處進入人體，經4~6天在局部繁衍、增生後，發生第一次病毒血症（病毒量低）。之後，VZV續在內臟器官大量繁衍、增生，然後在發疹的前五天再度進入血循環，發生第二次的病毒血症（病毒量高），最後則是發疹及/或侵犯標的細胞。

至於帶狀疱疹的發生，則是VZV病毒的再活化（reactivation）[1,12,13]。初次感染VZV後，VZV會沿著感覺神經細胞到達背神經節（dorsal root ganglion）或是VZV在第二次病毒血症時來到背神經節，而停留在該處，並進入不活動（latency）的狀態。當VZV再活化時，會造成水泡樣的皮疹，通常是沿著單一神經皮節（dermatome）的分布。此時組織病理的研究會呈現，神經節細胞及衛星細胞的發炎、壞死及變性等。VZV不活動的期間通常不會持續很久，只是再活化時，人體的免疫系統會將VZV的活化抑制下來而不會出現症狀，但當人體免疫系統無法抑制VZV的活化時，就會出現帶狀疱疹。VZV在免疫缺損的患者發生再活化時，通常較為嚴重，甚至可能引起VZV病毒血症、臟器的侵犯等。此外，反覆發生帶狀疱疹的情形，在這些病人並不少見[14]。

四、流行病學

水痘的年齡層，在每個國家都不太一樣，其中當地的氣候扮演著一個相當重要的角色。在溫帶國家，水痘仍是一個孩童期的

疾病，而在熱帶國家，則發生在較大的年齡層。

在歐美等溫帶國家，20歲以上的成年人，水痘抗體的陽性率往往超過90%，好發季節在冬天及初春[15]。就美國在1994年發表的血清流行病學資料顯示，4～5歲孩童的抗體陽性率為65.8%，6～10歲為82.4%，11～19歲為94.4%，而20～29歲為95.5%[16]。同時期的其他溫帶國家，其情形也相仿。

在東南亞等熱帶國家，成人的水痘抗體陽性率，雖在各國間互有差異，但都低於歐美國家[17,18]。在1994年菲律賓發表的一篇血清流行病學顯示[18]，5歲以下的孩童抗體陽性率為30%，6～15歲不到60%，16～20歲為65%，21～25歲為70%，而31～65歲則超過90%。不過，近年來不管在歐美或東南亞國家，水痘發生的年齡層都有延後的趨勢[19,20]。由於年齡越大，水痘的嚴重度及合併症都隨著增加，值得醫界的注意。

在臺灣，並沒有一個全國性的流行病學資料，根據臺大醫院小兒科[21]，1992～1994年間，在臺北地區所作的血清流行病學的資料顯示，小於3個月的嬰幼兒水痘抗體陽性率約24%，在5～7個月時降至1%，顯示母親過來的抗體此時幾乎全部消失。之後抗體陽性率緩慢上升，至3歲時，僅13%的孩童為血清陽性；3歲以後則明顯增加，迄10歲時，達84%，之後都維持在85%上下。

五、臨床表現

（一）水痘（varicella）

在接觸水痘患者後（感染此病毒），通常要經過10～21天（大約14～16天）的潛伏期，患者才會開始在皮膚上出現紅色的疹子，接著逐漸形成水珠樣的水泡，再變成膿疱，之後結痂乾掉。由於這些皮疹是陸續長出，而不是一起冒出來，所以在同

一時間的皮膚上，往往可以看到這四種不同變化的皮疹如〈圖一〉。這些皮疹通常從臉、頭皮開始，接著往頸部、軀幹蔓延，最後才在四肢出現，這些皮疹往往伴有癢感，但不會疼痛，皮疹通常在發疹後的3~5天達到最高峰，在7~10天全部結痂乾掉，水泡數平均在200~300之間，嚴重者可達500個或以上。有些患者會合併有發燒、倦怠、肌肉酸痛等全身性症狀[12,13]。

基本上，水痘是一種自限性的疾病，但是仍然可能發生各種的併發症，包括皮膚、軟組織的細菌性感染如〈圖二〉、中樞神經功能異常（如痙攣、腦炎等）、肺炎如〈圖三〉等。而容易發生這些併發症以及嚴重性水痘等情形的個案，包括免疫缺損患者（如愛滋病者）、接受免疫抑制劑的人（如白血病患者、使用類固醇者等）、新生兒、以及青春期以上的青少年及成人等[1,12,13]。

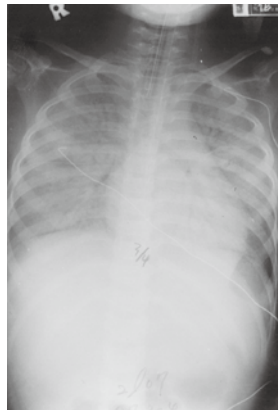
造成先前健康的孩童罹患水痘後，需要住院的最常見因素分別是皮膚繼發性的細菌性感染以及中樞神經功能異常[22-25]。在成人，則最可能是由於病毒性或細菌性肺炎[26]。成人發生合併症的情形是孩童的25倍之多，據估計每一萬名成人水痘的個案，



圖一



圖二



圖三

會有26.7位因肺炎住院，3.3位因腦炎住院[26]。統計長庚醫院小兒科1991～1993年[24,25]，因水痘及其併發症而住院的患者人數計187名，其中162名為先前健康的孩童。分析這162名患童住院原因，分別是高燒不退48例（佔30%）、皮膚感染59例（36%）、軟組織感染24例（15%）、中樞神經功能異常31例（19%）、肺炎15例（10%）、其餘13例。相較於本院的統計，Jackson等人的報告亦相差不多[23]，住院的適應症分別是皮膚感染（21%）、軟組織感染（31%）、肺炎（10%）、中樞神經功能異常（15%）等；其中雷氏症候群（Reye's syndrome）有6%，都是發生在1985年以前。其中皮膚或軟組織的細菌性感染，通常是由金黃色葡萄球菌（*S. aureus*）或A群鏈球菌（*S. pyogenes*）所引起；值得注意的是，美、加地區A群鏈球菌引發毒性休克症候群（toxic shock syndrome）的危險因素中，水痘即是其中之一，而國內也已經有孩童罹患水痘後，併發A群鏈球菌壞死性筋膜炎（necrotizing fasciitis）或毒性休克症候群的病例報告[27,28]。

此外，類固醇的使用往往會造成重症水痘，甚至死亡的病例[29,30]。1990年，Kasper等人[29]即報告一例氣喘兒因急性發作接受methylprednisolone靜注治療，結果3天後長出水痘，併發全身性水痘（disseminated varicella）致死病例。Dowell等人[30]乃分析兩者的相關性，結果顯示免疫正常的兒童，若是在水痘的潛伏期使用類固醇（0.6～2mg/kg/day），則發生重症水痘的危險性是沒有使用類固醇的178倍，若是有免疫缺損的兒童更高達1,098倍。至於只是使用類固醇氣管吸劑或噴鼻劑，是否會增加水痘的嚴重度，則尚沒有定論。不過，已有數例因此發生重症水痘的報告[31]，不可不慎。總之，全身性類固醇的使用會增加重症水痘甚至致死性水痘的危險性，不過，與使用的時機、劑量、劑型及期間都有相關性；通常在潛伏期使用高劑量（超過0.5mg/kg/day）口

服或靜注型的孩童，其危險性較高。

從水痘—帶狀疱疹病毒（varicella-zoster virus, VZV）的致病機轉來看，VZV再活化時，主要以帶狀疱疹（herpes zoster）來表現，水痘應該不會再發。不過，1970年代以來，已經證實免疫缺損的患兒的確可以發生兩次或兩次以上的水痘。1980年代，則先證實了患兒接受水痘疫苗之後，在有抗體的存在下仍然發生水痘病例；之後，Arvin等人及Gershon等人[32,33]陸續證實已有抗體的成人及免疫正常的兒童再度發生有臨床症狀的水痘感染，在說明水痘可以再發。Junker等人在1991年[34]更報告14位免疫正常的孩童在幾年之內分別罹患2~5次的水痘，其中有多對是兄弟姊妹。初步的免疫學檢查均顯示正常，但是在深入測試之後，發現這些患兒可能是未能對VZV維持或誘發出記憶性免疫反應（memory immune response）所導致[35]。水痘的再發並不如想像中的少見，所幸再發時的症狀通常比較輕微，且免疫功能大致正常。

根據Paryani等人的研究顯示[36]，懷孕期罹患水痘的孕婦，24%的胎兒會因而受到感染，其中有一半的胎兒沒有臨床症狀，另外一半則一小部份會有死胎或早產的情形，其他的表現有三種，分別是1.發生先天性畸形（先天性水痘症候群）、2.嬰幼兒期即發生帶狀疱疹、3.新生兒水痘[37,38]。

1. 先天性水痘症候群（congenital varicella syndrome）

懷孕前半期（20週以前）感染水痘母親所生下的嬰兒，出現有先天畸形時，稱之。此症並不常見，文獻上迄1995年的報告也不過在50例左右[39]，而其確切的發生率並不清楚，一般認為在5%以下。最近，Pastuszak等人的統計分析顯示[40]，其絕對危險性在2.2%左右。此症發生的先天性畸形範圍相當廣泛，主

要包括皮膚、神經系統、眼睛及肌肉骨骼系統等。癍痕樣的皮膚病變是最典型的病變如〈圖四〉。神經系統的病變相當常見，包括皮質萎縮、心智遲緩、吞嚥困難、痙攣、小腦發育不良等，往往是造成早夭的原因。眼睛的病變，包括有視網膜炎、Horner's症候群、小眼症、先天性白內障、視神經萎縮等。肢體的發育不良（hypoplasia of a limb）也不少見[39]。我們在1996年曾報告臺灣地區第一例證實的病例[41]。

2. 嬰幼兒期即發生帶狀疱疹

確切的轉機及發生率都不清楚，一般認為是胎兒對於穿過胎盤的VZV，由於免疫功能尚不完全或不成熟，以致無法使VZV維持在不活動的型式，因而較早發生帶狀疱疹；而且只要在懷孕期間得到水痘（並不局限在懷孕早期），就有可能在嬰幼兒期即發生帶狀疱疹[39,42]。除了典型的帶狀疱疹之外，我們曾經歷兩例嬰幼兒



圖四



圖五

甚至發生了水痘樣帶狀疱疹（varicelliform zoster），亦即除了分布在神經皮節的帶狀疱疹之外，身體其他部位並出現水痘樣的皮疹如〈圖五〉[43]。

3. 新生兒水痘

母親在產前21天內出現水痘皮疹，則所生嬰兒約有1/4會因而得到感染[39]，其中母親在產前4天迄產後2天間出現皮疹，其所生嬰兒在Erlach等人及Meyer等人的報告中[44]，分別有30%及31%的死亡率，是為重症水痘的高危險群；目前認為是與母親的抗體來不及進入胎兒有關。

（二）帶狀疱疹（Herpes zoster）

感染VZV後，約有10～20%的患者會因VZV的再活化而發生帶狀疱疹[1,12]。帶狀疱疹是指局部性的具疼痛感的水泡樣皮疹，這些皮疹通常是沿著一或多個感覺神經的分布。帶狀疱疹的第一個徵候往往是某個神經皮節分布的區域出現疼痛感或是增加對疼痛的感受性，幾天後，該區域開始出現水泡樣的皮疹。這些皮疹可以擴展到整個該神經皮節分布的區域，但通常在7天內停止出現新的皮疹。正常健康的患者，可以在2個星期內完全恢復，不過也有可能持續4～6週。約有一半的患者，胸神經皮節受到侵犯，三叉神經皮節（trigeminal dermatome）是第二常被侵犯的神經皮節，約佔14～20%，再其次是腰薦神經（lumbosacral dermatome）皮節，約佔15%[45,46]。

帶狀疱疹最常發生在50歲以上的老人，且隨著年齡的增加，發生的機會也跟著增加。相對地，兒童較少罹患帶狀疱疹，且多數發生在先天性感染VZV或是在一歲以內感染水痘者[42]。

發疹後神經痛（postherpetic neuralgia, PHN）是帶狀疱疹最常見的合併症，是指皮疹消失後，仍然持續存在的疼痛。這種神經

性疼痛有時相當嚴重，且一般的止痛藥並無法緩解。在一個以人口數為基礎的研究顯示，9%帶狀疱疹的患者會出現發疹後神經痛（持續4星期以上到大於10年），且其中22%的個案，此疼痛超過1年以上。50歲以上的老人較易出現PHN，且隨著年齡的增加出現的機會跟著增加，60歲以上的患者高達40~50%的個案會發生PHN[47]。

帶狀疱疹偶而會侵犯到中樞神經系統，引起腦炎，但相當罕見，僅佔0.2~0.5%[47]。截斷性脊髓炎（transverse myelitis）也是很罕見的合併症，但一旦發生，死亡率相當高。帶狀疱疹雖然會侵犯三叉神經的眼分枝而引起結膜炎、角膜炎、虹膜炎等，但很少因此造成視力的喪失[48]。視力喪失的原因，往往是因後眼球神經炎（retrobulbar neuritis）及視神經萎縮（optic atrophy）所引起。至於免疫缺損的患者，則不僅局部神經皮節的症狀較為嚴重，且發生VZV病毒血症的危險性也提高，並進而增加侵犯內部臟器的危險性。

六、診斷

水痘的診斷一般而言並不困難，只要患者出現有典型的皮疹，加上發疹前2~3週內有接觸到水痘（或帶狀疱疹）患者的病史，即可診斷為水痘患者[1,12,48]。不過，水痘仍應與一些發疹性的急性發熱性疾病作鑑別診斷，如瀰漫性帶狀疱疹（disseminated herpes zoster）、全身性單純疱疹（generalized herpes simplex）、廣泛性膿痂疹（widespread impetigo）、腸病毒的水泡樣皮疹（vesicular enteroviral exanthems）等。

實驗室診斷水痘感染的方法，不外是偵測VZV病毒、抗原、DNA或血清抗體的存在[1,12]。（1）組織細胞學方法，Tzanck smear是最快速、簡易的方法，先刮取患者水泡的底部，塗抹在抹

片上染色，在鏡下偵測是否存在有多核性巨細胞（multinucleated giant cells）及細胞核內包含體（intranuclear inclusion bodies）；不過Tzanck Smear並無法區分出VZV或是單純性疱疹病毒。（2）組織培養（tissue culture）雖為病毒感染的診斷標準，但由於VZV的增生速度較慢，組織培養相當耗時，所以並不是很好的診斷工具，又VZV對溫度敏感，傳送過程要迅速且應維持在低溫下，才能分離出VZV。一般而言，自水泡處分離出VZV的機會相當高，但自咽部擦拭則相當低。（3）藉著單株抗體（monoclonal antibody）以螢光免疫法（immunofluorescence）或過氧化免疫法（immunoperoxidase）來偵測病變處VZV抗原，是一個相當快速的方法。（4）以雜交法（hybridization）或聚合酶鏈反應（polymerase chain reaction）來偵測臨床檢體的VZV DNA，是相當敏感且特異性高的方法。不過，當偵測到VZV的DNA存在時，其臨床意義仍需小心判讀。（5）血清學方法來偵測患者的抗體狀態是常用的診斷方法。通常可以偵測VZV的IgM、IgA及IgG，而常用的方法有補體免疫法（complement fixation）、酵素免疫法（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）、螢光免疫法（fluorescent antibody to membrane antigen, FAMA）等。臨床上，較少使用血清學方法來診斷VZV的感染，倒是最常以VZV IgG來偵測水痘病史不明的個案，對VZV的免疫狀態。

至於先天性水痘感染的診斷，根據1987年Alkalay等人[49]提出的標準是：（1）母親在懷孕當中受到VZV感染的證據，（2）存在有典型的癍痕樣（cicatricial）的皮膚病變，此病變的範圍往往符合神經節的分佈，（3）子宮內感染VZV的免疫學證據（嬰兒體內VZV IgG持續7個月以上，或存在有VZV IgM）或是出生後數個月即出現典型的帶狀疱疹，並伴隨有VZV抗體的上升。

七、治療

（一）水痘的治療

水痘的治療，在免疫正常的患者，原則上還是以症狀治療為主[1,12]。不過，近年來的研究顯示，抗病毒藥物包括 vidarabine，acyclovir，valaciclovir，famciclovir 等有相當不錯的效果。

1. 症狀治療

症狀治療的主要目的是減少發燒及減輕癢感。退燒藥的使用，原則上以 paracetamol 為主。由於與雷氏症候群（Reye's syndrome）的相關性，水楊酸類的退燒藥（salicylates）避免使用在兒童患者，又最近的文獻指出，ibuprofen 的使用，可能與水痘患兒發生壞死性筋膜炎（necrotizing fasciitis）有相關性，也應小心使用。

爲了減輕水痘的癢感，可以在局部塗抹諸如 calamine 類的乳液（lotion），或是給予口服抗組織類的藥物。而爲了避免搔抓引起皮膚的繼發性細菌感染，最好保持患者手部的清潔並修剪患者的指甲，並經常沐浴及更換衣服等。

2. 抗病毒藥物的治療

此類的藥物包括 vidarabine、acyclovir/valaciclovir 及 famciclovir 等。vidarabine 是最早使用的藥物，但是已爲後二者所取代。

Acyclovir（ACV）已證實是有效的抗 VZV 抗病毒藥物，可以略微加速水痘患者的恢復。從 ACV 的藥理機轉[50]，我們知道 ACV 作用之前要先經 VZV 的胸腺嘧啶激酶（thymidine kinase）磷酸化成 ACV 單磷酸衍生物，再經細胞酵素的作用，進一步磷酸化成 ACV 三磷酸衍生物，此衍生物再去和病毒的 DNA 聚合酶（DNA polymerase）受質競爭，以抑制病毒的繁衍。換句話說，ACV 的

作用要先經VZV酵素的活化才能發揮出來，在病毒量少或活力減低時，藥效即會減低。而從VZV的致病機轉中，我們得知在免疫正常的孩童，VZV的活力及病毒量，在發疹的24小時以後即大為降低，所以ACV的給予，在健康的孩童，最好能在發疹的24小時內給予。整體而言，ACV在水痘的治療，一般的建議是：

- (1) 就高危險群的患兒，包括白血病、淋巴瘤、惡性腫瘤、器官或骨髓移植者、長期使用類固醇者、先天性免疫缺損者以及高危險群新生兒，一旦發出皮疹，應給予靜注型ACV 500mg/m²/dose，一歲以下的患兒及成人的劑量為10mg/kg/dose，每8小時一次，連續給予7天，或48小時不再出現新的皮疹[1,12,51]。
- (2) 就免疫正常的孩童，一旦出現水痘性腦炎、肺炎或進行性肝炎時，也應給予靜注型ACV，劑量同上。
- (3) 就免疫正常的孩童，若只是出現皮疹，通常可以不用給予ACV。不過，若不考慮藥品的價錢，且可以在發疹的24小時內給予口服ACV 20mg/kg/dose，每天4次，連續給予五天的話，則可以減輕水痘的症狀，包括減少發燒及發疹的天數與嚴重度，以及皮疹的癢感[52,53]。通常使用在預期會比較嚴重的個案，如12歲以上的患者，家裡第二個個案等。

Famciclovir的作用機轉較與ACV相似，但是口服的生物有效性（bioavailability）較ACV佳，且半衰期較ACV長，所以在水痘的治療上前景看好，不過，目前尚未通過在兒科患者的使用。

（二）帶狀疱疹的治療

1. 症狀治療

急性期的疼痛，通常以一般的止痛藥來治療即可，但是帶狀疱疹後的神經性疼痛（PHN）則相當難以控制，唯有強效的

止痛劑，如amitriptyline或opiates等方才有效。在極端疼痛的個案[54]，甚至需要以外科手術將受侵犯的神經皮節神經切除，才能解除疼痛。

2. 抗病毒藥物的治療

臨床研究顯示無論在免疫正常或缺損的患者，只要在帶狀疱疹發疹的72小時內給予靜注或口服acyclovir均有臨床效果，可以縮短發疹的天數，降低神經皮節侵犯的範圍以及減少結痂及癒合所需的時間[55]。在50歲以上的健康患者，其急性神經性疼痛也可降低。至於帶狀疱疹後的神經性疼痛（PHN），在大部分的臨床研究均顯示，抗病毒藥物的作用相當有限[55,56]。

一般而言，ACV在帶狀疱疹治療的建議是[1,12,48]：

- (1) 在高危險群的患者，一旦出現皮疹，應儘速給予靜注型ACV 500mg/m²或10mg/kg，每8小時一次，連續7天或不再出現新皮疹後二天。
- (2) 60歲以上的患者，侵犯到三叉神經的眼分枝或其他的顱神經（cranial nerves）者，由於可能會有比較嚴重的合併症，應給予ACV的治療。
- (3) 在免疫正常的患者，通常不必給予抗病毒藥物。要給予，儘可能在症狀出現的48小時之內給予，口服ACV 800mg一天5次。

至於valaciclovir及famciclovir，臨床研究亦顯示與ACV有相當的療效[57,58]，前者的劑量為1gm，一天3次，後者的劑量則250～500mg，一天3次。

八、預防

水痘的預防，不外是傳染性患者的隔離，被動免疫（免疫球蛋白）、主動免疫（疫苗）以及口服抗病毒藥物的給予等。

（一）傳染性患者的隔離

由於水痘的傳染期，自發疹前1、2天迄水泡結痂乾掉為止，所以患者一旦發疹即應隔離，且至少需5、6天或結痂乾掉為止。不過，由於患者在發疹前1、2天即具傳染力[59]，所以單純的隔離並不能完全避免水痘的散播。

水痘患者住院期間應予嚴密隔離（strict isolation）至少5天，而沒有水痘抗體的接觸者（含醫護人員），在患者發疹後的8～21天期間亦應隔離。罹患水痘的產婦所生下的嬰兒應隔離21～28天，而先天性水痘症候群（congenital varicella syndrome）的患兒則不需隔離。至於免疫缺損的患者罹患帶狀疱疹以及健康患者罹患瀰漫性帶狀疱疹（disseminated zoster）時，發病期間均應予以隔離[1,12]。

（二）被動免疫（passive immunization）

以被動免疫來預防水痘主要是指易發生重症水痘的高危險群患者，在接觸水痘患者後的4天內，給予肌肉注射水痘—帶狀疱疹免疫球蛋白（varicella-zoster immunoglobulin, VZIG），以避免或減輕水痘的症狀[60,61]。一般的研究報告顯示，其有效性（沒有發生臨床症狀）在50%左右，不過出現症狀者，重症水痘的發生不到15%。這種預防方式目前只建議在一些高危險群的患者使用，包括沒有水痘病史的免疫缺損患者及孕婦、產婦在產前5天迄產後2天間出現水痘皮疹所生的嬰兒、懷孕週數28週以下或出生體重1,000公克以下的早產兒，以及母親沒有水痘病史的住院早產兒[1,12,61]。這些患者在親（緊）密接觸到水痘患者後，最好在4天內（最好在48小時內）給予一劑VZIG（125U/10kg）。

不過臺灣地區目前並沒有VZIG，可以考慮使用靜注型免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin, IVIG）來取代[62]，不過其效

果及適當的劑量都有待進一步的評估及確定。馬偕醫院等在白血病患兒的研究顯示，給予200mg/kg的效果相當不錯[63]，而我們在重症水痘危險群嬰兒的研究中，則採用500mg/kg的劑量[64]，效果似乎與VZIG相當。

（三）口服抗病毒藥物的預防

從水痘的致病機轉中[9-11]，我們知道，在發疹的前5天開始，患兒會出現病毒量較大的病毒血症（viremia）；而從ACV的藥理機轉中，我們得知ACV的作用需先經VZV胸腺嘧啶酶的活化[50]。據此，我們可以作以下的推論：感染VZV後，在潛伏期的最後幾天給予ACV應可以預防或減輕水痘的發生。日本人Asano等人[65,66]及我們的研究[67,68]都分別證實這樣的效果。他們的做法是，未得過水痘的孩童在家人出現水痘後的第7～9天之間給予口服ACV（10～20 mg/kg/dose qid）5～7天，則不到20%的孩童出現輕微的水痘症狀，然而卻有80%以上的孩童出現抗體，且抗體持續4年以上。我們的研究也有類似的成效，而我們的作法則是在密切接觸水痘患者後的第9天，給予口服ACV 10mg/kg/dose qid，連續5天。從追蹤情形來看，這些抗體轉陽性的患兒都能持續存在有抗體且不長水痘，此種方式的預防似乎是可行的。不過，這些研究都是在免疫正常的孩童進行，所以在免疫缺損的患兒是否可行，則有待進一步研究。

（四）主動免疫（active immunization）

雖然水痘基本上是一種自限性的疾病，但是仍然可能發生各種不同的併發症，加上各種經濟效益的考量，疫苗的發展似乎有其價值存在。1970年代初期日本人Takahashi等人[69]即開始從事水痘疫苗的開發，於1987年，日本首先通過上市，接著韓國以及一些歐洲國家陸續採用；美國於1995年3月通過上市，而國內則於

1997年8月核准上市。一般而言，效果相當不錯且不良反應並不多見且不嚴重，似已成為預防此症的主力。

（五）重症水痘高危險群新生兒的預防

前面述及母親在產前4天至產後2天內發疹所生嬰兒較易出現重症水痘，目前認為是與母親抗體來不及進入胎兒有關；Miller等人的報告指出[70]，產前2天內發疹母親所生嬰兒，存在有VZV抗體的是0%。（0/26），產前3～5天的是48%（11/23），而產前6天以上的則是100%，似乎可以證實此項觀點。

既然如此，那麼給予VZIG是否就可減輕或避免水痘的發生？Hanngren等人的報告[71]，95名週產期感染水痘母親所生嬰兒，雖然都給予VZIG，仍然有48位（50%左右）發生水痘，而在41名高危險群新生兒中，有21名發生水痘，且其中有2名為重症水痘。Miller等人也有類似的報告[70]，在251名週產期感染水痘母親所生嬰兒，給予VZIG之後，雖然沒有死亡的病例發生，但是有60%的嬰兒證實有VZV的感染（48%有臨床症狀，12%沒有臨床症狀）；其中在生產前、後一週內發疹母親所生嬰兒出現臨床症狀的感染率較高，達60%；而在19名出現較嚴重水痘（水泡數超過50顆）的患兒中，16名是屬於高危險群新生兒。可見給予VZIG或ZIG似乎只可以降低水痘的症狀，但不能完全避免VZV的感染；雖然如此，文獻上仍然有給過VZIG，仍然發生不幸死亡的病例報告[72]。

因此，又有人提出，除了給予VZIG或ZIG之外，應同時給予抗病毒藥物ACV一起來預防，只是目前尚無定論就是[73,74]。不過，據筆者個人的看法，以ACV來預防水痘應是可行的，只是投予的時間相當重要，由新生兒水痘的潛伏期較短（平均11天）來看，ACV在母親發疹後的第七天給予，應可達到預防的效果。我

們初步的研究已證實此論點[64]，值得進一步的研究。不過，由於水痘疫苗的上市，及其有效性，只要在懷孕前給予注射疫苗，即可避免這種情況的發生。

九、疫苗

1970年代初期，日本人Takahashi等人[69]即從事水痘疫苗的研究，他們首先自一個姓Oka的水痘患兒身上分離出水痘一帶狀疱疹病毒，此病毒再經三種細胞株（cell lines）的子代傳遞，分別是人類胎兒肺泡細胞（human embryonic lung cell），天竺鼠胎兒細胞（guinea pig embryo）及人類胎兒肺纖維原細胞（human embryonic-diploid lung fibroblast），形成了適合疫苗使用的減毒病毒株，稱為Oka病毒株，是為今日水痘疫苗的原始病毒株。

目前國內使用的疫苗，分別來自荷商葛蘭素史克廠（Glaxo Smith Kline）或美商默沙東廠（Merck）供應。兩種疫苗都是活性減毒的疫苗，都是來自Oka病毒株，每一劑都含有 10^3 以上plaque forming unit（PFU）的活性病毒，製成的疫苗。

水痘疫苗自1987年在日本、韓國上市以來，已經使用過數百萬劑。一些研究的結果[75-81]，可以歸納如下：

- （一）抗體轉陽率（seroconversion rate）：在正常免疫的孩童接種一劑的水痘疫苗，抗體轉陽率在90%以上，而在白血病患兒及青春期中以上免疫正常的人則在80~90%之間，且後二者的抗體效價（GMT）較低，所以後二者一般建議應給予兩劑疫苗。
- （二）預防有效性（efficacy）：指接種後再接觸到水痘患者，保護接種者不發病的有效性。在免疫正常的孩童，約6~12%仍會出現水痘症狀，白血病患兒的有效性約在80~90%，而成人則只有70%的有效性。不過，這些出現水痘的患

者，其症狀遠較沒有接種者輕微許多[82]。

（三）不良反應（adverse reaction）方面，一般相當輕微，局部反應、發疹、發燒等比率都不高，在5%以下。在白血病患兒，出現皮疹的機會則較高（可以達40%），不過都不嚴重就是，因而需要使用Acyclovir藥物治療的病例相當少見。值得注意的是，出皮疹時，可由此傳染給其他尚未得過水痘的人。[83-85]

（四）接種疫苗者仍有可能因而發生帶狀疱疹，不過遠比自然感染水痘者少了許多[86]。

國內，臺大醫院曾針對15～18個月大健康的孩童同時給予水痘疫苗及MMR，結果發現抗體轉陽率達100%，而不良反應相當輕微，2%出現皮疹，証實此疫苗是一個安全有效的疫苗[87]。

關於水痘疫苗，美國1996年「預防接種諮詢委員會」（Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP）的建議[88]，歸納如下：

- （一）水痘疫苗：乾燥劑型，每劑（0.5ml）至少含Oka病毒株1350PFU。12月～12歲大的孩童只需一劑，13歲以上的人則需間隔4～8週給予兩劑。
- （二）免疫狀態：只要有明確的水痘病史，即可認為有水痘抗體的存在，不需接種疫苗。至於沒有明確病史者，接種前並不需要作血清學的檢查，因為不管有無抗體的存在，給予水痘疫苗並沒有安全上的顧慮。
- （三）12～18月的孩童，建議常規給予（除非有明確的水痘病史），可與MMR同時給予，但需使用不同的注射器，接種在不同的部位。若不與MMR同時給予，則至少需間隔1個月以上。
- （四）19月～12歲的孩童，只要沒有明確的水痘病史，建議給予

一劑水痘疫苗。

- (五) 13歲以上的人如果容易接觸到水痘患者或是傳染水痘給別人的人，建議給予水痘疫苗，諸如：醫療工作人員、家有免疫缺損患者、托兒所工作人員、幼教老師等。

(六) 禁忌及注意事項

1. 對gelatin、neomycin有過敏性休克反應（anaphylactic reaction）病史者，不可接種水痘疫苗。
2. 有嚴重疾病者應延後接種，若只是腹瀉或上呼吸道感染則可以接種。
3. 使用類固醇者：如果只是接受吸入性劑型者，一般認為可以接種，而接受高劑量類固醇（prednisolone $\geq 2\text{mg/kg}$ ）持續2週以上者，則應停藥至少3個月（不少專家認為1個月就夠了）才能接種。而免疫正常的孩童接受低劑量類固醇（prednisolone $< 2\text{mg/kg}$ 或每天少於20mg）治療者如氣喘，可以接種水痘疫苗，不過有些專家認為接種後，儘可能停藥2~3週。
4. 血液製品：接受一般肌肉注射免疫球蛋白治療或HBIG者，宜間隔3個月後再接種水痘疫苗。輸過血或接受靜脈注射血液製品者，宜間隔6個月後再接種水痘疫苗（Washed RBCs無須間隔）。接受水痘一帶狀疱疹免疫球蛋白（VZIG）者，5個月內不得接種水痘疫苗。曾靜脈注射高劑量（ $\geq 1\text{g/kg}$ ）免疫球蛋白治療時，宜間隔11個月後再接受MMR或水痘疫苗。而接種水痘疫苗後，3週內不應給予VZIG。
5. 水楊酸（salicylates）的使用：雖然接種水痘疫苗者尚未有與水楊酸的使用發生不良反應的報告，但是由於水痘—
aspirin—雷氏症候群（Reye's syndrome）的相關性，接種

水痘疫苗後，6星期內應避免水楊酸的使用。

6. 雖然對胎兒的影響並不清楚，但是懷孕婦女不應接種水痘疫苗。若在接種後的1個月內，不小心懷孕，則應告知孕婦潛在的危險性（如前所述）。

美國自1995年全面施打水痘疫苗以來，因水痘引起的相關病症（morbidity）、死亡（mortality）以及醫療花費已大大降低。不過接種疫苗的孩童仍有6~12%會發生水痘，有的報告甚至可達20%，甚至水痘群突發（outbreaks）仍時有所聞[89,90]，且大都發生在疫苗接種率相當高的學校裏。顯然地，一劑水痘疫苗所產生的抗體似乎不足以提供足夠的群體免疫效果以達到避免發生群突發的程度。Chaves等人[91]在一個“水痘主動監測計劃”的研究中，追蹤美國加州某一特定地區的35萬人，在10年的主動監測當中，共有11,350個研究對象通報發生水痘，其中1,080（佔9.5%）個病例發生在水痘疫苗接種42天以後，歸類為疫苗失敗的疾病（breakthrough disease）。分析這些病例，發現接種疫苗超過五年以上，年齡介於8~12歲的孩童，發生中重度水痘的情形，明顯高於那些接種疫苗少於5年的兒童，兩者相差達2.6倍。若以接種疫苗後的年發生率來看，疫苗接種一年內的發生率為每千人年1.6個病例(cases per 1,000 person-years)，逐漸上升到疫苗接種五年的每千人年9個病例，在疫苗接種九年則達每千人年58.2個病例。因此，美國的預防接種諮詢委員會（ACIP）於2006年6月決定水痘疫苗應在4~6歲追加一劑，自2007年開始實施。

臺灣地區，在1997年8月引進水痘疫苗，一開始屬於自費疫苗；1998年臺北市政府率先推出幼兒免費水痘疫苗接種服務，提供市民接種，之後，陸續有少數縣市跟進辦理，最後衛生署終於在2004年起，將此疫苗列入常規疫苗，提供2003年1月以後出生且年滿12個月以上的幼兒免費接種。自疫苗引進以來，疫苗的

有效性尚未有大規模的研究，只有少數以醫院為基礎（hospital-based）的研究。以長庚兒童為基礎的研究[92]顯示，與疫苗引進的前一年相比較（1996.9～1997.8），疫苗引進後的後一年（1998.9～1999.8），因水痘相關疾病住進該院的兒童個案數從121例減為59例，但併發症的分佈則是相仿，仍以皮膚軟組織感染（54～58%）及呼吸道併發症（16～19%）為主，而以當時疫苗的接種數推估，當時疫苗的接種率在10%左右。由於全面施打才三年，抗體的持續性或疫苗接種後感染病例的研究，都尚未進行，是否應如美國一樣施打第二劑，仍有待進一步地觀察及追蹤。臺灣於2002、2003、2004、2005、2006、2007、2008及2009年分別通報13,066、12,270、11,893、12,355、10,564、11,192、11,845及10,988例病例。水痘原係採簡單通報及批次通報併行，自2006年1月1日起回歸一般通報方式，亦即依傳染病個案通報系統詳細通報表格式逕行通報，惟仍無需進行實驗室診斷確認。水痘每月均有通報病例，但多發生於冬季及春季。

十、帶狀疱疹疫苗

帶狀疱疹的發生及嚴重度，隨著年齡的增加而增加；據統計，超過一半的病例發生在60歲以上的老人，併發症中則以疱疹後神經性疼痛（postherpetic neuralgia, PHN）最為常見。細胞性免疫（cell-mediated immunity）是發生帶狀疱疹危險性及嚴重性的決定因素，隨著年齡的增加，細胞性免疫力的下降，發生帶狀疱疹的機會也就增加。給予60歲以上的老人一劑水痘帶狀疱疹病毒疫苗，提高其細胞性免疫力以避免帶狀疱疹的發生似乎是可行的。

Oxman等人[93]收案38,546位60歲以上的老人，進行一個隨機雙盲對照的研究，以評估“帶狀疱疹”疫苗的有效性。此疫苗為Oka / Merck病毒株，每劑含有18,700~60,000 plaque-forming units

（PFU），平均（中位數）24,600PFU。超過95%的研究對象完成平均3.12年（中位數）的追蹤，結果有957個確診的帶狀疱疹病例發生，其中315位屬疫苗組，642位屬對照組，疫苗減少了51.3%的帶狀疱疹的病例。另有107個疱疹後神經性疼痛（PHN）的病例，其中27位屬疫苗組，80位屬對照組，疫苗減少了66.5%的疱疹後神經性疼痛病例。而不良反應方面，兩組差別沒有統計上的意義，不過疫苗組的研究對象發生注射部位的反應較為常見，但通常只是輕微而已。此疫苗已經取得美國食品暨藥品檢驗局執照核准上市，並於2008年12月在臺灣取得疫苗許可證。

【作者簡介】

黃玉成

◎現職

長庚紀念醫院兒童內科部教授級主治醫師

長庚大學中醫學系教授

◎學歷

中國醫藥大學醫學系醫學士

長庚大學臨床醫學研究所博士

◎經歷

馬偕紀念醫院小兒科住院醫師

馬偕紀念醫院小兒科總住院醫師

羅東聖母醫院小兒科主治醫師

長庚兒童醫院兒童內科部主治醫師



【參考文獻】

1. Arvin AA. Varicella-zoster virus. Clin Microbiol Rev 1996;9:361-381.
2. Weller TH. Varicella and herpes zoster: a perspective and overview. J Infect Dis 1992 ; 166 (Suppl 1) :S1-6
3. Davison AJ, Scott LE. The complete DNA sequence of varicella Z oster virus. J Gen Virol 1986;67:1759-1816.
4. Ozaki T, Matsui Y, Asano Y, Okuno T, Yamanishi K, Takahashi M. Study of virus isolation from pharyngeal swabs in children with varicella. Am J Dis child 1989;143:1448-1450.
5. Ozaki T, Miwata H, Asano Y, Namazue J, Yamanishi K. Varicella zoster virus DNA in throat swabs of vaccines. Arch Dis Child 1993;267:328-329.

6. Sawyer MH, Chamberlin CJ, Burgos C, Brodine SKC, Bowler WA, LaRocco A, Oldfield III EC, Wallace MR. Detection of varicella-zoster virus DNA in the oropharynx and blood of patients with varicella. *J Infect Dis* 1992;166:885-888.
7. Connelly BL, Stanberry LR, Bernsteun DI. Detection of varicella-zoster virus DNA in nasopharyngeal secretions of immune household contacts of varicella. *J Infect Dis* 1993;168:1253-1255.
8. Sawyer MH, Chamberlin CJ, Wu YN, Aintablian N, Wallace MR. Detection of varicella-zoster virus DNA in air samples from hospital rooms. *J Infect Dis* 1994;169:91-94.
9. Grose C. Variation on a theme by Fenner: the pathogenesis of chickenpox. *Pediatrics* 1981;68:735-737.
10. Asano Y, Itakura N, Kajita Y, Suga S, Yoshikawa T, Yazaki T, Ozaki T, Yamanishi K, Takahashi M. Severity of viremia and clinical findings in children with varicella. *J Infect Dis* 1990;161: 1095-1098.
11. Asano Y, Itakura N, Hiroishi Y, Hirose S, Nagau T, Ozaki T, Yazaki T, Yamanishi K, Takahashi M. Viremia is present in incubation period in nonimmunocompromised children with varicella. *J Pediatr* 1985;106:69-71.
12. Gershon AA, Varicella-zoster virus. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infections Diseases*, 4th ed, Philadelphia : W. B. Saunders, 1998;1769-1777.
13. Tying Sk. Natural history of varicella zoster virus. *Semin Dermatol* 1992;11:211-217.
14. Ragozzino MW, Melton III LJ, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Risk of cancer after herpes zoster: a population based study. *N Engl J Med* 1982;307:393-397.
15. Wharton M. The epidemiology of varicella-zoster virus infections. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:571-581.
16. Forghani B, Van Loon F, McQuillan G et al. Determination of antibody status to VZV in the US population. 2nd International Conference on the varicella-zoster virus, 7-8 July 1994, Paris, France, Abstract B10.
17. Anon. Epidemiological surveillance of varicella-zoster virus infection in Singapore. *Epidemiol News Bull* 1996;22:61-64.

18. Barzaga NG, Tuazon A, Roxas JR, Florese RH. Varicella seroepidemiology study on healthy Filipino population from age 2 years and older. 7th Asian Pediatric Federation Conference, November 23-25, Bangkok, 1994, Abstract S6-2.
19. Choo PW, Donahue JG, Manson JE, Platt R. The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis* 1995;172:706-712.
20. Fairley CK, Miller E. Varicella-zoster virus epidemiology-a changing scene ? *J Infect Dis* 1996;174 (Suppl 3) :S314-319.
21. Lin YJ, Huang LM, LEE CY, et al. A seroepidemiological study of varicella-zoster virus in Taipei city. *Acta Paed Sin* 1996;37:11-15.
22. Tarlow MJ, Walters S. Chickenpox in childhood. *J Infect* 1998; 36 (Suppl 1) :39-47.
23. Jackson MA, Burry VF, Olson LC. Complications of varicella requiring hospitalization in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:441-445.
24. 黃玉成、黃富源。水痘的新知與舊聞。當代醫學 1995;22:218-223.
25. Huang YC. What is new about varicella ? *Acta Paed Sin* 1997;38 (Suppl A) :20-23.
26. Wilkins EGL, Leen CLS, McKendrick MW, Carrington D. Management of chickenpox in the adult. *J Infect* 1998;36 (Suppl 1) :49-58.
27. Yang YJ, Liu CC, Wang SM, Huang CC, Wu JJ. Streptococcal toxic shock syndrome complicating varicella in children. *J Formos Med Assoc* 1997;96:749-753.
28. Lin PC, Lee MJ, Yang W, Hwang CC. Group A Streptococcal necrotizing fasciitis after varicella. *Acta Paed Sin* 1998;39: 415-418.
29. Kasper WJ, Howe PM. Fatal varicella after a single course of corticosteroids. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 729-732.
30. Dowell SF, Bresee JS. Severe varicella associated with steroid use. *Pediatrics* 1993; 92: 223-228.
31. Abzug MJ, Cotton MF. Severe chickenpox after intranasal use of corticosteroids. *J Pediatr* 1993; 123: 577-579.

32. Arvin AM, Koropchak CM, Wittek AE. Immunologic evidence of reinfection with varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 1983;148:200-205.
33. Gershon AA, Steinberg SP, Gleb L. Clinical reinfection with varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 1984; 149: 137-142.
34. Junker AK, Angus E, Thomas EE. Recurrent varicella-zoster virus infections in apparently immunocompetent children. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:569-575.
35. Junker AK, Angus E, Thomas EE. Varicella-zoster virus antibody avidity and IgG-subclass patterns in children with recurrent chickenpox. *J Med Virol* 1994;43:119-124.
36. Paryani SG, Arvin AM. Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella. *N Engl J Med* 1986;314:1542-6.
37. 黃玉成、黃富源。懷孕期、胎兒期及新生兒期感染水痘之處置。當代醫學 1995;22:890-893.
38. Brunell P A Varicella in pregnancy, the fetus and the newborn : problems in management. *J Infect Dis* 1992;166 (Suppl 1) :S42-S47.
39. Gershon AA. Chickenpox, measles and mumps. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infections diseases of fetus and newborn infant*. 4th ed. Philadelphia : W. B. Saunders. 1995;565-591.
40. Pastuszak AL, Levy M, Schick B, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994;330:901-905.
41. Huang YC, Lin TY, Wong KS, Chiu CH. Congenital anomalies following maternal varicella infection during early pregnancy. *J Formos Med Assoc* 1996;95:393-395.
42. Terada K, Kawano S, Yoshihiro K. Characteristics of herpes zoster in otherwise normal children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:960-961.
43. Chiang CP, Chiu CH, Huang YC, Lin TY. Two cases of disseminated cutaneous herpes zoster in infants after intrauterine exposure to varicella-zoster virus. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:395-397.
44. Meyers JD. Congenital Varicella in term infants : risk reconsidered. *J Infect Dis* 1974;129:215-217.
45. Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995;155:1605-1609.

46. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LT. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents : a population-based study. *Pediatrics* 1985;76:512-518.
47. Ragozzino MW, Melton III LJ, Kurland LT, Chu CP, and Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine* 1982;61:310-316.
48. Straus SE, Ostrove JM, Inchauspe G et al. Varicella-zoster virus infections. *Ann Intern Med* 1988;108:221-237.
49. Alkalay AL, Pomerance JJ, Rimoin DL. Fetal varicella syndrome. *J Pediatr* 1987;111:320-323.
50. Elion GB. Acyclovir : discovery, mechanism of action, and selectivity. *J Med Virol* 1993;Suppl 1:2-6.
51. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. The use of oral acyclovir in otherwise healthy children with varicella. *Pediatrics* 1993;91:674-676.
52. Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, et al. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1539-1544.
53. Balfour HH, Kelly JM, Suarez CS et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Pediatr* 1990;116:633-639.
54. Dworkin RH, Portnoy RK. Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain* 1996;67:241-251.
55. Wood M J Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 1994;330:896-900.
56. Esmann, V., Geil JP, Kroon S, Fogh H, Peterslund NA, Petersen CS, Ronne-Rasmussen JO, Danielsen L. Prednisolone does not prevent post-herpetic neuralgia. *Lancet* 1987;2:126-129.
57. Beuetner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;33:73-85.
58. Tying S, Barbarash RA, Nahlik JE et al and the Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects

- on acute disease and postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:89-96.
59. Brunel P A Transmission of chickenpox in a school setting prior to the observed exanthem. *Am J Dis Child* 1989;143:1451-1452.
60. Ross AH. Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin. *N Engl J Med* 1962;267:369-376.
61. Centers for Disease Control. Varicella-zoster immune globulin for the prevention of chickenpox: recommendations of the immunizations practices advisory committee. *Ann Intern Med* 1984; 100:859-865.
62. Paryani SG, Arvin AM, Koropchak CM, Dobkin MB, Wittek AE, Amylon MD, et al. Comparison of varicella zoster antibody titers in patients given intravenous immune serum globulin or varicella zoster immune globulin. *J Pediatr* 1984;105:200-205.
63. Chen SH, Liang DC. Intravenous immunoglobulin prophylaxis in children with acute leukemia following exposure to varicella. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9:347-351.
64. Huang YC, Lin TY, Lin YJ, Lien RI, Chou YH. Prophylaxis of intravenous immunoglobulin and acyclovir in perinatal varicella. *Eur J Pediatr* 2001;160:91-94.
65. Asano Y, Yowhikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T, Yazaki T, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics* 1993;92:219-222.
66. Suga S, Yoshikawa T, Qzaki T, Asano Y. Effect of oral acyclovir against primary and secondary viremia in incubation period of varicella. *Arch Dis Child* 1993;69:639-643.
67. Huang YC, Lin TY, Chiu CH. Acyclovir prophylaxis of varicella after household exposure. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:152-154.
68. Lin TY, Huang YC, Ning HC, Hsueh C. Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1162-5.
69. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki, Isomura S. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974;2:1288-1290.
70. Miller E, Cradock JE, Ridehalgh MKS. Outcomes in newborn babies given

antivaricella-zoster virus. *Lancet* 1989;ii:317-323.

71. Hanngren K, Grandien M, Granstrom G. Effect of zoster immunoglobulin for varicella prophylaxis in newborn. *Scand J Infect Dis* 1985;17:343-347.
72. King SM, Gorenssek M, Ford-Jones EL, Read SE. Fatal varicella-zoster infection in a newborn treated with varicella-zoster immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J* 1986;5:588-589.
73. Haddad J, Simeoni U, Messer J, Willard D. Acyclovir in prophylaxis and perinatal varicella (letter) . *Lancet* 1987;i:161 part I.
74. Lin SJ, Lin TY, Chiu CH, Huang YC. Experience of intravenous immunoglobulin and acyclovir in neonates at risk for severe varicella infection-Report of five cases. *Acta Paed Sin* 1995;36:53-7.
75. Tan AYS, Connett CJ, Connett GJ et al. Use of a reformulated Oka strain varicella vaccine (SmithKline Beecham Biologicals/Oka) in healthy children. *Eur J Pediatrics* 1996;155:706-11.
76. Kuter BJ, Ngai A, Patterson CM et al. Safety, tolerability and immunogenicity of two regimens of Oka/ Merck varicella vaccine (Varivax) in healthy adolescents and adults. *Vaccine* 1995;13:967-72.
77. Gershon AA, LaRussa P, Hardy I, et al. Varicella vaccine: the American experience. *J Infect Dis* 1992; 166 (Suppl 1) : s63-68.
78. Asano Y. Varicella vaccine: the Japanese experience. *J Infect Dis* 1996; 174 (Suppl 3) : s310-3.
79. Meurice F, De Bouver J L, Vandevoorde D, Woods S, Bogaerts H. Immunogenicity and safety of a live attenuated vaccine (Oka/SB Bio) in healthy children. *J Infect Dis* 1996; 174 (Suppl 3) : s324-9.
80. LaRussa P, Steinberg S, Gershon AA. Varicella vaccine for immunocompromized children: results of collaborative studies in the United States and Canada. *J Infect Dis* 1996;174 (Suppl 3) :s320-3.
81. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics* 1995; 95:791-796.
82. Watson BM, Piercy SA, Plotkin SA, Starr SE. Modified chickenpox in children

- immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 1993; 91: 17-22.
83. Tsolia M, Gershon AA, Steinberg S, Gleb L. Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. *J Pediatr* 1990; 116: 184-9.
84. Gershon AA. Transmission of varicella-zoster virus from a vaccinee with underlying leukemia, demonstrated by polymerase chain reaction. *J Pediatr* 1994; 124: 932-935.
85. Ihara T, Kamiya H, Torigoe S, Sakurai M, Takahashi M. Viremic phase in a leukemic child after live varicella vaccination. *Pediatrics* 1992; 89: 147- 149.
86. Hardy I, Gershon AA, Steinberg S, LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. *N Engl J Med* 1991; 325: 1545-1550.
87. Lu MY, Huang LM, Lee CY, Lee PI, Chiu HH, Tsai HY. Evaluation of a live attenuated varicella vaccine in 15-to 18-month-old healthy children. *Acta Paed Sin* 1998; 39: 38-42.
88. Holmes SJ. Review of recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention, on varicella vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174 (Suppl 3) : s342-344.
89. Arvin A, Gershon A. Control of varicella. Why is a two-dose schedule necessary? *Pediatric Infect Dis J* 2006; 25: 475-6.
90. Lopez AS, Guris D, Zimmerman L, et al. One dose of varicella vaccine dose not prevent school outbreaks: is it time for a second dose? *Pediatrics* 2006; 117: 1070-7.
91. Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, et al. Loss of varicella-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med* 2007; 356: 1121-9.
92. Chuang YY, Huang YC, Chang LY, Chiu CH, Lin TY. Complications of varicella requiring hospitalization before and after the introduction of varicella vaccine in a Children's Hospital in Taiwan. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 112-3.
93. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 2271-84.