

舊病新貌談水痘病毒、水痘及帶狀疱疹

王甯祺

三軍總醫院 內科部感染科

前言

水痘自古即是廣為人知的疾病，更常是家庭中有兒童的父母所擔心的疾病。全世界每年遭水痘病毒感染的病人約有四百萬人[1]，病人多半是兒童且絕大部分的病人沒有併發症，但是病毒會潛伏在脊髓的感覺神經節(背神經節 dorsal root ganglion)或是三叉神經的神經節中，當宿主的免疫力降低時，會復發形成局部皮膚水泡狀的病灶，病灶會延著所寄附的神經皮膚分布，稱為帶狀疱疹即俗稱的「皮蛇」。

水痘病毒特徵

水痘病毒 (varicella-zoster virus) 是屬於疱疹病毒家族 (herpesvirus) 的成員之一。它有雙股 DNA，能形成 70 種基因產物。水痘病毒 DNA 活化的順序有三，最早開始活動的一群基因稱之為「立即早期基因群」(immediate-early genes)，功能是加速活化並增強另外兩群基因：「早期基因群」(early genes) 及「晚期基因群」(late genes) 的功能。接著是「早期基因群」的活化，所製造的蛋白質是複

製下一代病毒 DNA 所不可或缺的工具，其中受人注目的有「thymidine kinase, ribonucleotide reductase 及 DNA polymerase」，最後一群活化的基因群是「晚期基因群」，它們的產物包含了病毒的外套糖蛋白 (glycoproteins) 及核酸鞘膜蛋白 (nucleocapsid proteins)，這些蛋白質是引發宿主免疫反應的主角。

水痘病毒致病及免疫反應機轉

水痘病毒是經由上呼吸道黏膜或結膜接觸後進入人體，隨即侵入單核球 (mononuclear cells) 並隨著血流分佈到全身各處及皮膚。水痘病毒在人體增殖的主要場所是在淋巴組織及 T 細胞 [2]。

水痘病毒含有許多蛋白質會刺激宿主免疫系統並活化免疫系統對抗病毒，其中針對對病毒糖蛋白所產生的抗體能中和水痘病毒的感染力。細胞免疫力 (cellular immunity) 和體液免疫力 (humoral immunity) 對初次感染水痘及復發形成的帶狀疱疹有減輕發病程度的功能，其中細胞免疫力更重要。可在愛滋病或是先天性 T 細胞缺陷的患者比 B 細胞異常的病人更容易

出現瀰漫性水痘及帶狀疱疹的現象獲得證實。

為何宿主免疫系統對水痘病毒產生免疫反應後，病毒仍然能存活於宿主的感覺神經節內？答案是水痘病毒能生存在神經細胞內，並僅讓少數的基因維持活性，減少病毒蛋白質出現在宿主細胞表面的數量，讓宿主的T細胞無法辨識，藉此避免被免疫系統摧毀。

水痘與帶狀疱疹的散佈方式、臨床表徵及診斷方法

散佈方式

水痘是傳染性極高的疾病，在病人出現水痘疹之前，呼吸道分泌物是傳染水痘病毒的最主要管道，此時病人的傳染力也是最高的。最近的研究指出水痘及帶狀疱疹患者所住的房間裡能發現水痘病毒的DNA。另一病例報告是兩位護士因接觸到自帶狀疱疹患者房間排出至護理站的空氣而感染水痘[3]。所以對水痘患者不但要進行隔離措施，更必須注意隔離病房的功能與品質，避免發生院內感染。

臨床表徵

水痘病毒在體內經過10-21天的潛伏期後，接著病人出現發燒、全身有疹子不同時期的水泡。這個時期最常見的併發症是繼發性細菌感染如A群鏈球菌(group A β -hemolytic streptococci)造成的蜂窩組織炎、壞死性筋膜炎、骨骼感染甚至於敗血症或鏈球菌敗血性休克症候群(streptococcal

toxic shock syndrome)有逐年漸增的現象[4]。

成人感染水痘的症狀較兒童嚴重，並且有較高的肺炎發生率(約0.25%)及死亡率。對懷孕婦女並會造成嚴重的症狀，尤其是懷孕末期(third trimester)的婦女，雖然不致於導致流產，惟可能會引發副作用。在懷孕前期感染水痘會造成胎兒中樞神經系統受損、眼睛變形、肢體皮膚萎縮結疤。母親懷孕時感染水痘，嬰兒出生後發生帶狀疱疹的機會較高。

水痘病毒感染免疫不全的患者(尤其是細胞免疫力差的病人如HIV)。常造成嚴重的皮膚病灶、肺炎、肝炎及腦炎。CD4 T細胞損失程度較輕的患者常重覆感染水痘，在愛滋病人則是水痘持續不消失，形成疣狀的皮膚病灶，抗水痘病毒的藥物無法治癒這類型的水痘。

使用類固醇會產生嚴重的水痘症狀，特別是在潛伏期間使用。一般認為口服類固醇劑量每天在2mg/kg以下屬於安全的，但最近發現即使是更低的劑量或是吸入劑型的類固醇，仍會導致水痘惡化[5]。有些免疫不全的病人當出現了危及生命的內臟器官(如肺、肝)嚴重感染時，皮膚卻沒有病灶出現。

帶狀疱疹好發位於頸部、胸部的脊髓感覺神經分佈的皮膚或是三叉神經第一分支(眼分枝)分佈的皮膚。皮膚病灶約出現10天左右結痂，完全癒合需要一個月的時間。伴隨帶狀疱疹

的疼痛症狀會持續數星期甚至數個月才會消失。

若帶狀疱疹的疼痛症狀持續超過一個月，就稱為「疱疹後神經痛」(postherpetic neuralgia)。在某些CD4細胞數量很低的愛滋病人，帶狀疱疹會造成漸進性視網膜外層壞死，即使使用抗病藥物治療效果仍然很差。相對而言，在免疫力正常的患者若是帶狀疱疹波及視網膜，則會出現明顯的發炎反應與急性視網膜壞死，經常發生於病毒活化復發卻沒有其他帶狀疱疹病徵的患者。

診斷方法

水痘的臨床表徵獨特，大多數的病例不需要檢驗即能診斷。有些患者告訴醫師曾經得過水痘，但往往血清沒有水痘病毒抗體存在，表示前次的「水痘」並不是正確的診斷。

患者出現皮膚病灶後，可在水疱液中找到水痘病毒，但卻無法在呼吸道或其他部位發現病毒；這時期的水痘病毒分佈和潛伏期的分佈大不相同。

診斷常用 Tzanck smear 的方法，但是無法區分是水痘病毒或單純疱疹病毒。目前新的方法是用免疫螢光反應的方法，偵測從病灶中取出的組織，確認是否有水痘病毒抗原存在，這種方法比傳統的病毒培養更迅速準確，能更快速分辨水痘病毒與單純疱疹病毒。聚合酶鏈反應 (polymerase chain reaction; PCR) 可用來偵測含病毒量很低的檢體，例如腦脊髓液、愛

滋病患者反應的疣狀組織。它還能區別水痘病毒株是野生的或疫苗型的。

治療

目前能用於治療水痘病毒感染的藥物有四種：acyclovir、valacyclovir、fam ciclovir 及 foscarnet，前三種屬於鳥嘌呤類藥物 (guanosine analogue)，這類藥物作用機轉是先以病毒的 thymidine kinase 加上第一個磷酸根，接著由宿主細胞的酵素加上第二及第三個磷酸根。這四種藥物作用都是抑制病毒的去氧糖核酸聚合酶 (DNA polymerase)。Valacyclovir 是修改 acyclovir 結構而產生的藥物，它增加了 6-valine ester，大幅提昇口服吸收率，它在肝臟轉成 acyclovir，口服 valacyclovir 在血清裡產生的 acyclovir 濃度是口服 acyclovir 劑型的四倍。Famciclovir 是為改善 penciclovir 口服吸收不良現象，加上兩個乙醯的改良產物 (diacetyl penciclovir)，它比 acyclovir 有更長的半衰期。

對免疫力正常的水痘患者而言，並不需要抗病毒藥物治療。若是成人患者擔心產生併發症，抗病毒藥物必須在皮疹出現 24 小時內使用才有效果。抗病毒藥物用於治療水痘病毒感染的劑量高於單純疱疹的治療劑量，這是因為 acyclovir 口服吸收率僅 15%-20%，血中濃度不到 2 ug/mL，抑制水痘病毒活性的藥物濃度需要 1.0-10 ug/mL，遠高過治療單純疱疹需要的 0.1-1 ug/mL。因此治療嚴重的水痘需

要使用靜脈注射抗病毒藥物的方式。

若愛滋病患者反覆感染水痘而使用 acyclovir 治療無效時，可改用 foscarnet 靜脈注射。懷孕婦女感染水痘雖有較大的危險性，但對懷孕早期無併發症的婦女不建議使用抗病毒藥物，因為藥物會影響胎兒器官生長，懷孕晚期的病人仍須謹慎使用抗病毒藥物。

帶狀疱疹產生疼痛與疱疹後神經痛的機率會隨年齡增長而上升。年齡小於 50 歲的患者，除了帶狀疱疹發作在三叉神經眼分枝的情況外，發作於其他的部位時，並不需要藥物治療。治療 50 歲以上的患者，治療藥物須在帶狀疱疹出現 72 小時之內使用，才能有效縮短帶狀疱疹產生疼痛症狀的病程。免疫不全患者發生帶狀疱疹時，靜脈注射 acyclovir 仍是目前治療的方法。

預 防

從去年起台灣開始使用水痘疫苗，它是以減毒的 Okastrain 製成。水痘疫苗能有效防止 70%-90% 使用過疫苗的人產生水痘症狀。

使用對象若小於 12 歲只需要一劑，大於 12 歲的人需要兩劑，每劑間隔 4-8 週。孕婦不能接種水痘疫苗，因會對胎兒及母親都有感染的危險。使用類固醇的病人，只要類固醇劑每天不超過 20mg 或每公斤低於 2mg 都可接種水痘疫苗。用於製造疫苗的病毒株是經過減毒步驟 (live attenuated

virus) 處理，不像野生型的水痘病毒會對這類病人形成威脅。愛滋病或其他嚴重免疫力不足的病人則不可以使用水痘疫苗，同時須與接種疫苗的人隔離，以避免感染。

在針對老年人對水痘疫苗免疫狀態的一份研究發現，絕大多數的人終身其一生只發作過一次帶狀疱疹，這說明第二度出現的水痘病毒會強化原先免疫系統對水痘病毒的免疫反應，並且強度足以防止以後的復發。

結 論

水痘病毒本身有複雜的機轉，能夠終身潛伏在宿主體內而不被免疫系統摧毀；隨著愛滋病的流行免疫不全患者的增加，有數種水痘病毒造成新的症狀是過去少見的，例如在愛滋病患感染水痘會廣泛性水痘卻沒有皮膚病灶，或是慢性水痘感染形成，皮膚疣狀病灶。acyclovir 目前仍然是治療水痘病毒感染的首選藥物，新發展的藥物例如 valacyclovir、famciclovir 擴展了成人帶狀疱疹治療的觀念，最近在台灣上市的減毒水痘疫苗，能有效預防水痘而且對曾經感染過水痘的成人還能夠減緩帶狀疱疹的臨床發病過程。

參考文獻

1. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. MMWR 1996; 45: 1-36.

2. Cohen JL, Straus SE: Varicella-zoster virus and its replication. In: Fields B.N., Knipe DM, Howley P.M., eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996: 2525-35.
3. Wreghit TG, Whipp PJ, Bagnall J: Transmission of chickenpox to two intensive care unit Nurses from a liver transplant patient with zoster [Letter]. *J Hosp Infect* 1992; 20: 125-6.
4. Peterson CL, Vugia DJ, Meyers HB, Chao SM, et al: Risk factors for invasive group A streptococcal infection in children with varicella: a case control study. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 151-6.
5. Dowell SF, Briesee JS: Severe varicella associated with steroid use. *Pediatrics* 1993; 92: 223-8.