

## 皮膚疱疹病毒感染的新近療法

臺大醫院皮膚部紀秀華主任

### 摘要：

疱疹病毒 (herpes viruses) 引發的皮膚疾病包括：口唇疱疹 (herpes simplex virus, HSV1 引起)、生殖器疱疹 (HSV2 引起)、帶狀疱疹 (varicella-zoster virus, VZV 引起)、水痘 (VZV 引起)、嬰兒玫瑰疹 (HHV-6, 7 引起)；卡波西肉瘤 (HHV-8 引起) 等。其中，生殖器疱疹，常引起病人極大的焦慮；老年人的帶狀疱疹容易引起疱疹後持續的神經痛；水痘在新生兒及免疫機能不全病人易引起神經系統併發症及水痘肺炎，在成年人則常發生嚴重的皮疹及症狀。因此，了解上述三種疾病的機轉以及給予有效的治療是很需要的。

新近發展的抗疱疹病毒 (HSV-1, HSV-2, VZV) 藥物，包括 acyclovir (及其新近 L-valine ester 衍生物 valacyclovir)、famciclovir (為 penciclovir 之 prodrug) 及 foscarnet 等。Acyclovir 是合成的 acyclic purine nucleoside analogue，利用病毒的 thymidine kinase，轉換成 mono-, di-, tri-phosphate 衍生物，而使得有病毒感染之細胞具高濃度的 acyclovir-triphosphate。Deoxyguanosine triphosphate 用 viral DNA polymerase 來做 DNA chain，而合成 viral DNA。在與 deoxyguanosine triphosphate 競爭 viral DNA polymerase 時，acyclovir-triphosphate 由於缺乏 DNA chain elongation 之 3'hydroxyl group，會使得 viral DNA 無法 elongation 及合成，而達到抗疱疹病毒的效果。新一代的口服抗病毒藥 valacyclovir，口服後能迅速且幾乎轉換成 acyclovir，而產生 54% acyclovir 的生物可利用率，而優於口服 acyclovir 之 10%~20% 的生物可利用率。Penciclovir 之原理與 acyclovir 近似。Foscarnet 是 pyrophosphate analogue，直接作用於 HSV DNA polymerase，而使用於對 acyclovir 發生抗藥性之 HSV。

以上抗疱疹病毒藥物需在發病三天內使用，才有減輕病情及縮短病程之效果。由於 HSV 及 VZV 之遺潛伏性，目前之抗疱疹病毒藥物尚無法阻止 HSV 再發。

### I. 前言：

人類疱疹病毒 (Human herpes virus) 的感染是無所不在的，它所引發的疾病範圍極

廣：(如下表)

表一、人類疱疹病毒之相關疾病

Human herpesvirus and subfamily	Common name	Associated disorders
HHV-1 (Alpha)	Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	Orofacial herpes (cold sores), ocular lesions, erythema multiforme, genital herpes
HHV-2 (Alpha)	Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	Genital herpes, orofacial herpes
HHV-3 (Alpha)	Varicella-zoster virus (VZV)	Chickenpox, herpes zoster (shingles), Ramsay-Hunt syndrome
HHV-4 (Gamma)	Epstein Barr virus (EBV)	Infectious mononucleosis (glandular fever), Burkitt's lymphoma, nasopharyngeal carcinoma
HHV-5 (Beta)	Cytomegalovirus (CMV)	Usually asymptomatic in immune- competent individuals. Neonatal CMV infection resulting in mental retardation and hearing loss. Interstitial pneumonitis, retinitis and colitis in the immunocompromised patients
HHV-6 (Beta)	Human herpesvirus 6	Exanthema subitum (roseola), infantile febrile illness, hepatitis, interstitial pneumonitis, more frequent and severe graft vs host disease, multiple sclerosis
HHV-7 (Beta)	Human herpesvirus 7	Pityriasis rosea, exanthema subitum (roseola), infantile febrile illness
HHV-8 (Gamma)	Human herpesvirus 8	Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphomas

皮膚的疱疹病毒感染，最常見的包括單純疱疹：口部疱疹（Herpes simplex virus 1 [HSV-1]引起），生殖器疱疹（多為 Herpes simplex virus 2 [HSV-2]引起，少數為 HSV-1 引起）；帶狀疱疹（Varicella-zoster virus [VZV]引起）及水痘（VZV 引起）。

皮膚疱疹病毒(HSV 及 VZV)具有：感染後，沿著感覺神經上行，潛伏在背神經節(dorsal ganglion)，遇到某種情況，則被再活化，而再由 dorsal ganglion 沿著感覺神經出來至皮膚的特性。所以口部及生殖器疱疹常會反覆再發；而小時候得到水痘後，VZV 潛伏在 dorsal ganglion，一生當中，可能會有一次的再活化，而沿著皮膚的神經分佈（dermatome）發生帶狀疱疹。由於這種潛伏，再活化的特性，使得病毒的出現時，變得難以預測。而我們在治療或抑制這些病毒時，必需記得這樣的特性。

## II. 新近發展的抗疱疹病毒（HSV-1, HSV-2, VZV, CMV）藥物

新近發展的抗疱疹病毒藥物，包括 aciclovir（及其新近 L-valine ester 衍生物 valaciclovir）、famciclovir（為 penciclovir 之 prodrug）及 foscarnet 等。Aciclovir 是合成的 acyclic purine nucleoside analogue，利用病毒的 thymidine kinase，轉換成 mono-, di-, tri- phosphate 衍生物，而使得有病毒感染之細胞具高濃度的 aciclovir-triphosphate。Deoxyguanosine triphosphate 用 viral DNA polymerase 來做 DNA chain，而合成 viral DNA。在與 deoxyguanosine triphosphate 競爭 viral DNA polymerase 時，aciclovir-triphosphate 由於缺乏 DNA chain elongation 之 3'hydroxyl group，會使得 viral DNA 無法 elongation 及合成，而達到抗疱疹病毒的效果。新一代的口服抗病毒藥 valaciclovir，口服後能迅速且幾乎完全轉換成 aciclovir，而產生 54% aciclovir 的生物可利用率，而優於口服 aciclovir 之 10%~20% 的生物可利用率。Penciclovir 之原理與 aciclovir 近似。Foscarnet 是 pyrophosphate analogue，直接作用於 HSV DNA polymerase，而使用於對 aciclovir 發生抗藥性之 HSV。

表二、抗人類疱疹病毒藥物之性質

Drug	Obligate chain terminator ?	Activation by virus-encoded enzyme ?	Available administration route(s)	HHV infections for which used clinically
Aciclovir	Yes	Yes	IV, oral, topical	HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV
Valaciclovir	Yes	Yes	Oral	HSV-1, HSV-2, VZV, CMV
Penciclovir	No	Yes	IV, Topical	HSV-1, HSV-2, VZV
Famciclovir	No	Yes	Oral	HSV-1, HSV-2, VZV
Foscarnet	No	No	IV	HSV-1, HSV-2, VZV, CMV
Fomiversen	No	No	Intravitreal	CMV
Cidofovir	No	No	IV	CMV
Ganciclovir	No	Yes	IV, oral, intravitreal	CMV

Aciclovir 之口服效果較差，如病人只方便使用口服方式，我們建議使用 valaciclovir。

### III. 必須使用有效的抗人類疱疹病毒方法來治療（或抑制）的皮膚疱疹疾病

以下的皮膚疱疹疾病，是必須使用有效的抗人類疱疹病毒方法來治療（或抑制）的：

#### 1. 孕婦的生殖器疱疹

孕婦生產時，若有初發性生殖器疱疹，胎兒經由陰道生產時受到感染的機會為 50%；若生產時有再發性生殖器疱疹，則胎兒感染機會是 40%；若有過生殖器疱疹的病史，而生產並無發生，則胎兒感染機會是 0.04%。

由於生殖器疱疹 85~90% 為 HSV-2 引起（HSV-1 引起的較少），而 HSV-2 很容易在臨床上並無症狀時，仍在生殖器洩出（viral shedding）— 感染過後，每 100 天數中有 1~6 日有無症狀病毒洩出。

因此，我們建議有過生殖器疱疹的孕婦，或高危險群的孕婦（如：其性對象有生殖器疱疹），在懷孕 36 週起，即持續服用 valaciclovir，以免造成新生兒的單純疱疹。

#### 2. 新生兒單純疱疹

新生兒單純疱疹的表現可分為三種：20% 為泛發性；35% 為中樞神經系統性；45% 只局限在皮膚及黏膜。泛發性單純疱疹感染多個器官（特別是肝及腎上腺），治療後，死

亡率仍高達 50%，即使存活，也有 41% 會留下神經後遺症。中樞神經系統感染，有 85% 之存活機會，但神經後遺症高達 65%。局限皮膚及黏膜者，100% 可存活，只有 2% 有嚴重後遺症。因此新生兒單純庖疹，我們必需給予 10 天的 aciclovir 靜脈注射。

### 3. 新生兒的水痘

由於母體製造 IgG 需要時間，孕婦的水痘若發生在生產前 5 天內至生產後 2 天內，新生兒極可能得不到母體之 VZV-IgG，此時必需給予新生 VZIG 125U/10kg (max 625U)，以立刻有效遏止 VZV 感染。不幸的是，即使如此處置，仍有 50% 的新生兒發生水痘。

### 4. 水痘併發肺炎及腦炎

水痘的感染多在幼兒期，而此時期的症狀及病程也較良性。少於 10% 的病例發生在 15 歲以後，而其中有 20% 會併發肺炎，併發肺炎者死亡率高達 40%。水痘併發腦炎，可能是由自體免疫機制發生，所幸病例極少。併發肺炎或腦炎時，必需給予靜脈注射 aciclovir 10 天。活體致弱 (live attenuated) 的水痘疫苗 (Varivax, Merck)，已經 FDA 核准，間隔 4~8 週的二次注射，可使血清轉陽性率達到成人 82%，小孩 91%，在預防水痘併發肺炎及腦炎的考量時可予使用。

### 5. 老人的帶狀庖疹

由於老人 (>60 歲) 極易在庖疹過後，持續發生神經痛，如在發疹 3 天內投予靜脈注射 aciclovir，對於帶狀庖疹後的神經痛可有效減少。

以下為 aciclovir 及 valaciclovir 之治療引導：

#### IV. 抗皮膚皰疹病毒藥物之使用導引

##### A. Aciclovir

##### 1. Herpes simplex virus infection

庖疹性口咽炎 庖疹性齦口炎	IV: adult: 5mg/kg, 8 hourly, for 5 days child: 250mg/m <sup>2</sup> , 8 hourly, for 5 days adult: 200mg, 5 times daily, for 5 days child (<2yr): 100mg, 5 times daily, for 5 days child (>2yr): 200mg, 5 times daily, for 5 days
庖疹性肺炎 庖疹性腦炎	IV: adult: 10mg/kg, 8 hourly, for 10 days child: 500mg/m <sup>2</sup> , 8 hourly, for 10 days
新生兒單純庖疹	IV: adult: 10mg/kg, 8 hourly, for 5 days
免疫機能不全病人的治療	IV: adult: 10mg/kg, 8 hourly, for 7 days child: 250mg/m <sup>2</sup> , 8 hourly, for 7 days
免疫機能不全病人的預防 感染	IV: 5 mg/kg, 12 hourly

##### 2. Varicella zoster virus infection

新生兒水痘	IV: 10~15mg/kg, 8 hourly, for 10 days
帶狀庖疹	IV: adult 5-10 mg/kg, 8 hourly, for 5 days child: 250mg/m <sup>2</sup> , 8 hourly, for 5 days
併發性腦炎或肺炎	IV: adult: 10~15mg/kg, 8 hourly, for 14-21 days child: 500mg/m <sup>2</sup> , 8 hourly, for 10 days
免疫機能不全病人的治療*	IV: adult: 10mg/kg, 8 hourly for 7-10 days child: 500mg/m <sup>2</sup> , 8 hourly, for 7-10 days
免疫機能不全病人的預防 感染	IV: 5 mg/kg, 12 hourly

\*預防水痘泛發內臟要使用 VZIG

##### 3. 腎功能不全患者應調整劑量

Creatinine 廓清率	IV 劑量	Tab 劑量
25-50 ml/min	依據上述的建議劑量，每 12 小時投予一次	依據上述的建議劑量使用
10-25 ml/min	依據上述的建議劑量，每 24 小時投予一次	水痘及帶狀庖疹： 800mg tid
0(無尿)-10 ml/min	使用連續性腹膜透析及血液透析患者以上的建議劑量減半，並每 24 小時及透析後投予一次	單純性庖疹： 200mg bid 水痘及帶狀庖疹： 800mg bid

## B. Valaciclovir

### 1. Herpes simplex virus infection

疱疹性口咽炎 疱疹性齦口炎	500mg, 12 hourly, for 5 days
生殖器疱疹	500mg, 12 hourly, for 5 days
預防生殖器疱疹復發	500mg qd

### 2. Varicella zoster virus infection

帶狀疱疹	1g, 8 hourly, for 7 days
------	--------------------------

## C. Foscarnet

對 aciclovir 抗藥性皮膚黏膜 疱疹	40mg/kg, IV, 8~12 hourly, for 7~21 days
---------------------------	--

## Aciclovir/ Valaciclovir (Zovirax/Valtrex) 健保使用規範

1. 疱疹性腦炎。
2. 帶狀疱疹或單純性疱疹侵犯三叉神經第一分枝 VI 皮節可能危及眼角膜者。
3. 帶狀疱疹或單純性疱疹侵犯薦椎 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或單純性疱疹。
5. 新生兒免疫機能不全患者的水痘感染。
6. 罹患水痘合併高燒（口溫 38°C 以上）及肺炎（需 X 光顯示），或腦膜炎並住院者。
7. 帶狀疱疹或單純性疱疹所引起之角膜炎或角膜潰瘍者。
8. 急性視網膜壞死症（acute retina necrosis）。
9. 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藥。
10. 骨髓移植術後病患得依下列規定預防性使用 aciclovir
  - 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（TBI）前一天至移植術後第三十天為止，（以上 1-8 項，可選擇使用注射劑或口服藥，且限使用一種）

總之，新近發展的抗病毒藥物（如 aciclovir），在發病三天內，可有效抑制 HSV 及 VZV，而降低嚴重度及減短病程，但對病毒的潛伏及再發無法減少。對於孕婦生殖器疱疹、新生兒單純疱疹、水痘併發肺炎及腦炎、老人帶狀疱疹，都必須使用 aciclovir，使用 aciclovir 時考慮腎功能；新生兒水痘及防止免疫機能不全病人水痘泛發內臟要使用 VZIG；有須避免水痘後併發腦炎或肺炎之考量時，可考慮使用疫苗，預防水痘發生。