帶狀皰疹疫苗介紹

蔡明航 汪靖勛

三軍總醫院 內科部感染科

水痘帶狀疱疹病毒引起的帶狀疱疹 (herpes zoster, HZ) 及其最常見的併發症——帶狀疱疹後神經痛 (postherpetic neuralgia, PHN),會嚴重影響患者的生活品質,並加重醫療系統的負擔。在台灣,HZ 的年發生率約為每千人年 4.89 例,相關的醫療支出每年高達 2.5 億至 3.19 億元新台幣。帶狀疱疹疫苗是預防 HZ 的有效方法,目前已上市的疫苗包括伏帶疹 (Zostavax) 和欣剋疹 (Shingrix)。伏帶疹為活性減毒疫苗,而欣剋疹則為非活性基因重組疫苗。本篇綜論將分別簡短介紹兩種疫苗—— 伏帶疹和欣剋疹特性以及在不同族群中的施打保護力和安全性結果。(**感控雜誌 2025:35:33-41**)

關鍵詞:水痘帶狀疱疹病毒、帶狀疱疹、帶狀疱疹後神經痛、伏帶疹、欣剋疹

前言

水痘帶狀疱疹病毒(varicellazoster virus, VZV)是一種皰疹病毒, 主要可以引起兩種不同的疾病:水 痘(varicella 或 chickenpox)和帶狀 疱疹(herpes zoster 或 shingles,以下 簡稱 HZ)。初次感染 VZV 會引發水 痘,主要是發生在 2 到 8 歲兒童。初 期表現為全身性的皮疹病灶伴隨發 燒,接著發展為丘疹、水泡,最終結 痂。病程持續約1到2週之間。在初次感染痊癒後,VZV會進入感覺和自主神經節中並保持終生潛伏狀態[1]。

當VZV從潛伏狀態重新活化並 複製時就會導致 HZ 的產生。不同於 初次感染造成的全身皮膚病灶,HZ 是一種局部性的疾病,主要是影響 特定感覺神經節、神經和該區域的皮 膚。病人臨床表現為單側、疼痛性水 泡樣皮疹病灶,病灶範圍通常於局限

民國 113 年 09 月 20 日受理 民國 113 年 12 月 25 日接受刊載 通訊作者:汪靖勛

通訊地址:台北市內湖區成功路二段 325 號

通訊電話: 02-87923311

DOI: 10.6526/ICJ.202502_35(1).0004 中華民國 114 年 2 月第三十五卷一期 於單個或數個背根或顱神經節支配的皮節區域 [1]。帶狀疱疹的發生取決於影響病毒與宿主關係的因素,主要是與宿主對 VZV 的 T 細胞專一性免疫能力 (VZV-specific T cell-mediated immunity, VZV-CMI) 有關,宿主的VZV-CMI 不只對初次感染 VZV 康復極為重要,在往後也可限制潛伏的VZV 的重新活化和複製,從而在預防帶狀疱疹中扮演重要角色 [2]。

帶狀疱疹流行病學及造成的醫療 財政負擔

一般人 HZ 終生發病風險超過三 成;且隨著年齡發生率逐年增加, 在50歲以上人群中的發生率比起一 般成年族群可以上升至兩倍左右。在 台灣,每年HZ的發生率為每千人年 4.89 例;80 歲以上族群每千人年達 到 13.69 例 [3]。除了 HZ 的發生率, HZ的嚴重程度和發生併發症比例也 隨著年齡增長而增加,幾乎有一半 的 HZ 老年患者會出現併發症 [4]。 其中最常見的是帶狀疱疹後神經痛 (postherpetic neuralgia,以下簡稱 PHN),其特徵是皮疹癒合後持續數 週、數個月甚至數年的神經性疼痛和 感覺異常[4]; PHN 患者經常合併睡 眠障礙、慢性疲勞、體重減輕、焦慮 和抑鬱等症狀,並進一步影響日常生 活活動的能力。在台灣,根據一篇全 國健保資料庫資料研究,顯示在65 歲以上成年族群中,有發生帶狀疱疹

患者相較沒有發生帶狀疱疹個案,在 患病後一年內有更頻繁的相關門診、 急診和住院紀錄,尤其是合併 PHN 的患者 [5]。上述研究結果顯示此疾 病對患者生活品質及整個台灣醫療照 護體系的影響。

帶狀疱疹疫苗伏帶疹 (Zostavax) 和欣剋疹 (Shingrix)

带狀疱疹疫苗的注射是預防帶 狀疱疹最有效的方式,目前有兩種已 經上市的帶狀疱疹疫苗。一種是利用 減毒 vOka 病毒株製成的活性減毒疫 苗伏帶疹,另一種是利用病毒糖蛋 白 E (glycoprotein E, gE) 製成的重組 疫苗欣剌疹。在台灣雖未列為公費接 種項目,但仍建議在符合條件的狀況 下自費接種其中一種疫苗。接下來將 針對這兩種疫苗分別作介紹。第一個 上市的帶狀疱疹疫苗伏帶疹是利用活 性減毒病毒株 Oka 株研發而來。Oka 病毒株是從一名健康的日本水痘兒童 中分離出,並由 Takahashi 及其同事 在人體和天竺鼠細胞中進行多代培 養,進而製造出活性減毒 Oka 病毒 疫苗株 (vOka) [6]。在一篇關於帶狀 疱疹疫苗伏帶疹的樞紐研究 (shingles prevention study, SPS) 顯示, 60 歲以 上成年人伏帶疹疫苗的注射可以分別 降低 51.3% HZ 及 66.5% PHN 的發生 率 [7]。安全性數據也指出,雖然疫 苗組接種者之注射部位不良經驗發 生率明顯高於安慰劑組,但通常較

輕微;至於嚴重不良事件,以及住院 和死亡率, 在疫苗組和安慰劑組之 間則無顯著差異[7]。根據上述研究 的結果, 伏帶疹於 2006 年 5 月獲得 美國食品藥物管理局 (food and drug administration, FDA) 批准,並於同年 10月被美國預防接種諮詢委員會建 議為60歲以上(無禁忌症),無論是 否有 HZ 病史的成人常規疫苗接種, 用於預防 HZ 及其併發症 [8]。後續 伏帶疹針對 50-59 歲受試者所做的療 效及安全性研究中 (zoster efficacy and safety trial, ZEST) [9], 在平均 1.3 年 的追蹤期間對帶狀疱疹的預防效果將 近7成。美國FDA 因此將伏帶疹的 適用年齡拓寬至50歲及以上的成人。 伏帶疹的效力會隨著時間過去而衰退 [7]。SPS 結果顯示在接種後 4 年疫苗 的預防效果仍能持續,但接種後11 年伏帶疹的預防效果在 HZ 發生率上 從 51.3% 下降至 21.1%; 在 PHN 發 生率上則從 66.5% 下降至 35.4%。但 是整體來說,疫苗對 HZ 的疾病負擔 及PHN發生率的預防效果在接種後 10年內仍持續有效,而對 HZ 發生率 的預防效果則能持續至接種後8年。 因為伏帶疹是活性減毒疫苗,在免疫 不全患者施打可能有造成疫苗病毒擴 散的風險,因此並不建議施打於此類 高風險族群。

而另一種帶狀皰疹疫苗欣剋疹則 是一種非活性基因重組疫苗,主要成 分包含重組 VZV 特有抗原 (gE) 以及 AS01B 佐劑系統。水痘帶狀皰疹病

毒的 gE 是 VZV 病毒顆粒和受感染 細胞中最豐富的糖蛋白, 在病毒的複 製和細胞間傳播過程扮演重要腳色, 也是 VZV 特異性 CD4+ T 細胞反應 的主要標的[10]。在兩篇關於帶狀疱 疹疫苗欣剋疹的樞紐研究(ZOE-50 及 ZOE-70) 中,針對 50 歲以上的成 人以間隔2個月施打兩劑的方式,欣 剋疹對 HZ 發生率的預防效果在 50 歲以上成人中為97.2% [11],在70 歲以上成人中為89.8% [12]。把兩篇 研究中70歲以上受試者做次族群分 析顯示, 欣剋疹對 HZ 發生率的預防 效果為 91.3%,對 PHN 發生率的預 防效果為88.8%。且欣剋疹對HZ發 生率的預防效果不受年龄增長的影 響,仍能持續超過3年。安全性研究 的部分,疼痛是最常見的局部症狀, 至於致命性不良事件、嚴重不良事 件,以及潛在的免疫介導疾病,在疫 苗組和安慰劑組之間則無顯著差異。 根據以上研究,美國 FDA 批准了欣 剋疹,間隔2至6個月肌肉注射兩 劑,用於預防50歲以上成人的帶狀 **皰疹。真實世界數據從一篇主要針對** 65 歲以上的成人世代研究中指出, 接種一劑和兩劑欣剌疹對HZ發生率 的預防效果分別為 56.9% 和 70.1%。 對於80歲以上的欣剌疹接種者、第 2 劑在第1劑後大於等於180天後接 種者,兩劑疫苗的預防效果也並無顯 著差異;而兩劑欣剋疹對 PHN 的保 護效果為 76.0% [13]。在疫苗持續的 保護力上。到接種後10年,平均gE

特異性 CMI 和抗 gE 抗體濃度仍分別 比接種前高 3.3 倍和 5.9 倍 [14]。顯 示該疫苗持續的保護效果。雖然並無 直接兩者疫苗比較的研究,但根據一 篇 2019 年彙整了 20 篇隨機試驗的網 絡統合分析研究結果顯示,對 HZ 發 生率的預防效果在年龄 >60 歲成人 中, 欣剋疹及伏帶疹分別為 92% 與 51%; 而在≥70 歲成人中分別為91% 與 37%。對 PHN 發生率的預防效果 在年齡 ≥60 歲成人中, 欣剋疹及伏帶 疹分別為89%與66%;在≥70歲成 人中則分別為89%與67%。顯示無 論是在≥60歲或≥70歲的受試者, 欣剌疹在 HZ 和 PHN 的預防效果均 優於伏帶疹。安全性的部分除了欣剌 疹有較高的注射部位不良經驗與全身 反應,兩者在嚴重不良事件方面並沒 有差異[15]。由於伏帶疹的疫苗效力 會隨時間衰減。在2項分別納入年齡

≥50歲和≥65歲受試者的世代研究中,於剋疹可以進一步降低先前接種中,於剋疹可以進一步降低先前接種過伏帶疹者的 HZ 發生率 [13, 16]。與僅接種伏帶疹的受試者相比,夠接種於剋疹能將 HZ 的發生率從每1000人年 7.54降至 2.39[16]。目間過程,其國預防接種諮詢表達以帶疹與於剋疹接種諮詢表達,以應間隔 2個月。

考量到疫苗效力隨年齡增長而下降,伏帶疹在免疫抑制者中禁用,供帶疹在免疫抑制者轉類,使更多性的保護。 一种一种,這也是不可能。 一种一种,這也是使進一一种。 一种一种,這也是使進一一种。 一种一种,是不可能。 是或開發新型 VZV 疫苗的必能,可能是不知识。 是或開發新型 VZV 疫苗的必能,可能是不知识。 不多種動物模型中有著更明的。 VZV-CMI 及抗體免疫反應;同時在

表一 帶狀皰疹疫苗 — 伏帶疹 (Zostavax) 及欣剋疹 (Shingrix) 之比較

	伏帶疹	欣剋疹
疫苗類型	活性減毒疫苗	非活性基因重組疫苗
疫苗組成	含 Oka/Merck 株 VZV	含 VZV 醣蛋白抗原,加入 AS01B 佐劑
FDA 核准上市時間	2006	2017
劑次與施打途徑	1劑;皮下	2劑,間隔2至6個月;肌肉
整體 HZ 發生率的預防效果	51.3%	97.2%
整體 PHN 發生率的預防效果	66.5%	91.2%
不良反應	低	高
疫苗的持續保護效果	接種後8年	接種後 10 年以上
國內核准適應症	50-79 歲之成人	50 歲以上成人;或 18 歲以上且具有罹患 帶狀疱疹高風險之成人

安全性方面也優於欣剋疹。另外是腺病毒載體疫苗(ChAdOx1-VZVgE),研究顯示施打一劑後誘導的gE特異性CMI高於2劑欣剋疹或1劑伏帶疹。還有一種是由VZV特有抗原(gE)以及新的佐劑系統(Lipo-pamTM)組成的的新型重組帶狀皰疹疫苗(CVI-VZV-001),在動物模型中可誘導出與欣剋疹相當的gE特異性細胞中具於別疹度反應。這些在動物模型中具有液免疫反應。這些在動物模型中具有次的疫苗值得進行更多深入研究(表一)。

帶狀疱疹疫苗在 免疫不全族群使用

儘管有治療 HZ 的抗病毒藥物, 但通過疫苗接種預防 HZ 對於免疫功 能低下的患者尤為重要,因為他們罹 患HZ及其嚴重併發症的風險更高, 伏帶疹與水痘疫苗及其他活性減毒 疫苗一樣,減毒的vOka可能引起嚴 重疾病,因此 zostavax 仿單說明並不 建議在免疫不全患者中使用 (https:// www.fda.gov/media/82524)。而欣剋 疹是一種非活性基因重組疫苗,已在 許多不同免疫抑制疾病族群中確認了 其有效性及安全性,在2021年7月, 美國 FDA 進一步批准欣剌疹用於預 防 18 歲及以上因已知疾病或治療導 致免疫缺陷或免疫抑制而面臨 HZ 高 風險的成人。相關研究分述如下:

在實質固態癌症患者中,雖無相關的臨床試驗有效性研究,但是在

一項比較欣剋疹接踵者與安慰劑的隨機對照研究中,疫苗接種者與安慰劑組相比有較高的免疫抗原性(欣剋疹組與安慰劑組的抗gE抗體濃度的幾何平均值(geometric mean antibody concentrations, GMC)比值為14.4),而嚴重不良事件發生率兩者並無差異[17]。因此台灣的帶狀皰疹指引建議欣剋疹作為固體癌患者的首選疫苗[18]。

而在血液腫瘤患者中,一項跨 國多中心研究將 569 名不同血液腫瘤 患者隨機分配到欣剌疹組或安慰劑組 (疫苗接種安排在癌症治療期間或 之後進行)後比較施打欣剋疹疫苗的 效果,結果顯示欣剌疹組的 HZ 發生 率為每1,000人年8.5例低於安慰劑 組為每1,000人年66.2例。接種最後 一劑疫苗後30天內報告的嚴重不良 事件在欣剋疹組與安慰劑組之間並無 明顯差異 [19]。不過在活動性血液惡 性腫瘤患者、或患者正在接受化療期 間,施打疫苗可能出現免疫反應不佳 或血小板減少症的風險。因此,台 灣的帶狀皰疹指引建議,血液惡性腫 瘤的成年患者接種欣剌疹前應該與血 液腫瘤科醫進行充分討論後再行施打 (shared decision making, SDM) [18] °

而在自體造血幹細胞移植患者中接種欣剋疹患者中,一篇隨機對照試驗研究顯示欣剋疹顯著降低了HZ和PHN的發生率,以及嚴重HZ疼痛的持續時間;而其安全性與在普通人群中進行的臨床試驗結果相似[20]。

針對異體造血幹細胞移植患者,接種 2 劑欣剂疹疫苗的異體造血幹細胞接 受者可以表現出顯著的體液和細胞免 疫反應,其安全性與自體造血幹細胞 接受者相近。可以降低 HZ 的發生率 [21];然而,目前仍缺乏異體造血幹 細胞接受者中使用欣剌疹的較好研究 文獻證據,且仍需要更長的追蹤期才 能了解疫苗保護力效果。在其他器官 移植患者中,有一篇前瞻性研究評估 了欣剌疹在不同器官移植接受者中的 免疫生成性。包含了肺移植,肝臟移 植,以及腎移植患者在施打疫苗後皆 能達到顯著的體液和細胞免疫反應, 且僅出現輕微的不良事件,未發生排 斥反應 [22]。

人類免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV) 感染族 群的HZ發生率比同齡一般族群高 10-20 倍,縱使在抗愛滋病病毒藥物 治療 (antiretroviral therapy, ART) 問世 後大幅降低 HZ 發生率,仍然是同齡 一般族群的 3-5 倍;復發率和併發症 的風險也同樣遠高於一般人群。在一 項項雙盲安慰劑對照試驗,評估了3 劑欣剌疹在成年 HIV 感染者中的免 疫原性和安全性。在第3劑欣剌疹接 種1年後,gE特異性CMI高於自然 感染 HZ 後的水平。未觀察到疫苗相 關的嚴重不良事件,且欣剋疹對 HIV 病毒量或 CD4 淋巴球數沒有影響 [23]。基於免疫原性和安全性數據, 台灣的帶狀皰疹指引建議成人HIV 感染者接種欣剌疹。且為確保強勁的

免疫反應,指引建議考慮延遲接種疫苗,直到患者開始接受 ART、病毒量受抑制且 CD4 淋巴球數達到 200 cells/µL 以上時再施打 [18]。

對於具有自體免疫疾病患者,多項回顧性研究顯示,自體免疫疾病患者的患者中(包括使用過生物製劑的患者是安全的,並能降低是安全的,並能降免疫患者是安全的,並能降免疫性不少的風險。在一項針對自體免疫性病患者接種欣剋疹的單一中心的顧示施打欣剋疹是安全的,即不免事件[24]。

帶狀疱疹疫苗與 其他疫苗同時施打

同時接種(定義為在同一天接種多於一種疫苗)被視為是提高免疫接種率的有效方法。在一個世代研究中,研究團隊分析同時施打欣剋疹與其他疫苗是否會影響疫苗對帶狀泡疹的保護力,結果顯示欣剋疹單獨施打族群比起與同時接種其他疫苗族群,其帶狀皰疹的風險並無顯著差異[25]。

結 語

目前可用的兩種帶狀皰疹疫苗對減少HZ、和PHN及其他相關併發症在高齡成人是安全且有效的。多個國家已經將此類疫苗納入建議接種計劃中,儘管對於帶狀皰疹疫苗接種的推

參考文獻

- Gershon AA, Chen J, Davis L, et al: Latency of varicella zoster virus in dorsal root, cranial, and enteric ganglia in vaccinated children. Trans Am Clin Climatol Assoc 2012;123:17-33.
- Weinberg A, Levin MJ: VZV T cell-mediated immunity. Curr Top Microbiol Immunol 2010; 342: 341-57.
- Jih JS, Jih JS, Chen YiJu, et al: Epidemiological Features and Costs of Herpes Zoster in Taiwan: A National Study 2000 to 2006. Acta Derm Venereol 2009; 89: 612-6.
- Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ, et al: Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. BMJ Open 2014; 4: e004833.
- Lu WH, Lin CW, Wang CY, et al: Epidemiology and long-term disease burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Taiwan: a populationbased, propensity score-matched cohort study. BMC public health 2018;18:369.
- Takahashi M, Okuno Y, Otsuka T, et al: Development of a live attenuated varicella vaccine. Biken J 1975;18: 25-33.
- 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.
- 8. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, et al:

- Prevention of herpes zoster: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2008; 57: 1-30.
- Schmader KE, Levin MJ, Gnann Jr J, et al: Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. Clin Infect Dis 2012; 54: 922-8.
- 10. Arvin AM, Oliver S, Reichelt M, et al: Analysis of the functions of glycoproteins E and I and their promoters during VZV replication in vitro and in skin and T-cell xenografts in the SCID mouse model of VZV pathogenesis. Curr Top Microbiol Immunol 2010;342: 129-46.
- 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.
- 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.
- Izurieta, H.S., et al., Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure. Clin Infect Dis, 2021. 73(6): p. 941-948.
- 14. Bastidas, A., et al., 2905. Long-term Immunological Persistence of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Clinical Data and Mathematical Modeling. Open Forum Infectious Diseases, 2019. 6(Supplement 2): p. S84-S85.
- McGirr, A., et al., The comparative efficacy and safety of herpes zoster vaccines: A network metaanalysis. Vaccine, 2019. 37(22): p. 2896-2909.
- 16. Sun, Y., et al., Effectiveness of the Recombinant Zoster Vaccine in Adults Aged 50 and Older in the United States: A Claims-Based Cohort Study. Clin Infect Dis, 2021. 73(6): p. 949-956.
- 17. Vink, P., et al., Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial. Cancer, 2019. 125(8): p. 1301-1312.
- Lin, K.Y., et al., Recommendations and guidance for herpes zoster vaccination for adults in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect, 2024. 57(5): p. 669-684.
- Dagnew, A.F., et al., Immunogenicity and safety
 of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in
 adults with haematological malignancies: a phase
 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy
 analysis. Lancet Infect Dis, 2019. 19(9): p. 9881000.

- 20. Bastidas, A., et al., Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: a Randomized Clinical Trial. JAMA, 2019. 322(2): p. 123-133.
- Baumrin, E., et al., Safety and reactogenicity of the recombinant zoster vaccine after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood Adv, 2021. 5(6): p. 1585-1593.
- 22. L'Huillier, A.G., et al., Evaluation of Recombinant Herpes Zoster Vaccine for Primary Immunization of Varicella-seronegative Transplant Recipients. Transplantation, 2021. 105(10): p. 2316-2323.
- 23. Berkowitz, E.M., et al., Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. J Infect Dis, 2015. 211(8): p. 1279-87.
- 24. Lenfant, T., et al., Safety of recombinant zoster vaccine: a retrospective study of 622 rheumatology patients. Rheumatology (Oxford), 2021. 60(11): p. 5149-5157.
- 25. Bruxvoort, K.J., et al., Herpes Zoster Following Recombinant Zoster Vaccine With or Without Concomitant Vaccination. Open Forum Infect Dis, 2022. 9(3): p. ofac011.

Introduction to Herpes Zoster and Vaccination Recommendations

Ming-Hang Tsai, Ching-Hsun Wang

Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Internal Medicine, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

Varicella-zoster virus (VZV) causes herpes zoster (HZ) and its most common complication, postherpetic neuralgia (PHN), which significantly affects the quality of life of patients and increases the financial burden on healthcare systems. In Taiwan, the annual incidence of HZ is approximately 4.89 cases per 1,000 individuals, with related medical expenses reaching between NT\$250–319 million annually. HZ vaccination is an effective prevention method. Two vaccines are currently available: Zostavax and Shingrix. Zostavax is a live attenuated vaccine, whereas Shingrix is a non-live recombinant vaccine. This review briefly introduces the protective efficacy and safety results of Zostavax and Shingrix in different populations.

Key words: Varicella-zoster virus; herpes zoster; postherpetic neuralgia; Zostavax; Shingrix