

老人帶狀皰疹後神經痛

江文心 林珍芳

一、前言

帶狀疱疹(herpes zoster)俗稱“皮蛇”(shingles)，引起的病毒就是引起水痘的病毒 varicella-zoster virus(VZV)，水痘痊癒後少量病毒潛伏在體內感覺神經的背根神經節(dorsal root ganglia)中，終其一生中當人體抵抗力降低的時候，VZV 會以帶狀皰疹型式再次復發，帶狀疱疹的典型症狀是在身體的一側沿著神經節分佈成片狀及帶狀分佈的紅疹及水疱疹並伴有劇烈的疼痛，且以胸部肋間

神經(T4-T6)、頸部及三叉神經附近最常發生，依疼痛發生時期可分為前趨症狀痛(prodromal pain)、病灶出現時的痛、帶狀皰疹痊癒後仍持續的痛，出現前驅症狀痛常會被誤診為心肌梗塞、疝氣或是腸胃道疾病而耽誤帶狀皰疹的治療，而病灶痊癒後持續的痛則可能持續數個月甚至數年，若疼痛持續超過 4 個月則稱為帶狀皰疹後神經痛(post-herpetic neuralgia, PHN)。

二、盛行率與病因

帶狀皰疹的發病與免疫功能的低下(immunocompromised)有關，第一次感染 VZV 時會產生細胞免疫(cell-mediated immunity)，抑制背根神經節內潛伏的病毒，一但免疫力降低(如 HIV、使用免疫抑制劑、年紀增加)，潛伏的病毒便會再度活躍，帶狀皰疹年發生率約為千分之 3，小於 20 歲的健康人年發生率約千分之 1，隨著年齡增加，大於 80 歲的年長者發生率每年約為千分之 3-10²，85 歲的年長者有一半可能曾罹患帶狀皰疹。「年齡」是 PHN 發生率增加的主要危險因子，有大型隨機分派的研究指出年齡小於 60 歲發生率不及 2%、60-69 歲發生率 6.9%、大於 70 歲發生率則高達 18.5%³，大於 80 歲的年長者 PHN 持續超過一年的風險性為小於 80 歲者的 5 倍(>50%)，甚至為小於 20 歲者的 5 到

10 倍，因此人口老年化將會使患病人口增加並增加醫療花費，除了年齡之外，免疫力低下的程度、帶狀皰疹的嚴重度、病灶周圍感覺神經的分佈甚至病患的精神狀態也會影響 PHN 的嚴重程度。

帶狀皰疹後神經痛(PHN)的原因目前不明，可能與周邊神經及感覺背根神經髓鞘脫失或軸突破壞有關⁴，也有研究指出與傷害性感覺神經元(nociceptor)的去傳入或變異有關，神經痛的形式多樣化，不同的患者，其疼痛的感覺也不一樣，燒灼感、錐心刺痛感、紮刺感等，甚至如極度怕冷、麻木、或“螞蟻在皮膚上爬”的感覺，都是病患常見的感受。

PHN 依發生機制可分為三種主要神經性疼痛類型⁵：

1. 異常活躍的週邊傷害性感覺神經

元(nociceptor):主要特點之一是“觸感痛、觸摸痛(allodynia)”，即正常情況下不引起疼痛的輕微碰觸也可引起疼痛，超過90%病患可能有此類型疼痛。例如，穿衣也覺得異常疼痛，但溫覺正常或痛覺超敏(Hyperalgesia)，即對正常狀況下的疼痛刺激有增強的反應，這往往影響日常生活，嚴重者不能工作、

走路或睡覺；有些患者幾乎無法穿衣，因為只要衣服一接觸皮膚就感到一種難以忍受的燒灼感疼痛。

2. 去傳入(deafferentation):也就是病患的感覺神經受損，導致知覺訊息無法傳入中樞神經系統，造成病患感覺缺失的區域有疼痛性麻木(anaesthesia dolorosa)。
3. central reorganisation:病患會有痛覺超敏且喪失感溫能力。

三、藥物預防

1. 使用疫苗¹

Varivax®(Varicella virus vaccine)用於大於12個月孩童或成人的水痘預防，也可幫助降低早年皰疹的發生，且效果似乎比自然感染水痘後得到的免疫效果好，但預防效果會隨著年紀降低，成人劑量為兩劑(每劑0.5mL)隔4-8週施打，大於12個月至12歲間孩童劑量為兩劑(每劑0.5mL)，兩劑間須間隔3個月以上；Zostavax®(Zoster vaccine)用於預防60歲以上老人罹患帶狀皰疹(認為可強化cell-mediated immunity)，未核准用於孩童，使用劑量為一劑(每劑0.65mL)，兩種疫苗均可降低皰疹及PHN的罹病率。

2. 抗病毒藥物

Acyclovir(Zovirax)、valaciclovir、famciclovir(Famvir)經研究證實均能有效治療帶狀皰疹，其中valaciclovir 1000mg每日3次持續治療7天，比acyclovir的療程能更快緩解帶狀皰疹造成的急性神經炎、縮短PHN的持續時間及服藥數量⁶，但若

考慮到花費，acyclovir(Zovirax) 800mg每4小時一次(每天5次)療程7-10天將是較好的選擇，此外，famciclovir(Famvir)目前已有學名藥問世，雖價錢仍為acyclovir的3倍，但仍是不錯的選擇，建議劑量500-750mg每日3次持續治療3天。抗病毒藥物的使用最好在症狀出現後儘快開始，對於50歲以上年長者而言72小時內開始治療能達到最大治療效益，而嚴重免疫力不足的族群(如接受器官移植者)儘快開始治療更是重要。

3. 其他藥物

低劑量的三環抗憂鬱藥物如：在帶狀皰疹急性發作且發疹兩天內即開始治療的狀況下，可搭配使用amitriptyline 25 mg/day或nortriptyline 25 mg/day來預防PHN，此預防性用藥須持續90天，但姿態性低血壓及抗膽鹼副作用限制了三環藥物在年長者的使用，在此情況下，雖然gabapentin目前僅在動物研究中評估可用於治療PHN，但因其副作用相對較少，因此建議在疾病初期給

予 gabapentin 1800mg/day 持續 90 天來預防 PHN，此外，硬脊膜外腔注射 (epidural) glucocorticoids 及局麻

劑是治療 PHN 的常用藥物，但沒有研究顯示對 PHN 的預防有助益⁷。

四、皰疹後神經痛的治療

藥物治療方面，若 PHN 持續短於六個月是可能自行痊癒而不需藥物治療的，但若持續超過六個月，則需要藥物來幫助疼痛的緩解。藥物用於 PHN 的療效很難被確定，因為，其研究大多為小型且不嚴謹的研究，目前有系統性回顧指出 TCAs、"strong" opioids、gabapentin、tramadol、pregabalin、topical capsaicin (0.075%)及 topical lidocaine (5% patch)對於 PHN 的療效勝過安慰劑，但大部分療法的長期效益仍不明且副作用也常見^{8,9}，但美國神經學會 (American Academy of Neurology)仍建議 tricyclic antidepressants (TCAs)、gabapentin、pregabalin、opioids 及 topical lidocaine patches 可做為 PHN 的第一線治療，各類藥物如下：

1. Tricyclic antidepressants (TCAs)、Analgesic drugs (Opioids)

TCA 及 Opioids 是最能有效治療 PHN 的藥物，但 TCA 與 Opioids 療效相似且不具依賴性而成為第一選擇，TCA 能抑制中樞 norepinephrine 及 serotonin 的再回收，抑制從週邊傳來的痛覺訊息，其中 desipramine 或 nortriptyline 等二級胺的 TCA 抗膽鹼副作用 (如：鎮靜、口乾) 比 imipramine 或 doxepin 等三級胺小，慢慢增加劑

量也可降低副作用。而當 TCA 失敗時，可使用或併用 Opioids 如：tramadol、methadone、controlled-release oxycodone 或 morphine、transdermal fentanyl，但須考慮副作用。

2. Anticonvulsants

Anticonvulsants 能幫助治療 PHN，尤其是三叉神經痛，常用如：phenytoin、carbamazepine、gabapentin、pregabalin，其中 gabapentin 經 FDA 核准用於 PHN，pregabalin 經 FDA 核准用於 PHN 及 DM 的周邊神經病變。

3. 局部用藥

Lidocaine，FDA 核可用於 PHN 的短期緩解，主要用於第一類型痛覺超敏的病患；Capsaicin (但常耐受性不佳) 可造成 substance P 等跟痛覺相關的神經傳導物質排空，造成 unmyelinated type C sensory neurons 的阻斷 (喪失皮膚痛覺)。

4. 對於有頑固性疼痛的病患

可用局部麻醉藥物 (lidocaine) 進行靜脈注射、硬腦膜外 (Epidural) 或甚至 Intrathecal 腦脊髓膜內注射，此外，Intrathecal 腦脊髓膜內 glucocorticoid 的使用是有好處的 (Intrathecal methylprednisolone)，但需注意有神經方面的後遺症，且對三叉神經痛無效；而硬腦膜

外 corticosteroid 並未顯示出明顯效益。

5. NMDA receptor antagonists

ketamine 可稍微緩解 PHN，但亦造成病患鎮靜、躁動。

對於某些頑固的疼痛，藥物頂多

能使半數病患覺得有疼痛程度上的緩解，有些病患需要更積極侵入性療法（如用電刺激神經，但可能造成神經永久性的損害），來輔助藥物治療，此外，也有使用行為治療改善病患的憂鬱或焦慮及電療、針灸，但其效果有待商確。

五、結論

雖然帶狀皰疹屬於自限性疾病，但造成的 PHN 不但治療不易且對病患的生活也造成諸多困擾，如睡眠障礙、食慾不振、性慾減低等，因「年齡」是 PHN 發生率增加的主要危險因子，大於 80 歲的年長者 PHN 持續超過一年的風險性為小於 80 歲者的 5 倍 (>50%)，因此人口老年化將會使患病人口增加並增加醫療花費，且 PHN 也連帶影響老年人的生活品質。藥物用於 PHN 的療效很難被確定，因為，其研究大多為小型且不嚴謹的研究，目前 tricyclic antidepressants (TCAs)、

gabapentin、pregabalin、opioids 及 topical lidocaine patches 建議可做為 PHN 的第一線治療用藥，但預防勝於治療，因此疫苗 Zostavax® 的注射（已被核准用於預防 60 歲以上老人罹患帶狀皰疹，可強化 cell-mediated immunity，且研究證實可降低帶狀皰疹及 PHN 的罹病率），抗病毒藥物的早期使用、低劑量的三環抗憂鬱藥也都可用於預防 PHN，未來甚至可期許更新的療法來修復已受損的神經，但目前的治療目標著重於減少 PHN 對病患的困擾及健康負擔。

Medication	Initial dosage	Titration	Adverse effects
Tricyclic antidepressants	10mg every evening	Increase by 10mg every 7 days to 50mg, then to 100mg and then to 150mg nightly	Sedation, xerostomia, confusion, dysrhythmia, weight gain, dizziness
Antiepileptics			
gabapentin	100mg three times daily	100–300mg increases every 5 days to total dose of 1800–3600 mg/day	Somnolence, dizziness, fatigue, ataxia
pregabalin	75mg twice daily	Increase to 150mg twice daily within 1 week	Somnolence, dizziness
Opioids			
oxycodone sustained-release	10mg every 12 hours	As needed for pain while balancing analgesia and adverse effects	Nausea, constipation, sedation, cognitive dysfunction, hormonal changes
transdermal fentanyl	12 µg/hour, changed every 3 days	As needed for pain while balancing analgesia and adverse effects	Nausea, constipation, sedation, cognitive dysfunction, skin irritation, hormonal changes
morphine sustained-release	15mg every 12 hours	As needed for pain while balancing analgesia and adverse effects	Nausea, constipation, sedation, cognitive dysfunction, hormonal changes
methadone	2.5mg three times daily	As needed for pain while balancing analgesia and adverse effects	Nausea, constipation, sedation, cognitive dysfunction, hormonal changes
transdermal buprenorphine	35 µg/hour, changed every 3 days	As needed for pain while balancing analgesia and adverse effects	Nausea, constipation, sedation, cognitive dysfunction, skin irritation, hormonal changes
Tramadol (immediate-release)	50 mg/day	Increase by 50mg every 3–4 days to total dose between 100–400 mg/day, divided dose	Nausea, emesis, dizziness, vertigo, somnolence, headache, constipation
Transdermal 5% lidocaine (lignocaine)	1–3 patches worn for 12 hours	None	Skin irritation
Lidocaine gel 5%	Apply to affected area	None	Skin irritation
EMLA®	Apply to affected area	None	Skin irritation
Capsaicin	0.025–0.075% cream or lotion applied to affected area	None	Localised burning sensation

EMLA® = eutectic mixture of local anaesthetics (lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%).

【表一】疱疹後神經痛常用治療藥物¹

六、參考資料

1. Christo PJ. Hobelmann G. Maine DN. Post-herpetic neuralgia in older adults: evidence-based approaches to clinical management. *Drugs & Aging*. 24(1):1-19, 2007.
2. Johnson RW. Whitton TL. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 5(3):551-9, 2004 .
3. Oxman, MN, Levin, MJ, Johnson, GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *New England Journal of Medicine*. 352(22):2271-84, 2005 .
4. Watson CP. Watt VR. Chipman M. Birkett N. Evans RJ. The prognosis with postherpetic neuralgia. *Pain*. 46(2):195-9, 1991 .
5. Rowbotham MC, Petersen KL, Fields HL. Is postherpetic neuralgia more than one disorder? *Pain Forum*. 7: 231-7,1998.
6. Beutner, KR, Friedman, DJ, Forszpaniak, C, et al. Valacyclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 39:1546,1995.
7. Baron R. Wasner G. Prevention and treatment of postherpetic neuralgia. *Lancet*. 367(9506):186-8, 2006.
8. Alper, BS, Lewis, PR. Treatment of postherpetic neuralgia: A systematic review of the literature. *J Fam Pract*. 51:121,2002.
9. Hempenstall K. Nurmikko TJ. Johnson RW. A' Hern RP. Rice AS. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Medicine / Public Library of Science*. 2(7):e164, 2005.