

1. 疾病特殊性 (Special characteristics)

- HHV-6 encephalitis 是同種異體造血幹細胞移植 (allo-HSCT) 後最具代表性的病毒性中樞神經系統併發症之一，絕大多數病例由 HHV-6B 再活化所致；HHV-6A 在移植後真正致病較少見。
- 發病高度集中於移植後早期，典型約在第 2–6 週，常見於 day +14 至 +42 左右；臍帶血移植 (cord blood transplantation, CBT) 的發生風險尤其高。
- 最典型表現為 post-transplant acute limbic encephalitis (PALE)：以順行性記憶障礙、意識改變與顳葉癲癇為核心，但不是每位病人都有完整 limbic syndrome。
- 血中 HHV-6 DNAemia 很常見，且可無症狀自行消退；因此「血液 PCR 陽性」本身不能診斷 HHV-6 encephalitis。臨床症狀、CSF PCR、MRI 與其他病因排除必須整合判斷。
- Inherited/chromosomally integrated HHV-6 (iciHHV-6/ciHHV-6) 可造成全血中持續極高 HHV-6 DNA，並不等於病毒正在複製；若誤判可能造成不必要的 foscarnet/ganciclovir 毒性。
- 即使接受適當抗病毒治療，仍可能留下明顯的長期神經認知後遺症，因此「及早辨識」比單純等待病毒量上升更重要。

2. 病理機轉 (Pathology)

- HHV-6B 在兒童期初次感染後終生潛伏於宿主細胞；HSCT 後因 T-cell immunity 尚未重建、GVHD 與免疫抑制治療，使潛伏病毒再活化。
- 病毒可經血行進入中樞神經系統，感染 / 影響神經膠質細胞與神經元相關細胞，並引發局部炎症反應。
- 最常受影響的是 limbic system，特別是 hippocampus、amygdala、mesial temporal structures；這可解釋短期記憶障礙、行為改變與顳葉癲癇。
- 病理與影像可出現海馬迴腫脹、T2/FLAIR 高訊號，之後可能演變為 hippocampal atrophy，造成永久性記憶與認知功能缺損。
- 發炎、癲癇與 SIADH/低鈉血症可能彼此加重神經毒性；嚴重病例可進展為 status epilepticus、昏迷或廣泛性 encephalopathy。

HHV-6 腦炎於造血幹細胞移植後的病理機轉

— 從病毒再活化到中樞神經系統損傷 —

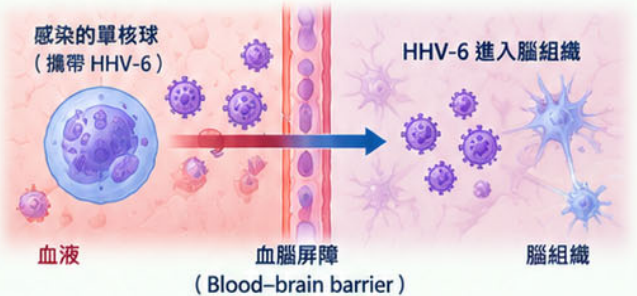
1 潛伏感染與移植後再活化

- HHV-6 (特別是 HHV-6B) 廣泛存在於人體，多於幼年期初次感染後潛伏於單核球、唾液腺及其他組織。
- 造血幹細胞移植後因免疫抑制 (如 ATG、T 細胞去除、GVHD 及其治療)，導致 HHV-6 再活化。



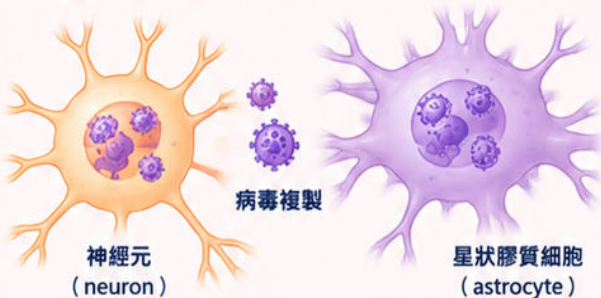
2 病毒進入中樞神經系統

- 再活化的 HHV-6 透過感染的單核球 (Trojan horse 機制) 或游離病毒經血腦屏障進入中樞神經系統。
- HHV-6 可感染腦部的神經膠質細胞、神經元及內皮細胞。



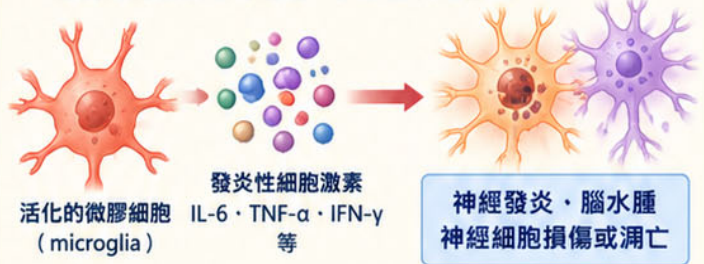
3 病毒感染腦細胞與複製

- HHV-6 在中樞神經系統內感染並於神經膠質細胞 (特別是星狀膠質細胞) 及神經元內複製，誘發細胞損傷與炎症反應。



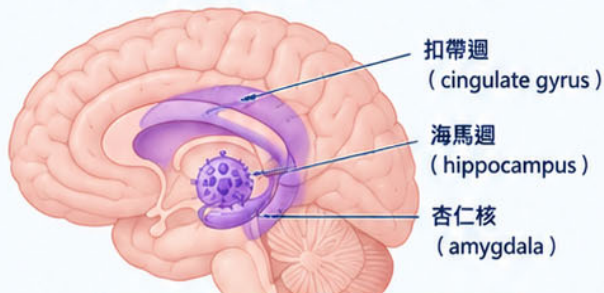
4 免疫與炎症反應導致腦損傷

- 病毒感染引發先天與後天免疫反應，釋放發炎性細胞激素 (如 IL-6、TNF- α 、IFN- γ)，造成神經發炎、腦水腫及神經細胞凋亡。
- 過度的免疫反應可能進一步加重神經損傷。



5 好發部位與病理變化

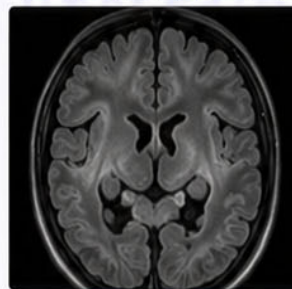
- 病變常見於邊緣系統，特別是海馬迴、杏仁核、內側顳葉及扣帶迴，導致記憶、意識及情緒障礙。



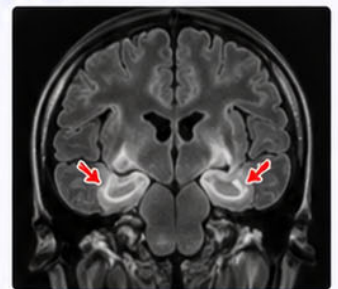
HHV-6 腦炎常見受影響的腦區 (邊緣系統)

6 最終結果

- 若未及時診斷與治療，持續的病毒複製與神經發炎可導致永久性神經學後遺症，甚至死亡。



正常 MRI



HHV-6 腦炎 (雙側海馬迴 T2/FLAIR 高訊號)

HHV-6 腦炎的病理機轉涉及病毒再活化、進入中樞神經系統、感染腦細胞、引發免疫炎症反應，並造成以邊緣系統為主的神經損傷。

3. 臨床表現 (Clinical presentation)

臨床面向	常見表現
神經精神症狀	急性或亞急性意識混亂、嗜睡、譫妄、行為 / 人格改變、失語。
記憶	新發短期記憶障礙、順行性失憶 (anterograde amnesia) 是非常具有提示性的表現。
癲癇	局部癲癇、顳葉癲癇、非痙攣性癲癇重積狀態或全身性癲癇發作。
自主 / 代謝	低鈉血症很常見，常與 SIADH 有關；需同時排除藥物、腎功能與其他原因。
其他神經症狀	震顫、步態異常、局灶性缺損較少見；嚴重時可昏迷。
時間特徵	通常在 allo-HSCT 後 2–6 週出現；若在此高風險時窗發生 unexplained delirium、amnesia 或 seizure，應立即考慮 HHV-6B。

4. 診斷 (Diagnosis)

診斷原則：HHV-6 DNA 的偵測必須放在有「 CNS syndrome」脈絡中解讀。單純 plasma/whole-blood viremia 或單獨 CSF PCR 陽性，都可能不足以證明 HHV-6 是神經症狀的真正原因。

診斷構面	重點
臨床症候群	移植後早期出現記憶障礙、delirium/encephalopathy、seizure 或 limbic features。
CSF HHV-6 DNA PCR	核心檢查。相容症狀合併 CSF HHV-6 DNA，可強力支持診斷；同時應檢查 CSF cell count、protein、glucose 及其他 pathogen PCR。
MRI brain	首選影像。典型為雙側 hippocampus/amygdala/mesial temporal lobe T2/FLAIR 高訊號；早期 MRI 可完全正常，因此高度懷疑時不能因一次陰性而排除。
EEG	有助偵測 temporal seizure 或 non-convulsive

	status epilepticus；非特異性但臨床價值高。
Blood HHV-6 qPCR	可輔助了解病毒動態及治療反應，但高血中病毒量並非 encephalitis 必要條件，也沒有經充分驗證的單一治療門檻。
排除其他病因	HSV、VZV、CMV、EBV、JCV/PML、細菌 / 真菌感染、PRES、CNI neurotoxicity、代謝性 encephalopathy、藥物、CNS relapse 等。

如何辨識遺傳性染色體整合型第六型人類疱疹病毒(inherited/chromosomally integrated HHV-6 (iciHHV-6))

- 若全血 HHV-6 DNA 長期維持極高且相對穩定 (常見 $>10^5$ – 10^6 copies/mL；不同平台差異很大)，或抗病毒治療後病毒量幾乎不下降，應考慮 iciHHV-6。
- 可用 hair follicle 或 nail sample HHV-6 DNA 檢測協助證實染色體整合 (chromosomal integration)；這些組織不受短暫血中病毒血症影響。
- iciHHV-6 本身不等於活動性腦炎，也不應只因為高病毒量就給予抗病毒治療。
- 若 iciHHV-6 病人有 CNS 症狀，仍需尋找其他感染、藥物或代謝原因；若確有 HHV-6 再活化，應整合 CSF-to-blood viral kinetics、MRI 與臨床病程判斷。

5. 危險因子 (Risk factors)

類別	危險因子
移植物 / donor	Cord blood transplantation (最一致的高風險因子)、unrelated donor、HLA-mismatched donor；haploidentical transplant 可能增加風險。
免疫抑制	T-cell depletion、ATG / anti-T-cell antibody、較高劑量 corticosteroid、強烈免疫抑制。
GVHD	Grade II–IV acute GVHD、pre-engraftment/engraftment inflammatory syndromes。
Conditioning / 病人因素	Myeloablative conditioning 在部分研究與 HHV-6B encephalitis 風險增加相關；男性在部

	分 CBT cohort 中亦被報告。
病毒學	高或快速上升的 HHV-6B reactivation 可與風險相關，但單一 viral-load cutoff 的預測能力有限，不能單獨作為診斷或治療依據。

6. 治療與管理 (Management)

A. 立即處置

- 高度懷疑 HHV-6B encephalitis 時，不應等待所有檢查完成才處理；應同步安排 lumbar puncture、MRI、EEG 與其他感染 / 代謝鑑別。
- 積極控制 seizure/status epilepticus、矯正低鈉血症與其他電解質異常，並處理 ICU/airway 等支持需求。
- 在不增加 GVHD 風險的前提下，重新評估可減量的免疫抑制治療，但不宜因 HHV-6 單獨機械式停掉關鍵 GVHD therapy。

B. 抗病毒治療

藥物	常用成人劑量	主要限制	定位
Foscarnet	90 mg/kg IV q12h， 或 60 mg/kg IV q8h； 依腎功能調整	腎毒性、低鈣 / 低鎂 / 低鉀、輸注 相關問題	ASTCT/ECIL/AGIHO 支持的一線選擇；骨髓抑制較少。
Ganciclovir	5 mg/kg IV q12h；依 腎功能調整	骨髓抑制、 neutropenia/thrombocytopenia、 腎功能需調整	與 foscarnet 同為主要一 線選擇。
Foscarnet + ganciclovir	各依完整治療劑量與腎 / 骨髓耐受調整	毒性疊加	可考慮於 severe disease、快速進展或單 藥反應不足；證據品質有 限。
Cidofovir	非標準首選	顯著腎毒性、CNS penetration 較 差	一般僅作 selected refractory/salvage consideration。

治療療程：目前 guideline 通常建議至少 3 週，並持續到臨床症狀改善，且 blood HHV-6 DNA 清除；若可行，也追蹤 CSF HHV-6 DNA 至陰性。療程必須依腎功能、骨髓恢復與神經學反應個別化。

造血幹細胞移植後 HHV-6 腦炎

— 治療與管理 —

早期診斷、及時抗病毒治療、支持性照護與密切監測，以改善神經學預後

1 治療目標



- ✓ 抑制 HHV-6 病毒複製
- ✓ 減輕神經發炎與腦損傷
- ✓ 改善神經學症狀與功能
- ✓ 降低併發症與死亡率
- ✓ 維持移植後免疫平衡

2 抗病毒治療（首選藥物）



Foscarnet
(膦甲酸)

建議劑量

- 60 mg/kg IV 每 8 小時
- 或 90 mg/kg IV 每 12 小時

治療時間

- 至少 3 週
- 視臨床與病毒學反應調整



Ganciclovir
(更昔洛韋)

建議劑量

- 5 mg/kg IV 每 12 小時

治療時間

- 至少 3 週
- 視臨床與病毒學反應調整

3 替代或合併治療

- 對於病情嚴重或單一藥物治療反應不佳者，可考慮 Foscarnet 與 Ganciclovir 合併使用（證據有限）。
- Cidofovir 可作為替代選擇，但神經學療效證據較有限且腎毒性較高。
- 目前不建議常規使用 HHV-6 特異性免疫球蛋白（HHV-6 IgG）或其他免疫治療。

4 支持性治療



癲癇控制

- 使用抗癲癇藥物（如 levetiracetam）
- 監測腦波，必要時調整劑量



顱內壓管理

- 頭部抬高、適當滲透壓治療
- 嚴重時考慮神經外科會診



預防與治療合併感染

- 注意細菌、真菌及其他病毒感染（如 CMV、EBV）



免疫抑制劑調整

- 在控制病毒感染與移植相關 GVHD 之間取得平衡



神經復健

- 早期介入復健，改善長期神經功能

5 監測與評估



病毒量監測

- 定期檢測 CSF HHV-6 DNA 量（治療 1-2 週後追蹤）
- 亦可監測血液 HHV-6 DNA（輔助參考）



藥物毒性監測

（特別是 Foscarnet）

- 腎功能（BUN、Creatinine）
- 電解質（ Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 PO_4^{3-} 、 K^+ ）
- 足夠水分補充，預防腎毒性



影像學追蹤

- 必要時重複腦部 MRI
- 評估病灶變化與治療反應



臨床評估

- 意識、記憶、認知、行為變化
- 評估神經學功能恢復情形

6 治療流程

懷疑 HHV-6 腦炎
(有相容臨床表現與檢查)

立即開始抗病毒治療
(Foscarnet 或 Ganciclovir)

支持性治療與併發症處理

定期監測病毒量、神經學評估
與藥物毒性

治療至少 3 週，
依臨床與病毒學反應調整

持續追蹤神經學功能
與復健治療

7 預後與長期管理



- 早期診斷與及時治療有助於改善預後，但仍可能遺留長期神經學後遺症（如記憶力、執行功能障礙）。
- 需長期神經學追蹤與復健，提升生活品質。
- 持續監測可能的病毒再活化與其他併發症。

長期追蹤重點



認知功能評估



情緒與行為評估



神經復健



回歸社會與生活品質

結論：HHV-6 腦炎的治療需要抗病毒藥物、支持性照護與多專科團隊合作，並依個別病情調整治療策略，持續監測與復健以改善長期預後。

C. 預防與 pre-emptive therapy

- 目前不建議一般 allo-HSCT 病人常規使用 foscarnet/ganciclovir prophylaxis 來預防 HHV-6B encephalitis，因研究尚未證實明確臨床效益且藥物毒性顯著。
- Routine prospective HHV-6 PCR monitoring 不能可靠預防 encephalitis，ECIL 並不建議以常規 screening 作為普遍 pre-emptive strategy。
- 對 cord blood 等非常高風險族群，有些中心會在第 2–6 週做較密集 surveillance，但即使偵測到 asymptomatic viremia，也沒有被充分驗證的病毒量門檻可決定何時治療。
- 2025 ASTCT guideline 亦指出：asymptomatic HHV-6B viremia 是否需要治療沒有定論；僅部分專家會在極高風險情境考慮 empiric therapy。

D. 追蹤與神經復健

- 每日追蹤意識、記憶、seizure control、鈉與腎功能；抗病毒期間監測 CBC、electrolytes、creatinine/eGFR。
- 依病情追蹤 plasma/whole-blood HHV-6 qPCR；嚴重或治療反應不佳者可考慮 repeat CSF PCR 與 MRI。
- 存活者常有 hippocampal injury、短期記憶與執行功能缺損，應及早安排神經科、復健、職能治療與 neurocognitive assessment。
- 對 refractory HHV-6 disease，virus-specific T-cell therapy 仍屬 specialized/experimental approach，可於適合中心或臨床試驗考慮。

7. 參考文獻 (AMA format)

1. Kampouri E, Handley G, Phan TL, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series #9: Management of Human Herpesvirus 6B After Hematopoietic Cell Transplantation and Chimeric Antigen Receptor-T-Cell Therapy. Transplant Cell Ther. 2025;31(8):480-493. doi:10.1016/j.jtct.2025.05.001
2. Ljungman P, Piñana JL, Cesaro S, de la Cámara R. Viral infections. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, et al, eds. The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. 8th ed. Springer; 2024. doi:10.1007/978-3-031-44080-9_38
3. Ward KN, Hill JA, Hubacek P, et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica. 2019;104(11):2155-2163. doi:10.3324/haematol.2019.223073

4. Ogata M, Oshima K, Ikebe T, et al. Clinical characteristics and outcome of human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2017;52(11):1563-1570. doi:10.1038/bmt.2017.175
5. Ogata M, Fukuda T, Teshima T. Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: what we do and do not know. Bone Marrow Transplant. 2015;50(8):1030-1036. doi:10.1038/bmt.2015.76
6. Hill JA, Zerr DM. Roseoloviruses in transplant recipients: clinical consequences and prospects for treatment and prevention trials. Curr Opin Virol. 2014;9:53-60.
7. Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. CNS infections in patients with hematological or oncological diseases (including cellular therapies): 2024 update. Eur J Cancer. 2025. (Guideline update; HHV-6 encephalitis section).

臨床提醒：HHV-6B encephalitis 的核心不是「看到 HHV-6 PCR 就治療」，而是將移植後時間窗、神經症狀、CSF、MRI/EEG、病毒動態與 iCiHHV-6 排除整合起來。治療劑量需依腎功能與骨髓狀態調整。

作者: 方麗華藥師