

重症患者的巨細胞病毒 (CMV) 感染症新知更新： 罹病風險、診斷工具與治療

吳尚儒¹ 傅彬貴^{2,3,4}

臺中榮民總醫院 ¹內科部 ²重症醫學部

³東海大學理學院

⁴弘光科技大學

摘 要

巨細胞病毒 (Cytomegalovirus, 簡稱 CMV) 是一種常見的病毒，各年齡層的人口均可能被感染，大部分免疫力正常宿主的初級感染，會產生類似傳染性單核白血球增多症或類似感冒症狀，但鮮少引起嚴重併發症；被感染後的宿主，終生可在血清中測到陽性反應。然而在免疫低下的族群，如接受器官移植及愛滋病患者，CMV 感染症可能產生嚴重的併發症甚至死亡。重症病患是近年來逐漸受到關注的族群，因為這類病患的免疫力雖不若傳統免疫不全病患般的低下，但也可能隨著病情變化，如使用呼吸器、敗血症、反覆輸血等因素，造成相對的免疫低下，進而引起 CMV 感染或再活化。本文目的有三：首先，綜合整理重症患者發生 CMV 感染症的機制、危險因子和臨床表現；其次，針對舊有及最新發展的 CMV 診斷工具，探討重症患者診斷 CMV 感染症的臨床實務；最後，針對 CMV 感染症之預後、治療藥物的選擇和相關藥物副作用，分析治療 CMV 感染症的利弊，試圖提出當前重症患者 CMV 感染症的治療原則，並剖析血液篩檢用於高風險病患之臨床價值。透過本文獻回顧，我們希望提供臨床醫師在重症患者之 CMV 感染症風險、診斷工具及治療方式的參考。

關鍵詞：巨細胞病毒 (Cytomegalovirus, CMV)
重症 (Critical illness)
危險因子 (Risk factors)
診斷 (Diagnosis)
預先治療 (Preemptive therapy)
普遍性預防治療 (Universal prophylaxis)

前 言

巨細胞病毒 (Cytomegalovirus, 簡稱 CMV) 普遍存在於人類之中，據流行病學統計，其盛行率可從 40% 至將近 100%¹。CMV 的初級感

染常發生於幼兒或青少年早期，在免疫力正常的病患中，大多為自限性疾病，臨床表現可能為無症狀或者出現類似感染性單核球增生症之感冒症狀、輕微肝功能上升及淋巴結腫大等，爾後便會進入 CMV 感染的潛伏期，終生可測得

CMV 病毒存在²⁻⁵。CMV 感染症在宿主免疫系統不成熟期 (如新生兒) 或免疫受抑制的狀況下 (如接受器官移植者及愛滋病患者)，臨床表現較為嚴重，可能造成嚴重的併發症甚至死亡⁶。此外 CMV 病毒可侵犯不同器官組織，引起不盡相同的臨床表現，容易造成診斷上之困難⁷。

相較於傳統定義之免疫低下患者，過去文獻並未把 CMV 感染症和重症患者做非常強烈的連結。然而隨著關於重症患者與嚴重 CMV 感染症之相關回溯性^{2,8-10} 及前瞻性研究¹¹ 的發表，此議題開始被受到重視。重症患者 CMV 感染症最常見影響的器官為肝膽腸胃系統，其他器官如腦炎、Guillain-Barré syndrome、血液學異常、視網膜炎、肺炎、心肌炎、靜脈栓塞等也曾被報導 (表一)^{2,10,12,13}；因此，過去對於重症病患發生 CMV 感染症的機率，可能存在被低估的現象。然而 Omari 等人在 2016 年發表關於重症患者 CMV 感染症之系統性文獻回顧研究²，揭示了目前重症患者感染 CMV 與其預後之間，最困擾的議題仍是彼此的因果關係。綜上論述，顯示了如何於重症病患正確診斷 CMV 感染症、選擇合適治療的困難性及後續研究的知識缺口。

本文目的有三，首先綜合整理重症患者罹患 CMV 感染症的機制、危險因子和臨床表現；其次，針對舊有及最新發展的 CMV 診斷工具，探討重症患者診斷 CMV 感染症的臨床實務；最後，針對 CMV 感染症之預後、治療藥物的選擇和相關藥物副作用，分析治療 CMV 感染症的利弊，試圖提出當前重症患者 CMV 感染症的治療

準則，並剖析血液篩檢用於高風險病患之臨床價值。

CMV 之病毒學、感染機制與重症病患可能之致病機轉

CMV 是疱疹病毒科中最常見可以感染人類的病毒，其線性的雙股 DNA 會進入宿主細胞中，經轉錄和轉譯的 CMV 病毒蛋白質可以和人體蛋白質產生交互作用，進而形成病毒毒性和具有病毒再活化的能力^{2,14}。在個體初級感染 (primary infection) 時，CMV 可藉由唾液、尿液、性行為、哺乳、器官移植或輸血等途徑傳播。對於免疫力正常的宿主而言，感染後通常為自限性或類似感染性單核球增生症之感冒症狀，且終身血清學陽性 (seropositivity，意即 anti-CMV IgG 陽性)，其後病毒體便隱匿在人體單核球之中，形成潛伏期。一旦宿主的免疫力下降，CMV 病毒有可能伺機活化形成致病原^{5,15}。

從上述病毒學的基礎，可以歸納出重症患者感染 CMV 的三種可能機制，包括：一、新發生的初級感染 (De novo primary infection)、二、再活化 (Reactivation)、以及三、新菌株感染 (New strain infection)²。然而，根據 Osawa 等人所發表之系統性文獻回顧顯示，原本血清學陰性 (seronegative) 之重症病人並未有住院過程中感染 CMV 的情況，反之原本血清學陽性的病人卻有 13-56% 感染 CMV，顯示再活化 (reactivation) 是重症患者感染 CMV 最可能的途徑⁹。

表一：以系統區分 CMV 感染症之臨床表現

系統	表現
肝膽腸胃系統	腸胃炎、結腸炎、迴腸炎、肝炎、胰臟炎、發炎性腸道疾病之急性惡化
神經系統	腦炎、腦膜炎、脊髓炎、腦神經麻痺、Guillain-Barré syndrome
血液學系統	血小板低下、溶血性貧血、全血球低下、瀰漫性血管內凝血
呼吸系統	肺炎、間質性肺炎
視覺系統	虹彩炎、視網膜炎、角膜內皮細胞炎、視乳突炎
心臟血管系統	心包膜炎、心肌炎、肺動脈栓塞、肝門靜脈栓塞
泌尿系統	腎炎、攝護腺炎

正常免疫力的宿主在被 CMV 病毒感染後，被激活的自然殺手細胞 (Natural killer cell, NK cell) 和 $\alpha\beta\delta\gamma$ T 細胞，會製造出干擾素 $-\gamma$ (Interferon γ , IFN- γ) 和腫瘤壞死因子 $-\alpha$ (Tumor necrosis factor α , TNF- α) 以毒殺 CMV 病毒體，以減少嚴重 CMV 伺機感染的機會；然而當宿主免疫力低下時（如器官移植後服用高劑量免疫抑制藥物和愛滋病患者），CMV 便可能伺機感染或再活化¹⁵。重症病患是近年來逐漸受到關注的族群，因為這類病患的免疫力雖不若傳統免疫不全病患般的低下，但也可能隨著病情變化，產生宿主免疫力失調的現象^{16,17}。根據 Clari 等人對外科和創傷加護病房之重症患者進行調查¹⁸，發現 CMV 血清學檢查陽性的重症患者，若血中測不到 IFN- γ T 細胞反應，則 CMV 感染的風險有上升的趨勢，其中若 T cell 數量回升，CMV 病毒量也會有相對應下降的趨勢。Chiche 等人在 2012 年進行了前瞻性的觀察性試驗，發現原本免疫健全之重症患者，若出現 CMV 再活化，則其 NK cell 會出現功能下降以及 IFN- γ 的分泌顯著降低的現象¹⁹。另一篇於 2017 年的觀察性試驗也發現，在嚴重敗血症的重症病人，出現 CMV 再活化組與未出現再活化組相比，CMV 再活化組會出現細胞程式死亡受體 -1 (programmed death-1, PD1) 表現量上升、CD8+ T 細胞的消耗以及多功能性 CD8+ T 細胞 (polyfunctional CD8+ T cells) 的比例也隨之降低的趨勢²⁰。綜上之研究證據顯示，即便是免疫力正常的宿主，處於重症階段時，利用分子生物檢測方法可以發現免疫低下的證據，且存在著免疫力降低後 CMV 感染症隨之增加的時序性，因此重症病患的免疫失調或低下可能是 CMV 再復發風險上升的原因。

重症病患 CMV 感染症的危險因子

由於重症患者的病人異質性高、疾病嚴重度也不同，目前尚未有高證據強度的研究可以明確定義重症病患得到 CMV 感染症的危險因子。除了已知的免疫不全因素外，本文綜整了兩篇系統性文獻回顧^{2,8,9}、一篇回溯型研究 (Jaber 等)⁸ 及一篇前瞻性研究 (Limaye 等)¹¹，

較具證據力的危險因子如下：

一、呼吸衰竭使用呼吸器

根據 Limaye 等人針對之前未有免疫不全病史的重症病患進行的前瞻性研究顯示¹¹，重症病患可測得 CMV 病毒血症的比率為 33% (95% confidence interval [CI], 24%-41%)，中位數為第 12 天 (range, 3-57 days)，但若將 CMV 病毒血症定義的數值訂為血中病毒量 >1000 copies/mL 以上，則重症病患 CMV 病毒血症的盛行率為 20% (95% CI, 13%-28%)，中位數為第 26 天 (range, 9-56 days)。而 CMV 感染的風險，經過多變量分析後，使用呼吸器病患罹病風險上升 8.5 倍 (adjusted OR, 8.5; 95% CI, 1.1-66.5; $p=0.04$)¹¹。

二、敗血症

Heininger 等人針對之前未有免疫不全病史的重症病患進行的前瞻性研究顯示，在單變量分析中，敗血症 ($p=0.011$) 以及住院時間較長 ($p=0.002$) 為兩項罹病風險，但在使用多變量分析後，僅剩下急性敗血症，會使重症病患感染 CMV 的罹病風險上升 4.62 倍 ($p=0.02$; odds ratio, 4.62)^{9,21}。

三、輸血

重症病患的 CMV 病毒感染與輸血時機及輸血量有關，研究發現入住加護病房 24 小時內有進行輸血的病患，CMV 感染風險為未接受輸血病患的 6.7 倍 (adjusted OR, 6.7; 95% CI, 1.1-42.7)^{2,11}。輸血進行前，與有無進行白血球去除處理 (leukocyte depletion) 有關，但白血球去除處理並無法完全避免 CMV 感染的風險^{22,23}。此外，輸血後可能會干擾免疫功能，也與 CMV 再活化有關²。

至於類固醇的使用與 CMV 感染症之關聯在各文獻之結果不一^{8,24}，還需後續研究來證實其相關性。其他被認為和 CMV 感染症無關的危險因子包括性別^{8,9} 和年紀^{8,11,21,25}。至於疾病嚴重度包括 Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II score¹¹ 和 Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score²⁵，從目

前已有的研究無法看出與 CMV 感染症風險的相關性。

CMV 感染症臨床診斷與分類

診斷 CMV 感染症牽涉到診斷工具的準確度、偵測力與宿主免疫力波動的狀況²。Limaye 等人的研究發現入住加護病房的患者有一半在前十二天感染 CMV，但入住加護病房前三天內則沒有任何一位患者感染 CMV¹¹，顯示宿主的免疫力確實隨著疾病的發展而變化。過往 CMV 感染症診斷的準則都聚焦在免疫不全的病人，特別是器官移植病人^{26,27}，然而隨著非免疫不全

之重症患者的 CMV 感染症日益增多，加上診斷工具日新月異，目前學界認為有必要對診斷重新定義，以利後續治療及預後判斷。

一、診斷工具

根據 Ljungman 等人在 2017 年針對移植患者 CMV 感染症之論述(表二)²⁷，CMV 感染的定義是在任一處體液或組織檢體中發現 CMV 病毒體、抗原或核酸，臨床上可分為「血液中偵測到 CMV 病毒 (CMV detection in blood)」和「CMV 終端器官疾病 (CMV end-organ disease)」。血液中偵測到 CMV 病毒可

表二：CMV 終端器官疾病診斷標準

器官系統感染	Proven	Probable	Possible
肺炎	肺炎症狀伴隨組織中存在 CMV*	氣管鏡沖洗液存在 CMV，或進一步做定量(但並未明確定義分界點)，並同時有相關 CMV 感染之肺炎症狀	肺切片檢體定量 PCR (未明確定義分界點)
腸胃道感染	組織中存在 CMV*，再加上內視鏡下典型黏膜病變，並同時有 CMV 腸胃道感染之相關症狀	組織中存在 CMV*，並同時有 CMV 腸胃道感染之相關症狀，但缺乏內視鏡下典型黏膜病變	腸道切片檢體定量 PCR (未明確定義分界點)
肝炎	異常肝功能指數，合併組織中存在 CMV*	未定義	未定義
視網膜炎	眼底鏡有典型表現(沿血管周圍之出血及滲出物) [#] ，或玻璃狀液(vitreous fluid) PCR 陽性	未定義	未定義
腦炎、腦室炎	中樞神經症狀，合併組織中存在 CMV*	中樞神經症狀，合併腦脊髓液中存在 CMV (但須排除腰椎穿刺時進針傷及血管之巨觀血樣腦脊髓液)，再加上異常影像或腦電波	未定義
CMV 症候群 [¶]	未定義	血液中存在 CMV [§] ，且下列六項須同時符合至少兩項： 1. 體溫 38°C 以上，持續至少兩天 2. 定義之新發生的疲倦感 [Ⓔ] 3. 白血球低下 [∞] 4. 5% 以上的非典型淋巴球 5. 血小板低下 [√] 6. 非肝臟移植者轉氨酶超過正常值上限兩倍	未定義

* 組織病理學、病毒分離、病毒培養、組織免疫染色或 DNA 雜合技術皆屬之。

眼底鏡典型表現即可診斷，屬臨床診斷。

¶ 只針對移植病人。

§ 病毒分離術、快速培養、抗原血症或核酸檢驗法皆屬之。

Ⓔ 美國國家癌症研究院定義之新感受或增加之全身乏力 (malaise, toxicity grade 2) 或疲倦 (fatigue, toxicity grade 3)。

∞ 白血球低於 3500 cells/μL (若症狀開始前白血球在 4000 cells/μL 以上)，或下降超過 20% (若症狀開始前白血球低於 4000 cells/μL)；或嗜中性球低於 1500 cells/μL (若症狀開始前嗜中性球在 1500 cells/μL 以上) 或下降超過 20% (若症狀開始前嗜中性球低於 1500 cells/μL)。本項目需滿足兩次檢驗中間間隔 24 小時以上皆成立。

√ 血小板低於 100,000 cells/μL (若症狀發生前血小板在 115,000 cells/μL 以上)，或下降超過 20% (若症狀發生前血小板低於 115,000 cells/μL)。

藉由「病毒血症 (viremia)」、「抗原血症 (antigenemia, CMV pp65)」、「核酸試驗法 (nucleic acid test, NAT, 也就是聚合酶連鎖反應) 確立之『DNA 血症 (DNAemia)』」和「RNA 血症 (RNAemia)」來做診斷, 但目前臨床實用者僅限抗原血症和 DNA 血症, 但解讀上需注意的是【血液中偵測到 CMV 病毒不代表 CMV 也正在複製】²⁷。目前臨床上 CMV 感染的輔助診斷工具 (表三), 各有其敏感度及特異性, 及診斷適用和限制的狀況。若考量敏感度及特異性, 則聚合酶連鎖反應 (Polymerase chain reaction, PCR) 和 CMV 抗原 (pp65) 被認為是最適合的診斷工具^{2,28}。

二、診斷的分類倡議：來自美國感染症醫學會 2016 年的更新

1993 年, 法國巴黎召開了第四屆國際 CMV 大會, 制定了第一版 CMV 疾病 (CMV disease) 的定義, 於 1995 年第五屆國際 CMV 大會的小幅翻修, 成為各研究試驗引用的依據。隨著 CMV 致病機轉與診斷工具的與時俱進, 美國

感染症醫學會於 2002 年重新定義移植患者的 CMV 疾病²⁶, 後又在 2016 年大幅修正移植患者的 CMV 診斷準則 (表二)²⁷, 主要目的有三: (一) 提升往後隨機對照試驗的診斷一致性; (二) 在某些終端器官疾病 (end-organ disease) 納入核酸檢驗法 (Nucleic acid test, NAT) 做為診斷工具之一; (三) 強調新型抗病毒藥的安全性議題。在 2016 年的指引中, 美國感染症醫學會將 CMV 疾病 (CMV disease) 分成兩大類, 分別為: 終端器官疾病 (end-organ disease) 和專門針對移植病人 (包括臟器器官移植和骨髓移植) 的 CMV 症候群 (CMV syndrome)²⁷。要確診 CMV 終端器官疾病 (Proven CMV end-organ disease), 除了必須有相關 CMV 感染的症狀外, 還需具有終端器官感染之證據, 例如使用組織病理學、病毒分離、病毒培養、組織免疫染色或 DNA 雜合技術等; 若只有組織發現病毒體的證據, 缺乏相關之症狀, 則只能稱為「Possible CMV end-organ disease」。另外考量到核酸檢驗法的廣泛使用, 且診斷時常常無法即時取得侵入性之病理檢體, 及免疫不全患者能否在高度

表三：CMV 感染症診斷輔助工具

診斷工具	優點	缺點	參考資料
CMV 免疫球蛋白 (Immunoglobulin)	1. 篩檢潛伏期的再活化。 2. CMV IgM 在急性感染時會呈現陽性。	1. 急性感染的敏感度及特異性不高, 因 IgM 可維持陽性長達四到六個月, IgG 僅能得知過去是否感染過 CMV。 2. 重症患者可能出現免疫麻痺 (immune paralysis, anergy), 造成診斷 CMV 感染症之偽陰性。	2, 28
病毒培養	1. 特異性高, 能檢驗多種組織及檢體。 2. 改良式的 Shell vial assay 透過離心放大技術能縮短培養的時間。	敏感度低, 偵測率僅 0-20%, 且相當費時 (要確認陰性需等待三週), 臨床少用。	2, 9, 28
CMV 抗原 (pp65)	1. 以免疫螢光方式透過單株抗體偵測 CMV 抗原, 不費時, 並可接近 PCR 的敏感度及特異性。 2. 抗原血症定量和疾病嚴重度有很好的關聯性。	1. 耗費人力, 尚無法被自動化機器取代。 2. 白血球低下時數值會假性的偏低。	2, 28
聚合酶連鎖反應 (Polymerase chain reaction, PCR)	1. 敏感度及特異性都很高, 操作時間短, 且可作為免疫低下者 preemptive 治療的指標。 2. 可定量, 並用在許多組織或檢體。	若只有定性, 可能會因為無意義的病毒脫落 (innocent viral shedding) 而干擾診斷之判斷, 因此定量的分界點 (cut-off value) 應仔細拿捏以避免過度診斷。	2, 28
組織病理學 (Histopathology)	特異性最高, 能從組織學確認侵入性 (invasiveness) 和致病性, 典型可以看到 CMV 的包涵體 (inclusion body, 又稱為 Cowdry's body)。	侵入性最高, 敏感度低, 費時, 需要正確的切片位置及有經驗的病理科醫師判讀。	2, 29, 30

懷疑但尚未確診 CMV 感染症時儘早接受抗病毒藥物，此版最大的變革是新增了「Probable CMV end-organ disease」之診斷分類。至於在 2002 年的準則就有提到的「CMV 症候群 (CMV syndrome)」²⁶，乃考量到 CMV 感染常造成發燒和骨髓抑制而訂定之分類，在該版準則中認為有許多因素會干擾診斷 (如同時有 HHV-6 感染)，因此並不鼓勵此診斷；但 2016 年版本重新將 CMV syndrome 做更詳盡之定義²⁷，在定義上必須是器官移植病人 (包含臟器器官移植和骨髓移植)，合併許多與 CMV 相關之非特異性症狀，且同時存在 CMV 病毒血症，此時可診斷 CMV 症候群 (表二)。值得注意的是，若套用 Proven、probable 和 possible CMV disease 的大分類，CMV syndrome 因沒有組織切片的證據，只能歸類在 probable CMV disease。

2016 年準則雖然並未強調非免疫不全之重症病人的診斷準則，但考量診斷 CMV 感染症之困難¹²，包括比起免疫不全者相對低的發生率、全身廣泛系統的侵犯及非特異性甚至和其他疾病相仿的表現^{12,31}，參酌此版的診斷原則以運用在重症病患應是合理的做法。

重症病患 CMV 感染症治療與篩檢策略

相較於器官移植患者治療 CMV 感染症的證據較為充足³²，重症患者面臨要不要治療 CMV 的考量主要在於：(1) 病人臨床上相關之非特異性表現，是否能以 CMV 為致病原做解釋？(2) 給予抗病毒治療，是否能改善預後？(3) 病患能夠承受藥物的副作用？倘若上述問題的答案都是肯定的，我們便可以進一步根據風險因子，以血液學檢查 (包括血液 PCR 和抗原血症) 做篩檢，以達到 Preemptive 的早期治療來改善病人預後。但若治療 CMV 無法改善預後，反而讓病人暴露藥物的副作用，並增加藥物抗藥性，漫無邊際的治療 CMV 感染症便可能釀成更大的危害。

一、重症患者 CMV 感染症治療策略

重症患者若確診 CMV 感染症，一旦治療通

常都能有快速進步的臨床反應¹²，若沒有治療常常招致嚴重的併發症³¹。Grilli 等人回顧了一個關於 CMV 肺炎之案例報告和案例系列³³，發現針對 CMV 肺炎，有給予藥物治療似乎能夠改善病人預後。Eddleston 等人也發表案例回顧³⁴，在其收錄的六名嚴重 CMV 感染症的患者中，其中五位有給予抗病毒藥物治療，最終也成功康復。另外一篇兒科的文獻³⁵也記載兒科病人嚴重 CMV 肺炎使用 ganciclovir 的案例系列報告，發現並沒有嚴重的藥物毒性和副作用。反之，不贊成投藥的考量包括抗 CMV 藥物的副作用 (如骨髓抑制、腎功能損傷、潛在的致癌性) 及廣泛使用可能造成的抗藥性^{2,12}。治療 CMV 相關藥物及其相關副作用羅列如表四^{2,36-40}。值得注意的是感染 CMV 時的免疫低下的狀況也常常伺機感染肺囊蟲肺炎，若同時使用 Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP-SMX)，有可能加重骨髓抑制和腎功能惡化的狀況。但考量到 CMV 感染症治療與不治療的臨床結果迥異，我們根據目前可以獲得的文獻證據，建議：「重症患者若確診 CMV 感染症，在同時考量藥物的副作用下，若無絕對禁忌症 (如血球低下、骨髓抑制等等)，應接受抗病毒藥物治療。」

而到底要不要針對重症患者的 CMV 感染症給予普遍性預防 (universal prophylaxis) 及預先治療 (preemptive therapy)，目前仍有爭論，2014 年兩篇正反兩方的論述剛好揭示了其論戰^{41,42}。首先需考量到血液 PCR 和抗原血症檢測的敏感度極高，可能偵測到無意義的病毒脫落 (viral shedding)，卻沒有任何症狀上的表現⁴³。Chanques 等人的統計也發現，若偵測到 CMV replication 就給予抗病毒藥，不僅無法改善預後，還可能增加藥物相關的併發症⁴¹，且廣泛使用抗 CMV 藥物牽涉到隨之而來的抗藥性。但 Forel 等人認為雖然預先治療 (preemptive therapy) 還無法證明能改善存活率，但病毒再活化可能增加後續真正的 CMV disease 的機會，因此應積極找尋可能受感染的器官系統，給予預先治療。在 Limaye 的試驗中可以看出若病毒量較高 (CMV viremia >1000 copies/mL)，會增加病人入住加護病房後第 30 天的繼續住院

表四：CMV 藥物、常見副作用及相關特性

藥物	機制	副作用	特性
Ganciclovir	核苷類似物，競爭性地抑制 dGTP 和 DNA 聚合酶的結合，以抑制病毒 DNA 的合成	骨髓抑制、血球低下、腎功能損傷	靜脈給予，第一線用藥，用於確診之治療、Preemptive 和 prophylaxis。
Valganciclovir	水解後形成 Ganciclovir，為 Ganciclovir 的前驅物，機轉類似 Ganciclovir	類似 Ganciclovir	口服藥，效價和 Ganciclovir 類似，並列第一線治療。
Foscarnet	焦磷酸鹽類似物，抑制病毒 DNA 和 RNA 聚合酶	電解質異常、腎功能損傷、血紅素異常、癲癇、生殖道刺激或潰瘍	研究證實 preemptive 和 ganciclovir 效果類似，但用在 prophylaxis 的效果尚待證實。較不會造成血球低下，可做為 ganciclovir 不適宜使用時的二線用藥。
Cidofovir	核苷酸類似物，抑制病毒 DNA 合成	腎功能損傷、噁心、嘔吐、嗜中性球低下	廣效，同時對抗 BK 病毒和腺病毒。對中樞神經 (CNS) 穿透力不佳，不能用在 CNS 感染。
Letermovir	非核苷類抑制劑，透過抑制病毒終止酶 (terminase) 複合物而抑制病毒的複製	少見，如腸胃不適、肝炎	適應症目前僅限「CMV 血清學陽性之異體骨髓幹細胞移植患者之 CMV prophylaxis」，重症患者之 CMV 預防及治療療效，尚需更多研究來證實。

率和死亡率¹¹，因此對於病毒量較高的病人應及早給予抗病毒藥⁴²。至於 CMV prophylaxis，兩組研究人員皆認為不應給予抗病毒藥物。根據以上論述，總結重症病患 CMV 預先治療 (preemptive therapy) 或普遍性預防治療 (universal prophylaxis) 的建議如下：「重症患者若透過血液篩檢出 CMV 病毒血症，在 preemptive therapy 前應積極找尋被影響之器官系統，投藥時考慮藥物的效益與副作用，高病毒量者 (CMV viremia >1000 copies/mL) 可考慮投藥；而因為缺乏改善預後的證據，並可能增加藥物副作用和抗藥性，不建議例行性對所有重症病人給予 CMV prophylaxis。」而 2017 年發表之第三期臨床試驗³⁹，比較 Letermovir 與安慰劑對於 CMV 血清學陽性之異體骨髓幹細胞移植患者之 CMV prophylaxis，發現 Letermovir 能顯著降低臨床上有意義之 CMV 感染症，因此目前此藥核准之適應症限於「CMV 血清學陽性之異體骨髓幹細胞移植患者之 CMV prophylaxis」。至於 Letermovir 用來作為 Ganciclovir 抗藥性之 salvage therapy 之實證醫學證據仍不夠充分，目前僅限於病例系列的報導⁴⁴，未來對於重症患者之 CMV 預防及治療等療效也需更多研究來證實。

二、重症患者 CMV 感染症篩檢策略

截至目前，尚未有關於重症患者是否要常規篩檢 CMV 感染症的大型隨機分派試驗或準則供臨床依循。Omari 等人的綜論提到高風險族群 (如延長機械通氣、敗血症、頻繁輸血、燒傷等) 若合併疑似 CMV 感染症的症狀，如不明熱、無法解釋的異常肝指數、腸胃道病灶 (如血便)、血小板低下，許多專家學者皆建議此時透過血液篩檢 CMV 感染症是合理的做法²。我們根據實證研究，總結重症病患 CMV 篩檢建議如下：「屬於 CMV 感染症高風險族群的重症患者 (如使用呼吸器、敗血症、頻繁輸血)，若合併疑似 CMV 感染症的症狀，可以血液篩檢 (血液 PCR 或病毒血症) CMV 感染症。」

結 論

CMV 感染症過去在免疫不全的病患是需要被考量的致病原，然而重症病患會產生相對的免疫不全，且因 CMV 感染所侵犯的器官型態多變，因此重症患者的 CMV 感染症在臨床上是被低估的狀態。本文整理了重症患者 CMV 感染症的臨床表現、致病機轉及相關的免疫變化，多數的感染途徑仍然來自於曾經被感染後的再活化，文獻上重症病患罹患 CMV 感染症的較強危

險因子有三：包括敗血症、使用呼吸器和頻繁的輸血。重症患者之 CMV 診斷應可參考 2016 年美國感染症醫學會針對器官移植患者 CMV 感染症的準則，除了舊有的 proven CMV disease 和 possible CMV disease，再加上新的分類「probable CMV disease」。在治療上，若取得組織學的證據後確診 CMV 感染，在沒有抗病毒藥物的禁忌症下，應儘速對重症病患 CMV 感染症給予治療。CMV 預先治療 (preemptive therapy) 目前仍有爭論，應仔細查找可能感染的終端器官，並考慮藥物使用的利弊，在高風險病患給予治療；而重症病人 CMV 普遍性預防治療 (universal prophylaxis) 則不建議。而哪些病人該透過包括全血核酸檢驗法或病毒抗原 pp65 的血液篩檢也沒有定論，目前專家建議重症病患屬高風險族群患者 (如使用呼吸器、敗血症、頻繁輸血)，若合併疑似 CMV 感染的症狀，可以血液篩檢 (血液 PCR 或病毒血症) CMV 感染症。

免疫不全患者的 CMV 感染症的診斷與治療已有許多文獻和準則可供臨床照護依循，但重症患者的 CMV 感染症還有許多在實證上尚未被滿足的需求 (unmet need)。透過文獻回顧，我們希望提供臨床醫師在重症患者之 CMV 感染症風險、診斷工具及治療方式的參考，並期待未來有更多高品質的研究，可作為重症病患 CMV 感染症的實證醫學依據。

參考文獻

1. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010;20:202-13.
2. Al-Omari A, Aljamaan F, Alhazzani W, Salih S, Arabi Y. Cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill adults: literature review. *Ann Intensive Care* 2016;6:110.
3. Wreghitt TG, Teare EL, Sule O, Devi R, Rice P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:1603-6.
4. Horwitz CA, Henle W, Henle G, et al. Clinical and laboratory evaluation of cytomegalovirus-induced mononucleosis in previously healthy individuals. Report of 82 cases. *Medicine (Baltimore)* 1986;65:124-34.
5. Sinclair J, Sissons P. Latency and reactivation of human cytomegalovirus. *J Gen Virol* 2006;87:1763-79.
6. Griffiths PD. Burden of disease associated with human cytomegalovirus and prospects for elimination by universal immunisation. *Lancet Infect Dis* 2012;12:790-8.
7. Sinzger C, Digel M, Jahn G. Cytomegalovirus cell tropism. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008;325:63-83.
8. Jaber S, Chanques G, Borry J, et al. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest* 2005;127:233-41.
9. Osawa R, Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 2009;13:R68.
10. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology* 2008;5:47.
11. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA* 2008;300:413-22.
12. Lancini D, Faddy HM, Flower R, Hogan C. Cytomegalovirus disease in immunocompetent adults. *Med J Aust* 2014;201:578-80.
13. Orlikowski D, Porcher R, Sivadon-Tardy V, et al. Guillain-Barre syndrome following primary cytomegalovirus infection: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2011;52:837-44.
14. Paredes AM, Yu D. Human cytomegalovirus: bacterial artificial chromosome (BAC) cloning and genetic manipulation. *Curr Protoc Microbiol* 2012;Chapter 14:Unit14E 4.
15. Khairallah C, Dechanet-Merville J, Capone M. gammadelta T Cell-Mediated Immunity to Cytomegalovirus Infection. *Front Immunol* 2017;8:105.
16. Pene F, Pickkers P, Hotchkiss RS. Is this critically ill patient immunocompromised? *Intensive Care Med* 2016;42:1051-4.
17. Leentjens J, Kox M, van der Hoeven JG, Netea MG, Pickkers P. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. Time for a paradigm change? *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1287-93.
18. Clari MA, Aguilar G, Benet I, et al. Evaluation of cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell immunity for the assessment of the risk of active CMV infection in non-immunosuppressed surgical and trauma intensive care unit patients. *J Med Virol* 2013;85:1802-10.
19. Chiche L, Forel JM, Thomas G, et al. Interferon-gamma production by natural killer cells and cytomegalovirus in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012;40:3162-9.
20. Choi YJ, Kim SB, Kim JH, et al. Impaired polyfunctionality of CD8(+) T cells in severe sepsis patients with human cytomegalovirus reactivation. *Exp Mol Med* 2017;49:e382.
21. Heininger A, Jahn G, Engel C, Notheisen T, Unertl K, Hamprecht K. Human cytomegalovirus infections in non-immunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:541-7.
22. Soderberg-Naucler C, Fish KN, Nelson JA. Reactivation of latent human cytomegalovirus by allogeneic stimulation of blood cells from healthy donors. *Cell* 1997;91:119-26.
23. Bowden RA, Sayers M, Flournoy N, et al. Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *N Engl J Med* 1986;314:1006-10.
24. Chiche L, Forel JM, Roch A, et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical

- intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009;37:1850-7.
25. von Muller L, Klemm A, Weiss M, et al. Active cytomegalovirus infection in patients with septic shock. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1517-22.
 26. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:1094-7.
 27. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis* 2017;64:87-91.
 28. Ross SA, Novak Z, Pati S, Boppana SB. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets* 2011;11:466-74.
 29. Baniak N, Kanthan R. Cytomegalovirus Colitis: An Uncommon Mimicker of Common Colitides. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:854-8.
 30. Goodman AL, Murray CD, Watkins J, Griffiths PD, Webster DP. CMV in the gut: a critical review of CMV detection in the immunocompetent host with colitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:13-8.
 31. Yu YD, Park GC, Park PJ, et al. Cytomegalovirus infection-associated fulminant hepatitis in an immunocompetent adult requiring emergency living-donor liver transplantation: report of a case. *Surg Today* 2013;43:424-8.
 32. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med* 2005;143:870-80.
 33. Grilli E, Galati V, Bordi L, Taglietti F, Petrosillo N. Cytomegalovirus pneumonia in immunocompetent host: case report and literature review. *J Clin Virol* 2012;55:356-9.
 34. Eddleston M, Peacock S, Juniper M, Warrell DA. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 1997;24:52-6.
 35. Doan TT, Phung TT, Pham HV, Pham SH, Nguyen LT. Effect of ganciclovir for the treatment of severe cytomegalovirus-associated pneumonia in children without a specific immunocompromised state. *BMC Infect Dis* 2013;13:424.
 36. Tan BH. Cytomegalovirus Treatment. *Curr Treat Options Infect Dis* 2014;6:256-70.
 37. Bacigalupo A, Boyd A, Slipper J, Curtis J, Clissold S. Foscarnet in the management of cytomegalovirus infections in hematopoietic stem cell transplant patients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:1249-64.
 38. Jain M, Duggal S, Chugh TD. Cytomegalovirus infection in non-immunosuppressed critically ill patients. *J Infect Dev Ctries* 2011;5:571-9.
 39. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2017;377:2433-44.
 40. El Helou G, Razonable RR. Letermovir for the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients: an evidence-based review. *Infect Drug Resist* 2019;12:1481-91.
 41. Chanques G, Jaber S. Treating HSV and CMV reactivations in critically ill patients who are not immunocompromised: con. *Intensive Care Med* 2014;40:1950-3.
 42. Forel JM, Martin-Loeches I, Luyt CE. Treating HSV and CMV reactivations in critically ill patients who are not immunocompromised: pro. *Intensive Care Med* 2014;40:1945-9.
 43. Cook CH, Trgovcich J. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent hosts: a decade of progress and remaining challenges. *Antiviral Res* 2011;90:151-9.
 44. Turner N, Strand A, Grewal DS, et al. Use of Letermovir as Salvage Therapy for Drug-Resistant Cytomegalovirus Retinitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63.

Update of Cytomegalovirus (CMV) Infection in Critically Ill Patients: Risk Factors, Diagnostic Tools, and Management

Shang-Ju Wu¹, and Pin-Kuei Fu^{2,3,4}

*¹Department of Internal Medicine, ²Department of Critical Care Medicine,
Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan;*

³Science College, Tunghai University;

⁴Hungkuang University

Cytomegalovirus (CMV) is a common virus which all age groups can be infected with. Primary infection from CMV in an immunocompetent host usually presents itself in the manner of flu-like symptoms or mononucleosis, while severe complications are less common. After CMV infection has been established, seropositivity (i.e., positive anti-CMV IgG) persists throughout one's lifetime. However, in the populations of immunocompromised hosts, such as those in a post solid organ transplant condition, or those living with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), CMV infection may lead to severe morbidity and mortality. Of note, critically ill patients who do not fulfill the conventional parameters regarding immunodeficiency, have received much attention in recent years. These patients may also experience CMV infection or reactivation due to circumstances such as mechanical ventilation, sepsis or frequent blood transfusions. This review has three primary purposes: first, to give a brief summary of the mechanisms, risk factors and clinical presentation involved in developing CMV infection in critically ill patients; second, to discuss the clinical practice centered around CMV infection in critically ill patients according to both old and newly developed diagnostic tools; and last but not least, to provide a CMV treatment guideline for such critically ill patients, while also evaluating the value of CMV blood screening in high-risk groups based upon prognosis, anti-CMV drug choice and relevant adverse drug reactions. Through this review, we expect to provide a clearer reference which focuses on infection risks, diagnostic tools and treatment choices with regards to CMV infection in critically ill patients. (J Intern Med Taiwan 2020; 31: 106-115)