

衛生福利部疾病管制署

CMV病毒感染

衛福部 疾病管制署
中區傳染病防治醫療網
王任賢 指揮官

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

學習大綱

- 一. 何謂巨細胞病毒
- 二. 巨細胞病毒如何傳染與感染
- 三. 免疫正常宿主的巨細胞病毒感染
- 四. 孕婦的巨細胞病毒感染
- 五. 先天性巨細胞病毒感染
- 六. 免疫異常宿主的巨細胞病毒感染
- 七. 巨細胞病毒感染診斷的最新發展
- 八. 巨細胞病毒感染的治療

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

巨細胞病毒的發現

- 1956 – Margaret Smith 由人類的唾液腺中分離出巨細胞病毒
- 1965 – 首次證實巨細胞病毒可引起健康人的疾病 (*Br Med J.* 1965;1099:102)



Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

巨細胞病毒: 皰疹病毒的一員

- 為雙股DNA病毒，外殼由162個六角形蛋白元及脂肪所形成
- 巨細胞病毒的DNA是皰疹病毒中最大的，總共230-240 kb. 與HHV-6, HHV-7族系最接近



Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

巨細胞病毒的傳染

- 體液傳播: 巨細胞病毒可在很多體液中培養出來, 包括尿液、血液、咽喉、子宮頸、精液、糞便、眼淚、及乳汁



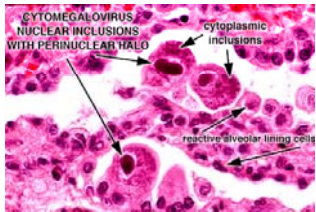
Typical owl's eye inclusion seen on HE stain.

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

巨細胞病毒感染的病理變化

- Cell enlargement with intranuclear inclusions
 - “Cytomegalic inclusion disease”
- Cytomegalia in viscera and parotid glands.
 - “salivary gland virus”



Margaret Smith. Proc Soc Exp Biol Med 1956, 92:424

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

免疫正常人的巨細胞病毒感染

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

巨細胞病毒感染的全球盛行率

- 成人的血清盛行率約在40-100%之間. 在某些地區(例如開發中國家)具有較高的盛行率



Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

巨細胞病毒單核球症

CMV mononucleosis

- 免疫正常成人最常見的巨細胞病毒感染表現
- 會出現發燒、全身性症狀、及淋巴結腫大，例如頸部淋巴結、扁桃腺、及脾腫大，但不如EB病毒引起的傳染性單核球症常見
- 巨細胞病毒單核球症的年齡層較高，發熱期間較長
- 通常會出現輕微肝臟轉胺酶增高，有助於鑑別診斷

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

其他型態的臨床表現

- 免疫正常的成人也可表現出巨細胞病毒感染單一器官，但這並不常見

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

大腸炎

- 腹瀉、發燒、肚子痛為常見的表現
- 約有一半的病人會出現血便，類似缺血性腸炎
- 也可造成CMV肝炎、胃與十二指腸炎、胃潰瘍、膽道炎、胰臟炎

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署



Figure 3. Colonoscopy on January 17, 2000. Note the presence of edema, congestion and multiple ulcers in the sigmoid colon.

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

CMV心血管感染

- 免疫正常人急性CMV感染曾報導過出現心包膜炎與心肌炎，但由於症狀輕微，統計數字通常偏低
- 通常都是執行心電圖或心臟超音波時意外發現的

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

CMV神經系統感染

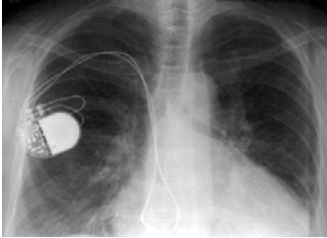
- Guillain-Barré syndrome (GBS)
 - CMV相關的GBS通常比較年輕，且較容易出現感覺異常、呼吸衰竭、及腦神經異常
- 腦炎
- 橫貫性脊髓炎(Transverse myelitis)

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

CMV肺炎

- CMV急性感染中0-6%會產生肺炎，CT上可見毛玻璃狀陰影



Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

CMV腎炎

- 愛滋病毒、巨細胞病毒、人類T淋巴球病毒1型(HTLV-1)、犬細小病毒(parovirus B19)、多型瘤病毒(polyomavirus)、結核菌、利什曼病(leishmaniasis)等病原菌均可引起局部硬化性腎絲球硬化症(FSGS)

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

CMV眼睛感染

- CMV病毒感染免疫正常的人常引起前葡萄膜炎(Anterior uveitis)，又稱為虹彩炎(iritis)，愛滋病人CMV眼睛感染多為視網膜炎(retinitis)
 - ✓ 症狀為視力減退或消失+患部眼睛泛紅

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

Ganciclovir (更昔洛韋)

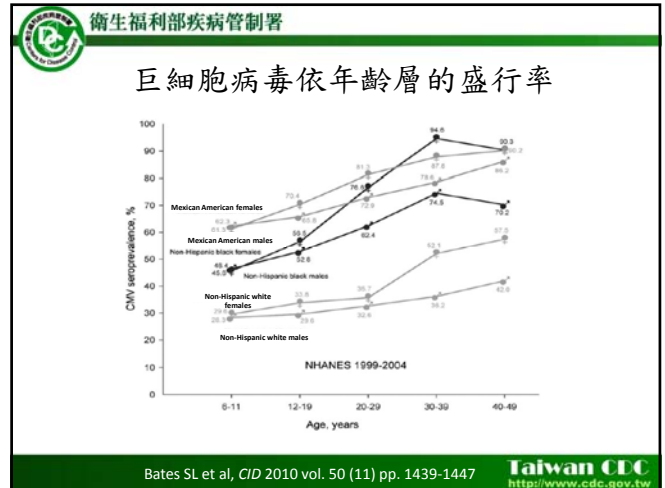
- 更昔洛韋為治療巨細胞病毒的首選
- 更昔洛韋與阿昔洛韋(acyclovir)作用機制一樣，均為核苷的類似物用於抑制DNA的合成，兩者最大的差別在於巨細胞病毒沒有胸腺核苷激酶(thymidine kinase)
- 更昔洛韋的不良反應為中性球缺乏及血小板缺乏

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

懷孕過程中的巨細胞病毒感染

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

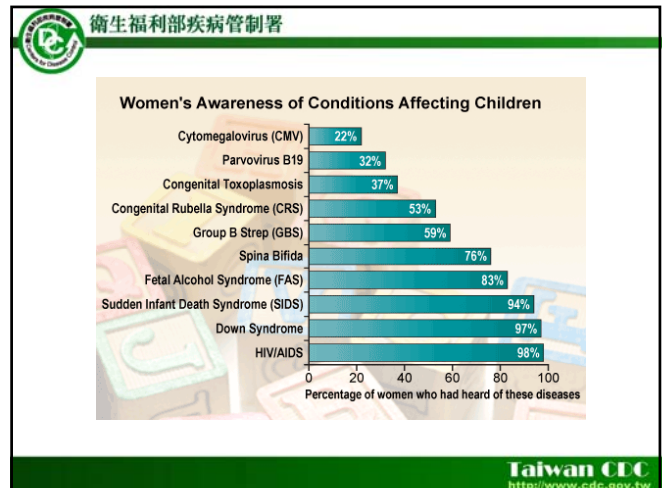


衛生福利部疾病管制署

巨細胞病毒

- 正確的名字應是第五型泡疹病毒
- 1:100的新生兒為先天性巨細胞病毒感染
 - 其中的1:10會有臨床症狀
 - 有症狀中的1:10會變成嚴重智能障礙
 - 巨細胞病毒感染是引起智能障礙的重要原因
 - 也是30%先天耳聾的原因
- 孕婦中約有~40%為未感染過巨細胞病毒者
- 醫療工作人員或孕婦把巨細胞病毒帶回家具有最高感染風險
- 目前沒有疫苗可打
 - 但臨床試驗目前在進行中

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw



衛生福利部疾病管制署

先天性巨細胞病毒感染

- 孕婦若初次感染巨細胞病毒，約有1/3的機會會將病毒經胎盤傳給胎兒
- 巨細胞病毒在懷孕任何時期均有機會傳給胎兒，但研究顯示孕婦在懷孕前20週感染最容易讓胎兒產生嚴重的合併症

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

巨細胞病毒垂直感染

- 約有1-4%的孕婦會血清陽轉，其中33-75%會傳給胎兒
- 90%的先天性巨細胞病毒感染是得自母親懷孕時初次感染
- 孕婦巨細胞病毒再感染對胎兒的風險只有0.5-2%
- 也可能再感染其他型號的巨細胞病毒
- 孕期早期感染有最高垂直感染的風險及50%的疾病風險
- 可造成懷孕前三個月胎兒流產
- 若懷孕前就已感染，則對胎兒的風險很低
- 對孕婦進行篩查無法預測胎兒是否感染
 - 但IgG活動性測試(IgG avidity test)是可能的預測因子

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

新生兒巨細胞病毒感染症狀

- 約有10%的病人會表現一過性的肝脾病變，最終自動痊癒
- 確實有一小部分新生兒會出現嚴重合併症：例如抽蓄、聽力與視力喪失、智力發育不良、必須靠人照顧、發展遲緩、甚至死亡
- 有些孩子出生時並未顯現任何症狀，在經過數月或數年後症狀可由輕逐次加重

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

新生兒巨細胞病毒感染症候群

- 體重過輕
- 長不大
- 肝脾腫大
- 小頭症
- 腦部鈣化
- 葡萄膜網膜炎
- 聽力缺陷(可在較年長時再出現)
- 病毒可在尿及唾液中找到

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

Consequences of HCMV in pregnancy

```

    graph TD
        A[Pregnant women of higher income group] --> B[55% immune]
        A --> C[45% susceptible]
        B --> D[0.15% congenital infection (recurrent maternal infection)]
        C --> E[1-4% primary infection]
        E --> F[40% transmit infection to fetus]
        F --> G[10-15% infected infants may have clinically apparent disease (mild to severe)]
        F --> H[85-90% infected infants are asymptomatic]
        G --> I[10% develop normally]
        G --> J[90% develop sequelae]
        H --> K[5-15% develop sequelae]
        H --> L[85-95% develop normally]
        
        M[Pregnant women of lower income group] --> N[15% susceptible]
        M --> O[85% immune]
        N --> P[0.5-1% congenital infection (recurrent maternal infection)]
        O --> Q[0-1% infected infants may have clinically apparent disease or sequelae]
    
```

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

巨細胞病毒感染是最常見的新生兒先天感染

TABLE 3. Incidence of Congenital CMV Infection According to Rate of Maternal Immunity

Location	No. infants studied	% Congenital CMV infection	% Rate maternal immunity
Manchester, England, 1978	6,051	0.24	25
Aarhus-Viborg, Denmark, 1979	3,060	0.4	52
Hamilton, Canada, 1980	15,212	0.42	44
Halifax, Canada, 1975	542	0.55	37
Birmingham, Alabama (upper socioec.), 1981	2,698	0.6	60
Houston, Texas (upper socioec.), 1980	451	0.6	50
London, England, 1973	720	0.69	58
Houston, Texas (low socioec.), 1980	493	1.2	83
Abidjam, Ivory Coast, 1978	2,032	1.38	100
Sendai, Japan, 1970	132	1.4	83
Santiago, Chile, 1978	118	1.7	98
Helsinki, Finland, 1977	200	2.0	85
Birmingham, Alabama (low socioec.), 1980	1,412	2.2	85

Stagno S et al, *Clin Obstet Gynecol.* 1982 Sep;25(3):563-76

Stanford/El Camino Hospital/SCVMC - 0.6%

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

Table 1. Congenital Cytomegalovirus Infection and Maternal Immune Status, According to Income Group.

	INCOME GROUP		P VALUE
	MIDDLE TO UPPER	LOW	
	<i>no. of affected subjects/ total no. of subjects (per cent)</i>		
Rate of congenital infection	16/2698 (0.6) *	16/1014 (1.6)	<0.001
Maternal immune status			
Initially seronegative mothers			
Primary infection during gestation (seroconversion)	17/1203 (1.4)	4/179 (2.2)	0.4
Rate of intrauterine infection	8/17 (47)	3/4 (75)	
Risk of congenital infection	8/1203 (0.7)	3/179 (1.6)	0.15
Initially seropositive mothers			
Risk of congenital infection	7/1495 (0.5)	13/835 (1.5)	0.026

*Includes one pair of twins.

Stagno S et al, *N Engl J Med* 1982; 306:945-9

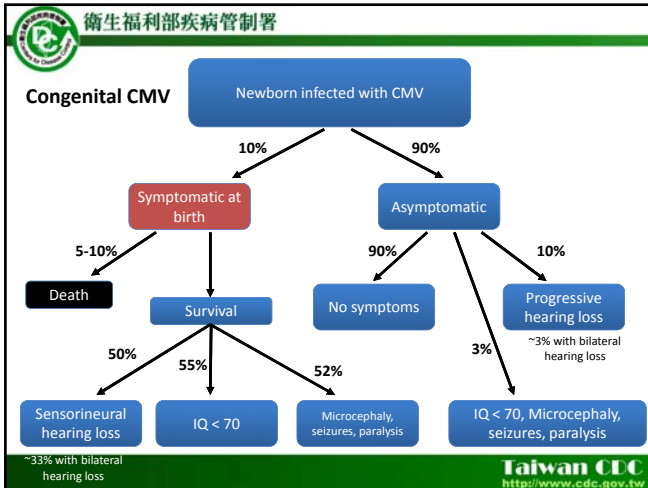
Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

先天巨細胞病毒感染

10% 90%

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw



衛生福利部疾病管制署

Clinical abnormalities in symptomatic congenital CMV

Clinical Abnormality	Positive/Total examined (%)
Prematurity (<38wks)	36/106 (34%)
Small for gestational age	52/106 (50%)
Petechiae	80/106 (76%)
Jaundice	69/103 (67%)
Hepatosplenomegaly	63/105 (60%)
Purpura	14/105 (13%)
Microcephaly	54/102 (53%)
Lethargy/hypotonia	28/104 (27%)
Poor suck	20/103 (19%)
Seizures	7/105 (7%)

Boppana SB et al, *Pediatr Infect Dis J.* 1992 Feb;11(2):93-9

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

Laboratory abnormalities in symptomatic congenital CMV

Laboratory abnormality	Positive/Total Examined (%)
Increased ALT	48/58 (83%)
Thrombocytopenia	
< 100 x 10 ³ /mm ³	82/81 (77%)
< 50 x 10 ³ /mm ³	43/81 (53%)
Direct serum bilirubin > 4mg/dL	47/68 (69%)
Hemolysis	37/72 (51%)
Increased CSF Protein > 120 mg/dL	24/52 (46%)

Boppana SB et al, *Pediatr Infect Dis J.* 1992 Feb;11(2):93-9

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

有症狀的先天巨細胞病毒感染

- 10%死亡
- 45% - 90%留下中樞神經後遺症
- 後遺症
 - 神經性聽障或耳聾
 - 發展或認知缺陷
 - 葡萄膜視網膜炎

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

- 衛生福利部疾病管制署
- ### 子宮內巨細胞病毒感染的診斷
- 母親感染通常沒症狀，大多無法察覺，只有5%會出現發燒加淋巴腫
 - 對於產前血清陰性的孕婦應篩查IgG及IgM
 - 或只查IgM以找出先前感染過但現在再發的病例
 - IgM會在初次感染後持續數個月
 - 其他皰疹病毒感染會出現IgM假陽性
 - 羊水穿刺可找到病毒
 - 系列超音波檢查，羊水穿刺及臍帶穿刺可用以診斷
 - 最近可用PCR測病毒DNA
- Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

- 衛生福利部疾病管制署
- ### 胎兒巨細胞病毒感染的治療
- 中止妊娠是首選
 - 巨細胞病毒感染可以更昔洛韋或膦更昔洛韋治療，但在孕婦與胎兒的效果存疑
 - 目前臨床試驗尚在進行
 - 預防性免疫球蛋白的角色也存疑
 - 在一項非隨機對照的研究中認為免疫球蛋白可降低60%的胎兒風險
- Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw



衛生福利部疾病管制署

孕婦如何避免巨細胞病毒感染

- 注意手部衛生
- 避免碰觸孩童的分泌物
- 醫療照顧者也應了解其巨細胞病毒的帶原狀態，但此尚未形成共識

Taiwan CDC

http://www.cdc.gov.tw



衛生福利部疾病管制署

小結：免疫正常人的巨細胞病毒感染

- 巨細胞病毒感染最常見的表現為感染性單核球症，臨床醫師憑著一些特徵是能與EB病毒感染鑑別的
- 巨細胞病毒也可出現單器官感染
- 巨細胞病毒是常見先天性感染的病原，但通常診斷率偏低
- 更昔洛韋在治療時必須監控血球及分類
- 巨細胞病毒是經由體液傳播，手部衛生對防止感染是有幫助的

Taiwan CDC

http://www.cdc.gov.tw



衛生福利部疾病管制署

器官移植病人的巨細胞病毒感染

Taiwan CDC

http://www.cdc.gov.tw



衛生福利部疾病管制署

器官移植病患的巨細胞病毒感染： 流調資料

- 在沒有做預防性投藥的情況下，巨細胞病毒感染通常出現在器官移植後1-3個月
- 若有做抗病毒預防性投藥，巨細胞病毒感染會晚些出現，通常在在器官移植後4-12個月之間
- 巨細胞病毒感染可來自初次感染、再發感染、或其他病毒株重複感染
- 風險因子為：器官捐贈者與接受者的血清狀態、移植的器官、及免疫抑制狀態

Taiwan CDC

http://www.cdc.gov.tw



衛生福利部疾病管制署

器官移植病患的巨細胞病毒感染： 臨床表現

- 感染者當中60%為CMV syndrome，另外的40%有組織侵犯
- CMV syndrome: 有發燒，但沒有器官症狀
- 器官或組織侵犯：肺炎、腸炎、肝炎、腎炎、視網膜炎
- 常合併其他伺機型感染，例如真菌、PTLD
- 也伴隨GVHD及增加死亡率

Taiwan CDC

http://www.cdc.gov.tw



衛生福利部疾病管制署

器官移植病患的巨細胞病毒感染： 診斷

- 巨細胞病毒疾病 = 巨細胞病毒感染 + 合適的症狀或組織病理報告
- 病毒在體液中是無處不在的，但一定要鑑別出巨細胞病毒是否有產生疾病
- 診斷巨細胞病毒感染最有效的檢體為：
 1. 白血球層(buffy coat)中測定巨細胞病毒pp65抗原
 2. 全血或血漿PCR
 3. 白血球層病毒培養
- 由組織病理中找到巨細胞病毒或是組織培養中培養出病毒是診斷的金標準

Taiwan CDC

http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

器官移植病患的巨細胞病毒感染： 治療

- 標準治療 3-4週，以血中病毒量當作治療指標 (巨細胞病毒腸胃道疾病藥物治療久一些?)
- 更昔洛韋靜脈注射是標準治療
- 某些病歷可以口服顯更昔洛韋治療
- 磷甲酸鈉(Foscarnet)可用於治療更昔洛韋抗藥性的巨細胞病毒感染
- 巨細胞病毒免疫球蛋白或是免疫球蛋白?(常與抗病毒藥物聯合用於治療巨細胞病毒肺炎)

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

器官移植病患的巨細胞病毒感染： 預防

- 主要策略
 - 預防性投藥
 - 早期治療
- 預防性藥劑
 - 高劑量阿昔洛韋 (800 mg QID)
 - 顯阿昔洛韋 (2 g QID)
 - 口服更昔洛韋 (1g TID)
 - 顯更昔洛韋 (900 mg BID)

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

巨細胞病毒感染的最新發展

- 流行病學資料改變/晚發疾病的認識
- 更昔洛韋的抗藥性
- 個人化的治療策略
- 顯更昔洛韋

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

流行病學資料的改變

- 出現晚發型巨細胞病毒感染及臨床疾病
- 巨細胞病毒疾病平均約在器官移植後4-5個月出現，較以前平均出現在移植後1.5個月為晚
 - 為廣泛使用抗病毒藥物預防所致
 - 器官捐贈者帶原+器官接受者沒帶原(D+R-)，病人在使用抗排斥藥物為二大風險因子
 - 必須對人員進行教育，了解這樣的流調變化，以便因應

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

更昔洛韋的抗藥性

- 此為新浮現的問題
- 通常為晚發型，腎移植與肺移植有最高出現的風險
- 幾乎只出現在器官捐贈者帶原+器官接受者沒帶原者身上
- 抗藥性很難診斷(必須臨床或病毒量監測對抗病毒藥物反應不佳時就該懷疑)
- 治療策略: 磷甲酸鈉+更昔洛韋, 降低免疫抑制藥物, 巨細胞免疫球蛋白
- ?用顯更昔洛韋治療可降低發生率

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

個人化的治療: I

- 以前的指南是一律以更昔洛韋治療2-3週
- 找出治療後再發的風險因子
[Sia et al J Infect Dis 2000, Humar et al J Infect Dis 2002]
 - 高病毒量
 - 病毒量治療後的動態變化不佳
 - 治療後病毒量持續

Taiwan CDC
http://www.cdc.gov.tw

衛生福利部疾病管制署

個人化的治療:II

病毒量的監測對巨細胞病毒感染治療的意義

- 治療前必須測病毒量
- 治療後每週監測病毒量
- 治療到病毒量偵測不到為止
 - 最少治療14-21天
 - 在某些病人治療期間可能必須延長

Taiwan CDC
<http://www.cdc.gov.tw>

衛生福利部疾病管制署

缬更昔洛韋

- 美國FDA核可治療愛滋病人的巨細胞病毒視網膜炎
- 口服吸收優於更昔洛韋
- 只需每日一次(更昔洛韋每日要3次)，順從性較佳
- 缬更昔洛韋的價錢與口服更昔洛韋一樣
- 毒性與更昔洛韋差不多，均會產生白血球低下
- 正確劑量為何?
 - 臨床試驗終用的劑量為900 mg po QD
 - 很多大醫院用的是450 mg po QD
- 可能比較少產生抗藥性?

Taiwan CDC
<http://www.cdc.gov.tw>

衛生福利部疾病管制署

多謝聆聽

Taiwan CDC
<http://www.cdc.gov.tw>