

移植病患感染巨型細胞病毒預防 與治療之綜論

財團法人奇美醫院藥劑部藥師 楊淑珍、陳麗芳

財團法人奇美醫學中心醫師 余文良

壹、前言

巨型細胞病毒在移植病人感染的情形超過75%¹，感染後不僅可能造成移植器官的衰敗，亦可能造成死亡。檢查可依據捐贈者(Donor, D)與接受者(Recipient, R)是否感染巨型細胞病毒作血清學判斷，D+/R-被認為是最容易感染受感染的組合²，其次為D+/R+與D-/R+，D-/R-也可能經由輸血而遭受感染³。

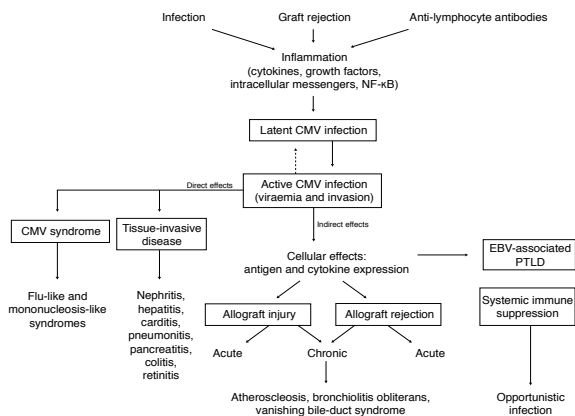
一、巨型細胞病毒致病機轉

巨型細胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)屬於Herpesviridae family之一，為雙螺旋DNA結構，不同的CMV病毒須藉由DNA核酸酶的分析；與其他herpesvirus的病毒成員一樣，感染的初期會融入宿主的細胞(潛伏期)。

在1988年Fishman et al提出CMV病毒在體內潛伏期後，病毒血症所造成的影響分成直接與間接作用(圖一)：直接作用藉由病毒在局部組織的複製與細胞的溶解(cell lysis)，侵犯器官引起發炎反應，如

肺炎、肝炎、視網膜炎或胃腸道的疾病；間接作用不論病毒數量的多寡，造成宿主免疫能力的低下，在移植器官的病人容易造成器官的排斥作用；目前引起移植器官衰竭的機轉尚未明確，可能與生長因子與cytokine的表現影響major histocompatibility complex或與一氧化氮合成路徑相關，刺激肌肉平滑肌與antithrombin III凝血活性相關⁴。

CMV病毒上所帶有的蛋白質會藉由體內免疫調節與發炎的機制而產生免疫抑制，使伺機性感染的機率增加，並且也會增加其他細菌類的感染。



圖一 巨型細胞病毒感染於全身器官的影響⁴

二、病理學

因含有巨大的核酸，在外觀上具有特色的“鷹眼(owl's eye)”，可見於腎小管，膽管肺臟與肝臟組織，但因低敏感度而無法如組織切片可提供臨床上判斷CMV感染的證據³。

三、臨床表徵

通常於移植3-4個月之後可能有病毒感染後的臨床表現⁵，包括發燒、疲倦、頭痛、白血球低下(WBC<4300/L)、血小板低下(platelets<100,000/L)、貧血(Hemoglobin巨幅下降)以及淋巴球增多症；可能造成其他器官的表現包括視網膜、胃腸、肝臟(肝指數上升：AST、ALT>40IU/L)、肺臟以及瀰漫性的感染^{4,6}。

四、診斷

(一)、免疫反應偵測

IgG或IgM的抗原抗體反應：偵測病人的血液中IgG或IgM的抗原抗體的反應，若IgM反應呈現陽性，表示可能遭受感染巨型細胞病毒已有一段時間；若IgG反應呈現陽性，仍需與baseline結果做比較，若兩者相差四倍以上才具有臨床意義，表示近期內可能遭受巨型細胞病毒的感染。

(二)、病毒反應偵測

1. PCR (Polymerase chain reaction, PCR) :

測定病毒DNA或mRNA的存在，對於測定檢體中偵測DNA或mRNA、所使用的

primer以及偵測樣本為血液或血漿仍可能影響結果的判讀；此種方法雖具有高敏感度，但亦可能提供不必要的陽性結果¹⁰。

2. 抗原偵測：

測定血液中是否含有pp65抗原，對於陽性結果量的定義上或不同染色的方法可能會影響結果。

3. 細胞培養：

測定血液中是否含有病毒，藉由細胞培養偵測體外病毒複製的情形，但至少需三周才能得知培養結果。

以上各種偵測病毒反應提供臨床正確性與方便性的比較如表一

表一 各偵測病毒反應方法的比較³

	敏感性	特異性	可靠性	時間性
細胞培養	++	+++	++	
抗原偵測	+	+++	++	++
PCR	+++	+++	++	++

貳、藥物綜論

使用藥物包括靜脈給予ganciclovir, acyclovir, hyperimmune globulin, foscarnet或cidofovir；口服給予ganciclovir, valganciclovir或acyclovir。研究針對預防性抗病毒製劑於移植病患發現預防性給藥包括ganciclovir, valganciclovir與acyclovir皆可降低巨型細胞病毒疾病以及相關死亡率；分析不同抗病毒製劑的結果則發現，ganciclovir較acyclovir更能達到預防巨型細胞病毒的效果，且ganciclovir不論口服或針劑給藥，預防效果與valganciclovir效果相當⁷。建議對於所接受移植器官呈現巨型細胞病毒陽性反應者，使用抗病毒製

劑可降低CMV疾病發生以及降低CMV相關的死亡率。

以下為抗病毒製劑與免疫球蛋白之使用情形：

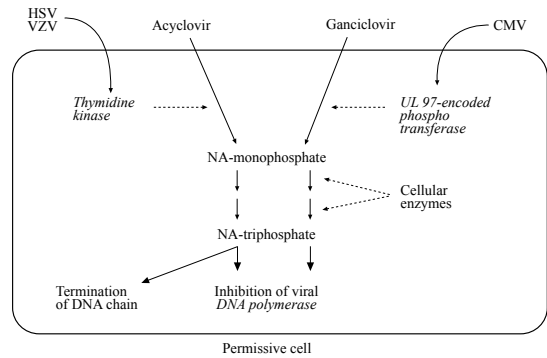
一、活化過程藉由巨型細胞病毒催化：Ganciclovir, Valganciclovir

Ganciclovir為核苷類似物，須藉由磷酸轉化酶與三個磷酸結合，終止病毒DNA聚合酶反應，可抑制疱疹病毒，特別是巨型細胞病毒，相關機轉見圖二；ganciclovir已被證實可有效預防或治療於巨型細胞感染症¹²，但因口服生體可用率差(約6-10%)，使用3g/day才可達到相當於注射劑量5mg/kg血中濃度的一半而已；因此發展出valganciclovir改善此問題，valganciclovir為ganciclovir (l-valy ester)之衍生物，水解後形成ganciclovir，使用450-900mg一天一次可達到相同血中濃度的注射劑量，提高口服生體可用率達10倍以上，目前健保可給付預防性投與高危險性族群(D+/R-)之固體器官移植之病患。

預防性投藥計畫通常為三個月，但研究發現患者停藥後出現病毒血症高達50%¹³，對於是否延長預防性投藥時間除了藥品有效性之外，長期投與下磷酸轉化酶缺陷所導致抗藥性的發生⁹以及骨髓抑制毒性反應的發生亦須謹慎評估。

二、活化過程藉由其他病毒催化之藥物：Acyclovir, Valacyclovir

Acyclovir亦屬於核苷類似物，不同於ganciclovir，藉由單純疱疹病毒與水痘



圖二 比較ganciclovir與acyclovir於感染細胞之作用機制⁹

帶狀疱疹病毒催化帶有二磷酸根後終止病毒DNA聚合酶反應，因此相對於巨型細胞病毒的抑制效果可能不如單純疱疹病毒與水痘帶狀疱疹病毒的效果好；雖然acyclovir治療或預防巨型細胞病毒的效果仍無定論，但相對於ganciclovir毒性而言，acyclovir具有低價位以及低毒性的優點，歐洲國家仍使用acyclovir做為preemptive therapy合併使用藥物之一，但長期使用下可能因催化酵素thymidine kinase的缺乏或與acyclovir間的親和力下降而引起抗藥性的產生。Valacyclovir為acyclovir (l-valy ester)之衍生物，水解後形成acyclovir，使用期間可能出現胃腸不適、貧血以及腎功能不良的副作用，目前對於巨型細胞的預防及治療皆為non-FDA approval。

三、不需藉由病毒催化之藥物：Cidofovir, Foscarnet

Cidofovir為帶有一個磷酸根之核苷類似物，藉由細胞內酵素代謝後抑制病毒DNA聚合酶，此過程不須藉由病毒的催

化，具有半衰期長，給藥方便的優點，使用期間除了胃腸不適以及中樞系統症狀之外，可能產生具劑量依賴性之腎毒性，藉由給予大量液體補充可降低此副作用的發生。

Foscarnet為無機磷pyrophosphate類似物，本身不需磷酸化，藉由抑制pyrophosphate裂解可抑制病毒，可選擇性使用於骨髓移植病患避免使用ganciclovir造成骨髓抑制的毒性產生，但使用期間可能產生腎小管壞死機率高達45%、電解質不平衡以及貧血；與cidofovir皆為台灣健保局尚未給付的藥品。

四、Cytomegalovirus Immune Globulin (CMV IVIG)

具由高效價抗巨型細胞病毒之抗體，成分包含血漿、蛋白質與蔗糖，藉由健康捐贈者身上取得，屬於被動免疫，可中和病毒引起的免疫反應；雖然在meta-analysis的實驗證實使用在骨髓移植與固體器官移植的病患可減少與CMV相關的死亡率以及嚴重併發症，但對於其製備方式與高價位的考量，目前對於免疫球蛋白的使用上仍有爭議。

參、預防勝於治療

移植病患由於免疫力低下，感染CMV病毒的機率高，是否對巨型細胞病毒作一般預防性(prophylaxis)給藥，因價錢考量與抗藥性的問題，目前大多在確定CMV感染後才開始投藥治療；隨著診斷技術不斷發展與進步，加上口服抗病毒製

劑的開發，開始轉向preemptive therapy的概念，如藉由例行性PCR作病毒DNA的監測、或藉由免疫螢光分析偵測CMV病毒抗原pp65，目的在於病人尚未出現臨床感染症狀之前，提早使用抗病毒製劑降低併發症與死亡率，但這些偵測方法的敏感性問題仍可能因高度敏感造成病人使用不必要的抗病毒製劑造成毒性與抗藥性的發生；但相對的，若使用太保守的監測方法可能無法檢測出哪些是應使用抗病毒製劑的病人。

在一般性預防給藥與preemptive therapy之間作最好的巨型細胞病毒預防的決策，可針對發生巨細胞病毒疾病之高危險性族群(D+/R-)做定期的追蹤與評估，除了謹慎小心病毒感染後造成的死亡率與嚴重的併發症之外，必須考量病人暴露抗病毒藥的時間、毒性、抗藥性問題，更希望能達到經濟有效的治療。

肆、結論

對於目前器官移植手術的進步與接受病人數目與日增多的情形，除了在移植手術前對於捐贈器官做仔細的感染來源評估，以降低日後的併發症之外，適當的病人安全衛教亦可提供手術後出院之感染預防效果；如何建立良好的感染監測系統以提前給予抗病毒製劑降低高死亡率仍有賴於臨床醫師的經驗與判斷。

參考資料：

1. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. New Eng-

- land Journal of Medicine 1998: 1741.
2. Mark A. Schnitzler, Jeffrey A. Lowell. The association of cytomegalovirus sero-Pairing with outcomes and costs following cadaveric renal transplantation prior to the introduction of oral ganciclovir CMV prophylaxis. American Journal of Transplantation 2003; 3: 445.
 3. Griffiths. Cytomegalovirus: Principle and practice of clinical virology, 3rd ed.
 4. Fishman JA, Emery V. Cytomegalovirus in transplantation-challenging the status quo. Clinical Transplantation 2007; 21: 149.
 5. Jorge A, Tavel. Cytomegalovirus. Antiviral agents and human viral diseases, 4th ed. 1997: 721.
 6. E. Razeghi, A. Hadadi, M. Mansor-Kiaei. Clinical manifestation, laboratory findings, and the response of treatment in kidney transplant recipients with CMV infection. Transplantation Proceedings 2007; 39: 993.
 7. Hodson EM, Craig JC, Strippoli GFM, Webster AC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2.
 8. Donald M. Mclean .Virological infections 1989: 560.
 9. P. Reusser. Herpesvirus resistance to antiviral drugs: a review of the mechanisms, clinical importance and therapeutic options. Journal of Hospital Infection 1996; 33: 235.
 10. Antonio Volpi, Giuseppe Gentile. Future directions on prophylaxis and therapy of cytomegalovirus diseases. International Journal of Antimicrobial Agents 1996; 7: 287.
 11. Emanuel D. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high dose intravenous immune globulin. Annals of Internal Medicine 1988; 109: 777.
 12. Seu P, Winston DJ. Long-term ganciclovir prophylaxis for successful prevention of primary cytomegalovirus (CMV) disease in CMV-seronegative liver transplant recipients with CMV-seropositive donors. Transplantation 1997; 64: 1614.
 13. Carlos Paya, Atul Humar. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. American Journal of Transplantation 2004; 4: 611

