



巨細胞病毒感染之產前篩檢

謝嘉娟¹ 張芳維² 周稚傑³ 羅慶徽⁴

前言

有些病原體在產前可能入侵母體，經過胎盤感染胎兒，造成先天性感染。常見先天性感染的病原體「TORCH」，分別代表弓蟲病（Toxoplasmosis）、其它病原感染（Other，指梅毒、水痘、HIV等）、德國麻疹（Rubella）、巨細胞病毒感染（Cytomegalovirus, CMV）、單純疱疹（Herpes simplex）；其中CMV是造成子宮內感染最常見的病毒，影響全球0.5~2.5%的活產嬰兒。儘管CMV血清盛行率（seroprevalence）很高，九成以上無臨床症狀，只有一成病患會有先天性CMV症候群，具先天性脈絡膜視網膜炎、感覺神經性耳聾或神經性缺陷等臨床表現，嚴重感染之致死率高達30%，存活下來的嬰兒九成後續會有併發症，如耳聾、視障、癲癇、智能不足、發育遲緩及學習障礙。

懷孕週數與子宮內先天性感染風險

1 三軍總醫院 家庭醫學科住院醫師

2 三軍總醫院 婦產部主治醫師

3 三軍總醫院 家庭醫學科主任

4 三軍總醫院 社區暨家庭醫學部主任

關鍵字: Cytomegalovirus(CMV), primary maternal infection, prenatal diagnosis, antibody avidity

無關，但母體懷孕20週之前初次感染CMV，新生兒通常症狀較嚴重。國內現行產前檢驗項目，不似部分歐美國家常規納入CMV篩檢；目前並無任何單一檢查，可直接診斷CMV初次或復發感染，國人若欲自費檢測，通常只能篩檢血清CMV IgM、IgG、定性PCR或甚至病毒培養。針對如何判讀CMV IgM陽性的意義，之後該如何處置，或許IgG親和力檢查（anti-CMV IgG avidity test）可提供診治方向，以減少不必要的疑慮。

CMV之微生物學

CMV屬人類疱疹病毒科， β 疱疹病毒亞科，又稱HHV-5，有雙股DNA及包膜，是最大的人類疱疹病毒。當病毒包膜和宿主細胞膜融合後，病毒在核內進行複製，再釋出病毒。巨細胞性細胞（cytomegalic cell, 25~35 μ m）是CMV感染的組織學標記，含有居中、濃密、「貓頭鷹眼狀(owl's eye)」，大的嗜鹼性細胞核內包涵體及較小的細胞質包涵體，可出現在任何組織及尿液中的上皮細胞。流產胎兒可藉腦、心、肺、肝、脾、胰、腎等組織病理，作確定診斷。



CMV的傳染途徑

CMV經由人與人密切接觸傳播，藉著唾液、尿液、母乳、血液、精液、子宮頸及陰道分泌物、眼淚、糞便、組織或器官移植等垂直或水平傳染。無論母體CMV初次或復發感染，懷孕、生產、授乳時都可能傳染給嬰兒，被感染的嬰兒，可能會從唾液、尿液持續分泌病毒長達數年。

一歲後感染的盛行率與群聚生活有關，其中以托兒所傳播最快，通常兒童期感染率為50~80%。若兒童未與其他幼童接觸，10歲前感染率只緩慢增加。分泌物中以精液所含CMV效價最高，因此青春期的性行為傳播，造成另一感染高峰。而病童所散播CMV造成血清陰性的父母及托兒所工作人員，每年感染率從一般人口1~3%提高至10~20%，但醫療照護人員從病患身上感染風險卻未增加。院內感染則來自輸注血液製品，尤其是白血球；CMV感染盛行率若為50%，則每單位全血可能造成2.7%感染，免疫抑制病患及早產兒均屬高危險群。

CMV之流行病學

CMV盛行於擁擠的居住環境、低社經階層、未開發或開發中國家；盛行率隨年齡增加，無季節性差異。中社經地位的血清盛行率約50%，低社經地位約80%。美國20~50%的育齡婦女受CMV感

染，1~4%懷孕時初次感染；胎兒感染風險，以母體初次感染（primary maternal infection）為最（30~40%），復發感染（Recurrent infection，包括reinfection及reactivation）則較低（1~2.2%）；懷孕時愈早感染，胎兒愈容易有後遺症。已開發國家0.2~2.4%的新生兒有CMV先天性感染，其中只有10%會有程度不等的臨床症狀，即使出生時沒症狀，日後亦可能有神經發展後遺症。

臨床表現及預後

先天性巨細胞病毒感染，原稱Cytomegalic inclusion disease，造成新生兒瘀斑、黃疸、肝炎、肝脾腫大、小頭畸形、腦室旁鈣化（periventricular calcification）、羊水過少、子宮內生長遲滯、早產、低出生體重及脈絡膜視網膜炎。嚴重時嬰兒皮膚呈紫斑，似「藍莓馬芬鬆糕（blueberry muffin）」的黑白交錯皮膚（salt and pepper skin）。三成病童一歲內死亡，大部分死於腦部疾病；存活下來的嬰兒也大多有發展遲緩及神經學問題，如感音性失聰、視障、動作發展遲緩、語言及學習障礙、智能發展障礙、癲癇等。

免疫功能正常，則臨床表現可能類似單核球增多症（mononucleosis-like syndrome或heterophil-negative mononucleosis syndrome），造成無力、發燒、疲倦、肌肉痠痛、頭痛、肝指



數異常、厭食、腹痛及肝脾腫大，其咽炎、淋巴結腫大及脾臟腫大的程度較EBV感染輕微，病程約2至3週，預後通常不錯。雖然CMV感染會促進T細胞增生（即非典型淋巴球增多症，*atypical lymphocytosis*），卻不出現嗜異性抗體，因為CMV與EBV目標細胞及作用均不同。

免疫不全的病患，症狀則嚴重到足以致命；不論初次或復發感染CMV，罹病風險均升高，以骨髓移植及愛滋病患為最。造成愛滋患者的肺炎、肝炎、視網膜炎、腸胃道疾病（食道炎、胃炎、結腸炎、黏膜下潰瘍）及腦炎；器官移植病患，主要造成CMV肺炎及中性球稀少。而CMV血清陰性的早產兒，若接受CMV陽性的血液，可能發生呼吸窘迫、蒼白、敗血症徵候、肝脾腫大、中性球稀少、血小板稀少及淋巴球增多。

CMV感染之篩檢及診斷

育齡婦女CMV初次感染，大多無臨床症狀且未被診斷，因此血清學及病毒學實驗室檢查，是協助診斷的兩大利器。CMV先天性感染與否，和母體血清學狀態強烈相關。近年來CMV血清學檢查上的進展，已應用於部分歐美國家。

初次感染該如何確認？CMV初次感染時，IgM出現後通常可持續6週，但也可能持續6至9個月；孕婦血清學檢查若CMV IgM呈陽性反應，極可能存在CMV

感染，75%發生於初次感染的第4~16週急性期（預測7.5%胎兒先天性感染），而復發感染占10%。但傳統以酵素免疫分析（EIA）IgM檢查，其敏感性及專一性不佳，用來診斷CMV先天性感染並不可靠。目前國外已研發CMV IgM blot（immunoblot）可加以確認，敏感性及專一性高達99~100%。義大利Lazzarotto等學者的研究，1994~2005年間第一線以EIA IgM篩檢為陽性，逕以IgM blot再確認，發現高達55.1%只是虛驚一場。血清轉型（*seroconversion*）雖可直接診斷CMV初次感染，但礙於懷孕前未常規篩檢，故臨床上並不實用。

若在懷孕前檢驗母體血清CMV IgG呈陽性，則代表母體曾被感染過，胎兒通常無症狀，故臨床上並未納入常規篩檢。但目前IgG親和力檢查正值方興未艾，可用於輔助初次感染的判讀；親和力是指多價抗體與多價抗原間鍵結的強度。初次感染第一週，IgG的親和力很低，於18~20週才緩慢隨免疫反應達到巔峰。懷孕6~18週時，若IgM、IgG並存，再加上IgG親和力低，即可診斷CMV初次感染，敏感度100%；但懷孕20~23週時，敏感度降至62.5%。懷孕12~16週時IgG親和力高，代表過往感染（表一）。

若母體血清學檢查為初次感染或感染未確定，可在懷孕21~22週，經羊膜穿刺取得羊水，作病毒培養（*virus isolation*）及PCR，以診斷胎兒CMV感染；現行羊水檢查於16至18週實施，但



表一 母體CMV血清學結果判讀

IgM	IgG	IgG 親和力	血清學判讀	建議
陰性	陰性		未感染	良好衛生習慣
陽性	陰性		1. 初次感染（垂直感染之高危險群）； 2. 偽陽性：其他病毒（如：EBV、parvovirus B19）造成交叉反應。	三週後再檢測；結果相同，則羊水檢查。
陰性	陽性	高	過往感染（非活動期）	解除感染疑慮
陽性	陽性	高	復發感染（再活化或再感染）	解除感染疑慮
陽性	陽性	中	感染（但無法區分初次或復發感染）	羊水檢查確認
陽性	陽性	低	初次感染（垂直感染之高危險群）	羊水檢查確認

資料來源：改編自參考資料3。

敏感性低。羊水培養出CMV病毒，是公認最可信賴的胎兒先天性感染檢查。CMV DNA在初次感染後1個月內可檢測出，通常可持續6個月，以PCR偵測病毒基因體，相當敏感及專一；若PCR陽性再去定量（qPCR），每毫升羊水中含有 10^5 基因當量（copies）以上，則可預測先天性感染出現症狀，當羊水中每毫升含500 copies以下，有症狀的風險很低。如果羊水的病毒培養及PCR都是陰性，則幾乎可以百分百排除CMV感染。

胎兒CMV先天性感染的其他檢查，包括：母體病毒學檢查，舉凡以白血球培養（buffy coat culture）確認病毒血症，或偵測到CMV抗原血症（antigenemia）、DNAemia，並不足以診斷初次感染，也很難預測垂直感染及胎兒先天性感染風險，敏感性、專一性、陽／陰性預測率均不佳。至於胎兒部分，產科超音波只能偵測CMV所造成的胎兒畸形，敏感度不到5%。以色列Shlomo Lipitz等學者的研究，當產前超音波無異常發現，但新生兒發生神經

異常風險為19%。

新生兒的CMV先天性感染，以出生頭一週（最好是頭5天）內的尿液或唾液培養病毒，可確定診斷，其中尿液檢體（viruria）的敏感性較高。血液檢查方面，出生時PCR陽性，診斷亦確定；而IgM僅供參考，感染病童只有70%呈IgM陽性；雖然IgG陰性可排除先天性感染，但不具診斷價值，因為IgG陽性可能代表母體抗體，也不必連續追蹤頭一年效價，因為出生頭幾個月的後天性水平感染很常見。出生2至3週後的血清學及病毒學檢查，則無法鑑別產前或周產期感染。

CMV感染之處置

由於很難區分曾經感染過、初次及再度CMV感染，大部分受感染胎兒也無嚴重後遺症，且缺乏子宮內CMV感染的絕對有效治療方法。文獻中，早期妊娠發現CMV的初次感染，建議予以流產，但目前臨床上對於是否終止妊娠仍有爭議。目前，若母體處於感染活動



期，則不建議產後母乳哺餵。初次感染的孕婦可接受CMV特殊免疫球蛋白（hyperimmune globulin），降低胎兒先天性感染的風險。

抗病毒藥物目前有二種：ganciclovir為核苷類似物，foscarnet則類似核苷三磷酸的焦磷酸鹽藥物，兩者作用機轉均是抑制病毒的DNA聚合酶。只有免疫抑制病患才建議治療，而有症狀的先天性感染，臨床處置上仍有爭議，大多予以症狀治療，並長期追蹤視力、聽力、神經發展；一隨機對照試驗（RCT）第三階段研究顯示，出生6週給予ganciclovir，可預防聽力惡化，改善或保持六個月大時的正常聽力，並預防一歲之後的聽力惡化。

免疫抑制病患（如：骨髓、心、腎臟移植及愛滋病患），面臨危及生命的CMV感染，以ganciclovir合併免疫球蛋白（IVIG）治療。CMV視網膜炎及腸胃疾病，臨床上雖對治療有反應，但常會復發。Ganciclovir毒性很大，常造成中性球稀少（50%）、血小板稀少（5%）、肝／腎功能異常、腸胃不適等。若ganciclovir治療失敗或嚴重骨髓抑制，可考慮foscarnet，但使用於幼童的資料仍有限。以ganciclovir, acyclovir, valacyclovir預防CMV，可降低實質器官移植的死亡率。

CMV感染之預防

市面上尚無CMV疫苗可供主動免疫，但目前多個CMV相關疫苗研發中。CMV Towne病毒株滅毒疫苗，是第一個人體試驗疫苗，儘管可降低腎移植病患初次感染的毒力，卻不能保護人們免於感染。

高感染風險的孕婦（尤其職業是照顧學齡前兒童的保姆、幼教及國小老師等），最好能作血清學篩檢；若為血清呈陰性反應，則日常生活上需特別注意洗手等衛生習慣，及避免接觸他人體液；疑似CMV近期感染，則須再評估是否有子宮內傳播及胎兒感染的情形。早產兒或免疫抑制的高危險群，使用無CMV的血液製品或移植器官，可有效預防CMV感染。另外，性生活活躍的人，最好使用保險套，避免CMV感染。

結語

CMV血清學檢查上的長足進展，可協助診斷確立，目前歐美國家已有數種廠牌試劑上市。CMV IgM陽性，只是一系列評估的開始，而IgG親和力檢查可指引處置方向，以減少不必要的擔憂及終止妊娠，或許國內可引進相關品項，以提供國人自費檢測，或納入產前篩檢；當然也期望預防CMV感染的疫苗研發儘速臻至成熟。



參考資料

1. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP: New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2008;41:192-7.
2. Kenneson A, Cannon MJ: Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007;17:253-76.
3. Munro SC, Hall B, Whybin LR, Leader L, Robertson P, Maine GT, Rawlinson WD: Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women. *J Clin Microbiol* 2005;43:4713-8.
4. Lazzarotto T, Gabrielli L, Lanari M, Guerra B, Bellucci T, Sassi M, Landini MP: Congenital cytomegalovirus infection: recent advances in the diagnosis of maternal infection. *Hum Immunol* 2004;65:410-5.
5. Azam AZ, Vial Y, Fawer CL, Zufferey J, Hohlfeld P: Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 443-8.
6. Stagno S: Cytomegalovirus. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2007:1377-9.