

以腸胃道病變為主要表現的巨細胞病毒感染： 一病例報告及文獻回顧

陳瑞灝

新光吳火獅紀念醫院 內科 胃腸肝膽科

摘要

本報告描述了一名58歲男性患者因巨細胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)感染而引發的嚴重腹瀉和高燒的病例。患者有多重基礎疾病，包括糖尿病、高血壓和冠心病，並於2011年接受腎移植。手術後出現了一些併發症，手術併發症改善後因腹瀉和發燒再次就醫，最終確診為CMV感染。這名患住院期間發現其大腸及十二指腸出現黏膜潰瘍，病理切片報告顯示為CMV感染。這名患者因為腎移植後免疫系統下降而出現腹瀉和發燒，這在CMV感染的患者中是常見的表現。CMV在免疫功能不全的患者中，可能導致嚴重的臨床症狀，如肝炎、肺炎、腎炎、胃腸道感染、網膜炎等。正常免疫能力的人通常無症狀或僅有輕微的感冒樣症狀。在臨床上，CMV腸胃感染需要與其他腸道疾病（如潰瘍性大腸炎、克隆氏症或困難梭狀芽孢桿菌感染）進行鑒別診斷。患者接受了靜脈注射的ganciclovir治療，這對於免疫功能不全的患者已被證實是有效的。然而，對於免疫功能正常的重症病人是否需要立即治療CMV感染仍存在爭議。部分醫師擔心在非免疫功能不全的重症病人中使用抗病毒藥物可能會增加骨髓抑制的風險。

關鍵詞：巨細胞病毒 (Cytomegalovirus, CMV)
發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease)
潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis, UC)
克隆氏症 (Crohn's disease)
困難梭狀芽孢桿菌感染 (Clostridium Difficile infection, CDI)

前言

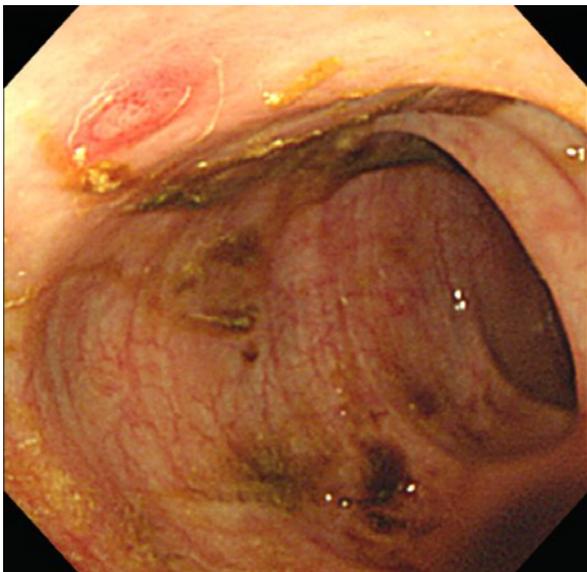
巨細胞病毒 (Cytomegalovirus, CMV) 是一種廣泛存在的病毒，屬於疱疹病毒科，其唯一的自然宿主為人類。CMV 感染極為常見，並會進入終生潛伏狀態。當免疫系統受損時，病毒可能被重新激活，導致 CMV 疾病^{1,2,3}。CMV 是

一種全球性流行的病毒，在健康成人中，CMV 感染通常無症狀，或僅引起輕微類似傳染性單核球增多症的症狀²。在免疫不全的人：如人類免疫不全症候群、器官移植、惡性腫瘤接受化療或是發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease) 接受免疫抑制藥物，CMV 就可能危及生命，造成嚴重肝炎、膽管炎、肺炎、中樞

神經發炎、網膜炎等等⁴⁻⁹。本文所報告的病例，他的主要症狀是因為腎移植之後免疫系統下降產生腹瀉及發燒，內視鏡檢查發現大腸及十二指腸有潰瘍。感染胃腸道 CMV 的臨床症狀很多樣性³⁻¹⁵，可能從吞嚥困難、吐血、消化不良、腹瀉、血便到腸穿孔等，視感染的部位而定。CMV 所引起的大腸發炎^{3,4,11-14}，有時候必須要跟其他的疾病做鑒別診斷，例如發炎性腸道疾病或是困難梭狀芽孢桿菌感染 (Clostridium Difficile infection, CDI) 所引起的腸道發炎¹¹。CMV 與發炎性腸道疾病的發展的因果關係目前仍無定論¹²⁻¹⁴，因為發炎性腸道疾病患者與健康對照組之間的潛伏感染率無顯著差異。然而，CMV 是否會引發發炎性腸道疾病的惡化或加重病情的討論仍在持續進行。當病人被診斷為困難梭狀芽孢桿菌感染，可是又對標準療法 (metronidazole 甲硝唑、vancomycin 萬古黴素及糞便移植) 無效時，必須將 CMV 大腸炎列為重要的鑒別診斷¹¹。

病例報告

病人是一位 58 歲男性，主訴嚴重腹瀉（一天瀉十次以上）一個星期及高燒兩天，因此至腸胃科門診求診。病人從 1999 年糖尿病就已經施打胰島素，之後冠狀動脈疾病反覆發作接受冠狀動脈繞道手術及放置支架，2009 年糖尿病合

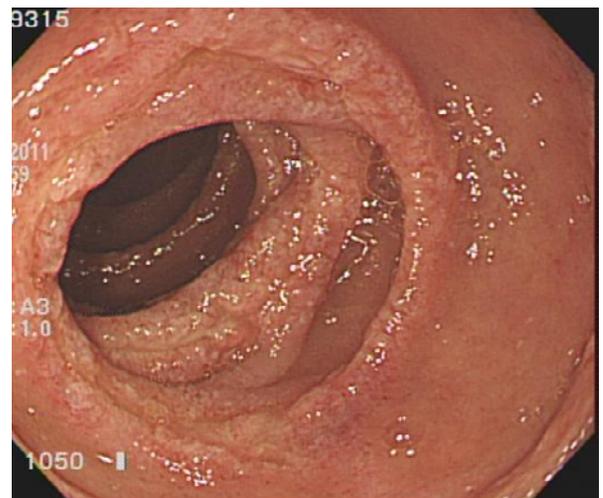


圖一：大腸鏡檢查：乙狀結腸部有黏膜潰瘍

併腎衰竭開始洗腎。2011-10-14 在中國廣州某大學醫院進行腎移植手術，手術後發生傷口感染及急性冠心症而入住該院重症加護病房，病況穩定後立刻返回台灣，2011-10-29 入住本院腎臟內科病房，在腎臟科繼續接受治療，20 天後病況趨於穩定而出院，當時肌酸酐 1.8，腎絲球過濾率 38，可是出院後開始嚴重腹瀉，一天可高達 10 次，腹瀉七天且高燒兩天後至腸胃科門診就醫，旋即 2011-11-25 轉病房住院。住院後第三天由於腹瀉不斷安排做大腸鏡檢查，鏡檢發現乙狀結腸部有黏膜潰瘍（圖一），病理切片報告顯示為 CMV 感染。三天後又因病人噁心嘔吐安排上消化道內視鏡，同樣在十二指腸有黏膜潰瘍的現象（圖二），經病理切片檢查，報告也是巨細胞病毒感染。病人開始接受 ganciclovir IV 治療。ganciclovir 治療期間白血球一度低到 1100/ul (Absolute Neutrophil Count: 473/ul)，緊急使用 GSF (granulocyte stimulating factor)，白血球馬上恢復正常。病人住院中又陸續出現肺結核（經 PCR 証實），多重細菌感染及念珠菌感染，經過醫院細心治療，最後在 56 天後出院。本病例出院後均在腎臟內科追蹤，從後續病歷記錄中沒有 CMV 復發的跡像。

討論

CMV 是一種雙股結構的 DNA 病毒，屬於疱疹病毒 (herpes virus) 家族之一，感染的途徑可經由呼吸道、腸胃道等上皮細胞入侵，也可



圖二：上消化道內視鏡檢查：十二指腸有黏膜潰瘍

能在懷孕期間經由胎盤垂直感染，性接觸也是可能傳染的途徑^{1,2}。

已開發國家的人口中，約有七到八成是CMV的帶原者，容易透過人與人的接觸而傳染，CMV在初次感染後，會有很長一段時間繼續在喉嚨分泌物、尿液及精液中出現，之後會潛伏在骨髓內的單核球中^{2,7,8}。

在免疫不全的人(如人類免疫不全症候群、器官移植、惡性腫瘤接受化療或是潰瘍性大腸炎接受免疫抑制藥物)，CMV就可能危及生命，造成嚴重肝炎、膽管炎、腸胃炎、肺炎、中樞神經發炎、網膜炎等等^{1,5,6,7,8}。若器官移植病人，感染CMV病毒以及出現CMV感染症的時間，一般在移植後的前三個月內，有接受預防性抗病毒藥治療時，則可能會出現遲發性CMV感染症(delayed-onset CMV disease)⁸。

免疫能力正常的CMV感染

免疫能力正常的人，在感染CMV後，通常無症狀產生，有些人會類似感冒症狀，巨細胞病毒單核球症(CMV mononucleosis)²，會出現發燒、全身性症狀、及淋巴結腫大。但是與EB病毒所引起的傳染性單核球症相比，頸部淋巴結腫大或咽喉炎比較輕微，扁桃腺比較不會有白色黏著物，但比較常見肝功能上升²。大多數人不會發現自己已經感染CMV。

然而CMV再活化亦可能發生於原本非免疫功能不全病人¹⁸，如嚴重創傷、敗血症、休克、燒傷、和其他住在重症加護病房的病人。不過這些免疫功能正常的重症病人是否亦如同免疫功能不全病人般，一旦檢測到CMV感染，即要立即給藥，尚無定論¹⁸。

在免疫正常者，偶爾也可見到CMV侵襲單一器官引起心肌炎、心包膜炎、腦炎、腎炎、角膜內皮細胞炎或肺炎¹⁸⁻²⁰，但相當罕見。

CMV的腸胃感染^{10,11,12,13,14,15}：

免疫功能正常的人感染了胃腸道CMV，大都是輕微的胃腸道症狀。給予症狀藥物治療後可以很快改善症狀⁴。

感染胃腸道CMV的臨床症狀很多樣性，

可能從吞嚥困難、吐血、消化不良、腹瀉、血便到腸穿孔等，視感染的部位而定。以本文所報告的病例而言，他的主要症狀是因為腎移植之後免疫系統下降產生腹瀉及發燒，內視鏡檢查發現大腸及十二指腸有潰瘍。

CMV的腸胃道感染，在免疫正常者與免疫低下者，有著不同的臨床表現^{15,16}。首先，免疫正常者通常是年齡較大且併有全身疾病，尤其是入住加護病房的老人。胃腸道出血是CMV的腸胃道感染最常見的症狀。

2024年林口長庚報告了401位CMV引起的腸胃道疾病¹⁶，其中有193位免疫不全，其餘免疫正常。胃腸道出血是主要的臨床表現(免疫正常者92.3%，免疫不全者63.4%)及預後因子。免疫不全者有較高的住院中死亡率及較長的住院日。影響免疫不全者死亡率最重要的因素是為腸道出血及抗病毒藥物使用超過14天而影響免疫正常者最重要的因子包括年齡大於70歲、胃腸道出血及延遲診斷超過31.5天。

CMV所引起的大腸發炎，有時候必須要跟其他的疾病做鑒別診斷，例如發炎性腸道疾病(潰瘍性結腸炎或是克隆氏症)¹²⁻¹⁴或是困難梭狀芽孢桿菌感染¹¹，早期如果沒有小心診斷出CMV感染所引起的腸炎可能會導致大腸出血，毒性巨腸症(toxic megacolon)或是大腸的穿孔。比較幸運的是，目前已經有多種方法可以用來診斷CMV的感染。以下我們將詳細討論CMV感染、困難梭狀芽孢桿菌感染或是發炎性腸道疾病的鑒別診斷，並且詳加討論各種診斷的方法。

CMV結腸炎與困難梭狀芽孢桿菌感染(*Clostridium Difficile* infection, CDI)¹¹

CMV感染合併CDI，出現在原本健康的成人已經有諸多的報告，兩者併發可能造成較高的併發症及死亡率，當病人被診斷為CDI可是又對標準療法(metronidazole 甲硝唑、vancomycin 萬古黴素，及糞便移植)無效時，必須將CMV大腸炎列為重要的鑒別診斷。CDI較嚴重時會出現偽膜性大腸炎(Pseudomembranous colitis)，但偽膜性大腸炎並非只出現在CDI，單獨的

CMV 大腸炎，同樣會出現偽膜性大腸炎，若是 CDI 治療成功後才感染 CMV，易被誤為 CDI 治癒後的復發。反之，也有病人先感染 CMV，病毒治癒後再 CDI。

CMV 與潰瘍性大腸炎、克隆氏症之關聯性^{3,12-14}

當潰瘍性結腸炎合併 CMV 感染時，大腸炎的程度通常較為嚴重，而且對於類固醇的治療效果比較差。根據台灣發炎性腸道疾病協會的共識建議²¹，潰瘍性大腸炎的病人如果遇到重度或難治的患者，應先排除合併感染性腸炎的可能，包括 CDI 以及 CMV 感染。潰瘍性結腸炎的病人做大腸鏡組織切片時，免疫組織化學染色 (immunohistochemistry, IHC) 若發現 CMV IHC 陽性細胞大於 10/per section，未來必須作大腸切除手術的機會大增，且必須使用較高劑量的類固醇。反之，如果 CMV IHC 陽性的細胞很少，則大腸切除的風險較少。但如果及早接受抗病毒的治療，那大腸被切掉的機率會比較少。CMV 與潰瘍性結腸炎的發展的因果關係目前仍無定論，因為潰瘍性結腸炎患者與健康對照組之間的潛伏感染率無顯著差異。然而，CMV 是否會引發潰瘍性結腸炎的惡化或加重病情的討論仍在持續進行。

2017 年台大醫院統計發炎性腸道疾病的住院病人合併 CMV 大腸炎的臨床表現¹⁴，總共有 673 位發炎性腸道疾病的住院病人，其中 11 位合併 CMV 大腸炎，約佔 1.6%。克隆氏症有 312 位，6 位合併 CMV 大腸炎，約 1.9% (6/312)。潰瘍性大腸炎有 361 位，5 位合併 CMV 大腸炎，約 1.4% (5/361)。克隆氏症的病人合併 CMV 大腸炎者年齡較大，且必須使用較高量的類固醇。這 11 位合併 CMV 大腸炎的患者有 8 位使用 ganciclovir，另三位未使用 ganciclovir 的病患日後均發生大腸炎復發。整體而言，合併 CMV 大腸炎的發炎性腸道疾病患者有較高的比例必須使用類固醇及 Azathioprine。

CMV 的檢測方法^{1,7,12,14}

臨床上仍以組織切片病理檢查為最準確

檢測方式，因為 CMV 含有巨大的核酸，感染 CMV 的器官細胞或組織裡的巨大不典型淋巴球的細胞核的內涵體，外觀似「貓頭鷹眼 (owl's eye)」的特色，且使用單株抗體行活體組織的免疫組織化學染色 (immunohistochemistry, IHC)，可增強組織分析的敏感度。

然組織切片病理檢查較為耗時與耗費人力，故現今多以快速的 CMV DNA PCR (polymerase chain reaction) 與抗原 (pp65 抗原) 定量檢測 (antigenemia) 作為判斷 CMV 是否有再活化的證據。PCR 主要檢測病人臨床檢體是否有無 DNA 或 mRNA 的存在，此種方法具有高敏感度，但疾病專一性低，可能提供假陽性結果，若僅僅以 PCR 檢測 CMV，會過於敏感，不足以證實 CMV 疾病⁷。抗原定量檢測主要測定血液中含有 pp65 抗原的濃度，其判斷 CMV 疾病的專一性較 PCR 高，可以作為進一步鑑別單純性 CMV 再活化或 CMV 感染組織器官疾病的預測方式。較高的病毒血症 (antigenemia)，代表侵犯感染器官組織的可能性較高。

CMV 的治療^{1,7,8,12,-14}

使用抗病毒藥物治療免疫功能不全病人的 CMV 發病，已被證明是有效的，目前可以使用的藥物包括 Ganciclovir (血管注射)，Valganciclovir (口服)，與 Foscarnet (血管注射)，藥物的副作用包括骨髓抑制，因此使用時必須與感染科醫師詳加討論使用的劑量與使用期限。然而加護病房的重症病人非屬於明確免疫不全之病人，治療方式是否亦如同呢？重症病人的 CMV 發病的治療，應全面預防 (universal prophylaxis) 或有證據下之預先治療 (preemptive therapy)。許多臨床醫師質疑給予非免疫功能低下的重症病患抗病毒藥物，是否會額外暴露骨髓抑制的風險。因此重症病人是否需要接受 ganciclovir 之治療仍有諸多爭論。

結論

這個案例突顯了巨細胞病毒感染在免疫抑制患者中的危險性，CMV 最常感染的胃腸道部位與依序為大腸、胃及食道。CMV 所引起的大

腸發炎，必須要跟其他的疾病做鑒別診斷，例如潰瘍性大腸炎、克隆氏症、困難梭狀芽孢桿菌感染，早期如果沒有小心診斷出 CMV 感染所引起的腸炎可能會導致大腸出血，毒性巨腸症 (toxic megacolon) 或是大腸的穿孔。早期的診斷和適當的抗病毒治療對於改善患者預後至關重要。

參考文獻

1. Rowshani AT, Bemelman FJ, van Leeuwen EM, van Lier RA, ten Berge IJ. Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2005;79(4):381-6.
2. Ishii T, Sasaki Y, Maeda T, Komatsu F, Suzuki T, Urita Y. Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: A single-center case-control study in Japan. *J Infect Chemother* 2019;25(6):431-6.
3. Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101(12):2857-65.
4. Krech U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. *Bull World Health Organ* 1973;49(1):103.
5. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol* 2021;19(12):759-73.
6. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation. *Transplantation* 2018;102(6):900-31.
7. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24(2):319-37.
8. 台灣腎臟移植病人巨細胞病毒感染預防與處置共識。CMV Management Consensus in Kidney Transplant Patients in Taiwan，發行單位：台灣移植醫學學會，共同發行單位：台灣腎臟醫學會，2023。
9. 章俊良、林慧敏。器官移植後巨細胞病毒感染的預防與治療。台灣感染症醫學會雜誌 2019；12：45-56。
10. Kim YJ, Boeckh M. Cytomegalovirus colitis in immunocompromised patients. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2020;33:405-12.
11. 吳欣怡、陳志豪。巨細胞病毒感染及偽膜性大腸炎的鑒別診斷。台灣消化系病學會雜誌 2021；18：72-80。
12. 黃淑芬、李明傑。潰瘍性大腸炎與巨細胞病毒感染的交互影響。中華民國胃腸病學會雜誌 2022；20：33-40。
13. Mourad FH, Hashash TG, Kariyawasam VC, Leong RW. Ulcerative Colitis and Cytomegalovirus Infection: From A to Z. *J Crohns Colitis* 2020;14(8):1162-71.
14. Weng MT, Tung CC, Lee YS, et al. Cytomegalovirus colitis in hospitalized inflammatory bowel disease patients in Taiwan: a referral center study. *BMC Gastroenterol* 2017;17(1):28-34.
15. Chaemsupaphan T, Limsrivilai J, Thongdee C, et al. Patient Characteristics, clinical manifestations, prognosis, and factors associated with gastrointestinal cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *BMC Gastroenterol* 2020;20(1):22.
16. Yeh PJ, Wu RC, Tsou YK, et al. Comparative Analysis of Cytomegalovirus Gastrointestinal Disease in Immunocompetent and Immunocompromised Patients. *Viruses* 2024;16(3):452.
17. Chan KS, Lee WY, Yu WL. Coexisting cytomegalovirus infection in immunocompetent patients with *Clostridium difficile* colitis. *J Microbiol Immunol Infec* 2016;49(6):829-36.
18. 蘇思德、余文良。免疫正常的重症病人之巨細胞病毒感染。感控雜誌 2013；23：135-43。
19. 陳婉如、曾順輝、黃福進、許聖民、陳盈廷。巨細胞病毒在一位免疫正常的病人表現角膜內皮細胞炎－病例報告。中華民國眼科醫學會雜誌 2010；49：42-8。
20. Roubille C, Brunel AS, Gahide G, Vernhet Kovacsik H, Le Quellec A. Cytomegalovirus (CMV) and acute myocarditis in an immunocompetent patient. *Intern Med* 2010;49(2):131-3.
21. 潰瘍性結腸炎臨床治療指引：台灣發炎性腸道疾病協會共識建議。2024。

Cytomegalovirus Infection Primarily Manifesting as Gastrointestinal Lesions: A Case Report and Literature Review

Jui-Hao Chen

*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,
Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital, Taipei, Taiwan*

This report describes a case of a 58-year-old male patient who developed severe diarrhea and high fever due to Cytomegalovirus (CMV) infection. The patient had multiple underlying conditions, including diabetes, hypertension, and coronary artery disease, and had undergone a kidney transplant in 2011. After the surgery, he experienced complications, and although those improved, he was readmitted due to diarrhea and fever, eventually being diagnosed with CMV infection. During his hospitalization, mucosal ulcers were found in his colon and duodenum, and pathological examination confirmed CMV infection. The patient's diarrhea and fever were attributed to his weakened immune system following the kidney transplant, which is a common manifestation of CMV infection. In immunocompromised patients, CMV can lead to severe clinical symptoms such as hepatitis, pneumonia, nephritis, gastrointestinal infections, and retinitis. In contrast, individuals with normal immune function are typically asymptomatic or may only experience mild flu-like symptoms. Clinically, CMV infection needs to be differentiated from other intestinal diseases, such as ulcerative colitis, Crohn's disease or Clostridium difficile infection. The patient was treated with intravenous ganciclovir, which has been proven effective in immunocompromised patients. However, there is ongoing debate about whether immediate treatment is necessary for critically ill patients with normal immune function. Some physicians are concerned that using antiviral drugs in non-immunocompromised critically ill patients may increase the risk of bone marrow suppression.