

# 新光藥訊

## 治療新生兒巨細胞病毒之探討

江育慈 蘇連益

### 一. 前言

先天性感染 (congenital infection) 常被簡單的使用 TORCH 症候群來代表：T是弓蟲病 (Toxoplasmosis), O是其它病原感染 (Others 包括梅毒、水痘、HIV等)、R是德國麻疹 (Rubella)、C是巨細胞病毒感染 (Cytomegalovirus, CMV)、H是單純疱疹 (Herpes simplex)。其中CMV是造成子宮內感染最常見的病毒。根據統計，約全球0.5 ~2.5%的活產嬰兒都被影響，在台灣平均每年有3,600個新生兒感染先天性巨細胞病毒，更有8%的先天性聽力減損新生兒是肇因於此疾病<sup>[1, 2]</sup>。儘管CMV血清盛行率 (seroprevalence) 很高，九成以上是沒有臨床症狀的，只有一成病患會有先天天性脈

109年4月第164期

本院ADR通報專線  
#2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

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%<sup>[2]</sup>，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<sup>[3,4]</sup>。由此可見巨細胞病毒感染在新生兒是個重要且嚴重的議題。

### 二. 致病原因

巨細胞病毒是一種疱疹病毒 (herpesvirus or cytomegalovirus, 簡稱CMV)，它是台灣最常見的病毒感染之一，為雙股DNA病毒，外殼由162個六角型蛋白元及脂肪所形成，總共230-240 kb，與HHV-6、HHV-7族系最接近<sup>[2,3,4,8]</sup>。新生兒與成人巨細胞病毒感染造成的影響不同，絕大多數的成人受感染者都沒有明顯的症狀，最常見的是喉嚨痛，輕微發燒或淋巴腫大，通常也會出現輕微肝臟轉胺酶增高。

## 本期要目

治療新生兒巨細胞病毒之探討

.....江育慈藥師 P1

新藥介紹 - Brexpiprazole (Rexulti®)

.....羅珮文藥師 P11

淺談特發性肺纖維化

.....蔡念慈藥師 p19

新光吳火獅紀念醫院109年2月、109年3月

藥品異動總覽.....編輯室 P25

藥物不良反應相關公告...編輯室 P27

但感染後病毒會終身潛伏在體內，也有機會傳染給其他人。CMV通常會經由體液傳播：唾液、飛沫、尿液、血液、咽喉、子宮頸、精液、糞便、眼淚、及乳汁。但若孕婦曾經感染過巨細胞病毒，帶有可以保護寶寶的抗

體，傳染給新生兒的機率為0.5% ~ 2%。若於懷孕中才初次感染巨細胞病毒，沒有抗體保護的寶寶就有機會透過胎盤垂直感染，約高達3分之1的新生兒會有感染症狀，並合併各種後遺症[7]。

### 三. 臨床症狀與診斷

先天性巨細胞病毒感染在新生兒時期的症狀主要列在表格中(如表一)，其中另外約有5~15%的先天性巨細胞病毒感染，在出生時無明顯症狀而後一段時間才出現視力或聽力障礙等問題[5]。在先天性巨細胞病毒感染的新生兒約有45~50%會有後續一些後遺症，包括感覺神經型聽力損失、智能發展障礙、視網膜炎、癲癇、腦性麻痺、動作及語言發展問題等，需長期追蹤。

診斷新生兒是否有巨細胞病毒感染(如表二)，不同檢驗方式的比較:[3]

臨床上考量時間及檢驗的可信度，主要是從臍靜脈和/或新生兒血清中檢測人類巨細胞病毒免疫球蛋白M (IgM) 的含量，以及從新生兒尿液做病毒培養與人類巨細胞病毒

DNA的聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 來檢測為主。CMV DNA，有高敏感性及專一性，常使用 PCR 定量或定性。

當新生兒病毒確診後 (virologically-confirmed) 便需要進行其它檢驗來確認是否有器官受損之證據。例如：全套血液檢查 (CBC with WBC differential, total IgM)、肝腎功能檢查、神經影像檢查：腦部超音波、頭顱X光、電腦斷層或核磁共振檢查 (CT可用於檢測腦室肥大或鈣化，而MRI可檢測血管炎)、照會眼科 (看有無脈絡膜視網膜炎或白內障) 以及聽力檢查 (auditory brainstem response , ABR)。

表一、先天性巨細胞病毒感染在新生兒時期的症狀

Clinical manifestations	Percentage of clinical manifestations
Petechiae 皮下血斑症	50 – 75 %
Jaundice at birth 出生時黃疸	40 – 70 %
Hepatosplenomegaly 肝脾腫大	40 – 60 %
Small size for gestational age 胎兒小於妊娠年齡	40 – 50 %
Microcephaly 小腦症	35 – 50 %
Sensorineural hearing loss (SNHL) 感覺神經性聽損	Present at birth 35% Delayed SNHL can also occur ~ 5-15 %

表一、先天性巨細胞病毒感染在新生兒時期的症狀(續)	
Clinical manifestations	Percentage of clinical manifestations
Lethargy and or hypotonia 嗜睡和/或肌張力低下	~ 30 %
Poor suck 吸允無力	~ 20 %
Chorioretinitis 脈絡膜視網膜炎	10 – 15 %
Seizure 癲癇發作	5 – 10 %
Hemolytic anemia 溶血性貧血	5 – 10 %
Pneumonia 肺炎	5 – 10 %

表二、診斷新生兒是否有巨細胞病毒感染不同的檢驗方式				
檢驗方法	用於測試的樣本來源	敏感性 (百分比) *	特異性 (百分比) *	註釋
病毒培養	出生後三週內獲得的尿液或唾液	100	100	傳統參考標準。
				根據成纖維細胞系細胞培養中細胞病變的變化檢測CMV。
				通常在孵化後1至3天內呈陽性，但可能需要長達28天才能宣布陰性結果。
				缺點：1) 檢測病毒所需的時間相對較長；2) 勞動和資源密集型；3) 需要組織培養設施。
快速培養 (也稱為 shell viral assay 或 shell vial culture ) <sup>†</sup>	出生後三週內獲得的尿液或唾液	92.3至100	100	使用離心和染色的增強培養方法，可早期產生抗原。
				允許在24小時內識別病毒。
				與標準病毒培養相比，優勢在於它快速，易於執行且價格便宜。
				假陽性結果可能是由於CMV抗原保留在外殼小瓶單層上，導致陽性結果較低。
				應當進行驗證性測試(病毒培養或PCR)以確定先天性鉅細胞病毒的診斷。

表二、診斷新生兒是否有巨細胞病毒感染不同的檢驗方式(續)				
檢驗方法	用於測試的樣本來源	敏感性 (百分比) *	特異性 (百分比) *	註釋
病毒培養	出生後三週內獲得的尿液或唾液	100	100	傳統參考標準。
				根據成纖維細胞系細胞培養中細胞病變的變化檢測CMV。
聚合酶鏈反應PCR <sup>†</sup>	出生後三週內獲得的尿液或唾液	97.4至100	99.9	檢測尿液或唾液中的CMV DNA。
				與標準和shell viral vulture技術相比，優勢包括：1) 快速周轉；2) 不需要活病毒即可檢測CMV，因此不受存儲和運輸條件的影響；3) 成本更低。
				在許多醫院和參考實驗室均可使用。
				偶爾會出現假陽性結果；建議通過對尿液或唾液或兩者重複進行PCR來確認陽性試驗。
聚合酶鏈反應PCR	乾式血片(DBS)	28至73	99.9	先天性鉅細胞病毒感染的新生兒長期從尿液和唾液中排出大量鉅細胞病毒；因此，這些測試應反復進行。
				在獲得的用於新生兒篩查的乾式血片DBS中檢測CMV DNA。
				可以回顧性診斷先天性鉅細胞病毒感染。
				並非所有感染的嬰兒在出生時血中有病毒，與尿液或唾液樣品中的PCR相比，該測試的敏感性較低。
				在研究或公共衛生實驗室(CDC)中可用。

表二、診斷新生兒是否有巨細胞病毒感染不同的檢驗方式(續)				
檢驗方法	用於測試的 樣本來源	敏感性 (百分比) *	特異性 (百分比) *	註釋
定量PCR (CMV DNAemia)	全血或血 漿	不適用	不適用	測量血液中CMV DNA的量。
				用於在治療過程中監測嬰兒；不用於確定先天性巨細胞病毒的診斷。
				與CMV抗原血症相比，它更適合用於病毒血症的定量測量。
CMV抗原血症	血液	不適用	不適用	檢測外周血白細胞中的CMV蛋白 (pp65)。
				不建議對先天性CMV嬰兒進行診斷評估。
血清學	血液	不適用	不適用	不建議用於先天性鉅細胞病毒的常規診斷。
				新生兒中CMV IgG抗體的存在可能僅反映母體抗體的被動轉移。但是，它的缺失使得CMV感染非常不可能。
				新生兒中的CMV IgM抗體不敏感，在一半以上的感染新生兒中可能是假陰性的。
<p>CDC：疾病控制與預防中心；*與大多數研究中的病毒培養相比。</p> <p>¶由於可獲得更快的結果和較低的成本，Shell vial assay或PCR試驗已在很大程度上取代了病毒培養，成為診斷先天性巨細胞病毒感染的首選方法。所用測試的選擇可能取決於可用性。</p>				

#### 四. 預防與藥物治療方式

巨細胞病毒的疫苗還在臨床試驗階段，最重要的預防方式則是孕婦需要養成良好的個人衛生習慣，譬如常常洗手。若家中有幼兒或任職於托兒所，建議不要和幼兒共用餐具或食物也儘量不要親吻6歲以下的幼兒。另外懷孕前可以做巨細胞病毒感染血液檢查，母體CMV血清學結果判讀如表三：<sup>[6,7]</sup>。

偵測血液中的CMV抗體：IgG以及

IgM。CMV IgG (+) 表示之前曾感染過，而CMV IgM (+) 則意味著新感染，可能是與CMV的急性感染有關。若CMV IgM及CMV IgG兩者皆為(+)陽性反應，並無法區分初次感染或再復發(reactivation)，除非知道患者以前的CMV檢驗數據。孕婦若有感染則可推遲懷孕日期好預防巨細胞病毒感染。

表三、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

新生兒是否需要藥物治療(如圖一)取決於臨床上的症狀嚴重程度以及是否有自體免疫性疾病，如：嚴重複合型免疫缺乏症(SCID)。

新生兒若無臨床上的症狀是不需要投抗病毒藥物，對於有症狀新生兒且已侵犯中樞神經系統(小頭症，中樞神經影像檢查異常，腦脊髓液CMV DNA 陽性，脈絡膜視網膜炎或感覺神經性聽力喪失)或是嚴重危及生命的感染病人建議給予Ganciclovir 治療，可促進日後聽力及神經發展上的預後<sup>[4,8-10,12,15]</sup>；劑量為IV 6mg/kg/dose, Q12H至少14~21天，6週療程可預防聽力喪失<sup>[11,12]</sup>。當病情穩定或病人可以給予口服藥物時，藥物則換成Valganciclovir 16mg/kg/dose Q12H，

治療共6個月。<sup>[12-15]</sup>

Valganciclovir為具L-valyl ester基之Ganciclovir前驅物，口服後經腸道及肝臟之酯水解酵素快速轉變為Ganciclovir。Ganciclovir為2'-deoxyguanosine之合成類似物，於體外及體內中可抑制疱疹病毒複製；對其敏感之人體病毒包括人類巨細胞病毒(HCMV)、單純疱疹病毒第一型及第二型(HSV-1及HSV-2)、人類疱疹病毒第六、第七、第八型(HHV-6、HHV-7、HHV-8)、非洲淋巴細胞瘤病毒(EBV)、水痘病毒(VZV)、B型肝炎病毒。於巨細胞病毒感染之細胞中，Ganciclovir一開始藉由病毒蛋白激酶(UL97)磷酸化為Ganciclovir monophosphate。細胞內之激酶使其進一步磷酸化為Ganciclovir

再於細胞內緩慢代謝。其機轉有發生於單純疱疹病毒及人類巨細胞病毒感染之細胞中，且移除細胞外之Ganciclovir後，半衰期分別為18及 6 至 24 小時。因為磷酸化作用大量仰賴病毒激酶，故磷酸化作用會優先地發生於病毒感染之細胞。Ganciclovir之抑制病毒活性乃藉由抑制病毒之 DNA 合成，包括：

(a)競爭性抑制deoxyguanosine-triphosphate 藉由病毒DNA 聚合酶而併入DNA 內，及

(b)ganciclovir triphosphate 併入病毒 DNA 內而終止或限制其 DNA 之進一步延展。

由於不論Ganciclovir或 Valganciclovir，常見副作用為嗜中性白血球減少 (neutropenia)

及血小板缺乏 (thrombocytopenia) [11-15]，因此病患在使用上述兩者藥物治療CMV感染期間一定要定期監測病人血中人類巨細胞病毒DNA量 (quantitative CMV PCR)、全套血液檢查包含：白血球計數、紅血球計數、血色素檢查、血容積、血小板白血球數目，嗜中性白血球的數量以及肝指數 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)。若治療過程中有嚴重白血球減少症、嗜中性白血球減少症、貧血及/或血小板減少症病患，則建議給予血球生長激素。

## 五. 藥物調製方法

由於台灣並無引進Valganciclovir的懸浮液，臨床治療新生兒上所遇到的瓶頸則是如何把藥物由錠劑調製成懸浮液。以下是市場在還未開發懸浮液前，有文獻做過研究並發表出來的製作過程[16, 17, 18]，但廠商有強調

Valganciclovir為膜衣錠因為屬於具有致癌性、致畸胎性之藥物，皮膚或黏膜需避免直接碰觸已打破或碾碎之錠劑。因此為確保生物安全性，這樣的藥品調製需要在無菌無塵操作台以及防護手套。

Procedure for compounding valganciclovir 60-mg/mL oral liquid ( $\frac{16 \times 450}{120}$ ) [18]

1. Place 16 valganciclovir 450-mg tablets in a glass or porcelain mortar and crush with a pestle, triturating until the tablets are reduced to a fine powder.

將16顆Valganciclovir 450mg/tab置於研鉢，並使用杵將藥錠搗碎，盡可能將藥錠磨製成細粉。

2. Add small portions (1-mL increments) of Ora-Plus and triturate to a paste.

在藥粉中加入少量(約1 mL)的Oral-Plus，使之形成糊狀物。

3. Gradually add a total of 60 mL of Ora-Plus, mixing well after each addition.

慢慢加入總體積為60mL的Oral-Plus，並在每次加入後將藥粉與Oral-Plus混合均勻。

4. Pour the resulting mixture into a 120 mL amber glass bottle, scraping the mortar with a spatula or rubber policeman to ensure complete collection.

將最終的懸浮液倒入120mL的玻璃瓶中，使用刮勺或刮刀將研鉢上的藥粉盡可能完整地收集。

5. Thoroughly rinse the mortar and pestle with 10 mL of Ora-Sweet and scrape into the bottle.

使用10 mL的Oral-Sweet完整地沖洗研鉢及杵，使殘餘藥粉能倒入玻璃瓶中。

6. Repeat rinsing process four times.

反覆沖洗用具約4次。

7. Add enough Ora-Sweet to the bottle to bring the total volume to 120 mL and shake well.

加入足量的Oral-Sweet到玻璃瓶中直至藥液總量為120mL並搖動瓶身直至懸浮液均勻混合。

8. Label the bottle “Shake Well” and “Refrigerate” and assign an expiration date of 35 days.

在玻璃瓶上貼上”使用前請搖勻”、”冰存”等注意事項，並標記有效期限為35天。

## 六. 結語

在新生兒族群中的巨細胞病毒感染是一個容易被忽視的疾病，因為約九成的新生兒是沒有症狀的。巨細胞病毒感也分成垂直傳染及水平感染，垂直感染中先天性感染、週產期感染都屬於母親傳給新生兒傳染途徑。另外水平傳染為幼兒於照護機構時經由照護者、幼兒間互相傳播感染，此途徑主要經由口水或尿液，約有10~80%的幼兒於此期被

被傳染。在還未擁有疫苗前，最好的預防方式就是孕婦及新生兒照護者需要養成良好的個人衛生習慣。新生兒若已確定感染巨細胞病毒，抗病毒藥物治療為Ganciclovir 與Valganciclovir為主，藥物治療可促進日後聽力及神經發展上的預後，但治療過程中需要注意是否有嚴重白血球減少症、嗜中性白血球減少症、貧血及/或血小板減少症等副作用。



## 七. 參考資料

1. Taiwan CDC: <http://www.ccd.org.tw/upload/news/803/upfile.pdf>
2. Up to date: Overview of cytomegalovirus infections in children
3. Harrison GJ. Cytomegalovirus. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th ed, Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2014. p.1969.
4. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus infection. In: Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st Ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018. p.310.
5. Up to date: Congenital cytomegalovirus infection: Clinical features and diagnosis
6. 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.
7. 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.
8. Stagno S: Cytomegalovirus. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2007:1377-9.
9. Amir J, Wolf DG, Levy I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir. *Eur J Pediatr* 2010; 169:1061.
10. Acosta EP, Brundage RC, King JR, et al. Ganciclovir population pharmacokinetics in neonates following intravenous administration of ganciclovir and oral administration of a liquid valganciclovir formulation. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81:867.

11. Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 2009; 46 Suppl 4:S22.
12. Oriol Coll, Guillaume Benoist, Yves Ville, Leonard E. Weisman, Francesc Botet, the WAPM Perinatal Infections Working Group: Maurizio M. Anceschi, Anne Greenough, Ronald S. Gibbs and Xavier Carbonell-Estrany (coordinator), Guidelines on CMV congenital infection. *J. Perinat. Med.* 37 (2009) 433–445 DOI 10.1515/JPM.2009.127
13. Burny W, Liesnard C, Donner C, Marchant A. Epidemiology, pathogenesis and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2004; 2:881–94.
14. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143:16.
15. Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 2008; 197:836.
16. Henkin CC, Griener JC, Ten Eick AP. Stability of valganciclovir in extemporaneously compounded liquid formulations. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:687-690.
17. Anaizi, Nasr H.; Dentinger, Paul J.; Swenson, Chad F. Stability of valganciclovir in an extemporaneously compounded oral liquid. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:1267-1270.