

REVIEW ARTICLE

염증성 장질환 환자에서 거대세포 바이러스 감염

이준

조선대학교 의과대학 내과학교실

Cytomegalovirus Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Jun Lee

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

A diagnostic evaluation for cytomegalovirus (CMV) infection is required in patients with inflammatory bowel disease (IBD) who do not respond to steroid or immunomodulatory treatment. However, there is no consensus on an accurate diagnostic method for CMV infection in patients with IBD, and it is difficult to clearly distinguish the exacerbation of ulcerative colitis from CMV colitis. According to several recent studies, the most accurate test method for CMV colitis is quantitative tissue DNA-quantitative PCR, which is recommended as the first-line diagnostic technique along with an immunohistochemistry stain. The benefit of antiviral therapy for CMV infection in patients with IBD is also controversial. Although the definition of viral load is unclear, antiviral therapy can lower the rate of colectomy in CMV infections with a high viral load in patients with IBD. This review presents the latest findings about CMV infections in IBD, based on recently reported studies. (Korean J Gastroenterol 2022;80:60-65)

Key Words: Cytomegalovirus; Inflammatory bowel diseases; Opportunistic infections

서론

거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV)는 대부분 증상 없는 잠복감염 형태로 존재하지만, 면역이 저하되면 재활성화 되어 다양한 증상과 병변을 일으킨다.¹ 염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD) 환자에서 CMV 감염은 1961년에 처음 보고된 이후 많은 연구에도 불구하고 현재까지 최적의 진단 방법, 항바이러스 치료의 적응증 그리고 기존 약제 조절 방법 등에 대해 의견의 일치가 없다.² 그러나 우리나라를 비롯한 대부분 가이드라인에서 스테로이드와 면역 치료에 반응하지 않는 중증의 IBD는 CMV 감염 여부를 반드시 확인할 것을 권고하고 있다.³⁻⁵ IBD 환자에서 CMV 감염의 진단은 병변의 조직을 채취하여 면역조직화학 염색 검사 또는

CMV 핵산 중합효소 연쇄반응(DNA-PCR) 정량 검사를 우선 권고하고 있다. 더불어 IBD 환자에서 CMV 감염에 대한 항바이러스 치료는 여러 가지 임상사항을 고려하여 결정해야 하지만, 높은 바이러스 양(viral load)이 확인되면 좋지 않은 예후를 보이므로 보다 적극적인 항바이러스 치료를 고려해야 한다.^{6,7} 본고에서는 최근에 발표된 여러 연구들을 중심으로 IBD 환자에서 CMV 감염의 역학, 위험인자, 진단 및 치료에 대한 최신 지견을 소개하고자 한다.

본론

1. 역학

IBD 환자에서 CMV 감염의 정의, 검사 방법 그리고 검사의

Received July 11, 2022. Revised July 25, 2022. Accepted July 25, 2022.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2022. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이준, 61452, 광주시 동구 필문대로 309, 조선대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Jun Lee, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chosun University, 309 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 61452, Korea. Tel: +82-62-220-3012, Fax: +82-62-224-5494, E-mail: leejun@chosun.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8060-9646>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

적응증이 연구마다 다양하게 적용되고 있기 때문에 정확한 유병률을 확인하는 것은 불가능하다. Römkens 등⁸은 문헌고찰을 통해서 CMV 감염에 대해서 21개의 다른 정의가 사용되었고, CMV 관련 소화기 질환과 CMV 재활성화에 대해 각각 8개와 3개의 다른 정의가 사용되었음을 확인하였다. 또한 환자의 면역상태, 잠복감염의 유병률, 인종 그리고 지역에 따른 차이도 CMV 감염의 유병률에 영향을 미칠 수 있다.

바이러스 활성도 여부에 따라 잠복감염과 활동성 감염으로 구분할 때 IBD 환자에서 CMV 감염의 유병률에 차이가 있다. Kandiel와 Lashner¹는 CMV 잠복감염을 면역혈청검사에서 IgG 항체 양성으로 정의하였고, IBD에서 CMV 잠복감염의 유병률은 45-100%로 일반 인구와 유사하였다. 최근에 발표된 메타분석에서도 IBD 환자군과 건강 대조군 사이의 CMV 잠복감염의 유병률은 차이가 없었다(69.6% vs. 51.8%, $p=0.59$).⁹ 그러나 같은 연구에서 활동성 감염을 시사하는 CMV 항원 혈중 검사(40.4% vs. 6.6%, $p=0.01$)와 혈액 CMV DNA 검사(42.4% vs. 26.4%, $p\leq 0.00001$)에서는 건강 대조군보다 높은 유병률을 보고하였다. 내시경에서 활동성 병변이 확인된 IBD 환자군과 건강 대조군을 조직 CMV DNA 검출 여부로 CMV 감염을 진단하였을 때, IBD 환자군에서 높은 CMV 감염율(12.1% vs. 0.0%, $p=0.017$)이 확인되었다.¹⁰

IBD의 중증도와 치료 반응 여부도 CMV 감염의 주요한 위험인자이다. 급성 중증 궤양성 대장염 환자에서 CMV 감염의 유병률은 21-34%였고, 스테로이드 저항성 환자에서 33-36%

였다.^{1,11,12} 우리나라 다기관 연구에서는 급성 중증 궤양성 대장염 환자의 CMV 감염은 43%였고, 스테로이드 저항성 환자에서는 67%로 보다 높은 상관관계를 보고하였다.¹³ 그러므로 급성 중증 궤양성 대장염 환자에서 특히, 스테로이드 저항성이 있는 경우 CMV 감염에 대한 가능성을 고려해야 한다.

2. 임상증상과 내시경적 특징

IBD에서 CMV 감염의 주요 증상은 혈변, 설사, 복통, 열감, 피로감 그리고 식욕 감소 등이 있다. 혈변과 설사를 비롯한 주요 증상이 급성 궤양성 대장염의 증상과 유사하기 때문에 임상증상만으로 CMV 감염 여부를 예측하기에는 한계가 있다. 그러므로 IBD 전문 의사들은 임상증상과 함께 내시경 소견, 혈액 검사 그리고 조직 검사 결과를 종합하여 CMV 감염 여부를 판단해야 한다. 또한 CMV 감염이 확인된 IBD 환자에서 림프절비대, 비장비대, 백혈구 감소 또는 체중감소 등과 같은 전신증상이 발현되는 경우에는 전신 바이러스 혈증(viremia)을 의심하고 평가해야 한다.¹⁴

IBD에서 CMV 감염의 내시경 소견은 발적, 미란, 상피하 출혈 또는 궤양 등 다양한 형태로 관찰될 수 있다(Fig. 1). 특히 주변과 비교적 경계가 명확하고 깊은 궤양과 지도상 궤양은 CMV 감염에서 상대적으로 흔히 관찰되는 특징적인 내시경 소견이다.^{15,16} 그러나 전형적인 궤양이 없는 경우에도 CMV 감염이 존재할 수 있고, 반대로 스테로이드에 반응하지 않는 중증의 IBD 환자에서 CMV 감염이 없더라도 경계가 명

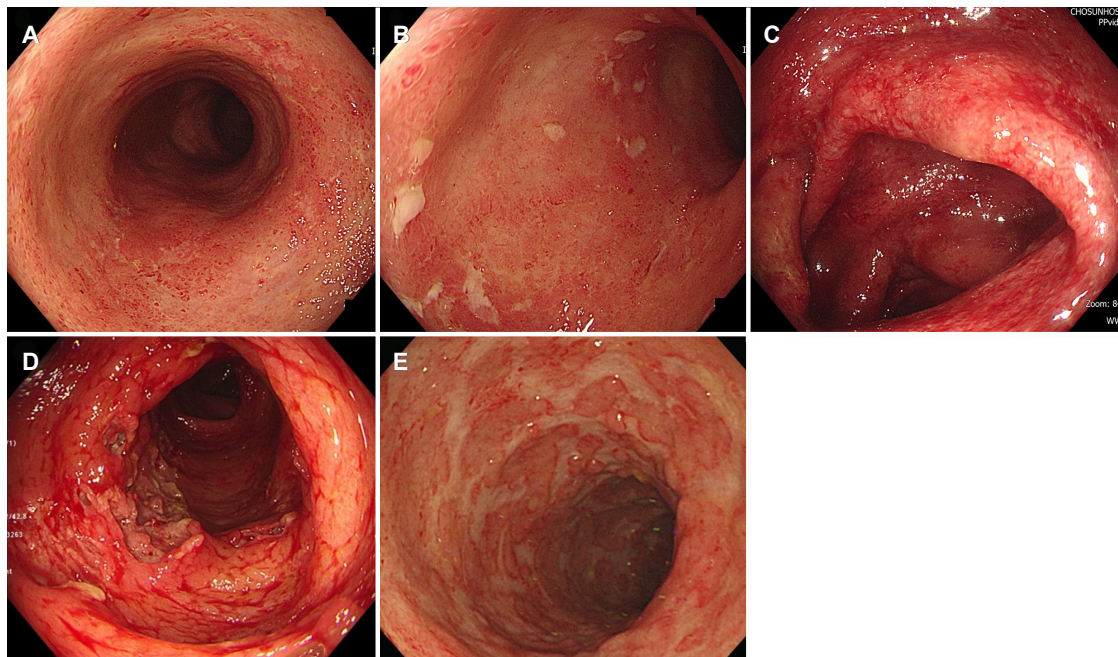


Fig. 1. Endoscopic findings of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. (A) Diffuse erythematous mucosal change with erosion. (B) Multiple small erosions with exudate. (C) Diffuse subepithelial hemorrhage with edema. (D) Punched-out ulcer with clear demarcation from surrounding tissues. (E) Diffuse geographic ulcer.

확하고 깊은 궤양은 관찰될 수 있으므로 유의해야 한다. CMV 감염의 침범 부위는 내시경 선택의 중요한 결정 요소이다. McCurdy 등¹⁷은 IBD 환자에서 CMV 감염의 조직 검사 위치를 후향적으로 분석하였다. 비록 작은 표본이지만, CMV 감염이 확인된 병변의 위치가 크론병은 비만곡부보다 근위부가 50%인 반면, 궤양성 대장염은 단지 9%에 불과하였다. 그러므로 CMV 감염을 확인하기 위해서 크론병은 대장내시경을, 궤양성 대장염은 구불결장경을 우선 고려해 볼 수 있다.

3. 위험인자와 예후

IBD 환자에서 CMV 감염의 주요 위험인자로 여성, 30세 이상의 연령, 광범위 대장염, 혈액 검사에서 백혈구가 높은 경우($>11,000/\text{mm}^3$), 질병의 유병 기간이 60개월 이상인 경우 그리고 조직학적 활성도가 높은 경우 등이 알려져 있다.¹⁸⁻²⁰ 치료약제 측면에서 면역조절제나 항TNF 차단제를 사용한 경우, 스테로이드 치료에 반응하지 않는 경우에도 높은 CMV 감염이 확인되었다.^{12,18,19,21} 최근 궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 메타분석에서 CMV 감염의 재활성화의 주요 위험인자로 중증의 궤양성 대장염, 광범위 대장염, 진단 당시 나이가 고령인 경우, 스테로이드와 면역조절제를 사용한 경우로 확인되었다.²² 그러므로 CMV 감염의 위험인자를 가지고 있는 환자가 기존의 IBD 치료에 반응하지 않는 경우 CMV 감염을 고려해야 한다.

IBD 환자에서 CMV 감염이 질병 자체의 악화, 치료에 대한 반응 감소, 높은 재발률 등 좋지 않은 예후와 관련이 있는지에 대한 명확한 근거는 없다. 그러나 1,119명의 IBD 환자를 대상으로 한 메타분석에서 스테로이드 반응이 없는 비율이 CMV 감염이 있는 환자가 감염이 없는 환자보다 2.34배(95% CI, 1.715-3.202; $p=0.0000$) 높게 발생하였다.²³ 또한 CMV 감염은 거대 결장, 결장절제술, 구조요법, 질병의 활성화 등 IBD 환자의 좋지 않은 예후와 관련된 주요 위험인자로 확인되었다. 우리나라에서 10년간 추적 관찰한 코호트 연구에서 CMV 감염은 입원과 수술의 독립적인 위험인자(HR, 2.27; 95% CI, 1.12-4.60)로 확인되었다.²⁴ 종합해보면, IBD에서 CMV 감염은 스테로이드와 같은 고식적인 치료에 반응 없는 경우가 흔하고, 여러 가지 좋지 않은 예후와 관련이 있다. 최근 CMV 감염에서 바이러스 양 정도와 궤양성 대장염의 예후에 대한 연구가 주목되고 있다. Roblin 등²⁵은 조직 CMV DNA-PCR 정량 검사에서 250 copies/mg tissue를 초과한 경우 스테로이드와 면역조절제 치료에 효과가 없음을 확인하였다. 다른 연구에서도 기준점이 다르지만 바이러스 양이 높을 경우 치료에 반응률이 낮았고, 좋지 않은 예후를 보고하였다.²⁶⁻²⁸ 그러므로 바이러스가 양이 높은 경우, 빠른 항바이러스 치료와 함께 적극적인 염증 조절이 필요할 것으로 생각된다.

4. 진단

IBD에서 CMV 감염을 진단하기 위한 검사 방법은 검체 취에 따라 혈액 검사와 조직 검사로 나눌 수 있다. 혈액 검사 방법은 비교적 간단하고, 상대적으로 덜 침습적이고, 비용이 저렴하지만, 과거 감염이나 잠복감염을 배제하기 어렵다.²⁹ 조직 검사 방법은 침습적인 검사로 구불결장경 또는 대장내시경을 통하여 조직을 얻어야 한다. 진단율을 높이기 위해서 병변의 변연부와 기저부 모두에서 표적 생검을 실시하여야 하고, 검체 오류를 줄이기 위해서 되도록 많은 개수의 조직이 필요하다.^{30,31} McCurdy 등¹⁷은 CMV 감염의 진단율을 80% 이상으로 높이기 위해서 궤양성 대장염과 크론병에서 각각 11개와 16개 이상의 검체를 얻을 것을 제안하였다.

혈청 IgG 항체 검사는 잠복 감염에 대한 민감도와 특이도가 높은 검사이지만, 급성 또는 활동성 감염 여부를 확인할 수 없는 한계가 있다. IgG 항체 검사는 음성일 경우 CMV 감염을 배제할 수 있다.³² CMV IgM은 일차 감염 후 2-6주에서 상승하고 2-3개월 후에 감소하므로, 혈청 IgM 검사는 급성 CMV 감염 여부를 확인하는 데 유용하다. 그러나 CMV 감염은 무증상이 많고, 모든 감염이 증상을 일으키는 것이 아니기 때문에, IBD 환자에서 활동성 CMV 감염의 진단에 대한 혈청 IgM 항체 검사의 민감도는 15-60%로 상관관계가 높지 않았다.¹⁹ 백혈구의 CMV pp65 항원을 감지하는 CMV 항원 혈중 검사는 CMV 감염의 높은 민감도(60-100%)와 특이도(83-100%)를 보고하였다.³³ 그러나 CMV 항원 혈중 검사도 혈청 IgM 항체 검사와 유사하게 활동성 CMV 감염 진단의 민감도와 특이도는 47.0%와 81.7%로 상대적으로 낮은 상관관계가 확인되었고, 현재까지 진단의 기준점(cut-off value)이 명확하지 않은 한계가 있다.³⁴ 혈청 CMV DNA PCR 검사는 CMV 바이러스혈증을 진단하고 정량화 할 수 있는 검사 방법이지만, IBD 환자에서 활동성 CMV 감염의 진단에 효과적이지 않다. 혈청 DNA-PCR 양성을 250 copies/mL로 정의할 때 민감도와 특이도가 각각 44.3%와 87.9%로 높지 않았다.¹⁵ 그러므로 혈액 검사만으로 활동성 CMV 감염을 진단하기에는 한계가 있다.

CMV 감염을 진단하는 조직 검사 방법으로 헤마톡실린-에오신 염색 검사(H&E), 면역조직화학 염색 검사 그리고 조직 DNA-PCR 검사가 있다(Fig. 2). H&E 검사는 두꺼워진 핵막과 핵내 봉입체를 가지고 있는 거대세포를 탐지하는 고식적인 방법으로 특이도(92-100%)는 매우 높으나 민감도(10-87%)가 낮고, 검사자 의존성이 높은 단점이 있다.³⁵ 면역조직화학 염색 검사는 즉각적인 초기 항원에 대한 항체를 특수염색으로 감지하는 방법으로 보다 높은 민감도(78-93%)와 특이도(92-100%)를 보고하였다.¹ 조직 DNA-PCR 검사 또한 CMV 감염의 진단에 있어서 매우 높은 민감도와(92-97%)와 특이도

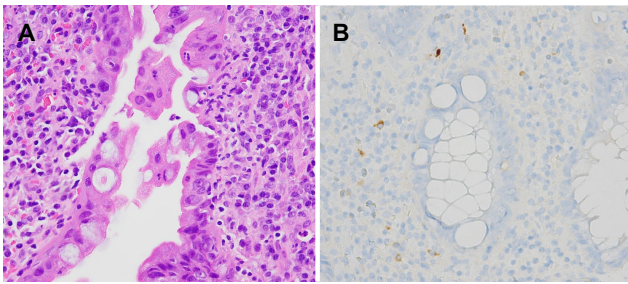


Fig. 2. Histopathologic findings of cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. (A) Characteristic viral cytopathic effects such as nuclear enlargement and intranuclear inclusion are identified (hematoxylin and eosin stain [H&E], $\times 40$). (B) Several scattered stromal cells are reactive for cytomegalovirus by immunohistochemical staining ($\times 40$).

(93-99%)를 보고하였다. 그러나 CMV 감염의 다른 조직학적 특징 없이 조직 DNA-PCR 검사만 양성인 경우 잠복 감염을 배제할 수 없으므로 임상적인 중요성이 불분명한 한계가 있다. 그러므로 바이러스 양이 활동성 CMV 감염이나 항바이러스 치료 반응과 밀접한 관계가 있으므로 조직 DNA-PCR 정량 검사가 권고되고 있다. 현재까지 정확한 기준점에 대한 의견의 일치가 없지만 >250 copies/mg tissue가 IBD에서 활동성 CMV 감염의 기준점으로 사용되고 있다.^{3,20,25}

혈액 검사와 조직 검사의 CMV 감염 진단에 대한 정확성을 평가하기 위해 각각의 검사 결과를 면역조직화학 염색 또는 조직 DNA-PCR 검사의 진단율과 비교한 메타분석을 시행하였다. 결과를 보면 전체적인 혈액 검사, 각각의 pp65 항원 검사와 혈청 DNA-PCR 검사의 민감도는 각각 50.8% (95% CI, 19.9-81.6), 39.7% (95% CI, 27.4-52.1) 그리고 60.0% (95% CI, 46.5-73.5)로 낮았고, H&E를 통한 조직 검사의 진단의 민감도도 12.5%로 낮게 확인되었다.³⁶ 면역조직화학 염색 검사를 조직 DNA-PCR 검사를 기준으로 비교하였을 때 민감도와 특이도가 각각 23.0%와 98.7%로 보고되었다. 그러므로 대부분의 가이드라인에서 활동성 CMV 대장염의 진단을 위해서 혈액 검사나 H&E 조직 검사보다 면역조직화학 염색 검사나 조직 DNA-PCR 검사를 우선 권고하고 있다.

5. 치료

1) CMV 감염의 치료

현재까지 IBD 환자에서 CMV 감염이 확인되었을 때 CMV 감염에 대한 항바이러스 치료 효과에 대한 명확한 근거는 없다. 두 개의 메타분석에서 IBD 환자에서 항바이러스 치료 효과에 대해서 상반된 결과를 보고하였다.^{37,38} 이런 상반된 결과는 등록된 연구마다 임상상황이 다르고, 치료 적응증의 차이

가 있었기 때문에 생각된다. 스테로이드에 반응하지 않는 궤양성 대장염으로 국한해보면, 17개의 연구에서 1,306명의 환자를 대상으로 한 메타분석에서 CMV 감염은 스테로이드 저항성의 독립적인 위험인자(OR, 3.63; 95% CI, 1.19-6.62; $p < 0.000$)임을 보고하였다.⁹ 그러므로 우리나라를 비롯한 여러 가이드라인에서 스테로이드에 반응하지 않는 중증의 궤양성 대장염은 CMV 감염을 확인하고, 보다 적극적인 치료를 권고하고 있다.^{3,4}

IBD 환자에서 CMV 감염의 치료를 결정할 때 조직 내 CMV 바이러스 양이 중요한 결정요인으로 고려되고 있다. Nguyen 등²⁷은 면역조직화학 염색으로만 진단된 경우를 저등급(low grade) CMV 감염 그룹으로, 면역조직화학 염색과 H&E 염색 모두에 진단된 경우를 고등급(high grade) CMV 감염 그룹으로 구분하였다. 항바이러스 치료 효과를 살펴보면, 저등급 CMV 감염 그룹에서는 결장절제술이 빈도가 차이가 없었지만, 고등급 CMV 감염 그룹에서는 항바이러스 치료를 하였을 때 결장절제술을 통계적으로 유의하게 낮추었다. Jones 등³⁹은 조직 검사 검체에서 핵내 봉입체가 5개 이상 관찰될 경우를 고등급으로 5개 미만일 경우를 저등급으로 구분하였고, 항바이러스 치료를 받은 고등급 환자에서 결장절제술을 현저하게 감소시켰음을 보고하였다. Okahara 등²⁰은 궤양성 대장염 환자에서 높은 조직 바이러스 양을 가지는 환자에서 항바이러스 치료만으로도 효과적인 임상반응을 확인하였다. 바이러스 양 정도는 IBD 환자에서 항바이러스 치료를 결정하는 중요한 요소이다. 그러나 현재까지 항바이러스 치료를 결정할 바이러스 양에 대한 정확한 정의와 명확한 기준점이 없는 실정이다. 향후 높은 바이러스 양에 따른 항바이러스 치료 효과에 대한 전향적인 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

CMV 감염의 표준 치료 방법은 ganciclovir를 하루 2회 5 mg/kg 용량으로 2주 이상 정맥 주사하거나 5-10일 정맥 주사 후 치료 반응에 따라 경구 valganciclovir 900 mg으로 변경하여 2-3주 치료를 유지해야 한다. Ganciclovir의 주요한 부작용으로 골수 독성으로 호중구나 혈소판 감소가 발생할 수 있고, 불면증, 두통 또는 간독성 등이 발생할 수 있다. Ganciclovir에 반응이 없거나 불내성인 경우 2차 약제로 foscarnet을 사용해 볼 수 있다. Foscarnet의 부작용은 신기능 장애, 전해질 이상을 초래할 수 있다.

2) 면역조절제와 생물학제제의 조절

IBD 환자에서 CMV 감염은 대부분 스테로이드나 면역조절제의 반응이 없는 환자에서 발생한다. 항바이러스 치료 중 IBD 치료를 위하여 스테로이드나 면역조절제, 생물학제제의 유지, 중단 그리고 새롭게 투여하는 것에 대한 의견의 일치는 없다. CMV 감염은 결장절제술의 위험도가 있기 때문에 스테

로이드는 가능하다면 빨리 감량하는 것을 권고하고 있다.^{3,40} 이론적으로 면역조절제는 CMV 감염을 악화시킬 수 있지만 대부분 증례보고나 후향적 연구에서 염증 조절을 위해서 면역조절제를 유지하는 것이 항바이러스제의 치료 효과를 감소시키거나 증상을 악화시키지 않았다. 그러므로 현재 유럽 가이드라인에서는 CMV 감염의 증상이 있거나, 전신 감염이 의심될 경우에는 면역조절제의 중단을 고려해야 하고, 그렇지 않은 경우에는 면역조절제를 유지할 것을 권고하고 있다.³ 항바이러스 치료만으로 궤양성 대장염의 증상이 호전이 없고, 면역조절제의 중단을 고려해야 하는 경우에는 CMV 재활성화의 가능성이 가장 낮은 infliximab을 투여할 것을 권고하고 있다.^{3,41} 그러나 우리나라 보험 기준에 항바이러스제와 생물학제제를 동시에 투여할 경우, 보험 인정이 되지 않음에 유의해야 한다.

결 론

중증의 IBD 환자에서 면역조절제의 치료에 반응하지 않는 경우 CMV 감염을 고려해야 한다. CMV 감염의 진단을 위한 검사로 면역조직화학 염색 검사와 조직 DNA-PCR 정량 검사를 우선적으로 권고한다. 바이러스 양이 높은 경우 항바이러스 치료를 적극적으로 고려할 수 있지만, 정확한 기준점에 대한 의견의 일치가 없다. IBD의 치료 약제 조절 역시 다양한 임상 상황이 존재하므로 명확한 권고사항이 없다. 일반적으로 스테로이드는 감량해야 하고, 면역조절제와 생물학제제는 바이러스에 의한 증상이나 전신감염의 소견이 있는 경우를 제외하고 유지하는 것을 권고하고 있다. IBD 환자에서 CMV 감염에 대한 명확한 진단 기준과 표준 치료 방법을 제시하기 위해 전향적인 대규모 연구가 필요하다.

REFERENCES

- Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2857-2865.
- Powell RD, Warner NE, Levine RS, Kirsner JB. Cytomegalic inclusion disease and ulcerative colitis; report of a case in a young adult. *Am J Med* 1961;30:334-340.
- Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2021;15:879-913.
- Choi CH, Moon W, Kim YS, et al. Second Korean guideline for the management of ulcerative colitis. *Korean J Gastroenterol* 2017;69:1-28.
- Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2019;114:384-413.
- Kim YS. Does cytomegalovirus load predict the outcome of acute severe ulcerative colitis? *Intest Res* 2021;19:357-359.
- Jain S, Namdeo D, Sahu P, et al. High mucosal cytomegalovirus DNA helps predict adverse short-term outcome in acute severe ulcerative colitis. *Intest Res* 2021;19:438-447.
- Römkens TE, Bulte GJ, Nissen LH, Drenth JP. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2016;22:1321-1330.
- Lv YL, Han FF, Jia YJ, et al. Is cytomegalovirus infection related to inflammatory bowel disease, especially steroid-resistant inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Infect Drug Resist* 2017;10:511-519.
- Lopes S, Andrade P, Conde S, et al. Looking into enteric virome in patients with IBD: defining guilty or innocence? *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1278-1284.
- Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:773-775.
- Lee HS, Park SH, Kim SH, et al. Risk factors and clinical outcomes associated with cytomegalovirus colitis in patients with acute severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:912-918.
- Kim YS, Kim YH, Kim JS, et al. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:51-56.
- Maher MM, Nassar MI. Acute cytomegalovirus infection is a risk factor in refractory and complicated inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2009;54:2456-2462.
- Iida T, Ikeya K, Watanabe F, et al. Looking for endoscopic features of cytomegalovirus colitis: a study of 187 patients with active ulcerative colitis, positive and negative for cytomegalovirus. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1156-1163.
- Yang H, Zhou W, Lv H, et al. The association between CMV viremia or endoscopic features and histopathological characteristics of CMV colitis in patients with underlying ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:814-821.
- McCurdy JD, Enders FT, Jones A, et al. Detection of cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: where to biopsy and how many biopsies? *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2833-2838.
- Gauss A, Rosenstiel S, Schnitzler P, et al. Intestinal cytomegalovirus infection in patients hospitalized for exacerbation of inflammatory bowel disease: a 10-year tertiary referral center experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:712-720.
- Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol* 2004;53:1155-1160.
- Okahara K, Nagata N, Shimada T, et al. Colonic cytomegalovirus detection by mucosal PCR and antiviral therapy in ulcerative colitis. *PLoS One* 2017;12:e0183951.
- Nowacki TM, Bettenworth D, Meister T, et al. Novel score predicts risk for cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. *J Clin Virol* 2018;105:103-108.
- Qin Y, Wang G, Kong D, et al. Risk factors of cytomegalovirus reactivation in ulcerative colitis patients: a meta-analysis. *Diagnostics (Basel)* 2021;11:1952.

23. Liu CC, Ji S, Ding Y, Zhou L, Liu X, Li W. Cytomegalovirus infection and steroid-refractory inflammatory bowel disease: possible relationship from an updated meta-analysis. *Ir J Med Sci* 2018;187:935-942.
24. Kim YS, Kim YH, Kim JS, et al. Long-term outcomes of cytomegalovirus reactivation in patients with moderate to severe ulcerative colitis: a multicenter study. *Gut Liver* 2014;8:643-647.
25. Roblin X, Pillet S, Oussalah A, et al. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2001-2008.
26. Paul M, Gupta E, Jain P, Rastogi A, Bhatia V. Diagnostic utility of quantitative cytomegalovirus DNA polymerase chain reaction in intestinal biopsies from patients with inflammatory bowel disease. *J Lab Physicians* 2018;10:38-43.
27. Nguyen M, Bradford K, Zhang X, Shih DQ. Cytomegalovirus reactivation in ulcerative colitis patients. *Ulcers* 2011;2011:282507.
28. Kuwabara A, Okamoto H, Suda T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Clinicopathologic characteristics of clinically relevant cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2007;42:823-829.
29. Criscuoli V, Rizzuto MR, Cottone M. Cytomegalovirus and inflammatory bowel disease: is there a link? *World J Gastroenterol* 2006;12:4813-4818.
30. Pouw RE, Barret M, Biermann K, et al. Endoscopic tissue sampling - part 1: upper gastrointestinal and hepatopancreatobiliary tracts. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy* 2021;53:1174-1188.
31. Zidar N, Ferkolj I, Tepeš K, et al. Diagnosing cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease--by immunohistochemistry or polymerase chain reaction? *Virchows Arch* 2015;466:533-539.
32. Garrido E, Carrera E, Manzano R, Lopez-Sanroman A. Clinical significance of cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2013;19:17-25.
33. Boivin G, Handfield J, Toma E, et al. Evaluation of the AMPLICOR cytomegalovirus test with specimens from human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Clin Microbiol* 1998;36:2509-2513.
34. Kim JW, Boo SJ, Ye BD, et al. Clinical utility of cytomegalovirus antigenemia assay and blood cytomegalovirus DNA PCR for cytomegaloviral colitis patients with moderate to severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2014;8:693-701.
35. Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1620-1627.
36. Tandon P, James P, Cordeiro E, Mallick R, Shukla T, McCurdy JD. Diagnostic accuracy of blood-based tests and histopathology for cytomegalovirus reactivation in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:551-560.
37. Kopylov U, Eliakim-Raz N, Szilagyi A, Seidman E, Ben-Horin S, Katz L. Antiviral therapy in cytomegalovirus-positive ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:2695-2703.
38. Shukla T, Singh S, Loftus EV Jr, Bruining DH, McCurdy JD. Antiviral therapy in steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2718-2725.
39. Jones A, McCurdy JD, Loftus EV Jr, et al. Effects of antiviral therapy for patients with inflammatory bowel disease and a positive intestinal biopsy for cytomegalovirus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:949-955.
40. Inokuchi T, Kato J, Hiraoka S, et al. Long-term follow-up of ulcerative colitis patients treated on the basis of their cytomegalovirus antigen status. *World J Gastroenterol* 2014;20:509-517.
41. Mourad FH, Hashash JG, Kariyawasam VC, Leong RW. Ulcerative colitis and cytomegalovirus infection: from A to Z. *J Crohns Colitis* 2020;14:1162-1171.