

編輯部

自 2003 年底至今，新英格蘭雜誌刊登兩篇文章，關於三起器官移植後的群體感染事件，總共造成十位器官接受者死亡的不幸事件 [1,2]。從一位 63 歲澳洲女性腎臟接受者的腦部組織、腦脊髓液、血清、腎及肝臟與另一位 64 歲女性肝臟接受者的腦脊髓液與血清中萃取出核糖核酸，進行高產量定序分析，找到 103,632 個基因序列，其中 14 段屬舊世界砂狀病毒(old world arenavirus)。進一步的分析，發現此病毒與淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒(lymphocytic choriomeningitis virus; LCMV)相關。

LCMV 是啮齒類哺乳動物常見的一種砂狀病毒。全世界的家鼠，為其主要的保存宿主(reservoir)。LCMV 會感染其他野生、寵物鼠類，也是實驗用鼠的一大威脅。LCMV 在病毒分類屬具外套膜、反式單股的核糖核酸病毒。感染途徑是經由暴露或接觸已被感染的啮齒類哺乳動物的排洩物，進而被感染。人類偶有感染病例報告，但大部份是無症狀的，但也可能有從單純發燒、腦膜炎到腦炎等不同的臨床表現。死亡率小於 1%。目前僅有的人傳人報告，是孕婦傳給其胎兒，以及本文所介紹的器官捐贈。前者可造成先天性異常或死亡，後者則造成器官接受者發生致命的出血熱。近年來四起器官移植後的群體感染事件，造成 13 位病患感染 LCMV，12 名不幸死亡。唯一存活的病患在接受一種在體外測試對 LCMV 有抑制效果的抗病毒藥物—ribavirin，以及同時調降免疫抑制劑。目前，美國食品與藥物管理局(Food and Drug Administration)尚未制定要求器官捐贈者應測試是否有 LCMV 感染。而在這幾起事件的捐贈者中，三位沒有感染相關的症狀，但其中一位捐贈者家中有養天竺鼠，雖捐贈者本身無症狀，但有實驗室檢查證實感染；2008 年三月發生的案例的捐贈者，則是死於無菌性腦膜炎。所以，辦理工器官捐贈的組織以及臨床醫師，一定要小心評估器官捐贈者，而對於無菌性腦膜炎病患的病史，宜加入是否接觸啮齒類哺乳動物的詢問，並且將 LCMV 列入鑑別診斷 [1,2,3]。

2008 年，澳洲發生從同一位 57 歲男性因腦溢血死亡的器官捐贈者獲得肝或腎的三名病患的死亡事件。三人於接受器官後 4-6 週內，發生發燒及不等程度的腦炎症狀而死亡。從一位 63 歲女性腎臟接受者的腦部組織、腦脊髓液、血清、腎及肝臟與另一位 64 歲女性肝臟接受者的腦脊髓液與血清中萃取出核糖核酸，經 DNase I 的處理，以 random primer 執行反轉錄多聚合鏈反應，以放大遺傳物質，再接合在磁珠表面，以「chemiluminescence reaction」(pyrosequencing)的技術進行定序。使用的機器為 454 Life Sciences 的 GSL FLX 平臺。定序出來的基因序列，再經過 BLASTN 及 BLASTX 的資訊處理軟體，去除多重反覆之序列以及人類的基因序列，再將片段組合，與基因庫的已知序列比對。結果產生了 103,632 段長度不等(45-337 個核?酸)的片段，與舊世界砂狀病毒的相關性最接近。接下來以此為基礎，設計引子進行反轉錄多聚合鏈反應，從 3 個病患的組織、血液、腦脊髓液檢體共 30 項，偵測出 22 項為陽性反應。第一位病患的腎臟組織處理後，種到 Vero E6 細胞後，也看到病毒感染細胞的 cytopathic effects。免疫螢光染色、定量反轉錄多聚合鏈反應及電子顯微鏡等實驗，均證明砂狀病毒淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)的感染。從第一位病患的腎臟組織轉殖的 3,301 個核?酸長的 S 片段與 7,215 個核?酸長的 L 片段以親源關係分析，發現前者與 LCMV 之 LE strain 與 M1 及 M2 strains 最接近，後者則與 Kodoko 病毒接近。這篇研究是第一次以高產量定序新工具 pyrosequencing 發現新型的砂狀病毒造成器官接受者同一來源的感染，並後續以病毒培養、電子顯微鏡、

免疫螢光染色、血清學等實驗室方法証實[1]。

[譯者評] Pyrosequencing 是目前很熱門的大規模基因檢測工具，除了本文介紹的 LCMV 在器官接受者引起致死感染的診斷外，白色念珠菌的抗藥基因檢驗[4]、A 型流感的抗藥性基因型檢測[5]、肺結核桿菌對 isoniazid 及 rifampin 抗藥性的快速檢定[6]等，都是最新發表的論文。未來新興傳染性疾病與病源的尋求，正有賴於分子生物技術及資訊分析軟體的進展，以提供快速、正確的方向，給予臨床專家診斷、治療及感染管制的線索。[財團法人長庚紀念醫院林口院區 李文珍摘評]

## 參考文獻

1. Fischer SA, Graham MB, Kuehnert MJ, et al: Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 2006;354:2235-49.
2. Palacios G, Druce J, Du L, et al: A new arenavirus in a cluster of fatal transplant-associated diseases. *N Engl J Med* 2008;357:991-8.
3. Anonymous. Brief report: lymphocytic choriomeningitis virus transmitted through solid organ transplantation-Massachusetts, 2008. *MMWR* 2008;57:799-801.
4. Wiederhold NP, Grabinski JL, Garcia-Effron G, et al: Pyrosequencing to detect mutations in FKS1 that confer reduced Echinocandin susceptibility in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:4145-8.
5. Duwe S, Schweiger B: A new and rapid genotypic assay for the detection of neuraminidase inhibitor resistant influenza A viruses of subtype H1N1, H3N2, and H5N1. *J Virol Methods* 2008;153:134-41.
6. Martilla HJ, Makinen J, MaRjamaki M, et al: Prospective evaluation of pyrosequencing for the rapid detection of isoniazid and rifampin resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:33-8.