

封面式樣

計畫編號：DOH91-DC-1017

行政院衛生署疾病管制局九十一年度科技研究發展計畫

捐血者 HTLV-1 抗體篩檢之效益評估

研究報告

執行機構：台大醫學院微生物學科

計畫主持人：王錦堂

研究人員：馬立珍等

執行期間：91年1月1日至91年12月31日

* 本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見

摘要

輸血為現在醫療一種不可或缺的重要治療，但輸血也導致許多的病毒感染，其中最多的為肝炎病毒及反轉錄病毒如 HIV、HTLV-1。而其中 HTLV-1 的感染也日受重視，因為 HTLV-1 的感染會有相當嚴重的後遺症。雖然 HTLV-1 的感染通常無症狀，不過大約 1/20 的人在經過多年之後會進展為成人 T-細胞淋巴細胞性白血病 (ATLL, adult T-cell lymphocytic leukemia)，ATLL 是由 HTLV-1 所造成的 CD4 輔助性 T 細胞贅瘤形成，這種過程可能為急性或慢性形成。而且 HTLV-1 也會引起 HTLV-1-associated myelopathy (HAM) /tropical spastic paraparesis (TSP)。因此台灣捐血中心自 1996 年起決定全面篩選。然而篩選後的成效如何，卻沒有評估，依美國 CDC 的估計，由於空窗期與抗體敏感性的問題，抗體篩檢仍可能遺漏具感染性的捐血者。

因此我們計劃追蹤 HTLV-1 篩檢後之效益，至 87 年 6 月 30 日止，共收案 245 例，其中 160 例追蹤滿 6 個月，但計劃因經費刪除被迫中止。目前資料為 5/699 比 0/160，似乎有效但卻未達統計意義，因此我們希望可以收集更多捐血者及其受血者血清，確實分析篩選捐血者 HTLV-1 的效益。本年度增收了 120 例病例，並檢測 HTLV-1 篩檢前 150 例收血者 (原 699 例加上 150 例共 849 例)，結果有 2 例有 Anti-HTLV-1 陽轉，而新收的病例 85 例，測定均無 HTLV-1 陽轉病例，(7/849 vs. 0/280, $p=0.2$) 尚未達統計上有意義的樣本數，因此估計仍應收 2 年病例。

背景分析

輸血為現代醫學的一種重要治療。但輸血也會引起各種併發症，其中最重要的就是各種可能的感染疾病(1,2)。包括 A 型肝炎病毒(3-6)、B 型肝炎病毒、C 型肝炎病毒及 E 型肝炎病毒(7-12)。這些肝炎病毒的傳染在各種篩檢方法使用之後，雖然未能完全絕跡，但已經大大的減少(13-16)。另外像 human immunodeficiency virus(HIV), human T-lymphotropic virus(HTLV)的感染更是公共衛生極受重視的問題(17-23)。

由於 HTLV-1 的感染受到了國人的重視，捐血中心自 1996 年對捐血者進行 Anti-HTLV-1 篩檢，然而篩選後的成效如何，卻沒有評估，依美國 CDC 的估計，由於空窗期與抗體敏感性的問題，抗體篩檢仍可能遺漏具感染性的捐血者 (24)。

本計劃擬對篩檢的成效做評估。由於 HTLV-1 感染除神經系統、血液系統疾病外，也有報告觀查到併發眼科疾病的病例(25-33)，因此感染 HTLV-1 的病人擬長期追蹤，預期 3 年內可收集 450-600 個病例，完成據統計效力的分析，決策當局可以有科學根據的告訴國人篩檢的成效。本計劃收集的材料未來也可做為任何一種新發現與輸血有關傳染病原進一步研究之用。

預期 3 年內可收集 450-600 個病例，完成據統計效力的分析，決策當局可以有科學根據的告訴國人篩檢的成效。並可清楚評估核酸篩檢是否必要。

材 料 與 方 法

(A) HTLV-1 篩檢之前共 1057 位受血者，其中 357 位未測 HTLV-1 受血者之系列血清先以 ELISA 建立基本資料。陽性者以西方墨漬法及 PCR 來確認。

(B) 收集統計上有足夠意義之篩檢後病例。

(一) 對象：

本計劃納入研究之對象包括以下二項條件均符合物者：

1. 一年內未曾輸血者。
2. 預估生命期超過一年以上者。

(二) 執行方法：

1. 輸血前準備：

- (1) 詳細詢問病名診斷、輸血之原因、記錄輸血前之血液及生化檢查及病毒標記、詢問藥物史、預估生命期。
- (2) 記錄姓名、年齡、病歷號碼、身份證號碼、診斷。
- (3) 記錄病毒標記結果（由本計劃負責測定 Anti-HTLV）。
- (4) 將病人血清 4c.c.（全血 8c.c.）儲存於 -70°C 之冰櫃。

2. 輸血後兩週內：

- (1) 保留捐血者之血漿，並儲存於 -70°C 冰櫃內。
- (2) 訪視病人並安排 2 週後抽血及門診追蹤，如果仍住院，應到病房訪視追蹤，如果已出院，應以電話或信件追蹤至門診診治。
- (3) 輸血後兩週內應安排病人來門診，或在病房內追蹤，其項目包括問卷調查（症狀問卷）及驗血檢查（抽血 8c.c.，其血清 4c.c.），檢驗項目為 CBC，其餘暫不作，剩下的血清再冰凍於 -70°C 冰櫃，將檢驗結果登記下來。

3.輸血兩週以後（2週-6個月）

(1)輸血後第12、24週各到門診追蹤一次（共2次）。全程6個月，訪視追蹤門診共3次，加上輸血前一次共4次。

(2)每次追蹤時應作問卷調查（症狀問卷）及驗血檢查（抽血8c.c.，驗CBC，其餘暫不作，剩下之血清冰凍於-70°C冰櫃內），將檢驗結果記錄下來。追蹤完成後檢驗輸血前後之Anti-HTLV。

4.如果病人在追蹤過程發現抗體陽轉時：

(1)在3天至1週內，通知病人前來驗血追蹤，留下PBMC。

(2)作詳細之問卷調查，包括症狀及併發症。

5.捐血者及受血者之病毒檢驗：

受血者輸血前後之血清及PBMC及所有捐血者之血漿均以ELISA病毒抗體免疫篩檢方法、西方墨漬法及聚合酶鏈鎖反應來檢驗，以確定捐血者與受血者傳染的因果關係與篩檢的效果。

(C)輸血後HTLV-1之長期病程：

得到輸血後HTLV-1感染的病人：

(一)每年回來追蹤2次（每6個月1次），有必要時並安排血液科、眼科、神經科特別門診，如此追蹤到本計劃第3年結束。

(二)追蹤期間另包括問卷調查及CBC各種病毒標誌及病毒核酸檢測。

結果與討論

1. 至 87 年 6 月 30 日止，共收案 245 例，其中 160 例追蹤滿 6 個月，但計劃因經費刪除被迫中止。目前資料為 5/699 比 0/160，似乎有效但卻未達統計意義，因此我們希望可以收集更多捐血者及其受血者血清，確實分析篩選捐血者 HTLV-1 的效益。本年度增收了 120 例病例，並檢測 HTLV-1 篩檢前 150 例收血者（原 699 例加上 150 例共 849 例），結果有 2 例有 Anti-HTLV-1 陽轉，而新收的病例 85 例，測定均無 HTLV-1 陽轉病例，(7/849 vs. 0/280, $p=0.2$) 尚未達統計上有意義的樣本數，因此估計仍應收 2 年病例。
2. 由於 HTLV-1 引起之併發症除了急性期之神經系統症狀外，另可引起 Adult T cell leukemia，但後者常是感染數十年後才發病，輸血感染之病人是否可能發生，仍待長期觀察追蹤。

參 考 文 獻

1. Sayers MH. Transfusion-transmitted viral infections other than hepatitis and human immunodeficiency virus infection. cytomegalovirus, epstein-barr virus , human herpesvirus 6, and human parvovirus B19. Archives of pathology & laboratory medicine. 1994; 118(4):346-349.
2. Wylie BR. Transfusion transmitted infection: viral and exotic diseases. Anaesth Intens Care 1993;21:24-30.
3. Ressink HW, & van der Poel CL, Blood. transfusion and hepatitis: still a threat? Blut 1989;58:1-6.
4. Mannucci PM, Ederin S, Gringeri A, Colombo M, et al. Transfusion of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrate treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. Annal. Intern. Med. 1994;120-:1-7.
5. Sherertz RJ, Russell BA, Reuman PD. Transmission of hepatitis A by transfusion of blood product. Arch Intern Med. 1984;144:1579-1580.
6. Seeberg S, Brandberg A, Hermodsson S. et al. Hospital outbreak of hepatitis A secondary to blood exchange in a body. Lancet. 1981;1:1155-1156.
7. Chauhan A, Jameel S, Dilawari JB, Chawal YK, Kaur U, Ganguly NK. Hepatitis E virus transmission to a volunteer. Lancet. 1993;341:149-150.
8. Tsarev SA, Emerson SU, Tsarev TS, et al. Variation in course of hepatitis E in experimentally infected Cynomolgus monkeys. J Infect Dis. 1993;167:1302-1306.
9. Wang JT, Lin JT, Sheu JC, Wang TH, and DS Chen. Hepatitis E virus and posttransfusion hepatitis (letter). J. Infect Dis. 1994;169:229-230.
10. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. N Eng J Med. 1989;321:1494-1500.
11. Rizzetto M, Ponzetto A, Marinucci G. Transfusion-related delta hepatitis. Trans Med Rev. 1988;2:224-228.

12. rosina F, Saracco G, Rizztto M. Risk of post-transfusion infection with the hepatitis delta virus. *N Engl J Med.* 1985;312:1488-1491.
13. Huang YY, Yang SS, Wu CH, et al. Impact of screening blood donors with hepatitis C antibody on posttransfusion hepatitis: A propective study with second-generation anti-HCV assay. *Transfusion.* 1994;34:661-665.
14. Japanese Red Cross Nob-A, Non-B Hepatitis Research Group. Effect of screening for hepatitis C virus antibody and hepatitis B virus core antibody on incidence of posttransfusion hepatitis. *Lancet.* 1991;338:1040-1041.
15. Donahue JG, Munoz A, Ness PM, et al. The declining risk of posttransfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 1992;327:369-373.
16. Wang YJ, Lee SD, Hwang SJ, et al. Incidence of post-transfusion hepatitis before and after screening for hepatitis C virus antibody. *Vox Sang.* 1994;67:187-190.
17. Cohen ND, Munoz A, Reitz BA, Ness PK, Frazier OH, Yawn DH, Lee H, Blsttner W, Donahue JG, Nelson KE, Polk BF. Transmission of retroviruses by transfusion of screened blood in petients undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med.* 1989;320:1172.
18. Wang CH, Vhen Cj, Hu cy, You SL, Cheu CT, Chou MJ, Essex M, Blattner WA, Liu CH, Yang CS.: Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type I infection in Taiwan. *Cancer Res.* 1988;48:5042.
19. Manns A, Blattner WA. : The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and II: etiologic role in human disease. *TRansfusion.* 1991; 31:67.
20. Nekwei N, Colebunders RL, BahweY, et al. Acute manifestations of HIV infection following blood transfusion. *IV International Conference on AIDS.* Stockholm. 1988;2:350.
21. Archer GT, Bolton WV, Cook L. et al. HIV infection in patients following blood transfusion. *IV International Conference on AIDS.* Stockholm. 1988; 2:354.
22. Ward JW, Hlomberg SD, Allen JR, et al. Transfusions of human

- immunodeficiency virus (HIV) by blood transfusions screened as negative for HIV antibody. *N Engl J Med.*1988;318:473.
23. Simonds RJ, Holmberg SD, Hurwitz RL. Transmission of human immunodeficiency virus type I from seronegative organ and tissue donor, *New Engl J Med.* 1922;326:726-732.
 24. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. Second of two parts--blood conservation. *N. Engl. J. Med* 1999; 340:438-47.
 25. Tokudome S, Tokunaga O, Shimamoto Y, Miyamoto Y, Sumida I, Kikuchi M, Takeshita M, Ikeda T, Fujiwara K, Yoshihara M. Incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma among human T-lymphotrophic virus type I carriers in Saga, Japan. *Cancer Res.* 1989;49 :226.
 26. Hjelle B. Human T-cell leukemia/lymphoma viruses. Life cycle, pathogenicity , epidemiology, and diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 1991;115:440.
 27. Vernant JC, Maurs L, Gessain A, Barin F, Gout O, Delaporte JM, Sanhadji K, Buisson G, de-the G. Endemic tropical spastic paraparesis associated with human T-lymphotropic virus type I: a clinical and seroepidemiological study of 25 cases. *Ann Neurol.* 1987;21:123.
 28. Gout O, Baulac M, Gessain A, Semah F, Saal F, Peries J, Cabrol C, Foucault-Fretz C, Laplane D, Sigaux F, de The G. Rapid development of myelopathy after HTLV-1 infection acquired by transfusopn during cardiac transplantation. *N Engl J Med.*1990;322:383.
 29. Kaplan JE, Litchfield B, Rouault C, Lairmore MD, Luo CC, Williams L, Brew BJ, Price RW, Janssen R, Stoneburner R, Ou CY, Folks T, De B. HYLVI-associated myelopathy associated with blood transfusion in the United States: epidemiology andmolecular evidence linking donor and recipient. *Neurology.* 1991;41:192.
 30. Chen YC, Wang CH, Su IJ, Hu CY, Chou MJ, Lee TH, Lin Dt, Chung TY, Liu CH, Yang CS. Infection of human T-cell leukemia virus type I and development of human T-cell leukemia/lymphoma in patients with

hematologic neoplasma: a possible linkage to blood transfusion. *Blood* 1989;74:388.

31. Yang YC, Hung TP, Wang CH, Lin MT, Hsu TY, Chen YC, Yang CS. Establishment and characterization of an HTLV-1 cell line from a Taiwanese patient with HTLV-I-associated myelopathy. *J Neurol Sci* 1993;120:46.
32. Brezin Ap, Gout O, Gessain A, LeHoang P. Uveitis associated with post-transfusional human T-lymphotropic virus type 1. *Lancet*. 1995;345:1246-1247.
33. Wang JT, Lin MT, Chen PJ, Sheu JC, Lin JT, Wang TH, Chen DS. Transfusion-transmitted human T-cell lymphocytic virus type 1 infection in Taiwan: a true risk and occasional coinfection with hepatitis C virus shown in a prospective study. *Blood* 1994;84(3):934-940.
34. Stramer SL. Nucleic acid testing for transfusion-transmissible agents. *Current Opinion in Hematology* 2000; 7:387-91.
35. Prince AM, Lee DH, Brotman B. Infectivity of blood from PCR-positive, HBsAg-negative, anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection. *Transfusion* 2001 ; 41:329-32.