

核酸擴增試驗應用於捐血者病毒檢驗 之成本效益分析

許鈴宜¹ 程仁偉¹ 林東燦^{1,2}
魏昇堂¹ 侯勝茂^{1,3,*}

目標：台灣於2013年全面施行捐血者核酸放大試驗（Nucleic acid Amplification Test, NAT）來篩檢愛滋病毒（HIV），C型肝炎病毒（HCV）及B型肝炎病毒（HBV）。本研究以NAT實施四年所避免之輸血感染數來評估常規免疫酵素法加測NAT之後，相對於只用免疫酵素法檢測可節約之成本。**方法：**我們以免疫酵素法檢驗血清標記陰性而NAT檢驗陽性（NAT yield case）個案數、可製成血品數、輸血族群未曾感染比例及病毒傳染力來估計可避免輸血感染數（transfusion-transmitted infection, TTI）。雖然捐血加測NAT增加血液供應成本，但加測NAT可節省支出包含TTI之醫療照護成本、道義救濟成本、訴訟成本及HIV帶原捐血者二次傳播醫療成本。我們比較兩者之間的差異來進行成本效益分析。**結果：**2013-2016年共檢測7,001,347人次，NAT yield case為HIV 6人，HCV 52人及HBV 1,927人。NAT檢驗及人事成本共738,534,700元。TTI估計值為HIV 16.7例、HCV 115.6例、HBV 55.2例，以及HBV潛隱性個案持續捐血至65歲造成TTI 1,032.2例，合計可避免之TTIs共1,219.7例。可節省之醫療照護成本259,075,635元，道義救濟金642,000,000元，法律訴訟97,800,000元，捐血者二次傳播醫療成本28,448,352元，合計1,027,323,987元。**結論：**2013-2016台灣捐供血系統全面加測NAT實際檢驗支出7.4億元，預估可避免約1,220例TTIs，預估可節省支出10.3億元。以輸血感染事件而言，自全面篩檢至今（2018年3月）未曾發生HIV TTI，篩檢成效明確。（台灣衛誌 2018；37(5)：527-538）

關鍵詞：核酸放大試驗、NAT yield case、輸血感染（TTI）、成本

前 言

核酸放大試驗（Nucleic Acid amplification Test, NAT）是以轉錄介導擴增法（transcription-mediated amplification, TMA）或是聚合連鎖反

應法（polymerase chain reaction, PCR）來偵測血漿中的病毒核酸。在病毒感染的過程中，病毒核酸是宿主體液第一個出現之生物標記，後續才出現病原體抗原，以及因為宿主免疫系統對於病原體抗原辨識作用而產生之抗體。因NAT可以直接檢測病毒核酸，相較於檢測抗體間接證實病毒存在的免疫酵素法（enzyme immunoassay, EIA），可以大幅縮短檢測的空窗期[1]。再者，NAT還可以偵測到未產生抗體或血漿中抗體含量極低但帶有病毒核酸之潛隱性感染個案。因此，對於捐血者血液進行NAT篩檢可以進一步避免病毒引起之輸血感染（transfusion-transmitted infection, TTI）。早在1997年德國血庫系統

¹ 醫療財團法人台灣血液基金會

² 國立台灣大學醫學院附設醫院檢驗醫學部

³ 新光醫療財團法人新光吳火獅紀念醫院

* 通訊作者：侯勝茂

地址：台北市中正區南海路3號3F

E-mail: shengmou@ms.skh.org.tw

投稿日期：2018年3月23日

接受日期：2018年8月13日

DOI:10.6288/TJPH.201810_37(5).107024



便率先使用NAT作愛滋病毒（HIV）及C型肝炎病毒（HCV）篩檢[2]。2000年起美、澳、日、加拿大及歐洲各國亦跟進實施，以至於近年亞洲地區的台灣、中國、香港、南韓、泰國等的捐血中心都已經將NAT增列為常規檢測項目，用來檢測捐血者血液中HIV、HCV或B型肝炎病毒（HBV）的存在[3]。

捐供血系統導入病毒NAT篩檢的成效評估在2003年美國已經發表相關報告[4,5]。該系列研究顯示美國在970萬捐血人次中加入NAT檢驗可檢出血清標記陰性NAT陽性（NAT yield case）之個案數HIV 4-7名、HCV 56-59名、HBV 9-37名，因NAT檢驗而增加一個品質調整生活年（quality-adjusted life years, QALY）所需支出高達470-1,120萬美元。若以每1個QALY花費50,000美元作為成本效益之判斷標準，則該報告主張美國因為屬於病毒感染盛行率相對較低的國家，因此全面NAT篩檢並不符合成本效益。在荷蘭、瑞典等歐洲國家，捐血NAT病毒篩檢亦不符合成本效益，每增加1個QALY需美金55萬-272萬[6-8]。受血者年紀較輕且病毒感染發生率高的國家例如迦納（Ghana），血液NAT篩檢則有較佳之成本效益（每增加一個QALY需1,200-1,800美元）[8]。慢性B、C型肝炎盛行率高的亞洲國家在NAT成本效益分析發表的文獻極少，目前只有泰國有相關評估。泰國屬於HIV盛行率高的國家，因此NAT成本效益比起歐美國家較優，每增加1個QALY需0.48-4.6萬美元，大約是歐美國家的1/100-1/150[8]。

台灣捐供血系統於2013年開始在常規B型肝炎表面抗原（HBsAg）、HIV抗體以及C型肝炎抗體EIA血液篩檢之外全面加測NAT，本研究以2013-2016年實施NAT之後實際檢出之yield case個案數來推算可避免之TTI個案數，並進一步估算可節省之醫療照護成本、道義救濟成本及其他衍生性成本，以評估對於捐贈血品進行NAT及EIA二種檢驗相對於只測EIA之篩檢成效。

材料與方法

血液病毒NAT檢驗及檢驗成本

台灣血液基金會對於捐贈血品進行常規B型肝炎表面抗原（HBsAg）、HIV抗體以及C型肝炎抗體EIA篩檢已有數十年。為提高血品安全，基金會於2013年2月開始將NAT納入捐贈血品的常規檢測。我們採用Proclix Ultrio Plus Assay三合一試劑（Novartis Diagnostics, Emeryville, CA, USA）對三種病毒合併測試，搭配Tigris全自動儀器，以8個混合捐血者檢體進行檢測，混合檢體測試（pooled donation test）結果呈現陽性者再進一步做單一捐血者檢體個別實驗（individual donation test）及病毒種類區分實驗（discriminatory test）。目前的NAT檢測已將偵測病毒的空窗期由原先EIA檢測的HIV 22天、HBV 56天及HCV 82天，縮短為HIV 9.1天、HBV 30天及HCV 7.4天[9,10]。NAT成本由台灣血液基金會實際產生之檢驗費用及人事支出來計算。

可避免之輸血感染（TTI）個案數

我們收集2013年2月至2016年12月捐血者檢驗資料（包括HIV抗體、HCV抗體、HBsAg及NAT檢驗結果等）來計算研究期間NAT yield case個案數及偵測效益（或說偵測率，其定義為每十萬捐血人次之NAT yield case個案數），並估算“可避免之TTI個案數”，其公式如下：

可避免之TTI個案數=

$$(\text{NAT yield case個案數}) \times (\text{可製成血品數}) \times (\text{輸血族群未曾感染比例}) \times (\text{病毒傳染力})$$

由於台灣輸血族群平均年齡為64歲，此族群HIV盛行率很低，因此本研究假設輸血族群未曾感染HIV比例為100%。依據一項全國性調查顯示60歲以上C型肝炎抗體族群盛行率為5.4%[11]，因此輸血族群未曾感染HCV比例為94.6%。根據劉等人針對受血者HBV血清學調查顯示曾經感染過B型肝炎者（B型肝炎核心抗體anti-HBc陽性者）比率

為89.5%[12]，因此我們假設未曾感染HBV受血者比例為10.5%。病毒傳染力的部分，未曾遭受感染的受血者輸用含HIV病毒核酸血品者約有92.9%會成為慢性帶原者[13]；輸用含HCV血品者約有97.9%會發展為急性感染，其中又有80%成為慢性帶原者[13]；輸用含HBV血品者約有9.1%會成為慢性帶原者[14]。捐血者一次捐出的全血可製成3種血品（紅血球、血小板、血漿）供給臨床輸血，因此本研究將可製成血品數設為“3”作為風險值估算。此外，本研究在估算篩檢成效時將NAT篩檢可避免之B型肝炎病毒潛隱性感染（occult hepatitis B infection, OBI）個案重複捐血的情況列入考量。潛隱性感染個案為免疫反應未能產生可偵測之病毒血清標記但血液中仍含有低量病毒核酸之感染者。依據台灣血液基金會針對HBV yield case捐血者檢測B型肝炎核心抗體，發現100%HBV yield case屬於OBI個案[15]。本研究以台灣血液基金會歷年捐血人回捐比率以及每年平均捐血次數來估計OBI個案持續捐血至捐血年齡上限65歲之總回捐次數以及可引起之TTI個數。

預估可節省之支出（醫療照護支出、道義救濟及法律訴訟支出、二次傳播醫療費用）（表一）

- (一) 醫療照護支出：HIV感染之定期監測及治療參考愛滋病檢驗及治療指引[16]。HIV感染所使用之高效能抗愛滋病毒治療法（HAART, highly-active antiretroviral therapy）每人每月藥費需14,000元。HIV感染者有7%會進展至愛滋病發作，病發後終生治療費用為

1,658,913元[17]。HBV感染治療成本則參考「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」及「全民健康保險加強慢性B型及C型肝炎治療試辦計畫」療效及成本效益評估[18,19]。95%B型肝炎e抗原（HBeAg）陰性之HBV帶原者須接受干擾素及抗病毒藥物2年。其餘5%HBeAg陽性HBV帶原者需治療3年。C型肝炎病毒之治療費用以新型直接抗病毒藥物（Direct-acting antiviral, DAAs）口服新藥來估算。相對於傳統干擾素治療，新型DAAs療程較短（約12週）、治癒率高（>90%病人服藥後血清中偵測不到HCV RNA）且副作用低，例如Harvoni（夏奉寧）單一療程之治癒率可達94-99%[20]。DAAs價格在2017年以前很昂貴，達到治癒需150-300萬元[21,22]。2017年以後一個療程藥費則大幅降至新台幣25-30萬元（衛福部健保署最新給付辦法）。輸血感染者追蹤及治療年數之估算，我們利用健保資料庫對輸血病人作長期追蹤15年，發現約60%輸血個案在追蹤結束時已經死亡，平均存活年數為3.5年，另外40%個案則存活大於15年。本研究對於這40%個案採用20年作為治療後追蹤年數估算值。此外發病者住院照護的費用以每日3,600元計算，因住院之無法工作損失以每人每年60萬元計算[23]。

- (二) 道義救濟及法律訴訟支出：依據台灣血液基金會輸血感染道義救濟辦法，輸血感染HIV個案救濟金為新台幣300萬元，感染B型或C型肝炎個案救濟金為新台幣50萬元。關於醫療糾紛法律訴訟，本研究參考美國輸血感染愛滋病事件，假設10%感染者不接受和解而採取法律訴訟[24]。且因為輸血感染肝炎病毒者道義救濟金較低，因此假設採取訴訟者均為肝炎病毒感染個案。本研究依據吳等人對醫療糾紛訴訟案件之調查，以民事訴訟的病方勝訴率17.7%以及賠償金額中位數180萬元來估算法律訴訟成本[25,26]。

表一 加測NAT降低輸血感染可節約的支出

醫療照護支出

NAT yield case造成的輸血感染
HBV潛隱性感染者持續捐血造成之輸血感染
HIV yield case二次傳播造成之輸血感染

非醫療照護支出

道義救濟金
醫療糾紛訴訟

(三) 二次傳播醫療費用支出：本研究同時考量無症狀HIV yield case捐血者二次傳播所衍生之醫療費用。依據文獻指出HIV感染者在無意識到自身感染狀態下其終生傳播率為0.94[27]。本研究顯示HIV yield case捐血者年齡層主要分布為35歲以下，傳播感染對象也多屬此年齡層。因此這些二次傳播感染者接受治療之可存活年數以及愛滋病發後存活年數，依據方等文獻，分別為21年及10.6年[17]。

統計分析

NAT偵測效益以研究期間NAT yield case個案數/研究期間捐血總人次來計算。95%信賴區間以 $(1,000/\text{總人次}) \times (\text{yield case個案數} \pm 1.96 \times (\text{yield case平方根}))$ 公式來計算。TTI預測值為 $\text{NAT yield case} \times (\text{可製成血品數}) \times (\text{輸血族群未曾感染比例}) \times (\text{病毒傳染力})$ 之乘積值。每年平均捐血次數為該年度總捐血人次/總捐血人數。50歲捐血人第*i*年回捐比率為捐血者在追蹤第*i*年至少捐血一次之人數除以第0年50歲捐血者總人數。OBI個案平均年齡為50歲，OBI個案自50歲至65歲總回捐次數為 $\sum_{i=0}^{15} \text{OBI yield case} \times (\text{每年平均捐血次數}) \times (\text{第}i\text{年回捐比率})$ 。輸血個案存活年數為已死亡之輸血個案第一次輸血日期計算至死亡日期。基金會資料庫以及全民健康保險資料庫之數據以SAS軟體 (version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) 分析。TTI預測值及成

本相關之資料則輸入EXCEL表單 (Microsoft EXCEL 2016, Microsoft Corp.) 做計算。

結 果

NAT檢驗成本

自2013年2月至2016期間共檢測7,001,347捐血人次，偵測到的NAT yield case計HIV 6人，HCV 52人，HBV 1,927人，以及三種病毒合併NAT試驗陽性但無法區分病毒種類 (Non-discriminatory reactive, NDR) 1,156人；偵測效益分別為每十萬捐血人次0.09 (95%信賴區間：0.02-0.15)，0.74 (0.54-0.94)，27.52 (26.29-28.75) 及16.51 (15.56-17.46)。NAT成本部分，檢驗試劑加上儀器設備攤提平均每檢驗一個捐血人次檢體需花費100元，人事成本為38,400,000元，將檢驗、人事及管理成本加總後研究期間NAT檢驗總花費成本為738,534,700元。

可避免之TTI個案

表二為全面加測NAT後預估可避免之TTI個案數。因一次捐血之血液可製成3種血品，因此這些個案所捐出血液分別可製成18、156及5,781袋含有HIV、HCV、HBV病毒核酸之血液製品。在考慮輸血族群未曾感染比例以及病毒傳染力後這些血液製品可能引起TTI個案數分別為16.7、115.6及55.2例。此外依據先前研究結果，我們假設1,927位HBV NAT yield捐血者均為OBI個

表二 2013-2016年台灣捐血族群全面加入NAT後預估可避免HIV、HCV及HBV輸血感染之個案數

項目	NAT yield捐血人次	可製成血品數 ^a	輸血族群未曾感染比例	病毒傳染力	預估可避免TTI個案數
HIV	6	18	100.0%	92.9%	16.7
HCV	52	156	94.6%	97.9%	115.6
HBV	1,927	5,781	10.5%	9.1%	55.2
	36,009 ^b	108,027			1,032.2
NDR	1,156	3,468	-	-	-
合計	39,150	117,450			1,219.7

^a 1次捐血可能會製成3種血品輸注；^b OBI感染個案持續捐血至65歲之捐血人次估計值。

NDR: non-discriminatory reactive

案。依據台灣血液基金會捐供血資訊系統資料，這些OBI個案平均年齡為50歲，50歲捐血族群往後追蹤至65歲之逐年回捐比例分別為：0.82, 0.75, 0.69, 0.64, 0.59, 0.56, 0.51, 0.49, 0.45, 0.43, 0.39, 0.36, 0.32, 0.27及0.22，追蹤期間平均每年捐血2.5次。依據以上數據計算，1,927名OBI自50歲至65歲捐血年齡上限為止，預估可額外產生36,009袋有感染風險之血液及1032.2例TTI個案。

TTI個案之醫療照護成本

表三為預估可節省之TTI個案後續醫療照護成本。16.7例HIV感染者中約1.2例（7%）進展至愛滋病，其餘15.5例當中9.3例（60%）存活3.5年，其藥物及追蹤費用約549萬元，另外6.2例存活20年費用約2,090萬元。1.2例愛滋病發者治療、看護及無法工作損失共為980萬元。總和來說，NAT可節省HIV輸血感染個案之醫療照護相關花費共34,790,982元。

對於輸血引起B型肝炎感染者，HBV yield以及OBI預估回捐次數合併後可能引起1087.4例因輸血而成為HBV慢性感染者。B型肝炎慢性帶原者以干擾素合併抗病毒藥物治療費用為5,500元/月，其中95%的HBsAg（-）病患進行為期二年的治療，每位個案所需費用為132,000；另5%的HBsAg（+）病患進行三年的治療，費用為198,000。以1087.4例感染者來估算，藥費加上追蹤檢驗等費用共需花費189,350,753元。

對於輸血引起115.6例C型肝炎感染者以抗病毒藥物DAAs來治療。以DDA一個療程12週所需費用25萬元計算共需花費約28,895,381元。又假設其中6%感染者需要額外12週治療，則所有DAA治療費用再加上定期追蹤費用等，約花費34,933,900元。總和來說，研究期間NAT檢驗可能避免之輸血感染HIV、HBV、HCV者醫療照護相關金額總計為259,075,635元。

TTI個案之道義救濟及訴訟賠償成本

表四為輸血感染道義救濟金及醫療糾

紛訴訟賠償金之估計值。17例輸血感染HIV之救濟金額為5,100萬元。B型或C型肝炎共1,203例輸血感染者中，其中1,083例個案直接接受救濟金，其餘120例個案採取法律訴訟但21（17.7%）例個案勝訴，其餘99例個案敗訴後依舊領取救濟金，總計1,182例個案領取50萬救濟金共591,000,000元。21例勝訴者以醫療糾紛民事訴訟判例賠償中位數180萬計算，另外120例採取法律訴訟個案其訴訟相關費用每案以50萬元估算，則醫療糾紛訴訟花費約97,800,000元。總計道義救濟金及訴訟賠償為739,800,000元。

HIV yield case二次傳播受害者的醫療照護成本

表五為HIV感染之捐血者未意識自身感染狀態之二次傳播所衍生之醫療相關費用。6位HIV yield case終生估計可造成5.6例感染。未發病者5.2例以平均存活21.53年計算其藥物及追蹤費用約19,747,244元，另外0.4例發病者治療10年之藥物、定期追蹤、看護及未工作損失為8,701,108元。總計在HIV二次傳播的醫療照護成本需額外花費28,448,352元。總和表三至表五，採用全面捐血者NAT篩檢所節省後續輸血感染之醫療照護、救濟金、訴訟、二次傳播等衍生費用為1,027,323,987元。

討 論

輸血安全之提升

除了現行HIV抗體、HCV抗體及B型肝炎表面抗原篩檢之外，台灣血液基金會於2013年2月起對於捐贈血液全面加測NAT檢測血漿中三種病毒之核酸。在全面加測NAT四年後，本研究針對捐贈血品同時進行NAT及EIA二種檢驗（EIA+NAT）相對於只測EIA（EIA only）來進行篩檢成效評估。自2013年至2016年底期間總共偵測到NAT yield case的人數為HIV6人，HCV52人，HBV1,927人以及NDR 1,156人。換言之，這段期間我們在7,001,347捐血人次中多檢出了3,141位捐血人無法靠傳統免疫分析法檢測出來，但存在病毒感染風險的血液。以一

表三 輸血感染後續治療及照護成本估計值

項目	基礎估計值 (單位：NT\$)	可避免 感染例數	可節省金額 (單位：NT\$)
HIV感染相關成本 (16.7例TTI)			
感染者門診治療	高效能抗愛滋病毒治療法 HAART (NT\$1.4萬/月)		
	60%平均存活3.5年	9.3	NT\$5,486,555
	40%平均存活20年	6.2	NT\$20,901,162
定期追蹤	NT\$6,864/年		
	60%平均存活3.5年	9.3	NT\$224,165
	40%平均存活20年	6.2	NT\$853,962
發病者住院治療 (約7%感染者發病)	終生治療費用：NT\$1,658,913	1.2	NT\$1,941,824
	住院看護：NT\$1,314,000/人/年	1.2	NT\$5,383,314
	未工作損失：NT\$600,000/人/年	1.2	NT\$2,458,134
	小計：		NT\$34,790,982
HBV+OBI相關成本 (1087.4例TTI)			
B型肝炎HBsAg (-) 抗病毒治療 (95%)	NT\$5,500 (月) * 12 * 2年 = NT\$132,000	1033.1	NT\$136,369,200
B型肝炎HBsAg (+) 抗病毒治療 (5%)	NT\$5,500 (月) * 12 * 3年 = NT\$198,000	54.4	NT\$10,771,200
治療前評估	NT\$6,807	1087.4	NT\$7,401,932
治療間監測費用 (第一年)	NT\$16,264	1087.4	NT\$17,685,474
治療間監測費用 (第二年)	NT\$8,132	1087.4	NT\$8,842,737
治療間監測費用 (第三年)	NT\$8,132	54.4	NT\$442,381
治療後一般追蹤	NT\$3,432/年		
	60%平均存活3.5年	652.5	NT\$7,837,830
	40%平均存活20年	435.0	NT\$29,858,400
	小計：		NT\$189,350,753
HCV感染相關成本 (115.6例TTI)			
C型肝炎DAA新藥	DAA (NT\$ 250,000/療程)	115.6	NT\$28,895,381
	Cure rate: 94%		
	6% 第二次療程	6.9	NT\$1,733,723
治療前評估	NT\$6,035	115.6	NT\$697,534
治療間監測費用	NT\$16,264	115.6	NT\$1,826,188
治療後一般追蹤	NT\$3,432/年		
	60%平均存活3.5年	108.6	NT\$1,305,063
	40%平均存活20年	7.0	NT\$476,011
	小計：		NT\$34,933,900
醫療照護總費用			總計： NT\$259,075,635

DAA (direct-acting antivirals); HAART: highly-active antiretroviral therapy.

次捐贈血液可產出3種血品供給臨床輸血計算，共可以避免9,423袋有感染風險的血品輸注。進一步考量無法以免疫分析法檢測出來之OBI捐血者持續捐血至65歲共約36,009捐血人次 (108,027袋血品)，NAT可避免

有感染風險的血品可高達117,450袋。

依據本會的統計，全面實施NAT後輸血感染之風險確實明顯下降。以HIV為例，實施NAT前1999-2012年間約2,700萬捐血人次中，有22例為輸血感染HIV確認個案（感

表四 輸血感染須給付之道義救濟金或醫療糾紛訴訟賠償金估計值

項目	基礎估計值 (單位：NT\$)	申請例數	可節省金額 (單位：NT\$)
道義救濟金			
HIV	NT\$3,000,000	17	NT\$51,000,000
HBV/HCV	NT\$500,000	1,182 [*]	NT\$591,000,000
		小計：	NT\$642,000,000
醫療糾紛訴訟（120例）			
賠償金額	NT\$1,800,000	21	NT\$37,800,000
（以勝訴率17.7%計算）（所有醫療判例賠償金額中位數）			
訴訟相關費用	NT\$500,000	120	NT\$60,000,000
（律師費、血庫人員或醫師出庭所損失之工作天數）			
		小計：	NT\$97,800,000
道義救濟及訴訟總額			總計： NT\$739,800,000

^{*}HBV及HCV TTI共1,203例，預估有21例勝訴以判賠金額補償，其餘1,182例以救濟金額補償。

表五 HIV yield case捐血者二次傳播後續治療及照護成本估計值

項目	基礎估計值 (單位：NT\$)	可避免感染例數	可節省金額 (單位：NT\$)
二次傳染總個案數：5.6例			
感染者門診治療	高效能抗愛滋病毒治療法 HAART (NT\$1.4萬/月) 平均存活21.53年	5.2	NT\$18,972,098
發病者住院治療 (約7%感染者發病)	終生治療費用：NT\$1,658,913 平均存活10.61年	0.4	NT\$654,939
	住院看護：NT\$1,314,000/人/年	0.4	NT\$5,504,120
	未工作損失：NT\$ 600,000/人/年	0.4	NT\$2,513,297
定期追蹤	NT\$6,864/年		
	感染者平均存活21.53年	5.2	NT\$775,146
	發病者平均存活10.61年	0.4	NT\$28,752
		總計：	NT\$28,448,352

HIV: human immunodeficiency virus.

染率為0.81/百萬捐血人次)。NAT施行後2013-2017年共8,753,872捐血人次中沒有任何HIV TTI個案。除了可實際降低輸血感染之風險，我們也發現捐血族群肝炎病毒血清學檢驗及NAT檢驗之陽性率亦逐年下降（未發表資料，台灣血液基金會）。造成下降的原因大部分可歸功於NAT檢驗可以偵測到B型或C型肝炎病毒EIA陰性之潛隱性個案。這些潛隱性感染個案血液中含有病毒核酸但沒有足量可檢出的病毒標記抗原或抗體，因

此若只以血清學檢查做為篩檢工具時這些個案可以重複捐血。因為NAT可直接偵測血液中病毒存在與否，所以實施NAT後這些潛隱性個案必須再經過追蹤確認血液中無病毒存在才能再次捐血，長久下來捐血族群潛隱性個案會顯著降低。這些潛藏之肝炎病毒感染者可因NAT檢驗及早發現及早治療，並降低病毒傳播之機率。因此捐血者NAT篩檢除了可以有效降低輸血感染，對於整體族群肝炎病毒的防治也扮演重要角色。

可節約的支出以及國際比較

捐供血系統全面加測NAT篩檢的成效評估，在美國、瑞典、荷蘭、甚至辛巴威都顯示在三種病毒感染盛行率相對較低的國家，NAT篩檢並不符合成本效益[6-8,28,29]。而在病毒感染發生率高或是受血者年紀較輕的國家例如迦納或泰國，NAT成本效益顯著較優，大約是歐美國家的100-10,000倍[8]。相較於歐美國家B型及C型肝炎盛行率分別為0.7-3.3%及0.7-2.3%[30]，台灣是屬於HBV及HCV感染高流行區，一般族群有10-15%為B型肝炎帶原及4%為C型肝炎抗體陽性[31,32]。在HIV感染方面，台灣盛行率約千分之1.5左右，數值相當於歐美高所得國家之盛行率[33]。我們初步的先導研究，預估每增加1個QALY需花費4.7萬美元，成本效益優於歐美國家。由於此數值小於我國3倍的人均GDP（gross domestic products），因此認為台灣實施捐血NAT篩檢符合成本效益（未發表資料，台灣血液基金會）。由於以上這些研究之成本效益評估皆只有考慮可避免TTI個數的醫療照護成本而並未考量其他衍生性成本，因此在全面實施NAT的四年後我們重新評估NAT之篩檢成效，且同時考慮醫療照護成本、道義救濟成本及其他衍生性的成本。醫療照護成本總計達2.6億元、救濟金為6.4億元、法律訴訟及賠償1.0億元、二次傳播感染者醫療照護0.3億元，合計可節省支出高達10.3億元，超過全面NAT篩檢所花費成本7.4億元，成效可謂非常明確。

歷史性輸血感染事件之啟示

對於捐供血系統採行之確保血液安全措施，除了考量投注之成本以及可避免感染人數等效益之外，對於發生輸血感染事件後可能引發法律訴訟，以及媒體報導可能有損捐血系統社會形象等問題，甚至決策官員可能面臨法律責任等也需一併考量。關於上述情形有幾個指標性國際案件，例如在1980年代法國當局為了保護本國血品產業利益，決定採用法國自製的“未加熱處理”第八凝血因子代替美國“加熱法處理”的凝血因子。此

外，在1985年3月美國製造的HIV抗體篩檢試劑已經上市的情況下，法國當局決定延後半年才進行捐血者血液HIV抗體篩檢（當時稱HTLV-III抗體篩檢），目的是等待本國篩檢試劑開發完成[34,35]。這二個決策引發歐洲及美國媒體對輸血安全及本土商業利益保護之評論，最後導致數名醫師及衛生部門主管因“犯罪性疏忽”被起訴，並造成法國血庫系統組織重整[36]。類似事件也發生在日本及加拿大，因未及時採用適當之篩檢而分別導致HIV及HCV感染事件。事發後兩國政府均因決策失當公開向被感染病人道歉且決策官員遭受懲處[37-39]。綜觀這些事件可以得知在歐美日等先進國家，不論在法律面或是主流媒體及民意的觀點，“輸血安全”之考量已超越成本以及商業利益之考量。對於“未即時”採用適當檢驗而造成群聚輸血感染事件，至少在歐美國家，供血組織將面臨巨額賠償或形象受創等問題。當然捐供血系統對於血液篩檢策略還是得因應不同國情，依據組織或政府財經狀況、感染病原之族群盛行率、事件發生時是否存在有效且易取得之補救方法、以及人民對事件發生後權益之要求等因子做綜合性考量。

研究限制

台灣是屬於HBV及HCV感染高流行區，一般而言若病人體內已有HBV保護性抗體或是病患在接受輸血前已是帶原者，對於輸用病毒感染之血液時被認為不具感受性。因此在作NAT成效評估時“輸血族群未曾感染肝炎病毒”的比例必須納入考量。目前為止，國內對於輸血病患之肝炎病毒血清標記陽性率的調查仍相當缺乏且樣本不具代表性。本研究只能參考某醫學中心小樣本血清標記調查或是成人社區健檢的調查結果來做為輸血病患未曾感染比例，未來仍應該針對輸血族群肝炎病毒血清標記陽性率做系統性大樣本的調查。此外，本研究未能區分HBV的NAT yield case捐血者是屬於空窗期（window period）或是潛隱性（OBI）之感染者。依據日本的輸血感染研究這兩種型態

捐血者造成HBV輸血感染的風險不同[40]。若要更精確評估HBV輸血感染風險，需要區分捐血者屬於何種型態之感染者（例如加測anti-HBc）。

本研究其他的限制還包括：1.因考量輸血病人存活期相對較短，且感染肝炎病毒後各疾病狀態間的轉換模式可能不同於非輸血族群，無法套用現有族群之疾病發展參數，因此我們在評估醫藥支出時即設定所有肝炎病毒慢性感染者均接受抗病毒藥物治療且都完成整個療程，而沒有考慮治療中斷率、病毒基因型、疾病轉換等較複雜的評估模式。2.對於研究期間共篩檢出1,156個NDR個案的後續追蹤非常有限，因此無法確認此些個案是否為低病毒量HBV感染個案。本研究未將NDR個案可能引起之TTI納入考量，造成TTI感染數低估。未來應該持續追蹤NDR篩檢結果以進一步評估這些NDR個案確認為低病毒量感染之比例。3.因缺乏對於捐血者行為特徵例如針頭使用或就醫行為等之瞭解，本研究無法評估HBV及HCV二次傳播的感染人數。

結語

「輸血零風險」是目前各先進國家血庫的認知及目標。台灣血液基金會全面施行NAT檢測不僅合乎國際趨勢，而且實際的數據顯示施行4年來NAT檢測避免掉9,423袋有感染風險的血品輸注，並估計可避免OBI捐血者持續捐血產生108,027袋有感染風險的血品。研究期間NAT檢驗成本為7.4億元，估計可避免輸血感染之醫療照護及衍生性成本為10.3億元，捐血NAT篩檢可謂成效明確。台灣是B、C型肝炎高盛行地區，血液全面NAT檢測不僅符合成本效益，也是提昇輸血安全的重要措施，進一步更可以在肝炎病毒防治上扮演重要角色。

參考文獻

1. Susan AG. Chapter 8: infectious disease screening. In: Fung MK, Brenda J, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM eds. Technical Manual. 18th ed.

- Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2014.
2. Cardoso MS, Koerner K, Hinz W, et al. Experiences in HCV-NAT screening prior to releasing cellular components by the German Red Cross Blood Transfusion Service of Baden-Wuerttemberg. *Biologicals* 1999;**27**:281-4. doi:10.1006/biol.1999.0221.
3. Roth WK, Busch MP, Schuller A, et al. International survey on NAT testing of blood transfusion: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang* 2012;**102**:82-90. doi:10.1111/j.1423-0410.2011.01506.x.
4. Jackson BR, Busch MP, Stramer SL, AuBuchon JP. The cost-effectiveness of NAT for HIV, HCV and HBV in whole-blood donations. *Transfusion* 2003;**43**:721-9. doi:10.1046/j.1537-2995.2003.00392.x.
5. AuBuchon JP, Birkmeyer JD, Busch MP. Safety of the blood supply in the United States: opportunities and controversies. *Ann Intern Med* 1997;**127**:904-9. doi:10.7326/0003-4819-127-10-199711150-00009.
6. Davidson T, Ekermo B, Gaines H, Lesko B, Akerlind B. The cost-effectiveness of introducing nucleic acid testing to test for hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus among blood donors in Sweden. *Transfusion* 2011;**51**:421-9. doi:10.1111/j.1537-2995.2010.02877.x.
7. Borkent-Raven BA, Janssen MP, vander Poel CL, Bonsel GJ, van Hout BA. Cost-effectiveness of additional blood screening tests in the Netherlands. *Transfusion* 2012;**52**:478-88. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03319.x.
8. van Hulst M, Hubben GA, Sagoe KW, et al. Web interface-supported transmission risk assessment and cost-effectiveness analysis of postdonation screening: a global model applied to Ghana, Thailand, and the Netherlands. *Transfusion* 2009;**49**:2729-42. doi:10.1111/j.1537-2995.2009.02351.x.
9. Candotti D, Allain JP. Transfusion-transmitted hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2009;**51**:798-809. doi:10.1016/j.jhep.2009.05.020.
10. US Food and Drug Administration. Procleix Ultrio Plus Assays. For In Vitro Diagnostic Use. Available at: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/BloodDonorScreening/InfectiousDisease/ucm335203.htm>. Accessed March 23, 2018.
11. Sun CA, Chen HC, Lu CF, et al. Transmission of hepatitis C virus in Taiwan: prevalence and

- risk factors based on a national survey. *J Med Virol* 1999;**59**:290-6. doi:10.1002/(SICI)1096-9071(199911)59:3<290::AID-JMV5>3.3.CO;2-I.
12. Liu CJ, Lo SC, Kao JH, et al. Transmission of occult hepatitis B virus by transfusion to adult and pediatric recipients in Taiwan. *J Hepatol* 2006;**44**:39-46. doi:10.1016/j.jhep.2005.06.016.
13. Kleinman SH, Lelie N, Busch MP. Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion. *Transfusion* 2009;**49**:2454-89. doi:10.1111/j.1537-2995.2009.02322.x.
14. Wang JT, Lee CZ, Chen PJ, Wang TH, Chen DS. Transfusion-transmitted HBV infection in an endemic area: the necessity of more sensitive screening for HBV carriers. *Transfusion* 2002;**42**:1592-7. doi:10.1046/j.1537-2995.2002.00274.x.
15. Li L, Chen PJ, Chen MH, Chak KF, Lin KS, Tsai SJ. A pilot study for screening blood donors in Taiwan by nucleic acid amplification technology: detecting occult hepatitis B virus infections and closing the serologic window period for hepatitis C virus. *Transfusion* 2008;**48**:1198-206. doi:10.1111/j.1537-2995.2008.01672.x.
16. 衛生福利部疾病管制署：愛滋病檢驗及治療指引。第四版。台北：衛生福利部疾病管制署，2013。Centers for Disease Control, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan). Guidelines of Diagnosis and Treatment of HIV/AIDS. 4th ed., Taipei: Centers for Disease Control, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan), 2013. [In Chinese]
17. Fang CT, Chang YY, Hsu HM, et al. Cost-effectiveness of highly active antiretroviral therapy for HIV infection in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2007;**106**:631-40. doi:10.1016/S0929-6646(08)60020-0.
18. 衛生福利部中央健康保險署：藥品給付規定\藥品給付規定內容，第十節抗微生物劑。https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979。引用2018/03/23。National Health Insurance Administration, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan). National Health Insurance Drug Payment Standards. Chapter 10: antimicrobial agents. Available at https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Accessed March 23, 2018. [In Chinese].
19. 賴明陽、高嘉宏：「全民健康保險加強慢性B型及C型肝炎治療試辦計畫」之總療效及成本效益評估。台北：衛生福利部疾病管制署，2006。
- Lai MY, Kao JH. Total Efficacy and Cost-Benefit Assessment of the "Trial Project of Enhancing Treatment for Chronic Hepatitis B and Hepatitis C through the National Health Insurance Program". Taipei: Centers for Disease Control, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan), 2006. [In Chinese: English abstract]
20. Kao JH. Hepatitis C virus infection in Taiwan: past, present and future. *J Formos Med Assoc* 2016;**115**:65-6. doi:10.1016/j.jfma.2015.06.012.
21. Hepatitis C Online. Cost and access to direct-acting antiviral agents. Available at: https://www.hepatitis.cuw.edu/pdf/evaluation-treatment/cost-access-medications/core-concept/all. Accessed March 23, 2018.
22. Hill A, Khoo S, Fortunak J, Simmons B, Ford N. Minimum costs for producing hepatitis C direct-acting antivirals for use in large-scale treatment access programs in developing countries. *Clin Infect Dis* 2014;**58**:928-36. doi:10.1093/cid/ciu012.
23. 行政院主計總處：受僱員工動向調查。https://www.dgbas.gov.tw/np.asp?ctNode=2845。引用2018/03/23。Directorate-General of Budget, Accounting and Statistics, Executive Yuan, R.O.C. (Taiwan). Survey on status and movements of employees. Available at: https://www.dgbas.gov.tw/np.asp?ctNode=284. Accessed March 23, 2018. [In Chinese]
24. 朱懷祖：由美國政府與法院處理經血液感染愛滋病案之經驗論我國藥物責任之問題。https://www.cpc.gov.tw/News_Content.aspx?n=EA50E0E8EAEB9A76&sms=D0E7C7246B38677C&s=43FB48DB324C92C0。引用2018/03/23。Chu WJ. Examining pharmaceutical drug liability in Taiwan using cases from the US government and courts that have managed HIV infection via menstrual blood of HIV patients. Available at: https://www.cpc.gov.tw/News_Content.aspx?n=EA50E0E8EAEB9A76&sms=D0E7C7246B38677C&s=43FB48DB324C92C0. Accessed March 23, 2018. [In Chinese]
25. 吳俊穎、楊增暉、賴惠羣、陳榮基：醫療糾紛民事訴訟時代的來臨：台灣醫療糾紛民國91年至96年訴訟案件分析。台灣醫學 2010；**14**：359-69。Wu CY, Yang TW, Lai HJ, Chen RC. The era of civil litigation for medical malpractice in Taiwan: analysis of trial cases between 2002 and 2007. *Formosan J Med* 2010;**14**:359-69. [In Chinese: English abstract]
26. 吳俊穎、楊增暉、賴惠羣、陳榮基：醫療糾紛民事訴訟的損害賠償——法界學說、實務見解及實證研究。法學新論 2012；(36)：13-51。

- Wu CY, Yang TW, Lai HJ, Chen RC. Compensation in medical malpractice in civil trials: legal theory, court decisions, and empirical study. *J New Perspectives on Law* 2012;**(36)**:13-51. [In Chinese]
27. Waters RC, Ostermann J, Reeves TD, et al. A cost-effectiveness analysis of alternative HIV re-testing strategies in sub-Saharan Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;**56**:443-52. doi:10.1097/QAI.0b013e3182118f8c.
 28. Borkent-Raven BA, Janssen MP, van der Poel CL, de Wit GA, Bonsel GJ, van Hout BA. Cost-effectiveness of additional hepatitis B virus nucleic acid testing of individual donations or minipools of six donations in the Netherlands. *Transfusion* 2009;**49**:311-9. doi:10.1111/j.1537-2995.2008.01968.x.
 29. Mafirakureva N, Mapako T, Khoza S, et al. Cost effectiveness of adding nucleic acid testing to hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus screening of blood donations in Zimbabwe. *Transfusion* 2016;**56**:3101-11. doi:10.1111/trf.13858.
 30. WHO. Global hepatitis report, 2017. Available at: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>. Accessed March 23, 2018.
 31. 劉嘉玲、張秀芳、黃志傑、周玉民：台灣B型肝炎防治。疫情報導 2016；**32**：290-300。
Liu CL, Chang HF, Huang JJ, Chou YM. Prevention and control of hepatitis B in Taiwan. *Taiwan Epidemiol Bull* 2016;**32**:290-300. doi:10.6525/TEB.20160719.32(14).001. [In Chinese: English abstract]
 32. 楊培銘：根除C肝，全面啟動。https://www.liver.org.tw/journalList.php。引用2018/03/23。
 - Yang PM. All actions are taken to start eliminating hepatitis C. Available at: <https://www.liver.org.tw/journalList.php>. Accessed March 23, 2018. [In Chinese]
 33. 李政益、吳宛真、楊祥麟、劉定萍：台灣2014年愛滋病毒感染流行病學分析。疫情報導 2015；**31**：579-85。
Lee CY, Wu WJ, Yang SL, Liu DP. HIV in Taiwan 2014 statistics overview. *Taiwan Epidemiol Bull* 2015;**31**:579-85. doi:10.6525/TEB.20151208.31(23).001. [In Chinese: English abstract]
 34. Aldhous P, Tastemain C. Three physicians convicted in “French blood supply” trial. *Science* 1992;**258**:735. doi:10.1126/science.1439777.
 35. Breo DL. Blood, money and hemophiliacs: the fatal story of France’s “AIDSgate”. *JAMA* 1991;**266**:3477-82. doi:10.1001/jama.1991.03470240099042.
 36. A special French court has completed its investigation. *AABB Weekly Report* August 30, 1996.
 37. Japanese government apologizes to hemophilia patients with AIDS. *CCBC Newsletter* October 13, 1995.
 38. Japanese arrest doctor in HIV-tainted blood scandal. *The New York Times* August 30, 1996.
 39. Canada’s Red Cross Guilty in HIV scandal. *World Net Daily* May 31, 2005.
 40. Satake M, Taira R, Yugi H, et al. Infectivity of blood components with low hepatitis B virus DNA levels identified in a lookback program. *Transfusion* 2007;**47**:1197-205. doi:10.1111/j.1537-2995.2007.01276.x.

Analysis of cost saving from nucleic acid amplification testing of all blood donations for viral infection in Taiwan

LING-I HSU¹, JEN-WEI CHEN¹, DONG-TSAMN LIN^{1,2},
SHENG-TANG WEI¹, SHENG-MOU HOU^{1,3,*}

Objectives: Nucleic acid amplification testing (NAT) of all blood donations for human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis C virus (HCV), and hepatitis B virus (HBV) has been performed in Taiwan since 2013. We analyzed the benefits of universal NAT by estimating the number of prevented transfusion-transmitted infections (TTIs) and calculating the saved cost of medical expenditures, relief payments, litigation costs, and medical care for secondary HIV transmission. **Methods:** We determined the number of NAT yield cases (seronegative NAT-reactive donors) during the study period of 2013–2016. The number of prevented TTIs was estimated based on the number of NAT yield cases after considering the number of blood components produced per donation, recipient susceptibility, and viral infectivity. **Results:** Among 7,001,347 donations, we identified 6 HIV, 52 HCV, and 1927 HBV seronegative NAT-reactive donors. The expected number of prevented TTIs was 16.7 for HIV, 115.6 for HCV, and 55.2 for HBV. After further considering donations contributed from donors with occult HBV infection, an additional 1032.2 cases of TTIs were prevented. An estimated 1219.7 cases of TTIs were prevented. The cost of NAT during the 4 years was NT\$740 million. The estimated savings from medical expenditures, relief payments, litigation costs, and secondary transmissions of HIV from NAT yield cases were respectively NT\$259 million; NT\$642 million; NT\$98 million; and NT\$28 million. The savings attributed to NAT screening totaled NT\$1,027 million. **Conclusions:** Universal NAT improves the safety of blood donation. The total cost of NAT in Taiwan was NT\$740 million over 4 years. An estimated 1,220 TTIs were prevented, and approximately NT\$1,027 million was saved. NAT screening of donor blood is conclusively cost effective. (*Taiwan J Public Health*. 2018;**37**(5):527-538)

Key Words: nucleic acid amplification test (NAT), NAT yield case, transfusion-transmitted infection (TTI), cost

¹ Taiwan Blood Services Foundation, 3F, No. 3, Nanhai Rd., Zhongzheng Dist., Taipei, Taiwan, R.O.C.

² Department of Laboratory Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, R.O.C.

³ Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital, Taipei, Taiwan, R.O.C.

* Correspondence author. E-mail: shengmou@ms.skh.org.tw

Received: Mar 23, 2018 Accepted: Aug 13, 2018

DOI:10.6288/TJPH.201810_37(5).107024