

後天免疫缺乏症候群新知

●長庚醫院 呂學重醫師●

壹、引言：

台灣近年來後天免疫缺乏症候群（AIDS）病例及人類免疫缺乏病毒HIV感染人數急遽增加。衛生署長憂心忡忡，以先天下之憂而憂之心境四處奔走呼籲，更於民國12月1日世界愛滋病日於電視中苦口婆心要全國人民重視AIDS及HIV感染要求國人勿性濫交、勿嫖妓、勿施打禁藥，來杜絕感染傳播途徑。由於這是全世界所共同面臨的浩劫，也因此與這疾病有關的相關知識如流行病學、免疫學、分子生物學等拓展一日千里，這裡僅就本人所瞭解的新知，作簡單報告。

貳、流行病學：

一、盛行情形：

截至1991年5月31日，美國發現了超過17萬9千136個AIDS病例，而63%病患已經死亡。其中仍以同性戀及雙性戀雖然比率在下降仍佔最多，其次才是毒癮者。值得注意的是在1990以異性戀者增加的比率最高，由最初的小於1%增加至5%。(1)歐洲方面，則至1990年3月底，共報告了3萬5千376個病例。其中同性戀及雙性戀佔45.7%，毒癮者佔30.1%，異性戀者8.0

%，輸血者3.9%，血友病者3.3%，同性戀+毒癮佔2.0%，小孩佔1.7%，5.3%原因未明。所有病例中，女性佔12.7%(2)台灣地區，衛生署提供之資料顯示截至1991年12月6日，共發現40名AIDS病患其中39名男性1名女性。其中6名外籍人士。年齡分布以30-39歲佔40.0%最多，20-29歲及40-49歲各佔22.5%次之。男同性戀或雙性戀者佔67.5%，血友病者佔12.5%，異性戀者佔12.5%同性戀+毒癮佔5.0%。而HIV抗體陽性者計205名，男194名女11名，其中外籍人士佔13名。(3)世界衛生組織（WHO），於1991年5月估計全世界約800萬至一千萬大人及100萬個小孩已經感染，更預測到西元2000年，全世界將有四千萬個人遭受這個病毒感染。(4)

二、醫護及相關人員之感染（Health Care Workers, HCW）：

醫院病患HIV感染的盛行率，美國疾病管制中心（Center of Diseases Control, CDC）在1988至1989年18個月間調查26個具代表性之醫院作89,547個試驗發現全國醫院病患平均盛行率為1.3%（變化甚大，由0.1%至7.8%）。(5)

甲.被病患傳染

CDC報告指出1983年8月15日至1987年6月30日期間，共821名HCW作血液檢查HIV抗體，其中649名為經刺傷皮膚暴露者約0.62%得感染，其他方式192名0%得感染。一篇回溯至1988年底之文獻指出計有十八名醫護及相關人員被證

作者簡介：

台北醫學院醫學系畢，美國維吉尼亞大學醫院流行病學碩士。現任長庚醫院院內感染管制委員會主席及感染科主任，並擔任行政院衛生署院內感染管制諮詢小組召集人，及衛生署AIDS防治小組委員。

實由於暴露於血液檢查由HIV抗體陰性轉為陽性，而十八名中計11名因針刺引起，2名因尖銳物刺傷引起2名由於黏膜大量接受大量HIV感染血液引起，其他3名含傷口、皮膚未完整、或皮膚廣泛暴露各1名。該文獻提到除接觸血液體液外，一般接觸、環境、呼吸道傳播均未曾發生過。(6)

乙 傳染給病患

1990年初，美國佛羅里達州首先證實一名女性牙科病人（A病患）遭她的醫師傳染而發AIDS。隨後這名患AIDS牙醫發出公開信給他的病人，要求所有他的病人接受檢查，當時共591個人接受驗血，只發現2名（B及C病患）為HIV抗體陽性，另外，該州衛生當局也從過去AIDS病患名單中發現D病患也是該醫師病人。後來又有E病患自動向CDC稱是該醫師之病人。另外該醫師其餘約1,100個曾診治病患，141個作了血液檢查，均為陰性，五名HIV陽性病患均接受過多次侵入性治療（Invasive Procedure）。其中E病患研究尚未完成。

牙醫師與前四名病患由血液分離HIV Proviral DNA作Sequencing分析，發現牙醫師.A.B.C.病患非常相似（平均差異約34%而已）。D病患則差異達13%。流行病調查發現除D病患外.A.B.C.病患都不屬於高危險群，證實醫護相關工作人員傳染給病患的事實。(7)

三、家居分子之感染（Household contact）：

Friedland等於1987年綜合七篇報告發現228個AIDS病患之491個家居分子內有24人得到感染。而這24人都有目前已知之危機

因素。亦即一般家居接觸到不會造成HIV感染。(8)

四、夫婦或同居者之感染：

統計1987年多位學者研究：AIDS病患之夫婦或同居者約10%到58%得到感染。其中因血友病，或需輸血或血液製品感染HIV者之夫婦或性伴侶較低約在10-13%，而靜脈毒者則較高約50%或以上。

五、垂直感染：

歐洲聯合研究觀察600個由HIV陽性母親生下之嬰兒感染HIV情形（尚在進行中），估計垂直感染率為13.4%。遭受感染的嬰兒百分之八十三在六個月大已經可在臨床或實驗室檢查發現HIV感染徵兆，十二個月大時百分之二十六已發展為AIDS，而百分之十七已死於HIV相關疾病。因此，猜測感染應發生在懷孕期間，而不是在生產之過程。(9)

參、臨床表徵：

一、亞急性腦炎（或癡呆複合）：

由於AIDS過去都認為臨床表徵大多與機會性感染，或腫瘤有關，近年來發現HIV病毒可直接引起亞急性腦炎。40-60%AIDS病患有神經方面症狀。80%-90%死亡病患解剖可發現腦神經病變，而10%AIDS病患在發病初始已有神經症狀或徵候。一研究指出29個有腦神經病變AIDS之屍體解剖發現93%有亞急性腦炎或腦脊髓炎，30%患有感染如弓型蟲，巨噬細胞病毒，隱球菌，分支桿菌感染。而臨床部分AIDS或ARC病患有包括記憶力減退，精神無法集中、表情淡漠、意識運動的退化，意志缺失、輕度致病、或偶發運動障礙、痙攣、精神病症等神經系統問題，今統稱為AIDS癡呆複合（AIDS

Dementia Complex)。經研究認為這些症狀即為亞急性腦炎之臨床症狀，也認為這些是因HIV直接感染腦部所起。(10)支持HIV為造成亞急性腦炎之直接角色有下列證據：1.排除了其他的病原體感染2.在腦內可檢測HIV之RNA或有關DNA3.受感染之神經組織可分離出病毒4.腦脊髓液發現抗HIV特殊IgG球蛋白5.電子顯微鏡可在感染腦內看到類似HIV之病毒粒。

肆、致病機轉：

一、病毒：

引起AIDS的病毒，世界衛生組織定名為後天免疫缺乏病毒（Human immunodeficiency Virus, HIV）。它是一種逆轉性病毒Retrovirus與其他逆轉性病毒相同喜歡侵犯含Cluster Differentiation 4型（CD4）抗原或可產生此抗原之細胞，最著名的為人類組織淋巴球的輔助細胞（T - heper cells）。而單核球（Monocytes），吞嗜細胞（Macrophage），部分的血液淋巴球系列（B cell lines），及腦部之微小膠質細胞（Microglial cells）也是HIV喜愛侵犯之細胞。在逆轉性病毒群中，它具有造成細胞病變的性質（Cytopathic），因此屬於Lentiviruses一類。而屬這類病毒尚有HIV-2也可造成愛滋病相同的臨床疾病，主要流行於東非，由於與原在法國、美國發現之HIV-1有別稱之。此外引起猿猴發生愛滋病的病毒STLV-III（Simian T - Lymphotropic Virus - III，也屬於此類。因此，有人以為人類可能由猿猴感染變種病毒後，發展成HIV-2，HIV-1造成浩劫。(11)HIV病毒，具脂質外套直徑約100nm。內含中心蛋白（Core protein）

，基因RNA（genomic RNA）及逆轉性轉錄酶（Reverse transcriptase enzyme）。它的基因除含一般gag基因可指揮製造中心蛋白（含p55，p24，p18，p15抗原），pol基因製造轉錄酶（含p12，p66/51，p31抗原），env基因製造外套蛋白（含GP160，GP120，GP41抗原）外，尚有至少其他五種基因如下：Tat（產生p14抗原），Trs/art（產生p20抗原），Sor（產生p23抗原），3'orf（產生p27抗原），及R（產生p12抗原）等。HIV病毒進入人體後，只能侵犯具CD4接受體的細胞，最主要的就是CD4+淋巴組織球。隨後它的RNA由轉錄酶輔助下產生DNA同時有些可嵌入寄主的基因體內，宿主寄生細胞作HIV之複製。而複製過程，可造成細胞病變而死亡。當含CD4組織淋巴球相繼減少，將影響單核球，吞嗜細胞，自然殺手細胞，細胞毒性組織淋巴球，及血液淋巴球（或淋巴球）之功能，導致寄主免疫力降低，終至機會性感染發生，甚至死亡。

HIV病毒一旦感染，幾乎永遠存在於寄主身上。HIV轉錄的DNA嵌入寄主細胞基因中，如欲根除HIV感染，勢必使用藥物殺死所有遭感染細胞，這點相當困難。病毒又極少單獨生存於血液中，而且循環血液內淋巴球幾乎發現不到病毒的帶訊RNA（messenger RNA），亦即此時病毒呈潛伏情形，不能引起免疫清除功能（Immune clearance）。有些含CD4接受體的單核球及吞嗜細胞，也容易受感染又較不易因病毒引起細胞病變而死亡，經血流可運輸至身體各處，有些經血液腦屏障（Blood brain barrier）進入腦內，更使部分病毒免於身體一些免疫迫害而長存人體內。這也是HIV病毒可引起亞急性腦炎的

原因。此病毒在繁殖過程中，由於透過轉錄酶控制寄主細胞產生DNA再嵌入寄主基因過程容易有突變。再者，寄主細胞被毒殺後，新產生病毒再進入另一寄主細胞又有突變機會。突變的病毒只要機能不差太遠，仍具原病毒特性。由於中心蛋白，基因RNA稍變異，會失去病毒之特性。因此其變異最大處在於外套的糖蛋白（External envelope glycoprotein）。也因此一個病人身上可分離出基因些微差異病毒多支。(11)

二、接受體CD4分子：

CD4分子被認為是HIV的接受體實驗室證據如下：1.HIV選擇在CD4含淋巴球生長2.使用抗CD4抗體可阻斷感染發生3.感染的細胞培養液可析出HIV外套蛋白GPI20與CD4分子之免疫沈澱體4.將Hela細胞嵌入製造CD4的基因時，HIV則可以發生感染。

伍、治療：

美國愛滋病臨床試驗組第16個研究（US AIDS Clinical Trials Group, ACTG 016）顯示在711個具輕度症狀（一個或最多二個症狀）HIV感染病人他們的CD4細胞數在200—800/mm³之間。其中以抽樣360病人使用Zidovudine 200mg q4h，351個病人使用Placebo。18個月之觀察，用藥組91%無嚴重事件發生，用Placebo組為81%。如以含CD4細胞在500/mm³以下病人來分析，則用藥者為90%，未用者為76%。而用藥組12個嚴重事件發生中一人死亡，三人發展為AIDS，佔33%，8人演變成ARC佔67%。但未用藥組34個有嚴重事件發生中19人發展成AIDS佔59%，15人發展成ARC佔41%。此研究證實

Zidovudine可遲延具輕度症狀但CD4細胞<500/mm³病人發展成ARC及AIDS。(12)

而第十九個研究（ACTG 019）指出在無症狀HIV感染而CD4+細胞少於500者，使用Zidovudine每日500mg，每日1500mg，或寬心丸（placebo）治療19到107星期（平均55星期），結果發展成AIDS者，使用寬心丸組差別可能率為0.002），使用1500mg Zidovudine組為3.1個（與寬心丸組差別可能率為0.05），統計學上均為有意義差別。亦即使用Zidovudine於無症狀HIV感染而CD4+細胞少於500者能有效的遏止或遲緩其發展成AIDS。(13)

1987年美國FDA核准Zidovudine使用於CD4淋巴球數小於500/mm³ 12歲以上小孩。但研究顯示使用於三個月大到12歲小孩，其副作用並不比使用於大人厲害，而且可使病患體重增加，腦機能改善。實驗室方面使CD4細胞數增加，免疫球蛋白量減低及腦脊髓液P24抗原量減低。有兩個研究共治療124個小孩，89%HIV感染小孩平均存活超過9個月，超過了一般患病小孩自然存活時間。因此FDA於1990年5月宣布使用年紀降至年齡三個月大。

1991年7月FDA核准了另一個抗HIV病毒藥物2', 3'-dideoxyinosine (ddI)，臨床試驗證實它能有意義地增加AIDS及ARC病患的CD4淋巴球，及減少P24血中抗原，促使病患體重增加及較有活力，而最重要的是它沒有抑制造血系統的副作用。只是它具有疼痛性周邊神經病變及胰臟炎等副作用。(14, 15)此同時FDA也核准了Foscarnet，它為trisodium phosphonoformate hexahydrate，是一種inorganic pyrophosphate analogue。它能抑制疱疹病毒的DNA polymerase和retro-

viral reverse transcriptase，對疱疹病毒、巨噬細胞病毒，肝炎DNA病毒以及HIV有效。而且最重要的是它能進入吞噬細胞macrophage抑制病毒的活動。

陸、預後的判定：

一、AIDS的鑑定標誌 (Surrogate Markers)：

欲成為鑑定標誌，必須該標誌之增減隨臨床變化而增減。而且藥物對治療顯出臨床成效時，該標誌應隨之增減。近期荷蘭的研究，發現使用Zidovudine治療AIDS或ARC病患，在八至十二星期時測定CD4+淋巴球數，及治療早期測定B2微球蛋白 (Microglobulin) 濃度，與用藥後兩年內的存活率強烈相關。藥物能使上述兩種標誌升高之病患中，百分之八十八能存活兩年，而未能使之升高之病患中百分五十病患能存活兩年。(16, 17, 18) 而後來的研究發現CD4的數目比CD4+淋巴球更具鑑定標誌作用，研究發現CD4並不能完全反應Zidovudine對AIDS的臨床療效，因此只能算是部分鑑定標誌。此外，P24抗原的存在可預測將發展成AIDS，但是P24抗原隨時間的變化卻不與臨床情形的惡化一致。

柒、預防：

一、疫苗：

目前HIV病毒只發現對人類產生疾病，因此疫苗即使發明出來也不易評估，因為不可能以健康已打疫苗者來接受病毒的挑戰，再者也不敢以減毒性的活HIV疫苗來作人體試驗。最近學者以DNA再組合科技 (recombinant DNA technology) 產生HIV外套之gp160 (glycoprotein) 為疫

苗，證實可產生抗體而且具安全性。只是此抗體是否具保護性尚待努力。(19)

二、醫護及相關人員HIV抗體陽性者：

美國CDC於1986年對上述HIV抗體陽性之HCW未作任何工作限制。1987年則稱各醫院應依個別情形處理。直至1990年證實侵入性檢查或治療可造成HIV感染傳播，1991年遂規定凡上述HCW均不可對病患作侵入性來檢查或治療。除非他們經有關專家組成之委員會及外界人士同意確認，方得施行。而且事先必須告知受檢者，並徵得同意。(20)

三、篩檢：

大部分的國家，都主張懷孕的婦女屬於目前已知之高危險群者，血清應予以篩檢。但在像美國Baltimore內城區高感染率區域，宜所有懷孕婦女均予以血清篩檢。(21)

參考資料：

- 1.CDC. update:Acquired Immunodeficiency Syndrome-United States, 1981-1-990. MMWR: 1991;40:358-369
- 2.CDC. Update:Acquired Immunodeficiency Syndrome-Europe MMWR:1991;-39:850-853.
- 3.行政院衛生署防疫處：台灣地區人類免疫缺乏症候群研究 (更新資料)，民國八十年十二月六日
- 4.CDC. The HIV/AIDS Epidemic:The first 10 Years MMWR: 1991;40:357.
- 5.St Louis ME et al: Seroprevalence of human immunodeficiency virus infection at sentinel hospitals in the United States. N Engl J Med: 1990;-

- 323;213-8.
- 6.Henderson DK: HIV-1 in the health-care setting. in: Mandell et al:Principles and practice of infectious diseases. 1990;3rd ed:2221-2236
 - 7.CDC. Update: Transmission of HIV infection during an Invasive Dental Puring an Invasive Dental Procedure-Florida. MMWR 1991;40:21-33.
 - 8.Friedland Klein, New Engl J Med: 1987;317:1125.
 - 9.European Collaborative Study, Lancet: 1991;337:253-60.
 - 10.UCLA Conference: The Acquired immunodeficiency Syndrome (AIDS) Dementia Complex. Ann Intern Med 1989,111;400-410.
 - 11.Ho DD et al Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1987;317:278-286.
 - 12.Fischl MA et al: The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the tretment of patients with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. Ann Intern Med 1990;112:727-737.
 - 13.Volberding PA et al:Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection-A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. NEW Engl JMed 1990;322:941-949.
 - 14.Volberding PA et al: Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection-A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. New Engl J Med 1990;322:941-949.
 - 15.Lambert JS et al. 2'3'-Dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex; a Phase I trial. N Engl J Med 1990; 322:1333-1340.
 - 16.Cooley TP et al. Once-daily administration of 2'3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex results of a Phase I trial. N Engl J Med 1990;322:1340-1345.
 - 17.Jacobson MA et al. Surrogate markers for survival in patients with AIDS-related complex treated with Zidovudine. Br Med J, 1991;302:73-78
 - 18.Ellenberg SS. Surrogate end points in clinical trials. Ibid; 63-4(editorial)
 - 19.Cheingsong-Popov R et al. Relation between humoral responses to HIV gag and env proteins at seroconversion and clinical outcome of HIV outcome of HIV infection BMJ, 1991: 302:23-6.
 - 20.Dokin R et al. The safety and immunogenicity of a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) recombinant gp160 candidate vaccine in humans. Ann Intern Med, 1991;114:119-127.
 - 21.CDC. MMWR. 1991;40(RR-8):1
 - 22.Barbacci M et al:routine Prenatal Screeing for HIV infection. Lancet; 1991; 337:709-11