

計畫編號：MOHW109-CDC-C-114-000108

衛生福利部疾病管制署 109 年委託科技研究計畫

計畫名稱：1HP 與 3HP 處方用於潛伏結核感染治療之完成率、安全性、
生物標記與保護效力：一個多中心前瞻性臨床研究

109 年 度/全 程 研 究 報 告

執行機構：國立臺灣大學醫學院附設醫院、臺北市立萬芳醫院、國立
臺灣大學醫學院附設醫院新竹分院、高雄醫學大學附設中
和紀念醫院、高雄市立大同醫院、和衛生福利部屏東醫院

計畫主持人：王振源醫師

研究人員：李枝新主任、李孟叡主任、黃虹綾醫師、孫幸筠醫師、章
峻福先生、吳佳蓉小姐、林怡秀小姐、涂淑芬小姐、陳怡
婷小姐

執行期間：109 年 01 月 01 日至 109 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣 495 萬元整

*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先徵求本
署同意*

目 錄

頁 碼

封面

目錄

壹、 摘要 (3)

1. 中文摘要 (3)

2. 英文摘要 (4)

貳、 本文 (5)

1. 前言 (5)

2. 材料與方法 (9)

3. 結果 (17)

4. 討論 (22)

5. 結論與建議 (24)

6. 計畫重要研究成果及對國家政策應用之具體建議 (25)

7. 參考文獻 (26)

8. 圖次 (30)

9. 表次 (48)

參、經費支用情形 (58)

共 (58) 頁

中文摘要

背景：潛伏結核感染的治療是控制結核病重要的一環。3HP 處方雖然較傳統治療方便、較低的肝毒性，但卻有較高的全身藥物反應以及類流感症狀。藉由調降藥物單次劑量，超短程的 1HP 處方可能可以大幅減少 SDR 的發生機會。在本計畫中，我們著重在 1HP 以及 3HP 處方的完成率、安全性的比較，並進一步尋找預測處方嚴重副作用的生物標記。

方法：在這個前瞻性、多機構的研究當中，受試者為十二歲以上的潛伏結核感染者，我們觀察個案接受 1HP 處方後的完成率、產生的副作用、以及是否發生活動性結核；對照組則為 3HP 族群。藉由藥物動力學、訊息核糖核酸定序、腸道檢體微生物叢分析、吐出氣體電子鼻檢測，找尋預測嚴重副作用的生物標記。此外，針對罹患潛伏結核感染的愛滋病毒感染者，於接受 1HP 時，評估 rifapentine 和鑲嵌酶抑制劑的藥物交互作用對藥物濃度的抑制和愛滋病毒控制的影響。

結果：截至 2020/08/31，共納入 110 位接受 1HP 處方、101 位接受 3HP 處方。共有 23 (10.9%) 位發生 SDR，其發生率在 1HP 組為 10.9% (12 位；11 位為蕁麻疹)、3HP 組為 10.9% (11 位；1 位為蕁麻疹)。1HP 與 3HP 兩組的治療完成率分別為 88.2%和 83.1%、因副作用而中斷治療的比率分別為 11.8%和 12.9%。1HP 組當中，RPT 的 C2 濃度，與 Urticaria 有明顯相關。藉由 mRNA sequencing 分析發生 SDR 與未發生 SDR 的個案，找出了 19 個基因表現可能與 SDR 的發生有高度相關。

結論：相較於 3HP，1HP 有更高的完成率。雖然產生 SDR 的機率相似，但 1HP 主要的表現是蕁麻疹，而不是類流感症狀。SDR 發生與否，和周邊血液中基因表現的形態有顯著相關。

關鍵詞：潛伏結核感染、速克伏、超短程治療、訊息核糖核酸定序、全身性藥物反應

Abstract

Background: Effective treatment for latent tuberculosis (LTBI) is an important element for the elimination of tuberculosis (TB). Comparing with traditional preventive regimen, 3HP (weekly high-dose rifapentine [RPT] plus isoniazid [INH]) is simple and less hepatotoxic. However, there is a higher risk of systemic drug reaction (SDR) and flu-like symptoms. In the Brief TB trial conducted on people living with HIV and LTBI, 1HP has been shown to have a low risk of SDR. In this project, we compared the completion rate, risk of SDR and other safety events between 1HP and 3HP. We also investigate the predictors for SDR.

Methods: In this prospective, multi-center study, LTBI cases aged ≥ 12 were invited to join the study. Through the analysis of plasma drug levels, mRNA sequencing, gut microbiome and eNOSE, we investigated the potential biomarkers for predicting SDR. We also investigated the impact of RPT on the serum level of integrase inhibitor and HIV viral load among people living with HIV and LTBI.

Results: Up to August 31st, 2020, a total of 218 LTBI cases were screened and interviewed. After randomization (1HP: 112; 3HP: 106), 110 and 101 received 1HP and 3HP, respectively. SDR occurred in 23 (10.9%) cases (1HP: 12 [10.9%]; 3HP 11 [10.9%]). The completion rate was 88.2% (n=97) and 83.2% (n=84) for 1HP and 3HP, and the permanent discontinuation rate was 11.8% (n=13) and 12.9% (n=13), respectively. In the 3HP group, another 2 were diagnosed as TB during preventive therapy, another died of acute myocardial infarction, and another refused further treatment. Through the analysis of mRNA sequencing data, a total of 19 transcripts were found to correlate with SDR.

Discussion: In compare with 3HP, 1HP has a higher completion rate. Though the risk of SDR is similar, most of the 1HP-related SDRs was urticaria, not flu-like symptoms. Occurrence of SDR during preventive thrapy is likely to associate with gene expression in peripheral blood.

Keywords: 3HP, latent tuberculosis infection, mRNA sequencing, Brief TB trial, systemic drug reaction

第一章、前言

結核病依然是全球包括臺灣重要的傳染性疾病，在 2017 年全球估計有一千萬的新個案以及一百六十萬的死亡個案[1]。而潛伏結核感染便是結核感染疾病進程之初期，目前已被認為是結核防治極為重要的一環[2]。呼應世界衛生組織設立的在 2035 年要減少 90%的結核病發生率以及 95%的結核病死亡率的計畫，治療潛伏結核感染乃是整個結核防治策略中不可或缺的一環[3]。根據估計，潛伏結核感染者終生有 5-10%的發病率，而潛伏結核感染治療，乃是目前已知最有效能夠預防潛伏結核感染進展到活動性結核的治療方式[2,4]。相較於罹患潛伏結核感染的非愛滋病毒（HIV）感染者，罹患潛伏結核感染的愛滋病毒感染者較易進展到活動性結核[5, 6]。過去研究已證實，抗愛滋病毒藥物的使用和潛伏結核感染的治療，可大幅減少未來愛滋病毒感染者進展到活動性結核的機會[7-10]。成功的潛伏結核感染治療將有效避免其進展到活動性結核，減少發病後造成的經濟和健康損失，對於整體國家之醫療，公衛，經濟，皆有很大的助益[5,6]。

潛伏結核感染治療的演進，從最早的九個月每天服用每公斤 5mg Isoniazid（簡稱 9H）為標準治療，然根據研究，9H 處方有不佳的順從度與完成率，一個觀察性研究即指出，9H 的處方完成率不及三成[7]。在一篇收入了七十幾萬人的統合分析中，潛伏結核感染治療整體的完成率只有約六成[8]。這樣子的低完成率，便造成了結核防治上的漏洞。因此，新的處方，莫不以提高完成率作為主要的改善目標，其中每週一次高劑量 Isoniazid 和 Rifapentine 處方，使用三個月共十二週（簡稱 3HP），便應運而生。3HP 處方跟過去 9H 比較，服藥次數只有不到 20 分之一，便利性提高許多。在一個重要的臨床隨機分派研究中，3HP 組和 9H 組各收納了三千多位個案來做比較，3HP 相較 9H，保護效力不輸 9H，完成率在 3HP 組為 82.1%，比上 9H 組為 69.0% [9]。但是，3HP 組比起 9H 組卻有比較高的比例是因為藥物副作用而停藥（4.9% vs 3.7%），在事後分析研究中，全身藥物反應，特別是類流感症狀，為 3HP 組最常見的造成停藥的藥物副作用[10]。

另外一個以 rifapentine 為骨幹的治療處方所面臨的問題是與抗愛滋病毒藥物的藥物交互作用。包含鑲嵌酶抑制劑(integrase inhibitors)的抗人類免疫不全病毒藥物處方是目前國際各大治療指引推薦治療人類免疫不全病毒的首選處方[11,12]。學理上，rifapentine 和鑲嵌酶抑制劑同時使用，rifapentine 可能降低鑲嵌酶抑制劑的濃度[13,14]，但鑲嵌酶抑制劑濃度降低的程度如何，是否會影響人類免疫不全病毒控制，並沒有很好的臨床研究[15-17]，尤其是即將成為國內第一線用藥的

bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide。

過去，3HP 造成的全身藥物反應，特別是類流感症狀，普遍被認為是 Rifapentine 藥物所造成的[9,18]。但是，我們在前期承接疾病管制署的研究計畫中，卻發現服藥後的 24 小時血中 Isoniazid 濃度 (OR [95% CI]: 1.61 [1.15-2.25])，而非 Rifapentine 藥物血中濃度，與全身藥物反應相關。同時，Isoniazid 藥物代謝基因 *N-acetyltransferase 2* (NAT2) 的基因多型性 (rs1041983 TT vs. CC+CT, OR [95% CI]: 4.43 [1.30-15.1])，而非 Rifapentine 的藥物代謝基因 *Arylacetylamide deacetylase* (AADAC) 的基因多型性，與全身藥物反應相關。這樣的發現，讓人好奇是否每週一次的 3HP 處方中相對的單次高藥物劑量加上藥物交互反應，就是造成藥物不良反應的主因。因此，降低藥物劑量，而來降低藥物副作用，進而提高完成率，似乎是 3HP 處方改善的方向。類似的結果亦見於在愛滋病毒感染的健康受試者，評估 rifapentine 和鑲嵌酶抑制劑的藥物交互作用的研究[15]。此研究因四位健康受試者中有兩位發生嚴重全身藥物反應合併剛功能上升，而導致研究終止。嚴重全身藥物反應發生當下，鑲嵌酶抑制劑的濃度下降，rifapentine 濃度不變，但 isoniazid 的 AUC 增加 67-92%[15]。

因應這樣子的想法，1HP 處方，個案每天服用每公斤 5mg INH，每公斤 RPT 10mg，共服用三十天，被認為是新一代的重要潛伏結核感染處方[19]。在針對人體免疫不全病毒感染者的一項大規模隨機分派研究中，兩組 (1HP 及 9H) 各收入約 1500 名個案。服用 1HP 處方的個案，比起 9H 處方的個案，有較高的治療完成率以及相似的副作用比例[19]。在這項研究中，並沒有發現到如之前 3HP 處方產生的全身性藥物反應。這樣的結果，讓人期待若是使用在臺灣的潛伏結核感染者身上，比起 3HP 處方，將更可發揮截長 (服用天數少) 補短 (副作用更少) 的優點。

要邁向更好的潛伏結核感染治療結果，將不能只是改變處方而已，我們必須更理解背後副作用的機轉，找出會影響藥物動力學的因子，並且找出可以更快速進行診斷以及預測的工具。因此根基於本研究團隊目前正如火如荼進行中的 1HP 與 3HP 前瞻性隨機分組臨床試驗案 (Clinicaltrials.gov: NCT04094012. Comparing Incidence Rate of Systemic Drug Reactions Under 3HP and 1HP Regimen for Latent Tuberculosis Infection Treatment: a Pragmatic Multicenter Randomized Control Trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04094012?term=1HP&rank=1>) 的架構下，我們也將分析這些個案的腸道微生物叢，了解腸道微生物叢對於藥物動力學的影響；另外我們也將利用訊息核糖核酸定序，了解可能造成全身藥物反應的途徑。最後，我們也希望收納潛伏結核

感染者吐出的揮發性有機物質。

過去有研究指出，腸道微生物叢會藉由 gut-liver axis 影響藥物動力學部分。當藥物被服用進入人體後，會遇到大腸以及小腸的微生物叢，這些微生物叢本身即帶有或是可能產生各種不同的酵素，這些酵素皆可能具有藥物代謝的功能[20]。舉例來說，毛地黃就可能受到微生物叢的影響而造成不活化[21]。因此不同患者的腸道微生物叢，是否會造成藥物代謝的不同，進而影響治療的成效以及副作用的產生，乃是目前極為熱門的話題[20]。除了影響藥物代謝外，腸道微生物叢對於發炎激素也有所影響。過去的研究指出，腸道-免疫軸（gut-immune axis）亦會影響不同病菌所產生的反應，而不同的微生物叢，也會造成不同的宿主病菌交互作用[22]。關於宿主與病菌間的交互作用，也會受到微生物叢的影響，這會造成不同病菌感受性以及發炎反應。有趣的是，3HP 處方所產生的全身藥物反應也被觀察到與細胞激素相關[23]。總結以上所言，腸道微生物叢可能可以藉由藥物代謝以及細胞激素等路徑，影響潛伏結核感染治療藥物的副作用產生以及成效，故為值得探討的臨床議題。

揮發有機物質（Volatile organic compounds, VOC）存在於人體呼出的氣體，在正常或是病理的代謝過程中被製造出來[24]。由於其檢測時不具侵襲性，一直是研究呼吸道疾病的重要生物標記。目前已知的揮發性有機物質，高達三千多種[24]。揮發性有機物質的偵測，也被廣泛利用在環境污染，工業安全以及食品產業[24]。過去有研究報告指出，人體吐出的揮發性有機氣體，可能可以作為診斷結核的工具，結核菌中可能製造出 methyl p-anisate、methyl nicotinate、naphthalene、benzene、以及 cyclohexane，並釋放於人體吐出的氣體中[25]。過去也有研究以質譜儀氣體分析配合上機器學習，能夠有效地區分出結核病以及非結核病的吐出氣體[26]。

而根基於揮發性有機氣體，電子鼻（Electronic nose, E-NOSE）是一個更新興的診斷工具，其概念來自於哺乳類的嗅覺系統，由不同的氣味經由神經產生不同的刺激以及記憶效果[27]。對於味覺的判斷，主要是來自於對於氣味的“型態”判斷，而非是判斷單獨個別的氣體分子[28]。因此電子鼻主要是利用高分子材料晶片感測器，由呼吸中不同的氣體與濃度，產生不同的電阻，進而形成其獨特的電阻組合圖[27,29]。此項工具具有非侵襲性，快速，可重複偵測等優點，在近年來快速發展，由於其可以辨識出不同疾病特有的型態，進而能發揮篩檢，診斷，以及預測預後之功能。在醫學領域，電子鼻已有被應用在肺癌、糖尿病、氣喘、肺炎、慢性阻塞性肺病等研究[30-39]。在結核病的部分，過去也有報導和研究使用電子鼻來作為結核病的診斷

工具[40]。除了結核病診斷外，也有研究指出，使用電子鼻，可以偵測到治療過程中揮發性有機物質的改變，作為治療追蹤的工具[41]。綜合以上的研究發現，讓人好奇氣體分析以及電子鼻，是否可以用在潛伏結核感染診斷以及治療反應上，其方便性以及非侵襲性，將是潛伏結核感染治療落實上的一大利器。

因此，銜接過去我們研究的成果，在 3HP 成功地進入並在臺灣進行使用後，我們期待有更好的處方治療方式，對於在全球上非常受到矚目的 1HP 處方，本研究將追蹤臺灣的本土 1HP 資料，包含完成率、副作用、以及保護效力等。我們也將藉由訊息核糖核酸定序來找出可能產生副作用的路徑。同時，我們也將試著利用新興生物標記，如微生物叢、吐氣揮發性有機物質、電子鼻電阻圖來預測個案是否產生副作用並分析治療預後。

第二章、材料與方法

本研究案將為一個前瞻性，多中心之臨床研究，本研究預計將在國立臺灣大學醫學院附設醫院、國立臺灣大學醫學院附設醫院新竹分院、臺北市立萬芳醫院（委託財團法人臺北醫學大學辦理）、高雄醫學大學附設中和紀念醫院、高雄市立大同醫院（委託財團法人私立高雄醫學大學附設中和紀念醫院經營）、和衛生福利部屏東醫院進行。本研究將根基於（比較治療潛伏結核感染之 3HP 和 1HP 處方的全身性藥物反應發生率：務實的多中心隨機對照試驗）這一個隨機分配臨床試驗案，而進行一個前瞻性的觀察性研究（主研究案）。

該隨機分配臨床試驗案已於 ClinicalTrials.gov 網站登錄（ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04094012. Comparing Incidence Rate of Systemic Drug Reactions Under 3HP and 1HP Regimen for Latent Tuberculosis Infection Treatment: a Pragmatic Multicenter Randomized Control Trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04094012?term=1HP&rank=1>）。

此外，本研究亦包含一前瞻性、多中心、觀察性的研究案，針對罹患潛伏結核感染的愛滋病毒感染者接受短程或超短程處方（3HP 或 1HP）時，進行抗結核藥物和抗愛滋病毒藥物的血中濃度監測（次研究案）。

〔主研究案〕：非愛滋病毒感染者

收試者納入條件：

- (1) 年紀大於 12 歲
- (2) 結核病的密切接觸者，且指標個案為痰培養陽性、藥敏結果全敏感之結核病個案
- (3) 結核菌素皮膚試驗注射處腫塊橫徑 ≥ 10 mm 或克肺癆（QuantiFERON-TB Gold In-Tube）檢測陽性

收試者排除條件：

- (1) 臨床及影像學檢查有活動性結核病的證據
- (2) 目前必須使用的藥物中與 isoniazid、rifampin、或 rifapentine 有明顯的交互作用
- (3) 有 isoniazid、rifampin、和 rifapentine 的過敏反應
- (4) 預期存活不超過三年

研究指標：

本研究主要指標 (primary outcome) 為預防性治療的完成率。3HP 組的定義為 3 個月中完成 12 次的治療；1HP 組則定義為 30 天內完成 28 次的治療。

次要指標 (secondary outcome) 則可分為：1. 全身性藥物反應的發生率、2. 服藥後產生的結核病新案 (incident TB, 定義為受試者納入收案後，六個月受試者新發生的結核個案)、及 3. 服藥過程中任何副作用的發生率。

全身性藥物反應，則定義為達到下列任一標準的副作用，包括 1. 低血壓 (定義為收縮壓小於 90 毫米汞柱)、蕁麻疹、血管性水腫、急性支氣管收縮或是結膜炎；或是 2. 大於四個以上的下列症狀同時發生且大於一個症狀為第二級以上的副作用：虛弱、疲倦、噁心、嘔吐、頭痛、發燒、痠痛、流汗、頭暈、喘、潮紅或是畏寒[42]。而副作用可能的歸因則是依照 Naranjo 標準判斷，若 Naranjo 分數為 5-8 分，則被認為是可能與藥物相關，若為 9 分以上，則被認為是確定與藥物相關，本研究的主要指標定義為 Naranjo5 分以上[43]。副作用的分級則使用 Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events [44]。

臨床資料收集：

依照國內結核病公共衛生政策，一開始我們將進行胸部 X 光檢查，若有呼吸道症狀，則另外採檢兩套痰進行耐酸性染色和分枝桿菌培養。並依常規檢視潛伏結核感染個案的 B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗體、人類免疫不全病毒抗體、血球計數 (血紅素、白血球、血小板)、肝功能 (天門冬胺酸轉胺酶 [AST]、丙胺酸轉胺酶 [ALT]、膽紅素 [bilirubin])、以及腎功能 (creatinine [Cre])。若最近一個月已經有以上檢測及有確切的數值或結果，則不需重覆測驗。

藥物劑量：

- (1) 3HP 組：每週一次服用 isoniazid (每公斤體重 15 毫克，最高 900 毫克) 以及 rifapentine (體重超過 50 公斤者服用 900 毫克，若體重介於 32.1 和 50.0 公斤之間則服用 750 毫克，若體重介於 25.1 和 32.0 公斤之間則服用 600 毫克，若體重介於 14.1 和 25.0 公斤之間則服用 450 毫克)，共計 12 次。
- (2) 1HP 組：每天一次服用 isoniazid (300 毫克) 以及 rifapentine (體重 45 公斤以上服用 600 毫克，若體重在 45 公斤以下則服用 450 毫克)，共計 28 天。

研究步驟

在這一年的研究收案中，我們打算納入 60 個 1HP 處方的個案、60 個 3HP 處方之個案，其

中包含 20 位個案的腸道微生物叢檢體，20 位個案的揮發性有機物質檢體。

若個案被分配到 3HP 組，我們將分別在試驗一開始，第四次（第一個月）、以及第八次服藥後（第二個月）採血 15 c.c.（合計抽血 3 次），進行藥物濃度檢測，部分檢體也將進行 mRNA sequencing。同時，我們也將在試驗一開始，第四次（第一個月）、以及第八次服藥後（第二個月）採檢受試者糞便檢體，收集受試者呼出的氣體，以進行腸道微生物叢以及揮發性有機物質和電子鼻的分析。

若個案被分配到 1HP 組，我們將在試驗一開始，服藥後的 11-17 天、以及 25-31 天抽血 15 c.c.（合計抽血 3 次），進行藥物濃度檢測，部分檢體也將進行 mRNA sequencing。同時，我們也將在試驗一開始，服藥後的 11-17 天、以及 25-31 天採檢受試者糞便檢體，收集受試者呼出的氣體，進行腸道微生物叢以及揮發性有機物質和電子鼻的分析。

[次研究案]：愛滋病毒感染者

收試者納入條件：

- (1) 愛滋病毒感染者
- (2) 年滿 20 歲
- (3) 在臺大醫院就醫，接受包含鑲嵌酶抑制劑的抗愛滋病毒藥物處方超過十四天
- (4) 人類免疫不全病毒控制良好 (<200 copies/mL) 超過 6 個月
- (5) 罹患潛伏結核感染（結核菌素測驗或丙型干擾素釋放試驗陽性）
- (6) 即將接受一個月或三個月的短期潛伏結核感染治療處方

收試者排除條件：

- (1) 臨床及影像學檢查有活動性結核病的證據
- (2) 過去曾經接受潛伏結核感染治療或活動性結核病治療
- (3) 無法耐受 isoniazid、rifampin、或鑲嵌酶抑制劑
- (4) 孕婦

研究指標：

本研究主要指標（primary outcome）為評估短期潛伏結核感染治療處方(1HP 或 3HP)對目前使用鑲嵌酶抑制劑最低濃度的影響及對愛滋病毒感染者其 HIV 病毒控制的影響。

次要指標（secondary outcome）則可分為：1. 比較 1HP 和 3HP 對愛滋病毒感染治療效果的影響；2. 評估 1HP 或 3HP 對細胞內 tenofovir-diphosphate 最低濃度的影響；3. 評估 1HP 或

3HP 的安全性和治療完成率；4. 活動性結核病的發生率。

臨床資料收集：

同主研究案，並記錄愛滋病毒感染相關之臨床資料，如 CD4 數、愛滋病毒量、抗愛滋病毒感染藥物處方、併用藥物、共病等。

藥物劑量：同主研究案

研究步驟

納入罹患潛伏結核感染的愛滋病毒感染患者接受 1HP 處方或 3HP 處方各 10 人，進行密集藥物濃度監測，以評估 1HP 和 3HP 處方對目前使用鑲嵌酶抑制劑最低濃度的影響和 HIV 病毒控制的影響。抽血時間點如 Table 1、2，藥物濃度檢測時間是在建議抽血時間的前後一個小時內。

實驗方法

一、Isoniazid、rifapentine、及其主要代謝產物 acetyl-isoniazid、desacetyl-rifapentine 血中濃度測定

甲、血漿檢體前處理：

- i. 將 100 uL 的血漿檢體與 300 uL 的甲醇 (methanol) 混合，使蛋白質沉澱。
- ii. 混合後於 Geno/Grinder 2010 (SPEX, Metuchen, NJ, US) 以 1000 rpm 離心 2 分鐘。
- iii. 之後以 1500 g 離心 10 分鐘，再將 100 uL 的上清液移至裝有 75 uL 去離子水的乾淨離心管中。
- iv. 加入 25 uL 同位素混合溶液作為內部標準，然後混合均勻。
- v. 將最後的溶液過濾，準備進行下一步濃度分析。

乙、Liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry system (LC-ESI/MS)：

- i. 使用 Agilent 1290 UPLC 系統，該系統中有 quaternary solvent pump、自動取樣器、樣品儲存池、以及一個柱溫箱。
- ii. 使用 Agilent ZORBAX Eclipse Plus C18 2.1x100mm (1.8 um) column 分離化合物。
- iii. 流動相為 5 mM 乙酸銨 (ammonium acetate) (溶劑 A) 和溶於 90% 乙腈 (acetonitrile) 的 0.1% 甲酸 (formic acid) (溶劑 B) 組成，流速為 0.4 mL/min。
- iv. 線性梯度的分佈為：0-1 分鐘，10% 溶劑 B 流速為 0.3 mL min⁻¹；0.5 分鐘，10% 溶劑 B 增至 95% (流速從 0.3 mL min⁻¹ 增至 0.4 mL min⁻¹)；3 分鐘，95% 溶劑 B (流速為 0.3 mL min⁻¹)；1 分

鐘，95%溶劑 B 減至 10%(流速從 0.4mL min⁻¹減至 0.3 mL min⁻¹);2.5 分鐘，10%溶劑 B(流速為 0.3 mL min⁻¹)。

- v. 用 95%溶劑 B 進行等度洗脫 (isocratic elution) 約 6-7 分鐘。
- vi. 樣品儲存池和柱溫箱分別保持在 4°C 和室溫 (25°C)。注射體積為 5 uL。
- vii. 接著使用 Agilent 6460 triple quadrupole 系統 (Agilent Technologies, Waldbronn, 德國) 進行質譜分析。
- viii. 根據以下操作參數，使用 positive electrospray ionization 模式：
 1. Dry gas temperature: 350°C
 2. Dry gas flow rate: 11 L/min
 3. Nebulizer pressure: 50 PSI
 4. Sheath gas temperature: 350°C
 5. Sheath gas flow rate: 11 L/min
 6. Nozzle voltage: 0 V
 7. Capillary voltage: 3500 V
- ix. 四個標的化合物 (isoniazid, acetyl-isoniazid, rifampentine, desacetyl-rifampentine) 和各自同位素之 transition pairs 和 collision energy (CE) 相關資料，列於表 3。

丙、校正標準：

為了準備 1000 µg/mL 的溶劑，我們將 isoniazid 溶於水中，acetyl-isoniazid、rifampentine、desacetyl-rifampentine 則是溶於甲醇中，這些含有 isoniazid、acetyl-isoniazid、rifampentine、desacetyl-rifampentine 的溶劑則是將加入含有內標準品的溶液中，來取得 5、25、50、100、500、1000、2000、5000、10000、20000 以及 30000 ng/mL 不同的濃度，最後來構築出校正曲線。曲線的描繪則是針對不同藥物濃度畫出峰面積比而得到。

結核藥物的標準混合物及其代謝物的質量色譜圖如下頁圖 (圖一)。針對每個待測定化合物製作高、低濃度的兩條校正曲線，每個校正曲線各有 7 個濃度點，並且要求測定係數大於 0.996。我們使用三個濃度來評估準確性，其回收率必須在 100±15%內。除濃度低於 5 ng/mL 以外，同日與日間準確度必須在 2%的相對標準偏差內 (圖二)。

二、訊息核糖核酸定序 mRNA sequencing

針對 mRNA sequencing 部分，我們將使用 illumina Hiseq 平台進行 mRNA 定序

1. 使用 TRIzol Reagent (Invitrogen) / RNeasy Mini Kit 萃取來自於周邊單核球 (peripheral blood

mononuclear cell, PMBC) 之總量核糖核酸 (RNA)

2. 使用Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA)、NanoDrop (Thermo Fisher Scientific Inc.)、及1% agrose gel作RNA之定性及定量分析
3. 將RNA integrity number (RIN) 值 > 6.5的1ug總RNA用於後續建庫使用 (library preparations)
4. 根據Illumina製造廠商的操作流程說明書建構次世代定序 (next generation sequencing) 所需之建庫製備物
5. 使用Poly(A) mRNA Magnetic Isolation Module or rRNA removal Kit進行poly(A) mRNA分離
6. 使用First Strand Synthesis Reaction Buffer和Random Primers進行mRNA片斷化 (fragmentation) 和priming
7. 使用ProtoScript II反轉錄酶 (Reverse Transcriptase) 合成第一鏈cDNA, 使用第二鏈合成酶混合物 (Second Strand Synthesis Enzyme Mix) 合成第二鏈cDNA。接著利用End Prep Enzyme Mix處理修復經過beads純化的雙鏈cDNA, 並在每一次反應後加上dA-tailing, 之後在其兩端加上銜接子 (adaptors) 以進行T-A黏合。接著使用磁珠進行銜接子連接的DNA (adaptor- ligated DNA) 進行大小約420 bp片段篩選
8. 每個樣品皆使用P5和P7 primers進行PCR擴增13個循環後黏接 (anneal) 至flow cell上進行bridge PCR。PCR產物由磁珠純化並使用Qsep100 (Bioptic, Taiwan) 進行驗證及使用Qubit3.0 Fluorometer (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) 進行定量
9. 根據Illumina HiSeq製造商說明書進行建庫資料的設置, 使用2x150bp paired-end進行定序, 並使用HiSeq Control Software (HCS) + OLB + GAPipeline-1.6 (Illumina) 進行圖像分析及鹼基檢出 (base calling), 接著使用GENEWIZ分析定序結果, 並使用Cutadapt (V1.9.1) 去除adaptors、PCR primer、低於20的鹼基過濾去除, 以fastq格式儲存檔案格式
10. 我們將進一步分析RNA-seq找出有差異變化的基因表現, 使用GO (gene ontology) database及KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) 分析基因的功能以及差異基因的關聯

三、腸道微生物叢

1. 糞便取樣及萃取流程：

由於糞便檢體內含有許多的核酸分解酶與聚合酶連鎖反應抑制成份, 因此檢體的收集保存條件與萃取過程, 會嚴重影響後續實驗的品質, 我們會以優化建立的保存條件與保存試劑, 來維持最佳的檢體狀況。糞便萃取依照QIAmp Fast DNA Stool Mini Kit的操作流程, 並做

調整優化萃取過程，最後的糞便DNA以NanoDrop 2000測定並保存於攝氏負二十度。

2. 次世代定序分析：

將依照「Preparing 16S Ribosomal RNA Gene Amplicons for the Illumina MiSeq System」標準操作程序，放大16S rRNA的V3及V4基因片段；PCR產物純化後，再進行Index PCR並藉由兩階段PCR，在DNA片段兩端接上Illumina adapter序列及index序列；接著進行第二次PCR純化，此時，DNA片段以核酸微流體分析儀Fragment Analyzer分析DNA片段約為630bp；再利用氧氧化鈉使DNA變性成為單股，使用Illumina MiSeq次世代定序進行過橋式增幅，增幅完拉成單股，加上不同鹼基並標定可移除螢光分子的dNTP與反應試劑，重覆進行螢光標記移除與偵測，以達到快速且大量的定序結果。

3. 臨床資訊與生物資訊分析：

下機後的原始檔，會進行trimmed adapter並篩選通過quality filters之資訊，比對GreenGene Database做operational taxonomic units (OTU)分類，分別以basespace與CLC genomics workbench分析包含OTU taxonomic (relative abundance, heatmap), alpha diversity (Shannon index, Venn diagram) and beta diversity (PCoA, phylogenetic curve)。同時我們也會利用Graphpad prism 6整合統計相關病歷或健檢資料，P值小於0.05視為有意義

四、揮發性有機物質 (Volatile organic compounds) 以及電子鼻 (Electronic nose)

1. 對於吐氣呼吸氣體的收集，將依照下列之步驟：

- i. 在接受檢驗前，將請受試者以清水漱口。
- ii. 受試者深吸氣後，含住氣體採集裝置的可替換吸管。
- iii. 受試者緩速吐出氣體。
- iv. 重覆動作直至將採集袋 (Tedlar bag) 充滿，氣體採集袋充滿約需 500-1000cc 的氣體。
- v. 受試者每次採檢，總共需收集兩袋，一袋將進行氣相色譜質譜 (gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS) 檢測，一袋將進行電子鼻 (Electronic nose)。

2. 氣相色譜質譜 (gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)：

氣相色譜質譜是分析和定量有機揮發性的分析儀器與技術，原理分為氣相色譜法 (gas chromatography)，使用受溫度控制的毛細管柱，將混合物分離成單獨的成分。在不同溫度下，低沸點的小分子會比高沸點的大分子更快地通過管柱。再來則利用質譜法 (Mass spectrometry, MS) 用來辨別和定量不同的成分。每個化合物都具有一個唯一或接近的獨特質譜，可與質譜數據庫進行比較，進而鑑定。

本研究進行使用熱脫附進樣 (Thermal desorption, TD)，將含量極小的化合物進行預濃

縮，已經採集樣品的採樣管會被放入熱脫附儀中進行脫附，萃取的化合物從採樣管中脫附後進入氣象層析儀進行分離，再來一一進到質譜儀進行成分分析。分析出來的結果數據會包含氣象層析後的層析圖與層析圖中每個點的質譜圖。透過內建軟體可以分析層析圖中的波峰下面積以及比對質譜圖與資料庫內容並依照相似度Q值排序。GCMS檢測分析法中，同一次檢測中的各化合物峰下面積值之間的比值便可以看做是其濃度的比值。選擇檢測到的成分化合物其Q值大於等於80的波峰與其質譜圖比對結果作為分析的對象。再以每次檢測都會被檢測到並且每次濃度相近的六甲基環三矽氧烷 (Cyclotrisiloxane, hexamethyl-)作為內標，計算每個化合物與此化合物的相對濃度，作為「標準化」。GC-MS示意圖如下（圖三）。

3. 電子鼻

本研究將使用清華大學研發之電子鼻，此電子鼻為一精細之氣體感測陣列，含有不同的氣體感測器，模擬人體嗅覺神經元功能，利用氣體流過時，不同之氣體感測產生特定且不同的反應，成為特定氣體的圖案（pattern），最後形成氣體電阻組合圖（breath print）或稱電子指紋圖（electronic fingerprint）。

氣體電阻組合圖的分析則使用機器學習的方式，機器學習是基於統計學理論的學習演算法，主要處理大量且複雜數據並藉由歸納整理得到規律，如此的特色被現今的電子鼻廣泛的運用，當電子鼻得到各種氣體的電子指紋圖，需要立即或是進一步分析該數據，就得仰賴機器學習的演算法，例如：主成分分析法（PCA）、K-最鄰近分類法（KNN）等等。電子鼻的示意圖如下（圖四）。

第三章結果

1. 臨床個案之納入流程：

自 2019/09/01 至 2020/08/31，本研究共篩選了 248 位確診潛伏結核感染之結核病密切接觸者（圖五）。其中 23 人拒絕接受治療，另有 6 人拒絕加入研究案但接受 3HP 治療、1 人拒絕加入研究案但接受 9H 治療。所以總共有 218 人簽署同意書、加入研究。

隨機分組之後，1HP 組有 112 人、3HP 組有 106 人，但其中各有 2 人、5 人因為拒絕服藥（未服用任何一劑藥物），故最後納入本次分析的人數分別為 110 人和 101 人。

2. 個案特徵：

不論在年齡、性別、body-mass index (BMI)、生活自理能力、胸部 X 光檢查、以及各種系統性共病，1HP 組和 3HP 組的個案都沒有統計上的差別（表四）。不過，戒菸的人數比例，1HP 組顯著較高（17.3% vs. 5.9%； $p = 0.011$ ）。

不過在指標個案的特徵、以及暴露的環境狀態，1HP 組和 3HP 組則有明顯的差別（表五）。相較於 3HP 組，1HP 組的指標個案較多少男性（60.0% vs. 73.0%； $p = 0.047$ ）、較少痰耐酸性塗片染色陽性（50.0% vs. 70.0%； $p = 0.003$ ）、並且肺部 X 光檢查較少出現開洞病灶（5.5% vs. 15.8%； $p = 0.014$ ）。1HP 組中，較少的工作環境暴露（20.9% vs. 39.6%； $p = 0.003$ ），但較多的校園暴露（19.1% vs. 4.0%； $p = 0.001$ ）。

1HP 組當中，所有個案 INH 每次均服用 300mg，98.2%每次服用 RPT 600 mg（表六）。而 3HP 組當中，89.1%的個案 INH 每次均服用 900mg，90.1%每次服用 RPT 900 mg。

有關治療前的實驗室檢查數據，兩組個案在血紅素、白血球數目、血小板數目、AST、ALT、總膽紅素、以及腎絲球過濾率估算值（eGFR）都沒有顯著的差異（表七）。但 1HP 組的 QuantiFERON 反應，明顯比 3HP 組高（Antigen tube： 2.92 ± 2.95 vs. 2.12 ± 2.41 ， $p = 0.031$ ；Antigen tube – Nil tube： 2.71 ± 2.85 vs. 1.96 ± 2.30 ， $p = 0.038$ ）

3. 治療結果：

1HP 組當中，97 (88.2%) 人完成治療、有 13 (11.8%) 人因為副作用而中斷治療 (圖五)。

3HP 組當中，84 (83.1%) 人完成治療、有 13 (12.9%) 人因為副作用而中斷治療、1 (1.0%) 人死於急性心肌梗塞、2 (2.0%) 人診斷活動性結核病、1 (1.0%) 人撤回研究同意書 (圖五)。

完成率兩組並沒有統計上的差別 ($p = 0.298$)；因為副作用而中斷治療的比例也沒有差別 ($p = 0.816$)；結核病發生率也沒有不同 ($p = 0.228$)

兩位產生活動性結核病個案，其中一位僅服用一劑 3HP、另一位僅服用兩劑 3HP。兩個均為痰培養陽性，藥物敏感性試驗顯示均為敏感菌株。

4. 全身性藥物反應：

1HP 組當中，共有 12 (10.9%) 人產生 SDR，其中 11 (10.0%) 個人有 urticaria、2 (1.8%) 個人有嚴重的 flu-like syndrome；其中 1 人是同時有 urticaria 和嚴重 flu-like syndrome (表八)。

3HP 組當中，共有 11 (10.9%) 人產生 SDR，其中 1 (1.0%) 個人有 urticaria、10 (9.9%) 個人有嚴重的 flu-like syndrome。

統計分析顯示，1HP 組和 3HP 組發生 SDR 的機率，並沒有不同 ($p = 0.997$)，但若細分產生 SDR 的型態，則會發現，屬於蕁麻疹的 SDR，1HP 明顯較高 ($p = 0.005$)；屬於嚴重類流感症狀的 SDR，3HP 明顯較高 ($p = 0.011$)。

1HP 組當中的 12 個 SDR 個案，最後仍有 9 (75%) 個完成 1HP 治療；而 3HP 組當中的 11 個 SDR 個案，最後仍有 6 (55%) 個完成 3HP 治療 ($p = 0.400$)。

5. 皮膚副作用：

1HP 組當中，共有 40 (36.4%) 人產生皮膚副作用，其中 27 (24.5%) 個人有 rash、29

(26.4%) 個人有 itching (表八)。

3HP 組當中，共有 15 (14.9%) 人產生皮膚副作用，其中 7 (6.9%) 個人有 rash、12 (11.9%) 個人有 itching。

統計分析顯示，發生皮膚副作用的機率，1HP 組顯著比 3HP 組高 ($p < 0.001$)，且不論是 rash ($p = 0.001$)，或者是 itching ($p = 0.008$)，同樣也都是 1HP 組高。

6. 藥物濃度分析：

1HP 組當中，共有 93 人次的 C2 採檢、82 人次的 C6 採檢；3HP 組當中，則共有 82 人次的 C2 採檢、91 人次的 C6 採檢。

結果發現，INH 的血中濃度，不論是 C2 還是 C6，3HP 組都比 1HP 組顯著的高 (圖六)；然而，RPT 則相反，1HP 組在 C2 的濃度顯著的比 3HP 組高，而 C6 的濃度，雖然統計上沒有顯著的差別，但是數值上仍是 1HP 組較 3HP 組高。

分析發生 SDR 與 INH、RPT 藥物濃度的關係發現，唯有在 1HP 組，是否發生 SDR，與 C2 的 RPT 濃度有關 (圖七)；其餘在 3HP 組中，以及在 1HP 組中的 C6，INH 與 RPT 血中濃度均與發生 SDR 無關。

因為 1HP 組當中，幾乎所有的 SDR 都是 urticaria，因此發生蕁麻疹與 INH、RPT 藥物濃度的關係幾乎與 SDR 完全相似。唯有在 1HP 組，是否發生 SDR，與 C2 的 RPT 濃度有關 (圖八)；其餘在 3HP 組中，以及在 1HP 組中的 C6，INH 與 RPT 血中濃度均與發生 SDR 無關。

7. 訊息核糖核酸定序：

我們總共取了 8 個發生 SDR 的個案，服藥前 (S_B) 和服藥當中 (S_A) 的血液檢體，以及 12 個沒有發生 SDR 的個案服藥前 (N_B) 和服藥當中 (N_A) 的血液檢體，進行訊息核糖核酸定序分析。但因為 12 個 non-SDR 服藥前的檢體當中有 4 個 mRNA 的品質不良，所以只剩下 8 個 non-SDR 服藥前的檢體 (圖九)。

結果顯示，總共有 3329 個 transcripts 在 S_B 檢體中的表現比 N_B 高 1.5 倍以上，當中有 1929 個 transcripts 在 S_A 檢體中的表現比 N_A 高 1.5 倍以上。當中有 175 個 transcripts 在 S_A 檢體中的表現比 S_B 高 1.5 倍以上、有 1068 個 transcripts 在 S_A 檢體中的表現是 S_B 的 0.8 ~ 1.25 倍。藉由各種生醫資訊分析工具，發現其中有 19 個基因表現，與 SDR 發生高度相關（因涉及研究機密，目前個別基因名稱暫不公開）。

8. 腸道微生物叢：

目前已分析 45 名個案未服用藥物前之腸道微生物菌叢分布情形，其中男性 21（47%）名，個案平均年齡為 67.6 ± 9.2 歲、BMI 平均為 26.3 ± 3.5 kg/m²，其中 23（51%）位使用 3HP 處方，其餘 22（49%）位則使用 1HP 處方。檢體經過處理後使用 illumina 平台進行 16s rRNA 定序，資料處理以 ASV（amplicon sequence variant）based analysis，經降噪（denoise）後定序品質分布如圖十。後續分析流程如圖十一所示。

在 Genera level 和 Species level 上，此族群個案腸道菌叢分布情形如圖十二、圖十三。我們接續將會進行兩組個案服藥後之腸道微生物菌叢分析，並探討服藥後之菌相改變與副作用之間相關性，並嘗試探討菌相改變與宿主免疫改變之相關性。

9. 吐出氣體電子鼻（eNose）檢測：

目前已收集 20 人共 60 人次吐氣檢體，但可惜初步分析的結果，並無法發現服藥前與服藥後有任何變化。

10. 人類免疫不全病毒感染族群：

截至 2020/9/11，共 1,823 位 HIV 感染者接受 QFT 篩檢，其中 59（3.2%）位檢測結果為陽性、1758（96.4%）位檢測結果為陰性、6（0.4%）位檢測結果為無法判定（indeterminate）。目前共 57（97%）位檢測陽性的受試者接受 LTBI 治療，其中 7 位使用 3HP，其他 50 位皆使用 1HP。兩位未接受 LTBI 治療的病患，一位是拒絕接受 LTBI 治療，一位因胸部 X 光有異常，臨床醫師希望先確定痰液未長結核菌後，再決定是否給予 LTBI 治療。7 位 3HP 使用者中，目前還有一位正在治療中。

50 位 1HP 使用者的臨床特徵如表九所示。50 位 1HP 使用者中，有一位 1HP 受試者在服藥第二週時發生皮疹和發燒，導致停止使用藥物。其他 49（98%）位受試者皆已順利完成治療。50 位 1HP 使用者大多為男性（98%），感染 HIV 的風險為男同志或雙性戀（90%），使用 1HP 前皆已接受抗 HIV 病毒藥物治療(100.0%)。接受 1HP 時，皆以鑲嵌酶為 bictegravir 的三合一處方（Biktarvy）為 HIV 病毒藥物治療。使用 1HP 前其 HIV 病毒量小於 200 copies/mL 的比例為 100%，CD4 數大於 200 cells/mm³ 的比例為 98%。在使用 1HP 的過程中，其肝功能（aspartate transaminase、alanine transaminase、和 total bilirubin 並未有太大的變化（表九）。

表十呈現的是 1HP 使用者其 bictegravir、isoniazid、和 rifapentine 的藥物濃度。有 48（96%）位同意接受藥物濃度檢測，目前已完成 46 人藥物濃度檢測。使用 1HP 後，Bictegravir 濃度下降不少，但 1HP 結束時，98% 的病患仍維持 HIV 病毒量小於 200 copies/mL。

第四章 討論

在這一個試著比較 1HP 和 3HP 完成率和安全性的研究中，我們獲得了幾個重要的觀察與成果：

- 第一、不論是 1HP 或是 3HP，兩者的完成率都很高、沒有差別，分別是 88.2%和 83.1%。
- 第二、全身性藥物反應的發生率，1HP 組和 3HP 組都是 10.9%，但 1HP 組所產生的 SDR，幾乎都是 urticaria；而 3HP 組所產生的 SDR，幾乎都是 flu-like syndrome。
- 第三、即使發生 SDR，1HP 組中仍有四分之三的機會完成治療，而 3HP 組也仍有二分之一的機會完成治療。
- 第四、使用 1HP 之下，服藥後兩小時（C2）的 RPT 濃度，似乎與 SDR 的發生有密切關係。

初步的研究結果可以發現，相較於 3HP，1HP 似乎更溫和、有著更高的完成率。相較於 3HP 比較常出現高燒、畏寒、頭痛、肌肉痠痛等類流感症狀，比較偏向於皮膚副作用表現的 1HP，使用者的忍受度更高，配合上抗組織胺藥物的局部或口服使用，即使出現副作用，個案完成治療的機會、意願其實依舊很高。這樣的特性，相信在臺灣會更加的適用，因為在老人化的社會中，推行全年齡層的潛伏結核感染治療政策，格外需要一個安全、簡便、能承受的處方。

由初步的藥物動力學資料可以發現，因為 RPT 的半衰期長達 13 小時以上，每日服用的狀況下，RPT 在血中的濃度會逐漸累積，因此，C2 和 C6 的 RPT 濃度，1HP 組都高於 3HP 組（圖十四）。很顯然的，服用 1HP 的個案，身體持續暴露在一定濃度的 RPT 當中。相反的，由於 INH 的半衰期僅僅 2-3 個小時，經過 8 個半衰期左右，即使每天服用 INH，隔日服藥前，血中 INH 的濃度應該都已經微乎其微！這樣的藥物動力學資料，加上 C2 的 RPT 濃度與 SDR 的發生有統計上顯著的相關，或許可以解釋為什麼皮膚副作用的發生率，在 1HP 組明顯比 3HP 組高。

不過，與 3HP 比較起來，1HP 在公共衛生執行上，仍需要較高的成本！包括更多的藥物（尤其是 RPT），以及更多的都治人力（28 次比上 12 次）。因此，如果能夠透過周邊血液基因表現的檢測，提早預知誰會產生副作用，就可以為潛伏結核感染個案量身訂做最適當的治療方式。這應該是未來值得努力的方向。希望藉由後續更多持續的研究，我們能夠有所謂的精準潛伏結核感染治療（precision preventive therapy for LTBI），可以在開始潛伏結核感染治療之前，

預知使用 3HP 是否會產生嚴重副作用，如果不會的話，優先使用 3HP 處方；如果會的話，就先選擇 1HP 處方。相信這樣，一定能夠大大提升治療的接受度與完成率，達成終結結核的目標！

如同國外研究結果，本研究顯示國內 HIV 感染者使用 1HP 的狀況良好，其肝功能在治療過程中，並沒有太大的變化。再者，因治療時間短，僅 28 天，98% 的受試者皆完成治療，僅一位因受試者在服藥第二週時發生皮疹和發燒，導至藥物停止使用。國際上，建議該用何種抗 HIV 病毒藥物併用 LTBI 治療，並沒有共識和資料，尤其是 1HP 的處方。現有較完整研究資料是 3HP 併用 Triumeq (abacavir/lamivudine/dolutegravir)。至於 1HP 的研究資料，目前欠缺，尤其是藥物動力學和建議併用的抗 HIV 病毒藥物。本研究評估國內目前建議第一線治療 HIV 感染者使用 1HP 後，Bictegravir 濃度下降不少，但 1HP 結束時，98% 的病患仍維持 HIV 病毒量小於 200 copies/mL。

本研究限制為收案數少，大多為男同志或雙性戀，無法給其他女性感染者較多的國家參考。但對國內臨床醫師而言，本研究提供相當好的參考。再者，目前本研究受試者併用的鑲嵌酶僅為 Bictegravir，但這也是目前國內常用的處方，再者受限於 IGRA 陽性個案少，統一使用一種鑲嵌酶，較易讓結果有代表性。

本研究顯示，國內 HIV 感染者對 1HP 的耐受性佳，完成率高。使用 1HP 時，該併用何種抗 HIV 病毒藥物處方，或對未來結核發生的保護效果如何，仍須更進一步的研究。

第五章 結論與建議

這個研究，可以提供臺灣公共衛生政策上兩個重要的參考。

1. 1HP 應該是高度可行的潛伏結核感染治療處方。
2. 未來可能根據副作用發生的危險因子，量身訂做個人最適合的潛伏結核感染治療處方。

第六章計畫重要成果及國家政策應用之具體建議

1.計畫之新發現或新發明

每天使用 rifapentine 和 isoniazid、持續 28 天（簡稱 1HP），潛伏結核感染治療完成率接近 9 成，比現行的 3HP 高了大約 5 個百分點。而常見的副作用是皮膚症狀，縱使發生副作用，個案多半依舊能夠順利完成治療。

2.計畫對民眾具教育宣導之成果

每天使用 rifapentine 和 isoniazid、持續 28 天（簡稱 1HP）這樣的處方，可以提供潛伏結核感染更方便、更安全、更容易完成的治療。

3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

希望藉由本研究的結果，可以臺灣潛伏結核感染的預防性治療，變得更安全、更容易落實。

第七章 參考文獻

1. Taiwan Centers for Disease Control: **Statistics of communicable diseases and surveillance report, 2016**, 4th edn. Taipei: Taiwan Centers for Disease Control; 2017.
2. [<https://monitor.cdc.gov.tw>]
3. Styblo K: **Recent advances in epidemiological research in tuberculosis**. *Advances in tuberculosis research Fortschritte der Tuberkuloseforschung Progres de l'exploration de la tuberculose* 1980, **20**:1-63.
4. Chiang CY, Riley LW: **Exogenous reinfection in tuberculosis**. *The Lancet infectious diseases* 2005, **5**(10):629-636.
5. **Essential components of a tuberculosis prevention and control program. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis**. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control* 1995, **44**(RR-11):1-16.
6. World Health Organization: **Global tuberculosis report 2015**. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
7. World Health Organization: **The End TB Strategy**. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015.
8. Wang JY, Lee LN, Lai HC, Hsu HL, Liaw YS, Hsueh PR, Yang PC: **Prediction of the tuberculosis reinfection proportion from the local incidence**. *J Infect Dis* 2007, **196**(2):281-288.
9. Denholm JT, Matteelli A, Reis A: **Latent tuberculous infection: ethical considerations in formulating public health policy**. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2015, **19**(2):137-140.
10. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, Committee IE, Centers for Disease C, Prevention: **Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010**. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control* 2010, **59**(RR-5):1-25.
11. **Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection--New York and Georgia, 2000**. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001,

50(15):289-291.

12. Ijaz K, Jereb JA, Lambert LA, Bower WA, Spradling PR, McElroy PD, Iademarco MF, Navin TR, Castro KG: **Severe or fatal liver injury in 50 patients in the United States taking rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006, **42**(3):346-355.
13. McElroy PD, Ijaz K, Lambert LA, Jereb JA, Iademarco MF, Castro KG, Navin TR: **National survey to measure rates of liver injury, hospitalization, and death associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005, **41**(8):1125-1133.
14. Medinger A: **Death associated with rifampin and pyrazinamide 2-month treatment of latent mycobacterium tuberculosis.** *Chest* 2002, **121**(5):1710-1712.
15. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, Hackman J, Hamilton CD, Menzies D, Kerrigan A *et al*: **Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection.** *The New England journal of medicine* 2011, **365**(23):2155-2166.
16. Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW: **Treatment of latent infection with m. tuberculosis: update 2010.** *Eur Respir J* 2010.
17. **Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000, **161**(4 Pt 2):S221-247.
18. Sterling TR, Bethel J, Goldberg S, Weinfurter P, Yun L, Horsburgh CR: **The scope and impact of treatment of latent tuberculosis infection in the United States and Canada.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006, **173**(8):927-931.
19. Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW: **Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada.** *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2008, **12**(11):1235-1254.
20. Menzies D, Long R, Trajman A, Dion MJ, Yang J, Al Jahdali H, Memish Z, Khan K, Gardam M, Hoepfner V *et al*: **Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid**

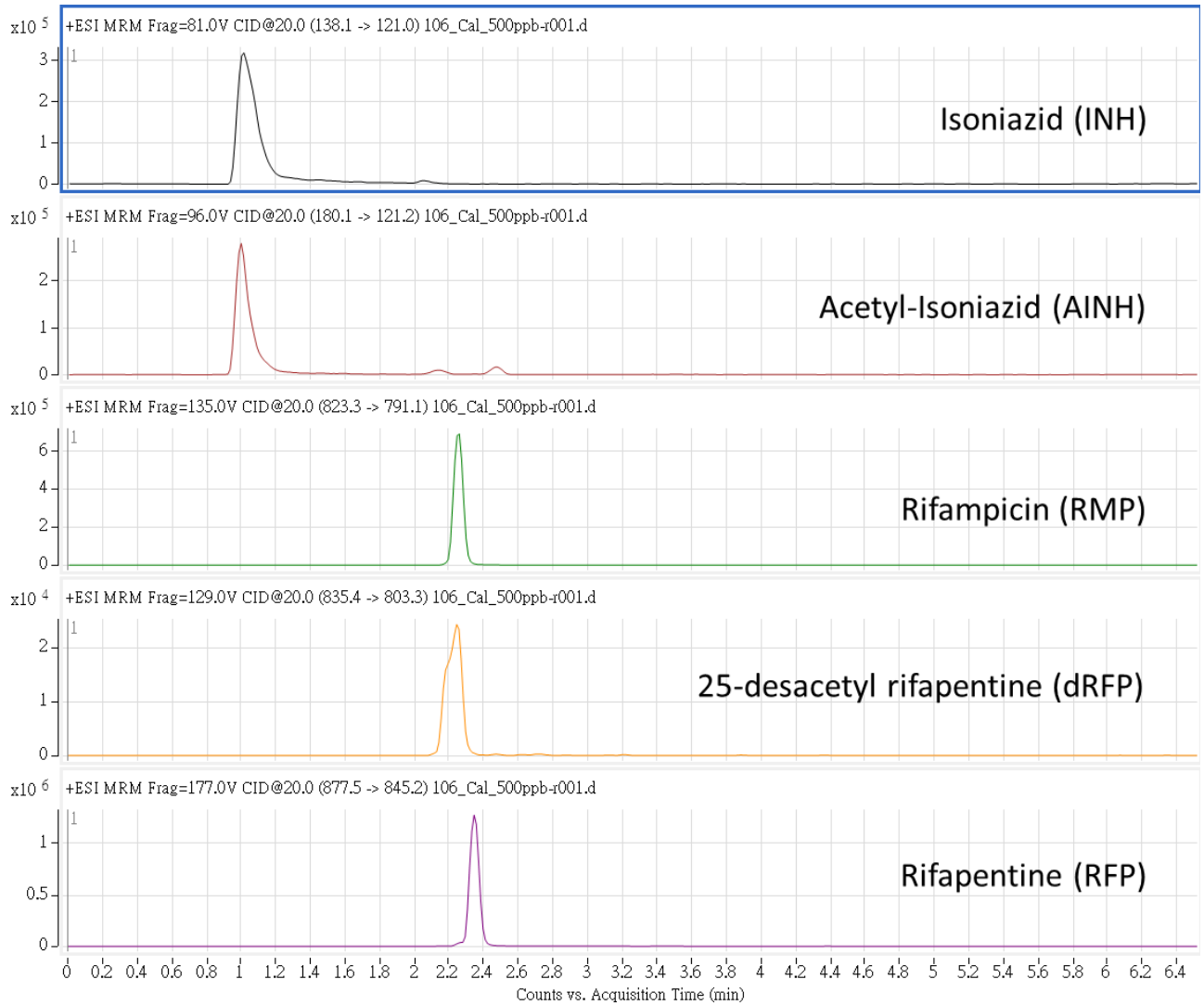
therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2008, **149**(10):689-697.

21. **A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong.** Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *The American review of respiratory disease* 1992, **145**(1):36-41.
22. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D: **Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2003, **167**(11):1472-1477.
23. Aspler A, Long R, Trajman A, Dion MJ, Khan K, Schwartzman K, Menzies D: **Impact of treatment completion, intolerance and adverse events on health system costs in a randomised trial of 4 months rifampin or 9 months isoniazid for latent TB.** *Thorax* 2010, **65**(7):582-587.
24. Holland DP, Sanders GD, Hamilton CD, Stout JE: **Costs and cost-effectiveness of four treatment regimens for latent tuberculosis infection.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009, **179**(11):1055-1060.
25. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, Obeng Baah J, Marks GB, Long R, Hoepfner V *et al*: **Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults.** *The New England journal of medicine* 2018, **379**(5):440-453.
26. Dhillon J, Dickinson JM, Sole K, Mitchison DA: **Preventive chemotherapy of tuberculosis in Cornell model mice with combinations of rifampin, isoniazid, and pyrazinamide.** *Antimicrob Agents Chemother* 1996, **40**(3):552-555.
27. Miyazaki E, Chaisson RE, Bishai WR: **Analysis of rifapentine for preventive therapy in the Cornell mouse model of latent tuberculosis.** *Antimicrob Agents Chemother* 1999, **43**(9):2126-2130.
28. Chapuis L, Ji B, Truffot-Pernot C, O'Brien RJ, Raviglione MC, Grosset JH: **Preventive therapy of tuberculosis with rifapentine in immunocompetent and nude mice.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 1994, **150**(5 Pt 1):1355-1362.
29. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, Nachman S, Oliveira R, Moro RN, Shang N *et al*: **Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid.** *JAMA Pediatr* 2015, **169**(3):247-255.
30. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, Den Boon S, Borroto

- Gutierrez SM, Bruchfeld J, Burhan E *et al*: **Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries.** *Eur Respir J* 2015.
31. Stennis NL, Burzynski JN, Herbert C, Nilsen D, Macaraig M: **Treatment for Tuberculosis Infection With 3 Months of Isoniazid and Rifapentine in New York City Health Department Clinics.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015.
 32. Sun HY, Huang YW, Huang WC, Chang LY, Chan PC, Chuang YC, Ruan SY, Wang JY, Wang JT: **Toward a safe and reachable preventive therapy for latent tuberculosis infection: A multicentre randomised controlled trial in Taiwan.** *Tuberculosis* 2018, **111**:121-126.
 33. Collazos J, Asensi V, Martin G, Montes AH, Suarez-Zarracina T, Valle-Garay E: **The effect of gender and genetic polymorphisms on matrix metalloprotease (MMP) and tissue inhibitor (TIMP) plasma levels in different infectious and non-infectious conditions.** *Clin Exp Immunol* 2015, **182**(2):213-219.
 34. Kader AK, Shao L, Dinney CP, Schabath MB, Wang Y, Liu J, Gu J, Grossman HB, Wu X: **Matrix metalloproteinase polymorphisms and bladder cancer risk.** *Cancer Res* 2006, **66**(24):11644-11648.
 35. **Cancer Therapy Evaluation Program. The revised common toxicity criteria.** In.
 36. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ: **A method for estimating the probability of adverse drug reactions.** *Clin Pharmacol Ther* 1981, **30**(2):239-245.
 37. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, Weis S, Ho C, Villarino ME, Tuberculosis Trials C: **Flu-like and Other Systemic Drug Reactions Among Persons Receiving Weekly Rifapentine Plus Isoniazid or Daily Isoniazid for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the PREVENT Tuberculosis Study.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015, **61**(4):527-535.
 38. Michels KR, Lukacs NW, Fonseca W: **TLR Activation and Allergic Disease: Early Life Microbiome and Treatment.** *Curr Allergy Asthma Rep* 2018, **18**(11):61.
 39. Spoerl D, Nigolian H, Czarnetzki C, Harr T: **Reclassifying Anaphylaxis to Neuromuscular Blocking Agents Based on the Presumed Patho-Mechanism: IgE-Mediated, Pharmacological Adverse Reaction or "Innate Hypersensitivity"?** *Int J Mol Sci* 2017, **18**(6).

第八章 圖次

圖一、Isoniazid 和 Rifapentine 標準混合物及其代謝物的質量色譜圖

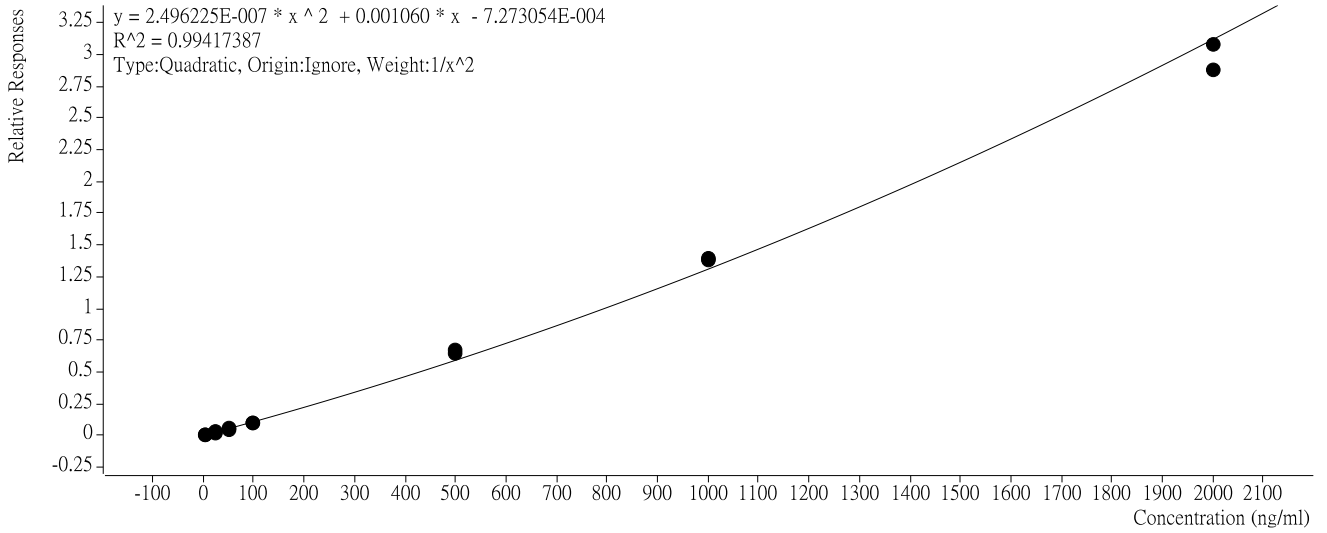


圖二、Isoniazid 和 Rifapentine 及其代謝物的校正曲線

Isoniazid, 5-2000 ng/mL

isoniazid - 7 Levels, 7 Levels Used, 14 Points, 14 Points Used, 0 QCs

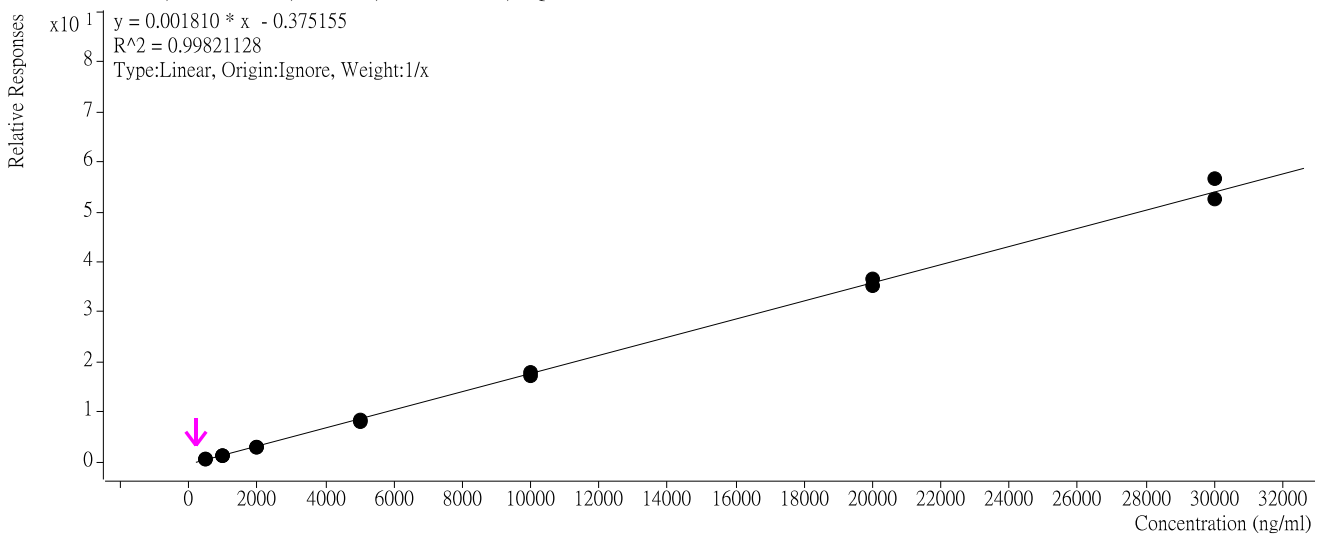
$y = 2.496225E-007 * x^2 + 0.001060 * x - 7.273054E-004$
 $R^2 = 0.99417387$
 Type:Quadratic, Origin:Ignore, Weight:1/x^2



Isoniazid, 500-30000 ng/mL

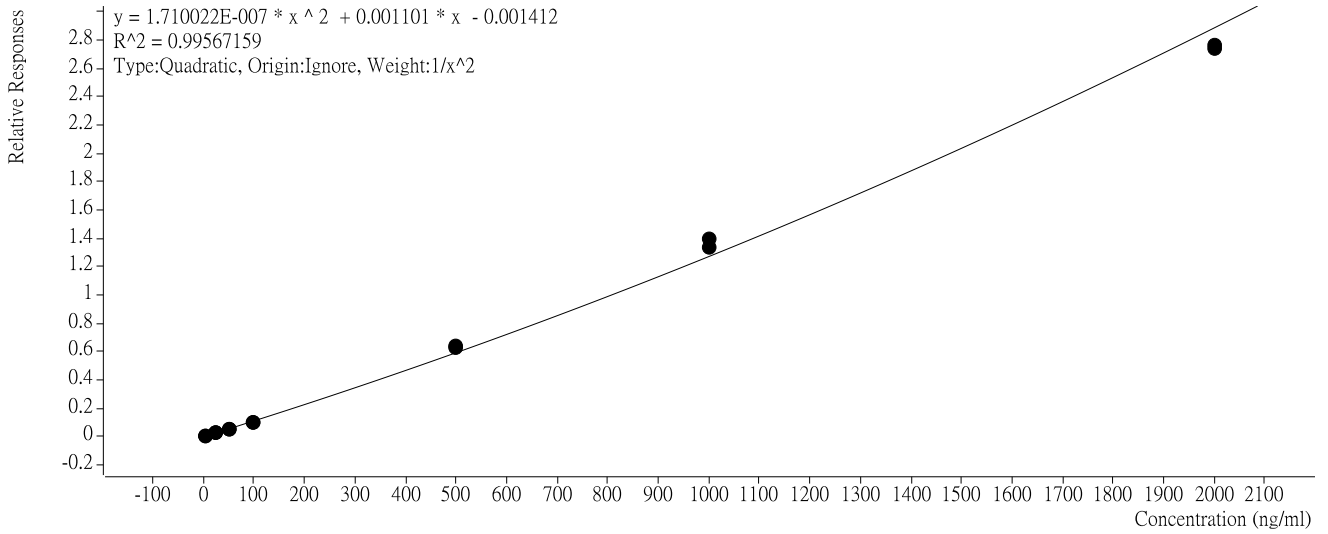
isoniazid - 7 Levels, 7 Levels Used, 14 Points, 14 Points Used, 0 QCs

$y = 0.001810 * x - 0.375155$
 $R^2 = 0.99821128$
 Type:Linear, Origin:Ignore, Weight:1/x



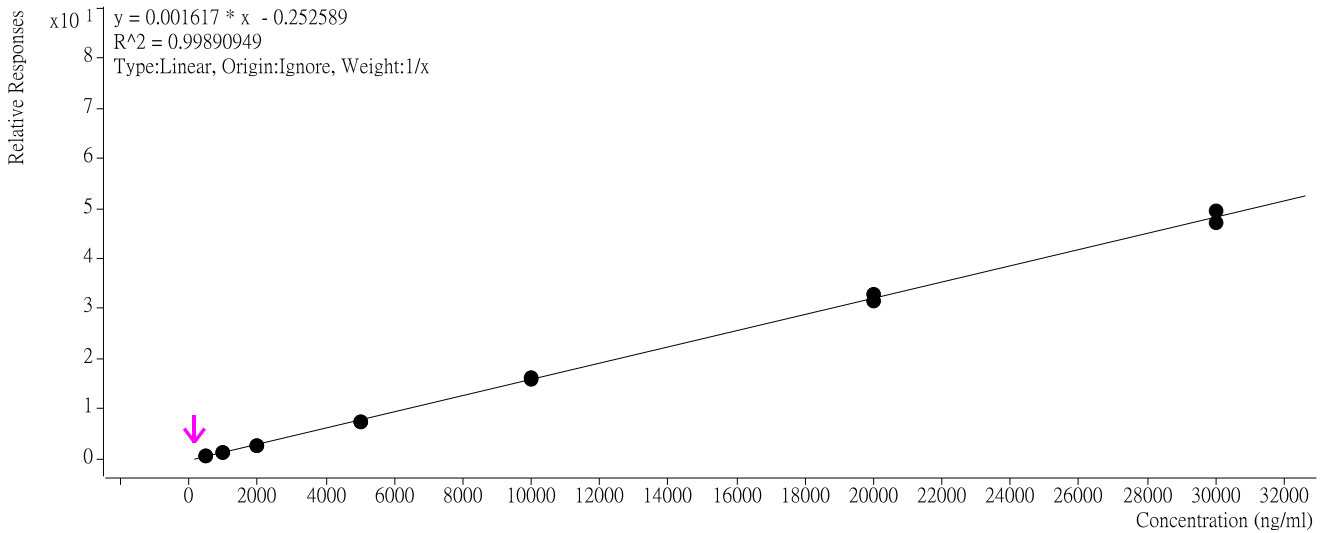
Acetyl-isoniazid, 5-2000 ng/mL

acetyl-isoniazid - 7 Levels, 7 Levels Used, 14 Points, 14 Points Used, 0 QCs



Acetyl-isoniazid, 500-30000 ng/mL

acetyl-isoniazid - 7 Levels, 7 Levels Used, 14 Points, 14 Points Used, 0 QCs

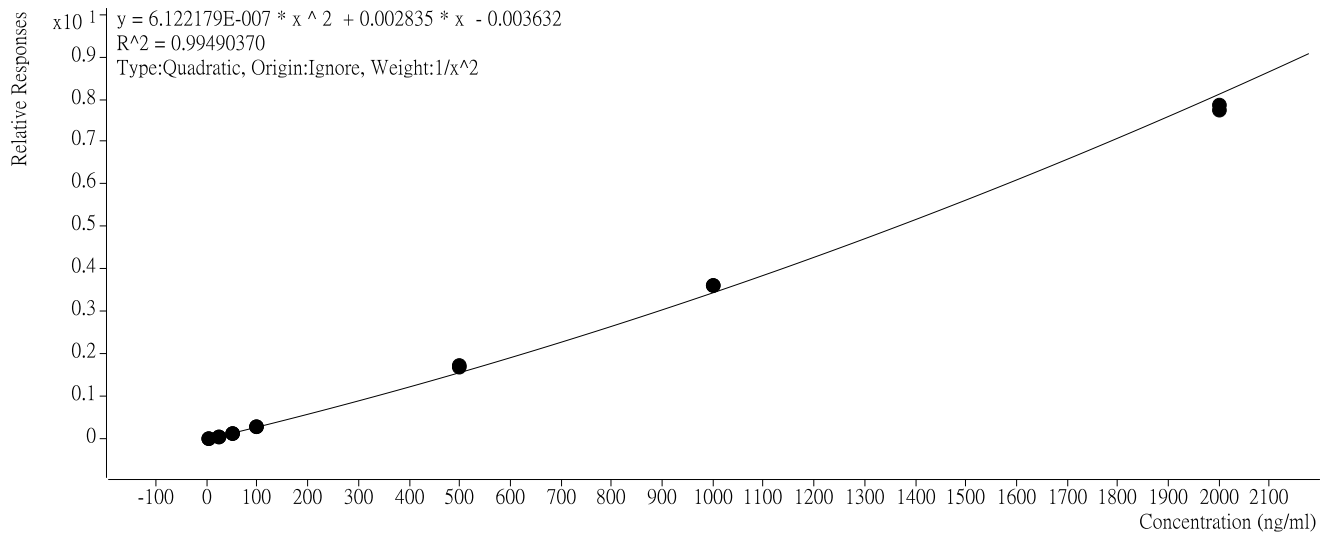


Rifampicin, 5-2000 ng/mL

rifampicin - 7 Levels, 7 Levels Used, 14 Points, 14 Points Used, 0 QCs

$$y = 6.122179E-007 * x^2 + 0.002835 * x - 0.003632$$

$R^2 = 0.99490370$
Type:Quadratic, Origin:Ignore, Weight:1/x^2

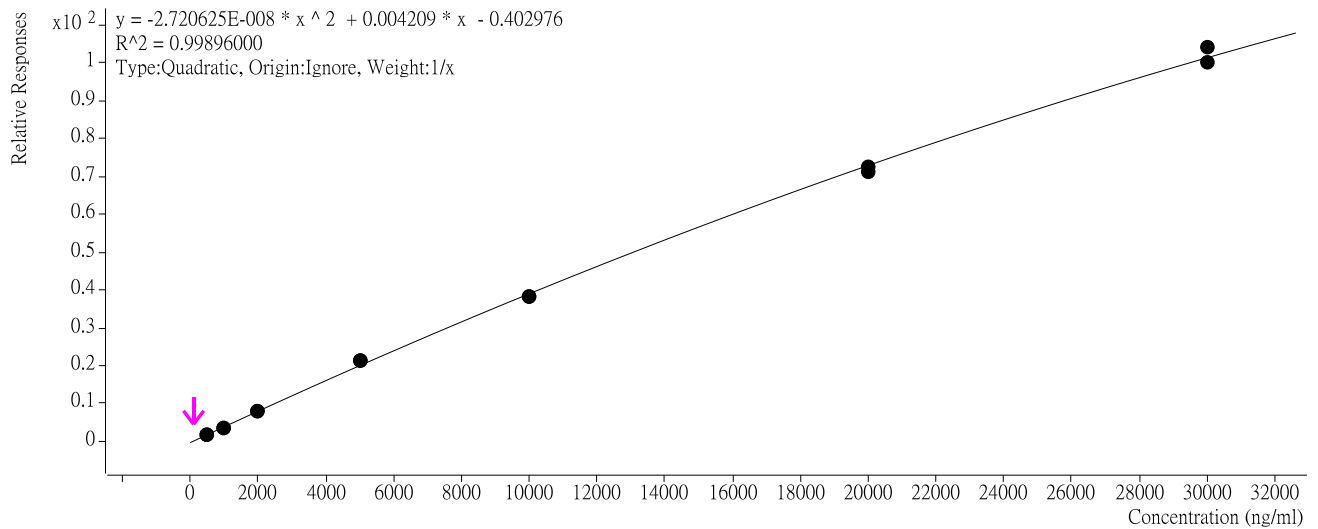


Rifampicin, 500-30000 ng/mL

rifampicin - 7 Levels, 7 Levels Used, 14 Points, 14 Points Used, 0 QCs

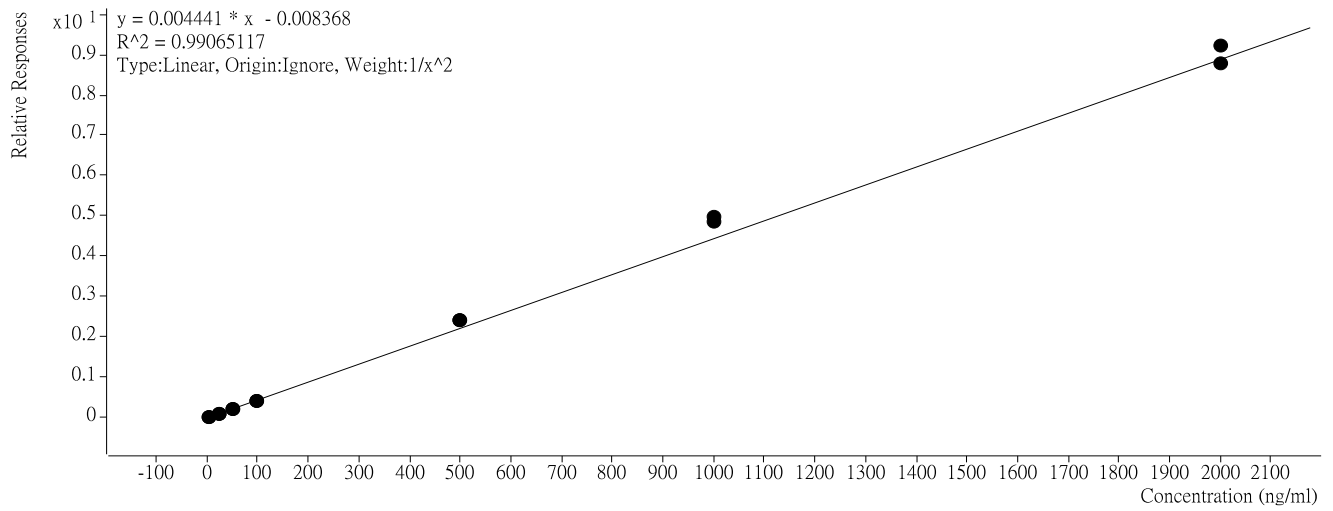
$$y = -2.720625E-008 * x^2 + 0.004209 * x - 0.402976$$

$R^2 = 0.99896000$
Type:Quadratic, Origin:Ignore, Weight:1/x



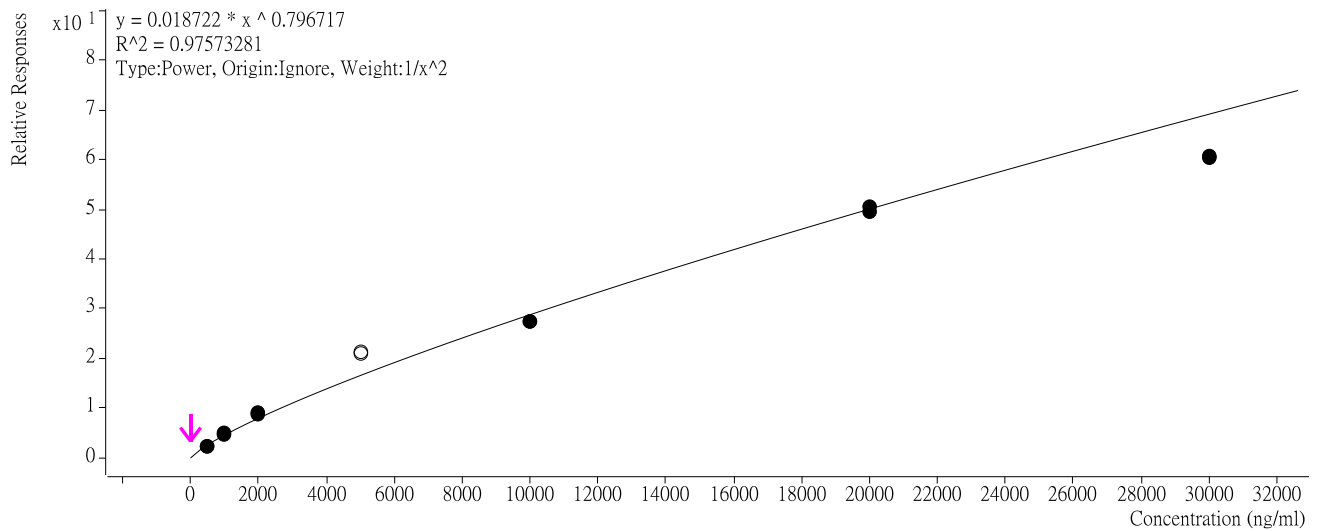
Rifapentine, 5-2000 ng/mL

rifapentine - 7 Levels, 7 Levels Used, 14 Points, 14 Points Used, 0 QCs



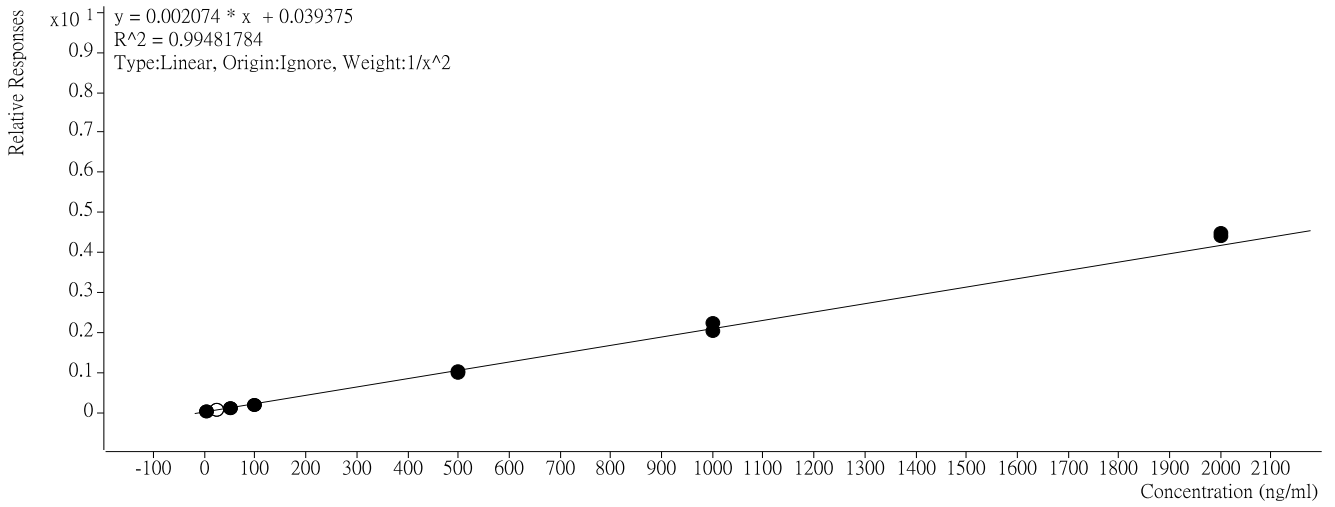
Rifapentine, 500-30000 ng/mL

rifapentine - 7 Levels, 6 Levels Used, 14 Points, 12 Points Used, 0 QCs



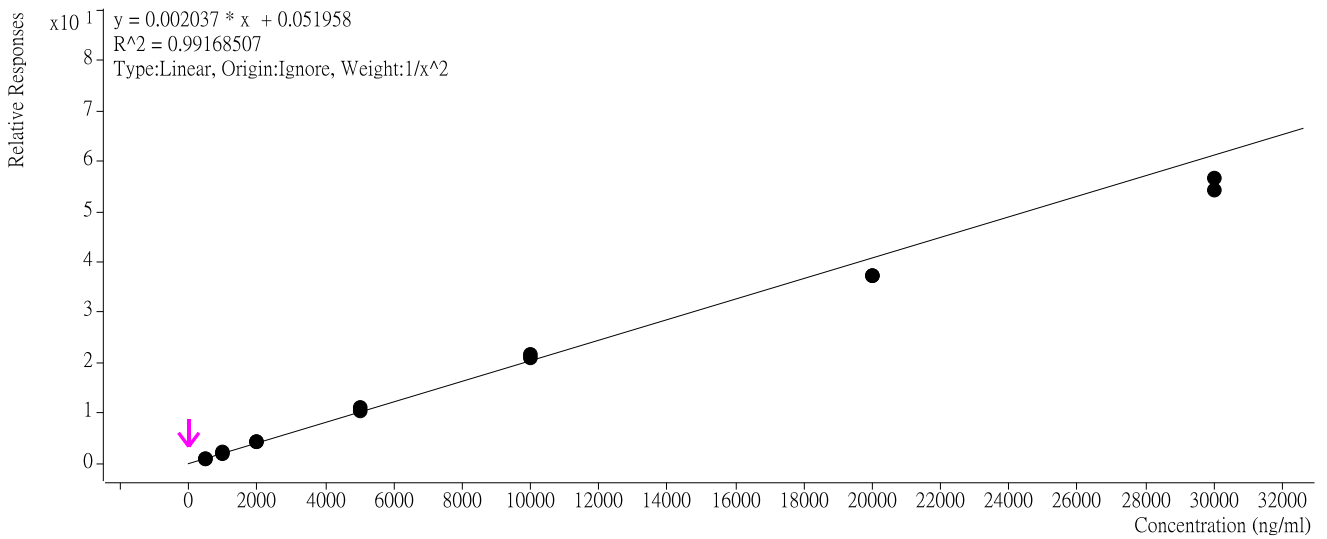
25-Desacetyl-rifapentine, 5-2000 ng/mL

25-deacetyl rifapentine - 7 Levels, 6 Levels Used, 14 Points, 10 Points Used, 0 QCs

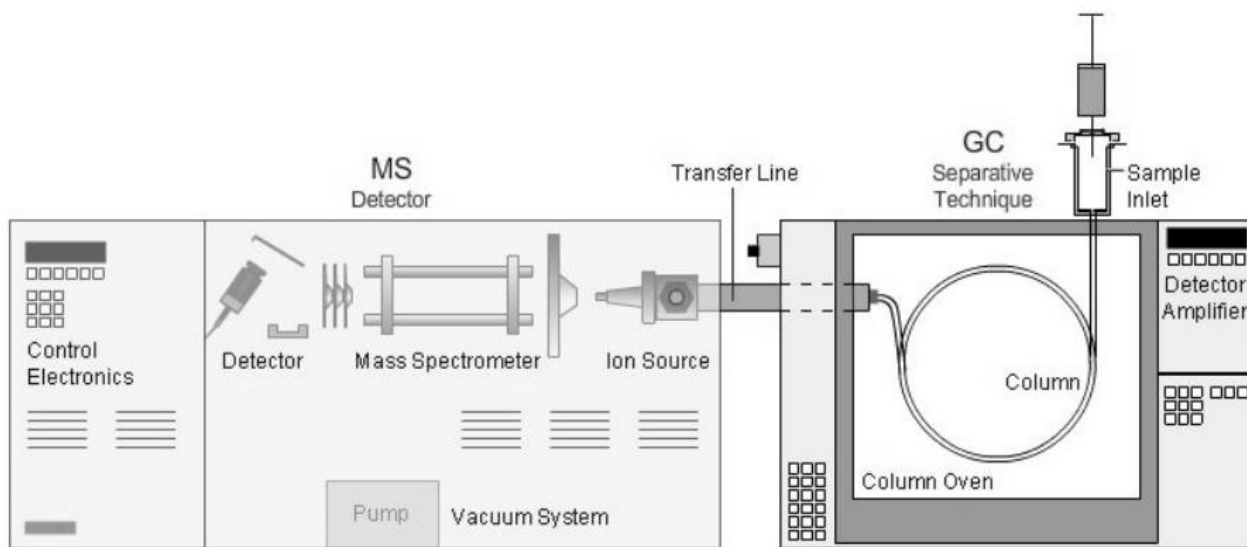


25-Desacetyl-rifapentine, 500-30000 ng/mL

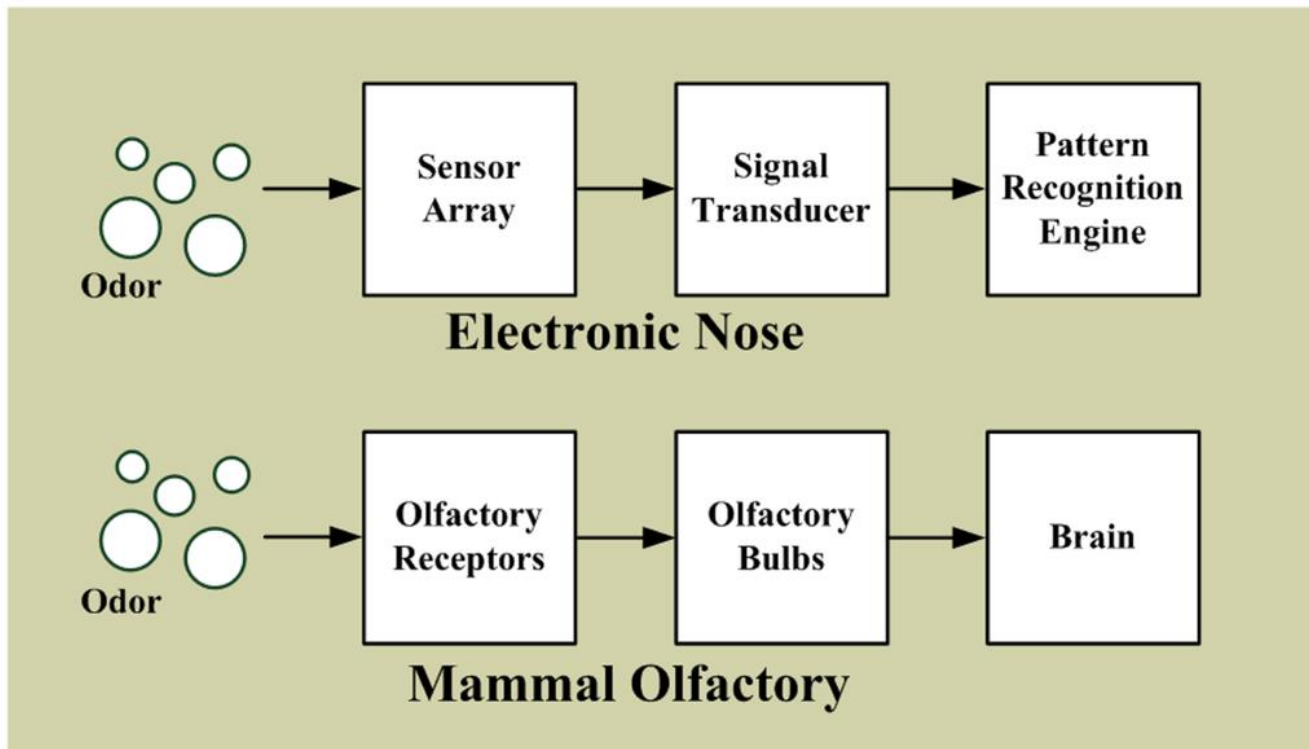
25-deacetyl rifapentine - 7 Levels, 7 Levels Used, 14 Points, 14 Points Used, 0 QCs



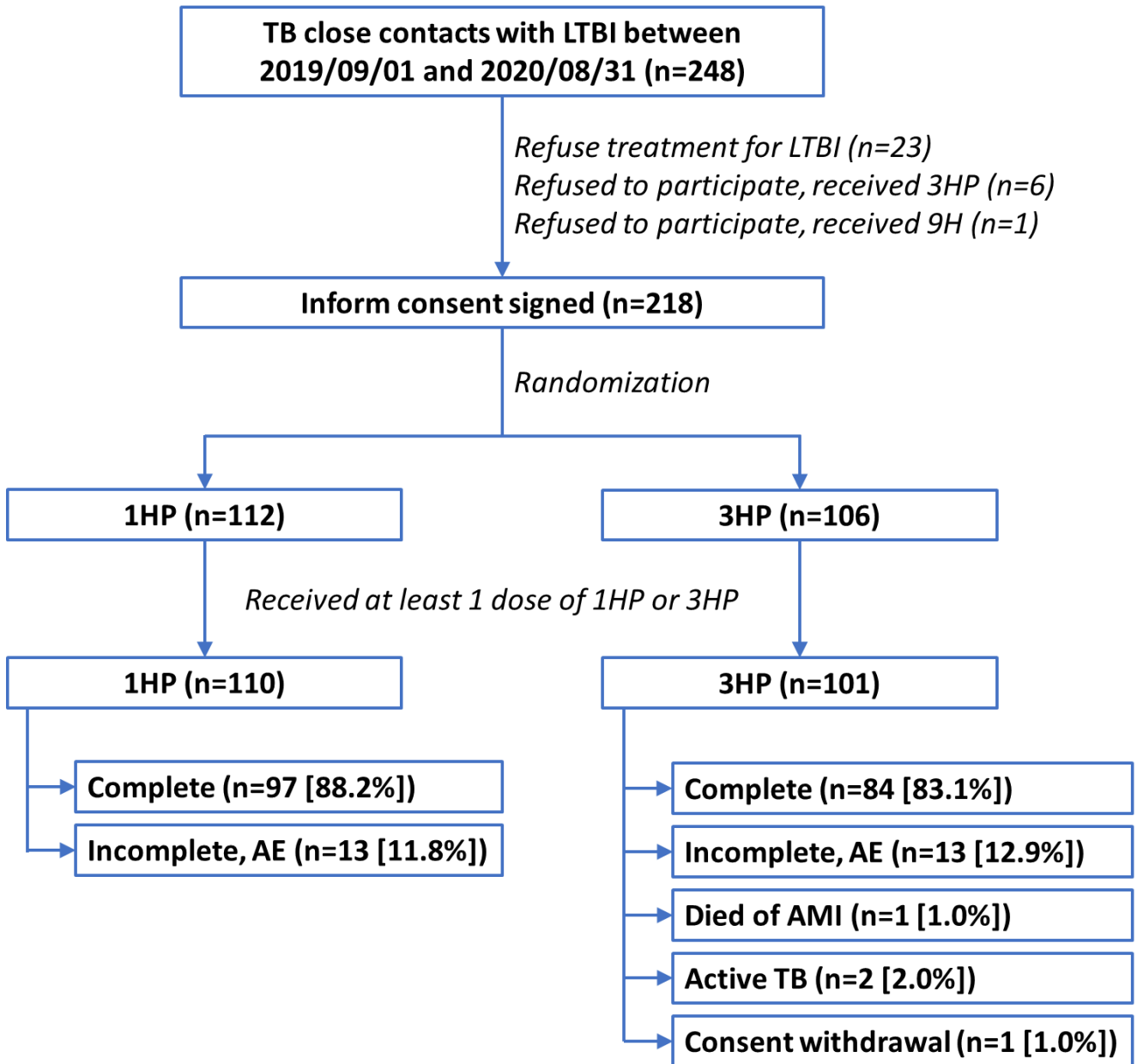
圖三、Gas chromatography-Mass spectrometry (GC-MS) 示意圖



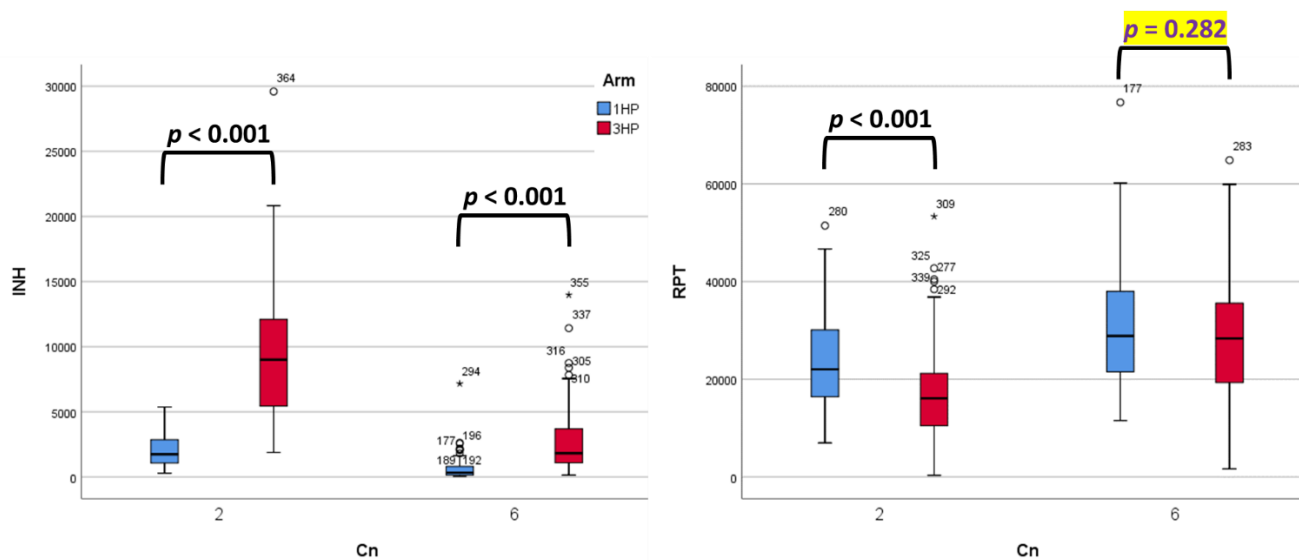
圖四、電子鼻原理示意圖



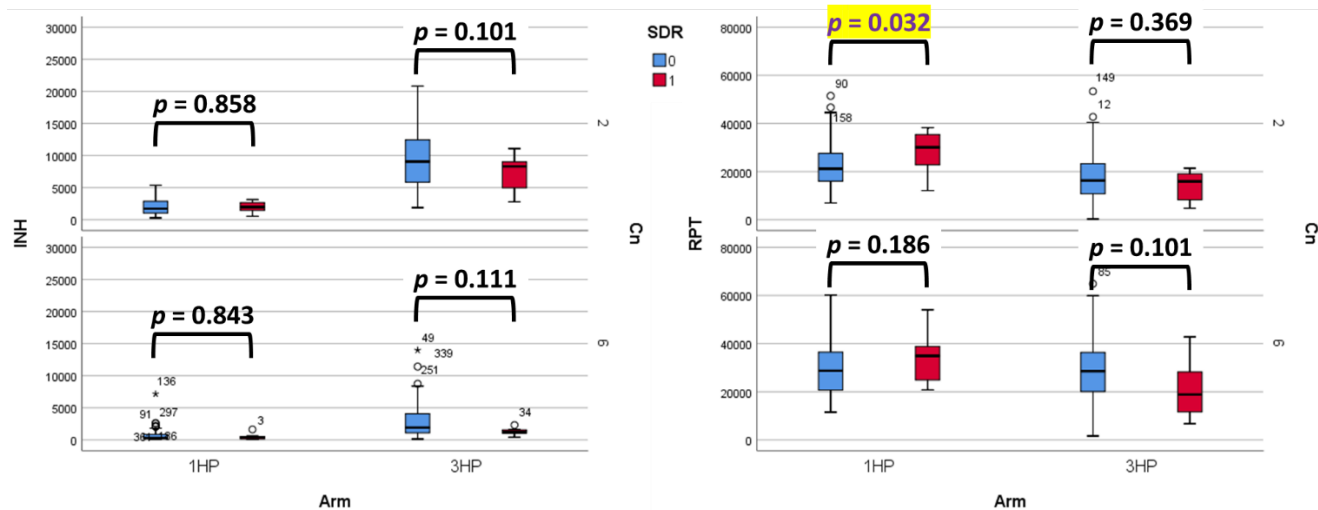
圖五、個案篩選、納入流程圖



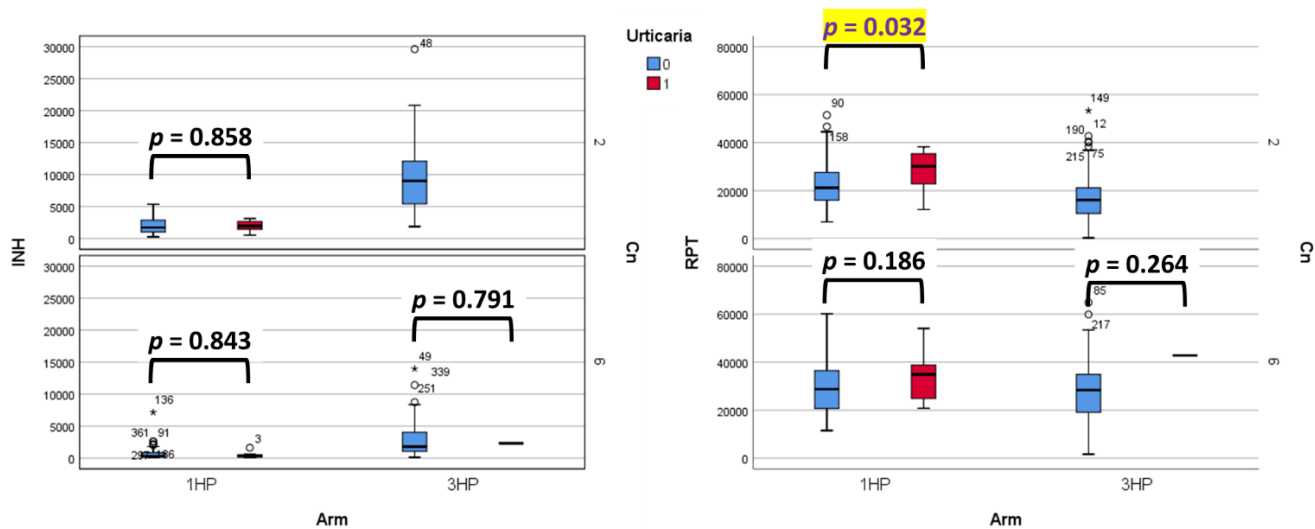
圖六、1HP 與 3HP 處方下，不同採血時間 isoniazid (INH) 與 rifapentine (RPT) 的血中濃度 (圖中濃度均為 ng/mL)



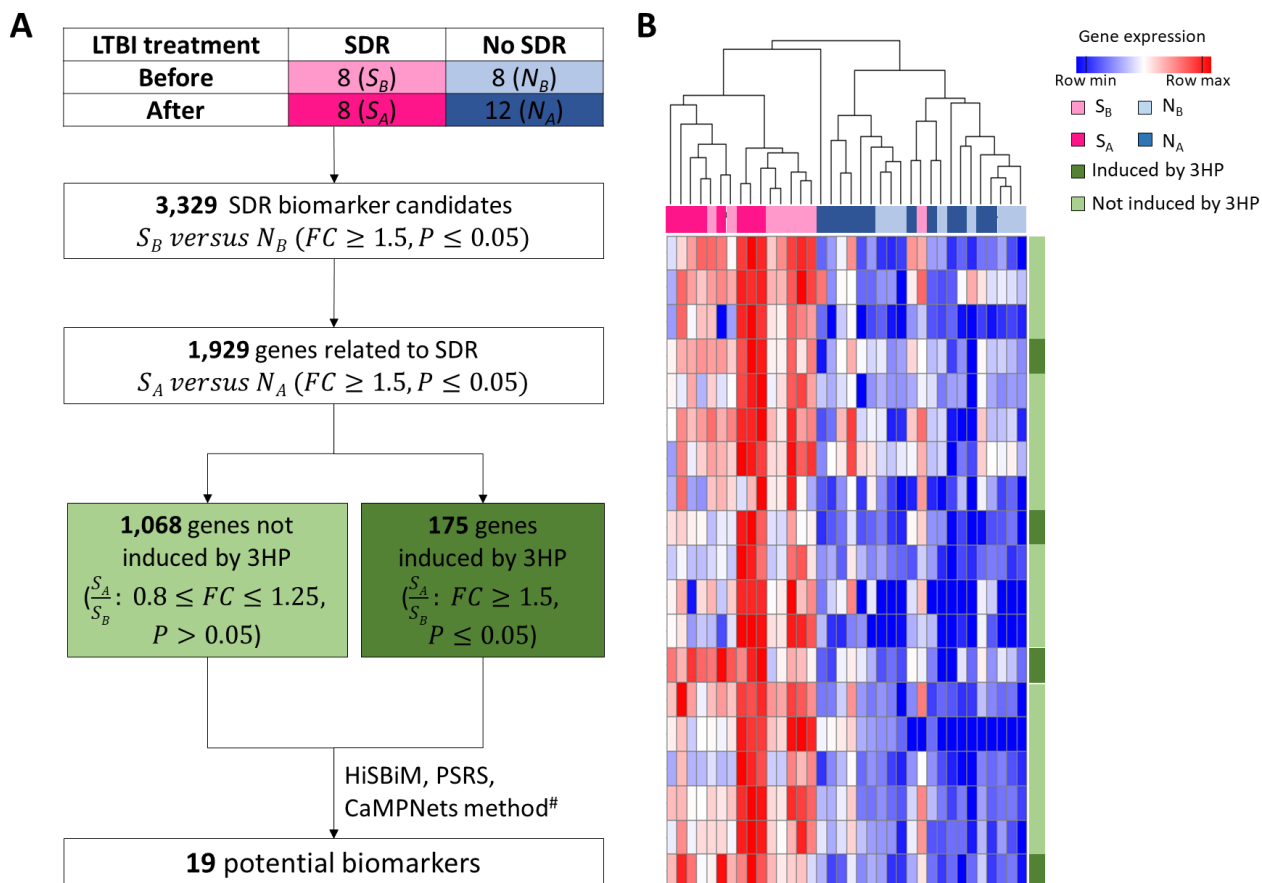
圖七、1HP 與 3HP 處方下，不同採血時間 isoniazid (INH) 與 rifapentine (RPT) 的血中濃度與發生全身性藥物反應 (SDR) 的關係 (圖中濃度均為 ng/mL)



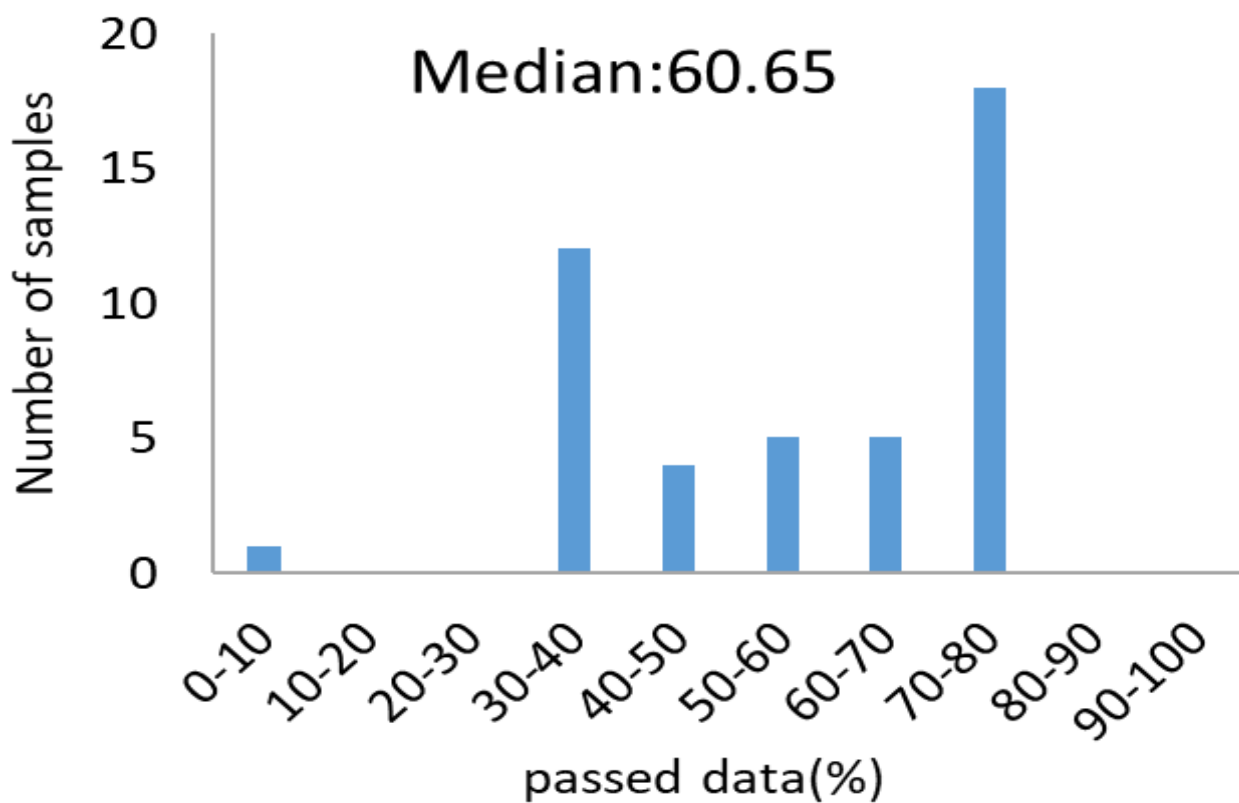
圖八、1HP 與 3HP 處方下，不同採血時間 isoniazid (INH) 與 rifapentine (RPT) 的血中濃度與發生蕁麻疹 (urticaria) 的關係 (圖中濃度均為 ng/mL)



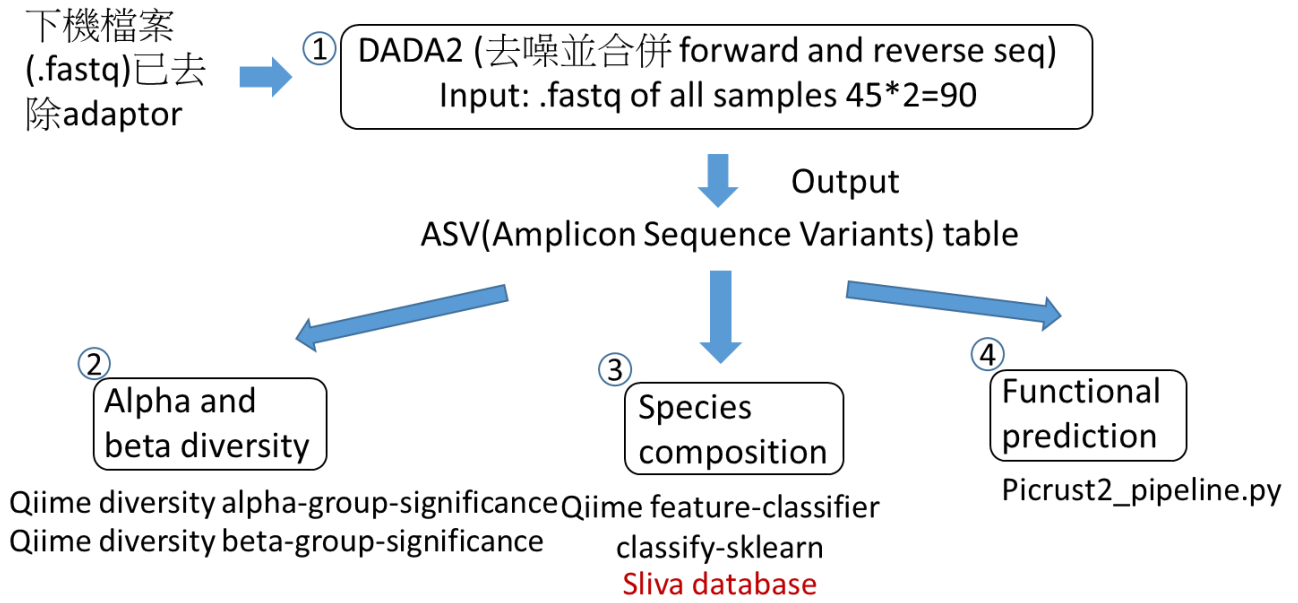
圖九、與全身性藥物反應 (SDR) 相關之基因印記 (gene signature) (B 圖中各別基因名稱，暫不公開)



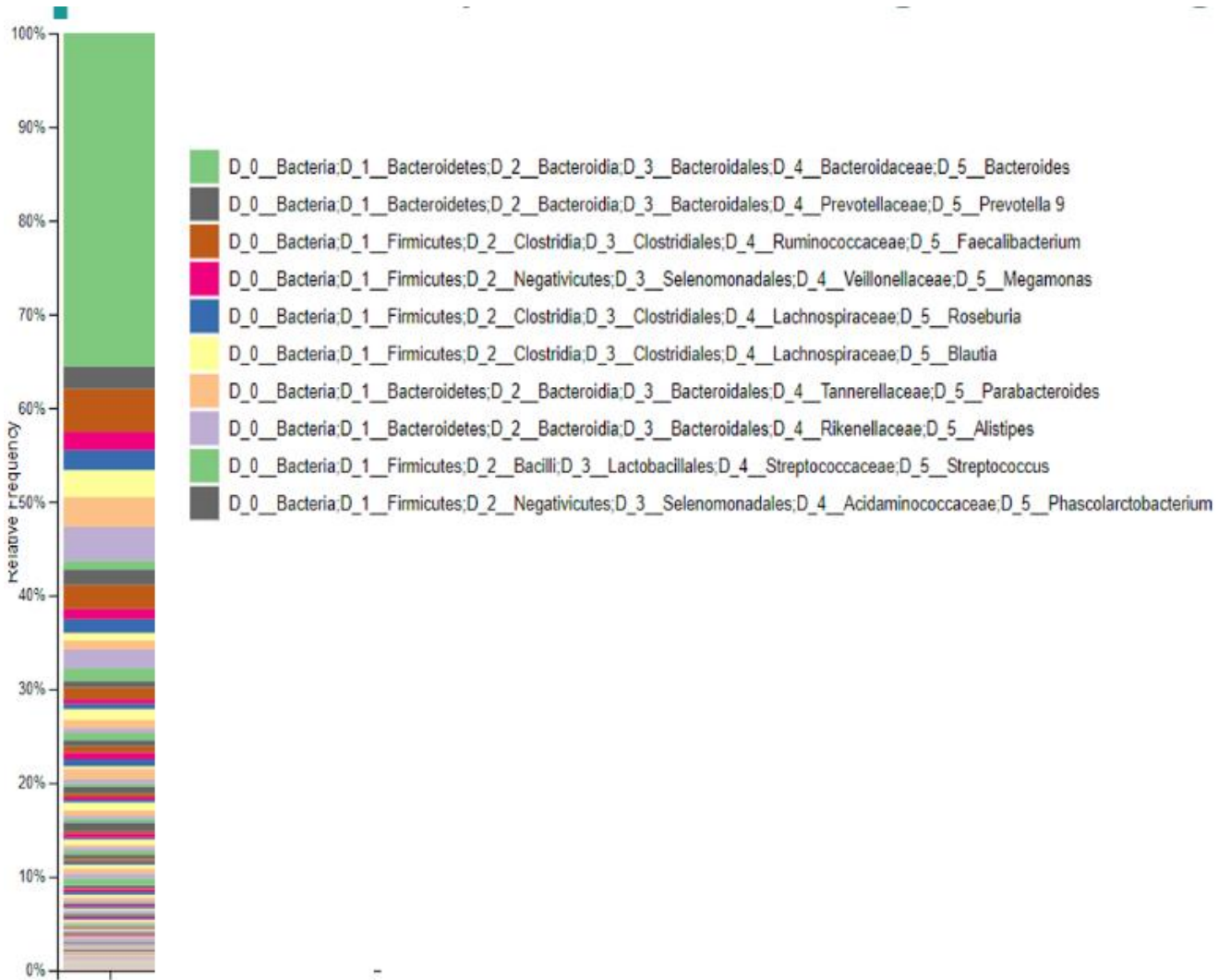
圖十、腸道微生物叢分析的 45 名個案年齡分布



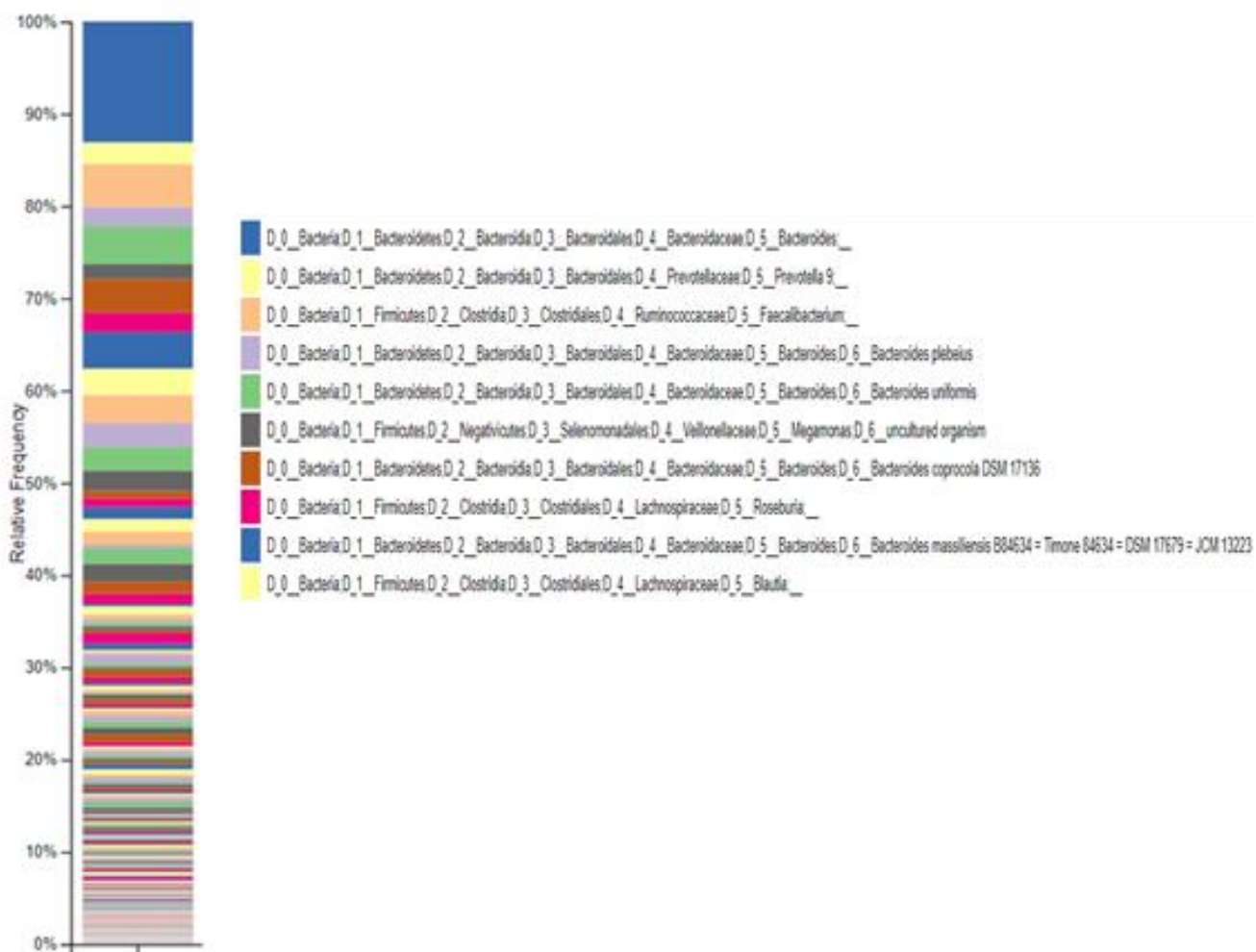
圖十一、腸道微生物叢定序、降噪後的分析流程



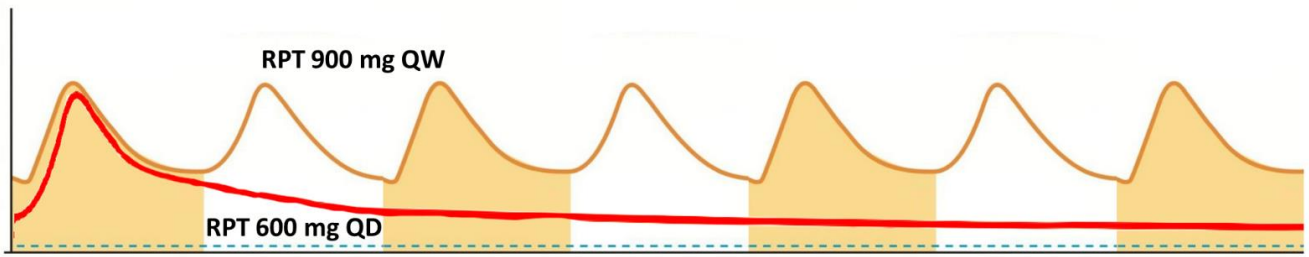
圖十二、Genera 層次上，腸道微生物叢的分布情況



圖十三、Species 層次上，腸道微生物叢的分布情況



圖十四、1HP 與 3HP 處方下，血中 RPT 濃度的假想圖



第九章 表次

表一、使用 1HP 個案抽血時程

Intensive schedule	D1	D8	D15	D22	D29	D56
Isonizid, RPT	C3	C3, C24	C3, C24	C3, C24	C24	
INSTIs, TFV-DP	C0	C24	C24	C24	C24	
HIV viral load	Before 1HP	V	V	V	V	V
Regular schedule						
Isoniazid, RPT	C3		C3, C24			
INSTI, TFV-DP	C0		C24		C24	
HIV viral load	Before 1HP		C24		C24	

INSTI, Integrase strand transfer inhibitors; RPT, rifampentine; TFV-DP, tenofovir-diphosphate; V, test

表二、使用 3HP 個案抽血時程

Intensive	D1	D2	D8	D9	D15	D16	D17	D21	D22	D23
INH, RPT	C3	C24	C3	C24	C3	C24	C48	C144	C0, C3	C24
INSTI, TFV-DP	Bf	C24		C24	C0	C24	C48	C144	C0	C24
HIV viral load	Bf					V				
Regular schedule										
INH, RPT	C3	C24			C3	C24				
INSTI, TFV-DP	Bf	C24			C0	C24				
HIV viral load	Bf									

Intensive	D29	D30	D57	D58	D78	D79	D106
INH, RPT	C3	C24	C3	C24	C3	C24	
INSTI, TFV-DP		C24		C24		C24	
HIV viral load		V		V		V	V
Regular schedule							
INH, RPT	C3	C24	C3	C24	C3	C24	
INSTI, TFV-DP		C24		C24		C24	
HIV viral load		V		V		V	V

Bf, before 1HP; INSTI, Integrase strand transfer inhibitors; TFV-DP, tenofovir-diphosphate; V, test

表三、四個標的化合物和各自同位素之特性

Compound name	Formula	R _t (min)	CE (V)	Precursor Ion (m/z)	Production ion Q1 (m/z)	Production ion Q2 (m/z)
Isoniazid	C ₆ H ₇ N ₃ O	1.016	20	138.0	121.0	79.0
Acetyl-isoniazid	C ₈ H ₉ N ₃ O ₂	1.000	20	180.0	121.2	138.1
Rifapentine	C ₄₇ H ₆₄ N ₄ O ₁₂	2.344	20	877.3	845.2	453.2
Desacetyl-rifapentine	C ₄₅ H ₆₂ N ₄ O ₁₁	2.244	20	835.2	803.3	153.1
Rifampicin	C ₄₃ H ₅₈ N ₄ O ₁₂	2.259	20	823.3	791.1	399.0
Isoniazid-d4	C ₆ H ₃ D ₄ N ₃ O	1.002	20	142.1	125.1	83.1
Acetyl-isoniazid-d4	C ₈ H ₅ D ₄ N ₃ O ₂	0.999	20	184.1	125.1	142.2
Rifapentine-d8	C ₄₇ H ₅₆ D ₈ N ₄ O ₁₂	2.330	40	885.5	151.1	95.1
Desacetyl-rifapentine-d8	C ₄₅ H ₅₄ D ₈ N ₄ O ₁₁	2.230	20	843.5	811.3	95.1
Rifampicin-d8	C ₄₃ H ₅₀ D ₈ N ₄ O ₁₂	2.245	20	831.2	799.2	406.9

表四、納入研究個案臨床特徵分析

	1HP (n=110)	3HP (n=101)	P-value
Age (yr)	51.4 ± 19.8	54.3 ± 17.4	0.248
>65	29 (26.4%)	35 (34.7%)	0.191
35 ~ 65	55 (50.0%)	48 (47.5%)	0.719
≤35	26 (23.6%)	18 (17.8%)	0.299
Male sex	61 (55.5%)	43 (42.6%)	0.062
BMI	24.4 ± 4.4	23.8 ± 4.1	0.297
<18.5	8 (7.3%)	8 (7.9%)	0.859
Smoking			
Current smoker	15 (13.6%)	18 (17.8%)	0.403
Ex-Smoker	19 (17.3%)	6 (5.9%)	0.011
Never smoker	76 (69.1%)	77 (76.2%)	0.245
Activity of daily living			
Dependent	3 (2.7%)	1 (1.0%)	0.623
Partially dependent	7 (6.4%)	6 (5.9%)	0.898
Independent	100 (90.9%)	94 (93.1%)	0.565
Unable to express	3 (2.7%)	0	0.248
Tubal feeding	1 (0.9%)	0	>0.999
Abnormal CxR	25 (22.7%)	18 (17.8%)	0.377
Comorbidity			
DM	15 (13.6%)	18 (17.8%)	0.403
CKD III~V	9 (8.2%)	10 (9.9%)	0.663
Cancer	5 (4.5%)	5 (5.0%)	>0.999
Autoimmune	2 (1.8%)	3 (3.0%)	0.672
Hypertension	29 (26.4%)	27 (26.7%)	0.952
Hyperlipidemia	7 (6.4%)	6 (5.9%)	0.898
Old CVA	9 (8.2%)	4 (4.0%)	0.203
Heart disease	6 (5.5%)	3 (3.0%)	0.502
Hyperuricemia	5 (4.5%)	1 (1.0%)	0.215
Parkinsonism	3 (2.7%)	2 (2.0%)	>0.999
Dementia	2 (1.8%)	2 (2.0%)	>0.999
Respiratory disease	2 (1.8%)	2 (2.0%)	>0.999
HBV infection	8 (7.3%)	9 (8.9%)	0.662
HCV infection	1 (0.9%)	5 (5.0%)	0.106

表五、指標個案及暴露特徵分析

	1HP (n=110)	3HP (n=101)	P-value
Age (year)	64.5 ± 22.8	67.3 ± 19.7	0.343
Male sex	66 (60.0%)	73 (73.0%)	0.047
Smear-positive	55 (50.0%)	70 (70.0%)	0.003
Cavitation	6 (5.5%)	16 (15.8%)	0.014
Contact setting			
Household	49 (44.5%)	39 (38.6%)	0.383
Nosocomial	17 (15.5%)	17 (16.8%)	0.786
Occupational	23 (20.9%)	40 (39.6%)	0.003
School	21 (19.1%)	4 (4.0%)	0.001
Exposure at same room	17 (15.5%)	17 (16.8%)	0.786

表六、藥物劑量分析

	1HP (n=110)	3HP (n=101)
INH dosage (mg)		
300	110 (100%)	
600		1 (1.0%)
750		10 (9.9%)
900		90 (89.1%)
RPT dosage (mg)		
300	1 (0.9%)	
450	1 (0.9%)	
600	108 (98.2%)	
750		10 (9.9%)
900		91 (90.1%)

表七、實驗室檢查數據

	1HP (n=110)	3HP (n=101)	P-value
Hemoglobin (g/dL)	14.0 ± 2.0	13.8 ± 1.6	0.599
<12	13 (11.8%)	8 (7.9%)	0.345
Leukocyte (/uL)	6937 ± 1770	7221 ± 1966	0.270
>9500	8 (7.3%)	14 (13.9%)	0.118
Platelet (K/uL)	259 ± 76	262 ± 82	0.777
<140	2 (1.8%)	3 (3.0%)	0.672
Aspartate transaminase (U/L)	27.1 ± 19.5	24.2 ± 10.8	0.174
>31	21 (19.1%)	12 (11.9%)	0.150
Alanine transaminase (U/L)	24.8 ± 16.2	22.9 ± 15.7	0.392
>41	11 (10.0%)	10 (9.9%)	0.981
Total bilirubin (mg/dL)	0.70 ± 0.29	0.68 ± 0.28	0.605
>1.0	13 (11.8%)	9 (8.9%)	0.490
eGFR (mL/min/1.73m ²)	99.5 ± 33.6	95.7 ± 29.8	0.384
QuantiFERON (IU/mL)			
Nil tube	0.24 ± 0.30	0.18 ± 0.30	0.134
Antigen tube	2.92 ± 2.95	2.12 ± 2.41	0.031
Mitogen tube	9.42 ± 3.71	9.83 ± 2.74	0.372
Antigen tube – Nil tube	2.71 ± 2.85	1.96 ± 2.30	0.038

表八、全身性藥物反應和皮膚副作用

	1HP (n=110)	3HP (n=101)	P-value
SDR	12 (10.9%) ^a	11 (10.9%) ^b	0.997
Urticaria	11 (10.0%)	1 (1.0%)	0.005
Flu-like syndrome	2 (1.8%) ^c	10 (9.9%)	0.011
Cutaneous reactions	40 (36.4%)	15 (14.9%)	<0.001
Rash	27 (24.5%)	7 (6.9%)	0.001
Itching	29 (26.4%)	12 (11.9%)	0.008

^a 當中有 9 (75%) 個個案仍舊完成治療。

^b 當中有 6 (55%) 個個案仍舊完成治療。

^c 有 1 個個案同時有蕁麻疹及嚴重類流感症狀。

表九、1HP 使用者的臨床特徵和實驗數據

項目	資料
Age (year), median (IQR)	41.0 [36.5-51.3]
Male sex, % (n)	98.0 (49)
Risk for HIV infection, % (n)	
Homosexuals/bisexuals	90.0 (45)
Heterosexuals	10.0 (5)
Hepatitis markers, % (n)	
Positive HBsAg	8.0 (4)
Positive anti-HCV	12.0 (6)
Under antiretroviral therapy, % (n)	100.0 (50)
Before 1HP	
HIV viral load <200 copies/mL	100.0 (50)
CD4 count >200 cells/mm ³ , % (n/N)	98.0 (48/49)
Aspartate transaminase (U/L), median (IQR)	20.0 [18.0-24.0]
Alanine transaminase (U/L), median (IQR)	20.0 [13.8-26.3]
T-bilirubin (mg/dL), median (IQR)	0.6 [0.5-0.7]
Two weeks after 1HP (Day 15)	
Aspartate transaminase (U/L), median (IQR)	17.5 [12.8-25.3]
Alanine transaminase (U/L), median (IQR)	21.0 [18.0-27.0]
T-bilirubin (mg/dL), median (IQR)	0.8 [0.7-1.0]
Four weeks after 1HP (Day 29)	
HIV viral load <50 copies/mL, % (n/N)	97.9 (47/48)
Aspartate transaminase (U/L), median (IQR)	20.5 [18.0-25.8]
Alanine transaminase (U/L), median (IQR)	19.0 [13.3-27.0]
T-bilirubin (mg/dL), median (IQR)	0.8 [0.7-0.9]

表十、1HP 使用者 bictegravir、isoniazid、和 rifapentine 的藥物濃度

藥物和抽血時間點	結果
Bictegravir (ng/mL), median (IQR)	
使用 1HP 前 (n=35)	3873 (2364-5394)
開始第 15 劑 1HP 後 24 小時 (n=45)	217.0 (134.0-321.5)
開始第 28 劑 1HP 後 24 小時 (n=44)	201.0 (123.5-308.5)
Isoniazid (ng/mL), median (IQR)	
開始第一劑 1HP 後 (n=42)	690.5 (424.0-978.5)
開始第 15 劑 1HP 後 3 小時 (n=40)	680.5 (395.0-973.8)
Rifapentine (ng/mL), median (IQR)	
開始第 15 劑 1HP 後 24 小時 (n=46)	9680 (6763.3-13426.3)
開始第 28 劑 1HP 後 24 小時 (n=44)	9449 (5560.3-13410.5)

