

計畫編號：MOHW109-CDC-C-114-000105

衛生福利部疾病管制署 109 年委託科技研究計畫

計畫名稱：台灣地區治療中愛滋病毒感染者之抗藥性發生率追蹤研究

年度/全程研究報告

執行機構：高雄醫學大學醫學檢驗生物技術學系

計畫主持人：王聖帆 副教授

研究人員：沈美辰

執行期間：109 年 01 月 01 日至 109 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣 90 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

封面

目錄

壹、摘要

一、中文摘要

二、英文摘要

貳、本文

一、前言：包括研究問題之背景與現況、研究目的等。

二、材料與方法。

三、結果。

四、討論。

五、結論與建議。

六、重要研究成果及具體建議。

七、參考文獻

八、圖次

九、表次

十、附錄

參、經費支用情形

## 壹、摘要

### 一、中文摘要

本研究主要是針對台灣地區 HIV-1 感染者進行抗藥性世代追蹤。研究的目的是為 1) 建立台灣地區之 HIV-1 感染者世代，進行原生抗藥性盛行情形之監測； 2) 針對未帶有原生抗藥性病毒基因之個案進行追蹤，並針對治療失敗者進行抗藥性基因型及表現型之評估檢測； 3) 進一步探討個別個案產生抗藥性之可能成因。本年度預計收案 60 件新案，目前收案已達 60 件，其中完成抗藥性檢驗共 60 件，其中 15 人 (25%) 具有 pre-treatment drug resistance (PDR)。此外，本計畫自 107 年至 109 年 12 月 21 日止，總共完成抗藥性檢測共 170 人，結果發現 28 人具有 PDR (16.47%)，其餘 142 人 (83.5%) 納入 acquired drug resistance (ADR) 抗藥性追蹤。在 PDR 抗藥性分析發現主要在 pol gene 上的 T215 與 A98, N348, V106, V179 以及 L90 位點發生突變分別對於 NRTI 與 NNRTI 及 PI 藥物產生抗性；此外，在 G163 的位點突變則對 Integrase inhibitor 藥物產生抗性。在 PDR 盛行率分析發現北部及東部地區的抗藥性與其他地區相比較為嚴重 (23.9%，27.3%)。在 Env 基因演化樹分析發現有一些病患體內的 HIV-1 病毒聚集於相同的 cluster (bootstrap value >95%)，代表這些病患彼此可能有相關性或者具有相同的感染源。在危險因子分析發現男男間不安全性行為主要傳染的危險因子。在 HIV-1 亞型分析結果發現感染者主要以 B 亞型為主 (90.85%)。另外，在追蹤的 142 人中，使用 HAART 治療滿 12 個月之個案有 101 人，目前僅發現 1 例 ADR 的情況 (0.99%)，另有 22 例疑似個案待檢中。本研究對於台灣 HIV 感染者的基因多變性和藥物易感受性提供重要的資訊，不僅能及時回饋臨床作為醫療處置之參考，亦能做為未來防治政策擬定之重要資訊。

關鍵詞：人類後天免疫缺乏病毒，高效能抗反轉錄病毒療法，抗藥性監測與追蹤，抗藥性基因型，原生抗藥性、獲得抗藥性

## 二、英文摘要

Highly active anti-retroviral therapy (HAART) has been conducted to treat HIV-infected patients clinically in Taiwan since 1997. Unfortunately, the drug resistant strains have become the major obstacle to HAART treated HIV-1 patients. The specific aims of this study were 1) to establish a drug resistance surveillance cohort in HIV-1 patients to monitor the pre-treatment drug resistance (PDR) from the new patients; 2) to monitor the occurrence of acquired drug resistance (ADR) and conduct genotype analysis; 3) to investigate the probable factors which led to drug resistance. This year we completed our goal to recruit 60 new HIV-1 subjects, and 60 have been completed drug resistance analyses. Results indicated that 15 participants with PDR (25%). From 2018 to December 21, 2020, we have recruited a total of 170 subjects. Among them, 170 were received drug resistance testing and found that 28 patients with PDR (16.47%) phenomenon. The rest 142 subjects (83.5%) were enrolled to longitudinal survey of potential ADR occurrence. Results from drug resistance analysis of HIV-1 patients with PDR indicated that when the mutation occurred in the site of pol region including T215 and A98, N348, V106, V179 as well as L90 mainly resisted to NRTI, NNRTI and PI, respectively. Additionally, the mutation on G163 was resistant to Integrase inhibitor. We also noted that higher PDR prevalent in the northern (23.9%) and eastern areas (27.3%) of Taiwan. Further, the data from phylogenetic tree analysis indicated that some HIV-1 isolates were in a stable cluster (bootstrap value > 95%), indicating certain correlation and interaction between these patients or they have a same infectious source. Results from risk analysis indicated that MSM was the major risk to lead to HIV-1 infection and subtype B was the major isolates in this cohort. Regarding the potential ADR analysis from 127 followup patients, there were 101 patients received HAART for at least 12 months and one patient was detected as ADR with virological failure (0.99%). There were still 22 suspected ADR subjects needed further clarification. This study offered an information about the genetic diversity and drug susceptibility of Taiwanese, and be helpful for the future anti-retroviral treatment strategies.

keywords : HIV-1, Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART), drug resistance, genotypes, pre-HIV drug resistance (PDR), acquired HIV drug resistance (ADR)

## 貳、本文

### 一、前言：

愛滋病已被聯合國明定為二十一世紀造成人類健康極大威脅的三大疾病之一。根據 UNAIDS 的統計資料顯示，截至西元 2019 年 12 月止，全球估計感染 HIV/AIDS 的人數，約有三千八百萬人(三千一百六十萬人~四千四百五十萬人)。其中，成年人(15 歲以上)約有三千六百二十萬人(三千零二十萬人~四千二百五十萬人)，約佔總數的 95.3%；而孩童感染人數則為一百八十萬人(一百三十萬人~兩百二十萬人)，約佔總數的 4.7%。另外，於 2019 年估計當年 HIV-1 的新感染人數，約為一百七十萬人(一百二十萬人~二百二十萬人)；死於 AIDS 的人數則約有六十九萬人左右(五十萬人~九十七萬人) [1]。而根據我國行政院衛生署疾病管制局的統計資料顯示，截至 2020 年 9 月底止台灣 HIV-1 感染者人數為 42,070 人，本國籍者為 40,733 人，占總人數的 96.82%；本國籍男性感染者為 38,611 人，佔本國籍感染總人數的 94.79%。年齡方面則以 25-34 歲最多，佔 2020 年 9 月通報數的 42.45%，以及 2020 年截至 9 月總個案數的 44.39% [2]。

高效能抗反轉錄病毒療法 (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART)，俗稱「雞尾酒療法」是指使用三種以上抗反轉錄病毒藥物合併治療的方法，也被稱為三合一療法，此療法能降低病毒量，提高免疫力，改善存活率和減少抗藥性病毒產生。這些抗病毒藥物可根據其所阻斷的步驟來分類，常見的藥物有三大類：反轉錄酶抑制劑 (Reverse Transcriptase Inhibitors, RTI)、蛋白酶抑制劑 (Protease Inhibitors, PI)、嵌入酶抑制劑 (Integrase Inhibitors, INI) 等。目前的雞尾酒療法，是根據 HIV-1 感染者的疾病進程、臨床症狀、免疫功能狀況、生活及職業型態等，將數種同類或不同類的抗病毒藥物加以適當組合，以達到最大的抗病毒療效及避免 HIV-1 產生抗藥性[3-5]。

台灣從 1997 年 4 月起，即免費提供 HAART 給愛滋病病患服用，成為全世界少數免費提供 HAART 的國家。最初，針對愛滋病病人的治療方式，包括了抗反轉錄病毒藥物治療、廣泛地使用預防及治療伺機性感染的藥物，但十幾年下來，感染者的存活率並沒有獲得明顯的改善，直到 1995 年底，新抗反轉錄病毒藥物—蛋白酶抑制劑的上市，及高效能抗反轉錄病毒藥物療法的提出，用以治療感染者後，才真正提升了患者的存活率 [6]。但伴隨而來的抗藥性病毒株的出現，對於愛滋病的治療產生極大的衝擊。抗藥性病毒株的篩選，可以在治療的過程中，及時調整藥物的劑量或是改變給予第二線抗病毒藥物，才能達到最好的治療

效果。根據 WHO 2017 年發布的 2017-2021 HIV 抗藥性全球行動計畫書 (Global Action Plan on HIV Drug Resistance 2017-2021) 資料顯示，原生抗藥性 (Pretreatment Drug Resistance, PDR. 包括未曾接受藥物治療者及曾暴露過 ART 藥物者偵測到之抗藥性) 的盛行率呈現逐年攀升的趨勢。截至 2016 年，在亞洲地區已有高達 11% 的人感染抗 NNRTI 抗藥性病毒株，而東非地區的感染者則更高達 29% [7]。台灣 2014 年亦有研究指出在尚未接受藥物治療的感染者中對 RTI、PI 及 INI 任一抗病毒藥物有抗藥性基因型之盛行率為 10.6% [8]。

本研究團隊利用衛生福利部健康加值中心健保資料庫數據分析得出，截至 2014 年底，在台灣地區所有 HIV 感染者中已使用 HAART 進行治療者的比率為 72.78% (20,895/28,710)。進一步以「使用 HAART 藥物後一年之病毒量大於 1,000 copies」此一 WHO 針對病毒量抑制 (Viral Load Suppression) 訂定之標準初步進行潛在的獲得性抗藥性 (Acquired Drug Resistance, ADR) 病毒株感染篩選 [7]，發現在此標準上初步符合病毒學治療失敗 (Virology Failure) 定義者之比率為 11.41%。換言之，全台灣地區可能有將近兩千四百位使用 HAART 治療之 HIV 感染者其感染之病毒株已有 ADR 產生，此一數據值得有關單位及學術研究者之重視。

世界衛生組織於 2016 年發布之早期預警指標 (Early Warning Indicators, EWIs) 報告中即指出，早期病毒量抑制 (Viral load suppression at 12 months)、患者依從性 (adherence) 與臨床 loss to follow-up 情形 (loss to follow-up, LTFU) 等等 EWIs 皆與 HIV 抗藥性有密切關聯性，並建議各國建立針對 PDR 及 ADR 之監測戰略 [9]。因此本研究希望可以藉由建立 HIV/AIDS 感染者之臨床世代，探討 HIV-1 PDR 之盛行情形，並針對治療早期未表現有抗藥性者進行追蹤，以監測 HIV-1 ADR 之發生情形，並深入探討其發生原因。本計劃之成果不僅能及時回饋臨床作為醫療處置之參考，亦能做為未來防治政策擬定之重要資訊。

## 研究目的

- 1) 建立台灣地區之 HIV-1 感染者世代，進行原生抗藥性盛行情形之監測。
- 2) 針對未帶有原生抗藥性病毒基因之個案進行追蹤，並針對治療失敗者進行抗藥性基因型評估檢測。
- 3) 進一步探討個別個案產生抗藥性之可能成因。

## 二、材料與方法。

### 一) 研究方法與設計：

收案來源：全台各地數間醫療院所。由本計畫三位協同主持人協助各別進行台灣北部、中部、南部及東部地區醫療院所聯繫與個案招募事宜。

收案條件：年滿 20 歲以上，初確診感染有 HIV-1，並開始接受 HAART 治療未超過一個月。

收案個數：預期收取 HIV-1 陽性的病人共 60 人次/年。包含其病歷資料與血液檢體。

### 研究設計：

1. 個案選取與資料收集：經主治醫師確認個案符合納入條件之 HIV-1 陽性的病人且同意參與研究後，由臨床醫師向病人解釋研究內容與流程，再由專責之研究助理、個案管理師或護理師協助個案填寫知情同意書，並詳細收集個案之病歷資料，包括年齡、性別、家族史、身高、體重、最後一次血清陰性時間點、第一次檢測出 HIV-1 陽性的時間點、發病時間、開始使用高效能抗病毒藥物日期、藥物種類、用藥情況、起始病毒量、CD4<sup>+</sup> cell 數目、B 型及 C 型肝炎標記、相關伺機性感染與疾病病史...等，以及病毒、血清、微生物等各種檢驗資料和過去曾經在該院的篩檢紀錄、職業別、其他身體健康狀態。輸入電腦後進行加密保護，建立長期世代資料庫以利後續分析。穩定的長期回診個案則每 6 個月追蹤一次血液檢查，新個案則每 3 個月追蹤一次血液檢查。所有病歷資料及檢體皆以代碼辨識。
2. 採集病人全血液檢體於 EDTA 紫頭管。血液檢體將送至高雄醫學大學王聖帆老師實驗室進行後續分析及儲存。
3. 抗藥性基因型測定：萃取血漿中病毒 RNA 或淋巴球 DNA，利用病毒基因序列定序，分析其可能突變的基因位點，上傳至 Stanford Drug Resistance Database 進行比對，檢測是否為抗藥性病毒株，並計算原生抗藥性之盛行率。
4. 將未檢測出原生抗藥性病毒株的個案納入追蹤清單。
5. 個案追蹤：納入追蹤清單之個案將建立一臨床流行病學世代資料庫，持續追蹤個案的疾病發展情況。選擇於符合追蹤條件之個案，同時符合 HAART 治療後滿 12 個月此一條件者，若追蹤期間之病毒量檢驗值曾發生大於 1,000 copies 之情形者，續進行抗藥性基因型測定。

6. 抗藥性發生原因之探討：確認於追蹤期間發生抗藥性情形者，透過比對臨床病歷資料、藥物使用情形與患者依從性等抗藥性相關早期預警指標，探討抗藥性發生之成因。
7. 使用之檢體或其剩餘檢體之處理方式暫存，保存年限 3 年。
8. 受試者資料保護措施及安全監測計畫：
  - A. 經由簽署受試者同意書，讓受試者瞭解亦同意研究者與人體試驗委員會皆有權檢視受試者的醫療記錄，以確保臨床研究過程與數據符合相關法律及法規要求。我們也承諾在法律所規範之程度內絕對視受試者的資料為機密並負有保密之義務。
  - B. 有關辨認受試者身份之紀錄在相關法律及法規要求下不會予以公開。如果發表研究結果，受試者的身份仍將被保密。
  - C. 個案的病歷資料不會公開洩露給不相關的第三者，只會在預期的目的下使用。

一) 實驗步驟：

- (1) 檢體採集：利用 EDTA 管抽 5~10c.c 的血液，保存於 4°C，三天內分離血漿及白血球。血漿保存於-80°C，白血球保存於-20°C，依據實驗需要萃取病毒 RNA 與淋巴球 DNA。
- (2) 淋巴球 DNA 萃取：將 EDTA 管分離出的週邊血液單核球 (PBMCs)，利用苯酚 (Phenol) 及氯仿 (Chloroform) 萃取淋巴球 DNA，經由酒精沉澱後存放於-20°C 冰箱，待進行聚合酵素鏈鎖反應分析時再取出使用。
- (3) 病毒 RNA 萃取：將 EDTA 管分離出的血漿，利用 QIAamp Viral RNA Kit 抽取血漿病毒 RNA。最後的 RNA 產物保存於-80°C。將病毒 RNA 利用 random hexamer 或 R-3500 pol 基因特異性引子進行反轉錄步驟 (42°C 60 分鐘，70°C 10 分鐘)，最後的 cDNA 產物保存於-80°C。
- (4) 抗藥性分析：針對抗藥性部份，我們將分析 pol 基因，以監測抗藥性病毒株的盛行情形。在第一次 PCR 中我們會以 F-1849/KVL069 這對引子，以病毒 RNA 轉錄的 cDNA 或是以原病毒 DNA 當模板，分別先將個案本身將近 3.2 Kb 的 pol 片段大量複製出來。接著再以此 PCR 產物作為第二次 PCR 時所需的模板，利用 MAW26/ KVL084 引子將特定區域大量擴增。進行 PCR 反應時，引子及反應溫度如下：



引子	反應溫度	循環
第一次 PCR	95°C 2 分鐘	1
F1849/KVL069	94°C 30 秒, 50°C 30 秒, 72°C 1 分鐘 30 秒	40
	72°C 10 分鐘	1
第二次 PCR	95°C 2 分鐘	1
MAW26/KVL084	94°C 15 秒, 57°C 20 秒, 72°C 1 分鐘 30 秒	40
	72°C 10 分鐘	1

而後取 5 µl 第二次 PCR 產物以 1.2 % 洋菜凝膠電泳分析，以確定複製後產物大小同預期的 DNA 片段 (3.2 Kb)。最後再利用不同的引子進行基因定序，將長度約 3.2 Kb 的基因序列判讀出。引子序列如下：

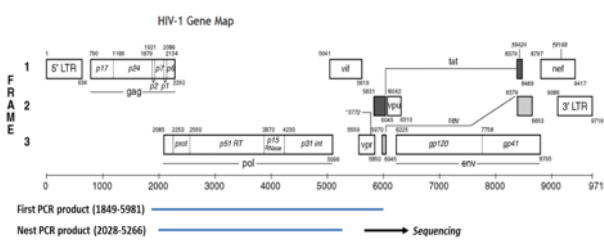
引子	序列
PCR 引子	
F1849	5`-GATGACAGCATGTCAGGGAG-3`
KVL069	5`-TTCTTCCTGCCATAGGARATGCCTAAG-3`
MAW26	5`- TTGGAAATGTGGAAAGGAAGGAC -3`
KVL084	5`-CCTGTATGCARACCCCAATATG-3`
定序引子	
POL-2	5`-TTCTCTTCTGTGTCAATGGCCATTGTTT-3`
POL-7	5`-CATTTATCAGGATGGAGTTCA-3`
RT-a	5`- GTTGACTCAGATTGGTTGCAC-3`
RT-b	5`-CCTAGTATAAACAATGAGACAC-3`
KVL07	5`-GATTCACYTTATCTGGTTG-3`
KVL07	5`-GCACAYAAAGGRATTGGAGGAAATGAAC-3`
KVL08	5`-GGVATTCCCTACAATCCCCAAAG-3`
KVL08	5`-GAATACTGCCATTTGTACTGCTG-3`

- (5) 基因定序：我們預計將前述所得之 pol 片段 PCR 產物送至核酸定序廠商，進行基因序列定序。完成校直排序之基因序列將上傳

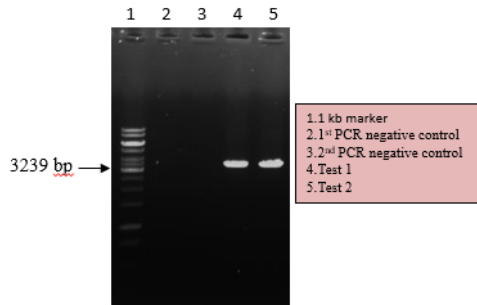
至 Stanford Drug Resistance Database 進行比對，以了解是否有抗藥性病毒株之產生。

- (6) 抗藥性發生成因之探討：檢測出抗藥性病毒株之個案，依據 WHO 早期預警指標 (Early Warning Indicators, EWIs) 之建議，比對臨床病歷資料、藥物使用情形與患者依從性等抗藥性相關早期預警指標 (包括 12 個月內是否有 Loss to follow-up 之情形、藥物服用時間是否完全準時、是否確實複診、是否有缺藥情形等 EWIs)，探討抗藥性發生之成因。

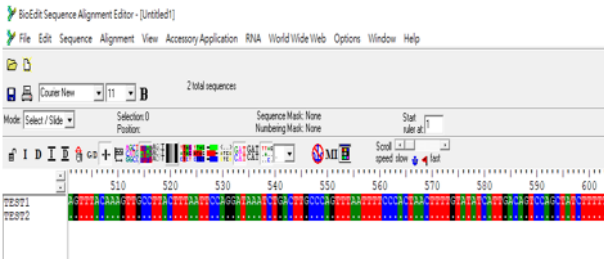
**1. 以巢式聚合酶連鎖反應法放大 HIV-1 pol 基因序列以進行基因定序**



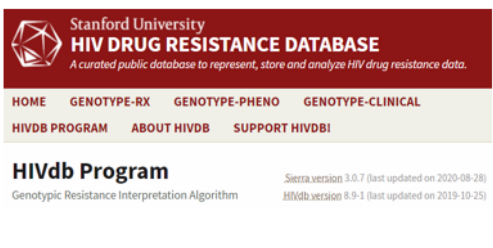
**2. 經巢式聚合酶連鎖反應法放大基因產物之海藻膠體電泳結果**



**3. 利用軟體進行定序結果之序列合併**



**4. 上傳基因序列至Stanford 抗藥性資料庫進行抗藥性相關突變檢測**



三、結果。

### 抗藥性發生率追蹤研究之收案分布

今年度參與本計畫之醫療院所共計 7 間，範圍涵蓋全台灣北、中、南、東四大區域之抗藥性追蹤聯繫網絡(圖一)。同時與各家院所確立個案之篩選、招募與資料傳遞之制式流程，並建立中心與各院所臨床人員之橫向聯絡機制，以最佳化追蹤程序，於未來進行受試者獲得性抗藥性追蹤時，可即時更新個案治療狀況之相關資訊。本計畫各地區收案情形，北部 46 人，中部 67 人，南部 46 人，東部 11 人，總計收案數為 170 人(圖二)。收案地區之廣泛，能更好的反應出全台灣的盛行概況。

### 抗藥性發生率追蹤研究之收案情形

截至 109 年 12 月 21 日止，本計畫總收案數為 170 人，其中包含今年收案 60 人，完成抗藥性檢測 60 人，其中發現 15 名具有原生抗藥性，盛行率為 25% (15/60)(表一)。我們分析各地區原生抗藥性的盛行率，發現北部為 23.9%，中部為 11.9%，南部為 13.0%，東部為 27.3% (圖三)。

### 抗藥性發生率追蹤研究之人口統計分析

本計畫完成抗藥性檢測 170 人次，其中 28 例具有原生抗藥性 (PDR)，盛行率為 16.47% (28/170)。未檢測到抗藥性之個案為 142 例，其中男性有 140 例，女性有 2 例。個案平均治療前 CD4 值為 325.13 cells/cumm，平均治療前病毒量 271547.87 copies/ml (表二)。

經過 HAART 治療後，全數個案均看到明顯之治療成效，病毒量小於儀器之檢測值(<20 copies/ml)。針對治療滿 12 個月的個案追蹤其病毒量之變化，分析病歷資料後，發現服藥後 12-24 個月，病毒量發生回彈情形的有 12 例，其中有 2 例上升至>1000copies。服藥後>24 個月，病毒量有回彈情形的有 10 例，其中有 2 例上升至>1000copies (表二)。另外，目前已發現 1 例獲得性抗藥性(ADR)的個案，發生率為 0.99%。

### HIV-1 亞型分析：

自 107 年起收案至 109 年 12 月 21 日，累計分析 170 例，主要以 B 亞型為主，在無原生抗藥性的 142 例中，有 129 例為 B 亞型 (90.85%)，具有原生抗藥性的 28 例中，有 27 例為 B 亞型 (96.43%)。其次還發現 BC、AE 及 CRF33\_01B 型的案例 (表三)。

### HIV-1 亞型與危險因子之相關性：

過去有文獻指出，CRF07-BC 與 IDU 具有相關性，從我們的結果發現 MSM 佔 50% (3/6)，Heterosexual 為 16.67% (1/6)，而 IDU 則為 33.33% (2/6)，這項結果值得深入探討，是否感染族群改變或其他因素造成 (表四)。

### HIV 感染者危險因子及 HBV、HCV 共同感染分析：

進一步探討 HIV 感染者之危險因子，發現主要危險因子為男男間不安全性行為 (MSM)，在無原生抗藥性及有原生抗藥性的族群中，百分比分別為 94.24% (131/139) 及 92.31% (24/26) (表五)。另外，HBV 共同感染的發生率，分別為 5.00% (7/140) 及 10.71% (3/28)。而 HCV 共同感染的發生率，分別為 6.43% (9/140) 及 3.57% (1/28) (表六)。

### 抗藥性發生率追蹤研究之 Env 基因演化樹分析

接著我們深入探討 Env 基因，從我們的結果可以發現部分案例的基因相似度高達 100%，分別有四群，第一群為 N139、N70、N64 這三例皆來自北部地區(N)，第二群為 N74、N150 這兩例同樣來自北部地區，第三、四群分別為 S280、S141 以及 S278、S282、S284 皆為北部地區(圖四)。(使用的 Reference 為過去匿名篩檢的序列，G 代表北部地區，KG 代表南部地區)

### 原生抗藥性突變位點的發生率：

本計畫原生抗藥性之發生率為 16.47%。依據年度分別探討各個位點的突變發生率，從結果可以發現，每年皆有 A98G 及 V179D 的案例出現，A98G 發生率皆為 3.6%，V179D 發生率分別為 7.1%、3.6%、10.7%，似乎有上升的趨勢（圖五）。另外，將所有突變位點合併探討其發生率，從我們的結果可以看到，主要突變位點為 V179D，其發生率為 21.4%（圖六）。

### 原生抗藥性對各種藥物抗藥性程度之情形

為了解現今對抗藥性的趨勢，以利臨床醫師用藥，因此我們分析各種藥物抗藥性程度，從我們的結果可以看到大部分皆對 NNRTI 具有抗藥性，尤其 Doravirine (DOR)、Efavirenz (EFV)、Nevirapine (NVP)、Rilpivirine (RPV) 這四種藥物皆有發現對其產生高度抗藥性之案例，其發生率分別為 3.57%，17.86%，21.43%，3.57%（表七），值得我們重視並深入探討。

#### 四、討論。

2019 年有研究結果指出在台灣南部地區 transmitted drug resistance (TDR) 的盛行率分別為 10.6% (2007-2011 年) 及 7.9% (2012-2015 年)[10]。HIV-1 亞型分析同樣是以 B 亞型為主，其次還有 AE 及 BC 型 [11-13]。主要危險因子與本研究結果相同，皆為男男間不安全性行為 [10-12]。

本研究收案地區包含全台灣北、中、南、東部，能夠比較各地區 HIV 感染者的差異及流行概況。本研究抗藥性基因檢測 170 人次，其中原生抗藥性發生率為 16.47% (28/170)，其中對 PI、NRTI、NNRTI、INSTI 具有抗藥性的發生率，分別為 0.59% (1/170)，2.35% (4/170)，14.71% (25/170)，0.59% (1/170)。根據前述抗藥性發生率結果顯示，本研究與過去已發表的文獻結果相似[8, 14]。但對不同種類藥物產生抗藥性的發生率則不盡相同，相同的地方是本研究對 PI 產生抗藥性的案例是南部地區，對 INSTI 產生抗藥性的案例則為北部地區[11, 14]。

獲得抗藥性 ADR 的追蹤，目前服藥滿 12 個月之個案有 101 名，發生病毒量回彈情形的有 22 名，其中 4 名病毒量 >1000copies，將再次檢測是否出現抗藥性基因。另外，已發現 1 例 ADR 的個案，發生率為 0.99%。

#### 五、結論與建議。

本研究從 107 年起至 109 年 12 月 21 日止，收案分佈全台灣北、中、南、東部，參與本計畫之受試者達 170 人，完成抗藥性檢測 170 次，其中 142 人未檢測到抗藥性基因，28 人具有原生抗藥性，發生率為 16.47%。目前 ADR 之發生率不如預期[15, 16]，經與院方討論，預計擴大檢測範圍，未來若有病毒量發生回彈情況，即再次檢測是否出現抗藥性基因，另外，將嘗試與各院溝通取得回彈當次的採血點，縮短等待個案回診之時間。

#### 六、重要研究成果及具體建議。

本研究結果已於今年度發表於「2020 年台灣病毒學會年會暨學術研討會」，也於年底參與「台灣微生物學會」發表最新成果。與其他專業人士進行討論及檢討，以利深入了解台灣目前 HIV 抗藥性發生率，不僅能即時回饋臨床作為醫療處置之參考，亦做為未來擬定防治政策之用。

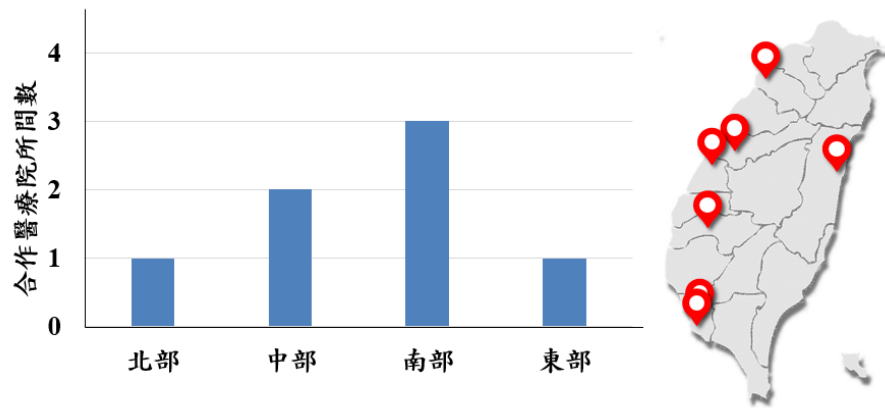
## 七、參考文獻：

1. AIDSinfo. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Available at: <http://aidsinfo.unaids.org/>.
2. Centers for Disease Control (CDC) ROCT. HIV/AIDS monthly report 107-08. Available at: <https://www.cdc.gov.tw/professional/downloadfile.aspx?fid=5D30A5B238076635>.
3. Barth RE, van der Meer JT, Hoepelman AI, Schrooders PA, van de Vijver DA, Geelen SP, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy administered by general practitioners in rural South Africa. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(10):977-84. Epub 2008/07/17. doi: 10.1007/s10096-008-0534-2. PubMed PMID: 18629557.
4. Dianzani F, Rozera G, Abbate I, D'Offizi G, Abdeddaim A, Vlassi C, et al. Interferon may prevent HIV viral rebound after HAART interruption in HIV patients. *J Interferon Cytokine Res*. 2008;28(1):1-3. Epub 2008/03/29. doi: 10.1089/jir.2007.0076. PubMed PMID: 18370866.
5. Granich R, Crowley S, Vitoria M, Lo YR, Souteyrand Y, Dye C, et al. Highly active antiretroviral treatment for the prevention of HIV transmission. *J Int AIDS Soc*. 2010;13:1. Epub 2010/03/09. doi: 10.1186/1758-2652-13-1. PubMed PMID: 20205768; PubMed Central PMCID: PMC2822750.
6. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, Vesanen M, Hurley A, Saksela K, et al. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature*. 1997;387(6629):188-91. Epub 1997/05/08. doi: 10.1038/387188a0. PubMed PMID: 9144290.
7. (WHO). WHO. Global Action Plan on HIV Drug Resistance 2017-2021 Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255883/1/9789241512848-eng.pdf?ua=1>.
8. Weng YW, Tsai HC, Lee SS, Wu KS, Sy CL, Chen JK, et al. Prevalence and associated factors for HIV-1 transmitted drug resistance in voluntary clients for counseling and testing in Southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;49(4):487-93. Epub 2014/10/16. doi: 10.1016/j.jmii.2014.08.002. PubMed PMID: 25315212.
9. (WHO) WHO. Global Report on Early Warning Indicators of HIV Drug Resistance. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246219/1/9789241511179-eng.pdf?ua=1>.
10. Weng YW, Chen IT, Tsai HC, Wu KS, Tseng YT, Sy CL, et al. Trend of

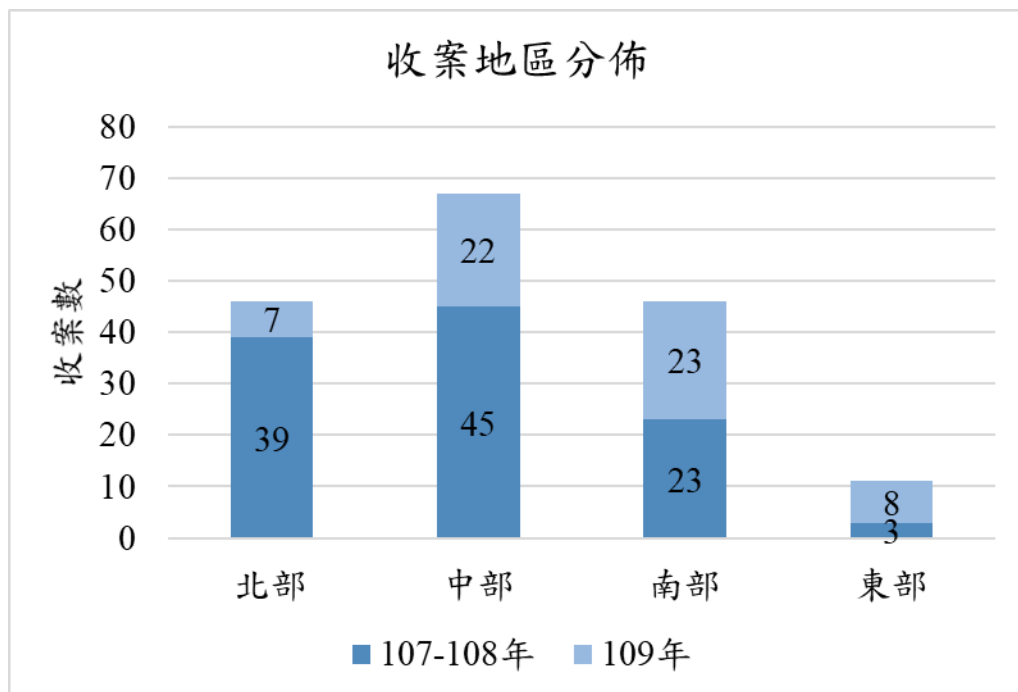
- HIV transmitted drug resistance before and after implementation of HAART regimen restriction in the treatment of HIV-1 infected patients in southern Taiwan. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):741. Epub 2019/08/25. doi: 10.1186/s12879-019-4389-1. PubMed PMID: 31443633; PubMed Central PMCID: PMC6708193.
11. Tsai HC, Chen IT, Wu KS, Tseng YT, Sy CL, Chen JK, et al. HIV-1 integrase strand-transfer inhibitor resistance in southern Taiwan. *Oncotarget.* 2018;9(38):24927-35. Epub 2018/06/05. doi: 10.18632/oncotarget.24837. PubMed PMID: 29861843; PubMed Central PMCID: PMC65982757.
  12. Tsai HC, Chen IT, Wu KS, Tseng YT, Sy CL, Chen JK, et al. High rate of HIV-1 drug resistance in treatment failure patients in Taiwan, 2009-2014. *Infect Drug Resist.* 2017;10:343-52. Epub 2017/10/31. doi: 10.2147/IDR.S146584. PubMed PMID: 29081666; PubMed Central PMCID: PMC65652926.
  13. Chang SY, Lin PH, Cheng CL, Chen MY, Sun HY, Hsieh SM, et al. Prevalence of Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTI) Resistance Mutations in Taiwan. *Sci Rep.* 2016;6:35779. Epub 2016/10/26. doi: 10.1038/srep35779. PubMed PMID: 27779200; PubMed Central PMCID: PMC65078839.
  14. Lai CC, Liu WC, Fang CT, Yang JY, Chang LH, Wu PY, et al. Transmitted drug resistance of HIV-1 strains among individuals attending voluntary counselling and testing in Taiwan. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(1):226-34. Epub 2015/09/26. doi: 10.1093/jac/dkv284. PubMed PMID: 26404079.
  15. Bokharaei-Salim F, Esghaei M, Khanaliha K, Kalantari S, Marjani A, Fakhim A, et al. HIV-1 reverse transcriptase and protease mutations for drug-resistance detection among treatment-experienced and naive HIV-infected individuals. *PLoS One.* 2020;15(3):e0229275. Epub 2020/03/03. doi: 10.1371/journal.pone.0229275. PubMed PMID: 32119691; PubMed Central PMCID: PMC67051075.
  16. World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific. Road map for surveillance and monitoring of HIV drug resistance in the Western Pacific Region 2014-2018. Geneva, Switzerland: World Health Organization Western Pacific Region; 2014. x, 58 pages p.



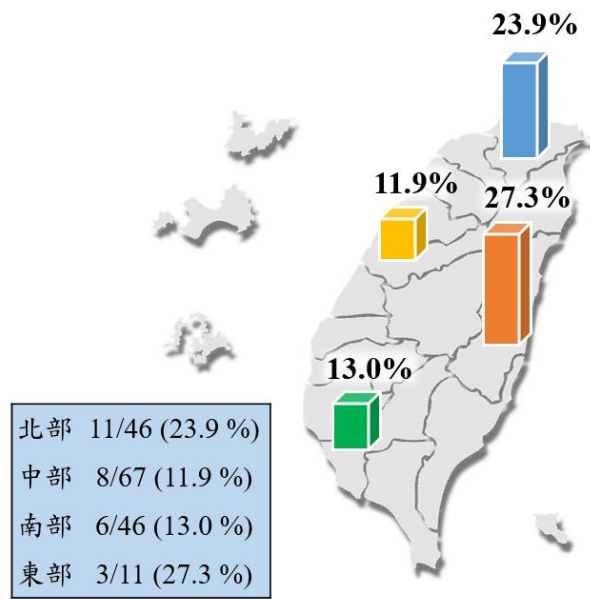
## 八、圖次



圖一、參與本計畫抗藥性追蹤聯繫網絡醫療院所之區域分布

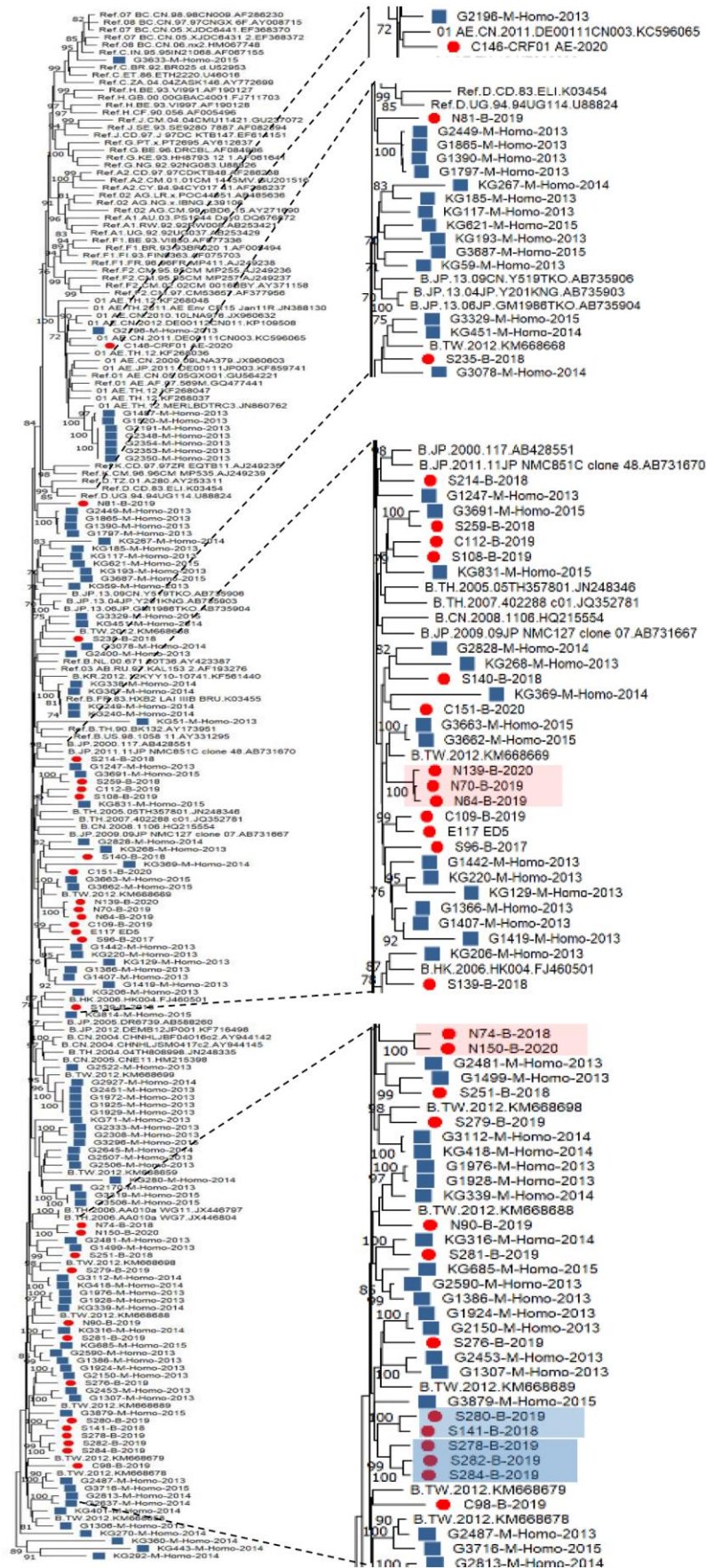


圖二、各地區抗藥性追蹤之收案情形

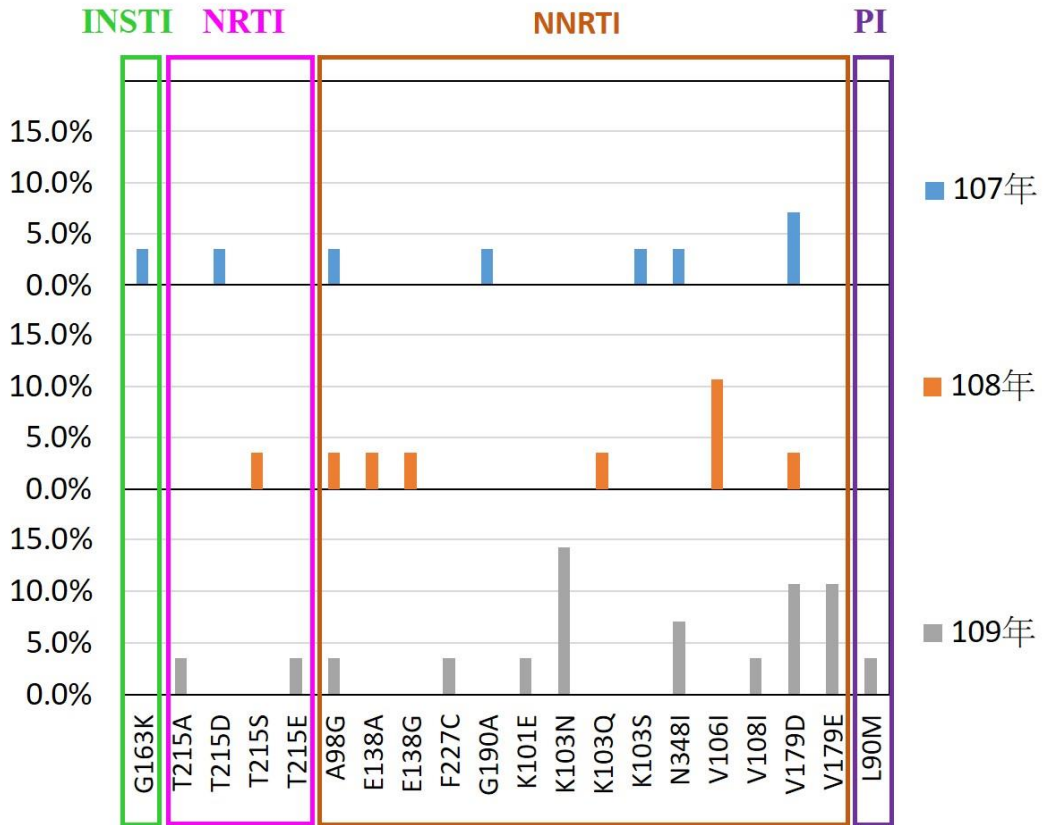


圖三、各地區 PDR 之盛行率

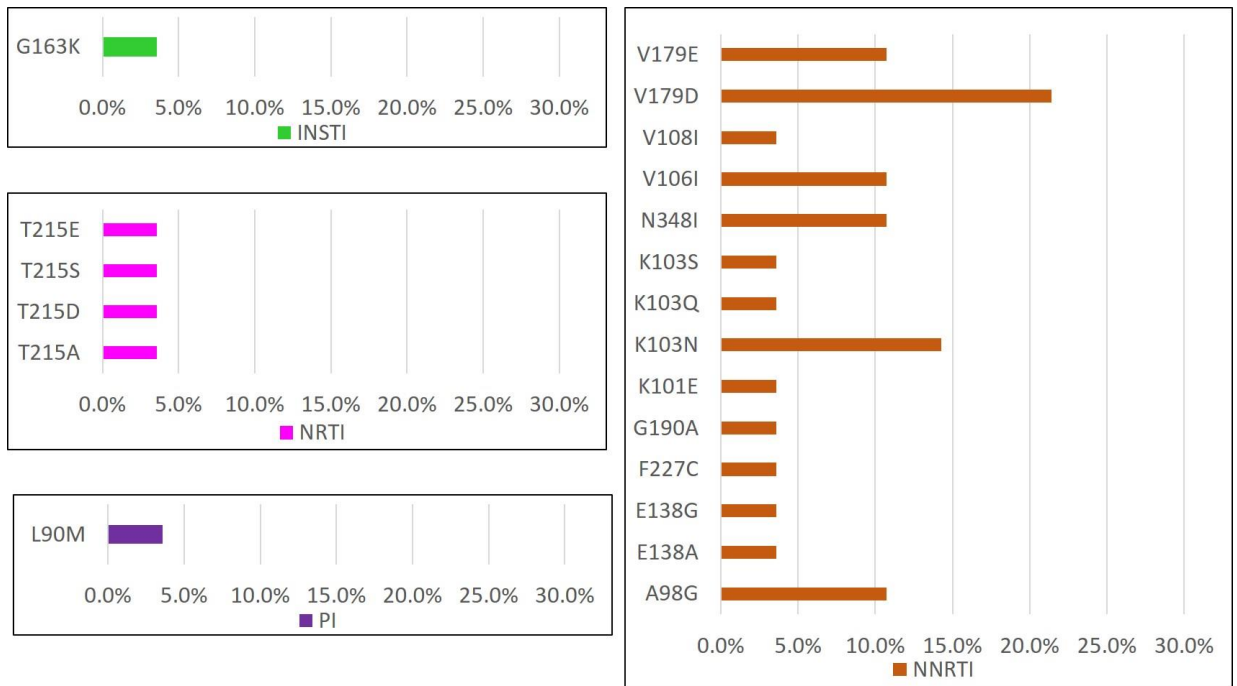
CRF01\_AE B B B



圖四、Env 演化樹分析



圖五、107-109年抗藥性突變位點的發生率



圖六、各種藥物抗藥性突變位點的發生率

## 九、表次

表一、109 年度之收案概況

	第一季	第二季	第三季	第四季	合計	目前總計 (2018/01-2020/10)
收案數	13	17	14	16	60	170
完成	9	14	10	27	60	170
有抗藥性	0	3	3	9	15	28
納入追蹤	9	11	7	18	45	—

表二、受試者人口學統計及臨床檢驗分析

項目	無原生抗藥性 (n=142)	原生抗藥性 (n=28)	p-value
性別			0.528
男	140 (98.6%)	28 (100.0%)	
女	2 (1.4%)	0 (0.0%)	
平均年齡	31 (19-57)	30 (19-56)	0.345
平均治療前 CD4 count	325.13 (7-1879)	358.94 (11-996.5)	0.328
平均治療前病毒量	271547.87 (28-17658390)	406894.68 (1958-5996355)	0.379
服藥後<12 個月	26 (20.5%)	10 (43.5%)	
服藥後 12-24 個月	64 (50.4%)	9 (39.1%)	
服藥後>24 個月	37 (29.1%)	4 (17.4%)	
服藥後 12-24 個月 病毒量有回彈情形	12 (9.4%)	-	
服藥後>24 個月 病毒量有回彈情形	10 (7.9%)	-	
服藥後 12-24 個月 病毒量>1000copies	2 (1.6%)	-	
服藥後>24 個月 病毒量>1000copies	2 (1.6%)	-	

表三、HIV-1 亞型分佈率

	無原生抗藥性 (n=142)	原生抗藥性 (n=28)	p-value
B	129 (90.85%)	27 (96.43%)	0.103
CRF07-BC	6 (4.23%)	0 (0.00%)	
CRF01-AE	6 (4.23%)	0 (0.00%)	
CRF33_01B	0 (0.00%)	1 (3.57%)	
Double infection B+C?	1 (0.70%)	0 (0.00%)	

表四、HIV-1 亞型與危險因子之相關性

	MSM	Heterosexual	IDU	p-value
B	145 (96.03%)	5 (3.31%)	1 (0.66%)	<0.05
CRF07-BC	3 (50.00%)	1 (16.67%)	2 (33.33%)	
CRF01-AE	5 (83.33%)	1 (16.67%)	0 (0.00%)	
CRF33_01B	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
Double infection B+C?	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	

表五、受試者危險因子分析

	無原生抗藥性 (n=139)	原生抗藥性 (n=26)	p-value
男男間不安全性行為	131 (94.24%)	24 (92.31%)	0.488
異性間不安全性行為	5 (3.60%)	2 (7.69%)	
注射藥癮者	3 (2.16%)	0 (0.00%)	

表六、受試者 HBV、HCV 共同感染分析

陽性	原生抗藥性 (n=140)	原生抗藥性 (n=28)	p-value
HBV	7 (5.00%)	3 (10.71%)	0.243
HCV	9 (6.43%)	1 (3.57%)	0.560

表七、PDR 受試者對各種藥物抗藥性程度之分布

	PDR (n=28)	High-Level Resistance	Intermediate Resistance	Low-Level Resistance	Potential Low-Level Resistance
<b>NRTI</b>					
Lamivudine (3TC)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Abacavir (ABC)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Zidovudine (AZT)	4 (14.29%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (14.29%)	0 (0.00%)
Emtricitabine (FTC)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Tenofovir (TDF)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
<b>NNRTI</b>					
Doravirine (DOR)	9 (32.14%)	1 (3.57%)	1 (3.57%)	7 (25.00%)	0 (0.00%)
Efavirenz (EFV)	19 (67.86%)	5 (17.86%)	5 (17.86%)	4 (14.29%)	5 (17.86%)
Etravirine (ETR)	19 (67.86%)	0 (0.00%)	2 (7.14%)	2 (7.14%)	15 (53.57%)
Nevirapine (NVP)	24 (85.71%)	6 (21.43%)	6 (21.43%)	4 (14.29%)	8 (28.57%)
Rilpivirine (RPV)	19 (67.86%)	1 (3.57%)	1 (3.57%)	9 (32.14%)	8 (28.57%)
<b>II</b>					
Bictegravir (BIC)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Dolutegravir (DTG)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Elvitegravir (EVG)	1 (3.57%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (3.57%)	0 (0.00%)
Raltegravir (RAL)	1 (3.57%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (3.57%)	0 (0.00%)
<b>PI</b>					
Atazanavir (ATV)	1 (3.57%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (3.57%)	0 (0.00%)
Darunavir (DRV)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Lopinavir (LPV)	1 (3.57%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (3.57%)	0 (0.00%)

參、經費支用情形

項 目	本年度核定金額	支 用 狀 況
人事費	447,176	因新舊助理交接，5 月份支出 2 位助理薪資，以及原編列學士級專任助理之費用，改聘用碩士級專任助理，因此由業務費流用 82,335 元整，合計 529,511 元。
業務費	362,824	實驗試劑與套組、引子合成、基因定序、聚合酶連鎖反應套組、塑膠類實驗耗材、交通費、受試者營養費、人體試驗暨倫理委員會審查費、其他雜支合計 280,489。
管理費	90,000	以人事費及業務費之 10%計算管理費 90,000。

(篇幅不足，請自行複製)