

計畫編號： MOHW110-CDC-C-315-000106

衛生福利部疾病管制署 110 年科技研究計畫

台灣重要性病之分子型別鑑定與抗藥性分析研究

年度研究報告

執行機構：行政院衛生福利部疾病管制署

計畫主持人：楊志元 研究員

協同主持人：李淑英 主任、黃馨頤 醫師

研究人員：廖郁昕、蔡汶真、林雨韻、廖美惠、陳國緯

執行期間：110 年 1 月 1 日至 110 年 12 月 31 日

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

計畫摘要	1
一、中文摘要	1
二、英文摘要	3
本文	6
一、前言	6
二、材料與方法	15
三、結果與討論	23
四、參考文獻	29
五、圖與表	33

圖 表 目 錄

表一、2020 年檢測愛滋新感染病患抗藥性相關基本資料.....	33
表二、2020 年檢測愛滋新感染病患抗藥性型別分佈.....	33
表三、2020 年新通報 HIV-1 感染者(Naïve)抗藥性統計.....	34
表四、2020 年 HIV-1 感染者治療失敗(Treatment failure)抗藥性統計	34
表五、2021 年 1 至 10 月 Gonococci-National Isolate Collection for Epidemiology (G-NICE)菌株資料	35
表六、2015-2021 年台灣奈瑟氏淋病雙球菌對 7 種抗生素抗藥性/藥物敏感性降低分析	36
表七、2021 年 1-10 月台灣奈瑟氏淋病雙球菌之 NG-MAST 型別與抗生素藥物敏感性.....	37
表八、2021 年台灣第三代頭孢菌素(cefixime、ceftriaxone)敏感性降低，azithromycin 抗藥性奈瑟氏淋病雙球菌之 NG-MAST 型別與抗生素藥物敏感性.....	38
表九、HIV 感染者奈瑟氏淋病雙球菌之 NG-MAST 型別與抗生素藥物敏感性.....	39
圖一、2016-2020 年新通報 HIV-1 感染者(Naïve)抗藥性趨勢	40
圖二、2016-2020 年新通報 HIV-1 感染者(Naïve)NNRTI 類藥物抗藥性趨勢	40
圖三、2019-2020 年新通報 HIV-1 具任一抗藥性感染者抗藥位點百分比	41
圖四、2016-2020 年 HIV-1 感染者治療失敗(Treatment failure)抗藥性統計	41
圖五、2015-2021 年台灣奈瑟氏淋病雙球菌藥物敏感性監測：第三代頭孢菌素 (cefixime、ceftriaxone) ， azithromycin 藥物敏感性趨勢	42

計畫摘要

一、中文摘要

中文關鍵詞：人類免疫不全病毒，抗藥性，基因亞型，奈瑟氏淋病雙球菌，抗藥性監測，分子流行病學

性傳染病已造成給全球重大的健康與經濟負擔，而奈瑟氏淋病雙球菌感染為全球第二常見細菌性性傳染病，奈瑟氏淋病雙球菌對抗生素敏感性降低正成為一個主要的公共衛生問題。此外流行病學與生物學研究顯示，奈瑟氏淋病雙球菌感染會促進 HIV 的傳播，因此本計畫將分別對 HIV 及奈瑟氏淋病雙球菌進行抗藥性及分子流行病學監測分析。

藉由完善的醫療照顧與藥物治療已能有效地控制 HIV 而延長病患的壽命，但服藥所產生的抗藥性將會影響抗反轉錄病毒藥物(ARV)在降低 HIV 發病率和死亡率方面的有效性，除影響藥物治療效果，同時也增加原生抗藥性病毒株傳播的風險。為盡量減少 HIV 抗藥性的出現和傳播，WHO 建議在提供 ART 和暴露前預防 (PrEP) 計劃的同時也要進行 HIV 抗藥性的常規監測。因此本研究計畫根據 2020 年度新通報之本國籍 HIV-1 感染者之危險因子之比例進行篩選，共完成 418 件檢測，基因亞型仍以 B 亞型為主(90.2%)，其次分別為 CRF01_AE (6.8%)及 CRF 07_BC (1.9%)，進一步進行抗藥性分析：任一抗藥性有 66 件(15.8%)，較 2019 年 11.9%上升，其中以 NNRTI 類藥物抗藥性比例最高(11.4%)，NRTI 類 4.27%、PI 類 0.6%、II 類 0.3%、多重抗藥性有 5 件(1.7%)。整體而言，2020 年抗藥性比例較前兩年有上升趨勢，後續仍需持續觀察以提供制定政策及用藥指引之參考依據。

近年來世界各地開始出現對最後一線用藥第三代 cephalosporin 具抗藥性的奈瑟氏淋病雙球菌菌株。為預防產生抗藥性大多數國家和 WHO 建

議 cephalosporin 及 azithromycin 的雙重治療，但最近這種組合的治療已出現無效。因此抗藥性的持續監控與流行病學的調查是淋病防治的重要課題。本署與醫療院所合作架構奈瑟氏淋病雙球菌國家收菌及流行病學監測網絡 Gonococci-National Isolate Collection for Epidemiology (G-NICE)，長期監測奈瑟氏淋病雙球菌藥物敏感性及分子流行病學趨勢。2021 年 1 至 10 月監測 2,318 株奈瑟氏淋病雙球菌藥物敏感性結果顯示對 cefixime、ceftriaxone、cefepodoxime 敏感性降低 (Decreased Susceptibility) 分別占 1.42%、0.65%、1.98%，對 azithromycin、penicillin 及 ciprofloxacin 具抗藥性分別占 1.04%、75.41% 和 97.93%，多重抗藥性菌株占 0.13%。經 *Neisseria gonorrhoeae* multiantigen sequence typing (NG-MAST) 分子分型分析顯示對第三代頭孢菌素 (cefixime、ceftriaxone) 敏感性降低菌株主要 NG-MAST 型別為 ST21384 (27.27%) 及 ST1736 (24.24%)，對 azithromycin 具抗藥性菌株主要 NG-MAST 型別為 ST1866 (50%)。因此在用藥方面需要慎重評估，並應持續密切監測抗生素藥物敏感性及株系傳播情形。

二、英文摘要

Keywords: HIV-1 ; Genotype ; Drug-resistant, *Neisseria gonorrhoea*, Antibiotics susceptibility surveillance, molecular epidemiology

Sexually transmitted infections (STIs) impose major health and economic burdens globally. Gonorrhoea is the second most reported bacterial sexually transmitted infection (STI), the decreasing susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to antimicrobials is becoming a major public health problem. In addition, epidemiologic and biologic studies provide evidence that gonococcal infections facilitate the transmission of HIV. This study will focus on the drug resistance and molecular epidemiology Surveillance of HIV and *Neisseria gonorrhoeae*.

All Human Immunodeficiency Virus type-1 (HIV-1) infected patients are eligible for anti-retroviral therapy covered by government budget in Taiwan. The comprehensive medical care and the pharmacological treatment lengthened effectively the life of these HIV(+) patients, but due to the nature of HIV and selection pressure, viral drug-resistant from a long time pharmacological treatment would be inevitable. The HIV-1 virus of drug-resistant might widespread transmission of primary HIV-1 drug-resistant to others, and could reduce and influence the efficiency of the anti-HIV therapy. The first part of this study will focus on the survey of primary HIV-1 drug-resistance prevalence (transmitted HIV DR). We will use molecular epidemiology methods to survey the trend of HIV-1 drug-resistant and the distribution of HIV-1 subtype among different risk group. The National database will also show us the parameters for evaluation the HIV DR surveillance program in Taiwan.

The distribution of the sampling among patients of naive HIV-1 infection was 418 in 2020. Among the 418 cases, subtype B is most common subtype in

Taiwan (90.2%), 66 (15.8%) are drug-resistance, 5(1.2%) are multidrug-resistance. According to our previous data, the transmitted HIV DR are higher than 2019. In conclusion, the trend of drug resistance of HIV-1 should be monitored continually and obtain more complete blueprint of epidemiology of HIV-1 drug-resistant. In conjunction with other prevention measures, hopefully we can bring the HIV epidemic in Taiwan under control.

In recent years, *Neisseria gonorrhoeae* strains resistant to the third-generation cephalosporin, the last options of the first-line therapies of gonorrhoea, have appeared around the world. In order to prevent the development of drug resistance, most countries and the WHO recommend dual treatment of cephalosporin and azithromycin, but recently this combination of treatment is becoming less effective in treating gonorrhoea. Therefore, continuous monitoring of antibiotic resistance and molecular epidemiological trend are important topics for the prevention and treatment of gonorrhoea. In this project, we have cooperated with hospitals/clinics to establish a laboratory-based surveillance system for *Neisseria gonorrhoeae*, namely **Gonococci-National Isolate Collection for Epidemiology (G-NICE)**, to collect representative strains, to trace long-term antibiotic resistance trend and conduct molecular epidemiology studies. In 2021, the proportion of 2,318 *Neisseria gonorrhoeae* isolates with decreased susceptibility to cefixime 、 ceftriaxone 、 cefpodoxime were 1.42% 、 0.65% and 1.98%, respectively. The proportion of resistance to azithromycin 、 penicillin and ciprofloxacin were 1.04% 、 75.41% and 97.93%, respectively. The proportion of multi-drug resistant (MDR)-GC were 0.13%. According to *Neisseria gonorrhoeae* multiantigen sequence typing (NG-MAST) analysis, the most common NG-MAST sequence types of isolates with decreased susceptibility to cefixime and ceftriaxone were ST21384 (27.27%) and ST1736 (24.24%); the most common NG-MAST sequence types of isolates to azithromycin were

ST1866 (50%). Due to increasing drug resistance, the drugs for medication need to be carefully evaluated, and the susceptibility of antibiotics and the spread of strains should be continuously and closely monitored.

本文

一、前言

愛滋病毒結構與分型

HIV在分類上屬於反錄病毒科(retroviridae)中的緩慢病毒(lentivirus)之一，在電子顯微鏡下觀察到愛滋病毒為110nm的球型病毒，具有醣蛋白外套膜的病毒顆粒，其內殼含有雙股RNA基因體及病毒複製時所需要的酵素，例如反轉錄酶(reverse transcriptase)，嵌入酵素(integrase)，蛋白酶(viral protease)及一些調節蛋白[1, 2]。HIV 之RNA兩端各有一段LTR(long terminal repeats)，共有9個基因，全長約為9.2kb，其中gag、pol、env 為病毒組成蛋白酶，而 gag基因所轉譯出來的蛋白質有能夠組成Capsid的p24、組成Matrix的p17、組成nucleocapsid的p7、p6、p2及p1[3]；pol基因轉譯出來的產物有反轉錄酶、蛋白質酶以及嵌入酵素；env基因的產物則是病毒的外套膜醣蛋白，包括 gp120及gp41為和CD4淋巴球的接受器(receptor)結合之處，為病毒進入宿主細胞所需。其餘6個非結構性基因則與病毒的複製調控感染力及病毒成熟有關。其中rev及tat轉譯出病毒複製時所需的調控蛋白質；而nef、vpr、vpu及vif轉譯出輔助蛋白質 (accessory protein)和病毒感染力有關。

愛滋病毒的基因型別可分為第一型HIV-1及第二型HIV-2，分別源自於非洲東部及非洲西部，兩者在血清學反應上差異極大，HIV-2和猴子的免疫缺乏病毒(simian immunodeficiency virus, SIV)較相似，而HIV-1和黑猩猩的免疫缺陷病毒(SIVcpz)較為相似。HIV-1又可再分成主群M (Major group)及局外群O (outlier)、N群 (non-M, non-N)、以及P群 (putative)。近年在西非喀美隆(Cameroon)發現的新型別暗示HIV有可能源自於SIV[4]：1995年5月一名喀美隆婦女因腸胃症狀住院，亦帶有大腸黴菌感染，其檢體送到巴

黎作病毒培養發現non-M/non-N的新型(群)病毒，命名為N [5]；隨後，在喀美隆又在一名感染HIV的婦女身上發現一與大猩猩的免疫缺陷病毒(SIVgor)相近的新型別，於2009年發表命名為P [4, 6]。三大群M、O、N 其間差異達50%以上。

愛滋病毒亞型

HIV病毒在反轉錄酶作用下進行大量病毒複製，缺乏proof-reading的複製機制造成高機率的病毒核酸變異及重組，使得HIV病毒亞型有著高度多樣性。在HIV-1各群之下，主群M根據env基因的差異又分為十個亞型A至K[7]，其彼此差異約在20%以上[3, 8]；局外群O尚未分亞型。此外亦存在有M群與O群間或M群不同亞型間基因重組URFs (unique recombinant forms)，當URFs型別達到一定的流行程度時則提升成為CRFs (circulating recombinant forms)。

目前全球各個亞型的流行分布跟地區有關，例如：北美及西歐地區以B亞型為多，非洲及中國大陸以C亞型為多，而東南亞地區以CRF01_AE及C亞型占大多數，而臺灣則以B亞型為主。根據研究報告指出，不同亞型亦盛行於不同的族群，而且跟性別、性行為的模式與傳染途徑對愛滋病毒型別多樣性有所影響[9-11]。

藉由HIV-1基因的亞型鑑定分析，可得知HIV-1全球性的演化複雜性以及分佈的區域，HIV基因亞型個別流行的型態可能緊鄰而存在。HIV-1亞型與感染的途徑、傳播的方式有關，且不同HIV-1亞型在人體中產生的自然突變點以及對於藥物耐受性也有差異[8, 12]，因此對於疫苗的研發也尤其重要。目前病毒亞型的鑑定分析對於HIV相關研究，包含愛滋疾病的治療用藥以及公衛方面的疾病預防監測是非常重要的環。

抗藥性與雞尾酒療法

藥物治療對於受人類免疫不全病毒感染的患者已有很大的成效，不僅可以延長病人的壽命，並可進一步幫助恢復部分受影響的免疫系統功能。目前抗反轉錄病毒藥物(ART)常用依藥物抑制的病毒基因與機制可分為：病毒蛋白酶抑制劑(Protease inhibitors, PIs)、核苷酸反轉錄酶抑制劑(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)、非核苷酸反轉錄酶抑制劑(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)、嵌入酶抑制劑(integrase inhibitors, IIs)。近年來，由於三合一雞尾酒療法比使用單一病毒抑制劑更能有效地抑制病毒的感染，許多醫師開始使用兩種或者三種不同類別的病毒抑制劑來治療病人。自2016年開始Integrase Inhibitors (IIs)類藥物亦為我國健保給付之一線推薦處方，目前國內最新的抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範推薦的第一線藥物包含三合一藥物(2NRTI/NNRTI、2NRTI/II)、二合一藥物(II/NRTI)[13]。

但隨著ART服用過程中因病毒快速產生變異及病人不依醫師指示定時服藥等因素，病毒會在患者體內衍生出抗藥性病毒株，促使病人體內的病毒無法被藥物完全抑制且病毒量快速增加，進而嚴重的影響到治療效果與治療所需時間，同時也造成原生抗藥性病毒株的流行。根據WHO 2014-2020年的調查報告中顯示，NNRTI為基礎的Nevirapine (NVP)或efavirenz (EFV)是最常見的ART組合處方，然而7成的調查報告中也顯示NVP或EFV的抗藥性比例已超過10%，因此WHO最新的抗藥性報告也開始建議可採用以II類藥物dolutegravir (DTG)為基礎的ART組合處方，並逐步減少或淘汰以NNRTI類為基礎的處方。慶幸的是目前研究指出採用以DTG為基礎的ART國家中，DTG抗藥性比例仍很低，代表以DTG為基礎的藥物組合是目前可以推薦的，雖然如此，病患的服藥順從性與抗藥性監測仍是非常重要的。[11]

抗藥性與暴露愛滋病毒前預防性投藥(Pre-exposure Prophylaxis, PrEP)

美國FDA於2012年核准能夠預防性感染HIV的口服藥物，以Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)合併Emtricitabine (FTC)使用於暴露愛滋病毒前預防性用藥(Truvada®)，提供尚未感染HIV的高風險行為族群每日服用，並建議使用者每3個月定期追蹤是否感染[14]。尚未感染HIV者在正確使用PrEP的情況下並不會造成愛滋病毒抗藥性的增加。然而預防性投藥的成效仍有賴於個案遵從醫囑服用，且PrEP無法預防其他同樣以體液傳染之疾病或因親密接觸而感染的性病，經國外研究指出即使正確使用PrEP者若無搭配使用保險套且曾感染其他細菌類性傳染病者，仍有感染HIV的風險[15]，因此在性傳染病防治部分仍建議每6個月進行篩檢[16]，搭配適當的安全防護措施已達到最好的疾病預防成效。

另一方面，雖然服用PrEP藥物可預防HIV感染，並不會造成HIV抗藥性廣泛的增加，然而全球仍有極少數案例分析顯示具有原生抗藥性的HIV病毒，例如在M184V、K65R、K103N、K103S等位點有突變的病毒株，仍有機率造成PrEP服用者受感染[17-21]，但由於TDF/FTC皆為NRTI，若有NNRTI抗藥性的病毒株出現仍會使服用PrEP藥物失敗而感染HIV[15]。由於許多國家PrEP計畫實施的同時，其第一線ART藥物組合仍包含PrEP藥物成分，因此持續監測藥物的抗藥性也是非常重要[11]。目前亦觀察到已感染HIV患者如再繼續使用預防性投藥，可能會使人體抗體陽轉進程變慢、病毒量較低，影響實驗室數據及臨床上的判斷[22-24]。基於以上幾點，一旦服用PrEP藥物的個案感染HIV後，應立即停止使用PrEP藥物，並經醫師評估進行雞尾酒療法；而對於臨床數據上難以判定是否已感染的感染者，建議在持續服用PrEP的同時進行進一步的HIV檢測、或是開始抗病毒藥物治療並進行確認試驗、或是停止用藥一段時間以釐清個案體內愛滋病毒感

染情形[25]。

全球HIV原生抗藥性(transmitted HIV DR)監測

聯合國及世界衛生組織(WHO)已明確宣示於2030年達成愛滋防治95-95-95目標，但服藥所產生的抗藥性病毒株將會影響藥物治療的效果，同時這些抗藥性病毒株的產生，將會造成原生抗藥性人類免疫不全病毒株的傳播，使得抗愛滋病毒藥物的治療效果大打折扣，而抗藥性的出現勢必使終結愛滋疫情計畫受阻。針對此問題WHO也提出建議，應該進行人類免疫缺乏病毒抗藥性指標之監測。WHO與HIV Res Net共同合作的HIV抗藥性監測與監視(HIV DR)全球策略[26]，其主要分為：

1. Surveillance of transmitted HIV drug resistance (TDR) in population
2. Surveillance of pre-treatment HIV drug resistance (PDR) in population initiating ART
3. Surveillance of acquired HIV drug resistance (ADR) in population receiving ART

核酸序列分析，也可稱為基因亞型分析，主要是分析HIV的部分基因體(protease、reverse transcriptase及integrase)，除可分析HIV抗藥性外，基因序列也可推估基因亞型，雖然有些特殊或複雜的重組型別仍需全基因體定序加以確認。

臺灣愛滋病統計資料

過去國外的研究指出未曾服藥的愛滋感染者體內的病毒亦有產生抗藥性突變基因，如此會造成感染者未來治療效果降低，因此，若能篩選未服藥的愛滋病感染者分析其體內病毒原生抗藥性之情形，除可以瞭解病毒於宿主體內自然變異性亦可瞭解臺灣地區愛滋病感染現況與複雜性提供愛滋病防治重要之訊息。

截至2021年10月底，依據衛生福利部疾病管制署的愛滋病統計資料 HIV月報顯示，臺灣感染人類免疫不全病毒第一型(Human immunodeficiency virus type I, HIV-1)的人數已經達到42,065人，AIDS發病人數為20,230人，因而致死的人數為7,538人。而2021年1-10月感染HIV-1個案中，主要危險行為為男男間性行為(MSM)有849人(80.93%)、異性間性行為有89人(8.48%)，以及注射藥癮者(IDU)有18人(1.72%)。

臺灣歷年累積個案依感染HIV之危險因子統計分析，發現MSM、異性戀與靜脈藥癮者為最主要受感染族群，分別佔總數之66.27%，15.33%，16.96%（截至2021年10月底，TCDC統計資料）。依據先前之研究調查顯示，在不同危險族群間所感染盛行之HIV基因亞型亦有所差別，在臺灣MSM主要是感染B亞型，IDU主要為CRF07_BC，而異性戀病患則主要感染CRF01_AE；近幾年的研究也發現，除了MSM的B亞型外，CRF07_BC也陸續出現於異性戀女性，因此不同亞型可能會因為危險行為改變使得HIV-1基因亞型在不同危險族群之分佈變得複雜化，必須透過一定期間的廣泛分析才能綜觀瞭解，故有必要在不同危險族群進行HIV基因亞型監測，並依據其危險行為採取適當的防治措施，以避免HIV-1之擴散。因此本計畫也配合WHO的抗藥性監測計畫進行基因亞型分析，以了解目前國內的基因亞型分布，監測是否出現外來之病毒基因型別。

淋病

世界衛生組織 (WHO) 估計全球每天有超過100萬感染披衣菌、淋病、滴蟲病或梅毒等四種可治癒的性傳染病，2016年新發病例總數為3.76億，其中8,690萬例為淋病[27]。在臺灣，淋病病例逐漸增加，2009年的確定病例為 2,138例，2019年和2020年分別上升至4,521例和7,077例；2021年因新型冠狀病毒疫情的影響6至8月確定病例較為減少，但整體而言1至

10月確定病例為5,827例仍較2020年同期確定病例5,692例增加。在台灣，淋病主要感染族群以20至39歲男性為主，另10至19歲青少年感染率亦呈現逐年上升的趨勢。依本署統計資料顯示，自2008年至2017年8月底止，國內淋病通報個案數為淋病通報個案數為23,560名，其中通報時已為HIV感染者計1,272名，占淋病總通報人數的5.4%，顯示淋病患者，感染愛滋病毒的機率比常人高出許多。因此對於淋病患者之防治策略介入，為有效預防愛滋病蔓延的重要工作之一。

奈瑟氏淋病雙球菌抗藥性

奈瑟氏淋病雙球菌的抗生素抗藥性 (AMR) 已成為全球有效控制淋病的威脅[28]。WHO將抗生素抗藥性奈瑟氏淋病雙球菌列為高度優先病原體，美國CDC將抗生素抗藥性奈瑟氏淋病雙球菌列為美國公共衛生的緊急威脅[29, 30]。多年來奈瑟氏淋病雙球菌所引起的感染被認為相對容易治療，由於抗生素的廣泛使用及奈瑟氏淋病雙球菌本身基因重組、遺傳物質交換的特性，對以前推薦用於治療的大多數抗生素發展出抗藥性進而影響治療的效果，包括 sulphonamides、penicillins、early-generation cephalosporins, tetracyclines、macrolides 及 fluoroquinolone。在大多數的國家 extended-spectrum cephalosporins (ESCs) cefixime、ceftriaxone是經驗性單一藥物治療 (monotherapy) 的最後選擇。然而，cefixime、ceftriaxone敏感性降低或抗藥性菌株已在全球陸續出現[31]。2017年全球零星報告國際傳播的 ceftriaxone 抗藥性菌株FC428 clone，最初來自日本隨後歐洲、加拿大、澳洲和東南亞陸續出現[32, 33]。2018年英國和澳洲分離出第一株同時對 ceftriaxone (MIC= 0.5 mg/L)和 azithromycin (MIC>256 mg/L)具抗藥性菌株，稱為廣泛抗藥性奈瑟氏淋病雙球菌，全基因體分析及果顯示可能源自東南亞[34]。這些菌株對 WHO、歐洲和其他地區國推薦的一線雙重治療

(ceftriaxone加azithromycin)造成了威脅。本署2015-2020年對奈瑟氏淋病雙球菌臨床分離菌株藥物敏感性監測結果顯示 cefixime 及ceftriaxone 敏感性降低比例逐年上升分別為 0.0%-0.7%、0.0%-0.3%；azithromycin 抗藥性比例在 2015年至2018年逐年上升 (1.8%-3.7%)，2019年及2020年下降 (2.1%、1.3%)；penicillin 逐年上升 (39.8%-77.1%)；ciprofloxacin 抗藥性比例超過 95%。奈瑟氏淋病雙球菌正在演變成超級細菌，對推薦治療的抗生素產生抗藥性，這是全球主要的公共衛生問題。因此抗藥性的持續監控與流行病學的調查，新治療方式的發展，將是公共衛生上淋病防治的重要關鍵。

奈瑟氏淋病雙球菌分子分型

奈瑟氏淋病雙球菌分子流行病學監測可以識別菌株的流行傳播趨勢及抗藥性菌株在國際間之崛起及流竄情形[35]，NG-MAST (*Neisseria gonorrhoeae* multiantigen sequence typing) 為最常用的分子分型方法。NG-MAST為分析轉譯為奈瑟氏淋病雙球菌外膜蛋白的二個序列之多變基因por及 *tbpB* 的序列，NG-MAST資料庫可確認每個 *porB*及 *tbpB*基因編號和序列類型，在2020年底，大約有12,800 個 *porB*基因編號、3,200 個 *tbpB* 基因編號及 22,000 種 NG-MAST 序列型別被確認[36]。2009-2010年，歐洲最常見的NG-MAST 序列型別是 ST1407、ST2992、ST225，ST1407為歐洲國家最常見型別外在加拿大和美國也是最常見的。2013年，歐洲最常見的NG-MAST型別仍然是ST1407、ST2992。ST1407與 extended-spectrum cephalosporins的藥物敏感性降低或抗藥性及fluoroquinolones的抗藥性有密切相關[36]。中國大陸2012-2013年最常見NG-MAST型別為ST2318, ST1866, ST4846 [37]，ST1866與 azithromycin高抗藥性有關[38]。在台灣 2006-2014年常見型別ST421、ST419、ST359，而2015-2020年為ST5702、ST18019、ST568。每一種NG-MAST各有不同抗藥性樣式、梅毒及HIV共同感染率，這

彰顯鑑別出不同高危險群，對於擬定防治與投藥策略及優先順序之重要性。

從這幾年國際上對於奈瑟氏淋病雙球菌抗藥性的重視可以發現，在國際交流頻繁的今日，我們面臨的性傳染病挑戰更為嚴峻，除了密切關注國際疫情，研發利於國際接軌之檢驗及分子分型方法、聯合監測流行病學之變化，才能有效遏阻國際疫情延燒至國內。

二、材料與方法

HIV

(一)檢體的收集

2020年度由疾病管制署病毒實驗室、縣市衛生局與愛滋病指定醫院所收集的 HIV-1陽性檢體，收集之個案必需為2020年臺灣地區新通報之本國籍感染人類免疫缺乏病毒者，依危險因子與居住地區分佈為基準來篩選檢體，以增加基因序列資料庫之可信度，共篩選600件，但因檢體狀況，實際檢測件數為418件，依檢體資料按照地區、年齡、性別、危險因子作整理，如表一。

(二)病毒 RNA 的萃取

為進行後續感染者 HIV 序列分析，首先需先進行病毒 RNA 的純化，使用試劑為 QIAGEN® QIAmp Viral RNA Mini Kit (Cat. No. 52906)及 TANBead Nucleic Acid Extraction Kit (Cat. No. 665A46)。製備的病毒 RNA 可用於反轉錄及聚合酵素鏈鎖反應(RT-PCR)。萃取步驟分別如下：

1. QIAmp Viral RNA Mini Kit 步驟：取處理過之檢體上清液 140 μ L 加入 560 μ L Lysis Buffer AVL 於室溫下作用 10 分鐘，再加入 560 μ L 絕對酒精混合完全(vortexing)，上述混合液再通過 QIAmp spin column，column 以 Buffer AW 清洗兩次以後，用 50 μ L AVE buffer (RNase Free elution buffer) 將 RNA 溶出，置於-80 $^{\circ}$ C待用。
2. TANBead Nucleic Acid Extraction Kit 步驟：取處理過之檢體上清液 300 μ L 及 proteinase K 10 μ L，加入試劑 column 位置 1 號，以 SLA-16/32、SLA-E132 系列機台萃取病毒 RNA，最後萃取出 80 μ L RNA，置於-80 $^{\circ}$ C待用。

(三)HIV-1 亞型分析

根據 HIV-1 C2V3(env)基因設計引子用於亞型分析，將以萃取好的病毒 RNA 以 RT-PCR 與 Nest-PCR 的方法來增幅引子[39]所結合之特定片段，再定序分析。

1. 反轉錄聚合酶連鎖反應(Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction): 使用 TaKaRa 公司的 PrimeScript[®] One Step RT-PCR Kit 進行 RNA 反轉錄聚合酶連鎖反應。取病毒 RNA 1 μ L 加入 2x one step Buffer 25 μ L、PrimeScript one step Enzyme Mix 2 μ L、10 μ M forward primer-44F 和 reverse primer-35R 各 1 μ L 的混合物中，並加入 RNase Free dH₂O 至 50 μ L，以 PCR machine 進行 55 $^{\circ}$ C 30 分鐘，再 94 $^{\circ}$ C 2 分鐘後，以 94 $^{\circ}$ C 30 秒、50 或 55 $^{\circ}$ C 30 秒、72 $^{\circ}$ C 1 分鐘，進行 45 次反應。
2. 巢式聚合酶連鎖反應(Nested-PCR): 使用 TaKaRa 公司 SapphireAmp[®] Fast PCR Master Mix 將第一次 PCR 的產物取 2 μ L 當模板(template)與 2x PCR premix 10 μ L、10 μ M forward primer-33F 和 reverse primer-48R 各 1 μ L 及 ddH₂O 6 μ L 混和均勻，以 PCR machine 進行 94 $^{\circ}$ C 3 分鐘裂解後，以 94 $^{\circ}$ C 30 秒、50 $^{\circ}$ C 30 秒、72 $^{\circ}$ C 1 分鐘，進行 35 次反應，最後在 72 $^{\circ}$ C 作用 7 分鐘。
3. 基因定序與演化樹分析：將 Nested-PCR 的產物以電泳分析預期可見到的基因片段(約 526bp)，委外完成核酸序列定序，再以 HIV-1 病毒分型資料庫 Viral Genotyping Tool (National Center For Biotechnology Information, USA) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genotyping/formpage.cgi>) 進行序列分析，此 HIV-1 分型工具優勢為快速並且可辨識率為 100%而準確度則為 99.5%[40]。

(四)ViroSeq 抗藥性基因序列分析

使用符合 FDA、CE 及我國食藥署 IVD (In vitro Diagnostics) 規範的 ViroSeq™ HIV-1 Genotyping System (Celera Diagnostic, Abbott Laboratories, US)[41] 所包含的完整工作流程來分析 HIV-1 基因體中 pol 基因序列上的突變。此 ViroSeq™ HIV-1 Genotyping System 可偵測到 HIV-1 pol 基因中反轉錄酶(reverse transcriptase)以及蛋白酶區域(protease)的基因突變，提供一份具病毒抗藥性基因證據的檢驗報告。此為一完整的檢驗系統[42, 43]，能提供從血漿中分離病毒 RNA、進行反轉錄聚合酶鏈鎖反應以及基因定序的所有試劑，可獲得 HIV-1 整個蛋白酶基因的第 1 至第 99 個密碼子、與三分之二個反轉錄酶基因的第 1 至第 335 個密碼子的氨基酸序列，並將此保守序列與 HXB-2 這個參考株進行比對，以鑑定出存在於檢體中的突變基因。以 7 個引子進行反應後得到約 1.3kb 的序列，最後，ViroSeq™ 軟體再利用其專利整合系統，分析出基因突變以及病毒抗藥性產生的報告。操作流程完全依照試劑組所附之操作手冊，依序為檢體 RNA 的萃取、反轉錄酶聚合酶鏈鎖反應、聚合酶鏈鎖反應、聚合酶連鎖反應產物純化、定序循環反應、定序自動偵測、軟體分析。

須注意 ViroSeq™ 系統僅能分析以 EDTA 抗凝劑處理的血漿檢體，並建議在採集全血 2 小時內離心分裝(1000-2000 x g 15min.)，分裝後 24 小時內可存放 2-8°C x 冷藏，之後應儲存於 -80°C 備用。

1. 檢體 RNA 的萃取

將 0.5mL 的血漿以 2-8°C 低溫超高速離心(22,000 x g for 60 min.)沉澱病毒顆粒，去除上清液，在沉澱的病毒顆粒中加入 600 uL Lysis 緩衝液，以震盪器充份混勻後，靜置於室溫下 10 分鐘，隨後加入 600 uL 異丙酮，以震盪器充份混勻後，離心(15,000 x g for 15min.)，去除上清液，再加入 1 mL 冰的 70% 乙醇(2-8°C)，再以震盪器充份混勻後，離心(15,000 x g for 5min.)，

去除上清液，乾燥後加入冰的 50 μ L RNA 稀釋液(2-8 $^{\circ}$ C)回溶，保存於-80 $^{\circ}$ C 冷凍櫃。

2. 反轉錄酶聚合酶鏈鎖反應

萃取出檢體中的人類免疫不全病毒的 RNA，須先經由反轉錄酶作用，反轉錄成 cDNA 後，再經由聚合酶連鎖反應(PCR)增殖放大包含 *pol* 基因的區域。取 10 μ L 萃取出來的人類免疫不全病毒的 RNA，以莫洛尼鼠類白血病病毒(Moloney murine leukemia virus)的反轉錄酶，進行反轉錄酶反應(65 $^{\circ}$ C for 30 seconds, 42 $^{\circ}$ C for 65 min., 99 $^{\circ}$ C for 5 min.)。在 RNA 進行反轉錄反應至 42 $^{\circ}$ C 5 分鐘時，立刻手動暫停反應，並加入 10 μ L RT Mastermix 混和均勻，再接續反應。完成後所得之 cDNA 可接著進行聚合酶連鎖反應，或保存於-20 $^{\circ}$ C 冷凍櫃。

3. 聚合酶連鎖反應

將所有反轉錄作用所獲得之 cDNA 與 30 μ L AmpliTaq Gold DNA polymerase (Applied Biosystems, Foster City, Calif.)混和均勻進行聚合酶連鎖反應(50 $^{\circ}$ C for 10 min., 93 $^{\circ}$ C for 12 min., 接著以 93 $^{\circ}$ C for 20 seconds, 64 $^{\circ}$ C for 45 seconds, 66 $^{\circ}$ C for 3 min.反應 40 循環, 72 $^{\circ}$ C for 10 min.)。所設計的引子對增幅後可產生一 1.8 kb 大小的 amplicon，此 amplicon 可用來作為定序的模板。完成的 PCR 反應液可暫存於-20 $^{\circ}$ C 冷凍櫃。

4. 聚合酶連鎖反應產物電泳及純化

為了之後進行核酸定序反應，聚合酶連鎖反應之產物需先定量產物濃度並去除反應鹽類及引子，進而純化之。首先電泳分析時定量用 DNA Mass Ladder 分別加入 6 μ L(lane 1)及 3 μ L(lane 2)作為參考值；純化部分使用 Ex-S-PureTM Enzymatic PCR Cleanup Kit，降解掉聚合酶連鎖反應產物中所含多餘

的引子及核苷酸。以 5 μ L 產物+2 μ L ExS-Pure 的比例混和均勻後，以 37 °C 反應 4 分鐘，之後再反應 90 °C 1 min.，最後 hold at 4 °C，即完成純化步驟。純化後可存放 -20 °C 保存備用。

5. 定序循環反應和定序自動偵測

核酸定序反應以 BigDye terminator (Applied Biosystems, US) 試劑完成，由 7 個不同的引子分別進行定序循環反應(25 cycles, 96°C for 10 seconds, 5°C for 5 seconds, and 60°C for 4 min.)，接著以 ABI Prism ABI3130 (Applied Biosystems, US) 核酸序列分析儀完成定序自動偵測。

6. 軟體分析

所獲得的 7 條序列片段輸入 Celera Diagnostics ViroSeq HIV-1 Genotyping System software version 2.6 之中，與 HXB-2[44]這個參考株進行比對，包含了整個蛋白酶基因的第 1 至第 99 個密碼子，與三分之二個反轉錄酶基因的第 1 至第 335 個密碼子的氨基酸序列，也分別就是 HIV-1 基因體中第 2253 至第 2549 個核酸(pol)與第 2550 至第 3554 個核酸(rt)序列，以鑑定出存在於檢體中的突變基因。最後，ViroSeq 軟體再利用其專利整合系統，分析出基因突變以及病毒抗藥性產生的報告。

(五)抗藥性分析 in-house 檢測方法

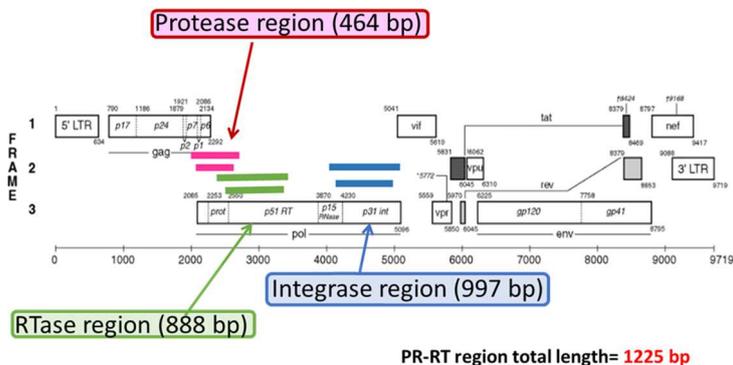
參考日本國立感染症研究所(NIID)針對 HIV-1 pol 基因設計引子[45]用於基因序列分析，將萃取出好的病毒 RNA 以 RT-PCR 增幅引子所結合之特定片段，再使用不同的定序引子進行序列分析。

1. 反轉錄聚合酶連鎖反應(Reverse Transcription Polymerase Chain

Reaction)：將萃取出檢體中的人類免疫不全病毒的 RNA，經由 One-Step RT-PCR 反轉錄酶聚合酶連鎖反應作用(50°C for 30 minutes; 95°C

for 5 minutes; 45 cycles of 94°C for 30 seconds, 55 °C for 30 seconds, 72°C for 1.5 minutes; 72°C for 7 minutes and the final hold . at 4°C) 產生 cDNA 產物。

2. 巢式聚合酶連鎖反應(Nested-PCR)：將所有反轉錄作用所獲得之片段再以 DNA polymerase 進行巢式聚合酶連鎖反應 (94°C for 2 minutes; 40 cycles of 94°C for 30 seconds, 55°C for 30 seconds, 72 °C for 1 minutes; 72 °C for 7 minutes and the final hold at 4°C.)。接著以委外核酸序列分析完成定序自動偵測。
3. 抗藥性分析：依據 Stanford University HIV DRUG RESISTANCE DATABASE (<https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-sequences/>)進行序列分析，分析對於 NRTIs、NNRTIs、PIs 及 IIs 類藥物是否有抗藥性之突變位點產生分析，此資料庫抗藥性分類包含 “potential low-level resistance”，在 WHO 的抗藥性調查報告中通常歸類為 susceptible(亦即無抗藥性)、“low-level”、“intermediate”及 “high-level”等分類，後三者則歸類為有抗藥性。因此本計畫統計抗藥性的標準也依據 WHO 的分類進行[26]，並參考 WHO 公布的抗藥性位點進行位點統計[46]。
4. 分析片段：



淋病

1. 奈瑟氏淋病雙球菌菌株之收集

Gonococci-National Isolate Collection for Epidemiology (G-NICE) 計劃收集自疾病管制署法定傳染病監視通報系統之淋病確定病例分離菌株。菌株皆以巧克力培養基(Creative Microbiological Products, Taipei County, Taiwan) 繼代培養並凍存於-80°C 以供後續實驗進行。

2. 奈瑟氏淋病雙球菌藥物敏感性測試

依據 CLSI M-100 S29的標準[47]，以紙錠擴散法(disk diffusion method) 測定菌株對 cefixime、ceftriaxone、cefepodoxime、azithromycin、spectinomycin、penicillin、ciprofloxacin 等抗生素感受性。其中對第三代頭孢菌素 cefixime、ceftriaxone 敏感性降低 (non susceptibility, NS)及 azithromycin 為抗藥性者 (resistant, R) 再以 E-test method 確認。

3. 病原分離株及檢體 DNA 的萃取

奈瑟氏淋病雙球菌以巧克力培養基(chocolate agar)置於37°C，5% CO₂培養箱培養16-18 小時後，以 TANBead® Nucleic Acid Extraction Kit-61GA46 (Taoyuan, R.O.C.) 依試劑說明書萃取 DNA，萃取出來的 DNA 冰存於-20°C 冰箱中，供後續實驗的分析。

4. 奈瑟氏淋病雙球菌 multiantigen sequence typing(NG-MAST)

PCR 增幅 *porB* 基因約750 bp，其正向引子為5'-CAA GAA GAC GAC CTC GGC AA-3'和反向引子為5'-CCG ACA ACC ACT TGG T-3'。增幅 *tbpB* 基因約600 bp，其正向引子為5'-CGT TGT CGG CAG CGC GAA AAC-3' 和反向引子為5' -TTC ATC GGT GCG CTC GCC TTG-3'。PCR 反應條件詳

見 <http://www.ng-mast.net/>。

5. 瓊脂膠體電泳分析(agarose gel electrophoresis)

使用1.5% (wt/vol)的瓊脂膠體搭配0.5X的 TBE 緩衝溶液(0.1 M Tris, 0.09 M boric acid, 1 mM EDTA [pH 8.4]) 95V 進行電泳0.5-1小時。

6. 奈瑟氏淋病雙球菌菌株之 *porB* 及 *TbpB* 序列比對及資料庫建立

以 BioNumerics 6.6分析 *porB* 基因和 *tbpB* 基因的 DNA 序列後將 *por* 和 *tbpB* 基因的序列上傳至 NG-MAST(N. gonorrhoeae Multi-AntigenSequence Typing) 資料庫(<http://test3.mlst.net>)比對 *porB* 基因和 *tbpB* 基因之基因型別並獲得基因編號和序列類型 (ST)，建立台灣菌株之資料庫。

三、結果與討論

HIV

(一)HIV 基因亞型分布

本研究計畫監測每年新通報之 HIV-1陽性個案之抗藥性，2020年新通報個案，完成418件 HIV-1型別分析。有377件(90.2%)為 B 亞型，為主要流行之病毒亞型、28件(6.8%)為 CRF01_AE 亞型、8件(1.9%)為 CRF07_BC 亞型、2件(2.5%)為 CRF02_AG 亞型，另有零星 C、D 及 CRF01_AE/B 亞型各1件(表二)，其中 CRF01_AE/B 亞型為 CRF01_AE 及 B 亞型的重組型，此重組型於2011年在東南亞首先被分離[48, 49]，且 CRF01_AE 及 B 有許多不同的重組亞型(包含 CRF51~55、CRF67~69...等)陸續出現在其他亞洲國家。台灣地區於2014年開始陸續發現有零星個案，之後仍會持續監測此重組型在台灣是否有增加的趨勢。

(二)HIV 抗藥盛行率統計

以2020年未服用抗病毒藥物之新通報個案 HIV-1之基因序列進行 HIV-1原生抗藥性盛行率分析共418件，有66件具有任一抗藥性(15.8%)，其中以 NNRTIs 為11.4% (49件)為最高，其次為 NRTIs 抗藥性4.7% (17件)、PIs 為0.6% (3件)，而 IIs 為0.2% (2件)(表三)，分析此66件具任一抗藥性之個案並無地區、危險因子、時序性顯著的差異。

統計 PrEP 藥物-TDF/FTC 抗藥性顯示，418件檢體中僅有1件同時對 TDF 有抗藥性且對 FTC 可能有抗藥性。分析2016-2020年抗藥性分析趨勢(圖一)，可發現整體抗藥性相較過去幾年皆有上升 (2019年為11.9%、2018年為13.2%、2017年為12.7%)，但其中 NRTIs、NNRTIs 抗藥性較2019年上升，PIs 及 IIs 較2019年下降，後續的變化仍需持續觀察。

針對抗藥性較高的 NNRTIs 類藥物進行個別藥物的分析，結果顯示 EFV 及 NVP 的抗藥性為10.5%及10.8%，其次為 RPV(7.4%)與 ETR(2.6%)，相較 2019年每種藥物抗藥性皆有上升(圖二)，而抗藥性位點則以 K103N 與 V179D 較為常見(圖三)

此外，也分析 HART 藥物治療失敗之 HIV-1病患之抗藥性分析方面，2020年共收集檢體72件，其中有26件(44.8%)具有一個以上之抗藥性相關之突變位點，以 NRTIs 與 NNRTIs 類別之抗藥性突變位點最普遍(分別為 29.3%，27.6%)、IIs 類抗藥性為8.6%，而 PIs 類別偵測案例最少(5.2%)(表四)，除了 PIs 外，其餘藥物抗藥性較去年些微下降；另外有14件(19.4%)檢體病毒量太低無法檢測、32件(44.4%)之檢體沒有發現任何 HIV-1抗藥性突變位點，代表個案服藥順從性仍是影響治療效果及病毒量是否降低的重要關鍵因素。2016-2020治療失敗抗藥性統計(圖四)，可觀察到整體抗藥性較 2019年下降，與篩選 naïve 的檢體個案抗藥性整體趨勢不同，是否因2020年嚴重特殊傳染性肺炎疫情影響個案就醫意願，仍須持續觀察這些 HIV-1抗藥性監測數據，提供權責組擬定防疫政策之參考。

(三)HIV 抗藥趨勢及分析

由於以 NNRTI 為基礎的 NVP 或 EFV 是最常見的 ART 組合處方，因此根據 WHO 2017年發表之抗藥性監測指引[50]，當 NVP 或 EFV 的抗藥性大於10%時，需評估是否需調整第一線 ART 推薦藥物，而根據 WHO 2014-2020年的調查報告中顯示7成報告結果中 NVP 或 EFV 的抗藥性比例已超過 10%[11]，而本研究針對2020年新通報 HIV-1感染者對於 EFV 及 NVP 的抗藥性為10.5%及10.8%，相較前幾年皆有上升(圖二)，與 WHO 的調查報告有類似結果。因此 WHO 最新的抗藥性報告也開始建議可採用以 II 類藥物 dolutegravir (DTG)為基礎的 ART 組合處方，並逐步減少或淘汰以 NNRTI 類

為基礎的處方，而我國第一線藥物推薦處方也自2017年起加入 II 類藥物，但依據 WHO 的抗藥性指引也說明持續抗藥性監測仍是非常重要的，不論是針對 NNRTI 或是其他藥物。許多國家也有針對 HIV-1 原生抗藥性進行監測：如美國約17.8%-21.3%[51, 52]、德國約10.8%[53]、英國約7.5%[54]。而當抗藥性盛行率逐漸升高的原因，也可能與 WHO 設定2030年希望達成的95-95-95目標中第二個95：已知感染 HIV 者服藥比率達95%有關，當有越多感染者開始服藥治療時，就越可能出現抗藥性，同時伴隨出現原生抗藥性病毒株，由於患者的服藥順從性也是影響是否有抗藥性的關鍵，因此需思考以下幾點以做後續政策規劃：(1) 需監測是否持續升高 (2) 是否因特定族群、特定基因亞型或特定居住地區的高抗藥性所導致 (3) 抗藥性高的藥物是否為一線推薦用藥，是否需修改臨床用藥指引 (4) 提供第一線臨床醫師抗藥性相關數據參考。淋病

(一) 奈瑟氏淋病雙球菌分離株的分佈和流行病學特徵

2021年1-10月奈瑟氏淋病雙球菌國家收菌及流行病學監測網絡 (G-NICE, Gonococci-National Isolate Collection for Epidemiology) 總計收集2,273位感染者分離之奈瑟氏淋病雙球菌菌株共2,318株，佔確認病例 (n=5,827) 的39.8%，依本署六區管制中心權管縣市範圍，以臺北區醫療院所菌株最多 (50.1%，n=1,161)。90.8%菌株來自男性病患 (n=2,105)，9.2%菌株來自女性病患 (n=213)，性別比為9.9:1。男性感染者年齡中位為28歲，女性感染者年齡中位為25歲。菌株大多來自15-44歲感染者，男性菌株以20-34歲佔62.6% (n=1,318)，女性菌株則以15-29歲佔60.6% (n=129) (表五)。

(二) 奈瑟氏淋病雙球菌分離株藥物敏感性測試

在2,318奈瑟氏淋病雙球菌分離菌株有75.41%(1,748/2,318)的菌株對 penicillin 菌具抗藥性，97.93% (2,270/2,318)對 ciprofloxacin 具抗藥性，1.04%

對 azithromycin 有抗藥性 ($MIC \geq 2\text{mg/L}$)。對第三代頭孢菌素 (Cephalosporins) 敏感性降低比率分別為 cefixime ($MIC \geq 0.25\text{mg/L}$) 1.42% (33/2,318)、ceftriaxone ($MIC \geq 0.125\text{mg/L}$) 0.65% (15/2,318)、cefepodoxime 1.98% (46/2,318)，而所有分離菌株均對 Spectinomycin 具敏感性。對 cefixime 敏感性降低的 33 株菌株中有 15 株對 ceftriaxone 敏感性降低，而對 azithromycin 具抗藥性 ($MIC \geq 2.0\text{ mg/L}$) 菌株中有 23 株為高抗藥性 ($MIC > 256\text{ mg/L}$) 1 株為低抗藥性 ($MIC = 2.0\text{ mg/L}$) (表六)。

依據文獻多重抗藥性 (Multidrug resistance, MDR) 定義有 3 株為多重抗藥性菌株 R) [55]。1 株分別對 cefixime、penicillin 及 ciprofloxacin 具抗藥性，2 株分別對 azithromycin、penicillin 及 ciprofloxacin 具抗藥性 (表六)。

WHO 建議當治療失敗比率、抗藥性或兩者達到 5% 時，應停止經驗性治療 (empirical treatment) [56]。2015-2021 年 G-NICE 監測結果顯示國內對 cefixime 敏感性降低比率為 0-1.42%，ceftriaxone 敏感性降低比率為 0-0.65%，azithromycin 抗藥性比率在 2015 年至 2018 逐年上升 1.81%-3.65%，2019 年至 2021 年下降，2021 年監測結果為 1.04% 是近年來最低 (圖五)，我們的監測結果支持國內繼續使用 cefixime、ceftriaxone、azithromycin 治療淋病，然而敏感性降低菌株增加的趨勢令人擔憂因此需要持續監測敏感性趨勢，以做為治療及政策制定之參考。

(三) 奈瑟氏淋病雙球菌分子分型 (Molecular epidemiological typing)

奈瑟氏淋病雙球菌菌株隨著人群的移動散佈全球，國內、外的疆界已經模糊，因此，使用具有高分型效能的分子分型技術去監測某些基因型的國際與國內分佈是相當重要的。本計畫利用具有高鑑別力的 *Neisseria gonorrhoeae* multiantigen sequence type (NG-MAST) 方法檢測菌株分子型別，協助建立性接觸網絡，進而依據性接觸網絡進行防治。

2021年1-10月依性別、年齡、縣市抽樣，共計1,153株佔通報個案19.8% (1,153/5,827)，來自男性病患及女性病患分別為1,048株及105株。在1,153株中有49株來自 HIV 感染個案。NG-MAST 共檢測出305種型別，其中有176種 ST 僅有1株，129種 ST 型別為2-102株。最多型別分佈與2020年相似，最多的5種型別為 ST18019 (n=102, 8.8%)，ST16001 (n=66, 5.7%)，ST5702 (n=43, 3.7%)，ST7106 (n=43, 3.7%)，ST568 (n=41, 3.6%) (表七)。以 por 及 tbpB 的序列相似度 $\geq 99\%$ 以上歸類均為同一個 genogroup 共產生95個 genogroup (1,064 株分離菌株)及89個單獨的 NG-MAST 型別 (89 株分離菌株)。

(四) 奈瑟氏淋病雙球菌分子分型 (*Neisseria gonorrhoeae* multiantigen sequence typing, NG-MAST) 型別與抗生素藥物敏感性

NG-MAST 也被評估可做為預測奈瑟氏淋病雙球菌分離株中是否具有特定的有抗生素抗藥性表現型的工具，同時也可監測具有抗藥性的淋菌散佈與流行的情形。在 ST18019、ST16001、ST5702、ST7106、ST568這5種主要型別中除了 ST7106有1株對 azithromycin 具抗藥性外其餘皆對 cefixime、ceftriaxone、cefepodoxime、azithromycin、spectinomycin 具敏感性，對 penicillin 具抗藥性為75.6-97.7%，對 ciprofloxacin 具抗藥性為96.1-100% (表七)。

15株對 cefixime 及 ceftriaxone 素敏感性降低 (cefixime MIC ≥ 0.25 mg/L; ceftriaxone MIC ≥ 0.125 mg/L)，經 NG-MAST 分型分別為 ST1736 (n=2)、ST20196 (n=4)、ST21384 (n=9)。18株僅對 Cefixime 素敏感性降低 NG-MAST 型別為 ST1736 (n=6)、ST11833 (n=4)、ST20171 (n=6)、New31 (n=1)、New55 (n=1) (表八)。

23株對 azithromycin 具高抗藥性 (MIC > 256 mg/L)，經 NG-MAST 分型分別為 ST1866 (n=12)、ST16479 (n=5)、ST16906 (n=2)、ST22268 (n=2)、

ST22462 (n=2) (表八)。參照先前文獻將 ST 型別以 *porB* 及 *tbpB* 的序列相似度 $\geq 99\%$ 以上歸類均為同一個 genogroup G1866。1株為低抗藥性 (MIC=2 mg/L) NG-MAST 分型為 ST7106。

(五) HIV 感染者之奈瑟氏淋病雙球菌 *Neisseria gonorrhoeae* multiantigen sequence typing (NG-MAST) 型別與抗生素藥物敏感性

2021年1-10月共85株奈瑟氏淋病雙球菌分離自84位 HIV 感染個案(1位個案為2株菌株)佔全部菌株 (85/2,318) 的3.6%。

HIV 感染個案分離之85株奈瑟氏淋病雙球菌藥物敏感性檢測結果顯示對 cefixime、ceftriaxone 敏感性降低 (Decreased Susceptibility) 為 1.18% (1/85)，對 penicillin 及 ciprofloxacin 具抗藥性分別占 41.18% (35/85)、96.40% (82/85)。以 *Neisseria gonorrhoeae* multiantigen sequence typing (NG-MAST) 共檢測出38種 NG-MAST 型別，其中27種 ST 僅有1株分離菌株，11種型別 ≥ 2 株，型別分佈與2020年相似，最多5種型別為 ST16289 (n=19, 22.4%)，ST18543 (n=9, 10.6%)，ST16794 (n=5, 5.9%)，ST22188 (n=5, 5.9%)，ST18906 (n=4, 4.7%)，ST18782 (n=4, 4.7%) (表九)，而這些型別均非2021年1至10月台灣奈瑟氏淋病雙球菌主要型別。在85株分離菌株中有1株對第三代頭孢菌素敏感性降低 (cefixime MIC=0.75 mg/L；ceftriaxone MIC=0.19 mg/L)，NG-MAST 型別為 ST20196 (表八)。在2021年發現 HIV 感染者對三代頭孢菌素敏感性降低令人擔憂，因此應持續密切監測抗生素敏感性及株系傳播情形。

四、參考文獻

1. Gelderblom HR, Hausmann EH, Ozel M, et al. Fine structure of human immunodeficiency virus (HIV) and immunolocalization of structural proteins. *Virology* 1987;156:171-6.
2. Nakai M, Goto T, and Imura S. Ultrastructural features of the AIDS virus (HIV) and its morphogenesis. *J Electron Microscop Tech* 1989;12:95-100.
3. Chen YM, Lee CM, Lin RY, et al. Molecular epidemiology and trends of HIV-1 subtypes in Taiwan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;19:393-402.
4. Vallari A, Holzmayer V, Harris B, et al. Confirmation of putative HIV-1 group P in Cameroon. *J Virol* 2011;85:1403-7.
5. Mauciere P. [HIV-1 group N in Cameroon and apparent viruses in the chimpanzee]. *Bull Soc Pathol Exot* 2000;93:162.
6. Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med* 2009;15:871-2.
7. Yang R, Kusagawa S, Zhang C, et al. Identification and characterization of a new class of human immunodeficiency virus type 1 recombinants comprised of two circulating recombinant forms, CRF07_BC and CRF08_BC, in China. *J Virol* 2003;77:685-95.
8. Chen YM, Huang KL, Jen I, et al. Temporal trends and molecular epidemiology of HIV-1 infection in Taiwan from 1988 to 1998. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:274-82.
9. Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends Mol Med* 2012;18:182-92.
10. Dillner L. HIV subtype may explain sexual transmission. *BMJ* 1996;312:530-1.
11. Organization GWH, HIV drug resistance report 2021. 2021.
12. Lee CN, Wang WK, Fan WS, et al. Determination of human immunodeficiency virus type 1 subtypes in Taiwan by vpu gene analysis. *J Clin Microbiol* 2000;38:2468-74.
13. 疾病管制署. 人類免疫缺乏病毒藥品處方(使用規範&專業審查). 抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範 2020; Available from: <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/Ql42Jb2sJlw69iwyF5nB0w>.
14. Zucker J, Carnevale C, Rai AJ, et al. Positive or Not, That Is the Question: HIV Testing for Individuals on Pre-exposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;78:e11-e3.
15. Gibas KM, van den Berg P, Powell VE, et al. Drug Resistance During HIV Pre-Exposure Prophylaxis. *Drugs* 2019;79:609-19.
16. Marcus JL, Hurley LB, Hare CB, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention in a Large Integrated Health Care System: Adherence, Renal Safety, and Discontinuation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73:540-6.
17. Knox DC, Anderson PL, Harrigan PR, et al. Multidrug-Resistant HIV-1 Infection despite Preexposure Prophylaxis. *N Engl J Med* 2017;376:501-2.

18. Markowitz M, Grossman H, Anderson PL, et al. Newly Acquired Infection With Multidrug-Resistant HIV-1 in a Patient Adherent to Preexposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;76:e104-e6.
19. Streeck H, Verheyen J, Storim J, et al. Pre-exposure prophylaxis failure with tenofovir disoproxil. *AIDS* 2017;31:176-7.
20. Thaden JT, Gandhi M, Okochi H, et al. Seroconversion on preexposure prophylaxis: a case report with segmental hair analysis for timed adherence determination. *AIDS* 2018;32:F1-F4.
21. Colby DJ, Kroon E, Sacdalan C, et al. Acquisition of Multidrug-Resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in a Patient Taking Preexposure Prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2018;67:962-4.
22. Laeyendecker O, Redd AD, Nason M, et al. Antibody Maturation in Women Who Acquire HIV Infection While Using Antiretroviral Preexposure Prophylaxis. *J Infect Dis* 2015;212:754-9.
23. Donnell D, Ramos E, Celum C, et al. The effect of oral preexposure prophylaxis on the progression of HIV-1 seroconversion. *AIDS* 2017;31:2007-16.
24. Sivay MV, Li M, Piwowar-Manning E, et al. Characterization of HIV Seroconverters in a TDF/FTC PrEP Study: HPTN 067/ADAPT. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;75:271-9.
25. Smith DK, Switzer WM, Peters P, et al. A Strategy for PrEP Clinicians to Manage Ambiguous HIV Test Results During Follow-up Visits. *Open Forum Infect Dis* 2018;5:ofy180.
26. Organization GWH, WHO HIVResNet HIV drug resistance laboratory operational framework. 2020.
27. (WHO). WHO. Report on global sexually transmitted infection surveillance. Geneva:WHO; 2018. 2018; Available from: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/stis-surveillance-2018/en/>.
28. Williamson DA and Chen MY. Emerging and Reemerging Sexually Transmitted Infections. *New England Journal of Medicine* 2020;382:2023-32.
29. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infectious Diseases* 2018;18:318-27.
30. Prevention CfDca. Antibiotic resistance threats in the United States. 2019;<https://doi.org/10.15620/cdc:82532>.
31. Unemo M, Lahra MM, Cole M, et al. World Health Organization Global Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program (WHO GASP): review of new data and evidence to inform international collaborative actions and research efforts. *Sex Health* 2019;16:412-25.
32. Eyre DW, Town K, Street T, et al. Detection in the United Kingdom of the *Neisseria gonorrhoeae* FC428 clone, with ceftriaxone resistance and intermediate resistance to azithromycin, October to December 2018. *Eurosurveillance* 2019;24:2-7.
33. Ko KKK, Chio MTW, Goh SS, et al. First Case of Ceftriaxone-Resistant Multidrug-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Singapore. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2019;63.

34. Jennison AV, Whiley D, Lahra MM, et al. Genetic relatedness of ceftriaxone-resistant and high-level azithromycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* cases, United Kingdom and Australia, February to April 2018. *Eurosurveillance* 2019;24:15-8.
35. Unemo M and Dillon JAR. Review and International Recommendation of Methods for Typing *Neisseria gonorrhoeae* Isolates and Their Implications for Improved Knowledge of Gonococcal Epidemiology, Treatment, and Biology. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:447-58.
36. Mlynarczyk-Bonikowska B, Malejczyk M, Majewski S, et al. Antibiotic resistance and NG-MAST sequence types of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Poland compared to the world. *Postepy Dermatol Alergol* 2018;35:346-551.
37. Chen SC, Yin YP, Dai XQ, et al. First nationwide study regarding ceftriaxone resistance and molecular epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* in China. *J Antimicrob Chemoth* 2016;71:92-9.
38. Wan C, Li Y, Le WJ, et al. Increasing Resistance to Azithromycin in *Neisseria gonorrhoeae* in Eastern Chinese Cities: Resistance Mechanisms and Genetic Diversity among Isolates from Nanjing. *Antimicrob Agents Ch* 2018;62.
39. Yang JY, Lin TL, Luo CC, et al. Subtyping HIV-1 infections in Taiwan using peptide-enzyme immunoassay, reverse transcription-polymerase chain reaction, and sequencing. *J Formos Med Assoc* 2001;100:89-100.
40. Wu X, Cai Z, Wan XF, et al. Nucleotide composition string selection in HIV-1 subtyping using whole genomes. *Bioinformatics* 2007;23:1744-52.
41. Maes B, Schrooten Y, Snoeck J, et al. Performance of ViroSeq HIV-1 Genotyping System in routine practice at a Belgian clinical laboratory. *J Virol Methods* 2004;119:45-9.
42. Mukaide M, Sugiura W, Matuda M, et al. Evaluation of Viroseq-HIV version 2 for HIV drug resistance. *Jpn J Infect Dis* 2000;53:203-5.
43. Cunningham S, Ank B, Lewis D, et al. Performance of the applied biosystems ViroSeq human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) genotyping system for sequence-based analysis of HIV-1 in pediatric plasma samples. *J Clin Microbiol* 2001;39:1254-7.
44. Kuiken C, Korber B, and Shafer RW. HIV sequence databases. *AIDS Rev* 2003;5:52-61.
45. Fujisaki S, Fujisaki S, Ibe S, et al. Performance and quality assurance of genotypic drug-resistance testing for human immunodeficiency virus type 1 in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2007;60:113-7.
46. Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *PLoS One* 2009;4:e4724.
47. Institute CaLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical and Laboratory Standards Institute M100-S29 2019:72-4.
48. Ng OT, Eyzaguirre LM, Carr JK, et al. Identification of new CRF51_01B in Singapore using full genome analysis of three HIV type 1 isolates. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012;28:527-30.
49. Ng OT, Munshaw S, Lamers SL, et al. Molecular epidemiology of HIV type 1 in Singapore and identification of novel CRF01_AE/B recombinant forms. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011;27:1135-7.

50. who, Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance: July 2017. 2017.
51. Hurt CB, McCoy SI, Kuruc J, et al. Transmitted antiretroviral drug resistance among acute and recent HIV infections in North Carolina from 1998 to 2007. *Antivir Ther* 2009;14:673-8.
52. Grant RM, Hecht FM, Warmerdam M, et al. Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons. *Jama* 2002;288:181-8.
53. Hauser A, Hofmann A, Hanke K, et al. National molecular surveillance of recently acquired HIV infections in Germany, 2013 to 2014. *Euro Surveill* 2017;22.
54. Tostevin A, White E, Dunn D, et al. Recent trends and patterns in HIV-1 transmitted drug resistance in the United Kingdom. *HIV Med* 2017;18:204-13.
55. Tapsall JW, Ndowa F, Lewis DA, et al. Meeting the public health challenge of multidrug- and extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Expert review of anti-infective therapy* 2009;7:821-34.
56. Unemo M, Lahra MM, Cole M, et al. World Health Organization Global Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program (WHO GASP): review of new data and evidence to inform international collaborative actions and research efforts. *Sexual Health* 2019;16:412-25.
57. WHO. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. World Health Organization, Geneva, Switzerland. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241503501/en/>. Accessed 12 June 2012. 2012.
58. CDC. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2014, CDC, November 2015 Centers for Disease Control and Prevention. 2017 STD surveillance report. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. 2018.

五、圖與表

表一、2020 年檢測愛滋新感染病患抗藥性相關基本資料

	全年新通報個案		抽樣數		目前檢測數	
	N=1389		N=600		N=418	
年齡 (診斷年齡)						
平均值 ± 標準差	32.6±10.5		32.7±9.8		33.3±9.7	
性別						
男	1355	(97.6%)	584	(97.3%)	407	(97.4%)
女	34	(2.4%)	16	(2.7%)	11	(2.6%)
地區(管理縣市)						
北	733	(52.8%)	318	(53.0%)	226	(54.0%)
中	243	(17.5%)	103	(17.2%)	75	(17.9%)
南	378	(27.2%)	165	(27.5%)	111	(26.6%)
東	35	(2.5%)	14	(2.3%)	6	(1.5%)
危險因子						
同性間不安全性行為	1163	(83.7%)	483	(80.5%)	345	(82.5%)
異性間不安全性行為	157	(11.3%)	66	(11.0%)	44	(10.5%)
注射藥癮者	22	(1.6%)	8	(1.3%)	4	(1.0%)
不詳	47	(3.4%)	43	(7.2%)	25	(6.0%)
母子垂直	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)

表二、2020 年檢測愛滋新感染病患抗藥性型別分佈

基因亞型	件數 (%)
Subtype B	377 (90.2%)
CRF 01_AE	28 (6.8%)
CRF 07_BC	8 (1.9%)
CRF 02_AG	2 (0.5%)
Subtype C	1 (0.2%)
CRF 01_AE/B	1 (0.2%)
Subtype D	1 (0.2%)
Total	418 (100%)

表三、2020 年新通報 HIV-1 感染者(Naïve)抗藥性統計

抗藥性分類	Resistance		Possible Resistance		Total Resistance	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total: 418						
any NRTI mutation	8	(1.9)	9	(2.2)	17	(4.7)
any NNRTI mutation	31	(7.4)	18	(4.3)	49	(11.4)
any PI mutation	0	(0.0)	3	(0.7)	3	(0.6)
any II mutation	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.3)
any mutation	39	(9.3)	31	(7.4)	66	(15.8)
MDR mutation	0	(0.0)	5	(1.2)	5	(1.2)

資料庫：Stanford HIV drug resistance database

表四、2020 年 HIV-1 感染者治療失敗(Treatment failure)抗藥性統計

抗藥性分類	Resistance		Possible Resistance		Total Resistance	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total: 72						
Virus not detected:14 (19.4%)						
any NRTI mutation	15	(25.9)	10	(17.2)	17	(29.3)
any NNRTI mutation	16	(27.6)	8	(13.8)	16	(27.6)
any PI mutation	2	(3.4)	1	(1.7)	3	(5.2)
any II mutation	3	(5.2)	5	(8.6)	5	(8.6)
any mutation	21	(36.2)	19	(32.8)	26	(44.8)
MDR mutation	12	(20.7)	3	(5.2)	12	(20.7)

資料庫：Celera Diagnostics ViroSeq™ HIV 1 Genotyping System software version 2.6

表五、2021 年 1 至 10 月 Gonococci-National Isolate Collection for Epidemiology (G-NICE) 菌株資料

Characteristics	Male		Female		Total	
	Number	%	Number	%	Number	%
Numbers of patients and isolates*						
Isolates	2,105	90.8%	213	9.2%	2,318	100%
Patients	2,061	90.7%	212	9.3%	2,273	100%
Age in years						
≤14	4	0.2%	12	5.6%	16	0.7%
15-19	218	10.4%	41	19.2%	259	11.2%
20-24	455	21.6%	51	23.9%	506	21.8%
25-29	501	23.8%	37	17.4%	538	23.2%
30-34	362	17.2%	24	11.3%	386	16.7%
35-39	244	11.6%	16	7.5%	260	11.2%
40-44	160	7.6%	11	5.2%	171	7.4%
45-49	72	3.4%	6	2.8%	78	3.4%
50-54	41	1.9%	6	2.8%	47	2.0%
55-59	19	0.9%	6	2.8%	25	1.1%
≥60	29	1.4%	3	1.4%	32	1.4%
Median (range)	28(14-78)		25(3-64)		28(3-78)	
Geographic distribution						
Taipei Region	1,056	50.2%	105	49.3%	1,161	50.1%
Northern Region	372	18.0%	18	8.5%	390	16.8%
Central Region	349	16.9%	44	20.7%	393	17.0%
Southern Region	191	9.3%	28	13.1%	219	9.4%
Kaohsiung-Pingtung Region	59	2.9%	3	1.4%	62	2.7%
Eastern Region	78	3.8%	15	7.0%	93	4.0%
HIV status						
Positive	84	4.1%	0	0.0%	84	3.7%
Negative	1,977	95.9%	212	100.0%	2,189	96.3%

* Number of isolates can be greater than number of patients because over the study period several patients had more than one episode of gonorrhoea.

表六、2015-2021 年台灣奈瑟氏淋病雙球菌對 7 種抗生素抗藥性/藥物敏感性降低分析

Antimicrobial (threshold for resistance /decreased susceptibility)	Number resistant (%)						
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021/1/1- 2021/10/31
	N=1,385	N=1,861	N=2,007	N=1,971	N=2,064	N=3,138	N=2,318
cefixime ^a ≥0.25 mg/L *	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.09)	5 (0.25)	10 (0.48)	22 (0.70)	33 (1.42)
ceftriaxone ^a ≥0.125 mg/L*	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.09)	3 (0.15)	1 (0.05)	10 (0.32)	15 (0.65)
cefepime ^b < 29 mm**	21 (1.52)	3 (0.16)	25 (1.25)	56 (2.84)	54 (2.62)	38 (1.21)	46 (1.98)
azithromycin ^b ≥2.0 mg/L*	25 (1.8)	39 (2.10)	60 (2.99)	72 (3.65)	44 (2.13)	17 (1.56)	24 (1.04)
spectinomycin ^b ≤14 mm**	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
penicillin ^b ≤26 mm**	551 (39.78)	832 (44.71)	1,015 (50.57)	1,060 (53.78)	1,462 (70.83)	2,418 (77.06)	1,748 (75.41)
ciprofloxacin ^b ≤27 mm**	1,321 (95.38)	1,766 (94.90)	1,955 (97.41)	1,882 (95.48)	1,976 (95.74)	3,085 (98.31)	2,270 (97.93)
CfmDS/PenR/CipR and CfmDS/CroDS/PenR/CipR	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2(0.10)	1 (0.03)	1 (0.04)
AziR/PenR/CipR	16 (1.16)	31 (1.67)	39 (1.94)	23 (1.17)	5 (0.24)	9 (0.29)	2 (0.09)

a:Decreased Susceptibility ; b:Resistant ; *:Minimum inhibitory concentration (MIC) ; **: Zone Diameter

CfmR= Decreased susceptibility to cefixime, CroR= Decreased susceptibility to ceftriaxone, AziR= Resistant to azithromycin, PenR= Resistant to penicillin, CipR= Resistant to ciprofloxacin

Antimicrobial Resistance Criteria by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI M100, 2019) except for ceftriaxone and cefixime (World Health Organization, 2012)[57] , azithromycin (Centres for Disease Control and Prevention, 2017)[58].

表七、2021年1-10月台灣奈瑟氏淋病雙球菌之NG-MAST型別與抗生素藥物敏感性

NG-MAST STs	NG-MAST Genogroup	Total		Female	Male	HIV positive	Number resistant (%)						
		n	%	n	n	n	CEF	CRO	CPD	AZI	SPT	PEN	CIP
18019	G18019	102	8.8%	16	86		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	95(93.1)	98(96.1)
16001	G16001	66	5.7%	6	60		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	64(97.0)	65(98.5)
5702	G5702	43	3.7%	1	42		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	42(97.7)	43(100)
7106	G7106	43	3.7%	7	36		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1(2.3)	0 (0)	40(93.0)	43(100)
568	G568	41	3.6%	5	36		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	31(75.6)	41(100)
18782	G16001	41	3.6%	1	40	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	40(97.6)	40(97.6)
16289	G16289	28	2.4%		28	12	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0(0.0)	28(100)
16794	G16794	25	2.2%	2	23	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3(12.0)	25(100)
16873	G3821	25	2.2%	3	22	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25(100)	25(100)
13341	G3936	21	1.8%	1	20		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6(28.6)	21(100)
16810	G16810	21	1.8%	1	20	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	21(100)	21(100)
miscellaneous (cases<20)		697	60.5%	62	635	30							
Total		1,153		105	1,048	49							

CEF=cefixime, CRO=ceftriaxone, CPD=cefepodoxime, AZI=azithromycin, SPT=spectinomycin, PEN=penicillin, CIP=ciprofloxacin.

表八、2021 年台灣第三代頭孢菌素(cefixime、ceftriaxone)敏感性降低，azithromycin 抗藥性奈瑟氏淋病雙球菌之 NG-MAST 型別與抗生素藥物敏感性

NG-MAST STs	NG-MAST Genogroup	Isolates (n)	MIC range (mg/L)							MDR
			CFM	CRO	AZI	SPT	GEN	PEN	CIP	
Decreased susceptibility to cefixime, ceftriaxone										
21384		9	0.38-0.75	0.19-0.38	0.125-0.38	4-12	2-4	0.5-1	>32	0
1736		8	0.25-0.38	0.047-0.125	0.064-0.094	4-8	2-3	0.5-1.5	>32	0
20171	G20171	6	0.25	0.032-0.094	0.064-0.098	6-8	2-3	0.75-1.5	>32	0
20196		4*	0.5-0.75	0.19-0.25	0.125-0.19	6-8	2-4	0.125-0.19	4	0
11833	G5308	4	0.25	0.064-0.094	0.125	4	2-3	1-1.5	>32	0
new31	G20171	1	0.25	0.064	0.125	8	2	1	>32	0
new55	G5624	1	0.25	0.032	0.016	8	2	24	1.5	1
Resistant to azithromycin										
1866	G1866	12	<0.016	<0.016	>256	4-12	1.5-3	0.125-0.5	8->32	0
16497	G1866	5	<0.016	<0.016	>256	2-6	0.75-3	0.064->256	3->32	1
16906	G1866	2	<0.016	<0.016	>256	8	2-3	0.38	6-12	0
22268	G1866	2	<0.016	<0.016	>256	3-4	1-2	0.125-0.25	6-8	0
22462	G1866	2	<0.016	<0.016	>256	6-8	2	0.25	8->32	0
7106	G7106	1	0.016	0.016	2	8	2	12	4	1

CEF=cefixime, CRO=ceftriaxone, AZI=azithromycin, SPT=spectinomycin, GEN= gentamicin, PEN=penicillin, CIP=ciprofloxacin, MDR=Multi-drug resistant.

cefixime elevated MIC = MIC \geq 0.25 mg/L, ceftriaxone elevated MIC = MIC \geq 0.125 mg/L, azithromycin resistance = MIC \geq 2.0 mg/L, spectinomycin resistance = MIC \geq 128 mg/L, penicillin resistance = MIC \geq 2.0 mg/L, ciprofloxacin resistance = MIC \geq 1.0 mg/L .

Antimicrobial Resistance Criteria by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI M100, 2019) except for ceftriaxone and cefixime (World Health Organization, 2012), azithromycin (Centres for Disease Control and Prevention, 2017).

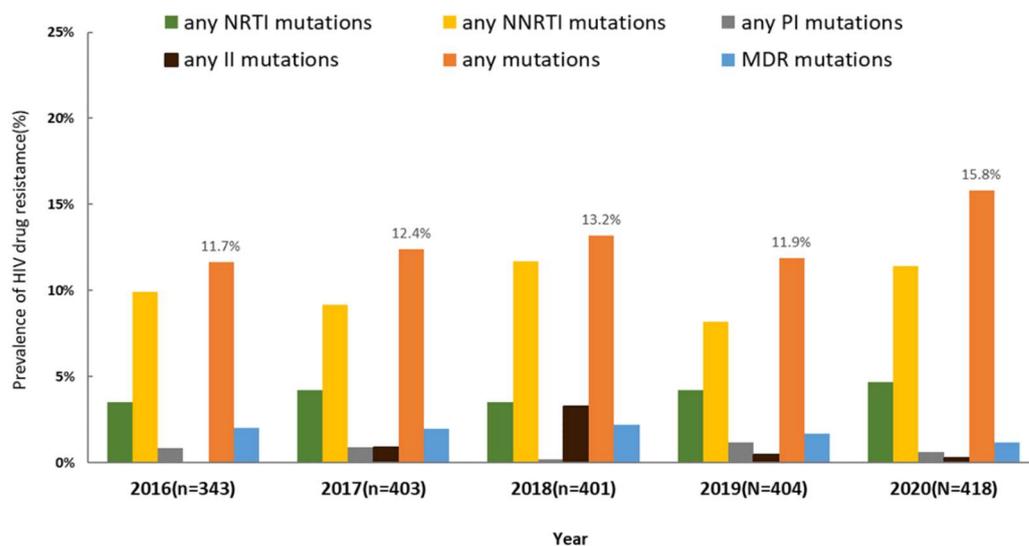
*1 isolate from HIV-positive patient.

表九、HIV 感染者奈瑟氏淋病雙球菌之 NG-MAST 型別與抗生素藥物敏感性

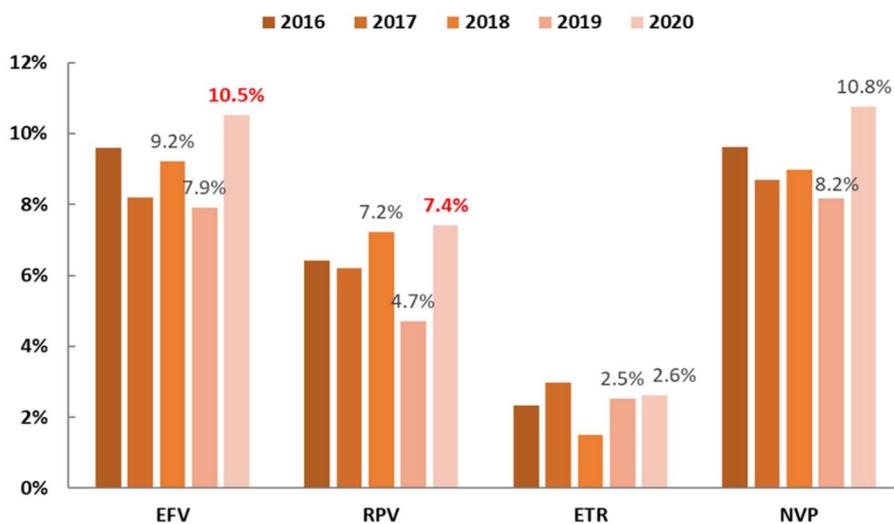
NG-MAST STs	NG-MAST Genogroup	Isolates		Number resistant (%)						
		n	%	CEF	CRO	CPD	AZI	SPT	PEN	CIP
16289	G16289	19	22.4%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	19(100)
18543	G16001	9	10.6%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4(44.4)	9(100)
16794	G16749	5	5.9%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1(20.0)	5(100)
22188	G22188	5	5.9%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5(100)	5(100)
18782	G16001	4	4.7%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4(100)	4(100)
18906	G16001	4	4.7%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3(75.0)	4(100)
16810	G16810	3	3.5%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3(100)	3(100)
21305	G19312	3	3.5%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3(100)
5441	G5441	2	2.4%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
14792	G14792	2	2.4%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2(100)
22196		2	2.4%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2(100)	2(100)
miscellaneous (cases=1)		27	31.8%							
Total		85								

CEF=cefixime, CRO=ceftriaxone, CPD=cefepodoxime, AZI=azithromycin, SPT=spectinomycin, PEN=penicillin, CIP=ciprofloxacin.

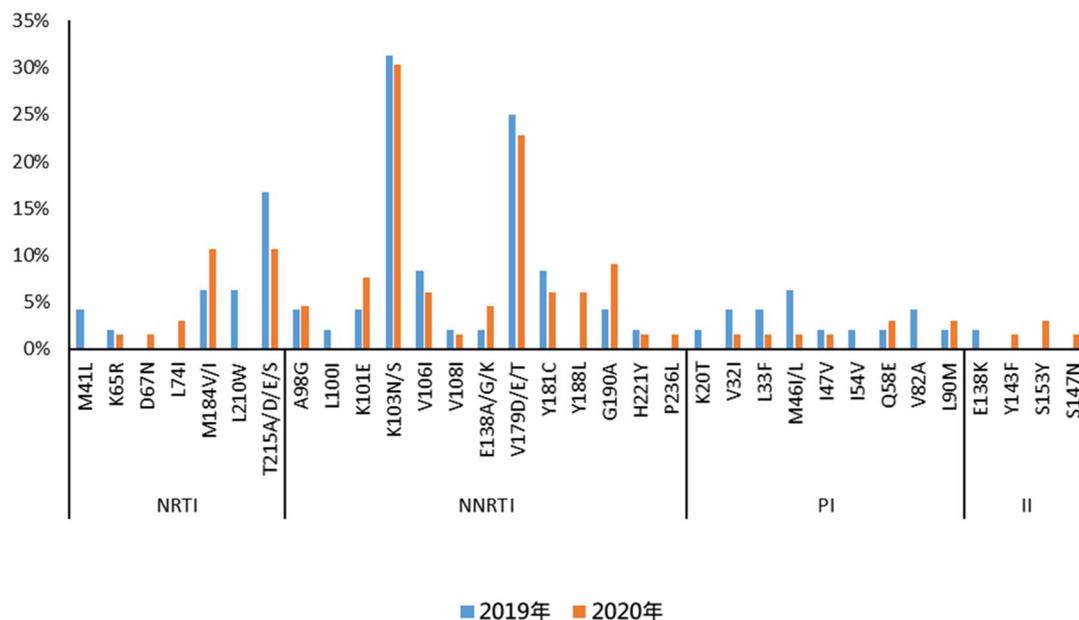
圖一、2016-2020 年新通報 HIV-1 感染者(Naïve)抗藥性趨勢



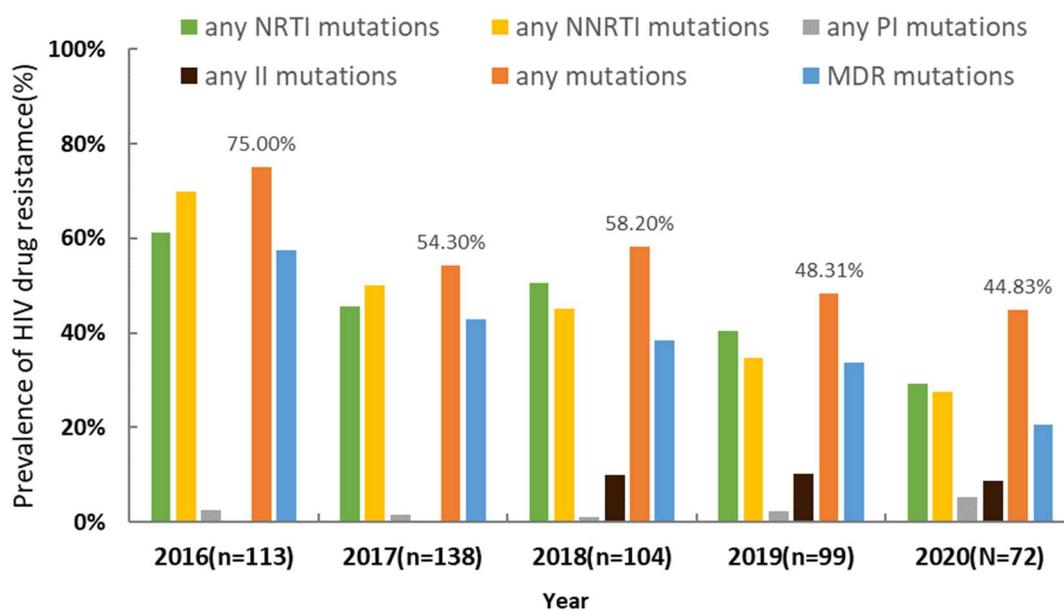
圖二、2016-2020 年新通報 HIV-1 感染者(Naïve)NNRTI 類藥物抗藥性趨勢



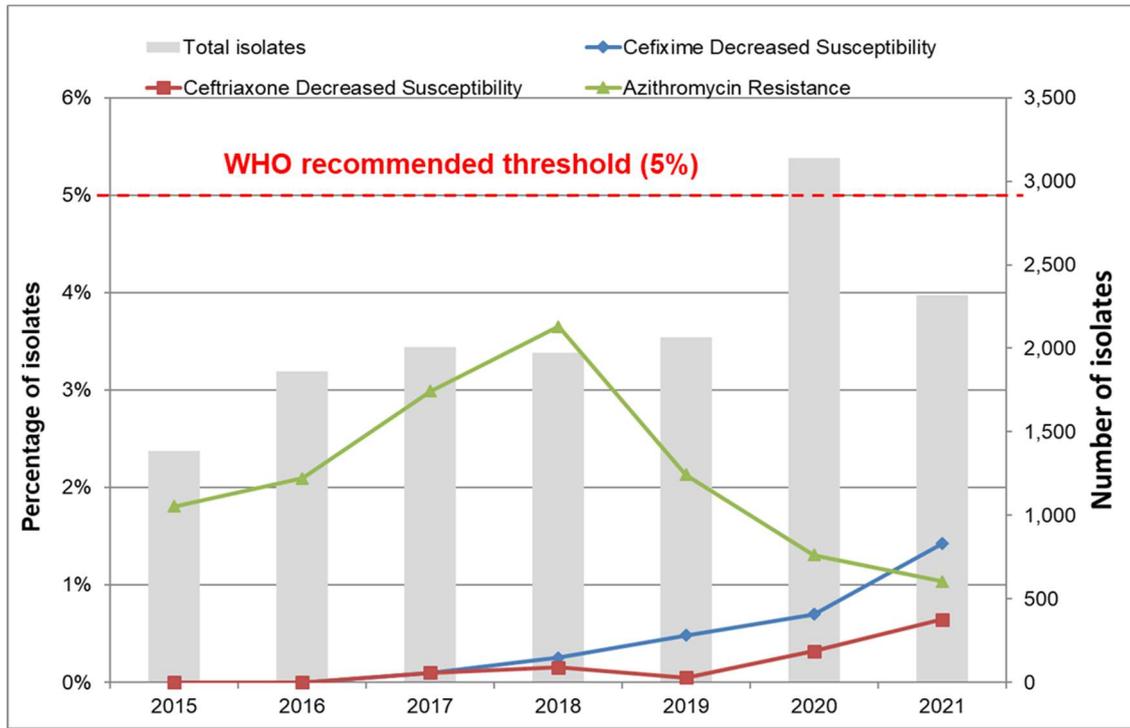
圖三、2019-2020 年新通報 HIV-1 具任一抗藥性感染者抗藥位點百分比



圖四、2016-2020 年 HIV-1 感染者治療失敗(Treatment failure)抗藥性統計



圖五、2015-2021 年台灣奈瑟氏淋病雙球菌藥物敏感性監測：第三代頭孢菌素(cefixime、ceftriaxone) ，azithromycin 藥物敏感性趨勢



110 年度科技研究計畫期末執行進度審查意見回復表

計畫名稱：台灣重要性病之分子型別鑑定與抗藥性分析研究

計畫主持人：楊志元

填報日期：110 年 12 月 24 日

*修正處請在報告中以紅字標示

序號	審查意見	辦理情形說明	修正處頁碼
1	本研究計畫長期追蹤台灣 HIV 抗藥性及分子流行病學，有其重要性，研究成果可提供制定政策之重要參採資料。	謝謝委員。	
2	請持續監測 HIV 感染者與非 HIV 感染者，感染淋病雙球菌之菌株抗藥性及分子分型。	已申請 111-112 年計畫長期監測台灣奈瑟氏淋病雙球菌抗生素藥物敏感性及分子型別。	
3	淋病抗藥性數據雖已公告於疾管署全球資訊網站上，建議將淋病抗藥性數據資料提供予臨床醫事人員作為治療用藥之參考，可透過發布醫界通函或新聞稿方式廣為週知。	謝謝委員。	

備註：如有修正期末報告內容，請註明頁碼，並務必於 110 年 12 月 23 日前至 GRB 系統完成資料抽換。