

計畫編號：MOHW103-CDC-C-114-000405

衛生福利部疾病管制署一〇三年度科技研究發展計畫

愛滋防治整合型計畫—

愛滋病防治中心

The HIV/AIDS Control and Study Center

研究報告

執行機構：國立台灣大學醫學院附設醫院

計畫主持人：洪健清

協同主持人：李官燁、林淑文、孫幸筠、張淑媛、

(依姓氏筆畫排列) 蔡茂松、楊家瑞、鄭健禹、鄭婉豔、

研究人員：王素華、吳政信、林瑩貞、張乃慈、

(依姓氏筆畫排列) 張淑芳、劉玟君、蘇意青、薛宜安

研究個管師：巫沛瑩、楊上平、張君俞、張喜雁

(依姓氏筆畫排列) 羅玉珍、廖敏伶

執行期間：103年1月1日至103年12月31日

* 本研究報告僅供參考，不代表衛生福利部疾病管制署意見*

目 錄

封面

目錄	1
壹、中文摘要	3
貳、英文摘要	6
參、本文	
(一) 前言	8
(二) 材料與方法	9
(三) 結果	16
(四) 討論	28
(五) 結論與建議	33
(六) 參考文獻	35
肆、附表一：103 年度計畫著作一覽表	(1~3)
伍、附 錄：103 年度中英文論文影本	(1~208)

陸、附件：子計劃一~十三成果報告

- (一) 醫事人員愛滋病治療照護及全面性防護措施等相關在職訓練 (1~25)
- (二) 愛滋病毒感染之體液暴露後預防性投藥效果之長期前瞻性研究 (1~10)
- (三) 台灣地區HIV感染者服藥前的抗愛滋病毒藥物抗藥性前瞻性研究 (1~11)
- (四) 台灣地區 HIV 感染者藥品動態學和基因學研究 (1~35)
- (五) 接受合併抗病毒藥物之愛滋病毒感染患者發生低病毒量之多中心研究 (1~25)
- (六) 早期停止肺囊蟲肺炎的初級和次級預防性用藥的安全性之多中心研究 (1~25)
- (七) 抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範效果分析 (1~12)
- (八) 合併 HIV 與 HBV 感染者使用 tenofovir 治療之追蹤研究 (1~13)
- (九) 愛滋病毒感染患者接種七價結合型肺炎疫苗五年後血清抗體變化 (1~25)
- (十) 原生性人類後天免疫不全病毒抗藥性基因之相關因子調查 (1~6)
- (十一) 愛滋病毒感染患者初期梅毒之 azithromycin 抗藥性與使用 azithromycin 治療效果評估以及臺灣地區盛行之梅毒螺旋體之分子流行病學研究 (1~13)
- (十二) 抗人類免疫缺乏病毒新藥(rilpivirine) 臨床使用效果與副作用 (1~10)
- (十三) 愛滋病毒高齡感染者的併發症研究計畫 (1~25)

共 488 頁

中文摘要

研究目的：愛滋病之防治、愛滋病患之照護與愛滋病學研究。

研究方法：本年度延續 17 年來的工作，追蹤在台大醫院接受「高效抗反轉錄病毒療法」(Highly active antiretroviral therapies, HAART)治療的愛滋病患，包括其伺機性感染、臨床研究、及新病毒株的進行。本年計畫在人事穩定的基礎上，繼續活用本中心之軟、硬體，發揮本中心之特性，以臨床醫療服務為主軸，基礎研究及行為科學為輔，加強門診對病患之服務，改善併合療法及藥物副作用之研究。

依據聯合國愛滋病組織 (UNAIDS) 發表的最新報告顯示愛滋病毒(HIV) 感染人數逐年創新高，其中性行為與毒品是最主要的感染途徑，全球男女感染比率目前已趨近 1:1，因懷孕導致小孩垂直感染的案例日增，亦即可能有更多愛滋寶寶將由母親處感染到愛滋病毒。

在台灣，HIV/AIDS 的漫延稍晚，但其感染率仍然呈現逐年增加的趨勢，至 103 年 9 月底止，本國籍 HIV 感染通報人數共 28,173 人，已造成 4,489 人死亡。一直以來的愛滋病毒傳染途徑 90% 係經由性行為傳染，毒品施用者因共用針具注射行為造成愛滋病毒感染長久以來為個位數，但自民國 92 年毒癮者感染人數首次突破十位數達 74 人，至 96 年 6 月已累積至 5,488 名，佔總感染人數 38.94%，顯示疫情逐漸飆升，面對此一新挑戰，幸賴行政院核定「愛滋病減害計畫」以因應毒癮愛滋個案的遽增，94 年 8 月由台北市、台北縣、桃園縣、台南縣進行「毒品病患愛滋減害試辦計畫」；並於 95 年 7 月起擴大辦理清潔針具計畫，全國 23 縣市共計設置清潔針具及愛滋衛教諮詢輔導站 427 處；於 95 年 8 月擴大辦理替代療法計畫，全國 22 縣市設置替代療法醫療執行機構，使得毒品注射群體愛滋病盛行率顯著下降，但男同性戀族群間的愛滋病毒感染率仍然每年新增比例都超過 15%。再者，台灣與東南亞國家和中國大陸等高感染盛行率地區的交流頻繁，更加速 HIV 感染的擴散。

政府於 79 年 11 月 30 日經立法院三讀通過「後天免疫缺乏症候群防治條例」，同年 12 月 17 日由總統公布實施，中間歷經數次修訂施行細則以符合實際需求。90 年年底行政院衛生福利部(前衛生署)為有效推動愛滋病防治計畫，減少感染人口，維護國人健康和確保青壯人口生產力，以防範愛滋病流行造成社會和經濟動盪，故凝聚各部會之力量共同推動，以統籌落實各項因應措施，特別設置了「愛滋病防治推動委員會」，將愛滋病防治提昇至中央跨部會之層級。為確保對愛滋病防治的重視，行政院承諾將愛滋病防治經費列為國家預算優先編列項目，加強跨部會協調與合作，盡一切努力，積極推動防治工作，全面對抗愛滋病漫延。台大醫院充分瞭解政府相關單位打擊愛滋病的決心，故結合本院與北區熱心同仁一起籌組「愛滋病防治中心」，以全體之力與政府共同對抗愛滋病帶來的挑戰。

台大醫院「愛滋病防治中心」於 86 年 6 月間成立以來，全體同仁積極參與防治與臨床工作，陣容愈來愈強化，不但責無旁貸地照護住院病患，亦主動且積極地派遣醫護人員前往各家醫療院所支援。本中心 17 年來在衛生福利部疾病管制署大力資助下已達到初期的成果，不論是臨床醫療服務或是研究工作皆成果豐碩，在人事訓練及佈局都已漸穩定，中心實驗室已稍具規模，將踏實地邁入繼往開來承先啟後的關鍵期。我們責無旁貸將繼續擔負起愛滋病防治與醫療的重要責任，所以向衛生福利部疾病管制署提出申請「愛滋病防治中心」第

四期3年計畫，因為愛滋病毒的傳播涉及社會文化、性行為改變，實是一社會改造運動，而非單純醫療衛生問題，所以除了愛滋病醫療照護外，本中心將結合教育、文化、社會各體系共同合作推動防治計畫，尤其注重教育訓練，預定將以本中心及北區各個醫院之現有資源，開辦一系列衛教課程及研討會，因為普及防治教育和宣導，是打破 HIV 感染惡性循環的最佳方法。

我們體認到愛滋病不僅是致命疾病，更嚴重影響社會發展、減低生產力、讓外資怯步、降低人民生活水準，甚至削弱政府與社區力量。根據目前 HIV 感染增加率估算我國因愛滋感染之健保醫療累計支出將逐年增加，而薪資損失、社會福利等其他社會成本比健保支出更高數倍以上。若以實際 HIV 感染人數計算，其社會損失更為驚人。本中心的全體醫護同仁將提供愛滋病病患最適當的抗病毒藥物和伺機性感染藥物治療，每年更新用藥的準則，另外討論檢驗項目及間隔時間，訂定檢驗項目的原則，讓臨床醫師在照顧病患時有所遵循，並力行節約健保資源，研究更為經濟之治療方式來造福愛滋病患者，並強化照護系統，使病患、家人和其社區都能獲得適當的支持。

為提昇及結合全國愛滋病指定醫院醫療資源及感染者相關資料，進行全國性跨醫院之 HIV 臨床流行病學相關研究，協力從事包括了解國內感染者臨床特徵、伺機性感染治療與預防、就醫意願、高危險行為、治療之抗藥性及副作用等相關臨床流行病學研究，以供後續治療與防治相關政策制定與修訂之參考。另「愛滋病防治中心」應扮演領導國內治療與防治相關之角色，應有相當之資源規劃教育訓練及建置並執行 PP line 等項目。

「愛滋病防治中心」103 年度計畫的實施重點如下列：

一、研究內容包括：

- 主題一、愛滋病毒體液暴露者預防性用藥 (Post Exposure Prophylaxis, PEP)：提供衛教諮詢、檢驗、預防性投藥與追蹤等 24 小時專線服務，並推展至特定易感族群如男男間性行為者及性侵受害者等之可行方案產出與效益評估。
- 主題二、結合全國愛滋病指定醫院醫療資源及感染者相關資料，協力從事國內感染者的臨床病徵、藥物治療成效與副作用、伺機性感染預防與治療、就醫行為與高危險行為等長期臨床研究與監測，並提供每名感染者之抗藥性檢驗報告，另應依傳染病防治法規定，將感染者之檢體按月寄至疾病管制署。
- 主題三、愛滋藥物血清濃度監測，收案個案至少 100 名。
- 主題四、辦理不同易感族群以雞尾酒療法藥物治療、預防性投藥或保險套使用等預防感染措施之影響因素分析，發展相關醫療照護模式以及有效之預防介入措施。
- 主題五、愛滋病毒感染者合併感染症（如結核病、肝炎）相關流行病學與臨床治療研究與監測。
- 主題六、辦理醫事人員愛滋病治療照護及全面性防護措施等相關在職訓練課程至少 2 場、專題研討會至少 25 場。
- 主題七、監測有無接受個案管理與個案規則服藥之關係；檢測個案規則服藥情形與抗藥性之關係。
- 主題八、分析不同基本人口學、感染途徑及生活模式之抗藥性特異性狀況，如轟趴族群是否具有某種特別的抗藥性基因。

二、研究目標：藉由調查及實驗室分析不同之易感族群之醫療利用特性，結合全國愛滋病指

定醫院協力從事愛滋病防治相關流行病學與臨床治療研究、監測、專業人員培訓及感染者預防計畫，以發展更佳之醫療照護及防治之介入模式，提供健全愛滋病醫療照護及防治策略之建議。

三、研究對象：感染愛滋病毒者及相關工作人員。

四、研究說明：

- (一) 自 73 年通報第 1 例愛滋病毒感染者以來，截至 102 年 5 月累計本國籍通報個案數為 25,189 人，其中存活個案數為 21,243 人，約佔通報個案之 84%。
- (二) 自抗愛滋病毒雞尾酒療法 (HAART, Highly-Active Anti-Retroviral Therapy) 治療問世以來，感染者生活品質提高，存活時間大大延長，但存活之感染者將日益增加，新感染者仍不斷產生的情形下，與感染 HIV 相關醫療問題，如相關合併感染症、服藥順從性、治療副作用及抗藥性等醫療照護問題，需持續透過相關臨床研究與監測及醫事人員培訓與教育等，以提升治療成效與照護品質，並加強感染者衛教諮詢服務及行為介入措施，以避免其感染他人。
- (三) 本計畫內容包含研究不同易感族群以不同雞尾酒療法藥物治療，以及保險套使用等預防感染措施因素，分析出具有意義之醫療照護模式以及有效之預防介入措施；評估愛滋病毒體液暴露後預防性用藥 (post-exposure prophylaxis, PEP) 之可行方案與效益等；藉由其研究及應用過程，培訓相關專業醫療、臨床、研究人才，提升愛滋相關實驗室及臨床研究質量；追蹤個案服藥順從性狀況，以提升治療成效；分析個案管理、服藥順從性及抗藥性之間的關係；基本人口學、感染途徑等之 HIV 抗藥性特異性分析。

「愛滋病防治中心」103 年度已完成 13 個子計畫，舉辦 3 場大型教育訓練(對象包括藥師、個管師、感染症醫師等)，發表 25 篇學術論文，參加 3 次國際會議發表 10 篇論文。

關鍵字：愛滋病防治中心、高效抗反轉錄病毒療法、伺機性感染預防與治療、愛滋病毒體液暴露後預防性用藥、醫事人員愛滋病治療照護及全面性防護措施

Abstract

Research Objective:

To study practices in AIDS control, AIDS patient care and treatment, and AID related studies.

Research Methodology:

This year is a continuing work implemented during the Phase I, the five-year Phase II, and three-year Phase III programs, and we shall track conditions of AIDS patients that underwent the Highly Active Antiretroviral Therapies (HAART) at the National Taiwan University (NTU) Hospital; at the same time, we shall also study the related opportunistic infection, clinical researches, and new virus strains. The program of this year, based on the established human resource foundation, shall see to the continuous utilization of the software and hardware of the Control Center to further develop the Control Center's features, and to focus the work on clinical treatment services, which is to be supplemented by fundamental studies and behavioral science. The program shall also see to the enhancement of outpatient treatment service, improvement of the integrated therapy, and study on the pharmaceutical side effects.

Since the establishment of the HIV/AIDS Control and Study Center of the NTU Hospital in June 1997, every member of the staff dedicatedly applied themselves to the AIDS control and clinical operations of the center, and the Center has continued to build a formidable human resource. Under the strong support of the Center for Disease Control of the Ministry of Health and Welfare (before was DOH) in the past [seventeen](#) years, the NTU AIDS Control Center managed to achieve the astounding accomplishments for its initial period work in both clinical treatment service and fundamental research. The human resource training and distribution of the Control Center has reached a certain level of stability, and the Control Center lab operations have achieved a certain scale. We expect to see sound progress towards the key periods of the course of the program. The Control Center adheres to the serious responsibility in the campaign for AIDS control and treatment since the proliferation of AIDS is closely related to the social culture and the change of sexual practices. Hence, it is a true social reform. The AIDS problem could not be solved by mere medical treatment and public health policies. Hence, in addition to providing AIDS treatment and nursing care, the Control Center shall also implement the AIDS control campaign in cooperation with the educational, cultural, and social sectors. The campaign shall focus especially on health education. Moreover, a series of health education courses and seminars shall be held at the Control Center and the hospital facilities of the northern district for the popular dissemination of AIDS control education. This would be the most effective means by which we may break the vicious HIV communication cycle.

In response to the harm reduction policy of the government, the Control Center, under the leadership of Dr. Hung Chien-Ching, a team of young doctors and nurses from the Infectious Disease Department of Yunlin Branch Hospital take turns in conducting the following procedures every Friday at the Yunlin First Prison, the Yunlin Second Prison, and the Chiayi Prison: 1. Examine the newly diagnosed AIDS infected inmates or newly admitted inmates. 2. Understand the risk factors and current health conditions of the inmates, inform inmates of the relevant important health information, and answer health-related questions of infected inmates. Furthermore, conduct CD4/CD8 and AIDS virus count, Hepatitis A, B, and C viruses, liver function, and other basic biochemical tests. 3. Track the changes in the CD4/CD8 and/or HIV virus count and changes in the liver function; determine the time when sufferers should start taking HIV antiretroviral medicine. 4. Evaluate the methadone maintenance therapy aggressively implemented by the Yunlin Branch Hospital.

In an effort to upgrade and consolidate the resources and AIDS sufferer related information of the

various AIDS designated hospitals in the country, nation-wide cross-hospital studies on HIV clinical epidemiology had been conducted, and assistance had been provided to researchers conducting studies on clinical epidemiology related matters, such as, clinical symptoms of AIDS sufferers in Taiwan, treatment and control of opportunistic infection, inclination to seek medical treatment, high risk behaviors, drug resistance and side effects of therapies. Results obtained shall serve as reference for the future definition and subsequent amendment of AIDS therapy and control related policies. Moreover, the HIV/AIDS Control and Study Center takes on the key role in leading AIDS treatment and control related efforts in the country; hence, it should assume the responsibility of planning the HIV-related education and training of medical personnel in the country, as well as establishing and operating the PP line. Recently, under the lead of Dr. Sheng Wang-Hui, a unified HIV body fluid exposure incident treatment procedure had been established through the concerted efforts of the doctors, nurses, and medical technologists of the NTU Hospital HIV/AIDS Control and Study Center, with the help of the Branch for Communicable Disease Control of the Taipei City Hospitals (Kunming Branch) to aid sufferers exposed to the HIV body fluid. A 24-hour HIV screening and a hotline information and health education service had been established in an effort to reduce chances of HIV infection and to alleviate the fears and anxieties of persons seeking advices. Furthermore, a fast and single HIV test channel is provided to facilitate the diagnosis of any HIV infection within 24 hours. Once HIV infection is determined, free preventive medicine is provided to the patient within 24 to 36 hours, and notification is sent to the proper health authorities for the institution of effective epidemic control.

We have completed 13 sub-plans. There were three large-scale education and training in this year. There were 25 papers been published and participated in three international conferences.

Keywords: HIV , AIDS , The HIV/AIDS Control and Study Center , Highly active antiretroviral therapy , HAART , Post Exposure Prophylaxis line/PP line.

(一)前言

1997年12月李登輝總統公佈實施之新「後天免疫缺乏症候群防治條例」⁽¹⁾，其中第四條明文規定：「中央衛生主管機關應設專責機構，辦理本條例有關事項及後天免疫缺乏症候群之防治與研究」。基於擷節人力、資源之原則，在專責機構正式成立之初，先於1997年6月間，由台大醫院與前台北市立性病防治所(現台北市立聯合醫院疾病管制院昆明院區)先行辦理「愛滋病防治中心」第一、二期5年計劃暨第三期3年計劃，進行相關防治與研究事宜。

根據衛生福利部疾病管制署截至2014年9月底最新統計資料顯示⁽⁴⁾，國內累計愛滋病毒感染者已達29,113人(本國籍為28,173人)，目前已發病人數本國籍是12,348例。歷年來MSM的感染人數幾乎是呈現逐年增加的趨勢，從1985年的1人，逐漸增加到2014年9月份的13,193人。1988-1991年MSM之性行為為主要之傳染途徑；1992-1995年異性戀間性行為則躍居主要傳染途徑；1996-2003年MSM又回到第一位。2004-2006年毒癮者共用針具取而代之成為主要傳染途徑，但因2005年開始執行減害計畫，2008年毒癮愛滋感染者大幅下降，MSM又再度躍居第一名，且近兩年來MSM感染者增加率皆大於10%。在年齡層分布方面，感染愛滋的年齡層以25至49歲最多，佔72.03%，其次為15至24歲，佔20.40%，兩者共佔全體感染者的92.43%左右，顯見青壯年是感染愛滋病的最大族群，且“危險性行為”及“毒品使用”仍是最主要的傳染途徑。

本國人士得到愛滋病毒感染之人數近年來因注射靜脈毒品感染者在2005年突然劇增而快速成長，幸賴2008年因減害計畫推動而大幅減少。壞消息是若扣除毒癮之新感染者，2011年新通報之男同志愛滋病毒感染者比起2004年數目增加2倍，異性間性行為而感染者亦增加有1.5倍之多，意即每年新發現毒癮以外之新個案數仍然持續增加中。因此除了繼續推動減害計畫外，對於安全性行為之加強推廣尚需努力。台灣過去因性行為而感染到的是B及A/E亞型，但從2004年起經由注射毒品而新感染者突然大增，靜脈毒癮者其亞型與大陸類似，以CRF B/C亞型最多；因毒癮患者之男女比例較為接近，且部分女毒癮患者有出賣靈肉之情形，因而可能影響性行為而來之病毒亞型分佈。因此台灣愛滋病毒亞型之監測是今後必須持續進行之長期流行病學工作。

由上述之感染趨勢，估計目前已登記但尚不需治療之感染者達到CD4<300/cmm應開始HAART治療時，約是3-4年後，屆時每年會有超過1,000人。在HAART的治療下，愛滋病之伺機性感染與腫瘤發生機會微乎其微；但在現實世界裏，不是所有感染者均會聽從醫囑，部分病患根本不來定期檢驗，往往愛滋病發後方來就醫，此一情形在毒癮感染者極為常見。此外，一般認為真正已感染之人數往往是登記有案數目的兩倍以上，因此病發時才查到HIV抗體陽性者不在少數。這個現象反映在今年台大醫院因愛滋病病發(即伺機性感染或腫瘤)而住院者，竟有一半是病發後才被查出有愛滋病毒感染；這些病患可能因延誤而死亡，即使存活，也是療程坎坷，社會成本與醫療成本更是浩大。未能及早治療成為愛滋病防治之一大隱憂。

為了使醫療界各機構對HIV/AIDS病患之處置與研究專責化、全面化，「愛滋病防治中心」必須更積極推展防治與研究工作，並擔負起統籌全國性HIV/AIDS防治、醫療與研究的重責大任⁽²⁾。

(二)材料與方法

實施期間為自民國 103 年 1 月 1 日起至 12 月 31 日止。本期最重要防治工作必須接續前 16 年的未完成工作，並擴大本中心之功能，其實施重點如下列：

103 年度實施重點如下列：

- 主題一、愛滋病毒體液暴露者預防性用藥 (Post Exposure Prophylaxis, PEP)：提供衛教諮詢、檢驗、預防性投藥與追蹤等 24 小時專線服務，並推展至特定易感族群如男男間性行為者及性侵受害者等之可行方案產出與效益評估。
- 主題二、結合全國愛滋病指定醫院醫療資源及感染者相關資料，協力從事國內感染者的臨床病徵、藥物治療成效與副作用、伺機性感染預防與治療、就醫行為與高危險行為等長期臨床研究與監測，並提供每名感染者之抗藥性檢驗報告，另應依傳染病防治法規定，將感染者之檢體按月寄至疾病管制署。
- 主題三、愛滋藥物血清濃度監測，收案個案至少 100 名。
- 主題四、辦理不同易感族群以雞尾酒療法藥物治療、預防性投藥或保險套使用等預防感染措施之影響因素分析，發展相關醫療照護模式以及有效之預防介入措施。
- 主題五、愛滋病毒感染者合併感染症（如結核病、肝炎）相關流行病學與臨床治療研究與監測。
- 主題六、辦理醫事人員愛滋病治療照護及全面性防護措施等相關在職訓練課程至少 2 場、專題研討會至少 25 場。
- 主題七、監測有無接受個案管理與個案規則服藥之關係；檢測個案規則服藥情形與抗藥性之關係。
- 主題八、分析不同基本人口學、感染途徑及生活模式之抗藥性特異性狀況，如轟趴族群是否具有某種特別的抗藥性基因。

為配合以上重大主題之推展，故擬規劃執行以下 13 個子計畫，其工作內容分述如下：

一、“醫事人員愛滋病治療照護及全面性防護措施等相關在職訓練”之實施：

為配合疾病管制局關於 HIV 指定醫事機構的指定原則文中第三條規定：醫療人員、藥師及個管師需有愛滋病學相關教育學分 8~10 小時，故規劃及執行各科醫事人員針對愛滋感染者照護之相關在職訓練，分北區、南區舉辦「醫事人員愛滋病治療之相關在職訓練課程」，此教育訓練課程將有初階及進階等不同的課程內容，參加對象為對於照護愛滋病患者有興趣之醫療人員，並與疾病管制局合作宣導及鼓勵其他科別的醫師來參加訓練，籌劃跨科整合的訓練課程，擬包含感染科、婦產科、兒科、家庭醫學科、精神科、內科、外科、牙科、藥師等醫護人員及社工人員等，同時申請臺灣醫學會、台灣感染症醫學會、台灣婦產科醫學會、台灣兒科醫學會、台灣愛滋病學會、內科醫學會、台灣家庭醫學會等相關醫學會持續教育學分認證，以提高學員之參加意願，全程參加者結業時並頒發授課證明。103 年度擬定期於北區及中區舉辦 HIV 感染者病例個案討論會，由各區之指定醫療院所輪流提出各院診療之有意義及特殊的病例，和與會者一起討論。

此主題由台大醫院內科部感染科洪健清醫師執行，其研究成果參見附件一。

二、從事“愛滋病毒感染之體液暴露後預防性投藥效果之長期前瞻性研究”：

後天免疫缺乏症候群(愛滋病, Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS), 自從 1981 年在美國發現以來, 已成為全世界二十一世紀最重要的公共衛生問題, 國內自 1984 年首例迄今, 已逾二萬三千名以上被診斷和通報, 由於感染人數持續增加, 而且年齡層逐漸下降, 早已經是衛生署傳染病防治工作的重要課題之一。愛滋病是由人類免疫缺乏病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 透過血液或體液接觸而所傳染, 全球各地主要之流行途徑大多是經由性行為, 因此亦為性病之一, 防治之法無他, 即倡導安全性行為之重要性, 以及教導高危險群定期檢驗追蹤; 已被感染者若能及早發現, 一方面需要追蹤治療, 另一方面藉由 100% 之安全性行為, 防堵已感染者將愛滋病毒進一步傳播。因此呼籲經常無保護措施性行為者、且性伴侶眾多者接受篩檢與專業心理諮詢, 是非常重要的。根據衛生署的統計資料顯示, 平均每 2~3 個小時發現 1 名新感染者, 因此提供一個可信賴的 HIV 體液暴露者篩檢與專業心理諮詢的管道, 應是杜絕愛滋病傳播最重要而且有效的方法, 並可讓感染者有及早接受治療的機會。此外, 目前已有各項國外觀察性研究顯示, 體液暴露後預防性投藥可減低愛滋病毒感染的風險, 因此, 我們還可針對特定高危險族群(如男同志)在發生性行為發生體液暴露後, 除了提供諮商以外, 我們還可以提供相關性病的檢驗和治療, 並且進一步評估是否有需要建議使用暴露後預防性投藥以降低愛滋病毒傳染的風險。

本計畫所要達成的目標：

1. 建立並整合非醫療或警消環境中發生之愛滋病毒體液暴露事件處理流程, 可發揮並強化現行防疫功能。
2. 提供愛滋病毒體液暴露問題解決的管道, 透過諮詢過程加強對傳染病防治的認識, 積極採取預防措施, 降低感染率。
3. 成立愛滋病毒體液暴露後諮詢專線, 提供快速且正確的檢驗、診斷及治療, 降低感染的機會, 並能及時給予心理支持, 減少焦慮及不安的產生。在及時的諮詢、診斷後, 可避免感染情形的擴大。
4. 評估暴露後預防性投藥之效益, 愛滋病毒體液暴露諮詢記錄及處理追蹤結果可作為相關單位及學術機構研究發展之用, 作為爾後政策擬定之參考。
5. 針對特定族群推廣愛滋病毒預防感染之教育。

本計畫所要完成之項目：

1. 參考國內外文獻及指引更新愛滋病毒體液暴露後預防流程及藥物。
2. 提供快速之愛滋病毒體液暴露專線諮詢與衛教服務, 降低愛滋病毒感染的機會及減輕諮詢者其不安及焦慮。
3. 提供快速愛滋病毒檢驗管道及風險評估, 則於 48-72 小時內提供自費預防藥物。
4. 針對高風險行為之求診者提供有關愛滋病毒體液暴露之教育及諮詢。
5. 定期舉辦研討會提供愛滋病毒體液暴露處理相關資訊。

此主題由亞東醫院內科部感染科楊家瑞醫師執行, 其研究成果參見附件二。

三、進行“台灣地區 HIV 感染者抗愛滋病毒藥物服藥後的抗藥性長期前瞻性研究”：

目前, 在台灣遭到人類免疫不全病毒感染的本國病患, 皆可接受健保給付的三合一雞尾酒療法。完整的醫療照顧與藥物治療已有效地延長這些病患的壽命。但是, 長期服藥將可能導致抗藥性病毒株的產生, 進而影響藥物治療的效果。根據我們先前的研究發現, 病毒抗藥性分析確實能幫助病人得到較好的醫療效果。由於政府經費的限制, 去年六月起, 對於初次接受雞尾酒療法的病人其治療處方要遵循一定的規範。因此, 本計畫預定探討, 該規範實

施後，對於病毒基因型抗藥性盛行率的改變，及其對於臨床治療效果的影響。由於目前許多新型的藥物已不斷地推出，我們除了分析蛋白酶(protease)及反轉錄酶(reverse transcriptase, RT)的基因變異，也將納入嵌合酶(integrase)及共受體選擇性(cell tropism)分析，以求提供臨床醫師全方位的藥物選擇。本計畫預定分兩部份進行:第一部分，我們將調查並分析台灣地區未接受三合一雞尾酒療法病人的人類免疫不全病毒抗藥性基因型的盛行率；第二部分，我們將追蹤調查這些抗藥性基因型分析的結果，是否對於臨床醫師治療這些病人時的藥物選擇，會有所幫助；並整合這些資料，分析抗藥性相關之基因變異形式與臨床抗藥性的關聯性。最後，我們希望研究成果，不僅能幫助我們了解，台灣地區人類免疫不全病毒抗藥性病毒株的盛行率；並且，從分析這些檢體中抗藥性相關的基因變異、其出現頻率、及患者接受治療後的反應，我們希望可以整理歸納出，在台灣地區，特定病毒基因變異與抗藥性產生的相關性。我們誠摯地希望這些研究成果能提供台灣地區的臨床醫師在治療感染者病患時，開藥物處方的參考，以期達到節省醫療成本，並提高個案有效治療的最終目的。

由台大醫學院醫技系張淑媛教授擔任此計畫負責人，其研究成果參見附件三。

四、實施“台灣地區 HIV 感染者藥品動態學和基因學研究”：

本實驗室近年來已建立監測 efavirenz 與 atazanavir 血中濃度的 HPLC 方法，共檢測了數百位服藥的愛滋病毒感染者。延續研究的結果不僅可確認國內成立 PK lab 的可行性、監測血中濃度的必要性及適當範圍，ART 血中濃度的結果可提供臨床醫師調整劑量的參考資料，甚至做為衛生主管機關建議國人使用 ART 劑量時的重要依據。文獻中多使用高效能液相層析儀 (high performance liquid chromatography, HPLC) 檢測 ART 血中濃度，但並非每個醫療院所都能進行此種檢驗方式，因此有必要成立一個『藥品濃度監測中心』(PK laboratory)，協助各地的醫療人員監測 ART 血中濃度，並檢測相關酵素或 P-glycoprotein 基因型。本研究目的是藉由前瞻性的觀察，追蹤血中濃度、基因多型性、療效與副作用等關係，以探索最適合國人的 ART 劑量、藥品交互作用時之劑量調整原則等課題，累積國內之本土經驗，與國外文獻、臨床經驗相比較，不僅可增進病人用藥安全、達到最大的經濟效益，也能以論文期刊的方式與世界各國分享我國的用藥經驗。

由台大醫院藥劑部及台大醫學院藥劑系林淑文藥師負責執行此研究，其研究成果參見附件四。

五、HIV 臨床流行病學相關研究，將有“接受合併抗病毒藥物之愛滋病毒感染患者發生低病毒量之多中心研究”：

治療 HIV 病毒感染者的準則建議在開始接受高效能抗病毒藥物後 HIV 病毒可以達 50 copies/mL 以下，但是隨著檢驗設備的進步準則修改為病毒量建議達測不到的範圍，此外把病毒量大於 200 copies/mL 定為治療失敗。檢驗 HIV 病毒量的設備不斷更新可以測量的數值，因此在临床上就有越來越多低病毒量的病人，而血液中的病毒量越低達測不到的狀態就長期來說應該反應的是較好的免疫力和臨床益處，但是多低的病毒量可以確保病人的免疫力是相對安全的，目前尚無定論。因此，最近有越來越多的研究在討論在開始接受高效能抗病毒藥物後無法達到病毒量測不到且無法檢驗抗藥性的這一類病人，不管在临床上或是實驗室裡所代表的意義是甚麼。無法達到測不到 HIV 病毒量但持續低病毒量的人可能在未來治療

的過程中會有較高比率面臨病毒突變而治療失敗，因而導致 CD4 淋巴球的增加受到抑制。這當中有相當多的因素會影響 HIV 病毒無法達到測不到的範圍，例如：病人服藥順從性、病毒抗藥性程度、藥物血中濃度等。因此，本研究目的旨在推估在服用高效能抗病毒藥物後 HIV 病毒量無法達到測不到範圍而持續低病毒量的感染者，是否在未來治療的過程中會面臨較高治療失敗機率或是 CD4 淋巴球的增加會較差。此外這些病人會被隨機分成觀察組（維持目前治療處方）、治療一組（把 NNRTI 換成 Darunavir/ritonavir）和治療二組（把目前處方換成 Raltegravir 400mg bid 和 Lopinavir/ritonavir 2 顆 bid），並觀察在 24 週和 48 週後病毒可以達到測不到的比率。

此計畫由署立桃園醫院內科部感染科主治醫師鄭健禹醫師，其研究成果參見附件五。

六、HIV 臨床流行病學相關研究，將有“早期停止肺囊蟲肺炎的初級和次級預防性用藥的安全性之多中心研究”：

自從高效能抗病毒藥物的時代來臨後，HIV 病毒感染病患得到肺囊蟲肺炎的機會就大幅下降。從以前沒有高效能抗病毒藥物時代的每 100 人月有 20 病例，下降至高效能抗病毒藥物時代的每 100 人年僅有 1.2 病例。目前肺囊蟲肺炎的初級和次級預防用藥準則皆建議必須在使用高效能抗病毒藥物後 CD4 上升至 200 cells/uL 且持續 3 個月以上方能停止預防用藥。目前首選的預防性用藥是 Trimethoprim/sulfamethoxazole，但是其副作用相當多，例如：貧血、高血鉀、腎損傷、皮膚過敏、急性肝炎和嚴重可能致命的史蒂芬強森症(Stevens-Johnson Syndrome)。此外替代藥物在台灣取得不易，例如：pyrimethamine、dapsone 和 atovaquone。有鑑於此，有少數的研究即討論 CD4 無法上升至 200 cells/uL 以上的病人停藥議題，結果發現在 HIV 病毒量測不到的狀態下即使 CD4 小於 200 cells/uL 停止肺囊蟲肺炎的初級或次級預防用藥也是相當安全。本研究目的旨在推估 HIV 病毒感染病患因各種原因無法完成肺囊蟲肺炎的初級和次級預防用藥，但 HIV 病毒量在使用高效能抗病毒藥物已達測不到的狀態下再發生肺囊蟲肺炎的機率。

此計畫由署立桃園醫院內科部感染科主治醫師鄭健禹醫師，其研究成果參見附件六。

七、擬進行“抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範效果分析”：

我國自 1988 年起，政府預算提供感染者免費藥物治療，1998 年起則由健保局依重大傷病給付，2006 年起愛滋感染者的治療及藥費，改由衛生福利部疾病管制署每年編列公務預算支應。依據中央健保局統計，2000 年愛滋感染者醫療費用為四億五千多萬元，2010 年全年愛滋經費支出增加至 22 億，2012 年政府支出約 30 億元，其中藥費約 25.8 億元。衛生福利部疾病管制署訂定「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，自 2012 年 6 月 1 日起實施，以同療效但價格相對較低的處方作為優先選擇，目的希望能有效控制藥費支出。過去一年多(2012/6~2013/8)的時間納入 306 位首次服藥病患，短期而言，已針對藥物副作用發生率與嚴重程度、抗藥性的型態有初步的分析，45.7% 的病患因為副作用(過敏，貧血，肝炎或腸胃不適)及抗藥性需要更動至少一次的處方，然而長期的治療效果及副作用，仍待進一步追蹤，病毒抗藥性的變遷趨勢也需要更長時間及更多病患的分析。

由亞東醫院內科部感染科蔡茂松醫師主持此研究，其研究成果參見附件七。

八、追蹤進行“合併 HIV 與 HBV 感染者使用 tenofovir 治療之多中心追蹤研究”：

本研究旨在監測分析 HIV 合併 HBV 感染者在使用 tenofovir 治療後，其 HBV 相關之臨床與病毒學療效，探討有無 lamivudine 抗藥性突變與 tenofovir 療效之關係，與傳統使用 lamivudine 治療之病患對照組比較；以及追蹤長期使用 tenofovir 治療之下，是否會造成 tenofovir 抗藥性突變之發生。研究期間預計納入：(1) HIV 合併 HBV 感染並有 lamivudine 抗藥性突變者，加入 tenofovir 作為抗病毒藥物組合，(2) HIV 合併 HBV 感染者第一線使用 tenofovir 作為抗病毒藥物組合，兩組病人進行分析比較。研究期間將定期追蹤患者之肝功能、HBV DNA 之變化、定量 HBsAg 之變化、HBeAg 及 HBsAg 的陰轉率以及 HBV tenofovir 抗藥性之發生率。希望探討對於 HIV 及 HBV 合併感染者治療 HBV 藥物之最佳處方，以減少患者發生 HBV 併發症，改善患者預後，期望藉由本研究提供臨床醫師做治療上之參考。

由台大醫院新竹分院感染科李官燁醫師主持此研究，其研究成果參見附件八。

九、探討“愛滋病毒感染者接種七價結合型肺炎疫苗五年後血清抗體變化”計畫：

接種七價結合型肺炎鏈球菌疫苗已經在非洲被證實可以降低愛滋病毒感染者發生復發性侵犯性鏈球菌感染。美國成人疫苗接種委員會已經在 2012 年正式將結合型疫苗接種建議為十九歲以上的愛滋病毒感染的成人可以接種的疫苗。不過，愛滋病毒感染的成人接受了結合型肺炎疫苗後的長期血清抗體的變化相關研究仍然很少。我等在 2008-2010 年之間針對四百多位愛滋病毒感染的成人，提供免費七價結合型肺炎疫苗接種，初步 24 與 48 週的追蹤結果已經發表於 Vaccine 2012 (May)。到了 2013 年，受試者接種疫苗逐漸屆滿五年。我們將針對 115 對接種一劑或兩劑的受試者，定量五年以來的血清抗體效價，以評估是否有追加接種的必要性，並且評估和抗體消失或持續存在的相關因素。

此主題由台大醫院內科部感染科洪健清醫師執行，其研究成果參見附件九。

十、執行“原生性人類後天免疫不全病毒抗藥性基因之相關因子調查”計畫：

目前，在台灣遭到人類免疫不全病毒感染的本國病患，皆可接受三合一雞尾酒療法。完整的醫療照顧與藥物治療已有效地延長這些病患的壽命。但是，抗藥性病毒株的存在，將會影響感染者的病毒治療效果。在歐美，學者們建議病患最好在接受治療前能作病毒抗藥性分析，以幫助臨床醫師選擇較適合的藥物組合來作治療。許多研究也證明，病毒抗藥性分析確實能幫助病人得到較好的醫療效果。本計劃的目的，即在於透過抗藥性基因的監測分析，追蹤調查未服藥前即帶有原生性抗藥性基因之感染者，分析其感染途徑、性行為模式、娛樂性用藥狀況及社交模式之特性，了解原生性抗藥性基因之相關因子，提供防疫政策擬定參考，以期減少原生性抗藥性基因。

此主題由亞東醫院內科部感染科楊家瑞醫師執行，其研究成果參見附件十。

十一、實際研究“愛滋病毒感染者初期梅毒之 azithromycin 抗藥性與使用 azithromycin 治療效果效果評估與臺灣地區盛行之梅毒螺旋體之分子流行病學研究”：

目前以 benzathine penicillin 為標準治療，使用 benzathine penicillin 治療梅毒有疼痛、醫護人員針扎及過敏等問題，對於 penicillin 過敏的患者而言，治療指引中的替代的藥物包含了 tetracycline 或 doxycycline, erythromycin 或 azithromycin, 以及 ceftriaxone。在這些替代

藥物中，azithromycin 的優點在於單次口服高劑量即可治療，並有利於患者提供給性伴侶以達到良好的性病控制，但是使用 azithromycin 需要注意在高抗藥性地區，可能會有治療失敗的問題，根據台灣 2009 年至 2011 年 azithromycin 抗藥性調查，沒有發現具有抗藥性基因的梅毒螺旋體，然而，大陸的 azithromycin 抗藥性已知極高，在與對岸的交流日益頻繁的情況下，持續調查本地對於梅毒螺旋體的 azithromycin 抗藥性仍極為重要。

近來許多大型臨床試驗也指出初期梅毒患者使用 azithromycin 或 benzathine penicillin 治療，兩者間無療效的差異；次族群分析中，感染愛滋病毒與否使用不同藥物治療 (azithromycin 或 benzathine Penicillin) 並不影響治療效果。但是次族群分析觀察的人數較少 (N=162) 且缺乏本土研究的資料；此外，benzathine penicillin 國內僅有一家代理商進口，並無本土藥廠製造，為提供病患合宜的替代治療，評估愛滋病毒感染者初期梅毒使用 azithromycin 治療效果是一重要議題。

在本研究中，我們目的在於針對在全國多家愛滋病毒感染照護的指定醫院中定期就醫的愛滋病毒感染者發生了初期梅毒後，調查 azithromycin 的抗藥性。我們亦將遵照治療指引的建議，在病人接受 azithromycin 治療後進行定期的血清反應的追蹤及記錄 Jarisch-Herxheimer reaction。此外，我們亦將以 PCR 方式及後續 restriction fragment length polymorphism (RFLP) 及定序方式鑑定臺灣地區梅毒螺旋體之分型，探討臺灣地區梅毒螺旋體之分子流行病學，並進一步探討不同型之梅毒螺旋體是否與治療失敗相關。

此主題由亞東醫院內科部感染科楊家瑞醫師執行，其研究成果參見附件十一。

十二、深入探討“抗人類免疫缺乏病毒新藥(rilpivirine) 臨床使用效果與副作用”計畫：

後天免疫缺乏症候群已是二十一世紀最重要的公共衛生問題，藉由有效的藥物治療 (combination antiretroviral therapy, cART) 大幅地降低了病患發生伺機性感染 (opportunistic infections) 和腫瘤的機會與致死的風險，目前長則二十幾年甚至三十年以上的存活時間使得愛滋病儼然為一慢性疾病。國衛生和公眾服務部在新版治療指引中，針對感染者的治療，建議應當考量藥物抑制病毒複製的效果、毒性、藥物副作用、服藥頻率等因素給予個別化選擇處方。

Edurant (恩臨, Rilpivirine, RPV) 是於 2011 年 5 月通過美國食品藥物管理局 (U.S. FDA) 核可上市的新藥，陸續在加拿大、澳洲等先進國家也獲得審查許可，在大型雙盲臨床隨機分派研究中，48 週乃至 96 周的療效指標 (檢測不到病毒量的人數比例) 顯示: rilpivirine 與現有治療藥物 efavirenz 相當。但是在病毒治療失敗、藥物副作用與抗藥性等議題上，兩者所呈現的問題不大相同，efavirenz 相關的神經系統不良事件與治療相關的皮疹較多，但是 Rilpivirine (特別是高病毒量者) 較常發生病毒治療失敗。在衛生福利部食品藥物管理署審查下，2012 年 9 月 12 日核定 rilpivirine 上市。基於考慮種族差異與不同地區的病毒藥品處方使用規範，本研究欲探討 rilpivirine 在台灣的臨床治療結果與治療失敗的發生率，副作用發生率與抗藥性的型態。

此主題由台大醫院內科部感染科洪健清醫師執行，其研究成果參見附件十二。

十三、著手研究“愛滋病毒高齡感染者的併發症研究計畫”：

為因應台灣較年長 HIV 病患的增加，我們需要著手研究：(1) 目前以及預期中較老 HIV

病患的比例；(2)了解目前我們所能提供的照護與預期中所需的落差；(3)探究 HIV 感染和免疫衰老有何共通的病生理機轉。而這個研究有必要在台灣進行的原因，乃由於台灣人口與西方人的差異，不管是在基因背景方面的不同，或是在重要致癌病毒盛行率上的差別，尤其是 B 型肝炎病毒和 E-B 病毒等和我國有較多肝細胞癌(hepatocellular carcinoma)以及 age-related EBV associated lymphoproliferative disorders 相關的病毒。從台大醫院的登錄，我們可以找出目前 50 歲以上得到慢性 HIV 感染的人口比例。而從不同年齡層的發生率以及平均存活期的分析，我們可以進一步估計年長 HIV 感染人口將如何成長。我們將著手進行所有 50 歲以上、感染 HIV 病患回溯性的病歷分析，統計出有多少人接受 HAART、治療處方的不同、最常見的共病和死亡原因、存活期、相關的生化標記、共病的治療等資料。而這些特性將拿來和同年齡層沒有得到 HIV 感染的人口以及年輕的 HIV 病患做比較。另外，為了研究 HIV 感染是否會加速免疫衰老，我們希望從同時感染 HBV 或 EBV 這兩種致癌病毒的病例上來分析。對於同時感染到 HBV 的老年 HIV 人口，我們將會研究其序列性的血清學變化，包含 B 型肝炎 e 抗原的有無、表面抗原及各種抗體的量化、急性惡化的頻率，以及是否進展到肝硬化或肝細胞癌等不同。而對於同時感染到 EBV 的老年 HIV 人口，我們則會進一步了解 age-related EBV associated lymphoproliferative disorders 的盛行率、特性、治療及其病程。而由於 EBV 血清 DNA 並非常規的測量，我們也會試著尋找有無可以預測 age-related EBV associated lymphoproliferative disorders 的標記。

由亞東醫院感染科鄭琬艷醫師主持此計畫，其研究成果參見附件十三。

(三)結果

一、“醫事人員愛滋病治療照護及全面性防護措施等相關在職訓練”之實施：

愛滋病毒感染相關的知識日新月異，新藥物與治療的研發蓬勃發展，面對這些醫療新知的獲取，對照護愛滋病患的醫事人員而言格外重要且迫切，故愛滋病防治中心扮演傳播及教育國內治療與防治相關知識的角色，積極且定期規劃及執行各科醫事人員「愛滋病治療照護及全面性防護措施等相關在職訓練」課程。

- (1)、為配合衛生福利部疾病管制署對於指定醫療院所照護 HIV/AIDS 醫護人員之在職訓練要求，103 年 5 月 3 日(六)於台大國際會議中心 402 講堂舉辦「藥師愛滋病治療專業能力教育訓練課程」，參加對象：任職後天免疫缺乏症候群指定醫療院所的藥師，參與減害計畫指定醫院或藥房之藥師，其他對於愛滋病治療有興趣的藥師。統計參會者共有 142 位藥師。課後評量統計表詳見附件一~1。課程內容如下。

時 間	題 目	演講者	主持人
08:00~08:30	Registration		
08:30~08:40	Welcome address		林錫勳 理事長 王春玉 理事長
08:40~09:30	愛滋病毒感染的藥物治療	顧文璋 醫師	王永衛 常務理事
09:30~10:10	Presentation of Cases-1	王建淳 醫師	王永衛 常務理事
10:10~10:30	Coffee Break		
10:30~11:20	愛滋病毒感染長期治療的併發症	楊家瑞 醫師	鄭舒倅 理事
11:20~12:00	Presentation of Cases-2	鄭健禹 醫師	鄭舒倅 理事
12:00~12:20	Panel Discussion		王永衛 常務理事 鄭舒倅 理事
12:20~13:30	Lunch		
13:30~14:20	愛滋病毒感染相關伺機性感染的治療與預防	林詩萍 醫師	林育蕙 監事
14:20~15:00	Presentation of Cases-3	林德宇 醫師	林育蕙 監事
15:00~15:20	Coffee Break		
15:20~16:10	愛滋病毒感染藥物治療的交互作用	林淑文 藥師	洪健清 祕書長
16:10~16:50	Presentation of Cases-4	李官燁 醫師	洪健清 祕書長
16:50~17:20	Discussion & Closing		林育蕙 監事 洪健清 祕書長

- (2)、為提昇國內指定醫師院所現職愛滋病毒感染個案管理師臨床專業能力及參與力，特別開立此教育訓練研習班。舉辦日期：7月12、13日。參加對象國內指定醫師院所現職之臨床愛滋個管師，共有68位個管師完成訓練，有關課後評量表「您在本研習班整體收

獲的滿意程度”滿意度高達98%。

課程內容：

7月12日	題目	演講者	主持人
8:30-9:00	報到		
9:00-9:10	歡迎		林錫勳 理事長
9:10-9:50	如何診斷和監測愛滋病毒感染以及其他共病	李官燁 醫師	林錫勳 理事長
9:50-10:40	如何協助處理愛滋病毒感染常見伺機性併發症	李育霖 醫師	林錫勳 理事長
10:40-10:50	討論		林錫勳 理事長
10:50-11:10	茶敘		
11:10-11:50	愛滋病毒感染治療藥物介紹	林詩萍 醫師	林育蕙 醫師
11:50-12:30	如何協助發現與處理抗愛滋病毒感染治療的副作用	李佳雯 醫師	林育蕙 醫師
12:30-12:40	綜合討論		林育蕙 醫師
12:40-14:00	午餐		
14:00-17:00	服藥準備與遵從評估臨床處理演練	柯乃熒 教授	柯乃熒 教授
	分組討論		
	服藥準備度評估	A組	
	藥物處方選擇評估	B組	
	服藥後副作用與順從性評估	C組	
	服藥遵從困難處理	D組	
17:00-17:30	討論與心得分享		柯乃熒 教授
18:00-20:00	晚宴		

7月13日	題目	演講者	主持人
9:00-9:40	職業及非職業暴露愛滋病毒預防性投藥評估與處理	顧文瑋 醫師	洪健清 祕書長
9:40-10:20	如何協助發現與處理性病	王建淳 醫師	洪健清 祕書長
10:20-10:40	茶敘		
10:40-11:20	如何協助連結社會資源	龍玉 社工師	柯乃熒 教授
11:20-12:00	愛滋病毒感染與其他共病相關通報監測與藥物申請	羅一鈞 醫師	柯乃熒 教授
12:00-12:30	綜合討論		柯乃熒 教授

(3) 8月2、3、16日分別在北中南區舉辦「2014年度愛滋個案管理師模擬口試」，為提昇國內指定醫師院所現職愛滋個案管理師臨床專業能力及參與力，並期對於考取個管師認證有所幫助，北區台北：23位出席應考。中區台中：14位出席應考。南區高雄：19位出席應考，合計56位個管師。其成績佳及優良者達86%，要再精進者14%。

(4)、103年8月30、31日(1.5日)於台北舉辦「103年度台灣地區HIV/AIDS多中心研究合作平台學術研討會」。共有全國各地區醫師及研究人員65位參加，會中討論熱烈並有許多共識。

課程內容：

Aug. 30	Topic	Speaker	Moderator
14:00-14:30	Registration		
14:30-14:40	Opening	洪健清醫師 柯文謙主任	
14:40-15:00	Skin rash related to once-daily boosted darunavir-containing antiretroviral therapy in HIV-infected Taiwanese: incidence and associated factor	林冠吟醫師	洪健清醫師
15:00-15:20	Multicenter study of hepatotoxicity related to trimethoprim/sulfamethoxazole in treatment of HIV-infected patients with Pneumocystis jirovecii pneumonia: incidence and associated factors	楊鎮嘉醫師	盧柏樑主任
15:20-15:40	Multicentre surveillance of prevalence of the 23S rRNA A2058G and A2059G point mutations and molecular subtypes of Treponema pallidum in Taiwan, 2009 to 2013	洪健清醫師	張淑媛教授
15:40-16:00	Comparative effectiveness of doxycycline versus benzathine penicillin G in treatment of early syphilis in HIV-infected patients: a multi-center retrospective study	蔡人植醫師	陳惇杰醫師
16:00-16:20	One dose versus three doses of benzathine penicillin G for patients co-infected with HIV and early syphilis: a multicenter, prospective observational study	楊家瑞醫師	劉尊榮主任
16:20-16:40	Discussion and Break		柯文謙主任
16:40-17:00	Jarisch-Herxheimer reaction among HIV-infected patients with early syphilis: azithromycin vs benzathine penicillin G therapy	蔡茂松醫師	柯文謙主任
17:00-17:20	Therapeutic drug monitoring of efavirenz and redefining its appropriate dose in Taiwan	李官燁醫師	陳彥旭主任
17:20-17:40	Seroprevalence of hepatitis B virus among persons at high risk for HIV transmission two decades after implementation of nationwide vaccination program in Taiwan	孫幸筠醫師	林錫勳主任
17:40-18:00	愛滋感染者重複診斷梅毒的發生率及危險因素	陳熾今護理師	李禎祥主任
18:00-18:20	愛滋感染者使用行動科技提醒回診之可行性及顧慮	白芸慧護理師	柯乃熒教授
18:20-18:40	Discussion and Closing		林錫勳主任

Aug. 31	Topic	Speaker	Moderator
9:00-9:10	Opening		柯乃熒教授
9:10-9:30	影響愛滋感染者服藥遵從及病毒抑制的因素	謝佳吟護理師	林育蕙醫師
9:30-9:50	[To be presented]	李佳雯醫師	李原地主任
9:50-10:10	Pharyngeal Pneumocystis colonization in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy: prevalence and predictors	李南瑤醫師	湯宏仁主任
10:10-10:30	Prospective observational study of cART for the ARV-naive patients	鄭健禹醫師	陳彥旭主任
10:30-10:50	Discussion and Break		
10:50-12:20	Research proposals	洪健清醫師 張淑媛教授	林錫勳主任
1).	Risk of neurosyphilis in HIV-infected patients with CD4 <350 cells/μl and RPR titers>32 following treatment with 1 versus 3 doses of benzathine penicillin G	黃文琦醫師	李禎祥主任
2).	Zostavax for HIV-positive patients with suppressed viral load on cART but CD4 between 100-200 cells/μl	鄭琬艷醫師	洪健清醫師

3).	Impact of transmitted drug resistance of HIV-1 on treatment response to cART in Taiwan	張淑媛教授	洪健清醫師
4).	Single-tablet regimen vs. unmodified antiretroviral therapy in HIV-positive patients with viral suppression	孫幸筠醫師	林錫勳主任

(5)、為提昇國內感染症專科醫師愛滋病治療專業能力及參與力，繼續與台灣感染症醫學會、台灣愛滋病學會，針對有興趣從事愛滋病治療的年輕感染症專科醫師開立「感染症專科醫師愛滋病治療專業能力教育訓練研習班」。參加對象為感染症專科醫師訓練醫院之第4、5年住院醫師，將於103年9月20~21日共1.5天，洽借公務人力發展中心福華國際文教會館舉辦，計有52位感染科住院醫師參加。本次研習班有針對參與學員個人的收穫及講師進行課程的表現，請學員提供意見以利主辦單位列入評估及作為將來改進的參考，故請學員填寫課程評量表。課後評量統計表詳見附件一~2。本年度課程內容如下：

Sep. 20 (六)	Topic	講師	主持人
08:30-09:00	Registration		
09:00-09:10	Opening		張上淳 理事長 林錫勳 理事長
09:10-09:50	Update on HIV virology: diagnosis and monitoring	張淑媛 教授	張上淳 理事長
09:50-10:40	Introduction to combination antiretroviral therapy	吳冠陞 醫師	林錫勳 理事長
10:40-11:00	Break		
11:00-11:50	Complications of combination antiretroviral therapy	黃俊凱 醫師	王永衛 常務理事
11:50-12:40	Management of common sexually transmitted infections	王建淳 醫師	王永衛 常務理事
12:40-14:00	Lunch		
14:00-14:50	Hepatitis coinfections: epidemiology, prevention and management	顧文瑋 醫師	王甯祺 理事
14:50-15:40	Case demonstration	洪健清 醫師	王甯祺 理事
14:40-16:00	Break		
16:00-16:50	Update on management of opportunistic infections and malignancy: respiratory and nervous systems (1)	李育霖 醫師	李聰明 理事
16:50-17:40	Update on management of opportunistic infections and malignancy: gastrointestinal and others (2)	蔡茂松 醫師	李聰明 理事
17:50-18:40	Case demonstration	洪健清 醫師	盛望徽 理事
18:40-19:00	Q and A		盛望徽 理事
	Dinner		

Sep. 21 (日)	Topic	講師	主持人
08:30-09:20	Transmitted drug resistance: update and management	蔡宏津 醫師	鄭舒倬 理事
09:20-10:10	Pre- and post-exposure prophylaxis in occupational and non-occupational settings	楊家瑞 醫師	鄭舒倬 理事
10:10-10:30	Break		
10:30-11:20	Transplantation in HIV-infected patients	孫幸筠 醫師	林育蕙 監事
11:20-12:10	How to organize and manage case management program. Introduction to recreational drugs.	謝佳吟 個管師 (因颱風請假)	林育蕙 監事
12:10-12:40	Taiwan CDC policy on HIV treatment and prevention	羅一鈞 醫師	林育蕙 監事

(6)、本中心延續以往每週一次的愛滋病研討會，固定于每週二早上在綜合病房研討室舉行，本年度聘請了各方面的專家來進行全方位的研討，其內容包括有臨床醫學、病毒學、免疫學、流行病學、護理學、精神科醫學、個案研究、研究成果發表及新抗病毒藥物之介紹等；參加成員亦日益踴躍，包括有各科各級醫師、護理人員、檢驗人員、助理人員、社工人員、各基礎學科教師，踴躍參與，以期大家能各憑專業集思廣益。本年度 1~11 月份已進行 26 場。其題目及演講者如附件一~4。(詳細成果內容如附件一)

二、從事“愛滋病毒感染之體液暴露後預防性投藥效果之長期前瞻性研究”：

自 2011 年 3 月起至 2014 年 10 月止共有 296 人次接受暴露後預防性投藥，全部的人均在 72 小時之內投藥(其中 88.6% 的人在 48 小時內即接受投藥，完成 28 天投藥的比例為 84.8%，對於處方之藥物在 2013 年以 TDF+3TC+LPV/r 為主，其次則為 TDF+3TC+RAL，大致上耐受性良好。追蹤至 2014 年 10 月底，僅有一人為血清陽轉成 HIV 感染者，但經評估顯示其陽轉與病人本身之高風險性行為模式有關，而非藥物預防失敗。尋求預防性投藥者大部份為男性，但男同性戀者約佔所有人的 57.8%，有 60.1% 的人是透過網路尋求一夜情對象，另外則有 22.0% 是找性工作者，89.9% 的人學歷在大學以上，有 88.5% 的人在過去三個月內至少有過兩個性伴侶，而這些高危險族群中僅 48% 曾經做過 HIV 篩檢。此外，有 58.1% 在過去三個月內戴保險套的比例低於 50%。(詳細成果內容如附件二)

三、進行“台灣地區 HIV 感染者服藥前的愛滋病毒藥物抗藥性前瞻性研究”：

至目前為止，自未接受過三合一雞尾酒療法的 HIV 感染者，我們一共收到 679 件血液檢體進行基因型抗藥性檢測，目前已完成 562 件檢體的 HIV-1 病毒基因型抗藥性分析。自三合一雞尾酒療法治療失敗的 HIV 感染者，我們一共收到 219 件血液檢體進行基因型抗藥性檢測，目前已完成 170 件檢體的 HIV-1 病毒基因型抗藥性分析。這些檢體來自全台各家醫院，其中 75% 來自北部醫院，10% 來自中部醫院，15% 來自南部醫院。在未接受抗反轉錄藥物治療的病人中，對任一類藥物具有抗藥性的病毒株其總體盛行率為 13.2%，對反轉錄酶抑制藥物(NRTIs)、非擬似核苷酸衍生物的反轉錄酶抑制藥物(NNRTIs) 及蛋白酶抑制劑的抗藥性病毒株的比例分別為 2.5%、3.0%、及 9.4%。對兩種以上藥物具抗藥性的比例為 1.6%。在抗反轉錄藥物治療失敗病人檢體中，對任一類藥物具有抗藥性的病毒株其總體盛行率為 61.2%。對反轉錄酶抑制藥物(NRTIs)、非擬似核苷酸衍生物的反轉錄酶抑制藥物(NNRTIs) 及蛋白酶抑制劑的抗藥性病毒株的比例分別為 7.1%、46.5%、及 45.9%。對兩種以上藥物具抗藥性的比例為 34.1%。由於在未接受抗反轉錄藥物治療的病人中，對任一類藥物具有抗藥性的病毒株其總體盛行率為 13.2%，相較於之前我們在 2007 至 2010 年間的調查，其抗藥性的比例有明顯升高的趨勢(5.1% v.s. 13.2%, $P < 0.05$)。雖然抗藥性盛行率較 2012 年六月份開始，具原生性人類免疫不全病毒(HIV-1)抗藥性基因突變的個案數有些微減少，但主要還是對非擬似核苷酸衍生物的反轉錄酶抑制藥物(NNRTIs)產生抗藥性。進一步基因種系分析，發現針對 2014 年非核苷酸類似物的反轉錄酶抑制劑藥物的抗藥性病毒株不像 2013 年有群聚感染的現象。(詳細成果內容如附件三)

四、實施“台灣地區 HIV 感染者藥品動態學和基因學研究”：

本計畫迄今已為 671 位服用 EFV 與 510 位服用 ATV 的病人分析藥物血中濃度與代謝酵素基因型、療效、副作用的相關性。本年度亦完成確立 NVP 藥物血中濃度的 HPLC 分析方法，並收納了 30 位病人，進行 NVP 最低血中濃度（下次給藥前）與代謝酵素基因型、治療預後的初步分析。服用 EFV 者的藥物血中濃度差異性相當大，絕大部分的濃度高於治療指引建議的 1 µg/mL，因此針對使用 EFV 達 6 個月以上、血中濃度高於 2 µg/mL、病毒量低於 200 copies/mL 者，我們近來嘗試將 105 位病人的 EFV 劑量減半、密切追蹤血中濃度與臨床療效與副作用。由於 ATV 的血中濃度可能受 tenofovir (TDF) 影響而降低，但本研究發現併用者的血中濃度並未較低，療效也良好。九成服用 NVP 病人的藥物血中濃度高於治療指引建議的 3 µg/mL，且個體間差異頗大。未來將收納更多病人以評估濃度相關副作用（如皮疹、肝炎）、治療效果與 NVP 血中濃度的相關性。監測 ART 血中濃度的結果可提供臨床醫師做為調整劑量或換藥的重要參考資料，研究成果不僅可用以確認國內成立 PK lab 的可行性、監測血中濃度的必要性，甚至做為衛生主管機關建議國人使用 ART 劑量時的重要依據。

本研究雖發現住院的成人使用 SMX-TMP 的劑量低於仿單建議劑量，但大多數病人可達文獻建議之 TMP 治療濃度，因此推測成人可能不需依照仿單建議的使用劑量即可達到理想濃度。肝毒性和 SMX 濃度有顯著關係；電解質不平衡和藥物濃度與使用劑量之間也有顯著關係。病人血中濃度個體間變異性大，因此，監測藥物血中濃度將有助於避免副作用。由於兩藥之血中最高濃度及最低濃度有良好的線性關係，可利用臨床上較易取得之血中最低濃度去預測最高濃度。Rifabutin 只有一位病人檢測，血中濃度在正常範圍內。在本研究室將繼續現行模式，除了提供全國各醫療院所常規監測 ART 與抗生素血中濃度的服務、嘗試開發以 HPLC 方法測定其他 ART，在進行臨床相關研究的同時，亦提供臨床醫師重要的藥品濃度訊息。(詳細成果內容如附件四)

五、HIV 臨床流行病學相關研究，“接受合併抗病毒藥物之愛滋病毒感染患者發生低病毒量之多中心研究”：

截至2014年10月為止，一共有165位病人被收錄此觀察性研究，其中119位(72.1%)為觀察組不作處方上的調整，46位(27.9%)為實驗組，把原有的處方置換成不同機轉之抗病毒藥物。這兩組的背景資料差別主要是實驗組有較多的靜脈毒癮的病人(10.9 vs 26.1%)，而當低量病毒量被偵測到時其組別間的病毒量中位數分別為(67 vs 159 copies/mL)，且病毒量小於200 copies/mL的比率分別為(84.0 vs 58.7%)。在觀察組中有39位(32.8%)繼續使用2種 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) 加上1種 nNRTI; 29位(24.4%)使用2 NRTIs加上1種 protease inhibitor; 47位(39.5%)使用2 NRTIs加上 boosted protease inhibitor，而4位(3.3%)病人使用2 NRTIs加上1種 integrase inhibitor。在實驗組中2位(4.3%)處方被替換成2 NRTIs加上1種 protease inhibitor; 38位(82.6%)被替換成2 NRTIs加上 boosted protease inhibitor; 3位(6.5%)被替換成2 NRTIs加上1種 integrase inhibitor，而3位(6.5%)使用 boosted protease inhibitor加上1種 integrase inhibitor。

在多變相的分析中發現靜脈毒癮者([AOR], 6.757; 95%CI, 2.427-18.868)和病毒量在200-999 copies/mL的病人(AOR, 4.902; 95%CI, 1.992-12.048)有較高的比率被替換處方。在48週的觀察中發現，實驗組比對照組有較高比率可以達到HIV病毒量小於40 copies/mL(82.6% vs 63.0%, P=0.016)，但在病毒量小於200 copies/mL的比率兩組間沒有差別(95.7% vs 92.4%, P=0.729)。(詳細成果內容如附件五)

六、“早期停止肺囊蟲肺炎的初級和次級預防性用藥的安全性之多中心研究”：

自2012年6月起至2014年10月止共有466人次至衛生福利部桃園醫院門診或是住院接受HIV的檢查或是AIDS相關伺機性感染的治療。然而年齡 ≥ 20 歲之感染者且CD4小於100 cells/ μ 且開始接受高效能抗病毒治療藥物之HIV感染病患共計69位。符合初級預防肺囊蟲肺炎的個案數計28位，符合次級預防肺囊蟲肺炎的個案數計41位，全部共計69位。此外在這一觀察研究期間並無診斷個案有復發肺囊蟲肺炎的個案，不管是在CD4大於200 cells/ μ l且持續三個月以上才停藥的組別，或是CD4介於101-200 cells/ μ l即停止預防肺囊蟲肺炎藥物的組別。(詳細成果內容如附件六)

七、進行“抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範效果分析”：

自2012年6月(實施抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範)後，目前總共陸續收集627位HIV病毒感染者開始使用抗人類免疫缺乏病毒藥物，其中97.6%為男性，年齡中位數[median (IQR)]為30.3(25.9-36.7)歲，開始接受抗病毒藥物治療前，平均CD4淋巴球數[median (IQR)]為276.8 (142.0-380.1) cells/ μ l，平均病毒量[median (IQR)]為4.85 (4.42-5.28) log₁₀ copies/mL。627位使用抗病毒藥物病患中44.7%(280)使用第一類處方，47.3%(297)使用第二類處方，2.4%(15)使用第三類處方，2.7%(17)需使用第四類處方。627位使用抗病毒藥物病患中49.4%(305)會至少更動一次處方，開始使用到更動處方時間間隔為[median (IQR)] 24(14-63)天，其中23.0%是因為臨床懷疑是藥物過敏相關的皮疹，13.1%(40)因為抗病毒藥物相關神經精神副作用而換藥，9.8%(30)產生無法忍受的腸胃不適而更替藥物，18.3%(56)的病患因為不等程度的血紅素下降而換藥，值得注意的是13.1% (40)因為治療效果不如預期或是已存有開立藥物的抗藥性(genotypic resistance)而改變處方。(詳細成果內容如附件七)

八、追蹤進行“合併HIV與HBV感染者使用tenofovir治療之追蹤研究”：

截至2014年10月，具有HBV lamivudine抗藥性突變而使用tenofovir治療之HIV/HBV合併感染者共收案37人，第一線使用tenofovir治療之HIV/HBV合併感染者則共收案65人(包括四家醫院)，其中各有31及35位病患追蹤超過48週並完成資料分析。帶有lamivudine抗藥性突變者平均年齡較大(42 vs. 35歲)，兩組患者使用tenofovir前血清HBV DNA平均值(6.2 vs. 6.1 log₁₀ copies/mL)及HBeAg陽性率(48.4% vs. 31.4%)並無差異，tenofovir對於兩組患者治療效果相當，治療用48週後各有80.6%及88.6%的患者其血清HBV DNA已降至 < 128 copies/mL(測不到)(P=0.58)。

在多變量分析中，惟有 HBeAg 陽性與經 48 週治療後血清仍可測得 HBV DNA 相關。帶有 lamivudine 抗藥性突變組有 1 位病患、第一線使用 tenofovir 治療組有 2 位病患在治療 48 週後血中 HBV DNA 仍 >1000 copies/mL，但同時時間點 HIV viral load <40 copies/mL，待進一步 PCR 定序是否可能有 tenofovir 抗藥性突變之發生。所有病人中只有 1 位病人在使用 TDF 36 週時發生血清肌酸酐上升而需停藥。目前沒有任何病人發生 HBV 相關的急性肝炎。(詳細成果內容如附件八)

九、探討“愛滋病毒感染者接種七價結合型肺炎疫苗五年後血清抗體變化”計畫：

截至 2014 年 10 月為止，一共有 221 位預期觀察期間距離接種蛋白結合型肺炎鏈球菌疫苗後，已經達到五年的追蹤時間。其中 109 接種一劑，113 接種二劑。但是在一劑組中，有九位病患因為死亡(一位)，或轉介其他醫院追蹤、失去行蹤等，並未全程完成五年的血清追蹤。在二劑組中，也有九人轉介其他醫院追蹤或者失去行蹤。兩組的臨床基本資料和疫苗接種五年後的 CD4 和病毒量的變化。兩組是經過配對的受試者，因此基礎臨床資料相似，包括年紀、性別、感染愛滋病毒的險行為、CD4 和病毒量。兩組各有 71-72% 的比例在接種疫苗時已經在服用抗愛滋病毒組合藥物治療。而在第五年的追蹤時，已經都有超過 92% 受試者病毒藥物治療。兩組受試者在第五年依然能夠檢測到對四種肺炎鏈球菌莢膜型中產生二倍或以上的血清抗體濃度的反應。同時，表二也顯示出對於其中任一種、任二種、任三種或四種肺炎鏈球菌莢膜型中產生二倍或以上的血清抗體濃度的反應的結果。分析能夠對至少兩種或兩種以上的肺炎鏈球菌莢膜型產生明顯血清抗體反應的相關因子。使用 GEE 的統計分析方式，我們發現接種二劑的蛋白結合型肺炎鏈球菌疫苗受試者，相較於接受一劑的受試者，在五年以後，還能夠對至少兩種或兩種以上的肺炎鏈球菌莢膜型產生明顯血清抗體反應(AOR, 1.73; 95% CI, 1.04-2.89)。(詳細成果內容如附件九)

十、執行“原生性人類後天免疫不全病毒抗藥性基因之相關因子調查”計畫：

自 2012 年 6 月起至 2014 年 10 月止在亞東醫院共有 24 位過去從未接受過藥物治療的感染者於服用藥物前即具有抗病毒藥物之抗藥性，其中，7 位具有核甘酸反轉錄酶抑制劑之抗藥性，而 17 位具有非核甘酸反轉錄酶抑制劑之抗藥性，平均年齡為 29 ± 4.5 歲，且全部為男同性戀者，其中，共有 66.7% 曾感染過梅毒或是淋病，近三個月內保險套使用率 $<50\%$ 者佔 62.5%，29.2% 曾經使用娛樂性用藥，過去六個月內的性伴侶在兩位以上的佔了 58.3%，且大部份是透過網路相約一夜情(54.2%)。(詳細成果內容如附件十)

十一、實際研究“愛滋病毒感染者初期梅毒之 azithromycin 抗藥性與使用 azithromycin 治療效果評估與臺灣地區盛行之梅毒螺旋體之分子流行病學研究”：

截至 2014 年 5 月底止，總共陸續收集 238 位 HIV 病毒感染者初期梅毒使用 azithromycin 治療，其中 99.6% 為男性，平均年齡 33.1 ± 7.7 歲，82.6% 已開始接受抗病毒藥物治療，平均 CD4 淋巴球數為 548 ± 239 cells/ml。在這 238 個病患中，服用 azithromycin 6 個月後的治療成功率為 63.8%，相較於過去使用單劑 penicillin 治療早期梅毒成功率為 80.3% 而言，效果不好並且達到統計學上的意義 ($p<0.001$)。然而，若針對能夠偵測到 azithromycin 抗藥性基因的患者共 85 位做分析(其中共 81 為追蹤滿 6 個月)，6 個月的成功率為 86.4%，與 penicillin 是同樣的效果 (80.3% vs. 86.40%，

p=0.23)。關於梅毒分期，其中 16.9% 為第一期梅毒(Primary syphilis)，35.6% 為第二期梅毒(Secondary syphilis)，50.9% 為潛伏性早期梅毒(Early latent syphilis)。已經完成的 85 例抗藥性檢測，僅 1 株具有抗藥性基因的檢體(point mutation at position A2058G)，經過流行病學調查後發現可能來自於境外感染。90.1% 的病人在服用藥物後有不等程度的腸胃道不適，27.6% 產生噁心，2.4% 發生嘔吐的情形，其他常見副作用包括頭暈及頭痛等。結論：愛滋病毒感染者初期梅毒使用 azithromycin 有治療的效果，但和過去單劑給予 benzathine penicillin G 2.4 MU 後 77.7% 可以達到治療成功比起來，效果略差。最常見的副作用為腸胃道的不適，具體的成效有待日後更長時間追蹤及更多的病患納入並選擇適當的對照組分析。(詳細成果內容如附件十一)

十二、深入探討“抗人類免疫缺乏病毒新藥(rilpivirine) 臨床使用效果與副作用”計畫：

在過去9個月的研究期間，共收案369位HIV感染患者，其中43.9% (N=162) 過去未曾使用過抗病毒治療 (antiretroviral naïve)，而56.1% (N=207) 是由其他未含rilpivirine 轉換到包含rilpivirine-方案與其他方案的。在初始治療組中 (antiretroviral naïve)，98.8 % 合併使用卡貝茲 (combivir) (N=160) 的病患，在轉換治療組中，73.9% (N=153) 合併使用卡貝茲的。36週含有rilpivirine的分析，初始治療組的觀察時間中位數19週 (範圍，1.1-41週)，轉換治療組為22週 (範圍，1-41.1週)。此研究已經整理發表在 11月2~6日在英國Glasgow舉辦的12th HIV Drug Therapy論文題目為“Safety of rilpivirine plus nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in HIV-infected Taiwanese with a higher prevalence of hepatitis virus infection。”(詳細成果內容如附件十二)

十三、著手研究“愛滋病毒高齡感染者的併發症研究計畫”：

自 2013/1/1-2013/12/31 為止，一共收集了 930 位存活且年紀大於四十歲的個案。其中 40-49 歲有 610 位，50 歲有 310 位。 ≥ 50 歲者相較於 40-49 歲者有較多的女性 (16.0% vs 4%, $P < .0001$)，較多個案接受抗病毒藥物治療 (97.7% vs 94.8%, $P = 0.03$)，較低的愛滋病毒量 (1.6 vs $1.7 \log_{10}$ copies/ml, $P = 0.006$)。同時，我們的研究結果也發現 ≥ 50 歲者相較於 40-49 歲者有較多的共病症，分別如下，糖尿病 (18.4% vs 4.6%, $P < .0001$)、高血壓 (31.0% vs 10.8%, $P < .0001$)、高血脂 (29.4% vs 11.6%, $P < .0001$)、心臟血管疾病 (6.8% vs 0.5%, $P < .0001$)。同時，也發現 ≥ 50 歲者相較於 40-49 歲者的血清數值中的 eGER < 60 ml/min/1.73 m² 者也較多 (11.5% vs 2.7%, $P < .0001$)，血清數值中的 HbA1c $\geq 6.5\%$ 者也較多 (14.9% vs 5.2%, $P < .0001$)。合併同時其他藥物使用的狀況， ≥ 50 歲者相較於 40-49 歲者合併其他藥物使用的狀況也較多，分別如下：降血脂藥物 (19.4% vs 6.9%)、降血糖藥物 (16.5% vs 4.1%)、降血壓藥物 (26.5 vs 9.8%)、安眠藥 (19.0% vs 16.4%)。

在服用抗病毒藥物的狀況中， ≥ 50 歲者相較於 40-49 歲者服用抗病毒藥物平均累積時間較長，以月來做計算單位，分別是蛋白酶抑制劑類藥物(PI) (46.6 vs. 40.8)、核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物(NRTI) (57.7 vs. 55.1)、非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物 (NNRTI) (56.8 vs. 52.0)。同時，我們的研究結果也發現有併發症之個案相較於沒有併發症之個案，其服用抗病毒藥物的平均累積時間較長，以月來做計算單位，分別是蛋白酶抑制劑類藥物(PI) (45.9 vs. 40.2)、核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物(NRTI) (59.1 vs. 53.4)、非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物 (NNRTI) (64.8 vs. 52.6)。

在我們的研究裡發現有 85 位(9.2%)的糖尿病個案，研究結果顯示有糖尿病之個案相較於沒有糖尿病之個案，有較多的個案是 ≥ 50 歲(67.1% vs. 30.3%)、有較高的身體質量指數(24.2 vs. 23.2 Kg/m²)、較高的收縮血壓(134 vs. 127mmHg)、較高的三酸甘油酯(260 vs.195 mg/dl)。

糖尿病患者之血糖的控制狀況，在追蹤 12 個月中，我們以兩個數值來看血糖控制之狀況，分別是空腹血糖(AC glucose) <110mg/dl 及糖化血色素(HbA1C)<6.5%，我們分成四組，第一組：AC glucose > 110mg/dl、HbA1C> 6.5%，第二組：AC glucose<110mg/dl、HbA1C> 6.5%，第三組：AC glucose > 110mg/dl、HbA1C < 6.5%，第四組：AC glucose <110mg/dl、HbA1C < 6.5%。我們研究結果顯示，53.3% 感染者的糖尿病控制狀況是不佳，只有 18.1% 的個案是血糖控制狀況良好。(詳細成果內容如附件十三)

十四、其他成果：

(A)、參與國際研討會、研究計畫或藥物試驗方面：

3 月 3~6 日本中心張淑媛教授及洪健清醫師帶領數位同仁參加美國波士頓舉辦之 21th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)會議進行學術交流討論及發表 1 篇論文。

9 月 5~9 日數位同仁代表參加在美國華盛頓舉辦之 54th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 會議，本研究團隊共發表 4 篇海報論文。

11 月 2~6 日數位同仁代表參加在英國格拉斯哥舉辦之 12th HIV Drug Therapy 會議，本研究團隊共發表 5 篇海報論文。

以上國際會議發表之論文題目及作者分別為：

1. Sun HY, Yang CJ, Lee NY, Liang SH, Hung CC. Effectiveness of Taiwan nationwide HBV vaccination in persons at risk for HIV infection. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract no.668. Boston, MA, 3-6 March, 2014.
2. Yang CJ, Yang SP, Wu PY, Liu WC, Wu BR, Tsai MS, Chang SY, Hung CC: Effectiveness of single-dose azithromycin versus benzathine penicillin in treatment of early syphilis in HIV-infected patients in an area of low prevalence of macrolide-resistant *Treponema pallidum*. 54th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract no. Control Number: 2146 Washington, 5-9 September, 2014.
3. Huang YS, Liu WC, Lin SW, Chang SY, Liu CJ, Hung CC: Comparisons of kidney function among patients with HIV monoinfection, hepatitis B virus monoinfection and HIV and hepatitis B virus coinfection who had exposure to tenofovir. 54th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract no. Control Number: 2467. Washington, 5-9 September, 2014.
4. Tsai MS, Chang SY, Wu BR, Tang SY, Liu WC, Su YC, Lin SW, Hung CC: Effectiveness of switch to unboosted atazanavir in combination with tenofovir and lamivudine as

- maintenance therapy with the guidance of therapeutic drug monitoring. 54th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract no. Control Number: 2135. Washington, 5-9 September, 2014.
5. Chang SY, Hung CC. Prevalence of transmitted drug resistance to antiretroviral agents of HIV-1 strains after implementation of regulations on prescription of antiretroviral therapy in Taiwan. 54th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract no. Control Number: 2295. Washington, 5-9 September, 2014.
 6. Liu WC, Chang LH, Wu PY, Luo YZ, Lai CC, Chang SY, Hung CC. Seroincidence of HIV and prevalence of transmitted drug resistance of HIV-1 strains among persons seeking voluntary counseling and testing in Taiwan. 12th HIV Drug Therapy. Abstract no.. Glasgow, 2-6 November, 2014.
 7. Su YC, Liu WC, Chang LH, Wu PY, Luo YZ, Sun HY, Chang SY, Hung CC. Incidence of recent hepatitis C virus infection among persons seeking voluntary counseling and testing for HIV and sexually transmitted infections in Taiwan, 2006-2013. 12th HIV Drug Therapy. Abstract no.. Glasgow, 2-6 November, 2014.
 8. Wu PY, Cheng CY, Luo YZ, Zhang JY, Yang SP, Cheng SH, Hung CC. Safety of rilpivirine plus nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in HIV-infected Taiwanese with a higher prevalence of hepatitis virus infection. 12th HIV Drug Therapy. Abstract no.. Glasgow, 2-6 November, 2014.
 9. Yang SP, Liu WC, Lee KY, Wu BR, Su YC, Wu PY, Zhang JY, Luo YZ, Sun HY, Chang SY, Lin SW, Hung CC. Effectiveness of a reduced dose of efavirenz plus 2 NRTIs as maintenance antiretroviral therapy with the guidance of therapeutic drug monitoring. 12th HIV Drug Therapy. Oral Abstract no.. Glasgow, 2-6 November, 2014.
 10. Cheng CY, Luo YZ, Wu PY, Liu WC, Yang SP, Zhang JY, Cheng SH, Hung CC. Antiretroviral therapy (ART) management of low-level viremia in Taiwan (ALLEVIATE). 12th HIV Drug Therapy. Abstract no.. Glasgow, 2-6 November, 2014.

(B)、優秀中英文論文之發表：

「愛滋病防治中心」成立至今已屆 17 年，本中心同仁 17 年來合計發表了百篇以上的論文，涵蓋病毒學、免疫學、臨床診斷與治療、伺機性感染與惡性腫瘤，社會心理學等各層面。又於成立十週年之際，為了緬懷莊哲彥教授過去的開創與領導，暨感謝衛生福利部疾病管制署及台大醫院歷年來各級長官的支持與指導，將本中心同仁 10 年來愛滋病相關之優秀論文集結成冊印製，以供各界參考。此論文集依論文性質分成六大類如下—Section I：HIV Virology and Epidemiology and Host Responses，Section II：Viruses and Host Responses，Section III：Opportunistic Infections and Malignancies，Section VI：Coinfections，Section V：Antiretroviral Therapy and its Complications，Section IV：Psycho-Social Problems。合計有 120 篇，每篇內容均具原創性、代表性及本土性，而且大多數是發表於世界著名期刊上，冀望能

提供給社會各界及醫護人員繼續教育之參考，也為同仁們辛勤的工作成果做一個註腳。

103 年度計有 25 篇論文發表，每篇內容均具原創性、代表性及本土性，明細如附表一
所列，篇篇都是傑作，且多數發表於世界著名期刊上，特附上已發表之論文影印本如附錄。

(C)、整合台灣地區 HIV/AIDS 多中心研究合作平台：

本中心為整合國內 HIV/AIDS 相關之研究，特別於 102 年度召開多次的「台灣地區
HIV/AIDS 多中心研究合作平台討論會」，其場次如下：

- (1)、102 年 1 月 12 日(六)舉辦「102 年度台灣地區 HIV/AIDS 多中心研究合作平台—梅
毒研究討論會 I」。共有醫師及研究人員 12 名參加。
- (2)、102 年 5 月 31 日(五)舉辦「102 年度台灣地區 HIV/AIDS 多中心研究合作平台—愛
滋病毒抗藥性監測計劃討論會」。共有醫師及研究人員 29 名參加。
- (3)、102 年 8 月 17、18 日 (1.5 日)舉辦「台灣多中心愛滋病學學術研討會」。共有全國
各地區醫師及研究人員 58 位參加。
- (4)、102 年 9 月 28 日(六)擬舉辦「102 年度台灣地區 HIV/AIDS 多中心研究合作平台—
抗愛滋病毒藥物抗藥性病毒監測計畫」。預計有醫師及研究人員 35 名參加。
- (5)、103 年 8 月 30、31 日 (1.5 日)於台北舉辦「103 年度台灣地區 HIV/AIDS 多中心研
究合作平台學術研討會」。共有全國各地區醫師及研究人員 65 位參加，會中討論熱
烈並有許多共識。

(D)、有關經費使用方面：

在全體同仁的瞭解及共體時艱下，大家互相配合協調，發揮分工合作的精神，將
有限的經費完全充分運用，本期最後之經費結餘為0元。其明細如下：

期 間	補助款實收	人事費	業務費	管理費	結 餘
103年1月~12月	7,900,000 元	6,615,611 元	1,184,389 元	100,000 元	\$0

(四)討論

一、“醫事人員愛滋病治療照護及全面性防護措施等相關在職訓練”之實施：

本計畫在 103 年已主辦 3 場次大型在職教育訓練課程及研討會，各場次皆有醫療人員約 52~142 人次參與，對國內愛滋病防治之醫療教育貢獻良多。為提昇國內指定醫師院所現職愛滋病毒感染者個案管理師臨床專業能力及參與力，103 年度特別開立「HIV 個案管理師教育訓練研習班」。參加對象國內指定醫師院所現職之臨床愛滋個案管理師，共有 68 位個案管理師完成訓練。為提昇國內 HIV/AIDS 臨床及學術研究，102~103 年舉辦 5 場「台灣地區 HIV/AIDS 多中心研究合作平台討論會」。每一場次約有醫師及研究人員 40~65 名參加，會中互相討論做成許多共識與結論。每週一次的愛滋病防治中心研討會，本年度繼續聘請各界的專家來進行全方位的研討，內容包括臨床醫學、藥學、病毒學、免疫學、流行病學、護理學、精神科醫學、個案研究、研究成果發表及新抗病毒藥物之介紹等；以後將加強個案討論，以期大家能各憑專業集思廣益互相交流。104 年度擬定期於北區及中區舉辦 HIV 感染者病例個案討論會，由各區之指定醫療院所輪流提出各院診療之有意義及特殊的病例，和與會者一起討論。(詳細成果報告詳附件一)

二、從事“建立愛滋病毒體液暴露者之諮詢、檢驗、預防性投藥與追蹤專線”：

從目前初步的結果可以看出，暴露後預防性投藥在高風險族群中，具有一定的成效，就如同國外的觀察性研究一般。到目前為止，唯一變成 HIV 感染的個案由於頻繁發生高風險性行為，導致單一次的投藥無法預防每一次可能的感染，因此，仍需仰賴針對這一些個案的衛教諮詢，改變他們錯誤的觀念，方能在預防上達到最好的成效。此外，如何針對網路一夜情進行宣導，減少高風險性行為的比例，將是未來在防疫上重要的一環。(詳細成果報告詳附件二)

三、進行“台灣地區 HIV 感染者服藥前的愛滋病毒藥物抗藥性前瞻性研究”：

今年的追蹤研究發現，在未接受抗反轉錄藥物治療的病人中，對任一類藥物具有抗藥性的病毒株其總體盛行率為 13.2%，相較於之前我們在 2007 至 2010 年間的調查，其抗藥性的比例有明顯升高的趨勢(5.1% v.s. 13.2%, $P < 0.05$)。進一步的研究發現，自 2012 年六月份開始，具原生性人類免疫不全病毒(HIV-1)抗藥性基因突變的個案數明顯增加而且伴隨著非擬似核苷酸衍生物的反轉錄酶抑制藥物(NNRTIs)產生抗藥性。雖然 2014 年的抗藥性盛行率有些微的下降，且根據基因種系分析，這些原生性抗藥性病毒株之間沒有群聚現象，我們還需進一步繼續監測。以 NNRTI 藥物為基礎之治療方案為目前世界上最常採用第一線 HIV-1 治療方案，同時為世界衛生組織(WHO)所建議之第一線雞尾酒療法藥物^{31, 36-38}，同時也是台灣治療愛滋病人的第一線藥物。根據我們之前發表的論文評估，具傳播性之抗藥性病毒株在臨床現象所造成之影響，我們發現即使是對於一種抗反轉錄病毒藥物具有低程度抗性的傳播性抗藥性病毒株(基因型敏感性評分 ≤ 2.5 ; GSS ≤ 2.5)，比起不具有傳播性抗藥病毒株的治療效果在使用雞尾酒治療(cART)前兩年會導至大於五倍的治療失敗風險。此現象於接受以非擬似核苷酸衍生物的反轉錄酶抑制藥物(NNRTI)為主之雞尾酒療法的病患中特別顯著[19]。根據這些前人的研究及本計畫的研究結果，我們建議目前如果要接受 NNRTI 抗反轉錄病毒藥物治療前，應立即進行抗藥性檢測；或是建議使用蛋白酶抑制劑。因為在一大型研究第一線的雞尾酒療法

針對具傳播力之抗藥性病毒株的影響之調查中，Wittkop 等人發現，以蛋白酶抑制藥物為基礎並帶有促進劑 Ritonavir 的治療方案相較於以 NNRTI 為基礎的治療方式在易感染或有潛力感染低程度抗藥性病毒的病患中擁有較佳病毒治療結果；因此，他們建議在抗藥性病毒株流行但無例行性基因檢測的區域應該考慮使用帶有促進劑的蛋白酶抑制藥物之第一線雞尾酒療法。(詳細成果報告詳附件三)

四、實施“台灣地區HIV感染者藥品動態學和基因學研究”：

本研究延續前年度之研究成果，預定於本年度繼續協助臨床醫師監測 ART 血中濃度，並大量收納使用 EFV 與 ATV 的病人，著手進行 NVP 血中濃度與代謝酵素基因型、治療預後的分析，並分析 rifabutin 與 cotrimoxazole 的血中濃度。ATV 臨床使用時，雖比其他蛋白酶抑制劑較少發生代謝方面的併發症，但因經由肝臟酵素 CYP 3A4 代謝，可能因藥品交互作用而影響藥效；另一肝臟酵素 UGT 1A1 負責 ATV 的排除，ATV 與膽紅素競爭的結果可能造成高膽紅素血症，5%左右的病人更會產生明顯的黃疸症狀。國外研究者發現 ATV 的血中濃度是影響高膽紅素血症的重要原因之一，因此建議血中濃度維持在 0.15 - 0.85 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之間。^[8-11]另一方面，ATV 時需飯後立即服用、避免與制酸劑或其他胃藥併服。加上目前初步分析發現過高的 ATV 血中濃度與嚴重總膽紅素血症相關，與其他國外文獻的結論相符。因此監測 ATV 血中濃度與避免藥品交互作用實屬必要。EFV 一般的給藥劑量通常是 600 mg 睡前服用，以避免中樞神經相關的副作用。我們監測 EFV 的血中濃度顯示絕大多數病人的數值均高於 HIV 治療指引建議的 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，且四分之三的人用藥時可兼顧療效達成與副作用的避免。EFV 主要經由肝臟酵素 CYP 2B6 代謝，其基因多型性在歐美、泰國、日本、印度的研究結果均顯示會顯著影響 EFV 的血中濃度，而本研究觀察國人的追蹤結果也印證了這一點。為避免不良反應的產生，目前在極少數療效佳、EFV 濃度高的病人中，已嘗試將劑量降低成每日 300 mg (半顆)、密切追蹤病毒量與 EFV 血中濃度，觀察是否具有藥物經濟學上的優勢。

以 HPLC 定量 NVP 血中濃度的方式建立後，與文獻的建議濃度相比，接近九成病人的 NVP 血中濃度高於治療指引建議的 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。其中個體差異頗大，而過高的血中濃度通常都發生在 maintenance phase。因目前收案人數少，濃度相關副作用(如皮疹、肝炎)、治療效果與 NVP 血中濃度的相關性仍有待評估。(成果報告詳附件四)

五、HIV 臨床流行病學相關研究，“接受合併抗病毒藥物之愛滋病毒感染患者發生低病毒量之多中心研究”：

低病毒量的抗藥性的檢測是目前有高度的技術門檻，而隨著病毒量檢測的儀器進步，有越來越多的病人被發現有這個現象。但是該如何處目前尚無定論，所以目前的準則都僅止於專家型的建議。我們進行這一個研究是想探討這個現象的盛行率高低，此外把現有的抗病毒藥物處方如非核苷類反轉錄酶抑制劑(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor；NNRTI)換成蛋白酶抑制劑(PI)或是嵌入酶抑制劑(integrase inhibitor)，在我們的觀察中發現在長達一年的追蹤有做處方替換的病人其病毒量可以有較好的控制。但是這無法適用在所有的病人上，因為前提是必須改善某些病人的服藥順從性。此外也必須考慮的病毒的突變多樣化，然而如何克服後者的技術門

檻須仰賴未來更多的研究支持和協助。(詳細成果內容如附件五)

六、“早期停止肺囊蟲肺炎的初級和次級預防性用藥的安全性之多中心研究”：

由於開始接受高效能抗病毒治療藥物之 HIV 感染病患治療前的 CD4 越來越高，且準則建議開始使用高效能抗病毒治療藥物的 CD4 門檻從去年的 350 cells/ μ l 到今年建議的 500 cells/ μ l。因此能夠符合受納條件的病人數逐年下降，之前平均一年約有 200 位符合受案條件的個案數，但近兩年只收納 69 位。因此進行此一研究的可行性在逐漸地下降中，因為從最近的文獻得知每 100 人年僅有 0.31-2.81 個復發或初次診斷肺囊蟲肺炎的個案。若要達到一個有效的統計數字可能需要更多醫院或是更久時間的研究。(詳細成果內容如附件六)

七、進行“抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範效果分析”：

159 位使用卡貝茲(combivir, zidovudine+ lamivudine)超過 28 天的病患，平均血紅素相較於基礎值下降 1.5 g/dL (95% CI. 0.9~2.1)達統計學上的意義。追蹤後發現起始處方的選擇與之後更動處方存在相關性，使用第一類處方之後有 62.5% 需要更動處方，使用非第一類處方作為起始處方之後有 37.1% 需要更動處方，有統計學上顯著的差異；分為四類發現，使用第一類處方作為起始處方之後有 62.5% 需要更動處方，使用第二類處方作為起始處方之後有 36.0% 需要更動處方，使用非第三類處方作為起始處方之後有 61.9% 需要更動處方，使用第四類處方作為起始處方之後有 35.3% 需要更動處方，四組之間有統計學上顯著的差異。(詳細成果內容如附件七)

八、追蹤進行“合併 HIV 與 HBV 感染者使用 tenofovir 治療之追蹤研究”：

研究結果顯示 tenofovir 對於帶有 lamivudine 抗藥性突變，及無 lamivudine 抗藥、第一線使用抗病毒藥物治療之 HIV/HBV 合併感染者，其治療效果一樣好，經 48 週治療後各有 80.6% 及 88.6% 的患者其血中 HBV DNA 可降至測不到的範圍 (<128 copies/mL)。而多變量分析中惟有 HBeAg 陽性與經 48 週治療後血清仍可測得 HBV DNA 相關，因此對於 HBeAg 陽性的 HIV/HBV 合併感染者，應長期追蹤 HBV 之治療效果及注意是否有急性肝炎發作等併發症。在藥物的安全性方面，追蹤期間只有 1 位過去有糖尿病史的病人在使用 tenofovir 36 週時發生血清肌酸酐上升而需停藥，因此對於本身已有可能影響腎功能之慢性病患者(如糖尿病、高血壓等)，或併用其他可能有腎毒性的藥物時，應注意定期抽血追蹤腎功能。目前追蹤 48 週治療的結果，tenofovir 的治療效果佳，且沒有明顯副作用。然而其他 HBV 的治療藥物多有因長期使用而發生 HBV 抗藥性突變的問題(lamivudine 最易發生抗藥性突變，其他藥物如 entecavir、adefovir 等雖較少見但仍有病例報告)，因此未來也需要繼續追蹤長期使用 tenofovir 治療是否可能產生 HBV 抗藥性突變的問題。(詳細成果內容如附件八)

九、探討“愛滋病毒感染者接種七價結合型肺炎疫苗五年後血清抗體變化”計畫：

蛋白結合型肺炎鏈球菌疫苗已經正式被建議使用於免疫功能損的病患，含愛滋病毒感染者。但是，免疫系統缺損的病患，應該接種的適當劑數，是否要追加接種等等，目前仍不清楚。國際間的研究大多著重於短期的抗體血清研究。我們的研究是少數追蹤較大族群的愛滋病毒感染者，並且大多數開始接種時或者在追蹤當中接受抗病毒藥物治

療，維持較低的病毒量和較好的免疫功能，同時，也是極為少數持續追蹤五年的血清抗體反應的長期追蹤研究。我們定義的產生明顯的血清抗體反應，和過去我們一系列的研究一樣，同時追蹤的肺炎鏈球菌夾膜型的血清型，也是一樣，因此我們未來有機會同時比較接種多醣體疫苗和蛋白結合型疫苗五年追蹤的抗體變化。這些資料將可提供國內或國際間對於愛滋病毒感染者的肺炎疫苗接種建議做為參考。研究中，我們發現接種二劑的蛋白結合肺炎鏈球菌疫苗，較於接受一劑的受試者，在多變項洗分析中，在五年依然有較高的機會(73%)維持明顯的血清抗體反應。因此，純粹就血清抗體的量做為研究觀察重點，我們的研究支持愛滋病毒感染者接種兩劑蛋白結合肺炎鏈球菌疫苗。(詳細成果內容如附件九)

十、執行“原生性人類後天免疫不全病毒抗藥性基因之相關因子調查”計畫：

從目前初步的結果可以看出，帶有原生性抗藥性的感染者有很高的比例是由於不安全性行為，且從網路上相約一夜情而導致，但使用娛樂性用藥的比例較低，此外，性病史亦為帶有原生性抗藥性的可能原因之一。但由於目前樣本數不多，代表性不足，且由於是靠問卷紀錄，可能會有紀錄上的誤差，仍需仰賴更多的樣本收集以及分析。(詳細成果內容如附件十)

十一、實際研究“愛滋病毒感染者初期梅毒之azithromycin抗藥性與使用azithromycin治療效果評估與臺灣地區盛行之梅毒螺旋體之分子流行病學研究”：

過去以及目前的資料顯示，台灣地區可偵測得到的梅毒對於azithromycin的抗藥性仍低，僅一株偵測到具有抗藥性，然而，若以接受azithromycin的患者的治療結果來看，相較於penicillin是不理想的，6個月的成功率僅63.8%，然而，若是進一步以可偵測出azithromycin抗藥性為具有感受性的患者做分析，會發現以azithromycin治療梅毒的成效與penicillin相當。因此，azithromycin治療成功率偏低的原因有可能是在無法偵測梅毒對azithromycin的抗藥性的患者中，會不會是的確存在較多具有azithromycin抗藥性的個案，或是另外的可能則是來自於再度感染的可能性，均有可能導致效果不佳。(詳細成果內容如附件十一)

十二、深入探討“抗人類免疫缺乏病毒新藥(rilpivirine) 臨床使用效果與副作用”計畫：

在我們的觀察中，大多數的病人對於含有 rilpivirine 藥物組合耐受性良好，其中 15.2% 的人因為不同的原因必須更動處方，就肝功能的而言，即便在 HBV 或 HCV 感染的盛行率較高，含 rilpivirine 的治療組合並沒有引起肝功能的顯著的變化，長期的成效、副作用發生率與嚴重程度、抗藥性的型態，有待日後更長時間追蹤及更多的病患納入分析。(詳細成果內容如附件十二)

十三、著手研究“愛滋病毒高齡感染者的併發症研究計畫”：

此橫斷性的研究中，我們發現 ≥ 50 歲者相較於40-49歲者的感染者，有較多的個案有兩個以上的共病症(59.0% vs.36.4%)，這與其他的西方國家的研究有相同的結果。除了服用高效能抗反轉錄病毒藥物之外，我們的研究也發現，感染者同時有合併

其他藥物，我們發現在 ≥ 50 歲的感染者有 20%的感染者同時合併兩種以上的藥物使用。在過去的研究也都發現以及我們的研究也都有相同的發現，年長者的愛滋病毒感染者有較高的共病症，例如：高血壓，糖尿病以及高血脂。在此研究我們也發現腎功能中的 eGFR 通常會隨著年齡增長而減少，這與巴西與英國的研究結果是一致的。全球的研究結果發現糖尿病的疾病盛行率及發生率在年長者的感染者是上升的，同時，糖尿病若控制不佳也可能會增加其他大、小血管的合併症的機會，進而增加死亡率。在台灣利用健保資料庫分析 2000-2009 年的研究結果發現，糖尿病的盛行率及發生率非感染者不論男女是逐年增加的。我們的研究結果顯示有糖尿病之個案相較於沒有糖尿病之個案，有較多人是 ≥ 50 歲(67.1% vs. 30.3%)、有較高的身體質量指數(24.2 vs. 23.2 Kg/m²)，這與其他的研究結果是一致的。(詳細成果內容如附件十三)

(五)結論與建議

- 一、本計畫在 103 年已主辦 3 場次大型在職教育訓練課程及研討會(對象包括藥師、個管師、感染症醫師等)，各場次皆有醫療人員約 52~146 人次參與，對國內愛滋病防治之醫療教育貢獻良多。為提昇國內 HIV/AIDS 臨床及學術研究，103 年 102~105 年舉辦 5 場「台灣地區 HIV/AIDS 多中心研究合作平台討論會」。會中互相討論做成許多共識與結論。明年度擬繼續舉辦。
- 二、104 年度 HIV 體液暴露在台灣仍未有一完整之追蹤報告，可考慮由防疫單位(疾病管制署或衛生局)設計問卷文件協助各 HIV 指定醫院蒐集 HIV 體液暴露人員之基本流行病學、服藥情形與追蹤結果，以了解台灣之本土資料。可考慮由疾管署(行政單位)收集各 HIV 指定醫院中 HIV 體液暴露處理之個案報告加以處理，了解台灣地區在醫療人員針扎(體液暴露)之流行病學及可能實際處理上面臨之問題。就初步的結果而言，暴露後預防性投藥有其效果，但絕非單一之預防方式，而應整合將個案連結進入衛教諮詢的系統，方可在 HIV 防疫上收到好的成效。此外，可針對網路尋求一夜情的族群進行預防政策的擬定。
- 三、進行「台灣地區 HIV 感染者服藥前的愛滋病毒藥物抗藥性前瞻性研究」，我們的結論支持，如果病人要服用以 NNRTI 為基礎的雞尾酒療法，應該在用藥前接受抗藥性基因檢測，以確保藥物治療的效果。
- 四、研究雖發現住院的成人使用 SMX-TMP 的劑量低於仿單建議劑量，但大多數病人可達文獻建議之 TMP 治療濃度，因此推測成人可能不需依照仿單建議的使用劑量即可達到理想濃度。肝毒性和 SMX 濃度有顯著關係；電解質不平衡和藥物濃度與使用劑量之間也有顯著關係。病人血中濃度個體間變異性大，因此，監測藥物血中濃度將有助於避免副作用。由於兩藥之血中最高濃度及最低濃度有良好的線性關係，可利用臨床上較易取得之血中最低濃度去預測最高濃度。Rifabutin 只有一位病人檢測，血中濃度在正常範圍內。結果不僅可確認國內成立 PK lab 的可行性、監測血中濃度的必要性，ART 血中濃度的結果可提供臨床醫師調整劑量的參考資料，甚至做為衛生主管機關建議國人使用 ART 劑量時的重要依據。本研究室將繼續現行模式，提供全國各醫療院所常規監測 ATV、EFV 與 NVP 血中濃度的服務；並嘗試開發檢測其他 ART 的 HPLC 方法，追蹤病人的藥物血中濃度與肝臟酵素及 P-gp 的基因型、評估臨床療效與副作用，以期達到最佳療效並確保用藥安全。
- 五、我們的 research 支持低量病毒量者接受處方替換成不同機轉的藥物可以改善病毒被控制的狀況。
- 六、「早期停止肺囊蟲肺炎的初級和次級預防性用藥的安全性之多中心研究」無法提供 CD4 大於 200 cells/ μ l 且持續三個月以上才停止預防性投藥會有較低的肺囊蟲肺炎發生率。
- 七、進行「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範效果分析」研究結果顯示，考慮治療效果、藥物副作用發生率與嚴重程度、抗藥性的型態，此一規範是否能達到無損病人的用藥安全與效果目前仍未有定論，病患對於藥物組合的臨床耐受性有所不同，參考 WHO 於 2013 年的治療建議，Combivir 做為國內的治療選擇必須配合臨床工作人員小心注意相關的副作用，成效比較有待日後更長時間追蹤及更多的病患納入分析。
- 八、對於 HIV/HBV 合併感染者，無論是曾接受 lamivudine 治療並帶有抗藥性突變的感染者，

或是第一線使用抗病毒藥物的病患，都應該依照目前的治療指引選用含有 tenofovir 的抗愛滋病毒藥物組合，以有效抑制 HBV 病毒複製，避免發生慢性 B 型肝炎之相關併發症。未來則需注意追蹤長期使用藥物之可能副作用，及是否可能和其他抗 HBV 藥物一樣發生 HBV 抗藥性突變。

- 九、探討「愛滋病毒感染者接種七價結合型肺炎疫苗五年後血清抗體變化」計畫中我們支持愛滋病毒感染者接種兩劑蛋白結合肺炎鏈球菌疫苗。
- 十、「原生性人類後天免疫不全病毒抗藥性基因之相關因子調查」計畫就初步的結果而言，可針對網路尋求一夜情的族群進行預防政策的擬定，並且加強性病的防治。
- 十一、實際研究「愛滋病毒感染者初期梅毒之 azithromycin 抗藥性與使用 azithromycin 治療效果評估與臺灣地區盛行之梅毒螺旋體之分子流行病學研究」，penicillin 治療早期梅毒的效果較 azithromycin 好，然而，若是可確定梅毒不具 azithromycin 抗藥性時，azithromycin 治療成效在台灣仍然是可信賴的。
- 十二、深入探討「抗人類免疫缺乏病毒新藥(rilpivirine) 臨床使用效果與副作用」計畫中，大多數的病人對於含有 rilpivirine 藥物組合耐受性良好，其中 15.2%的人因為不同的原因必須更動處方，就肝功能的而言，即便在 HBV 或 HCV 感染的盛行率較高，含 rilpivirine 的治療組合並沒有引起肝功能的顯著的變化，長期的成效、副作用發生率與嚴重程度、抗藥性的型態，有待日後更長時間追蹤及更多的病患納入分析。
- 十三、我們的研究結果發現年齡 ≥ 50 歲的感染者，有多重的共病症，而且腎臟疾病以及心血管疾病是將來要值得被重視的，在年長者多重藥物的使用也是很重要的議題，除了要注意其藥物間交互作用還有服藥順從性的監測。同時，在我們的研究裡也發現，感染者的糖尿病控制狀況是不佳的，糖尿病的控制不佳可能會影響其他器官的功能例如心臟、腎臟、眼睛，如此一來會影響個案的生理功能以及心理功能。年長者的感染者個案數在未來已經是越來越多了，有許多的議題是要值得被重視的，在臨床上的照護者(醫師、護理師、社工師、個案管理師)要為個案設想更多的方面的問題。共病症的照護，需要很多科別一起，例如：新陳代謝科、腎臟科、心血管科、血液腫瘤科、各科別的外科、老人醫學專科等。多重藥物使用下的藥物交互的問題、藥物毒性、服藥遵從性的監測等。

(六)參考文獻

1. 後天免疫缺乏症候群防治條例：第四條：1997年12月。
2. 莊哲彥、張鴻仁、陳茂源、涂醒哲、林瑞宜，愛滋病防治中心五年計劃：1997:1-35。
3. 2014年度台大同仁有關 HIV/AIDS 論文(詳表一及附錄論文影本)。
4. 衛生福利部疾病管制署：愛滋病統計報表 2014年9月。
http://www.cdc.gov.tw/index_info_info.asp?data_id=1446
5. Chang SY, Ko W, Chen MY, et al. Association between SNP3 and c.553G>T of APOA5 with hypertriglyceridemia after treatment with protease inhibitors in human immunodeficiency virus type 1 infected-individuals in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2009;48:832-5.
6. Chang SY, Lin SW, Hung CC*. Do we still need lead-in dosing of nevirapine in HIV-Infected patients who are receiving rifampicin-containing antituberculous therapy? [Letter to the Editor] *Clin Infect Dis* 2009;49:1452-3.
7. Chen YM, Kuo SH. HIV-1 in Taiwan. *Lancet* 2007;369:623-5.
8. Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality of acquired immunodeficiency syndrome in Taiwan: a 5-year prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:378-85.
9. Hung CC, Chang SY, Su CT, et al. A 5-year longitudinal follow-up study of serologic responses to 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccination among patients with human immunodeficiency virus infection who received highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2009 (in press).
10. Lo YC, Lauderdale TL, Chang SY, et al. Streptococcus pneumoniae colonization among HIV-1-infected patients who had received 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine. *J Microbiol Immunol Infect* 2009;42(3):234-42.
11. Lo YC, Chen MY, Sheng WH, et al. Risk factors of incident diabetes mellitus among HIV-Infected individuals receiving combination antiretroviral therapy in Taiwan: a case-control study. *HIV Med* 2009;10:302-9.
12. Lo YC, Chang SY, Sheng WH, et al. Association of pancreatic autoantibodies and human leukocyte antigen haplotypes with resolution of diabetes mellitus following therapy for hepatitis C virus infection in patients with human immunodeficiency virus infection: case report and review of the literature. *Euro J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:478-81.
13. Sheng WH, Kao JH, Chen PJ, et al. Evolution of hepatitis B serological markers in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2007;45:1221-9.
14. Sheng WH, Hung CC, Liu CJ, et al. Management of hepatitis B virus and human immunodeficiency virus co-infection: Asian perspectives. (submitted)
15. Sheng WH, Hung CC, Huang HH, Liang SY, Cheng YJ, Ji DD, Chang SC: First case of granulomatous amebic encephalitis caused by *Acanthamoeba* in Taiwan. *Am J Trop Med Hyg* 2009;81:277-9.
16. Sun HY, Chen MY, Hsieh SM, et al. Changes in the clinical spectrum of opportunistic illnesses in persons with HIV infection in Taiwan in the era of highly active antiretroviral therapy. *Jpn J Infect Dis* 2006;59:311-6.
17. Sun HY, Ko WC, Tsai JJ, et al. Seroprevalence of chronic hepatitis B virus infection among Taiwanese human immunodeficiency virus type 1-infected persons in the era of nationwide hepatitis B vaccination. *Am J Gastroenterol* 2009;104:877-84.
18. Sun HY, Kung HC, Ho YC, et al. Seroprevalence of hepatitis A virus infection in persons

- with HIV infection in Taiwan: implications for hepatitis A vaccination. *Int J Infect Dis* 2009;13:e199-205.
19. Hung CC, Chang SY, Su CT, et al. A 5-year longitudinal follow-up study of serologic responses to 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccination among patients with human immunodeficiency virus infection who received highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2010;11:54-63.
 20. Tan CK, Hung CC, Lai CC, et al. Diagnosis of active tuberculosis by enzyme-linked immunospot assay for interferon- γ in HIV-Infected patients. *J AIDS* 2010;53:546-7.
 21. Chen SJ, Yang SP, Hung CC, Fung CP. Abacavir-induced agranulocytosis in two Taiwanese patients tested HLA*B5701 negative. *AIDS* 2010;24:1238-9.
 22. Cheng CY, Chen MY, Hsieh SM, et al. Long-term risk of pneumocystosis after early discontinuation of prophylaxis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis* 2010;10:126.
 23. Yang YL, Hung CC, Wang AH, et al. Oropharyngeal colonization of HIV-infected outpatients by yeast pathogens in Taiwan. *J Clin Microbiol* 2010;48:2609-12.
 24. Sun HY, Lee HC, Liu CE, et al. Factors associated with isolated anti-hepatitis B core antibody in HIV-positive patients: impact of compromised immunity. *J Viral Hepatitis* 2010;17:578-87.
 25. Yang CJ, Chen MY, Hsieh SM, et al. Non-Hodgkin lymphomas in patients with human immunodeficiency virus infection in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43:278-84.
 26. Yang CJ, Lee NY, Lin YH, et al. Jarisch-Herxheimer reaction after penicillin therapy among patients with syphilis in the era of HIV epidemic: incidence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2010;51:976-9.
 27. Hung CC, Wu PY, SY Chang, et al. Amebiasis among persons who sought voluntary and testing for HIV infection: a case-control study. *Am J Trop Med Hyg* 2011;84:65-9.
 28. Chang SY, Yang CL, Lin CY, et al. . Molecular epidemiology of hepatitis D virus infection among injecting drug users with and without HIV infection in Taiwan. *J Clin Microbiol* 2011;49:1083-9.
 29. Yang SJ, Hung CC, Chang SY, et al. Immunoglobulin G and M antibodies to human parvovirus 4 (PARV4) are frequently detected in patients with HIV-1 infection. *J Clin Virol* 2011;51:64-7.
 30. Lo YC, Wu PY, Hsieh CY, et al. Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy: role of socio-behavioral factors and medical encounters. *J Formos Med Assoc* 2011;110: 306-15.
 31. Lu CL, Lin YH, Lin HH, et al. Outcomes of switch to atazanavir-containing combination antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with hyperlipidemia. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44:258-64.

32. Liu WL, Lai CC, Hsiao CH, et al. Bacteremic pneumonia caused by *Nocardia veterana* in an HIV-infected patient. *Int J Infect Dis* 2011;15:e430-2.
33. Chiang HH, Hung CC, Lee JM, et al. Admissions to the intensive care unit in HIV-infected patients in Taiwan: etiology and predictive factors of mortality. *Crit Care* 2011;15:R202.
34. Hung CC, Chang SY, Lee KY, et al. Risk and incidence of pulmonary diseases among HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Resp Crit Care Med* 2011;184:1086-7.
35. Hsieh SM, Chang SY, Hung CC, et al. Emerging HIV-1 resistance to tipranavir and darunavir in patients with virological failure to first-generation protease inhibitors in Taiwan. *Int J STD AIDS* 2011;22:617-20.
36. Sheng WH#, Hung CC#, Chang SY, Liu CJ, Chen MY, Hsieh SM, Kao JH, Chen PY, Chang SC. Differential clinical and virologic impact of hepatitis B virus genotypes B and C on HIV co-infected patients receiving lamivudine-containing highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2012;54:548-55. [#equal contribution]
37. Sun HY, Chang SY, Yang ZY, Lu CL, Wu H, Yeh CC, Liu WC, Hsieh CY, Hung CC*, Chang SC. Recent hepatitis C virus infection in HIV-positive persons in Taiwan: incidence and associated factors. *J Clin Microbiol* 2012;50:781-7.
38. Sun HY, Chang SY, Sheng WH, Chen MY, Hsieh SM, Tseng YT, Lu CL, Yang CJ, Wu H, Liu WC, Wu PY, Hung CC*, Chang SC. Incidence of acute pancreatitis in human immunodeficiency virus-positive patients with extreme hypertriglyceridemia: is it really high? *Pancreas* 2012;41:283-9.
39. Lu CL, Hung CC*. Reversible cystic lesions of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 2012;185:e7-8.
40. Wu PY#, Hung CC#, Liu WC, Hsieh CY, Lu CL, Wu H, Chien KL. Metabolic syndrome among HIV-infected Taiwanese patients in the era of highly active antiretroviral therapy: prevalence and associated factors. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1001-9. [#equal contribution]
41. Lai CC, Hung CC, Chen MY, Sun HY, Lu CL, Tseng YT, Chang SF, Su YC, Liu WC, Hsieh CY, Wu PY, Chang SY, Chang SC. Trends of transmitted drug resistance of HIV-1 and its impact on treatment response to first-line antiretroviral therapy in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1254-60.
42. Hung CC, Chang SY, Ji DD. Amebiasis deaths in the United States. [Letter to the Editor] *Am J Trop Med Hyg* 2012;86:908. [Letter to the Editor]
43. Lu CL, Hung CC*, Chuang YC, Liu WC, Su CT, Hsiao CF, Tseng YT, Su C, Chang SF, Chang SY*, Chang SC. Comparison of serologic response to vaccination with one dose or two doses of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *Vaccine* 2012;30:3526-33.[*alternative corresponding author]

44. Huis In 't Veld D, Sun HY, Hung CC, Colebunders R. The immune reconstitution inflammatory syndrome related to HIV co-infections: a review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:919-27.
45. Wu H, Chang SY, Lee NY, Huang WC, Wu BR, Yang CJ, Liang SH, Lee CH, Ko WC, Lin HH, Chen YH, Liu WC, Su YC, Hsieh CY, Wu PY, Hung CC*. Evaluation of macrolide resistance and enhanced molecular typing of *Treponema pallidum* in patients with syphilis in Taiwan: a prospective multicenter study. *J Clin Microbiol* 2012;50:2299-304.
46. Tseng YT, Sun HY, Chang SY, Wu CH, Liu WC, Wu PY, Lu CL, Hsieh CY, Hung CC*. Seroprevalence of hepatitis virus infections among men who have sex with men aged between 18 to 40 years in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2012;111:431-8.
47. Lu CL, Chang SY, Sun HY, Liu WC, Sun HY, Tseng YT, Hsieh CY, Wu PY, Hung CC*, Chang SC. Impact of vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on virologic and immunologic outcomes among HIV-infected adult patients in the era of combination antiretroviral therapy. *J Formos Med Assoc* 2012;11:445-51.
48. Hung CC, Chang SY, Ji DD. *Entamoeba histolytica* infection in men who have sex with men. *Lancet Infect Dis* 2012;12:729-36.
49. Lee KY, Huang CH, Tang HJ, Yang CJ, Ko WC, Chen YH, Lee YC, Hung CC*. Acute psychosis related to use of trimethoprim/sulfamethoxazole in treatment of HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a multicenter retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2749-54.
50. Hung CC, Chang SY, Sun HY, Hsueh PR. Cavitory pneumonia due to *Penicillium marneffei* in an HIV-infected patient. *Am J Resp Crit Care Med* 2013;187:e3-4.
51. Lee YC, Lu CL, Lai CC, Tseng YT, Sun HY, Hung CC*. *Mycobacterium avium* complex infection-related immune reconstitution inflammatory syndrome of the central nervous system in an HIV-infected patient: case report and review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect* 2013;46:68-72.
52. Lu CL, Hung CC*, Chuang YC, Liu WC, Su CT, Su YC, Chang SF, Chang SY*, Chang SC. Serologic response to primary vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine is better than with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy. *Human Vacc Immunother* 2013;9:398-404. 226.
53. Tseng YT, Chang SY, Liu WC, Sun HY, Wu CH, Wu PY, Lu CL, Hung CC*, Chang SC. Comparative effectiveness of 2 doses versus 3 doses of hepatitis A vaccine in HIV-infected men who have sex with men in the era of combination antiretroviral therapy. *Hepatology* 2013;57:1734-41.
54. Chang SY, Lin PH, Tsai CJ, Hung CC, Chang SC. The first case of H7N9 influenza in Taiwan. *Lancet* 2013;381:1621.

55. Hung CC, Zhao TL, Sun HY, Yang YF, Su YC, Chang SF, Liu WC, Wu CH, Chang SY, Chang SC. Seroepidemiology of novel influenza A (H1N1) infection among HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Microbiol Immunol Infect* 2013;46:151-7.
56. Hsieh SM, Pan SC, Chang SY, Hung CC, Sheng WH, Chen MY, Chang SC. Differential impact of resistance-associated mutations to protease inhibitors and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors on HIV-1 replication capacity. *AIDS Res Hum Retrovir* 2013;29:1117-22.
57. Lu CL, Chang SY, Tseng YT, Wu BR, Liu WC, Sun HY, Hung CC. Immune reconstitution inflammatory syndrome of Kaposi's sarcoma in an HIV-infected patient. *J Microbiol Immunol Infect* 2013;46:309-12.
58. Tseng FC, Ko NY, Lee HC, Wu CJ, Hung CC, Ko WC. HIV risk profiles differed by gender and experience of men who have sex with men among attendees of anonymous voluntary counseling and testing in Taiwan. *AIDS Care* 2013;25:1092-101.
59. Tsai MS, Chang SY, Lo YC, Yang CJ, Sun HY, Liu WC, Wu PY, Hung CC*. Hepatitis B virus coinfection accelerates immunologic progression in patients with primary HIV infection in an area of hyperendemicity for hepatitis B virus infection. *J Infect Dis* 2013;208:1184-6.
60. Lin PH, Chao TL, Kuo SW, Wang JT, Hung CC, Lin HC, Yang ZY, Ho SY, Chang CK, Huang MS, Chen HH, Chen YC, Lai HS, Chang SY*, Chang SC*, Yang PC. 2014 Jan. Virological, Serological, and Antiviral Studies in an Imported Human Case of Avian Influenza A(H7N9) Virus in Taiwan. *Clin Infect Dis*. 58(2):242-6.
61. Wu BR, MS Tsai, CJ Yang, HY Sun, WC Liu, SP Yang, Wu PY, Su YC, Chang SY*, Hung CC*. Spirochetemia due to *Treponema pallidum* Using Polymerase-Chain-Reaction Assays in Patients with Early Syphilis: Prevalence, Associated Factors, and Treatment Response. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Dec 18. doi:10.1111/1469-0691.12504. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24350785.
62. Yang CJ, Li SY, Chang SY, Wu PY, Liao MH, Liu WC, Wu CH, Sun HY, Hung CC. Associated factors with and genotypes of *Chlamydia trachomatis* infection among clients seeking voluntary counseling and testing for HIV infection in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013 Dec 31. pii: S1684-1182(13)00202-8. doi: 10.1016/j.jmii.2013.10.007. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24387885.
63. Chang YH, WC Liu, Chang SY, Wu BR, Wu PY, Tsai MS, Hung CC, Lew-Ting CY. Associated factors with syphilis among human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men in Taiwan in the era of combination antiretroviral therapy. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013 Dec 31. pii: S1684-1182(13)00207-7. doi: 10.1016/j.jmii.2013.11.003. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24388575.

64. Lee KY, Lin SW, Sun HY, Kuo CH, Tsai MS, Tang SY, Wu BR, Liu WC, Chang SY, Hung CC*. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic study of HIV-infected ethnic Chinese receiving efavirenz-containing antiretroviral therapy with or without rifampicin-based anti-tuberculous therapy. *PLoS One* 2014;9:e88497.
65. Lu CL, Chang SY, Chuang YC, Liu WC, Su CT, Su YC, Chang SF, Hung CC*. Revaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine elicits better serological response than 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected adult patients who have undergone primary vaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the era of combination antiretroviral therapy. *Vaccine* 2014;32:1031-5.
66. Sun HY, Cheng CY, Lee NY, Yang CJ, Liang SH, Ko WC, Liu WC, Wu CH, Wu PY, Cheng SH, Lin HH*, Hung CC*. Seroprevalence of hepatitis B virus among persons at high risk for HIV transmission two decades after implementation of nationwide vaccination program in Taiwan. *PLoS One* 2014;9: e90194.
67. Lai CC, Lee KY, Lin SW, Chen YH, Kuo HY, Hung CC*, Hsueh PR*. Nemonoxacin (TG-873870) for treatment of community-acquired pneumonia. *Exp Rev Anti-infect Ther* 2014;12:401-17. [invited review]
68. Tsai MS, Hung CC, Liu WC, Shen CC, Chen MY, Hsieh SM, Sheng WH, Sun HY, Shih TTF. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients in Taiwan: prevalence and associated factors. *J Microbiol Immunol Infect* 2014;47:109-15.
69. Hung CC, Wu SM, Lin PH, Sheng WH, Yang ZY, Sun HY, Tsai MS, Lee KY, Su YC, Liu WC, Chang SY. Increasing incidence of recent hepatitis D virus infection in HIV-Infected patients in an area hyperendemic for hepatitis B virus infection. *Clin Infect Dis* 2014;58:1625-33.
70. Lee KY, Hung CC*. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection. *N Engl J Med* 2014;370:2447. [Letter to the editor]
71. Lin SH, Lai CC, Huang SH, Hung CC, Hsueh PR. Mycobacterial bone marrow infections at a medical centre in Taiwan, 2001-2009. *Epidemiol Infect* 2014;142:1524-32.
72. Lin KY, Cheng CY, Yang CJ, Tsai MS, Hsieh SM, Sun HY, Sheng WH, Chen MY, Chang SY, Cheng SH*, Hung CC*. Skin rash related to once-daily boosted darunavir-containing antiretroviral therapy in HIV-infected Taiwanese: incidence and associated factor. *J Infect Chemother* 2014;20:465-70.
73. Tebas P, Sension M, Arribas J, Duiculescu D, Florence E, Hung CC, Wilkin T, Deckx H, Vanveggel S, Stevens M, on behalf of the ECHO and THRIVE study groups. Lipid levels and changes in body fat distribution in treatment-naïve, HIV-1-infected adults treated with rilpivirine or efavirenz for 96 weeks in the ECHO and THRIVE trials. *Clin Infect Dis* 2014;59:425-34.

74. Wu PY, Chen MY, Hsieh SM, Sun HY, Tsai MS, Lee KY, Liu WC, Yang SP, Luo YZ, Zhan JY, Sheng WH*, Hung CC*. Comorbidities among the HIV-infected patients aged 40 years or older in Taiwan. *PLoS One* 2014;9:e104945.
75. Wu BR, Tsai MS, Yang CJ, Sun HY, Liu WC, Yang SP, Wu PY, Su YC, Chang SY*, Hung CC*. Spirochetemia due to *Treponema pallidum* using polymerase-chain-reaction assays in patients with early syphilis: prevalence, associated factors, and treatment response. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:0524-7.
76. Wu BR, Yang CJ, Tsai MS, Lee KY, Lee NY, Huang WC, Wu H, Lee CH, Chen TC, Ko WC, Lin HH, Lu PL, Chen YH, Liu WC, Yang SP, Wu PY, Su YC, Hung CC*, Chang SY*. Multicentre surveillance of prevalence of the 23S rRNA A2058G and A2059G point mutations and molecular subtypes of *Treponema pallidum* in Taiwan, 2009 to 2013. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:802-7.
77. Tsai MS, Yang CJ, Lee NY, Hsieh SM, Lin YH, Sun HY, Sheng WH, Lee KY, Yang SP, Liu WC, Wu PY, Ko WC*, Hung CC*. Jarisch-Herxheimer reaction among HIV-positive patients with early syphilis: azithromycin vs benzathine penicillin G therapy. *J Int AIDS Soc* 2014;17: 18993.
78. Yang JJ, Huang CH, Liu CE, Tang HJ, Yang CJ, Lee YC, Lee KY, Tsai MS, Lin SW, Chen YH, Lu PL*, Hung CC*. Multicenter study of hepatotoxicity related to trimethoprim/sulfamethoxazole in treatment of HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: incidence and associated factors. *PLoS One* 2014;9:e106141. [Alternative corresponding author]
79. Wu BR, Liu WC, Wu PY, Su YC, Yang SP, Hung CC, Chang SY. Surveillance of *Treponema pallidum* harboring tetracycline resistance mutations in patients with syphilis. *Int J Antimicrob Ag* 2014;44: 370-2. [Letter]
80. Yang CJ, Chen TC, Lee NY, Lin YH, Liang SH, Lu PL, Huang WC, Tang HJ, Lee CH, Lin HH, Chen YH, Ko WC, Hung CC*. One dose versus three doses of benzathine penicillin G for patients co-infected with HIV and early syphilis: a multicenter, prospective observational study. *PLoS One* 2014;9: e109667.
81. Lo YC, Ji DD, Hung CC*. Prevalent and incident HIV diagnoses among *Entamoeba histolytica*-infected adult males: a changing epidemiology associated with sexual transmission-Taiwan, 2006-2013. *PLoS NTD* 2014;8:e3222.
82. Tsai JC, Lin YH, Lu PL, Shen NC, Yang CJ, Lee NY, Tang HJ, Liu YM, Huang WC, Lee CH, Ko WC, Chen YH, Chen TC*, Hung CC*. Comparison of serological response to doxycycline versus benzathine penicillin G in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients: a multi-center observational study. [Alternative corresponding author] *PLoS One* 2014;9:e109813.
83. Sun HY, Sheng WH, Tsai MS, Lee KY, Chang SY, Hung CC*. Hepatitis B virus infection

- and HIV coinfection: a review. *World J Gastroenterol* 2014;20:14598-614. [invited review]
84. Chiang YP, Sheng WH, Shao PL, Chi YH, Chen YM, Huang SW, Shih HM, Chang LY, Lu CY, Chang SC, Hung CC, Huang LM. Large isoform of mammalian relative of DnaJ is a major determinant of human susceptibility to HIV-1 infection. *E-Biomedicine* 2014 (in press)
85. Tseng YT, Yang CJ, Chang SY, Lin SW, Tsai MS, Liu WC, Wu PY, Lo YC, Yang SP, Hung CC*, Chang SC. Incidence and risk factors of skin rashes and hepatotoxicity in HIV-positive patients receiving nevirapine-containing combination antiretroviral therapy in Taiwan. *Int J Infect Dis* 2014;29:e12-7.
86. Yang CJ, Li SY, Chang SY, Wu PY, Liu WC, Wu BR, Lo YC, Hung CC*. Associated factors with and genotypes of *Chlamydia trachomatis* infection among clients seeking voluntary counseling and testing for HIV infection in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2014;47:526-32.
87. Chang YH, Chang SY, Liu WC, Hsieh CY, Wu PY, Hung CC*, Liew-Ting CY. Associated factors with syphilis among HIV-infected men who have sex with men in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2014;47:533-41.
88. Lee KY, Tsai MS, Kuo KC, Tsai JC, Cheng C, Sun HY, Chang SY, Lee CH*, Hung CC*. Pneumococcal vaccination among HIV-infected patients in the era of combination antire