

計畫編號：MOHW112-CDC-C-114-000103

衛生福利部疾病管制署 112 年委託科技研究計畫

計畫名稱：愛滋病防治整合型研究計畫

1. H I V 延遲診斷個案之行為調查研究
2. 高風險族群性病之整合性服務與接觸者追蹤
3. 愛滋感染者合併其他傳染病之整合照護模式
4. 愛滋病毒感染者抗藥性之監測與追蹤研究
5. 人類免疫不全病毒感染服用抗病毒藥物之治療成效分析

年度/全程研究報告

執行機構：國立台灣大學醫學院附設醫院

計畫主持人：孫幸筠

協同主持人：洪健清、林冠吟、張淑媛、黃怡嘉、陳冠州

唐嘉君、楊家瑞、林綺英、郭柏賢、黃妙慧、郭錦樺

黃崧溪、吳宗祐、巫沛瑩、陳伶雅、陳怡婷

研究人員：張淑芳、劉玟君、蘇意青、吳政信、蘇立欣

執行期間：112 年 01 月 01 日至 112 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣 736 萬元整

目 錄

	頁 碼
壹、總體計畫成果中英文摘要	1-5
貳、總體計畫重要研究成果及具體建議	6-9
參、總體經費支用情形	10
肆、各子計畫成果報告	
(一)HIV 延遲診斷個案之行為調查研究	11-43
(二)高風險族群性病之整合性服務與接觸者追蹤	44-65
(三)愛滋感染者合併其他傳染病之整合照護模式	66-91
(四)愛滋病毒感染者抗藥性之監測與追蹤研究	92-112
(五)人類免疫不全病毒感染者服用抗病毒藥物之治療成效分析	113-130
	共 (130) 頁

壹、總體計畫成果中英文摘要

中文摘要

子計畫一從 2023 年 1 月至 10 月在台灣 5 家 HIV 指定治療醫院招募了 101 名新診斷的 HIV 患者接受問卷調查。參與問卷調查者中，99 名有 HIV 診斷時 CD4 數據可分析的參與者中，77 名 (77.8%) CD4 數低於 350 cells/mm³，49 名 (49.5%) CD4 數低於 200 cells/mm³。年齡越大與晚期診斷明顯相關，但性別、風險因素、地理區域、職業和平均月收入與晚期診斷無關。晚期診斷者在確診前 1 個月有更多胃腸症狀和牙科症狀。晚期診斷者在確診前 2 個月至 1 年有更多神經學症狀。晚期診斷者在確診前 2-5 年，有較多呼吸系統症狀。更多晚期診斷者 (CD4 <200 cells/mm³) 在確診前 1 個月內 (38.8% vs. 18.0%, p=0.022) 及確診前 2 個月至 1 年 (38.8% vs. 18.0%, p=0.022) 就診醫院門診。更多晚期診斷者 (CD4 <200 cells/mm³) 在確診前 2 個月至 1 年就診急診室 (p=0.042)。17 位參與者報告在確診前 2-5 年知道自己 HIV 篩檢陽性，佔參與者 16.8%。該比例在晚期診斷者及非晚期診斷者相近 (不論切點)。從 2023 年五月至十月間共訪談 16 位晚期診斷者，病患在 HIV 確診前，除了皮膚反應，幾乎無症狀，但皮膚症狀容易被忽略或歸因於其他狀況。及早診斷契機為對皮膚症狀有警覺和增加篩檢意識及機會。

子計畫二在台大醫院於 2023 年截至 10 月底，進行性病整合式篩檢的個案共 987 位個案。包含 535 位男性愛滋病毒感染者因近期有性傳染病感染風險而篩檢、396 位 PrEP 男性使用者進行常規性篩檢、以及 56 位進行匿名愛滋篩檢之女性。於男性愛滋病毒感染者中，檢驗出性傳染病的比例如下：梅毒 (41%)、披衣菌 (23%)、淋病 (20%)、生殖道黴漿菌 (11%) 等。相較於愛滋病毒感染者，PrEP 男性使用者與進行匿名愛滋篩檢之女性的性傳染病盛行率較低。愛滋病毒感染者與 PrEP 使用者的陽性個案有 97% 以上接受相關治療，但女性的治療率因失聯僅有 75%。多變項分析中，梅毒的相關因子為一年內有感染性傳染病，而淋病的相關因子則為年齡較輕、CD4 數值較高、篩檢時有相關症狀、性伴侶過去一年超過 5 位。

子計畫三在 HIV 感染者對兩劑標準 A 型肝炎病毒 (hepatitis A virus, HAV) 疫苗施打沒產生抗體，或起初有 anti-HAV antibody 產生，但後來抗體消失，再次施打一劑或兩劑 (兩劑隔四週) HAV 疫苗後，兩組產生抗體的比例相似。對第一次兩劑標準 HAV 疫苗施打沒產生 anti-HAV antibody 的 HIV 感染者，相較於只追加一劑，較容易在追加兩劑 HAV 疫苗後，產生 anti-HAV antibody。兩劑標準 HAV 疫苗施打後，需定期追蹤抗體變化，以對無法產抗體或抗體消失者，適時提供疫苗，避免 HAV 感染。出生在全面新生兒接種 B 型肝炎病毒疫苗世代的民眾，且 B 型肝炎病毒抗體 (anti-HBs antibody) 消失的受試者，B 型肝炎病毒疫苗雙倍劑

量施打，在疫苗施打後第 4, 24, 28, 48 週的追蹤，不論是否有 HIV 感染，相較於標準劑量組，雙倍劑量組產生抗體 (anti-HBs ≥ 10 mIU/ml) 的比例較高，且達到較高的效價 (anti-HBs ≥ 100 mIU/ml) 的比例亦較高。在高風險罹患急性 HCV 感染的 HIV 感染者，每三個月檢查其血中 C 型肝炎病毒，若檢查出 HCV 感染者，再積極搭配國內根除，給予口服抗 HCV 藥物以治癒 C 型肝炎病毒感染。已使 HCV 病毒血症的盛行率和發生率大幅下降，但 HCV 再次感染的病毒血症發生率仍偏高。同時感染 HBV 的 HIV 感染者仍有罹患 HDV 感染的風險，且 HDV 感染和肝臟相關死亡率相關。

子計畫四首先分析 2022-2023 年的原生性抗藥性的盛行率。相較於 2021 年任一類藥物 18.2% (37/203) 的抗藥性盛行率，2022 及 2023 年已下降至 17.1% (28/164) 及 15.7% (16/102)。nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) 類的抗藥性盛行率下降更多，從 2021 年的 7.9% (16/203) 下降到 2022 的 5.5% (9/164) 及 2023 年的 2.9% (3/102)。值得注意的是，protease inhibitor (PI) 類 (3.9%；4/102) 及 integrase strand transfer inhibitor (INSTI) 類 (6.9%；7/101) 藥物的抗藥性盛行率在 2023 年有明顯上升的現象。接下來，根據抗藥性基因突變的分析結果，我們計算這些檢體對於三合一複方藥品抗病毒藥物的感受性 [genotypic sensitivity score (GSS)]。現行藥物，除了 Odefsey 及 Triumeq 比較值得注意之外，其它藥物在第一線使用時仍屬十分安全。

子計畫五追蹤 2459 位穩定服藥超過 6 個月之 HIV 感染者，接受含有 tenofovir alafenamide (TAF) 處方的 HIV 感染者，在五年的長期資料追蹤分析中，腎功能雖然有下降，但比起一般未使用 TAF 之 HIV 感染者，並沒有明顯的差距。這點證實的 TAF 相對於 tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 有較小的腎功能的影響，因此支持以 TAF 為首的處方持續使用，以期達到足夠的病毒控制。另對於治療失敗需要換藥的感染者，本研究首次證實含有 bictegravir 的處方應該可以是一個合適的選項，與目前治療指引中推薦的 dolutegravir 相關處方之效果相當，在轉換後的 48 週內，有 79.7% 的感染者能夠成功達到病毒抑制 (< 200 copies/mL)，並且在使用兩種不同處方的感染者中並沒有明顯的差異，即使曾經有發生 NRTI 相關之抗藥性，也不影響這兩項處方治療之效果。

關鍵字：愛滋病毒感染者，延遲診斷者，性傳染病，病毒性肝炎，原生性抗藥性，抗愛滋病毒藥物

Abstract

Subproject One recruited 101 newly-diagnosed people living with HIV (PLWH) from 5 designated HIV treatment hospitals in Taiwan from January to October 2023 to participate in a questionnaire survey. Among the 99 participants with CD4 count data available at HIV diagnosis, 77 (77.8%) had CD4 counts below 350 cells/mm³ and 49 (49.5%) below 200 cells/mm³. Older age was significantly associated with late HIV diagnosis, but gender, risk factors of HIV infection, geographical regions, occupation and average monthly income were not associated with late diagnosis. HIV late presenters had more gastrointestinal and dental symptoms within 1 month prior to HIV diagnosis. They also had more neurological symptoms 2 months to 1 year before confirmation. HIV late presenters had more respiratory symptoms 2-5 years before confirmation. More HIV late presenters (CD4 <200 cells/mm³) visited the outpatient department within 1 month (38.8% vs. 18.0%, p=0.022) and 2 months to 1 year (38.8% vs. 18.0%, p=0.022) before HIV diagnosis. More HIV late presenters (CD4 <200 cells/mm³) visited the emergency room 2 months to 1 year before confirmation (p=0.042). 17 (16.8%) participants reported knowing their HIV-positive status 2-5 years before HIV diagnosis, and the proportions were similar between HIV late and non-late presenters (by either cut-off). From May to October 2023, 16 HIV late presenters were interviewed. Prior to HIV diagnosis, they had few symptoms other than skin reactions, which were often overlooked or attributed to other conditions. Opportunities for early diagnosis were being alert to skin symptoms and increased screening awareness and opportunities.

Subproject Two enrolled 987 integrated sexually transmitted infections (STIs) screening cases as of the end of October 2023 at the National Taiwan University Hospital. These included 535 male PLWH screened due to recent risks of STIs, 396 HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) male users undergoing routine screening, and 56 woman receiving anonymous HIV screening. Among male PLWH, the detected sexually transmitted infections (STIs) included syphilis (41%), *Chlamydia* (23%), gonorrhea (20%), *Mycoplasma* (11%), and etc. Compared with male PLWH, male PrEP users and woman receiving anonymous screening had lower prevalence of STIs. Over 97% of infected PLWH and PrEP users received relevant STI treatment, but the treatment rate for infected woman was only 75% due to loss of follow-up. Multivariate analysis showed syphilis was associated with STIs in the past year, while gonorrhea was associated with younger age, higher CD4 counts, symptoms during screening, and more than 5 sexual partners in the past one year.

Subproject Three enrolled In HIV-infected individuals who did not develop anti-HAV antibodies after two standard doses of hepatitis A vaccine (HAV), or initially developed anti-

HAV antibodies that later disappeared and randomized to give one additional dose or two additional doses (four weeks apart) of HAV vaccine. Similar proportions of anti-HAV antibody production were achieved between the two groups. For those who did not develop anti-HAV antibodies after the initial standard two doses of HAV vaccine, two additional doses led to a higher proportion of anti-HAV antibody production compared with one additional dose. After the initial two standard doses of HAV vaccine, regular monitoring of antibody levels is needed to provide timely additional HAV vaccination for those unable to develop or maintain antibodies, in order to prevent HAV infection. For individuals born in the era of universal neonatal hepatitis B virus (HBV) vaccination with waning anti-HBs antibodies (<10 mIU/ml), double-dose HBV vaccine led to higher proportions of anti-HBs antibody production (≥ 10 mIU/ml) and high-titer anti-HBs antibody production (≥ 100 mIU/ml) at weeks 4, 24, 28 and 48 compared with the standard dose group, regardless of HIV status. In high-risk PLWH, testing for hepatitis C virus (HCV) viremia every three months and providing immediate oral direct antiviral agent (DAA) upon diagnosis of new HCV viremia can greatly reduce prevalence and incidence rate of HCV viremia. However, the incidence rate of HCV re-infection viremia remains high. HIV/HBV-coinfected individuals still face risks of hepatitis D virus (HDV) infection, which is associated with liver-related mortality.

Subproject Four first analyzed the prevalence of pretreatment HIV drug resistance in 2022-2023. Compared with the prevalence of any drug resistance of 18.2% (37/203) in 2021, that decreased to 17.1% (28/164) in 2022 and 15.7% (16/102) in 2023. The prevalence of nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) resistance declined further, from 7.9% (16/203) in 2021 to 5.5% (9/164) in 2022 and 2.9% (3/102) in 2023, respectively. Notably, the prevalence of protease inhibitor (PI) (3.9%; 4/102) and integrase strand transfer inhibitor (INSTI) (6.9%; 7/101) resistance increased markedly in 2023. Next, based on the resistance mutation analysis, we calculated the genotypic sensitivity score (GSS) of the first-line single-tablet regimens for these specimens. Except for Odefsey and Triumeq with lower proportions of acceptable GSS, the other regimens remain effective as the first-line use.

Subproject Five followed-up the 2,459 PLWH on stable antiretroviral therapy for more than 6 months, and those receiving tenofovir alafenamide (TAF)-containing regimens had declining renal function over the 5 years of follow-up, but no significant difference compared with those not on TAF. This confirms the smaller renal impact of TAF relative to tenofovir disoproxil fumarate (TDF), supporting continuing TAF-based regimens to achieve sufficient viral suppression. For those with treatment failure requiring regimen changes, this study provides the first evidence that bicitgravir-based regimens can be suitable options, with efficacy comparable to the dolutegravir-based regimens recommended in the current

guidelines. After 48 weeks post-switch, 79.7% achieved viral suppression (<200 copies/mL), with no significant differences between the two regimens, even for those with prior NRTI resistance. This suggests these two regimens remain effective despite previous NRTI resistance.

Keywords: people living with HIV, late presenters, sexually transmitted diseases, viral hepatitis, transmitted drug resistance, combination antiretroviral therapy

貳、總體計畫重要研究成果及具體建議

衛生福利部疾病管制署委託科技研究計畫

112 年計畫重要研究成果及具體建議

計畫名稱：愛滋病防治整合型研究計畫

主持人：孫幸筠 計畫編號：MOHW112-CDC-C-114-000103

1.計畫之新發現或新發明

a. HIV 延遲診斷個案之行為調查研究：

問卷調查發現晚期診斷者年紀較大，在診斷前有較多的身體不適，但沒有很特定的症狀。也較常至醫院門診或急診就醫。而質性訪談觀察到，皮膚症狀較常見，但容易被忽略或歸因於其他狀況。提高民眾篩檢機會和意願是未來可以努力的方向。

b. 高風險族群性病之整合性服務與接觸者追蹤：

(1) 建立高風險族群之性傳染病整合性治療照護模式，加強性傳染病篩檢與治療。

(2) 藉由性傳染病診斷與風險行為訪談，追蹤並提供其性行為對象性傳染病篩檢與衛教諮詢等服務，能找出更多潛在未診斷的的性傳染病感染者。

c. 愛滋感染者合併其他傳染病之整合照護模式：

(1) HIV 感染者對兩劑標準 A 型肝炎病毒 (hepatitis A virus, HAV) 疫苗施打沒產生抗體，或起初有 anti-HAV antibody 產生，但後來抗體消失，再次施打一劑或兩劑(兩劑隔四週)HAV 疫苗後，兩組產生抗體的比例相似。對第一次兩劑標準 HAV 疫苗施打沒產生 anti-HAV antibody 的 HIV 感染者，相較於只追加一劑，較容易在追加兩劑 HAV 疫苗後，產生 anti-HAV antibody。兩劑標準 HAV 疫苗施打後，需定期追蹤抗體變化，對

無法產以隨時提供疫苗，避免 HAV 感染。

- (2) 出生在全面新生兒接種 B 型肝炎病毒疫苗世代的民眾，且 B 型肝炎病毒抗體 (anti-HBs antibody) 消失的受試者，B 型肝炎病毒疫苗雙倍劑量施打，在疫苗施打後第 4, 24, 28, 48 週的追蹤，不論是否有 HIV 感染，相較於標準劑量組，雙倍劑量組產生抗體 (anti-HBs ≥ 10 mIU/ml) 的比例較高，或達到較高的效價 (anti-HBs ≥ 100 mIU/ml)。
- (3) 在高風險罹患急性 HCV 感染的 HIV 感染者，每三個月檢查其血中 C 型肝炎病毒，若檢查出 HCV 感染者，再積極搭配國內根除，給予口服抗 HCV 藥物以治癒 C 型肝炎病毒感染。已使 HCV 病毒血症的盛行率和發生率大幅下降，但 HCV 再次感染的病毒血症發生率仍偏高。
- (4) 同時感染 HBV 的 HIV 感染者仍有罹患 HDV 感染的風險，且 HDV 感染和肝臟相關死亡率相關。

d. 愛滋病毒感染者抗藥性之監測與追蹤研究：

相較於 2021 年任一類藥物 18.2%(37/203)的抗藥性盛行率，2022 及 2023 年已下降至 17.1%(28/164)及 15.7%(16/102)。NRTI 類的抗藥性盛行率下降更多，從 2021 年的 7.9%(16/203)下降到 2022 的 5.5%(9/164)及 2023 年的 2.9%(3/102)。但是，PI 類(3.9%；4/102)及 INSTI 類(6.9%；7/101)藥物的抗藥性盛行率在 2023 年有明顯上升的現象，值得持續監測。

e. 人類免疫不全病毒感染者服用抗病毒藥物之治療成效分析：

在穩定服藥的感染者方面，本研究共追蹤 2459 位服藥超過 6 個月之感染者。含有 TAF 的處方在五年的長期資料追蹤分析中，腎功能雖然有下降，但比起一般未使用 TAF 之感染者，並沒有明顯的差距。因此支持以 TAF 為首的處方持續使用，以期達到足夠的病毒控制。

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

a. HIV 延遲診斷個案之行為調查研究：

HIV 感染為可治之病，且現今藥物治療相當有效，副作用少。只要有性行為的民眾，即可考慮接受篩檢。

b. 高風險族群性病之整合性服務與接觸者追蹤：

性傳染病整合性治療照護模式，能找出潛在未診斷的的性傳染病感染者，以及減少伴侶之間性傳染病交互傳染

c. 愛滋感染者合併其他傳染病之整合照護模式：

A，B，C，D 肝炎病毒感染可藉由性行為傳染。針對 A，B 肝炎病毒感染，HIV 感染者可藉由 A，B 肝炎病毒疫苗產生保護力。C 型肝炎病毒可藉由藥物治癒。同時感染 HBV 的 HIV 感染者有罹患 HDV 感染的風險。必須定期追蹤以接受適當預防或治療。

d. 愛滋病毒感染者抗藥性之監測與追蹤研究：

2022 及 2023 年對於含 nNRTI 的 Odefsey (TAF/FTC/RPV) 及 DelstrigoR (TDF/FTC/DOR) 具有 2.5 分以上感受性的比例分別為 95.1%(2022) 及 93.1%(2023)，與 97.6%(2022) 及 96.1%(2023)。而 2022 及 2023 年對於含 INSTI 的 Triumeq (3TC/ABC/DTG) 及 Biktarvy (TAF/FTC/BIC) 具有 2.5 分以上感受性的比例分別為 93.4%(2022) 及 92.1%(2023)，與 97.4%(2022) 及 97.0%(2023)。本研究結果證明，現行藥物，除了 Odefsey 及 Triumeq 比較值得注意之外，其它藥物在第一線使用時仍屬十分安全。

e. 人類免疫不全病毒感染者服用抗病毒藥物之治療成效分析：

含有 TAF 的處方在五年的長期資料追蹤分析中，腎功能雖然有下降，但比起一般未使用 TAF 之感染者，並沒有明顯的差距。這點證實的 TAF 相對於 TDF 有較小的腎功能的影響，因此支持以 TAF 為首的處方持續使用，以期達到足夠的病毒控制。

3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

a. HIV 延遲診斷個案之行為調查研究：

增進醫護人員對 HIV 感染的認知，打造 HIV 感染者就醫的友善醫療環境，提高民眾篩檢機會和意願，是未來可以努力的方向。

b. 高風險族群性病之整合性服務與接觸者追蹤：

性傳染病整合性治療照護模式，能在公衛端達到降低國內性傳染病發生率，並提升愛滋篩檢率，使台灣能進一步邁向消弭愛滋疫情目標。

c. 愛滋感染者合併其他傳染病之整合照護模式：

定期追蹤 HIV 感染者的 A，B，C，D 肝炎病毒感染指標，以適時提供疫苗保護，或藥物治療，減少 A，B，C，D 肝炎病毒感染對健康的影響和傳播。

d. 愛滋病毒感染者抗藥性之監測與追蹤研究：

與 2021 年相比，PI 類(3.9%；4/102)及 INSTI 類(6.9%；7/101)藥物的抗藥性盛行率在 2023 年有明顯上升的現象，建議要持續追蹤，避免此抗藥性基因突變的持續傳播。

e. 人類免疫不全病毒感染者服用抗病毒藥物之治療成效分析：

使用 TAF 感染者之腎功能變化，在本研究中經過校正後，五年約下降 8.8 mL/min/1.73m²，雖然目前並沒有數據支持台灣本土的感染者腎功能下降的速度應該為何，但過去日本的 Oka 教授團隊曾經比較使用 tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 與不含 TDF 之處方的腎功能變化比較，本研究中使用 TAF 後腎功能下降的速度，與日本團隊中使用不含 TDF 處方之腎功能下降相當，與大部分臨床醫師認為 TAF 對腎功能影響較少的發現吻合。另對於治療失敗需要換藥的感染者，本研究首次證實含有 bictegravir 的處方應該可以是一個合適的選項，與目前治療指引中推薦的 dolutegravir 相關處方之效果相當。

參、經費支用情形

項 目	本年度核定金額	支 用 狀 況
人事費	3,755,814	支付助理 112.1-112.10 薪資、公提勞健保、勞退等
業務費	3,454,186	支付相關耗材等
管理費	150,000	支付補充保費等

肆、各子計畫成果報告

- 一、 HIV 延遲診斷個案之行為調查研究
- 二、 高風險族群性病之整合性服務與接觸者追蹤
- 三、 愛滋感染者合併其他傳染病之整合照護模式
- 四、 愛滋病毒感染者抗藥性之監測與追蹤研究
- 五、 人類免疫不全病毒感染患者服用抗病毒藥物之治療成效分析

衛生福利部疾病管制署 112 年委託科技研究計畫

計畫名稱：

HIV 延遲診斷個案之行為調查研究

年度研究報告

子計畫主持人：黃怡嘉

研究人員：洪健清、孫幸筠、唐嘉君、巫沛瑩、陳怡婷、楊家瑞、
林綺英、黃崧溪、郭柏賢、黃妙慧、陳冠州

執行期間：112 年 01 月 01 日至 112 年 12 月 31 日

中文摘要

研究目的

欲了解 HIV 延遲診斷族群的特徵與可能介入機會。

研究方法

本研究計畫針對接受新診斷的 HIV 患者，透過質性研究進行深度訪談、行為調查問卷或資料勾稽等方式，以了解 HIV 延遲診斷族群的特徵與可能的介入機會。

主要發現

本研究從 2023 年 1 月至 10 月在台灣 5 家 HIV 指定治療醫院招募了 101 名 HIV 感染者接受問卷調查。參與問卷調查者中 97.0% 為男性;81.2% 自認為男男性行為者(MSM)，6.9% 為異性戀，3% 為注射藥物使用者(PWID)。在 99 名有 HIV 診斷時 CD4 數據可分析的參與者中，77 名 (77.8%) CD4 數低於 350 cells/mm³，49 名 (49.5%) CD4 數低於 200 cells/mm³。年齡越大與晚期診斷明顯相關(以 CD4 數<350 cells/mm³ 為切點 p=0.044，以 CD4 數<200 cells/mm³ 為切點 p=0.005)。性別、風險因素、地理區域、職業和平均月收入與晚期診斷無關。一半參與者(49.0%)診斷前曾罹患任何一種須通報的法定傳染病，特別是梅毒(40.0%)和淋病(17.0%)。只有 19.9% 的 HIV 陽性者表示曾罹患無需通報的性傳染病(STDs)診斷，主要是尖銳濕疣(14.0%)。較少晚期診斷者(以 CD4<200 cells/mm³ 切點)罹患無需通報的性傳染病(11.6% vs. 28.0%，p=0.025)。晚期診斷者在確診前 1 個月有更多胃腸症狀(p=0.006)和牙科症狀(p=0.039)。晚期診斷者在確診前 2 個月至 1 年有更多神經學症狀(p=0.047)。晚期診斷者在確診前 2-5 年，有較多呼吸系統症狀(p=0.053)。更多晚期診斷者(CD4 <200 cells/mm³)在確診前 1 個月內(38.8% vs. 18.0%，p=0.022)及確診前 2 個月至 1 年(38.8% vs. 18.0%，p=0.022)就診醫院門診。更多晚期診斷者(CD4 <200 cells/mm³)在確診前 2 個月至 1 年就診急診室(p=0.042)。晚期診斷者(CD4 <200 cells/mm³)在確診前 2 個月至 1 年(30.6%

vs. 55.1%, $p=0.014$)及確診前 2-5 年($CD4 < 200 \text{ cells/mm}^3$ 38.8%, $p=0.054$; $CD4 < 350 \text{ cells/mm}^3$ 41.6%, $p=0.008$)有顯著較少就診經驗。17 位參與者報告在確診前 2-5 年知道自己 HIV 篩檢陽性,佔參與者 16.8%。該比例在晚期診斷者及非晚期診斷者相近(不論切點)。

從 2023 年五月至十月間共訪談 16 位 HIV 感染者，確診前經驗：除了皮膚反應，幾乎無症狀；但皮膚症狀容易被忽略或歸因於其他狀況。及早診斷契機：(1)對皮膚症狀有警覺、(2)增加篩檢意識及機會

結論及建議事項

問卷調查發現晚期診斷者年紀較大，在診斷前有較多的身體不適，但沒有很特定的症狀。也較常至醫院門診或急診就醫。而質性訪談觀察到，皮膚症狀較常見，但容易被忽略或歸因於其他狀況。提高民眾篩檢機會和意願為是未來可努力的方向。

關鍵詞：延遲診斷、關鍵族群、感染風險行為因子、生活品質。

Objectives

To understand the characteristics and potential intervention opportunities for the late HIV presenters.

Methods

This study recruited newly-diagnosed people living with HIV (PLWH) and utilized qualitative research methods including in-depth interviews, behavioral surveys, questionnaires or data reviews to understand the characteristics and potential intervention opportunities for the late HIV presenters.

Results

From January to October 2023, this study recruited 101 PLWH to have questionnaires at the 5 HIV designated hospitals in Taiwan. Among the questionnaire participants, 97.0% were men; 81.2% identified as men who have sex with men (MSM), 6.9% as heterosexuals, and 3% as people who inject drugs (PWID). Among the 99 participants with CD4 count data available at HIV diagnosis, 77 (77.8%) had CD4 counts below 350 cells/mm³, and 49 (49.5%) below 200 cells/mm³. Older age was significantly associated with late diagnosis (CD4 count <350 cells/mm³, p=0.044; CD4 count <200 cells/mm³, p=0.005). Gender, risk factors, geographical region, occupation and average monthly income were not associated with late diagnosis. Half of the participants (49.0%) had a history of any notifiable infectious diseases prior to diagnosis, especially syphilis (40.0%) and gonorrhea (17.0%). Only 19.9% of PLWH reported being diagnosed with non-notifiable sexually transmitted diseases (STDs) prior to HIV diagnosis, mainly genital warts (14.0%). Fewer HIV late presenters (CD4 <200 cells/mm³) had non-notifiable sexually transmitted diseases (11.6% vs. 28.0%, p=0.025). Those with late HIV diagnosis had more gastrointestinal symptoms (p=0.006) and dental symptoms (p=0.039) within 1 month prior to HIV diagnosis. They also had more neurological symptoms (p=0.047) 2 months to 1 year before HIV diagnosis. HIV late presenters had more respiratory symptoms

($p=0.053$) 2-5 years before confirmation. More HIV late presenters ($CD4 < 200$ cells/mm³) visited outpatient clinics within 1 month (38.8% vs. 18.0%, $p=0.022$) and 2 months to 1 year (38.8% vs. 18.0%, $p=0.022$) before confirmation. More HIV late presenters ($CD4 < 200$ cells/mm³) visited the emergency room 2 months to 1 year before confirmation ($p=0.042$). HIV late presenters ($CD4 < 200$ cells/mm³) had significantly fewer doctor visits 2 months to 1 year (30.6% vs. 55.1%, $p=0.014$) and 2-5 years ($CD4 < 200$ cells/mm³ 38.8%, $p=0.054$; $CD4 < 350$ cells/mm³ 41.6%, $p=0.008$) before HIV diagnosis. 17 participants reported knowing their HIV-positive status 2-5 years before HIV diagnosis, 16.8% of participants. The proportions were similar between late and non-late presenters (by either cut-off). From May to October 2023, 16 HIV late presenters were interviewed. Prior to HIV diagnosis, they had few symptoms other than skin reactions, which were often overlooked or attributed to other conditions. Opportunities for early HIV diagnosis include being alert to skin symptoms and to increase screening awareness and opportunities.

Conclusions and Recommendations

The questionnaire survey found that late HIV presenters were older and had more physical discomfort before the diagnosis, but no very specific symptoms. They also more frequently visited outpatient clinics or emergency rooms. The qualitative interviews observed that skin symptoms were more common but easily overlooked or attributed to other conditions.

Increasing public screening opportunities and willingness could improve early HIV diagnosis.

Keywords : Late presenters; HIV infections; key populations; demographics; risk factors; quality of life

前言

多年以來，台灣在愛滋治療政策與成效上均與已開發國家成績相當，近年的 HIV 新感染者自 2018 年起已經連四年下降，證實目前台灣的防疫政策，包含「全員治療 (treat for all)」、「迅速治療 (rapid initiation)」、「事前預防性用藥 (pre-exposure prophylaxis)」，已經產生卓越的成果。事實上，台灣甚至已經於 2019 年提早達成世界衛生組織(World Health Organization, WHO) 所提出的「三個 90」(90-90-90 by 2020) 的目標。然而，若要進一步完成下一個目標「三個 95」(95-95-95 by 2030) 以及「零傳染」(zero transmission)，均需要持續治療感染者，以維持病毒量檢測不到且不會傳染給未感染者，並持續投入資源針對高風險族群進行預防措施。台灣在 2021 年已經達到 90- 94-95，對照於全世界的成績 85-88-92，說明了不論是台灣或是全世界，在三個 90 當中的第一個 90 其實是相當重要，卻又不容易改善。此外，在目前的診斷方式以及觸及的族群中，仍然有大約 10% 的感染者並不知道自己的感染狀況、且必然無法及早診斷且納入 HIV 的照護體系當中。當患者因延遲診斷而無法及早治療時¹，患者進展到免疫缺乏且產生疾病相關併發症的可能性大為上升，因此也將顯著影響醫療花費²、患者之存活率³、平均餘命⁴、以及生活品質⁵。

WHO 在 2020 年的統計資料中呈現⁶，歐洲的新感染者中約有 50% 的患者在診斷時，CD4 已經低於 350 cells/mm³，這顯示 HIV 感染者的延遲診斷是

個重要的問題。事實上，該份報告也呈現了在不同的族群中，延遲診斷的比例並不相同，其中異性戀（56%）延遲診斷的比例顯著高於男男間性行為者（41%），且年長者（年齡大於 50 歲者）的比例（65%）也顯著高於青少年（33%）。這說明了在現有的篩檢與防治政策對於不同族群，例如異性戀高風險者以及年齡較大的感染者是有改善空間的。而反觀台灣，在過去十年中，延遲診斷的比例均高於 30%，甚至在近五年內均高於 35%⁷。此外，與歐洲相似的是，在女性與異性戀感染者中，其延遲診斷的比例高均接近 50%；而在年齡介於 55-65 歲以及大於 65 歲的族群中，延遲診斷比例甚至高達 60%與 73%。此外，在延遲診斷的感染者中，約有將近一半（43%）的感染者曾接受篩檢，甚至有部分患者其篩檢陽性結果是發生在一年以上。另外有 50%患者從未接受過篩檢。這些數據均說明了現有 HIV 篩檢方法、媒介、場域以及接續之確認診斷流程均有改善空間。由於不同特殊族群對於不同篩檢工具與場域可能會有所差異，了解不同族群的人口學特徵與、就醫行為和對於疾病的認知與就醫的疑慮，可以有機會針對特殊族群調整防疫方針⁸，進一步重新分配行政與醫療資源。

依據文獻資料，延遲就醫相關因素大致可分成四大類別：人口學因子(年齡、性別、種族、性向、物質使用)、健康信念(自覺嚴重度)、社經地位(教育程度、經濟程度)、心理因素(否認、害怕)等，而現今質性或質量混合研究

屈指可數，多數量性研究僅聚焦於人口學及社經地位因子。紮根裡倫研究法長久以來被廣泛使用於醫學及社會學研究，其優勢在於深入調查與概念化隨著時間改變之現象，如人類之行為。紮根理論強調人類之行為均是有意義且可解讀的，且特別專注於人類行為與其形成過程；其最終產物為歸納人類行為所形成之理論架構(theoretical framework)(citation)。因此紮根理論研究法非常適合應用於本計畫，以便深入調查 HIV 延遲診斷之相關行為與決策。

材料與方法

HIV 延遲診斷個案人口學特徵調查

(1) 納入不同地理區域、不同階層之醫療院所加入本研究，包含不同地理區域之醫院中心（台北市-台大總院、新北市-亞東醫院、花蓮縣-慈濟醫院）、區域醫院（新竹市-新竹台大分院、雲林縣-雲林台大分院）、與地區醫院（新竹縣-新竹台大分院生醫醫院）

(2) 設計 case record form，針對所有延遲治療之患者與部分感染初期之患者進行調查。

(3) 資料收集分析

a. 人口學資料：年齡、性別、HIV 風險行為、居住地、職業、收入、教育程度、種族

b. 收集疾病相關基本資訊：初診斷之治療前 HIV 病毒量、初診斷 CD4、過

去其他需通報之性病感染史（例如急性 A 型肝炎、急性 B 型肝炎、阿米巴痢疾、梅毒、淋病）。

2. HIV 延遲診斷個案篩檢或就醫經驗與診斷方法

(1) 設計問卷：

a. 診斷前求醫行為：紀錄確診前 1 個月內、前 1 年內、前 5 年內之不同醫療診所之求醫行為（於不同等級之醫療院所接受門診、急診、住院等服務，或社區藥局領藥之次數與理由）與就醫經驗。

b. HIV 篩檢相關資訊：紀錄患者在確診前 1 個月內、前 1 年內、前 5 年內曾接受 HIV 篩檢之地點（地理位置、篩檢醫療場域）、方式（檢測工具）、以及篩檢結果（陽性或陰性）。

c. 確診相關資訊：紀錄確診檢測提供地點（地理位置、篩檢醫療場域）、方式（檢測工具）。

3. HIV 延遲診斷個案之質性研究-以紮根理論探討 HIV 延遲診斷個案之相關行為與決策過程

(1) 個案招募

a. 於台大總院收集同意接受深入訪談之個案

b. 紮根理論之招募過程與資料收集、資料分析同時進行，且招募重點亦隨時視分析階段而調整，以下詳細說明。招募過程可分為兩階段，第一階段

只要符合招募條件者，均會納入，以期周全了解研究現象；第二階段之招募除須符合招募條件外，研究人員亦會就初步分析所建立之理論構想，特別尋找可提供相關資訊之個案。故第一階段的招募為方便取樣(convenience sampling)，第二階段則為理論取樣(theoretical sampling)，預計收集 10-20 名個案

(2) 資料收集

a. 研究參與者須完成一次面對面訪談，訪談約進行 40-50 分鐘，旨在了解其延遲診斷的相關行為與決策過程，訪談大綱(Interview guide)如下所示。

b. 訪談將由一位有兩年以上質性訪談經驗或愛滋病患照護經驗之研究人員執行，且全程錄音，訪談將確保隱私及不被打擾。

c. 訪談內容將全程錄音並轉錄成逐字稿，過程中若有觀察到任何非語言行為，亦會由訪談者記錄於田野備忘錄 (field note)。

統計方法

本研究中，我們使用統計軟體 Stata(version 14.0 S/E ((StataCorp, College Station, Texas))分析相關數據，在分類變量中使用卡方檢定或 Fisher exact 檢定評估，使用學生 t 檢定或 Wilcoxon-Mann-Whitney 檢定比較連續變數，統計檢定為雙向，P 值 < 0.05 的變數被視為具統計顯著意義。

結果

受試者的人口學資料

本研究於 2023 年 1 月至 10 月在國內 5 家 HIV 指定治療醫院進行。研究結果來自於受試者填寫的問卷。截至 2023 年 10 月 26 日,已有 101 名 HIV 感染者參與。其中一半(51.5%)的受試者在台大醫院接受治療。參與醫院的分佈如圖 1 所示。97.0%的受試者為男性,81.2%為男男間性行為者(men who have sex with men, MSM),6.9%為異性戀者,3%為注射藥物使用者(people who injecting drugs, PWID)。由於參與醫院的分佈,90%的受試者居住在北台北。

受試者最常見的職業是銷售人員(25.7%)和辦公室工作人員(23.8%),其次是專業人員(14.9%)。有 10.9%的受試者報告當進行研究時失業。超過 70%的人受過高等教育(61.4%大學/學院,10.9%研究生學位)。約 9.9%的參與者報告平均月收入低於新台幣 20,000,而 47.5%的人報告月收入在新台幣 20,000-39,999 之間。

圖 1. 研究地點分佈

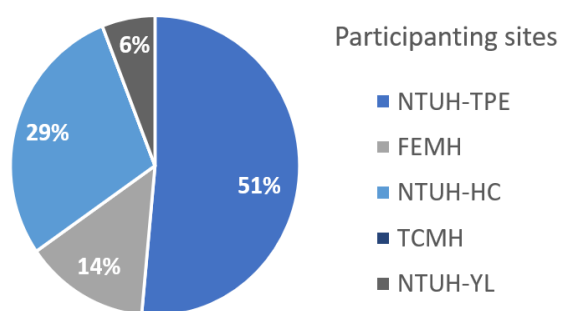
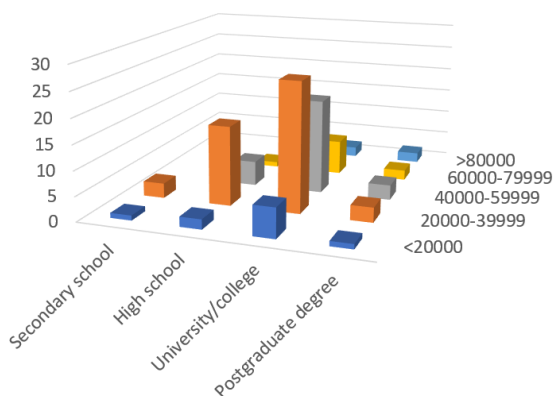


圖 2. 教育水準和收入分佈



感染晚期就診

在 99 名有 HIV 診斷時 CD4 數據可供分析的受試者中,77 人(77.8%)的 CD4 數低於 350 cells/mm³,49 人(49.5%)的 CD4 數低於 200 cells/mm³。年齡較

大與感染晚期就診有顯著相關($p=0.044$ ，切點為 350 cells/mm^3 ； $p=0.005$ ，切點為 200 cells/mm^3)，CD4 數 $<200 \text{ cells/mm}^3$ 的晚期就診者平均年齡為 36.4 歲，而 CD4 數 $\geq 200 \text{ cells/mm}^3$ 的非晚期就診者平均年齡為 31.5 歲。性別、風險因素、地區、職業和平均月收入與晚期就診不相關。

過往是否曾感染性病

一半 (49.0%) 的受試者表示在 HIV 確診前，曾感染過任何一種法定傳染病，即梅毒(40.0%)和淋病(17.0%)。只有 19.9% 的 HIV 患者表示曾罹患無需通報的性傳染病，主要是尖銳濕疣(14.0%)。對於晚期就診者(CD4 數 $<350 \text{ cells/mm}^3$)，曾感染過法定性傳播疾病的比例為 46.8%，而非晚期就診者為 59.1% ($p=0.307$)。較少晚期診斷者(以 CD4 數 $<350 \text{ cells/mm}^3$ 切點，15.6% vs 31.8%， $p=0.088$ ；以 CD4 數 $<200 \text{ cells/mm}^3$ 切點，11.6% vs. 28.0%， $p=0.025$) 罹患無需通報的性傳染病。

表 1. 晚期就診者與非晚期就診者性傳播疾病經歷的比較

	CD4 數 ≥ 200 (n=50)	CD4 數 < 200 (n=49)	P 值	CD4 數 ≥ 350 (n=22)	CD4 數 < 350 (n=77)	p 值
任何需要通報的性病, n (%)	27 (54.0)	22 (44.9)	0.365	13 (59.1)	36 (46.8)	0.307
任何不需要通報的性病, n (%)	14 (28.0)	5 (11.6)	0.025	7 (31.8)	12 (15.6)	0.088

HIV 診斷前的身體不適

在所有 HIV 感染者中，29% 的人在 HIV 診斷前一個月內有過身體不適。在 CD4 數 $<200 \text{ cells/mm}^3$ 的人群中，46.9% 的人有身體不適，而 CD4 數 $\geq 200 \text{ cells/mm}^3$ 的人群中僅有 12.2% ($p<0.001$)。有 49% 的 HIV 陽性者在確診前 1 年內有任何形式的病症。在 CD4 數 $<200 \text{ cells/mm}^3$ 的人群中，57.1% 的人有身體不適，而 CD4 數 $\geq 200 \text{ cells/mm}^3$ 的人群中只有 40.8% ($p=0.067$) 有身體

不適。在確診前 2-5 年，CD4 數 <200 cells/mm³和 ≥ 200 cells/mm³的比例相似 (p=0.656)。

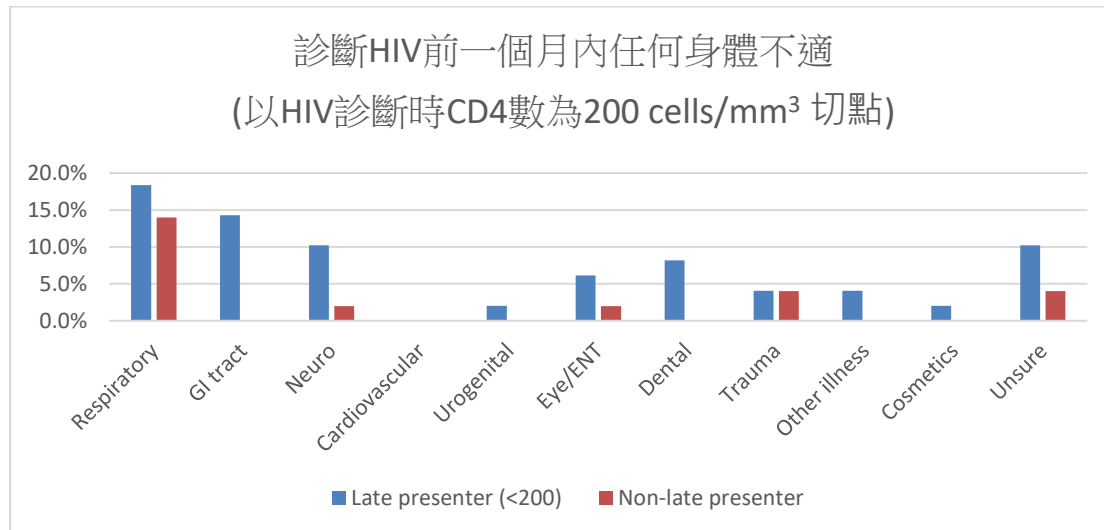
整體來說，相較於非晚期診斷者，晚期診斷者在確診前 1 個月內，有更多胃腸道症狀(p=0.006)和牙科症狀(p=0.039)，在確診前 2 個月至 1 年之間，有更多神經學症狀(p=0.047)。在確診前 2-5 年，較多晚期診斷者有呼吸系統症狀，雖然樣本量不足以達到統計學意義(p=0.053)。由於問卷設計的關係，皮膚表現在此研究和問卷中沒有評估。

表 2. HIV 診斷前的身體不適

HIV 診斷前的身體不適	CD4 數 ≥ 200 (n=49)	CD4 數 < 200 (n=49)	P 值	CD4 數 ≥ 350 (n=22)	CD4 數 < 350 (n=77)	P 值
一個月內, 任何症狀	6 (12.2)	23 (46.9)	0.001	4 (19.1)	25 (32.5)	0.218
前 2 個月至 1 年之間, 任何症狀	20 (40.8)	28 (57.1)	0.067	8 (38.1)	40 (52.0)	0.349
前 2-5 年, 任何症狀	33 (67.4)	37 (75.5)	0.656	14 (66.7)	56 (72.7)	0.578

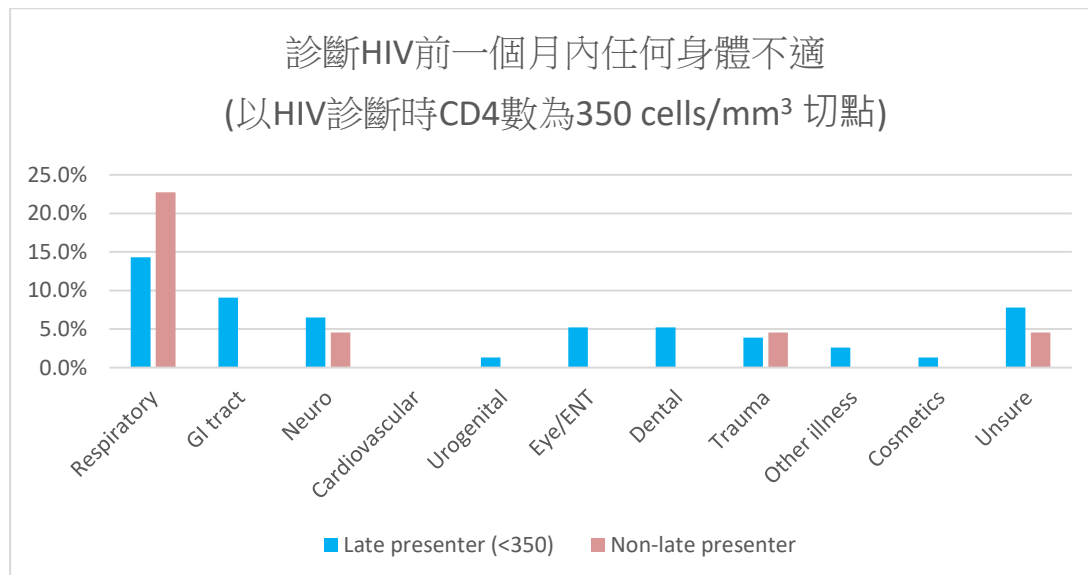
圖 4. 晚期診斷者(late presenters)和非晚期診斷者(non-late presenters)診斷 HIV 前一個月內身體不適的形式比較，以診斷時 CD4 數為 (a) 200 cells/mm³ 或(b) 350 cells/mm³ 為區分

4a.



呼吸道症狀(respiratory symptoms) P 值為 0.591, 腸胃道症狀(gastrointestinal symptoms) P 值為 **0.006**, 神經學症狀(neurological symptoms) P 值為 0.087, 眼睛或耳鼻喉的症狀 (eye/ENT) P 值為 0.320, 牙齒症狀(**dental symptoms**) P 值為 **0.039**

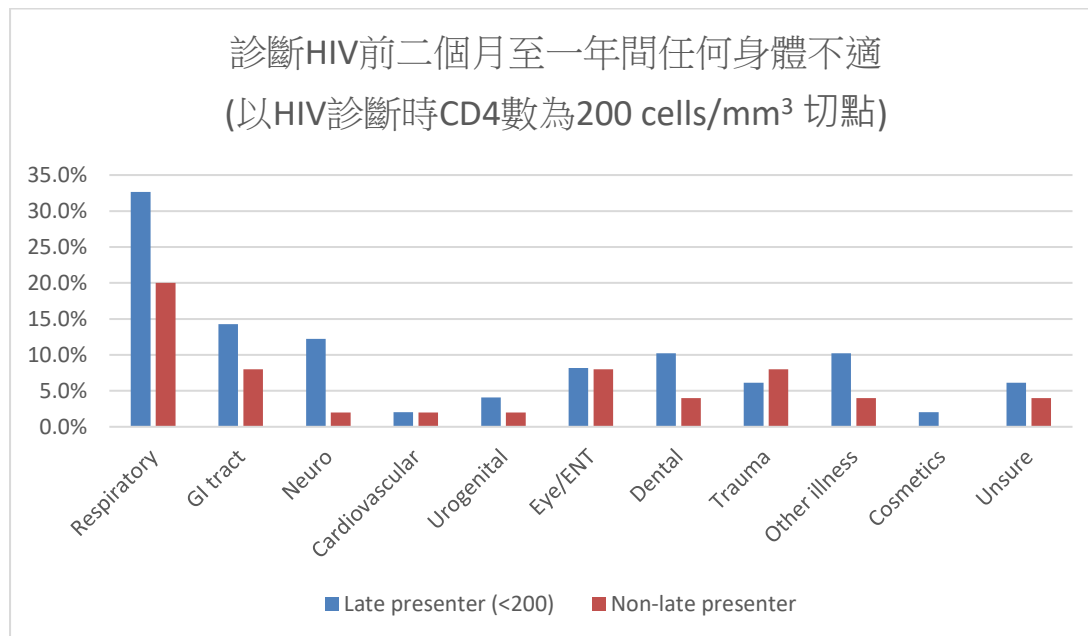
4b.



呼吸道症狀(respiratory symptoms) P 值為 0.343, 腸胃道症狀(gastrointestinal symptoms) P 值為 0.142, 神經學症狀(neurological symptoms) P 值為 0.735, p=0.275 for eye/ENT, 牙齒症狀(**dental symptoms**) P 值為 0.275

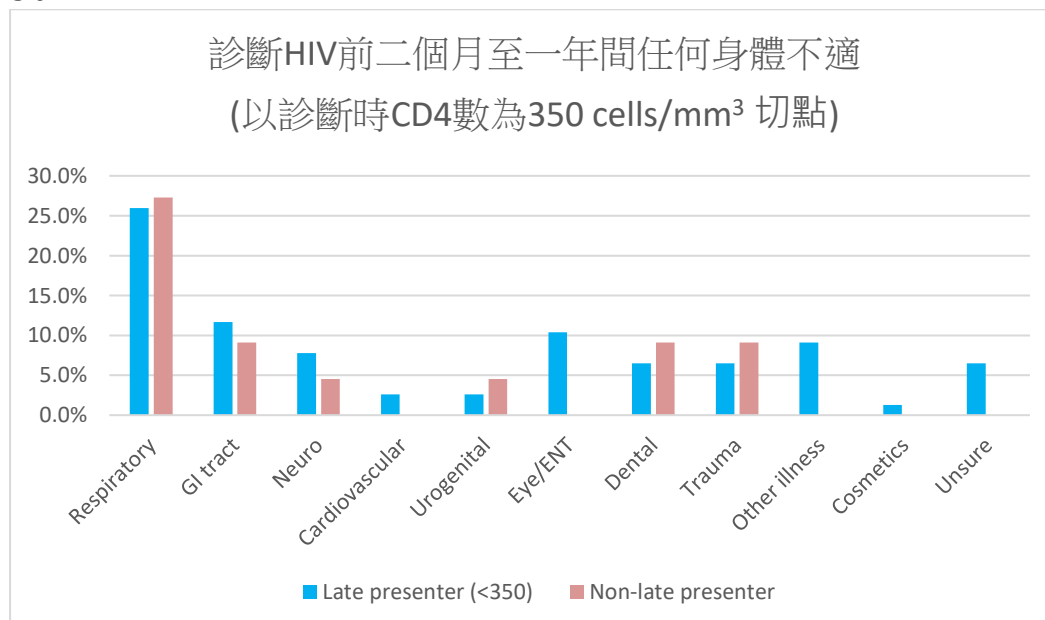
圖 5. 晚期診斷者(late presenters)和非晚期診斷者(non-late presenters)診斷 HIV 前二個月至一年間身體不適的形式比較，以 HIV 診斷時 (a) CD4 數為 200 cells/mm³ 或 (b) 350 cells/mm³ 為區分

5a.



呼吸道症狀(respiratory symptoms) P 值為 0.153, 腸胃道症狀(gastrointestinal symptoms) P 值為 0.320, 神經學症狀(neurological symptoms) P 值為 **0.047**, 眼睛或耳鼻喉的症狀 (eye/ENT) P 值為 0.976, 其他身體不適 P 值為 0.229

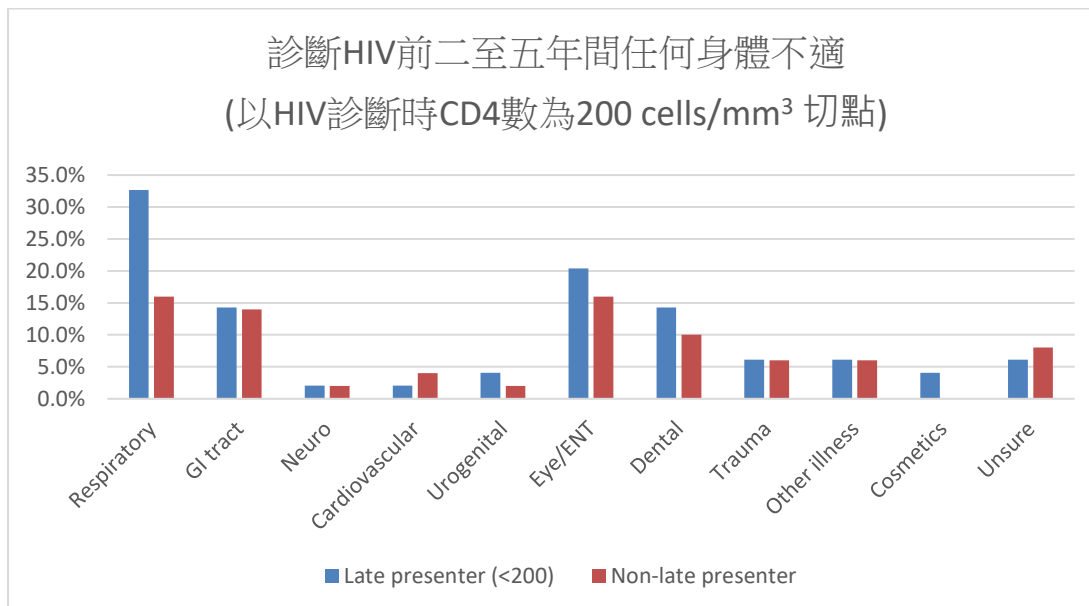
5b.



呼吸道症狀(respiratory symptoms) P 值為 0.903, 腸胃道症狀(gastrointestinal symptoms) P 值為 0.732, 神經學症狀(neurological symptoms) P 值為 0.600, 眼睛或耳鼻喉的症狀 (eye/ENT) P 值為 0.115, 其他身體不適 P 值為 0.142

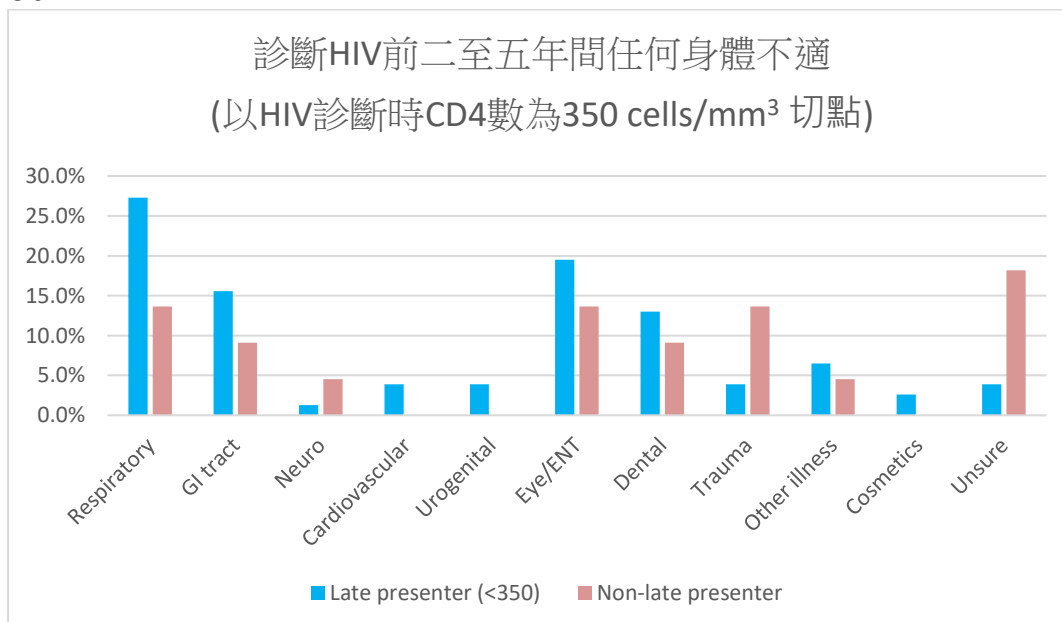
圖 6. 晚期診斷者(late presenters)和非晚期診斷者(non-late presenters)診斷 HIV 前二個月至一年間身體不適的形式比較，以 HIV 診斷時 (a) CD4 數為 200 cells/mm³ 或 (b) 350 cells/mm³ 為區分

6a.



呼吸道症狀(respiratory symptoms) P 值為 **0.053**, 腸胃道症狀(gastrointestinal symptoms) P 值為 0.967, 神經學症狀(neurological symptoms) P 值為 0.988, 眼睛或耳鼻喉的症狀 (eye/ENT) P 值為 0.570, 牙齒症(dental) P 值為 0.514, 其他身體不適 P 值為 0.146

6b.



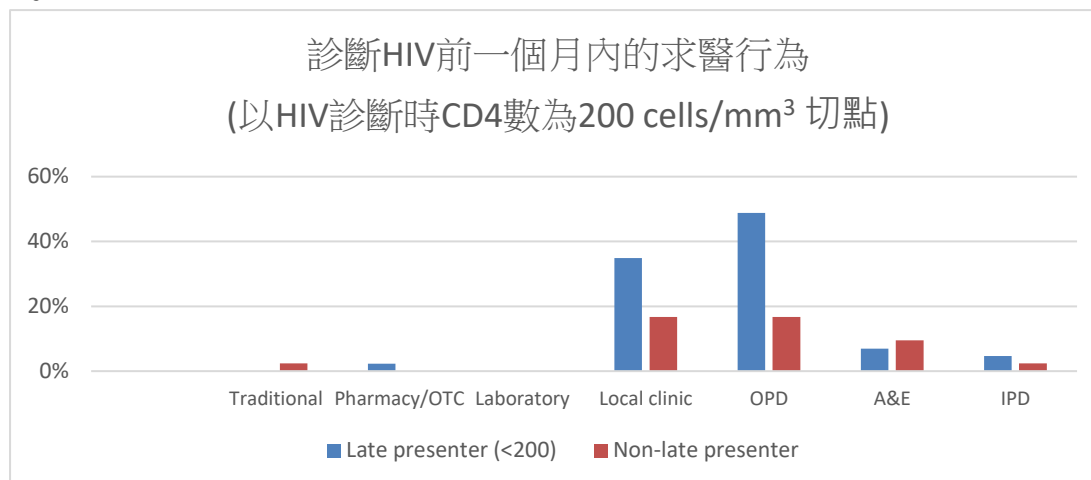
呼吸道症狀(respiratory symptoms) P 值為 0.188, 腸胃道症狀(gastrointestinal symptoms) P 值為 0.441, 神經學症狀(neurological symptoms) P 值為 0.636, 眼睛或耳鼻喉的症狀 (eye/ENT) P 值為 0.531, 牙齒症狀(dental) P 值為 0.621, 受傷(trauma) P 值為 0.091

HIV 感染者尋求醫療服務的行為

在晚期診斷者(CD4 數 <200 cells/mm³)中，有 36.4%認為他們之前的症狀，與他們的 HIV 診斷有關，這明顯高於非晚期診斷者(14.7%， $p=0.034$)。與非晚期診斷者相比，更多晚期診斷者(CD4 數 <200 cells/mm³) 在診斷前 1 個月內尋求醫療服務(55.1% vs. 36.0%， $p=0.056$)。然而，當切點換至 350 cells/mm³ 的臨界值時，兩者的差異不再存在。與 CD4 數 ≥ 200 cells/mm³ 的感染者相比，在診斷前 1 個月內和前二個月至一年間，更多 CD4 數 <200 cells/mm³ 的感染者，在醫院門診尋求服務(皆為 38.8% vs.18.0%， $p=0.022$)。同時，在 HIV 診斷前二個月至一年間，16.3%的 CD4 數低於 200 cells/mm³ 的感染者在急診尋求服務，而只有 4.0%的 CD4 數高於 200 cells/mm³ 的感染者有此需要($p=0.042$)。在 HIV 診斷前 2-5 年，沒有明顯的尋求醫療服務行為與晚期診斷者相關。

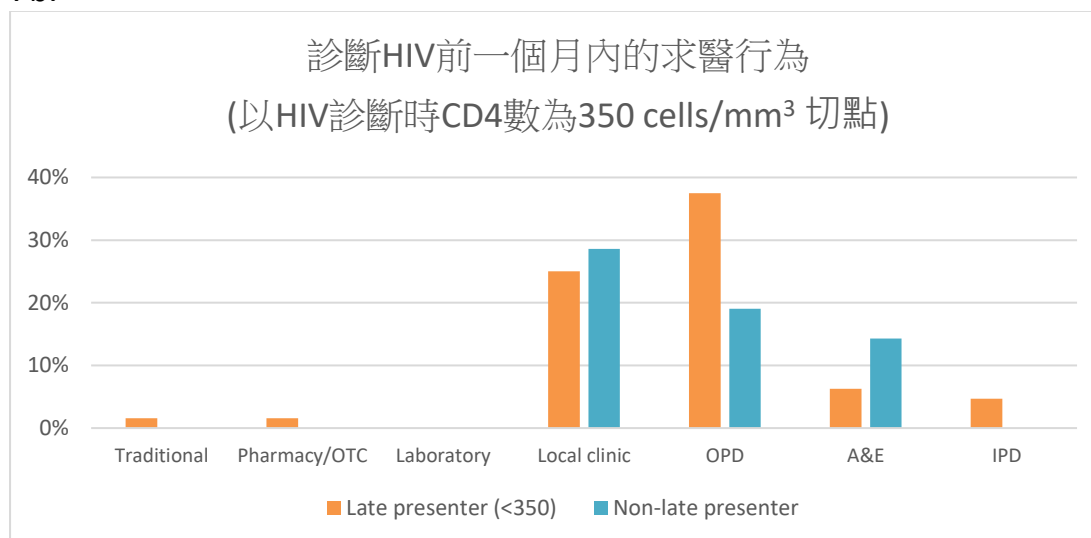
圖 7. 晚期診斷者(late presenters)和非晚期診斷者(non-late presenters) 診斷 HIV 前一個月內的求醫行為比較，以 HIV 診斷時 (a) CD4 數為 200 cells/mm³ 或 (b) 350 cells/mm³ 為區分

7a.



地方診所(local clinic) P 值為 0.307, 醫院門診(OPD)P 值為 **0.022**, 急診(A&E) P 值為 0.716, 住院中(IPD)P 值為 0.546

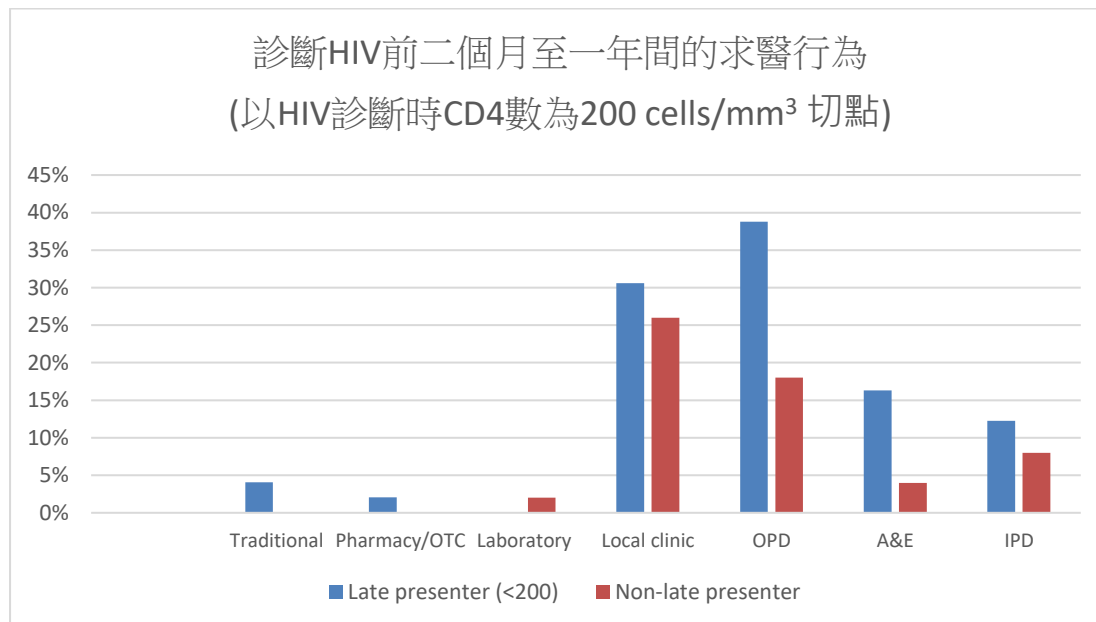
7b.



地方診所(local clinic) P 值為 0.518, 醫院門診(OPD)P 值為 0.233, 急診(A&E) P 值為 0.173, 住院中(IPD)P 值為 0.347

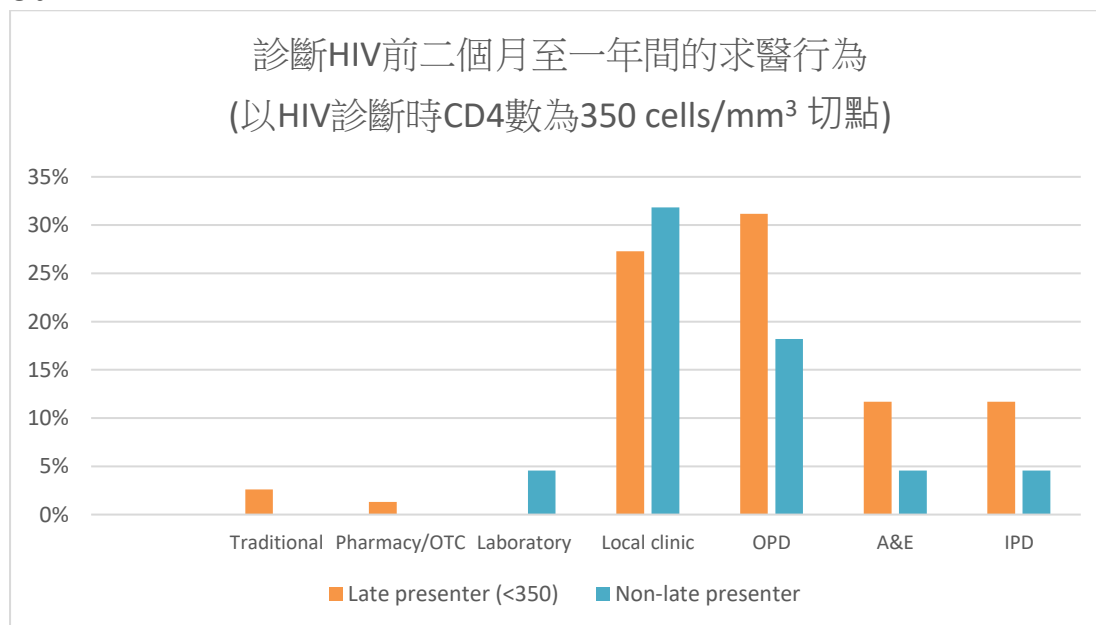
圖 8. 晚期診斷者(late presenters)和非晚期診斷者(non-late presenters) 診斷 HIV 前二個月至一年間的求醫行為比較，以 HIV 診斷時 (a) CD4 數為 200 cells/mm³ 或 (b) 350 cells/mm³ 為區分

8a.



地方診所(local clinic) P 值為 0.610, 醫院門診(OPD)P 值為 **0.022**, 急診(A&E) P 值為 **0.042**, 住院中(IPD)P 值為 0.483

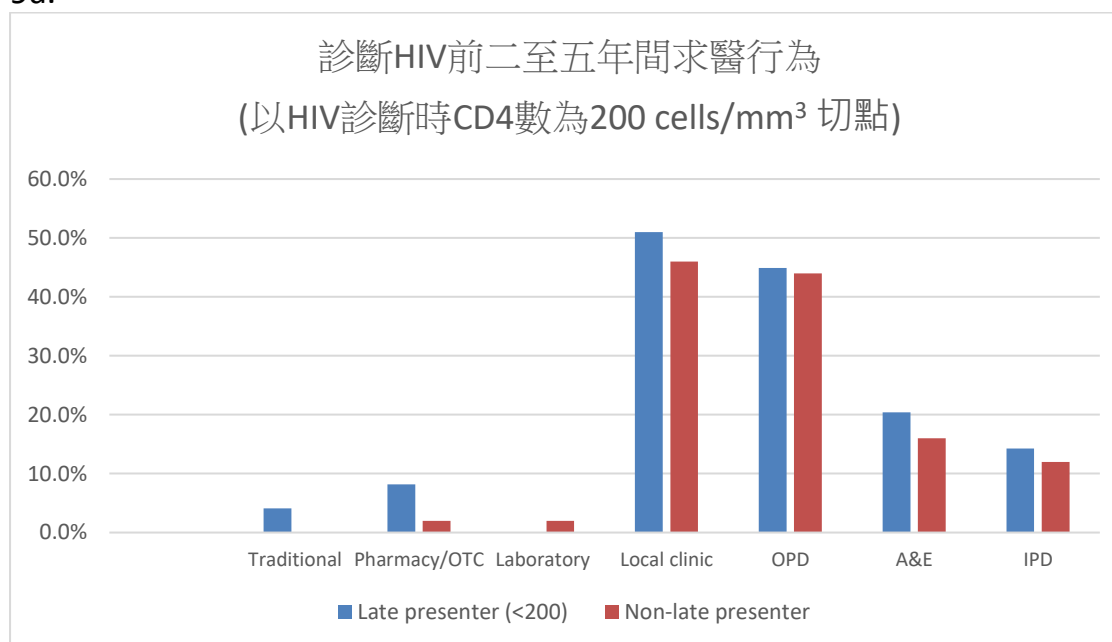
8b.



檢驗所(laboratory) P 值為 **0.06**, 地方診所(local clinic) P 值為 0.676, 醫院門診(OPD)P 值為 0.233, 急診(A&E) P 值為 0.327, 住院中(IPD)P 值為 0.327

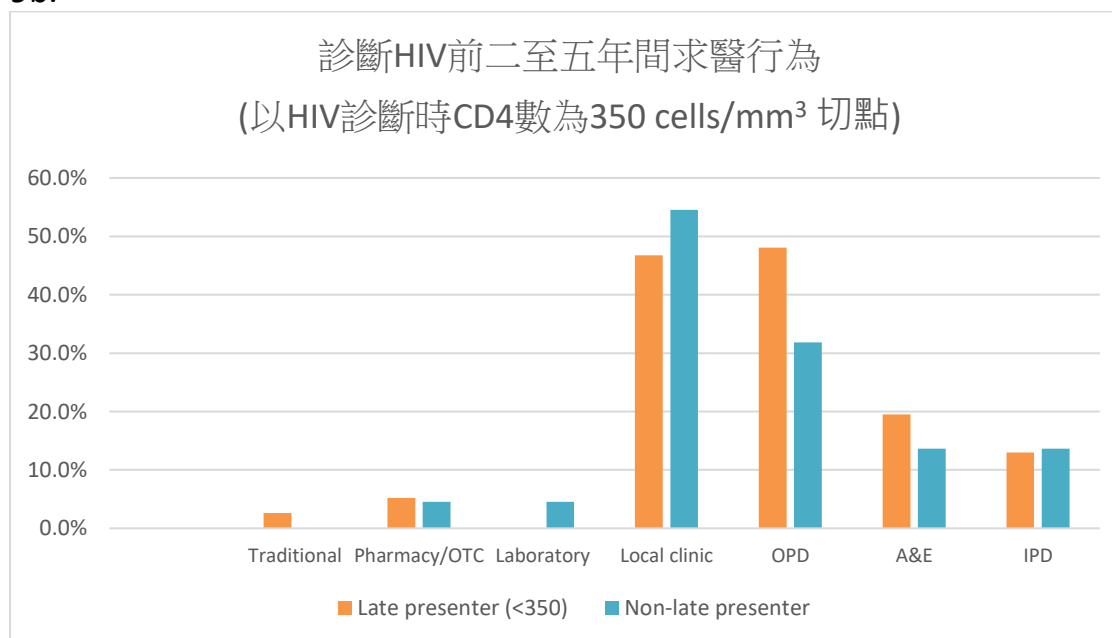
圖 9. 晚期診斷者(late presenters)和非晚期診斷者(non-late presenters) 診斷 HIV 前二至五年間的求醫行為比較，以 HIV 診斷時 (a) CD4 數為 200 cells/mm³ 或 (b) 350 cells/mm³ 為區分

9a.



傳統中醫(traditional medicine) P 值為 0.149 for, 檢驗所(laboratory) P 值為 0.320, 地方診所(local clinic) P 值為 0.617, 醫院門診(OPD)P 值為 0.928, 急診(A&E) P 值為 0.570, 住院中(IPD)P 值為 0.736

9b.



傳統中醫(traditional medicine) P 值為 0.445, 檢驗所(laboratory) P 值為 0.060, 地方診所(local clinic) P 值為 0.519, 醫院門診(OPD)P 值為 0.117, 急診(A&E) P 值為 0.531, 住院中(IPD)P 值為 0.937 for IPD

過往篩檢經驗

在所有參與研究者中，24.2%在 HIV 診斷前 1 個月內曾接受過 HIV 篩檢；42.4%曾在 HIV 診斷前約 2 個月至 1 年期間接受過 HIV 篩檢；48.0%曾在 HIV 診斷前 2-5 年期間接受過 HIV 篩檢。

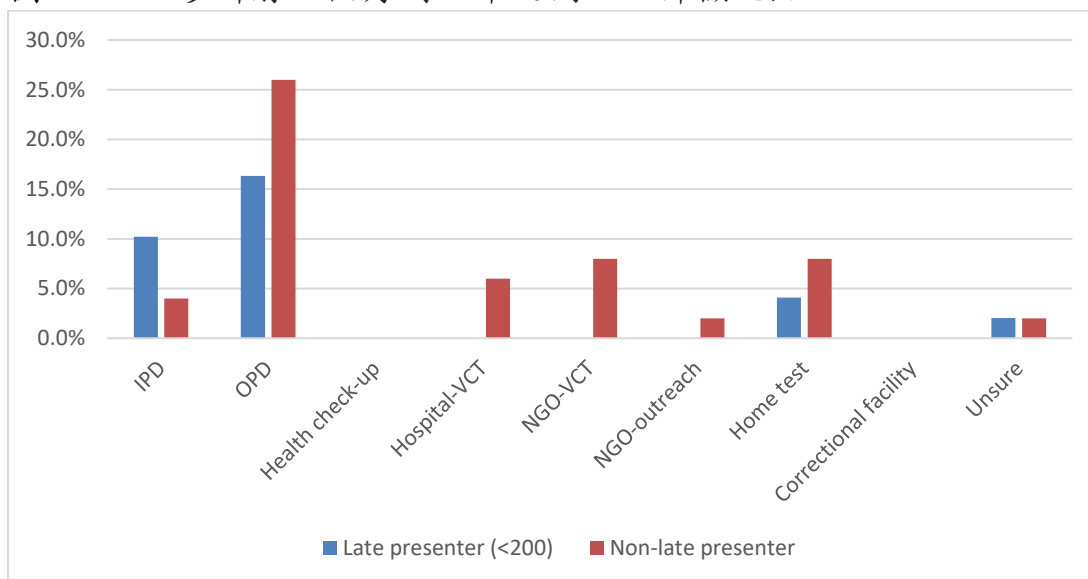
與非晚期診斷者相比，晚期診斷者(CD4 數 <200 cells/mm³)在 HIV 診斷前 2 個月至 1 年期間的篩檢經驗明顯更少(30.6% vs. 55.1%， $p=0.014$)。與非晚期診斷者相比，較低比例的晚期診斷者曾在診斷前 2-5 年期間接受過 HIV 篩檢(CD4 數 <200 cells/mm³ 為 38.8%， $p=0.054$ ；CD4 數 <350 cells/mm³ 為 41.6%， $p=0.008$)。

值得注意的是,有 17 名參與研究者報告他們在 HIV 診斷前 2-5 年得知過 HIV 篩檢呈陽性,佔所有參與研究者的 16.8%。兩組的比例類似(即晚期診斷者與非晚期診斷者，不論切分點的值)。

表 3. HIV 診斷前的 HIV 篩檢比例

過往篩檢經驗	CD4 數 ≥200 (n=49)	CD4 數 <200 (n=49)	P 值	CD4 數 ≥350 (n=20)	CD4 數 <350 (n=64)	P 值
HIV 診斷前一 個月內	13 (26.5)	10 (20.4)	0.475	6 (28.6)	17 (22.1)	0.534
HIV 診斷前二 個月到一年之 間	27 (55.1)	15 (30.6)	0.014	12 (57.1)	30 (39.0)	0.136
HIV 診斷前二 到一年之間	28 (58.3)	19 (38.8)	0.054	15 (75.0)	32 (41.6)	0.008

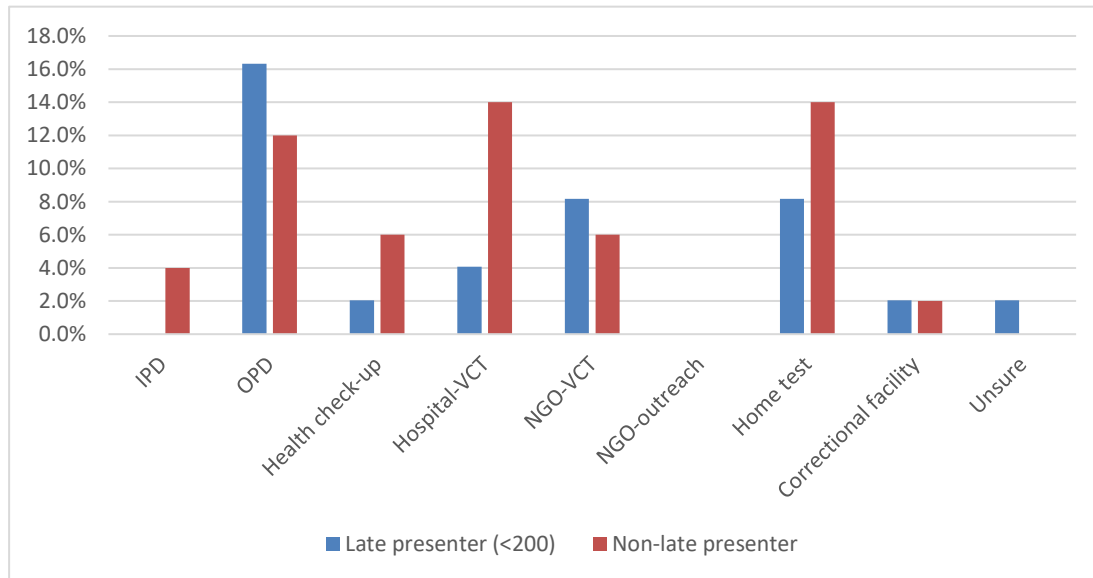
圖 10. HIV 診斷前二個月到一年之間 HIV 篩檢地點



住院中(IPD)P 值為 0.229, 醫院門診(OPD)P 值為 0.239, 醫院的匿名篩檢站(Hospital-VCT) P 值為 0.082, 非營利團體的匿名篩檢站(NGO-VCT) P 值為 **0.043**, 非營利團體的外展活動 (NGO-outreach) p=0.320

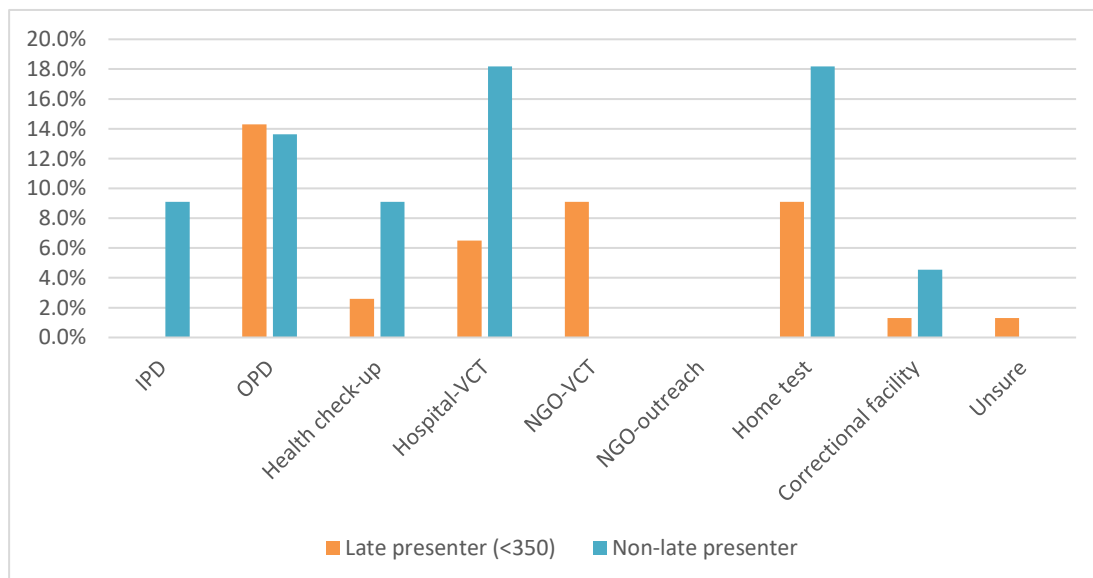
Figure 11. 晚期診斷者(late presenters)和非晚期診斷者(non-late presenters) 在 HIV 診斷前二個月到一年之間 HIV 篩檢地點的比較，以 HIV 診斷時 (a) CD4 數為 200 cells/mm³ 或 (b) 350 cells/mm³ 為區分

11a.



住院中(IPD)P 值為 0.157, 醫院門診(OPD)P 值為 0.537, 健康檢查(health check-up) P 值為 0.317, 醫院匿名篩檢站(Hospital-VCT) P 值為 0.086, 非營利團體的匿名篩檢站(NGO-VCT) P 值為 0.675, 在家篩檢(home tests) P 值為 0.356, 矯正機構(correctional institution)P 值為 0.988

11b.



住院中(IPD)P 值為 0.008, 醫院門診(OPD)P 值為 0.939, 健康檢查(health check-up) P 值為 0.173, 醫院匿名篩檢站(Hospital-VCT) P 值為 0.093, 非營利團體的匿名篩檢站(NGO-VCT) P 值為 0.142, 在家篩檢(home tests) P 值為 0.231, 矯正機構(correctional institution)P 值為 0.340

HIV 延遲診斷個案之質性研究

截至 2023 年 11 月止，由七位個案師分別接觸潛在受訪者共 18 人，其中一人之診斷日期不符收案條件，一人因時間因素拒絕受訪，最終共 16 人完成訪談並納入分析。此 16 人均為男性，平均年齡為 35.8 歲(SD=12)，訪談時平均已診斷 19.1 月(SD=14.6)，診斷年代為 2020-2023 年(2020 年 3 位，2021 年 3 位，2022 年 7 位，2023 年 3 位)。其性傾向皆為男同志(n=16, 100%)，居住縣市為台北市，新北市，基隆市。一人在學，一人退休，其餘均在職。除了一位因為淋巴癌住院治療中外，其他均是門診病人，所有人均可生活自理及按時服藥。訪談形式大部分為在研究室的面對面訪談(n=14, 87.5%)，12.5%為線上 google meet 訪談(n=2)。訪談時間平均為 40.18 分鐘(SD=10.03)。表十二為訪談大綱。

表十二，訪談大綱

您好，我是台大醫院的研究人員_____，非常感謝您願意參與研究，同意跟我們分享看法。等一下的訪談，想請您分享從診斷前到診斷時之感受或經驗，尤其著重如何做醫療相關決定的想法。您的回答無關對錯，請依照您的真實狀況或想法回覆即可。因為研究需求，訪談會錄音，但您的資料錄製好後會匿名處理，且只有研究人員會接觸到錄音檔；您若有任何疑慮，隨時可終止錄音，請不必擔心。開始前，不知道有沒有什麼問題想先提出呢？若是沒有，我們即將開始訪談。

- 請回想診斷前幾個月的情境，您當時的身體狀況如何呢？
 - (身體狀況不佳或有變化)可不可以更詳細告訴我，[症狀、不適或變化]詳細發生的狀況(持續時間、頻率、嚴重或困擾程度)？
 - (身體狀況不佳或有變化)您當時覺得為什麼會這樣？
 - (身體狀況不佳或有變化)您當時有沒有想到或擔心什麼？
 - (身體狀況不佳或有變化)您如何處理這樣的不適/變化
 - (身體狀況未有變化或不適)當時對自己健康的感受是...？
 - 您覺得當時的自己，聽聞「愛滋病」這個疾病，會有什麼樣的想法呢？
- 您會如何描述您診斷前幾個月的心情狀態？
- 您會如何描述您診斷前幾個月的生活樣貌？[每日行程、工作安排、生活品質、人際互動]
- 時間繼續往前進，您決定就醫，這是很勇敢的一步；請分享您如何做這樣的決定。
 - 做決定時，最困難的是...
 - 做決定時，最擔心的是...
 - 做決定時，最關鍵的因素是...
 - 在決策過程中，家人或朋友的腳色是...
 - 在決策過程中，醫護人員的腳色是...
- 除了就醫外，您生病、就醫的過程中，還做了哪些醫療相關決策是您印象深刻的？
 - 最難以決定的醫療相關決策是...
- 關於及早診斷，您的想法是...

今天的訪談即將告一段落，關於生病到決定就醫治療的這個歷程，有沒有什麼是您想分享，但我沒有問到的呢？

非常感謝您的分享，這些資訊非常寶貴！我們今天的訪談至此結束。

根據受訪者之敘述，按照病程整理出以下主題：

- 及早診斷之意願兩極。

雖大多數延遲診斷的受訪者明確表示，若能及早發現會更好。但亦有受訪者點出，並不樂見在沒有心理準備的狀況下被診斷。也有受訪者表示，因為初始症狀輕微，要及早辨識及診斷太困難，順其自然也沒什麼不好。如一位受訪者提到：「被驗出來的時候正在當兵，不用跟家人解釋太多... 這個時間點反而很好(受訪者#20，25歲)」。

- 延遲診斷可能與不典型症狀或無症狀相關。

絕大多數受訪者提及，其實診斷前自己的健康狀態並沒有特別改變，唯一最常被提出的症狀為皮膚相關症狀，包括紅疹、蕁麻疹、發癢及掉髮等。雖然會至醫療院所尋求相關協助，但僅止於處理皮膚症狀，少有聯想到是系統性或是性病引發。皮膚症狀約在診斷前數月到數個禮拜前便會發展到影響生活品質的程度。不少人表示，因為幾乎無線索，診斷時非常驚訝。其中一位受訪者表示，自己原本在診斷後也不積極服藥，直至嚴重的猴痘感染，才意識到應該調整自己的服藥習慣。相反的，若初始症狀較嚴重，如出現嚴重腹瀉、高燒等狀況之受訪者，較能把握就診感染科的機會。多數人之可能感染源頭都已不可考。大部分人知道篩檢之資訊，也覺得很重要，但此資訊或相關教育並沒有及時獲得足夠重視；另有受訪者質疑自我篩檢的準確度。下面例子中的受訪者提到：宣導固定快篩，而非事件發生再篩檢，甚至

在更年輕族群中推行篩檢，可能是症狀輕微者唯一早期發現的機會；但篩檢觀念以及附帶的性平教育還待更普及。

(受訪者#12)

受訪者：找不到(感染源)，大海茫茫。...如果有去固定快篩的話，會去馬上聯絡。因為我們就一直推廣有發生，不要拖到最後一刻可能來不及了，有人就因為這樣而可能治會比較麻煩，或者說治療沒有效，可能面對死亡這件事情。

M：對，所以會想說如果有辦法，你剛剛有提到快篩，所以你覺得你剛剛說快篩可以幫助我們早一點知道嗎？還是覺得？

A：早一點發現啊，因為你根本，因為一般人不會去篩這個，不管男性女性，一般人不會去篩這個，但是我們一直在推廣說要快篩，你才知道說有沒有症狀嘛，有沒有感染到，如果他覺得篩不準，再請你去大醫院篩，就跟我們確診那個快篩劑一樣有陽性，有偽陽性、有偽陰性，畢竟去大醫院設備足夠，我必須這麼講。

M：所以除了篩檢之外，你覺得還有沒有什麼其它的方法...？

A：我其實建議，因為現在有推廣 HPV 在國中就開始打了，那為什麼不從國中或高中就先去快篩這一塊呢？因為現在未成年懷孕也很高，我高一的老師是護理師，我是念藝術學校，但我高一的班導是

護理師，光我在高中時期就已經有很多未成年少女懷孕，在我們學校裡面，不是只有一間學校，是全臺或全亞洲其實很多事情這樣發生，那其實從學生時代就要告知學生要去驗 HIV 這一塊，對。...然後其實政府不管什麼黨派，他們要去實施這一塊，教育怎麼講，生命教育，然後性平教育還有那個醫療知識這一點要很足夠，我必須這麼講。

- 診斷後立即就醫，獨立進行醫療決策。

大部分受訪者因未跟家屬或朋友分享症狀或診斷經驗，從一開始尋求醫療協助、診斷至追蹤，均是自己決策。受訪者#9 提到：「不想讓他們(家人)擔心，而且哥哥、弟弟都有小孩，我不知道他們對這一方面的知識不完全，所以他們會覺得如果我會不會影響到他的小孩子的生活，或者是吃飯會不會不能一起吃等等之類的，就我不想要去多說啦，但是他們知道我的性向，對，我有坦白跟他們說，但是我沒有跟他們講到這一塊。」

同時，大部分人均在得知陽性檢驗結果當下，雖有情緒反應，但可立刻決定尋求積極處置；少部分人需幾日到幾周的調適，再回到醫療體系。受訪者#6 提到：「那時候是我自己上網買那個快篩，然後自己在家裡篩，然後其實我一月還是二月就篩了，只是就拖到三月。三月的時候就...因為我不知道怎麼樣去找到醫生或者是個管師這樣子...我給自己兩三個月，我才面對。」另一位受訪者接獲陽性檢驗結果後，雖症狀漸趨嚴重，仍選擇以逃避

方式處理，幾個月後才回頭就診。多數人原本對疾病資訊不甚了解，導致診斷初期的負向情緒，但經醫療團隊給予指引與衛教後，均可坦然接受與面對疾病，回歸正常生活並保有希望。

- 個人經驗影響疾病調適。

幾位受訪者分享，因為先經歷過其他家人嚴重疾病的影響，自己反而有經驗，可以更果決的做自己的醫療決策。受訪者#15 提及：「這跟我妹妹比起來(決定洗腎)...(自己的決策)簡單多了。」另外，他們也表示，這些照顧其重症家人的經驗，讓他們反而可以輕鬆的看待自己的疾病，有較好的調適。多數病人規律服藥後，均可接受與疾病共存，讓生活回到正軌；一位病人描述他已接受自己變成「變種人」。他說：「接受了。...就接受我變成變種人啊！」(受訪者#1)」

- 診斷重設行為與人生。

有位病人提及「確診如同人生被關機，獲醫療團隊接手後重新開機」，因為診斷讓他重新思考人生優先順序，知道自己應該要照顧好自己：「自己先戴上氧氣面罩，才能幫別人」。多位受訪者提及家人是最令自己擔憂的部分，擔心自己罹病後不能再擔任照顧者的腳色；但也因為擔心家人反應及壓力，僅有幾位受訪者的家人知悉其狀況，且有些是在無意間被動透漏出診斷消息。因為疾病，受訪者多表示現在已沒有心思尋找伴侶或建立家庭，少有

性行為，甚至擔心生育問題，故打算餘生以工作及照顧家人為主。從下面受訪者之敘述中可見，他從一年多前診斷後，就沒有再建立新關係。

(受訪者#6)

受訪者：我從確診完之後，我就完全沒有認識新的男生。

訪員：是你刻意就是因為疾病的關係這樣子？

受訪者：對。

訪員：那你有想過就是你要一直這樣嗎？

受訪者：應該吧。...其實那時候會覺得心裡過不去，因為如果對方是一個健康的人的話，我就會覺得，我不知道怎麼講。...對，所以我那時候到現在，我就沒有認識新的朋友。

■ 與疾病共存之壓力及挑戰。

幾乎所有受訪者都感到對診斷難以啟齒，保留所有罹病資訊，隔絕除醫療團隊外之協助。僅有個位數的受訪者將訊息告知伴侶、老闆或家人。多人提及害怕進到醫療院所，尤其牙科，擔心其隱私外洩或遭受歧視。有些已經有非常不好的就醫經驗，如診斷被毫無預警的告知家人、就醫遭到拒絕等。甚至就算沒有真實經歷，如同下面舉例，也有很多人接受過相關的負面訊息，並導致其心理壓力：

(受訪者#10)

訪員：但你真的自己生活上面有因為這個疾病，有感到任何的不方便或者是？

受訪者：有，有一次我很擔心我回去牙醫師診所，他會拒收我，但是還沒有發生。

訪員：你有告訴他就是……。

受訪者：我沒有告訴他。

訪員：你沒有告訴他，是你原本就在看的牙醫師嗎？

受訪者：對啊。

訪員：你不告訴他，怎麼拒收你？

受訪者：沒有，因為其實很多，我看網路上有人說什麼，他們也是同樣牙醫診所去的時候，健保一查，他就說不行看，對啊。

討論

雖然晚期診斷者年紀較大，且在診斷前有較多的身體不適，也較常至醫院門診或急診就醫，但沒有很特定的症狀。參與質性訪談的晚期診斷者，表示確診前，皮膚症狀常見，但容易被忽略或歸因於其他狀況。提高民眾篩檢機會和意願為可改善措施。問卷調查並沒有特別著重皮膚症狀的詢問，故沒有觀察到此一現象。

值得討論的是，17位參與者報告在確診前 2-5 年已經知道自己 HIV 篩檢陽性，佔參與者 16.8%。該比例在晚期診斷者及非晚期診斷者相近(不論切點)。顯示民眾對 HIV 感染的認知仍不足，感染即治療，可大幅改善 HIV 感染者的

預後。這也是未來可以努力的方向。

結論與建議

問卷調查發現晚期診斷者年紀較大，在診斷前有較多的身體不適，但沒有很特定的症狀。也較常至醫院門診或急診就醫。而質性訪談觀察到，皮膚症狀較常見，包括紅疹、蕁麻疹、發癢及掉髮等。雖然會至醫療院所尋求相關協助，但僅止於處理皮膚症狀，少有聯想到是系統性或是性病引發。皮膚症狀約在診斷前數月到數個禮拜前便會發展到影響生活品質的程度。但容易被忽略或歸因於其他狀況。整體來說，相較於非晚期診斷者，晚期診斷者在確診前 1 個月內，有更多胃腸道和牙科症狀。但此結果為民眾自行勾選問卷項目回答，詳細關於是何種胃腸道和牙科症狀，問卷中並沒有請民眾在詳述描述，故無法得知。提高民眾篩檢機會和意願為未來可以努力的方向。

參考文獻

1. Lee CY, Lin YP, Wang SF, Lu PL. Late cART Initiation Consistently Driven by Late HIV Presentation: A Multicenter Retrospective Cohort Study in Taiwan from 2009 to 2019. *Infect Dis Ther* [Internet] 2022 [cited 2022 Sep 9];11(3):1033–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35301666/>
2. Krentz HB, Auld MC, Gill MJ. The high cost of medical care for patients who present late (CD4. *HIV Med* [Internet] 2004 [cited 2022 Sep 9];5(2):93–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15012648/>
3. Celesia BM, Castronuovo D, Pinzone MR, et al. Late presentation of HIV infection: predictors of delayed diagnosis and survival in Eastern Sicily. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet] 2013 [cited 2022 Sep 9];17(16):2218–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23893189/>
4. Mills EJ, Bakanda C, Birungi J, et al. Life expectancy of persons receiving combination antiretroviral therapy in low-income countries: a cohort analysis from Uganda. *Ann Intern Med* [Internet] 2011 [cited 2022 Sep 9];155(4):209–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21768555/>
5. May M, Boulle A, Phiri S, et al. Prognosis of patients with HIV-1 infection starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a collaborative analysis of scale-up programmes. *Lancet* (London, England) [Internet] 2010 [cited 2022 Sep 9];376(9739):449–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20638120/>
6. HIV/AIDS surveillance in Europe 2021 (2020 data) [Internet]. [cited 2022 Sep 9]; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2021-2020-data>
7. Taiwan Centers for Disease Control. 國內愛滋疫情現況報告 2022. 2022.
8. Li MC, Ko NY, Wang LY. The moderator effect of retention in care on late presentation in HIV-infected patients. *AIDS Care* [Internet] 2020 [cited 2022 Sep 9];32(1):93–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31291744/>
9. Yi-Chia Huang, Sun HY, Chuang YC, Huang YS, Lin KY, Huang SH, Chen GJ, Luo YZ, Wu PY, Liu WC, Hung CC, Chang SC, Short-term Outcomes of Rapid Initiation of. Antiretroviral Therapy Among HIV-positive Patients: Real-World Experience From a Single-Centre Retrospective Cohort in Taiwan, *BMJ Open*. 2019 Sep;9(9):e033246

計畫編號：MOHW112-CDC-C-114-000103

衛生福利部疾病管制署 112 年委託科技研究計畫

計畫名稱：
高風險族群性病之整合性服務與接觸者追蹤

年度/全程研究報告

子計畫主持人：林冠吟

研究人員：洪健清、孫幸筠、陳伶雅、楊家瑞、陳冠州、黃崧溪
黃怡嘉、郭柏賢、林綺英、黃妙慧、吳宗祐

執行期間：112 年 01 月 01 日至 112 年 12 月 31 日

中文摘要

研究目的：性傳染病的高風險族群，其中包含愛滋病毒感染者與具有不安全性行為者；在診斷性傳染病當下，也應透過追蹤其性接觸者，有效率地找出潛在性傳染病與愛滋病毒感染者。本計畫將針對愛滋病毒感染者與具有不安全性行為者，建立完整的性傳染病整合性治療照護與接觸者追蹤模式。

研究方法：此前瞻性觀察性計畫，針對愛滋病毒感染者與具有不安全性行為者，建立性傳染病之整合式治療照護模式，包含性傳染病篩檢、性傳染病治療與回診追蹤、及接觸者的追蹤服務介入模式。並分析篩檢陽性與追蹤之比例與相關因子，進一步評估及調整照護模式。

主要發現：台大醫院於 2023 年截至 10 月底，進行性病整合式篩檢的個案共 987 位個案。包含 535 位男性愛滋病毒感染者因近期有性傳染病感染風險而篩檢、396 位 PrEP 男性使用者進行常規性篩檢、以及 56 位進行匿名愛滋篩檢之女性。於男性愛滋病毒感染者中，檢驗出性傳染病的比例如下：梅毒(41%)、披衣菌(23%)、淋病(20%)、生殖道黴漿菌(11%)等。相較於愛滋病毒感染者，PrEP 男性使用者與進行匿名愛滋篩檢之女性的性傳染病盛行率較低。愛滋病毒感染者與 PrEP 使用者的陽性個案有 97% 以上接受相關治療，但女性的治療率因失聯僅有 75%。多變項分析中，梅毒的相關因子為一年內

有感染性傳染病，而淋病的相關因子則為年齡較輕、CD4 數值較高、篩檢時有相關症狀、性伴侶過去一年超過 5 位。

結論：此計畫顯示出對於高風險族群，性傳染病之陽性率偏高，因此應常規或依風險利用 multiplex PCR 篩檢，以利對於無症狀感染以及合併感染的檢出率。接受系統性整合服務的個案，接受相關治療與接觸者追蹤的比例較高。

建議事項：透過建立系統性的整合性服務，能讓服務的民眾對於性傳染病的認知增加，以及提升篩檢與治療的接受度。

關鍵詞：風險族群、性傳染病、梅毒、淋病、接觸者追蹤。

英文摘要

Background: The at-risk populations for sexually transmitted infections (STIs), including people living with HIV (PLWH) and those engaging in risky sexual behaviors, should be targeted not only for the screening of STIs but also for efficient identification of potential STIs by contact tracing. This study aimed to establish a comprehensive integrated care and contact tracing model for STIs for these at-risk populations.

Methods: This prospective observational study focused on PLWH and those engaging in risky sexual behaviors and established an integrated care model for STIs. This model included STI screening, treatment, follow-up visits, and contact tracing. The study also evaluated the proportions and associated factors of STIs to adapt the care model.

Results: As of the end of October 2023, we screened 987 individuals: 535 male PLWH with recent risk of STIs, 396 PrEP male users undergoing routine screening, and 56 females undergoing anonymous HIV screening. Among PLWH, the prevalence of STIs were as follows: syphilis (41%), chlamydia (23%), gonorrhea (20%), and *Mycoplasma genitalium* infection (11%). The prevalence of STIs were lower among PrEP users and females undergoing anonymous HIV screening compared to PLWH. Over 97% of PLWH and PrEP users testing positive for STIs received treatment, but the treatment rate for females was only 75%. In multivariable analysis, a history of STIs within the past year was related to syphilis, while younger age, higher CD4 counts, having related symptoms, and having more than 5 sexual partners in the past year were associated with gonorrhea.

Conclusion: This study demonstrated a high prevalence of STIs in at-risk populations, emphasizing the need for routine or risk-based multiplex PCR screening to improve the detection rate of asymptomatic and co-infections. Individuals receiving integrated services for STIs had higher rates of receiving treatment and contact tracing.

Recommendations: Establishing integrated services for STIs can increase public awareness of STIs and enhance the acceptance of screening and treatment.

Keywords: at-risk population; sexually transmitted infection; syphilis; gonorrhea; contact tracing

前言：包括研究問題之背景與現況、研究目的等。

性傳染病自 1990 年代開始有增加的趨勢，主因為危險性行為增加以及型態改變，如使用手機交友軟體、以藥助性、群交等^[1]。世界衛生組織於 2020 年估算發生率，每一天都有多於一百萬個案罹患常見的性傳染病，其中包含披衣菌、淋病、梅毒、陰道滴蟲^[2]。而根據台灣疾管署統計資料顯示，2013 年起也見淋病、梅毒、急性 C 型肝炎逐年增加^[3]。另外，台灣在 2015-2016 年經歷了在愛滋病毒感染男同志族群間的抗藥性志賀氏菌(*Shigella* spp.)群突發，相關因子為口肛交與娛樂性藥物助性(Chemsex)^[4]。在 2015-2017 年則經歷了在男同志族群間的急性 A 型肝炎大流行，共發生將近 1500 名急性 A 型肝炎^[5]。而急性 C 型肝炎通報案例中，合併愛滋病毒感染的比例由 2009 年 0.8% 上升至 2014 年 24.6%，其中 92% 為男男間性行為者，相關因子為近期梅毒感染^[6]。如何能降低性傳染病發生，有賴於引入完整的介入措施，包含避免風險行為、增加篩檢診斷率、藥物有效治療、疫苗預防注射、伴侶告知轉介治療、提升醫療照顧品質與大眾健康知能^[7]。

愛滋病毒感染者有著較高的風險感染性傳染病。根據美國統計資料，2007-2017 年間性傳染病發生率逐年增加，平均每 100 人年有 2.95 位發生披衣菌感染、2.88 位發生淋病(*gonorrhoea*)感染^[8]。而根據台大醫院於 2019-2020 年間，使用 multiplex PCR assays 篩檢披衣菌(*Chlamydia trachomatis*)與淋病雙球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)的結果，發現愛滋病毒感染者若近期有合併梅毒

或急性 C 型肝炎，其披衣菌與淋病雙球菌感染率高達 36% 與 50%^[9]。因此愛滋病毒感染者的臨床照顧，應整合性傳染病照顧服務；過去針對愛滋病毒感染族群之系統性回顧文獻顯示，整合性傳染病照顧不僅是臨床上可行，也能提升性傳染病篩檢治療涵蓋率^[10]。

性傳染病高風險族群除了愛滋病毒感染者之外，還包含具有不安全性行為者。過去 2019-2020 年間，台大護理系行動篩檢計畫針對具有風險進行愛滋篩檢之族群使用 multiplex PCR assays 進行性傳染病篩檢，也發現披衣菌與淋病雙球菌感染率分別為 11% 與 3%，而有任一種細菌性傳染病感染(披衣菌、淋病雙球菌、黴漿菌、尿漿菌、陰道毛滴蟲)的比率則高達 43%^[11]。過去研究以男同志族群為主，且近年台灣梅毒與淋病疫情男性個案約占 8 至 9 成；但在美國疾管署的披衣菌感染與淋病統計資料中，女性個案分別約占 65% 與 43%^[12]。推估有可能是女性的性傳染病感染症狀較不明顯，因此若沒有足夠的篩檢診斷，就可能會低估發生率。因此，除了針對愛滋病毒感染者應整合性傳染病照顧服務之外，也應該針對具有不安全性行為者建立友善及兼顧病人隱私的篩檢和就醫環境，發展合適的預防及治療服務模式，促使病患及早瞭解自身感染狀態並就醫治療。此外，在診斷性傳染病當下，也應透過追蹤其性接觸者，有效率地找出潛在性傳染病與愛滋病毒感染者。過去研究顯示性接觸者追蹤轉介並不容易，可使用的方式包含由病患告知其伴侶就

診進行篩檢治療、醫療人員電聯其伴侶進行篩檢治療、以及寄送其伴侶篩檢試劑等，而其中告知其伴侶就診與寄送篩檢試劑具有相似成效^[13, 14]。因此可藉由多重管道，以提供友善及兼顧病人隱私的篩檢和就醫環境，增加性接觸者追蹤轉介。

本計畫將針對愛滋病毒感染者與具有不安全性行為者，建立完整的性傳染病整合性治療照護模式，包含性傳染病篩檢(愛滋病毒、梅毒、細菌性傳染病原、病毒性肝炎)、推動疫苗預防注射、性傳染病治療與回診追蹤。針對發生性傳染病之個案進行風險行為訪談，了解性傳染病患者之特徵；並鼓勵轉介其性接觸對象進行性傳染病檢驗，期望能找出潛在未診斷的性傳染病感染者，以減少伴侶之間性傳染病交互傳染。

材料與方法。

[研究步驟]

針對愛滋病毒感染者與具有不安全性行為者，建立性傳染病(含梅毒及淋病)之整合式篩檢與治療照護模式、衛教諮詢服務、及接觸者或其社群網絡的追蹤服務介入模式。

1. 性傳染病整合性服務：以多中心方式，利用台大醫院愛滋視訊會議提供多中心團隊性傳染病教育訓練，共同建立完整的性傳染病整合性治療照護模式。其照護模式包含以下：

(1) 臨床症狀：愛滋病毒感染者定期每 3 個月回診追蹤，PrEP 使用個案於服用期間回診時追蹤，愛滋匿名篩檢個案與門診諮詢性傳染病者則於諮詢時詢問，若出現相關症狀時也需回診追蹤。

(2) 梅毒：愛滋病毒感染者與 PrEP 使用個案每 3-6 個月追蹤檢驗 RPR/TPHA，愛滋匿名篩檢個案與門診諮詢性傳染病者於諮詢時篩檢，若出現相關症狀時也需檢驗追蹤。

(3) 性傳染病病原：有性傳染病相關症狀或近期感染性傳染病病者，於口腔、尿道口、陰道與肛門口，以簡單準確的 multiplex PCR 同時檢測多項性傳染病病原(含披衣菌、淋病、生殖道黴漿菌、人型黴漿菌、溶尿尿漿菌、微小脈原體、陰道毛滴蟲等)。

(4) 病毒性肝炎：愛滋病毒感染者與 PrEP 使用個案，每年追蹤檢驗 anti-HAV IgG, HBsAg, anti-HBs IgG, anti-HCV。若出現相關症狀、肝功能異常時、或近期感染性傳染病病者，也需檢驗追蹤。

(5) 適當治療：根據檢驗結果，給予相對應之治療。

(6) 風險行為衛教與性接觸對象告知：藉由性傳染病篩檢時，以訪談及自填式問卷了解性行為模式。後續經由已建立關係之醫療人員，鼓勵其告知其性接觸對象，並提供其能夠介紹其性接觸對象篩檢性傳染病之轉介管道資訊。

(7) 疫苗預防注射：推動性傳染病之疫苗注射，如 A 型肝炎疫苗、B 型肝炎疫苗、人類乳突病毒疫苗等。

(8) 預估感染梅毒與淋病人數：根據過去台大醫院關於梅毒與其他性傳染病之研究，預估於一年內追蹤期內至少能蒐集分析 200 人次梅毒與淋病患者之資料。

2. 轉介性接觸對象進行篩檢與治療：

(1) 性接觸對象接受愛滋篩檢：為提升性接觸對象篩檢意願，與患者已建立醫病關係的醫師或個管師會進行較深入會談，鼓勵其進行伴侶告知。溝通重點為解釋篩檢有助於患者自身及其性接觸對象的健康，並說明目前我們利用多重管道(包含醫院門診、匿名篩檢、台大匿篩 Line 官方帳號

[@ntuh_icare])，提供友善及兼顧病人隱私的篩檢和就醫環境(篩檢為自我採檢方式，並以非開放式診間進行自我採檢指導)，以進行性傳染病檢驗(愛滋、梅毒、其他細菌病原體、或病毒性肝炎)。衛教相關注意事項包含後續如何避免風險性行為、可使用的治療藥物、暴露前預防性投藥、疫苗施打等。

(2) 風險行為衛教：性接觸對象進行愛滋篩檢時，進行問卷深度訪談，衛教其如何避免風險行為，並鼓勵再轉介其他性接觸對象接受篩檢與治療。以滾雪球方式追蹤更多性接觸對象，並轉介其性接觸對象進行愛滋篩檢。同樣利用多重管道以及提供多樣性傳染病檢驗，提升網絡中接觸對象篩檢意願。

(3) 性接觸對象若疑似/診斷愛滋或其他性傳染病，將連結至醫療端進一步確診治療，以期找出潛在未診斷的的感染者，以及減少伴侶之間性傳染病乒乓球交互傳染。

(4) 適當治療：根據檢驗結果，給予相對應之治療。若愛滋篩檢為陽性，將轉介至愛滋指定醫療機構進行確認試驗及治療。為提升性接觸對象其他性傳染病治療意願，我們也將提供多重治療管道。

(5) 暴露前預防性投藥：針對符合使用暴露前預防性投藥者，建議及討論使用暴露前預防性投藥的可能性。

3. 建立高風險族群性病之整合性篩檢服務與介入模式：將以上所述「性

傳染病整合性服務」與「轉介性接觸對象進行篩檢與治療」之流程結合，分析流程中進行性傳染病篩檢、接受藥物治療、性接觸對象追蹤的比例，並深入瞭解執行上的困難點，進一步建立標準化的服務與介入模式。

[資料收集]

1. 性傳染病整合性服務：服務之品質將以性傳染病(以梅毒與淋病為主)篩檢涵蓋人數、性傳染病陽性治療率等指標作為評估。

2. 轉介性接觸對象進行篩檢與治療：服務之品質將以性接觸對象轉介人數、愛滋與其他性傳染病(以梅毒與淋病為主)篩檢涵蓋率、愛滋與其他性傳染病陽性轉介與治療率等指標作為評估。

3. 蒐集分析至少 200 人次之梅毒與淋病患者人口學特徵，以及感染梅毒及淋病的危險因子、感染時的症狀差異、篩檢及就醫動機、藥物治療及完治情形。

[分析方法]

以制式的 case record form 紀錄。單變項統計，連續性變項使用 Mann-Whitney U test，非連續性變項則使用 chi-squared test 或 Fisher' s exact test，多變項統計的方法則是使用 logistic regression model 分析， $P < 0.05$ 則考慮統計上具有顯著意義。利用 Stata 統計軟體分析整合性服務完成指標率、性傳染病病發生與治療率、性傳染病病發生相關風險因子、性接觸者愛滋與其他性傳染病篩檢率與發生率。

結果

性傳染病整合性服務：

(1) 已藉由多中心參與之例行愛滋晨會進行多場性傳染病教育訓練，包含以下課程：Treatment strategies of sexually transmitted infections (台大醫院林冠吟醫師)、Detection of T. pallidum DNA among at-risk populations (台大醫院吳宗祐醫師)、BPG plus doxycycline among PLWH who presented with early syphilis (台大醫院陳楷翔醫師)、Ceftriaxone plus doxycycline among PLWH who presented with early syphilis (台大醫院林冠吟醫師)、Mycoplasma genitalium infection: current treatment options and resistance-associated mutations (台大雲林分院蔡明叡醫師)、Chlamydia trachomatis infection: literature review and current challenges (台大雲林分院林綺英醫師)、Doxycycline-PEP (台大醫院生醫醫院郭柏賢醫師)。藉由教育課程說明台大醫院目前已建置的性傳染病整合式篩檢與治療照護模式，並已溝通建置其他醫院的收案程序與檢體運送，台大醫院、敏盛醫院、花蓮慈濟皆已進行收案。

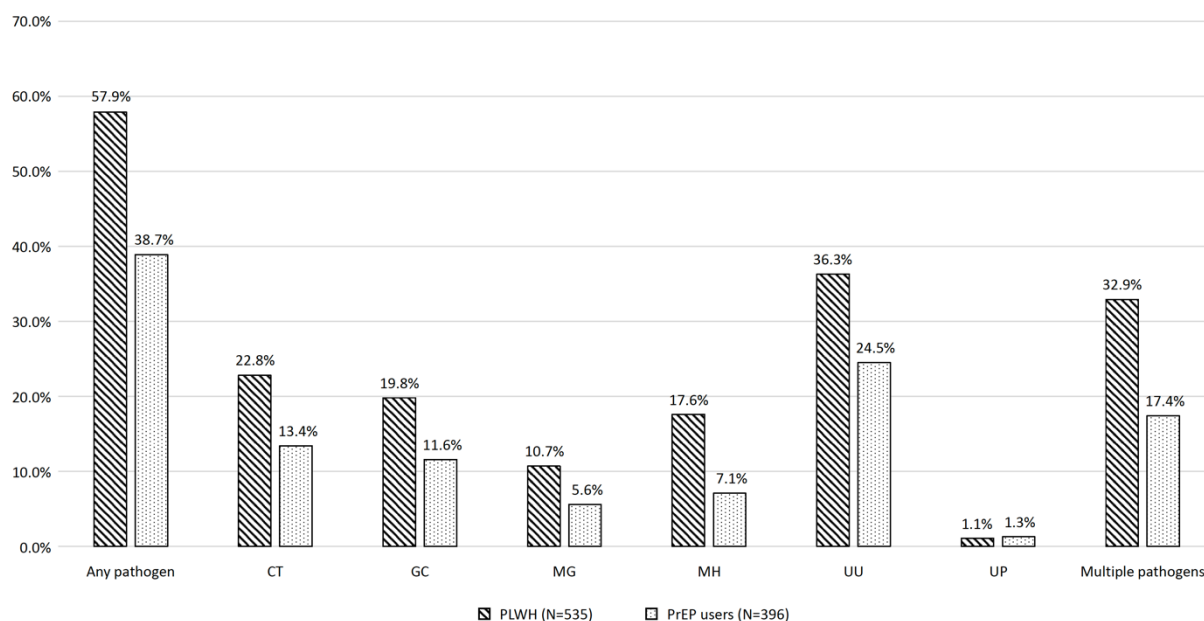
(2) 本年度截至 10 月底，進行整合式篩檢的個案共 987 位個案。包含 535 位男性愛滋病毒感染者因近期有性傳染病感染風險而篩檢、396 位 PrEP 男性使用者進行常規性篩檢、以及 56 位進行匿名愛滋篩檢之女性。性傳染病篩檢部位包含有漱口水、尿道、肛門或陰道。

(3) 於 535 位男性愛滋病毒感染者中，檢驗出性傳染病的比例分別如下：梅毒(219/535, 41%)、披衣菌(123/535, 23%)、淋病(107/535, 20%)、生殖道黴漿菌(58/535, 11%)等(圖一)。目前 99.5%的陽性個案已接受相關治療，僅有 2 位未接受治療。一位因搬移居住地而無法回門診治療，但已通知需要進一步治療；另一位則因生殖道黴漿菌具有抗藥性基因而欠缺有效治療藥物，且因無症狀因此採取臨床觀察措施。

(4) 於 396 位 PrEP 男性使用者中，檢驗出性傳染病的比例分別如下：梅毒(12/396, 3%)、披衣菌(52/396, 13%)、淋病(47/396, 12%)、生殖道黴漿菌(23/396, 6%)等(圖一)。相較於愛滋病毒感染男性，PrEP 男性使用者性傳染病的盛行率較低。目前 97%的陽性個案已接受相關治療，僅有 2 位因失聯未接受治療。

(5) 於 56 位進行匿名愛滋篩檢之女性，其多為一般未婚異性戀族群，平均年齡為 30 歲，因進行風險性行為匿名篩檢愛滋，同時提供性傳染病篩檢。檢驗出性傳染病的比例分別如下：梅毒(1/56, 2%)、披衣菌(9/56, 16%)、淋病(2/56, 4%)、生殖道黴漿菌(4/56, 7%)等。目前 75%的陽性個案已接受相關治療，有 3 位因失聯未接受治療。

圖一、細菌性傳染病篩檢陽性比例



*披衣菌(CT)、淋病(GC)、生殖道黴漿菌(MG)、人型黴漿菌(MH)、溶尿尿漿菌(UU)、微小脲原體(UP)

(6) 針對篩檢個案，進行臨床資訊收集與問卷深度訪談。相較於 PrEP 男性使用者，男性愛滋病毒感染者之年齡較長、較高比例感染 B 型肝炎與 C 型肝炎、篩檢時有相關症狀、一年內有感染性傳染病、使用娛樂性用藥助性、伴侶曾有性傳染病、無套性行為(表一)。進行匿名愛滋篩檢之女性，年齡中位數為 30 歲，約有 60%在過去 6 個月內有相關症狀，9%過去一年曾感染性傳染病，90%過去三個月未戴保險套，95%性伴侶過去一年超過 5 位。進行多變項統計分析後，發現梅毒的相關因子為一年內有感染性傳染病(表二)，而淋病的相關因子則為年齡較輕、CD4 數值較高、篩檢時有相關症狀、性伴侶過去一年超過 5 位(表三)。

表一、男性愛滋病毒感染者與 PrEP 男性使用者之臨床資訊與問卷訪談結果

	PLWH (N=535)	PrEP users (N=396)	P
Clinical characteristics			
Age, median (IQR), years	37 (32-43)	30 (26-32)	<0.001
Men who have sex with men, n (%)	535 (100)	396 (100)	0.999
HBsAg positivity, n (%)	438 (8.2)	15 (3.8)	0.021
HCV infection, n (%)	134 (25.0)	40 (1.0)	<0.001
Receiving cART at screening, n (%)	521 (97.4)	-	
CD4 count at screening, median (IQR), cells/mm ³	615 (473-815)	-	
PVL at screening, median (range), log ₁₀ copies/mL	UD (UD-UD)	-	
PVL <200 copies/mL at screening, n (%)	505 (94.4)	-	
Questionnaire interview			
Symptoms of STIs at screening, n (%)	26/535 (4.9)	5/396 (1.3)	0.007
Previous STIs within 1 year, n (%)	456/535 (85.2)	44/396 (11.1)	<0.001
University or higher education, n (%)	392/464 (84.5)	53/57 (93.0)	0.086
Full-time employment, n (%)	381/462 (82.5)	35/46 (76.1)	0.284
Monthly income >1,600 USD, n (%)	163/463 (35.2)	21/46 (45.7)	0.160
Substance use, n (%)	195/458 (42.6)	11/59 (18.6)	<0.001
Anal-penile sex, n (%)	364/459 (79.3)	49/56 (87.5)	0.146
Oral-penile sex, n (%)	338/459 (73.6)	37/45 (82.2)	0.208
Oral-anal sex, n (%)	178/451 (39.5)	24/53 (45.3)	0.414

Partner infected with STI, n (%)	220/442 (49.8)	20/58 (34.5)	0.028
Number of sex partners >5, n (%)	65/463 (14.0)	10/55 (18.2)	0.409
Inconsistent condom use, n (%)	317/449 (70.6)	26/55 (47.3)	<0.001
Mobile dating application, n (%)	267/450 (59.3)	28/45 (62.2)	0.707
Chemsex, n (%)	81/455 (17.8)	2/46 (4.3)	0.019

表二、梅毒的危險因子

	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	P	AOR (95% CI)	P
Age, per 1-year increase	1.00 (0.98-1.02)	0.950		
HBsAg positivity	0.99 (0.62-1.59)	0.966		
HCV infection	0.95 (0.71-1.27)	0.723		
CD4 count at screening, per 10-cell/mm ³ increase	1.00 (0.99-1.00)	0.071		
PVL at screening, per 1-log copies/mL increase	1.02 (0.86-1.21)	0.799		
Symptoms of STIs at screening	1.47 (0.90-2.40)	0.119		
Previous STIs within 1 year	1.70 (1.20-2.41)	0.003	2.18 (1.45-3.29)	<0.001
University or higher education	0.66 (0.43-1.01)	0.055		
Full-time employment	1.49 (0.99-2.12)	0.052		
Monthly income >1,600 USD	1.05 (0.78-1.42)	0.738		
Substance use	0.99 (0.74-1.32)	0.949		
Anal-penile sex	1.52 (1.06-2.18)	0.024	1.52 (0.94-2.45)	0.085
Oral-penile sex	0.95 (0.69-1.31)	0.739		
Oral-anal sex	0.99 (0.75-1.34)	0.996		
Partner known to have STI	0.99 (0.75-1.33)	0.997		
Number of sex partners >5	0.88 (0.59-1.30)	0.525		

Inconsistent condom use	1.20 (0.86-1.66)	0.282		
Use of mobile dating application	1.28 (0.95-1.71)	0.100		
Chemsex	1.13 (0.78-1.65)	0.522		

表三、淋病的危險因子

	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	<i>P</i>	AOR (95% CI)	<i>P</i>
Age, per 1-year increase	0.95 (0.92-0.98)	<0.001	0.94 (0.91-0.98)	0.001
HBsAg positivity	0.60 (0.25-1.46)	0.257		
HCV infection	1.02 (0.63-1.67)	0.930		
CD4 count at screening, per 10-cell/mm ³ increase	1.01 (1.00-1.02)	0.026	1.01 (1.00-1.02)	0.042
PVL at screening, per 1-log copies/mL increase	1.06 (0.84-1.34)	0.602		
Symptoms of STIs at screening	4.36 (2.31-8.24)	<0.001	4.00 (1.96-8.21)	<0.001
Previous STIs within 1 year	1.04 (0.68-1.59)	0.868		
University or higher education	0.58 (0.33-1.03)	0.063		
Full-time employment	1.21 (0.65-2.22)	0.547		
Monthly income >1,600 USD	1.24 (0.78-1.97)	0.358		
Substance use	1.46 (0.93-2.30)	0.099		
Anal-penile sex	1.55 (0.85-2.84)	0.154		
Oral-penile sex	1.75 (1.00-3.06)	0.051		
Oral-anal sex	1.32 (0.84-2.09)	0.230		
Partner known to have STI	1.39 (0.88-2.20)	0.152		
Number of sex partners >5	2.65 (1.51-4.66)	0.001	2.52 (1.34-4.71)	0.004
Inconsistent condom use	1.42 (0.84-2.39)	0.188		
Use of mobile dating application	1.25 (0.79-2.00)	0.344		
Chemsex	1.49 (0.86-2.58)	0.159		

2. 轉介性接觸對象進行篩檢與治療：

我們鼓勵性傳染病篩檢陽性病患轉介性接觸對象後，有 75 位轉介至本院進行愛滋病毒以及其他細菌性傳染病的篩檢。其年齡中位數為 34 歲，99% 為男性，91% 為男男間性行為者，68% 為愛滋病毒感染者。其接觸者來源 86% 為愛滋感染者，14% 為 PrEP 使用者；其中有 2 位為血清相異伴侶，皆有使用 PrEP 預防。其中檢測出性傳染病的比例如下：梅毒(8/75, 11%)、淋病(15/75, 20%)、披衣菌(12/75, 16%)、或生殖道黴漿菌(5/75, 7%)；未有愛滋病毒新感染者。感染來源者與接觸者罹患之病原體一致最常見為淋病(12/26, 46%)與梅毒(4/16, 25%)。目前所有陽性個案都已接受相關治療。

討論

由於目前於感染科門診進行愛滋病毒感染追蹤以及 PrEP 評估使用的對象多為男性，因此此研究主要的納入族群為男性愛滋病毒感染者與 PrEP 男性使用者，其中風險行為皆為男男間性行為者。此研究除了篩檢梅毒之外，還使用 multiplex PCR 檢測多重病原體(含披衣菌、淋病、生殖道黴漿菌、人型黴漿菌、溶尿尿漿菌、微小脲原體、陰道毛滴蟲)，因此感染任一種細菌性傳染病的比率會相較之前的研究來的高，在男性愛滋病毒感染者更可高達 60%^[9]。披衣菌、淋病、生殖道黴漿菌為臨床上有意義造成疾病與併發症之病原體，因此需要積極治療；而目前人型黴漿菌、溶尿尿漿菌、微小脲原體的臨床意義仍不明確，因此多採取症狀追蹤觀察^[12]。

此計畫發現，愛滋病毒感染者之性傳染病比例相較於 PrEP 使用者較高，代表愛滋病毒感染者仍是性傳染病照護上的重要族群；其中梅毒比例就有 41%，披衣菌與淋病也有 20% 以上的比例，較易有抗藥性不易治療的生殖道黴漿菌也有 11%。PrEP 使用者則有相對較低的梅毒與生殖道黴漿菌比例，但披衣菌及淋病仍是主要感染病原菌。匿名愛滋篩檢之女性雖然性傳染病的風

險相對一般女性為高，但相對男男間性行為者性傳染病的盛行率仍較低，惟披衣菌仍有多達 16%。但由於無症狀感染者可高達 95%之多，因此對於具有風險者需要常規或依需要時篩檢梅毒、披衣菌、淋病，以減少併發症與傳播他人。若搭配完整的追蹤治療模式，如愛滋病感染者或 PrEP 使用者因有固定追蹤模式，治療率都可高達 97%以上。但若屬於一次性匿名篩檢的女性個案，則失聯的比例會居高，也暗示著並非常規追蹤族群的性傳染病治療於追蹤較為困難。在接觸匿名篩檢女性個案時，發現女性個案會對於性傳染病的認知似乎較低，常規追蹤意願較低，因此容易失去聯絡無法治療；未來需要提升民眾相關知識，以提升性傳染病的追蹤治療意願。

感染梅毒的相關因子為近期有感染性傳染病；過去研究也顯示，近期感染梅毒與披衣菌與淋病感染具有相關性^[9]。此研究的進階分析，發現感染梅毒者，有 27%合併感染披衣菌、20%合併感染淋病；感染披衣菌者，有 35%合併感染淋病；感染淋病者，有 41%合併感染披衣菌。因此，對於感染其中一種性傳染病者，是否需要經驗性治療其他常見之合併性傳染病，減少回診次數或檢驗經費，是需要評估及探討的。而感染淋病的相關因子則為年齡較輕、CD4 數值較高、篩檢時有相關症狀、性伴侶過去一年超過 5 位。此發現代表感染淋病和梅毒的族群，似乎有些特徵上的不同；較年輕族群、較多的性伴侶、症狀的表現，需要考慮淋病的篩檢與治療。

性傳染病患者之性行為對象，追蹤轉介並不容易。但透過持續進行性傳染病篩檢服務於愛滋病毒感染者與 PrEP 使用者後，也注意到提供完整的服務與友善的醫療環境，能讓性傳染病患者較願意轉介其性行為對象前來接受追蹤篩檢。於此計畫收納之性接觸者中，多數為男男間性行為者與愛滋病毒感染者，也有血清相異伴侶情形。PrEP 雖能避免愛滋病毒感染，但無法預防其他性傳染病，因此仍有不少比例檢測出梅毒、淋病、披衣菌、或生殖道黴漿

菌。感染來源者與接觸者罹患之病原體一致最常見為淋病，且淋病於接觸者中的比率最高，由此可見淋病的接觸者追蹤之重要性。接受系統性整合服務的個案，如愛滋病毒感染者或 PrEP 使用者，較易進行接觸者追蹤；接觸者一旦願意接受篩檢，治療的比例是百分之百，因此若能以多元管道讓接觸者接受篩檢，對於疾病有所認知，就能夠增加治療機會。

結論與建議

此計畫顯示出對於高風險族群，尤其是愛滋病毒感染者與 PrEP 使用者，性傳染病之陽性率偏高，因此應常規或依風險利用 multiplex PCR 篩檢，以利對於無症狀感染以及合併感染的檢出率。接受系統性整合服務的個案，接受相關治療與接觸者追蹤的比例較高。所以透過建立系統性的整合性服務，能讓服務的民眾對於性傳染病的認知增加，以及提升篩檢與治療的接受度。接觸者追蹤轉介雖然不易，但透過多元管道進行教育與篩檢，應能持續提升治療率。

參考文獻

1. Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e235-79.
2. World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>.
3. Taiwan CDC. Notifiable disease surveillance systems. Available at: <https://nidss.cdc.gov.tw/en/>.
4. Wu HH, Shen YT, Chiou CS, et al. Shigellosis outbreak among MSM living with HIV: a case-control study in Taiwan, 2015-2016. *Sex Transm Infect* 2019;95:67-70.
5. Lin KY, Hsieh SM, Sun HY, et al. Serologic responses and effectiveness of hepatitis A vaccination among human immunodeficiency virus-positive individuals during the outbreak of acute hepatitis A. *Hepatology* 2018;68:22-31.
6. Lo YC, Tsai MS, Sun HY, Hung CC, Chuang JH. National trend and characteristics of acute hepatitis C among HIV-Infected individuals: a matched case-control study-Taiwan, 2001-2014. *PLoS One* 2015;10:e0139687.
7. Chow EPF, Grulich AE, Fairley CK. Epidemiology and prevention of sexually transmitted infections in men who have sex with men at risk of HIV. *Lancet HIV* 2019;6:e396-e405.
8. Li J, Armon C, Palella FJ, et al. Chlamydia and gonorrhea incidence and testing among patients in the HIV outpatient study, 2007-2017. *Clin Infect Dis* 2020;71:1824-1835.
9. Lin KY, Sun HY, Lee TF, et al. High prevalence of sexually transmitted coinfections among at-risk people living with HIV. *J Formos Med Assoc.* 2021;120:1876-1883.
10. Kennedy CE, Haberlen SA, Narasimhan M. Integration of sexually transmitted infection (STI) services into HIV care and treatment services for women living with HIV: a systematic review. *BMJ Open* 2017;7:e015310.
11. 林冠吟、邱飄逸：Sexually transmitted infections among at-risk populations undergoing

mobile HIV screening。台灣愛滋病學會第八屆第三次會員大會暨學術研討會，2021 口頭報告。

12. US CDC. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2021. Available at:

<https://www.cdc.gov/std/statistics/2021/default.htm>.

13. Sawras V, Deuffic-Burban S, Préau M, et al. Assessing complex interventions: a systematic review of outcomes used in randomised controlled trials on STI partner notification in high-income countries. *BMC Public Health*. 2023;23:1838.

14. Zamanpour A, Grennan T, Ablona A, et al. Treatment and Partner Notification Outcomes for Clients Diagnosed With Chlamydia and Gonorrhea Through GetCheckedOnline Compared With Sexually Transmitted Infection Clinics in British Columbia, Canada. *Sex Transm Dis*. 2023;50:86-91.

計畫編號：MOHW112-CDC-C-114-000103

衛生福利部疾病管制署 112 年委託科技研究計畫

計畫名稱：

愛滋感染者合併其他傳染病之整合照護模式

年度/全程研究報告

子計畫主持人：孫幸筠

研究人員：洪健清、蘇立欣

執行期間：112 年 01 月 01 日至 112 年 12 月 31 日

中文摘要

關鍵字： A 型肝炎病毒感染，B 型肝炎感染，C 型肝炎病毒感染，D 型肝炎病毒感染，愛滋病毒感染

研究目的

在 HIV 感染者建立 A, B, C, D 型肝炎病毒感染適當的預防和治療流程，以減少其進一步的傳播，和感染後對 HIV 感染者造成的健康傷害，和其他民眾的影響，

研究方法

針對 HAV 或 HBV 疫苗施打反應不佳的 HIV 感染者，評估不同疫苗補打方式的效果，和抗體消失的因子。建立偵測 HCV 感染和治療流程，並評估對 HCV 盛行率，發生率，和再感染率的影響。評估 HDV 感染的盛行率和發生率，及其對 HIV 感染者的影響。

主要發現

HIV 感染者對兩劑標準 A 型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)疫苗施打沒產生抗體，或起初有抗 A 型肝炎病毒抗體(anti-HAV antibody)產生，但後來抗體消失的，隨機分組再次施打一劑或兩劑(兩劑隔四週)HAV 疫苗後，兩組產生抗體的比例相似。追蹤至 48 週，兩組產生 anti-HAV antibody 的比例各自為 71.4% vs. 80.2% (p 值為 0.20)。anti-HAV antibody 的效價在施打兩劑者較高。對第一次兩劑標準 HAV 疫苗施打沒產生 anti-HAV antibody 的 HIV 感染者，相較於只追加一劑，較容易在追加兩劑 HAV 疫苗後，產生 anti-HAV antibody (68.4% vs. 44.1%, p 值為 0.038)。施打標準兩劑標準 HAV 疫苗後，經過五年的追蹤，在多變數分析中，相較於 anti-HAV antibody 仍持續存在者，抗體消失者和較高 BMI 有關(每增加 1 kg/m²，校正後的勝算比為 1.1，95% 信賴區間為 1.04-1.17，P 值為 0.002)，但接受抗病毒藥物治療達到良好 HIV

病毒控制者，抗體較易持續維持。定期追蹤抗體變化，以隨時提供疫苗，避免 HAV 感染。

526 位出生在全面新生兒接種 B 型肝炎病毒疫苗的世代的民眾，且 B 型肝炎病毒抗體(anti-HBs antibody)消失的受試者，隨機接受 B 型肝炎疫苗標準(n=266)或雙倍(n=260)劑量施打，在疫苗施打後第 4, 24, 28, 48 週的追蹤，不論是否有 HIV 感染，相較於標準劑量組，雙倍劑量組產生抗體(anti-HBs ≥ 10 mIU/ml)的比例較高，且達到較高的效價(anti-HBs ≥ 100 mIU/ml)的比例亦較高。在多變數的分析中，跟第 28 及 48 週抗體可達到較高的效價(anti-HBs ≥ 100 mIU/ml)相關的因子皆為雙倍劑量，年紀，和篩檢時 anti-HBs antibody 的效價。

自 2019 年開始，本院在高風險罹患急性 HCV 感染的 HIV 感染者(定義為過去六個月內曾罹患 HCV 病毒血症，罹患性病，或有無法解釋的肝功能異常)，每三個月檢測血中 C 型肝炎病毒，檢測陽性者搭配國內健保給付，積極給予口服抗 HCV 藥物治癒 C 型肝炎病毒感染。跟 2018 年的 HCV 病毒血症的盛行率(6.21%)相比，此措施施行後截至 2022 年底，其盛行率(1.21%)大幅下降 80.6%。而第一次的 HCV 病毒血症的發生率於 2019 年達到巔峰(每 1000 人年有 25.94 個個案)，截至 2022，下降為每 1000 人年有 7.34 個個案，大幅下降 71.7%。至於 HCV 再次感染的病毒血症發生率於 2020 年達到巔峰(每 1000 人年有 84.03 個個案，截至 2022 仍高達每 1000 人年有 49.30 個個案，僅下降 41.3%。目前我們的作法，已使 HCV 病毒血症的盛行率和發生率大幅下降，但 HCV 再次感染的病毒血症發生率仍偏高。

於 2011-2022 年在台大醫院就診的 534 位同時感染 HBV 的 HIV 感染者中，一開始 HDV 抗體(anti-HDV antibody)的盛行率為 6.7%(36/534)。而 498 位一開始 anti-HDV antibody 為陰性者，觀察至 2023 年九月(共追蹤 3873.54

個人年)，49位(9.8%)感染者其 anti-HDV antibody 從陰轉陽，換算成發生率為每 1000 人年有 12.65 個個案。在多變數分析中，HDV 感染和肝臟相關死亡率相關(調整後的風險比值，hazard ratio，為 11.632，95%信賴區間為 1.380-98.041，p 值為 0.024)。不管是否有 HDV 感染，其任何原因死亡率和發生肝癌的風險相當。同時感染 HBV 的 HIV 感染者仍有罹患 HDV 感染的風險，且 HDV 感染和肝臟相關死亡率相關。

結論及建議事項

定期追蹤 HIV 感染者的 A，B，C，D 肝炎病毒感染指標，以適時提供疫苗保護，或藥物治療，減少 A，B，C，D 肝炎病毒感染對健康的影響和傳播。

英文摘要

keywords : hepatitis A virus infection, hepatitis B virus infection, hepatitis C virus infection, hepatitis D virus infection, human immunodeficiency virus infection

Introduction

To establish appropriate prevention and treatment protocols for hepatitis A (HAV), B (HBV), C (HCV) and D virus (HDV) infections in people living with HIV (PLWH), in order to reduce their further spread and health consequences in PLWH, and their impact on the general population.

Methods

Evaluate different booster vaccination strategies and factors associated with antibody decay in PLWH with poor responses to HAV or HBV vaccines. Establish HCV screening and treatment protocols, and evaluate their impact on HCV prevalence, incidence, and re-infection rates. Assess the prevalence and incidence of HDV infection and its impact on PLWH.

Results

PLWH who did not develop anti-HAV antibodies after two standard doses of hepatitis A vaccine or had anti-HAV antibodies initially but then lost them were randomized to receive one or two doses (4 weeks apart) of HAV vaccine. The rates of developing anti-HAV antibodies were similar between the two groups. At 48 weeks, the rates were 71.4% vs. 80.2% ($p=0.20$). Anti-HAV antibody titers were higher in those receiving two doses. For HIV patients without anti-HAV antibodies after the initial two standard doses, two additional doses were more likely than one dose to induce anti-HAV antibodies (68.4% vs. 44.1%, $p=0.038$). After five years of follow-up from the initial two standard doses, multivariate analysis showed that compared with those with sustained antibodies, loss of antibodies was associated with higher body-mass index (BMI) (adjusted odds ratio per 1 kg/m² increase: 1.1, 95% confidence interval [CI]: 1.04-1.17, $p=0.002$), while good HIV viral control with antiretroviral therapy favored sustained antibodies.

526 individuals born in the era of universal neonatal hepatitis B vaccination with loss of

hepatitis B surface antibody (anti-HBs) were randomized to receive standard (n=266) or double-dose (n=260) HBV vaccine. At 4, 24, 28 and 48 weeks post-vaccination, double-dose recipients had higher rates of antibody responses (defined as anti-HBs ≥ 10 mIU/ml) and higher titers (defined as anti-HBs ≥ 100 mIU/ml) regardless of HIV status.

Multivariate analysis showed double-dose, younger age, and higher baseline anti-HBs were associated with higher titers (anti-HBs ≥ 100 mIU/ml) at weeks 28 and 48.

Since 2019, HIV-infected patients at high risk for acute HCV infection (recent HCV viremia, STD or unexplained liver test abnormalities) have been screened for HCV RNA every 3 months. Those testing positive were treated with oral HCV medications.

Compared to a 2018 HCV viremia prevalence of 6.21%, the prevalence by end of 2022 declined to 1.21% (80.6% reduction). The incidence of first HCV viremia peaked in 2019 at 25.94 per 1000 person-years but dropped to 7.34 by 2022 (71.7% reduction). However, recurrent viremia incidence peaked in 2020 at 84.03 per 1000 person-years and remained high at 49.30 in 2022 (only 41.3% reduction). Current strategies have greatly reduced prevalence and incidence of first HCV viremia but recurrent viremia remains high.

Among 534 HIV/HBV-coinfected patients at the National Taiwan University Hospital during 2011-2022, the anti-HDV antibody prevalence at baseline was 6.7% (36/534). Of 498 with initially negative anti-HDV, 49 (9.8%) seroconverted during 3873.54 person-years of follow-up through September 2023, resulting in an incidence rate of 12.65 per 1000 person-years. In multivariate analysis, HDV infection was associated with liver-related mortality (adjusted hazard ratio 11.632, 95% CI 1.380-98.041, $p=0.024$). HDV infection did not affect all-cause mortality or hepatocellular carcinoma risk. HIV/HBV-coinfected patients remain at risk for HDV superinfection which was associated with liver-related mortality.

Conclusions and Recommendations

It is suggested to regularly monitor markers of hepatitis A, B, C and D virus infection in PLWH to provide timely vaccination or medication treatment to reduce their health impacts of hepatitis A, B, C and D virus infections and curb their onward transmission.

前言

隨著抗愛滋病毒藥物的發展，目前愛滋病毒感染者若感染後能儘快開始服藥，可將愛滋病毒控制得很好，感染者的存活期間漸逼近非感染者^[1,2]。慢性 B 型肝炎病毒感染所導致的問題，日漸浮現^[3,4]。再者，事前預防性投藥的推廣，藥愛，和 U=U (測不到等同無法傳播，undetectable = untransmissible)，保險套的使用日漸減少，導致性病發生率持續增加^[5,6]。A 型 C 型和 D 型肝炎病毒感染，近來更成為愛滋病毒感染者新興的性傳染病^[7-9]。

台灣於西元 2015 年曾發生急性 A 型肝炎群突發，尤其是男同志的族群受其影響最大，其發生率高達每 1000 人年有 52.6 個個案發生急性 A 型肝炎^[7]。其中近期梅毒感染和未接受 A 型肝炎疫苗注射，為發生急性 A 型肝炎的危險因子^[7]。再者，愛滋病毒感染者就算施打過兩劑 A 型肝炎疫苗，約 3.9% 的病患對 A 型肝炎病毒的抗體亦可能消失，尤其是在施打 A 型肝炎疫苗時，體重較重，血中可偵測到 HIV，較低的 CD4 淋巴球數，或打完疫苗後抗體反應較低或延遲產生者，其對 A 型肝炎病毒產生的抗體較易消失^[10]。故需定期監測愛滋病毒感染者的 A 型肝炎病毒抗體，以適時提供 A 型肝炎疫苗施打。

B, C 型肝炎病毒的傳染，主要是經由血液，體液交換傳染和性行為，和 HIV 相同。過往合併 B 型肝炎病毒和愛滋病毒感染有較高的愛滋病毒治療失敗率和死亡率^[11]。台灣自西元 1986 年開始，新生兒一律接受 B 型肝炎病毒疫苗，目前一般民眾的 B 型肝炎表面抗原的帶原的盛行率已降至 0.5%^[12]，但本院過去的研究中，出生在全面新生兒接種疫苗的世代 B 型肝炎病毒抗體消失的 HIV 患者，仍可以見到 B 型肝炎感染持續發生^[13]。在抗愛滋病毒藥

物中包含適當的抗 B 型肝炎病毒藥物處方，可有效控制合併 B 型肝炎病毒和愛滋病毒患感染者的 B 型肝炎病毒感染^[14]。

D 型肝炎病毒感染須先有 B 型肝炎病毒感染。且會增加愛滋病毒患感染者的慢性 B 型肝炎感染的肝炎發作，肝硬化，肝功能惡化，甚至死亡^[15]。過往國內研究顯示，合併 B 型肝炎病毒和愛滋病毒感染者其 D 型肝炎病毒感染的盛行率約 10.1%，且近年來有上升的趨勢，D 型肝炎病毒感染的發生率從西元 2002-2006 年的每 1000 人年有 3.91 個個案增加到西元 2007-2012 年的每 1000 人年有 13.26 個個案^[9]。感染者的梅毒指數上升(暗示為性行為感染)，且肝功能異常(顯示此感染有其臨床意義)。故對合併 B 型肝炎病毒和愛滋病毒感染者監測 D 型肝炎病毒的影響，有其重要性。

C 型肝炎病毒主要是由血液透過皮膚或粘膜進入體內而傳染。但近十多年來歐美有不少 C 型肝炎病毒經由性行為在感染與未感染 HIV 的男同志間傳播^[8]，在本院的研究中亦看到相同的現象，感染 HIV 男同志的近期 C 型肝炎感染的發生率從 1994-2000 年的 0 每 1000 人年追蹤, 增加到 2006-2010 的 10.13 每 1000 人年追蹤，2018 年更增加到 28.10/1000 每 1000 人年追蹤^[16, 17]。近期 C 型肝炎感染的發生和近期梅毒感染相關，且有群聚現象。急性 C 型肝炎病毒感染之危險因子為性病，高危險性性行為，經由黏膜或靜脈注射使用娛樂性用藥，及藥愛(chemsex)^[18]。雖然當今小分子 C 型肝炎治療可治癒 C 型肝炎感染，但國外已觀察到不少治療後或自行清除 C 型肝炎病毒後再感染 C 型肝炎病毒的病患，約 24.6%^[19]。台大醫院亦觀察到 C 型肝炎病毒再感染率為 17.4%^[20]。

目前小分子 C 型肝炎病毒藥物可治癒 C 型肝炎病毒感染，世界衛生組織呼籲在 2030 年消滅 C 型肝炎病毒感染^[21]，台灣亦希望在 2025 年根除 C 型肝炎病毒感染^[22, 23]。廣泛地使用小分子 C 型肝炎病毒藥物治療可降低 C 型肝

炎病毒感染的發生率^[24-27]，但如何早期診斷急性 C 型肝炎感染有其困難處。急性 C 型肝炎感染後，HIV 感染病患產生 C 型肝炎病毒抗體較晚^[28]，且治癒或自行清除 C 型肝炎病毒的病患仍持續帶有陽性的 C 型肝炎病毒抗體，故 HCV RNA 的檢測為早期診斷急性 C 型肝炎感染較佳的診斷工具。因近期/急性 C 型肝炎病毒感染後，HIV 感染病患不一定有明顯的肝功能異常，或病人罹患梅毒時不一定來本院就診，檢測 HCV RNA 的時機最好是常規檢測，而不是僅根據臨床狀況檢測^[20]。再者，使用多人合併 HCV RNA testing (pooled plasma HCV RNA testing) 偵測 HCV RNA 可早期診斷急性 C 型肝炎感染，並節省約 85% 的成本^[29]。

如何在愛滋病毒感染者即時偵測這些 A, B, C, D 型肝炎病毒感染，並給予適當的預防和治療，以減少其進一步的傳播，和感染後對愛滋病毒感染者造成的健康傷害，和其他民眾的影響，為目前重要的課題。

材料與方法。

1. A 型肝炎病毒

- a. 建議未有 A 型肝炎病毒抗體的愛滋病毒感染者，接受 A 型肝炎病毒疫苗施打。
- b. 對已有 A 型肝炎病毒抗體的愛滋病毒感染者，定期追蹤其 A 型肝炎病毒抗體，若 A 型肝炎病毒抗體消失，則建議 A 型肝炎病毒疫苗施打。
- c. 分析 A 型肝炎病毒疫苗接種產生抗體能維持多久。

2. B 型肝炎病毒

- a. 提供合併 B 型肝炎病毒感染之愛滋病毒感染者(約 400 人)適當的抗 B 型肝炎病毒藥物治療，減少發生 B 型肝炎病毒感染的併發症(如急性肝炎，肝硬化，和肝癌等)的機會，和進一步傳播給其他人。
- b. 對合併 B 型肝炎病毒感染之愛滋病毒感染者，定期檢測 HBV 病毒量，並安排腹部超音波和檢測胎兒蛋白，以早期偵測肝癌，早期處理。
- c. 建議未有 B 型肝炎病毒抗體的愛滋病毒感染者，接受 B 型肝炎病毒疫苗施打。
- d. 分析疫苗接種的成效，和產生抗體的維持時間。

3. C 型肝炎病毒

- a. 提供合併 C 型肝炎病毒感染之愛滋病毒感染者，適當的抗 C 型肝炎病毒藥物治療，以儘早治癒 C 型肝炎病毒感染，避免發生 C 型肝炎病毒感染的併發症(肝硬化和肝癌等)，和進一步傳播給其他人。
- b. 針對有高風險感染 C 型肝炎病毒的愛滋病毒感染者(如罹患性病，曾感染 C 型肝炎病毒者，曾接受小分子抗病毒藥物治療，或肝功能異常)，提供每三

個月一次的 C 型肝炎病毒(pooled-plasma HCV RNA testing by COBAS® AmpliPrep HCV Test, v2.0, Roche, USA)檢測，預估 200-300 位感染者。C 型肝炎病毒(pooled HCV RNA testing by COBAS® AmpliPrep HCV Test, v2.0, Roche, USA)：將 15 人合併成一管一起檢查一次，若陰性，則全陰性。若陽性，再五人一組，各測一次。陽性五人一組者，再分別每個人檢查，確定何者感染 C 型肝炎病毒)篩檢

c. 分析急性 C 型肝炎的發生率，危險因子，藥物治療對於疫情影響，重複感染發生率和危險因子。

4. D 型肝炎病毒

a. 提供合併 B 型肝炎病毒感染之愛滋病毒感染者，定期或臨床上有急性肝炎發生時，檢測 D 型肝炎病毒抗體(約 75 人次)，以了解其在臨床上的角色。

b. D 型肝炎病毒抗體陽性者，將再進一步 D 型肝炎病毒核酸檢測。

i. 萃取 hepatitis delta virus RNA

採用 QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN)商用試劑組，抽取檢體中的 D 型肝炎病毒。首先，將收集到的血清檢體混勻後，取出 140 μ L 血清，再加入 560 μ L AVL 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 560 μ L 100% 乙醇，再以震盪器充份混勻後，分次加入含矽膠膜之管柱 (QIAamp spin column)中，以轉速 8,000 rpm 離心 1 分鐘，去除過濾液。如此反覆數次，直到所有檢體液都過濾完全。再加入 500 μ L AW1 清洗緩衝液，以轉速 8,000 rpm 離心 1 分鐘。除去濾液之後，加入 500 μ L AW2 清洗緩衝液，以轉速 14,000 rpm 離心 3 分鐘。去除過濾液之後，再以轉速 14,000 rpm 離心 1 分鐘，以完全去除殘留於矽膠膜管柱中的酒精。再將此矽膠膜管柱移

至新的微量離心管中，最後加入 40 μ L AVE 緩衝液，室溫靜置 1 分鐘，以轉速 8000 rpm 離心 1 分鐘，再收集含 RNA 之濾出液，保存於-80°C。

ii 反轉錄酶反應

萃取 D 肝炎病毒的 RNA，須先經由反轉錄酶反應，做成 cDNA 後，再經由聚合酶連鎖反應(PCR)來放大 HDV delta-gene fragments。首先，取 10 μ L 萃取 D 肝炎病毒的 RNA，加入 1 μ L RT primer(HDV850) (0.5 μ g/ μ L)，在 70°C 作用 5 分鐘後置冰上 5 分鐘。再加入適當的反轉錄酶緩衝液、dNTP、及反轉錄酶，在 40°C 作用一小時。之後，再 70°C 作用 15 分鐘，使反應停止後即可。所得之 cDNA 可接著做聚合酶連鎖反應，或者保存於-20°C。

iii 聚合酶連鎖反應(PCR)放大

利用聚合酶連鎖反應(PCR)來放大 HDV delta-gene fragments。第一次 PCR 所用的引子對為 HDV-1380(5' GGA GCW CCC CCG GCG AAG A 3')和 HDV-850 (5' CGG ATG CCC AGG TCG GAC 3')。在 50 μ l 的 PCR 標準反應溶液中 (10mM Tris-HCl [pH9.0]，50mM 氯化鉀溶液，1.5mM 氯化鎂溶液，0.1%(w/v) gelatin，1% Triton X-100，0.25mM dNTPs，每個 primer 10 pmol 及 1 單位的 Taq DNA 聚合酶)，約加入 1 μ l 的 cDNA。PCR 放大反應的溫度及條件為 94° C/3 分鐘，再跑 40 個循環：94° C /1 分鐘，55° C/1 分鐘，72° C/2 分鐘。接著將初次的 PCR 產物稀釋 50 倍，用 HDV-856F (5' AGG TGG AGA TGC CAT GCC GAC3')和 HDV-1275R (5' GGA YCA CCG AAG AAG GAA GGC C3')這兩個引子來進行第二次 PCR 放大反應。溫度的設定和初次的 PCR 相同，也跑 40 個循環。最後預期的 PCR 產物大小約為 500bp。所有的 PCR 反應產物，都將藉由電泳及 Ethidium bromide 染色確定其純度。

iv. DNA 定序

PCR 純化的產物將利用 Dye Terminator Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, U.S.A.) 來作定序。將利用引子 HDV-856F (5' AGG TGG AGA TGC CAT GCC GAC 3') 來作病毒定序；所得到的 DNA 序列將利用 Mega(molecular evolutionary genetics analysis) 10 電腦軟體來作初步基因序列的整理。

c. 分析 D 型肝炎的發生率，危險因子，病毒血症隨時間變化，並追蹤其對肝臟的影響

結果

A 型肝炎病毒 (hepatitis A virus, HAV)

2015-2017 年間在台灣發生 HAV 群突發。在 2017 年九月時，約 62% 的高風險族群接受疾管局發起一劑公費 HAV 疫苗。本研究欲評估 HIV 感染者對兩劑標準 HAV 疫苗施打沒產生抗 A 型肝炎病毒抗體(anti-HAV antibody)，或起初有 anti-HAV antibody 產生，但後來抗體消失，再次施打一劑或兩劑 HAV 疫苗後，anti-HAV antibody 產生的狀況。共 153 位 HIV 感染者在接受兩劑標準 HAV 疫苗施打沒反應，或起初有 anti-HAV antibody 產生但後來消失，隨機分成兩組，各再次接受一劑或兩劑(兩劑隔四週)HAV 疫苗施打。追蹤至 48 週，兩組產生 anti-HAV antibody 的比例各自為 71.4% vs. 80.2% (p 值為 0.20)。但 anti-HAV antibody 的效價在施打兩劑者較高。對第一次兩劑標準 HAV 疫苗施打沒產生 anti-HAV antibody 的 HIV 感染者，相較於只追加一劑，較容易在追加兩劑 HAV 疫苗後，產生 anti-HAV antibody (68.4% vs. 44.1%, p 值為 0.038)。研究過程中，並沒有任何嚴重不良反應發生。

於 2015/6/1 至 2017/12/31 在台大醫院接受兩劑標準 HAV 疫苗施打 HIV 感染者有 1185 位，其中 95% 在第二劑施打完後的 12 個月內產生 anti-HAV antibody。產生抗體者，有 986 位抗體追蹤超過 60 個月，其中 90.7% (894/986) anti-HAV antibody 仍持續存在，92 位 anti-HAV antibody 消失。在多變數分析中，相較於 anti-HAV antibody 仍持續存在者，抗體消失者和較高 BMI 有關(每增加 1 kg/m²，校正後的勝算比為 1.1，95% 信賴區間為 1.04-1.17，P 值為 0.002)，但施打 HAV 疫苗時 HIV 病毒量小於 200 copies/mL(校正後的勝算比為 0.28，95% 信賴區間為 0.14-0.59，P 值為 0.001)，或第一劑 HAV

疫苗廠牌為 Vaqta (相較於 Havrix) (校正後的勝算比為 0.44，95%信賴區間為 0.27-0.70，P 值為 0.001)，或越高的最低 CD4 數者(每增加 10 cells/mm³，校正後的勝算比為 0.98，95%信賴區間為 0.97-1.00，P 值為 0.044)，抗體較不易消失。

B 型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)

台灣自 1986 年後，新生兒出生後，全面施打 B 型肝炎疫苗，以減少成年後 HBV 感染的影響。在新生兒出生時施打 B 型肝炎疫苗的世代，成年後抗體可能消失，本研究評估再次補打 B 型肝炎疫苗標準或雙倍劑量的成效。收案時間是 2018 至 2023 年六月，在研究期間，共 526 位受試者參加(包括 354 位 HIV 感染者和 172 位無 HIV 感染的高風險罹患 HIV 的男男間性行為者)，收案地點為四家 HIV 指定醫院(393 位在台北台大，53 位在新竹台大，51 位在雅東醫院，29 位在成大醫院)。研究中共 266 位接受標準劑量 B 型肝炎疫苗，260 位接受雙倍劑量 B 型肝炎疫苗。截至目前為止，共 476 位(90%)完成 28 週的追蹤，414 位(78%)完成 48 週的追蹤。兩組人口學特徵相當，僅雙倍劑量組相較於標準劑量組，較高比例感染梅毒(31.9% vs. 23.4%，P 值為 0.029)。在 B 型肝炎疫苗施打後第 4, 24, 28, 48 週的追蹤，不論是否有 HIV 感染，相較於標準劑量組，雙倍劑量組產生抗體(anti-HBs ≥10 mIU/ml)的比例較高，或達到較高的效價(anti-HBs ≥100 mIU/ml)。在多變數的分析中，跟第 28 (表 1)及 48 (表 2)週抗體可達到較高的效價(anti-HBs ≥100 mIU/ml)相關的因子皆為雙倍劑量，年紀，和篩檢時 anti-HBs antibody 的效價。

表 1. 第 28 週和抗體反應相關的因子，雙倍劑量，年齡，and 施打疫苗前篩檢時 anti-HBs 抗體效價和其相關。

	第28週抗體反應 (anti-HBs≥10 mIU/ml)		第28週高抗體反應 (anti-HBs≥100 mIU/ml)	
	勝算比 (95% 信賴區間)	P 值	勝算比 (95% 信賴區間)	P 值
劑量 (雙倍 vs. 標準)	2.69 (1.14-6.37)	0.023	2.47 (1.44-4.26)	0.001
年齡, 每增加一歲	0.99 (0.80-1.01)	0.099	0.92 (0.86-0.99)	0.041
HIV感染, (感染者 vs. 非感染者)	0.96 (0.39-2.40)	0.939	0.95 (0.52-1.72)	0.863
篩檢時anti-HBs抗體效價, 每增加 1 mIU/ml	1.71 (1.23-2.38)	0.001	1.85 (1.48-2.31)	<0.001

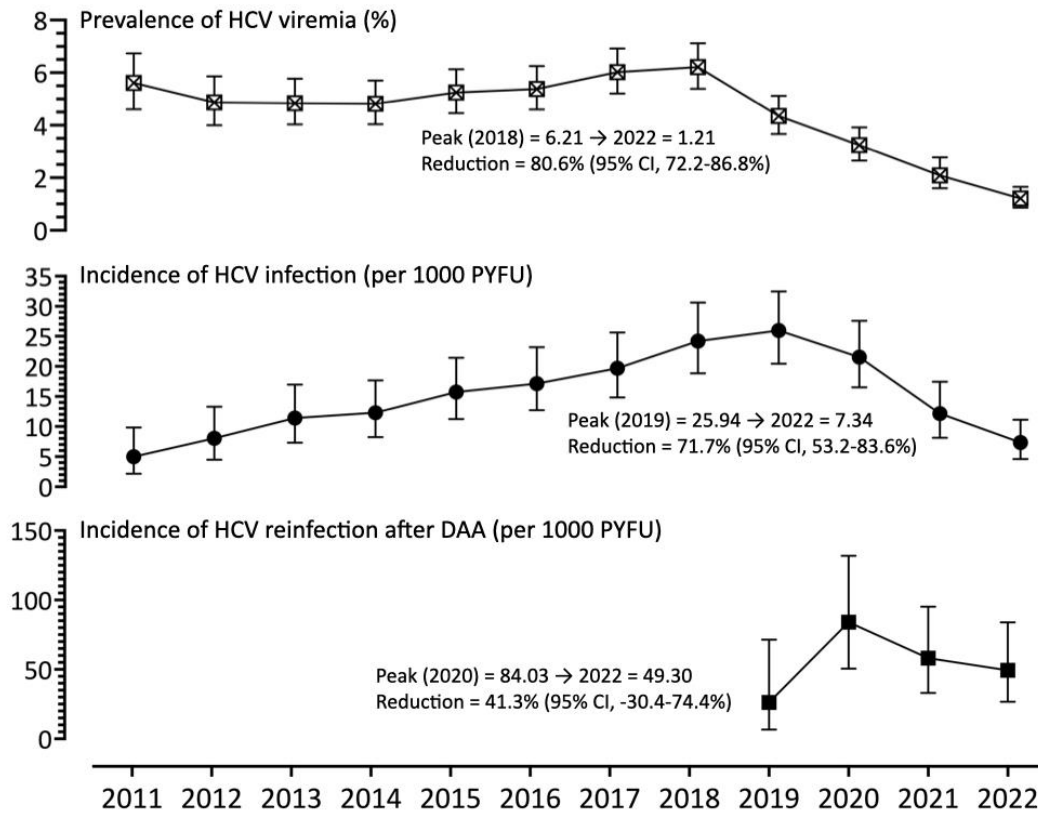
表 2. 第 48 週和抗體反應相關的因子，雙倍劑量，年齡，and 施打疫苗前篩檢時 anti-HBs 抗體效價和其相關

	第48週抗體反應 (anti-HBs≥10 mIU/ml)		第48週高抗體反應 (anti-HBs≥100 mIU/ml)	
	勝算比 (95% 信賴區間)	P 值	勝算比 (95% 信賴區間)	P 值
劑量 (雙倍 vs. 標準)	2.46 (1.24-4.87)	0.010	2.12 (1.33-3.38)	0.002
年齡, 每增加一歲	0.90 (0.81-0.99)	0.042	0.91 (0.85-0.98)	0.011
HIV 感染, (感染者 vs. 非感染者)	0.82 (0.39-1.72)	0.594	0.74 (0.44-1.25)	0.258
篩檢時 anti-HBs 抗體效價, 每增加 1 mIU/ml	1.54 (1.23-1.95)	<0.001	1.46 (1.27-1.68)	<0.001

C 型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV)

為在臺灣於 2025 年達到世界衛生組織於 2030 年根除 HCV 的目標，國內對使用口服抗 HCV 藥物的限制於 2021 年取消再次治療的限制。高風險罹患急性 HCV 感染的 HIV 感染者(定義為過去六個月內曾罹患 HCV 病毒血症，罹患性病，或有無法解釋的肝功能異常)，在本院就診的過程中，每三個月檢測血中 C 型肝炎病毒。至 2022 年底，共追蹤了 4465 位 HIV 感染者(其中包括 321 位自 2018 年起，曾接受口服抗 HCV 藥物，成功根除 HCV 者)。跟 2018 年的 HCV 病毒血症的盛行率(6.21%)相比，截至 2022，其盛行率(1.21%)大幅下降 80.6% (95%信賴區間為 72.2-86.8%)。第一次的 HCV 病毒血症的發生率於 2019 年達到巔峰(每 1000 人年有 25.94 個個案，95%信賴區間為 20.44-32.47)，截至 2022，此發生率大幅下降 71.7% (95%信賴區間為 53.2-86.3%)，為每 1000 人年有 7.34 個個案，95%信賴區間為 4.61-11.13)。HCV 再次感染的病毒血症發生率於 2020 年達到巔峰(每 1000 人年有 84.03 個個案，95%信賴區間為 50.58-131.8)，截至 2022 仍高達每 1000 人年有 49.30 個個案(95%信賴區間為 26.71-83.82)，相較於 2020 到巔峰，HCV 再次感染的病毒血症發生率下降 41.3% (95%信賴區間為 -30.4 to 74.4%)。

圖. HIV 感染者在 2011-2022 HCV 病毒血症(HCV viremia)和再次感染(reinfection)的盛行率 (prevalence, %)和發生率(incidence, 每 1000 人年)的趨勢。

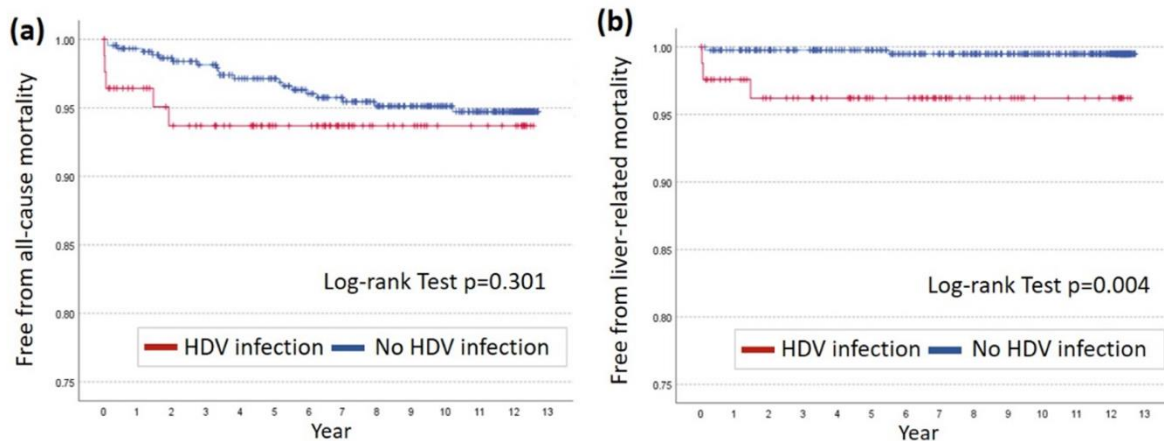


縮寫: HCV, hepatitis C virus; 95% CI, 95% confidence interval; DAA, direct-acting antivirals, PYFU, person-year of follow-up.

D 型肝炎病毒 (hepatitis D virus, HDV)

於 2011-2022 年在台大醫院就診的 534 位同時感染 HBV 的 HIV 感染者中，其年齡中位數為 37.8 歲(四分位距為 32.6-44.8)，男男間性行為者有 438 位(82.0%)。這些病患中，有 6.7%(36/534)，其 HDV 抗體(anti-HDV antibody)一開始為陽性。在同時感染 B 型肝炎的 HIV 感染者中，有 498 位一開始 anti-HDV antibody 為陰性，觀察至 2023 年九月(共追蹤 3873.54 個人年)，49 位(9.8%)感染者其 anti-HDV antibody 從陰轉陽，換算成發生率為每 1000 人年有 12.65 個個案。在追蹤的過程中，這些合併 HBV/HIV 的感染者，90.3%的病患有使用包含 tenofovir 的抗病毒藥物，其任何原因死亡率，和肝臟相關死亡率，即肝癌發生率和肝硬化分別為 4.7% (25/534)，0.9% (5/534)，1.5% (8/534)，及 2.6% 2.6% (12/454)。在多變數分析中，HDV 感染和肝臟相關死亡率相關(調整後的風險比值，hazard ratio 11.632，95%信賴區間為 1.380-98.041，P 值為 0.024；90%信賴區間為 1.080-100.092)。不管是否有 HDV 感染，其任何原因死亡率和發生肝癌的風險相當。

圖. 同時感染 HBV 的 HIV 感染者，不管是否有 HDV 感染，之 Kaplan-Meier 存活估計 (a) 任何原因死亡率(all-cause mortality rate) (b) 肝臟相關死亡率 (liver-related mortality)



討論

本研究在 HIV 感染者建立 A, B, C, D 型肝炎病毒感染適當的預防和治療流程，以減少其進一步的傳播，和感染後對 HIV 感染者造成的健康傷害，和其他民眾的影響。對兩劑標準 HAV 疫苗施打沒反應，或起初有抗 A 型肝炎病毒抗體(anti-HAV antibody)產生但後來消失的 HIV 感染者，建議可再施打兩劑(兩劑隔四週)HAV 疫苗，以產生抗 A 型肝炎病毒抗體(anti-HAV antibody)。兩劑標準 HAV 疫苗施打後，需定期追蹤 HIV 感染者的 anti-HAV antibody 變化，對無法產以隨時提供 HAV 疫苗，促進抗體產生，以避免 HAV 感染。出生於全面新生兒接種 B 型肝炎病毒疫苗的世代的 HIV 感染者，其 anti-HBV antibody 可能隨時間消失，需定期監測以即時提供 HBV 疫苗，促進抗體產生，以避免 HBV 感染。在高風險罹患急性 HCV 感染的 HIV 感染者，每三個月檢查其血中 C 型肝炎病毒，若檢查出 HCV 感染者，再積極搭配國內根除，給予口服抗 HCV 藥物以治癒 C 型肝炎病毒感染，可使 HCV 病毒血症的盛行率和發生率大幅下降，但 HCV 再次感染的病毒血症發生率仍偏高。同時感染 HBV 的 HIV 感染者仍有罹患 HDV 感染的風險，且 HDV 感染和肝臟相關死亡率相關。

本研究將 2015/6/1 至 2017/12/31 在台大醫院接受兩劑標準 HAV 疫苗施打的 HIV 感染者納入分析，因 2017 年後，國內未再有 A 型肝炎疫情，無法評估疫苗接種的臨床效益，只能藉由測量抗體效價來評估。關於本研究觀察到 HCV 再次感染的病毒血症發生率仍偏高，可見民眾的行為模式並未改變，導致再次感染。為避免其再進一步傳播給他人，再次協治療仍是重要。同時，應積極衛教，避免再次感染的風險。另一方面，積極找出 HCV 未診斷和治療者，亦是防治上的重點。對性病感染者，已治療過且有

再次感染風險的民眾，或靜脈藥癮者，考慮提供三到六個月免費 HCV 抗原篩檢，若確定 HCV 感染，即積極治療，以避免再傳播給他人。

結論與建議

1. 對兩劑標準 HAV 疫苗施打沒反應，或起初有抗 A 型肝炎病毒抗體 (anti-HAV antibody) 產生但後來消失的 HIV 感染者，建議可再施打兩劑(兩劑隔四週)HAV 疫苗，以產生抗 A 型肝炎病毒抗體(anti-HAV antibody)。
2. 出生於全面新生兒接種 B 型肝炎病毒疫苗的世代的 HIV 感染者，其 anti-HBV antibody 可能隨時間消失，需定期監測以即時提供 HBV 疫苗，促進抗體產生，以避免 HBV 感染。
3. 在高風險罹患急性 HCV 感染的 HIV 感染者，每三個月檢查其血中 C 型肝炎病毒，若檢查出 HCV 感染者，再積極搭配國內根除，給予口服抗 HCV 藥物以治癒 C 型肝炎病毒感染，這可使 HCV 病毒血症的盛行率和發生率大幅下降，但 HCV 再次感染的病毒血症發生率仍偏高。為避免 HCV 再次感染者再進一步傳播給他人，再次協助其治療 HCV 仍是重要。同時，應對 HCV 再次感染者積極衛教，避免再次感染的風險。另一方面，積極找出 HCV 未診斷和治療者，亦是防治上的重點。對性病感染者，已治療過且有再次感染風險的民眾，或靜脈藥癮者，考慮提供三到六個月免費 HCV 抗原篩檢，和若確定診斷，即積極治療，以避免再傳播給他人。
4. 同時感染 HBV 的 HIV 感染者仍有罹患 HDV 感染的風險，且 HDV 感染和肝臟相關死亡率相關。

參考文獻：

1. Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One* 2013; 8(12): e81355.
2. Marcus JL, Leyden WA, Alexeeff SE, et al. Comparison of Overall and Comorbidity-Free Life Expectancy Between Insured Adults With and Without HIV Infection, 2000-2016. *JAMA Netw Open* 2020; 3(6): e207954.
3. Sun J, Althoff KN, Jing Y, et al. Trends in Hepatocellular Carcinoma Incidence and Risk Among Persons With HIV in the US and Canada, 1996-2015. *JAMA Netw Open* 2021; 4(2): e2037512.
4. Lo Re V, 3rd, Newcomb CW, Carbonari DM, et al. Determinants of Liver Complications Among HIV/Hepatitis B Virus-Coinfected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019; 82(1): 71-80.
5. Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(8): e235-e79.
6. Chow EPF, Grulich AE, Fairley CK. Epidemiology and prevention of sexually transmitted infections in men who have sex with men at risk of HIV. *Lancet HIV* 2019; 6(6): e396-e405.
7. Chen GJ, Lin KY, Sun HY, et al. Incidence of acute hepatitis A among HIV-positive patients during an outbreak among MSM in Taiwan: Impact of HAV vaccination. *Liver Int* 2018; 38(4): 594-601.
8. Chan DP, Sun HY, Wong HT, Lee SS, Hung CC. Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review. *Int J Infect Dis* 2016; 49: 47-58.
9. Hung CC, Wu SM, Lin PH, et al. 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(11): 1625-33.
10. Huang SH, Huang CH, Wang NC, et al. Early Seroreversion After 2 Doses of Hepatitis A Vaccination in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients: Incidence and Associated Factors. *Hepatology* 2019; 70(2): 465-75.
11. Sheng WH, Chen MY, Hsieh SM, et al. Impact of chronic hepatitis B virus (HBV) infection on outcomes of patients infected with HIV in an area where HBV infection is hyperendemic. *Clin Infect Dis* 2004; 38(10): 1471-7.
12. Lu FT, Ni YH. Elimination of Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis B

- Virus: 35 Years of Experience. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2020; 23(4): 311-8.
13. Huang YC, Hsieh SM, Sheng WH, et al. Serological responses to revaccination against HBV in HIV-positive patients born in the era of nationwide neonatal HBV vaccination. *Liver Int* 2018; 38(11): 1920-9.
 14. Huang YS, Sun HY, Chang SY, et al. Long-term virological and serologic responses of chronic hepatitis B virus infection to tenofovir disoproxil fumarate-containing regimens in patients with HIV and hepatitis B coinfection. *Hepatol Int* 2019; 13(4): 431-9.
 15. Sheng WH, Hung CC, Kao JH, et al. Impact of hepatitis D virus infection on the long-term outcomes of patients with hepatitis B virus and HIV coinfection in the era of highly active antiretroviral therapy: a matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2007; 44(7): 988-95.
 16. Sun HY, Chang SY, Yang ZY, et al. Recent hepatitis C virus infections in HIV-infected patients in Taiwan: incidence and risk factors. *J Clin Microbiol* 2012; 50(3): 781-7.
 17. Ho SY, Su LH, Sun HY, et al. Trends of recent hepatitis C virus infection among HIV-positive men who have sex with men in Taiwan, 2011-2018. *EClinicalMedicine* 2020; 24: 100441.
 18. Lockart I, Matthews GV, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: the evolving epidemic in HIV-positive and HIV-negative MSM. *Curr Opin Infect Dis* 2019; 32(1): 31-7.
 19. Ingiliz P, Martin TC, Rodger A, et al. HCV reinfection incidence and spontaneous clearance rates in HIV-positive men who have sex with men in Western Europe. *J Hepatol* 2017; 66(2): 282-7.
 20. Huang MH, Chang SY, Liu CH, et al. HCV reinfections after viral clearance among HIV-positive patients with recent HCV infection in Taiwan. *Liver Int* 2019; 39(10): 1860-7.
 21. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf;jsessionid=C50485C50BE39B78264A0D0D774D8688?sequence=1>. Accessed October 20.

22. Yu ML, Chen PJ, Dai CY, et al. 2020 Taiwan consensus statement on the management of hepatitis C: part (I) general population. *J Formos Med Assoc* 2020; 119(6): 1019-40.
23. Yu ML, Chen PJ, Dai CY, et al. 2020 Taiwan consensus statement on the management of hepatitis C: Part (II) special populations. *J Formos Med Assoc* 2020; 119(7): 1135-57.
24. Braun DL, Hampel B, Ledergerber B, et al. A treatment as prevention trial to eliminate hepatitis C among men who have sex with men living with HIV in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2020.
25. Martinello M, Yee J, Bartlett SR, et al. Moving Towards Hepatitis C Microelimination Among People Living With Human Immunodeficiency Virus in Australia: The CEASE Study. *Clin Infect Dis* 2020; 71(6): 1502-10.
26. Garvey L, Smith C, Stingone C, et al. Fall in HCV incidence in HIV+ MSM in London following expansion of access to DAA therapy Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, 2019.
27. Boerekamps A, van den Berk GE, Lauw FN, et al. Declining Hepatitis C Virus (HCV) Incidence in Dutch Human Immunodeficiency Virus-Positive Men Who Have Sex With Men After Unrestricted Access to HCV Therapy. *Clin Infect Dis* 2018; 66(9): 1360-5.
28. Thomson EC, Nastouli E, Main J, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS* 2009; 23(1): 89-93.
29. Sun HY, Chiang C, Huang SH, et al. Three-Stage Pooled Plasma Hepatitis C Virus RNA Testing for the Identification of Acute HCV Infections in At-Risk Populations. *Microbiol Spectr* 2022; 10(3): e0243721.

計畫編號：MOHW112-CDC-C-114-000103

衛生福利部疾病管制署 112 年委託科技研究計畫

計畫名稱：

愛滋病毒感染者抗藥性之監測與追蹤研究

年度/全程研究報告

子計畫主持人：張淑媛

研究人員：洪健清、孫幸筠

執行期間：112 年 01 月 01 日至 112 年 12 月 31 日

壹、 中文摘要

雖然愛滋病毒感染的本國病患皆可接受一天一錠的三合一複方藥品抗病毒藥物(Single Tablet Regimen, STR)為第一線治療組合，但是根據我們過去多年的研究結果發現，仍有少許病人可能因為服藥遵囑性不佳或是在一開始感染時就得到抗藥性病毒株，所以發生治療失敗。因此，本計畫首先分析 2022-2023 年的原生性抗藥性的盛行率。相較於 2021 年任一類藥物 18.2%(37/203)的抗藥性盛行率，2022 及 2023 年已下降至 17.1%(28/164)及 15.7%(16/102)。NRTI 類的抗藥性盛行率下降更多，從 2021 年的 7.9%(16/203)下降到 2022 的 5.5%(9/164)及 2023 年的 2.9%(3/102)。值得注意的是，PI 類(3.9%；4/102)及 INSTI 類(6.9%；7/101)藥物的抗藥性盛行率在 2023 年有明顯上升的現象。接下來，根據抗藥性基因突變的分析結果，我們計算這些檢體對於三合一複方藥品抗病毒藥物的感受性[genotypic sensitivity score (GSS)]。針對有三種成分的 STR 物，3 分表示這個藥物仍十分有效，可抑制病毒；2.5 分以下，根據我們之前的研究顯示，對於 genetic barrier 比較低的藥物可能會有治療失敗的疑慮。依據目前規範建議使用的四種 STR 藥物感受性分析，2022 及 2023 年對於含 nNRTI 的 Odefsey (TAF/FTC/RPV)及 DelstrigoR (TDF/FTC/DOR)具有 2.5 分以上感受性的比例分別為 95.1%(2022)及 93.1%(2023)，與 97.6%(2022)及 96.1%(2023)。而 2022 及 2023 年對於含 INSTI 的 Triumeq (3TC/ABC/DTG)及 Biktarvy (TAF/FTC/BIC) 具有 2.5 分以上感受性的比例分別為 93.4%(2022)及 92.1%(2023)，與 97.4%(2022)及 97.0%(2023)。2022 及 2023 年對於二合一口服藥 Dovato 具有 1.5 分以上感受性的比例分別為 96.1%(2022)及 93.1%(2023)。本研究結果證明，現行藥物，除了 Odefsey 及 Triumeq 比較值得注意之外，其它藥物在第一線使用時仍屬十分安全。

關鍵詞：人類免疫不全病毒(HIV-1)、抗藥性分析、蛋白酶、反轉錄酶、嵌合酶、genotypic sensitivity score (GSS)

貳、英文摘要

Although all patients infected with HIV-1 in Taiwan can receive the three-in-one compound antiviral drug (Single Tablet Regimen, STR) as the first-line treatment combination, according to our previous study results, we have found that there are still some patients may experience treatment failure because of poor medication compliance or because they acquire drug-resistant viral strains at the beginning of the infection. Therefore, this study first analyzes the prevalence of drug resistance in treatment-naïve patients in 2022-2023. Compared with the drug resistance prevalence rate of 18.2% (37/203) for any type of drug in 2021, it has dropped to 17.1% (28/164) and 15.7% (16/102) in 2022 and 2023, respectively. The prevalence of NRTI resistance declined even more obvious, from 7.9% (16/203) in 2021 to 5.5% (9/164) in 2022 and 2.9% (3/102) in 2023. It is worth noting that the prevalence of drug resistance of PI (3.9%; 4/102) and INSTI (6.9%; 7/101) drugs has increased in 2023. Next, based on the analysis results of drug resistance gene mutations, we calculated the genotypic sensitivity score (GSS) of these specimens to the three-in-one or two-in-one antiviral drugs. For the three-component STR drug, a score of 3 means that the drug is still very effective and can inhibit the virus; a score of less than 2.5 means that, according to our previous research, there may be concerns about treatment failure for drugs with a relatively low genetic barrier. According to the susceptibility analysis of the four STR drugs recommended in the current regulations, the proportion of nNRTI-containing Odefsey (TAF/FTC/RPV) and DelstrigoR (TDF/FTC/DOR) with susceptibility points of 2.5 or above in 2022 and 2023 are 95.1% (2022) and 93.1% (2023), and 97.6% (2022) and 96.1% (2023), individually. In 2022 and 2023, the proportions of INSTI-containing Triumeq (3TC/ABC/DTG) and Biktarvy (TAF/FTC/BIC) with a sensitivity of 2.5 or above are 93.4% (2022) and 92.1% (2023), and 97.4% (2022) and 97.0% (2023), respectively. In 2022 and 2023, the proportions with a sensitivity of 1.5 or above for the two-in-one oral drug Dovato are 96.1% (2022) and 93.1% (2023) respectively. The results of this study prove that the current drugs, except Odefsey and Triumeq, which are more noteworthy, are still very safe when used in the first line.

Keywords : HIV-1, genotypic resistance test, protease, reverse transcriptase, integrase, genotypic sensitivity score (GSS)

(一) 前言

抗愛滋病毒藥物治療(antiretroviral therapy, ART)可有效控制愛滋病毒感染者的病毒量、提高病人的免疫力，及大幅降低病患發生伺機性感染、腫瘤與死亡的風險。在四大類的抗病毒藥物中，非核苷類反轉錄酶抑制劑(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, nNRTIs)的基因障礙(genetic barrier)比較低，即其一個胺基酸的基因突變，例如 K103N，則會造成患者對於 nevirapine 及 efavirenz 兩種抗病毒藥物產生抗藥性。因此，在大量使用 nNRTIs 類藥物及資源有限國家，nNRTIs 中抗藥相關突變(RAM)的增長趨勢，會影響大多數病人第一線治療的成效。早期，在台灣大量使用 nNRTIs 時，我們也曾觀察到這樣的趨勢，並及時提出論述及發表論文提醒大家[1]。WHO 也在 2018 年建議任何第一線使用 nNRTIs 為處方之一的病人必須在服藥前做抗藥性基因分析，以減少治療失敗的機率。由於台灣抗藥性基因檢查不是很普及，治療前的抗藥性基因檢查可能會造成開始用藥的時機延後。如果要推動診斷立即治療，醫師在開立處方時，可能還無法得到 HIV 病毒抗藥性報告，而如何選擇一個安全有效的藥物是治療成功的重要考量。而根據台灣之前的抗藥性流行病學研究，nNRTIs 抗藥性盛行率在 8-14%之間^[1-3]，因此，我們建議如果病人要立即服用以 nNRTIs 為基礎的第一線處方藥物時，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。

在 2016 年 6 月，台灣開始引進三個每天服用一次的一顆三合一單一錠劑抗病毒藥物(Single Tablet Regimen, STR)為第一線治療組合。單一錠劑抗病毒藥物的最大好處除了一天一粒方便使用外，因其藥物種類及劑量固定，所以病人不會因為像之前少服一或兩種藥物那麼容易產生抗藥性。因應世界衛生組織(WHO)發布最新愛滋治療指引，衛生福利部疾病

管制署更參考 WHO、美國及歐盟建議，重新修訂「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，兼顧費用及藥物特性，將處方分類且正名為第一線推薦處方、第一線替代處方及第二線處方，最新版的建議於 2023 年 02 月起生效。目前，根據「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，愛滋病毒感染的本國病患可選擇接受四種三合一單錠處方藥物(Single Tablet Regimen, STR)或是一種二合一的單錠處方為第一線治療組合。四種三合一單錠處方藥物包括 TAF/FTC/RPV (Odefsey)、TDF/3TC/DOR (Delstrigo)、ABC/3TC/DTG (Triumeq)、及 TAF/FTC/BIC (Biktarvy)；二合一的單錠處方為 DTG/3TC (Dovato)。這些複方藥物主要含有核苷酸反轉錄酶抑制劑(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)，並搭配非核苷酸衍生物的反轉錄酶抑制劑(nNRTIs)，或是嵌合酶抑制劑(integrase strand transfer inhibitors, INSTIs)。這些第一線治療藥物在我們去年針對台灣北部新開始用藥的感染者所進行的調查中，對於含 nNRTI 的 Odefsey (TAF/FTC/RPV)及 Delstrigo (TDF/FTC/DOR)具有 2.5 分以上感受性的比例分別為 95.7%及 99.7%。而對於含 INSTI 的 Triumeq (3TC/ABC/DTG)及 Biktarvy (TAF/FTC/BIC) 具有 2.5 分以上感受性的比例都是 97.2%。證明這些藥物當時在第一線使用時仍屬安全。

此外，衛生福利部疾病管制署也積極推動診斷立即治療，希望可以提早達到 WHO-90-90-90 策略的後兩個 90。由於如果要推動診斷立即治療，醫師在開立處方時，可能還無法得到 HIV 病毒抗藥性報告，因此如何選擇一個安全有效的藥物是治療成功的重要考量。根據台灣之前的抗藥性流行病學研究，nNRTIs 抗藥性盛行率在 8-14%之間^[1-3]。而根據之前我們在未曾接受治療的 HIV 病人的研究報告指出，對於任一類藥物具有抗藥性的比例為 19.5%；其中針對 PIs、NRTIs、nNRTIs 藥物的抗藥性基

因型盛行率分別為 1.1%、4.8%、及 14.0%；對於 INSTIs 的抗藥性基因型盛行率為 1.8% (4/220)。對於兩類以上藥物具抗藥性的抗藥性基因型盛行率是 1.5%。因為 nNRTI 的抗藥性基因型盛行率在北部高達 14%，我們建議如果病人要服用以 nNRTIs 為基礎的一天一顆的第一線處方藥物時(例如 TDF/FTC/EFV 及 TDF/FTC/RPV)，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。但是，相較於 2020 年任一類藥物(22.06% vs. 12.17%； $P=0.04$)及 nNRTI 類藥物(19.11% vs. 8.70%； $P=0.019$)的原生性抗藥性盛行率，2022 年已明顯下降。就地理區域來看，nNRTI 抗藥性比例，在 2020 年在各地約 20% 左右，其中新北(28%，7/25)比較高，台大(19.23%，5/26)、桃園(18.75%，6/32)及南部(16.32%，8/49)次之。到 2022 年，新北(12%，3/25)有下降，但是還是相對比較高；桃園(10.42%，5/48)及南部(6.67%，2/30)次之，台大則沒有。這些結果表示雖然 nNRTI 抗藥性基因突變的盛行率有下降趨勢，但是因其會對 nNRTI 類藥物造成中度及高度的抗藥性，所以仍需持續追蹤監測。

(二) 材料與方法

研究受試者納入條件及臨床資料收集

本計畫自2022/01/01至2023/11/06，共收集664件血清檢體做抗藥性基因檢測；其中344件為未接受抗愛滋病毒藥物的病人檢體，320件為治療失敗的血清檢體。

未接受抗愛滋病毒藥物的病人檢體主要來自國立臺灣大學醫學院附設醫院(N=40)，亞東紀念醫院(N=75)，衛生福利部桃園醫院(N=121)，輔仁大學附設醫院(N=4)，國立臺灣大學醫學院附設醫院新竹臺大分院(N=4)，新竹馬偕紀念醫院(N=6)，臺中榮民總醫院(N=6)，國立成功大學醫學院附設醫院(N=81)，及奇美醫院(N=7)。治療失敗的血清檢體主要來自國立臺灣大學醫學院附設醫院(N=108)台北醫學大學附設醫院(N=1)，台北馬偕紀念醫院(N=2)，國泰綜合醫院(N=1)，亞東紀念醫院(N=17)，衛生福利部桃園醫院(N=34)，輔仁大學附設醫院(N=21)，羅東博愛醫院(N=1)，國立臺灣大學醫學院附設醫院新竹臺大分院(N=34)，新竹馬偕紀念醫院(N=24)，臺中榮民總醫院(N=2)，中山醫學大學附設醫院(N=3)，國立成功大學醫學院附設醫院(N=25)，奇美醫院(N=42)，及國立臺灣大學醫學院附設醫院雲林分院(N=5)。

萃取人類免疫不全病毒RNA

我們採用 QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN)商用試劑組，抽取檢體中的愛滋病毒RNA。首先，將收集到的血清檢體混勻後，取出140 μ L血清，再加入560 μ L AVL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560 μ L 100% 乙醇，再以震盪器充份混勻後，分次加入含矽膠膜之管柱（QIAamp spin column）中，以轉速8,000 rpm離心1分鐘，去除過濾液。如此反覆數次，直到所有檢體液都過濾完全。再加入500 μ L AW1

清洗緩衝液，以轉速8,000 rpm離心1分鐘。除去濾液之後，加入500 μ L AW2清洗緩衝液，以轉速14,000 rpm離心3分鐘。去除過濾液之後，再以轉速14,000 rpm離心1分鐘，以完全去除殘留於矽膠膜管柱中的酒精。再將此矽膠膜管柱移至新的微量離心管中，最後加入40 μ L AVE緩衝液，室溫靜置1分鐘，以轉速8000 rpm離心1分鐘，再收集含RNA之濾出液，保存於-80 $^{\circ}$ C。

反轉錄酶反應

萃取愛滋病毒的RNA，須先經由反轉錄酶反應，做成cDNA後，再經由聚合酶連鎖反應（PCR）來放大*pol*可轉錄區域。首先，取10 μ L萃取愛滋病毒的RNA，加入1 μ L RT primer(*pol*1434A) (0.5 μ g/ μ L)，在70 $^{\circ}$ C作用5分鐘後置冰上5分鐘。再加入適當的反轉錄酶緩衝液、dNTP、及反轉錄酶，在40 $^{\circ}$ C作用一小時。之後，再70 $^{\circ}$ C作用15分鐘，使反應停止後即可。所得之cDNA可接著做聚合酶連鎖反應，或者保存於-20 $^{\circ}$ C。

聚合酶連鎖反應（PCR）放大

我們利用聚合酶連鎖反應（PCR）來放大*pol*可轉錄區域（coding regions）。針對*pol*基因，第一次PCR所用的引子對為*pol*1343A（5'ATG CCA GAA ATA GCA GGG CCC 3'）和*gag*1196（5'CTA GGT ACT ATG TCT GTT AGT GCT 3'）。在50 μ l的PCR標準反應溶液中（10mM Tris-HCl [pH9.0]，50mM氯化鉀溶液，1.5mM氯化鎂溶液，0.1%(w/v) gelatin，1% Triton X-100，0.25mM dNTPs，每個primer 10 pmol及1單位的Taq DNA聚合酶），約加入1 μ l的cDNA。PCR放大反應的溫度及條件為95 $^{\circ}$ C/3分鐘，再跑40個循環：95 $^{\circ}$ C /1分鐘，55 $^{\circ}$ C/1分鐘，72 $^{\circ}$ C/2分鐘。接著將初次的PCR產物稀釋50倍，用*pol*1236A（5'AGC AGA GCC AAC AGC CCC ACC A 3'）和*pol*64（5'CTA AAT CCC TGG ATA AAT CTG A 3'）這兩個引子來

進行第二次PCR放大反應。溫度的設定和初次的PCR相同，也跑40個循環。最後預期的PCR產物大小約為1200bp。放大*integrase*可轉錄區域（coding regions）的引子對為*pol2950A*(5'-TCA KCA CCT GCC ATC TGT TTT CC-3')/2963A (5'-TCC TGT CTA CYT GCC ACA CAA TC-3')。PCR放大反應的溫度及條件為94° C/2分鐘，再跑40個循環：94° C /15秒，55° C/1分鐘，72° C/2分鐘。所有的PCR反應產物，都將藉由電泳及Ethidium bromide染色確定其純度。

聚合酶連鎖反應產物純化

為了之後進行核酸定序反應，聚合酶連鎖反應之產物需先經由電泳分離出單一產物，再經由玻璃纖維基質 (Gel-M™ Gel Extraction System, Viogene) 以去除反應鹽類及引子，進而純化之。首先，將PCR反應產物進行一次電泳。之後，將基因片段所在位置之洋菜膠以刀片切下來，切下之洋菜膠裝在1.5ml微量離心管中，稱重，加入洋菜膠重量1000倍體積的GEX緩衝液，再將微量離心管置於60°C水浴10分鐘。待洋菜膠完全溶於GEX緩衝液後，再把所有液體移到玻璃纖維基質微量離心管柱（Gel-M™ Column）中，在室溫下靜置5分鐘。再以13,000 rpm離心30秒，丟棄濾出液。如此反覆數次，直到所有檢體液都過濾完全。再加入500µL WF清洗緩衝液，以轉速13,000 rpm離心1分鐘。除去濾液之後，加入500µL WS清洗緩衝液，以轉速13,000 rpm離心1分鐘。去除過濾液之後，再以轉速13,000 rpm離心3分鐘，以完全去除WS清洗緩衝液中的酒精成分。再將玻璃纖維基質管柱移到新的1.5 ml微量離心管中，在玻璃纖維基質的中央加入30-50µL E析出緩衝液，在室溫下靜置5分鐘，再以13,000 rpm離心1分鐘，收集含有DNA之濾出液。取3µL DNA濾出液，以1.0% 洋菜膠，經電泳確認其DNA純度及濃度。其餘DNA濾出液則保存於-20°C，待日後DNA定序所用。

DNA定序

PCR純化的產物將利用Dye Terminator Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, U.S.A.) 來作定序。將利用引子831A (5'TCA GCA CAG TAC AAT GYA CAC ATG G3') 及846 (5'CCA ATT GTC CYT CAT ATY TCC TCC T 3') 來作*pol*區域的定序；*pol*2950A(5'-TCA KCA CCT GCC ATC TGT TTT CC-3')/2963A (5'-TCC TGT CTA CYT GCC ACA CAA TC-3')來作*integrase*區域的定序。每一個產物的核酸序列都由產物的五端及三端各定序一次，以確求基因序列的正確性。3100 DNA定序儀 (Applied Biosystems) 將被用來作核酸序列的定序，其操作方法完全依照操作手冊的敘述來作。所得到的DNA序列將利用Sequencher 3.1 電腦軟體來作初步基因序列的整理。

病毒株亞型之分析

我們將利用電腦程式MEGA，version 4來作基因系統樹分析 (phylogenetic analysis)，所得到的種系樹狀圖將被用來決定病毒株之亞型。各種亞型之參考序列將自美國Los Alamos Laboratory的愛滋病毒基因序列資料庫取得(HIV sequence database, http://hiv-web.lanl.gov/content/hiv-db/SUBTYPE_REF/align.html)。至於無法直接由基因系統樹分析決定病毒株之亞型者，則使用電腦程式BLAST 2.0 program(National Center For Biotechnology Information, USA)先行篩選，看是否與之愛滋病毒基因序列資料庫(http://hiv-web.lanl.gov/content/hiv-db/SUBTYPE_REF/align.html)中已知的重組病毒株的序列有相關性。同時，電腦程式Simplot 2.5將會被用來決定是否有不同亞型病毒基因重組的現象，並決定其基因重組的接點 (recombination breakpoints)^[4]。

抗藥性的基因型分析

我們將利用電腦網站Stanford HIV RT and Protease Sequence Database-

HIVdb (<http://hivdb.stanford.edu/hiv/>) 的軟體來進行抗藥性的基因型分析。它利用專家及臨床醫師的觀察結果 (The Stanford database) 設定了內建式的規則 (algorithm)，可依病毒基因序列上的胺基酸變異形式，決定病毒對於目前常用的16種藥物的敏感程度。目前共可分為五級分別為具敏感性 (sensitive)、可能有抗藥性 (potential resistance)、低程度的抗藥性 (low-level resistance)、中程度的抗藥性 (medium-level resistance)、及高程度的抗藥性 (high-level resistance)。而23種藥物則包括NRTI類的zidovudine (AZT)、abacavir (ABC)、lamivudine (3TC)、emtricitabine (FTC) 及tenofovir (TDF)；NNRTI類的nevirapine (NVP)、efavirenz (EFV)、rilpivirine (RPV) 及etravirine (ETR)；蛋白酶抑制藥物darunavir (DRV)、lopinavir (LPV)、及atazanavir (ATV)；鑲嵌酶抑制藥物raltegravir (RAL), dolutegravir (DTG)、及elvitegravir (EVG)。

統計方法

所有的統計分析將利用 SPSS software; version 11.0 (SPSS)進行。類別變數將由 χ^2 或是費雪精確度檢定(Fisher's exact test)分析；連續變數將由 2-sample *t*分析。非類別變數將由Wilcoxon rank sum test分析。 *P* 值小於0.05 將被認為有統計學上的意義。

(三) 結果

本計畫自 2022/01/01 至 2023/11/06，共收集 664 件血清檢體做抗藥性基因檢測；其中 344 件為未接受抗愛滋病毒藥物的病人檢體，320 件為治療失敗的血清檢體。在 344 件未接受抗愛滋病毒藥物的病人檢體中，扣除掉病毒量太低，無法檢驗的 60 支檢體及 18 支正在進行中的檢體，已完成 266 支檢體的抗藥性基因型分析。

以檢體收集的年度來分析原生性抗藥性的盛行率，2022 及 2023 年分別完成 169 件(164 件有反轉錄酶的基因定序；169 件有嵌合酶的基因定序)及 102 件(102 件有反轉錄酶的基因定序；101 件有嵌合酶的基因定序)檢體的分析。2022 年，對任一類藥物、蛋白酶抑制劑、核苷酸反轉錄酶抑制劑、非核苷酸反轉錄酶抑制劑、嵌合酶抑制劑藥物、對於兩類以上藥物具抗藥性的抗藥性基因型的盛行率分別為 17.1% (28/164)、0% (0/164)、5.5% (9/164)、13.4% (22/164)、3.0% (5/169)、及 1.8% (3/164)(圖一)。2023 年截至 11/06，所完成分析的檢體數量為 102 件。對任一類藥物、蛋白酶抑制劑、核苷酸反轉錄酶抑制劑、非核苷酸反轉錄酶抑制劑、嵌合酶抑制劑藥物(N=101)、對於兩類以上藥物具抗藥性的抗藥性基因型的盛行率分別為 15.7% (16/102)、3.9% (4/102)、2.9% (3/102)、10.8% (11/102)、6.9% (7/101)、及 1.0% (1/102)。相較於 2021 年，2022 年的任一類藥物，PI，NRTI 及 INSTI 類藥物的抗藥性盛行率都有下降的趨勢；2023 年的任一類藥物及 NRTI 類藥物的抗藥性盛行率更進一步下降，nNRTI 也有下降，但是 PI 及 INSTI 類藥物的抗藥性盛行率都有上升的趨勢，值得繼續仔細評估。就地理區域來看，之前憂心的 nNRTI 抗藥性比例，2022-2023 年在各地約 12.4%左右，其中桃園(17.2%，16/93)比較高，新北(11.3%，7/62)次之。其

它區域分別為南部(7.7%，5/65)，台大(5.9%，2/34)，新竹(28.6%，2/7)，及台中(20%，1/5)，所以仍需持續追蹤監測。

仔細分析這些病人對各類藥物的抗藥性(圖二至圖四)，發現對 NRTI 類藥物，具高抗藥性的基因突變仍以對 FTC 具抗性的 M184V 突變為主，低度抗藥性的基因突變則是以對 AZT 具抗性的 T215 突變為主(圖二 A)。對 nNRTI 類藥物，具高抗藥性的基因突變仍以對 EFV 具抗性的 K103N 突變為主(圖三 A)。但是值得注意的是，之前常出現的中度抗藥性基因突變組合(K103R+V179D)已逐年下降，取而代之的是(V106I+V179D)的組合，需要後續追蹤注意。對 INSTI 類藥物，雖然還是低度抗藥性的基因突變 E157Q 及 G163K/R 為主(圖四 A)，但是 2023 年出現 6 例造成高抗藥性的 Q148H/K/R 突變，須小心追蹤其後續的變化。

針對藥物的抗藥性程度分析，就 NRTI 類藥物來說，對 FTC 主要仍是高度抗藥性，2022 及 2023 年的比例分別為 1.8%及 1.2%，較 2021 年(3.4%)有下降(圖二 B)。2022 年有 2 例(1.2%)對 TDF 具高抗藥性。相較於 2021 年(4.4%及 3.9%)，2022 及 2023 年的 ABC (1.2%，2.4%)及 AZT (3.0%，0%)的低度抗藥比例都有下降的趨勢。2023 年底度 AZT 抗藥性為 0 的主要原因為 Stanford database 改變 T215D 的抗藥性定義。對 nNRTI 類藥物(圖三 B)，雖然整體對 EFV 的抗藥性跟 2020 年比較起來有降低，但是對 EFV 的高度抗藥性比例變化不明顯。對 RPV 這一個藥物，整體對 RPV 的抗藥性跟 2020 年比較起來有降低，但是對 RPV 的高度/中度抗藥性比例變化不明顯。其它兩個藥物，ETR 及 DOR，抗藥性比例為 2-4%，都是低度抗藥性；但是 2023 年 DOR 有出現 1-2 例中度抗藥性，須持續追蹤。對 INSTI 類藥物(圖四 B)，目前主要是對第一代 INSTI 類藥物，RAL 及 EVG，具有低度抗藥性，但

是在 2023 年出現 6 例 Q148H/K/R 突變之後，值得繼續觀察 Q148H/K/R 抗藥性基因突變是否有繼續傳播的現象。對其它第二代 INSTI 類藥物，DTG，CAB, 及 BIC，抗藥性比例都是低於 1%，大多都是低度抗藥性。只有針對 CAB，在 2022 年級 2023 年分別出現 2 及 6 個中度抗藥的個案。整體來說，如果使用含有 EFV 的藥物，建議還是先做抗藥性檢測，比較安全。

如果將每位病人的抗藥性基因突變依其對藥物感受性的程度給分，即 high-level resistance=0，medium-level resistance=0.25，low-level resistance=0.5，potentially resistance =0.75，susceptible =1，我們可計算得知這些突變對於三合一複方藥品抗病毒藥物的感受性，即為 Genotypic sensitivity score (GSS)。針對有三種成分的單一劑型藥物，3 分表示這個藥物仍十分有效，可抑制病毒；2.5 分以下，根據我們之前的研究顯示，對於 genetic barrier 比較低的藥物可能會有治療失敗的疑慮。依據目前規範建議使用的四種 STR 藥物感受性分析，2022 及 2023 年對於含 nNRTI 的 Odefsey (TAF/FTC/RPV)及 DelstrigoR (TDF/FTC/DOR)具有 2.5 分以上感受性的比例分別為 95.1% (2022)及 93.1% (2023)，與 97.6% (2022)及 96.1% (2023)(圖五)。而 2022 及 2023 年對於含 INSTI 的 Triumeq (3TC/ABC/DTG)及 Biktarvy (TAF/FTC/BIC) 具有 2.5 分以上感受性的比例分別為 93.4% (2022)及 92.1% (2023)，與 97.4% (2022)及 97.0% (2023)。2022 及 2023 年對於二合一口服藥 Dovato 具有 1.5 分以上感受性的比例分別為 96.1%(2022)及 93.1%(2023)。惟因目前沒有足夠的臨床使用資料，所以其分數代表的意義要再做進一步的研究觀察。本研究結果證明，現行藥物，除了 Odefsey 及 Triumeq 比較值得注意之外，其它藥物在第一線使用時仍屬十分安全。

(四) 討論

三合一的單一錠劑在治療效果上因為服用的方便性，可降低病人因副作用或其它因素所導致的服藥量不足的問題。目前在台大追蹤的服藥病人個案，治癒率都高於 95%以上。從整體的原生性抗藥性盛行率分析來看，相較於 2021 年，2022 及 2023 年的原生性抗藥性盛行率已開始有下降的趨勢。2022 年的任一類藥物，PI，NRTI 及 INSTI 類藥物的抗藥性盛行率都有下降的趨勢；2023 年的任一類藥物及 NRTI 類藥物的抗藥性盛行率更進一步下降，nNRTI 也有下降，但是 PI 及 INSTI 類藥物的抗藥性盛行率都有上升的趨勢，值得繼續仔細評估。就地理區域來看，之前憂心的 nNRTI 抗藥性比例，2022-2023 年在各地約 12.4%左右，其中桃園(17.2%，16/93)比較高，新北(11.3%，7/62)次之。其它區域分別為南部(7.7%，5/65)，台大(5.9%，2/34)，新竹(28.6%，2/7)，及台中(20%，1/5)。雖然整體的 nNRTI 類藥物的抗藥性已開始下降，但是新北及桃園地區 nNRTI 類藥物的抗藥性盛行率仍偏高，需持續追蹤監測。

根據抗藥性基因突變的分析結果，我們計算這些檢體對於三合一複方藥品抗病毒藥物的感受性[genotypic sensitivity score (GSS)]。針對目前規範建議使用的四種單一劑型藥物感受性分析，2022 及 2023 年對於含 nNRTI 的 Odefsey (TAF/FTC/RPV)及 DelstrigoR (TDF/FTC/DOR)具有 2.5 分以上感受性的比例分別為 95.1%(2022)及 93.1%(2023)，與 97.6%(2022)及 96.1%(2023)(圖五)。對於含 INSTI 的 Triumeq (3TC/ABC/DTG)及 Biktarvy (TAF/FTC/BIC) 具有 2.5 分以上感受性的比例分別為 93.4% (2022)及 92.1% (2023)，與 97.4% (2022)及 97.0% (2023)。這些結果與單一藥物的藥物抗性分析一致。CDC 已取消 Atripla 為第一線用藥，因此 EFV 高度抗藥性雖然沒有下降，對於含

nNRTI 的 Odefsey (TAF/FTC/RPV)及 DelstrigoR (TDF/FTC/DOR)的使用威脅比較小。至於含 INSTI 的 Triumeq (3TC/ABC/DTG)及 Biktarvy (TAF/FTC/BIC) ，因為其含有的 INSTI 類藥物都是屬於第二代的 INSTI 藥物，其抗藥性比例目前監測都是低於 1%，且多是低抗藥性，所以 2.5 分以上感受性的比例都是 97.2%，在目前使用上仍屬安全。但是值得注意的是，2023 年出現 6 例造成高抗藥性的 Q148H/K/R 突變，須小心追蹤其後續的變化；針對 CAB，在 2022 及 2023 年分別出現 2 及 6 個中度抗藥的個案，根據其後續臨床追蹤 2022 年含 CAB 抗藥個案一位失聯，另一位轉換含 NNRTI 處方服藥狀況穩定，病毒量維持測不到；2023 年含 CAB 抗藥個案持續服用含 INSTI 處方，目前病毒量控制小於 200copies/mL。所以後續還是要小心監測是否在大量使用 INSTI 類藥物後，其對於藥物的抗藥性比例是否會上升。之後也會彙整這些病人之後的處置方式及臨床觀察結果給醫界參考。

(五)建議與結論

1. 相較於 2021 年任一類藥物 18.2%(37/203)的抗藥性盛行率，2022 及 2023 年已下降至 17.1%(28/164)及 15.7%(16/102)。NRTI 類的抗藥性盛行率下降更多，從 2021 年的 7.9%(16/203)下降到 2022 的 5.5%(9/164)及 2023 年的 2.9%(3/102)。但是，PI 類(3.9%；4/102)及 INSTI 類(6.9%；7/101)藥物的抗藥性盛行率在 2023 年有明顯上升的現象，值得持續監測。

2. 2022 及 2023 年對於含 nNRTI 的 Odefsey (TAF/FTC/RPV)及 DelstrigoR (TDF/FTC/DOR)具有 2.5 分以上感受性的比例分別為 95.1%(2022)及 93.1%(2023)，與 97.6%(2022)及 96.1%(2023)。而 2022 及 2023 年對於含 INSTI 的 Triumeq (3TC/ABC/DTG)及 Biktarvy (TAF/FTC/BIC) 具有 2.5 分以上感受性的比例分別為 93.4%(2022)及 92.1%(2023)，與 97.4%(2022)及 97.0%(2023)。本研究結果證明，現行藥物，除了 Odefsey 及 Triumeq 比較值得注意之外，其它藥物在第一線使用時仍屬十分安全。

(六)計畫重要研究成果及具體建議

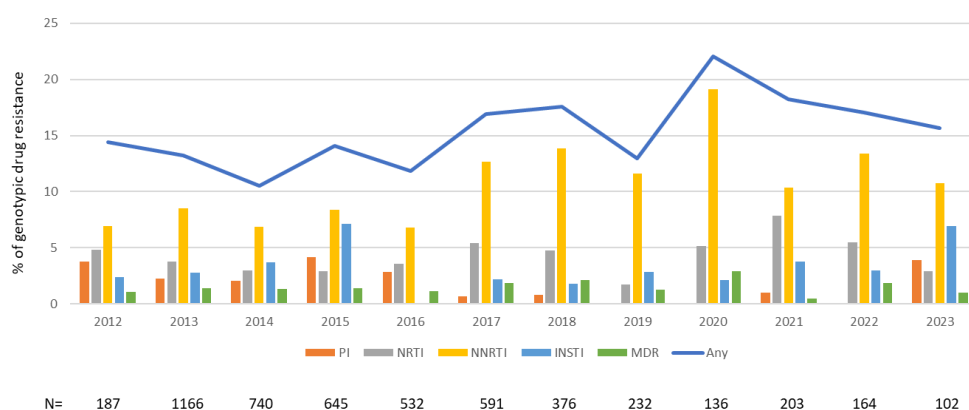
與 2021 年相比，PI 類(3.9%；4/102)及 INSTI 類(6.9%；7/101)藥物的抗藥性盛行率在 2023 年有明顯上升的現象，建議要持續追蹤，避免此抗藥性基因突變的持續傳播。

(七)參考文獻

1. Lai, C.C., et al., *Transmitted drug resistance of HIV-1 strains among individuals attending voluntary counselling and testing in Taiwan.* J Antimicrob Chemother, 2016. **71**(1): p. 226-34.
2. Chang, S.Y., et al., *Trends of antiretroviral drug resistance in treatment-naive patients with human immunodeficiency virus type 1 infection in Taiwan.* J Antimicrob Chemother, 2008. **61**(3): p. 689-93.
3. Lai, C.C., et al., *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**(5): p. 1254-60.
4. Huang, Y.W., et al., *Primary adrenal insufficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome: report of four cases.* J Microbiol Immunol Infect, 2004. **37**(4): p. 250-3.

(八)圖次

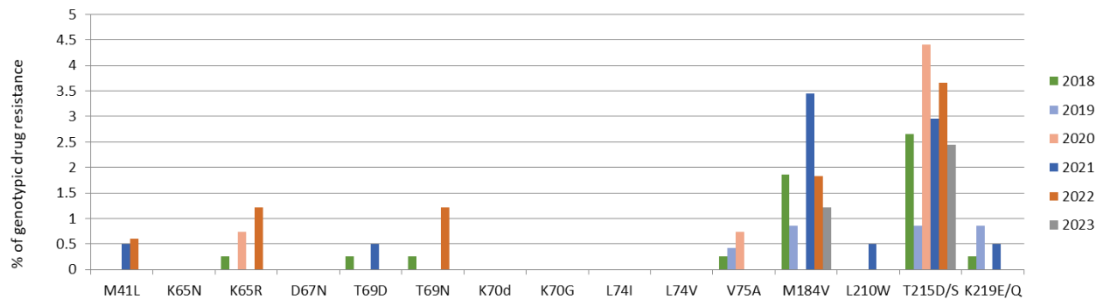
圖一 歷年原生性抗藥性盛行率



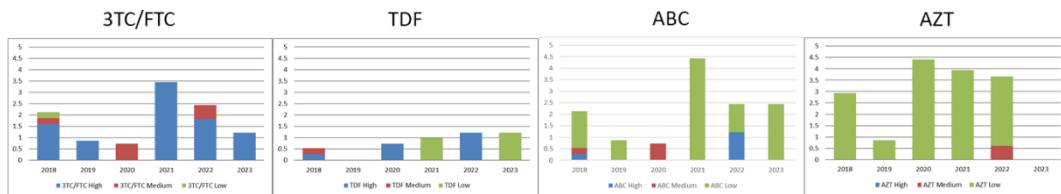
PI: Protease inhibitor ; NRTI:反轉錄酶抑制劑 ; NNRTI:非反轉錄酶抑制劑 ; INSTI:嵌合酶抑制劑 ; MDR:多重藥物抗藥性 ; Any:單一藥物抗藥性

圖二 近五年核苷酸衍生物的反轉錄酶抑制劑(NRTI)抗藥性位點及原生性抗藥性盛行率造成該類藥物抗性程度變化分析

(A)NRTI 類藥物抗藥性位點變化趨勢

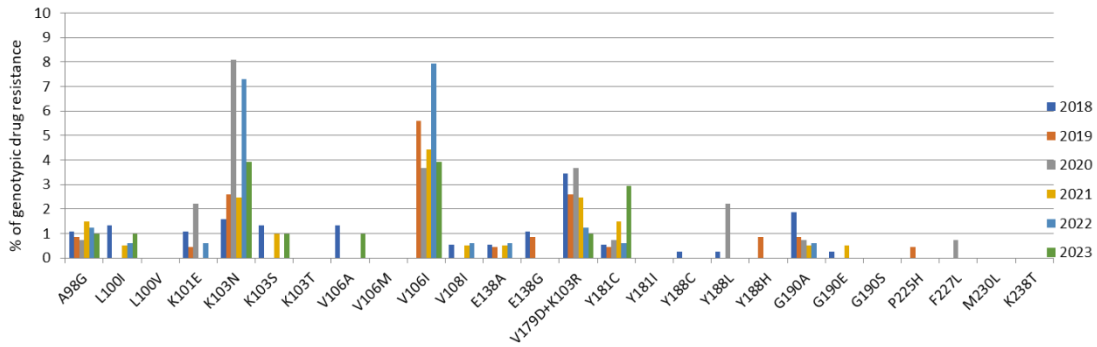


(B) NRTI 類藥物抗藥性程度分析

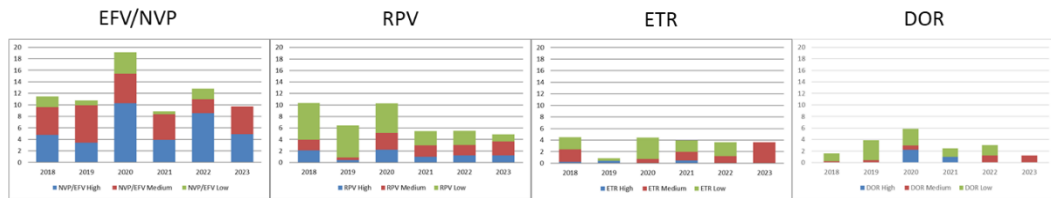


圖三 近五年非核苷酸衍生物的反轉錄酶抑制劑(nNRTI)抗藥性位點及原生性抗藥性盛行率造成該類藥物抗性程度變化分析

(A)nNRTI 類藥物抗藥性位點變化趨勢

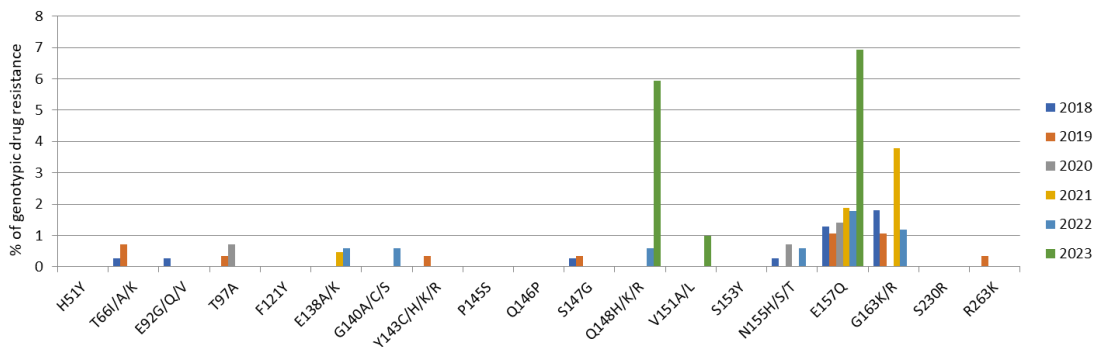


(B) nNRTI 類藥物抗藥性程度分析

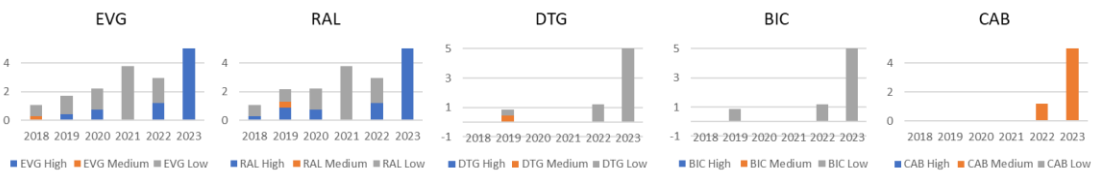


圖四 近五年嵌合酶(INSTI)類藥物抗藥性位點及原生性抗藥性盛行率造成該類藥物抗性程度變化分析

(A)INSTI 類藥物抗藥性位點變化趨勢

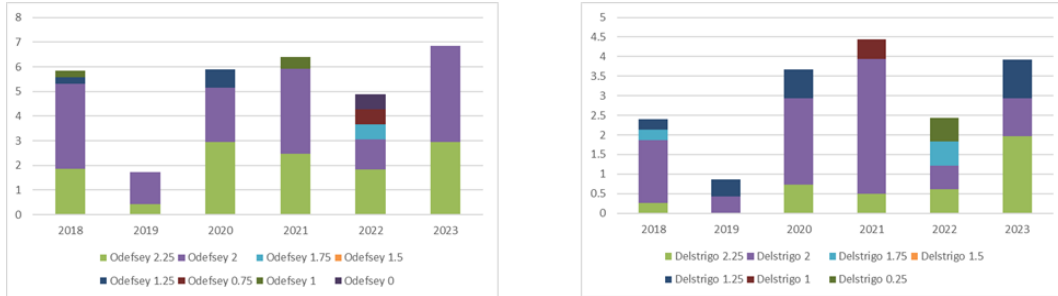


(B) INSTI 類藥物抗藥性程度分析

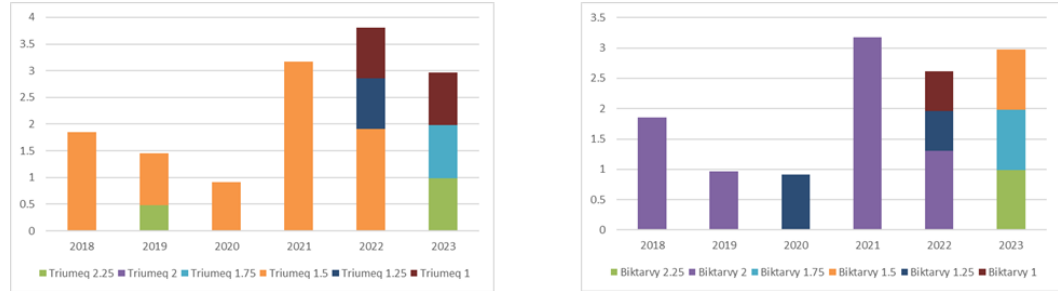


圖五 近五年原生性抗藥性盛行率造成藥物 GSS 變化分析

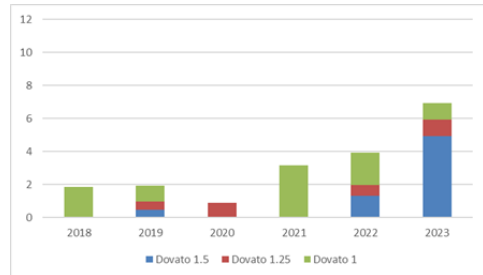
(A) 含有 nNRTI 類藥物的單一錠劑 GSS 變化分析



(B) 含有 INSTI 類藥物的單一錠劑 GSS 變化分析



(C) 二合一口服藥 Dovato GSS 變化分析



計畫編號：MOHW112-CDC-C-114-000103

衛生福利部疾病管制署 112 年委託科技研究計畫

計畫名稱：

人類免疫不全病毒感染者服用抗病毒藥物之治療成效分析

年度/全程研究報告

執行機構：國立台灣大學醫學院附設醫院

子計畫主持人：陳冠州

研究人員：洪健清、孫幸筠、張淑媛、郭錦樺、楊家瑞

林綺英、黃怡嘉、黃崧溪、郭柏賢、黃妙慧

執行期間：112 年 01 月 01 日至 112 年 12 月 31 日

中文摘要

研究目的

對於在已經開始接受抗病毒藥物治療的感染者，依據其病毒量控制是否穩定，可以區分為體內病毒量已受控制（virally suppressed）之感染者，這一類感染者已經服用抗病毒藥物一段時間且狀況穩定，需要持續追蹤其後續是否有長期的副作用，目前國際上缺乏長期使用 tenofovir alafenamide

（TAF）之腎功能觀察研究，將是本計畫的重點之一；另外針對體內病毒仍在活動複製中（viremic）之感染者，尤其是中斷藥物治療而需重新開始使用抗病毒藥物，或是因為治療成效不佳需要更換藥物者，需要了解合適的二線處方和效果，目前國際上缺乏使用 bicitgravir/TAF/emtricitabine 之三合一處方作為實際二線治療的真實世界研究，因此也是本計畫之重點。

研究方法

以本院醫療整合資料庫中服藥患者的資料為基礎，將針對以上兩個類型的感染者進行分析。對於控制良好的另外也將評估在治療中是否使用 TAF，以及在服用含有該藥物的處方下的腎功能變化。另外針對治療效果不佳的感染者，將觀察在治療失敗下如果轉換為 bicitgravir/TAF/emtricitabine 之三合一處方，到轉換後 48 週的病毒控制效果。

主要發現

在穩定服藥的感染者方面，本研究共追蹤 2459 位服藥超過 6 個月之感染者，期中 92.4% 為男性，且平均年齡為 40.2 歲，追蹤時間的中位數則為 213 週。與開始使用含 TAF 之藥物時相比，經過了 240 週觀察之感染者，在沒有任何校正的情況下，其腎絲球過濾率（estimated GFR）下降之中位數為 12.9 mL/min/1.73m²。在經過 LOESS regression 之校正後，240 週的

eGFR 下降則為 8.8 mL/min/1.73m²，且追蹤之過程中並未發現蛋白尿的增加或是洗腎等等風險。

治療失敗的感染者中，本研究共追蹤 79 位感染者，其中有 40 位轉換為 bictegravir/TAF/emtricitabine 之三合一處方，另外有 39 位轉換為目前建議之 dolutegravir 為主之處方，在轉換後的 48 週內，有 79.7% 的感染者能夠成功達到病毒抑制 (<200 copies/mL)，並且在使用兩種不同處方的感染者中並沒有明顯的差異，即使曾經有發生 NRTI 相關之抗藥性，也不影響這兩項處方治療之效果。

結論

含有 TAF 的處方在五年的長期資料追蹤分析中，腎功能雖然有下降，但比起一般正常人或是未使用 TAF 之感染者，並沒有明顯的差距。

另對於治療失敗需要換藥的感染者，bictegravir/TAF/emtricitabine 的處方應該可以是一個合適的選項。

關鍵詞：抗愛滋病毒藥物、抗藥性基因、人類免疫不全病毒、慢性腎臟病

Abstract

Background

For PWH taking combination antiretroviral therapy (CART), based on whether their viral load is stable, it is possible to distinguish between PWH whose viral load is controlled (virally suppressed). These PWH have been taking antiviral medication for some time and are in a stable condition. It is necessary to continue monitoring for any long-term side effects. Currently, there is a lack of long-term studies on the renal functions of individuals taking tenofovir alafenamide (TAF), which will be one of the focuses of this project. Additionally, for those whose virus is still active and replicating (viremic), especially those who have to restart antiviral medication due to treatment interruption or have to change medication due to poor treatment outcomes, it is important to understand the appropriate second-line prescriptions and their effects. There is currently a lack of real-world studies on the use of the triple combination prescription of bictegravir/TAF/emtricitabine as an actual second-line treatment, which will also be a focus of this project.

Methods

Based on the data from PWH in our hospital's integrated medical database, an analysis will be conducted on the two types of infected individuals mentioned above. For those who were virally suppressed, an evaluation will be made to determine if TAF is used during treatment, as well as to assess kidney function changes under prescriptions containing this medication. Additionally, for PWH with poor treatment outcomes, we will observe the viral control effectiveness up to 48 weeks after switching to the triple combination prescription of bictegravir/TAF/emtricitabine in cases of treatment failure.

Results

For virally suppressed PWH, we enrolled a total of 2,459 PWH who had been taking CART for over six months, among which 92.4% were male with an average age of 40.2 years. The median follow-up time was 213 weeks. Compared to the time of starting

the medication containing TAF, the median decline in the estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) for the patients observed over 240 weeks without any adjustment was 12.9 mL/min/1.73m². After adjustment using LOESS regression, the 240-week decline in eGFR was 8.8 mL/min/1.73m², and throughout the follow-up, there was no observed increase in proteinuria or risks such as the need for dialysis. Among the PWH with treatment failure, the study followed 79 PWH, with 40 switching to the triple combination prescription of bictegravir/TAF/emtricitabine and another 39 switching to the currently recommended dolutegravir-based prescription. Within 48 weeks after the switch, 79.7% of the patients successfully achieved viral suppression (<200 copies/mL), and there was no significant difference between the patients using the two different prescriptions, even in the presence of NRTI-related drug resistance, which did not affect the efficacy of the two prescriptions' treatments.

Conclusion

For PWH taking TAF-containing CART, the decline of renal function within 5 years were similar to general healthy population or PWH who did not use TAF.

For PWH who experience treatment failure and need to switch medications, the bictegravir/TAF/emtricitabine prescription could be considered a suitable option.

Keyword: antiretroviral therapy, resistance-associated mutations, HIV, chronic renal insufficiency

前言：

為了消弭愛滋病毒疫情，聯合國愛滋病規劃署（UNAIDS）訂定希望在 2030 年達到 95-95-95 目標，即 95%愛滋病毒感染者知道自己感染、95%知道感染者服用抗愛滋病毒藥物、以及 95%服用藥物者病毒量成功抑制。依據疾管署 2022 年的統計，台灣已經達到 90-95-95，即 90%愛滋病毒感染者知道自己感染、95%知道感染者服用抗愛滋病毒藥物、以及 95%服用藥物者病毒量成功抑制；其中藥物治療的效果，由於近年來單一錠劑（single-tablet regimen，STR）不論是服藥的方便性以及耐受性都極佳，抗病毒的效力有很強，已經可以達到服藥中 95%的感染者都能維持病毒抑制的成效。

然而，雖然抗病毒藥物效果極好，對於服藥的感染者治療成效的評估仍然有其重要性。對於體內病毒量已受控制（virally suppressed）之感染者來說，在持續服用抗病毒藥物的過程中，副作用的監測仍然是重要的臨床工作，目前抗病毒藥物中 tenofovir alafenamide (TAF)由於能夠同時治療 B 型肝炎及 HIV 感染，因此常常在感染者中使用，但是目前對於 TAF 長期使用是否有機會出現慢性腎病變等副作用，國際上仍沒有更好的資料佐證。

除以上所述病毒量已受控制（virally suppressed）之感染者，對於體內病毒仍在活動複製中（viremic）之感染者，藥物治療的效果追蹤更加重要。對於新診斷的感染者而言，目前國內使用的第一線處方，不論是以第二代的 INSTI（如 dolutegravir、bictegravir）或是第二代的 NNRTI（如 rilpivirine、doravirine）作為治療的骨幹，在臨床試驗中均有相當不錯之療效，且依據本團隊或是國內過去的其他研究顯示，帶有傳播藥物抗藥性（transmitted drug resistance）的比例都不高，因此目前的愛滋病毒治療指引中，已經不再建議常規的在開始抗病毒藥物前檢測抗藥性。

體內病毒仍在活動複製中（viremic）之感染者，除了新診斷開始服藥外，也有失落再治療或是治療失敗需要使用二線藥物處方之感染者，對於這類感染者而言，如何選擇第二線藥物之處方就變得十分關鍵。目前不論國際或我國之治療指引，對於二線藥物之選擇，大部分之臨床研究都來自於使用 NNRTI 作為第一線藥物治療骨幹的研究，對於使用 INSTI 治療失敗後的研究較少。此外，對於目前國內廣泛為臨床醫師使用之第二代 INSTI 處方（dolutegravir、bictegravir）作為第二線藥物處方之療效，目前的臨床實證並不多。而目前國際上仍沒有臨床研究證實 bictegravir 在治療失敗的病人身上作為第二線治療的使用。國內的愛滋抗病毒藥物治療，由於與藥品給付連動性較強，導致 dolutegravir 及 bictegravir 這兩項具有 STR 劑型的處方即使在第二線治療仍然具有相當的重要性，因此透過國內的臨床觀察來確定其作為第二線藥物治療之效果，就有其重要性。雖然透過前述 2021 年的統計資料，可以知道目前藥物治療失敗的發生率已經隨著藥物的演進而大幅下降，但是正確的二線治療策略以及對於治療中產生抗藥性的了解，除了可以協助複雜困難之個案改善其治療的成果，也能避免帶有抗藥性的病毒在社區內傳播，因此仍然具有相當之公共衛生意義。

材料與方法：

研究計畫與步驟：

本案透過國立臺灣大學附設醫院整合醫學資料庫之協助，從電子化資訊系統中，取得上述患者於 2009 年至 2022 年期間之門診治療紀錄、開立處方情形、人類免疫不全病毒之血中病毒量、CD4 淋巴球細胞數等重要資訊，與前述第一項紀錄之結果，合併進行以下分析，以了解影響治療效果之因子。

其中關於穩定服藥之感染者，透過篩選持續服用 TAF 之感染者（服藥超過 6 個月且未中斷超過 6 個月以上）分析其在服用含有 TAF 之處方時腎功能、蛋白尿等等變化，並透過邏輯氏回歸尋找與腎功能下降可能有關的因子。

對於治療失敗需要改換藥物之感染者，同樣透過資料庫之分析，選出在服藥超過 6 個月以上遭遇治療失敗（血中病毒量大於 1000 copies/mL），且轉換為以 bicitgravir 或是 dolutegravir 為基礎之抗病毒藥處方之感染者，觀察這兩種不同的藥物在 48 週治療之效果與療效。

分析方法：

單變項統計，連續性變項使用 Mann-Whitney U test，非連續性變項則使用 chi-squared test 或 Fisher's exact test，多變項統計的方法則是使用 logistic regression model 分析， $P < 0.05$ 則考慮統計上具有顯著意義。利用 Stata 或 Rstudio 統計軟體分析年齡性別等人口學因子、低病毒血症之發生率、藥物治療失敗之發生率以及可能之相關因子。

結果

在穩定服藥的感染者方面，本研究共追蹤 2459 位服藥超過 6 個月之感染者（圖一），其基本資料如表一所示。其中 92.4% 為男性，且平均年齡為 40.2 歲，追蹤時間的中位數則為 213 週。與開始使用含 TAF 之藥物時相比，經過了 240 週觀察之感染者，在沒有任何校正的情況下，其腎絲球過濾率（estimated GFR）下降之中位數為 12.9 mL/min/1.73m²（圖二）。在經過 LOESS regression 之校正後，在開始服藥後第 48、96、144、192 及 240 週時其 eGFR 下降程度分別為 4.7 (95% CI, -3.2 to -6.2)、6.0 (95% CI, -5.0 to -7.1)、6.9 (95% CI, -6.0 to -8.0)、8.5 (95% CI, -7.5 to -9.5)、8.8 (95% CI, -8.1 to -9.6) mL/min/1.73m²（圖三），且追蹤之過程中並未發現蛋白尿的增加或是洗腎等等風險。在多變相之分析中基礎病毒量較高 (adjusted odds ratio [aOR] per 1-log unit increase, 1.30; 95% CI, 1.09-1.55)、年齡較大 (aOR per 1-year increase, 1.02; 95% CI, 1.01-1.03)、曾經使用過 bicitgravir (aOR, 1.63; 95% CI, 1.27-2.08)、男性 (aOR, 1.78; 95% CI, 1.06-2.97)、以及基礎的 eGFR 較高 (aOR per 1-mL/min/1.73m² increase, 1.05; 95% CI, 1.04-1.06) 都跟較明顯的腎功能變化有關。

其他代謝性疾病部分，我們亦分析本院目前持續服用嵌合酶抑制劑之感染者中出現血糖上升、血脂異常、肥胖等等情形之發生率。在 2657 位上述之感染者中，首先可以發現內曾有接受上述代謝疾病指標追蹤之比例仍然有改進的空間，僅有約 1547 位（約 58%）在過去兩年內曾有血糖或血脂肪的測量。在有接受檢驗的感染者中，血脂肪異常的比例以三酸甘油脂（triglyceride）異常的比例最高（35.4%），其次則為總膽固醇過高（22.3%）、以及低密度膽固醇過高（19.8%）。另外雖然感染者合併有糖尿病在接受治療的比例並不高，但如果觀察感染者之糖化血色素（HbA1c），

可以發現有 15.5%的感染者其 HbA1c 超過 6.0%，這些感染者雖然大多未曾達到糖尿病診斷之標準，但仍須嚴加注意，以防未來進展至糖尿病。

在各項代謝症候群的診斷條件中，不出意外的，在目前穩定服藥的感染者族群，最為常見的是體重過重或肥胖的問題。如果以我國目前定義身體質量指數（BMI）在 24 以上為過重或肥胖，有 56.2%符合此項定義，這與許多臨床的觀察相符，也顯示體重增加以及肥胖的問題，是未來需要重視的對象。

治療失敗問題

在本院 2022 年以後持續服藥的感染者中，如果定義 HIV 病毒抑制的病毒量為 200 copies/mL，總計共有 5.4%曾在 2022 年以後出現大於 200 copies/mL 的病毒量，但是持續追蹤後，則僅有 2.1%（66/3169）的感染者為 virally non-suppressed（亦即最後測量的病毒量在 200 copies/mL 以上），並且在不同的藥物上並沒有明顯的差異，這點再次顯示了在台灣開始進入單一錠劑治療的時代後，只要能夠穩定持續服藥，對於病毒的控制效果非常出色。

針對二線處方的部分，我們將觀察的時間往前延伸到 2019 年，在治療失敗的感染者中，本研究共追蹤 79 位感染者（如圖四），其中有 40 位轉換為 bictegravir/TAF/emtricitabine 之三合一處方，另外有 39 位轉換為目前建議之 dolutegravir 為主之處方，這些人的基本資料如表二所示。在轉換後的 48 週內，有 79.7%的感染者能夠成功達到病毒抑制（<200 copies/mL）。並且在使用兩種不同處方的感染者中並沒有明顯的差異（圖五），使用 bictegravir 組達到病毒抑制的成功率為 82.5%（33/40），而使用 dolutegravir 組則為 76.9%（30/39）。這兩組間各有 16 位感染者在過去的抗藥性檢查中

曾經發現有 NRTI 相關之抗藥性，但也不影響這兩項處方治療之效果，大多數此類之感染者仍然可以達成病毒之抑制。

討論

使用 TAF 感染者之腎功能變化，在本研究中經過校正後，五年約下降 8.8 mL/min/1.73m²，雖然目前並沒有數據支持台灣本土的感染者腎功能下降的速度應該為何，但過去日本的 Oka 教授團隊曾經比較使用 tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 與不含 TDF 之處方的腎功能變化比較，本研究中使用 TAF 後腎功能下降的速度，與日本團隊中使用不含 TDF 處方之腎功能下降相當，比過去 TDF 的觀察則明顯下降的速度已經變緩，這點與大部分臨床醫師認為 TAF 對腎功能影響較少的發現吻合。

雖然本研究仍有相當多的限制，例如無法確定感染者停止使用 TAF 是否與腎功能之變化相關，也無法回溯了解感染者在腎功能變化時是否有相關的風險因子與其他因素，但仍然提供了重要的觀察，在長期使用 TAF 的過程中，腎功能的變化狀況。

我們的研究也再次證實了在感染者族群逐步老化的過程中，代謝性疾病是一個越來越重要的臨床問題。2023 年在 New England Journal of Medicine 發表的 REPRIEVE study，證實了在感染者族群投予 statin 能夠大幅度的預防心血管疾病。由於我們的研究所搜集之資訊，大部分取得於該研究發表之前的臨床照護，因此也應該持續追蹤，以觀察臨床醫師是否更願意在感染者身上開始使用降血脂肪藥物，並觀察後續對於可能的心血管疾病問題發生率的變化。

在治療效果的分析上，我們研究也證實了目前一線使用的單一錠劑處方，效果都非常優秀。二線處方的治療效果部分研究則證實，bictegravir 作為二線處方的效果，雖然目前部分治療指引已經有提到 bictegravir 可能

可以作為二線處方使用，但其根據多半是因為 bictegravir 與 dolutegravir 在化學性質與藥物動力學上的相似性而做出的結論，目前仍然沒有大規模的臨床研究證實此一做法的效果與安全性，我們的研究比較這兩個藥物的使用，發現效果相當，是一個具有臨床意義的觀察，對於臨床治療感染者的醫師也具有非常重要的參考價值。

結論與建議

含有 TAF 的處方在五年的長期資料追蹤分析中，腎功能雖然有下降，但比起一般未使用 TAF 之感染者，並沒有明顯的差距。這點證實的 TAF 相對於 TDF 有較小的腎功能的影響，因此支持以 TAF 為首的處方持續使用，以期達到足夠的病毒控制。

另對於治療失敗需要換藥的感染者，本研究首次證實含有 bictegravir 的處方應該可以是一個合適的選項，與目前治療指引中推薦的 dolutegravir 相關處方之效果相當。

參考文獻

1. European AIDS Clinical Society. European AIDS Clinical Society Guidelines, version 11. 2021. Available at: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>.
2. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Thompson MA, Sax PE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA 2020;324:1651–69.
3. World Health Organization. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy, July 2017.
4. 台灣愛滋病學會. 愛滋病檢驗及治療指引第六版. 2020. Available at: <http://www.aids-care.org.tw/journal/treatment.php>.
5. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, Zhang F, Hidalgo JA, Mamedova E, et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. Lancet Infect Dis. 2019;19:253–64.
6. Nishijima T, Kawasaki Y, Tanaka N et al: Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1-infected patients with low body weight: Results from 10 years of follow-up. AIDS 2014;28:1903-1910.

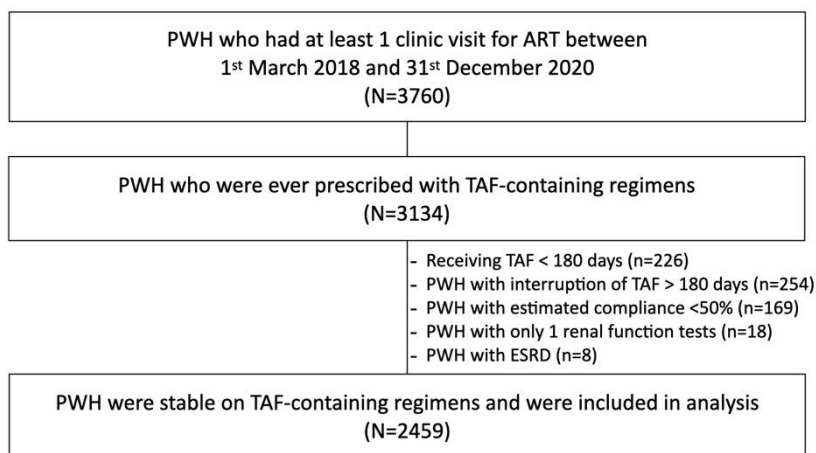
表一、追蹤腎功能變化之穩定服藥感染者的基本資料

Characteristic	Included PWH (N=2459)
Age, mean (SD), years	40.7 (10.7)
Male sex, n (%)	2371 (92.4)
PVL at switch, median (IQR), log ₁₀ copies/ml	1.3 (1.3-1.3)
PVL >50 copies/mL at switch, n (%)	284 (11.5)
CD4 count at switch, median (IQR), cells/mm ³	567 (413-753)
Duration of HIV diagnosis before TAF, median (IQR), years	5.2 (2.5-8.7)
Average length of TAF exposure in the cohort, median (IQR), weeks	213 (143-238)
Previous exposure to TDF, n (%)	1847 (75.1)
Length of TDF exposure, median (IQR), years	2.4 (0.1-4.4)
Baseline eGFR (CKD-EPI) when starting TAF-containing ART, mean (SD), mL/min/1.73m ²	96.7 (20.3)
Diabetes mellitus before enrolment, n (%)	226 (9.2)
Baseline urine protein to creatinine ratio when starting TAF-containing ART, median (IQR), mg/g	76.9 (59.5-110.4)

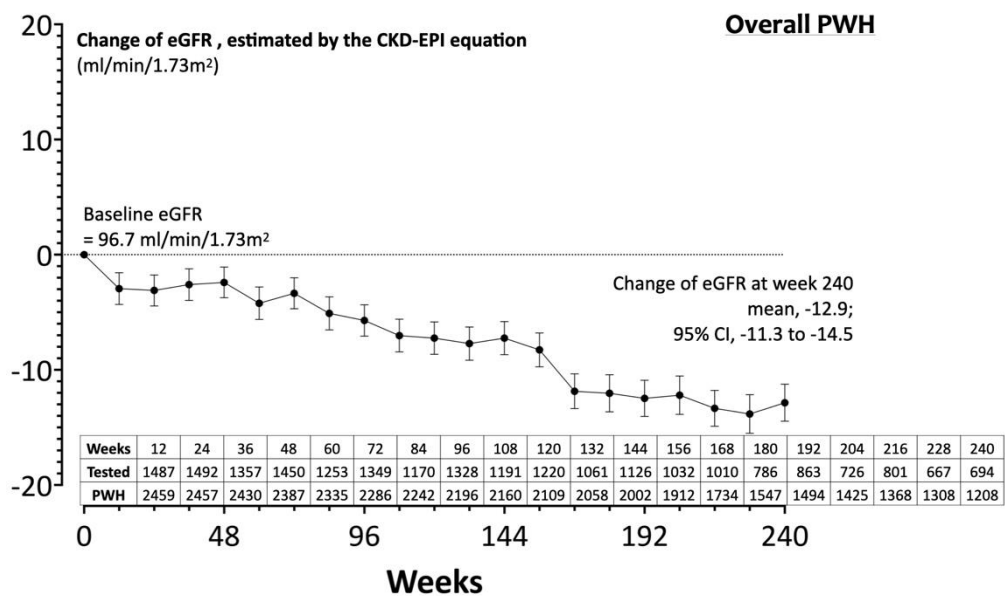
表二、轉換至二線處方之感染者基本資料與臨床特性

Characteristic	All PWH (N=79)	BIC/FTC/TAF (N=40)	DTG-based ART (N=39)
Age, median (IQR), years	36.4 (32.6-43.1)	38.1 (33.8-46.0)	36.3 (29.7-40.9)
Male sex, n (%)	75 (94.9)	38 (95)	37 (94.9)
PVL at switch, median (IQR), log ₁₀ copies/ml	4.4 (3.7-4.9)	4.4 (3.6-4.7)	4.4 (3.7-5.0)
CD4 count at switch, median (IQR), cells/mm ³	323 (180-538)	232 (146-418)	390 (244-624)
Duration of HIV diagnosis before switch, median (IQR), years	4 (2-8)	8 (3-11)	4 (2-5)
Duration of follow-up after antiretroviral switch, median (IQR), weeks	89 (39-118)	95 (63-114)	70 (30-123)
Antiretroviral agents used before switch, n (%)			
PI-based regimens	5 (6.3)	5 (12.5)	0 (0)
NNRTI-based regimens	37 (46.8)	5 (12.5)	32 (82.1)
INSTI-based regimens	37 (46.8)	30 (75)	7 (17.9)
PWH with available genotypic resistance results, n (%)	70 (88.6)	36 (90)	34 (87.2)
PWH with any NRTI-related RAMs	30/70 (42.9)	15/36 (41.7)	15/34(44.1)
PWH with M184I/V mutation	25/70 (35.7)	12/36 (33.3)	13/34 (38.2)
PWH with INSTI-related RAMs	8/70 (11.4)	6/36 (16.7)	2/34 (5.9)
NRTI choices at switch, n (%)			
tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine	--	--	10 (25.6)
abacavir plus lamivudine	--	--	28 (71.8)
tenofovir alafenamide plus emtricitabine	40 (100)	40 (100)	--

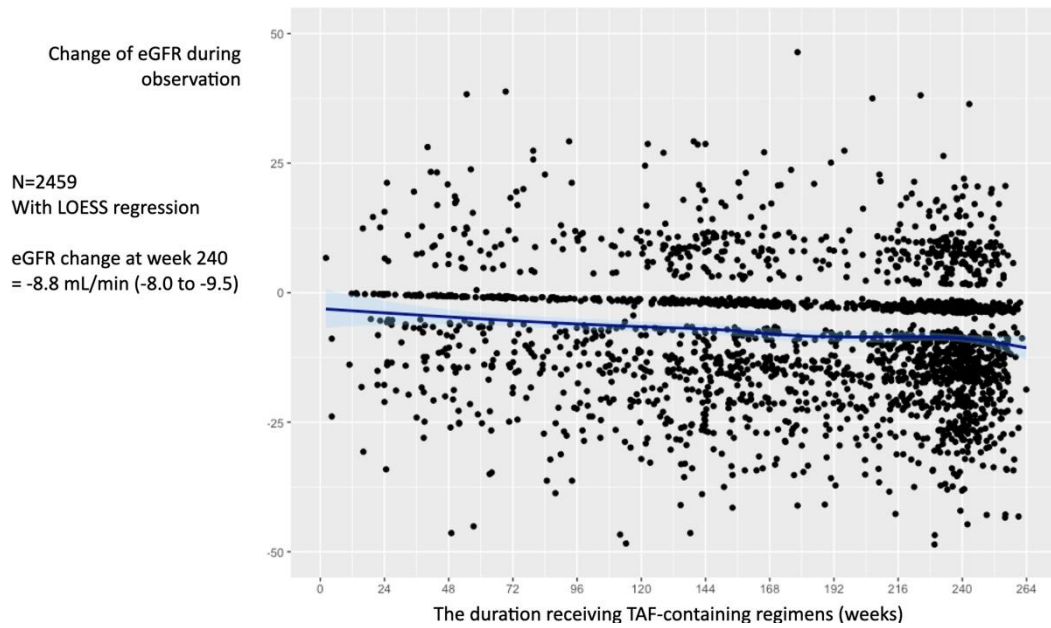
圖一、追蹤腎功能變化之穩定服藥感染者之收案情形



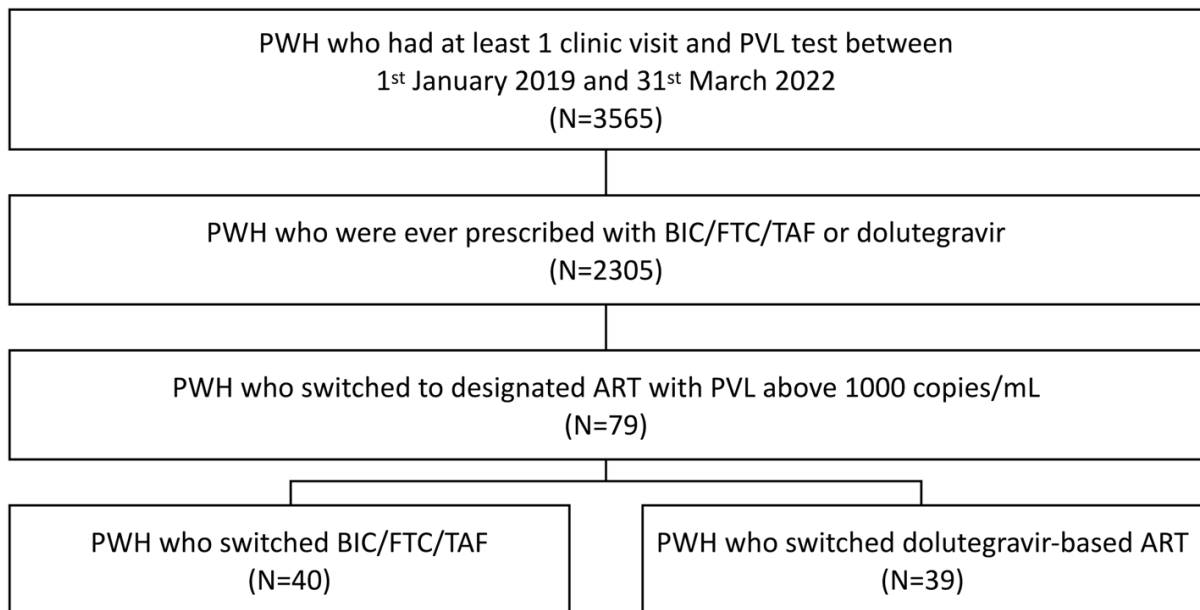
圖二、收案之感染者未校正前之腎功能變化



圖三、經過 LOESS 校正後感染者之腎功能變化圖



圖四、轉換至二線處方之感染者之收案流程圖



圖五、轉換至 bictegravir 與 dolutegravir 兩種不同處方 48 週內達成病毒抑制之效果

