

# 目 錄

封面

目錄 1

壹、中文摘要 3

貳、英文摘要 6

參、本文

(一)前言 11

(二)材料與方法 12

(三)結果 19

(四)討論 29

(五)結論與建議 34

(六)參考文獻 36

肆、附表一：102 年度計畫著作一覽表 (1~2)

伍、附 錄：102 年度中英文論文影本 (1~70)

## 陸、附件：子計劃一~十三成果報告

- (一) 醫事人員愛滋病治療照護及全面性防護措施等相關在職訓練 (1~24)
- (二) 愛滋病毒感染之體液暴露後預防性投藥效果之長期前瞻性研究 (1~11)
- (三) 台灣地區HIV感染者抗愛滋病毒藥物服藥後的抗藥性長期前瞻性研究 (1~17)
- (四) 台灣地區 HIV 感染者藥品動態學和基因學研究 (1~49)
- (五) 接受合併抗病毒藥物之愛滋病毒感染患者發生代謝相關併發症之多中心研究 (1~12)
- (六) 愛滋病毒感染患者接種七價結合型肺炎疫苗五年後血清抗體變化 (1~18)
- (七) HIV 感染者與非感染者發生梅毒感染接受了標準盤尼西林之治療反應比較 (1~13)  
初期梅毒患者之 azithromycin 抗藥性與臺灣地區盛行之梅毒螺旋體之分子  
流行病學研究
- (八) 愛滋病毒感染患者初期梅毒使用 azithromycin 評估治療效果 (1~08)
- (九) HIV 感染者發生 HDV 感染的盛行率調查及相關因子分析 (1~18)
- (十) 抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範成效分析 (1~10)
- (十一) 愛滋病毒感染患者使用 Trimethoprim/Sulfamethoxazole 治療肺囊蟲肺炎 (1~08)  
發生肝毒性：發生率及危險因子的探討
- (十二) 合併 HIV 與 HBV 感染者使用 tenofovir 治療之追蹤研究 (1~19)
- (十三) 愛滋病毒高齡感染者的併發症研究計畫 (1~25)

共 344 頁

## 中文摘要

研究目的：愛滋病之防治、愛滋病患之照護與愛滋病學研究。

研究方法：本年度係愛滋病防治中心第四期3年計畫之**第三年**，今年延續第一期、第二期五年及第三期3年計畫的工作，追蹤在台大醫院接受「高效抗反轉錄病毒療法」(Highly active antiretroviral therapies, HAART)治療的愛滋病患，包括其伺機性感染、臨床研究、及新病毒株的進行。本年計畫在人事穩定的基礎上，繼續活用本中心之軟、硬體，發揮本中心之特性，以臨床醫療服務為主軸，基礎研究及行為科學為輔，加強門診對病患之服務，改善併合療法及藥物副作用之研究。

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

在台灣，HIV/AIDS 的漫延稍晚，但其感染率仍然呈現逐年增加的趨勢，至**102年9月底止**，**本國籍 HIV 感染通報人數共 25,954 人，已造成 4,077 人死亡**。一直以來的愛滋病毒傳染途徑 90% 係經由性行為傳染，毒品施用者因共用針具注射行為造成愛滋病毒感染長久以來為個位數，但自民國 92 年毒癮者感染人數首次突破十位數達 74 人，至 96 年 6 月已累積至 5,488 名，佔總感染人數 38.94%，顯示疫情逐漸飆升，面對此一新挑戰，幸賴行政院核定「愛滋病減害計畫」以因應毒癮愛滋個案的遽增，94 年 8 月由台北市、台北縣、桃園縣、台南縣進行「毒品病患愛滋減害試辦計畫」；並於 95 年 7 月起擴大辦理清潔針具計畫，全國 23 縣市共計設置清潔針具及愛滋衛教諮詢輔導站 427 處；於 95 年 8 月擴大辦理替代療法計畫，全國 22 縣市設置替代療法醫療執行機構，使得毒品注射群體愛滋病盛行率顯著下降，但男同性戀族群間的愛滋病毒感染率仍然每年新增比例都超過 15%。再者，台灣與東南亞國家和中國大陸等高感染盛行率地區的交流頻繁，更加速 HIV 感染的擴散。

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

台大醫院「愛滋病防治中心」於 86 年 6 月間成立以來，全體同仁積極參與防治與臨床工作，陣容愈來愈強化，不但責無旁貸地照護住院病患，亦主動且積極地派遣醫護人員前往各家醫療院所支援。本中心**16 年來在衛生福利部疾病管制署**大力資助下已達到初期的成果，不論是臨床醫療服務或是研究工作皆成果豐碩，在人事訓練及佈局都已漸穩定，中心實驗室已稍具規模，將踏實地邁入繼往開來承先啟後的關鍵期。我們責無旁貸將繼續擔負起愛

滋病防治與醫療的重要責任，所以向衛生福利部疾病管制署提出申請「愛滋病防治中心」第四期3年計畫，因為愛滋病毒的傳播涉及社會文化、性行為改變，實是一社會改造運動，而非單純醫療衛生問題，所以除了愛滋病醫療照護外，本中心將結合教育、文化、社會各體系共同合作推動防治計畫，尤其注重教育訓練，預定將以本中心及北區各個醫院之現有資源，開辦一系列衛教課程及研討會，因為普及防治教育和宣導，是打破 HIV 感染惡性循環的最佳方法。

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

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

「愛滋病防治中心」第四期3年計畫的實施重點如下列：

一、研究內容包括：

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

二、研究目標：結合全國愛滋病指定醫院協力從事愛滋病防治相關流行病學與臨床治療研究、監測、專業人員培訓及感染者預防計畫。

三、研究對象：感染愛滋病毒者及相關工作人員。

四、研究說明：

(一) 自抗愛滋病毒雞尾酒療法 (HAART, Highly-Active Anti-Retroviral Therapy) 治療問世以來，已使愛滋病毒感染者發病比例明顯下降，感染者生活品質提高，存活時間大大延長，若服藥遵從性良好，其病症可以獲得控制，使愛滋病成為一種具傳染性的慢性病。加上新感染者仍不斷產生，存活之感染者將日益增加，所衍生相關慢性病、合併感染症、治療副作用及抗藥性等醫療照護問題，需持續透過相關臨床研究與監測及醫事人員培訓與教育等，以提升治療成效與照護品質。

(二) 預防及降低感染者之危險行為，才能有效預防愛滋病毒之傳播，故需提供感染者相關衛教諮詢服務及行為介入措施，以避免其感染他人。

## Abstract

### **Research Objective:**

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

### **Research Methodology:**

2013 is the **third year of forth-year Phase IV** program of the HIV/AIDS Control and Study Center (the “Control Center”). This year is a continuing work implemented during the Phase I, the five-year Phase II, and three-year Phase III programs, and we shall track conditions of AIDS patients that underwent the Highly Active Antiretroviral Therapies (HAART) at the National Taiwan University (NTU) Hospital; at the same time, we shall also study the related opportunistic infection, clinical researches, and new virus strains. The program of this year, based on the established human resource foundation, shall see to the continuous utilization of the software and hardware of the Control Center to further develop the Control Center’s features, and to focus the work on clinical treatment services, which is to be supplemented by fundamental studies and behavioral science. The program shall also see to the enhancement of outpatient treatment service, improvement of the integrated therapy, and study on the pharmaceutical side effects.

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

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

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

Essentials of the implementation of the [forth-year Phase IV program \(the third year\)](#):

- Topic 1: Establishment of the Post Exposure Prophylaxis line/PP line: Planning, establishment, and operation of the Post Exposure Prophylaxis line/PP line.
- Topic 2: HIV clinical epidemiology related studies: Consolidation of resources and AIDS sufferer related information of the various AIDS designated hospitals in the country and provision of assistance in clinical studies, thus making it possible to understand clinical symptoms of AIDS sufferers in Taiwan, treatment and control of opportunistic infection, inclination to seek medical treatment, high risk behaviors, drug resistance and side effects of therapies.
- Topic 3: AIDS drug serum concentration monitoring.
- Topic 4: Long-term research on the AIDS HAART Therapy.
- Topic 5: HIV co-infection with HIV disease (such as tuberculosis, hepatitis) related to epidemiological and clinical research and monitoring.
- Topic 6: In-job training on the care and treatment of AIDS sufferers for medical personnel of each affiliated department: Planning and implementation of the in-job training on the care and treatment of AIDS sufferers for medical personnel of each affiliated department.

### **Primary Findings:**

1. In line with the harm reduction policy of the government and in coping with the increasing drug-dependent AIDS sufferer population, Dr. Hung Chien-Ching was especially appointed to lead a team of young doctors from the Infectious Disease Department of Yunlin Branch Hospital and regularly conduct blood sampling and Hepatitis Abdominal Sonography tests at the Yunlin Prison, the Yunlin Second Prison, and the Chiayi Prison. The program created a difficulty for the administrators of the respective prisons since huge police manpower is necessary to take prisoners to the hospital for blood sampling and tests. It is hoped to find



some volunteer guards to monitor the blood sampling and tests. Furthermore, the Yunlin Branch Hospital also started to administer methadone maintenance therapies.

2. For the enhancement of the HIV individual case management mode of operations, the Center especially established an HIV case management mode of operations within the NTU Hospital medical system and set the pertaining standards. In the future, it will be possible to manifest the performance of a more diversified, multi-level individual case management mode of operations.
3. In an effort to enhance the performance of the Control Center health education services and to cope with the gradually worsening problems of drug-dependent AIDS sufferers, the program held a total of nine large-scale in-job education and training courses in 2010; that is, four advance classes and five beginner classes. The classes greatly contributed to the AIDS control related medical education in the country. In 2010, one AIDS Anonymous Screening Program Seminar was held to provide everyone a platform for the sharing of experiences and exchange of ideas. It proved to be highly benefiting to the AIDS control work and related medical treatment standards of the country. In the past, participants of the foregoing courses were mainly doctors and nurses; however, in 2010, pharmacists actively participated in the seminars. In some classes, pharmacists took up over 20% of the class population.
4. In order to equip the Control Center with all necessary medical equipment and to prevent a public misconception against the center, it is imperative that ventilation system and UV devices of the isolation wards, as well as equipment of the endoscopy room should be improved.
5. Infection control difficulty with foreign workers and brides: At present, Taiwan has infused a large force of foreign workers and a number of Southeast Asian brides, Chinese brides, etc. into the country. Certain inaccuracies had been noted in the medical certificates issued to these individuals in their home countries, and the problem had caused the subsequent tragedies that ensue in many homes.
6. Perception of the WHO regarding the AIDS control efforts of Taiwan: WHO regarded Taiwan as a part of China; as a result, our efforts in this area had been ignored. Some of our medical and research study findings had been diluted. It is hoped that in the future, through the lobbying efforts of the concerned agencies, Taiwan may gain the recognition of the World Health Organization. Perhaps, we may even be able to share our medical experiences to aid developing nations or regions requiring such assistance.
7. The emergence of the drug-resistant HIV strain and continued updating of the General Principles and Medical Guide for the Treatment of HIV/AIDS: After the launching of the nation-wide HAART procedure in April of 1997, one-time treatment procedures administered had been highly effective, thus causing a significant drop in the number of patients undergoing hospitalized treatment and a dramatic reduction of fatality rates. However, the euphoria over its success did not last long, since it did not take long for the drug-resistant HIV to surface. Taiwanese sufferers had a low tolerance for the anti-HIV agents, and thus, inclination to take the medicine as prescribed had been low. As a result, resistance to the agent surfaced faster in Taiwan than in Europe and the U.S. The key issue here is to find a solution to this difficult problem.

### **Conclusions and Recommendations:**

1. It is imperative to continue with health education and health services of the Control Center. In 2010, nine large-scale in-job orientation and training classes have been held; particularly, four advance course classes (5/30: 68 trainees, 8/17: 60 trainees, 8/20: 90 trainees, and 11/20: est. 180 trainees) and five beginner course classes (3/6~7: 252 trainees, 3/13~14: 349



trainees, 3/20~21: 180 trainees, 8/21~22: 56 trainees, and 12/5: est. 200 trainees). It is estimated that around 1,435 person-times had taken the course and received in-job training during the year. This program significantly contributed to the medical treatment and education of AIDS control in the country.

2. The 2010 AIDS Anonymous Screening Program Seminar assembled officers of the Center for Disease Control and the doctors and front-line medical staff of 22 hospitals in the country responsible for the program for an explorative discussion and exchange of the following: 1. the Anonymous Screening Program related policies; 2. expectations of the CDC for the Anonymous Screening Program; 3. status quo of the Anonymous Screening Program implementation of participating hospitals; 4. implementation difficulties encountered by participating hospitals, etc. The 21 participating hospitals sent 38 delegates; that is, 15 program coordinators and 23 anonymous front-line medical technologists conducting the screening tests. The seminar provided participants a platform where they may share their work experiences and exchange ideas. It proved to be highly benefiting to the AIDS control work implemented in the country.
3. The AIDS control and treatment resources in the country were consolidated to establish a resource and information exchange and support network, thereby optimizing the limited resources and hospital beds available in the country. The effort made it possible for each AIDS sufferer to obtain the proper care, and thus, made it possible for the program to achieve maximum results.
4. Additional doctors were sent to the Yunlin Prison, Yunlin Second Prison, and Chiayi Prison to examine newly diagnosed AIDS infected inmates or newly admitted inmates. It's hoped that volunteers may come forward to join the mission to visit these prisons and conduct blood sampling and tests. On the other hand, the Yunlin Branch Hospital started its methadone maintenance therapy and conducted an epidemiology study on the psychological conditions of drug-dependent AIDS sufferers.
5. The ratio between the AIDS infected men and women had narrowed from 20:1 of 2003 to 11.56:1 of 2010 (September). Moreover, female drug-dependent AIDS sufferers account for 53.89% of the total women AIDS sufferer population; 89.11% of these female sufferers belong to 20~49 child-bearing age bracket. The annual comparative study on the male and female AIDS sufferers revealed a drastic rise in the ratio of women AIDS sufferers. In light of this, it is important for us to conduct studies on the diseases arising from AIDS infection among women, the pertinent treatment procedures, and intrauterine mother-child transmission in the future.
6. HIV drug resistance monitoring and clinical treatment related studies: Monitoring and study of HIV drug resistance cases and the efficacy of the clinical treatment procedures administered to HIV drug resistance cases
7. HIV clinical epidemiology related studies: Consolidation of resources and AIDS sufferer related information of the various AIDS designated hospitals in the country and provision of assistance in clinical studies, thus making it possible to understand clinical symptoms of AIDS sufferers in Taiwan, treatment and control of opportunistic infection, inclination to seek medical treatment, high risk behaviors, drug resistance and side effects of therapies.
8. The administration of anti-HIV agents had significantly reduced fatality rates. Fatality rate among AIDS sufferers had dropped from 33.75 per 100 persons per year posted prior to the administration of the highly effective anti-HIV agents to 6.51 per 100 persons per year posted after the administration of the agents. Moreover, a comparative study of the statistics before and after the administration of the agents showed that in the period from 2000 to 2004, fatality risks among AIDS sufferers with immune globulins under 200/ $\mu$ L had significantly

dropped by 62%; however, chances of death within a year after onset remains high at around 8-9%. The findings indicated that AIDS sufferers are seeking medical treatment earlier; however, from the perspective of referral hospitals, situation still needs improvement. On the other hand, a long-term study on the effects of the AIDS HAART Therapy is yet to be conducted (for instance, survival rate, etc.).

9. Establishment of the Post Exposure Prophylaxis line/PP line: Planning, establishment, and operation of the Post Exposure Prophylaxis line/PP line.

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

## (一)前言

1997年12月李登輝總統公佈實施之新「後天免疫缺乏症候群防治條例」<sup>(1)</sup>，其中第四條明文規定：「中央衛生主管機關應設專責機構，辦理本條例有關事項及後天免疫缺乏症候群之防治與研究」。基於擷節人力、資源之原則，在專責機構正式成立之初，先於1997年6月間，由台大醫院與前台北市立性病防治所(現台北市立聯合醫院疾病管制院昆明院區)先行辦理「愛滋病防治中心」第一、二期5年計劃暨第三期3年計劃，進行相關防治與研究事宜；本計劃為第四期3年計劃之**第三年**關鍵性工作。

根據衛生福利部疾病管制署截至2014年9月底最新統計資料顯示<sup>(4)</sup>，國內累計愛滋病毒感染人數已達26,827人(本國籍為25,954人)，目前已發病人數本國籍是10,823例。歷年來MSM的感染人數幾乎是呈現逐年增加的趨勢，從1985年的1人，逐漸增加到2014年9月份的11,458人。1988-1991年MSM之性行為為主要之傳染途徑；1992-1995年異性戀間性行為則躍居主要傳染途徑；1996-2003年MSM又回到第一位。2004-2006年毒癮者共用針具取而代之成為主要傳染途徑，但因2005年開始執行減害計畫，2008年毒癮愛滋感染者大幅下降，MSM又再度躍居第一名，且近兩年來MSM感染者增加率皆大於10%。在年齡層分布方面，感染愛滋的年齡層以**25至49歲最多**，佔72.27%，其次為**15至24歲**，佔19.95%，兩者共佔全體感染者的**92.22%左右**，顯見青壯年是感染愛滋病的最大族群，且“危險性行為”及“毒品使用”仍是最主要的傳染途徑。

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

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

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

## (二)材料與方法

第四期3年計劃(第三年)實施期間為自民國102年1月1日起至12月31日止。本期最重要防治工作必須接續前15年的未完成工作，並擴大本中心之功能，其實施重點如下列：

102年度計劃實施期間為自民國102年1月1日~12月31日止，實施重點如下列：

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

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

### 一、“醫事人員愛滋病治療照護及全面性防護措施等相關在職訓練”之實施：

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

此主題由台大醫院內科部感染科洪健清醫師執行，詳細成果報告參見附件一。

### 二、從事“愛滋病毒感染之體液暴露後預防性投藥效果之長期前瞻性研究”：

後天免疫缺乏症候群（愛滋病，Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS），自從1981年在美國發現以來，已成為全世界二十一世紀最重要的公共衛生問題，國內自1984年首例迄今，已逾二萬三千名以上被診斷和通報，由於感染人數持續增加，而且年齡層逐



漸下降，早已經是疾病管制署傳染病防治工作的重要課題之一。愛滋病是由人類免疫缺乏病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 透過血液或體液接觸而所傳染，全球各地主要之流行途徑大多是經由性行為，因此亦為性病之一，防治之法無他，即倡導安全性行為之重要性，以及教導高危險群定期檢驗追蹤；已被感染者若能及早發現，一方面需要追蹤治療，另一方面藉由 100% 之安全性行為，防堵已感染者將愛滋病毒進一步傳播。因此呼籲經常無保護措施性行為者、且性伴侶眾多者接受篩檢與專業心理諮詢，是非常重要的。根據疾病管制署的統計資料顯示，平均每 2~3 個小時發現 1 名新感染者，因此提供一個可信賴的 HIV 體液暴露者篩檢與專業心理諮詢的管道，應是杜絕愛滋病傳播最重要而且有效的方法，並可讓感染者有及早接受治療的機會。此外，目前已有多項國外觀察性研究顯示，體液暴露後預防性投藥可減低愛滋病毒感染之風險，因此，我們還可針對特定高危險族群 (如男同志) 在發生性行為發生體液暴露後，除了提供諮詢以外，我們還可以提供相關性病的檢驗和治療，並且進一步評估是否有需要建議使用暴露後預防性投藥以降低愛滋病毒傳染的風險。

本計畫將透過多家愛滋病專責醫院之合作，針對特定高風險族群等非職業性高危險愛滋病毒體液暴露者建立完整且統一的愛滋病毒體液暴露事件處理流程。提供愛滋病毒篩檢及專線諮詢與衛教服務，以降低愛滋病毒感染的機會及減輕諮詢者其不安及焦慮。此外，於適當評估體液暴露感染之風險並提供愛滋病毒之快速篩檢，確定為非愛滋病毒感染者後，於 48 至 72 小時內給予及時之自費預防藥物，以發揮有效之防疫功能。

此主題由亞東醫院內科部感染科楊家瑞醫師執行，其詳細成果報告參見附件二。

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

目前，在台灣遭到人類免疫不全病毒感染的本國病患，皆可接受健保給付的三合一雞尾酒療法。完整的醫療照顧與藥物治療已有效地延長這些病患的壽命。但是，長期服藥將可能導致抗藥性病毒株的產生，進而影響藥物治療的效果。因此，抗藥性病毒株的存在，將會成為未來在治療受感染者的一個重要考量。在歐美，學者們建議病患最好在接受治療前能作病毒抗藥性分析，以幫助臨床醫師選擇較適合的藥物組合來作治療。許多研究也證明，病毒抗藥性分析確實能幫助病人得到較好的醫療效果。因此，本計畫預定探討，病毒抗藥性的基因型分析對於臨床治療效果的影響。由於目前許多新型的藥物已不斷地推出，我們除了分析蛋白酶(protease)及反轉錄酶(reverse transcriptase, RT)的基因變異，也將納入嵌合酶(integrase)及共受體選擇性(cell tropism)分析，以求提供臨床醫師全方位的藥物選擇。本計畫分三部份進行：第一部分，我們將調查並分析台灣地區未接受三合一雞尾酒療法前及接受雞尾酒療法失敗病人的人類免疫不全病毒抗藥性基因型的盛行率；第二部分，我們將追蹤調查這些抗藥性基因型分析的結果，是否對於臨床醫師治療這些病人時的藥物選擇，會有所幫助；並整合這些資料，分析抗藥性相關之基因變異形式與臨床抗藥性的關聯性；第三部分，我們希望能建立台灣地區與抗藥性相關的基因變異資料庫，提供未來臨床醫師用藥時的參考。而之前在藥物毒癮者造成大流行的 CRF07\_BC 重組病毒株內，與抗藥性相關的基因變異，是否將異於目前根據 B 亞型所知的基因變異，也將被列入這部分作分析。最後，我們希望研究成果，

不僅能幫助我們了解，台灣地區人類免疫不全病毒抗藥性病毒株的盛行率；並且，從分析這些檢體中抗藥性相關的基因變異、其出現頻率、及患者接受治療後的反應，我們希望可以整理歸納出，在台灣地區，特定病毒基因變異與抗藥性產生的相關性。我們誠摯地希望這些研究成果能提供台灣地區的臨床醫師在治療感染者病患時，開藥物處方的參考，以期達到節省醫療成本，並提高個案有效治療的最終目的。

由台大醫學院醫技系張淑媛教授擔任此計畫負責人，詳細成果報告參見附件三。

#### 四、實施“台灣地區 HIV 感染者藥品動態學和基因學研究”：

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

由台大醫院藥劑部及台大醫學院藥劑系林淑文藥師負責執行此研究，詳細內容參見附件四。

#### 五、HIV 臨床流行病學相關研究，將有“接受合併抗病毒藥物之愛滋病毒感染患者發生代謝相關併發症之多中心研究”：

高效能抗病毒藥物已大幅降低 HIV 病毒感染病患得到伺機性感染的機會，及改善其的存活率。但藥物長期使用後，會發生中、長期的不良反應，包括體脂肪流失，血脂肪異常，特別是三酸甘油酯增高、低密度膽固醇增加、高密度膽固醇降低；部分病患亦出現血糖增加、糖分耐受性降低和糖尿病等；雖然 HIV 病毒感染本身即可造成血脂肪的變化(包括高密度脂蛋白，低密度脂蛋白及三酸甘油酯的下降)，HIV 病毒感染病患在使用抗反轉錄病毒藥物後，血脂肪亦會隨之變化，其中以蛋白酶抑制劑影響最明顯，會使血脂肪上升，低密度脂蛋白、高密度膽固醇、三酸甘油酯增加。而非核苷酸反轉錄酶抑制劑的使用亦會影響血脂肪，包括三酸甘油酯的升高及高密度脂蛋白的降低。另外，apolipoprotein 為脂蛋白的蛋白質成分，會影響不同脂蛋白的特徵；而脂肪組織亦是影響新陳代謝症候群的器官之一，研究發現由脂肪組織所分泌的蛋白質，和所有代謝症候群有關的參數有非常密切的關聯。本研究目的旨在推估未曾服用抗反轉錄病毒藥物之 HIV 感染病患開始服用高效能抗病毒藥物後，發生高血酯症或糖分耐受性降低的發生率。調查發生高血酯症的危險因素。並比較加上降血酯藥物或更改抗反轉錄病毒藥物處方，何者對高血酯症的控制效果較佳。



此計畫由台大醫院內科部感染科主治醫師孫幸筠醫師，詳細計畫參見附件五。

#### 六、[“愛滋病毒感染者接種七價結合型肺炎疫苗五年後血清抗體變化”](#)：

接種七價結合型肺炎鏈球菌疫苗已經在非洲被證實可以降低愛滋病毒感染者發生復發性侵犯性鏈球菌感染。美國成人疫苗委員會已經正式將結合型疫苗接種建議為十九歲以上的愛滋病毒感染的成人可以接種的疫苗。不過，愛滋病毒感染的成人接受了結合型肺炎疫苗後的長期血清抗體的變化相關研究仍然很少。我等在2008-2010年之間針對四百多位愛滋病毒感染的成人，提供免費七價結合型肺炎疫苗接種，初步24 與48週的追蹤結果已經發表於Vaccine2012 (May)。到了2013年，受試者接種疫苗逐漸屆滿五年。我們將針對115對接種一劑或兩劑的受試者，定量五年以來的血清抗體效價，以評估是否有追加接種的必要性，並且評估和抗體消失或持續存在的相關因素。

此主題由台大醫院內科部感染科洪健清醫師執行，詳細成果報告參見附件六。

#### 七、[HIV 臨床流行病學相關研究，擬進行“愛滋病毒感染者與非感染者發生梅毒感染接受了標準盤尼西林之治療反應比較、初期梅毒患者之 azithromycin 抗藥性與臺灣地區盛行之梅毒螺旋體之分子流行病學研究”](#)：

在本研究中，我們目的在於針對在全國多家愛滋病毒感染照護的指定醫院中定期就醫的愛滋病毒感染者與非感染者發生了梅毒以後，接受了指引建議的標準 penicillin 治療後的血清反應；我們同時希望比較愛滋病毒感染者發生初期梅毒與二期梅毒時，接受單劑或三劑 benzathine penicillin 治療後的血清反應。此外，並將針對初期梅毒患者調查 azithromycin 的抗藥性。我們將遵照治療指引的建議，在病人接受治療後進行定期的血清反應的追蹤。此外，我們亦將利用 DNA 定序之方式與 restriction fragment length polymorphism (RFLP) 之方式偵測臺灣地區梅毒螺旋體之分型，探討臺灣地區梅毒螺旋體之分子流行病學，並進一步探討不同型之梅毒螺旋體是否與治療失敗相關。

此主題由亞東醫院內科部感染科楊家瑞醫師執行，其詳細成果報告參見附件七。

#### 八、[追蹤進行“愛滋病毒感染者初期梅毒使用 azithromycin 評估治療效果”](#)：

目前以 benzathine penicillin 為標準治療，使用 benzathine penicillin 治療梅毒有疼痛、醫護人員針扎及過敏等問題，對於 penicillin 過敏的患者而言，治療指引中的替代的藥物包含了 tetracycline 或 doxycycline, erythromycin 或 azithromycin, 以及 ceftriaxone。在這些替代藥物中，azithromycin 的優點在於單次口服高劑量即可治療，並有利於患者提供給性伴侶以達到良好的性病控制，但是使用 azithromycin 需要注意在高抗藥性地區，可能會有治療失敗的問題，根據台灣 2009 年至 2011 年 azithromycin 抗藥性調查，沒有發現具有抗藥性基因的梅毒螺旋體，近來許多大型臨床試驗也指出初期梅毒患者使用 azithromycin 或 benzathine penicillin 治療，兩者間無療效的差異；次族群分析中，感染愛滋病毒與否使用不同藥物治療 (azithromycin 或 benzathine Penicillin) 並不影響治療效果。但是次族群分析觀察的人數較少 (N=162) 且缺乏本土研究的資料；此外，benzathine penicillin 在國內僅有一家代理商進口，並無本土藥廠製造，為提供病患合宜的替代治療，評估愛滋病毒感染者初期梅毒使用

azithromycin 治療效果是一重要的議題。

由本中心專案主治醫師蔡茂松醫師主持此研究，詳細成果報告參見附件八。

#### 九、探討“HIV 感染者發生 HDV 感染的盛行率調查及相關因子分析”計畫：

HDV 是一種缺陷型病毒，無法製造出完整的病毒顆粒，必須藉助 HBsAg 當做外套膜去感染宿主細胞，它通常與 HBV 同時感染 (co-infection) 或覆加感染(superinfection)。在 B 型肝炎帶原者身上若有 HDVAg 表現常會有較嚴重的慢性肝炎與肝硬化，亦有部分猛爆性肝炎的例子。全球預估有 5% HBV 帶原者同時感染 HDV，因此全球約有一千五百萬人感染 HDV。與 HBV 單一感染比較，若 HBV-HDV 共同感染較容易增加肝臟纖維化、提早肝硬化且提高肝癌的風險。當肝炎發生時，若伴隨著 D 型肝炎會加重病情，造成更嚴重的肝病。目前進行 D 行肝癌的治療大多數是依治療 B 型肝炎進行。所以，我們想藉此研究進一步探討 HDV 在 HIV 感染者的盛行率及發生率，並探討感染 D 型與 B 型肝炎病毒量的關係，最後再分析 3TC 與 TDF 治療策略的效果。本計畫分三部份進行：第一部分，我們將調查將藉由台大醫院同時感染 HIV 與 HBV 患者中 HDV 的盛行率與發生率，及分析 HDV 感染的基因型別，以建立臺灣的 HDV 流行病學資料；第二部分，我們將分析 HIV、HBV、HDV 三者皆陽性的病人其 HDV 與 HBV 的病毒量是否有變化相關性。以嘗試著釐清 HBV、HDV 同時感染所產生嚴重病程的主因；第三部分，將整合這些資料，並分析患者使用抗病毒藥物 3TC 與 TDF 對治療的效果是否有成效，以期能在未來提供醫師治療用藥的選擇與評估參考。

由台大醫學院醫技系張淑媛教授擔任此計畫負責人，詳細成果報告參見附件九。

#### 十、執行“抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範效果分析”計畫：

我國自 1988 年起，政府預算提供感染者免費藥物治療，1998 年起則由健保局依重大傷病給付，2006 年起愛滋感染者的治療及藥費，改由衛生福利部疾病管制署每年編列公務預算支應。依據中央健保局統計，2000 年愛滋感染者醫療費用為四億五千多萬元，2010 年全年愛滋經費支出大幅增加至 22 億。因此，疾病管制署訂定「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，並公告自 101 年 6 月 1 日起實施，以同療效但價格相對較低的處方作為優先選擇，對於 101 年 6 月 1 日後首次服藥病患，應優先開立第一類處方；若個案因生理因素不適用第一類處方者，才選擇第二或第三類處方。第二類處方或第三類處方之使用。若需使用每月藥價超過 20,500 元之第四類處方者，則必須向疾病管制署申請事前審查。考慮治療效果、藥物副作用發生率與嚴重程度、抗藥性的型態，此一規範是否能達到無損病人的用藥安全與效果目前仍尚待研究。

由本中心專案主治醫師蔡茂松醫師主持此研究，詳細成果報告參見附件十。

#### 十一、實際研究“愛滋病毒感染者使用 Trimethoprim/Sulfamethoxazole 治療肺囊蟲肺炎發生肝毒性：發生率及危險因子的探討”：

肺囊蟲肺炎是愛滋病毒感染者最常見的肺部感染症，其治療的首選藥物為 Trimethoprim/Sulfamethoxazole (TMP/SMX)。TMP/SMX 常見的副作用包括噁心、嘔吐、腹瀉等等，肝毒性在過去也有很多相關的報導。文獻回顧過去曾報告使用 TMP/SMX 發生肝毒

性的文章，而其肝毒性可分為肝細胞性及膽汁鬱積性兩種模式，尤以膽汁鬱積性為多。而在過去多項以 TMP/SMX 在愛滋病毒感染併肺囊蟲肺炎者進行的雙盲隨機對照藥物臨床研究中，也記錄到 TMP/SMX 造成肝毒性發生率皆不到總病人數的 10%，常發生在使用藥物後的第 2 至 12 天。但在臨床實務照顧病人的過程中，卻蠻常觀察到肝毒性的發生。依過去文獻指出，愛滋病毒感染患者使用 TMP/SMX 發生不良反應比率可達 65%，遠高於一般病人的發生率，且其中部分甚至需要停用藥物。因此我們希望了解本院愛滋病毒感染患者在使用 TMP/SMX 治療肺囊蟲肺炎時，出現肝毒性的發生率，並找出可能的危險因子。本研究將記錄並分析過去兩年 (2009-2011) 在本院追蹤治療的愛滋病毒感染患者，在使用 TMP/SMX 治療肺囊蟲肺炎期間出現肝毒性的發生率，並分析其出現肝毒性相關的危險因子。目前本院照護的愛滋病感染者約為 1,400 人，每年平均約 40 位愛滋病毒感染患者發生肺囊蟲肺炎，其中大多數皆使用 TMP/SMX 作為第一線治療藥物。因此預估在兩年半的研究期間會有近 100 位使用 TMP/SMX 治療肺囊蟲肺炎的愛滋病感染者。

此主題由台大醫院內科部感染科楊鎮嘉醫師執行，其詳細成果報告參見附件十一。

## 十二、深入探討“合併 HIV 與 HBV 感染者使用 tenofovir 治療之追蹤研究”計畫：

台灣是 HBV 高流行的地區，HIV 感染者之慢性 HBs Ag 帶原率約為 16%，與一般非 HIV 感染族群的 B 型肝炎流行病學相似。Lamivudine 是一種可以同時抑制 HIV 與 HBV 的複製的核苷酸反轉錄酶抑制劑，然而使用 lamivudine 治療 HIV 感染者之 HBV 每年約有 12% 產生 YMDD 抗藥性，一旦 HIV 感染者出現 HBV lamivudine 之抗藥性，後續發生急性肝炎發作的風險明顯增加，並且有較多機會發生肝硬化及肝癌。Tenofovir 也是一種可同時抑制 HIV 與 HBV 的複製的核苷酸反轉錄酶抑制劑，早期使用在 HIV 合併 HBV 感染者當發生 lamivudine 抗藥性突變時，作為第二線的抗 HBV 藥物；自 2011 年 6 月開始，tenofovir 也納入為 HIV 感染者第一線的抗病毒藥物選擇之一。本研究旨在監測分析 HIV 合併 HBV 感染者在使用 tenofovir 治療後，其 HBV 相關之臨床與病毒學療效，探討有無 lamivudine 抗藥性突變與 tenofovir 療效之關係，並與傳統使用 lamivudine 治療之病患對照組比較。研究期間預計納入(1) HIV 合併 HBV 感染並有 lamivudine 抗藥性突變者，加入 tenofovir 作為抗病毒藥物組合，(2) HIV 合併 HBV 感染者第一線使用 tenofovir 作為抗病毒藥物組合，(3) HIV 合併 HBV 感染者只使用 lamivudine 作為抗病毒藥物組合；三組各 30 至 40 位病人進行分析比較。研究期間將定期追蹤患者之肝功能、HBV DNA 之變化、定量 HBsAg 之變化、HBeAg 及 HBsAg 的陰轉率以及 HBV tenofovir 抗藥性之發生率。希望探討對於 HIV 及 HBV 合併感染者治療 HBV 藥物之最佳處方，以減少患者發生 HBV 併發症，改善患者預後，期望藉由本研究提供臨床醫師做治療上之參考。

由台大醫院新竹分院感染科李官燁醫師主持此研究，詳細成果報告參見附件十二。

## 十三、著手研究“愛滋病毒高齡感染者的併發症研究計畫”：

為因應台灣較年長 HIV 病患的增加，我們需要著手研究：(1)目前以及預期中較老 HIV 病患的比例；(2)了解目前我們所能提供的照護與預期中所需的落差；(3)探究 HIV



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

由亞東醫院感染科鄭琬豔醫師主持此計畫，詳細成果報告參見附件十三。

### (三)結果

#### 一、“醫事人員愛滋病治療照護及全面性防護措施等相關在職訓練”之實施：

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

- (1)、為提昇國內 HIV/AIDS 臨床及學術研究，102 年 1 月 12 日(六)舉辦「102 年度台灣地區 HIV/AIDS 多中心研究合作平台—梅毒研究討論會 I」。共有醫師及研究人員 12 名參加，會中互相討論做成許多共識與結論。
- (2)、為配合疾病管制署對於指定醫療院所照護 HIV/AIDS 醫護人員之在職訓練要求，102 年 5 月 5 日(日)於高雄榮民總醫院會議中心第二會議室舉辦「藥師愛滋病治療專業能力教育訓練課程」，參加對象：任職後天免疫缺乏症候群指定醫療院所的藥師，參與減害計畫指定醫院或藥房之藥師，其他對於愛滋病治療有興趣的藥師。統計參會者共有 108 位藥師。
- (3)、為提昇國內 HIV/AIDS 臨床及學術研究，102 年 5 月 31 日(五)舉辦「102 年度台灣地區 HIV/AIDS 多中心研究合作平台—愛滋病毒抗藥性監測計劃討論會」。共有醫師及研究人員 29 名參加，會中互相討論做成許多共識與結論。
- (4)、為配合疾病管制署對於指定醫療院所照護 HIV/AIDS 醫護人員之在職訓練要求，102 年 6 月 15 日(六)於台大國際會議中心 4 樓 402 室舉辦「Streptococcus pneumoniae infection and pneumococcal vaccination among HIV-infected adults in the era of combination antiretroviral therapy」研討會，參加對象：任職後天免疫缺乏症候群指定醫療院所的專責醫護人員及個管師，共有 61 位參與。
- (5)、102 年 8 月 17、18 日 (1.5 日)於台北喜來登大飯店舉辦「台灣多中心愛滋病學學術研討會」。共有全國各地區醫師及研究人員 58 位參加，會中討論熱烈並有許多共識。
- (6)、為提昇國內感染症專科醫師愛滋病治療專業能力及參與力，繼續與台灣感染症醫學會、台灣愛滋病學會，針對有興趣從事愛滋病治療的年輕感染症專科醫師開立「感染症專科醫師愛滋病治療專業能力教育訓練研習班」。參加對象為感染症專科醫師訓練醫院之第 4、5 年住院醫師，於 102 年 9 月 28~29 日共 1.5 天，洽借公務人力發展中心福華國際文教會館舉辦，計有 52 位感染科住院醫師等完成訓練課程。本次研習班有針對參與學員個人的收穫及講師進行課程的表現，請學員提供意見以利主辦單位列入評估及作為將來改進的參考，故請學員填寫課程評量表。
- (7)、102/9/28 日(六) 晚上 18:30 於台北喜來登大飯店舉辦「102 年度台灣地區 HIV/AIDS 多中心研究合作平台—抗愛滋病毒藥物抗藥性病毒監測計畫」會議中討論：102 年上半年度監測結果及研究計畫與研究論文撰寫，有醫師及研究人員 35 名參加。
- (8)、本中心延續以往每週一次的愛滋病研討會，固定于每週二早上在綜合病房研討室舉行，本年度聘請了各方面的專家來進行全方位的研討，其內容包括有臨床醫學、病毒學、免

疫學、流行病學、護理學、精神科醫學、個案研究、研究成果發表及新抗病毒藥物之介紹等；參加成員亦日益踴躍，包括有各科各級醫師、護理人員、檢驗人員、助理人員、社工人員、各基礎學科教師，踴躍參與，以期大家能各憑專業集思廣益。本年度已進行 29 場。(詳細成果報告詳附件一)

## 二、從事“建立愛滋病毒體液暴露者之諮詢、檢驗、預防性投藥與追蹤專線”：

自 2011 年 3 月起至 2013 年 10 月止共有 201 人次接受暴露後預防性投藥，全部的人均在 72 小時之內投藥(其中 95% 的人在 48 小時內即接受投藥)，完成 28 天投藥的比例為 87.1%。追蹤至 2013 年 08 月底，但推估與藥物預防失敗無關而與感染者本身之行為模式相關。針對求診者均利用門診進行有關 HIV 體液暴露之教育及諮詢。對於處方之藥物以 TDF+3TC+LPV/r 為主，大致上耐受性良好。追蹤至 2013 年 11 月底，僅有一人為血清陽轉成 HIV 感染者，此外，在高風險性行為的調查中顯示約有 70% 的個案乃透過網路尋求一夜情，因此，多半無法得知發生性行為對象的 HIV 感染狀態。(詳細成果報告詳附件二)

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

自 2012 年 6 月 1 日起至 2013 年 10 月 22 日，我們一共收到 1,677 件血液檢體進行基因型抗藥性檢測，目前已完成 1,273 件檢體的 HIV-1 病毒基因型抗藥性分析。這些檢體來自全台各家醫院，其中 74.3% 來自北部醫院，11.1% 來自中部醫院，14.6% 來自南部醫院。在已完成分析的檢體中，其中 443 件來自抗反轉錄藥物治療失敗病人，830 件來自未接受抗反轉錄藥物治療的病人。

在抗反轉錄藥物治療失敗病人檢體中，對任一類藥物具有抗藥性的病毒株其總體盛行率為 50.3%。對反轉錄酶抑制藥物(NRTIs)、非擬似核苷酸衍生物的反轉錄酶抑制藥物(NNRTIs)及蛋白酶抑制劑 (PI)的抗藥性病毒株的比例分別為 35.7%、37.0%、及 9.6%。對兩種以上藥物具抗藥性的比例為 28.7%。

在未接受抗反轉錄藥物治療的病人中，對任一類藥物具有抗藥性的病毒株其總體盛行率為 16.5%，對反轉錄酶抑制藥物(NRTIs)、非擬似核苷酸衍生物的反轉錄酶抑制藥物(NNRTIs)及蛋白酶抑制劑 (PI)的抗藥性病毒株的比例分別為 4.3%、11.2%、及 2.5%。對兩種以上藥物具抗藥性的比例為 1.6%。

由於在未接受抗反轉錄藥物治療的病人中，對任一類藥物具有抗藥性的病毒株其總體盛行率為 16.5%，相較於之前我們在 2007 至 2010 年間的調查，其抗藥性的比例有明顯升高的趨勢(5.1% v.s. 16.10%,  $P < 0.05$ )。為了進一步分析，抗藥性病毒株的盛行率是自何時上升和其上升是針對哪一種藥物，我們將分析的時間區間做更細一步的區隔，約每 3-5 個月為一區間。我們發現自 2012 年 6 月份開始，具原生性人類免疫不全病毒(HIV-1)抗藥性基因突變的個案數明顯增加而且伴隨著非擬似核苷酸衍生物的反轉錄酶抑制藥物(NNRTIs)產生抗藥性。進一步基因種系分析，發現針對非核苷酸類似物的反轉錄酶抑制劑藥物的抗藥性病毒株有群聚感染的現象，其中以南部一家醫院的群聚現象最為明顯。(詳細成果報告詳附件三)

## 四、實施“台灣地區 HIV 感染者藥物動力學和基因學研究”：

至 2013 年 10 月 31 日止，本年度計畫已追蹤 434 位目前正在使用 ATV 的病人，病人的平均年齡為  $42 \pm 11.7$  歲，96.6% 為男性，平均身高 170.7 公分、平均體重 67.2 公斤。由於



ATV 只需一天服用一次、但需在正餐後服用，為配合病人回診抽血時間，因此抽血點共有 2 種。共 426 位完成測量 ATV 之血中濃度，其中 247 位 (58.0%) 是監測 C12 濃度、172 位 (40.4%) 是監測 C24 濃度，其餘 7 位則是在服藥後 15~20 小時內抽血者。在藥物基因學方面，430 位有測定 UDP 1A1 基因多型性，大多數人(340 位病人)具有同型合子 (homozygous) 野生型，約佔 79.1%，為快代謝者 (extensive metabolizer, EM)；88 人 (20.5%) 為異型合子快代謝者 (heterozygous extensive metabolizer, HEM)，只有 2 位 (0.5%) 是慢代謝者 (slow metabolizer, SM)。231 位有測定藥物排出幫浦 (P-glycoprotein, P-gp) 之基因多型性，其中 60 位 (26.0%) 為 EM、106 位 (45.9%) 為 HEM、65 位 (28.1%) 為 PM，其他病人無法檢定。

426 位病人的 ATV 血中濃度歧異度相當大，平均值則為  $0.67 \pm 0.91 \mu\text{g/mL}$ ，中位數為  $0.42 \mu\text{g/mL}$ ，血中濃度範圍為  $0 \mu\text{g/mL} \sim 9.80 \mu\text{g/mL}$ 。若扣除 99 位病人的血中濃度低於最低定量濃度 (LOQ)  $0.1 \mu\text{g/mL}$  者 (其中 30 位的血中完全偵測不到任何 ATV 的存在)，剩下 327 位的 ATV 血中濃度平均為  $0.87 \pm 0.96 \mu\text{g/mL}$ ，中位數為  $0.62 \mu\text{g/mL}$ ，血中濃度範圍為  $0.10 \mu\text{g/mL} \sim 9.80 \mu\text{g/mL}$ 。若去除極端值  $9.80 \mu\text{g/mL}$ ，其餘 326 位病人的 ATV 血中濃度分布如圖四，可發現絕大部分的 ATV 血中濃度均在治療指引建議的  $0.15 \mu\text{g/mL}$  以上；有 186 位 (43.7%) 病人的 ATV 血中濃度介於  $0.15 \sim 0.85 \mu\text{g/mL}$  之間，是在文獻中公認有療效卻無副作用的範圍內。絕大多數病人並沒有使用 ritonavir 增加 ATV 的血中濃度；203 位有臨床用藥資料的病人中，只有 14 位 (6.9%) 使用 ritonavir，而他們的 ATV 血中濃度均比沒有併用 ritonavir 者顯著提高 ( $P < 0.05$ )。(圖表及詳細成果報告詳附件四)

#### 五、“台灣 HIV 感染者新陳代謝症候群相關危險因子與血清生物標記之前瞻性研究”：

目前仍在收案追蹤中，多中心的資料仍在整理中，以下主要為台大醫院的收案資料。自 2011/3/15-2013/03/07，總共篩選 237 人，其中 15 人因篩選時，血脂肪過高(定義為[1]Total cholesterol  $>240 \text{ mg/dL}$  或[2] LDL 大於等於  $160-189 \text{ mg/dL}$ ，[3] Tryglyceride 大於等於  $200 \text{ mg/dL}$ )無法加入研究。故總共有 222 人加入研究。截至目前為止，其中 155 人在追蹤過程中，開始使用高效能抗病毒藥物 (highly active antiretroviral therapy, HAART)，而 67 人仍未開始用藥。在加入研究時，兩組年紀並無統計上的差別(用藥組 vs. 沒用藥組  $33.15 + 14.41$  vs.  $29.97 + 6.35$ ,  $p=0.084$ )；但用藥組平均 CD4 較沒用藥組低( $337.64 + 145.49$  vs.  $509.39 + 163.11 \text{ cells}/\mu\text{L}$ ,  $p<0.001$ )，病毒量較沒用藥組高( $4.60 + 0.85$  vs.  $3.92 + 0.64 \log_{10} \text{ copies}/\mu\text{L}$ ,  $p<0.001$ )。(詳細成果報告詳附件五)

#### 六、“愛滋病毒感染者接種七價結合型肺炎疫苗五年後血清抗體變化”：

在目前完成四年的 85 對的受試者中，和一劑組比較，接種二劑的受試者有較多人在每一年的追蹤當中，可以達到接種疫苗有反應。使用 generalized estimating equation (GEE) 的統計方式，考量到連續計數和基礎等相關影響抗體反應的因素，接種二劑疫苗受試者產生抗體效價在第四年的追蹤，達到有兩倍以上增加的比例是接種一劑疫苗組受試者的 1.62 (95% CI, 0.87-3.02)。(詳細成果報告詳附件六)

#### 七、“HIV 感染者與非感染者發生梅毒感染接受了標準盤尼西林之治療反應比較初期梅毒患者之 azithromycin 抗藥性與臺灣地區盛行之梅毒螺旋體之分子流行病學研究”：

自 2011 年 01 月至 2013 年 6 月止，所收集之個案數(含 2007 年 01 月 01 日起即收集之世代族群)共 727 位，其中 HIV 和初期梅毒 syphilis 共同感染者有 603 例，已完成一年之追蹤之 HIV 及初期梅毒感染者達 573 例。表一列出了 HIV 合併初期梅毒患者接受單劑或三劑 benzathine penicillin G 已追蹤完成一年者之分析，基本資料上無顯著上的差異，在這兩組中均以男同性戀者為主要危險因子，且大多數為二期梅毒(58.6% vs. 56.8%)，其中，患者的 CD4 數目、病毒量多寡或用高效能反轉錄病毒與否並不影響臨床醫師施打次數的選擇。

圖一則顯示了在追蹤一年的治療反應上，可以看出三劑 benzathine penicillin G 的治療反應較佳，有顯著差異 (1 dose 78.3% vs. 3 dose 76.6%,  $p=0.72$ )。然而，在進一步分析中顯示，三劑與單劑 benzathine penicillin G 造成 RPR titer 下降 4 倍以上均可達到 85% 左右(1-dose 88.1% vs. 3 doses 86.0%,  $p=0.46$ )，兩者沒有統計學上差異，但在接受單劑 benzathine penicillin G 的族群中，再發生 RPR titer 4 倍以上比例較高(1-dose 70.0% vs. 3-doses 47.1%,  $p=0.018$ )，進而導致在最後分析中的效果較差，顯示梅毒反覆感染為主要差異的原因。

圖二為 2009 年後監測台灣地區不同梅毒螺旋體的血清學分佈，絕大部份都是血清型 14 型，若是進一步再做分子生物學的次分型，很明顯以 14f 為主，而多為 14f/f，可以看出臺灣地區主要的流行株。

圖三為 2009 年後監測台灣梅毒螺旋體中對於 macrolide 的抗藥性，僅在 2013 年有偵測到一株抗藥性菌株。(圖一~三及詳細成果報告詳附件七)

#### 八、追蹤進行“愛滋病毒感染者初期梅毒使用 azithromycin 評估治療效果”

目前總共陸續收集 205 位 HIV 病毒感染者初期梅毒使用 azithromycin 治療，其中 99.5% 為男性，平均年齡 32.3 (range, 18-56) 歲，81.5% 開始接受抗病毒藥物治療，平均 CD4 淋巴球數為 528.2(range, 34-1455) cells/ul。關於梅毒分期，其中 18.0% 為第一期梅毒(Primary syphilis)，30.2% 為第二期梅毒(Secondary syphilis)，52.7% 為潛伏性早期梅毒(Early latent syphilis)，92 位病患同意接受淋病與披衣菌的尿液檢測，發現一位同時有淋病雙球菌的感染，六位(6.5%)有披衣菌感染。已經完成的 46 例抗藥性檢測，97.8% 的梅毒螺旋體不具有抗藥性基因，一株(1.1%)具有抗藥性基因的檢體(point mutation at position A2058G)，經過流行病學調查後發現可能來自於境外感染。205 位 HIV 病毒感染者初期梅毒血清抗體(RPR) 的基礎值中位數為 64 (IQR 16-128)，97 位在使用 azithromycin 治療後 6 個月的血清抗體(RPR) 的中位數為 16 (IQR 8-32)，其中 79.4%(77) 血清抗體下降大於等於兩倍，68%(66) 血清抗體下降大於等於四倍，10.7%(22) 血清抗體沒有改變，未發現血清抗體(RPR) 上升者。85.5% 的病人在服用藥物後有不等程度的腸胃道不適，其中最常見者包括腹瀉 56%，26.7% 產生噁心，18.3% 產生發腹痛的情形，其他常見副作用包括頭暈及頭痛等。(詳細成果報告詳附件八)

#### 九、探討“HIV 感染者發生 HDV 感染的盛行率調查及相關因子分析”計畫：

將 15 位血清陽轉的個案，用最近一次就診時的年齡、血清轉陽時的 CD4 T 細胞數量、以及 HIV 病毒量做為配對條件，從 HIV/HBV 陽性且 HDV 陰性族群中選出 2 位進行配對，最後共有 30 位 HDV 陰性患者進行巢式病例對照研究方法分析(表二)。接著收集 HDV 抗體陽轉族群，他們在 HDV 抗體陽轉前的時間點的相關因子，包含：是否接受 HAART 藥物治

療(3TC 或 TDF)、HCV 的共同感染、HBV 病毒量、肝功能指數(total- bilirubin、ALT、AST、ALP)、梅毒指數(RPR)，而 HDV 陰性族群的資料則是使用最近一次就診時的資料。先分析兩個族群中年齡、性別、CD4 數量以及 HIV 病毒量，兩族群間沒有顯著差異。則進一步分析相關因子。結果，我們發現不論陰性或陽轉族群，主要感染途徑都為性行為傳染。藥物治療方面，HAART、3TC、TDF 的使用率也都相似( $P>0.05$ )，均無顯著差異。HDV 陽轉族群沒有 HCV 的共同感染，HDV 陰性族群僅有 6.9% 的人有 HCV 共同感染，兩族群間沒有顯著差異( $P=0.298$ )。HBV 病毒量平均 log 值在 HDV 陽轉與陰性族群分別為 2.13 及 2.25，無顯著性差異( $P=0.768$ )。所有肝功能指數，包含 total- bilirubin、ALT、AST、ALP，HDV 陽轉族群都較 HDV 陰性族群高，除了 ALP 未達顯著差異之外( $P=0.154$ )，其餘肝功能相關指數皆達顯著差異( $P<0.05$ )。HDV 陽轉族群的梅毒進其感染比率較高有 26.7%，而陰性族群僅 3.33%，達顯著差異( $P=0.019$ )。統整巢式病例對照分析結果，我們發現 HDV 陽轉族群，在肝功能指數(包含 total- bilirubin、ALT、AST)與梅毒近期感染的比率都明顯較 HDV 陰性族群高。(詳細成果報告詳附件九)

十、執行“抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範成效分析”計畫：

自 2012 年 6 月(實施抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範)後，目前總共陸續收集 333 位 HIV 病毒感染者開始使用抗人類免疫缺乏病毒藥物，其中 93.1% 為男性，年齡中位數[median (IQR)]為 31.0(27.0-39.0)歲，開始接受抗病毒藥物治療前，平均 CD4 淋巴球數[median (IQR)]為 258.8 (130.9-369.0) cells/ul，平均病毒量[median (IQR)]為 4.87 (4.88-5.32) log<sub>10</sub> copies/mL。198 位使用抗病毒藥物病患中 51%(101)使用第一類處方，42%(83)使用第二類處方，3%(6)使用第三類處方，4%(8)需使用第四類處方。333 位使用抗病毒藥物病患中 47.1%(157)會至少更動一次處方，開始使用到更動處方時間間隔為[median (IQR)] 17(12-43)天，其中 29.2% 是因為臨床懷疑是藥物過敏相關的皮疹，11.5%(12)因為抗病毒藥物相關神經精神副作用而換藥，14.7%(11)產生無法忍受的腸胃道不適而更替藥物，15.3% 的病患因為不等程度的血紅素下降而換藥，值得注意的是 7.6% 因為治療效果不如預期或是已存有開立藥物的抗藥性(genotypic resistance)而改變處方。159 位使用卡貝茲(combivir, zidovudine+lamivudine)超過 28 天的病患，平均血紅素相較於基礎值下降 1.2 g/dL (95% CI. 0.8~1.7)達統計學上的意義。

追蹤後發現起始處方的選擇與之後更動處方存在相關性，使用第一類處方之後有 66.7% 需要更動處方，使用非第一類處方作為起始處方之後有 31.7% 需要更動處方，有統計學上顯著的差異；分為四類發現，使用第一類處方作為起始處方之後有 66.7% 需要更動處方，使用第二類處方作為起始處方之後有 29.6% 需要更動處方，使用非第三類處方作為起始處方之後有 58.3% 需要更動處方，使用第四類處方作為起始處方之後有 33.3% 需要更動處方，四組之間有統計學上顯著的差異。(詳細成果報告詳附件十)

十一、實際研究“愛滋病毒感染者使用 Trimethoprim/Sulfamethoxazole 治療肺囊蟲肺炎發生肝毒性：發生率及危險因子的探討”：



共收集愛滋病毒感染合併肺囊蟲肺炎者共 286 位(由 2009 年 7 月開始收案)，其中合併有肝毒性發生者共有 152 例，而經過 RUCAM scale 的分析，發現和 TMP/SMX 相關之肝毒性者有 47 例(佔全部案例之 16.4%)，無肝毒性發生者共有 134 例。在單變數分析可見較高的 BMI、具有糖尿病史、較高的 CD4 淋巴球數量、較少先前的抗反轉錄病毒藥物暴露及較少同時併用組合式抗反轉錄病毒療法或 fluconazole，都有較高的比率會發生 trimethoprim/sulfamethoxazole 相關之肝毒性。

另外，在單變數分析可見肝毒性組較常合併發生高血鉀症、低血鈉症及精神病症。在多變數分析則發現同時併用 fluconazole 為避免肝毒性發生的保護因子，先前也有健康受試者的藥物動力學試驗證實，併用 fluconazole 會抑制 CYP 2C9 的酵素活性，使得 TMP/SMX 的有毒代謝產物 hydroxylamine 的血中濃度下降，或許這就是 fluconazole 保護肝臟的機轉[11,12]。我們的研究也發現，fluconazole 的保護效果在其每日劑量大於 4 mg/kg 之後，會失去保護的效力。(詳細成果報告詳附件十一)

## 十二、著手研究“合併 HIV 與 HBV 感染者使用 tenofovir 治療之追蹤研究”計畫：

自 2010 年 11 月至 2013 年 10 月，針對 lamivudine 抗藥性突變者投以新的抗 HBV 病毒藥物 (Tenofovir 300mg/day)，及對照組病患 (無 lamivudine 抗藥、第一線使用 tenofovir 治療者) 各完成收案 37 及 39 人。其中各有 35 及 34 位病患追蹤至少 24 週，並完成資料分析。帶有 lamivudine 抗藥性突變者平均年齡較大(43 vs. 39 歲)，且較多病患為 HBeAg 陽性 (50.0% vs. 24.0%)，兩組患者使用 TDF 前血清 HBV DNA 平均值並無差異 (6.2 vs. 6.1 log<sub>10</sub> copies/mL) (Table 1.)；各組平均追蹤 45.6 及 38.7 週，各有 30 及 22 位患者已完成 48 週之追蹤。結果分析顯示，Tenofovir 對於兩組患者治療效果相當，使用 48 週後血清 HBV DNA 平均值分別降至 (2.5 vs. 2.2 log<sub>10</sub> copies/mL, P=0.32) (Figure 1.)，且各有 70.0% 及 81.8% 的患者其血清 HBV DNA 已降至 <128 copies/mL (測不到) (P=0.52) (Figure 2.)。在多變量分析中，惟有 HBeAg 陽性與經 48 週治療後血清仍可測得 HBV DNA 相關 (odds ratio, 17.50, 95% CI, 1.41-217.07, P=0.026) (Table 1.)。所有病人中只有 1 位病人 (1.4%) 在使用 tenofovir 36 週時發生血清肌酸酐上升而需停藥。目前沒有任何病人發生 HBV 相關的急性肝炎。(詳細成果報告詳附件十二)

## 十三、執行“愛滋病毒高齡感染者的併發症研究計畫”：

自 2013/1/1-2013/9/31 為止，一共收集了 903 位存活且年紀大於四十歲的個案。基本資料(表一)，其中 40-49 歲有 588 位，50 歲有 306 位。≥50 歲者相較於 40-49 歲者有較多的女性 (84.0% vs 96.4%, P<.0001)，較多個案接受抗病毒藥物治療 (98.4% vs 94.9%)，較低的愛滋病病毒量 (1.5 vs 1.7 log<sub>10</sub> copies/ml, P=0.012)。同時，我們初步的研究結果也發現 ≥50 歲者相較於 40-49 歲者有較多的共病症(表二)，分別如下，糖尿病 (18.7% vs 4.7%, P<.0001)、高血壓 (30.1% vs 10.8%, P<.0001)、高血脂 (29.1% vs 12.1%, P<.0001)、心臟血管疾病 (6.9% vs 0.5%, P<.0001)。同時，也發現 ≥50 歲者相較於 40-49 歲者的血清數值中的 eGER <60 ml/min 者也較多 (10.8% vs 2.8%, P<.0001)，血清數值中的 HbA1c ≥6.0 者也較多(37.8% vs 10.2%, P<.0001)。

在合併同時其他藥物使用的狀況，≥50 歲者相較於 40-49 歲者合併其他藥物使用的狀況也較多，分別如下：降血脂藥物 (19.1% vs 7.1%)、降血糖藥物 (16.3% vs 4.2%)、降血壓藥物 (26.5 vs 9.7%)、安眠藥 (19.3% vs 16.5%)。在多變相的統計結果顯示年紀 ≥50 歲者相較於 40-49 歲者有較高風險血清數值中的 eGER <60 ml/min (OR, 3.15, 95% CI, 1.02-9.73)，年紀 ≥50 歲者相較於 40-49 歲者有較高風險有高血壓、糖尿病、心血管疾病，風險分別為(OR, 1.25,

1.19, 3.10)。(詳細成果報告詳附件十三)

十四、其他成果：

(A)、參與國際研討會、研究計畫或藥物試驗方面：

3 月 3~6 日本中心張淑媛教授及洪健清醫師帶領數位同仁參加美國亞特蘭大舉辦之 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)會議進行學術交流討論及發表 4 篇論文。

4 月 27~30 日洪健清醫師帶領數位同仁參加德國柏林舉辦之 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)會議，本研究團隊共發表 4 篇論文其中 1 篇口頭報告，題目分別為：

1. Chang SY, Wu SM, Su YC, Chang SF, Liu WV, Wu CH2, Hung CC. Seroepidemiology of hepatitis D virus infection among HIV-infected patients with hepatitis B virus coinfection in Taiwan. 20<sup>nd</sup> CROI 2013. Abstract no. P-149.
2. Hung CC, Chang SY, Yang ZY, Liu WC, Wu CH, Chen PJ: Seroepidemiology and genotyping of hepatitis E virus among men who have sex with men in Taiwan in the era of combination antiretroviral therapy. 20<sup>nd</sup> CROI 2013 Abstract no. P-120.
3. Taiwan HIV Infection and Syphilis Study Group. Comparison of effectiveness of 1 dose versus 3 doses of benzathine penicillin in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients: a multicenter, prospective observational study in Taiwan. 20<sup>nd</sup> CROI 2013. Abstract no. S-119.
4. Chang SY, Lin PH, Lai CC, Tsai MS, Yang JL, Su YC, Yang CJ, Hung CC. Slow immunological progression in injecting drug users infected with HIV -1 CRF07\_BC in Taiwan. 20<sup>nd</sup> CROI 2013. Abstract no. B-119.
5. Chang YH, Liu AC, Wu PY, Chang SY, Hung CC, Liu-Ting C. Factors associated with syphilis among HIV-infected men who have sex with men in Taiwan. 23<sup>rd</sup> ECCMID 2013. (publication only)
6. Tseng YT, Lin SW, Chang SY, Tsai-MS, Liu WC, Hung CC: Incidence and risk factors of skin rashes and hepatotoxicity in HIV-positive patients receiving nevirapine-containing combination antiretroviral therapy in Taiwan. 23<sup>rd</sup> ECCMID 2013. Abstract no. 3602. (ePoster)
7. Tsai MS, Liu WC, Su YC, Wu BR, Lin SW, Chang SY, Hung CC: Virologic response to switch regimen of unboosted atazanavir in combination with tenofovir and lamivudine in HIV-1-infected patients who had achieved virologic suppression: a cohort study. 23<sup>rd</sup> ECCMID 2013. Abstract no. 1971. (ePoster829)
8. Hung CC, Wu SM, Su YC, Chang SF, Liu WC, Wu CH, Chang SY, Hung CC: Increasing incidence of hepatitis D virus super- infection among HIV-infected patients with hepatitis B virus coinfection. 23<sup>rd</sup> ECCMID 2013. Abstract no. O156. (oral

presentation)

本中心同仁參加9月9~12日美國丹佛市召開的抗微生物與感染症年會(53th ICAAC) 本研究團隊共有2篇論文報告。

本中心同仁參加10月2~5日美國舊金山市召開的IDWeek2013，本研究團隊共發表4篇論文其中1篇口頭報告。

本中心同仁參加10月16~19日比利時召開的14<sup>th</sup> European AIDS conference，本研究團隊共發表9篇論文其中1篇口頭報告。

以上論文題目分別如下：

1. Tsai JC, Sheng NC, Yang CJ, Tsai MS, Chang SY, Hung CC. Effectiveness of doxycycline in treatment of early syphilis in HIV-positive patients. 53rd Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract no. Control Number: Denver, 9-12 September, 2013.
2. Huang YS, Tsai MS, Lin SW, Chang SY, Hung CC. Kidney dysfunction associated with tenofovir exposure in HIV-1-infected patients who are ethnic Chinese. 53rd Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract no. Control Number: H-668. Denver, 9-12 September, 2013.
3. Hung CC, Wu PY, Yang SP, Liu WC, Sun HY, Hsieh SM, Sheng WH, Wu BR, Tsai MS, Chang CY. Effectiveness and tolerability of single-dose azithromycin in treatment of early syphilis in HIV-infected patients in an area of low prevalence of macrolide-resistant *Treponema pallidum* Infectious Diseases Society of America. Abstract no. 948. San Francisco, 2-5 October, 2013.
4. Chang SY, Wu BR, Lu WC, Su YC, Yang SP, Wu PY, Hung CC. Multicenter surveillance of the 23S rRNA A2058G point mutation and molecular subtypes in *Treponema pallidum* in Taiwan, 2009 to 2013. IDWeek 2013. Abstract no. San Francisco, 2-5 October, 2013.
5. Hung CC, Yang CJ, and Taiwan HIV Infection and Syphilis Study Group. Comparative effectiveness of 1 dose versus 3 doses of benzathine penicillin in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients: a multicenter, prospective observational study in Taiwan. IDWeek 2013. Oral Abstract no. 1139. San Francisco, 2-5 October, 2013. [oral presentation]
6. Lin KY, Yang CJ, Tsai MS, Hsieh SM, Sheng WH, Hung CC, Chang SY, Chang SC. Skin rash related to once-daily boosted darunavir-containing regimen in HIV-infected patients: incidence and associated factor. IDWeek 2013. Abstract no. 174. San Francisco.
7. Su YC, Hung CC, Liu WC, Wu BR, Chang SY. Four-year longitudinal follow-up of serologic responses to primary vaccination with one dose or two doses of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-Infected patients in the era of combination



- antiretroviral therapy. 14th European AIDS Conference. Abstract no. Brussels, Belgium, 16-19 October, 2013. [oral presentation]
8. Liu WC, Liu CH, Hung CC, Sheng WH, Liu CJ, Kao JH. Comparative effectiveness of pegylated interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C in HIV-infected and HIV-uninfected patients in Taiwan. 14th European AIDS Conference. Abstract no. Brussels, Belgium, 16-19 October, 2013.
  9. Liu WC, Yang JJ, Hung CC, Taiwan HIV and AIDS Study Group. Multicenter study of trimethoprim/sulfamethoxazole-related hepatotoxicity in treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: implications for management. 14th European AIDS Conference. Abstract no. Brussels, Belgium, 16-19 October, 2013.
  10. Yang SP, Wu PY, Liu WC, Sun HY, Hsieh SM, Yang CJ, Sheng WH, Wu BR, Tsai MS, Hung CC, Chang SY. Effectiveness and tolerability of single-dose azithromycin in treatment of early syphilis in HIV-infected patients in an area of low prevalence of macrolide-resistant *Treponema pallidum*. 14th European AIDS Conference. Abstract no. Brussels, Belgium, 16-19 October, 2013.
  11. Tsai MS, Tang SY, Wu BR, Liu WC, Lin SW, Sun HY, Chang SY, Hung CC. Hyperbilirubinemia among HIV-1-infected ethnic Chinese who received atazanavir-containing combination antiretroviral therapy: a therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic study. 14th European AIDS Conference. Abstract no. Brussels, Belgium, 16-19 October, 2013.
  12. Wu PY, Wu BR, Liu WC, Su YC, Yang SP, Hung CC, Chang SY. Immunosuppression is associated with detection of *Treponema pallidum* in the blood samples using polymerase-chain-reaction assays among patients with primary and secondary syphilis. 14th European AIDS Conference. Abstract no. Brussels, Belgium, 16-19 October, 2013.
  13. Lee KY, Su YC, Liu WC, Sheng WH, Chang SY, Hung CC. Virological response to switch to tenofovir/lamivudine in HIV-infected patients with hepatitis B virus (HBV) resistance to lamivudine in an hyperendemic area for HBV infection. 14th European AIDS Conference. Abstract no. Brussels, Belgium, 16-19 October, 2013.
  14. Wu PY, Liu WC, Yang SP, Lou YZ, Zhang JY, Sheng WH, Hung CC. Elderly patients with HIV in Taiwan: implications for longterm management. 14th European AIDS Conference. Abstract no. Brussels, Belgium, 16-19 October, 2013.
  15. Zhang JY, Tsai MS, Wu PY, Yang SP, Luo YZ, Liao ML, Sun HY, Hung CC. Short-term outcome of antiretroviral regimens prescribed by following the regulations on combination antiretroviral therapy by Taiwan Centers for Disease Control; 14th European AIDS Conference. Abstract no. Brussels, Belgium, 16-19 October, 2013.

(B)、優秀中英文論文之發表：

「愛滋病防治中心」成立至今已屆 16 年，本中心同仁 16 年來合計發表了 120 篇以上的論文，涵蓋病毒學、免疫學、臨床診斷與治療、伺機性感染與惡性腫瘤，社會心理學等各層面。又於成立十週年之際，為了緬懷莊哲彥教授過去的開創與領導，暨感謝衛生福利部疾病管制署及台大醫院歷年來各級長官的支持與指導，將本中心同仁 10 年來愛滋病相關之優秀論文集結成冊印製，以供各界參考。此論文集依論文性質分成六大類如下—Section I：HIV Virology and Epidemiology and Host Responses，Section II：Viruses and Host Responses，Section III：Opportunistic Infections and Malignancies，Section VI：Coinfections，Section V：Antiretroviral Therapy and its Complications，Section IV：Psycho-Social Problems。合計有 120 篇，每篇內容均具原創性、代表性及本土性，而且大多數是發表於世界著名期刊上，冀望能提供給社會各界及醫護人員繼續教育之參考，也為同仁們辛勤的工作成果做一個註腳。

102 年度計有 15 篇論文發表，每篇內容均具原創性、代表性及本土性，明細如附表一 所列，篇篇都是傑作，且多數發表於世界著名期刊上，特附上已發表之論文影印本如附錄。

(C)、整合台灣地區 HIV/AIDS 多中心研究合作平台：

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

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

(D)、有關經費使用方面：

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

期 間	補助款實收	人事費	業務費	管理費	結 餘
102年1月~12月	8,640,000 元	7,360,513 元	1,179,487 元	100,000 元	\$0

#### (四)討論

##### 一、“醫事人員愛滋病治療照護及全面性防護措施等相關在職訓練”之實施：

本計畫在 102 年已主辦 2 場次大型在職教育訓練課程及研討會，各場次皆有醫療人員約 60~124 人次參與，對國內愛滋病防治之醫療教育貢獻良多。為提昇國內 HIV/AIDS 臨床及學術研究，102 年舉辦 4 場「台灣地區 HIV/AIDS 多中心研究合作平台討論會」。分別在 1/12 日、5/31 日、8/17~18 日、9/28 日每一場次約有醫師及研究人員 40~60 名參加，會中互相討論做成許多共識與結論。每週一次的愛滋病防治中心研討會，本年度繼續聘請各界的專家來進行全方位的研討，內容包括臨床醫學、藥學、病毒學、免疫學、流行病學、護理學、精神科醫學、個案研究、研究成果發表及新抗病毒藥物之介紹等；以後將加強個案討論，以期大家能各憑專業集思廣益互相交流。103 年度擬定期於北區及中區舉辦 HIV 感染者病例個案討論會，由各區之指定醫療院所輪流提出各院診療之有意義及特殊的病例，和與會者一起討論。(詳細成果報告詳附件一)

##### 二、從事“建立愛滋病毒體液暴露者之諮詢、檢驗、預防性投藥與追蹤專線”：

從目前初步的結果可以看出，暴露後預防性投藥在高風險族群中，具有一定的成效，就如同國外的觀察性研究一般。到目前為止，唯一變成 HIV 感染的個案由於頻繁發生高風險性行為，導致單一一次的投藥無法預防每一次可能的感染，因此，仍需仰賴針對這一些個案的衛教諮詢，改變他們錯誤的觀念，方能在預防上達到最好的成效。此外，如何針對網路一夜情進行宣導，減少高風險性行為的比例，將是未來在防疫上重要的一環。(詳細成果報告詳附件二)

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

以 NNRTI 藥物為基礎之治療方案為目前世界上最常採用第一線 HIV-1 治療方案，同時為世界衛生組織(WHO)所建議之第一線雞尾酒療法藥物，同時也是台灣治療愛滋病人的第一線藥物。幾年由 WHO 所舉辦的幾個大型監測計畫顯示，抗藥性病毒株之盛行率於百分之十七之資源有限地區中調查結果為 5-15%，由於 NNRTI 藥物之低基因障壁(low genetic barrier)會造成抗藥性的產生，故此結果並不令人意外。即使是低發生率的 NNRTI 抗藥性突變仍有報告指出其具有兩倍以上病毒治療失敗的機率。根據我們之前發表的論文評估，具傳播性之抗藥性病毒株在臨床現象所造成之影響，我們發現即使是對於一種抗反轉錄病毒藥物具有低程度抗性的傳播性抗藥性病毒株(基因型敏感性評分 $\leq 2.5$ ；GSS $\leq 2.5$ )，比起不具有傳播性抗藥病毒株的治療效果在使用雞尾酒治療(cART)前兩年會導至大於五倍的治療失敗風險。此現象於接受以非擬似核苷酸衍生物的反轉錄抑制藥物(NNRTI)為主之雞尾酒療法的病患中特別顯著。根據這些前人的研究及本計畫的研究結果，我們建議目前如果要接受 NNRTI 抗反轉錄病毒藥物治療前，應立即進行抗藥性檢測；或是建議使用蛋白酶抑制劑。因為在一大型研究第一線的雞尾酒療法針對具傳播力之抗藥性病毒株的影響之調查中，Wittkop 等人發現，以蛋白酶抑制藥物為基礎並帶有促進劑 Ritonavir 的治療方案相較

於以 NNRTI 為基礎的治療方式在易感染或有潛力感染低程度抗藥性病毒的病患中擁有較佳病毒治療結果；因此，他們建議在抗藥性病毒株流行但無例行性基因檢測的區域應該考慮使用帶有促進劑的蛋白酶抑制藥物之第一線雞尾酒療法。(詳細成果報告詳附件三)

#### 四、實施“台灣地區HIV感染者藥物動力學和基因學研究”：

ATV 在人體的排除半衰期為 7~8 小時，某些近期文獻建議 C12 濃度應維持在 0.23 mg/L 以上、C24 濃度應維持在 0.15 mg/L 以上；但本研究發現所有病人中，C12 組中濃度達到目標者有 150 人 (60.7%)，C24 組卻只有 31 人 (18%)。療效方面，在持續追蹤的 203 位病人中，C12 組中病毒量達到 undetectable 的比例 (84.8%) 比 C24 組 (64.8%) 高。因 C12 組的病人大多是在晚餐後服藥，是否因 ATV 胃腸吸收較好而使得療效也較佳，需進一步確認。文獻中報導 TDF 可能降低 ATV 血中濃度，本研究則發現有相反的趨勢，且同時併用者似乎療效較佳，但未達統計意義。

EFV 一般的給藥劑量通常是 600 mg 睡前服用，以避免中樞神經相關的副作用。我們監測 EFV 的血中濃度顯示絕大多數病人的數值均高於 HIV 治療指引建議的 1 µg/mL，且四分之三的人用藥時可兼顧療效達成與副作用的避免。EFV 主要經由肝臟酵素 CYP 2B6 代謝，其基因多型性在歐美、泰國、日本、印度的研究結果均顯示會顯著影響 EFV 的血中濃度，而本研究觀察國人的追蹤結果也印證了這一點。CYP 2B6 為異質接合 (G516T) 者的濃度中位數為 3.47 µg/mL、同型合子慢代謝者更高達 8.78 µg/mL，比正常功能的 CYP 2B6 者的 2.50 µg/mL 高。為避免不良反應的產生，也許可考慮將劑量降低成每日 400 mg，相當於兩顆 200 mg 的膠囊。

以 HPLC 定量 NVP 血中濃度的方式建立後，目前共為 16 位病人監測 NVP 血中濃度，與文獻的建議濃度相比，接近九成病人的 NVP 血中濃度高於治療指引建議的 3 µg/mL。其中個體差異頗大，NVP 平均值則為  $6.55 \pm 4.03$  µg/mL，範圍為 2.07 µg/mL~17.31 µg/mL，過高的血中濃度通常都發生在 maintenance phase。濃度相關副作用 (如皮疹、肝炎)、治療效果與 NVP 血中濃度的相關性仍有待評估。(成果報告詳附件四)

#### 五、“台灣HIV感染者新陳代謝症候群相關危險因子與血清生物標記之前瞻性研究”：

在開始使用高效能抗病毒藥物的 155 人中，48.2%(107 人)使用 Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI)，包括 Efaviren 28.8%，Viramune 18.9%，Etravirin 0.5%)；19.9%(44 人)使用 Protease inhibitors (PI)，包括 Lopinavir / Ritonavir [Kaletra] 12.2%，Reyataz 4.5%，Reyataz/ritonavir 1.8%，Darunavir/ritonavir 1.4%)；1.8%(4 人)使用其他種類，包括 Isentress %。

在加入研究時，兩組平均 TG 值( $99.44 + 37.19$  vs.  $104.48 + 37.44$  mg/dL)、Total cholesterol 值( $153.93 + 25.14$  vs.  $163.13 + 24.90$  mg/dL)、LDL 值( $82.23 + 20.87$  vs.  $94.21 + 26.24$  mg/dL)、平均血糖值 ( $86.38 + 13.14$  vs.  $84.10 + 8.00$  mg/dL)、平均 HbA1c 值( $5.35 + 0.21$  vs.  $5.35 + 0.25$ )相似(all  $P > 0.05$ )。用藥組在用藥後三到六個月追蹤的血脂肪變化如下，TG 值( $134.35 + 86.267$  mg/dL)、T-CHO 值( $164.08 + 27.20$  mg/dL)、LDL 值( $101.00 + 24.71$  mg/dL)、Glu 值( $89.74 + 15.59$  mg/dL)似乎有上升的趨勢。(成果報告詳附件五)



#### 六、“愛滋病毒感染者接種七價結合型肺炎疫苗五年後血清抗體變化”：

肺炎疫苗的研究，必須追蹤多種血清體效價變化和臨床發生的病症，往往需要較大的研究受試者數和耗時甚久，因此研究經費所需甚多。過去承蒙 衛生署逐年計畫和愛滋病防治中心計畫贊助下，我從民國 2000 年開始在愛滋病毒感染者進行長時期肺炎疫苗接種。目前已經完成初次 23 價多醣體疫苗的接種(Vaccine 2004; JMII 2009; HIV Med 2010)，7 價蛋白質結合疫苗接種(21th ECCMID oral abstract; 50th ICAAC poster; JFMA 2012; Vaccine 2012)，並且也完成此追加接種疫苗(ECCMID 2012 oral abstract; 2013 Vaccine [revised])。目前，我將持續針對在 2008 年開始完成 7 價蛋白質結合疫苗接種的 438 位受試者，陸續達到五年的追蹤，我等希望在 2014 年完成五年的抗體效價追蹤；並且，我們也將會比較先前接種 23 價多醣體肺炎疫苗的 400 多位病患的五年抗體追蹤結果，與現有的資料進行比較。我們對於接種不同疫苗後的長期血清抗體追蹤的比較結果，可以提供未來疫苗接種政策的參考。(詳細成果報告詳附件六)

#### 七、“HIV 感染者與非感染者發生梅毒感染接受了標準盤尼西林之治療反應比較初期梅毒患者之 azithromycin 抗藥性與臺灣地區盛行之梅毒螺旋體之分子流行病學研究”：

在單劑或三劑 benzathine penicillin G 的治療反應分析中，單劑 benzathine penicillin G 無法顯示出不亞於三劑的治療效果 (serologic response rate: 1 dose 67.1% vs. 3 doses 74.8%,  $p=0.04$ )。但在追蹤過程中兩者能夠看到 RPR titer 下降 4 倍的比例是相仿的 (1-dose 88.1% vs. 3 doses 86.0%,  $p=0.46$ )，但在治療失敗的人當中，接受單劑 benzathine penicillin G 的族群中再發生 RPR titer 4 倍上昇的比例較高(1-dose 70.0% vs. 3-doses 47.1%,  $p=0.018$ )，顯示最主要成治療結果差異的原因不見得是治療方式的不同，但是單劑族群中再度感染的比例較高，因此，針對安全性行為與性病的教育與諮詢可能才是最重要的。

在梅毒螺旋體的分子流行病學以及 Macrolide 的抗藥性分析方面，臺灣地區以 14f/f 為主，雖然與 2009 年上海地區的血清型分佈近似，14f 佔上海的調查中的 79%，但是在抗藥性方面，上海地區梅毒螺旋體的 macrolide 抗藥性為 100%，而在我們的分析中，2012 年 8 月前臺灣地區的抗藥性仍是 0%，但近一年的監測顯示已經出現一抗藥性菌株，分析其來源發現是在香港地區感染，為外來菌株，顯示在臺灣地區雖仍無抗藥性存在，但由於兩岸交流頻繁的情形下，若要給予 macrolide 作為替代性治療，亦必須釐清患者感染的底點是否來自大陸，若果真來自大陸地區則不建議給予 macrolide 治療。(詳細成果報告詳附件七)

#### 八、追蹤進行“愛滋病毒感染者初期梅毒使用 azithromycin 評估治療效果”

愛滋病毒感染者初期梅毒使用 azithromycin 確有治療的效果，最常見的副作用為腸胃道的不適，唯需注意是否可能來自高抗藥性地區感染，如大陸地區，臨床成效有待日後更長時間追蹤及更多病患納入分析並持續抗藥性監測。(詳見成果報告附件八)

#### 九、探討“HIV 感染者發生 HDV 感染的盛行率調查及相關因子分析”計畫：

本篇統計出 HDV 感染在 HIV/HBV 共同感染患者的盛行率為 10.1%。過去，HDV 感染在台灣的其他不同族群中有許多相關研究。第一，針對一般 HBsAg 陽性病人：1997 台北榮總統計 1983-1986, 1986-1989, 1989-1992, 1992-1995 年 HDV 感染在一般 HBsAg 陽性病人中的盛行率逐年下降(23%, 15%, 13.1%, 4.2%)。這是因為 1984 年開始推行的 HBV 疫苗施打，1990 年代政府推行的主動的防治計畫，例如：減少共用針頭、減少不安全性行為等公衛政策有效的降低了 HDV 感染盛行率<sup>21</sup>。第二，在靜脈毒癮族群，1990 年台大分析雲林監獄 IDU 族群中，HDV 感染盛行率為 21.3%<sup>22</sup>；2002 年臺大醫院收集澎湖監獄 IDU 族群 HDV 感染盛行率則為 39%<sup>7</sup>；2009 年亞東醫院進行桃園監獄 IDU 族群 HDV 盛行率則為 37%<sup>23</sup>，因此 IDU 不論在哪個年代，HDV 感染盛行率都很高。第三，在 HIV 感染者族群，2011 台大分析 HIV 患者的 HDV 流行病學發現在 HIV 且 IDU 族群的 HDV 感染盛行率為 75.4%，HIV 但非 IDU 族群為 9.3%，非 HIV 但為 IDU 族群為 66.1%，非 HIV 且非 IDU 為 3%<sup>24</sup>；2012 年義大 Hsi-Hsun Lin 發表了一篇壁報，分析了 2005-2011 年 HIV/HBV 共同感染患者 HDV 感染的盛行率高達 54.8%，在靜脈毒癮、異性性行為、同性性行為的 HDV 感染盛行率分別為 73.6, 13.5, 9.2%，這篇提出的危險相關因子為靜脈毒癮注射，以及 HCV 的共同感染，且在靜脈注射時 HBsAg  $\geq 250$  IU/mL<sup>25</sup>，這兩篇論文重疊的族群盛行率相似，表示台灣南北 HDV 感染盛行情況應該相似。而近年來 HDV 研究的族群主要為具危險行為的族群，例如：靜脈毒癮者以及 HIV 患者，但是 HDV 對這兩個族群的病人有很大的影響，靜脈毒癮者常伴隨著 HBV 與 HCV 共同感染，HIV 患者的身體免疫機制的缺陷也使其難以清除多重病毒的感染，這兩個易感受族群若是又受到 HDV 感染勢必會加重肝臟方面的疾病，也會提高死亡率。(詳細成果報告詳附件九)

#### 十、執行“抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範成效分析”計畫：

我們的研究結果顯示，考慮治療效果、藥物副作用發生率與嚴重程度、抗藥性的型態，此一規範是否能達到無損病人的用藥安全與效果目前仍未有定論，唯臨床工作人員需小心注意相關的副作用，成效比較有待日後更長時間追蹤及更多的病患納入分析。(詳細成果報告詳附件十)

#### 十一、實際研究“愛滋病毒感染者使用 Trimethoprim/Sulfamethoxazole 治療肺囊蟲肺炎發生肝毒性：發生率及危險因子的探討”：

在接受 TMP/SMX 治療肺囊蟲肺炎的病人約有 16.4% 的病人發生與 TMP/SMX 相關之肝毒性，而同時併用 fluconazole 則會減少發生 TMP/SMX 相關之肝毒性的風險。(詳細成果報告詳附件十一)

#### 十二、著手研究“合併 HIV 與 HBV 感染者使用 tenofovir 治療之追蹤研究”計畫：

研究結果顯示，對於帶有 lamivudine 抗藥性突變之 HIV 合併 HBV 感染者，使用



tenofovir 治療之療效，與對照組病患（無 lamivudine 抗藥、第一線使用 tenofovir 治療者）一樣好，經 48 週之治療後各有 70.0% 及 81.8% 的患者其血清 HBV DNA 可降至測不到的範圍 (<128 copies/mL)；這樣的治療效果也與過去文獻中的結果相似。進一步分析哪些因子與 tenofovir 的治療效果相關，發現在多變量分析中惟有 HBeAg 陽性與經 48 週治療後血清仍可測得 HBV DNA 相關，lamivudine 抗藥性突變則不影響 tenofovir 之治療效果。追蹤期間沒有任何病人發生 HBV 相關的急性肝炎。

在藥物的安全性方面，兩組病患平均追蹤 45.6 及 38.7 週，追蹤期間所有病人中只有 1 位病人 (1.4%) 在使用 tenofovir 36 週時發生血清肌酸酐上升而需停藥；此患者有糖尿病的過去病史，因此對於本身已有可能影響腎功能之慢性病患者（如糖尿病、高血壓等），使用 tenofovir 治療時應特別注意腎功能，定期抽血追蹤。其他病人則沒有發生任何需停藥的嚴重副作用。目前的研究結果顯示，針對 HIV 合併 HBV 感染者，無論是否帶有 lamivudine 抗藥性突變，使用 tenofovir 治療 48 週對於 HBV 之療效相當好，且安全性佳，少有嚴重副作用。未來希望能繼續追蹤病患之 HBV 相關臨床與病毒學變化，累積長期使用 tenofovir 治療之臨床經驗，包括 HBV 之療效 (HBV DNA 變化、HBeAg 及 HBsAg 陰轉、急性肝炎發作、肝硬化、肝腫瘤之發生等)、藥物安全性 (腎功能、骨質密度等)，以及長期使用是否可能產生 tenofovir 相關之抗藥性突變。(成果報告詳附件十二)

### 十三、執行“愛滋病毒高齡感染者的併發症研究計畫”：

橫斷性的研究中，我們發現 $\geq 50$ 歲者相較於 40-49 歲者的感染者，有較多的共病症，我們發現 $\geq 50$ 歲者的感染者有 57.9% 的人有任一的共病症，這與其他的西方國家的研究有相同的結果。除了服用高效能抗反轉錄病毒藥物之外，我們的研究也發現，感染者同時有合併其他藥物，我們發現 24.8% 的感染同時合併其他藥物的使用。在過去的研究也都發現以及我們的研究也都有相同的發現，年長者的愛滋病毒感染者有較高的共病症，例如：高血壓，糖尿病以及高血脂。在此研究我們也發現腎功能中的 eGFR 通常會隨著年齡增長而減少，這與巴西與英國的研究結果是一致的。(成果報告詳附件十三)

## (五)結論與建議

- 一、本計畫在 102 年已主辦 2 場次大型在職教育訓練課程及研討會，各場次皆有醫療人員約 60~124 人次參與，對國內愛滋病防治之醫療教育貢獻良多。
- 二、為提昇國內 HIV/AIDS 臨床及學術研究，102 年 102 年舉辦 4 場「台灣地區 HIV/AIDS 多中心研究合作平台討論會」。分別在 1/12 日、5/31 日、8/17~18 日、9/28 日每一場次約有醫師及研究人員 40~60 名參加，會中互相討論做成許多共識與結論。明年度擬繼續舉辦。
- 三、每週一次的愛滋病防治中心研討會，本年度繼續聘請各界的專家來進行全方位的研討，內容包括臨床醫學、藥學、病毒學、免疫學、流行病學、護理學、精神科醫學、個案研究、研究成果發表及新抗病毒藥物之介紹等；以後將加強個案討論，以期大家能各憑專業集思廣益互相交流。明年度擬繼續定期舉辦。
- 四、103 年度擬定期於北區及中區舉辦 HIV 感染者病例個案討論會，由各區之指定醫療院所輪流提出各院診療之有意義及特殊的病例，和與會者一起討論。
- 五、明年度希望加強定期舉辦各次專科及藥師相關愛滋病毒感染的繼續教育研討會，藉以增進其他次專科及藥師對於愛滋病毒感染的認知。
- 六、HIV 體液暴露在台灣仍未有一完整之追蹤報告，可考慮由防疫單位（疾病管制署或衛生局）設計問卷文件協助各 HIV 指定醫院蒐集 HIV 體液暴露人員之基本流行病學、服藥情形與追蹤結果，以了解台灣之本土資料。可考慮由疾管署（行政單位）收集各 HIV 指定醫院中 HIV 體液暴露處理之個案報告加以處理，了解台灣地區在醫療人員針扎（體液暴露）之流行病學及可能實際處理上面臨之問題。
- 七、就初步的結果而言，暴露後預防性投藥有其效果，但並非單一之預防方式，而應整合將個案連結進入衛教諮詢的系統，方可在 HIV 防疫上收到好的成效。
- 八、自 2012 年 6 月份開始，具原生性人類免疫不全病毒(HIV-1)抗藥性基因突變的個案數明顯增加而且是針對非擬似核苷酸衍生物的逆轉錄酶抑制藥物(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)產生抗藥性，我們建議，如果病人要服用以 NNRTI 為基礎的雞尾酒療法，應該在用藥前接受抗藥性基因檢測，以確保藥物治療的效果。此外，建議運用一些公共衛生的調查方式去了解造成原生性人類免疫不全病毒(HIV-1)抗藥性基因突變個案數增加的原因，以避免及預防抗藥性病毒進一步的擴散。
- 九、研究結果不僅可確認國內成立 PK lab 的可行性、監測血中濃度的必要性，ART 血中濃度的結果可提供臨床醫師調整劑量的參考資料，甚至做為衛生主管機關建議國人使用 ART 劑量時的重要依據。本研究室將繼續現行模式，提供全國各醫療院所常規監測 ATV、EFV 與 NVP 血中濃度的服務；並嘗試開發檢測其他 ART 的 HPLC 方法，追蹤病人的藥物血中濃度與肝臟酵素及 P-gp 的基因型、評估臨床療效與副作用，以期達到最佳療效並確保用藥安全。
- 十、對於早期梅毒合併 HIV 的患者，三劑 benzathine penicillin G 雖呈現出較佳的結果，但在進一步分析中顯示，如何好好針對反覆再感染的行為模式做好觀念的修正與衛教諮詢可能才是最重要的。
- 十一、台灣地區的梅毒螺旋體以 14f/f 為主要的分型，僅一例對 macrolide 有抗藥性，但若患者在大陸地區感染則需要小心抗藥性；因此，azithromycin 雖可以被視為治療梅毒的替代性療法，但仔細病史詢問仍然很重要，必須避開在大陸地區感染的患者。
- 十二、HDV 感染發生率為 9.07/1000 人年，且其發生率有逐年上升的趨勢。由於 HDV 的覆

加感染會使大多數 HIV/HBV 患者形成慢性肝炎，即使 HAART 可以有效控制 HBV 造成的肝病，也無法防止 HDV 的感染。而本計畫發現，在 HIV/HBV 且非 IDU 的族群中，HDV 的感染與病人的肝指數及梅毒指數有相關；因此，國家公共衛生政策應該要加強 HDV 的防治，而對於 HIV/HBV 且非 IDU 的族群，防治的目標應該在於宣導安全性行為，以降低 HDV 感染的風險。

十三、對於帶有 lamivudine 抗藥性突變的 HIV 合併 HBV 感染者，其使用 tenofovir 治療 HBV 之療效與無 lamivudine 抗藥、第一線使用 tenofovir 治療之感染者一樣好，可以有效抑制 HBV 病毒之複製。治療前 HBeAg 陽性與經 48 週治療後血清仍可測得 HBV DNA 相關。3. 病患使用 tenofovir 治療 48 週，少見因嚴重副作用須停藥，只有一位病患 (1.4%) 因腎功能異常須停藥。對於 HIV 及 HBV 合併感染者，無論是第一線使用抗病毒藥物的病患，或是曾接受 lamivudine 治療並帶有抗藥性突變的感染者，都應依據目前的治療指引，選用含有 tenofovir 的抗愛滋病毒藥物組合，以有效抑制 HBV 病毒複製，降低 HBV 相關併發症之發生，改善患者預後。

十四、我們的研究結果發現年齡  $\geq 50$  歲的感染者，有多重的共病症，而且腎臟疾病以及心血管疾病是將來要值得被重視的，在年長者多重藥物的使用也是很重要的議題，除了要注意其藥物間交互作用還有服藥順從性的監測。年長者的感染者個案數在未來已經是越來越多了，有許多的議題是要值得被重視的，在臨床上的照護者(醫師、護理師、社工師、個案管理師)要為個案設想更多的方面的問題。共病症的照護，需要很多科別一起，例如：新陳代謝科、腎臟科、心血管科、血液腫瘤科、各科別的外科、老人醫學專科等。多重藥物使用下的藥物交互間的問題、藥物毒性、服藥遵從性的監測等。

## (六)參考文獻

1. 後天免疫缺乏症候群防治條例：第四條：1997年12月。
2. 莊哲彥、張鴻仁、陳茂源、涂醒哲、林瑞宜，愛滋病防治中心五年計劃：1997:1-35。
3. 2013年度台大同仁有關 HIV/AIDS 論文(詳表一及附錄論文影本)。
4. 衛生福利部疾病管制署：愛滋病統計報表 2013年9月。  
[http://www.cdc.gov.tw/index\\_info\\_info.asp?data\\_id=1446](http://www.cdc.gov.tw/index_info_info.asp?data_id=1446)
5. Chang SY, Ko W, Chen MY, et al. Association between SNP3 and c.553G>T of APOA5 with hypertriglyceridemia after treatment with protease inhibitors in human immunodeficiency virus type 1 infected-individuals in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2009;48:832-5.
6. Chang SY, Lin SW, Hung CC\*. Do we still need lead-in dosing of nevirapine in HIV-Infected patients who are receiving rifampicin-containing antituberculous therapy? [Letter to the Editor] *Clin Infect Dis* 2009;49:1452-3.
7. Chen YM, Kuo SH. HIV-1 in Taiwan. *Lancet* 2007;369:623-5.
8. Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality of acquired immunodeficiency syndrome in Taiwan: a 5-year prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:378-85.
9. Hung CC, Chang SY, Su CT, et al. A 5-year longitudinal follow-up study of serologic responses to 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccination among patients with human immunodeficiency virus infection who received highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2009 (in press).
10. Lo YC, Lauderdale TL, Chang SY, et al. Streptococcus pneumoniae colonization among HIV-1-infected patients who had received 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine. *J Microbiol Immunol Infect* 2009;42(3):234-42.
11. Lo YC, Chen MY, Sheng WH, et al. Risk factors of incident diabetes mellitus among HIV-Infected individuals receiving combination antiretroviral therapy in Taiwan: a case-control study. *HIV Med* 2009;10:302-9.
12. Lo YC, Chang SY, Sheng WH, et al. Association of pancreatic autoantibodies and human leukocyte antigen haplotypes with resolution of diabetes mellitus following therapy for hepatitis C virus infection in patients with human immunodeficiency virus infection: case report and review of the literature. *Euro J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:478-81.
13. Sheng WH, Kao JH, Chen PJ, et al. Evolution of hepatitis B serological markers in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2007;45:1221-9.
14. Sheng WH, Hung CC, Liu CJ, et al. Management of hepatitis B virus and human immunodeficiency virus co-infection: Asian perspectives. (submitted)
15. Sheng WH, Hung CC, Huang HH, Liang SY, Cheng YJ, Ji DD, Chang SC: First case of granulomatous amebic encephalitis caused by *Acanthamoeba* in Taiwan. *Am J Trop Med Hyg* 2009;81:277-9.
16. Sun HY, Chen MY, Hsieh SM, et al. Changes in the clinical spectrum of opportunistic illnesses in persons with HIV infection in Taiwan in the era of highly active antiretroviral therapy. *Jpn J Infect Dis* 2006;59:311-6.
17. Sun HY, Ko WC, Tsai JJ, et al. Seroprevalence of chronic hepatitis B virus infection among Taiwanese human immunodeficiency virus type 1-infected persons in the era of nationwide hepatitis B vaccination. *Am J Gastroenterol* 2009;104:877-84.
18. Sun HY, Kung HC, Ho YC, et al. Seroprevalence of hepatitis A virus infection in persons



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

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

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

55. Hung CC, Zhao TL, Sun HY, Yang YF, Su YC, Chang SF, Liu WC, Wu CH, Chang SY, Chang SC. Seroepidemiology of novel influenza A (H1N1) infection among HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Microbiol Immunol Infect* 2013;46:151-7.
56. Hsieh SM, Pan SC, Chang SY, Hung CC, Sheng WH, Chen MY, Chang SC. Differential impact of resistance-associated mutations to protease inhibitors and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors on HIV-1 replication capacity. *AIDS Res Hum Retrovir* 2013;29:1117-22.
57. Lu CL, Chang SY, Tseng YT, Wu BR, Liu WC, Sun HY, Hung CC. Immune reconstitution inflammatory syndrome of Kaposi's sarcoma in an HIV-infected patient. *J Microbiol Immunol Infect* 2013;46:309-12.
58. Tseng FC, Ko NY, Lee HC, Wu CJ, Hung CC, Ko WC. HIV risk profiles differed by gender and experience of men who have sex with men among attendees of anonymous voluntary counseling and testing in Taiwan. *AIDS Care* 2013;25:1092-101.
59. Tsai MS, Chang SY, Lo YC, Yang CJ, Sun HY, Liu WC, Wu PY, Hung CC\*. Hepatitis B virus coinfection accelerates immunologic progression in patients with primary HIV infection in an area of hyperendemicity for hepatitis B virus infection. *J Infect Dis* 2013;208:1184-6.