

計畫編號：DOH97-DC-1202

行政院衛生署疾病管制局 97 年度

建立我國病原體基因資料庫計畫

愛滋及毒癮者族群B、C肝炎病毒基因資料庫建置
及流行病學即時監測

研 究 報 告

執行機構：國立陽明大學

計畫主持人：陳宜民

研究人員：詹宇鈞、王永衛、王任賢、劉信孚、藍郁青、李

元明、李元民、劉宇恬、陳沿如

執行期間： 97 年 1 月 1 日至 97 年 12 月 31 日

*本研究報告僅供參考，不代表本局意見，如對外研究成果應事先徵求本局
同意*

目錄

中文摘要

英文摘要

第一章 前言	9
第一節 HIV/AIDS 流行現況	9
第二節 HIV-1 亞型之分子流行病學	14
第三節 靜脈毒癮者感染 HIV 之流行情況	18
第四節 HCV、HBV 的流行現況	19
第二章 材料與方法	22
第一節 資料與檢體收集	22
第二節 研究方法及步驟	23
第三節 資料分析	35
第三章 結果	36
第一節 97 年度台灣地區北、中、南監所收集個案之人口學特徵	36
第二節 97 年度台灣地區北、中、南監所 HIV-1 陽性個案之基因型亞型及危險因子分析	38
第三節 97 年度 CRF07_BC 在台灣地區北、中、南監所各危險族群及陽性診斷日的分佈情形	39
第四節 97 年度台灣地區北、中、南監所收集個案之 C 型肝炎亞型分佈	40
第五節 97 年度台灣地區北、中、南監所 HCV 陽性個案之危險因子分析	42
第六節 97 年度台灣地區北、中、南監所收集個案之 B 型肝炎亞型分佈	43

第七節 97 年度台灣地區北、中、南監所 HBV 陽性個案之危險因子分析	43
第八節 97 年度台灣地區北、中、南監所 HIV-1 陽性個案之抗藥性檢測分析.....	44
第四章 討論	45
第五章 結論與建議	47
第六章 計畫重要研究成果	49
英文參考文獻.....	54

表次

表 1 97 年度台灣地區北、中、南監所收集個案之人口學特徵	58
表 2A 97 年度台灣地區北、中、南監所 HIV-1 陽性個案之基因型亞型及危險因子分析.....	61
表 2B 97 年度台灣地區北、中、南監所男性 HIV-1 陽性個案之基因型亞型及危險因子分析.....	62
表 2C 97 年度台灣地區北、中、南監所女性 HIV-1 陽性個案之基因型亞型及危險因子分析.....	63
表 3 97 年度 CRF07_BC 在台灣地區北、中、南監所各危險族群及陽性診斷日的分布情形.....	64
表 4A 97 年度台灣地區北、中、南監所收集個案之 C 型肝炎亞型分佈....	65

表 4B 97 年度台灣地區北、中、南監所 HCV 陽性個案感染 1A、1B、6A、 6N、6V 的分佈情形.....	67
表 5 97 年度台灣地區北、中、南監所 HCV 陽性個案之危險因子分析..	68
表 6 97 年度台灣地區北、中、南監所收集個案之 B 型肝炎亞型分佈....	69
表 7 97 年度台灣地區北、中、南監所 HBV 陽性個案之危險因子分析....	70
表 8A 97 年度台灣地區北、中、南監所 HIV-1 陽性個案之抗藥性檢測分析 (PRO)	71
表 8B 97 年度台灣地區北、中、南監所 HIV-1 陽性個案之抗藥性檢測分析 (RT)	72

圖次

圖 1 97 年度台灣地區北、中、南監所 HIV-1 陽性個案之基因型亞型分佈(依 陽性診斷日作為區分)	73
圖 2 HIV-1 <i>pol</i> 基因亞型分佈.....	74
圖 3 HCV <i>E1</i> 基因亞型分佈.....	75
圖 4 HBV <i>S</i> 基因亞型分佈.....	78

附錄

研究者同意書.....	79, 83
HIV-1 分子流行病學研究之病人基本資料記錄.....	81

中文摘要

研究目的：由於靜脈毒癮族群感染愛滋病的比例，有逐年增高的趨勢。顯示愛滋病病毒正快速地在靜脈毒癮者間散佈著。而靜脈毒癮者極易感染經血液或體液方式傳染的病毒如 HIV-1、HBV、HCV 等。因此，本研究的預定目標為：1)探討 2008 年，台灣監所內靜脈毒癮收容人，其 C 型肝炎、B 型肝炎亞型之分佈情形；2)比較北、中、南監所的收容人，其感染 HCV、HBV 亞型之異同；3)分別探討 HCV、HBV 之基因型與危險因子間的關係；4)了解共感 HCV、HBV 亞型間的交互關係；5)探討個案中是否有新興亞型的存在，並追蹤其可能的傳染源頭。

研究方法：依規劃實驗室今年陸續前往北、中、南等地的監所，採集參與研究者的血液檢體及其問卷資料。在樣本數方面，我們共收集了 663 名收容人的檢體，其中包括 358 名 HIV-1(+)/IDUs 及 305 名 HIV-1(-)/IDUs 個案。藉由聚合酶連鎖反應(PCR)、序列分析等方式，以了解個案感染 HIV-1、HBV、HCV 的亞型分佈情形。

主要發現：78.7% (281/357) 的 HIV-1 陽性個案感染 CRF07_BC，經基因亞型與危險因子進行交叉分析後，發現 CRF07_BC 不僅在靜脈毒癮者族群中廣為流傳著，同時也藉由與同性或異性間不安全的性行為模式，漸漸地傳入同性戀及異性戀族群裡。HCV 亞型分析方面，我們也看到有些新興型別(6n, 6v)正快速地在台灣地區傳播著，此次，在研究中我們也首次發現 2b/6v 的重組亞型。而 HBV 亞型分析方面，仍以 B 亞型 (36/60；60.0%) 為主。

結論及建議事項：在本研究中，我們發現 CRF07_BC 不僅在靜脈毒癮者族群中廣為流傳著，同時也藉由同性或異性間的不安全性行為，漸漸地傳入同性戀及異性戀族群裡，因此，在未來我們將深入探究這些個案的感染來源。對於 HBV 的研究，我們計畫將增加樣本數，以試圖了解台灣北、中、南等

地的流行情況。HCV 的亞型分析方面，我們發現感染雙重或多重亞型的感染者約有 93 位，佔全體人數的 14.9% (93/625)。而研究中也發現有些新興型別(6n, 6v)正快速地在台灣地區傳播著，目前對於這些新興亞型的來源還未知，日後我們將著手追蹤這些新亞型的來源。

關鍵詞：愛滋病病毒、B 型肝炎、C 型肝炎、基因重組亞型、基因資料庫

英文摘要

Background: The numbers of injection drug users (IDUs) infected with HIV-1 CRF07_BC strains which originated from Yunnan Province of mainland China increased rapidly in Taiwan between 2004 and 2005, the objectives of this study were to conduct a molecular epidemiological study of HBV、HCV and HIV-1 among Taiwanese IDUs.

Methods: We collected the newly HIV-1(+)/IDUs and HIV-1(-)/IDUs cases from several jails in Taiwan in 2008. Blood samples and questionnaires were collected from 358 HIV-1-infected patients and 305 HIV-1 negative cases from jails in the North, Middle and South Taiwan. By using PCR, sequencing and phylogenetic analysis of several genes to determine HBV, HCV and HIV-1 subtypes.

Results: 78.7% (281/357) of HIV-1 positive patients were infected with CRF07_BC strain. CRF07_BC not only appeared in IDUs group, but found between Homosexual group and Heterosexual group. 94.1% (624/663) of the IDUs were anti-HCV antibody sero-positive. The multiplex PCR showed that 409 (65.4%) patients had single HCV genotypes, 91 (14.6%) patients had double HCV genotypes and 2 (1.1%) had triple HCV genotypes. Specially, we had identified three new HCV subtype 6v strains. One strain was recombined 2b/6v subtype. Phylogenetic tree analyses of 3a, 6n and 6v strains were closely relation with China and Thailand strains.

Conclusions : We have discovered that needle sharing not only transformed HIV pandemic in Taiwan, but also had substantial impact on the epidemiology of HCV among HIV-1(+)/IDUs. The prevalence rates of some HCV subtypes were extremely changed (1a, 1b, 3a, and 6a) and the uncommon subtypes (6n and 6v) were found in Taiwan. Thus, HCV subtype 6v recombination strain plays a significant role in the evolution and genetic variation. Probably, the HCV subtype

6v was prompt evolution and already emerging among IDUs in Taiwan.

Key words: HIV-1 、 HBV 、 HCV 、 Recombinant forms 、 Genome database

第一章、前言

第一節、HIV/AIDS 流行現況

自 1980 年美國發現全球首例後天免疫缺乏症候群（愛滋病，Acquired Immunodeficiency Syndrome，簡稱 AIDS）後，1983 年人類免疫不全病毒（Human Immunodeficiency Viruses，HIV）被培養分離，經過了二十年已經在世界各國大肆蔓延開來。根據 UNAIDS 的估計，在 2005 年 12 月全球存活的 HIV 帶原/AIDS 病患人數約為四千零三十萬人。此外，估計當年新感染人數，約為四百九十萬人，而死於愛滋病的人數達三百一十萬人左右（<http://www.unaids.org>），因此，愛滋病儼然成為全球最嚴重的公衛議題。

台灣自 1984 發現首位有文獻記載的 HIV 感染個案(Yao et al., 1996)後，根據行政院衛生署疾病管制局的統計資料顯示，截至 2006 年 10 月底止，HIV 感染者人數為 13,255，本國籍者約為全體感染人數的 95.53%（12,662/13,255），其中以男性居多約佔 91.48%（11,520/13,255），而年齡方面則以 20-39 歲（男：72.73%、女：82.36%）為最多。台灣各危險族群感染愛滋病的比率，在近幾年間多無明顯變化，但在靜脈毒癮者這一族群，於 2004 年卻發生急遽攀升的現象，尤其是在監所收容人員部份。另外，若再依照危險因子來區分，我們同樣也可看到因靜脈毒癮而導致感染愛滋病的人數，佔總感染人數的比率，有明顯上升的趨勢[2001：0.6%（4/626）、2002：佔 1.8%（13/720）、2003：增為 8.5%（70/819）、2004：暴增為 29.5%（446/1513）]（<http://www.cdc.gov.tw>）。由上述的資料顯示，國內因靜脈毒癮感染愛滋病的情況，正以倍數的速度急劇蔓延著。由於先前靜脈毒癮者感染愛滋病的案例在台灣並不常見，因此國內在此方面研究並不多，但又因為在 2003 年~2004 年間，愛滋病突然在此一族群爆發開，因此我們想藉此機會，透過分子流行病學的方式，以探就此族群病毒亞型的流行趨勢。

根據聯合國衛生組織宣稱，期望在西元 2005 結束前，針對全球正遭受 HIV/AIDS 危害的中、低收入國家，提供 300 萬人的藥物治療和診斷服務，使各地的感染者得以因此而獲得延續生命。然而在正式且全面地提供藥物治療之前，勢必得先進行多方的評估及監測。以監測地點而言，需針對流行國家作為前哨戰，以偵測當地抗藥性病毒株的盛行情形。

台灣從 1997 年 4 月起，即免費提供 HAART 給 HIV-1/AIDS 病人服用，成為全世界少數免費提供 HAART 的國家。最初，針對愛滋病病毒感染者的治療方式，包括了抗反轉錄病毒藥物治療、廣泛地使用預防及治療伺機性感染的藥物，但十幾年下來，感染者的存活率並沒有獲得明顯的改善，直到 1995 年底，新抗反轉錄病毒藥物—蛋白酶抑制劑(protease inhibitor)的上市，及高效能抗反轉錄病毒藥物療法 (Highly Active Antiretroviral Therapy ; HAART) 的提出，用以治療感染者後，才真正提升了患者的存活率(Perelson et al., 1997)。陸續有很多的研究證實 HAART 的確能有效降低愛滋病病毒感染者的發病率及死亡率(Brodt et al., 1997; Egger et al., 1997; Mocroft et al., 2000; Mocroft et al., 1998; Palella et al., 1998)，但也有其他研究發現，HAART 只能抑制病毒的複製，卻無法殺死潛藏的病毒(Chun and Fauci, 1999; Finzi et al., 1999)，因此，患者需要終身服用藥物，來延續其生命。

由疾管局最新公布的本國籍感染人類免疫缺失病毒者趨勢圖，可看出台灣地區因靜脈毒癮人口數的急遽增多，再加上此族群具有同時與多人進行共用針具或稀釋液等習慣。因此，造成 2004-2005 年間感染 HIV-1 的疫情，迅速地在此族群中擴散開來，更導致 2005 年相較 2004 年的感染人數，以 1.23 倍的驚人速度成長著。然而隨著公衛政策的介入，感染情況逐漸獲得控制。由趨勢圖我們預估，2007 年的感染人數約為 1960 人（若不考慮每月新增人數的差異），而 2008 年的感染人數估計約有 1400-1600 人左右。再者，如果

我們僅針對 MSM、Hetrosexual、IDUs 等 3 個危險族群的感染情形來做分析，將可預估到了 2007 年底，甚至是 2008 年後，感染 HIV-1 的人數，在這 3 個族群的分布將會是差不多的（約略是 500 人/年左右）。

許多研究報告顯示，在未曾接受藥物治療的近期感染患者中，其感染抗藥性病毒株的比率，呈現逐年不斷攀升的趨勢（S.M. Blower et al., 2001）。在歐洲地區已有高達 9%至 21%的人，感染抗藥性病毒株；而北美地區則有 1%至 11%是具有此現象的。台灣，也有專家發現，在許多仍然未使用雞尾酒藥物治療的病患體內的愛滋病病毒已經產生抗藥性。以台大張淑媛老師於 2003 年的研究為例，她針對 268 位近期感染 HIV-1，且尚未接受藥物治療的病人進行試驗。結果發現，台灣地區對於這三類抗病毒藥物 NRTIs、NNRTIs、及 PI 有單一抗藥性的病毒盛行率分別為 2.6%、2.2%、及 0.3%。另外，根據國內一些研究報導（<http://sex.health.gov.tw>）指出，對任何一種抗病毒藥物有抗藥性的比例，大約在 8%到 11%之間。而最容易產生抗藥性的雞尾酒藥物，以非核苷酸反轉錄酶抑制劑 7.3%最為常見，其次則是核苷酸反轉錄酶抑制劑 2.7%，蛋白質分解抑制劑 2.0%則較為少見。另外，HIV-1 subtype B 則是在眾多愛滋病病毒亞型中，最常出現抗藥性病毒株的，約有 11.4%。

根據新英格蘭雜誌 Little 等人的研究顯示，在最近幾年病毒抗藥性的比率已大幅增加：顯示型(phenotype)藥物敏感試驗指出高程度抗藥性(IC_{50} 十倍增加)在單一藥物由 1995 至 1998 的 3.4%增加到 1999 至 2000 的 12.4%，多重藥物抗藥性由 1.1%增至 6.2%；基因型的研究指出單一的藥物抗藥性由 8.0%增至 22.7%，多重藥物抗藥性由 3.8%增至 10.2%。研究也顯示出這些感染抗藥性病毒株的病人，其治療的臨床反應較沒有抗藥性的病人差，且容易導致治療失敗。在紐約地區由 Aaron Diamond AIDS Research Center 所發表的研究也顯示，顯示型抗藥性已經增加至 11%，而基因型的藥物抗藥性由

13%增至 20%，且產生抗藥性的藥物種類，已由核苷類反轉錄酶抑制劑擴散至非核苷類反轉錄酶抑制劑及蛋白酶抑制劑。

不同類的抗病毒藥物能就病毒在生命週期中的不同時期，發揮不同功能以對抗愛滋病毒。而針對各類抑制劑的抗藥性情形，則分別敘述如下：

(1)、對於核苷酸反轉錄酶抑制劑(NRTIs)的抗藥性

其作用機轉有下列兩種形式：a.)破壞此類似物 analogue 加入 DNA 過程；在反轉錄酶的幾個基因缺陷或是基因缺陷群，藉由選擇性破壞反轉錄酶將 analogue 帶入 DNA 的能力，能夠促成抗藥性的產生。它們基本上包括 M184V mutation，Q151M complex of mutations，以及 K65R mutation。M184V mutation 包括在反轉錄酶的位置 184 處用 valine 取代 methionine，這是對 lamivudine 具抗藥性的主要 mutation。而 Q151M complex 的 mutation 群常會在包含 stavudine 與 didanosine 的失敗處方使用過程中產生。K65R mutation 在 nucleoside 或是 nucleotide analogues 治療失敗的病人身上愈來愈常見，尤其當此處方中含有 tenofovir 或 abacavir 的時候，造成除了 zidovudine 以外大部分 analogues 的抗藥性。b.)從 terminated DNA chain 上移除 the analogue；一群基因缺陷 mutations，Thymidine analogue mutations 藉由 ATP- 或 pyrophosphate 促成，將 nucleoside analogues 從終端 terminated DNA 鏈的 3' 端移除而產生抗藥性。ATP 與磷酸 pyrophosphate，thymidine analogue mutation 的反轉錄酶促使它們進入到接近已結合 analogue 的地方。在這個位置，ATP 或是 pyrophosphate 能夠攻擊連結 analogue 與 DNA 的 phosphodiester 鍵結，造成 analogue 的移除。

(2)、對非核苷酸反轉錄酶抑制劑(NNRTIs)的抗藥性

NNRTIs 是對反轉錄酶中靠近 catalytic 區域(domain)疏水囊(hydrophobic

pocket)擁有很強親和力小分子，因而阻礙了其合成 DNA 的能力。這些經 NNRTIs 治療失敗所選擇出的 mutations 全部位在這些複合物作用的 pocket 上，因而減少藥物的親和力。

(3)、對蛋白酶抑制劑(PIs)的抗藥性

HIV 蛋白酶會作用在特殊地方切割大分子的多蛋白先驅物 polyprotein precursor，釋放出組合感染性病毒顆粒所需的構造蛋白質(structural proteins)與酵素。在缺乏功能性蛋白酶的(functional protease)情形下，病毒顆粒也會被製造，但是它們並不成熟也不具感染力。對蛋白酶抑制劑的抗藥性是發生在酵素內部物質結合區域 substrate-binding domain 或是遠端的胺基酸取代結果。這些胺基酸的改變直接或是間接地修正了位於抑制劑和蛋白酶之間接觸點的數目和自然結構，因而減少其對此酵素的親和力。

第二節、HIV 亞型之分子流行病學

HIV 屬於反轉錄病毒屬 (Retroviridae) 中的 Lentivirus (Chiu et al., 1985), 主要可分為 HIV-1 及 HIV-2 兩型 (Clavel et al., 1986), 分別源自非洲東部地區與非洲西部地區。由世界各地分離出的病毒顯示, 某些亞型只流行於某些特定區域, 而有的亞型則可同時流行於不同地區。此外, 也由於 HIV-1 病毒基因具有極高的突變率, 因此造成人類在愛滋病的預防及治療上更為棘手。

HIV-1 依其蛋白質外套膜 (env) 與核心蛋白 (gag) 的基因序列亦可區分為主要群 (Major group)、局外群 (Outlier group, O 群) 及新群 (New group) 三大群, 而在主要群中又分為 A、B、C、D、F、G、H、J 等亞型, 以及 circulating recombinant forms (CRFs) AECM240、AGIbNG、AGICY032、ABK1153。(Heyndrickx. Et al., 2000)。局外群尚未分出亞型; 屬於新群的病毒非常罕見, 主要分布在西非喀麥隆 (Cameroon) 地區 (Simon F et al., 1998)。

全球 HIV-1 亞型的分佈, 在 1990 年代的中期, 除了非洲含有全部的亞型以外, 在北美洲及西歐地區幾乎都是 B 亞型; 在南美洲 (巴西) 主要是 B 亞型, 有部份是 F 亞型; 東歐地區一半是 B 亞型, 另一半則包括了 A、C、D、F 和 G 亞型; A 和 D 亞型主要在非洲, 其中中非包含了 A~H 亞型; 南非主要為 C 亞型; 而在亞洲, 主要是以 B、C、E 等亞型為主 (Brown et al.1996)。但在最近幾年, 各地區 HIV-1 亞型的分布日趨複雜, 以亞洲各國為例, 泰國及馬來西亞有 B、C、E 亞型還有特殊的 B' 亞型; 菲律賓主要為 B、C、E、F 亞型 (Mario et al.1998); 南越則以 E 亞型為主 (Menu,1996); 印度主要流行 A、B、C 亞型 (Dietrich et al.1995); 中國大陸的雲南有 B' 以及 C 亞型的報告 (Luo,1995)。而臺灣地區已出現 A、B、B'、C、E、F、G

亞型的 HIV (Chen et al., 1998, 2001)。在危險因子的分析方面，不同 HIV-1 高危險群所流行的主要病毒亞型往往並不相同 (Chen et al., 1998, 2001, Ou et al. 1993)。因此，藉由基因序列的分析，將有助於了解 HIV 亞型在不同的高危險群中流行的狀態。同時經由基因演化樹的分析，使我們能更加清楚流行於本國的病毒亞型與國外各地區亞型間的關係。

愛滋病病毒亞型（基因序列）分析，對於下列各方面有重要的貢獻。在疫苗的研發方面，HIV-1 env 及 gag 基因序列的分析將提供重要的訊息 (Gaschen et al., 2002)。在抗藥性的診斷方面，HIV-1 的 pol 的前半段基因序列與抗藥性的產生有密切的關係。由於先前有關 HIV 抗藥性的研究主要以 B 亞型為主，在其他亞型其 pol 基因序列與抗藥性的相關資料非常有限，目前已知道 O 群病毒常會對 NNRTIs (Non-nucleotide reverse transcriptase inhibitors)類的藥物產生抗藥性(Descamps et al., 1997; Quinones-Mateu et al., 1997.)。此外， HIV-1 G 亞型（台灣也有此種亞型）對蛋白酵素抑制劑 (Protease inhibitors)的感受性(Susceptibility)也較低，而 F 亞型 HIV-1 也被發現對 NNRTI 的感受性降低(Apetrei et al., 1998.)。因此，在臨床上 HIV-1 亞型的重要性也逐漸被大家所重視。

HIV-1 基因序列的變異（演化）是建立在基因突變、重組、病毒複製以及宿主的免疫系統或與服用的藥物有關(Dougherty et al., 1988; Hu et al., 1990; Pathak et al.,1990a; Pathak et al.,1990b; Regoes et al., 1998; Temin et al., 1993.)。處於不同病程進展 (progressor)的患者，分析其體內 HIV-1 env 基因中 C2-V5 區域之變異程度便會有所差別，且 V3、V4、V5 之演化率亦各不相同(Bagnarelli et al., 1999)。一般而言，相同亞型間的變異性通常小於 15 %，不同亞型則有較高的變異性（20~30%）。此外，也因基因重組病毒株的出現(Robertson. Et al., 1997)，更增添了 HIV 基因組成的複雜性，與實驗室

基因學診斷的困難度 (Li. Et. al., 1988; Hu et al., 1990)。

目前台灣流行的 HIV-1 病毒株主要以 B 亞型為主，根據本中心分析 1988-1998 年台灣地區的 879 位 HIV-1 感染者的亞型的資料顯示，其男性 HIV-1 陽性患者主要感染 HIV-1 B 亞型(68.2%)及 E 亞型(29.5%)；女性則以非 B 亞型為主 (2.8% A、13.9% B、5.6% C、72.2% E、2.8% G)；在靜脈注射族群中，有 68.2%為 B 亞型、31.8%為 E 亞型，除了共用針頭、共用溶劑感染外，性接觸感染應是靜脈毒癮者感染 HIV-1 重要的危險因子。流行趨勢方面，臺灣地區 HIV-1 感染的年齡層逐漸年輕化，現階段亞型 B 的成長趨勢在男異性戀族群中，似乎已呈現較為緩慢的成長模式，而來自泰國的 E 亞型逐漸增加的趨勢 (Chen et al., 2001)。而本中心更進一步在 1999-2000 年的亞型分析中，觀察到 B 亞型在男性 HIV-1 陽性患者中有回升的趨勢(96.8%)，同時在監獄中的靜脈毒癮者的族群亦發現一株 BC 重組病毒株(Chen et al., 2002)。由於有兩株特殊 BC 重組病毒株(CRF07_BC 及 CRF08_BC)盛行於中國大陸南部地區，且與毒品運輸有很大的相關性 (Yang et al., 2003)，加上台灣和中國大陸的往來頻繁，因此當台灣地區出現中國大陸特有的病毒株，是一項極為重要的指標，代表著中國大陸的病毒株已穿越地理屏障而傳播到台灣。在鄰近地區紛紛出現新品種的病毒株之際，我們必須更加小心監控各類型新興病毒株。

此外，本中心也曾針對 136 位尚未服用抗病毒藥物之病人(treatment naïve)的 pol 基因進行序列分析，發現有 1.5%的序列中含有主要突變 (primary mutation)，其中，3.2%的男同性戀者擁有抗反轉錄抑制劑(reverse transcriptase inhibitors)的病毒株；而 86.8%的序列中含有次級突變 (secondary mutation)(Chen et al., 2003；Yu-Ching Lan et al., 2007)。根據一項推估樣本數的數據顯示，以收集 50 個個案為例，若其中有 1 例產生抗藥

性，估算其盛行率為 2%（95%的信賴區間約為 0.0~10.6%）；若有 5 例產生抗藥性，則其盛行率即攀升至 10%（95%的信賴區間約為 3.3~21.8%）。而若將檢定力（power）也納入考量，就低盛行率（0~10%）的地區來說，僅需針對 93 名收案檢體進行抗藥性檢測，即具有 80%的檢定力。在本研究設計中，我們將依循 WHO 監測 HIV-1 drug resistance 的建議，針對同性戀、靜脈毒癮者族群，連續抽樣 50 位未接受過藥物治療的患者，進行抗藥性監測試驗，以推測各危險族群裡，抗藥性病毒株的盛行情形。相信以此數量，應能反映出較為穩定的流行趨勢。本實驗室從 2006 年迄今，已參與 5 次由澳洲舉辦的 TreatAsia External Quality Assessment Scheme (TAQAS) for HIV-1 Genotypic Anti-Retroviral Drug Testing，在這 5 次的檢測試驗裡，均得到不錯的成績，同時也成為其合作團隊之一員。除此之外，本實驗室更是唯一代表台灣且獲得認證的實驗室（證明文件請見附件）。然而，本計畫屬即時監測性的研究，因此，我們將與陽明大學基因體中心合作，以 GS20 快速定序儀完成各項定序工作，期望以觀察每季結果的方式，即時呈現抗藥性病毒株在各危險族群裡的傳播動態，也期盼此結果能作為制定公衛政策時的參考依據。

第三節、靜脈毒癮者感染 HIV 之流行情況

根據中華民國九十三年十月份法務部統計月報顯示，近年來台灣地區因違反毒品危害防治條例中第一級毒品人數，由民國九十年至九十三年十月，人數依序為 1,805、2,842、3,867、6,446 人；因違反毒品危害防治條例中第二級毒品人數，由民國九十年至九十三年十月，人數依序為 3,434、2,965、2,080、2,764 人。由此數據顯示國內施打毒品人數有急遽增加的趨勢（法務部統計處，2004）。

在靜脈毒癮者感染愛滋病病毒的流行病學部分，根據聯合國世界衛生組織的亞洲及太平洋地區 2003 年 HIV/AIDS 的資料顯示，1981 年，緬甸的首都—仰光，其靜脈毒癮者的 HIV/AIDS 之感染率高達 73%；1994 年至 1997 年間印度 Manipur 的靜脈注射藥物使用者的愛滋盛行率為 25%~61%，之後，靜脈毒癮者之愛滋病盛行率皆介於 50%~85%之間，近年來，雖有逐漸下降的趨勢，由 2000 年的盛行率 62.7%降至 2001 年的 40.9%，2002 年更降至 24.1%，但仍有 50%的靜脈毒癮者有共用針頭的行為；泰國靜脈毒癮者盛行率非常的高，至 2002 年之愛滋病盛行率仍高達 41.7%；馬來西亞感染愛滋病的高危險族群主要以靜脈毒癮者為主（佔總感染人數 76%），在 1998 年全國約有 81%的靜脈毒癮者有共用針頭的行為，其中 21%的人每天會與超過 1 人發生共用針頭的行為；越南的靜脈毒癮者在 1996 年愛滋病盛行率約為 9.6%，至 2002 年攀升至 29.25%；1996-1997 年中國廣西省之注射毒品者愛滋病毒盛行率約為 40%（WHO,2003）。因此，國內必須謹慎面對靜脈毒癮族群的增加，可能導致另一波 HIV-1 甚至 HBV 及 HCV 爆發流行。所以，本中心除了採集 HIV-1(+)/IDUs 個案的檢體外，也將 HIV-1(-)/IDUs 個案納入病毒亞型的監控範圍內。

第四節、HCV、HBV 的流行現況

台灣地區是屬於肝癌發生率極高的國家，在每年十大死因中，肝癌均扮演舉足輕重的角色。於世界各地相繼都有與 HCV、HBV 相關的文獻陸續被報導著，其中 HCV 以開發中國家的罹患率較高。而 HBV 則是好發於台灣、東南亞、中國等人口密集的地區。在美國、歐洲、日本、和英國等地，隨機測定捐血者之 HCV 罹患率約為 0.2~2%。經常接受血液或血液製品的個體，感染到 HCV 的危險性較高；感染性病的群體，其血清之 anti-HCV 陽性比率約略高於一般群體的 5~10 倍；而感染 HIV 的患者，其血清中測得 anti-HCV 陽性比率則又明顯高於一般群體約 20 倍左右。由於 HCV、HBV 的傳染途徑與 HIV-1 頗為類似，均可藉由接觸到患者的血液而感染，又加上愛滋病患者身處於抗體免疫不全的狀態下，對於肝炎病毒的再度侵襲，可能會導致肝臟受損和影響日後病程的變化。因此，推測監所內的收容人，或許極有可能會因其具有與他人共用針頭或溶液的習慣，而面臨多重感染 HIV-1、HCV、HBV 的危機。

以 HCV (Hepatitis C Virus, HCV) 而言，此病毒除了是造成 non A. non B 型肝炎的主因外，也是引起肝癌的主要危險因子。而從文獻報導中，可知 C 型肝炎病毒的基因分型約可分成 6 種（分別為 1、2、3、4、5、6 種分型）及許多的亞型(例如：1a、1b、2a、2b、3a.....等亞型)。以 1a 來說，常見於美洲、歐洲西部；1b 則多流行於日本、香港、中國大陸、臺灣、印尼和義大利等國家。而 2a 也有少數被發現分佈於以上國家及美洲；1a、1b、2a、2b 和 3a 基因型也在歐洲出現，此外，第 4 基因型曾見於中東地區、埃及和南非。目前 6a 基因型，僅見於

泰國和香港(Bukh et al., 1993; Simmond et al., 1993; Stuyver et al., 1994)。此外，藉由完整的基因序列，和依照地理分佈的不同，學者發現 HBV 可區分成 8 種基因型態(A-H)。(Norder et al., 1994; Stuyver et al., 2000; Arauz-Rmz et al., 2002)。歐洲、印度、非洲及北美均有發現 A 亞型的蹤跡，而 B 及 C 亞型的分佈，則常見於大陸、日本、東南亞等處。就後續的調查發現，D 亞型的散佈面積是相當寬廣的，其範圍涵蓋地中海地區及中東地區。而 E 亞型則在西非一帶被發現(Norder et al., 1993; Kldd-Ljunggren et al., 2002)。此外，G 亞型是造成法國、墨西哥和美國，主要流行的一種 strain(Stuyver et al., 2000; S'anchez-Tapias et al., 2002)。而 F、H 亞型的分佈則又分別以中美、南美，和墨西哥為多(Norder et al., 1993; Arauz-Rmz et al., 1997, 2002)。感染不同基因型的 C 型肝炎病毒，在治療上會產生不同臨床反應（例如：1b 亞型在干擾素和 ribavirin 治療上常呈抗藥性反應）(Nagayama et al., 2000)。因此，研究病毒基因型在治療方面是相當重要的。

根據陽明大學愛滋病防治及研究中心，在 2004 年 9 月至 2005 年 12 月間，針對 1021 名來自愛滋病指定醫院及部分監所，所得到的基因亞型分析結果，顯示 B 亞型共有 559 位，佔 54.8%；接著為基因重組亞型 CRF07_BC 佔 42.2%；再者為 CRF01_AE 佔 2.7%；另外，C 亞型則佔 0.3%。觀察不同危險族群 HIV-1 亞型的分佈情形，可發現異性戀族群多為 B 亞型，佔此族群之 77.4%，其中也有 3 位為 CRF07_BC 亞型，佔此族群的 4.8%；而同性戀族群方面，則有 432 位為 B 亞型，佔此族群之 97.5%；雙性戀族群，檢測結果均為 B 亞型；此外，CRF07_BC 亞型則多在靜脈毒癮族群中被發現，其百分比佔此族群的 90.7%。本實驗室過去的研究也顯示，1988-2000 年的

愛滋病患中約有 102 人(佔全體愛滋病患的 8.5%)是 HCV 陽性，而在這群共感染 HIV 及 HCV 的病人中，其 HCV 的基因型分佈情形為 1b subtype (27.7%)，2a subtype (26.5%)，同時感染多型 HCV 的人佔 31.3%。另外，在 2006 年我們針對監所內 HIV-1 感染者進行 HCV 及 HBV 的分子流行病學研究 (DOH95-DC-1109)，發現其 HBsAg 及抗 HCV 抗體的陽性率，分別為 17.2% (102/593) 及 99.5% (590/593)。以 multiplex PCR 來進行 HCV 亞型之分析，結果顯示單一 HCV 亞型感染有 23 位，佔全體人數的 19% (23/120)，兩個以上之多重 HCV 亞型感染者有 74 位，佔全體人數的 61.7% (74/120)。在 HCV 亞型的分佈上，仍以 subtype 2a 為主，而在此次研究，也首度發現新興出現在台灣的 HCV 亞型 (如：3a, 3b, 4, 5a, 6a, 6v)。另外，在 HBV 的亞型分布則以 B 亞型為多，約佔全體人數的 83.3% (25/30)。

綜合上述，我們看到愛滋病患之靜脈毒癮族群者比例，有逐年增高的趨勢。顯示愛滋病病毒正快速地在靜脈注射毒癮者間散佈著。而靜脈注射毒癮者極易感染經血液或體液方式傳染的病毒如 HIV、HBV、HCV 等。因此，本研究就此部分的主要目的為：1、探討 2008 年，台灣監所內靜脈毒癮收容人，其 C 型肝炎、B 型肝炎亞型之分布情形；2、比較北、中、南監所的收容人，其感染 HCV、HBV 亞型之異同；3、分別探討 HCV、HBV 之基因型與危險因子間的關係；4、了解共感 HCV、HBV 亞型間的交互關係；5、探討其中是否有新興的亞型存在，並追蹤其可能的傳染源頭；6、與先前 (2006 年) 的研究結果相互比較，以瞭解基因亞型的流行趨勢，是否會隨著觀測時間的不同，而有所變化。本計畫將有助於我們瞭解台灣地區監所內靜脈毒癮收容人，感染 C 型、B 型肝炎之相關危險因子及其共感 C 型及 B 型肝炎的狀況，而此研究結果將可作為各病毒感染治療及疫苗研發之參考外，亦可提供衛生單位在制定愛滋病防治策略上的參考。

第二章、材料方法

第一節、資料與檢體收集

由疾管局最新公布的本國籍感染人類免疫缺失病毒者趨勢圖，我們預估，2007 年的感染人數約為 1960 人（若不考慮每月新增人數的差異），而 2008 年的感染人數估計約有 1400-1600 人左右。再者，如果我們僅針對 MSM、Hetrosexual、IDUs 等 3 個危險族群的感染情形來做分析，將可發現到了 2007 年底，甚至是 2008 年後，感染 HIV-1 的人數，在這 3 個族群會呈現差不多的狀況（約略是 500 人/年左右）。因此，在個案選取方面，我們預計將針對同性戀/雙性戀、異性戀、靜脈毒癮等族群，採集約占總感染人數 1/5 的檢體，進行後續研究。而 HBV、HCV 研究議題方面，除收集監所內愛滋陽性收容人之血液檢體外，也將採集愛滋陰性收容人的血液樣本作為對照。規畫將提供北、中、南等地監所收集個案之病毒基因序列資料，並進行問卷訪談。

第二節、研究方法與步驟

在正式進入實驗前，我們必須先進行下列幾項前置處理工作一如：分離檢體之血清、血漿，及萃取 DNA（含有抗凝劑的全血利用三次水將血球溶解，接著再使用 Phenol 及 chloroform 以萃取病人檢體之 DNA）、萃取 RNA 等。

1、多重巢式聚合酶連鎖反應（nested multiplex PCR）：

此方法是在 HIV gag 基因片段，設計具有亞型特異性的引子（primers），不同的 HIV-1 亞型可夾出不同大小的產物片段，以判斷其 HIV-1 亞型，這是一套簡單快速的 HIV-1 亞型鑒定方法，不需基因定序，即可檢測台灣主要流行株 B、C、CRF01_AE、CRF07_BC 和 CRF08_BC。第一次 PCR 利用原病毒 DNA 當模板，所使用的引子為 GagF2/Gage2，用為擴增 HIV-1 gag 區基因片段，進行第一次 PCR 反應時，引子及反應溫度如下：

Gag F2 （sense）： 5'-ATG GGT GCG AGA GCG TCA RTA TTA A-3'

Gag e2 （antisense）： 5'-TCC AAC AGC CCT TTT TCC TAG G-3'

反應溫度：反應溫度為 94°C 5 分鐘, 52°C 1 分鐘, 72 °C 2 分鐘，各 1 次循環；之後是 94°C 30 秒, 52°C 30 秒, 72°C 1 分 30 秒，共進行 35 次循環，最後是 72°C 10 分鐘，整個反應完成後將檢體維持在 4°C。

第二次 PCR 以第一次 PCR 的產物為模板進行複製，所使用的引子是針對 B、C、CRF01_AE 三種亞型所設計的特異性引子（cn-gag-B1/cn-gag-b2、cn-gag-C1/cn-gag-c3、cn-gag-E2/cn-gag-e3），及反應溫度如下所示：

二次 PCR 所用的引子序列：

cn-gag-B1 (sense) : 5'-GGA GCT AGA ACG ATT CGC AG-3'

cn-gag-b2 (antisense) : 5'-TCA TCA TTT CTT CTA GTG TAG CTG CT-3'

cn-gag-E2 (sense) : 5'-TAC AAT AGC AAC CCT CTG GTG CG-3'

cn-gag-e3 (antisense) : 5'-CTG GAT TCG CAT TTT GGA CTA GC-3'

cn-gag-C1 (sense) : 5'-GGG AAA GAA ACA CTA TAT GCT AAA ACA CC-3'

cn-gag-c3 (antisense) : 5'-TAA GGC TTC TTT GGT GTC TCG T-3'

反應溫度為94°C 2分鐘, 58°C 1分鐘, 72 °C 2分鐘, 各1次循環; 之後是94°C 30 秒, 58°C 30秒, 72°C 1分鐘, 共進行3次循環; 之後是94°C 30 秒, 57°C 30秒, 72°C 1分鐘, 共進行3次循環; 之後是94°C 30 秒, 56°C 30 秒, 72°C 1分鐘, 共進行3次循環; 之後是94°C 30 秒, 55°C 30秒, 72°C 1分鐘, 共進行3次循環; 之後是94°C 30 秒, 54°C 30秒, 72°C 1分鐘, 共進行25次循環, 最後是72°C 10分鐘, 整個反應完成後將檢體維持在4°C。

最後取 4.5µl 第二次 PCR 產物與 0.5µl 10 倍 gel-loading buffer (0.4%Bromophenol Blue、0.4% xylene cyanol、50% Glycerol), 以2%洋菜凝膠電泳技術 (agarose gel electrophoresis), 50~100V, 25~40分鐘。將跑完的膠放入EtBr (0.5µg/ml) 染五分鐘, 退染15分鐘後至於UV燈下並照相, 若為B 亞型會有900 bp大小的產物、若為C 亞型會有230bp大小的產物、若為01_AE亞型會有740 bp大小的產物。由於CRF07_BC 和CRF08_BC亞型皆是以C亞型為骨架, 在某些基因插入 (insertion) B亞型的序列, 而cn-gag-C1/cn-gag-c3這對引子所設計的序列是針對C、CRF07_BC 和CRF08_BC亞型序列相同的地方作設計, 因此這三種亞型皆會產生230bp大

小的基因產物。而為了區分是C亞型或是CRF07_BC、CRF08_BC亞型，還需利用一對引子（cn-gag-C1/cn-gag-BC）進行區分。第二次PCR是以第一次PCR的產物為模板進行複製所，使用的引子是cn-gag-C1/cn-gag-BC為針對CRF07_BC 和CRF08_BC亞型所設計的特異性引子，及其反應溫度如下：

二次PCR所用的引子序列：

cn-gag-C1 (sense)：5'-GGG AAA GAA ACA CTA TAT GCT AAA ACA
CC-3'

cn-gag-BC (antisense)：5'-CTT GTC TTA TGT CCA GAA TGC TGG T-3'

反應溫度為94°C 2分鐘, 58°C 1分鐘, 72 °C 2分鐘，各1次循環；之後是94°C 30 秒, 58°C 30秒, 72°C 1分鐘，共進行3次循環；之後是94°C 30 秒, 57°C 30秒, 72°C 1分鐘，共進行3次循環；之後是94°C 30 秒, 56°C 30 秒, 72°C 1分鐘，共進行3次循環；之後是94°C 30 秒, 55°C 30秒, 72°C 1分鐘，共進行3次循環；之後是94°C 30 秒, 54°C 30秒, 72°C 1分鐘，共進行25次循環，最後是72°C 10分鐘，整個反應完成後將檢體維持在4°C。

最後取 4.5µl 第二次 PCR 產物與 0.5µl 10 倍 gel-loading buffer（0.4%Bromophenol Blue、0.4% xylene cyanol、50% Glycerol），以2%洋菜凝膠電泳技術（agarose gel electrophoresis），50~100V，25~40分鐘。將跑完的膠放入EtBr（0.5µg/ml）染五分鐘，退染15分鐘後至於UV燈下並照相，若為CRF07_BC或CRF08_BC亞型會有790bp大小的產物、若為C 亞型則無產物。

2、Calype HIV-1 BED Incidence EIA（IgG-Capture HIV-EIA）

Calype HIV-1 BED Incidence EIA 是依據抗體一旦產生，其力價會隨著

時間上升，約至 3-5 個月時會達到高峰，而後維持此一水準的原理設計，將個案體內病毒量將其區分為初期感染或後期感染：若病毒量低則表示個案可能於四個月內感染；若高於某一水準，則表示其為一感染超過四個月的個案。利用 IgG-Capture HIV-EIA 的方法，96 孔微量盤標記上 goat anti-human IgG，當陽性檢體加入時，不論是否為 anti-HIV IgG，理論上皆要被吸附住，而期間 anti-HIV IgG 與非 anti-HIV IgG 之相對比例，應該便是實際上存於血清中兩者間的比例關係，而初期 HIV 感染者，在 total-IgG 與 anti-HIV IgG 之比例會比長期 HIV 感染者為低，研究並指出 anti-HIV IgG 之比例會持續增加 2 年以上。檢體若在一般檢測為陽性，而在稀釋後的檢驗為陰性，則可判定其為近期感染；若在兩者皆為陽性，則表示其病毒量已達到一定水準，為後期感染個案。判定標準為使用 Microplate reader 450 nm 下測定，測試檢體之 $OD_{450} \leq 1.2$ 者需重複以一式三份再做一次，以資確認。如果確認測試之 $OD_{450} \leq 0.8$ ，則可稱為近期感染($OD_{450} = 1$ 約 160 天； $OD_{450} = 0.8$ 則是 153 天)。

3、聚合酶連鎖反應 (PCR)：

本計畫亞型分析主要是以 *env* 基因為主，因此基因序列結果除了可以判定亞型外，亦可讓我們更清楚病毒變異的情形，進而有利於未來疫苗的研發。除此之外，對於同性戀、靜脈毒癮新感染者，我們將分析其 *pol* 基因，以監測抗藥性病毒株在各危險族群裡的盛行情形。若亞型分析為非 B 亞型的個案，我們會繼續分析此個案的 *gag* 基因，以觀察基因重組之情況。實驗方法如下：

a.) 利用原病毒 DNA 當模板(template)，以 *env* 基因及 *gag* 基因之引子，大量複製 *env*，*gag* DNA 片段。進行第一次 PCR 反應時，最終反應濃度如

下：0.2 μ g DNA、1X PCR buffer、0.2 μ M dNTP、0.2 μ M sense 與 antisense 引子、2.5U AmpliTaq polymerase 以及去離子水至最後總體積為 30 μ l。混合均勻後，放入 DNA Thermal Cycler。

第二次 PCR 反應是利用一次 PCR 的產物為模板進行複製，最終反應濃度為：0.2 μ g DNA、1X PCR buffer、0.2 μ M dNTP、0.2 μ M sense 與 antisense 引子、2.5U AmpliTaq polymerase 以及去離子水至最後總體積為 50 μ l。混合均勻後，放入 DNA Thermal Cycler (Model 9600, Perkin-Elmer Cetus)。最後取 5 μ l PCR 產物進行 1.2% 洋菜膠體電泳分析，以確定複製後產物大小同預期的 DNA 片段。

PCR 的引子及 DNA Thermal Cycler 反應溫度如下：

- *env*、*gag*、*pol* 基因：

1st PCR

Gag 1 : 5'-CATGCGAGAGCGTCAGTATTAAGCGG-3'

Gag 4 : 5'-CATTCTGATAATGCTGAAAACATGGG-3'

ED5 : 5'- ATGGGATCAAAGCCTAAAGCCATGTG-3'

ED12 : 5'- AGTGCTTCCTGCTGCTCCCAAGAACCCAAG-3'

2nd PCR

Gag 2 : 5'-CATAAGCTTGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCC-3'

Gag 3 : 5'-CATGAATTCCTTCTACTACTTTTACCCATGC-3'

ES7 : 5'- CTGTTAAATGGCAGTCTAGC-3'

ES8 : 5'- CACTTCTCCAATTGTCCCTCA-3'

b.) 利用設計好的引子，大量複製病人 DNA 內的病毒片段。在 1st PCR 中我們會以 F-1849 (sense) 及 R-3500 (antisense) 這對引子，分別先將個案本身幾近 1.7Kb 的病毒片段 (*pol region*) 大量複製出。接著再以此 PCR product 作為 2nd PCR 時所需的 template，引子方面則選用 MAW26 及 RT-21 兩引子，將特定區域大量放大。最後再利用 sequence primers 將長度約 1.5Kb 的基因序列判讀出。而 PCR 所採用的 condition 及各對 primers 的 sequence 如下所示：

1st PCR

F-1849 (sense) : 5'- GATGACAGCATGTCAGGGAG -3'

R-3500 (antisense) : 5'- CTATTAAGTCTTTTGATGGGTCATAA -3'

(One-tube RT-PCR) 最終反應濃度為：0.2μg DNA、5X reaction buffer、0.2μM dNTP、0.3μM sense 與 antisense 引子、1.0μM MgSO₄、5.0 U AMV RTase、5.0 U Tfl DNA Polyase，以及去離子水等，每管總體積為 50μl。混合均勻後，放入 DNA Thermal Cycle (Model 9700, Perkin-Elmer Cetus) 進行反應。

反應溫度為 48°C 45 分鐘；接著再以 94°C 2 分鐘，各 1 次循環；之後是 94°C 30 秒、54°C 1 分鐘、68°C 2 分鐘，共進行 40 次循環，最後是 68°C 10 分鐘，整個反應完成後將檢體維持在 4°C。

(一般 PCR) 最終反應濃度為：0.2μg DNA、1X PCR buffer、0.2μM dNTP、0.2μM sense 與 antisense 引子、2.5U AmpliTaq polymerase，以及去離子水等，每管總體積為 30μl。混合均勻後，放入 DNA Thermal Cycle (Model

9700，Perkin-Elmer Cetus）進行反應。

反應溫度為 95°C 2 分鐘；接著是 94°C 30 秒、50°C 30 秒、72°C 1 分鐘 30 秒，共進行 44 次循環，最後是 72°C 10 分鐘，整個反應完成後將檢體維持在 4°C。

2nd PCR

MAW26 (sense) : 5'- TTGGAAATGTGGAAAGGAAGG -3'

RT-21 (antisense) : 5'- CTGTATTTCTGCTATTAAGTCTTTTGATGGG -3'

最終反應濃度為： 2.0μl PCR product、1X PCR buffer、0.2μM dNTP、0.2μM sense 與 antisense 引子、2.5U AmpliTaq polymerase，以及去離子水等，每管總體積為 50μl。混合均勻後，放入 DNA Thermal Cycle (Model 9700，Perkin-Elmer Cetus) 進行反應。反應溫度為 95°C 2 分鐘；接著再以 94°C 15 秒、57°C 20 秒、72°C 1 分鐘 30 秒，共進行 30 次循環，最後是 72°C 10 分鐘，當整個反應完成後將檢體維持在 4°C。

最後取 5μl PCR product 進行 1.2% 洋菜膠體電泳分析，以確認複製後的產物大小是否同預期片段。若符合預期，則以下列引子進行定序分析。

Sequence primers

pol-1 (sense) : 5'- GCTAATTTTTTAGGGAA -3'

pol-2 (antisense) : 5'- AAACAATGGCCATTGACACAGAAGAGAA -3'

RT-a (sense) : 5'- GTTGACTCAGATTGGTTGCAC -3'

pol-7 (antisense) : 5'- CATTTATCAGGATGGAGTTCA -3'

RT-b (sense) : 5'- CCTAGTATAAACAATGAGACAC -3'

RT-20 (antisense) : 5'- GAAGCAGAGCTAGAACTGGCAG -3'

c.)研究C 肝病毒株基因型方面

取 100 μ l 之 anti-HCV 陽性血清，進行高速離心（12000,30 分鐘, 4 $^{\circ}$ C）。取下層 50 μ l 血清進行 RNA 的抽取。取得之 RNA 以引子 A2 進行 RT-PCR，將 RT-PCR 產生之 cDNA 進行初步之 PCR，使用的引子為 Sc2、Ac2，PCR 反應過程為 93 $^{\circ}$ C 5 分鐘，接著為 94 $^{\circ}$ C、45 $^{\circ}$ C、72 $^{\circ}$ C 各 1 分鐘，共 20 循環；再者 94 $^{\circ}$ C、60 $^{\circ}$ C、72 $^{\circ}$ C 各 1 分鐘，共 20 循環；最後再以 72 $^{\circ}$ C 5 分鐘來做 cDNA 之增幅。

Sc2 (sense) : 5'-GGGAGGTCTCGTAGACCGTGCACCATG-3'

Ac2 (antisense) :

5'-GAG(AC)GG(GT)AT(AC)TACCCCATGAG(AG)TCGGC-3'

而後再利用初步之 PCR 產物，以進行 HCV 分型之專一性 DNA 之增幅，分別取引子混合液 1（包括：S7、S2a、G1b、G2a、G2b、G3b）、混合液 2（S7、G1a、G3a、G4、G5a、G6a）。PCR 反應過程為 94 $^{\circ}$ C 5 分鐘，接著為 94 $^{\circ}$ C 1 分鐘、62 $^{\circ}$ C 1 分鐘、72 $^{\circ}$ C 1 分鐘，共 40 循環；最後 72 $^{\circ}$ C 7 分鐘。待實驗反應完成後，將 PCR 產物以洋菜膠進行電泳，即可判別 HCV 的基因分型。若結果需更進一步分析時，也可以將產生之檢體以 S7、Ac2 兩引子進行 PCR，所得的產物即可進行基因序列分析（sequence）。

S7 : 5'- AGACCGTGCACCATGAGCAC-3'

A5 : 5'-TACGCCGGGGGTCA(TG)T(GA)GGGCCCCA-3'

S7 : 5'-AGACCGTGCACCATGAGCAC-3'

S2a : 5'-AACACTAACCGTCGCCCACAA-3'

G1b : 5'-CCTGCCCTCGGGTTGGCTA(AG)-3'

G2a : 5'-CACGTGGCTGGGATCGCTCC-3'

G2b : 5'-GGCCCCAATTAGGACGAGAC-3'

G3b : 5'-CGCTCGGAAGTCTTACGTAC-3'

S7 : 5'-AGACCGTGCACCATGAGCAC-3'

G1a : 5'-GGATAGGCTGACGTCTACCT-3'

G3a : 5'-GCCCAGGACCGGCCTTCGCT-3'

G4 : 5'-CCCGGGAACTTAACGTCCAT-3'

G5a : 5'-GAACCTCGGGGGGAGAGCAA-3'

G6a : 5'-GGTCATTGGGGCCCCAATGT-3'

首先將取得之 RNA 以引子 NS5B-R1 進行 RT-PCR，將 RT-PCR 產生之 cDNA 進行初步之 PCR，使用的引子為 NS5B-F1、NS5B-R1，PCR 反應過程為 94℃ 5 分鐘，接著為 94℃ 1 分鐘、45℃ 1 分鐘、72℃ 1.5 分鐘，共 20 循環；再者 94℃ 1 分鐘、58℃ 1 分鐘、72℃ 1.5 分鐘，共 20 循環；最後再以 72℃ 5 分鐘來做 cDNA 之增幅。接著使用初步產生之 PCR product 來作第二次 PCR，使用的引子為 NS5B-F1、NS5B-SR2，PCR 反應過程為 94℃ 5 分鐘，接著為 94℃ 1 分鐘、57℃ 1 分鐘、72℃ 1.5 分鐘，共 35 循環，最後再

以 72°C 5 分鐘來做 cDNA 之增幅。

NS5B-F1 (sense): 5'-AACACATCCACTCCGTGTGG-3'

NS5B-R1 (antisense): 5'-GGTCTTTACCGCCCAGTTGAAGAG-3'

d.)研究 B 肝病毒株基因型方面

定性分析可藉由萃取 DNA，接著以 PCR 的方式直接夾取 HBV 中的 S gene，之後再進行基因序列分析。作法如下：

首先以 QIA amp MinElute Virus Spin kit 萃取血清中的 DNA，進行 PCR 實驗時，初步之 PCR，使用的引子為 HBV-SF1、HBV-SR2，PCR 反應過程為 94°C 5 min，接著為 94°C 1 min、45°C 1 min、72°C 1.5 min，共 20 循環；再者 94°C 1 min、59°C 1 min、72°C 1.5 min，共 20 循環；最後再以 72°C 5 min 來做 cDNA 之增幅。接著使用初步產生之 PCR product 來作第二次 PCR，使用的引子為 HBV-SF2、HBV-SR2，PCR 反應過程為 94°C 5 min，接著為 94°C 30 S、62°C 30 S、72°C 1 min，共 35 循環，最後再以 72°C 10 min 來做 DNA 之增幅而反應。

HBV-SF1 (sense): 5'-CCGCGTCGCAGAAGATCT -3'

HBV-SF2 (sense): 5'-TGGGGTGGAGCCCTCAG-3'

HBV-SR2 (antisense): 5'-GTCCACCACGAGTCTAGA -3'

4、基因定序：

在本研究中，我們預計將所得之 PCR products 送陽明基因體定序中心，進行基因序列分析。

5、基因演化樹分析：

將 PCR 產物送至相關單位定序，所得到的序列經由排序（Alignment, BioEdit; Hall, T.A. 1999 and Nucl. Acids. Symp. Ser. 41:95-98）後，再進行基因序列系統發生學的分析。經過 1000 次 bootstrapping 的重覆取樣後，使用 Kimura's 2-parameter model 計算距離，接著利用 Neighbor-joining method（MEGA3, Nei and Kumar, Oxford University Press, 2000）來建立 consensus 基因序列系統發生演化樹（Phylogenetic Tree）。為確認 NJ 法所作之演化樹之穩定度及合理性，我們將再利用 Phylip3.6 軟體套件，執行依據 Maximum likelihood (ML) 統計方式所建立的 ML tree。對照兩方法所分析之結果來確定 HIV-1 的亞型。所使用來互相比較之各亞型病毒株取自 Los Alamos 基因庫 (<http://hiv-web.lanl.gov/>)。

6、進行 drug resistance 分析

在抗藥性研究方面，依據先前學者發現有關藥物引發抗藥性反應的位置，約略只涵蓋前半段的 pol region。因此，我們僅針對前面約 1.5Kb 的片段進行 PCR 實驗，最後利用 sequence primers 將此長度約 1.5Kb 的基因序列判讀出。之後將 Alignment 好的 sequences，與 stanford drug resistance database 進行比對，以了解抗藥性病毒株在此目標族群間的盛行情形，及可能發生的變異位置。

7、Simplot 分析

若前述病毒序列分析中，所得到的 pol 基因在做完基因演化樹亞型分析後發現為非 B 亞型，且為特殊亞型或具重要訊息的個案時，則取此序列作基因重組分析。將個別 alignment 好的 sequences 銜接成一條長約 9.1Kb 左

右的序列，之後再與 database 上的 references 相比。分析用的參考病毒株為 HXB2，u455 (subtype A)，RL42【中國的泰國 B 亞型 (B')】，eth2220 (subtype C)，z2d2 (subtype D)，與 93th2 (subtype A/E)。採用之演算法為 maximum parsimony，分析視窗大小 (window size) 為 100 個核苷酸，重覆距離 (overlapping step) 為 10 個核苷酸，transition-transversion ratio 為 2.0。當找出 *pol* 基因片段有可能發生基因重組的切點時，切點位置對照 HXB2 之位置，切成不同的片段後，再依不同片段作基因演化樹分析，以確認基因重組切點的可靠性。若在 *pol* 基因出現基因重組切點時，則需要再加作 *gag* 基因序列及亞型分析，連接 *gag-pol* 基因再做一次 Simplot 的 bootscanning 分析，以確認之。若仍可看到 Bootscanning 上有重組切點，且非目前已存在的基因重組病毒株，則需針對此 isolate 進行做 full-length 分析。

第三節、資料分析

a、資料譯碼及輸入：問卷內容以譯碼方式輸入電腦，隨即檢查有無不合理之答案，若有空缺或疑問者，則將回頭再度詢問個案以確保資料之正確性及完整性。

b、資料統計分析：譯碼之資料以SPSS 套裝軟體做分析處理。所使用之統計方法如下——

描述性統計：利用次數分布、百分比、平均值、標準差等來描述研究對象之基本資料。

分析性統計：T test 與 ANOVA test——比較兩組與三組變項以上之間連續變項的差別（包括檢定性別、居住地之差異或危險行為等與使用毒品時間、共用針頭人數...之相關差異）。

X^2 test——類別變項之統計（性別、居住地、感染途徑與病毒亞型...之分布）。

迴歸——危險因子之相關性之統計。

第三章、結果

第一節、97 年度台灣地區北、中、南監所收集個案之人口學特徵

今年我們照原計畫陸續前往北、中、南等地的監所收集 HIV-1(+)/IDUs、HIV-1(-)/IDUs 的血液檢體，並進行問卷訪談。因此，在後續個案分析方面，我們將採病例對照的形式呈現。雖然我們一直希望能以 1:1 的比例，來陳述整體計劃的完整性，但由於南部採集 HIV-1(-)/IDUs 樣本時改變原先做法，以先寄問卷後抽血的方式，並請求監所內衛生科人員代為宣傳，因此，雖然自願參與本計畫的人數眾多，但真正符合 HIV-1(-)/IDUs 卻僅剩六成(只有 67 人)。因而導致南部的個案數 (185/663；27.9%) 略少於北部 (224/663；33.8%) 及中部 (254/663；38.3%) 的個案。【表 1】

整體個案在性別的分佈上，仍以男性 (515/663；77.7%) 居多。但為了釐清女性監所收容人感染 HBV、HCV、HIV-1 的危險因子等是否異於男性，因此，在個案採集地點方面，我們特別加入女子監獄進行收案工作。在整體年齡分佈上，以 30-39 歲佔絕大多數 (308/663；46.5%)。若細分組別，HIV-1(+)/IDUs 的平均年齡為 35.1 ± 7.6 歲，HIV-1(-)/IDUs 的平均年齡則是 35.3 ± 7.2 歲。教育程度方面，雖然整體是以國中/高中(職)居多 (571/663；86.1%)，但在 HIV-1(+)/IDUs 族群裡，我們也發現有 3 個人 (大學：2/358、0.6%；研究所：1/358、0.3%) 是具有較高學歷的。【表 1】

57.0%(378/663)的人不曾有婚姻記錄。自述性取向分類上，單純為異性戀、同性戀、IDUs 的比例，分別為 1.7%(11/663)、0.3% (2/663)、95.6% (634/663)，而約有 2.3%的人 (Homo+IDUs：7/663、1.1%；Bi+IDUs：8/663、1.2%) 同時具有兩種身分。【表 1】

性病方面，僅 3.8% (25/663) 的人曾患有梅毒或淋病等疾病，且由表 1 也可發現，HIV-1(-)/IDUs 罹患性病的比例約是 HIV-1(+)/IDUs 的 1.8 倍 (HIV-1(-)/IDUs: 15/305、4.9%; HIV-1(+)/IDUs: 10/358、2.8%)。不論是在 HIV-1(+)/IDUs 或 HIV-1(-)/IDUs 族群，二成以上的個案 (HIV-1(+)/IDUs: 83/358、23.6%; HIV-1(-)/IDUs: 65/305、21.3%) 呈現 HBsAg 陽性反應。此外，在 HCVAbs 陽性率方面，由表 1 我們可看出，雖然在 HIV-1(+)/IDUs 及 HIV-1(-)/IDUs 族群裡，超過九成四 (624/663; 94.1%) 的人為 HCV 感染者，但 HIV-1(+)/IDUs 的 HCVAbs 陽性率卻明顯高於 HIV-1(-)/IDUs。(HIV-1(+)/IDUs: 346/358、96.6%; HIV-1(-)/IDUs: 278/305、91.1%; p value=0.002)【表 1】

第二節、97 年度台灣地區北、中、南監所 HIV-1 陽性個案之基因亞型及危險因子分析

依照個案自述的性取向及是否曾注射毒品等項目，我們將危險因子細分成單純的異性戀、同性戀、靜脈毒癮者（IDUs）及同時具有兩種身份（既是同性戀也是靜脈毒癮者、既是雙性戀也是靜脈毒癮者）等五大項。在今年新收個案裡，除了 18.2%（65/357）的個案無法以 PCR 的方式辨認其感染的亞型外，CRF07_BC 仍是引起靜脈毒癮者相互傳染的主流（281/357；78.7%），另外，也有極少數的個案感染 B 亞型（8/357、2.2%）或 CRF01_AE（3/357、0.8%）。【表 2A】【圖 2】

接著，若基因亞型與危險因子進行交叉分析，可看出 CRF07_BC 不僅在靜脈毒癮族群廣為傳播著，同時也藉由與同性或異性進行不安全性行為的模式，漸漸傳入異性戀和同性戀族群中（Hererosexual：7/8、87.5%；Homosexual：2/2、100.0%）。【表 2A】

如果再加入性別進行分析，則可發現不論是男性或女性靜脈毒癮族群，超過七成的個案數（Male：228/285、80.0%；Female：53/72、73.6%）均感染 CRF07_BC。7 名感染 CRF07_BC 的異性戀個案，男性佔絕大多數（6/7；85.7%），女性僅佔 1 例。而 2 名感染 CRF07_BC 的同性戀者，皆屬男性個案。【表 2B、表 2C】

第三節、97 年度 CRF07_BC 在台灣地區北、中、南監所各危險族群及陽性診斷日的分佈情形

由於 78.7% (281/357) 的 HIV-1 陽性個案多感染 CRF07_BC，因此，我們針對所有感染 CRF07_BC 的 HIV-1 陽性個案進行交叉比對，以了解 CRF07_BC 在台灣地區各危險族群及其陽性診斷日的分佈情況。【表 3】

我們將個案的陽性診斷日，依序切成 2004 年以前、2005 年、2006 年、2007-2008 年及不明等區塊。發現 58.0% (163/281) 的個案，其感染時間為 94-95 年間，然有高達 16.0% (45/281) 的個案，其感染時間在 2004 年以前 (個案中最早的陽性診斷日為 1994 年)，代表 CRF07_BC 雖然於 2004 年左右，因為在靜脈毒癮者族群裡爆發大流行才受到矚目，但實際上 CRF07_BC 真正傳入台灣的時間點，應更早於 2004 年。【表 3】【圖 1】

接著，進步探究 45 例於 2004 年以前即感染 CRF07_BC 的陽性個案，發現 93.3% (42/45) 的個案為靜脈毒癮者，但意外的是，有 6.7% (3/45) 為異性戀者，代表著 CRF07_BC 藉由個案與異性發生不安全性行為的方式，慢慢傳入異性戀族群中，且發生時間點早於 2004 年以前。【表 3】

此外，由表 3 也可看出，CRF07_BC 雖然藉由個案與異性或同性發生不安全性行為的模式，漸漸傳入異性戀或同性戀族群中，但在傳入的時間點上，異性戀族群的時間點似乎較早於同性戀族群的時間點 (Heterosexual：2004 年以前；Homosexual：2005 年)。

第四節、97 年度台灣地區北、中、南監所收集個案之 C 型肝炎亞型分佈

在全體 663 名收集個案中，約有 94.1% 的個案檢測出 HCVA b 呈陽性反應，因此，我們針對這 625 名個案進行 HCV 亞型分析。除了 19.7% (123/625) 的檢體無法以 multiplex PCR 或定序的方式判讀亞型外，多數 (409/625；65.4%) 的個案，均屬於單一亞型感染者，但也有 14.6% (91/625) 的個案為雙重亞型感染者，甚至有 0.3% (2/625) 的個案為多重亞型感染者。【表 4A】

在單一亞型分佈中，又以 6a 佔大多數 (121/625；29.6%)，其次為 1a (93/625；22.7%)。另外，也有約 8.1% (33/625) 的個案感染 6n，9.8% (40/625) 的人感染 6v。由上述的感染比例，我們發現今年新收案例在單一亞型的分佈上，似乎不同於以往實驗室的個案分佈情形（多以感染 1b、6a 為主）。歸咎其可能原因，應該是收案地點不同所導致（在今年的收集案例中，我們特別南下高雄收取個案檢體）。【表 4A】

因此，我們依檢體收取地點作區分，來比較 1a、1b、6a、6n、6v 的感染者，在台灣地區北、中、南監所的分佈情形是否會有所不同。在 HIV-1(+)/IDUs 族群裡，1a 的分佈以中部 (24/50；48.0%) 為多，其次是南部 (16/50；32.0%)，而 HIV-1(-)/IDUs 族群，1a 的分佈仍以中部 (26/43；60.5%) 為多，再者為北部 (14/43；32.6%)。【表 4B】

1b 的分佈，整體而言，以中部 (20/51；39.2%) 為多，其次是北部 (18/51；35.3%)，再者才是南部 (13/51；25.2%)。6a 在 HIV-1(+)/IDUs 族群裡的分佈情形，主要是以南部 (32/72；44.4%) 為多，接著是北部 (24/72；33.3%)，而在 HIV-1(-)/IDUs 族群的分佈上，則以中部 (24/49；49.0%) 為主。6n 在 HIV-1(+)/IDUs 族群裡的分佈情形，以北部 (13/19；68.4%) 居多，然在

HIV-1(-)/IDUs 族群的分佈上，則以中南部（11/14；78.6%）為多。6v 的分佈，整體而言，以中部（15/40；37.5%）、北部（14/40；35.0%）為多。【表 4B】

在本研究中，我們除了發現有些新興型別(6n, 6v)正快速地在台灣地區傳播外，也首次發現 2b/6v 的重組亞型。於圖 3 分別依序呈現 1)HCV *E1* 亞型分佈 2)首次發現的 3 例 6v 個案 3)使用 simplot 證實 D177 個案感染的亞型為重組亞型(2b/6v)。【圖 3】

第五節、97 年度台灣地區北、中、南監所 HCV 陽性個案之危險因子分析

由於 C 型肝炎是藉由血液傳染的疾病，且經由先前的分析【表 4B】發現，HCV 的亞型分佈會依取樣地點的不同，而稍有差異。因此，我們接著進步探討亞型與危險因子間的關係。【表 5】

以整體而言，無論感染類型為何，其危險因子不意外的都以靜脈毒癮者為主（單一亞型：394/408、96.6%；雙重亞型：87/93、93.5%；多重亞型：2/2、100.0%）。分佈於中南部的異性戀或同性戀個案，均屬單一亞型感染者。而若同時具有雙重身份者（既是同性戀也是靜脈毒癮者、既是雙性戀也是靜脈毒癮者），除可能感染單一亞型外，亦可能感染雙重亞型。此外，就靜脈毒癮族群來說，因其常會與他人共用針具或稀釋液的行為模式，因此，此族群的人在感染亞型類型上，遠比其他危險族群來的複雜。在今年的新收案例裡，分別在北部及中部的 HIV-1(-)/IDUs 中，各發現 1 名同時感染多重亞型的個案。【表 5】

第六節、97 年度台灣地區北、中、南監所收集個案之 B 型肝炎亞型分佈

約有 22.6% (148/663) 的個案檢測出 HBVAg 呈陽性反應，因此，我們隨機挑選近 60 名個案進行 HBV 亞型分析。除了 28.3% (17/60) 的檢體無法以 PCR 或定序的方式判讀亞型外，多數 (36/60; 60.0%) 的個案，屬於 B 亞型感染者，同時也約有 11.7% (7/60) 的個案感染 C 亞型。【表 6】【圖 4】

若以地理區域做區分，可發現所有 B 亞型感染者的分布情形，多數的個案均來自南部 (21/36; 58.3%)，雖然感染 C 亞型的個案在本研究中並不多，但由表中仍可發現，這 7 名 C 亞型個案的分佈以北部 (4/7; 57.1%) 為主。【表 6】

第七節、97 年度台灣地區北、中、南監所 HBV 陽性個案之危險因子分析

HBV 的傳播途徑如同 HCV 是以血液傳染為主，且經由先前的圖表分析【表 6】發現，HBV 的亞型分佈會隨著地理區域的不同，而稍有差異。因此，我們接著進步探討亞型與危險因子間的關係。【表 7】

由於我們現階段完成定序，且可以基因演化樹進行分型的個案數 (僅 43 例) 不多，然整體而言，不管是異性戀族群或是靜脈毒癮者族群，其感染的亞型仍以 B 亞型為主。【表 7】

第八節、97 年度台灣地區北、中、南監所 HIV-1 陽性個案之抗藥性檢測分析

在 HIV-1 的研究方面，我們除了以 multiplex PCR 進行快速分型外，也針對 *pol* 基因進行演化樹分析。另外，我們也先就其中 30 名陽性個案進行抗藥性分析，其中包含 2 名 B 亞型感染者及 28 為 CRF07_BC 個案。

首先，我們將 *pol* 基因區分成 Pro、RT 兩區塊，以便於判讀個案對於 PIs、NRTIs、NNRTIs 類藥物是否具有易感受性。30 名陽性個案在 Pro 區域方面，其基因序列在 PI 類藥物作用的位置上，並沒有引發變異產生，表示這 30 名個案並不會對 PI 類藥物產生抗性。另外，近九成的 CRF07_BC 個案在下列三個基因多型性的位點會產生變異(M36I：25/28、89.3%；L63P：28/28、100.0%、I93L：27/28、96.4%)。【表 8A】

而在 RT 區域方面，發現有 1 例（3.6%）CRF07_BC 個案會對 NRTIs 類藥物產生抗藥性（T69S）。此外，在感染 B 亞型的 2 名個案裡，也發現其中 1 人會對 NNRTIs 類藥物產生抗藥性（K103N）。【表 8B】

四、討論

探究 45 例於 2004 年以前即感染 CRF07_BC 的陽性個案，意外發現 CRF07_BC 不僅在靜脈毒癮族群中廣為流傳外，也巧妙藉由個案與異性或同性發生不安全性行為的模式，漸漸傳入異性戀或同性戀族群中。且在傳入的時間點上，異性戀族群的時間點似乎較早於同性戀族群的時間點（Heterosexual：2004 年以前；Homosexual：2005 年）。這或許正代表著一項警訊，CRF07_BC 如果已悄悄的傳入其他危險族群，那麼勢必也會將存於靜脈毒癮族群的某些特性，慢慢延伸至其他族群中，以多重因子相互影響下，將造成日後難以防範的局面。

在本次 HCV 的研究中，發現感染雙重或多重亞型的感染者約有 93 位，佔全體人數的 14.9% (93/625)，我們推論這或許是靜脈毒癮者多與他人共用針具或稀釋液等行為模式所導致。【表 4A】

而在我們此次的研究中 multiplex PCR 無法判讀出 HCV 亞型者有 123 位，佔全體人數的 19.7% (123/625)【表 4A】。而 HCV 的自然恢復率為 30% 左右（Semin Liver Dis et al., 2000），這或許是感染者雖曾遭受 HCV 病毒感染，但因免疫機制使得個體自然恢復健康。因此，即便測得到病毒抗體，然感染者身上已不見 HCV 病毒顆粒的存在。

同時，在我們的個案中也發現新出現在台灣的 HCV 亞型（例如：3a, 3b, 4, 5a, 6a, 6v），這些亞型在 1996 至 2002 年所作的 HCV 亞型分析的研究從未出現，因此，我們推論在台灣靜脈毒癮者的族群中有新興的 HCV 亞型傳入【表 4A】。此外，我們也發現感染 6n, 6v 的比例有大幅增加的趨勢。

另一方面，此次我們 HBV 基因型研究：B 亞型 36 位，佔全體人數的

83.7% (36/43)；C 亞型 7 位，佔全體人數的 16.3% (7/43)，此結果和台灣流行的現況一致，並未像 HCV 有新型亞型傳入台灣。因此，對此結果我們推測參與此研究的個案，其感染 HBV 的原因可能是由母子垂直感染的可能性為大【表 6】。

五、結論與建議

由於本次HCV的研究中，發現感染雙重或多重亞型的感染者約有93位，佔全體人數的14.9% (93/625)。因此，若是期望以聚合酶連鎖反應(PCR)的方式，獲得基因序列並藉用基因演化樹分析來做分型，則在定序時恐有序列判讀上的誤差，因而造成分型上的困難，甚至分型的精準度將受到質疑，然而multiplex PCR對於HCV分型的準確度約為88.8% (JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Jan. 1997, p. 201–207)。因此，在日後的研究中，我們將特別使用多種生物技術，針對雙重或多重亞型感染者進行研究，例如：以HCV Lipa assay，或使用克隆的方式，來得到我們所要的基因序列，藉由基因演化樹分析，將得以解決目前共感亞型所造成的分型困難及判讀錯誤。

在我們的個案中也發現新出現在台灣的HCV亞型(例如:3a, 3b, 4, 5a, 6a, 6r)，這些亞型的來源還未知，日後可以使用克隆的方式得到這些新出現在台灣的HCV亞型的序列，同時進行基因演化樹分析，以便追蹤這些新亞型的來源，如此才能夠進一步的防範HCV新亞型的傳播。

也由於HCV在靜脈毒癮者中有很高的感染率，因此，若能針對監獄的收容人或一般的靜脈毒癮者進行衛生教育宣導，鼓勵不共用稀釋液和針具，不重覆使用同一針頭，或許將能降低HCV在此族群的盛行率。

此外，在靜脈毒癮族群中，發現許多HCV新型亞型的存在，其中也發現有2名HIV-1(+)/IDUs個案同時感染多重亞型，例如：同時感染1a/2a/3a或1b/3a/6a者，假若這些多重感染的新亞型，由靜脈毒癮者，轉移到其他感染HCV的危險族群，例如：輸血者、洗腎者、性工作者、同性戀、異性戀、雙性戀、血友病患者、母子垂直感染者，將導致HCV治療的困難

度。因此，需針對易感染 HCV 的靜脈毒癮者加強衛生宣導，以避免其透過輸血、共用針頭以及不安全的性行為，將 HCV 的多重亞型或新興亞型散播出去，如此才能有效達到預防疾病的擴散。

六、計畫重要研究成果

相關研究成果

監所受刑人感染 HIV-1 之分子流行病學研究

由於 93 年度九月開始，各監所因靜脈毒癮而感染 HIV-1 的人數急遽增加，主持人因此在 93 年九月便開始前往台北看守所、桃園監獄、雲林二監、台中看守所、南投看守所及台南看守所訪問監所主管、衛生科及戒護行政人員了解狀況，商討感染愛滋病病毒的受刑人的醫療照護問題。所以本計畫主持人已得到法務部上級長官及各看守所行政人員同意及支持，進行相關調查及衛生教育工作。在 93 年 94 年監所初步資料顯示，在 355 位愛滋受刑人中，平均年齡為 31 歲，教育程度主要為國中（59.7%），將近有 6 成未婚或鰥寡的狀態，主要的職業為工人（43.3%）、無業或自由業居次（23.3%），98.9% 為異性戀者，89.5% 在入監前曾與他人共用針頭，共用毒品稀釋溶液則有 85.2%，這些愛滋病感染者主要（92.3%）的愛滋病亞型為 CRF07_BC，為靜脈毒癮者特有的亞型，約有 17.2% 曾感染 B 型肝炎，98.9% 則有感染過 C 型肝炎。約有九成八左右的人曾經海洛英，開始使用年齡為 25 歲，平均約使用三年左右。曾使用安非他命人數百分比約為 49%，嗎啡使用人數比例約為 12.4%，K 他命 10.4%，FM2 為 11.0%，速賜康為 2.3%。本資料已刊登在 *Emerging Infectious Diseases*，抬頭為 *An Emergent Epidemic of HIV-1 CRF07_BC Infection Among Injecting Drug Users in Taiwan.*

台灣地區靜脈毒癮者感染 CRF07_BC 的分子流行病學研究

先前，計畫主持人已發表過文章，闡述 2004 年台灣地區靜脈毒癮族群中，正爆發著 HIV-1 CRF07_BC 的流行。為了能進一步的釐清可能的感染源頭，因此，主持人除了在愛滋指定醫院收集一般族群外，也深入台灣北、中、

南等地的監所，採集靜脈毒癮者的檢體，進行亞型分析研究。初步結果顯示，206 名於 2004 年確定診斷為陽性的個案中，有超過半數的人（53.4%）感染到的亞型為 CRF07_BC，另外，也有 44.7% 的患者感染到 B 亞型。而在靜脈毒癮族群裡，高達 98%(109/111) 的人均感染 CRF07_BC。且在針對 pol gene 的分析後，我們發現此族群在 p6^{gag} 及 p6^{pol} 的基因序列裡，均呈現 7-11 個胺基酸缺失的現象。且經由基因演化樹的分析，我們推測造成台灣地區流行的 CRF07_BC，可能具有兩波流行，其可能的傳播途徑，應該是先傳入南部地區，並在當地的毒癮者間形成流行的主要病毒株，隨後跟著毒癮者隨處且同時與多人共用針具或稀釋液等行為模式，逐漸向北延伸開。本資料已刊登在 Journal of Infectious Diseases，標題為 Molecular Epidemiology of HIV-1 Infection and Full-length Genomic Analysis of Circulating Recombinant Form 07_BC Strains from Injecting Drug Users in Taiwan.

台灣地區 HIV-1 亞型分布及抗藥性偵測之分子流行病學研究

由於台灣是全世界少數免費提供 HAART 給 HIV-1/AIDS 病人服用的國家，先前計畫主持人曾就台灣地區 1988-1998 年 HIV-1 的流行趨勢提出討論並發表文章，也因為主持人長期關注愛滋議題的發展，因此獲得幾家愛滋指定醫院的支持，進而得以指派工作人員隨同前往跟診，進行問卷訪查及檢體採集的工作。本研究即是持續針對 1999-2000 年的個案進行亞型分析，並進一步就 1997-2000 年尚未接受藥物治療的陽性感染者，進行抗藥性偵測。初步結果顯示，在 239 位研究對象中，有 94.5%（226/239）為男性個案，而其中有絕大多數的人（94.2%；213/226）均感染 Subtype B。另方面，針對 136 位尚未接受藥物治療的陽性感染者，進行抗藥性偵測，發現有 4.3%（2/47）的男同志個案，具有 M184V 的主要變異。此外，於本研究我們也首度發現，兩條新興基因重組亞型株—CRF07_BC 及 CRF08_BC 的存在。雖然根據研究顯

示，2004年台灣靜脈毒癮者間正爆發著CRF07_BC的流行，但依據基因演化樹的分析，卻發現2004年後所造成的流行，並非源於我們當時所看到的基因重組亞型株，這也意謂著2004年之後發現的基因重組病毒株，可能是以其他方式或管道傳入我國並造成流行。本資料已刊登在Journal of Medical Virology，標題為 Molecular Epidemiology of HIV-1 Subtypes and Drug Resistant Strains in Taiwan.

1996~2002 年間台灣愛滋病患者之 C 型肝炎病毒流行病學研究

本實驗室收集了 1996~2002 年間 1196 位台灣愛滋病患者之血清檢體及問卷加以分析，並進行 C 型肝炎病毒基因序列分型以分析不同危險族群間亞型分佈的差異性。1196 愛滋病病毒感染者中有 102 位(8.5%)anti-HCV 血清篩檢呈陽性反應，相較於 HBsAg 的陽性率為 19.5% (233/1196)，其中同時感染 HIV/HCV/HBV 的患者佔 1.5%(18/1196)。針對 anti-HCV 陽性個案和陰性個案以性別、年齡、感染危險因子、CD4 值加以分析，可見年齡和危險因子的分佈有顯著的差異性。

以 anti-HCV 陽性個案的年齡區分，隨著年齡的增加可見其感染 HCV 的危險率以相對增加。將 HCV 陽性個案之血清進行 HCV 病毒株基因型實驗，依照感染危險因子加以分析，以瞭解各病毒基因分型於各族群間的分佈差異性。結果發現不同族群間分佈之基因型也有顯著差異。藉由分析各別 HCV 病毒亞型於危險族群間重複計算其分佈的比重及計算 HCV 病毒亞型間混合感染的分佈，結果中可見 2a 亞型於血友病患者及靜脈藥癮者族群間有很高的盛行率，和個體間病毒亞型間混合感染的比例也佔 34.2%。評估 HIV 病毒感染患者之不同基因分型分佈情形和 HCV 病毒株基因型分佈之相關性，分析結果中顯示 HIV 病毒基因 B 的分型患者及非基因 B 的分型患者間，HCV

病毒株之基因型及混合感染的比例也有分佈上差異。

台灣地區監所收容人感染 HIV-1、HCV、HBV 之分子流行病學研究

本研究目的在於了解台灣地區 2004-2006 年監所愛滋病陽性收容人，感染愛滋病、C 型、B 型肝炎之亞型分佈及其共感染情形，並進一步探討 CRF07_BC 亞型與 HBC 及 HCV 基因型間之交互關係。藉由派員至國內多處監所，進行問卷調查及收集檢體，運用分子流行病學方法，監測 HIV-1、HBC 及 HCV 各亞型之流行趨勢，以達成監控疫情之目標。

由初步結果發現，監所收容人在 HIV-1 基因亞型分佈上，仍以感染 CRF07_BC 為主，而在 B 肝或 C 肝的盛行率方面，分別為 17.2% (102/593) 及 99.5% (590/593)。以 multiplex PCR 來進行 HCV 亞型之分析，結果顯示單一 HCV 亞型感染有 23 位，佔全體人數的 19% (23/120)，兩個以上之多重 HCV 亞型感染者有 74 位，佔全體人數的 61.7% (74/120)。在 HCV 亞型的分佈上，仍以 subtype 2a 為主，而在本研究中，也首度發現新興出現在台灣的 HCV 亞型（如：3a, 3b, 4, 5a, 6a, 6r）。另外，在 HBV 的亞型分布則以 B 亞型為多，約佔全體人數的 83.3% (25/30)。

相關文章發表

Chen YM. Molecular epidemiology of HIV-1 infection among injecting drug users in Taiwan. 2005 Taipei International Conference on Drug Control and Addition Treatment. Taipei, Taiwan, November 22-24, 2005.

Chen YM, Lan YC, Lai SF, Yang JY, Tsai SF, Kuo HS. Emergence of HIV-1 CRF07_BC infections among injecting drug users in Taiwan. Emerging Infectious Diseases 2006;12(4):703-5.

Lin YT, Lan YC, Chen YJ, Huang YH, Lee CM, Liu TT, Wong WW, Yang JY, Wang CT, Chen YM. Molecular Epidemiology of HIV-1 Infection and Full-length Genomic Analysis of Circulating Recombinant Form 07_BC Strains from Injecting Drug Users in Taiwan. Journal of Infectious Diseases 2007;195(9):1283-1293

Yu-Ching Lan, Tarek Elbeik, JoAnn Dileanis, Valerie Ng, Yen-Ju Chen, Hsieh-Shong Leu, Shu-Hsing Cheng, Jen-Chien Wong, Wing-Wai Wong, Yi-Ming A. Chen. Molecular Epidemiology of HIV-1 Subtypes and Drug Resistant Strains in Taiwan. Journal of Medical Virology 2007, 9999:1–9

目前著手進行文章撰寫

1. Molecular Epidemiology of HCV Genotypes among Injection Drug Users in Taiwan: Identification of a new subtype 6v
2. Molecular Epidemiology and Risk factors Associated with HIV-1 Circulating Recombinant Form 07_BC Infection among Injecting Drug Users in Taiwan

英文參考文獻

- Arauz-Rmz P, Norder H, Visonfi KA, Magnus LO Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Central America reflected in the genetic variability of the small S gene J Infect Dis 1997;176 851-8
- Arauz-Rmz P, Norder H, Robertson B, Magnus LO Genotype H a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America J Gen Virol 2002;83 2059-73
- Brodth, H.R., Kamps, B.S., Gute, P., Knupp, B., Staszewski, S., and Helm, E.B. (1997). Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. AIDS 11, 1731-1738.
- Bukh, J., R. H. Purcell, and R. H. Miller. 1993. At least 12 genotypes of hepatitis C virus predicted by sequence analysis of the putative E1 gene of isolates collected worldwide. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91;8239-8243.
- Chen YM, Lan YC, Lai SF, Yang JY, Tsai SF, Kuo HS. Emergence of HIV-1 CRF07_BC infections among injecting drug users in Taiwan. Emerg Infect Dis, 2006.
- Chen YM, Lai SF, Lan YC, Chen KH, Chen YJ. Molecular epidemiology of HIV-1 infection among injecting drug users in Taiwan-Report of an emergent situation. 7th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific, Kobe, Japan, July. 2005.
- Chen YM et al, AIDS Molecular Virology Laboratory .DOH94-RM-102,2005
- Chun, T.W., and Fauci, A.S.. Latent reservoirs of HIV: obstacles to the eradication of virus. proceedings of the national academy of sciences of the united states of America.1999 ; 96:10958-10961.
- Egger, M., Hirschel, B., Francioli, P., Sudre, P., Wirz, M., Flepp, M., Rickenbach, M., Malinverni, R., Vernazza, P., and Battegay, M. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. BMJ 1997; 315:1194-1199.
- Finzi, D., Blankson, J., Siliciano, J.D., Margolick, J.B., Chadwick, K., Pierson, T., Smith, K., Lisziewicz, J., Lori, F., Flexner, C., *et al.* Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. Nature medicine 1999;5:

512-517.

- Kalish ML, Baldwin A, Raktham S et al. The evolving molecular epidemiology of HIV-1 envelope subtype in injecting drug users in Bangkok, Thailand: implications for HIV vaccine trials. *AIDS* 1995;9: 851-7.
- Klidd-kjunggren K, Mlyakawa Y, Klidd AH Generic variability in hepatitis B viruses *J Gen Virol* 2002;83 1267-80
- Liitsola K, Tashkinova I, Laukkanen T et al. HIV-1 genetic subtype A/B recombinant strain causing an explosive epidemic in injecting drug users in Kaliningrad. *AIDS* 1998; 12:1907-19.
- Lole KS, Bollinger RC, Paranjape RS et al. Full-length human immunodeficiency virus type 1 genomes from subtype C-infected seroconverters in India, with evidence of intersubtype recombination. *J. Viral.* 1999;73: 152-60.
- Mocroft, A., Katlama, C., Johnson, A.M., Pradier, C., Antunes, F., Mulcahy, F., Chiesi, A., Phillips, A.N., Kirk, O., and Lundgren, J.D. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000;356: 291-296.
- Mocroft, A., Vella, S., Benfield, T.L., Chiesi, A., Miller, V., Gargalianos, P., d'Arminio Monforte, A., Yust, I., Bruun, J.N., Phillips, A.N., *et al.* Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998;352:1725-1730.
- Motomura K, Kusagawa S, Lwin HH et al. Different subtype distributions in two cities in Myanmar: evidence for independent clusters of HIV-1 transmission. *AIDS* 2003;17: 633-6
- Nagayama K. Kurosaki M. Enomoto N. Miyasaka Y. Marumo F. Sato C. 2000. Characteristics of hepatitis C viral genome associated with disease progression. *Hepatology.* 31(3):745-50
- Norder H, Courouc'e AM, Magnus LO Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus four of which represent two new genotypes *Virology* 1994;198 489-503
- Norder H, Hammas B, Lee SD, Mushahwar IK, Courouc'e AM, Magnus LO Genetic relatedness of hepatitis B virus strains with diverse geographic origin and natural variations in the primary structure of hepatitis B surface antigen *J Gen Virol* 1993;74 1341-8

- Osmanov S, Pattou C, Walker N, Schwardlander B, Esparza J. Estimated global distribution and regional spread of HIV-1 genetic subtype in the year 2000. *J Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2002;29: 184-90.
- Ou CY, Takebe Y, Luo CC et al. Wide distribution of two subtype of HIV-1 in Thailand. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 1992;8: 1471-2
- Ou CY, Takebe Y, Weniger BG et al. Independent introduction of two major HIV-1 genotypes into distinct high-risk populations in Thailand. *Lancet* 1993;341: 1171-4.
- Palella, F.J., Jr., Delaney, K.M., Moorman, A.C., Loveless, M.O., Fuhrer, J., Satten, G.A., Aschman, D.J., and Holmberg, S.D. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *The New England journal of medicine* 1998;338: 853-860.
- Perelson, A.S., Essunger, P., Cao, Y., Vesanen, M., Hurley, A., Saksela, K., Markowitz, M., and Ho, D.D. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature* 1997;387:188-191.
- Piyasirisilp S, McCutchan FE, Carr JK et al. A recent outbreak of human immunodeficiency virus type 1 infection in southern China was initiated by two highly homogeneous, geographically separated strains, circulating recombinant form AE and a novel BC recombinant. *J. Viral.* 2000;74: 11286-95.
- Simmond, P., E. C. Holmes, T. A. Cha, S.-W. Chan, F. McOmish, B. Irvine, E. Beall, P. L. Yap, J. Kolbrg, and M. S. Urdea. 1993. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J. Gen. Virol.* 74:3291-2399.
- S.M. Blower, A.N. Aschenbach, H.B. Gershengorg & J.O. Kahn. Predicting the unpredictable: Transmission of drug-resistant HIV. *Nature Medicine* 2001;7:1016-1020
- Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, Zouhm F, Fried M, Schmazl R, et al A new genotype of hepatitis B virus complete genome and phylogenetic relatedness *J Gen Virol* 2000,81 67-74
- Stuyver, L., W. Vanarnhem, A. Wyseur, F. Hernandez, E. Delaporte, and G. Maertens. 1994. Classification of hepatitis C viruses based on phylogenetic analysis of the envelope 1 and nonstructural 5b regions and identification of five additional subtypes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:1034-1038.

Su L, Graf M, Zhang Y et al. Characterization of a virtually full-length human immunodeficiency virus type 1 genome of a prevalent intersubtype (C/B') recombinant strain in China. *J. Viral.* 2000;74: 11367-76.

UNAIDS, AIDS epidemic update, December 2006.

Weniger BG, Brown T. The march of AIDS through Asia. *N. Engl. J. Med.* 1996;335: 343-5.

Weniger BG, Takebe Y, Ou CY, Yamazaki S. The molecular epidemiology of HIV in Asia. *AIDS* 1994;8 (Suppl.2) : S13-28.

Yang R., Kusagawa S., Zhang C., Xia X., Ben K., Takebe Y. Identification and Characterization of a New Class of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Recombinants Comprised of Two Circulating Recombinant Forms, CRF07_BC and CRF08_BC, in China. *J Virol.* 2003; 77 (1) 685-95.

Yang R., Xia X., Kusagawa S., Zhang C., Ben K., Takebe Y. On-going generation of multiple forms of HIV-1 intersubtype recombinants in the Yunnan Province of China. *AIDS* 2002; 16:1401-7.

Yu-Ching Lan, Tarek Elbeik, JoAnn Dileanis, Valerie Ng, Yen-Ju Chen, Hsieh-Shong Leu, Shu-Hsing Cheng, Jen-Chien Wong, Wing-Wai Wong, Yi-Ming A. Chen. Molecular Epidemiology of HIV-1 Subtypes and Drug Resistant Strains in Taiwan. *Journal of Medical Virology* 2007, 9999:1–9

Zhang L., Chen Z., Cao Y., Yu J., Li., Yu W., Yin N., Mei S., Li L., Balfe P., He T., Ba L., Zhang F., Lin HH., Yuen MF., Lai CL., Ho DD. Molecular Characterization of Human Immunodeficiency virus Type 1 and Hepatitis C Virus in Pai Blood Donors and Injection Drug Users in China. *J Virol.*, 2004; 78(24) 13591-99.

<http://www.cdc.gov.tw>

<http://www.unaids.org>

表 1、97 年度台灣地區北、中、南監所收集個案之人口學特徵

變項名稱	HIV-1(+)/IDUs		HIV-1(-)/IDUs		Total		P-value
	N=358	(%)	N=305	(%)	N=663	(%)	
地區							0.003
北部	120	(33.5)	104	(34.1)	224	(33.8)	
中部	120	(33.5)	134	(43.9)	254	(38.3)	
南部	118	(33.0)	67	(22.0)	185	(27.9)	
性別							0.139
男	286	(79.9)	229	(75.1)	515	(77.7)	
女	72	(20.1)	76	(24.9)	148	(22.3)	
年齡							0.615
20-29 歲	87	(24.3)	78	(25.6)	165	(24.9)	
30-39 歲	173	(48.3)	135	(44.3)	308	(46.5)	
40-39 歲	80	(22.3)	81	(26.6)	161	(24.3)	
>50 歲	15	(4.2)	9	(3.0)	24	(3.6)	
未填	3	(0.8)	2	(0.7)	5	(0.8)	
平均±標準差	35.1 ± 7.6		35.3 ± 7.2		35.2 ± 7.4		
教育程度							0.001
未正式/ 國小	32	(8.9)	21	(6.9)	53	(8.0)	
國中	191	(53.4)	145	(47.5)	336	(50.7)	
高中/職	110	(30.7)	125	(41.0)	235	(35.4)	
專科	5	(1.4)	12	(3.9)	17	(2.6)	
大學	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)	
研究所	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	
未填	17	(4.7)	2	(0.7)	19	(2.9)	

表 1、97 年度台灣地區北、中、南監所收集個案之人口學特徵

變項名稱	HIV-1(+)/IDUs		HIV-1(-)/IDUs		Total		P-value
	N=358	(%)	N=305	(%)	N=663	(%)	
婚姻狀態							0.001
已婚	58	(16.2)	43	(14.1)	101	(15.2)	
未婚	213	(59.5)	165	(54.1)	378	(57.0)	
離婚	70	(19.6)	81	(26.6)	151	(22.8)	
鰥寡	0	(0.0)	7	(2.3)	7	(1.1)	
分居	4	(1.1)	7	(2.3)	11	(1.7)	
同居	6	(1.7)	0	(0.0)	6	(0.9)	
未填	7	(2.0)	2	(0.7)	9	(1.4)	
自述性取向							0.529
異性戀	8	(2.2)	3	(1.0)	11	(1.7)	
同性戀	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)	
同性戀+IDU	4	(1.1)	3	(1.0)	7	(1.1)	
雙性戀+IDU	3	(0.8)	5	(1.6)	8	(1.2)	
IDU	340	(95.0)	294	(96.4)	634	(95.6)	
是否感染性病							0.011
無	331	(92.7)	286	(94.1)	617	(93.9)	
有	10	(2.8)	15	(4.9)	25	(3.8)	
未填	16	(4.5)	3	(1.0)	19	(2.9)	

表 1、97 年度台灣地區北、中、南監所收集個案之人口學特徵

變項名稱	HIV-1(+)/IDUs N=358 (%)		HIV-1(-)/IDUs N=305 (%)		Total N=663 (%)		P-value
HBsAg							0.020
陰性	216	(74.4)	221	(72.5)	482	(73.5)	
陽性	83	(23.6)	65	(21.3)	148	(22.6)	
未填	7	(2.0)	19	(6.2)	26	(4.0)	
HCVAbs							0.002
陰性	12	(3.4)	27	(8.9)	39	(5.9)	
陽性	346	(96.6)	278	(91.1)	624	(94.1)	

表 2A、97 年度台灣地區北、中、南監所 HIV-1 陽性個案之基因亞型及危險因子分析

HIV-1 subtype	HIV/AIDS Patients											
	Total		Heterosexual		Homosexual		Homo+IDUs		Bi+IDUs		IDUs	
	N=357		N=8		N=2		N=4		N=3		N=340	
Subtype B	8	(2.2)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(2.1)
CRF07_BC	281	(78.7)	7	(87.5)	2	(100.0)	3	(75.0)	2	(66.7)	264	(78.5)
CRF01_AE	3	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(25.0)	0	(0.0)	2	(6.0)
Indeterminate	65	(18.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)	64	(18.8)

表 2B、97 年度台灣地區北、中、南監所男性 HIV-1 陽性個案之基因亞型及危險因子分析

HIV-1 subtype	Male HIV/AIDS Patients											
	Total		Heterosexual		Homosexual		Homo+IDUs		Bi+IDUs		IDUs	
	N=285		N=7		N=2		N=3		N=1		N=272	
Subtype B	7	(2.5)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.2)
CRF07_BC	228	(80.0)	6	(85.7)	2	(100.0)	2	(66.7)	0	(0.0)	218	(80.1)
CRF01_AE	3	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	2	(0.7)
Indeterminate	47	(16.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(100.0)	46	(16.9)

表 2C、97 年度台灣地區北、中、南監所女性 HIV-1 陽性個案之基因亞型及危險因子分析

HIV-1 subtype	Female HIV/AIDS Patients									
	Total		Heterosexual		Homo+IDUs		Bi+IDUs		IDUs	
	N=72		N=1		N=1		N=2		N=68	
Subtype B	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
CRF07_BC	53	(73.6)	1	(100.0)	1	(100.0)	2	(100.0)	49	(72.1)
CRF01_AE	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Indeterminate	18	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	18	(26.5)

表 3、97 年度 CRF07_BC 在台灣地區北、中、南監所各危險族群及陽性診斷日的分佈情形

陽性診斷 日	HIV/AIDS Patients											
	Total		Heterosexual		Homosexual		Homo+IDUs		Bi+IDUs		IDUs	
	N=281		N=7		N=2		N=3		N=2		N=267	
04 年以前	45	(16.0)	3	(42.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	42	(15.7)
05 年	98	(34.9)	1	(14.3)	1	(50.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	95	(35.6)
06 年	65	(23.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	6	(24.0)
07-08 年	55	(19.6)	2	(28.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(100.0)	51	(19.1)
不知	18	(6.4)	1	(14.3)	1	(50.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	15	(5.6)

表 4A、97 年度台灣地區北、中、南監所收集個案之 C 型肝炎亞型分佈

變項名稱	HIV-1(+)/IDUs N=347 (%)		HIV-1(-)/IDUs N=278 (%)		Total N=625 (%)		P-value
單一亞型	227	(65.4)	182	(65.5)	409	(65.4)	0.003
1a	50	(22.0)	43	(23.6)	93	(22.7)	
1b	23	(10.1)	28	(15.4)	51	(12.5)	
2a	10	(4.4)	6	(3.3)	16	(3.9)	
2b	21	(9.3)	5	(2.7)	26	(6.4)	
3a	10	(4.4)	3	(1.6)	13	(3.2)	
3b	3	(1.3)	3	(1.6)	6	(1.5)	
3r	1	(0.4)	0	(0)	1	(0.2)	
4	2	(0.9)	1	(0.5)	3	(0.7)	
5a	5	(2.2)	1	(0.5)	6	(1.5)	
6a	72	(31.7)	49	(26.9)	121	(29.6)	
6n	19	(8.4)	14	(7.7)	33	(8.1)	
6v	11	(4.8)	29	(15.9)	40	(9.8)	
雙重亞型	48	(13.8)	43	(15.5)	91	(14.6)	0.030
1a/1b	4	(8.3)	0	(0)	4	(4.4)	
1a/2a	3	(6.3)	1	(2.3)	4	(4.4)	
1a/2b	17	(35.4)	3	(7.0)	20	(22.0)	
1a/6a	0	(0)	1	(2.3)	1	(1.1)	
1a/6v	1	(2.1)	2	(4.7)	3	(3.3)	
1b/3b	1	(2.1)	0	(0)	1	(1.1)	
1b/4	1	(2.1)	0	(0)	1	(1.1)	
1b/6a	3	(6.3)	6	(14.0)	9	(9.9)	
1b/6n	1	(2.1)	0	(0)	1	(1.1)	
2a/2b	1	(2.1)	1	(2.3)	2	(2.2)	
2a/3a	0	(0)	1	(2.3)	1	(1.1)	
2a/6a	8	(16.7)	20	(46.5)	28	(30.8)	

2a/6n	1	(2.1)	0	(0)	1	(1.1)
2a/6v	0	(0)	2	(4.7)	2	(2.2)
2b/4	1	(2.1)	0	(0)	1	(1.1)
2b/6a	1	(2.1)	1	(2.3)	2	(2.2)
2b/6n	1	(2.1)	2	(4.7)	3	(3.3)
4/6a	2	(4.2)	1	(2.3)	3	(3.3)
4/6v	1	(2.1)	0	(0)	1	(1.1)
6a/6v	1	(2.1)	2	(4.7)	3	(3.3)
多重亞型	0	(0)	2	(0.7)	2	(0.3)
1a/2a/3a	0	(0)	1	(50)	1	(50)
1b/3a/6a	0	(0)	1	(50)	1	(50)
無法判讀	72	(20.7)	51	(18.3)	123	(19.7)

表 4B、97 年度台灣地區北、中、南監所 HCV 陽性個案感染 1a、1b、6a、6n、6v 的分佈情形

變項名稱	HIV-1(+)/IDUs		HIV-1(-)/IDUs		Total		P-value
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
1a	N= 50		N= 43		N= 93		0.010
北部	10	(20.0)	14	(32.6)	24	(25.8)	
中部	24	(48.0)	26	(60.5)	50	(53.8)	
南部	16	(32.0)	3	(7.0)	19	(20.4)	
1b	N= 23		N= 28		N= 51		0.325
北部	8	(34.8)	10	(35.7)	18	(35.3)	
中部	7	(30.4)	13	(46.4)	20	(39.2)	
南部	8	(34.8)	5	(17.9)	13	(25.5)	
6a	N= 72		N= 49		N= 121		0.004
北部	24	(33.3)	15	(30.6)	39	(32.2)	
中部	16	(22.2)	24	(49.0)	40	(33.1)	
南部	32	(44.4)	10	(20.4)	42	(34.7)	
6n	N= 19		N= 14		N= 33		0.028
北部	13	(68.4)	3	(21.4)	16	(48.5)	
中部	3	(15.8)	6	(42.9)	9	(27.3)	
南部	3	(15.8)	5	(35.7)	8	(24.2)	
6v	N= 11		N= 29		N= 40		0.993
北部	4	(36.4)	11	(37.9)	15	(37.5)	
中部	4	(36.4)	10	(34.5)	14	(35.0)	
南部	3	(27.3)	8	(27.6)	11	(27.5)	

表 5、97 年度台灣地區北、中、南監所 HCV 陽性個案之危險因子分析

感染類型	HCV Patients					
	Total	Heterosexual	Homosexual	Homo+IDUs	Bi+IDUs	IDUs
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
北部	N=148	N=0	N=0	N=4	N=4	N=140
單一亞型	130 (87.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	126 (90.0)
雙重亞型	17 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	13 (9.3)
多重亞型	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
中部	N=211	N=2	N=1	N=1	N=2	N=205
單一亞型	160 (75.8)	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	156 (76.1)
雙重亞型	50 (23.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	48 (23.4)
多重亞型	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
南部	N=144	N=3	N=1	N=1	N=1	N=138
單一亞型	118 (81.9)	3 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	112 (81.2)
雙重亞型	26 (18.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (18.8)
多重亞型	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6、97 年度台灣地區北、中、南監所收集個案之 B 型肝炎亞型分佈

變項名稱	HIV-1(+)/IDUs		HIV-1(-)/IDUs		Total		P-value
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Subtype B	N= 25		N= 11		N= 36		0.001
北部	7	(28.0)	3	(27.3)	10	(27.8)	
中部	0	(0.0)	5	(45.5)	5	(13.9)	
南部	18	(72.0)	3	(27.3)	21	(58.3)	
Subtype C	N= 5		N= 2		N= 7		0.190
北部	3	(60.0)	1	(50.0)	4	(57.1)	
中部	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(14.3)	
南部	2	(40.0)	0	(0.0)	2	(28.6)	

表 7、97 年度台灣地區北、中、南監所 HBV 陽性個案之危險因子分析

感染亞型	HBV Patients					
	Total	Heterosexual	Homosexual	Homo+IDUs	Bi+IDUs	IDUs
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
北部	N=14	N=0	N=0	N=0	N=0	N=14
Subtype B	10 (71.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (71.4)
Subtype C	4 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (28.6)
中部	N=6	N=0	N=0	N=0	N=0	N=6
Subtype B	5 (83.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (83.3)
Subtype C	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
南部	N=23	N=4	N=0	N=0	N=0	N=19
Subtype B	21 (91.3)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (94.4)
Subtype C	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)

表 8A、97 年度台灣地區北、中、南監所 HIV-1 陽性個案之抗藥性檢測分析 (Pro)

	PI								
	major		L10F L10I	K20R	M36I	minor		V77I	I93L
	L33F	M46I				L63P L63T	A71T A71V		
B									
N=2	0	0	0	0	1	1	1	0	1
(%)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(50.0)	(50.0)	(50.0)	(0.0)	(50.0)
CRF07_BC									
N=28	0	0	0	0	25	28	0	0	27
(%)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(89.3)	(100.0)	(0.0)	(0.0)	(96.4)

表 8B、97 年度台灣地區北、中、南監所 HIV-1 陽性個案之抗藥性檢測分析 (RT)

	NRTI			NNRTI	
	T69S	T215L	K103N	V106A	V179D V179E
B					
N=2	0	0	1	0	0
(%)	(0.0)	(0.0)	(50.0)	(0.0)	(0.0)
CRF07_BC					
N=28	1	0	0	0	0
(%)	(3.6)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)

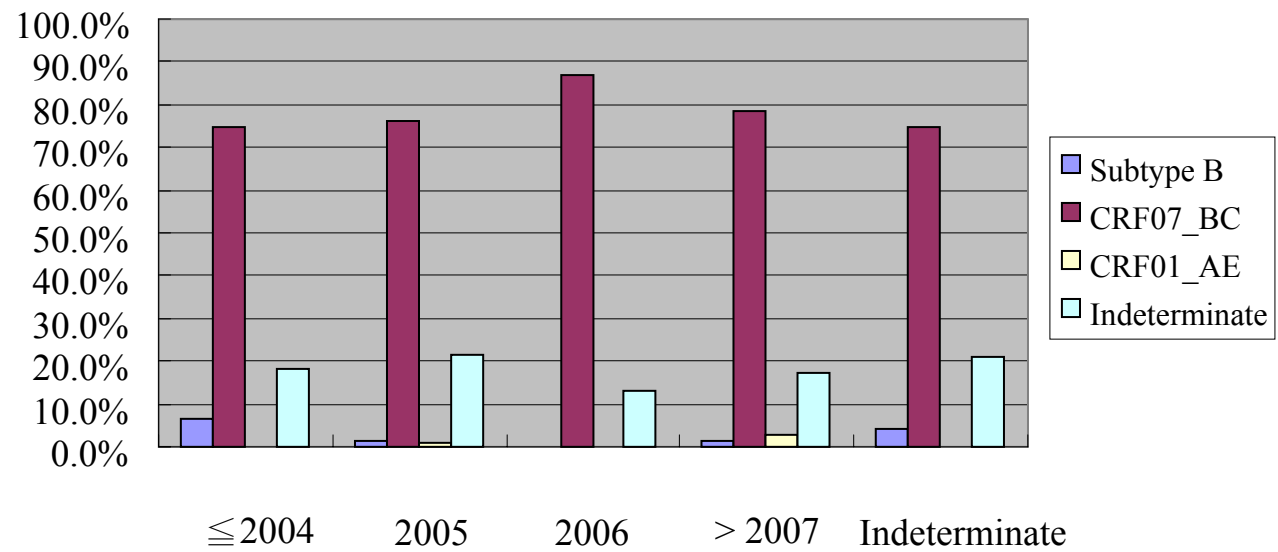


圖 1、 97 年度台灣地區北、中、南監所 HIV-1 陽性個案之基因亞型分佈 (依陽性診斷日區分)

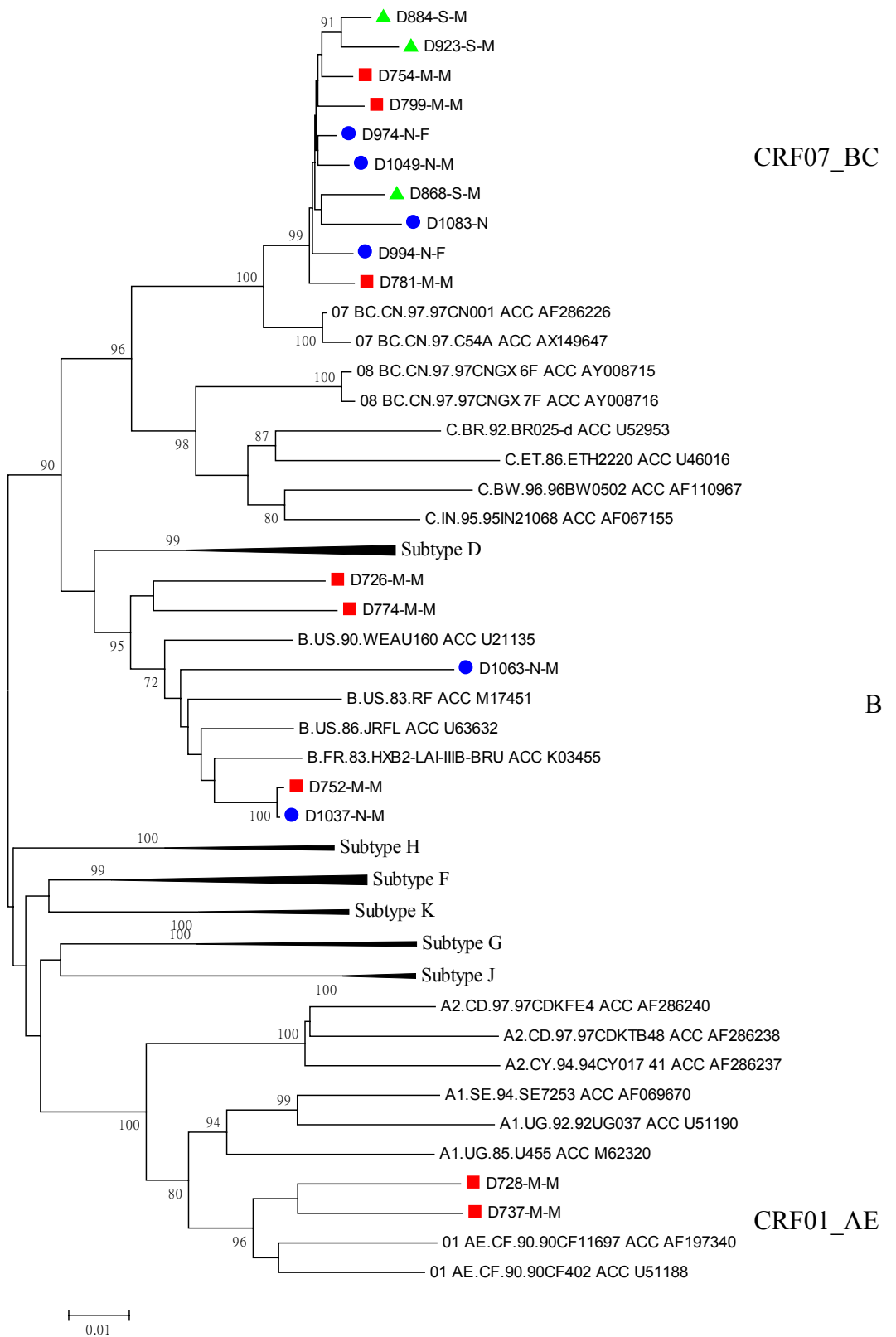


圖 2、HIV-1 *pol* 基因亞型分佈

Data type: Nucleotide
 Method : NJ tree
 Bootstrap 1000 replicate
 Model : kimura 2-parameter

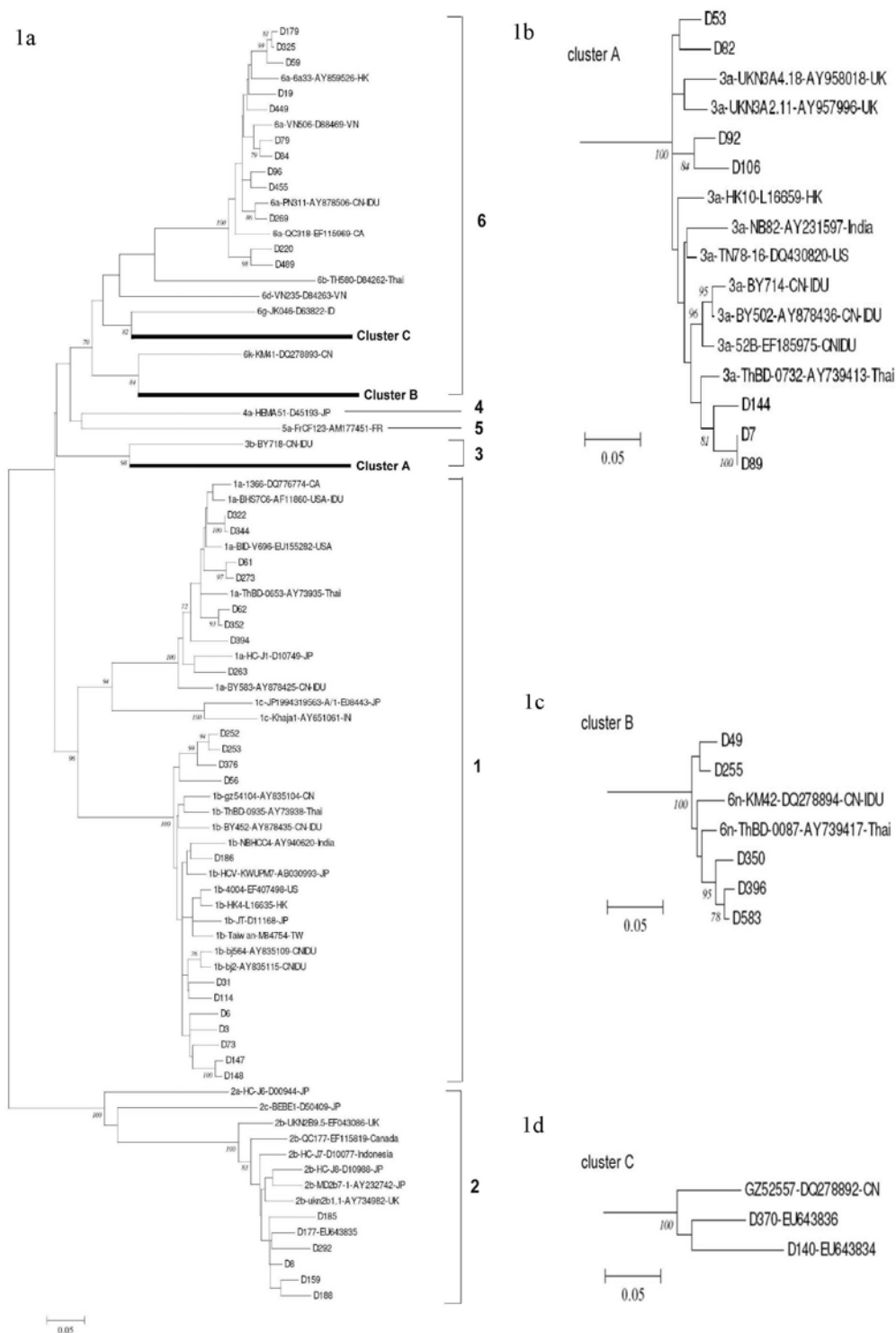


圖 3、HCV-1 *E1* 基因亞型分佈

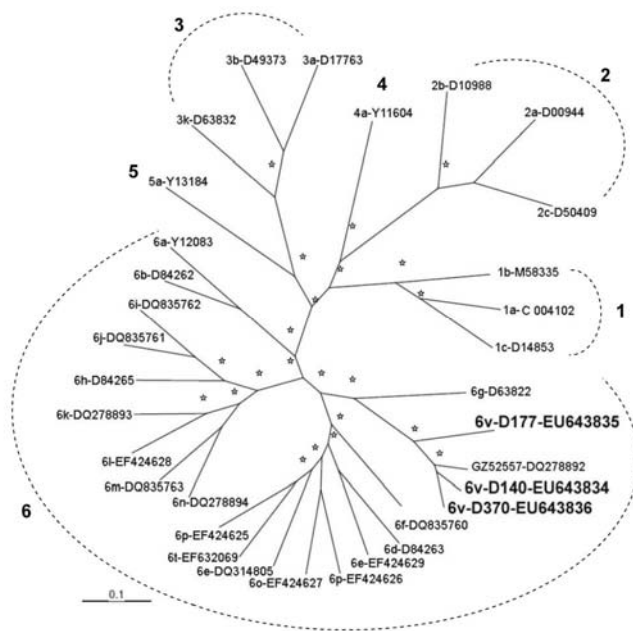
HCV *E1* 936-1268

Data type: Nucleotide

Method : NJ tree

Bootstrap 1000 replicate

Model : kimura 2-parameter



★:significantly positive, $P < 0.01$

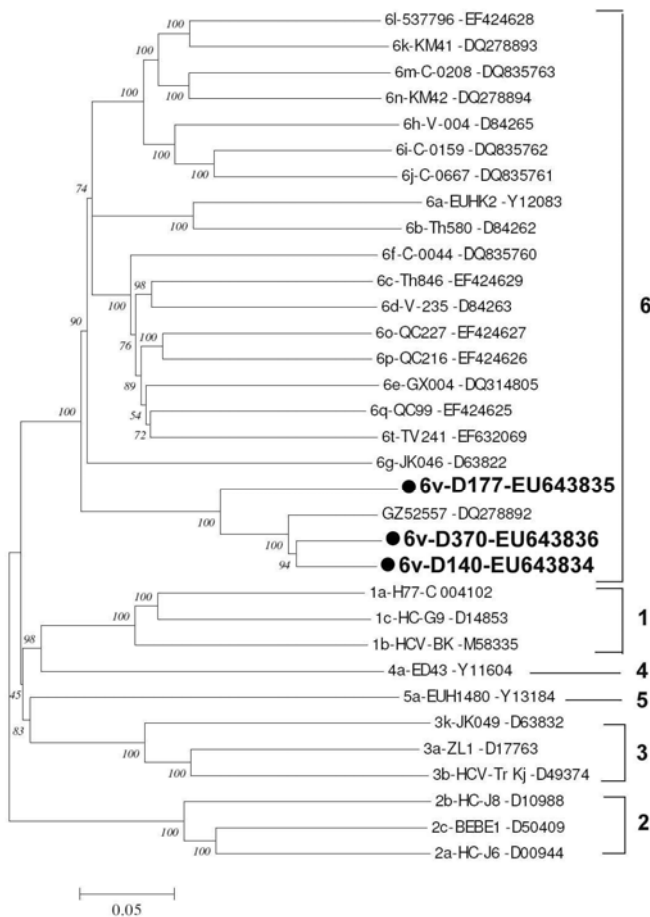


圖 3、HCV-1 *E1* 基因亞型分佈

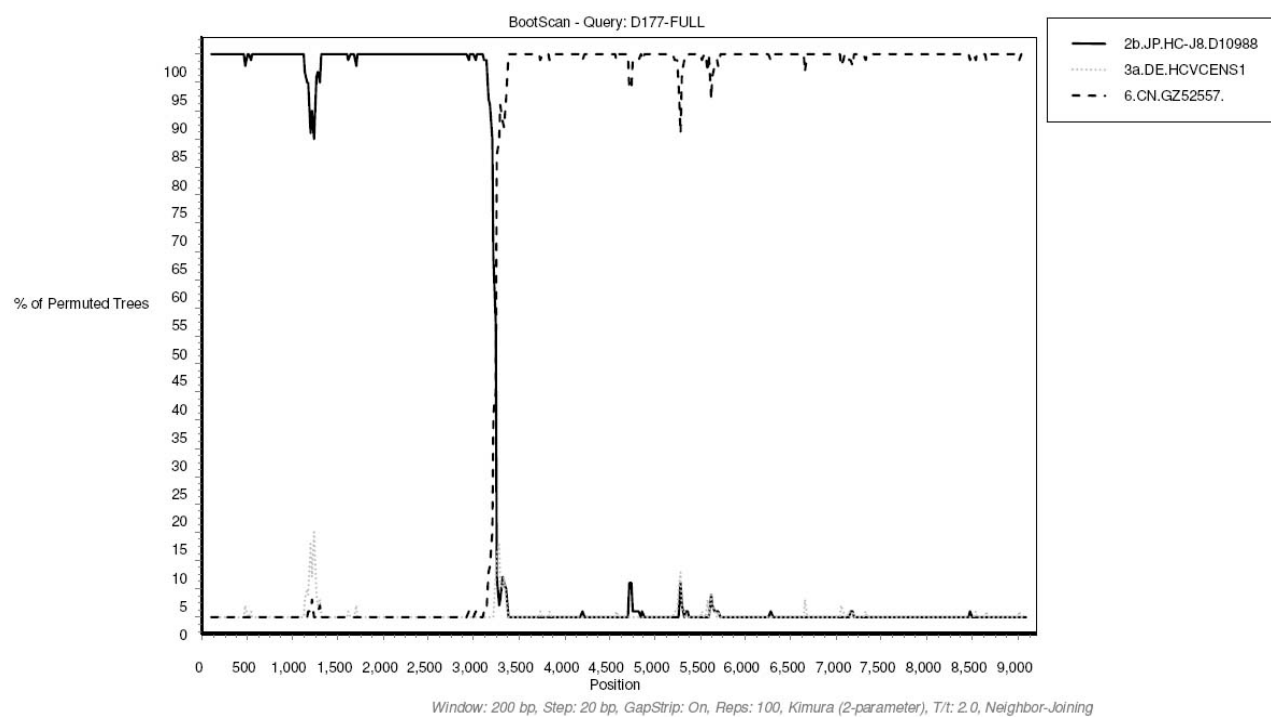


圖 3、HCV-1 *E1* 基因亞型分佈。台灣首例證實感染 HCV 重組亞型(2b/6v)個案。

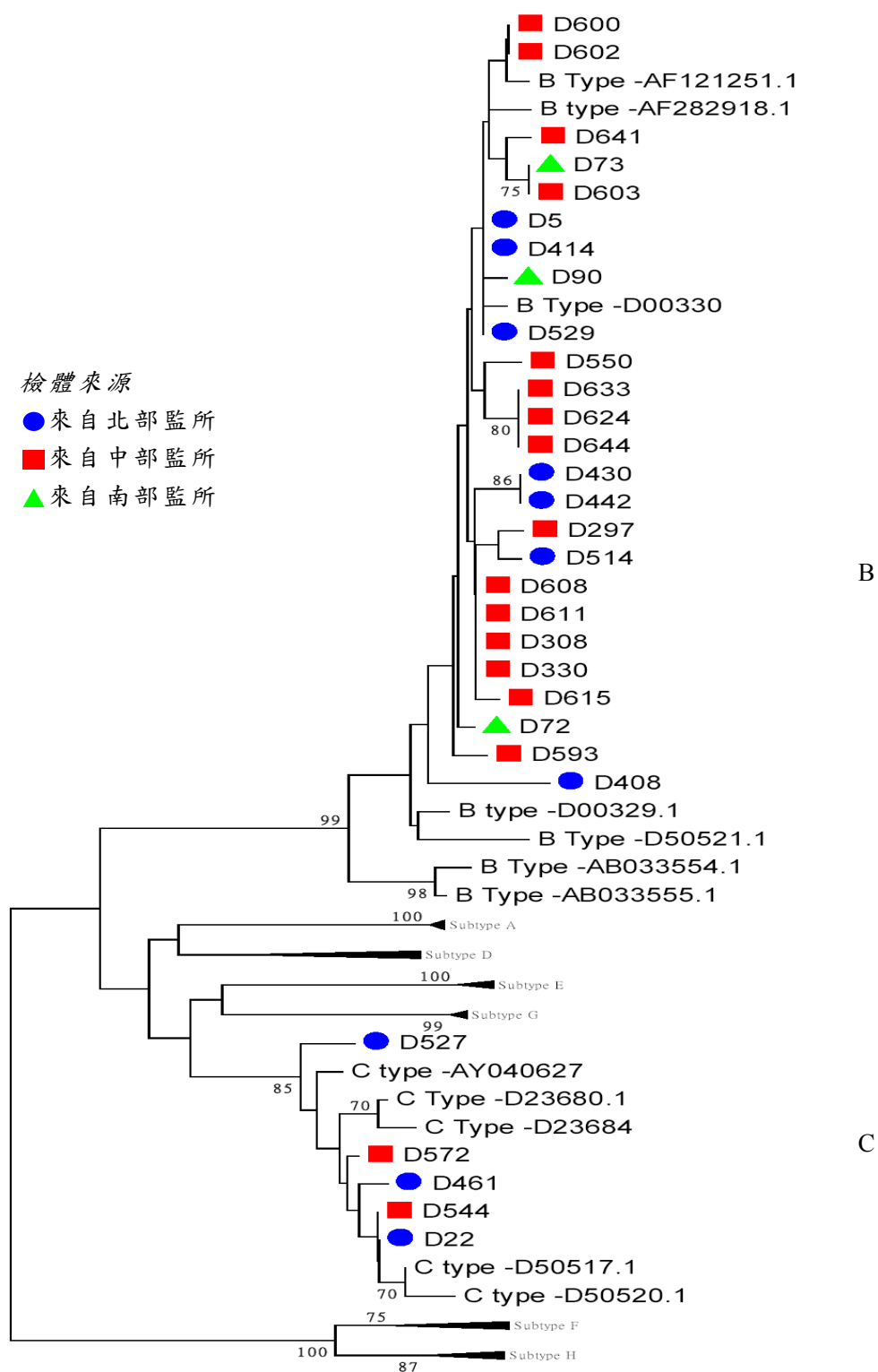


圖 4、HBV-1 S 基因亞型分佈

HBV S 3173-3436

Data type: Nucleotide

Method : NJ tree

Bootstrap 1000 replicate

Model : kimura 2-parameter

研究參加同意書

計畫名稱：愛滋及毒癮者族群 B、C 型肝炎病毒基因資料庫建置及流行病學即時監測

1. 衛生署疾病管制局計畫編號：
2. 執行期限：2008.1.-2008.12
3. 計畫主持人：陽明大學愛滋病防治及研究中心 陳宜民教授，電話：28267193；
傳真：28270576；e-mail：arthur@ym.edu.tw
4. 研究目的：本計畫目的在於建立我國愛滋病患之病毒基因序列資料庫，利用全國愛滋病指定醫院及疾病管制局各分局收集我國愛滋病病毒檢體，以分子流行病學方法，監測 HIV-1 各亞型之流行趨勢及在各危險族群的分佈狀況，達成監控疫情目的。
5. 需提供的檢體：參加此研究只需提供 10-ml 血液檢體。
6. 需負擔的費用：不需負擔任何費用。
7. 可能發生的副作用：抽血可能會產生短時間的不適、瘀青、流血、腫脹...等，如在抽血時有任何不適，我們會負責處理；而資料訊息之外洩，可能會導致保險、工作權、歧視等問題，所以我們必定不會將資料外流，我們會以匿名的方式處理檢體，絕對保障參加者的隱私權。
8. 檢體的處理：我們會將血液檢體內的 DNA 及 RNA 抽出，以便進行 HIV-1 病毒株之序列分析，所得的資料將做為本研究分析之用。
9. 檢體貯存方式：檢體將會儲存在 國立陽明大學愛滋病防治及研究中心 陳宜民教授實驗室。
10. 使用檢體單位：國立陽明大學愛滋病防治及研究中心 陳宜民教授。
11. 參加研究可獲得的訊息：因尚屬研究階段，擬不主動提供，若經要求則不排除。
12. 退出研究或研究結束後檢體的處理方式：(可依參加者的意願，選擇以下方式)
 - ☐ 願提供研究單位作為其他基因方面的研究
 - ☐ 銷毀
 - ☐ 歸還
13. 在瞭解您有保留實質效益應有之分配比例的權益的情形下，同意如本計畫研究獲得學術文獻發表、智慧財產及實質效益時，贈與本單位作為從事疾病診斷、預防、治療等醫學用途。
14. 在研究計畫的執行過程中您可以隨時退出本研究。而您的檢體處理方式，我們亦會尊重您的決定。
15. 您決定是否參加此項計畫是完全自願的，您有不參加的權利，並不會因為不參予本研究，其醫療照顧遭受到損害。若您對參與研究的相關權益有疑問，您可和陽

明大學愛滋病防治及研究中心 陳宜民教授聯絡。

聯絡的方式如下：電話：(02) 28267193；e-mail：arthur@ym.edu.tw

經由研究人員或醫護人員的說明，您已完全了解以上所有內容，並同意參加本研究，如您需要您將持有本同意書的副本，您也完全了解：

1. 此研究需提供 10-ml 的血液檢體，不需負擔任何費用。
2. 研究過程我們會以匿名的方式處理檢體，絕對保障參加者的隱私。
3. 您有權利隨時退出本研究計畫，檢體則依您的意願處理。

.....

茲證明研究人員或醫護人員已完整地向參加研究者解釋本研究內容

參加者（或法定代理人）姓名：_____

簽名（或法定代理人）：_____

見證人（醫護人員）：_____

說明受試者同意書者簽名（研究人員或醫護人員）：_____

日期：中華民國_____年_____月_____日

註 1：對於不識字之參加者，可由醫護人員口述同意書，再請當事人簽字即可。

註 2：二十歲以下未成年及禁治產宣告者，須由法定代理人簽名使生效。

國立陽明大學愛滋病研究中心

HIV-1 分子流行病學研究之病人基本資料記錄(第一次請填此表)

一、基本資料

醫院名稱：_____，送檢醫師姓名：_____，聯絡電話：_____。

抽血日期：____年____月____日

病人姓名：_____，病歷號碼：_____，身份証字號：_____。

性別：☐男 ☐女

年齡：____歲，出生日期：____年____月____日

籍貫：____省(市)____縣(市)，外籍：_____

居住地：☐台北市 ☐高雄市 ☐台灣省(____縣，市)

教育：☐未正式 ☐小學 ☐國中 ☐高中 ☐專科 ☐大學 ☐研究所

婚姻：☐已婚 ☐未婚 ☐離婚 ☐鰥寡 ☐分居 ☐同居

職業：☐軍 ☐公 ☐教 ☐商 ☐工 ☐農 ☐漁 ☐礦 ☐學生
☐家管 ☐服務業 ☐自由業 ☐運輸業 ☐無 ☐其他 (_____)

二、行為資料

性行為：☐異性戀 ☐同性戀 ☐雙性戀

性對象：☐朋友 ☐同居人 ☐夫妻 ☐無 ☐其他

☐特種營業者：☐國內 ☐國外 (「☐歐美,「☐東南亞,「☐其他 (_____))

妻子姓名：_____，已結婚幾年：_____

是否曾接受 AIDS 篩檢：☐無 ☐有，於____年____月____日接受檢查，結果為：_
靜脈注射習慣：☐無

☐有： *時間：☐維持____年，____年前已戒 ☐已持續____年
*共用針頭：☐有 ☐無

輸血：☐無 ☐有：____年前，原因：_____

出國：☐無 ☐有：☐歐美 ☐東南亞 ☐其他(_____) ☐大陸

三、診斷記錄

診斷陽性時間：____年____月____日

T4/T8 細胞數：(1)_____ (____年____月____日) (3)_____ (____年____月____日)
(2)_____ (____年____月____日) (4)_____ (____年____月____日)

病毒負荷(viral load)：(1)_____ (____年____月____日) (請填上一次結果，若未測過，則填 NT)

(2)_____ (____年____月____日) (由檢驗單位填寫本次結果)

目前治療：☐無 ☐有：____年____月____日開始

使用藥物：☐AZT ☐3TC ☐Combivir ☐ddI ☐ddC

☐Indinavir ☐Ritonavir ☐Saquinavir ☐Fortovase

☐Nevirapine ☐Stocrin ☐其他_____

性病：☐無 ☐有：☐梅毒 ☐淋病 ☐其他(_____)

如果同意檢體由陽明大學愛滋病防治及研究中心使用、研究，請簽名_____

若有任何問題，請聯絡陽明大學愛滋病防治及研究中心 (02)2826-7241 或
(02)2826-7193

愛滋病毒分子流行病學研究

研究參加同意書

1. 計畫名稱：愛滋及毒癮者族群 B、C 型肝炎病毒基因資料庫建置及流行病學即時監測
2. 研究單位：陽明大學愛滋病防治及研究中心
3. 計畫負責人：陽明大學愛滋病防治及研究中心 陳宜民教授。
4. 研究目的：本研究目的為針對因毒品犯罪的監所收容人進行抽血與問卷研究，以分子流行病學的方法，除分析國內監所收容人之 HIV/AIDS 的流行現況與危險因子之相關性外，也將探討其感染 HBV、HCV 基因亞型的分布情形。
5. 研究資訊提供：我們將提供研究參與者 B 型肝炎與 C 型肝炎的篩檢服務。另外，在 HIV-1 的感染者方面，除了分析其 HIV-1 病毒亞型，針對從未檢驗病毒量的病人，我們也將提供 CD4、CD8 檢驗。
6. 可能的副作用：
 - 甲、抽血可能會產生短時間的不適；包括：瘀青、流血、腫脹等情況，如在抽血時有任何不適，我們將予已中止研究進行。
 - 乙、資料訊息的外洩可能導致參予者的權益受損或導致歧視；上述的檢驗報告，將給予監獄或看守所的衛生科的科長及研究參予者，資料並不會外洩。在問卷部份，本問卷分為四部份，包括基本資料、知識題、態度題、行為資料等，以上問卷資料將保存在陽明大學公共衛生研究所中，問卷資料將不會外流。本研究結果將不會具名呈現，絕對保護參予者的隱私權。
7. 需提供檢體：需提供 10 C.C 血液檢體。
8. 需負擔費用：不需負擔任何費用。
9. 檢體儲存與用途：同意剩餘檢體儲存於陽明大學愛滋病防治及研究中心供未來研究用途。
10. 參加此項計畫是完全自願的，你有不參加的權利，並不會因為不參予本研究，其權益遭受到損害。如有任何疑問，請洽：02-28267193 陽明大學愛滋病防治及研究中心 陳宜民教授。

茲證明研究人員或醫護人員已完整地向參加研究者解釋本研究內容

同意受試者簽名：_____

日期：_____

一、基本資料

姓名：_____，身份證字號：_____

性別：☐男 ☐女

年齡：_____歲，出生日期：_____年_____月_____日

籍貫：_____省(市)_____縣(市)，外籍：_____

居住地：☐台北市 ☐台灣省(_____縣，市) ☐台北縣 (☐萬里☐金山☐板橋☐汐止☐深坑☐石碇☐瑞芳☐平溪☐雙溪☐貢寮☐新店☐坪林☐烏來☐永和☐中和☐土城☐三峽☐樹林☐鶯歌☐三重☐新莊☐泰山☐林口☐蘆洲☐五股☐八里☐淡水☐三芝☐石門)

教育：☐未正式 ☐小學 ☐國中 ☐高中 ☐專科 ☐大學 ☐研究所

承上題，是否有畢業 ☐肄業 ☐已畢業

婚姻：☐已婚 ☐未婚 ☐離婚 ☐鰥寡 ☐分居 ☐同居

職業：☐軍 ☐公 ☐教 ☐商 ☐工 ☐農 ☐漁 ☐礦 ☐學生
☐家管 ☐服務業☐自由業☐運輸業☐無 ☐失業 ☐其他(_____)

入監情況：請問您這次是第幾次入監 _____次，此次入監原因為_____

二、知識題

是 否

- | | | |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. 愛滋病人在你身旁打噴嚏會使你傳染愛滋病 | ☐ | ☐ |
| 2. 利用「捐血」檢驗愛滋病是違法的行為 | ☐ | ☐ |
| 3. 愛滋病人使用過的馬桶蓋會傳染愛滋病 | ☐ | ☐ |
| 4. 和愛滋病人共用針頭會傳染愛滋病 | ☐ | ☐ |
| 5. 感染愛滋病的母親可經由哺育母乳可將愛滋病傳給胎兒 | ☐ | ☐ |
| 6. 蚊子叮到愛滋病人後再叮到你，你會感染愛滋病 | ☐ | ☐ |
| 7. 常得到性病的人比較容易得到愛滋病 | ☐ | ☐ |
| 8. 性伴侶多的人，會增加得到愛滋病的機會 | ☐ | ☐ |
| 9. 與愛滋病患「接吻」，若是深吻或你的口腔有傷口，可能會傳染愛滋病 | ☐ | ☐ |
| 10. 與愛滋病患感染者「口交」，若你的口腔有傷口可能會傳染愛滋病 | ☐ | ☐ |
| 11. 與愛滋病患「陰道交或肛交」，若沒有戴保險套可能會傳染愛滋病 | ☐ | ☐ |
| 12. 性交時，使用保險套能預防愛滋病毒與其他性病的感染 | ☐ | ☐ |
| 13. 利用沒有消毒完全的器具來刺青或紋眉也有可能感染到愛滋病 | ☐ | ☐ |
| 14. 愛滋病目前無法治好，但若早期治療，病情可以得到改善 | ☐ | ☐ |

三、態度題

	同 意	不 同 意	沒 意 見
1. 我認為，我得到愛滋病的危險性比一般人高	☐	☐	☐
2. 我認為，我應該要定期接受愛滋病毒抽血檢查	☐	☐	☐
3. 我害怕與感染愛滋病的親人、同事、朋友一起生活或工作	☐	☐	☐
4. 我願意要求我的性伴侶使用保險套，預防愛滋病的傳染	☐	☐	☐
5. 我認為避免共用針頭注射，可以預防愛滋病的傳染	☐	☐	☐
6. 我認為，與性伴侶性交時，使用保險套可以預防愛滋病	☐	☐	☐
7. 如果我的親人、朋友是愛滋病感染者，我無法接納他並且遠離他	☐	☐	☐
8. 如果我是愛滋病感染者，我會隱瞞不讓任何人知道，以免遭他人排斥	☐	☐	☐

四、 行為資料

1. 性行為：☐異性戀 ☐同性戀 ☐雙性戀
2. 性對象：☐朋友 ☐夫妻（或同居人） ☐特種營業者(○國內○國外：_____)
☐無（回答無者請跳至第4題）
3. 性行為對象是否曾接受 AIDS 篩檢：○無 ○有，於_____年接受檢查，結果為：
4. 您曾經「吸食」過下列哪些毒品？
 - ☐ 無
 - ☐ 強力膠、有機溶劑
 - ☐ 安非他命
 - ☐ 紅中、白板、青發
 - ☐ FM2 / Diazepam / 小白板 (Triazolam) / 蝴蝶片 (Alprazolam)
 - ☐ 快樂丸、搖頭丸 (MDMA)
 - ☐ 天使塵(PCP)
 - ☐ K 他命
 - ☐ 液態快樂丸 (GHB)
 - ☐ LSD (一粒沙、搖頭丸、方糖)
 - ☐ 蘑菇
 - ☐ 古柯鹼
 - ☐ 鴉片
 - ☐ 嗎啡
 - ☐ 海洛因
 - ☐ 其他 _____

5. 您曾經「注射」過下列哪些毒品？

- ☐ 無（回答無者請跳到第 15 題）
- ☐ 嗎啡，幾歲開始使用？_____ 歲，使用多少年？_____ 年。
- ☐ 海洛因，幾歲開始使用？_____ 歲，使用多少年？_____ 年。
- ☐ 紅中、白板、青發，幾歲開始使用？_____ 歲，使用多少年？_____ 年。
- ☐ 安非他命，幾歲開始使用？_____ 歲，使用多少年？_____ 年。
- ☐ K 他命，幾歲開始使用？_____ 歲，使用多少年？_____ 年。
- ☐ 速賜康，幾歲開始使用？_____ 歲，使用多少年？_____ 年。
- ☐ FM2，幾歲開始使用？_____ 歲，使用多少年？_____ 年。
- ☐ 其他 _____，幾歲開始使用？_____ 歲，使用多少年？_____ 年。

6. 請問您入監前最近 6 個月施打毒品的頻率？

- ☐ 每天不到一次 ☐ 每天 1-3 次 ☐ 每天 4-6 次 ☐ 每天 6 次以上

7. 請問您入監前最近 6 個月是否隨身攜帶針頭？☐ 是 ☐ 否

8. 請問您一根針頭會重覆使用幾次：_____ 次

9. 請問您施打毒品的地點（可複選）：

- ☐ 朋友家 ☐ 自家中 ☐ 毒販家 ☐ 其他（請詳述）_____

10. 您是否入監前曾與他人共用針頭？

- ☐ 是 ☐ 否 （回答否者請跳到第 15 題）

11. 請問您共用針頭時間：

共達_____年

12. 請問您平均每次與幾個人共用針頭：

共_____人；平均一個月共用針頭_____次

13. 共用針頭地點為（可複選）：

- ☐ 本地
- ☐ 外縣市（請註明城市名）：_____
- ☐ 大陸地區（請註明城市名）：_____
- ☐ 其他國家（請註明國名與城市名）：_____

14. 請為您是否曾經與非台灣籍的人共用針頭：☐ 是 ☐ 否

15. 若是，為哪一國籍：_____ ☐ 不知道；在哪裡進行：_____（城市名）

16. 請問您的性伴侶是否曾經以靜脈注射使用上列藥物：

- ☐ 是_____個 ☐ 否

17. 請問您是否曾經與性伴侶共用針頭：

- ☐ 是_____個 ☐ 否

18. 請問您在性行為使用保險套的情況是：

- ☐ 每次都使用 ☐ 經常使用 ☐ 偶而使用 ☐ 幾乎不用 ☐ 從未使用

19. 請問您是否曾經為了金錢或藥物而進行性交易：

- ☐ 是 ☐ 否

20. 若是，則是在：

國內 ☐ 國外_____（城市名）☐ 兩者皆有

21. 幫派：請問您是否有加入哪些幫派？_____

- 是否與幫派兄弟一起共用針頭？☐ 是 ☐ 否
22. 輸血：☐無 ☐有： 年前，原因：_____
23. 出國：☐無 ☐有：☐歐美 ☐東南亞 ☐其他() ☐大陸
24. 性病：☐無 ☐有：☐梅毒 ☐淋病 ☐其他(_____)
25. 請問何年得知罹患愛滋病(愛滋病診斷陽性時間):民國 _____ 年 _____ 月
26. 是否有服用愛滋病藥物:是☐ 否☐
27. 您曾經服用過哪些藥物：
☐AZT ☐3TC ☐Combivir ☐ddI ☐ddC
☐Indinavir ☐Ritonavir ☐Saquinavir ☐Fortovase
☐Nevirapine ☐Stocrit ☐其他_____
28. 您是否曾與他人共用毒品稀釋溶液？
☐是 ☐否
29. 您是否與他人共用毒品稀釋器具？
☐是 ☐否