

台灣現有抗愛滋病毒 治療藥物與抗藥性簡介

◎洪健清／台大醫院 內科部 感染科
台大醫學院 寄生蟲學科

自從 1984 年台灣發現第一個愛滋病毒感染案例，截至 2017 年底，已經累積近 36,000 人，目前存活個案大約 30,000 人。愛滋病毒感染是一個慢性傳染性疾病，除了急性感染和末期感染的臨床病症外，愛滋病毒感染者在慢性期往往沒有明顯病症，因此病患本人或者醫療人員除非藉由檢測是無法辨識出任何感染者。

但是不管是慢性期、末期或者急性感染期，在沒有接受有效的抗愛滋病毒藥物治療下，任何一位愛滋病毒感染者都有機會經由未戴保險套的性行為、體液接觸，或者共用針具、稀釋液等將病毒傳染他人。

台灣自從 1989 年開始免費提供第一個抗愛滋病毒治療藥物 (zidovudine; AZT)，1997 年開始提供組合式的抗愛滋病毒藥物，同時，隨著新的藥物開發進展，政府也參考國際愛滋病毒感染治療指引先後引進新的治療處方。隨著組合式的抗愛滋病毒藥物引進和廣泛使用後，台灣愛滋病毒感染者的伺機性感染 (opportunistic infections) 大幅減少，存活也大為改善。

但是，儘管抗愛滋病毒藥物使用推廣，如果病患因為任何原因服藥不規則，或者造成傳染的愛滋病毒是具有基因抗藥 (genotypic resistance) 的病毒，病患治療失敗後病毒可能產生續發或者累積抗藥基因，這些抗藥病毒可能接續傳染其他人，降低抑制病毒複製成功治療的機會。本文將針對台灣現有抗愛滋病毒治療藥物與建議做一個簡介，同時也介紹目前台灣的愛滋病毒抗藥現況。

愛滋病毒感染淋巴球細胞 生活史簡介

人類免疫不全病毒 (human immunodeficiency virus)，又稱愛滋病毒，主要攻擊人體帶有 CD4 受器 (receptor) 的 CD4 T- 淋巴球。愛滋病毒



要進入淋巴球，首先利用病毒外套膜表面突出的醣蛋白(GP120)與CD4淋巴球結合，再與CCR5或者CXCR4的輔助受器(co-receptor)結合，後續的病毒外套膜與淋巴球的細胞膜融合(fusion)後，病毒的單股RNA進入細胞質中，緊接著病毒利用自身的反轉錄酶(reverse transcriptase)將單股RNA反轉錄為雙股DNA，隨後進入細胞核藉由嵌入酶(integrase)的作用嵌入宿主的染色體，從此愛滋病毒感染就成為終身感染。

病毒會繼續轉錄(transcription)、轉譯(translation)製造病毒蛋白、RNA，隨後組裝(assembly)後，再帶著部分宿主細胞膜脫離淋巴球(budding)，隨後蛋白酶(protease)持續地發揮作用切割原來轉譯出來的長鏈蛋白，讓病毒外套膜內的組裝完成才算是具有感染下一個淋巴球的成熟愛滋病毒。愛滋病毒複製完成所需的時間大約是1到2天，因此感染後每一年中病毒複製產生子世代病毒的次數可以高達200-300次。

前述所提及的參與愛滋病毒概略生活中幾個重要的酶，反轉錄酶、嵌入酶、蛋白酶等，都是我們現有使用中的抗愛滋病毒藥物作用的對象。所以目前廣泛使用中的抗愛滋病毒藥物種類如表二所示，核苷酸反轉錄酶抑制劑(nucleos(t)ide reverse-transcriptase inhibitors; NRTIs)、非核苷酸反轉錄酶抑制劑(non-nucleoside reverse-transcriptase

inhibitors; nNRTIs)、嵌入酶抑制劑(integrase strand transfer inhibitors; InSTIs)和蛋白酶抑制劑(protease inhibitors; PIs)。

當然過去發展的藥物，還有融合酶抑制劑(fusion inhibitor)、輔助受器拮抗劑(co-receptor antagonist)，不過，因為使用的途徑(融合酶抑制劑，例如，過去只用於多重抗藥愛滋病毒感染治療的enfuvirtide [T-20]，必須皮下注射)，或者使用前必須確認病毒使用輔助受器的趨性(tropism)的輔助受器拮抗劑(例如，maraviroc)等困擾，加上抑制病毒複製的效果並沒有更好(於前段所敘述的幾種藥物組合)，這些藥物也已經不是國際治療指引優先推薦的藥物，同時在台灣也並不常使用。

開發中可用於治療或者預防感染藥物還包括單株抗體(monoclonal antibodies)、廣效性中抗體(broadly neutralizing antibodies)、包裹病毒遺傳物質的衣殼(capsid)抑制劑等。



台灣現有抗愛滋病毒治療藥物種類與治療原則介紹

目前台灣疾管署制定的初次使用抗愛滋病毒治療規範中推薦的第一線用藥，如表二和表三所示。

這些處方都是含兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑(NRTIs)(例如tenofovir disoproxil fumarate [TDF]/

emtricitabine [FTC]，tenofovir alafenamide fumarate [TAF]/FTC，abacavir/lamivudine)，併用一種非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nNRI) (例如 efavirenz 或者是 rilpivirine)，或含一種嵌入酶抑制劑 (InSTI) 的抗愛滋病毒藥物組合 (combination antiretroviral therapy; cART) 或者雞尾酒治療。目

前已經有多種這些藥物組合成一日一錠的藥物 (single-tablet regimen; STR)。

從國外先進國家的使用經驗和國內的觀察研究，都顯示這些含兩類、三種不同抗病毒藥物的組合成每日一顆的藥物，在初次使用藥物的感染者，可以大幅降低血漿病毒量 (plasma HIV RNA

表二、台灣現有常用或未來可望引進的抗愛滋病毒藥物類別

	核苷酸反轉錄酶抑制劑 nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NRTI)	非核苷酸反轉錄酶抑制劑 non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (nNRTI)	蛋白酶抑制劑 protease inhibitor	嵌入酶抑制劑 Integrase strand transfer inhibitor (InSTI)
藥物種類	Zidovudine (AZT) 100 mg Abacavir (ABC) 600 mg Lamivudine (3TC) 300 mg Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 300 mg *Tenofovir alafenamide fumarate (TAF) 25 mg Emtricitabine (FTC) 200 mg	Efavirenz (EFV) Nevirapine (NVP) Rilpivirine (RPV)	Atazanavir (ATV) 150 mg 或 200 mg Darunavir (DRV) 300 mg 或 400 mg Ritonavir, 100 mg	Raltegravir 400 mg Dolutegravir 50 mg Elvitegravir (150 mg)
二合一複方藥物	Kivexa (ABC + 3TC) Truvada (TDF + FTC) Descoby (TAF + FTC) Combivir (AZT + 3TC)		Lopinavir (LPV)/ritonavir (RTV) (100/50 mg) ** Darunavir (800 mg)/cobicistat (150 mg)	

*Tenofovir alafenamide fumarate (TAF) 的劑量如果合併 cobicistat (150 mg) 則是降為 10 mg

** Darunavir (800 mg)/cobicistat (150 mg) 目前尚未列入台灣疾管署治療規範可以使用名單



表三、台灣已上市的單錠處方 (single-tablet regimens; STR) 比較表

	Atripla 亞翠佩	Complera 康普萊	Triumeq 三恩美	Genvoya 捷扶康
骨幹的核苷酸反轉錄酶抑制劑	Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 300 mg + Emtricitabine (FTC) 200 mg	TDF 300 mg + FTC 200 mg	Abacavir (ABC) 600 mg + Lamivudine (3TC) 300 mg	Tenofovir alafenamide fumarate (TAF) 10 mg + FTC 200 mg
合併的第三種藥物	Efavirenz (EFV) 600 mg	Rilpivirine (RPV) 25 mg	Dolutegravir (DTG) 50 mg	Elvitegravir (EVG) 150 mg + cobicistat (COBI) 150 mg
尺寸大小	20 x 10.4 mm	19.5 x 9.5 mm	22 x 11 mm	19 x 8.5 mm
服用方式	空腹 (建議睡前)	隨餐至少 390 大卡熱量; 不可與任何制酸劑或氫離子幫浦阻斷劑 (proton-pump inhibitors) 併用	空腹或隨餐皆可, 不可與多價陽離子藥物同時服用。	隨餐 (吸收較好); 不可與多價陽離子藥物同時服用
常見副作用	骨質疏鬆、腎功能受損、Fanconi 症候群、皮疹、高血脂、頭痛、頭暈、疲倦、失眠、異常作夢、憂鬱	骨質疏鬆、腎功能受損、Fanconi 症候群、頭痛、憂鬱、失眠、皮疹、肝毒性	噁心、腹瀉、過敏、增加心血管疾病風險、失眠、頭痛、憂鬱	噁心、腹瀉、頭痛

load)、升高 CD4 淋巴球數, 因此大幅降低病患發生伺機性感染和腫瘤的機會和致死風險。而曾經發生過伺機性感染的病患, 在未引進高效能抗病毒藥物之前, 往往需終身服用初級預防和次級預防 (secondary prophylaxis) 的抗微生物藥物, 以減少再發。

這些病患, 在開始服用抗病毒藥物一

段時間, CD4 淋巴球數增加後, 這些次級預防藥物往往可以安全地停用, 復發的機會非常低。

針對 CD4 淋巴球數較低但未曾併發伺機性感染的病患, 初級預防 (primary prophylaxis) 的抗微生物藥物也因為服用抗病毒藥物, CD4 淋巴球數增加後, 不再需要這些預防藥物。因此, 高效能

病毒藥物確實將過去普遍致死傳染性疾病，變成一個長期、可處理的慢性疾病。

目前年輕感染者只要早期開始服用抗愛滋病毒藥物組合，成功有效抑制病毒的複製，預估存活 的狀況和未感染愛滋病毒的同年齡民眾相近。另外，服用這些有效的藥物組合持續達到血漿中檢測不到愛滋病毒，感染者和性伴侶發生不戴保險套的性行為時，會造成傳染性伴侶的機會幾乎等於零。

同樣的，感染愛滋病毒的婦女在懷孕前持續服用有效的抗愛滋病毒藥物組合，懷孕生產造成新生兒感染的機會也是趨近於零。所以有效的愛滋病毒感染的治療不只是對感染個人有利，對於未感染的其他人也具有杜絕傳染的公共衛生的重要價值。

過往被列為首選藥物組合之一的蛋白酶抑制劑，常見缺點主要是腸胃不適、藥物顆粒較多、服用的食物限制、脂肪位移 (fat redistribution syndrome; lipodystrophy)、血脂肪異常及胰島素抗性等新陳代謝副作用；而蛋白酶抑制劑同時是肝臟代謝藥物 CYP3A4 酶的受質 (substrate) 和抑制劑，因此發生藥物與藥物之間交互作用潛在風險高。

因此已經不再被列為優先推薦的處方組合藥物。至於非核苷酸為第一線用藥的優點是：藥物顆粒較少、服用方便、較不會造成脂肪位移和脂肪異常和可以

保留蛋白酶抑制劑供日後使用；但是它們的缺點是抗藥基因發生導致抗藥發生的屏障較低（單一基因突變即可產生高抗藥性）；容易產生皮疹、肝炎、較高的精神神經副作用；其次也容易藉由抑制或誘發 CYP450 酶的活性，和其他藥物間發生交互作用的潛在風險。



愛滋病毒感染對人體的影響主要是藉由：

**破壞 CD4 淋巴球
降低人體的免疫功能，造成許多伺機性的感染或癌症的產生。**

因此我們血液中 CD4 淋巴球數常被用來評估愛滋病毒感染病患的免疫狀態及伺機性感染發生的風險。在已經發生伺機性感染或愛滋病相關癌症的病患，必須儘快開始接受抗愛滋病毒藥物治療。

但是，如果對於治療這些伺機性感染的所需要使用的藥物會和抗愛滋病毒藥物產生藥物動力學的交互作用時，特別常見的是抗結核病藥物組合中的 rifampin 和 rifabutin，或者發生容易產生免疫重建症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome; IRIS) 的伺機性感染，例如結核腦膜炎

(tuberculous meningitis)、隱球菌腦膜炎 (cryptococcal meningitis) 等，開始抗病毒藥物治療的時機，往往必須另做個別考量。

對於無症狀的感染者，因為近來幾個大型隨機對照研究 START 及 TEMPRANO 的結果顯示，在 CD4 大於 500 cells/ μ l 的愛滋感染者中，立即接受高效能抗病毒藥物的組別和延遲治療的組別比較，其發病率和死亡率降低了大約 50%。

由於這兩個研究很清楚地顯示及早治療的好處，世界衛生組織於 2015 年的指引中建議所有經確診為愛滋病毒感染的患者都應開始治療，不受過去 CD4 淋巴球數影響。

另外世衛組織的治療指引更於 2017 年提出迅速治療 (rapid antiretroviral initiation) 的觀念，建議愛滋病感染病患最好再確診後七日內便能開始抗病毒藥物的治療。

除了有效改善病患癒後，也因為另一多國研究 (HPTN052) 證實可有效預防感染者傳播愛滋病毒給異性間性伴侶，傳染風險降低達 96%，比行為介入、生物醫學介入措施（例如保險套、割包皮、接觸前預防等）更有效，對於防止男同性間性伴侶的傳染亦適用。

因此台灣疾病管制署亦於 2016 年起，建議所有的感染者不論 CD4 淋巴球數值為何，在診斷後即應開始治療。2018

年開始建議最好能在確診的七日內可以開始使用抗病毒藥物以達到最好的照護及感染控制的品質。

當然有些個案可能由於某些臨床或社會心理因素，治療可能被延遲，但用藥前應由醫師評估病人情況，與病患討論並確認其服藥順從性後，醫療照護者仍應盡可能的讓患者提早用藥。



愛滋病毒抗藥的簡介

愛滋病毒是 RNA 病毒，因為缺乏修正從 RNA 反轉錄為 DNA 過程中可能出現錯誤的機制，野生株病毒 (wild-type virus) 每一個核苷酸發生突變機會可以高達 $100-800 \times 10^{-4}$ ，再加上每日大量的病毒複製，每一年完成複製產生 200-300 新的病毒世代，因此自然情況下病毒基因產生突變的機會並不低。

如果病毒突變的位點影響到前述藥物種類和幾種病毒複製所需幾種重要的酶之間結合能力時，意即病毒產生基因抗藥突變，藥物的抑制病毒複製的效果自然大打折扣。

如果產生抗藥病毒的抗藥位點會影響病毒的複製能力的話，這樣的突變病毒複製能力會較野生株病毒的複製能力下降，這也可能是治療上選用多種藥物來治療抗藥病毒可以考慮掌握的一個契機。

抗藥病毒的產生可以是因為自然複製產生的累積突變結果，更常見的是因為

接受治療的病患血漿中不足夠的藥物濃度，如同以較低濃度逐日培養訓練病毒產生突變一樣，這樣的藥物篩選下，病毒容易對組合藥物中的一些藥物產生基因抗藥突變。

抗藥病毒雖然複製能力下降造成病患血漿中病毒量較低，但病毒仍具有傳染力。並非所有服用高性能抗愛滋病毒藥物組合都能達到完全的治療成功。即便是在臨床試驗中，5-10%的參與受試者會出現治療失敗的機會。

因此，病毒抗藥性的累計發生機會將隨著某些種類藥物使用時間長短有關係。其次抗藥基因突變位點的多寡和產生抗藥性高低也和藥物種類相關，例如，愛滋病毒通常只要產生一個重要位點的突變就會對於非核苷酸反轉錄酶抑制劑、核苷酸反轉錄酶抑制劑中的 lamivudine，或者第一代的嵌入酶抑制劑（例如 raltegravir、elvitegravir）產生高度抗藥；這些我們稱為低抗藥屏障（genetic barrier）的藥物。

相反的，多數核苷酸反轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑和第二代的嵌入酶抑制劑（例如 dolutegravir、bictegravir），大都需要累積多個突變位點才會產生高度抗藥；尤其是蛋白酶抑制劑和第二代的嵌入酶抑制劑我們稱為高抗藥屏障的藥物。

不過，如果能在選取藥物組合前先進行

抗藥基因檢測，抗藥基因屏障的高低和治療成功與否關係不大。反而影響治療成功與否的是會影響到服藥遵囑性的藥物顆粒、藥物服用次數、藥物服用方便性與副作用、有無併用藥物引起交互作用等。

在台灣，未經治療前的基因型抗藥盛行率變化，如圖一和圖二所示。這些資料主要來自於前往北台灣多家愛滋病毒

感染指定醫院尋求愛滋病毒感染照護病

患的血液檢體的長期監測結果。檢測

是由台大醫學院醫技系張淑媛老師和她實驗室同仁執行，

所採用的方式是 in-house

population sequencing，再

核對史丹佛大學的愛滋病毒

基因抗藥資料庫。

在台灣，因為多年來主要採用

非核苷酸反轉錄酶抑制劑加上兩種

核苷酸反轉錄酶抑制劑的藥物組合情況

下，尤其是過去採用病患耐受差、副作用

大的藥物，例如非核苷酸反轉錄酶抑制劑

中的 efavirenz、nevirapine，核苷酸反轉錄酶

抑制劑中的 zidovudine 等，

可能降低藥物服用遵囑性。

再者，台灣疾管署並無提供基因抗藥

檢測，這些檢測也並非健保給付，因此

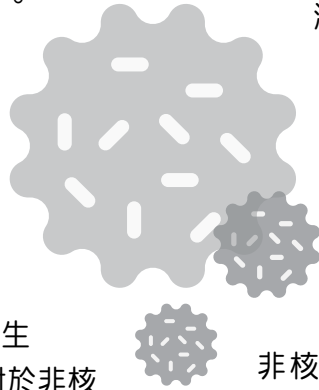
醫師在開立抗愛滋病毒藥物前並沒有參

考的依據，從這些資料顯示，愛滋病毒

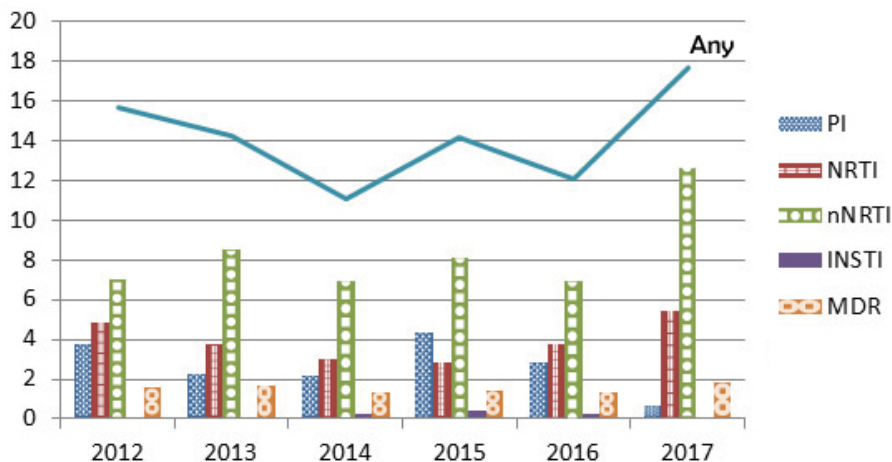
逐年的基因抗藥盛行率，尤其是針對非

核苷酸反轉錄酶抑制劑的基因抗藥隨著

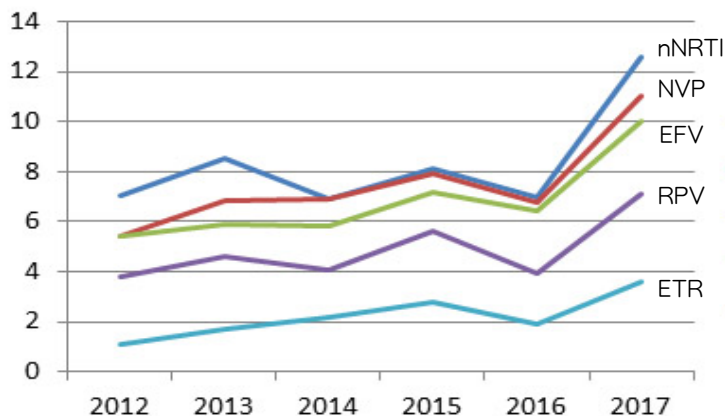
藥物使用的推廣逐年上升。



圖一、2012-2017 年間台灣未經治療的病患所感染的愛滋病毒對於現有藥物出現基因型抗藥 (genotypic resistance) 的監測 (縮寫: InSTI · integrase strand transfer inhibitor; NRTI · nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; nNRTI · non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; MDR · multi-drug resistance; PI · protease inhibitor)



圖二、2012-2017 年間台灣未經治療的病患所感染的愛滋病毒對於幾種非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nNRTIs) 出現基因型抗藥 (genotypic resistance) 的監測結果 (縮寫: EFV · efavirenz; ETR · etravirine; NVP · nevirapine; RPV · rilpivirine)



台灣在 2016 年開始引進新的嵌入酶抑制劑類別一單錠藥劑後，這些藥物種類因為服用方便、副作用低，未來的使用勢必會大幅增加。針對非核苷酸反轉

錄酶抑制劑的基因抗藥盛行率可能會逐漸下降，但是對於嵌入酶抑制劑基因抗藥盛行率的變化仍是值得持續監測的對象。



第一線抗愛滋病毒藥物治療失敗時的處理原則

目前初次接受治療的愛滋病毒感染病患，使用了疾管署規範的單一顆的處方組合，除非是感染了多重抗藥病毒，否則只要病患定期服藥到 24 週以後，血漿中病毒量應該都會低於 50 copies/ml。如果在服藥 24 週以後，病毒量仍然高於 200 copies/ml，在沒有其他干擾因子下，我們就認為是治療失敗。治療失敗後，病毒有可能對於服用藥物組合中的任一成分產生抗藥性。



造成治療失敗的原因，通常可歸納以下幾種：

第一、病人因素

主要是遵囑性不佳。可能影響遵囑性的原因，包括併用成癮藥物、精神健康障礙、神經認知障礙；住處不穩定和其他社會經濟心理因素；忘了回診；中斷或間歇服用抗愛滋病毒藥物；藥物不良反應等。

第二、愛滋病毒的相關因素：

由目前或過去的抗藥性測試發現被感染或產生抗藥性病毒株；或者較高的治療前愛滋病毒量（含 rilpivirine 的處方在病毒量高於 100,000 copies/ml 時效果較差）。

第三、抗愛滋病毒藥物處方相關因素：

常見的原因是藥物吸收、代謝，因為餐飲要求（影響吸收），或者與其他藥物的相互作用降低血中濃度。因為目前都是三合一的單錠藥物，會因為處方錯誤的機會已經幾乎不會發生了。

如果發現治療失敗，除了要諮詢瞭解治療失敗的原因以外，要儘快收取血液檢體進行抗藥基因測試，以便作為更換藥物的參考。檢送抗藥檢驗的基本原則是，病患必須仍然還持續使用抗病毒藥物，或者停藥時間不能超過 4 個星期，否則以現有的檢驗工具可能無法檢測出對於目前所使用中抗病毒藥物的抗藥性；再者，如果病毒量低於 1,000 copies/ml，以目前偵測工具，恐怕無法有效地偵測出抗藥基因。

對於使用中的藥物組合，無法達到抑制病毒複製，並且病毒已經對於抗病毒藥物組合藥物中的一種或多種藥物產生抗藥基因的病患，臨床醫師計畫更改抗病毒藥物組合時，必須備齊抗藥性檢測的結果向疾病管制署提出新的藥物組合使用申請。

如果，抗藥基因檢測顯示病毒只在反轉錄酶產生 M184V 位點突變，雖然該病毒已經對於 lamivudine 產生高度抗藥，但是，這種突變會增加病毒對於 zidovudine 或 tenofovir 的敏感度，因此 lamivudine 可以繼續使用。



針對第一線處方治療失敗時，要設計新處方必須考慮的參考因素，包括：

第一、理想情況下：新的抗愛滋病毒治療方案應該包含至少兩種，最好是三種完全有效的藥物，在審視病人的抗愛滋病毒藥物治療歷史後，參考當下和以前的抗藥性測試，選擇最適合藥物組合。千萬不要只

選一種有效的藥物，因為這樣的用法，很快愛滋病毒會對於新加入的單一藥物產生抗藥性，徒增後續治療的困難。

第二、儘可能選用患者以前從未使用過的“新”種類藥物。因為愛滋病毒可能會對相同類別的藥物產生交叉抗藥性 (cross resistance)。

第三、避免停止或短暫中斷低病毒血症患者的抗愛滋病毒藥物治療。因為這可能導致血漿中愛滋病毒量迅速增加，減少 CD4 T 淋巴細胞，並增加臨床惡化的風險。

第四、要選用具有高抗藥屏障的藥物，例如含有增強藥物動力劑的蛋白酶抑制劑 (boosted protease inhibitor)、dolutegravir。

第五、挑選這些所謂的第二線用藥時，必須留心藥物與藥物之間可能發生的交互作用。

第六、如同新近開始使用藥物的病患一樣，醫療人員必須設法了解治療失敗的原因，更加強病患的藥物遵囑性，因為如果先前治療失敗的原因未能改善，即便更換了更昂貴的新藥，結果還是一樣的治療失敗。

如果所面對病患所感染的是多重抗藥性病毒，臨床醫師已經無法藉由抗藥性基因檢驗選擇任何一個有效的藥物組合時，目前並不建議停用所有的抗病毒用藥，原因是停用藥物後，病毒的複製增加，特別是野生株病毒複製超過抗藥病毒株，這樣一來，病患的病毒量很快地

大量增加，CD4 淋巴球數的下降速度會超過仍繼續使用抗病毒藥物的患者。

此時，除了繼續使用抗病毒藥物以外，臨床醫師應視需要開始加入預防性的抗微生物藥物，作為初級或次級的預防，以降低伺機性感染的發生。再者，可以請教其他指定醫院的醫師，是否有機會加入國際的藥物臨床試驗。



總結

因為新的抗愛滋病毒藥物組合已經發展到簡便、有效、安全的階段，愛滋病毒的治療形同如高血壓、糖尿病的慢性病治療。透過病患諮商、評估病患的生活與服藥狀況、基因抗藥檢測、家庭或者伴侶支持下，預期愛滋病毒治療成功機會可以大幅提高，一者可以改善病患健康、減少繼續傳播，再者可以提升病患就醫服藥的意願。

在公共衛生端政府和民間組織合作提供簡便、隱私保障篩檢管道、擴大篩檢對象等等，及早發現已經被感染的病患，同時針對有感染風險的對象提供接觸前後的預防諮詢與投藥 (pre-exposure prophylaxis、post-exposure prophylaxis)，阻絕愛滋病毒的發生指日可待。

[誌謝]

感謝台大醫學院醫技系張淑媛教授提供尚未發表的抗藥性監測資料。