

第三章、成人愛滋病毒感染者之伺機性感染疾病預防及治療指引

林詩萍¹、蔡進相²、孫幸筠³、洪健清³

¹台中榮民總醫院內科部感染科、²成大醫院內科部感染科、³台大醫院內科部感染科

【前言】

隨著高效能抗愛滋病毒藥物的使用，愛滋病毒感染病人的伺機性感染已大幅減少，其死亡率亦獲得大幅改善。雖然政府對愛滋病毒感染者提供免費的高效能抗愛滋病毒藥物治療，但伺機性感染仍可見於延遲診斷或者延遲就醫的愛滋病毒感染病患，或服藥遵囑性不佳導致免疫力低下之病人。台灣近年曾有研究，納入 2010-2015 年新診斷的愛滋病毒感染病患，仍有 38.8% 於確診時 CD4 低於 200 cells/ μ L，21% 的病人確診愛滋病毒感染同時合併伺機性感染，伺機性感染為愛滋病毒感染病患的主要死亡原因 (83.9%)¹。

本章內容是以美國衛生及公共服務部 (Department of Health and Human Services; DHHS) 於 2020 年公佈的愛滋病毒感染病患伺機性感染預防及治療指引為根據²，再參考近幾年國內外的研究結果、國內健保規範、及現今國內是否有藥物可供使用制定而成。詳細治療及預防用藥參見表 3-1；另外，本文亦針對國內臨床上較為常見之伺機性感染，提供治療時需注意的事項。B、C 型病毒性肝炎的合併感染治療建議請詳見本指引第五章「愛滋病毒感染與病毒性肝炎合併感染之治療建議」。

本章節將討論之常見伺機性感染如下：

寄生蟲感染：

1. 痢疾阿米巴感染 (amebiasis)。
2. 梨形鞭毛蟲感染 (giardiasis)。
3. 隱孢子蟲感染 (cryptosporidiosis)。
4. 弓蟲腦炎 (cerebral toxoplasmosis, toxoplasma encephalitis)。

細菌感染：

1. 結核病 (tuberculosis)。
2. 全身性禽分支桿菌感染 (disseminated *Mycobacterium avium* complex disease)。
3. 細菌性呼吸道感染 (bacterial respiratory tract infections)。
4. 細菌性腸道感染 (bacterial intestinal infections)。

黴菌感染：

1. 肺囊蟲肺炎 (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, PJP)。
2. 隱球菌腦膜炎 (cryptococcal meningitis)。

3. 念珠菌感染 (candidiasis)。
4. 青黴菌感染 (*Talaromyces (Penicillium) marneffe*i infection)。
5. 微孢子蟲感染 (microsporidiosis)。

病毒感染：

1. 單純疱疹病毒疾病 (herpes simplex virus [HSV] disease)。
2. 帶狀疱疹病毒疾病 (varicella zoster virus [VZV] disease)。
3. 巨細胞病毒疾病 (cytomegalovirus [CMV] disease)。
4. 人類疱疹病毒第八型疾病 (human herpes virus-8 [HHV-8] disease)。
5. 人類乳突病毒感染 (human papillomavirus [HPV] disease)。

壹、HIV 患者常見之伺機性寄生蟲感染

【痢疾阿米巴感染，amebiasis】

痢疾阿米巴 (amebiasis) 是由痢疾阿米巴原蟲 (*Entamoeba histolytica*) 所造成的消化道寄生蟲感染。此病歷史已久，在公衛條件較差的地方可藉由水源傳播，也會在機構住民之間造成群聚感染。1960 年代起，美國紐約市已注意到痢疾阿米巴在男同志之間傳播，目前在愛滋病毒感染的男同志族群仍為重要的寄生蟲感染疾病³⁻⁵。

痢疾阿米巴感染以糞口傳染為主要途徑。當患者攝入了超過 1000 個蟲囊 (cyst)，達到感染劑量 (infective dose)，就有可能發病。蟲囊進入消化道後，在迴腸終段 (terminal ileum) 開始出囊 (excystation)，在腸道內成長為滋養體 (trophozoite)，此時約有九成機率不會侵犯腸道組織，最後大量蟲囊排除體外，這種情況患者幾乎不會有症狀，稱為腸道內阿米巴感染 (luminal amebiasis)。約一成機率，阿米巴蟲體表面蛋白 galactose and N-acetylgalactosamine (Gal/GalNAc) lectin 會附於腸道上皮，蟲體侵犯腸道組織，毒殺細胞並產生局部嚴重免疫反應。此時患者會出現腹痛、腹瀉、血便的痢疾症狀 (dysentery)，甚至穿破腸壁產生腹膜炎、腸腔內膿腫 (又稱作 ameboma)，這就是侵襲性腸道阿米巴感染 (invasive intestinal amebiasis)。痢疾阿米巴原蟲也能經由肝門循環進到肝臟甚至全身，產生肝膿瘍 (liver abscess)、腦膿瘍 (brain abscess) 等併發症，稱作腸道外阿米巴感染 (extraintestinal amebiasis)；雖然此情況佔整體痢疾阿米巴感染不到 1%，但在臨床愛滋照護相當重要⁶。

要診斷痢疾阿米巴感染，可評估患者是否有症狀 (腹瀉、血便)，或是不明原因發燒。糞便鏡檢敏感度低，但若多次採檢，並提升實驗室鏡檢判讀能力，則診斷率可提高。阿米巴血清抗體 (indirect hemagglutination assay, IHA) 也是常用工具，特別是侵襲性腸道阿米巴感染、腸道外阿米巴感染的情況，敏感度可達 95%，但對於幾乎無症狀的腸道內阿米巴感染，或是症狀輕微的侵襲性腸道阿米巴感染，血清 IHA 診斷敏感度較低。已發表之台灣六家醫學中心研究，調查 2009-2018 年阿米巴血清抗體陽性盛行率，納入 3499 位初診斷即接受 IHA 檢驗的愛滋病毒感染病患，其中 IHA >1:128 的比例為 5.9%⁷。我們亦可利用影像學檢查，如超音波、電腦斷層，評估是否有嚴重腸炎 (colitis)、肝膿瘍的情形。有時患者需要侵入性檢查取得檢體，例如採集肝膿瘍引流液鏡檢判讀，以提高診斷率。有些患者則會接受內視鏡檢查，並在升結腸或是乙狀結腸發現典型潰瘍病灶⁸。若能在受侵犯的腸道潰瘍或是肝膿瘍的邊界採樣甚至切片，敏感度更高^{5,9,10}。近來分子診斷工具 (molecular diagnosis) 發達，針對腸道感染的各種病原已有商業化組套的 multiplex PCR，亦能偵測痢疾阿米巴原蟲，也是美國感染症醫學會 (Infectious Diseases Society of America; IDSA) 指引所建議的檢驗方式之一¹¹。治療方面，痢疾阿米巴感染

患者對抗生素反應很好。抗生素首選為 metronidazole，口服或靜脈注射 7-10 天。metronidazole 治療完後，應繼續口服 paromomycin 或 iodoquinol (可向衛生福利部疾病管制署申請：專案進口寄生蟲藥物領用標準 <https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/KtvVWrw9hLG6KugGv6JgNA>) 清除腸道可能存在的阿米巴，即使糞便檢查陰性仍應投藥，避免再發感染。合併阿米巴肝膿瘍的患者，不一定需要引流，但若治療 3-5 天仍效果不彰、或是膿瘍位於肝左葉、或是膿瘍太大，以至有破裂並侵犯心包膜之虞，則需考慮引流⁵。

【梨形鞭毛蟲感染，giardiasis】

梨形鞭毛蟲 (*Giardia lamblia*，亦稱 *Giardia intestinalis*、*Giardia duodenalis*) 感染，與痢疾阿米巴感染一樣，在公衛條件較差的環境會經由水源及受污染食物散播，且只要吞下 10 個蟲囊就有可能遭感染。不同之處在於痢疾阿米巴原蟲是抵達小腸末段才開始大量複製；梨形鞭毛蟲則是在蟲囊通過胃、十二指腸、小腸前半段等具有各式消化酵素的環境時，就開始出囊、複製滋養體，在膽鹽跟 pH 值改變時再次形成蟲囊並排出體外。梨形鞭毛蟲不會直接破壞腸道組織，而是大量蟲體阻礙腸道吸收，且誘發宿主的免疫反應，改變了腸道上皮的微絨毛結構與通透性 (permeability)。愛滋病毒感染狀態的免疫反應雖然較弱，但也因此無法順利殲滅腸道表面大量滋養體，更降低宿主腸道吸收能力，腹瀉狀況更嚴重^{12,13}。

自 1970 年代起，各國開始注意到男同志族群有梨形鞭毛蟲的群聚感染，逐漸變成一種性傳染病。根據各國研究不同的樣本數與收案條件，男同志梨形鞭毛蟲感染盛行率約 3-10%^{14,15}。梨形鞭毛蟲較少侵犯腸道組織，患者的急性症狀以腹脹、腹痛、大量水瀉為主，較少合併發燒、血便。愛滋病狀態的感染者可能會進展成慢性腹瀉甚至營養吸收不良^{12,13}。

梨形鞭毛蟲的診斷，除了腹瀉症狀，也十分依賴糞便鏡檢。當患者是大量水瀉時，體內應有大量活動滋養體正在複製，糞便鏡檢預期以檢測滋養體為主。若患者症狀不明顯，則可能看到較多蟲囊。除此之外，免疫螢光分析敏感度極高，針對腸道感染的各種病原已有商業化組套的 multiplex PCR，亦能偵測梨形鞭毛蟲，也是美國感染症醫學會指引所建議的檢驗方式之一。治療部分，應給予抗愛滋病毒藥物提升病患免疫力和抗寄生蟲藥物²。美國 IDSA 指引將 tinidazole 與 nitaxozanide 列為首選¹¹，前者甚至單次給藥即可完治，但台灣目前尚無後者。Metronidazole 與 tinidazole 雖然都是 nitroimidazole 類型藥物，治療效果亦佳，但 metronidazole 副作用相對常見，包含噁心、嘔吐、金屬味覺、頭痛等，因此於美國 IDSA 指引列為替代藥物¹¹。另外 paromomycin 與 albendazole 也是替代藥物選項¹⁶，若有孕婦患者需治療，應注意 paromomycin 較適合，metronidazole 與 nitaxozanide 為懷孕分級 B，而 tinidazole 跟 albendazole 為懷孕分級 C。

【隱孢子蟲感染，cryptosporidiosis】

隱孢子蟲感染是由感染 *Cryptosporidium* 寄生性原蟲而導致。*C. hominis*、*C. parvum*、*C. meleagridis* 是最常造成感染人類的三種隱孢子蟲。感染者的糞便中帶有隱孢子蟲的囊胞 (oocysts)，可以污染水源，如游泳池、湖泊。由於隱孢子蟲的囊胞可抵禦淨水廠的氯化消毒 (chloride-resistant)，若水源受隱孢子蟲汙染時，生飲自來水便可能導致感染，歐美先進國家曾因此爆發多起群聚。水質欠佳的開發中國家，人與人之間傳播更常見。台灣生飲習慣尚未普及，通常煮沸才喝，因此遭隱孢子蟲感染機率較低。除此以外，男同志性行為的口肛親密接觸也是危險因子。

隱孢子蟲主要感染小腸粘膜，會造成腹瀉，在免疫系統不全的人也可以感染胃腸道其他部位和腸外組織。愛滋病毒感染者在 CD4 淋巴球數低於 100 cells/ μ L，可能會有病程延長，嚴重病況或腸道外的隱孢子蟲感染。在發展中國家，隱孢子蟲感染是愛滋病毒感染者最常見的慢性腹瀉原因之一。隱孢子蟲感染在愛滋病毒感染者的盛行率為 8.69% (1.04%-45.0%)，在有腹瀉症狀的病人盛行率為 16.39%，在 CD4 淋巴球數低於 200 cells/ μ L 病人盛行率為 18.72%¹⁷。

隱孢子蟲感染最常見表現是急性或亞急性的腹瀉，同時伴有噁心、嘔吐和下腹部絞痛。病人可以從無症狀感染到如同霍亂感染般大量水瀉 (cholera-like diarrhea)，嚴重程度和免疫力相關。約三分之一患者會發燒，且患者常有吸收不良的問題。在免疫系統功能缺損的病人，可以發生膽道、胰管上皮感染，最後導致硬化性膽管炎 (sclerosing cholangitis)，或因為乳頭狀狹窄 (papillary stenosis) 而導致胰臟炎^{18,19}。肺部感染案例也曾被報導過²⁰⁻²²。愛滋感染者在 CD4 低於 100 cells/ μ L 的時候，感染病程可能較長，併發症與腸道外侵犯的機率也較高²³。

隱孢子蟲感染的診斷方法，可利用糞便檢體的抗酸性染色 (modified acid-fast staining)，敏感度達 70%，但較依賴檢驗人員技術，並且在輕症感染患者敏感度較低²⁴。直接免疫螢光 (direct immunofluorescence assay) 的檢驗法，各家試劑數據不同，最高可達 99% 的敏感度²⁵。近年分子診斷工具技術進步，成本亦逐漸降低，目前亦有 multiplex PCR 可同時診斷多項腸道病原，也包含隱孢子蟲感染，其敏感度亦高，然成本昂貴²⁶。

治療方面，在愛滋病毒感染者合併嚴重免疫抑制的情況下，抗愛滋病毒藥物才是最重要的治療：感染者恢復到 CD4 大於 100 cells/ μ L，即可抵禦隱孢子蟲攻擊。若需抗微生物製劑消滅體內的隱孢子蟲，nitazoxanide 是美國食藥管理局 (FDA) 唯一核准的口服治療藥物，針對免疫正常的一歲以上患者，可局部改善病人的腹瀉症狀並清除糞便中的卵囊²⁷，但非洲的兒科臨床試驗顯示效果有限²⁸。由於臨床效果不一，FDA 沒有批准 nitazoxanide 使用於免疫不全的病人。目前國內則是沒有提供此藥。

Paromomycin 曾用於治療愛滋感染者的隱孢子蟲感染，但根據已發表研究，將患者分為服

用 paromomycin 與安慰劑的對照組，比較腹瀉症狀達到完全或部分改善的比例，paromomycin 組是 47.1% (n=17)，對照組是 35.7% (n=18)，無顯著差異²⁹。

Clofazimine 也被認為有機會治療隱孢子蟲感染。根據非洲國家的隨機雙盲對照試驗，服用 clofazimine 的患者與接受安慰劑的患者相比，無法顯著減少隱孢子蟲在糞便中持續排出的時間，甚至有表現更差的趨勢³⁰。

有關預防性投藥的議題，過去曾有研究指出，嚴重免疫低下的病人，當同時服用禽型分枝桿菌 (*Mycobacterium avium complex*，MAC) 的初級預防藥物 rifabutin，或許可同時減少隱孢子蟲感染³¹。但目前臨床照護主流共識，仍維持盡快給予抗愛滋病毒藥物的原則。提升病人免疫力，才是最佳預防方法。

【弓蟲腦炎，cerebral toxoplasmosis 或 toxoplasma encephalitis】

弓蟲腦炎是由感染 *Toxoplasma gondii* 原蟲而導致。在絕大多數的情況下，是由於潛伏性感染的組織再活化 (reactivation of latent tissue cysts) 所引起。愛滋病毒感染者在 CD4 高於 200 cells/ μ L 時絕少有機會產生弓蟲腦炎，反之 CD4 小於 50 cells/ μ L 風險則大為上升。感染原因為食入帶有弓蟲囊胞 (cyst) 之未煮熟肉類，或由攝入受到貓排泄物中之弓蟲囊胞 (oocysts) 污染的食物、飲水等。在美國，發現食用未煮熟之貝類也是危險因素之一。弓蟲腦炎不會經由人與人之間互相傳染。

在愛滋病毒感染者中，常見的臨床表現是頭痛、意識混亂、無力和發燒，也可能表現非典型的頭痛和精神病症狀。在沒有治療的情況下，疾病會進展導致癲癇發作、意識喪失、昏迷和死亡。腦部的斷層掃描 (computed tomography; CT) 或核磁共振 (magnetic resonance imaging; MRI) (MRI 敏感性較高) 通常會發現在皮質灰質或基底神經節中顯示多個顯影增強病灶 (ring-enhancing)，同時伴隨著明顯的水腫現象。弓蟲腦炎的影像表現也可為單一腦部病變或瀰漫性腦炎，後者的臨床表現通常病程快且致命。

愛滋病毒感染者發生弓蟲腦炎時，弓蟲的血清中免疫球蛋白抗體 (toxoplasma IgG) 幾乎皆為陽性反應，而 toxoplasma IgM 為陰性，只有極少的案例是 toxoplasma IgG 陰性。弓蟲腦炎的確診需要合併臨床症狀、影像學檢查 (CT 或 MRI) 並且從臨床檢體中分離出病原。病原檢測需要依靠腦組織的切片。另外，如果安全可行的狀況下，建議進行腰椎穿刺，取腦脊髓液的檢體執行 *Toxoplasma gondii* PCR 檢測，並同時送檢細菌培養，細胞學 (cytology) 檢驗、cryptococcal antigen 檢測，以及結核菌、Epstein-Barr Virus (EBV)、和 JC Virus (JCV) 等的 PCR 檢測。在巴西分析 149 位弓蟲腦炎的愛滋病毒感染者，研究顯示腦脊髓液 *Toxoplasma gondii* PCR 的檢測敏感度可達 78.6-100%，而特異度可達 91.7-97.2%³²。常見的鑑別診斷包括原發性淋巴瘤 (primary

central nervous system [CNS] lymphoma) 和進行性多灶性腦白質病 (progressive multifocal leukoencephalopathy; PML)。不同的是 PML 病變幾乎都是涉及白質而不是灰質，顯影的對比度不會增加 (non-contrast enhancing)，且不會產生腫塊效應 (mass effect)。其他腦部局部性病兆的鑑別診斷，包含結核菌、隱球菌感染，以及在靜脈藥癮病人要鑑別化膿性細菌感染。在臨床情境中，由於取得檢體而證實弓蟲腦炎不易，臨床醫師在面對免疫低下的愛滋病毒感染者，合併腦部疑有膿瘍時，一般會先給予弓蟲的經驗性治療。若病患症狀和影像檢查在治療後 1-2 週內有改善，可根據臨床反應診斷為弓蟲腦炎。若完全沒有改善，需進一步取得腦部檢體進行微生物學和病理學檢查，以得到正確診斷，如中樞神經系統淋巴瘤。

病人在診斷愛滋病毒感染時，建議要檢測弓蟲的血清中 IgG，以診斷潛伏性弓蟲感染。並且建議病人不要食用未煮熟肉類及貝類。血清 IgG 陰性的病人如果有飼養貓，建議不要自己更換貓盆，如果要自己更換建議戴手套並且勤洗手。弓蟲的血清 IgG 陽性且 CD4 淋巴球數低於 100 cells/ μ L 的病人，都建議接受口服 trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) 做為初級預防 (primary prophylaxis)。當病人接受抗愛滋病毒藥物治療，CD4 淋巴球數高於 200 cells/ μ L 超過 3 個月之後，便可考慮終止初級預防³³。根據歐洲 The Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) 的研究結果顯示，當病人接受抗愛滋病毒藥物治療，達到血漿中病毒量 <400 copies/ml，即便 CD4 淋巴球數介於 100-200 cells/ μ L，終止初級預防仍是安全的³⁴。

首選治療方法，包括 pyrimethamine (需經由衛生福利部疾病管制署專案進口寄生蟲藥物領用標準流程取得，其相關附件請逕行至疾病管制署網站下載使用) 加上 sulfadiazine 及 leucovorin 三者的組合，其中 leucovorin 的角色是用於降低使用 pyrimethamine 導致的血液學毒性。Pyrimethamine 常見的副作用，包括皮疹、噁心和骨髓抑制；sulfadiazine 常見的副作用有皮疹、發燒、白血球減少、肝炎、噁心、嘔吐、腹瀉、腎功能不全和結晶尿。如果病人無法忍受 sulfadiazine 的副作用，可以使用 pyrimethamine + clindamycin + leucovorin 作為替代療法。另外 TMP-SMX 有相當的療效而相較於 pyrimethamine + sulfadiazine 有更好的耐受性，建議在無法取得 pyrimethamine 時可以作為替代療法³⁵。一些小型的研究報告指出，pyrimethamine + azithromycin 可以作為無法耐受 sulfadiazine 的替代療法，但有比較高的復發率³⁶。大多數 (90%) 的病人在開始治療的前 14 天，就會產生治療的效果，而急性治療期 (acute therapy) 應持續至少 6 週的時間。如果第 6 週時臨床或影像學的治療效果不完全時，要考慮延長急性治療期。急性治療期後，應繼續進行慢性維持治療 (chronic maintenance therapy)。治療的目標為影像學追蹤的改善，包含病灶大小的變化，顯影對比度的改變和腦部水腫的改善。輔助性類固醇 (dexamethasone) 只有在因局部病灶病變導致水腫或腫塊效應時才會給予，但需要小心排除

病人有原發性中樞神經系統淋巴瘤的可能。在法國，分析 100 個弓蟲腦炎的愛滋病毒感染者的回溯性研究顯示，比較輔助性類固醇的使用與否，兩組病人神經學症狀預後並無差異³⁷。此外，因為免疫抑制作用，類固醇應在臨床可允許的情況下，儘可能的縮短使用時間。如果病人有癲癇的病史，要加上抗癲癇用藥，但不建議所有病人都預防性加上抗癲癇藥。抗癲癇藥的使用至少要持續到整個急性治療期。對於何時要加上愛滋病毒藥物，目前並沒有大型研究結果提供建議，一般建議抗愛滋病毒藥物應該盡快於診斷弓蟲腦炎 2-3 週內給予。

弓蟲腦炎經過有效的急性治療合併抗愛滋病毒藥物治療，至少六週後就要進行慢性維持治療 (chronic maintenance therapy)。慢性維持治療的藥物首選為 pyrimethamine + sulfadiazine + leucovorin，也可以使用 pyrimethamine + clindamycin + leucovorin 作為替代療法。慢性維持治療的藥物劑量整體比急性治療劑量低 (參見表 3-1)。如果無法耐受以上慢性維持治療的藥物，也可使用 TMP-SMX。在之前的研究中，17 個病人使用 TMP-SMX 作為慢性維持治療，平均追蹤 31 個月，弓蟲腦炎的復發率為 2.1 每 100 人年³⁸。弓蟲的血清 IgG 無法用來評估治療反應，一般會用病人臨床狀況，影像學追蹤來評估治療成效。治療過程中也必須監控藥物的副作用。弓蟲腦炎免疫重建發炎症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) 的發生機率小，在荷蘭的研究報告指出，發生 IRIS 以 paradoxical IRIS 為主 (3.5%)，主要表現為病灶腫塊變大，腦水腫加劇，發生 paradoxical IRIS 的機率與何時加入愛滋病毒藥物無相關性³⁹。若病人無臨床症狀，給予愛滋病毒藥物治療，且 CD4 淋巴球數高於 200 cells/ μ L 超過 6 個月之後，便可考慮終止慢性維持治療。因為沒有文獻佐證 CD4 淋巴球數介於 100-200 cells/ μ L，發生弓蟲腦炎復發的機率，考量到復發造成的嚴重後果，因此建議如果病人 CD4 淋巴球數低於 200 cells/ μ L，無論血漿中病毒量高低，都要考慮重新給予慢性維持治療。詳細藥物治療及預防請參見表 3-1。

貳、HIV 患者常見之伺機性細菌感染

【結核病，tuberculosis】

儘管結核病是可以預防和治癒的疾病，它還是全球傳染病死亡的主要原因。在全世界愛滋病毒感染者中，結核病是病人發病和死亡的主要原因之一。根據世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 的估計，2019 年全球約有一千萬人感染結核病，其中 8.2% 是愛滋病毒感染者。約一百二十萬非愛滋病毒感染者死於結核病，另有約二十萬八千位愛滋病毒感染者死於結核病⁴⁰。非洲為愛滋病毒/結核病共同感染的盛行地 (84%)。愛滋病毒感染者比起非感染者，有 16-27 倍的風險發生結核病⁴¹。

當吸入空氣中帶有結核分枝桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 的飛沫，就有感染的機會。

通常在初次感染後 2-12 週內，宿主的免疫反應會抑制結核桿菌的複製。然而此時結核桿菌並未被消滅，可以在宿主體內存活多年，此時就稱為**潛伏結核感染 (latent TB infection [LTBI])**。潛伏結核感染的患者無症狀，且無傳染力。結核病（臨床定義為活動性結核，通常抹片和培養呈現陽性反應）可以因為初次暴露結核桿菌後快速進展為初次感染結核（primary infection），或因為多年後潛伏性病灶變成活動性，稱為活動性結核病（reactivation tuberculosis）。

愛滋病毒感染者因為免疫力下降，感染結核菌後，比起於免疫正常的一般人，較可能由潛伏結核感染進展為活動性結核病。未經抗愛滋病毒藥物治療的愛滋病毒感染者，每年從潛伏結核感染變成活動性結核病的機會是 3-16%，相當於一個非愛滋病毒感染者從潛伏結核感染變成活動性結核病的終身風險（約 5-10%）。在任何的 CD4 淋巴球數下，都有結核病發病的風險，而風險隨著 CD4 淋巴球數下降而增加。儘早給予有效的抗愛滋病毒藥物治療，可以降低病人結核病的發病風險⁴²。但是儘管抗愛滋病毒藥物有減少結核病的發病風險，愛滋病毒感染者的結核病發病風險仍高於一般族群⁴³。在愛滋病毒感染者，同時給予抗愛滋病毒藥物和潛伏結核感染治療（6 個月 isoniazid 治療，6-month isoniazid preventive therapy [IPT]），可減低 76% 結核病發病風險⁴⁴，同時也減低了病人的死亡率（追蹤六年死亡風險：延遲抗愛滋病毒治療而且沒有接受 IPT, 7.0%；延遲抗愛滋病毒治療但是接受 IPT, 4.9%；立即開始抗愛滋病毒治療但沒有接受 IPT, 6.6%；立即開始抗愛滋病毒治療同時接受 IPT, 3.2%）⁴⁵。

針對潛伏結核感染的診斷，所有愛滋病毒感染者，都建議使用結核菌素皮膚試驗（tuberculin skin test [TST]）或血液丙型干擾素釋放試驗（interferon-gamma release assay，以下簡稱 IGRA）進行潛伏結核感染的診斷。但是這兩個方法的診斷有其限制。陰性反應無法完全排除活動性結核的診斷，故避免依賴此檢驗來排除發病。

在一篇系統回顧分析 12 個隨機對照試驗結果顯示，潛伏結核感染預防性治療比起安慰劑可以在愛滋病毒感染者身上減低 33% 未來變成結核病風險，對於 TST 陽性的病人更可以減低 64% 風險，對於 TST 陰性或不明的病人可減低 14% 風險（雖然無顯著統計意義）⁴⁶。在結核病盛行率高的非洲進行的隨機對照試驗，比較愛滋病毒感染者在使用抗愛滋病毒藥物的狀況下，662 個病人接受結核病的預防性治療（IPT），667 個病人使用安慰劑。平均追蹤 2.5 年，之後發生結核病發病的機會，IPT 組為每百人年 2.3 例，安慰劑組為每百人年 3.6 例，降低 0.63 倍的風險。無論 TST 或 IGRA 陽性或陰性的病人，都可以因為接受 IPT 降低未來結核病發病的風險⁴⁷。因此根據 WHO 2020 年結核預防治療指引⁴⁸，所有愛滋病毒感染者，如果沒有活動性結核病，都應該接受潛伏結核感染預防性治療，作為全面愛滋病治療照護的一部份。已經接受抗愛滋病毒藥物治療的病人、孕婦、之前已經接受結核病治療的病人、免疫低下或甚至沒有 TST 或 IGRA 報告的病人都應該接受潛伏結核感染預防性治療。然而在結核病盛行率不高的地區，對

於 TST 或 IGRA 報告陰性或不明的病人接受潛伏結核感染預防性治療，是否能下降未來結核病發病的風險的目前證據不明，而且考量到潛伏結核感染預防性治療藥物 isoniazid 可能帶來肝毒性的風險，因此在美國，對於愛滋病毒感染者，如果 TST 或 IGRA 陽性反應，排除活動性結核病後，才建議接受潛伏結核感染預防性治療。另外如果有和結核病人有密切接觸，無論 TST 或 IGRA 結果如何，都建議接受潛伏結核感染預防性治療。在台灣，現行推展的政策是 IGRA 陽性或不確定 (Mitogen-Nil<0.5) 的愛滋病毒感染者，排除活動性結核病後，才建議接受潛伏結核感染預防性治療。

根據 2020 美國疾病管制與預防中心潛伏結核預防治療指引⁴⁹，以 rifamycin 為主的治療，包含 weekly rifapentine plus isoniazid for 3 months (3HP)、daily rifampicin monotherapy for 4 months (4R)、daily rifampicin plus isoniazid for 3 months (3HR)，由於效果不亞於傳統 isoniazid 6 個月 (6H) 或 9 個月 (9H)，且具有安全以及高治療完成率的優點，因此列為治療首選。使用時要注意與抗愛滋病毒用藥的藥物交互作用 (可參考表 3-2)。WHO 2020 年潛伏結核感染 (LTBI) 治療指引加入 daily rifapentine plus isoniazid for 1 month (1HP)⁴⁸，國內亦於 2021 年起提供愛滋感染者及矯正機關 LTBI 計畫使用；1HP 處方目前限用於疾管署專案計畫，未來可評估用於其他族群。

3HP 的處方建議使用於大於 2 歲的愛滋病毒感染者。在 2011 年發表在南非針對 1148 位愛滋病毒感染者潛伏結核感染治療的隨機對照試驗，平均追蹤 4 年後，分析病人發生活動性結核病或死亡的機率，3HP 為每百人年 3.1 位，6H (對照組) 的機率為每百人年 3.6 位。結果顯示 3HP 的預防效果不亞於 6H⁵⁰。之後，在 3HP 和 9H 的隨機對照試驗，在經過 517 人年的追蹤後，累積結核病的發生率 3HP 組為 1.01%，9H 組為 3.50%。3HP 的預防效果不亞於 9H⁵⁰。3HP 比起 6H 或 9H 有較少的肝毒性以及較高完治率。此外，3HP 可以在病人返診時直接觀察投藥。在愛滋病毒感染者身上，約有 1% 的病人使用 3HP 會發生類似流感之症狀或全身性藥物反應 (flu-like/systemic drug reaction)⁵¹。大部分可經症狀治療改善。3HP 可以和 efavirenz 600 mg QD 併用不需調整劑量，且可穩定維持病人的病毒抑制⁵²。在健康受試者身上，合併 raltegravir 400 mg BID 一起使用會增加 raltegravir 濃度，但是安全和耐受性良好⁵³。3HP 與 dolutegravir 50 mg QD 合併使用，增加 dolutegravir 36% 的清除，導致 dolutegravir 的 area under the curve 減少 26%，但都可以維持病人的病毒抑制，而且耐受性良好，dolutegravir 劑量不需調整⁵⁴。

4R 的處方目前沒有使用在愛滋病毒感染者身上的臨床試驗。近年的多中心隨機對照試驗中，分析超過 6000 位受試者，使用 4R 和 9H 組未來發生結核病的機率相當，但是 4R 組的受試者比起 9H 組有比較高的完治率和比較低的副作用。但是此試驗，愛滋病毒感染者只有佔 255 位⁵⁵。因此在證據等級上，目前只針對無法使用 3HP 或 9H 的病人才使用 4R 治療。須注意

rifampicin 本身是肝臟 cytochrome p450 (CYP450) 的 inducer，使用上要注意和抗愛滋病毒藥物的交互作用，合併使用時需調整抗愛滋病毒藥物的使用劑量。例如：efavirenz 600 mg QD (不需調整劑量)、raltegravir 800 mg BID 或者 dolutegravir 50 mg BID 配合二種核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NRTIs) 一起使用。

3HR 的處方則建議在藥物交互作用評估許可的狀況下，使用於任何年齡的愛滋病毒感染者。在愛滋病毒感染者身上，使用 3HR 和 6H 組未來發生結核病的機率相當 (每百人年 4.63 vs. 3.48)⁵⁶。不過使用時要考量二個藥物帶來的肝毒性，以及與抗愛滋病毒藥物的交互作用。

至於 daily rifapentine plus isoniazid for 1 month (1HP) 的處方，在一個針對愛滋病毒感染者進行的多中心隨機對照試驗中，平均追蹤 3.3 年後，受試者發生活動性結核病或死亡的機率，1HP 組為每百人年 0.65 位，9H 組為每百人年 0.67 位。1HP 的預防效果不亞於 9H，兩組副作用相當 (6% vs 7%)，1HP 組比 9H 有較高的完治率⁵⁷。

9H 或 6H 的處方的主要缺點是大部分的病人無法完成 6-9 個月的療程。目前沒有隨機對照臨床試驗比較 9H 與 6H 的差別。但早期的研究認為，針對免疫低下的病人，9-10 個月的預防效果可能比 6 個月佳⁵⁸，因此在過去美國的潛伏結核感染治療指引都以 9H 為首選。Isoniazid 使用時會加上 pyridoxine 25-50 mg/day 以預防周邊神經病變。

台灣疾管署目前潛伏結核感染的治療處方有 3HP、3HR、4R、9H 以及 1HP (1HP 限專案對象使用)。考量短程處方安全、有效且完治率較高，因此除指標個案具抗藥或有其他限制外，建議優先使用短程處方。台灣針對於非愛滋病毒感染者執行的臨床試驗顯示，無法完治率 9H 組為 22.1%，3HP 組為 10.6%⁵⁹；而台灣針對愛滋病毒感染者進行的多中心研究顯示，以短程處方 (3HP、1HP) 為主的治療，完治率可達到 91.9%⁶⁰。有三大族群不適合 3HP 治療：孕婦、INH 或 rifampin 抗藥指標個案的接觸者，以及未滿 2 歲之兒童。

在接受潛伏結核感染治療期間，要監測病人的肝功能。愛滋病毒感染者肝功能上升的風險和非感染者相當，但是如果病人本身有慢性病毒性肝炎的病史，風險會增加。如追蹤 ALT(GPT) 超過正常值 5 倍，或臨床有症狀且 ALT 超過正常值 3 倍就建議停藥。

在愛滋病毒感染者身上，即便痰液已經培養出結核菌，病人仍然可以呈現無症狀。肺結核最常見的臨床症狀，包括：咳嗽、發燒、體重減輕、夜間盜汗等，這些症狀對於診斷肺結核具有高敏感度，但低的專一度。愛滋病毒感染者如果使用抗愛滋病毒藥物治療，上述肺結核臨床症狀，比起非愛滋病毒感染者，敏感度會降低。肺結核臨床表現可能出現不明顯或甚至無症狀。反之，如果在嚴重免疫不全的愛滋病毒感染者身上，肺結核臨床表現可能出現高燒、快速進展、及敗血症。而愛滋病毒感染者的結核病，胸部 X 光片的變化與病人的 CD4 淋巴球數有關：淋巴球數高的病人 (CD4>200 cells/ μ L)，X 光表現與非愛滋病毒感染者的肺結核並無兩樣，大多以

肺部病徵為主，胸部 X 光片上較容易看到典型的變化，例如：肺尖的浸潤 (infiltration)，開洞 (cavitation)；淋巴球數低的病人 (CD4<200 cells/ μ L)，胸部 X 光片上不容易看到上述典型的變化，甚至在合併呼吸症狀及痰液培養陽性的病人身上可能出現看來正常的胸部 X 光片。特別在愛滋病毒感染末期的病人，隨著免疫力的低下，容易合併肺外結核 (extra-pulmonary TB) 或瀰漫性結核 (disseminated TB)：如淋巴結核、消化道結核、骨結核、結核性胸膜炎、心包膜炎、結核性腦膜炎等等。

所有臨床上懷疑有結核病的病人，無論是否有肺部症狀都應該做胸部 X 光檢查。肺結核可以發生在任何 CD4 淋巴球數的病人身上。然而在非常嚴重免疫不全的病人身上，甚至可能出現痰液結核菌培養陽性，但胸部 X 光檢查正常的狀況。因此，當懷疑有結核時，建議做三次痰塗片耐酸性染色 (acid-fast stain, AFS) 鏡檢及結核菌培養與鑑定 (包含藥物感受性試驗)。在非常嚴重免疫不全和胸部 X 光沒有開洞的病人，容易出現痰塗片耐酸性染色陰性的狀況。然而痰液結核菌培養的敏感度，卻不受病人免疫不全的程度所影響。另外，肺外結核和瀰漫性結核在愛滋病毒感染者比一般病人容易出現，特別是在嚴重免疫不全的病人身上。肺外結核很容易侵犯淋巴結，因此必要時也可以做淋巴結切片培養及病理檢驗，和血液結核菌培養。但是要注意，在嚴重免疫不全的病人身上，淋巴結的病理檢驗比較不容易出現典型的結核肉芽腫性炎症反應 (granulomatous inflammation)。其他懷疑感染的部位如肋膜液、心包液、腹水、腦脊髓液，都應接受結核耐酸性染色、培養、及核酸增幅檢驗 (nucleic-acid amplification test, NAAT)。NAAT 是利用 PCR 檢測，提供更快速的結核檢驗，對於抗酸性染色陽性的檢體可鑑別是否為結核分枝桿菌或非結核分枝桿菌。NAAT 比 AFS 更敏感，在 AFS 陰性，結核培養陽性的病人有 50-80% NAAT 呈陽性反應，如果連續檢測三次 NAAT，更有 90% 的結核病人呈陽性反應。因此當懷疑有肺結核時，都建議至少送檢一次痰液進行 NAAT。肺外結核也可考慮肺外檢體送 NAAT 檢驗，但敏感度通常低於痰液。

Xpert MTB/RIF 則是利用 NAAT 的結核 PCR 檢測，同時檢測 rifampin 的抗藥位點 (*rpoB* gene)。Xpert MTB/RIF 已經廣泛用於資源缺乏且結核高盛行率的國家，當成診斷結核的第一線工具。根據 2019 Cochrane 的系統分析，對於肺結核的診斷，整體而言 Xpert MTB/RIF 的敏感度為 85% (95% 信賴區間, 82-88%)，特異度為 98% (97-98%)。敏感度在 AFS 陽性時為 98% (97-98%)，AFS 陰性時為 67% (62-72%)。非愛滋病毒感染者敏感度為 88% (83-92%)，特異度為 98% (97-99%)。愛滋病毒感染者敏感度為 81% (75-86%)，特異度為 98% (97-99%)⁴⁹。另外，Xpert MTB/RIF 對於肺外結核的敏感度，在結核染色陽性時為 95%，染色陰性時為 69%⁵⁰。在不同檢體的敏感度分別為淋巴結 (96%)、腦脊髓液 (85%)、胃液 (78%)、肺肋膜液 (34%)，其他非肺肋膜體液 (67%)。

Xpert MTB/RIF Ultra 是第二代 Xpert MTB/RIF，具有更好的敏感度。傳統的 Xpert 檢測極限為 113 colony forming units (cfu)，第二代 Xpert Ultra 檢測極限為 16 cfu。根據 2019 Cochrane 的系統分析，對於肺結核的診斷，整體而言 Xpert MTB/RIF Ultra 的敏感度為 88% (85-91%)，特異度為 96% (94-97%)⁴⁹。針對愛滋病毒感染者的結核腦膜炎診斷，非洲的前瞻性研究指出，Xpert MTB/RIF Ultra 的敏感度為 70%，傳統 Xpert MTB/RIF 的敏感度為 43%。腦脊髓液超過 6 ml 可以增加診斷敏感度⁵¹。不過，在稍後越南的隨機對照試驗中，針對 205 位疑似結核腦膜炎的病人，隨機分配到 Xpert 或 Xpert Ultra 組。結核腦膜炎診斷敏感度，Xpert 組為 39.6% 相較於 Xpert Ultra 組為 47.2% ($p=0.56$)，特異性兩組都是 100%。非愛滋病毒感染者，敏感度為 Xpert 組為 22.9% 相較於 Xpert Ultra 組為 38.9% ($p=0.23$)。愛滋病毒感染者，敏感度為 Xpert 組為 76.9% 相較於 Xpert Ultra 組為 64.3% ($p=0.77$)⁵²。Xpert MTB/RIF Ultra 針對結核腦膜炎的診斷能力並沒有優於 Xpert MTB/RIF。因此 WHO 建議 Xpert MTB/RIF 以及 Xpert MTB/RIF Ultra 都可以做為所有年齡的肺結核初步診斷工具。針對兒童以及肺外結核，也建議 Xpert MTB/RIF 以及 Xpert MTB/RIF Ultra 作為診斷工具。

Lipoarabinomannan(LAM)，可以用病人的尿液來檢測結核菌細胞壁多醣體(polysaccharide)。LAM 的診斷效用因為靈敏度低而受限，不過他的好處是利用尿液檢體，可以有即時取得檢體的優點。LAM 的檢測建議用在 CD4 淋巴球數較低的病人 (<100 cells/ μ L) 有比較好的效益。根據 2019 Cochrane 的系統分析，lateral flow urine LAM (LF-LAM) 在愛滋病毒感染者結核病的診斷，整體而言敏感度為 42% (31-55%)，特異度為 91% (85-95%)。在 CD4 淋巴球數較低的病人 (<100 cells/ μ L) 敏感度為 54%，在 CD4 淋巴球數 101-200 cells/ μ L 的病人敏感度為 24%，在 CD4 淋巴球數 >200 cells/ μ L 的病人敏感度僅剩 16%⁵³。傳統的 LF-LAM 是使用 AlereLAM，在尿液中偵測 LAM 的極限是 500 pg/ml，新一代 FujiLAM 敏感度增加，在尿液中偵測 LAM 的極限是 50 pg/ml，敏感度可以從原來的 53% 提升到 74%⁵⁴。臨床上合併 LAM 和其他診斷工具(如 Xpert MTB/RIF)，可以提升結核的診斷率。在非洲進行的隨機對照試驗中，兩組各有 1287 位愛滋病毒感染病人，兩組病人都做痰液 Xpert MTB/RIF 檢測，試驗組加做尿液 LAM 及 Xpert 檢測，對照組則沒有做尿液檢測。兩組病人依據治療指引接受結核治療及抗愛滋病毒藥物。追蹤到第 56 天，試驗組的死亡率為 18%，對照組為 21%，兩組沒有差別。但是在次族群分析中，發現在 CD4 淋巴球數 <100 cells/ μ L 的病人，發現有加做尿液 LAM 檢測的試驗組，在第 56 天有較低 (少了 7.1%) 的死亡率⁵⁵。

免疫學的結核相關檢測包括 TST 和 IGRA。但這些檢測呈陽性反應，僅能代表曾經有結核菌感染。TST 與 IGRA 呈陰性反應並無法排除活動性結核病。在愛滋病毒感染的病人合併活動性結核病時，僅有 71.6-80.5% 的病人 IGRA 呈現陽性反應⁵⁶。

抗藥性菌株檢測方面，傳統結核藥物敏感測試 (drug-susceptibility test, DST) 都建議要檢驗，以作為調整結核用藥的依據。不過缺點是因為結核菌生長速度緩慢，一般報告時間至少需要 6 週。利用基因突變位點的偵測，可以提供另一個快速檢測結核菌抗藥的方法。Xpert MTB/RIF 可以檢測 rifampin 抗藥基因，line-probe assay (LPA) 與即時聚合酶鏈鎖反應檢測 (real-time PCR assay) 技術套組，可同時判定結核分枝桿菌群及檢測 rifampin 及 isoniazid 抗藥基因。根據 2019 Cochrane 的系統分析，對於 rifampin 抗藥的診斷，Xpert MTB/RIF 的敏感度為 96% (94-97%)，特異度為 98% (98-99%)。Xpert MTB/RIF Ultra 與 Xpert MTB/RIF 相當⁶¹。

愛滋病毒感染者結核病的治療藥物種類原則上與非愛滋病毒感染者相同，一開始都應使用 isoniazid (INH)、rifampin (RMP)、pyrazinamide (PZA)、ethambutol (EMB) 四合一治療。對於無結核菌抗藥且沒有併發症的患者，一般而言，採用 INH + RMP + PZA + EMB 2 個月，再 INH + RMP 4 個月。對於最佳結核病治療的時間目前尚未有定論。美國一個觀察研究⁶²和國內健保資料庫分析研究顯示⁶³，較長服藥時間 (9 個月) 其復發機會低於傳統建議的 6 個月的服藥時間，但仍缺乏隨機分組的臨床試驗比較服藥時間長短和治療成功率的關係。根據新近發表的綜合分析的研究結果，也是建議愛滋病毒感染者發生結核病時，服用抗結核藥物的療程應延長成為九個月⁶⁴。雖然目前缺乏隨機分組的臨床試驗比較服藥時間長短和治療成功率的關係，我們建議愛滋病毒感染者發生結核病時，如果結核菌並非多重抗藥，依據國內現有抗結核藥物的使用建議，治療期程為 9 個月。如果是神經系統的結核病，服用抗結核藥物的療程則是 12 個月。

對於神經系統的結核病，在越南針對 817 位結核腦膜炎治療的隨機對照試驗 (其中 349 位是愛滋病毒感染者)，控制組用標準結核治療 (包含 RMP 10 mg/kg/day) 9 個月，試驗組用強化結核治療 (包含前 8 個星期 RMP 15 mg/kg/day 和 levofloxacin 20mg/kg/day，之後用標準結核治療) 9 個月。隨機分組後追蹤 9 個月，結果發現無論有無合併愛滋病毒感染，兩者的存活率相當，副作用也相當⁶⁵。對於中樞系統結核感染，應考慮加上輔助性類固醇治療。在越南的隨機對照試驗中⁶⁶，受試者 545 個中樞系統結核感染，其中有 98 位愛滋病毒感染病人，輔助性類固醇治療的療程如下：dexamethasone 0.4 mg/kg/day week1，0.3 mg/kg/day week2，0.2 mg/kg/day week3，0.1 mg/kg/day week4，之後改口服類固醇持續治療 4 週，劑量由 4 mg/day 每週減 1mg。對於結核腦膜炎的病人，比較使用安慰劑的病人，平均追蹤 274 天之後，類固醇的使用可以減少 31% 病人的死亡率，但並沒有明顯降低嚴重神經系統併發症的預後。此結果在合併愛滋病毒感染的病人身上並沒有看到顯著的差別⁶⁶。

針對心包膜結核病人，輔助性類固醇治療則不建議使用。南非的隨機對照試驗分析 1400 位心包膜結核的病人，使用類固醇治療，比較使用安慰劑的病人，平均追蹤 636.5 天之後，兩組病人未來整體發生死亡、心包填塞 (cardiac tamponade)、窄縮性心包炎 (constrictive

pericarditis) 的機率並無差異。但是單看窄縮性心包炎，輔助性類固醇治療比起使用安慰劑，可以減少其發生的機會 (4.4% vs. 7.8%)。不過，接受輔助性類固醇治療的病人有較高的機會 (3.27 倍) 得到癌症，主要是增加愛滋病毒相關的癌症⁶⁷。

罹患結核病的愛滋病毒感染者應在治療結核病的同時，亦接受抗愛滋病毒藥物的治療。但同時治療愛滋病與結核病時，需特別考量到病人藥物順從性、藥物間的交互作用 (rifamycins 和抗愛滋病毒藥物)、藥物副作用的重疊加成、IRIS 的發生 (特別容易在 CD4 淋巴球數較低的狀況)。開始抗愛滋病毒藥物治療的時機大略分為以下幾點：(1) CD4 淋巴球數小於 50 cells/ μ L 的病人，若沒有合併結核病腦膜炎，專家建議於開始抗結核藥物治療的二星期之內，開始抗愛滋病毒藥物治療；(2) CD4 淋巴球數大於或等於 50 cells/ μ L 的病人，若明顯體力衰弱、營養狀況不佳、貧血、合併有器官系統功能惡化、患有瀰漫性結核病、但尚無結核性腦膜炎，專家建議於開始抗結核藥物治療後的二星期到四星期時，開始抗愛滋病毒藥物治療；(3) CD4 淋巴球數大於或等於 50 cells/ μ L 的病人，若沒有合併前述嚴重免疫低下或嚴重結核病的狀況，可以考慮延後開始抗愛滋病毒藥物治療。針對 CD4 淋巴球數較高的病人，建議需在開始抗結核藥物治療的八星期之內，開始抗愛滋病毒藥物治療⁶⁸。對於已經在使用抗愛滋病毒藥物的病人，一旦診斷結核病，要立即加上抗結核藥物，並且注意藥物間的交互作用，調整抗愛滋病毒藥物劑量。

另外，在合併結核性腦膜炎的狀況下，何時開始抗愛滋病毒藥物治療目前其實沒有定論。在越南的隨機對照試驗中⁶⁹，比較兩組愛滋病毒感染合併結核性腦膜炎的病人 (共 253 個病人)，一組即時加上抗愛滋病毒藥物 (immediate ART，結核治療後 7 天內加上 ART)，一組延遲加上抗愛滋病毒藥物 (deferred ART，結核治療後 2 個月加上 ART)，兩組病人的平均 CD4 淋巴球數 41 cells/ μ L，追蹤到第 9 個月，兩組的死亡率都相當高 (平均 58%)，並無顯著差異。但值得注意的是即時開始 ART 的病人，比較容易有嚴重藥物副作用出現 (86% vs. 75%)⁶⁹。因此專家建議，在愛滋病毒感染合併結核性腦膜炎的狀況下，開始抗結核藥物治療後的前 2-8 週，加上抗愛滋病毒藥物。然而針對 CD4 淋巴球數小於 50 cells/ μ L 的病人，在嚴密監控藥物副作用以及中樞神經系統的不良反應下，可以考慮於抗結核藥物治療後的第 2 週加上抗愛滋病毒藥物。

抗結核藥物以含 rifamycin 類的處方為主，可選擇 rifampin 或 rifabutin。此類藥物和許多種類的抗愛滋病毒藥物會有不等程度的交互作用，因此需特別留意避免合併使用或者調整藥物劑量。詳細藥物交互作用與劑量使用建議請參考表 3-2。

1. 與核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物合併使用：

絕大部分的核苷酸反轉錄酶抑制劑與 rifamycin 類藥物沒有交互作用，故不必調整劑量。其中 tenofovir alafenamide (TAF) 為細胞主動藥物排除轉運蛋白 P-glycoprotein 的受質，而 rifampin 會誘導 P-glycoprotein，進而下降 TAF 的血中濃度。在健康的受試者身上，

TAF/emtricitabine (FTC) (25/200 mg) once daily 與 rifampin 合併使用，會顯著減低血漿中 tenofovir 濃度，此外，細胞內 tenofovir diphosphate (tenofovir 活性型態) 濃度 (AUC) 減少 36%。但是細胞內 tenofovir diphosphate 濃度仍然比 tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 單獨使用時高出 4.21 倍⁷⁰。但是 TAF/FTC 與 rifampin 合併使用，尚未有在愛滋病毒與結核病共同感染病人身上藥物動力學與控制病毒療效的試驗。

2. 與非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI) 類藥物合併使用：

(a) Efavirenz與rifamycin類藥物合併使用

如果病人在接受結核病治療之初，尚未接受抗愛滋病毒藥物治療，且過去未曾接受非核苷酸反轉錄酶抑制劑且治療失敗的病史，則建議可以採用rifampin為主的抗結核藥物合併含efavirenz的抗愛滋病毒藥物組合。不過，國際原廠TDF/FTC/EFV (600 mg) (商品名Atripla) 的單顆藥物，不再生產，未來愛滋病毒感染者發生結核病，必須同時使用抗愛滋病毒藥物時，將無法取得TDF/FTC/EFV (600 mg) 合併使用。

Rifampin是許多肝臟cytochrome P450系統之同功效酵素 (isoenzyme) 的強效誘導劑，以影響CYP3A4為主；efavirenz則主要經CYP2B6代謝，該酵素僅部分受rifampin誘導，故rifampin與efavirenz併用時，efavirenz濃度僅會下降26%，而rifampin的藥物濃度不變。台大醫院針對愛滋感染者合併結核病的藥物動力學研究，顯示台灣的感染者每日服用含600 mg efavirenz的抗愛滋病毒藥物治療合併使用以rifampin為主的抗結核藥物治療，efavirenz的血中藥物濃度仍可達療效濃度，不需增加efavirenz為800 mg⁷¹。

如果感染者無法耐受rifampin，欲改以rifabutin治療結核病，若選用efavirenz時，需將rifabutin的劑量由標準劑量每日每公斤5毫克 (每日300 mg) 調高至每日450 mg。

(b) Rilpivirine與rifamycin類藥物合併使用

Rilpivirine經由肝臟CYP3A4酵素代謝，不建議與rifampin合併使用。但可與rifabutin合併使用，唯rilpivirine的劑量需由每日25 mg調高至每日50 mg，而rifabutin的劑量不變。

(c) Doravirine與rifamycin類藥物合併使用

Doravirine經由肝臟CYP3A4與CYP3A5酵素代謝，不建議與rifampin合併使用。但可與rifabutin合併使用，唯doravirine的劑量需由每日100 mg QD調高至每日100 mg BID使用，而rifabutin的劑量不變。

3. 嵌合酶鏈轉移抑制劑 (integrase strand transfer inhibitor ， 簡稱INSTI) 與rifamycin類藥物合併使用

Dolutegravir, bictegravir 與 raltegravir 由肝臟酵素 uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 其中的 UGT 1A1 所代謝(dolutegravir 與 bictegravir 同時由 CYP3A4 與 UGT1A1 所代謝)。Rifampin 為 UGT 1A1 的強效誘導劑，會使 dolutegravir 或 raltegravir 的藥物濃度下降，而 rifampin 的藥物濃度不變。建議合併使用 rifampin 時，宜增加 dolutegravir 的劑量至 50 mg 每日兩次，raltegravir 的劑量增加至 800 mg 每日兩次。在臨床試驗中，針對愛滋病毒感染合併結核的病人，在接受 rifampicin 為主的抗結核藥物 8 週內，一組給予 dolutegravir 50 mg BID (DTG 組)，一組給予 efavirenz 600 mg QD (EFV 組) 合併 2 個核苷酸反轉錄酶抑制劑作為抗愛滋病毒藥物治療⁷²。兩組病人追蹤到第 48 週，血液中病毒量 ≤ 50 copies/mL DTG 組 75%，EFV 組 82%，兩組相當。Dolutegravir 50 mg BID 藥物濃度在合併 rifampin 藥物使用同時，與單獨使用 dolutegravir 50 mg QD 濃度相當。兩組結核病治療成功率相當 (DTG 組 88% vs. EFV 組 91%)⁷²。因此在愛滋病毒感染合併結核的病人，如果無法使用 efavirenz 的狀況，Dolutegravir 50 mg BID 是另一個選擇。唯注意在結核病完治停止 rifampin 後，考量 rifampin 半衰期的影響，dolutegravir 50 mg BID 需多使用 2 週之後再轉換回 50 mg QD。

而 elvitegravir co-formulated with cobicistat (EVG/c) (在台灣目前是 Genvoya 複方) 與 bictegravir (在台灣目前是 Biktarvy 複方) 合併使用 rifampin 時，會大量減少 EVG/c, bictegravir (bictegravir 濃度降低 80%) 的藥物濃度，因此不建議合併使用。

Rifabutin 雖亦會誘導 UGT 1A1，但其誘導效能較 rifampin 來得低，因此合併使用時，僅讓 dolutegravir 及 raltegravir 的藥物濃度些許下降，尚未達到需要調高此兩項藥物劑量的程度，且 rifabutin 的藥物濃度不受影響。但 EVG/c 和 bictegravir 的藥物濃度會下降很多，因此不建議合併使用。

4. 蛋白酶抑制劑 (包括 ritonavir-boosted 及 cobicistat-boosted) 與 rifamycin 類藥物合併使用

Rifampin 為肝臟 CYP3A4 酵素的強效誘導劑，會明顯降低蛋白酶抑制劑的血中濃度，因此應避免合併使用。

Rifabutin 雖會誘導肝臟 CYP3A4 酵素，但是僅造成蛋白酶抑制劑血中濃度部分下降；而 ritonavir 為肝臟 CYP3A4 酵素的強效抑制劑，進而抑制 rifabutin 及其活性代謝物的代謝。因此當 rifabutin 與蛋白酶抑制劑合併使用時，需降低 rifabutin 劑量為每日 150 mg，以避免因為劑量過高導致的藥物不良反應。

在同時使用抗結核藥物與抗愛滋病毒藥物時，要特別注意病人可能出現藥物副作用的重疊加成，特別是肝毒性及皮疹反應。在使用標準四種抗結核藥物治療時，約有 5-30% 的病人可能發生肝毒性。大部分的病人症狀是輕微且暫時，只要觀察即可。但是如果發生 ALT 超過 3 倍正常值及合併臨床症狀 (如：發燒、疲倦、噁心、黃疸等) 或 ALT 超過 5 倍正常值，就應該立即

停止可能造成肝毒性的藥物，並檢驗其他造成肝炎的原因（如：A、B、C 肝炎，酒精性肝硬化等）⁷³。暫時替代性的抗結核藥物可以考慮使用 ethambutol、aminoglycoside、moxifloxacin 或 levofloxacin，至少 3 種合併使用。等肝炎穩定後，可以考慮從新給予（re-challenge）抗結核藥物。而如果發生皮疹，要特別注意可能引起的藥物有 rifampin、isoniazid、efavirenz 及 TMP-SMX。如果輕微皮疹，可以加上減緩症狀的治療藥物。如果皮疹嚴重，合併發燒甚至有黏膜侵犯，此時要考慮停止所有可能造成皮疹的藥物，等症狀穩定後，再考慮重新給予抗結核藥物。

TB-IRIS 是加入抗愛滋病毒用藥時，常見的早期併發症。可分為 paradoxical TB-IRIS 以及 unmasking TB-IRIS。Paradoxical TB-IRIS 是指在給予抗愛滋病毒藥物前就已經診斷活動性結核病。接受抗結核用藥之後，病人結核病的臨床症狀已經改善。但加入抗愛滋病毒藥物一星期甚至更久之後，病人出現結核病加劇的現象。常見的臨床症狀包括發燒、淋巴結腫大、或產生新的或惡化的影像學變化。愛滋病毒感染的病人發生 paradoxical TB-IRIS 的機率为 18%，死亡率為 2%⁷⁴。典型的 paradoxical TB-IRIS 大約發生在給抗愛滋病毒藥物後 1-4 星期發生，症狀可長達 2-3 個月甚至更久。容易發生 paradoxical TB-IRIS 的危險因子，包含 CD4 淋巴球數 <100 cells/ μ L、給藥前有較高的愛滋病毒量、瀰漫性結核或肺外結核、給抗結核藥和抗愛滋病毒藥物的時間間距較短（特別是 1-2 個月內）。大部分的 paradoxical TB-IRIS 病人會自己緩解。許多病人可能會需要給予症狀治療（例如退燒）。在南非的隨機對照試驗中，在發生中重度 paradoxical TB-IRIS 的病人中，給予 4 星期的類固醇（1.5 mg/kg/day 2 星期，之後 0.75 mg/kg/day 2 星期），發現有給類固醇的病人比起給予安慰劑的病人，減少了病人住院天數並加速症狀的緩解，不過並沒有降低死亡率⁷⁵。另外，稍早提到在越南的隨機對照試驗中，輔助性類固醇治療對於結核腦膜炎的病人，可以減少死亡率⁶⁶。因此建議 TB-IRIS 如果有侵犯中樞神經，也考慮加上類固醇。大部分 paradoxical TB-IRIS 的病人，如果使用類固醇，絕大多數無法在四個星期內讓病人完全緩解症狀，可能會延長使用到數個月（約 2-3 個月），要依據病人症狀做類固醇的減量。要注意如果病人有 Kaposi's sarcoma 要避免使用類固醇，避免發生危及生命的腫瘤惡化。其他非類固醇的消炎藥物也可以提供臨床症狀輕微的 TB-IRIS 作為症狀緩解。如果淋巴結反覆腫脹，也可考慮細針抽吸來緩解病人症狀。

近年，在南非針對 TB-IRIS 的高風險病人（愛滋病毒感染合併結核，同時 CD4 淋巴球數 <100 cells/ μ L 的病人，給予抗結核藥物的 30 天內加上抗愛滋病毒藥物）進行隨機臨床試驗⁷⁶。一組在開始給予抗愛滋病毒藥物的 48 小時內同時加上類固醇（前 14 天 prednisolone 40 mg/day，之後 14 天 prednisolone 20 mg/day），一組給予安慰劑。之後產生 TB-IRIS 的機率類固醇治療組 32.5%，安慰劑組 46.7%。試驗發現在給予抗愛滋病毒藥物的前 4 週同時加上類固醇治療，可以有效減少 TB-IRIS 發生，且不會因此增加嚴重感染或癌症風險⁷⁶。因此，如果愛滋病毒感染

合併結核，同時 CD4 淋巴球數 <100 cells/ μ L 的病人，排除 Kaposi's sarcoma 與活動性 B 型肝炎的狀況，在近期使用抗結核藥物下開始給予抗愛滋病毒藥物的病人，可考慮預防性類固醇使用。

Unmasking TB-IRIS 是指給予抗愛滋病毒藥物以前沒有診斷出結核病，給予抗愛滋病毒藥物之後，病人產生結核病的急性症狀。最常見的是以肺結核表現，病人的症狀可能類似細菌型肺炎，出現高燒、呼吸窘迫、敗血症、胸部 X 光浸潤。也有病人以局部淋巴結腫大或化膿表現。如果症狀是危及生命的，目前雖然沒有大型臨床試驗佐證類固醇使用與否，專家建議除了標準抗結核藥物治療外，可以考慮加上類固醇。

【全身性禽型分枝桿菌感染，disseminated *Mycobacterium avium* complex disease】

禽型分枝桿菌 (*Mycobacterium avium* complex, MAC) 是環境中就存在的病菌。禽型分枝桿菌傳播的方式主要是經由呼吸道或腸胃道吸入或攝入環境中的病原菌。全身性的非典型分枝桿菌 (non-tuberculosis mycobacteria, NTM) 感染，特別是禽型分枝桿菌感染，是愛滋病毒感染者在免疫功能極差時好發的伺機性感染，通常病人的 CD4 淋巴球數都已低於 50 cells/ μ L。

在嚴重免疫抑制的病人身上，禽型分枝桿菌感染的臨床症狀通常是全身性、多重器官的侵犯。臨床症狀有發燒、盜汗、體重減輕、容易感到疲累、腹瀉、腹痛等。身體檢查可能會發現淋巴結腫大 (常見於氣管旁、腹膜後、主動脈旁，比較少見於周邊)、肝脾腫大；抽血檢查有機會看到貧血、鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase) 上升。常見受影響的系統器官有淋巴系統、肺部、肝臟、脾臟、胃腸道等。愛滋病毒感染者感染瀰漫性禽型分枝桿菌感染和結核病比較，瀰漫性結核病的病人比較容易出現夜間盜汗、周邊淋巴結腫大、痰液抗酸性染色陽性、胸部 X 光呈現肺門過大 (hilar enlargement)、沒有先前的後天免疫不全症候群的定義感染症。而瀰漫性禽型分枝桿菌感染比起結核病較容易出現肝脾腫大、血液 alkaline phosphatase 上升 (超過正常值 2 倍)、血液 gamma-glutamyl transpeptidase 上升 (超過正常值 2 倍)，以及白血球減少⁷⁷。

要診斷全身性禽型分枝桿菌感染需有上述臨床症狀、配合微生物培養的報告，有機會培養出禽型分枝桿菌的器官組織，包括淋巴結、血液、骨髓、胸水、腹水、尿液等。由呼吸道或腸胃道檢體培養出可能是細菌移生或代表著潛在的瀰漫性禽型分枝桿菌感染。對於臨床無症狀，但是呼吸道或腸胃道檢體培養出禽型分枝桿菌的病人，目前並沒有臨床研究證實抗生素治療的臨床功效，因此目前不建議治療。

初級預防性抗生素使用方面，在最近的回顧性世代研究，分析 CD4 淋巴球數低於 50 cells/ μ L 的病人開始使用抗愛滋病毒藥物治療者 (n=157)，未來 12 個月內發生禽型分枝桿菌感染的機會，有預防性投藥組每一百人年為 3.4 例，沒預防性投藥組為每一百人年是 0.8 例，兩組沒有差別。愛滋病毒量 $>1,000$ copies/ml 是未來發生禽型分枝桿菌感染的主要危險因子⁷⁸。另一

個 COHERE 研究發現，新診斷愛滋病毒感染且沒有接受預防性抗生素使用的病人，未來發生禽型分枝桿菌感染的機率為每一百人年 0.74 例。這些數據顯示，在有效的抗愛滋病毒藥物治療下，針對禽型分枝桿菌感染使用初級預防性抗生素，似乎沒有帶來額外效益。因此目前指引，對於愛滋病毒感染確診病人，立即要開始接受抗愛滋病毒藥物治療者，不建議禽型分枝桿菌感染初級預防抗生素使用。對於其他原因無法馬上開始接受抗愛滋病毒藥物治療，且 CD4 淋巴球數低於 50 cells/ μ L 的病人，才建議口服 azithromycin 或 clarithromycin 初級預防^{79,80}。

對於無法耐受 azithromycin 或 clarithromycin 的病人，可以考慮 rifabutin 取代（不過使用前要先排除結核菌感染的可能性，同時也要留意藥物間交互作用（參考表 3-2）。當病人開始使用有效的抗愛滋病毒藥物治療後，便可考慮終止初級預防。

全身性禽型分枝桿菌感染的治療主要依靠抗生素，臨床上常同時使用兩種以上抗生素，以防止抗藥性的產生。初始治療要至少使用兩種抗生素，如果有下列情形則加上第三或四種抗生素：病人的 CD4 淋巴球數低於 50 cells/ μ L、禽型分枝桿菌數量多（血液中 $>2 \log_{10}$ cfu/ml）、尚未使用抗愛滋病毒藥物⁸¹。首選的抗生素是 clarithromycin，其次是 ethambutol，這是初始治療建議的兩個抗生素。Clarithromycin 比 azithromycin 有更多研究資料，而且比 azithromycin 能更快速清除血中禽型分枝桿菌⁸²。不過如果病人無法耐受 clarithromycin 或有藥物交互作用考量時，可以考慮用 azithromycin 替代 clarithromycin。在愛滋病毒感染病人，培養出禽型分枝桿菌時，建議要做 azithromycin 和 clarithromycin 的藥物敏感試驗。如果要使用第三或四種，則由 rifampin（或 rifabutin）、fluoroquinolones（如 levofloxacin、moxifloxacin）或 aminoglycosides（如 amikacin、streptomycin）中選用，共同組成抗生素的藥物組合。在隨機對照臨床試驗中，針對愛滋病毒合併瀰漫性禽型分枝桿菌感染病人，比較 clarithromycin + ethambutol（C+E）、clarithromycin + rifabutin（C+R）或 clarithromycin + ethambutol + rifabutin（C+E+R）治療，第 12 週時，三組 complete microbiologic response 相當（40% vs. 42% vs. 51%）。不過臨床復發率，C+R 治療組 24%，高於 C+E+R 治療組 6%，C+E 治療組 7%。病人的存活率 C+E+R 治療組最高⁸¹。Gordin et al. 的研究也顯示，加入 rifabutin 治療可以減少 clarithromycin 抗藥性產生（禽型分枝桿菌感染復發時，clarithromycin 抗藥性產生 C+E 治療組 14%，C+E+R 治療組 2%）⁸³。因此，禽型分枝桿菌感染治療在 clarithromycin + ethambutol 治療下加入 rifabutin 可提升病人存活率，並減少 clarithromycin 抗藥性產生。Clarithromycin 和 azithromycin 常見的藥物副作用為腸胃道不適、金屬味道、肝指數上升以及皮疹。如果使用 rifabutin 要注意和抗愛滋病毒用藥的藥物交互作用（可參考表 3-2）。

對於有全身性禽型分枝桿菌感染的愛滋病毒感染者，建議抗愛滋病毒藥物可以越早加入越好。儘早加上抗愛滋病毒藥物可以減少未來產生其他伺機性感染的機會，並且增加禽型分枝桿

菌感染的治療成功率。針對禽型分枝桿菌感染的愛滋病毒感染者，如果使用藥物之後臨床反應不佳，建議在禽型分枝桿菌感染治療後 4-8 週重複檢驗血液培養。通常在禽型分枝桿菌感染治療後的 2-4 週內，發燒會改善，血液或組織中的禽型分枝桿菌株數會減少。不過對於全身性禽型分枝桿菌感染病人或免疫非常低下的病人，治療反應可能會較慢。

有關 MAC-IRIS 部分。在英國的一個觀察性研究中，分析了 51 個產生 NTM-IRIS 的病人。發現在 CD4 淋巴球數 <100 cells/ μ L 的病人當中，產生 NTM-IRIS 的機率為 3.5%⁸⁴。開始使用抗愛滋病毒藥物到產生 NTM-IRIS 的平均時間為 3 週。最主要的臨床表現為周邊淋巴腫大 (33%)、肺胸疾病表現 (29%)、腹部疾病表現 (29%)。在治療方面，對於給予抗發炎藥物後反應不佳的病人，可以考慮給予類固醇 (20-40 mg of oral prednisone daily) 4-8 週，有 89% 的病人達到症狀緩解⁸⁴。

治療後 4-8 週臨床沒有改善或持續培養陽性反應，定義為治療失敗。建議要重複培養禽型分枝桿菌，進行 clarithromycin 或 azithromycin 的藥物敏感試驗。由於經臨床試驗證明對禽型分枝桿菌感染有療效的藥物有限，因此在這種狀況下建議建議依據藥物敏感性結果來選擇藥物。建議加上至少兩種體外敏感測試有效的藥物。可考慮的用藥包含 rifabutin、fluoroquinolones (如 levofloxacin、moxifloxacin) 或 aminoglycosides (如 amikacin、streptomycin)。如果 clarithromycin 或 azithromycin 已經呈現抗藥性就建議停用；也可繼續使用，當作免疫調節劑使用。有效的抗愛滋病毒藥物治療，在禽型分枝桿菌感染的治療上，尤其是對於禽型分枝桿菌感染治療失敗的病人，也扮演很重要的輔助治療角色。

禽型分枝桿菌感染治療療程至少需要一年以上、臨床症狀已經消除、使用抗病毒藥物後 CD4 淋巴球數目回升到 100 cells/ μ L 以上滿六個月。符合上述條件才可停止禽型分枝桿菌感染治療^{85,86}。

【細菌性呼吸道疾病，bacterial respiratory disease】

細菌性肺炎為愛滋病毒感染者常見之併發症之一，可以發生在任何疾病階段或是任何 CD4 淋巴球數時。然而愛滋病毒感染者的細菌性肺炎發生率較高，死亡率較高，也較可能會發生菌血症，例如肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)；而若是在一年內發生兩次以上的細菌性肺炎則更是符合愛滋病的定義。容易產生細菌型肺炎的危險因子包含：CD4 數目 <100 cells/ μ L，未使用抗愛滋病毒藥物。其他危險因子抽煙、喝酒、靜脈藥物注射、慢性肝炎、慢性阻塞性肺病、惡性腫瘤、腎功能不全、心臟衰竭、年紀大以及肥胖。

常見的病原其實和一般民眾可能感染之社區型肺炎相同，主要有 *S. pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*。*S. pneumoniae*、*Staphylococcus aureus* 是與流感病毒相關最常見的肺炎

病原菌。較少見的非典型肺炎之病原，例如 *Legionella pneumophila*、*Mycoplasma pneumoniae* 以及 *Chlamydophila species*。病人如果 CD4 淋巴球數 < 100 cells/ μ L，或有嗜中性白血球缺乏症，或肺部本身有病變（例如嚴重慢性阻塞性肺病，支氣管擴張）則要考慮有 *Pseudomonas aeruginosa* 的風險。*S. aureus*（包含 MRSA）則要考慮在最近有流感病毒感染，有靜脈藥物注射病史，或雙側嚴重的壞死性肺炎（necrotizing pneumonia）病人身上。

愛滋病毒感染病患的肺炎在臨床症狀上和非愛滋病毒感染者一樣，以急性病徵為主，包含發燒、畏寒、寒顫、胸痛、咳嗽帶有濃痰以及呼吸困難，但需注意若是以亞急性病程表現，則需特別注意特殊病原，例如肺囊蟲肺炎、結核病或是慢性黴菌感染的可能性。在診斷的步驟與原則上，和面對非愛滋病毒感染者一樣，都會需要評估肺部 X 光、收集痰液進行格蘭氏染色與細菌培養和血液培養，還有要考慮收集尿液檢體進行 *Legionella spp.* 與肺炎鏈球菌的抗原檢驗。若有肺囊蟲肺炎的考量時，則考慮用支氣管鏡取得支氣管沖刷液檢驗；若是有肋膜積水時則考慮抽取肋膜液進一步檢驗。愛滋病毒感染病患細菌性肺炎治療的原則也和非愛滋病毒感染者的原則一樣，基本上都是根據常見的病原進行抗生素的選擇。

預防愛滋病毒感染病患發生細菌性肺炎的方式，主要是施打肺炎鏈球菌疫苗（pneumococcal vaccine）和流感疫苗，以及儘早使用抗愛滋病毒藥物增加免疫力。對於肺炎鏈球菌，則建議所有的愛滋病毒感染者均需要接種肺炎鏈球菌疫苗。現有的疫苗主要有多醣體疫苗（polysaccharide）和共價結合（conjugated）疫苗兩種：

1. 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗（23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; PPV23）：早期的許多觀察性研究顯示能夠減少肺炎鏈球菌菌血症的風險⁸⁷，可針對 23 種不同血清型的肺炎鏈球菌，但免疫產生力較差。
2. 13 價肺炎鏈球菌共價結合疫苗（13-valent pneumococcal conjugated vaccine; PCV13）：針對最常引起肺炎感染的 13 種血清型的肺炎鏈球菌，免疫產生力以及免疫的記憶力較好，建議使用在愛滋病毒感染者或是有免疫缺乏風險的成年人⁸⁸。

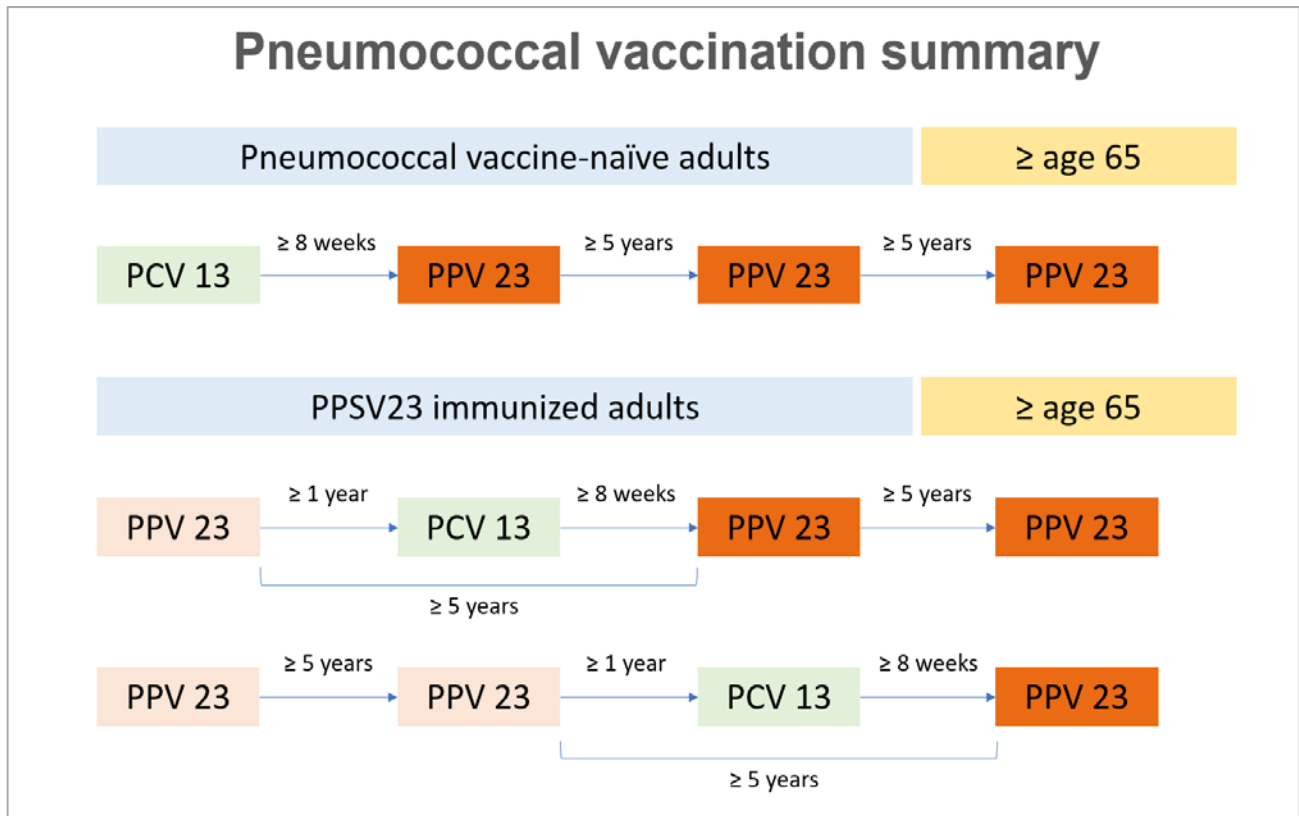


圖 3-1、肺炎鏈球菌疫苗時程示意圖

疫苗的建議接種情形，如圖 3-1 所示，共有二種情形⁸⁹⁻⁹¹：

1. 從未接種過肺炎鏈球菌疫苗者：最好是先接種 PCV13 一劑，若 CD4 淋巴球數在 200 cells/ μ L 以上，則在 8 週後可以追加 PPV23；但若是 CD4 淋巴球數小於 200 cells/ μ L，則在 8 週後，或等到 CD4 淋巴球數上升至超過 200 cells/ μ L 以後，再追加 PPV23；每隔 5 年以上，可追加 PPV23，一生中施打 PPV23 不要超過三劑。
2. 曾經接種過 PPV23 疫苗者：若未曾追加過疫苗，建議間隔 PPV23 一年以後再給與 PCV13，之後間隔 8 週以上，且兩次 PPV23 間隔在 5 年以上則可以再追加 PPV23；若是已接種過第二次 PPV23（第一劑和第二劑須間隔 5 年以上），離第 2 劑 PPV23 一年以上可再追加 PCV13，之後間隔 8 週以上，且兩次 PPV23 間隔在 5 年以上則可以再追加 PPV23。

另外，針對愛滋病毒感染病患的流行性感冒疫苗接種建議是，即將進入流感流行季節前每年施打一次，但是不宜施打活性減毒疫苗。在美國的研究，比較大於 18 歲愛滋病毒感染者，一組接受標準劑量三價流感疫苗施打 (0.5 ml，內含 15 μ g antigen)，一組接受高劑量三價流感疫苗施打 (0.5 ml，內含 60 μ g antigen)⁹²。分析在疫苗施打後 21-28 天的血清保護力，高劑量疫苗施打優於標準劑量疫苗施打組 (96% vs. 87%)。兩組因疫苗施打產生的副作用相當⁹²。在

美國，高劑量流感疫苗適用於大於 65 歲成年人。此外，對於 B 型嗜血桿菌疫苗由於感染發生率低，除非接受過脾臟切除，否則沒有特別建議需要施打。

至於肺炎的經驗性治療以及細菌對應建議抗生素治療，依一般肺炎治療準則，請參考 2018 年台灣肺炎治療指引（可至台灣感染症醫學會網站下載 <https://reurl.cc/qmL6j3>）。

【細菌性腸道感染，bacterial enteric infections】

革蘭氏陰性菌所致的腸道感染，在愛滋病毒感染者的發生率，比一般族群患者至少高出十倍，其中又以 CD4 小於 200 cells/ μ L、愛滋病患者之風險更高。若能持續服用抗愛滋病毒藥物，或是 CD4 大於 200 cells/ μ L，風險隨之下降^{2,94}。愛滋病毒感染患者的細菌性腸道感染，最常見致病菌包含 *Salmonella*、*Shigella*、*Campylobacter*、*E. coli*、*Clostridium difficile*（尤其是 CD4 小於 50 cells/ μ L 患者），其危險因子則有吃入被污染的食物或飲水、口肛交行為，或是愛滋病毒感染相關之腸道免疫狀態改變^{2,95}。

細菌性腸道感染的臨床表現通常包含了三種主要的症候群：(1) 自我緩解或症狀輕微的胃腸炎；(2) 腹瀉合併發燒、血便、體重下降，甚至有菌血症；(3) 菌血症合併腸道以外的症狀（例如關節炎），腸胃道的症狀不一定同時或在之前出現。愛滋病毒感染患者若呈現免疫低下狀態（CD4 < 200 cells/ μ L），發展出嚴重的臨床表徵的風險又更高。嚴重腹瀉定義為一天大於六次稀便（稀便的定義是大便的形狀由便盆決定），或合併血便，或伴隨發燒畏寒²。此外，再發的 *Salmonella* 菌血症也被界定為愛滋病的定義性疾病²。診斷則以病史詢問為首要，包含症狀（發燒、腹痛、血便），以及旅遊史（是否至衛生條件較差國家）、群聚史（生活密切之親友是否有相同症狀）、接觸史（未煮熟餐點、未煮沸生水、口肛交）、職業等等。糞便檢體細菌培養需採用選擇性培養基，包括針對 *Campylobacter*、*Shigella*、*Salmonella* 的培養皿，*Campylobacter* 另需特殊條件（42°C）。由於 HIV 感染者罹患細菌性腸道感染，合併菌血症機率較高，同時也為了提高診斷率，應做血液培養。隨著越來越多抗藥性菌株的出現，在給予經驗性抗生素時，也應該要考慮各地是否有獨特的抗藥性^{2,11}。

以下我們根據不同的致病細菌，提供個別建議：

治療 *Salmonella species*

在美國，非傷寒沙門氏菌（non-typhoid *Salmonella*, NTS）是細菌性腸道感染常見的病菌。未煮熟的雞蛋、肉類、乳製品都可能帶有 NTS。小於五歲的兒童、大於五十歲的中老年人、免疫低下患者（接受類固醇、免疫抑制劑、化療患者、HIV 感染者）都是高風險族群。沙門氏菌感染的臨床表徵，從輕微的腸胃炎症狀，到嚴重的菌血症、感染性關節炎、感染性動脈瘤都有可能發生^{2,96,97}。

治療的部分，若是免疫正常成人 (immunocompetent hosts) 發生輕微症狀的非傷寒沙門氏菌感染，投予抗生素反而延長腸道複製並釋放細菌的時間。但根據美國洛杉磯衛生部門的調查，愛滋病毒感染者因非傷寒沙門氏菌感染而併發菌血症的風險，為非愛滋病毒感染者的 20-100 倍；因非傷寒沙門氏菌感染而死亡的風險為非愛滋病毒感染者的 7.44 倍⁹⁸，因此目前建議愛滋病毒感染者得到非傷寒沙門氏菌感染都應該投予抗生素。根據台大醫院的回溯性研究，納入 1994-2006 年共 93 位 HIV 合併 NTS 菌血症患者，發現 *S. Cholerasuis*、*S. Enteritidis*、*S. Typhimurium* 各占 28%、35%、37%。理論上愛滋病毒感染者得到非傷寒沙門氏菌感染不僅容易併發菌血症，菌血症復發率也相對較高，但自從 1997 年台灣推行抗愛滋病毒的雞尾酒療法之後，菌血症復發率從過去的 25% 大幅下降至 3.9%。由此可知，儘快投予抗愛滋病毒藥物，恢復患者的免疫力，也有助於改善預後⁹⁹。

根據美國 DHHS 愛滋診治指引，治療非傷寒沙門氏菌感染的首選抗生素以 fluoroquinolones 為主，再根據藥物敏感試驗調整為 TMP/SMX 或第三代頭孢子素 (ceftriaxone、cefotaxime)²。美國 IDSA 感染性腹瀉診治指引則將 ciprofloxacin 與 ceftriaxone 並列首選¹¹，原因在於非傷寒沙門氏菌抗藥性問題逐年增加：前段引述之台大醫院研究發現，fluoroquinolones 抗藥性比例從 1997 年以前的 0%，到 2002 年以後的 34.2%，抗藥性集中在 *S. Cholerasuis*⁹⁸。林口長庚調查該院 1987-2000 年共 501 株 *S. Cholerasuis*，發現 fluoroquinolones 抗藥性原本維持 0%，直到 1999 年以後急速攀升，2001 年則高達 60%¹⁰⁰。

抗生素治療沙門氏菌感染的適當療程，目前沒有定論，一般建議 7-14 天，若已產生菌血症則建議治療 14 天。如果菌血症持續或有其他病灶 (血管內感染、關節炎、骨髓炎)，則療程要更長。此外，CD4 小於 200 cells/ μ L 的愛滋病狀態應延長療程，建議抗生素治療 2-6 週，並且應考慮在療程結束後繼續次級預防，直到 CD4 大於 200 cells/ μ L 且病毒量控制良好，再停止次級預防²。

治療 *Shigella species*

桿菌性痢疾 (bacillary dysentery) 是志賀氏菌 (*Shigella species*) 引起的腸道傳染病，在台灣屬於第二類法定傳染病。志賀氏菌傳染力強，只要 10-100 個細菌就可致病，並可藉由糞口傳播，至今仍在全球各地公衛條件不佳地區，或是人口密集機構如監獄、安養中心，經由受汙染的飲水或食物造成地區性流行。自 1990 年代起美國疾管署與加州新興傳染病監測網 (CEIP) 開始注意到，公衛條件相對較佳的舊金山都會區亦出現桿菌性痢疾群聚事件，且多為男同志、愛滋病毒感染者、曾有口肛交行為，進一步分析證實前述三項為桿菌性痢疾的危險因子^{101,102}。目前在男同志族群傳播的志賀氏菌，主要流行菌種為 *S. sonnei* 與 *S. flexneri*。

桿菌性痢疾的臨床表徵，包含腹瀉、發燒、噁心、嘔吐、腹痛、裡急後重，也就是典型下痢 (dysentery) 的症狀。診斷則依賴糞便或血液的細菌培養，近年亦可藉由 multiplex PCR 的分子診斷技術，以提高敏感度¹¹。

桿菌性痢疾的治療，依據美國 DHHS 愛滋診治指引，首選藥物為 ciprofloxacin 治療 7-10 天，若有藥物敏感試驗結果，亦可採用替代方案 TMP/SMX 或 azithromycin²。美國 IDSA 感染性腹瀉診治指引則將 ciprofloxacin、ceftriaxone 並列為首選，而 TMP-SMX、ampicillin 列為替代方案¹¹，原因在於抗藥性問題逐年增加。回顧台灣的桿菌性痢疾，2015 年起本土個案為男同志的比例漸增。疾管署曾分析該年 3-5 月發生於男同志的疫情，發現致病菌為 *S. sonnei*，而 ciprofloxacin 抗藥性比例 100%，基因型則與日本、美國流行菌株相近¹⁰³。疾管署又分析 2015-2016 男同志流行之 *S. flexneri* 3a 亞型，發現 azithromycin 抗藥性比例高達 90%¹⁰⁴。而 2016 年的志賀桿菌抗藥性監測報告，亦指出該年 *S. sonnei* 對 ciprofloxacin 抗藥性比例竟高達 50%，但 ceftriaxone 敏感性仍為 100%。因此，本指引建議在台灣應針對所有臨床志賀氏菌株執行藥物敏感性試驗，以確保治療效果。首選經驗性抗生素為第三代頭孢子素如 ceftriaxone，再根據藥敏試驗結果調整。療程通常為 7-10 天，最嚴重者如菌血症則為 14 天。至於 azithromycin 則不建議用在合併菌血症的患者。本指引亦不建議預防性給予抗生素，僅根據美國 DHHS 愛滋診治指引，建議 CD4 小於 200 cells/ μ L 的患者可延長療程至 6 週。儘早開始抗愛滋病毒藥物能減少復發機會²。

治療 *Campylobacter* species

曲狀桿菌 (*Campylobacter*) 是細菌性腸道感染最常見的致病菌之一，即便在公衛條件佳的已開發國家也經常造成疫情。最常見前三名菌種分別是 *C. jejuni*、*C. coli*、*C. fetus*。就細菌性腸胃炎而言，*C. jejuni* 比例遠大於其他非曲狀桿菌 (non-*C. jejuni*)，然而非曲狀桿菌較容易有腸道外併發症，比如菌血症¹⁰⁵。根據澳洲研究，回溯分析 1985-1995 年共 1006 位 *C. jejuni* 腸胃炎的患者，其中有 121 位 (12%) 為愛滋病毒感染者。進一步將研究對象分成愛滋病毒感染者、非愛滋病毒感染者，發現前者較易併發菌血症 (8.3% vs. 1.6%)，並且集中在 CD4 小於 100 cells/ μ L 的愛滋病患者。愛滋病毒感染者併發菌血症的死亡率明顯較高 (40% vs. 0%)。由此可知愛滋病毒患者若感染曲狀桿菌，症狀較嚴重、較易併發菌血症、死亡率較高¹⁰⁶。自 2010 年起北美地區開始注意到曲狀桿菌流行於男同志族群，甚至有抗藥性菌株在國際間傳播¹⁰⁷⁻¹⁰⁹。

目前曲狀桿菌感染仍然要依賴症狀 (發燒、腹瀉)、細菌培養 (血液、糞便) 才能確診。需注意曲狀桿菌屬於挑剔性生物 (fastidious organism)，應採用特殊培養基並在 42°C 環境中培養。然而即便實驗室提供上述培養條件，與分子診斷工具如 16S rRNA qPCR 相比，仍有可能低估實際盛行率¹¹⁰。

曲狀桿菌感染的治療，若是針對免疫正常、症狀輕微的腸胃炎患者，不一定需要投予抗生素，通常症狀於一週內緩解。若患者相對症狀嚴重，如高燒、持續血便、腹瀉超過一週，或是患者為孕婦、愛滋病毒感染者，則應投予抗生素。美國 DHHS 愛滋診治指引建議 ciprofloxacin 7-10 天或口服 azithromycin 5 天，菌血症可採 ciprofloxacin 治療 14 天，不建議採用 azithromycin²。美國 IDSA 指引將 azithromycin 列為首選，而 ciprofloxacin 則列為替代藥物¹¹。事實上不同種類曲狀桿菌對於 fluoroquinolone 和 azithromycin 的抗藥性比例也不同。台大醫院曾回溯 1998-2008 年曲狀桿菌菌血症患者，其中 62.5%是 *C. coli*，25%是 *C. fetus*，12.5%是 *C. jejuni*，對 ciprofloxacin 敏感性分別是 33.3%，50%，0%¹¹¹。本指引建議應依藥物敏感試驗調整抗生素，我們不建議給予初級或次級預防性抗生素。如果是反覆感染時可延長抗生素療程至 2-6 週。儘早開始抗愛滋病毒藥物治療則能夠減少復發之機會。

參、HIV 患者常見之伺機性黴菌感染

【肺囊蟲肺炎，*Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP)】

肺囊蟲肺炎的致病原是 *Pneumocystis jirovecii*，是一種黴菌。此黴菌主要通過空氣傳播 (airborne route)。疾病的發生可能是新感染或潛伏感染再活化²。肺囊蟲肺炎是愛滋病毒感染者最常見的肺部併發症，九成以上好發於 CD4 淋巴球數低於 200 cells/ μ L 的病人。臨床初期表現往往以乾咳、發燒、持續惡化的呼吸困難為主，病程發展為亞急性，約數天到數週。病人常同時合併口腔念珠菌感染 (oral candidiasis)。低血氧症 (hypoxemia) 是臨床最典型的實驗數值異常，程度可從輕微到嚴重。血液檢驗常會出現乳酸脫氫酵素 (lactate dehydrogenase ; LDH) 上升，但非特異性。這兩種血液檢驗也可用於評估疾病的嚴重程度、預測疾病的預後和追蹤治療的成效。典型的胸部 X 光片可以看到雙側肺門對稱性瀰漫性浸潤 (butterfly pattern) 的表現，在疾病很早期的胸部 X 光片可能呈現正常表現，也可能出現非典型的胸部 X 光片表現，如結節 (nodular)、囊腫 (cyst)、不對稱浸潤等。有時甚至會出現氣胸，但是鮮少出現開洞 (cavitation) 或肋膜積水 (pleural effusion) 的病兆。胸部電腦斷層可見多發性毛玻璃 (ground-glass) 狀變化。18%的病人在診斷肺囊蟲肺炎同時肺部也合併其他感染症，例如肺結核、其他細菌性感染等。

肺囊蟲肺炎的確切診斷需靠組織切片、支氣管鏡沖刷液 (bronchoalveolar lavage fluid)、或痰液的組織細胞病理學特殊染色證實 (如 Giemsa、Grocott-Gomori methenamine、silver toluidine blue stain)。各種呼吸道檢體的敏感度如下：痰液 (induced sputum) <50%到 90%不等、支氣管鏡沖刷液 90~99%、支氣管或肺組織切片 95~99%。Polymerase chain reaction (PCR) 檢測提供另一個診斷工具，比起組織細胞染色，它具有高敏感度的優點，但無法區別是否為移生或致病

菌。定量的 PCR 檢測中，較高的肺囊蟲檢測數量可能代表臨床有意義的感染。1,3 β -D-glucan (β -glucan) 是肺囊蟲的細胞壁組成成分之一，因此病人的 β -glucan 也會呈現陽性反應，但同樣的無法和其他黴菌感染（如口腔念珠菌）做鑑別診斷，因此特異度很低。

CD4 淋巴球數低於 200 cells/ μ L 的病人，都建議接受口服 trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) (160/800 mg/day 或 80/400 mg/day) 來作為初級預防。TMP-SMX 使用同時也可以預防弓蟲腦炎。針對無法耐受 TMP-SMX 的病人，可以使用 dapsone 100 mg QD。當病人接受抗愛滋病毒藥物治療，CD4 淋巴球數高於 200 cells/ μ L 超過 3 個月之後，便可考慮終止初級預防。在 2010 年歐洲的 COHERE 研究發現當病人接受抗愛滋病毒藥物治療，達到血漿中病毒量 <400 copies/ml，即便 CD4 淋巴球數恢復到介於 100-200 cells/ μ L，停止初級預防仍是安全的¹¹²。在 2020 年，COHERE 針對 4,813 個病人的觀察性研究更指出，無論病人 CD4 淋巴球數多寡，只要病人平均 3 個月中連續兩次血漿中病毒量 <400 copies/ml，終止初級預防仍是安全的¹¹³。

肺囊蟲肺炎治療的首選藥物是 TMP-SMX (TMP 15-20 mg + SMX 75-100 mg) /kg/day 每六到八小時靜脈注射)。雖然缺乏隨機對照試驗佐證，但減低 TMP-SMX 的劑量可以減少副作用並且達到治療效果。如將 TMP 劑量降為 12 mg/kg/day 可減少發生 acute psychosis 的風險¹¹⁴。針對 dihydropteroate synthase (DHPS) 突變造成肺囊蟲對 sulfonamides 的抗藥性，其對臨床治療造成的影響尚不明確。針對病情嚴重（血氧低於 70 mm Hg、PAO₂-PaO₂ 差異 \geq 35 mm Hg）的病人，必須在開始肺囊蟲肺炎治療後 72 小時內給予類固醇¹¹⁵，以減少治療後引起的肺部發炎反應和增加急性期存活的机会。在沒有類固醇治療的狀況下，典型的肺囊蟲肺炎治療在前期 3-5 天內會有臨床表徵惡化的現象，主要是因為抗生素治療導致肺囊蟲細胞壁溶解而引起的炎症反應。肺囊蟲肺炎治療時間建議為 21 天。TMP-SMX 是治療最有效的藥物，但有不少的副作用，如皮疹 (30-55%)，肝炎 (20%)，血球抑制 (30-40%)，高血鉀等。近年來觀察到 TMP-SMX 亦會導致急性精神病 (acute psychosis)，其發生機率和 TMP 使用的劑量相關 (0% at TMP \leq 12mg/kg/day，23.5% at TMP \geq 18mg/kg/day)¹¹⁴。若病人無法耐受 TMP-SMX 或產生過敏，此時可把藥物換成 clindamycin 加上 primaquine 以完成 21 天的治療。不過目前疾病管制署並不提供 primaquine，僅能提供 dapsone 給愛滋病毒感染者做為預防使用，申請方式請逕行至疾病管制署網站下載使用。Echinocandins 主要抑制 1,3 β -D-glucan (β -glucan)，是肺囊蟲的細胞壁組成成分之一，因此可考慮使用 echinocandins 當作替代療法(如 caspofungin 或 anidulafungin)¹¹⁶⁻¹¹⁸。但 echinocandins 在肺囊蟲肺炎治療的文獻證據依舊十分有限，在台灣的病例分析報告指出，使用 echinocandins 作為替代療法的病人，因肺囊蟲肺炎相關的死亡率為 14.7%；其中肺囊蟲肺炎輕症的死亡率為 0%、中至重症的死亡率為 29%¹¹⁸。Echinocandins 目前建議用於首選 TMP-SMX 治療無效，或無法耐受 TMP-SMX 時的救援性治療 (salvage therapy)¹¹⁹。

另外，抗愛滋病毒藥物應該盡快於 2 週內給予^{120,121}。在 ACTG A5164 的隨機對照試驗中，愛滋病毒感染者得到伺機性感染（此研究排除結核菌感染病患之後，其中 63%為肺囊蟲肺炎）後，早期給予抗愛滋病毒藥物組（14 天內投藥）和延遲給予組（伺機性感染完治後再投藥），兩組平均給予抗愛滋病毒藥物的時間分別為 12 天及 45 天。研究發現，早期給予抗愛滋病毒藥物組有較低的愛滋病進展和死亡率¹²⁰。另外要特別注意，抗愛滋病毒藥物與肺囊蟲肺炎治療藥物同時使用時，可能有重疊的副作用，例如藥物過敏反應。研究發現，病人在治療前有較低的 CD4 淋巴球數及較高的愛滋病毒量，給予抗愛滋病毒藥物後，CD4 淋巴球數上升及愛滋病毒量下降較顯著者，有比較高的機會得到免疫重建發炎症候群（IRIS）¹²²。肺囊蟲肺炎的病人，給予抗愛滋病毒藥物後，如果發生免疫重建發炎症候群，可能有發燒，呼吸喘及肺部狀況變差的臨床表徵，通常在數週內發生。對於治療肺囊蟲肺炎相關的免疫重建發炎症候群目前沒有定論，有些專家建議如果確定排除其他感染原因後，可以加上類固醇治療。

當病患肺囊蟲肺炎治療過後給予 TMP-SMX 則稱為次級預防（secondary prophylaxis）。若是病人能按時持續服用抗愛滋病毒藥物治療，CD4 淋巴球數高於 200 cells/ μ L 超過 3 個月之後，便可考慮終止次級預防。根據歐洲 COHERE 研究結果顯示，倘若 CD4 淋巴球數介於 100~200 cells/ μ L，但血漿愛滋病毒病毒量持續測不到維持 3-6 個月，也可考慮終止次級預防。國內研究顯示，使用抗愛滋病毒藥物將愛滋病毒數降至測不到的病患和 CD4 淋巴球數增加持續大於 200 cells/ μ L 的病人，兩組病患停止 TMP-SMX 的次級預防後發生肺囊蟲肺炎的機率相當（0.31/100 人年 vs. 0.45/100 人年，兩者差異未達統計學上的意義）¹²³。意即當病患接受抗愛滋病毒藥物，將病毒量降至偵測不到時，即可考慮停止 TMP-SMX 次級預防。若有無法耐受 TMP-SMX 的狀況，可向疾病管制署申請 dapsone 作為次級預防。詳細藥物治療及預防請參見表 3-1。

【隱球菌腦膜炎，cryptococcal meningitis】

隱球菌腦膜炎是愛滋病毒感染者相當常見的伺機性感染。依現行分類，隱球菌可分為 *C. neoformans var. grubii*（serotype A）、*C. neoformans var. neoformans*（serotype D）、*C. gattii*（serotype B & C），其中 *C. neoformans var. grubii* 佔臨床菌株約 70%。

傳統認為鴿糞帶有大量隱球菌，而 *C. gattii* 與尤加利樹（*Eucalyptus*，又稱桉樹）高度相關。事實上隱球菌廣泛分布於土壤以及許多尤加利樹種，而台灣自 1896 年起引進桉樹作為行道樹與公共綠化，因此廣泛分布於中低海拔地區。在台灣，隱球菌感染未必與鴿糞及其粉塵曝觸有關¹²⁴。理論上隱球菌的感染途徑是吸入肺部後，其莢膜（capsule）有助於逃避免疫攻擊並順利進入血液中，甚至穿過血腦障壁之緊密連結（tight junction），導致中樞神經感染。動物模式顯示腦脊髓液相當適合隱球菌生長，而中樞神經傳導物質前驅物 L-DOPA 有利隱球菌合成 melanin

增加毒性。此外，隱球菌生長時會製造 mannitol，且大量菌體莢膜阻擋蛛網膜絨毛 (arachnoid villi) 吸收腦脊髓液，這些因素可能導致隱球菌腦膜炎患者的腦壓特別高¹²⁵。

根據彰基曾發表之健保資料庫分析，推估台灣 2007-2011 每年新增約 600-800 例隱球菌感染，其中每年約 100-140 例為隱球菌腦膜炎，盛行率並不高¹²⁶。已發表之台灣多中心研究，回顧 1997-2010 年共 219 位隱球菌感染者，僅 20% 為肺部感染，59% 為腦膜炎。愛滋病毒感染者佔所有隱球菌感染者 24.6%，產生腦膜炎比例高於非愛滋病毒感染者 (81.5% vs. 53.7%)。C. neoformans var. grubii 佔該研究所有隱球菌菌株的 96%¹²⁷。

所有愛滋病毒感染者中，隱球菌腦膜炎好發於 CD4 低於 100 cells/ μ L 的愛滋病患者，典型臨床表現包含發燒、頭痛；僅少數患者出現頸部僵硬、畏光等症狀。若出現嗜睡、精神改變、性格改變、記憶減退，要擔心腦壓過高有生命危險之虞²；愛滋病毒患者之隱球菌腦膜炎，腦壓過高 (≥ 250 mm H₂O) 的比例佔了 60-80%。隱球菌會侵犯任何器官：肺部隱球菌感染的胸部 X 光會有實質病變 (lobar consolidation) 或結節 (nodule)；隱球菌菌血症 (cryptococemia) 通常在診斷腦膜炎之前出現或是同時被發現；皮膚的隱球菌感染 (cutaneous cryptococcosis)、骨髓的隱球菌感染 (bone marrow cryptococcosis) 也都常是全身性隱球菌感染的表徵^{128,129}。反之，面對愛滋病毒患者時，即便起初發現的不是中樞神經的隱球菌感染，也必須做腦脊髓液檢查，排除腦膜炎的可能性²。實驗室診斷方面，非愛滋病毒患者的隱球菌腦膜炎，腦脊髓液常規分析會看到淋巴球為主的白血球過多 (lymphocytic pleocytosis)，但在愛滋病狀態下，腦脊髓液的白血球數量可能正常或稍微增加，與疾病嚴重度不成比例。而腦脊髓液的葡萄糖會輕度消耗或接近正常^{2,130}。India ink、隱球菌抗原 (血液、腦脊髓液)、黴菌培養則是診斷隱球菌腦膜炎最重要的三項檢驗。

治療隱球菌腦膜炎有三項主要原則：(1)盡快給予抗黴菌藥物、(2)控制腦壓、(3)增加免疫力或減低免疫抑制狀態。

第一項原則：抗黴菌藥物，治療可分三期：誘導期 (induction)、鞏固期 (consolidation)、和維持期 (maintenance)，各期治療時間長短可依臨床狀況調整。誘導期首選藥物是 amphotericin B (AmB) 合併 flucytosine (5-FC)，療程約兩週。許多研究顯示 5-FC 可在急性感染期加速滅菌，提高病人存活率¹³¹。傳統 AmB deoxycholate 劑量建議為 0.7-1.0 mg/kg/day，為了減少輸注反應 (infusion reaction)，使用前先投予藥物 acetaminophen、diphenhydramine；使用時尚需注意腎毒性、貧血、低血鉀 (但滴注時可能會高血鉀)、低血鎂的副作用。若比較 AmB deoxycholate (0.7 mg/Kg/day)、liposomal AmB (3 mg/Kg/day)、liposomal AmB (6 mg/Kg/day) 治療隱球菌腦膜炎的結果，追蹤 2 週和 10 週後發現三組治療成功率相當，但 liposomal AmB (3 mg/Kg/day) 腎毒性較低¹³²。即便 liposomal AmB 的輸注反應較少、腎毒性可能較傳統 AmB

deoxycholate 為低，但成本較高，且在台灣使用需注意健保給付規範。

在至少兩週的誘導期 (induction) 治療後，若臨床有進步且腦脊髓液培養呈現陰性結果，可考慮進入鞏固期 (consolidation) 治療；若病人意識仍未清醒，臨床狀況未改善甚至惡化 (如持續腦壓過高)，或是經過兩週誘導治療，腦脊髓液培養仍持續長出隱球菌，皆可考慮延長 1-6 週誘導治療¹³³。鞏固期治療用藥為每天 400 mg fluconazole 至少 8 週，另有證據顯示此階段使用 itraconazole 600 mg/day 和 fluconazole 600 mg/day 的療效相當¹³⁴。維持期 (maintenance) 治療為每天 200 mg fluconazole，此階段若使用 itraconazole 200 mg/day，與 fluconazole 相比復發率較高¹³⁵。Posaconazole、voriconazole 的使用證據十分有限。因為無法反應治療成效，本指引不建議規則監測血液和腦脊髓液的隱球菌抗原檢驗。

對於中樞神經之外的其他隱球菌感染，因為治療證據有限，一般建議針對嚴重的肺部感染治療如同腦膜炎治療。如果是輕中度的局部感染，建議口服 fluconazole 400 mg/day 使用 12 個月，合併抗愛滋病毒藥物治療。使用抗愛滋病毒藥物治療後，CD4>100 cells/ μ L 且病毒量測不到時間達三個月 (含) 以上可考慮停止維持期治療物。若 CD4<100 cells/ μ L，可考慮重新開始維持期藥物。

第二項治療原則：控制腦壓。腦壓過高是隱球菌腦膜炎常見的併發症，若未積極處置會增加 10-14 天後的死亡率。本指引建議若腦壓高於 250 mmH₂O 或有持續症狀出現，建議規則施行腦脊髓液引流，直到腦壓降低 (若腦壓非常高，先降低 50%或是降至 200 mm H₂O 以下) 或持續兩天無症狀為止。若需要頻繁腰椎穿刺引流，亦可考慮經皮腰椎脊髓腔引流 (percutaneous lumbar drains)、歐氏腦室導管儲囊 (Ommaya reservoir)、腦室腹腔分流 (ventriculoperitoneal shunt, VP shunt)。類固醇的角色仍有爭議，根據 2016 年隨機對照試驗，比較愛滋病毒患者之隱球菌腦膜炎治療有無投予類固醇，發現死亡率無顯著差別¹³⁶。因此本指引不建議常規類固醇治療隱球菌腦膜炎。

第三項治療原則便是增加免疫力，或減低免疫抑制狀態。以目前的治療共識，通常是確診愛滋病毒感染後便開始抗愛滋病毒藥物治療。但對於愛滋病狀態患者而言，給予抗愛滋病毒藥物又必須注意免疫重建症候群 (IRIS) 產生：隨著免疫力恢復，中樞神經的發炎情況反而異常嚴重，導致腦壓升高。根據 2014 年已發表的烏干達與南非的隨機對照試驗，將 177 位感染隱球菌腦膜炎的愛滋病毒患者分成兩組：早期治療組在診斷隱球菌腦膜炎後 1-2 週內開始投予抗愛滋病毒藥物；延遲治療組在診斷 5 週後才投予抗愛滋病毒藥物。追蹤兩組患者至第 26 週時，早期治療組死亡率已明顯高於延遲治療組 (45% vs. 30%)，風險比 1.73 (1.06-2.82, P=0.03)，而且早期治療組的死因主要與隱球菌腦膜炎相關 (未詳述是因為腦壓過高、IRIS、或其他因素)。若比較兩組之中腦脊髓液白血球數量小於 5 cells/ μ L 的患者，死亡率的差距更大¹³⁷。

根據以上實證，治療隱球菌腦膜炎的愛滋病毒患者時，本指引不建議立即投予抗愛滋病毒藥物，特別是 CD4 小於 100 cells/ μ L、腦壓過高、腦脊髓液白血球小於 5 cells/ μ L 的患者，可延至診斷隱球菌腦膜炎至少兩週後再投藥。若發生免疫重建症候群，嚴重時亦會死亡可考慮使用 prednisolone 1 mg/kg/day 約一週，再根據狀況慢慢調降類固醇劑量。

血液檢測隱球菌抗原 (serum cryptococcal antigen test, sCrAg) 是愛滋病毒感染者篩檢隱球菌感染的有效工具。CD4 低於 100 cells/ μ L 的患者建議常規檢驗 sCrAg。若臨床無症狀但 sCrAg 陽性，本指引建議施行腦脊髓液檢查以排除隱球菌腦膜炎。由於台灣隱球菌感染盛行率不高，本指引不建議 sCrAg 陰性的愛滋病患者常規接受 fluconazole 初級預防性投藥。若 sCrAg 陽性且已排除腦膜炎感染，美國 DHHS 診治指引建議可比照局部病灶之肺部隱球菌感染，投予初級預防藥物 fluconazole 400 mg，療程一年²。近期已發表之 meta-analysis 指出，CD4 低於 100 cells/ μ L 的患者，若 sCrAg 陽性且已排除腦膜炎感染，投予 fluconazole 800 mg/day 作為預先治療 (preemptive therapy)，隱球菌腦膜炎的發生率從 21.4% 顯著降低至 5.7%；若在 sCrAg 陽性後追加腦脊髓液檢查，排除無症狀腦膜炎後再給予預先治療，隱球菌腦膜炎發生率可降至 0%¹³⁸。該篇 meta-analysis 納入的研究，提供的 fluconazole 劑量與療程長短不一，其中一篇研究給予 fluconazole 800 mg/day 共四週；兩篇研究給予 fluconazole 800 mg/day 兩週，接著 400 mg/day 再兩週；一篇比照 WHO 指引¹³⁹：800 mg/day 兩週，之後 400 mg/day 八週，接著 200 mg/day 直到 CD4 大於 200 cells/ μ L。該篇 meta-analysis 指出，預先治療 sCrAg 陽性的 HIV 患者，起始劑量以 800 mg/day 為宜，因為和起始劑量 400 mg/day 的研究相比，隱球菌腦膜炎的發生率仍較低 (9.1% vs. 5.7%)¹³⁸。

【念珠菌感染，candidiasis】

口咽喉、食道粘膜念珠菌感染很常見於愛滋病毒感染的病人，最主要的病原是 *Candida albicans*。咽喉、食道念珠菌感染也是愛滋病毒感染者免疫力低下的表徵，通常發生在 CD4 淋巴球數低於 200 cells/ μ L 時。相反的，陰道粘膜念珠菌感染 (vulvovaginitis)，無論是一次性或反覆性感染，則通常可發生在健康的成年女性，和愛滋病毒感染無關²。

口咽喉念珠菌感染 (oropharyngeal candidiasis)，通常可根據病變特徵做臨床診斷。需注意典型念珠菌感染的鵝口瘡 (thrush) 可用壓舌板刮掉，若刮不掉則要擔心是 hairy leukoplakia。另外也要注意患者若合併吞嚥疼痛、吞嚥困難、胸口灼熱感，需考慮食道念珠菌感染 (esophageal candidiasis) 的可能性。食道念珠菌感染的診斷方式，除了臨床症狀，需依賴內視鏡檢查看到食道病變，可追加黴菌塗片檢查作更精確判讀。

口咽喉念珠菌感染可使用 nystatin solution 漱口，一天四次。口服 fluconazole 100 mg/day

比起 nystatin 效果更好，但前者有藥物交互作用、增加抗藥性的風險；後者則是漱口水味道不好，患者治療順從性可能會較差。食道念珠菌感染則建議直接口服 fluconazole 200 mg/day。口咽喉念珠菌感染建議治療一到兩週，而食道粘膜念珠菌感染則建議治療二到三週。抗愛滋病毒藥物應盡早給予。大部分的病人對抗黴菌藥的反應很快，通常 48-72 小時就可看到症狀改善。本指引不建議對於念珠菌感染投予任何初級預防、次級預防藥物。孕婦在第一產程使用 fluconazole，要注意有自發性流產 (spontaneous abortion) 和新生兒有心臟中膈關閉缺損 (cardiac septal closure defects) 的風險²。

【青黴菌感染，*Talaromyces (Penicillium) marneffe* infection】

青黴菌感染 (penicilliosis) 是 *Talaromyces marneffe* (舊稱 *Penicillium marneffe*) 造成的感染，好發於東南亞及中國大陸南部。通常發生在 CD4 淋巴球數低於 100 cells/ μ L 的病人身上。臨床表現有發燒、貧血、體重減輕、皮膚丘疹 (類似傳染性軟疣 [molluscum contagiosum]，但呈現中央臍狀凹陷 central umbilication)。皮膚病灶常發生在臉部、耳朵、四肢，偶爾發生在生殖器。診斷必須由組織切片或血液培養看到 *T. marneffe*。*T. marneffe* 是兩型性真菌 (dimorphic fungus)，在 25°C 時呈現 mold，在 37°C 下呈現 yeast。因青黴菌的細胞壁含有 galactomannan，故青黴菌感染者亦可使得原本用於偵測麴菌感染 (aspergillosis) 的血清 galactomannan 抗原試劑 (galactomannan antigen) 呈陽性反應¹⁴⁰。此外 Mp1p 是 *T. marneffe* 是細胞壁上的 mannoprotein，利用 Mp1p ELISA 的血液檢查，也可幫助診斷 *T. marneffe* 感染¹⁴¹。

雖然台灣有本土病例，但因盛行率不高，因此本指引不建議初級預防。治療首選為傳統 AmB (0.7mg/kg/day) 或者 liposomal AmB (3-5mg/kg/day) 兩週，之後給 itraconazole 400mg/day 使用 10 週。在越南的隨機對照試驗，將愛滋病毒合併青黴菌感染的患者分成兩組：一組給予傳統 amphotericin B (0.7-1.0 mg/kg/day) 治療兩週，一組給予 itraconazole (300 mg 一天兩次共 3 天，之後 200 mg 一天兩次共 11 天)。之後兩組病人都給 itraconazole 200 mg 一天兩次共 10 週，再給予 100 mg 一天兩次做次級預防，直到 CD4 大於 100 cells/L 後，才停止次級預防。Amphotericin B 組和 itraconazole 組病人的死亡率，追蹤到第 2 週時分別是 6.5%和 7.4%，追蹤到第 24 週時分別是 11.3%和 21.0%。Amphotericin B 組比 itraconazole 組病人有較低的死亡率。同時 Amphotericin B 組病人，比較臨床進步時間、早期殺菌活性、復發率或產生 IRIS 的機率，表現都比 itraconazole 組好¹⁴²。

Voriconazole 可以當做替代療法 (第一天 6 mg/kg q12h，之後 4 mg/kg q12h 至少 3 天，之後口服 200 mg q12h 持續使用最多 12 週)¹⁴³。臨床經驗最多的地區適用的主要還是 amphotericin B 之後給予 itraconazole。Voriconazole 價格高且要注意與抗愛滋病毒藥物的藥物交互作用。在

罹患青黴菌病的愛滋病毒感染者，有關抗愛滋病毒藥物開始使用的時機，和免疫重建症候群發生的狀況，目前並無太多文獻可參考。治療指引建議若 CD4 淋巴球數小於 50 cells/ μ L，可以儘快開始使用抗愛滋病毒藥物。若 CD4 淋巴球數大於 50 cells/ μ L，可考慮完成開始兩週的治療後，再開始使用抗愛滋病毒藥物。所有病人在接受 *T. marneffeii* 的完整治療後，都應接受 itraconazole 200 mg/day 的次級預防，以避免復發。當病人接受抗愛滋病毒藥物治療，CD4 淋巴球數大於 100 cells/ μ L 後，可考慮停止次級預防。

【微孢子蟲感染 Microsporidiosis】

微孢子蟲 (*Microsporidia*) 是與真菌相關的原生生物，型態為單細胞寄生，微孢子蟲只能寄生於動物宿主。愛滋病毒感染者在 CD4 淋巴球數低於 100 cells/ μ L，有較高的微孢子蟲感染的風險。微孢子蟲存在於土壤或水中，可能經由人畜共通或經由水媒傳染。臨床上可造成感染人類的微孢子蟲包括：*Encephalitozoon cuniculi*, *E. hellem*, *E. intestinalis*, *Enterocytozoon bieneusi*, *Trachipleistophora hominis*, *T. anthropophthera*, *Pleistophora species*, *P. ronneafiei*, *Vittaforma corneae*, *Microsporidium sp*, *Nosema ocularum*, *Anncaliia connori*, *A. vesicularum*, 和 *A. algerae*。隨著抗愛滋病毒藥物的廣泛使用，微孢子蟲感染的發病率已大幅減少。

微孢子蟲感染最常見的臨床表現是腹瀉，少數案例曾經發生腦、眼部感染、鼻竇炎、肌炎和瀰漫性感染 (disseminated infection)。臨床的症狀可以因為感染不同的微孢子蟲而有所不同。例如：*E. cuniculi* 主要症狀為肝炎、腦炎和瀰漫性感染；*E. bieneus* 主要症狀為吸收不良、腹瀉和膽管炎；*E. intestinalis* 主要症狀為腹瀉、瀰漫性感染和表淺性角膜結膜炎；*E. hellem* 主要症狀為表淺性角膜結膜炎、鼻竇炎、呼吸道感染和瀰漫性感染。微孢子蟲感染主要藉由臨床檢驗如糞便的顯微鏡形態學觀察及染色來證實感染，由於孢子非常小 (1~5 毫米)，所以顯微鏡需要放大 1,000 倍才有機會看得到。螢光染色 (fluorescent brighteners calcofluor white) 也可以幫助幫助診斷。組織切片染色可以利用 Giemsa、tissue Gram stains (Brown-Hopps Gram stain)、calcofluor white or Uvitex 2B (fluorescent brighteners) staining，或 Warthin-Starry silver staining。另外糞便 PCR 的檢測，敏感度可達 100%，特異度可達 99.8%¹⁴⁴。預防方面，CD4 淋巴球數小於 200 cells/ μ L 的病人應避免飲用未經處理的水源，勤洗手，注意個人衛生以及避免生食。盡快給予抗愛滋病毒藥物，提升病人免疫力，才是最佳預防方法。

治療方面，抗愛滋病毒藥物是最重要的治療要素，若使病人的免疫恢復到 CD4 淋巴球數大於 100 cells/ μ L，通常可以解決大多數臨床微孢子蟲的感染問題。其他輔助治療包括腹瀉和脫水的支持性營養補充和症狀治療。目前沒有針對微孢子蟲感染的特殊治療藥物。*E. bieneus* 感染可慮 fumagillin 或合成類似物 TNP-470 治療，但台灣目前無法取得。Nitazoxanide 也曾有使用

成功的病例報告¹⁴⁵。Albendazole 推薦用於腸胃道感染和瀰漫性微孢子蟲感染 (disseminated microsporidiosis)，但對 *E. bienens* 感染或 *V. corneae* 無效。Itraconazole 在與 albendazole 合併使用時可用於瀰漫性感染，特別是由 *Trachipleistophora* 或 *Anncaliia* 引起的感染。Metronidazole 和 atovaquone 在體外或動物實驗中不具有活性，無法用於治療微孢子蟲病。眼部感染則建議使用局部 Fumidil B 治療。CD4 淋巴球數大於 200 cells/ μ L 的病人，可考慮在眼部無症狀時停止治療。CD4 淋巴球數小於等於 200 cells/ μ L 的病人，需合併使用抗愛滋病毒藥物至 CD4 淋巴球數上升至 200 cells/ μ L 以上超過 6 個月，且無眼部症狀時才可停止治療。至於其他地方的感染，目前並無文獻佐證，一般建議病人合併抗愛滋病毒藥物，至 CD4 淋巴球數上升至 200 cells/ μ L 以上超過 6 個月，且無症狀後，再停止用藥。

肆、HIV 患者常見之伺機性病毒感染

【單純疱疹病毒疾病，herpes simplex virus disease】

單純疱疹病毒 (HSV) 屬於疱疹病毒科 (Herpesviridae)。疱疹病毒科有九種病毒可造成人類疾病，統稱為人類疱疹病毒 (human herpesvirus, HHV)，包含較常見的水痘-帶狀疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV, HHV-3)、EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV, HHV-4)、巨細胞病毒 (cytomegalovirus, CMV, HHV-5)、第八型人類疱疹病毒 (HHV-8)。疱疹病毒科的共同特性就是感染人類比例相當高，初次感染後會潛伏在體內，直到免疫力下降時再度活化 (reactivation)，而 EBV、HHV-8 還會導致癌變 (carcinogenesis)。

HSV 可分為第一型 (HSV-1)、第二型 (HSV-2)。理論上 HSV-1 與口內炎 (stomatitis)、病毒性肺炎有關；HSV-2 與生殖性疱疹 (genital herpes) 相關。事實上 HSV-2 也會導致口腔潰瘍，HSV-1 也會導致生殖器疱疹。根據澳洲已發表研究，將感染愛滋病毒的男同志與未感染愛滋病毒的男同志進行比較，發現兩組之間的 HSV-1 血清盛行率皆超過七成 (73.2% vs. 73.5%)，但愛滋病毒男同志的 HSV-2 比例遠高於未感染愛滋病毒的男同志 (60.9% vs. 27.8%)¹⁴⁶。過去研究亦指出 HSV-2 感染是感染愛滋病毒的危險因子¹⁴⁷。

HSV 感染的臨床表現可分為兩種情況。第一種狀況是黏膜感染，例如口唇疹 (orolabial herpes)、生殖器疱疹 (genital herpes)。第二種狀況為非黏膜 HSV 感染，例如角膜炎、腦炎、肝炎、疱疹性指頭炎 (herpetic whitlow)。診斷上，建議愛滋病毒感染者臨床懷疑有 HSV 黏膜感染時，可檢驗 HSV 病毒 DNA PCR，或是做病毒培養；前者的敏感度較高。

本指引不建議針對 HSV 感染做初級預防性投藥。口唇疹及生殖器疱疹可使用口服 acyclovir、valacyclovir、或 famciclovir 治療 5-10 天。嚴重的皮膚黏膜 HSV 感染可以針劑型 acyclovir，症狀

緩解可改口服，治療到完全康復。

【巨細胞病毒疾病，cytomegalovirus diseases】

巨細胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 屬於疱疹病毒科，初次感染 (primary infection) 通常以傳染性單核球增多症 (infectious mononucleosis) 表現，並潛伏在人體內。根據近期 meta-analysis，全球人口的 CMV 血清陽性普及率估計為 83%，也就是所謂巨細胞病毒感染 (CMV infection)，其中女性感染率略高於男性；若以地區劃分則東地中海區域最高 (90%)，歐洲最低 (66%)¹⁴⁸。在免疫功能低下時，如本指引所討論之愛滋病毒感染患者，潛伏體內的 CMV 就可能再度活化 (reactivation)，造成全身或侷限性器官的疾病，稱之為巨細胞病毒疾病 (CMV disease)，例如視網膜炎、肺炎、腸炎、食道炎。發生巨細胞病毒疾病的 HIV 感染者，絕大部分 CD4 低於 50 cells/ μ L；其他危險因子包括曾有伺機性感染，或是 CD4 雖然不低，但愛滋病毒量極高 (>100,000 copies/mL)¹⁴⁹。

視網膜炎 (CMV retinitis) 為巨細胞病毒疾病最常見的臨床表現，約三分之二患者以單側視力模糊為主要症狀。眼底鏡可見像森林大火一樣的黃紅色、黃白色視網膜病變，有可能伴隨視網膜內出血。若患者免疫極差，甚至會併發玻璃體炎 (vitritis)。

大腸炎 (CMV colitis) 在愛滋病毒感染患者合併 CMV 疾病的 5-10%。症狀包含體重減輕、厭食、腹痛、腹瀉。腸炎大多發生在大腸，特別是盲腸。可進展至廣泛出血或穿孔而致命¹⁴⁹。食道炎 (CMV esophagitis) 會有發燒、吞嚥疼痛、噁心、胸悶不適等表現。肺炎 (CMV pneumonitis) 則會有發燒、咳嗽、呼吸困難等症狀。神經系統的疾病包括痴呆 (dementia)、腦膜炎 (meningitis)、腦室腦炎 (ventriculoencephalitis)、多發性脊髓神經根病變 (polyradiculomyelopathy)。腦室腦炎常出現在愛滋病毒感染的晚期或是 CD4 極低，且曾診斷過 CMV 感染的患者，症狀包括：頭痛、畏光、倦怠、混亂，跟愛滋病毒腦炎 (HIV encephalitis) 相似。多發性脊髓神經根病變則以尿液滯留、漸進性雙下肢無力為主，症狀會惡化至肛門及膀胱控制喪失、雙下肢癱瘓 (flaccid paraplegia)²。

臨床上可以使用血液 CMV PCR、抗原測定、病毒培養來協助診斷。上述的 CMV 血液檢查，無法區分 CMV infection 或是 CMV disease，因此不建議用來診斷末端器官的實質病變 (CMV end-organ disease)。值得注意的是，血液中 CMV PCR 檢測陰性，也無法完全排除 CMV end-organ disease，特別是肺炎、大腸炎，這是巨細胞病毒疾病診斷極為困難之處。視網膜炎可依賴眼底鏡檢查獲得診斷。大腸炎通常需依賴糞便的 CMV PCR，以及內鏡檢查發現黏膜潰瘍，並且潰瘍處的病理切片有典型 intranuclear inclusion body 的病變。巨細胞病毒肺炎 (CMV pneumonitis) 的診斷相當具挑戰性。臨床上確診病人 (proven) 定義為：臨床症狀加上肺部組織培養出 CMV

病毒，或病理確診，或肺部組織 CMV DNA 陽性。Probable 病人定義為：臨床症狀加上呼吸道檢體培養出 CMV 病毒，或支氣管鏡沖刷液 CMV DNA 定量陽性¹⁵⁰。至於 CMV DNA 定量多少才具有臨床意義，目前沒有定論²。神經系統遭侵犯的時候，腦脊髓液觀察到以 lymphocyte 為主的 pleocytosis，且有葡萄糖降低，蛋白質呈現正常或上升的情形。檢測腦脊髓液中 CMV PCR 可用來診斷中樞神經系統是否侵犯²。

治療方面，目前針對 CMV 的抗病毒藥物包括 ganciclovir、foscarnet、cidofovir。詳細治療及預防請參見表 3-1。治療 CMV 視網膜炎時，尚可給予眼內玻璃體注射 (intravitreal injection)。使用 ganciclovir 必須注意骨髓抑制的副作用，特別是患者合併使用 zidovudine、TMP-SMX 等具有相同副作用的藥物時。Foscarnet 在腦脊髓液有足夠的濃度，適合治療 CMV 腦炎、脊髓病變，副作用是容易影響腎功能、引發電解質不平衡 (降低血中鎂、鈣、磷濃度)，應避免和同樣具腎毒性的藥物併用，例如 amphotericin B、aminoglycosides。Cidofovir 常見副作用亦為腎毒性，可給予較多食鹽水滴注，降低腎臟損傷。當 CMV 疾病最嚴重時，例如 CMV 肺炎合併呼吸衰竭且傳統抗病毒藥物無效，或是 CMV 大腸炎合併大量血便、腸壁穿孔，可考慮使用 CMV 免疫球蛋白，但目前尚無明確實證評估治療效果²。

給予抗 CMV 病毒藥物治療，可分兩階段。第一階段為引導期 (induction phase)，以 ganciclovir 為例，為 5 mg/kg q12h 給予 14-21 天。通常一到兩週的抗病毒藥物已可有效抑制病毒複製。第二階段則是維持期 (maintenance phase)，以 ganciclovir 為例，為 5 mg/kg q24h。若是治療視網膜炎，建議維持期治療到 CD4 >100 cells/ μ L，或是已經開始抗愛滋病毒藥物超過 3-6 個月。若是治療大腸炎、肺炎、腦炎，未必需要維持期治療，但有可能再度發作 (relapse)，一旦發生則應給予維持期治療²。

至於罹患 CMV 疾病的愛滋病毒感染患者，應何時開始使用抗愛滋病毒藥物，目前無明顯共識。一般建議在開始抗 CMV 病毒治療 2 週內給予抗愛滋病毒藥物。另外要注意 IRIS 的發生，特別是合併中樞神經 CMV 感染的病人。現今的愛滋診治觀念，認為抗愛滋病毒藥物提升免疫力，就是預防 CMV 疾病最好的方法。有關於 valganciclovir 的初級預防，無論患者有無使用抗愛滋病毒藥物，本指引均不建議使用²。

【水痘-帶狀疱疹病毒感染，varicella zoster virus infection】

水痘-帶狀疱疹細胞病毒 (varicella zoster virus, VZV) 屬於疱疹病毒科，初次感染 (primary infection) 又稱為水痘 (varicella or chickenpox)。潛伏在神經節內的 VZV 重新活化感染稱為帶狀疱疹 (herpes zoster or shingles)。以美國為例，2005 年起引進兒童施打水痘疫苗，但若根據文獻，2004 年以前該國的成人 VZV 血清陽性普及率為 98%¹⁵¹。根據台大醫院已發表研究，愛

滋病毒患者發生帶狀疱疹的比例約為 6.5%；發生帶狀疱疹的危險因子包括 CD4 <200 cells/ μ L、愛滋病毒量超過 100,000 copies/mL¹⁵²。

最常見的帶狀疱疹部位是胸椎皮節 (40-50%)，其次是顏面神經或顱神經 (20-25%)，頸椎皮節 (15-20%)，腰椎皮節 (15%) 和薦椎皮節 (5%)。約 20-30% 的愛滋病毒感染者有一至多個後續的帶狀疱疹發作，涉及相同或不同的皮節。大約 10% 至 15% 的愛滋病毒感染者得到 VZV 感染後，會產生疱疹後神經痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 併發症。對於免疫低下的愛滋病狀態患者，也有可能發生全身性帶狀疱疹 (disseminated herpes zoster)，甚至侵犯中樞神經，出現各種 VZV 相關神經症狀，包括血管炎、多灶性白質腦病 (multifocal leukoencephalitis)、腦室炎、脊髓炎、視神經炎、顱神經麻痺和局部腦幹病變、以及無菌性腦膜炎²。

水痘和帶狀疱疹，通常可以由臨床外觀來進行診斷。當病灶不典型或診斷有疑慮時，可以由病灶送檢病毒培養、直接螢光抗原測試或 PCR。由病灶處取檢體做 PCR 檢測，是敏感度和特異度最高的檢查。本指引不建議常規利用 VZV 血清抗體來診斷水痘或是帶狀疱疹²。

臨床上診斷為帶狀疱疹的愛滋病毒感染者，應該在皮疹發作的一週內給與藥物治療。對於急性而局部的病灶可投予 7-10 天口服 valacyclovir、famciclovir、或 acyclovir。如果是大範圍皮膚病灶或疑似有內臟侵犯，則考慮注射 acyclovir 直到症狀緩解。抗愛滋病毒藥物應儘早給予²。

愛滋病毒感染的小孩，在 CD4 百分比>15%時，可以安全地使用活性減毒水痘疫苗。但在 CD4 淋巴球數<200 cells/ μ L 時，就不建議使用活性減毒水痘疫苗。沒有研究評估水痘疫苗在愛滋病毒成年感染者的使用，但假如病患>8 歲，CD4 淋巴球數>200 cells/ μ L 且合併 VZV 血清陰性反應時，可考慮施打水痘疫苗 (2 劑，間隔 3 個月)²。

預防方面，減毒活性帶狀疱疹疫苗 (ZOSTAVAX) 經由 FDA 認可，可用在 \geq 50 歲免疫健全的人身上。在 CD4 淋巴球數<200 cells/ μ L 時，減毒活性帶狀疱疹疫苗為使用禁忌。根據隨機對照試驗，針對大於 18 歲愛滋病毒感染的病人，CD4 淋巴球數>200 cells/ μ L 且穩定使用抗愛滋病毒藥物而血液中測不到病毒量，一組病人接受兩劑 0.65 ml ZOSTAVAX (day 0 和 week 6)，一組病人接受安慰劑¹⁵³。追蹤到第 6 週時，兩組病人產生副作用的機率分別為 5.1%和 2.1%無顯著差異。另外，如果把病人分成 CD4 淋巴球數 200-349 和 \geq 350 cells/ μ L 兩組，因疫苗產生的副作用也沒有因 CD4 淋巴球數高低而有差異。在第 12 週時，追蹤 VZV 抗體產生的校價，接受疫苗組比安慰劑組高。而且在 CD4 淋巴球數較高的病人，有較佳的 VZV 抗體產生¹⁵³。因此 ZOSTAVAX 使用在 CD4 淋巴球數>200 cells/ μ L，且接受抗愛滋病毒藥物穩定控制病毒的病人身上是安全且有效的。

【人類疱疹病毒第 8 型感染，human herpesvirus-8 (HHV-8) disease】

人類疹病毒第 8 型 (HHV-8) 感染可能導致卡波西肉瘤 (Kaposi's sarcoma · KS)，和某些罕見腫瘤性疾病，如原發性滲出性淋巴瘤 (primary effusion lymphoma · PEL)，和淋巴組織增生疾病 (如 multicentric Castleman's disease · MCD)。在美國，一般民眾 HHV-8 血清陽性率約 1-5%，男同志血清陽性率約 20-77%。相對於 HHV-8 血清陽性但沒有 HHV-8 病毒血症的人，合併 HHV-8 病毒血症的人有將近 9 倍的風險產生卡波西肉瘤。愛滋病毒感染患者若合併 multicentric Castleman's disease，幾乎都有 HHV-8 感染。Kaposi's sarcoma 和 primary effusion lymphoma 大部分發生在 CD4 <200 cells/ μ L 時。Multicentric Castleman's disease 可發生在任何的 CD4 淋巴球數目下。

大部分慢性 HHV-8 感染是無症狀的。卡波西肉瘤的表現變化很大，大部分病人可產生無痛的紫色硬節皮膚病變。口內的病變很常見，甚至在沒有皮膚的病變下，可能發生內臟的侵犯。Multicentric Castleman's disease 的表現為廣泛的淋巴結增大，合併發燒，甚至可能進展到多重器官衰竭。Primary effusion lymphoma 的典型表現為肋膜，心包膜或腹腔積液，偶而可見腫塊出現，但非常少見。診斷必須靠細胞學、免疫細胞標記物 (例如：peripheral blood mononuclear cells, PBMC)、和組織切片。HHV-8 可檢測血漿中 HHV-8 antibody，另外血漿中也可以檢驗 HHV-8 定量 DNA，以及驗 PBMC 的 HHV-8 定量 DNA。在愛滋病毒感染的病人如果合併 HHV-8 感染，血漿中 HHV-8 定量 DNA 並不一定能反應卡波西肉瘤的嚴重程度。研究指出，PBMC 中 HHV-8 的定量 DNA 與卡波西肉瘤的嚴重程度呈現正相關¹⁵⁴。

治療 Multicentric Castleman's disease 可考慮使用點滴注射 ganciclovir，口服 valganciclovir 或 rituximab。臨床輕度至中度表現的卡波西肉瘤，治療只需給予抗愛滋病毒藥物。Primary effusion lymphoma，有內臟器官侵犯的卡波西肉瘤，或皮膚彌漫性卡波西肉瘤，治療則需合併抗愛滋病毒藥物和化學治療。此時建議照會血液腫瘤科醫師協助，目前 liposomal doxorubicin 為治療首選。約 80% 的病人可以達到腫瘤完全緩解。Liposomal daunorubicin 和 paclitaxel 為化療的替代療法¹⁵⁵。

【人類乳突病毒感染，human papillomavirus (HPV) infection】

人類乳突病毒 (HPV) 若感染生殖器、肛門表皮、會陰部黏膜，可能會有無症狀、外觀無明顯異常的感染，但也有一部份 HPV 感染者在上述病灶出現了尖端濕疣 (condylomata acuminatum，俗稱菜花)。非致癌型的 HPV 也會在四肢、臉部產生良性的病毒疣 (verruca)。HPV 的傳染途徑包含：接觸傳染、危險性行為、手指接觸生殖部位或肛門、各種感染部位直接碰觸¹⁵⁶。

HPV6、HPV11 導致約九成的生殖器疣，但無致癌風險。反過來說，子宮頸癌卻幾乎 100% 是 HPV 造成，其中 HPV16 佔 50%，HPV18 佔 10-15%。目前公認至少 12 種 HPV 亞型有致癌風險，包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59。另外肛門癌、外陰癌、陰道癌、陰莖癌、口腔癌、口咽癌也都與 HPV 相關。HIV 感染者、較低的 CD4 數量（愛滋病狀態），都是 HPV 感染的危險因子，且造成隨後的子宮頸癌前病變、子宮頸癌、肛門癌發生。男性愛滋病毒感染者的肛門惡性腫瘤的發生率約是一般男同志的 5 倍，是一般男性的 38 倍。美國觀察指出，1984~1995 年愛滋病毒感染者的肛門惡性腫瘤的發生率每十萬人年 30 人次，但 1996~2006 年間上升到每十萬人年 137 人次，而且不因高效能抗愛滋病毒藥物逐漸普及有減少的趨勢¹⁵⁶。

目前不會針對無症狀、表皮無外觀異常的一般人，檢查是否有 HPV 感染。而肛門或生殖部位、口腔的尖端濕疣，通常以視診來判斷。若擔心合併癌病變，必要時可切片檢查，例如肛門鏡或陰道鏡切片檢查來診斷肛門內上皮瘤（anal intraepithelial neoplasia，AIN）、外陰內上皮瘤（vulvar intraepithelial neoplasia，VIN）、陰道內上皮瘤（vaginal intraepithelial neoplasia，VAIN）。若要早期診斷子宮頸癌，性行為活躍女性建議每年接受子宮頸抹片（Pap test）。目前有 HPV DNA 檢驗可偵測致癌性 HPV（HPV16/18），但有致癌型的 HPV 感染僅代表子宮頸是癌病變的高風險，未必有細胞病變。HPV DNA 檢驗可以和子宮頸抹片交替使用篩檢子宮頸癌。針對 HIV 感染的女性患者，根據年齡有不同的篩檢建議，詳細流程如圖 3-2 所示。

至於愛滋病毒感染的男同志患者，預防 HPV 有下列幾種方法，包括使用保險套，男性割包皮及施打 HPV 疫苗等。目前 FDA 認可的有三種 HPV 疫苗：兩價、四價與九價的疫苗。這三種疫苗都可以預防 HPV16、HPV18 的感染，並預防 HPV16、HPV18 造成的癌前病變。而四價與九價的疫苗還可以預防 HPV6、HPV11 的感染，與這兩株病毒造成的生殖器病毒疣。其中，九價疫苗還可以預防 HPV31、33、45、52、58 造成的感染與癌前病變。這三種疫苗都是肌肉內注射，在第零、二、六個月完成三劑疫苗的施打。臨床試驗顯示，對預防女孩子的子宮頸癌癌前病變有很好的效果。疾管署建議常規為 11~12 歲，與 13~26 歲未施打過疫苗的女孩子施打 HPV 疫苗。也建議常規為 11~12 歲的男孩施打 4 價或 9 價的 HPV 疫苗。年齡甚至可延伸到 21 歲。同時，也建議為 22~26 歲合併免疫不全，有男男不安全性行為，或愛滋病毒感染的男性施打 4 價或 9 價的 HPV 疫苗。而大於 26 歲的愛滋病毒感染者，因為大多有性經驗，可能已感染 HPV，而且針對這個族群的相關研究仍不多。針對愛滋病毒感染的婦女，不管是否施打過 HPV 疫苗，都要定期做子宮頸抹片，做癌症篩檢²。

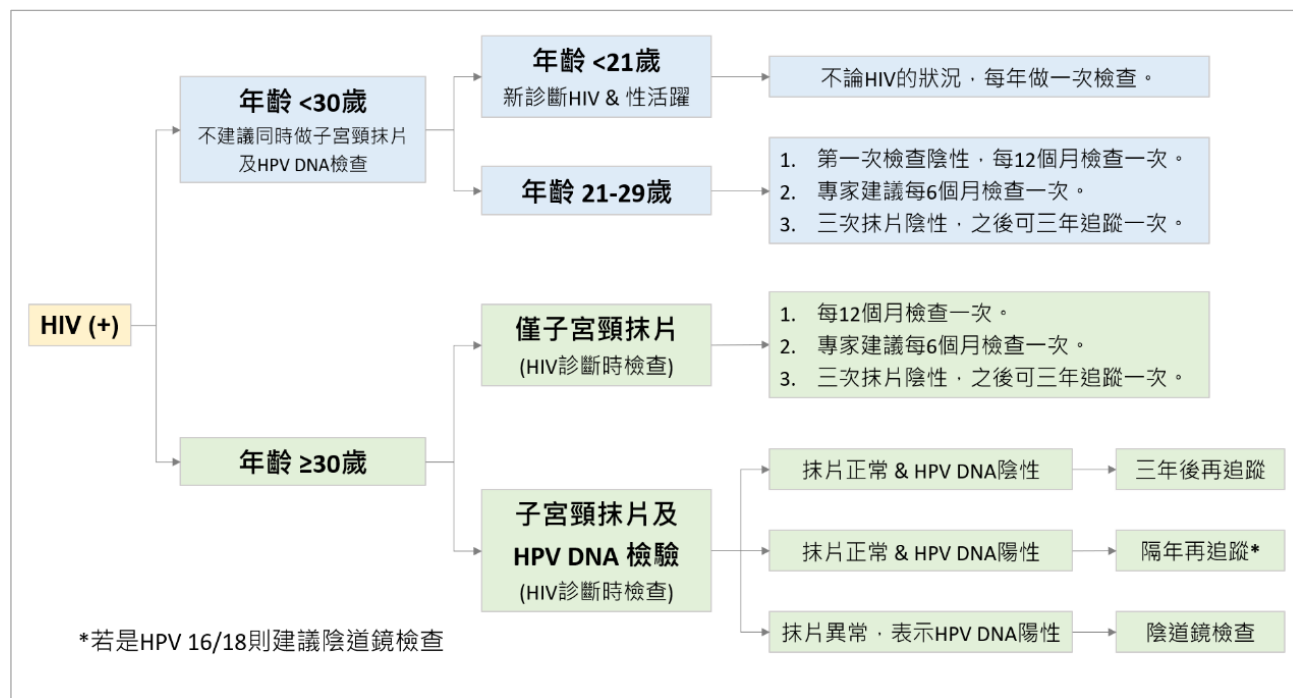


圖 3-2、HIV 感染女性患者子宮頸癌篩檢流程示意圖

【參考文獻】

1. Lee CY, Tseng YT, Lin WR, et al. AIDS-related opportunistic illnesses and early initiation of HIV care remain critical in the contemporary HAART era: a retrospective cohort study in Taiwan. *BMC Infect Dis.* 2018;18.
2. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf
3. Most H. Manhattan: “a tropic isle”? *Am J Trop Med Hyg.* 1968;17(3):333-354.
4. Schmerin MJ, Gelston A, Jones TC. Amebiasis: An increasing problem among homosexuals in New York City. *JAMA.* 1977;238(13):1386-1387.
5. Hung CC, Chang SY, Ji DD. Entamoeba histolytica infection in men who have sex with men. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(9):729-736.
6. Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1565-1573.
7. Huang SH, Tsai MS, Lee CY, et al. Ongoing transmission of Entamoeba histolytica among newly diagnosed people living with HIV in Taiwan, 2009-2018. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(6):e0008400.
8. Lee KC, Lu CC, Hu WH, et al. Colonoscopic diagnosis of amebiasis: a case series and systematic review. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(1):31-41.
9. McHardy IH, Wu M, Shimizu-Cohen R, et al. Detection of intestinal protozoa in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol.* 2014;52(3):712-720.
10. CDC - DPDx - Amebiasis. Published October 15, 2019. <https://www.cdc.gov/dpdx/amebiasis/index.html>
11. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2017;65(12):e45-e80.
12. Buret AG, Cotton J. Pathophysiological processes and clinical manifestations of giardiasis. In: Luján HD, Svärd S, eds. *Giardia.* Springer Vienna; 2011:301-318.
13. Certad G, Viscogliosi E, Chabé M, Cacciò SM. Pathogenic mechanisms of Cryptosporidium and Giardia. *Trends Parasitol.* 2017;33(7):561-576.
14. Escobedo AA, Almirall P, Alfonso M, et al. Sexual transmission of giardiasis: a neglected route of spread? *Acta Trop.* 2014;132:106-111.
15. Ferguson LC, Smith-Palmer A, Alexander CL. An update on the incidence of human giardiasis in

- Scotland, 2011–2018. *Parasit Vectors*. 2020;13(1):291.
16. Nash TE, Ohl CA, Thomas E, et al. Treatment of patients with refractory giardiasis. *Clin Infect Dis*. 2001;33(1):22-28.
 17. Wang RJ, Li JQ, Chen YC, Zhang LX, Xiao LH. Widespread occurrence of *Cryptosporidium* infections in patients with HIV/AIDS: epidemiology, clinical feature, diagnosis, and therapy. *Acta Trop*. 2018;187:257-263.
 18. Muñoz J, San Emeterio E, Teira R, et al. Alithiasic cholecystitis and sclerosing cholangitis caused by *Cryptosporidium* and cytomegalovirus in a patient with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1989;7(10):547-550.
 19. Jablonowski H, Szelényi H, Becker K, et al. Sclerosing cholangitis with papillary stenosis in an HIV-infected patients with *Cryptosporidium* infection. *Z Gastroenterol*. 1994;32(8):441-443.
 20. Poirot JL, Deluol AM, Antoine M, et al. Broncho-pulmonary cryptosporidiosis in four HIV-infected patients. *J Eukaryot Microbiol*. 1996;43(5):78S-79S.
 21. Sullivan T, Reese L, Huprikar S, Lee M. Pulmonary cryptosporidiosis and immune reconstitution inflammatory syndrome: a case report and review. *Int J STD AIDS*. 2013;24(4):333-334.
 22. Reina FTR, Ribeiro CA, Araújo RS de, et al. Intestinal and pulmonary infection by *Cryptosporidium parvum* in two patients with HIV/AIDS. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2016;58:21.
 23. López-Vélez R, Tarazona R, Garcia Camacho A, et al. Intestinal and extraintestinal cryptosporidiosis in AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 1995;14(8):677-681.
 24. Weber R, Bryan RT, Bishop HS, et al. Threshold of detection of *Cryptosporidium* oocysts in human stool specimens: evidence for low sensitivity of current diagnostic methods. *J Clin Microbiol*. 1991;29(7):1323-1327.
 25. Garcia LS, Shimizu RY. Evaluation of nine immunoassay kits (enzyme immunoassay and direct fluorescence) for detection of *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum* in human fecal specimens. *J Clin Microbiol*. 1997;35(6):1526-1529.
 26. Paulos S, Saugar JM, de Lucio A, et al. Comparative performance evaluation of four commercial multiplex real-time PCR assays for the detection of the diarrhoea-causing protozoa *Cryptosporidium hominis/parvum*, *Giardia duodenalis* and *Entamoeba histolytica*. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215068.

27. Rossignol JF, Hidalgo H, Feregrino M, et al. A double-'blind' placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhoea in AIDS patients in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998;92(6):663-666.
28. Amadi B, Mwiya M, Sianongo S, et al. High dose prolonged treatment with nitazoxanide is not effective for cryptosporidiosis in HIV positive Zambian children: a randomised controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2009;9:195.
29. Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, et al. Paromomycin: no more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trial Group. *Clin Infect Dis.* 2000;31(4):1084-1092.
30. Iroh Tam PY, Arnold SLM, Barrett LK, et al. Clofazimine for treatment of cryptosporidiosis in HIV-infected adults (CRYPTOFAZ): an experimental medicine, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2a trial. *Clin Infect Dis.* Published online April 11, 2020.
31. Fichtenbaum CJ, Zackin R, Feinberg J, et al. Rifabutin but not clarithromycin prevents cryptosporidiosis in persons with advanced HIV infection. *AIDS.* 2000;14(18):2889-2893.
32. Mesquita RT, Ziegler ÂP, Hiramoto RM, et al. Real-time quantitative PCR in cerebral toxoplasmosis diagnosis of Brazilian human immunodeficiency virus-infected patients. *J Med Microbiol.* 2010;59(Pt 6):641-647.
33. Miro JM, Lopez JC, Podzamczar D, et al. Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2006;43(1):79-89.
34. Miro J, Esteve A, Furrer H, Opportunistic Infection Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord. Safety of stopping primary *T. gondii* prophylaxis with suppressed viremia and CD4>100. In: Other Infectious Complications of HIV Disease. ; 2016. <https://www.croiconference.org/abstract/safety-stopping-primary-t-gondii-prophylaxis-suppressed-viremia-and-cd4100/>
35. Hernandez AV, Thota P, Pellegrino D, et al. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option? *HIV Med.* 2017;18(2):115-124.
36. Jacobson JM, Hafner R, Remington J, et al. Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. *AIDS.* 2001;15(5):583-9.

37. Sonnevile R, Schmidt M, Messika J, et al. Neurologic outcomes and adjunctive steroids in HIV patients with severe cerebral toxoplasmosis. *Neurology*. 2012;79(17):1762-1766.
38. Duval X, Pajot O, Le Moing V, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18(9):1342-1344.
39. van Bilsen WPH, van den Berg CHSB, Rijnders BJA, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *AIDS*. 2017;31(10):1415-1424.
40. Global Tuberculosis Report 2020. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240013131>
41. WHO | Tuberculosis and HIV. WHO. http://www.who.int/hiv/topics/tb/about_tb/en/
42. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808-822.
43. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*. 2002;359(9323):2059-2064.
44. Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC, et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*. 2007;21(11):1441-1448.
45. Badje A, Moh R, Gabillard D, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1080-e1089.
46. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD000171.
47. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2014;384(9944):682-690.
48. World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 1.; 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554956/>
49. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: recommendations from the national tuberculosis controllers association and CDC, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;69(1):1-11.
50. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults

- with HIV infection. *N Engl J Med*. 2011;365(1):11-20.
51. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*. 2016;30(10):1607-1615.
 52. Podany AT, Bao Y, Swindells S, et al. Efavirenz pharmacokinetics and pharmacodynamics in HIV-infected persons receiving rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention. *Clin Infect Dis*. 2015;61(8):1322-1327.
 53. Weiner M, Egelund EF, Engle M, et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(4):1079-1085.
 54. Dooley KE, Savic R, Gupte A, et al. Once-weekly rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention in patients with HIV taking dolutegravir-based antiretroviral therapy: a phase 1/2 trial. *Lancet HIV*. 2020;7(6):e401-e409.
 55. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med*. 2018;379(5):440-453.
 56. Rivero A, López-Cortés L, Castillo R, et al. Randomized clinical trial investigating three chemoprophylaxis regimens for latent tuberculosis infection in HIV-infected patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(5):305-310.
 57. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1001-1011.
 58. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(10):847-850.
 59. Sun HY, Huang YW, Huang WC, et al. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicentre randomised controlled trial in Taiwan. *Tuberc Edinb Scotl*. 2018;111:121-126.
 60. Lin KY, Yang CJ, Sun HY, et al. Care cascade of tuberculosis infection treatment for people living with HIV in the era of antiretroviral therapy scale-up. *Sci Rep*. 2022;12(1):16136.
 61. Horne DJ, Kohli M, Zifodya JS, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6:CD009593.
 62. el-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, et al. Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related

- pulmonary tuberculosis. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis*. 1998;26(5):1148-1158.
63. Wang J-Y, Lee M-C, Shu C-C, et al. Optimal duration of anti-TB treatment in patients with diabetes: nine or six months? *Chest*. 2015;147(2):520-528.
64. Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, et al. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55(8):1154-1163.
65. Heemskerk, AD, Nguyen DB, Nguyen THM, et al. Intensified antituberculosis therapy in adults with tuberculous meningitis. *N. Engl. J. Med*. 2016;374:124–134.
66. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1741-1751.
67. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, et al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1121-1130.
68. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365(16):1471-1481.
- Havlic DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365(16):1482-1491.
69. Török ME, Yen NTB, Chau TTH, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)--associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(11):1374-1383.
70. Cerrone M, Alfarisi O, Neary M, et al. Rifampicin effect on intracellular and plasma pharmacokinetics of tenofovir alafenamide. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(6):1670-1678.
71. Lee KY, Lin SW, Sun HY, et al. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic study of HIV-infected ethnic Chinese receiving efavirenz-containing antiretroviral therapy with or without rifampicin-based anti-tuberculous therapy. *PloS One*. 2014;9(2):e88497.
72. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, et al. Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients coinfecting with tuberculosis and human immunodeficiency virus: a multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2020;70(4):549-556.
73. Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(1):37-49.
74. Namale PE, Abdullahi LH, Fine S, et al. Paradoxical TB-IRIS in HIV-infected adults: a systematic

- review and meta-analysis. *Future Microbiol.* 2015;10(6):1077-1099.
75. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2010;24(15):2381-2390.
 76. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1915-1925.
 77. Hsieh SM, Hung CC, Chen MY, et al. Clinical features and outcome in disseminated mycobacterial diseases in AIDS patients in Taiwan. *AIDS.* 1998;12(11):1301-1307.
 78. Jung Y, Song KH, Choe PG, et al. Incidence of disseminated Mycobacterium avium-complex infection in HIV patients receiving antiretroviral therapy with use of Mycobacterium avium-complex prophylaxis. *Int J STD AIDS.* 2017;28(14):1426-1432.
 79. Havlir DV, Dubé MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med.* 1996;335(6):392-398.
 80. Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1996;335(6):384-391.
 81. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis.* 2003;37(9):1234-1243.
 82. Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated Mycobacterium avium infection in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2000;31(5):1245-1252.
 83. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with Mycobacterium avium complex. *Clin Infect Dis.* 1999;28(5):1080-1085.
 84. Phillips P, Bonner S, Gataric N, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis.* 2005;41(10):1483-1497.
 85. Aberg JA, Williams PL, Liu T, et al. A study of discontinuing maintenance therapy in human

- immunodeficiency virus-infected subjects with disseminated *Mycobacterium avium* complex: AIDS Clinical Trial Group 393 Study Team. *J Infect Dis.* 2003;187(7):1046-1052.
86. Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al. Discontinuation of *Mycobacterium avium* complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trials Group 362 Study Team. *Ann Intern Med.* 2000;133(7):493-503.
87. Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, et al. Clinical experience of the 23-valent capsular polysaccharide pneumococcal vaccination in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *Vaccine.* 2004;22(15-16):2006-2012.
88. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(40):816-819.
89. Lesprit P, Pédrone G, Molina JM, et al. Immunological efficacy of a prime-boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults. *AIDS.* 2007;21(18):2425-2434.
90. Feikin DR, Elie CM, Goetz MB, et al. Randomized trial of the quantitative and functional antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and/or 23-valent polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *Vaccine.* 2001;20(3-4):545-553.
91. Lu CL, Chang SY, Chuang YC, et al. Revaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine elicits better serologic response than 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected adult patients who have undergone primary vaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the era of combination antiretroviral therapy. *Vaccine.* 2014;32(9):1031-1035.
92. Crum-Cianflone NF, Huppler Hullsiek K, Roediger M, et al. A randomized clinical trial comparing revaccination with pneumococcal conjugate vaccine to polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *J Infect Dis.* 2010;202(7):1114-1125.
93. Lee KY, Tsai MS, Kuo KC, et al. Pneumococcal vaccination among HIV-infected adult patients in the era of combination antiretroviral therapy. *Hum Vaccines Immunother.* 2014;10(12):3700-3710.
94. Sanchez TH, Brooks JT, Sullivan PS, et al. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992-2002. *Clin Infect Dis.* 2005;41(11):1621-1627.

95. Angulo FJ, Swerdlow DL. Bacterial enteric infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1995;21 Suppl 1:S84-93.
96. Saphra I, Winter JW. Clinical manifestations of salmonellosis in man; an evaluation of 7779 human infections identified at the New York Salmonella Center. *N Engl J Med*. 1957;256(24):1128-1134.
97. Wang JH, Liu YC, Yen MY, et al. Mycotic aneurysm due to non-typhi salmonella: report of 16 cases. *Clin Infect Dis*. 1996;23(4):743-747.
98. Cummings PL, Sorvillo F, Kuo T. Salmonellosis-related mortality in the United States, 1990-2006. *Foodborne Pathog Dis*. 2010;7(11):1393-1399.
99. Hung CC, Hung MN, Hsueh PR, et al. Risk of recurrent nontyphoid Salmonella bacteremia in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy and an increasing trend of fluoroquinolone resistance. *Clin Infect Dis*. 2007;45(5):e60-e67.
100. Chiu CH, Wu TL, Su LH, et al. The emergence in Taiwan of fluoroquinolone resistance in Salmonella enterica serotype Choleraesuis. *N Engl J Med*. 2002;346(6):413-419.
101. Baer JT, Vugia DJ, Reingold AL, et al. HIV infection as a risk factor for shigellosis. *Emerg Infect Dis*. 1999;5(6):820-823.
102. Aragón TJ, Vugia DJ, Shallow S, et al. Case-control study of shigellosis in San Francisco: the role of sexual transmission and HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):327-334.
103. Chiou CS, Izumiya H, Kawamura M, et al. The worldwide spread of ciprofloxacin-resistant Shigella sonnei among HIV-infected men who have sex with men, Taiwan. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(4):383.e11-383.e16.
104. Liao YS, Liu YY, Lo YC, Chiou CS. Azithromycin-nonsusceptible Shigella flexneri 3a in men who have sex with men, Taiwan, 2015-2016. *Emerg Infect Dis*. 2016;23(2):345-346.
105. Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N, Mitchell HM, Man SM. Global epidemiology of Campylobacter infection. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):687-720.
106. Tee W, Mijch A. Campylobacter jejuni bacteremia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients: comparison of clinical features and review. *Clin Infect Dis*. 1998;26(1):91-96.
107. Gaudreau C, Helferty M, Sylvestre JL, et al. Campylobacter coli outbreak in men who have sex with men, Quebec, Canada, 2010–2011. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(5):764-767.
108. Marchand-Sénécal X, Bekal S, Pilon PA, et al. Campylobacter fetus cluster among men who have

- sex with men, Montreal, Quebec, Canada, 2014–2016. *Clin Infect Dis*. 2017;65(10):1751-1753.
109. Greninger AL, Addetia A, Starr K, et al. International spread of multidrug-resistant *Campylobacter coli* in men who have sex with men in Washington State and Québec, 2015–2018. *Clin Infect Dis*. 2019;71(8):1896-1904.
110. Buss JE, Cresse M, Doyle S, et al. *Campylobacter* culture fails to correctly detect *Campylobacter* in 30% of positive patient stool specimens compared to non-cultural methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(6):1087-1093.
111. Liao CH, Chuang CY, Huang YT, et al. Bacteremia caused by antimicrobial resistant *Campylobacter* species at a medical center in Taiwan, 1998–2008. *J Infect*. 2012;65(5):392-399.
112. Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE), Mocroft A, Reiss P, et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microL? *Clin Infect Dis*. 2010;51(5):611-619.
113. Atkinson A, Zwahlen M, Barger D, et al. Withholding primary Pcp prophylaxis in virologically suppressed HIV patients: an emulation of a pragmatic trial in COHERE. *Clin Infect Dis*. Published online May 25, 2020.
114. Lee KY, Huang CH, Tang HJ, et al. Acute psychosis related to use of trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a multicentre, retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(11):2749-2754.
115. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, et al. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD006150.
116. Cushion MT, Linke MJ, Ashbaugh A, et al. Echinocandin treatment of pneumocystis pneumonia in rodent models depletes cysts leaving trophic burdens that cannot transmit the infection. *PloS One*. 2010;5(1):e8524.
117. Armstrong-James D, Stebbing J, John L, et al. A trial of caspofungin salvage treatment in PCP pneumonia. *Thorax*. 2011;66(6):537-538.
118. Huang YS, Liu CE, Lin SP, et al. Echinocandins as alternative treatment for HIV-infected patients with *Pneumocystis pneumonia*. *AIDS*. 2019;33(8):1345-1351.
119. Huang YS, Yang JJ, Lee NY, et al. Treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(9):873-892.

120. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PloS One*. 2009;4(5):e5575.
121. Grant PM, Zolopa AR. When to start ART in the setting of acute AIDS-related opportunistic infections: the time is now! *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012;9(3):251-258.
122. Grant PM, Komarow L, Andersen J, et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. *PloS One*. 2010;5(7):e11416.
123. Cheng CY, Chen MY, Hsieh SM, et al. Risk of pneumocystosis after early discontinuation of prophylaxis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis*. 2010;10:126.
124. Lin JF, Ji Jia Huang, Kuo Wei Chen, Shu Ying Li. Infections and epidemiology of *Cryptococcus* species. *Taiwan Epidemiol Bull*. 2014;30(3):30-37.
125. Srikanta Deepa, Santiago-Tirado FH, Doering TL. *Cryptococcus neoformans*: historical curiosity to modern pathogen. *Yeast Chichester Engl*. 2014;31(2):47-60.
126. Chen YY, Lai CH. Nationwide population-based epidemiologic study of cryptococcal meningitis in Taiwan. *Neuroepidemiology*. 2011;36(2):79-84.
127. Tseng HK, Liu CP, Ho MW, et al. Microbiological, epidemiological, and clinical characteristics and outcomes of patients with cryptococcosis in Taiwan, 1997–2010. *PLOS ONE*. 2013;8(4):e61921.
128. Murakawa GJ, Kerschmann R, Berger T. Cutaneous cryptococcus infection and AIDS. Report of 12 cases and review of the literature. *Arch Dermatol*. 1996;132(5):545-548.
129. Pantanowitz L, Omar T, Sonnendecker H, Karstaedt AS. Bone marrow cryptococcal infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Infect*. 2000;41(1):92-94.
130. Lee YC, Wang JT, Sun HY, Chen YC. Comparisons of clinical features and mortality of cryptococcal meningitis between patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011;44(5):338-345.
131. Day JN, Chau TTH, Lalloo DG. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2522-2523.
132. Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. *Clin Infect Dis*.

- 2010;51(2):225-232.
133. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):291-322.
134. Mootsikapun P, Chetchotisakd P, Anunnatsiri S, Choksawadphinyo K. The efficacy of fluconazole 600 mg/day versus itraconazole 600 mg/day as consolidation therapy of cryptococcal meningitis in AIDS patients. *J Med Assoc Thai*. 2003;86(4):293-298.
135. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. 1999;28(2):291-296.
136. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al. Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2016;374(6):542-554.
137. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2487-2498.
138. Temfack E, Bigna JJ, Luma HN, et al. Impact of routine cryptococcal antigen screening and targeted preemptive fluconazole therapy in antiretroviral-naive human immunodeficiency virus-infected adults with CD4 cell counts <100/ μ L: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2019;68(4):688-698.
139. World Health Organization. Rapid Advice: Diagnosis, Prevention and Management of Cryptococcal Disease in HIV-Infected Adults, Adolescents and Children. World Health Organization; 2011. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502979_eng.pdf
140. Huang YT, Hung CC, Liao CH, et al. Detection of circulating galactomannan in serum samples for diagnosis of *Penicillium marneffe* infection and cryptococcosis among patients infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol*. 2007;45(9):2858-2862.
141. Wang YF, Xu HF, Han ZG, et al. Serological surveillance for *Penicillium marneffe* infection in HIV-infected patients during 2004-2011 in Guangzhou, China. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(5):484-9.
142. Le T, Kinh NV, Cuc NTK, et al. A trial of itraconazole or amphotericin B for HIV-associated talaromycosis. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2329-2340.
143. Supparatpinyo K, Schlamm HT. Voriconazole as therapy for systemic *Penicillium marneffe* infections in AIDS patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(2):350-353.
144. Ghoshal U, Khanduja S, Agarwal V, et al. Comparative evaluation of staining techniques and

- polymerase chain reaction for diagnosis of intestinal microsporidiosis in immunocompromised patients. *Trop Parasitol*. 2015;5(2):101-105.
145. Bicart-Sée A, Massip P, Linas MD, Datry A. Successful treatment with nitazoxanide of *Enterocytozoon bienersi* microsporidiosis in a patient with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(1):167-168.
146. Russell DB, Tabrizi SN, Russell JM, Garland SM. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in HIV-infected and uninfected homosexual men in a primary care setting. *J Clin Virol*. 2001;22(3):305-313.
147. Smit C, Pfrommer C, Mindel A, et al. Rise in seroprevalence of herpes simplex virus type 1 among highly sexual active homosexual men and an increasing association between herpes simplex virus type 2 and HIV over time (1984-2003). *Eur J Epidemiol*. 2007;22(12):937-944.
148. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2019;29(3):e2034.
149. von Both U, Laffer R, Grube C, et al. Acute cytomegalovirus colitis presenting during primary HIV infection: an unusual case of an immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis*. 2008;46(4):e38-40.
150. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2017;64(1):87-91.
151. Reynolds MA, Kruszon-Moran D, Jumaan A, et al. Varicella seroprevalence in the U.S.: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Public Health Rep Wash DC* 1974. 2010;125(6):860-869.
152. Lee YC, Hung CC, Tsai MS, et al. Incidence and risk factors of herpes zoster in human immunodeficiency virus-positive patients initiating combination antiretroviral therapy in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018;51(1):38-44.
153. Benson CA, Andersen JW, Macatangay BJC, et al. Safety and Immunogenicity of zoster vaccine live in human immunodeficiency virus-infected adults with CD4+ cell counts >200 cells/mL virologically suppressed on antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2018;67(11):1712-1719.
154. Campbell TB, Borok M, Gwanzura L, et al. Relationship of human herpesvirus 8 peripheral blood virus load and Kaposi's sarcoma clinical stage. *AIDS*. 2000;14(14):2109-2116.
155. Hoffmann C, Sabranski M, Esser S. HIV-associated Kaposi's sarcoma. *Oncol Res Treat*. 2017;40(3):94-98.

156. Brianti P, De Flammoneis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol.* 2017;40(2):80-85.

表 3-1、成人愛滋病毒感染者之伺機性感染疾病預防及治療簡表

註一：按英文字母順序排列。

註二：醫療院所若無採購或庫存 dapsone，可依規定向疾病管制署申請。

註三：抗愛滋病毒藥物治療建議在使用 amphotericin B 誘導治療青黴菌感染一週後，儘早開始，以改善預後。

註四：病患如符合弓形蟲感染之適應症，醫療院所若無採購或庫存 pyrimethamine，可依規定向疾病管制署申請，相關附件請逕行至疾病管制署網站下載。

註五：疾病管制署儲備專案進口寄生蟲治療藥物品項

(藥品因採購困難度高，若有採購品項異動將隨時於“疾病管制署全球資訊網/申請/專案進口寄生蟲藥物領用標準”公布，<https://reurl.cc/pmM95Q>)

Bacterial pneumonia (細菌性肺炎) ICD-10-CM : J15.9	
開始初級預防	<p>所有愛滋病患都建議施打肺炎球菌疫苗</p> <p>(1) 從未接種過肺炎鏈球菌疫苗者：</p> <p>建議一劑 13 價 conjugate vaccine (PCV13)，之後追加情況如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> • CD4+ count ≥ 200 cells/μL: PCV13 打完後至少 8 週，再追加 23 價 polysaccharide vaccine (PPV23)。 • CD4 count < 200 cells/μL: PCV13 打完後至少 8 週再追加 PPV23，如果可行，PPV23 最好等到使用抗病毒藥物後，待 CD4 > 200 cells/μL 時再施打。 <p>(2) 曾經接種過 PPV23 疫苗的人：</p> <ul style="list-style-type: none"> • PCV13 建議需施打，並且和最後一劑 PPV23 施打時間需間隔一年以上再給予。 • 若欲追加 PPV23，每劑 PPV23 之間相隔需超過 5 年，一生中施打 PPV23 不要超過三劑。 • 建議每年施打一劑流行性感感冒疫苗。
疾病治療	依一般肺炎治療準則。
開始次級預防	台灣地區因醫療可近性高，此種疾病目前不需要次級預防，俟出現症狀再依症狀治療即可。
Bacterial Enteric Infections (細菌性腸炎) ICD-10-CM : A09,A021	
開始初級預防	不建議。
疾病治療	<ul style="list-style-type: none"> • 應該給予足夠的水分補充。 • 懷疑 <i>Clostridium difficile</i> 感染時，不建議抗腸道蠕動劑。

- 糞便的細菌培養需給予抗生素之前取得，之後根據藥物敏感性結果調整經驗性抗生素。
- 感染的風險會隨著 CD4 小於 200 cells/ μ L 而增加，儘早開始抗愛滋病毒藥物的治療則可減少風險、嚴重度、復發的機會。
- 經驗性抗生素治療：針對 CD4 小於 200 cells/ μ L，且嚴重腹瀉(每天超過 6 次腹瀉，或合併血便，或伴隨發燒畏寒)患者。
- 首選用藥：ceftriaxone IV 1-2 g Q24H 或 cefotaxime IV 1-2 g Q8H。
- 替代用藥：ciprofloxacin 500-750 mg PO (or 400 mg IV) Q12H。

[治療 *Salmonella species*]

- 首選用藥：ceftriaxone IV 1-2 g Q24H 或 cefotaxime IV 1-2 g Q8H。
- 替代用藥：ciprofloxacin 500-750 mg PO (or 400 mg IV) q12h 或 moxifloxacin 400 mg (PO or IV) Q24H。
- 菌株產生抗藥性時的替代藥物：依據藥物敏感性試驗結果，選用 ampicillin、TMP-SMX、carbapenem。
- 治療時間：
未合併菌血症時
 - 當 CD4 大於或等於 200 cells/ μ L: 7-14 天。
 - 當 CD4 小於 200 cells/ μ L: 2-6 週。合併菌血症時
 - 當 CD4 大於或等於 200 cells/ μ L: 至少 14 天，若持續有菌血症或複雜性感染(即有 metastatic foci)，可考慮延長。
 - 當 CD4 小於 200 cells/ μ L: 2-6 週。

[治療 *Shigella species*]

- 首選用藥：ceftriaxone IV 1-2 g Q24H 或 cefotaxime IV 1-2 g Q8H
- 替代用藥：ciprofloxacin 500-750 mg PO (or 400 mg IV) Q12H 或 moxifloxacin 400 mg (PO or IV) Q24H 或 TMP-SMX 160/800 mg PO or IV Q12H 或 azithromycin 500 mg PO QD for 5 days (azithromycin 不建議用於菌血症，且應注意健保給付規範)。
- 菌株產生抗藥性時的替代藥物：依據藥物敏感性試驗結果，選用 ampicillin、TMP-SMX、carbapenem。
- 治療時間：
 - 腸胃炎：7-10 天 (但 azithromycin 僅需 5 天)。

	<ul style="list-style-type: none"> - 菌血症：至少 14 天。 - 再發性感染：可長達 6 週。 <p>[治療 <i>Campylobacter</i> species]</p> <p>當病情輕微且 CD4 在 200 cells/μL 以上時，有部分專家建議不需要使用抗生素；若病情較嚴重或持續好幾天而需要治療時：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 首選用藥： <ul style="list-style-type: none"> - ciprofloxacin 500–750 mg PO (or 400 mg IV) Q12H 或 - azithromycin 500 mg PO daily for 5 days (菌血症不建議) • 替代用藥： <ul style="list-style-type: none"> - levofloxacin 750mg PO or IV Q24H。 - moxifloxacin 400 mg PO or IV Q24H。 <p>菌血症時</p> <ul style="list-style-type: none"> - ciprofloxacin 500–750 mg PO (or 400 mg IV) Q12H + aminoglycoside。 <ul style="list-style-type: none"> • 菌株產生抗藥性時的替代藥物：依藥物敏感性試驗結果選用。 • 治療時間： <ul style="list-style-type: none"> - 腸胃炎：7-10 天 (若使用 azithromycin 可治療 3 天，或症狀改善即可停藥)。 - 菌血症：大於 14 天。 - 再發性感染：可長達 2-6 週。
開始次級預防	<p>[<i>Salmonella</i> species]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 當病人出現再發性 <i>Salmonella</i> 菌血症時，或再發性腸胃炎且 CD4 低於 200 cells/μL 的病人身上可考慮使用藥物作為次級預防。 • 當病人的 CD4 提升到 200 cells/μL 以上且病毒控制良好之後，可以停止預防性用藥。 • 而儘早開始抗愛滋病毒藥物的治療則可減少復發的機會。 <p>[<i>Shigella</i> species]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 不建議預防性給予抗生素。 <p>[<i>Campylobacter</i> species]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 不建議預防性給予抗生素。
Candidiasis (口咽喉、食道、陰道粘膜念珠菌感染) ICD-10-CM : B371,B3781	
開始初級預防	不需初級預防。
中止初級預防	無。

疾病治療	<p><u>[口咽喉念珠菌感染(oropharyngeal candidiasis)]</u> (治療時間 7-14 天)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 首選用藥：fluconazole 100 mg PO QD。 • 替代用藥：nystatin suspension 4-6 ml QID。 <p><u>[食道念珠菌感染(esophageal candidiasis)]</u> (治療時間 14-21 天)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 首選用藥： <ul style="list-style-type: none"> - Fluconazole 100 mg (可增至 400 mg) PO or IV QD 或 - Itraconazole oral solution 200 mg PO QD。 • 替代用藥： <p>(對 fluconazole 有抗藥性之食道念珠菌感染，或考量藥物交互作用需使用其他類型藥物)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Voriconazole 200 mg PO or IV BID。 - Isavuconazole 200mg PO loading，之後 50 mg PO QD。 - Isavuconazole 200mg PO loading，之後 50 mg PO QD。 - Caspofungin 50 mg IV QD。 - Micafungin 150 mg IV QD。 - Anidulafungin 100 mg IV loading，之後 50 mg IV QD。 - Amphotericin B deoxycholate 0.6 mg/kg IV Q24H。 - Lipid formulation of amphotericin B 3-4 mg/kg IV daily。 <p><u>[陰道粘膜念珠菌感染(vulvovaginitis)]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 首選用藥： <ul style="list-style-type: none"> - Oral fluconazole 150 mg for 1 dose。 - Topical azole (clotrimazole, butoconazole, miconazole, tioconazole, or terconazole) 3 至 7 天。 • 替代用藥： <ul style="list-style-type: none"> - Itraconazole oral solution 200 mg PO daily 3-7 天。
開始次級預防	<ul style="list-style-type: none"> • 通常不建議，除非有經常性或嚴重之反覆發作之口腔、陰道粘膜、食道念珠菌病感染病史，才考慮給予次級預防；但仍需考量長期使用azole，可能產生抗藥性之問題。 • 台灣地區因醫療可近性高，此種疾病目前不需要次級預防，俟出現症狀再依症狀治療即可。
中止次級預防	無。
Cryptococcal meningitis (隱球菌腦膜炎) ICD-10-CM : B451-B458	
開始初級預防	不建議常規性的預防治療。
疾病治療	<u>誘導期(induction)治療：(至少兩週)</u>

	<ul style="list-style-type: none"> • 首選用藥： <ul style="list-style-type: none"> - *Liposomal amphotericin B 3–4 mg/kg IV QD + flucytosine 25 mg/kg PO QID 或 - Amphotericin B deoxycholate 0.7–1.0 mg/kg IV QD + flucytosine 25 mg/kg PO QID。 • 替代用藥： <ul style="list-style-type: none"> - *Liposomal amphotericin B 3–4 mg/kg IV QD + fluconazole 800 mg PO or IV QD。 - *Liposomal amphotericin B 3–4 mg/kg IV QD 單獨使用。 - Amphotericin B deoxycholate 0.7–1.0 mg/kg IV QD + fluconazole 800 mg PO or IV QD。 - Amphotericin B deoxycholate 0.7–1.0 mg/kg IV QD 單獨使用。 - Fluconazole 400 mg PO or IV QD + flucytosine 25 mg/kg PO QID。 - Fluconazole 800 mg PO or IV QD + flucytosine 25 mg/kg PO QID。 - Fluconazole 1200 mg PO or IV QD。 <p>(*liposomal amphotericin B 使用需考量健保給付規範)</p> <p><u>鞏固期(consolidation)治療：(至少 8 週)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 誘導治療至少兩週，治療成功後(臨床改善加上重複腰椎穿刺的腦脊髓液培養陰性)再開始鞏固期治療。 • 首選用藥：Fluconazole 400 mg PO or IV QD。 • 替代用藥：itraconazole 200 mg PO BID。 <p><u>維持期(maintenance)治療：Fluconazole 200 mg PO QD 至少一年。</u></p>
開始次級預防	Fluconazole 200 mg PO QD。
中止次級預防	<ul style="list-style-type: none"> • 完全符合以下三要項才可停止維持期治療： <ol style="list-style-type: none"> 1. 完整接受誘導及鞏固治療，且維持期治療至少滿一年。 2. 臨床持續無症狀。 3. 接受了抗愛滋病毒藥物治療後 CD4 > 100 cells/μL 超過 3 個月，且使用有效的抗愛滋病毒藥物至血中測不到愛滋病毒。 • 如果 CD4 < 100 cells/μL，重新開始維持期治療。
<p>其他注意事項：</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIV 患者之非中樞神經隱球菌感染(Non-CNS)： <ul style="list-style-type: none"> ■ 肺外感染(extra-pulmonary)、瀰漫性肺部感染(diffuse pulmonary disease)：治療等 	

<p>同隱球菌腦膜炎。</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 局部肺部隱球菌感染(Non-CNS cryptococcosis focal pulmonary disease) : fluconazole 400 mg PO QD 投予 12 個月。 ■ 單純隱球菌抗原血症(isolated cryptococcal antigenemia) : 可比照局部肺部隱球菌感染，或至少 400 mg PO QD 投予 12 個月。 <ul style="list-style-type: none"> • 在 amphotericin B 的治療下，加入 flucytosine 可以加速腦脊髓液的滅菌，減少復發，並且提高病人的存活率。 • 要經常監測腦壓，如果有已經有顱內壓升高的症狀，處理方式為重複腰椎穿刺減壓或進行 CSF shunting。 • 類固醇和 Mannitol 無法減少顱內壓，不建議使用。 • 類固醇無法增加病人存活率且可能帶來更多副作用，應避免常規使用，除非是用於處理 IRIS。 • <i>C. gattii</i> 的治療等同於 <i>C. neoformans</i> 的治療。 • 抗黴菌藥物(所有 triazole)的使用，要注意其和抗愛滋病毒藥物的交互作用 	
<p>Cryptosporidiosis (隱孢子蟲感染) ICD-10-CM : A07.2</p>	
開始初級預防	因慢性隱孢子蟲感染主要發生在嚴重免疫不全患者，儘早給予抗愛滋病毒藥物治療，避免進展至嚴重免疫不全，是最好的預防方式。
中止初級預防	無
疾病治療	<p>首選用藥：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 開始或優化抗愛滋病毒組合療法使病患 CD4 淋巴球數上升至 100 cells/μL 以上是最好的治療方式。 • 積極經口或注射補充水分和流失的電解質、營養亦非常重要。 • 適度給予止瀉劑。 <p>可以考慮加上：</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nitazoxanide 500-1000 mg BID 口服與食物一起服用 14 天(但國內並沒有這個藥物)。 • Paromomycin 500 mg 口服一天四次，治療 14 -21 天。
開始次級預防	無證實有效之次級預防藥物
中止次級預防	無
<p>Cytomegalovirus (CMV) disease (巨細胞病毒疾病) ICD-10-CM : B250、B252、B258</p>	
開始初級預防	不建議給予抗 CMV 藥物作初級預防，應盡快給予抗愛滋病毒藥物，讓 CD4 數 >100 cells/ μ L。
疾病治療	<p><u>CMV retinitis (周邊視網膜炎) : (有立即視力威脅的病變)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 首選用藥： 玻璃體內注射(intravitreal injection) ganciclovir (2 mg/injection) 或 foscarnet (2.4 mg/injection)於 7-10 天內注射 1-4 次，同時加上

	<p>valganciclovir 900 mg PO BID 治療 14–21 天，再以 900 mg QD 持續治療。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 替代用藥：如上述所列的玻璃體內注射，再加上 <ul style="list-style-type: none"> - Ganciclovir 5 mg/kg IV Q12H 治療 14–21 天，之後 5 mg/kg IV daily 持續治療；或 - Ganciclovir 5 mg/kg IV Q12H 治療 14–21 天，之後 valganciclovir 900 mg PO daily 持續治療；或 - Foscarnet 60 mg/kg IV q8h or 90 mg/kg IV Q12H 治療 14–21 天，之後 90–120 mg/kg IV Q24H 持續治療；或 - Cidofovir 單次劑量為 5 mg/kg IV，每週注射一次，持續 2 週後，再每二週注射一次。注射前後需給予 saline hydration，且需加上注射前 3 小時口服 2g probenecid，注射後口服 1g probenecid，接著注射後 8 小時口服 1g probenecid，總共投予 4g probenecid。 <p><u>症狀較輕微的 CMV 周邊神經病變：(無立即視力威脅的病變)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 在前 3-6 個月內，進行上述系統性抗 CMV 病毒治療(如 oral valganciclovir)，直到抗愛滋病毒用藥後，病患免疫力提升。 <p><u>CMV 食道炎、腸炎：(治療 21-42 天或直到症狀緩解)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 劑量同 CMV 周邊視網膜炎 ● 首選用藥： <ul style="list-style-type: none"> - Ganciclovir 5 mg/kg IV Q12H, 如果病患可以口服，可換成 valganciclovir 900 mg PO Q12H。 ● 替代用藥： <ul style="list-style-type: none"> - Foscarnet 60 mg/kg IV Q8H 或 90 mg/kg IV Q12H (針對無法耐受 ganciclovir 或有 ganciclovir 抗藥)。 - Oral valganciclovir。 ✓ 針對輕症病患，如果抗愛滋病毒用藥能及時給予，可考慮停止 CMV 治療。 <p><u>CMV 肺炎：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 劑量同 CMV 周邊視網膜炎。 ● 愛滋病毒感染者治療 CMV 肺炎的經驗很有限，可考慮使用 IV ganciclovir or IV foscarnet。 ● 口服 valganciclovir 的角色不清，治療的時間也尚未確定。
--	--

	<p><u>CMV 神經病變：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 劑量同 CMV 周邊視網膜炎。 應立即開始治療。 Ganciclovir + foscarnet 可使疾病快速穩定並達到最大治療反應。 口服 valganciclovir 的角色不明，治療的時間也尚未確定。 應儘早給予抗愛滋病毒藥物。
開始次級預防	<p><u>CMV retinitis(周邊視網膜炎)：</u> 持續上述抗 CMV 病毒治療至少 3-6 個月，並持續抗愛滋用藥。</p> <p><u>CMV 食道炎、腸炎：</u> 維持治療通常不是必需的，但應在復發後考慮。</p>
中止次級預防	<p><u>CMV retinitis(周邊視網膜炎)：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 抗 CMV 病毒治療至少 3-6 個月，臨床病灶 inactive，且持續抗愛滋病毒用藥後 CD4 數 >100 cells/μL 持續 3-6 個月。 中斷慢性次級預防藥物，需和眼科醫師會診後決定。 患者中斷慢性次級預防藥物後，病患仍應繼續常規性眼科檢查，以利早期偵測巨細胞病毒視網膜炎復發。 患者 CD4 降至 100 cells/μL 以下時應再次給予次級預防治療。
<p>Herpes simplex virus (HSV) disease (單純疱疹病毒感染) ICD-10-CM : B001、B0081、B0089</p>	
開始初級預防	不建議以抗疱疹病毒藥物 (如 acyclovir) 作為接觸單純疱疹病毒感染後之潛伏感染或未發病之初級預防。
疾病治療	<p><u>治療口唇疱疹 orolabial herpes (治療 5-10 天)：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Valacyclovir 1 g PO BID。 Famciclovir 500 mg PO BID。 Acyclovir 400 mg PO TID。 <p><u>治療初始(治療 7-10 天)或反覆性(治療 5-10 天)生殖器疱疹 genital herpes：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Valacyclovir 1 g PO BID。 Famciclovir 500 mg PO BID。 Acyclovir 400 mg PO TID。 <p><u>治療嚴重黏膜皮膚 HSV 感染：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 一開始給予 acyclovir 5 mg/kg IV q8h。 皮膚病灶緩解後，可改口服劑型。 須持續治療到皮膚病灶完全恢復。

	<p><u>針對 acyclovir 抗藥的黏膜皮膚 HSV 感染：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 首選用藥： <ul style="list-style-type: none"> - Foscarnet 80–120 mg/kg/day IV in 2–3 divided doses 治療到臨床有反應。 • 替代用藥：(治療 21-28 天甚至更久，取決於臨床反應)。 <ul style="list-style-type: none"> - IV cidofovir 5 mg/kg IV 每週一次。 - Topical trifluridine 1% TID。 - Topical cidofovir 1% gel QD。 - Topical imiquimod 5% cream 一個禮拜三次。 - Topical foscarnet 1% 一天五次。
<p>開始次級預防</p>	<p>由於單純疱疹病毒感染能有效的以抗疱疹病毒藥物(acyclovir)治療，因此不建議對於單純疱疹病毒感染治療後以 acyclovir 作長期的抑制治療(chronic suppressive therapy)。除非有以下狀況：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 嚴重反覆發作的病患。 • 病患想要減緩反覆發作的頻次，包括孕婦。 • 病患 CD4 數 <250 cells/μL，剛開始使用抗愛滋病毒藥物，想要減低發生生殖器潰瘍的風險。 • 可以考慮的用藥： <ul style="list-style-type: none"> - Valacyclovir 500 mg PO BID。 - Famciclovir 500 mg PO BID。 - Acyclovir 400 mg PO TID。 - 需每年評估長期抑制治療的需求。
<p>HHV-8 Diseases—Kaposi's Sarcoma (KS), Primary effusion lymphoma (PEL), HHV-8-associated multicentric Castleman disease (MCD)(人類疱疹病毒第 8 型感染) ICD-10-CM : C46.X</p>	
<p>疾病治療</p>	<p>首要治療便是抗愛滋病毒藥物，提升免疫力，並依各種情況搭配以下建議治療，視情況加上抗 HHV-8 藥物。</p> <p><u>輕至中度 KS：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 開始或優化抗愛滋病毒藥物使用，不需搭配其他治療。 <p><u>重度 KS (瀰漫性皮膚病灶或內臟侵入)：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 化學治療(照會專科醫師)合併使用抗愛滋病毒藥物。 • Liposomal doxorubicin 為首選化學治療 • 避免使用類固醇(包括發生 KS 相關免疫重建症候群者)，因其有使 KS 惡化至危及生命的風險。 • 在此狀況，抗 HHV-8 的病毒藥物不建議做為 KS 的治療。

	<p><u>PEL</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 化學治療(照會專科師)合併使用抗愛滋病毒藥物。 • 口服 valganciclovir 或針劑 ganciclovir 可作為輔助治療(adjunctive therapy)。 <p><u>MCD</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 所有病患都應該使用抗愛滋病毒藥物，再合併下述任一種治療。 • 治療的選擇(照會專科師)包括： <ul style="list-style-type: none"> - IV ganciclovir (or oral valganciclovir) +/- high-dose zidovudine。 - Rituximab +/- prednisone。 - 若同時有 KS 和 MCD: rituximab and liposomal doxorubicin。 - 類固醇作為輔助治療可能有效，但使用尚需特別小心，尤其在同時有 KS 的病患身上。 • 要注意治療 MCD 時，使用 rituximab 或類固醇的病患，可能接下來會面臨 KS 的發生或惡化。
<p>Microsporidiosis (微孢子蟲症) ICD-10-CM : A088</p>	
<p>開始初級預防</p>	<p>因慢性微孢子蟲症主要發生在嚴重免疫不全患者，且目前並未有效可預防 microsporidia 之藥物，儘早給予抗愛滋病毒藥物治療，避免進展至嚴重免疫不全，是最好的預防方式。</p>
<p>中止初級預防</p>	<p>無。</p>
<p>疾病治療</p>	<p><u>首選用藥</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 給予抗愛滋病毒組合療法使病患 CD4 淋巴球數上升至 100 cells/μL 以上。 • 症狀治療，補充營養、水分、避免脫水。 • 若真的有需要，可給予抗腸胃蠕動的藥物。 <p><u>由 <i>Enterocytozoon bieneus</i> 引起的腸胃道症狀：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 最好的治療是盡快給予抗愛滋病毒組合療法以及水分補充。 • 目前無特殊治療藥物。 • 可嘗試 fumagillin 60 mg PO QD、TNP-470，但目前台灣無法取得。 • 可嘗試 nitazoxanide，但目前台灣無法取得，且對 CD4 淋巴球數低的病患效果有限。 <p><u>Microsporidia(不包括 <i>E. bieneusi</i> 和 <i>Vittaforma corneae</i>)引起之瀰漫性(眼睛除外)及腸胃道感染：</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • 可用口服 albendazole 400 mg BID 治療，合併使用抗愛滋病毒組合療法至 CD4 淋巴球數上升至 200 cells/μL 以上超過 6 個月。 <p><u>Trachipleistophora or Anncaliia 引起之瀰漫性感染：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Itraconazole 400 mg PO QD + albendazole 400 mg PO BID。 <p><u>眼部感染：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 眼內感染可用 fumagillin bicyclohexylammonium (Fumidil B) 3 mg/mL 用 saline 稀釋至最後 fumagillin 濃度為 70 μg/mL，做為眼藥水，一次兩滴，每兩小時點一次共四天，然後兩滴一天四次。另外，再加上口服 albendazole 400 mg BID 治療全身性感染。 • CD4 淋巴球數大於 200 cells/μL 以上的病人，可考慮無眼部症狀時停止治療。 • CD4 淋巴球數\leq200 cells/μL 以上的病人，需合併使用抗愛滋病毒組合療法至 CD4 淋巴球數上升至 200 cells/μL 以上超過 6 個月，且無眼部症狀時才可停止治療。
<p>Mycobacterium avium complex (MAC) infection (禽型分枝桿菌感染) ICD-10-CM : A312</p>	
<p>開始初級預防</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 對於 HIV 感染確診病人，立即要開始接受抗愛滋病毒藥物治療者不建議 MAC 初級預防抗生素使用 • 需要使用初級預防的臨床狀況為病患沒有使用完全有效抑制病毒的抗愛滋病毒用藥，且 CD4 淋巴球數低於 50 cells/μL 時，臨床尚無全身性 MAC 感染症狀。 • 若病患馬上開始接受抗愛滋病毒用藥，不建議初級預防。 • 首選用藥： <ul style="list-style-type: none"> - Azithromycin 1200 mg PO once weekly 或 - Clarithromycin 500 mg PO BID 或 - Azithromycin 600 mg PO twice weekly。 • 替代用藥： <ul style="list-style-type: none"> - Rifabutin 300mg po daily (需注意藥物交互作用，且排除活動性結核病)。
<p>中止初級預防</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 開始接受有效抗愛滋病毒組合療法後，即可停止使用初級預防。 • 若 CD4 淋巴球數再次下降至低於 50-100 cells/μL 時，且無法使用有效抑制病毒的抗愛滋病毒用藥，須重新開始禽型分枝桿菌感染之初級預防。
<p>疾病治療</p>	<p>初始治療要至少使用兩種抗生素：</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clarithromycin 500 mg PO twice daily + ethambutol 15 mg/kg PO

	<p>daily 或</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azithromycin 500–600 mg + ethambutol 15 mg/kg PO daily (有藥物交互作用或無法耐受 clarithromycin 時使用)。 <p>如果有下列情形考慮加上第三或第四種抗生素：患者的 CD4 淋巴球數低於 50 cells/μL、MAC 菌量多(>2 log colony forming unit, CFU/每 mL 的血)、尚未使用有效抗愛滋病毒藥物，可選擇的選擇的用藥為：</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rifabutin 300 mg PO daily (劑量需依照藥物藥物交互作用調整)或 • Aminoglycoside (amikacin 10–15 mg/kg IV daily 或 streptomycin 1 gm IV or IM daily)或 • Fluoroquinolone (levofloxacin 500 mg PO daily 或 moxifloxacin 400 mg PO daily)。 <p>禽型分枝桿菌感染的治療考慮至少 12 個月且臨床症狀已經消除、使用抗愛滋病毒藥物後 CD4 淋巴球數回升到 100 cells/μL 以上滿六個月再停藥。若發生免疫重建發炎症候群(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)，病患症狀至中度或嚴重等級，可考慮使用 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)。若症狀持續，可考慮給予短暫(4-8 週)的類固醇(等同於 prednisone 20-40 mg 的劑量)。</p>
開始次級預防	在愛滋病毒感染者罹患全身性禽型分枝桿菌感染後必須持續治療，次級預防處方跟治療處方一樣。
中止次級預防	<ul style="list-style-type: none"> • 禽型分枝桿菌感染的治療需至少 12 個月且臨床症狀已經消除、使用抗愛滋病毒藥物後，CD4 淋巴球數回升到 100 cells/μL 以上滿六個月，可考慮中止次級預防。 • 若病患之 CD4 淋巴球數再次下降至 100 cells/μL 以下時需要再給予次級預防。
<i>Pneumocystis pneumonia, PCP (肺囊蟲肺炎)</i> ICD-10-CM : B59	
開始初級預防	<p>CD4 淋巴球數低於 200 cells/μL</p> <ul style="list-style-type: none"> • 首選用藥： <ul style="list-style-type: none"> - TMP-SMX 口服 160/800 mg/day (double-strength)或 80/400 mg/day (single-strength)。 • 替代用藥： <ul style="list-style-type: none"> - Dapsone^(註二)100 mg QD。 - Dapsone 50 mg QD + (pyrimethamine 50 mg + leucovorin 25 mg) PO weekly。
中止初級預防	<ul style="list-style-type: none"> • 接受抗愛滋病毒組合療法且 CD4 數上升至 200 cells/μL 以上，持續三個月以上時，可停止初級預防療法。 • 接受愛滋病毒組合療法，CD4 淋巴球數在 100-200 cells/μL，且血漿

	<p>中維持愛滋病毒病毒量持續檢測不到，亦可考慮停止初級預防療法。</p> <ul style="list-style-type: none"> 當血漿中維持愛滋病毒病毒量可被檢測到，且 CD4 淋巴球數在 100-200 cells/μL 時，可考慮重新加上初級預防療法。
疾病治療	<p><u>中度至重症</u>：治療期間為 21 天</p> <ul style="list-style-type: none"> 首選用藥：TMP-SMX: (TMP 15-20 mg + SMX 75-100 mg) /kg/day IV given q6h or q8h，臨床症狀改善可換口服劑型。 替代用藥：Primaquine 30 mg PO once daily + (Clindamycin [IV 600 q6h or 900 mg q8h] or [PO 450 mg q6h or 600 mg q8h])(由於目前疾病管制署並不提供 primaquine，可考慮使用 echinocandins 當作替代療法。 重症病患有缺氧情形 (未使用氧氣時，PaO₂ < 70 mmHg 或 A-a gradient \geq35 mmHg) 時，在 PCP 治療 72 小時內，考慮加上口服類固醇 prednisolone <ul style="list-style-type: none"> 治療前 1-5 天：prednisolone 40 mg BID。 治療 6-10 天：prednisolone 40 mg QD。 治療 11-21 天：prednisolone 20 mg QD。 亦可以給予相當於 75%之 prednisone 劑量之靜脈注射 methylprednisolone。 <p><u>輕度至中症</u>：治療期間為 21 天</p> <ul style="list-style-type: none"> 首選用藥： <ul style="list-style-type: none"> TMP-SMX：(TMP 15-20 mg + SMX 75-100 mg) /kg/day PO (3 divided doses)。 -MP-SMX 口服 160/800 mg x2，PO three times daily。 替代用藥： <ul style="list-style-type: none"> Dapsone 100 mg PO daily + TMP 15 mg/kg/day PO (3 divided doses)。 Primaquine 30 mg (base) PO daily + Clindamycin PO (450 mg q6h or 600 mg q8h) (由於目前疾病管制署並不提供 primaquine，可考慮使用 echinocandins 當作替代療法)
開始次級預防	<p>當患者有肺囊蟲肺炎病史時，應予以次級預防藥物</p> <ul style="list-style-type: none"> 首選用藥： <ul style="list-style-type: none"> TMP-SMX 口服 160/800 mg/day (double-strength)或 80/400 mg/day (single-strength)。 替代用藥： <ul style="list-style-type: none"> Dapsone 100 mg QD 或 50 mg BID。

	- Dapsone 50 mg QD + (pyrimethamine 50 mg + leucovorin 25 mg) PO weekly。
中止次級預防	<ul style="list-style-type: none"> • 接受抗愛滋病毒組合療法且 CD4 淋巴球數上升至 200 cells/μL 以上，持續三個月以上時，可中斷次級預防。 • 接受愛滋病毒組合療法，CD4 淋巴球數至 100-200 cells/μL，且血漿中維持愛滋病毒病毒量持續檢測不到，可考慮停止次級預防療法。 • 當患者 CD4 淋巴球數為 100-200 cells/μL，且無法維持血漿中愛滋病毒病毒量驗不到，應重新給予次級預防。
Talaromycosis (Penicilliosis) (青黴菌感染) ICD-10-CM : B484	
開始初級預防	目前台灣並不建議初級預防。
中止初級預防	無。
疾病治療	<p>治療嚴重急性感染病患：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 首選用藥： ✓ Liposomal amphotericin B*, 3 to 5 mg/kg/day (或 deoxycholate amphotericin B 0.7 mg/kg/day) IV 治療兩週 (誘導治療，induction therapy)；之後接著 itraconazole 200 mg PO BID 治療 10 週 (鞏固治療，consolidation therapy)；之後再接著 itraconazole 200 mg PO QD (維持治療或次級預防，maintenance therapy or secondary prophylaxis)。(*liposomal amphotericin 的使用需要需要依照健保規範使用。) • 替代用藥： ✓ 誘導治療：Voriconazole 6 mg/kg IV q12h 治療一天 (loading dose)，之後 4 mg/kg IV q12h 治療，共 2 週 (或者口服 voriconazole 600 mg q12h 一天 (loading dose)，之後口服 voriconazole 400 mg q12h，共 2 週)；之後接著 voriconazole 200 mg PO BID 或 itraconazole 200 mg PO BID 最多治療 10 週 (鞏固治療)，之後再接著 itraconazole 200 mg PO QD (維持治療或次級預防)。 ✓ 鞏固治療：口服 voriconazole 200mg BID 或口服 itraconazole 200mg BID，共治療 10 週。 ✓ 維持治療或次級預防：itraconazole 200 mg PO QD • 誘導治療，不建議用 itraconazole。
開始次級預防	<p>當患者有青黴菌感染病史，且其 CD4 淋巴球數降低至 <100 cells/μL 以下，可考慮重新開始次級預防藥物。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 首選用藥：Itraconazole 口服 200 mg QD。

中止維持治療或次級預防	接受有效抗愛滋病毒藥物治療 ^(註三) 至 CD4 淋巴球數 >100 cells/ μ L 以上，持續超過 6 個月以上，可考慮中止次級預防
<i>Toxoplasma gondii</i> encephalitis, Toxoplasmosis (弓蟲腦炎) ICD-10-CM : B582	
開始初級預防	<p>Toxoplasma 血清抗體陽性(IgG)且 CD4 淋巴球數低於 100 cells/μL 時，應考慮開始初級預防。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 首選用藥： <ul style="list-style-type: none"> - TMP-SMX 160/800 mg/day 口服。 • 替代用藥： <ul style="list-style-type: none"> - TMP-SMX 80/400 mg/day 口服。 - Dapsone 50 mg QD + (pyrimethemine^(註四) 50 mg + leucovorin 25 mg) PO weekly。 - Dapsone 200 mg + pyrimethemine^(註四) 75 mg + leucovorin 25 mg PO weekly。
中止初級預防	<ul style="list-style-type: none"> • 接受抗愛滋病毒組合療法且 CD4 淋巴球數上升至 200 cells/μL 以上，持續三個月以上時，可停止初級預防療法。 • 接受愛滋病毒組合療法，CD4 淋巴球數至 100-200 cells/μL，而血漿中維持愛滋病毒病毒量持續檢測不到 3-6 個月，可考慮停止初級預防療法。 • 當 CD4 淋巴球數降至 100-200 cells/μL，應重啟初級預防治療。
疾病治療—急性治療期	<p><u>急性治療期</u>：治療期間至少 6 週。如果第 6 週時臨床或影像學的治療效果不完全時，要考慮延長急性治療期。急性治療期後，應繼續進行慢性維持治療。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 首選用藥：口服 pyrimethamine^(註四) 200 mg loading，再依體重調整： <ul style="list-style-type: none"> ✓ 體重\leq60 kg：pyrimethamine 50 mg PO daily + sulfadiazine 1000 mg PO q6h + leucovorin 10–25 mg PO daily (可增加至 50 mg daily or BID)。 ✓ 體重>60 kg：pyrimethamine 75 mg PO daily + sulfadiazine 1500 mg PO q6h + leucovorin 10–25 mg PO daily (可增加至 50 mg daily or BID)。 • 替代用藥： <ul style="list-style-type: none"> - Pyrimethamine (leucovorin) (劑量如上) + clindamycin 600 mg IV or PO q6h (適用於無法耐受 sulfadiazine 或對 pyrimethamine-sulfadiazine 反應不佳者。必須加上其他預防 PCP 的藥物)。 - TMP-SMX (TMP 5 mg/kg and SMX 25 mg/kg) (IV or PO) BID。

慢性維持治療	<p>急性期治療至少 6 週後，應予慢性維持治療。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 首選用藥： <ul style="list-style-type: none"> - Pyrimethamine 25–50 mg PO daily + sulfadiazine 2000–4000 mg PO daily (in 2 to 4 divided doses) + leucovorin 10–25 mg PO daily。 • 替代用藥： <ul style="list-style-type: none"> - Clindamycin 600 mg PO q8h + (pyrimethamine 25–50 mg + leucovorin 10–25 mg) PO daily (必須加上其他預防 PCP 的藥物)。 - TMP-SMX 口服 160/800 mg/day (double-strength) BID。 - TMP-SMX 口服 160/800 mg/day (double-strength) QD。
中止慢性維持治療	<ul style="list-style-type: none"> • 成功完成弓蟲腦炎初始治療，且無弓蟲腦炎之臨床症狀，且接受抗愛滋病毒組合療法使 CD4 淋巴球數上升至 200 cells/μL 以上，持續六個月以上時，可考慮中止藥物預防。 • 次級預防療法或慢性維持治療在 CD4 淋巴球數低於 200 cells/μL 時，應再度給予。

Tuberculosis (結核病) ICD-10-CM : A15-A19

LTBI 的治療	<p>須接受潛伏結核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)治療者：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 病患潛伏結核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)檢驗陽性或不確定性(Mitogen-$Nil < 0.5$)者，於排除活動性結核病，且沒有曾治療過活動性結核病或潛伏結核感染的病史。 • 傳染性結核病病患的接觸者，LTBI 檢驗陽性或不確定性(Mitogen-$Nil < 0.5$)，且排除活動性結核病者。 <p>潛伏結核感染檢驗工具：結核菌素皮膚試驗(tuberculin skin test，TST)或血液丙型干擾素釋放試驗(interferon-gamma release assay，IGRA)。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 首選用藥： <ul style="list-style-type: none"> - Daily rifapentine plus isoniazid for 1 month (1HP)(目前限疾管署專案對象 (含 HIV 感染者及矯正機關 LTBI 計畫) 使用)：Rifapentine QD (體重小於 35 公斤：300 mg QD；體重介於 35-45 公斤：450 mg QD；體重大於 45 公斤：600 mg QD) + isoniazid 300 mg QD for 28 days。 - Weekly rifapentine plus isoniazid for 3 months (3HP)：Rifapentine once weekly (體重 32.1–49.9 kg：750 mg；體重 ≥ 50.0 kg：900 mg；最大劑量 900 mg) + isoniazid 15 mg/kg once weekly (每日最大劑量 900 mg) + pyridoxine 50 mg once weekly for 12 weeks。
----------	---

	<ul style="list-style-type: none"> - Isoniazid+ Rifampicin 3 個月 (3HR) : Isoniazid 5mg/kg · 每日最大劑量 300mg ; Rifampin 10mg/kg · 每日最大劑量 600mg 。 - Rifampicin 4 個月 (4R) : Rifampicin 10mg/kg · 每日最大劑量 600mg 。 - Isoniazid 9 個月 (9H) : Isoniazid 5mg/kg · 每日最大劑量 INH 300mg 。同時加上 pyridoxine (25–50 mg daily) · 以避免周邊神經炎 。
<p>疾病治療</p>	<p><u>一、對於藥物敏感性肺結核</u></p> <p>(一)初期治療(initial phase, 2 個月) :</p> <p>Isoniazid (INH) + (rifampin, RIF 或 rifabutin, RFB) + pyrazinamide (PZA) + ethambutol (EMB) ; 如果 INH & RIF 都具有感受性 · 2 個月之後可考慮停止 EMB 。</p> <ul style="list-style-type: none"> • INH (5 mg/kg/day) · 通常給予 300 mg · 每日最大劑量 300mg 。 • Rifamycin (RIF 10 mg/kg/day · 通常 50 kg 以上病人給予 600 mg QD · 50 kg 以下病人給予 450 mg QD · 每日最大劑量 600mg ; 或 RFB 300 mg QD) 。 • EMB (15 mg/kg · 40-55 kg 800 mg · 56-75 kg 1200 mg · 76-90 kg 1,600 mg · 每日最大劑量 1,600 mg) 。 • PZA (25 mg/kg · 45-55 kg 1,000 mg · 56-75 kg 1,500 mg · >=76 kg 2,000 mg · 每日最大劑量 2,000 mg) 。 • 要注意與抗愛滋病毒用藥的藥物交互作用 · 調整劑量 。 <p>(二)維持治療(continuation phase) :</p> <p>若培養出之結核菌對所有第一線抗結核藥物皆敏感 · INH + (RIF or RFB)</p> <p>INH (5 mg/kg/day) · 通常給予 300 mg · 每日最大劑量 300mg 。</p> <p>Rifamycin (RIF 10 mg/kg/day · 通常 50 kg 以上病人給予 600 mg QD · 50 kg 以下病人給予 450 mg QD · 每日最大劑量 600mg ; 或 RFB 300 mg QD(依抗愛滋病毒組合療法調整) 。</p> <p><u>二、治療時間</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 肺部 · 無結核抗藥—9 個月 • 中樞神經系統侵犯—12 個月 • 嚴重肺外結核(包括粟粒性結核(miliary TB)、先天性感染、骨關節結核、腎結核)—9 到 12 個月

	<p><u>三、對於抗藥性結核之治療</u> (詳細內容請參照國內最新版「結核病診治指引」)</p> <p><u>四、其他注意事項</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 對於中樞系統 TB 感染，考慮加上輔助性類固醇治療。 • 中樞系統 TB 感染，類固醇劑量建議如下，Dexamethasone 0.3–0.4 mg/kg/day 2–4 週，之後每週減量 0.1 mg/kg，直到每天 0.1 mg/kg，之後再改成每天 4 mg，之後每週減量 1 mg；總共使用類固醇時間為 12 週。 • 儘管有藥物交互作用的狀況，抗結核藥物處方建議以包含最有效的 rifamycin 類的處方為主，可選擇 rifampin 或 rifabutin，除非證實對此藥物有抗藥性或病患無法耐受。此類藥物和許多種類的抗愛滋病毒藥物會有不等程度的交互作用，使用上要特別注意。 • 如果 Nevirapine 要和 RIF 同時使用，要省略 nevirapine 的 lead-in dose 步驟。 • Rifamycin 類的處方每週一次或兩次的使用，在愛滋病患者身上容易引發抗藥性，因此不建議用在活動性結核病的治療。 • 針對 paradoxical-TB 免疫重建發炎症候群，如果輕微者可以症狀治療即可，如果嚴重的 IRIS，可以考慮加上類固醇治療，再依臨床反應慢慢減量類固醇。 • 包含 Rifampin 處方，類固醇的建議劑量：prednisone 1.5 mg/kg/day 兩週，然後再改為 0.75 mg/kg/day 兩週。 • 包含 Rifabutin 處方，且使用包含 boosted protease inhibitors 的處方：prednisone 1.0 mg/kg/day 兩週，然後再改為 0.5 mg/kg/day 兩週。 • 在某些症狀較嚴重的患者，類固醇使用可能需要持續數月，需要更緩慢減量類固醇。 • Pre-emptive prednisone regimen (使用時機：HIV-TB 合併感染，同時 CD4 淋巴球數 <100 cells/μL，且排除 Kaposi's sarcoma 與活動性 B 型肝炎的狀況，欲在近期使用抗結核藥物下，開始給予抗愛滋病毒藥物的病人)：prednisolone 40 mg/day 兩週，然後再改為 20 mg/day 兩週。
開始次級預防	不必要。
Varicella-zoster virus (VZV) infection (帶狀泡疹病毒感染) ICD-10-CM : B020	
開始初級預防	<ul style="list-style-type: none"> • Zostavax 為活性減毒疫苗 (liver-attenuated vaccine)，在 CD4 數小於 200 cells/μL 的病患為禁忌症。

	<ul style="list-style-type: none"> • Shingrix 為非活性重組疫苗 (recombinant zoster vaccine) · 在年紀 50 歲以上的愛滋病毒感染者 · 不管 CD4 數多少都可施打。
疾病治療	<p><u>急性局部的帶狀皰疹感染</u> (治療至少 7-10 天 · 病灶進步緩慢可以治療更久)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 首選用藥： <ul style="list-style-type: none"> - Valacyclovir 1000 mg PO TID 或 - Famciclovir 500 mg PO TID。 • 替代用藥： <ul style="list-style-type: none"> - Acyclovir 800 mg PO 一天五次。 <p><u>廣泛性皮膚病灶或疑似有內臟侵犯</u> (治療至少 10-14 天)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 靜脈注射 Acyclovir 10–15 mg/kg IV q8h · 治療到臨床進步。 • 臨床如果進步 · 可換成口服劑型(valacyclovir 1 g TID, famciclovir 500 mg TID · 或 acyclovir 800 mg PO 一天五次)。

表 3-2、國內現有抗愛滋病毒藥物與 rifamycin 類之交互作用

Antiretroviral agent	Rifampin	Rifabutin	Rifapentine
Non-nucleoside reverse transcription inhibitors (NNRTIs)			
Efavirenz (EFV) [#]	EFV 濃度 ↓ 26% · 可維持正常劑量。Rifampin 是使用 EFV 時首選的抗結核藥物。	Rifabutin ↓ 38% · 併用會降低 rifabutin 濃度 · 建議 rifabutin 劑量為 450-600mg QD。	EFV 600mg 可維持正常劑量。
Etravirine (ETR)	ETR 濃度可能大幅降低 · 不建議和 rifampin 併用。	ETR AUC ↓ 37% · rifabutin 和 rifabutin 代謝物 AUC ↓ 17% · 可維持 rifabutin 劑量 300mg QD · 若 ETR 合併使用 darunavir/ritonavir · 不應選用 rifabutin 治療結核病。	ETR 濃度可能大幅降低 · 不建議同時使用。
Rilpivirine (RPV)	RPV 濃度 ↓ 80% & AUC ↓ 80% · 兩者不能併用。	RPV 濃度 ↓ 31% & AUC ↓ 42% · RPV 劑量應由 25mg QD 調整至 50 mg QD。	RPV 濃度 ↓ · 兩者不能併用。
Doravirine (DOR)	DOR AUC ↓ 88% · 兩者不能併用。	DOR AUC ↓ 50% · 建議 DOR 由 100mg QD 增加劑量到 100mg twice daily 使用 · Rifabutin 不需改變劑量。	DOR 濃度 ↓ · 兩者不能併用。
Antiretroviral agent	Rifampin	Rifabutin	Rifapentine
Protease inhibitors (PIs)			
Atazanavir (ATV)	PI 濃度 ↓ 大約 75% ; 所有蛋白酶抑制劑不建議和 rifampin 併用。	ATV 濃度沒有影響 · 但是會增加 rifabutin 濃度 · 建議 rifabutin 劑量由原來 300mg QD 減為 150 mg 隔日服用一次。	Rifapentine 對於 CYP3A4 induction 的效果雖然比 rifampin 差 · 但比 rifabutin 強 · 同時使用預計會下降 ATV 濃度 · 因此不建議。
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	PI 濃度 ↓ 大約 75% ; 所有蛋白酶抑制劑不建議和 rifampin 併用。	併 LPV/r · 和單用 rifabutin 300 mg 相比 · rifabutin AUC ↑ 473% · 因此 · rifabutin 劑量為 150mg 隔日服用一次。	Rifapentine 對於 CYP3A4 induction 的效果雖然比 rifampin 差 · 但比 rifabutin 強 · 同時使用預計會下降 LPV/r 濃度 · 因此不建議。
Darunavir/cobicistat (DRV/c)	PI 濃度 ↓ 大約 75% ; 所有蛋白酶抑制劑不建議和	Rifabutin 濃度增加 · DRV/c 濃度下降 · 不建	Rifapentine 對於 CYP3A4 induction 的效

	rifampin 併用。	議同時使用。	果雖然比 rifampin 差，但比 rifabutin 強。同時使用預計會下降 DRV/c 濃度，因此不建議。
Antiretroviral agent	Rifampin	Rifabutin	Rifapentine
Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs)			
Raltegravir (RAL)	RAL 400 mg BID 併用 rifampin 時，AUC ↓ 40%；濃度 ↓ 61%。併用時需把 RAL 建議劑量由 400mg BID 改為 800 mg BID。	RAL 400 mg BID 併用 rifabutin 時，AUC ↑ 19%，不需調整劑量。	RAL 400 mg BID 併用 rifapentine 900mg once weekly 使用時，RAL ↑ 71%，不需調整劑量。 但是如果併用 rifapentine 600mg QD 使用，RALC min ↓ 41%，因此不建議與 rifapentine 600mg QD 同時使用。
Elvitegravir/ cobicistat (EVG/c)	不能併用，因 Elvitegravir 及 cobicistat 皆為 CYP3A4 受質，併用 rifampin 可能嚴重降低病毒抑制效果而促使抗藥性的產生。	EVG/c 併用 rifabutin (150mg 隔日服用一次) 與單獨使用 rifabutin 300mg QD 相比，rifabutin 濃度相當，但是 EVG 的 AUC ↓ 21%，Cmin ↓ 67%。因此不建議同時使用。	EVG/c 併用 rifapentine 會降低 cobicistat 濃度進而減少 EVG 濃度，因此不建議同時使用。
Dolutegravir (DTG)	DTG 50mg BID 合併併用 rifampin 時，AUC 比起 DTG 50mg BID 單獨使用 ↓ 40%，比起 DTG 50mg QD 單獨使用 ↑ 33%。因此建議併用時需把 DTG 建議劑量由 50mg QD 改為 50 mg BID。	DTG 50mg QD 併用 rifabutin 300mg QD 時，DTG 的 AUC 與單獨使用時相當，因此不需調整劑量。	High dose rifapentine + isoniazid once weekly (3HP)與 DTG 50mg QD 合併使用，會減少 29% DTG 濃度，不過病人血漿中 HIV 病毒量依舊可以維持檢測不到。 1HP 和 DTG 併用，根據藥動學研究顯示，可把 DTG 建議劑量由 50mg QD 改為 50 mg BID。 1HP 和 DTG 50mg QD 併用，目前尚沒有資料。

Bictegrvir (BIC)	併用 rifampin 時，BIC AUC ↓ 75%，因此不建議同時使用。	BIC 併用 rifabutin 300mg QD 時，BIC AUC ↓ 38%，因此不建議同時使用。	根據臺大醫院針對 48 位併用 BIC/FTC/TAF 與 1HP 的藥物濃度與 HIV 病毒控制的研究結果：rifapentin 會顯著降低 BIC 濃度，但是 1HP 治療結束後 HIV 病毒量控制並沒有受到影響。建議使用在規則服用 ART 且半年內病毒量 < 200 copies/ml 之病人，且須謹慎追蹤病毒量變化。
------------------	--	--	---

#:國際原廠 TDF/FTC/EFV (600 mg) (商品名 Atripla) 的單顆藥物，不再生產，未來愛滋病毒感染病人發生結核病，必須同時使用抗愛滋病毒藥物時，將無法取得 TDF/FTC/EFV (600 mg) 合併使用。若需進行 TB/LTBI 治療時，替代 TDF/FTC/EFV 之**第一線處方**或可採行政審查的**第二線處方**包含以下：

1. TB 治療處方包含 rifampin：(1) ABC/3TC/DTG (1# QD) + DTG (1# QN)；(2) TDF/FTC (1# QD) + DTG (1# BID)；(3) DTG/3TC (1# QD) + DTG (1# QN)；(4) TDF/FTC (1# QD) + RAL (2# BID)。
2. TB 治療處方包含 rifabutin：(1) **ABC/3TC/DTG (1# QD)**；(2) **DTG/3TC (1# QD)**；(3) TDF/FTC (1# QD) + DTG (1# QD)；(4) TDF/FTC (1# QD) + RAL (1# BID)。
3. LTBI 治療處方包含 rifapentine：(1) **TAF/FTC/BIC (1# QD)**；(2) **ABC/3TC/DTG (1# QD)**。
4. LTBI 治療處方包含 rifampin：(1) ABC/3TC/DTG (1# QD) + DTG (1# QN)；(2) TDF/FTC (1# QD) + DTG (1# BID)；(3) DTG/3TC (1# QD) + DTG (1# QN)；(4) TDF/FTC (1# QD) + RAL (2# BID)。

以上疾管署認可採行政審查的第二線處方，在 TB/LTBI 治療結束後，應轉換回第一線處方。凡不符合治療指引規範或非以上所列處方，疾管署將逕轉專業審查。