

計畫編號：MOHW108-CDC-C-315-122114

衛生福利部疾病管制署 108 年署內科技研究計畫

計畫名稱：現行 HIV 感染篩檢流程檢驗及評估

年度研究報告

執行單位：疾病管制署

計畫主持人：楊志元 研究員

協同主持人：黃彥芳 組長

研究人員：廖郁昕、林雨韻

執行期間：108 年 1 月 1 日至 108 年 12 月 31 日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵求本署同意

目 錄

封面

目錄

壹、計畫中文摘要3

貳、計畫英文摘要4

參、計畫內容

一、研究簡介5

二、材料與方法10

三、結果與討論13

四、參考文獻17

共(18)頁

壹、計畫中文摘要：

關鍵字：人類免疫缺乏病毒，空窗期，核酸檢測，抗體確認檢驗

HIV 之實驗檢驗是採 2-steps 的檢測流程：第一步是篩檢是否感染 HIV；第二步是確認檢驗，於初篩檢驗呈陽性反應後，進行確認病患感染與否。由於 HIV 感染初期，因免疫反應尚未產生專一性的抗體 所以在此段時期，無法以 HIV 抗體檢測出是否感染 HIV，這即是所謂的空窗期。但另一方面，這個時期病患的病毒量是處於高峰期，因此造成散播給他人的風險激增，尤其是病患本身不知道自己是否感染之情況下，更容易因隨意、無心的行為而再傳染給他人，所以找出那些已經感染 HIV 的患者，對於防治 HIV/AIDS 疫情，必然有所助益，也能達成聯合國及 WHO 為有效地控制全球愛滋病疫情制定的 90-90-90 目標，其中的第一個 90 目標，即 90%愛滋病病毒感染者得到確診。

本計畫將會評估現行 HIV 標準檢驗工作流程，主要目的在於降低初篩陽性後無法確認感染 HIV 之情況發生，縮短 HIV 確診之流程。目前國內使用第四代 HIV-1 Ag/Ab Combo test 初篩方法認可實驗室約有 75.6%，將 2016-2019 年初篩陽性但後續通報狀態仍未知的 689 件檢體以 HIV 核酸檢測(NAT)進行確認，其中共有 18 件 NAT 結果為陽性、671 件結果為陰性，初步計算偽陽性約 13.2%。此外，因應檢驗技術精進並與國際接軌，2018 年底修改我國 HIV 通報定義，將其中檢驗條件之一的「西方墨點法」修改為「HIV-1/2 抗體確認檢驗檢驗」(西方墨點法或抗體免疫層析檢驗法)，本計畫第二部分評估抗體免疫層析檢驗方法與傳統西方墨點法的一致性，免疫層析法檢測可使 26.9%西方墨點陰性或未確定之結果提早確診為陽性，與西方墨點法相比有較低的未確定之結果，且未發現有偽陽性結果，此方法將提供給醫療單位或衛生局在抗體確認檢驗試劑的新選擇。

貳、計畫英文摘要：

UN and WHO proposed an ambitious treatment targets (90-90-90) to help end HIV/AIDS epidemic and according to this target the first 90% is all people living with HIV will know their HIV status. Thus, our goal is to reduce the uncertainty in identifying HIV infections and improve the confirmation rate to avoid the loss of the opportunity to retain the HIV patients, and thus reduce the spread of the HIV/AIDS epidemic again.

Laboratory testing for the human immunodeficiency virus (HIV) is a 2-step process that involves a screening test and follow-up tests. There is a period of time, called the window period, between HIV infection and the appearance of anti-HIV antibodies. During this period, antibodies and antigen may not be measured. Because early HIV-1 infection is often associated with high viral loads and increased infectiousness, early HIV-1 detection and diagnosis are expected to reduce the risk of HIV-1 transmission. According to HIV testing algorithm, once Western blot cannot confirm HIV infection if the primary screen test done by HIV-1/2 Ag-Ab combo test, nucleic acid test is recommended by Taiwan CDC. But because of well-trained technician needed to perform nucleic acid testing (NAT), suspected patients with indeterminate results by Western blot (WB) would be asked to come back 3 month for follow up. In this study, we evaluate the performance of HIV-1/2 Ag-Ab combo test and WB in order to re-adjust Taiwan HIV testing algorithm based on Taiwan study results. We collect 689 samples in 2016-2019 with positive screening but no subsequent notification statuses were confirmed by HIV nucleic acid detection (NAT). Among them, 18 were positive for NAT and 671 were negative. The initial calculation of false positive was about 13.2%. Furthermore, we also evaluate new HIV-1/2 antibody confirm test-HIV-1/2 immunochromatography confirm test. Compared with WB, 26.9% can be early HIV-1 detection and diagnosis by using HIV-1/2 immunochromatography confirm test and no false positive results are found yet. By all these measures hopefully, more HIV infection can be detected earlier to reduce further HIV spreading.

keywords: HIV-1、Nucleic acid testing、Antibody-confirm test

參、計劃內容:

一、研究簡介:

為有效地控制全球愛滋病疫情，聯合國及 WHO 已明確宣示於 2020 年將達成 90-90-90 目標¹，以有效地控制 HIV/AIDS 疫情，使之不再對人類社會造成威脅。而「90-90-90」愛滋病防治策略目標分別為：90% 愛滋病病毒感染者得到確診，了解自己的健康情況；90% 已確診的感染者得到適當的抗病毒藥物治療；90% 已接受治療的感染者能將其病毒量下降至不能檢出的水平。疾管署粗估我國 HIV 感染者知道他們已經受到感染的比率約 74% (疾病管制署研究計畫資料 2016)，尚未達到 90% 之預設目標，因此推動許多策略，如主動和被動檢驗、匿名篩檢、伴侶檢測、自我家中檢測等策略，期望能達到 90% HIV 感染者知道自己健康情形。

HIV 之實驗檢驗是採 2-steps 的檢測流程²：第一步是篩檢是否感染 HIV；第二步是確認檢驗，於初篩檢驗呈陽性反應後，進行確認病患感染與否。愛滋病毒是透過體液（如血液、精液、陰道分泌物、母乳等）交換傳染，傳染途徑包括：(一)性行為傳染：與愛滋病毒感染者發生口腔、肛門、陰道接觸的性行為，就有受感染的可能。(二)血液傳染：與愛滋病毒感染者共用注射針頭、針筒、稀釋液或輸入被愛滋病毒污染的血液或血液產品等。(三)母子垂直感染：感染愛滋病毒的婦女懷孕生產，可能會在她懷孕、生產或哺乳時，將病毒傳染給她的嬰兒。HIV 病毒進入人體後，會很快進入急性感染期。病毒快速繁殖，每毫升血液中的病毒含量可達數千萬以上^{3 4}，同時 CD4+T 細胞數量也會顯著下降⁵。隨後，CD8+T 細胞開始活動⁶，殺死被感染的細胞，免疫系統也開始產生抵抗愛滋病毒的抗體。並在兩、三個月內達到平衡濃度，直到發病前一到三年才逐漸下降，此時病程尚未嚴重到成為愛滋病的程度。當嚴重愛滋病症發生時，免疫系統再也

無法有效產生抗體，遂進入病程最後階段(約一到兩年)直到死亡，如圖一所示。由於 HIV 感染初期，因免疫反應尚未產生專一性的抗體，所以在此段時期，無法以 HIV 抗體的檢測測出是否感染 HIV，這即是所謂的空窗期。

患有急性或慢性感染症狀的患者應進行 HIV 檢測診斷，懷疑可能暴露或接觸 HIV 的患者亦然。HIV 檢測也應納入一般健康人(包括孕婦)的常規檢查中。許多已經暴露於 HIV 的病患並不清楚自己是否感染與否，美國約有 15 %⁷、台灣約 25 %、2017 年世界衛生組織推估⁸，全球約有 30 % 的 HIV 感染者，不清楚自己感染與否，因而導致這些 HIV 感染者死亡率的增加與提升傳染 HIV 給他人的風險，因此顯示出診斷發現 HIV 感染者之重要性：

- 一、可盡早接受抗病毒藥物治療可降低臨床病徵的出現與死亡率，據美國在 2016 年的研究調查⁷指出：感染後期才被診斷出的 HIV 病患，約有 25% 的人，在一年內即發展成 AIDS 的狀態。
- 二、可以給病患提供適當的防治照護。
- 三、感染者接受藥物治療可降低 HIV 病毒量，減少散播與傳染給其他人的風險^{9,10}。
- 四、感染者清楚自己的健康狀況比較會改變其危險行為，可避免進一步感染 HIV 給他人¹¹。

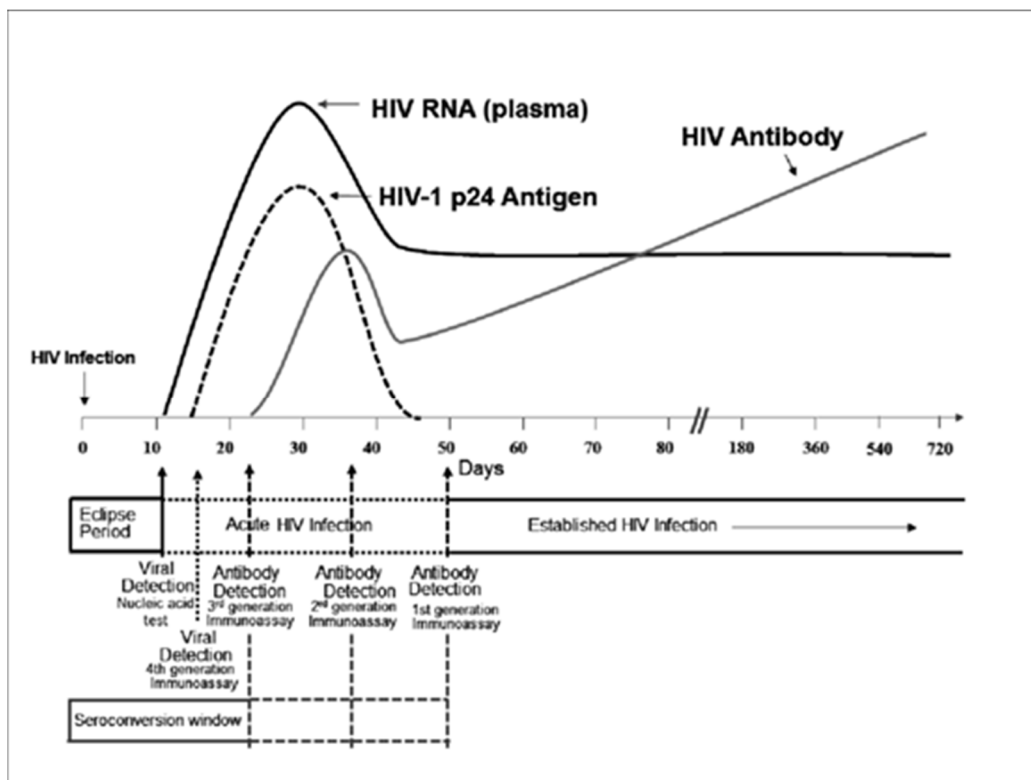
因此，改善 HIV 檢驗工作流程或引入新的檢驗方法，將有助於提早檢測出新通報 HIV 感染個案，進而降低傳染給他人之機會。另一方面，這個時期病患(急性期)的病毒量，是處於高峰期，因此散播給他人的風險也會增高¹²⁻¹⁵，尤其是病患本身不知道自己是否感染之情況下，更容易因隨意無心的行為而再傳染給他人。所以找出那些已經感染 HIV 的患者，對於防治 HIV/AIDS 疫情，必然有所助益。

隨著檢驗方法學的進步與新型檢驗試劑的開發，世界各國，多有更新與修正 HIV 檢驗工作流程，我國亦然以之因應。最近一次 2014 年，美國 CDC 因為新型初篩試劑可同時偵測 HIV 抗體與抗原 (HIV Ag/Ab combo test)，可縮短檢測

HIV 感染與否之空窗期¹⁶⁻¹⁸，故對檢驗 HIV 工作流程建議進行修正^{19,20}，如圖二，其中最主要之差別，在於使用 HIV Ag/Ab combo test 初篩陽性者，如果無法用分型抗體免疫法 HIV-1 & 2 differentiation immunoassay (主要是針對 HIV 抗體)，進行確認感染者，則該名病患可能是 HIV Ag(+)而 Ab (-)的狀況，此情形下需要進行核酸檢測 (NAT) 來釐清是否感染 HIV^{20,21}。

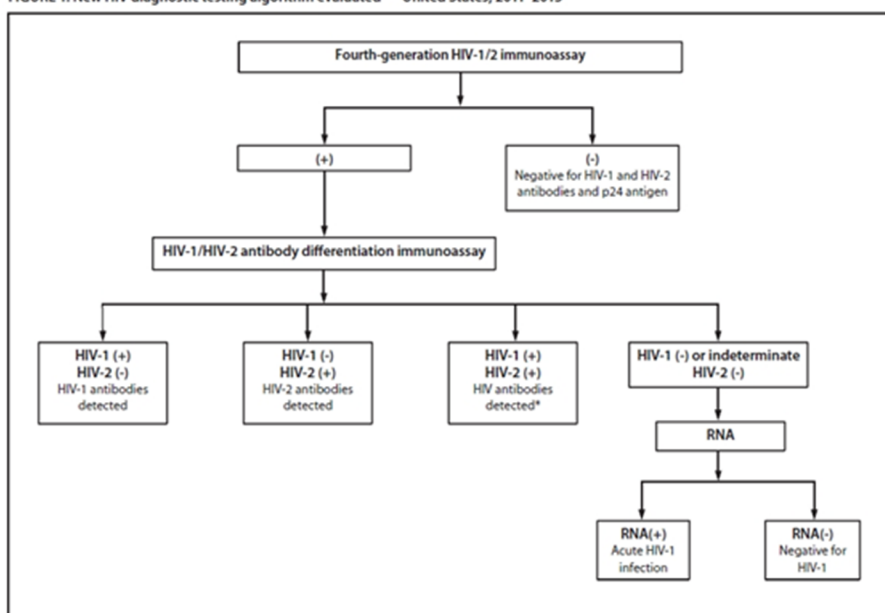
為因應檢驗技術精進並與國際接軌，亦有新的抗體確認試劑於 2017 年取得我國食藥署核准，本署參考文獻及其他美國 CDC 檢驗流程²¹ 後於 2018 年底修改我國 HIV 通報定義，將其中檢驗條件之一的「西方墨點法」修改為「HIV-1/2 抗體確認檢驗」(西方墨點法或抗體免疫層析檢驗法)。目前我國 HIV 檢驗工作流程如圖三，初篩如用「HIV Ag/Ab combo test」時，結果為陽性，而無法以抗體確認方法確認感染者，改以「抗原檢測」或「核酸檢測」進行確認。如果以 HIV-1 抗原檢測者，需加作中和試驗，進行再次確認；但因抗原檢測普及性不足及第一線檢驗人員之操作習慣，在台灣幾乎沒有人用抗原檢測試劑來進行確認。在此情況下，應進行「核酸檢測」來釐清是否感染 HIV(如圖四)，但是因 NAT 檢驗費用較高，成本效益考量和可操作「核酸檢測」之檢驗機構不夠普及須具技術性操作人員等問題，加上有檢驗單位反映「HIV Ag/Ab combo test」偽陽性偏高²²，故導致後續操作進行 HIV NAT 時，往往結果為陰性。所以仍然有許多檢驗機構於初篩陽性，而無法確認感染時，仍照往例採取「三個月後再追蹤」(如圖五)。

本計畫將會評估現行 HIV 標準檢驗工作流程，主要目的在於降低初篩陽性後無法確認感染 HIV 之情況發生，縮短 HIV 確診之流程，並檢視新的抗體確認檢驗之效益。目前，以第四代 HIV-1 Ag/Ab Combo test 初篩方法檢測陽性後，但在抗體確認無法確認 HIV 感染時，往往會因成本考量，而採行 3 個月後再追蹤，沒有進行 HIV 核酸檢測，這時如果有處於空窗期之病患，就無法及時被發現。第一部份是為了縮短確診時間，評估 HIV-1 Ag/Ab Combo test 初篩偽陽性之比例；第二部分則是評估新的抗體確認檢驗試劑，希望降低未確定感染之比例。期望透過此計畫提供給權責組擬定更佳且適用於我國現況的 HIV 標準檢驗工作流程，使個案能及早確診及早治療。



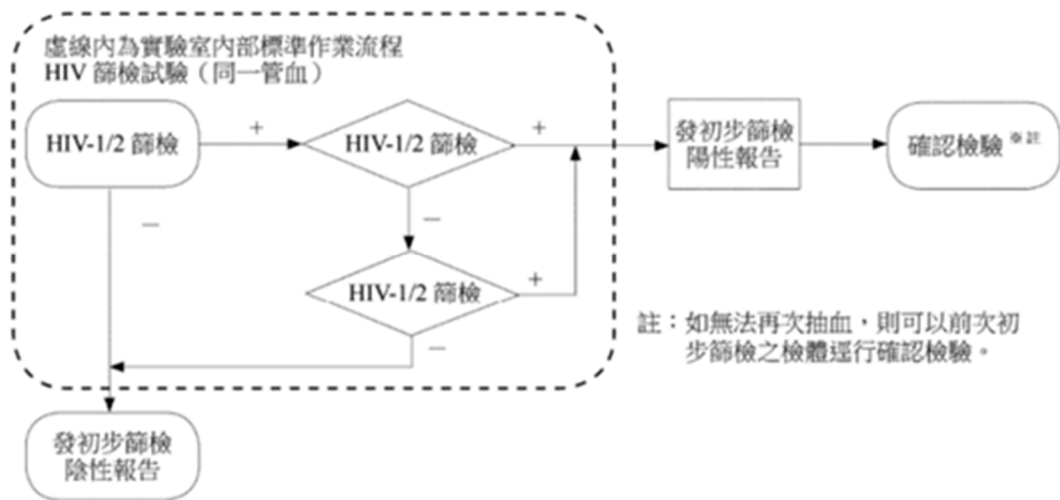
圖一、HIV 感染後病毒 與抗體變化情形

FIGURE 1. New HIV diagnostic testing algorithm evaluated — United States, 2011–2013

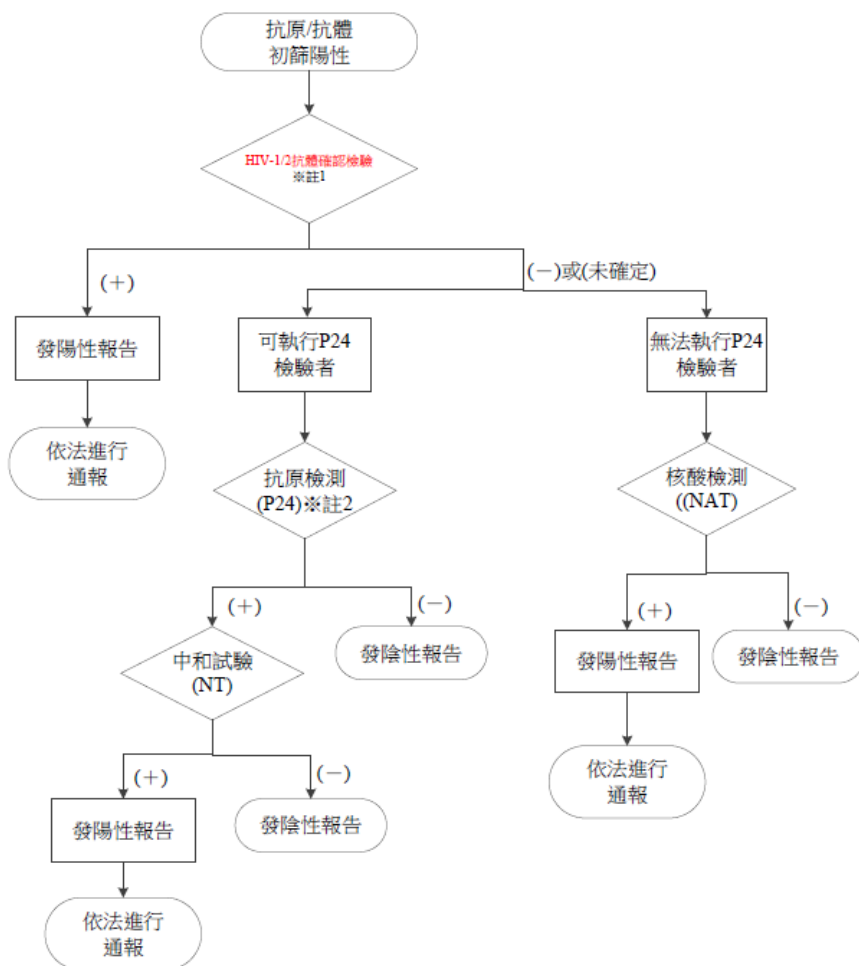


Abbreviation: HIV = human immunodeficiency virus.
* Additional testing required to rule out dual infection with HIV-1 and HIV-2.

圖二、美國 CDC HIV 檢驗流程²¹



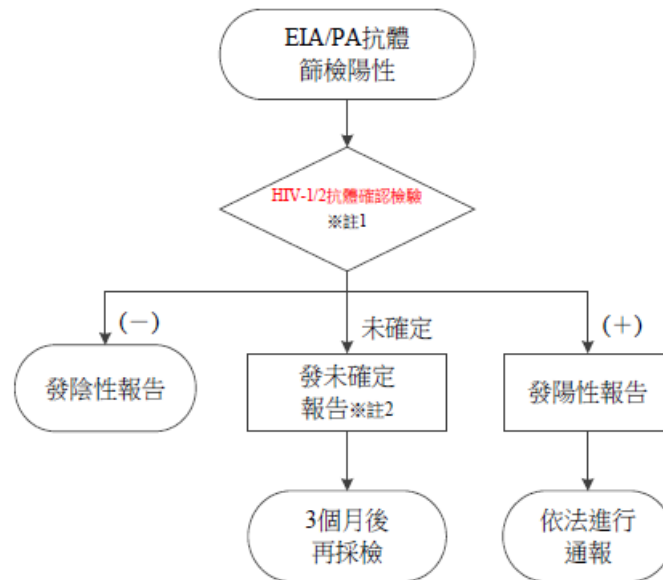
圖三、我國 HIV 檢驗流程²³



註1：如無法再次抽血，則可以前次初步篩檢之檢體逕行確認檢驗。HIV-1/2 抗體確認檢驗包括：西方墨點法或抗體免疫層析檢驗法等。

註2：臨床上經專業判斷，高度懷疑感染愛滋病毒之高危險族群或孕婦等個案，可進行 NAT 檢測。

圖四、我國使用 HIV Ag/Ab Combo 初篩之檢驗流程²³



註：1.如無法再次抽血，則可以前次初步篩檢之檢體逕行確認檢驗。HIV-1/2抗體確認檢驗包括：西方墨點法或抗體免疫層析檢驗法等。
2.临床上經專業判斷，高度懷疑感染愛滋病毒之高危險族群或孕婦等個案，可進行NAT檢測。

圖五 我國使用 HIV Ab test 為初篩檢驗流程²³

二、材料與方法：

(一)檢體收集：

由疾病管制署病毒實驗室、縣市衛生局與愛滋病指定醫院所收集 HIV-1 初篩陽性檢體每年約 4000-4500 件，並由權責組進行資料的勾稽。本年度計畫檢測：

1. 2018-2019 年 6 月 HIV-1 Ag/Ab Combo test 初篩陽性檢體中，後續未有通報紀錄的檢體進行 HIV 核酸檢測。
2. 初篩陽性且已執行西方墨點法檢測者，進行抗體免疫層析檢驗法檢測。

(二) 核酸檢測 NAT：

使用 Abbott™ mSample Preparation System DNA (Abbott Molecular Inc)及 m24sp (Abbott Molecular Inc.)進行全自動核酸萃取，並使用 m2000 RealTime System 進行核酸檢測。愛滋病毒負荷量檢驗的 0.6mL 程式每支檢體最少需要 0.85mL，核酸萃取完成後，直接進行即時定量 RT-PCR，所需的試劑量如下：

試劑	加入體積
活化試劑(試劑一)	11.3 μ L
寡核酸試劑(試劑二)	39.5 μ L
rTth DNA 聚合酶酵素試劑(試劑三)	5.9 μ L

取 50 μ L 上述混合液至 StrataCooler 96-well reaction plate 上，再加入 50 μ L sample or control 後，總體積為 100 μ L 並封上光學膜後啟動核酸檢測程序。試劑的敏感度及偵測極限如下表。

Sample Volume	Result	Interpretation
1.0 mL	Not Detected	Target not detected
	< 1.60 Log [Copies/mL] ^a	Detected
	1.60 to 7.00 Log [Copies/mL]	
	> 7.00 Log [Copies/mL]	> ULQ ^d
0.6 mL	Not Detected	Target not detected
	< 1.60 Log [Copies/mL] ^a	Detected
	1.60 to 7.00 Log [Copies/mL]	
	> 7.00 Log [Copies/mL]	> ULQ

^a 40 Copies/mL

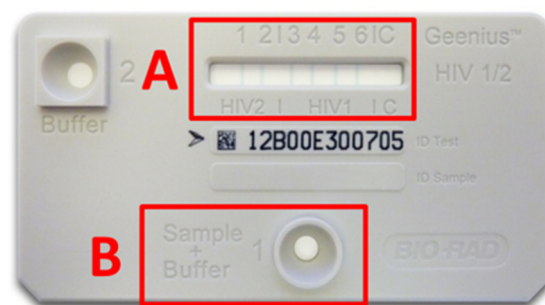
^b 75 Copies/mL

^c 150 Copies/mL

^d ULQ = upper limit of quantitation

(二) 抗體免疫層析法

使用 BIO-RAD Geenius HIV 1/2 Confirmatory Assay Kit 進行抗體免疫層析檢驗，Cassette 的試驗區域內含有 HIV-1 與 HIV-2 抗原、品管(C)區域內含有蛋白質 A， Buffer 分析孔區域內含有膠體金蛋白質 A 的硝化纖維膜。首先，將 15 μ l 全血或 5 μ l 血清/血漿分注至裝置的 Sample + Buffer 分析孔 1(B)的中央，加入檢體後，立即加入 2 滴(60 μ l)緩衝液至 Sample + Buffer 分析孔 1 中等待 5 - 7 分鐘，試驗區域(A)內的 6 條藍色試驗線會消失。使用稀釋滴管瓶加 5 滴(150 μ l)緩衝液至 Buffer 分析孔 2 中，最後靜置 20 ~ 30 分鐘後，以 Geenius™ Reader 讀取試驗結果。



結果判讀主要依據的標準如下：

1. HIV-1 判讀標準

解讀	Bio-Rad 標準
陽性	4 條 HIV-1 試驗線中任二個試驗帶至少有 1 個 ENV - gp160 (4 號試驗帶)或 gp41 (6 號試驗帶)
陰性	無試驗帶
不確定	1 ENV (4 或 6 號試驗帶) 1 GAG (5 號試驗帶) 1 POL (3 號試驗帶) 1 GAG 及 1 POL (5 與 3 號試驗帶)

2. HIV-2 判讀標準

解讀	Bio-Rad 標準
陽性	必須存在 2 個 HIV-2 試驗帶： gp36 與 gp140 (1 與 2 號試驗帶)
陰性	無試驗帶
不確定	1 ENV : gp36 (1 號試驗帶)或 gp140 (2 號試驗帶) 只有 gp36 (1 號試驗帶) 只有 gp140 (2 號試驗帶)

3. 整體判讀標準

HIV-2 結果	HIV-1 結果	整體分析解讀
陰性	陰性	HIV 陰性
不確定	陰性	HIV-2 不確定
陰性	不確定	HIV-1 不確定
不確定	不確定	HIV 不確定
陰性	陽性	HIV-1 陽性
不確定	陽性	HIV-1 陽性
陽性	陰性	HIV-2 陽性
陽性	不確定	HIV-2 陽性
陽性	陽性 狀況 1 = 1 ENV HIV-1 (gp 160 或 gp41) + GAG 或 POL 狀況 2 = 2 ENV HIV-1 (gp 160 及 gp41) +/- GAG 及/或 +/- POL	HIV-2 陽性 (具 HIV-1 交叉反應性) 無法分型的 HIV 陽性

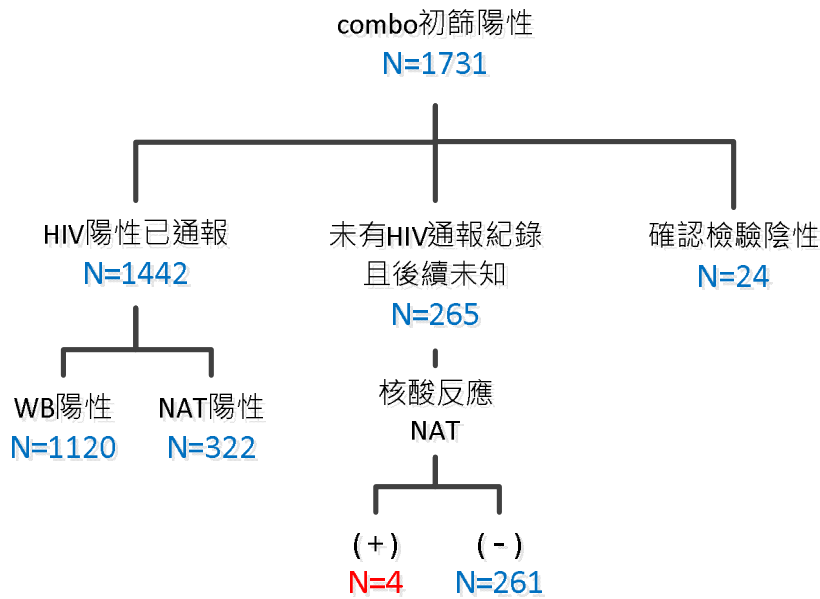
三、結果與討論

本年度研究共蒐集 2018-2019 年上半年(6 月)初篩陽性檢體，並由權責疾病組進行通報 HIV 陽性確認檢體勾稽，評估現行 HIV 標準檢驗工作流程分為兩部分，第一部份是為了縮短確診時間，第二部分則是評估 2018 年新的確認檢驗方法與傳統西方墨點法的一致性。

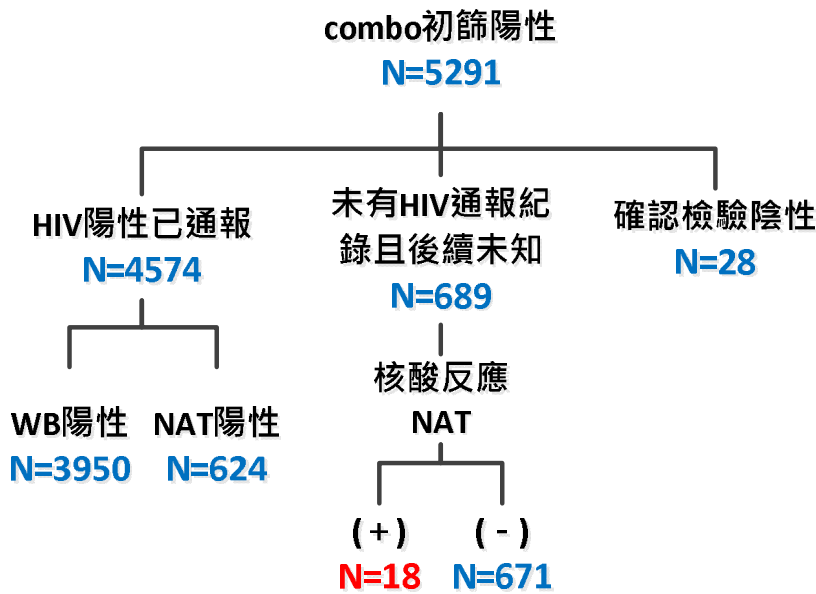
在縮短確診時間的評估上，需評估 HIV Ag/Ab Combo test 初篩偽陽性之比例。首先統計目前國內認可檢驗機構 HIV 篩檢現況，目前 HIV 篩檢的認可檢驗機構共 205 間，其中：使用第三代 HIV Ab test 約有 24.4%(50 間)、第四代 HIV Ag/Ab Combo test 試劑約有 75.6%(155 間)，顯示隨著檢驗技術的進步，與 2012 年國內調查約有 50%以上的醫療院所已採用第四代試劑²⁴ 相比已有大部分的認可檢驗機構使用可以偵測 HIV 抗原抗體的篩檢試劑。2018-2019 年 6 月共蒐集 1731 件扣除重複之第四代 HIV Combo test 初篩陽性檢體進行後續資料勾稽(圖六)，其中 HIV 確診陽性亦即陽性預測值為 1446 件(83.5%)；除已勾稽通報個案外，後續通報狀態仍未知的 265 件檢體以 HIV 核酸檢測(NAT)進行確認，其中共有 4 件 NAT 結果為陽性、261 件結果為陰性。參考國際上文獻，在美國 2011-2013 的研究中，第四代 HIV Combo test 陽性預測值為 93.3%(610/654)²¹；2017 年發表的文獻則為 92.3%(420/455)²²，相較之下台灣的陽性預測值較低，惟陽性預測值會因疾病盛行率影響，仍需持續觀察。本計畫研究期間整體而言，使用第四代 HIV Combo test 由於可以藉由檢測 Ag/Ab 縮短確認時間²⁵，約 12.1%(642/5297)感染者在抗體尚未產生前即藉由 HIV Combo test 及後續的 NAT 確診(圖七)，代表第四代 HIV Combo test 是一個可以當作縮短空窗期的初篩工具。

第二部分評估 2018 年新的確認檢驗方法與傳統西方墨點法的一致性，為應檢驗技術精進並與國際接軌，參考文獻及其他國家的檢驗流程²¹ 後於 2018 年底修改我國 HIV 通報定義，將其中檢驗條件之一的「西方墨點法」修改為「HIV-1/2 抗體確認檢驗」(西方墨點法或抗體免疫層析檢驗法)。本研究第二部分進行平行測試新的確認檢驗方法與傳統西方墨點法的一致性，作為後續修改實驗室抗體確認方法的參考依據。使用指定醫院及衛生局所初篩陽性的檢體進行抗體免疫層析

確認檢驗，並將結果與醫院自行檢測西方墨點的結果進行比較，目前，醫療院所及衛生局使用的西方墨點試劑包含三家國內已取得 IVD 核准的廠牌 NEW LAV BLOT I (BIORAD)、HIV BLOT 2.2 (MP)、recomLine HIV-1 & HIV-2 IgG (Mikrogen)；抗體免疫層析法目前僅有一家取得國內 IVD 核准(Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay, BIORAD)。本計畫抗體確認共分析 249 件檢體：西方墨點陽性檢體，抗體免疫層析法檢測 100%(40/40)；67 件(26.9%，67/249)檢體使用西方墨點法陰性或未確定，但使用抗體免疫層析法檢測為陽性且後續皆已通報或核酸檢測(NAT)為陽性；兩種檢測方法皆為陰性或未確定檢體共 142 件，其中仍有 31 件(21%)需藉由核酸陽性通報(表一)。此數據顯示免疫層析法檢測可使一部分西方墨點陰性或未確定之結果提早確診為陽性，使部分急性期感染個案即早確診，同時與西方墨點法相比有較低的未確定之結果，且未發現有偽陽性結果，與其他國家做的研究結果類似^{26,27}。然而，針對本研究西方墨點法有較多的未確定之結果與 WHO 在今(2019)年針對 HIV 檢驗流程建議的內容一致，WHO 的文件中提到由於西方墨點法較為耗時、需專業人員判斷結果且結果為未確定無法確認的比例較高，因著這些因素而使個案可能因此延後服藥或是失聯拒絕再就醫²⁸。本研究結果(包含個案後續通報狀態)仍需與權責疾病組進行討論以做最後確認。整體而言，免疫層析法提供給醫療單位或衛生局在抗體確認檢驗試劑的新選擇，期望能藉由不同抗體確認檢驗試劑的出現，縮短確診時效。



圖六、2018-2019年6月初篩陽性收件數，及後續通報狀態與核酸反應(NAT)檢測 HIV 件數



圖七、2016-2019年6月初篩陽性收件數，及後續通報狀態與核酸反應(NAT)檢測 HIV 件數

表一、比較西方墨點法與抗體免疫層析法檢驗結果(N=249)

		抗體免疫層析法			
		陽性	未確定	陰性	合計
*西方墨點法(註1)	陽性	40	0	0	40
	未確定	65	7 (6件已通報) (1件NAT陰性)	27 (6件已通報)	99
	陰性	2	9 (2件已通報) (1件NAT陽性)	99 (16件已通報)	110
	合計	107	16 ^(註2)	126 ^(註3)	249

<註1>西方墨點法結果由醫院提供，使用的西方墨點試劑包含以取得國內 IVD 執照的 NEW LAV BLOT I (BIORAD)、HIV BLOT 2.2 (MP)、recomLine HIV-1 & HIV-2 IgG (Mikrogen)三種試劑。

<註2>抗體確認結果為未確定者共 16 件，排除檢體不足 2 件及 8 件已通報 HIV 感染後，其中 5 件以核酸檢測(NAT)為陰性、1 件 NAT 檢測為陽性。

<註3>抗體確認結果為陰性者共 126 件，排除檢體不足 62 件及 22 件已通報 HIV 感染後，其餘 42 件以 NAT 檢測皆為陰性。

四、参考文献

1. (UNAIDS) JUNPoHA. *90–90–90 - An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic*. 2014.
2. Daskalakis D. HIV diagnostic testing: evolving technology and testing strategies. *Top Antivir Med*. 2011;19(1):18-22.
3. Finzi D, Siliciano RF. Viral dynamics in HIV-1 infection. *Cell*. 1998;93(5):665-671.
4. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science*. 1997;278(5341):1295-1300.
5. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*. 1995;373(6510):123-126.
6. Bernard NF, Yannakis CM, Lee JS, Tsoukas CM. Human immunodeficiency virus (HIV)-specific cytotoxic T lymphocyte activity in HIV-exposed seronegative persons. *J Infect Dis*. 1999;179(3):538-547.
7. CDC. *HIV Surveillance Supplemental Report*. 2016.
8. WHO. *HIV/AIDS*. 2017.
9. de Souza MS, Pinyakorn S, Akapirat S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy During Acute HIV-1 Infection Leads to a High Rate of Nonreactive HIV Serology. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):555-561.
10. Owen SM. Testing for acute HIV infection: implications for treatment as prevention. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012;7(2):125-130.
11. Force USPST. Behavioral counseling to prevent sexually transmitted infections: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2008;149(7):491-496, W495.
12. Brenner BG, Roger M, Routy JP, et al. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2007;195(7):951-959.
13. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1998;339(1):33-39.
14. Miller WC, Rosenberg NE, Rutstein SE, Powers KA. Role of acute and early HIV infection in the sexual transmission of HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(4):277-282.
15. Koopman JS, Jacquez JA, Welch GW, et al. The role of early HIV infection in the spread of HIV through populations. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;14(3):249-258.

16. Eller LA MM, Malia JA, et al. Reduction of HIV window period by 4th gen HIV combination tests. *Retroviruses and Opportunistic Infections* 2013.
17. Pebody R. Large US study shows which HIV tests are most accurate: Antibody-only tests need to be replaced with combination tests. *TYPES OF HIV TESTS* 2014;
<http://www.aidsmap.com/Large-US-study-shows-which-HIV-tests-are-most-accurate/page/2812847/>.
18. Geren KI, Lovecchio F, Knight J, et al. Identification of acute HIV infection using fourth-generation testing in an opt-out emergency department screening program. *Ann Emerg Med.* 2014;64(5):537-546.
19. Centers for Disease C, Prevention. National HIV Testing Day and new testing recommendations. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(25):537.
20. Keating SM, Pilcher CD, Busch MP. Editorial Commentary: Timing Is Everything: Shortcomings of Current HIV Diagnostics in the Early Treatment Era. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):562-564.
21. Centers for Disease C, Prevention. Detection of acute HIV infection in two evaluations of a new HIV diagnostic testing algorithm - United States, 2011-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(24):489-494.
22. Marson KG, Marlin R, Pham P, et al. Real-world performance of the new US HIV testing algorithm in medical settings. *J Clin Virol.* 2017;91:73-78.
23. 疾病管制署. 愛滋病防治工作手冊. 2016.
24. 高振峰、楊志元、楊靖慧等. 台灣使用 HIV 抗原/抗體複合型檢測試劑現況分析。 . *疫情報導.* 2012;28(24):387-392.
25. Alexander TS. Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution. *Clin Vaccine Immunol.* 2016;23(4):249-253.
26. Hawthorne Hallen A, Samuelson A, Nordin M, Albert J, Bogdanovic G. Evaluation of bio-rad geenius HIV-1 and -2 assay as a confirmatory assay for detection of HIV-1 and -2 antibodies. *Clin Vaccine Immunol.* 2014;21(8):1192-1194.
27. Fordan S, Bennett B, Lee M, Crowe S. Comparative performance of the Geenius HIV-1/HIV-2 supplemental test in Florida's public health testing population. *J Clin Virol.* 2017;91:79-83.
28. WHO. *WHO recommends countries move away from the use of western blotting and line immunoassays in HIV testing strategies and algorithms.* WHO; 2019.11 2019.

衛生福利部疾病管制署 108 年委託科技研究計畫期末報告審查意見表

計畫編號：MOHW108-CDC-C-315-122114

計畫名稱：現行 HIV 感染篩檢流程檢驗及評估

計畫單位：疾病管制署檢驗及疫苗研製中心

計畫主持人：楊志元

審查意見	意見回復	報告修正內容 (頁數)
HIV Ag/Ab Combo test 偽陽性於台灣有偏高之現象，請蒐集國際文獻資料以進一步深入探討其可能之因素。	感謝委員建議，後續將持續蒐集國際文獻資料並與試劑廠商討論探討可能之因素。	
建議對於臨床醫師傳達 Combo 偽陽性的資訊及強化提升初篩陽性需確認檢驗的概念。	感謝委員建議，會將統計結果提供給權責疾病組做為防治策略擬定之參考。	
推動抗體免疫層析法，確實有助於提升HIV 初篩陽性確診之時效。	感謝委員建議與肯定。	