

# 新冠肺炎無症狀感染者的篩檢策略與檢驗方法

高智雄主任 天主教聖馬爾定醫院檢驗科

COVID-19 新冠肺炎疫情爆發社區感染，除了先緊急應變對過去 14 天有 TOCC 曝險且「有症狀」的民眾「快篩」找出陽性確診個案，然後立即實施疫情調查、隔離治療，並匡列陽性個案親密接觸者採檢 PCR 等 Risk Mitigation 風險減災措施，以降低有症狀的帶病毒者與其可能傳染的親密接觸者繼續在社區間傳播的風險。在特定地區疫情稍趨緩和後，若要追求陽性個案「清零」目標，必須再實施「廣篩」或「普篩」，意即須針對特地區域或社區中的無症狀感染者(Asymptomatic Population)實施各種不同篩檢策略與檢驗方法，盡可能找出其他「無症狀」感染者，阻斷病毒持續在社區傳播，把疫情完整控制。為此，特對「快篩」、「廣篩」、「普篩」等各種不同篩檢策略與相關檢驗方法提供參考資訊。

## 一、COVID-19 篩檢策略

決定 COVID-19 篩檢策略時，決策者應依人員 COVID-19 染病風險評鑑，考量其篩檢後整體所耗用的成本與所得的風險控制效益，意即防疫決策應參考科學實證醫學數據，審時度勢「識眾寡之用」滾動式檢討是否符合「行政比例原則」。

「快篩」是指篩檢時所使用的試劑或儀器可於採檢後「快速」得知結果的檢驗方式，通常是採 POCT (Point-of-Care Test) 定點照護檢驗方法，選用不需儀器直接肉眼判讀的試劑組(Kit)或方便攜帶的小型移動式儀器，而其檢驗方法可分為檢測「新冠肺炎病毒蛋白抗原快速檢驗試劑」和「新冠肺炎病毒核酸 RNA 的 PCR」二種 POCT 快速檢驗。

「普篩」即「普查」概念，需針對一個特定區域或類別的所有人一一造冊，對所有人進行全面篩檢，有其強制性；因為不用管 TOCC 接觸史或症狀等條件，每個人都查，故成本非常高。一般而言，全台普篩是不符合成本效益的；通常是針對高風險小區域的人匡列普篩；但若是對全台人口普篩，則要考慮其實施成本效益、陽性個案安置、醫療與檢驗資源是否足夠可行。

「廣篩」則是依 COVID-19 染病風險大小優先將檢驗資源提供給較高風險的社區民眾。譬如在疫情嚴重的縣市或鄉鎮特定地區，除對有 TOCC 確診者接觸史且有症狀的人提供社區篩檢外，亦可考慮廣泛的開放提供給「無症狀者」篩檢，希望找出無症狀的潛伏病毒帶原者，通常採民眾自覺願意主動來採檢，無強制性。

一般企業為降低疫情對營運的衝擊，避免發生企業內員工爆發群聚感染事件而停工的風險，有時會依其員工 COVID-19 染病營運衝擊「風險評鑑」與相關防疫風險控制措施成本效益分析後，實施「員工普篩」，並訂出篩檢策略(Testing Regimen)和決定選用何種檢驗方法或模式。例如：企業組織未雨綢繆在未發生員工群聚感染事件前，為求快速先做成本低的抗原檢測，當有陽性個案再加做 PCR，或者因對組織風險衝擊大而需採用更嚴謹控管風險，直接全部執行 PCR 檢驗，以保全持續營運。如目前醫院定期 5~7 天針對 COVID-19 感染高風險單位員工實施 PCR 篩檢；然而，當醫院有院內員工感染疑

慮時，例如 2021 年 5 月 19 日台大醫院工務室 10 人採檢陽性，暫停所有常規手術、進行全院同仁普篩。「普篩」是要 Rule out 排除院內“所有員工”被感染，以保全醫院醫療量能。醫院普篩後是不容許有“偽陰性”發生，如有漏網之魚則有再爆發院內群聚感染之風險，將嚴重影響醫院醫療營運，故不能用分析靈敏度 (Analytical Sensitivity) 不高的“抗原快速檢驗”來排除，一定要用高分析靈敏度的 PCR 來 Screening 篩檢排除<sup>1</sup>。

對一般企業公司而言，若爆發員工確診感染事件時亦同，例如科技產業的京元電子發生員工群聚感染事件，在爆發大流行前，第一時間立即對員工「PCR 普篩」圍堵病毒蔓延，此時求快 PCR 可採池化 Pooling 方法(5 個檢體 Pooling 一起測 PCR)以較低成本、快速、大量、準確篩出陽性個案，立即進行疫調、隔離並匡列篩檢其親密接觸者等圍堵病毒擴散的控制措施；一週後，因怕有病毒量低的初期感染員工未被檢出(偽陰性)或期間員工再接觸到公司職場環境環媒 Fomites 而感染等漏網之魚的風險，宜再次以 PCR 篩檢，以將此等陽性潛伏個案篩出「清零」；但此時「清零」並非緊急，故 PCR 不宜再用 Pooling 方式，以免降低分析靈敏度，無法確實檢出病毒量低的初期潛伏感染員工。一般企業可參考上述爆發員工群聚感染事件的篩檢策略與防疫模式，迅速有效控制疫情蔓延，保全持續營運。

## 二、無症狀感染者篩檢目的

所謂「無症狀篩檢檢驗 (Asymptomatic Testing)」係指除了對過去 14 天有 TOCC 確診者接觸史且有症狀的 COVID-19 高風險民眾篩檢外，另針對「無症狀」的廣泛人群擴大篩檢，將社區中的潛伏感染者找出，以阻隔無症狀感染者在不知情情況下持續傳播病毒。因此，「無症狀篩檢檢驗」需廣泛擴大且實施頻率增加，亦可稱作一種 Mitigation Testing 減災篩檢或所謂的「廣篩」(Expanded COVID-19 Testing Program)。因為依據美國 CDC 估計約有 40% 的新冠肺炎病毒感染者是無症狀的，但仍可以在社區間傳播病毒使他人發病<sup>2</sup>。而 COVID-19「無症狀感染者」後續病程可再分為「都不會有症狀」、「其症狀輕微但並非典型症狀」，以及「未來 1~2 天可能或將會出現症狀」的受感染者。只有「從來都沒有新冠肺炎症狀」的感染者才可稱為「Asymptomatic 無症狀感染者」。而「未來 1~2 天可能或將會出現症狀」稱為「Pre-symptomatic 前症狀感染者」；「其症狀輕微但並非典型症狀」則稱「Paucisymptomatic 寡症狀感染者」<sup>3</sup>。意即很多我們以為是無症狀感染者個案，日後卻可發現當中所謂的「無症狀感染者」實際上是「寡症狀」或「前症狀」患者，即是「有症狀」的患者。因此，當 PCR 篩檢陽性個案確診時，無法得知那些現在沒有症狀的人，未來會不會出現症狀；在某個特定時間點時，若只追蹤篩檢有症狀的民眾，就必定忽略了「寡症狀」和「前症狀」的有症狀感染，以及他們所造成的病毒傳播。發現並隔離這些無症狀感染者至無傳染力才解隔離，對疫情控制非常重要。

因此，COVID-19 篩檢若慢一個傳播間隔天數 Serial Interval，病毒擴散風險便呈現指數倍的增加。若以台灣目前流行的 Alpha 變種病毒傳染力指數 R0 值約為 3 估計(R0 值：初發個案在沒有防疫作為下，平均可傳染給多少人?為「基本傳染數」或「基本再生數」Basic Reproductive Number，意即一個初發個案在可傳染群體中，傳染給別人的案例數量)，第一波 1 傳 3，第二波 3 傳 9，第三波 9 傳 27 的速度傳播。在無防疫措施介入的條件下，假若是在第三波發現的陽性個案，慢一個 Serial Interval 時間篩檢阻斷，則會

增加到 27 個人染疫。據研究新冠肺炎病毒從第一波指標陽性個案傳染至第二波被傳染個案的時間間隔 Serial Interval 平均 5.2 天，而症狀潛伏期(Incubation Period)平均 6.5 天<sup>4</sup>，由這兩個數據可讓我們知道病毒傳染發生的時間點可能在症狀發生前。因為 COVID-19 的平均 Serial Interval 小於 Incubation Period，這表示有大量的 COVID-19 陽性個案是來自明顯症狀前期(「寡症狀」和「前症狀」)或無症狀的傳播感染；而新的 Delta 變種病毒 R0 值約為 6，傳染力約比 Alpha 變種病毒高出 40~60%，國人應該更小心嚴格遵從政府相關防疫措施規範。故單純靠「有症狀」才篩檢(流鼻涕、乾咳等呼吸道症狀、發燒、疑似肺炎、不明原因腹瀉、嗅味覺改變等)的篩檢策略是無法完全阻斷新冠肺炎病毒傳播。因此，需再針對無症狀者「廣篩」實施 Mitigation Testing 減災篩檢。

### 三、無症狀感染者篩檢檢驗方法

在 COVID-19 高風險區(盛行率相對高的熱區)或過去 14 天 TOCC 評估有與確診者足跡重疊等相關接觸史且“有症狀者”(流鼻涕、乾咳等呼吸道症狀、發燒、疑似肺炎、不明原因腹瀉、嗅味覺改變等)應主動到社區篩檢站報到以 PCR 篩檢，而“無症狀”民眾才需使用「居家快速檢驗試劑」，以免太多偽陽性問題。另建議“有症狀者”沒勇氣去社區篩檢站的民眾應儘早“在家”自行使用居家快速檢驗試劑，及早確認排除感染，保護自己與也保護別人。意即 COVID-19 居家快速檢驗試劑，主要給兩種人用；第一種是“有症狀”但怕被立即隔離，不想去社區篩檢站的人，因為是非強制性篩檢。這是人性，防疫時也必須考量到這部分，如果能把這類人篩出來，對防疫有好處；另一種是給無症狀者，廣篩用。非疫情熱區其他縣市民眾，過去 14 天有 TOCC 確診者接觸史之無症狀民眾欲自我抗原篩檢宜一週應 2~3 次、居家 PCR 篩檢一週一次，若一週後居家篩檢皆陰性則自主健康管理不用再自我篩檢，除非又再次有 TOCC 之暴露感染風險。

關於篩檢所採用檢驗方法的效力(Efficacy)，我們可用撈魚的網子隱喻(Metaphor)為檢驗方法工具(試劑)；某地區盛行率高如同當發現“某地區魚池”裡的魚很多時，趕快拿起任何漁網工具快篩都能撈到我們要的魚，且漁網撈起來後確認真的是魚的機率就高；意即撒網撈魚後篩檢後 PPV(Positive Predictive Value)陽性預測值高，偽陽性率(1-PPV)低，其偽陽個案少。所以不用特別顧慮撈魚工具要多精良，此時求快才好。但當某地區盛行率低時，表示池子裡魚很少，魚池裡除了魚外也可能有蛇、蝦、蟹、泥鰍等不是我們要找的，則不同撈魚工具可能撈出不同物種，且可能都撈不到魚；意即其檢驗後 PPV 陽性預測值低、偽陽性率(1-PPV)高，假陽個案多會多耗用浪費掉醫療資源。故盛行率低要慎選檢驗工具，意即要選網洞密一點的漁網，即分析靈敏度高(Analytical Sensitivity)試劑，才不會有漏網之魚！但相對會有許多偽陽，多撈出一些蝦、蟹等而沒撈到魚，所以此時也要選高分析特異性(Analytical Specificity)試劑，不受其他病毒(蝦、蟹、泥鰍)交叉反應干擾，以克服低盛行率偽陽性高的缺點，精確的撈到我們要的“魚”(陽性個案)！

目前對新冠肺炎病毒的篩檢檢驗方法主要有「抗原快速檢驗」與「PCR 核酸檢測」，先正名一下，其實目前的新冠肺炎“抗原快篩”正確應稱為「抗原快速檢驗 Ag 或 Antigen Rapid Test」才對。因抗原檢測試劑的檢驗性能規格為通常是低檢驗敏感度 Low Test Sensitivity 高檢驗特異性 High Specificity<sup>1,5</sup>。如此則不適合用來 Rule Out 排除病毒感染。要 Rule Out 排除感染病毒要挑選高檢驗敏感度 High Test Sensitivity 和高分析靈敏度

Analytical Sensitivity(看 LoD, Limit of Detection 偵測極限)的 SARS CoV-2 檢驗方法，見圖一、新冠肺炎病毒抗原與 PCR 不同分析靈敏度 Analytical Sensitivity 的 SARS-CoV-2 檢驗<sup>6</sup>。因此，目前國內外各種廠牌的抗原快速檢驗(Ag rapid test)，應特別注意其”偽陰性“而不是只看“偽陽性”。偽陰性會造成後續更多的病毒傳播問題。因此，醫院急診入住病人應以 POCT“急件 PCR”篩檢，不須同時用”抗原快速檢驗“，徒增偽陽性與偽陰性之抱怨與困擾、準備病人等待安置空間以及複雜化醫院入住院流程，浪費醫院資源<sup>1</sup>。

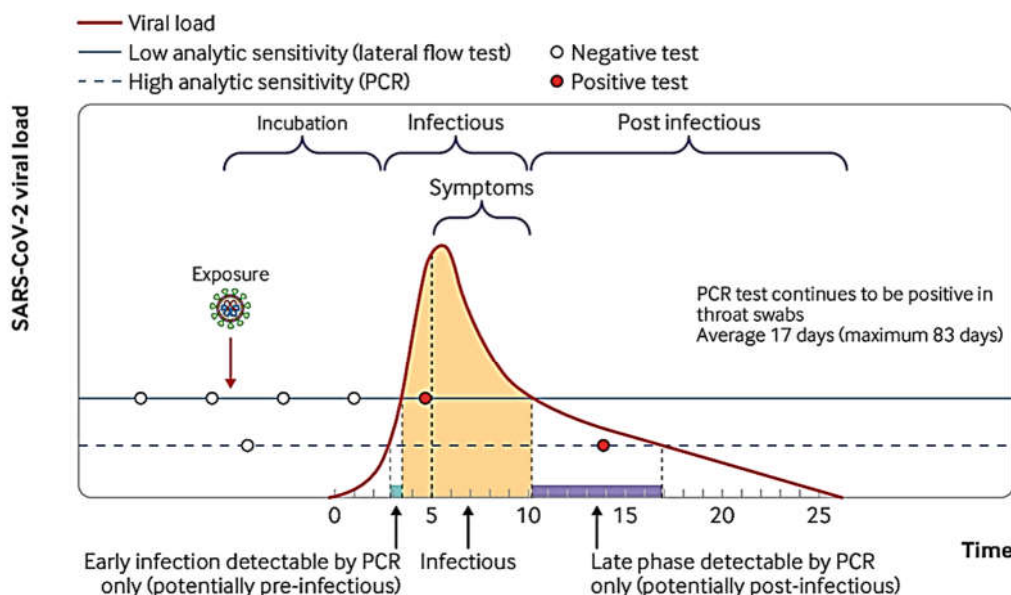


Fig 1 | High frequency testing with low analytic sensitivity versus low frequency testing with high analytic sensitivity. A person's infection trajectory (blue line) is shown in the context of two surveillance regimens (circles) with different analytic sensitivity. Higher frequency testing is more likely to test in the infectious window. Therefore, although both testing regimens detect the infection (orange circles), the high frequency lateral flow test is more likely to detect it during the transmission window (shading), despite its lower analytic sensitivity. The figure is not an accurate representation of exactly when a positive test is likely to signify that a case is infectious. Adapted with permission from Mina et al<sup>16</sup> with data from Cevik et al<sup>12</sup>

圖一、新冠肺炎病毒抗原與 PCR 不同分析靈敏度 Analytical Sensitivity 的 SARS-CoV-2 檢驗<sup>6</sup>  
(註:紅色曲線為病毒量、藍色橫線是低分析靈敏度的抗原檢驗：檢測頻率高、虛線為 PCR)

依中央疫情指揮中心規範，民眾抗原快速檢驗陽性時(家用 PCR 陽性亦同)，應到社區篩檢站「進行快速 PCR 檢驗」，其主要目的在「加快 PCR 報告速度」，避免抗原檢驗陽性民眾等待 PCR 時的隔離安置與抱怨 PCR 檢驗時間過久的問題，同時也避免很多偽陽個案，多耗用社區醫院感控與檢驗資源。社區篩檢站快速 PCR 檢驗是使用 POCT 的全自動 PCR 儀器，上機檢測時間 20 分鐘，惟 POCT 低通量 PCR 儀器一次只能操作 1 個檢體。如此作法可避免“廣篩陽性個案欲以急件 PCR 操作”(原本一般件 24 小時發報告)，而衝擊影響各醫院對緊急需住院入住病房前提供緊急醫療所需的“急件 PCR 檢驗量能”，民眾亦不需久等 PCR 檢驗結果，是很好的規劃安排。

在挑選檢驗試劑時，初步看“試劑”好不好，通常經查閱試劑說明書聲明的檢驗敏感度(Test Sensitivity)與檢驗特異性(Test Specificity)；這跟實際採檢使用該試劑”檢驗後”，估算 PPV 或 NPV(Negative Predictive Value)陰性預測值較無影響。某地區民眾經採檢”檢驗後”之條件機率，主要看”檢驗前染病機率 Pre-test Probability”即該民眾所處環境地區當時盛行率來估 PPV 與 NPV 或偽陽率(1-PPV)與偽陰率(1-NPV)，盛行率 Prevalence Rate 是指某特定時間(期間)患有某一疾病的人口比例。盛行率高的熱區，那種檢驗試劑

都好，其實只要有 EUA 緊急授權使用有衛署證號的皆可；但該地區 COVID-19 盛行率低時，檢驗試劑就要“精挑細選”。若只選用低“分析靈敏度 Analytical Sensitivity”抗原檢測，應一週內採檢 2~3 次，以彌補其偽陰性限制。有 Review Article 回顧研究文獻指出目前抗原試劑，對有症狀者檢驗敏感度 63.7%~79.0%、無症狀者為 40.2%~74.1%；對 PCR Ct 值  $\leq 25$  強陽性族群，檢驗敏感度 91%~96.7%；對 Ct 值  $> 25$  之弱陽性族群，檢驗敏感度 31.8%~50.3%；其特異性皆約 99%。因計算 PPV、NPV、偽陰或偽陽性率主要跟“盛行率”較有關係。在某地區盛行率 5%~0.5%條件下，目前抗原試劑偽陰性率約 0.2%~0.6%，故醫院不適合用抗原快速檢驗篩檢入住院病人與陪病家屬。若盛行率 0.5%時，對無症狀者檢驗抗原的偽陽率 72%~89%意即 10 個約有 9 個是假陽<sup>1,5</sup>。依 2021 年 7 月 1 日中央疫情指揮中心公告台灣 COVID-19 疫情 5 月中旬剛開始進入社區感染 PCR 篩檢陽性率曾增加到 5%，隨著 PCR 篩檢量提升至今最多一天可達 12 萬件，採檢量增加和廣篩後，近期驗出陽性率都是 0.1%；故可推估台灣疫情熱區以外縣市的 COVID-19 盛行率比 0.1%更低。因此，當某地區或企業公司的 COVID-19 盛行率遠小於 0.5%或 0.1%時，對無症狀者檢驗新冠肺炎病毒抗原的偽陽率可能接近 100%，意即 10 個抗原檢測陽性約有 10 個全部是偽陽。

綜上所述，除了民眾自行採購「居家新冠肺炎病毒試劑」篩檢需注意篩檢頻率外，欲規劃實施無症狀篩檢之廣篩方案時，應考量實施篩檢地區盛行率、預估受檢者人數、檢驗方法分析靈敏度(PCR 較抗原快速檢驗好但成本高)、篩檢實施頻率次數、檢驗報告的時效與受檢者查詢方法、陽性個案隔離安置措施、檢體種類與採集傳送至實驗室的方式、採檢人員與場地感染管控措施、PPE 個人防護裝備相關耗材等，評價其篩檢後整體所耗用的成本與所得的風險控制效益。

#### 參考文獻

1. 高智雄。SARS-CoV-2 新冠肺炎病毒相關檢驗結果判讀與應用。台灣醫檢雜誌。2021；36(2)：1-10。
2. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. COVID-19 pandemic planning scenarios; 2021 [cited 2021 Jun 17]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/planning-scenarios.html>
3. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371:m3862.
4. Alene M, Yismaw L, Assemie MA, Ketema DB, Gietaneh W, Birhan TY. Serial interval and incubation period of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):257.
5. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, Emperador D, Takwoingi Y, Cunningham J, Beese S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD013705.
6. Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1070-1076.