臺北市立聯合醫院
TAIPEI CITY HOSPITAL



ARTICLE

Connecting Clusters of COVID-19: An Epidemiological and Serological Investigation

臺北市立聯合醫院教研部
朱智邦教學主治醫師
教學主治醫師群
邱婷芳主任
璩大成副總院長

THE LANCET
Infectious Diseases

Access provided by Taipei City Hospital

Yong et al.,
Lancet Infect Dis . Published online April 21, 2020.
https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30273-5

整理日期:2020/04/22

Connecting Clusters of COVID-19: An Epidemiological and Serological Investigation

- 本文利用血清抗體方式，確立個案過去武漢肺炎診斷，將三個群聚感染，溯源至境外移入個案
- 過去的文獻多是利用RT-PCR確診武漢肺炎，但RT-PCR只有病毒從身體排出時（通常是急性期）才有用
- 血清學檢測偵測過去曾發生的感染，可以幫助流行病學調查及遏止疾病蔓延

THE LANCET
Infectious Diseases

Yong et al.,
Lancet Infect Dis . Published online April 21, 2020.
https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30273-5

前言

- 至2020年4月15日止，全世界超過190萬人感染武漢肺炎(COVID-19)，超過12萬人死亡
  - 早期病例大多有武漢旅遊史，但隨著疾病傳播社區化，許多案例來源難以追溯
- 新加坡以密集流病調查，個案隔離與接觸者檢疫控制疾病流行
  - 資料少時，追溯感染源釐清傳播範圍難度高
  - 核酸檢驗對恢復不再排出病毒的感染者沒有用
  - 血清學測試，找出復原個案對疫調極有幫助
- 本文報告新加坡2020/1/29~2/24對三起群聚感染的調查結果，說明血清學檢查對疫調的重要性
  - 找到已恢復的個案來支持流行病學的調查與推測

方法：

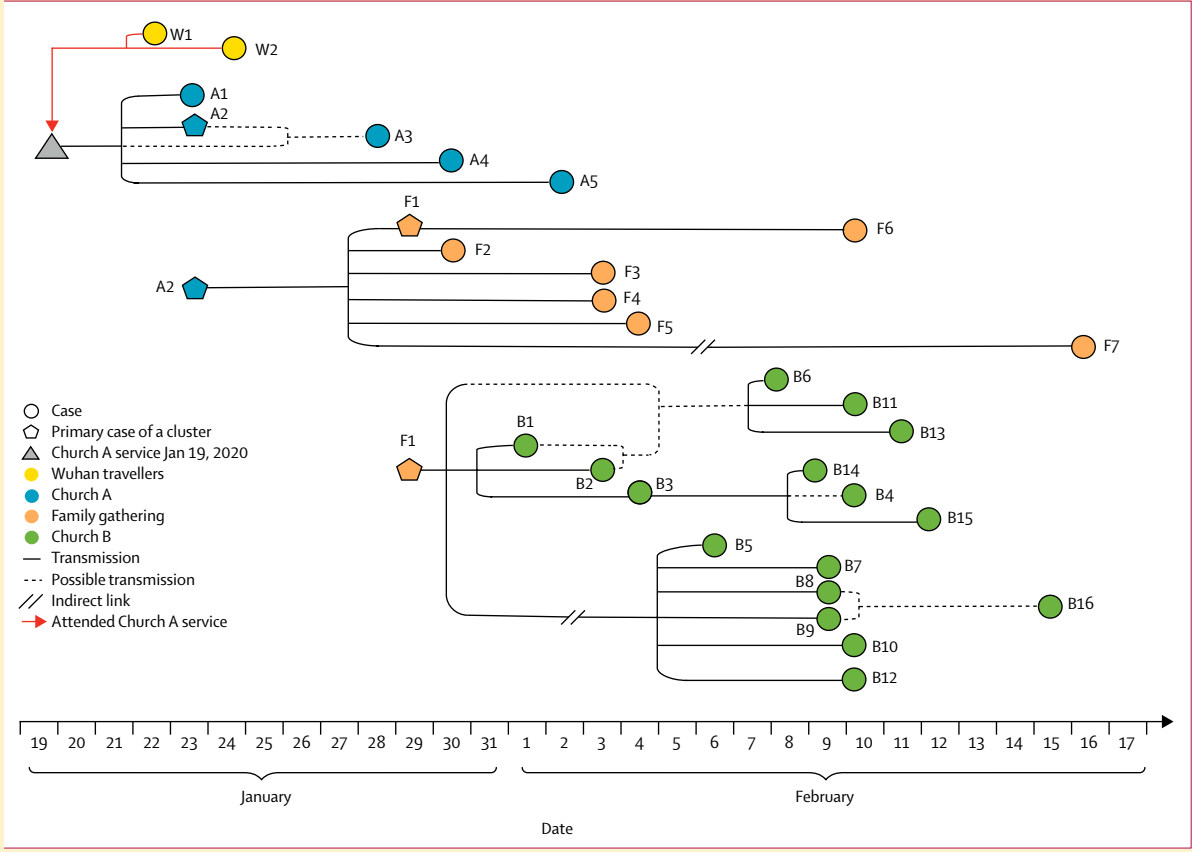
- 新加坡的疫情控制
  - 2020/1/2對新加坡醫師公告疑似COVID-19案例定義，醫師有義務通報案例至衛生部(Ministry of Health)
  - 2020/1/31所有住院肺炎病人實施SARS-CoV-2檢測
    - 之後擴大到所有肺炎病人
    - COVID-19可由RT-PCR或血清學證據確診
  - 一旦確診，症狀出現前14天至隔離期間的活動範圍皆會調查，並追蹤接觸者
    - 症狀前的調查：尋找個案的可能感染源，找到其他的被感染者
    - 症狀後的調查：找到暴露者檢疫隔離，阻斷感染
    - 密切接觸者：與個案有兩公尺內長期接觸者
    - 現在或最近有症狀的密切接觸者接受檢驗，個案發病後的無症狀接觸者隔離檢疫
    - 確診個案間活動範圍會互相比較，釐清個案或群聚感染間關係

方法：

- COVID-19檢驗辦法
  - RT-PCR檢驗SARS-CoV-2核酸
  - 兩種血清檢驗方式
    - 病毒中和試驗(Virus Neutralisation Test:VNT)
      - 利用已分離出的SARS-CoV-2病毒，測試血清中是否有會抑制病毒複製的抗體
    - ELISA
      - 檢驗血清是否有與SARS-CoV-2抗原結合的抗體，抗原包括
        - 利用SARS-CoV與SARS-CoV-2重組的核衣殼蛋白(Nucleocapsid protein:**NP**)
        - 重組的SARS-CoV-2棘上的受體結合區域(Receptor Binding Domain:**RBD**)

結果

- 至2020/4/6，新加坡共有1375位武漢肺炎病例，554位境外移入，821名本土感染



- 其中有三個群聚，兩間教堂（教堂A與教堂B）與一起家庭群聚，共計28名本土案例，可追溯至兩位來自武漢的旅遊者(W1與W2)在2020/1/19參加教堂A聚會
- 兩教堂群聚間連結為A2，可能由2020/1/25家庭聚會傳給教堂B群聚原發案例F1，除A2藉由血清學診斷，其他人皆利用RT-PCT確診

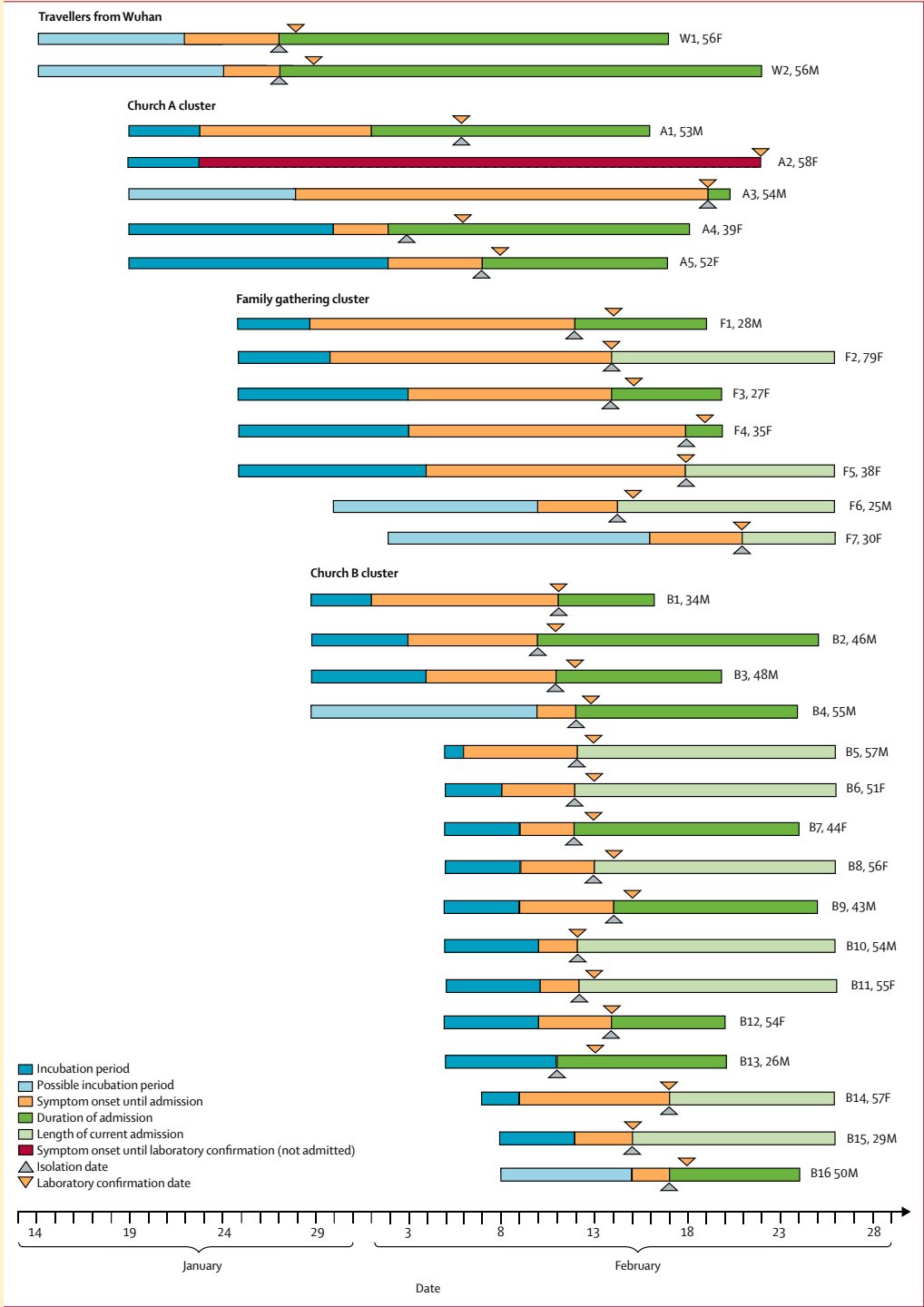
結果

- W1與W2於1月底確診，教堂A與B群聚分別在2月初與2月中才被發現，W1，W2與教堂A群聚的關係於教堂A群聚後藉反覆調查與詢問建立
  - 此時A2武漢肺炎已復原，無法連接上任何一組群聚
  - 一開始家庭群聚感染追蹤至F1，認為是教堂B群聚一部分，反覆調查後認為一獨立群聚感染，A2可能是兩教堂群聚間關聯
  - 在A2血清陽性結果出來後得到證實

臺北市立聯合醫院
TAIPEI CITY HOSPITAL

結果

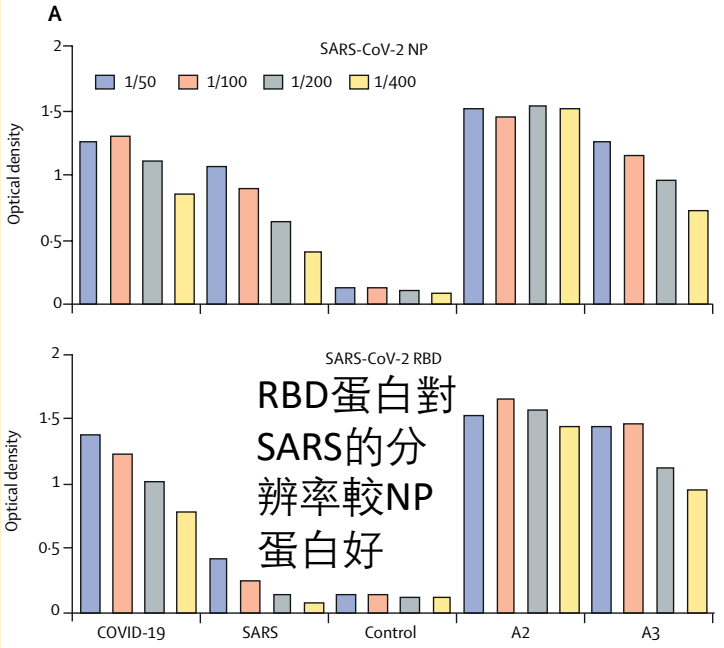
- 5位武漢肺炎感染(A1-A5)連結至教堂A群聚，他們在2020/1/19與W1，W2一起參加教堂活動
  - 5人在2020/2/2都有症狀，只有A1，A4與A5肺炎住院確診
  - A2與A3症狀輕微不符合疑似病患定義未確診，之後因疫調接受檢驗
    - A3 於2/18經咽喉檢體RT-PCR與血清抗體確認感染，已無症狀（症狀期間為1/28~2/10）
    - A2兩套檢體的RT-PCR均為陰性，但血清為陽性，過去曾有感染
- A2與A3皆參加1/25在F1家中農曆新年家庭聚會，9案例與此相關(A2,A3,F1-F7)
  - A2從1/23開始症狀，在聚會上不舒服，應是主要傳播者
  - A3從1/28開始症狀，較不可能是傳播者…



結果

- 17個案例與教堂 B 群聚有關(B1-B16,F1)，藉由活動回顧，確認1/29出現症狀但持續教堂工作的F1為群聚來源
- 2月中流病調查與臨床證據強烈懷疑A2有症狀時參加家庭聚會為教堂A與B群聚重要關鍵，離A2發病時間(1/23)已3星期
  - A2在2/8-10時無症狀，2/18-19兩套咽喉檢體RT-PCR為陰性，2/18血清測試為陽性，2/22再次確認陽性
  - 2/20 A2與A3在ELISA上對SARS-CoV-2蛋白有明顯反應(圖A)，結果在2/22的病毒中和試驗得到確認(圖B)

A



B

	Replicate		
	1	2	3
COVID-19	1/80	1/160	1/80
SARS	Negative	Negative	Negative
Control	Negative	Negative	Negative
A2	1/160	1/320	1/320
A3	1/160	1/160	1/80

討論

- 本研究說明血清學檢測(ELISA, VNT)如何協助傳統流病調查，建立病例連結與追溯境外來源
- 武漢肺炎有時因呼吸道症狀輕微，有些病人到復原亦不自知
  - RT-PCR雖然可以快速診斷，但只在SARS-CoV-2有從身上排出時（通常是急性期）才能偵測到，病毒排出時間不一定，研究顯示症狀發生21天後，只有53%個案可從咽喉檢體偵測到病毒
  - 對於復原病患的用途有限

討論

- 血清學檢測對過去曾發生的感染很有幫助
  - 過去研究顯示在MERS，症狀出現三週後所有病人皆出現血清轉換
  - 在SARS，症狀出現20天後93%病人出現抗體
  - 在SARS-CoV-2 IgM與IgG的初期研究結果類似
  - 本研究中RBD蛋白，對SARS-CoV的抗體交叉反應不明顯，具良好分辨力。在後來的VNT獲得證實
  - 血清IgM測試有相當診斷潛力
    - 但在MERS，IgM出現的時間不比IgG早，而且對其他的冠狀病毒出現交叉反應！
    - 在SARS-CoV-2初期研究不錯，但仍需進一步研究

討論

- 大部分病人，傳染均藉由與有症狀者密切接觸
  - 本研究顯示武漢肺炎傳播大多藉由密切接觸，特別是接觸時間長，密切群聚的場合
    - 其中有兩間教堂，類似的教堂群聚感染也在韓國發生
    - 教堂的活動時間長且重複的密切接觸多，提供了飛沫或氣溶膠傳播的機會
    - 唱歌（教堂唱聖歌）可以產生和咳嗽相當量的飛沫
    - 教堂團體密集社會互動，如一個大家庭讓傳播容易發現
    - 類似場合包括學校，工作場所。應是未來調查防治的重點

討論

- 有症狀者不出席這些場合，應可降低傳染風險
  - A2不參加家庭聚會，F1請假回家...
  - 其他預防的方法包括更小團體，減少團體間互動
  - 個人注意衛生，減少接觸大家常觸碰的區域
- 連結疾病傳播鍊至境外移入個案與確診個案的接觸者追蹤讓新加坡對武漢肺炎有相當高的捕獲率
  - 顯示高強度的遏止傳播方式有效？
  - 三個群聚感染在武漢肺炎出現新加坡的早期，隨著疫情，未來傳統流病追蹤建立病例間連結會越來越困難
    - 個案與接觸者資訊隨著時間經過越來越難取得，容易出錯
    - 案例中，W1與W2發病時間只能從病史，無法由其他管道證實。疫調人員必須處理多人病史中不一致的陳述
    - 血清學檢測或是全基因定序可以幫助建立個案間的連結

討論

- 血清學檢測在武漢肺炎流行扮演了重要的角色
  - 診斷已復原的個案—建立個案間的連結
  - 診斷症狀輕微或無症狀者，精確估計群體感染人數
    - 幫助估計不同年齡層的感染率(如兒童症狀不明顯)
    - 精確估計死亡率(case-fatality rate:CFR):目前以RT-PCR確診者來估計
  - 隨著疫情，監測群體的血清轉換可以提供目前疫情變化，群體免疫狀況並據此制訂防疫政策
    - 需要完備且划算的檢驗與群體抽血調查計畫

結論

- 利用血清學診斷幫助建立了本研究中三個群聚感染間的關係，並連結至武漢來的境外移入個案
- 血清學檢驗可運用於診斷症狀輕微的社區個案