新冠肺炎防疫科學線上直播

Omicron 多重死亡軌跡監測

2023 年 03 月 01 日

Omicron 軌跡主要分為三種

1. 感染輕症→中症→重症→死亡: 直接 COVID-19 死亡(Die from COVID-19)
2. 重大疾病(非 COVID-19)Omicron 感染死亡: 共病伴隨 COVID-19 死亡 (Die with COVID-19)
3. 防疫警戒導致醫療能量緊縮造成非 COVID-19 重大疾病死亡超過預期: 醫療能量緊縮→間接死亡(Die from Insufficient Medical Capacity)

由於 Omicron 疫情相較原始株/D614G/Alpha 及 Delta 所導致死亡原因複雜且多元，除了受不同變種病毒致死性特性，也受到不同變種病毒與宿主間免疫及抗發炎機轉互動結果及受自然感染、疫苗和抗病毒在不同國家及地區公衛防疫措施(NPIs)，醫療照護能量在 COVID-19 中/重症及非 COVID-19 相關共病供需及人口社經地位所產生多重死亡的軌跡，雖然科學實證研究在個人層次軌跡仍尚未清楚，但對於整體族群死亡軌跡大致可分為上述三種。

據此，科學部分首先以英國、瑞士及丹麥為例探討 COVID-19 流行期間上述三種死亡剖析。除了死亡監測變種病毒株演化監測也相當重要，因此也報導中國此波流行病毒株演化及如何以機器學習預測未來變種病毒新方法。再者也提供雙價疫苗及抗病

毒藥物包含: Paxlovid、瑞德西韋最新實證結果及 COVID-19 與合併症間相互機轉與其感染後嚴重度之相關性，以幫助個人層次多重軌跡解釋。最後探討在 COVID-19 流行期間造成歐洲城市人口及縮減 COVID-19 死亡相關因素。

馬特·格勒寧作品影集《乃出個未來(Futurama)》中，Omicron 這隻已經輕症化的病毒，與中 Lrrr 故事相同。Lrrr 是位個性殘暴的星球統治者，且曾侵略地球，不過在經過演化後，Lrrr 的後代都是個性溫和子代，不過日後是否會出現惡性轉變，仍然需要持續小心應對。如同 Omicron 不如之前期的病毒，導致直接死亡的死亡率不高，不過 Omicron 對於其他病症一起導致的共病症仍然會造成重症與死亡情形。正是在後疫情時代需要關切的議題。。

全球疫情累積死亡監測

全球感染人數迄今已達到 6 億多人，死亡人數已達到近 700 萬人，其中 Omicron 時期有 3 億多人感染，占整體感染個案約 50%，140 萬人死亡，占整體死亡個案約 20%，與 Alpha 和 Delta 時期，因共病症死亡的比例與 Omicron 時其相比較低，代表 Omicron 導致因共病症死亡的比例大幅上升。因此 Omicron 除了在直接因 covid-19 死亡有一定影響外，更有必要研究共病伴隨死亡的情形。

高死亡率地區有南美洲、歐洲、美洲；低死亡率地區如大洋洲、亞洲與非洲。南美洲在 alpha 與 delta 時期造成死亡率快速上升。到近期 omicron 時期趨緩，歐洲與美

洲都是呈現緩步上升；大洋洲在 omicron 時期的死亡率上升，可能是因為醫療量能無法即時調整下所導致的情形。而死亡率會受到不同的防疫措施、疫苗政策、覆蓋率、抗病毒藥物的使用情形等影響。

台灣後 Omicron 疫情監視

- **台灣各年齡層疫情趨勢**

台灣經歷 BA.2.75 流行波後，最新一週數據表明感染率有下降趨勢，以全國基因定序來看，BA.2.75 占三分之二，其餘三分之一主要為 BQ.1，BA.5 只剩 3%；細分各年齡層，20-49 歲是目前感染率最高的族群，印證過去提及無症狀和輕症可形成免疫防火牆的事實。隨著變異株的演化，確診個案不再視為真正的疫情監測指標，而是轉以監視中重症及死亡個案情形。

- **台灣 COVID-19 低累積死亡率地區(2020-2022)**

COVID-19 高死亡率地區包含歐洲、南美洲和北美洲，台灣及大洋洲屬於低死亡率地區，Omicron 爆發前幾乎沒有死亡個案，而是在 Omicron 爆發後的死亡率才逐漸提升，但仍然較歐美地區低。進行死亡監測應考慮不同地區死亡率會受變種病毒的侵襲、流行期間疫苗及各項防疫措施，抑或是抗病毒藥物使用、醫療能量調整等，在不同時期所面臨的情形皆有所差異。。

- **Omicron 三種死亡軌跡**

1. 直接 COVID-19 死亡（Die from COVID-19）：感染後由輕症轉為中症、重症乃至死亡。
2. 共病伴隨 COVID-19 死亡（Die with COVID-19）：非 COVID-19 重大疾病伴隨 Omicron 感染死亡。
3. 醫療照護能量不足造成間接死亡（Die from Insufficient Medical Care）：防疫警戒導致醫療照護不足造成非 COVID-19 重大疾病死亡超過預期。

藉由科學數據可量化直接 COVID-19 死亡（第一種死亡軌跡）與共病伴隨 COVID-19 死亡（第二種死亡軌跡）來監測不同變異株對 COVID-19 相關死亡貢獻比例，而監測全死因死亡率則可反應醫療照護量能來監視非 COVID-19 間接超額死亡（第三種死亡軌跡）。

- **COVID-19 相關死亡軌跡(1)/(2)貢獻比例**

從 COVID-19 通報死亡案例經過死因認定之後，第一種是直接 COVID-19 死亡：BA.2 佔 63%、BA.5 佔 70%、BA.2.75 佔 64%，第二種是共病伴隨 COVID-19 死亡：BA.2 佔 37%、BA.5 佔 30%、BA.2.75 佔 36%，其中 BA.2 與 BA.2.75 數值雷同。。

- **台灣全死因死亡率監測反應醫療照護量能**

第三種非 COVID-19 間接超額死亡，係因防疫警戒期高感染率以及醫療量能不足造成的間接死亡，雖然 BA.5 的死亡率已較 BA.2 大幅降低，但是 BA.5 的超額死亡率仍高於平均基礎死亡率甚多，如何使超額死亡率回到疫情前的平均死亡率，是各國宣

布解封的重要依據。

- **Omicron 多重死亡軌跡預防及防疫解封挑戰**

要降低死亡率除了持續使用抗病毒藥物治療避免重症發生造成死亡，也可考慮在解封前接種雙價疫苗來降低前兩種死亡率，另外也要注意因大流行警戒公衛防疫措施解封可能會造成呼吸道傳染病增加，而使前兩種死亡率上升，但醫療能量改善可降低第二及第三種死亡率，故也成為解封關鍵，故於逐步解封的轉型期，要做好中/重症的監測，使第一種直接 COVID-19 死亡降低甚至消失，同時也要利用 AI 來預測新型變種病毒及進行廣效快篩監測，規劃打疫苗的時機來避免傳染病大流行所造成的醫療量能不足。

- **疫苗降低直接 COVID-19 死亡**

Omicron 在不同變異株產生所的致死率皆有所不同，整體而言可以發現致死在 BA.2 時期達到高峰，到了 BA.5 時期逐漸下將而在近期 BA.2.75 時期確有微幅增加。這是因為疫苗及感染所產生的保護力隨著時間而失效。然而對於是否有施打疫苗方面，在 BA.2 時期有接種疫苗者死亡率可以降低 64%、BA.5 時期可以降低 75%以及 BA.2.75 可以降低 72%，這也道出疫苗可以降低因 COVID-19 不同變異株所造成的死亡情形。但我們仍須注意在 BA.2.75 時期仍有 28%接種疫苗的民眾還是出現死亡的情形，這也顯示出追加雙價疫苗施打的重要性。

- **疫苗降低共病伴隨 COVID-19 死亡**

疫苗除了可降低因 COVID-19 造成的直接死亡外，也可降低因 COVID-19 而吵昇的共病症。因 COVID-19 伴隨的共病症在 BA.2 時期最為嚴重，這是因為當時處於大流行階段，我們整體的醫療量能受到非常大的挑戰，相對而言共辦伴隨 COVID-19 的死亡率也最高，然而隨著後續我們的醫療能量受到改善，在 BA.5 時期有下降趨勢，但在 BA.2.75 時期則有慢慢回升現象。更重要的是與未接種疫苗者相比，接種疫苗者在 BA.2 時期可降低 33%共病伴隨 COVID-19 死亡、BA.5 時期可降低 54%，在 BA.2.75 則下降了 58%。這也道出疫苗對於共病伴隨感染造成的重症情形減少有所幫助。

- **FDA 核準第一個 COVID-19 合併流感家用快篩**

除了疫苗之外，快篩的使用也相當重要。目前美國 FDA 核准了第一個可區分 A 型流感、B 型流感及 COVID-19 家用快篩試劑。這款快篩無論是對於 A 型流感、B 型流感或是 COVID-19 均有不錯的敏感度及特異度。若能將此款快篩導入基層，使基層醫療單位可以快速偵測出高傳染性呼吸道病毒，進而降低在社區造成流行。

- **大流行降級解封時間**

對於在大流行降級解封時間應選擇什麼時候，根據我們推論當各國在選擇解封封最好的時機在於當超額死亡軌跡趨近於 0 時，使全死因死亡率降為疫情開始前預期的死亡率，例如丹麥，就是最好的解封時機。台灣希望可以藉由這樣的方式在逐步解封之下能選擇出最好的降級解封時間，而這個時間約落在 5~6 月之間。

各國嚴重呼吸道感染死亡監視

在解封轉型期間超額死亡三種軌跡監視極為重要，進一步了解造成死亡主因以調整政策降低整體死亡率能盡早回到 COVID-19 前死亡率基礎線。然而死亡軌跡成因在不同變種病毒流行、不同 NPI 政策、不同疫苗及抗病毒藥物使用皆有不同表現，因此更需即時監控，以下針對英國、丹麥及瑞士超額死亡監視提供國際間經驗，

1. 英國每日監測超額死亡: 從 2020 到 2023 年初每天超額死亡監視可以看出主要超額死亡較多時期為 D614G、Alpha 及目前的 Omicron 時期，然而對於過去 D614G 及 Alpha 變種病毒可能造成超額死亡原因以第 1 死亡軌跡: 直接 COVID-19 死亡為主，到了 Omicron 流行期間主要造成超額死亡原因可能多為第 2 死亡軌跡: 共病伴隨 COVID-19 死亡。再進一步依年齡分層可看出年長這特別是 75 歲以上超額死亡較為嚴重，應特別注意共病伴隨 COVID-19 死亡問題。

2. 丹麥 2020-2022 年死亡軌跡頗析: 從丹麥 2020 到 2022 年 COVID-19 死亡軌跡可以看到 Omicron 流行期間相較於過去流行造成死亡成因不同，在 2020-2021 年間主要以第 1 死亡軌跡: 直接 COVID-19 死亡為主，直到 Omicron 流行期間，共病伴隨 COVID-19 死亡比例逐漸增高，從 10%上升至 40%，因此對於共病伴隨 COVID-19 死亡需更為關注。以丹麥整體超額死亡曲線來看，主要超額死亡貢獻為 Alpha 及 BA.1/2，從 2022 年 2 月解封之後，超額死亡有下降趨勢，整體死亡率回到 COVID-

19 基礎線。(Nikolaj U Friis al. 2023, Eurosurveillance)

3. 瑞士 2020-2022 年死亡軌跡頗析: 從瑞士 2020/02~2022/04 期間超額死亡情形可以看到主要超額死亡發生在 2020 年底-2021 年初，Delta 及 Omicron 期間超額死亡較少，整體而言超額死亡人數為 13,786 人，然而經調整 COVID-19 死亡低報率 38%後，共有 18,177 COVID-19 死亡人數，顯示主要造成超額死亡問題為第 1 死亡軌跡: 直接 COVID-19 死亡為主及第 2 死亡軌跡: 共病伴隨 COVID-19 死亡。在扣除 COVID-19 死亡後超額死亡-4%，而非 COVID-19 超額死亡下降主要集中在 40-69 歲，可能原因為 COVID-19 防疫措施成效。(Riou, J., et al. Nat Commun 14, 90 (2023).)

上述各國經驗顯示即時超額死亡監視及三種死亡軌跡頗析重要性以為大流行降級解封最準備。

變種病毒株演化監測

中國過去清零政策使 2022 年的疫情受到控制，但隨著近期中國 COVID-19 病例數飆升，人們擔心新型變異株造成的威脅，因此本研究收集 2022 年北京境外和本土病例進行採樣分析，包含：次世代基因定序、親緣演化分析、種系動態分析；結果顯示，BA.5.2 和 BF.7 為北京目前主要流行株，佔本土病例的 90%，且自 2022 年 11 月 14 日後，北京並未有任何證據表明出現新型變異株。即使本研究數據僅採自北京，但由於北京人口流動頻繁且存在高傳播性病毒株，可作為中國疫情的參考依

據；另一方面，期望利用 AI 技術，以更加精準的方式預測未來新型變異株的演化軌跡。(Pan Y, Wang L, Feng Z, et al. Lancet. 2023)

美國利用 GISAID 資料庫蒐集的全球 OCVID-19 病毒株的基因序列資料，欲了解 AI 技術能否幫助我們進行病毒突變的預測。研究蒐集 2020 年至 2022 年的病毒基因序列資料約 1000 萬筆，經由訓練與驗證後，AI 模型分類正確性達 93%，不一致率為 0.003%。且還發現 7 種未被分類的病毒株。該模型也可應用於觀察位點新突變情形，例如，在 Omicron 病毒中，刺突蛋白中的 S371 通常被 S371L 取代，但隨後越來越多地被 S371F 取代。這些 S371L/F 突變，通常在 BA.1 和 BA.2 中觀察到；

最後，AI 模型在預測後續流行趨勢，發現最近 8 種新突變（NSP1-K141/S142/F143、NS3-H78 和 spike-L24/P25/I68/A684）的流行率似乎在增加，可能需要仔細監測。因此，在後疫情時代，我們或許可利用 AI 技術進行基因序列的監測，協助防疫政策調整規劃。。

雙價疫苗及抗病毒藥物效益

荷蘭針對接種單價 mRNA 疫苗民眾進一步評估接種雙價 mRNA 疫苗效益，對於 18-59 歲接種雙價 mRNA 疫苗相對未接種者其避免感染效益可達 31%，而 60-85 歲接種雙價 mRNA 疫苗相對未接種者其感染效益達 14%，而疫苗接種和感染的結合形成混合免疫，比單獨接種疫苗提供更好的感染保護，對於 60-85 歲若 Omicron 之前曾感染過且接種雙價疫苗，其避免感染效益可達 28%，但若之前未曾感染，接種雙價疫苗僅

能避免感染效益達 14% (Huiberts et al., https://www.eurosurveillance.org/)。

上海針對 Omicron 感染住院使用 Paxlovid 抗病毒藥物進行效益評估，以隨機分派病人為使用 Paxlovid 加上標準治療(中國新冠診斷及治療準則)的實驗組，以及標準治療為對照組，每組共 132 人。經 28 天住院追蹤，實驗組有 5 位死亡，而控制組有 8 位死亡，兩組無統計顯著差異(Jiao Liu et al., 2023, Lancet)。該研究將 Paxlovid 使用適應症為新冠輕症者用於住院患者，已錯過 Paxlovid 使用最佳時機。

近期針對 COVID-19 住院患者使用瑞德西韋抗病毒藥物 9 個隨機分派臨床試驗的統合分析結果，整體對於降低住院死亡率可達 12%，若針對無使用高氧氣或葉克膜者，降低住院死亡率可達 20% (Alain Amstutz et al. 20223 Lancet Respir. Med.)

COVID-19 與合併症間相互機轉

科學實證發現個人合併症數量越多感染後死亡率越高，而合併症將加劇年齡與感染後死亡關係，即個人患有非 COVID-19 重大疾病感染後，因合併症具死亡風險加成效果可能導致第二種死亡軌跡（共病伴隨 COVID-19 死亡）。共病症患者感染 COVID-19 後受體內發炎反應、肺部功能與病毒控制能力等機制交互影響，將帶來不同 COVID-19 感染後疾病發展進程。COVID-19 感染分為三階段，第一階段由病毒進入宿主快速複製發展早期病毒性疾病，第二階段啟動人體免疫反應，免疫反應不足或過剩皆導致病毒侵犯之主要組織受到損傷產生感染性肺損傷，第三階段關鍵在於影響共病症患者經歷長期系統性發炎反應可能延長重大疾病病程而提升死亡風險。根據英國初

級照護實證資料，高血壓、氣喘與糖尿病是常見共病症，所有共病症皆提高 COVID-19 死亡風險，而其餘重大疾病當中，器官移植患者與慢性腎臟病患者感染後死亡風險更是非共病症患者的 6 倍與 3.48 倍。此外，個人患有心血管合併症將影響 COVID-19 感染嚴重度，而 COVID-19 重症最高風險組合則是個人同時患有慢性腎臟病與糖尿病。(Russell, nature medicine, review article, 2023)。

COVID-19 流行期間人口及縮減 COVID-19 死亡

歐洲城市人口調查顯示 2020 年平均人口成長率為-0.3%，帶出 2020 年歐洲城市人口發展深受 COVID-19 期間超額死亡增加、出生率再下降與社會人口大量遷出三者交互影響。2020 年歐洲城市整體皆面臨自然人口流失與社會人口流失現象，然而歐洲各區城市人口增減導因則呈現異質性。2020 年北歐城市主要因自然人口增長趨緩與次要因社會人口增長趨緩，導致人口成長持續但趨緩；西中歐城市自然人口增長趨緩且社會人口由增長轉為流失兩者交互影響導致整體城市人口由增長轉為趨向平衡；歐洲其他區域城市則受到大量社會人口流失與自然人口流失影響導致人口縮減。綜合三項城市人口發展重要因子交互影響之下，2020 年歐洲 67%城市經歷人口縮減，自然人口流失與大量人口移出劇烈影響自 2012 年起歐洲城市人口增減趨勢。在 2020 年新冠肺炎流行前，社會遷徙移入人口主導人口增長城市比例逐年增加，社會遷徙移出人口主導人口縮減城市比例逐年下降，而自然人口流失主導人口縮減城市比例逐年上升。然而，經歷 2020 年新冠肺炎帶來大量超額死亡、出生率下降與社會管制政策影響區域移

動及遠距工作等衝擊，扭轉過往歐洲城市發展情況，社會遷徙移入人口主導人口增長城市比例由過往逐年上升轉為下降至 2020 年 25%，社會遷徙移出人口主導人口縮減城市比例由過往逐年下降轉為上升至 31%，且自然人口流失主導人口縮減城市比例更在 2020 年大幅上升至 36%。顯示歐洲城市人口成長發展深受新冠肺炎直接與間接影響，而疫後時期各國轉向逐步解封經濟復甦釋出大量產業人力需求，社會遷徙人口能否逐步回流至歐洲城市填補勞力缺口將影響疫後經濟發展。（Wolff; Mykhnenko, 2023）。

以上內容將在 **2023 年 03 月 01 日(三)** 09:00 am – 10:00 am 以線上直播方式與媒體朋友、全球民眾及專業人士共享。歡迎各位舊雨新知透過新冠肺炎科學防疫網站專頁觀賞直播！

- **新冠肺炎科學防疫園地連結: https://www.realscience.top**
- **Youtube 影片連結: https://reurl.cc/gWjyOp**
- **漢聲廣播電台連結: https://reurl.cc/nojdev**

講者

陳秀熙教授/英國劍橋大學博士、陳立昇教授/臺北醫學大學、林世斌醫師、林庭瑀博士、蔡芳均、楊旻融、魏仕翔

聯絡人：

黃聖雯小姐 電話: (02)33668033 E-mail: hsw970510@ntu.edu.tw

林庭瑀博士 電話: (02)33668033 E-mail: happy82526@gmail.com