



## 新冠肺炎防疫科學線上直播

### 新冠肺炎 VUI, 疫苗及藥物科學新知

2020 年 12 月 30 日

本週新冠肺炎防疫科學將探討抗體對疫苗交叉反應以及病毒變異對疫苗發展之影響，並針對雞尾酒療法之新冠肺炎藥物治療進行深入說明。我們將在 **2020 年 12 月 30 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。

#### 第一部份 國際疫情科學防疫觀

1. 美國新冠肺炎疫情對死亡衝擊評估：截至 2020 年 10 月，COVID-19 已經成為美國 45-84 歲族群的第三大死因，在 85 歲以上族群更攀升到第二大死因。且 45 歲以上成年人死於 COVID-19 的可能性較其他死因要高。以加州 3 到 8 月的超額死亡率來說，封城時期(3-5 月)與重新開放後(5-8 月)超額死亡率有不同的趨勢。針對不同的最高學歷以及種族，發現在封城後期，高中/GED 學歷以上以及黑人白人及亞洲人的超額死亡率有下降的趨勢，但是未達高中/GED 學歷的超額死亡率則是增加了 3.4 倍，而拉丁裔也在這個階段增加了 3.1 倍。至於在重新開放之後，25-54 歲成年人的超額死亡率由每週 4 人倍增到每週 11 人，並且可以發現未達大學學歷的超額死亡率較擁有大學以上學歷要高，另外，黑人與拉丁裔的超額死亡率也會多於白人及



亞洲人。因為政策因素，因為職業暴露、住房擁擠、無法獲得充足檢測和治療，導致低薪工作者與其社交圈有較高的 COVID-19 死亡風險。

2. 南美疫情：墨西哥政府衛生部副部長蓋特爾(Hugo López-Gatell Ramírez)，被譽為墨西哥衛生系統“一號人物”，外界針對其應對新冠肺炎之政策有許多評論，主要爭論 (1)運用過去 H1N1 流行時之流病監測系統也因錯誤預估疫情高峰會出現於 5 月輕忽疫情嚴重性;(2)無大規模篩檢策略以及系統性接觸者追蹤系統，使得死亡個案低估或無完整報導;(3)無封鎖邊境以及認為實施戴口罩政策將使其他措施鬆懈而不推廣使用口罩，也被稱應對措施不良。但也有正面反應是對於蓋特爾的部分政策，包含短時間內注入醫療人員以提升醫療能量、加強國衛院與醫院之間的連結網絡及推動與共病症相關健康政策等表示認同。

除墨西哥外，玻利維亞也是南美洲疫情嚴重之地區。該地區由於經濟衰退、失業，及落後地區教育不平等之相關問題導致社會動盪不安，大型示威活動頻起。從調查中也發現年輕健康的玻利維亞軍人 COVID-19 的感染率為 2.5%，致死率為 1.9%。然而，國家軍人除了捍衛國家安全外，同時在 COVID-19 流行期間扮演協助衛生安全及管控隔離、檢疫等重要角色，因此加強國家軍事單位防疫能力亦為一重要議題。



3. 歐洲疫情：接續上週英國突變病毒 VUI 發現後，本週將針對突變病毒對於新冠肺炎四個面向所造成之影響進行探討，分別為傳播速度、易感族群、PCR 檢測及疫苗效益。首先已有研究顯示相較其他病毒株，變種病毒傳播速度高出 71% 的傳播力，而在易感族群上，亦有統計數據顯示變異病毒年齡分布整體向 15 歲以下兒童轉移，但目前統計上未達顯著結果，仍待後續觀察。在聚合酶連鎖反應(PCR)檢測上，變異病毒位於位置 69/70 的刪除會影響 PCR 檢測在棘突蛋白測定上的表現，但由於 PCR 檢測仍可依據其他區域測定的結果進行判定。最後是關於變種病毒對於疫苗之影響，這部分雖然會影響部分抗體反應，但由於抗體反應有多個位點，因此不太可能造成疫苗無效。另外英國亦於近期發表新冠肺炎指引，可依據症狀時間區分為三階段，分為急性症狀期、症狀持續期及 COVID 後症候群。據英國估計結果顯示，病患中會有 20% 會歷經症狀持續期 10% 具有 COVID 後症候群，統稱為慢性新冠肺炎(Long COVID)，是特別需要關注的族群之一且需要更多科學證據支持此指引持續拓展。

此外在瑞典防疫策略過去於 3 月疫情爆發時，起初採取佛系防疫策略，而接續僅實施社交距離以保護老人與易感受族群，認為國家實施封鎖政策非長久之計且不要求民眾配戴口罩。然而，瑞典自 10 月疫情開始惡化，確診及死亡個案屢創新高，因此自 12 月中開始轉變為公衛措施防疫，建議民眾搭乘大眾運輸時應配戴口



單，並宣布其他多項限制令，而疫情在措施後已開始趨緩。這是國際疫情由佛系防疫轉為公衛防疫之典型示範。

4. 亞洲疫情：印度疫情趨緩，目前積極佈署疫苗，預計 110 年 1 月開始對 3 億位公民施打疫苗，其中優先的施打名單包含醫護等前線人員，以及 50 歲以上年長者、50 歲以下有共病之民眾。而此次疫苗大規模施打計畫將由 Co-WIN 收機 app 結合雲端平台進行，民眾須下載 app 進行疫苗排成管理，而政府端也訓練了 2,360 相關工作人員(包含疫苗施打、教育訓練人員、運送人員等)，並可以利用 Go-WIN 資料庫以及雲端平台進行即時的溫度監測、疫苗追蹤管理。

日本疫情再創新高，重症人數升高，東京已宣布醫療體制緊迫，各地醫療量能面臨嚴重問題。由英國傳入的變種病毒株經過基因序列定位後，除了在機場檢疫發現 5 名之外，也在東京首度發現了受英國返家家人感染之 2 名民眾，而日本也宣布 12/28 起鎖國至 110 年 1 月底。日本解封指數較上周些微升高至 1.8，顯示疫情嚴重度升高。

在中亞、中東以及北非等國家因為政治動盪、貨幣貶值、通貨膨脹等原因導致食物價格上漲；此外防疫措施封鎖制度會使得家庭收入減少，亦使得此現象加劇。政府對於第二波疫情來襲時的反應能力下降，民眾收入減少，通貨膨脹、糧食短缺情形因此形成惡性循環。



5. 全球疫苗概述：2020 年底，多家公司的疫苗經臨床試驗可有效產生抗體，但因為疫苗的產能有限，且是否可以順利量產，又受到諸多因素的影響，包括原料與玻璃瓶的來源是否穩定等，即使疫苗可順利量產，但因為價格昂貴、儲存與運送的成本過高，導致許多中低收入國家取得並施打疫苗的困難度大增。根據專家的推測，在眾家疫苗陸續取得許可的前 6 個月，只有美國和西歐等高收入國家能施打到疫苗，低收入國家可能須等待到 2022 年才有機會取得疫苗，因此，世界衛生組織設立的 COVAX 平台，就是為了讓中低收入國家可以盡快並以較便宜的價格取得疫苗，然而，美國目前沒有加入 COVAX，導致其經費不足(預計需要 50 億美金，但目前只募到 20 億美金)，但隨著美國總統大選結果已確定是拜登當選，目前正積極遊說美國加入，以填補不足的經費。希望透過 COVAX 的運作，可以在西元 2022 年底，讓全球 80 億人口都施打到疫苗。

### 第二部份 病毒變異對於疫苗發展的影響

在大流行早期，由於對疫苗開發緊迫性，目前大多數進入第 3 期試驗的 COVID-19 疫苗均基於早期病毒株開發。而由於冠狀病毒極易發生突變、導致遺傳漂變並可能逃脫免疫識別。因此，在疫苗開發過程中可能也需考慮具有不同變異體病毒株。目前



發現了幾種可能引起漂變的變異體。在這些變異體中，以在棘蛋白 B 細胞表位中的變異體 D614G 佔大宗，並在荷蘭、瑞士、法國、英國等歐洲國家經常發現。

而為了確定 D614G 是否也可能產生抗體中和逃脫，而導致疫苗效力降低，對小鼠、獼猴和人類進行核苷修飾的 mRNA 編碼，使其對棘蛋白產生免疫，進而以 D614 或 G614 假病毒(pseudovirus)進行血清抗體中和評估。可發現 G614 變異體並無抗體中和逃脫情形發生，甚至能以較高水平與 D614 作為免疫原的血清抗體進行中和反應，基於此發現，D614G 變異體可能不會成為當前疫苗發展的阻礙。

### 第三部份 抗體交叉反應對疫苗影響

目前亦有研究探討 COVID-19 患者及 COVID-19 前(對照組)血清抗體對於其他嚴重人類冠狀病毒、蝙蝠冠狀病毒及常見人類冠狀病毒的反應，其中主要產生抗體反應的棘(S)蛋白及核(N)蛋白皆為目前疫苗的開發項目。冠狀病毒交叉反應研究中，發現 COVID-19 患者血清 IgG 抗體對季節性冠狀病毒的反應性較對照組高，並且在健康對照組中也有發現少數針對 COVID-19 之 IgG 抗體；具交叉反應之位點，以辨別棘蛋白為主，比照患者與對照者之抗體反應，可發現有 4 個主要冠狀病毒交叉反應之位點區塊，其中以 OC43 及 229E 為交叉反應較強之季節性冠狀病毒。另外更進一步利用機器學習模式合併 IgG 及 IgA 抗體反應資料挑選出 12 個重要胜肽，以此預測是否為





COVID-19 患者，而這些抗體反應亦與疾病嚴重度有關。最後建立 COVID-19 棘蛋白抗原表位地圖，模型共可辨識出 823 個抗原表位，且至少有 10 個抗原表面為點可產生中和抗體。

上述在探討病毒交叉反應時，主要是透過 CD4+ T 細胞免疫反應，也是抗病毒免疫反應的主要控制中樞，可激活產生記憶性免疫反應，並調控  $\gamma$ -干擾素(IFN- $\gamma$ )及腫瘤壞死因子(TNF)的作用。研究發現，CD4+ T 細胞針對 SARS-CoV-2 棘蛋白不同部位反應存在差異，以 S-II (C 端)為主要反應區域，COVID-19 患者也較健康受試者有較強的 CD4+T 細胞免疫反應，而健康捐贈者於 S-II (C 端)的 CD4+ T 反應也有達 35%，表示一般民眾存在一定量 SARS-CoV-2 棘蛋白反應 CD4+T 細胞。進一步探討健康個案 S-II (C 端)CD4+ T 反應是否與季節性冠狀病毒存在交叉反應，發現 4 種常見季節性冠狀病毒中，229E 及 OC43 為主要與健康者之 CD4+T 細胞有交叉反應之病毒，顯示一般族群存在 CD4+ T 細胞免疫反應可能來自過去季節性冠狀病毒之暴露。

若比較 CD4+T 細胞於不同個案的特性，發現健康捐贈者血清中存在大量 SARS-COV-2 低親和力、及多種不同病毒之反應性 CD4+T 細胞，其中也包含普通感冒冠狀病毒(CCCoV)，而 COVID-19 個案較無可能產生普通感冒病毒相關之交叉 T 細胞反應，嚴重個案之 T 細胞反應除了 SARS-COV-2 低親和力外更不具專一性，主要結論為



顯現普通感冒冠狀病毒之 T 細胞交叉反應存在於一般大眾體內，可提供部分 COVID-19 保護力。

為探討不同年齡層新冠肺炎嚴重程度不同，一可能解釋為與季節性冠狀病毒發生交叉抗體反應。一研究發現感染季節性冠狀病毒但未感染新冠肺炎者出現針對新冠肺炎之 IgG 抗體，其抗體是針對 S-蛋白之 IgG 抗體，其中 S2 於不同冠狀病毒中型態相似。進一步回溯 2018 年懷孕婦女之樣本，也觀察到有 10% 樣本具有 IgG 抗體。另由先前研究可知季節性冠狀病毒之好發族群為兒童與青少年，回溯 2011-2018 年年齡分層樣本，更發現 0-16 歲好發族群內，IgG 抗體陽性率高達 44%。進一步研究此類抗體之效用，與新冠肺炎血清轉化者相比，無論成人或兒童出現此類季節性冠狀病毒交叉抗體反應者，針對新冠肺炎病毒中和反應效果無顯著差異。證實交叉抗體反應，可以減輕感染新冠肺炎之症狀。

#### 第四部份 新冠肺炎藥物治療:雞尾酒療法

本週將針對川普總統所使用之雞尾酒療法做深入介紹，雞尾酒療法以 Casirivimab 及 Imdevimab 兩種抗體混合而成，並於 6/16-8/13 招募 269 位有症狀但無住院之新冠肺炎病人進行三組隨機分派試驗並追蹤至 9/4，排除正在進行其他試驗或是中途失去追蹤者，共有 88 位接受安慰劑、80 位接受 2.4g 雞尾酒療法(低劑量)、84 位接受 8g 雞尾





酒療法(高劑量)。觀察 29 天內就醫比例在安慰劑組(6%)高於雞尾酒療法組(3%)，若針對抗體陰性可發現就醫比例更高(安慰劑組及雞尾酒治療組分別為 15%及 6%)。病毒量部分可發現高劑量組相較安慰劑組 7 天後病毒量下降較為明顯，其中抗體陰性的效果亦更顯著下降；此外更發現若一開始(第 0 天)的病毒量越高，此療法在 7 天後病毒量下降得越多，效果越明顯。因此主要結論可知，雞尾酒療法七天後能有效降低病毒量，且在抗體陰性或是病毒量越高的病人中，效果更為明顯。

本週線上直播說明會，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！

### 講者：

陳秀熙 教授/英國劍橋大學博士

台大校友群廖思涵醫師、任小萱博士、彭思敏博士、林庭瑀、張維

容、古孜生、王威淳、范僑芸、郭芳廷講師

### 聯絡人：

羅淳樺小姐 電話: (02)33668033 E-mail: [chuenhualo@gmail.com](mailto:chuenhualo@gmail.com)

任小萱博士 電話: (02)33668033 E-mail: [shanjen8419@gmail.com](mailto:shanjen8419@gmail.com)