



## 新冠肺炎防疫科學線上直播

-新冠肺炎兩派防疫之爭與疫苗精準科學探討

2020 年 11 月 4 日

本週新冠肺炎防疫科學主題將報導國際間對於新冠肺炎防疫兩派不同看法之爭議，再根據目前現有之四大類新冠肺炎疫苗(滅活疫苗、mRNA 疫苗、載體疫苗及重組蛋白疫苗)進行精準科學探討，先整理各類疫苗臨床試驗之現況以及在人體試驗(臨床試驗第一/二期)中出現之不良反應，並評估是否符合科學臨床試驗品質，接著深入探討疫苗效益的異質性影響並闡述第三期臨床試驗未來展望。我們將在 2020 年 11 月 4 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 「大巴靈頓宣言」遇上「雪約翰誓言」

有鑑於國際疫情日趨嚴重，全球興起兩派對於防疫措施不同的看法，

#### **大巴靈頓宣言(Great Barrington Declaration)**

世界各國面對 COVID-19 大流行之時皆在不同程度上採取包含邊境管制、社區封鎖或居家限制令之社交距離措施，這些措施衍生對於教育、商業經濟活動、藝文活動等文明都市過往所具備之功能產生巨大的衝擊，進而對於社會大眾之心理健康以及生體健康產生不可預期之剝奪與不利之影響，由哈佛大學、牛津大學以及史丹福大學三位教授 2020 年 10 月 4 日於麻州大巴靈頓美國經濟研究所撰寫並發起”大巴靈頓宣言



(Great Barrington Declaration)” ，針對前述以封城社交距離為主之防疫措施提出改進建議。此一宣言以重點防疫(Focused Protection)為核心，主張對於低風險之民眾如年輕人，應揚棄目前的社交距離限制並恢復正常之活動；而僅對於高風險如年長者實施社交距離措施限制。據此一宣言，學校應維持開放與實體授課，餐廳與商業場所應開放，藝術、文化、與音樂等活動皆應正常舉行，透過對於低風險之病毒自然傳播達到集團免疫(Herd Immunity)之目的。目前支持並連署該宣言之人數已逾 65 萬人，包含醫療與公共衛生學者超過一萬人，與醫療從業人員超過 3 萬人。

### **John Snow 誓言 (John Snow Memorandum)**

對於大巴靈頓宣言降低社交距離措施之主張，醫學界以及政府防疫專家亦有許多反對意見，並於 2020 年 10 月 12 日由多位學者發表 John Snow 備忘錄(John Snow Memorandum)並於 10 月 14 日發布於國際知名學術期刊刺絡針。該備忘錄主張運用自然感染達到集團免疫之目的不僅不可能達成，並且由於放任疾病於社區中傳播將犧牲眾多的民眾生命、使包含醫療照護之工作人力更加嚴峻，以及使社會之信任由於疾病的傳播造成耗竭，增加疾病防治之困難。此外，由於 SARS-CoV-2 之再感染以及疾病進展目前仍有許多不確定性，因此試圖依賴自然感染達到族群免疫為不可行之倡議。在目前的疫苗與藥物治療發展尚未成熟之境況以及 COVID-19 病患仍面臨相當程度的健康與生命的威脅下，依賴包含社區封鎖與邊境管制之社交距離措施為當前不可避免之防疫手段。此一備忘錄目前已得到 19 個組織的支持以及超過 4200 名專業人員的連



署支持。

未來在疫苗及抗病毒藥物成功發展之後，兩派之爭可以透過疫苗產生的集團免疫自然消弭。

## 第二部份 國際疫情

全球五大洲流行疫情說明及分析包括：

- (1) 美洲：美國本週疫情每日平均新增個案創新高，單日近十萬人感染。第三波疫情較第一波(四月)及第二波(七月)更加嚴峻。美國中西部地區疫情持續延燒，伊利諾州十一區中有七區已實施限制措施。而過去疫情重災區如：德州，雖然在八月受到控制，但近日又出現另一波新流行，住院人數激增。除此之外，美國自三月以來即面臨嚴峻的 COVID-19 疫情，至今未見好轉，導致社會動盪不安。加上防疫措施所帶來經濟衰退以及監獄犯釋放等政策，使民眾出現購買槍枝尋求自保之行為，槍枝購買率較去年同期有巨幅上升。

儘管歐洲陷入第二次冠狀病毒感染浪潮，但南美和加勒比地區似乎尚未克服其第一次疫情，疫情仍持續延燒，過去一周單日新增平均 5 萬個案，較兩周前差不多。疫情嚴重地區墨西哥、阿根廷、哥倫比亞等國家的病例仍持續增加，烏拉圭雖疫情



情況較好，但近期因萬聖節而病例有上升現象。委內瑞拉自 2014 年歷經崩潰後，大批難民逃出國內，雖然新冠疫情一度迫使移民潮趨緩，近期該國人民無懼於哥倫比亞疫情，湧入哥倫比亞以逃離貧窮。墨西哥是新冠肺炎死亡全球第四高的國家，僅次於美國，巴西和印度，在 11 月 1-2 日的亡靈節慶祝活動中通常為家人團聚悼念亡者的節日，然而，由於成千上萬的墨西哥人死於冠狀病毒，總統將這兩天定為全國哀悼日，為避免群聚感染已宣布關閉墓園並且禁止 10 人以上聚會。巴西聖保羅市民眾因不滿州長要求該州居民接種疫苗，10/31 及 11/1 在聖保羅市中心集會抗議，而里約熱內盧的科帕卡巴納海灘上，示威者也支持抗議者，反對巴西人民成為疫苗之白老鼠。

- (2) 歐洲：歐洲單周確診數再次突破新高來到 194 萬人，自上周起原第二波堅守不全國封城的防線逐漸被攻破。自 10/30 起，疫情最為嚴峻的法國開始第二次全國封城，此次封城不會關閉學校與工作場所，其餘情況除必要外出外，皆須待在家，預計此次封鎖會持續到 12 月。另十月疫情淪陷的德國，確診個案數增加幅度較大，由於新冠肺炎重症病房人數翻升，自 11/2 起開始全國封鎖措施，關閉德國境內所有酒吧、俱樂部等娛樂場所。而在本周總確診數突破百萬的英國，也宣布將於 11/5 開始第二波封城，封城力度與德法相同，維持上班上課，關閉所有餐廳及娛樂場所，並限制非必要外出。



- (3) 非洲：非洲疫情整體趨緩，但潛在傳播風險仍然存在，小波流行持續不斷。以南非為例，自放寬封鎖措施以來每周新增個案仍維持約 10,000 例左右，10 月份西開普省更爆發酒吧群聚，累積超過百位確診個案，其中半數以上為學生族群造成後續校園流行，整體疫情有些微上升趨勢。因此西開普省省長亦公開呼籲民眾維持社交距離及口罩令仍為必要措施以防止第二波流行爆發。
- (4) 亞洲：本周東南亞疫情出現趨緩趨勢，印度、印尼單日新增確診人數均有趨緩現象；但新增死亡人數仍然持續，尤其以印尼增加趨勢最為明顯。馬來西亞本周疫情新增人數出現些微下降趨勢，但沙巴疫情群聚仍然持續，政府持續頒布區域性封鎖政策，此外，馬來西亞因疫情擴大影響的關係，警消確診人數增加，並且有一萬名以上警員需接受隔離。土耳其本周疫情上升，且有多名政府官員確診，又因地理氣候影響，未來疫情是否持續上升有待觀察。東北疫情，日本疫情持續升溫，累積確診突破 10 萬人次，單日確診突破新高達 877 例，各地疫情群聚發生不斷，如北海道單日確診亦創新高達 81 例，其中多為酒店群聚；群馬縣及沖繩亦也發生群聚，分別為警署及劇團發生群聚感染。南韓疫情又再度升溫，單日疫情平均又突破百例，持續以首都圈群聚感染為主，如京畿道高爾夫球俱樂部群聚，另首爾西大門衛生所亦有職員確診案例發生。中國本土疫情再現，新疆一名少女於定期核酸檢測呈陽性，經接觸者追蹤找出多名無症狀各案，個案皆與其父母所在工廠有關，目前已約有 50 位從無症狀感染者中確診及 200 多位無症狀感染個案被找出。



(5) 大洋洲：澳洲距離上次已睽違近五個月(6/9)終於在 10/31 首次社區零確診，在第二波疫情中最嚴重的維多利亞州墨爾本，也在歷經四個月的嚴格封城後，於 10 月 28 日起解封，零售業、餐廳、咖啡廳、美容院、酒吧等已重新營業，但仍需遵守不得離家 25 公里及戶外戴口罩之規範。紐西蘭一名港口工作男性於 10/17 確診為不明感染源之本土社區個案後，政府便開始針對國際船員入港隔離第 15 天實施檢測，至 11/2 已有 31 位國際船員確診，此外一名在此隔離飯店上班的員工被確診，成為 10 天無本土個案後的首例。

### 第三部份 新冠肺炎疫苗精準科學

本週科學防疫主題將對目前現有之新冠肺炎疫苗，說明目前臨床試驗現況、結果、安全性、臨床試驗品質評估、疫苗效益之異質性影響及各類疫苗第三期臨床試驗的未來展望，分述說明如下：

(1) 各類疫苗臨床試驗現況：目前發展的九支第三期臨床試驗的疫苗，在進行第一/二期臨床試驗時，均針對 18-60 歲間的年輕健康民眾，因為在確保具安全性後，才會進入老年人之研究。根據第一/二期臨床試驗發表之結果顯示大多疫苗自注射後 14 天開始有中和反應並能持續 14~42 天且發現劑量越大抗體反應越高，與康復者血



清相近。針對 RNA 疫苗與重組蛋白疫苗，由已發表的公開文獻數據與統計模式評估，探討健康人接種疫苗後的情況發現接種 RNA 疫苗與重組蛋白疫苗後的中和抗體反應濃度，會隨著時間，逐漸靠近康復者的反應濃度分布。在有效性的評估方面，這周探討接種後的有效濃度，在靠近康復者反應濃度中間值的 90% 的範圍內的可能性（不計極低、極高反應濃度的康復者），接種 RNA 疫苗接種兩劑及輔以佐劑的重組蛋白疫苗後，反應濃度介於 90% 的康復者之濃度範圍內的可能性至少有七成；比利時載體疫苗與 Oxford 疫苗接種兩劑下，也能達到相當不錯的水平。

- (2) 新冠肺炎疫苗安全性：延續上周載體疫苗不良反應結果，本周報導 mRNA 疫苗的局部及全身不良反應主要亦為輕微及中度，而重組蛋白疫苗大多無不良反應或僅有輕微症狀。同時兩類疫苗皆顯示年輕族群有較高的比例會發生不良反應。此外，在接種疫苗後可能還可能出現兩種較嚴重的安全性考量，其一為抗體依賴增強作用(ADE)，目前美國 Moderna 和德國的 mRNA 疫苗以及美國 Novavax 重組蛋白疫苗都未觀察到有發生 ADE 的證據；另一為疫苗相關性增強呼吸道疾病 (VAERD)，在施打 mRNA 疫苗後，可以發現 56-70 歲的人其 Th1(好)反應比 Th2(壞)反應表現較佳，而針對 71 歲以上的老年人，發現在施打 100 $\mu$ g 這個劑量下，Th1 反應又比 Th2 反應明顯更好，因此認為在 56 歲以上的老年人，施打 100 $\mu$ g 的 mRNA 疫苗較不容易發生 VAERD。重組蛋白疫苗相關性增強呼吸道疾病的部分，NOVAVAX 疫苗將受試者分別分成對照組(A)、高劑量無佐劑(B)、低劑



量有佐劑(c)、高劑量有佐劑(D)這四組，並從這四組中隨機抽取各四位受試者進行 CD4+ T 細胞反應測試，發現在低劑量有佐劑和高劑量有佐劑的情況下 Th1 反應來的比 Th2 反應還要好，所以認為重組蛋白疫苗這部分，需要加入佐劑才能讓 Th1 反應產生效果，降低 VAERD 的發生。

(3) 疫苗臨床試驗品質評估：延續上周之臨床試驗檢核表，本周將針對 mRNA 及重組蛋白疫苗評估其臨床試驗之品質。由德國輝瑞及美國 Novavax 所研發之 mRNA 及重組蛋白疫苗兩者均為隨機分派臨床試驗，因此對於前言、結果及討論部分其本身因隨機分派試驗報告要求較為嚴謹，故於這些項目可符合臨床試驗檢核表之標準，另這兩支疫苗由於其發表之報告文獻中所附之臨床試驗計畫書內容相較上周載體疫苗較為完整，如：資料收集方法、管理及監控上，提供較多的資訊，因此這兩支疫苗進行臨床試驗檢核表之評估後，分別有高達 82 及 81% 的符合率。對於美國 Moderna 所研發之 mRNA 疫苗至目前為止，在科學文獻上並未有正式的隨機分派研究試驗結果報導，與上周俄羅斯的載體疫苗一樣均為非隨機分派試驗，故不進行評估。

(4) 疫苗效益異質性：疫苗效益的異質性會因為不同族群對新冠肺炎此傳染病的易感性不同而有差異存在，針對一般族群施打疫苗的效益與不同年齡層、嬰兒、年長者、擁有共病症，或是懷孕的婦女的效益存在異質性仍是未知。在美國紐約的住院資料中顯示，年紀越大住院至痊癒時間越長，且年長者相較於年輕族群住院





至死亡的天數也較快；而在中國、義大利、美國的研究中也發現，糖尿病與肥胖等疾病有較高的 COVID-19 致死率。不同國家的差異可來自於不同的種族其基因上的變異，對於疾病的易感受性與抗體產生反應不同。在愛沙尼亞、芬蘭以及比利時的血液樣本模擬研究中，發現不同年齡組、高血壓、心血管疾病與抽菸習慣會影響到對疾病抗體的反應不同，可能與這些族群受疾病感染後的嚴重程度相關。此外，在義大利對確診個案的研究中，發現疾病嚴重程度越高的族群中，其糖尿病此一共病的占比越高，尤其在加護病房後續死亡的個案中，有糖尿病的比例高達 60%，而在存活表現上也觀察到同樣的趨勢。而在抗體比較上則發現，有糖尿病的族群 IgM 抗體隨著追蹤時間降低的較快，但 RBD 蛋白上 IgG 抗體表現則與無糖尿病組無顯著差異，因此對於疫苗施打於糖尿病族群上，仍是抱著樂觀的期望，並且待進一步之研究。

- (5) 遺傳性免疫缺陷基因與嚴重新冠肺炎產生之機轉：對於上述各類疫苗在不同族群產生的免疫反應有所不同，其基因遺傳的因素包含遺傳性免疫缺陷(Inborn error)以及自體抗體反應(Autoantibodies)。研究發現 COVID-19 嚴重症狀者相較於無症狀或輕微症狀者帶有遺傳性免疫缺陷及自體抗體反應較高，因此無法達到正常 COVID-19 免疫機制，這在老年族群及男性族群特別容易出現，這可能為年輕及年老族群對於疫苗反應有所不同之原因。



有關老年人施打疫苗產生免疫反應不佳的機轉可能為免疫老化、慢性炎症及共病症等，伴隨 T 細胞多樣性低與記憶性 T 細胞耗竭等現象，導致疫苗施打時無法產生有效中和抗體以抵抗外來病毒，因此我們期望利用異體 T 細胞疫苗策略 (AlloStim) 進行補救。AlloStim 過去是用於晚期癌症之控制及延長病患存活率的治療，現今預期利用其概念，將健康捐贈者血液中的 T 細胞、胞殺性 T 細胞(CTL) 做成 Th1/CTL 複合型記憶細胞，打進老年人體內，一旦病毒入侵時，即會激活第一、三型干擾素(Type I/III IFN- $\gamma$ )，迅速將身體的免疫狀態提升至抗病毒狀態，藉此產生全面性之免疫力及保護力，以提升疫苗施打後之效價。干擾素(IFN- $\gamma$ ) 在過去的研究中具有多項優點，目前已於中國、英國、伊朗及美國等地進行人體干擾素介入新冠肺炎試驗，截至目前為止中國之試驗已有成果，發現干擾素 (IFN- $\alpha$ ) 的施打確實可以有效預防 COVID-19 的發生，而後續的 COVID-19 干擾素治療策略，我們將選取無基因缺陷及自體抗體之健康個案血液，以極大化干擾素治療並強化疫苗施打在反應不佳族群之效價。

- (6) 各類疫苗第三期臨床試驗未來展望：隨著疫苗發展，已有多組候選疫苗進入第三期臨床試驗，第三期臨床試驗為大規模效益評估試驗，試驗人數較前兩期多，整體而言，全世界總共有 32 萬人進入第三期疫苗臨床試驗，各試驗人數介於 3 萬至 6 萬之間。自七月中起，中國開發的兩支滅活疫苗皆進入第三期臨床試驗，試驗地



點集中於南美洲、中東及東南亞地區。而由美國、德國開發的兩種 mRNA 疫苗，也於七月底開始第三期臨床試驗，試驗地區主要為美國本土、歐洲、南美洲與非洲。而載體疫苗也於八月中至九月初進入第三期臨床試驗，三種疫苗試驗地點遍布全球，但仍以疫情較為嚴重的美國本土、南美洲與非洲為主。重組蛋白疫苗也於九月底進入第三期階段，試驗地點為英國，並預計於十一月底於美國招募第二波受試者。然而我們需要釐清還有哪些問題是等待這些第三期臨床試驗來回答的呢？首先最重要的問題為疫苗效益評估，美國 FDA 建議第三期試驗最低通過標準為主要評估指標須達到 50% 下降且最低須達到 30% 下降，但主要評估指標的選擇往往會影響結果，如何建立一標準化指標進行評估是值得我們討論及定義的。接下來後續疫苗安全性如不良反應，ADE 及 VAERD 等結果、疫苗持久力及面對疫苗及族群異質性下如何找到各族群適合的疫苗類型更是仰賴第三期臨床試驗來提供未來的方向。

本週說明會將採線上直播型式，

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

台大校友群任小萱博士、彭思敏博士、鄭雅中博士、古玫生、林庭



## 新冠肺炎科學防疫

<https://www.realscience.top/>



瑀、張維容、王威淳、范僑芸、Pallop Siewchaisakul、郭芳廷等講師

### 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)