**新冠肺炎防疫科學線上直播**

**遠離新冠肺炎NPI的新常態生活**

**2021年10月13日**

**摘要**

 本週國際疫情探討全球及各國疫苗涵蓋率、NPI及檢測與COVID-19疫情流行控制，首先比較六大洲疫苗涵蓋率上升與NPI限制之間消長關係，並探討各大洲國家如何在有限的疫苗涵蓋率及檢測情況下如何相對應調整NPI政策，達到與病毒共存及經濟復甦。

在科學方面，針對目前越來越多突破性感染的出現，本週將探討疫苗抗體免疫力消退對於預防感染、住院或死亡效益上的改變，深入討論第三劑疫苗對於Delta病毒變異株的保護力。另外，對於部分施打疫苗後未出現抗體的族群，除了B細胞免疫外，本週亦會對不同疫苗所引發的T細胞免疫產生時間及族群進行剖析及討論。最後亦會報導疫苗不良反應及口服藥物治療的最新科學證據。

**全球國際疫情**

新冠肺炎目前已造成約2.4億人口感染，484萬人COVID-19死亡，除了疫苗及檢測外，嚴格的NPI限制已造成全球經濟上的損失及生活上的不便，因此本週主要探討在有限的疫苗涵蓋率及檢測情況下如何相對應調整NPI，達到與病毒共存並同時復甦經濟。由全球兩劑疫苗施打率與NPI限制的趨勢可看出，隨著兩劑疫苗率提升至26%，NPI限制亦有逐漸放寬的趨勢，目前已由六月初的52%下降至現今的43%，逐漸達到與病毒共存的情形。深入探討六大洲的差異後可發現，歐洲疫苗施打率最高，整體NPI下降幅度也最大(33%)，然而在同樣高疫苗施打率的北美洲，其NPI仍維持在57%；而對於施打率中度及低度的南美洲、亞洲及非洲，NPI限制亦有微幅下降，然而大洋洲反而近期NPI有上升的趨勢。而台灣亦由六月初本土疫情流行的嚴格NPI限制(76%)下降至現今的36%

然而NPI限制項目類型多樣，包含學校關閉、工作場所關閉、取消公共活動、聚會限制、關閉公共運輸、封鎖、國內旅遊、國際旅遊及口罩配戴等等，由分項的分析可看出，並非全部的NPI都有下降的趨勢，以學校、工作場所及國際旅遊的放寬為主，聚會限制及口罩配戴仍維持在高標準上。因此如何對抗後續流感化的COVID-19，進入新常態生活，利用最佳化的NPI搭配疫苗及檢測是非常重要的。

**COVID-19 國際疫情與防疫策略**

1. **美洲疫情**

 美國近期因南方洲疫苗施打率逐漸提升，確診數逐漸趨緩進而使得其全美確診數自九月起呈下降趨勢，然而Delta變種病毒仍然持續在未接種者間傳播，使得原先完整施打率相對較低的西北部地區近期疫情淪陷，且蒙大拿州也自八月起完全放寬其聚會限制，恐加速變種病毒的擴散。另外，全美的NPI措施隨疫苗施打率的提升逐漸下降，是否會因為過早解封造成第五波疫情再起，必須再審慎評估。

同樣位處北美洲的加拿大，12歲以上之完整接種率已達81%，且NPI措施仍然維持在7成左右，包含持續禁止國內與國際間的旅遊及取消大型的公共活動，但近期確診及死亡數仍然再次回升，其主要原因除了南部的亞伯達省，由於12-17歲的疫苗施打率較低，僅60%，因此在開學後已有54所學校爆發群聚感染外，其他省分因為疫苗突破性感染的增加，使得確診數再次攀升。

 南美洲智利與巴西因疫苗接種率的提升，疫情逐漸趨緩，智利一劑及兩劑接種率高達83%及74%，此外更針對3/31以前接種科興疫苗55歲以上的民眾提供第三劑AZ疫苗，目前第三劑接種率已達20%，自六月起確診及死亡數持續下降，也在高疫苗施打的情況下逐漸放寬NPI限制，如：學校關閉、工作場所關閉、取消公共活動、封鎖及國內移動，而聚會限制及口罩配戴雖然也放寬了限制但仍為智利目前相較嚴格的NPIs。而巴西一劑接種率也高達72%，兩劑來到46%，在持續推動疫苗施打下，確診及死亡數持續下降，進而逐步放寬NPI限制，如：工作場所關閉及取消公共活動，而國內移動及口罩配戴仍非常嚴格。

1. **歐洲疫情**

 歐洲各國施打率持續上升，英國及法國全人口兩劑施打率上升至67%，在此基礎下兩國選擇了不同程度的NPI措施。英國NPI措施嚴謹度隨著施打率上升持續下降，近期約為24%，仍持續維持配戴口罩及聚會限制，疫情受到Delta變種侵襲影響雖沒有持續上升，但仍維持每日約3-4萬人確診數，不過在疫苗的保護之下死亡率相當低。其中較為嚴重者以未施打疫苗為大宗，故持續鼓勵民眾施打疫苗，特別是12-18歲青少年。而法國的NPI程度隨著疫苗施打率略有下降，但仍維持相當高的數字，近期NPI程度為56%，避免國內/外旅遊及配戴口罩，在疫苗跟NPI雙管齊下的努力下疫情持續下降，法國政府也持續推廣健康通行證並取消免費檢測，進而提升民眾疫苗施打意願。

 東歐疫情受到俄羅斯疫情影響，俄羅斯鄰國疫情進入秋冬持續上升。立陶宛疫苗兩劑施打率較高達61%，NPI措施下降至24%仍維持配戴口罩及聚會限制，近日強制室內配帶口罩，並為75歲以上施打疫苗者提供每人100歐元獎金。白俄羅斯兩劑疫苗施打率僅17%，且疫苗廠牌以中國國藥及俄羅斯疫苗為主，受到獨裁政府政權震盪影響，NPI措施難以維持僅12%，多數難民往波藍邊境移動，防疫不力，疫情持續升溫。

1. **亞洲疫情**

 亞洲居多國家疫情已受控制，東南亞部分國家持續採取病毒共存策略，疫苗施打率新加坡及馬來西亞皆為高疫苗施打國家，新加坡全人口一劑/兩劑施打已達80%/78%，8月開始與病毒共存策略啟動後放寬NPI，學校與工作場所限制漸開放，確診數及死亡數仍有上升現象，主要為尚未施打疫苗之民眾感染，10月則開始限制群聚人數為2人；先前試營與與汶萊、德國的疫苗接種旅遊通道，3100旅客中僅2名境外個案，因此近期新加坡擬擴大開放”綠色通道”計畫，允許來自英、美等11國已完整接種的旅客入境免隔離，並且允許低風險國家如台灣、香港等地單邊開放，入境後接受PCR檢測即可自由活動。馬來西亞則因疫苗高施打及嚴謹NPI實施下，確診及死亡逐漸趨緩，近期10月開始因疫苗施打率逐漸放鬆聚會限制及取消公共活動等，並於10/11起允許完整施打者可跨州移動，出國不用特別申請。另外越南與菲律賓為較低疫苗施打地區(兩劑施打約為2成)，但因嚴謹NPI措施確診跟死亡都有下降趨勢，其中越南因經濟及紡織廠工業重創，胡志明市及周邊地區開始解除嚴格封城策略，但因先前疫情期間工廠被迫停工或減產，大量員工返回家鄉，因此工廠面臨大缺工現象；菲律賓近期準備逐步解封、放寬學校關閉措施、加速疫苗施打並重啟經濟，預計將在2021年底前為所有旅遊業員工接種疫苗。

1. **大洋洲疫情**

 澳洲16歲以上一劑及兩劑疫苗施打率達82%及62%，其中新南威爾斯州疫苗施打最快速，分別為90%及74%已達解封條件，因此雪梨在封城近百天後於10/11終於解封，但僅限於施打疫苗者，若未施打疫苗仍需待在家，而坎培拉也預計在10/15解封，儘管全國疫情仍持續上升，但由於新南威爾斯州疫苗施打率高並搭配嚴格NPI限制，確診人數大幅下降。第二大的維多利亞州由於疫苗施打尚未達解封條件，因此墨爾本仍無法解封，預計將在10月底達標。

 在紐西蘭自8/17起最高警戒至今仍無法達到有效控制Delta病毒的期望，因此10/4宣佈放棄清零政策，提升疫苗施打以換取自由，此外在這波本土傳染中，確診者大多為未施打疫苗者，因此除了提升疫苗施打外，目前更強制教師與衛生工作者施打疫苗，達90%接種率時即可結束解封。

1. **非洲疫情**

 非洲近期各國都積極的施打疫苗，以降低疫情對各國所造成的經濟衝擊，如非洲疫苗施打率最高的國家，完整施打率已達61%之摩洛哥，搭配嚴謹的NPI措施，如城市間旅行須出示疫苗接種證明等，使得確診數與死亡數都受到良好的控制。而兩劑疫苗施打率達22%的南非，近期也因為確診數與死亡數趨緩，逐漸放寬警戒措施，重新開放工作場所與校園並增加活動限制人數。

**新冠肺炎疫苗保護力減弱與第三劑加強劑**

目前多國已有高完整疫苗施打覆蓋率，通過追蹤這些國家後續感染及免疫情況能讓我們了解疫苗保護力是否會減弱及保護時間能維持多久。通過評估BNT疫苗在卡達 2021年1月至9月針對SARS-COV-2感染、重症及死亡的保護力效益持續情況，發現BNT疫苗針對 SARS-COV-2 感染保護力效益於第二劑後一個月達到峰值後開始減弱，7個月後僅剩20%感染保護力，但在針對 SARS-COV-2重症、死亡保護力效益，兩劑接種後仍可維持長達6個月高疫苗保護力 (Chemaitelly et al., NEJM, 2021)。另一研究於以色列觀察4,868名以色列施打兩劑BNT疫苗醫院工作人員抗體免疫反應(IgG及中和抗體)為期6個月，發現接種兩劑 BNT疫苗6個月後，體液免疫反應顯著降低，而中和抗體濃度則是於兩劑疫苗施打後前3個月迅速下降，之後維持穩定，並發現6個月後，男性濃度較女性低(36%)、65歲以上老年人較45歲以下年輕人低(36%) (Levin et al., NEJM, 2021)。

 以色列為最早開始施打第三劑加強劑的國家，自7/30提供60歲以上已接種兩劑至少五個月的民眾施打第三劑BNT疫苗，截至8/31約16%符合資格的民眾已完成加強劑施打，研究發現施打第三劑12天後相較僅施打兩劑者降低症狀感染的效益達11.3倍，重症效益亦高達19.5倍(Yinon et al., NEJM, 2021)。而在美國也提供18-85歲已接種兩劑8個月的民眾施打第三劑BNT疫苗，在施打第三劑後一個月相較第二劑後一個月產生的抗體濃度上升，對年長者(65-85歲)上升程度更為明顯，此外Delta病毒的影響在施打第三劑後保護力可提升，對年長者效益也越好(Falsey et al., NEJM, 2021)。莫德納疫苗根據臨床試驗結果也發現在施打第三劑加強劑後，抗體濃度可提升，除了野生株外，對Beta、Gamma及Delta株中和抗體濃度都大幅上升(Moderna, Financial Results August 5, 2021)。

 另外對於第三劑的安全性評估，根據美國8/12-9/19接受第三劑BNT或莫德納的中度至重度免疫功能低下患者結果顯示，第三劑加強劑的不良反應與第二劑非常相近，仍具安全性，此外更發現BNT不良反應的比例較莫德納來得低(Anne M. Hause et al., MMWR, 2021)。

**COVID-19 藥物治療新知：口服藥物**

奈拉韋(Molnupiravir)由埃默里大學、邁阿密公司Ridgeback Biotherapeutics和默克藥廠共同研發，莫奈拉韋最大的優點在於口服使用，每天兩次，服藥五天；五天療程的莫奈拉韋以712美元賣給美國政府；莫奈拉韋第2a期臨床試驗顯示能加快患者康復速度，默沙東藥廠近期公布第3期部分試驗結果亦發現能降低輕症患者50%住院或死亡風險，並且此藥具有可接受的安全性。(Malone et al., *Nature Structural & Molecular Biology*, 2021; Fischer, William A. et al. *medRxiv*, 2021; Mahase, Elisabeth., *BMJ*, 2021)

**COVID-19 藥物疫苗新知：T細胞免疫反應**

1. **AZ疫苗之T細胞反應**

 疫苗保護力中除了中和抗體外，疫苗施打後所產生之T細胞免疫反應也是不容忽視，可更長久對抗病毒入侵。為了解各種疫苗施打後所產生T細胞反應，一研究針對296名18至85歲個案，比較施打AZ疫苗組1及2劑與對照組的T細胞反應，發現AZ疫苗施打1劑或2劑後可產生顯著CD4+輔助性T細胞激素，細胞激素表現以TNF(腫瘤壞死因子)為最高，施打1劑可產生微弱CD8+T細胞反應，施打2劑後可產生較高CD8+T細胞激素, 以IFN-γ(干擾素)為最高，然而其反應較CD4+T細胞低；若分不同年齡層施打一劑一個月後CD4+多方位T細胞即可大幅產生，其中以56-69歲反應最強，18-55歲打2劑T細胞反應仍維持，然而70歲以上則隨著第二劑施打CD4+T細胞反應增強，綜觀各年齡層皆可於施打AZ疫苗1個月後產生具多功能性CD4+及CD8+T細胞激素，然而70歲以上須施打2劑才有與其他年齡層相當之保護力(Swanson PA 2nd, et al. Sci Transl Med. 2021)。

1. **BNT疫苗之T細胞反應**

 一研究則針對32名醫護人員，施打輝瑞BNT疫苗一劑及第二劑後T細胞反應(兩劑相隔3-4月)進行分析，發現首次接種BNT後一周CD4+T細胞及中和抗體濃度仍低時，CD8+T細胞反應強烈驅動，並且CD8+記憶T細胞 (CD127+, TCF-1+)及促T細胞增生(IFNγ+, TNF+)持續穩定產生，而第二劑施打後使CD4+T細胞及中和抗體濃度大為提升，CD8+T細胞反應更為提升，由此可見CD8+T細胞於BNT一劑施打後可快速及穩定的出現，可能為疫苗施打初期提供免疫保護主要因子(Oberhardt et.al, Nature, 2021)。

1. **不同疫苗之T細胞反應比較**

 一文獻回顧比較各疫苗於T細胞刺激後干擾素濃度反應，無論劑量濃度，AZ疫苗臨床試驗中T細胞所促使干擾素 IFN-γ反應是最高的，而另一BNT疫苗試驗中也可產生有效之干擾素IFN-γ反應(-McDonald I et al., NPJ Vaccines, 2021; Sahin U et al., Nature, 2021)。

1. **AZ疫苗施打後免疫反應長期追蹤**

英國研究追蹤施打完1劑AZ後長時間免疫反應，研究發現抗體濃度與T細胞濃度皆會隨時間衰退，其中抗體濃度在施打完280天後衰退至1/3，而T細胞濃度則是180天後衰退至1/2。結果顯示T細胞的衰退幅度較小，然而雖抗體與T細胞皆會隨時間衰退，但仍高於未施打族群。研究進一步探討，施打第三劑對於免疫反應影響，施打第三劑可以維持抗體濃度在較高水平，同時也可提升對Alpha, Beta與Delta三種病毒的中和能力，另外研究亦發現，具抗病毒能力的IFN-γ在施打AZ疫苗後會產生，其隨時間衰退幅度較抗體輕微，接種第三劑疫苗亦可讓IFN-γ維持在一較高濃度。(Flaxman et al, 2021, Lancet)

**mRNA疫苗造成心肌炎之不良反應**

通過比較2020年12月14日至2021年7月20日美國加州未施打疫苗者與施打mRNA疫苗者，可發現心肌炎於施打第一劑後其發生率(僅為0.8每百萬人)並未與未施打者之發生率(2.2每百萬人)有顯著差異，但於施打兩劑後明顯提升至5.8每百萬人。(SIMONE, Anthony, et al., *JAMA Internal Medicine*, 2021.) 而以色列之最新研究也有類似的結果，其研究顯示不論是施打第一劑或第二劑，男性接種後發生心肌炎的比例顯著的高於女性，且年輕男性之發生率於施打第二劑時明顯增加(MEVORACH, Dror, et al.,*The New England journal of medicine*. 2021.)。而加拿大安大略省亦針對mRNA疫苗進行第四期上市後監測，自2020年12月13日至2021年8月7日共204人發生心肌炎/心包炎，其中男性占八成且七成為施打兩劑後發生。在不分年齡下，施打莫德納發生心肌炎/心包炎的發生率高於BNT疫苗，針對男性可發現發生率在12-17歲青少年最高，並隨著年齡而下降(Ontario Agency for Health Protection and Promotion, Public Health Ontario)。

我們將在**2021年10月13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](https://www.youtube.com/channel/UCHGlaS1tUZLGHeUACqa3Tmw)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

嚴明芳教授/臺北醫學大學

賴昭智醫師、任小萱博士、張維容博士、林庭瑀博士、古玫生、王威淳、范僑芸、范僑芯

**聯絡人：**

 陳艾琳小姐 電話: (02)33668033 E-mail: ailinchen2019@gmail.com

張維容博士 電話: (02)33668033 E-mail: rene82325@gmail.com

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