

新冠肺炎病毒之群體免疫、疫苗研發與卡介苗功效

柯獻欽¹ 鄭高珍¹ 莊銀清²

奇美醫學中心內科部¹ 胸腔科² 感染科

摘要

新冠肺炎 (COVID-19) 自 2019 年底由中國武漢開始，已蔓延到全世界，迄今 (2020 年 6 月 30 日) 在全球造成 1,030 萬人感染，高達 50.4 萬人喪生，堪稱本世紀最大的瘟疫，在人類健康與社會經濟上造成巨大損害。新型冠狀病毒 (SARS-CoV-19) 的下一步，大部分的專家認為可能會流感化而與人類共存，所以根本的解決方法，除了依靠自身的免疫力之外，就是要依靠疫苗。群眾在感染之後的自然免疫，形成一道保護牆，阻礙病毒在人群中傳播，保護著沒有免疫力的個體，此之謂群體免疫 (herd immunity)，然而前提是有抗體的人數要夠多，才不會產生破口，但目前尚無任何國家達到此條件。長期而言，疫苗才是完勝新興傳染病的解方，因此各國無不加緊腳步，如火如荼地投入疫苗研發的工作，然而因時間緊迫而縮短疫苗研發時程，可能使疫苗的安全性與有效性出狀況，以至於增加失敗風險，故仍應按部就班，不能省略必要的研發步驟。既然新疫苗緩不濟急，因觀察到常規施打卡介苗的國家，其 COVID-19 的罹病與死亡人數顯著較低，老藥新用的卡介苗再定位就被提出來討論，然而目前並無直接證據顯示卡介苗可預防或減輕 COVID-19，仍有待進一步臨床研究證實，現階段並不建議施打卡介苗來預防 COVID-19。

關鍵詞：新冠肺炎病毒 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)
群體免疫 (Herd immunity)
疫苗 (Vaccine)
卡介苗 (Bacille Calmette-Guérin, BCG)

引言

2019 年年底爆發的新冠肺炎疫情如野火燎原般蔓延到全世界，迄 2020 年六月底，在全球已造成超過一千萬人感染，超過 50 萬人喪生，對全人類的生命健康產生莫大威脅，對全世界的醫療體系、社會安全與經濟活動也造成重大衝擊。對於這個新興的傳染病，在疫情爆發前全世界的人類都沒有抗體，再加上它的傳染力奇高，才會造成全球大流行。如何避免更多人

受到感染？讓疫情得到有效控制，進而完結這波疫情，是吾人至為關心的議題。本文從流行病學的群體免疫觀念談起，說明病毒疫苗の種類與特性，介紹新冠肺炎病毒最新的疫苗研發概況，並探討古老的卡介苗對病毒傳染病與現行新冠肺炎的效果。

一、群體免疫 (Herd immunity)

(一) 群體免疫的定義

若群體中大部分的人對某一病原有抗體，

就能達到群體保護的效果，阻止傳染病在人群中傳播。但是當新冠肺炎病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 開始傳播時，沒有人對它有免疫力，感染沒有遭遇阻力，它就能很快地在社區傳播，終至全球大流行 (pandemic)。不過大流行不會永遠肆虐，總會出現「不再有容易感染的宿主」的情況，亦即群體免疫，但在還沒有有效治療或疫苗問世前，就需要相當比例的人群獲致免疫力，才能阻止疾病蔓延。

群體免疫 (herd immunity) 意味著群體中大部分的人對某傳染病有免疫力，遭遇病毒時不會罹病，也就不會傳播疾病，轉成對沒有免疫力者的間接保護，所以又稱為群體保護 (herd protection)。群體免疫是當群體內具有免疫力的人數多於一定數目—群體免疫閾值 (herd immunity threshold, HIT)，使得平均每個病人傳染給少於一個人，所以發病人數將逐漸減少，流行病會轉為地方病 (endemic) 或消失。

基本傳染數 (basic reproduction number, R_0) 是指在沒有外力介入，而且所有人都沒有免疫力的情況下，一個感染到某種傳染病原的人，會把病原繼續傳染給多少其他人的平均值。 R_0 愈大時代表傳染愈難控制，當 $R_0 < 1$ 時，傳染病原將會在該地逐漸消失；當 $R_0 = 1$ 時，傳染病原會持續存在該地而成為地方病 (endemic)；當 $R_0 > 1$ 時，傳染病原會在該地呈現指數增加而成為流行病 (epidemic)，但是易感受人口數會慢慢因為感染產生免疫力，而逐漸減少，所以流行疫情也會減緩。HIT 決定於 R_0 ， $HIT=1-(1/R_0)$ ，換言之， R_0 愈高，HIT 愈高。

需要多少人有免疫力才有群體免疫效果？取決於傳染力大小，傳染力特別高的疾病則需更多人免疫。通常群體中 50-90% 的人須有免疫力，才能達到群體免疫。小兒麻痺要 80-85% 的人施打疫苗才能阻止傳染；麻疹的傳染力特別高，需要 95% 的人免疫才不會傳染。估計 COVID-19 的 R_0 可高達 3.9，亦即 HIT 高達 74%，需高達 3/4 的人免疫才能阻卻傳播。

群體免疫可以在感染大量人數後自然發生，短時間內大規模地感染是達到群體免疫

的最快速徑，但對於致病率與致死率高的傳染病，如：新冠肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19)，要達到群體免疫須承當重大風險與付出慘痛代價，因此最快的方法並不是最好的方法。而且群體免疫也不是什麼魔術數字，即使達到群體免疫，病毒仍會繼續感染人們造成死亡，也不能疏於防範。一旦達到群體免疫，就會較少病例、較少死亡發生，但即使野火不再蔓延，病毒仍在四週，仍會持續感染，並不是一旦達到群體免疫就天下太平了。所以即使已達群體免疫，仍需有效的疫苗以保護每個人。

除了大規模的自然感染可達到群體免疫之外，依靠普遍施打疫苗也能達到功效，如：麻疹、腮腺炎、小兒麻痺、水痘等，這些曾經很常見的傳染病，靠著疫苗達到群體免疫，如今這些傳染病已不常見。但這些疫苗可防可控的傳染病，有時會因疫苗覆蓋率下降而重現，如：2019 年 8 月在美國迪士尼樂園爆發麻疹群聚感染。如果沒有有效疫苗，即使許多成人已受過感染，傳染病仍會在沒有免疫力的小孩與免疫力差的病人身上出現。

(二) 抗體的功效

感染或施打疫苗後會產生抗體，但並不是所有的抗體都有保護作用，如：C 型肝炎抗體就無法預防感染。依據以前對其他冠狀病毒的經驗，SARS-CoV-2 的抗體可能有些保護作用，可預防再次感染，或再次感染時症狀較輕微，但是現階段我們無法確定保護效果有多大？可以延續多久？

對於變異迅速的病毒，施打疫苗所產生的抗體只會在短期內有效，如：流感疫苗只有短於一年的功效。SARS-CoV-2 與流感病毒同屬於 RNA 病毒，我們可以預期人們在受到感染或施打疫苗後可有數月到數年的免疫效果，但無法樂觀地以為會得到終身免疫。

因為大多數 SARS-CoV-2 感染者為無症狀或輕症，唯有血清抗體篩檢才能評估有無群體免疫。但目前檢驗 SARS-CoV-2 抗體的方法尚未標準化，並非所有檢測抗體的方法都很準

確，假設某種抗體檢驗法的特異性 (specificity) 是 98%，而某地的 COVID-19 盛行率 (prevalence) 為 2%，則檢測陽性者有一半是偽陽性 (false-positive)。當盛行率不高時偽陽性的影響也就愈大，這也是目前台灣不適合全面篩檢抗體的原因。

(三) 因應策略

因為 SARS-CoV-2 是新病毒，所以絕大部分的人對它都沒有抗體，即使是在高傳染區，盛行率也從未達三成，至少有三分之二的人沒有抗體，也就是大部分的我們都是受感染的高風險群。依據群體免疫的理論，至少需七成的人口都被感染或施打疫苗才能達成，因此要達到群體免疫仍遙遙無期。

數十年前在水痘疫苗問世前曾有所謂水痘聚會 (chickenpox party)，父母親讓自己的孩子與正出現水痘的小孩玩耍，故意去感染水痘，「反正只是輕症，熬過去就不再感染了」，早期台灣也有「未曾出癩 (麻疹) 的小孩養不活」的說法。但這在 COVID-19 並不適用，因為 COVID-19 的死亡率比流感高 30 至 100 倍 (WHO 評估 COVID-19 的死亡率為 3.4%，流感約為 0.03% 至 0.1%)，對老年人與有共病者尤然，若我們不做任何阻隔或延緩感染傳播的處置，如：隔離感染源、保持社交距離、配戴口罩、經常洗手、環境消毒等，則將因大量病人湧現而造成醫療系統崩壞，導致高死亡率。即使最終還是要感染那麼多人，我們還是希望它能慢慢來，避免壓垮醫療體系。

依據目前的疫情發展，COVID-19 的感染率會起起伏伏一段時間，不管是疫苗或群體免疫都不大可能在今年 (2020) 達成。阻絕感染傳播的措施無可避免地會延遲群體免疫的到來，卻能有效地減少罹病率與死亡率。我們的策略是拉長戰線以待疫苗問世，藉由疫苗獲致群體免疫而消弭疫情，放任感染所付出的代價太高了。考慮到 COVID-19 的嚴重度，還是要儘量延緩疾病的傳播，讓群體免疫慢慢發生吧！據估計可能要維持社交距離、配戴口罩等措施至 2022 年。

二、疫苗研發

在疫情爆發當下，最急切的是找到檢驗試劑和有效藥物，但長期來說，疫苗才是完勝新興傳染病的解方，尤其 COVID-19 可能流感化，疫苗在未來防疫工作上愈形重要。疫苗的原理是讓免疫系統在真正遭遇病原體前，就事先產生記憶細胞，一旦病原體出現時，就能產生有力的免疫反應。理想的疫苗會使人體產生中和性抗體 (neutralizing antibodies) 存於血液中，在遭遇病毒而尚未發病之前就摧毀病原。

冠狀病毒屬於正單鏈核糖核酸病毒 (single-stranded, positive-sense RNA genome)，相較於 DNA 病毒，RNA 病毒具有較高的變異性，因為它們缺乏修正錯誤的 DNA 聚合酶機能。SARS-CoV-2 藉由其表面的棘突蛋白 (spike [S] protein) 與人體細胞的血管張力素轉化酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 受體結合後而進入人體，其 S protein 與人體細胞的親和力比之前的 SARS 病毒高出 10-30 倍，這是它高傳染性的主因，而 S protein 也就成為製造疫苗的主要標的。

(一) 疫苗平台 (vaccine platforms)

1950 年代後，疫苗便是打擊大規模流行傳染病的最終策略，但疫苗製作與時俱進，從早年減毒、去毒疫苗後，現在使用基因工程、材料工程，甚至不需要用到真病毒，只要取得基因序列、合成蛋白質等，就可以製造疫苗，主要的疫苗製造方式如下：

1. 活性減毒疫苗 (live-attenuated vaccine)

使用經過馴化減毒的整個活微生物，如：麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗 (MMR)、卡介苗、水痘疫苗等，因為要經過減毒培養過程，所以研發時間較長，近來透過操縱病毒基因的方式可縮短製程。它的好處是產生的保護抗體就如同真的感染，但因為是活的微生物，故有其風險存在，特別是打在免疫不全的人身上，病毒仍會複製，有些人有嚴重反應。

2. 不活化疫苗 (inactivated vaccine)

以高溫或化學物質殺死病毒打入人體中，病毒的殘骸仍會產生免疫反應，如：小兒麻痺沙克 (Salk) 疫苗、A 型肝炎疫苗、狂犬病疫苗。優點是不活化疫苗的製造相對容易，使用整個病毒有較多蛋白質可做為免疫標的，不會引起感染，較少副作用。但其引起的免疫反應較弱，只能誘發抗體來中和，無法引起更強的 T 細胞毒殺，且常常需要施打多次，追加劑量。

3. 次單位疫苗 (subunit vaccines)

以病原體的部分結構做為抗原，如：B 型肝炎疫苗、嗜血性 B 型桿菌疫苗及肺炎鏈球菌疫苗。透過分子生物學或化學方法，純化出最關鍵、能引發適當免疫反應的病原體部分結構，如：蛋白質、多醣體，來作為抗原。S protein 是 COVID-19 疫苗最主要的標的。次單位疫苗的優點是不具傳染性，相對安全，避開病原體不必要的毒素與妨礙有效性的物質。缺點是要對病原體有較全面性瞭解，知道何種成分較有抗原性，而且未必能產生正確的免疫記憶。

4. 胜肽疫苗 (peptide vaccines)

根據病毒基因序列，人工合成胜肽片段做為抗原，誘發抗體反應。如：SARS-CoV-2 整個 RNA 長度約 3 萬個鹼基，各基因區段會對應產生不同蛋白質，當病毒基因序列定序完成，就可以人工合成出胜肽片段，過程不需活病毒，製備過程快速。這類疫苗研發關鍵在於找到抗原性最佳、最能產生有效抗體的胜肽片段。

5. 病毒載體疫苗 (viral vector-based vaccines)

以低毒性的替代病毒做為載體，加入病原體的基因，則在載體病毒的表面會產生抗原蛋白質，誘發免疫反應。由於載體病毒本身感染性不強，不致對人產生很大危害，且可引起 T 細胞免疫反應。病毒載體疫苗的缺點是其製備門檻相對複雜，且免疫不全的人就較不適用。中國康希諾生物公司 (CanSino Biologics) 開發的 Ad5-nCoV 是以腺病毒 (adenovirus type-5, Ad5) 為載體的疫苗，是第一個進入臨床試驗

第 II 階段的 SARS-CoV-2 疫苗。英國阿斯利康公司 (AstraZeneca Inc.) 與牛津大學 (Oxford Biomedica) 合作開發的 AZD1222 新冠病毒疫苗，也是以腺病毒為載體的疫苗，目前已進入臨床試驗第 II/III 階段。

6. 類病毒顆粒疫苗 (virus-like particles, VLPs)

類病毒顆粒疫苗是將病毒的蛋白抗原裝配成高度結構化的蛋白質顆粒，直徑大小介於 20-150 nm，保持了病毒抗原蛋白的天然構象，因而具備激發宿主先天和適應性免疫反應功能，如：人類乳突病毒 (HPV) 疫苗。此類疫苗類似空包彈，只有病毒空殼以及有病毒的蛋白質顆粒。優點是不具病毒遺傳物質，在人體內無法複製，安全性高。缺點是只能誘發體液性免疫，而無法引發 T 細胞免疫反應。

7. 核酸疫苗 (nucleic acid vaccines)

核酸疫苗是由人體自行合成抗原的疫苗，核酸疫苗的好處在於只要知道基因序列就可以展開製作，製備速度相對快速。DNA 疫苗是含有病原體遺傳物質的質體 (plasmid)，質體為染色體外可自行複製的環狀 DNA 分子，DNA 疫苗常使用細菌或酵母菌的質體，在質體接上可製造出抗原的基因片段，質體進入人體細胞核後，經由轉錄 (transcription)、轉譯 (translation) 作用而製造出抗原。其優點是開發快速，省去體外抗原製備過程，直接由人體合成抗原，也可能引起 T 細胞免疫反應。但缺點是質體的基因有和人體 DNA 結合的風險。美國疫苗大廠 Inovio Pharmaceuticals 開發的 SARS-CoV-2 疫苗 INO-4800 就是屬於 DNA 疫苗，目前正在進行第 I 期研究階段人體試驗。

訊息 RNA (mRNA) 疫苗直接合成病原體的遺傳物質片段，當 mRNA 進入人體細胞的細胞質內，就能轉譯出蛋白質，比 DNA 疫苗省去轉錄的步驟。其優點是製造比 DNA 疫苗更快、使用更安全，但缺點是 mRNA 可能被胞外核糖核酸酶降解，其有效性與安全性仍待證實。目前開發 SARS-CoV-2 疫苗進度最快、最受矚目的當屬美國摩德納公司 (Moderna Inc.) 的 mRNA

疫苗 mRNA-1273，2020 年 3 月 16 日即開始臨床試驗，目前已進入第 II/III 期研究階段，初步證實可產生中和性抗體，樂觀期待在秋季來臨之前可供一線醫護人員使用。

8. 奈米疫苗 (nanoparticle based vaccines)

2016 年中央研究院胡哲銘博士研發世界首支中東呼吸症候群 (MERS) 奈米疫苗，透過奈米科技模仿病毒結構，以生物材料製成薄殼中空奈米粒子，做出具有蛋白質冠表面的假病毒外殼，再把病毒抗原注入假病毒殼裡，配合強效佐劑，最後打入老鼠體內誘發並加強免疫反應。台灣是世界第一個將奈米技術運用到疫苗生物科技上的國家，也取得多國專利。MERS 和 COVID-19 同屬於冠狀病毒傳染，有其研發 SARS-CoV-2 疫苗的利基。

(二) 疫苗的難題

幾年前研發 SARS 疫苗時，在動物實驗裡發現疫苗反而使得病情惡化，有學者推測是因為「抗體依賴性加強反應」(antibody-dependent enhancement, ADE)：抗體雖會與抗原結合，但卻無法中和抗原，抗原-抗體複合體 (Ag-Ab complex) 反而會與白血球細胞膜上的接受體結合，促使病原進入細胞內進行複製繁殖，亦即疫苗雖喚起免疫反應，但感染仍持續。最有名的例子是登革熱，登革熱病毒有四型，若重複感染不同型的登革熱病毒，則之前的抗體反而會加重病情，造成登革出血熱，這也是登革熱的疫苗遲遲無法問世的原因之一。

即使疫苗有保護作用，效果能維持多久也不無疑問。台灣感染症學會黃立民理事長表示：「和 SARS-CoV-2 最像的兩隻冠狀病毒，其自然感染後的免疫反應只能維持兩年就消失掉了，所以我們不清楚 SARS-CoV-2 的有效免疫反應可以持續多久？」若疫苗的作用只有一兩年，則效果將大打折扣，可能需定期追加劑量 (periodic boosters)。流感疫苗需每年施打，因為流感病毒的抗原變異太快，每年施打的配方均不同，目前觀察到 SARS-CoV-2 的變異並不特別快，應該無須像流感疫苗每年施打。

疫苗免疫反應的時間會不會太短？甚至會不會對免疫系統產生傷害？這兩點在冠狀病毒疫苗都還是問題。如果安全有效的疫苗無法問世，則各國的防疫封鎖可能會成為常態，人類的生活型怕會因為疫情產生重大改變，人們就該學習如何和病毒共存。

(三) 疫苗研發的考量

截至 2020 年 5 月，有一百種以上的 SARS-CoV-2 候選疫苗在研發中，其中有 8 種進入臨床試驗，以美國、英國、德國、中國為四大疫苗進展國家。台灣中央研究院針對 SARS-CoV-2 亦同時有四大疫苗的研究，包括：類病毒顆粒疫苗、以 S protein 作為抗原的次單位疫苗、以減毒牛痘病毒為載體的疫苗、與奈米疫苗。

一般疫苗的研發須歷時數年，甚至超過 10 年，但在眼前大流行的緊迫需求下，時間被壓縮到 18 個月內，基礎動物研究與人體試驗同時進行。然而縮短研發時程可能提升失敗風險，仍應嚴格遵守人體試驗程序，著重安全概況、免疫反應與保護功效。嚴謹的流程對於疫苗的安全性非常重要，否則輕者無效，導致對於疫情的誤判；重者反而幫助病毒感染人體，甚至引發致命的過敏反應。

如同胡哲銘博士所言：「現在大眾急於看到結果，讓研究者背負很大壓力。如果疫苗沒有經嚴謹測試即搶先推出，安全性和有效性都可能出狀況。疫苗的開發需要積極，但不能著急！」

三、卡介苗 (Bacille Calmette-Guérin, BCG) 在 COVID-19 的角色

卡介苗最早使用是在 1921 年，是由牛分枝桿菌 (*Mycobacterium bovis*) 分離出，用以預防結核病的減毒活疫苗，全球有超過 40 億人施打過，每年新增一億施打 BCG 的新生兒，可預防孩童散播性 (disseminated) 結核病，如：粟粒狀結核、結核性腦膜炎，但對於成人肺結核的效果較差。施打卡介苗可明顯降低嬰幼兒死亡率，如：西非 (West Africa) 施打卡介苗後嬰幼兒死亡率降低 50%，此功效太大而無法

單由減少結核病的危害來解釋。目前認為卡介苗可誘發對不相干的病原的保護力，此稱為異種 (heterologous)、脫靶 (off-target) 或非特異性 (non-specific) 效應。

(一) 卡介苗對病毒感染的影響

卡介苗具有免疫調節特性 (immunomodulatory properties)，可預防新生兒的敗血症與呼吸道感染，減少小孩子因呼吸融合病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 所造成的急性下呼吸道感染，新近在南非的研究顯示可大幅降低呼吸道感染。卡介苗對人類乳突病毒 (human papilloma virus, HPV) 所造成的病毒疣也有幫助，每四週施打一次卡介苗，連續打三次，可消除 48.5% 的病毒疣。卡介苗也可以促進其他疫苗的效果，施打流感疫苗 (H1N1) 前先打卡介苗，可增加與延長干擾素 (interferon, IFN)- γ 的產生。卡介苗與 B 肝疫苗同時施打，也可增加細胞激素與 B 肝抗體效應。

卡介苗可增加對病毒感染的抵抗力，在動物實驗中，卡介苗可刺激巨噬細胞，降低流感引起的病毒血症，促進胞葬作用 (efferocytosis)，亦即巨噬細胞得以迅速移除凋亡的細胞，以降低發炎反應。

(二) 卡介苗對抗病毒感染的機制

1. 異種淋巴球反應 (heterologous lymphocyte responses)

卡介苗可促進 CD4⁺ 淋巴球分泌 IFN- γ ，活化 CD4⁺ 與 CD8⁺ 淋巴球記憶細胞，促進非特異性 Th1 與 Th17 細胞。對抗病毒感染，除了抗體之外，與 T 細胞的免疫反應也息息相關，卡介苗既然可以促進淋巴球的反應，就有助於抵抗病毒感染。

2. 先天免疫記憶 (innate immune memory)

卡介苗有訓練免疫 (trained immunity) 作用，意味著藉由表觀遺傳 (epigenetic) 與代謝功能的重新布線，引起先天免疫細胞的非特異性記憶，這些先天免疫細胞包括：自然殺手 (natural killer, NK) 細胞、單核球 (monocyte) 與

巨噬細胞 (macrophage)。健康人施打卡介苗會增加前發炎細胞激素 (pro-inflammatory cytokines) 產生，如：介白素 (interleukin, IL)-1 β 、腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α ，長達三個月，而 IL-1b 在抗病毒免疫中居重要地位，可減少病毒血症發生。

(三) 卡介苗會是 COVID-19 的現成疫苗嗎？

自 COVID-19 爆發以來，許多學者發現：低感染率與死亡率的國家，多為卡介苗強制接種的國家；反之，感染率與死亡率偏高的國家，多數無強制施打卡介苗。當然這種表面觀察易流於偏見，每個國家的人口分布、疾病負荷、檢驗率與流行階段不同，都將影響觀察結果。

以色列的回溯性觀察研究顯示：有無施打过卡介苗的年輕人，在 COVID-19 的盛行率上並無顯著差異。但該研究並未涉及疾病嚴重度，而且受試者均為多年前施打的卡介苗，可能已過了保護期限，在孩童時代施打的卡介苗，不太可能在幾十年後的現在降低 COVID-19 的感染率。

接種卡介苗後是不是比較不會感染？不容易引發重症？都需要進一步研究來驗證。理論上，卡介苗的訓練免疫反應所提供的非特異性保護，可以補足正規疫苗問世前的空窗期。目前有 3 個臨床試驗正在進行：在澳洲進行的 BRACE 是第 III 期隨機對照試驗 (RCT)，預計收集 4,170 位醫療工作者 (HCW)，研究卡介苗是否能降低 COVID-19 的發生率與嚴重度。另一個第 III 期 RCT 是荷蘭的 BCG-CORONA，預計收集 1,500 位 HCW，研究卡介苗對曠職率的影響。第三個是美國的 BADAS 研究，預計收集 1,800 位 HCW，研究卡介苗對 COVID-19 的抵抗力。

除非上述的研究完成而有正面的結果，目前覺得卡介苗有效都是基於流行病學的觀察，而非個別研究的結果，並無證據顯示卡介苗可預防或減輕 SARS-CoV-2 的感染，貿然建議施打將造成卡介苗的供應短缺，使結核病高風險區落入無疫苗可打的窘境；如果卡介苗對

COVID-19 是無效的，那施打後會有錯誤的安全感，而忽略了其他的防範方法；卡介苗加強免疫反應的作用，也許會加重嚴重 COVID-19 患者的發炎反應，結果反而是有害的。所以現階段世界衛生組織 (WHO) 不建議施打卡介苗來預防 COVID-19。

結 論

依據目前 COVID-19 的傳播狀況，即使是在感染熱區，仍不足以達到群體免疫的程度，若不採取防疫措施而放任傳播，將壓垮醫療系統而造成更大傷亡。台灣的防疫是世界公認的成功典範，血清陽性率可能是全球最低的國家，也就是說台灣絕大多數人民是沒有免疫力的，正因為如此，下一波疫情來襲，台灣很有可能是受創最嚴重的國家，對疫苗的盼望尤其殷切。然而疫苗的開發並非一蹴可幾，幾種已進入臨床試驗的候選疫苗，其功效都有待評估，今年 (2020) 就等得到疫苗上市的可能性並不高。即使有安全有效的疫苗上市，因各國都有大量需求，台灣不見得能分配到足夠疫苗，因此中央研究院才著手研發自己的疫苗。新疫苗的研發曠日廢時，卡介苗可否老藥新用拿來預防 COVID-19？目前是不建議，除非有更進一步的研究支持。在尚未出現有效的預防疫苗與治療藥物的情況下，嚴管國境、戴口罩、勤洗手與維持社交距離等防疫措施還是最重要的。

參考文獻

1. Randolph HE, Barreiro LB. Herd immunity: Understanding COVID-19. *Immunity* 2020; 52: 737-41.
2. Feng-Cai Zhu, Yu-Hua Li, Xu-Hua Guan, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: A dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* 2020; 395: 1845-54. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3.
3. Cohen J. Vaccine designers take first shots at COVID-19. Two candidate vaccines start trials while dozens more are rushed into development. *Science* 2020; 368: 14-6.
4. Leon Chien-Wei Lin, Chen-Yu Huang, et al. Viromimetic STING agonist-loaded hollow polymeric nanoparticles for safe and effective vaccination against middle east respiratory syndrome coronavirus. *Adv Funct Mater* 2019; 29: 1807616. doi: 10.1002/adfm.201807616.
5. Kam YW, Kien F, Roberts A, et al. Antibodies against trimeric S glycoprotein protect hamsters against SARS-CoV challenge despite their capacity to mediate FcγRII-dependent entry into B cells in vitro. *Vaccine* 2007; 25: 729-40.
6. Jiang S. Don't rush to deploy COVID-19 vaccines and drugs. *Nature* 2020; 579: 321.
7. Shann F. Nonspecific effects of vaccines and the reduction of mortality in children. *Clin Ther* 2013; 35: 109e14.
8. Moorlag SJCFM, Arts RJW, van Crevel R, et al. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 1473-8.
9. Nemes E, Geldenhuys H, Rozot V, et al. Prevention of M. tuberculosis infection with H4:IC31 vaccine or BCG revaccination. *N Engl J Med* 2018; 379: 138e49.
10. Podder I, Bhattacharya S, Mishra V, et al. Immunotherapy in viral warts with intradermal Bacillus Calmette-Guérin vaccine versus intradermal tuberculin purified protein derivative: a double-blind, randomized controlled trial comparing effectiveness and safety in a tertiary care center in Eastern India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2017; 83: 411.
11. Leentjens J, Kox M, Stokman R, et al. BCG vaccination enhances the immunogenicity of subsequent influenza vaccination in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled pilot study. *J Infect Dis* 2015; 212: 1930e8.
12. Scheid A, Borriello F, Pietrasanta C, et al. Adjuvant effect of bacille calmette-guérin on hepatitis B vaccine immunogenicity in the preterm and term newborn. *Front Immunol* 2018; 9: 29.
13. Arts RJW, Moorlag SJCFM, Novakovic B, et al. BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity. *Cell Host Microbe* 2018; 23: 89-100.
14. Hamiel U, Kozler E, Youngster I. SARS-CoV-2 Rates in BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults. *JAMA*. 2020; 323: 2340-1.
15. Curtis N, and Gardiner K. BCG vaccination to protect healthcare workers against COVID-19 (BRACE). Mar 2020. (Identifier: NCT04327206).
16. Bonten MJM, Utrecht UMC. Reducing health care workers absenteeism in Covid-19 pandemic through BCG vaccine (BCG-CORONA). Mar 2020. (Identifier: NCT04328441).
17. Cirillo J, DiNardo A. BCG vaccine for health care workers as defense against COVID 19 (BADAS) (Identifier: NCT04348370).
18. WHO. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19. [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-gu%C3%A9rin-\(bcg\)-vaccination-and-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-gu%C3%A9rin-(bcg)-vaccination-and-covid-19).

Herd Immunity, Vaccine Development and BCG Effects in COVID-19

Shian-Chin Ko¹, Kuo-Chen Cheng¹, and Yin-Ching Chuang²

*¹Division of Chest Medicine, ²Division of Infections Diseases,
Department of Internal Medicine, Chi Mei Medical Center*

COVID-19 has spread to the world since the end of 2019 in Wuhan, China. It has caused more than ten million infections worldwide and killed more than 500,000 people. It is the largest plague in this century and causes huge damages in human health and social ecology. In the next step, many experts believe that COVID-19 may become flu-like and coexist with humans. The fundamental solutions of COVID-19, in addition to our own immunity, are to rely on vaccination. The natural immunity of the people after infection has formed a protective wall that protects the naïve individuals and prevents disease spreading among the population. This is called herd immunity. But the prerequisite is that there must be enough people with antibodies. Unfortunately, no country meets the requirements till now. In the long run, vaccines are the final solution for newly developed infectious diseases. Owing to time constraints, all countries have stepped up their efforts to invest in vaccine research and development in full swing. However, testing vaccines and medicines without taking the time to fully understand safety risks could bring unwarranted setbacks during the current pandemic, and into the future. We should not omit the necessary R&D steps. Since the new vaccine is not in a hurry and we observe that the number of illnesses and deaths of COVID-19 is significantly lower in countries with conventional BCG vaccine schedule, the use of BCG vaccines is proposed for discussion. But there is no direct evidence at present showing BCG vaccine can prevent COVID-19 or reduce its severity. To be confirmed by further clinical studies, at this stage, it is not recommended to use BCG vaccine to prevent COVID-19. (J Intern Med Taiwan 2020; 31: 254-261)