認識新冠肺炎(COVID-19)英國變種病毒(SARS-CoV-2 B.1.1.7)之一

中國醫藥大學公共衛生學系 許惠悰 教授/系主任

過去一年多，台灣的防疫措施超前部署，有效地控制住了全球大流行的COVID-19。因此在 2020 年中，我們在風平浪靜中度過了平安的一年。但是，在今年的 4 月防疫終於出現了破口，華航的機師將病毒帶進了台灣，並且在諾富特飯店引發了群聚感染事件，然後散播鏈此起彼落的在新北市蘆洲獅子會、宜蘭遊藝場、萬華阿公店等處爆發，台灣的疫情就在風聲鶴唳中急轉直下。截至 2021 年的 6 月 9 日止，我們確診的個案數來到 11,968 人，而死亡人數亦達 333 人(衛生福利部疾病管制署，2021)。由於華航機師感染的病毒株是屬於英國的變種病毒(SARS-CoV-2 B.1.1.7)，台灣目前流行感染的 COVID-19 的病毒株即是此病毒株。因此，我們特別彙整發表於國際學術期刊中的第一手科學資訊來介紹與此病毒株有關的幾個社會大眾想要了解的關鍵問題。

1. 英國變種病毒株的源起?

這株變種的 SARS-CoV-2 B.1.1.7 是在去年的 9 月第一次被檢測出來，感染者因為是居住於英國東南部的肯特郡(Kent)，因此在英國知名的衛報(The Guardian)又稱其為肯特郡變種病毒(Kent variant)。由於變種後的病毒具備很強的感染力和傳播速度，因此很快地就成為全球性主要的病毒株之一(Davies et al., 2021)。根據PANGO lineages(https://cov-lineages.org/global_report_B.1.1.7.html)的追蹤數據資料顯示，目前 SARS-CoV-2 B.1.1.7 已經散佈到全球 135 個國家，威脅著全體人類的生命與生活。

2. 英國變種病毒株的特性?

變種病毒的出現主要是因為 SARS-CoV-2 不斷地進行突變有關，而 SARS-CoV-2 B.1.1.7 則是在此狀況下所產生之變種病毒。相關的研究顯示，SARS-CoV-2 B.1.1.7 突變的位置主要發生在棘蛋白(spike protein)。所謂的棘蛋白是控制 SARS-CoV-2 結合和進入人體上皮細胞的重要位置(Starr et al., 2020)，其中有三處的突變是被認為對於疫情傳播具顯著的生物效應。第一個突變是發生在棘蛋白的第 501 個胺基酸，原型的病毒第 501 個胺基酸為天門東胺酸，突變以後則變成酪胺酸，相關的研究顯示，Asn501Tyr (N501Y)的胺基酸轉換對於病毒與人體第二型血管收縮素轉化酶(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)的結合親和力具強化的效果(Santos and Passos, 2021; Starr et al., 2020)。突變 P681H 則緊鄰棘蛋白中的弗林蛋白酶裂解位點，這是一個對病毒的感染和傳播具有重要影響的區域(Hoffmann et al., 2020)。另外，棘蛋白的第 69 和 70 的氨基酸在 SARS-CoV-2 B.1.1.7 中則產生突變而消失不見。相關的研究則顯示，病毒的棘蛋白之第 69 和 70 位置缺氨基酸，其傳染力是原型 SARS-CoV-2 的兩倍(Hoffmann et al., 2021)。

也因為出現這樣子的英國變種病毒，其遂成為目前全球盛行的傳染病毒之一。

3. 英國變種病毒株具備較高的傳染力嗎?

答案是肯定的。

相關的科學研究數據說明如下：

從突變的基因觀點，英國變種病毒被認為具較高的傳染力(Davies et al., 2021)。Davies 等人(2021)的研究中，作者們使用了多種的統計及動力學模型以評估及比較英國變種病毒及野生型的病毒的即時有效傳染數(effective reproduction number, Rt)，分析的結果顯示，英國變種病毒的 Rt 較野生型的 Rt 高約 43-90%(95%CI: 38-130%)。另外一個英國的研究中(Frampton et al., 2021)，比較了 B.1.1.7 的帶原者與非 B.1.1.7 的帶原者之循環數閾值(cycle threshold value, Ct)，Ct 值是檢測病毒濃度的指標，Ct 值越小代表檢測時，所需要放大病毒觀測的次數越小，亦即病毒的濃度就越高，傳染力也就越高。結果顯示，B.1.1.7 的帶原者的 Ct 值為 28.8±4.7，而非 B.1.1.7 的帶原者之 Ct 值則為 32.0±4.8，兩者之間在統計上呈現差異顯著($p = 0.0085$)。這些英國的數據資料，確實顯示英國變種病毒有較高的傳染力。

Calistri 等人(2021)為了證明英國變種病毒具較高的傳染力的真實性，因此從 2020 年的 12 月至 2021 年的 2 月，收集了義大利 2,657 感染 COVID-19 的病患之鼻咽病毒拭子。他們將受試者分成英國變種病毒帶原者組與非英國變種病毒帶原者組，然後比較兩個組別之 Ct 值，以討論兩個組別之病毒負載量；另外，則是透過病毒負載動力學的分析，以討論病毒脫落(viral shedding)具感染力的時間長短。分析的結果顯示，英國變種病毒組的 Ct 值為 15.4，統計上顯著性的小於非英國變種病毒的 16.4。而鼻咽病毒拭子呈現陽性($C_t < 20$)的天數，英國變種病毒帶原者組為 17.4 天，而非英國變種病毒帶原者組則為 17.1 天，統計上呈現顯著較久的期間。換言之，這個研究證實，英國變種病毒具備較高的病毒負載，且持續時間較久的高病毒負載。

以美國疾病管制局(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)的數據資料顯示，美國第一個出現英國變種病毒株的病例是發生在 2020 年的 12 月 14 日，進入美國本土後便迅速的蔓延。美國 CDC 的數據資料中，今年的 3 月 21 日至 5 月 22 日總共 12 週之間，一開始感染 SARS-CoV-2 B.1.1.7 的比例為 26.7%，每隔兩週的趨勢依序為 44.3%、59.0%、66.0%、69.9%、及 69.2%，顯示目前美國的感染者絕大多數感染的病毒株即為 SARS-CoV-2 B.1.1.7 (US CDC, 2021)。Washington 等人(2021)的研究則顯示，SARS-CoV-2 B.1.1.7 病毒株進入美國後，平均每天以 7.5%的速度增加感染的人數。此增加速度與 Volz 等人(2021)對於英國的 SARS-CoV-2 B.1.1.7 感染上升的速度分析有一致的趨勢。另外，其他國家感染英國變種病毒感染者的比例的增長速度則分別為葡萄牙 10%/天(Borges et al.,

2021)、丹麥為 10.3%/天(Statens Serums Institute, 2021)。

位於中東的以色列，2020 年的 12 月 22 日前 SARS-CoV-2 B.1.1.7 尚未傳播至該國。但是，之後感染 SARS-CoV-2 B.1.1.7 的人數卻是快速攀升，僅在 3.5 週之後(2021 年 1 月 19 日)，感染英國病種病毒株的比例即成為了感染比例最高的病毒株。6 個禮拜後(2021 年 2 月 4 日)，感染的人中有 90%的人為感染 SARS-CoV-2 B.1.1.7。根據 Munitz 等人(2021)的評估，與野生型的 SARS-CoV-2 相比，英國變種病毒感染者的傳染力約為野生型的 1.45 倍(95% CI: 1.20-1.60)。根據作者的分析，以色列在執行全國封城前英國變種病毒感染者的即時有效傳染數(R_t)為 1.71(95%CI: 1.59-1.85)，較野生型的 R_t 值 1.12(95%CI: 1.10-1.15)為高，顯示其傳染力較野生型強(Munitz et al., 2021)。此分析結果與 Volz 等人(2021)利用英國 2020/11/01 至 2020/12/12 所收集的數據資料所進行的模擬結果相近，其中英國變種病毒感染者的 R_t 值與非英國變種病毒感染者的 R_t 值的比值為 1.56(95%CI: 0.92-2.28)。

一項比較歐盟七個國家(賽普勒斯、愛沙尼亞、芬蘭、愛爾蘭、義大利、盧森堡、葡萄牙)的調查研究中發現，自 2020 年的第 38 週至 2021 年的第 10 週，這段期間在 23,343 位具變種病毒的帶原者中，有 19,207 位帶原者被檢測為 SARS-CoV-2 B.1.1.7 的病毒株，亦即這些歐洲國家的變種病毒有 82.3%是屬於英國的變種病毒(Funk et al., 2021)。另一項法國的研究則顯示，法國在今年的一月至三月期間，英國變種病毒的傳染力較其他的病毒株高出 52-69%(Gaymard et al., 2021)。換言之，此病毒株在歐洲國家盛行的程度相對較其他的變種病毒高出許多。

4. 英國變種病毒感染後出現的症狀與原型的 SARS-CoV-2 病毒有所不同嗎?

答案是英國變種病毒感染者的症狀與野生型的感染者差不多，但是有研究指出，英國變種病毒感染者比感染其他病毒的人更容易出現咳嗽、喉嚨痛、疲勞或肌肉痛。此與英國變種病毒感染者的病毒負載量有關。

相關的科學研究數據說明如下：

根據 Graham 等人(2021)的研究指出，感染英國變種病毒的患者出現的症狀與野生型的感染者出現的症狀沒有不同。基本上相關的症狀包括嚴重疲勞、腹痛、胸痛、喉嚨痛、嚴重呼吸急促、喪失味覺與嗅覺、不尋常的肌肉疼痛、頭痛、沙啞的聲音、腹瀉、發燒、持續咳嗽、肺炎、流鼻涕等。此外，作者們還發現，無症狀感染者的比例、受試者出現症狀的數目、醫院就診的次數、症狀持續的時間長短等，感染英國變種病毒者與非英國變種病毒者之間無顯著性的差異。

不過，一項在英國最大的三級轉診中心所做的調查研究則指出，住院的感

染者中，英國變種病毒的感染者與非英國變種病毒的感染者比較，前者有更多的咳嗽症狀，其勝算(Odds Ratio)為 2.19(p = 0.0433)(Garvey et al., 2021)。

5. 英國變種病毒感染是否有重症比例增高的趨勢?是否有年輕化的趨勢?

答案是不確定，有些研究顯示重症比例或死亡比例較高，有些則否，因此需要更多的數據來驗證。唯感染者死亡的比例並不是非常的高，另外，感染者的年齡則有年輕化的趨勢。

相關的科學研究數據說明如下：

由於感染英國變種病毒的感染者之病毒負載量有較野生型者為高，合理的假設，體內病毒負載量較高的患者之嚴重程度會較病毒負載量低者為高。COVID-19 開始爆發時，Fajnzylber 等人(2020)即曾經針對美國麻州(Massachusetts)住院的 COVID-19 感染者進行研究，他們發現病毒的負載量較大的病患與呼吸疾病的嚴重程度有較高的現象、體內淋巴細胞的數量相對較低、發炎反應的標誌物包括 C 反應蛋白和 IL-6 有較高，另外死亡率亦有較高的趨勢。在這樣的背景下，因為感染英國變種病毒的患者之病毒負載量有較野生型的患者為高，所以英國變種病毒是否有重症的比例較高的問題，也成為全球社會大中關心的議題。

Gareth Iacobucci(2021)曾於 2021 年 1 月 26 日的 BMJ 科學雜誌為文報導，英國的倫敦衛生與熱帶醫學院(London School of Hygiene and Tropical Medicine)及倫敦帝國學院(Imperial College London)分別撰寫文章指出，感染英國變種病毒的患者之死亡的風險有明顯較高的趨勢。倫敦衛生與熱帶醫學院的研究分析中，比較感染英國變種病毒的患者 28 天內的死亡人數與野生型的感染者同樣 28 天內的死亡人數的相對風險，結果顯示，相對風險值為 1.35(95%CI: 1.08-1.68)。而倫敦帝國學院執行的分析結果則顯示，英國變種病毒感染者的死亡風險則是非英國變種病毒感染者的 1.36 倍(95%CI: 1.18-1.56)。不過，這兩個研究的成果並未正式發表於國際學術期刊上。

緊接著在 2021 年的 2 月和 3 月，分別有兩篇同樣是出自於英國的學者所發表的論文，主要在探討英國變種病毒對於死亡率的影響效應。第一篇論文是採用病例對照配對的方式(matched cohort study)，分別以性別、年齡、種族、多重剝奪指標(index of multiple deprivation)、地理區域、收案的時間點等進行英國變種病毒的感染者(54,906 位)與非英國變種病毒的感染者(54,906 位)之配對收案，以降低干擾因子的影響性。多重剝奪指標是英國用來劃分區域中居主者之收入、教育程度、犯罪率之多寡的指標。研究的結果顯示，感染後 28 天內死亡的人數，英國變種病毒的患者為 227 人，相對的對照組則為 141 人，兩者的危險比為 1.64(95%CI: 1.32-2.04)。顯示，感染英國變種病毒的死亡風險有較感染野生型者為高(Challen et al., 2021)。第二篇研究則是由倫敦衛生與熱帶醫學院的研究人員所提出(Grint

et al., 2021)。他們收集從 2020 年 11 月 16 日至 2021 年 2 月 5 日這段期間，被確認為 COVID-19 的感染者，並且追蹤這些人員的病程。總共 184,786 位感染者，其中屬於英國變種病毒的感染者(暴露組)共 93,011 位，而非英國變種病毒的感染者(對照組)則為 91,775 位。其中暴露組有 80 歲以上的感染者較低，有較少的共病症。分析的結果顯示，在校正了年齡、性別、共病等干擾因子後，暴露組感染後 28 天內死亡的風險較對照組高 73%(95%CI: 1.34-2.23)。不過特別值得一提的是，雖然感染英國變種病毒的死亡風險有較非英國變種病毒的風險為高，但是實際的死亡率在這兩個研究中都非常的低，前者中，死亡的人數為 227 人，占總人數 54,906 人的 0.4%(Challen et al., 2021)；後者中，死亡的人數為 419 人，占總樣本 93,011 人的 0.5%(Grint et al., 2021)。

但是，另外一個英國以兩個醫院的患者為研究對象的研究，總共 339 位感染 COVID-19 的受試者，其中 198 位屬於英國變種病毒的感染者，另外 141 位則為非英國變種病毒的感染者。研究人員根據世界衛生組織所訂定的臨床病程等級(WHO clinical progression ordinal scale)，其中等級 0 為無感染，等級 10 則為死亡。研究中將病人的等級設定為 6(在該等級下病人需要提供正壓呼吸器)以上者，或者確診後 28 天內死亡者被定義為嚴重。在校正年齡、性別、種族、共病症等干擾因子後，感染英國變種病毒 28 天內死亡的風險與非英國變種病毒感染者無統計上的顯著差異，兩者的患病比例(prevalence ratio)為 1.12 (95%CI: 0.71-1.78)(Frampton et al., 2021)。在這篇研究中，作者們同時發現英國變種病毒的感染者年齡較輕，有較少的共病症，顯示英國變種病毒的傳染力確實有高於非英國變種病毒。

歐盟七個國家(賽普勒斯、愛沙尼亞、芬蘭、愛爾蘭、義大利、盧森堡、葡萄牙)的調查研究中亦未發現感染英國變種病毒的死亡風險有顯著高於野生型的感染者的情況(Funk et al., 2021)。在該研究中，英國變種病毒的感染者為 7,645 人，其中死亡的人數為 155 位(2%)，相對的野生型的感染者為 1,846 人，死亡的人數則為 73 人(4%)。

法國的一項研究中，他們調查分析了自 2021 年 1 月 8 日至 2021 年的 3 月 21 日之間感染 COVID-19 的 2,133 位感染者，然後將感染者的年齡分成 20 歲以下及 20 歲以上兩組，比較這段期間這兩組的感染者英國變種病毒及非英國變種病毒的各別人數。結果顯示，年齡小於 20 歲組別感染英國變種病毒的比例高於大於 20 歲組別的比例。作者們認為此與年輕族群對於防疫措施的遵守程度顯然不是很嚴格有關。

參考文獻

衛生福利部疾病管制署，2021。Available at: https://www.cdc.gov.tw/

Borges B, Sousa C, Menezes L, et al., 2021. Tracking SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (lineage B.1.1.7) dissemination in Portugal: Insights from nationwide RT-PCR spike gene drop out data. https://virological.org/t/tracking-sars-cov-2-voc-202012-01-lineage-b-1-1-7-dissemination-in-portugal-insights-from-nationwide-rt-pcr-spike-gene-drop-out-data/600.

Calistri P, Amato L, Puglia I, et al., 2021. Infection sustained by lineage B.1.1.7 of SARS-CoV-2 is characterized by longer persistence and higher viral RNA loads in nasopharyngeal swabs. International Journal of Infectious Diseases 105, 753-755.

Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, et al., 2021. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. BMJ 372: n579 doi:10.1136/bmj.n579.

Davies NG, Abbott S, Barnard RC, et al., 2021. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Science 372, 149.

Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, et al., 2020. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. medRxiv https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20131789.

Frampton D, Rampling T, Cross A, et al., 2021. Genomic characteristics and clinical effect of the emergent SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage in London, UK: a whole-genome sequencing and hospital-based cohort study. Lancet Infectious Diseases DOI: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00170-5.

Funk T, Anastasia P, Gianfranco S, et al., 2021. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351, or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. Euro Surveill. 26(16):pii2100348. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.16.2100348.

Garvey MI, McMurray C, Casey AL, et al., 2021. Observations of SARS-CoV-2 variant of concern B.1.1.7 at the UK's largest hospital trust. Journal of Infection, doi: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.04.026.

Gaymard A, Bosetti P, Feri A, et al., 2021. Early assessment of diffusion and possible expansion of SARS-CoV-2 lineage 201/501Y.V1 (B.1.1.7, variant of concern 202012/01) in France, January to March 2021. Euro Surveill. 26(9):pii2100133. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.9.2100133.

Graham MS, Sudre CH, May A, et al., 2021. Change in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: an ecological study. Lancet Public Health 6, e335-e345.

Grint DJ, Wing K, Williamson E, et al., 2021. Case fatality risk of the SARS-CoV-2 variant of concern B.1.1.7 in England, 16 November to 5 February. Euro Surveill. 26(11):pii2100256.

https//doi.org/10.2807/1560.7917.ES.2021.11.2100256.
Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S, 2020. A multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. Molecular Cell 78, 779-784.
Iacobucci G, 2021. Covid-19: New UK variant may be linked to increased death rate, early data indicate. BMJ 372:n230 doi:10.1136/bmj.n230.
Kemp SA, Collier DA, Datir RP, et al., 2021. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. Nature 592, 277-282.
Munitz A, Yechezkel M, Dickstein Y, et al., 2021. BNT162b2 vaccination effectively prevents the rapid rise of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 in high-risk populations in Israel. Cell Reports Medicine 2, 100264.
Santos JC, Passos GA, 2021. The high infectivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 is associated with increased interaction force between spike ACE2 caused by the viral N501Y mutation. bioRxiv, 10.110/2020.12.29.424708.
Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, et al., 2020. Deep mutational scanning of SARS-CoV-2 receptor binding domain reveals constraints on folding and ACE2 binding. Cell 182, 1295-1310.
Statens Serums Institute, 2021. Estimerede scenarier for udviklingen I cluster B.1.1.7 27.01. Published January 4, 2021.
US Centers for Disease Control and Prevention, 2021. COVID Data Tracker, Variant Proportions, https://covid .cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions.
Volz E, Mishra S, Chand M, et al., 2021. Transmission of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. mdeRxiv. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.30.20249034v2.
Washington NL, Gangavarapu K, Zeller M, et al., 2021. Emergence and rapid transmission of SARS-CoV-2 B.1.1.7 in the United States. Cell 184, 2587-2594.