

台灣新型流感再生基數探討

陳信榮¹, 林炎成²

摘要

A 型流感病毒(H1N1)在墨西哥起源，並且在短短四個月內蔓延到全球各個國家，台灣也無法倖免於難，由於此一類流感病毒是新進化而來，過往的研究資料無法對其傳染性與嚴重性有任何了解，讓各國衛生機關完全無法掌握它的影響力。Fraser 等學者[1] 對於墨西哥的 H1N1 流感疫情分析所得再生基數(Basic reproduction number)的數值為 $R_0 = 1.58$ ，代表單位時間內一位流感病患會衍生出 1.58 位病患，根據以往對於再生基數的了解，當 $R_0 > 1$ 時表示疾病將會蔓延，反之則會消失。由 $R_0 = 1.58$ 的結果得知：預估 H1N1 新型流感將會在墨西哥蔓延開來，或許將會造成嚴重的大流行。本研究將分析台灣的 H1N1 新型流感病患的資料並估計 R_0 值。使得衛生機關可以進一步掌握此一疾病的影響力，透過公共政策的執行與相關衛生知識的宣導可以讓疾病可能造成的損失降至最低。利用台灣的資料做分析的結果得到 $R_0 = 1.732$ 與 Fraser 對於墨西哥資料分析的結果非常相近，可以依墨西哥的經驗來推測並對照台灣地區的 H1N1 疫情狀況，讓全國國民有個依據，能提高警覺度但不至於太過於恐慌。

關鍵字：再生基數、A 型流感病毒(H1N1)

通訊作者：林炎成教授

¹中國醫藥大學職業安全與衛生學系暨碩士班，研究助理

²中國醫藥大學職業安全與衛生學系暨碩士班，教授

前言

1.背景：

近年來快速的全球化，加快新興傳染病之演化及擴散。狂牛症、禽流感、SARS、新型流感等傳染病對人類帶來極度威脅，造成相當嚴重的人口死亡以及經濟損失。面對這些新興的傳染疾病，數學模型的研究與分析便成為一項非常重要的課題。數學模型一般常用在對物理或化學上的現象做描述，近幾世紀來亦有學者將其應用於流行病學領域上，試圖利用數理模型來探討各種傳染病可能引發的情況以及尋求有效之防治方法已成為現代化國家公共衛生政策的重要指標。數學建模研究與應用可以套用在公共衛生相關議題與流行病學領域上，且成果都具有相當重要的意義，不僅對於減少人口死亡率有幫助，更可能可以避免不必要的經濟損失。一個有效的模型建立，對於傳染病的控制有非常重大的幫助。

2.研究目的：

流行性感冒對人類而言，是一種高感染性的急性呼吸道疾病。歷史曾記載有關突如其來持續幾週的呼吸道疾病而造成的大流行，過一陣子後又消失沈寂。中世紀發生過好幾次這樣的案例；Nobel[2]曾記載自西元 1500-1800 年所發生的狀況，其描述到流行的頻繁度及嚴重度且容易造成老年人的死亡。還有幾次的流行是在 1781 及 1830 年從亞洲傳至蘇俄。流感病毒並不會從人群中消失。過去數十年中，新型流感病毒常是在中國大陸首先被發現，然後蔓延至其他國家([3,4])，常造成人們的高死亡率。根據世界衛生組織 (WHO) 公佈的「流感大流行級數」的第六級大流行級定義為：人與人之間病毒傳染，在同一地理區至少在兩國傳播，並擴散到同一區的另一個國家。以前的大流行曾導致高發病率、

高死亡率、社會分裂和經濟損失。過去 3 次大流行分別是：

1918-1919 年的西班牙流感 [Spanish flu, A (H1N1)]，引起的已知感冒死亡的人數最多：美國有 50 多萬人死亡，全世界可能有 2 千萬至 5 千萬人死亡。許多人在感染之後幾天內死亡，有些人則很快死於併發症。死亡的人口近乎一半是年輕、健康的成人[5]。

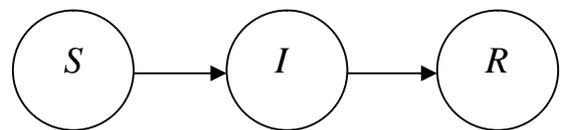
1957-1958 年的亞洲流感 [Asian flu, A (H2N2)]，在美國大約引起 7 萬人死亡，全世界大約有一百五十萬人死亡。亞洲流感在 1957 年初於中國發現，1957 年中傳到美國[6]。

1968-1969 年的香港流感 [Hong Kong flu, A (H3N2)]，在美國引起大約 3 萬 4 千人死亡，全世界可能有七十五萬人死亡。此病毒早在 1968 年於香港發現，當年稍晚時傳到美國[7]。自 1968 年迄今，A 型流感病毒主要為 H3N2 及 H1N1。

這幾次的大流行，全部都造成了數萬人的死亡，我們將利用近期所蒐集的資料來推測本次的新型流感(H1N1)大流行，是否會如同前幾波的流行一樣造成嚴重的人口死亡，透過病歷資料的搜集再利用數理流行病學方法來推測疾病的蔓延程度以及最終影響程度，將可以提供國內衛生機關以及人民對於此流行病有更進一步的了解，以期達到減少人員傷亡以及降低不必要經濟損失的目的。

3.文獻探討

(1) SIR 模型



圖一：SIR 流行病模型示意圖

最原始的流行病數學模型是由 Kermack 與 McKendrick 在 1927 年[8]所提出，稱為 SIR 模型。模型裡面把我們所感興趣的研究對象分為三種：S (Susceptible)，代表尚未受到疾病感染的健康人口數量，稱之為易感類人口；

I (Infected)，代表受疾病感染的人口數量。並假設感染類人口會經由接觸傳染疾病給易感類人口； R (Remove)，代表從感染類痊癒或死亡的人口數量。模型為一微分方程組如下所示：

$$\begin{cases} S' = -\beta SI \\ I' = \beta SI - \alpha I \\ R' = \alpha I \end{cases}$$

根據下列三個基本假設而得到：

- (1) 在研究母體中，單位時間內每人接觸的人數為 βN ，其中 N 代表全部母體人數。
- (2) 單位時間內感染疾病的人痊癒或死亡的比率為 αI 。
- (3) 除了因為疾病死亡的情況之外，沒有新增或減少人口數量。

根據假設(1)可知健康人口變成感染人口的機率是 $\frac{S}{N}$ ，所以每個感染者所新傳染的人

數為 $(\beta N)\left(\frac{S}{N}\right)$ (在此假設接觸到疾病人口就會遭到感染)，因此全部新增加的感染人數為 $(\beta N)\left(\frac{S}{N}\right)I = \beta SI$ ；從另外一個角度觀察，每位健康人口接觸到感染人口的機率

是 $\frac{I}{N}$ ，所以每位健康人口變成感染人口的比例是 $(\beta N)\left(\frac{I}{N}\right)$ ，因此全部新增加的感染

人數為 $(\beta N)\left(\frac{I}{N}\right)S = \beta SI$ 。

假設(3)說明了疾病的循環週期比出生與死亡的速度快，亦即我們將人口統計學中，出生與死亡的因素排除在外，只單純考慮疾病本身所引起的死亡。不過在接下來的章節之中，還是會加入出生率與死亡率這兩個因子來建立模型。假設(2)需要一個合理的數學解釋，因為移除率(α)與疾病感染

人口(I)的比率在人口統計學上沒有明確的意義存在。假設 $u(s)$ 為自感染疾病開始經過 s 時間之後依然患病的人數， α 為單位時間內移除的比率。則：

$$u' = -\alpha u$$

這個微分方程式的解為：

$$u(s) = u(0)e^{-\alpha s}$$

因此，病患在自感染開始經過 s 時間依然患病的比例為 $e^{-\alpha s}$ ，以至於感染時間長度服從指數分配且其平均值為 $\int_0^{\infty} e^{-\alpha s} ds = \frac{1}{\alpha}$ ，此為假設(2)真正在模型假設之下的涵義。

在此模型中只要 S 與 I 已知， R 就可以被決定。因此我們可以將模型改寫成：

$$\begin{cases} S' = -\beta SI \\ I' = (\beta S - \alpha)I \end{cases} \quad (2.1)$$

我們無法求出此微分方程組的解析解，不過可以觀察到解的行為。

- (1) 當 $S(t)$ 與 $I(t)$ 為非負整數時，這個模型才有意義，如果 $S(t)$ 和 $I(t)$ 其中一個為零，那麼此系統將終結不在繼續進行。
- (2) 對於所有的 $t > 0$ ， $S' < 0$ 。
- (3) $S > \frac{\alpha}{\beta} \Leftrightarrow I' > 0$ ，因此當 $S > \frac{\alpha}{\beta}$ 時， I 會呈現遞增狀態。但因為 S 恆為遞減狀態，所以 I 會遞增到一個最大值之後再遞減到零。

由觀察(3)可以知道 $\frac{S\beta}{\alpha} > 1 \Leftrightarrow I' > 0$ ，我們將此

$\frac{S\beta}{\alpha}$ 定為一個門檻值，只要 $\frac{S\beta}{\alpha} > 1$ 就表示疾病

會繼續蔓延下去，反之 $\frac{S\beta}{\alpha} < 1 \Leftrightarrow I' < 0$ ，表示感染疾病的人數會減少，此疾病將會被控制住不會

繼續蔓延下去。因此定義再生基數

$R_0 = \frac{\beta S(0)}{\alpha}$ 用來判斷疫情是否會擴大的依

據。 R_0 的定義為：一個感染者所能傳染的總傳染人數。假設在觀察初期有 K 個健康人口，則單位時間內一個感染者所接觸到的人為 βK 個，且平均感染時間為 $\frac{1}{\alpha}$ ，因

此實際上 $R_0 = \frac{\beta K}{\alpha}$ 。

若將(2.1)式兩方程式相除可以得到：

$$\frac{I'}{S'} = \frac{dI}{dS} = \frac{(\beta S - \alpha)I}{-\beta SI} = -1 + \frac{\alpha}{\beta S}$$

由此就可以的到 S 和 I 的關係式：

$$I = -S + \frac{\alpha}{\beta} \ln S + c, \quad (2.2)$$

其中 c 為任意常數。假設我們所感興趣的母體中有 K 個人口，其中有少數為疾病感染者，大部分的人是健康人口。亦即

$S_0 \approx K, I_0 \approx 0$ 且 $R_0 = \frac{\beta K}{\alpha}$ ，再利用

$\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0, \lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = S_\infty$ ，則可以得到關係式：

$$\begin{aligned} K - \frac{\alpha}{\beta} \ln S_0 &= S_\infty - \frac{\alpha}{\beta} \ln S_\infty \\ \Rightarrow \frac{\beta}{\alpha} &= \frac{\ln S_0 - \ln S_\infty}{K - S_\infty} \end{aligned} \quad (2.3)$$

由(2.2)式，我們也可以知道當 $S = \frac{\alpha}{\beta}$ 時，可以得到最大感染人數：

$$I_{\max} = S_0 + I_0 - \frac{\alpha}{\beta} \ln S_0 - \frac{\alpha}{\beta} + \frac{\alpha}{\beta} \ln \frac{\alpha}{\beta} \quad (2.4)$$

例：

在 1665-1666 年的英國艾姆(Eyam)發生了嚴重的腺鼠疫(bubonic plague)，這次的疾病爆發造成了 350 位小鎮人口當中只留下 83 位生還者。這個案例也被用來作為研

究的對象[9]。利用模型(2.1)來配似這個疾病模型，在研究初期有 7 位感染者與 254 位健康人口，到最終時期只剩下 83 位人口。因此我們可以得知： $S_0 = 254$ 、 $I_0 = 7$ 、 $S_\infty = 83$ 。詳細資料如下表所示：

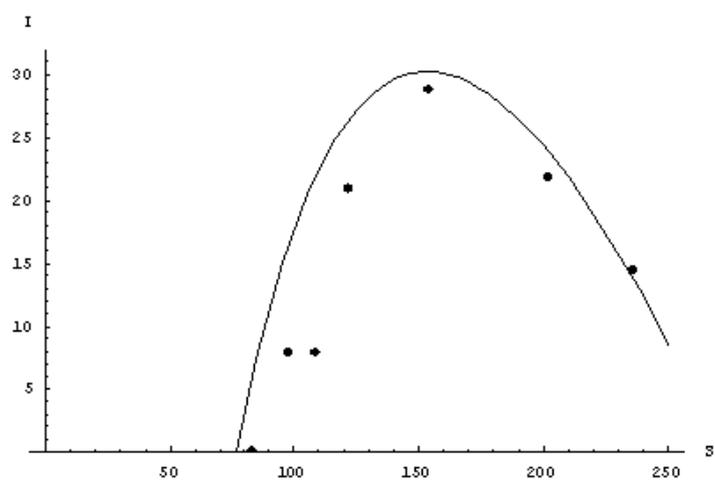
表一：艾姆腺鼠疫易感類人數及感染人數

日期(1666)	健康人口	感染人口
七月 3、4 日	235	14.5
七月 19 日	201	22
八月 3、4 日	153.5	29
八月 19 日	121	21
九月 3、4 日	108	8
九月 19 日	97	8
十月 4、5 日	未知	未知
十月 20 日	83	0

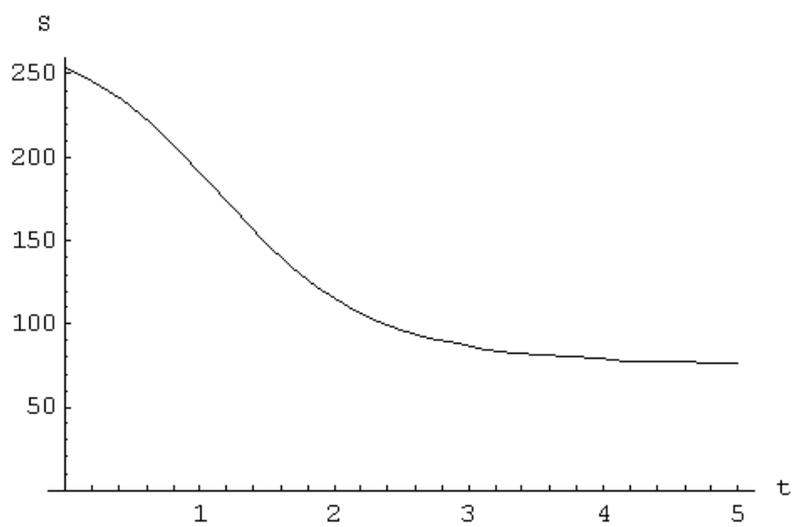
由關係式(2.3)可以得知 $\frac{\beta}{\alpha} = 6.54 \times 10^{-3}$ ，

$\frac{\alpha}{\beta} = 153$ 。利用 $R' = \alpha I$ 與表中已知的資料利用差分法可以得到許多 α 的估計值，在其中我們取最大的 α 之倒數來當作感染期(infective period)。 $\alpha = 2.75$ ，與作者所提出的平均感染期為 11 天相當於 0.3667 月相當接近，因此， $\beta = 0.0178$ 。再根據(2.4)式可以得知最大的感染人口可能為 30.4 人。下列為 $S(t)$ 與 $I(t)$ 、

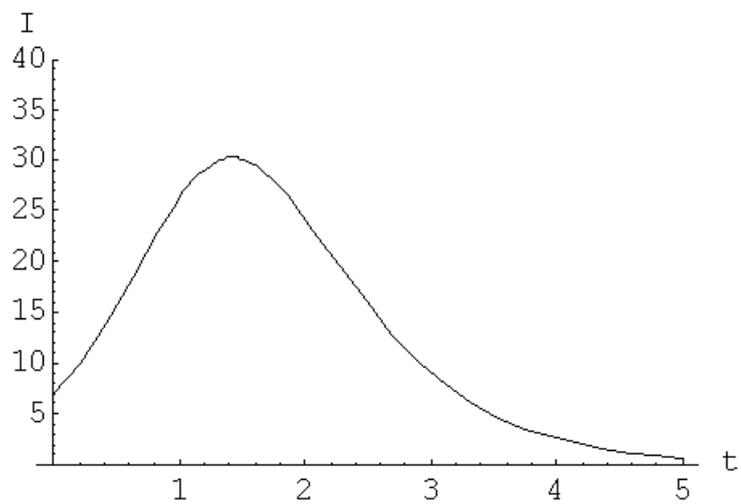
$S(t)$ 與 t 、 $I(t)$ 與 t 之關係圖。根據目前的統計資料，鼠疫的感染期大約為 4 至 7 天，與艾姆[9]所提出的 11 天有些許的落差，在此例中，利用差分法所得到的結果接近作者的觀點，因此我們就採用這個方法進行後續的研究。兩者間的誤差由於研究資源有限，在此將不去探究。



圖二：易感類人數與感染人數之散佈圖



圖三：易感類人數與時間之關係圖



圖四：感染人數與時間之關係圖

其中黑點代表實際的觀察值。由圖形可以知道，這個模型對於實際狀況的預測相當的接近。

(2) SIR_f 模型

在模型(2.1)中，假設接觸率 β 為一個常數在現實生活中是不合理的，比較適合的假設是接觸率為總人口數的非遞增函數 (Non-increasing function)，即 $\beta'(N) \leq 0$ ，為了要描述人口飽和狀態下的情況。也就是說，當人口數越多時每個人接觸到的人數增加率比人口的增加率還要慢。因此，為了讓模型更一般化，我們將假設(1)改為：單位時間內的接觸人數為 $C(N)$ 滿足

$C'(N) \geq 0$ [10,11]，並且定義

$$\beta(N) = \frac{C(N)}{N}。則 C(N) = \beta N 且$$

$C'(N) \geq 0$ ，即可得到

$\beta(N) + N\beta'(N) \geq 0$ 。根據 $C(N)$ 取法的不

同發展出多種不同的流行病數學模型，讀者可以參考相關文獻[12,13]。

由於將全部人口數 N 納入模型之中，我們將必須要區分痊癒的人口數與疾病死亡的人口數。假設有 f 比例的疾病人口痊癒，其他因疾病死亡的人口比例為 $1-f$ ，則模型將變化如下：

$$\begin{cases} S' = -\beta(N)SI \\ I' = \beta(N)SI - \alpha I \\ N' = -(1-f)\alpha I \end{cases} \quad (2.5)$$

留意在模型(2.5)中，如果 $f=1$ 則此模型與

模型(2.1)無異。在模型(2.5)中， $R_0 = \frac{K\beta(K)}{\alpha}$ 。

從模型(2.5)可以觀察到：

$$\begin{cases} S' + I' = -\alpha I \\ N' = -\alpha(1-f)I \end{cases}$$

等號兩邊對 t 積分可以得到：

$$\begin{cases} S(t) + I(t) - S(0) - I(0) = -\alpha \int_0^t I(s) ds \\ N(t) - N(0) = -\alpha(1-f) \int_0^t I(s) ds \end{cases} \quad (2.6)$$

再利用 $N(0) = S(0) + I(0) = K$ 可以得到：

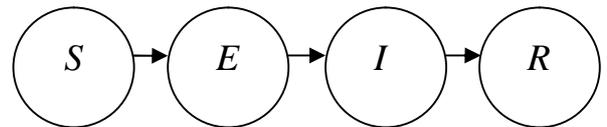
$$K - N(t) = (1-f)[K - S(t) - I(t)]$$

如果再讓 $t \rightarrow \infty$ 就可以得到關係式：

$$K - N_\infty = (1-f)[K - S_\infty] \quad (2.7)$$

在(2.7)式中， $K - N_\infty$ 代表全體人口數的改變，即在疾病流行過程中死亡的人數；而 $K - S_\infty$ 代表健康人口的改變，即在疾病流行過程中感染疾病的人數。

(3) $SEIR_f$ 模型



圖五：SEIR 流行病模型示意圖

許多傳染病在健康人口被傳染到感染人口的過程中，都會有一段潛伏期或暴露期 (Exposed period)，在這段潛伏期之內，這些人通常是不足以傳播疾病的。如果這段暴露時期很短的話，通常在模型之中會將其忽略。如果是比較長的暴露時期就會導致不一樣的模型預測。在此我們假設平均暴露期間的平均感染天

數為 $\frac{1}{\kappa}$ ，得到 SEIR_f 模型：

$$\begin{cases} S' = -\beta(N)SI \\ E' = \beta(N)SI - \kappa E \\ I' = \kappa E - \alpha I \\ N' = -(1-f)\alpha I \end{cases} \quad (2.8)$$

基本上這個模型只是將模型(2.5)的 I 替換成 $E+I$ ，也就是在模型(2.5)中 I 代表了感染疾病並足以傳染疾病的人口數，而模型(2.8)是把有無傳播疾病能力的人口分別分成 I 與 E 兩類。

將模型(2.8)中的前兩個方程式相加，再對時間 t 從 0 積分到 ∞ 便可以得到關於疾病最終型態的關係式：

$$\begin{aligned} S' + E' &= -\kappa E \\ \Rightarrow S_{\infty} - S_0 &= -\kappa \int_0^{\infty} E(s) ds \\ \Rightarrow K - S_{\infty} &= \kappa \int_0^{\infty} E(s) ds \end{aligned}$$

(4) SEIR _{ε_E} 模型

有些疾病會有這種患病情況：沒有病症發生但是卻會傳染疾病。在這種狀況之下，我們假設在 E 類別中有 ε_E 比例的人會傳染疾病，則模型將變化如下：

$$\begin{cases} S' = -\beta(N)S(I + \varepsilon_E E) \\ E' = \beta(N)S(I + \varepsilon_E E) - \kappa E \\ I' = \kappa E - \alpha I \end{cases} \quad (2.9)$$

對模型(2.9)而言，再生基數

$R_0 = \frac{K\beta(K)}{\alpha} + \varepsilon_E \frac{K\beta(K)}{\kappa}$ 。再生基數的計算可以將其視為 $R_0 = \text{傳染率} \times \text{每日的接觸次數} \times \text{感染期天數}$ ，在 I 類的平均感染天數為 $\frac{1}{\alpha}$ ；在 E 類的感染比例為 ε_E ，且平均潛

伏期間的平均感染天數為 $\frac{1}{\kappa}$ ，因此在模型(2.9)假設之下，再生基數就可以表示為

$$K\beta(K) \left(\frac{1}{\alpha} + \varepsilon_E \frac{1}{\kappa} \right)。$$

(5) 隨機 SIR 模型

先前討論過模型(2.1)為基本 SIR 模型，現在將加入人口統計學因子，第一個將出生率與死亡率加入模型討論的是 Soper[14]，其假設健康人口的出生率為 μK 且痊癒人口的死亡率也為 μK ，得到的模型為：

$$\begin{cases} S' = -\beta SI + \mu K \\ I' = \beta SI - \gamma I \\ R' = \gamma I - \mu K \end{cases}$$

但是這個模型有很多跟實際生物學觀察上相違背的地方，在易感類健康人口的出生率以及移除類人口的死亡率之間的關聯不合理，出生率與死亡率在實際人口統計學上並不會相等，另外一個不合理的地方在於：在這個模型的假設之下，當 $R(0)$ 與 $I(0)$ 很小的時候，會得

到 $R(t) < 0$ 的結果。在任何的疾病模型當中都必須符合各個分類人口為正數這個生物學上的基本假設，否則這個模型必然無法滿足實際的疾病流行狀況。於是 Kermack 與 McKendrick [15] 提出了修正的模型，在此模型中允許人口成長率以指數增加或死亡率以指數減少。兩位學者假設出生率與死亡率相同得到下列模型：

$$\begin{cases} S' = -\beta SI + \mu(K - S) \\ I' = \beta SI - \gamma I - \mu I \\ R' = \gamma I - \mu R \end{cases}$$

不過，更具一般性的數學模型為：

$$\begin{cases} S' = \Lambda - \beta SI - \mu S \\ I' = \beta SI - \mu I - \alpha I \\ N' = \Lambda - (1-f)\alpha I - \mu N \end{cases} \quad (2.10)$$

其中 $N = S + I + R$ ， Λ 為單位時間固定出生人數， μ 為自然死亡率，復原率或疾病死亡率為 α ， f 為復原後具有免疫力的比例。若 $f = 1$ ，長時間後總人口數將會趨近於 $K = \frac{\Lambda}{\mu}$ 。模型(2.10)由前兩個方程式可以決定 S 與 I ，再代入第三個方程式便可以求得 N 。在模型(2.10)中，當 $S = 0$ 時， $S' \geq 0$ 且當 $I = 0$ 時， $I' \geq 0$ ，有這些條件可以知道 $S \geq 0, I \geq 0$ 又如果 $N = K$ 時， $N' \leq 0$ 則 $N \leq K$ 。可以得知方程組的解會落在

$$\begin{cases} S \geq 0 \\ I \geq 0 \\ 0 \leq N \leq K \end{cases}$$

這個合乎生物學理論的範圍之中。

更進一步分析此方程組在穩定平衡時的表現，即考慮 S_∞ 與 I_∞ 的表現。

令 $I' = 0$ 可知：

$$\begin{aligned} \beta SI - \mu I - \alpha I &= 0 \\ \Rightarrow (\beta S - \mu - \alpha) I &= 0 \end{aligned}$$

此時，若 $I_\infty = 0$ ，可以知道 $S_\infty = \frac{\Lambda}{\mu}$ 。在這個情況下，疾病最終會消失。

若 $\beta S_\infty - \mu - \alpha = 0$ ，可以得到 $S_\infty = \frac{\mu + \alpha}{\beta}$ 且

$I_\infty = \frac{\Lambda}{\mu + \alpha} - \frac{\mu}{\beta}$ 。這個情況代表疾病最終會

落在一個可以控制的情況之下。在這個情況之下 $R_0 = \frac{\beta K}{\mu + \alpha} = \frac{K}{S_\infty}$ 。

依據既有的文獻，比較以上各模型所應用的傳染疾病，如表二所示。

方法

再生基數的估計，從有限的可得資料當中考慮用不同的方法來估計病毒的傳染性(Transmissibility)。利用總人口的估計值來估計疾病最後的爆發程度。

在下列兩個方法當中，都必須對平均生成時間(mean generation time)做一個假設，在此我們是以過往的幾次流行性感冒的經驗為基礎而假設。

方法一：

根據 Fraser[19]等學者在文章裡的參考資料得知，先從

$$Y_f = Y_0 \left[e^{r(t_f - t_0)} - 1 \right] / r \quad (2.11)$$

關係式中求出感染人數的指數成長率 r ，其中 Y_f 為最終感染人數， Y_0 為最初感染人數， t_f 為研究結束時間， t_0 為研究開始時間。在假設生成時間服從 gamma 分配的情況之下，

$$R_0 = \left(1 + \frac{r}{b} \right)^a \quad (2.12)$$

其中 a 、 b 由生成時間分布的參數決定，

$a = \frac{\mu^2}{\sigma^2}$ ， $b = \frac{\mu}{\sigma^2}$ ， μ 與 σ 分別為 gamma 分布的平均數與標準差。

方法二：

另一個計算方式根據 Lipsitch[20]所提出，利用 SEIR 模型假設來計算。先定義 serial interval(s)為潛伏期與傳染期的時間總和， f 為傳染期占 serial interval 的比例；假設病患累積人數為指數成長，成長率為 $\lambda(t) = \frac{\ln(Y(t))}{t}$ ，

其中 $Y(t)$ 為 t 時刻的累積病患人數。在 SEIR 的模型假設之下可以得到微分方程組：

$$\begin{pmatrix} E' \\ I' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -1/L & R/D \\ 1/L & -1/D \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix}$$

係數矩陣的特徵值(EigenValue)即為指數成長率 λ ，在這個情況之下特徵值

表二：流行病模型摘要

模型種類	模型特性	應用疾病
SIR 模型	最原始的流行病模型在許多流行病的表現相都不錯。	天花, 狂牛病、愛滋病[16]
SEIR 模型	加入潛伏期在模型當中, 更能夠對於流行病實務上更多種的疾病做研究與預測。	流行性感冒[17]
隨機 SIR 模型	於原始 SIR 模型中加入出生率與死亡率變數, 適合做更長期的流行病研究。	小兒麻痺、麻疹[18]

$$\lambda = \frac{-1 + \sqrt{(1-2f)^2 + 4f(1-f)R}}{2Sf(1-f)}$$

經過代數運算之後可以得到：

$$R_0 = 1 + s\lambda + f(1-f)(s\lambda)^2 \quad (2.13)$$

根據以上所介紹的模型, 利用國內的 H1N1 病歷資料加以探討基本再生數的差異。資料來源取自行政院衛生署疾病管制局網站中所公開的疫情統計。取用從 2009 年第 31 週當作我們研究的起始時間, 每隔雙週記錄一次, 資料記錄在表三中。在第 31 週的時候, 有發現 6 位感染者, 因此我們令 $I_0 = 6$, 透過上述的各種模型來討論疾病的基本再生數。根據臨床研究報告可以得知流行性感冒的傳染期介於發病前一天至發病後七天, 因此我們假設 $\alpha = \frac{30}{8} = 3.75$,

而在這個時間, 根據內政部統計的資料台灣的人口數量為 23082125 人[21], 所以令 $S_0 = 23082125$, 在這個狀況之下,

$$\frac{\beta}{\alpha} = \frac{\ln(23082125) - \ln(23081632)}{23082125 - 23081632} = 4.3324 \times 10^{-8},$$

$$R_0 = \frac{\beta K}{\alpha} = 1.00001.$$

此外, 利用上述的另外兩種方式, 也可以求得 R_0 的估計值: 首先, 我們假設平均生成時間服從 gamma 分布, 其平均數與標準差分別為 3 與 1.5[19], 再利用(2.11)、(2.12)式即可推算出 $R_0 = 1.732$ 。如果採用方法二來計算基本再生數, 我們可以從臨床資料中得到 H1N1 新型流感的潛伏期與傳染期各為 7 天, 因此 $s = 7 + 7 = 14$, $f = 7/14 = 0.5$, 累積到 2009 年第 45 週的累積感染人數為 550, 利用(2.13)式可以得到 $R_0 = 2.018$ 。

另一方面, 將感染類人數與移除類人數做線性迴歸可以得到兩者有下列關係式:

$$\text{Removed} = -4.06 + 0.711 \text{ Infected}$$

變異數分析如表四所示。圖六為雙週資料殘差常態分布圖, 在常態檢定之下的 $p\text{-value} > 0.15$, 表示沒有足夠的證據拒絕殘差為常態假設, 也就是殘差服從常態分布。在這個模型之下, $R^2 = 96.5\%$ 代表這個關係式可以充分解釋這兩者之間的關係。若取用間隔為一週的資料來建立模型, 則可以得到下列結果, 如表五所示。將感染類人數與移除類人數做線性迴歸可以得到兩者有下列關係式:

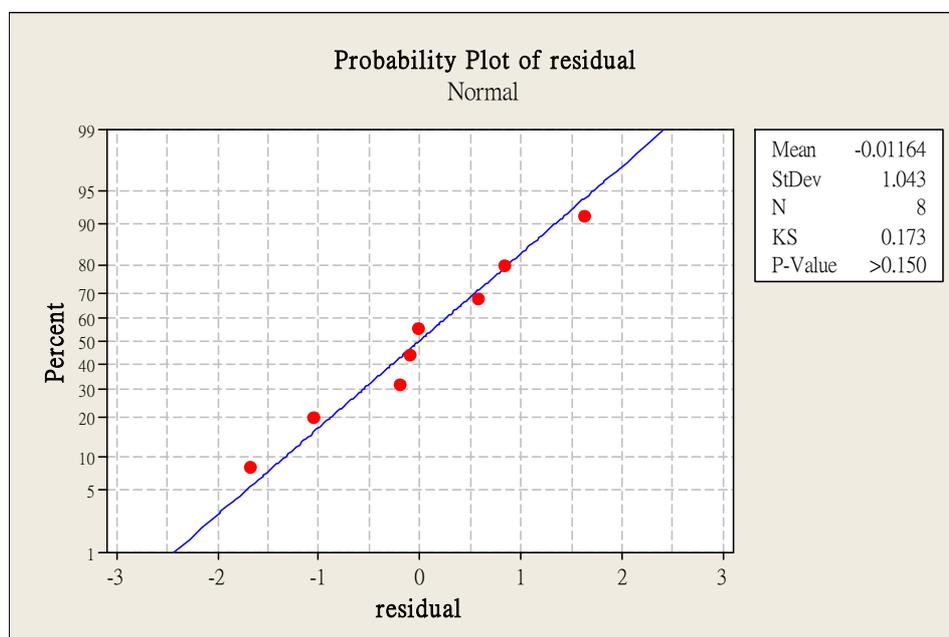
$$\text{Remove} = 7.90 + 0.714 \text{ Infect}$$

表三 台灣 H1N1 流感雙週感染人數與復原及死亡人數統計

日期	感染人口	復原及死亡人口
2009 年第 33 週	25	18
2009 年第 35 週	62	26
2009 年第 37 週	178	115
2009 年第 39 週	139	108
2009 年第 41 週	83	62
2009 年第 43 週	94	61
2009 年第 45 週	160	109

表四：雙週資料線性迴歸變異數分析表

Source	DF	SS	MS	F	P
Regression	1	13710	13710	164.66	<0.001
Residual Error	6	500	83		
Total	7	14210			



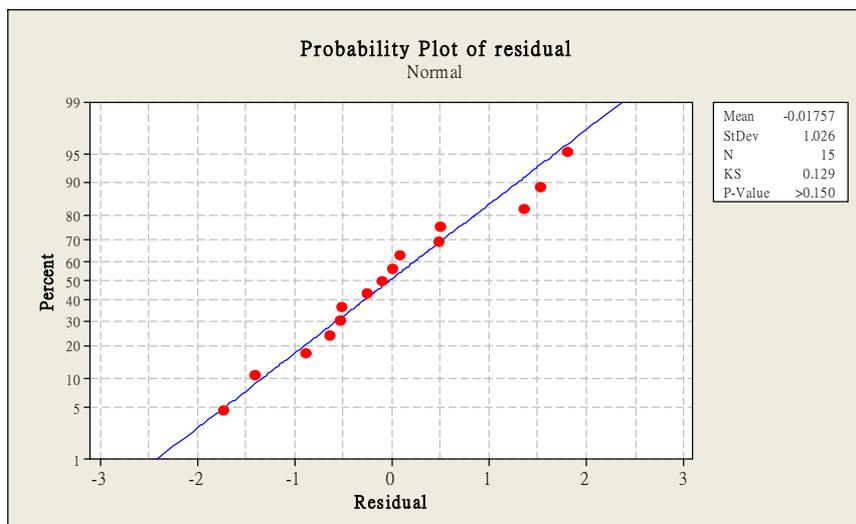
圖六：雙週資料殘差常態分布圖

表五：台灣 H1N1 流感單週感染人數與復原及死亡人數統計

日期	感染人口	復原及死亡人口
2009 年第 32 週	13	8
2009 年第 33 週	6	10
2009 年第 34 週	18	13
2009 年第 35 週	37	13
2009 年第 36 週	65	52
2009 年第 37 週	77	63
2009 年第 38 週	49	64
2009 年第 39 週	27	44
2009 年第 40 週	22	28
2009 年第 41 週	30	34
2009 年第 42 週	34	25
2009 年第 43 週	39	36
2009 年第 44 週	79	51
2009 年第 45 週	48	58

表六：單週資料線性迴歸變異數分析表

Source	DF	SS	MS	F	P
Regression	1	3389.1	3389.1	21.89	0.001
Residual Error	12	1858.1	154.8		
Total	13	5247.2			



圖七：單週資料殘差常態分布圖

變異數分析表，如表六所示。圖七為雙週資料殘差常態分布圖，在常態檢定之下的 $p\text{-value} > 0.15$ ，表示沒有足夠的證據拒絕殘差為常態假設，即殘差服從常態分布。在這個模型之下， $R^2 = 64.6\%$ 代表這個關係式可以解釋六成這兩個變數之間的關係，亦在可以接受的範圍之內。

結果與討論

依照 SIR 模型配合當時的台灣人口統計數值與病例通報數得到的基本再生數值相當接近 1，表示疾病沒有太大蔓延的可能性。不過實際的病例資料觀察的結果發現在這段期間之內感染的病患依然持續成長。表示這個模型並不適合用在實際疾病的預測上。探究其原因我們推測是因為健康人口的數量太大，使得在計算 β / α 比值時造成相當大的偏差，進而導致實際的疾病感染人口無法反映在統計數值的計算上，因此我們將利用其他的方式來對基本再生數值做更有意義的估計。

根據 Fraser 等學者[1]對於墨西哥的 H1N1 流感疫情分析所得到的基本再生數的數值為 $R_0 = 1.58$ ，95% 信賴區間為 (1.34, 2.04)。對於台灣實際發生的病例數做研究，在相同的假設之下，我們得到的基本再生數為 1.732 落在 95% 的信賴區間之內。就台灣的病例數與病毒繁殖的能力來看，與墨西哥並無太大的差異，因此在經過大約 15 週的流行之後，H1N1 新型流感疫情也逐漸有被控制的趨勢，不僅死亡人數減少、痊癒人口增加，加上國內衛生機關一些相關防疫措施的施行，例如：入境人員的篩檢、流感疫苗施打、病患的隔離防護等等，更加速疫情的控制。更進一步觀察在取用雙週資料做線性迴歸分析時發

現，感染類的係數為 0.711，表示在數量夠大的情況之下(忽略常數-4.06)，感染類之痊癒或死亡的人數為感染類數量的 0.711 倍，代表有七成多的感染人口會痊癒或者死亡，病人停留在感染類的比例並不算太高。這個結果也可以跟疾病的傳染期為七天有所呼應。

結論

綜合以上的數據我們可以發現，無論是 Fraser 學者對於墨西哥流感疫情的分析或吾人對於台灣流感疫情的分析結果都顯示 H1N1 新型流感的再生基數並不算太高，也就是說此疾病的傳染能力並沒有很強，不像麻疹 ($R_0 = 12 \sim 18$) 或是百日咳 ($R_0 = 12 \sim 17$) 那樣的高。國人平常只要做好個人的防護措施、盡量避免出入太複雜的公共場所以及接受流感疫苗的施打，就可以預防疾病的感染。

致謝

本文作者承蒙中國醫藥大學職業安全與衛生學系的協助，獲得教育部方案七核定編號 98-教-方案-7-B-55 之經費補助，使本計畫案得以順利完成，僅此致萬分謝意。

參考文獻

1. Fraser C, Christl A, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): Early Findings. *Science*, 2009 ; 324 : 1557-1561.
2. 蔡慧頻。1999年至2004年南臺灣流行性感冒病毒之研究與分析，2004.
3. Cox NJ, Brammer TL, et al. Influenza: global surveillance for epidemic and pandemic variants, *Eur. J. Epidemiol.*

- 1994 ; 10 : 467-470.
4. Cox NJ, Regnery HL. Global influenza surveillance: tracking a moving target in a rapidly changing world. Options for the control of influenza III, Cairns, Australia, ed. Brown LE, Hampson AW, Webster RT, 1996 ; 591-598.
 5. Crosby AW. America's forgotten pandemic. Cambridge, UK: Cambridge Univ. Press, 1989.
 6. Stuart-Harris, Charles H, et al. Influenza: The viruses and the disease, Edward Arnold, London, 1976.
 7. Noble GR. Epidemiological and clinical aspects of influenza. In basic and applied influenza research, ed. As Beare, 1982 ; 11-50. FL: CRC.
 8. Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. Proceedings of the Royal Society of London Series A, 1927 ; 115 : 700-721.
 9. Raggett GF. Modeling the Eyam plague. IMA J., 1982 ; 18 : 221-226.
 10. Daley DJ, Gani J. Epidemic modelling: an Introduction. Cambridge studies in mathematical biology, 1999 ; 16, Cambridge University Press, Cambridge.
 11. Dietz K. Overall patterns in the transmission cycle of infectious disease agents. In: Anderson RM, May RM (eds.) Population biology of infectious diseases. Life Sciences Research Report, Springer, Berlin Heidelberg New York, 1982 ; 25 : 87-102.
 12. Heesterbeek JAP, Metz JAJ. The saturating contact rate in marriage and epidemic models J. Math. Biol., 1993 ; 31 : 529-539.
 13. Mena-Lorca J, Hethcote HW. Dynamic models of infectious disease as regulators of population size. J. Math. Biol. 1992 ; 30 : 693-716.
 14. Soper HE. Interpretation of periodicity in disease prevalence. J. R. Stat. Soc. B, 1929 ; 92 : 34-73.
 15. Kermack WO, McKendrick AG. Contributions to the mathematical theory of epidemics, part II, Proceedings of the Royal Society of London Series, 1932 ; 138 : 55-83
 16. Sterman JD. Business dynamics-system thinking and modeling for a complex world, Chicago, IL: Irwin McGraw-Hill, 2000.
 17. 孫春在。利用整合式傳染病監測軟體以協助流行性感冒的監測並提供公衛參考。行政院衛生署疾病管制局，2006。
 18. 賴昭智。傳染病動態模型來評估集團免疫—以小兒麻痺與手足口病為例，2007。
 19. Fraser C, et al. Supporting online material for pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): Early Findings, 2009. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/1176062/DC1>
 20. Lipsitch M, et al. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome, Science, 2003 ; 300 : 1966-70.
 21. 內政部統計處戶籍人口統計月報報表 http://www.ris.gov.tw/gateway/stpeqr01.cgi?s_code=m0&sheet0name=s1
 22. Grassly NC, Fraser C. Mathematical models of infectious disease transmission, Nature Reviews. 2008 ; 6 : 477-487.

23. Beerli P, Felsenstein J. Maximum-likelihood estimation of migration rates and effective population numbers in two populations using a coalescent approach, *genetic*, 1999 ; 152 : 163-773.
24. Beerli P. Comparison of Bayesian and maximum-likelihood inference of population genetic parameters, *Bioinformatics* , 2006 ; 22 : 341-345.
25. Hey J, Nielsen R. Multilocus methods for estimating population sizes, migration rates and divergence time, with applications to the divergence of *drosophila pseudoobscura* and *d. persimilis*, *Genetics*, 2004 ; 167 : 747-760.

The Basic Reproduction Number for Influenza A Virus (H1N1) in Taiwan

Hsin-Jung Chen¹, Yen-Cherng Lin²

Abstract

Influenza A virus (H1N1) originated in Mexico, and in just four months spread to countries around the world, Taiwan cannot exclude since the influenza virus is a new one evolved in the past the research data. It is impossible to infectious and severity of any understanding so that each national health authority all over the world unable completely to grasp its impact. The basic reproduction number analyzed by Fraser et al [1] for the H1N1 influenza outbreak in Mexico is 1.58, representing a unit of time derived from influenza patients will be 1.58 patients. Based on past knowledge base for the basic reproduction number whenever the basic reproduction number greater than 1 means that diseases will spread, otherwise it will disappear. By the results that estimate of new influenza H1N1 will spread in Mexico, and perhaps will lead to serious pandemic. In this study we analyze growth of the patients of H1N1 influenza in Taiwan and found some new information and estimations in it. This information could give health authorities further understand the impact of this disease through the implementation of public policy and advocacy related to health knowledge so that the disease can cause losses to a minimum. Our results are very similar to the Mexico data which is analyzed by Fraser. We then can speculate by the Mexico's experience and the control the H1N1 epidemic situation in Taiwan so that we can improve alertness, but not too panic.

Keywords: Basic reproduction number, Influenza A virus (H1N1)

¹ Research assistant, Department of Occupational Safety and Health, China Medical University, Taichung 404, Taiwan. E-mail: maxium16@hotmail.com

² Corresponding author, Professor, Department of Occupational Safety and Health, China Medical University, Taichung 404, Taiwan. E-mail: yclin@mail.cmu.edu.tw