

計畫編號：DOH96-DC-1102

行政院衛生署疾病管制局 96 年度科技研究發展計畫

台灣地區重要腸病毒血清流行病學調查

研 究 報 告

執行機構：林口長庚兒童醫院

計畫主持人：林奏延

研究人員：李慶雲、李秉穎、劉清泉、陳伯彥、李文珍、張啟仁、何愉懷、
邱南昌

執行期間：2007 年 1 月 1 日至 2007 年 12 月 31 日

＊本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見＊

目 錄

頁
碼

封面.....	(1)
目錄.....	(2)
壹、 中文摘要.....	(3-4)
貳、 英文摘要.....	(5-6)
參、 報告內容	
(1) 前言與研究背景.....	(7-9)
(2) 材料與方法.....	(10-18)
(3) 結果.....	(19-21)
(4) 討論.....	(22-23)
(5) 結論與建議.....	(24)
(6) 參考文獻.....	(25-27)
(7) 圖表.....	(28-30)
肆、 附錄.....	(31-35)

中文摘要

目的：

臺灣兒童每年夏天面對多種嚴重的腸病毒之威脅。不同年齡層的臺灣民眾對於可能引發下一次流行的腸病毒是否有足夠的抵抗能力，是我們想要瞭解的議題。藉由前瞻性的臨床疾病監測，配合血清流行病學的資訊，期以釐清腸病毒的散播與感染間的盲點，以提供公共衛生政策方向的制定與修正，並支持預防醫學之疫苗策略的訂定。

試驗設計：

我們計畫一個以一般大眾為採樣對象 (population-based) 的血清抗體盛行率調查，以建立台灣每個年齡層，不同性別與居住在不同地理環境的民眾，對臨床重要腸病毒的免疫力資料。我們計畫將台灣地區分為北中南東四區，由位於這四區的五家醫學中心合作，利用行政區的劃分與每一個年齡層的人口學資料，對一般大眾作分層採樣，涵蓋的年齡層由一歲以下的嬰兒至六十五歲以上老人。以 Neutralization test 偵測腸病毒 71 型、coxsackievirus A16、B1、B3 等抗體。建立每一個年齡層的抗體效價盛行率資料。此研究計劃將與台灣地區疫苗可預防疾病之血清流行病學調查合作，盡量使用同一批血清。

結果：若以 $\geq 1:4$ 定為 protective antibody label，在 5 歲以下的幼兒，超過一半的人無法保護自己得到 coxsackievirus A16 的感染。17 歲及 13 歲以上的受試者超過一半以上擁有足夠 cox B1 及 B3 的抗體。育齡者(19-45 歲)有 52-70%(cox B1) 及 67-88%(cox B3) 足夠的抗體。育齡者 cox B1 抗體陽性率最低為 36-45 歲，育齡者 cox B3 抗體陽性率最低為 19-20 歲。至於 EV71，雖然 1998 大流行後，台灣仍然有小規模的流行，但 8 歲以下的受試者，不到一半擁有足夠的抗體。

結論與建議：若發展預防新生兒腸病毒重症之 coxsackievirus B1、B3 疫苗，建議施打的年齡分別為 36-45 歲及 19-20 歲。若要預防腸病毒 71 型重症，則建議施打於 8 歲以下的兒童。

關鍵詞：腸病毒、血清中和試驗、血清流行病學

Abstract

Object of this study:

In the enterovirus 71 outbreak in Taiwan, a total of 78 children died of severe illnesses. In the following years, enterovirus 71 continued to circulate in Taiwan, and caused some outbreaks. So, enterovirus 71 is among the most important enteroviruses in Taiwan. Coxsackievirus A16 was the most common enterovirus isolated from the routine surveillance. It is also the most common cause of herpangina in children. During the summers of 1994, 1996, and 2005, some fatal neonates were reported to be associated with Coxsackievirus B1, B3. Vertical and perinatal transmission from mothers are a great concern in these newborn cases. That is why the seroepidemiology of several important enteroviruses becomes the important and hot issues for a public health authority to know before making any crucial policy to control enteroviral outbreaks.

Design of this study:

We planned a population-based seroepidemiological surveillance, based on geographical, gender, and age-related categorizations. We sample patients from four different geographical regions and wide-ranged age groups—from infant to the elderly. Using the technique of neutralization test, we are able to obtain the seroepidemiology of the four important enteroviruses in Taiwan—enterovirus 71, coxsackievirus B1, B3, and A16.

Results:

We set the protective antibody level equal or more than 1:4 dilutions. In age younger than 5 years, more than half are vulnerable to coxsackievirus A16 infection. More than half the population of age 17 and 13 years have protective antibody levels of coxsackievirus B1 and B3. In the childbearing ages (19-45 year-old), 52-70% (cox B1) and 67-88%(cox B3) are seroprotective. The lowest

seroprotective age groups fall in 36-45 year-old (cox B1) and 19-20 year-old (cox B3). Less than half of children under 8 years old are lack of protective antibodies against enterovirus 71.

Conclusions and recommendations:

The recommended vaccination ages for the prevention of neonatal coxsackievirus B1 and B3 infections are 36-45 and 19-20 year-old. For the prevention of severe enterovirus 71-associated diseases, the recommended vaccination age is below the 8 years.

Key words: enterovirus, neutralization test, seroepidemiology

前言與研究背景

「兒童腸病毒感染」在臺灣醫護及公衛專業人士的心中，自 1998 年發生腸病毒 71 型大流行後，便烙下深刻的印記。當年的疫情，全國共有 129,106 個手口足症及疱疹性咽峽炎報告案例，405 名出現嚴重神經病變(1)，並造成 78 名兒童死亡(2-5)。根據疾病管制局的統計資料，近年來，每年都仍有數百名腸病毒重症的通報：2001 到 2006 年前半，分別有 618、315、138、148、275、28 名通報，393、153、69、50、142、6 名確定是感染腸病毒重症。腸病毒對兒童的威脅，並未消弭。

回溯性的研究發現，臺灣早在 1980 及 1986 年便有腸病毒 71 型所引起的病例(6)。以外套膜蛋白 VP-1 的基因序列比對 1986 及 1998 年分離之病毒，竟發現有 92% 的一致性(1)。這暗示腸病毒 71 型在臺灣社群循環流通了至少 12 年之久。本院研究團隊曾於 1998 流行前後，進行腸病毒 71 型血清流行病學的研究(7)。流行前血清抗體陽性率最低的族群（6 個月到兩歲），也是流行期疾病嚴重度最高的一群。流行期過後，六歲以上兒童及成人有 60% 以上的血清抗體陽性率，經過大流行，兩歲以下幼兒其血清抗體陽性率增高的比例高於年齡較長的兒童以及成人。追蹤流行期過後血清抗體陽性的六歲以下的幼兒，僅 29% 曾出現手口足症或疱疹性咽峽炎的病症，這代表另外七成的幼兒是無症狀或類似一般感冒的表現，也造成病毒得以持續散播。腸病毒 71 型在家庭內的散播比起社區為之有效。在本研究團隊對家庭

內傳播的研究中，84%的兒童及 37%的成人在家中接觸已感染者，由血清抗體或病毒培養的方式證實得到感染(8)。家庭接觸者的腸病毒 71 型血清抗體陽性率可高達 93%。經由以上的研究成果可知，大規模的血清流行病學可提供腸病毒 71 型的感染表徵、傳播方式等寶貴的資訊，以做為防疫政策及疫苗開發的基礎。

臺灣第一次大規模的腸病毒血清流行病學是在 7 年前，以社區民眾為主，區分年齡及地域的研究(7)。這七年之間每年夏季，臺灣仍然發生或大或小的腸病毒流行，除了腸病毒 71 型外，也有好發疱疹性咽峽炎及手口足症的 coxsackievirus A16(3)，這是臺灣每年除了腸病毒 71 型外，最常被分離出的腸病毒(9-12)。新生兒腸病毒在臺灣更是每幾年就有一嚴重的流行。臺灣在 1994 年有新生兒 coxsackievirus B1 的大流行，1996 年則是 coxsackievirus B3 的大流行。根據長庚兒童醫院的統計，1994 年有 53 個小於 30 天大的新生兒腸病毒感染案例，1996 年有 51 例，死亡率高達 30%(13)。2005 年也有大規模 coxsackievirus B3 的流行，長庚兒童醫院統計得到重症的新生兒有 11 例，全省的新生兒重症個案則共 26 位。這些新生兒腸病毒的發生，與母親在生產前一週得到 coxsackievirus B3 的感染，而來不及產生足夠的抗體經由胎盤保護胎兒。所以，瞭解各年齡層 coxsackievirus B1、B3 的血清流行病學資料，對以後新生兒腸病毒的防治非常重要(14)。

根據 1998 年腸病毒 71 型致死率的分析，桃園縣每十萬兒童有 15.8 人為最高，其次為臺中縣的 7.6 人，宜蘭縣的 5.0 人，高雄縣的 2.0 人，臺北市及高雄市則分別為 3.8 及 1.9 人。腸病毒 71 型血清抗體陽性率，與致死率在地域性上，呈關聯性(7)。這樣的結果，促使我們期望進行前瞻性、全臺灣分區分塊的大規模腸病毒血清流行病學分析。

材料與方法

抽樣樣本方法與樣本數估計

本研究計劃將全國分為四區(Regions)，以 2006 年台灣人口數為一依據，以年齡層為分層單位之標準，簡易隨機抽樣(Simple random sampling)方法執行資料收取。依據內政部戶政司於民國 95 年公佈之全台灣人口數，我們將全國分為北、中、南、東四區，依全台之人口及地理位置，北區包括台北、桃園、新竹、苗栗及基隆等縣市；中區包括台中、彰化、南投、雲林、嘉義等縣市；南區包括台南、高雄、屏東、澎湖等縣市；東區包括宜蘭、花蓮、台東等縣市。

Table 全國四區之縣市別列整

區域	縣市地區	人口數	比率(%)
北區	台北、桃園、新竹、苗栗、 基隆	10,091,434	P _北 =44.4
中區	台中、彰化、南投、雲林、 嘉義	5,986,514	P _中 =26.4
南區	台南、高雄、屏東、澎湖	5,608,274	P _南 =24.7
東區	宜蘭、花蓮、台東	1,045,336	P _東 =4.6

若依總人口數區分北、中、南、東區所佔之人口比率為 44.4%，26.3%，24.7%，4.6%；據此，抽樣樣本數之估算方法應用在每一地區皆為相同，只有總抽樣人數是依 44：26：25：5 之比例分配。

本研究計劃所採取分層抽樣之單位為年齡層(Age Stratum)，在年齡層之分類上，主要係以幼年(0,1,2,3,4,5,6)，兒童(7~8,9-10)，青少年(11-12,13-14,15-16,17-18,19~20)，成年(21~25,26-35,36-45,46-55,56-65)及老年(65 以上)作為年齡層之分類，合計共 20 組年齡層級。

樣本數之估算係採用簡易隨機取樣之方法,其實際抽樣數與各疫苗效價百分比之相關性列於表一¹⁷，其所列為依不同效價百分比所計算出之樣本數。所需樣本數之公式為

$$(1)(\text{精確公式}) \quad n_i \geq \frac{z^2 N_i \cdot P_i \cdot (1 - P_i)}{z^2 P_i \cdot (1 - P_i) + (N_i - 1)e^2 P_i^2}, 1 \leq i \leq 20 (\text{共分 20 個年齡層})$$

$$(2)(\text{近似公式}) \quad n_i \geq \frac{z^2 (1 - P)}{e^2 P}, 1 \leq i \leq 20$$

- ◆ n_i = 為在第 i 個年齡層抽樣所需要的樣本數
- ◆ N_i = 為在第 i 個年齡層母體總人口數
- ◆ z = 信賴係數 reliability coefficient (在信賴水準 95% 之下取 $z=1.96$; 即 $\alpha = 0.05$)
- ◆ P_i = 真實抗體反應率
- ◆ $e = |\hat{P}_i - P_i|$ = 真實抗體反應率與估計抗體反應率的絕對誤差(取 $e=0.1$)

綜合所有年齡層,總共所需的抽樣人數為 $N = \sum_{i=1}^{20} n_i$

(表一)

抽樣樣本數之估算			
百分比	樣本數	百分比	樣本數
0.05	7299	0.55	314
0.1	3457	0.6	256
0.15	2177	0.65	207
0.2	1537	0.7	165
0.25	1152	0.75	128
0.3	896	0.8	96
0.35	713	0.85	68
0.4	576	0.9	43
0.45	470	0.95	20
0.5	384	1	0

限於經費之限制，若以抗體盛行率百分比為 55%之假設條件下，則每年抽樣樣本數約為 $n=314$ 。我們因此決定抽樣樣本數為 $n=300$ ，本計劃之抽樣樣本數之總抽樣數為

$$N=20(\text{年齡組}) \times 300(n)=6000 \text{ 人}$$

以各地區人口比例計算，則

$$N_{\text{北}}=N \times P_{\text{北}}=n \times 20 \times 44.4\%=2664$$

$$N_{中}=N \times P_{中}=n \times 20 \times 26.4\%=1584$$

$$N_{南}=N \times P_{南}=n \times 20 \times 24.7\%=1482$$

$$N_{東}=N \times P_{東}=n \times 20 \times 4.6\%=276$$

各地區在各年齡組中之抽樣樣本數為

$$n_{北}=P_{北} \times n=44.4\% \times 300 \doteq 134$$

$$n_{中}=P_{中} \times n=26.4\% \times 300 \doteq 80$$

$$n_{南}=P_{南} \times n=24.7\% \times 300 \doteq 75$$

$$n_{東}=P_{東} \times n=4.6\% \times 300 \doteq 14$$

為使抽樣具有地域性之差別意義，我們在北區、中區及南區之抽樣數中分為都會區(metropolitan)與非都會區，各收集一半的樣本數，即

$$n_{北,都會}=n_{北,非都會}=134 \times 1/2=67$$

$$n_{中,都會}=n_{中,非都會}=80 \times 1/2=40$$

$$n_{南,都會}=n_{南,非都會}=75 \times 1/2=37.5$$

北區的都會區（北一區）設定為台北縣市，非都會區（北二區）設定為桃園與基隆市，東區則因樣本人數少且城鄉差距不大，故不分都會或非都會區。各區經隨機抽樣決定之目標里分佈如下：

區	目標鄉鎮市區	目標村里
北一區	台北市萬華區	保德里
	台北市士林區	福德里
	台北縣永和市	店街里
	台北縣淡水鎮	協元里
北二區	桃園縣中壢市	中央里
	新竹市東區	育賢里
	新竹縣關西鎮	西安里
	苗栗縣頭份鎮	忠孝里
中區	台中市西屯區	西安里
	台中縣豐原市	西勢里
	彰化縣員林鎮	仁美里
	雲林縣斗六市	鎮西里
南區	台南縣永康市	蔦松里
	高雄市苓雅區	晴郎里
	高雄縣岡山镇	岡山里
	屏東縣潮州鎮	朝安里

東區

宜蘭縣羅東鎮

冬山村

花蓮縣吉安鄉

吉安村

資料收集：

- A. 我們經衛生署疾病管制局協調地方衛生與戶政單位，寄發關於此研究的邀請函、問卷與預定的抽血時間與地點的書面資料，給每一戶受邀參加此研究的成員，在抽血預定時間前再由研究護士電話提醒受邀者抽血時間與詢問參加願意，研究護士也同時回答受邀者任何相關的問題。
- B. 在現場（各鄉鎮衛生所或里民集會中心）以公告方式（海報、傳單，見附錄）徵求自願者，受試者必須為居住在目標鄉鎮的居民，經解說後瞭解研究內容、過程與可能風險，在簽署受試者同意書與問卷調查表後，加入本研究。
- C. 在實地抽血兩個月後（2007 年七、八月），我們發現六歲（含）以下幼兒以上述方法招募不易，經與疾管局長官與進度審查專家討論後，第一次修改計畫，另在共同主持人所屬之六家醫學中心（台大醫院、台北馬偕醫院、台北長庚醫院、台中榮總醫院、台南成大醫院，花蓮慈濟醫院），針對六歲（含）以下兒童，於健兒門診、一般兒科門診、急診或住院患童徵求志願者參加研究。
- D. 2007 年九月與十月在台北縣市進行抽血，發現學齡兒童與青少年的招募情形比起前兩個月不理想，原因在於學生暑假結束回到學校上

課，參與人數因而驟降。於是我們第二次修改計畫，以隨機採樣抽取目標里內的中小學，經學校許可後，研究人員進入學校發給學生通知信，由學生帶回並經家長簽名同意後，予學生抽血。

- E. 所有參加者都由研究計畫支付新台幣 300 元車馬費，在抽血前所有參加者都填寫一份受試者同意書並交回問卷調查表。

血清抗體檢測：每位受試者抽血 7-10 cc，進行腸病毒抗體檢測。

Neutralization test (NT)

The neutralizing antibody test is performed for Enterovirus 71、Coxsackievirus A16、Coxsackievirus B1、B3.

To titrate a virus, serial tenfold dilutions of the isolate is prepared and inoculated into a cell culture (RD cells). The virus endpoint titre is the reciprocal of the highest dilution of virus that infects 50% of the host system. The concentration of virus generally used in the neutralization test is 100 TCID₅₀ per unit volume.

The antiserum is titrated in the neutralization test against 4 enteroviruses. Serial twofold dilutions of serum is prepared and mixed with an equal volume containing 100TCID₅₀ of virus. The virus and serum mixtures are incubated for 1 hour at 37°C.

統計分析

有抗體效價之呈現特以是/否之方式呈現於各年齡組中。其相對之頻率、95%信賴區間亦特以表列方式呈現。效價之比例與年齡之相關性特以圖表列出。其所產生之比例則特依不同之次組別(subgroup)如性別、地區等等呈現出。所有統計方法皆以 SAS ver9.1 分析。所有統計檢定皆為雙尾，其型一誤差率假設為 0.05。

結果

1.病毒株的選取與基因定序：

計畫中預定選取作為血清抗體陽性率標的的腸病毒為 2005-2006 年間長庚醫院病毒室所鑑識並保存來自臨床病患的四株腸病毒—分別為 coxsackievirus B1、B3、A16 及 enterovirus 71。

Enterovirus 71 有三種 genotypes—A、B 及 C。Genotypes 之間 nucleotide 的差異 (16.5-19.7%)大於相同 genotype (<12%) (15)。為此，我們針對 VP1 gene 作基因定序 (sense primer: ACYATGAAAYTGTGCAAGG, 2385-2403; antisense primer: GCTGACCAAACCTTTCCAAGGG, 3348-3328) (16)。經資料庫比對的結果，我們的 enterovirus 71 與深圳株，及臺灣疾管局 2006 年分離之病毒株同屬 C4 genotype (17)。

2. 病毒株的定量：

如下表，四株病毒的定量(tissue culture infectious dose50 (TCID50) assay, using the method of Reed & Muench) 結果：

Virus	TCID 50/50 μ l
EV 71	10^7
Cox A16	$10^{7.68}$
Cox B1	$10^{8.98}$
Cox B3	$10^{8.09}$

3.抽血進度與達成率

從 2007 年 7 月 1 日至 2007 年 10 月 31 日，我們完成大部份北二區四個里採取之血清中和試驗。總共測試了 1077 個血清檢體樣本，北二區血清中和試驗的進度，除 Coxsackievirus B3 為 68% 外，B3、A16 及 enterovirus 71 已達成 98%。

詳細抽血進度與達成率，如圖一。

4.血清抗體陽性率結果

目前的結果，是來自北二區的血液，以 Coxsackievirus B1、B3、A16 及 enterovirus 71 的結果，見圖二之一至四。

就目前初步資料分析，若以 $\geq 1:4$ 定為 protective antibody label，在 5 歲以下的幼兒，超過一半的人無法保護自己得到 Coxsackievirus A16 的感染。此結果與臨床上的觀察相符：每年都有 Coxsackievirus A16 的 activities，年紀較長者，得到 booster 的機會多，不易發生 clinical illnesses。Coxsackievirus B1 在 1994 年曾有新生兒的 outbreak；coxsackievirus B3 則在 1994、1996、及

2005 都有新生兒的 outbreak。根據我們的初報，17 歲及 13 歲以上的受試者超過一半以上擁有足夠 Cox B1 及 B3 的抗體。育齡者(19-45 歲)有 52-70%(cox B1) 及 67-88%(cox B3)足夠的抗體。育齡者 cox B1 抗體陽性率最低為 36-45 歲，育齡者 cox B3 抗體陽性率最低為 19-20 歲。至於 EV71，雖然 1998 大流行後，台灣仍然有小規模的流行，但 8 歲以下的受試者，不到一半擁有足夠的抗體。

討論

1. 學齡前幼兒採血比例偏低：

採血策略將因第一年度所遭遇之困難而調整如下：

應對學齡前幼兒採血比例偏低的政策，將修改目前計畫，在各計畫主持人所屬之醫學中心之健兒門診、一般門診，或急診，收集小於六歲之幼兒血液。

採血族群的改變，將使原本計畫有所更改，也影響幼兒血清抗體陽性率在一般民眾的代表性。這是為了彌補幼兒血清數不足的權宜之計，目前已正進行比較社區及醫院幼兒血清抗體陽性率的一致性。

2. 醫院組之血清量普遍較低：

醫學中心之健兒門診、一般門診，或急診，收集小於六歲之幼兒血液的血量普遍較低，目前的實驗尚可應付，若有操作上需要重覆時，將遭遇必然犧牲的遺憾。因應之道，除加強宣導採血血量，也需增加小於六歲族群之預計個案數。

3. 本子計畫預定為兩年期，由於血清中和試驗的操作繁複，且耗費人力，所以目前所完成的件數，僅達兩年期計畫總量之 1/6。針對問卷設計之背景

資料尚在整體中，故目前僅有年齡別之初步探討：Coxsackievirus B1 在 1994 年曾有新生兒的 outbreak，由於是小規模的群突發，從我們的結果上看不出有什麼影響。Coxsackievirus B3 則在 1994、1996、及 2005 都有新生兒的 outbreak。13 歲以上的受試者超過一半以上擁有足夠 Cox B3 的抗體。育齡者(19-45 歲)有 52-70%(cox B1) 及 67-88%(cox B3)足夠的抗體。育齡者 cox B1 抗體陽性率最低為 36-45 歲，育齡者 cox B3 抗體陽性率最低為 19-20 歲。至於 EV71，雖然 1998 大流行後，台灣仍然有小規模的流行，但 8 歲以下的受試者，不到一半擁有足夠的抗體。9 歲以上則明顯在 1998 年全臺灣大流行中得到仍持續的抗體保護。在 5 歲以下的幼兒，超過一半的人無法保護自己得到 Coxsackievirus A16 的感染。臨床上每年都有 coxsackievirus A16 的 activities，年紀較長者，得到 booster 的機會多。

結論與建議

17歲及13歲以下的受試者超過一半以上沒有足夠coxsackievirus B1、B3的抗體。但由於coxsackievirus B1、B3在兒童階段的感染，通常不太嚴重，只有在新生兒垂直或周圍水平感染，可能造成重症，甚至於死亡。若發展預防新生兒腸病毒重症之coxsackievirus B1、B3疫苗，建議施打的年齡分別為36-45歲及19-20歲。

臨床上每年都有coxsackievirus A16的流行，通常不會造成重症。在5歲以下的幼兒，超過一半仍對coxsackievirus A16具易感受性。

9歲以上的族群，則明顯在1998年全臺灣大流行中得到持續的抗體保護。若要預防腸病毒71型重症，則建議施打於8歲以下的兒童。

參考文獻

1. Shih SR, Ho MS, Lin KH, Wu SL, Chen YT, Wu CN, et al. Genetic analysis of enterovirus 71 isolated from fatal and non-fatal cases of hand, foot and mouth disease during an epidemic in Taiwan, 1998. *Virus Res* 2000;68(2):127-36.
2. Chang LY, Huang YC, Lin TY. Fulminant neurogenic pulmonary oedema with hand, foot, and mouth disease. *Lancet* 1998;352(9125):367-8.
3. Chang LY, Lin TY, Huang YC, Tsao KC, Shih SR, Kuo ML, et al. Comparison of enterovirus 71 and coxsackie-virus A16 clinical illnesses during the Taiwan enterovirus epidemic, 1998. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(12):1092-6.
4. Hsueh C, Jung SM, Shih SR, Kuo TT, Shieh WJ, Zaki S, et al. Acute encephalomyelitis during an outbreak of enterovirus type 71 infection in Taiwan: report of an autopsy case with pathologic, immunofluorescence, and molecular studies. *Mod Pathol* 2000;13(11):1200-5.
5. Lin TY, Chang LY, Hsia SH, Huang YC, Chiu CH, Hsueh C, et al. The 1998 enterovirus 71 outbreak in Taiwan: pathogenesis and management. *Clin Infect Dis* 2002;34 Suppl 2:S52-7.
6. Ho M, Chen ER, Hsu KH, Twu SJ, Chen KT, Tsai SF, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. *N Engl J Med* 1999;341(13):929-35.
7. Chang LY, King CC, Hsu KH, Ning HC, Tsao KC, Li CC, et al. Risk factors of enterovirus 71 infection and associated hand, foot, and mouth disease/herpangina in children during an epidemic in Taiwan. *Pediatrics* 2002;109(6):e88.

8. Chang LY, Tsao KC, Hsia SH, Shih SR, Huang CG, Chan WK, et al. Transmission and clinical features of enterovirus 71 infections in household contacts in Taiwan. *JAMA* 2004;291(2):222-7.
9. Lin TY, Hsia SH, Huang YC, Wu CT, Chang LY. Proinflammatory cytokine reactions in enterovirus 71 infections of the central nervous system. *Clin Infect Dis* 2003;36(3):269-74.
10. Lu HK, Lin TY, Hsia SH, Chiu CH, Huang YC, Tsao KC, et al. Prognostic implications of myoclonic jerk in children with enterovirus infection. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37(2):82-7.
11. Tsao KC, Chan EC, Chang LY, Chang PY, Huang CG, Chen YP, et al. Responses of IgM for enterovirus 71 infection. *J Med Virol* 2002;68(4):574-80.
12. Tsao KC, Chang PY, Ning HC, Sun CF, Lin TY, Chang LY, et al. Use of molecular assay in diagnosis of hand, foot and mouth disease caused by enterovirus 71 or coxsackievirus A 16. *J Virol Methods* 2002;102(1-2):9-14.
13. Lin TY, Kao HT, Hsieh SH, Huang YC, Chiu CH, Chou YH, et al. Neonatal enterovirus infections: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(10):889-94.
14. Chang LY, Hsia SH, Wu CT, Huang YC, Lin KL, Fang TY, et al. Outcome of enterovirus 71 infections with or without stage-based management: 1998 to 2002. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(4):327-32.
15. Brown BA, Oberste MS, Alexander JP, Jr., Kennett ML, Pallansch MA. Molecular epidemiology and evolution of enterovirus 71 strains isolated from 1970 to 1998. *J Virol* 1999;73(12):9969-75.
16. Wang JR, Tuan YC, Tsai HP, Yan JJ, Liu CC, Su IJ. Change of major

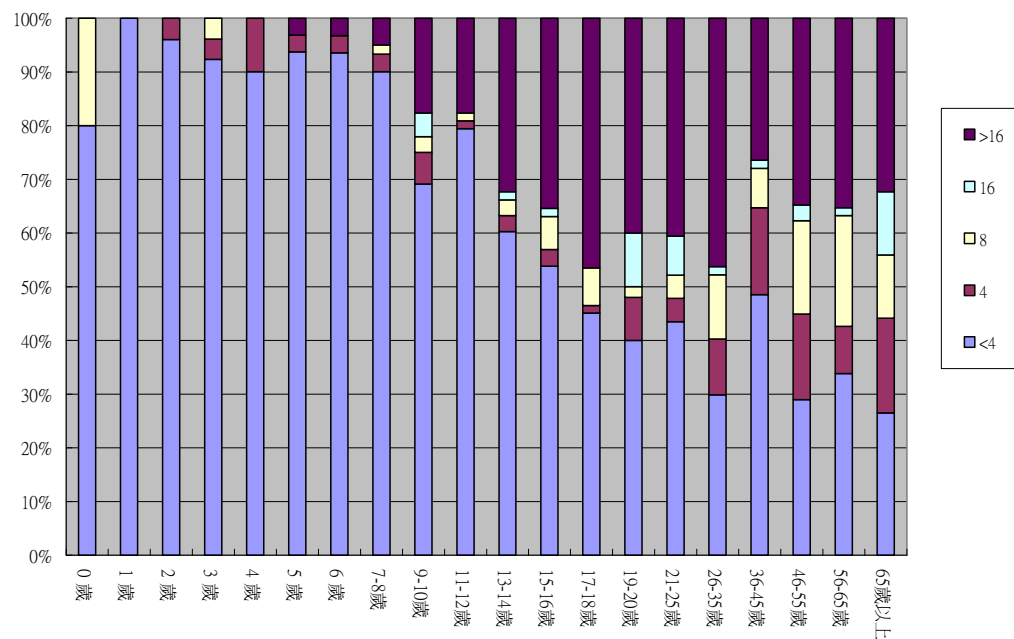
genotype of enterovirus 71 in outbreaks of hand-foot-and-mouth disease in Taiwan between 1998 and 2000. *J Clin Microbiol* 2002;40(1):10-5.

17. Li L, He Y, Yang H, Zhu J, Xu X, Dong J, et al. Genetic characteristics of human enterovirus 71 and coxsackievirus A16 circulating from 1999 to 2004 in Shenzhen, People's Republic of China. *J Clin Microbiol* 2005;43(8):3835-9.

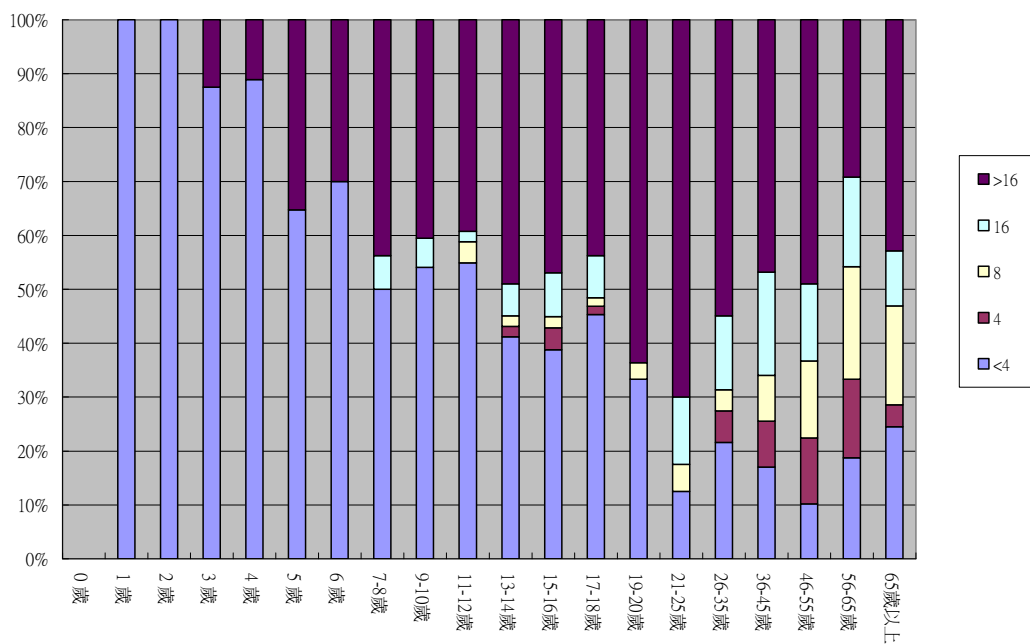
圖一、北二區抽血進度與達成率：

			北二區檢體支數	各組支數/總支數	已完成檢體支數				已完成百分比			
					Cox B1	Cox B3	Cox A16	EV 71	Cox B1	Cox B3	Cox A16	EV 71
幼年	1組	0 歲	6	0.59%	5	0	5	5	83.33%	0.00%	83.33%	83.33%
	2組	1 歲	13	1.27%	9	2	9	9	69.23%	15.38%	69.23%	69.23%
	3組	2 歲	27	2.64%	25	9	25	25	92.59%	33.33%	92.59%	92.59%
	4組	3 歲	29	2.84%	26	8	26	26	89.66%	27.59%	89.66%	89.66%
	5組	4 歲	24	2.35%	20	9	20	20	83.33%	37.50%	83.33%	83.33%
	6組	5 歲	32	3.13%	32	17	32	32	100.00%	53.13%	100.00%	100.00%
	7組	6 歲	31	3.04%	31	20	31	31	100.00%	64.52%	100.00%	100.00%
兒童	8組	7-8歲	60	5.88%	60	32	60	60	100.00%	53.33%	100.00%	100.00%
	9組	9-10歲	68	6.66%	68	37	68	68	100.00%	54.41%	100.00%	100.00%
青少年	10組	11-12歲	68	6.66%	68	51	68	68	100.00%	75.00%	100.00%	100.00%
	11組	13-14歲	68	6.66%	68	51	68	68	100.00%	75.00%	100.00%	100.00%
	12組	15-16歲	65	6.37%	65	49	65	64	100.00%	75.38%	100.00%	98.46%
	13組	17-18歲	71	6.95%	71	64	71	70	100.00%	90.14%	100.00%	98.59%
成年	14組	19-20歲	50	4.90%	50	33	50	49	100.00%	66.00%	100.00%	98.00%
	15組	21-25歲	69	6.76%	69	40	69	69	100.00%	57.97%	100.00%	100.00%
	16組	26-35歲	67	6.56%	67	51	67	67	100.00%	76.12%	100.00%	100.00%
	17組	36-45歲	68	6.66%	68	47	68	68	100.00%	69.12%	100.00%	100.00%
	18組	46-55歲	69	6.76%	69	49	69	69	100.00%	71.01%	100.00%	100.00%
老年	19組	56-65歲	68	6.66%	68	48	68	68	100.00%	70.59%	100.00%	100.00%
	20組	65歲以上	68	6.66%	68	49	68	67	100.00%	72.06%	100.00%	98.53%
總支數			1021	100.00%	1007	666	1007	1003	98.63%	65.23%	98.63%	98.24%

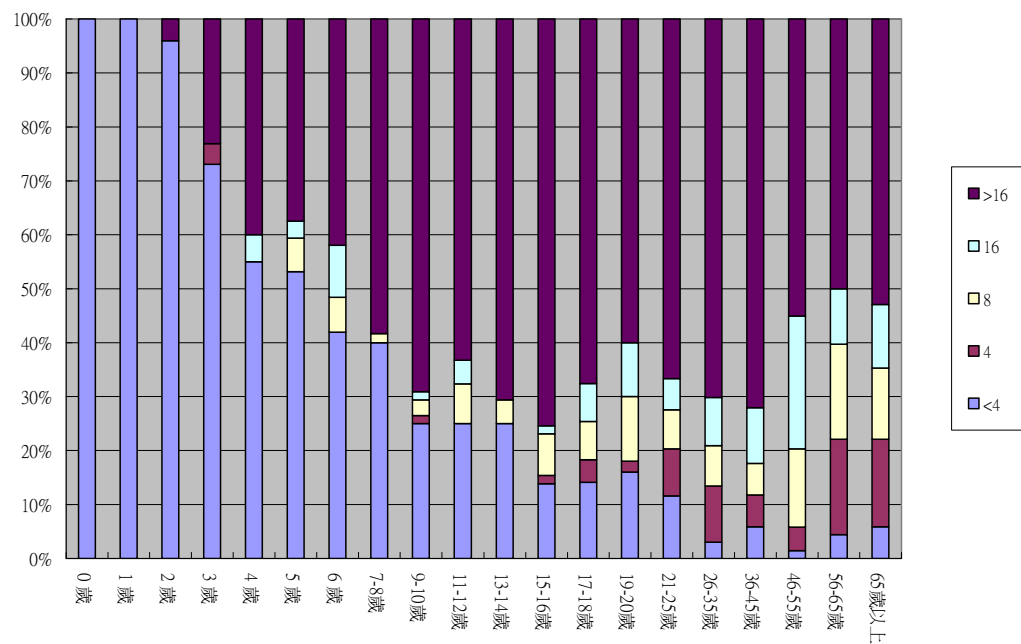
圖二之一、北二區腸病毒血清中和試驗結果 (Coxsackievirus B1)：



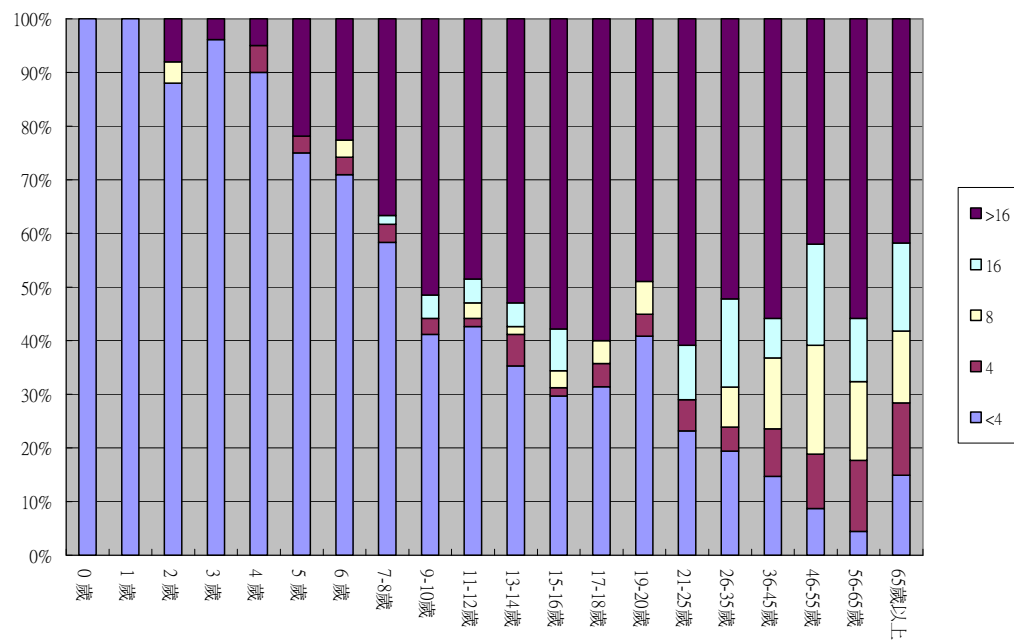
圖二之二、北二區腸病毒血清中和試驗結果 (Coxsackievirus B3)：



圖一之三、北二區腸病毒血清中和試驗結果 (Coxsackievirus A16)：



圖二之四、北二區腸病毒血清中和試驗結果 (Enterovirus 71)：



受試者同意書

一、試驗主題

中文：台灣地區重要腸病毒之血清流行病學調查

英文：Seroepidemiology of clinically important enteroviruses in Taiwan

二、簡介

臺灣在 1998 年腸病毒 71 型大流行，造成 405 名出現嚴重神經病變，78 名兒童死亡。之後每年夏季仍然有腸病毒 71 型及其他腸病毒疾病的流行。1994、1996 及 2005 年臺灣也發生新生兒克沙其 B 型腸病毒流行，致死率達 30%。不同年齡層的臺灣民眾對於可能引發下一次流行的腸病毒是否有足夠的抵抗能力，是我們想要瞭解的議題，為了擬定對抗使新生兒高致死率的克沙其 B 型腸病毒流行，血清抗體的資訊更是重要。衛生署疾病管制局委託長庚兒童醫院、台大附設醫院、台中榮民總醫院、成大附設醫院與花蓮慈濟醫院，共同進行這一項台灣地區民眾之重要腸病毒血清流行病學調查。

三、試驗目的

建立台灣地區民眾之重要腸病毒血清流行病學資料，不但有助於瞭解不同年齡及地區民眾對可能會流行的腸病毒是否有足夠抗體保護，且可以提供未來疫苗政

策的參考。

四、試驗方法與程序說明

我們將為您採集血清檢體樣本，作為此次血清流行病學研究。我們將會利用中和測試及補體固定的方法，檢測您的血清中腸病毒 71 型、克沙其 A16、克沙其 B1、B3、B5 病毒抗體效價。

五、預期試驗效果

1. 建立腸病毒 71 型、克沙其 A16、克沙其 B1、B3、B5 病毒在不同年齡層、不同性別與地區的血清盛行率。

六、緊急狀況之處理

抽血 7-10 cc，對人體並無危險性，如有任何問題請聯絡李文珍醫師:0968-373777

八、受試者權益

1. 受試者不必負擔任何費用，並由研究計畫支付 300 元車馬費，受試者或立同意書人有權在無任何理由情況下，隨時要求終止試驗。
2. 損害賠償
 - 請您務必注意，人體試驗往往有未知的風險，可能對您造成損害。您的同意加入試驗意味著您瞭解並願意承擔這些風險。如果是因為試驗造成您的

損害，試驗主持人將依法負損害賠償責任。

3. 保護隱私

- 一個試驗代碼將代表您的身分，此代碼不會顯示您的姓名、身分證字號、住址。
- 對於您檢查的結果及診斷，試驗主持人將持保密的態度。除了有關機關依法調查外，試驗主持人會小心維護您的隱私。
- 行政院衛生署與本院人體試驗倫理委員會在不危害您隱私的情況下，得以檢視您的資料。

受試者：_____ 病歷號：_____

立同意書人：_____ (簽名) 日期：____年____月____日

與受試者之關係：_____

見證人：_____ (簽名) 日期：____年____月____日

試驗主持人：_____ (簽名) 日期：____年____月____日

問卷調查：台灣地區重要腸病毒之血清流行病學調查

醫院名稱：_____ 抽血日期：_____年_____月_____日

姓名：_____ 生日：_____年_____月_____日 年齡：_____歲_____月 性

別：男 女

職業：_____ 居住地：_____縣市_____鄉鎮_____里_____

目前家中人口數：_____人

家中電話：_____ 手機：_____

●是否曾經罹患以下疾病（若不只一次，請記下每一次）

手口足症：是 ☐ 在何時_____ 否 ☐ 不清楚_____

手口足症：是 ☐ 在何時_____ 否 ☐ 不清楚_____

手口足症：是 ☐ 在何時_____ 否 ☐ 不清楚_____

疱疹性咽峽炎：是 ☐ 在何時_____ 否 ☐ 不清楚

疱疹性咽峽炎：是 ☐ 在何時_____ 否 ☐ 不清楚

疱疹性咽峽炎：是 ☐ 在何時 _____ 否 ☐ 不清楚

以上問卷內容僅供研究並加以保密

計畫編號：DOH96-DC-1102

行政院衛生署疾病管制局 96 年度科技研究發展計畫

新生兒腸病毒重症之危險因子分析

研 究 報 告

執行機構：林口長庚兒童醫院

計畫主持人：黃玉成

研究人員：林奏延、林瑞瑩、黃宣蓉、詹美齡、翁逸豪、傅仁輝

執行期間：2007 年 1 月 1 日至 2007 年 12 月 31 日

* 本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見 *

目 錄

	頁 碼
封面.....	(1)
目 錄.....	(2)
中文摘要.....	(3-4)
英文摘要.....	(5-6)
報告內容	
前言.....	(7-8)
材料與方法.....	(9-14)
結果.....	(15-17)
討論.....	(18)
參考文獻.....	(19-20)

中文摘要

目的：藉由評估病毒的致病性、宿主的防禦性及兩者相互作用性，尋找出會發展成新生兒腸病毒重症的危險因子。

方法：收集因發燒住院之新生兒或臨床症狀似腸病毒感染之新生兒(黃疸嚴重、活動力降低、食慾不振、出血點或生命徵象不穩定)或有臨床徵候且合併母親在生產前後有症狀或家中有小孩腸病毒感染的新生兒，其喉頭、肛門拭子做病毒培養。同時以反轉錄聚合酶連鎖反應(RT-PCR)做快速偵測。並且收集病患的血液，以 real time RT-PCR 偵測病毒量(viral load)。以中和抗體測試(neutralization test)來測量病患對抗腸病毒抗體的定量分析。使用酵素標幟免疫分析法(ELISA)來分析有腸病毒感染或無感染病患的細胞性免疫反應。

結果：自今年五月至九月，共收集了 59 位因發燒住至本院 NICU 的新生兒。其中只有 14 位(23.7%)以喉頭或肛門拭子培養出腸病毒，並與 RT-PCR 相符合。男女比例各佔一半。在 19 個陽性病毒培養檢體中，9 個(47.4%)檢體來自喉頭培養，10 個(52.6%)檢體來自肛門培養。以特異性的單株抗體用間接免疫螢光染色法來進行病毒血清分型之鑑定，其血清型為 7 個 Panenterovirus、2 個 Echovirus30、1 個 Echovirus6、1 個 Coxsackievirus A16、1 個 Coxsackievirus A24、1 個 Coxsackievirus B4、1 個 poliovirus。其它分子生物實驗正陸續進行中。

結論：今年並非新生兒腸病毒流行期，4 個半月只有 14 位新生兒

(23.7%)以喉頭或肛門拭子培養出腸病毒。當中也無病患發展出重症。

因今年流行的血清型並非較常引起嚴重的感染的克沙奇 B 群病毒(group B coxsackieviruses) B1-5 及伊柯病毒(echoviruses) 9、11、19。

關鍵詞：腸病毒、即時反轉錄聚合酶連鎖反應、中和抗體測試、酵素標

幟免疫分析法

Abstract

Objectives: The aim of this study is attempt to establish a more rapid, sensitive, effective molecular detection with application of reverse transcriptase - polymerase chain reaction (RT-PCR). Furthermore, to explore the risk factors of developing severe neonatal enteroviral infection based on the viral virulence, host defense, and their correlation.

Methods: Through May to September 2007, we enrolled neonates admitted to NICU of Chang Gung Children's Hospital who met the criteria of newborn (age < 2 months) with fever or manifestations of jaundice, bleeding tendency, unstable vital sign or combination of maternal illness and family history. Upon arrival of admission, throat and rectal swabs for viral isolation were procured, and subsequently assayed by indirect immunofluorescence staining with enterovirus-specific monoclonal antibodies for the identification of serotype. The specimen was also rapid detected by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR). The each subject were obtained serum for analyzing viral load by real time RT-PCR, measuring enteroviral neutralizing antibody by neutralization test, investigating cell immunity by Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: Of 59 enrolled newborns, only 14 (23.7%) subjects isolated enterovirus from throat & rectal swab which were conformed to RT-PCR. The sex distribution was equal to male and female. Among 19 positive viral cultures, 9 specimens (47.4%) were from throat swabs, and 10 (52.6%) were from rectal swabs. The serotypes in the year were 7 Panenterovirus, 2 Echovirus30, 1 Echovirus6, 1 Cocksackievirus A16, 1 Cocksackievirus A24, 1 Cocksackievirus B4, 1 poliovirus. The remained molecular laboratories were

undergoing.

Conclusions: There is no outbreak of neonatal enterovirus infection in this year, and only 14 (23.7%) newborns isolated enterovirus from throat & rectal swabs. There is also no cases developing severe diseases, because they are not infected by coxsackieviruses B1-5 and echoviruses 9, 11, 19 which could cause fatal clinical course.

Key words: Enterovirus、Real time Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction、Neutralization test、Enzyme-linked immunosorbent assay

前言

臺灣現在是一個少子化的社會，父母親對於每一個剛出生的新生兒都十分重視，所以根據以往腸病毒造成新生兒生命的威脅，皆聞之色變。由於新生兒腸病毒感染的臨床表現不具特異性，因而增加疾病初期診斷的困難度。大多數的新生兒腸病毒感染一開始都是沒有症狀或輕微發燒或無菌性腦膜炎，但少數的病患會發展成嚴重肝炎併發肝臟壞死和全身性血管內凝血症、心肌炎、類敗血症或休克甚至死亡。最常造成新生兒腸病毒感染是克沙奇 B 群病毒(group B coxsackieviruses)及伊柯病毒(echoviruses)，其中又以克沙奇 B1-5 及伊柯 9、11、19 較常引起嚴重的感染 [1-5]。臺灣地區從民國七十八年到民國八十七年的十年當中，曾發生三次的新生兒腸病毒大流行，其中死亡的新生兒高達數十人。民國八十三年主要是 Cocksackievirus B1，民國八十五年 Cocksackievirus B3，而民國八十七年則是由 Enterovirus 71 [6]。感染的途徑有三種，一是在子宮內經由胎盤感染 [7]。二是生產過程中感染。母親經由陰道分泌物、血液、上呼吸道分泌物傳染給嬰兒的機率有 30-50% [8,9]。三是出生後接觸傳染，這是嬰兒室院內感染的途徑，最常見的源頭是母親垂直傳染給嬰兒，感染的嬰兒在嬰兒室經由環境或醫護人員水平傳播導致其它嬰兒感染。若沒有及時診斷出來且作適當感控措施的話(尤其是加強洗手)，腸病毒往往會經由工作人員傳給其他的嬰兒(水平傳染)，甚至造成群突發，則後果堪慮。台灣也曾在 2003 年 11 月於汐止某婦產科醫院，一名新生兒經由母親的垂直傳染而感染腸病毒(伊科 11 型)，並進而造成該嬰兒室群突發 [10]。除了該嬰兒不幸併發重症死亡之外，另有 16 名嬰兒感染腸病毒，其中 14 名嬰兒出現臨床症狀，有一名也併發重症，所幸後來存活下來。本院研究團隊以回溯性研究民國七十八年到民國八十七年中新生兒感染腸病毒的臨床表徵，並分為三大類：(1) 非特異性發燒(nonspecific febrile illness); (2) 無菌性腦膜炎(aseptic meningitis); (3) 肝臟壞死合併凝血功能異常(hepatic necrosis with coagulopathy)，分析其預後。這十年中，有 146 個新生兒感染腸病毒，有 42 例個案併發肝臟壞死合併凝血功能異常，且死亡率為 24%。我們發現會造成死亡個案

之危險因子包括(1) hepatic necrosis, (2) higher total bilirubin, (3) concurrent myocarditis [6]。在民國九十四年也有大規模 Coxsackievirus B3 感染新生兒的流行，長庚兒童醫院統計 36 名感染的新生兒，有 21 人為輕症(定義為輕微發燒或無菌性腦膜炎)，有 15 人為重症(出現心肌炎、嚴重肝炎併發肝臟壞死及凝血功能異常、類敗血症合併休克)，其中有 1 人死亡，總死亡率佔 2.78%，且 20%有抽搐或膽汁鬱積等併發症。我們分析出會發展成重症個案之危險因子包括：(1)發病年齡較小，(2)較高的白血球數目，(3)嚴重之血小板低下，(4)較高的 CRP 數值。這些新生兒一感染腸病毒即會發展成嚴重疾病甚至死亡的原因為母親在生產前一週得到 Coxsackievirus B3 感染，但來不及產生足夠的抗體經由胎盤保護胎兒。除此之外，臨床上疾病的嚴重度也與年齡、病毒的血清型、感染的病毒量及有無抗體有關 [11,12]。Abzug MJ et al 也曾提出造成新生兒腸病毒感染併發重症個案之危險因子包括(1) absence of neutralizing antibody to the infecting serotype, (2) maternal illness prior to or at delivery, (3) illness onset within the first few days of life, (4) multiorgan disease, (5) hepatic necrosis, and (6) specific infecting serotype with group B coxsackieviruses and echovirus 11 [13]。然而目前對於腸病毒造成新生兒的嚴重疾病之致病機轉、抗體血清流行病學及體內發炎反應，並沒有太多文獻上的描述。所以促使我們期望進行前瞻性、大規模的分子生物實驗，以期找出危險因子。

材料與方法

(I) 研究對象：

A.) Criteria for enrollment：

1. 因發燒或是臨床症狀似腸病毒感染(活動力降低、哭鬧不安、嗜睡、意識不清、食慾不振、抽蓄、黃疸、出血點或生命徵象不穩定)住至本院新生兒加護病房之新生兒，且其發病年齡限至在兩個月以內
2. 有臨床徵候且合併母親在生產前後有似感染症狀的新生兒
3. 有臨床徵候且合併家中有小孩腸病毒感染的新生兒
4. 出生週數大於或等於 32 週以及出生體重大於或等於 1500 公克

B.) Criteria for exclusion：

1. 確切診斷為泌尿道感染、腸胃炎、細支氣管炎、肺炎等細菌感染或其他病菌感染疾病造成發燒之新生兒
2. 有免疫缺陷(immunodeficiency)之新生兒
3. 有先天性心臟病(congenital heart disease)之新生兒
4. 有重大先天異常(major congenital anomaly)或染色體異常之新生兒
5. 有腸胃道異常或疾病影響藥物吸收之新生兒，如短腸症或壞死性腸炎
6. 診斷為人類免疫不全病毒 HIV 感染之新生兒

(II) 定義 [1-2,6,18-19]：

1. **輕症(Benign illness)**：非特異性發燒或無菌性腦膜炎
2. **重症(Severe disease)**：單一出現或合併有心肌炎、嚴重肝炎併發肝臟壞死及凝血功能異常、類敗血症合併休克
3. **非特異性發燒(Febrile illness)**：除發燒外，無其他臨床表徵
4. **無菌性腦膜炎(Aseptic meningitis)**：腦脊髓液檢查，其病毒培養長出腸病毒且無細菌感染
5. **心肌炎(Myocarditis)**：有心跳快速、心律不整、呼吸困難、血壓降低，胸部

X-ray 顯示心臟擴大，心電圖有心肌炎表現，心臟超音波呈現心室收縮不良 (ejection fraction < 50%)，並且其心肌酵素上升包括：Troponin-I > 0.4, CK-MB > 10.4mg/dl , CPK > 130mg/dl

6. **肝臟壞死及凝血功能異常(Hepatic necrosis with coagulopathy)**：有黃疸或肝腫大，且其肝炎合併肝功能異常(AST > 3 times upper limit of normal)、黃疸指數上升，並合併血小板低下(Platelet count < 100000/mm³)、全身性血管內凝血功能異常(prolonged PT and aPTT > 1.5 times upper limit of normal , elevated D-dimer)
7. **類敗血症合併休克(Sepsis-like with shock)**：臨床症狀嚴重，體內檢體有培養出腸病毒但無細菌感染的證據，且合併生命徵象不穩定包括低血壓、休克、全身性血管內凝血症

(III) 臨床資料收集：

收集因發燒或上述條件住至新生兒加護病房之新生兒其臨床資料，並建立在資料庫。臨床資料收集須包括：基本資料(demographic data)、接觸史(exposure history)，例如母親在生產前後有無感染症狀和家中有無小孩感染腸病毒、疾病發生症狀之年齡(age of disease onset)、臨床表徵(clinical symptoms and sign)、基本抽血檢查(laboratory data)、短期預後(short-term outcome)，例如死亡或存活、有無併發重症(出現敗血症、心肌炎、嚴重肝功能異常及凝血功能異常)或診斷為輕症(單純發燒或無菌性腦膜炎)、併發症(complication)，例如抽搐或膽汁鬱積。並且收集住院後，有無服用抗病毒藥物Pleconaril病患臨床表徵變化的情形、後續抽血檢查(laboratory data)之差別。以及服用Pleconaril病患有無相關副作用，例如過敏、皮膚疹、肝腎異常。

(IV) 基本實驗室檢驗：

檢驗研究對象的Hemogram和Biochemistry包括：血球計數和發炎指數(CBC/DC, CRP)、肝功能(AST, ALT, Bilirubin)、腎功能及電解質(BUN, Cr, Na, K, Cl, Ca)、血糖(Sugar)。並且送檢血液和尿液的細菌培養及喉頭和肛門的病毒培養。如果

懷疑研究對象有腦膜炎的可能性，例如哭鬧不安、嗜睡、意識不清、前囟門膨出，會加驗腦脊髓液檢測(cerebrospinal fluid study)。如果懷疑研究對象有發展成重症的可能性，例如嚴重黃疸、出血點、心跳加快、休克等，會加驗心肌酵素及凝血功能(CPK, CK-MB, Troponin-I, PT/APTT, D-dimer)。抽血時間為住院當時、第二天及第七天或出院。

(V) 分子生物實驗之抽血檢驗：

抽取研究對象血液共 4.5cc，分裝至紫色試管 3cc及金黃頭試管 1.5cc。抽血時間為住院當時、第二天及第七天或出院。

(VI) 危險因子分析的檢查作業流程：

除上訴臨床資料收集和基本抽血檢驗之外，在研究對象住院的第一天，會先用其喉頭、肛門拭子做病毒培養的檢體，以RT-PCR的方式偵測病毒的存在，期望於疾病的初期即可快速確認診斷有無腸病毒感染。病毒培養出腸病毒，其檢體也會同時以特異性的單株抗體用indirect immunofluorescence staining來進行病毒血清分型之鑑定。在住院第一天的同時，每個研究對象也會抽血(紫色試管 3cc及金黃頭試管 1.5cc)做分析，包括用Real-time PCR偵測viral load、用Neutralization test檢驗antibody titer、用ELISA分析cytokines and chemokine變化。如果研究對象被診斷為腸病毒感染之輕症會在住院的第七天或出院再追蹤Hemogram和Biochemistry，以及再抽血做viral load、antibody titer、cytokines的檢測。如為重症，不管有無施打免疫球蛋白(IVIG)或服用抗病毒藥Pleconaril，會在住院的第二天、第七天、第十四天或出院會再追蹤Hemogram和Biochemistry，以及再抽血做viral load、antibody titer、cytokines的檢測。每一病患在住院的第七天作喉頭、肛門拭子做病毒培養。

(VI) 分子生物實驗分析：

(1) **Molecular detection for identification**

用其喉頭、肛門拭子做病毒培養的檢體，以 **reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)** 的方式偵測病毒的存在。檢體會先利用 QIAamp

viral RNA Mini kit (Qiagen) 做 RNA extraction。再利用包含全腸病毒 (pan-enterovirus) 5'- noncoding region 的序列當 primer (5'-CCCCTGAATGCGGCTAATCC-3')，加上 reverse transcriptase 合成 cDNA。cDNA 再加上 reverse primer (5'-CAATTGTCAGGATAAGCAGCC-3') 和 Taq polymerase 施行 PCR。最後利用螢光探針(probe: 5'-FAM-CACGGACACCCAAAGTAGTCGGTTCC-TAMRA) 偵測病毒的存在。RT-PCR was performed in a Bio-Rad iCycler iQ Multicolor Realtime PCR Detection System (Bio-Rad Laboratores) for 40 cycles using TaqMan probe technology [20-22]。病毒培養的檢體也會同時以特異性的單株抗體用間接免疫螢光染色法(indirect immunofluorescence staining with enterovirus-specific monoclonal antibodies)來進行病毒血清分型之鑑定。

(2) Molecular detection for viral load

每位研究對象抽血 1.5cc，其血清檢體以 **real time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RRT-PCR)** 的方式偵測病毒量。檢體會先利用 QIAamp viral RNA Mini kit (Qiagen) 做 RNA extraction。再利用包含全腸病毒 (pan-enterovirus) 5'- noncoding region 的序列當 primer (5'-CCCCTGAATGCGGCTAATCC-3')，加上 reverse transcriptase 合成 cDNA。cDNA 再加上 reverse primer (5'-CAATTGTCAGGATAAGCAGCC-3') 和 Taq polymerase 施行 PCR。RRT-PCR was performed in a Bio-Rad iCycler iQ Multicolor Realtime PCR Detection System (Bio-Rad Laboratores) for 40 cycles using TaqMan probe technology [16]。最後用公式 $N_T = N_0 \times 2^t$ 算出病毒濃度。

(3) Antibodies titer measurement

每位研究對象抽血 1.5cc，其血清檢體以 **Neutralization test (NT)** 的方式來判定血清中和抗體效價。血清檢體先加熱至 56°C 30 分鐘使之不活化，之後再從 2 至 1024 等倍數系列稀釋。我們將 50 μ L 已稀釋的血清放置在

microtiter plates incubated 37°C 2 小時之後，再依序加入 50 μ L 50% tissue culture infective dose (TCID₅₀) 的研究計劃當年度流行之腸病毒菌株或是 Coxsackievirus B1、B3、echovirus 11 stain 等最常見造成新生兒重症的菌株。此 microtiter plates 再以橫紋肌肉瘤細胞(rhabdomyosarcoma cells: 8 x 10⁴ cells per mL)播種並培養 2 至 7 天。最後最高血清稀釋倍數之能完全阻止 cytopathic effect，即為該血清之中和抗體效價 [23]。

(4) Cellular immunity measurement

每位研究對象抽血 2 cc，其血清檢體以 **ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)** 的方式做血清免疫 cytokine 及 chemokine 反應。將病人的血漿 plasma 放置在含 EDTA-anticoagulated 試管，之後再儲存於-70 °C 環境直到需要分析時。利用 ELISA kit (Quantikine; R&D Systems)做 cytokine 分析，包括 proinflammatory cytokines (IL-6、IL-8、IFN- γ) 和 anti-inflammatory cytokines (IL-10、TGF- β 1)。最小偵測濃度(minimum detectable concentration)為 1 pg/mL(IL-6)、2 pg/mL(IL-8)、2pg/mL(IFN- γ)、3 pg/mL(IL-10)、7 pg/mL(TGF- β 1) [23-27]。

(VII) 統計分析：

以圖表列出各月份新生兒腸病毒感染之比率及其感染之血清型。以統計方式算出有腸病毒感染之平均病毒量及血清抗體效價，並且分析出有無腸病毒感染其兩者間免疫反應之差別。如果實行研究計畫的年度為非大流行期，此資料庫可作為血清流行病學的資訊和防疫政策的基礎。如果實行研究計畫的年度為大流行期，可以用統計方式分析出新生兒腸病毒感染之輕症與併發重症個案間血清型、病毒量、血清抗體、免疫反應之差異，以探尋出會發展成新生兒腸病毒重症的危險因子。所有統計方法皆以 SPSS, version 10.0 分析。以 χ^2 test 分析描述性變相，以 student *t* test 分析連續性變相。所有統計檢定皆為雙尾，*p* value < 0.05 被視為有統計上之意義。

新生兒腸病毒重症之危險因子分析的檢查作業流程

因發燒住院之新生兒 (Age < 2 month old) 臨床症狀似腸病毒感染、母親在生產前後有症狀或家中有小孩腸病毒感染的新生兒 Exclusion criteria: definitive UTI, AGE, Bronchiolitis, Congenital anomaly		
↓		
第一天		
1. 病歷書寫(請用範本): 病歷記載→入院記錄→Enterovirus Infection 醫囑開立(請用範本): 醫藥囑→輸入→本科範本→Enterovirus Infection →通知 Dr.黃宣蓉(PHS:1676)完成病人病歷、檢體收集及 Database 填寫 2. 檢驗項目: (1) CBC/DC, CRP, Sugar, BUN, Cr, Na, K, Cl, Ca, AST, ALT, Bil (D/T) (2) Blood culture, Urine culture, U/A, Rectal & Throat viral isolation 3. 血液檢體(紫頭管 3cc 金黃頭管 1.5cc)送病毒室給研究助理謝淑婷 (分機 8354): (1) Rapid molecular detection by RT-PCR (2) Identification of serotype by indirect immunofluorescence staining (3) Viral load by real-time RT-PCR (4) Antibody titer by Neutralization test (NT) (5) Cellular immunity by ELISA 4. 如果懷疑 meningitis, 請加驗: CSF study 如果懷疑 severe diseases, 請加驗: CPK, CK-MB, Troponin-I, PT/APTT, D-dimer		
Benign dz: Fbrile illness <i>Aseptic meningitis</i>	Severe dz: any or combined Sepsis like with Shock, Myocarditis, Hepatic necrosis with DIC	
	IVIG therapy	No IVIG therapy
	第二天 檢驗: CBC/DC, CRP, PT/APTT, AST, ALT, Bil (D/T), troponin I 第七天或出院 檢驗: CBC/DC, CRP, BUN, Cr, Na, K, Cl, Ca, AST, ALT, Bil (D/T), troponin I 紫頭管 3 cc, 黃頭管 1.5 cc	第二天 檢驗: CBC/DC, CRP, PT/APTT, AST, ALT, Bil (D/T), troponin I 第七天或出院 檢驗: CBC/DC, CRP, BUN, Cr, Na, K, Cl, Ca, AST, ALT, Bil (D/T), troponin I 紫頭管 3 cc, 黃頭管 1.5 cc
病患如出現 symptoms of severe dz 或 abnormal lab data, 即轉為重症流程。		

結果

一、預定完成工作項目及實際執行情形	
預定完成工作項目	實際執行情形
聘請專任研究助理	已聘請研究助理，並且已訓練實驗操作技能
聯絡採購研究計畫之儀器耗材	已依照預定進度完成
送交人體試驗倫理委員會	已同意臨床試驗計劃
建立實際計畫執行步驟之流程圖	已依照預定進度完成
統整規劃預收集研究病患之流行病學資料，並製作研究個案臨床資料之收集調查表，以建構資料庫	已依照預定進度完成
建立中心實驗室，冷凍庫設置、RT-PCR、ELISA 操作儀器、耗材採購	已依照預定進度完成
收集研究個案	已在今年五月至九月著手收集疑似腸病毒感染的個案，收集其血液檢體、喉頭、肛門拭子及流行病學資料。總共收集 59 個研究對象。
進行分子生物實驗分析	已著手做病毒培養及 RNA 萃取。目前實驗進度是做病毒量檢測。抗體量和免疫分析也會在器材材料具備後開始進行。

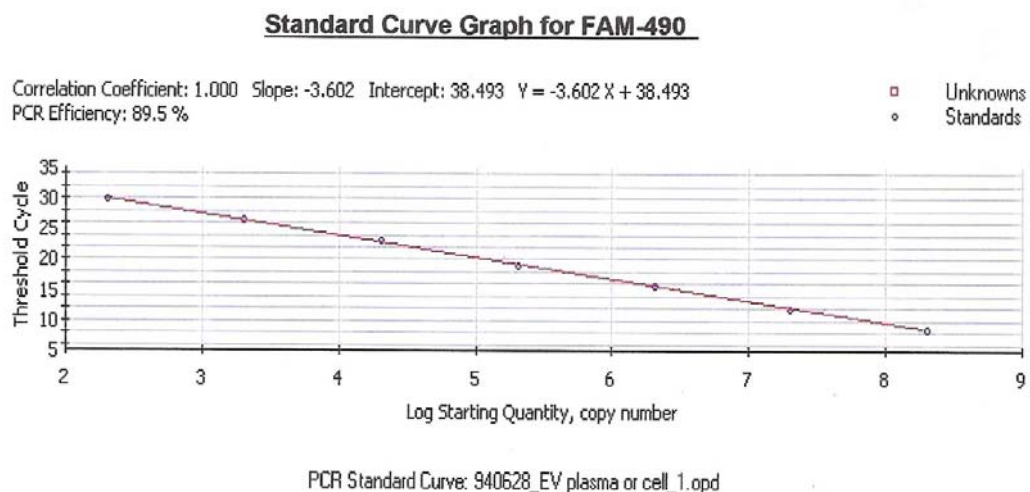
1. 本計畫經林口長庚紀念醫院人體試驗倫理委員會審核、修改後，已正式發文通過，同意依所提計畫進行臨床試驗計劃。
2. 2006 年 5 月 16 日~2006 年 9 月 30 日共收集 59 個因新生兒發燒住院病患的檢體。其中喉頭或肛門拭子做病毒培養只有 14 個(23.7%)病患培養出腸病毒。
3. 培養結果

ID	病毒培養結果	sex	birth date	檢體別	採檢日
8	Enterovirus(CB4)	F	2007/5/16	TH	2007/5/30
12	Enterovirus(Pan)	F	2007/5/3	RCT	2007/6/11
16	Enterovirus(Pan)	F	2007/5/22	RCT	2007/6/25
19	Enterovirus(Pan)	M	2007/5/3	TH	2007/6/23
19	Enterovirus(CA16)	M	2007/5/3	RCT	2007/6/23
27	Enterovirus(Pan)	F	2007/5/20	TH	2007/7/11
28	Enterovirus(Pan)	M	2007/7/5	TH	2007/7/12
36	Enterovirus(Echo 30)	F	2007/6/8	TH	2007/7/23
36	Enterovirus(Pan)	F	2007/6/8	RCT	2007/7/23
40	Enterovirus(Echo 6)	F	2007/5/31	RCT	2007/7/27
42	Enterovirus(Echo 30)	M	2007/7/6	TH	2007/8/1
42	Enterovirus(Echo 30)	M	2007/7/6	RCT	2007/8/1
43	Enterovirus(Pan)	M	2007/6/17	RCT	2007/8/6
44	Enterovirus(CA24)	M	2007/7/13	TH	2007/8/10
44	Enterovirus(CA24)	M	2007/7/13	RCT	2007/8/10
47	Enterovirus(Polio1)	M	2007/5/16	TH	2007/8/16
47	Enterovirus(Polio2)	M	2007/5/16	RCT	2007/8/16
50	Enterovirus(Pan)	M		TH	2007/8/27
56	Enterovirus(Pan)	F	2007/7/30	RCT	2007/9/7

在 19 個陽性病毒培養檢體中，9 個(47.4%)檢體來自喉頭培養，10 個(52.6%)檢體來自肛門培養。以特異性的單株抗體用間接免疫螢光染色法來進行病毒血清分型之鑑定，其血清型為 7 個 Panenterovirus、2 個 Echovirus30、1 個 Echovirus6、1 個 Coxsackievirus A16、1 個 Coxsackievirus A24、1 個 Coxsackievirus B4、1 個 poliovirus。

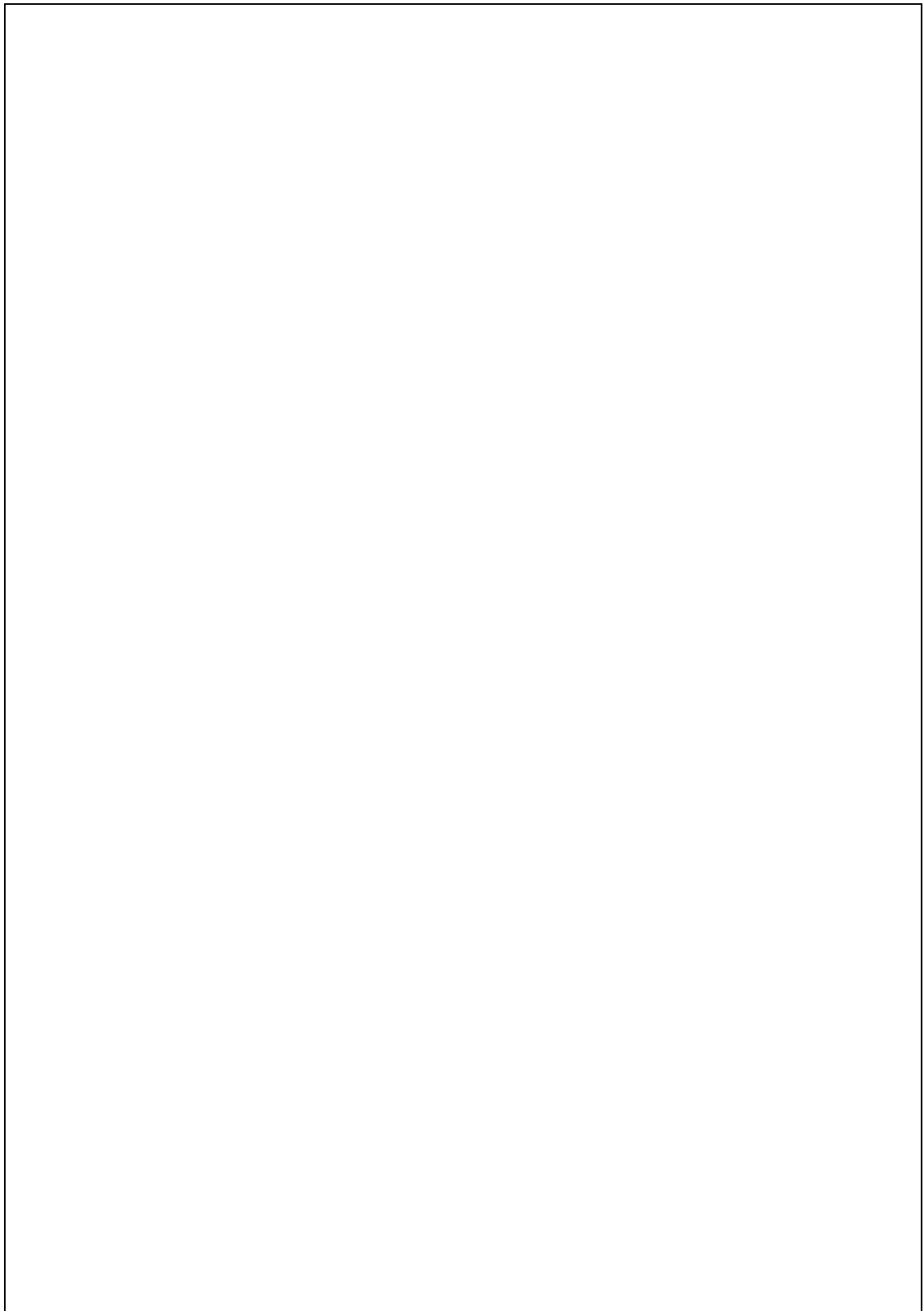
其它分子生物實驗正陸續進行中。包括以 Real-time RT-PCR 分析 **Viral load**，目前進度為算出及畫出其 standard curve。

1. 先將原倍的 EVPC(2×10^9) 序列稀釋成(2×10^8 、 2×10^7 、 2×10^6 、 2×10^5 、 2×10^4 、 2×10^3 、 2×10^2 、 2×10^1)
2. 將已稀釋的 EVPC(2×10^8 、 2×10^7 、 2×10^6 、 2×10^5 、 2×10^4 、 2×10^3 、 2×10^2 、 2×10^1) 做 Real-time RT-PCR。
3. 畫出其 standard curve。



4. 將 10^6 EVPC 分裝並冷凍於 -70°C 保存。
5. 將 10^6 EVPC 部份 PC 稀釋為 10^4 EVPC，同時將檢體、ENC、NTC、 10^6 EVPC 與 10^4 EVPC 作 Real-time RT-PCR。
6. 當 10^6 EVPC 與 10^4 EVPC1 的 Ct 值與 Standard Curve 中 10^6 EVPC 與 10^4 EVPC 的 Ct 值相接近時，表示此結果可被接受。
7. 將檢體的 Ct 值與 Standard Curve 比較進而換算出 Copy number，即可得知檢體的病毒量。

另外以 ELISA 作 Cellular immunity，目前進度為採購 kit 中。



討論

今年夏天並非有新生兒腸病毒的流行，在疑似個案的檢體數中，能夠真

正確定為新生兒腸病毒的個案數實在少之又少(23.7%)。再者這些確定診斷的個案也無一發展成重症病患。此為本研究主要的困難處。我們由間接免疫螢光染色法所做的病毒血清分型之鑑定，也可看出今年造成新生兒腸病毒感染的血清型並非較常引起嚴重的感染的 coxsackieviruses B1-5 及 echoviruses 9、11、19。

在分子生物實驗方面，因其實驗耗材較貴，所以會集中試驗個案檢體，一併操作處理。目前的進度尚在畫出要以 Real-time RT-PCR 分析 **Viral load** 的 standard curve。

參考文獻

1. Abzug MJ. Profile of enterovirus disease in the first two weeks of life. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:820-824.

2. Abzug MJ, Keyserling HL, Lee ML, et al. Neonatal enterovirus infection: virology, serology and effects of intravenous immune globulin. *Clin Infect Dis* 1995;20:1201-1206.
3. Hsiao CC, Tsao LY, Chen HN. Echovirus 11 sepsis in a neonate: report of one case. *Acta Paediatr Tw* 2003;44:104-105.
4. Hu JM, Su PH, Chan CJ, Chen JY. Neonatal meningitis caused by coxsackievirus B5. *Acta Paediatr Tw* 2004;45:229-31.
5. Kao YH, Hung HY, Chi H. Congenital coxsackievirus B5 infection: report of one case. *Acta Paediatr Tw* 2005;46:321-323.
6. Lin TY, Kao HT, Hsieh SH, Huang YC, Chiu CH, Chou YH, et al. Neonatal enterovirus infection: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:889-894.
7. Chow KC, Lee CC, Lin TY, et al. Congenital enterovirus 71 infection: a case study with virology and immunohistochemistry. *Clin Infect Dis* 2000;31:509-12.
8. Chiou CC, Liu WT, Chen SJ, et al. Coxsackievirus B1 infection in infants less than 2 months of age. *Am J Perinatol* 1998;15:155-159.
9. Ho M, Chen ER, Hsu KH, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. *N Engl J Med* 1999;341:929-935.
10. Chen JH, Chiu NC, Chang JH, et al. A neonatal echovirus 11 outbreak in an obstetric clinic. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38:332-337.
11. Dagan R, Menegus MA. Nonpolio enteroviruses and the febrile infant. In: Robarts HA, ed. Human Enterovirus infections. Washington, DC: American Society for Microbiology. 1995:239-54.
12. Modlin JF. Perinatal echovirus and group B coxsackievirus infections. *Clin Perinatol* 1988;15:233-46.
13. Abzug MJ. Presentation, diagnosis and management of enterovirus infection in neonates. *Pediatr Drugs* 2004;6:1-10.
14. Khetsuriani N, LaMonte A, Oberste MS, Pallansch M. Neonatal enterovirus infections reported to the national enterovirus surveillance system in the United States, 1983-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:889-893.
15. Morens DM. Enteroviral disease in early infancy. *J Pediatr* 1978;92:374-377.
16. Chang ML, Tsao KC, Huang CC, Yen MH, Huang CG, Lim TY. Coxsackievirus B3 in human milk. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:955-957.
17. Richter J, Koptides D, Tryfonos C, Christina C. Molecular typing of enteroviruses associated with viral meningitis in Cyprus, 2000-2002. *J Med Microbiol* 2006;55:1035-1041.
18. Nix WA, Oberste S, Pallansch MA. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original

- clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2006;44:2698-2704.
19. Chang LY, Hsiung CA, Lu CY, Lin TY, Huang FY, Lai YH, et al. Status of cellular rather than humoral immunity is correlated with clinical outcome of enterovirus 71. *Pediatric Research* 2006;60:466-471.
 20. Yang KD, Yang MY, Li CC, Lin SF, Chong MC, Wang CL, et al. Altered cellular but not humoral reactions in children with complicated enterovirus 71 infection in Taiwan. *J Infect Dis* 2001;183:850-856.
 21. Lin TY, Hsia SH, Huang YC, Wu CT, Chang LY. Proinflammatory cytokine reaction in enterovirus 71 infection of the central nervous system. *Clin Infect Dis* 2003;35:269-274.
 22. Wang SM, Lei HY, Huang KJ, Wu JM, Wang JR, Yu CK, et al. Pathogenesis of enterovirus 71 brainstem encephalitis in pediatric patients: roles of cytokines and cellular immune activation in patients with pulmonary edema. *JID* 2003;188:564-570.
 23. Sato M, Hosoya M, Honzumi K, Watanabe M, Ninomiya N, Shigeta S, et al. Cytokine and cellular inflammatory sequence in enteroviral meningitis. *Pediatrics* 2003;112:1103-1107.

計畫編號：DOH96-DC-1102

行政院衛生署九十六年度研究計畫

台灣地區腸病毒感染的危險因素分析

研究報告

執行機構：台灣大學醫院小兒部

計畫主持人：李秉穎

研究人員：金傳春

執行期間：96 年 1 月 1 日至 96 年 12 月 31 日

＊＊本研究報告僅供參考，不代表本署意見＊＊

目 錄

	頁 碼
封面	(1)
目錄	(2)
壹、中文摘要	(3)
貳、英文摘要	(4)
參、報告內容	
(一) 前言	(5-9)
(二) 研究對象與方法	(10-11)
(三) 結果	(12-14)
(四) 參考文獻	(15-18)
(五) 表	(19-27)
	共 27 頁

中文摘要

自從 1998 年台灣出現 78 位兒童死亡病例之後，腸病毒感染開始成為台灣重要的公衛議題。台灣以前對於腸病毒感染危險因素的研究，均採用個案對照研究，結果均未能發現明顯的因素。本研究計畫以各縣市腸病毒重症發生率為主體，分析各地區的流行病學特徵。

1998-2006 年間台灣各縣市(排除金馬地區)腸病毒重症於的發生，於各縣市之間有很大差異，而與急性肢體無力麻痺($P=0.034$)和日本腦炎呈明顯正相關($P=0.039$)。各縣市腸病毒重症發生率與每戶人數呈明顯正相關 ($P=0.026$)、與外籍配偶比率呈明顯負相關($P=0.026$)、與識字率呈負相關 ($P=0.003$)。

以糞口傳染為主的桿菌性痢疾與以蚊蟲傳染為主的登革熱，均與腸病毒重症無關，且有各自的危險因素，可見腸病毒重症並非藉由單純的糞口傳染散播。外籍配偶與識字率與腸病毒重症的相關性，均可能反映出城鄉差異，每戶人口數的相關性，則顯示居住地區擁擠實為腸病毒重症的危險因素之一。台灣傳統鄉村地區仍多見大家庭，這或許是腸病毒重症容易發生在部分縣市的重要因素之一。

關鍵詞：腸病毒、危險因素、傳染模式

英文摘要

Since the death of 78 children because of severe enterovirus (EV) 71 infections in 1998, EV has become a major issue in public health in Taiwan. Previous studies on the risk factors of severe EV infections were based on case-control method. However, all the results were inconclusive. The present study intends to analyze epidemiological data of different administrative areas to delineate whether there are some significant local features that may explain different incidence of severe EV infection in different areas.

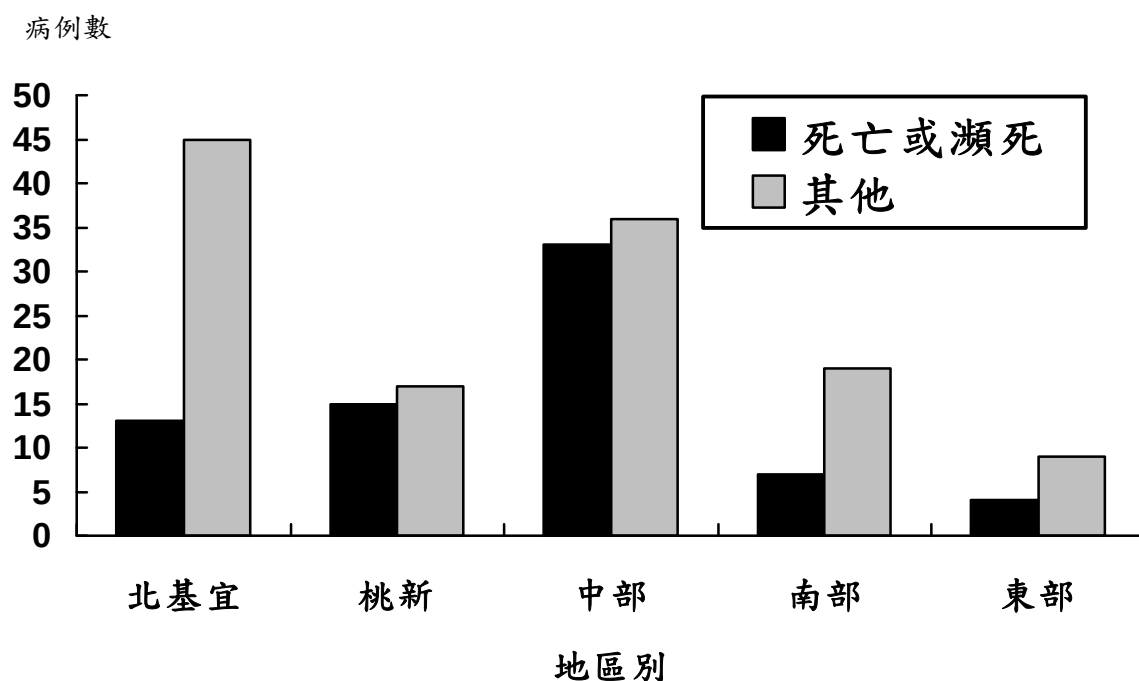
Based on data collected between 1998 and 2006, there was a great difference among the incidences of severe EV infections in children under 5 years of age in different cities and counties. The incidence of severe EV infections correlated positively with the incidence of acute flaccid paralysis ($P=0.034$) and Japanese encephalitis ($P=0.039$). Severe EV infection correlated positively with the average number of peoples per house ($P=0.026$), while it correlate negatively with the rate of foreign spouse ($P=0.026$) and the rate of literacy ($P=0.003$).

The incidence of severe EV infection did not correlate with either shigellosis that is transmitted fecal-orally or dengue fever that is transmitted by mosquitoes. The results indicate that the most important risk factor for severe EV infection is the crowdedness of living environment and a poor socioeconomic condition.

Key words: enterovirus, risk factor, mode of transmission

前言

腸病毒(enterovirus)為一種 RNA 病毒，一共有 67 種，包括小兒麻痺病毒(polio virus)、A 型克沙奇病毒(coxsackievirus A)、B 型克沙奇病毒(coxsackievirus B)、伊科病毒(echovirus)與腸病毒 68-71 型[1]。其中，腸病毒 71 型是目前已知腸病毒中最後被發現的一種，其致病力特別高，尤其容易造成神經系統的併發症[2-4]。在 1998 年台灣開始發生腸病毒 71 型嚴重感染之前，文獻記載只曾經出現過三次腸病毒 71 型的大規模疫情，包括 1975 年保加利亞、1978 年匈牙利與 1997 年馬來西亞[5-7]。自從 1998 年台灣出現 78 位兒童死亡病例之後，腸病毒感染開始成為台灣重要的公衛議題[8,9]。流行病學的分析顯示，腸病毒重症病例大多集中於台灣的兩個地區，包括台北縣、桃園縣、新竹縣一個集團，與台中縣、彰化縣另一個集團(圖一，[10])，其後數年腸病毒重症的通報資料，也發現每年的流行都以這兩個地區最為嚴重。



圖一、1998 年腸病毒感染嚴重病例之地區分佈 (北基包括基隆市、台北縣、台北市；桃新包括桃園縣、新竹縣、新竹市；中部包括苗栗縣、

台中縣、台中市、南投縣、雲林縣、彰化縣；南部包括嘉義縣、嘉義市、台南市、台南縣、高雄縣、高雄市、屏東縣；東部包括宜蘭縣、台東縣、花蓮縣)

為了瞭解腸病毒重症病例為何都集中在某些地區，國內已有數個研究嘗試分析其危險因素，但均未能獲得確實的答案，所以有必要繼續追查其原因，以作為腸病毒防治的依據。目前已知腸病毒重症的發生與某些宿主因素有關，包括年齡與性別。國內外的腸病毒 71 型重症大多發生於五歲以下兒童，而且男性多於女性[8,11]。此外，腸病毒感染在低經地位與鄉村地區有較高的盛行率[12]，也與居住擁擠有關 [13]，如同小兒麻痺病毒感染在經濟及衛生轉型時期，其個案數會增多。而在缺乏良好的小兒麻痺接種計畫時，小兒麻痺病例與衛生指標(例如新生兒死亡率)成反比[14]。美國一個新生兒的世代研究發現，腸病毒感染的危險因素是低社經地位，包括單親母親、早婚、家庭收入低與餵食牛奶，但與早產、有無周產期併發症、疾病暴露率、家戶大小及最近有否接種小兒麻痺疫苗無關[15]。1981 年美國邁阿密流行腸病毒 70 型，發現疾病發生率以貧窮及擁擠的地區為高，其他腸病毒 70 型的流行分析，也顯示社區的流行大多由在學學生感染而來，特別是幼童擁擠的教室[16]。以家庭中傳染的個案而言，受到暴露病毒量愈高者，小兒麻痺發病愈嚴重，此點也反映出居住擁擠的重要危險因素[17]。國內的研究也顯示，家庭成員的互相傳染，是腸病毒疫情擴大的重要因素[10,11]，所以腸病毒危險因素的分析，不只要比較社經地位的異同，也需要考慮家庭與學校因素。

人類是腸病毒唯一重要的傳染源，並不會有長期帶原現象，但腸病毒可在不同環境中檢測出來[18,19]，在中性酸鹼度、濕度高、低溫與有機質存在的環境，腸病毒可以存活好幾個月[20]。世界各地的地上水與地下水都曾分離出腸病毒，在地下水溫度較低的熱帶，腸病毒存活時間

較長。下水道工人比公路維修工人有較高的腸病毒抗體盛行率，證實水中污染腸病毒所導致職業感染的風險[21]。以都市飲用水加氯的濃度，在餘氯量 0.2-0.4 ppm、pH 值 7 下處理腸病毒，並不足以完全殺死腸病毒[20]，所以腸病毒是否可由飲水傳染，一直是公衛界關切的問題，也曾經有些報告發現水源污染腸病毒是爆發流行的可能因素[22]。以從前曾被命名為腸病毒 72 型的 A 型肝炎為例，其糞口傳染的途徑類似其他腸病毒，而其流行顯然與非自來水的使用有關[23]，泰國的研究則發現 A 型肝炎的相關因素包括家庭月收入、家中成員數、用肥皂洗手、有無控制昆蟲與鼠類[24]。台灣以前的 A 型肝炎都發生在不用自來水的山地鄉，也與社經地位有關，顯示水源是腸病毒感染危險因素分析中不可忽略的問題 [25,26]。

腸病毒可從呼吸道與腸胃道分離出來，所以一般人認為其傳染途徑應該都跟小兒麻痺病毒一樣，主要藉由糞口傳染，次要可能也可藉由飛沫傳染。但根據國內對於腸病毒 71 型的研究則顯示，該型病毒感染後前一週，咽部病毒分離率較高，一段時間過後，則以糞便之病毒分離率較高 [11]。這些觀察顯示腸病毒 71 型與其他會造成上呼吸道發炎的腸病毒，在發病初期可能可以藉由飛沫傳染，這也可能是腸病毒感染很難藉由公共衛生進步加以根除的一個重要因素。此外，SARS 病毒與流感病毒這類主要藉由飛沫傳染的病毒，也可藉由間接接觸受到污染的器物傳染 [27, 28]。在調查腸病毒感染的危險因素時，可以同時分析各種傳染病之傳染途徑異同，可藉由仔細的資料分析驗證環境因素與各種傳染途徑之互動性，乃至於傳染病發生率之間的關係。

台灣自從設立定點醫師監視系統與合約實驗室的病毒監測以後，腸病毒臨床病例、腸病毒分離數、類流感病例、流感病毒分離數、A 型肝炎病例等，都有全國性的本土性資料。可在研究腸病毒感染危險因素之

時，同時分析其他重要傳染病發生率的地區性差異，以獲得更深入的結論。其中，如果流感的數據可作為飛沫與間接接觸傳染的對照，與腸病毒作比對，將可驗證飛沫傳染對於腸病毒感染的重要性。A 型肝炎數據則可作為糞口傳染的對照，與腸病毒作比對，將可驗證糞口傳染對於腸病毒感染的重要性。

腸病毒感染的嚴重程度有各人之間嚴重度的差異，在分析這些環境與個人因素時，必須將重症與輕症作一區別，根據臨床症狀的嚴重程度，觀察各因素對疾病嚴重度是否有影響。此外，前述腸病毒可能藉由飛沫傳染之推測，不一定適用於所有腸病毒，因為我們尚未確知沒有疱疹性咽峽炎、手足口病等上呼吸道病變的腸病毒，在呼吸道是否也有足夠的病毒量造成飛沫傳染。所以也需要根據不同腸病毒的臨床表徵與病毒型別作分析，以瞭解各重腸病毒之間可能的差異。

此外，疾病管制局所公布的腸病毒病例檔案僅有重症病例分佈，卻沒有完整的感染與輕症病例的數據，所以本計畫也將探討不同區域幼稚園及家庭之腸病毒 71 型感染盛行率及發生率是否有不同，又是否有危險因子及環境因子造成台灣不同地區不同腸病毒 71 型發生率，所以除了使用疾病管制局的病例資料外，於特定地區作血清流行病學調查研究，也可進一步證實此型腸病毒的地區分佈傾向。

台灣以前對於腸病毒感染危險因素的研究，都採用個案對照研究，亦即比較同一地區背景相似的重症與輕症病例，或與同一地區的正常兒童比較，結果均未能發現明顯的因素。既然腸病毒重症病例每年都好發於某些地區，顯示該地區可能具有某種與其他地區不同的流行病學特徵，所以應該思考以地區(亦即縣市)為分野，分析不同地區的各種流行病學特徵，才可能發現地區聚集的危險因素。所以本研究計畫以腸病毒重症病例為主體，一方面分析這些資料有否同樣的地區分佈趨勢，一方

面分析各地區的流行病學特徵，以找出真正的危險因素。根據一些比較零星的資料，做過初步分析後，的確發現不同地區確實的某因素可能有些相關性，需要更詳盡的資料以進一步驗證這危險因素的正確性。

研究對象與方法

[疾病管制局病例資料]

1. 與疾病管制局合作，進行下列病例資料分析：

- a. 1998 年至 2006 年，台灣腸病毒重症個案於各縣市的病例數。
1999 年以後，以腸病毒防治會議專家審查通過者為準。1998 年專家審查制度尚未建立，所以所有通報重症病例均列入統計。這些資料為本研究的重點研究對象，並比較腸病毒 71 型與其他不同臨床表現間，縣市分佈的傾向。
- b. 收集各年度各縣市 1998 年以後猩紅熱的病例數，此資料為飛沫傳染病之對照，目的在分析腸病毒傳染模式，驗證其與猩紅熱的流行模式是否一致。
- c. 收集各年度各縣市 1998 年以後登革熱的病例數，此資料為蚊蟲媒介傳染病之對照，目的在分析腸病毒傳染模式，驗證其與登革熱這種以病媒蚊傳染為主的流行模式不一樣。
- d. 收集各年度各縣市 1998 年以後桿菌性痢疾的病例數，此資料為腸胃道疾病糞口傳染之對照，目的在分析腸病毒傳染模式，是否與桿菌性痢疾這種以糞口傳染為主的流行模式一致。
- e. 收集各年度各縣市 1998 年以後其他法定傳染病的病例數，分析各種傳染病的危險因素異同。

2. 以各縣市為單位進行分析。

[流行病學特徵資料]

由內政部等各相關單位與統計文件，收集各縣市的各項人文資料，包括原住民比率、人口總數、五歲以下人口數、十五歲以下人口人口密度、每戶平均人數、外籍配偶比率、一歲以下嬰兒死亡率、幼稚園密度、

幼稚園利用率、托兒所密度、托兒所利用率、識字率、高等教育比率、自來水普及率、家戶平均收入、紫外線照射量、平均氣溫、相對濕度、降雨量、病媒蚊指數等級 1、出生母乳餵哺率、滿月母乳餵哺率、4 月母乳餵哺率、6 月母乳餵哺率、出生混合餵哺率、滿月混合餵哺率、4 月混合餵哺率、6 月混合餵哺率與其他任何可能有關的數據。

[統計分析]

1. 發生率的計算，以年中人口數為分母。
2. 變數分析時，以各年發生率的平均值為計算標準。
3. 將問卷及實驗室資料檔合併後，利用 SAS 9.1 for Windows 進行統計分析。用不同地區分層，分別用 t-test 對連續變項、Chi-square test 對類別變相做危險因子的分析。當單因子變相顯著時，進而用 Forward stepwise multiple logistic regression 來控制干擾因子得到調整後的 odds ratio 值。
4. 分析腸病毒併發重症、一般腸病毒感染、類流感、A 型肝炎等疾病，在各縣市的發生率是否有一致的趨勢。
5. 分析各種流行病學特徵在各地區的異同，並與疾病指標數據作相關性分析。
6. 同時作有母數與無母數相關性統計，以統計驗證資料是否符合常態分佈。若否，則結論以無母數分析的結果為準。

結果

台灣各縣市(排除金馬地區)腸病毒重症於 1998-2006 年的確定病例數，於各縣市之間有很大差異。其五歲以下兒童發生率由高而低依序為：嘉義縣、彰化縣、臺南縣、臺南市、嘉義市、雲林縣、高雄縣、高雄市、苗栗縣、南投縣、屏東縣、新竹市、澎湖縣、宜蘭縣、桃園縣、臺中縣、臺北縣、臺中市、基隆市、新竹縣、花蓮縣、臺東縣、臺北市 (表一)。與其他法定傳染病的關係上，腸病毒重症發生率與急性肢體無力麻痺呈明顯正相關 ($P=0.034$)，與日本腦炎也呈明顯正相關($P=0.039$ ；表二)。

在包括原住民比率、人口總數、五歲以下人口數、十五歲以下人口人口密度、每戶平均人數、外籍配偶比率、一歲以下嬰兒死亡率、幼稚園密度、幼稚園利用率、托兒所密度、托兒所利用率、識字率、高等教育比率、自來水普及率、家戶平均收入、紫外線照射量、平均氣溫、相對濕度、降雨量、病媒蚊指數等級 1、出生母乳餵哺率、滿月母乳餵哺率、4 月母乳餵哺率、6 月母乳餵哺率、出生混合餵哺率、滿月混合餵哺率、4 月混合餵哺率、6 月混合餵哺率等各縣市流行病學特徵的分析中，各縣市腸病毒重症發生率與每戶人數呈明顯正相關 ($P=0.026$)、與外籍配偶比率呈明顯負相關($P=0.026$)、與識字率呈負相關 ($P=0.003$ ；表三)。

與腸病毒重症有相關性的兩種法定傳染病之中，與急性無力肢體麻痺有相關性的流行病學特徵包括五歲以下兒童數(正相關； $P=0.04$)、平均氣溫 (正相關； $P=0.048$)、4 月純母乳餵哺率 (負相關； $P=0.047$)、6 月純母乳餵哺率 (負相關； $P=0.032$)、與 6 月混合餵哺率 (負相關； $P=0.041$) (表四)。與日本腦炎確定病例數有相關性的流行病學特徵則包括人口密度 (負相關； $P=0.012$)、每戶人數 (正相關；

P=0.009)、嬰兒死亡率 (正相關; P=0.032)、幼稚園密度 (負相關; P=0.010)、托兒所密度 (托兒所密度; P=0.05)、高等教育比率 (負相關; P=0.032)、家戶平均收入 (負相關; P=0.026) (表五)。

做為蚊蟲傳染途徑媒介對照的登革熱，與之有關的流行病學特徵包括紫外線照射量 (正相關; P=0.013)、平均氣溫 (正相關; P<0.001)病媒蚊指數等級 1(正相關; P=0.002) (表六)。

做為糞口傳染途徑媒介對照的桿菌性痢疾，與之有關的流行病學特徵包括原住民比率 (正相關; P=0.001)、人口密度 (負相關; P=0.003)、嬰兒死亡率 (正相關; P=0.024)、幼稚園密度(負相關; P=0.012)、托兒所密度 (負相關; P=0.010)、自來水普及率 (負相關; P=0.061)、平均氣溫 (負相關; P=0.042) (表七)。

作為飛沫傳染媒介對照的猩紅熱確定病例，各個流行病學特徵均與之無關 (表八)。可以飛沫或接觸傳染的水痘，則與外籍配偶 (正相關; P=0.032)、十五歲以下兒童數 (負相關; P=0.041)有關 (表九)。

結論與建議

本研究的方法是以以人為的行政區域劃分縣市為單位，然後用各縣市的疾病發生率與流行病學特徵作統計分析，可能會受到人為因素的影響。在這種統計中，各縣市的人口數與地理區域不同，但在統計中的權重卻一致，這是本研究方法無法避免的限制之一。疾病發生率資料來自醫師通報，這種數據會受到通報率影響，這也是無法避免的一種限制。此外，各種回歸分析的因素中，有許多同質性的因素可能發生互相干擾的現象。例如城鄉之間的差異，可以表現在人口密度、每戶人數、幼稚園或托兒所密度等許多層面。所以，這些因素的相關性或許只反映出城鄉的差異性而不一定是所分析的因素本身引起疾病發生率不同。

綜觀研究結果，腸病毒重症發生率的縣市分佈較類似急性肢體無力麻痺，這可能表示腸病毒為急性肢體無力麻痺的重要原因之一；腸病毒重症與日本腦炎確定病例的相關性，則可能因為這兩種疾病都比較容易發生在鄉村地區。以糞口傳染為主的桿菌性痢疾與以蚊蟲傳染為主的登革熱，均與腸病毒重症無關，且有各自的危險因素，可見腸病毒重症並非藉由單純的糞口傳染散播。以飛沫傳染為主的猩紅熱與以飛沫或接觸傳染為主的水痘，則沒有很明顯的一致性危險因素。可能原因之一是這兩種疾病的發生率都很高，所以不容易找出危險因素。外籍配偶與識字率與腸病毒重症的相關性，均可能反映出城鄉差異，每戶人口數的相關性，則顯示居住地區擁擠實為腸病毒重症的危險因素之一。台灣傳統鄉村地區仍多見大家庭，這或許是腸病毒重症容易發生在部分縣市的重要因素之一。

參考文獻

1. Brooks GF, Butel JS, Ornston LN, et al. Medical Microbiology. 12th eds. Appleton & Lange, East Norwalk, Nonnecticut. 1995; 410-23.
2. Hsiung GD, Wang JR. Enterovirus infections with special reference to enterovirus 71. J Microbiol Immunol Infect 2000; 33:1-8.
3. Ishimaru Y, Nakano S, Yamaoka K, Takami S. Outbreak of hand, foot, and mouth disease by enterovirus 71: high incidence of complication disorder of central nervous system. Arch Dis Child 1980; 55:583-8.
4. Landry ML, Silvia NS, Cohen S, Bogue CY. Fatal enterovirus type 71 infection: rapid detection and diagnostic pitfalls. Pediatr Infect Dis J 1995; 14:1095-100.
5. Chumakov M, Voroshilova M, Shindarov L, et al. Enterovirus 71 isolated from cases of epidemic poliomyelitis-like disease in Bulgaria. Arch Virol 1979; 60:329-40.
6. Nagy G, Takatsy S, Kukan E, Mihaly I, Domok I. Virological diagnosis of enterovirus type 71 infection: experiences gained during an epidemic of acute CNS diseases in Hungary in 1978. Arch Virol 1982;71:217-27.
7. AbuBaker S, Chee HT, Al-Kobaisi MF, Xiaoshan J, Chua KB, Lam SK. Identification of enterovirus 71 isolate from an outbreak of hand, foot, and mouth disease (HFMD) with fatal cases of encephalomyelitis in Malaysia. Virus Res 1999; 61:1-9.
8. Lin TY, Twu SJ, Ho MS, Chang LY, Lee CY. Enterovirus 71 outbreaks, Taiwan: occurrence and recognition. Emerging Infectious Diseases. 2003;9(3):291-3.
9. Ho M, Chen ER, Hsu KH, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. New England Journal of Medicine. 1999;341(13):929-35, 1999.

10. Chang LY, King CC, Hsu KH, et al. Risk factors of enterovirus 71 infection and associated hand, foot, and mouth disease/herpangina in children during an epidemic in Taiwan. *Pediatrics* 2002;109(6):e88.
11. Chang LY, Tsao KC, Hsia SH, et al. Transmission and clinical features of enterovirus 71 infections in household contacts in Taiwan. *JAMA* 2004; 291(2):222-7.
12. Gaspar M, Morais A, Brumana L, Stella AA. Outbreak of poliomyelitis in Angola. *Journal of Infectious Diseases* 2000;181(5):1776-9.
13. Chou MY, Malison MD. Outbreak of acute hemorrhagic conjunctivitis due to coxsackie A24 variant--Taiwan. *American Journal of Epidemiology* 1988; 127(4):795-800.
14. Melnick JL. Enteroviruses. In: Evans AS, ed. *Viral Infection of Humans, Epidemiology and Control*. 3rd eds. Plenum, New York 1989; 191-263.
15. Jenista JA, Powell KR, Menegus MA. Epidemiology of neonatal enterovirus infection. *J Pediatr* 1984; 104:685-90.
16. Patriarca PA, Onorato IM, Skilar VE, et al. Acute hemorrhagic conjunctivitis: investigation of a larger-scale community outbreak in Dade County, Florida. *JAMA* 1983; 249:1283-9.
17. Nielsen NM, Aaby P, Wohlfahrt J, Pedersen JB, Melbye M, Molbak K. Intensive exposure as a risk factor for severe polio: a study of multiple family cases. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2001;33(4):301-5.
18. Cho HB, Lee SH, Cho JC, Kim SJ. Detection of adenoviruses and enteroviruses in tap water and river water by reverse transcription multiplex PCR. *Canadian Journal of Microbiology* 2000;46(5):417-24.
19. Gilgen M, Wegmuller B, Burkhalter P et al. Reverse transcription PCR to detect enteroviruses in surface water. *Applied & Environmental*

- Microbiology 1995; 61(4):1226-31.
20. Feachem R, Garelick H, Slade J. Enteroviruses in the environment. Trop Dis Bull 1981; 78:185-230.
21. Clark CS, Bjornson AB, Schiff GM, et al. Sewage worker's syndrome. Lancet 1977; i(8019):1009.
22. Ali MA, Abdel-Dayem TM. Myocarditis: an expected health hazard associated with water resources contaminated with Coxsackie viruses type B. International Journal of Environmental Health Research 2003;13(3):261-70.
23. Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. Epidemiology & Infection 2004;132(6):1005-22.
24. Luksamijarulkul P, Tongpradit S, Vatanasomboon P, Utrarachkij F. Sero-epidemiological study of hepatitis A virus infection among hill-tribe youth and household environmental sanitation, a hill-tribe community in northern Thailand. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health 2003;34(3):569-76.
25. Wu JS, Lu CF, Wu LZ, et al. Changing seroepidemiology of hepatitis A virus infection between two regions in Taiwan differing in socioeconomic status. Journal of the Formosan Medical Association 1993;92(9):812-5.
26. Tzen KT, Chang MH, Tsen YJ, Lee CY, Chen DS. Hepatitis A virus infection in Taipei City in 1989. Journal of the Formosan Medical Association 1991;90(2):138-40.
27. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Chan KS, Tang BS, Tsang TH, Chan KH, Yuen KY. Viral load distribution in SARS outbreak. Emerging Infectious Diseases 2005;11(12):1882-6.
28. Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza: implications for control in health care settings. Clinical Infectious

Diseases2003;37(8):1094-101.

表一・1998-2006 年各縣市五歲以下兒童腸病毒重症確定病例發生率

縣市	五歲以下人口數 (1998-2006 年平均値)	腸病毒重症確定病例發生率 (/100,000 五歲以下兒童/年)
嘉義縣	35608.56	69.83198
彰化縣	83696.33	65.63832
臺南縣	62231.78	65.04683
臺南市	39508.00	54.15729
嘉義市	15203.22	41.84054
雲林縣	46831.56	39.51406
高雄縣	72758.67	30.99703
高雄市	80358.33	21.5889
苗栗縣	35059.33	21.44272
南投縣	32786.11	19.40185
屏東縣	53152.00	18.49565
新竹市	25750.33	17.96583
澎湖縣	5285.667	16.81697
宜蘭縣	27749.67	16.67142
桃園縣	122126.9	14.6788
臺中縣	97769.22	13.0125
臺北縣	201623.7	12.61977
臺中市	62981.11	11.9364
基隆市	21140.11	10.94191
新竹縣	33938.89	10.22337
花蓮縣	20701.44	8.380325
臺東縣	15019.44	7.700455
臺北市	150310.9	6.155592

表二・1998-2006 年各縣市五歲以下兒童腸病毒重症確定病例發生率
與其他法定傳染病的相關性

	R 值*	t 值*	P 值*
侵襲性腦膜炎球菌感染	-0.039	-0.177	NS
傷寒	-0.240	-1.135	NS
急性肢體無力麻痺	0.444	2.269	0.034
桿菌性痢疾	-0.268	-1.273	NS
阿米巴痢疾	-0.038	-0.173	NS
流感重症	-0.151	-0.699	NS
猩紅熱	0.090	0.412	NS
A 型肝炎	-0.091	-0.417	NS
水痘	-0.213	-0.998	NS
侵襲性 b 型嗜血桿菌感染	0.062	0.283	NS
登革熱	0.101	0.464	NS
開放性結核	0.245	1.159	NS
日本腦炎	0.433	2.199	0.039

*Spearman rank regression.

表三・1998-2006 年各縣市五歲以下兒童腸病毒重症確定病例發生率與各縣市流行病學特徵的相關性

	R 值*	t 值*	P 值*
原住民比率	-0.393	-1.958	NS
人口數	0.251	1.191	NS
人口密度	-0.036	-0.163	NS
每戶人數	0.463	2.395	0.026
外籍配偶	-0.458	-2.363	0.028
五歲以下兒童數	0.252	1.195	NS
十五歲以下兒童數	0.192	0.898	NS
嬰兒死亡率	-0.175	-0.815	NS
幼稚園密度	0.014	0.065	NS
幼稚園利用率	0.078	0.360	NS
托兒所密度	0.033	0.149	NS
托兒所利用率	-0.190	-0.888	NS
識字率	-0.596	-3.398	0.003
高等教育比率	-0.284	-1.357	NS
自來水普及率	0.092	0.422	NS
家戶平均收入	-0.269	-1.278	NS
紫外線照射量	0.227	1.066	NS
平均氣溫	0.236	1.001	NS
相對濕度	0.163	0.681	NS
降雨量	-0.290	-1.249	NS
病媒蚊指數等級 1	0.243	1.149	NS
出生母乳餵哺率	-0.328	-1.167	NS
滿月母乳餵哺率	-0.304	-1.464	NS
4 月母乳餵哺率	-0.345	-1.682	NS
6 月母乳餵哺率	-0.321	-1.551	NS

*Spearman rank regression.

表四・1998-2006 年各縣市急性無力肢體麻痺確定病例發生率與各縣市流行病學特徵的相關性

	R 值*	t 值*	P 值*
原住民比率	-0.109	-0.501	NS
人口數	0.402	2.014	NS
人口密度	0.055	0.254	NS
每戶人數	0.114	0.524	NS
外籍配偶	0.001	0.005	NS
五歲以下兒童數	0.431	2.188	0.040
十五歲以下兒童數	0.398	1.989	NS
嬰兒死亡率	-0.021	-0.095	NS
幼稚園密度	0.010	0.048	NS
幼稚園利用率	0.064	0.295	NS
托兒所密度	0.110	0.506	NS
托兒所利用率	0.069	0.318	NS
識字率	-0.107	-0.494	NS
高等教育比率	-0.121	-0.557	NS
自來水普及率	-0.027	-0.122	NS
家戶平均收入	0.045	0.209	NS
紫外線照射量	0.106	0.488	NS
平均氣溫	0.458	2.126	0.048
相對濕度	-0.314	-1.364	NS
降雨量	-0.031	-0.127	NS
病媒蚊指數等級 1	0.244	1.153	NS
出生母乳餵哺率	-0.101	-0.467	NS
滿月母乳餵哺率	-0.227	-1.067	NS
4 月母乳餵哺率	-0.418	-2.109	0.047
6 月母乳餵哺率	-0.448	-2.294	0.032

*Spearman rank regression.

表五・1998-2006 年各縣市日本腦炎確定病例發生率與各縣市流行病學特徵的相關性

	R 值*	t 值*	P 值*
原住民比率	0.192	0.898	NS
人口數	-0.147	-0.682	NS
人口密度	-0.516	-2.757	0.012
每戶人數	0.535	2.901	0.009
外籍配偶	-0.157	-0.730	NS
五歲以下兒童數	-0.067	-0.309	NS
十五歲以下兒童數	-0.136	-0.631	NS
嬰兒死亡率	0.447	2.291	0.032
幼稚園密度	-0.523	-2.812	0.010
幼稚園利用率	-0.151	-0.699	NS
托兒所密度	-0.408	-2.046	0.053
托兒所利用率	-0.292	-1.399	NS
識字率	-0.265	-1.257	NS
高等教育比率	-0.447	-2.291	0.032
自來水普及率	-0.377	-1.863	NS
家戶平均收入	-0.464	-2.401	0.026
紫外線照射量	0.257	1.220	NS
平均氣溫	0.187	0.787	NS
相對濕度	0.051	0.211	NS
降雨量	-0.158	-0.661	NS
病媒蚊指數等級 1	0.307	1.480	NS
出生母乳餵哺率	-0.211	-0.987	NS
滿月母乳餵哺率	0.133	0.615	NS
4 月母乳餵哺率	0.182	0.848	NS
6 月母乳餵哺率	0.141	0.654	NS

*Spearman rank regression.

表六・1998-2006 年各縣市登革熱確定病例發生率與各縣市流行病學特徵的相關性

	R 值*	t 值*	P 值*
原住民比率	-0.242	-1.143	NS
人口數	0.336	1.632	NS
人口密度	0.322	1.557	NS
每戶人數	-0.305	-1.467	NS
外籍配偶	-0.096	-0.444	NS
五歲以下兒童數	0.349	1.706	NS
十五歲以下兒童數	0.351	1.717	NS
嬰兒死亡率	-0.144	-0.668	NS
幼稚園密度	0.279	1.331	NS
幼稚園利用率	0.082	0.377	NS
托兒所密度	0.317	1.533	NS
托兒所利用率	0.104	0.478	NS
識字率	0.077	0.354	NS
高等教育比率	0.193	0.900	NS
自來水普及率	0.217	1.021	NS
家戶平均收入	-0.049	-0.227	NS
紫外線照射量	0.511	2.723	0.013
平均氣溫	0.897	8.372	0.000
相對濕度	-0.412	-1.862	NS
降雨量	-0.419	-1.904	NS
病媒蚊指數等級 1	0.609	3.516	0.002
出生母乳餵哺率	-0.195	-0.910	NS
滿月母乳餵哺率	-0.061	-0.279	NS
4 月母乳餵哺率	-0.005	-0.025	NS
6 月母乳餵哺率	-0.010	-0.045	NS

*Spearman rank regression.

表七・1998-2006 年各縣市桿菌性痢疾確定病例發生率與各縣市流行病學特徵的相關性

	R 值*	t 值*	P 值*
原住民比率	0.635	3.771	0.001
人口數	-0.160	-0.743	NS
人口密度	-0.593	-3.375	0.003
每戶人數	0.093	0.428	NS
外籍配偶	0.294	1.408	NS
五歲以下兒童數	-0.081	-0.373	NS
十五歲以下兒童數	-0.152	-0.706	NS
嬰兒死亡率	0.470	2.442	0.024
幼稚園密度	-0.513	-2.737	0.012
幼稚園利用率	-0.107	-0.492	NS
托兒所密度	-0.527	-2.839	0.010
托兒所利用率	-0.187	-0.871	NS
識字率	0.238	1.124	NS
高等教育比率	-0.208	-0.972	NS
自來水普及率	-0.396	-1.978	0.061
家戶平均收入	0.037	0.168	NS
紫外線照射量	-0.279	-1.331	NS
平均氣溫	-0.470	-2.193	0.042
相對濕度	0.225	0.953	NS
降雨量	0.430	1.962	NS
病媒蚊指數等級 1	-0.413	-2.078	NS
出生母乳餵哺率	0.347	1.695	NS
滿月母乳餵哺率	0.271	1.289	NS
4 月母乳餵哺率	0.111	0.510	NS
6 月母乳餵哺率	0.122	0.561	NS

*Spearman rank regression.

表八・1998-2006 年各縣市猩紅熱確定病例發生率與各縣市流行病學特徵的相關性

	R 值*	t 值*	P 值*
原住民比率	0.166	0.771	NS
人口數	0.014	0.066	NS
人口密度	-0.067	-0.306	NS
每戶人數	-0.030	-0.138	NS
外籍配偶	-0.342	-1.666	NS
五歲以下兒童數	0.090	0.414	NS
十五歲以下兒童數	0.054	0.249	NS
嬰兒死亡率	0.111	0.510	NS
幼稚園密度	-0.030	-0.136	NS
幼稚園利用率	0.229	1.079	NS
托兒所密度	0.060	0.277	NS
托兒所利用率	0.208	0.972	NS
識字率	0.103	0.474	NS
高等教育比率	0.104	0.478	NS
自來水普及率	0.064	0.295	NS
家戶平均收入	0.226	1.065	NS
紫外線照射量	-0.177	-0.824	NS
平均氣溫	-0.046	-0.189	NS
相對濕度	-0.128	-0.534	NS
降雨量	-0.067	-0.276	NS
病媒蚊指數等級 1	0.103	0.473	NS
出生母乳餵哺率	0.068	0.313	NS
滿月母乳餵哺率	0.128	0.591	NS
4 月母乳餵哺率	0.048	0.220	NS
6 月母乳餵哺率	0.017	0.077	NS

*Spearman rank regression.

表九・1998-2006 年各縣市水痘確定病例發生率與各縣市流行病學特徵的相關性

	R 值*	t 值*	P 值*
原住民比率	0.164	0.762	NS
人口數	-0.418	-2.109	NS
人口密度	-0.136	-0.631	NS
每戶人數	0.120	0.552	NS
外籍配偶	0.447	2.293	0.032
五歲以下兒童數	-0.293	-1.407	NS
十五歲以下兒童數	-0.429	-2.175	0.041
嬰兒死亡率	0.043	0.199	NS
幼稚園密度	-0.083	-0.382	NS
幼稚園利用率	-0.193	-0.900	NS
托兒所密度	-0.142	-0.659	NS
托兒所利用率	0.011	0.050	NS
識字率	0.115	0.529	NS
高等教育比率	-0.180	-0.838	NS
自來水普及率	-0.235	-1.109	NS
家戶平均收入	-0.052	-0.240	NS
紫外線照射量	-0.056	-0.259	NS
平均氣溫	-0.017	-0.069	NS
相對濕度	-0.101	-0.419	NS
降雨量	-0.201	-0.847	NS
病媒蚊指數等級 1	-0.022	-0.100	NS
出生母乳餵哺率	-0.046	-0.213	NS
滿月母乳餵哺率	-0.226	-1.065	NS
4 月母乳餵哺率	-0.245	-1.156	NS
6 月母乳餵哺率	-0.224	-1.055	NS

*Spearman rank regression.

計畫編號：DOH96-DC-1102

行政院衛生署疾病管制局 96 年度科技研究發展計畫

臺灣地區腸病毒疫情之停課措施、
洗手與戴口罩政策成效模擬與評估

研 究 報 告

執行機構：林口長庚兒童醫院

計畫主持人：黃崇源

研究人員：鄭家胤、蔡宇軒、黃裕浩

執行期間：2007 年 1 月 1 日至 2007 年 12 月 31 日

* 本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見 *

目 錄

	頁 碼
封面.....	(1)
目錄.....	(2)
壹、 中文摘要.....	(3)
貳、 英文摘要.....	(4)
參、 報告內容	
(1) 前言.....	(6- 8)
(2) 研究背景.....	(9-19)
(3) 材料與方法.....	(20-39)
(4) 電腦模擬模型建構結果.....	(40-51)
肆、 附錄.....	(52-56)

中文摘要

目的：依據衛生署疾病管制局（CDC）1998-2005 年的腸病毒監測資料顯示，嬰幼兒童為台灣地區感染腸病毒之高危險族群，重症致死率約在 10.0% 到 25.7% 之間。由於腸病毒適合在濕、熱的環境下生存與傳播，加上台灣地處亞熱帶，所以全年都有感染個案發生，腸病毒感染症儼然成為台灣地區地方性流行疾病之一。截至 2006 年底為止，每年夏天仍有腸病毒 71 型及其它腸病毒疾病或大或小的流行。由腸病毒感染併發重症監測資料顯示，若以年齡層分析，患者以 5 歲以下幼童居多，佔所有重症病例 90%以上。在 1994、1996、2005 年，台灣地區發生非常嚴重的新生兒腸病毒流行，死亡率高達 30%，致病腸病毒為 Coxsackievirus B1、B3、B5 等型，所以每年夏天台灣兒童必須面對多種嚴重的腸病毒的威脅。有鑑於腸病毒對台灣地區嬰幼兒童的生命健康威脅甚鉅，不論在死亡人數或就醫人數上均有相當大的衝擊，因此，本計畫模擬與評估在每年夏季台灣地區腸病毒流行期間，托兒所、幼稚園、安親班、公私立國民小學等教育機構的停課措施、洗手與戴口罩衛生政策能否防治腸病毒在該疫區繼續擴散，並進而降低感染個案，同時，本計劃也評估停課措施在不同地理、人文背景的地區所造成的社會經濟成本的損失差異。藉由前瞻性的電腦建模與模擬研究工具，期以釐清腸病毒的散播、停課措施、洗手與戴口罩政策之間的交互影響與盲點，提供公衛政策方向的制定與修正。

方法：為了評估腸病毒流行的傳播動態，並探討教育機構之停課措施、洗手與戴口罩政策在遏止腸病毒擴散的成效，本研究結合行為人導向建模與模擬方法、社會網絡分析二種電腦科學研究工具，建

立一套可適用於不同地理、人文背景的嬰幼兒童日常生活人際接觸社會網絡，與腸病毒傳播動態電腦模擬模型。在社會網絡層面，我們利用社會分身點概念、細胞自動機、多個彼此連通的學區與人口族群來表示符合現代嬰幼兒童生活模式的短距離移動（從家庭到學校、安親班等機構）、空間群聚、多個場所間交通往返（幼稚園娃娃車接送上下學）等社會現象。

結論：我們利用 2003 至 2005 年腸病毒流行病曲線來驗證腸病毒傳播動態模擬模型，經過多次模擬，求其平均流病曲線後，發現兩者的正相關性高達 0.90，在累積個案方面，兩者的正相關性更高達 0.998，顯示本模擬模型不僅能夠體現腸病毒的傳播動態，更能夠做為第二年探討相關傳染阻絕政策的模擬平台基礎。透過模擬，我們也發現家庭與學校的感染病例佔所有病例數的 70%，如果已發生病例的班級學生即刻停止上課居家隔離檢疫的話，根據初步的模擬結果，大約能降低 30~40% 的病例數；同樣的模擬情節，如果在流行期間，極大多數的（90%）的嬰幼兒童能確實遵守校方規定，隨時勤洗手、戴口罩的話，大約能降低 20~30% 的病例數；如果在停止上課期間，待在家中的嬰幼兒童與其家長均能隨時勤洗手、戴口罩的話，兩種政策合併之後大約能降低 60~80% 的病例數。

關鍵詞 腸病毒、電腦模擬、社會網絡、公衛政策。

Abstract

During this two-year investigation we will use a combination of questionnaire survey results and detailed interviews with indigenous experts to gather epidemiological data of Entrovirus type 71 for use with complex network theory, agent-oriented models and computer simulation, and traditional simulation models to construct a general-purpose daily contact social network. The data and network will be used to develop a computer simulation model for Taiwan's serious infection entrovirus type 71. In year two, our task will be to assess the efficacies of public health strategies for prevention and control, as well as their second-order social emergence. We propose a novel small-world model that makes use of cellular automata with the mirror identities of daily-contact social networks to simulate epidemiological scenarios of Entrovirus. The proposal established the mirror identity concept (a miniature representation of frequently visited places) to acknowledge human long-distance movement and geographic mobility. Specifically, the model was used to a) simulate the dynamics of Entrovirus transmission in Taiwan and b) discuss the effectiveness of the respective public health policies of those cities. We believe the model can be applied to SARS, Flue, HIV/AIDS, and other contagious diseases according to the various needs of health authorities.

Key words: entrovirus, computer simulation, social networks, public health policies.

前 言

本研究計畫為期二年。在計畫的第一年初期，我們以專家訪談、幼教中心與國民小學教育機構實地觀察等方式蒐集資料。在幼教老師訪談方面，為了俾利計畫的第一年後期的嬰幼兒同日常生活人際接觸社會網絡電腦建模工作，本研究慎重考量訪談對象之社經地位等社會結構條件。為了評估台灣地區腸病毒流行傳染病的傳播動態，並探討停課措施、洗手與戴口罩衛生政策在遏止腸病毒擴散的成效，本研究在計畫的第一年後期，結合行為人導向建模與模擬方法、社會網絡分析技術、傳統流行病學數理模型三種電腦科學領域主要的研究工具，建立一套可適用於不同地理、人文背景的嬰幼兒童日常生活人際接觸社會網絡與單一行政區域腸病毒傳播動態電腦模擬離型系統。在社會網絡層面，我們利用社會分身點概念與細胞自動機來表示符合現代嬰幼兒童生活模式的短距離移動（從家庭到學校、安親班等機構）、空間群聚、多個場所間交通往返（幼稚園娃娃車接送上下學）、近距離親密接觸等社會現象。

在計畫的第二年初期，我們以嬰幼兒童日常生活人際接觸社會網絡為建模基礎，發展一套腸病毒傳播動態電腦模擬模型。在電腦模擬模型層面，我們將台灣區分為 22 個行政區域，並以家庭、幼教中心、國民小學教育機構等場所為網絡核心，建立嬰幼兒童在學

區內的群聚網絡，及學區之間的移動往返模式。在計畫的第二年後期，我們應用此模擬模型探討腸病毒等糞口、呼吸道、接觸傳染疾病的傳播動態、擴散結果、嬰幼兒童個體差異的交互影響，並模擬與評估停課措施、洗手與戴口罩政策對腸病毒疫情控制的助益程度，並評估停課措施在不同行政區域實施後造成的效果與差異，並分析可能的原因。經由二年的研究計畫，我們達成四個階段目標：

1. **第一階段：**與長庚兒童醫院、嬰兒與母親雜誌社等單位合作，透過醫藥衛生記者訪談小兒感染科醫師、幼教中心與國民小學教育機構實地觀察等方式蒐集跟電腦建模與模擬相關的統計資料，並建立腸病毒資料庫。
2. **第二階段：**蒐集國家級衛生、戶政、交通部門定期發佈的人口、場所、疾病等統計資料。與中華電信股份有限公司電信研究所合作，採用行為人導向建模與模擬方法、社會網絡分析技術、社會分身點概念、細胞自動機等方法，發展一套可適用於不同地理、人文背景的嬰幼兒童日常生活人際接觸社會網絡與單一行政區域腸病毒傳播動態電腦模擬雛型系統。
3. **第三階段：**利用計畫的第一年第二階段所發展的嬰幼兒童日常生活人際接觸社會網絡、單一行政區域腸病毒傳播動態電腦模擬雛型系統為基礎，將台灣本島區分為 22 縣市行政區域，每一

行政區域以家庭、幼教中心、國民小學教育機構等場所為網絡核心，建立一套腸病毒傳播動態電腦模擬模型。

4. **第四階段：**利用計劃第三階段所發展的腸病毒傳播動態電腦模擬模型，探討腸病毒的傳播動態、擴散結果、嬰幼兒童個體差異的交互影響，並模擬與評估停課措施、洗手與戴口罩公衛傳染阻絕政策對腸病毒等呼吸道傳染疾病之疫情控制的助益程度，並評估停課措施在不同行政區域實施後造成的效果與差異，並分析可能的原因。

在計畫結束後，我們將根據電腦模擬模型產出的實驗結果，來釐清腸病毒的散播、停課措施、洗手與戴口罩政策之間的交互影響與盲點，並提供公共衛生政策的制定與修正準則。

研究背景

「兒童腸病毒感染」在臺灣醫護及公衛專業人士的心中，自 1998 年發生腸病毒 71 型大流行後，便烙下深刻的印記。當年的疫情，全國共有 129,106 個手口足症及疱疹性咽峽炎報告案例，405 名出現嚴重神經病變，並造成 78 名兒童死亡。根據疾病管制局的統計資料顯示，近年來，每年仍有數百名腸病毒重症的通報：2001 到 2006 年前半，分別有 618、315、138、148、275、28 名通報，393、153、69、50、142、6 名確定是感染腸病毒重症。腸病毒對兒童的威脅，並未消弭。

回溯性的研究發現，臺灣早在 1980 及 1986 年便有腸病毒 71 型所引起的病例。以外套膜蛋白 VP-1 的基因序列比對 1986 及 1998 年分離之病毒，竟發現有 92% 的一致性。這暗示腸病毒 71 型在臺灣社群循環流通了至少 12 年之久。長庚醫院研究團隊曾於 1998 流行前後，進行腸病毒 71 型血清流行病學的研究。流行前血清抗體陽性率最低的族群（6 個月到兩歲），也是流行期疾病嚴重度最高的一群。流行期過後，六歲以上兒童及成人有 60% 以上的血清抗體陽性率，經過大流行，兩歲以下幼兒其血清抗體陽性率增高的比例高於年齡較長的兒童以及成人。追蹤流行期過後血清抗體陽性的六歲以下的

幼兒，僅 29%曾出現手口足症或疱疹性咽峽炎的病症，這代表另外七成的幼兒是無症狀或類似一般感冒的表現，也造成病毒得以持續散播。腸病毒 71 型在家庭內的散播比起社區為之有效。在長庚研究團隊對家庭內傳播的研究中，84%的兒童及 37%的成人在家中接觸已感染者，由血清抗體或病毒培養的方式證實得到感染。家庭接觸者的腸病毒 71 型血清抗體陽性率可高達 93%。經由以上的研究成果可知，大規模的血清流行病學可提供腸病毒 71 型的感染表徵、傳播方式等寶貴的資訊，以做為防疫政策及疫苗開發的基礎。

臺灣第一次大規模的腸病毒血清流行病學是在 7 年前，以社區民眾為主，區分年齡及地域的研究。這七年之間每年夏季，臺灣仍然發生或大或小的腸病毒流行，除了腸病毒 71 型外，也有好發疱疹性咽峽炎及手口足症的 Coxsackievirus A16，這是臺灣每年除了腸病毒 71 型外，最常被分離出的腸病毒。新生兒腸病毒在臺灣更是每幾年就有一嚴重的流行。臺灣在 1994 年有新生兒 Coxsackievirus B1 的大流行，1996 年則是 Coxsackievirus B3 的大流行。根據長庚兒童醫院的統計，1994 年有 53 個小於 30 天大的新生兒腸病毒感染案例，1996 年有 51 例，死亡率高達 30%。2005 年也有大規模 Coxsackievirus B3 的流行，長庚兒童醫院統計得到重症的新生兒有 11 例，全省的新生兒重症個案則共 26 位。這些新生兒腸病毒的

發生，與母親在生產前一週得到 Cocksackievirus B3 的感染，而來不及產生足夠的抗體經由胎盤保護胎兒。所以，瞭解各年齡層 Cocksackievirus B1、B3 的血清流行病學資料，對以後新生兒腸病毒的防治非常重要。

根據 1998 年腸病毒 71 型致死率的分析，桃園縣每十萬兒童有 15.8 人為最高，其次為臺中縣的 7.6 人，宜蘭縣的 5.0 人，高雄縣的 2.0 人，臺北市及高雄市則分別為 3.8 及 1.9 人。腸病毒 71 型血清抗體陽性率，與致死率在地域性上，呈關聯性。這樣的結果，促使我們想要瞭解與評估，在每年夏季台灣地區腸病毒流行期間，托兒所、幼稚園、安親班、公私立國民小學等教育機構的停課措施、洗手與戴口罩政策能否防治腸病毒在該疫區繼續擴散，並大幅降低感染個案，同時，本計劃也評估停課措施在不同地理、人文背景的地區所造成的社會經濟成本的損失差異。藉由前瞻性的電腦模建模與擬研究工具，期以釐清腸病毒的散播、停課措施、洗手與戴口罩三者之間的交互影響與盲點，以提供公共衛生政策的制定與修正準則。

針對本計劃的研究主題，我們先就本計劃涉及的研究方法——電腦建模與模擬的背景與意義做說明，然後再進一步描述我們規劃的實施方式與進行步驟，希望能藉此釐清電腦建模與模擬在腸病毒

傳播動態與防疫策略領域研究的發展潛力與操作程序。

電腦建模與模擬

電腦模擬是建模的方法之一，在這方法中，我們使用電腦程式來描述一個社會系統內部各行為人如何接觸與互動、各項接觸與互動又是如何運作、產生何種影響的規律與法則。一個成功的電腦模擬模型，當輸入變項的數值，且經過內部運算之後，應該可以產生我們所期望的、和實證資料相符一致的輸出變項數值。換言之，由於該模型表現出和我們所試圖瞭解的系統相似的行為，它就提供了一種瞭解該系統內部結構與互動機制的觀點，以及一種使用該系統的途徑。

電腦建模與模擬已經被廣泛應用於各領域，就資訊科學的角度而言，電腦建模與模擬可以詳細的描述社會過程（social processes），而且也能夠彈性的處理大量的內部單元之間的非線性關係與內部回饋等複雜連結方式。同時，電腦建模與模擬是一個歷時的程序，適用於時間序列資料的建模，有助於我們對社會系統動態（social system dynamics）的深入瞭解。

電腦建模與模擬能做什麼

在研究方法上，電腦建模與模擬能夠達成什麼傳統的流行病學與公衛領域研究方法難於達成的目的？對於這個問題，從相關文獻中可

以整理出電腦建模與模擬的幾項優勢來：

1. 使我們透過「社會過程」的發展而看見個體之上浮現的行為模式：有些社會特徵或者難以直接觀察發現、或者難以訪談個別當事人方式得知、或者無法（像統計模型的典型目的一般）在特定時間點中發現兩個變項之間的相關性，而必須透過觀察歷時性的社會過程而看見眾多個體行為之上浮現的社會模式（social patterns），這卻是電腦建模與模擬的一個重要長處。Gilbert 與 Troitzsch 以個人願意花在約會尋找結婚對象行為的時間與成本模式為例，說明即使我們平時大量觀察個人的約會行為，或者訪談當事人，也不見得能夠發現個人從不斷約會尋找最適伴侶，到決定安頓下來結婚之間的策略，而電腦建模與模擬卻能夠從大量重複實驗中，發現其模式與策略（Gilbert and Troitzsch 1999），進而以視覺化的方式展現此現象變化的過程，幫助我們理解造成變化的社會機制，因而對於社會學的理解具有重要意義。
2. 能夠處理各變項間複雜的非線性關係：傳統流行病學研究使用的統計分析通常都以變項之間存在線性關係為基礎，然而行動者之間的關係經常極為複雜，線性相關的假設使研究主題受到相當限制。而電腦輔助社會模擬法則基本上可以有效

地透過建立模擬模型、執行模擬的過程來探索非線性行為。

雖然，即便我們能因而獲得對非線性系統如何運作的某種理解，非線性系統仍然無法預測其結果（就像沙堆崩落或股票崩盤的時間點難以預測一般），然而，理論的解釋力與預測力畢竟是兩回事，在觀察非線性行為關係時，電腦建模與模擬至少能提供某種理解社會行動的方式。

3. 使我們更能看見各種社會因素之間的回饋效應：當某個變項所產生的影響，經過一個內部迴路，作用到本身之上，就稱此系統具有內部回饋（internal feedback）。非線性關係加上內部回饋，常使系統呈現不可預測的複雜行為。具有內部回饋的系統，對於其系統動態有所瞭解往往更加重要但也益形困難。許多統計方法是選擇去看某一個影響路徑、方向，電腦建模與模擬則提供了另一種可能性。
4. 容許我們從事 what if 假設性控制實驗：當電腦模擬模型建立完成且經過實證資料檢驗後，不但有助我們瞭解該社會系統，更提供了假設性實驗的可能。例如某項擬議中的環保政策，可能會對生態系統產生何種連鎖效應？這時就可以使用模擬模型，依據該政策改變其初始狀態或參數設定，可以產生一或多條模擬軌跡，做為決策參考。

電腦建模與模擬之背景

電腦建模與模擬在流行病學與公共衛生領域範疇內受到越來越多的注意，除了它們在教育與政策規劃方面的應用價值之外，它們更提供了一種新的研究取徑，可以與既有的研究方法相輔相成，在觀察、分析、解釋上朝更精微、細緻的方向突破。就流行病學、公共衛生二個領域而言，為何需要電腦建模與模擬？換言之，為何需要透過電腦建模與模擬來進行擬真或是再現真實，乃至於創建一個真實？我們整理過去的研究文獻，大致可歸納出下列原因：

1. 為了觀察的便利 (convenience of observation)：某些社會過程發生得太快（例如交通擁塞）或是進行得太慢（例如人口演化），不便觀察，因此使用電腦模擬技術將之轉換為適於觀察的規模或速度上。
2. 為了實驗 (experimentation)：社會實驗除觀察不易或觀察者涉入可能造成干擾之外，更常牽涉到法律或倫理問題，因此用模擬方法來代替。
3. 為了訓練或遊樂 (training and entertainment)：避免危險或過高的成本（如商戰模擬）。
4. 為了建立模型 (modeling)：一般而言，電腦模擬的模型比敘述模型或數學模型更要求明說 (explicitly represented)

與準確 (precisely described)，有助於釐清模型中各個組成單元個別之意義、彼此之間的關係 (可能有內部回饋)，以及參數的設定。

5. 為了觀察系統動態 (observing the system dynamics)：社會是具有內部回饋的複雜系統，其動態具有不可預測性，個體、局部行為的互動亦可能產生出乎預料的集體模式，這些都是值得觀察的社會性現象。
6. 為了建構 (construction)：創建一個人工原形社會，探索其社會過程與互動型態。

在流行病學與公衛領域研究中，使用電腦建模與模擬方法也會遭遇各種潛在問題。首先，模擬系統中需要設定的疾病參數數量龐大，模擬結果對某些參數之敏感度 (sensitivity) 甚高，且過程中穩定度也不可保證 (複雜系統的性質)，因此若缺乏實證根據，模擬結果的效用如何評定 (Leik and Meeker 1995)？再者，模擬模型缺乏具有堅強說服力的證明方式，例如模擬預測的準確度或是平衡態的出現並不能夠證明該模擬模型的有效性 (Hanneman and Patrick 1997)，這些困難如何克服？都是攸關研究方法解釋效力的基本問題。

由過去許多的電腦建模與模擬研究中我們可以歸納出下列優

點：

1. 電腦硬、軟體日益便宜、容易取得、使用風險低；各種高階語言與模擬軟體工具的出現使得模擬技術的門檻降低。
2. 在模擬的環境中能夠做控制實驗（controlled experiment）且可以進行無干擾的觀察（observation without interference）。(Epstein and Axtell 1996)
3. 可以同時處理大量的變項，直接去模擬一個完整的系統，而非如以往的模型常在簡化一個系統。(Johnson 1999)
4. 模擬可以放寬以往模型所需的假設及限制，例如無限大或夠大的母體、性質的連續性、具同質性的單位個體等等。它也能夠處理平行發生的過程、高度的非線性關係，以及異質性的角色。(Gilbert 1999)
5. 可觀察到系統動態（system dynamics）與浮現的性質（emergent properties），而非只有某些靜態的平衡點（static equilibrium）。(Holland and Miller 1991)

如 Johnson（1999）指出，模擬方法運用在社會議題研究所遭遇的最大挑戰，可能來自於一般人（包括學界）對於「模擬」這一概念的認知雙重性。大家一方面認為模擬較其他方法更「真實」，因為它不但描述的是系統的全體，它更具體而詳細地描述一個社會理

論的架構和參數；但另一方面又覺得它比其他方法更「人工」，因為想要為每一個模擬的組成元素（components）都找到實證根據幾乎是不可能的，因此大量的人為設定與假設就不可避免，從而降低了它的真實感。

電腦建模與模擬之重要性

電腦建模與模擬具有多重意義。綜合前人的論點，第一項意義是它可以從被接受的正規模型為基礎，用模擬來進行現實中不可能或有倫理顧慮的社會實驗（social what-if experiments）。其次，它非常有助於觀察具有內部回饋的複雜系統，也就是 Axelrod（1981）所稱的思考實驗（thought experiment）。另外，Johnson（1999）視模擬為「產生假設的練習（hypothesis-generating exercise）」。最後，這種方法更提供了一種可能，讓研究者創建一個原形模型或人造社會，再藉由模擬來「探索社會過程的最純粹形式（to explore fundamental social processes in their purest form）」。

電腦模擬社會研究在 90 年代中期以後重要性日增、應用日廣，例如教育就是其中重要的一環（Zola and Ioannidou 2000; Edward 1997; Christensen, Heffernan and Barach 2001）。不僅運用此方法完成之研究數量增加，相關研究所跨足的領域也在擴大中，從原先的社會科學核心領域與電腦科學擴及於認知科學、生物學、神經科

學、人工智慧、流行病學、公共衛生政策等領域。不僅如此，模擬研究所涉及的理論觀點也在增加中（Conte and Gilbert 1995）。然而對於它在流行病學與公共衛生領域研究中的定位問題，多年來不同的觀點與價值判斷爭論不休（Hanneman and Patrick 1997; Halfpenny 1997; Byrne 1997），亟待釐清。另一方面，電腦建模與模擬也已累積了足夠數量的研究成果，今天來執行這項研究計畫的基礎與時機均甚恰當。不論在特定流行性傳染病的傳播動態模擬研究、或是在公共衛生政策與防疫策略的成效模擬與評估上，本計畫均應具有相當高的可行性。

材料與方法

近年來，針對網絡結構的統計特性，有三個基本概念被提出：1) 平均路徑長度（average path length）、群聚係數（clustering coefficient）、節點分支度分布（degree distribution）（Newman 2003）。實際上，Watts 與 Strogatz（1998）提出小世界網絡模型的初衷就是想建構一個既具有隨機網絡（random networks）較小的平均路徑長度，又具有規則網絡（regular networks）較大的群聚係數的網絡模型。另一方面，Barabasi 與 Albert（1999）提出的無尺度網絡模型則基於許多真實網絡的節點分支度分布都具有冪次律（power-law）形式與動態成長的事實。以下是三種拓撲性質的介紹。

平均路徑長度

網絡中兩個節點 i 與 j 之間的距離 d_{ij} 定義為連接兩個節點的最短路徑的邊數。任意兩個節點之間的距離的最大值稱為網絡直徑（network diameter） D 。網絡的平均路徑長度 L 則定義為任意兩個節點之間的距離的平均值。一個含有 N 個節點、 M 條邊的網絡的平均路徑長度可以用時間複雜度為 $O(MN)$ 的廣度優先搜尋（BFS）演算法求得。在社會關係網絡中， L 是連接網絡內任意兩個人之間

的最短關係鏈中的朋友的平均個數。最近的研究發現，儘管許多自然的、社會的、人工的實際複雜網絡的節點數非常巨大，但平均路徑長度卻小得驚人。具體地說，如果對於固定且很小的節點平均分支度 $\langle k \rangle$ 而言，平均路徑長度 L 的增加速度最多與網絡節點規模 N 的對數成正比時，則該網絡將被稱為具有小世界特徵的網絡。

群聚係數

在人際關係社會網絡中，某個人的兩個朋友通常彼此也是朋友，這種屬性稱為社會網絡的三角閉合特性，也稱群聚特性。一般而言，假設網絡中的一個節點 i 有 k_i 條邊將它和其它節點相連，這 k_i 個節點就稱為節點 i 的鄰居。顯然地，在這 k_i 個節點之間最多可能有 $k_i \times (k_i - 1) / 2$ 條邊。而這 k_i 個節點之間實際存在的邊數 E_i 和可能存在的總邊數 $k_i \times (k_i - 1) / 2$ 之比就定義為節點 i 的群聚係數 c_i 。整個網絡的群聚係數 C 就是所有節點 i 的群聚係數 c_i 的平均值。當 $C = 1$ 時，所有的節點均彼此連結，構成一個完全連通網絡。對於一個含有 N 個節點的完全隨機網絡而言，當 N 很大時， $C = O(N^{-1})$ 。根據實證資料顯示，許多大規模的實際網絡都具有明顯的群聚性質，它們的群聚係數儘管遠小於 1 但卻比 $O(N^{-1})$ 要大得多。事實上，在許多類型的網絡（如人際關係社會網絡）中，你的朋友的朋友同時也是你的朋友的朋友的機率會隨著網絡規模的增加而趨向於某個非零常數，

即當 $N \rightarrow \infty$ 時， $C = O(1)$ 。這種結果代表實際的複雜網絡並不是完全隨機的，而是在某種程度上具有類似於社會關係網絡中「物以類聚」的特性。

節點分支度分布

節點分支度（degree）是單獨節點的屬性中簡單而又重要的概念。

節點 i 的分支度 k_i 定義為該節點連接的其它節點的數目。一般而言，一個節點的分支度越大，就代表這個節點在網絡中越重要。網絡中所有節點 i 的分支度 k_i 的平均值稱為網絡的節點平均分支度 $\langle k \rangle$ 。網絡中節點的分支度的分布情況可用分布函數 $P(k)$ 來表示。

$P(k)$ 表示一個隨機選定的節點的分支度恰好等於 k 的機率。細胞自動機與最近鄰居耦合網絡的節點具有相同的分支度，所以其節點分支度呈 Delta 分布。網絡中的任何隨機化傾向都將使這個尖峰的形狀變寬。完全隨機網絡的節點分支度分布近似於 Poisson 分布，其形狀在遠離峰值 $\langle k \rangle$ 處呈指數下降，這種情況表示當 $k \gg \langle k \rangle$ 時，分支度為 k 的節點實際上是不存在於網絡中的。因此，這類網絡也被稱為均勻網絡（homogeneous networks）。

近幾年的研究（Barabasi and Albert 1999; Newman 2003）顯示，許多自然的、社會的、人工的網絡的節點分支度的分布明顯地不是 Poisson 分布形式。更特別地，許多網絡的節點分支度分布可

用冪次律 (power-law) 形式 $P(k) \propto k^{-r}$ 來描述。冪次律分布曲線比 Poisson 指數分布曲線下降得緩慢許多。冪次律分布也被稱為無尺度分布 (scale-free distribution)，具有冪次律分布的網絡也被稱為無尺度網絡。在一個節點分支度分布為具有特定冪次指數 r (通常為 $2 \leq r \leq 3$) 形式的無尺度網絡中，絕大部分的節點的分支度都很低，但存在少量的節點具有非常高的分支度，因此，無尺度網絡又稱為非均勻網絡 (inhomogeneous networks)，而分支度相對很高的節點則稱為網絡的「集線器 (HUB)」。

例如，美國高速公路網絡就可以看作一個近似的均勻網絡，因為不可能有上百條高速公路都經過同一個城市；而美國航空網絡則可看作是一個無尺度網絡，大部分機場都是小機場，但卻存在少量航線眾多的超級大機場，如紐約、芝加哥機場。

真實網絡的拓撲特性

在 Watts 與 Strogatz (1998) 關於複雜網絡的小世界現象的研究，以及 Barabasi 與 Albert (1999) 關於複雜網絡的無尺度特徵的研究之後，許多學科的研究人員對來自不同領域的大量的真實網絡的拓撲特徵進行了廣泛的實證性研究，圖 1 列出部分的結果 (Barabasi and Albert 1999; Newman 2003; Watts and Strogatz 1998)。測量的性質包括：節點總數 N 、平均路徑長度 L 、群聚係數 C 、冪次指

數 r 。

Network	Size	Clustering coefficient	Average path length	Degree exponent
Internet, domain level [13]	32711	0.24	3.56	2.1
Internet, router level [13]	228298	0.03	9.51	2.1
WWW [14]	153127	0.11	3.1	$\gamma_{in} = 2.1 \quad \gamma_{out} = 2.45$
E-mail [15]	56969	0.03	4.95	1.81
Software [16]	1376	0.06	6.39	2.5
Electronic circuits [17]	329	0.34	3.17	2.5
Language [18]	460902	0.437	2.67	2.7
Movie actors [5, 7]	225226	0.79	3.65	2.3
Math. co-authorship [19]	70975	0.59	9.50	2.5
Food web [20, 21]	154	0.15	3.40	1.13
Metabolic system [22]	778	–	3.2	$\gamma_{in} = \gamma_{out} = 2.2$

圖 1：各種實際網絡的基本統計特徵

應用於流行病學研究之複雜網絡

在流行病學與公衛政策電腦模擬研究中，我們通常將社會中的個體定義為節點，而將個體之間存在的關聯途徑定義為節點之間的連結。在此定義下，目前迅速發展的複雜網絡理論正可以有效地增進人們對大規模流行性傳染病的爆發與傳播機制的認知。特別地，傳統的流行病學理論認為，只有當傳播速率超過一個正的傳染臨界值時，大規模的傳播才有可能發生，在複雜網絡理論的輔佐下，Pastor-Satorras 與 Vespignani 等人的研究（2002）證實，當社會網絡的規模無限增大時，無尺度網絡的傳染臨界值將趨近於零。這項研究結果表明，即使微小的傳染源也足以在龐大的社會網絡中蔓延開來，爆發成流行病。

不同傳染病在不同的拓撲特性所形成的社會網絡中造成的傳播

動態與結果也大不相同，因此，要理解網絡拓撲結構與流行性傳染病傳播動態之間的非線性關係，並進而控制該傳染病的流行趨勢與結果，就需要對實際網絡的拓撲特徵有很好的瞭解，並在此基礎上建立合適的社會網絡模型。例如 SARS 與新型流感在日常生活人際接觸網絡上傳播、HIV 透過性關係網絡傳播、禽流感在鷄鴨鵝鳥類中傳播、每年在台灣南部流行的登革熱則透過病媒蚊在人群中傳播。在 Watts 與 Strogatz 提出小世界網絡，以及 Barabasi 與 Albert 提出無尺度網絡二項開創性工作之後，人們對存在於不同領域的實際網絡的拓撲特徵進行了廣泛的實證性研究。在此基礎上，許多領域的研究者從不同的角度出發，分別提出各式各樣符合建模需求的網絡模型（Newman 2003）。在本研究計劃中，我們引介四個跟流行病學與公衛政策電腦模擬密切相關且非常重要的社會網絡模型：規則網絡（細胞自動機）、隨機網絡、小世界網絡、無尺度網絡。以下是它們的介紹。

規則網絡與群聚性

在一個完全連通網絡中，任意兩個節點之間都有連結直接相連。因此，在具有相同節點數的所有的網絡中，完全連通網絡具有最小的平均最短路徑長度 $L_{gc} = 1$ ，和最大的群聚係數 $C_{gc} = 1$ 。雖然，完全連通網絡反映了實際的社會網絡具有的群聚和小世界二種社會性

質，但作為實際社會網絡模型的侷限性也是非常明顯：一個有 N 個節點的完全連通網絡有 $N \times (N - 1) / 2$ 條連結，然而，大多數的實際社會網絡的連結都是非常稀疏的，它們的連結數目至多是 $O(N)$ 而非 $O(N^2)$ 。其中一類得到大量研究的稀疏規則網絡是最近鄰居耦合網絡（nearest-neighbor coupled networks），細胞自動機（cellular automata）便是它的一個實例。在此類網絡中，每一個節點只和它最接近的鄰居節點相連接（圖 1a）。在遵守週期邊界條件下，具有 N 個節點的最近鄰居耦合網絡會頭尾節點相連圍成一個環狀，其中每個節點都與左右各 $K / 2$ 個鄰居節點相連接，在此， K 是偶數。對於較大的 K 值而言，最近鄰居耦合網絡的群聚係數 $C_{nc} \approx 3/4$ 。因此，這類網絡是高度群聚的。然而，最近鄰居耦合網絡並不是一個小世界網絡，相反的，在固定的 K 值下，該網絡的平均最短路徑長度為 $L_{nc} \approx N / 2K \rightarrow \infty (N \rightarrow \infty)$ 。另一個常見的規則網絡是星形耦合網絡（star coupled networks），它有一個中心節點，其餘的 $N - 1$ 個節點都與中心節點相連，且彼此之間不互相連接。星形網絡的平均最短路徑長度為 $L_{star} \approx 2$ ，群聚係數為 $C_{star} = 0$ 。

早期有許多研究利用細胞自動機來探討動、植物與人類社會的流行性傳染病的感染現象與擴散機理。因為細胞自動機是一個可直觀視覺化的社會網絡模型，非常容易表現出空間性、異質性、局部

性、互動性等，在流行病學研究中非常重要的「區域群聚性」之社會特質。整個社會空間被轉換成一個正規的二維平面晶格，細胞自動機中的每個晶格對映到一個實際的社會個體，如人類，每個晶格擁有一些代表該個體狀態的屬性值（例如：疾病進程狀態、性別、年齡、發病天數）。在每個離散時間，所有晶格的狀態同步改變，每個晶格根據一組特定的行為規則、本身的狀態、周圍鄰居晶格的狀態來決定下一刻的狀態，而系統的狀態就是所有晶格的狀態的集合。利用這套表現方式與一組特定的傳染規則，流行病學家可運用細胞自動機來探討傳染病在局部區域的感染現象或擴散機理。雖然，對流行性傳染病而言，細胞自動機已具備許多必要的社會特質，但是，它仍缺乏另一項重要的「小世界」社會特性。若社會網絡缺乏這項特性，將無法有效模擬流行性傳染病的傳播動態與公衛政策的實行成效。因此，這類模型還有待本研究計畫進一步改良。

隨機網絡與小世界性質

與規則網絡相反的是完全隨機網絡，最典型的代表是 Erdos 與 Renyi 於 40 多年前提出的 ER 隨機網絡。假設在一個網絡中存在著大量孤立的節點 $N \gg 1$ ，以相同的機率 p 對任意二個節點加上一條連結，如此就會得到一個有 N 個節點，約 $p \times N \times (N - 1) / 2$ 條連結的 ER 隨機網絡的實例。對於上述隨機網絡的實例，如果你隨機挑

選出一個節點，將有多少個節點會因為直接或間接的連結關係而連貫被取出形成一個完全連通的元件（Component）？結果顯示，如果機率 p 大於某個臨界值 $p_c \propto \ln N / N$ ，則幾乎每一個隨機網絡都是完全連通的。ER 隨機網絡的平均分支度為 $\langle k \rangle \approx p \times N$ ，平均最短路徑長度為 $L_{er} \propto \ln N / \ln \langle k \rangle$ ，這種平均最短路徑長度是網絡規模的對數成長函數，具有典型的小世界性質。因為 $\ln N$ 的值隨 N 增長得很慢，即使是規模很大的社會網絡也具有很小的平均路徑長度。ER 隨機網絡中任意兩個節點之間的連接機率為 p ，因此，群聚係數是 $C_{er} = \langle k \rangle / N \ll 1$ ，意味著具有大規模節點的稀疏 ER 隨機網絡毫無群聚特性。一般而言，現實生活中的社會網絡都具有非常明顯的群聚特性，換句話說，實際的社會網絡的群聚係數要比相同規模的 ER 隨機網絡的群聚係數高出許多。儘管 ER 隨機網絡作為實際的社會網絡存在許多明顯的缺陷，在 20 世紀的最後 10 年中，ER 隨機網絡理論仍然是研究流行性傳染病的基礎網絡，一些基本論述在目前的流行病學與公衛政策電腦模擬研究中仍然重要。

同時具有群聚性、小世界性質的小世界網絡

在前面二類複雜網絡的介紹中已經提過，最近鄰居耦合規則網絡雖然具有高度群聚特性，卻不是小世界網絡。另一方面，ER 隨機網絡雖然具有非常小的平均最短路徑長度，卻沒有高群聚特性，也不是

小世界網絡。因此，上述兩類網絡都無法同時體現社會網絡的「群聚」與「小世界」二個重要的社會特徵，畢竟大部分的社會網絡既不是完全規則的，也不是完全隨機的。在現實生活中，人們通常與家人生活在一起，熟識他們的左鄰右舍、同事、死黨，但也可能擁有少數幾個遠在異國他鄉，平日互動較少的親友。在最近鄰居耦合網絡逐步轉變到完全隨機網絡中，Watts 與 Strogatz 於 1998 年引入一個重新連線機率 p ，來產生一系列有趣且體現真實社會特徵的小世界網絡實例（圖 1），後來簡稱 WS 小世界網絡。

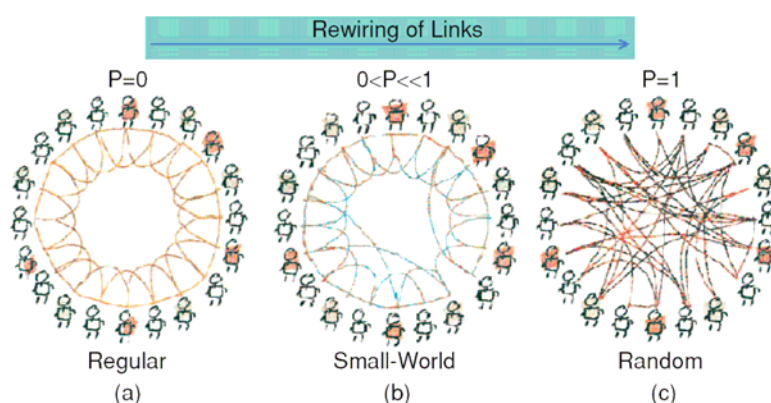


圖 1：Watts 與 Strogatz 的小世界網絡建構示意圖

在 WS 小世界網絡中，當 $p = 0$ 時，對應於最近鄰居耦合網絡（圖 1a），當 $p = 1$ 時，則對應於完全隨機網絡（圖 1c），通過調整 p 的值，從 0 開始逐漸增值到 1 為止，就可以從最近鄰居耦合網絡迅速轉變成 WS 小世界網絡（圖 1b），最終再轉變成完全隨機網絡。小世界網絡的群聚係數 $C_{sw}(p)$ 與平均最短路徑長度 $L_{sw}(p)$ ，都可以看成是重新連線機率 p 的函數。當 p 非常小時 ($0 < p \ll 1$)，重

新連線後產生的網絡與最近鄰居耦合網絡的局部屬性差別不大，因此群聚係數的變化也不大， $C_{sw}(p) \propto C(0) \approx 3/4$ ，然而，平均最短路徑長度卻降得很快， $L_{sw}(p) \ll L(0) \approx N / 2K \gg 1$ 。這類同時具有較短的平均最短路徑長度與高群聚係數的網絡就被稱為 WS 小世界網絡。

在真實社會中，人們往往具有「物以類聚」的群聚現象，所以，由人際互動所構築的社會網絡與前述的隨機網絡相比，二者在群聚程度上相差很大。舉例而言，同一個部門的職員、同一個班級的同學、同一個家庭的成員彼此認識的機率本來就比任意的二個陌生人大很多。這些人會彼此認識，不是出於隨機因素，而是擁有一些共通點。Rapoport 在 1957 年提出一個比「物以類聚」更基本的「三角閉合」現象：二個擁有共同好友的陌生人在經過一段時間後就很有可能結識，甚至成為好朋友。舉例而言，假如 Dick 與隔壁雜貨店老闆 Frank 是莫逆之交，而 Dick 的妻子 Ella 與住家後面的水果店老闆 Grace 是姐妹淘，則 Dick 極有可能結識 Grace，Ella 也很可能與 Frank 成為好朋友。Rapoport 將三角關係當成群組結構中最基本的單位，說明社會網絡的演化方式不像隨機網絡模型，節點之間的連結沒有特定的社會規則可遵循，而是傾向三角閉合關係。如果繼續推演下去，如 Frank 透過 Ella 結識 Grace，則其它長度的

閉合關係亦將隨之而來，最終形成一個緊密且相互連通的群組。人與人之間因為有如此緊密的群組關係，所以，每當某個地區爆發流行性傳染病時，當地健康且易受感染的人常因為與多名傳染病患者形成三角或多角閉合關係而更容易被傳染，或感染得更嚴重。

除此之外，社會分身點是從現代社會中人們的人際互動與日常生活作息模式歸納出的一個抽象概念，具體描述長距離移動、日常定點活動、多個活動點等社會特質。真實世界的每一個人都被簡化成為一個行為人實體，而此人在日常生活中經常或固定拜訪的活動場所就定義成此行為人的社會分身點。舉例而言，Andy 是一個已結婚且擁有一個小孩的上班族。每天早上 7:00，他都花一個小時開車送妻子 Cindy 去花店上班，然後才去保險公司報到；他的小孩 Bob 則自己搭校車去 10 公里外的郊區小學上課。下班後，他總是開車去接妻子與小孩，然後一起去城中心的一家平價印度料理餐廳用餐閒聊。用餐完畢，Andy 會開車先送妻子與小孩回家，然後再去住家附近的酒吧和 Dick、Eric 與 Frank 消磨一整晚，如此日復一日甚少改變。如果利用行為人與社會分身點概念來描述此範例，則 Andy、Bob、Cindy、Dick、Eric 與 Frank 都是上層系統的一群代理人，而代理人 Andy 在下層的細胞自動機裡有住家、辦公室、餐廳與酒吧四個分身點；代理人 Bob 也有住家、校車、教室與餐廳四

個分身點；代理人 Cindy 則只有住家、商店與餐廳三個分身點。另外，我們不把汽車當作 Andy、Bob 與 Cindy 三個代理人的一個活動點，而只把它當成住家的延伸，因為，在大部分的時間裡，Andy 的汽車都只用來載家人，很少載過其他人。相反的，我們卻把郊區小學的校車當成代理人 Bob 的一個社會分身點，因為，週一到週五 Bob 都搭這輛校車到學校，且車上總是有一群熟識的小朋友可以玩耍。

從 1960 年代社會學家 Milgram 透過傳遞信件實驗指出人類社會具有小世界現象開始，到 1998 年 Watts 與 Strogatz 以理論建構與資料實證兩種方式來闡明人類社會同時具有高群聚度與小世界特質後，許多流行病學家才體認到真實世界中無所不在的網絡拓撲特徵深深地影響傳染病的傳播過程與結果，例如：單一的傳染病例如何衍生成大規模的流行性傳染病？因此，能否在虛擬的社會網絡中彰顯高群聚度與小世界特質，已成為流行性傳染病電腦模擬研究中一項重要的驗證指標。在具有小世界現象的真實社會裡，因為個體具有高群聚性、低分隔度、多活動點、長短距離移動等社會特質，實際的地理距離已不再是影響傳染病傳播的主要因素。然而，目前利用小世界社會網絡模型來探討傳染病的傳播動態之研究大都侷限於學理探討，或假設該傳染病利用單一的人際關係或性關係社會網

絡傳播與蔓延，缺乏一個能實際探討各類傳染病的通用網絡模型。

因此，當務之急，本研究計畫將妥善利用三年時間有計畫地分層建構一個能充分體現日常生活接觸、人際關係、性關係等社會特徵的小世界網絡模型，並在此社會網絡模型之上，深入探索 SARS、新型流感、HIV、結核病、登革熱等其它流行性傳染病的傳播動態、公共衛生政策的成效、防疫策略的社會成本。

無尺度網絡與冪次律特性

ER 隨機網絡與 WS 小世界網絡的共同特徵就是網絡節點的分支度呈現 Poisson 分布形式。Poisson 分布在平均值 $\langle k \rangle$ 處有一高峰值，然後左右兩邊呈指數衰減下降。這種下降情況意味著當 $k \gg \langle k \rangle$ 或 $k \ll \langle k \rangle$ 時，分支度為 k 的節點幾乎不存在於網絡中。因此，這類網絡也稱為均勻網絡或指數網絡（exponential networks）。近年在複雜網絡研究上的另一重大發現就是許多的複雜網絡包括人際關係網絡、性關係網絡、日常生活接觸網絡等的節點分支度的分布函數均具有冪次律（power-law）形式。由於這類網絡的節點的分支度沒有明顯的特徵長度，又稱為無尺度網絡。為了解釋冪次律分布的產生原理，Barabasi 與 Albert（1999）提出一個無尺度網絡的動態成長模型，現被稱為 BA 無尺度網絡（圖 2）。他們認為許多的真實網絡都擁有兩個重要的特性：1) 增長（growth）特性：即網絡的規模

隨著時間的演進不斷在擴大。2) 優先連接 (preferential attachment) 特性：即新節點傾向於與那些具有較高分支度的「大」節點相連。此現象也被社會學家稱為「富者愈富 (rich get richer)」或「馬太效應 (Matthew effect)」。BA 無尺度網絡的平均最短路徑長度為 $L_{sf} \propto \log N / \log \log N$ ，群聚係數為 $C_{sf} \ll 1$ 。

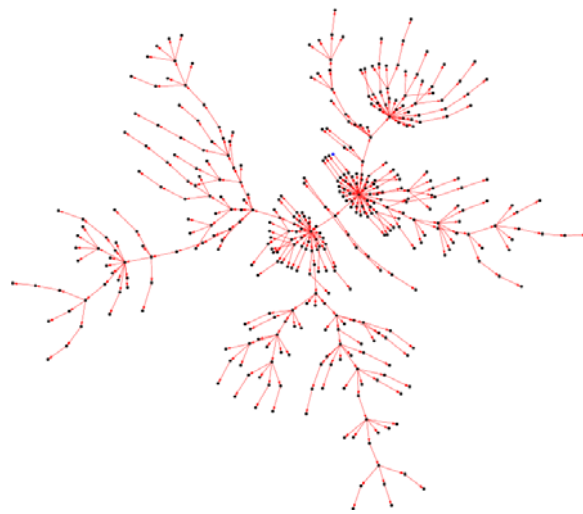


圖 2：樹狀結構之無尺度網絡

傳統的流行病學模型

人類歷史上曾多次遭受極其劇烈的流行性傳染病的威脅，因此對流行性傳染病的傳播動態的描述與預測是長久以來受到重視的研究議題。最早被使用來研究流行性傳染病的傳播動態的研究方法是統計分析。在漫長的研究過程中，人們持續地吸收最新的數學和物理成果，使統計方法不斷得到改進，直到今天統計分析仍然是流行病學領域中最重要的一種研究手段。然而，一般的社會大眾總希望流行

病學家能夠針對具有威脅性的流行性傳染病做出其傳播動態的預測與推估，並提出因應之道。因此，從 1840 年開始，就有數學家嘗試運用簡單的數學模型來推估流行性傳染病的傳播動態，並進行預測。直到 20 世紀的 40 年代之後，以微分方程為主的數學模型才開始受到重視，逐漸成為流行病學領域的主流模型。專門探討流行性傳染病的數學模型有許多種。其中一類，也是流行病學家、物理學家、生物學家與公共衛生專家最廣為運用的方法，就是利用微分方程式或隨機程序來建模與模擬。由 Kermack 與 McKendrick 在 1927 年發展的 SIR 模型（圖 3）就是一個典型的微分方程式系統。這類模型的概念非常基本，擁有數學上容易處理的特性，且能簡化分析時需要考慮的因素，適合用來模擬流行性傳染疾病的傳播動態，並可利用現成的分析與數值工具計算出對流行病學具有重要參考價值的瘟疫門檻——再次複製傳染係數 R_0 ，供衛生政策主管機關瞭解目前疾病的傳染型態及潛在可能發生的社會問題，並以有效的公衛政策與防疫策略控制疾病繼續蔓延。

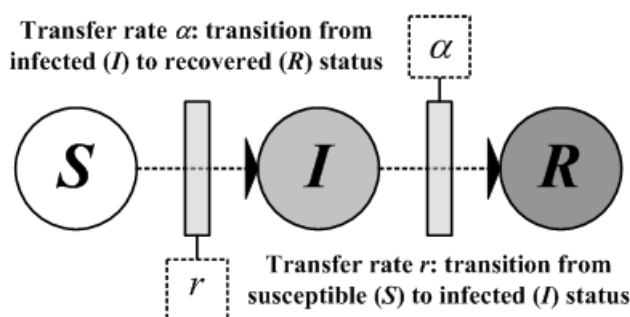


圖 3：傳統的 SIR 流行病學模型

典型的 SIR 模型將整個社會的所有個體區分成三個充分混合的子族群：S 代表易受感染的族群，表示族群中的個體容易受感染，但尚未患病；I 代表有傳染性的族群，指族群中的個體不僅本身已感染疾病，而且會傳染給其它的易受感染者；R 表示離去的族群，也就是族群中的個體已痊癒或不再有傳染能力（也許已經死去），並給定一套微分方程式來追蹤子族群間個體移動的動態過程，但是，這類模型卻忽略了社會現象其實是由許多個體彼此接觸、互動後所浮現的結果。換言之，典型的 SIR 模型缺乏人口結構與其它重要的社會特質，如空間性、異質性、局部性、互動性等，也無法深入探討公衛政策、防疫策略等議題。但是，我們可利用它來蒐集一些疾病參數，如 R_0 ，並驗證我們在稍後提出的新模型。

再次傳染係數 R_0

對於流行性傳染病而言，再次傳染係數 R_0 是一個具有重要參考價值的門檻指標參數，它表示每一個傳染病患者在康復或死亡前傳染的平均人數。當再次傳染係數 R_0 大於 1 時，非但傳染病患者的數目持續地增加，傳染速度還會因為新感染源的加入而大幅增快，最終無可避免地轉變成爆發性的大流行；當 R_0 等於 1 時，表示傳染病的擴散趨勢呈現穩定狀態，亦即每一個傳染病患者正好將病毒平均傳染

給一個健康的人。這個值 1 被稱為瘟疫的門檻值。如果要避免傳染病轉變成瘟疫，就得將再次傳染係數 R_0 控制在門檻值以下；而當 R_0 小於 1 時，則表示每一個傳染病患者不見得有機會將病毒傳染給另一個健康的人，傳染病患者康復的速度將快於增加的速度，因而傳染病患者的數目持續地減少，終至消聲匿跡。

流行病學電腦建模與模擬之目的與作用

在對流行病學電腦建模與模擬的基本概念有所瞭解的基礎上，我們再提出一些流行病學在電腦建模與模擬時應注意的問題。國際著名的流行病學動力學家 Iowa 大學教授 H. W. Hethcotte 在 1992 年出版的專著「Modeling HIV Transmission and AIDS in the United States」中，對流行病學數學建模列舉十五條目的與作用：

1. 模型公式化的過程使假設、變量與參數更為清晰。
2. 精確數學模型的性質可用數學方法與電腦模擬去分析。
3. 建模允許不同假設和公式化效果的探查。
4. 建模提供諸如門檻閥值、再次傳染係數 R_0 等概念。
5. 建模式檢驗流行病學理論和評價定量猜想的實驗工具。
6. 具有適當複雜性的模型可用於回答一些具體的問題。
7. 建模可被用於透過調整數據來估計關鍵性的參數。
8. 模型為各種不同信息的組織、連接和交叉檢驗提供結構。

9. 模型可用於比較不同類型的傳染病，或在不同時間或在不同種群內比較。
10. 模型可用於理論評估、比較、優化各種不同的發現、預防、治療、控制等方案。
11. 模型可用於評價結果對參數值的改變的敏感性。
12. 建模可建議需要搜集的最重要的數據。
13. 模型可對流行病學觀察的設計與分析做出貢獻。
14. 模型可用於確認趨勢，進行一般性預防，或估計預報中的不確定性。
15. 建模結果的確實性和強固性可通過不同模型中參數值的範圍來評估。

由於在人群中進行傳染病實驗是不道德和不切實際的，這就使得利用電腦建模與模擬來進行實驗顯得格外重要。當然，為了保證實驗結果的可靠性，首先必須使電腦模擬模型的建立比較合理。這就需要使模型中的每一項都符合相應的原理與機制。然而，任何傳染病的電腦模擬模型都是現實的簡化和在一定程度上的理想化。要使傳染病的電腦模擬模型的研究結論能較為真實地反映客觀現實，除了基礎理論的選取外，十分重要的問題在於參數的篩選和參數值的獲取。遺憾的是相關參數值的搜集常是不完全的，甚至無法獲得

準確的數據，在傳染病學中又難以進行重複性實驗。因此，我們必須對所獲得的寶貴數據進行恰當的統計分析與處理。此外，我們還可透過所建立的電腦模擬模型採用不同的參數和不同的資料集進行理論的分析與實驗。

在電腦模型的諸多參數中去識別關鍵參數是非常重要的一項工作。若某一參數值的微小變動將引起模擬結果的很大改變，則稱此結論對此參數是敏感的；若其結果在某參數值變化的較大範圍內是相同的，則稱為不敏感。流行病學電腦建模與模擬的一個重要目的是確定敏感和不敏感的參數，因為這些資訊可以提供研究人員對傳染病傳播動態的洞察力。通過對模型的理論分析和電腦模擬，可以使我們確定那些與所討論的問題有關的敏感參數，從而使我們下定決心為蒐集這些參數值付出更大的努力。

電腦模擬模型建構結果

第一階段達成率 100%：與長庚兒童醫院、嬰兒與母親雜誌社等單位合作，透過醫藥衛生記者訪談小兒感染科醫師、幼教中心與國民小學教育機構實地觀察等方式蒐集跟電腦建模與模擬相關的統計資料，並建立腸病毒資料庫。

1. 與長庚兒童醫院、嬰兒與母親雜誌社合作，透過醫藥衛生記者訪談多位小兒感染科醫師。

- 長庚兒童醫院院長 林奏延醫師。
- 三軍總醫院小兒傳染科主任 王志堅醫師。
- 台北醫學大學附設醫院小兒感染科主任 林秀真醫師
- 台北市立萬芳醫院家庭醫學科主治醫師 林英欽醫師

2. 實地觀察幼教中心與國民小學教育機構。

- 台北市立龍山托兒所。
- 萬華區文盛文理補習班。
- 龍山國小。
- 老師國小。
- 龍山國中。

3. 透過疾管局、WHO 網站搜集腸病毒感染症傳播模式。

- 腸病毒重症的感染與某些宿主因素有關。年齡：多發生於 5 歲以下兒童；性別：男童多於女童；家庭特徵：低收入、低社經地位、單親家庭、早婚、家庭教室擁擠。
- 兩個腸病毒重症嚴重流行區域。台北縣、桃園縣、新竹縣；台中縣、彰化縣。
- 主要由糞口傳染，次要由飛沫、接觸、呼吸道傳染。根據國內對腸病毒 71 型研究顯示：感染後第一週，咽部病毒分離率較高，以飛沫、接觸、呼吸道傳染為主，第二週後，糞便病毒分離率較高，以糞口傳染為主。

第二階段達成率 100%：蒐集國家級衛生、戶政、交通部門定期發佈的人口、場所、疾病等統計資料。與中華電信股份有限公司電信研究所合作，採用行為人導向建模與模擬方法、社會網絡分析技術、社會分身點概念、細胞自動機等方法，發展一套可適用於不同地理、人文背景的嬰幼兒童日常生活人際接觸社會網絡與單一行政區域腸病毒傳播動態電腦模擬雛型系統。

1. 蒐集國家級衛生、戶政、交通部門定期發佈的人口、場所、疾病等統計資料。
 - 交通部運研所：各縣市之間交通流量資料、台灣地區整體運輸系統規劃客運供需預測與分析報告。

- 內政部統計處：各縣市地籍管理資料（建物數、建物總樓板面積）、鄉鎮市總人口數、戶內人口數分布、工作場所人員數分布。
- 教育部統計處：各縣市學校資料、班級人數分布。

2. 日常生活人際接觸社會網絡基本假設：

- 根據人口、地理特性，將台灣本島劃分成 22 個行政區域。
- 每個行政區域都構成一個日常生活行動圈。
- 日常生活行動圈內部的社會網絡具有群聚與小世界效應。
- 日常生活生活圈之間具有跨區移動情形。
- 使用一個二維晶格來表示一個生活圈。
- 每一個方格表示生活圈內的一個活動場所。
- 活動場所：家庭、辦公室、教室、戲院、宿舍、診療室。
- 利用場所來定義人際接觸關係。
- 腸病毒患者容易傳染給同一個場所的其他人。
- 社會分身點概念：每個人每天固定或時常拜訪數個場所。

3. 腸病毒感染症傳播動態電腦模擬雛型系統之基本功能：

- 視覺化日常生活人際接觸社會網絡。
- 根據生活圈人口數、交通流量來設定社會分身點分布。
- 設定雛型系統之社會個體之腸病毒感染症進程狀態。

- 簡易輸出入操作介面與對話窗。

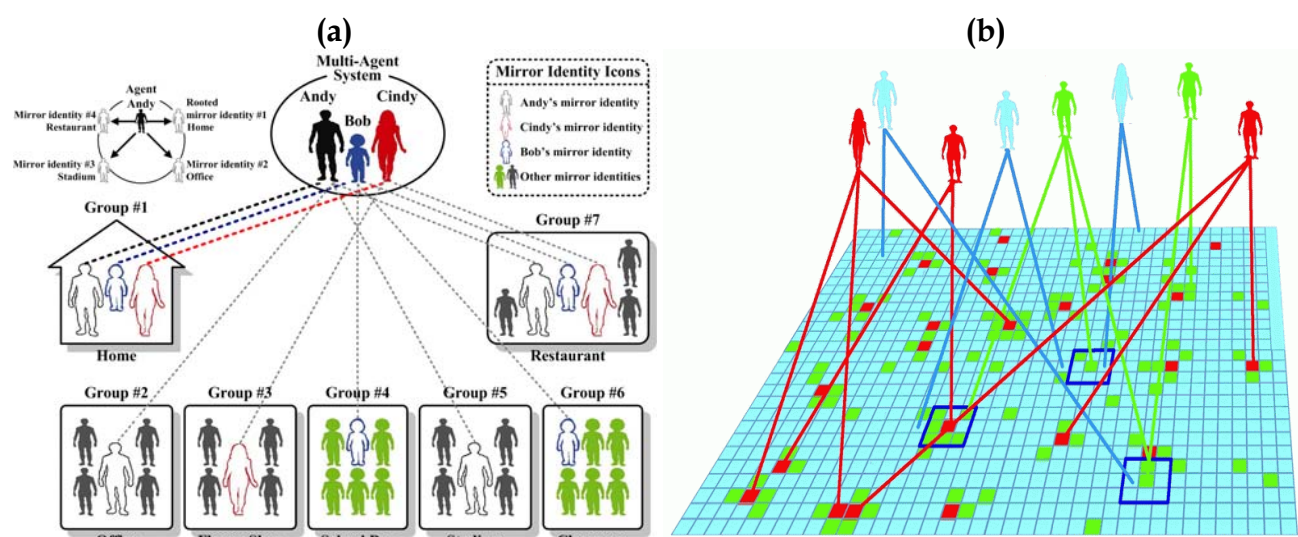
4. 人口資料、家庭人口數、嬰幼兒教育機構等資料之基本假設：

- 根據 2000 年台灣人口普查資料之年齡分布。
- 電腦模擬時間設定：使用離散模擬時間，模擬時間等同真實一天。
- 每個家庭約 1 至 n 人，其中有 1 至 m 個成年人。
- 家庭擁有 o 位老人 (> 65 歲)。
- 沒有小孩 (0 至 18 歲) 的機率： $p\%$ 。
- 擁有小孩 (0 至 18 歲) 的機率： $q\%$ 。
- 每個 (鄉鎮村里) 區域擁有 k_1 至 k_2 間幼教機構。
- a_1 個鄰近區域共同擁有 k_3 間國民小學。
- a_2 個鄰近區域共同擁有 k_4 間國中、 k_5 間高中。
- 每間幼教機構平均照顧 r_1 至 r_2 位兒童。
- 每間國民小學平均擁有 r_3 位學生。
- 每間國民初級中學平均擁有 r_4 位學生。
- 每間國民高級中學平均擁有 r_5 位學生。

在計畫第一年的第二階段中，我們根據第一階段蒐集到的資料，提出一個嬰幼兒童日常生活人際接觸社會網絡與單一行政區域腸病毒傳播動態電腦模擬離型系統。整個模型粗略可以分為三個層次，由

上而下依序為：第一層為多行為人系統（Multi-Agent System），每一個代理人分別表示社會中的一個個體，如此一來，我們可以在電腦模擬與驗證過程中輕易地調整對於腸病毒傳播動態重要的個體性質（如：年齡、傳染免疫能力、環境因素等）的設定值，第二層為家庭結構層（Household-Structure Layer），我們引入 Schinazi 提出的家庭、班級等日常生活固有的群體結構概念。在此層次中，我們建立多個具有如家庭、班級人數大小的日常生活固有的群體，群體中的人們具有非常親密的接觸關係（如：父子、母女、夫妻、師生、同學關係），第三層為日常生活人際隨意接觸層（Casual Contact Layer），我們在此層次中引入 2005 年黃崇源等人提出的社會分身點概念，利用具有社會分身點的細胞自動機來反應許多個體日常生活中停駐的場所，以及與其他個體的隨意接觸。

社會分身點概念是從真實社會人們的人際互動與日常生活作息模式歸納出的一個抽象概念，它具體描述了長距離移動、日常定點活動、多個活動點等社會特質。在本雛型模擬系統中，真實世界的每一個人（包含嬰幼兒童、青年、成年人、老年人）都被簡化成第一層多行為人系統中的一個代理人實體，而此人在日常生活中在固定週期內時常或固定與其他親朋、好友、同學聚會的活動場所就定義成此代理人的分身點。



圖一：(a) 社會分身點概念，(b) 具有社會分身點概念的多行為人導向系統。

上層系統的每一個行為人都擁有一套屬性來表示它的「疾病階段」與「社會行動力」二種狀態，所有屬於該行為人的社會分身點均可自由地存取這些屬性。另外，行為人的每一個社會分身點也都擁有一套私有的屬性，用來表示該社會分身點當時的狀態與該群聚活動地點的區域性特徵資料，擁有該分身點的行為人也能夠自由地存取這些屬性。每一個行為人透過它的分身點與其它行為人形成一群又一群的日常生活群聚（如：家庭、班級）。形式上，同一個行為人的所有社會分身點均透過行為人彼此相互連通，形成一個以行為人為中心，社會分身點為端點的星狀拓撲結構。

典型的細胞自動機是每一個晶格表示一個抽象的行為人，而在本模擬離型系統中，下層細胞自動機的每一個晶格只表示一個社會分身點（亦稱活動點），多個社會分身點可對映到同一個行為人。基本

上，每一個行為人都連結多個社會分身點，且所有行為人的社會分身點數目形成常態分佈。在本模擬離型系統中，若行為人擁有愈多個社會分身點，表示平日的日常生活群聚活動愈多，傳染力也就可能愈廣，愈有可能感染到腸病毒，或將腸病毒傳染給家人或同學。下層細胞自動機的每一個社會分身點周圍的晶格就指定為其日常生活群聚的親友與同學。我們在下面列出建構本模擬離型系統的主要虛擬碼：

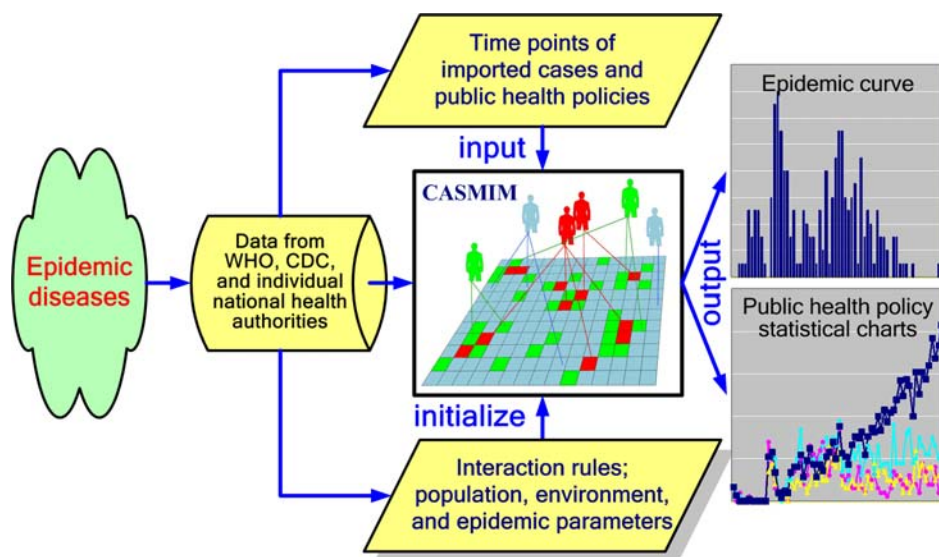
```

step 1:   for each  $A \in Population_{Agent}$  do
              $Agent_A.Attribute_{Limit} \leftarrow RandomByNormalDistribution(Mean,$ 
StandardDeviation)
             for loop  $I \leftarrow 1$  to  $Agent_A.Attribute_{Limit}$  do
                 Initialize( $Agent_A.SocialMirrorIdentity_{Index(I)}$ )
             next
         next
Step 2:   for loop  $I \leftarrow 1$  to  $Environment_{CA}.Attribute_{Width}$  do
             for loop  $J \leftarrow 1$  to  $Environment_{CA}.Attribute_{Height}$  do
Allocate:    $Agent_A \leftarrow Random(1, Population_{Agent}.Attribute_{Count})$ 
                 if ( $Agent_A.Attribute_{count} \leq Agent_A.Attribute_{Limit}$ ) then
                     goto Allocate:
                 else
                      $Count \leftarrow Agent_A.Attribute_{count} \leftarrow Agent_A.Attribute_{count} + 1$ 
                     Connect( $Environment_{CA}.Cell_{I,J},$ 
 $Agent_A.SocialMirrorIdentity_{Index(Count)}$ )
                     end if
                 next
             next
         next

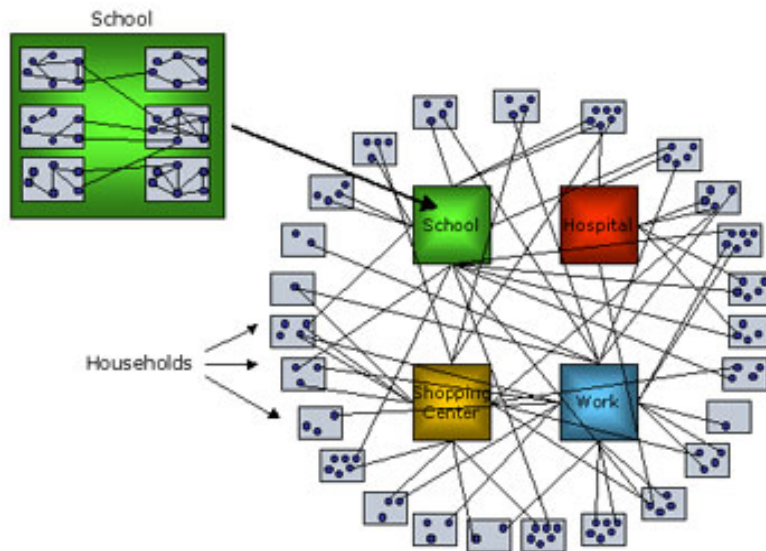
```

在本模擬離型系統中，每一個離散時間格可以等同真實世界的一天、一星期、一個月或一年等。在每一個離散時間格裡，所有上層系統的行為人與下層細胞自動機的狀態同步改變。每一個行為人的所有社會分身點依序和周圍相鄰的社會分身點接觸，並依據一組特定的互動法則、腸病毒傳染病參數、公衛政策參數與各種隨機值來改變分身點的屬性、擁有此社會分身點的行為人的屬性、同屬於一個行為人的其它社會分身點的屬性。此外，下層細胞自動機的鄰居

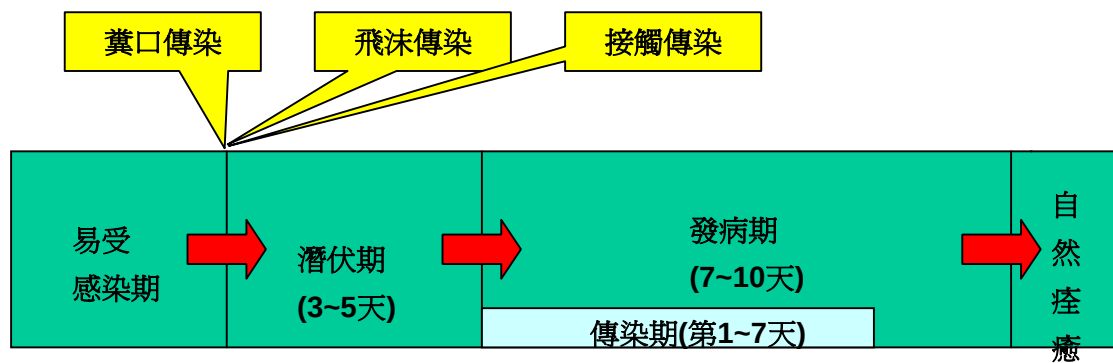
關係可以是 von Neumann 或 Moore 二種樣式的其中一種。過去的小世界社會網絡模型大都採用 von Neumann 鄰居關係，然而，本模擬模型的下層細胞自動機卻採用 Moore 鄰居關係，因為，若採用 von Neumann 鄰居關係的話，則每一個晶格與四個相鄰晶格之間沒有任何三角閉合關係。但是，若採用 Moore 鄰居關係的話，則每一個晶格與八個相鄰晶格之間卻存在著三角閉合關係，符合 Rapoport 對人類社會的觀察結果。至此，我們所建構的腸病毒傳播動態電腦模擬離型系統，一個可具象化的小世界日常生活人際接觸社會群聚網絡模型，除了具有簡單的社會網絡模型的人口結構性、區域群聚性、空間性、異質性、局部性、互動性等眾多特性外，也擁有長距離移動、日常定點活動、多個活動點、小世界現象等社會特質，形成一個適合探討腸病毒傳播動態的模擬平台（圖三、四）。



圖二：模擬架構



圖三：腸病毒傳播動態模擬模型



圖四：腸病毒SEIR狀態發展模型

在本節裡，我們藉由模擬2003到2005年台灣的腸病毒傳播動態來作為本模擬模型能有效運轉的成功例證。除此之外，我們也利用同樣的驗證資料集來說明如何運用本模擬模型來探討與分析公衛政策與防疫策略的施行成效。在初始化本模擬模型，且根據中華民國衛生署疾病管制局所發佈的腸病毒疫情資訊來設定各項參數後，就可以開始模擬台灣地區腸病毒的傳播動態，並比較公衛政策與防疫策略

的施行成效。針對腸病毒，除了依循本模擬模型的操作定義與參數設定之外，我們也假定真實世界的一天等於本模擬模型的一個離散時間格。腸病毒的傳染率設定如下：

1. 每小時基本傳染率 $T = 0.456\%$ (Stroud et al. 2007)。
2. 嬰幼兒童的傳染率是基本傳染率的兩倍。
3. 家庭的傳染率是基本傳染率的兩倍。

此外，學童感染腸病毒的機率計算公式如下：

$$P_{all} = 1 - (1 - P_{hcc})^{I_{hc}} (1 - P_{hac})^{I_{ha}} (1 - P_s)^{I_s} (1 - P_n)^{I_n} (1 - P_c)^{I_c}$$

1. 每日接觸的人口數：

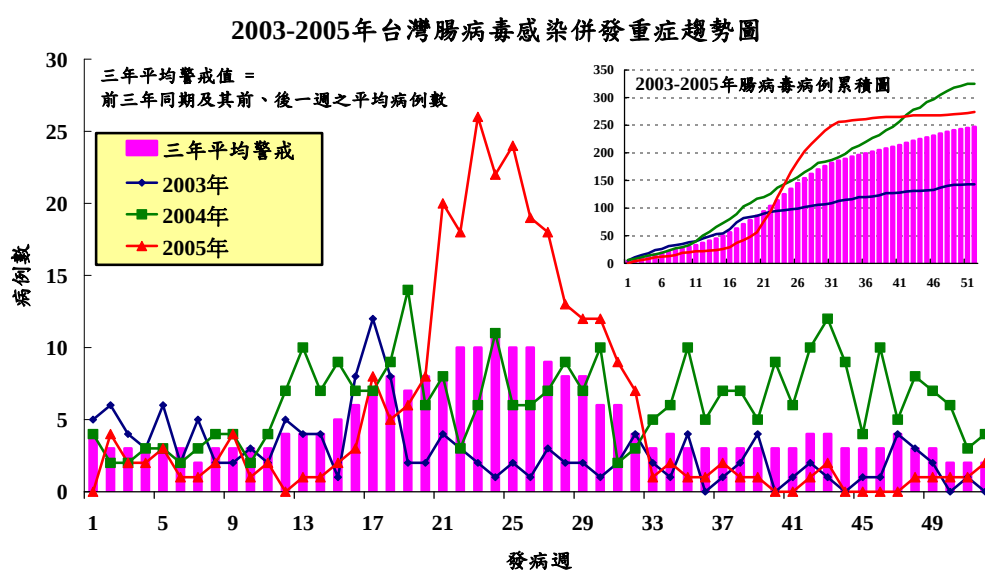
- 同班同學 I_{hc} 。
- 學校同學 I_s 。
- 家中大人 I_{ha} 。
- 鄰居 I_n 。
- 其他人口 I_c 。

2. 每種人口類型的傳染機率：

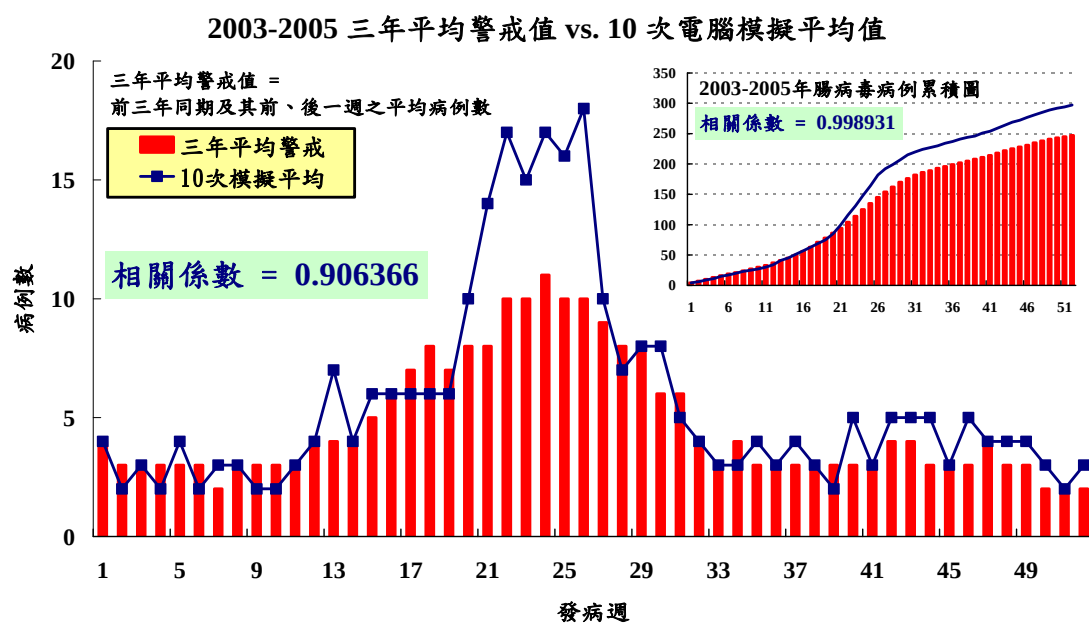
- 同班同學 P_{hcc} 。
- 學校同學 P_s 。
- 家中大人 P_{hac} 。
- 鄰居 P_n 。

- 其他人口 P_c 。

我們利用 2003 至 2005 年腸病毒流行病曲線（圖五）來驗證腸病毒傳播動態模擬模型，經過多次模擬，求其平均流病曲線後，如圖六所示，發現兩者的正相關性高達 0.90，在累積個案方面，兩者的正相關性更高達 0.998，顯示本模擬模型不僅能夠體現腸病毒的傳播動態，更能夠做為第二年探討相關傳染阻絕政策的模擬平台基礎。透過模擬，我們也發現家庭與學校的感染病例佔所有病例數的 70%，如果已發生病例的班級學生即刻停止上課居家隔離檢疫的話，根據初步的模擬結果，大約能降低 30~40% 的病例數；同樣的模擬情節，如果在流行期間，極大多數的（90%）的嬰幼兒童能確實遵守規定，隨時勤洗手、戴口罩的話，大約能降低 20~30% 的病例數；如果在停止上課期間，待在家中的嬰幼兒童與其家長均能勤洗手、戴口罩的話，兩種政策合併之後大約能降低 60~80% 的病例數。



圖五：2003-2005 腸病毒確定病例流行曲線與其三年警戒線（粉紅色）



圖六：腸病毒傳播動態電腦模擬模型驗證結果

參考文獻

1. Artzrouni M. and Gouteux J.P. (2001) Population dynamics of sleeping sickness: a microsimulation, *Simulation & Gaming*, 32(2), 215-227.
2. Axelrod R. (1981) The evolution of cooperation among egoists, *American Political Science Review*, 75, 306-318.
3. Brent E. and Thompson G.A. (1999) Sociology: modeling social interaction with autonomous agents, *Social Science Computer Review*, 17(3), 313-322.
4. Brent E., Thompson G.A., and Vale W. (1999) Sociology: A computational approach to sociological explanations, *Social Science Computer Review*, 18(2), 223-235.
5. Byrne D. (1997) Simulation – A way forward? *Sociological Research Online*, 2(2).
<http://www.socresonline.org.uk/socresonline/2/2/4.html>.
6. Christensen U.J., Heffernan D., and Barach P. (2001) Microsimulators in medical education: An overview, *Simulation and Gaming*, 32(2), 250-262.
7. Coleman J.S. (1962) Analysis of social structures and simulation of social processes with electronic computers. In H. S. Guetzkow (Ed.), *Simulation in social science: Readings*, 61-79. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.
8. Conte R. and Gilbert N. (1995) Introduction: Computer Simulation for Social Theory, in N. Gilbert and R. Conte (Eds.)

Artificial Societies: the Computer Simulation of Social Life, London: UCL Press.

9. Dombrowski K. (1993) Some considerations for the understanding of small herd dynamics in East-African arid zones: The long-term consequences of bride-wealth exchange networks, *Human Ecology*, 21(1), 23-50.
10. Dyke B., and MacCluer J. (1975) Estimation of vital rates by means of Monte Carlo simulations. *Social Biology*, 10(15), 383-403.
11. Edward N.S. (1997) Computer based simulation of laboratory experiments, *British Journal of Educational Technology*, 28(1), 51-63.
12. Epstein J.M. and Axtell R. (1996) *Growing Artificial Societies*. Washington, DC: Brookings Institution.
13. Forrester J.W. (1973) *World Dynamics*. Cambridge, MA: Wright-Allen.
14. Gilbert N. (1997) A simulation of the structure of academic science, *Sociological Research Online*, 2(2).
<http://www.socresonline.org.uk/socresonline/2/2/3.html>
15. Gilbert N. and Troitzsch K.G. (1999) *Simulation for the Social Scientist*. Buckingham: Open University Press.
16. Gilbert J.P. and Hammel E.A. (1966) Computer simulation and analysis of problems in kinship and social structure, *American Anthropologist*, 68, 71-93.
17. Guetzkow H.S. and Bowes A. (1957) The development of organizations in a laboratory, *Management Science*, 3, 380-402.

18. Halfpenny P. (1997) Situating simulation in sociology, *Sociological Research Online*, 2(3).
<http://www.socresonline.org.uk/socresonline/2/3/9.html>
19. Halpin B. (1999) Simulation in sociology, *American Behavioral Scientist*, 42(10), 1488-1508.
20. Hammel E. A., McDaniel C., and Wachter K. (1979) Demographic consequences of incest taboos: A microsimulation analysis, *Science*, 205, 972-977.
21. Hanneman R. and Patrick S. (1997) On the uses of computer-assisted simulation modeling in the social sciences, *Sociological Research Online*, 2(2).
22. Hermann C.F and Hermann M.G. (1967) An attempt to simulate the outbreak of World War I, *American Political Science Review*, 61, 400-416.
23. Howell N. and Lehotay V. (1978). Ambush: A computer program for stochastic microsimulation of small human populations, *American Anthropologist*, 80, 905-922.
24. Hopkins J.F. and Fishwick P.A. (2001) A three-dimensional human agent metaphor for modeling and simulation, *Proceedings of the IEEE*, 89(2), 131-147.
25. Holland J.H. and Miller J.H. (1991) Artificial adaptive agents and economic theory, *American Economic Review*, 81, 365-370.
26. Ilgen D.R and Hulin C.L. (eds) (2000) *Computational Modeling of Behavior Organizations: The Third Scientific Discipline*. Washington DC: American Psychological Association.
27. Jacobsen C. and Bronson R. (1995) Computer simulation and

- empirical testing of sociological theory, *Sociological Methods & Research*, 23(4), 479-507.
28. Johnson P.E. (1999) Simulation modeling in political science, *American Behavioral Scientist*, 42(10), 1509-1530.
 29. Kalter F. (2000) Structural conditions of preferences for segregation: An application of Coleman's "linear system of action", *Rationality and Society*, 12(4), 425-449.
 30. Koehler D.H. (2001) Convergence and restricted preference maximizing under simple majority rule: Results from a compute simulation of committee choice in two-dimensional space, *American Political Science Review*, 95(1), 155-167.
 31. Leik R.K. and Meeker B.F. (1995) Computer simulation for exploring theories: Models of interpersonal cooperation and competition, *Sociological Perspectives*, 38(4), 463-482.
 32. Matthews D.R. and Stimson J.A. (1975) *Yeas and nays: Normal decision-making in the U.S. House of Representatives*. New York: John Wiley.
 33. Meadows D. H., Meadows D. L., Randers J., and Behrens W. W. (1972) *The limits to growth: A report on the Club of Rome's project on the predicament of mankind*. London: Earth Island.
 34. Mohring M. (1996) Social science multilevel simulation with MIMOSE, in K.G. Troitzsch, U. Mueller, G.N. Gilbert, and J.E. Doran (Eds.) *Social Science Microsimulation*, 123-137. Berlin: Springer.
 35. Newman M.E.J. (2003) The structure and function of complex networks, *SIAM Review*, 4, 167-256.

36. Pastor-Satorras P. and Vespignani A. (2002) Epidemic spreading in scale-free networks, *Physical review letter*, 86, 3200-3203.
37. Patrick S. (1995) The dynamic simulation of control and compliance processes in material organizations, *Sociological Perspectives*, 38(4), 497-518.
38. Roth E.A. (1981) Demography and computer simulation in historic village population reconstruction, *Journal of Anthropological Research*, 37:279-301.
39. Sproull L. and Kiesler S. (1991) *Connections: New Ways of Working in the Networked Organization*. Cambridge, MA: MIT Press.
40. Starr P. (1994) Seductions of Sim: Policy as a Simulation Game, *The American Prospect*, 5(17) March 21. Visited Feb. 17, 2002, <http://www.prospect.org/print/V5/17/starr-p.html>.
41. Taylor T.L. (1999) Life in virtual worlds – plural existence, multimodalities, and other online research challenges, *American Behavioral Scientist*, 43(3), 436-449.
42. Timpone R.J. and Taber C.S. (1998) Simulation: analytic and algorithmic analyses of Condorcet's Paradox – Variations on a classical theme, *Social Science Computer Review*, 16(1).
43. Whitmore T. (1991) A simulation of the sixteenth-century population collapse in the Basin of Mexico, *Annals of the Association of American Geographers*, 81(3): 464.
44. Zola J. and Ioannidou A. (2000) Learning and teaching with interactive simulations, *Social Education*, 64(3), 142-145.