計畫編號：DOH95-DC-1407

行政院衛生署疾病管制局九十五-六年度科技研究發展計畫

台灣地區流感疫苗及其他防治政策之數學模式研究

研 究 報 告

執行機構：國立中興大學應用數學系

計畫主持人：謝英恆

研究人員：陳婉淑，金傳春 (協同主持人)

蕭金魁 (專任研究助理)

執行期間： 九十五年一月一日至九十六年七月三十一日

＊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

目錄

中文摘要(中文關鍵詞)　(3)

英文摘要(英文關鍵詞)　(5)

前言　(6)

1.具年齡結構(age-structured)數學模式　(9)

　材料與方法　(9)

　模擬結果　(18)

　結論與討論　(20)

2.無症狀感染(asymptomatic infection)的數學模式　(21)

　材料與方法　(21)

　模擬結果　(26)

　結論與討論　(27)

討論與建議　(30)

計畫重要研究成果及具體建議　(38)

參考文獻　(42)

圖次　(52)

表次　(95)

附錄　(99)

共 (98)頁

中文摘要

1997 年以來禽流感之H5 及H7 病毒在亞洲及歐洲國家造成數百人感染及死亡。尤其是H5N1 禽類對人類之感染在香港、越南、泰國等地皆有過半的死亡率,引起世人之恐慌。為了充分準備面對未來可能發生的流感世界性疫情(pandemic flu)所帶給我們的挑戰,本研究計畫在九十五年一月一日至九十六年七月三十一日執行期間以數學理論模式有系統的來分析探討流感疫苗之可能功效，包括: (1)以具年齡群之間活動性(activity level)及選擇性(preference)之差異的模式(age-dependent model)探討幼兒、學童、老人接種流感疫苗對減少死亡(mortality)與病例(morbidity)之相互影響及相對功效; (2) 以具無症狀感染(asymptomatic infection)的模式探討流行性感冒(含禽流感)漫延傳播之流行病學特性如:無症狀感染(asymptomatic infection)的角色及疫苗策略的重要性等,並以量化的方式估計流感參數。模擬結果顯示兒童施打疫苗對防治流感擴散所能產生的效果超過幼兒及老人施打疫苗的防治功效。假設流感疫苗功效為 70%，我們利用臺灣 2003 年冬季Pneumonia and Influenza (P&I)死亡人數求得季節流感R_0為 1.38。本計畫所建立之模式可用於流感大流行的前瞻性研究(prospective study)，以供探討未來流感大流行發生時疫苗政策訂定之參考。

關鍵詞: 數理流行病學,流感疫苗,臺灣,防治措施, 流行病參數, 具年齡層

模式，無症狀感染。

Abstract

Mathematical models have been frequently used for quantitative analysis of infectious disease epidemiology (see "Infectious Diseases of Humans" by Anderson and May, 1991). Since 1997, the emergence of avian Influenza (H5N1) has resulted in high mortality in hundreds of cases in Asia and, more recently, in Africa and Europe. As of October 11, 2006, H5N1 has caused 148 deaths out of 253 documented cases (WHO). In order to sufficiently prepare for the potential of a world-wide flu pandemic,we make use of mathematical modeling to systematically explore the following objectives during the duration of the project from January 1 2006 to July 31, 2007: (1) Making use of a age-dependent model with differences in age groups' activity levels and preferences to study the role of interaction between age groups and the relative impact and effectiveness of vaccinating infants, schoolchildren, and elderly to lesson mortality and morbidity; (2) Using a mathematical model with asymptomatic infective class to explore the roles of asymptomatic infection and vaccination in spread of flu, and to estimate relevant model parameters. The impact of vaccinating schoolchildren on mortality among the very young and old exceeds that of vaccinating infants and elderly people themselves. Assuming vaccine efficacy of 70% and using P&I mortality data in Taiwan during the 2003-2004 winter flu season, we obtained R_0=1.38, which might be too low for pandemic influenza. The model constructed for this research project can be useful for prospective study of the effectiveness and design of appropriate vaccine policy in case of a future pandemic.

Keywords: pandemic flu, vaccine, mathematical model, epidemiological parameter, basic reproduction number, age-dependence, asymptomatic infection, targeting.

前言

近年來新興及重現傳染性疾病(emerging and reemerging infectious diseases)如嚴重急性呼吸道症候群、肺結核、流行性感冒、登革熱、愛滋病、腸病毒等都對世界造成生活上及甚至於生命上極大的威脅。為面對許多新發生之狀況,數學模式研究及分析是一個重要的工具。因此數理流行病學研究成為一個新興重要的研究領域。在學術研究上有助我國走向國際主流研究。近年來因現代科技發展所帶來的國際活動日增及兩岸交流日益頻繁,各種傳染性疾病在臺灣地區爆發流行之可能性也相對大增。如能充分利用我國現有之各種在臺灣地區流行之傳染性疾病數據資料及數理流行病學研究資源,未雨綢繆的進行有助政府及社會防患未然之本土流行病學研究。可望對未來國家社會發展有一定的貢獻。

1997 年以來禽流感之 H5 及 H7 病毒在亞洲及歐洲國家造成數百人感染及死亡(WHO, 2007)。尤其是 H5N1 禽類對人類之感染在香港、越南、泰國等地皆有過半的死亡率,引起世人之恐慌。為因應未來可能發生的流感世界性疫情(pandemic flu)所帶給我們的威脅,我國須要發展流感疫情模擬分析工具、以台灣本土參數進行疫苗及其他防治政策模擬分析。

任何傳染病之爆發及漫延都有其必然性(deterministic factor),但也有其隨機性(stochastic factor)。英國皇家學院院長 Robert May 教授在認為未來可

能發生的流感大流行應可以用現代醫學來避免1919年全球流感大流行的悲劇之重演，如果未來可人類間互相傳染的病毒株傳染性不高以及人類所採取的防治措施夠迅速有效(May 2005)。病毒株之傳染性是不可預知的因素，但我們可以參考數學模式研究的模擬結果來訂定最佳的防治措施。

數學模式研究的主要功能之一是預測防治政策所產生的改變及結果(to predict the consequences of changes such as those caused by interventions, Garnett 2002)。預測未來是一件極為困難的工作。有名的人口統計學家 Nathan Keyfitz 曾把"prediction"分為 forecast (預測)及 projection(預計)兩種。他定義 forecast (預測)為"無條件的對未來的敘述"(unconditional statement of … what will be)，而 projection(預計)則是"一組假設的結果"(consequences of a set of assumptions)。Massad et al. (2005)更進一步的區分"forecast of outbreak severity"為: (1) 預測 (to predict); (2) 推測(projection)。前者是預測將要發生的情況(to predict what *will* happen next)，而推測則是描述在某些假設下(如: 疫苗施打、防治措施等等)會發生的情況(to describe what *would* happen, given certain hypotheses)。本研究計畫之目的明顯為後者 - 描述在某些假設下(如流感大流行發生時的疫苗政策)會發生的情況。

本研究計畫之執行分兩階段:第一階段(九十五年一月一日至九十五年十二月三十一日)為以具年齡結構(age-structured)數學模式探討 mortality 與 morbidity 在流行病的相互影響及防治策略相關的重要性，以及優先接種之對象與範圍。第二階段(九十六年一月一日至九十六年七月三十一日)利用具無症狀感染(asymptomatic infection)的數學模式以量化的方式估計

感冒重要流行病學參數，探討並以所建立數學與統計模式來模擬及預測流感大流行之趨勢及規模，評估流感大流行之衝擊，分析探討疫苗之可行性、重要性及可能功效。因本人九十六年八月一日轉任中國醫藥大學，而依疾管局規定本計畫無法轉移，所以僅能執行至七月三十一日為止。因此將以上兩部份研究結果分別詳述如下。

1. 具年齡結構(age-structured)數學模式

材料與方法

本計畫是與任職美國疾管局 mathematical epidemiologist 的 Dr. John Glasser 合作進行的國際合作研究，以非線性聯立偏微分方程式系統為探討流感疫情之主要工具。方程式之模式基本上是數理流行病學所謂 ”SEIR model”，其中 S 代表尚未感染者(Susceptibles)、E 為被感染者(Exposed or latent infecteds)、I 為感染者(Infectives)、R 為排除者(Removed)也就是痊癒或死亡者。本計畫使用的非線性偏微分方程式之好處在於可能表現出複雜的動態性質以共吾人利用數學分析來進行質化及量化(qualitative and quantitative analysis)的探討。基本 SEIR 模式之流程圖如 Fig.1。為因應第一年計畫之時效性，我們以一個較簡單的模式開始並將以臺灣人口及流行性感冒數據驗證其可行性及適當性。因本研究計劃所使用之材料與方法皆為與 Dr. John Glasser 合作、討論、完成及撰寫，詳述如下:

從在 1957 大流行的期間可感染的人們中的感染個案比例所得到的感染危險性結果(Glezen 1996),我們推論如下： (1) 與移轉(drift)相比較，基因透過重組(shift)所產生的可感染性((susceptibility)較大。但是就實際有關而言，人們不會完全遭受影響。大比例的族群在大流行病期間可以尋找醫療護理,而且不是被感染流感的每個人都會生病; (2) 臨床病狀因 strain 的毒性(virulence)增加。年齡是抵抗感染弱(vulnerability)的代表性指標，因此與用較少毒性的 strain 相比較，有更多毒性的 strain 的明顯的傳染病的年齡分佈應該是較為平坦。從具

年齡結構(age-specific)的死亡率判斷(Luk et al., 2001)，在 1957 和 1968 期間流傳的 strain 比 1918strain 的毒性較低。

美國在 2004-2005 冬季流感疫苗短缺之後，美國疾病控制中心限制疫苗施打為對流感感染最危險的族群，即嬰兒、老人和慢性病人。這基於減低死亡率(mortality-based)的集中策略(targeting strategy)有時可能因無法產生有效的疫苗足夠對高危險族群產生保護作用而有所限制(Govaert et al., 1994; Brandris et al., 1981),或因嬰兒和老年人在疾病的散佈上活動力一般較低，通常無法把流感引入其他家庭或者社會群(social group)。很多人相信流感爆發是透過更活躍的社會群引起的輸送,例如健康或無病狀的學生(Longini et al., 1982, Fox et al., 1982)、大學生、工作的有更多的每日的接觸並且非常移動的成年人 (Glezen 1996)等。因此,一些流行病學家已經建議另一種可能選擇的疫苗施打方法： 接種學齡兒童以減少疾病傳播和所帶來的疾病死亡率間接(Longini et al 2004; Longini and Halloran, 2005)。幾項研究結果支持這個策略 (Monto et al., 1985, Reichert et al. 2001)。最近, Longini et al. (2004) 使用一數學模型顯示在某些假定下,接種 80% 的全部學齡兒童幾乎像接種整個人口的 80% 一樣有效。另外此策略有基於學校的接種疫苗計畫有高度的新聞報導，有高功效力和最小的副作用的附加

好處 (Harper et al. 2004)。

而且，在 1968 期間傳染病報告中的感染個案年齡分佈也平的,而 1957 strain 的感染個案年齡分佈(圖 2A) 提供流感的主要傳送可能是經由在校學生的思考方向。社會現象也可能有所改變，但是 1957 和 1968 的大流感爆發僅僅相隔 11 年。因為無法從毒性區分他們的各自的 strain，這些報告中的傳染病的年齡分佈的差別也很可能是由於免疫性(immunity)。與 1968 strain 相比較，在 1957 期間流傳的 strain 一定相對於它的前身(ancestors)更不相似。我們假設社會混合(social mixing)是一活動(activity)和偏愛(preference)的凸性結合(convex combination, Hethcote 1996),其分佈在童年或者也許在青春期期間達到最高點的數量。我們更進一步假設活動(或可能可考慮為有效接觸的時間)符合 γ 分配。我們從比較數據結果獲知此分配對數據的適合性比其它好(圖 2b)。

我們比較學前及在學兒童和 65 歲以上老人的接種疫苗功效。我們用在人口不同活動混合下所產生的R_0(傳染基數，或index patient傳染平均數量): 1.6-2.4 之間(如Germann et al. 2006) 及 4-16 之間(如Dushoff et al. 2004)。我們假設接種疫苗使如果在接觸發生之前幾周施打，它也可能減輕 70%的病人的症狀(Longini et al. 2004)。流感有一個非常短的孕育時期

(約 2 天)，暴露感染後接種疫苗是無效的。縮短病期(約 4 天)或者降低感染性行為(infectiousness)也有助於控制，需要R(平均次要的傳染病的數量)小於 1 。Prophylaxis 治療應該有相似的效應就，它也降低infectiousness並且縮短病期。

傳染病起因於接觸傳染的病人。接種那些冒著較大死亡危險的人如果是不實用(例如:邊遠地區醫療相對較不易取得)或者無效率(例如:免疫的反應較欠缺的人)，集中施打在那些很可能使他們可能感染的人是更好的策略(Lloyd-Smith et al. 2005)。因此，兒童和 65 歲以上老人可能被透過接種那些與其它人聯繫頻繁的人而得到比他們自己接種還要更好的保護。比較日本是否接種孩童時老人的流感死亡率的差異告訴我們被感染孩童造成對老人及其它人危險(Reichert et al. 2001)。很少生態學的研究是絕不含糊的，但是許多美國的經驗(透過 Glezen 1996 的總結)與這個結論一致。不過，過去流感決策人大多提倡直接保護 6-24 個月幼童和 65 歲以上老人。

即使需要全面的接種疫苗 (例如,在流感大流行期間) ，那些最脆弱的人(即,最年輕和最老的人) ,維持社會秩序的人(例如,消防人員,警察)，照顧病人的人等等，都應該有優先權。Anderson and May (1991) 命名具有感染

比率的整體描述之有年齡結構(age-structured)的模式為who-acquires-infection-from-whom(WAIFW) 。透過模式之電腦模擬， 並且透過在其要素已經透過對監視時間序列做最適合調整的 WAIFW 矩陣裡的路徑，過去研究可以顯示青年期的接種疫苗將顯著在最年輕的嬰兒中間降低百日咳，雖然嬰兒不能完全的被直接保護而對他們百日咳可能是致命的。青少年不直接感染嬰兒，而是感染他們的照料者，這是一個只能透過數學模式而瞭解的間接影響。因為在嬰兒中的對疾病的可能的影響,部分因為此考慮,美國免疫注射咨詢委員會(US Advisory Committee on Immunization Practices)已建議青少年接種百日咳疫苗。

最近(Ferguson et al. 2006 , Germann et al. 2006, Longini et al. 20004)建立具有複雜社會和空間架構的個別人口模式的研究以探索抗病毒的藥物及接種疫苗策略的影響。他們認為這些因素對流感感染有影響，因為一般原則需要對分析易受感動的更簡單的模型 (May 2004)，並且流行病學家利用個人的歸類來鑑定個人特性之存在，我們比較在人口實際混合(即，非隨機混合)的假設下集中在孩童或大人的接種疫苗功效。我們透過劃分的一個台灣群體模式，包含獲得的母親抗體保護的那些幼兒(protected infants)，可感染(susceptible)，暴露(exposed)，傳染(infective)和免疫(immune)等族群，及是否透過感染還是接種疫苗，來瞭解接種疫

苗的功效。我們的模式有 10 年齡群(age class): < 1, 1-4, 5-14,… , 75+年等。這是在容易取得的人口資料,流感死亡率估計(Luk et al. 2001)，社會族群(例如:嬰兒、學前及學齡兒童)，以及有生育力、中年和更老的成年人之間的妥協。但是年齡群數量和他們的範圍是任意的。實際上，年齡在我們的方程式裡是連續變化的。

我們模式系統包括開放族群(open population)的方程式，a 為年齡變數。其中一些成員透過母親的抗體保護 V (a ,t)保護; 其它人分為: 可感染(susceptible) W (a, t) ; 窩藏潛在傳染病暴露(exposed) X (a, t) ; 傳染(infective) Y(a, t) ; 免疫(immune)或者接種疫苗(vaccinated)之後免疫 Z(a, t)。這些方程式描述人們在時間 t 時在這五個 epidemiological states 移動。圖 3 為這個被簡化的模型(但包含年齡架構)的流程圖。

模式epidemiological states間的轉變過程和他們各自的平均比率是: 接種疫苗率 ν(a) ; 效力(efficacy) α; 感染(infection) λ(a,t) ; 傳染率 γ； 恢復(recovering) ρ； 以及免疫(或者抗原的漂流)的減少 (waning of immunity or antigenic drift) ω。免疫母親的新生兒失去抗體被保護的比率(σ)； 其它人皆為可感染者。個人移居及移民在人均比率分別為 ι(a) 及$\varepsilon_m(a)$，有φ(a)機率為可感染和 1-φ(a) 機率為免疫，並且死亡率為μ(a)，疾病增加死亡

率為 δ(a)，此來自大流行 1963-67 或者這 1968 個的平均數。

因為人口和疾病過程的相互作用，我們也透過真實年齡分佈和人口動態統計建立人口動態模式，包括具體年齡比例的女性。為了反應具體性別(gender-specific)的死亡率，這些是可以改變的。但是按生育值(reproductive value)和流感死亡率的比例主要在生殖的後代中發生影響。我們透過符合 γ 分配的接種疫苗，其參數可以從決策者建議或新近的調查中估計。模式系統組成偏微分方程，有變量 a (年齡) 及 t (時間)。年齡的單位為年。如果模擬季節性的流行性感冒，當時間單位可能是年或月。如果模擬大流行流行性感冒，當時間單位可能是天。這種靈活性允許我們使用台灣季節性的流行性感冒數據驗証模型，和模擬大流行的流行性感冒。模型方程式被給如下：

$$\frac{\partial V}{\partial a}+\frac{\partial V}{\partial t}=V(0,t)+V(a-1,t-1)-\left[\sigma+\mu(a)+\varepsilon_m(a)-\iota(a)\{1-\varphi(a)\}+1\right]V(a,t)$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial W}{\partial a}+\frac{\partial W}{\partial t}=&\sigma V(a,t)+W(0,t)+W(a-1,t-1)+\omega Z(a,t)-\\&\left[\alpha\nu(a,t)+\lambda(a,t)+\mu(a)+\varepsilon_m(a)-\iota(a)\varphi(a)+1\right]W(a,t)\end{aligned}\qquad(1)$$

$$\frac{\partial X}{\partial a}+\frac{\partial X}{\partial t}=\lambda(a,t)W(a,t)+X(a-1,t-1)-\left[\gamma+\mu(a)+\varepsilon_m(a)-\iota(a)\varphi(a)+1\right]X(a,t)$$

$$\frac{\partial Y}{\partial a}+\frac{\partial Y}{\partial t}=\gamma X(a,t)+Y(a-1,t-1)-\left[\rho+\delta(a)+\mu(a)+\varepsilon_m(a)-\iota(a)\varphi(a)+1\right]Y(a,t)$$

$$\frac{\partial Z}{\partial a}+\frac{\partial Z}{\partial t}=\alpha\nu(a,t)W(a,t)+\rho Y(a,t)+Z(a-1,t-1)-$$
$$\left[\omega+\mu(a)+\varepsilon_m(a)-\iota(a)\{1-\varphi(a)\}+1\right]Z(a,t)$$

模式中暫時受保護及可感染的孩子分別以 $V(0,t)=\int\theta(a)p(a,♀)Z(a,t)da$ 和 $W(0,t)=\int\theta(a)p(a,♀)S(a,t)da$ 出生。其中個人出生率(per capita rate) 為 $\theta(a)$,女性比率為 $p(a,♀)$,以及可感染人口和總人口分別為 $S(a,t)=W(a,t)+X(a,t)+Y(a,t)$ 以及 $N(a,t)=V(a,t)+S(a,t)+Z(a,t)$。

在可感染的人們中的具年齡性(age-specific)的感染危險是 $\lambda(a,t)=\int\beta(a,a')[Y(a',t)/N(a',t)]da'$。感染比率，infection rates, $\beta(a,a')$ 是感染機率(在可感染者和傳染者之間的接觸為 $Pr[T|C(a,a')]$，並且接觸率為 $C(a,a')$)，以及與傳染的人聯繫的機率 $Y(a',t)/N(a',t)$。

接種疫苗的年齡分佈是 γ 分佈(圖 4)，並且感染比率是可感染者和傳染者之間的接觸的凸性組合(convex combination)，$\beta(a,a')=\beta_0[\varepsilon(a)\delta(a,a')b(a,a')+\sqrt{\{[1-\varepsilon(a)]b(a,a)[1-\varepsilon(a')]b(a',a')\}}]$。請注意在圖裡 4，藍色的曲線的時間單位是月(對於嬰兒和幼小的孩子來說接種疫苗期 30 個月)，而其它兩條曲線的時間單位是年。接觸選擇(preference)

參數 ε(a) 隨著年齡按指數減少(圖 5A)， b (a , a) 符合 γ 分配 (圖 5b), 並且 δ(a,a') 是 Kronecker delta (i.e., 1 when a = a' and 0 otherwise)。用這個公式，我們能決定WAIFW矩陣(圖 6) 只用 3 個參數適用於任何R_0 (Diekmann et al. 1990)。

當接種疫苗和活動為 γ 分配允許任意精密度的模擬。而ε(a) 減少時，闡述因為年齡的一個減少的功能允許幼小的孩子與其它人優先聯繫，但是交往在更大的孩子，青少年和大人中變得越來越成適當比例。 我們將更進一步用在下一部分裡的比較探討這個問題。

模擬結果

為了在台灣的背景下測試模型，我們使用上述描述的參數配給進行初步的比較 (圖 4-6)。我們利用台灣 5 年的年齡段人口數據(參閱表格 1)及(參閱表格 2)，進行對不同的年齡群(即嬰兒和老人)集中接種疫苗，以量化比較疫苗的影響。結果見圖 7-8。我們的模擬結果顯示:

1. 沒有施打疫苗時，流感死亡數之年齡分佈取決於年齡群的活動量(activity level)及活動對象之選擇(preference) (見圖 7)。

2. 因老人的流感死亡高於幼兒，老人的流感死亡數之幅度也高於幼兒數倍。

3. 模擬幼兒 50%施打疫苗(50% coverage)減低所有年齡群之流感死亡數 (見圖 8a)，而模擬老人 50% 施打疫苗的效果比率上明顯較少且僅限於成人族群 (見圖 8b)。

4. 幼兒施打疫苗在比率上明顯減少兒童流感死亡人數，而且減低之幅度比成人施打疫苗能減低成人流感的死亡人數較多 (見圖 8a and 8b)。此模擬結果顯示流感對兒童所帶來的威脅遠比對成人嚴重。

5. 幼兒施打疫苗對防止所有年齡群之流感死亡比成人施打疫苗有效(見圖 8)。

6. 活動對象之選擇(activity preference)很小($\varepsilon \sim 0$)時其變化對R_0影響也小(圖 9a)，感染率(β)也不會大(圖 9b)。

7. 改變老人的活動量及活動對象之選擇(如:程度性的限制老人療養院之進出)對防治流感擴散的功效有限，而且遠不如改變兒童的活動量及活動對象之選擇(如:封閉小學以下教育場所以及勸導民眾減少兒童出入公共場所)有效。此模擬結果顯示兒童施打疫苗對防治流感擴散所能產生的效果也遠超過老人施打疫苗的防治功效 (圖 10)。

討論和結論

我們分別模擬有和沒有兒童或者老年人的接種疫苗在具年齡結構模型的流感疫情(圖 4)。在一個模型模擬,活動(activity)和偏好(preference)只限制在孩童上(圖 5a)，在另一個模型模擬裡，則活動和偏好同時給予成人(圖 5b)。模擬所得的具年齡層(age-specific)感染比率不同(圖 6)，從質量方面看都對流感死亡率有影響(圖 7)，因為死亡率也是具體年齡差異的。

接種孩童對減輕孩童流感死亡率比例的影響比有成適當比例對比接種大人對減輕大人流感死亡率的影響大(圖 8)。而且允許老年人有較多或較少的活動和偏好對減輕流感死亡率影響不大，因為孩童較多的活動和與各年齡層的接觸活躍對於接種疫苗的影響更大。

最後R_0會因民眾接觸方式不同而有差異(Fig. 9a)。為比較民眾行為如以比率接觸(proportionate mixing 或 $\varepsilon=0$)對模擬結果之影響，我們模擬在此假設下的結果(Fig. 9b)。結果顯示接種學童族群對減少幼兒及老人族群之死亡的功效比直接接種幼兒及老人族群明顯較多。

2. 無症狀感染(asymptomatic infection)的數學模式

材料與方法

許多人相信無症狀個案(asymptomatic case)和無症狀感染在流感以及H5N1 確實常發生(例如 Chan 2002, Graat et al. 2003, Bell et al. 2006)。幾項早期研究已經顯示無症狀或輕微症狀的傳染(subclinical infection)占大約 3 分之 1 的傳染(Nafta et al. 1970, Oker-Blom et al. 1970, Monto et al. 1980, Patterson et al. 1980, Quarles et al. 1981)。不過，關於流行性感冒的無症狀傳播尚有甚多存疑者， 一些研究建議病毒的 shedding 發生有時能在之前臨床顯著症狀或者在輕微臨床症狀期間， 但是透過 nasal swab 識別的病毒 shedding 不等於對感染的傳播(Eccles 2005)。依它的無症狀本質，無症狀感染或者輕微臨床的流感感染病例很難被診斷。因此確切地確定無症狀情況的感染數量是不可能的， 更不用說要求的跟蹤那些無症狀病例傳染的數量。因此，無症狀感染的臨床證據極其不足，其對傳播流行性感冒的貢獻也及難探查。Longini et al. (2004) 根據一些美國的流感研究數據假設一個病人有症狀的可能性是 0.67。 同時，他們假設無症狀病人的感染性(infectiousness or infectivity)只是有症狀病人的一半 Stilianakis et al. (1998)。

上述具無症狀傳染的建模研究利用複雜的模式和模擬研究探索無症狀感染在干涉策略(intervention strategy)所扮演的角色。一項模式模擬研究使用 2003 台灣 SARS 疫情作為基礎顯示，如假設 SARS 病患在病毒潛伏期間(incubation period)僅僅臨床症狀之前二天傳染，感染的數量將大量增加(G. Webb et al., unpublished work)。最近一個理論模式(Hsu and Hsieh 2007)研究無症狀感染在流行性感冒傳播方面的角色，顯示在某些情況時無症狀感染對流行性感冒傳播動態可能有重要影響。

我們把無症狀感染加入我們的模型在裡，我們增加一些另外方程式為 A(a, t) ,指示無症狀 infectives的種類。與有症狀的infectives相比較，這些病人可能有較低的傳染性(見Longini et al. 2005)。但是他們將在疾病的傳播中起作用。另外為簡化模式及不重複第一皆段已完成之研究，我們將年齡結構簡化為四個年齡群(i=1, 2, 3, 4)分別代表: 幼兒(0-2歲)、學前(幼稚園)及學齡兒童(3-12歲)、青少年及成人(13-64歲)及老人(65歲以上)。模式方程式簡化為常微分方程式。年齡群也可隨需要調整，如:未來在探討今年新施行的國小一、二年級學童流感疫苗接種免費施打，也可增加為一個新的年齡群，以探討其預期功效。模式流程圖見圖11，圖中下標(i)已簡略。模式描述如下:

S_i - 第i個年齡群的可感染者(susceptibles)

V_i - 第i個年齡群的疫苗接種者(vaccinated)

E_i - 第i個年齡群的曝露感染者(exposed)

Q_i - 第i個年齡群的檢疫隔離者(quarantined)

I_i - 第i個年齡群的有症狀感染者(symptomatic infectievs)

A_i - 第i個年齡群的無症狀感染者(asymptomatic infecties)

H_i - 第i個年齡群的住院感染者(hospitalized)

Z_i - 第i個年齡群的復原免疫者(immune)

模式方程式如下:

$$\frac{dS_i}{dt} = -\left[\nu_i(t)\pi + \varepsilon + \lambda_i(t)\right]S_i(t) + \theta S_i(t) + \sigma V_i(t) + \omega Z_i(t)$$

$$\frac{dV_i}{dt} = \nu_i(t)\pi S_i(t) - \left[\sigma + \varepsilon\right]V_i(t) + \theta V_i(t)$$

$$\frac{dE_i}{dt} = \lambda_i(t)S_i(t) - \left[\gamma + \varepsilon + q\right]E_i(t) + \theta E_i(t)$$

$$\frac{dQ_i}{dt} = qE_i(t) - \gamma_1 Q_i(t)$$

$$\frac{dI_i}{dt} = (1-\alpha)\gamma E_i(t) - \left[h_i + \rho + \varepsilon_1 + \delta_i\right]I_i(t) + \theta_1 I_i(t)$$

$$\frac{dA_i}{dt} = \alpha[\gamma E_i(t) + \gamma_1 Q_i(t)] - [\rho_2 + \varepsilon]A_i(t) + \theta A_i(t)$$

$$\frac{dH_i}{dt} = h_i I_i(t) + (1-\alpha)\gamma_1 Q_i(t) - [\rho_1 + \overline{\delta}_i]H_i(t)$$

$$\frac{dZ_i}{dt} = \rho I_i(t) + \rho_1 H_i(t) + \rho_2 A_i(t) - \left[\omega + \varepsilon\right]Z_i(t) + \theta Z_i(t)$$

$$\frac{dD_i}{dt} = \delta_i I_i(t) + \overline{\delta}_i H_i(t).$$

可感染者的疾病發生率為 $\lambda_j(t)=\frac{\sum_{i=1}^{4}\beta_{ij}[I_i(t)+\tau_1 A_i(t)+\tau_2 H_i(t)]}{N(t)}$，其中 $N=\sum_{i=1}^{4}S_i+V_i+A_i+E_i+I_i$ 是全部族群總人數，$\frac{I(t)+A(t)}{N(t)}$ 接觸感染者的機率。

$\nu_j(t)$是第i個年齡群疫苗接種率，π 是疫苗功效(efficacy)，σ是疫苗失效率(vaccine waning rate)，$\lambda_j(t)$是，感染率(infection rate)，$1/\gamma$ 是曝露感染者的潛伏期(incubation period)，$1/\gamma_1$是檢疫隔離者的潛伏期，$1/\rho$是感染者的復原期，$1/\rho_1$是住院者的復原期，$1/\rho_2$是無症狀感染者的復原期，$1/\omega$是復原免疫者的免疫期。我們假設移入移出率分別為ε及θ，ε_1及θ_1為有症狀感染者的移入移出率，δ 及δ_1 分別是非住院感染者及住院感染者死亡率。我們也假設在疫情期為短之下可忽略自然生死亡，β_{ij} 是第i個年齡群被第j個年齡群的有效感染率(effective infection rate)，也就是第i個年齡群被第j個年齡群的接觸率(contact rate)及每次接觸之感染機率(per contact transmission probability)的乘積，α 是無症狀感染者感染率減低之參數，$\tau_1,\tau_2<1$ 分別是無症狀感染者及住院感染者減低接觸之參數($\tau_2=0$ 意謂完全住院隔離)，q 是檢疫隔離率(quarantine, $1-\varphi$ 是有症狀感染者居家隔離(home withdrawal)的比例，$1-\varphi_1$是所有其他人(包括有症狀感染者)自我居家隔離(home withdrawal)的比例。

模式之感染基數(basic reproduction number) R_0的公式為

$$R_0=\beta_{ij}\left(\frac{1}{h+(1-\phi)+\rho+\delta}+\frac{\tau_1}{(1-\phi)+\rho_2}+\frac{\tau_2}{\rho_1+\delta_1}\right),$$

其中β_{ij}是第i個年齡群被第j個年齡群的有效感染率，或第i個年齡群被第j個年齡群的接觸率及每次接觸之感染機率的乘積。從R_0的公式可見β_{ij}和R_0有線性的關係。換句話說，R_0會跟著β_{ij}以線性的比率增減。所以β_{ij}對R_0或建模都有重要影響。因為接觸率及每次接觸之感染機率皆非常難從流病及臨床數據去估計(e.g., Wallinga et al., 2006)，所以我們通常利用數學模式及病例數據去估計(如: Hsieh et al. 2004a, 2004b)。 也因此在流感病例數據普遍不夠 明確下，對以下將進行的臺灣地區季節性流感模式模擬造成困難。

模擬結果

我們進行臺灣地區季節性流感模式模擬。在已完成之模擬中我們簡化假設$\varepsilon=\theta=\varepsilon_1=\tau_2=\theta_1=q=\sigma=\omega=1-\varphi=1-\varphi_1=0$。也就是說我們暫不考慮移入、移出、疫苗及免疫失效(因假設短疫情期)，以及檢疫隔離、居家隔離的功效。我們同時假設住院者不會感染別人。另外我們暫不考慮不同年齡群。我們也利用疾管局提供 92-94 年冬季老人流感疫苗接種資料、93-94 年冬季幼兒(6 個月以上兩歲以下)預防接種資料(圖 12)及 Pneumonia and Influenza (P&I)死亡人數(圖 13)。我們參考文獻之模式參數列於表 3，最後兩列為以 2003 年 10 月 9 日~2004 年 4 月 29 日共 203 天的冬季流感數據fit模式所估計出的參數，模式模擬之死亡人數(D(t))如圖 14。模式模擬之有症狀病例(I(t))及住院人數(H(t))分見圖 15 及圖 16。估計結果之好壞取決於流感數據(P&I)之品質，我們將在下一個section (p.27)討論流感數據對我們的估計結果帶來的限制。

在假設疫苗功效π=0.7 之下，我們進行疫苗接種的模擬(圖 17-20)。另外，雖然季節流感是計劃執行中途增加的模式驗證，並非計劃重點。我們還是做了一些簡單的單變量敏感度分析(univariate sensitivity analysis)。結果見圖 21-23。

結論與討論

首先我們考慮模式模擬結果的 P&I 有症狀病例(I(t))及住院人數(H(t))。圖 15 及圖 16 的累計有症狀病例及住院人數分別為 637,973 及 77,167。這是以 2003 年 10 月 9 日~2004 年 4 月 29 日共 203 天的 P&I 死亡人數數據 fit 模式所模擬出的結果。據衛生署統計，2003 年全國 P&I 門診病例及住院人數分別為 1,826,944 及 246,436，2004 年 P&I 門診病例及住院人數分別為 1,704,534 及 196,745。我們模式模擬結果的數目比較起來稍低，但相差不遠。

2004 年臺灣地區冬季老人流感疫苗接種比 2003 年晚兩周開始，同時總接種數比 2003 年少 27%。**在假設疫苗功效 π=0.7 之下**，2003 年冬季流感模擬顯示如使用 2004 年冬季老人流感疫苗接種量(減 27%)會使老人(P&I)死亡人數增加 33%(圖 17)。如使用 2004 年冬季幼兒及老人流感疫苗接種 schedule(晚兩周開始)會使幼兒及老人(P&I)死亡人數增加 34%(圖 18)。如使用 2004 年冬季幼兒及老人流感疫苗接種 schedule 但提早兩周開始(如 2003 年冬季老人流感疫苗接種 schedule)會使幼兒及老人(P&I)死亡人數增加 23%(圖 19)。此結果意謂著提早開始疫苗施打可減少死亡。如使用 2004 年冬季幼兒及老人流感疫苗接種 schedule 及 2003 年冬季老人流感疫苗接種量對幼兒及老人(P&I)死亡人數無顯著增減(圖 20)。此結果顯示疫苗接種 schedule 的輕微改變對其效果並無顯著改變。總而言之，**接種量(coverage)及迅速的施打是控制疫情最重要的因素**。

我們也做了一些簡單的單變量敏感度分析(univariate sensitivity analysis)。分析的參數包括有症狀病人(I(t))及住院病人(H(t))的流感死亡

率(分別為δ及δ_1)、無症狀感染者(A(t))感染性(infectivity)的減低(τ_1)、及流感季節開始時具免疫性的人口比率pre-epidemic immunity。我們選擇這三個參數，**因此有些參數(如β)對模式(及R_0)之影響從常用的數學動態分析顯而易見(如Hsu and Hsieh 2007)，所以不須要做敏感度分析。**基本模式模擬的流感死亡率為δ=0.0006 及δ_1=0.006，無症狀感染者感染性減低為τ_1=0.5，以及流感季節開始時具免疫性的人口比率為 20%。圖 21 是δ=0.0003 及δ_1=0.003 的模擬結果，顯示**流感死亡率變動對β及R_0的估計影響很小**。圖 22 是τ_1=0.3 的模擬結果，顯示**無症狀感染者感染性減低之變動對β及R_0的估計影響不多**。圖 23 是具免疫性的人口比率為 30%的模擬結果，顯示**流感季節開始時具免疫性的人口比率之變動對β及R_0的估計影響較多，但差異少於 20%。從疫情來言，一種傳染病的致命率高低直接影響死亡人數，是防治的重要考慮。但以模式的敏感度來說，其對疫情擴散的影響反而較少。相對來說，流感季節開始時具免疫性的人口比率對模式之感染率(infection rate) β及其後續的感染基數R_0有更多的影響。**

流感之病例數及死亡人數極為難估計(Thompson et al, 2003, 2004)。因此流感病例通常沒有經過血清分析之確認(serologic confirmation)或醫院病例記錄記載。尤其許多流感相關死亡發生在流感後的併發症，當時病毒已經無法檢驗出來。但因無更好選擇，我們只能用衛生署的臺灣地區Pneumonia and Influenza(P&I)死亡數據來取代進行模擬。P&I資料可能包括前述流感併發症中因肺炎死亡之流感病例。但也可能造成高估(over-estimate)，因此我們用來做分析時應著重於其增減趨

勢而非其數目之大小。

另外我們也開始考慮流感大流行的模式研究。我們收集到臺灣地區1918-20 年流感大流行的數據(Chan and Liu 1998)。也承中山醫學大學陳志豪博士提供未發表之臺灣地區 1918-20 年流感大流行時每月死亡人數數據(圖 24)及 1906-42 年每年因流感、肺炎及呼吸器官疾病死亡人數的數據(圖 25)，顯示當時因流感大流行之額外死亡人數(excess mortality)。完整的具年齡群、疫苗接種及治療的模式之程式已於七月底完成修訂，本可立即進行流感大流行模擬。惜因本人八月一日調職，計劃無法轉移繼續執行而被迫中止。圖 26 為以此模式模擬之簡例。

討論與建議

在傳染病流行病學數學模式研究上一個極為關鍵性的參數是傳染基數(Basic reproduction number) R_0，也就是一位新個案(index patient)進入一個無感染的環境時所能傳染的平均人數(mean number of infections caused by an index patient in a totally susceptible population)。傳染基數之大小對模式之適用性及準確性也有決定性的影響。

流感(Influenza)及大流行流感(pandemic flu)的傳染基數因流感之無症狀感染(asymptomatic infection) 或輕微症狀感染 (subclinical infection)數據取得之困難而極有爭議。過去文獻中大流行流感(pandemic flu)的傳染基數之估計有從 1.68 到 20 之多(e.g., Spicer and Lawrence 1984, Rvachev et al. 1985, Gog et al. 2003, Fraser et al. 2004, Longini et al. 2004, Mills et al. 2004)。

哈佛大學的Mill, Robbins, and Lipsitch (2004)利用 1918 年大流感時美國 45 個城市的額外肺炎及流感死亡曲線(excess pneumonia and influenza death curves)數據(e.g., Stanley 1919)間接推得 R_0 介於 2.9 與 3.9 之間。倫敦皇家學院的Fraser, Riley, Anderson, and Ferguson (2004) 則利用 1978 年H1N1 在一個英國男生寄宿學校的流感疫情數據推論R_0的上限(upper bound)為 21 ($R_0 < 21$, Communicable Disease Surveillance Centre 1978)。他們同時認為新興流感之R_0的下限無法準

確估計。但是他們在 2005 年 (Ferguson et al., Nature) 利用Mill, Robbins, and Lipsitch (2004) 的結果並向下修正R_0為 1.8。並用數學模式探討$R_0 \leqq 1.8$ 時以藥物及關閉學校等措施防止疫情擴散之可能性，認為如$R_0 > 1.8$ 時藥物及關閉學校等措施無法防止疫情擴散。另外Longini等人(Longini et al. 2004, Longini et al. 2005, Germann et al. 2006) 則以R_0 在 1.6 與 2.4 之間為他們的數學模式研究的基本範圍。

本人認為Mill et al. (2004)及Ferguson et al. (2005) 之結果尚有極高的不確定度，因為他們是從 1918 年死亡數據間接估計個案數及傳染基數。另外傳染基數的計算式裡面含有接觸率(individual contact rate)的因素，而 1918 年社會和現今社會型態大有不同，影響接觸率的準確度及對未來流感疫情爆發時的適合性。因此吾人所研究之數學模式的傳染基數應考慮較大範圍，至少如 Longini 所用之 1.6 與 2.4 之間。在我們第一年度計劃的模擬測試(Figs. 4-8)中，我們刻意使用略為高估保守的$R_0=3$ 以求謹慎，考慮到較保守悲觀的情況(pessimistic scenarios)。另外我們的初步模擬目的是在傳染基數相同的假設下比較老人及幼兒兩個年齡群接種流感疫苗在防治流感疫情的潛在功效(potential impact)上之相對差異(relative disparity)，因此較不受傳染基

數大小之影響。但下年度計劃將開始使用台灣地區數據。最終目標是以我們的模式及台灣地區為背景之模擬結果與Longini group 模式的泰國(Longini et al. 2005)及美國(Germann et al. 2006)為背景之模擬結果，以及 Ferguson group 模式的泰國(Ferguson et al. 2005)、香港(Wu et al. 2006) 、英國及美國(Ferguson et al. 2006)為背景之模擬結果比較。另外一個選擇較保守的R_0=3 的原因是流感大流行可能是新病毒株所造成，其相關之疾病參數尚屬未知。所以應採取較謹慎之模擬。下一年度將以重要參數(如latent period, infectiousness, mortality rate)的基本參數範圍(parameter ranges)進行模擬，以求完備。

在 2007 年的研究中，我們以臺灣地區 2003 年冬季Pneumonia and Influenza (P&I)死亡人數fit模式(圖 13)求得R_0=1.38 的結果。此結果是建立在**假設流感疫苗功效π=0.7 之下。**此假設為國際間流感數學模式研究中常用的(如Longini et al. 2004, 2005)。但也有研究顯示較低的流感疫苗功效。Jefferson et al. (2005a)的研究提出對 16 歲以下幼童活性(live attenuated)流感疫苗的功效為 79%，非活性疫苗(inactivated vaccine) 的功效為較低的 65%。對老人施打流感疫苗的功效則較低(Jefferson et al. 2005b)。如Deguchi et al. (J Med Microbiol 2000;49: 553-56) 曾提出流感疫苗對在養老院老人的功效是 60%。另外流感疫

苗對養老院老人及居家老人的功效明顯不同。Nicholson et al. (2003, Table 2)的研究顯示疫苗在不同年齡群有顯著的不同功效(efficacy)。許多臨床工作者甚至質疑流感疫苗的任何功效。我們在進行季節性流感模式驗證之簡單模擬時，並未區分年齡群或養老院及居家的老人。因此我們假設疫苗功效約為文獻上老人及幼兒疫苗功效之中值 70%。另外我們的模式也考慮無症狀感染，因此疫苗的減輕症狀功能(effective against severe symptoms)也有影響。**如果我們的模擬是假設低於 70%的疫苗功效，R_0的估計也會隨而降低。R_0的估計降低意謂著感染較少，則會使施打流感疫苗(或任何其它防治措施)對減少感染個案及死亡人數的影響也相對降低。**另外如流感大流行一旦爆發，必有流感新變種strain或H5N1 變為可在人類之間相互感染。其感染性(infectivity)及R_0應比季節性流感(如: R_0=1.38)為高。另外，從較大的人口族群數據所估算的R_0也可能因反映較少的**平均**接觸率而R_0值較小。Mill et al. (2004)在Supplementary Discussion中的結論是流感R_0的大小並不確知。因此模擬流感大流行時假設R_0的值較大(至少在 2-3 間)應是合理而謹慎的作法。

這部份研究的目的是以臺灣地區 2003 年冬季流感和幼兒及老人流感疫苗接種數據來進行模式驗證(model validation)。但**模式之驗證需要**

具備恰當的數據。如否，我們僅能提出及解釋可能會使模擬結果無效的潛在因素及原因。("**Validation of models** is important **when appropriate data are available** to test the models. However, convincing explanation of the causes of results and factors that have the potential to invalidate them often have to suffice"; from Garnett, 2002.) 因為我們並無精確的流感個案及死亡人數(而以 P&I 人數代之)以及明確的季節性流感疫苗功效(我們假設 70%)，所以只能提出在這些假設下的模擬結果及可能會使模擬結果無效的因素及原因。研究重點在於展示: (1) 我們的模式可供前瞻性(prospective)、假設性(hypothetical)的探討未來可能發生的情況及防治措施評估; (2) 如有更精確的相關數據(如疫情發生時)，模式模擬可即時進行以做確認或修正政策之用。本報告書的

關於流感大流行的完整模式研究方面，完整的具年齡群、疫苗接種及治療的模式之程式已於七月底完成修訂。惜因本人八月一日轉職中國醫藥大學，計劃無法轉移而被迫中止。但從已得之資料中，我們知道臺灣地區 1918-20 年流感大流行有兩波: 第一波疫情發生在 1918 年年底，第二波疫情發生在 1920 年年初(圖 24)。文獻顯示第一波疫情開始於十月中旬在基隆發生，並在十一月底就漫延至全島及澎湖(圖 27, from Chan and Liu, unpublished work)，到次年一月才結束。因此整個

疫情只持續兩個月左右。第二波疫情也是如此，持續在 1920 年一月到二月間。據 Chan and Liu (1997)的估計，這共約四個月的兩波疫情造成了當時 779,523 人被感染及 25,394 人死亡。現今臺灣人口之流動力(mobility)比 1918-20 年高出許多倍，可想而知如流感大流行暴發，其漫延全島的速度應以日或周為計。2003 年的 SARS 疫情也是在四月中旬台北市暴發疫情後不到兩星期，在 4 月 26 日就散播到高雄長庚醫院(Jiang et al. 2003)。因此以疫苗研發及製造速度而言，**施打疫苗以防止第二波以後或甚至多波的疫情(multiple outbreak, 見 Mills et al. 2006; Handel et al. 2007)可能應該是未來臺灣流感疫苗防治政策設計上的重點之一**。另外 1918-20 年的兩波疫情相隔超過一年，第二波疫情可能因當時世界交通較不便利延遲到 1920 年一月才發生。以現在交通進步，第二波或以後的疫情可能極快發生。

接種疫苗防治有極複雜之考慮。舉例而言，許多國家實施的 mortality-based strategy 以高危險群為主要施打疫苗對象，而 morbidity-based strategy 以高感染群為主要對象。近來有研究(Bansal et al., 2006) 認為兩者之選擇取決於流感大流行病毒株之感染性(transmissibility)。Mortality-based strategy 對高感染性 (highly transmissible)流感病毒較為有效，mortality-based strategy 對中低感染

性流感病毒較為有效。但具體詳細之策略優劣性則與疫苗功效、接種率、施打之數量與時間點、再次侵襲(multiple outbreaks)等因素皆有關。因此以數學模式研究來模擬流感疫苗防治政策有其重要而實用的價值。

最後，模式之驗證需要具備恰當完整的數據。本計劃臺灣季節性流感模式驗證之模擬所需的許多數據不足(age-specific flu incidence and mortality data, case clinical data, vaccine efficacy, etc.)。圖 17 的模擬結果(在假設疫苗功效π=0.7 之下，2003 年冬季流感如使用 2004 年少 27%之冬季老人流感疫苗接種量，會使 2003 年冬季老人(P&I)死亡人數增加 33%，見 P.25)告訴我們如疫苗功效高，其預防效果相對提高。其他模擬結果(見 P.25)之意義皆同。McKenzie (EID 2004)曾說: "The key [to understanding modeling result] is to look not for absolute numbers but for differences in outcomes between different strategies…"。很明顯的，如疫苗功效低於 70%，疫苗接種的預防效果也相對減少。至於流感大流行之模式模擬是屬於事前探討(prospective studies)，許多因素(如新的流感變種之感染性、致命性以及疫苗功效等等)是無法預測的。好的區域性季節性流感數據可以幫忙我們建立更有信心的模式預測("we need data sets, such as those of seasonal influenza in regions with good surveillance data, that can be

used to test the model predictions”, 見 Smith, Science 2006)，這是我們可以求進步的方向。

計畫重要研究成果及具體建議

重要研究成果	1. 沒有施打疫苗時，流感死亡數之年齡分佈取決於年齡群的活動量(activity level)及活動對象之選擇(preference) (見圖 7)。 2. 因老人的流感死亡高於幼兒，老人的流感死亡數之幅度也高於幼兒數倍。 3. 模擬幼兒 50% 施打疫苗(50% coverage) 減低所有年齡群之流感死亡數 (見圖 8a)，而模擬老人 50% 施打疫苗的效果比率上明顯較少且僅限於成人族群 (見圖 8b)。 4. 幼兒施打疫苗在比率上明顯減少兒童流感死亡人數，而且減低之幅度比成人施打疫苗能減低成人流感的死亡人數較多 (見圖 8a and 8b)。此模擬結果顯示流感對兒童所帶來的威脅遠比對成人嚴重。 5. 幼兒施打疫苗對防止所有年齡群之流感死亡比成人施打疫苗有效 (見圖 8)。 6. 改變老人的活動量及活動對象之選擇(如:程度性的限制老人療養院之進出)對防治流感擴散的功效有

	限，而且遠不如改變兒童的活動量及活動對象之選擇(如:封閉小學以下教育場所以及勸導民眾減少兒童出入公共場所)有效。此模擬結果顯示兒童施打疫苗對防治流感擴散所能產生的效果也超過老人施打疫苗的防治功效(圖 10)。 7. 我們以臺灣地區 2003 年冬季 Pneumonia and Influenza (P&I)死亡人數fit模式(圖 13)求得R_0=1.38的結果。此結果是建立在**假設流感疫苗功效π=0.7之下**。如果我們的模擬假設低於 70%的疫苗功效，R_0的估計也會隨而降低。R_0的估計降低意謂著感染較少，則會使施打流感疫苗(或任何其它防治措施)對減少感染個案及死亡人數的影響也相對降低。 8. 接種量(coverage)及迅速的施打是控制疫情最重要的因素 9. 另外如流感大流行一旦爆發，必有流感新變種strain或H5N1 變為可在人類之間相互感染。因此其感染性(infectivity)及R_0至少在疫情初期應比季節性流感的感染性(infectivity)及R_0 (如: R_0=1.38)為高。 10. 臺灣地區 1918-20 年流感大流行有兩波(圖 24)。文

	獻顯示第一波疫情在一個月多內就漫延至全島及澎湖(圖 26)。現今臺灣人口之流動力(mobility)比1918-20 年高許多倍，如流感大流行暴發，其漫延全島的速度應極為迅速。

具體建議	1. 模擬流感大流行時應最低假設R_0在 2-3 間或更高，以求謹慎。 2. 如流感大流行暴發，施打疫苗以防止第二波以後的疫情可能應該是未來臺灣流感疫苗防治政策設計上的重點之一。 3. 臺灣極為缺乏建模專業知識的傳染病數學模式研究者。未來如有大型傳染病建模與分析的研究計劃時，應有具傳染病建模研究背景之專家主持或至少協調整體相關建模研究計劃之執行，以求計劃順利執行。

參考文獻

Anderson RM, May RM. Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control. 1991. Oxford University Press, Oxford, UK.

Arino J, Brauer F, van den Driessche P, Watmough J, Wu J. Simple models for containment of a pandemic. J R Soc Interface. 2006;3(8):453-7.

Bansal S, Bourbohloul B, LA Meyers. A Comparative Analysis of Influenza Vaccination Programs. PLoS-Medicine, 2006;3(10):1816-25.

Bell D. M., World Health Organization Writing Group, Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. Emerg. Infect. Dis. 2006;12(1), 81-87.

Brandriss MW, Betts RF, Mathur U, Douglas RG Jr. Responses of elderly subjects to monovalent A(HINI) and trivalent A(HINI)/A(H3N2)/B vaccines. Am Rev Respir Dis 1981; 124: 681–684.

Chi-Ho Chan and W. T. Liu. 1998. The Evolution of Influenza A/H1N1 in Taiwan, Paper presented at "The Spanish 'Flu 1918–1998: Reflections on the Influenza Pandemic of 1918 after 80 Years," Cape Town, 12–15 September, 1998.

Chi-Ho Chan and W. T. Liu. Influenza in 1918: Recollections of the Epidemic in Taiwan. Unpublished work.

Chan PK. 2002. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. Clin. Infect. Dis. 34 (Suppl 2), S58-64.

Communicable Disease Surveillance Centre (Public Health Laboratory Service) (1978) Br. Med. J., 587.

Davis, LE, Caldwell, GG, Lynch, RE, et al. 1970. Hong Kong Influenza: the epidemiologic features of a high school family study analyzed and compared with a similar study during the 1957 Asian influenza epidemic. Am J Epidemiol 92:240-47.

Deguchi Y, Takasugi Y, Tatara K. Efficacy of influenza vaccine in the elderly in welfare nursing homes: reduction in risks of mortality and morbidity during an influenza A (H3N2) epidemic. J Med Microbiol 2000; 49: 553 – 56.

Diekmann, O, Heesterbeek, JAP, Metz, JAJ. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. J Math Biol 1990; 28:503-22.

Dushoff J, Plotkin JB, Levin SA, Earn DJ. 2004. Dynamical resonance can account for seasonality of influenza epidemics. PNAS 101:16915-16.

Eccles, R., 2005. Asymptomatic spread of flu is not proved. BMJ

331(7525), 1145.

Ferguson NM, Cummings DAT, Cauchemez S, Fraser C, Riley S, Meeyai A, Iamsirithaworn S, Burke DS. 2005. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. Nature. 437:209-14.

Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS.Strategies for mitigating an influenza pandemic. Nature. 2006 Jul 27;442(7101):448-52.

Fox JP, Hall CE, Cooney MK, Foy HM. Influenza virus infections in Seattle families, 1975–1979. Am J Epidemiol. 1982;116: 212–227.

Fraser C, Riley S, Anderson RM, Ferguson NM. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. Proc. Natl Acad. Sci. USA 101, 6146–6151 (2004).

Garnett, GP. 2002. An introduction to mathematical models in sexually transmitted disease epidemiology. *Sex. Transm. Inf.* 78;7-12.

Germann TC, Kadau K, Longini IM, Macken CA. 2006. Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. PNAS 103:5935-40.

Glezen, WP 1996. Emerging infections: pandemic influenza. Epidemiol

Rev 18:64-76.

Gog JR, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, Grenfell B. T. Population dynamics of rapid fixation in cytotoxic T lymphocyte escape mutants of influenza A. Proc. Natl Acad. Sci. USA 100, 11143–11147 (2003).

Govaert TME, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, et al. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. JAMA 1994;272: 1661–1665.

Graat, J. M., Schouten, E. G., Heijnen, M L., Kok, F. J., Pallast, E. G., de Greeff, S. C., Dorigo-Zetsma, J. W., 2003. A prospective, community-based study on virologic assessment among elderly people with and without symptoms of acute respiratory infection. J. Clin. Epidemiol. 56(12), 1218-1223.

Handel A, Longini IM Jr, Antia R. What is the best control strategy for multiple infectious disease outbreaks? Proc Biol Sci. 2007 Mar 22;274(1611):833-7.

Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB, et al. (2004) Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 53: 1–40.

Hsieh, Y.-H.* C.W-S. Chen and S.-B. Hsu. (2004a) SARS outbreak,

Taiwan 2003. Emerging Infectious Diseases. 10(2):201-206. Available online at: http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol10no2/03-0515.htm.

Hsieh, Y.-H.* J-Y Lee and H.L. Chang. (2004b) SARS epidemiology, logistic-type model, and cumulative case number. Emerging Infectious Diseases; 10(6):1165-7.

Hsu SB, Hsieh YH. 2007. On the Role of Asymptomatic Infection in the Transmission Dynamics of Infectious Diseases. *Bull. Math. Biology*, to appear.

T Jefferson, S Smith, V Demicheli, A Harnden, A Rivetti, C Di Pietrantonj. 2005a. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. Lancet 2005; 365: 773–80.

T Jefferson, D Rivetti, A Rivetti, M Rudin, C Di Pietrantonj, V Demicheli. 2005b. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. Lancet 2005; 366: 1165–74.

Jiang DD, Wang KF, Su IJ. 2003. Incident of clustering infections of SARS in the Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital. In: Memoir of Severe Acute Respiratory Syndrome Control in Taiwan. Taipei: CDC, Taiwan.

Lloyd-Smith JO, Schreiber SJ, Kopp PE, Getz WM. 2005. Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. Nature 438:355-59.

Longini IM, Koopman JS, Monto AS, Fox JP. Estimating household and community transmission parameters of influenza. Am J Epidemiol. 1982;115:736–751.

Longini IM, Halloran ME, Nizam A, Yang Y. 2004. Containing pandemic influenza with antiviral agents. Am J Epidemiol 159:623-33.

Longini IM, Nizam A, Xu S, Ungchusak K, et al. Containing pandemic influenza at the source. Science 2005;309;1083-1087.

Luk J, Gross P, Thompson WW. 2001. Observations on mortality during the 1918 influenza pandemic. Clin Infect Dis 33:1375-78.

E. Massad, M. N. Burattini, L. F. Lopez and F. A.B. Coutinho. 2005. Forecasting versus projection models in epidemiology: The case of the SARS epidemics *Medical Hypotheses*, 65(1): 17-22.

May RM. 2004. Uses and abuses of mathematics in biology. Science 303:790-93.

May RM. 2005. Infectious Disease: Can We Avert a Lethal Flu Pandemic? Curr. Biol. 22(15):R922-4.

McKenzie FE. Smallpox models as policy tools. Emerg Infect Dis, 2004

Nov;10(11):2044-7.

Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. Transmissibility of 1918 pandemic influenza. Nature, 2004;432:904-6.

Mills, C.E., Robins, J.M., Bergstrom, C.T. & Lipsitch, M. 2006 Pandemic influenza: risk of multiple introductions and the need to prepare for them. *PLoS Med.* **3**, e135.

Monto, A. S., Gunn, R. A., Bandyk, M. G., King, C. L., 1979. Prevention of Russian influenza by amantadine. JAMA 241, 1003–1007.

Monto AS, Koopman JS, Longini IM Jr. The Tecumseh study of illness. XIII. Influenza infection and disease. Am J Epidemiol. 1985;121: 811–822.

Nafta, I., Turcanu, A. G., Braun, I., et al., 1970. Administration of amantadine for the prevention of Hong Kong influenza. Bull. WHO 42, 423–427.

KG Nicholson, JWood, M Zambon. Influenza. *Lancet*, 2003,362(9397) 1733-1745.

Nowak MA, May RM. *Virus Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology.* 2000. Oxford University Press.

Oker-Blom, N., Hovi, T., Leinikki, P., Palosuo, T., Pettersson, R., Suni, J., 1970. Protection of man from natural infection with influenza A2 Hong Kong virus by amantadine: a controlled field trial. Br. Med. J. 3, 676–678.

Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science.* 1996;271(5255):1582-6.

Pettersson, R. F., Hellstrom, P. E., Penttinen, K., et al., 1980. Evaluation of amantadine in the prophylaxis of influenza A (H1N1) virus infection: a controlled field trial among young adults and high-risk patients. J. Infect. Dis.142, 377–383.

Quarles, J. M., Couch, R. B., Cate, T. R., Goswick, C. B., 1981. Comparison of amantadine and rimantadine for prevention of type A (Russian) influenza. Antiviral. Res. 1, 149–155.

Ramratnam B, Mittler JE, Zhang L, Boden D, Hurley A, Fang F, Macken CA, Perelson AS, Markowitz M, Ho DD. The decay of the latent reservoir of replication-competent HIV-1 is inversely correlated with the extent of residual viral replication during prolonged anti-retroviral therapy. Nat Med. 2000;6(1):82-5.

Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro T. 2001. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. N Engl J Med 344: 889-96.

Ribeiro RM, Mohri H, Ho DD, Perelson AS. In vivo dynamics of T cell activation, proliferation, and death in HIV-1 infection: why are CD4+ but not CD8+ T cells depleted? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(24):15572-7.

Renshaw E. 1991. Modeling Biological Populations in Space and Time. Cambridge University Press, Cambridge, UK.

Rvachev L, Longini IM. Jr. A mathematical model for the global spread of influenza. Math. Biosci. 75, 3–22 (1985).

Smith, DJ. Predictability and Preparedness in Influenza Control. Science 312, 392 (2006).

Spicer CC, Lawrence CJ. Epidemic influenza in Greater London. J. Hyg. (Lond.) 93, 105–112 (1984).

Stanley LL. Influenza at San Quentin Prison, California. Public Health Rep. 34, 996–1008 (1919).

Stilianakis, N.I., Perelson, A.S., Hayden, F.G., 1998. Emergence of drug resistance during an influenza epidemic: insights from a mathematical

model. J. Infect. Dis. 177(4), 863-873.

Thompson WW, Shay DK, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukida K. 2003. Mortality Associated With Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the United States. JAMA 2003;289(2):179-186.

Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox N, Fukida K. 2003. Influenza-Associated Hospitalizations in the United States. JAMA 2004; 292(11):1333-1340.

Wallinga J, Teunis P, Kretzschmar M. 2006. using data on social contacts to estimate age-specific transmission parameters for respiratory-spread infectious agents. Am. J. Epidemiology; 164(10):936-944.

World Health Organization, Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO, 10 September 2007, available at: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2007_09_10/en/index.html, accessed September 13, 2007.

Wu, J. T., Riley, S., Fraser, C. & Leung, G. M. 2006. Reducing the impact of the next influenza pandemic using household-based public health interventions. ***PLoS Med* 3**, e361

Yorke JA, Hethcote HW, Nold A. Dynamics and control of the transmission of gonorrhea. *Sex Transm Dis*. 1978;5(2):51-6

圖次

Fig. 1. A general SEIR model flowchart.

Fig. 2a) Attack “rates” from the 1957 pandemic; 2b) Attack “rates” from fitted gamma distribution.

Fig.3. Age-structured SEIR model for evaluation of alternative flu vaccination strategies

Fig. 4. Gamma distributed ages at which pre-school and school-aged children and adults >65 years of age are vaccinated.

Fig. 5a. Gamma distributed activity, b(a,a) and exponentially distributed preference

Fig. 5b. Distributions of ε(a). One assumes transmission occurs mostly among children and young adults and other also older adults.

Fig. 6. Infection rates, β(a,a’) given the activity and preference distributions illustrated in Figs 5a and 5b; multiply by $\beta_0 = 0.41$ and 0.44 for $R_0 = 3$, respectively.

Fig. 7. Age-distributions of mortality due to influenza from simulating our age-structured transmission models.

Fig. 8. Impact on mortality of vaccinating 50% of children (Fig. 8a) and adults (Fig. 8b) with the age-distributions shown in Fig. 4.

Fig. 9a) R_0 for ε over the range [0, 1]; 9b) the infection rates, β(ij), correspond to proportionate mixing (i.e., ε = 0).

Figure 10. Mortality reductions by vaccinating schoolchildren, blue bars, and infants and adults aged 65+ years, red bars.

Fig. 11. Asymptomatic Infection Model flowchart.

Fig. 12a. 每日平均老人接種率，coverage: 84.8%. (2003/9/22~2004/2/6)

Fig. 12b. 每日平均老人接種率，coverage: 60.1%. (2004/10/2~2005/2/18)

Fig. 12c. 每日平均幼兒及老人接種率 (coverage: 60%) (2004/9/18~2005/2/18)

Fig. 13. 2003/10/9~2004/4/29 Taiwan cumulated P & I deaths (3157).

Fig. 14. 模式演算 P & I deaths 累積數 (3252) (2003/10/9~2004/4/29, β=0.461, R_0=1.38).

Fig. 15. 模式模擬之有症狀病例數I(t) (2003/10/9~2004/4/29, β=0.461, R_0=1.38).

Fig. 16. 模式模擬之住院人數H(t) (2003/10/9~2004/4/29, β=0.461, R_0=1.38).

Fig. 17. Simulated cumulative P & I deaths assuming 2003 elderly vaccine schedule with 2004 elderly coverage (27% less) (2003/10/9~2004/4/29, R_0=1.38).

Fig. 18. Simulated cumulative P & I deaths assuming 2004 infant and elderly vaccine schedule (starting two weeks later) (2003/10/9~2004/4/29, R_0=1.38).

Fig. 19. Simulated cumulative P & I deaths assuming 2004 Infant and elderly vaccine schedule but starting two weeks earlier (2003/10/9~2004/4/29, R_0=1.38).

Fig. 20. Simulated cumulative P & I deaths assuming 2004 infant and elderly vaccine schedule with 2003 elderly coverage (2003/10/9~2004/4/29, R_0=1.38).

Fig. 21. 假設 δ=0.003, δ_1=0.003 之模式模擬 P&I deaths (2003/10/9~2004/4/29, β=0.469, R_0=1.40).

Fig. 22. 假設τ_1=0.3 之模式模擬 P&I deaths (2003/10/9~2004/4/29, β=0.505, R_0=1.51).

Fig. 23. 假設pre-epidemic immunity為 30%之模式模擬 P&I deaths (2003/10/9~2004/4/29, β=0.540, R_0=1.62).

Fig. 24a. Number of death in Taiwan during 1918-1920 (male Local residents).

Fig. 24b. Number of death in Taiwan during 1918-1920 (female Local residents).

Fig. 24c. Number of death in Taiwan during 1918-1920 (male Japanese residents).

Fig. 24d. Number of death in Taiwan during 1918-1920 (female Japanese residents).

Fig. 25a. Number of deaths caused by influenza during 1906-42 (local residents).

Fig. 25b. Number of deaths caused by pneumonia during 1906-42 (local residents).

Fig. 25c. Number of deaths caused by respiratory syndromes during 1906-42 (local residents).

Fig. 26a. Preliminary simulation with age-structured model using Taiwan demographic data. We only give infective (I), Hospitalized (H), and Death (D) in the figures. Subscript 1, 2, 3, 4 denote the respective age groups of: 2 and under, 3-15, 16-64, and 65 and over, with vaccination for the infants and elderly, namely groups 1 and 4. Vaccine efficacy of these two groups are assumed to be 0.80 and 0.56, respectively, as given in Nicholson et al (2003, Table 2).

Fig. 26b. Preliminary simulation with age-structured model using Taiwan demographic data and no vaccination. Subscript 1, 2, 3, 4 denote the respective age groups of: 2 and under, 3-15, 16-64, and 65 and over. All other parameters are the same as Fig. 21a.

Fig 27. Proposed pathway of 1918 “Spanish Flu” spreading in Taiwan.

Fig. 1. A general SEIR model flowchart.

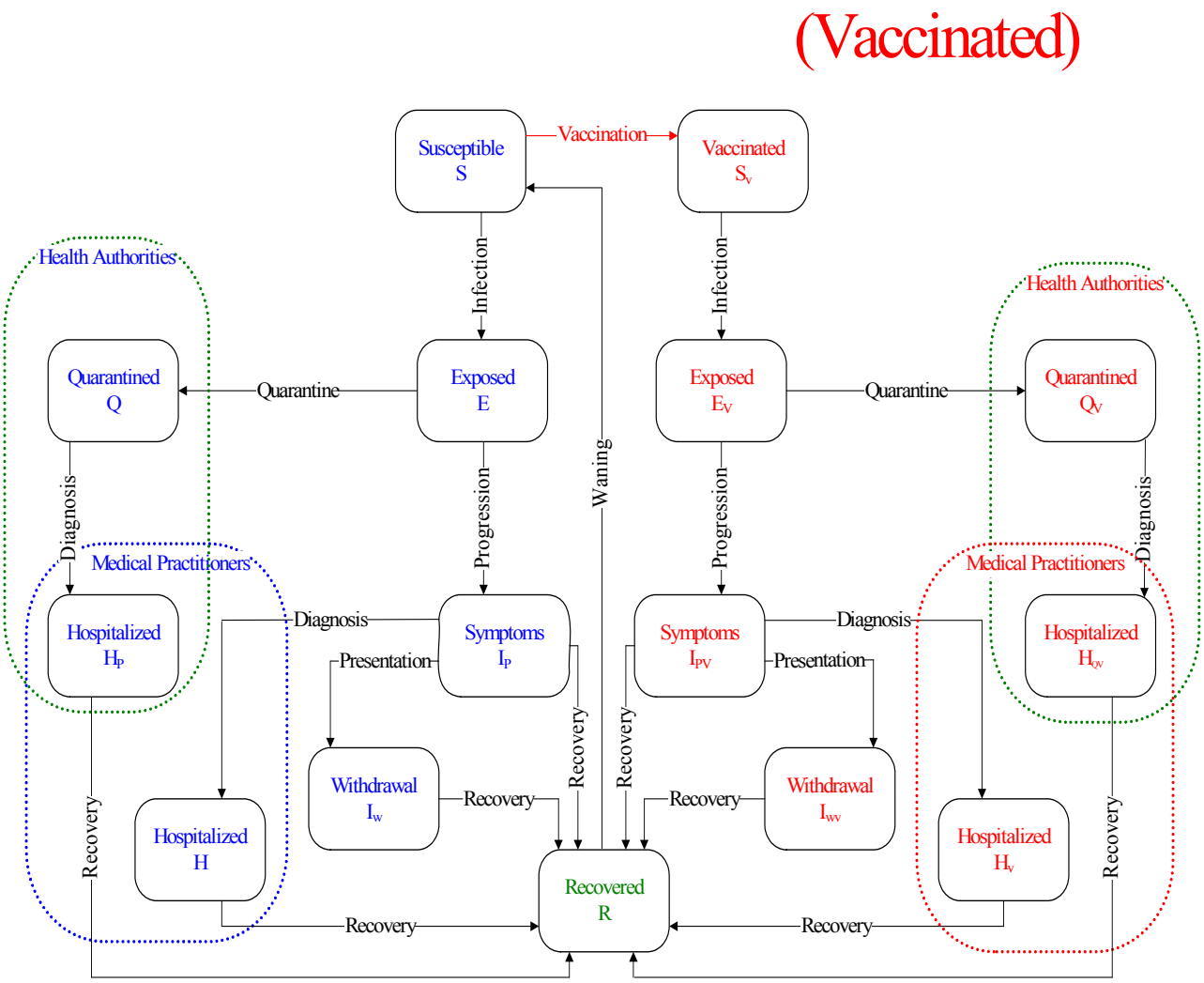


Figure 2. a) Attack “rates” from the 1957 pandemic and b) fitted gamma distribution.

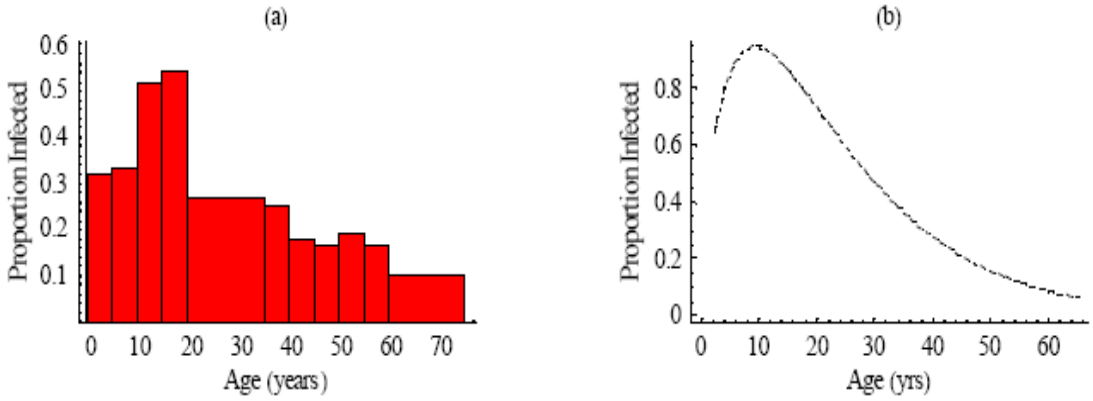


Fig.3. Age-structured SEIR model for evaluation of alternative flu vaccination strategies

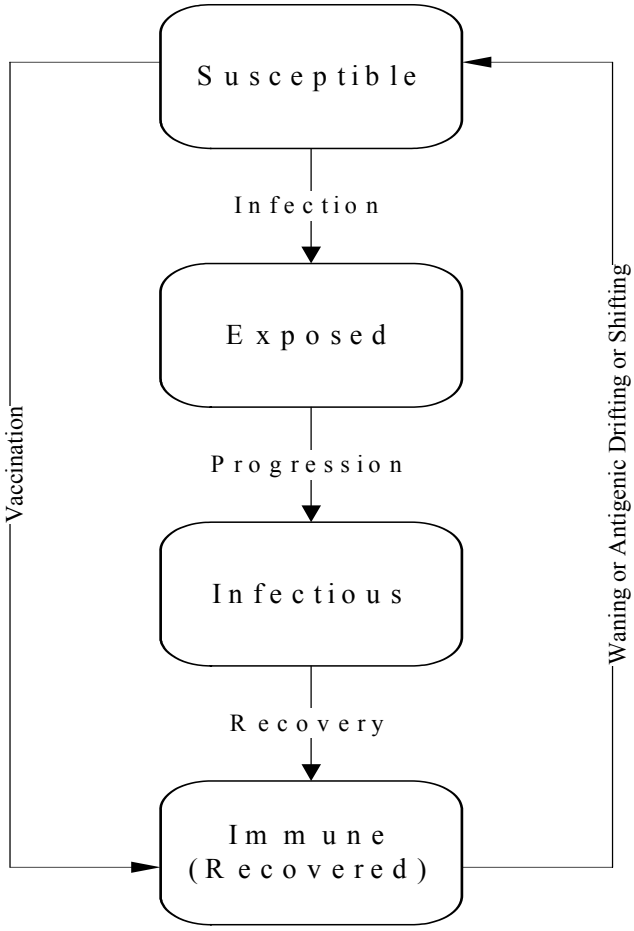


Fig. 4. Gamma distributed ages at which pre-school and school-aged children and adults >65 years of age are vaccinated. Time unit for the blue curve, for infants and young children up to 30 months old, is in months, while the time units for the other two curves are in years.

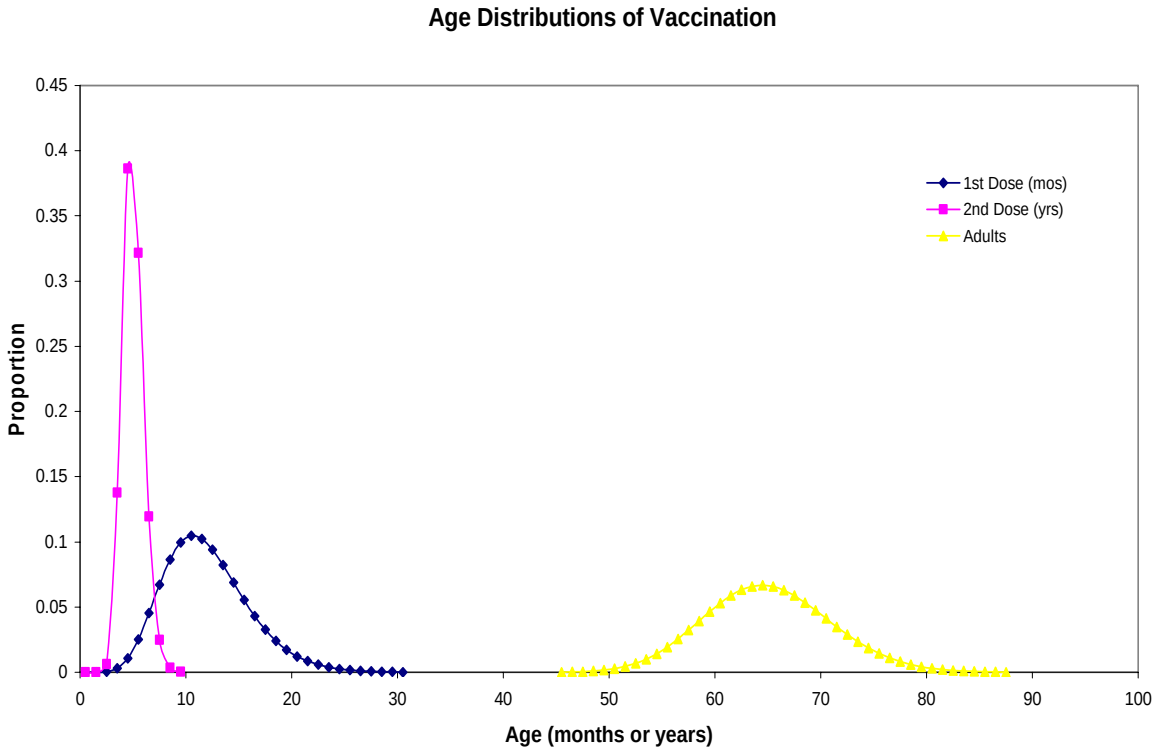


Fig. 5a. Gamma distributed activity, b(a,a) and exponentially distributed preference

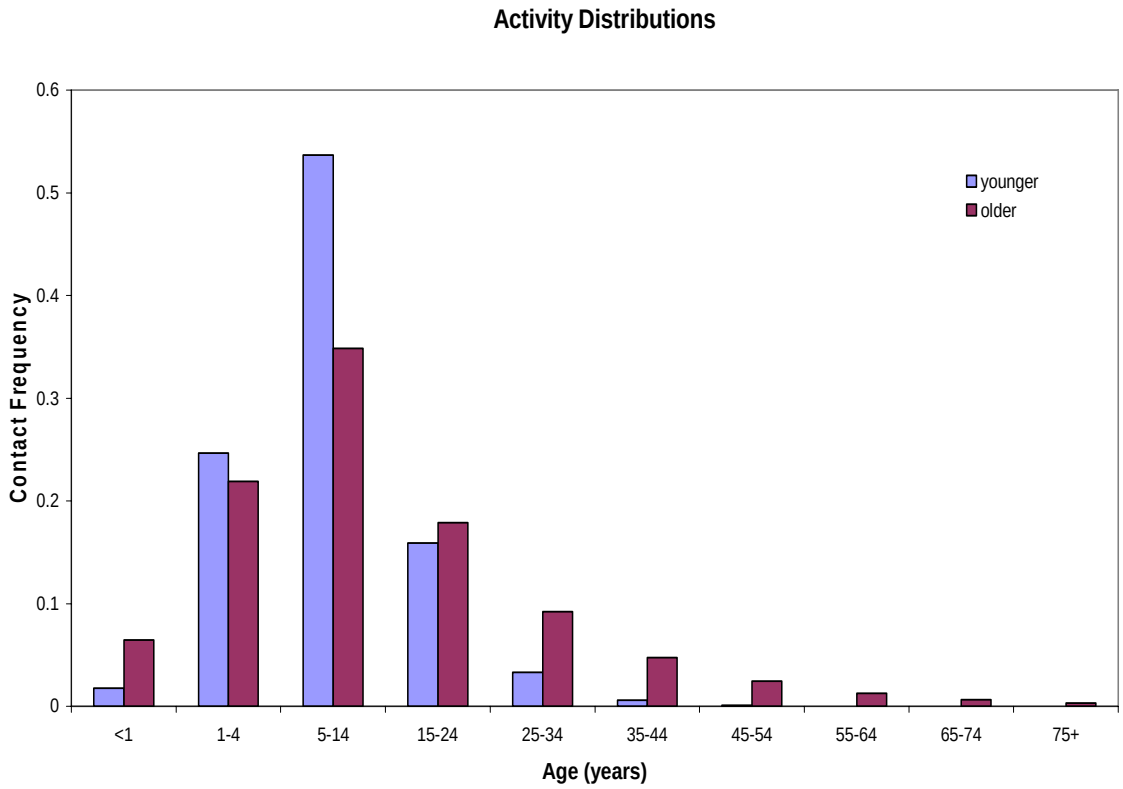


Fig. 5b. Distributions of ε(a). One assumes transmission occurs mostly among children and young adults, and other also older adults.

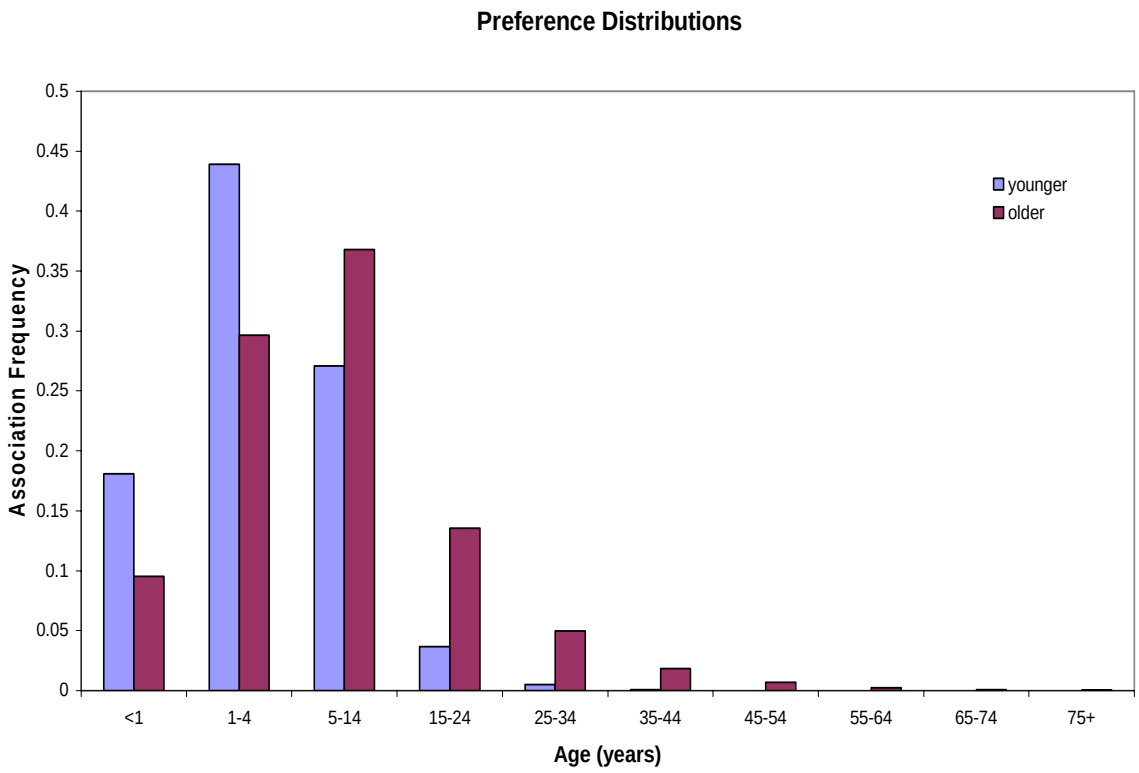


Fig. 6a. Infection rates, $\beta(a,a')$ given the activity distribution illustrated in Figs 4a; multiply by $\beta_0 = 0.41$ and 0.44 for $R_0 = 3$, respectively.

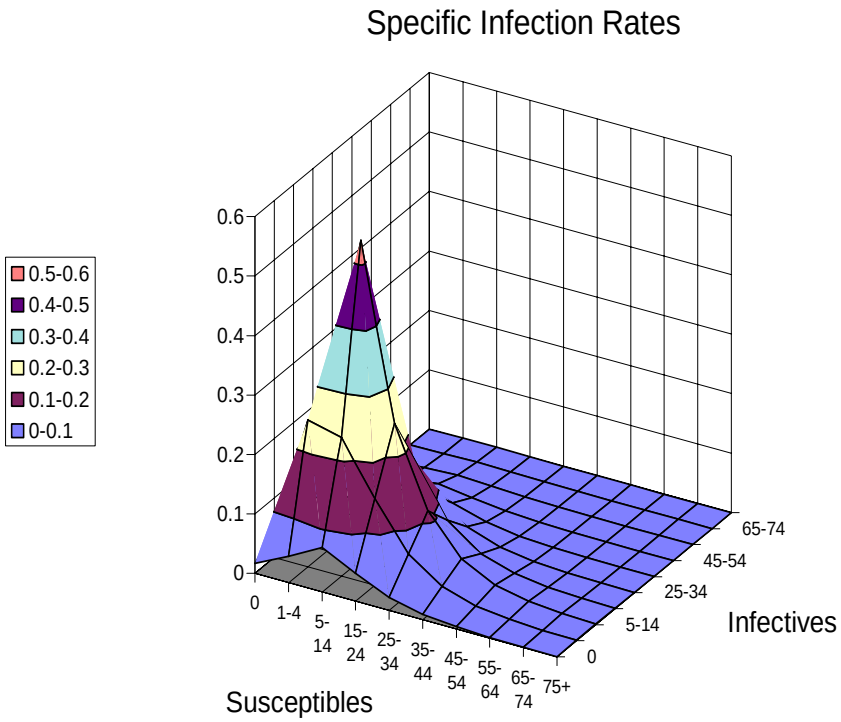


Fig. 6b. Infection rates, $\beta(a,a')$ given the preference distributions illustrated in Figs 4b; multiply by $\beta_0 = 0.41$ and 0.44 for $R_0 = 3$, respectively.

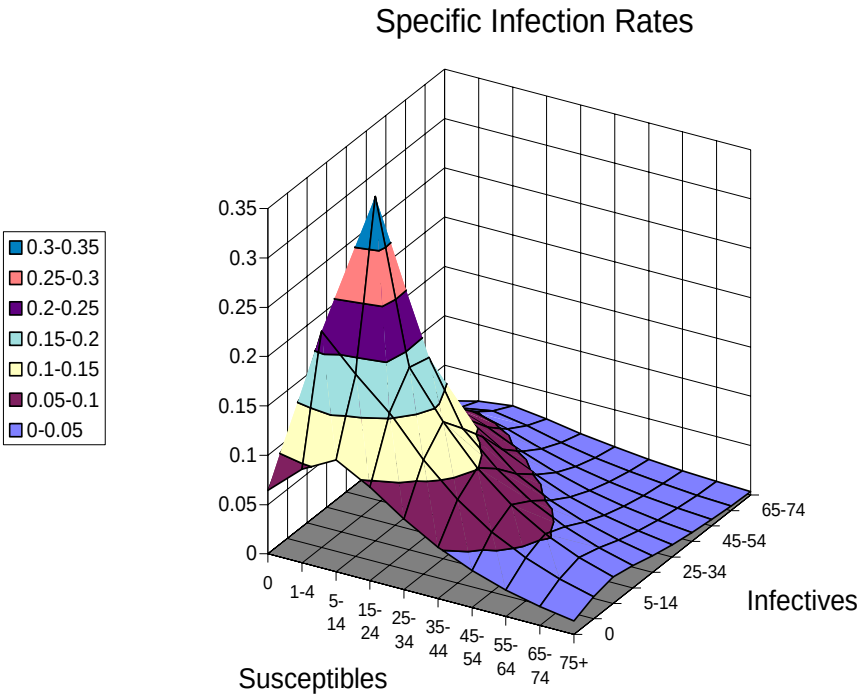


Fig. 7. Age-distributions of mortality due to influenza from simulating our age-structured transmission models.

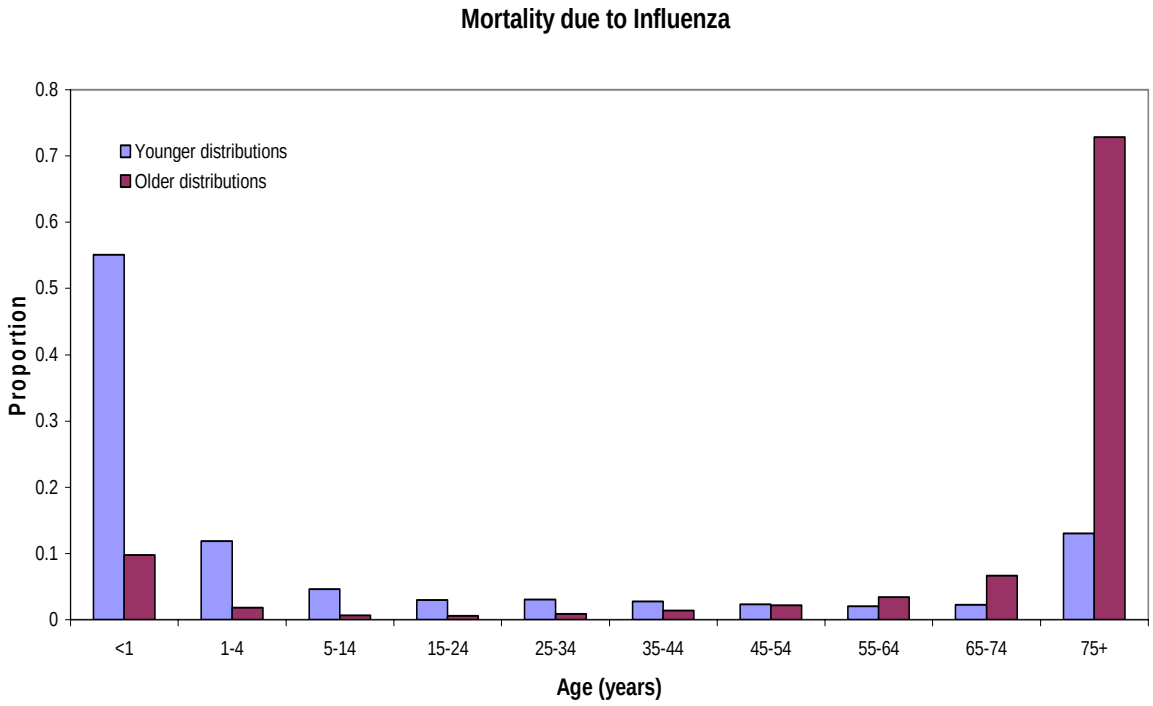


Fig. 8a. Impact on mortality of vaccinating 50% of children with the age-distributions, as shown in figure 3.

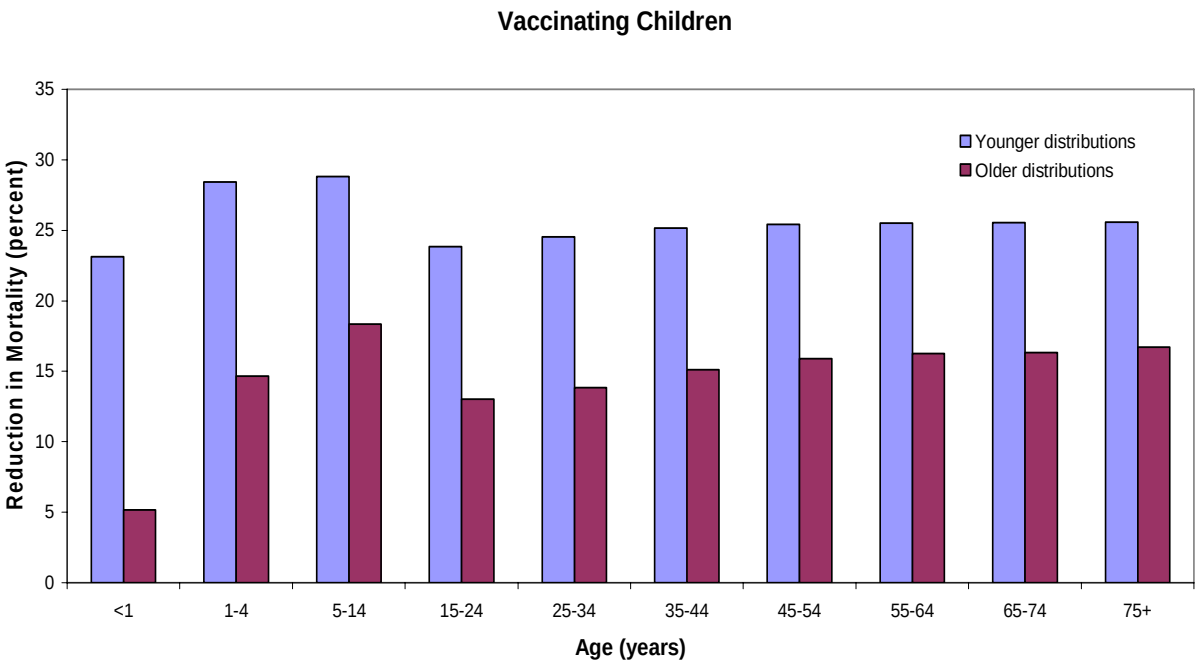


Fig. 8b. Impact on mortality of vaccinating 50% of adults (including elderly) with the age-distributions, as shown in figure 3.

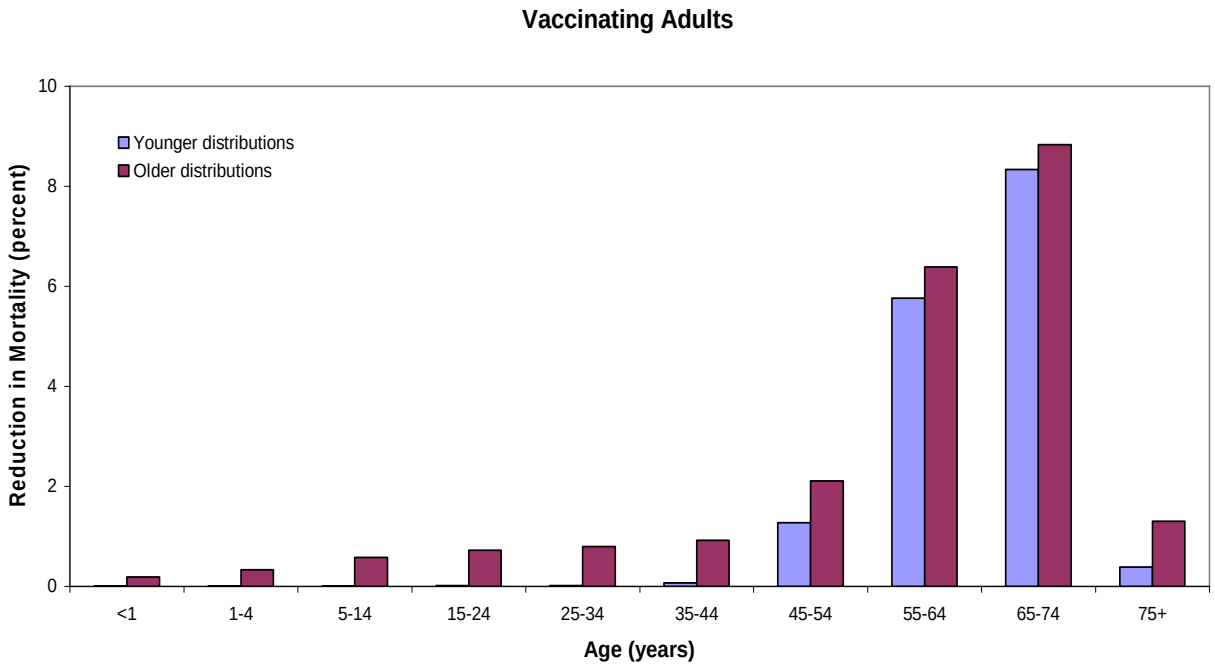
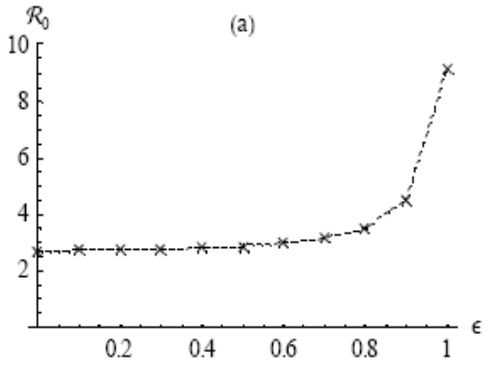


Figure 9 a) As R_0 is insensitive to ε over most of its range, 9b) these infection rates, β(ij), correspond to proportionate mixing (i.e., $\varepsilon = 0$).



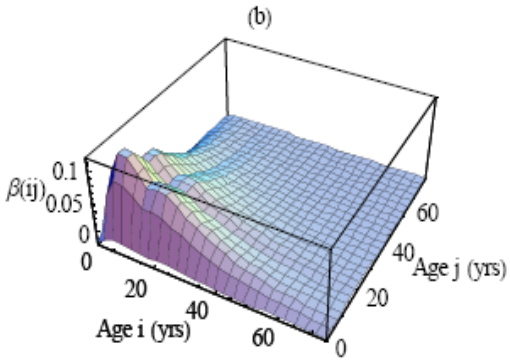


Figure 10. Mortality reductions by vaccinating schoolchildren, blue bars, and infants and adults aged 65+ years, red bars.

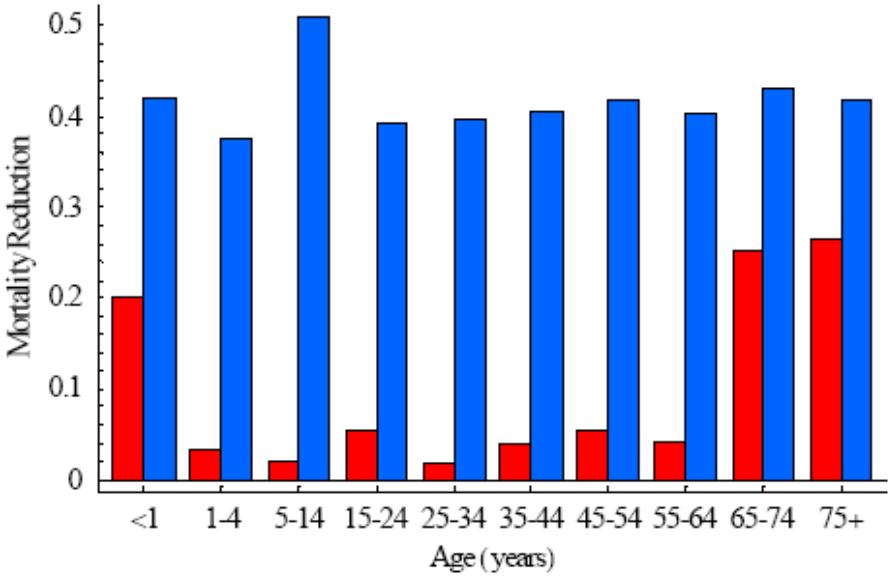


Fig. 11. Asymptomatic Infection Model flowchart

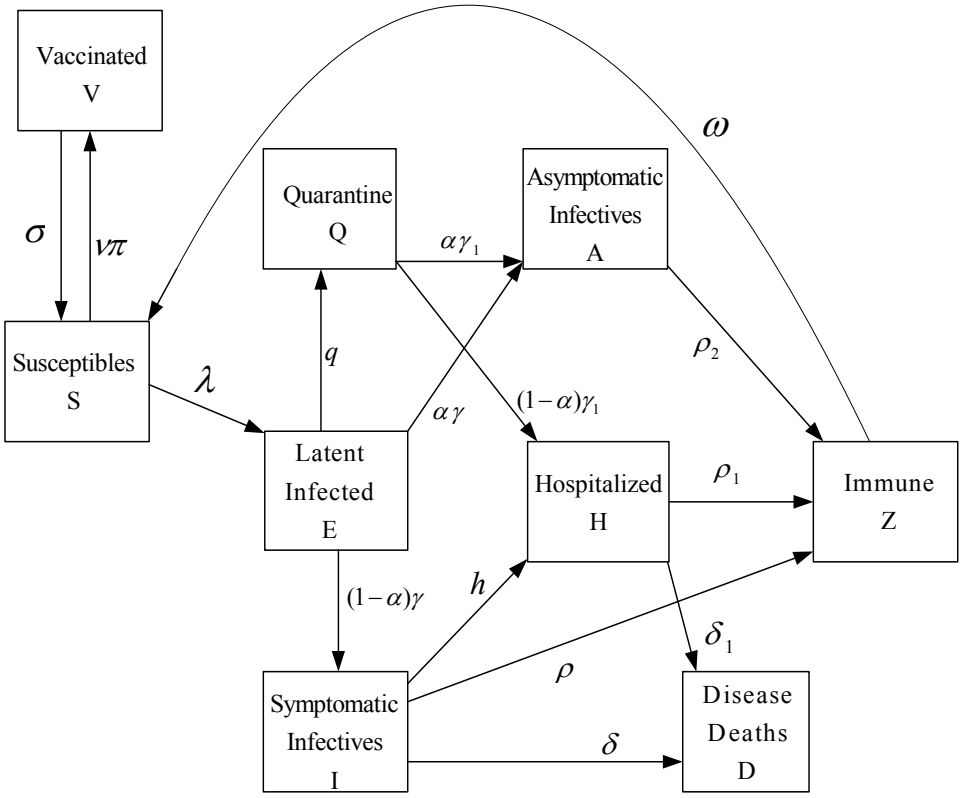


Fig. 12a. 每日平均老人接種率，total coverage: 84.8%. (2003/9/22~2004/2/6)

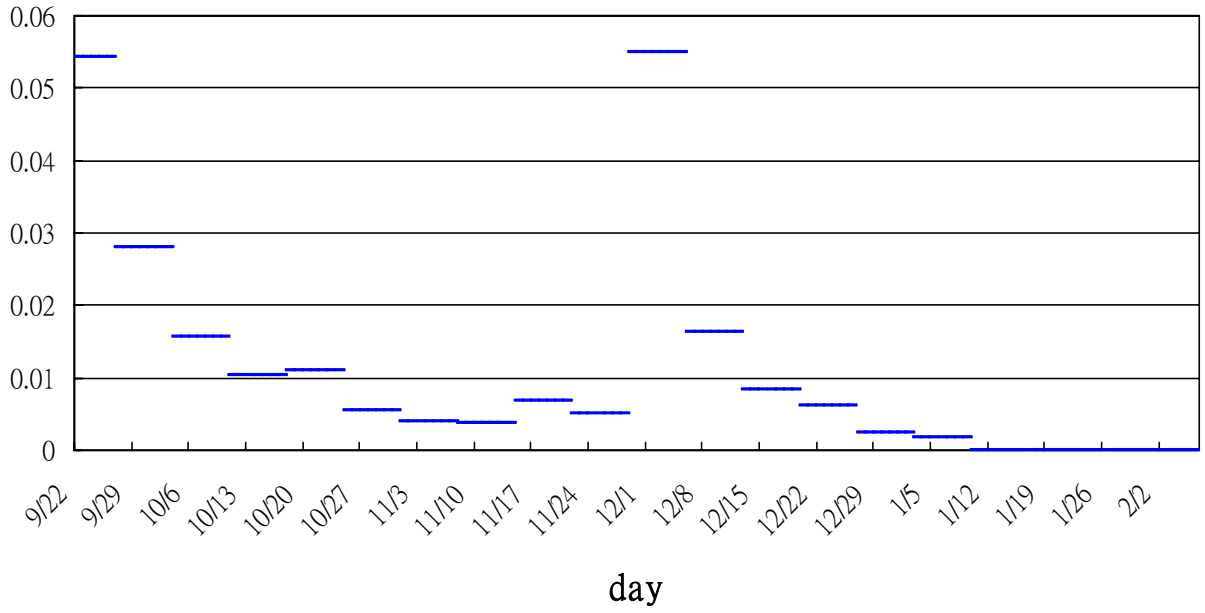


Fig. 12b. 每日平均老人接種率，total coverage: 60.1%. (2004/10/2~2005/2/18)

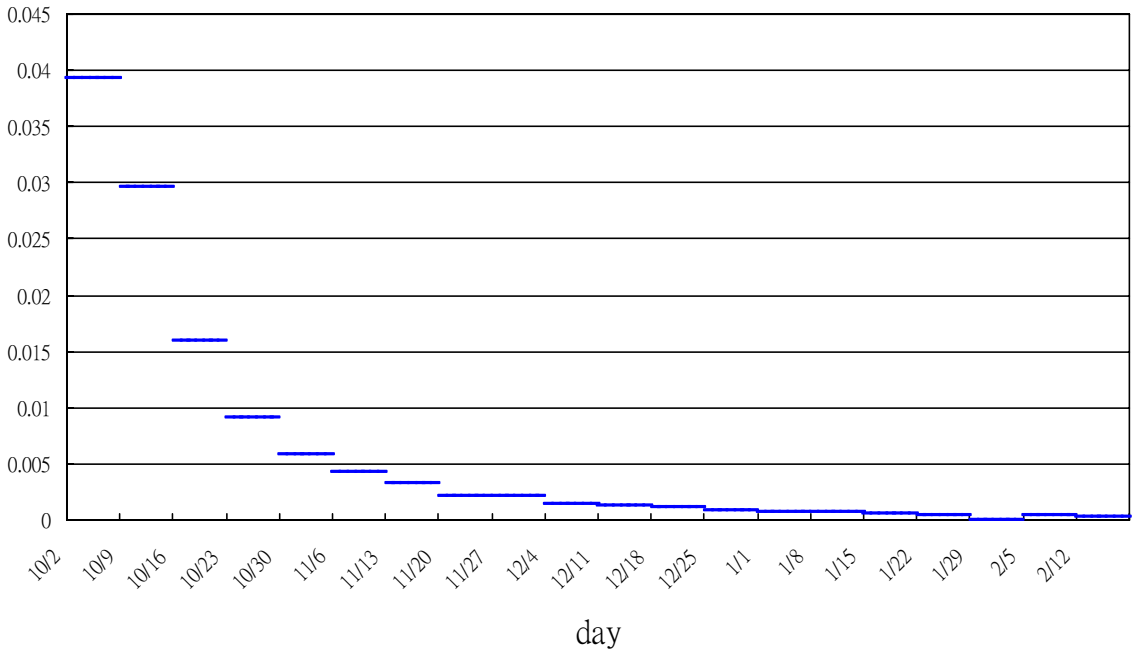


Fig. 12c. 每日平均幼兒及老人接種率 (coverage: 60%) (2004/9/18~2005/2/18)

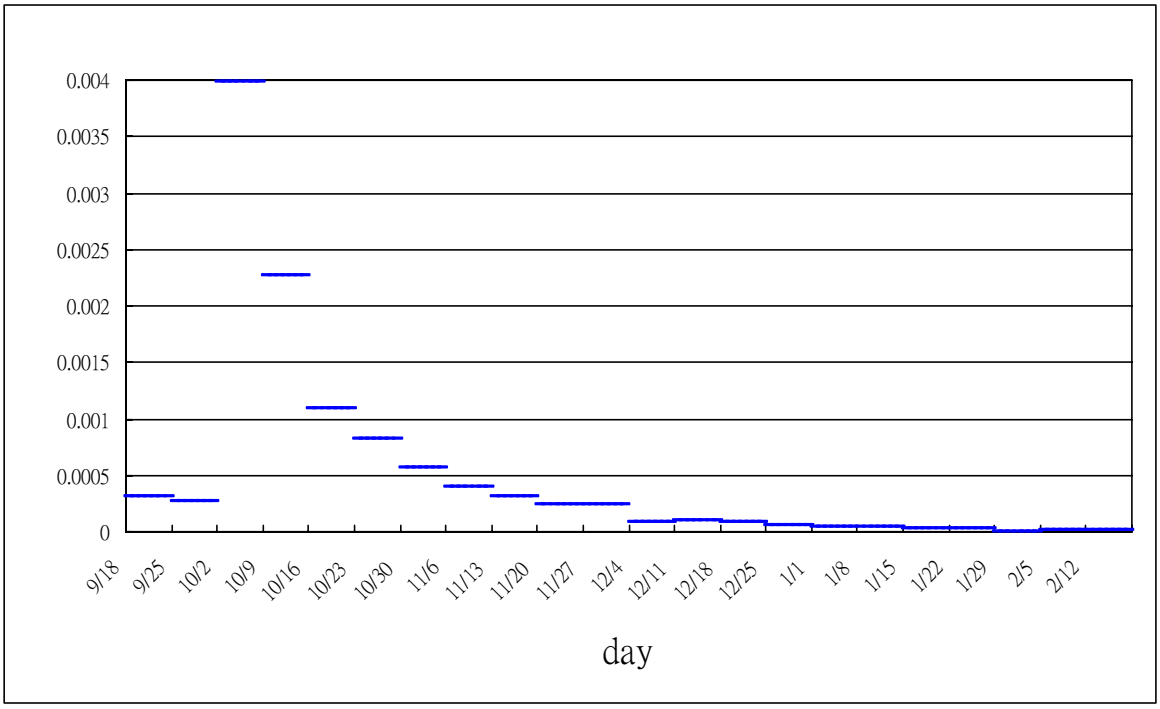


Fig. 13. 2003/10/9~2004/4/29 Taiwan cumulated P & I deaths (3157).

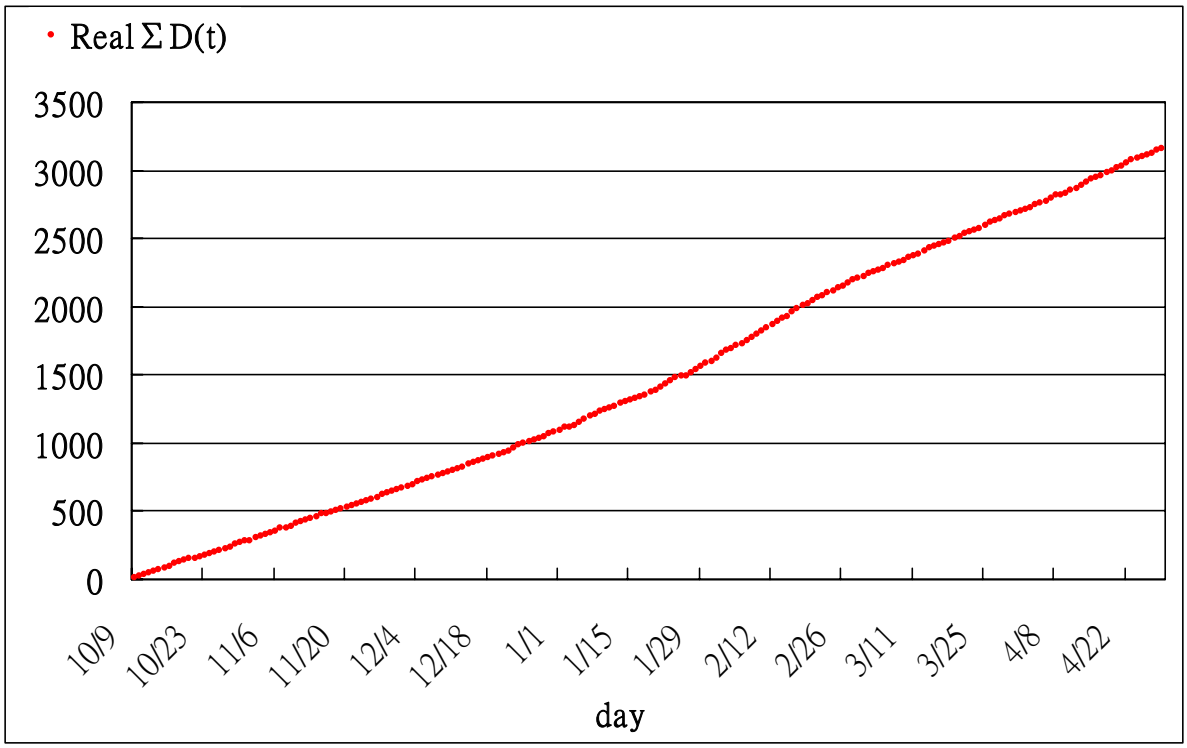


Fig. 14. 模式演算 P & I deaths 累積數 (3252) (2003/10/9~2004/4/29, β =0.461, R_0=1.38).

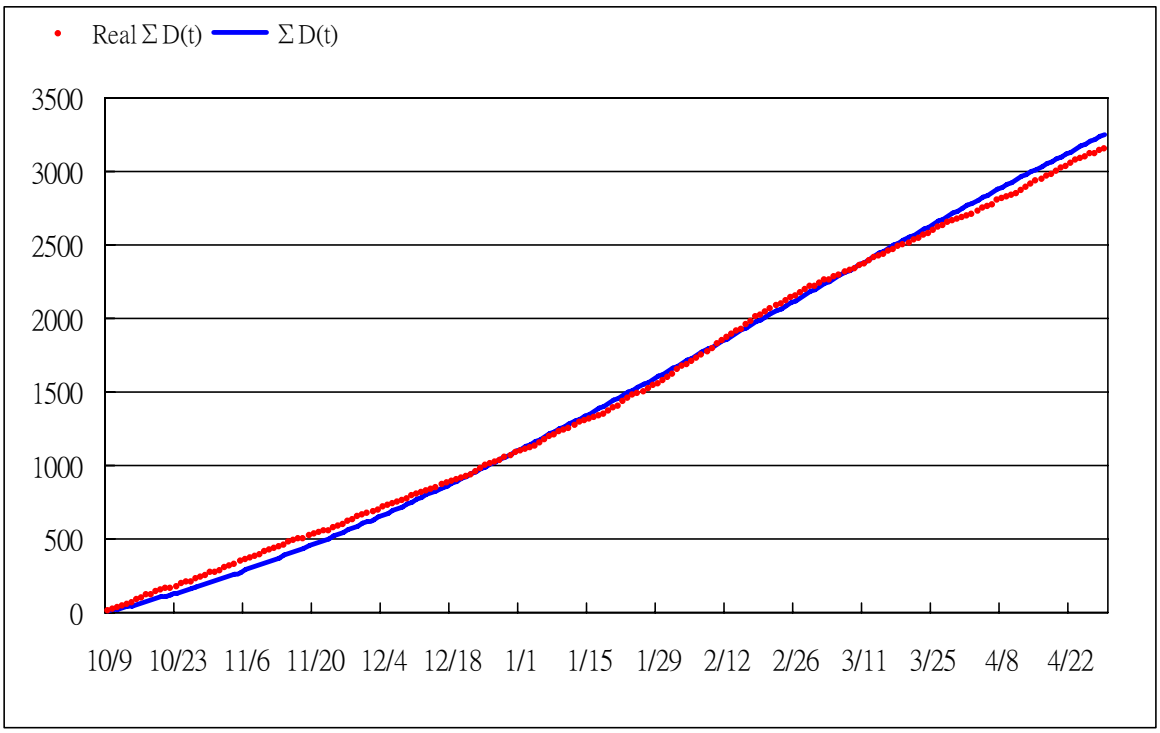


Fig. 15. 模式模擬之有症狀病例數I(t) (2003/10/9~2004/4/29, β=0.461, R_0=1.38).

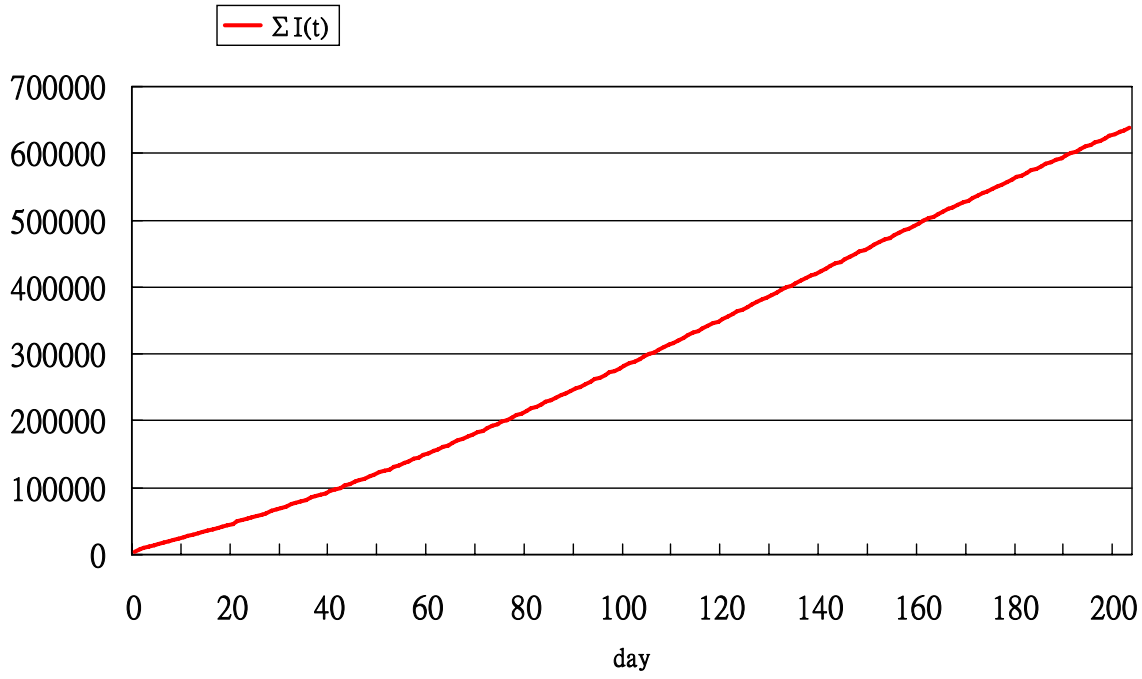


Fig. 16. 模式模擬之住院人數H(t) (2003/10/9~2004/4/29, β =0.461, R_0=1.38).

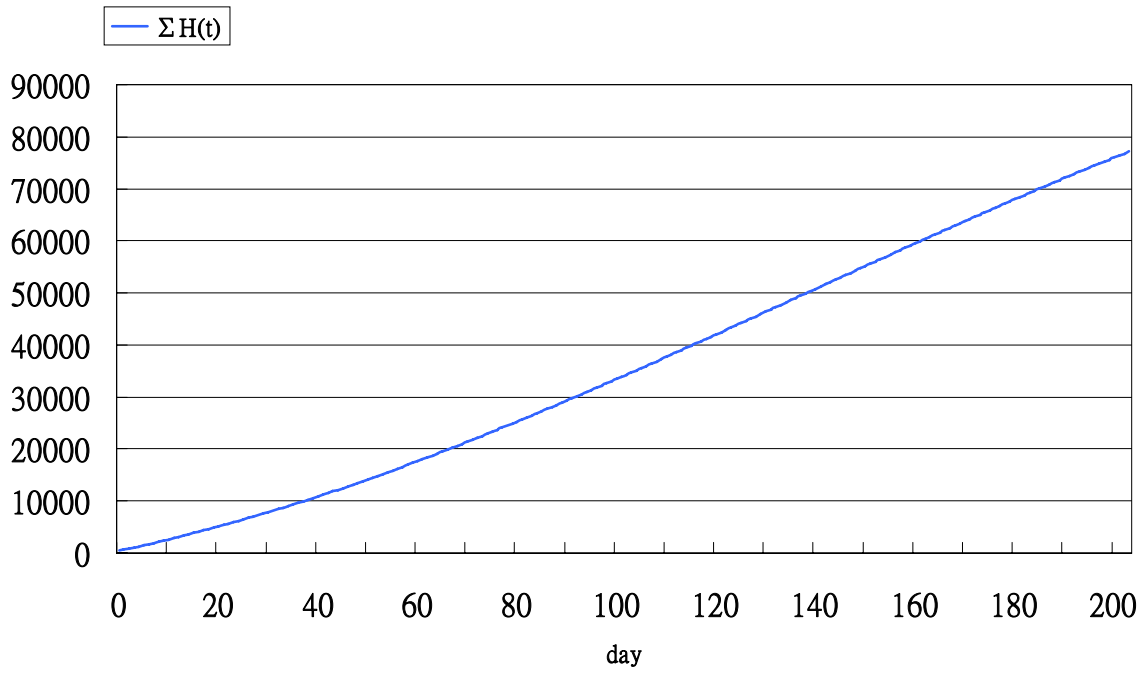


Fig. 17. Simulated cumulative P & I deaths assuming 2003 elderly vaccine schedule with 2004 elderly coverage (27% less) (2003/10/9~2004/4/29, R_0=1.38).

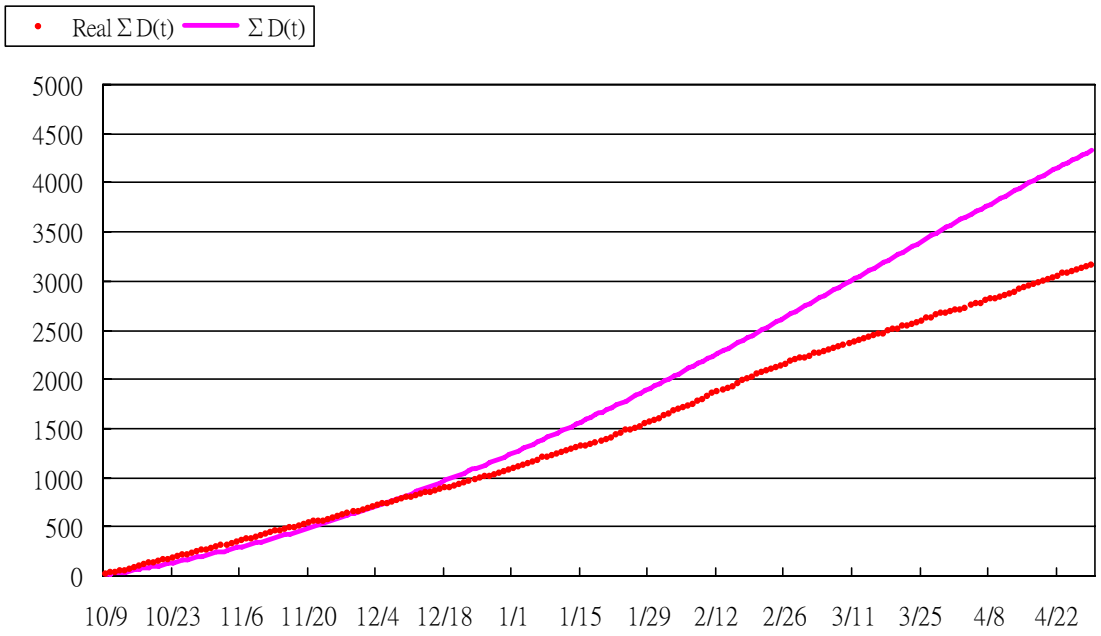


Fig. 18. Simulated cumulative P & I deaths assuming 2004 infant and elderly vaccine schedule (starting two weeks later) (2003/10/9~2004/4/29, R_0=1.38).

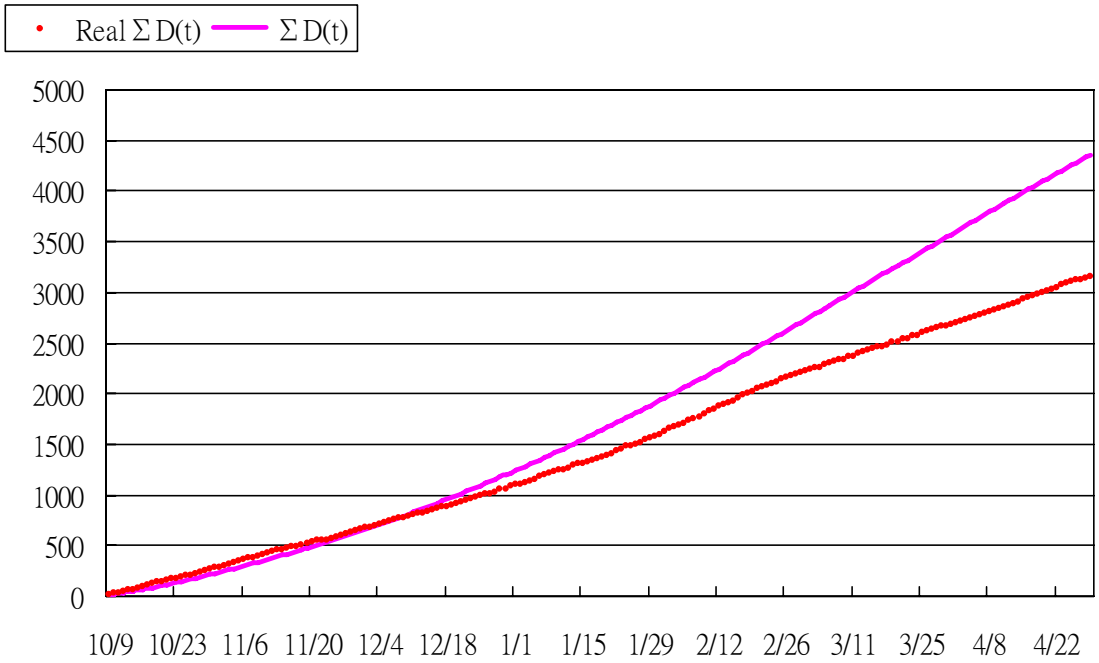


Fig. 19. Simulated cumulative P & I deaths assuming 2004 Infant and elderly vaccine schedule but starting two weeks earlier (2003/10/9~2004/4/29, R_0=1.38).

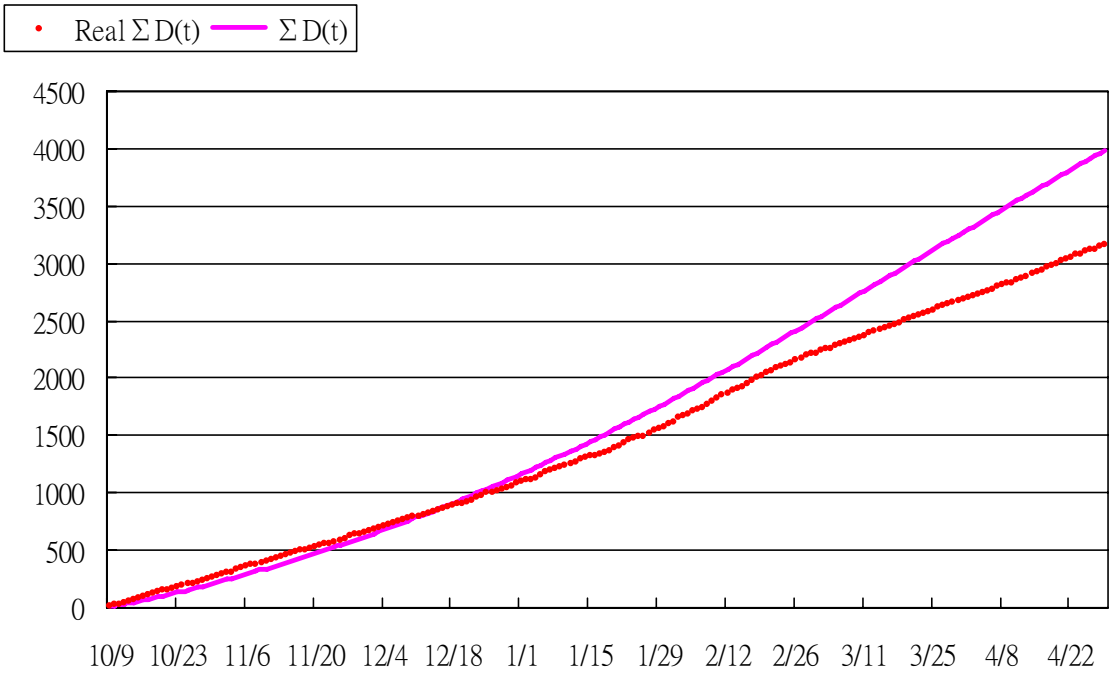


Fig. 20. Simulated cumulative P & I deaths assuming 2004 infant and elderly vaccine schedule with 2003 elderly coverage (2003/10/9~2004/4/29, R_0=1.38).

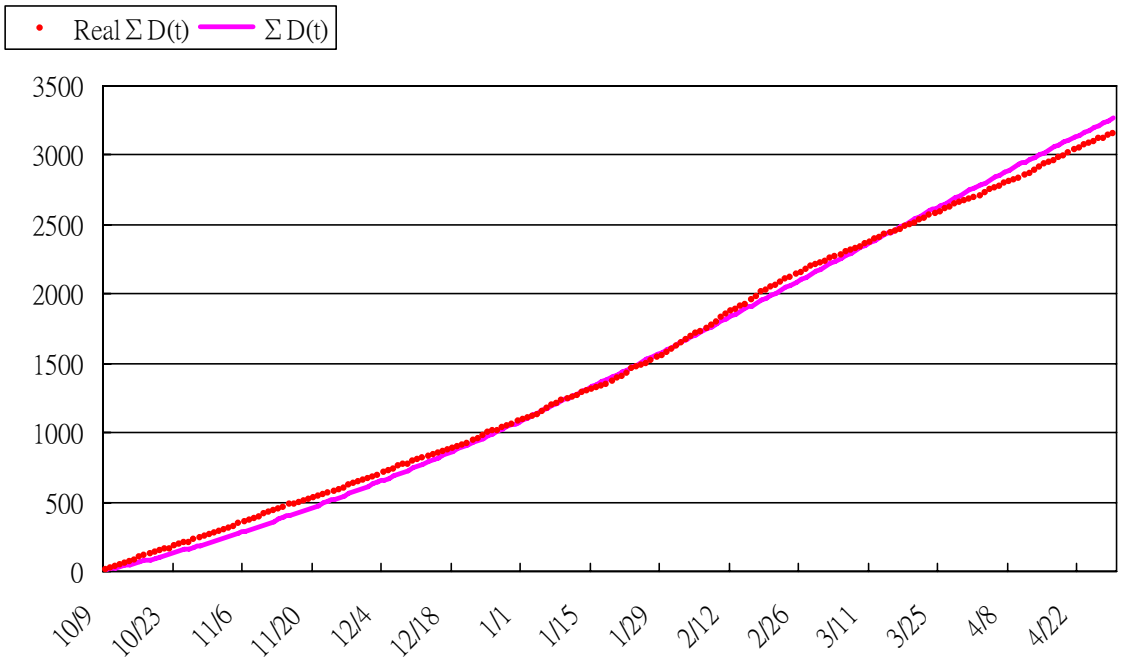


Fig. 21. 假設 δ=0.003, δ_1=0.003 之模式模擬 P&I deaths (2003/10/9~2004/4/29, β=0.469, R_0=1.40).

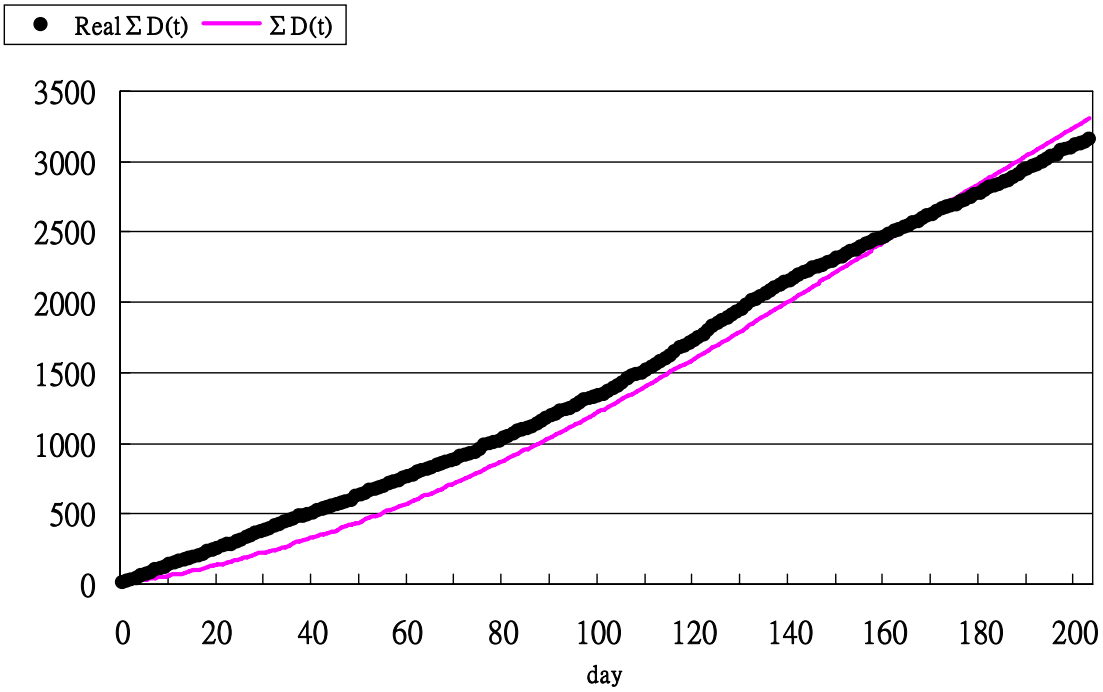


Fig. 22. 假設τ_1=0.3 之模式模擬 P&I deaths (2003/10/9~2004/4/29, β =0.505, R_0=1.51).

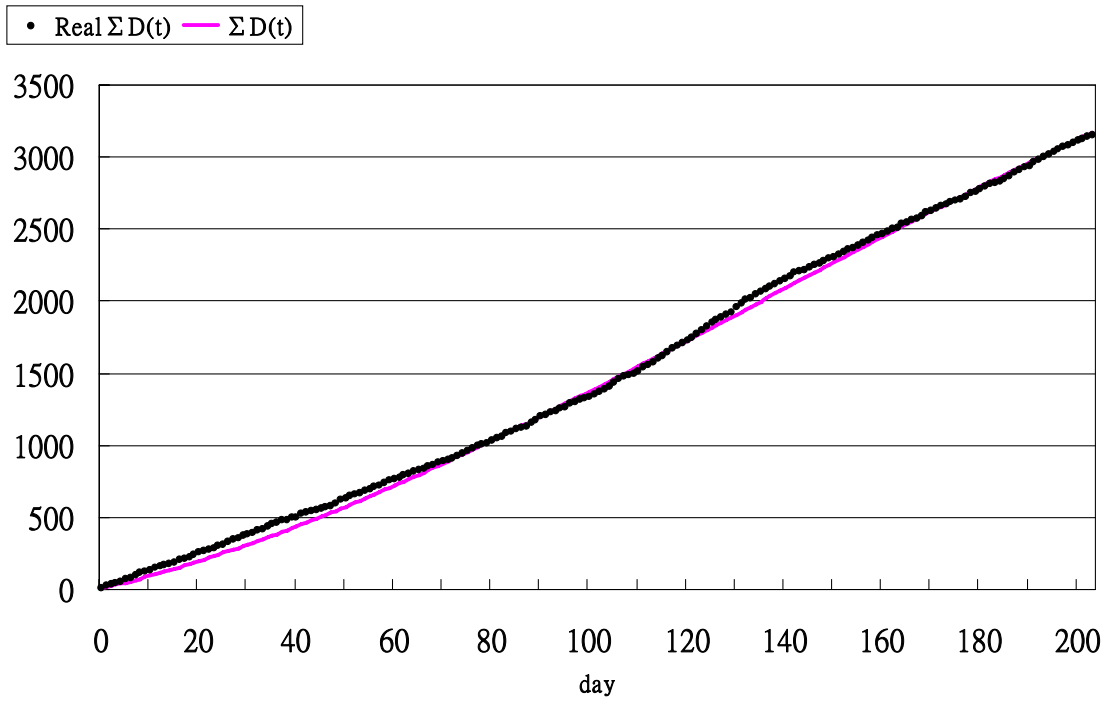


Fig. 23. 假設pre-epidemic immunity為 30%之模式模擬 P&I deaths (2003/10/9~2004/4/29, β=0.540, R_0=1.62).

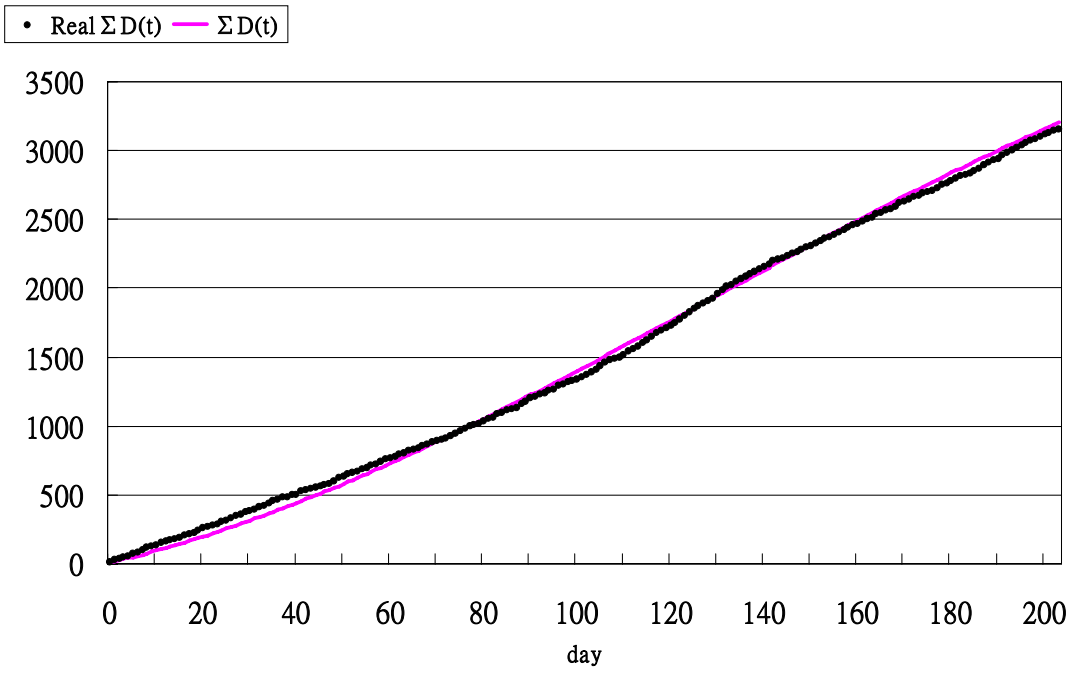


Fig. 24a. (Courtesy of Dr. C.H. Chan)

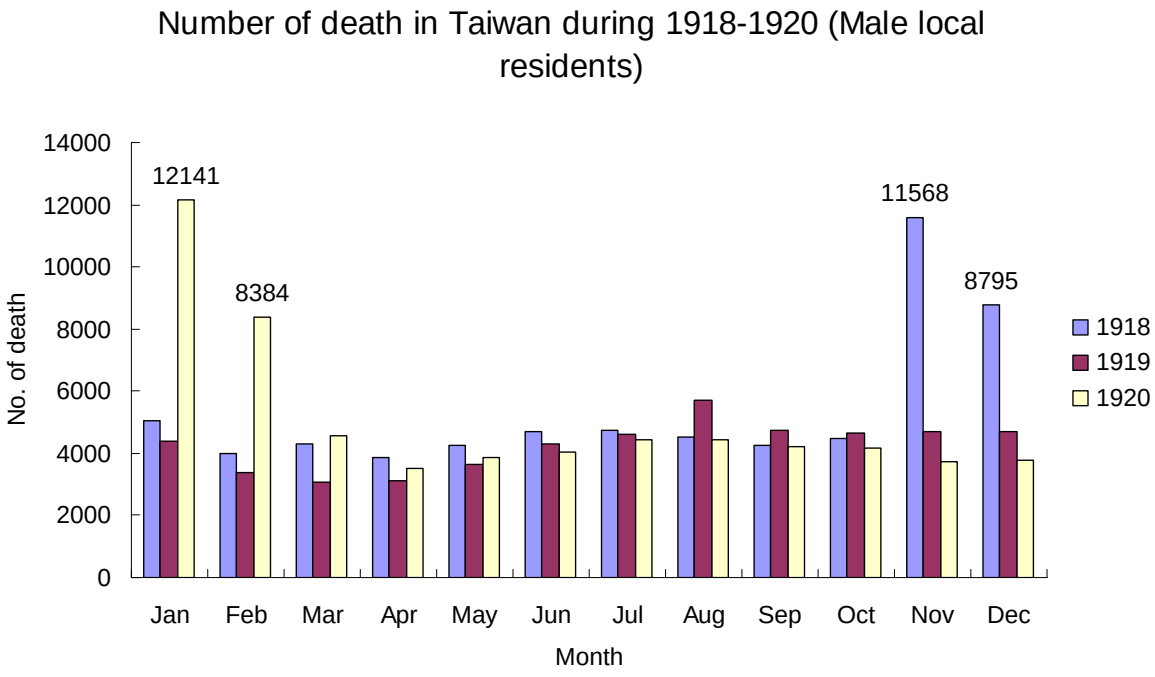


Fig. 24b. (Courtesy of Dr. C.H. Chan)

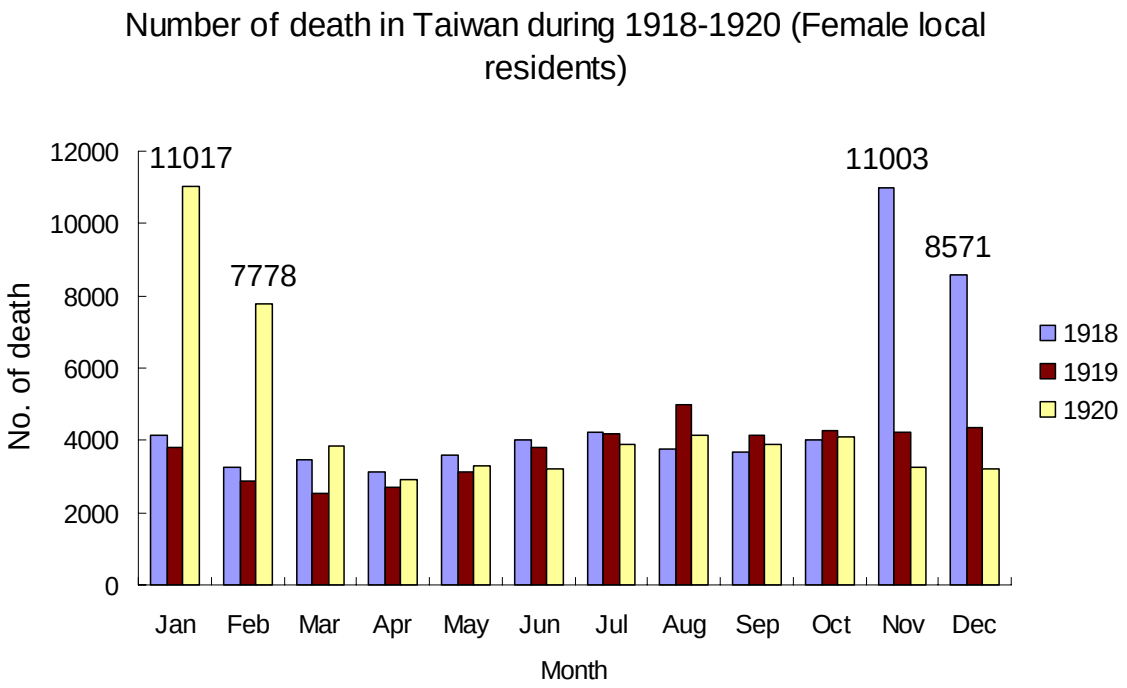


Fig. 24c. (Courtesy of Dr. C.H. Chan)

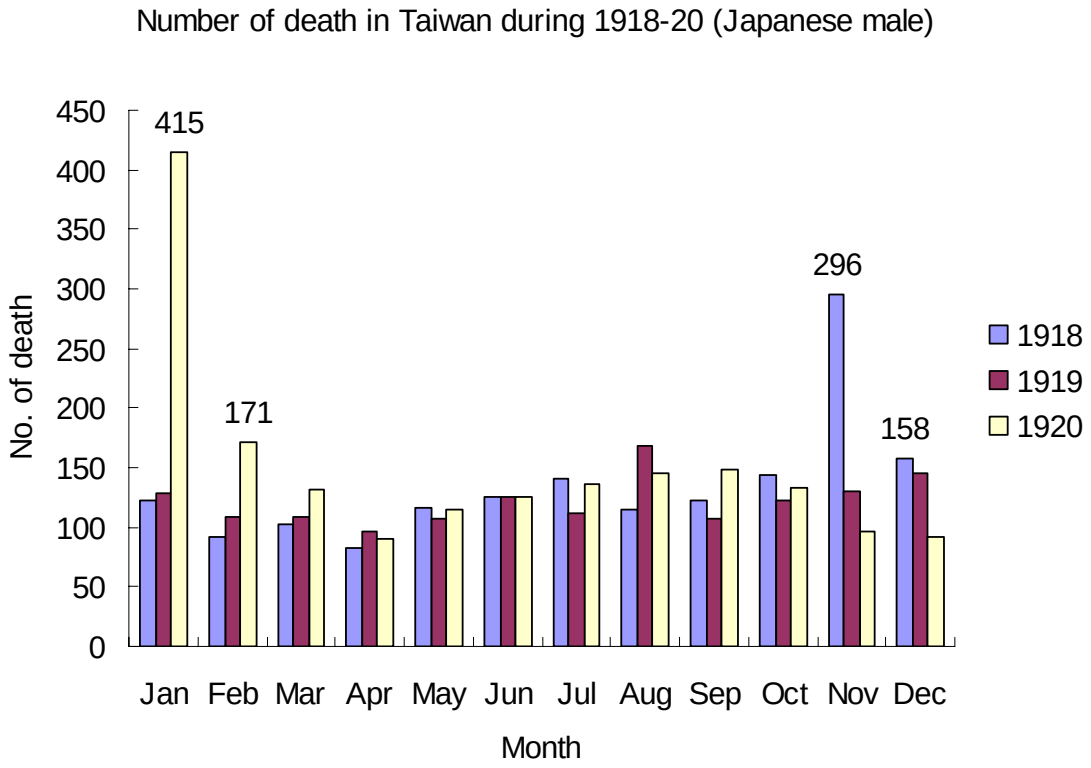


Fig. 24d. (Courtesy of Dr. C.H. Chan)

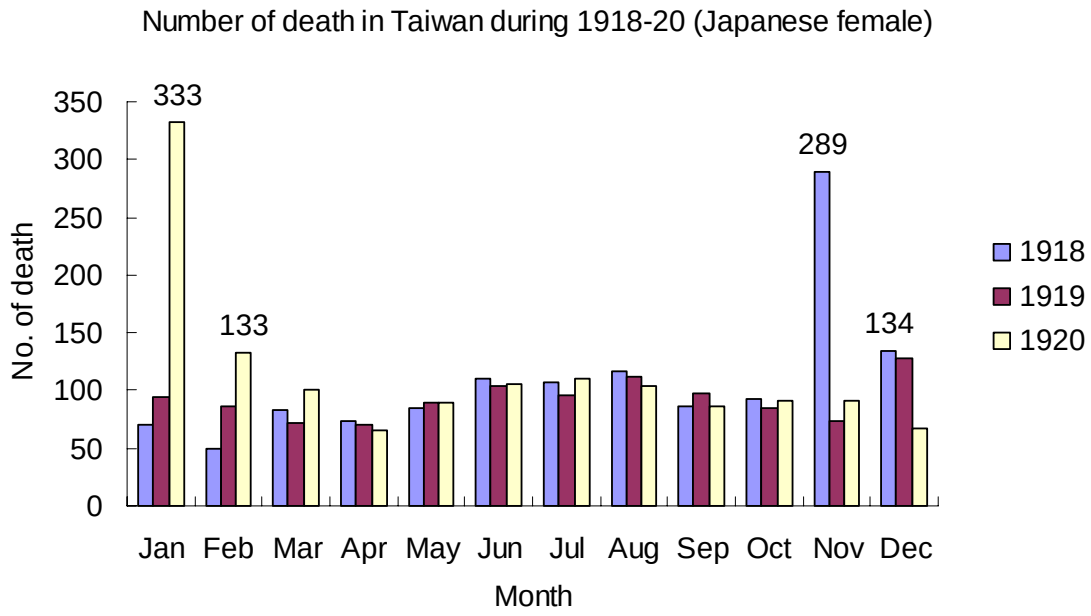


Fig. 25a. (Courtesy of Dr. C.H. Chan)

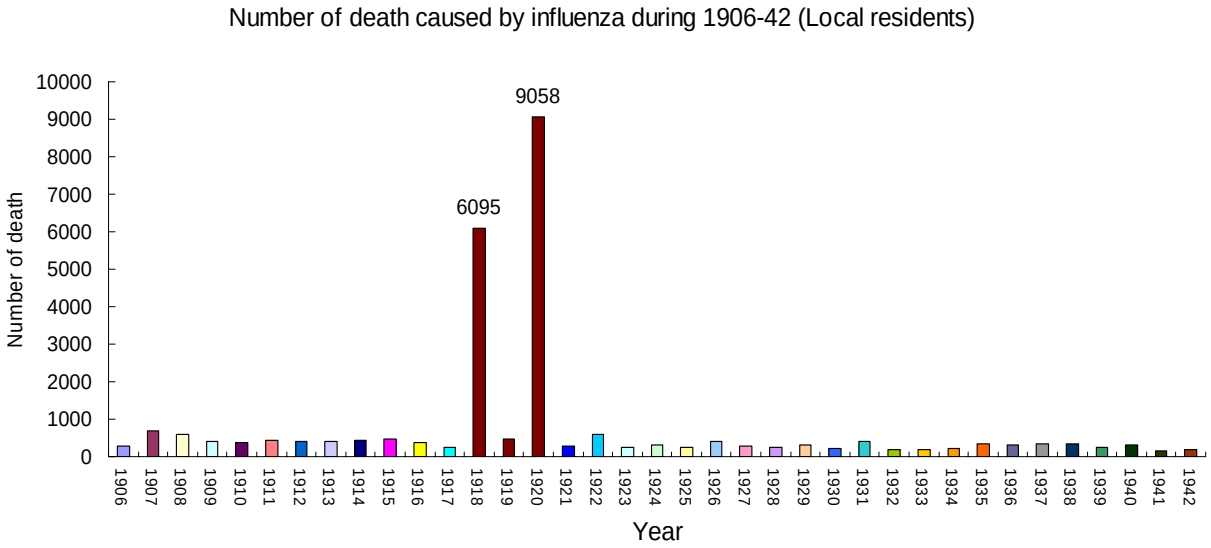


Fig. 25b. (Courtesy of Dr. C.H. Chan)

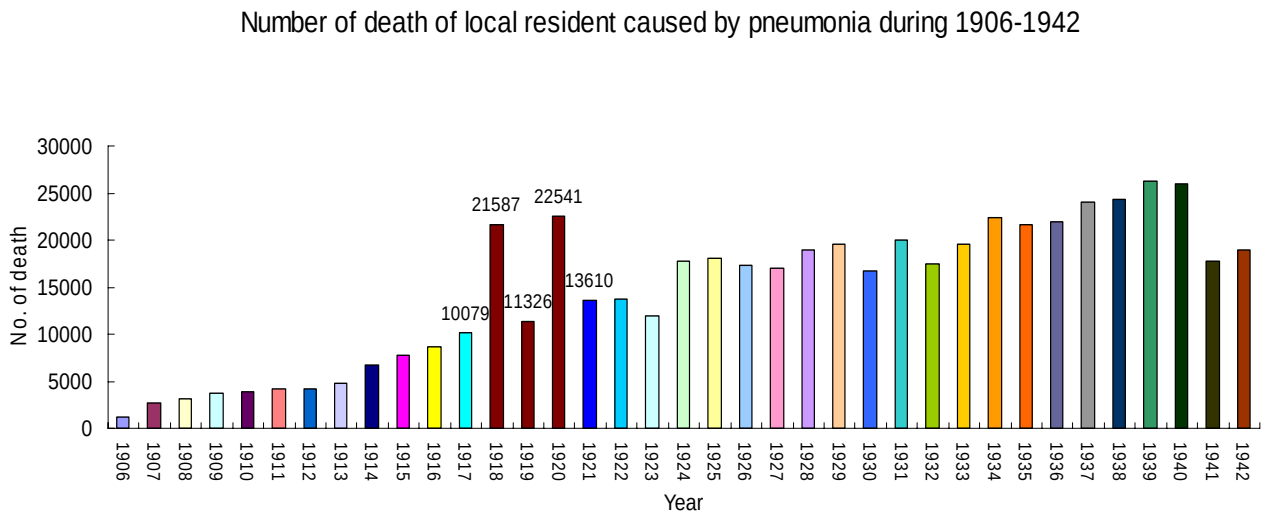


Fig. 25c. (Courtesy of Dr. C.H. Chan)

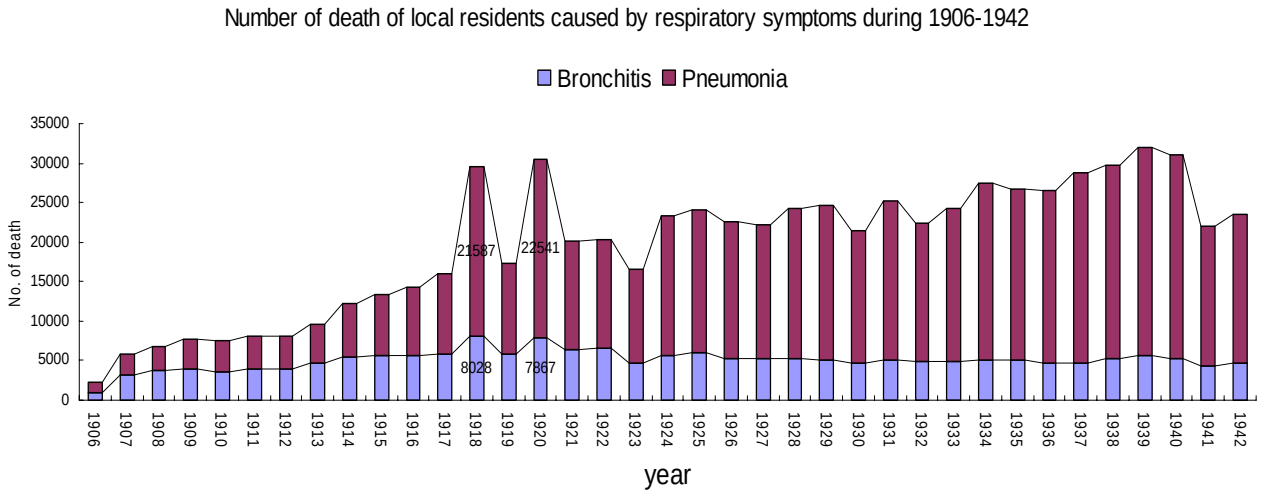


Fig. 26a. Preliminary simulation with age-structured model using Taiwan demographic data. For sake of brfevity, we only give infective (I), Hospitalized (H), and Death (D) in the figures. Subscript 1, 2, 3, 4 denote the respective age groups of: 2 and under, 3-15, 16-64, and 65 and over, with vaccination for the infants and elderly, namely groups 1 and 4. Vaccine efficacy of these two groups are assumed to be 0.80 and 0.56, respectively, as given in Nicholson et al (2003, Table 2).

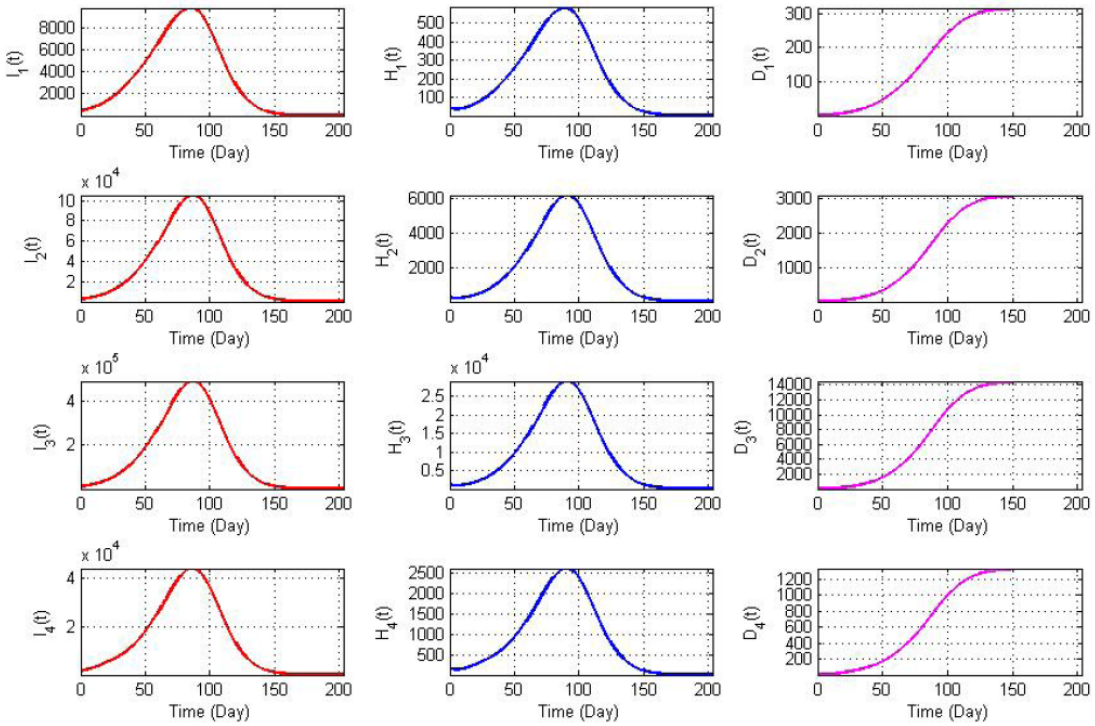


Fig. 26b. Preliminary simulation with age-structured model using Taiwan demographic data and no vaccination. Subscript 1, 2, 3, 4 denote the respective age groups of: 2 and under, 3-15, 16-64, and 65 and over. All other parameters are the same as Fig. 21a.

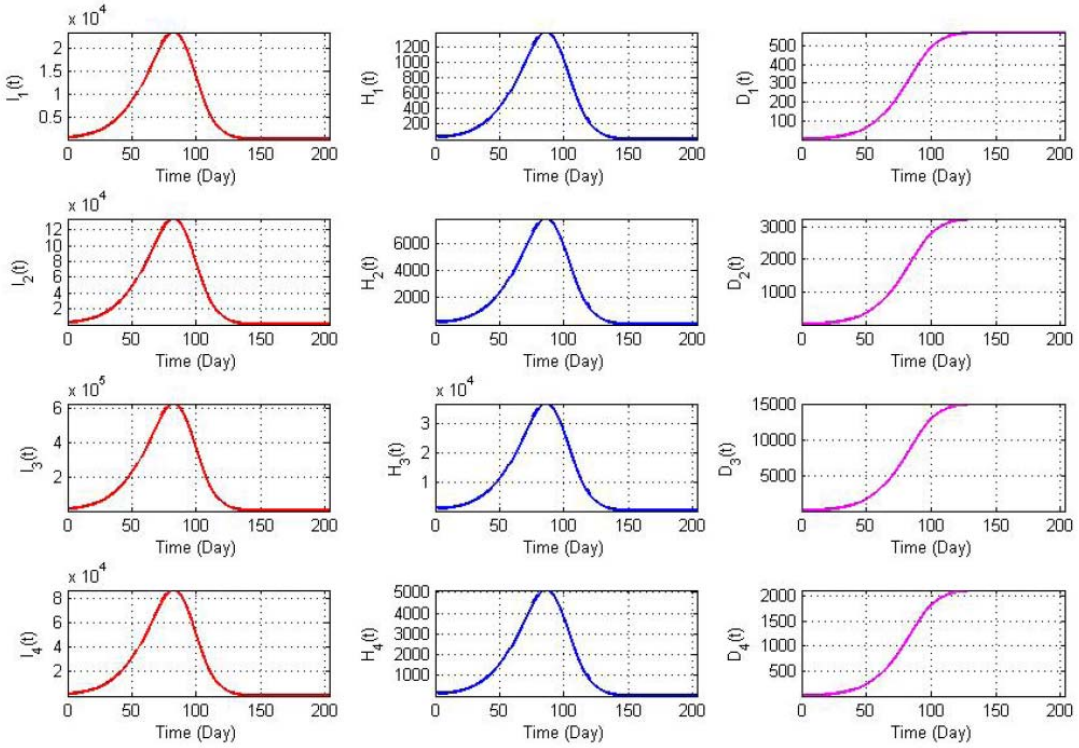
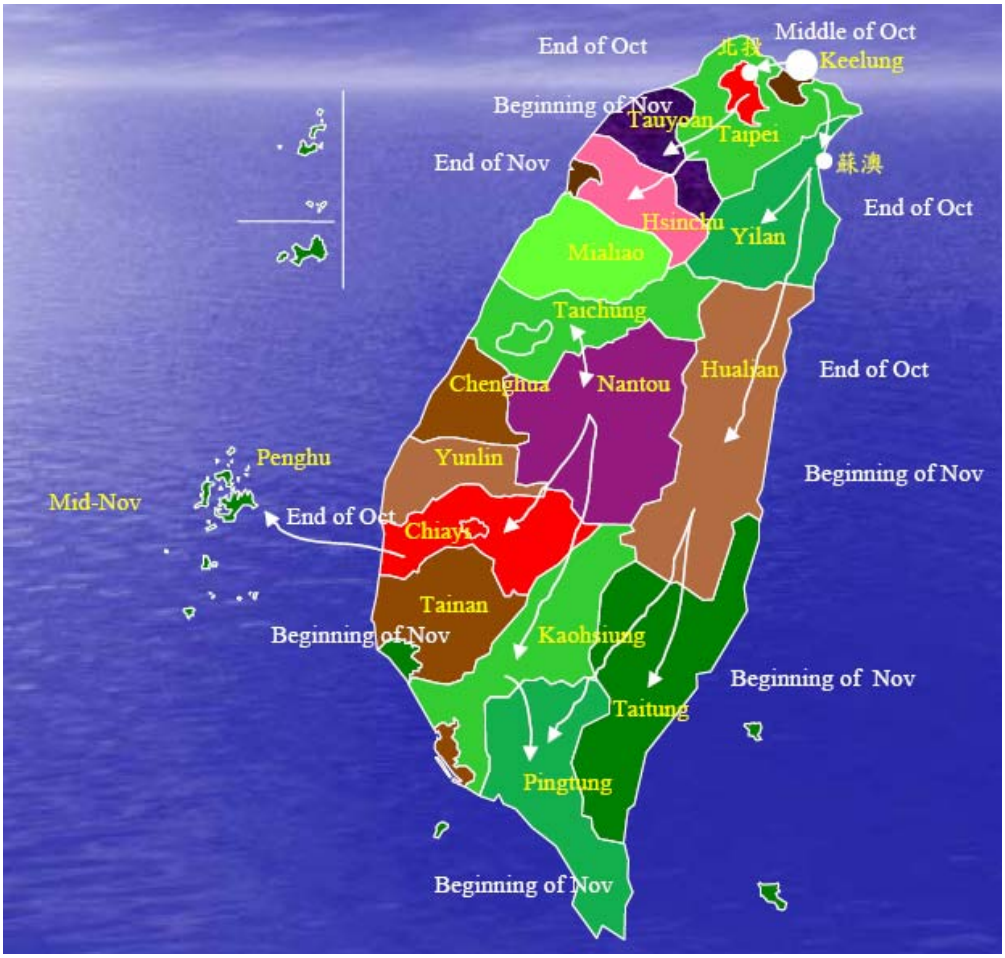


Fig 27. Proposed pathway of 1918 “Spanish Flu” spreading in Taiwan. (From Chan and Liu, unpublished work, Courtesy of Dr. C.H. Chan)



表次

Table 1. 2004 Taiwan population statistics by five-year age groups.

		Population	Deaths
Group by age	0	206,936	1,254
	1～4	1,037,003	409
	5～9	1,521,015	253
	10～14	1,622,128	284
	15～19	1,592,665	877
	20～24	1,928,089	1,285
	25～29	1,958,601	1,629
	30～34	1,796,937	2,197
	35～39	1,877,722	3,310
	40～44	1,926,436	4,894
	45～49	1,783,714	6,313
	50～54	1,532,407	7,556
	55～59	943,933	6,655
	60～64	811,061	9,135
	65～69	694,392	12,050
	70～74	588,148	16,983
	75～79	464,817	20,887
	80～84	255,848	18,881
	85～89	103,711	12,070
	90～94	35,343	6,193
	95～99	6,643	1,420
	100+	1,573	230
Total		22,689,122	134,765

Table 2. 2004 Taiwan population statistics by genders.

		Male	Female
Group by age	0	108,663	98,273
	1～4	541,553	495,450
	5～9	791,835	729,180
	10～14	846,780	775,348
	15～19	823,881	768,784
	20～24	988,195	939,894
	25～29	996,749	961,852
	30～34	907,862	889,075
	35～39	951,254	926,468
	40～44	975,195	951,241
	45～49	896,871	886,843
	50～54	765,796	766,611
	55～59	468,133	475,800
	60～64	395,322	415,739
	65～69	330,091	364,301
	70～74	299,144	289,004
	75～79	254,807	210,010
	80～84	131,554	124,294
	85～89	48,850	54,861
	90～94	15,551	19,792
	95～99	2,713	3,930
	100+	786	787
Total		11,541,585	11,147,537

Table 3. Asymptomatic Infection Model Parameters for Simulation.

Parameter Value (Range or SD, if applicable)	**Source/Reference**
Asymptomatic fraction α=1/3(0.21-0.62)	Longini et al. (AJE 2004, Science 2005)
Incubation period γ=1/1.48 (SD=0.47)	Ferguson et al. (Nature 2005)
Vaccine efficacy π=0.7 (0.6-0.8)	Longini et al. (AJE 2004)
Daily hospitalization rate h=0.035 (0-0.08)	Hsieh et al. (EID 2005)
Hospital discharge rate ρ_1=0.23	03-04 全民健康保險醫療統計年報 (Taiwan DOH)
Recovery rate $\rho = \rho_2$=0.25 (1/6-1/3)	Longini et al. (AJE 2004), Mills, Lipsitch et al. (Nature 2004)
Reduced infectivity for asymptomatics τ_1=0.5	Longini et al. (Science 2005)
Daily death rate of hospitalized cases δ_1=0.006	Deduced from Taiwan P&I data
Daily death rate δ=0.0006	Deduced from Taiwan P&I data and assuming non-hospitalized patients are less likely to die
Percent of population with pre-epidemic immunity: 20% (0-50%)	Assumption based on vaccination, waning, and variation in strains
Daily infection rate β=0.461	Estimated from simulations
Basic reproduction number R_0=1.38	Estimated from simulations

附錄

92 年-94 年台灣地區流感疫苗接種資料(老人接種數) 。

92 年	老人接種數	93 年	老人接種數	94 年	老人接種數
第一週 (9.22~9.26)	792,080	第一週 (10.2~10.8)	591,801	第一週 (10.2~10.8)	490,297
第二週 (9.27~10.3)	254,568	第二週 (10.9~10.15)	322,842	第二週 (10.9~10.15)	255,876
第三週 (10.4~10.10)	113,457		137,734		236,211
第四週（10.11～10.17）	66,621		69,644		140,495
第五週（10.18～10.24）	66,340		42,163		73,188
第六週（10.25～10.31）	30,907		29,228		36,345
第七週（11.01～11.07）	21,434		22,142		24,544
第 8 週（11.08～11.14）	19,296		14,121		15,371
第 9 週（11.15～11.21）	34,333		13,365		12,723
第 10 週（11.22～11.28）	24,553		9,447		6,642
第 11 週（11.29～12.05）	255,471		7,663		5,303
第 12 週（12.06～12.12）	46,437		7,409		4,942
第 13 週（12.13～12.19）	21,512		4,899		3,128
第 14 週（12.20～12.26）	14,712		4,327		1,418
第 15 週（12.27～01.02）	5,584		4,773		1,556
第 16 週（01.03～01.9）	3,743		3,038		948
第 17 週（01.10～01.16）			2,538		438
第 18 週（01.17～01.23）			156		138
第 19 週（01.24～01.30）			2,401		290
第 20 週（01.31～02.06）			1,583		191

93 年-94 年台灣地區流感疫苗接種資料(幼兒接種數)。 幼兒接種數係指 6 個月以上 2 歲以下對象。

93 年	幼兒接種數	94 年	幼兒接種數
第一週 (9.18~9.24)	48,955	第一週 (9.25~10.1)	34,787
第二週 (9.25~10.1)	43,132	第二週 (10.2~10.8)	28,426
第 3 週	38,759		25,653
第 4 週	26,433		30,984
第 5 週	27,678		36,741
第 6 週	52,929		32,644
第 7 週	43,413		29,125
第 8 週	29,943		30,927
第 9 週	24,478		29,156
第 10 週	22,615		26,550
第 11 週	22,209		16,855
第 12 週	3,824		14,103
第 13 週	6,530		10,242
第 14 週	5,428		8,125
第 15 週	3,537		3,725
第 16 週	2,366		2,028
第 17 週	1,948		1,280
第 18 週	1,311		961
第 19 週	1,108		222
第 20 週	94		442