

計畫編號：MOHW103-CDC-C-114-122106

衛生福利部疾病管制署 103 年委託科技研究計畫

計畫名稱：流感模擬系統之進階研究

年度研究報告

執行機構：中央研究院

計畫主持人：王大為

協同主持人：徐讚昇、廖純中

研究人員：潘美連、蔡數真、張紘睿

執行期間：2014 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意

目 錄

	頁 碼
封 面	
目 錄	
壹、中英文摘要	(1)
貳、前言	(3)
參、研究目的	(5)
肆、文獻探討	(8)
伍、材料與方法	(11)
陸、結果	(16)
柒、結論與建議	(23)
玖、參考文獻	(25)
拾、圖及表	(27)
壹拾壹、附錄	(35)
計畫重要研究成果及具體建議	(53)

共(53)頁

壹、中英文摘要

中文摘要

在流感大流行期間提供適當的資訊以利決策者選擇有效的防治措施，是件不容易的事情。現今雖有若干不同種類之流感數理模式程式可供利用來輔助疫情規模預測及各項防治措施之效果評估，其莫不持續努力提升模擬結果與現實狀況的契合度。隨著 2009 年 H1N1 新型流感大流行的結束，它提供了一個寶貴的機會來進行對於受影響國家的情資收集和有關流感大流行之防備及反應演習實作經驗的學習。我們將針對 2009 年事件，以隨機異質代理人模型建構系統，並用疫情模擬系統來對台灣疾管署在流感大流行期間推動之重要防治策略進行定量分析及效果評估；並藉由與現實事況之對照比對，進行回歸分析，以其結果來修正部分模擬參數之設定，強化模擬系統與現實之契合度，並提昇模擬系統之功能。

中央研究院資訊所現有之流感疫情模擬系統對於流感大流行的整體傳播趨勢，或總受感染人數（Prevalence）均能提供適切合理的模擬結果。為確保模擬情境能忠實呈現台灣之狀況，本計畫憑藉多年來所蒐集的資料，擬進行舊有模組之維護並預計新增兩個模組：增加建構場所內之傳染窩模式、幼兒園模式。

中文關鍵詞：流感、電腦模擬、異質代理人模型

英文摘要

Choosing effective intervention strategies in battling novel influenza outbreaks is never easy. A number of mathematical and computational models are available today for analyzing epidemiological data and examining the potential impact of available intervention options, but their accuracy and feasibility are still somewhat limited. The H1N1 pandemic (H1N1pdm) in 2009 presented an invaluable opportunity for gathering information on the pandemic preparedness and the response exercises conducted by the affected countries. Motivated by the events in 2009 and the response strategies implemented by the Center for Disease Control, Taiwan, we used a stochastic, individual-based, disease simulation model to quantitatively assess the effect of early intervention strategies; Through the comparison with actual events, a regression analysis is performed to adjust simulation parameters in order to strengthen the accuracy and stability of the simulation results, and improve the functionalities of our simulation system.

The influenza simulation system can project reasonable estimations of the overall spread of the influenza outbreaks, as well as the possible attack rate or prevalence (total number of infected people) under various epidemiological hypotheses and program scenarios. In order to ensure that the pandemic influenza simulation system can truly reflect the situation in Taiwan, aside from maintaining the existent modules, we also plan to create two new modules: the simulation model of reservoir, the model of kindergarten.

Keyword: Influenza 、 Computer Simulation 、 Individual-based disease model

貳、前言

流感的發生無可避免，但可以利用過往抗流感的經驗來對疫情作預測，進而掌控疫情擴散的狀況，降低流感造成的傷害。本研究透過中研院資訊所所研發的流感模擬系統，進行疫情發展與防治策略的模擬，並將模擬結果與疫情資訊作分析，以其結果作為模擬參數設定上的修正，加強流感模擬系統的穩定性及準確性，提升模擬系統整體的功效。

流感模擬系統主要建構在個體的社會接觸群集（Social Contact Group）網絡上，模擬出代表台灣地區 2300 萬民眾的人口（即模擬人口 Mock Population）。模擬人口的特徵是依據 2000 年台灣區人口普查資料，資料至今已逾 10 年，係因人口變遷及社會結構的改變，本團隊將對此部分進行資料更新之工作，遂利用 2010 年人口普查之結果，進行系統改良及模擬系統之研究，但 2010 年普查是以抽查進行，存在不確定性的項目，則尋求其他輔助資料，以追求模擬人口能真實呈現台灣區民眾的特色。

流感模擬系統的建構著重在人對人的疾病傳染，對於因環境受感染者汙染而具有傳染力的情況，流感模擬系統尚欠缺這個部分，故在此計畫執行期間建構可由環境傳染個體的傳染模式，以利模擬系統針對受汙染環境對疫情及個體的影響，進而對整體流感疫情作更適當的評估。

流感模擬系統的基礎架構中有建構國小、國中、高中（職）的學校模型建構，但尚缺學齡前兒童日常可能就讀的幼兒園，為此依照學校模型建構幼兒園模型，以利往後進行了解學齡前兒童在疫情發生時的狀況。

對於台灣地區與其他國家在家庭、社會結構的不同下，流感疫情亦有可能會有差異，本計畫在執行期間進行以不同社會結構下進行家庭結構的調整模式，利用調整後的家庭結構進行模擬實驗，並進行實驗分析，以了解家庭、社會型態與流感之間的關係。

本計畫團隊與 Asia Flu Cap 團隊合作，將本系統與 Asia Flu Cap 所研製的系統在醫療資源評估、參數使用等方面做比較，且相關研究報告已在 2014 年於 SIMULTECK 研討會上發表。

本流感模擬系統於 2009 年 H1N1 大流行期間開始進行建構，並持續進行系統的改良及其他功能的設計，多年來研究整理於附錄 1。本研究計畫今年度目標為建構幼兒園模型、調整式家庭型態模型、場所模式設計。

參、研究目的

流感模擬系統對於流感大流行的整體傳播趨勢、傳染人數已可提供切合事理的模擬結果，然而基於流感模擬系統內的傳播參數直接套用國外文獻之研究成果及資料，這些因素恐導致模擬系統的疫情模擬與真實情況有出入。本團隊於 2010-2014 年進行台灣疾管署（現今為台灣疾管署）之科技委託計畫針對這些缺失進行改進，憑藉 2009 年新型流感之珍貴資料，進行整體檢驗；以「切合實況、全面性的資料」為基礎，建構更能貼近台灣社會的疫情模擬系統。

為增進流感模擬系統，本計畫持續以此為目標，羅列以下的工作項目，使系統臻於完善。第一年完成工作如下：

1. 流感模擬系統的運作是將每個模擬日分成白天與夜晚，對於疾病階段（如潛伏期、孵化期等）不滿 12 小時的情況下模擬系統就稍嫌不足。有鑑於此，流感模擬系統模擬時間將有模擬時間切分成更小的時間之必要，故進行時間精化模組之設計。
2. 流感模擬系統建構中常見的模式有數學模式和計算機模式：數學模式可提供分析解或分析近似解；計算機模式的速度快速，可進行大量的運算。將此兩種模式做比較是個有趣且有意義的研究，本團隊與 AsiaFluCap 研究團隊合作，比較其模擬系統所用的數學模式與本系統所用的計算模式。研究成果已於計畫執行之的二年（2014 年 8 月）於 SIMULTECK 發表。
3. 用來進行流感模擬的模擬人口，代表全台灣民眾的特色及人口結構，其為模擬工作中重要的環節。原是使用 2000 年之人口普查資料統計而生成，但普查資料發佈已過十年憂其不能妥切表現出現今的台灣社會狀態，故利用 2010 年人口普查之際進行此部份之改進。

承續流感模擬系統研製，本年度（2014年）計畫進行工作如下：

1. 學齡者、工作者在白天的活動已有適當的模型可進行此類族群的活動，學齡前兒童在白天的活動是沿用 Longini 在 PNAS[1]上發表的模式(學齡前兒童就讀 play group 或 daycare center)，但此學齡前兒童白日的活動模式，與台灣學齡前兒童的模式有些許出入。今年度擬針對台灣學齡前兒童就讀的幼兒園進行了解，並對該族群的活動模式進行評估，建立屬於台灣學齡前兒童所就讀的幼兒園之行為模式。
2. 流感模擬系統是建構在人傳染人的基礎上，缺乏個體汙染環境，環境再傳染人的表述模式；今年度著手進行此模式的建構。環境傳染模式運行概念為在各場所建立一個傳染窩機制，由患者對傳染窩釋放病毒，直到患者痊癒，傳染窩內的病毒數量每日會進行衰退，即使患者已不再釋放病毒，環境中依舊存有危害因子；患者對所在的場所傳染窩釋放病毒，同在此場所之個體會接觸傳染窩，進而使個體被場所內的病毒所感染，形成被環境傳染的個體。
3. 鑒於不斷變動的家庭、社會結構，因應未來可能面臨的家庭結構改變問題做討論。以歐洲國家家庭型態為目標，研究台灣與歐洲國家之家庭型態差異；台灣較歐洲國家來說，家中成員同時有老年人與小孩的機會較高，就流感防疫的角度來說老年人與小孩屬於高危險群，來自於該族群普遍的抵抗力較平常人弱，也易有併發症的狀況，一旦感染流感所付出的社會成本也較高。現今的台灣社會老年人與小孩共處機會較高，是否風險較高，會是個值得探討的問題；倘若台灣社會的家庭結構演變成老年人與小孩共處機會較少的歐洲國家模式，流感於如此的社會結構下散佈的狀況亦有探討的空間。

其他執行內容如下：

1. 本團隊於去年年中開始協助疾管署人員進行流感模擬之工作：模擬系統之配置檔設定、模擬系統的使用、提供模擬所需的硬體及網路設備、各年齡層之防疫物資項目調整、批次程式處理。疾管署新興傳染病整備組進行一系列流感模擬系統之模擬研究，該組同仁利用研究上所蒐集相關於疫情之數據資料後，研討適用於台灣地區的防疫策略，透過流感模擬系統之各種配置檔進行模擬疫策略的時程、效果、對象設定，後將配置檔匯入模擬系統進行疫情模擬。
2. 因應流感可能藉由年節的家庭團聚而形成流感大流行，本團隊執行疾管署交付之任務，建構一個具有團聚模式的模擬系統雛形，藉由模型來研究在平日到年節團聚、年節團聚到平日的流感傳染狀況，未來可配合疾管署人員對年節團聚導致的流感情況掌控，進行醫療資源及人力的估計，應變年節團聚後造成的衝擊。
3. 進行模擬實驗，比對模擬結果與健保資料之流感門診病例數之差異，做真實事況的比較。

肆、文獻探討

從2009年H1N1流感大流行(H1N1pdm)的早期數據顯示，過去的研究往往高估了流感病毒在國際間與國家內部空間傳播流行的可能性。此新型流感病毒目前在全球蔓延的情況更突顯出我們對於疾病在不同空間格局內傳播認知的差距。例如，2009年夏季初期於美國內部某些地區之傳播速度便明顯高於其他受感染地區；即使是在緯度相當，且人口結構與生活社會情況類似的國家中也存在著這種現象，例如英國南部地區與歐洲北部地區的比較。如何以流行病學解釋這種空間傳播模式的差異將會是未來幾年中一個活躍的研究領域。傳統上以確定(Deterministic)微分方程式(Differential Equations)建構的SEIR(Susceptible, Exposed, Infectious, Recovered)數理模式(Mathematical Model)則因重點空間尺度(spatial scales)的不明確性，很難推斷出具有代表性且讓人信服的模擬成果。相對的，能夠表達個人在空間中的相關位置，且以隨機方式模擬人與人之間可能傳染過程的隨機代理人模式之流感模擬系統則是一個研究傳染病空間傳播的有效工具。鑒於流感模擬程式所需處理之巨量資料與繁複程序，我們為此發展了一套高效率演算法，以期能在極短時間內完成模擬並產生結果，以利進行疫情規模的預測與各項可能防治措施之效果評估。

在20世紀，共爆發三次流感大流行，分別是1918年的西班牙型流感、1957年的亞洲型流感及1968年的香港型流感。1918年的大流行估計造成全球四、五千萬人死亡，1957年及1968年則估計分別有兩百萬、一百萬人因此致死。由於三次流感大流行所造成的死亡人數範圍甚大，世界各國皆不敢輕忽對待。以現今四通八達的運輸網路，流感傳染散播的速度將更為快速，各種防堵措施的執行也將愈發困難。

因此，許多國家已如火如荼地加強其流感大流行之應變準備計畫，流

感模擬系統之重要性亦相形提高。21世紀初第一次流感大流行（2009年H1N1pdm）始源於墨西哥及美國西南部，檢出的H1N1新型流感由北美豬流感、北美禽流感、人類流感及歐亞豬流感病毒的四個基因片段組成，並具有對 amantadine 及 rimantadine 等抗病毒藥物之抗藥性，但對 Tamiflu（oseltamivir）及 Relenza（zanamivir）則不具抗藥性。世界衛生組織（WHO）於4月26日公布了新型流感病例定義，4月28日將疫情等級提升至第四級，4月30日更進一步將疫情等級提升至第五級。我國為因應美墨之疫情，行政院衛生署疾病管制署於4月27日將H1N1新型流感列入第一類法定傳染病，醫療機構需於24小時內通報；於4月28日成立中央流行疫情指揮中心，由衛生署署長金川主持召開第一次會議；並於4月30日完成法定傳染病通報系統、即時疫情監視及預警系統建置，可即時掌握國內之通報病例及最新疫情，同時間由本局昆陽實驗室建立完成之檢驗系統，亦可迅速進行檢體檢驗。邊境管制措施，除原有發燒篩檢外，自4月29日起開始加派防疫人力，於桃園國際機場針對由美、墨抵台之重點航班實行登機檢疫措施；截至5月19日為止，共計執行236班來自美加的直航班機，43,948名乘客，包括73名至墨西哥旅遊之旅客，其中22名（0.05%）有發燒症狀，34名（0.08%）有呼吸道症狀，另機場發燒篩檢檢出26名發燒旅客，有15名旅客主動通報。諸如以上所述之各類詳細防疫資料及其對於本地疫情之影響實為本計畫之研究重點，除了採行實證研究途徑，來針對傳染病的空間時間傳播擴散型態（spatio-temporal spreading patterns）、人際接觸和傳染病的相互作用或相關性進行深入分析外；並藉由這次機會，進行流感模擬系統與預設模型參數的檢驗與修正。傳統上流行病學研究用在估計模型的人際接觸型態通常是從既有流行病學的資料推算而來，其來源及範圍設定未必能代表或推論應用於本地的整體人口結構，而在這種基礎上設定模型參數，所得到的模

擬結果，難免不盡可靠，也可能隨著不同的研究者而有明顯差異。因此，透過社會學研究所合作之計畫「類流感散佈的相關社會混合型態」，深入了解一般台灣民眾日常生活中的社會互動型態，並針對傳染病的過度擴散、相互作用或相關性進行深入分析。

流感模擬系統內的模擬人口，主要是利用2000年人口普查資料統計成的機率分配模式，2010年人口普查資料已於2013年委託疾管署取得，隨後積極進行內容了解、資料轉換、整理統計。我們團隊所研發的疫情模擬系統，原本依據2000年台灣地區人口普查之統計資料，至今已逾十年，因人口變遷及社會結構的改變，原系統之模擬人口資訊出現真實度的問題，故本系統需進行資料更新，取得2010年台灣地區人口普查資料，先經過初步分析與驗證，然後取出人口結構資料，更新於疫情模擬系統中。

流感傳播白天主要來自於同事或同學間的接觸，到了夜晚個體各自回到居住地，與自己親密的家人接觸，此時流感病毒則可能散佈在家人之間。家庭的組成有許多種型態，學齡兒童在流感大流行中扮演著散播病毒的角色，倘若在家庭的組成中某成員的抵抗力較弱或者感染流感後容易併發其他疾病，如此所耗費的社會成本及資源更難以估計。本年度計畫針對家庭的組成結構作探討，了解流感中最容易受影響的兩個族群作探討：學齡兒童與老年人。

伍、材料與方法

流感疫情模擬系統建構背景

本計劃書建構於中央研究院資訊科學研究所所研製之流感疫情模擬系統，此模擬系統蒐集 2009 年 H1N1 流感大流行之事況及防疫情形之統計，結合受影響國家之抗疫經驗和台灣本地之防備之成果。針對 2009 年 H1N1 流感在台流行的事件，用疫情模擬系統來對台灣疾管署（現今為台灣疾管署）在此期間推動之重要防疫策略進行定量分析及效果評估；並比較現實狀況和模擬結果，進行迴歸分析，以其結果進行模擬參數設定之調整，強化模擬系統之功效。

從 2009 年 H1N1 流感大流行 (H1N1pdm) 新型流感病毒在全球蔓延的情況更突顯出我們對於疾病在不同空間格局內傳播認知的差距。例如，2009 年夏季初期於美國內部某些地區之傳播速度便明顯高於其他受感染地區；即使是在緯度相當，且人口結構與生活社會情況類似的國家中也存在著這種現象，例如英國南部地區與歐洲北部地區的比較。如何以流行病學解釋這種空間傳播模式的差異為近年活躍的研究領域。傳統上以確定 (Deterministic) 微分方程式 (Differential Equations) 建構的 SEIR (Susceptible, Exposed, Infectious, Recovered) 數理模式 (Mathematical Model)，則因重點空間尺度 (spatial scales) 的不明確性，很難推斷出具有代表性且讓人信服的模擬成果。相對的，能夠表達個人在空間中的相關位置，且以隨機方式模擬人與人之間可能傳染過程，個體是以隨機代理人模式表現，以此為出發點研製出一個可研究傳染病空間傳播的有效工具。鑒於流感模擬程式所需處理之巨量資料之繁複程序，流感模擬系統建構時為此發展了一套高效率演算法，能在極短時間內完成模擬並產生結果，以利進行疫情規模的預測與各項可能防治措施之效果評估。

流感爆發期間在最短時間內制定出有效的防疫策略，使防疫工作發揮最大功效是個重要的課題。流行病學上常見之模型為數理模型（Mathematical

Model）和計算機模型（Computational Model），並且在流感爆發後用來檢驗防疫策略（Intervention Strategy）的效果，但其準確性及適用性因為地區、文化……等的差異有著相當的限制。

本計畫所用的流感模擬系統是建構在一個真實事件上，使用的事件是由台灣疾管署（現為疾管署）公佈 2009 年台灣流行之 H1N1 新型流感的日程和干預策略，如表 1。台灣疾管署（今為台灣疾管署）人員由台灣健康保險局提供之流感患者資料整理出每週新增之臨床確診病例數，在防疫方案與臨床資料作分析以修正模擬模型和流感的屬性。

幼兒園模型建構

流感模擬系統之基礎建構已含國小、國中、高中（職）之學校模型，但未建構學齡前兒童所就讀之幼兒園模型，欲想以幼兒當作特定研究的對象，幼兒的活動模式將會是個值得投入的工作項目；本計劃統整 2010 年人口普查資料之學齡前兒童就讀幼稚園或托兒所的調查結果（2010 年人口普查進行時，幼稚園與托兒所尚未進行整併），並統計學齡前兒童是否就學之資料，以建構幼兒園模型。

2010 年普查資料是以抽查進行，經處理後生成擴大數（意指每筆資料所代表的母體數量，又稱為放大係數或膨脹係數，加權後樣本數相當於母體人數），利用普查項目之「學齡前兒童是否就讀幼兒園」（含擴大數），配合內政部戶政司公佈之「年底人口按性別及年齡（單齡）」資料[2]，統計出各縣市之學齡前兒童人數（表 2 第二欄）、學齡前就讀幼兒園人數（表 2 第三欄）。台灣於 2012 年開始施行幼托整併的政策，將幼稚園和托兒所整

併為幼兒園，並納為教育部管轄。以幼兒園名錄[3]作為資料統計的依據：處理幼兒園名錄所顯示的幼兒園地址後，將處理過的地址輸入 Google Map API 計算出幼兒園實際所處的經緯度，換算出幼兒園所在的縣市及幼兒園於模擬系統內的位置；統計各縣市之幼兒園數量（表 2 第五欄、圖 1）。

場所傳染模式

傳染性疾病的散佈除了透過人與人的接觸傳染途徑外，亦有可能是由被感染者汙染環境，而未被感染的個體接觸了被汙染的環境後所導致；流感模擬系統建構模式中缺乏此類被環境感染的途徑，故建構未被感染之個體受到被汙染的環境感染之傳染途徑。

患病的個體所處的場所內所有物皆有可能為病毒寄居的傳染 (Reservoir)，鑑於此在模擬系統內所有場所(學校、班級、工作場所、家庭、鄰里、社區…等)皆建構一個傳染窩機制，此傳染窩機制統計場所內的病毒數量、每日結束後仍存活的病毒數量…等。傳染窩機制存在於模擬系統內所有的場所，且存在傳染窩的病毒數預設值為零，直到場所內出現第一例被感染個體，讓此患病個體與傳染窩接觸，並在傳染窩留下病毒，其後在此場所活動之個體皆有機會與傳染窩接觸，就此可建立個體被汙染環境傳染疾病的模式，使模擬系統對傳染途徑的描述能更為妥切。

家庭型態與流感散佈之研究

家庭成員的年齡及相互的關係，在傳染病的研究上亦有探討。傳染性疾病研究上將老年人及小孩視為首要保護的對象，主要原因為此對象的抵抗力較弱，一但感染疾病造成的影響情況較嚴重：老年人可能因流感而衍生併發症，學齡兒童則在白天於學校與其他同儕進行互動，進而感染疾病，

並可能在返家時將病毒在家庭及鄰里進行散佈；家庭成員包含此兩種族群對整體流感的影響，會是個值得探討的課題。

另，亞洲國家的三代同堂或隔代教養比例較西方國家高，此類家庭的老年人與兒童接觸機率較高，對此研究老年人與小孩混居的家庭模式，對家庭結構做分類，設計一個模組調整老年人與小孩混居之家庭模式比例，進而研究在台灣年齡、性別結構下，不同的混居比例，進行流感疫情模擬的結果差異。

年節團聚模式

在團聚模式內，我們將家庭分成兩類：返鄉家庭與本鄉家庭，到達團聚的時間，本鄉家庭所在位置不變，但會有數個返鄉家庭移動至本鄉家庭的位置（返鄉家庭的年節家庭位置由隨機變數決定），與本鄉家庭共同生活（共同生活的家庭皆視為同一個年節家庭）。

設計一個本鄉家庭的吸引力參數表，此參數表旨在決定本鄉家庭在團聚時會吸引到返鄉家庭數量的機率分配。返鄉家庭是指家裡成員未有 65 歲以上的成員稱之，反之為本鄉家庭。吸引力參數是透過本鄉家庭之 65 歲以上個體數決定，65 歲以上個體數量愈多，則有愈高的機會吸引到較多的返鄉家庭，形成的年節家庭規模就愈大。

依上述的方式決定模擬人口內的家庭是否會返鄉，估計返鄉家庭占所有家庭數的 73.88%，本鄉家庭占 26.12%，如此年節家庭人數會比平日的多出約三倍多（相當於一個年節家庭是由 4.24 個平日家庭所組成）。

流感門診資料與疫情模擬之比較

本年度計畫執行期間，接獲疾管署交付之任務：比對健保流感門診病例數與模擬系統結果。由疾管屬提供健保流感門診病例進行統計整理：健保流感門診病例數見圖 4、門診分齡病例數見圖 5。

將模擬結果之各年齡層之 weekly new symptomatic cases 利用 Dr. Meltzer 關於流感對經濟衝擊的研究成果[7]，估計出 weekly clinical cases，進而對健保門診病例作比對。

Meltzer 的研究內針對各年齡層之 outpatient visits 人數作估計：分別有「Not at high risk」及「High risk」，以 Monte-Carlo 方式模擬決定 1,000 個個體作 outpatient visit 估計，結果如表 8。

陸、結果

幼兒園模型

流感模擬系統之基礎建構已含國小、國中、高中（職）之學校模型，但未建構學齡前兒童所就讀之幼兒園模型，本計劃統整 2010 年人口普查資料之學齡前兒童就讀幼稚園或托兒所的調查結果（2010 年人口普查進行時，幼稚園與托兒所尚未進行整併），並統計學齡前兒童是否就學之資料，以建構幼兒園模型。

2010 年普查資料是以抽查進行，經處理後生成擴大數，利用普查項目之「學齡前兒童是否就讀幼兒園」（含擴大數），配合內政部戶政司公佈之「年底人口按性別及年齡（單齡）」資料[2]，進而換算出學齡前兒童就讀幼兒園的比例（表 2 第四欄），統計數據如表 2。以幼兒園名錄[3]作為資料統計的依據：統計各縣市之幼兒園數量（表 2 第五欄、圖 1），換算出各縣市之各幼兒園平均學生的人數（表 2 第六欄）。

由表 2 所示各縣市的就讀比平均為 41.33%，以此類數據（全台學齡前兒童就讀比、各縣市幼兒園數量）匯入流感模擬系統，生成模擬人口（mock population）的學齡前兒童數量、學齡前兒童就讀幼兒園數量、平均幼兒園之學生數量，如附錄 2。依表 2 發現各縣市就讀比仍有差異，且各地區的幼兒園數量不盡相同，倘若使用全國之就讀比，恐會造成特定地區幼兒園之學童人數差距過大，決定不使用單一的全國就讀比，而使用各縣市的就讀比，所產生的模擬人口之幼兒相關統計數據如表 2。在生成模擬人口的階段，加入「是否為學齡前兒童」及「是否就讀幼兒園」的個體特徵（學齡前兒童大致分成兩種：未就讀幼兒園及就讀幼兒園，若僅建立就讀幼兒園之欄位，將無法標記出未就讀幼兒園之兒童做探討），統計各縣市「是否為學齡前兒童」及「是否就讀幼兒園」的數據；個體年齡小於五歲者為學齡

前兒童，六歲的個體有 2/3 的機會為學齡兒童（國民小學學齡兒童入學年齡之計算，以入學當年度九月一日滿六歲者）[4]。

原模擬系統已有學生流，亦即學生與就讀學校位置之對應關係，但缺乏屬於學齡前兒童之幼生流，故本計畫建構幼生流（幼兒園學生就讀幼兒園之位置對應關係）。2000 年普查結果提供就學區域或就業工作區域的資料，可利用此項資料統計而得學生（未含學齡前兒童）或上班族就學或就業的位置，進而生成學生流及工作流；2010 年普查資料首次將「學齡前兒童是否就讀幼兒園」之項目納入普查中，但未針對就讀幼兒園之區域進行調查，故普查資料中未有可估計學齡前兒童就讀幼兒園的動向資料。對此，考量學齡前與國小生之年齡相近，就學行為能力可能也相似，故擬使用國小學生之學生流來制定幼兒園學生就讀幼兒園的幼生流，進而對幼兒園學生就讀幼兒園的區域做估計。

依照流感模擬系統建構學校模型的方式建構幼兒園模型。依照幼兒園名錄[3]之幼兒園地址在系統內相對應位置建構幼兒園；模擬人口屬於學齡前兒童者，依其所在區域決定個體是否就讀幼兒園、就讀幼兒園的班級（依序分為 4 類：大、中、小、幼幼班）；利用國小學生之學生流做輔助，推算出各區域學齡前個體欲就讀之幼兒園位置。

建立幼兒園模式後，針對幼兒園之各班人數作調整進行模擬實驗：每班人數為 10、15、20、25、30 人，實驗結果整理於表 3。

場所傳染模式

患病的個體所處的場所內所有物皆有可能為病毒寄居的傳染窩，鑑於此在模擬系統內所有場所（學校、班級、工作場所、家庭、鄰里、社區…等）皆建構一個傳染窩機制。傳染窩機制統計場所內的病毒數量、每日結束後仍存活的病毒數量…等。傳染窩機制存在於模擬系統內所有的場所，傳染

窩的病毒數預設值為零，直到場所內出現第一例被感染個體，讓此患病個體與傳染窩接觸，並在傳染窩留下病毒，其後在此場所活動之個體皆有機會與傳染窩接觸，就此可建立個體被汙染環境傳染疾病的模式。

在場所之傳染窩機制實作後，進行實驗；傳染性疾病透過呼吸道飛沫傳染的 R_0 為 2-3 (influenza 為 2.0-3.0、SARS 為 2.7) [21]，故假定實驗中經由人傳人的傳染途徑 R_0 約為 2.0，調整傳染窩機制之參數(依病患年齡決定每日在傳染窩留下的病毒數量、在場所下個體的接觸機率、病毒之每日存活率等，詳細設定見附錄 8)使整體(包含患者直接傳染及患者汙染環境後的間接傳染)模擬實驗的 R_0 約接近 5.5。對傳染窩機制內每日的病毒在環境中存活率作調整進行實驗(病毒每日存活率為 60%及 70%)，實驗結果如表 4。

家庭型態與流感散佈之研究

研究老年人與孩童(或學齡者)的混居之模式，首先針對模式做家庭特徵描述：65 歲以上成員、內含小於 18 歲及 65 歲以上成員、年齡最大差距大於 50 歲以上及 60 歲以上所占比例…等。將 2010 年人口普查之個體資料(單齡資料做輔助[3])依照家庭特徵進行家庭型態的分類：普查資料比對住宅代碼統計出各家庭結構(按年齡和性別分)，再依家庭成員特徵分辨出家庭型態(家庭內含小於 10 歲及 65 歲以上…等)產生整合家庭型態的家戶結構表。設定需進行調整之家庭型態及比例，對整合家庭型態的家戶結構表進行該家庭型態數量的調整，後生成可供流感模擬系統使用的家戶結構配置表。

利用歐洲八國[5]、亞洲四國所統計出的家庭型態為基礎(如小於 15 歲及 65 歲以上之家庭比例台灣為 15%、波蘭為 3.9%、比利時為 0.1%…等)，透過調整整合式家庭型態的家戶結構，進而對數種不同之老年人與兒童混

居比例作模擬，研究不同比例的情況下流感的影響。表 5 為列舉台灣家庭中同時具有小於 15 歲及 65 歲以上之個體的家庭比例及相對應之基本再生數 R_0 [6] (Basic Reproductive Number)。由表 5 觀察可知，同屬台灣地區人口年齡、性別結構下調整家庭結構配置，使家庭結構配置中的「小於 15 歲及 65 歲以上」之家庭特徵從原本之 15% 降低為 3.9%、0.1%，在「小於 15 歲及 65 歲以上」之家庭降低時，在同樣效力的病毒強度下，基本再生數是略為下降的。

進行「小於 15 歲及 65 歲以上」之家庭特徵 15%、3.9%、0.1%，在 Transmission Probability 為 0.09 下進行實驗，實驗結果列於表 6。

年節團聚模式

在團聚模式內，家庭分成兩類：返鄉家庭與本鄉家庭，到達團聚的時間，本鄉家庭所在位置不變，但會有數個返鄉家庭移動至本鄉家庭的位置，與本鄉家庭共同生活（共同生活的家庭皆視為同一個年節家庭）。設計一個本鄉家庭的吸引力參數表，此參數表旨在決定本鄉家庭在團聚時會吸引到返鄉家庭數量的機率分配。返鄉家庭是指家裡成員未有 65 歲以上的成員稱之，反之為本鄉家庭。吸引力參數是透過本鄉家庭之 65 歲以上個體數決定，65 歲以上個體數量愈多，則有愈高的機會吸引到較多的返鄉家庭，形成的年節家庭規模就愈大。

依上述的方式決定模擬人口內的家庭是否會返鄉，估計返鄉家庭占所有家庭數的 73.88%，本鄉家庭占 26.12%，如此年節家庭人數會比平日的多出約三倍多（相當於一個年節家庭是由 4.24 個平日家庭所組成）。假設年節的長度為五天，調整年節進行的時間為模擬開始後的第 30、50、70、90、110、130 日，進行三十次的模擬取其平均做為結果，實驗結果之每日新增

有症狀病例數如圖 2（在此僅列舉模擬開始後第 90 日為，其餘實驗皆整理於附件 4 內）。

觀察圖 2，發現在團聚（NY90-94）期間的新增有症狀病例數比 baseline 高出許多。我們作了初步分析，首先對年節模式與 baseline 的每日新增有症狀病例做分析：團聚模式進行第一日之新增有症狀病例數是在團聚開始前受感染，故第一日之新增有症狀病例數與 baseline 相同，因團聚模式而產生的病例會在年節開始後的第一日以後出現（詳見附件六）；團聚模式開始後三日的新增病例數會是未施行年節模式的約四倍（relative ratio），影響此項結論的原因是 incubation period 和 latent period 的長度（如附件 6），若長度增加，則該時間會往三日往後移動；新增有症狀病例數影響為四倍的主要原因為組成年節家庭與平時家庭的大小比例，若組成家庭與平日家庭比例越大，則倍數亦會上升，如表 7（在此僅列舉年節期間為模擬開始日為 90 日，其餘數據整理於附件 6）。

由於年節模式為新建立之模式，需進行多方面的驗證工作。分析個體在 household（HH）、household cluster（CL）、neighborhood（NB）、community（CM）中平日與年節期間的接觸次數的變化，以下的討論中，我們以接觸次數較高的 HH 及 CL 為例。假定返鄉家庭比例為 73.88%，實驗結果顯示個體於 HH 內的累計接觸次數約為平日的 8.03 倍（白天晚上各約 4 倍）。因為年節時 HH 的規模約變為平日的 4.2 倍，因此一個半日內的累計接觸次數亦變為 4 倍，又因為年節模式啟動後，個體白天不會上班或上學，白天及夜晚的活動範圍相同，因此同一天內 HH 會進行兩次接觸，造成一日之內源於 HH 內的累計接觸變為非年節時間的 8.4 倍，此與實驗統計結果（8.03 倍）相似。

接著我們討論 CL 的接觸次數在年節模式與平日之間的差距，我們以 HH 為觀測點出發，假定年節的 CL 內至少有一個 HH 是年節家庭。對於年節期間的 HH 而言，平均的大小為平日的 HH 之 4.2 倍，接著我們討論和這個 HH 在同一個 CL 中的其餘 3 個 HH。這 3 個 HH 中為返鄉家庭的機率是彼此獨立的，因此我們就剩餘的 3 個 HH 中共有幾個為返鄉家庭進行討論：

- (1) 有 3 個 HH 需返鄉： $0.7388^3 \doteq 0.403$
- (2) 有 2 個 HH 需返鄉： $0.7388^2 * 0.2612^1 * 3 \doteq 0.428$
- (3) 有 1 個 HH 需返鄉： $0.7388^1 * 0.2612^2 * 3 \doteq 0.151$
- (4) 無 HH 需返鄉： $0.2612^3 \doteq 0.018$

故，年節期間的 CL 期望是由 1.78 個 $(0.043*0+0.428*1+0.151*2+0.018*3+1)$ 年節時的 HH 所組成，年節期間白天夜晚的接觸相同，年節 HH 內部會接觸兩次，因此年節 CL 的接觸次數估計為平日 CL 的 3.56 倍，此與實驗數據統計的 3.7 倍相近。

由於流感模擬系統是屬於異質代理人模型，故探討同質數學模型在進行年節模式下是否也會出現與流感模擬系統相似的結果。同質數學模型的個體皆相同，接觸機率也無異，故要在同質數學模型上施行年節模式，需要將年節期間的接觸機率做調整，接觸機率調整為平日的 3、4、5 和 6 倍，發現在同質數學模型下，每日新增病例數出現類似於異質代理人模型的狀況，如圖 3。

流感門診資料與疫情模擬之比較

本年度計畫執行期間，接獲疾管署交付之任務：比對健保流感門診病例數與模擬系統結果。由疾管屬提供健保流感門診病例進行統計整理：健保流感門診病例數見圖 4、門診分齡病例數見圖 5。流感模擬生成之資料為

每日資料，如 daily new infected cases（見圖 6）；由每日資料整理而得每週資料，如各年齡層之 weekly new symptomatic cases 資料（見圖 7）。

柒、結論與建議

本計畫為連續型計畫之第二年，執行目標大致有四：

1. 建構屬於台灣的幼兒園模式

此目標在建構符合台灣幼兒就讀幼兒園的模式，因幼稚園與托兒所初整併，有部分資料尚未公布，且 2010 年人口普查對於幼兒園學生的項目較少，數類資料取得困難；考量幼兒園學童與國小生年齡相仿，行為模式較為相近，故模型建構時，缺乏之資料以國小生資料來暫代，待日後資料公布時再行更新。

2. 建構環境被傳染者汙染，而未被感染者被環境傳染的傳染途徑模式

傳染性疾病大部分時間是透過患者之飛沫等傳染，但少數存活力較強的病毒，可透過寄居環境，伺機侵襲個體。本年度建構環境模式，使模擬系統可模擬透過被汙染環境而受感染的途徑，使傳染途徑更多元。

另，場所傳染途徑之相關參數取得並不完全，缺失的部分是使用其他相似度較高的參數作假設，日後待取得參數數值後再進行參數的更新。

3. 探討在家庭型態變動時，流感散佈的狀況為何？

家庭一向是傳染機會最密集的地方，在流感大流行期間，若可以在家庭內施行有效的防疫策略，或許會是個事半功倍的工作。家庭型態有許多種，本年度探討亞洲地區最常見的老年人與小孩共同居住的模式做研究，未來將對其他特殊家庭結構做探討。

4. 執行疾管署交付之任務

a. 協助疾管署人員進行流感模擬工作

b. 建構年節家庭團聚的模式，以探討年節團聚對流感疫情造成的影

響在年節家庭團聚模式的建構下，本鄉家庭與返鄉家庭的定義仍有可以努力的地方：如利用高速公路電子收費系統等資料，估計年節家庭的位置。

- c. 進行實際的疫情模擬，比對健保門診病例數與流感模擬系統之模擬結果

捌、參考文獻

1. Germann, T. C., Kadau, K., Longini, I. M., & Macken, C. A. (2006). Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(15), 5935-5940.
2. http://www.ris.gov.tw/zh_TW/346 年底人口按性別及年齡
3. https://stats.moe.gov.tw/files/school/101/k1_new.xls
4. web.nutn.edu.tw/gac110/enable/law940111-7.doc
5. http://ec.europa.eu/research/health/infectious-diseases/emerging-epidemics/projects/142_en.html
6. Tsai, Meng-Tsung, et al. "Efficient simulation of the spatial transmission dynamics of influenza." *PloS one* 5.11 (2010): e13292.
7. Meltzer, Martin I., Nancy J. Cox, and Keiji Fukuda. "The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention." *Emerging infectious diseases* 5 (1999): 659-671.
8. Office of Technology Assessment, U.S. Congress. Cost effectiveness of influenza vaccination. Washington: Government Printing Office; 1981.
9. Carrat F, Valleron A-J. Influenza mortality among the elderly in France, 1980-90: how many deaths may have been avoided through vaccination? *J Epidemiol Community Health* 1995;49:419-25.
10. Schoenbaum SC, McNeil BJ, Kavet J. The swine-influenza decision. *N Eng J Med* 1976;295:759-65.
11. Glezen PW. Emerging infections: pandemic influenza. *Epidemiol Rev* 1996; 18:64-76
12. Mullooly JP, Barker WH. Impact of type A influenza on children: a retrospective study. *Am J Public Health* 1982;72:1008-16.
13. Barker WH, Mullooly JP. Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol* 1980;112:798-813.
14. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health* 1997;87:1944-50.

15. Fox JP, Hall CE, Cooney MK, Foy HM. Influenzavirus infections in Seattle families, 1975-1979. I. Study design, methods and the occurrence of infections by time and age. *Am J Epidemiol* 1982;116:212-27.
16. Glezen WP, Decker M, Joseph SW, Mercready RG. Acute respiratory disease associated with influenza epidemics in Houston, 1981-1983. *J Infect Dis* 1987;155:1119-26.
17. Serfling RE, Sherman II, Houseworth WJ. Excess pneumonia-influenza mortality by age and sex in three major influenza A2 epidemics, United States, 1957-58, 1960 and 1963. *Am J Epidemiol* 1967;86:433-41.
18. Barker WH, Mullooly JP. Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention. *Arch Intern Med* 1982;142:85-9.
19. Glezen WP, Payne AA, Snyder DN, Downs TD. Mortality and influenza. *J Infect Dis* 1982;146:313-21. McBean AM, Babish JD, Warren JL. The impact and cost of influenza in the elderly. *Arch Intern Med* 1993;153:2105-11.
20. Barker WH. Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemics in the United States, 1970-78. *Am J Public Health* 1986;76:761-5.
21. Ma, Edmond, et al. "Estimation of the basic reproduction number of enterovirus 71 and coxsackievirus A16 in hand, foot, and mouth disease outbreaks." *The Pediatric infectious disease journal* 30.8 (2011): 675-679.

玖、圖及表

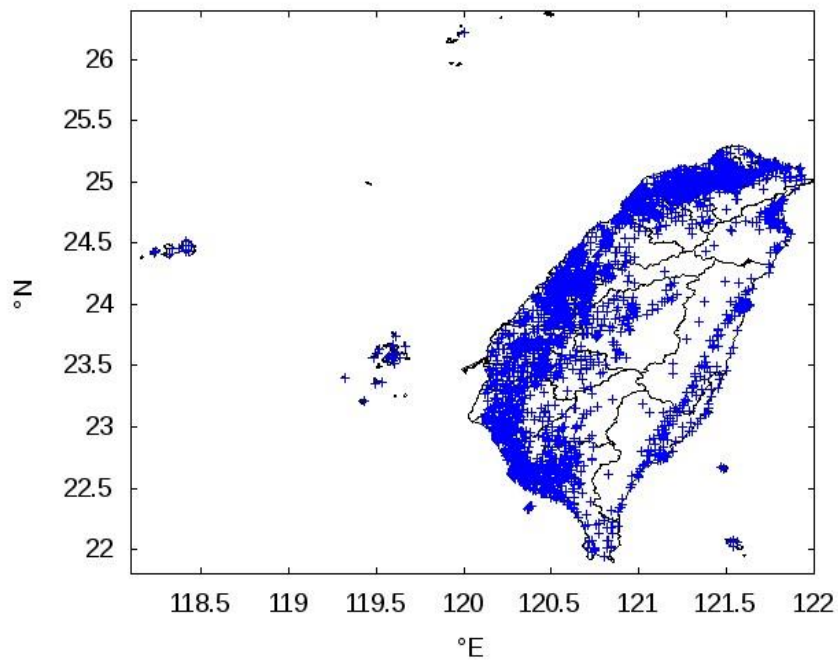


圖 1、全台幼兒園分布

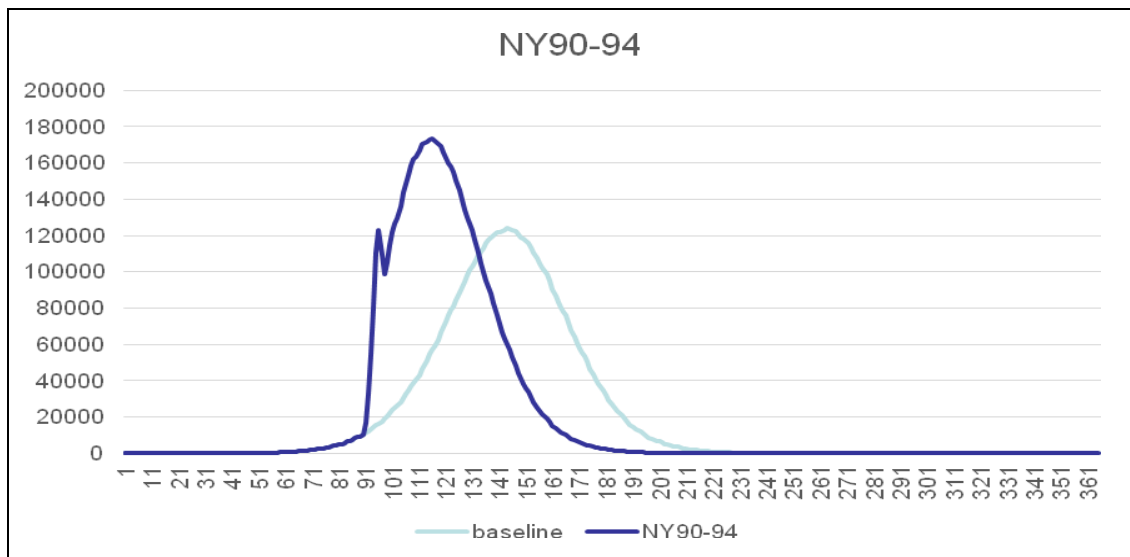


圖 2、年節模式在 90 日啟動之每日新增病例數

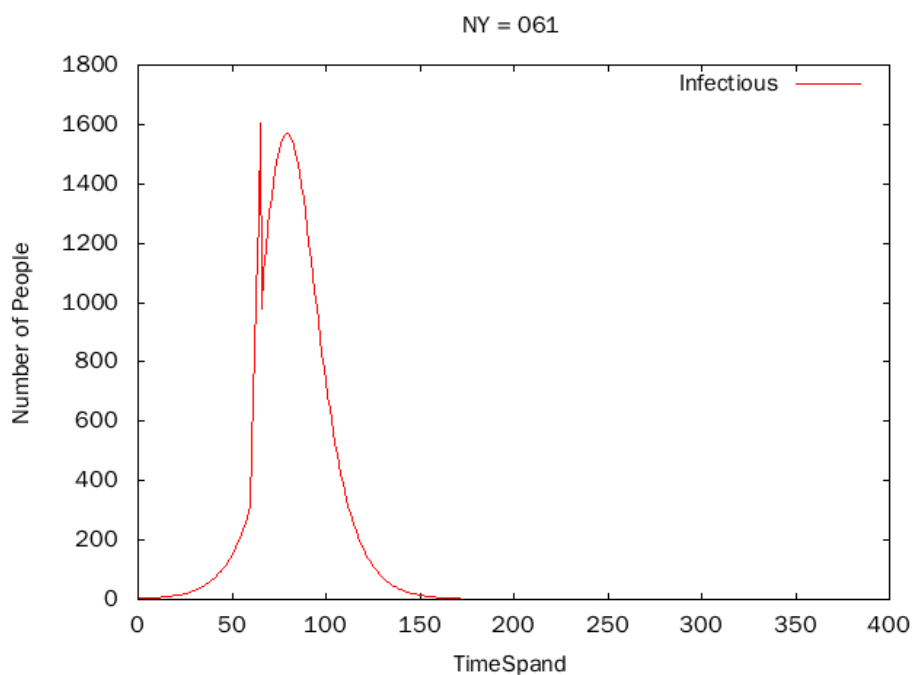


圖 3、同質數學模型模擬結果



圖 4、健保流感門診病例數

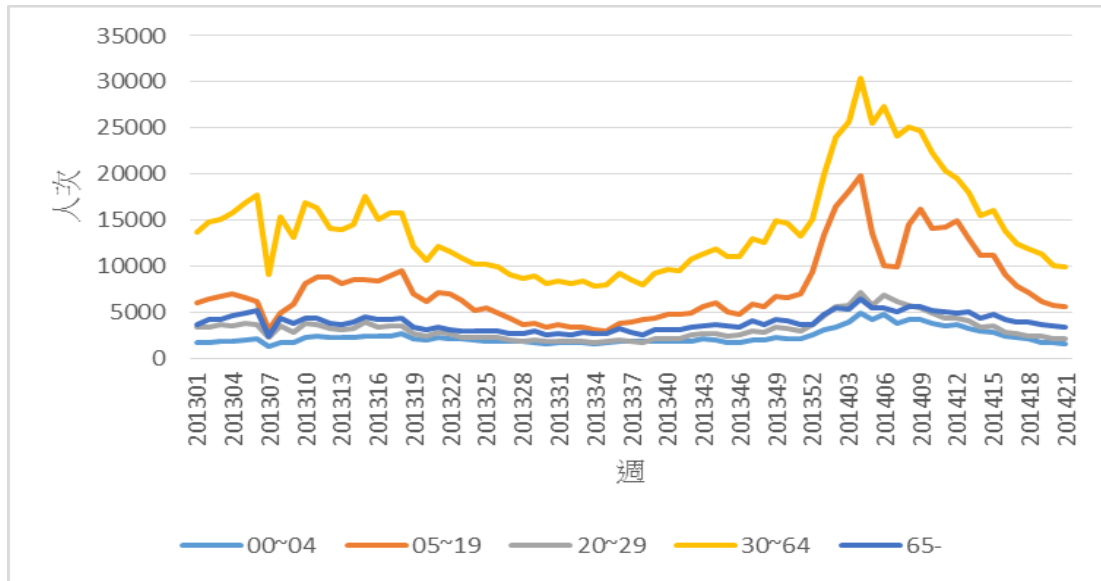


圖 5、健保流感分齡門診病例數

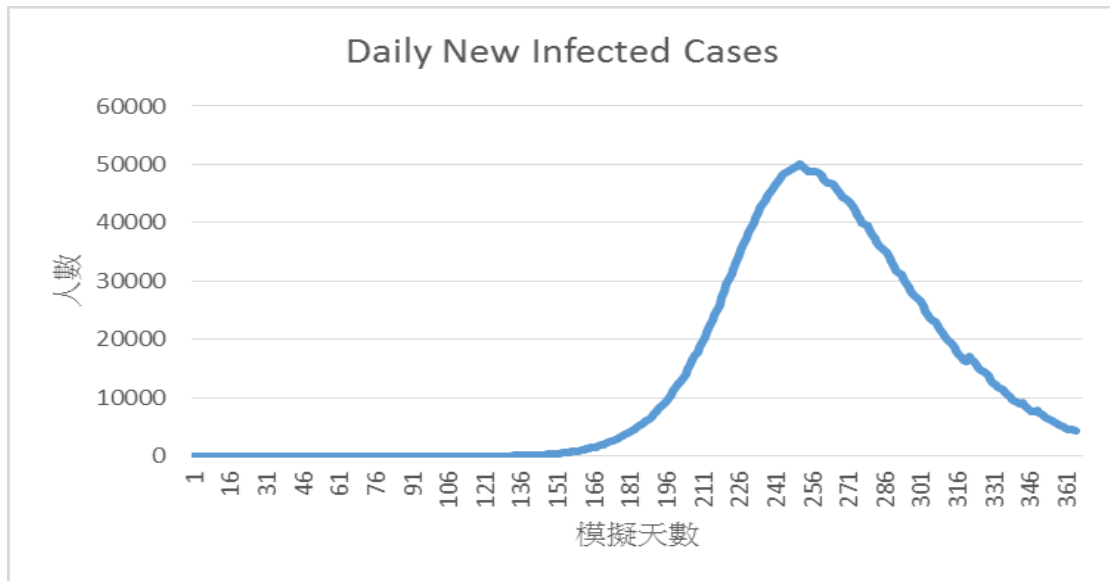


圖 6、疫情模擬之每日新增病例數

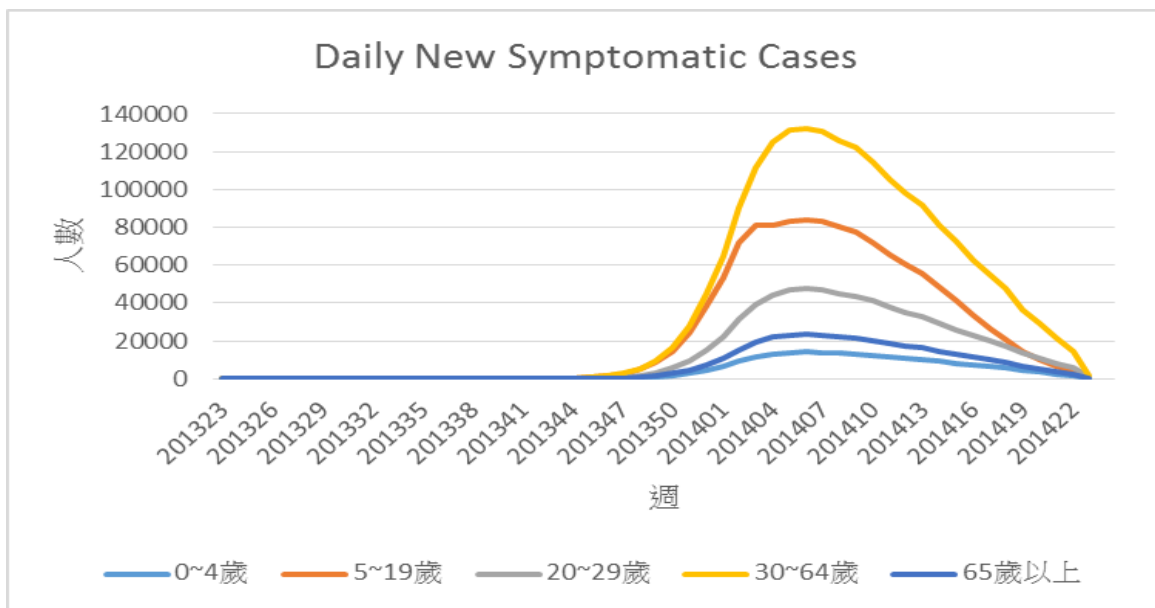


圖 7、疫情模擬之各年齡層每週新增有症狀病例數

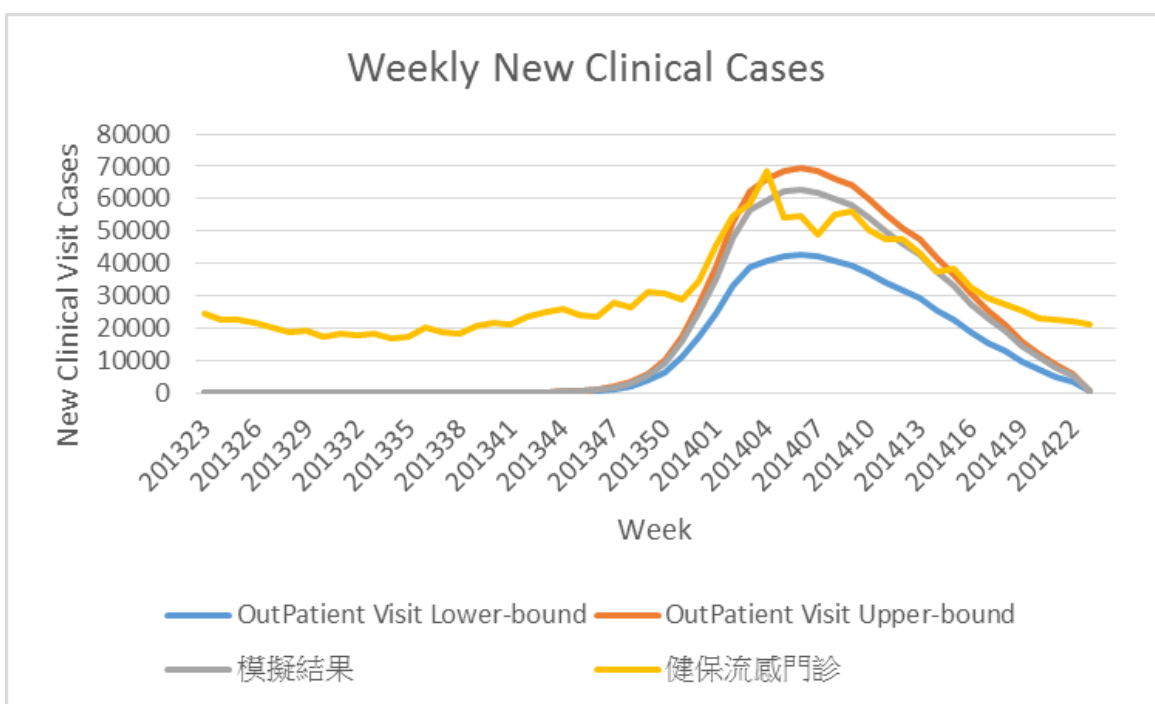


圖 8、模擬結果之每週流感門診數

日期	事件
April 28,2009	WHO 將 H1N1pdm 警戒為第四級，台灣政府也因應成立中央疫情指揮中心。
April 29,2009	針對由疫區起飛的班次作機場的發燒檢疫（成功率為 70%），並且鼓勵國際旅客有類流感者主動提出。預估可將入境檢疫成功率提升至 90%。
May 19,2009	在機場進行定量檢疫措施，並提出所有可疑病例，可將成功率降為 80%。
May 20,2009	輸入的 H1N1 確診病例，病患須被隔離且配合用抗流感藥物直到完全康復。
May 24,2009	出現第一個本土病例，由於加強接觸關係的追蹤和預防性投藥，遏止境內病毒的傳播，並且在接下來數周沒有出現新的病例。
June 19,2009	台灣疾管署預估本土的流感爆發已經開始。
August 1,2009	國家級抗病毒藥物開始配置行動，估計讓 60%的流感患者使用，並對其中 30%的 H1N1pdm 確診病例投抗病毒藥物 oseltamivir。
August 17,2009	加強國家級抗病毒藥物之配置。辨識 H1N1pdm 的能力升為 60%。
August 18,2009	學校停課政策開始。非藥物治療介入（NPI）策略不斷升級。
November 1,2009	國家疫苗配置開始。1,500 萬劑可供使用，以學齡兒童為第一優先。

表 1: H1N1pdm 介入措施之時間表。

	普查學齡前 人口數 ^A	普查學齡前 就讀數 ^B	普查學齡前 就讀比 ^{B/A}	幼兒園 數量 ^C	平均各園 學生人數 ^{B/C}
台北市	116,167	48,107	41.41%	721	66.72
新北市	209,210	83,288	39.81%	1,214	68.61
台中市	139,635	57,450	41.14%	768	74.80
台南市	85,561	37,493	43.82%	581	64.72
高雄市	133,681	55,980	41.88%	719	77.86
基隆市	17,012	6,489	38.14%	111	58.46
新竹市	30,155	11,982	39.73%	164	73.06
嘉義市	12,674	5,498	43.38%	80	68.72
宜蘭縣	20,880	9,068	43.43%	141	64.32
桃園縣	120,620	49,724	41.22%	608	81.78
新竹縣	33,356	13,701	41.08%	232	59.06
苗栗縣	26,802	10,831	40.41%	184	58.86
彰化縣	62,109	26,049	41.94%	386	67.48
南投縣	22,428	9,541	42.54%	192	49.69
雲林縣	32,137	13,383	41.64%	165	81.11
嘉義縣	22,320	9,496	42.54%	168	56.52
屏東縣	36,647	15,475	42.23%	320	48.36
台東縣	9,459	3,823	40.42%	129	29.64
花蓮縣	14,403	5,963	41.40%	139	42.90
澎湖縣	4,207	1,896	45.07%	28	67.71
連江縣	368	173	47.01%	7	24.71
金門縣	2,706	969	35.81%	25	38.76
全台統計	1,152,537	476,380	41.33%	7,082	67.26

表 2、幼兒園之統計資料

		Prevalence(人)	Symptomatic Cases		
			0-19 歲(人)	20-64 歲(人)	65 歲以上(人)
園 內 各 班 人 數	10 人	10,685,490	2,423,829	4,159,751	546,650
	15 人	10,696,953	2,424,247	4,160,425	546,449
	20 人	10,700,351	2,425,853	4,161,092	546,630
	25 人	10,701,129	2,425,880	4,161,385	546,588
	30 人	10,702,291	2,426,125	4,162,029	546,711

表 3、幼兒園班級人數不同之實驗

		病毒每日存活率	
		60%	70%
Peak Day(日)		58	58
Peak Value(人)		612,660	615,936
Symptomatic Cases (人)	0-19 歲	3,677,860	3,678,198
	20-64 歲	7,786,707	7,786,624
	65 歲以上	1,039,325	1,039,356

表 4、場所模式下病毒存活率不同之實驗

		小於 15 歲及 65 歲以上之家庭數 / 總家庭數		
		15 %	3.9 %	0.1 %
Transmission Probability	0.08	1.02	0.99	0.96
	0.09	1.15	1.12	1.11
	0.10	1.28	1.23	1.22

表 5、不同混居比例下的基本再生數

Transmission Probability = 0.09		小於 15 歲及 65 歲以上之家庭數/ 總家庭數		
		15 %	3.9 %	0.1 %
Symptomatic (%)	0-19 歲	30.99 %	29.57 %	29.12 %
	20-64 歲	56.22 %	60.83 %	62.26 %
	65 歲以上	12.79 %	9.60 %	8.62 %
Peak Day (日)		240	253	255
Peak Value (人)		149,663	117,487	105,817
Prevalence (人)		10,579,111	9,303,728	8,919,251

表 6、不同混居比例下的模擬結果

	過年開始後的天數						
	1	2	3	4	5	6	7
NY90-94	10,231	16,826	33,119	54,928	80,471	110,426	123,114
B 90-94	10,231	11,465	12,377	13,283	14,427	15,428	16,024
Relative ratio (NY90-94/B90-94)	1	1.47	2.68	4.14	5.58	7.16	7.68

表 7、平日與年節模式下的 new cases 比較

NY90-94：年節時間為模擬開始後的第 90 日至 94 日。

B90-94：Baseline 的第 90 日至 94 日。

Relative ratio：將同日的 NY90-94 / Baseline90-94。

		Outpatient Visits	
		Lower	Upper
Not at high risk	0-19 歲	16%	23%
	20-64 歲	4%	8.5%
	65 歲以上	4.5%	7.4%
High risk	0-19 歲	28.9%	40.3%
	20-64 歲	7%	14.9%
	65 歲以上	7.9%	13%

表 8、Outpatient Visits 比例

壹拾、附錄

1. 流感模擬系統建構概念整理

簡介

流感的發生無可避免，那麼在流感爆發期間能在短時間選擇效果最佳的防疫措施，以阻止流感蔓延及惡化就是重要的課題。

H1N1 新型流感(爆發於 2009 年)原始於墨西哥及美國西南部，為因應美墨之疫情，台灣行政院衛生署疾病管理局將此型流感納入第一類法定傳染病，醫療機構需於 24 小時內通報，且建置法定傳染病通報系統、即時疫情監視及預警系統和昆陽研究室建立的檢驗系統，並於桃園國際機場實施「機場出入境」管理措施。隨 H1N1 新型流感的落幕，藉此取得疫情之相關資料，進行國人生活習性及流感大流行之防備反映模擬實作經驗的學習。本研究透過中研院資訊所研發的流感模擬系統進行疫情防治策略或減緩措施作定量分析和效果評估，並

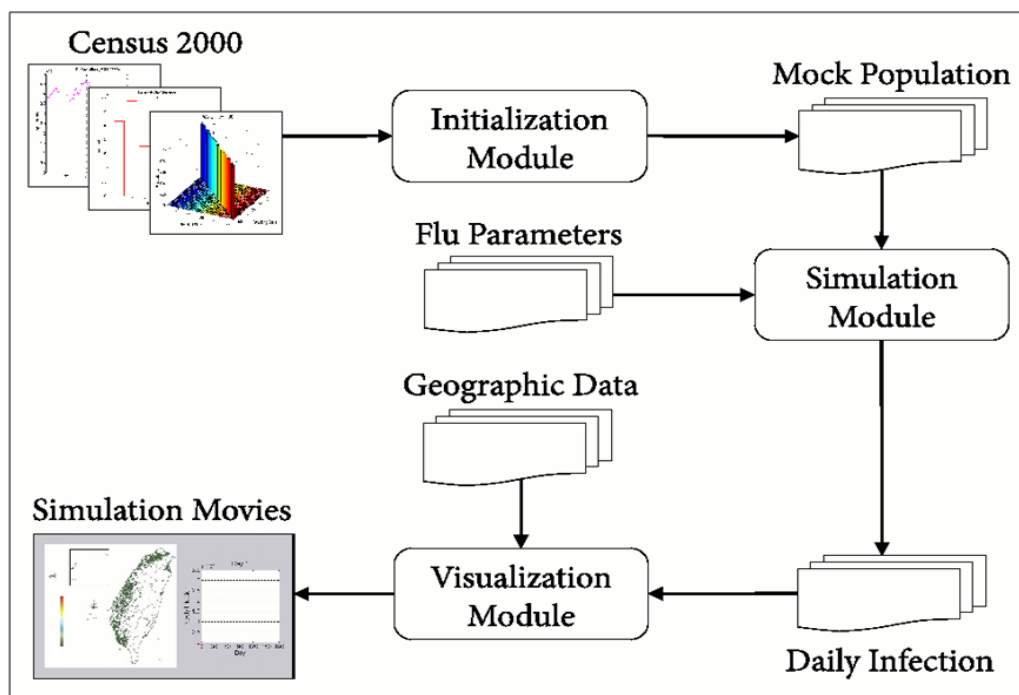


圖 1：流感模擬系統架構圖

將模擬結果與疫情資訊作迴歸分析，以其結果作為模擬參數設定上的修正，加強流感模擬系統的穩定性及準確性，提升模擬系統整體的功效。

流感模擬系統是複製 Dr. Longini 發表於 PNAS 期刊 (2006 年 4 月) 之研究成果並針對效能做提升，以便使用電腦程式來模擬及預測流感大流行期間可能發生之各種情況。以台灣 2,300 萬人口及 180 天大流行週期為基礎而進行之模擬，在一般的電腦上約需 4-5 分鐘。

流感模擬系統 (圖 1) 主要建構在個體的社會接觸群集 (Social Contact Group) 網絡上，模擬出代表台灣地區的人口；人口的特性包含家戶結構和基本資訊，系統建構初期這個部分的統計資料來源為 2000 年台灣地區的人口普查結果 (<http://www.stat.gov.tw/>)，取得普查結果後再依其特徵整理而得，後配合模擬模型來進行研究。流感疫情模擬系統對於流感的整體傳播趨勢及感染人數之評估均可提供合理的數據預測。國外已有不少成熟的流感相關研究，但直接將研究結果套入流感模擬系統，有著地區及生活習慣上不相容的疑慮，如學校結構模型等相關變數的設計，造成模擬結果的失真，導致模擬結果準確性下降，此為我們持續努力的方向。近年來因模擬系統基礎模組建構大致完成，故進行進階之模組建構，如防疫策略模組 (疫苗、抗病毒藥物、口罩...等)、天氣模組、時間精化模組...等。

模擬人口 (mock population)

本模擬系統最早是以 Dr. Longin 在 PNAS[1] 上的研究成果為藍本開始進行建構，後本團隊參酌台灣的社會狀況，設計出 10 個符合台灣社會狀況的接觸群集 (contact group): community、neighborhood、household cluster、household、workgroup、high school、middle school、elementary school、daycare center、playgroup；另對個體的年齡進行設計，配合上年齡共分成 10 個項目：0-5 歲、6-18 歲、19-29 歲、30-64 歲、65 歲以上。

模擬人口的個體皆含有自己的特徵 (年齡、性別、所在的接觸群集...等)，這些特徵來自於 2000 年人口普查的統計資料，但此統計資料已逾十年，因應社會及家庭結構型態的改變，適逢 2010 年人口普查的進行及此次資料的取得，本團隊已進行 mock population 的資料更新工作。

接觸群集的規模 PNAS 的設定如以下：每個 household 是由 1 至 7 人所組成，4 個 household 組成一個 household cluster，約 4 個 household cluster 組成一個 neighborhood (約 500 人)，一個 community 約有 2000 人。Workgroup 約為 20 人，一個 high school

平均有 155 人，middle school 平均有 128 人，elementary school 平均有 79 人，daycare center 平均容納 14 人。

模擬人口的接觸群集分成兩種：白天接觸群集和晚上接觸群集。個體在白天與夜晚的活動區域和接觸對象，可能有所不同；白天個體的活動為工作場所或學校，若無工作或輟學活動區域則為居家附近，對於白天時要前往學校或工作場所的個體，另外建立了 student flow 和 work flow 機制，讓個體可以按照自己的家庭所在位置、年齡…等，決定學校或工作的位置。晚上的接觸群集為個體的居住地。

依照上述的設定規則，將模擬人口的個體特徵（含白天和晚上所在的的接觸群集）作完善的定義，進行模擬時依照模擬人口的特徵進行接觸群集內的接觸傳染，並依接觸群集和個體年齡決定接觸的機率等。

接觸機率（contact probability）

個體間的接觸機率建構在個體的年齡及接觸行為發生的接觸群集內；受感染的個體（infectious person）與未受感染的個體（susceptible person）在接觸群集內進行接觸，這樣的接觸模式可依接觸群集 k 、infectious person 的年齡、susceptible person 的年齡決定此模式的接觸機率（contact probability, c_k ）。傳輸機率（transmission probability, P_{trans} ）為疾病的傳染力， P_{trans} 與基本再生數(basic reproductive number, R_0)有正相關。infectious person 與 susceptible person 在接觸群集內進行接觸，而 susceptible person 的被感染機率為「 $P_{trans} \times c_k$ 」。

圖 2 是一種 susceptible person 在某一日被傳染的機率；圖內紅色的個體為 infectious person，藍色的個體為要進行評估被傳染機率的 susceptible person。圖中顯示藍色的 susceptible person 與其他人接觸途徑有 4 種，分別已標示在圖內；各路徑的機率依序為 $p_{HH, 兒童 \rightarrow 成人}$ 、 $p_{ES, 兒童 \rightarrow 兒童}$ 、 $p_{CM, 兒童 \rightarrow 成人}$ 、 $p_{CM, 兒童 \rightarrow 兒童}$ ，計算藍色的 susceptible 個體在某日被傳染的機率即為

$$P = 1 - (1 - p_{HH, 兒童 \rightarrow 成人})(1 - p_{ES, 兒童 \rightarrow 兒童})(1 - p_{CM, 兒童 \rightarrow 成人})(1 - p_{CM, 兒童 \rightarrow 兒童})^2$$

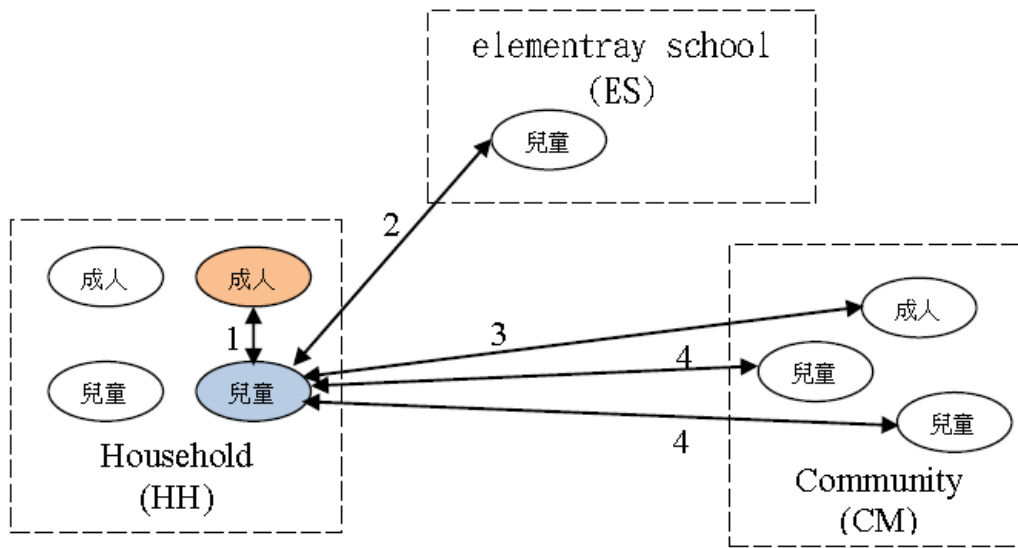


圖 2：接觸傳染示意圖

流感模擬系統建構之初是複製 Dr. Longini 在 PNAS 上的研究，接觸機率參數亦是使用該研究；後本團隊透過與社會學研究所合作的機會，研究計畫「類流感散佈的相關社會混合型態」，了解一般台灣民眾日常生活的社會活動型態，就此針對傳染病的擴散及交互作用作分析，將台灣地區的人群接觸參數化(表 1)。另外，收集各級學校之資料(如：學校位置、學校大小、學校層級...等)，精細建構符合台灣區的學校模型，反映地區各級學校在平日內部的可能傳播狀況和與學校週邊人群接觸的情況，以利後續針對學校施行之防疫策略的模擬與分析。

模擬演算法

實作 Dr. Longini 的研究後，我們欲降低模擬所花費的時間，於是進行了演算法的改良，使得模擬時間可以在一般電腦上只需花費 4-5 分鐘即可。原本的演算法如表 2，改良後的演算法為表 3、表 4。

PNAS – daily contact probabilities for different contact groups				Adjusted contact
家庭	兒童	兒童	0.6	0.59917347
	兒童	成人	0.3	0.49393783
	成人	兒童	0.3	0.49393783
	成人	成人	0.4	0.42410972
家庭群組	兒童	兒童	0.075	0.07302883
	兒童	成人	0.04	0.6633082
	成人	兒童	0.04	0.6633082
	成人	成人	0.05	0.03449835
Play group	兒童 0-4	兒童 0-4	0.35	0.03213790
Daycare center	兒童 0-4	兒童 0-4	0.15	0.01606895
小學	兒童 5-18	兒童 5-18	0.0435	0.03369182
中學	兒童 5-18	兒童 5-18	0.0375	0.03369182
高中	兒童 5-18	兒童 5-18	0.0315	0.03369182
工作場所	成人 19-64	成人 19-64	0.0575	0.05783422
鄰	任何人	成人 65+	0.00087	0.00087000
	任何人	成人 19-64	0.00058	0.00058000
	任何人	兒童 5-18	0.0002175	0.00021750
	任何人	兒童 0-4	0.0000725	0.00007250
里	任何人	成人 65+	0.0002175	0.0002175
	任何人	成人 19-64	0.000145	0.000145
	任何人	兒童 5-18	0.0000544	0.0000544
	任何人	兒童 0-4	0.0000181	0.0000181

表 1

軟體使用與硬體規格

流感模擬系統的建構需要運用到大量的統計資料，而統計資料是由人口普查…而生。從原始資料轉化成統計資料，依照原始資料的特性選擇適合的工具，目前系統已使用過 C 語言、C++ 語言、Perl…等。模擬系統的主體是以 C++ 語言所撰寫。

流感模擬系統的相關實驗是使用 dual Intel Xeon W5580, quad-cores, 3.20 GHz 的 CPUs、48GB DDR3 的記憶體上進行。每組實驗會進行 100 次的模擬，然後取平均值作為模擬結果。

```

foreach time period T do
  foreach infected individual I do
    update the status of I according to T
    if I is infectious then
      foreach individual S do
        if S is susceptible then
          foreach contact group G do
            if I and S are in the same group G then
              (1) Calculate the probability  $p_{IS}$ , that S is infected by I
              (2) Use a random number generator to decide whether S is infected
                  by I with a probability of  $p_{IS}$ 
              if S is infected then
                update the status of S
              end
            end
          end
        end
      end
    end
  end
end

```

表 2

```

foreach time period T do
  foreach infected individual I do
    update the status of I according to T
    if I is infectious then
      foreach contact group G that I is in do
        (1) Calculate the infection probabilities  $p_{IS}$  between I and all susceptible
            individual S in G
        (2) Use the Sieve algorithm below to decide all individuals in G to be
            infected by I
        (3) Update the status of newly infected individuals
      end
    end
  end
end

```

表 3

```

(1) Let  $p_{\max} = \max\{p_{IS}\}$  for all susceptible individual S in G
(2) Let N be the number of susceptible individuals in G
(3) Decide a tight bound K that is the upper bound of possible infected persons
    according to a binomial distribution with an inclusion probability  $p_{\max}$  and N
    trials
(4) Randomly pick K candidates from the group of susceptible individuals in G
foreach picked candidate b do
  use a random number generator to decide whether b is infected by I with a
  probability of  $p_{Ib}/p_{\max}$ 
end

```

表 4 : Sieve algorithm

2. 模擬系統內之幼兒園資料統計（幼兒園就讀比使用全台平均的41.33%）

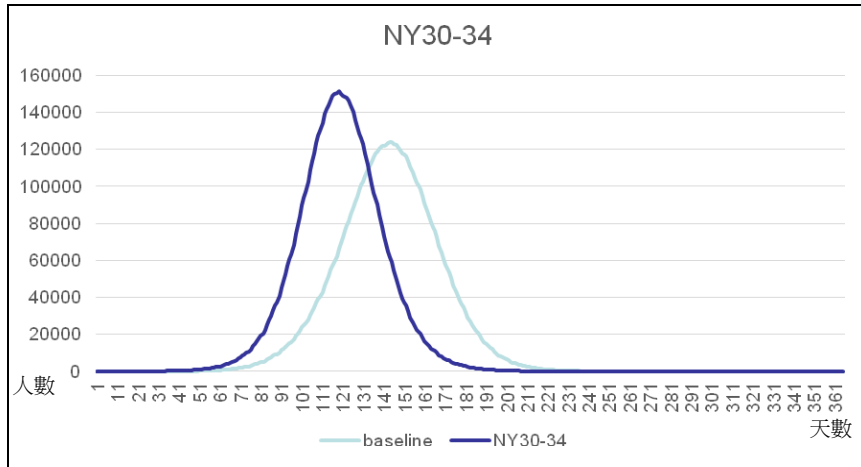
	模擬人口的學齡前人口數(1)	模擬人口的學齡前就讀數(2)	幼兒園數量(3)	平均各園學生數(4)
台北市	128,877	53,216	721	73.81
新北市	182,569	75,855	1,214	62.48
台中市	124,502	51,188	768	66.65
台南市	98,616	40,655	581	69.97
高雄市	136,946	56,602	719	78.72
基隆市	20,052	8,386	111	75.55
新竹市	19,348	8,045	164	49.05
嘉義市	12,227	5,038	80	62.97
宜蘭縣	20,918	8,640	141	61.28
桃園縣	89,703	37,286	608	61.33
新竹縣	22,607	9,397	232	40.50
苗栗縣	26,172	10,874	184	59.10
彰化縣	65,388	27,005	386	69.96
南投縣	23,852	9,971	192	51.93
雲林縣	36,712	15,077	165	91.38
嘉義縣	26,688	11,087	168	65.99
屏東縣	43,102	17,875	320	55.86
台東縣	9,283	3,855	129	29.88
花蓮縣	16,105	6,639	139	47.76
澎湖縣	2,941	1,257	28	44.89
連江縣	622	240	7	34.29
金門縣	2,330	929	25	37.16
全台統計	1,109,560	459,117	7,082	64.83

- (1)：個體年齡小於五歲者為學齡前兒童，六歲的個體有 2/3 的機會為學齡兒童（國民小學學齡兒童入學年齡之計算，以入學當年度九月一日滿六歲者）。
- (2)：全台學齡前兒童就讀幼兒園率為 41.33%。
- (3)：使用 102 年度之幼兒園名錄統計而得。
- (4)：為(2)/(3)

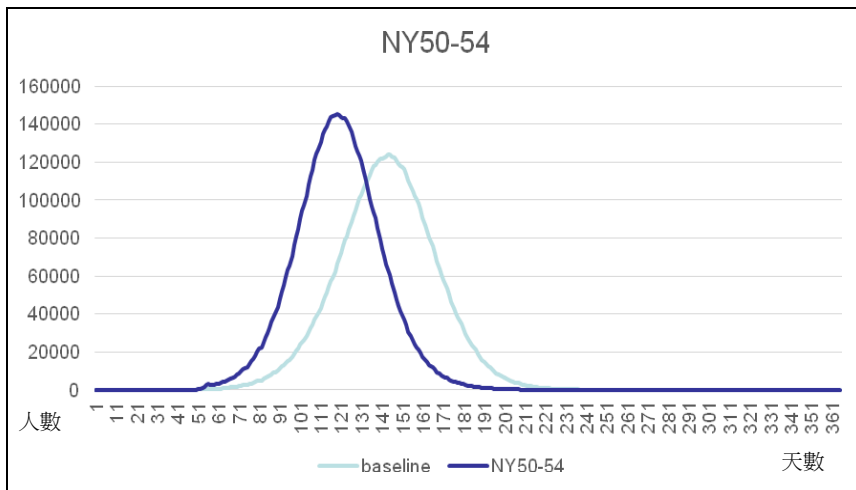
3. 99 年人口普查之家庭型態統計

型態	實地抽查數	加入擴大數處理	占全台家庭比例
夫妻	113,116	817,822	11.17%
夫妻及未婚子女	197,844	2,652,180	36.23%
夫（或妻）及已婚子女	65,419	554,893	7.58%
祖父母、父母、未婚子女	102,611	762,004	10.41%
夫婦及已婚子女	40,873	299,894	4.10%
祖父母及未婚孫子女	15,143	101,497	1.39%
有親戚關係	212,851	1,629,970	22.27%
無親屬關係	49,717	387,544	5.29%
未定義	12,557	18,272	1.31%
總計	921,221	7,319,909	100.00%

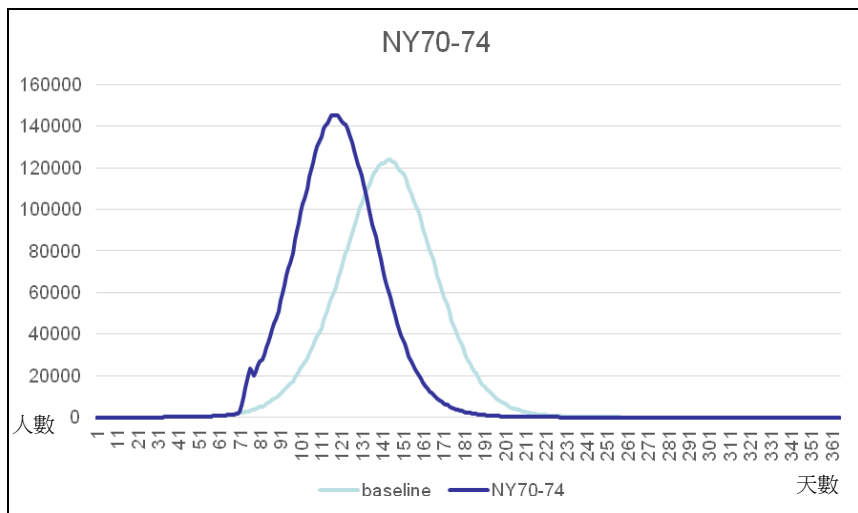
4. 團聚模式之實驗結果（每日新增有症狀病例圖）



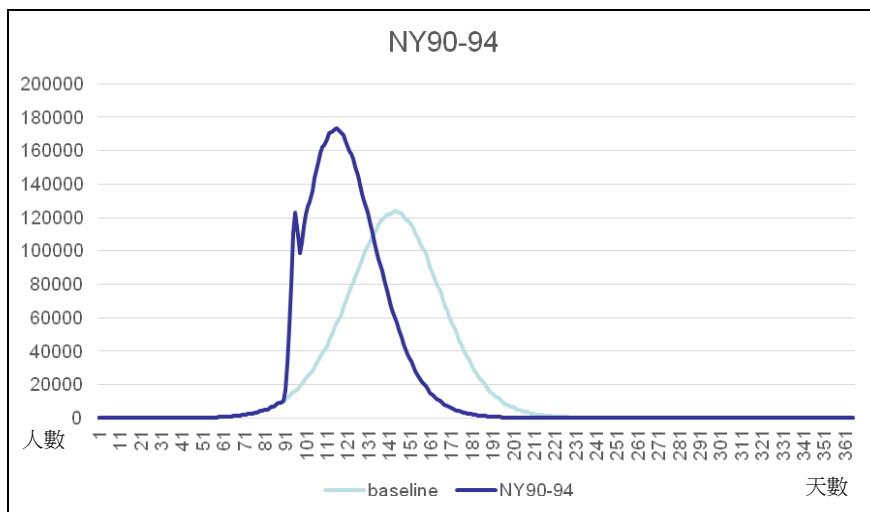
NY30-34 表年節時間為模擬開始後的第 30 日至 34 日。
baseline 表第 30 日至 34 日而沒有施行團聚模式。



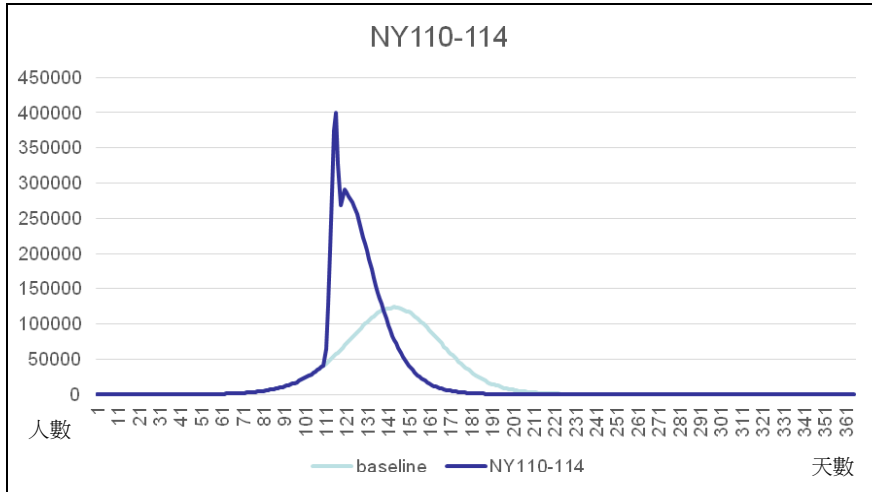
NY50-54 表年節時間為模擬開始後的第 50 日至 54 日。
baseline 表第 50 日至 54 日而沒有施行團聚模式。



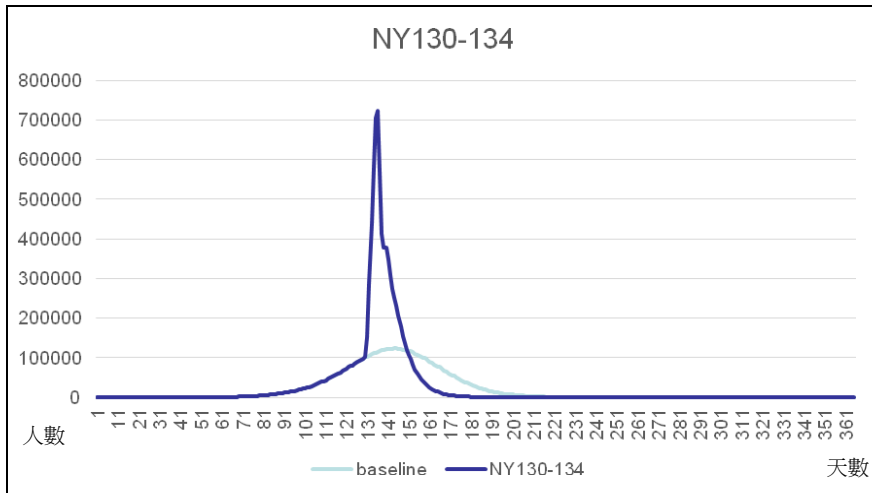
NY70-74 表年節時間為模擬開始後的第 70 日至 74 日。
baseline 表第 70 日至 74 日而沒有施行團聚模式。



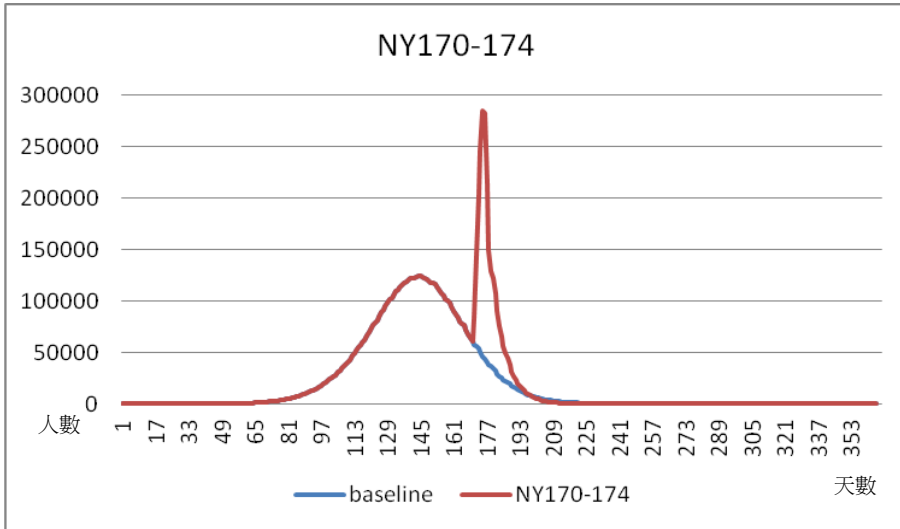
NY90-94 表年節時間為模擬開始後的第 90 日至 94 日。
baseline 表第 90 日至 94 日而沒有施行團聚模式。



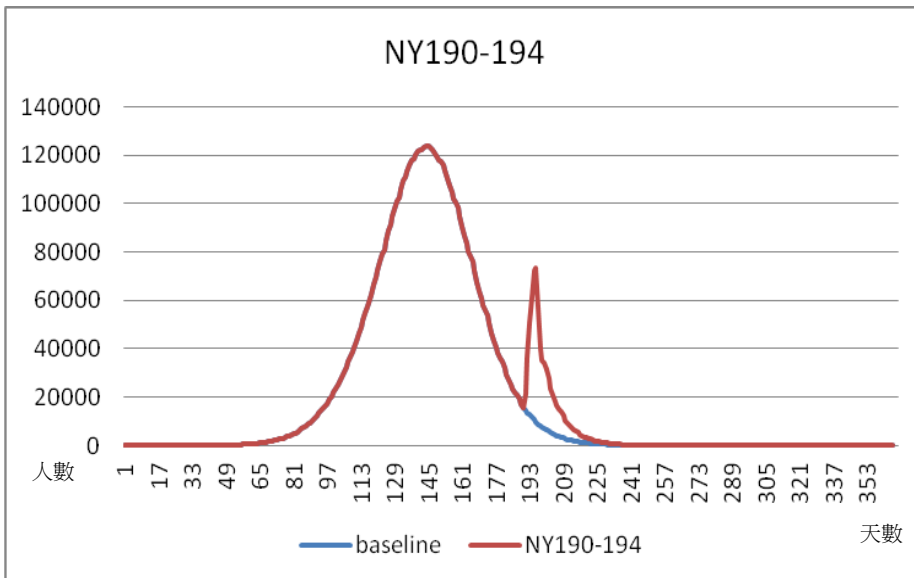
NY110-114 表年節時間為模擬開始後的第 110 日至 114 日。
baseline 表第 110 日至 114 日而沒有施行團聚模式。



NY130-134 表年節時間為模擬開始後的第 130 日至 134 日。
baseline 表第 130 日至 134 日而沒有施行團聚模式。



NY170-174 表年節時間為模擬開始後的第 170 日至 174 日。
baseline 表第 170 日至 174 日而沒有施行團聚模式。



NY50-54 表年節時間為模擬開始後的第 50 日至 54 日。
baseline 表第 150 日至 154 日而沒有施行團聚模式。

5. 團聚模式之實驗結果（每日新增有症狀病例表）

	過年開始後的天數						
	1	2	3	4	5	6	7
NY30-34	26.6	41.6	84.7	140.7	218.5	302.7	363.1
B 30-34	26.6	28.9	32.7	34.8	39.5	44.8	49.2
Relative ratio (NY30-34/B30-34)	1	1.43	2.59	4.04	5.53	6.37	7.37

NY30-34 表年節時間為模擬開始後的第 30 日至 34 日。

B30-34 表 Baseline 的第 30 日至 34 日。

Relative ratio 表將同日的 NY30-34 / Baseline30-34。

	過年開始後的天數						
	1	2	3	4	5	6	7
NY50-54	228.2	352.1	687.6	1,171.6	1,810.0	2,551.3	3,029.7
B 50-54	228.2	250.5	281.6	306.4	318.3	364.9	436.7
Relative ratio (NY50-54/B50-54)	1	1.41	2.48	3.82	5.69	6.99	6.94

NY50-54 表年節時間為模擬開始後的第 50 日至 54 日。

B50-54 表 Baseline 的第 50 日至 54 日。

Relative ratio 表將同日的 NY50-54 / Baseline50-54。

	過年開始後的天數						
	1	2	3	4	5	6	7
NY70-74	1,812	2,873	5,592	9,489	14,296	20,066	23,541
B 70-74	1,812	1,999	2,177	2,433	2,609	2,732	3,046
Relative ratio (NY70-74/B70-74)	1	1.44	2.57	3.9	5.48	7.35	7.73

NY70-74 表年節時間為模擬開始後的第 70 日至 74 日。

B70-74 表 Baseline 的第 70 日至 74 日。

Relative ratio 表將同日的 NY70-74 / Baseline70-74。

	過年開始後的天數						
	1	2	3	4	5	6	7
NY90-94	10,231	16,826	33,119	54,928	80,471	110,426	123,114
B 90-94	10,231	11,465	12,377	13,283	14,427	15,428	16,024
Relative ratio (NY90-94/B90-94)	1	1.47	2.68	4.14	5.58	7.16	7.68

NY90-94 表年節時間為模擬開始後的第 90 日至 94 日。

B90-94 表 Baseline 的第 90 日至 94 日。

Relative ratio 表將同日的 NY90-94 / Baseline90-94。

	過年開始後的天數						
	1	2	3	4	5	6	7
NY110-114	40,607	64,222	126,727	204,344	286,585	374,110	400,529
B 110-114	40,607	42,977	46,520	48,996	51,530	54,844	57,343
Relative ratio (NY110-114/B110-114)	1	1.49	2.72	4.18	5.56	6.82	6.98

NY110-114 表年節時間為模擬開始後的第 110 日至 114 日。

B110-114 表 Baseline 的第 110 日至 114 日。

Relative ratio 表將同日的 NY110-114 / Baseline110-114。

	過年開始後的天數						
	1	2	3	4	5	6	7
NY130-134	101,072	152,778	286,752	440,216	578,908	706,054	724,490
B 130-134	101,072	102,727	105,520	109,239	111,087	113,014	115,675
Relative ratio (NY130-134/B130-134)	1	1.49	2.72	4.03	5.21	6.25	6.26

NY130-134 表年節時間為模擬開始後的第 130 日至 134 日。

B130-134 表 Baseline 的第 130 日至 134 日。

Relative ratio 表將同日的 NY130-134 / Baseline130-134。

	過年開始後的天數						
	1	2	3	4	5	6	7
NY170-174	60716	83121	143414	202760	245624	284613	282408
B 170-174	60716	57794	55649	53713	50361	46372	43297
Relative ratio (NY170-174/B170-174)	1	1.44	2.58	3.77	4.88	6.14	6.52

NY170-174 表年節時間為模擬開始後的第 170 日至 174 日。

B170-174 表 Baseline 的第 170 日至 174 日。

Relative ratio 表將同日的 NY170-174 / Baseline170-174。

	過年開始後的天數						
	1	2	3	4	5	6	7
NY190-194	2810	3679	6312	8850	10748	12869	13258
B 190-194	2810	2528	2314	2124	1965	1839	1688
Relative ratio (NY190-194/B190-194)	1	1.45	2.73	4.17	5.47	7	7.86

NY190-194 表年節時間為模擬開始後的第 190 日至 194 日。

B190-194 表 Baseline 的第 190 日至 194 日。

Relative ratio 表將同日的 NY190-194 / Baseline190-194。

6. Incubation period 和 Latency period 天數的機率分佈

依據下表 incubation period 和 latency period 天數的分配：incubation period 的期望值為 1.9 日 ($1 \times 0.3 + 2 \times 0.5 + 3 \times 0.2$)。團聚模式進行時，因家庭結構改變（由平日的家庭改變成年節家庭），而新增為有症狀之病例會依據下表之機率分配陸續在團聚模式開始進行後產生。

Incubation (Latency) period	1(1)日	2(1)日	3(2)日
Probability	0.3	0.5	0.2

7. 場所傳染模式之參數設定

```
# Description:
# this configure file is the setting of parameters in reservoir model.
# in the configure file, there are 4 lines in it;
#   line 1 : the model's switch.
#           if turn on the switch, then the setting is 'T';
#           o.w. turn off is setting in 'F'.
#   line 2 : the number of the virus that infectious throw to reservoir, the number
#           should be in [0-100000].(by age group, c0 to a2)
#   line 3 : the ratio of susceptible person contact with reservoir and get sick.(by
#           mixinggroup,
#           cm, nb, cl, hh, pg, dc, es, ms, hs, wg, ws, sc)
#
# File Format:
#   T
#   300 250 200 100 100
#   0.001 0.002 0.008 0.03 0.02 0.02 0.01 0.01 0.01 0.01 0.005 0.01
#
#   F
#   880 880 450 450 450
#   0.0002175, 0.00087, 0.075, 0.6, 0.35, 0.15, 0.0435, 0.0375, 0.0315, 0.0575,
#   0.0000544
```

8、103 年度科技研究計畫執行工作表

103 年	預定執行事項	實際執行進度
一月	<ol style="list-style-type: none"> 1. 閱讀相關於模擬系統實作其他傳染病的研究文章。 2. 從有關單位尋找並收集幼兒園資料。 3. 針對現有模擬系統作細部修改，並研討將新的場所資訊匯入之工作項目。 4. 執行疾管署交付之任務。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 閱讀相關於模擬系統實作其他傳染病的研究成果。 2. 蒐集相關於幼兒園之資料，並處理與統計 99 年人口普查資料之學齡前兒童就讀幼兒園之相關資料。 3. 研討新增場所的環境參數所需更動的系統模組。 4. 執行疾管署交付任務(春節期間流感疫情模擬預測)。
二月	<ol style="list-style-type: none"> 1. 閱讀相關於模擬系統實作其他傳染病的研究文章。 2. 從有關單位尋找並收集幼兒園資料。 3. 對系統更新之模組架構設計進行探討。 4. 執行疾管署交付之任務。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 閱讀相關模擬系統實作他項傳染病之研究，並針對疾病特徵與該研究作討論。 2. 訂定幼兒園模型進行的方向，及資料蒐集之方向及策略。 3. 對本年度預定進行的模組架構進行討論。 4. 執行疾管署交付任務(春節期間流感疫情模擬之內容檢討與檢驗)。
三月	<ol style="list-style-type: none"> 1. 對所收集的幼兒園資料進行分析與整理。 2. 家庭型態分析與各類家庭統計。 3. 對系統更新之模組架構設計進行探討。 4. 執行疾管署交付之任務。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 將取得的幼兒園資料進行資料轉換。 2. 進行 2010 年人口普查之家庭型態分析，並針對各類家庭作數量及特殊的統計。 3. 對系統新增模組之架構進行探討，並針對現有系統作模組整合工作的準備。 4. 執行疾管署交付任務。
四月	<ol style="list-style-type: none"> 1. 對所收集的幼兒園資料進行分析與整理。 2. 收集並研讀外國對家庭型態研究之文章。 3. 執行疾管署交付之任務。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 將取得的幼兒園資料進行分析與整理。 2. 針對家庭型態與傳染病的相關研究進行閱讀及討論。 3. 執行疾管署交付之任務。
五月	<ol style="list-style-type: none"> 1. 設計幼兒園模組架構。 2. 場所模組需求設定及初步設計概念 3. 建構三代同堂或隔代教養模式設計。 4. 執行疾管署交付之任務。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 進行幼兒園模組之架構設計 2. 進行訂定場所模組之設計方向。 3. 建構可調式家庭型態比例之模組設計。 4. 撰寫期中報告。 5. 執行疾管署交付之任務。

六月	<ol style="list-style-type: none"> 1. 實作幼兒園。 2. 歸納場所設計模組所用之參數。 3. 初步進行三代同堂與隔代教養模式的實驗 4. 撰寫期中報告。 5. 執行疾管署交付之任務。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 進行幼兒園模組之初步架構。 2. 歸納場所模組設計所用之參數列表。 3. 進行初步可調式家庭結構模組之實驗。 4. 撰寫期中報告。 5. 執行疾管署交付之任務。
七月	<ol style="list-style-type: none"> 1. 實作幼兒園。 2. 場所模組之設計流程。 3. 針對三代同堂與隔代教養模式的實驗進行結果分析，並針對參數做調整。 4. 執行疾管署交付之任務。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 進行幼兒園模組之建構。 2. 擬訂場所模組之設計流程。 3. 針對初步可調式家庭結構模組之實驗進行結果分析及參數調整，並對模組結構作進一步的改進。 4. 執行疾管署交付之任務。
八月	<ol style="list-style-type: none"> 1. 實作幼兒園。 2. 實作場所模組。 3. 加入歲數差距的概念到三代同堂與隔代教養的模式 4. 執行疾管署交付之任務。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 進行幼兒園模組之建構。 2. 進行場所模組之建構。 3. 針對可調式家庭結構模組進行改良。 4. 執行疾管署交付之任務。
九月	<ol style="list-style-type: none"> 1. 實作場所模組。 2. 進行系統測試與驗證。 3. 進行家庭型態模式之實驗設計 4. 執行疾管署交付之任務。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 進行場所模組之實作。 2. 進行幼兒園模組之建構。 3. 進行可調式家庭型態模組進行改良。 4. 執行疾管署交付之任務。
十月	<ol style="list-style-type: none"> 1. 進行場所模型的效果評估 2. 進行幼兒園模行的效果評估 3. 進行家庭型態相關之實驗。 4. 執行疾管署交付之任務。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 進行場所模組的實作工作，及效果測試 2. 進行幼兒園模組的建構，及模組驗證 3. 進行調整家庭型態的相關實驗 4. 準備疾管署參訪會議的工作 5. 執行疾管署交付之任務
十一月	<ol style="list-style-type: none"> 1. 模擬系統之效能評估及參數調整。 2. 撰寫期末報告。 3. 執行疾管署交付之任務。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 進行場所模式實驗 2. 進行幼兒園相關實驗 3. 撰寫期末報告
十二月	<ol style="list-style-type: none"> 1. 模擬系統之效能評估及參數調整。 2. 撰寫期末報告。 3. 執行疾管署交付之任務。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 撰寫期末報告 2. 進行整體系統轉移工作

計畫重要研究成果及具體建議

(本資料須另附乙份於成果報告中)

計畫名稱：流感模擬系統之進階研究

主持人：王大為

計畫編號：MOHW103-CDC-C-114-122106

1.計畫之新發現或新發明

- 1.1 模擬系統中建構了幼兒園模型。
- 1.2 模擬系統中除了人另增加了傳染窩這個觀念，來模擬環境與人的互相影響。
- 1.3 建構了調整家庭結構的方式。

2.計畫對民眾具教育宣導之成果

無

3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

Agent-based 疾病模擬系統應為防疫體系的一員，如何保持這樣的能量值得疾管署思量。