

計畫編號：DOH95-DC-1026

行政院衛生署疾病管制局九十五年度科技研究發展計畫

建立時間-空間擴散動態模型
評估登革熱流行的
空間危險區域與防疫策略

研究報告

執行機構：國立台灣大學

計畫主持人：蘇明道

研究人員：金傳春(協同)、溫在弘、謝心怡

執行期間：95年 1月 1日至 95年 12月 31日

* 本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見 *

目 錄

摘要.....	1
Abstract	3
一、前言:(含研究問題的背景、現況與研究目的).....	4
二、材料與方法	13
三、結果	21
四、討論	35
五、結論與建議	36
六、本年度重要成果與具體建議	37
七、參考文獻	42
八、圖表	44

圖 目 錄

圖 1 空間擴散之各種型態	49
圖 2 雌蚊重量與所需血液之關係圖	49
圖 3 兩種不同時間特性的流行曲線	50
圖 4 地理加權矩陣的示意圖	50
圖 5 時間風險特性之空間分佈	51
圖 6 各種不同程度空間風險的示意圖	52
圖 7 整合時間特性之疫病空間風險地圖	52
圖 8 各種不同風險型態的空間分佈	53
圖 9 各風險型態的流行病曲線	53
圖 10 風險型態(E)和(G)登革熱與登革出血熱的流行病曲線	54
圖 11 登革熱累積病例與病媒蚊分佈的空間關係(2002 年)	55
圖 12 登革熱累積病例與病媒蚊密度的散佈圖(2002 年)	55
圖 13 病媒蚊密度對登革熱累積病例的邊際效應(2002 年)	56
圖 14 不同時間延遲之迴歸模式的 R-square	57
圖 15 不同時間延遲下溫度對登革熱病例發生的邊際影響	57
圖 16 各年度(2003-2005)高雄地區登革熱的流行延時(β)空間分佈	58
圖 17 各年度(2003-2005)高雄地區登革熱的傳播強度(γ)空間分佈	58

表 目 錄

表 1 不同時間特性的風險指標	44
表 2 各種流行的風險型態與防疫上可能的解釋	45
表 3 氣象資料與登革熱確定病例在各不同時間延遲的迴歸分析 ...	46
表 4 各風險型態的臨界風險指標值	47
表 5 各風險型態之區域地理特性 病例數與評估指標	48

摘要

以往描述疾病流行的趨勢，多應用流行病曲線(epidemic curve)或疾病地圖(disease mapping)分別描述疾病在時間與空間維度發展的趨勢，而時間與空間維度的趨勢無法同時整合於同一個分析平台，因此在流行病的趨勢研判上，無法有效評估流行的型態，哪裡的流行期特別久，或哪裡的病例經常發生，但卻未造成大流行等。鑑於此，本研究建立疾病傳播動態過程的時間-空間指標，包括：(1)疾病發生機率()用於疾病發生的頻繁性。該指標可描述疾病是經常性發生還是偶爾零星發生；(2)流行波的時間延時()用於疾病發生的連續性。疾病一旦發生後，是很快結束，亦或持續一段很長的時間，這項指標可以用於評估防疫策略是否奏效；(3)傳播強度()用於疾病在某個時間的嚴重程度等，並整合「空間自相關理論」分析疫病流行的動態過程，透過定義不同空間危險程度的區域，將更有助於疫情擴散趨勢的掌握與提升防疫資源分派的效能。

同時，透過這些資料來分析造成疫病流行所需要的氣象因素與病媒蚊密度，其結果發現氣象因素對當週及之後的一個月內病例發生的影響並不顯著，但發生高溫或降雨等後的一個月後，對於病例發生則有顯著的影響，且其影響程度甚至持續兩至三個月左右。另外，本研

究採用地理加權迴歸模式(Geographically Weighted Regression, GWR)分析發現某些地區病媒蚊密度對於病例具有負向的關連性，亦即該地區的病媒蚊密度不高，但累積病例數卻很高，這可表示該區人口聚集且流動頻繁，亦或患者可能從鄰近疫區感染後回到該區域。

最後，本研究從流行時間與空間聚集程度的觀點，配合人口分佈特性，建立其登革出血熱的預警指標：在人口密度大於 20,000 人/km² 以上的地區，僅需流行延時(β)=2.13 或傳播強度(γ)=3.07 以上，兩者條件其一成立，就可能爆發登革出血熱疫情。而在人口密度低於 3,000 人/km² 的區域，若要造成嚴重的出血熱的流行，需同時具備流行延時(β) = 2.08 以及傳播強度(γ) = 2.19。該預警指標以 2003-2005 年的病例資料進行驗證與比較，作為提供制訂防疫措施的參考依據。

關鍵字：登革熱/登革出血熱、空間擴散、預警指標

Abstract

This study proposed a novel spatial-temporal approach to focusing on: (1) probability of case-occurrence (α) - how often these uneven cases occur, (2) epidemic duration (β) - how long these cases persist, and (3) transmission intensity (γ) - how significant cases occur in consecutive periods across the study area. These temporal risk indices were integrated into a measure of spatial autocorrelation to evaluate local risk patterns of dengue cases of an epidemic that struck Kaohsiung, Taiwan in 2002. Mapping the duration and intensity of an epidemic identified more risk areas than using incidence rate alone. Further analysis found that this severe epidemic, characterized by numerous dengue hemorrhagic fever (DHF) cases, occurred in urban sites shown either by longer epidemic duration (> 2.13 weeks/wave) or by more intense transmission (> 3.07 dengue cases /10,000 population-at-risk /wave) in places with higher population density ($> 23,000$ persons/km²) even though low annual incidence rate (< 8.31 dengue cases /1,000 population-at-risk) was found. In contrast, both long duration and high intensity were required for the emergence of more DHF cases in lower population density areas ($< 3,000$ persons/km²). Interventions designed to reduce the duration of each possible occurring outbreak plus halting transmission together should effectively contain epidemics of DHF.

Keywords: Dengue Fever/Dengue Hemorrhagic Fever, Spatial Spread, Early Warning Index

一、前言：(含研究問題的背景、現況與研究目的)

(1) 研究背景與現況

了解傳染病的傳播途徑 (mode of transmission) 是疫病調查的重要工作，同時也是決定防治策略的影響因素之一。許多重要的傳染病透過長期的流行病學研究與疫情分析，已可以確定其傳染途徑，例如流行性感冒或麻疹大都透過空氣傳染，亦即與病患的接觸率越高，則被傳染的機會亦越高；如日本腦炎或登革熱等，因係透過特定的病媒蚊攜帶其病毒而造成該疾病的傳播與流行，因此一旦在病媒蚊密度過高之地區出現感染者，則易造成此類疾病之流行。

由於傳染病防治成敗的重要關鍵在於能否「破壞或中斷其傳染途徑」，因此衛生單位針對不同傳染途徑的疾病，則有不同之因應措施與防治策略。例如在蟲媒傳染病 (vector-borne diseases) 中，常透過控制蟲媒族群的密度 (例如：噴藥或滋生源清除)，來降低流行地區的致病危險度；而在致病率高的空氣或接觸傳染疾病 (air-borne or contagious diseases)，則透過與隔離病患來阻隔病毒的持續蔓延。因此了解疾病之傳染途徑後，防疫衛生人員必須評估：一旦某種傳染病爆發流行，應利用何種方式來破壞或中斷其傳染途徑，方能夠有最佳的防治成效。以施打疫苗的策略為例，藉由透過施打疫苗能夠提高

群體免疫力，但這種方式需要長時間疫苗之研發、與大量疫苗製程經費的投入以及衛生教育鼓勵大眾施打等社會成本。再者，由於傳染病的發生與流行，和當地的生活環境與社會經濟條件均有相當之關係，國外有效的防治經驗，也僅能當作策略擬定之參考；以往有效之防治策略大都透過幾次當地大規模流行之防治成敗實務經驗，逐漸累積與修正而成。但是一些致病率高的傳染病，沒有一個地區能承受幾次大規模的流行。因此本研究建立描述疾病傳播動態過程的時間-空間指標，評估其各種時間特性來偵測空間危險區域，以供防疫人員則可了解各種不同的防治策略對控制疾病擴散的成效，進一步提高疫情控制的效能。

(2) 研究目的

在描述疾病流行的趨勢，多應用流行病曲線(epidemic curve)或疾病地圖(disease mapping)分別描述疾病在時間與空間維度發展的趨勢，而時間與空間維度的趨勢無法同時整合於同一個分析平台，因此在流行病的趨勢研判上，無法有效評估流行的型態，哪裡的流行期特別久，或哪裡的病例經常發生，但卻未造成大流行等。鑑於此，本研究將根據流行空間與時間趨勢的特性，定義各種不同觀點的風險指標作為疫病擴散與防疫策略評估之依據，量化描述疫病流行的動態過

程，並應用該計量模式來檢討造成該次大流行的可能原因，同時，透過這些資料來分析造成疫病流行所需要的環境情況與機率，建立以證據為基礎的疫病監測 (evidence-based surveillance) 預警臨界值，並以 2003-2005 年的病例資料進行驗證與比較，作為提供疾病管制單位進行防疫措施的參考依據。

(3) 相關文獻回顧

(a) 傳染病擴散與空間資訊：

地理學者 Cliff 於 1981 年將空間的擴散結構分成四種類型：擴展型 (Expansion)、移位型 (Relocation)、接觸型 (Contagious) 以及階層型 (Hierarchical) 等；擴展型係描述由特定的來源向外擴散，例如森林大火的蔓延趨勢；移位型則是擴散的來源中心亦隨著時間而有所移動，例如人口或族群的遷徙等；接觸型則表示擴散來源中心鄰近的地區受到來源中心的影響，例如藉由空氣傳播的傳染病，病患周圍的地區，其受到感染的危險度則相對提高；最後為階層型擴散方式，係由特定的社會結構或自然環境擴散至另一個社會結構或自然環境，例如，時尚流行資訊的傳遞過程，一般均由各個大都會開始，再蔓延至其他較小的都會，最後才逐漸影響其城鎮或鄉村等。四種類型的擴散趨勢如圖 1 所示。

傳染病的擴散型態幾乎是四種擴散類別的混合型，但若分析哪一種擴散型態所佔有的比例較大，將有助於採取有效的防治策略。例如對「擴展型」必須對於感染來源(source of infection)加以控制；「移位型」則必須提高掌握疾病擴散路徑的趨勢；「接觸型」必須加強病患的隔離，減少可感受宿主與病患接觸的機率；「階層型」則針對可能造成流行的特殊地區或族群，加以防疫控制。利用空間資訊對於傳染病擴散的瞭解與控制，起源於西元 1854 年在英國倫敦爆發大規模的霍亂(cholera)流行， John Snow 將因霍亂致死的病例位置徒手繪製於地圖上，再經由比較各抽水站之空間分布位置，結果發現所有的死亡病例位置與「百老街抽水站」(Broad Street Water Pump) 的距離均相當近，因此懷疑「百老街抽水站」來自泰晤士河下游的水源受污染是導致這次霍亂流行之主因。所以建議當局封閉這個受污染之抽水站，終於順利控制住霍亂流行之疫情。Pyle (1969) 研究美國的霍亂流行中，研討都市規模的大小與指標病例(index cases) 的發病日期的關聯性，發現都市規模越大則指標病例的發病日期則越早，因此有都市規模大的地區逐漸往都市規模小的地區擴散，呈現階層式的擴散趨勢；Mayer (1976) 以西非的霍亂傳染途徑，透過時間與空間的擴散研究，將十多年來的霍亂傳染資料，區分成初期、興盛期、末期，

分別研討其擴散的情形；Gould (1991) 的愛滋病擴散研究中亦發現其擴散趨勢有大都市中心向較小的城鎮蔓延之趨勢，呈現階層式的擴散趨勢。Cliff 在麻疹擴散的研究中，亦證明其擴散趨勢包括接觸型與階層型的現象。從上述文獻可知，早期由於缺乏擷取、分析與管理這些地理空間資訊之硬體及軟體工具，無法有效掌握環境的空間變異，因此關於地理擴散之文獻大多是定性的描述，而甚少定量的空間模擬與分析 (Box, 1999)。

(b) 病媒蚊 - 宿主互動的數學模式

病媒蚊傳染的通式

Ross-Macdonald Model (1957) 係最早建立以病媒蚊攜帶病毒而造成宿主疾病傳播的動態模型，如式(2-8)與式(2-9)，並仍廣泛沿用迄今 (Koella, 1991)。該模型基於三個基本假設：(1) 人群宿主尚未存在疫苗；(2) 病媒蚊以隨機的方式叮咬宿主；(3) 人群宿主與病媒蚊的族群均為均質 (homogeneous) 分布。Anderson et al (1980) 推導該模型之「基本傳播值 (basic reproductive number), R_0 」，如式(2-10)所示，「基本傳播值」定義為「具傳染力之宿主」傳染給「具感受性的宿主」的人數比例；若 $R_0 > 1$ ，則表示平均「具傳染力之宿主」可再傳染給一個以上的「具感受性的宿主」，因此若 R_0 越大，則造成流行的規模

就越大；反之，若 $R_0 < 1$ ，表示雖仍有病例，但已不至於造成流行。

由上述可知，當 $R_0 = 1$ 時，則是造成流行的臨界狀況，可推導出疾病流行的臨界值 (threshold value)，作為疫病控制的參考指標 (Aron, 1985)。Aron (1988) 修正該模型，考慮疫苗介入對瘧疾傳染的防治影響，評估提高群體免疫力 (herd immunity) 對瘧疾控制的成效。

$$\frac{dX}{dt} = \left(ab \frac{M}{N} \right) y(1-X) - \gamma X \quad \dots\dots\dots \text{式(1-1)}$$

$$\frac{dY}{dt} = aX(1-Y) - \mu Y \quad \dots\dots\dots \text{式(1-2)}$$

$$R_0 = \frac{mab_1b_2e^{-\mu T}}{\mu\gamma} \quad \dots\dots\dots \text{式(1-3)}$$

- | | |
|------------------------|--|
| X ：被感染人群宿主的比例 | b ：每次叮咬造成病毒傳染的比例 |
| Y ：被感染雌性病媒蚊的比例 | B_1 ：已感染宿主對病媒蚊造成的傳染率 |
| N ：人群宿主總數 | b_2 ：可感染宿主的比例 |
| M ：雌性病媒蚊總數 | γ ：被感染人群宿主的康復率 |
| $m = M/N$ ：平均每一宿主的雌蚊總數 | μ ：被感染雌性病媒蚊的死亡率 |
| a ：每一雌蚊叮咬宿主的比例 | T ：病毒在病媒蚊體內的潛伏期
(incubation time) |

病媒蚊 - 宿主的接觸率 (contact rate)

Focks 於 1995 建立登革熱傳播模型 DENSIM 中，認為病媒蚊與宿主之間的接觸並非由上述所假設的隨機發生，並討論影響病媒蚊與宿主之間接觸率的因素，包括：雌性成蚊重量、病媒蚊生長週期、病

媒蚊叮咬被中斷之頻率以及替代宿主等，茲敘述如下：若在幼蟲階段並未攝取完整足夠能量，則形成雌性成蚊後，需要超過一次以上的完整叮咬吸血 (replete blood meal)，因此雌性成蚊重量將影響所需之叮咬血液，其雌蚊重量與所需叮咬血液之關係，如圖 2 所示；其次是氣象因素將影響病媒蚊生長週期，亦即病媒蚊的繁殖率，進而影響病媒蚊密度的增減；此外，在雌蚊叮咬過程中，往往並非一次就能吸取足夠的血液，因此 DENSIM 根據 Scott et al (1993) 的研究，預設平均斑蚊在一次吸取足夠的血液會被中斷 4 次，並且吸血中斷後，將有 30% 的機率再另一宿主繼續叮咬吸血。最後，病媒蚊叮咬的對象不僅僅受限於人類，因此在模擬病媒蚊與人類宿主互動時，必須考慮可能被叮咬的替代宿主 (alternative host)。然而，根據 Scott et al (1993) 的研究，埃及斑蚊主要以人類為叮咬對象，因此 DENSIM 模擬埃及斑蚊可能以 90% 的機率叮咬到人類宿主。

(c) 蟲媒傳染病之地理資訊分析

美國太空總署的航空相關技術衛生應用中心 (Center of Health Applications of Aerospace Related Technologies, CHAART) 早從 1985 年起，即嘗試利用遙感探測技術與地理資訊系統擷取公共衛生相關之空間資料。1998 年黑森 (Hassan) 等人對於埃及尼羅河三角洲 (Nile

Delta) 進行絲蟲病 (filariasis) 之空間型態分析, 經由整合衛星影像資料與流行病之現地資料, 預測絲蟲病在村莊之間散播的危險程度, 再以統計分析法, 進行血絲蟲空間分布與地表覆蓋環境因子之相關程度。此外, CHAART 又針對美國紐約州的威徹斯特郡 (Wetchester County) 發展 RS/GIS 模型, 預測萊姆病 (lyme disease) 致病之危險度。至於在中國江南地區流行的血吸蟲病 (schistosomiasis) 的研究, 近年曾以整合水文模式 (hydrological model) 模擬血吸蟲之生態環境, 進而分析疾病擴散之危險因子 (risk factor)。

美國疾病管制局 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC, USA) 協助肯亞 (Kenya) 進行瘧疾防治的研究中; 曾以 GPS 擷取精準之地理座標, 建立肯亞之相關地理資訊 (包括道路系統、湖岸線等等), 一旦完整之地理資訊建立完成後, 才能透過 GIS 與空間分析進行瘧疾之相關研究。紐西蘭的衛生部 (Ministry of Health, New Zealand) 目前也發展「公共衛生早期預警系統 (The Public Health Early Warning System, PHEW)」, 該系統是以全球資訊網路為基礎的衛生地理資訊系統 (web-based health GIS), 透過網路的即時傳輸各地病例的空間與時間資料於中央衛生部地理資訊系統, 衛生單位能即時瞭解某種疾病在時間序列與空間分布上是否呈現異常聚集, 進而發布警

報與疫病控制。

英國利物浦熱帶醫學研究所 (Liverpool School of Tropical Medicine) 使用地理資訊與遙測技術於病媒傳染病 (vector-borne disease) 之流行病學調查。其中在研究非洲甘比亞 (Gambia) 的瘧疾傳播中, 透過衛星擷取之地理空間資訊, 用以解釋瘧疾傳染之空間變異。目前該研究團隊利用相關空間資訊技術、氣象導向的模型 (climate-driven model), 以預測非洲流行之腦膜炎 (meningitis) 疾病擴散之危險程度。自歐美等開發國家應用地理資訊於傳染流行病探究與防疫工作之後, 世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 於 1993 年成立「衛生地圖 (HealthMap)」計劃。起初主要針對「幾內亞寄生蟲根除計劃」(Guinea Worm Eradication Program), 提供地理資訊系統相關技術作為疾病之監視與管理。自 1995 年之後, 「衛生地圖」計劃擴展到其他疾病之防治與相關公共衛生之計劃。

二、材料與方法

(1) 彙整收集與分析使用的資料

(a). 病例資料

高雄地區從 2001 年 10 月到 2002 年 7 月爆發大規模的登革熱流行。在這波大流行中，高雄市及鳳山市總共爆發超過 4500 例的登革熱確定病例，以及超過 200 例的登革出血熱。而登革熱確定病例數佔全國登革熱病例的 80%，故本研究將以該區域的登革熱/登革出血熱確定病例的發病日期與病例所在地址進行時間-空間維度的交叉分析，並 2003-2005 年高雄地區的病例資料進行驗證與比較。

(b). 病媒蚊指數

本研究收集流行期間在高雄地區各行政村里的病媒蚊密度監測資料，包括住宅指數(house index)、容器指數(container index)、布氏指數(Breteau index)及成蟲(蛹)指數(pupa index)。前三種大多為定性指標，代表登革熱病媒蚊幼蟲期之多寡，而後一種為定量指數代表登革熱病媒蚊成蚊之密度。本研究將建立各行政里的病媒蚊密度分佈，並同時與病例分佈進行空間地理加權迴歸分析(geographically weighted regression)，評估改變病媒蚊密度對於登革熱病例在地理空間上分佈的邊際效應，以作為後續防疫政策的參考依據。

(c). 氣象資料

本研究收集 2000-2004 年中央氣象局高雄氣象站的氣象監測資料，包括日平均溫度與降雨等氣象特性，本研究除了彙整氣象因素之外，並整合各行政里的登革熱確定病例的時間分佈等進行不同時間延遲的迴歸分析，研討登革熱病例與氣象因素的時間動態關係。

(2) 分析方法

(a). 以疫病流行的時間特性來定義風險指標

描述疫病流行以往通常以發生率(incidence rate)作為嚴重程度的評估指標。然而該指標主要表示某段時期的新增病例的多寡，而無法反應出病例在該段時期內的時間特性。以圖 3 的流行趨勢曲線為例，case-(a)與 case-(b)表示同一區域在不同年度的流行趨勢，檢視這兩年度流行趨勢，可發現 case-(a)是在某段時間內密集發生，而 case-(b)則是在整年度裡零星發生，但累積病例同為 64 例，在忽略人口變遷與移動的假設下，case-(a)與 case-(b)的年發生率均為 0.0064，因此單就該指標無法反映出年度之間的時間特性，而流行趨勢曲線也僅能提供定性的訊息，無法提供有量化的資訊。故本研究擬依照時間特性定義風險指標來區隔這兩種流行趨勢，茲敘述如下：

疾病發生機率(probability of occurrence, α)

該指標用於描述疾病發生的頻繁性。該指標可描述疾病是經常性發生(frequent)還是偶爾零星發生(sporadic)。計算方式如下：

$$\alpha = \text{整年度的累積病例週數} / \text{整年度的總週數}$$

該數值表示疾病在各週平均有可能發生的機率，故該數值介於 0 至 1 之間。若該數值越大，表示平均每週會有病例發生的機會也越大。

流行延時(epidemic duration, β)

描述疾病發生的頻繁性仍無法得知病例發生之後的連續性。例如病例發生後，隔週就很快消失，或是會持續一段較長的時間。故本研究定義流行延時指標如下所示：

$$\beta \text{ (weeks per wave)} = \text{整年度的累積病例週數} / \text{整年度的流行波數}$$

該指標的實質意義為疫病連續發生的平均週數，該數值越大，就表示病例一旦發生後，則會持續較長的時間才會消失。

傳播強度(transmission intensity, γ)

該指標描述平均每一波流行的嚴重程度，該數值越大，表示平均每波流行越嚴重，其計算方式如下：

$$\gamma = \text{年發生率} / \text{整年度的流行波數}$$

將以上三個時間風險指標分別套用於圖 3 的兩個案例，來驗證這三個指標描述流行型態的完整性。如表 1 所示，case-(b)的疾病發生機率(α)略高於 case-(a)，表示在 case-(b)的各週裡有較高的機率發生病例，但是從流行延時 (β)看來，case-(b)每次都平均僅持續 2.1 週就消失，反觀 case-(a)一旦該週發生病例後就持續 17 週，而且其傳播強度(γ)是 case-(b)的將近 10 倍左右，所以 case-(a)的時間型態呈現出較嚴重的流行趨勢，儘管這兩個案例都有相同的年發生率。故透過這三個風險指標能夠定量的描述流行的時間特性，本研究將實際應用於 2001-2002 年高雄地區的登革熱流行，定量評估其流行趨勢的時間特性。

(b).以空間自相關分析(spatial autocorrelation)定義空間危險區域

在統計上透過相關分析(correlation analysis)可以檢測兩種現象(統計量)的變化是否存在相關性。若其分析之統計量係為不同觀察對象之同一屬性變量，則稱之為「自相關」(autocorrelation)。而所謂的空間自相關乃是研究「空間中，某空間單元與其周圍單元間，就某種特徵值，透過統計方法，進行空間自相關性程度的計算，以分析這些空間單元在空間上分佈現象的特性」。一般而言，可大致分為兩大類：一為全域型(global spatial autocorrelation)，另一則為區域型(local spatial autocorrelation)兩種。全域型的功能在於描述某現象的整體分

佈狀況，判斷此現象在空間是否有聚集特性存在，但其並不能確切地指出聚集在哪些地區。然而，若將全域型不同的空間間隔(spatial lag)的空間自相關統計量依序排列，還可進一步作空間自相關係數圖(spatial autocorrelation coefficient correlogram)，分析該現象在空間上是否有階層性分佈。而 Anselin (1995) 提出空間關連指標 (Local Indicators of Spatial Association, LISA) 方法論，區域型之所以能夠推算出聚集地 (spatial hot spot) 的範圍，主要有兩種：一是藉由統計顯著性檢定的方法，檢定聚集空間單元相對於整體研究範圍而言，其空間自相關是否夠顯著，若顯著性大，即是該現象空間聚集(spatial clustering)的地區；另外，則是度量空間單元對整個研究範圍空間自相關的影響程度，影響程度大的往往是區域內的「空間離群值」(spatial outliers)，也就表示這些「離群值」往往是空間中特別高或特別低的區域。空間關連指標(LISA)的數學表示式如下：

$$I(i) = \frac{(X_i - \bar{X})}{\delta} \times \sum_{j=1}^n [W_{ij} \times \frac{(X_j - \bar{X})}{\delta}] \dots \text{式(2-1)}$$

$I(i)$ ：每個村里 i 的 LISA 值

X_i ：每個村里 i 的屬性值(即時間特性指標)

\bar{X} ：整個研究區域的平均屬性值

W_{ij} ：各行政村里之間的空間相鄰關係。

： X_i 的標準偏差

n ：整個研究區域行政村里總數

(3). 應用地理加權迴歸模式(geographically weighted regression)評估登革熱流行與病媒蚊分佈的空間關連性

為了瞭解病媒蚊密度分佈和登革熱病例間的關係，以往迴歸分析通常被應用於分析各變量（例如，病媒蚊與病例）之間的關係，並以預測其應變數的趨勢為目的。然而一有效的迴歸分析預測模型中，必須符合參數推估的許多假設，其中包括，各資料點的數值為彼此獨立；每個資料點的殘差值，在迴歸模型中必須呈現平均值為 0 的常態分佈；而且其殘差值與自變量之間為獨立關係等。然而，這些迴歸模型的假設，在分析許多與地理相關的變量時，遭遇到取樣資料的關係無法符合迴歸模型的假設。例如：

1. 依變數(Y_i)會受到鄰近依變數(Y_j)的影響。
2. 依變數(Y_i)除了受到自變數(X_i)影響外，還受到鄰近自變數(X_j)的影響。
3. 依變數(Y_i)同時受到鄰近依變數(Y_j)與鄰近自變數(X_j)的影響。
4. 模式的殘差值亦受到鄰近的殘差值影響等。

這些空間彼此相互影響的關係，如果尚未整合至迴歸模式，將造成參數推估上的問題，因此地理加權迴歸模型(Geographically Weighted Regression Model, GWR Model)的概念乃被提出，主要目的

在於估計解釋變數(X)對於相依變數(Y)的邊際影響是否會隨著地理空間的變化而改變，故可分析地理空間的差異造成 X 對於 Y 的邊際影響。以下對 GWR Model 說明如下。

以往迴歸模型的參數推估如下：

$$y_i = b_0 + b_1x_{1i} + b_2x_{2i} + \dots + b_nx_{ni} = (X^T X)^{-1} X^T Y \dots\dots\dots\text{式(2-2)}$$

這些空間彼此相互影響的關係，如果尚未整合至迴歸模式，而一般空間迴歸分析將以增加解釋變數的方式空間相依性 (spatial dependency) 的程度，但 GWR Model 並不以增加鄰近變數的方式處理空間關係，而是在參數推估時，加上空間鄰近關係，作為參數推估時的地理加權，如下式所示：

$$y(g) = b_0(g) + b_1(g) x_1 + b_2(g) x_2 + \dots + b_n(g) x_n + e(g) \\ = (X^T W(g) X)^{-1} X^T W(g) Y \dots\dots\dots\text{式(2-3)}$$

地理加權矩陣 $W(g)$ 是根據推估點之間的空間鄰近關係，建立彼此的權重關係，如下式所示：

$$W(g) = \begin{bmatrix} w_{g1} & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & w_{g2} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & w_{g3} & \dots & 0 \\ \cdot & \cdot & \cdot & \dots & \cdot \\ 0 & 0 & 0 & \dots & w_{gn} \end{bmatrix} \dots\dots\dots \text{式(2-4)}$$

其中 w_{gn} 的權重值表示位置 g 對於位置 n 的影響程度，其值介於 0 到 1 之間，該數值越大，表示影響程度越明顯。本研究假設該影響程度與各資料點的距離平方成反比（如圖 4 所示），作為推估迴歸係數的依據。故 GWR 模式若有 30 個估計點，則該變數的迴歸係數即有 30 個，透過統計顯著值檢定，將可分析該變數的迴歸係數差異，是否由空間變異所造成。故該模型可描述 X 對 Y 之間由於空間差異所造成的邊際影響。

三、結果

1. 建立流行特性的時間指標

本研究透過上述這三個風險指標定量描述流行的時間特性，並實際應用於 2002 年高雄地區的登革熱流行區域，為了比較各指標之間的空間變異，故以各指標值之標準偏差(standard deviation, SD)製圖，定量評估與比較其流行趨勢的時間風險特性（如圖 5 所示）。

針對高雄市與鳳山市登革熱之流行趨勢可發現，有些區域當流行時間型態為流行波的時間延時()很長，但傳播強度()與疾病發生機率()並不高，如圖 5-(a)所標示區域，這種區域的全年累積發生率(cumulative incidence rate, CIR)並不高，但實際上並未確實切斷傳播路徑或是病媒蚊已具有抗藥性等因素(因為 很高)，故常被忽略而造成輕微傳播(mild transmission)，容易成為防疫的死角與下一波流行的傳染來源。另外一方面，若疾病發生機率()很高，但流行波的傳播強度()相對較低時，如圖 5-(c)所標示區域，表示防疫策略大致奏效，以致於傳播強度()能夠降低，並且能夠有效切斷疾病傳播路徑，但是疾病發生機率()仍然很高，表示病例仍輕微且持續零星發生，這表示可能在某處仍有病媒滋生源尚未清除，而造成防疫上的死角。

此外，當流行波的傳播強度()很高，但時間延時()或疾病發生機率()相對較低時，如圖 5-(b)及(d)所標示區域，表示發生在某個時段曾發生嚴重的流行，但防疫策略奏效，故能夠有效切斷疾病傳播路徑，使得疫病將無法持續發生(因為 或 較低)。本研究目前透過這些時間-空間指標，提供登革熱防疫策略的重要評估依據，後續將能夠提供疾病管制單位需要進一步疫情調查的危險區域。

2. 整合流行時間特性的空間風險

疾病的傳播擴散過程，無論是經由接觸、空氣或蟲媒等傳播途徑，都和地理空間有很大的關連性，故本研究將以空間自相關理論(spatial autocorrelation)，將病例彼此間的空間關係定義成空間風險程度。而以往的空間分析研究中，空間危險區多著重於尋找病例群集地區，然而另外一種空間型態—空間離群分佈(spatial outliers)亦在流行病的防疫中扮演重要的角色，該空間型態雖然呈現該區域雖然病例數不高，但四周區域的病例數很高，這表示該區域為下一波流行的高危險區，確實落實防疫工作更加重要，相反地，若該區域病例數已經很高，而四周區域的病例數不高，則表示該區域若不加強防疫，將有可能是未來的傳播來源(sources of transmission)等。故透過空間自相關指標將可找到群集地區之外，

更可以評估空間離群的區域，識別不同空間危險程度的區域。本研究將應用空間關連指標(Local Indicators of Spatial Association, LISA)於疫病空間分佈型態，定義五種不同程度的空間風險型態，如圖 6 所示，其中每個網格表示某個行政里，而紅色的表示流行風險值很高，而藍色的表示流行風險值很低，各種型態的空間風險茲敘述如下：

(a) 極嚴重危險區(extreme risk)，如圖 6-(a)

該區域表示該行政里的風險值很高(在正中央的網格)，而且該里周圍的風險值亦顯著的高，這意味著該區域到處都是高風險值的行政里，顯示疾病已經在這個區域完全擴散。

(b) 嚴重危險區(high risk)，如圖 6-(b)

該區域表示雖然該行政里的風險值很低(在正中央的網格)，但是該里周圍的風險值顯著的高，這意味著該行政里已經完全被高風險值的里包圍，故該里若不加強防疫工作，將很有可能成為下一波流行的區域。

(c) 中等危險區(mediate risk)，如圖 6-(c)

該區域表示雖然該行政里的風險值很高(在正中央的網格)，但是該里周圍的風險值顯著的低，這意味著該里有可能為流行開始的傳播來源。

(d) 輕微危險區(mild risk) , 如圖 6-(d)

該區域表示該行政里的風險值很低(在正中央的網格), 但是該里周圍的風險值並沒有顯著的高或低, 這表示該區域雖然有疫情爆發, 但尚未在該區域有時間-空間群聚的趨勢。

(e) 安全(低風險區)(low risk) , 如圖 6-(e)

該區域表示該行政里的風險值很低(在正中央的網格), 而且該里周圍的風險值亦顯著的低, 表示疫情尚未在這個區域爆發。

透過本研究建立的時間-空間風險指標, 將可釐清流行區域的時間特性。如圖 7-A 所示, 2002 年高雄鳳山地區登革熱疾病發生機率較高的地區聚集在前鎮區與鳳山市中心一帶。然而, 這兩個病例群聚的區域卻從本研究的風險指標中顯示出不同的流行型態 (如圖 7-B 與 7-C), 除了病例發生機率較高之外, 高雄市前鎮區登革熱的流行延時與傳播強度都顯示極嚴重的程度, 然而鳳山市的流行延時及傳播強度都尚未呈現統計上顯著的嚴重, 這意味儘管鳳山市的病例數與發病頻率都顯著的高, 但這些病例大多呈現零星且緩和的型態, 這顯示在這波流行中, 鳳山市執行滋生源清除與噴藥的整合性防疫措施奏效, 並未在鳳山市造成擴散的趨勢。

另一方面，如圖 7-B 所示，三民區的流行延時較長()，這意味該地區未確實切斷傳播路徑或是病媒蚊已具有抗藥性等因素，故常被忽略而造成輕微傳播，而這種流行型態儘管病例數不高，容易被防疫單位忽略，但由於病例在該區域持續發生，故較容易導致交叉感染造成登革出血熱 (DHF) 的爆發，本研究後續將針對爆發登革出血熱的時間-空間型態進行分析與比較。再者，高雄市左營區的某些區域，其傳播強度()亦呈現顯著的嚴重(如圖 7-C)，這顯示疾病透過人類的旅行並透過斑蚊叮咬而呈現跳躍型空間擴散。在圖 7 中所呈現中等嚴重的區域，儘管呈現零星分佈的空間型態，但值得注意的是，這些區域風險值很高，但由於周圍的風險值顯著的低，所以這些區域並未判定為嚴重流行的區域。但這意味著該區域有可能為流行開始的傳播來源，若衛生單位及早加強該區域防疫工作，將可在第一時間有效避免有可能爆發的疫情。

3. 應用時間-空間特性指標在 2002 年登革熱流行的具體應用

本研究整合上述的時間-空間特性指標，具體落實於 2002 年登革熱防疫政策的評估。從上述的時間風險指標的計算與空間分佈可知，若流行時間型態為流行波的時間延時()很長，但傳播強度()與疾病發生機率()並不高，這種區域的全年發生率(annual incidence rate)並不高，但實際上並未確實切斷傳播路徑或是病媒蚊已具有抗藥性等因素(因為 很高)，故常被忽略而造成輕微傳播(mild transmission)，容易成為防疫的死角與下一波流行的傳染來源。另外一方面，若疾病發生機率()很高，但流行波的時間延時()與傳播強度()都相對較低時，表示防疫策略大致奏效，以致於傳播強度()能夠降低，並且能夠有效切斷疾病傳播路徑，導致時間延時()低，但是疾病發生機率()仍然很高，表示病例仍輕微且持續零星發生，這表示可能在某處仍有病媒滋生源尚未清除，而造成防疫上的死角。故本研究透過這些時間-空間指標，整合成 8 種不同特性的風險型態組合，如表 1 所示，例如，風險型態(A)即是指疾病發生機率()、時間延時()以及傳播強度()等三個時間指標皆為嚴重的區域。同時，針對各種風險指標的可能組合所構成的不同的型態，建立各種風險型態的危險區域(如圖 8)，並提出在防疫策略上的解釋，提供登革熱防疫策略的重要評估依據(如表 2)。

從圖 8 所呈現各種不同風險型態的空間分佈可知，該次疫情的空間風險以風險型態(A)為最嚴重的疫情地區，而以該型態為中心，風險型態(B)與(C)環繞於該中心，並且以發病機率()、流行延時()與傳播強度()依序向外擴張。從該地理空間與該型態流行病曲線(如圖 9 所示)可大致推斷型態(A)的空間區域，亦為疫情開始爆發的地區，故可推斷高雄前鎮與鳳山交界一帶為 2002 年的擴散源中心，而該地區的疫情在疫情剛開始流行而未能及時阻斷其傳播鏈，故造成鳳山市形成另一個病例集中區(clusters)。而風險型態(E)與(G)等地區，從圖 9 的爆發流行疫情的時間可知，其發生時間在整個疫情的中後階段，故可推斷該地區非本次流行的傳播來源。而地理空間分佈又並未在前鎮鳳山等主要的流行集中地區，其原因可推斷疾病呈現跳躍式擴散型態的原因，可能由於交通運輸與人類的移動，將病毒透過運輸等方式帶至該地區(風險型態(E)與(G))，而由該地區的病媒蚊以叮咬病患的方式而造成疫情的發生與擴散。然而，由於該地區的累積病例不高，因此若以發生率(incidence rate)而言，並未形成其病例集中的熱區(hot spot)，但特殊的流行型態(例如：風險型態(E)是單僅有流行強度()特別高或風險型態(G)是單僅有流行延時()特別高)卻容易造成病媒蚊長期滋生而導致病毒變種等風險，如圖 10(a)所示，該圖表示風險型態(E)的登革熱與登革出血熱流行病曲

線，由於該流行型態為流行強度()，故觀察每波發生登革熱流行後，其在該波末端即爆發登革出血熱的病例。再者，如圖 10(b)所示，該圖表示風險型態(G)的登革熱與登革出血熱流行病曲線，由於累積病例數並不高，常忽略該區而可能導致長時間的緩慢傳播，故觀察每波末端亦有爆發登革出血熱的病例。登革出血熱的爆發除了目前較為認定係由兩種以上登革病毒二度交叉感染的假說外，本研究從地理空間的風險型態與登革出血熱爆發時間的觀點推論，提供另一種預警潛在爆發登革出血熱流行的觀點。

4. 整合病媒與氣象資料分析與登革熱流行的關係

登革熱病毒主要透過斑蚊叮咬而造成傳播，台灣之登革熱病媒蚊主要以埃及斑蚊 (*Aedes aegypti*) 與白線斑蚊 (*Aedes albopictus*) 為主，故本研究建立模式研討病媒蚊密度與累積病例的關係，以其瞭解病媒蚊的族群動態對累積病例在空間分佈上的影響。本研究採用布氏指數(Breteau index)作為登革熱病媒蚊密度的評估指標，其定義為「每 100 戶有斑蚊幼蟲孳生之陽性容器數」，計算公式如下所示：

$$\text{布氏指數} = \frac{\text{陽性容器數}}{\text{調查查戶}} \times 100 \quad \text{式(3-1)}$$

圖 11 為 2002 年登革熱流行累積病例與病媒蚊密度(布氏指數)的空間關係，從圖中可發現並非每個地區的累積病例與病媒蚊密度呈現正相關(positive correlation)，從圖 12 的散佈圖中更可明顯發現其正相關的程度並不明顯，而透過單變數的迴歸分析，兩變數之間的 R-square 僅達 0.015，顯示這兩變數的相關度並不高。探究其原因，除了病媒蚊密度的分佈外之外，區域特性及人口密度條件亦影響了累積病例的多寡，例如有些地方病媒蚊密度儘管很高，但地處郊區，甚少共同暴露感染源，故累積病例可能不高。反之，有些區域，例如市場、公園、車站或學校附近，儘管病媒蚊密度不高，但由於人

群互動與接觸頻繁，少許的滋生源與病媒蚊仍有可能造成該區域的疫情。所以，病媒蚊密度對累積病例的影響，其實主要是受到區域與地理環境因素的影響。故本研究採用地理加權迴歸模式 (Geographically-weighted Regression, GWR)，整合區域特性與空間結構於迴歸分析中，以其掌握病媒蚊密度對於登革熱累積病例的邊際影響。

本研究採用 GWR 模式分析結果，其迴歸模式的 R-square 提升到 0.63，顯示整合地理空間結構後的 GWR 模式提升了迴歸模式的解釋力。圖 13 為病媒蚊密度對於登革熱累積病例的邊際影響，圖中(a), 及(b)等紅色的區域顯示病媒蚊密度對於登革熱累積病例具有正向的關係，其紅色的程度越深，表示病媒蚊密度對於累積病例的影響越大，因此應集中有限防疫資源在這些地區進行滋生源清除或噴藥等措施。另外，圖中(c)藍色的區域表示病媒蚊密度對於登革熱累積病例具有負向的關連性，亦即該地區的病媒蚊密度儘管不高，但累積病例數卻很高，這可表示該地區為人口聚集且流動頻繁的區域，亦或在這些區域患者有可能從鄰近疫區(圖 13-(a))感染後回到該區域等，而其他地區則顯示病媒蚊密度和累積病例之間並無明顯的關連性。故透過 GWR 的模式分析，疾病管制單位可針對病媒蚊密度對累

積病例較敏感的區域進行更進一步的偵測與調查。

此外，氣候變化與登革熱病媒蚊的族群生態有密切的關係。傳播登革病毒的斑蚊受環境與氣象影響甚大，其中以溫度及降雨量較為重要 (Hopp, 2001)，只要溫度加高、雨量充足，會大量繁殖，登革病毒在斑蚊體內繁殖的速度就會加快，縮短登革病毒在病媒蚊體內致生散佈時間，稱為體外潛伏期 (extrinsic incubation period)，跨越原有的分界點，流行區域不斷擴增。病媒蚊的適合生活氣溫在 20~32 的範圍，當氣溫低於 18 時，蚊子的活動力大幅下降，而當氣溫高於 35 以上，病媒蚊將無法存活。從病媒蚊叮咬到帶有病毒的人血後，到具有傳染力約為 8~15 天，氣溫是決定這段潛伏期長短的重要因素，如果在適宜的氣溫範圍之下，氣溫越高，會使蚊子的傳播病毒的速率也會加快。故本研究整合 2002 年流行季期間的氣象資料 (包括溫度與降雨量)，與各村里的登革熱確定病例的時間分佈等進行不同時間延遲 (time lag) 的迴歸分析，研討登革熱病例與氣象因素的時間動態關係，其迴歸方程式如下：

$$Y(t) = a + b_1 \times X_1(t-n) + b_2 \times X_2(t-n) \dots\dots\dots \text{式(3-2)}$$

其中，Y(t) = 第 t 週的發生登革熱確定病例數

$X_1(t-n)$ = 第 t-n 週的溫度(n 表示時間延遲)

$X_2(t-n)$ = 第 t-n 週的降雨(n 表示時間延遲)

a, b₁, b₂ : 迴歸係數

表 3 為氣象資料與登革熱確定病例在各不同時間延遲的迴歸分析結果，其結果發現，其實氣象因素對當週及之後的一個月內登革熱病例發生的影響並不顯著，如圖 14 所示，但發生高溫或降雨等後的一個月後，對於登革熱病例的發生則有顯著的影響，且迴歸模式之 R-square 在 0.7-0.9 左右，且其影響程度甚至持續兩至三個月左右(5-15 週)。而在氣象因子中，又以溫度對病例的發生最為顯著(如表 3)，圖 15 為不同時間延遲下溫度對登革熱病例發生的邊際影響程度，如圖可發現高溫後的 1-4 週對於登革熱病例發生的邊際影響並不顯著，但 5-8 週後其影響程度約為 45-50 左右，之後隨著延遲的時間增加，其邊際影響效果遞減，10-12 週後其影響程度遞減為 30-38 左右，12-15 週後其影響程度遞減為 19-27 左右。而降雨對於登革熱病例發生的邊際影響，儘管在第 5 週後呈現顯著，但未有後隨著延遲的時間增加，邊際影響效果遞減的趨勢。其降雨對登革熱病例發生的邊際影響約在 0.4-0.8 左右(如表 3)。

5. 評估登革熱/登革出血熱爆發流行的預警臨界值 (threshold)

模擬疫病擴散動態過程的目的在於建立其預警的機制。透過本研究之計量模式來描述登革熱擴散的動態過程，將有助於檢討造成該次大流行的可能原因，並可透過這些資料來分析造成疫病流行所需要的環境情況與機率，分析病媒蚊指數與爆發登革熱之間的關係，或是登革熱在該里的流行病例若持續多久將有可能爆發登革出血熱的機率等更明確的量化數據。本研究以證據為基礎的監測數據資料(evidence-based surveillance)建立疫病流行的預警臨界值，並以2003-2005年的病例資料進行驗證與比較，作為提供疾病管制單位進行防疫措施的參考依據。

本研究針對風險型態(E)與(G)等地區，僅有單一種風險值特性 - 流行延時()或傳播強度() - 顯著高的地區，在配合上區域特性(例如，人口密度等)，建立其登革熱/登革出血熱的預警指標，如表 4 與表 5 所示。由於這兩個地區的人口密度每平方公里均大於 20,000 人以上，屬於人口聚集且密度相當高的區域，並且造成登革出血熱的流行，例如，風險型態(E)的 $DHF/DEN=7.62$ ，而風險型態(G)的 $DHF/DEN=6.04$ ，故一旦發生登革熱確定病例，由於共同接觸頻繁，故僅透過少許滋生源或病媒蚊，就可能造成登革出血熱大流行，故其爆發出血熱流行的臨界條件，僅需流行延時()=2.13 或傳播強度

()=3.07 以上，兩者條件其一成立，就可能爆發登革出血熱疫情。

另一方面，檢視風險型態(D)可發現，若人口密度低於每平方公里 3,000 人的區域，若要造成嚴重的登革熱與登革出血熱的流行 (DEN/POP=4.39, DHF/DEN=8.86)，需同時具備流行延時() = 2.08 以及傳播強度()=2.19。

本研究將上述以 2001-2002 高雄地區疫情資料所計算爆發登革出血熱的臨界風險指標值，以 2003-2005 年高雄地區登革熱流行的資料進行驗證與分析，如圖 16 與圖 17 所示，以流行延時()而言，這三年的流行波數幾乎都低於 2 週，且爆發登革熱確定病例的村里，在地理空間上並未呈現群聚的趨勢。另一方面，就傳播強度()而言，這三年，人口密度在每平方公里均大於 20,000 人以上的村里，其單一指標超過 3.07 的臨界值，共不超過 5 個，且這些村里地理空間上並未呈現群聚的趨勢。由於這三年在高雄地區的疫情風險指標並未超過臨界值，而且並無爆發大規模的登革熱與登革出血熱疫情流行，故本研究以 2002 年疫情所定義的臨界指標值，可作為後續評估潛在爆發登革出血熱疫情的臨界風險。

四、討論

本研究中發現以往用發生率或累積病例數的方式評估疫情，往往會忽略一些重要的流行特性，例如本研究所定義的風險型態(G)，其特性在於累積病例數並不高，故通常不會被視為危險疫情地區，但由於並未確實切斷傳播路徑或是病媒蚊已具有抗藥性等因素(因為時間延時()很高)，故常被忽略而造成輕微傳播(mild transmission)，容易成為防疫的死角與下一波流行的傳染來源。另一方面，由於目前登革出血熱為東南亞國家的主要傳染病之一，然其導致出血熱發生的原因迄今學界尚無公認的致病機制，故本研究從流行時間與空間聚集程度的觀點，配合人口分佈特性，建立其登革出血熱的預警指標，應可提供疫情管制單位參考。

此外，氣象的延遲對於登革熱病例發生，從降雨、高溫的氣象因素，導致雌蚊產卵約 8-15 天，進而從卵/孑孓發展成為成蚊約 7-12 天，而透過病媒蚊叮咬到帶有病毒的人血後，到具有傳染力約為 8~15 天。故從學理上推斷其時間延遲效應約 23-45 天左右。從本研究氣象因素延遲效應對登革熱病例發生的結果可知其延遲一個月後，對於登革熱病例的發生則有顯著的影響，且其影響程度甚至持續兩至三個月左右(5-15 週)。故本研究的實證結果應亦可呼應學理上的推斷。

五、結論與建議

本研究採用官方提供常態性的疫情與環境偵測資料，包括病例資料、病媒蚊密度以及氣象資料等，並彙整空間-時間特性，建立疫情風險評估指標，並具體落實於 2001-2002 年登革熱流行的危險區域評估。本研究另透過整合病媒蚊密度資料分析病媒蚊與病例間的空間關係，同時評估氣象因素(包括溫度與降雨量)在時間上的延遲效應對病例發生的邊際影響。最後應用該計量模式來描述登革熱擴散的動態過程，來檢討造成該次大流行的可能原因，並可透過這些資料來分析造成疫病流行所需要的環境情況與機率，建立以證據為基礎的疫病監測(evidence-based surveillance)預警臨界值，並以 2003-2005 年的病例資料進行驗證與比較，作為提供疾病管制單位制訂防疫措施之參考。

六、本年度重要成果與具體建議

1. 本計畫之新發現或新發明

(a) 建立流行特性的時間指標

本研究根據流行時間趨勢的特性，定義各種不同觀點的時間指標作為風險評估之依據，包括：(a)疾病發生機率(probability of occurrence,)用於疾病發生的頻繁性。該指標可描述疾病是經常性發生(frequent)還是偶爾零星發生(sporadic)。(b)流行波的時間延時 (duration of an epidemic wave,)用於疾病發生的連續性。疾病一旦發生後，是很快結束亦或是持續一段很長的時間，這項指標可以用於評估防疫策略是否奏效。(c)傳播強度 (transmission intensity,)用於疾病在某個時間的嚴重程度。這三個指標分別描述不同的時間特性，必須整合這些特性，才能更合理的描述疾病擴散的型態。

(b) 建立流行特性的空間風險指標

本研究以空間自相關理論(spatial autocorrelation), 將病例彼此間的空間關係定義成空間風險程度。而以往的空間分析研究中，空間危險區多著重於尋找病例群集地區(spatial clusters of disease cases), 然而另外一種空間型態—空間離群分佈(spatial outliers)亦

在流行病的防疫中扮演重要的角色，該空間型態雖然呈現該區域雖然病例數不高，但四周區域的病例數很高，這樣表示該區域為下一波流行的高危險區，確實落實防疫工作更加重要，相反地，若該區域病例數已經很高，而四周區域的病例數不高，則表示該區域若不加強防疫，將有可能是未來的傳播來源(sources of transmission)等。故透過空間自相關指標可找到群集地區之外，更可以評估空間離群的區域，透過定義不同空間危險程度的區域，將更有助於疫情擴散趨勢的掌握與提昇防疫資源分派的效能。

(c) 應用時間-空間特性指標在 2002 年登革熱流行的具體應用

本研究整合時間-空間特性指標，具體落實於 2002 年登革熱防疫政策的評估。從風險指標的計算與空間分佈可知，若流行時間型態為流行波的時間延時()很長，但傳播強度()與疾病發生機率()並不高，這種區域的全年發生率(annual incidence rate)並不高，但可能並未切斷傳播路徑或是病媒蚊已具有抗藥性等因素(因為 很高)，故常被忽略而造成輕微傳播(mild transmission)，容易成為防疫的死角與下一波流行的傳染來源。另外一方面，若疾病發生機率()很高，但流行波的時間延時()與傳播強度()都相對較低時，表示防疫策略大致奏效，以致於傳播強度()能夠降低，並且能夠有效切斷疾病傳播路徑，導致時間延時()低，但是

疾病發生機率()仍然很高，表示病例仍輕微且持續零星發生，這表示可能在某處仍有病媒滋生源尚未清除，而造成防疫上的死角。

2. 本計畫對民眾具教育宣導之成果

(a) 病媒蚊與登革熱病例發生的地理空間關連性

病媒蚊密度與病例發生的相關度從單變數的迴歸分析中並不高，探究其原因，除了病媒蚊密度的分佈外之外，區域特性及人口密度條件亦影響了累積病例的多寡，例如有些地方病媒蚊密度儘管很高，但地處郊區，甚少共同暴露感染源，故累積病例可能不高。反之，有些區域，例如市場、公園、車站或學校附近，儘管病媒蚊密度不高，但由於人群互動與接觸頻繁，少許的滋生源與病媒蚊仍有可能造成該區域的疫情。故本研究採用地理加權迴歸模式分析發現某些地區病媒蚊密度對於登革熱累積病例具有負向的關連性，亦即該地區的病媒蚊密度儘管不高，但累積病例數卻很高，這可表示該地區為人口聚集且流動頻繁的區域，亦或患者有可能從鄰近疫區感染後回到該區域。所以若該區已經爆發登革熱流行，則人群共同暴露源，例如車站、學校、傳統市場或大賣場等附近，亦應注意預防病媒蚊叮咬與加強病媒蚊密度調查與滋生原清除等防疫措施。

3. 本計畫對醫藥衛生政策之具體建議

(a) 氣象因素的延遲效應對登革熱病例發生的邊際影響

本研究以 2002 年高雄地區登革熱的疫情資料分析發現，氣象因素對當週及之後的一個月內登革熱病例發生的影響並不顯著，但發生高溫或降雨等後的一個月後，對於登革熱病例的發生則有顯著的影響，且迴歸模式之 R-square 在 0.7-0.9 左右，且其影響程度甚至持續兩至三個月左右(5-15 週)。在氣象因子中，又以溫度對病例的發生最為顯著，其溫度對登革熱病例發生的邊際影響程度，在高溫後的 1-4 週對於登革熱病例增加的邊際影響並不顯著，但 5-8 週後其邊際影響程度約為 45-50 左右，之後隨著延遲的時間增加，其邊際影響效果遞減。

(b) 建立疫病監測的預警臨界值，並以 2003-2005 年的資料進行驗證

導致出血熱發生的原因迄今學界尚無公認的致病機制，故本研究從流行時間與空間聚集程度的觀點，配合人口分佈特性，建立其登革出血熱的預警指標：在人口密度每平方公里大於 20,000 人以上的地區，僅需流行延時()=2.13 或傳播強度()=3.07 以上，兩者條件其一成立，就可能爆發登革出血熱疫情。而在人口密度低於每平方公里 3,000 人的區域，若要造成嚴重的登革熱與登革

出血熱的流行，需同時具備流行延時() = 2.08 以及傳播強度() = 2.19 等。本研究後續以 2003-2005 年高雄地區登革熱流行的資料進行驗證與分析，以流行延時()而言，這三年的流行波數幾乎都低於 2 週，且在地理空間上並未呈現群聚的趨勢。另一方面，就傳播強度()而言，人口密度在每平方公里均大於 20,000 人以上的村里，其單一指標超過 3.07 的臨界值，共不超過 5 個，且並未呈現空間群聚的趨勢。由於這三年在高雄地區的疫情風險指標並未超過臨界值，而且並無爆發大規模的登革熱與登革出血熱疫情流行，故本研究以 2002 年疫情所定義的臨界指標值，可作為後續評估潛在爆發登革出血熱疫情的臨界風險。

七、參考文獻

1. Anselin, L, Local indicators of spatial association - LISA, *Geogr Anal* 27 (2), 1995: 93–115.
2. Odland, *Spatial autocorrelation*, Newbury Park, CA: Sage, 1988
3. Centre for Health Applications of Aerospace Related Technologies , Available at <http://geo.arc.nasa.gov/esdstaff/health/chaart.html>
4. Cliff, AD, Haggett, P, Ord JK, and Versey, G (1981) , *Spatial Diffusion : An Historical Geography of Epidemics in an Island Community* , Cambridge University Press.
5. Focks, DA, Haile, DG, Daniels, E, and Mount, GA (1993) , Dynamic Life Table for *Aedes Aegypti* : Analysis of Literature and Model Development , *Journal of Medical Entomology* 30(6) : 1003-1017
6. Focks, DA, Daniels, E, Haile, DG, and Keesling JE (1995) , A Simulation Model of the Epidemiology of Urban Dengue Fever : Literature Analysis, Model Development, Preliminary Validation, and Samples of Simulation Results , *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 53(5) : 489-506.
7. Hopp, MJ, and Foley, JA (2001) , Global-Scale Relationships between Climate and the Dengue Fever Vector, *Aedes Aegypti* , *Climate Change* 48 : 441-463
8. King, CC, Wu, YC, Chao, DY, (2000) , "Major Epidemics of Dengue in Taiwan in 1981-2000 : Related to The Intensive Virus Activities in Asia and Public Health Surveillance" , *Dengue Bulletin* 24 : 1-10
9. Kwofile, Kwame Mayer, A Spatial-Temporal Analysis of Cholera Diffusion in Western American. *ECON GEOGR* 1976 ; 52(2):127-135.

10. Lawson, Andrew B., Williams, and Fiona L.R. (2000) , *An Introduction to Disease Mapping*, John Wiley & Sons, Ltd.
11. Mayer, K (1976) , A Spatial-Temporal Analysis of Cholera Diffusion in Western American , *Economic Geography* 52(2):127-135
12. MALSAT Environmental Information Systems for Malaria. Available at <http://www.liv.ac.uk/lstm/malsat.html>
13. Omumbo J, Ouma J, Rapuoda B, Craig MH, le Sueur D, Snow RW. (1998) , Mapping Malaria Transmission Intensity Using Geographical Information Systems (GIS): An example from Kenya , *Ann Trop Med Parasitol.* 92(1) : 7-21.
14. Pyle, and Gerald, F (1980) , "Geographical Perspectives on Influenza Diffusion : The United States in the 1940S" , *Conceptual and Methodological Issues in Medical Geography* , University of North Carolina at Chapel Hill.
15. Pyle, and Gerald, F (1969) , "The Diffusion of Cholera in the United States in the Seventeenth Century " , *Man, Space, and Environment* , Oxford University Press.
16. The Public Health Early Warning System, Available at <http://www.phew.govt.nz/>
17. WHO, Geographic Information Systems(GIS):Mapping for Epidemiological Surveillance. *WHO Weekly Epidemiol. Rec.* 1999 ; 74:281-285.
18. WHO HealthMap , Available at <http://www.who.int/emc/healthmap/healthmap.html>

八、圖表

表 1 不同時間特性的風險指標

	Case-(a)	Case-(b)
可感染宿主 (population-at-risk)	10,000	10,000
已感染病例 (infected cases)	64	64
年發生率 (incidence rate)	0.0064	0.0064
發生機率 (occurrence probability,)	31.5 %	35.2 %
流行延時 (epidemic duration,)	17 weeks	2.1 weeks
傳播強度 (transmission intensity,)	0.0064	0.00071

表 2 各種流行的風險型態與防疫上可能的解釋

風險 型態	時間流行型態指標			在疫病偵測或防疫上的 可能解釋
	發病機率 ()	流行延時 ()	傳播強度 ()	
<i>A</i>	嚴重	嚴重	嚴重	流行最嚴重的地區，可能是防疫失效或擴散中心
<i>B</i>	嚴重	嚴重	-	因大規模的噴藥導致 low γ ，但病媒蚊已有抗藥性，故 high α 以及 high β
<i>C</i>	嚴重	-	-	防疫工作大致有效，所以 low β and γ ，但可能出現防疫死角導致 high α
<i>D</i>	-	嚴重	嚴重	可能是流行第二波被擴散到的區域，常出現於流行的中後期
<i>E</i>	-	-	嚴重	少數幾次很強的流行，但基本上防疫已奏效，所以並未造成擴散
<i>F</i>	嚴重	-	嚴重	經常但間斷的出現很強的流行，這種型態在疫病流行並不常見
<i>G</i>	-	嚴重	-	由於病例數不高，衛生單位常忽略該區而可能導致長時間的緩慢傳播，故有發生病毒變異的潛在風險
<i>H</i>	-	-	-	零散且零星的病例分佈

表 3 氣象資料與登革熱確定病例在各不同時間延遲的迴歸分析

延遲時間 (週)	R-square	F-test (p-value)	迴歸係數	
			氣溫	降雨
0	0.082	不顯著	不顯著	不顯著
1	0.071	不顯著	不顯著	不顯著
2	0.056	不顯著	不顯著	不顯著
3	0.082	不顯著	不顯著	不顯著
4	0.231	不顯著	不顯著	不顯著
5	0.437	(***)	49.3 (***)	0.76 (*)
6	0.612	(***)	50.6 (***)	0.8 (***)
7	0.71	(***)	52.8 (***)	0.77 (***)
8	0.778	(***)	49.5 (***)	0.7 (***)
9	0.811	(***)	45.9 (***)	0.5 (***)
10	0.842	(***)	38.3 (***)	0.4 (***)
11	0.831	(***)	34.1 (***)	0.4 (**)
12	0.842	(***)	29.5 (***)	0.6 (***)
13	0.777	(***)	27.3 (***)	不顯著
14	0.843	(***)	23.8 (***)	0.78 (**)
15	0.901	(***)	19.8 (***)	0.13 (***)

說明：(***) 表示 $p\text{-value} < 0.005$

(**) 表示 $p\text{-value} < 0.01$

(*) 表示 $p\text{-value} < 0.05$

不顯著表示 $p\text{-value} > 0.05$

表 4 各風險型態的臨界風險指標值

風險型態	臨界風險指標值 (平均值 ± 標準差)		
	疾病發生機率(α)	時間延時(β)	傳播強度(γ)
<i>A</i>	0.255± 0.08 (*)	4.608± 3.32(*)	3.179±2.01 (*)
<i>B</i>	0.241±0.08 (*)	2.919±1.56 (*)	2.047±2.47
<i>C</i>	0.183± 0.06(*)	1.943±0.73	1.173±1.21
<i>D</i>	0.106±0.06	2.085±0.83 (*)	2.191± 1.28(*)
<i>E</i>	0.110±0.05	1.925±0.91	3.074± 2.17(*)
<i>F</i>	-	-	-
<i>G</i>	0.100±0.04	2.134± 0.79(*)	1.270±1.44
<i>H</i>	0.064±0.06	1.133±0.83	0.585±0.79

說明：(*) 表示 p-value < 0.05

表 5 各風險型態之區域地理特性、病例數與評估指標

風險 型態	區域地理特性				登革熱病例數			評估指標	
	村里 個數	涵蓋面積 (km ²)	人口數 (POP)	人口密度 (Person/km ²)	<i>DEN</i>	<i>DF</i>	<i>DHF</i>	<i>DEN/POP</i>	<i>DHF/DEN</i>
<i>A</i>	20	4.503	82765	18380	1054	1011	43	2.83	0.91
<i>B</i>	11	4.649	47594	10237	332	320	12	1.50	0.78
<i>C</i>	49	9.447	164219	17383	720	690	30	0.46	0.44
<i>D</i>	2	1.556	4250	2731	29	25	4	4.39	8.86
<i>E</i>	10	0.419	11301	26971	94	91	3	19.85	7.62
<i>F</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>G</i>	5	1.057	25054	23703	47	44	3	1.77	6.04
<i>H</i>	445	172.924	1481952	8570	2045	1955	90	0.01	0.03
Total	542	194.56	1817135	9340	4321	4136	185	-	-

說明：DF 係指登革熱的確定病例數；DHF 係指登革出血熱的確定病例數

$$DEN = DF + DHF$$

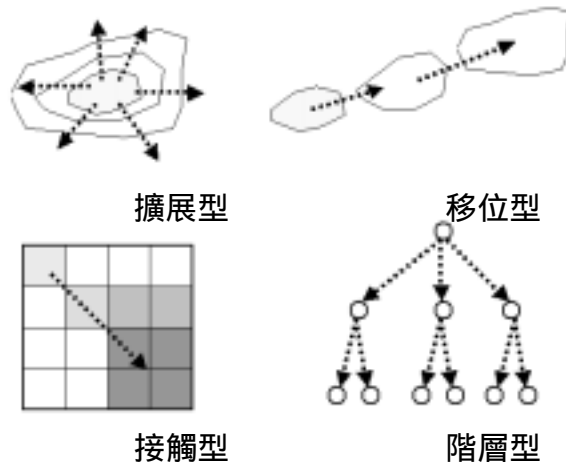


圖 1 空間擴散之各種型態 (Cliff, 1981)

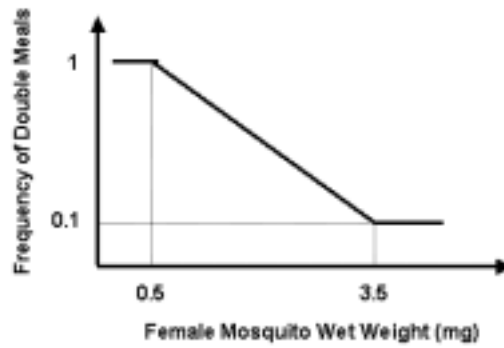


圖 2 雌蚊重量與所需血液之關係圖 (Focks, 1995)

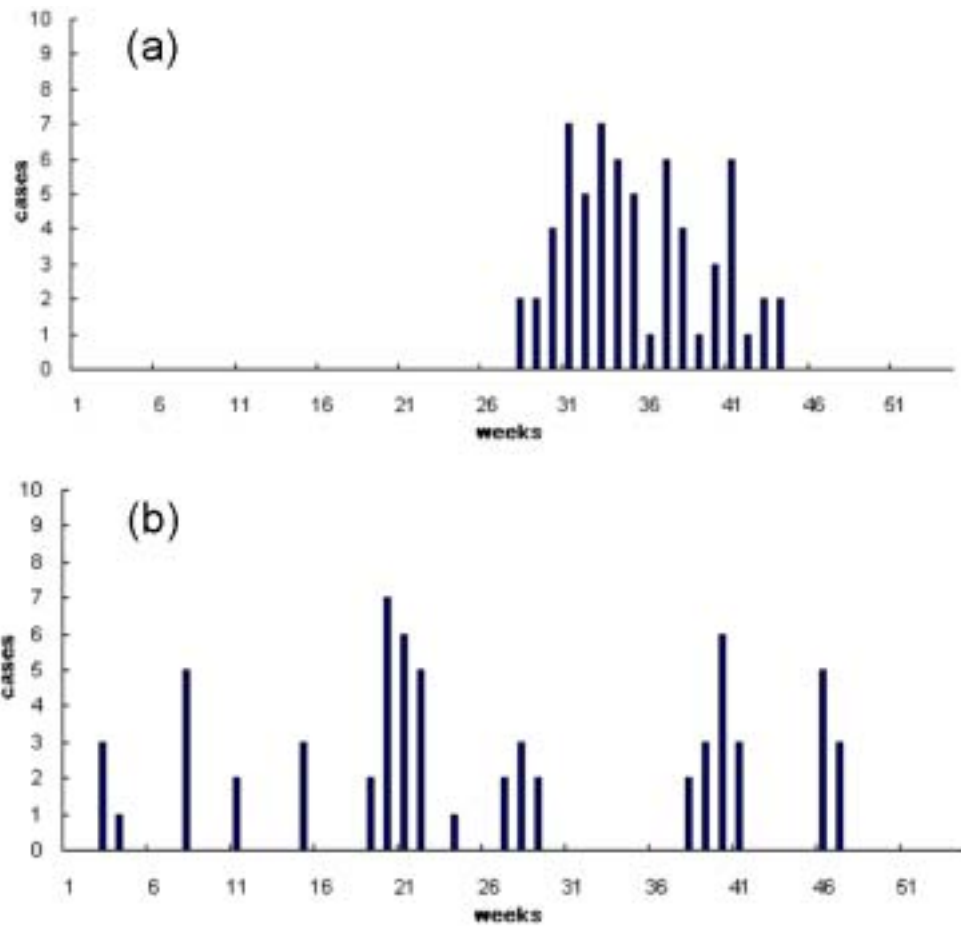


圖 3 兩種不同時間特性的流行曲線

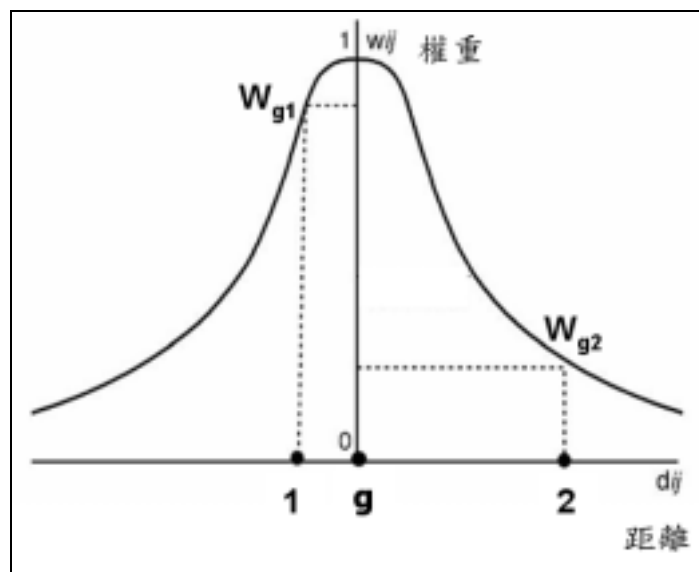


圖 4 地理加權矩陣的示意圖

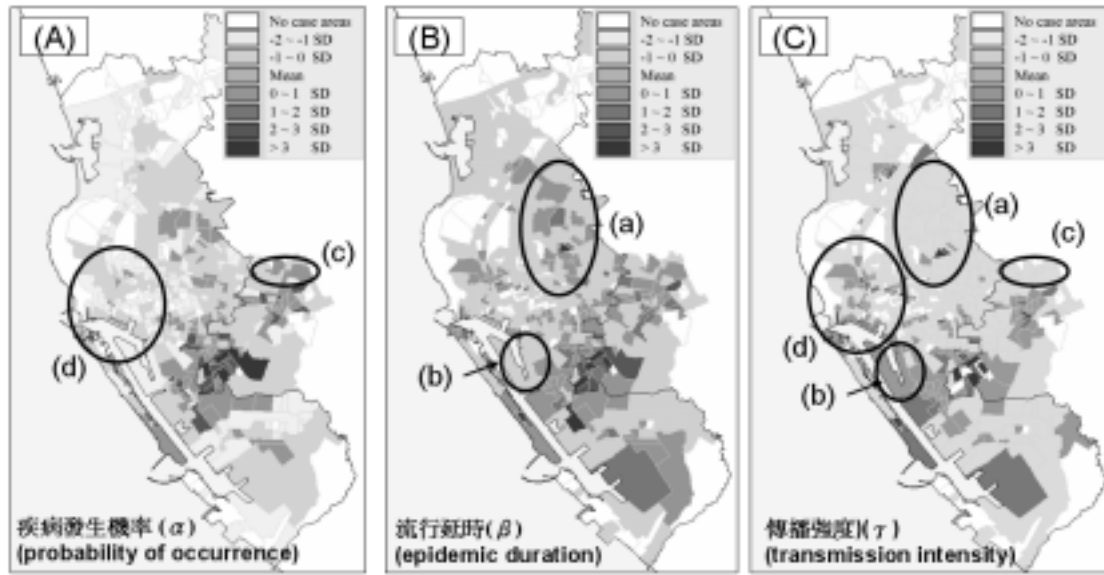


圖 5 時間風險特性之空間分佈

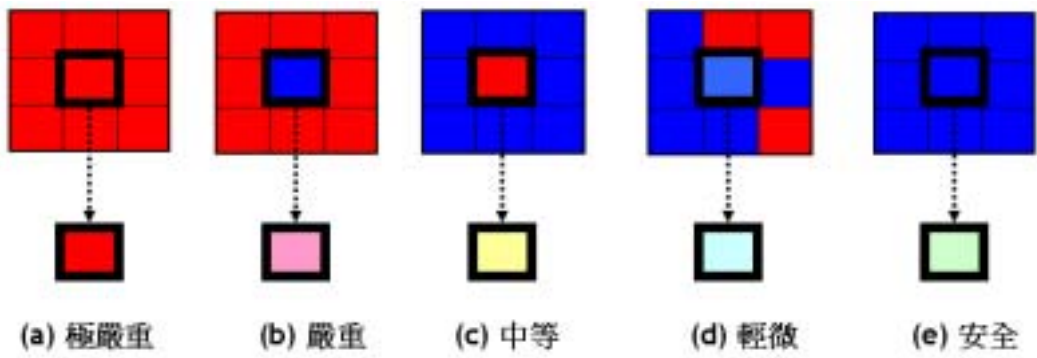


圖 6 各種不同程度空間風險的示意圖

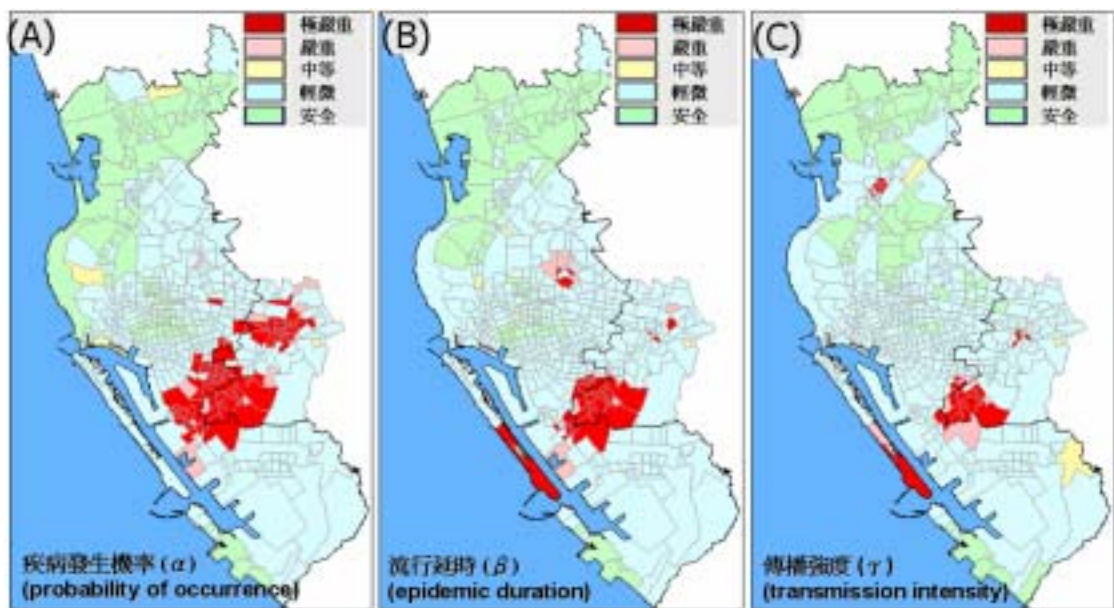


圖 7 整合時間特性之疫病空間風險地圖

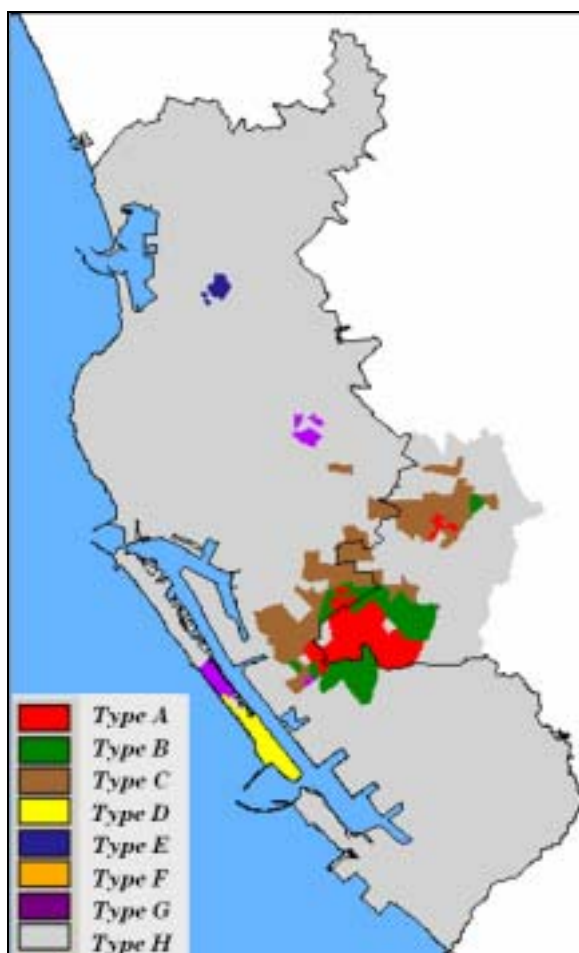


圖 8 各種不同風險型態的空間分佈

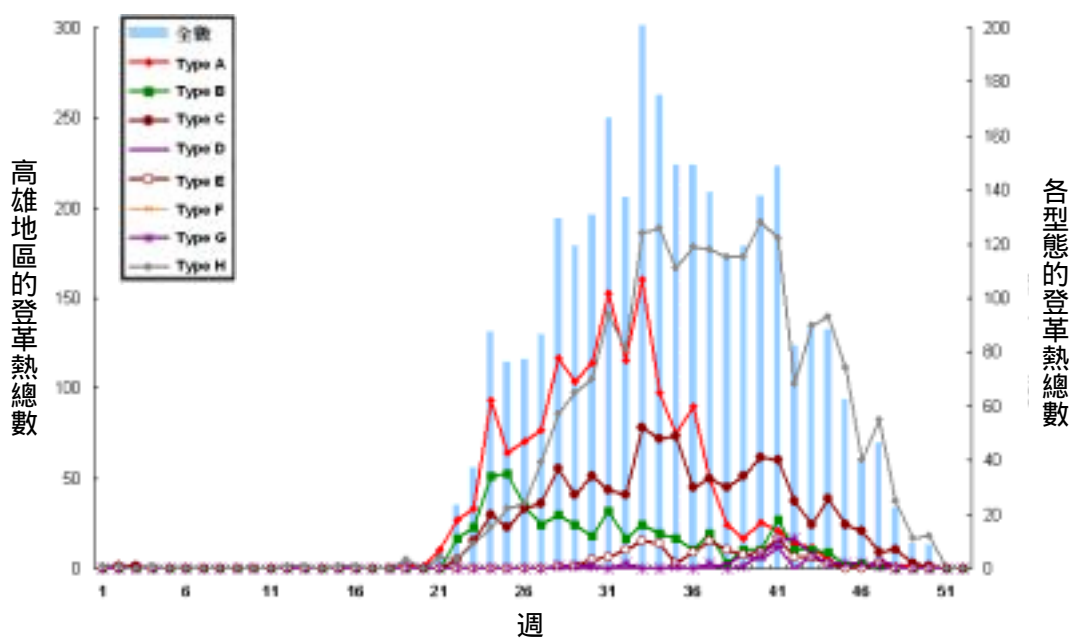


圖 9 各風險型態的流行病曲線

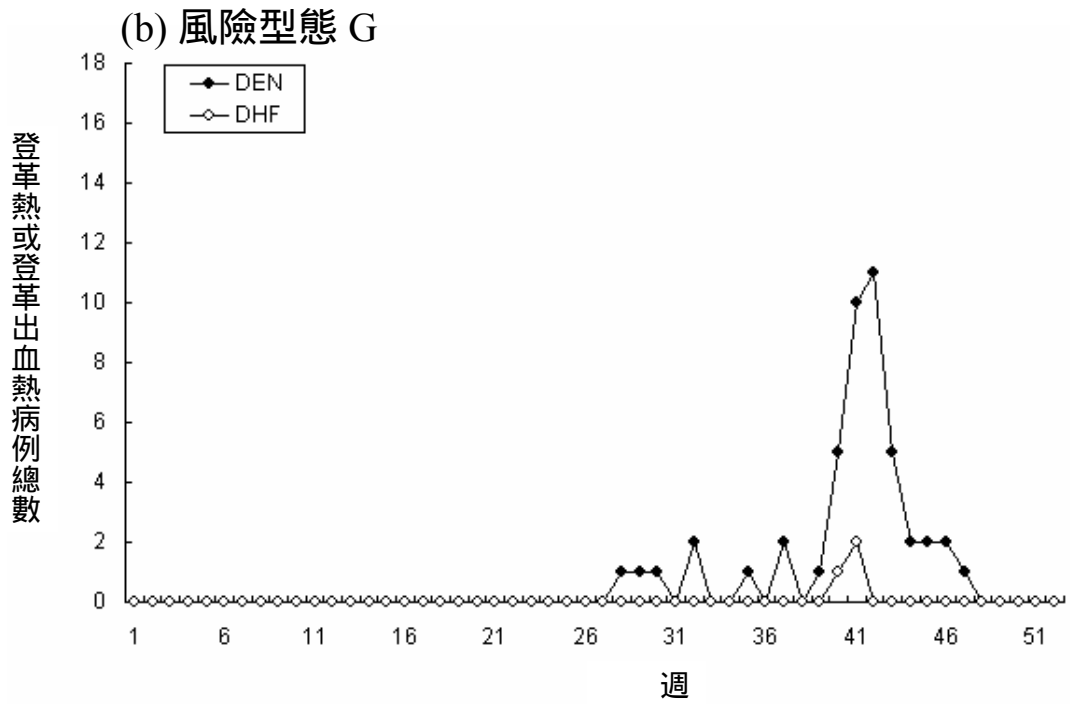
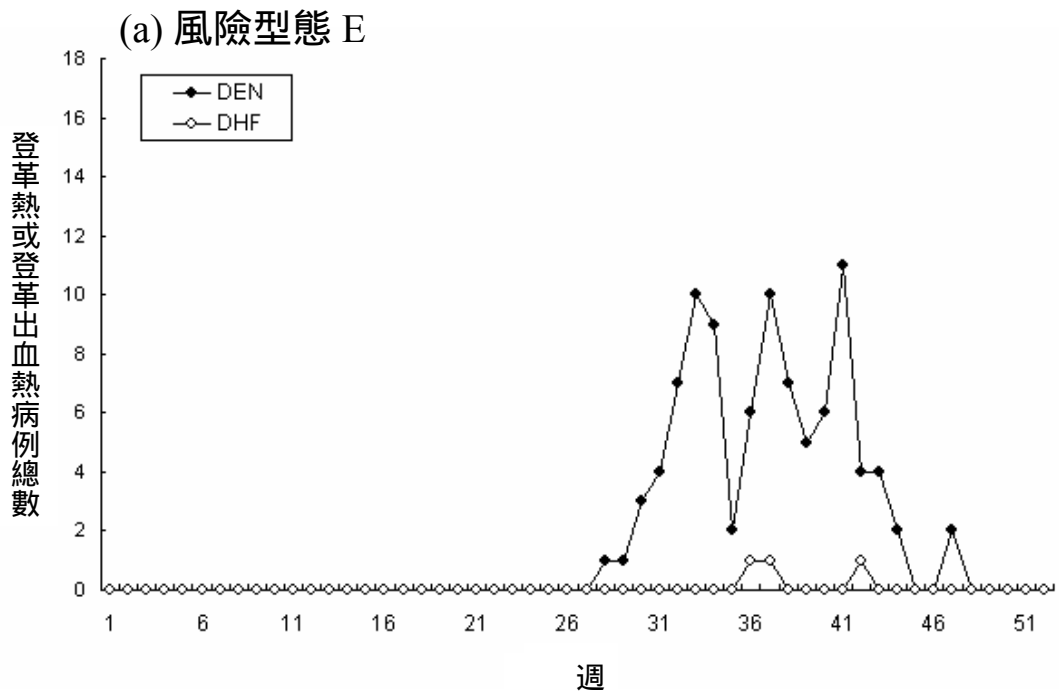
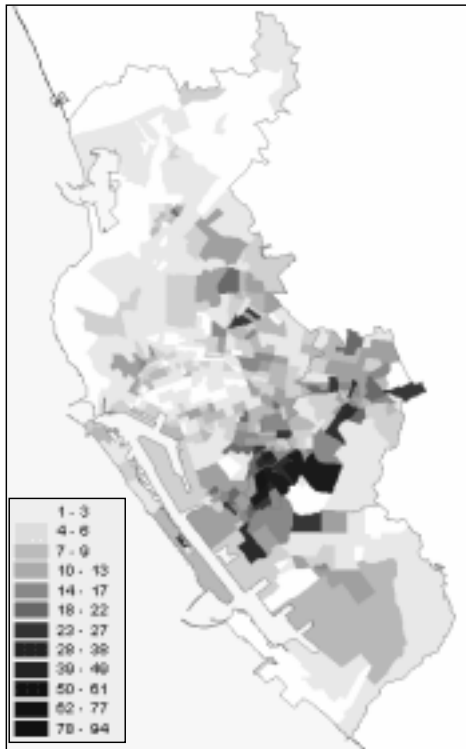


圖 10 風險型態(E)和(G)登革熱與登革出血熱的流行病曲線

(a) 登革熱累積病例數



(b) 病媒蚊密度(布氏指數)

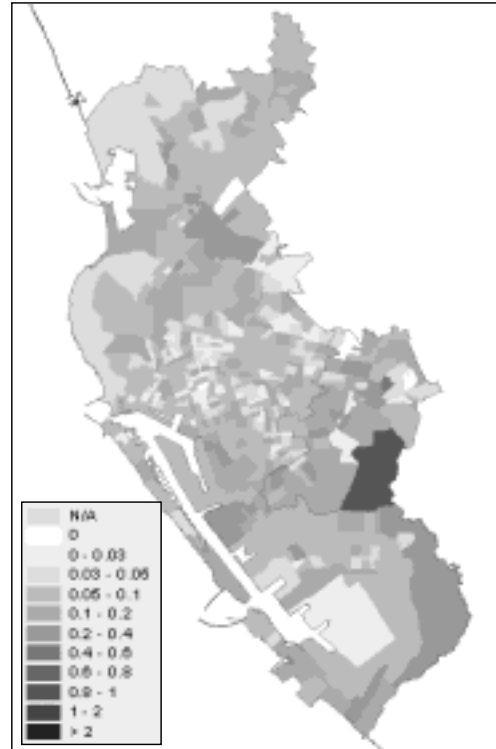


圖 11 登革熱累積病例與病媒蚊分佈的空間關係(2002 年)

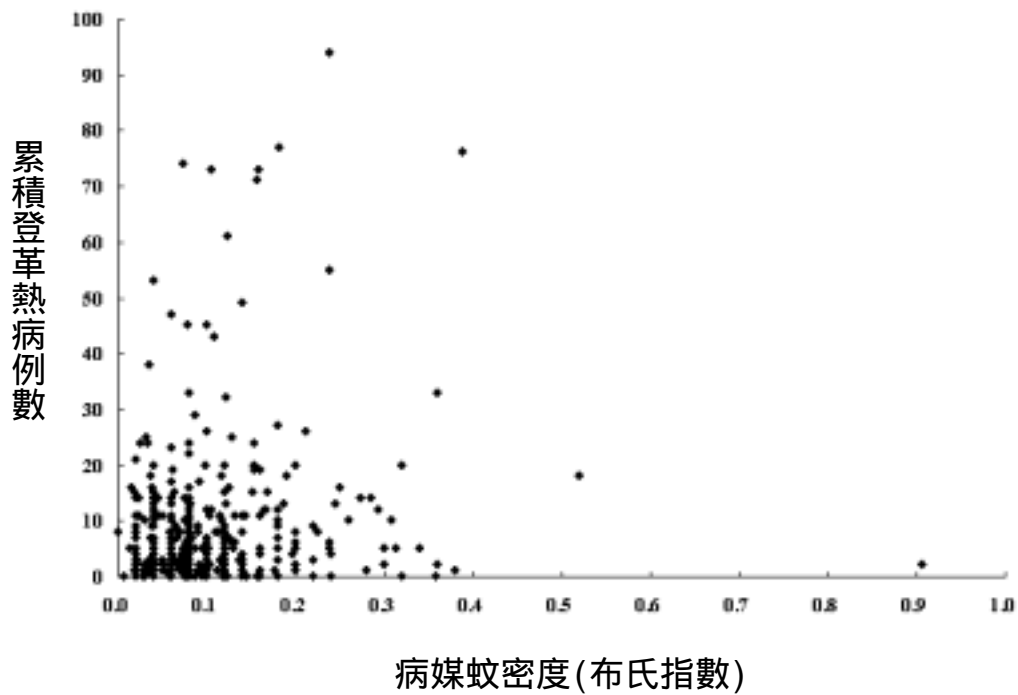


圖 12 登革熱累積病例與病媒蚊密度的散佈圖(2002 年)

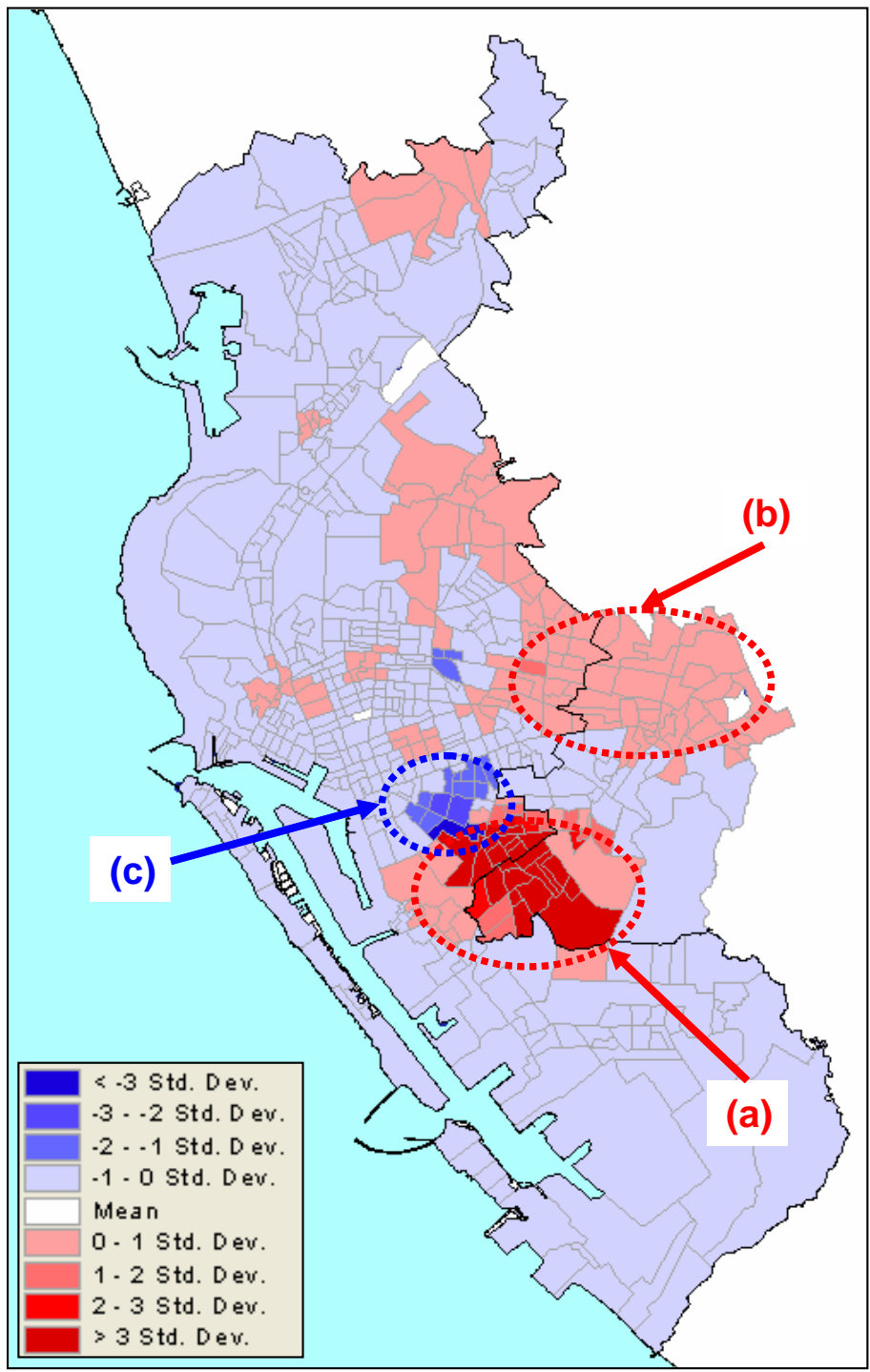


圖 13 病媒蚊密度對登革熱累積病例的邊際效應(2002 年)

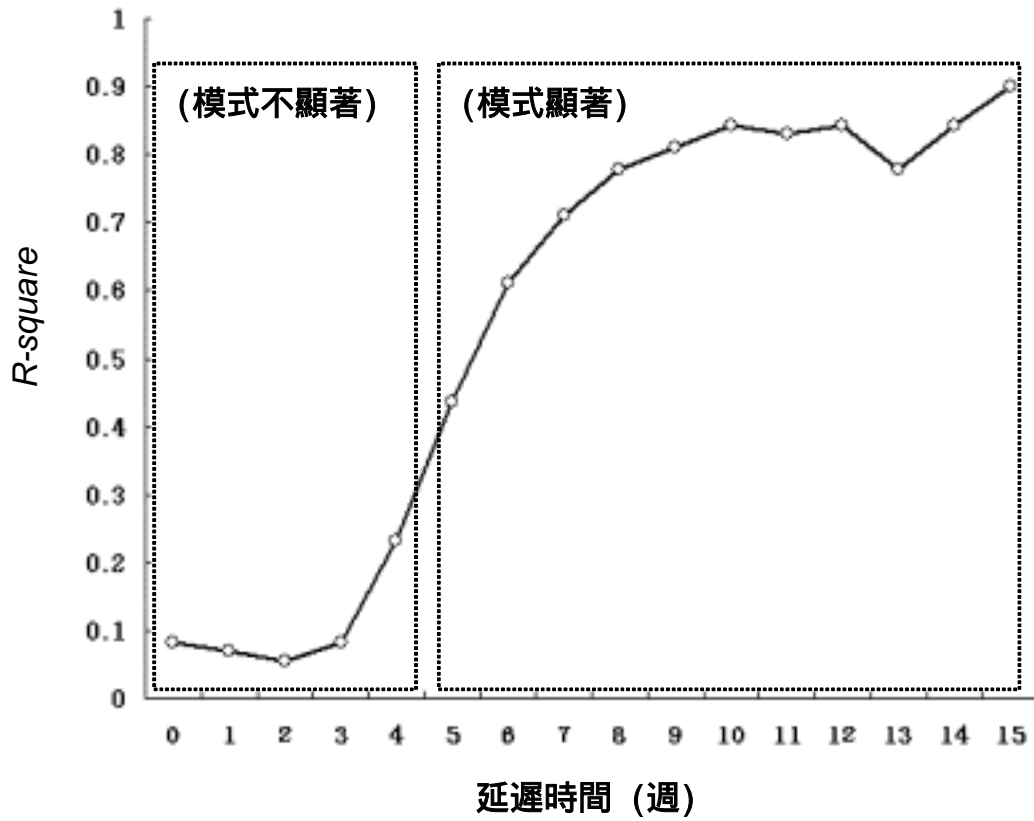


圖 14 不同時間延遲之迴歸模式的 R-square

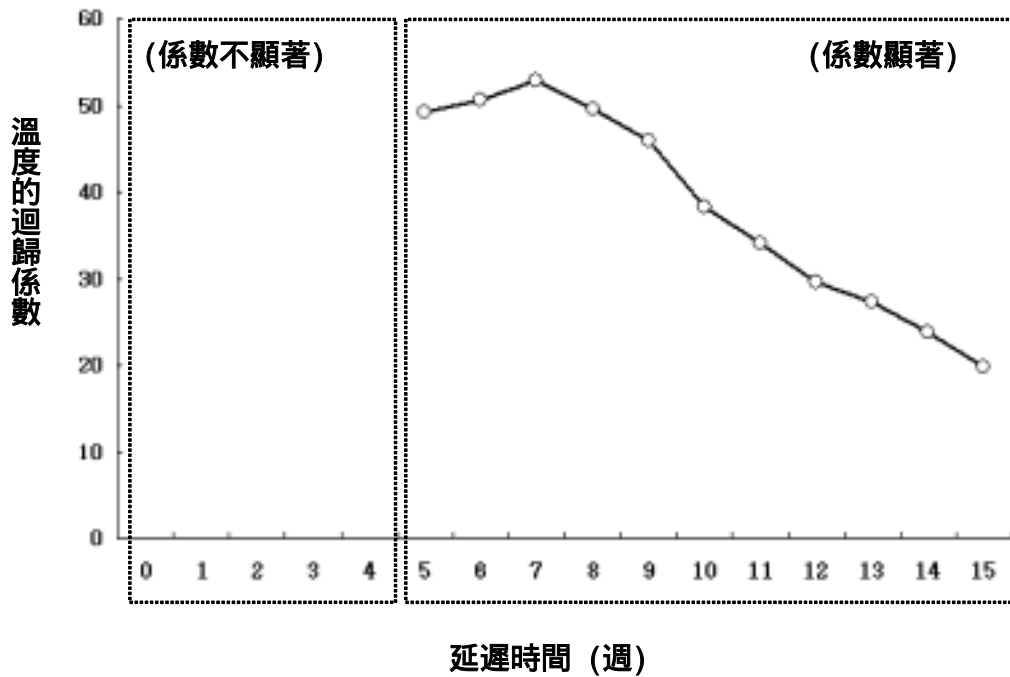


圖 15 不同時間延遲下溫度對登革熱病例發生的邊際影響

流行延時 ()

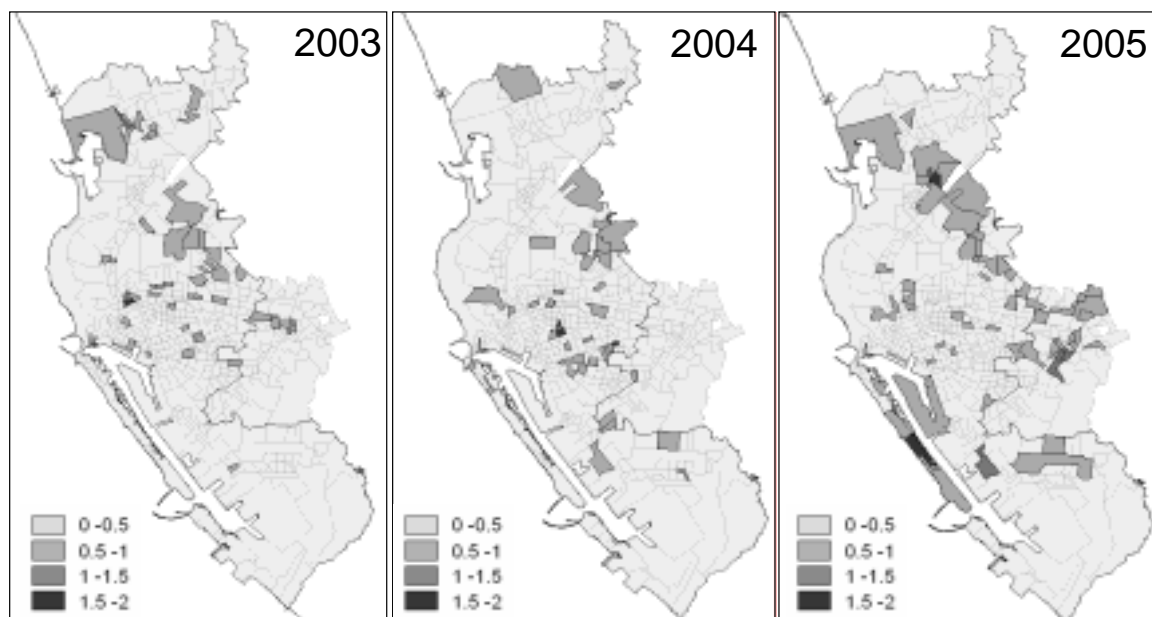


圖 16 各年度(2003-2005)高雄地區登革熱的流行延時()空間分佈

傳播強度()

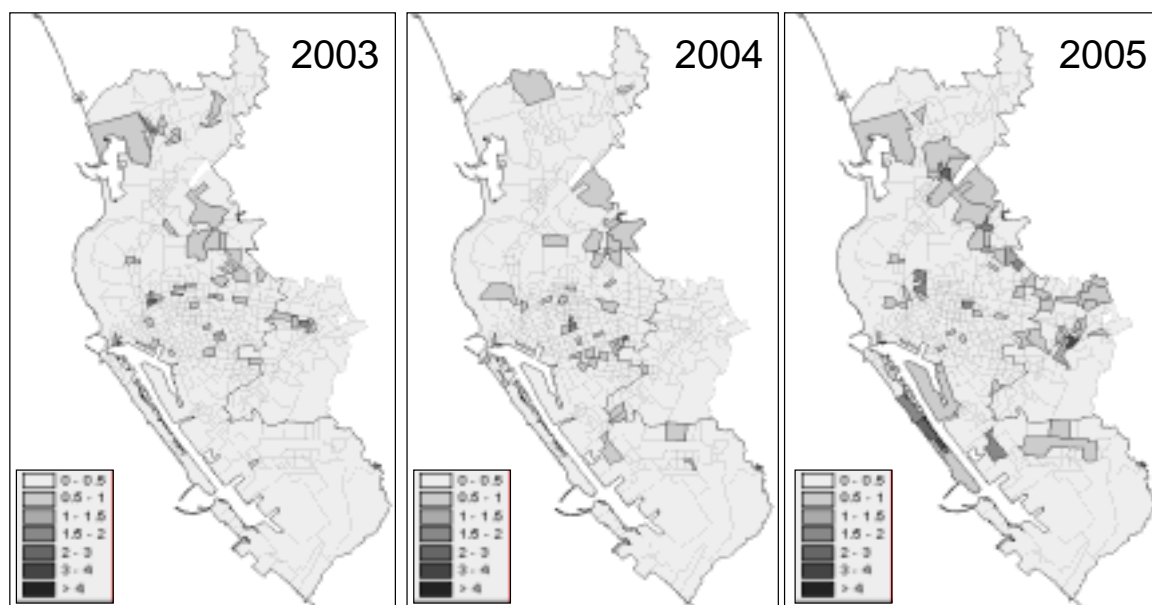


圖 17 各年度(2003-2005)高雄地區登革熱的傳播強度()空間分佈