

[研究新領域報導]

數理流行病學與 SARS 數理模式：跨領域的學術研究

中興大學應用數學系 謝英恆

一、前言

近年來科技進步及快速的全球化加快新興傳染病毒種類之演化及擴散。愛滋病、狂牛症、禽流感、SARS 等新興傳染病之出現以及肺結核之重現均對人類帶來極度威脅。最近生化恐怖主義之興起，更為人類帶來更多的不安全感。在此客觀環境下，利用數理模式來探討各種傳染病可能引發的情況以及尋求最有效之防治措施已成為西方科技先進國家公共衛生政策的重要指標。本文將回溯數理流行病學之演化歷史。並以 SARS 之數理模式研究在臺灣及其他國家之應用為例，突顯數理流行病學在公共衛生上應用的重要意義及可發揮之學術研究空間。

二、數理流行病學之演化史

數學在傳染病流行病學之應用最早可回溯至西元 1760 年。當時著名的數學家 Daniel Bernoulli 利用常微分方程式來探討種牛痘對預防天花的公共衛生效應[1]。二十世紀初是現代傳染病流行病學數理模式研究的開始，其中包括 Ross 的瘧疾數學模式研究[2]，Brownlee 對天花的 empirical study[3]，Kermack and McKendrick 影響深遠的 epidemic threshold theory[4]以及 R.A. Fisher 的 net reproductive value[5]。兩位著名學者 Robert May (牛津大學教授，現任英國皇家學院院長並被英國女王封為 Lord of Oxford)及 Roy Anderson (倫敦帝國學院教授，英國皇家學院院士)於 1991 年在他們著作的“*Infectious Diseases of Humans*”[6]一書中定義“數理流行病學”(mathematical epidemiology)為“數學在傳染病學研究上之應用”(application of mathematics to the study of infectious disease)。May and Anderson 從 70 年代後期開始發表他們一系列的傳染流行病學模式研究[7]。當時物理學家出身來自澳洲並任教於普林斯頓大學的 May 已是世界頂尖的生態

數學專家，而 Anderson 也已是知名的生物學家。從現在看歷史的角度，這兩位不同領域世界級學者當時放下身段的跨領域研究組合是數理流行病學研究的重大突破點。May and Anderson 在 80 年代對愛滋病進行數理模式研究[8]，對歐美國家早期有關愛滋病流行病學之了解、防治及治療的公共衛生政策也有深遠的影響。大約同時在大西洋對岸美國的 Hethcote and Yorke [9] 對淋病防治的數理模式研究結論也被美國疾病管制局 (CDC) 所採納為美國官方淋病防治政策之參考並已驗證有效。在 90 年代何大一院士與美國生物數學家 Alan Perelson (Los Alamos National Lab) 合作利用數理模式分析雞尾酒療法 (HAART) 治療下愛滋病患者體內病毒之增減動態變化，以了解雞尾酒療法之功效。他們 1996 年發表在 *Science* 的論文[10] 據說是 90 年代被引用最多的論文之一。諸此實際成效皆促成歐美先進國家政府及研究機構近年來對傳染病流行病學數理模式研究之重視。

三、SARS 的傳染病流行病學數理模式

去年三月 SARS 疫情爆發後香港衛生單位即提供香港 SARS 疫情資料給 Anderson 在倫敦帝國學院 (Imperial College) 的研究團隊進行流行病學模式分析。從防治措施的角度而言，當時世界衛生組織 (WHO) 及世界各國最迫切需要了解的是：(1) SARS 病毒的感染性及致命性；(2) SARS 疫情在世界各國漫延之威脅性。在五月 Anderson 研究團隊就搶先在 *Lancet* 發表了第一篇 SARS 流行病學的論文[11]。接著六月又在 *Science* 發表他們以香港 SARS 疫情資料所做的流行病學數理模式研究結果，估計出 SARS 的感染率、存活率、致命率以及決定 SARS 疫情漫延之威脅性的傳染基數 (basic reproduction number) [12]。值得一提的是他們還請了大名鼎鼎的統計學家 David Cox 爵士協助他們利用香港 truncated SARS data

來估計 SARS 存活率。

四、臺灣 SARS 疫情的數理模式研究

在臺灣，筆者於去年底臺灣 SARS 疫情開始惡化時開始收集數據，並和清華大學數學系許世壁教授、逢甲大學統計系陳婉淑教授等國內學者共同探討 SARS 數理模式研究的議題。可惜困於當時臺灣 SARS 疫情缺乏整理完整之數據。五月底筆者和陳婉淑利用 exponential curve with series autocorrelation 分析 3 月 12 日至 25 日臺灣 SARS 可能病例數據，推論臺灣 SARS 疫情已於五月開始減緩。分析結果於六月發表在 *British Medical Journal* [13]。我們也估計了臺灣 SARS 疫情的傳染基數以 e-letter 方式發表於 *JECH* [14,15]。在這段期間我國因對岸政治打壓無法取得世界衛生組織協助，影響防治工作。筆者分別投書至國際學術界最具影響力的自然雜誌 (*Nature*) [16] 及新英格蘭醫學雜誌 (*New England Journal of Medicine*) [17]，以個人過去參與國際學術活動及現在從事 SARS 研究之經驗，向國際學術界說明此類政治打壓對我國學術界及 SARS 防治工作之不公及負面影響。

另外筆者和許世壁、陳婉淑也在去年五月初開始從事 compartment model 的數理模式研究。但因限於完整臺灣 SARS 數據之欠缺，也只能做簡單的 SIR (Susceptible-Infective-Removed) 模式研究，用以探討臺灣 SARS 醫院內感染的主要因素。並於今年二月發表在美國疾病管制局所辦的著名學術期刊 *Emerging Infectious Diseases* [18]。直到去年年底筆者因執行國科會 SARS 專案計劃而得以取得臺灣疾病管制局官方 SARS 疫情資料，方能從事更深入探討。筆者以一個 logistic-type 的 Richards Model [19] 來描述臺灣 SARS 疫情變化如下：

$$S'(t) = rS \left[1 - \left(\frac{S}{K} \right)^a \right] \quad (1)$$

方程式(1)之 $S(t)$ 是時間為 t 時 SARS 感染者累積數， r 為成長率， K 是疫情結束時感染者總數 (maximum case load)， a 是偏離指數 (exponent of deviation)。當 $a=1$ 時，模式簡化為古典的 Verhulst logistic equation。

我們利用此模式及去年二月至六月臺灣

SARS 感染者以病發日為準之累積數據去估計此模式之參數。結果見表一。

從表一可知，如我們在五月十五日以後僅利用二月二十五日至五月十五日的臺灣疫情資料就可預估出未來臺灣疫情感染者之累積總數為在 298 至 370 之間。此簡單模式所得之結果對公共衛生政策之制定有重要參考價值。另外當偏離指數 $a \approx 1$ 時 t_m 近似於模式之唯一反曲點發生的時間。從大一微積分我們知道感染者累積數的反曲點就是疫情從急遽惡化轉變至和緩之轉捩點 (turning point)。我們的結果顯示臺灣疫情依病發日為準之轉捩點為五月三日 ($t_m \approx 67$)。以感染至病發之五天潛伏期回溯至四月二十八日正是臺灣 SARS 防治措施機制全面啟動之日，也是臺灣 SARS 疫情之轉捩點。由此可見有時候我們利用簡單的模式也可以得到有重要流行病學意義的結果。此研究結果很快地被 *Emerging Infectious Diseases* 所接受並已刊登 [20]。

臺灣 SARS 疫情期間之隔離措施也是一個世界矚目的焦點。臺灣隔離措施規模之大僅次於中國卻最具制度化。其實際功效 (efficacy) 及效應 (effectiveness) 是很值得探討的研究議題。筆者和許世壁、陳婉淑、金傳春 (台大流病所)、何美鄉 (中研院生醫所) 以及臺灣疾病管制局人員以一個具境外移入、隔離及時間變化 (time-dependent) 之感染率的大型 compartment model (如圖一) 來研究此議題。其中 S 代表尚未感染者 (Susceptibles)， B_i , $i=1, 2, 3$ 代表境外移入， A, B 分別代表 A, B 級隔離， J, I 分別代表有無經過隔離的發病者， H, P, R, D 則分別代表住院之疑死似病患、可能病患、出院病患及死亡病患。我們利用每位病患的詳細個案資料，也就是他們從尚未被感染 SARS 時到病愈出院或死亡的期間在各 compartments 之間的動態行程 (dynamic progression)，來重建疫情之歷史過程。研究目的是探討疫情的完整動態變化。模式的數理分析方面是利用 continuous time 的微分方程式來作討論，利用數據所做的參數估計則是以 discrete time 離散方程式進行。結果正在整理中。

結 論

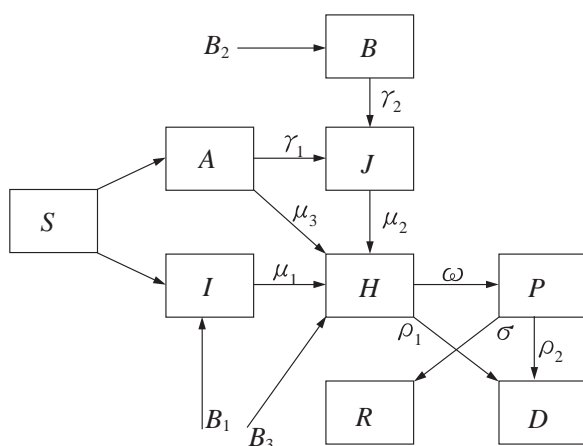
數理流行病學是兩個截然不同學術領域 (數學及流行病學) 的跨領域結合。May (物理學家) 及

表一 Estimates of parameters in Richards model using cumulative case data of selected time periods. (Reproduced from [17])

Time Period	t_m	r	a	K	(95% C.I.)
2/25-4/28	78.2193	1.1421	10.0632	875.8	(0*-147247)
2/25-5/5	65.5108	0.5343	4.7745	204.9	(185.2-224.6)
2/25-5/10	66.9819	0.2737	2.4169	253.1	(232.1-274.2)
2/25-5/15	67.508	0.1483	1.2326	334.2	(298.2-370.2)
2/25-5/20	67.432	0.1419	1.1694	342.1	(321.5-362.6)
2/25-6/15	66.6187**	0.1359	1.0731	343.4	(339.7-347.1)

*max(0, lower bound)

**May 3 is $t_m=67$.



圖一 Flowchart for a SARS dynamic model with Levels A and B quarantine.

Anderson(生物學家)的超強研究組合在數理流行病學大放異彩就是最好的範例。筆者於1997年曾獲國科會補助訪問當時均在牛津大學的 May 及 Anderson, 並目睹 Anderson 研究團隊的運作。該團隊中有五、六位英國皇家學院研究員(Royal Society Research Fellow)及十多位博士後研究員, 一起帶研究生作研究。各研究員的博士學位有來自生物、數學、生物統計、物理、統計、生態等不同學門。筆者有幸能第一手的觀察他們良好而有效率的團隊運作及跨領域的交流, 對個人研究得益甚多。回國後這幾年來致力於建立與國內外不同領域學者(如生物、數學、統計、流病、公衛、生物統計等)進行跨領域合作研究, 累積之經驗在這次 SARS 疫情的流行病學數理模式研究上得之助益甚多。

最近一年多來國際 SARS 相關研究更突顯跨領域合作研究的重要性。譬如說最近在醫學界

最具影響力的新英格蘭醫學雜誌刊登了一篇論文, 是利用計算流體力學及香港淘大花園 SARS 疫情完整數據, 來確認經通風系統散佈 SARS 病毒的“風閘效應”是去年淘大花園 SARS 超級群體感染事件(superspreading event) 病毒散佈的重要因素[21]。總而言之, 無論是數理流行病學、或最熱門的生物資訊、奈米科學等跨領域研究, 都須要應用到數學。數理流行病學是國內數學界未來邁向國際一流學術研究的良機, 但是也需要國內相關機構相對之重視及支持推動。美國疾病管制局設有數理流行病學家 (mathematical epidemiologist) 之職位, 以專職研究人員負責重要或新興傳染流行病及相關防治措施之數理模式研究。身為生物數學家的 Robert May 更能於1997年受聘為英國政府首席科技顧問, 與 Anderson 等人共同協助訂定當時在英國發生狂牛症疫情之防治政策。處處顯示西方先進國家對流行病學數理模式研究之重視。這也是國內各界可以共同努力的方向。

參考文獻

- [1] D. Bernoulli, *Mem. Math. Phys. Aca. Roy. Sci., Paris*, 1 (1960).
- [2] R. Ross, *The Prevention of Malaria*, (2nd edition), Murray, London (1911).
- [3] J. Brownlee, *Proc. Roy. Soc. Edinburgh.*, **26**, 484 (1906).
- [4] W. O. Kermack and A. G. McKendrick, *Proc. R. Soc.*, **A115**, 700 (1927).
- [5] R. A. Fisher, *The Genetical Theory of Natural Selection*, Clarendon, Oxford (1930).

- [6] R. M. Anderson and R. M. May, *Infectious Diseases of Humans*, Oxford University Press, Oxford (1991).
- [7] R. M. Anderson and R. M. May, *Nature*, **280**, 361 (1991).
- [8] R. M. Anderson and R. M. May, *Nature*, **333**, 514 (1988).
- [9] A. S. Perelson, A. U. Neumann, M. Markowitz, J. M. Leonard and D. D. Ho, *Science*, **271**, (5255), 1582 (1996).
- [10] H.W. Hethcote and J.A. Yorke, *Lect. Notes Biomath.*, **56**, 1 (1984).
- [11] C. Donnelly et al., *Lancet*, **361**, 1761 (2003).
- [12] S. Riley et al., *Science*, **300**, 961 (2003).
- [13] Y.-H. Hsieh and C.W.S. Chen, *British Med. Journal*, **326**, 1395 (2003).
- [14] Y. H. Hsieh and C.W.S. Chen, *J. Epidem Com. Health*, online publication, 18 (2003).
- [15] Y.-H. Hsieh and C.W.S. Chen, *J. Epidem Com Health*, published online (2004).
- [16] Y.-H. Hsieh, *Nature*, **423**, 381 (2003).
- [17] Y.-H. Hsieh, *New Eng. J. Medicine*, **349**, 711 (2003).
- [18] Y.-H. Hsieh, C.W.S. Chen, and S.-B. Hsu, *Emerging Infectious Diseases*, **10**, 201 (2003).
- [19] F. J. Richards, *J. Exp. Botany*, **10**, 290 (1959).
- [20] Y.-H. Hsieh, J-Y Lee, and H. L. Chang, *Emerging Infectious Diseases*, **10**, 1165 (2004).
- [21] I. T. Yu et al., *N. Engl. J. Med.*, **350**, 1731 (2004).