



# 利用國際旅客量與境外移入病例推估疾病來源國 的疫情趨勢：以東南亞登革熱疫情為例

地理所 杜承軒

指導教授：溫在弘 教授

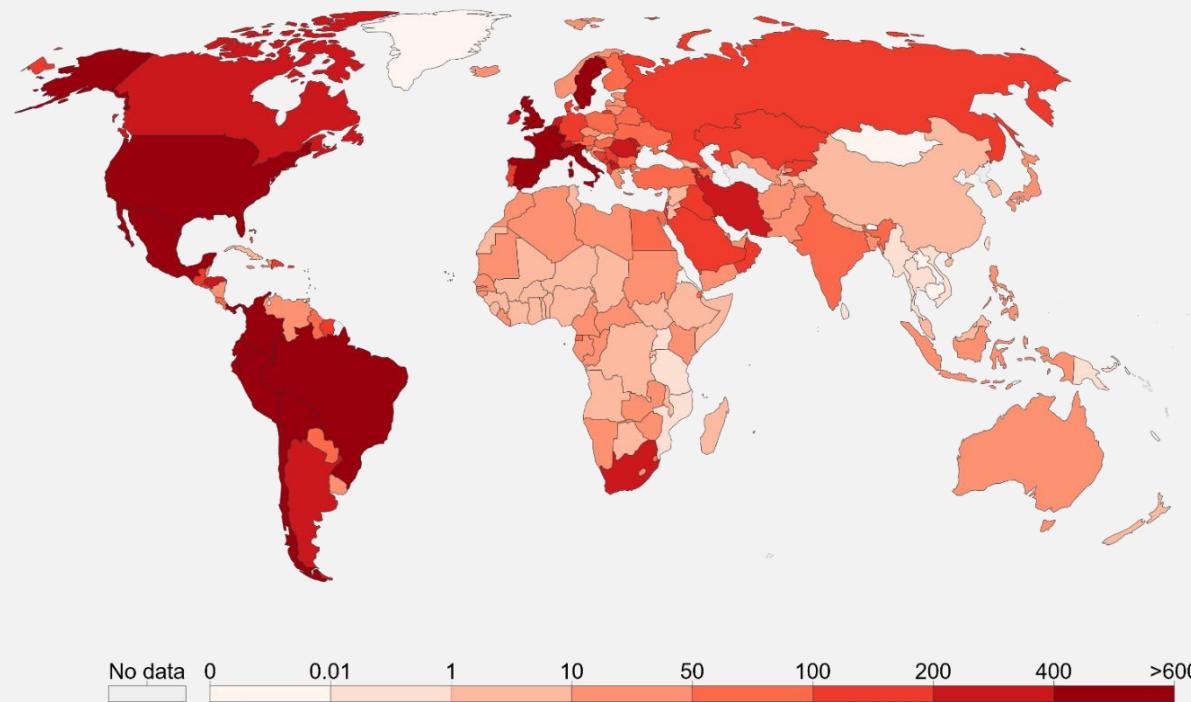
# 研究動機與目的

# 全球傳染病傳播

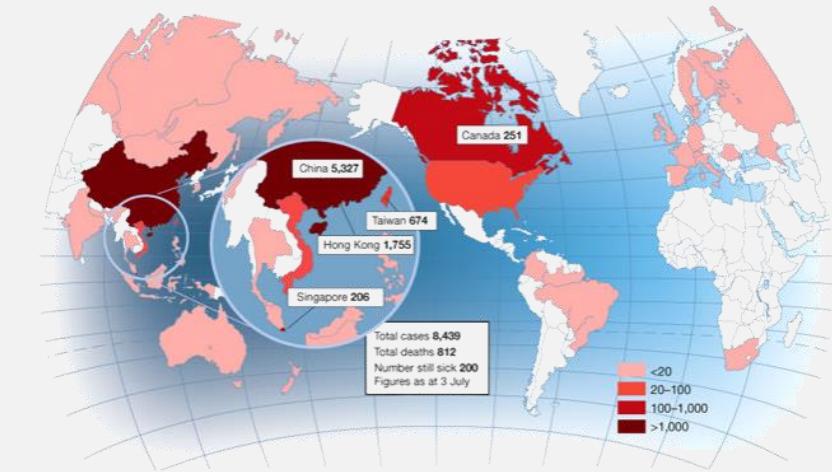
## Total confirmed COVID-19 deaths per million people, Sep 7, 2020

Limited testing and challenges in the attribution of the cause of death means that the number of confirmed deaths may not be an accurate count of the true total number of deaths from COVID-19.

Our World  
in Data



2020 COVID-19



2003 SARS



2009 H1N1

Source: European CDC – Situation Update Worldwide – Last updated 7 September, 09:35 (London time)  
OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY

# 疾病監測系統

疾病監測系統	持續營運中(2020)	主導國家	啟用年份	服務範圍	語言	資料開放程度
ProMED-Mail	是	美國	1994	全球	7 種	公開
GPHIN	是	加拿大	1997	全球	8種	非公開
GOARN	是	多國聯合	2000	全球	英語等多國語言	非公開
MedISys	是	歐盟	2004	歐盟國家	43種	非公開
EpiSimS	是	美國	2005	美國	英語	非公開
BioCaster	否	日本	2006	亞太地區優先	8種	公開
EpiSPIDER	否	美國	2006	北美洲、歐洲、澳洲、亞洲	英語	公開
Health Map	是	美國	2006	全球	5種	公開
Google Flu Trends	否	美國	2008	28 個國家	39種	公開
GET WELL	是	瑞士	2010	瑞士	瑞士語	非公開
Influzenanet	是	歐洲	2008	荷蘭、比利時等 11個歐洲國家	10種	公開



Program for Monitoring Emerging Diseases

- 資料來源為新聞媒體
  - 反映疫情關注程度，可能非真實疫情
  - 無法得知疫情長期監測、詳細疫情資料
  - 疫調文本的形式發布，無表格式資料
- 理解完整疫情的面貌上仍有缺陷

**Published Date:** 2020-09-12 17:23:58

**Subject:** PRO/EDR> Dengue/DHF update (11): Asia, Pacific, Wolbachia, autochthonous

**Archive Number:** 20200912.7772134

Taiwan

- National. 1 Sep 2020. The Taiwan Centers for Disease Control (CDC) reported an additional locally transmitted dengue fever infection this week. The patient is a male in his 50s who lives in Zhongtai, Taoyuan District, Taoyuan City, and developed fever, headache, joint pain and general weakness. He was diagnosed with dengue fever type 1 by the dengue fever NS1 fast screen. According to the statistics of the Department of Disease Control and Prevention, there have been 15 cases of local dengue fever in Taiwan this year [2020] to date: 14 of them live in Taoyuan City and 1 case lives in New Taipei City.

<http://outbreaknewstoday.com/taiwan-reports-additional-local-dengue-fever-case-in-taoyuan-city-78956/>

Indonesia

- National. 26 Aug 2020. Australian scientists may have found the secret to eradicating dengue fever, with a lengthy trial in Indonesia drastically reducing the incidence of the mosquito-borne virus. Dengue fever has been reduced by 77% in the Indonesian trial areas. The treatment lasts for years and will save lives. Researchers say it can be rolled out in other at-risk countries.

<https://www.abc.net.au/news/2020-08-26/australian-scientists-dengue-fever-indonesia-mosquito/12597730>

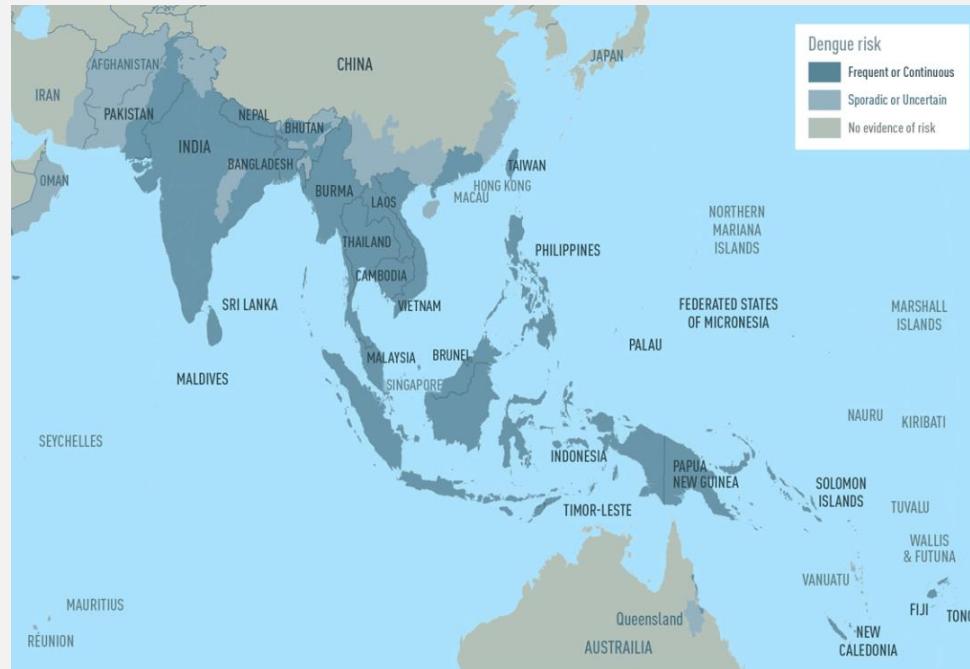
# 疫情調查與境外移入病例

- 傳染病疫情特徵仍須透過國家官方的疾管單位取得
- 境外移入病例數量能夠反映出疾病移出國的疫情動態變化

(Nakamura et al. 2012; Yuan & Nishiura 2018)

- 移入國只需追蹤旅外遊客，能降低更多成本
- 監測能力較高的國家，能一次針對多個國家進行疫情推估
- 不受到國際間資料合作的限制，主動掌握各國疫情趨勢

# 登革熱作為研究案例



登革熱在亞太地區的風險 (CDC 2019)



近年新爆發疫情地區 (WHO 2016)

從地方病流行地區返回的旅行者，為**登革熱境外移入的主要來源** (CDC 2019)

# 研究目的

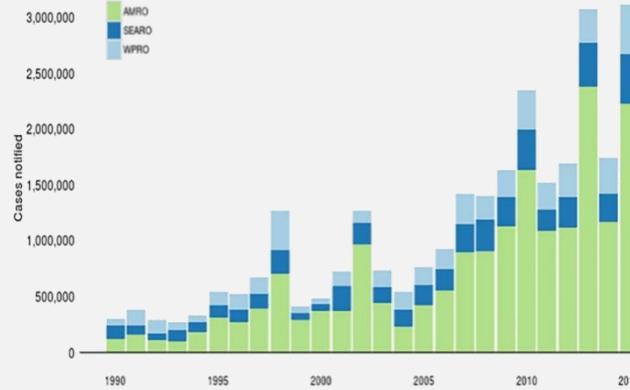


目的：利用境外移入病例，推估疾病來源國疫情，理解境外移入風險

# 文獻回顧

- 登革熱的全球分布與跨國移動
  - 登革熱的全球擴張
  - 跨國移動與登革熱
- 登革熱境外移入風險評估
  - 關心當地環境，導致**境外移入驅動本土疫情**的關係
  - 關心**境外移入病例和旅行人次**的關係
    - 迴歸模型
    - 流行病數學模型
  - 關心**航空網絡與傳播**的關係
    - 透過 Web GIS 整合環境因子資料
    - 建立疾病網絡傳播模型

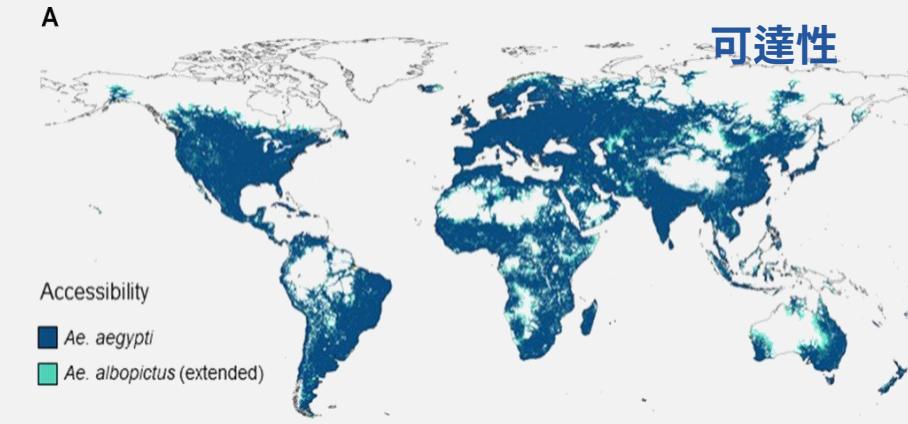
# 登革熱的全球分布與跨國移動



登革熱通報病例數 (WHO 2016)



近年新爆發疫情地區 (WHO 2016)



斑蚊棲地分布的成因 (Dickens et al. 2018)

- 近幾十年來，全球航空旅行網絡大量擴張，交通量迅速增加 (Tatem et al. 2012)
- 頻繁國際移動會促進登革熱的全球蔓延 (Semenza et al. 2014; Nunes et al. 2014; Tian et al. 2017; Yuan & Nishiura 2018)
- 從地方病流行地區返回的旅行者，為**登革熱境外移入的主要來源** (CDC 2019)

→ 造成非地方性流行地區出現疫情，和旅客國際間頻繁的往來造成境外移入有關

# 登革熱境外移入風險評估

- 登革熱非流行國家之本地疫情和境外移入病例有關 (Gardner et al. 2012; Semenza et al. 2014; Shang et al. 2010; Wen, Tsai, & Chin 2016; Yuan & Nishiura 2018)

## 1. 當地環境狀況，了解環境導致**境外移入驅動本土疫情的關係**

- 當地環境適宜的情況，境外移入的病例會驅動本土的疫情的爆發 (Shang et al. 2010; Wen, Tsai, & Chin 2016; Marques-Toledo et al. 2019)
- 佐證境外移入驅動本土疫情的動態關係，境外移入對於防疫預警的重要性

## 2. 境外移入病例和**旅行人次**的關係

- 受到來自地方性登革熱地區的國際旅客空中交通量的增加，導致非流行地區之病例的亦增加
- **迴歸模型**：討論境外移入數與航空旅客數的關係 (Gardner, Fajardo, Waller, Wang, & Sarkar 2012; Semenza et al. 2014)
- **流行病數學模型**：透過境外移入通報數、旅遊及健康統計訊息，估計疫情成長與感染風險 (Yuan & Nishiura 2018)

## 3. 迅速擴展的**航空網絡**對全球衛生系統造成威脅

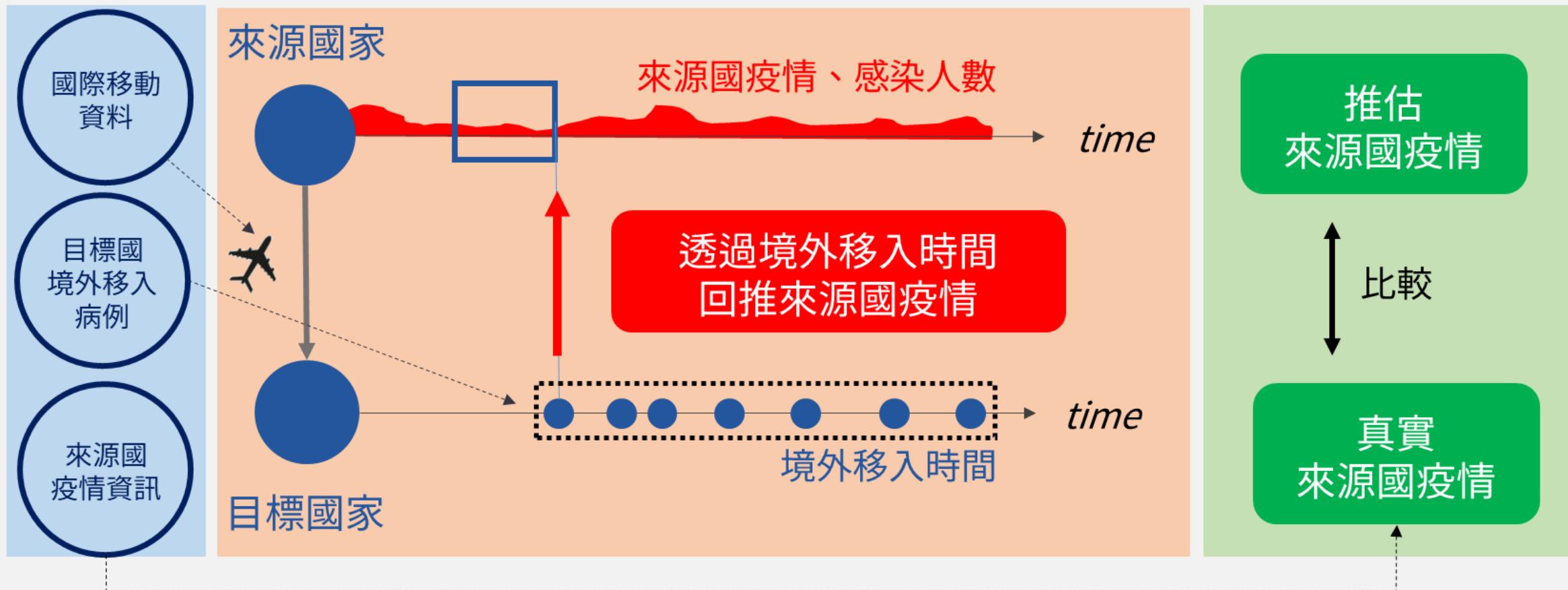
- **Web GIS**：整合機場和航班對於媒介傳播疾病在傳播時扮演的作用 (Huang et al. 2012; Huang et al. 2013; Tatem et al. 2012).
- **模擬傳播**：流行病學角度模擬全球傳播 (Wang & Wu 2018)

# 研究方法與資料

# 研究架構：REDO

來源疫情回推模型 Reverse Estimation for Dengue Outbreaks in Source Countries

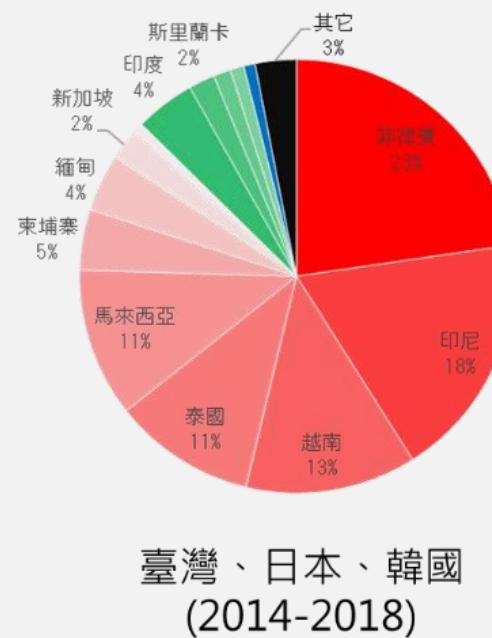
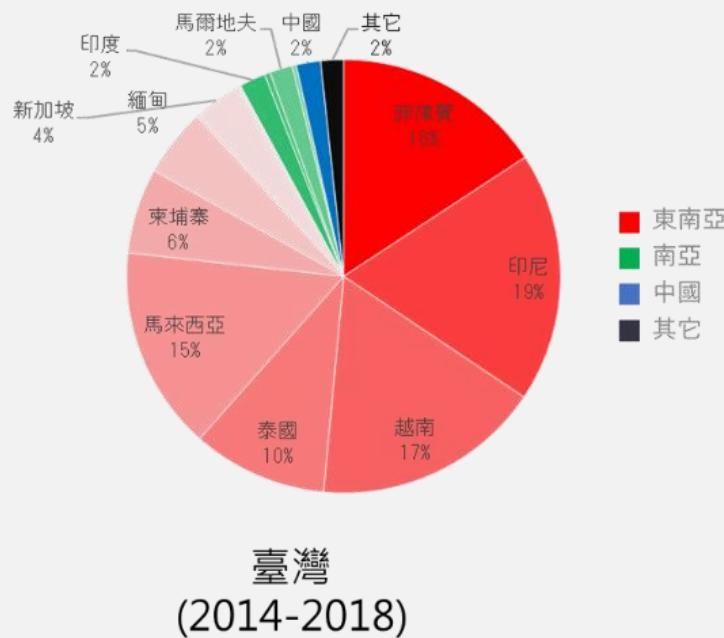
1. 資料蒐集與整理 >>>>>>>> 2. 建立REDO模型 >>>>>>>>>>>>>>>>>>>>> 3. 模型驗證



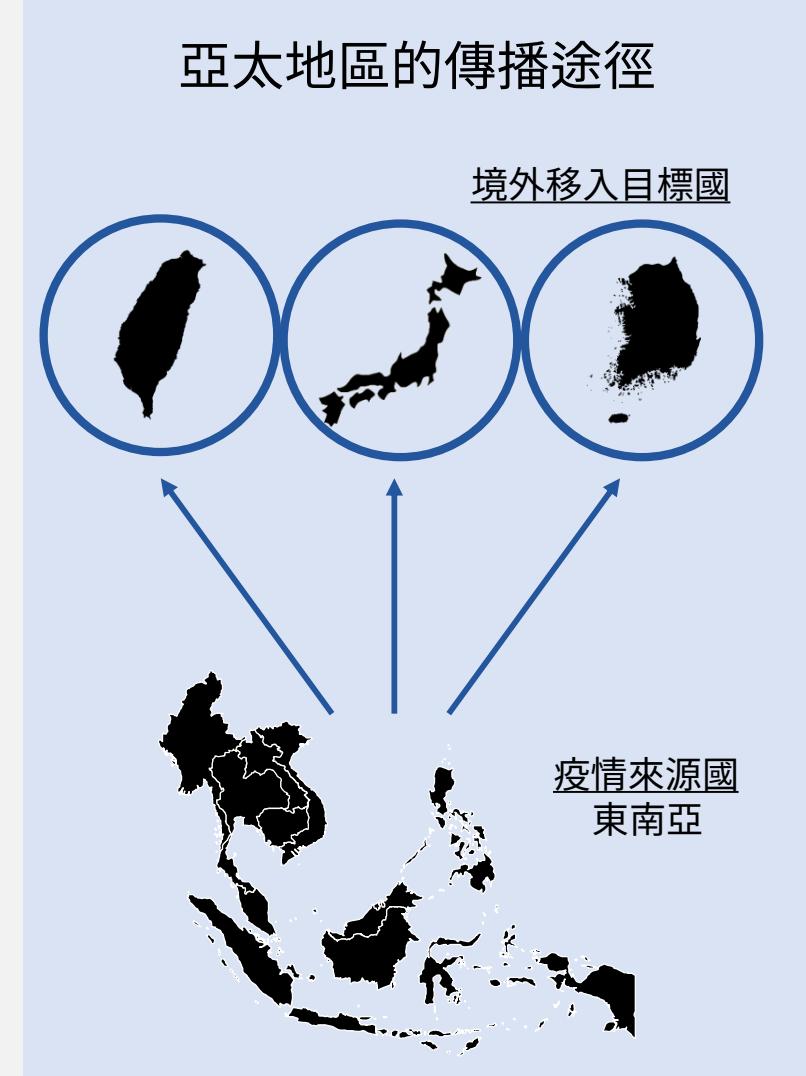
# 研究範疇



## 臺灣近年法定傳染病境外移入病例數最多：登革熱 (2011-2019)



2014~2018年臺灣、日本、韓國三國境外移入通報人數及來源國家圓餅圖

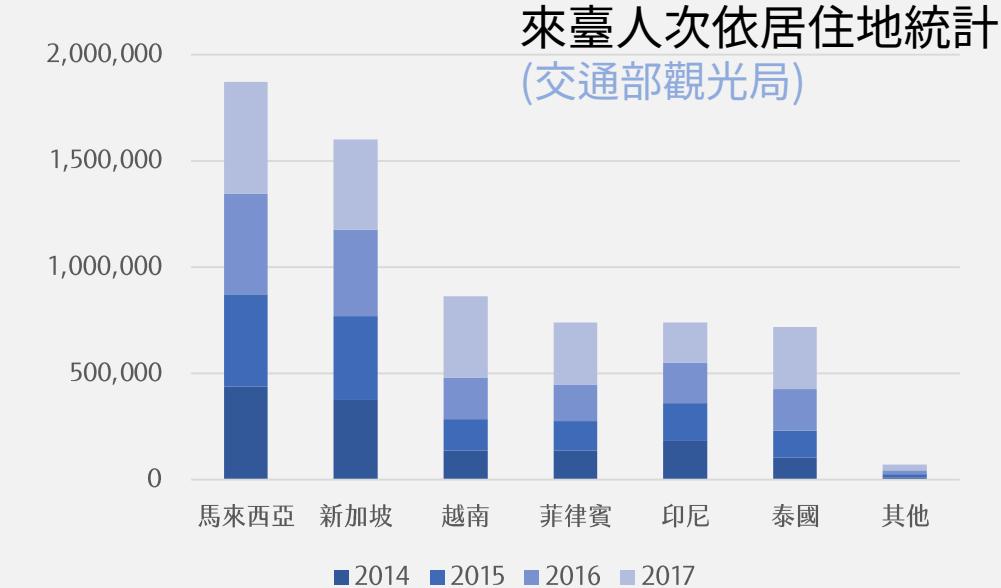


# 研究範疇

## 空間

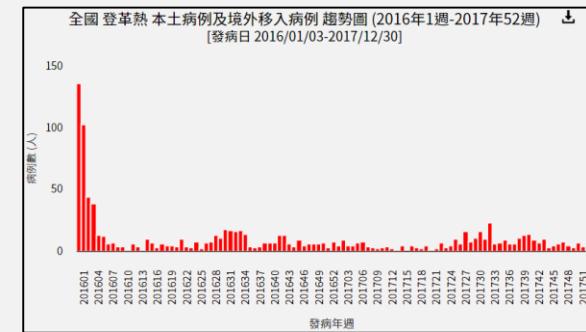
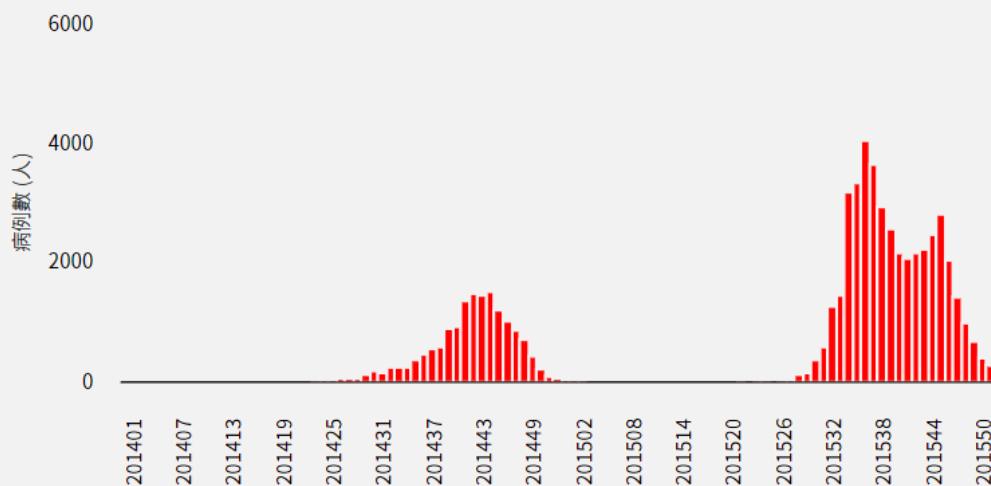
研究對象：星馬→台灣

解析度：國家

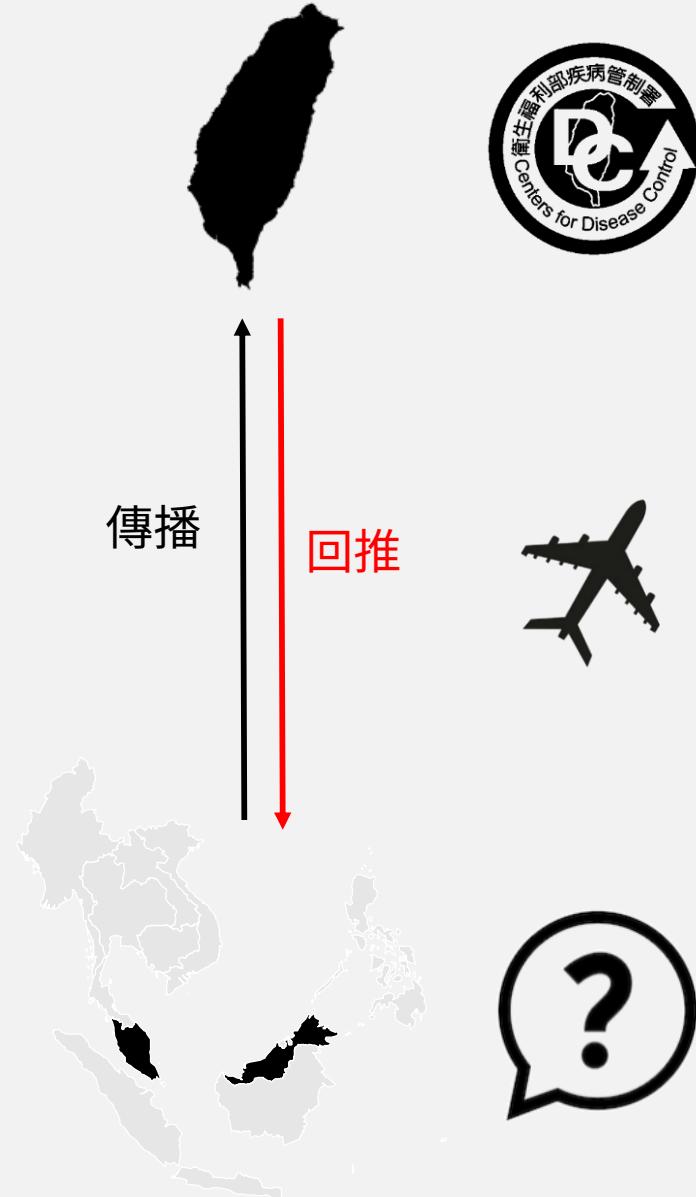


## 時間

研究對象：2014 – 2017



# 資料來源



## 境外移入病例

- 來源：台灣衛福部疾管署
- 時間解析度：**天**

## 來台人次統計

- 來源：交通部觀光局
- 時間解析度：**月**

## 國際移動資料

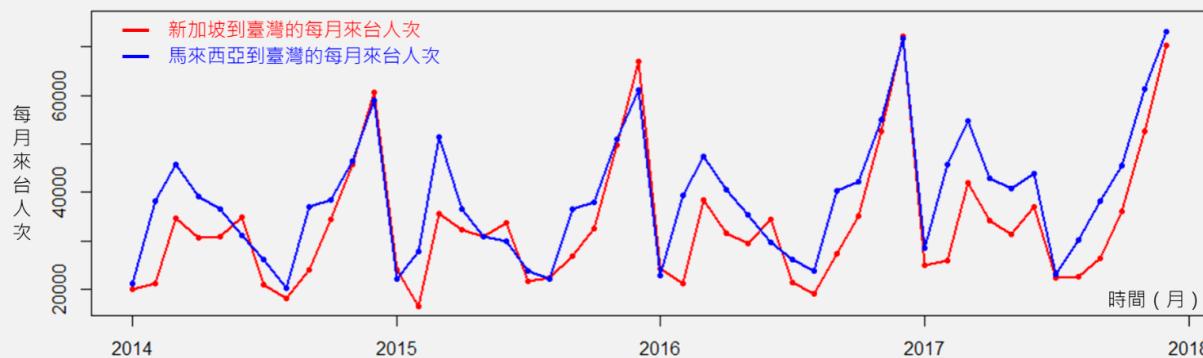
- 全球航空網絡推算
- 來源：Innovata 全球航班資料庫
- 時間解析度：**天**

## 移出國當地疫情（驗證資料）

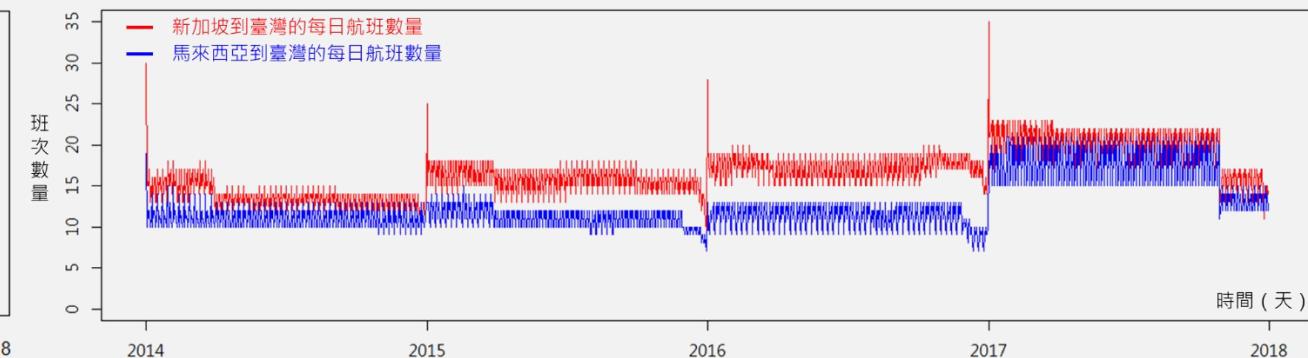
- 來源：Ministry of Health, Singapore – 實驗室確診  
Ministry of Health, Malaysia \* - 臨床症狀
- 時間解析度：**週**

# 移動資料

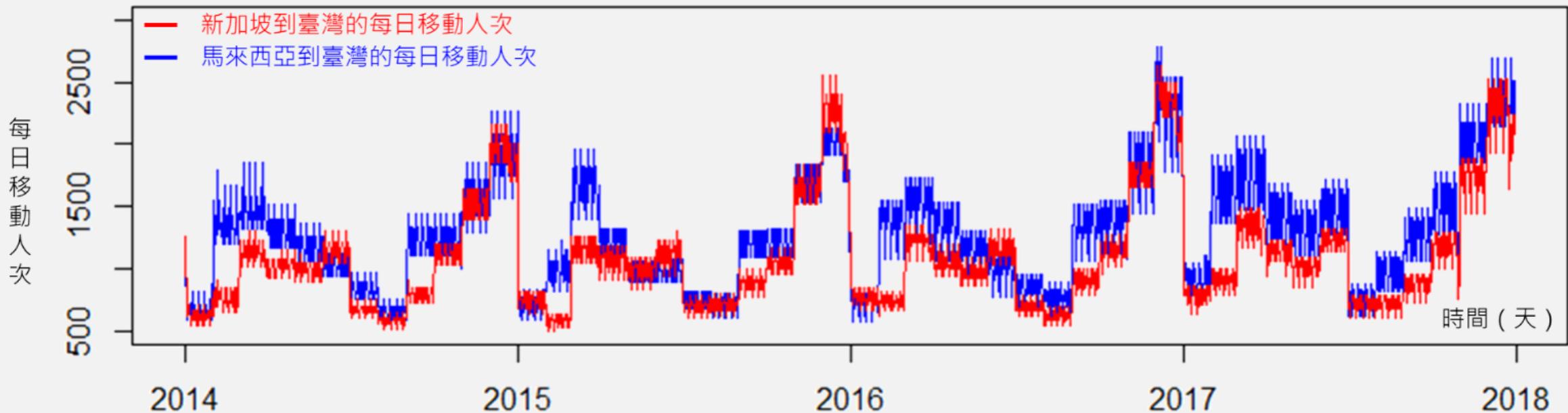
來台人次統計（月資料）



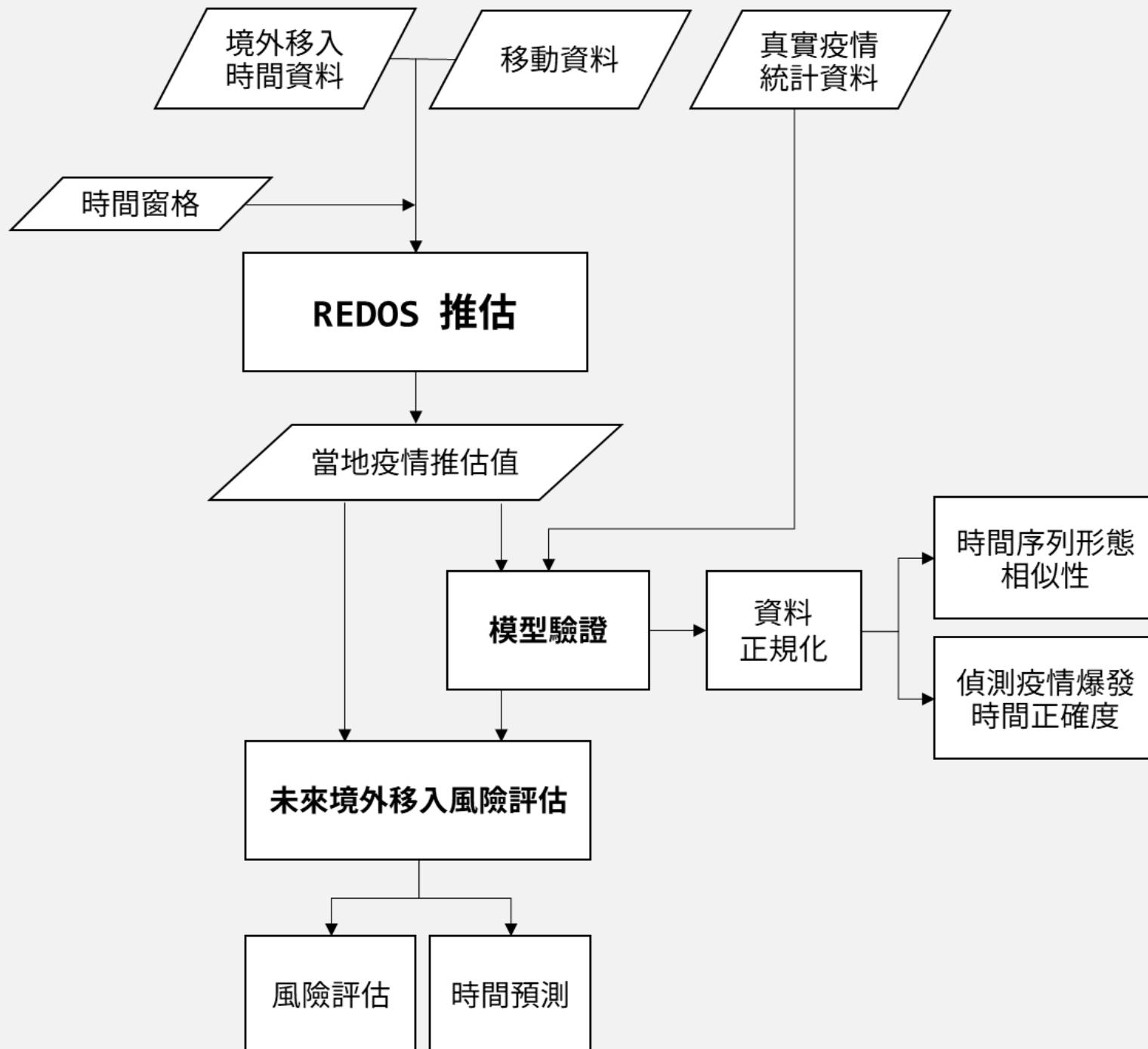
航運班次數量（日資料）



綜合移動人次資料（日資料）

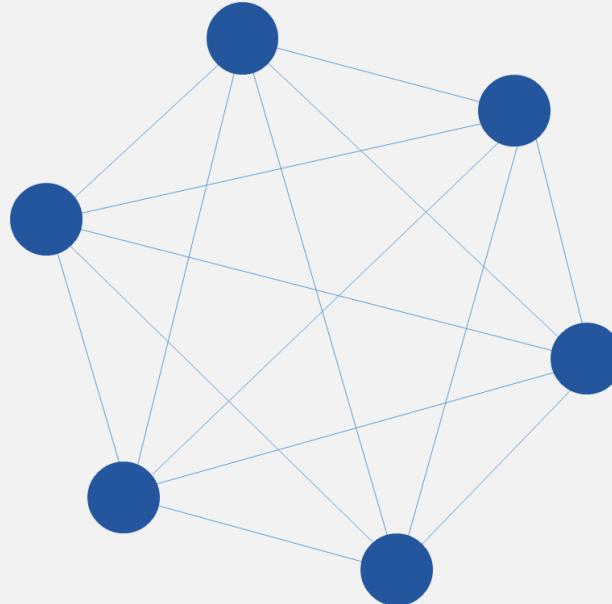


# 研究流程

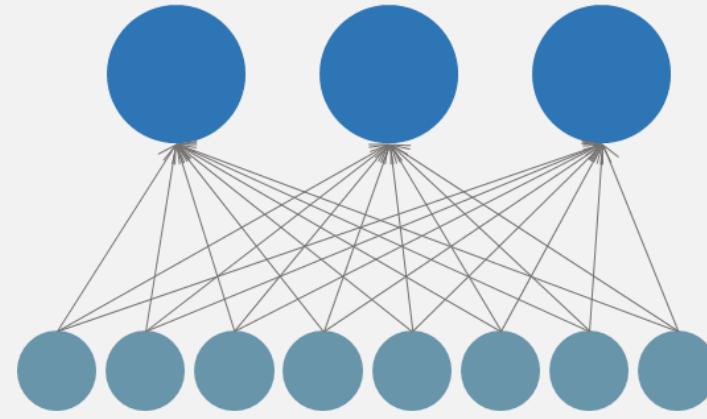


# REDO模型：傳播關係

來源國與目標國的網絡傳播關係



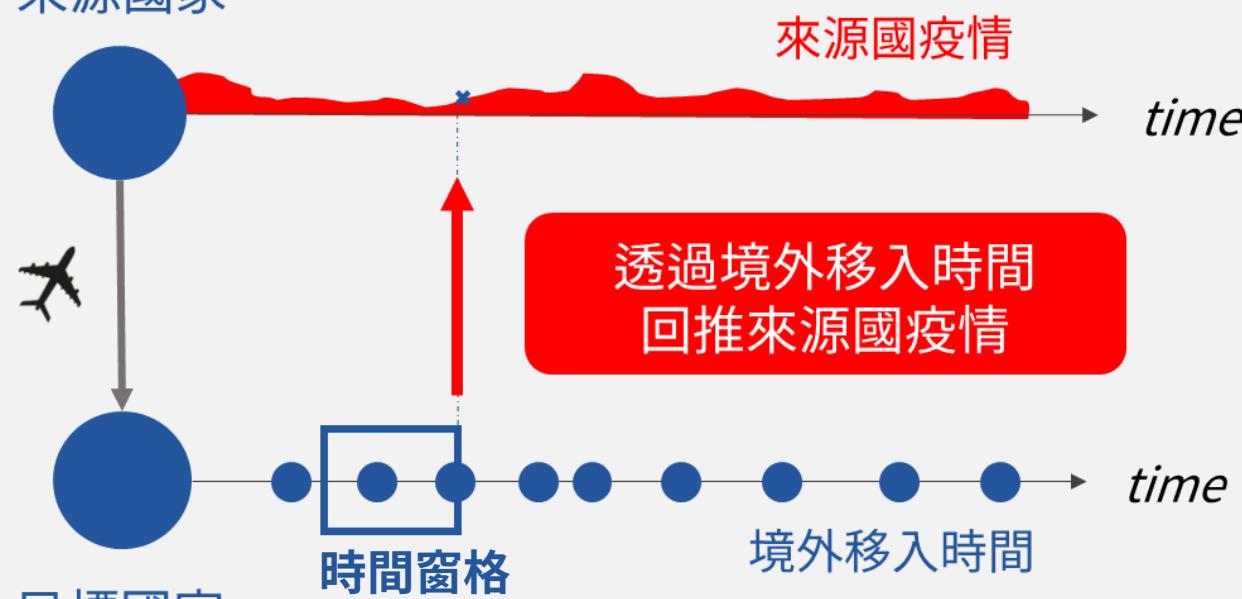
目標國家  
移入風險國家



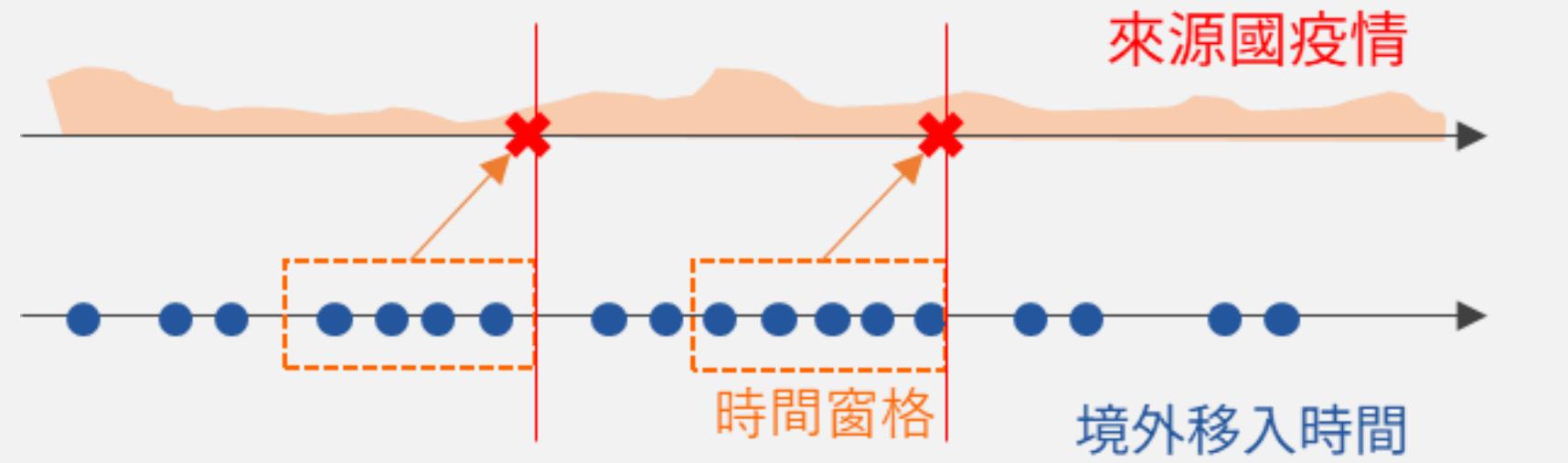
來源國家  
地方流行國家

# REDO模型：滾動式估計

來源國家



目標國家



# REDO模型：數學假設



1. 疾病移入過程是 **NPP過程**(non-homogeneous Poisson process)

移入強度（密度函數）為  $m(t)$

$$X_{ij}(t) \sim Poisson \left( M(t) = \int_0^t m(s) ds \right)$$

$X_{ij}$  : 在  $t$  時間以前境外移入的個數

2. 移入強度  $m(t)$  和 **i 國→j 國的移動率及來源國感染人數成正比**

$$m(t) = c_0 \times w_{ij}(t) \times I_i(t)$$

# REDO模型：機率分布推導

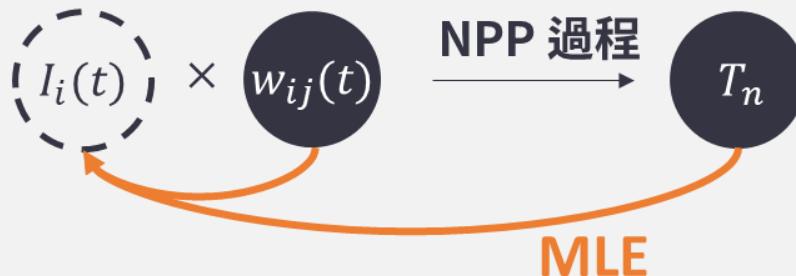
## 次數資料（頻率）

$X_{ij}$  : 在  $t$  時間以前境外移入的個數

$$X_{ij} \sim Poisson(M(t))$$



來源國疫情 移動率 境外移入時間



## 間隔時間（週期）

$T_n$  : 發生  $n$  次境外移入需要的時間

$$T_n \sim Gamma(n, M(t))$$

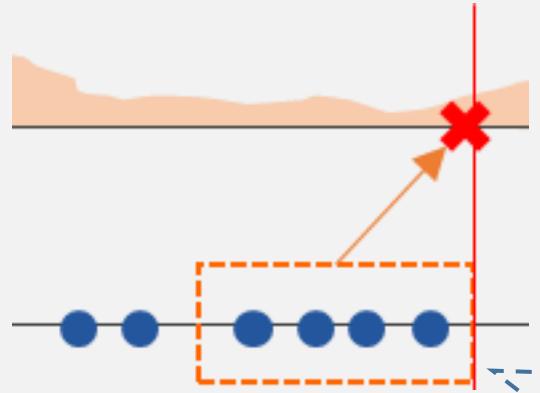
$$f_n(\mathbf{t}|I_i, w_{ij}) = \frac{M(t)^{n-1}}{(n-1)!} e^{-M(t)} \times m(t)$$

※  $I_i$  未知、 $T_n$  已知

$$L(\mathbf{I}_i|t, w_{ij}) = \prod_{n=1}^{X_{ij}(t)} f_1(t|I_i, w_{ij})$$

目標：求出  $I_i(t)$  使  $L(I_i)$  最大

# REDO模型：區間指數假設



$$L(\vec{I}_i | t, w_{ij}) = \prod_{n=1}^{X_{ij}(t)} f_1(t | I_i, w_{ij})$$

目標：求出  $I_i(t)$  使  $L(I_i)$  最大

回推區間假設：呈指數成長

$$I_i(t) = \beta_0 e^{\beta_1 t}$$

$$L(\vec{\beta} | t, w_{ij}) = \prod_{n=1}^{N_t} f_1(t | \vec{\beta}, w_{ij})$$

目標：求出  $\vec{\beta} = (\beta_0, \beta_1)$  使  $L(\vec{\beta})$  最大

$$\log L(\vec{\beta}) = - \sum_{n=1}^{N_t} M(t) + \sum_{n=1}^{N_t} \log m(t)$$

透過Newton-Raphson演算法迭代  
計算一階微分為0的  $\vec{\beta}$

$$\hat{I}_i(t) = \hat{\beta}_0 e^{\hat{\beta}_1 t}$$

# 驗證方法

- 假設性疫情推估：SEIR模擬
  - MLE信賴區間
- 真實疫情推估
  - 時間序列形態之相似性
    1. 餘弦相似性
    2. 距離函數
    3. DTW距離
  - 偵測出疫情爆發之正確性
    - ※ 設定閾值，計算混淆矩陣
      1. 平均值
      2. 正規化後任意值

# 驗證方法

- 假設性疫情推估：SEIR模擬

- MLE信賴區間

- 真實疫情推估

- 時間序列形態之相似性

- 1. 餘弦相似性 (+) → 方向趨勢

- 2. 距離函數 (-) → 相對差值

- 3. DTW距離 (-) → 整體形狀

- 偵測出疫情爆發之正確性

- ※ 設定閾值，計算混淆矩陣

- 1. 平均值

- 2. 正規化後任意值

$$\text{similarity}(A, B) = \cos\theta = \frac{A \cdot B}{|A||B|} = \frac{\sum A_i \times B_i}{\sqrt{\sum(A_i)^2} \times \sqrt{\sum(B_i)^2}}$$

$$D_{L-2}(x, y) = \left( \sum (x_i - y_i)^2 \right)^{\frac{1}{2}}$$

$$D_{i,j} = D(x_i, y_j) = |x_i - y_j| + \min\{D_{i,j-1}, D_{i-1,j}, 2 \times D_{i-1,j-1}\}$$

# 驗證方法

- 假設性疫情推估：SEIR模擬
  - MLE信賴區間
- 真實疫情推估
  - 時間序列形態之相似性
    1. 餘弦相似性
    2. 距離函數
    3. DTW距離
  - 偵測出疫情爆發之正確性
    - ※ 設定閾值，計算混淆矩陣
      1. 平均值
      2. 正規化後任意值

混淆 矩陣		推估	
		高	低
真實	高	TP	FN
	低	FP	TN

$$\text{準確度 (+) accuracy} = \frac{TP + TN}{TP + FP + FN + TN}$$

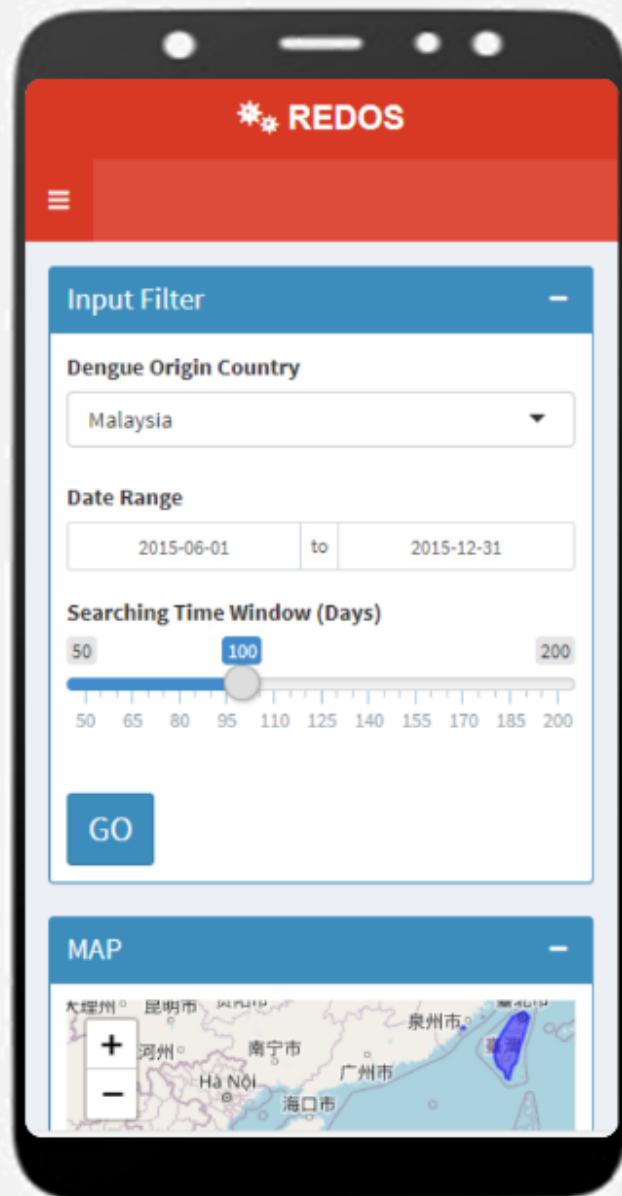
$$\text{敏感性 (+) sensitivity} = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$\text{特異度 (+) specificity} = \frac{TN}{TN + FN}$$

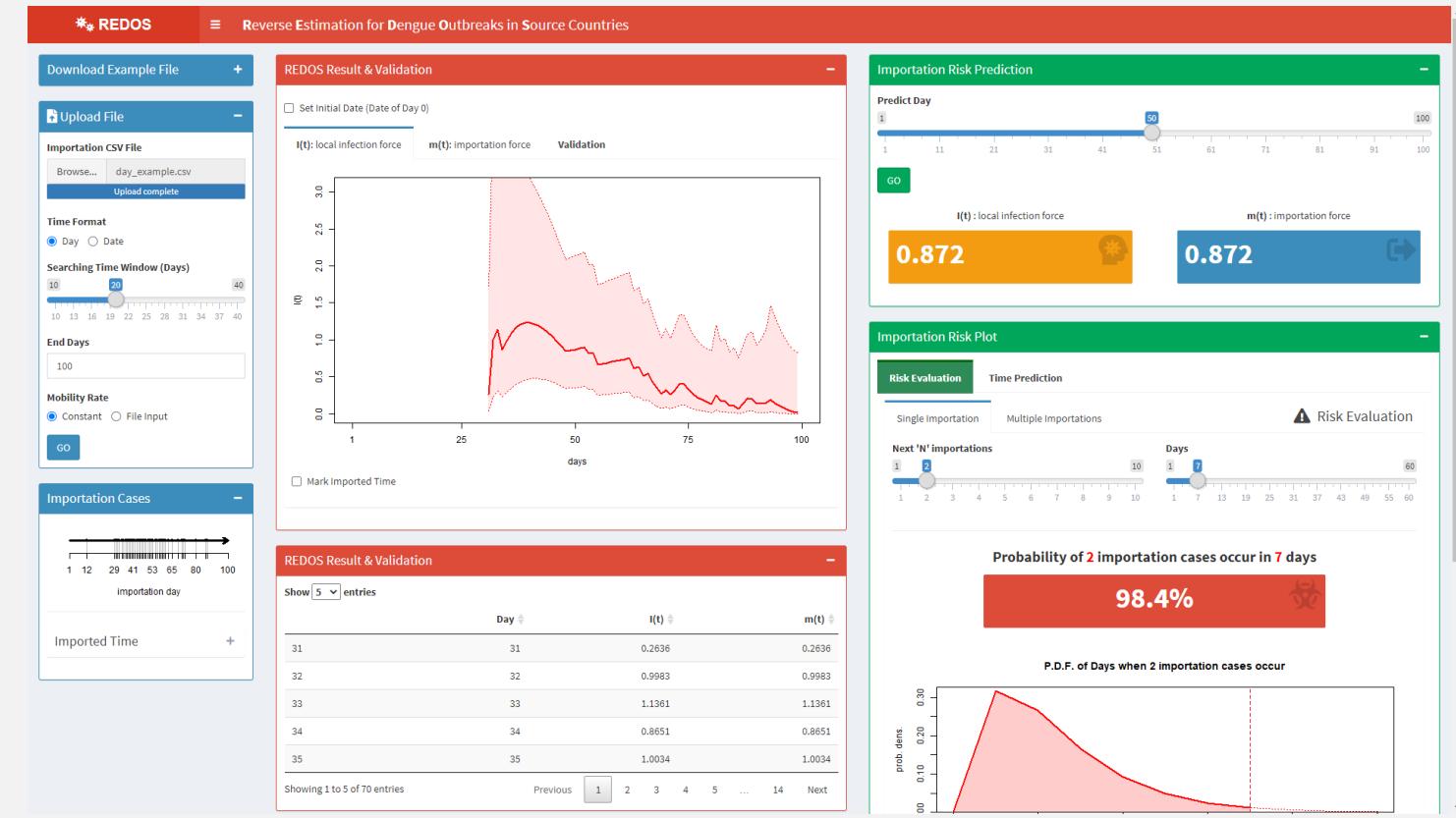


# 研究結果

- 假設性疫情推估
- 真實疫情推估
- 時間窗格敏感性分析
- 未來境外移入風險評估



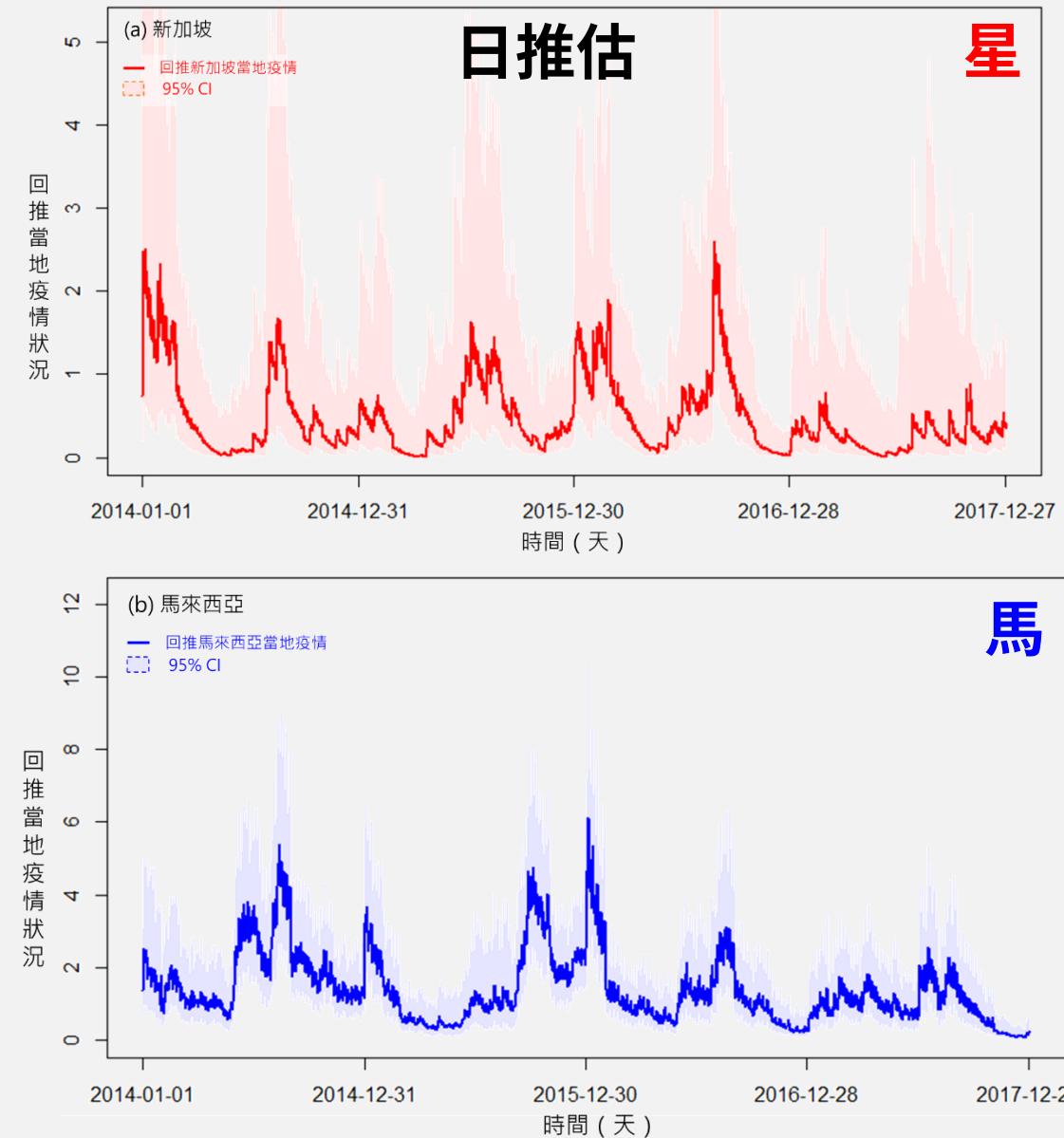
- 台灣與東南亞疫情
- 使用者自訂資料
- SEIR模擬



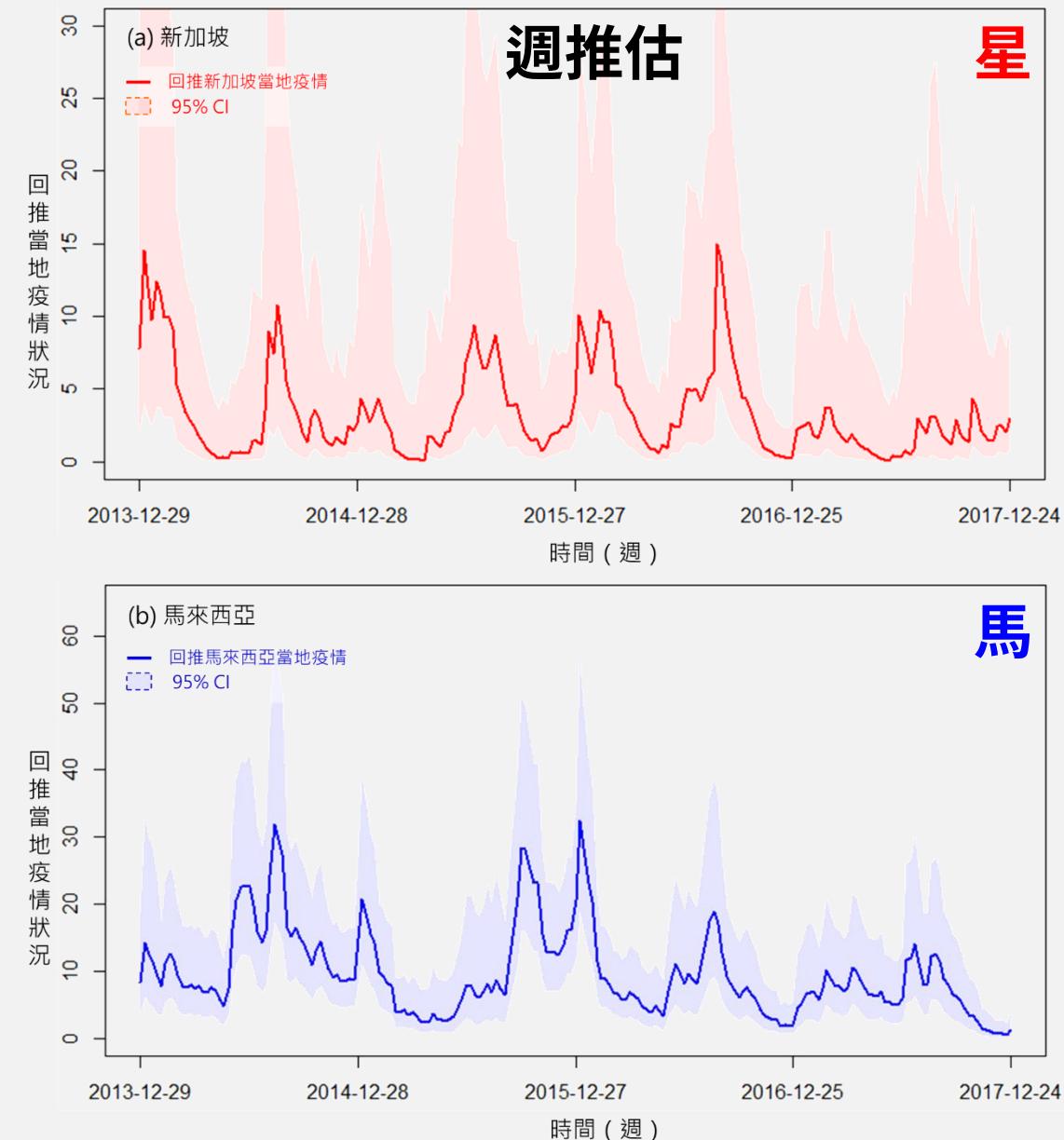
# 假設性疫情推估



# 真實疫情推估

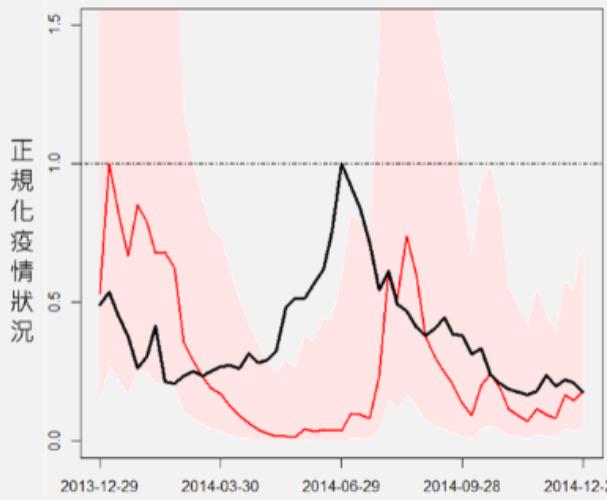


加總至  
週資料

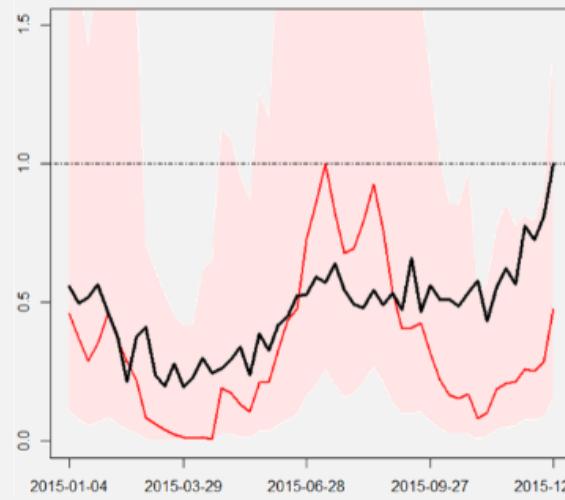


# 正規化疫情比較

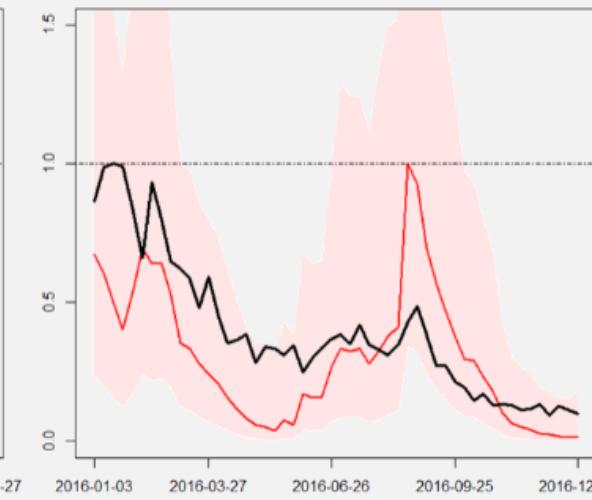
2014



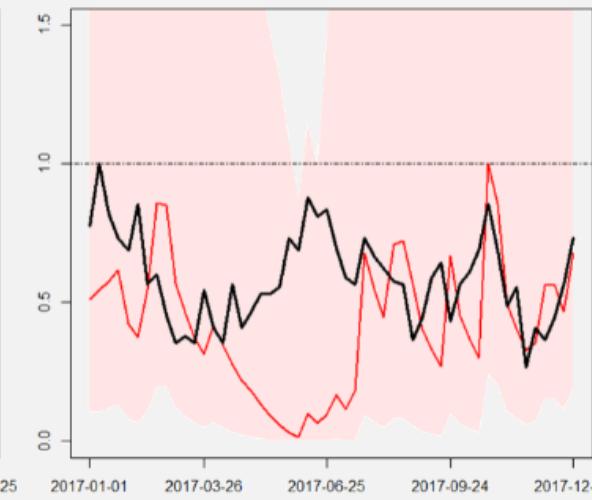
2015



2016



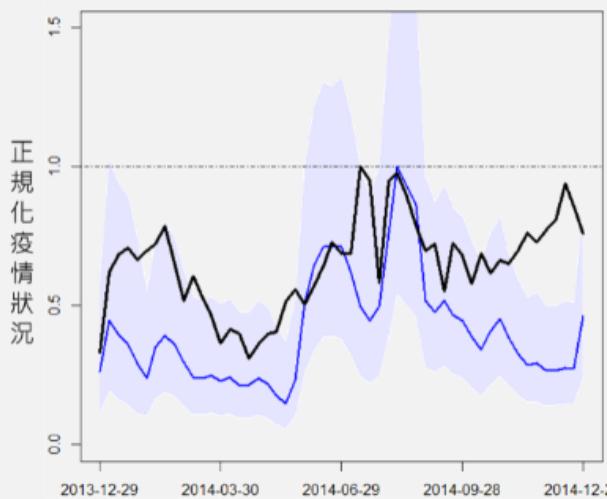
2017



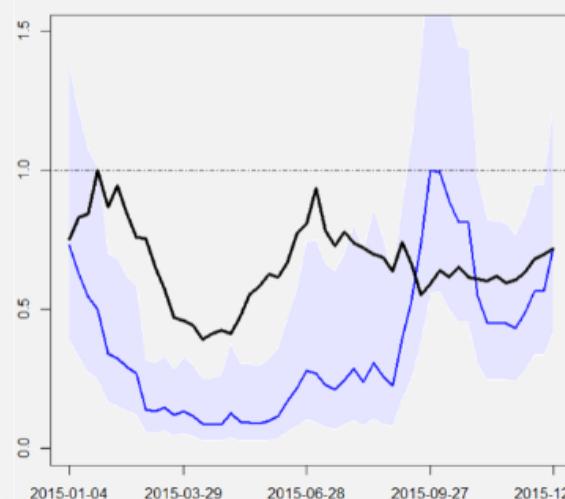
▲ 新加坡 — 真實疫情 — 推估疫情

▼ 馬來西亞 — 真實疫情 — 推估疫情

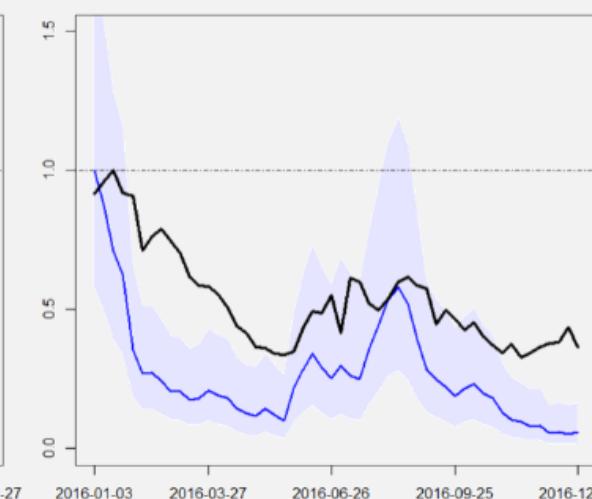
2014



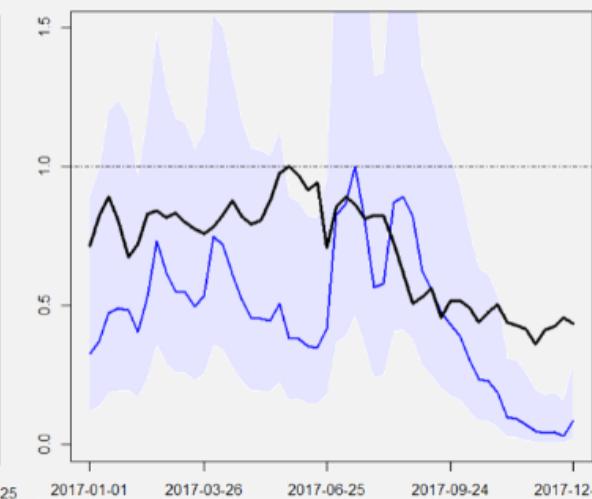
2015



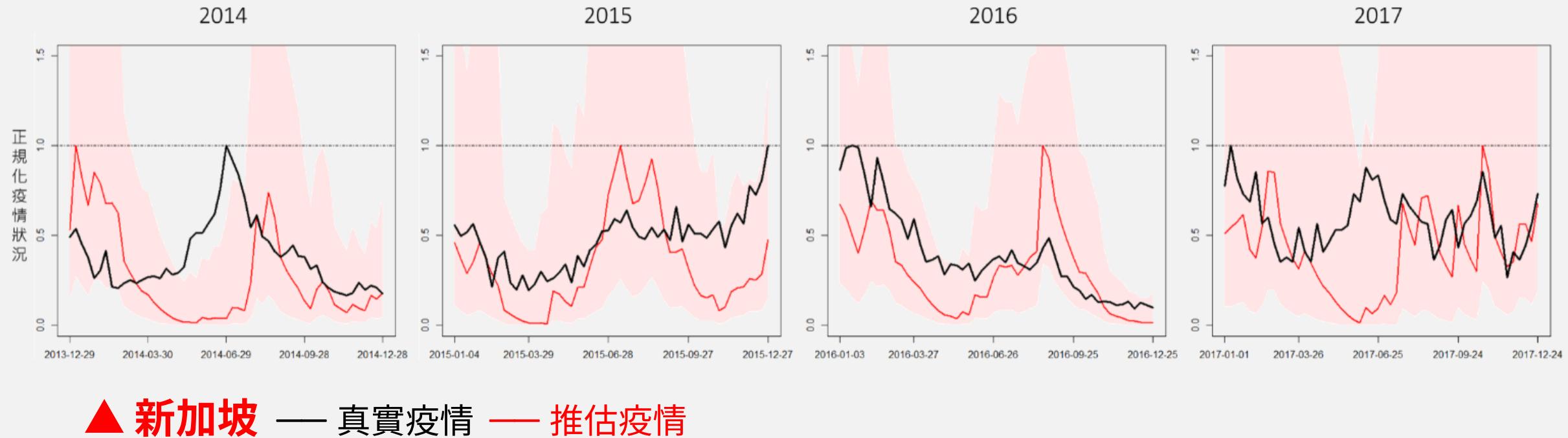
2016



2017



# 時間序列形態相似性

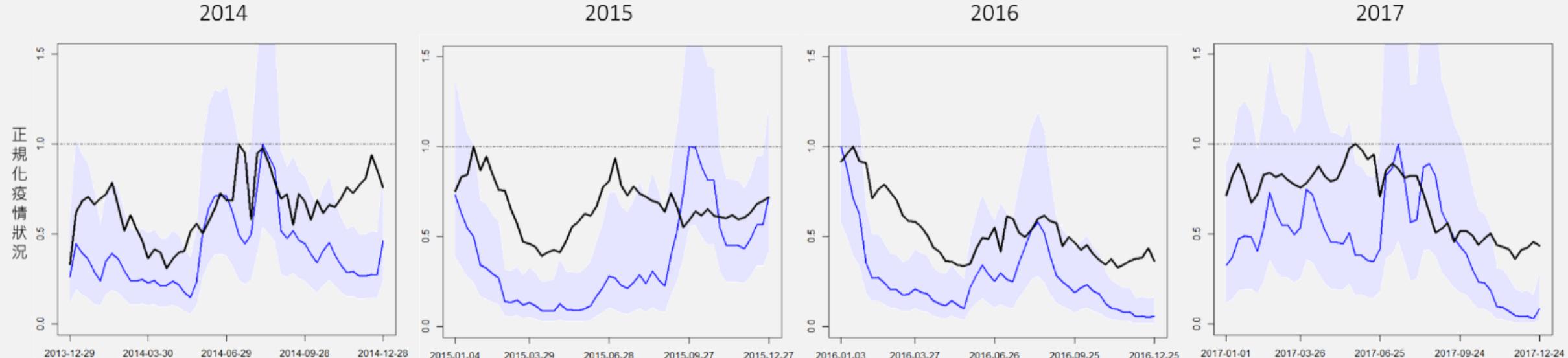


年分	2014 ⓘ	2015	2016 ⓘ	2017
餘弦相似性(+)	0.629	0.841	0.869	0.838
距離函數(-)	2.585	1.958	1.688	2.417
DTW距離(-)	7.757	10.100	6.915	10.273

# 時間序列形態相似性

年分	2014	2015 ☹	2016 ☺	2017
餘弦相似性(+)	<b>0.931</b>	0.831	<b>0.903</b>	<b>0.923</b>
距離函數(-)	2.185	2.850	2.153	2.264
DTW距離(-)	11.540	10.685	8.960	11.334

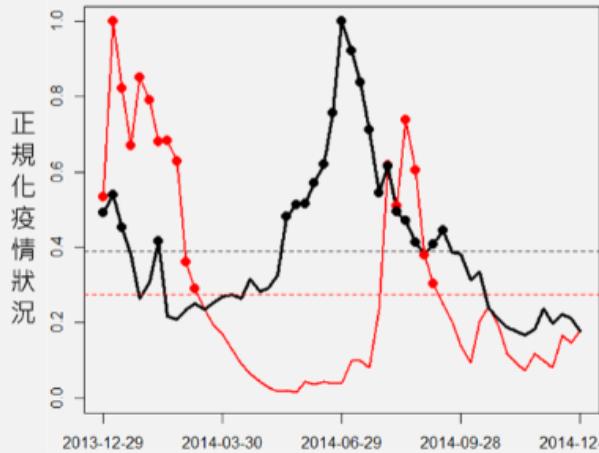
▼ 馬來西亞 — 真實疫情 — 推估疫情



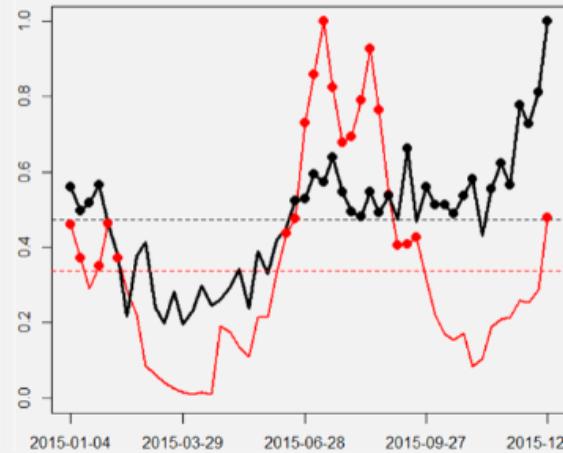
# 疫情爆發偵測之正確性：閾值為平均值

● ● ● 疫情爆發期

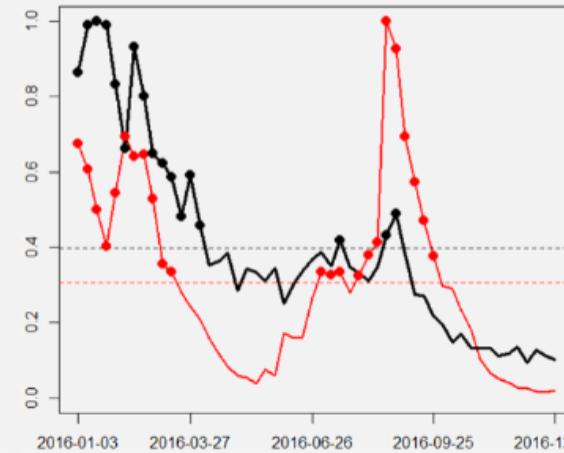
2014



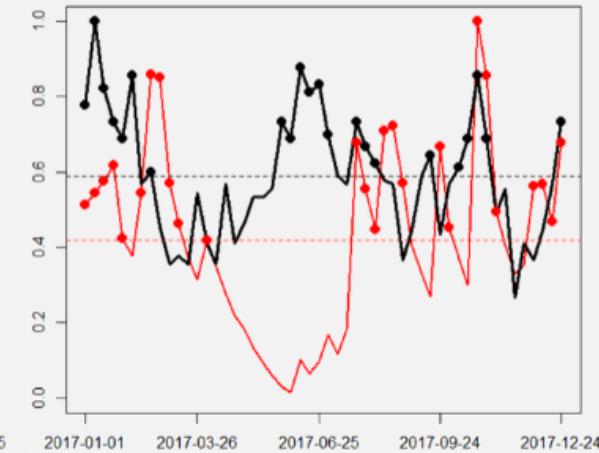
2015



2016



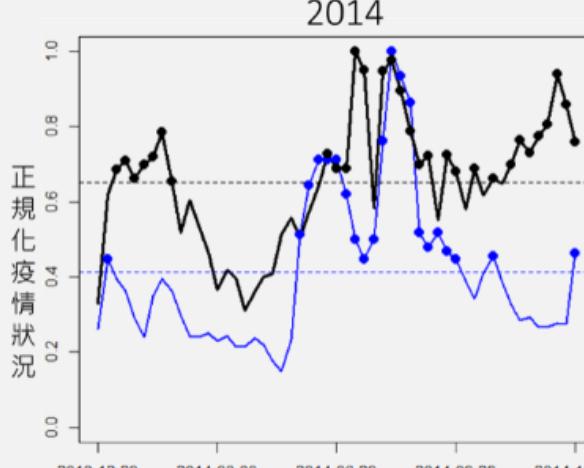
2017



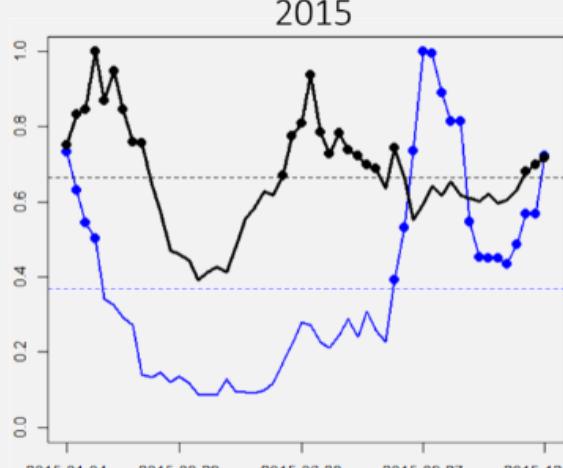
▲ 新加坡 — 真實疫情 — 推估疫情

▼ 馬來西亞 — 真實疫情 — 推估疫情

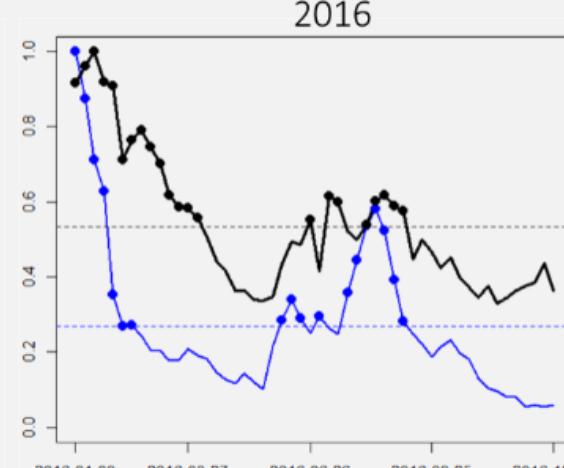
2014



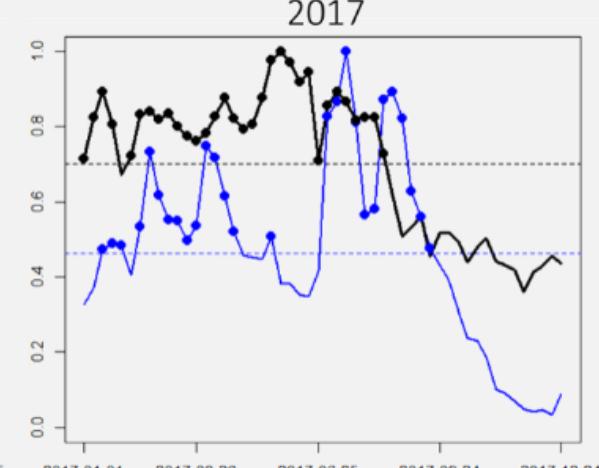
2015



2016

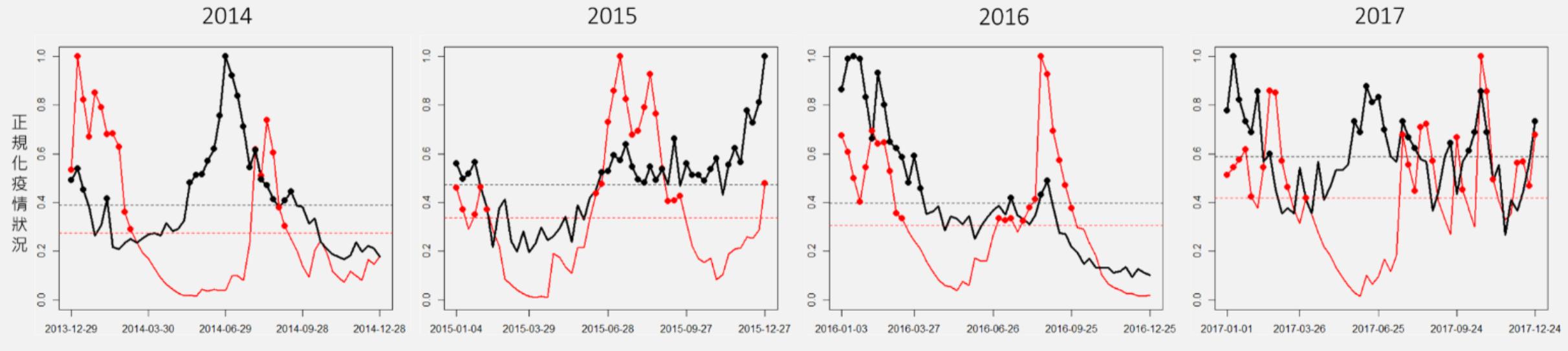


2017



# 疫情爆發偵測之正確性

● ● ● 疫情爆發期



▲ 新加坡 — 真實疫情 — 推估疫情

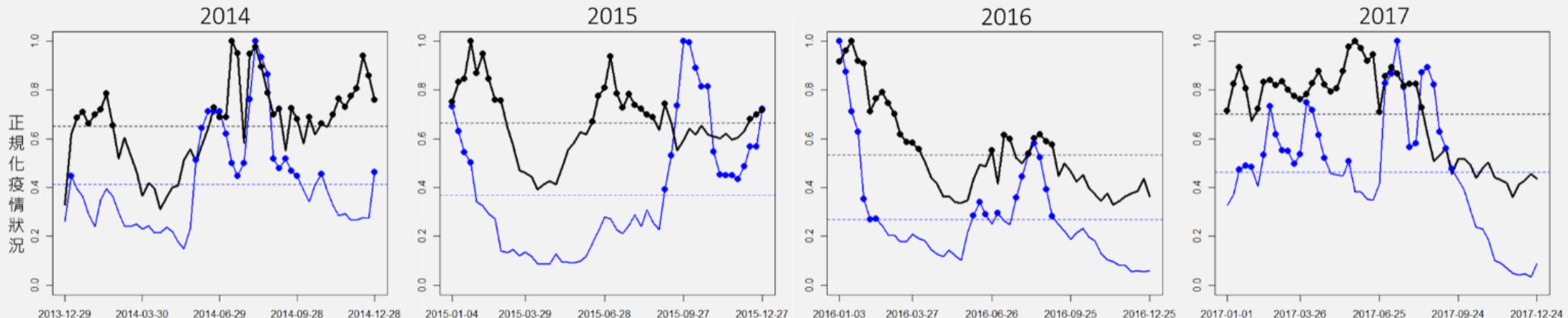
年分	2014 ⓘ	2015	2016 ⓘ	2017 ⓘ
準確率(+)	62.3%	65.4%	76.9%	53.8%
敏感性(+)	<b>42.9%</b>	55.2%	82.4%	54.5%
特異度(+)	75%	78.3%	74.3%	53.3%

# 疫情爆發偵測之正確性

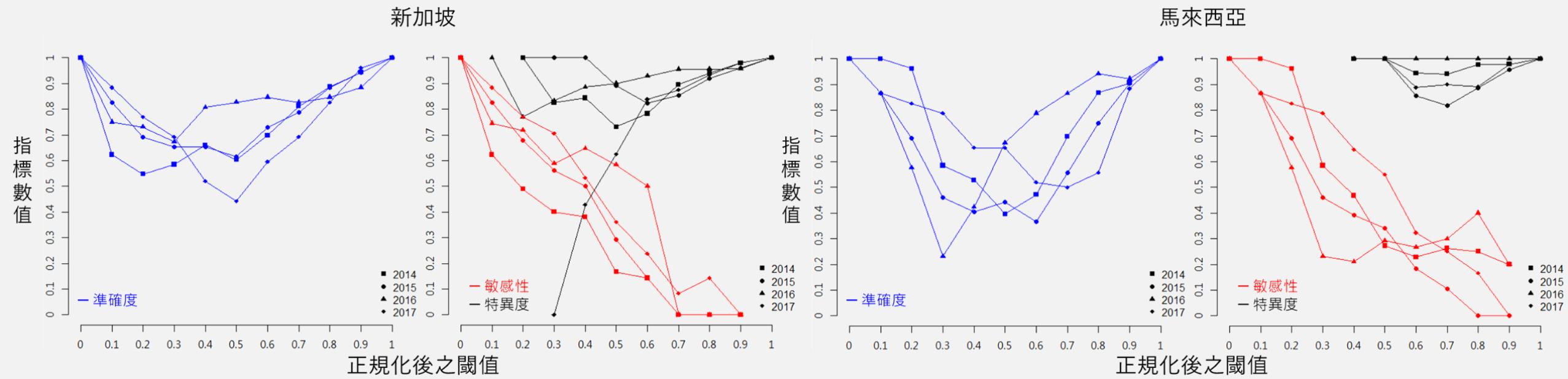
● ● ● 疫情爆發期

年分	2014	2015 ☹	2016 😊	2017 😊
準確率(+)	60.4%	<b>44.2%</b>	69.2%	67.3%
敏感性(+)	50.0%	<b>33.3%</b>	54.5%	65.6%
特異度(+)	73.9%	53.6%	80.0%	70.0%

## ▼ 馬來西亞 — 真實疫情 — 推估疫情



# 疫情爆發偵測之正確性：閾值為正規化後任意值



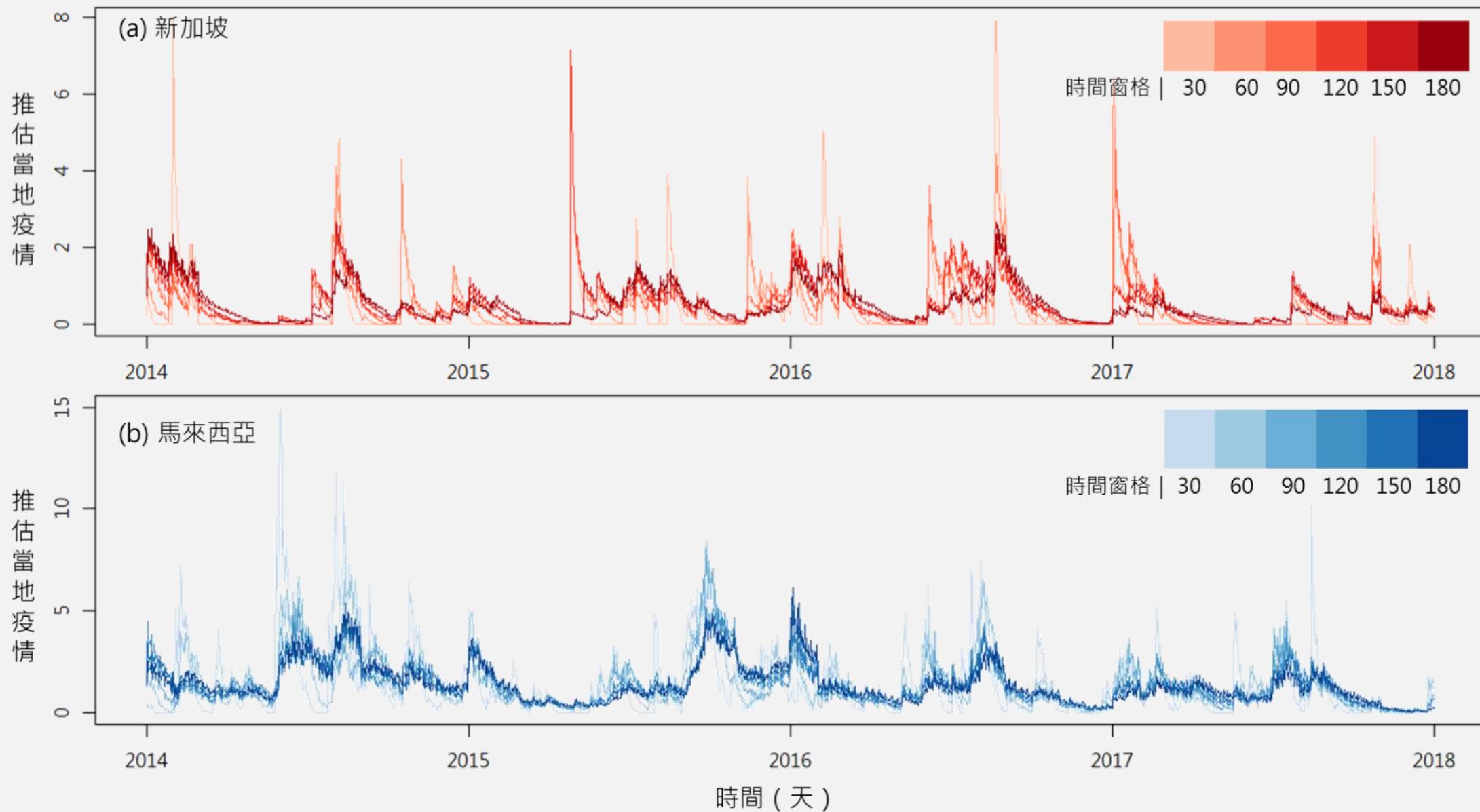
(比較平均值)

新加坡

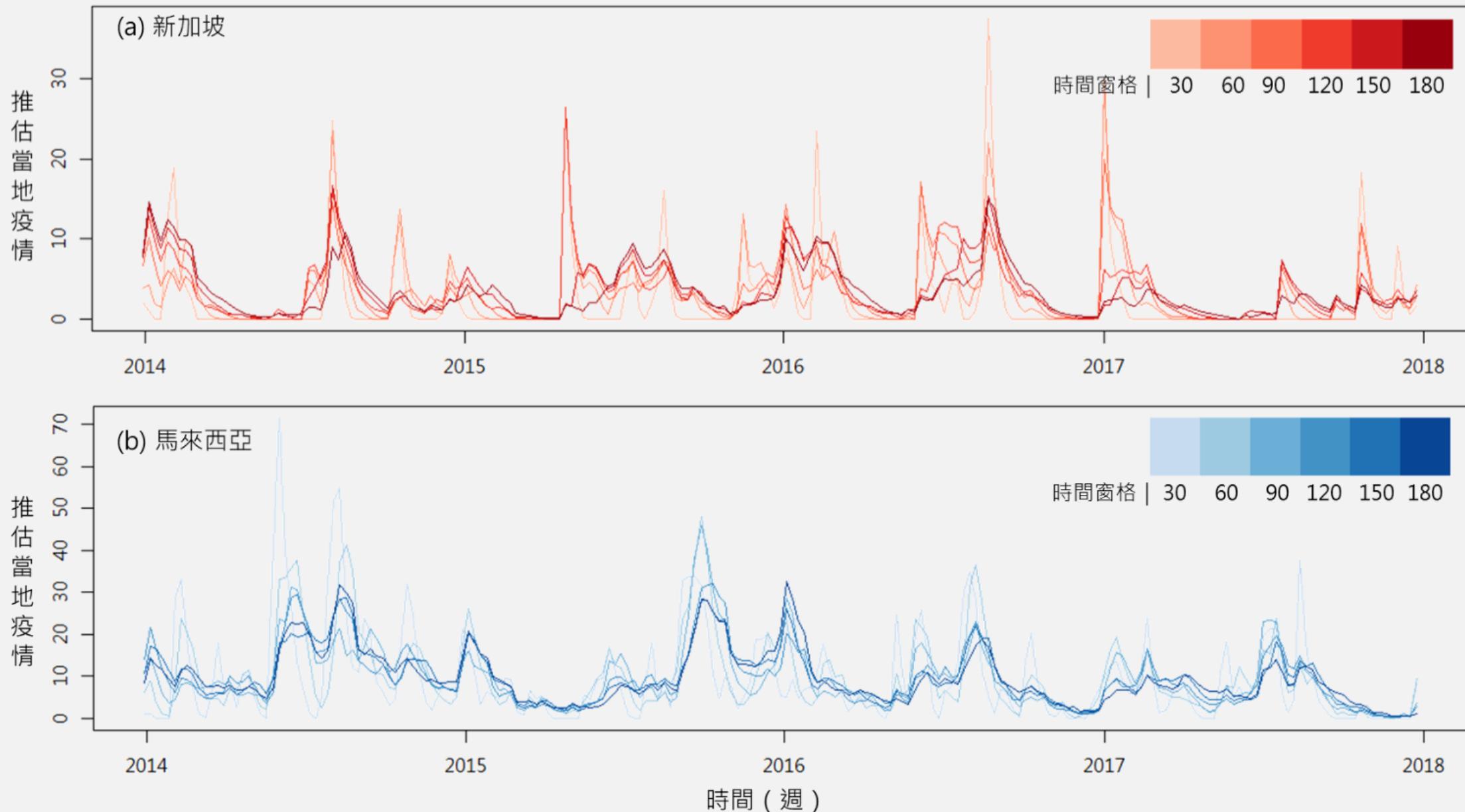
馬來西亞

年分	2014 ⓘ	2015	2016 ⓘ	2017 ⓘ	2014	2015 ⓘ	2016 ⓘ	2017 ⓘ
準確率(+)	62.3%	65.4%	76.9%	53.8%	60.4%	44.2%	69.2%	67.3%
敏感性(+)	42.9%	55.2%	82.4%	54.5%	50.0%	33.3%	54.5%	65.6%
特異度(+)	75%	78.3%	74.3%	53.3%	73.9%	53.6%	80.0%	70.0%

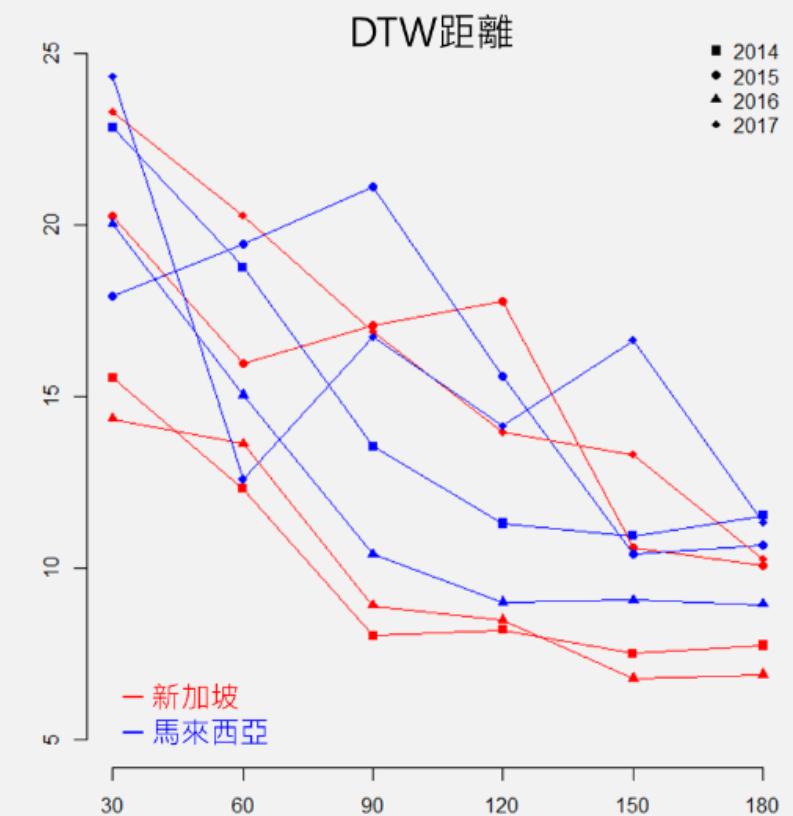
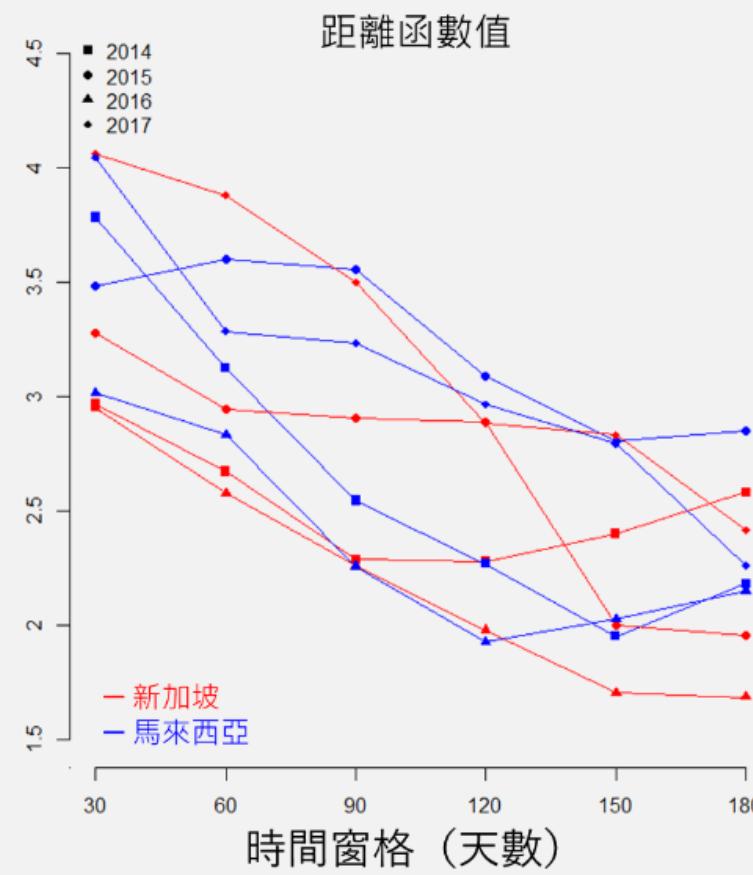
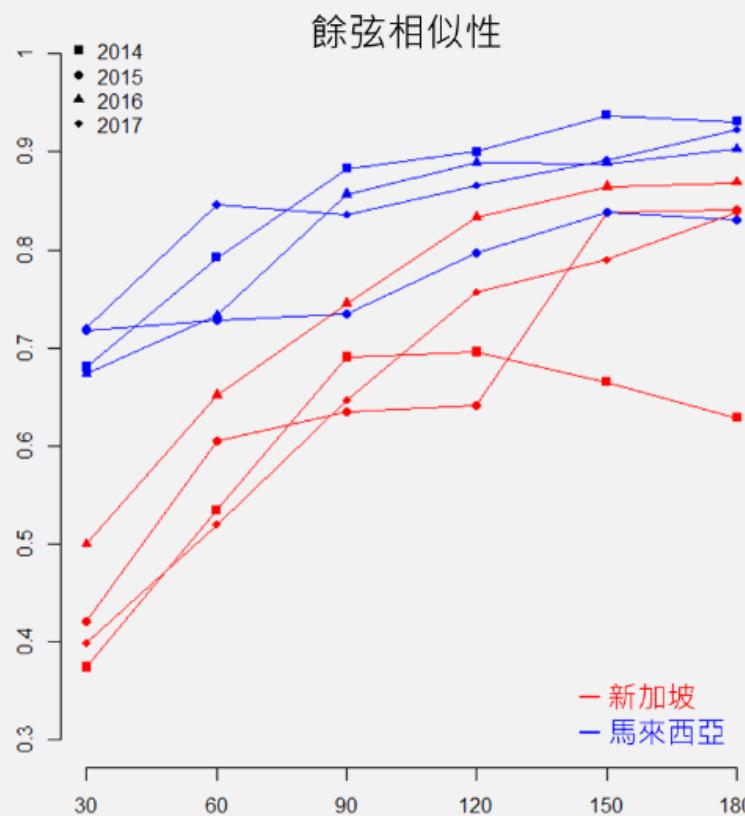
# 時間窗格敏感性分析



# 時間窗格敏感性分析



# 時間窗格敏感性分析



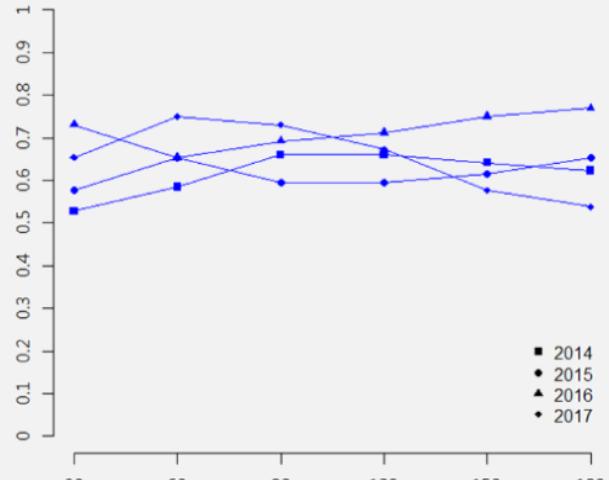
— 新加坡  
— 馬來西亞

■ 2014  
● 2015  
▲ 2016  
◆ 2017

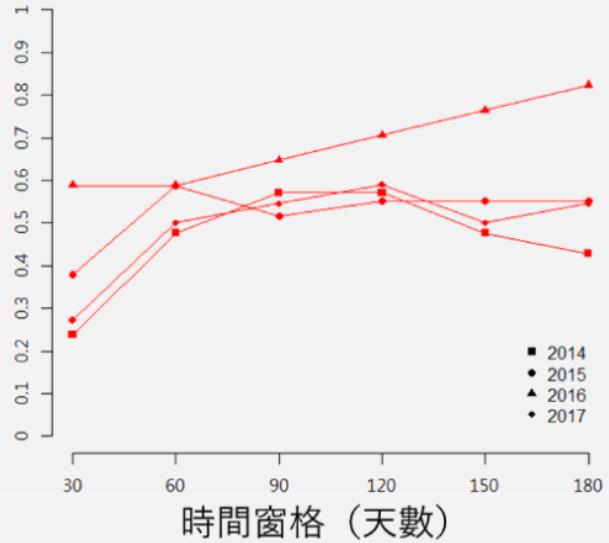
# 時間窗格敏感性分析

新加坡

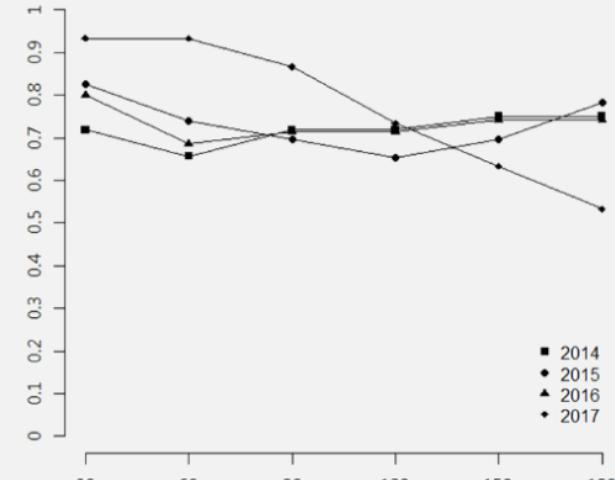
準確性



敏感性

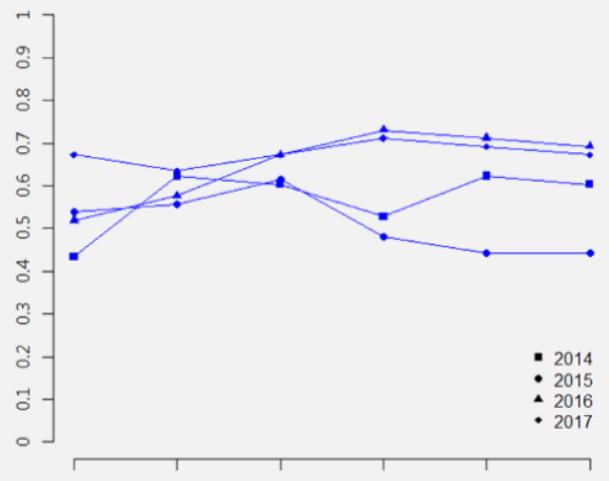


特異度

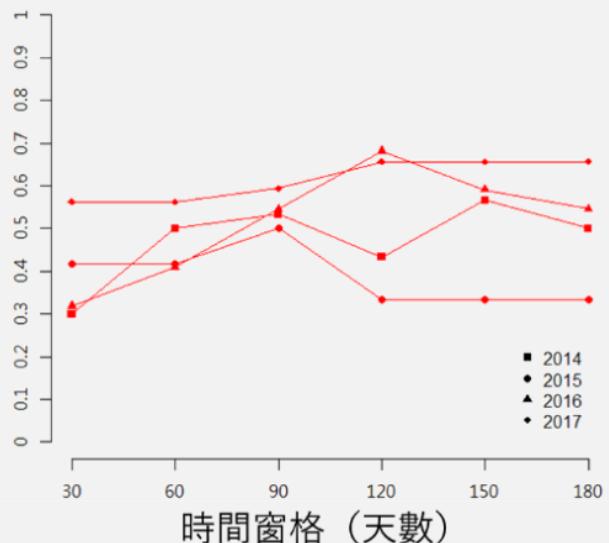


馬來西亞

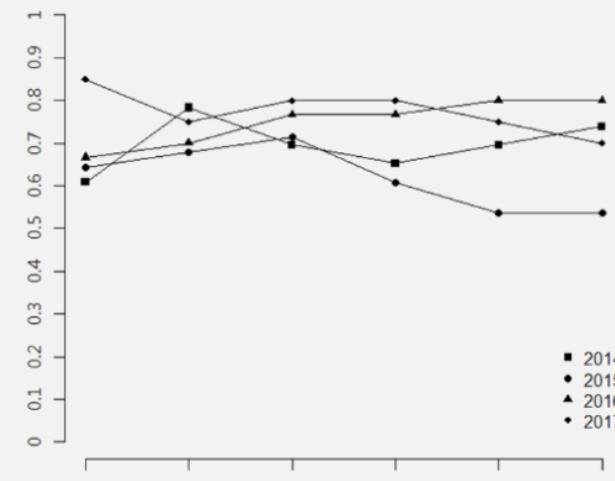
準確性



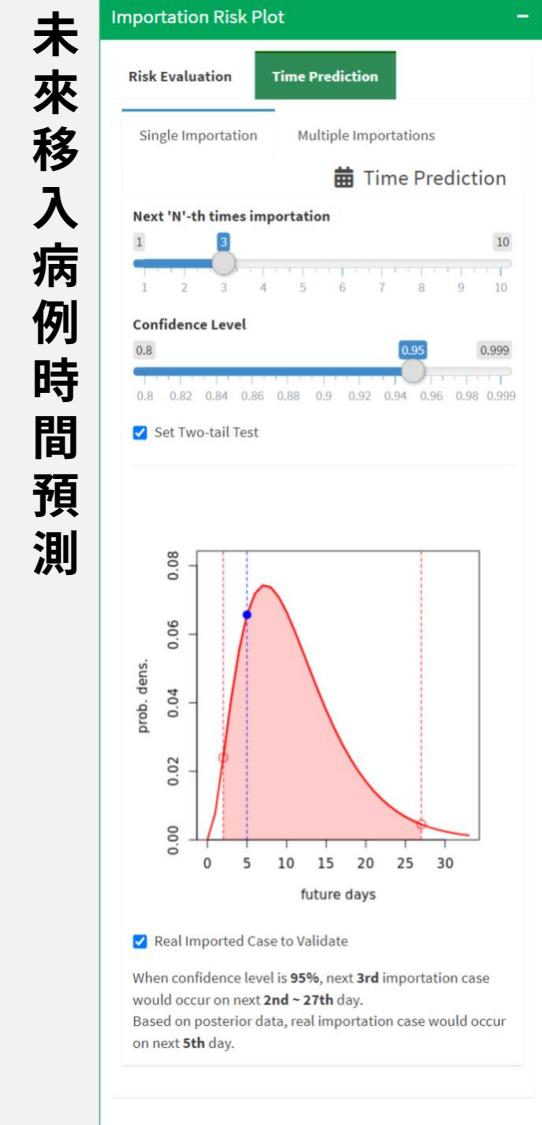
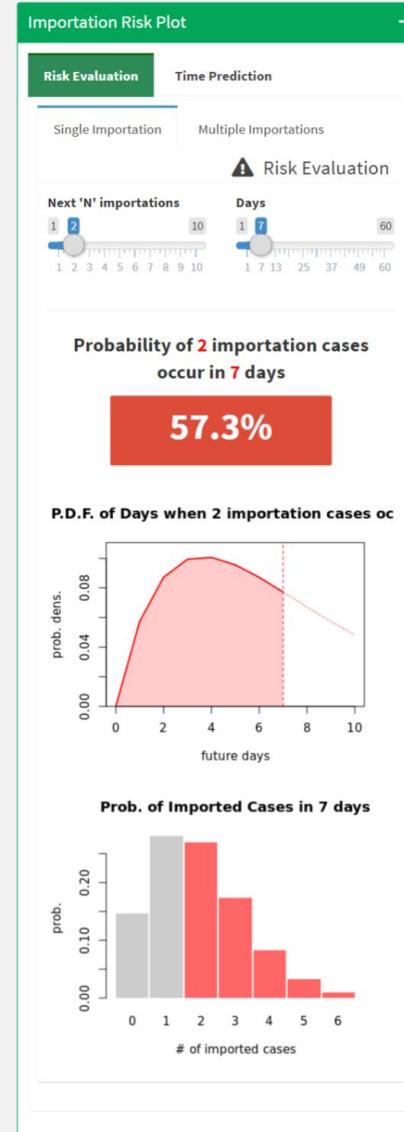
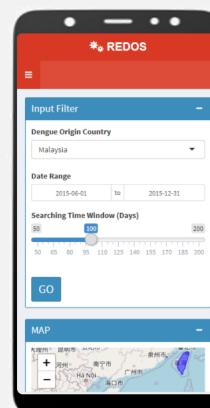
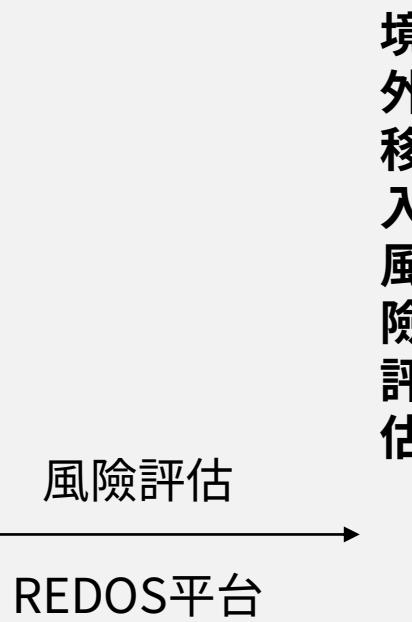
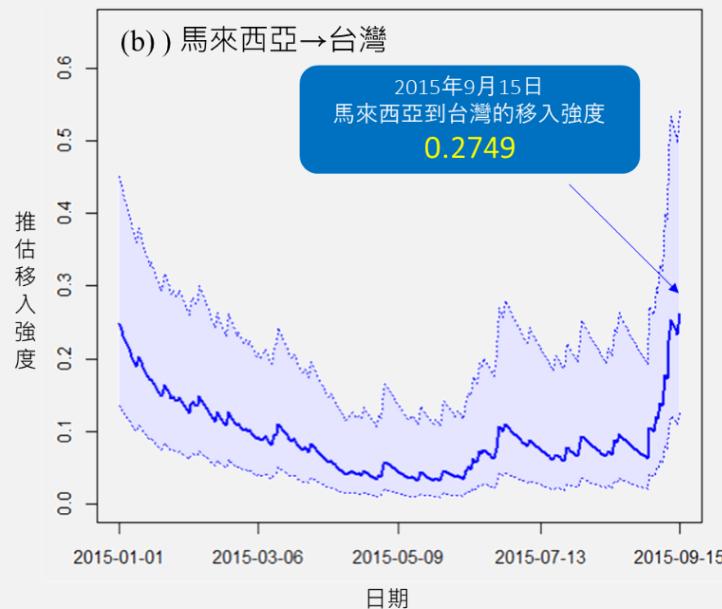
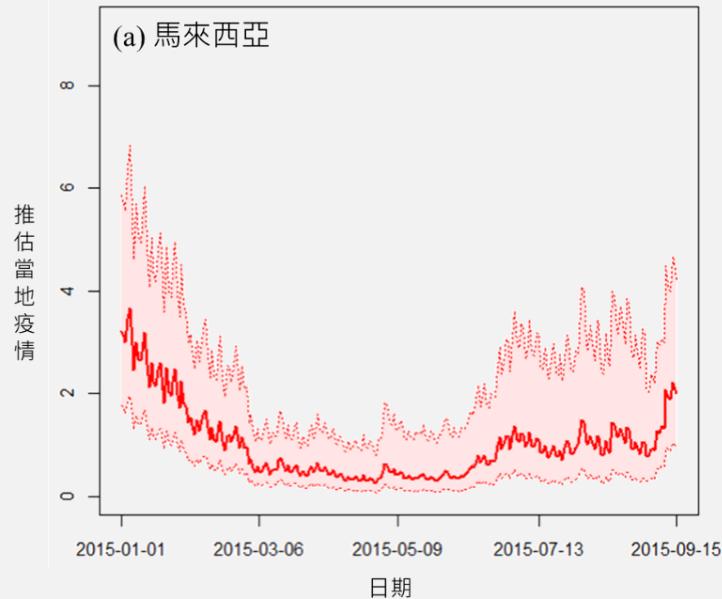
敏感性



特異度



# 未來境外移入風險評估



# 討論與結論

# REDO回推疫情之意義

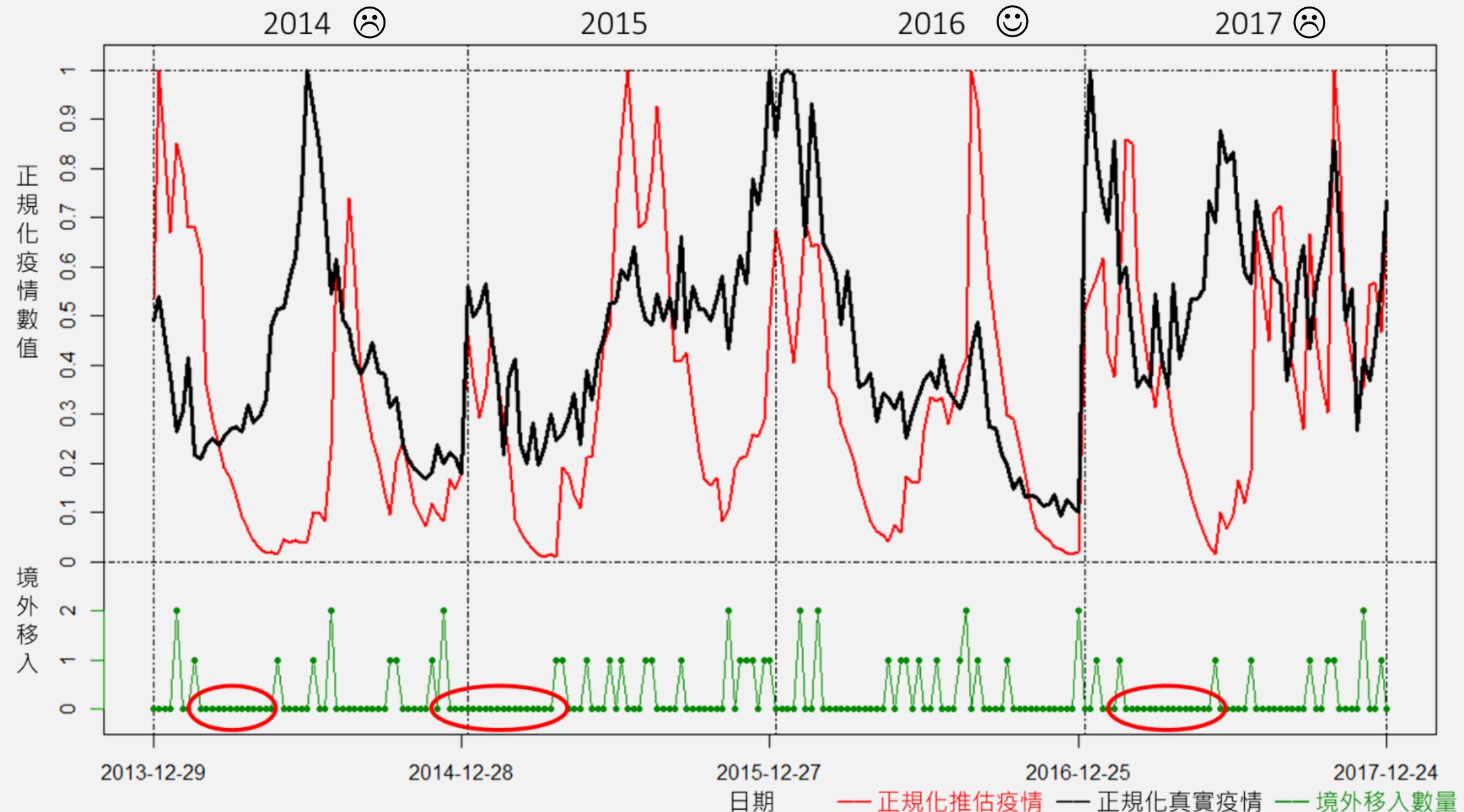
- 量化境外移入數量及移出國當地疫情的動態關係 (Nakamura et al. 2012; Yuan & Nishiura, 2018)
- 此動態關係與人口交流量有關 (Nunes et al. 2014 ; Tian et al. 2017)
- Poisson過程假設符合實際疫情跨國傳播關係 (Wang 2018)
- 推估**未知的來源國疫情**，再進一步評估**境外移入風險** (Sun et al. 2020; Chinazzi 2020 )
- 從境外移入的角度，理解疫情資料不開放國家的真實疫情趨勢 (Wang et al. 2010; Niehus et al. 2020; Zhuang et al. 2020)
- 計算潛在移入國的未來境外移入時間風險，作為預警指標 (Wen et al. 2016)

# 假設性疫情與真實疫情推估比較

- 假設性疫情
  - 簡化假設 (SEIR) (Yuan & Nishiura 2018, Wang 2018, Sun et al. 2020)
  - 自訂移動率
  - 明確知道實際感染人數
- 實際疫情
  - 病例檢驗標準不同
  - 正規化比較

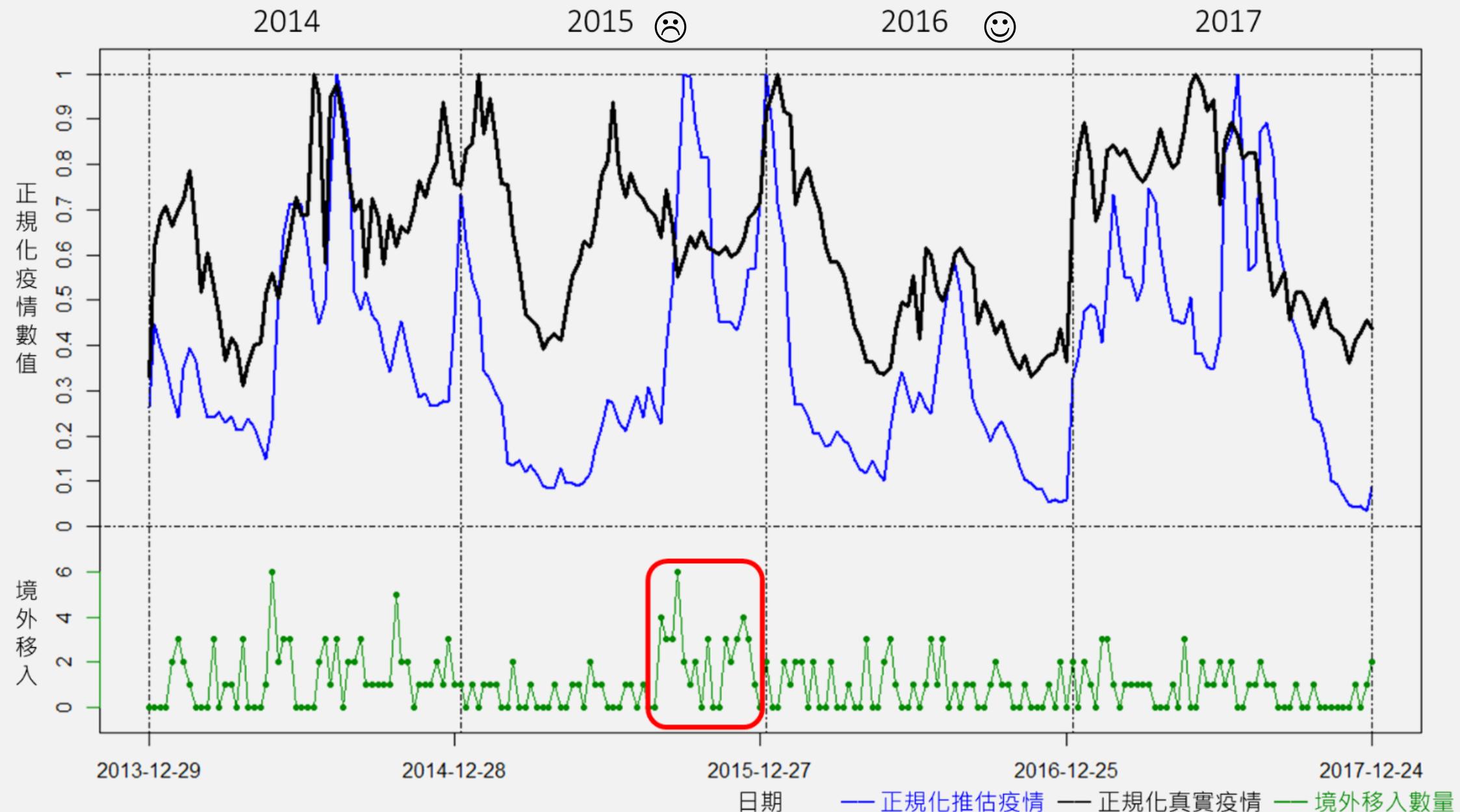
# 真實疫情推估差異

新加坡



# 真實疫情推估差異

馬來西亞



## 研究限制與建議

- 國際網絡的簡化——來源國之間
- 移動率——使用開放資料的取捨
- 交通流量——飛航資料、直航班次
- 空間與人均質化——大尺度研究的平衡效果
- 未來發展
  - 區域防疫
  - 推廣到其他疫情的推估
    - 來源國與目標國的網絡關係
    - 移入病例Poisson過程

- 目標透過**境外移入病例數與國際間移動率**，**回推疫情來源國家本土疫情狀況**
- 量化證據回答疫情移入國與移出國的互動關係，並對未來登革熱境外移入進行風險評估，亦能對於本土疫情爆發有更早的預警效果。
- 成果能更加強調**主動蒐集**，對於較困難掌握疫情情報、非WHO會員國的臺灣有重要的意義，且此方法亦能提供疫調資料不完備地區進行研究。
- 預期能建立**疫情監測方法**，能即時對於未來疫情，作為防疫資源的決策參考，制定有效的防疫措施，達到區域防疫的目標。



**THANKS!**

Miami  
269,331

Fort de France  
112,858

Delhi  
2,2103

Bangkok  
495,984