

出國報告（出國類別：研究）

與美國CDC共同合作「全球季節性流感相關死亡估計」研究計畫，並研習
流感相關超量死亡模式研究方法

服務機關：行政院衛生署疾病管制局

姓名職稱：郭宏偉 科長

派赴國家：美國

出國期間：101 年 11 月 3 日至 101 年 11 月 11 日

報告日期：102 年 1 月 24 日

摘要

2012 年 7 月美國疾病預防控制中心流感部門 Dr. Iuliano 與本局疫情中心莊人祥主任聯繫，詢問本局加入該部門進行估計全球流感相關死亡的研究計劃之意願，因本局規劃於 2013 年進行我國流感相關超量死亡 (influenza-associated excess mortality) 評估計畫，遂同意與該局合作，並於 2012 年 11 月 3 日至 11 月 9 日派員赴美國疾病預防控制中心流感部門研習相關數理統計模式。

在美國研習期間除了與美國疾病預防控制中心的合作小組成員進行討論與初步建構流感相關死亡估計模式外，亦與 EIS 官員及編輯流感監測週報 (FLUVIEW) 工作人員進行交流訪談，了解美國流感監測網絡架構與運作方式、監測項目及指標等。由於我國已有長期的死亡監測與流感病毒監測資料，因此選用 Serfling-Poisson regression model 進行流感相關死亡評估，此模式的優點在於可以針對不同流感病毒對不同年齡層人口死亡的衝擊進行評估，惟台灣處於亞熱帶氣候，流感病毒的流行模式較為複雜，且沒有穩定的流行週期，因此最後評估建議以週平均溫度作為模式中的週期參數。由於本局於 2013 年將進行相關的評估作業，此次的研習對於未來自行評估國內流感相關死亡的業務計畫提供了寶貴的經驗與提升了建構數理模式的能力。

目次

壹、 目的	4
貳、 過程	
一、 前言	5
二、 行程	5
三、 研習經過	6
參、 心得及建議	12

壹、目的

- 一、了解美國疾病預防控制中心流感監測網絡
- 二、研習流感相關死亡率之估計方法。
- 三、進行我國流感相關死亡率之資料評估與年齡分層分析。

貳、過程

一、前言

世界衛生組織估計全球每年死於季節性流行性感冒的人數約為 25 萬至 50 萬人，然而此估計值並沒有考量到各個國家不同的流行病毒株、人口年齡結構以及人口健康情形等因素的影響，因此美國疾病預防控制中心計劃與其他國家合作，發展一個估計全球流感相關死亡的模式。

2012 年 7 月美國疾病預防控制中心流感部門 Dr. Iuliano 與本局疫情中心莊人祥主任聯繫，詢問本局加入該計劃之意願，因本局規劃於 2013 年進行我國流感相關超量死亡(influenza-associated excess mortality)評估計畫，遂同意與該局合作，並於 2012 年 11 月 3 日至 11 月 9 日派員赴美國疾病預防控制中心流感部門研習相關數理統計模式。

二、行程

日期	行程內容
11/3-4	去程
11/5	美國研究團隊介紹、數理統計模式介紹、檢視台灣死亡統計資料
11/6	運用台灣資料建立數理統計模式、小組討論
11/7	美國流感監測網絡介紹、運用台灣資料建立數理統計模式、小組討論
11/8	干擾因子評估、小組討論
11/9	運用台灣資料建立數理統計模式、小組討論未來方向
11/10-11	回程

三、研究內容

到達美國疾病預防控制中心後隨即拜會本次合作團隊負責人 Dr. Iuliano 並參加工作小組討論會議，會中與合作團隊成員交流認識，並安排未來一週的工作環境及研究內容，下午與團隊成員針對台灣的死亡監測資料與流感病毒監測資料進行討論。由於台灣地處亞熱帶，流感的流行模式較為複雜，偶有夏季流感的疫情出現，不似地處溫帶的美國有單一明顯的流感流行季節，因此我們花了許多時間分析描述台灣的監測資料並討論運用何種方法建立適當的模式。在接下來為期一週的研習時間中，每天都有安排小組討論時間，針對所建構的模型進行修正與調整的建議。此外，也安排與 EIS 官員以及編輯流感監測週報(FLUVIEW)工作人員進行訪談，了解美國流感監測網絡運作方式。針對研習內容重點說明如下：

(一) 數理統計模式介紹

估計流感相關死亡數的數理統計模式有許多種，各有不同的考量，在過去美國疾病預防控制中心也用了不同的方式估計其國內流感相關死亡數與住院病例數，簡述如下：

1. Rate-difference model

此模式需要病毒監測資料作為輔助，以週流感病毒檢驗陽性率小於 10%或 15%定義該週為「非流感週 (non-influenza weeks)」，反之則定義為「流感週」。將每一流感季區分為「非流感週」與「流感週」兩種時段後，分別計算各時段的週平均死亡率，每一流感季的流感相關死亡數估計值即為：

(流感週週平均死亡率-非流感週週平均死亡率)×流感週週數×人口數

2. Serfling regression model

模式基本架構如下：

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1(t_i) + \beta_2(t_i^2) + \beta_3[\sin(2t_i\pi/52)] \\ + \beta_4[\cos(2t_i\pi/52)] + e_i,$$

此模式需要長期的（至少五年）死亡監測資料以建構適當之模式，
流感相關超量死亡數(excess death)估計值為：

實際死亡數-估計死亡數

3. Serfling-Poisson regression model

模式基本架構如下：

$$Y_i = \alpha \exp\{\beta_0 + \beta_1[t_i] + \beta_2[t_i^2] + \beta_3[t_i^3] + \beta_4[\sin(2t_i\pi/52)] \\ + \beta_5[\cos(2t_i\pi/52)] + \beta_6[A(H1)_i] + \beta_7[A(H3)_i] \\ + \beta_8[B_i]\},$$

與上述 Serfling regression model 相似，但將病毒監測資料放入
模式參數中，此模式亦需要長期的（至少五年）死亡監測與病毒監
測資料以建構適當之模式，此模式優點為可以估計不同流感病毒株
對於流感相關死亡數之影響。

4. Autoregressive integrated moving average (ARIMA) model

運用過去的死亡監測資料來定義流感週，以連續兩週或兩週以上死
亡通報數高於平均值為「流感週」。「流感週」期間的死亡數以傅立
葉公式估計值取代，「非流感週」期間死亡數以實際觀察值代入
ARIMA model 中估計隔年每週的死亡數，流感相關超量死亡數
(excess death)估計值為：

實際死亡數-估計死亡數

(二) 美國流感監測網絡

美國流感監測網絡分為五大部分：流感病毒監測、門診類流感監測、肺炎及流感(P & I)死亡監測、流感住院病例監測及各州流感病毒活度監測。

1. 流感病毒監測 (Virological Surveillance)

由全美約 85 家 WHO 合作實驗室以及 60 家國家呼吸道及腸道病毒監測實驗室(NREVSS)每週通報呼吸道檢體檢驗件數以及流感病毒陽性件數，其中 WHO 合作實驗室同時進行病毒次分型分析並收集各按年齡與流行病學相關資訊。此外本監測系統亦針對抗病毒藥劑敏感性測試以及非人類 A 型季節性流行性感冒病毒(H1 與 H3 次分型)進行監測。

2. 門診類流感監測 (Outpatient Illness Surveillance)

全美 50 州約有 2700 個監測點加入類流感監測網絡(ILINet)，每週約有 1800 個監測點提供年齡別(0-4 歲、5-24 歲、25-49 歲、50-64 歲以及 65 歲以上)就診總人次以及類流感就診人次等資料。美國疾病預防控制中心將全美劃分為 10 個區域，每週繪製類流感活度指標地圖(ILI Activity Indicator Map)，各區域每週類流感就診百分比與該區域「非流感週」的類流感就診百分比平均值比較，並將類流感活度區分為極低度(minimal)、低度(low)、中度(moderate)、高度(high)四個等級。

3. 肺炎及流感(P & I)死亡監測

全美共 122 個城市加入死亡監測通報系統，每一週各監測點通報死

亡總數與死因提及肺炎或流感的死亡數。P & I 死亡百分比為其監測指標，每週 P & I 死亡百分比期望值係利用過去五年監測資料，以 Serfling regression model 估計而得。自 2004 年起，針對年齡小於 18 歲且經實驗室證實之流感相關死亡個案進行通報，每一個死亡個案的人口學資料以及臨床資料都要送到美國疾病預防控制中心。

4. 流感住院病例監測 (Influenza Hospitalization Surveillance Network, FluSurv-NET)

全美共 15 州 80 個郡加入此監測系統，每週各監測點向美國疾病預防控制中心通報經實驗室證實的流感住院病例數。

5. 各州流感病毒活度監測

由各州衛生部門流行病學官員依據該州的病毒監測資料、類流感監測資料以及流感住院監測資料，評估該州的流感疫情程度並向美國疾病預防控制中心回報。

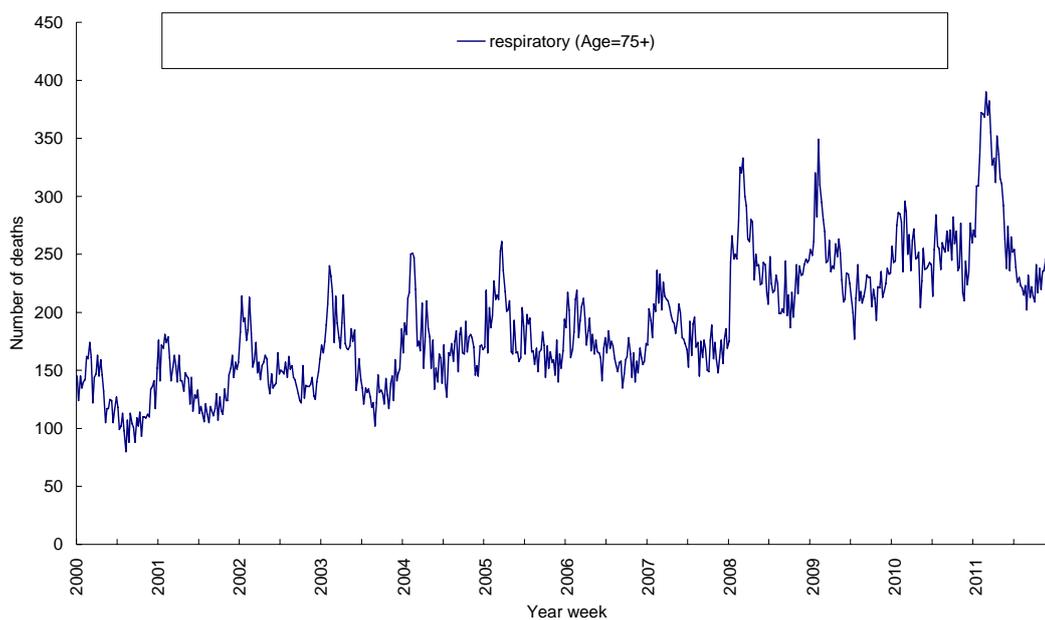
四、模式建立過程

本次建立模型所使用的資料係利用向衛生署統計室申請 2000 年至 2011 年每週死因提及呼吸道疾病或循環系統疾病(R & C)之死亡人數以及本局 2000 年至 2011 年每週合約實驗室資料庫之監測資料。2000 年至 2007 年死亡資料之死因係依照國際死因疾病分類代碼第 9 版(ICD-9)進行分類，呼吸道疾病(Respiratory, ICD-9 codes 460-519)、循環系統疾病(Circulatory, ICD-9 codes 390-459)；2009 年至 2011 年死亡資料之死因係依照國際死因疾病分類代碼第 10 版(ICD-10)進行分類，呼吸道疾病(Respiratory, ICD-10 codes J00-J99)、循環系統疾病(Circulatory,

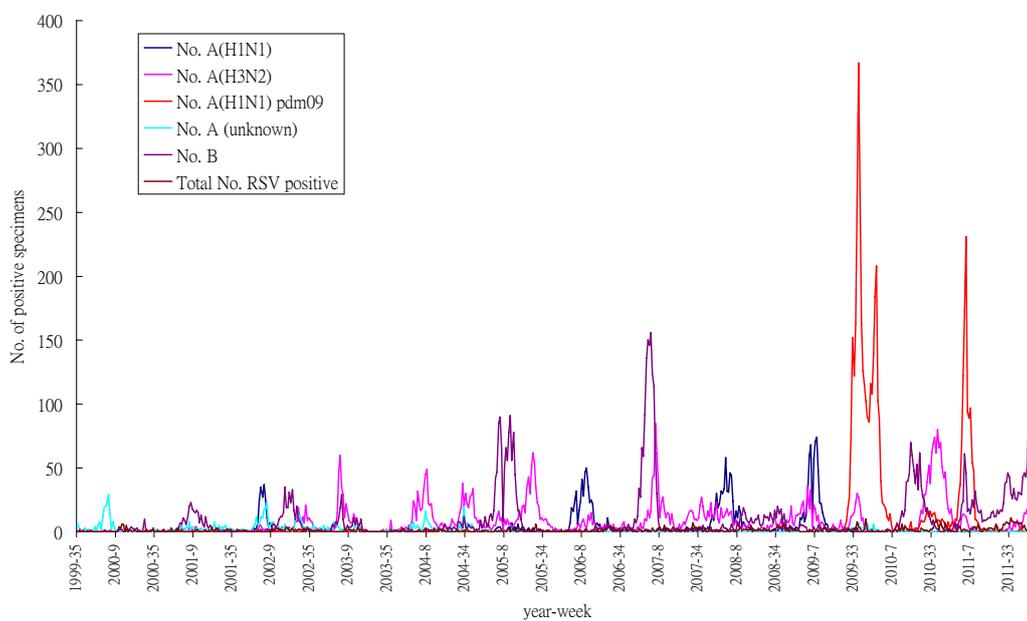
ICD-10 codes I00-I99)。病毒合約實驗室監測資料係利用每週 H3N2 流感病毒、H1N1 流感病毒與 B 型流感病毒陽性分離率為建立模型參數。另利用每年年齡別人口數估計年齡別死亡率。

合作團隊小組成員檢視台灣的死亡監視資料與病毒監測資料，發現 2000 年至 2007 年與 2008 年至 2011 年間的死亡監測資料有一明顯提升，但兩段期間的長期趨勢無明顯改變（圖一），研判主要原因為 2008 年台灣死因登記由 ICD-9 code 變更為 ICD-10 code。此外，由台灣流感病毒監測資料顯示（圖二），台灣流感病毒的流行模式頗為複雜，不似美國地處溫帶地區，有單一明顯的流感流行季節，最後決定嘗試使用 Serfling-Poisson regression model 估計流感相關死亡數(Influenza associated deaths)。由於台灣的流感流行季節沒有一定的流行週期，所以傳統的 Serfling regression model 以三角函數中正弦函數、餘弦函數為週期參數，並未能得出較好的模式，最後決定再收集台灣 2000 年至 2011 年每週平均溫度資料，作為代替週期之參數。

圖一 2000 年至 2011 年台灣 75 歲以上人口死因登記為呼吸道疾病之死亡數趨勢圖



圖二 2000 年至 2011 年台灣流感病毒陽性率趨勢圖



叁、心得及建議

感謝局內長官給予這次前往美國疾病預防控制中心流感監測部門研習流感相關死亡估計數理模式的機會，對於未來自行評估國內流感相關死亡的業務計畫提供了寶貴的經驗與提升了建構數理模式的能力。這次的研習經驗，也與美方相關的研究人員建立了聯繫管道，未來在評估國內流感相關死亡以及與國際間的資料比較與討論上，可以得到多方的資訊。對於未來國內流感監測相關業務上建議如下：

- 一、 可以運用 Serfling-Poisson regression model 進行國內流感相關死亡評估，此模式的優點在於可以針對不同流感病毒對不同年齡層人口死亡的衝擊進行評估，惟台灣處於亞熱帶氣候，流感病毒的流行模式較為複雜，沒有穩定的流行週期，未來考慮將週平均溫度、疫苗接種情形、疫苗與流行病毒的吻合度列為模式參數。
- 二、 建議可利用 P&I、R&C 以及全死因的死亡監測資料來建構評估模式，進行多元的評估與比較，以期找出較為適當之估計值。
- 三、 參考美國類流感監測網絡(ILINet)訂定全國以及各區（台北區、北區、中區、南區、高屏區與東區）類流感活度指標（ILI Activity Indicator）。