

國立臺灣大學公共衛生學院
流行病學與預防醫學研究所



博士論文

Institute of Epidemiology and Preventive Medicine
College of Public Health
National Taiwan University
Doctoral Dissertation

貝氏非循環隨機模型於傳染病監測應用

Stochastic Processes Applications to Surveillance of
Infectious Disease with Bayesian Directed Acyclic
Graphic (DAG) Approach

廖翎均

Ling-Chun Liao

指導教授：陳秀熙 博士

Advisor: Hsiu-Hsi Chen Ph.D.

中華民國 112 年 2 月

Feb 2023

國立臺灣大學博士學位論文
口試委員會審定書

貝氏非循環隨機模型於傳染病監測應用

Stochastic Processes Applications to Surveillance
of Infectious Disease with Bayesian Directed
Acyclic Graphic (DAG) Approach

本論文係 廖翎均 君 (學號 D08849002) 在國立臺灣大學流行病學與預防醫學研究所完成之博士學位論文，於民國 112 年 1 月 18 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明。

口試委員：

陳秀熙 (簽名)

陳良昇 (指導教授)

陳祈昀

潘信良

莊紹源

盧子妘

邱月暇

誌謝

這本論文得以完成，首先要非常感謝我的指導教授陳秀熙教授，對於學生的疼惜、百忙中指導訓練，也總在我感覺快要墜落的時候可以接住我。再來要謝謝533研究室的嚴明芳老師、陳立昇老師、許辰陽醫師、賴昭智醫師、林庭瑀博士對於研究的幫助，以及其他學長學姊學弟妹們的陪伴。感謝流預所所辦小姐霽修行政上的協助。謝謝口試委員在口試時給予的珍貴的建議，讓本論文能夠更加完整。

在博士班一年級上學期，新冠肺炎才剛開始爆發，之後研究團隊也開始了疫情的監測追蹤與報導，持續發表以及每週為全球大眾分析新冠肺炎相關研究，除了無法預料疫情對於全球造成的改變外，教授帶領研究團隊的熱情與嚴謹效率的研究態度以及學者風範在我心中留下深刻的印象，並且我也非常開心可以在這個過程中，學習將研究成果學以致用。

回想過去碩班與博班總共六年多的時光，佩服自己的勇敢堅持，懵懵懂懂的選擇唸生物統計，讓所有的一切從頭開始，並且於讀書會、報告修課、論文修改期間、口試當下老師們的諄諄教誨都歷歷在目，讓曾經的挫折成為日後成長的養分、並且除了知識之外還提點許多待人處事的道理。

另外要感謝新竹臺大分院新竹醫院同仁、藥劑部主任、各單位組長，所有藥師夥伴、謝謝各位協助排班與換假支援，讓我得以順利安心地完成學業。謝謝小兒部新生兒/兒童加護病房跨領域夥伴工作上給予的鼓勵支持。也謝謝陪我走過一小段路途的好同學們、Jolie 賢伉儷、包容我一切狀態的書庭。最後謝謝我親愛的父母、弟弟，總是提醒我要記得早點休息，懂得生活!希望未來可以繼續不忘初衷、保持興趣、並且持續在領域中創造更多的對話。

令羽均 2023/02/14



研究背景

新興傳染病與再現傳染病之監測，首重於在族群層次，評估疾病大規模傳播特性與流行爆發風險。另外感染病毒於個人層次所造成之動態變化，由於病毒特性與人體免疫機轉，亦對於受感染宿主在不同病毒量之下所造成的疾病傳播風險、宿主在感染後由於不同病毒量負擔所可能造成之疾病傳播與感染擴散，以及感染後產生之臨床照護需求息息相關。有效精準防治策略的發展，有賴於對前述在個人與族群層次之疾病傳播特性，以及各種防治策略，包含公衛防疫措施、族群疫苗施打策略，以及抗病毒藥物治療策略等，對於預防感染與疾病進展可達到效益之評估結果而規劃。然而傳統對於傳染病之監測評估，多著重於族群感染層次運用，如時間序列方法與傳染病傳播隔間模型，配合傳播基礎再生數指標，評估新興及再現傳染病對族群可能造成之流行風險。然而考慮前述傳染病之病毒與宿主交互影響所造成之動態變化，以及感染後所造成之疾病進展風險，傳統以族群為層次之傳染病評估架構有其限制。

研究目標

- (1)在疾病傳播動態模型下拓展貝氏網絡 DAG 方法，建立新興與再現傳染病爆發流行之風險族群監測實證基礎。
- (2)建構疾病進展多階段隨機過程貝氏網絡 DAG 模型運用於評估病毒以及宿主特性在個人層次對於感染後病毒量變化之影響監測。
- (3)運用貝氏網絡 DAG 方法結合廣義線性階層模式建立大流行與區域流行評估架構，並且拓展為含括傳染病疾病進展狀態之介入效益評估方法。

材料與方法

本研究運用新冠肺炎以及猴痘全球流行為新興傳染病與再現傳染病實證資料，結合所發展之貝氏網絡模型進行實證評估。對於新冠肺炎全球流行，本研究摘取包含全球各國通報個案、住院、重症，以及死亡等公開資料。對於台灣之流行資料，本研究摘取疫苗施打以及通報個案與其發展為中症、重症，以及死亡及年齡

公開資料。對於病毒量對於疾病進展之影響，本研究運用台灣某縣市之疫情調查與檢測資料。猴痘全球流行本研究運用全球各國於 2022 全球各國通報個案進行評估。



本研究運用貝氏網絡結合有向無環圖模型在考量傳染病傳播特性下，分別運用傳染病動態傳播模型、多階段馬可夫隨機過程，以及廣義線性迴歸模型在前述實證資料支持下，以貝氏馬可夫蒙地卡羅演算法產生前述模型中之參數事後分佈，並據以對新興傳染病以及再現傳染病之疾病傳播特性、不同防治策略，包含疫苗施打、公衛防疫措施，以及抗病毒藥物可達到之保護效果，以及感染後病毒量動態階段變化進行評估。

結果

運用貝氏網絡傳染病動態模型，結合鑽石公主郵輪侷限空間情境之新冠肺炎評估結果，顯示新冠肺炎之基礎再生數(R_0)為 5.70 (95% CI: 4.23-7.79)。施行鑽石公主郵輪之防疫措施對於疾病傳播可達到 37% (95% CI: 33-40%)之效益。在此侷限空間情境下，若可提前 5 日施行防疫措施則可達到 53% (95% CI: 44-62%)之疾病傳播防治效益，使新冠肺炎個案數由 761 人減少為 403 人。運用此貝氏網絡動態模型於再現傳染病猴痘 2022 年全球流行顯示，全球之疾病傳播再生數由初期之 1.001 (95% CI: 0.986-1.150)增加至 1.459 (95% CI: 1.370-1.507)，隨著介入措施包含公衛防疫措施以及天花疫苗施打達到 31% (95% CI: 27.0-33.6%)之介入效益，此再現傳染病之再生數下降至 1.027 (95% CI: 1.026-1.026)，傳播逐漸受到控制。本研究亦對各國之猴痘傳播流行再生數變化以及對應之疾病傳播防治策略進行評估。

運用貝氏網絡多階段隨機過程，本研究評估 Alpha 與 Omicron 變異株之病毒量，對於新冠肺炎感染個案由無症狀進展為臨床狀態、持續無症狀個案之比例，以及進展發生臨床症狀之時間中位數。評估結果顯示於 Alpha 時期多數感染者由症狀前期個案期進展成為症狀之路徑，僅有少數依循持續無症狀路徑(發生率 24.9，95% CI: 15.6-35.1)。而 Omicron 時期依循無症狀路徑者則增加達 271.4 (95% CI: 240.4-303.7)。Alpha 與 Omicron 變異株感染發生臨床症狀之中位數時間

分別為 4.07 天(95% CI: 3.33-4.84)以及 1.22 天(95% CI: 1.12-1.33)。在考慮宿主特性與接觸模式後，病毒量對於受到 Alpha 變異株感染個案是否產生臨床症狀以及其病程進展皆具有顯著影響，然而對於 Omicron 感染個案病毒量高低所造成的影響則相對減低。病毒量對於 Alpha 與 Omicron 感染後之疾病進展模式亦有所差異。病毒量於 Alpha 感染個案之進展呈現劑量效應，但對於 Omicron 感染個案病毒量影響較小，多數個案在 1-2 天之內由症狀前期個案期進展之發生臨床症狀。疫苗施打與否對於疾病進展亦呈現不同的模式。完整施打疫苗者受病毒量影響較小，但未施打疫苗者其感染病毒量對於其臨床動態進展則會有所影響。

運用貝氏網絡階層廣義線性迴歸 DAG 模型，分析新冠肺炎實證資料結果顯示，新冠肺炎之流行無法達到地方流行之平衡態，而將以四週遞延之模式受到變異株病毒傳播特性為主要影響下爆發流行。就不同防疫措施之評估結果，疫苗施打對於症狀感染可達到 55% (95% CI: 38-67%)之保護效果，其中 mRNA 疫苗施打可提供較佳之保護效果(63%，95% CI: 40-77%)，此保護效果在年輕族群(未滿 50 歲)優於年長族群(大於 50 歲)。疫苗對於死亡、重症，以及中症之保護方面，完成追加劑施打分別可提供 73.9% (95% CI: 72.7-75.1%)、73.9% (95% CI: 73.0-74.8%)，以及 72.5 (95% CI: 71.8-73.2%)之效益，完成基礎劑之保護效益則分別為 52.7% (95% CI: 49.6-55.6%)、54.5 (95% CI: 50.0-54.5%)，以及 51.9% (95% CI: 50.3-53.6%)。公衛防疫措施則可提供約 12%-20%之保護效益。口服抗病毒藥物約可降低中症風險約 12%。

結論

本研究運用隨機過程與 DAG 模型建立創新方法，結合多階段馬可夫模式運用以全球以及臺灣地區實證資料，發展新興與再現傳染病由族群至個人之監測架構與介入效益評估貝氏 DAG 階層模型。所提出多層次之傳染病監測方法有助於傳染病傳播風險完整評估以及發展個人化防治策略。

關鍵字: 隨機過程、貝氏有向無環圖模型、新興與再現傳染病、新冠肺炎、猴痘、病毒量、臨床疾病進展

Abstract

Background

The evaluation for the risk of outbreak and transmission at large scale has been the first and foremost goal in the surveillance of emerging and reemerging infectious diseases at population level. In addition to this purpose, the risk of disease evolution in terms of viral shedding and clinical severity resulting from the characteristics of pathogen, viral load, and host immunity has also been an important aspect of surveillance at individual level. The development of effective and individual-tailored containment strategies including non-pharmaceutical interventions (NPIs), mass vaccination, and antiviral therapies is highly dependent on the empirical evidence taking into account these factors with multilevel characteristics. Conventional approaches for surveillance of infectious disease including the use of time-series models and basic reproductive number (R_0) derived from compartment models, both focusing on the risk at population level. However, the characteristics of multilevel and multiple outcomes regarding the surveillance of infectious disease render the use of these conventional approaches intractable.

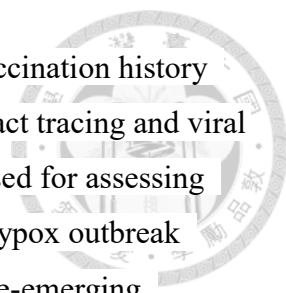
Aim

The aims of this study are

- (1) to develop a Bayesian network (BN) analysis with DAG model supported by the compartment model to characterize the dynamics of disease evolution and to assess the risk of disease outbreak at population level;
- (2) to apply the BN DAG model with stochastic process underpinning for the surveillance of disease evolution associated with viral load and viral characteristics at individual level;
- (3) to develop a BN hierarchical DAG in conjunction with generalized linear regression model to assess the risk of pandemic and endemic and the effectiveness of containment strategies at different level.

Materials and Methods

A series of BN DAG models were developed with the support from the information contained in the empirical data of emerging (COVID-19) and reemerging (monkeypox) infectious diseases. Regarding the data on COVID-19 pandemic, global open data with the information on country and region, reported cases, hospitalized cases, cases admitted for intensive care were collected from open data. Taiwan outbreak data on the



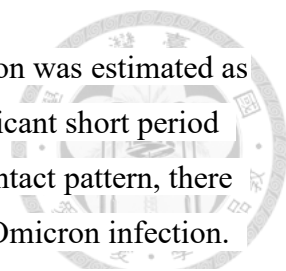
clinical severities including moderate, severe, and death, age, and vaccination history were abstracted from surveillance report. The empirical data on contact tracing and viral load measured by Ct level collected from a county in Taiwan were used for assessing disease evolution at individual level. The open data on global monkeypox outbreak surveillance in 2022 were used for assessing the risk of outbreak of re-emerging infectious disease.

A series of BN DAG model in conjunction with dynamic compartment model, multistate Markov process, and generalized linear regression model taking into account disease characteristics were developed. By using the Bayesian Markov Chain Monte Carlo (MCMC) algorithm, information from the empirical data mentioned above were used for the derivation of posterior distributions of the parameters of the proposed BN DAG models.

Results

For the risk of COVID-19 outbreak in the confined space of cruise ship, the R_0 derived from BN DAG susceptible, exposed, infected, and recovered (SEIR) were estimated as 5.70 (95% CI: 4.23-7.79). The effectiveness of containment measures implemented on board was estimated as 37% (95% CI: 33-40%). On the basis of the posterior distributions of the BN DAG SEIR model, the implementation of containment measured 5-days earlier can enhance the effectiveness to 53% (95% CI: 44-62%) and reduce the COVID-19 cases from 761 to 403 in such a confined space of cruise ship. Regarding the re-emerging disease of monkeypox, the R_0 increased from 1.001 (95% CI: 0.986-1.150) in the early stage to 1.459 (95% CI: 1.370-1.507) in the latter stage, suggesting the risk of transmission at large scale and outbreak. The effectiveness of containment strategies including NPIs and vaccination was estimated as 31% (95% CI: 27.0-33.6%), which bring the R_0 down to 1.027 (95% CI: 1.026-1.026), indicating the containment of outbreak.

By using the BN DAG with stochastic process, a four-state disease progression model was constructed for the surveillance of COVID-19 evolution at individual level regarding Alpha and Omicron variants of concern (VOC) infection. The results demonstrated the difference between subjects infected by these two VOCs. While the small fraction of subjects infected by Alpha VOC turned into asymptomatic (incidence: 24.9, 95% CI: 15.6-35.1), a high incidence for asymptomatic infection (271.4, 95% CI: 240.4-303.7) was estimated for Omicron infection. The median time from pre-



symptomatic to symptom phase for Alpha and Omicron VOC infection was estimated as 4.07 (95% CI: 3.33-4.84) and 1.22(95% CI: 1.12-1.33) days, a significant short period for Omicron infection. After adjusting for host characteristics and contact pattern, there was different roles of viral load for clinical evolution for Alpha and Omicron infection. A significant impact of viral load on the clinical progression for subject infection by Alpha VOC with a dose-response pattern was observed. For those infected by Omicron VOC, although viral load remains a significant effect on clinical evolution, especially for the unvaccinated population, a lower extent was observed compared with those infected by Alpha VOC

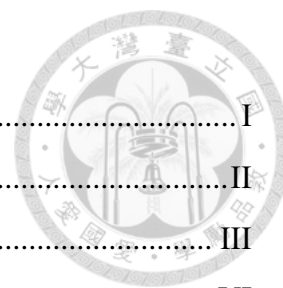
The results derived by applying GLM with BN DAG show the outbreak of COVID-19 will reach equilibrium in the long run. Recurrent outbreaks affected mainly by the characteristics of dominant VOC are expected with the optimal lag function spanned over four weeks. By using the BN DAG with GLM, the effectiveness of vaccination against symptomatic infection of Omicron was estimated as 55% (95% CI: 38-67%), with a higher protective effectiveness conveyed by mRNA -based vaccine (63% , 95% CI: 40-77%). Regarding the effectiveness of vaccination against death, severe, and moderate disease, the estimated results were 73.9% (95% CI: 72.7-75.1%) , 73.9% (95% CI: 73.0-74.8%), and 72.5 (95% CI: 71.8-73.2%) for booster vaccination. The corresponding figures for primary series were estimated as 52.7% (95% CI: 49.6-55.6%) , 54.5 (95% CI: 50.0-54.5%), and 51.9% (95% CI: 50.3-53.6%). The protective effectiveness resulting from NPIs and antiviral therapy were estimated as 12-20% and 12%, respectively.

Conclusion

By using Bayesian DAG approach with stochastic process underpinning, a series of novel applications to surveillance of infectious disease were developed. The proposed Bayesian DAG framework considering the effect at population level and individual level can facilitate the surveillance of emergence and re-emergence infectious disease in terms of outbreak risk assessment and the development of individual-tailored containment strategies.

Keywords: stochastic process, Bayesian Directed Acyclic Graphs (DAGs), emerging and reemerging infectious diseases, COVID-19, monkeypox, viral load, clinical disease progression

目錄



口試委員會審定書.....	I
誌謝.....	II
中文摘要.....	III
Abstract.....	VI
圖目錄.....	XII
表目錄.....	XIII
第一章 研究背景.....	1
1.1 傳統傳染流行病學模式限制.....	1
1.2 新冠肺炎及猴痘疫情.....	1
1.3 研究目的.....	4
第二章 文獻回顧.....	5
2.1 傳染病疾病特性.....	5
2.1.2 猴痘疾病傳播特性.....	5
2.1.1 新冠肺炎疾病傳播特性.....	5
2.2 新冠肺炎疫苗保護效益評估.....	6
2.2.1 新冠肺炎疫苗效益評估研究.....	6
2.2.2 新冠肺炎疫苗效益研究設計.....	7
2.2.3 時間對疫苗效益之影響.....	9
2.2.4 其他的介入措施影響效益評估.....	10
2.3 傳染病傳播與防治評估方法.....	10
2.3.1 廣義線性模型.....	10
2.3.2 廣義自我回歸模型.....	11
2.3.3 兩階段馬可夫過程與傳染病流行平衡態.....	13
2.3.4 多階段隨機過程用於疾病狀態預測.....	17
2.3.5 貝氏有向無環圖(Directed Acyclic Graphic, DAG)模型與多階段馬可夫過程.....	20
第三章 研究方法.....	21
3.1 傳染傳播隨機過程模式貝氏 DAG 模型.....	21

3.1.1	貝氏微分方程 SEIR 模型	21
3.1.2	傳染傳播隨機過程貝氏 DAG 模型與馬可夫鏈蒙地卡羅演算法	23
3.2	傳染病疾病進展隨機過程貝氏 DAG 模型	29
3.2.1	疾病進展多階段隨機過程貝氏網絡(BN)模型建構	29
3.2.2	傳染病多階段 DAG 模型馬可夫蒙地卡羅演算法	34
3.3	平穩過程之時間序列資料(Stationary Process of Time-series Data)	36
3.3.1	自我回歸過程 Autoregressive process	36
3.3.2	移動平均過程 Moving Average process (MA)	39
3.3.3	廣義自我回歸模型 Generalized Autoregressive Model	40
3.4	貝氏網絡(BN)架構模型	40
3.4.1	新冠肺炎臨床疾病狀態貝氏網絡架構建立	40
3.4.2	全球新冠肺炎傳播模型	42
3.4.3	台灣新冠感染保護效益評估模型	44
3.4.4	階層貝氏廣義線性 DAG 模型馬可夫蒙地卡羅學習演算法	45
第四章	新興與再現傳染病傳播與進展資料	51
4.1	猴痘國際傳播資料	51
4.2	新冠肺炎疾病傳播資料	51
4.2.1	國際新冠疫情評估資料	51
4.2.2	台灣新冠肺炎疫苗、NPIs 與抗病毒藥保護效益實證資料	51
4.2.3	新冠肺炎於局限空間傳播實證資料	52
4.2.4	多階段新冠肺炎進展實證資料	53
第五章	結果	53
5.1	猴痘傳播評估	53
5.2	新冠肺炎基礎傳播再生數	84
5.3	多階段新冠感個人化動態病毒量曲線	90
5.3.1	不同變異株的爆發個案情形	90
5.3.2	病毒載量相依與共變數特定的狀態轉換	90
5.3.3	病毒量和相關共變數的多階段感染動態過程	91
5.4	全球新冠疫情貝氏網絡傳播評估	104
5.5	新冠疫苗對感染保護台灣效益評估	109

5.6 疫苗對新冠肺炎臨床嚴重程度保護台灣效益評估	111
第六章 討論	116
6.1 猴痘病毒傳播	116
6.2 COVID-19 病毒郵輪傳播	116
6.3 多階段馬可夫感染過程	118
6.3.1 以實證資料為基礎的多階段馬可夫感染過程	118
6.3.2 個人化多階段感染過程	118
6.4 資料模擬自我相關函數對於傳染病觀察資料之影響	119
6.5 採用貝氏分層模型評估疫苗有效性與 NPIs 與抗病毒藥物影響	120
6.5.1 大規模施打疫苗對於預防 Omicron 感染重症與死亡之有效性	121
6.5.2 新冠疫苗引發的 T-cell 調節免疫	121
6.6 結論	122
參考文獻	126



圖目錄

圖一、估計傳染疾病傳播之 SEIR 模型之有向無環圖模型.....	25
圖二、估計傳染疾病傳播之 SIR 模型之有向無環圖模型.....	26
圖三、估計有無介入措施防止新冠肺炎傳播之 SEIR 模型之有向無環圖模型.....	27
圖四、估計猴痘傳播之有向無環圖.....	28
圖五、納入調整變數之新冠肺炎疾病臨床進程.....	32
圖六、新冠肺炎疾病進展貝氏有向無環圖模型.....	33
圖七、傳染病貝氏網絡(BN)廣義線性階層 DAG 模型.....	46
圖八、全球新冠肺炎傳播貝氏網絡(BN)廣義線性階層 DAG 模型.....	47
圖九、台灣新冠疫苗感染保護效益貝氏網絡(BN)廣義線性階層 DAG 模型.....	48
圖十、台灣新冠疫苗臨床保護效益貝氏網絡(BN)廣義線性階層 DAG 模型.....	49
圖十一、傳染病群體與個人化之監測與介入措施評估模型架構.....	50
圖十二、全球和不同國家的累積猴痘病例、貝氏 SIR、傳統 SIR 預測的累積病例.....	81
圖十三、鑽石公主遊輪上新冠肺炎觀察病例與貝氏 SEIR 模型預測個案數.....	87
圖十四、鑽石公主遊輪預期自然發展病例與控制措施觀察病例.....	88
圖十五、鑽石公主遊輪觀察累積個案與控制措施前後預測病例數.....	89
圖十六、多階段模式之新冠肺炎個案密切接觸者主動追蹤資料建立流程.....	98
圖十七、Alpha 變異株的多階段感染動態過程，整體以及和依病毒量(Ct 值)和年齡組分層.....	99
圖十八、Omicron 變異株的多階段感染動態過程，整體以及和依病毒量(Ct 值)和年齡組分層 ...	102
圖十九、新冠肺炎感染率對感染以及臨床嚴重度遞延影響趨勢圖.....	105
圖二十、資料模擬不同自我相關函數.....	123

表目錄

表一、猴痘的累積病例數、貝氏 SIR 模型與傳統 SIR 預測的累積病例數.....	55
表二、使用貝氏 SIR 模型估計猴痘爆發相關參數的結果.....	79
表三、使用 SIR 模型估計猴痘爆發相關參數的結果.....	80
表四、觀察累計病例數與貝氏 SEIR 模型模擬與預測病例數.....	86
表五、兩種變異株的接觸者追蹤確診個案依症狀分類的基礎特徵.....	93
表六、某縣市 ALPHA 和 OMICRON 變異株新冠肺炎症狀進展情形.....	95
表七、單變項分析某縣市兩種變異株之病毒量對疾病惡化之淨效應.....	96
表八、新冠肺炎感染率對感染遞延作用週數評估.....	106
表九、全球新冠傳播遞延效應貝氏網絡(BN)階層模式評估結果.....	107
表十、台灣新冠疫苗感染保護效益貝氏網絡(BN)階層模式評估結果.....	110
表十一、以貝氏網絡(BN)階層模式評估台灣 OMICRON BA.2 流行期間疫苗效益.....	113



第一章 研究背景

1.1 傳統傳染流行病學模式限制

由於全球化與氣候變遷趨勢之影響，新興傳染病或是再現傳染病再起，在過去十年造成重大影響 (McMichael et al., 2006)，傳染病防治因此重新成為全球公共衛生的重要議題，流感以及新冠肺炎即是最佳見證。過去傳統流行病學模式如 Susceptible-Exposed-Infected-Recovered (SEIR) 模式應用於流行推估及進行狀況探究，以評估各種介入措施如：非藥物公衛防疫措施(non-pharmaceutical interventions (NPIs))、接種疫苗(vaccination)、醫療照護等，雖然相當有用，但也常遭遇許多問題，造成應用上受到許多限制如下：

- (1) 充分統計量資訊不足，例如 SEIR 模式中 S 與 E 資訊經常無法區別。
- (2) 很難產生以統計分佈以包含參數的不確定性，疫情評估僅有再生數 (reproductive number, R_0) 之點估計以及區間估計。
- (3) 對於無症狀個案及症狀前期個案期個案在原有 SEIR 模型中非常困難區別，必須改變 SEIR 模式型態。
- (4) 評估各種介入防疫措施如 NPIs、疫苗、抗病毒藥物的因果關係相當困難。
- (5) 難以評估多種形態變種病毒流行在不同時間及不同國家資料如何交互影響也是傳統 SEIR 模式之限制。
- (6) 與時間相關之傳染及疾病進展模式也是傳統 SEIR 模式無法處理
- (7) 不同傳染病有不同特性。如：COVID-19 之免疫逃脫特性，是否可以使用相同傳統傳染病模式來評估全球疫情。

為克服這些限制，本論文提出貝氏有向無環圖(DAG)隨機過程來克服前述傳統流行病學模式之不足。

1.2 新冠肺炎及猴痘疫情

本研究第一個運用之新興傳染病為新冠肺炎全球大流行。從西元 2000 年起，冠狀病毒已經引發三次歷史上的傳染病爆發，包含 2012 至 2013 年 SARS-CoV-2 於 29 國的傳播，2012 年的 MERS-CoV，以及目前新冠肺炎 (COVID-19) 的全球大流行。且因其 RNA 病毒的善變特性，新冠肺炎大流行至今演變出多種 SARS-CoV-2 變異株，三年期間，全球共享流感數據倡議組織(GISAID)將新冠肺炎關注變異株(SARS-CoV-2 VOC)區分為幾個主要的時期包含 D614G、Alpha、


Delta、Omicron 等不同變異株病毒流行時期。其傳播力、族群嚴重度以及致死率等皆有不同，在有無疫苗情境下的 NPI、隔離天數、快篩檢驗、傳播場域因應措施等問題上需要被解決。

衛生政策領導者須因應以上情況，對於各種防疫政策與措施做出決策，包括 NPIs、疫苗、以及抗病毒藥物等。於 2020 年 D614G 流行時期之疫情初期，NPIs 配合核酸檢測(RT-PCR)是當時阻隔新冠肺炎傳染僅有的選擇。在具有高度感染與臨床嚴重度保護效益之疫苗問世後，得以藉由疫苗基礎劑施打以建立免疫保護防火牆，成為解除 NPI 與恢復正常生活的策略。不幸的是大部份的疫苗都是在關注變異株演變之前研發，這些 mRNA 疫苗以及以載體為基礎的 RNA 疫苗由於新病毒基因變異產生的免疫逃脫，使得無論是從 Delta 或到目前的 Omicron 變異株，保護效益皆受到挑戰。目前研究已經發現疫苗對於有症狀的感染之保護力在 Omicron 變異株流行期已減弱，因此疫苗追加劑施打，結合在特定情境下進行快篩檢測、個人的 NPI 包含口罩與社交距離，成為後疫情時代流感化防疫策略主軸。

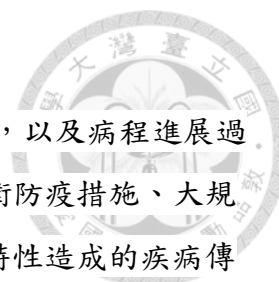
在此一情境下，對於疫苗有效性的評估，包含降低中症、重症以及死亡的風險的效益，在不同的國家以及不同變異株流行時期，推展精準防疫策略扮演重要的角色，有助於了解何時第一代疫苗的保護力會因為免疫減弱而消逝，對於目前的 Omicron 變異株來說特別重要。由於大部分的國家已有多次的感染爆發，包含 D614G、Delta 等，透過 T-細胞調節的記憶免疫反應可由前期感染誘發，所以人群中真正透過全劑量以及半劑量疫苗所誘發產生的免疫反應的效果至今仍難以釐清。

台灣於 Omicron BA.2 感染爆發之前未曾有大規模的社區感染，因此台灣의 感染族群屬於首次感染 Omicron，提供了不受到過去病毒在全球大規模感染的影響評估疫苗的真實效果的難得機會，無論是疫苗基礎劑或是追加劑對於預防重症以及死亡之效益。

再來針對 SARS-CoV-2 症狀分期有所了解，闡明區分症狀前期個案（症狀前期個案）模式和無症狀感染在不同變異株的流行病學軌跡，並且了解與 SARS-CoV-2 感染病毒有關的表現與症狀表現的進展機會，對發展個人化精準防疫模式有所助益。



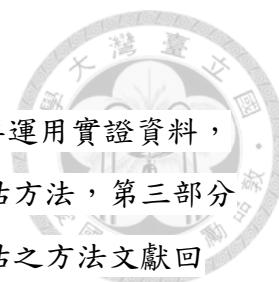
伴隨新冠肺炎後疫情時代也隨之出現了猴痘的非洲外多國傳播，其疫情也在近五十年發生變化。猴痘的介入與預防措施包含保持良好衛生的接觸隔離 (Parker et al., 2014)、出現前驅症狀早期到醫療院所確定診斷 (Suarez Rodriguez et al., 2022)，以及高風險族群透過暴露前預防或是暴露後預防天花疫苗接種，降低其病毒量與可能之傳播。隨著後疫情時代對於新冠肺炎的防疫政策逐漸鬆綁，可能造成大型集會後透過性行為的猴痘疫情的蔓延 (Thornhill et al., 2022)，而在這期間猴痘病毒的傳播模式是否已經發生改變，本來的預防措施是否有效，需要進一步評估。



1.3 研究目的

新興與再現傳染病監測包含由族群到個人層次之疾病傳播，以及病程進展過程，為達到個人化防疫措施亦涉及不同層次之介入措施，如公衛防疫措施、大規模疫苗施打，以及抗病毒藥等防治策略。前述傳染病原與宿主特性造成的疾病傳播與進展，以及包含由感染、中症、重症，以及死亡的臨床進展與防治策略以及治療皆息息相關。這些多層次且多階段的疾病特性使傳統時間序列方法有其限制。綜合以上，本研究之主要目的在於以新興傳染病(新冠肺炎)以及再現傳染病(猴痘)實證資料應用隨機過程貝氏 DAG 模型達到以下目標：

- (1) 在疾病傳播動態模型下拓展貝氏網絡 DAG 方法建立新興與再現傳染病爆發流行之風險族群監測實證基礎
- (2) 建構疾病進展多階段隨機過程貝氏網絡 DAG 模型運用於評估病毒以及宿主特性在個人層次對於感染後病毒量變化之影響監測
- (3) 運用貝氏網絡 DAG 方法結合廣義線性階層模式建立大流行與區域流行評估架構，並且拓展為含括傳染病疾病進展狀態之介入效益評估方法。



第二章 文獻回顧

本章節將分為三個部分，第一部分為傳染病包含本研究主要運用實證資料，猴痘以及新冠肺炎之疾病特性，第二部分為疫苗保護效益之評估方法，第三部分為因應不同的監測與臨床問題運用於傳染病傳播與防治效益評估之方法文獻回顧。

2.1 傳染病疾病特性

2.1.2 猴痘疾病傳播特性

猴痘和天花都屬於正痘病毒科(orthopoxvirus)，兩者均可通過飛沫接觸、近距離接觸受感染的皮膚或受污染的物質而傳播。在先前的研究中，天花的 R_0 估計在 3.5 和 6.0 之間 (Gani & Leach, 2001)然而，猴痘的傳播主要是經由與感染者或動物的密切或親密接觸而傳播。目前猴痘估計的 R_0 低於天花，因此，猴痘的傳播力低於天花 (Du et al., 2022)。

雖然猴痘具有較長的潛伏期（長達 21 天）和較長的傳染期，但是依據先前的模型估計，其隔離前的可傳染時間小於 3 天。因而可以推測經由早期診斷和隔離，使得猴痘的傳播得到了部分的遏止。因為猴痘的潛伏期一般為 6 至 13 天，但也可能長達 5 至 21 天 (Farahat et al., 2022; Miura et al., 2022; Thornhill et al., 2022)，所以高風險人群應該接種疫苗以防止猴痘的進一步傳播。

在 2022 年 4 月之後，截至 2022 年 7 月 25 日，在六大洲超過 75 個國家/地區報告了 16,000 多例的猴痘病例。2022 年 6 月 23 日猴痘疫情被宣布為「國際關注緊急公共衛生事件 (PHEIC)」 (WHO, 2022)。超過 90% 的猴痘病例，主要是經由男性間的性行為、天花疫苗免疫力減弱、對於新冠肺炎介入措施放鬆，以及大型集會後的危險性行為活動等原因，造成猴痘病毒感染的全球爆發 (Suarez Rodriguez et al., 2022)。本論文也將以猴痘疫情作為研究主題，以貝氏 SIR 模式探討其在族群下的傳播。

2.1.1 新冠肺炎疾病傳播特性

新冠肺炎病毒病例起源於 2019 年末，2020 年 1 月完成病毒分型檢測確認為新型病毒 (2019-nCoV)，國際衛生組織(WHO)於 1 月 30 日宣布為國際關注緊急公共衛生事件(PHEIC) (WHO, 2020)，病毒於 2 月更名為 Coronavirus disease 2019 (COVID-19)。感染途徑主要為呼吸道傳播，如近距離或是密閉空間的空氣溶膠傳

播，以及接觸呼吸道飛沫，或接觸過病毒污染之表面後觸碰眼、口、鼻而感染 (Meyerowitz et al.)。

以新冠肺炎基本再生數估計高達 5.70 (95% CI: 4.23-7.79) 與 SARS 估計的再生數範圍為 2 到 3 (Riley et al., 2003) 相比，新冠肺炎的傳播力則比較高。在這種高的 R_0 值應該可以解釋韓國、伊朗和義大利等多次的新冠肺炎流行開始時，以及隨後在歐洲和美國的最初流行的浪潮中，由於公眾群聚導致的加速傳播，造成短期確診病例激增的原因。由於新冠肺炎具有如此高的傳播能力，該病毒導致大量病例，進一步給醫療保健系統以及社會和經濟基礎設施帶來巨大壓力。

由於病毒的不斷變異，不同關注變異病毒株所造成的症狀與潛伏期也可能有所不同，過去也曾有人以系統性回顧研究不同變異株之潛伏期，收錄從 2019 年 12 月至 2022 年 2 月共 142 篇研究，獲得 Alpha、Beta、Delta 與 Omicron 變異株之潛伏期 (Incubation Period) 分別為 5 天、4.5 天，4.41 天與 3.42 天 (Wu et al., 2022)。然而，至今仍然須面對不斷變異之病毒株傳播。

2.2 新冠肺炎疫苗保護效益評估

2.2.1 新冠肺炎疫苗效益評估研究

以往疫苗的功効 (efficacy)、有效性 (effectiveness) 以及與保護 (protect) 需要經過許多個階段的研究來證明 (WHO TEAM, 2021)。類似於藥物的開發，疫苗在通過動物研究確認有效引發免疫反應的抗原後，在正常的情况下，同樣會進行三期臨床試驗，以開發有效且安全的疫苗。而在全球衛生的緊急情况之下，採取「緊急使用清單」 (Emergency use listing, EUL) 的作法，目標是加速評估可能使用的疫苗、檢測或是診斷工具能夠提供給遭遇緊急衛生事件的人群。

作為疫苗的抗原主要有兩類，一類是採用完整的病毒或是細菌或其替代品，如減毒疫苗、病毒載體疫苗。新冠肺炎的腺病毒載體 (ChAdOx1、Ad26.COV2.) 疫苗也屬於此類，另一類則是使用病毒或是細菌，能夠產生免疫識別的結構部分，例如表面結構的蛋白質或醣類。兒童常規疫苗多半屬於此類，例如百日咳、破傷風、白喉和腦膜炎球菌性腦膜炎等疫苗，新冠肺炎疫苗中的高端疫苗、NOVAVAX 疫苗都屬於此類重組蛋白疫苗。而利用核酸 (DNA、mRNA) 方法所開發的疫苗屬於嶄新技術，其原理是以 DNA 或是 mRNA 方法向人體傳遞特定訊息，使身體製造出免疫系統可以識別與產生免疫反應的蛋白質。除了本身抗原的

技術不同之外，疫苗中的賦形劑也可能是產生接種後過敏反應的原因。基於快速開發過程中未觀察到的不良反應情形屬於未知數，在人群廣泛接種疫苗之情形須持續受到安全監測，以確保可能的不良反應與風險適時被評估，而疫苗效益、副作用以及產地因素也與人群是否能夠接受接種疫苗的疫苗猶豫有關 (Schwarzinger et al., 2021)。

疫苗的功效或是效力(efficacy)在三期臨床試驗，通常是第三期隨機分派試驗之研究(phase 3 randomized controlled trial)確認安全以及有效性之後，接下來便迫切的想了解其有效性(效益)，例如是否可以在脆弱族群發揮作用。多個第一代新冠肺炎疫苗於 2020 年 4 月後開始進行臨床研究，當時的主流病毒株 D614G，而在之後陸續出現新的病毒株如 Alpha、Delta，以及 2022 年起成為主流的 Omicron VOC。雖然在疫苗技術上的發展邁進了一大步，但持續演變的新冠肺炎變異株，卻持續的帶來新的問題：疫苗是否對於新的變異株仍然有效？疫苗產生的免疫效果可以保持多久？以及所發展的疫苗是否可以有效地阻止病毒的傳播？(Koelle et al.) 在新冠肺炎開始於各國爆發，疫苗的效益成為了一個具有天時、地利、人和的重要問題，常無法透過大型臨床試驗來評估，觀察性研究便能夠在接下來衡量不同人群、區域以及變異株的變化。(Lipsitch et al., 2020)。

2.2.2 新冠肺炎疫苗效益研究設計

目前針對新冠肺炎疫苗有效性之研究，常以疫苗之接種後能夠預防感染、臨床症狀嚴重度、死亡等做為評估效益之主要追蹤結果，透過觀察性研究設計，如個案對照研究(case-control study) (McConeghy et al., 2022; Tenforde et al., 2022; Yan et al., 2022)、檢測陰性研究(test-negative case-control study) (Bruxvoort et al., 2021; Chemaitelly et al., 2021; Heidarzadeh et al., 2022; Lopez Bernal et al., 2021; Rearte et al., 2022)、世代研究(cohort study) (Chanda et al., 2022; Haas et al., 2021; Intawong et al., 2023; Kiss et al., 2022; Surie et al., 2022)等，多半以勝算比(Odds ratio)或是相對風險(Relative risk)作為疫苗效益(Vaccine Effectiveness, VE)之評估。若以檢測陰性研究設計，可以獲得勝算比(odds ratio, OR)可以利用 $(1 - OR) \times 100\%$ 得到 VE。大型資料庫之回溯性個案對照研究則可以計算 (incidence rate ratios, IRR) 並估算 $(1 - IRR) \times 100\%$ 作為 VE。若實證資料型態為長期追蹤之時間橫斷資料，則有等比風險假設模型(Cox regression model)等 (Arbel et al., 2022)，也有少數研究採

用數理模式之角度評估疫苗效益，如利用傳染病隔間模型(SEIR)等相關之研究 (Pageaud et al., 2022; Watson et al., 2022)或是其他的模型 (Sinclair et al., 2022; Sonabend et al., 2021)。

檢測陰性研究(test-negative case-control study)通常以健康數據資料庫為基礎，評估因為感染疫苗預防之疾病後尋求醫療行為的特定人群，其研究設計假設接種疫苗的人以及未接種疫苗的人，沒有其他因素會影響兩組人群中新冠肺炎的感染風險，但這些因素可能未被研究所測量，有測量者也需要利用模型加權調整，如Thompson 等人調整了個案之時間、臨床數據以及人口學變數 (Thompson et al., 2021)，以獲得疫苗對於新冠感染後進入急診以及住院之預防效益。而此類個案對照研究設計必須公平地做到研究組以及對照組，兩組人群進入研究之機會必須相同，透過以上之研究設計可獲得疫苗效益，但在這些回溯性之設計也存在研究限制，主要如下：

- (1) 選擇偏誤(selection-bias): 積極接種新冠肺炎疫苗者可能也會積極檢測新冠病毒，因而獲得醫療服務的機會也比未接種疫苗者多，造成疫苗的效益被低估，另外就是未涵蓋在醫療保健服務中的族群無法被評估到，例如失業、非法移工等無法納保者，由於它們獲得醫療保健服務的門檻相對更高 (Dean et al., 2021)，而他們在感染疾病的風險也需要被考量。而尋求醫療行為對於重症以及死亡可能對於效益的影響較不敏感 (Dean et al., 2021)。
- (2) 分類偏誤(classification-bias): 在確定是否感染疾病，檢測的結果以及入院時間性非常重要，例如是否在接種疫苗前 14 天直到接種疫苗後 3 天內的新冠肺炎感染入院，患者被分類在哪一組，在分類定義上會影響最後效益結果。在Thompson 等人的研究中也透過敏感度分析衡量因未分類錯誤之影響程度 (Dean et al., 2021)。

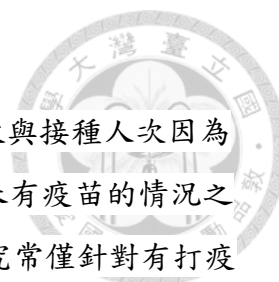
2.2.3 時間對疫苗效益之影響

疫苗產品間產生有效性的時間具有部分差異。以病毒載體疫苗為例，英國疫苗接種政策建議 70 歲以上之老年人接種疫苗，但研究觀察到老年人的效益具有時效以及有效性差異：接種 ChAdOx1-S 一劑後 14-20 天(約 2-3 週)便具有效益，28-34 天(4-5 週)到達 60% [95%信賴區間 41%-73%]之效益，35 天後更增加到 73% [95%信賴區間:27% -90%]之效益。而接種 mRNA 疫苗後 BNT162b2 一劑後，約在 28-34 天到達效益的 61% [95%信賴區間 51%- 69%] (Lopez Bernal et al., 2021)。

以 mRNA 疫苗為例，其在推出的前幾個月，對於降低感染以及住院率上對於公共衛生具有許多貢獻，並且也在 alpha(B.1.1.7)主流時期，於以色列 (Haas et al., 2021)、卡達 (Chemaitelly et al., 2021)、加拿大 (Nasreen et al., 2022)、美國 (Dickerman et al., 2022; Lauring et al., 2022)、英國 (Lopez Bernal et al., 2021)發揮作用。以色列於 2020 年 12 月初期全面接種 BNT 疫苗，並在 12 月至 2021 年 2 月之後實施兩次的封城與兩階段的解封，於 3 月解封之後逐漸到達疫苗基礎劑接種率 56%，63%至少接種過一劑，對於 alpha 感染分別在整體、無症狀、有症狀、入院、進入加護病房、死亡之有效性分別達 95%、92%、98%、97%、97%、98% (Haas et al., 2021)。

雖然研究發現最早的武漢株病毒的感染康復者，其血清中和抗體保護力可持續至少約 9 個月，包含記憶性 B 細胞、抗體、CD4+T 細胞、CD8+T 細胞免疫等 (Dan et al., 2021)。由於變異株的免疫逃脫，使得預防不同變異株感染之效益減低 (Lopez Bernal et al.)。而疫苗的保護也在 3-6 個月後逐漸遞減 (Chemaitelly et al., 2021; Feikin et al.; Gupta & Topol, 2021)。

由前述所知，目前疫苗保護力效果有其時效性，對於效益之評估須納入此因素綜合評估。



2.2.4 其他的介入措施影響效益評估

全球疫苗資源有限也並非平均分配，除了疫苗的接種計次與接種人次因為區域發展與政策執行時間而異之外 (Hannah Ritchie, 2020)，在未有疫苗的情況之下各國衛生領導者也會採取可能的公衛應對措施，疫苗效益研究常僅針對有打疫苗以及未打疫苗者情況主體作為評估，缺少對於其他介入措施的測量以及描述，並且若想要描述以及評估他們也不是件容易的事，這些條件也可能因為時期不同而改變。在疫苗施打區域是否有其他的介入措施以及治療政策，此也可能造成實際效益被高估。

Hsu 等(2022)應為目前在評估疫苗效益的觀察性研究當中，首次共同評估 NPIs 以及抗病毒藥物治療使用時期前後之下，台灣的疫苗接種情況對於新冠肺炎感染之臨床結果，包含降低中症、重症、以及死亡之效益，其除了回溯性之研究設計之下，也納入貝氏廣義分層模型以將 NPIs 以及疫苗之效益以分層結構區分開來 (Hsu et al., 2023)。而我的論文也將利用此類模型以評估疫苗效益。

2.3 傳染病傳播與防治評估方法

2.3.1 廣義線性模型

傳染病監測時間序列資料較多屬於計數(count)資料，其特徵是可能具有 0 且非負整數(≥ 0)組成。不同於過去時間序列的方法學文獻主要以平穩高斯過程一階或是二階的自我回歸(AR)或移動平均(MA)或是混合的 ARMA 的建模為主，計數(count)資料在近年的發展並非以單一系統的模型主宰 (Davis et al., 2021)。

廣義線性模型 (Generalized linear model (GLM)) 由 Nelder 與 Wedderburn 在 1972 所發表。經歷數年研究發展，GLM 從原本的基礎模型發展出更進階且能處理非線性關係之模型。

假設兩個條件獨立之變項 x_i 與變項 y_i ，變項 y_i 之條件分佈屬於指數家族。

$$\int f(y_i; \beta_i | x_i) dy = 1, \quad (2-1)$$

$$\text{且 } E(y_i | x_i) = \mu_i \quad (2-2)$$



在基礎模型中包含三個部分，指數家族(exponential family)、連結函數 link function(response)以及設計向量(design vector)，構成如下；

$$y_i = \mathbf{z}_i\beta + \varepsilon_i, \quad i=1, \dots, n \quad (2-3)$$

$\mathbf{z}_i = \mathbf{z}(x_i)$ 為設計向量(design vector)或稱共變異數向量(covariate vector) 用以定義所有共變數之關係。式中 β 為模型預估計之未知參數

$$g(\mu_i) = \eta_i = \mathbf{z}_i\beta, \quad (2-4)$$

$g(\cdot)$ 為連結函數，作為連結模型中的預測變項(或反應變項) y_i 。預測變項可假設為連續型分佈，如常態分佈與 Gamma 分佈，若為二元之預測變項則可運用 logistic 分佈或二項分佈。預測變項若為計數型態，則可以使用卜瓦松(Poisson)分佈。

2.3.2 廣義自我回歸模型

廣義自我回歸模型(Generalized autoregressive (GAR))由 GLM 延伸以適應具有自我回歸關係之時間序列資料。若 y_t 代表於 t 時間之觀察資料，令

$$H_t = \{y_{t-1}, y_{t-2}, \dots, y_1, x_{t-1}, x_{t-2}, \dots, x_1\}$$

代表過去的觀察 y 與有關變項 x ，如 $t-1, t-2, \dots$ 等，

而連結函數 h 為 $\mu_t = h(\mathbf{z}_t\beta)$ ， $\mathbf{z}_t = \mathbf{z}(H_t)$ 為 H_t 之函數。

假設 y 在 t 時間下之條件期望值為

$$\mu_t = E(y_t|H_t) \quad (2-5)$$

條件變異數

$$\sigma_t^2 = \text{Var}(y_t|H_t) \quad (2-6)$$

廣義自我回歸模型可以表示為以下：

$$y_t = \phi^{t-1}y_{t-1} + \phi^{t-2}y_{t-2} + \dots + \phi^{t-p}y_{t-p} + e_t \quad (2-7)$$

$$y_t = \mathbf{z}_t\beta + e_t, \quad t=1, \dots, n \quad (2-8)$$



$$\begin{aligned} z_t &= (1, y_{t-1}, y_{t-2}, \dots, y_{t-p}), \\ \beta &= (\phi^0, \phi^1, \dots, \phi^p) \end{aligned} \quad (2-9)$$

在一階廣義自我回歸模型(GAR(1) model)共變異數結構以設計向量表示如下；

$$\Sigma \sigma^2 \begin{bmatrix} 1 & \rho & \rho^2 & \dots & \rho^{k-1} \\ \rho & 1 & \ddots & \ddots & \vdots \\ \rho^2 & \ddots & \ddots & \ddots & \rho^2 \\ \vdots & \ddots & \ddots & 1 & \rho \\ \rho^{k-1} & \dots & \rho^2 & \rho & 1 \end{bmatrix} \quad (2-10)$$

Hsu 等人應用卜瓦松廣義自我回歸模型描述氣候因素對於日本腦炎以月份為單位的滯後效應，其模型如下

$$\begin{aligned} & \log[E(y_t | y_{t-1}, \dots, y_{t-l}; x_1, \dots, x_p, t, m_1, \dots, m_{11})] \\ &= \ln(\text{PY}) + a + \sum_{k=1}^n v_k T_{M_{t-k}} + \sum_{i=1}^m \pi_i R_{a_{t-i}} + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p + \delta_1 t \\ & \quad + \omega_1(m_1) + \dots + \omega_1(m_{11}) + \sum_{j=1}^l \phi_j y_{t-j}, \end{aligned} \quad (2-11)$$

在本模型中等號的左邊 y_t 代表每月的日本腦炎個案數，當時間(月)表示為 t ， y_{t-l} 為 t 時間前 l 個月的日本腦炎個案數，

x_1, \dots, x_p 為與日本腦炎個案數有關的相關變項，如豬隻養殖密度、變異程度與地理區域， t 為線性趨勢， m_1, \dots, m_{11} 為季節效應表示為 11 個虛擬變數。

等號的右邊 $\ln(\text{PY})$ 代表發生率(人-年)(右移為 Y 分母 offset)，

$\sum_{k=1}^n v_k T_{M_{t-k}}$ 與 $\sum_{i=1}^m \pi_i R_{a_{t-i}}$ 代表隨時間(t-k)與時間(t-i)變化之氣溫、濕度以及其參數 v_k and π_i 的積，其他的共變異係數則以 $\beta_1, \dots, \beta_p, \delta, \omega, \gamma_j$ 表示。

Lopmen 等人將每日實驗室檢測諾羅病毒的計數資料以時間序列適應卜瓦松迴歸建模如下：

$$\begin{aligned} E(Y_i) &= \exp\{\alpha + \beta_1 i \cdot \text{新變異株} + \beta_2 \text{免疫因子} r_i\} \\ & + \beta_3 \left(\frac{\left(\sum_{l=0, 48} \text{溫度}_{x-1} \right)}{l} \right) + \beta_4 \left(\frac{\left(\sum_{l=0, 35} \text{濕度}_{x-1} \right)}{l} \right) \\ & + [\text{干擾因子}] + [\text{背景季節性}] + [\text{自我回歸係數}] \end{aligned} \quad (2-12)$$

透過檢視局部自我回歸圖形(partial autocorrelation)的離差量殘數差(deviance residuals)後，模型中包含 21 個自我回歸係數 (Lopman et al., 2009) 且表示為

$$[\text{自我回歸係數}] = \sum_{i=1, 21} \delta_i \text{離差量}_{x-1} \quad (2-13)$$

Zeger 等人發展時間序列之線性模型，使用自我回歸(AR)於美國 1970-1983 年小兒麻痺疫情監測資料，並且假設每一筆的計數資料都具有潛在的相關性，來自隱藏過程，且此過程不可觀察 (ZEGGER, 1988)。 y_t 為條件獨立計數序列且性質如下：

$$u_t = E(y_t | \varepsilon_t) = \exp(x'_t \beta) \varepsilon_t, \quad (2-14)$$

$$w_t = \text{var}(y_t | \varepsilon_t) = u_t, \quad (2-15)$$

在 2-14 式中 ε_t 為隱藏關聯過程，導入過度擬合與 y_t 的自我回歸關係，最終希望找到 y_t 的邊際分佈

$$\mu_t = E(y_t) = \exp(x'_t \beta) \quad (2-16)$$

$$v_t = \text{var}(y_t) = \mu_t + \sigma^2 \mu_t^2 \quad (2-17)$$

2.3.3 兩階段馬可夫過程與傳染病流行平衡態

由 Cox 與 Miller(1965)著作中所提及之兩階段馬可夫過程(Two state Markov process) (D.R.Cox, 1965)，可應用於描述傳染病狀態改變。以各國新冠肺炎開放資料為例，以其隨時間變化的有效再生數 R_e 作為傳播控制狀態之分界，以 $R_e < 1$ 為非流行期， $R_e \geq 1$ 為流行期。透過真實世界數據，可以估計出在兩種狀態間變化的重要參數，且包含不同時期流行的變異株，如 D614G、Alpha、Delta、以及 Omicron 之參數的變化，估計兩種狀態的平衡分佈(equilibrium distribution)。

透過有效再生數將狀態空間為非流行期與流行期。透過流行病學隔間模型如 SIR、SEIR (Kermack & McKendrick, 1927) 獲得之有效再生數 (R_e 或稱 R_t) 可得知疫情狀態：



$R_e \geq 1$, 傳染性疾病疫情處於流行期 state (1) ,

$R_e < 1$, 傳染性疾病疫情處於非流行期 state (0)

R_e 代表著在介入措施下，一個新發個案可以傳染個個案數。當有措施介入時， R_e 將下降。

在短時間內(Δt)的兩個狀態的轉移機率將由以下表示

$\alpha\Delta t + o(\Delta t)$ 代表從非流行期 state (0) 到流行期 state (1) ,

$\beta\Delta t + o(\Delta t)$ 代表從流行期 state (1) 到非流行期 state (0) ,

在 Markov property 條件下，兩狀態的機率分佈在 t 時間為

$$\begin{aligned} p_0(t) &= \frac{\beta}{\alpha+\beta} + \left\{ p_0(0) - \frac{\beta}{\alpha+\beta} \right\} e^{-(\alpha+\beta)t} \\ p_1(t) &= \frac{\alpha}{\alpha+\beta} + \left\{ p_1(0) - \frac{\alpha}{\alpha+\beta} \right\} e^{-(\alpha+\beta)t} \end{aligned} \quad (2-18)$$

令 $p_1(0) = 1 - p_0(0)$ 當 $t=0$

而在 t 時間夠長時，一定的 t 時間後，到達之平衡分佈為

$$p_0 = \frac{\beta}{\alpha+\beta} , \quad p_1 = \frac{\alpha}{\alpha+\beta} \quad (2-19)$$

由上式中可見到平衡分佈並未與起始狀態有關，當 $X(t)$ 的邊際分佈在所有 $t > 0$ 皆成立下，平衡分佈(equilibrium distribution)也可以稱為過程的穩定分佈(stationary distribution)。

令隨機變數 $X(t)$ 表示 t 時間下屬於兩個狀態的其中一個狀態(state1 或 state0) , h 為一小段時間。在時間 t 到 $t+h(h>0)$, 維持在 State 1 轉移機率可以表示為

$$\begin{aligned} & \text{prob}\{X(t+h) = X(t) = 1\} \\ &= \text{prob}\{X(t) = 1\} \times \text{prop}\{X(t+h) = 1 | X(t) = 1\} \\ &= \frac{\alpha}{\alpha+\beta} p_1(h) \end{aligned} \quad (2-20)$$

其中 $p_1(h)$ 為在時間 h 內是 State 1 的機率

其他三種轉移機率分別依前述推導如下，

$$\text{prob}\{X(t+h) = X(t) = 0\} = \frac{\beta}{\alpha+\beta} p_0(h) ,$$



$$\begin{aligned} \text{prob}\{X(t+h) = 0, X(t) = 1\} &= \frac{\beta}{\alpha+\beta} p_1(h), \\ \text{prob}\{X(t+h) = 1, X(t) = 0\} &= \frac{\alpha}{\alpha+\beta} p_0(h). \end{aligned} \quad (2-21)$$

由於馬可夫過程的同質性(homogeneous property)，最終求得的聯合分佈(joint distribution)只會與時間間隔(Duration)的長短有關、與起始的時間點無關。

舉例如

$$X_{n1}, \dots, X_{nl} \quad (2-22)$$

以及

$$X_{n1+k}, \dots, X_{nl+k} \quad (2-23)$$

在時間間隔為 $n1, n2, \dots, nl$ 與每一段時間延後 k ，具有相同的聯立分佈

兩階段馬可夫過程在連續時間中假設嚴格穩定，實際執行上可能需要足夠的疾病傳播觀察資料進行評估。

在兩階段馬可夫過程中

$$\begin{aligned} E\{X(t)\} &= \text{prob}\{X(t) = 1\} = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}, \\ \text{Var}\{X(t)\} &= \frac{\alpha\beta}{(\alpha+\beta)^2}. \end{aligned} \quad (2-24)$$

運用以下兩階段遞移矩陣以馬可夫特性之條件機率可估算 $\rho(h)$

$$\begin{aligned} &E\{X(t)X(t+h)\} \\ &= \text{prob}\{X(t) = X(t+h) = 1\} \\ &= \text{prob}\{X(t) = 1\} \times \text{prob}\{X(t+h) = 1|X(t) = 1\} \\ &= \frac{\alpha}{\alpha+\beta} p_1(h) \end{aligned} \quad (2-25)$$



透過式 (3-6)對於 $h \geq 0$ ，可得到自我回歸相關係數 ρ

$$\begin{aligned}\gamma(h) &= C\{X(t+h), X(t)\} \\ &= \frac{\alpha\beta}{(\alpha+\beta)^2} e^{-(\alpha+\beta)h}\end{aligned}\tag{2-26}$$

$$\rho(0) = \frac{\gamma(h)}{\gamma(0)} = e^{-(\alpha+\beta)h}\tag{2-27}$$

對於常態分佈隨機變數 X_{t_1}, \dots, X_{t_l} 而言，其聯合分佈為多元常態分佈 (Multivariate normal)， $E(X_t)$ 為 t 之函數，而自我回歸相關係數 $C(X_{t_1}, X_{t_2})$ 為 t_1, t_2 之函數且共變異數矩陣 (covariance matrix) 為 $\gamma(t_1, t_2) = C(X_{t_1}, X_{t_2})$ 。

對於可達到平衡分佈之隨機過程，

$$\begin{aligned}E(X_t) &= \mu \\ C(X_{t+h}, X_t) &= \gamma(h)\end{aligned}\tag{2-28}$$

上述 $E(X_t)$ 在為恆定且對應於自我回歸相關係數的 $C(X_{t+h}, X_t)$ 在 $t_1 - t_2$ 間存在。

兩階段馬可夫過程在應用甚廣於探討醫學領域資料的穩定分佈 (stationary distribution) 或者又稱為平衡分佈 (equilibrium)。無論資料是連續 (continuous) 或者是離散 (discrete) 資料，皆可以透過馬可夫鏈 (Markov chain) 方法獲得平衡分佈。

Biritwum 與 Odoom (1995) 應用兩階段馬可夫過程研究嬰兒之健康 (well) 與生病 (sick) 的行為模型轉換。在其研究中，以嬰兒 0 月到 18 個月的資料，不只找到了兩個階段隨時間改變的轉移機率，且也能夠得知轉移機率隨時間改變之情況，如 5 個月以前與嬰兒月齡有關，6 個月後則月齡因素逐漸消失，在 12 個月大以後，健康與生病的狀態將會維持穩定。(Biritwum & Odoom, 1995)

Zhang (2022) 等應用於研究人類乳突病毒 (HPV) 在男男間高風險性行為傳播的感染發生率與病毒清除率。他們得知不同的 HPV 病毒株有不同的持續時間，如 HPV6 (12.6 個月)、HPV 16 (11.9 個月)、HPV42 與 HPV56 則最短，綜合與階段間的轉移速率與其共變數，他們得已成功的考量特定期間的動態感染過程，包含感染、病毒清除以及再感染，並辨別 HPV 感染發生率與清除率之風險因子。

(Zhang et al., 2022). Dona (2016, 2022) 等也用同樣的方法研究男男性行為者中之 HPV 傳播發生率。(Dona et al., 2022; Dona et al., 2016)

其他二階段馬可夫方法的臨床應用包含阿茲海默症之輕度認知困難，(Ficiara et al., 2021)，血糖測量 (Woldaregay et al., 2020)，以及人類後天免疫不全症候群傳染窩等 (Hawkins, 2016)。

以上回顧之方法可有效地建立對於族群層次下之傳染病模型，但對於個人層次討論傳染病，個人的傳染狀態以及疾病狀態在群體下並無法被觀察，如新冠肺炎的病毒量無法被觀察，但其對於傳染狀態以及疾病致死是重要因素，個人層次的模型也是本論文之討論方向。接下來將由族群層次至多階段馬可夫模型再來以貝氏網路探討個體層次下的傳染病疾病狀態與傳染階段之變化。

2.3.4 多階段隨機過程用於疾病狀態預測

由於資料的特性也可以利用其他的不同於 SEIR 模型的觀點來了解一個傳染病的傳播參數。Chen 等(2022)利用 Bayesian Markov Chain Monte Carlo (MCMC) method 應用於隨機過程四階段模型的方法，估計台灣入境旅客在不同新冠肺炎病毒株流行期間以及疫苗接種、NPIs 改變下的中位數未有症狀傳播期(Median of pre-symptomatic transmission time)、以及無症狀的發生率。

參考陳等(2022)的模型，令 $X(t)$ 是在 t 時間下的隨機變數，其中可能為四個狀態中的其中一種：未感染期(state 1)、感染症狀前期個案期(state 2)、感染症狀期(state 3)以及無症狀感染(state 4)。其中有兩個重要的假設：

- (1)所有的狀態都是由未感染(state 1)出發。
- (2)無症狀感染(state 4)永遠都不會有症狀，僅以檢測(如 RT-PCR)發現有感染。

他們的方法是透過競爭風險的觀點將症狀期(state 3)以及無症狀感染(state 4)分別為兩種感染後的最終結果，無症狀感染(state 4)之個案永遠不可能會出現症狀。依照以上定義計算感染後未出現症狀直到出現症狀的發生率以及瞬間速度(危險函數 $h(t)$)，轉換成中位數無症狀傳染時間(Median of pre-symptomatic to symptomatic time, MPTT)。

假設個體 i ，在 t_1 出發，於旅遊飛行過程與感染者接觸(包含有症狀、未出現症狀與無症狀)並且於 t_2 時間抵達到站檢測，並且經過檢測之後可能出現以上四種狀態，最後經過隔離至 t_3 採檢陰性之後解除隔離。

從出發到檢測這段期間(t_1, t_2) 由未感染(state 1)到感染症狀前期個案期(state 2)的轉移機率，在時間 s 下，

$$P_{12}(t_1, t_2) = \int_{t_1}^{t_2} i(s - t_1) \times [1 - F(t_2 - s)] \times [1 - A(s - t_1)] ds \quad (2-29)$$

$i(t)$ 為由 state 1 到 state 2 的機率密度函數(pdf)

由 感染症狀前期個案期(state 2)演變到感染症狀期(state 3)的累積分佈以 $F(t)$ 表示。

由 未感染 (state 1)演變到無症狀感染(state 4)的累積分佈以 $A(t)$ 表示。

當個案由感染症狀前期個案期(state 2)到出現症狀(state 3)的轉移機率為

$$P_{13}(t_1, t_2) = \int_{t_1}^{t_2} i(s - t_1) \times [1 - A(s - t_1)] \times F(t_2 - s) ds \quad (2-30)$$

且由 $F(t_2 - s)$ 可以得知此個案絕對不會變成無症狀。

若個案由未感染(state 1)之後變成感染後無症狀(state 4)，則其轉移機率為

$$P_{14}(t_1, t_2) = \int_{t_1}^{t_2} a(s - t_1) \times [1 - I(s - t_1)] ds \quad (2-31)$$

在 (t_1, t_2) 期間，維持一直在未感染狀態(state 1)的轉移機率為

$$P_{11}(t_1, t_2) = 1 - P_{12}(t_1, t_2) - P_{13}(t_1, t_2) - P_{14}(t_1, t_2) \quad (2-32)$$

(t_2, t_3) 期間，感染症狀前期個案期(state 2)到感染症狀期(state 3)的轉移機率為

$$P_{23}(t_2, t_3) = \int_{t_2}^{t_3} f(r) dr = F(t_3 - t_2) \quad (2-33)$$

r 為瞬時時間。

$i(t)$ 與接觸感染的危險程度有關。

$f(t)$ 是感染還沒出現症狀到有症狀的時間函數，與疾病的進展速度有關。

兩者有許多方式可以描述疾病進展隨時間的變化，透過指定不同的分佈，像是單調函數或是非單調函數。Chen 等(2022)認為依據 Sethuraman(2020)等的研究，以 log-logistic 分佈比起 Weibull 分佈更為適合去描述疾病從沒有出現症狀到有症

狀的進展時間，因其描述病毒量分佈。



由未出現症狀到出現症狀的風險函數以 log-logistic 形式表示如下

$$h(t) = \frac{e^{\theta \kappa t^{\kappa-1}}}{1+e^{\theta t^{\kappa}}} \quad 0 \leq t, \kappa > 0 \quad (2-33)$$

在 (t_1, t_2) 期間發展至有症狀的累積風險則由以下表示

$$F(t_1, t_2) = 1 - \frac{1}{(1+e^{\theta \cdot (t_2-t_1)^{\kappa}})} \quad (2-34)$$

Chen (2022) 等的研究，透四階段隨機模式建模，應用於入境檢疫或隔離政策的調整可更佳精準 (S. L. Chen et al., 2022)。在他們的四階段模式當中，有幾項特點值得注意：

- (1) Omicron 相較於其他變異株的高傳播特性(從未感染(state 1)到感染未出現症狀(state2))結果與 SEIR 模型結果接近。
- (2) 將無症狀感染與感染未出現症狀分成兩個不同的路徑，避免混淆。同樣的 SEIR 模式也能夠做到。
- (3) 在出現症狀的風險隨時間函數中，以 log-logistic 分佈可接近早期風險上升，但在某時間點之後下降之變化趨勢，具有生物醫學上的合理性。
- (4) 了解 SARS-CoV-2 自然感染史以及因應來自全球變異株的傳染病重要參數變化，包含可以獲得傳染病模式常見到的有效或是基本再生數(R_1/R_0)。中位數症狀前期個案傳染但時間(MPTT)能提供病毒生成期以及潛伏期的資訊。而無症狀感染發生率也隨時間變化增加，除了與病毒造成的疾病嚴重度減輕與傳播增加之關係之外，也可能與人群開始接種疫苗有關。
- (5) 透過模擬可以知道不同的樣本數在不同感染階段的預測的檢定力情況，也反映在目前資料中，在 2020 年 3-6 月，因為入境旅客的檢測出 D614G 的樣本數不足，在模擬研究中無法達到足夠的檢定力，因此此模型仍然需要更多資料以支持模型參數學習過程。

本研究將運用既有之時間序列方法以前述之新興(新冠肺炎)與再現(猴痘)傳染

病實證資料為研究材料探討疾病傳播之特性，並且結合貝氏 DAG、廣義線性模式，以及多階段隨機過程方法發展創新之新興與再現傳染病傳播與疾病進展評估及預測方法。



2.3.5 貝氏有向無環圖(Directed Acyclic Graphic, DAG)模型與多階段馬可夫過程

橫斷資料(panel data) 或稱追蹤資料，為時間序列資料的一種型態。例如生病以及不生病兩種狀態，狀態的發生是連續的，但在兩個狀態個別不同的時間點觀察，其時間點並未連續。這一類的資料可利用符合馬可夫假設的方法來建立模型 (Kalbfleisch & Lawless, 1985)。馬可夫多階段模型已被應用於疾病自然史，例如最佳化篩檢計畫對於癌症進展效益 (Chiu et al.; Yen et al.)，但大部分的模型對於變項解釋後留下的殘差異質性部分，利用隨機效應(random effect)方式來處理的相關應用甚少。Cook 提出兩階段馬可夫模式透過導入特定個體(subject specific)的轉移機率平衡機率(equilibrium probabilities)來處理個體之間轉移機率的變異性，求得封閉解(closed-form)以便能夠導出邊際概似值(marginal likelihood) (Cook, 1999)。

Pan (2007)等，擴展 Cook(1999)之兩階段馬可夫模式 (Cook, 1999)成三階段的馬可夫模式(three- state Markov process)，評估中風病患之功能恢復之進展。結合 Cox 等比風險迴歸連結函數，運用於評估相關的影響因素如年齡、性別、基礎功能、栓塞範圍大小、治療藥物等，分別對於三個階段(功能最差、中等功能、良好功能)恢復進展之影響。(Pan et al., 2007)在多階段的馬可夫模型中參數估計具有部分限制，雖然可以獲得轉移機率的點估計，但是獲得區間估計的範圍並不容易，其聯合分佈可能具有多重積分而變得複雜，更遑論納入隨機效應，因此他們再將三個階段轉移過程的聯合分佈，為多項式分佈(Multinomial distribution)後，利用貝氏 DAG 模型，以 Markov Chain Monte Carlo(MCMC)為基礎的 Gibbs 抽樣方法獲得模型參數(包含基礎轉移速率、迴歸係數以及轉移機率等)的後驗分佈。透過貝氏 MCMC 相關方法不但可以處理追蹤資料的分層結構關係，也能提供個人化的預測。

第三章 研究方法

3.1 傳染傳播隨機過程模式貝氏 DAG 模型

3.1.1 貝氏微分方程 SEIR 模型

貝氏微分方程 SEIR、SIR model 為一多室模型，為了利用觀察到的傳染性疾病案例總數來預測傳染性疾病爆發(outbreak)的傳播，並考慮到參數的不確定性，本研究應用常微分方程 (ODE) 來估計具有貝氏基礎的瞬時 SEIR、SIR 模型。SEIR 模型包括 S (易感人群)、E (暴露於感染者)、I (可感染者) 與 R (康復者或因隔離、死亡移出的感染者) 等四個狀態。SIR 模型包括 S (易感人群)、I (可感染者) 與 R (康復者或因隔離、死亡移走的感染者) 等三個狀態。

令 s_t 、 e_t 、 i_t 和 r_t 分別表示時間 t 上的易感者、暴露於感染者、康復者或因隔離、死亡的人數。SEIR 模型可以使用以下常微分方程 (ODE) 來描述描述四種狀態隨時間的瞬時變化:

$$\begin{aligned}\frac{ds_t}{dt} &= -\frac{\beta}{N}s_t i_t \\ \frac{de_t}{dt} &= \frac{\beta}{N}s_t i_t - \sigma e_t \\ \frac{di_t}{dt} &= \sigma e_t - \alpha i_t \\ \frac{dr_t}{dt} &= \alpha i_t\end{aligned}$$

(3-1)

$s_t + e_t + i_t + r_t = N$ ，為全部的人數。



根據上述等式 (3-1)，每個狀態到時間 t 的累積頻率可以表示為：

$$\begin{aligned} s_t &= \int_0^t -\frac{\beta s_u i_u}{N} du, \\ e_t &= \int_0^t \frac{\beta s_u i_u}{N} - \sigma e_u du, \\ i_t &= \int_0^t \sigma e_u - \alpha i_u du, \\ r_t &= \int_0^t \alpha i_u du \end{aligned} \quad (3-2)$$

求解前述微分方程組(3-2)分別以 $s_0=n$ 、 $e_0=0$ 、 $i_0=i$ 、 $r_0=0$ 指定的初始值為準， $n = N-i$ 表示為初始易感人群數量， i 表示為初始可感染者數量。對於從傳染性疾病案例的觀察數據，由微分方程的解，可以估計傳播係數 (β)、平均潛伏期 ($1/\sigma$) 和恢復率 (α)。估計結果可以用於描述四種傳染性疾病隨時間傳播的感染狀態數量。SEIR 模型相較 SIR 模型多考慮了一段重要的潛伏期，在此期間個體已被感染但自身尚未感染並留在隔間 E。

SIR 模型可以使用以下常微分方程 (ODE) 來描述描述四種狀態隨時間的瞬時變化：

$$\begin{aligned} s_t + i_t + r_t &= N, \text{ 為全部的人數,} \\ \frac{ds_t}{dt} &= -\frac{\beta}{N} s_t i_t \\ \frac{di_t}{dt} &= \frac{\beta}{N} s_t i_t - \alpha i_t \\ \frac{dr_t}{dt} &= \alpha i_t \end{aligned} \quad (3-3)$$

根據上述等式 (3-3)，每個狀態到時間 t 的累積頻率可以表示為：

$$\begin{aligned} s_t &= \int_0^t -\frac{\beta}{N} s_u i_u du \\ i_t &= \int_0^t \frac{\beta}{N} s_u i_u - \alpha i_u du, \\ r_t &= \int_0^t \alpha i_u du \end{aligned} \quad (3-4)$$

求解前述微分方程組(3-4)分別以 $s_0=n$ 、 $i_0=i$ 、 $r_0=0$ 指定的初始值為準，

$n = N - i$ 表示為初始易感人群數量， i 表示為初始可感染者數量。對於從傳染性疾病案例的觀察數據，由微分方程的解，可以估計傳播係數 (β)、平均潛伏期 ($1/\sigma$) 和恢復率 (α)。估計結果可以用於描述傳染性疾病隨時間傳播的感染狀態數量。

基本再生數 (R_0) 可以用傳播係數 (β) 和恢復率 (α) 的函數估算如下：

$$R_0 = \frac{\beta}{\alpha} \quad (3-5)$$

3.1.2 傳染傳播隨機過程貝氏 DAG 模型與馬可夫鏈蒙地卡羅演算法

基於 ODE 的 SEIR 或 SIR 模型，貝氏馬可夫鏈蒙地卡羅方法(Bayesian Markov Chain Monte Carlo)，可以用於估計參數。貝氏方法有助於合併參數的事前訊息(prior information)。例如，由之前文獻中可以獲取傳染性疾病、人們對暴露和感染之間、以及感染和恢復所需時間。由觀察的傳染性疾病個案數的狀態，可以包括 S、E、I 和 R。因此，以上 SIR 或 SEIR 模型的方程可以寫成：

$$p(y^T; \theta) = p(y_1 | \theta) \prod_{t=2}^T p(y_t | y^{t-1}; \theta), \quad (3-6)$$

y_t 代表觀察的一組向量(例如 S、E、I、R 等)，

$$p(y^T; \theta) = \int p(y_1 | X_1; \theta) p(X_1; \theta) dX_1 \prod_{t=2}^T p(y_t | X_t; \theta) p(X_t | y^{t-1}; \theta) dX_t \quad (3-7)$$

向量 X_t 包含相關狀態變量，從現在跟過去歷史時間點的時間差距(lag)。其次，向量 X_t 可以包含狀態變量依照其位置 (即位置 j 的易感人群) 和個體特徵

(即 65 歲以上的易感人群) 或任何其他有興趣變項組合。 θ 是一個相關參數的向量(如 α 、 β 等)。

應用貝氏定理(Bayes' theorem)



$$p(X_t; \theta | y^t) = \frac{p(y_t | X_t; \theta) p(X_t; \theta | y^{t-1})}{p(y_t | y^{t-1}; \theta)} \quad (3-8)$$

而 $p(y_t | y^{t-1}; \theta) = \int p(y_t | X_t; \theta) p(X_t; \theta | y^{t-1}) dX_t$ 是 y_t 邊際分佈，假設 θ 包含 X_0 ， y_t 可以指定為適當的分佈，如常態分佈 (Normal distribution)、卜瓦松 (Poisson distribution)、二項分佈 (Binomial distribution) 等。

SEIR 模型有向無環圖如圖一所示，以描繪傳染性疾病感染相關的每日人群情況。此時以 $s_0=N-i$ 、 $e_0=0$ 、 $i_0=i$ 、 $r_0=0$ 為指定的初始值，進行貝氏馬可夫鏈蒙地卡羅估計。SIR 模型有向無環圖如圖二所示，以描繪傳染性疾病感染相關的每日人數變化情況。此時以 $s(0)=N-i$ 、 $e(0)=0$ 、 $i(0)=i$ 、 $r(0)=0$ 指定的初始值，進行貝氏馬可夫鏈蒙地卡羅估計並且藉由事後參數分佈進行預測，

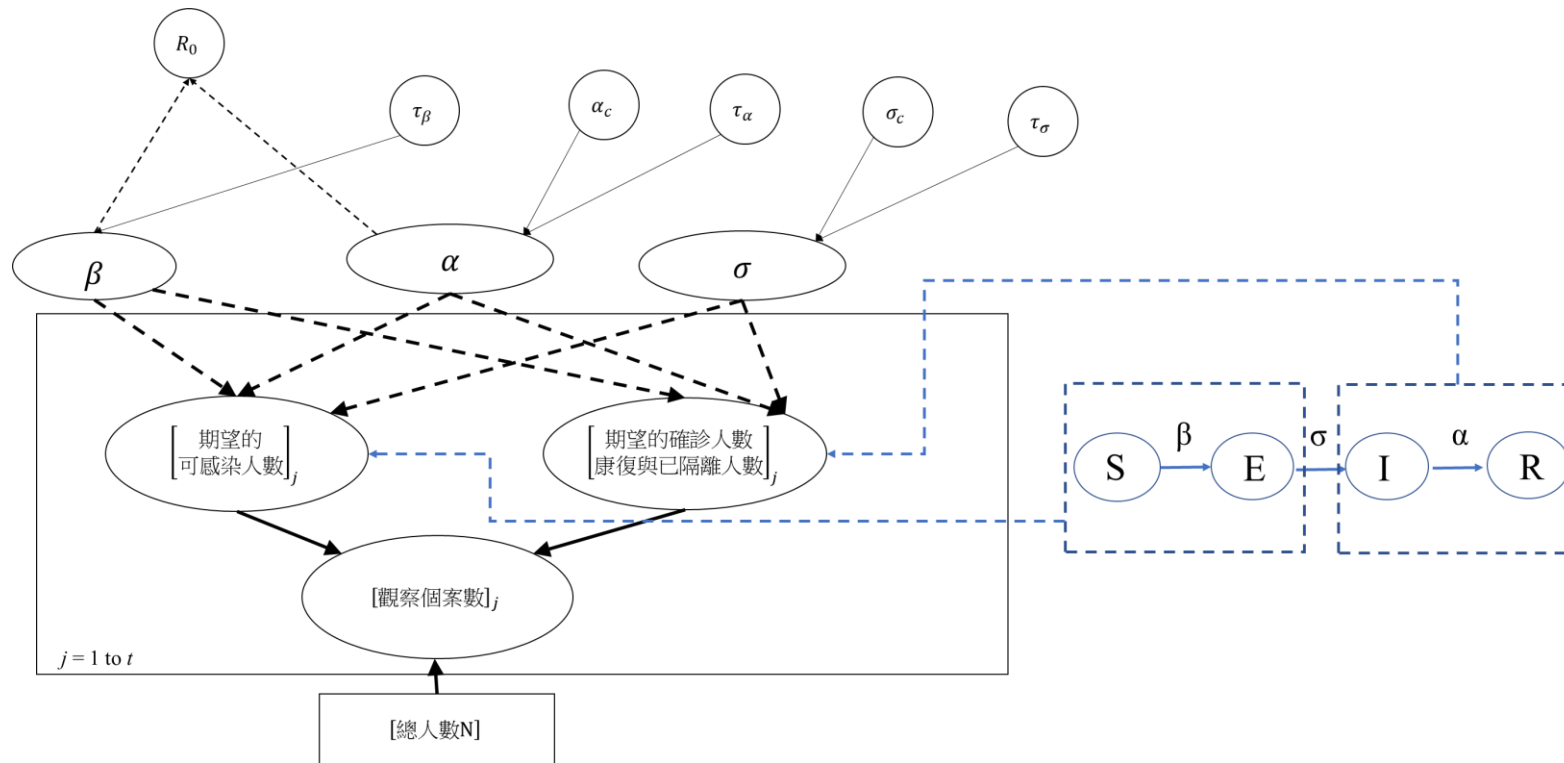
$$P(Y^{T+1} | Y^T) = \int P(Y^T | \theta) p(\theta | Y) d\theta \quad (3-9)$$

依循相同原則可建立考慮猴痘傳播之貝氏 DAG 模型如圖四。

應用貝氏微分方程 SEIR、SIR model 結合馬可夫鏈蒙地卡羅估計方法，除了可以依據傳染性疾病當時狀況，可以估計得到介入措施前後與不同期間之相關參數與再生數。再藉由獲取的參數，可以模擬不同情境下的傳染性疾病傳播情形，也可以藉由數位孿生(digital twin)的概念將上述收集數據、計算和建構自然疾病史，進而產生對照組，與介入措施後的情境比較，藉此評估各類介入措施的效益 (圖三)



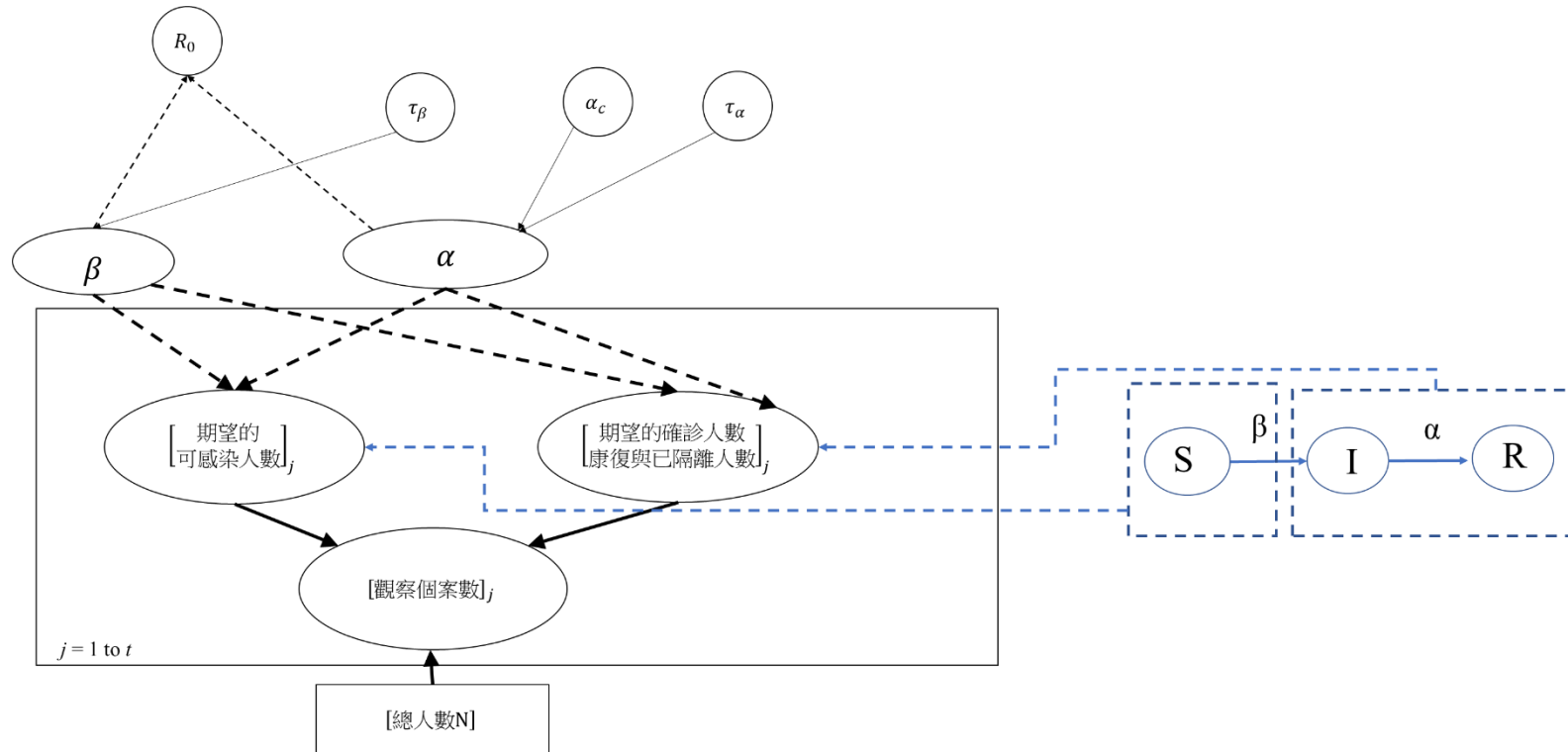
圖一、估計傳染疾病傳播之 SEIR 模型之有向無環圖模型



$N: s(t)+e(t)+i(t) + r(t)$ 的總人數; β :傳播係數; α :復原速率或從船上可感染期移除時間的倒數; σ :潛伏期(latent period)的倒



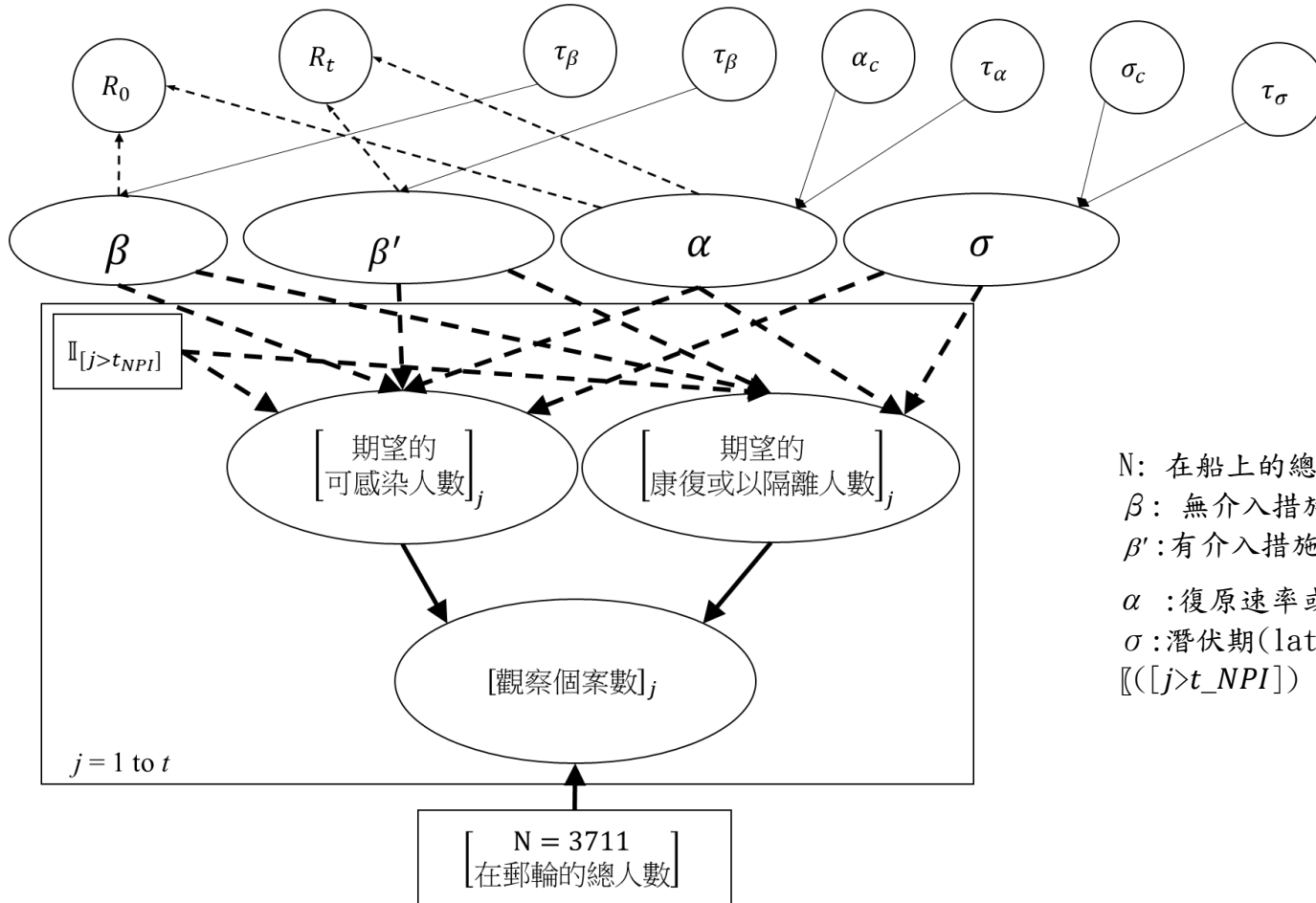
圖二、估計傳染疾病傳播之 SIR 模型之有向無環圖模型



$N: s(t)+i(t) + r(t)$ 的總人數; β : 傳播係數; α : 復原速率或從船上可感染期移除時間的倒數;

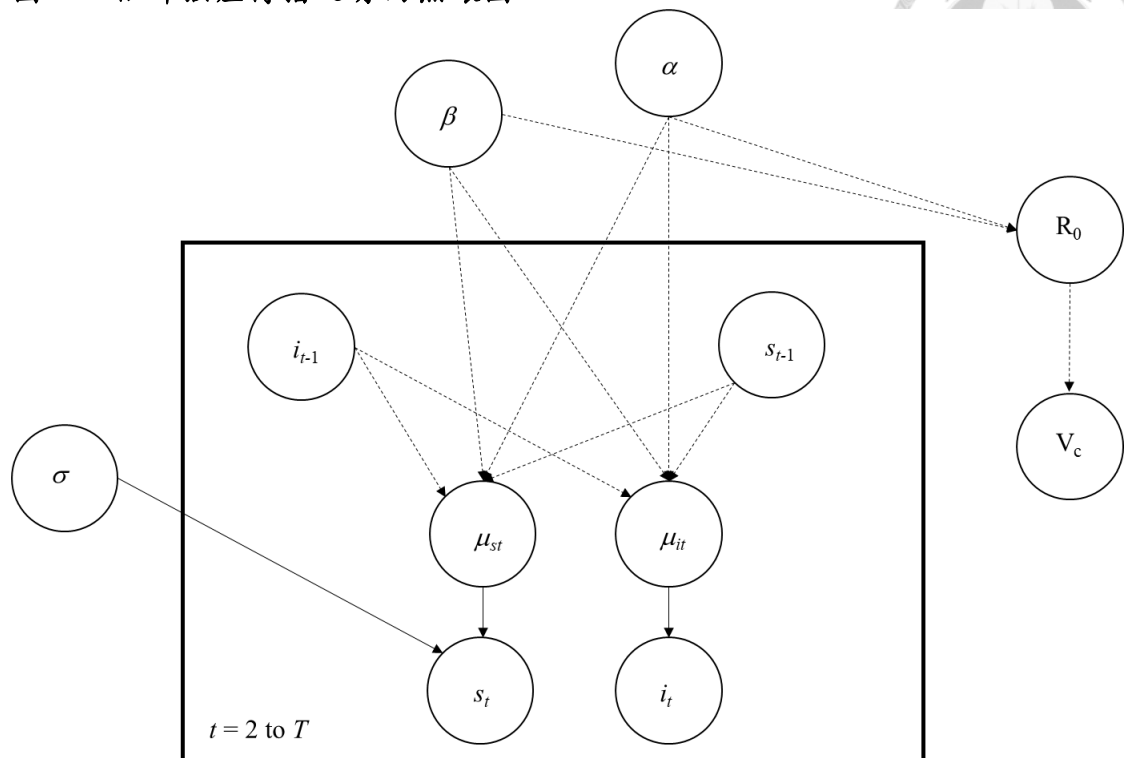


圖三、估計有無介入措施防止新冠肺炎傳播之 SEIR 模型之有向無環圖模型



N : 在船上的總人數,
 β : 無介入措施的傳播係數
 β' : 有介入措施後的傳播係數
 α : 復原速率或從船上可感染期移除時間的倒數
 σ : 潛伏期(latent period)的倒數
 $\mathbb{I}([j>t_{NPI}])$ 為介入措施的指標變相

圖四、估計猴痘傳播之有向無環圖



註:

- (1) T : 為觀察最後時間
- (2) s_t 與 i_t : 時間 t 下的易感染人數以及感染者人數
- (3) μ_{st} 與 μ_{it} : 預期在時間 t 下的易感染人數以及感染者人數
- (4) α 與 β : 傳染係數以及康復速率
- (5) R_0/R_c : 基本再生數/有效再生數
- (6) V_c : 控制傳染病所需之最小疫苗覆蓋率
- (7) 虛線箭頭: logit link
- (8) 實線箭頭: stochastic link



3.2 傳染病疾病進展隨機過程貝氏 DAG 模型

3.2.1 疾病進展多階段隨機過程貝氏網絡(BN)模型建構

在個人層次資料中，本研究利用多階段馬可夫過程(Markov Process)模式進行新冠肺炎疾病進展史估計，以新冠肺炎陽性通報個案視為感染者，在感染者中，可區分為四種階段

- (1)未感染期(Uninfected, UN)
- (2)暫時性無症狀期(Non-persistent asymptomatic phase, NPAP)
- (3)症狀期(Symptomatic phase, SP)
- (4)持續性無症狀期(Persistent Asymptomatic phase, PAP)。

由以上四種狀態假設構成兩種新冠肺炎疾病進展路徑:

(A): (1)→(2)→(3)

(B): (1)→(4)

(A)、(B)兩者的區別在於檢驗後陽性通報(RT-PCR 陽性)後直到康復(RT-PCR 由陽性轉陰性)是否出現症狀，(A)會從無症狀到出現症狀，而(B)路徑之感染個案不會出現任何症狀。

本論文利用四階段(UN, NPAP, SP 及 PAP)馬可夫過程描述上述疾病進程，並且以貝氏網絡(BN)模式建立資料與轉移速率之關聯，進一步以臺灣地區實證資料訓練此 BN 得到聯合機率分佈(Joint Probability Distribution)與考量隨機變數關聯性後各隨機變數之邊際事後分佈(Posterior Marginal Distribution)。

首先描述上述四階段新冠肺炎疾病發展馬可夫過程，在未考慮共變數之前，影響此疾病進展的參數包含三個轉移速率 λ_1 - λ_3 ，其中 λ_1 及 λ_3 分別是暫時性無症狀期(NPAP)與持續性無症狀期(PAP)的發生率，若新冠肺炎整體感染率為 λ_0 ， π 代表所有感染個案中終究會發生症狀的比例，則 λ_1 及 λ_3 可被再參數為 $\lambda_1 = \lambda_0 \cdot \pi$

$$\lambda_3 = \lambda_0 \cdot (1 - \pi) \quad (3-10)$$

λ_2 是由暫時性無症狀期(NPAP)進展至症狀期(SP)的瞬間轉移速率。



由於 SARS-CoV-2 感染後的病毒量會隨時間增加之後再漸次降低 (Sethuraman et al., 2020)，因此本研究以 log-logistic 分佈做為症狀發生風險隨時間變化的分佈形，以下式表示，

$$\lambda_2(t) = \frac{l \cdot r_2 t^{r_2 - 1}}{1 + l \cdot t^{r_2}} \quad 0 \leq t; l, r_2 > 0 \quad (3-11)$$

其中 $l (= \exp(\theta))$ 是症狀發生風險的 scale parameter 主宰發生風險的強度， r_2 是症狀發生風險的 shape parameter 主宰發生風險隨時間變化的關係。若將決定四階段馬可夫過程模式的轉移機率矩陣(\mathbf{P})表示為

$$\mathbf{P}(t_a, t_b) = \begin{matrix} UN (1) \\ NPAP (2) \\ SP (3) \\ PAP (4) \end{matrix} \begin{pmatrix} P_{11}(t_a, t_b) & P_{12}(t_a, t_b) & P_{13}(t_a, t_b) & P_{14}(t_a, t_b) \\ 0 & P_{22}(t_a, t_b) & P_{23}(t_a, t_b) & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad (3-12)$$

則以隨機矩陣積分(Stochastic Integration)可得到以參數表示上述 \mathbf{P} 內的元素如下，

$$\begin{aligned} P_{11}(t_a, t_b) &= 1 - \int_{t_a}^{t_b} \lambda_1 \cdot e^{-(\lambda_1 + \lambda_3) \cdot u} du - \int_{t_a}^{t_b} \lambda_3 \cdot e^{-(\lambda_1 + \lambda_3) \cdot u} du = e^{-(\lambda_1 + \lambda_3) \cdot (t_b - t_a)} \\ P_{12}(t_a, t_b) &= \int_{t_a}^{t_b} \lambda_1 \cdot e^{-(\lambda_1 + \lambda_3) \cdot u} \cdot e^{-\int_0^{t_b - t_a - u} \lambda_2(s) ds} du \\ P_{13}(t_a, t_b) &= \int_{t_a}^{t_b} \lambda_3 \cdot e^{-(\lambda_1 + \lambda_3) \cdot u} \cdot e^{-\int_0^{t_b - t_a - u} \lambda_2(s) ds} \cdot \lambda_2(t_b - t_a - u) du \\ P_{14}(t_a, t_b) &= \int_{t_a}^{t_b} \lambda_3 \cdot e^{-(\lambda_1 + \lambda_3) \cdot u} du \\ P_{22}(t_a, t_b) &= e^{-\int_0^{t_b - t_a - u} \lambda_2(s) ds} \\ P_{23}(t_a, t_b) &= \int_{t_a}^{t_b} e^{-\int_0^{t_b - t_a - u} \lambda_2(s) ds} \cdot \lambda_2(t_b - t_a - u) du \end{aligned} \quad (3-13)$$

若以 $r = \{n_{UN}, n_{NPSP}, n_{SP}, n_{PSP}\}$ 表示在時間間隔 (t_a, t_b) 之下四種不同感染狀態人數的向量(Vector)，則令

$$r(t_a, t_b) \sim \text{Multinomial}(P_{11}(\cdot), P_{12}(\cdot), P_{13}(\cdot), P_{14}(\cdot)) \quad (3-14)$$



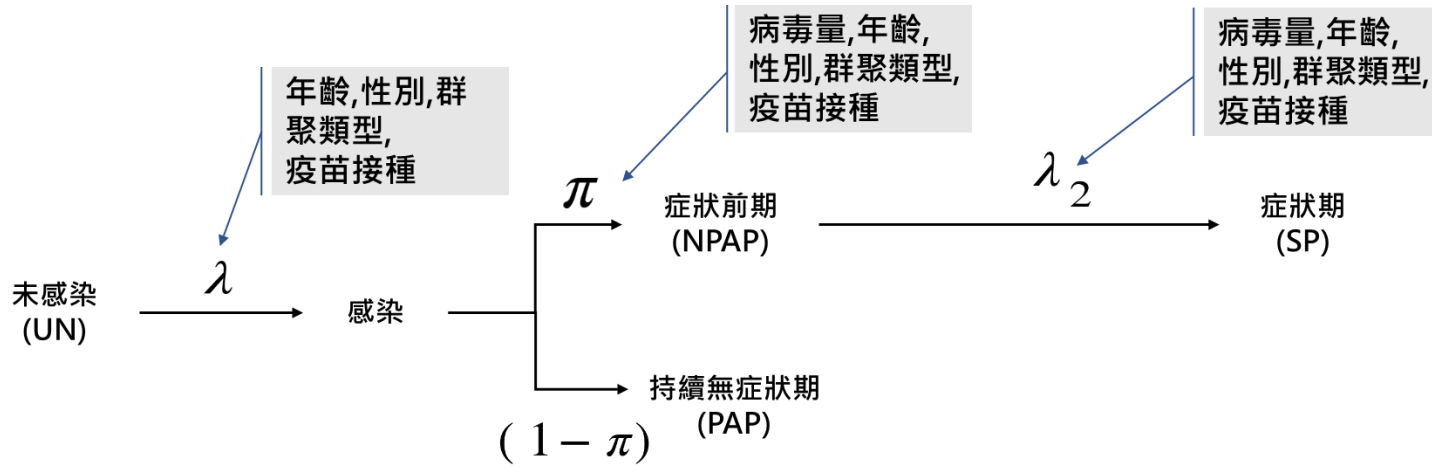
對症狀發生時間點(t_s)確定的非設限個案(uncensored, v)

$$v(t_s) \sim \text{Poisson}(\mu)$$

(3-15)

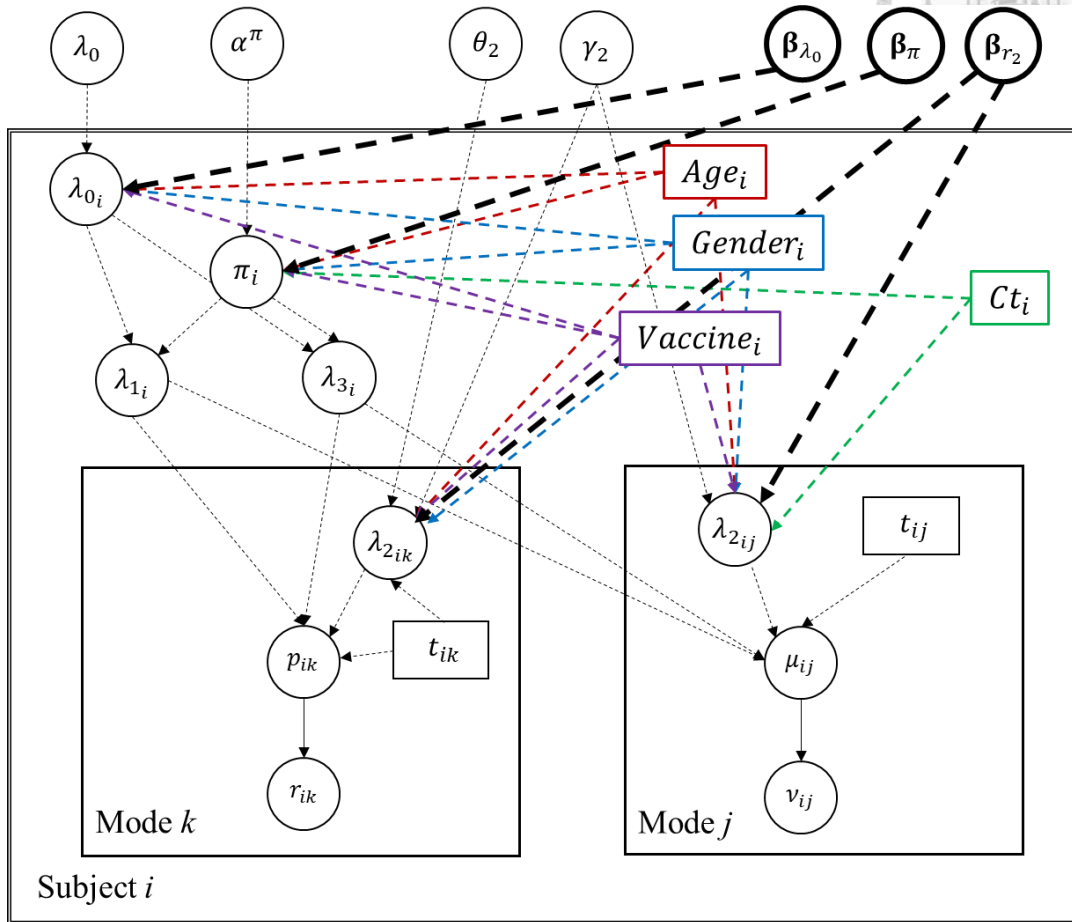
以此為基礎，本研究建構傳染病疾病多階段進展之貝氏網絡(BN)架構，利用 DAG 模型將新冠肺炎疾病進展史模式所牽涉到的隨機變數—包含資料變項(各種感染模式人數、時間變項、人口學變項、群聚類別、疫苗施打等)與參數(λ_0 、 π 、 θ 、 r_2 、 β 等)的互相關聯進行建構，定義所有條件獨立式(Conditional Independence)之下的親代(Parent nodes, Pa)與子代隨機變數節，以第 i 個隨機變數(x_i)而言，其與所有非子代隨機變數(Non-descendance, ND)節在親代變數節存在之下互為獨立 $x_i \perp ND_i | Pa_i$ ，如此一來可簡化聯合機率分佈(Joint Probability Distribution)及 BN 之下多重積分的問題。新冠肺炎疾病進展貝氏有向無環圖模式之架構如圖六。

圖五、納入調整變數之新冠肺炎疾病臨床進程



λ : 感染率	$\lambda_1 = \lambda \cdot \pi$
π : 依循症狀前期路徑比率	$\lambda_3 = \lambda \cdot (1 - \pi)$
$(1 - \pi)$: 依循持續性無症狀路徑比率	
λ_2 : 由症狀前期至症狀期之轉移率	

圖六、新冠肺炎疾病進展貝氏有向無環圖模型



註:

- (1) t : 為各種模式觀察時間
- (2) r_{ik} : 第 i 個個案觀察時間 t 下是否處於模式 k
- (3) v_{ij} : 第 i 個個案觀察時間 t 下是否為非設限症狀感染
- (4) p_{ik} : 預期在時間 t 下的處於模式 k 的機率
- (5) μ_{ij} : 在時間 t 症狀感染預期人數
- (6) 虛線箭頭: logit link
- (7) 實線箭頭: stochastic link



3.2.2 傳染病多階段 DAG 模型馬可夫蒙地卡羅演算法

貝氏網絡(BN)架構下利用馬可夫蒙地卡羅(MCMC)方法可以由實證資料運用演算法得到各參數之貝氏事後分佈。MCMC 電腦演算方法常見的有 Metropolis-Hasting 方法與 Gibbs Sampling 方法抽樣。以前述疾病進展多階段隨機過程貝氏網絡模型中決定無症狀個案比例(π)為例，本研究應用馬可夫鏈理論並使其轉移機率矩陣(Transition Probability Matrix，亦即分佈核心 Density Kernel)不隨演算法中之馬可夫鏈的抽樣次數而異，且接近所欲估參數的機率分佈。在 Metropolis 方法中的一項關鍵為另一建議分佈 q (Proposal Distribution—不需接近欲估參數分佈，但需為對稱分佈 $q(x|y) = q(y|x)$)，在 MCMC 電腦模擬下條件於前次(第 $n-1$ 次)抽樣結果從 $q(\cdot|\pi^{(n-1)})$ 隨機抽取一個樣本點，並在獲得的接受率下隨機性決定是否取用此新樣本點，若長程抽樣下當每一次抽樣點獨立於前次抽樣點則可由事前分佈運用實證資料之訊息更新，得到模型參數事後分佈並且據以進行推論與預測。本研究應用於傳染病多階段進展之馬可夫蒙地卡羅演算法詳列如下：

Metropolis-Hasting 演算法

(1) 令欲得參數與其分佈為 $p(\cdot) = \text{Beta}(\cdot)$

(2) 選擇建議分佈 $q(\cdot|\cdot)$

(3) 選擇起始狀態 $\pi^{(0)}$

(4) 針對 $n=1, 2, \dots, N$, 執行以下

- 從 $q(\cdot|\pi^{(n-1)})$ 隨機抽樣一新樣本點 π'

- 計算接受率

$$* \quad \alpha(\pi'|\pi^{(n-1)}) = \min \left\{ 1, \frac{q(\pi^{(n-1)}|\pi') \text{Beta}(\pi')}{q(\pi'|\pi^{(n-1)}) \text{Beta}(\pi^{(n-1)})} \right\}$$

- 從均勻分佈 $U(0,1)$ 隨機抽取一實數 u

- 若 $u < \alpha(\pi'|\pi^{(n-1)})$ ，則接受 π' 為第 n 個樣本點

- 否則仍採用 $\pi^{(n-1)}$ 為第 n 個樣本點

(5) 結束

於前述演演算法中，當共軛分佈存在時，使用標準亂數產生器進行隨機抽樣，若無共軛分佈，則以適應性區集隨機漫步(Adaptive Blocked Random Walk) Metropolis 語法加上常態建議分佈(Normal proposal distribution)進行抽樣。Gibbs

Sampling 參數估計則針對所有欲估計的參數，始自於一組自行決定的起始值，逐一針對各別變項，條件於其他變項之數值已知情況下，從上述 BN 架構下進行逐一隨機抽樣後，當每一次抽樣點獨立於前次抽樣點則達收斂(convergency)，由歷次抽樣點所形成的事後抽樣分佈，即為該參數的機率密度。有關 Gibbs Sampling 演算法如下。

Gibbs Sampling 演算法

- (1) 針對欲估計參數設定起始值($\lambda_0^{(0)}$ 、 $\pi^{(0)}$ 、 $\theta^{(0)}$ 、 $r_2^{(0)}$ 、 $\beta^{(0)}$)
- (2) 針對 $n=1, 2, \dots, N$, 執行以下
 - 針對 λ_0 , 執行以下
 - * 從 $\lambda_0^{(n)} \sim \text{Gamma}(\lambda_0 | \pi^{(n-1)}, \theta^{(n-1)}, r_2^{(n-1)}, \beta^{(n-1)})$ 隨機抽樣
 - 結束
 - 針對 π , 執行以下
 - * 從 $\pi^{(n)} \sim \text{Beta}(\pi | \lambda_0^{(n)}, \theta^{(n-1)}, r_2^{(n-1)}, \beta^{(n-1)})$ 隨機抽樣
 - 結束
 - 針對 θ , 執行以下
 - * 從 $\theta^{(n)} \sim \text{Normal}(\theta | \lambda_0^{(n)}, \pi^{(n)}, r_2^{(n-1)}, \beta^{(n-1)})$ 隨機抽樣
 - 結束

針對其他變項逐依循此流程
逐更新得到其分佈...

- (3) 結束

在本論文中，先進行 5000 次抽樣但予以捨棄(Burn-in sample)，再以後續 20000 次抽樣點得到參數事後分佈，並據以得到該分佈之統計量，包括 Median 與 95% 信賴區間(95% Credible Interval)。

3.3 平穩過程之時間序列資料(Stationary Process of Time-series Data)

3.3.1 自我回歸過程 Autoregressive process

以新冠肺炎資料為例，令 $\{Z_t\}$ 代表每日偶發之隨機個案數，平均值為0，並且有恆定之變異數，假設 $\{X_t\}$ 為隨 t 時間之確診數序列，定義為以下遞進關係

$$X_t = \lambda X_{t-1} + Z_t \quad (3-16)$$

在(3-1)式中可見到 X_t 對 X_{t-1} 有線性迴歸關係
且若符合以下條件則可視為一階自我回歸過程

$$X_t = \sum_{i=0}^{\infty} \lambda^i Z_{t-i} \quad (3-17)$$

$$E(X_t) = 0 \quad (3-18)$$

$$\text{Var}(X_t) = \sigma_z^2 \sum_{i=0}^{\infty} \lambda^{2i} \quad (3-19)$$

$$\text{當 } \text{Var}(X_t) = \frac{\sigma_z^2}{1-\lambda^2} = \sigma_x^2, \quad (3-20)$$

$$|\lambda| < 1 \quad (3-21)$$

為必要條件。

計算自共變異函數(autocovariance function)

$$\text{Cov}(X_{t+h}, X_t) = E(X_{t+h} X_t) \quad (3-22)$$

可透過利用式 (3-16)

$$\begin{aligned}
 X_t &= \sum_{i=0}^{\infty} \lambda^i Z_{t-i} \quad \text{當 } h \geq 0 \\
 E(X_{t+h}X_t) &= E \left\{ \left(\sum_{j=0}^{\infty} \lambda^j Z_{t+h-j} \right) \left(\sum_{i=0}^{\infty} \lambda^i Z_{t+i} \right) \right\} \\
 &= \sigma_z^2 \sum_{i=0}^{\infty} \lambda^{h+i} \lambda^i \\
 &= \lambda^h \sigma_x^2
 \end{aligned} \tag{3-23}$$



其中自我相關函數(Autocorrelation function)為 $\rho(h) = \lambda^h$ 。

$\{X_t\}$ 為平穩過程，當 $E(X_{t+h}X_t) = \lambda^h \sigma_x^2$ 與時間 t 無關。

但在以下特例情形下，

若 $\lambda = 1$ ， $t = 0$ 且 X_0 為有限值，

$X_t = \lambda X_{t-1} + Z_t$ 式(3-2) 將為隨機漫步模型(random walk)，屬於非平穩過程

$$\text{Var}(X_t) \rightarrow \infty \text{ as } t \rightarrow \infty$$

在二階(second order)自我回歸(AR(2))

$$X_t = \lambda_1 X_{t-1} + \lambda_2 X_{t-2} + Z_t \tag{3-24}$$

可改寫為以下取代式

$$X_t = a_0 X_t + a_1 X_{t-1} + a_2 X_{t-2} + \dots \tag{3-25}$$

得到

$$\begin{aligned} a_0 &= 1, \\ a_1 &= a_0 \lambda_1 \\ &\vdots \\ a_k &= \lambda_1 a_{k-1} + \lambda_2 a_{k-2} \quad (k=2, 3, \dots) \end{aligned} \quad (3-26)$$

$$\rho(h) = \lambda_1 \rho(h-1) + \lambda_2 \rho(h-2) \quad (3-27)$$

為達到平穩過程，在二階過程 AR(2)，係數 λ_1 以及 λ_2 也必須符合以下之限制條件，與(3-21)相同

$$\begin{aligned} \lambda_1 + \lambda_2 &< 1, \\ \lambda_2 - \lambda_1 &< 1, \\ -1 &< \lambda_2 < 1. \end{aligned} \quad (3-28)$$

自我回歸模型也可以視為作 L 階馬可夫模型(L-order Markov model)

$$P(X_{1:t}) = \prod_{n=1}^L p(X_t | X_{t-1}, \dots, X_{t-L}), \quad (3-29)$$

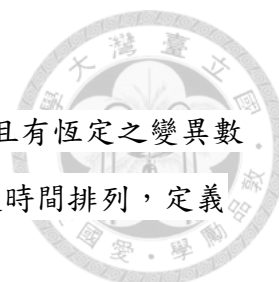
X_i 不存在，若 $i \leq 0$ 。

$$\text{With } P(X_t | X_{t-1}, \dots, X_{t-L}) = N(\sum_{i=1}^L \lambda_i X_{t-i}, \sigma^2), \quad (3-30)$$

λ_i 為自我回歸係數(AR coefficients)

舉例來看，前述的廣義自我回歸模型(AR generalized model)，包含過去一階段時間的觀察資料 $X_{t-1}, X_{t-2}, \dots, X_1$ 為一階馬可夫模式(first-order Markov model)。





3.3.2 移動平均過程 Moving Average process (MA)

令 $\{Z_t\}$ 代表每 t 時間之隨機傳染病個案數，平均值為 0，並且有恆定之變異數 σ_Z^2 ， a_0, \dots, a_r 為對應常數，假設 $\{X_t\}$ 為隨 t 時間之確診人數隨時間排列，定義為以下關係

$$X_t = a_0 Z_t + \dots + a_r Z_{t-r} \quad (3-31)$$

當常數的和 $\sum a_i = 1$ ， $\{X_t\}$ 稱為權重 $\{a_0, \dots, a_r\}$ 之移動平均。

$$E(X_t) = 0,$$

$$\text{Var}(X_t) = (a_0^2 + \dots + a_r^2) \sigma_Z^2$$

$$\text{對任意 } t \text{ 成立} \quad (3-32)$$

自共變異函數 (autocovariance function) 為

$$\gamma(h) = \begin{cases} (\sum_{s=0}^{r-h} a_s a_{s+h}) \sigma_Z^2 & (h = 0, 1, \dots, r) \\ 0 & (h = r+1, \dots) \end{cases} \quad (3-33)$$

以自我回歸式子表示， $t=1, 2, \dots$

$$\begin{aligned} X_t &= \lambda_1 X_{t-1} + \lambda_2 X_{t-2} + \dots + \lambda_p X_{t-p} \\ X_t &= \sum_{i=1}^p \lambda_i X_{t-i} \end{aligned} \quad (3-34)$$

以移動平均式子表示， $t=1, 2, \dots$

$$\begin{aligned} X_t &= a_1 Z_t + a_2 Z_{t-1} + \dots + a_q Z_{t-q} \\ X_t &= \sum_{j=1}^q a_j Z_{t-j} \end{aligned} \quad (3-35)$$

以上方法為時下處理時間序列之常見方法，並且建構於族群層次，如同前面第二章所提。在本論文中將透過 3.3.1 節之方法分析全球新冠肺炎傳播模式，探討其是否可達到平穩過程，並且模擬結果於 6.5 節，以應用於新興及再現傳染病。



3.3.3 廣義自我回歸模型 Generalized Autoregressive Model

為了達到適應非平穩過程，可以應用廣義自我回歸模型，也可透過加入外部共變異數，如與傳染病可能有關之因子：地區或國家人口學特徵、時間趨勢等如下式

$$\begin{aligned}
& \log[E(y_t | y_{t-1}, \dots, y_{t-l}; x_1, \dots, x_p, t, m_1, \dots, m_{11})] \\
& = \ln(\text{PY}) + a + \sum_{k=1}^n v_k T_{M_{t-k}} + \sum_{i=1}^m \pi_i R_{a_{t-i}} + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p + \delta_1 t \\
& \quad + \omega_1(m_1) + \dots + \omega_1(m_{11}) + \sum_{j=1}^l \phi_j y_{t-j}, \quad (3-36)
\end{aligned}$$

y_t 代表每月個案數(月份為 t)，

y_{t-l} 表示前 l 個月前之個案數(月份 t)，

x_1, \dots, x_p 代表共變異數，如氣溫、濕度、地理區域、

t 代表線性趨勢， m_1, \dots, m_{11} 代表季節性變化

3.4 貝氏網絡(BN)架構模型

3.4.1 新冠肺炎臨床疾病狀態貝氏網絡架構建立

藉由貝氏有向無循環圖像模型(Directed Acyclic Graphic, DAG)所建立之貝氏網絡(BN)，運用節點(nodes)間親系節點(parent node)與子系節點(child node)之因果連結，可涵括傳染病傳播過程中之因果關係，建立條件獨立特性達成機器學習維度縮減(dimension reduction)之目的，將聯合機率模型(joint probability model)利用所建立之 DAG 轉換為條件式貝氏模型(full conditional model)。

圖七為本研究建立之貝氏網絡架構 DAG 階層模型，包含國家階層、新冠肺炎流行時期階層、時間階層，以及個人階層。此貝氏網絡 DAG 模型納入流行波傳播時期(Period k)，如同時間序列模型可描述不同時間之相依性。所建構之貝氏網絡運用前述親系節點(parent node)與子系節點(child node)之因果連結特性除了可

建立疾病感染以及臨床進展成為中症、重症，以及死亡之特性外，施打疫苗與 NPIs 造成之影響，亦可透過廣義線性模式其中的連結函數(link function)將防疫措施對於感染與臨床嚴重程度之影響量化評估。

運用廣義線性模式結合所發展之貝氏網絡模型可納入不同階層中對於新冠感染個案、中症、重症，以及死亡風險之影響因子，如自我回歸(autoregression)遞延效果以及疫苗施打保護效益，進行量化評估。

圖七為以貝氏網絡模型建立之廣義線性迴歸模型中，藉由適當之連結函數 $g(\mu_{c,k,i})$ 與系統性模式部分(systematic component)可建立我們所收集到的新冠肺炎實證資料與相關影響因子連結。由收集所得之實證資料中對於新冠肺炎染與疾病嚴重度狀態(中度、重度、死亡)等順序類別變項，可於前述發展之貝氏網絡模型中應用廣義線性模式貝氏累積羅吉斯迴歸模型(Bayesian cumulative logistic regression model)，並且如同時間序列模式中對於不同遞延時期對於感染、疾病嚴重度狀態(中度、重度，以及死亡)之遞延效應進行自我回歸評估。此外，在貝氏階層 DAG 架構中亦可於廣義線性模型運用隨機效應模式 $(\alpha_c \sim Normal(\alpha_{c0}, \sigma_{ac}^2))$ 以及 $(\alpha_t \sim Normal(\alpha_{t0}, \sigma_{at}^2))$ 納入國家與流行時期之異質性，藉由廣義線性模式，量化在不同國家由於防疫措施或群體免疫狀態，以及由不同流行時期所反映的新冠病毒變異株流行及醫療應變狀態所造成的感染與臨床嚴重程度之影響。在廣義線性模式架構中亦可納入隨防疫時期而改變的措施如 NPIs 隨時間造成的異質性，於系統性模式部分以隨機效應迴歸 $(\beta_{z,c,k} \sim Normal(\beta_{z0}, \sigma_{\beta}^2))$ 描述此隨時間改變之異質性。

3.4.2 全球新冠肺炎傳播模型



圖八為以傳染病貝氏網絡架構為基礎運用於全球新冠肺炎傳播廣義線性 DAG 模型。由於新冠肺炎之影響除受到感染個案(Y_{case})外，中症($Y_{moderate}$)、重症(Y_{severe})，以及死亡(Y_{death})亦為疾病影響之重要評估與觀察結果，以多項式分佈

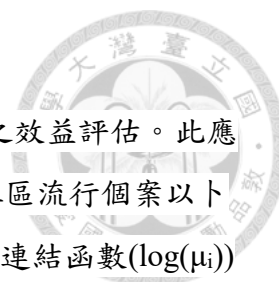
$$\begin{aligned} & \left[Y_{case_{c,k,i}}, Y_{moderate_{c,k,i}}, Y_{severe_{c,k,i}}, Y_{death_{c,k,i}} \right] \\ & \sim multinomial \left(P_{case_{c,k,i}}, P_{moderate_{c,k,i}}, P_{severe_{c,k,i}}, P_{death_{c,k,i}} \right) \end{aligned} \quad (3-37)$$

描述此新冠肺炎疾病狀態之時間遞移。因此對於全球新冠肺炎傳播之評估如同前述以多項式分佈描述此多變量隨機變數並且以累積羅吉斯迴歸模型，以

$logit(P(Y \leq r), r = 1(\text{COVID-19 case}), 2(\text{moderate}), 3(\text{severe}), 4(\text{death}))$
作為連結函數，

$$\begin{aligned} & logit(P(Y_{c,k,i} \leq r)) \\ & = \alpha_{rc} + \alpha_{rk} + \beta_{r1} \times Y_{c,k-1} + \beta_{r2} \times Y_{c,k-2} + \dots + \beta_{rp} \times Y_{c,k-p} \end{aligned} \quad (3-38)$$

在此廣義線性 DAG 架構下，可以不同遞延時間之感染率納入於系統性模式部分，如同時間序列分析運用模型選擇準則(deviance information criteria, DIC)方法檢視最適遞延時間，並且量化評估其對於新冠肺炎疾病傳播之影響。如同圖七評估架構所示，運用貝氏網絡 DAG 模型之特性，此全球評估模型亦納入國家層級(country c)以及不同病毒株流行時期(Period k)之階層異質性結構。



3.4.3 台灣新冠感染保護效益評估模型

圖九為台灣 Omicron 疫情初期評估疫苗類別對於保護感染之效益評估。此應 DAG 應用於 2022 年 1-4 月期間社區傳播初期，對於發生少數社區流行個案以下瓦松分佈描述($Y_i \sim \text{Poisson}(\mu_i)$)，在廣義線性模式架構下利用對數連結函數($\log(\mu_i)$)與包含不同疫苗施打類別以及年齡之因子連結，

$$\log(\mu_i) = \alpha + X\beta \tag{3-39}$$

於貝氏網絡學習得到之迴歸係數(β_x)即反映了疫苗施打以及不同疫苗組合類別對於新冠肺炎症狀感染事件保護效益。

3.4.1.4 台灣新冠疫苗臨床效益評估模型

圖十為台灣新冠疫苗效益評估貝氏網絡階層廣義線性 DAG 模型，包含疫苗施打狀態以及流行期間層級之因子如 NPI 以及是否推行口服抗病毒藥物治療策略。運用多項式分佈可描述中症、重症，以及死亡之事件分佈，

$$\left[Y_{\text{moderate}_{k,i}}, Y_{\text{severe}_{k,i}}, Y_{\text{death}_{k,i}} \right] \sim \text{multinomial} \left(P_{\text{moderate}_{k,i}}, P_{\text{severe}_{k,i}}, P_{\text{death}_{k,i}} \right) \tag{3-40}$$

結合累積羅吉斯連結函數納入相關解釋變項如疫苗施打狀態以及年齡，以疫苗施打為例可表示如下

$$\begin{aligned} \text{logit}(P(Y_{k,i} \leq r)) &= \alpha_{rk} + \beta_{r_{\text{vaccine}}} \times \text{Vaccine}_{k,i}, \\ &r=1(\text{moderate}), 2(\text{severe}), 3(\text{death}) \end{aligned} \tag{3-41}$$

由於區域層級以及不同時期(period k)之變項如 NPI 推行策略亦對前述中、重症以及死亡早造成影響，所運用之 DAG 模型除不同時期之異質性

($\alpha_{r,k} \sim \text{Normal}(\alpha_{0r}, \sigma_\alpha^2)$)外亦包含此 NPI 作用之異質性 ($\beta_{r_{\text{NPI},k}} \sim \text{Normal}(\beta_{0r}, \sigma_\beta^2)$)，形成階層線性迴歸模型

$$\alpha_{rk} = \alpha_{0rk} + \beta_{rZ} \times \text{NPI}_k \tag{3-42}$$

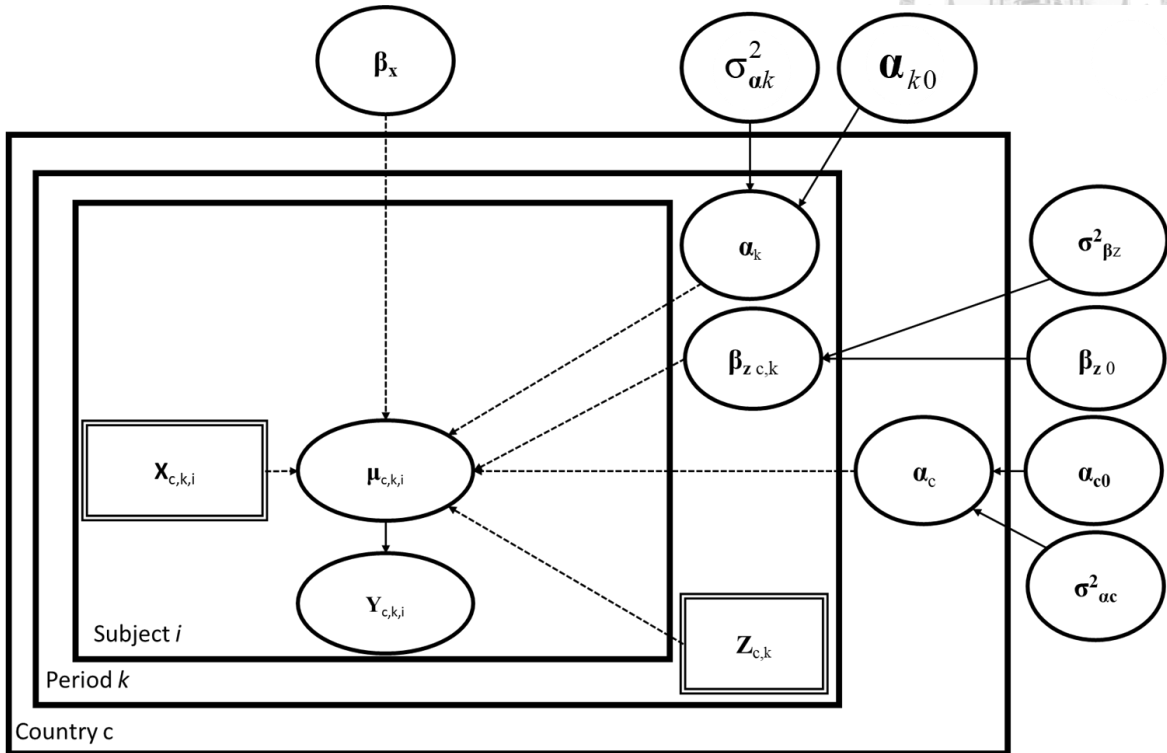
此階層貝氏廣義線性 DAG 模型中迴歸係數($\beta_{r_{vaccine}}$)反映了與 NPIs 效果($\beta_{r_{NPI}}$)區隔後的預防不同程度新冠肺炎的疫苗效益，藉由比較未含 NPI 與 包含 NPI 的疫苗效益的估計結果($\beta_{r_{vaccine}}$)可評估 NPI 效益。另外單變項分析年齡組以及不同疫苗接種狀態，分別在三個新冠肺炎感染轉換迴歸係數獲得相對風險 (RR)，疫苗保護、NPI，以及抗病毒藥相對淨效益則由 $(1-RR) \times 100\%$ 估算。

3.4.4 階層貝氏廣義線性 DAG 模型馬可夫蒙地卡羅學習演算法

本研究運用貝氏蒙地卡羅學習演算法(Bayesian Markov chain Monte Carlo, MCMC)結合所發展之貝氏網絡(BN)廣義線性 DAG 模型由實證資料中萃取模型參數訊息。對於貝氏分析之事前分佈，本研究運用無訊息事前分佈 (Normal (0, 10⁶)) 於迴歸係數(β)，對於階層結構中代表異質性程度之變異數則以無訊息事前分佈 Gamma (0.001,0.001)。運用實證資料以及 DAG 模型之條件貝氏模型(full conditional model)以達到參數減維之目的，並採用區塊 Metropolis-Hasting 抽樣演算法進行 5,000 次 burn-in sampling 取得穩定之抽樣演算學習率，再進行 50,000 次樣本演算，每間隔 10 次抽樣一次，以得到 5,000 個參數後驗樣本。並且由以上 5,000 個事後樣本分佈由實證資料學習得到 DAG 模型之參數。

綜合第三章，本論文預計建立完整傳染病群體與個人化之監測與介入措施評估模型架構如圖十一。以上 SIR 與 SEIR 模式透過 MATLAB (version 9.30.713579 9(Math Works, USA)) DAG 模式皆利用 WinBUGS 結合 SAS 統計軟體之 MCMC 程序進行(SAS software 9.4)。

圖七、傳染病貝氏網絡(BN)廣義線性階層 DAG 模型



$$E(Y_{c,k,i}) = g(\mu_{c,k,i})$$

$$g(\mu_{c,k,i}) = \alpha_c + \alpha_k + \beta_{z\ c,k} \times Z_{c,k} + \beta_x \times X_{c,k,i} + \epsilon_{c,k,i}$$

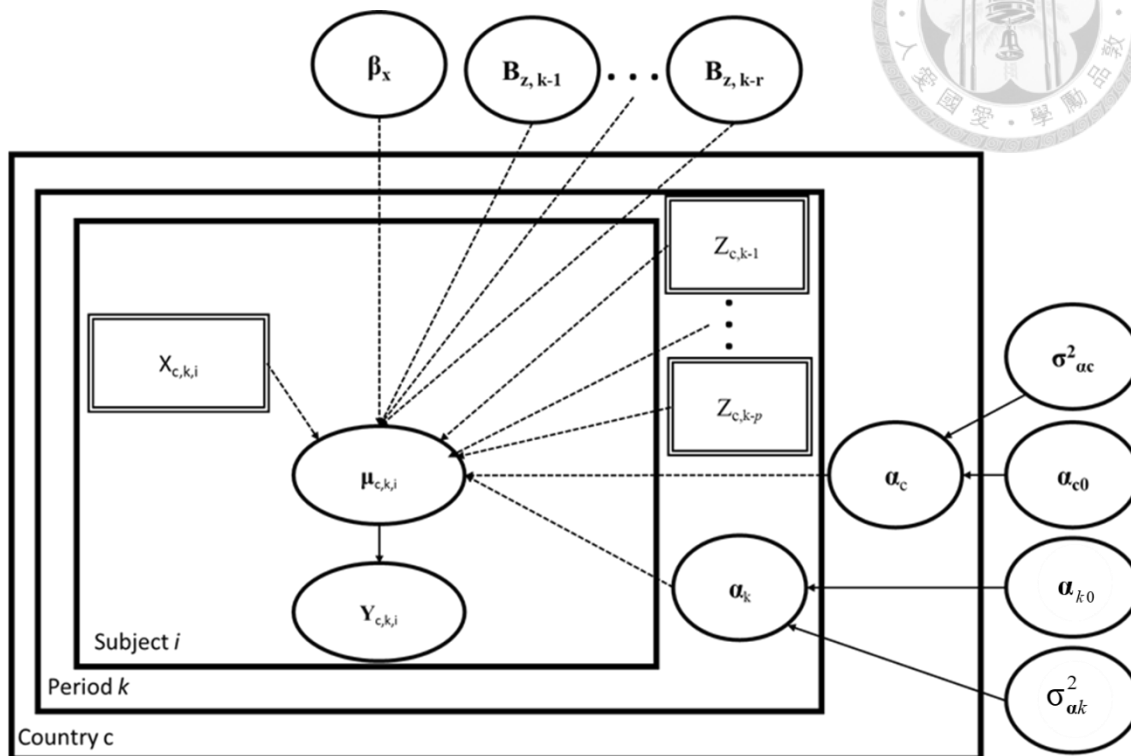
$$\alpha_c \sim \text{Normal}(\alpha_{c0}, \sigma^2_{ac})$$

$$\alpha_k \sim \text{Normal}(\alpha_{k0}, \sigma^2_{ak})$$

$$\beta_{z\ c,k} \sim \text{Normal}(\beta_{z\ 0}, \sigma^2_{\beta})$$

$$\epsilon_{c,k,l} \sim \text{Normal}(0, \sigma^2)$$

圖八、全球新冠肺炎傳播貝氏網絡(BN)廣義線性階層 DAG 模型



$$[Y_{\text{case } c,k,i}, Y_{\text{moerate } c,k,i}, Y_{\text{severe } c,k,i}, Y_{\text{death } c,k,i}] \sim \text{multinomial}(P_{\text{case } c,k,i}, P_{\text{moderate } c,k,i}, P_{\text{severe } c,k,i}, P_{\text{death } c,k,i})$$

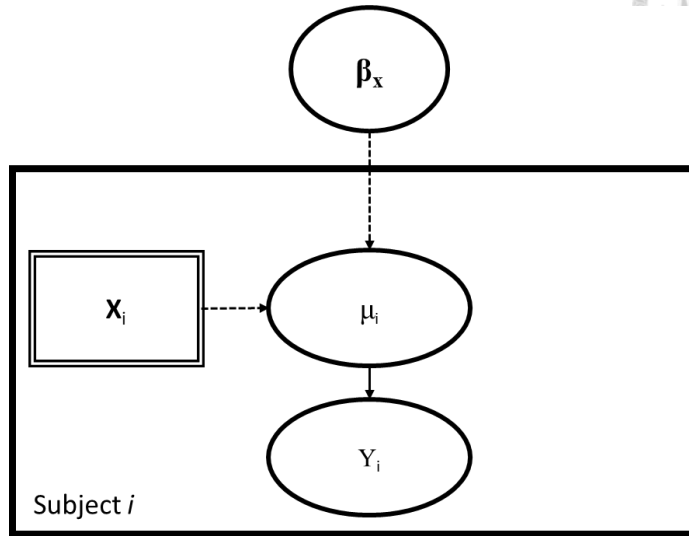
$$\text{logit}(P(Y_{c,k,i} \leq r)) = \alpha_{r,c} + \alpha_{r,k} + \beta_{r,1} \times Y_{c,k-1} + \beta_{r,2} \times Y_{c,k-2} + \beta_{r,2} \times Y_{c,k-2} \dots + \beta_{r,p} \times Y_{c,k-p}$$

$r=1(\text{COVID-19 case}), 2(\text{moderate}), 3(\text{severe}), 4(\text{death})$

$$\alpha_{r,c} \sim \text{Normal}(\alpha_{r,c0}, \sigma_{ac}^2)$$

$$\alpha_{r,k} \sim \text{Normal}(\alpha_{r,k0}, \sigma_{ak}^2)$$

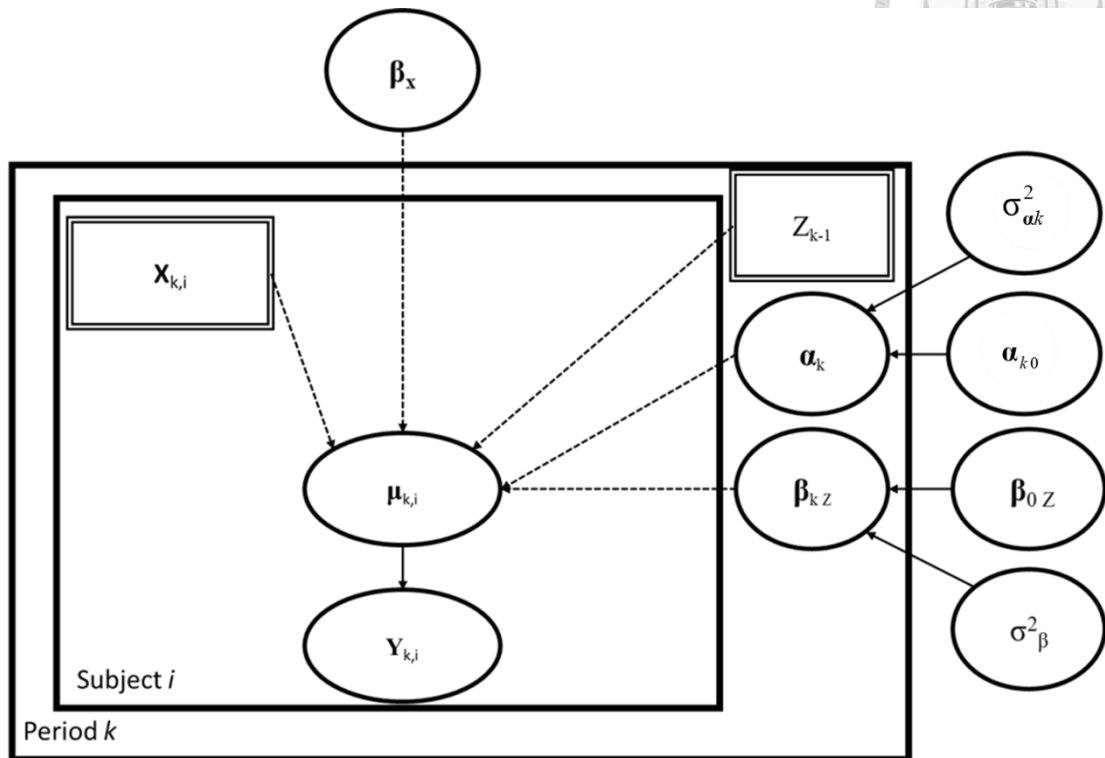
圖九、台灣新冠疫苗感染保護效益貝氏網絡(BN)廣義線性階層 DAG 模型



$$Y_i \sim \text{Poisson}(\mu_i)$$

$$\text{Log}(\mu_i) = \alpha + X\beta$$

圖十、台灣新冠疫苗臨床保護效益貝氏網絡(BN)廣義線性階層 DAG 模型



$$[Y_{\text{moerate } k,i}, Y_{\text{severe } k,i}, Y_{\text{death } k,i}] \sim \text{multinomial}(P_{\text{moderate } k,i}, P_{\text{severe } k,i}, P_{\text{death } k,i})$$

$$\text{logit}(P(Y_{k,i} \leq r)) = \alpha_{r,k} + \beta_r \times \text{Vaccine}_{k,i},$$

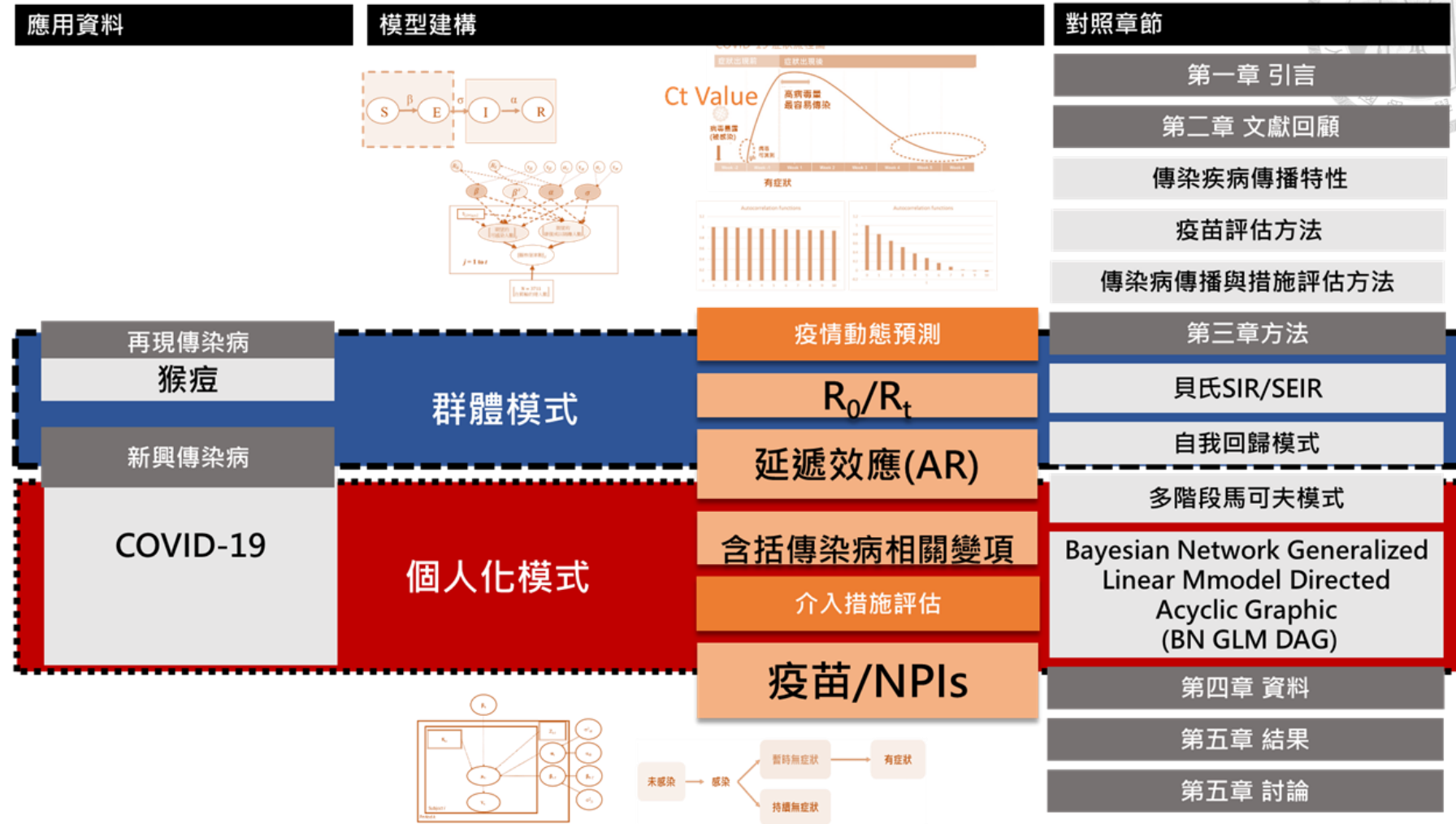
$$r=1(\text{moderate}), 2(\text{severe}), 3(\text{death})$$

$$\alpha_{r,k} = \alpha_{0r,k} + \beta_{r,Z} \times \text{NPI}_{k,i},$$

$$\alpha_{r,k} \sim \text{Normal}(\alpha_{0r}, \sigma_{\alpha}^2)$$

$$\beta_{r,\text{NPI } k} \sim \text{Normal}(\beta_{0r}, \sigma_{\beta}^2).$$

圖十一、傳染病群體與個人化之監測與介入措施評估模型架構





第四章 新興與再現傳染病傳播與進展資料

4.1 猴痘國際傳播資料

以猴痘(monkeypox)在世界各地發生的疫情為例，關於猴痘疫情的相關數據請見(表一)。猴痘資料來自 Global.health 團隊提供的開放性資料 (Kraemer et al., 2022; team, 2022)，其整合了來自世界衛生組織、美國疾病控制預防中心以及歐洲中央疾病預防控制中心所提供之個案數資料。資料最後更新日期為 2022 年 9 月 23 日。本論文將應用猴痘作為傳播模式之案例，以評估現行國際情勢是否具有爆發風險。

4.2 新冠肺炎疾病傳播資料

4.2.1 國際新冠疫情評估資料

本研究由公開資料庫 (Hannah Ritchie, 2020) 摘錄新冠疫情流行期間實證登錄資料，包含全球由 2020 年 2 月建立之新冠肺炎個案數、週別住院人數(中症)、週別加護病房住院人數(重症)，新冠肺炎死亡人數，以及各國人口數。本研究以週平均數值進行後續量化評估，以避免由於通報過程所造成之感染個案數與臨床嚴重度個案數實證資料之不穩定性。

4.2.2 台灣新冠肺炎疫苗、NPIs 與抗病毒藥保護效益實證資料

針對台灣新冠疫苗施打狀態以及疫苗類型對於新冠病毒症狀感染之保護效益，本研究利用中央指揮中心與疾病管制署之公開監測資料進行評估。本研究納入由 2020 年 3 月至 2022 年 4 月 Omicron 流行初期資料，收集訊息包含疫苗施打劑數與各劑疫苗施打類型(mRNA 疫苗類型製劑:BNT-162b2、Moderna-1273，其他類型為非 mRNA 疫苗類型製劑)、感染登錄日期，以及年齡。

對於疫苗、NPI，與抗病毒藥物對感染中度、重度，以及死亡之效益評估，本研究收集 2022 年 4 月至 8 月期間以 Omicron BA.2 為台灣主要爆發社區感染變異株之流行期間資料。新冠個案資訊包含年齡、疫苗接種狀態(未完全接種、完全接種、追加劑)以及疾病的嚴重程度(中度、重度、死亡)，由中央疫情指揮中心(CECC)的追蹤平台每日報導取得。以台灣 2,300 萬人口為基礎，形成前瞻性族群設計以評估疫苗效果。我們按照疫苗接種情況分三組，包括未完全接種組(未接種或接種一劑)、基礎劑(完成兩劑接種)，以及完成追加劑三類別。以上族群隨時間持續追蹤主要結果為在 2022 年 4 月 20 日直到 2022 年 8 月 13 日的社區感染

期間，確診感染 Omicron 變異株後產生中症、重症或死亡。本研究收集由疾管署中央疫情指揮中心(CECC)的追蹤平台提供之台灣新冠疫情監測資料。由於疫苗造成之保護效益同時也可能被人群中的 NPI 所影響，本研究以所提出之貝氏網絡(BN)廣義線性 DAG 模型納入 NPI 相關解釋因子對於疫苗保護效益以及 NPI 造成之保護進行量化實證評估。於新冠病毒社區傳播過程中，年齡代表受感染影響的人群有效性和免疫逃脫的混合干擾因素，在第一個階層中本研究先考慮了年齡分佈的暴露（疫苗接種狀態）和結果（中度、重度感染和死亡），並且運用前述 DAG 模型納入年齡作為解釋因子以運用資料與貝氏網絡學習方法萃取由疫苗施打造成的保護效果。本研究於台灣疫苗效益評估中將疫苗接種區分為未施打、完成基礎劑，以及完成追加劑三類疫苗施打狀態。第二階層則對於 NPI 作用包含口罩以及個人衛生習慣所造成的保護效益評估，其中藉由確診個案的年齡別感染率在模型中進行調整評估。透過第一階層疫苗效益以及第一與第二階層的疫苗效益兩相比較，可萃取考慮 NPI 保護後的疫苗效益。此外，運用台灣在抗病毒藥物政策前與政策執行後之實證資料，結合此貝氏網絡學習，萃取之疫苗與 NPI 效益相互比較，可進一步量化抗病毒藥物治療之族群保護效益。

台灣新冠個案之疾病嚴重度分類由台灣疫情指揮中心與疾病管制中心定義如下：若為以下任一情形：室內空氣下血氧飽和度 $< 94\%$ 、呼吸速率每分鐘 > 30 下、氧合指數(PaO_2/FiO_2) ≤ 300 、肺部 X 光浸潤 $> 50\%$ 且需要低流量氧氣支持等則為中度。若病患進展至以下任一臨床症狀：肺部 X 光浸潤 $> 50\%$ 、氧合指數(PaO_2/FiO_2) ≤ 300 且需要配戴高流量氧氣設備、插管、使用葉克膜(ECMO)等儀器治療、具有器官衰竭或休克則為新冠肺炎重症。

4.2.3 新冠肺炎於局限空間傳播實證資料

本研究以新冠肺炎在鑽石公主號發生的疫情公開資料為例 (Lai et al., 2021)，運用貝氏疾病動態進展傳播模型評估其傳播特性。鑽石公主號遊輪上新冠肺炎疫情實證資料摘錄於表四。該遊輪於 2020 年 1 月 20 日從橫濱出發，共有 3711 名旅客與船員，包括來自 11 個國家的 2666 名乘客和鑽石公主號航行的 1045 名船員。疫情始於來自香港的乘客於 2020 年 1 月 25 日下船，後來被確認為新冠肺炎病例。因此於 2020 年 2 月 5 日停靠碼頭，在橫濱港被隔離。最後累積有 622 人罹患新冠肺炎。

4.2.4 多階段新冠肺炎進展實證資料

本研究分別運用兩段期間在台灣某縣市的社區暴發的群聚資料進行分析，包含 2021 年 5 月 14 日至 7 月 24 日 (Alpha 變異株時期) 和 2022 年 4 月 1 日至 5 月 16 日 (Omicron 變異株時期)。本研究以 TOCC 評估表 (旅遊、職業、接觸，和群聚) 之架構收集個案相關資訊，包含年齡、性別、感染接觸(暴露)日期、RT-PCR 檢測時間、出現症狀的時間、疫苗接種狀態、病毒量(SARS-CoV-2 cycle threshold (Ct) values , Ct 值)以及群聚感染的類型。

2021 年 Alpha 變異株流行時期，群聚感染類型包括兩種主要類型。第一類指標案例與水果經銷商有關，約佔 40% 的 Alpha 變異株案例。主要的傳播主要來自家戶傳染，由家庭成員傳染。第二種指標案例是與打麻將有關。此類的群聚屬於社交活動的感染。疫調過程依據暴露日期，透過每個個案的資訊進行接觸者追蹤，以識別接觸者中的更多感染病例。群聚感染的分類資料在 Omicron 變異株的早期才有，後來 Omicron 迅速造成大量病例與傳播鏈，因此疫調追蹤尚無法分辨，Omicron 的感染率是以整個社區視為密切接觸者為基礎計算，因而並不如 Alpha 變異株流行時期一樣能夠明確分類群聚類別。在 Alpha 變異株感染爆發期間，該社區尚未大規模接種疫苗。本部分研究經台北醫學大學倫理委員會批准 (TMU-JIRB No. : N202007018)。

第五章 結果

5.1 猴痘傳播評估

本研究採用貝氏 SIR 模型評估猴痘傳播的情況，本模型中的假設如下：(1) 所有猴痘病例均為人傳人感染，忽略動物對人的傳播；(2) 假設在同一國家或全球的傳播概率相似；(3) 隔離或康復時，都是由 I 狀態轉為 R 狀態。我們可以指定 S 為常態分佈($Normal(s_t, 100)$)；I+R 為卜瓦松分佈($Poisson(i_t + r_t)$)。同時 α 為 $\Gamma(26.70, i_t = 222.92)$ 的事前訊息，以符合從感染到有症狀的平均時間為 8.5 days (95% CI: 6.6-10.9) (Miura et al., 2022)。此時以 $s_0=n$ 、 $i_0=i$ 、 $r_0=0$ 指定的初始值，(n 為該國家易感人口數，i 為初始已受感染人口數)進行貝氏馬可夫鏈蒙地卡羅估計。接著本研究透過已知天花疫苗對於猴痘的有效性約為 85% (Du et al., 2022)可進一步推導出遏止疫情傳播的疫苗覆蓋率。在隨機網絡模式中， s_t 為隨機

變數服從上述常態分佈。 i_t 隨機變數對應的分佈為卜瓦松分佈，猴痘 SIR 模型之指向性無循環圖如圖四所示。

運用所發展之貝氏 SIR 動態傳播模型對美國、西班牙、巴西、英國和全球猴痘病例的參數估計如表三所示。估計猴痘的基本再生數 (R_0) 或有效再生數 (R_e) 從 1.00 (0.99-1.15) 到 1.46 (1.37-1.51)。在美國、西班牙、巴西和英國， R_0/R_e 的最大估計值分別為 1.16 (1.15-1.17)、1.19 (1.19-1.19)、1.34 (1.34-1.35) 和 1.33 (1.33-1.33)。2022 年 8 月之後， R_0/R_e 的值趨向於小於 1。儘管可感染時間應用了事前訊息 (8.5 天)，但隔離前的可感染時間，本模型估計為 2.05 至 2.74 天 (α 倒數)。貝氏 SIR 模型在不同國家的累積觀察病例和預測病例如圖十二所示。

表一、猴痘的累積病例數、貝氏 SIR 模型與傳統 SIR 預測的累積病例數

(a) 全球猴痘的累積病例數

日期	觀察累積病例數	貝氏 SIR 模式		SIR 模式	
		預測累積病例數	95% 信賴範圍	預測累積個案數	
2022/1/31	3	1	-	-	1
2022/2/16	3	7	6.7	7.7	3
2022/2/17	6	7.4	7	8.2	4
2022/2/27	6	11.2	10.3	13.1	5
2022/2/28	7	11.6	10.6	13.6	6
2022/3/3	7	12.7	11.5	15.2	6
2022/3/4	9	13.1	11.9	15.7	7
2022/3/30	9	23.4	19.4	32.2	13
2022/3/31	15	23.8	19.7	32.9	14
2022/4/9	15	27.5	22.1	39.9	17
2022/4/10	19	27.9	22.3	40.7	17
2022/4/11	19	28.3	22.6	41.6	18
2022/4/12	21	28.7	22.8	42.4	18
2022/4/13	21	29.2	23.1	43.2	19
2022/4/14	21	29.6	23.3	44.1	19
2022/4/15	21	30	23.6	45	19
2022/4/16	21	30.4	23.8	45.8	20
2022/4/17	21	30.9	24.1	46.7	20
2022/4/18	21	31.3	24.3	47.6	21
2022/4/19	21	31.7	24.6	48.5	21
2022/4/20	21	32.1	24.8	49.4	22
2022/4/21	21	32.6	25.2	50.4	22
2022/4/22	21	33	25.3	51.3	22
2022/4/23	21	33.4	25.6	52.2	23
2022/4/24	21	33.8	25.8	53.2	23
2022/4/25	21	34.3	26	54.1	24
2022/4/26	21	34.7	26.3	55.2	24
2022/4/27	21	35.2	26.5	56.1	25
2022/4/28	21	35.6	26.7	57.1	25
2022/4/29	21	36	27	58.1	26
2022/4/30	26	36.5	27.2	59.1	26
2022/5/1	26	36.9	27.4	60.2	27
2022/5/2	26	37.6	27.8	61.6	29
2022/5/3	26	38.4	28.3	63.3	30

日期	觀察累積病例數	貝氏 SIR 模式			SIR 模式
		預測累積病例數	95% 信賴範圍		預測累積個案數
2022/5/4	26	39.3	28.9	65.3	32
2022/5/5	26	40.5	29.5	67.5	34
2022/5/6	27	41.8	30.4	70.1	36
2022/5/7	27	43.3	31.4	73.1	39
2022/5/8	37	45.2	32.6	76.4	42
2022/5/9	37	47.3	34	80.3	46
2022/5/10	37	49.9	35.8	84.8	50
2022/5/11	37	52.9	37.9	89.9	55
2022/5/12	38	56.5	40.5	95.8	61
2022/5/13	39	60.7	43.5	102.6	67
2022/5/14	39	65.7	47.3	110.3	75
2022/5/15	43	71.6	51.8	119.2	84
2022/5/16	43	78.6	57.3	129.5	94
2022/5/17	46	86.8	63.9	141.2	106
2022/5/18	67	96.6	71.8	154.7	120
2022/5/19	86	108.1	81.4	170.1	136
2022/5/20	131	121.8	93.1	187.9	155
2022/5/21	147	138	107.1	208.3	176
2022/5/22	147	157.2	124	231.7	201
2022/5/23	220	179.9	144.5	258.6	230
2022/5/24	256	206.9	169.2	289.4	263
2022/5/25	300	238.8	199.1	324.9	302
2022/5/26	388	276.7	235.2	365.5	347
2022/5/27	440	321.6	278.6	412.2	399
2022/5/28	457	374.9	331	465.8	460
2022/5/29	477	438.1	395	527.8	529
2022/5/30	600	513.1	471.8	598.2	611
2022/5/31	665	602.2	564.2	678.8	671
2022/6/1	749	678.6	641.7	751.9	736
2022/6/2	874	758.7	722.9	828.5	805
2022/6/3	968	842.5	808.1	908.9	879
2022/6/4	976	930.3	897.9	993.8	957
2022/6/5	1083	1022.2	990.9	1082	1040
2022/6/6	1198	1118.5	1089.3	1175.3	1129
2022/6/7	1348	1219.3	1190.6	1271.5	1224
2022/6/8	1445	1324.8	1299.9	1375.4	1324
2022/6/9	1591	1435.3	1411.8	1481.5	1432

日期	觀察累積病例數	貝氏 SIR 模式			SIR 模式
		預測累積病例數	95% 信賴範圍		預測累積個案數
2022/6/10	1634	1551	1528.1	1592	1546
2022/6/11	1643	1672.1	1650.5	1708.5	1667
2022/6/12	1757	1798.9	1778.7	1830.7	1796
2022/6/13	1817	1931.6	1912.9	1959.2	1934
2022/6/14	2061	2070.5	2053.9	2094.1	2080
2022/6/15	2208	2215.8	2200.9	2235.2	2235
2022/6/16	2584	2368	2354.1	2383.6	2401
2022/6/17	2778	2527.2	2515.5	2540.4	2578
2022/6/18	2783	2693.7	2682.6	2705	2765
2022/6/19	2790	2868.1	2856.2	2879.1	2965
2022/6/20	3084	3050.4	3036.4	3063.2	3177
2022/6/21	3366	3241.2	3223.6	3256.3	3403
2022/6/22	3540	3440.7	3419.1	3458.6	3643
2022/6/23	4098	3649.5	3623.8	3670.2	3899
2022/6/24	4303	3867.8	3836.1	3890.2	4172
2022/6/25	4315	4096	4058.6	4120.3	4460
2022/6/26	4511	4334.7	4292.7	4362.1	4768
2022/6/27	4898	4584.3	4535.2	4612.2	5096
2022/6/28	5246	4845.2	4792	4876.7	5444
2022/6/29	5399	5117.9	5058.8	5151.2	5813
2022/6/30	6206	5402.9	5338.6	5438.7	6208
2022/7/1	6475	5700.7	5631.4	5739	6545
2022/7/2	6519	6011.9	5939.3	6054.4	6895
2022/7/3	6559	6337	6258.9	6381.3	7258
2022/7/4	7053	6676.6	6593.3	6723	7631
2022/7/5	7500	7031.2	6942.8	7079.2	8017
2022/7/6	7732	7401.6	7307.9	7451.2	8413
2022/7/7	8426	7788.2	7690	7839.7	8821
2022/7/8	9486	8191.8	8097	8252.5	9243
2022/7/9	9608	8613	8514.7	8675.6	9678
2022/7/10	9635	9052.5	8944.2	9110.2	10126
2022/7/11	10226	9511	9405.5	9576.2	10588
2022/7/12	11098	9989.2	9880.2	10055.3	11064
2022/7/13	11516	10487.8	10372.8	10551	11552
2022/7/14	12127	11007.7	10890.6	11071.4	12056
2022/7/15	13015	11549.6	11431.3	11614.5	12576
2022/7/16	13031	12114.2	11996.4	12180.8	13112

日期	觀察累積病例數	貝氏 SIR 模式			SIR 模式
		預測累積病例數	95% 信賴範圍		預測累積個案數
2022/7/17	13069	12702.4	12584.1	12768.7	13664
2022/7/18	13886	13315.2	13196.6	13381	14232
2022/7/19	15081	13952.9	13834.9	14018.1	14816
2022/7/20	15655	14616.8	14499.7	14680.4	15416
2022/7/21	16293	15307.6	15194.3	15371.5	16035
2022/7/22	17013	16026.2	15912.4	16084.7	16673
2022/7/23	17016	16773.5	16664.6	16830.9	17330
2022/7/24	17050	17550.3	17447.8	17606.1	18006
2022/7/25	18336	18357.5	18261.8	18411.5	18702
2022/7/26	19872	19196	19109.1	19248.5	19416
2022/7/27	21025	20066.7	19987.4	20116	20150
2022/7/28	21867	20970.4	20900	21015.6	20905
2022/7/29	23087	21908	21849.5	21949.4	21681
2022/7/30	23172	22880.4	22833.5	22917.4	22480
2022/7/31	23303	23784.5	23746.5	23820.9	23306
2022/8/1	24521	24688.6	24655.2	24720.5	24054
2022/8/2	25963	25592.4	25563.8	25623.2	24824
2022/8/3	26616	26495.5	26467.8	26522.7	25605
2022/8/4	27740	27397.8	27370.9	27424.3	26397
2022/8/5	28907	28298.8	28270.2	28324.7	27199
2022/8/6	29021	29198.3	29167.8	29225.8	28013
2022/8/7	29193	30096	30065.9	30128.9	28838
2022/8/8	31178	30991.5	30956	31025.3	29674
2022/8/9	32613	31884.5	31848.1	31923.1	30521
2022/8/10	33766	32774.8	32735.7	32816.2	31379
2022/8/11	34451	33662.1	33622.9	33708.3	32248
2022/8/12	35863	34546	34504.9	34595.4	33128
2022/8/13	36004	35426.3	35380.6	35475.3	34020
2022/8/14	36172	36302.7	36256.9	36355.9	34923
2022/8/15	37646	37175	37127.1	37229.8	35838
2022/8/16	38965	38042.8	37994.3	38100.1	36763
2022/8/17	40147	38906	38859.8	38968.8	37700
2022/8/18	41192	39764.2	39717.5	39828.6	38647
2022/8/19	41964	40617.2	40570.3	40683.2	39606
2022/8/20	42130	41464.8	41417.4	41531.5	40577
2022/8/21	42238	42306.7	42259.1	42374	41558
2022/8/22	44301	43142.7	43091.1	43206.7	42551

日期	觀察累積病例數	貝氏 SIR 模式			SIR 模式
		預測累積病例數	95% 信賴範圍		預測累積個案數
2022/8/23	45752	43972.6	43920.8	44036.2	43554
2022/8/24	46801	44796.1	44744.9	44859.7	44569
2022/8/25	47438	45613.1	45562.9	45676.6	45595
2022/8/26	48504	46423.4	46377.8	46489.9	46633
2022/8/27	48563	47226.8	47176.6	47286.8	47681
2022/8/28	48616	48023.1	47979.4	48087.4	48740
2022/8/29	50343	48812	48768.3	48873.4	49810
2022/8/30	51110	49593.6	49547.9	49649.9	50891
2022/8/31	51982	50367.5	50322	50420.1	51988
2022/9/1	52941	51133.8	51090.5	51185.2	52744
2022/9/2	53629	51892.1	51849.2	51939.6	53490
2022/9/3	53678	52642.4	52602.2	52688.4	54216
2022/9/4	53936	53384.6	53345.8	53427.7	54920
2022/9/5	54939	54118.5	54077.4	54155.9	55606
2022/9/6	56138	54844.1	54806.8	54881.3	56274
2022/9/7	56852	55561.2	55524.3	55595.7	56925
2022/9/8	57490	56269.7	56235.5	56304.6	57560
2022/9/9	58211	56969.6	56935.9	57002.6	58177
2022/9/10	58322	57660.9	57628.6	57693.7	58778
2022/9/11	58392	58343.3	58309.4	58374.5	59362
2022/9/12	59351	59017	58983	59049.9	59928
2022/9/13	60337	59681.7	59646.9	59716.3	60477
2022/9/14	60784	60337.5	60300.3	60375.2	61011
2022/9/15	61581	60984.4	60944.4	61025.7	61531
2022/9/16	62324	61622.2	61578.9	61667.5	62038
2022/9/17	62399	62251.1	62202.8	62300	62531
2022/9/18	62403	62870.9	62815.3	62920.6	63012
2022/9/19	63758	63481.7	63420.2	63534.9	63479
2022/9/20	64418	64083.4	64021.6	64145.4	63933
2022/9/21	64904	64676.1	64605.5	64738.6	64373
2022/9/22	65215	65259.8	65182.8	65326.4	64800
2022/9/23	65215	65834.4	65753.8	65907.8	65214
2022/9/24		66400	66312.6	66477.1	
2022/9/25		66956.7	66861.8	67037.1	
2022/9/26		67504.4	67402	67588.7	
2022/9/27		68043.2	67933.1	68131.6	
2022/9/28		68573.2	68456.1	68666.4	

日期	觀察累積病例數	貝氏 SIR 模式		SIR 模式
		預測累積病例數	95% 信賴範圍	
2022/9/29		69094.3	68971.4	69193.5
2022/9/30		69606.6	69476.1	69710.3

信賴範圍: credible interval

(b) 美國猴痘的累積病例數

日期	觀察 累積病例數	貝氏 SIR 模式		SIR 模式	
		預測 累積病例數	95% 信賴範圍	預測 累積個案數	
2022/5/19	2	1.6	1.6	1.6	1.3
2022/5/20	2	2.3	2.3	2.3	1.6
2022/5/21	2	3	3	3.1	1.9
2022/5/22	2	3.8	3.8	3.9	2.3
2022/5/23	2	4.7	4.7	4.8	2.7
2022/5/24	4	5.7	5.7	5.8	3.2
2022/5/25	6	6.8	6.8	6.9	3.8
2022/5/26	11	8	8	8.2	4.4
2022/5/27	15	9.4	9.3	9.5	5.2
2022/5/28	16	10.8	10.8	11	6
2022/5/29	17	12.4	12.3	12.7	6.9
2022/5/30	17	14.2	14.1	14.5	8
2022/5/31	21	16.2	16	16.5	9.2
2022/6/1	22	18.3	18.1	18.8	10.6
2022/6/2	26	20.7	20.5	21.2	12.2
2022/6/3	31	23.3	23	23.9	14
2022/6/4	32	26.2	25.9	26.9	16
2022/6/5	32	29.3	29	30.2	18.3
2022/6/6	34	32.8	32.4	33.9	20.9
2022/6/7	40	36.6	36.2	37.9	23.9
2022/6/8	45	40.9	40.3	42.3	27.3
2022/6/9	50	45.5	44.9	47.2	31.1
2022/6/10	53	50.7	49.9	52.6	35.5
2022/6/11	55	56.3	55.4	58.6	40.5
2022/6/12	57	62.5	61.5	65.2	46.1
2022/6/13	75	69.4	68.1	72.4	52.6
2022/6/14	83	76.9	75.5	80.4	59.9
2022/6/15	96	85.2	83.6	89.3	68.2
2022/6/16	117	94.4	92.5	99	77.6
2022/6/17	128	104.4	102.3	109.8	88.3
2022/6/18	132	115.5	113	121.6	100.5
2022/6/19	133	127.8	124.9	134.7	114.4
2022/6/20	137	141.2	138	149.2	130.1
2022/6/21	175	156.1	152.3	165.2	148
2022/6/22	196	172.4	168.1	182.8	168.4
2022/6/23	218	190.4	185.5	202.2	191.5

日期	觀察 累積病例數	貝氏 SIR 模式		SIR 模式	
		預測 累積病例數	95% 信賴範圍		預測 累積個案數
2022/6/24	237	210.2	204.7	223.6	217.8
2022/6/25	243	232	225.7	247.3	247.7
2022/6/26	252	256	248.9	273.4	281.6
2022/6/27	315	282.5	274.4	302.1	320.2
2022/6/28	359	311.6	302.4	333.9	364
2022/6/29	409	343.7	333.3	368.9	413.8
2022/6/30	470	379	367.3	407.6	470.5
2022/7/1	543	417.9	404.6	450.2	517
2022/7/2	547	459.1	444.4	494.7	567
2022/7/3	553	503.7	487.5	542.4	620
2022/7/4	563	552	534.4	593.8	677
2022/7/5	709	604.3	585.6	649.4	739
2022/7/6	749	660.9	640.4	708.5	804
2022/7/7	883	722.1	700.3	772.5	874
2022/7/8	950	788.4	765.2	841.2	949
2022/7/9	960	860.2	835.7	915.2	1028
2022/7/10	964	937.9	912.2	994.9	1114
2022/7/11	1058	1021.9	995	1080.3	1205
2022/7/12	1122	1112.9	1085.2	1172.7	1303
2022/7/13	1245	1211.3	1182.7	1271.7	1407
2022/7/14	1426	1317.8	1288.4	1378.1	1519
2022/7/15	1767	1433.1	1403.1	1492.8	1638
2022/7/16	1767	1557.7	1527.4	1615.8	1766
2022/7/17	1767	1692.6	1662.2	1748.3	1903
2022/7/18	1995	1838.6	1808.4	1890.8	2049
2022/7/19	2114	1996.4	1968.9	2046	2204
2022/7/20	2323	2167.2	2139.6	2209.4	2371
2022/7/21	2503	2351.8	2326.8	2387.1	2550
2022/7/22	2875	2551.5	2528.9	2578.6	2740
2022/7/23	2875	2767.4	2748	2786.5	2944
2022/7/24	2875	3000.8	2980	3019.1	3163
2022/7/25	3457	3253	3217.8	3275.9	3396
2022/7/26	3768	3525.7	3472.5	3555	3645
2022/7/27	4630	3820.3	3744.1	3855.4	3912
2022/7/28	4895	4138.7	4034.9	4180.3	4197
2022/7/29	5175	4482.5	4346.4	4531.8	4501
2022/7/30	5175	4853.8	4681.1	4913.4	4826

日期	觀察 累積病例數	貝氏 SIR 模式			SIR 模式
		預測 累積病例數	95% 信賴範圍		預測 累積個案數
2022/7/31	5175	5254.7	5041.7	5327.3	5174
2022/8/1	5792	5687.5	5427.4	5774.6	5466
2022/8/2	6308	6084.3	5796.5	6180.3	5760
2022/8/3	6599	6484.3	6171.6	6585.8	6062
2022/8/4	7084	6887.5	6556.6	6995.2	6372
2022/8/5	7490	7293.8	6951.5	7407.6	6691
2022/8/6	7491	7703.3	7352.4	7818.8	7018
2022/8/7	7491	8115.7	7763.5	8233	7355
2022/8/8	8902	8531.2	8182.7	8648.3	7702
2022/8/9	9461	8949.6	8611.6	9066	8058
2022/8/10	10361	9370.9	9047.6	9483.5	8423
2022/8/11	10727	9795.2	9496.3	9905.8	8798
2022/8/12	11131	10222	9951.6	10327.6	9183
2022/8/13	11131	10651.7	10413.1	10747	9578
2022/8/14	11131	11084	10881.8	11168.8	9985
2022/8/15	11844	11518.9	11359.2	11593.8	10404
2022/8/16	12636	11956.3	11837.8	12018.5	10834
2022/8/17	13450	12396.3	12314.2	12445.6	11276
2022/8/18	14049	12838.6	12775.6	12896.5	11729
2022/8/19	14049	13283.2	13219.4	13402.9	12193
2022/8/20	14049	13730.1	13658.4	13933	12670
2022/8/21	14049	14179.2	14085.8	14471.7	13162
2022/8/22	15357	14630.5	14516.5	15020.6	13668
2022/8/23	15832	15083.7	14943.5	15577.3	14187
2022/8/24	16514	15538.9	15373.9	16146.8	14721
2022/8/25	16837	15996	15808	16730.9	15268
2022/8/26	17336	16454.9	16231.9	17312.6	15830
2022/8/27	17336	16915.4	16659.7	17910.6	16407
2022/8/28	17336	17377.7	17087.2	18519.3	16999
2022/8/29	17986	17841.4	17511.9	19133.9	17608
2022/8/30	18298	18306.6	17940.3	19762.6	18233
2022/8/31	18879	18773.1	18361.8	20394.9	18876
2022/9/1	19355	19241	18791.5	21046.3	19236
2022/9/2	19852	19597.6	19172.1	21254.8	19575
2022/9/3	19852	19928.9	19540.7	21409.1	19902
2022/9/4	19852	20237.8	19888.4	21516.7	20216
2022/9/5	19852	20526.8	20219.1	21596.5	20520

日期	觀察 累積病例數	貝氏 SIR 模式			SIR 模式
		預測 累積病例數	95% 信賴範圍		預測 累積個案數
2022/9/6	20608	20797.9	20536.7	21660.8	20813
2022/9/7	21148	21052.7	20828.6	21714.2	21095
2022/9/8	21374	21292.6	21113.3	21781.1	21366
2022/9/9	21761	21519	21387.3	21871.9	21626
2022/9/10	21761	21732.8	21646.8	21967.1	21876
2022/9/11	21761	21934.8	21770.5	22106.9	22118
2022/9/12	21834	22126.1	21781.5	22247.1	22351
2022/9/13	22480	22307.2	21803.6	22438.5	22575
2022/9/14	22619	22478.7	21807.6	22647.5	22791
2022/9/15	22958	22641.4	21813	22853.9	22999
2022/9/16	23339	22795.6	21820.2	23052.5	23198
2022/9/17	23339	22941.9	21819	23235.6	23390
2022/9/18	23339	23080.8	21824.4	23419.3	23575
2022/9/19	23730	23212.6	21820.6	23585.8	23754
2022/9/20	24041	23337.7	21818.7	23747.6	23926
2022/9/21	24198	23456.5	21826.9	23911.8	24091
2022/9/22	24403	23569.4	21827.3	24061.7	24250
2022/9/23	24403	23676.6	21829.3	24208.1	24402
2022/9/9	21761	21519	21387.3	21871.9	21626
2022/9/10	21761	21732.8	21646.8	21967.1	21876
2022/9/11	21761	21934.8	21770.5	22106.9	22118
2022/9/12	21834	22126.1	21781.5	22247.1	22351
2022/9/13	22480	22307.2	21803.6	22438.5	22575
2022/9/14	22619	22478.7	21807.6	22647.5	22791
2022/9/15	22958	22641.4	21813	22853.9	22999
2022/9/16	23339	22795.6	21820.2	23052.5	23198
2022/9/17	23339	22941.9	21819	23235.6	23390
2022/9/18	23339	23080.8	21824.4	23419.3	23575
2022/9/19	23730	23212.6	21820.6	23585.8	23754
2022/9/20	24041	23337.7	21818.7	23747.6	23926
2022/9/21	24198	23456.5	21826.9	23911.8	24091
2022/9/22	24403	23569.4	21827.3	24061.7	24250
2022/9/23	24403	23676.6	21829.3	24208.1	24402
2022/9/24		23778.4	21813.6	24329.9	
2022/9/25		23875.2	21813.1	24459.4	
2022/9/26		23967	21813.7	24584.5	
2022/9/27		24054.4	21802.1	24690.6	

日期	觀察 累積病例數	貝氏 SIR 模式		SIR 模式
		預測 累積病例數	95% 信賴範圍	預測 累積個案數
2022/9/28		24137.4	21802.2	24803.2
2022/9/29		24216.2	21800.9	24909.3
2022/9/30		24291.2	21802.2	25012.1

(c) 西班牙猴痘的累積病例數

日期	觀察 累積病例數	貝氏 SIR 模式			SIR 模式
		預測 累積病例數	95% 信賴範圍		預測 累積個案數
2022/5/19	7	10.5	10.4758	10.5114	8.8
2022/5/20	30	14.3	14.2303	14.3042	10.8
2022/5/21	40	18.3	18.2872	18.4028	13.2
2022/5/22	40	22.8	22.6646	22.8257	15.8
2022/5/23	41	27.5	27.3974	27.6092	18.8
2022/5/24	45	32.6	32.506	32.7768	22.1
2022/5/25	53	38.2	38.022	38.3584	25.9
2022/5/26	78	44.2	43.9787	44.3912	30.2
2022/5/27	99	50.7	50.3905	50.8949	35.1
2022/5/28	99	57.7	57.3301	57.9349	40.7
2022/5/29	108	65.2	64.8154	65.5441	46.9
2022/5/30	116	73.4	72.9079	73.7746	54.1
2022/5/31	136	82.2	81.6215	82.6531	62.1
2022/6/1	136	91.7	91.0529	92.2739	71.2
2022/6/2	162	101.9	101.2	102.7	81.6
2022/6/3	181	113	112.2	113.9	93.2
2022/6/4	181	125	124	126	106.5
2022/6/5	181	138	136.8	139.1	121.5
2022/6/6	198	151.9	150.6	153.3	138.5
2022/6/7	225	167	165.5	168.6	157.8
2022/6/8	259	183.3	181.6	185.2	179.6
2022/6/9	259	200.9	198.9	203	204.3
2022/6/10	275	219.9	217.6	222.3	232.3
2022/6/11	275	240.5	237.8	243.1	264
2022/6/12	275	262.6	259.6	265.7	299.8
2022/6/13	275	286.6	283.1	290.1	340.5
2022/6/14	313	312.4	308.5	316.4	386.5
2022/6/15	313	340.3	335.8	344.8	438.7
2022/6/16	497	370.5	365.3	375.4	497.8
2022/6/17	498	403	397.1	408.6	538.5
2022/6/18	498	435.9	429.4	442	580.4
2022/6/19	498	470.4	463.3	477	623.8
2022/6/20	521	506.7	499.1	513.8	668.8
2022/6/21	521	544.9	536.7	552.5	715.5
2022/6/22	521	585.2	576.4	593.1	763.8
2022/6/23	736	627.4	618.1	635.9	813.8

日期	觀察 累積病例數	貝氏 SIR 模式		SIR 模式	
		預測 累積病例數	95% 信賴範圍	預測 累積個案數	
2022/6/24	736	671.9	662	680.8	865.6
2022/6/25	736	718.7	708.3	727.9	919.4
2022/6/26	736	767.9	757	777.6	975.2
2022/6/27	800	819.7	808.6	830.1	1032.9
2022/6/28	800	874.2	862.8	884.9	1092.5
2022/6/29	800	931.5	919.7	942.6	1154.4
2022/6/30	1196	991.7	979.6	1003.2	1218.6
2022/7/1	1196	1055.2	1043	1067.4	1285.1
2022/7/2	1196	1121.8	1109.4	1134.2	1354
2022/7/3	1196	1191.9	1179.5	1204.7	1425.2
2022/7/4	1258	1265.6	1253.5	1279	1498.9
2022/7/5	1258	1343.2	1330.6	1356.4	1575.5
2022/7/6	1258	1424.7	1411.9	1437.7	1655
2022/7/7	1258	1510.5	1497.9	1523.8	1737.2
2022/7/8	2034	1600.7	1587.9	1613.9	1822.3
2022/7/9	2034	1695.5	1682.9	1708.9	1910.1
2022/7/10	2034	1795.2	1782.7	1808.7	2001.4
2022/7/11	2034	1900	1886.9	1912.6	2096
2022/7/12	2447	2010.2	1998.2	2023.9	2194.2
2022/7/13	2447	2126	2113.4	2139	2295.8
2022/7/14	2447	2247.8	2234.6	2260.7	2400.8
2022/7/15	2835	2375.8	2362.7	2389.5	2509.5
2022/7/16	2835	2510.3	2496.8	2524.5	2622
2022/7/17	2835	2651.7	2637	2666.4	2711.7
2022/7/18	2835	2774.6	2760.3	2790.9	2799.8
2022/7/19	3125	2895.7	2880.2	2912	2887.9
2022/7/20	3125	3014.8	2998.1	3030.9	2975.9
2022/7/21	3125	3132	3115	3149	3063.9
2022/7/22	3126	3247.3	3230	3265.3	3151.9
2022/7/23	3126	3360.8	3342.7	3379	3239.8
2022/7/24	3126	3472.5	3453.6	3490.7	3327.7
2022/7/25	3126	3582.4	3562.8	3600.8	3415.6
2022/7/26	3738	3690.5	3670.7	3709.1	3503.4
2022/7/27	3738	3796.9	3777.1	3816	3591.1
2022/7/28	3738	3901.5	3881.8	3920.9	3678.8
2022/7/29	4299	4004.5	3984.5	4023.9	3766.5
2022/7/30	4300	4105.7	4085.4	4124.9	3854.1

日期	觀察 累積病例數	貝氏 SIR 模式		SIR 模式	
		預測 累積病例數	95% 信賴範圍	預測 累積個案數	
2022/7/31	4300	4205.4	4185.4	4224.8	3941.7
2022/8/1	4300	4303.4	4283.1	4322.4	4029.2
2022/9/9	6884	6887.5	6865.8	6909.5	6890.4
2022/9/10	6884	6905.3	6883.4	6927.3	6910.8
2022/9/11	6884	6921.2	6899.1	6944.4	6929.9
2022/9/12	6884	6935.6	6912.9	6960.4	6947.9
2022/9/13	6947	6948.5	6924.7	6975	6964.7
2022/9/14	6947	6960.1	6933.9	6987.3	6980.4
2022/9/15	6947	6970.5	6942.4	6999.2	6995.1
2022/9/16	7037	6979.9	6950.7	7010.9	7009
2022/9/17	7037	6988.3	6957.3	7021.3	7021.9
2022/9/18	7037	6995.9	6962.1	7029.8	7033.9
2022/9/19	7037	7002.8	6967.9	7039.4	7045.2
2022/9/20	7083	7008.9	6971.7	7046.6	7055.9
2022/9/21	7083	7014.4	6975.8	7054.1	7065.8
2022/9/22	7083	7019.4	6978.4	7060.1	7075
2022/9/23	7083	7023.9	6981.6	7066.4	7083.7
2022/9/9	6884	7027.9	6984.7	7072.5	6890.4
2022/9/10	6884	7031.6	6986.8	7077.7	6910.8
2022/9/11	6884	7034.8	6988.6	7082.3	6929.9
2022/9/12	6884	7037.8	6990.5	7086.9	6947.9
2022/9/13	6947	7040.4	6992	7091	6964.7
2022/9/14	6947	7042.8	6990.2	7091.4	6980.4
2022/9/15	6947	7045	6994.9	7098.4	6995.1
2022/9/16	7037	6887.5	6865.8	6909.5	7009
2022/9/17	7037	6905.3	6883.4	6927.3	7021.9
2022/9/18	7037	6921.2	6899.1	6944.4	7033.9
2022/9/19	7037	6935.6	6912.9	6960.4	7045.2
2022/9/20	7083	6948.5	6924.7	6975	7055.9
2022/9/21	7083	6960.1	6933.9	6987.3	7065.8
2022/9/22	7083	6970.5	6942.4	6999.2	7075
2022/9/23	7083	6979.9	6950.7	7010.9	7083.7
2022/9/24		6988.3	6957.3	7021.3	
2022/9/25		6995.9	6962.1	7029.8	
2022/9/26		7002.8	6967.9	7039.4	
2022/9/27		7008.9	6971.7	7046.6	
2022/9/28		7014.4	6975.8	7054.1	

日期	觀察 累積病例數	貝氏 SIR 模式		SIR 模式	
		預測 累積病例數	95% 信賴範圍	預測 累積個案數	
2022/9/29		7019.4	6978.4	7060.1	
2022/9/30		7023.9	6981.6	7066.4	

信賴範圍: credible interval

(d) 巴西猴痘的累積病例數

日期	觀察 累積病例數	貝氏 SIR 模式			SIR 模式
		預測累積 病例數	95% 信賴範圍		預測累積 個案數
2022/6/9	1	1.5	1.5	1.5	1.3
2022/6/10	1	2.1	2.1	2.1	1.6
2022/6/11	2	2.8	2.8	2.8	2.1
2022/6/12	3	3.5	3.5	3.6	2.5
2022/6/13	3	4.4	4.4	4.4	3.1
2022/6/14	5	5.4	5.3	5.4	3.8
2022/6/15	5	6.5	6.4	6.5	4.5
2022/6/16	6	7.7	7.7	7.8	5.5
2022/6/17	7	9.1	9	9.2	6.5
2022/6/18	7	10.7	10.6	10.8	7.8
2022/6/19	8	12.5	12.4	12.6	9.2
2022/6/20	8	14.6	14.4	14.7	10.9
2022/6/21	9	16.9	16.7	17	13
2022/6/22	11	19.5	19.3	19.7	15.3
2022/6/23	16	22.5	22.2	22.7	18.1
2022/6/24	17	25.8	25.6	26.1	21.3
2022/6/25	19	29.6	29.3	30	25.1
2022/6/26	20	34	33.6	34.4	29.5
2022/6/27	20	38.8	38.4	39.4	34.7
2022/6/28	21	44.4	43.8	45	40.8
2022/6/29	37	50.6	50	51.4	48
2022/6/30	49	57.7	56.9	58.6	56.4
2022/7/1	64	65.7	64.8	66.8	66.2
2022/7/2	76	74.8	73.7	76.1	77.7
2022/7/3	78	85.2	83.7	86.6	91.2
2022/7/4	80	96.8	95.2	98.5	107
2022/7/5	106	110	108.1	112.1	125.5
2022/7/6	142	124.9	122.6	127.4	147.2
2022/7/7	172	141.9	139.1	144.8	172.7
2022/7/8	204	161	157.8	164.5	191.9
2022/7/9	218	179.8	176.2	183.7	212.7
2022/7/10	218	200	195.9	204.3	235
2022/7/11	228	221.6	217.1	226.3	259
2022/7/12	266	244.8	239.8	249.9	284.7
2022/7/13	308	269.7	264.2	275.2	312.3
2022/7/14	347	296.4	290.6	302.5	342

日期	觀察 累積病例數	貝氏 SIR 模式			SIR 模式
		預測累積 病例數	95% 信賴範圍		預測累積 個案數
2022/7/15	347	325.2	318.7	331.4	373.7
2022/7/16	347	355.8	349	362.6	407.9
2022/7/17	347	388.8	381.6	396	444.6
2022/7/18	347	424.2	416.5	431.8	483.8
2022/7/19	448	462.1	454.1	470.2	526
2022/7/20	591	502.8	494.4	511.4	571.3
2022/7/21	604	546.5	537.7	555.5	619.7
2022/7/22	694	593.4	584.2	602.8	671.9
2022/7/23	694	643.6	633.7	653	727.9
2022/7/24	694	697.6	687.5	707.6	787.8
2022/7/25	809	755.4	744.5	765.2	852.2
2022/7/26	865	817.4	806.3	827.4	921.4
2022/7/27	977	884	873.5	895.2	995.4
2022/7/28	1066	955.3	945.2	967	1075
2022/7/29	1259	1031.9	1021.5	1043.7	1160.5
2022/7/30	1343	1113.9	1103.6	1125.9	1251.8
2022/7/31	1370	1202	1190.4	1212.7	1350.1
2022/8/1	1475	1296.4	1285.5	1307.6	1455.8
2022/8/2	1603	1397.6	1386	1408.4	1568.6
2022/8/3	1721	1506.1	1495	1517.7	1689.9
2022/8/4	1860	1622.5	1611.4	1634.2	1820.3
2022/8/5	2004	1747.2	1735.5	1759	1959.9
2022/8/6	2108	1881	1868.3	1893.1	2109.7
2022/8/7	2131	2024.4	2011.8	2038.2	2214.2
2022/8/8	2293	2147.6	2134.5	2162.1	2320.1
2022/8/9	2415	2270.4	2255.7	2284.6	2426.9
2022/8/10	2458	2392.7	2377.2	2407.5	2534.8
2022/8/11	2458	2514.5	2498.8	2530.5	2643.6
2022/8/12	2746	2635.9	2619.3	2652.2	2753.5
2022/8/13	2848	2756.8	2739.5	2773.6	2864.3
2022/8/14	2893	2877.2	2859	2893.9	2976.2
2022/8/15	2985	2997.2	2979	3014.9	3089.1
2022/8/16	3183	3116.7	3097.7	3134.5	3203
2022/8/17	3359	3235.7	3216.5	3254	3317.9
2022/8/18	3450	3354.2	3335.6	3373.6	3433.8
2022/8/19	3655	3472.2	3453.4	3491.8	3550.8
2022/8/20	3755	3589.8	3570.6	3609.3	3668.7

日期	觀察 累積病例數	貝氏 SIR 模式			SIR 模式
		預測累積 病例數	95% 信賴範圍		預測累積 個案數
2022/8/21	3787	3706.8	3687.4	3726.4	3787.7
2022/8/22	3896	3823.4	3804.3	3843.3	3907.7
2022/8/23	3984	3939.4	3919.5	3958.7	4028.9
2022/8/24	4144	4054.9	4035.2	4074.2	4151.2
2022/8/25	4216	4170	4151.2	4190.1	4274.6
2022/8/26	4472	4284.5	4264.7	4303.4	4399.1
2022/8/27	4472	4398.5	4379.5	4417.9	4524.6
2022/8/28	4472	4512	4493.2	4531.1	4651.3
2022/8/29	4692	4625	4606.8	4644.4	4779
2022/8/30	4876	4737.5	4719.1	4756.7	4907.9
2022/8/31	5037	4849.5	4830.9	4868.2	5037.8
2022/9/1	5197	4960.9	4942.2	4979.3	5150.4
2022/9/2	5197	5071.8	5053.3	5090.4	5259.4
2022/9/3	5197	5182.2	5162.9	5200	5367.4
2022/9/4	5409	5292.1	5273.1	5310	5474.2
2022/9/5	5525	5401.4	5382.6	5419.3	5579.9
2022/9/6	5692	5510.2	5491.3	5528.6	5684.4
2022/9/7	5726	5618.5	5599.2	5637.1	5787.9
2022/9/8	5852	5726.3	5705.6	5744.6	5890.2
2022/9/9	5971	5833.5	5812.3	5852.5	5991.4
2022/9/10	6014	5940.1	5919.1	5960.9	6091.6
2022/9/11	6032	6046.3	6025	6068.4	6190.7
2022/9/12	6129	6151.9	6129.8	6175	6288.7
2022/9/13	6246	6256.9	6232.1	6279.1	6385.8
2022/9/14	6448	6361.5	6336.1	6385.4	6481.9
2022/9/15	6649	6465.4	6439.5	6491.8	6576.9
2022/9/16	6806	6568.9	6540.8	6596.2	6670.9
2022/9/17	6867	6671.7	6642.9	6701.6	6763.9
2022/9/18	6867	6774.1	6742.5	6804.9	6855.9
2022/9/19	7018	6875.9	6843	6908.8	6946.9
2022/9/20	7115	6977.1	6942.5	7012.5	7036.9
2022/9/21	7205	7077.8	7040.5	7114.6	7125.8
2022/9/22	7300	7178	7138.7	7217.2	7213.9
2022/9/23	7300	7277.6	7236.2	7318.8	7301
2022/9/24		7376.7	7332.5	7419.5	
2022/9/25		7475.2	7428.2	7520.2	
2022/9/26		7573.1	7523.4	7620.6	

日期	觀察 累積病例數	貝氏 SIR 模式		SIR 模式
		預測累積 病例數	95% 信賴範圍	預測累積 個案數
2022/9/27		7670.5	7617.7	7719.9
2022/9/28		7767.4	7712.1	7820.1
2022/9/29		7863.7	7806	7919.2
2022/9/30		7959.5	7899.1	8017.8

(e) 英國猴痘的累積病例數

日期	觀察 累積病例數	貝氏 SIR 模式			SIR 模式
		預測 累積病例數	95% 信賴範圍		預測 累積個案數
2022/5/6	1	1			
2022/5/7	1	1.6	1.6	1.6	1.3
2022/5/8	1	2.2	2.2	2.3	1.7
2022/5/9	1	3	3	3	2.1
2022/5/10	1	3.9	3.9	3.9	2.6
2022/5/11	1	4.9	4.8	4.9	3.2
2022/5/12	2	6	6	6	4
2022/5/13	3	7.3	7.3	7.3	4.8
2022/5/14	3	8.8	8.7	8.8	5.8
2022/5/15	7	10.5	10.4	10.6	7
2022/5/16	7	12.4	12.4	12.5	8.5
2022/5/17	7	14.7	14.6	14.8	10.2
2022/5/18	9	17.2	17.1	17.3	12.2
2022/5/19	9	20.1	20	20.3	14.5
2022/5/20	20	23.5	23.3	23.7	17.3
2022/5/21	20	27.3	27	27.5	20.6
2022/5/22	20	31.7	31.4	32	24.6
2022/5/23	57	36.6	36.3	37	29.2
2022/5/24	71	42.4	41.9	42.8	34.7
2022/5/25	78	48.9	48.3	49.5	41.2
2022/5/26	106	56.4	55.7	57.1	48.9
2022/5/27	106	64.9	64.1	65.7	58
2022/5/28	106	74.7	73.7	75.7	68.8
2022/5/29	106	85.9	84.6	87.1	81.6
2022/5/30	179	98.7	97.2	100.1	96.8
2022/5/31	190	113.3	111.5	115	114.7
2022/6/1	196	130.1	127.8	132.1	135.9
2022/6/2	207	149.3	146.7	151.7	161
2022/6/3	226	171.2	168	174.1	190.7
2022/6/4	226	196.3	192.5	199.8	226
2022/6/5	226	224.9	220.4	229.1	246.8
2022/6/6	302	250	245.2	254.7	268.5
2022/6/7	321	275.7	270.3	280.8	291.1
2022/6/8	321	302.2	296.4	307.8	314.6
2022/6/9	366	329.5	323.2	335.5	338.8
2022/6/10	366	357.5	350.9	364	364

日期	觀察 累積病例數	貝氏 SIR 模式		SIR 模式	
		預測 累積病例數	95% 信賴範圍	預測 累積個案數	
2022/6/11	366	386.4	379.4	393.2	390.1
2022/6/12	470	416.1	408.8	423.3	417.3
2022/6/13	470	446.7	439	454.2	445.4
2022/6/14	524	478.2	470	485.9	474.6
2022/6/15	524	510.5	502.1	518.5	504.8
2022/6/16	574	543.8	535.5	552.5	536.2
2022/6/17	574	578.1	569.5	586.9	568.9
2022/6/18	574	613.4	604.5	622.3	602.7
2022/6/19	574	649.6	640.5	658.6	637.7
2022/6/20	793	687	677.9	696.1	674
2022/6/21	793	725.4	716.1	734.5	711.7
2022/6/22	793	764.9	755.6	774	750.9
2022/6/23	910	805.5	796.1	814.7	791.6
2022/6/24	910	847.3	837.9	856.5	833.6
2022/6/25	910	890.3	881.6	900.2	877.2
2022/6/26	1076	934.6	925.9	944.4	922.5
2022/6/27	1076	980.1	971.5	989.9	969.6
2022/6/28	1076	1027	1018.2	1036.5	1018.4
2022/6/29	1076	1075.2	1066.2	1084.4	1069
2022/6/30	1235	1124.7	1116	1134.2	1121.3
2022/7/1	1235	1175.7	1166.4	1184.8	1175.6
2022/7/2	1235	1228.1	1218.1	1237	1232
2022/7/3	1235	1282	1272	1291.3	1290.4
2022/7/4	1351	1337.5	1327.4	1347.6	1351.4
2022/7/5	1351	1394.5	1384.2	1405.4	1395.5
2022/7/6	1351	1446.6	1435.9	1457.9	1440.5
2022/7/7	1552	1497.9	1486.8	1509.7	1485.2
2022/7/8	1552	1548.5	1537	1560.7	1529.8
2022/7/9	1552	1598.5	1586.3	1610.8	1574.2
2022/7/10	1552	1647.8	1635.8	1661	1618.3
2022/7/11	1735	1696.4	1683.8	1709.8	1662.3
2022/7/12	1735	1744.4	1731	1757.6	1706.1
2022/7/13	1735	1791.8	1778.3	1805.3	1749.7
2022/7/14	1856	1838.5	1824.9	1852.4	1793
2022/7/15	1856	1884.6	1870.7	1898.6	1836.2
2022/7/16	1856	1930.1	1916	1944.2	1879.3
2022/7/17	1856	1975	1960.8	1989.4	1922.1

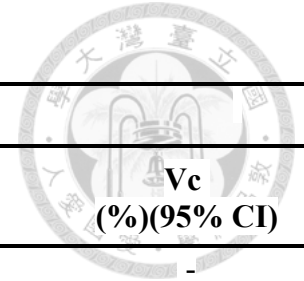
日期	觀察 累積病例數	貝氏 SIR 模式			SIR 模式
		預測 累積病例數	95% 信賴範圍	預測 累積個案數	
2022/7/18	2137	2019.2	2005	2033.7	1964.7
2022/7/19	2137	2062.9	2048.5	2077.2	2007.1
2022/7/20	2137	2106	2091.4	2120.2	2049.3
2022/7/21	2208	2148.5	2134.3	2163.2	2091.4
2022/7/22	2208	2190.4	2176.5	2205.4	2133.2
2022/7/23	2208	2231.8	2218.1	2246.8	2174.9
2022/7/24	2208	2272.6	2258.8	2287.3	2216.3
2022/7/25	2497	2312.8	2299.2	2327.7	2257.6
2022/7/26	2497	2352.5	2338.9	2367.2	2298.7
2022/7/27	2497	2391.7	2378	2405.9	2339.7
2022/7/28	2546	2430.3	2417	2444.7	2380.4
2022/7/29	2546	2468.4	2455.2	2482.6	2420.9
2022/7/30	2546	2506	2492.5	2519.5	2461.3
2022/7/31	2546	2543.1	2530.3	2557.1	2501.5
2022/8/1	2759	2579.6	2566	2592.5	2541.5
2022/8/2	2759	2615.7	2602.4	2628.6	2581.3
2022/8/3	2759	2651.3	2638.8	2664.9	2620.9
2022/8/4	2859	2686.4	2673.2	2699.2	2660.4
2022/8/5	2859	2721	2707.9	2733.6	2699.7
2022/8/6	2859	2755.2	2741.9	2767.6	2738.7
2022/8/7	2859	2788.8	2775.6	2801.5	2777.6
2022/8/8	3017	2822	2808.7	2834.7	2816.4
2022/8/9	3017	2854.7	2841.1	2867.3	2854.9
2022/8/10	3017	2887	2873	2900	2893.3
2022/8/11	3017	2918.8	2904.3	2932.1	2931.5
2022/8/12	3017	2950.2	2934.9	2963.6	2969.5
2022/8/13	3017	2981.2	2965.7	2995.2	3007.4
2022/8/14	3017	3011.8	2996.1	3026.4	3045.1
2022/8/15	3195	3041.9	3025.5	3056.9	3082.6
2022/8/16	3195	3071.6	3054.5	3087.1	3119.9
2022/8/17	3195	3100.9	3082.3	3115.9	3157.1
2022/8/18	3195	3129.8	3111.7	3146.8	3194.1
2022/8/19	3195	3158.3	3138.3	3174.7	3230.9
2022/8/20	3195	3186.4	3165.9	3203.6	3267.5
2022/8/21	3195	3214.1	3192.3	3231.8	3304
2022/8/22	3340	3241.4	3217.8	3258.7	3340.6
2022/8/23	3340	3268.3	3244.2	3286.9	3357

日期	觀察 累積病例數	貝氏 SIR 模式			SIR 模式
		預測 累積病例數	95% 信賴範圍	預測 累積個案數	
2022/8/24	3340	3294.9	3268.7	3313.4	3373.1
2022/8/25	3340	3321.1	3294.3	3340.8	3388.1
2022/8/26	3340	3346.9	3318.5	3367	3402.3
2022/8/27	3340	3372.4	3342.6	3393.1	3415.7
2022/8/28	3340	3397.5	3366.5	3419	3428.3
2022/8/29	3413	3422.2	3392.1	3446.6	3440
2022/8/30	3413	3446.7	3414.2	3470.8	3451
2022/8/31	3413	3470.7	3437.9	3496.5	3461.4
2022/9/1	3413	3494.5	3460.5	3521.5	3471.2
2022/9/2	3413	3504.1	3472.8	3526.6	3480.3
2022/9/3	3413	3511.9	3485.6	3532.2	3488.9
2022/9/4	3413	3518.3	3496.6	3537.1	3497
2022/9/5	3484	3523.4	3504	3540.3	3504.6
2022/9/6	3484	3527.6	3509.7	3543.8	3511.7
2022/9/7	3484	3531	3514.8	3548.8	3518.4
2022/9/8	3484	3533.8	3516.9	3552.4	3524.7
2022/9/9	3484	3536.1	3518.3	3556	3530.6
2022/9/10	3484	3538	3518	3558.5	3536.2
2022/9/11	3484	3539.6	3519.9	3563.8	3541.4
2022/9/12	3552	3540.9	3516.2	3563	3546.3
2022/9/13	3552	3542	3517.8	3567.6	3550.9
2022/9/14	3552	3542.9	3517	3569.4	3555.2
2022/9/15	3552	3543.7	3517.2	3572.1	3559.2
2022/9/16	3552	3544.3	3516.9	3574.1	3563
2022/9/17	3552	3544.9	3517.7	3576.9	3566.6
2022/9/18	3552	3545.3	3517.9	3578.8	3570
2022/9/19	3552	3545.7	3517.3	3579.8	3573.1
2022/9/20	3585	3546	3518	3581.9	3576.1
2022/9/21	3585	3546.3	3518.1	3583.1	3578.9
2022/9/22	3585	3546.5	3518.5	3584.5	3581.5
2022/9/23	3585	3546.7	3518.5	3585.5	3583.9
2022/9/24		3546.9	3518.2	3586.1	
2022/9/25		3547.1	3518.2	3586.9	
2022/9/26		3547.2	3517.4	3586.7	
2022/9/27		3547.3	3517.4	3587.3	
2022/9/28		3547.4	3517.4	3587.7	
2022/9/29		3547.5	3517.4	3588.2	

日期	觀察 累積病例數	貝氏 SIR 模式		SIR 模式
		預測 累積病例數	95% 信賴範圍	預測 累積個案數
2022/9/30		3547.5	3517.1	3588.2

信賴範圍: credible interval

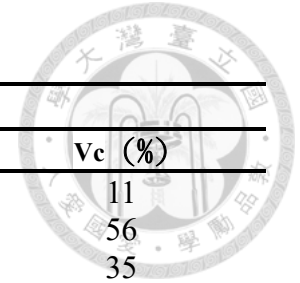
表二、使用貝氏 SIR 模型估計猴痘爆發相關參數的結果



區域	個案總數	期間	貝氏 SIR 模型估計			
			β (95% CI)	α (95% CI); α 倒數 (95% CI)	R0/ Re (95% CI)	Vc (%) (95% CI)
全球	65,215	January 31 ~ April 30	0.374 (0.368-0.384)	0.373 (0.373-0.374);	1.001 (0.986-1.150)	-
		May 1 ~ May 31	0.545 (0.511-0.563)		1.459 (1.370-1.507)	31.4 (27.0-33.6)
		June 1 ~ July 31	0.420 (0.419-0.421)		1.125 (1.123-1.127)	11.1 (10.9-11.3)
		August 1 ~ September 23	0.383 (0.383-0.384)	2.678 (2.677-2.680)	1.027 (1.026-1.028)	2.6 (2.5-2.7)
美國	24,403	May 17 ~ June 30	0.583 (0.581-0.589)	0.487 (0.485-0.490);	1.198 (1.197-1.201)	16.5 (16.4-16.7)
		July 1 ~ July 30	0.567 (0.563-0.569)		1.164 (1.149-1.169)	14.1 (13.0-14.5)
		July 31 ~ August 31	0.499 (0.493-0.516)		1.024 (1.016-1.052)	2.3 (1.6-4.9)
		September 1 ~ September 23	0.407 (0.192-0.452)	2.054 (2.039-2.061)	0.837 (-0.391-0.929)	-
西班牙	7,083	May 18 ~ June 16	0.480 (0.478-0.483)	0.403 (0.400-0.405);	1.191(1.189-1.194)	16.0 (15.9-16.2)
		June 17 ~ July 16	0.454 (0.451-0.457)		1.126 (1.124-1.129)	11.2 (11.0-11.4)
		July 17 ~ August 31	0.389 (0.386-0.391)		0.963 (0.961-0.966)	-
		September 1 ~ September 23	0.298 (0.278-0.316)	2.479 (2.467-2.498)	0.739 (0.690-0.784)	-
巴西	7,300	June 8 ~ July 7	0.489 (0.487-0.492)	0.365 (0.363-0.368);	1.341 (1.337-1.345)	25.4 (25.2-25.6)
		July 8 ~ August 6	0.435 (0.433-0.439)		1.193 (1.189-1.197)	16.2 (15.9-14.4)
		August 7 ~ September 23	0.362 (0.359-0.365)	2.740 (2.717-2.758)	0.992 (0.990-0.994)	-
英國	3,585	June 8 ~ July 7	0.542 (0.539-0.545)	0.408 (0.405-0.411);	1.330 (1.326-1.334)	24.8 (24.7-25.0)
		July 8 ~ August 6	0.437 (0.433-0.440)		1.071 (1.067-1.074)	6.6 (6.3-6.9)
		August 7 ~ August 31	0.395 (0.392-0.398)		0.969 (0.966-0.972)	-
		September 1 ~ September 23	0.181 (0.115-0.280)	2.453 (2.436-2.472)	0.443 (0.284-0.687)	-

R0: 基本再生數; Re:有效再生數; SIR 模型: Susceptible-Infected-Recovered model.;

CI: credible interval 信賴範圍; Vc: 為阻止傳染病傳播的最小疫苗涵蓋率



表三、使用 SIR 模型估計猴痘爆發相關參數的結果

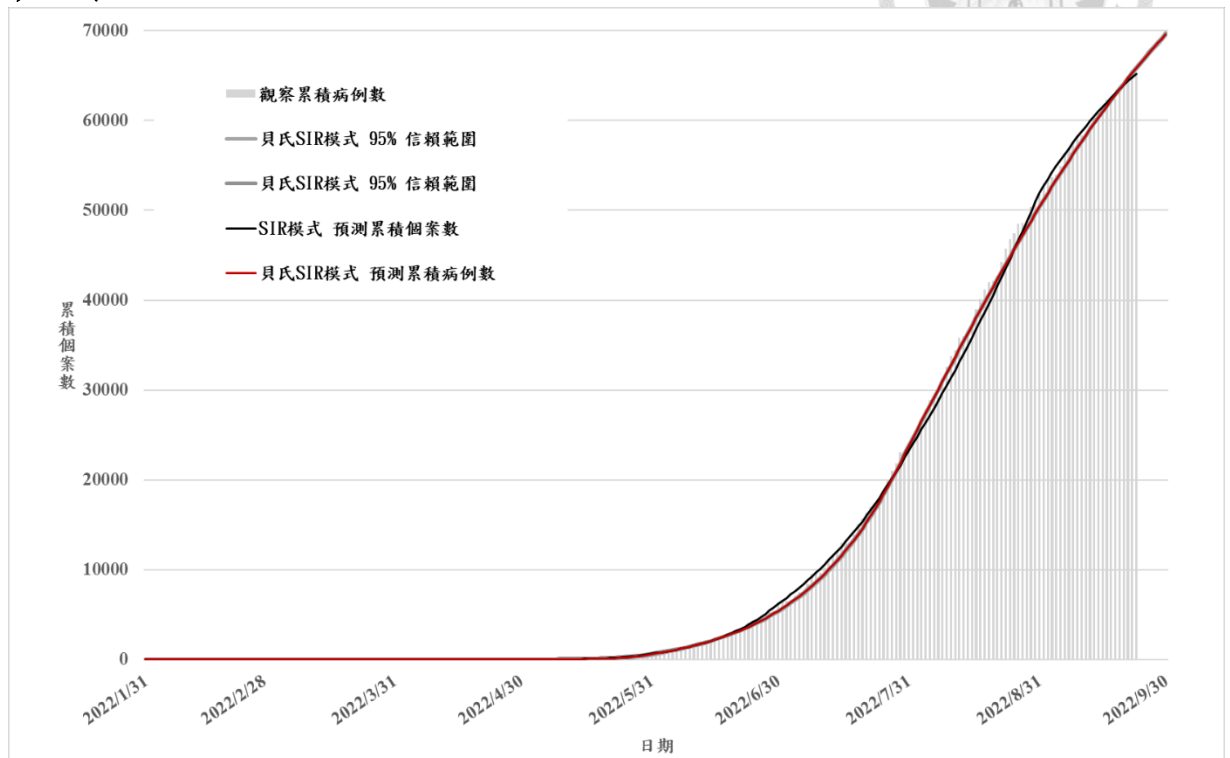
區域	個案總數	期間	SIR 模型估計		
			β	R_0/R_e	Vc (%)
全球	65,215	January 31 ~ April 30	0.132	1.119	11
		May 1 ~ May 31	0.265	2.251	56
		June 1 ~ June 30	0.180	1.532	35
		July 1 ~ July 31	0.149	1.271	21
		August 1 ~ August 31	0.136	1.153	13
		September 1 ~ September 23	0.096	0.817	-
美國	24,403	May 18 ~ June 30	0.245	2.086	52
		July 1 ~ July 30	0.184	1.568	36
		August 1 ~ August 31	0.145	1.229	19
		September 1 ~ September 23	0.080	0.677	-
西班牙	7,083	May 18 ~ June 16	0.242	2.057	51
		June 17 ~ July 16	0.15318	1.302	23
		July 17 ~ August 31	0.11767	1.000	-
		September 1 ~ September 23	0.0523	0.445	-
巴西	7,300	June 8 ~ July 7	0.276	2.346	57
		July 8 ~ August 6	0.1882	1.600	38
		August 7 ~ August 31	0.1271	1.080	7
		September 1 ~ September 23	0.1077	0.915	-
英國	3,585	June 8 ~ July 7	0.286	2.432	59%
		July 8 ~ August 6	0.154	1.312	24%
		August 7 ~ August 31	0.113	0.964	-
		September 1 ~ September 23	0.055	0.470	-

R_0 : 基礎再生術; R_e : 有效再生數; SIR 模型: *Susceptible-Infected-Recovered* model.

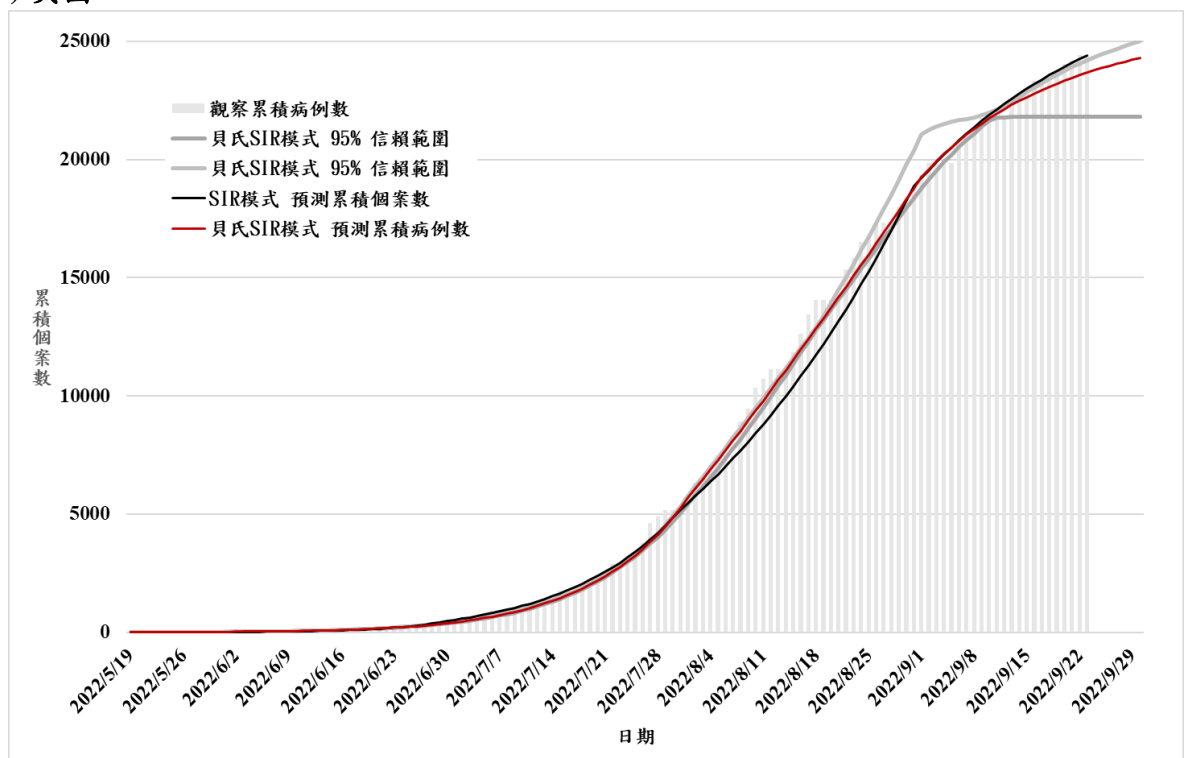
Vc: 為阻止傳染病傳播的最小疫苗涵蓋率

圖十二、全球和不同國家的累積猴痘病例、貝氏 SIR、傳統 SIR 預測的累積病例

(a) 全球

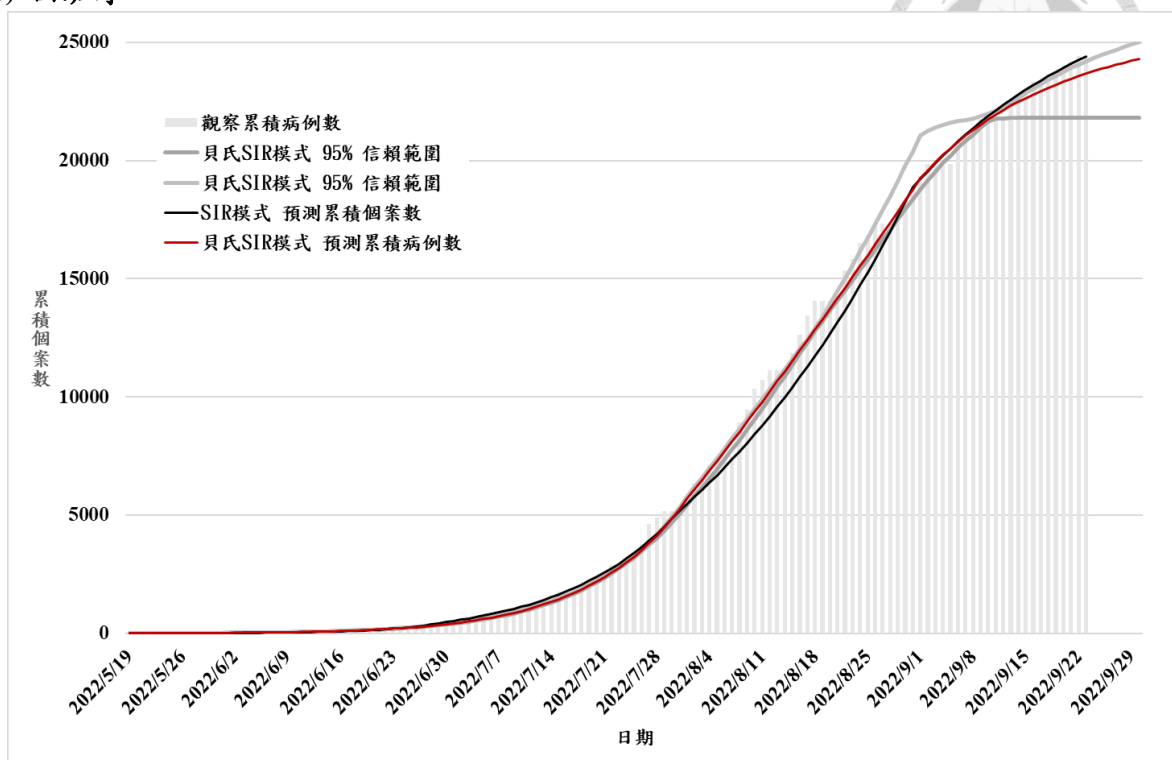


(b) 美國

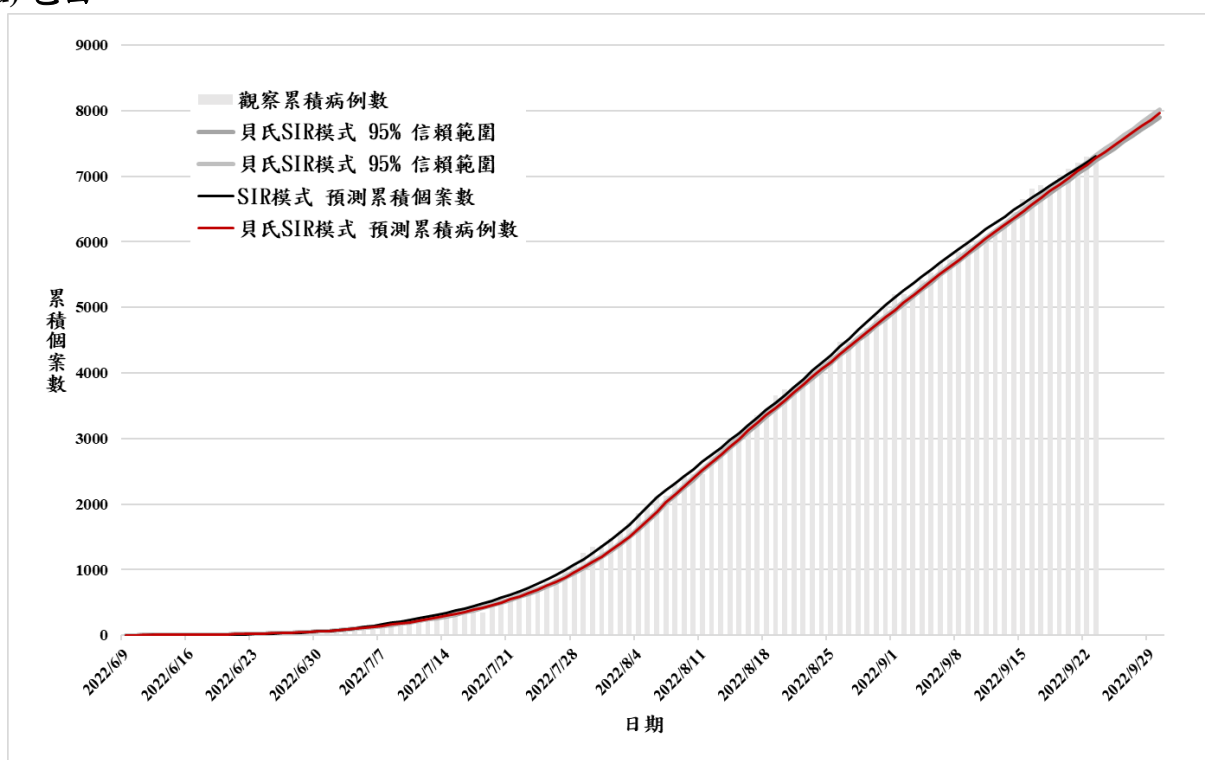




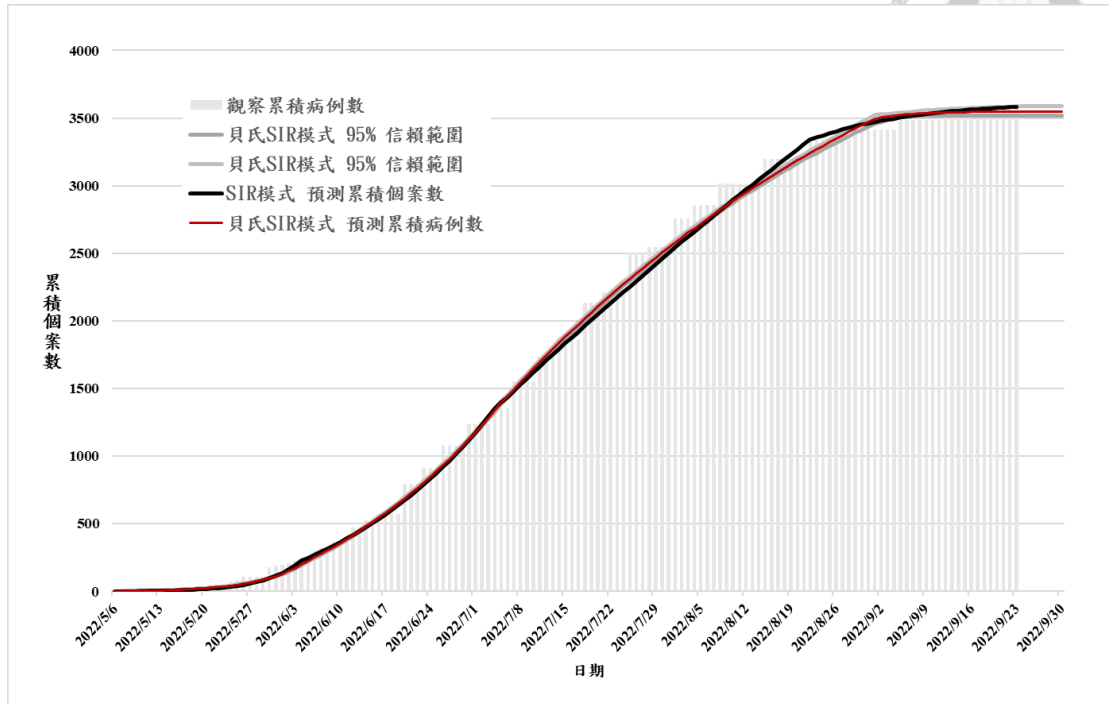
(c) 西班牙



(d) 巴西



(e) 英國





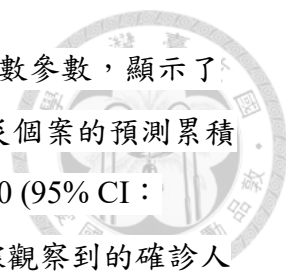
5.2 新冠肺炎基礎傳播再生數

採用貝氏 SEIR 模型評估隔離措施的效應與新冠肺炎傳播的情況，貝氏 SEIR 模型中的重要假設如下：

- (1) 只有最後可以被檢測出來的病例，會進入 E 狀態；在 E 狀態之後全部成為可被檢測病例 (I+R)；
- (2) E 狀態為檢測不到的感染病例。因此，可觀察的病例（也就是可檢測病例）的數量是 I 和 R 中的總人數。預估的最後的病例總數，包括無法檢測和可檢測的病例，是本模型中 E、I 和 R 隔間中的總人數；
- (3) 本研究假設有症狀和無症狀病例之間的傳播概率相似。
- (4) 雖然部分船員和旅客分批離開郵輪，但是離開後，沒有與其他人接觸，故仍被認為是封閉空間的人群。

通過求解貝氏 SEIR 模型的非線性常微分方程，可以估計相關參數與預估的最後確診總人數。此外，本研究將介入措施成功的時間定義為 S 中的成員不再進展到 E 的時間。因此，估計成功介入措施的最短時間（沒有 S 中成員進入到 E）是最終觀察到的病例數，進入預測總病例數 (E+I+R) 的 95% 信賴區間內的時刻。我們可以指定 S+E 常態分佈， $Normal(s_t + e_t, 100)$ ；I+R 為卜瓦松分佈， $Poisson(i_t + r_t)$ 。同時給定 σ 和 α 為 $\text{Gamma}(53, 278)$ 和 $\text{Gamma}(24, 168)$ 的事前訊息(prior information) (Guan et al., 2020)，以符合從暴露到感染和從感染到恢復的平均持續時間為 5.25 (95% CI: 4-7) 和 7 (95% CI：分別為 5-12) 天。SEIR 模型指向性無循環圖如圖一所示，以描繪傳染性疾病感染相關的每日人群情況。此時以 $s_0=3710$ 、 $e_0=0$ 、 $i_0=1$ 、 $r_0=0$ 指定的初始值，進行貝氏馬可夫鏈蒙地卡羅估計。

截至 2 月 28 日為止，鑽石公主號遊輪的新冠肺炎相關疫情病例總數為 761 例。應用貝氏 SEIR 模型來估計鑽石公主遊輪上新冠肺炎疫情爆發的傳播係數(β) 和 基本再生數(R_0)，其結果分別為 0.79/天 (95% CI:0.64-0.97) 與 5.70 (95% CI:4.23-7.79)。新冠肺炎累積個案與模型預測累積曲線如



圖十四。基於 2 月 19 日之前的數據，模型估計的基本再生數參數，顯示了在沒有介入措施控制的鑽石公主號遊輪疫情的情況下，新冠肺炎個案的預測累積曲線如圖十。與沒有介入措施的情況，其可能確診人數為 2079.0 (95% CI : 1901.1-2250.5) 相比(圖十五、表四)，檢疫和隔離的有效性，根據觀察到的確診人數和預期之間的相對風險 0.63 (95% CI : 0.60-0.66) 的估計，受感染的乘客為減少 37% (95% CI : 34-40%)。鑽石公主號遊輪疫情介入措施成功的時間，推測可能為 2 月 19 日。

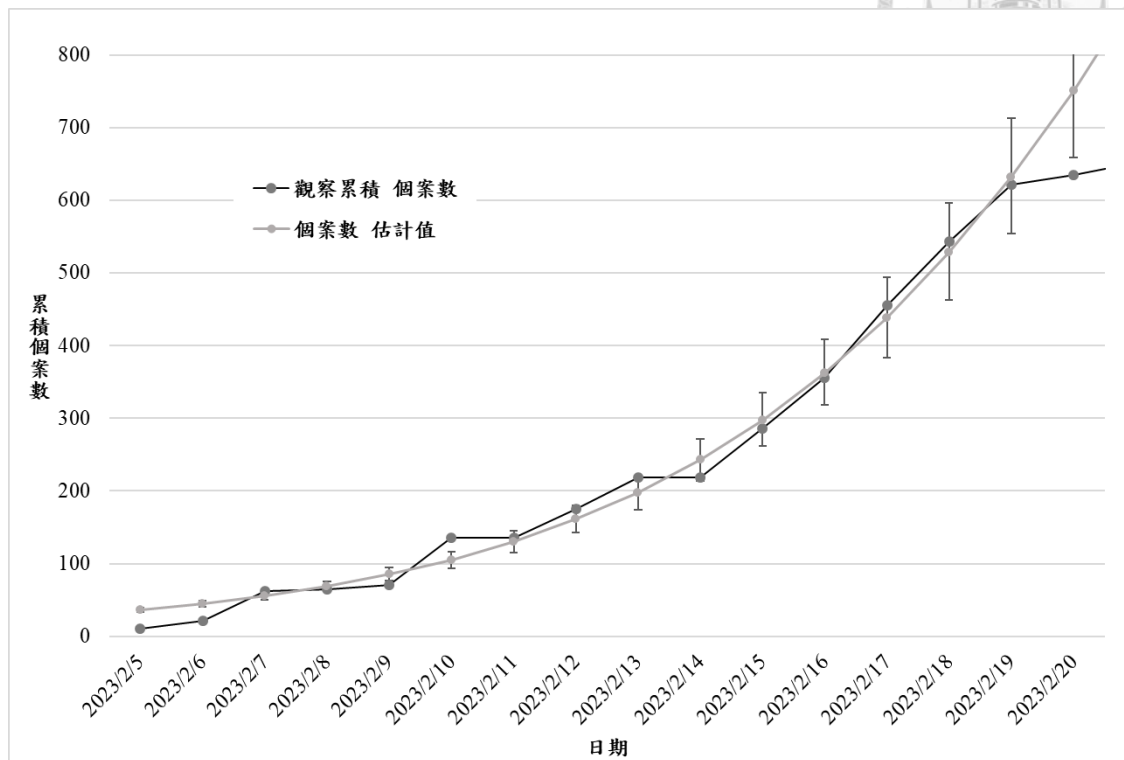
已經暴露但未確認為感染病例，在疏散期間會與其他易感者混在一起，由模型預期在隔離期間會有額外 126 例確診病例。如果能在 2 月 14 日實施完全介入措施，病例總數將從 761 例減少到 403 例，因此產生 53% 的有效性 (95% CI : 44-62%) 如表四。

表四、觀察累計病例數與貝氏 SEIR 模型模擬與預測病例數

日期	觀察累積 個案數	個案數 估計值	95% CI		介入措施下 個案數估計值	95% CI	
5-Feb	11	35.9	32.5	39	35.9	32.4	39.1
6-Feb	21	44.6	40.2	48.6	44.6	40.4	49
7-Feb	62	55.4	50	60.8	55.4	49.7	60.8
8-Feb	65	68.8	61.8	75.6	68.8	61.6	75.8
9-Feb	71	85.3	76.5	94.3	85.3	76.3	94.6
10-Feb	136	105.5	94.3	117.2	105.6	94.4	117.9
11-Feb	136	130.4	116	145.2	130.5	116.5	146.6
12-Feb	175	160.9	142	179	160.9	142.5	180.7
13-Feb	219	198	174.8	221.5	198	175.6	223.9
14-Feb	219	242.9	213.8	272.6	235.2	205.9	264.5
15-Feb	286	297	258.7	332.1	266	232.9	299.9
16-Feb	356	361.7	314.9	405.4	291.5	253.5	328.1
17-Feb	455	438.2	383	493.6	312.6	271.7	353.1
18-Feb	543	527.9	459.9	593	330.1	288.4	377
19-Feb	622	631.9	551	709.9	344.6	297.8	392.8
20-Feb	635	750.5	655.6	841.9	356.7	304.9	406
21-Feb	651	884	776.4	991.2	366.7	313	420.1
22-Feb	659	1031.5	913.7	1157.1	375.2	319.9	433.3
23-Feb	718	1191.5	1059.4	1329.8	382	323.7	442.8
24-Feb	722	1361.7	1218.8	1514.8	387.8	326.5	450.5
25-Feb	740	1539.1	1380	1696.8	392.6	330.1	458.6
26-Feb	754	1720.3	1555.4	1889.1	396.6	330.5	462.7
27-Feb	754	1901.4	1726	2070.3	400	331.9	467.4
28-Feb	761	2079	1901.1	2250.5	402.8	334.3	473.7
Feb-29	-	2250	2073	2422.1			
1-Mar	-	2411.8	2239	2583			
2-Mar	-	2562.4	2390.8	2726.9			
3-Mar	-	2700.8	2539.6	2864.9			
4-Mar	-	2826.4	2667.6	2980.5			
5-Mar	-	2939.2	2790.4	3089.2			
6-Mar	-	3039.5	2898.2	3180.4			
7-Mar	-	3128.1	2995.2	3261.1			

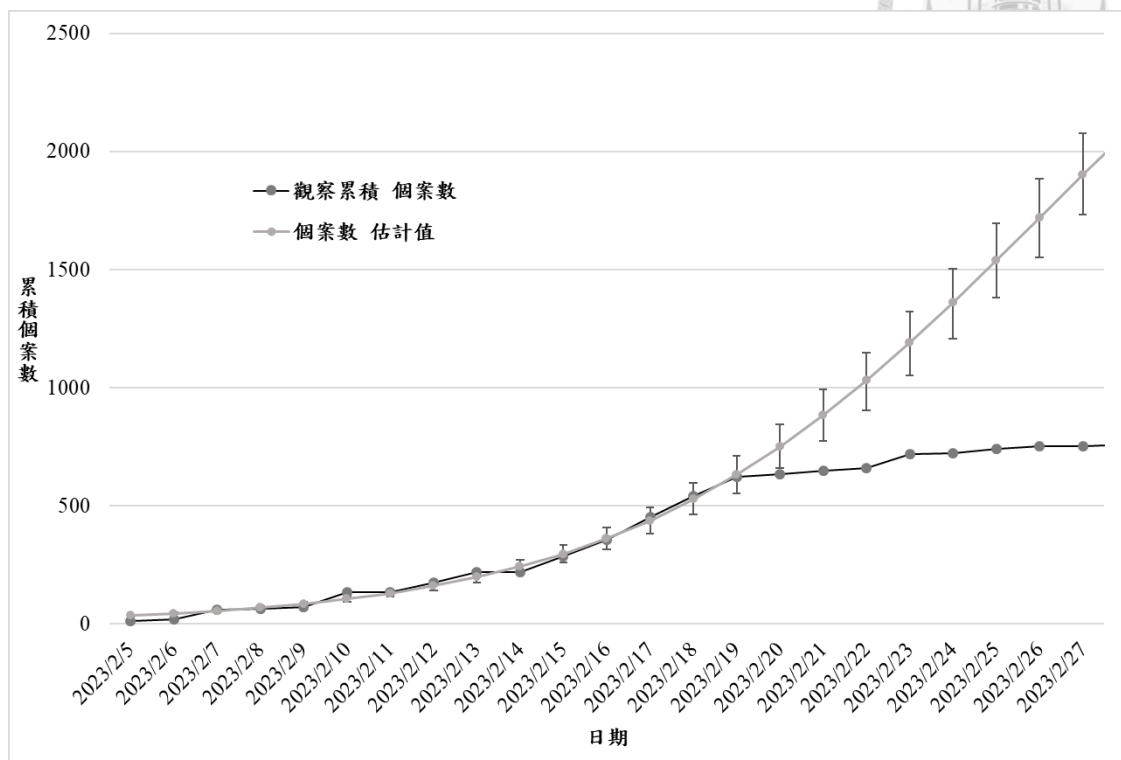
* 觀察累積個案數包含指標個案數、在日本境內或境外確診

圖十三、鑽石公主遊輪上新冠肺炎觀察病例與貝氏 SEIR 模型預測個案數

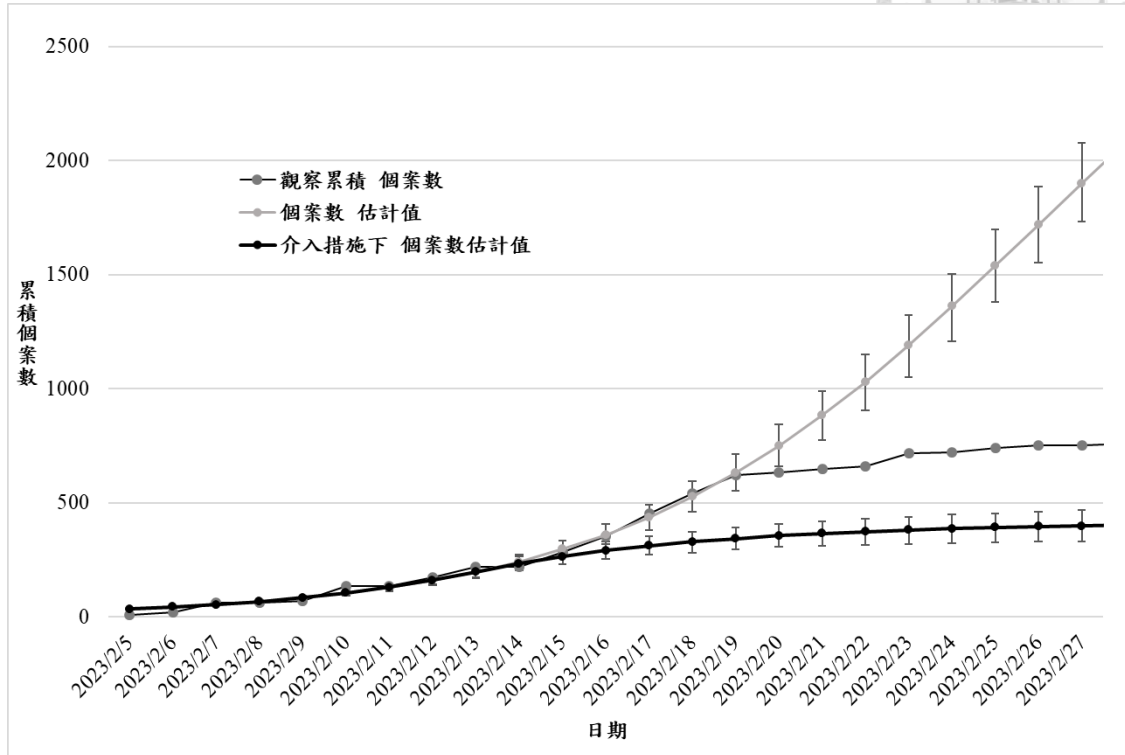




圖十四、鑽石公主遊輪預期自然發展病例與控制措施觀察病例



圖十五、鑽石公主遊輪觀察累積個案與控制措施前後預測病例數





5.3 多階段新冠感個人化動態病毒量曲線

5.3.1 不同變異株的爆發個案情形

表五呈現了收錄個案依據性別、年齡、群聚類別、疫苗接種狀態，於兩段 Alpha 變異株及 Omicron 變異株爆發期間之分佈情況。個案接觸者在 Alpha 變異株爆發期間，僅限於水果商以及麻將群聚兩個主要的傳播鏈，而 Omicron 變異株的個案接觸者則由於其高度傳播與 NPIs 的鬆綁以及高度的社會流動性，假設為所有基礎人群。在所有的確診者當中，RT-PCR 檢測為陽性且具有症狀的個案的 Ct 值會比持續無症狀的個案來得 Ct 值更低(高病毒量)(圖十六方框 (A))。Ct 值在有症狀病例最高，其次是症狀前期個案(症狀前期個案)病例和持續性無症狀病例。在 269 位確診 Alpha 變異株的案例中，有兩個具有明顯接觸模式的主要集群，分別為水果商以及麻將玩家。

對照圖十四的案例分類流程圖，可得出不同類型的資訊以估計感染率、從症狀未出現階段到症狀出現階段的速率，以及兩種途徑的可能性。2021 年 5 月至 7 月間在某縣市爆發 Alpha 變異株社區感染，共有 8,018 名研究參加者接受了接觸者追蹤。

5.3.2 病毒載量相依與共變數特定的狀態轉換

5.3.2.1 Alpha 變異株

表六說明了所示相關參數的總體估計結果。表六顯示了單變量分析的估計結果。表七顯示了對單變量分析中的重要變項進行調整後的多變項分析結果。在 Alpha 變異株中，與持續的無症狀者相比，每增加 1 個 Ct 單位，症狀前期個案的機率降低 14% (調整後的勝算比 (aOR)=0.86, 95% CI: 0.81-0.92)，而在對其他變項進行調整後，Ct 值每增加 1 個十分位數則降低 29% (aOR =0.71, 95% CI: 0.58-0.87)。

高病毒量 (Ct 值 <18) 和中等病毒量(Ct 值 18-25)，具有更高的風險為症狀前期個案，相較於保持無症狀者直至康復，調整勝算比分別為高病毒量(aOR=8.02, 95% CI: 3.29-20) 中等病毒量(aOR=3.03, 95% CI: 1.10-9.06)。Ct 的單位增加和 Ct 的十分位數的增加會減少 2% 從症狀未出現前到症狀階段的轉移機率。同樣，這些估計結果在統計上不顯著。最低 (Ct <18) 從症狀前期個案階段到症狀階段的轉變率的比值比為 1.69 (95% CI : 0.74-3.97)，中等 (Ct <18) 為 3.25 (95% CI : 1.10-8.98) (Ct 18-25) 與最高 Ct >25 相比。

5.3.2.2 Omicron 變異株

病毒量在 Omicron 具有同樣的趨勢，如表七下半部所示。在 Omicron 變異株，影響效果減少，每增加 1 個 Ct 單位則減低 5% (OR=0.95, 95% CI : 0.92-0.97) 每增加 1 個 Ct 十分位數，減低 10% (OR=0.90, 95% CI : 0.85-0.94) 成為症狀前期個案期個案。

病毒量高 (<18) 和中 (18-25) 在症狀前期與持續無症狀期至康復的勝算比估計為 2.42 (95% CI : 1.49-3.66) 和 2.01 (95% CI : 1.20-3.21)，與 Alpha VOC 類似，Ct 值越高，從症狀前期個案階段到症狀階段的轉移速度越慢。Ct 的增加單位和 Ct 的上升十分位數分別降低了 3% 和 16% 的轉移率。然而這些估計結果在統計上並不顯著。5.4-4 下半部中所示的多變量分析的估計結果與單變量分析(表七)中具有一致的發現。

5.3.3 病毒量和相關共變數的多階段感染動態過程

根據表六中所示的估計參數，感染 Alpha 變異株後以多階段馬可夫過程中定義的三個狀態(無症狀、症狀前期、症狀期)的動態關係如圖十七，以感染後的時間 (天) 為橫軸。

症狀前期階段，由圖十七(a)所示隨時間增加至高峰後單調遞減消退，而症狀階段機率則跟隨症狀前期個案-症狀路徑，則隨時間逐漸增加。而另外一個路徑的永久無症狀其也依據感染速率與無症狀個案的比例隨時間增加。

透過表七的參數，這些動態曲線進一步可以個人化的連續 Ct 值作為呈現。以 Ct 值導引的個人化感染動態過程呈現於圖十七(B)，越低的 Ct 值，其曲線通常越靠近上方。圖十七 (C) (D) 呈現一系列結合年齡與群聚類別的 Ct 值動態曲線。

由本研究之評估結果顯示，年齡大於等於 65 歲者相較於低於 65 歲者，在三個狀態都具有較高的狀態轉移機會。群聚類別部分，在與水果商以家戶傳播有關的傳播，在症狀前期個案(感染未出現症狀)的機會特別高。且以 Ct 值導引的曲線對於年齡組的區分以及群聚感染的類型的辨別率也非常好。

於圖十八(A)-(C) 呈現一系列 Omicron 變異株的動態曲線。運用所發展的貝氏網絡分析結果顯示，Omicron 變異株的曲線型態與 Alpha 變異株不同，在症狀前期個案消退的部分比 Alpha 變異株來得突然。這意味 Omicron 變異株達到症狀前期個案階段峰值的時間比 Alpha 變異株短得多。圖十八(C).以接種疫苗狀態區分感染後的 Ct 值動態，也可以清楚的看到接種疫苗與未接種疫苗者被區分開來。

表五、兩種變異株的接觸者追蹤確診個案依症狀分類的基礎特徵

主流變異株 變數 分層	接觸 個案數	確診 個案數	無症狀感染者		有症狀 感染者
			持續	非持續	
Alpha VOC* [n, (每 100 位接觸之風險)]					
次總量	8018	269 (3.35)	24 (0.30)	103 (1.28)	142 (1.77)
病毒量 (Ct 值)					
Median (Q1, Q3)	-	18.1 (15.0, 23.2)	26.1 (19.1, 31.0)	18.2 (15.0, 25.0)	17.6 (14.6, 21.0)
≥25	-	57	13 (22.8)	26 (45.6)	18 (31.6)
18-25	-	82	7 (8.5)	28 (34.2)	47 (57.3)
<18	-	130	4 (3.1)	49 (37.7)	77 (59.2)
性別					
女性	4379	154 (3.52)	15 (0.34)	60 (1.37)	79 (1.80)
男性	3639	115 (3.16)	9 (0.25)	43 (1.18)	63 (1.73)
年齡					
<20	1084	35 (3.23)	7 (0.65)	14 (1.29)	14 (1.29)
20-64	5565	163 (2.93)	12 (0.22)	62 (1.11)	89 (1.60)
>64	1247	71 (5.69)	5 (0.40)	27 (2.17)	39 (3.13)
群聚類別					
水果商	2766	112 (4.05)	9 (0.33)	53 (1.92)	50 (1.81)
其他	5252	157 (2.99)	15 (0.29)	50 (0.95)	92 (1.75)



主流變異株 變數 分層	接觸 個案數	確診 個案數	無症狀感染者		有症狀 感染者
			持續	非持續	
Omicron VOC* [n, (每 100 位接觸之風險)]					
次總量	1,288,561	1118 (8.68)	265 (2.06)	30 (0.23)	807 (6.26)
病毒量 (Ct 值)					
Median (Q1, Q3)	-	17.0 (14.0, 21.0)	18.0 (14.0, 23.0)	22.0 (17.0, 28.0)	16.0 (14.0, 20.0)
≥25	-	131	47 (37.6)	11 (8.8)	67 (53.6)
18-25	-	278	67 (24.3)	9 (3.2)	200 (72.5)
<18	-	531	105 (19.8)	7 (1.3)	418 (78.9)
NK	-	178	46 (26.9)	3 (1.8)	122 (71.3)
性別					
女性	635,484	573 (9.02)	128 (2.01)	14 (0.22)	425 (6.69)
男性	653,077	545 (8.35)	137 (2.10)	16 (0.24)	382 (5.85)
年齡					
<20	222,351	328 (14.75)	75 (3.37)	10 (0.45)	241 (10.84)
20-64	837,685	706 (8.43)	168 (2.01)	16 (0.19)	511 (6.10)
>64	228,525	84 (3.68)	22 (0.96)	4 (0.18)	55 (2.41)
疫苗接種狀態					
0 或 1 劑	298,395	335 (11.23)	77 (2.58)	14 (0.47)	240 (8.04)
2 劑以上	990,166	783 (7.91)	188 (1.90)	16 (0.16)	567 (5.73)

感染 Alpha 變異株 (每 100 人) 和 Omicron 變異株 (每 10000 人) 的風險，按年齡、性別、群聚類型和疫苗接種狀況區分，以及按 Ct 數值區分的確診病例中疾病概況的比例

* 16 例感染 Omicron VOC 的症狀資料有缺失

NK：未知

表六、某縣市 Alpha 和 Omicron 變異株新冠肺炎症狀進展情形



	Alpha	Omicron
發生個案		
症狀前期個案路徑	250·9 (219·8-282·0)	849·1 (792·3-906·0)
無症狀路徑	24·9 (15·6-35·1)	271·4 (240·4-303·7)
持續無症狀之個案比例(%)	9·02 (5·83-12·67)	24·25 (21·83-26·75)
從無症狀至症狀發生之中位數時間(天)	4·07 (3·33-4·84)	1·22 (1·12-1·33)

表七、單變項分析某縣市兩種變異株之病毒量對疾病惡化之淨效應

	被感染	具有症狀	由無症狀進展至有症狀
Alpha 變異株			
Ct 值(連續)	-	0.86 (0.80-0.91)	0.98 (0.93-1.03)
Ct 值 (每上升十分位數)	-	0.69 (0.58-0.83)	0.97 (0.87-1.10)
Ct1 值 (與 25+相比)			
<18	-	10.25 (3.17-34.53)	1.80 (0.72-4.11)
18-25	-	3.32 (1.30-8.98)	4.10 (1.50-11.45)
性別(vs 女性)			
Male	0.91 (0.72-1.16)	1.29 (0.49-3.13)	1.02 (0.53-1.95)
年齡(vs <20 歲)			
20-64	0.86 (0.59-1.25)	2.95 (1.06-8.44)	1.38 (0.52-3.50)
65+	1.52 (1.03-2.31)	3.18 (0.85-10.91)	2.77 (1.00-8.47)
水果商有關群聚 (比上其他群聚)	1.35 (1.07-1.75)	1.22 (0.49-3.04)	0.32 (0.17-0.66)
Omicron 變異株*			
Ct 值(連續)	-	0.95 (0.92-0.97)	0.97 (0.84-1.12)
Ct 值 (每上升十分位數)	-	0.90 (0.85-0.94)	0.84 (0.51-1.29)
Ct 值 (與 25+相比)			
<18	-	2.42 (1.49-3.66)	1.21 (0.60-2.48)
18-25	-	2.01 (1.20-3.21)	1.46 (0.74-3.09)
性別(與女性相比)			
男性	0.92 (0.83-1.03)	0.83 (0.63-1.11)	2.04 (1.12-3.68)
年齡 (與<20 相比)			
20-64	0.57 (0.51-0.65)	0.93 (0.68-1.27)	1.11 (0.48-2.55)
65+	0.25 (0.20-0.32)	0.77 (0.43-1.33)	1.02 (0.40-2.42)
疫苗接種狀態(與 0 或 1 劑相比)			
接種兩劑以上	0.70 (0.62-0.80)	0.95 (0.70-1.28)	1.26 (0.56-3.11)

具有分類 Ct 值的模型中的估計結果* 採用從 2022 年 1 月桃園 190 例 國內 Omicron 變異株病例的早期社區爆發的症狀前期個案進展至出現症狀作為事前訊息

表八、多變量分析某縣市族群 Alpha 與 Omicron 變異株疾病進展風險

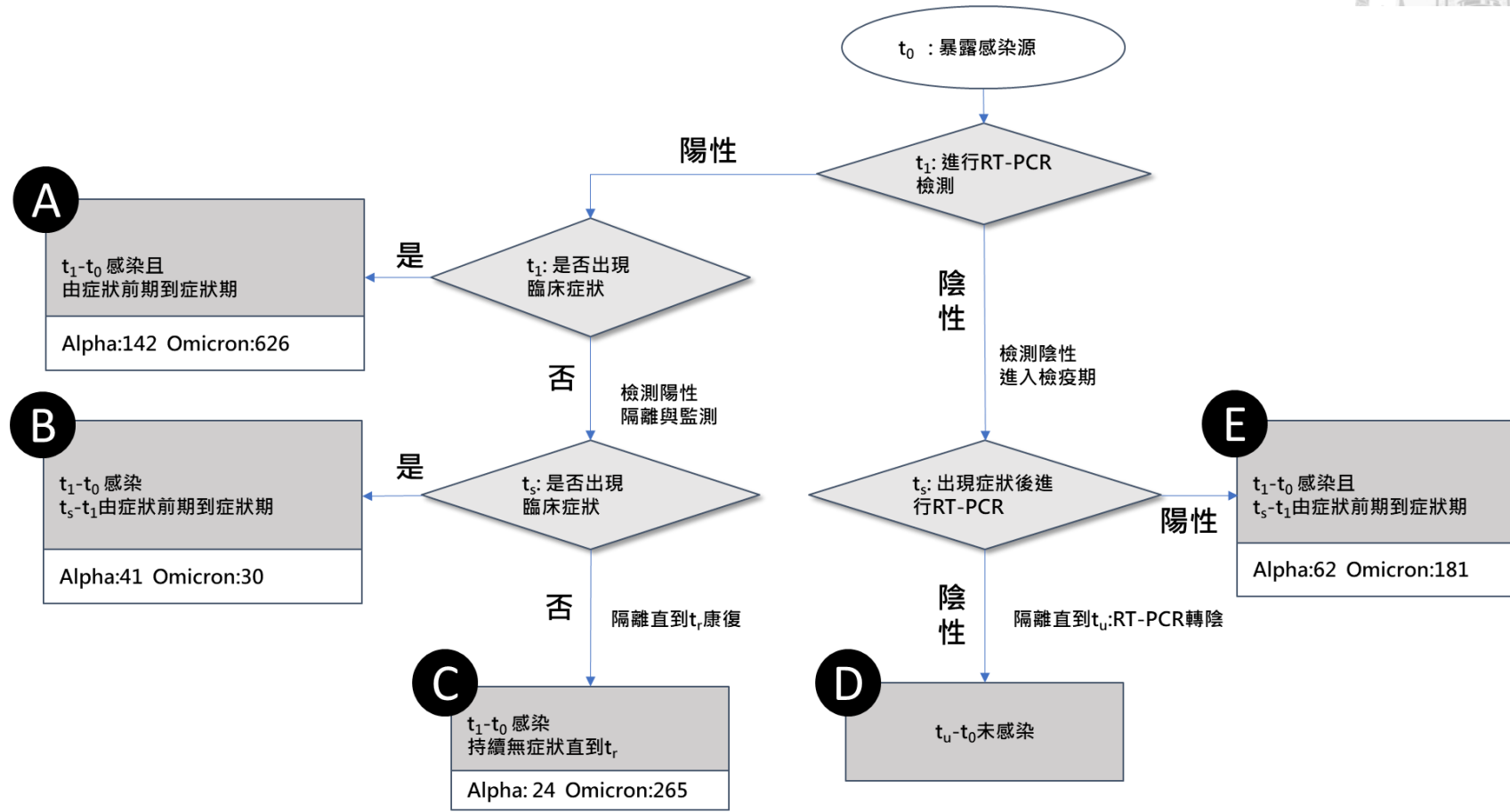
	被感染	具有症狀	由無症狀進展至有症狀
Alpha 變異株			
Ct 值(連續)	-	0.86 (0.81-0.92)	0.98 (0.93-1.03)
Ct 值(每上升十分位數)	-	0.71 (0.58-0.87)	0.98 (0.87-1.11)
Ct 值(與 25+相比)			
<18	-	8.02 (3.29-20.02)	1.69 (0.74-3.97)
18-25	-	3.03 (1.10-9.06)	3.25 (1.10-8.98)
年齡(與<20 相比) [#]			
20-64	0.89 (0.62-1.31)	2.37 (0.80-6.56)	NS
65+	1.58 (1.06-2.36)	2.70 (0.85-10.66)	NS
水果商有關群聚比上其他群聚 [#]	1.32 (1.05-1.71)	NS	0.37 (0.17-0.73)
Omicron 變異株*			
Ct 值(連續)	-	0.95 (0.93-0.98)	0.98 (0.83-1.14)
Ct 值(每上升十分位數)	-	0.91 (0.86-0.96)	0.86 (0.56-1.30)
Ct 值(與 25+相比)			
<18	-	2.36 (1.57-3.48)	1.41 (0.62-3.90)
18-25	-	1.78 (1.15-2.72)	1.53 (0.69-3.13)
2 劑疫苗接種 (與 0-1 劑相比) [#]	0.70 (0.61-0.80)	NS	NS

[#] 具有分類 Ct 值的模型中的估計結果

* 採用從 2022 年 1 月桃園 190 例 國內 Omicron 變異株病例的早期社區爆發的症狀前期個案進展至出現症狀作為事前訊息

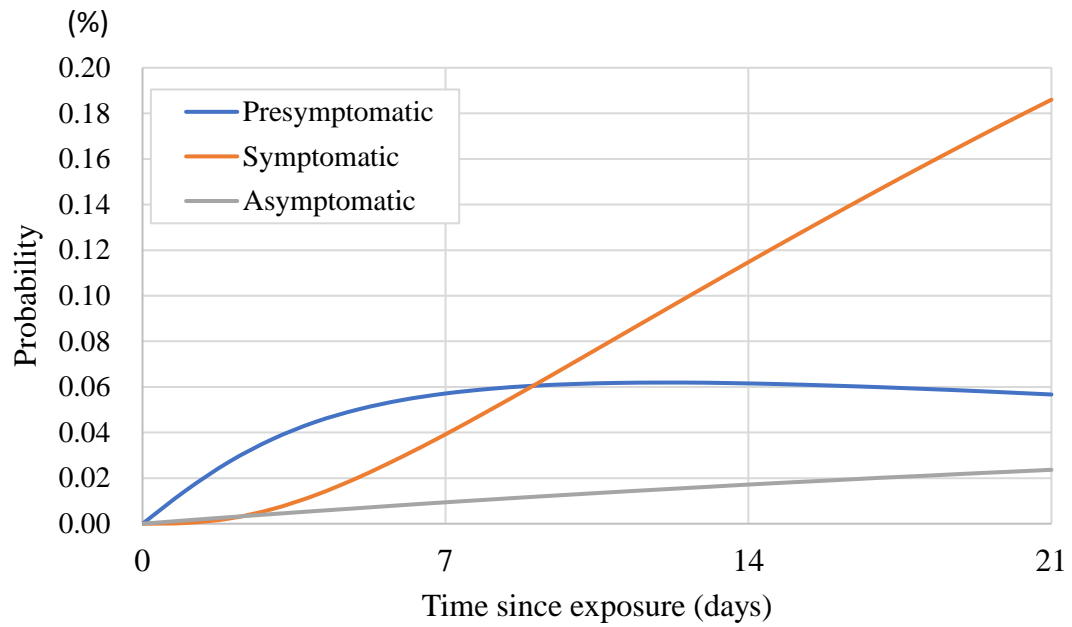


圖十六、多階段模式之新冠肺炎個案密切接觸者主動追蹤資料建立流程



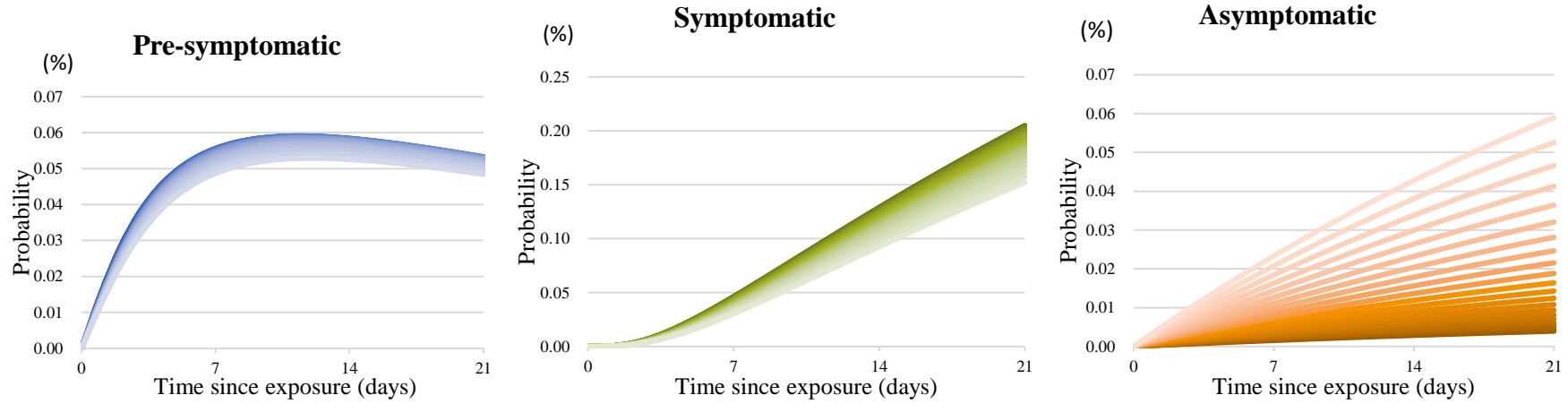
圖十七、Alpha 變異株的多階段感染動態過程，整體以及和依病毒量(Ct 值) 和年齡組分層

(A) 整體

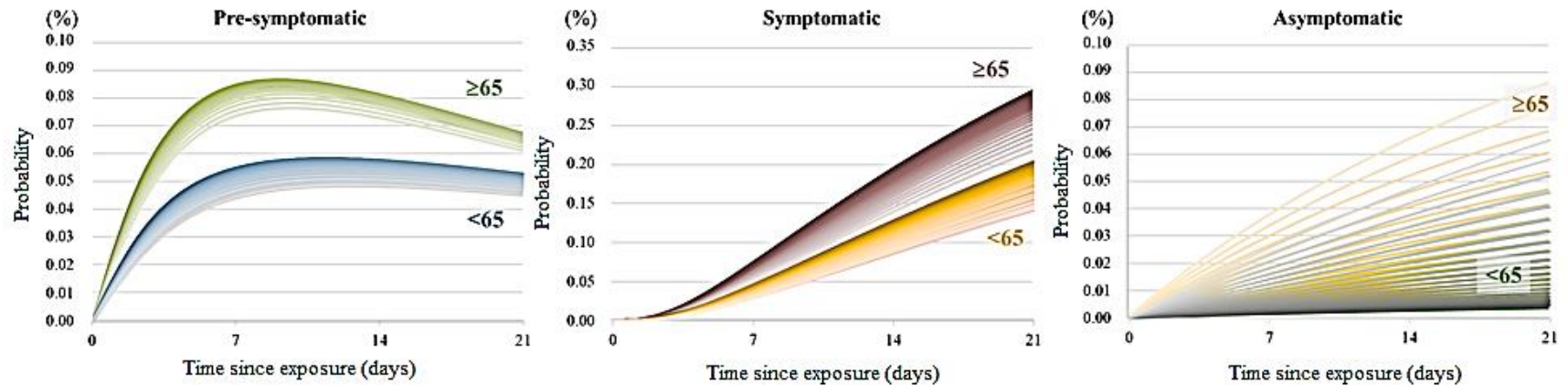




(B) 以連續 Ct 值為病毒量分層

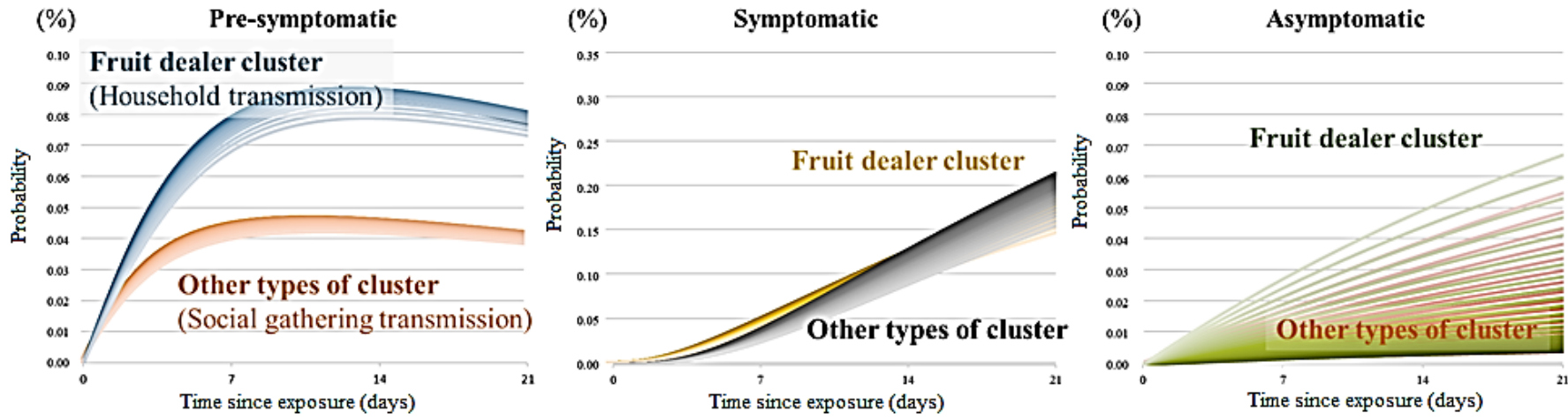


(C) 以年齡與連續 Ct 值為病毒量分層





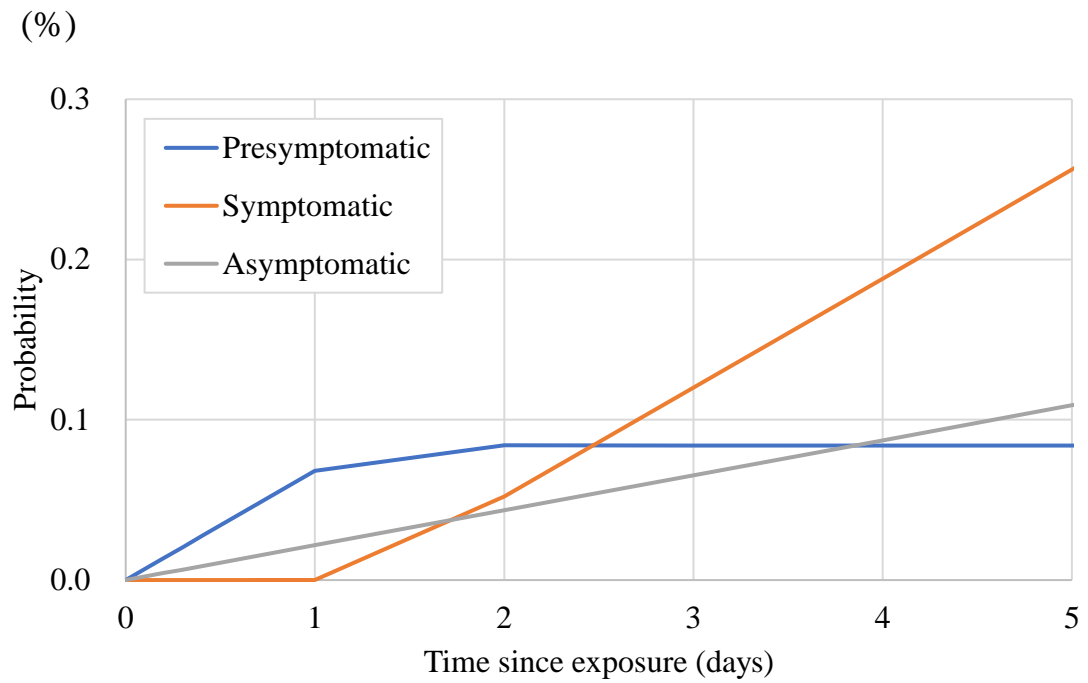
(D) Alpha 變異株以群聚類別以及連續 Ct 值對病毒量分層



在圖(B)(C)(D)中，顏色由深至淺代表高病毒(Ct=10)至低病毒量(Ct=30)

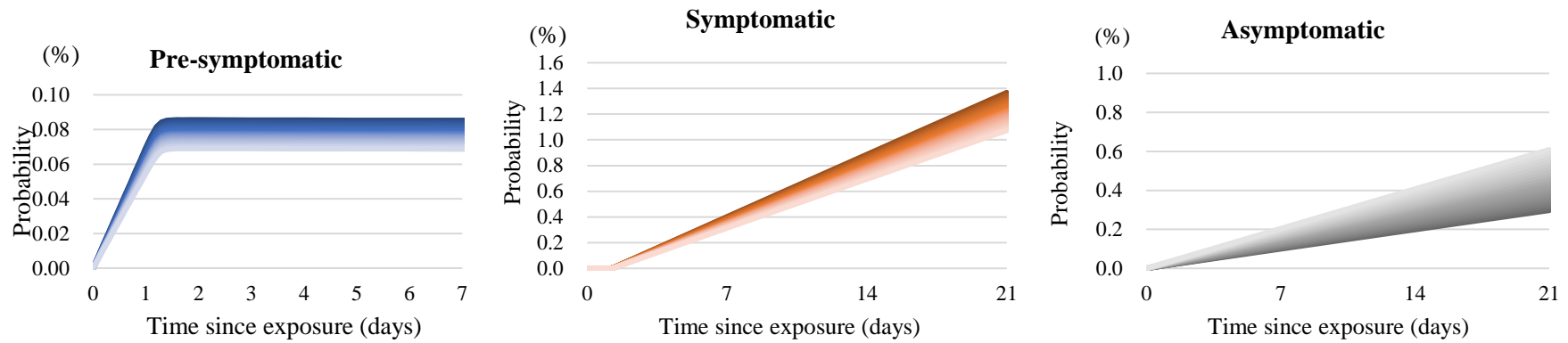
圖十八、Omicron 變異株的多階段感染動態過程，整體以及和依病毒量(Ct值)和年齡組分層

(A) 整體



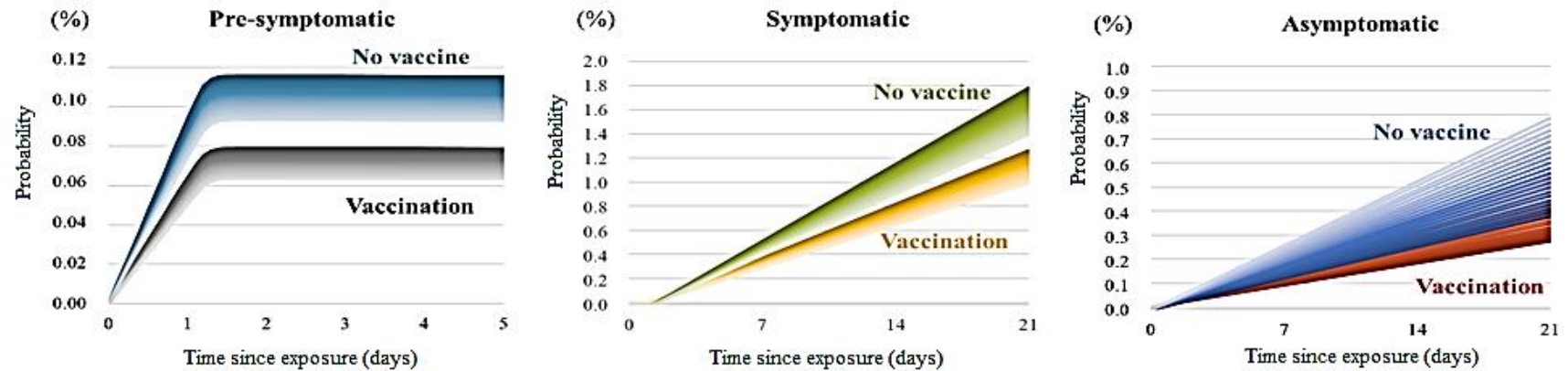


(B) 以連續 Ct 值為病毒量分層



(C) 以連續 Ct 值與疫苗接種狀態為病毒量分層

在圖(B)(C)中，顏色由深至淺代表高病毒量(Ct=10)至低病毒量(Ct=30)



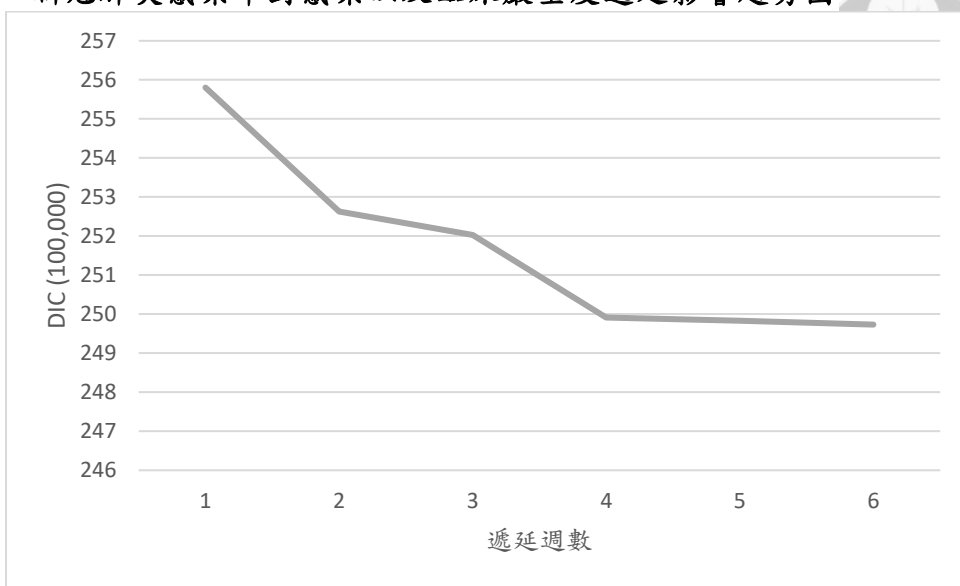
5.4 全球新冠疫情貝氏網絡傳播評估

圖十九為運用貝氏網絡廣義線性階層 DAG 模型評估全球新冠疫情傳播之遞延效應評估結果。如圖十九中所示，藉由貝氏 DAG 模型之 DIC 模式選擇準則，加入各遞延週之個案數於階層 DAG 模型可降低 DIC，顯示新冠肺炎感染個案之遞延作用可顯著改善模型。然而此遞延作用對於新冠肺炎個案之改善在增加至第四週後即達到平原現象 (Plateau)。顯示新冠肺炎個案之遞延作用可達 4 週。圖十七相對應之 DIC 數值詳列於表八。

表九為以貝氏網絡廣義線性階層 DAG 模型在貝氏蒙地卡羅馬可夫鏈學習演算法得到之參數分佈。在以多項式累積羅吉斯迴歸將疾病嚴重皆對納入考慮後，一週遞延之參數估計值為 5 (95% CI: 5.00-5.005，表九(a))，此一次自我回歸之參數估計結果顯示對於新冠疫情傳播無法達到相對應於區域流行(endemic)表現之平衡態(equilibrium distribution)，而會與前次個案數高度相關之型態增減波動。在此階層 DAG 模式中，流行時期之變異程度(σ_{ak})為 2.23 (95% CI: 0.49-5.03)，高於國家與區域之變異程度(σ_{ac})，0.32 (95% CI: 0.23-0.42)。此不同層級別之變異程度顯示不同流行時期之主要病毒變異株(dominant VOC)為造成新冠疫情之主要因素，此病毒因素高於不同國家區域由於公衛防治措施等介入所造成之流行程度差異。

表九(b)為以圖十九中最佳遞延四週運用貝氏網絡學習方法得到之事後參數分佈。如同一週遞延，在運用多項式累積羅吉斯迴歸將疾病嚴重皆對納入考慮後，各遞延週數之遞延對於新冠肺炎個案數參數分佈位置(location)絕對值皆大於一，與一週遞延效應參數分佈結果一般，此結果顯示新冠疫情將以前四週高度相關之型態震盪無法達到區域流行(endemic)。代表主要病毒變異株之流行時期所造成之變異亦高於國別與區域層級，此與一週遞延之階層別變異程度一致。

圖十九、新冠肺炎感染率對感染以及臨床嚴重度遞延影響趨勢圖



表八、新冠肺炎感染率對感染遞延作用週數評估

遞延週數	DIC (100,000)
1	255.8
2	252.6
3	252.0
4	249.9
5	249.8
6	249.7



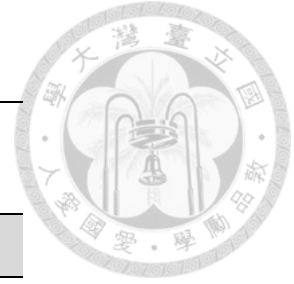
表九、全球新冠传播延迟效应贝氏网络(BN)阶层模式评估结果
(a) 一週延迟效应

	Estimate	95% CI	
常數項			
感染	-6.30	-6.63	-5.95
中症	-8.17	-8.49	-7.81
重症	-10.83	11.17	10.49
死亡	-11.41	11.74	11.06
一週延迟效应			
應	5.00	5.00	5.01

Heterogeneity across countries (σ_{ac}): 0.32 (95% CI: 0.23-0.42)

Heterogeneity across period (σ_{ak}): 2.23 (95% CI: 0.49-5.03)

(b) 四週遞延效應



	Estimate	95% CI	
常數項			
感染	-6.16	-6.50	-5.81
中症	-8.00	-8.33	-7.67
重症	-10.67	11.00	10.30
死亡	-11.24	11.56	10.88
遞延效應			
(週)			
一	7.24	7.24	7.25
二	-2.34	-2.35	-2.32
三	-1.60	-1.61	-1.58
四	2.10	2.09	2.11

Heterogeneity across countries (σ_{ac}): 0.32 (95% CI: 0.23-0.43)

Heterogeneity across period (σ_{ak}): 2.56 (95% CI: 0.63-5.69)

5.5 新冠疫苗對感染保護台灣效益評估

表十為疫苗施打對於新冠感染運用台灣實證資料結合貝氏階層廣義線性 DAG 模型學習之參數分佈。相較於未完成疫苗施打族群，完成追加劑可提供對於新冠症狀感染保護效益達 55% (95% CI: 38-67%)，對於施打兩劑或以上 mRNA 疫苗族群，保護效益可達 63% (95% CI: 40-77%)，高於施打兩劑以上非 mRNA 疫苗可獲得之保護效益(46%，95% CI: 18-64)。本研究進一步區分為年輕(低於 50 歲)以及年長(50 歲以上)兩族群評估疫苗保護效益。疫苗對於年輕族群(60%，95% CI: 39-73%)可提供之保護效益高於年長族群(47%，95% CI: 11-69%)。接受兩劑以上 mRNA 疫苗者可得到之保護效益在年長與年輕族群皆高於接受兩劑以上非 mRNA 疫苗者。

表十、台灣新冠疫苗感染保護效益貝氏網絡(BN)階層模式評估結果

疫苗施打狀態	Estimate	95% CI	
全年齡疫苗保護效益 (%)			
未完成施打或完成基礎劑	Ref		
所有類型疫苗	55	38	67
完成追加劑			
兩劑以上 mRNA 疫苗	63	40	77
兩劑以上非 mRNA 疫苗	46	18	64
<50 歲疫苗保護效益 (%)			
未完成施打或完成基礎劑	Ref		
所有類型疫苗	60	39	73
完成追加劑			
兩劑以上 mRNA 疫苗	72	45	85
兩劑以上非 mRNA 疫苗	48	11	69
≥50 歲疫苗保護效益 (%)			
未完成施打或完成基礎劑	Ref		
所有類型疫苗	47	14	67
完成追加劑			
兩劑以上 mRNA 疫苗	50	0	75
兩劑以上非 mRNA 疫苗	43	-11	71

5.6 疫苗對新冠肺炎臨床嚴重程度保護台灣效益評估

本研究於 2022 年 4 月 20 日至 8 月 13 日期間，共計納入 4,787,319 位確診個案評估疫苗臨床嚴重程度保護效益。於此 Omicron BA.2 流行期間感染者中 4,756,775 (99 %) 位個案屬於無症狀或輕症、30,544 (0.6 %) 屬中重症(14,264，47 % 為中症; 7,734，25 % 屬重症)，8546 (28 %) 位罹病者死亡。

納入研究之個案中，未完整接種疫苗、完成基礎接種，以及完成追加劑接種族群其中症、重症，以及死亡之人數分別為未完整接種組：中症(7177 人)、重症(4093 人)、死亡(4524 人); 基礎劑組中症(1859 人)、重症(1021 人)、死亡(1113 人); 追加劑組中症(5228 人)、重症(2620 人)、死亡(2909 人)。三個感染結果在疫苗基礎劑組以及追加劑組的風險，皆低於未完整皆種組。

表十一為運用貝氏網絡廣義線性 DAG 模型評估之結果。完成追加劑組具有最高的風險降低效益，在死亡、重症與中症降低以及相對風險分別為 84.2 % (relative risk (RR): 0.158, 95 % CI: 0.151–0.165)、84.4%(RR: 0.156, 95 % CI: 0.153–0.164) 與 83.2 % (RR=0.168, 95 % CI: 0.164–0.173)。完成基礎劑者次之，在死亡、重症與中症降低以及相對風險分別為 65.4 % (RR=0.346 95 % CI: 0.324–0.370)、65.0 % (RR=0.351, 95 % CI: 0.334–0.367)、64.5 % (RR=0.355 95 % CI: 0.342–0.368)(表十一(a)，疫苗保護效益)。

運用貝氏網絡分析階層模型在考量 NPI 所提供之保護後，追加劑以及完整接種的效益在三個感染結果下降。完成追加劑族群在死亡、重症與中症的風險分別下降為 73.9 % (aRR: 0.261, 95 % CI: 0.249–0.273)、73.9 % (aRR: 0.261, 95 % CI: 0.252–0.270)，以及 72.5 % (aRR: 0.275, 95 % CI: 0.268–0.282)。完成基礎劑施打族群在死亡、重症與中症的風險分別降低為 52.7 % (aRR: 0.473, 95 % CI: 0.444–0.504)、52.4 % (aRR: 0.476, 95 % CI: 0.455–0.500) 以及 51.9 % (aRR: 0.481, 95 % CI: 0.465–0.497) (表十一(a)，考慮 NPI 下疫苗保護效益)。在高齡組別(65–74 years and ≥ 75 years)重症與死亡的風險高於年輕族群且隨年齡增加。藉由比較是否將 NPI 納入考慮之疫苗保護效益所估算得到之 NPI 保護所降低的效果約為 12 % (表十一(a)，NPI 保護效益占比)。

為了能評估抗病毒藥物對於新冠肺炎臨床嚴重度之影響，本研究以口服抗病毒藥物治療政策施行時間(2022 年 5 月 13)之前後進行評估 (抗病毒藥物治療策略前，表十一(b); 抗病毒藥物治療策略前後，表十一(c))。對於完成追加劑施打族群，口服抗病毒藥物治療策略前後疫苗對於死亡與重症的保護效相近。但對中症保護在抗病毒藥物使

用前為 61.3% (RR: 0.387, 95% CI: 0.346-0.437), 抗病毒藥物使用後期間則提高為 72.9% (RR: 0.271, 95% CI: 0.264-0.277), 藉由前後期比較可得到口服藥物治療策略可達 12%。依循同樣之評估原則, 對於完成基礎劑族群, 使用口服藥物對於新冠肺炎 Omicron 變異株的死亡、重症與中症的效果分別為 6.4%、4.7%, 與 5.9%。

表十一、以貝氏網絡(BN)階層模式評估台灣 Omicron BA.2 流行期間疫苗效益

(a) Omicron BA.2 流行期間 (4 月-8 月)

疫苗施打狀態	中症			重症			死亡		
	95% CI			95% CI			95% CI		
疫苗保護效益 (%)									
未完成施打	Ref			Ref			Ref		
完成追加劑	83.2	83.6	82.7	84.4	84.7	83.6	84.2	84.9	83.5
完成基礎劑	64.5	65.8	63.2	65.0	66.6	63.4	65.4	67.6	63.1
考慮 NPI 下疫苗保護效益 (%)									
未完成施打	Ref			Ref			Ref		
完成追加劑	72.5	73.2	71.8	73.9	74.8	73.0	73.9	75.1	72.7
完成基礎劑	51.9	53.6	50.3	52.4	54.5	50.0	52.7	55.6	49.6
NPI 保護效益占比 (%)									
未完成施打	Ref			Ref			Ref		
完成追加劑	12.8	12.5	13.2	12.1	11.6	12.6	12.3	11.6	13.0
完成基礎劑	19.4	18.6	20.4	19.3	18.2	21.1	19.4	17.8	21.4
年齡層臨床嚴重度風險對比值 (RR)									
年齡層	中症			重症			死亡		
	95% CI			95% CI			95% CI		
<12 歲	0.004	0.003	0.004	0.002	0.002	0.003	0.001	0.000	0.001
12-64 歲	0.041	0.039	0.042	0.035	0.033	0.036	0.030	0.028	0.032
65-74 歲	0.232	0.225	0.239	0.211	0.202	0.219	0.197	0.187	0.208
>=75 歲	Ref			Ref			Ref		
Random intercept (σ_α): 0.80 (95% CI: 0.48-1.15)									
Random slope (σ_β): 0.50 (95% CI: 0.17-0.86)									

(b) 口服抗病毒藥治療政策施行前 (5月13日前)

疫苗施打狀態	中症			重症			死亡		
	95% CI			95% CI			95% CI		
疫苗保護效益 (%)									
未完成施打	Ref			Ref			Ref		
完成追加劑	76.5	79.2	73.4	84.5	88.0	80.1	85.5	89.7	79.9
完成基礎劑	58.4	64.9	51.2	59.9	70.6	46.9	59.2	72.4	41.2
考慮 NPI 下疫苗保護效益 (%)									
未完成施打	Ref			Ref			Ref		
完成追加劑	61.3	65.4	56.3	74.4	79.8	67.1	75.9	82.6	66.5
完成基礎劑	46.3	53.7	37.0	47.8	60.6	30.4	46.6	63.9	22.6
NPI 保護效益占比 (%)									
未完成施打	Ref			Ref			Ref		
完成追加劑	19.8	17.4	23.3	12.0	9.3	16.2	11.3	8.0	16.7
完成基礎劑	20.9	17.3	27.8	20.1	14.2	35.2	21.2	11.8	45.1
年齡層臨床嚴重度									
風險									
<12 歲	0.002	0.001	0.005	0.001	0.000	0.005	0.000	0.000	0.003
12-64 歲	0.047	0.041	0.053	0.048	0.037	0.061	0.033	0.023	0.048
65-74 歲	0.239	0.210	0.277	0.270	0.210	0.358	0.235	0.164	0.339
>=75 歲	Ref			Ref			Ref		
Random intercept (σ_α): 1.16 (95% CI: 0.18-2.87)									
Random slope (σ_β): 0.41 (95% CI: 0.14-1.17)									

(c) 口服抗病毒藥治療政策施行後 (5月14日後)

疫苗 施打狀態	中症			重症			死亡		
	95% CI			95% CI			95% CI		
疫苗保護效益 (%)									
未完成施打	Ref			Ref			Ref		
完成追加劑	83.5	83.9	83.0	84.3	84.9	83.8	84.4	85.1	83.6
完成基礎劑	64.8	66.0	63.5	65.3	66.9	63.7	65.8	67.9	63.5
考慮 NPI 下疫苗保護效益 (%)									
未完成施打	Ref			Ref			Ref		
完成追加劑	72.9	73.6	72.3	74.2	75.1	73.4	74.2	75.2	72.9
完成基礎劑	52.1	53.8	50.3	52.6	54.8	50.3	53.0	56.0	49.9
NPI 保護效益占比 (%)									
未完成施打	Ref			Ref			Ref		
完成追加劑	12.6	12.3	13.0	12.0	11.6	12.4	12.1	11.6	12.8
完成基礎劑	19.6	18.5	20.7	19.5	18.1	21.1	19.5	17.5	21.5
年齡層臨床嚴重度 風險									
<12 歲	0.004	0.003	0.004	0.002	0.002	0.003	0.001	0.000	0.001
12-64 歲	0.040	0.039	0.042	0.034	0.033	0.036	0.030	0.028	0.032
65-74 歲	0.232	0.225	0.240	0.210	0.201	0.218	0.197	0.185	0.208
>=75 歲	Ref			Ref			Ref		

Random intercept (σ_α): 0.17 (95% CI: 0.14-0.24)Random slope (σ_β): 0.41 (95% CI: 0.14-0.76)



第六章 討論

6.1 猴痘病毒傳播

本論文以 BN DAG 運用於全球猴痘疫情，評估全球以及各國之流行模式以及包含 NPIs 與疫苗效益對於猴痘疫情控制之成效。如同傳統傳染病動力模型，對於猴痘傳播再生數的評估需假設(1)同質的隨機混合人群(2)在不同國家的監測系統相同(3)在非洲以外的猴痘病例為人傳人之上情境皆符合下，利用 BN DAG SIR 模型估計參數，透過最小化事後分佈與觀察值偏差而達到模式參數建立之目的。本研究估計之結果也包含對於不同國家疫情之異質性評估。

依據再生數估計結果猴痘流行之 R_0/R_e 逐漸趨向於小於 1，猴痘疫情在美國、西班牙、巴西和英國似乎得到控制，甚至是在全球的範圍也是相同。基本再生數 (R_0) 或有效再生數 (R_e) 定義為每次原發感染在易感的人群中預期引起的平均續發病例之個數，通常用於量化傳染病傳播的能力。 R_0 則指的是未進行 NPIs 和施打疫苗的易感人群中傳播的能力， R_e 指施打疫苗或部分 NPIs 的易感人群中傳播的能力。 R_0 或 R_e 大於 1 表示該傳染病具有潛在流行。 R_0 或 R_e 低於 1 表示該傳染病最終可能會有被消滅的可能。在猴痘疫情爆發初期，估計的 R_0 或 R_e 均在 1 以上，而且本論文中的幾個國家的 R_0 或 R_e 均低於 1.5。先前研究顯示，截至 2022 年 7 月 22 日前猴痘的基本再生數為 1.29 (Du et al., 2022)，此結果與本論文的發現是一致的。利用貝氏 SIR 模型估計，我們可以推測非洲以外地區猴痘在人群間的傳播並不構成威脅，猴痘疫情似乎逐漸獲得控制，不會造成大流行(pandemic)。而本研究所建立之 BN DAG SIR 模型除了可得到傳染病監測中爆發流行之重要指標 R_e 與 R_0 ，而由實證資料在 MCMC 演算法學習建立的 BN DAG 模型亦可產生各國以及全球之猴痘個案數的事後分佈，除了作為傳染病監測流行傳播預測外，亦可作為介入效益評估之數位孿生之對照建立基礎，有助於進一步提高個人化介入策略效益評估效率。

6.2 COVID-19 病毒郵輪傳播

鑽石公主號遊輪的疫情，在 2 月 13 日日本厚生省才決定對全船剩下的 3500 多人進行 COVID-19 檢測。2 月 18 日起各國開始陸續撤離遊輪上的旅客，而本模型正好推測介入措施成功的時間為 2 月 19 日，從此不再有人從 S 進入 E。因為被

安排疏散的人，也因為已經暴露但尚未確診為感染者而具傳染高風險。所以讓旅客撤離的決定，導致這些暴露過病毒的旅客，在撤離返回其各個國家後，陸續出現病例(由 E 進入 I)。

根據無介入措施的自然動態流行曲線模擬推算，鑽石公主號遊輪從指標個案的 1 月 20 日到 3 月 7 日疫情結束，預計會有 84% 的旅客被感染，整個傳染過程共 47 天 (3128 例) 達到群體免疫現象。由指標個案後兩週的潛伏期計算，鑽石公主號遊輪上 COVID-19 的流行週期為一個月左右。我們以自然動態曲線作為對照組，以評估檢疫隔離措施的有效性。此部分介入措施的有效性為 37%，如果能在 2 月 14 日實施完全介入措施，病例總數將從 761 例減少到 403 例，從而產生 53% 的有效性 (95% CI: 44-62%)。如果依據估計的動態曲線，若能在 2 月 10 日提前實施介入措施，但是因為檢測量能有限，不然則可以有更大的效果 (圖十五)。這些來自鑽石公主號的發現也可以應用於軍艦。自 3 月底以來，已有多艘美國航空母艦報告了 COVID-19 病例。在羅斯福號航空母艦上爆發的 COVID-19 疫情中，報告了 5000 名海軍水手中的 1271 例 COVID-19 病例 (Kasper et al.)。有鑑於在密閉環境中出現類似的聚集和密切接觸情況，我們的模型可以根據鑽石公主號疫情的傳播動態，及時採取介入措施和疏散人員。

SEIR 模型是 SIR 模型的擴展，此模型藉由暴露 (E) 的部分來評估潛伏期，它可以獲取易感者暴露於可傳染者 (I) 後，因被感染而到可傳染性的潛伏期。基於無症狀和症狀前期個案病例的比例很高，使 SEIR 模型更能具體地描述了鑽石公主遊輪上的 COVID-19 爆發。藉由傳染病動力學之微分方程，來描述瞬時變化。因此，從貝氏 SEIR 模型得出的傳播係數是考慮了感染者、暴露者、感染者和康復者等數量的群體動態變化。貝氏 SEIR 模型還可提供了一種靈活的方法，可藉由貝氏定理和 MCMC 估計，納入事前訊息(例如潛伏期和傳播期)，從已觀察到的病例總數，來闡明 SARS-CoV-2 的傳播。相較於傳統的 SIR 或 SEIR 模式，可以進一步由分佈描述預估之傳播參數之範圍，涵蓋不確定性而非僅給出一固定參數值。運用所建構之 BN DAG SEIR 模型，本研究亦運用了數位雙胞胎的概念，預測並評估不同時期進行介入措施可以達到的效益。若之後有其他艘郵輪或是軍艦之傳播資料可進一步作為此模式之效果外推性之確認。



6.3 多階段馬可夫感染過程

6.3.1 以實證資料為基礎的多階段馬可夫感染過程

與前述的 SEIR 模型相比，多階段馬可夫過程主要以預測不同階段的結果為主。在本模型之下，得到感染的風險可以透過(未感染期→暫時無症狀期)的路徑速率與暫時無症狀期個案(Non-persistent asymptomatic phase, NPAP)與持續性無症狀期個案(Persistent Asymptomatic phase, PAP)之比例相乘得到。由感染未出現症狀到症狀出現的時間與無症狀傳染期具有不同的意義，且兩者具有相關，例如病毒的生成時間、傳染序列的間隔以及潛伏期。本研究的結果顯示從症狀前期個案期至症狀的中位數時間，在 Alpha 或是 Omicron 變異株的結果都與過去的生成時間(mean intrinsic generation time)之結果一致，雖然本研究並為收集 delta 變異株的相關資料。病毒的平均內在生成時間在 delta 變異株短於 alpha 變異株 (Hart et al.)，而 Omicron 變異株的時間甚至比 Delta 來得短 (Backer et al.; Ito et al.)。

6.3.2 個人化多階段感染過程

本研究運用隨機過程結合 BN DAG 模型於在傳染病流行病學領域，為目前傳染病以族群模式預測模型佔多數下少見的模式。我們在個人化多階段模式應用 RT-PCR 檢測的 Ct 值，測量病毒載量，並以此作為接觸者追蹤過程中的指標，主動找出病例，並提供檢疫隔離。透過這樣的主動監測，找出由 SARS-CoV-2 感染引起的 COVID-19，以減少症狀前期個案傳播案例，更可應用於新興傳染病期間。

先前的研究發現，在出現症狀時檢測到的病毒載量高，並在出現症狀後單調下降 (He et al.)。病毒載量高可能與高度傳播具有相關性 (Marc et al.)。雖然以 Ct 值的分佈作為流行指標也已被應用於群體分層的 SEIR 模型 (Hay et al., 2021) 然而目前缺乏根據個人層次的病毒量(Ct 值)對應感染過程動態的相關研究。

本論文應用馬可夫指數迴歸模型，可以量化病毒載量以預測任一傳染臨床途徑，以及從症狀前期個案階段到症狀出現階段的轉變，影響個人化的動態曲線透過暫時無症狀期進展到症狀期、持續性無症狀的 Ct 值可以在個體層面或獲得。個人化 Ct 值動態曲線的好處是可以提供精確監測，可以主動發現早期爆發期間接觸者追蹤的病例，也能精準指導個人衛生或口罩，以減少個體層面的症狀前期個案傳播，並且及時給予個案抗病毒藥物治療，以避免重症病例。

我們的資料以來自臺灣單一縣市的社區型暴發為基礎，因此仍然需要驗證研究結果的外推性。此外由於我們所運用實證資料僅包含對 Alpha 和 Omicron 兩個變異株，因此其他不同的 SARS-CoV-2 變異株的感染過程的劑量反應關係則需要進一步資料來驗證。

對於運用 BN DA 結合四階段馬可夫模型所建構的 Ct 值個人化多階段動態感染曲線，在不同狀態下測量的 Ct 值仍然是每一個個體的一次性測量值，而不是對同一個體的重複測量。如何將同一個體的病毒量數值納入本研究提出的馬可夫指數迴歸模型仍需要後續研究拓展。然而本研究之模式給我們未來個人化傳染病監測之應用具備潛力。

6.4 資料模擬自我相關函數對於傳染病觀察資料之影響

前述於 3.3 節提及群體層次之傳染病模式包含以時間序列方法評估，如自我回歸過程，但首先以此方式傳染病資料必須為平穩過程。本節首先利用模擬案例說明時間序列方法中，自我相關函數(autocorrelated function)對於傳染病觀察資料之影響。以貝氏蒙地卡羅方法，生成一系列來自不同共變異數的平衡過程之自我相關函數，以模擬不同的傳染病流行特徵。運用如下之一階自我回歸基本模式，其中一系列之 λ 值為自我相關函數。利用以下 (3-16) 式子

$$X_t = \lambda X_{t-1} + Z_t$$

在不同 λ 值以模擬三種情境，其中 Z_t 皆為常態分佈。

情境一: $\lambda=0.3$ ，可達到平穩狀態。

情境二: $\lambda=0.8$ ，可達到平穩狀態。

情境三: $\lambda=1$ ，無法達到平穩狀態，且為隨機漫步案例(random walk)。

我們將每種情境皆生成 100 與 1000 筆資料。運用貝氏蒙地卡羅在上述情境下產生之結果詳列下圖(圖二十 (a)(b))。並以實際資料為舉例(圖二十(c))。

在對傳染病監測運用方面，此時間序列模擬顯示自我回歸之相關性與傳染病之流行爆發是否可達到平衡態息息相關。達成平衡態及傳染病之區域穩定流行(endemic)，而未能達到平衡態即流行將以循環發生之模式。如同本研究運用 BN DAG 納入自我回歸對新冠肺炎感染個案之影響應用中，新冠肺炎疫情在長期而言主要由變種病毒特性造成爆發流行，將難以達到平穩狀態。

6.5. 採用貝氏分層模型評估疫苗有效性與 NPIs 與抗病毒藥物影響

本論文透過具有階層結構的 Bayesian Network DAG GLM 模型，評估大規模施打疫苗的有效性，並且共同評估 NPI 以及口服抗病毒藥物的影響。

分層結構的貝氏多項分佈模型(圖四)具有兩個層次，第一層個人疫苗施打狀態分層，第二層是以族群做 NPI 分層。將疫苗施打與年齡對照不同時期的年齡特异性感染率(NPI)放在不同的分層，以便獲得 NPI 的有效性。本研究建構的 Bayesian Network DAG GLM 模型以隨機效應納入不同層級對於疾病狀態之影響，用來處理年齡、疫苗施打狀況在不同時期的感染嚴重度，考量到防疫政策改變，限制 NPI、逐漸以快篩取代 RT-PCR 等因素也可能影響到年齡別感染率，進一步影響年齡別感染在三個嚴重度的風險，一方面也因為還隨機效應可以處理其他無法解釋的干擾因素。Sinclair 等人的研究結果也支持所有年齡組施打疫苗，以降低 COVID-19 感染的死亡率。他們通過使用 Bayesian 網絡分析的方法，評估施打一到三劑 BNT162B2 的保護效果，以及與疫苗有關心肌炎風險之間的利弊。他們的研究也有考慮澳洲 Delta 關注變異株主要流行時期的疫苗覆蓋率、疫苗有效性、年齡組和性別 (Sinclair et al., 2022)。

由於本節所運用實證資料之限制，結果無法外推至其他的變異株。臺灣的 Omicron BA.2 首次自然感染族群提供了本研究評估疫苗效益的機會，對於預防 Omicron 流行期間嚴重感染部分，追加劑和基礎疫苗施打有效性的結果可以於貝氏網絡分析更新後續的資訊，以支持以貝氏為基礎的知情決策。追加劑的有效時間僅有 3 個月，並不如之前基礎劑有 9 個月 (Feikin et al.)，因此施打追加劑的有效期間仍然需要更多研究。目前的貝氏分層模型的主要目標是評估疫苗對於群體之效益，在沒有考量到其他個別因素下，我們無法直接討論個別效益，例如合併症 (Havers et al., 2022)，但個體的脆弱程度仍然可以由個體異質性透過貝氏分層模型來描述。除此之外，預防嚴重 COVID-19 的有效性也受到疫苗猶豫而影響族群的大規模施打，本論文尚未將此與社會行為有關的因素納入考量。雖然目前的疫苗追蹤研究顯示，大部分施打疫苗後的副作用多為疲勞與頭痛、以及注射部位的短暫疼痛等 (Amanzio et al.; Rogers et al.)，疫苗本身並未顯著增加施打族群的副作用以及死亡率 (Wong et al.)，但仍應建立監測網路，持續追蹤後續的安全性。

本研究運用隨機過程與 DAG 模型建立創新方法結合多階段馬可夫模式運用以全球以及臺灣地區實證資料發展新興與再現傳染病由族群至個人之監測架構與介入效益評估貝氏 DAG 階層模型。所提出多層次之傳染病監測方法有助於傳染病傳播風險完整評估以及發展個人化防治策略。

6.5.1 大規模施打疫苗對於預防 Omicron 感染重症與死亡之有效性

過去的 COVID-19 自然感染產生的免疫力，無論是在感染過 D614G (Chung et al., 2021; Tregoning et al.)、Alpha (Nasreen et al., 2022)、Beta (Chung et al., 2021)、Gamma (Hitchings et al., 2021)、Delta (Butt et al., 2022)、與 Omicron 等關注變異株 (Abu-Raddad et al., 2022) 之後，對於降低重症以及死亡率皆有一定程度的有效性。這些發現也讓許多研究把探索目標擺在先前的感染如何影響大規模施打疫苗的有效性 (Bhattacharyya & Hanage, 2022; Carazo et al., 2023; Carazo et al., 2022; Suryawanshi & Ott, 2022)。對於評估疫苗的有效性來說，考量先前的感染非常重要，由於過去全球多數國家已經發生過非 Omicron 變異株的大規模社區感染 (Barouch, 2022; Bhattacharyya & Hanage, 2022; Koelle et al.)，將無法區分施打疫苗後重症與死亡的降低是由於疫苗、自染感染、或是兩者的效果的混合。Omicron 變異株具有的免疫逃脫特性以及高度傳染力，使得初代的疫苗無法有效預防 Omicron 感染，因此疫苗降低 COVID-19 重症的效果成為 COVID-19 流感化時期的議題。

臺灣民眾在 2021 年 3 月開始疫苗的基礎劑施打，當年 12 月達到八成民眾完整施打基礎劑，並於 2022 年起開始施打追加劑，5 月達到六成七民眾施打追加劑。在 Omicron 感染大流行之前，臺灣並未有爆發過大規模的社區感染。因此我們透過評估 2022 年 8 月前首次自然感染 Omicron BA.2 族群，足以證明疫苗可以降低疾病惡化的長期有效性，大規模施打疫苗可以降低 Omicron BA.2 感染後中症、重症、死亡風險都至少達到 80% 以上，且甚至未含有 NPIs 仍然可降低三者達到 70% 以上。因此以疫苗施打為主軸之防疫策略可作為後續新冠疫情防治之規畫。而由於 NPIs 以及疫苗等防疫政策可能會隨時間改變，本研究之階層模式可以進一步調整時間相依變數以處理隨時間改變之 NPIs 與政策(圖十)。

6.5.2 新冠疫苗引發的 T-cell 調節免疫

在 COVID-19 流行的早期，曾有研究指出疫苗可具有刺激淋巴系統之免疫

生長中心(germinal centre)反應以產生永久免疫的記憶 B 細胞反應，進而阻止 COVID-19 感染 (Turner, Kim, et al., 2021; Turner, O'Halloran, et al., 2021)。然而，隨著疫苗保護力的減弱以及具有免疫逃脫能力的新變異株出現，促使追加劑施打策略之推展以維持群體免疫 (Andrews et al., 2022; Feikin et al.; Monge et al., 2022; Regev-Yochay et al., 2022; Ssentongo et al., 2022; Tao et al., 2021)。

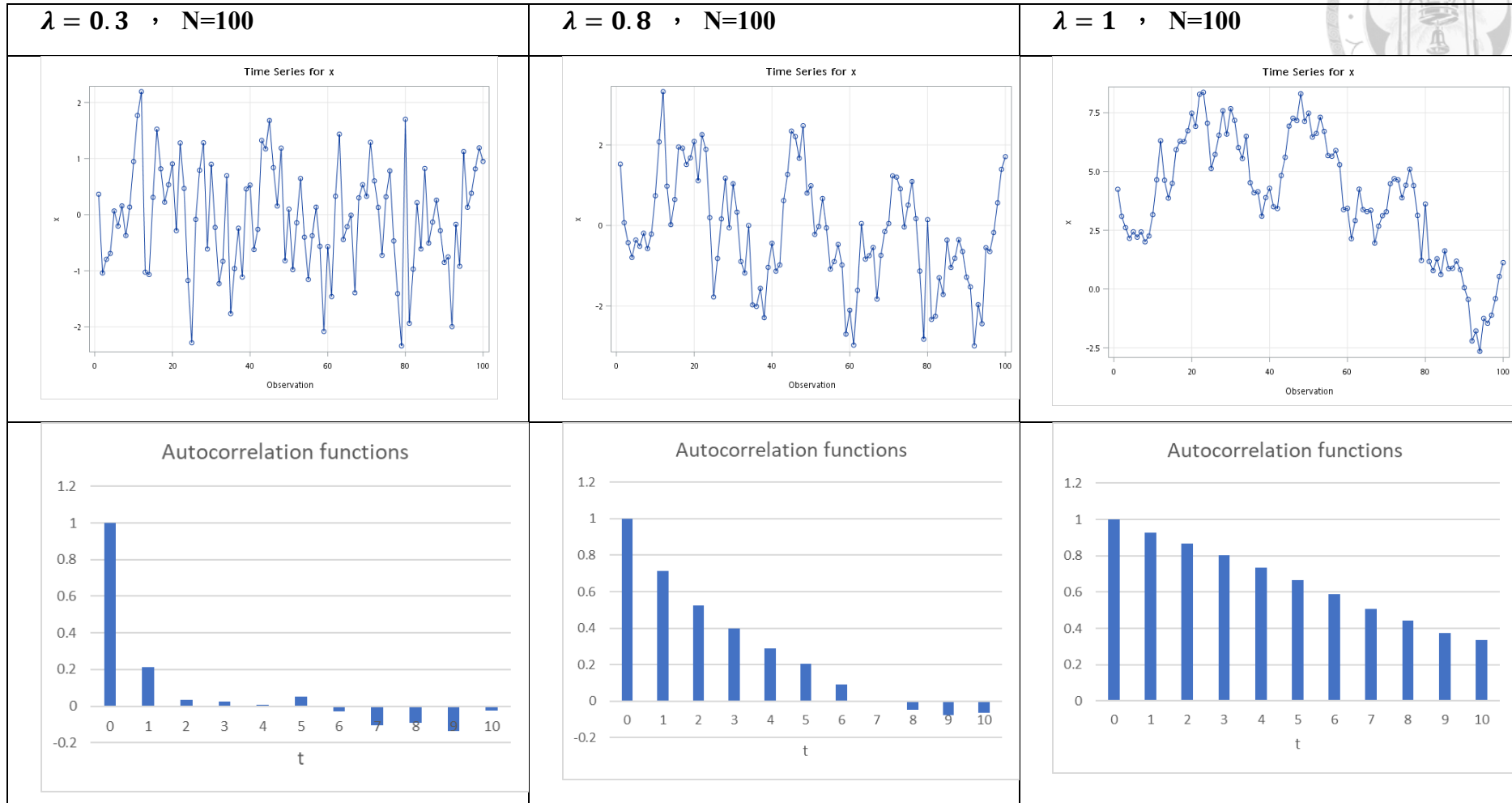
近期的研究指出，先前具有感染史，後續再次被其他關注變異株感染、且加上施打疫苗，這樣產生的免疫效果同樣可以降低嚴重感染與死亡 (Reynolds et al., 2022; Suryawanshi & Ott, 2022)。大部分的免疫反應是基於 T 細胞調節，T 細胞調節發炎反應並延緩疾病惡化 (Barouch, 2022; GeurtsvanKessel et al., 2022; Moss, 2022; Reynolds et al., 2022; Wherry & Barouch, 2022)。T 細胞調節反應有助於疾病嚴重度的降低，另一方面也影響了對於疫苗對於感染疾病嚴重程度預防效果之評估 (Barouch, 2022; Bhattacharyya & Hanage, 2022)。T 細胞免疫在調節發炎反應的角色也解釋了導致嚴重疾病以及死亡風險與年齡成正比。原因可能與輔助性 T 細胞促進發炎和對抗發炎的路徑以及第 1 型干擾素路徑之間的平衡喪失有關，使得年長者容易產生重症，其中包括 ACE2 受體表現，還有肺泡巨噬細胞組成在年長者本身就受損的生理條件，都使年長者增加易患嚴重疾病的風險，因此需要加強年長者的疫苗施打 (S. T. Chen et al., 2022; Meftahi et al., 2020)。

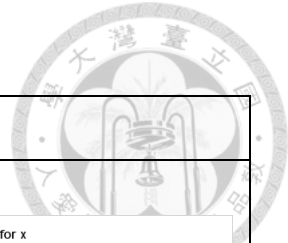
6.6 結論

本研究以全球猴痘以及新冠肺炎開放資料、以及臺灣地區傳染病實證資料為例，發展新興與再現傳染病監測方法，首先透過由族群層次建立貝氏 DAG 之 SEIR、SIR 模式評估傳染病經介入措施效益，並藉透過四階段馬可夫連結至個人之監測架構，最後由貝氏 DAG 階層模型評估介入措施包含疫苗以、NPI 與藥物治療效益。以本架構下之結合多階段馬可夫模式多個層次之傳染病監測，為運用隨機過程與 DAG 模型所建立之創新方法，有助於完整評估傳染病傳播風險以及發展個人化之防治策略，以達精準防疫之目標。

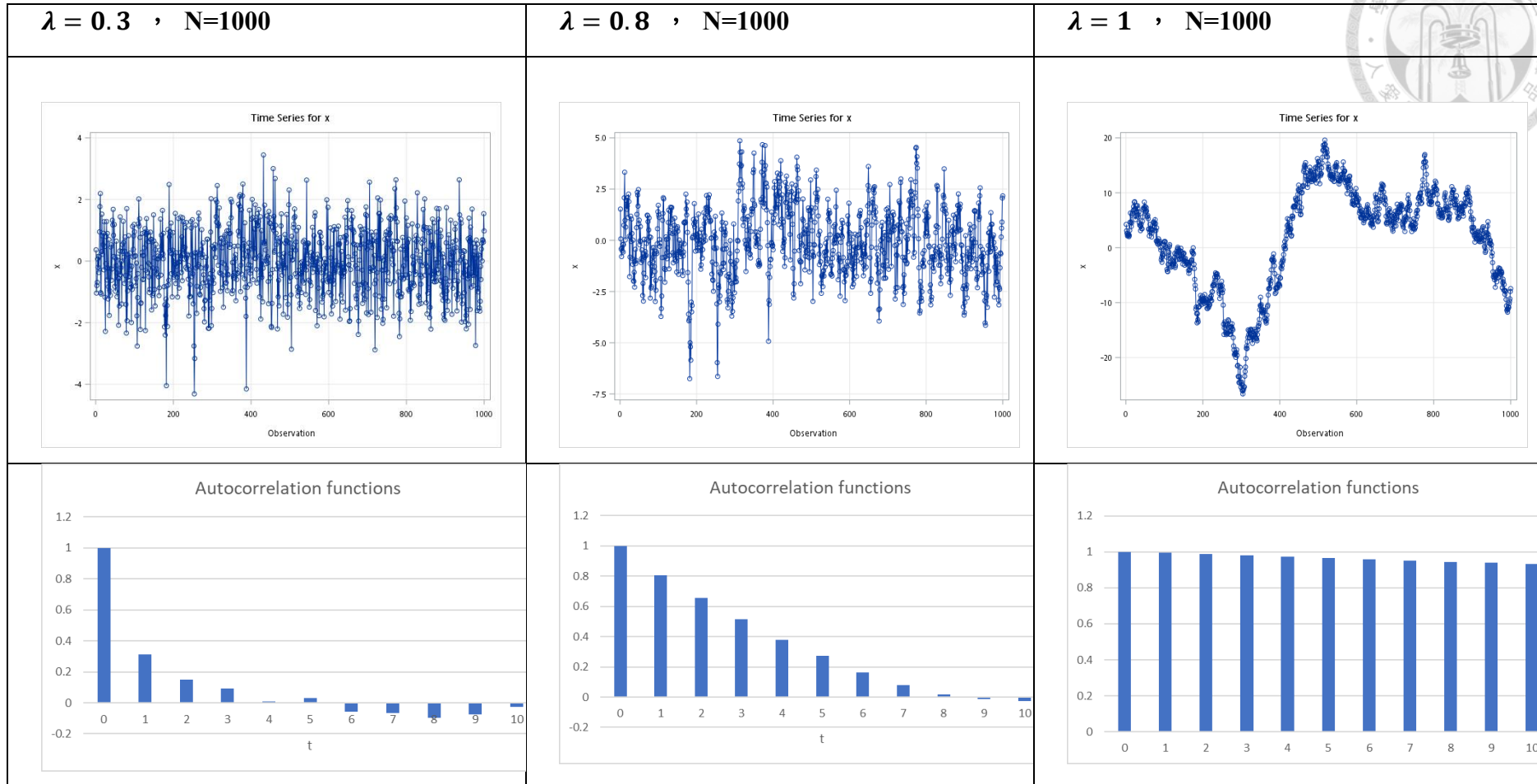


圖二十、資料模擬不同自我相關函數
(a)

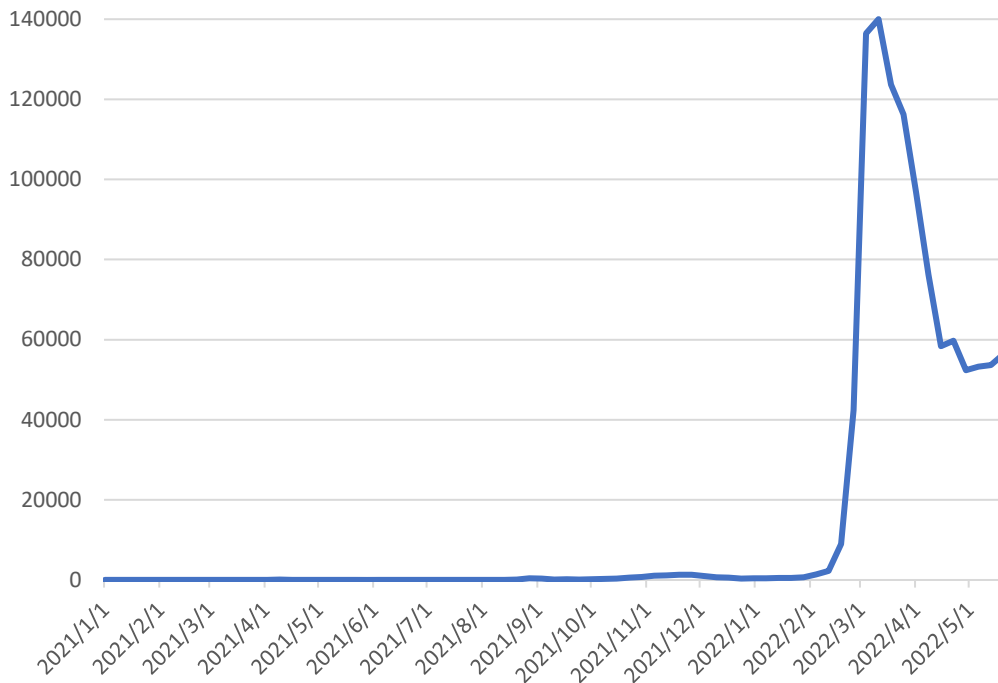




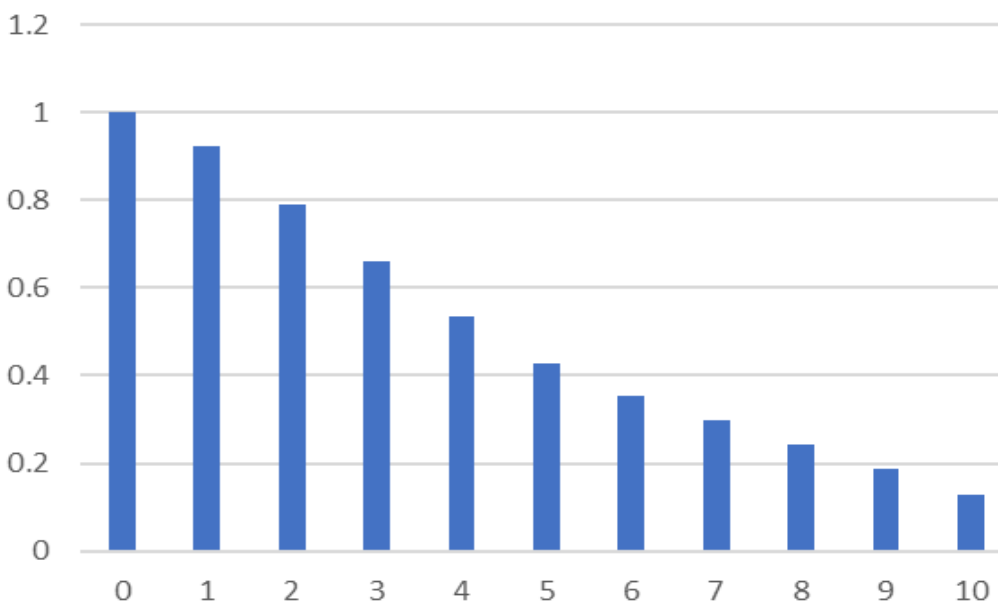
(b)



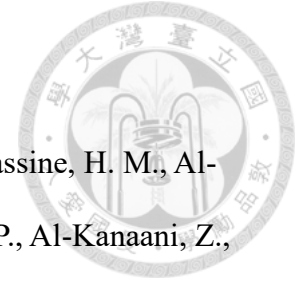
(c) Covid-19 資料 New zeland(2021/01/01-)



Autocorrelation functions

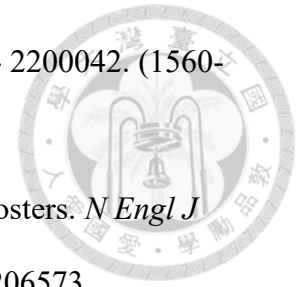


參考文獻



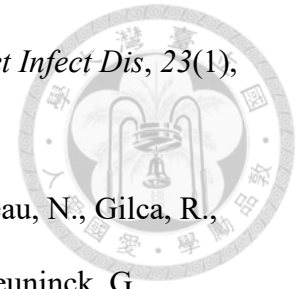
- Abu-Raddad, L. J., Chemaitelly, H., Ayoub, H. H., AlMukdad, S., Yassine, H. M., Al-Khatib, H. A., Smatti, M. K., Tang, P., Hasan, M. R., Coyle, P., Al-Kanaani, Z., Al-Kuwari, E., Jeremijenko, A., Kaleeckal, A. H., Latif, A. N., Shaik, R. M., Abdul-Rahim, H. F., Nasrallah, G. K., Al-Kuwari, M. G., . . . Bertollini, R. (2022). Effect of mRNA Vaccine Boosters against SARS-CoV-2 Omicron Infection in Qatar. *N Engl J Med*, *386*(19), 1804-1816.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200797>
- Amanzio, M., Mitsikostas, D. D., Giovannelli, F., Bartoli, M., Cipriani, G. E., & Brown, W. A. Adverse events of active and placebo groups in SARS-CoV-2 vaccine randomized trials: A systematic review. (2666-7762 (Electronic)).
- Andrews, N., Stowe, J., Kirsebom, F., Toffa, S., Rickeard, T., Gallagher, E., Gower, C., Kall, M., Groves, N., O'Connell, A. M., Simons, D., Blomquist, P. B., Zaidi, A., Nash, S., Iwani Binti Abdul Aziz, N., Thelwall, S., Dabrera, G., Myers, R., Amirthalingam, G., . . . Lopez Bernal, J. (2022). Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med*, *386*(16), 1532-1546.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119451>
- Arbel, R., Sergienko, R., Friger, M., Peretz, A., Beckenstein, T., Yaron, S., Netzer, D., & Hammerman, A. (2022). Effectiveness of a second BNT162b2 booster vaccine against hospitalization and death from COVID-19 in adults aged over 60 years. *Nat Med*, *28*(7), 1486-1490. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01832-0>
- Backer, J. A., Eggink, D., Andeweg, S. P., Veldhuijzen, I. K., van Maarseveen, N., Vermaas, K., Vlaemynek, B., Schepers, R., van den Hof, S., Reusken, C. B., & Wallinga, J. Shorter serial intervals in SARS-CoV-2 cases with Omicron BA.1 variant compared with Delta variant, the Netherlands, 13 to 26 December 2021.

LID - 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.6.2200042 [doi] LID - 2200042. (1560-7917 (Electronic)).



- Barouch, D. H. (2022). Covid-19 Vaccines - Immunity, Variants, Boosters. *N Engl J Med*, 387(11), 1011-1020. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2206573>
- Bhattacharyya, R. P., & Hanage, W. P. (2022). Challenges in Inferring Intrinsic Severity of the SARS-CoV-2 Omicron Variant. *N Engl J Med*, 386(7), e14. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2119682>
- Biritwum, R. B., & Odoom, S. I. (1995). Application of Markov process modelling to health status switching behaviour of infants. *Int J Epidemiol*, 24(1), 177-182. <https://doi.org/10.1093/ije/24.1.177>
- Bruxvoort, K. J., Sy, L. S., Qian, L., Ackerson, B. K., Luo, Y., Lee, G. S., Tian, Y., Florea, A., Aragonés, M., Tubert, J. E., Takhar, H. S., Ku, J. H., Paila, Y. D., Talarico, C. A., & Tseng, H. F. (2021). Effectiveness of mRNA-1273 against delta, mu, and other emerging variants of SARS-CoV-2: test negative case-control study. *Bmj*, 375, e068848. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068848>
- Butt, A. A., Talisa, V. B., Shaikh, O. S., Omer, S. B., & Mayr, F. B. (2022). Relative Vaccine Effectiveness of a Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Messenger RNA Vaccine Booster Dose Against the Omicron Variant. *Clin Infect Dis*, 75(12), 2161-2168. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac328>
- Carazo, S., Skowronski, D. M., Brisson, M., Barkati, S., Sauvageau, C., Brousseau, N., Gilca, R., Fafard, J., Talbot, D., Ouakki, M., Gilca, V., Carignan, A., Deceuninck, G., De Wals, P., & De Serres, G. (2023). Protection against omicron (B.1.1.529) BA.2 reinfection conferred by primary omicron BA.1 or pre-omicron SARS-CoV-2 infection among health-care workers with and without

mRNA vaccination: a test-negative case-control study. *Lancet Infect Dis*, 23(1), 45-55. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00578-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00578-3)



Carazo, S., Skowronski, D. M., Brisson, M., Sauvageau, C., Brousseau, N., Gilca, R.,

Ouakki, M., Barkati, S., Fafard, J., Talbot, D., Gilca, V., Deceuninck, G.,

Garenc, C., Carignan, A., De Wals, P., & De Serres, G. (2022). Estimated

Protection of Prior SARS-CoV-2 Infection Against Reinfection With the

Omicron Variant Among Messenger RNA-Vaccinated and Nonvaccinated

Individuals in Quebec, Canada. *JAMA Netw Open*, 5(10), e2236670.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.36670>

Chanda, D., Hines, J. Z., Itoh, M., Fwoloshi, S., Minchella, P. A., Zyambo, K. D., Sivile,

S., Kampamba, D., Chirwa, B., Chanda, R., Mutengo, K., Kayembe, M. F.,

Chewe, W., Chipimo, P., Mweemba, A., Agolory, S., & Mulenga, L. B. (2022).

COVID-19 Vaccine Effectiveness Against Progression to In-Hospital Mortality

in Zambia, 2021-2022. *Open Forum Infect Dis*, 9(9), ofac469.

<https://doi.org/10.1093/ofid/ofac469>

Chemaitelly, H., Tang, P., Hasan, M. R., AlMukdad, S., Yassine, H. M., Benslimane, F.

M., Al Khatib, H. A., Coyle, P., Ayoub, H. H., Al Kanaani, Z., Al Kuwari, E.,

Jeremijenko, A., Kaleeckal, A. H., Latif, A. N., Shaik, R. M., Abdul Rahim, H.

F., Nasrallah, G. K., Al Kuwari, M. G., Al Romaihi, H. E., . . . Abu-Raddad, L. J.

(2021). Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2

Infection in Qatar. *N Engl J Med*, 385(24), e83.

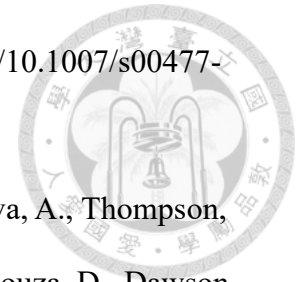
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114114>

Chen, S. L., Jen, G. H., Hsu, C. Y., Yen, A. M., Lai, C. C., Yeh, Y. P., & Chen, T. H.

(2022). A new approach to modeling pre-symptomatic incidence and

transmission time of imported COVID-19 cases evolving with SARS-CoV-2

variants. *Stoch Environ Res Risk Assess*, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s00477-022-02305-z>



Chen, S. T., Park, M. D., Del Valle, D. M., Buckup, M., Tabachnikova, A., Thompson, R. C., Simons, N. W., Mouskas, K., Lee, B., Geanon, D., D'Souza, D., Dawson, T., Marvin, R., Nie, K., Zhao, Z., LeBerichel, J., Chang, C., Jamal, H., Akturk, G., . . . Merad, M. (2022). A shift in lung macrophage composition is associated with COVID-19 severity and recovery. *Sci Transl Med*, *14*(662), eabn5168. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abn5168>

Chiu, S. Y., Malila, N., Yen, A. M., Chen, S. L., Fann, J. C., & Hakama, M. Predicting the effectiveness of the Finnish population-based colorectal cancer screening programme. (1475-5793 (Electronic)).

Chung, H., He, S., Nasreen, S., Sundaram, M. E., Buchan, S. A., Wilson, S. E., Chen, B., Calzavara, A., Fell, D. B., Austin, P. C., Wilson, K., Schwartz, K. L., Brown, K. A., Gubbay, J. B., Basta, N. E., Mahmud, S. M., Righolt, C. H., Svenson, L. W., MacDonald, S. E., . . . Kwong, J. C. (2021). Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 covid-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 outcomes in Ontario, Canada: test negative design study. *Bmj*, *374*, n1943. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1943>

Cook, R. J. (1999). A Mixed Model for Two-State Markov Processes under Panel Observation. *Biometrics*, *55*(3), 915-920. <http://www.jstor.org/stable/2533625>

D.R.Cox, H. D. M. (1965). *The Theory of Stochastic Processes*.

Dan, J. M., Mateus, J., Kato, Y., Hastie, K. M., Yu, E. D., Faliti, C. E., Grifoni, A., Ramirez, S. I., Haupt, S., Frazier, A., Nakao, C., Rayaprolu, V., Rawlings, S. A., Peters, B., Krammer, F., Simon, V., Saphire, E. O., Smith, D. M., Weiskopf, D., . . . Crotty, S. (2021). Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for

up to 8 months after infection. *Science*, 371(6529), eabf4063.

<https://doi.org/10.1126/science.abf4063>

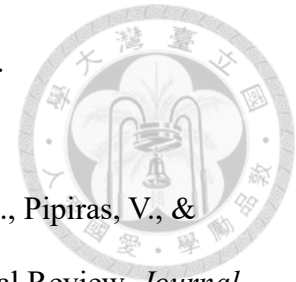
Davis, R. A., Fokianos, K., Holan, S. H., Joe, H., Livsey, J., Lund, R., Pipiras, V., & Ravishanker, N. (2021). Count Time Series: A Methodological Review. *Journal of the American Statistical Association*, 116(535), 1533-1547.
<https://doi.org/10.1080/01621459.2021.1904957>

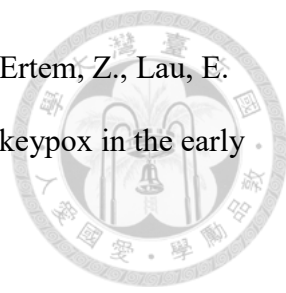
Dean, N. E., Hogan, J. W., & Schnitzer, M. E. (2021). Covid-19 Vaccine Effectiveness and the Test-Negative Design. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*, 385(15), 1431-1433. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2113151>

Dickerman, B. A., Gerlovin, H., Madenci, A. L., Kurgansky, K. E., Ferolito, B. R., Figueroa Muñiz, M. J., Gagnon, D. R., Gaziano, J. M., Cho, K., Casas, J. P., & Hernán, M. A. (2022). Comparative Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines in U.S. Veterans. *N Engl J Med*, 386(2), 105-115.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115463>

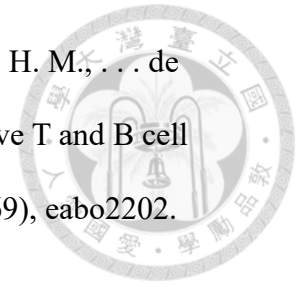
Dona, M. G., Giuliani, M., Rollo, F., Vescio, M. F., Benevolo, M., Giglio, A., Giuliani, E., Morrone, A., & Latini, A. (2022). Incidence and clearance of anal high-risk Human Papillomavirus infection and their risk factors in men who have sex with men living with HIV. *Sci Rep*, 12(1), 184. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03913-5>

Dona, M. G., Vescio, M. F., Latini, A., Giglio, A., Moretto, D., Frasca, M., Benevolo, M., Rollo, F., Colafigli, M., Cristaudo, A., & Giuliani, M. (2016). Anal human papillomavirus in HIV-uninfected men who have sex with men: incidence and clearance rates, duration of infection, and risk factors. *Clin Microbiol Infect*, 22(12), 1004 e1001-1004 e1007. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.08.011>



- 
- Du, Z., Shao, Z., Bai, Y., Wang, L., Herrera-Diestra, J. L., Fox, S. J., Ertem, Z., Lau, E. H. Y., & Cowling, B. J. (2022). Reproduction number of monkeypox in the early stage of the 2022 multi-country outbreak. *J Travel Med.*
<https://doi.org/10.1093/jtm/taac099>
- Farahat, R. A., Abdelaal, A., Shah, J., Ghozy, S., Sah, R., Bonilla-Aldana, D. K., Rodriguez-Morales, A. J., McHugh, T. D., & Leblebicioglu, H. (2022). Monkeypox outbreaks during COVID-19 pandemic: are we looking at an independent phenomenon or an overlapping pandemic? *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 21(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s12941-022-00518-2>
- Feikin, D. R., Higdon, M. M., Abu-Raddad, L. J., Andrews, N., Araos, R., Goldberg, Y., Groome, M. J., Huppert, A., O'Brien, K. L., Smith, P. G., Wilder-Smith, A., Zeger, S., Deloria Knoll, M., & Patel, M. K. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. (1474-547X (Electronic)).
- Ficiara, E., Crespi, V., Gadewar, S. P., Thomopoulos, S. I., Boyd, J., Thompson, P. M., Jahanshad, N., Pizzagalli, F., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2021). Predicting Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease using MRI-based Cortical Features and a Two-State Markov Model. *Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging, 2021*, 1145-1149.
<https://doi.org/10.1109/isbi48211.2021.9434143>
- Gani, R., & Leach, S. (2001). Transmission potential of smallpox in contemporary populations. *Nature*, 414(6865), 748-751. <https://doi.org/10.1038/414748a>
- GeurtsvanKessel, C. H., Geers, D., Schmitz, K. S., Mykytyn, A. Z., Lamers, M. M., Bogers, S., Scherbeijn, S., Gommers, L., Sablerolles, R. S. G., Nieuwkoop, N. N., Rijsbergen, L. C., van Dijk, L. L. A., de Wilde, J., Alblas, K., Breugem, T. I.,

Rijnders, B. J. A., de Jager, H., Weiskopf, D., van der Kuy, P. H. M., . . . de Vries, R. D. (2022). Divergent SARS-CoV-2 Omicron-reactive T and B cell responses in COVID-19 vaccine recipients. *Sci Immunol*, 7(69), eabo2202. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abo2202>



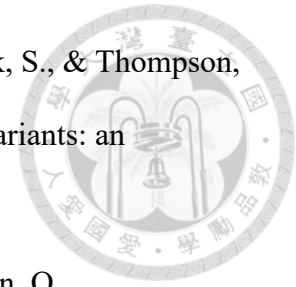
Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y., Xiang, J., . . . China Medical Treatment Expert Group for, C. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 382(18), 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

Gupta, R. K., & Topol, E. J. (2021). COVID-19 vaccine breakthrough infections. *Science*, 374(6575), 1561-1562. <https://doi.org/doi:10.1126/science.abl8487>

Haas, E. J., Angulo, F. J., McLaughlin, J. M., Anis, E., Singer, S. R., Khan, F., Brooks, N., Smaja, M., Mircus, G., Pan, K., Southern, J., Swerdlow, D. L., Jodar, L., Levy, Y., & Alroy-Preis, S. (2021). Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet*, 397(10287), 1819-1829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8)

Hannah Ritchie, E. M., Lucas Rodés-Guirao, Cameron Appel, Charlie Giattino, Esteban Ortiz-Ospina, Joe Hasell, Bobbie Macdonald, Diana Beltekian and Max Roser. (2020). *Coronavirus Pandemic (COVID-19)* <https://ourworldindata.org/coronavirus>

Hart, W. S., Miller, E., Andrews, N. J., Waight, P., Maini, P. K., Funk, S., & Thompson, R. N. Generation time of the alpha and delta SARS-CoV-2 variants: an epidemiological analysis. (1474-4457 (Electronic)).



Havers, F. P., Pham, H., Taylor, C. A., Whitaker, M., Patel, K., Anglin, O., Kambhampati, A. K., Milucky, J., Zell, E., Moline, H. L., Chai, S. J., Kirley, P. D., Alden, N. B., Armistead, I., Yousey-Hindes, K., Meek, J., Openo, K. P., Anderson, E. J., Reeg, L., . . . McMorrow, M. (2022). COVID-19-Associated Hospitalizations Among Vaccinated and Unvaccinated Adults 18 Years or Older in 13 US States, January 2021 to April 2022. *JAMA Intern Med*, 182(10), 1071-1081. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.4299>

Hawkins, J. M. (2016). Markov process models of the dynamics of HIV reservoirs. *Math Biosci*, 275, 18-24. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2016.02.009>

Hay, J. A., Kennedy-Shaffer, L., Kanjilal, S., Lennon, N. J., Gabriel, S. B., Lipsitch, M., & Mina, M. J. (2021). Estimating epidemiologic dynamics from cross-sectional viral load distributions. *Science*, 373(6552), eabh0635. <https://doi.org/doi:10.1126/science.abh0635>

He, X., Lau, E. A.-O., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., Lau, Y. C., Wong, J. Y., Guan, Y., Tan, X., Mo, X., Chen, Y., Liao, B., Chen, W., Hu, F., Zhang, Q., Zhong, M., Wu, Y., Zhao, L., . . . Leung, G. A.-O. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. (1546-170X (Electronic)).

Heidarzadeh, A., Moridani, M. A., Khoshmanesh, S., Kazemi, S., Hajiaghazorgi, M., & Karami, M. (2022). Effectiveness of COVID-19 vaccines on hospitalization and death in Guilan, Iran: a test negative case-control study. *Int J Infect Dis*. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.12.024>

Hitchings, M. D. T., Ranzani, O. T., Dorion, M., D'Agostini, T. L., de Paula, R. C., de Paula, O. F. P., de Moura Villela, E. F., Torres, M. S. S., de Oliveira, S. B., Schulz, W., Almiron, M., Said, R., de Oliveira, R. D., Silva, P. V., de Araújo, W. N., Gorinchteyn, J. C., Andrews, J. R., Cummings, D. A. T., Ko, A. I., & Croda, J. (2021). Effectiveness of ChAdOx1 vaccine in older adults during SARS-CoV-2 Gamma variant circulation in São Paulo. *Nat Commun*, *12*(1), 6220.

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-26459-6>

Hsu, C. Y., Chang, J. C., Chen, S. L., Chang, H. H., Lin, A. T., Yen, A. M., & Chen, H. H. (2023). Primary and booster vaccination in reducing severe clinical outcomes associated with Omicron Naive infection. *J Infect Public Health*, *16*(1), 55-63.

<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.11.028>

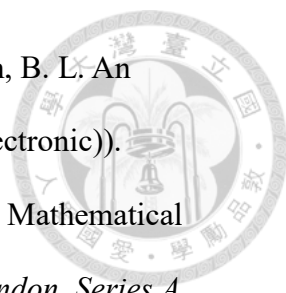
Intawong, K., Chariyalertsak, S., Chalom, K., Wonghirundecha, T., Kowatcharakul, W., Ayood, P., Thongprachum, A., Chotirosniramit, N., Noppakun, K., Khwanngern, K., Teacharak, W., Piamanant, P., & Khammawan, P. (2023). Reduction in severity and mortality in COVID-19 patients owing to heterologous third and fourth-dose vaccines during the periods of delta and omicron predominance in Thailand. *Int J Infect Dis*, *126*, 31-38. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.11.006>

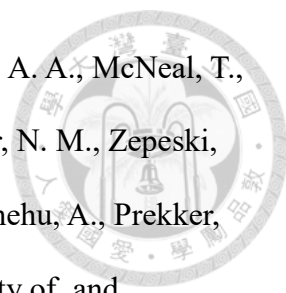
Ito, K., Piantham, C., & Nishiura, H. Estimating relative generation times and reproduction numbers of Omicron BA.1 and BA.2 with respect to Delta variant in Denmark. (1551-0018 (Electronic)).

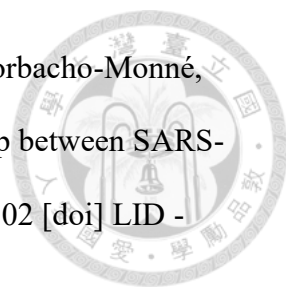
Kalbfleisch, J. D., & Lawless, J. F. (1985). The Analysis of Panel Data Under a Markov Assumption. *Journal of the American Statistical Association*, *80*(392), 863-871.

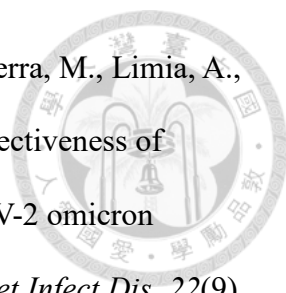
<https://doi.org/10.2307/2288545>

Kasper, M. R., Geibe, J. R., Sears, C. L., Riegodedios, A. J., Luse, T., Von Thun, A. M., McGinnis, M. B., Olson, N., Houskamp, D., Fenequito, R., Burgess, T. H.,

- 
- Armstrong, A. W., DeLong, G., Hawkins, R. J., & Gillingham, B. L. An
Outbreak of Covid-19 on an Aircraft Carrier. (1533-4406 (Electronic)).
- Kermack, W. O., & McKendrick, A. G. (1927). A Contribution to the Mathematical
Theory of Epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A,
Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, 115(772), 700-
721. <http://www.jstor.org/stable/94815>
- Kiss, Z., Wittmann, I., Polivka, L., Surján, G., Surján, O., Barcza, Z., Molnár, G. A.,
Nagy, D., Müller, V., Bogos, K., Nagy, P., Kenessey, I., Wéber, A., Pálosi, M.,
Szlávik, J., Schaff, Z., Szekanez, Z., Müller, C., Kásler, M., & Vokó, Z. (2022).
Nationwide Effectiveness of First and Second SARS-CoV2 Booster Vaccines
During the Delta and Omicron Pandemic Waves in Hungary (HUN-VE 2 Study).
Front Immunol, 13, 905585. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.905585>
- Koelle, K. A.-O., Martin, M. A.-O., Antia, R. A.-O. X., Lopman, B. A.-O., & Dean, N.
A.-O. The changing epidemiology of SARS-CoV-2. (1095-9203 (Electronic)).
- Kraemer, M. U. G., Tegally, H., Pigott, D. M., Dasgupta, A., Sheldon, J., Wilkinson, E.,
Schultheiss, M., Han, A., Oglia, M., Marks, S., Kanner, J., O'Brien, K.,
Dandamudi, S., Rader, B., Sewalk, K., Bento, A. I., Scarpino, S. V., de Oliveira,
T., Bogoch, II, . . . Brownstein, J. S. (2022). Tracking the 2022 monkeypox
outbreak with epidemiological data in real-time. *Lancet Infect Dis*, 22(7), 941-
942. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00359-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00359-0)
- Lai, C. C., Hsu, C. Y., Jen, H. H., Yen, A. M., Chan, C. C., & Chen, H. H. (2021). The
Bayesian Susceptible-Exposed-Infected-Recovered model for the outbreak of
COVID-19 on the Diamond Princess Cruise Ship. *Stoch Environ Res Risk
Assess*, 1-15. <https://doi.org/10.1007/s00477-020-01968-w>

- 
- Lauring, A. S., Tenforde, M. W., Chappell, J. D., Gaglani, M., Ginde, A. A., McNeal, T., Ghamande, S., Douin, D. J., Talbot, H. K., Casey, J. D., Mohr, N. M., Zepeski, A., Shapiro, N. I., Gibbs, K. W., Files, D. C., Hager, D. N., Shehu, A., Prekker, M. E., Erickson, H. L., . . . Self, W. H. (2022). Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. *Bmj*, 376, e069761. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069761>
- Lipsitch, M., Grad, Y. H., Sette, A., & Crotty, S. (2020). Cross-reactive memory T cells and herd immunity to SARS-CoV-2. *Nature Reviews Immunology*, 20(11), 709-713. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00460-4>
- Lopez Bernal, J., Andrews, N., Gower, C., Gallagher, E., Simmons, R., Thelwall, S., Stowe, J., Tessier, E., Groves, N., Dabrera, G., Myers, R., Campbell, C. N. J., Amirthalingam, G., Edmunds, M., Zambon, M., Brown, K. E., Hopkins, S., Chand, M., & Ramsay, M. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. (1533-4406 (Electronic)).
- Lopez Bernal, J., Andrews, N., Gower, C., Robertson, C., Stowe, J., Tessier, E., Simmons, R., Cottrell, S., Roberts, R., O'Doherty, M., Brown, K., Cameron, C., Stockton, D., McMenamin, J., & Ramsay, M. (2021). Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *Bmj*, 373, n1088. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1088>
- Lopman, B., Armstrong, B., Atchison, C., & Gray, J. J. (2009). Host, weather and virological factors drive norovirus epidemiology: time-series analysis of laboratory surveillance data in England and Wales. *PLoS One*, 4(8), e6671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006671>

- 
- Marc, A. A.-O., Kerioui, M., Blanquart, F., Bertrand, J., Mitjà, O., Corbacho-Monné, M., Marks, M., & Guedj, J. A.-O. Quantifying the relationship between SARS-CoV-2 viral load and infectiousness. LID - 10.7554/eLife.69302 [doi] LID - e69302. (2050-084X (Electronic)).
- McConeghy, K. W., White, E. M., Blackman, C., Santostefano, C. M., Lee, Y., Rudolph, J. L., Canaday, D., Zullo, A. R., Jernigan, J. A., Pilishvili, T., Mor, V., & Gravenstein, S. (2022). Effectiveness of a Second COVID-19 Vaccine Booster Dose Against Infection, Hospitalization, or Death Among Nursing Home Residents - 19 States, March 29-July 25, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 71(39), 1235-1238. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7139a2>
- McMichael, A. J., Woodruff, R. E., & Hales, S. (2006). Climate change and human health: present and future risks. *Lancet*, 367(9513), 859-869. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68079-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68079-3)
- Meftahi, G. H., Jangravi, Z., Sahraei, H., & Bahari, Z. (2020). The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of "inflamm-aging". *Inflamm Res*, 69(9), 825-839. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01372-8>
- Meyerowitz, E. A.-O., Richterman, A. A.-O., Gandhi, R. T., & Sax, P. E. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. (1539-3704 (Electronic)).
- Miura, F., van Ewijk, C. E., Backer, J. A., Xiridou, M., Franz, E., Op de Coul, E., Brandwagt, D., van Cleef, B., van Rijckevorsel, G., Swaan, C., van den Hof, S., & Wallinga, J. (2022). Estimated incubation period for monkeypox cases confirmed in the Netherlands, May 2022. *Euro Surveill*, 27(24). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.24.2200448>

- 
- Monge, S., Rojas-Benedicto, A., Olmedo, C., Mazagatos, C., José Sierra, M., Limia, A., Martín-Merino, E., Larrauri, A., & Hernán, M. A. (2022). Effectiveness of mRNA vaccine boosters against infection with the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant in Spain: a nationwide cohort study. *Lancet Infect Dis*, 22(9), 1313-1320. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00292-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00292-4)
- Moss, P. (2022). The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*, 23(2), 186-193. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01122-w>
- Nasreen, S., Chung, H., He, S., Brown, K. A., Gubbay, J. B., Buchan, S. A., Fell, D. B., Austin, P. C., Schwartz, K. L., Sundaram, M. E., Calzavara, A., Chen, B., Tadrous, M., Wilson, K., Wilson, S. E., & Kwong, J. C. (2022). Effectiveness of COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe outcomes with variants of concern in Ontario. *Nat Microbiol*, 7(3), 379-385. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-01053-0>
- Pageaud, S., Eyraud-Loisel, A., Bertoglio, J. P., Bienvenüe, A., Leboisne, N., Pothier, C., Rigotti, C., Ponthus, N., Gauchon, R., Gueyffier, F., Vanhems, P., Iwaz, J., Loisel, S., Roy, P., & On Behalf Of The CovDyn Group Covid, D. (2022). Predicted Impacts of Booster, Immunity Decline, Vaccination Strategies, and Non-Pharmaceutical Interventions on COVID-19 Outcomes in France. *Vaccines (Basel)*, 10(12). <https://doi.org/10.3390/vaccines10122033>
- Pan, S. L., Wu, H. M., Yen, A. M., & Chen, T. H. (2007). A Markov regression random-effects model for remission of functional disability in patients following a first stroke: a Bayesian approach. *Stat Med*, 26(29), 5335-5353. <https://doi.org/10.1002/sim.2999>

Parker, S., Schultz, D. A., Meyer, H., & Buller, R. M. (2014). Smallpox and Monkeypox Viruses ☆. In *Reference Module in Biomedical Sciences*.

<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.02665-9>




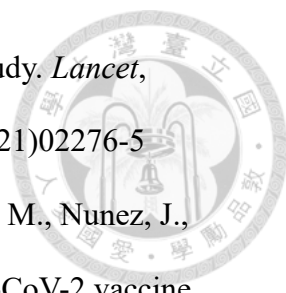
Rearte, A., Castelli, J. M., Rearte, R., Fuentes, N., Pennini, V., Pesce, M., Barbeira, P. B., Iummato, L. E., Laurora, M., Bartolomeu, M. L., Galligani, G., Del Valle Juarez, M., Giovacchini, C. M., Santoro, A., Esperatti, M., Tarragona, S., & Vizzotti, C. (2022). Effectiveness of rAd26-rAd5, ChAdOx1 nCoV-19, and BBIBP-CorV vaccines for risk of infection with SARS-CoV-2 and death due to COVID-19 in people older than 60 years in Argentina: a test-negative, case-control, and retrospective longitudinal study. *Lancet*, 399(10331), 1254-1264.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00011-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00011-3)

Regev-Yochay, G., Gonen, T., Gilboa, M., Mandelboim, M., Indenbaum, V., Amit, S., Meltzer, L., Asraf, K., Cohen, C., Fluss, R., Biber, A., Nemet, I., Kliker, L., Joseph, G., Doolman, R., Mendelson, E., Freedman, L. S., Harats, D., Kreiss, Y., & Lustig, Y. (2022). Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. *N Engl J Med*, 386(14), 1377-1380.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc2202542>

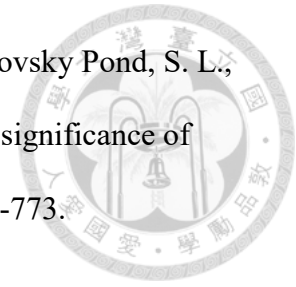
Reynolds, C. J., Pade, C., Gibbons, J. M., Otter, A. D., Lin, K. M., Muñoz Sandoval, D., Pieper, F. P., Butler, D. K., Liu, S., Joy, G., Forooghi, N., Treibel, T. A., Manisty, C., Moon, J. C., Semper, A., Brooks, T., McKnight, Á., Altmann, D. M., Boyton, R. J., . . . Moon, J. C. (2022). Immune boosting by B.1.1.529 (Omicron) depends on previous SARS-CoV-2 exposure. *Science*, 377(6603), eabq1841.
<https://doi.org/10.1126/science.abq1841>

Riley, S., Fraser, C., Donnelly, C. A., Ghani, A. C., Abu-Raddad, L. J., Hedley, A. J., Leung, G. M., Ho, L. M., Lam, T. H., Thach, T. Q., Chau, P., Chan, K. P., Lo, S.

- 
- V., Leung, P. Y., Tsang, T., Ho, W., Lee, K. H., Lau, E. M., Ferguson, N. M., & Anderson, R. M. (2003). Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: impact of public health interventions. *Science*, *300*(5627), 1961-1966. <https://doi.org/10.1126/science.1086478>
- Rogers, A. A.-O., Rooke, E. A.-O. X., Morant, S. A.-O., Guthrie, G. A.-O., Doney, A. A.-O., Duncan, A. A.-O. X., Mackenzie, I. A.-O., Barr, R. A.-O., Pigazzani, F. A.-O. X., Zutis, K., & MacDonald, T. A.-O. Adverse events and overall health and well-being after COVID-19 vaccination: interim results from the VAC4COVID cohort safety study. (2044-6055 (Electronic)).
- Schwarzinger, M., Watson, V., Arwidson, P., Alla, F., & Luchini, S. (2021). COVID-19 vaccine hesitancy in a representative working-age population in France: a survey experiment based on vaccine characteristics. *The Lancet Public Health*, *6*(4), e210-e221. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00012-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00012-8)
- Sethuraman, N., Jeremiah, S. S., & Ryo, A. (2020). Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*, *323*(22), 2249-2251. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259>
- Sinclair, J. E., Mayfield, H. J., Short, K. R., Brown, S. J., Puranik, R., Mengersen, K., Litt, J. C. B., & Lau, C. L. (2022). A Bayesian network analysis quantifying risks versus benefits of the Pfizer COVID-19 vaccine in Australia. *NPJ Vaccines*, *7*(1), 93. <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00517-6>
- Sonabend, R., Whittles, L. K., Imai, N., Perez-Guzman, P. N., Knock, E. S., Rawson, T., Gaythorpe, K. A. M., Djaafara, B. A., Hinsley, W., FitzJohn, R. G., Lees, J. A., Kanapram, D. T., Volz, E. M., Ghani, A. C., Ferguson, N. M., Baguelin, M., & Cori, A. (2021). Non-pharmaceutical interventions, vaccination, and the SARS-

- 
- CoV-2 delta variant in England: a mathematical modelling study. *Lancet*, 398(10313), 1825-1835. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02276-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02276-5)
- Ssentongo, P., Ssentongo, A. E., Voleti, N., Groff, D., Sun, A., Ba, D. M., Nunez, J., Parent, L. J., Chinchilli, V. M., & Paules, C. I. (2022). SARS-CoV-2 vaccine effectiveness against infection, symptomatic and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 22(1), 439. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07418-y>
- Suarez Rodriguez, B., Guzman Herrador, B. R., Diaz Franco, A., Sanchez-Seco Farinas, M. P., Del Amo Valero, J., Aginagalde Llorente, A. H., de Agreda, J., Malonda, R. C., Castrillejo, D., Chirlaque Lopez, M. D., Chong Chong, E. J., Balbuena, S. F., Garcia, V. G., Garcia-Cenoz, M., Hernandez, L. G., Montalban, E. G., Carril, F. G., Cortijo, T. G., Bueno, S. J., . . . Sierra Moros, M. J. (2022). Epidemiologic Features and Control Measures during Monkeypox Outbreak, Spain, June 2022. *Emerg Infect Dis*, 28(9), 1847-1851. <https://doi.org/10.3201/eid2809.221051>
- Surie, D., DeCuir, J., Zhu, Y., Gaglani, M., Ginde, A. A., Douin, D. J., Talbot, H. K., Casey, J. D., Mohr, N. M., Zepeski, A., McNeal, T., Ghamande, S., Gibbs, K. W., Files, D. C., Hager, D. N., Ali, H., Taghizadeh, L., Gong, M. N., Mohamed, A., . . . Self, W. H. (2022). Early Estimates of Bivalent mRNA Vaccine Effectiveness in Preventing COVID-19-Associated Hospitalization Among Immunocompetent Adults Aged ≥ 65 Years - IVY Network, 18 States, September 8-November 30, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 71(5152), 1625-1630. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm715152e2>
- Suryawanshi, R., & Ott, M. (2022). SARS-CoV-2 hybrid immunity: silver bullet or silver lining? *Nat Rev Immunol*, 22(10), 591-592. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00771-8>

Tao, K., Tzou, P. L., Nouhin, J., Gupta, R. K., de Oliveira, T., Kosakovsky Pond, S. L., Fera, D., & Shafer, R. W. (2021). The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Nat Rev Genet*, 22(12), 757-773. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00408-x>



team, T. G. h. (2022). *Monkeypox 2022 global epidemiology; Report 2022-08-05*. Retrieved August 7 from <https://www.monkeypox.global.health/>

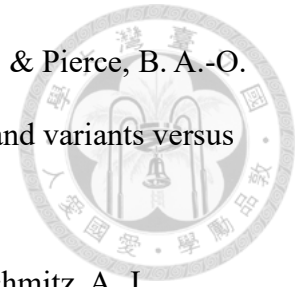
Tenforde, M. W., Self, W. H., Gaglani, M., Ginde, A. A., Douin, D. J., Talbot, H. K., Casey, J. D., Mohr, N. M., Zepeski, A., McNeal, T., Ghamande, S., Gibbs, K. W., Files, D. C., Hager, D. N., Shehu, A., Prekker, M. E., Frosch, A. E., Gong, M. N., Mohamed, A., . . . Patel, M. M. (2022). Effectiveness of mRNA Vaccination in Preventing COVID-19-Associated Invasive Mechanical Ventilation and Death - United States, March 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 71(12), 459-465. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7112e1>

Thompson, M. G., Stenehjem, E., Grannis, S., Ball, S. W., Naleway, A. L., Ong, T. C., DeSilva, M. B., Natarajan, K., Bozio, C. H., Lewis, N., Dascomb, K., Dixon, B. E., Birch, R. J., Irving, S. A., Rao, S., Kharbanda, E., Han, J., Reynolds, S., Goddard, K., . . . Klein, N. P. (2021). Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*, 385(15), 1355-1371. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110362>

Thornhill, J. P., Barkati, S., Walmsley, S., Rockstroh, J., Antinori, A., Harrison, L. B., Palich, R., Nori, A., Reeves, I., Habibi, M. S., Apea, V., Boesecke, C., Vandekerckhove, L., Yakubovsky, M., Sendagorta, E., Blanco, J. L., Florence, E., Moschese, D., Maltez, F. M., . . . Group, S. H.-n. C. (2022). Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries - April-June 2022. *N Engl J Med*, 387(8), 679-691. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2207323>

Tregoning, J. A.-O., Flight, K. E., Higham, S. L., Wang, Z. A.-O. X., & Pierce, B. A.-O.

Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. (1474-1741 (Electronic)).



Turner, J. S., Kim, W., Kalaidina, E., Goss, C. W., Rauseo, A. M., Schmitz, A. J.,

Hansen, L., Haile, A., Klebert, M. K., Pusic, I., O'Halloran, J. A., Presti, R. M., & Ellebedy, A. H. (2021). SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature*, 595(7867), 421-425.

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03647-4>

Turner, J. S., O'Halloran, J. A., Kalaidina, E., Kim, W., Schmitz, A. J., Zhou, J. Q., Lei,

T., Thapa, M., Chen, R. E., Case, J. B., Amanat, F., Rauseo, A. M., Haile, A.,

Xie, X., Klebert, M. K., Suessen, T., Middleton, W. D., Shi, P. Y., Krammer,

F., . . . Ellebedy, A. H. (2021). SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature*, 596(7870), 109-113.

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03738-2>

Watson, O. J., Barnsley, G., Toor, J., Hogan, A. B., Winskill, P., & Ghani, A. C. (2022).

Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*, 22(9), 1293-1302.

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00320-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6)

Wherry, E. J., & Barouch, D. H. (2022). T cell immunity to COVID-19 vaccines.

Science, 377(6608), 821-822. <https://doi.org/10.1126/science.add2897>

WHO. (2020). *Statement on the second meeting of the International Health Regulations*

(2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus

(2019-nCoV). [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))

[the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))

[committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))

WHO. (2022, July 25, 2022). *Multi-country monkeypox outbreak: situation update*.

World Health Organization. Retrieved 7 August from

<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON396>

WHO TEAM, I., Vaccines and Biologicals. (2021). *Evaluation of COVID-19 vaccine effectiveness* (W. H. Organization, Ed.)

https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccine_effectiveness-measurement-2021.1

Woldaregay, A. Z., Launonen, I. K., Albers, D., Igual, J., Årsand, E., & Hartvigsen, G.

(2020). A Novel Approach for Continuous Health Status Monitoring and Automatic Detection of Infection Incidences in People With Type 1 Diabetes Using Machine Learning Algorithms (Part 2): A Personalized Digital Infectious Disease Detection Mechanism. *J Med Internet Res*, 22(8), e18912.

<https://doi.org/10.2196/18912>

Wong, C. A.-O., Lau, K. T. K., Xiong, X. A.-O., Au, I. A.-O., Lai, F. A.-O., Wan, E. A.-O., Chui, C. S. L., Li, X. A.-O., Chan, E. A.-O., Gao, L. A.-O., Cheng, F. A.-O., Tang, S. A.-O., & Wong, I. A.-O. Adverse events of special interest and mortality following vaccination with mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 vaccines in Hong Kong: A retrospective study. (1549-1676 (Electronic)).

Wu, Y., Kang, L., Guo, Z., Liu, J., Liu, M., & Liang, W. (2022). Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 5(8), e2228008-e2228008.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.28008>

Yan, V. K. C., Wan, E. Y. F., Ye, X., Mok, A. H. Y., Lai, F. T. T., Chui, C. S. L., Li, X., Wong, C. K. H., Li, P. H., Ma, T., Qin, S., Wong, V. K. C., Tsang, T. C., Tsui, S.

H., Chui, W. C. M., Cowling, B. J., Leung, G. M., Lau, C. S., Wong, I. C. K., & Chan, E. W. Y. (2022). Effectiveness of BNT162b2 and CoronaVac vaccinations against mortality and severe complications after SARS-CoV-2 Omicron BA.2 infection: a case-control study. *Emerg Microbes Infect*, *11*(1), 2304-2314.

<https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2114854>

Yen, A. M., Auvinen A Fau - Schleutker, J., Schleutker J Fau - Wu, Y.-Y., Wu Yy Fau - Fann, J. C.-Y., Fann Jc Fau - Tammela, T., Tammela T Fau - Chen, S. L.-S., Chen Sl Fau - Chiu, S. Y.-H., Chiu Sy Fau - Chen, H.-H., & Chen, H. H. Prostate cancer screening using risk stratification based on a multi-state model of genetic variants. (1097-0045 (Electronic)).

ZEGER, S. L. (1988). A regression model for time series of counts. *Biometrika*, *75*(4), 621-629. <https://doi.org/10.1093/biomet/75.4.621>

Zhang, Z., Ling, X., Liu, L., Xi, M., Zhang, G., & Dai, J. (2022). Natural History of Anal Papillomavirus Infection in HIV-Negative Men Who Have Sex With Men Based on a Markov Model: A 5-Year Prospective Cohort Study. *Front Public Health*, *10*, 891991. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.891991>