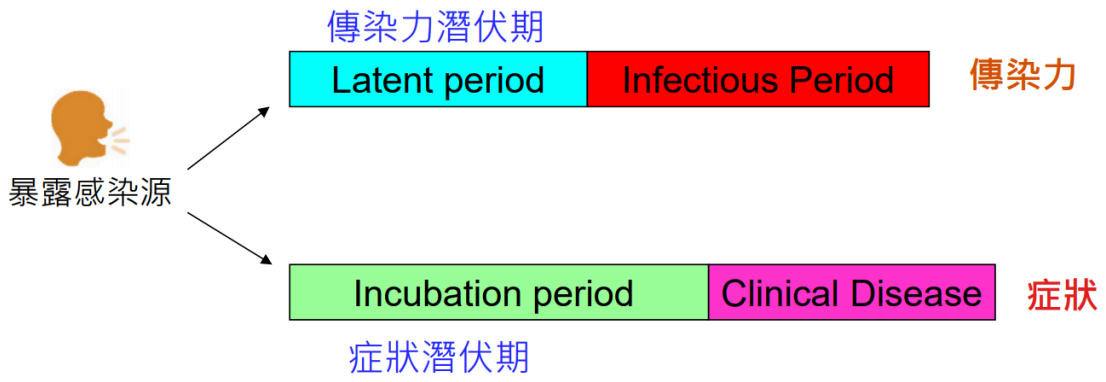
一、潛伏期

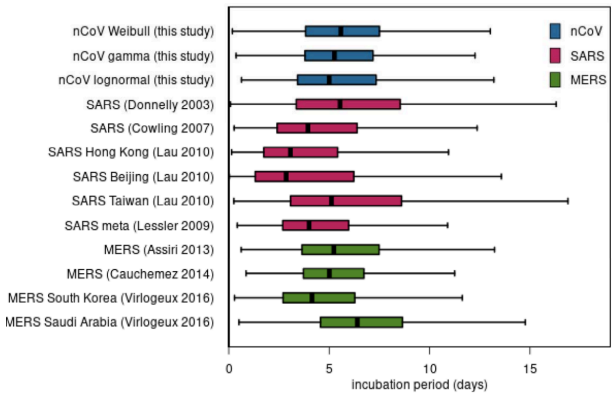
1. 在傳染病防疫的探討上，暴露時間與發病日期是最重要的資訊，因為每個疾病的病程與傳播特性都不同，所以傳染力及症狀出現的時間分為傳染力潛伏期及症狀潛伏期，但在中文的翻譯中，經常將兩者混淆，在學習傳染病時，必須先兩者的差別分清楚：



傳染力潛伏期 (Latent period)	意指從**暴露感染到自身出現向外傳染力的時間**（上圖藍色區塊）
症狀潛伏期 (Incubation period)	意指從**暴露感染到出現症狀那一天的時間**（上圖**綠色**區塊）

根據病毒特性的不同，傳染病潛伏期與症狀潛伏期兩者並不一定完全重疊或分開，必須要靠疫情調查與推算來取得，因此在訪問病例個案時，時間是必要資訊。然而，這樣的回溯資料並不容易取得，必須要有技巧地訪問。（於下堂課介紹）

2. 冠狀病毒的潛伏期
   - 根據一項荷蘭團隊的研究，冠狀病毒的平均潛伏期大約是 5~6 天，最長約 14 天 (Backer et al., 2020)
   - 這也是為什麼在尚未完全了解新冠病毒的情況下，需要居家隔離14天，防疫必須採嚴格保守的策略進行。
   - 延伸閱讀：

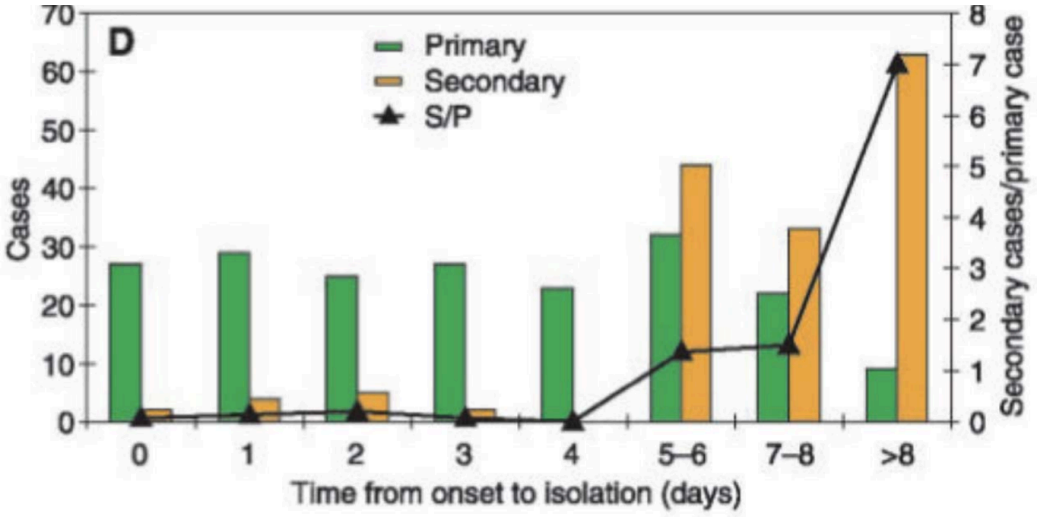


Backer et al, 2020

3. 新型冠狀病毒有可能出現無症狀傳染嗎？

這是近日台灣社會大眾吵得沸沸揚揚的議題，也造成了不少的社會恐慌。從學理上，我們必須先瞭解疾病傳染力與症狀出現的相對時間：

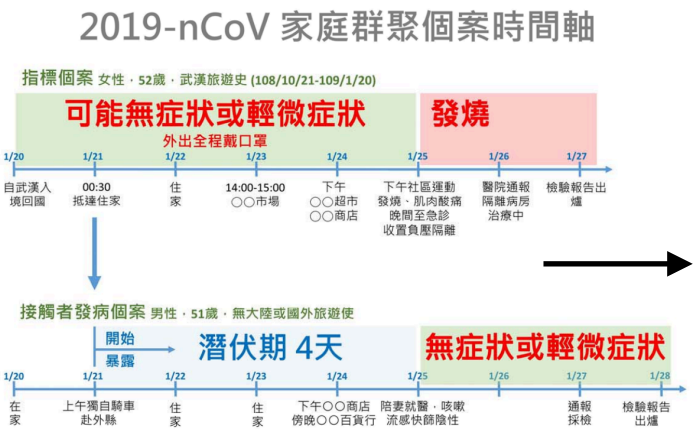
- SARS的傳播大多發生在症狀出現之後：



上圖是2003年SARS病例從發現暴露感染到症狀出現的時間統計，綠色是初次感染個案，黃色是第二波感染的個案，黑色是第二波/ 第一波的比率。可以發現的是，第二波感染個案大約在發現暴露並隔離5~6天後開始有症狀出現，也就是說大部分患者都會出現症狀，且在感染後會有幾天的空窗期可以採取隔離措施，這也是為何SARS疫情可以快速獲得控制的原因。（Lipsitch et al., 2003）

延伸閱讀：

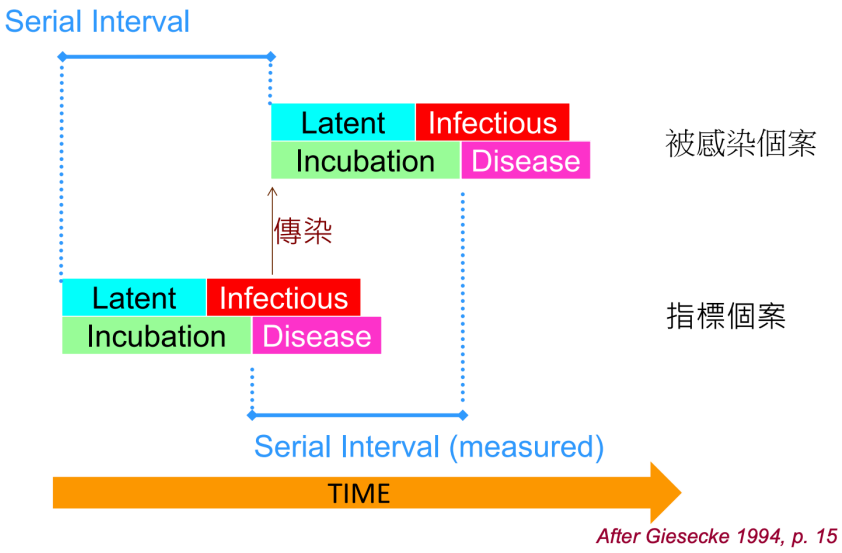
- COVID-2019可能出現無症狀傳播嗎？
  - 台灣資料（資料來源：彰化衛生局）



無旅遊史個案大約在接觸有武漢旅遊史的指標個案4天後有輕微症狀（或無症狀），後續檢驗呈現陽性。潛伏期大約四天。

- 日德撤僑資料 — 病毒學研究
  - 日本撤僑研究：556位撤僑居民中有12位 RT-PCR陽性，其中 5 位沒有症狀（且後續追蹤也幾乎沒有症狀）(Nishiura et al, 2020)
  - 德國撤僑研究：126位撤僑居民中有2位 RT-PCR陽性，2位都沒有症狀，後續細胞 培養研究顯示分離出的病毒可能具傳染力（Hoehl et al, 2020)
- 不排除可能，我們要知道從第一波感染（指標個案）到第二波感染（接觸個案）的可能傳播序列，因此需要世代間隔（serial interval）的資料

二、世代間隔（Serial interval）



1. 定義：從第一波感染到第二波感染出現的時間
2. 但由於感染時間通常難以回溯到一個確切的日期，所以在測量上我們通常以第一波感染症狀出現到第二波感染症狀出現的時間作為世代間隔的測量

3. 範例討論 — 以越南為例

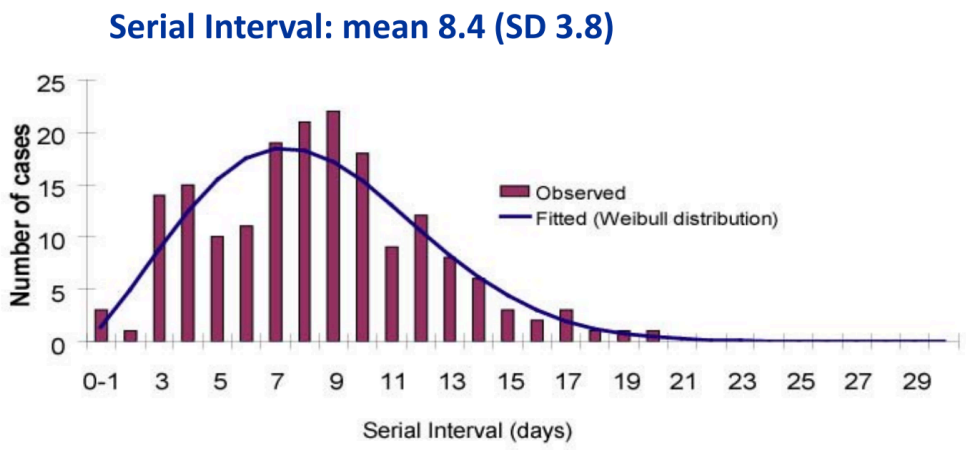
> **65歲男性1/13從武漢回越南, 1/17發燒 。他的27兒子未出國，在1/17與父親見面且開始住在旅館同一個房間三天**
> **兒子在1/20發生乾咳與發燒，父子皆確診**

在本範例中，由於不能確定父親的確定暴露時間，因此僅能知道父親潛伏期 ≧ 4天、兒子潛伏期 ≦ 3天，世代間隔為 3 天（1/17 ~ 1/20）。

—> 由此範例可知，由於確切的暴露時間點通常難以回溯，潛伏期資料取得不易，通常只能得到時間區段，而世代間隔也是由此得知。

4. 冠狀病毒的世代間隔

- SARS（新加坡）

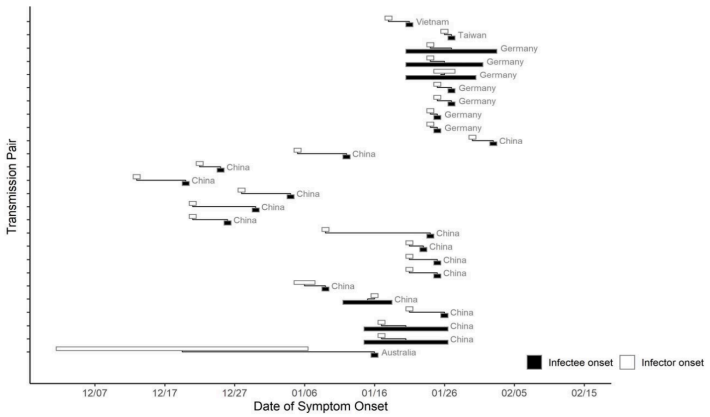


在新加坡SARS的調查中，平均世代間隔約是8.4天，標準差為3.8天。(Lipsitch et al., 2003)

5. COVID-2019 的世代間隔

- 目前個案資料：越南 — 3天/ 台灣—1, 5天/ 德國 —大於2天
- 目前尚不能排除無症狀感染，可以知道的是，如果潛伏期就可能傳染，則serial interval 可能會縮短，需要更多資料佐證

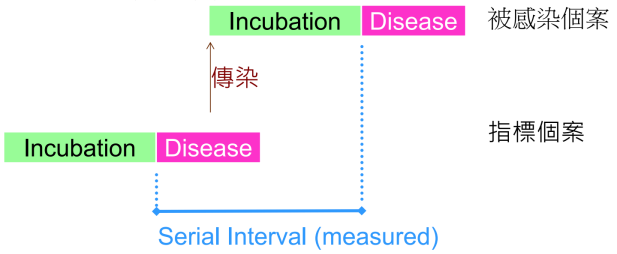
- 西浦博教授（Hiroshi Nishiura）團隊收集之資料



- 26對，從網路新聞和公告資訊來取得資料
- 研究結果：世代間隔平均約3.4天（中位數為2.6天）一半以上的個案來自無症狀的傳播
- 但因為世代間隔會受到許多因素影響，所以此資料還有被修改的可能
- 延伸閱讀：Hiroshi Nishiura團隊研究發表影片

6. 討論

- 世代間隔的意義：**傳染發生的時間點可能在症狀發生之前還是症狀發生之後**
- 以 2003年SARS為例，世代間隔平均（8.4天） > 症狀潛伏期（5天）



—> 顯示症狀出現之後才具傳染力

—> 症狀出現作立即的隔離治療，可降低傳染風險

- 但在西浦博教授團隊研究中

  假設：(1) 此26對病例平均而言之incubation period與目 前文獻一致

  (2) 推估出來的平均3.4天世代間隔能代表所有 的傳播

  則：

  —> 世代間隔（3.4天） < 症狀潛伏期（5天）

  —> 意即可能有無症狀或輕症狀即有傳染力之風險

  然而後續更新資料為33筆後，平均世代間隔更新為5.5天(SD = 4.1天)

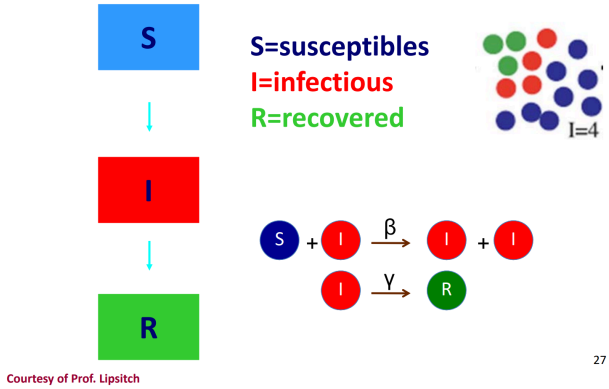
  —> 仍需要更多證據支持

7. 小結

- COVID-19與SARS的i症狀潛伏期相似，但是世代間隔可能較短
- 這表示COVID-19的傳播時間(相對於SARS)可能更早，發生在明顯症狀剛開始出現之時，甚至是症狀出現之前
- 單純靠症狀篩檢（發燒，呼吸道症狀)的策略可能無法完全阻斷傳播，因此可能需要更全面性的社會距離拉大（不管有無症狀出現，只要有傳播的風險就要小心處理）

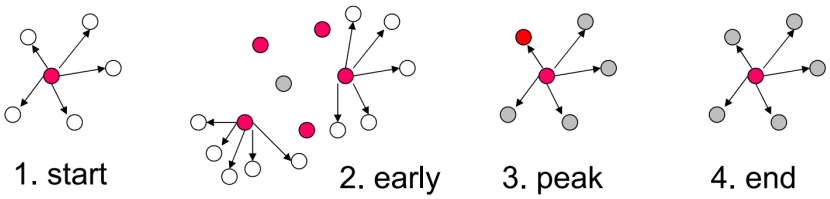
三、傳染病流行的傳播模型（SIR模式）

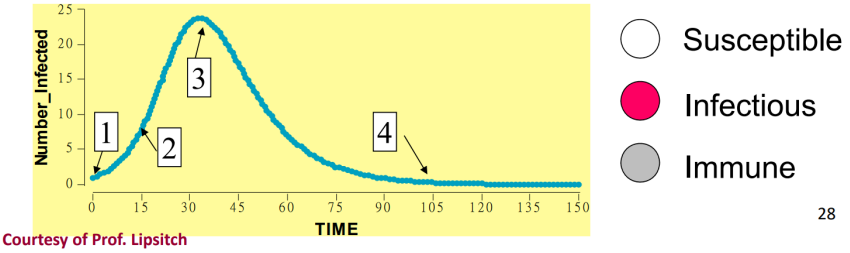
1. 名詞釋義



- S ：易感受族群（可能被感染的接觸者）
- I ：已被感染個案
- R ：已復原個案

2. 疫情流行的自然史





- 在一個未知的疾病開始時，所有的健康人都是易感受族群（白色點點）(1)
  —> 當個案出現後，因為大家都是易感受族群，所以病例數會呈指數型快速增加 (2)
  —> 快速增加後（假設在未有其他措施介入之下），疫情達到巔峰 (3)
  —> 因為社群中的人幾乎都被感染了，被感染者也對疾病免疫，因此病例數逐漸下降 (4)

- 指標：基礎再生數R_0

四、基礎再生數R_0與SIR模型

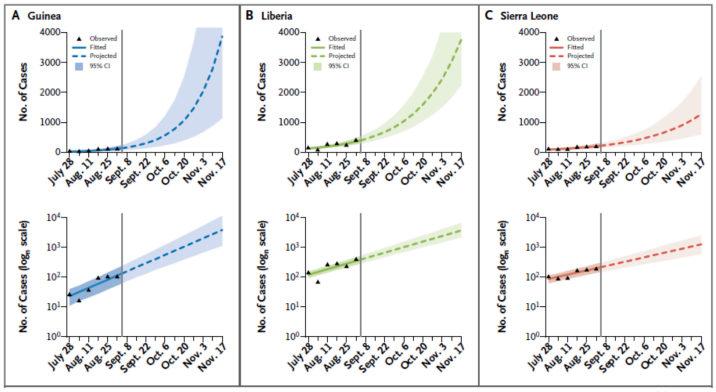
1. R_0定義：一個個案在整個生病的病程中平均可以傳給幾個人（假設所有群眾都是易感受族群）
   R0 ＞ 1 —> 感染個數呈指數性成長
   R0 ＜ 1 —> 每個病例平均能傳染的人數小於一人，疫情有機會隨時間慢慢控制

2. R_0的決定因素：
   - R_0 ＝接觸頻率(k)＊感染機率(b)＊病程長短(D)
   - 接觸頻率：社會間的距離（social distance），與感染個案的接觸越高則疫情傳播越快速
   - 感染機率（transmission probability)：使疾病能夠向外傳遞的因素，例如環境消毒、隔離治療可使感染機率降低
   - 病程長短：傳染病的染病特性

3. R_0能決定疫情指數成長的程度，但不是常數，在疫情爆發時，適當的介入可以使R_0下降，例如隔離治療、環境消毒、個人防護具等。而在上一單元有提到，世代間隔(serial interval）也是決定因素之一，世代間隔越短會使指數上升的幅度增大。

4. 以2014年伊波拉病毒在西非三國的疫情為例（如右圖，獅子山共和國的疫情成長明顯較另外兩國緩和），顯示同一個傳染病可能因為不同的地域、政策、技術等而有不同的疫情成長。

   在疫情發生的早期若未有介入，則指數成長的影響是很恐怖的



32

WHO Ebola Response Team, NEJM 2014

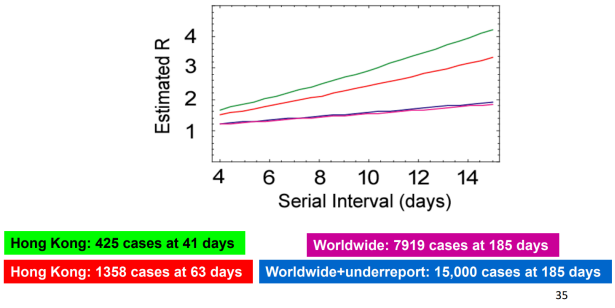
5. 推估R0的方式：

   - 指數公式

$$\ln(N(t)/N(0)) = (R_0\text{-}1)t/S$$

S：世代間隔(serial interval)
N(t)：在 t 時間點下的罹病個案數

概念：指數成長的速率與R0成正比，與serial interval 成反比



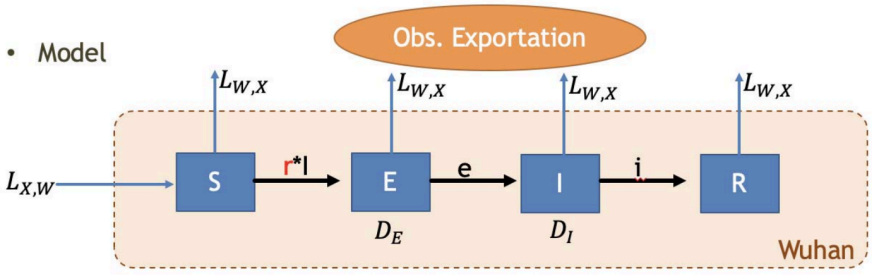
35

Lipsitch et al, Science 2003

以 2003 年 SARS在香港的疫情為例所做出的R0成長趨勢如左圖，R0估計值約落在2~4之間，變化幅度受到時間長短及個案數影響。

- 但因為這些資料需要實際的疫情資料來計算，在面對疫情資料時因為有可能有遺漏的風險，所以在推算的時候需要取保留態度，從嚴計較。

   - Renewal equation
   - SIR/SEIR model（待補解釋）

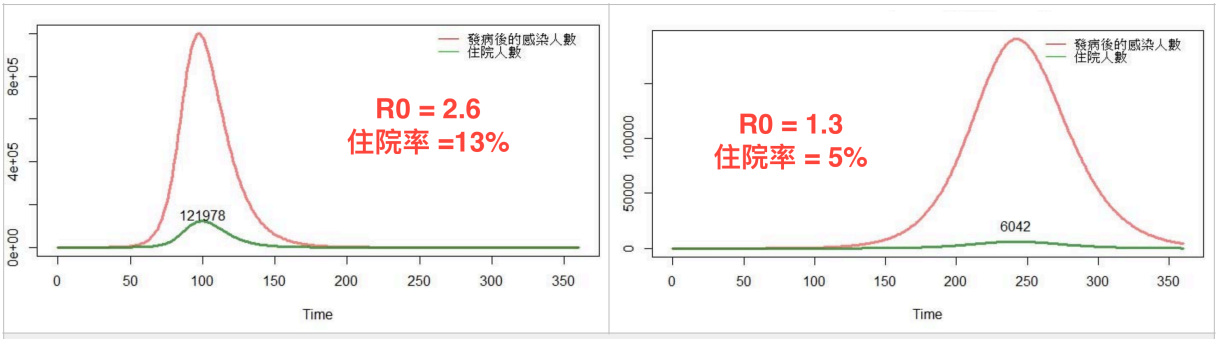


1/e = D_E = latent period

1/i = D_I = infectious period

r*I= $\frac{R_0}{D_I}$ I= force of infection

6. R_0的意義舉例：



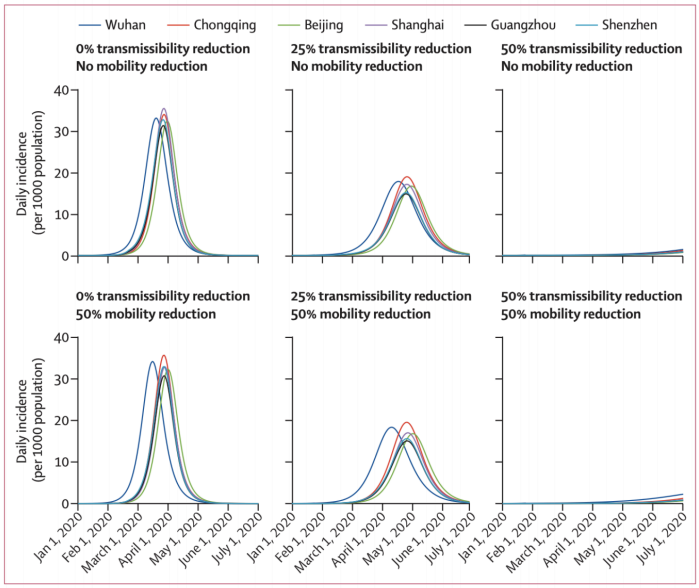
左右兩圖是在不同的R_0與住院率下的感染人數與時間關係圖（注意縱座標的大小），可以發現，R_0越大，疫情達到波鋒的時間會越快且越集中，波峰的人數也會大幅增加。在實務上，會造成地區的醫療需求在短時間內快速增加，造成醫療體系龐大的負荷，政府能夠應變的時間也會縮短。因此，R_0越小，越能夠爭取時間降低疫情的嚴重成的（如研發疫苗、藥物等），在疫情爆發時，**早期介入與調查是必要的。**

7. COVID-2019 新冠肺炎的疫情推估：

下表為截至2020/02/22為止，目前新冠肺炎各地的R_0估計值（表格由吳大洲整理提供）

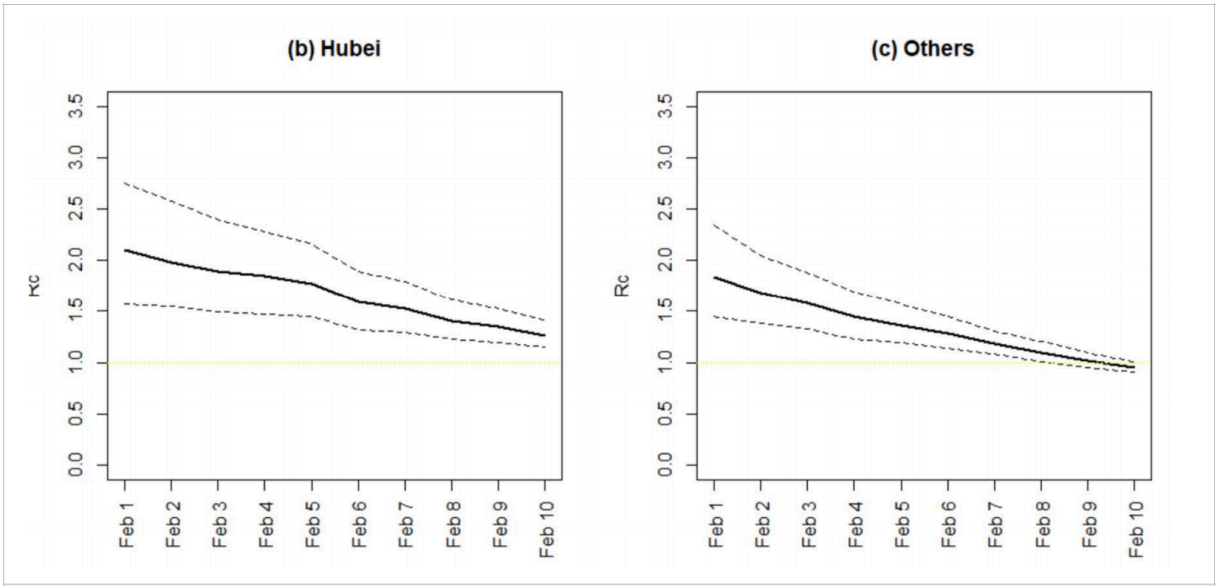
#	Team	Estimation (95% CI)	Method
1	Imperial College London	2.6 (1.5~3.5)	Renewal equation + ABC-style procedure
2	Lancaster U. et al.	3.1 (2.4~4.1)	SEIR metapopulation model MLE
3	China CDC, HKU	2.2 (1.4~3.9)	Renewal equation excluding zoonotic cases
4	Chinese U. Hong Kong	3.3 (2.7~4.0) 5.5 (4.2~7.1)	Exponential growth model
5	Joseph Wu, HKU	2.68 (2.47, 2.86)	SEIR SEIR metapopulation model MCMC

- SEIR model projection（Wu et al., 2020)



左圖是根據不同的傳播能力與死亡率來做SEIR模型推估(Wu et al., 2020），可見疫情預估在四月時達到高峰，若在此期間有介入手段將傳播可能性下降，則可以大幅下降及延緩疫情（從左到右）。若在此期間無法降低傳播能力（最左圖），則homogeneous mixing會非常嚴重，每天每1000萬的人口會有30~40萬的感染數增加，非常恐怖。因此必須尋求各種防疫手段，將波鋒降低，爭取時間！

- 中國實際R_0變化趨勢（Zhou et al, preprint in Lancet Public Health)



上圖反映目前中國武漢（左）及其他地區（右）的R_0變化趨勢，正在下降當中，若R_0< 1，則代表疫情可望獲得控制。不過要注意的是，武漢市及中國部分省份目前還是採取封城的狀態，然而停工並非長久之計，若復工復學，則這個趨勢有可能被打破，因此仍然要小心謹慎！

五、結論與反思

1. COVID-19與SARS傳播力(R0)可能接近，死亡率可能較低，但是輕症或無症狀比例可能存在而且可能造成傳播，造成防治上之挑戰，若只根據症狀隔離對於疫情的控制可能會很困難。

2. 疫情早期的強力介入是必要的，愈晚介入將愈難防治

3. 加強收集流行病學指標資料（支持疫情調查！）

4. 若大流行真的發生，醫療照護體系的負擔將非常龐大，甚至可能出現資源分配的問題（例如病床分配、排擠其他疾病的醫療資源），因此現在必須爭取時間！

5. 學生、年輕世代可以為社會做什麼？

   善用網路的力量，做即時的資源整合，將疫調資訊做即時的呈現，發揮平常使用網路的能力。尤其公衛的學生，有專業訓練的背景，必須理性分辨現有的資訊，盡力參與或關心防疫資訊！