



## 新冠肺炎防疫科學線上直播

### -人工智慧於新冠肺炎之應用（下）

2020 年 9 月 30 日

本週新冠肺炎防疫科學主題是人工智慧(AI)應用於新冠肺炎第二部份，主要著重 AI 在不同面向特性預測 COVID-19 疾病嚴重度及死亡，包括免疫反應因子、體學資料 (Omics data)、CRISPR、藥物選擇及評估、疾病臨床診斷、預後因子及健康照護能量等。我們將在 **2020 年 9 月 30 日(三)** 09:00 am – 10:00 am 以線上直播方式與媒體朋友、全球民眾及專業人士共享。

全球五大洲流行疫情說明及分析包括：

- (1) 美洲：美國整體疫情每日新增個案數略為增加，上週平均每日新增為 4 萬，本周平均每日新增為 4.4 萬。疫情日趨嚴重地區主要為美國中部地區，再者為西部地區，包含威斯康辛州、科羅拉多州、蒙大拿州等。疫情相對嚴重的威斯康辛州也因次再度進入緊急狀態。然而，大都市地區如：紐約、加州、德州等地區疫情雖有緩解，但各地仍出現大型群聚感染，紐約州近日出現大型群聚感染「海洋公園大道群聚感染」，至 9/19 日感染人數已超過 381 人。

南美疫情雖趨緩但仍嚴峻，巴西疫情持續，單日新增確診病例 31911 例，原定於 2021 年 2 月舉辦的里約狂歡節(嘉年華巡遊)也將延後，恢復舉辦時間將視新冠疫



苗何時問世而定。哥倫比亞累計確診病例數居全球第五位，僅次於美國、印度、巴西和俄羅斯，9月起進入選擇性隔離期，逐步恢復社交、工作及教育等各項活動，並實施「4X4 經濟活動重啟措施」。阿根廷是拉丁美洲中首先實施嚴格檢疫的國家之一，但時間一久逐漸鬆弛，疫情從首都擴散到各省，病例激增，為南美確診病例排名前五國家中，唯一個案持續上升的國家。秘魯疫情尚未受控，緊急狀態或許持續到年底。

- (2) 歐洲：歐洲近來確診人數持續飆升，西班牙馬德里、法國馬賽和英國中部紛紛宣布實施地方性封鎖措施，並進一步實施禁令包含管制酒吧營業時間、限制社交聚會和旅行，試圖在經濟復甦的情況下控制疫情。另一方面，隨疫情蔓延至東歐，俄羅斯首都莫斯科確診人數再度飆升，市長針對 65 歲以上高風險族群自 28 日起限制除必須購物、遛狗等特殊情況外，不建議出門。
- (3) 非洲：非洲疫情整體趨緩，部分國家開始開放國際航線，特別是針對非洲國家與鄰近歐洲國家之間的往來，但在這樣經貿往來的同時，疫情亦隨之擴散。以安哥拉及葡萄牙為例，安哥拉於 9 月中逐步解封，21 日起開放國際航線互通，由於兩國從前的殖民關係，經貿上流通頻繁造成個案相互輸出入情形日益嚴重。自新冠肺炎發生以來，已有 80 位以上安哥拉人在葡萄牙被確診，且在此同時兩國疫情亦皆有上升的趨勢。



(4) 亞洲：東南亞疫情持續，印度疫情直逼第一的美國，多名政府官員均確診，且實際疫情可能因為印度醫療資源不均、當地民眾不守防疫措施而更為嚴重；菲律賓與印尼確診與死亡人數不斷；而印尼將於峇里島實施為期七週的旅遊安全測試計畫，將當地 4000 多名居民分組前往峇里島渡假村觀光與住宿，測試疫情措施下是否有重新開放觀光旅遊之安全疑慮；緬甸疫情告急，當地政府加速新建隔離中心。

東北亞疫情稍為回升，日本東京 26 日單日新增確診病例重返 2 百例，來到 270 例確診，其中東京於 9 月中旬爆發食品工廠群聚感染至今共 78 人確診。南韓疫情也升溫，連兩日疫情重返百例，首都圈群聚感染持續發生，如京畿道精神療養院 38 名確診及首爾區幼兒園 6 名確診等群聚感染相繼發生。許多中東國家第二波疫情仍在攀升，阿拉伯聯合公國、伊拉克、以色列等國每日新增個案再破該國記錄，以色列單日新增確診超過 9000 人；多個國家祭出更嚴格的防疫封鎖措施，以及延長原有防疫限制政策。

(5) 大洋洲：澳洲第二波疫情已逐漸趨緩，其中疫情最為嚴重的維多利亞州墨爾本，自 9/23 起單日確診人數已少於 20 人，該地區開始放寬社交距離限制並取消宵禁令。而紐西蘭疫情亦逐漸趨緩，除了最嚴重的奧克蘭，其他地區已放寬社交距離限制及取消口罩令。



本系列科學防疫主題著重於人工智慧數位科技技術，以深度機器學習(Machine Learning, ML)轉譯新冠肺炎由分子細胞免疫反應、體學資料至臨床影響及症狀特徵等應用於疾病預測。本週邀請臺北醫學大學嚴明芳教授一同參與說明，主題包括

## 1. 新冠肺炎人工智慧免疫及體學探索：

### (1) 免疫反應及疾病進展預測：SARS-CoV2 病毒透過 ACE2 受體進入宿主細胞

後，會產生三種主要之免疫反應，第一型為細胞辨識到有病原體存在時的免疫反應，透過第一型先天性淋巴細胞家族及 T-bet 轉錄因子誘導之 IL-12, IL-6, IFN- $\alpha$  及 TNF- $\alpha$  等激素反應；第二型為 GATA3 轉錄因子所調節，主要為驅逐病原體之免疫反應；第三型為 ROR  $\gamma$ t 轉錄因子誘導之第三型先天性淋巴細胞家族免疫反應，與 IL-17, IL-22 等細胞激素有關，嚴重個案在這三型免疫型態均維持較高的反應。以深度機器學習語法了解上述機轉，可協助預測無症狀與症狀個案之主要免疫反應因子。

對 COVID-19 患者進行深層免疫分析可了解其獨特免疫反應類型，將其結合臨床數據進行綜合分析後，可發現三種不同淋巴細胞免疫反應類型。透過機器學習亦能偵測不同人類免疫系統中罕見和常見細胞的變化，進而發現受 COVID19 感染免疫細胞變化，發現了 COVID-19 免疫反應以 CD38 和 CD147 表現為主。



- (2) 蛋白質體及代謝體學：辨別健康個案、不嚴重及嚴重個案之血清中特定蛋白質或分子變化，利用機器學習設計形成分類標準，可預測個案疾病嚴重度，其中巨噬細胞失調、活化補體作用、及血小板去顆粒化在不同類別的個案均有不同，蛋白質體中以 IL-6 及 TNF- $\alpha$  誘導產生之急性反應期蛋白 (APPs) 為主要辨識嚴重程度的因子。
  - (3) 大數據基因資料之應用：基因資料為疫情監測與診斷中不可缺之一環，而基因資料與人工智慧結合之應用亦為全球疫情大流行之下不可忽略之重點。ACE2 為一位於人類肺部的受體，新冠肺炎病毒可透過與該受體結合進入細胞，不同的 ACE2 可視為不同構造的「門」。一研究利用中國代謝體資料庫與全球 1KGP 資料庫進行分析，識別出 32 種不同的 ACE2，其中並沒有發現可以完全地抗新冠肺炎的特殊「門」。進一步分析不同族群 ACE2 變異情況，可以發現不同區域有截然不同的變異比例，ACE2 類型會影響疾病的易感性，及容易受到新冠病毒影響之程度，在不同族群中由於變異比例不同，易感性可能不同，值得進一步研究。
2. 機器學習對影像判讀及症狀偵測技術：透過整合式 COVID-19 疫情大資料，包含臨床資料、國際疫情之流行病學資料，以及疫情相關基因公開資料庫，人工智慧及深度機器學習模式可提供疫情監測，個人預防模式、疾病診斷、醫師處置以及後端治療之可行策略。



- (1) 機器學習及影像判讀：而機器學習對於臨床診斷之幫忙，包含影像判讀之人工智慧應用影像判讀應用於 COVID-19 診斷。由於目前用於 COVID-19 檢測之主要仰賴於 RT-PCR 之技術，然而在面臨感染人數增加時，RT-PCR 所需的檢驗過程較為繁雜且所需時間較長，電腦斷層掃描及 X 光等影像技術成為另外一種更快速診斷之方式。然而，電腦斷層掃描對於 COVID-19 診斷的準確性較低，因此將 AI 技術結合影像資訊及其他資訊，如病人特徵及臨床症狀。相較於放射線醫師判讀影像之結果，AI 模型可更準確診斷 COVID-19 病人。在多種 AI 模型表現之比較之下，也可看出結合神經網絡及隨機森林 AI 技術之模型表現更好。亦有研究利用多個國家資料庫結合深度學習之方法可得出利用 AI 模診斷 COVID-19 有高敏感度及特異度。其中對於肺部切分成不同地區進行 3D 影像判讀比一般 3D 影像有更高的準確性。
- (2) 症狀學資料整合應用；除了影像判讀之外，人工智慧機器學習模式更可以結合疑似個案之相關症狀，增強疾病及時診斷之可行性。在疫情大流行時代，為增進 COVID-19 確診技術，並改善 RT-PCR 確診需要耗時的缺點，利用人工智慧可以發展相關模式，進一步提升確診速度。美國一研究，利用 X-ray、電腦斷層掃描等收集確診患者呼吸系統受損情況，進一步達成可利用偵測對方咳嗽模式進行分析，完成疾病歸類。除已出現症狀患者可利用之外，無症狀但肺部已受損者，也可透過刻意的咳嗽進行偵測，達成提早診斷的目標。



此外亦有學者提出利用傳統診斷方法，包含醫學影像及血液檢驗，搭配人工智慧及手機應用程式，結合更多元之資料，進行新冠肺炎之診斷。結合資料包含相機影像感測資料，如電腦斷層成像、追蹤錄影畫面等；建於手機應用程式的麥克風感測資料可以蒐集咳嗽聲音資料；指紋感測則可用於蒐集體溫資料。最後經過人工智慧運算結合症狀學資料後，發展出利用手機應用程式結合人工智慧之疫情診斷模式。

### 3. CRISPR 相關偵測系統：

- (1) CRISPR 為一種基因片段，透過了解 SARS-CoV2 之生命週期，偵測並摧毀病毒之 DNA 使其無法進行複製，CRISPR 技術也可廣泛抑制多種不同的冠狀病毒，僅 6 個 crRNA 可成功標靶 90% 以上之冠狀病毒株。
- (2) 透過機器學習方式，能進一步幫助 CRISPR 檢測，全基因 CRISPR 人工智慧 COVID-19 監測提供了 67 種偵測 RNA 病毒方式，此方式能快速進行全面性檢測，並且具有高敏感度和高特異度。
- (3) 美國加州大學聖塔芭芭拉校區利用大學城社區民眾無症狀者篩檢，比較兩種基因片段檢測方法，提出無症狀確診者比例與整體社區疫情流行趨勢檢測研究。結果顯示無症狀者在採檢時的病毒濃度與先前有症狀卻診者的病毒濃度無差異。



- (4) 運用機器學習及抗 CRISPR(Arc)的蛋白群家族特性篩選系統，我們也可找到新的 2500 多組 Arc 蛋白質預測家族，使得 CRISPR 的功能可最佳化。
4. 人工智慧藥物選用及評估：有許多研究利用現有藥物使用在新冠肺炎上，如：瑞德西韋(Remdesivir)、Umifenovir、Anakinra、免疫療法(Tocilizumab)、Azithromycin、奎寧(Chloroquine/ hydroxychloroquine)、類固醇(Dexamethasone)及 Baricitinib。對藥物的評估，可使用大數據資料配合馬可夫模型推估，以瑞德西韋為例可預測其能有效縮短康復時間、增加 27% 康復及出院且能下降 35% COVID-19 死亡；類固醇(Dexamethasone)、Anakinra 及免疫療法(Tocilizumab)對於較嚴重的患者，可有效降低死亡率。除此，仍有許多未知的舊藥等待發展。人工智慧在新冠肺炎藥物發展上還有兩個可應用的方向，一為運用人工智慧篩選現有藥物或化學分子資料庫，這樣的舊藥新用由於能免去安全性審視甚至臨床前研究，往往能縮短藥物開發的時間；另一方面亦可運用人工智慧的方式虛擬生成對抗病毒的分子結構及樣貌。目前已有研究利用人工智慧篩選藥物，並利用貓冠狀病毒進行模型驗證進一步回饋模型，被選擇的藥物中，包含目前正在招募 Phase II 隨機分派試驗的 Clofazimine 及 Phase I 隨機分派試驗的 Brequinar。
5. 預測 COVID-19 患者疾病惡化之風險：除了傳統的易感-暴露-感染-復原(SEIR)模式之外，新冠肺炎尚需考慮到不同病程嚴重度的進展過程以對整個疫情控制及醫療資





源需求有所了解。人工智慧機器學習的發展可以有助於利用患者入院時的狀態及相關個人訊息預測後續疾病惡化之風險，透過人工神經網路能找出一些對疾病進程有所關聯之風險因子，如白血球、淋巴細胞數、入院時症狀及是否有共病症等等。能幫助醫護人員對患者進行分類和住院分配，能更好地分配醫療資源優先級以及改善大流行期間整體醫療系統管理。

6. 大數據及機器學習應用於醫療資源預測及評估：COVID-19 大流行期間大量病患短時間內湧現，每位新增案例由入院起的一連串照護流程，使醫院資訊系統在短時間內接收大量數據；因此，急診檢傷、重症照護單位對未來需求量的預測，與醫院對資源利用與臨床流程的管理，成為能否順利因應疫情的關鍵。機器學習可快速處理大量資訊輸入與結果計算，建立具即時性的臨床決策輔助資訊系統，當新增個案的臨床表現、人口學特徵隨流行期演進而改變，即時性演算系統可迅速應用新增個案資訊，調整預測模式，更準確的預測未來的病床、醫療資源與人力的需用量，避免第一線臨床流程因瞬間湧入大量病患而癱瘓，當患者擁塞在一個臨床單位，不但可能使個人病情惡化卻未被發現，也可能增加院內感染風險；此外，由於 COVID-19 為新興傳染病，臨床醫師可能面臨需要應用新用途、新開發的藥品，或依臨床判斷給予處置，能快速處理、分析患者預後資訊的系統，也能在疾病流行初期，讓醫療同儕社群能儘早獲得因應新興傳染病的方法。



## 新冠肺炎科學防疫

<https://www.realscience.top/>



本週說明會將採線上直播型式，

歡迎各位舊雨新知透過[新冠肺炎科學防疫網站專頁](https://www.realscience.top/)觀賞直播！

### 講者：

陳秀熙 教授/英國劍橋大學博士

嚴明芳 教授/臺北醫學大學

### 聯絡人：

羅淳樺小姐 電話: (02)33668033

E-mail: [chuenhualo@gmail.com](mailto:chuenhualo@gmail.com)

任小萱博士 電話: (02)33668033

E-mail: [shanjen8419@gmail.com](mailto:shanjen8419@gmail.com)