

Special Article

수학적 모델을 이용한 신종인플루엔자 환자 예측 및 대응 전략 평가

서민아¹, 이지현², 지혜진¹, 김영근³, 강대용⁴, 허남욱¹, 하경화⁵, 이동한⁶, 김창수¹

¹연세대학교 의과대학 예방의학교실; ²연세대학교 WCU 계산과학공학과; ³연세대학교 원주외과대학 감염내과; ⁴연세의료원 임상시험센터;
⁵연세대학교 대학원 보건학과; ⁶질병관리본부 공중보건위기대응과

Mathematical Modeling of the Novel Influenza A (H1N1) Virus and Evaluation of the Epidemic Response Strategies in the Republic of Korea

Mina Suh¹, Jeehyun Lee², Hye Jin Chi¹, Young Keun Kim³, Dae Yong Kang⁴,
Nam Wook Hur¹, Kyung Hwa Ha⁵, Dong Han Lee⁶, Chang Soo Kim¹

¹Department of Preventive Medicine, Yonsei University College of Medicine; ²Department of Computational Science and Engineering,
Yonsei University; ³Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine;

⁴Clinical Trials Center, Yonsei University Health System; ⁵Department of Public Health, Graduate School of Yonsei University;

⁶Division of Public Health Crisis Response, Korea Centers for Disease Control and Prevention

Objectives: The pandemic of novel influenza A (H1N1) virus has required decision-makers to act in the face of the substantial uncertainties. In this study, we evaluated the potential impact of the pandemic response strategies in the Republic of Korea using a mathematical model.

Methods: We developed a deterministic model of a pandemic (H1N1) 2009 in a structured population using the demographic data from the Korean population and the epidemiological feature of the pandemic (H1N1) 2009. To estimate the parameter values for the deterministic model, we used the available data from the previous studies on pandemic influenza. The pandemic response strategies of the Republic of Korea for novel influenza A (H1N1) virus such as school closure, mass vaccination (70% of population in 30 days), and a policy for anti-viral drug (treatment or prophylaxis) were applied to the deterministic model.

Results: The effect of two-week school closure on the attack rate was low regardless of the timing of the intervention. The earlier vaccination showed the effect of greater delays in reaching the peak of outbreaks. When it was no vaccination, vaccination at initiation of outbreak, vaccination 90 days after the initiation of outbreak and vaccination at the epidemic peak point, the total number of clinical cases for 400 days were 20.8 million, 4.4 million, 4.7 million and 12.6 million, respectively. The pandemic response strategies of the Republic of Korea delayed the peak of outbreaks (about 40 days) and decreased the number of cumulative clinical cases (8 million).

Conclusions: Rapid vaccination was the most important factor to control the spread of pandemic influenza, and the response strategies of the Republic of Korea were shown to delay the spread of pandemic influenza in this deterministic model.

Key words: Influenza, Mathematical model, Pandemic, Influenza vaccines, Public policy
J Prev Med Public Health 2010;43(2):109-116

서론

최근 각 국가에서는 신종인플루엔자 대유행에 대응하기 위해 다양한 보건의료 정책을 수립하고, 이를 적극적으로 추진하고 있다. 특히, 신종인플루엔자의 유행은 환자의 폭발적인 증가로 인한 보건의료시스템의 붕괴뿐만 아니라,

기업의 연속성(business continuity)과도 관련이 있어 국가적인 위험관리(risk management)차원에서 이루어져야 할 만큼 중요한 관심사가 되고 있다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 1999년부터 신종인플루엔자의 대유행을 경고하며 국가적 대응책 마련을 촉구하였으나, 2003년 급성호흡기성증후군(Severe Acute Respiratory

Syndrome, SARS)이 발생하기 전까지 국내외 관심은 저조하였다. 이후 2005년에 수학적 모델을 활용한 조류인플루엔자 봉쇄전략에 대한 결과가 발표되어 [1], 국가적 차원의 대응책 개발의 중요한 근거로서 활용되었으며, WHO는 이 연구결과를 반영하여 유행의 조기 차단을 위한 항바이러스제의 비축을 제시한 바 있다 [2,3].

과거에는 예방백신 접종, 치료제(항바이러스제) 투여 등 약물적 중재(pharmaceutical intervention)에 중점을 두어 인플루엔자 대유행 대비 계획이 수립되었지만, 최근에는 약물적 중재 이외에 학교 및 직장 봉쇄, 사회적 격리, 손 씻기, 마스크 착용 등의 비약물적 중재(non-pharmaceutical intervention)의 효과에 대한 관심이 증가하고 있으며 [4,5], 이를 국가 내 유행에 대비하기 위한 중요한 정책으로 활용하고 있다. 하지만, 실제 인플루엔자 대유행 상황에서는 각각의 정책이 분리되어 진행되는 것이 아니라, 다양한 조합의 봉쇄전략이 적용될 수밖에 없다 [6].

대유행 대비 계획은 실제 발생하지 않은 질병을 대상으로 하고, 다양한 대안들의 효과에 대해 가정을 근거로 이루어질 수밖에 없기 때문에, 효율적인 계획이 수립되었는지를 평가하는 것은 매우 어렵다. 이에 대한 대안으로 제시된 분야가 수학적역학(mathematical epidemiology)분야이다. 감염병 역학의 수학적 접근은 1760년 Daniel Bernoulli의 천연두(smallpox) 모델로부터 이루어졌으며, 대부분의 수학적역학 분야의 기본이론은 1900년에서 1925년 사이에 제시되었다. 최근에는 2001년 영국의 수족구병(hand-foot-and-mouth disease)의 경우와 같이 정책수립 과정에 대응정책의 효과를 평가하기 위한 목적으로도 적극적으로 활용되고 있다 [7,8]. 특히, 2003년 SARS 유행은 감염병의 진행을 예측하고 서로 다른 통제 전략들의 효과를 비교하기 위한 수학적 모델에 대한 큰 관심과 중요성을 불러일으켰다.

감염병의 수학적 모델은 실험적 검증이 불가능한 경우, 혹은 검증이 비윤리적인 경우에도 적용이 가능하다는 점에서 다른 분야와는 다르다. 질병의 유행에 대응하는 계획을 세우는데 통제 전략들의 효과를 비교하는 도구로서 수학적 모델이 중요한 이유가 바로 여기에 있다. 수학적 모델은 감염병 확산에 영향을 미치는 기본적 메커니즘의 이해를 도와주고 통제 전략의 방향을 제시하는 역할을 한다. 실제 측정 데이터에서는 비재현성, 제한성, 오차 등으로 인해 분명하게 관찰하기 어려운 현상들을 종종 수학적 모델을 통해 확인할 수 있다. 일반적으로 수학적 모델은 결정론적 모델(deterministic model)과 확률론적 모델(stochastic model)로 크게 분류할 수 있으며, 결정론적 모델은 입력에 따라 그 출력이 고정적으로 결정되는 성질의 모델로 유행과정(epidemic process)이 결정되어있다는 가정이 필요하다.

‘결정되어있다’는 것은 인구집단의 행동이 역사적으로 혹은 일정한 규칙에 의해서 완벽하게 결정된다는 가정이다. 반면, 확률론적 모델(stochastic model)은 인구집단의 행동이 확률을 가진다고 가정한다. 개개인의 사회활동을 통한 감염자 접촉과 전염가능성에 대한 확률은 시점별 전이 행렬(transition matrix)을 통해 감염자 수를 계산할 수 있지만, 전체 인구가 커지고, 시점별 전이 행렬을 도입하려면 가능한 조합의 숫자는 더욱 빠른 속도로 커지므로 모델의 확률 및 감염자 수에 대한 기대값을 계산하는 데에 어려움이 있다.

외국의 경우 다양한 수학적 모델링에 관한 연구가 활발하게 이루어지고 있으나, 우리나라에서는 아직까지 이 분야에 대한 연구가 진행되지 못하고 있으며, 개념적인 수준에 머물러 있다 [9-11]. 따라서, 본 연구에서는 결정론적 모델(deterministic model)을 이용하여 우리나라의 신종인플루엔자 환자 발생을 예측하고, 다양한 대안들의 효과를 평가하고자 하였다.

연구방법

Arino 등 [12]은 결정론적 모델에 신종인플루엔자의 특성을 반영하여 전체 인구를 감수성자(susceptible), 잠복기(latent), 감염자(symptomatic infective), 무증상감염자(asymptomatic infective), 회복기(recovered)의 5가지 집단으로 분류한 S-L-I-A-R 모델을 제안하였다. 본 연구에서는 기본 S-L-I-A-R 모델에서 치료받은 집단이 대칭되도록 확장하여 항바이러스제를 복용하거나 예방접종 등을 통하여 면역력을 획득한 사람은 감수성자, 잠복기, 감염자, 무증상감염자, 회복기의 5가지 집단에서 각각 치료받은 집단으로 이동하여 총 10가지 집단으로 분류한 모델을 고려하였으며 [13], 또한, 연령별 인구 분포와 질병에 관한 위험 정도에 따라 각 집단을 하위집단으로 세분화한 S-L-I-A-R 치료모델을 구성하였다. 이 모델의 시뮬레이션을 위하여 MATLAB R2009b (Mathworks Inc., Natick, MA, USA)를 이용하였다.

1. 모수(parameter)의 구성

확장된 S-L-I-A-R 모델의 각 집단을 연령별 인구 분포와 질병에 관한 위험 정도에 따라 하위집단으로 세분화하였다. 연령별로는 영유아(만6세 이하), 학동기(7세-18세), 성인(19-64세), 노인(65세 이상)의 4집단으로 분류하고, 각 집단을 신종인플루엔자 고위험군과 일반군으로 다시 분류하였다. 연령별 인구자료는 통계청의 2009년도 연령별 전국

Table 1. Basic parameter values

Parameter description	Baseline values	Source
Duration of infection		
Symptomatic infection	7 days	Reference [14]
Asymptomatic infection	7 days	Reference [14]
Duration of latent period	1.4 days	Reference [14,15]
Proportion of infections that are asymptomatic	33%	Reference [16,17]
Case fatality rate in untreated nor vaccinated persons	0.1%	Reference [18,19]
Case fatality rate in treated or vaccinated persons	0 %	Assumption
Probability that a symptomatic individual will withdraw to home until recovery		Assumption
Preschool or school children	60%	
Working group or elderly	20%	
Reproductive number (R_0)	1.6	Reference [20-23]
Reduction of infectiousness in asymptomatic persons	50%	Reference [24,25]
Infectiousness in latent period	0%	Assumption
Vaccine efficacies	80%	Assumption; Reference [26]

추계인구 자료를 이용하였으며, 고위험군은 질병관리본부에서 제시한 노인(65세 이상), 만성질환자(폐질환, 심혈관 질환, 당뇨, 신장질환, 만성간질환, 악성종양, 면역저하자), 임신부, 소아(59개월 이하)로 정의하였다 [27]. 2008년 한국의 사회지표 중 주요 만성질환 유병률(2005년), 2008년 사망원인통계결과, 2007년 국민건강영양조사를 바탕으로 만성질환자의 수를 추정하였다. 고위험 학동기는 928 721명으로 전체 인구의 1.91%를 차지하였으며, 고위험 성인은 임신부(통계청, 인구동향조사, 2008) 또는 만성질환자로서 4 132 217명으로 전체 인구의 8.48%였다. 65세 이상의 노인 인구는 모두 고위험군에 포함하였다.

모델에 구축하는데 사용된 모수는 초기 인구분포(연령별, 질병 위험 정도; 일반군 및 고위험군), 접촉 행렬(contact matrix), 질병 특성(치명률, 잠복기, 무증상자 분율 등), 감염재생산지수(R_0), 감염력(contagiousness), 치료의 효과(치료제 효과, 순응도, 증상발현 후 치료제 복용까지 기간, 치료제 복용후의 감염력 감소 등), 백신 효과(백신의 예방 효과, 집단별 백신접종 기간 등), 사회적 격리(학교 봉쇄, 직장 봉쇄, 마스크 및 손씻기 효과 등) 등을 포함하였다.

모수 값의 추정을 위해, Medline/Pubmed, Cochrane collaboration library를 활용하였으며, influenza, non-pharmaceutical, pharmaceutical, school closure, social closure, mask, antiviral drug, vaccine의 단어 조합을 이용하였으며, 논문의 출판연도에는 제한을 두지 않았다. 연구 논문 검색시(2009년 11월 30일)까지 총 42개의 논문이 선택되었으며, 이를 감염내과, 예방의학 및 통계학자로 구성된 6명의 전문가가 검토하였다. 기본적인 모수 추정값은 Table 1과 같다.

2009년도에 발생한 신종인플루엔자의 경우, 40대 이상에서의 발생률이 다른 연령대에 비해 낮은 것으로 조사되었는데, 이는 과거 인플루엔자 A (H1N1)과 유사한 바이러스

감염을 통해 면역력을 획득한 것이 원인으로 추정되고 있다 [28]. 따라서, 본 연구에서는 노인인구(65세 이상)의 20%와 성인인구(19세-64세)의 10%가 신종인플루엔자의 발생 전에 면역력을 획득하였다고 가정하였다. 시뮬레이션 시작 시점의 환자수는 일반성인 집단에서 100명이 발생한 것으로 가정하였다.

2. 대응전략 설정

감염재생산지수(R_0)에 따른 유행곡선(epidemic curve)의 변화를 보기 위해 1.2부터 2.0까지 0.2씩 증가시켜 시뮬레이션하였다. 다른 조건은 기본 모델과 동일하게 적용하였다. 유행곡선은 일별 새로 발생하는 환자수를 이용하였으며, 약 1년 정도의 변화를 살펴보기 위하여 모델링 기간은 400일로 설정하였다.

휴교의 기간은 2주로 고정하고, 이 기간동안 학동기 집단의 접촉률이 50% 감소하는 것으로 가정했다. 휴교 시점을 신종인플루엔자 유행초기(유행시작 후 1-15일), 유행이 급격히 확산되는 시점(유행시작 후 110-124일), 최대 환자발생 시점(유행시작 후 145-159일)으로 분류하여 시뮬레이션 하였다.

백신접종의 효과를 평가하기 위해, 전국민의 70%가 일정 기간 내에 백신을 접종하여 면역력을 획득한다고 가정하였으며, 백신접종 시기에 따른 유행곡선의 변화를 비교하였다. 백신접종 기간은 유행초기, 유행시작 후 90일, 최대 환자발생 시점으로 하였다. 백신이 이미 개발되어 있다는 가정하에 유행초기에 백신접종이 가능한 모델과, 새로운 백신을 개발하기 위해 최소한 3개월의 시간이 요구되므로 유행시작 후 90일에 접종하는 모델을 비교하였다. 백신접종 기간은 각 시점마다 동일하게 30일로 설정하였으며, 모델에는 일일 접종률이 로그함수를 따르는 것으로 정의하였다.

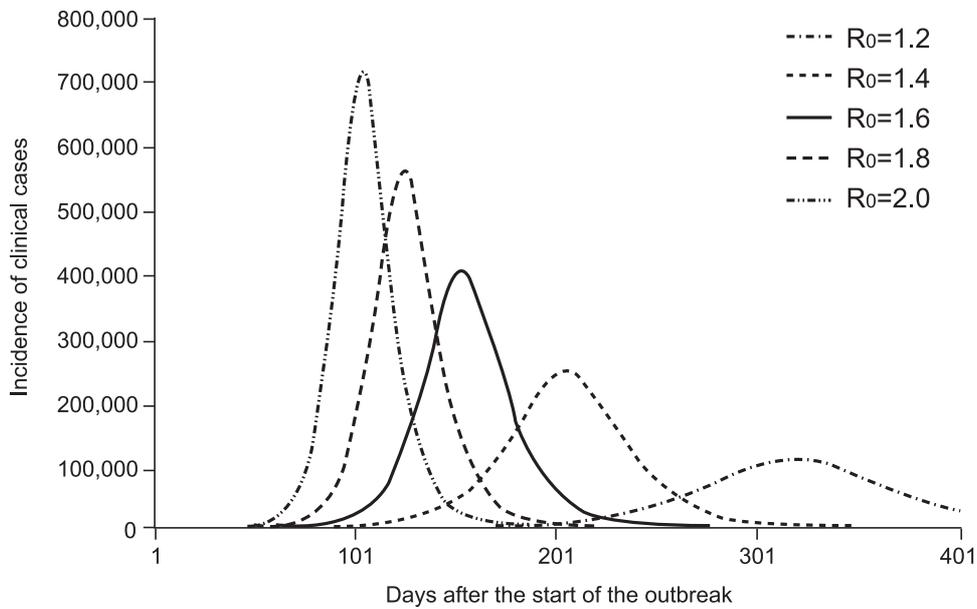


Figure 1. Incidence curves of clinical cases as the reproductive number (R_0) ranges from 1.2 to 2.0.

3. 국내 신종인플루엔자 대응전략 모델

본 연구에서 개발된 모델을 이용하여 2009년도에 국내에서 시행되었던 신종인플루엔자 대응 전략을 평가하였다. 대응 전략의 평가를 위해 2009년 5월 2일 멕시코에서 입국한 승객 중 한 명이 신종인플루엔자로 확진된 날을 모델의 시작 일자(0일)로 설정하였으며, 초기 감염자수는 일반성인에서 100명이 발생한 것으로 가정하였다.

국내 신종인플루엔자 대응전략의 변화를 환자발생후 0-79일, 80-110일, 111-176일, 177-400일의 4개의 시점으로 구분했다. 유행초기(환자 발생후 0-79일, 2009년 5월 2일-7월 20일)에는 해외유입을 차단하고 지역사회로 전파되는 것을 예방하기 위하여, 감염환자 격리 봉쇄 정책을 통해 감염자 격리와 치료가 이루어 졌으며 감염자와 접촉한 경우 예방적 목적의 항바이러스제 투여가 이루어졌다. 7월 이후에 지역사회 감염사태가 확인되면서 국가위기단계가 '경계'로 상향조정된 7월 21일부터 약 1달정도(환자 발생후 80일-110일)는 초·중·고등학교의 여름방학 기간이었고, 시도별 치료거점병원에서 환자 격리와 함께 항바이러스제를 제공하여 민간의료기관에서 확진검사 후 항바이러스제 투여가 이루어졌다. 8월 말부터(환자 발생후 111일-176일) 점차 인플루엔자의 진료와 항바이러스제 투여를 용이하게 하기 위해 보건소, 거점치료병원, 거점약국에 항바이러스제의 배포가 이루어졌다. 항바이러스제의 투약지침이 변경되어 9월 1일부터 의사의 판단으로 확진검사 없이 급성열성호흡

기질환자에게 항바이러스제 투여가 가능해졌다. 10월 27일부터(환자 발생후 177일-400일) 신종인플루엔자 백신이 개발되어 백신접종인력, 학생, 영유아, 고위험군 순으로 접종이 이뤄졌다.

각 시기별 대응 전략을 본 연구 모델에 적용하기 위해, 유행 초기(환자 발생후 0-79일)에는 감염환자의 격리와 접촉자의 자택격리를 통해 타인과의 접촉률이 80%정도 감소할 것으로 가정하였다. 항바이러스의 경우, 감염환자의 60%, 무증상 접촉자의 경우 예방적 목적으로 30%가 투약한 것으로 가정하였다. 환자 발생후 80-110일 동안에는 손씻기와 마스크 사용 등의 홍보로 일반국민의 접촉률이 20% 감소하고, 여름방학기간 학동기(7세-18세)의 또래집단 접촉률이 50% 감소할 것으로 추정하였다. 또한, 확진환자 위주의 항바이러스 투여 정책으로 인해 감염자의 20%가 항바이러스제를 투여 받았을 것으로 가정하였다. 환자 발생후 111-176일 동안에는 급성열성호흡기질환자에게 항바이러스제 투여 확대로 감염자의 40%, 무증상감염자의 20%가 항바이러스제를 투여받은 것으로 가정하였다. 환자 발생후 177-400일 동안은 예방백신 접종기간 및 접종률을 모델에 적용하였다. 국내 신종인플루엔자 대응정책에 대한 국민 및 정책의 순응도가 50%와 100%일 때를 가정하여 시뮬레이션 하였다. 순응도 50%의 경우, 각 대응정책으로 인한 접촉률 감소와 항바이러스제 투여율을 50%로 적용하여 시뮬레이션 하였다.

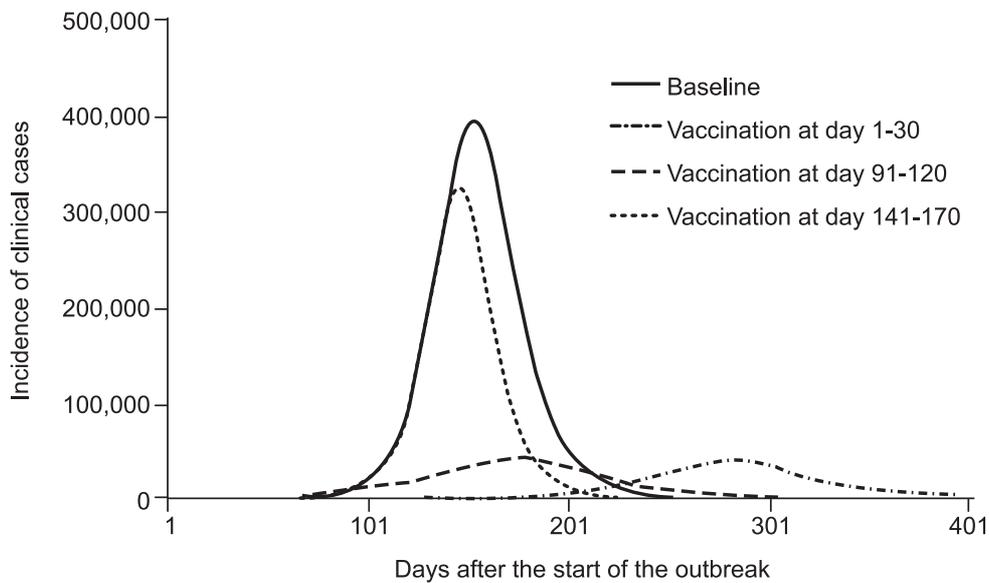


Figure 2. Incidence curves of clinical cases as the vaccination strategies.

연구결과

R_0 에 따른 유행곡선(epidemic curve)의 변화는 Figure 1과 같다. R_0 가 증가할수록 최대 환자 발생 시점은 빨라지고, 해당 시점의 발생 환자수도 증가하였다. R_0 가 1.2일 때 400일 동안 누적 발생환자수는 11 767 975명이었다. 최대 환자 발생 시점은 318일이며, 해당 시점의 발생 환자수는 106,151명이었다. R_0 가 2.0일 때 400일 동안의 누적 발생환자수는 24 597 108명이었으며, 최대 환자 발생 시점은 104일, 발생 환자수는 711 673명이었다.

2주간의 휴교를 시행하는 시점에 따른 환자 발생 현황은 Table 2와 같다. 휴교를 시행하지 않은 모델의 결과와 신종인플루엔자 유행초기(유행시작 후 1-15일), 유행 확산 시점(유행시작 후 110-124일), 최대 환자발생 시점(유행시작 후 145-159일)에 휴교를 시행한 결과는 큰 차이가 없었다. 최대 환자 발생 시점은 휴교를 시행하지 않은 경우 152일이었으며, 각 휴교 시행 시점에 따른 최대 환자 발생 시점은 휴교를 시행하지 않은 경우와 비교해 1-2일 정도의 차이를 보였다. 최대 환자 발생 시점에 휴교를 시행한 경우, 휴교를 시행하지 않은 경우에 비해 400일 동안 누적 발생환자수는 약

24만명 감소하였다.

전국민의 70%가 백신을 접종하여 면역력을 획득한다고 가정했을 때, 백신접종 기간에 따른 유행곡선의 변화는 Figure 2와 같다. 최대 환자발생 시점에 백신접종을 시작하였을 경우, 백신접종을 실시하지 않은 모델에 비해 접종 시작일(141일) 직후부터 환자 발생이 감소하였으며, 400일 동안 누적 발생환자수는 12,591,201 명으로 백신접종이 없는 모델과 비교해 820만 명이 감소하였다. 백신접종 시작 일자가 유행초기, 유행시작 후 90일에 이루어졌을 경우, 백신접종이 이루어지지 않은 모델과 비교해 최대 환자발생 시점이 현저히 늦추어졌으며(유행초기는 127일 지연, 유행시작 후 90일경은 22일 지연), 최대 환자발생수도 감소하였다. 400일 동안 누적 발생환자수는 백신접종이 이루어지지 않은 모델에 비해 유행초기, 유행시작 후 90일에 백신접종을 실시한 모델이 둘 다 약 1600만명이 감소하였다.

대응 전략이 적용되지 않은 기본 모델의 경우 일별 새로 발생한 환자수가 가장 많은 시점은 발생 후 152일이었으며, 환자수는 395 632명이었다. 400일 동안 누적 발생환자수는 20 787 799명이었다. 기본 모델에 2009년 국내 신종인플루엔자 대응전략을 적용한 경우 유행곡선은 Figure 3과 같다.

Table 2. Comparisons of school closing strategies

Baseline	School closure for 2 wk		
	Initiation of outbreak	110 days after initiation of outbreak	Epidemic peak point
Time to peak, day	152	153	150
Clinical cases in peak	395632	395623	373852
Cumulative clinical cases	20 787 799	20 788 498	20 754 794

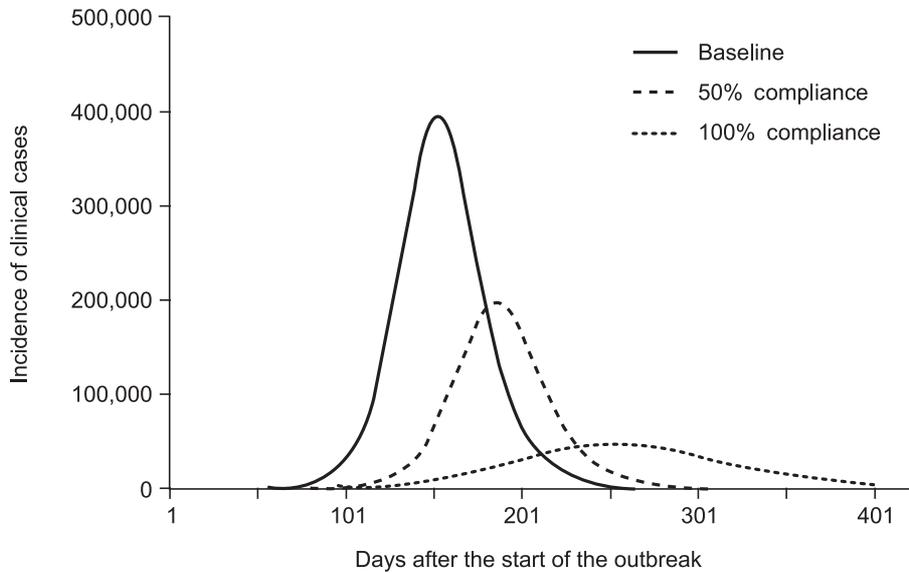


Figure 3. The impact of compliance to pandemic response strategies to influenza.

순응도가 100%일 때 최대 환자발생 시점은 255일, 이 시점의 환자 발생수는 48028명이었다. 400일 동안 누적 발생환자수는 6767912명이었다. 신종인플루엔자 대응전략에 대한 순응도가 50%로 가정한 경우, 최대 환자발생 시점은 190일, 환자 발생수는 190197명이었다. 400일 동안 누적 발생환자수는 12333784명이었다. 기본 모델에 비해 순응도가 50%일 때 최대 환자발생 시점은 38일, 순응도가 100%일 때는 124일 지연되었다.

고 찰

본 연구에서 개발된 수학적 모델에 R_0 의 값을 변화시켰을 때, R_0 가 증가할 수록 유행곡선이 좁아지고 최고점이 높아지는 양상을 보였다. R_0 가 1.2과 2.0을 비교할 때 최대 환자 발생 시점이 214일 지연되며, 누적 발생환자수는 1280만 명 정도 감소한다. R_0 를 1.6으로 가정한 기본 모델을 바탕으로 다양한 시점에서 2주간 휴교를 시행하는 것으로 시뮬레이션을 하였지만, 환자발생 감소에는 큰 영향을 미치지 않는 것으로 분석되었으며, 이는 외국의 연구 결과와도 유사하였다 [29]. 그러나, 8주 정도의 휴교와 동시에 학생들의 외출 자제(home isolation)를 함께 시행한 경우에는 휴교가 환자 발생 감소에 효과가 있는 것으로 보고되고 있다 [30,31].

본 연구에서는 국내에서 조사된 2009년도에 연령별 접촉 빈도 수를 바탕으로 접촉 행렬(contact matrix)를 구성하였는데, 1000명을 대상으로 하였기 때문에 표본수가 부족하였을 가능성이 있다. 또한 본 연구에서 사용된 접촉 행렬

(contact matrix)의 경우 계절 및 직업, 거주지역별 접촉자수를 제대로 반영하지 못하였다. 따라서, 휴교를 시행하는 동안 학동기 아동들의 학교 및 가정, 그리고 방과후의 접촉률을 제대로 반영하지 못했을 가능성이 크다. 그러나, 본 연구에서는 휴교를 시행하는 기간 동안 전체적인 접촉률이 50% 낮아지는 것으로 가정하였기 때문에, 휴교를 시행하더라도 학생들의 교외활동이 더 활발해지는 실제적인 현상을 고려한다면, 휴교로 인한 환자발생 감소 효과는 본 연구에서 관찰된 것보다 더 작아질 것으로 판단된다. 그러나, 이를 확인하기 위해서는 계절별, 연령별, 장소별, 상황별로 세분화된 접촉 행렬에 대한 조사가 필요하고, 이를 추후 모델링에 반영하여야 할 것으로 판단된다 [32,33].

백신접종이 유행초기와 유행시작 후 90일에 시행된 경우에 효과적으로 환자발생을 감소시키는 것으로 본 연구에서는 분석되었다. 특히, 유행시작 후와 유행 90일경 백신접종을 하는 것이 최고 발생 시기(145일)에 백신을 접종하는 것보다 매우 효과적인 것으로 나타나, 향후 백신의 개발과 생산 및 접종이 빠른 시간 내에 이루어질 수 있도록 하기 위한 다양한 지원과 전략이 필요할 것으로 판단된다. 외국의 수학적 모델링 결과에서도 백신접종 인구가 많을수록, 접종 기간이 앞당겨질수록 환자발생 감소와 사망자 감소 효과가 높은 것으로 보고하고 있다 [24,26,31].

본 연구에서 개발된 수학적 모형에 국내외의 자료를 통해 추정된 모수값을 적용한 기본 모델을 바탕으로 2009년도에 국내에서 시행된 대응전략을 적용한 결과, 순응도가 100%라는 최적의 가정에서는 기본 모델에 비해 초기 격리 정책으로 질병의 확산이 지연되었으며, 확산기 항바이러스

제 투여로 인플루엔자의 증가 속도가 억제된 것으로 분석되었다. 또한, 유행시작 후 200일경(2009년 11월)에 이루어진 백신접종으로 최대 환자발생 시점에서 약 4만 명이 발생하였으며, 이후 환자수가 감소하는 것으로 나타났다. 그러나, 순응도가 50%인 경우 환자발생 최고점이 190일이었으며, 이 시점의 발생 환자수는 약 19만 명이었다.

국내의 신종인플루엔자 발생 현황과 본 연구에서 개발된 예측모형의 비교는 실제 발생환자가 정확히 조사되지 않아 어렵지만, 최대 환자발생 시점의 비교를 통해서 간접적으로 평가해 볼 수 있다. 질병관리본부의 인플루엔자 표본감시 자료에서 제시한 인플루엔자 유사환자분율(influenza-like illness, ILI)의 최고값은 45주(11.1-11.7)의 44.96 (/1000명)이었다. 2009년 5월 2일을 시물레이션의 시작시점(0일)으로 하였을 때 11월 5일은 187일로, 순응도가 50%로 대응전략을 적용한 모델의 최대 환자발생 시점인 190일과 근사한 시점이었다. 따라서 실제 발생한 환자수를 정확히 알 수 없다는 제한점이 있지만, 국내의 2009년도 신종인플루엔자 대응전략은 순응도를 50%로 가정할 경우, 400일 동안 누적 발생환자수는 8백만 명을 감소시켰으며, 최대 환자발생 시점을 약 40일 정도 지연시킨 것으로 평가할 수 있다.

결론적으로 본 연구에서 개발된 수학적 모델을 적용한 결과, 2주간 휴교를 시행하는 것은 다른 대응전략에 비해서 효과가 크지 않은 것으로 나타났으며, 이 부분에 대한 추가적인 정책적 고려가 필요할 것으로 판단된다. 백신접종 시기는 유행초기와 유행 발생 90일경 백신접종을 한 경우에 최고 발생 시기에 백신접종이 이루어진 경우보다 효과적이었지만, 유행발생 전에 백신이 개발, 생산되어 있는 경우는 현실적으로 어렵기 때문에 최대한 백신접종 시기를 앞당기기 위한 지원과 전략이 필요한 것으로 판단된다. 또한, 수학적 환자 예측 모형을 활용한 결과, 국내의 신종인플루엔자 대응전략은 환자발생과 유행을 효과적으로 억제시킨 것으로 분석되었지만, 향후, 정책에 대한 국민의 순응도를 증가시키기 위한 다양한 정책이 추가적으로 적용되어야 할 것으로 판단된다.

본 연구에서 사용된 결정론적 모델은 세부사항을 생략한 시스템의 정성적인 현상에 초점을 두고 있지만, 세부사항의 생략에 대해서는 엄밀한 이론적 분석과 매개변수의 민감도 측정을 통해 보완이 가능하기 때문에, 결정론적 모델을 사용하여 대응전략을 평가하는 것이 가능하다. 집단을 대표적인 하나의 변수로 나타내는 결정론적 모델은 집단을 구성하는 각 개인과 그들의 다양한 행동양식을 반영할 수 없는 반면, 확률론적 모델은 현실에서 나타나는 다양성을 설명하는 것이 가능하다. 즉, 확률론적 모델에서는 시간과 공간에 따른 변화를 간단한 변수나 과정으로 표현하기 위

해 무작위(randomization)의 개념을 사용하는데, 변수의 초기 값을 입력하거나 세부사항을 생략한 과정을 통해 다양한 결과를 산출하는 것이 가능하다. 확률론적 모델은 현상을 표현하는데 중요한 역할을 하고 있지만, 복잡한 기전(mechanism)을 모델에 포함시키는 수학적 모델링의 방법론 중 하나이다. 최근의 연구에 의하면, 현상의 단순화를 기본으로 하는 수학적 모델링에 확률론적 모델을 사용하는 것과 결정론적 모델 중에서 다양한 상황을 고려하여 확장된 S-L-I-A-R 모델을 사용하는 경우에 시물레이션 결과는 유사한 것으로 보고하고 있다 [13].

본 연구는 결정론적 모델을 활용하여, 신종인플루엔자 환자를 예측하고, 다양한 대응전략의 효과를 검토해 보고자 하였다. 향후 대유행 및 다양한 국가 재난 대응전략의 수립 및 평가를 위해 결정론적 모델뿐 아니라 확률론적 모델(stochastic model)에 대한 연구가 지속적으로 이루어져야 할 것으로 생각된다.

감사의 글

이 연구는 질병관리본부 학술연구용역사업(2009-E26001-00)의 지원을 받아 수행하였다.

참고문헌

1. Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, Fraser C, Riley S, Meeyai A, et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 2005; 437(7056): 209-214.
2. Longini IM Jr, Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaworakul W, Cummings DA, et al. Containing pandemic influenza at the source. *Science* 2005; 309(5737): 1083-1087.
3. Germann TC, Kadau K, Longini IM Jr, Macken CA. Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(15): 5935-5940.
4. Bartlett JG, Borio L. Healthcare epidemiology: The current status of planning for pandemic influenza and implications for health care planning in the United States. *Clin Infect Dis* 2008; 46(6): 919-925.
5. Markel H, Lipman HB, Navarro JA, Sloan A, Michalsen JR, Stern AM, et al. Nonpharmaceutical interventions implemented by US cities during the 1918-1919 influenza pandemic. *JAMA* 2007; 298(6): 644-654.
6. Lee VJ, Lye DC, Wilder-Smith A. Combination strategies for pandemic influenza response - A systematic review of mathematical modeling studies. *BMC Med* 2009; 7: 76.
7. Lawson AB, Zhou H. Spatial statistical modeling of disease

- outbreaks with particular reference to the UK foot and mouth disease (FMD) epidemic of 2001. *Prev Vet Med* 2005; 71(3-4): 141-156.
8. Bessell PR, Shaw DJ, Savill NJ, Woolhouse ME. Statistical modeling of holding level susceptibility to infection during the 2001 foot and mouth disease epidemic in Great Britain. *Int J Infect Dis* 2010; 14(3): e210-e215.
 9. Chun BC. Modelling the impact of pandemic influenza. *J Prev Med Public Health* 2005; 38(4): 379-385. (Korean)
 10. Kim WJ. Overview of pandemic influenza. *J Prev Med Public Health* 2005; 38(4): 373-378. (Korean)
 11. Lee DH, Park KD. The preparedness plan for influenza pandemic. *J Prev Med Public Health* 2005; 38(4): 386-390. (Korean)
 12. Arino J, Brauer F, van den Driessche P, Watmough J, Wu J. Simple models for containment of a pandemic. *J R Soc Interface* 2006; 3(8): 453-457.
 13. Arino J, Brauer F, van den Driessche P, Watmough J, Wu J. A model for influenza with vaccination and antiviral treatment. *J Theor Biol* 2008; 253(1): 118-130.
 14. CDC. Interim guidance on infection control measures for 2009 H1N1 influenza in healthcare settings, including protection of healthcare personnel. [cited 2010 Feb 28]. Available from URL: http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_infection_control.htm.
 15. WHO. Mathematical modelling of the pandemic H1N1 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84(34): 341-348.
 16. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: A review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008; 167(7): 775-785.
 17. Halloran ME, Hayden FG, Yang Y, Longini IM Jr, Monto AS. Antiviral effects on influenza viral transmission and pathogenicity: Observations from household-based trials. *Am J Epidemiol* 2007; 165(2): 212-221.
 18. Echevarria-Zuno S, Mejia-Arangure JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muniz C, Robles-Perez E, Gonzalez-Leon M, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: A retrospective analysis. *Lancet* 2009; 374(9707): 2072-2079.
 19. Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P, epidemic intelligence team at InVS. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill* 2009; 14(33). pii: 19309.
 20. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): Early findings. *Science* 2009; 324(5934): 1557-1561.
 21. Nishiura H, Wilson N, Baker MG. Estimating the reproduction number of the novel influenza A virus (H1N1) in a Southern Hemisphere setting: Preliminary estimate in New Zealand. *N Z Med J* 2009; 122(1299): 73-77.
 22. Munayco CV, Gomez J, Laguna-Torres VA, Arrasco J, Kochel TJ, Fiestas V, et al. Epidemiological and transmissibility analysis of influenza A(H1N1)v in a southern hemisphere setting: Peru. *Euro Surveill* 2009; 14(32). pii: 19299.
 23. White LF, Wallinga J, Finelli L, Reed C, Riley S, Lipsitch M, et al. Estimation of the reproductive number and the serial interval in early phase of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in the USA. *Influenza Other Respi Viruses* 2009; 3(6): 267-276.
 24. Chowell G, Viboud C, Wang X, Bertozzi SM, Miller MA. Adaptive vaccination strategies to mitigate pandemic influenza: Mexico as a case study. *PLoS One* 2009; 4(12): e8164.
 25. Longini IM Jr, Halloran ME, Nizam A, Yang Y. Containing pandemic influenza with antiviral agents. *Am J Epidemiol* 2004; 159(7): 623-633.
 26. Basta NE, Chao DL, Halloran ME, Matrajt L, Longini IM Jr. Strategies for pandemic and seasonal influenza vaccination of schoolchildren in the United States. *Am J Epidemiol* 2009; 170(6): 679-686.
 27. KCDC. Guidance on prevention and infection control measures for 2009 H1N1 influenza. [cited 2010 Feb 28]. Available from URL: <http://flu.cdc.go.kr/>.
 28. Garcia-Garcia L, Valdespino-Gomez JL, Lazcano-Ponce E, Jimenez-Corona A, Higuera-Iglesias A, Cruz-Hervert P, et al. Partial protection of seasonal trivalent inactivated vaccine against novel pandemic influenza A/H1N1 2009: Case-control study in Mexico City. *BMJ* 2009; 339: b3928.
 29. Lee BY, Brown ST, Cooley P, Potter MA, Wheaton WD, Voorhees RE, et al. Simulating School Closure Strategies to Mitigate an Influenza Epidemic. *J Public Health Manag Pract* 2009 Dec 23.
 30. Sypsa V, Hatzakis A. School closure is currently the main strategy to mitigate influenza A(H1N1)v: A modeling study. *Euro Surveill* 2009; 14(24). pii: 19240.
 31. Yasuda H, Suzuki K. Measures against transmission of pandemic H1N1 influenza in Japan in 2009: Simulation model. *Euro Surveill* 2009; 14(44). pii: 19385.
 32. Yang Y, Sugimoto JD, Halloran ME, Basta NE, Chao DL, Matrajt L, et al. The transmissibility and control of pandemic influenza A (H1N1) virus. *Science* 2009; 326(5953): 729-733.
 33. Cauchemez S, Donnelly CA, Reed C, Ghani AC, Fraser C, Kent CK, et al. Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. *N Engl J Med* 2009; 361(27): 2619-2627.