

감염생성자수(Reproductive number)에 의한 홍역 환자수 추계

신민용, 이진희*, 이상은**, 고운영, 양병국, 이호동, 이종구, 배근량, 이주영***

요 약

최근 급격하게 늘어난 홍역환자에 대한 방역 대책으로 예방 접종률의 범위를 어디까지 해야만 하며 몇 차례까지 해야만 하는가에 대하여 알아보기 위해 SRS로 추출된 초·중·고 생을 대상으로 설문조사를 실시하였다. 홍역환자를 줄이기 위해서는 홍역예방접종의 효과가 어느 정도인지를 알아야만 한다. 이에 본 논문에서는 홍역환자 수 추계를 위한 기초감염자 (R_0)가 2차 감염자 (R_1)를 얼마나 만들어 내는가를 알 수 있는 R (effective reproductive number)을 조사하여 그 값의 변화를 봄으로서 홍역환자의 증가 감소에 대한 예측과 그에 대한 환자 수를 추정하고 그에 대한 비용편익을 조사하였다.

I. 서 론

홍역은 최근 개정된 전염병 예방법상의 제2군 전염병으로 국가가 예방 접종을 통하여 예방 또는 관리를 하는 소아의 급성발진성 질환이다. 이런 홍역의 유행으로 과거에는 비교적 발생이 낮았으나 2000년도 이후로 그 환자수가 급속도로 증가하여 3월부터 12월까지 약 3만

*경기도 용인시 모현면 한국외국어 대학교 정보 통계학과

**경기도 수원시 경기대학교 응용정보통계학과

***국립 보건원

2천명의 환자가 발생한 것으로 보고되어있고 아직까지도 발생이 되지 않은 지역을 중심으로 계속 증가하고 있는 실정이다. 1997년에 실시된 MMR 예방접종사업에도 불구하고 홍역이 유행하는 이유는 홍역 바이러스의 전염력이 매우 높기 때문인 것으로 나타났고, 그로 인해 면역력이 없는 집단에서는 항상 유행이 지속될 수밖에 없기 때문이다. 따라서 이러한 현상은 바이러스에 대한 면역력이 없는 감수성 집단의 크기가 클수록 토착화된 홍역 바이러스의 순환에 의한 결과로 판단된다.

현재 우리나라에서는 이러한 홍역의 유행으로 인해 홍역 퇴치 방안이 강력히 요구되어지고 있는 실정이다. 그러나 이러한 홍역환자를 줄이기 위해서는 과거의 홍역에 대한 정보를 기초로 하여 유행된 집단의 과거의 유행정도, 환자수의 정보 등의 연구가 필수적이고 유행집단에 대한 역학적인 연구가 필수적이다.

역학연구를 위해 전국의 초·중·고생을 대상으로 예방 접종 여부를 조사하였다. 먼저 전국을 행정구역 단위로 나눈 후 각 행정구역마다 SRS로 2개시와 2개 군을 표본으로 추출하고 추출된 시와 군에 대하여 다시 랜덤하게 2개씩의 초·중·고교를 추출하여 조사를 실시하였다. 또한 광역시는 모두 포함을 시켰으면 각 광역시에서의 표본 추출방법 또한 위 시·군에서 한 방법과 같은 방법으로 실시하였다.

감염을 인구집단간의 상호역동관계(dynamics)로 이해하기 위한 첫 단계로 감염생성자수(reproduction number) R 과 기초감염생성자수(basic reproductive number) R_0 을 이해하는 것이다. 감염생성자수는 인구집단 내에서 특정 개인으로부터 다른 개인으로 감수성이 있는 사람에게 전파될 확률(probability of transmission), 인구 내 상호 접촉빈도(frequency of contact), 감염된 사람의 감염가능 기간, 면역력이 있는 인구집단의 비율 등에 의해서 결정되는데 역학에서는 상호접촉빈도가 특히 중요시된다(Gieseck, 1994).

II. 조사 목표 및 범위

1. 목표

정기예방접종 지침대상 이후 연령군이 7세 이상 학령기 연령군에 대한 홍역 감수성 수준(Susceptible level for measles)을 파악하여 홍역 백신 수행여부 및 수행시 대상 연령을 결정하고자 한다.

2. 조사범위, 방법 및 내용

대상자 선정은 16개 시·도별 7세~18세의 연령대상자중 1000분의 1을 추출할 수 있는 무

작위 집락 추출법을 사용하여 16개 시·도에서 시·군·구 보건소를 추출한 다음, 시·군·구별 초등학교, 중학교 및 고등학교를 각각 1개교씩 무작위 추출하였다.

이에 94개 시·군·구 소재 282개 초·중·고등학생 약 23000여명을 추출하였으며 각 보건소당 6개 학년씩을 선정하여 홍역 감수성수준과 감수성 연령군을 분석하였으며 감수성 파악을 위해 조사 대상자의 홍역백신 접종력, 과거 홍역 감염력 조사 및 홍역 항체 검사를 수행하였다. 설문조사는 보건소가 학교에 설문서 배부, 조사대상자 명단을 확보하고, 조사대상학년 및 반에 설문서를 배포하여 학부모가 직접 작성토록 하였으며, 아기수첩이나 예방 접종을 증명할 카드가 있는 경우 같이 제출하도록 하였다.

Ⅲ. 기초감염생성자수 : R_0

기초감염생성자수, R_0 는 “모든 인구가 감수성이 있다고 가정할 때 감염병 환자가 감염가능기간 동안 직접 감염시키는 평균 인원수”라고 정의된다. 기초감염생성자수 R_0 을 계산하기 위해서는 감염시키는 사람이 다른 사람을 얼마나 감염시키는지 즉 일정기간 안에 얼마나 접촉하는지에 대한 접촉빈도에 관련된 정보를 알아야만 하며 인구집단에서 감염확산의 기본 개념은 새로운 질병이 출현했을 경우 인구집단에서 감염의 확산은 R_0 에 따라 다음과 같이 달라진다

$R_0 < 1$: 질병은 차츰 줄어들다 결국 사라지게 된다

$R_0 = 1$: 질병은 endemic화 된다

$R_0 > 1$: 질병은 epidemic화 된다

만약 관심 있는 질병이 면역을 유발하는 것이라면, 질병의 확산은 인구의 면역획득 비율에 따라 달라지게 되고, 백신으로 예방이 가능한 질병이라면 예방접종자수에 따라 달라지게 될 것이다. 이렇듯 R 의 추정결과는 모집단의 상태에 따라 다양한 결과를 보이게 된다.

1. 예방접종집단에서의 감염 생성자수

인구비율 중 p 가 예방 접종을 하였다면 접촉한 사람 중에서 $p \times R_0$ 은 감염을 면하게 된다. 따라서 2차 감염자는 확률적으로 $R_0 - p \times R_0$ 가 되고 이 값은 1보다 작아야 한다

$$R_0 - p \times R_0 < 1$$

즉,

$$R_0 - 1 < p \times R_0$$

이때 R 이 1보다 작아지게 하기 위한 예방접종비율은

$$p > \frac{R_0 - 1}{R_0} = 1 - \frac{1}{R_0}$$

이 된다. 즉 R 이 1보다 작아지게 하기 위한 예방접종비율은 p 이상으로 잡아서 실행을 하여야 할 것이다.

2. 기초감염생성자수의 결정요인

R 을 형성하는 요인들을 공식으로 만들면 다음과 같다

$$R = c \times p \times d$$

p 는 접촉 당 감염 위험도,

c 는 단위 시간당 인구집단 내 감염원과 접촉하는 회수,

d 는 감염된 사람이 감염 가능한 시기를 말한다.

위에서 예방접종비율 p 는 질병의 특성과 전파방법에 따라 달라진다. 전염병 관리 중 많은 경우는 p 를 감소시키는 것이며, c 도 질병에 따라 달라진다. c 를 감소시키는 관리방법 중 하나가 격리(isolation)이다. d 는 질병별로 특이기간이 정해있는 것이 보통이고 항상 그렇지 않지만 항생제로 치료를 하는 경우 줄어들기도 한다. 따라서 다른 질환과 달리 감염질환을 치료하는 것(=2차예방)은 곧 감염질환을 예방하는 것(=1차예방)이 된다.

만약 어떤 질환이 매우 높은 R_0 을 가지고 있다면 이것은 인구집단에 널리 퍼져 있을 것이고, 확률적으로 어린 나이에 이 질병에 노출될 가능성이 높을 것이다. 실제로 R_0 가 높고 영구면역이 되는 몇 가지 소아 전염병은 이런 가정에 잘 맞는다. 이런 질환에서는 다음과 같은 방법으로 R_0 을 구할 수 있다

$$R_0 = 1 + (L/A)$$

여기서 L 은 평균수명이며, A 는 그 질환에 걸린 사람들의 평균연령이다.

3. 그룹간의 접촉율(contact Rates); C

같은 위험군에 속해 있다고 하여도 얼마나 접촉을 하는가에 대한 조사 즉 접촉빈도가 R 을 추정하는데 많은 영향을 줄 것이므로 접촉빈도에 대한 연구 또한 필수적이라 할 수 있다. 일반적으로 모집단에서 접촉양상에 대하여 확률적으로 랜덤하게 접촉한다는 것이 가장 간단한 가정이다. 이러한 가정 하에서는 모든 사람들이 각각의 다른 감염자와 만날 수 있는 접촉의 기회가 모두 같다는 것을 의미한다. 이는 결과적으로 모집단의 모든 사람들이 임의의 감염자와 접촉하는 빈도가 모두 같다고 가정하기 때문에 감염에 폭로될 확률도 같아지게 된다. 그러나 일반적으로 감염자들이 많이 모여 있는 집단에서의 폭로기회가 더 많을 것이고 따라서

접촉빈도도 증가 할 것이며 이에 따른 환자의 발생건수도 많은 차이를 보이게 될 것이다. 그러므로 집단의 위험요소의 폭로 상태에 따라 접촉의 기회도 다르기 때문에 집단에 따라 접촉 빈도가 다를 것이라는 생각에 접촉비율 c 를 고려하게 된다.

두 그룹 i, j 에서 그룹간의 개인적인 접촉율을 c_{ij} 라 하자. 이를 행렬형태로 쓰면 다음과 같다.

$$C = \begin{bmatrix} c_{ii} & c_{ji} \\ c_{ij} & c_{jj} \end{bmatrix}$$

c_{ii}, c_{jj} 는 각각의 그룹간의 접촉율이며 c_{ij} 는 그룹 i 와 j 간의 접촉율이 된다. 이를 이용하여 그룹들간의 R 의 계산이 가능하게 된다.

IV. 감염생성자수(Effective reproductive number) : R

감염생성자수, R 은 다음과 같이 구해진다.

$$R = R_0 x,$$

여기서 x 는 감수성자(susceptible) 집단의 비율을 말한다.

이는 대상 집단에 이미 면역을 가지고 있는 인구비율, x 를 고려하여 홍역이 전염되는 평균 사람 수를 R 로 정의하며, 또한 R 값이 1보다 작아지면 질병의 위험은 결국 사라진다고 본다. 그러므로 전염질병에 관한 R 값의 산정은 매우 중요하다. R 값 산정에 필요한 몇 가지를 고려한다면

처음 감염 되기 전에 면역성을 가진 사람의 비율(immued fraction before the age of first infection) : f

즉, f 는 집단에서 면역성을 지닌 비율로 본다. 그러므로 $1-f$ 는 대상집단의 최대 감수성 비율로 볼 수 있으며 이를 활용한 R 을 다음과 같이 계산 할 수 있다.

$$R = R_0(1-f)$$

백신 실패율(failed vaccine in fraction) : $1-h$

백신의 효과를 h 로 정의하면 $1-h$ 는 백신의 실패한 비율로 백신에 의해 면역이 된 인구 비율은 hf 로 보면 R 은 다음과 같게 된다.

$$R = R_0(1-hf)$$

V. 백신의 효과에 따른 감염생성자 수(reproductive number with complex vaccine) ; R^c

R 계산 시 백신의 실패율을 감안했듯이 백신의 효과가 항상 완벽한 것은 아니다. 그러므로 효과면에서는 완벽하게 실패했으나, 이런 경우 부분적으로 질병에 대한 저항력이 생기게 된다. 이는 곧 감수성자(susceptible)로부터 전염율(transmission probability), p 를 감소시키는 결과를 얻게 된다. 즉 b 를 상대적 감수성자(relative susceptible(vaccinated susceptible person))라고 하면 p 는 bp 로 감소된다. 이때 m 을 감염(infectiousness)정도, ρ 를 감염기간(duration of infectiousness)이라 하면 R^c 은 다음과 같이 구해진다.

$$R^c = c(bpm)(\rho d) = R_0(bm\rho)$$

이는 백신을 맞은 사람, 즉 예방 접종을 한 사람의 경우에 다른 사람에게 전염시키는 평균 사람수가 된다. 이때 $bm\rho$ (= immunology naive equivalent)가 $1/R_0$ 보다 작아지면 R^c 는 1보다 작아지며 이때 질병이 발병하더라도 전염의 위험성을 거의 없다고 본다.

위의 4가지 경우에서와 같이 R 을 계산하기 위해 R_0 은 매우 중요한 역할을 한다 그러나 R_0 을 직접적으로 계산하기는 매우 어렵다 그러므로 이 연구에서 $R_0 = 1 + (L/A)$ 의 추정하는 방법을 쓰기로 한다.

· 지금까지 R 값을 c, p, d 값의 측정에 따라 구해지는 것을 보았다. 그러나 R 값을 구할 때 발병율(incident rate 혹은 incident proportion), 유행율(prevalence rate)의 자료가 가능하면 이를 활용한다면 좋다.

VI. 발병율(Incident rate as a function) ; $I(t)$

발병율, $I(t)$, 의 정의는 다음과 같다.

$$I(t) = cpP(t)$$

여기서 $P(t)$ 는 유행율(prevalence rate)이다.

이때,

$$cp = \frac{I(t)}{P(t)}, \quad p = \frac{I(t)}{cP(t)}$$

임을 알 수 있으며 이는 자료가 허용하는 조건에서 R 계산을 가능하게 해준다.

VI. R 의 추정과정

Anderson과 May(1983, 1985)는 연령을 a , 시간을 t 라 하면, 이때, 시간별 연령별 감수성자를 $X(a, t)$ 라하고, 감염을 되었으나 증상이 없는 사람을 $H(a, t)$ 라하고 또한 감염된 환자를 $Y(a, t)$, 면역이 된 사람을 $Z(a, t)$ 라고 하면 다음과 같은 방정식이 성립함을 보였다.

$$\begin{aligned}\frac{\partial X(a, t)}{\partial t} + \frac{\partial X(a, t)}{\partial a} &= -[\mu(a) + \lambda(t)] X(a, t) \\ \frac{\partial H(a, t)}{\partial t} + \frac{\partial H(a, t)}{\partial a} &= \lambda(t) X(a, t) - [\mu(a) + \sigma] H(a, t) \\ \frac{\partial Y(a, t)}{\partial t} + \frac{\partial Y(a, t)}{\partial a} &= \sigma H(a, t) - [\mu(a) + \gamma] Y(a, t) \\ \frac{\partial Z(a, t)}{\partial t} + \frac{\partial Z(a, t)}{\partial a} &= \gamma Y(a, t) - \mu(a) Z(a, t)\end{aligned}$$

이때, $\lambda(t)$ 는 감염력, 즉 모집단에서의 감염자의 총수의 함수, $\mu(a)$ 는 연령별 홍역 사망률이고, $1/\sigma$ 는 평균잠복기간, $1/\gamma$ 는 평균감염기간이다. 또한 유한 모집단 전체의 수를 N 이라 할 때, $N = X + Y + H + Z$ 이 성립한다.

평균 기대수명을 L 이라 하고, A 를 홍역에 걸리는 평균 연령이라고 하고, x 를 대상 모집단에서의 감수성자의 비율 즉 $x = X/N$ 라고 하면 연령별 감수성자의 비율을 다음과 같이 자료로부터 조사하여 index cases에서 감염된 환자가 감수성자에게 전파할 평균 2차 감염자수를 기초감염 생성자수 R_0 라고 하면 R_0 를 다음과 같이 얻어질 수 있다.

$$R_0 = \text{단위시간당 접촉건수} \times \text{접촉시 전이확률} \times \text{감염기간}$$

위에서 얻어진 기초감염 생성자수 R_0 를 가지고 다음과 같이 감염된 환자가 감수성자에게 전파할 평균 2차 감염자수 감염 생성자수 R 를 구한다.

$$R = R_0 x$$

R 값이 1보다 작으면 환자는 점점 줄어들어 사라질 것으로 기대되고, 반대로 R 값이 1보다 크면 계속 한사람의 환자가 한사람이상의 환자를 새로 만들어 내므로 질병의 사라지지

않고 유행을 하게 된다는 것이다.

그러나, R 은 환자와의 접촉건수에 따라 크게 차이가 있을 수 있다. 또한 접촉의 회수에 대한 정의가 명확해야 하고 접촉을 얼마나 했는지에 대한 조사가 동시에 되어야 한다.

VII. 정책적 대안

- 1) 12-15개월에 시행하는 일차접종의 접종율을 현 실정인 90%로 유지하는 경우
- 2) 12-15개월에 시행하는 일차접종의 접종율을 95%로 유지하고 4-6세 연령 군에 대한 이차접종을 33%인 현 실정에서 학생들에 대한 캠페인을 시행하지 않는 경우
- 3) 12-15개월에 시행하는 일차접종의 접종율을 95%로 유지하고 4-6세 연령 군에 대한 이차접종을 95%로 올리면서 학생들에 대한 캠페인을 시행하지 않는 경우
- 4) 2)방안에 8-16세까지 이차 접종을 하지 않은 아동에 대한 일제 M접종 시행

VIII. 백신의 효과

백신의 효과는 12-15개월에 맞는 MMR과 4-6세에 맞는 MMR의 백신의 효과는 95%로 동일하다고 가정하였다. 또한 4-6세에 맞도록 되어있는 MMR백신은 4-6세에 동일한 비율로 맞는 것으로 가정하였다.

MMR백신 효과에 추정은 1 dose 접종 후 남아있는 감수성자에 비율은 1-1 dose의 효과로 정의된다. 또한 2 dose에 대한 접종 후 남아있는 감수성자의 비율은 $(1-1 \text{ dose의 효과}) \times (1-2 \text{ dose의 효과})$ 로 정의한다. 또한 백신을 맞은 후의 효과는 평생 지속되는 것으로 가정하였다.

IX. 결과

이러한 결과는 위의 대안 1-4까지의 가정 외에 몇 가지 문제점을 안고 있는데 첫 번째로 먼저 주기적으로 감염 생성자를 추정하기 위한 혈청 자료의 수집이 이루어지지 않고 있으며 또한 어느 연령에 양성률이 90%라고 가정했을 때 이 값이 백신에 의한 것인지 아니면 자연 면역에 의한 것인지를 밝히기가 어려운 상황이다. 따라서 감염생성자수의 좋은 추정을 위해

서는 백신의 효과에 대한 지속적인 연구가 절실한 실정이다.

두번째로 같은 연령대의 감수성자의 비율이 대안에 관계없이 모두 같은가 하는 문제이다. 대안에 따라 감수성자의 수가 당연히 달라질 것이므로 그 차이를 추정시에 적용을 하여야 하나 그에 대한 연구가 거의 없는 실정이다. 대안에 따라 위험요인에 노출정도가 다르기 때문에 같은 연령 같은 시기에 있어서도 감수성자 비율은 다르게 적용되어야 할 것이다.

세번째로는 시간이 증가함에 따라 자연감염효과가 추가되지 않았다는 것이다. 이 결과는 백신접종에 의한 영향만을 고려하여 추정한 결과이나, 시간이 감에 따라 자연감염으로 인한 감수성자 비율의 차이를 고려하여야 할 것이다. 마지막으로 본 논문에서는 각 연령별 기초감염생성자수를 모두 같다고 가정하였다. 이러한 연구가 없어 연령별 기초감염생성자수에 대한 보정을 할 수 있는 정보를 얻을 수가 없었다. 위에서 언급한 문제들은 감수성자를 추정하는데 중요한 사항이므로 이 들에 대한 연구가 지속적으로 이루어진다면 더욱 신뢰도가 높은 감염생성자수를 추정할 수 있을 것이라 기대된다.

참고문헌

- [1] Anderson, R. M.(1983), Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies, J. Hyg. camb, 90, 250-325.
- [2] Anderson, R. M.(1985), Age-related changes in the rate of disease transmission: implications for the design of vaccination programmes, J. Hyg. camb, 94, 365-436
- [3] Gay, N. J. and Pelletier, L. and Duclost, P.(1998), Modeling the incidence of measles in Canada: an assessment of the options for vaccination. policy, Vaccine, vol. 16, no. 8, 794-801.
- [4] Serres, G, De. and Boulian, N. and Meyer, F. and Ward, B. J.(1995), Measles vaccine efficacy an outbreak in a highly vaccinated population: Incremental increase in protection with age at vaccination up to 18 months, Epidemiol. Infect. 115, 315-323.