狀態空間法에 依한 인플루엔자 流行모델의 解析

論 文
26~2~2

The Analysis of an Influenza Epidemic System by means of the State-space Approach

鄭 亨 煥*·李 相 孝**
(Hyeng Hwan Chung · Sang Hyo Lee)

Abstract

A mathematical model, which can be used for the study of an influenza epidemic, was derived. The model of influenza takes into full consideration the incubation period and inapparent infection.

That was analysed by means of digital computer under the conditions of changing the infection rate, β, from 4 to 5, for three types of communities (First type: the initial distribution of population, $x_1(0)=89\%$ susceptibles, $x_2(0)=3\%$ incubatives, $x_3(0)=0.5\%$ carriers, $x_4(0)=7.5\%$ immunes; Second type : $x_1(0)=79\%$, $x_2(0)=3\%$, $x_3(0)=0.5\%$, $x_4(0)=17.5\%$; Third type: $x_1(0)=69\%$, $x_2(0)=3\%$, $x_3(0)=0.5\%$, $x_4(0)=27.5\%$), considering the rate of population increase, in Seoul.

In conclusion, the outcomes of this study are summarized as follow.

1) The new model is quite reasonable in representing many phenomena connected with influenza spread.

2) The more influenza does prevail, the smaller the valve of attack rate becomes, while the contagious period becomes slightly longer.

3) The average infection rate, β, of influenza is approximately 5 per week time and $X_4(0)$ is about 27.5 percent of the total population in Seoul spring 1961.

4) The number of carriers of influenza in Seoul spring 1961 becomes maximum within approximately 2.4 weeks after the attack of diseases.

5) About 68 percent of all cases in the contagious period is infected with influenza from 5 to 15 days after the attack of diseases.

The auther believes that the method to study the influenza models in this paper will be helpful to study the characteristics of other epidemics. It will also contribute to public healthe management and the preventive policy decision against epidemics.

1. 序 論

社會가 발전함에 따라 醫學도 個人의 治療로 부터 人口集團의 健康을 위한 學問으로 發展하게 되었다. 그러므로 지난 50여년 동안 數學者 및 生態學者들에 依하여 硏究되어진 傳染病學(epidemiology)이 오늘날에 와서는 급속히 발전한 系統工學의 도움으로 더욱 더 광범위하게 硏究되고 있다.

* 正會員 : 東亞大 學校 電氣工學科 助敎授
** 正會員 : 延世大學校 大學院(博士課程)
接受日字 : 1977年 1月 7日

따라서 傳染病에 대한 모델을 構成하고 解析하는 문제는 매우 중요하다. 특히 傳染途度가 빠른 인플루엔자에 대한 數學的 모델을 만들어 이를 解析, 考察하는 것은 우리 生活을 보다 效率的으로 改善하여 나아가는 데에 중요한 役割을 할 줄 믿는다.

數學的인 側面에서의 流行病에 관한 硏究는 1927年에 Kermack[1]等이 最初로 간단한 流行病의 流布狀態를 나타내는 確定모델(deterministic model)을 提示하였고, Baily[2]는 그 時代에 널리 퍼졌던 流行病의 確率적 考察을 收錄한 硏究報告書를 發表하였다. 여기서

提示한 모델이 후에 經濟的 制御 硏究에 使用될 可能性을 豫言하였다.

Deitz[3]는 Baily의 確率的 考察을 더욱 補充 하였으며, 1971年에 Negaev[4]는 遷移確率 方程式을 이용하여 構成한 確率統計的 모델을 점근적으로 解析(asymptotic analysis) 하였고, 그리고 最近 Tautu[5]는 그라프 理論(graph theory)을 근거로 하여 順序있는 쌍(ordered pairs)으로서 人口集團을 表示하여 傳染病의 구조 모델(structural model)을 提示하였다.

본 論文에서는 現代 制御系統工學에서 利用되고 있는 狀態空間法(state-space approach)을 사용하여 인플루엔자 流行을 나타내는 數學的 모델을 構成하고, 이를 解析的으로 취급하기가 어려우므로 디지탈 컴퓨터로 시뮬레이숀하여 그 妥當性을 檢討할 뿐만 아니라 過去 우리나라에서 流行한 인플루엔자 特性과 比較 考察하므로서 앞으로의 流行狀態를 豫測할 수 있는 可能性을 얻었다.

2. 인플루엔자 流行特性의 考察

인플루엔자는 1918년의 "span flu"와 1957년 "Asian flu"라는 이름으로 流行한 後에 우리나라에서도 알려지게 되었으며 A,B,C 및 D型의 여러 종류가 있다.

1961년 서울에서 流行한 인플루엔자 B型의 時期別 發病者 數는 표 1과 같고, 流行期間은 약 40~50日(6~7週)이라 할 수 있고, 一旦 流行이 되면 약 2週後에 患者發生이 最高에 달하며 전체 患者의 38.5% 程度가 이때 發生된다.

罹患率(attack rate)은 男子 46.75%, 女子 43.8%로써 平均 대략 45.28%이다. 그리고 都市에서의 인플루엔자 無症勢 感染은 25%로 推算되고 있다.

또한 流行이 거듭되면 될 수록 罹患率은 차차 감소現象을 보인다. 流行을 일으켰을 때에는 男女老少를 가리지 않고 모든 年齡層을 고르게 침범하나 어린이는 특히 感受性이 높으며 合併症으로는 대개 老人들에 폐염이 많고 死亡率은 1% 미만으로 몹시 적다.

표 1. 時期別 發病者數

	발병자수	%
4월 초순	153	16.2
4월 중순	363	38.2
4월 하순	263	27.8
5월 초순	113	11.9
5월 중순이후	46	4.9
총 계	942	100

感染可能者는 바이러스(virus)菌이 옮겨와서 24~48시간(평균 0.2주) 잠복기간(incubation period)을 거쳐 發病한다.

그후 대개 5~6일 앓고난 후 半年 以上 免疫된다.

3. 流行 모델의 誘導

3~10月 사이에 蔓延되는 인플루엔자의 流行樣式는 汎世界的 流行(pandemic), 遍在的 流行(epidemic), 地方的 流行(emdemic) 및 散發的 發病등으로 나눈다.

本 論文은 流行特性에 따라 狀態槪念을 利用하여 인플루엔자 流行 모델을 誘導하고자 한다.

인플루엔자 流行은 주로 다음 4가지 要因에 依하여 영향을 받으면서 流行 한다고 볼 수 있기 때문에[6] 地域에 따라 전염율(infection rate)이 다르다.

i) 時間的 인접 관계

ii) 空間的 인접 관계

iii) 人口集團의 成分, 即 體質, 年齡等에 의한 要因

iv) 人口集團의 社會的 환경

인플루엔자 流行特性의 모델을 구성하기 위하여 본 論文에서는 다음과 같은 假定下에서 問題를 設定한다.

〔**問題設定** Ⅰ〕: 全體 人口集團을 1로 規準化하고, 人口集團을 感染可能者, 潛伏期에 있는 자, 感染者(顯性, 不顯感染者의 合을 말한다) 및 免疫者(社會的으로 孤立 및 强體포함)으로 分類하고, 인플루엔자 모델에 관한 媒介變數를 選定하기 위하여 다음과 같이 假定한다

① 人口集團은 均一한 體質을 가진 사람으로 均一하게 分布되어 있고, 社會的 환경도 같다.

② 人口 出生率, 死亡率은 傳染期間 동안 一定하다.

③ 한 感染者가 接觸하여 바이러스 菌을 옮기는 傳染率은 一定하다.

④ 潛伏期 중에서 傳染되는 時期(infectious period)에 대한 언급이 없어서 이를 무시한다.

⑤ 新生兒는 모두 感染可能者에 속한다.

本 論文에서 使用한는 인플루엔자 流行 媒介變數를 다음과 같이 定한다.

$x_1(t)$: 感染可能者數를 나타내는 狀態變數

$x_2(t)$: 潛伏期에 있는 사람數를 나타내는 狀態變數

$x_3(t)$: 感染者數를 나타내는 狀態變數

$x_4(t)$: 免疫者數를 나타내는 狀態變數

$x_5(t)$: 顯性感染者인 患者數를 나타내는 狀態變數

β : $\triangle t$ 동안에 한 感染者의 平均 傳染率(infection rate)

α : $\triangle t$동안에 x_1집단에서 離脫率

ε : $\triangle t$동안에 x_2집단에서 離脫率

μ : $\triangle t$동안에 x_3집단에서 離脫率

g : $\triangle t$동안에 x_4집단에서 離脫率

$Q(t)$: 全體人口에 대한 不顯感染者의 率

P : $\triangle t$동안에 인구 出生率

D : $\triangle t$동안에 인구 死亡率

U : $\triangle t$동안에 感染者와 接觸없이 發生되는 感染者 數

τ : 인플루엔자 潛伏期 기간

ϕ : $\triangle t$동안에 病으로 인한 死亡率

γ : 인플루엔자 患者가 앓는 평균 기간

$\triangle t$시간 동안에 感染者 전체가 接觸한 사람의 數는 βx_1이고 이 중에서 感染可能者와 接觸數는 $\beta x_1 x_3$이므로 $\triangle t$동안에 感染可能者는 $\beta x_1 x_3$만큼 증가한다.

따라서 媒介變數 $\alpha, U, D,$ 및 P를 고려한 $x_1(t)$의 變化率은

$$\frac{dx_1}{dt}=-\beta x_1(t)x_3(t)-(D+\alpha)x_1(t)-U+P[x_1(t)+x_2(t)+x_3(t)+x_4(t)] \quad (1)$$

과 같고, 潛伏期間 τ 및 ε을 고려한 $x_2(t)$의 변화율은

$$\frac{dx_2}{dt}=\beta x_1(t)x_3(t)-\frac{1}{\tau}x_2(t)+U-(D+\varepsilon)x_2(t) \quad (2)$$

와 같이 표시할 수 있다.

따라서 媒介變數 γ, μ 및 ϕ를 고려한 x_3의 변화율은

$$\frac{dx_3}{dt}=\frac{1}{\tau}x_2(t)-\frac{1}{\gamma}x_3(t)-(\mu+\phi+D)x_3(t) \quad (3)$$

와 같이 되며 顯性感染者 즉 患者集團의 변화율 x_5는

$$\frac{dx_5}{dt}=[1-Q(t)]\frac{1}{\tau}x_2(t)-\frac{1}{\gamma}x_5(t)-(\mu+\phi+D)x_5(t) \quad (4)$$

같이 쓸 수 있다.

x_4의 변화율 식(5)

$$\frac{dx_4}{dt}=\frac{1}{\gamma}x_3(t)-Dx_4(t)\cdots(5)$$

로 된다.

〔**問題設定 Ⅱ**〕: 문제 Ⅰ에서 設定한 假定에 다음의 假定을 追加한다.

⑥ 流行期間 중에 다른 集團으로의 離脫은 微小하여 무시할 수 있다. ($\alpha=0$, $\varepsilon=0$, $\mu=0$)

⑦ 인플루엔자는 x_3集團의 接觸으로 인해서만 발생된다. ($u=0$)

⑧ 인플루엔자로 인한 死亡率은 몹시 적다. ($\phi=0$)

$$\left.\begin{aligned}
\dot{x}_1&=-\beta x_1(t)x_3(t)-Dx_1(t)+P[x_1(t)\\
&\quad +x_2(t)+x_3(t)+x_4(t)\\
\dot{x}_2&=\beta x_1(t)x_3(t)-\frac{1}{\tau}x_2(t)-Dx_2(t)\\
\dot{x}_3&=\frac{1}{\tau}x_2(t)-\frac{1}{\gamma}x_3(t)-Dx_3(t)\\
\dot{x}_4&=\frac{1}{\gamma}x_3(t)-Dx_4(t)\\
\dot{x}_5&=[1-Q(t)]\frac{1}{\tau}x_2(t)-\frac{1}{\gamma}x_5(t)-Dx_5(t)
\end{aligned}\right\} \quad (6)$$

以上의 假定을 追加하면 인플루엔자 流行을 나타내는 狀態變數로 이루어지는 微分方程式 集合, 즉 數學的 모델은 식(6)과 같이 非線型 方程式으로 表示 된다.

여기서 $\triangle t$를 週[week]로 하면 편리하고 우리나라에서 流行 媒介變數 $P=0.00047$(名/週), $D=0.00012$〔名/週〕[9], $\gamma=0.8$, $\tau=0.2$ 및 $\beta=4\sim5$이다.

4. 디지탈 컴퓨터에 依한 모델 解析 및 結果考察

(1) 시뮬레이터 構成

式(6)으로 표시된 인플루엔자 모델은 非線形 方程式이어서 解를 解析的으로 구하기는 어려움으로 디지탈 컴퓨터에 依한 Runge-Kutta法으로 數値解析을 통하여[10][11] 모델을 解析하여, 特性을 考察하기 위해서 아래와 같이 시뮬레이션 하였다.

發病初期의 $x_2(0)$, $x_3(0)$는 일반적으로 작으므로 3%, 0.5%로 假定하고 不顯性感染者는 무시한다. $X_4(0)$는 표—1에서 無症勢 感染者를 고려할때 30% 이하임을 알 수 있고, 또 流行이 거듭되면 免疫者가 증가되는 特性을 생각해서 $x_4(0)$를 전체 인구의 7.5%, 17.5% 및 27.5%인 3개 集團을 硏究對象으로 한다.

第1集團 : $x_1(0)=0.89$, $x_2(0)=0.03$,
$x_3(0)=0.005$, $x_4(0)=0.075$

第2集團 : $x_1(0)=0.79$, $x_2(0)=0.03$,
$x_3(0)=0.005$, $x_4(0)=0.175$

第3集團 : $x_1(0)=0.69$, $x_2(0)=0.03$,
$x_3(0)=0.0005$, $x_4(0)=0.275$

媒介變數 $\beta=4,5$로 해서 컴퓨터 프로그램을 構成하기 위하여 積分係數(1 step) H, 반복계산 회수를 NN로 定하면 인플루엔자 모델을 디지탈 시뮬레이션하기 위한 flow-chart는 그림 1과 같다.

(2) 結果 解析

$NN=150$, $H=0.1$로 하고 第1集團, 第2集團 및 第3集團을 對象으로 β가 4에서 5까지의 경우에 대하여 디지탈 컴퓨터로 數値計算을 하였는데 그림 2~3와 같이 流行應答을 나타내었다.

표 2는 그림 2~3에서 患者의 最大値($x_5$max)와 그 시기(T_m), 인플루엔자가 가장 심하게 만연되는 기간을 $x_5$max의 70%로 하여 그 시기(T_1에서 T_2까지), 유행기간(T_l) 및 罹患率을 數値로 考察한 結果이며 이것으로 부터 다음과 같이 解析할 수 있다.

$x_2(0)$, $x_5(0)$가 일정하게 하고 $x_4(0)$를 10%씩 증가된 각 集團에서 $x_5(t)$를 관찰하면 $x_4(0)$가 증가할수록 $x_5$max의 값은 감소한데 대해서 T_m와 T_l의 값은 조금씩 증가하나 罹患率은 減少하는 모양을 나타내고

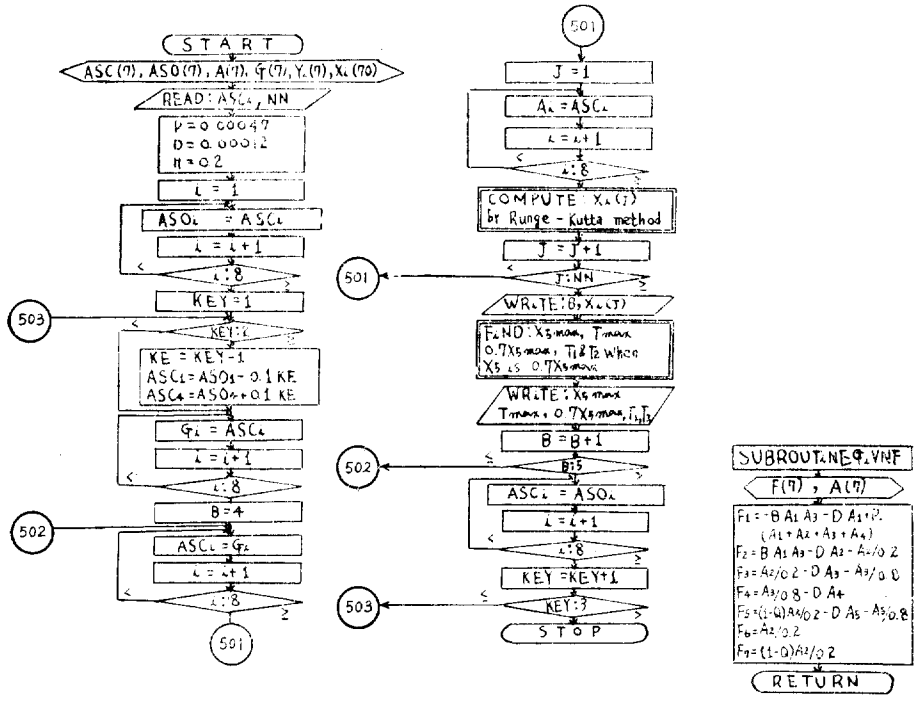
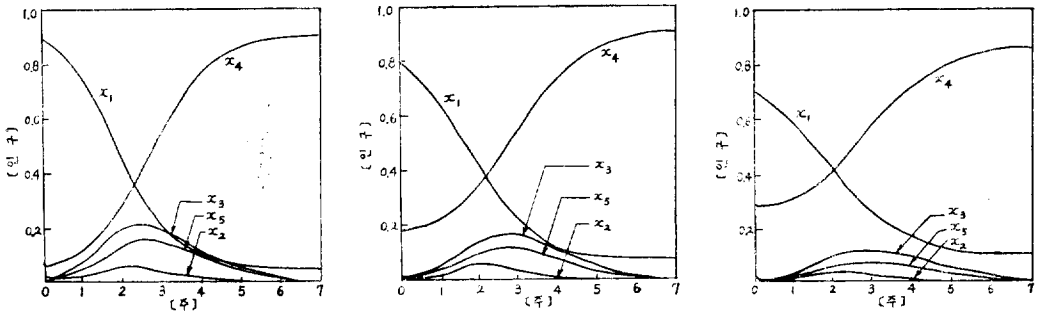


그림 1. 인푸루엔자 모델 해석을 위한 flow-chart

Fig. 1. Flow-chart for analysis of an influenza epidemic models



(a) 제 1 집단에서 $x_1(t)$, $x_2(t)$, $x_3(t)$, $x_4(t)$ 및 $x_5(t)$의 응답

(b) 제 2 집단에서 $x_1(t)$, $x_2(t)$, $x_3(t)$, $x_4(t)$ 및 $x_5(t)$의 응답

(c) 제 3 집단에서 $x_1(t)$, $x_2(t)$, $x_3(t)$, $x_4(t)$ 및 $x_5(t)$의 응답

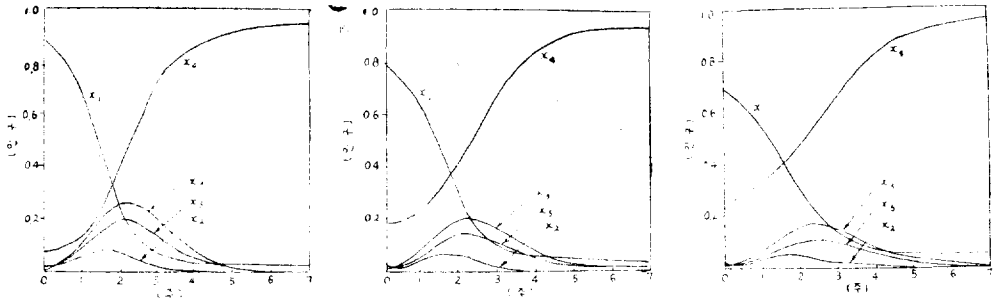
그림 2. $\beta=4$에서 유행 응답 곡선

Fig. 2. Epidemic response curve for $\beta=4$

있다. 특히 第 1, 第 2 集團에 대한 罹患率은 平均 64.72%, 53.97%이고 第 3 集團에서는 平均 43,115%이다

β의 값에 依한 傳染力에 따라 나누어 考察하면 다음과 같다.

i) $\beta=4$인 경우 : 인플루엔자가 各 集團에 流行하였을 때 β가 2이며 $x_4(0)$가 10%씩 증가한데 대하여 $x_5$max는 평균 3.94% 감소하는 반면에 T_m는 평균 0.15[주]씩 증가하고 流行期間 T_f은 평균 0.24[주]씩



a) 제 1 집단에서 $x_1(t)$, $x_2(t)$, $x_3(t)$, $x_4(t)$ 및 $x_5(t)$의 응답

b) 제 2 집단에서 $x_1(t)$, $x_2(t)$, $x_3(t)$, $x_4(t)$ 및 $x_5(t)$의 응답

c) 제 3 집단에서 $x_1(t)$, $x_2(t)$, $x_3(t)$, $x_4(t)$ 및 $x_5(t)$의 응답

그림 3. $\beta=5$에서 유행 응답 곡선

Fig. 3. Epidemic response curve for $\beta=5$.

표 2. 각 집단에서 $\beta=4\sim5$일때 x_5 max, T_m, $0.7x_5$ max, T_1, T_2, T_I 및 환율

	β〔명/주〕	$x_5$max(*)	T_m〔주〕	$0.7x_5$max(*)	T_1〔주〕	T_2〔주〕	T_I〔주〕	이환율〔%〕
제 1 집단 $x_1(0)=0.89$ $x_2(0)=0.03$ $x_3(0)=0.005$ $x_4(0)=0.075$	4	16,499	2.5	11,549	1.65	3.56	7.12	63.60
	5	20,534	2.2	14,374	1.44	3.00	6.35	65.88
제 2 집단 $x_1(0)=0.79$ $x_2(0)=0.05$ $x_3(0)=0.01$ $x_4(0)=0.175$	4	12,330	2.7	8,631	1.66	3.80	7.14	52.61
	5	15,820	2.3	11,116	1.48	3.25	6.50	55.34
제 3 집단 $x_1(0)=0.69$ $x_2(0)=0.05$ $x_3(0)=0.01$ $x_4(0)=0.275$	4	8,614	2.8	60,298	1.65	4.10	7.60	41.58
	5	11,498	2.4	8,043	1.50	3.43	6.65	44.65

★ 이환율은 초기의 값을 포함 시켰음.

증가되나 罹患率은 平均 11.01%씩 감소하는 모양을 나타내었다. 또한 T_I의 平均値는 7.28〔주〕를 보이고 있다.

ii) $\beta=5$인 경우 : β가 5인 경우에 $x_5$max는 平均 4.518%씩 감소하는 반면에 T_m은 平均 0.1〔주〕씩 증가하고 T_I은 평균 0.15〔주〕씩 증가되나 罹患率은 平均 10.615%씩 감소하는 現象을 보였다. 平均 T_I은 6.5〔주〕이다.

以上의 경우를 종합 검토하면 β가 4보다도 5인 경우에 流行期間의 平均値가 6~7〔주〕 범위 내임을 보이고 있고 第3集團의 罹患率이 45.28%에 가까우므로 인플루엔자의 特性을 가장 만족하는 集團과 傳染力은 第3集團에서 β가 5인 경우이다.

다시말하면 1961년 봄 서울地方에서 流行한 인플루엔자는 傳染力 β가 약 5이고 그때 免疫者 $x_4(0)$는 약 27.5% 이었음을 대략 推定할 수 있다.

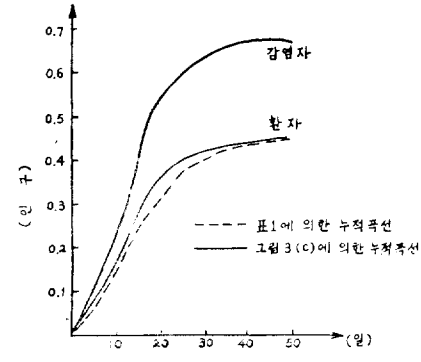


그림 4. 환자와 감염자의 누적곡선

Fig. 4. Cumulative curve of $x_3(t)$ and $x_5(t)$

그림 4는 그림 3(c)에서 患者發生者와 感染者 그리고 표 1에서 時期別 發病者를 공통 좌표상에 옮겨 놓은 것으로 서로 發生時期가 비슷함을 알 수 있다. 그

런데 發生患者數의 68%가 5~15일 사이에 發生되고 전체 感染되는 사람數는 67.89% 임을 알 수 있다.

5. 結 論

本 論文은 인플루엔자 流行特性을 考察하여 數學的 모델을 유도하고, 第1集團[$x_1(0)=89\%$, $x_2(0)=3\%$ $x_3(0)=0.5\%$, $x_4(0)=7.5\%$], 第2集團[$x_1(0)=79\%$ $x_2(0)=3\%$, $x_3(0)=0.5\%$, $x_4(0)=17.5\%$], 第3集團[$x_1(0)=69\%$, $x_2(0)=3\%$, $x_3(0)=0.5\%$, $x_4(0)=27.5\%$]을 對象으로 $\beta=4,5$로 變化시켜 디지탈 컴퓨터로써 인플루엔자 數學的 모델을 解析하고, 1961년 봄 서울에서 流行한 인플루엔자 B형과 比較 考察 하였는데 다음과 같은 結論을 얻었다.

① 새로운 모델은 인플루엔자 流布曲線을 나타내는데 가장 알맞다.

② 인플루엔자 流行이 되면 될 수록 罹患率은 적어지고, 流行期間은 약간 길어진다.

③ 1961년 봄 인플루엔자 B형이 流行할 적에 서울地方에서 傳染率 β는 약 5정도 이고, 免疫者 $x_4(0)$는 전체인구의 27.5% 정도로 생각된다.

④ 1961년 봄 서울에서 流行한 인플루엔자 B형은 대략 2.4[주]에서 患者가 最大이고, 1.5~3.4[주]에서 심하게 만연 되었다고 볼 수 있다.

⑤ 流行이 發生되면 전체患者의 약 68% 정도가 5~15일 사이에서 발생된다.

인플루엔자 流行모델을 誘導하고, 이를 解析하여 過去 우리나라에서 流行하였던 인플루엔자와 比較 考察하여 본 것은 다른 傳染病 硏究에 큰 도움이 될 것이며 뿐만 아니라 疾病의 終熄을 위한 防疫對策 및 公衆健康管理에도 크게 貢獻할 줄 믿는다.

謝 意

本 論文은 弘益大學校 崔京三 博士의 도움으로 이뤄진것으로 感謝드립니다.

참 고 문 헌

1) W.O. Kermark and A.G. Mekendrick: "Contributions to the Mathematical Theory of Epidemics," Proc. Royal Soc. Ser. A, Vol. 115, pp. 700~721, 1927.
2) N. T.J. Bailey: The Mathematical Theory of Epidemics, London, Griffin, 1957.
3) K. Deitz: "Epidemics and Rumours: a Survey", Journal Royal Statist. Soc. Ser. A, Vol. 130, pp. 505~528, 1967.
4) A.W. Nagaev: "Asymptotic Methods for Problems in Mathematical Theory of Epidemics," Adv. Appl. probab, Vol. 3, pp. 222~3, 1971.
5) P. Tauta: "Structural Models in Epidemiology: An Introductory Investigation" Adv. Appl. Probab, Vol. 3, pp. 196~197, 1971.
6) 전종희, 정희영 : 감염병, 최신의학사, 1971.
7) 宋永祚 : "1961年 서울에 유행한 influenza의 臨床疫學的 및 血淸學的 觀察", 대한 내과학회 잡지, Vol. 5, No. 2, pp. 121~127, 1962.
8) 전종희 et al: "1965年 봄 서울에 유행한 A_2 influenza의 임상학적 관찰", 결핵호흡기질환, No. 26, pp. 25~31, 1967.
9) 邊時敏 etal: 우리나라 人口 및 雇傭에 관한 조사연구, 동아대학교 인구 문제 연구소, p. 19, 1968.
10) S.S Kuo: Numerical Methods and Computers, Addison-Wesley, Chap. 7, 1966.
11) D.G. Moursund: Elementary Theory & Appl of Numerical Analysis, McGraw-Hill, New York, Chap. 7, 1968.