

마르코프 과정을 이용한 결핵 관리 특성에 관한 연구

정형환 · 주수원 · 김해재*

= Abstract =

A Study on the Characteristics of Tuberculosis Control System Using Markov Processes

Hyeng-Hwan Chong, Soo-Won Joo, Hae-Jae Kim

This thesis investigates the quantitative aspect of epidemic phenomena utilizing the analytical method of discrete time systems based on the theory of Markov processes. In particular, the pattern on the epidemic character of tuberculosis controlled by prophylaxis and BCG vaccination was analyzed by the markovian model of tuberculosis system which is derived according to the ecologic relationship between nine epidemiologic states of individuals.

The quantitative aspects of the model were characterized by digital computer simulations.

1. 서 론

시스템 공학분야의 발전에 따라 점차 다루는 학문의 대상 영역도 확대되어 가고 있다. 또한 의학에 관련된 학문 분야에도 개인의 치료로 부터 점차 인구집단의 건강을 위하 것으로 바꾸어 지고 있으며 이러한 추세에 전염병학은 인구집단의 건강과 질병문제 해결을 정량적으로 하기 위해 공학적인 기법의 이용이 활발히 연구되고 있는 실정이다^{1,2,3,4)}.

이러한 추세에 결핵유행의 특성을 선형시스템 접근 방법을 도입하여 결정론적 모델로 구성하고 해석하여 중요한 자료를 얻고 있다. 그러나 표현이 복잡하고 정확하지 못하였다^{3,4,5,6)}.

그래서 본 논문은 시스템 공학적인 접근 방법의

연구 일환인 마르코프 과정(Markov processes)을 이용하여 결핵관리 특성을 나타낼 수 있게 동적 시스템 상태 변화로써 마르코프 모델(Markovian Model)을 구성하고 이것을 컴퓨터로 시뮬레이션 해서 얻어진 결과를 해석하였다.

2. 마르코프 과정을 이용한 결핵 관리 모델의 구성

2-1 생태학적인 관계

결핵병에 걸릴 수 있는 감염가능자에 결핵균이 들어가면 비-활동성 환자(inactive cases)가 되고, 다음에 일부가 활동성이 된다. 비-활동성 환자중 일부는 검출되어 예방의 치료(prophylaxis)가 됨으로써, 활동성 환자로 옮겨가는 비율은 몹시적게 된다. BCG접종을 한 인구집단 중에서도 위와같은 과정을 거치는데 그 비율은 BCG접종을 하않는 사람보다 대단히 적다. 활동성 환자도 자연적으로 혹은

<접수 : 1988년 12월 6일>

동아대학교 전기공학과

Dept. of Electrical Eng., Dong-A University

화학요법(chemotheraph) 치료로 회복 되기도 하고 또 다시 환자로 되는 경우도 있다. 결핵 관리하는 집단을 아래와 같은 상태로 분류할 수 있다.

- ① X-결핵병에 걸릴 수 있는 감염가능자
- ② U-결핵병에 걸릴 수 있는ワク진주사를 맞은 감염가능자.
- ③ WA-폐 손상, 예방 혹은 BCG접종을 하지 않는 비-활동성 환자.
- ④ WB-BCG접종을 한 감염자중에서 폐 손상, 예방도 없는 비-활동성 환자.
- ⑤ WC-폐가 손상되고 자연 회복 된다.
- ⑥ WD-폐 손상도 없고 BCG예방 주사도 맞지 않은 사람중에서 예방을 취한 비-활동성 환자.
- ⑦ WE-BCG접종을 한 사람중에서 폐 손상도 없지만 예방을 취한 비-활동성 환자.
- ⑧ WF-폐 손상이 있고, 화학요법을 거쳐 치료된 비-활동성 사람.
- ⑨ Y-활동이든지 전염상태 환자

이와같은 구별은 결핵관리 과정에 있어서 결핵균과 사람 사이의 모든 관계를 보일 수 있다.

각 집단 사이의 관련되는 크기는 어떤 조직을 가지고 결핵균이 퍼져가므로 결정된다.

구체적으로 말하면 연구 대상 집단 N은

$$N = \{N_1, N_2, N_3, N_4, N_5, N_6, N_7, N_8, N_9\} \dots (2-1)$$

과 같이 9가지 아-집단 형식으로 구성되어 있고, 여기서 $N_i(i=1, 2, \dots, 9)$ 는 연구대상 집단 상태의 형식을 표시한다.

어느 하나의 크기는 다음 단계에서 수정될 수 있으며, 유행기간 동안 출생율과 사망율을 무시하며

N은 변함이 없다고 본다.

2-2 결핵 관리의 마르코프 모델의 구성.

아-집단 인구(Sub-population)의 크기는 한 단계에서 다음 단계에 다르게 되므로 결핵 관리 과정은

$$\{Y_t; t \in T\} \dots \dots \dots (2-2)$$

와 같은 유한상태(finite number of state)이고, 이산시간(discrete time)인 확률과정으로 생각할 수 있으며, 확률변수 Y가 조변수 공간(parameter space) T=(0,∞)에 대하여 얻어지는 것이다.

확률과정 $\{Y_t\}$ 가 어느시간에 상태 $j(j \in E)$ 에 있다는 것을 $Y_t=j$ 로 쓰고, Y_t 은 시간t에서의 그 과정의 상태를 나타낸다 그리고 E를 확률과정 $Y=\{Y_t; t \in T\}$ 의 상태공간(state space)이라 한다. E가 이산적이고 임의의 상태 $j(j \in E)$ 에 대하여

$$P\{Y_{t+1}=j/Y_t, Y_1, \dots, Y_n\} = P\{Y_{t+1}=j/Y_t\} \dots \dots \dots (2-3)$$

이므로 확률과정 $Y=\{Y_t; t \in T\}$ 을 마르코프 연쇄(Markov chain)가 된다.

여기서 상태 $i=1, 2, \dots, 9$ 로부터 상태 $j=1, 2, \dots, 9$ 까지 변하는 조건부 확률(Condition probabilities) $P(i, j)$ 가 있음을 알 수 있고, 이것은 시간 t에 관계없이 오직 상태 i, j에 따른다.

$P(i, j)$ 는 일반적인 표시로써

$$P(i, j) = P\{Y_{t+1}=j/Y_t=i\}, i, j \in E \dots \dots \dots (2-4)$$

와 같이 쓸 수 있다.

9개의 상태 모두에 대한 상태확률은

$$\sum_{j=1}^9 X_j(t) = 1 \dots \dots \dots (2-5)$$

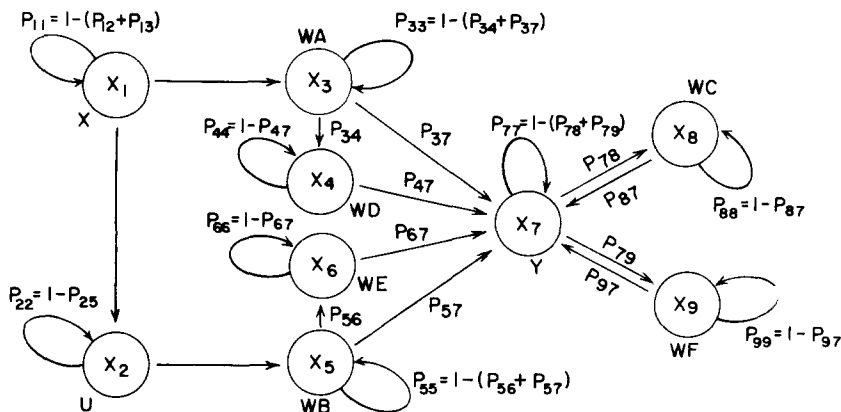


그림 1 A state transition diagram of the tuberculosis Controlled by prophylaxis, cure and BCG vaccination

또 $P(x_i(t)) > 0 \dots\dots\dots (2-6)$

이다 그리고 BCG접종을 받지 않은 사람에게 대해서 감염가능자, 비-활동성 환자, 예방을 취한 비-활동성 환자, 환자, 자연 회복된 자 및 화학요법을 거쳐 치료된자의 상태학률 $x_1, x_3, x_4, x_7, x_8, x_9$ 로 하고 또 BCG접종을 맞은 사람에게 대해서 감염가능자 비-활동성 환자 및 예방을 취한 비-활동성 환자의 상태학률 x_2, x_5, x_6 로 이루어진 결핵 관리 유한 상태 확률과정을 상태천이로써 나타내면 그림 1와 같다 여기서 출생율과 사망율은 모두 무시하였다.

결핵 관리 과정은 $t=0$ 번째 활달분포 $x(0)$ 는

$x(0)=(x_1(0), x_2(0), x_3(0), x_4(0), x_5(0), x_6(0), x_7(0), x_8(0), x_9(0)) \dots\dots\dots (2-7)$

와 같은 행 벡터(row vector) 뿐만 아니라 9개의 상태가 천이하는 경우는 9^2 가지가 있으므로 이에 대한 천이확률 $P(t)$ 는,

$$P(t) = \begin{pmatrix} P_{11}(t), P_{12}(t), P_{13}(t), P_{14}(t), P_{15}(t) \\ P_{21}(t), P_{22}(t), P_{23}(t), P_{24}(t), P_{25}(t) \\ P_{31}(t), P_{32}(t), P_{33}(t), P_{34}(t), P_{35}(t) \\ P_{41}(t), P_{42}(t), P_{43}(t), P_{44}(t), P_{45}(t) \\ P_{51}(t), P_{52}(t), P_{53}(t), P_{54}(t), P_{55}(t) \\ P_{61}(t), P_{62}(t), P_{63}(t), P_{64}(t), P_{65}(t) \\ P_{71}(t), P_{72}(t), P_{73}(t), P_{74}(t), P_{75}(t) \\ P_{81}(t), P_{82}(t), P_{83}(t), P_{84}(t), P_{85}(t) \\ P_{91}(t), P_{92}(t), P_{93}(t), P_{94}(t), P_{95}(t) \\ P_{16}(t), P_{17}(t), P_{18}(t), P_{19}(t) \\ P_{26}(t), P_{27}(t), P_{28}(t), P_{29}(t) \\ P_{36}(t), P_{37}(t), P_{38}(t), P_{39}(t) \\ P_{46}(t), P_{47}(t), P_{48}(t), P_{49}(t) \\ P_{56}(t), P_{57}(t), P_{58}(t), P_{59}(t) \\ P_{66}(t), P_{67}(t), P_{68}(t), P_{69}(t) \\ P_{76}(t), P_{77}(t), P_{78}(t), P_{79}(t) \\ P_{86}(t), P_{87}(t), P_{88}(t), P_{89}(t) \\ P_{96}(t), P_{97}(t), P_{98}(t), P_{99}(t) \end{pmatrix} \quad t \in T \dots\dots (2-8)$$

로써 확정할 수 있다.

여기서 $P_{i,j}(t) \geq 0, t > 0 \dots\dots\dots (2-9)$

이고 $\sum_{j \in E} P_{i,j}(t) = 1, t > 0 \dots\dots\dots (2-10)$

이다.

식(2-8)의 확률행렬 요소 $P_{12}(t)$ 는

$P_{12}(t) = U(t) + GC(t) \dots\dots\dots (2-11)$

와 같고, $U(t)$ 는 신생아는 모두 BCG접종을 시키는 데 대한 값이고, $GC(t)$ 는 단체 사회활동(mass cam-

pain)으로 인한 BCG접종을 맞는데 대한 값인데 이 값은 모두 간격에서 대체적으로 제로이다.

$P_{15}(t) = \beta \times x_7(t) \dots\dots\dots (2-12)$

와 같고, β 는 한 단계동안 효과적인 접촉율이다.

또 $P_{25}(t)$ 는

$P_{25}(t) = \beta \times x_7(t) \dots\dots\dots (2-13)$

와 같게 되며 $P_{37}(t)$ 는

$P_{37}(t) = MA \dots\dots\dots (2-14)$

인데, 이 MA는 WA로 부터 활동성이 되는 비율이다. 또 P_{34} 는

$P_{34}(t) = G(N) \dots\dots\dots (2-15)$

인데, 이 $G(N)$ 는 어느기간 WA에서 치료 받은 숫자으로써 WA에서 출력이 되고 W_D 에서 입력이 된다.

W_D 에서 환자가 되는 확률요소 $P_{47}(t)$ 는

$P_{47}(t) = MD \dots\dots\dots (2-16)$

이고, 이 MD는 W_D 로 부터 활동성이 되는 비율이다.

$P_{57}(t) = MB \dots\dots\dots (2-17)$

로써 구 하는데 이 MB는 WB로 부터 활동성이 되는 비율이고, $P_{56}(t)$ 은

$P_{56}(t) = GK(t) \dots\dots\dots (2-18)$

로써 표시하는데, $GK(t)$ 은 WB에서 치료받는 숫자이다. 그리고 $P_{67}(t)$ 은

$P_{67}(t) = ME \dots\dots\dots (2-19)$

인데, 이 ME는 WE단체에서 활동성이 되는 비율이다. $P_{78}(t)$ 은

$P_{78}(t) = MC \dots\dots\dots (2-20)$

로써 MC는 WC에서 활동성이 되는 비율이다. 화학 치료법에 의해서 치료받는 숫자를 $F(t)$ 라 하면 P_{79} 는

$P_{79}(t) = F(t) \dots\dots\dots (2-21)$

이 되며, $P_{97}(t)$ 는

$P_{97} = MF \dots\dots\dots (2-22)$

로 되는데, 여기서 MF는 WF에서 다시 환자가 되는 비율이다.

식(2-8)에서 대각선 요소는

$P_{11}(t) = 1 - [P_{12}(t) + P_{13}(t)] \dots\dots\dots (2-23)$

$P_{22}(t) = 1 - P_{25}(t) \dots\dots\dots (2-24)$

$P_{33}(t) = 1 - P_{34}(t) + P_{37}(t) \dots\dots\dots (2-25)$

$P_{44}(t) = 1 - P_{47}(t) \dots\dots\dots (2-26)$

$P_{55}(t) = 1 - [P_{56}(t) + P_{57}(t)] \dots\dots\dots (2-27)$

$P_{66}(t) = 1 - P_{67}(t) \dots\dots\dots (2-28)$

$P_{77}(t) = 1 - [P_{78}(t) + P_{79}(t)] \dots\dots\dots (2-29)$

$P_{88}(t) = 1 - P_{87}(t) \dots\dots\dots (2-30)$

$$P_{99}(t) = 1 - P_{97}(t) \dots\dots\dots (2-31)$$

이다 여기서 출생을 UM 및 사망을 RA를 고려하면 변하는 천이확률은

$$P_{11}(t) = 1 - [P_{12}(t) + P_{13}(t) + RA - UM] \dots (2-32)$$

$$P_{21}(t) = UM \dots\dots\dots (2-33)$$

$$P_{22}(t) = 1 - [P_{25}(t) + RA] \dots\dots\dots (2-34)$$

$$P_{31}(t) = UM \dots\dots\dots (2-35)$$

$$P_{33}(t) = 1 - [P_{37}(t) + P_{34}(t) + RA] \dots\dots (2-36)$$

$$P_{41}(t) = UM \dots\dots\dots (2-37)$$

$$P_{44}(t) = 1 - [P_{47}(t) + RA] \dots\dots\dots (2-38)$$

$$P_{51}(t) = UM \dots\dots\dots (2-39)$$

$$P_{55}(t) = 1 - [P_{56}(t) + P_{57}(t) + RA] \dots\dots (2-40)$$

$$P_{61}(t) = UM \dots\dots\dots (2-41)$$

$$P_{66}(t) = 1 - [P_{67}(t) + RA] \dots\dots\dots (2-42)$$

$$P_{71}(t) = UM \dots\dots\dots (2-43)$$

$$P_{77}(t) = 1 - [P_{78}(t) + P_{79}(t) + RAT] \dots\dots (2-44)$$

$$P_{81}(t) = UM \dots\dots\dots (2-45)$$

$$P_{88}(t) = 1 - [P_{87}(t) + RA] \dots\dots\dots (2-46)$$

$$P_{91}(t) = UM \dots\dots\dots (2-47)$$

$$P_{99}(t) = 1 - [P_{97}(t) + RA] \dots\dots\dots (2-48)$$

와 같이 되고 기타 요소는 0이다. 여기서 RAT는 결핵감염에 의한 사망율이다. 결핵관리의 t단계에서 상태확률 $x(t)$ 는

$$\dot{x}(t) = x(t-1) P(t); t \in T \dots\dots\dots (2-49)$$

로 계산할 수 있다.

각 상태 실제 사람수 $x(t)$ 은

$$x(t) = x_1(t) \cdot N \dots\dots\dots (2-50)$$

과 같이 된다.

3. 컴퓨터 의한 관리특성 해석

3-1 시뮬레이션 구성

앞장에서 제시한 모델을 해석하여 특성을 구하기 위해서 전체인구 N을 규준화 시키고, 시간t를 년 (Year)으로 하였다. 그리고 매개변수의 값은 다음과 같다⁵⁾.

- 유효 접촉율 (β) = 1.78, 3.45
- 결핵으로 인한 사망율 (RAT) = 0.07
- 년간 사망율 (RA) = 0.014
- 년간 출생율 (UM) = 0.039
- BCG 접종 효과 (EBCG) = 0.3, 0.7
- MA = 0.0076
- MD = 0.0037

- R = 0.08
- MC = 0.017
- MF = 0.01
- MB = 0.0076 (1 - EBCG)
- ME = 0.048 × MB

본 논문에서는 화학요법으로 환자 치료, 비-활동성 환자중 예방을 취한 자, BCG접종 및 대중운동(mass campaign)으로 BCG접종자의 값을 각각 0.08, 0.05, 0.039 및 0.3으로 하고, 그 기간은 앞의 3

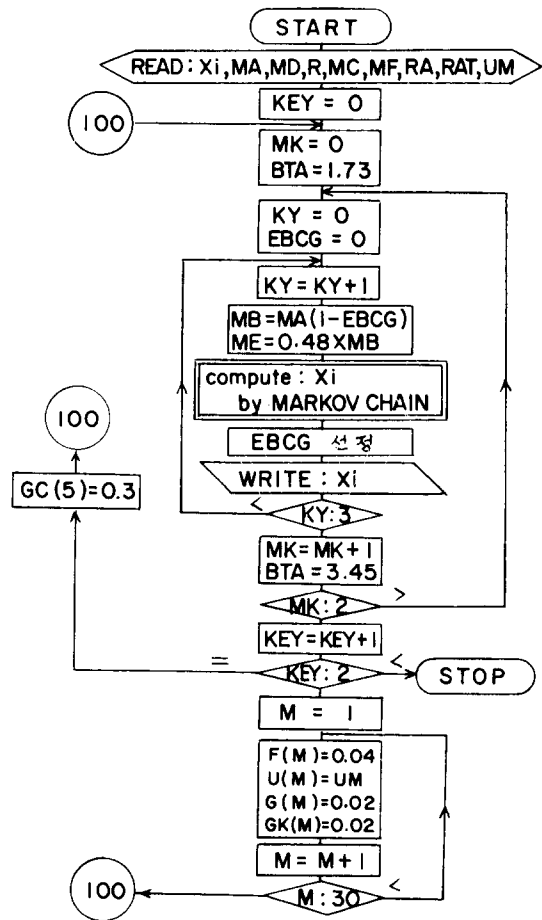


그림 2 FLOW-Chart for analysis of a tuberculosis models

가지 경우에서는 처음부터 끝까지로 하였고 마지막 경우는 5년째만 실시하였다.

결핵관리의 마르코프 모델을 해석하기 위하여, 디지털 컴퓨터 흐름도는 그림 2와 같다.

3-2 결과해석

상태확률의 초기치 $x_{1(0)}=0.55$, $x_{2(0)}=0.1$, $x_{3(0)}=0.1$, $x_{4(0)}=0$, $x_{5(0)}=0.05$, $x_{6(0)}=0$, $x_{7(0)}=0.08$, $x_{8(0)}=0.12$, $x_{9(0)}=0$ 으로 하고 $\beta=3.45$ 경우에 대하여 계산한 결과는 그림 3과 같다. 여기서 BCG접종자는 없는 것으로 하였는데 각 상태의 값을 잘 나타내고 있다.

그림 4는 $\beta=1.78$, 3.45의 경우에 대해서 BCG접종 효과를 알아 본 것인데 $\beta=1.78$ 경우보다 $\beta=3.45$ 가 전체 환자 숫자가 15년 후에 19.4% 증가 되었는데,

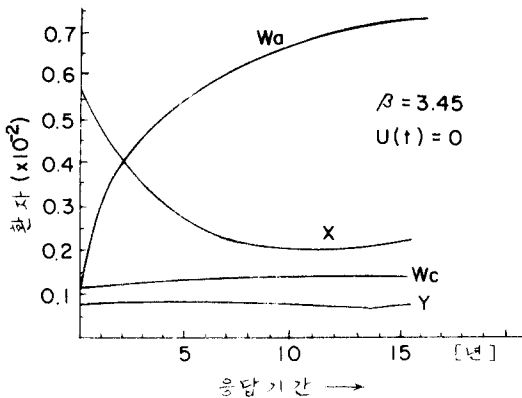


그림 3 Epidemic state response curve

데, 이때 BCG접종을 일절 실시하지 않은 상태에서 의 비교이다.

그리고 그림 4에서 BCG 접종효과 60%인 경우가 BCG 접종 없는 경우 또는 30%인 경우보다 각각 9%, 4.54% 환자수가 감소됨을 알 수 있는데, 이 경우는 비활동성 환자 예방과 BCG접종을 신생아 모두에게 취하고 그리고 화학요법을 환자에게 취했다. 다만 대중운동만을 취하지 않았다.

대중운동으로 감염가능자의 30%를 5년째에서 실시할 경우 환자상태의 변화는 그림 5에서 보였는데, BCG 접종 효과가 60과 30% 경우에는 각각 평균 2.3%, 1.1% 감소 됨을 알았다.

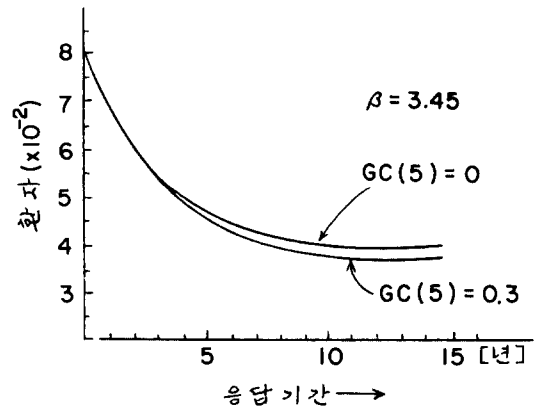


그림 5 Trend if mass campaign is only control

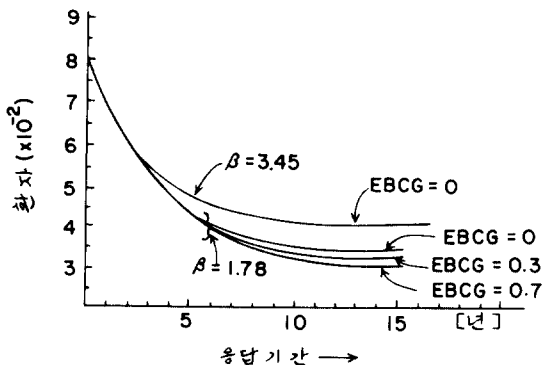


그림 4 $x_7(t)$ state response curve

4. 결 론

본 논문에서는 일정 지역에 전염되는 결핵의 관리 모델로 마르코프 과정 이론에 의해 유도하고, 가능성 있는 상태에 대하여 관리 특성을 접촉율에 따라 해석하였다.

중요하게 얻어진 결과는 다음과 같다.

① 결핵관리의 마르코프 과정을 이용한 모델은 만족하였다.

② 연간 유효 접촉율이 1.78 경우보다 3.45인 경우 15년 후 전체 환자수는 약 20% 증가 하였다.

③ BCG 접종효과 70%인 경우가 BCG접종 없는 경우와 30%인 경우보다 각각 환자수가 9%, 4.5% 감소 하였다.

④ 5년째에 감염가능자 30% BCG접종을 시켜도

15년후 환자수는 3%정도 밖에 감소하지 않는다.

본 논문은 결핵 중식을 위한 방역대책및 최적인
정량화 연구에 기여할 줄 믿는다.

감사의 글 : 본 연구는 1988년도 문교부 학술 연구
조성비 지원에 의하여 이루어진바 이에 감사를 드
립니다.

참 고 문 헌

- 1) Bailey, N. T. J. ; *The mathematical theory of infectious and its applications*, Charles Griffin & Company Ltd., London 1975
- 2) Risch, H. ; *An approximate solution for the standard deterministic epidemic model*, *Math. Biose.*, Vol. 63, No. 1, pp1-8 1983
- 3) 정형환 · 이상효 ; 상태공간법에 의한 인플루엔자 유행 모델의 해석, 전기학회지, Vol. 26, No. 2, pp66-71 1977
- 4) 정형환 · 박상희 ; 인플루엔자 유행관리의 수학적 모델화, 전기학회지, Vol. 30, No. 3, pp37-41 1981
- 5) Revelle, C. S. ; *The economic allocation of tuberculosis control activities in developing nations*, Cornell University, Ph. D., 1967
- 6) Novikova, G. G. ; 결핵재발환자의 감염의 위험, *Probl. tub.-2*, 8-10, 1980
- 7) 정형환 · 김관수 ; 인플루엔자 유행의 마르코프 모델 해석, 전기학회지, Vol. 33, No. 11, pp16-22 1984
- 8) Taylor, H. M. ; *Some Models in Epidemic control*. *Math. Biose.*, Vol. 3, pp383-398 1968