

## 2006년-2008년 삼일열 말라리아환자의 잠복기 연구<sup>†</sup>

나경아<sup>1</sup> · 최일수<sup>2</sup> · 김용국<sup>3</sup>

<sup>13</sup> 경북대학교 수학과 · <sup>2</sup> 전남대학교 응용수학과

접수 2010년 10월 1일, 수정 2010년 11월 15일, 게재확정 2010년 11월 20일

### 요약

1993년에 한국에서 재출현한 삼일열 말라리아는 현재 매년 2000여명의 환자를 발생시키고 있는 전염병이다. 질병관리본부의 2006-2008년 환자 자료를 이용하여 장·단기 잠복기의 평균과 분산을 구하고, 각각을 감마분포 모델과 정규분포 모델과 비교 하였다. 말라리아 비위험지역 거주자 중 국내 말라리아 위험지역으로 30일 이내의 여행을 통해 감염된 환자를 대상으로 하였으며, 해외여행을 다녀왔거나 예방약을 복용한 사람은 제외하였다. 여행 기간의 중간 날짜를 모기에 물린 날로 가정하고, 발병 일과의 차이를 계산하여 이를 잠복기로 추정하였다. 그 결과 단기잠복기와 장기잠복기의 두 가지 패턴이 나타났으며, 각각의 평균은 25.42일, 328.6일이었다. 장기잠복기를 대수정규분포 모델로 표현한 결과 추정된 평균은 5.78509, 표준편차는 0.140988 이었다.

주요용어: 모수 추정, 삼일열 말라리아, 잠복기.

### 1. 서론

말라리아는 열원충 (plasmodium)을 보유한 열룩날개모기속 (anopheles)에 의해 일어나는 급성 열성 감염증이다. 한국전쟁기에 창궐해 유행했던 삼일열 말라리아는 근절사업과 보건발전 등으로 인해 1984년 이후로 남한 지역에서는 근절된 것으로 여겼으나, 1993년 휴전선 인근 지역에서 복무하던 현역 군인 1명이 삼일열 말라리아로 확진된 이후 급속히 확산되어 1998-2000년에는 연간 약 4천명의 환자가 발생하기에 이르렀으며, 현재 매년 2000여명의 환자가 발생하고 있다. 한국에서 일어나는 말라리아 열원충은 중국열룩날개모기 (anopheles sinensis)에 의해 전파된다 (질병관리본부, 2008).

잠복기란 병원체가 몸 안에 들어 온 후 처음 증상을 나타내기까지의 기간을 말하는 것이며, 말라리아의 잠복기는 감염된 모기에 물려 열원충이 체내로 들어온 후 증상이 나타날 때까지 기간이다 (Anderson 등, 1992). 말라리아 잠복기는 열원충의 종류에 따라 다르며, 한국에서 재출현한 삼일열 말라리아는 한 달 이내의 단기 잠복기와 5에서 13개월까지의 장기 잠복기를 가진다고 알려져 있다 (Chai, 1999; Park 등, 2006). 모스크바에서 이루어진 북한 중의 삼일열 말라리아 감염 관찰실험 결과에서도 두 가지 종류의 잠복기가 드러났으며, 장기잠복기가 75%를 차지하였다 (Tiburskaja 등, 1977). 북한 삼일열 말라리아 중의 잠복기에 대한 장기적인 실험이 있었지만, 잠복기의 유행병학적인 추정은 어려운 일이다. 그 이유는 감염된 모기에 물려 잠복기가 시작된 시점을 알기 어렵기 때문이다. 감염 시기를 추정하기 위해

<sup>†</sup> 본 논문은 질병관리본부 용역과제 “2008-E00312-00”의 일부 지원을 받았다.

<sup>1</sup> (702-701) 대구시 북구 산격동 1370번지, 경북대학교 수학과, 박사과정.

<sup>2</sup> (550-749) 전라남도 여수시 미평로 386번지, 전남대학교 응용수학과, 교수.

<sup>3</sup> 교신저자: (702-701) 대구시 북구 산격동 1370번지, 경북대학교 수학과, 교수.

E-mail: yongkuk@knu.ac.kr

Lee 등 (1998)은 모기가 활동하지 않는 시기에 발병한 사례 중에 모기 활동 시기에 위험지역에서 군복무를 했던 107명의 환자를 대상으로 장기잠복기를 계산한 결과 장기잠복기의 평균은 279일이었다.

최근 Nishiura 등 (2007)은 질병관리본부에 보고된 2000-2003년 국내 말라리아 환자 자료를 바탕으로 단기와 장기잠복기 모두를 추정하였다. 말라리아 비유행지역 거주자가 말라리아 유행지역으로 여행을 다녀옴으로 인해 말라리아에 감염된 경우를 대상으로 하여, 위험지역에 머문 기간의 중간 시점을 말라리아에 노출된 시점이라고 가정하고, 그 날짜와 발병된 날짜의 차이로 잠복기를 구하였다. 그 결과 15주일과 32주 사이의 잠복기를 갖는 경우는 없었으며, 감염 후 발병까지의 기간이 32주 이전을 단기잠복기로, 이후를 장기잠복기로 나누었다. 각각의 평균은 26.6일과 48.2주였다.

본 논문에서는 질병관리본부의 2006-2008년 환자 자료를 이용하여 Nishiura 등 (2007)의 방법을 이용하여, 말라리아의 장·단기 잠복기를 추정하고자 하였다. 단기, 장기 잠복기의 평균과 분산을 구하고, 각각을 감마분포 모델과 대수정규분포 모델과 비교 하였다. 이를 통해 선행연구에서 2000-2003년까지의 자료를 이용한 결과와 본 연구에서 사용되었던 2006-2008년도 자료 사용 결과를 비교 분석 하였다.

## 2. 잠복기의 추정

### 2.1. 데이터 선택

잠복기의 추정을 위해 질병관리본부의 2006-2008년 환자 자료를 이용한다. 환자 데이터에는 설문항목 (예, 위험지역으로의 여행 여부), 임상적 특징, 의사의 소견 등 말라리아의 전과와 관련된 항목이 기록되어있다. Nishiura 등 (2007)의 2000-2003년 환자 데이터를 이용해 잠복기를 추정할 방식과 유사한 방식으로 2006-2008년 환자 데이터를 이용하여 추정하였다. 경기, 강원, 인천을 제외한 지역(삼일열 말라리아 비유행지역)에 2년 이상 거주했으며 한국 내 말라리아 위험지역으로의 1회 여행을 통해 감염된 환자를 대상으로 잠복기를 추정한다. 해외여행을 다녀왔거나 예방약을 복용한 사람은 제외하였다. 보다 정확하게 잠복기를 추정하기 위해 위험지역으로의 여행 기간이 30일 이내인 데이터만을 이용하였으며, 여행 기간의 중간 날짜를 모기에 물린 날로 추정하고, 발병일과의 차이를 계산하여 이를 잠복기로 추정하였다. 선택된 97개의 데이터 중에서 72개는 21주 이하의 잠복기를 가졌고, 단기 잠복기로 분류되었다. 나머지 25개의 데이터는 29주 이상의 잠복기를 가졌고, 장기잠복기로 분류되었다. 단기잠복기의 경우 추정의 정확도를 높이기 위해 여행 기간이 7일 이내인 45개의 데이터만으로 통계치를 구하였다. 표 2.1은 단기와 장기잠복기 각각의 통계치들을 나타낸 것이다.

표 2.1 장단기 잠복기의 통계적 분석

	Min	Max	mean	SD	skewness	kurtosis
short-term	1	143	25.42	28.64	2.6	7.49
long-term	256	440	328.6	47.96	0.78	-0.15

### 2.2. 단기잠복기

단기잠복기의 확률밀도함수를 감마분포  $GAM(\theta, k)$ 로 모형화 했을 때, 추정된 모수는 각각  $\hat{\theta} = 1.11405$ ,  $\hat{k} = 22.8197$ 였다. 모수를 추정하기 위해 최대우도법을 이용하는데 (이우동, 1996; 정대현 등, 2000), 본 논문에서는 최대우도법을 기반으로 한 MatLab의 dfittool을 이용해 추정치를 구하였다.

### 2.3. 장기잠복기

장기잠복기의 확률밀도함수를 대수정규분포  $LN(\mu, \sigma^2)$ 로 모형화 하였을 때, 추정된 모수는  $\hat{\mu} =$

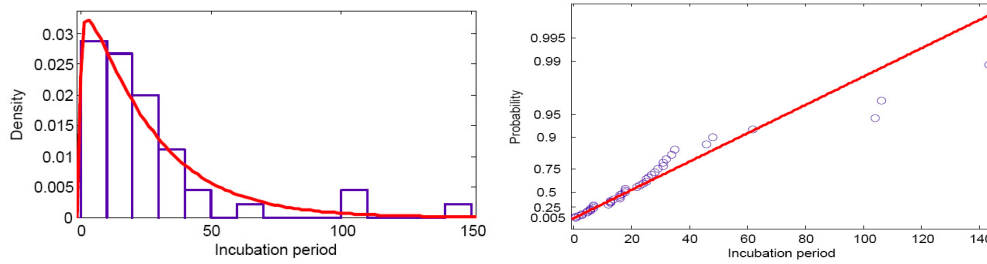


그림 2.1 왼쪽 그림: 단기잠복기의 막대그래프와 감마분포를 가정한 단기잠복기의 분포. 막대는 구간별 잠복기 도수의 밀도를, 실선은 추정된 감마분포를 나타낸다. 오른쪽 그림: 확률도.

5.78509,  $\hat{\sigma} = 0.140988$ 였다. Nishiura 등 (2007)은 정규분포로 모형화했지만 잠복기는 0 미만의 값을 가질수 없음을 고려하여, 문경애 등 (2000), 박병구 등 (1996)의 논문에서와 같이, 확률변수의 정의역이  $(-\infty, \infty)$ 인 정규분포 대신  $(0, \infty)$ 인 대수정규분포를 이용하였다.

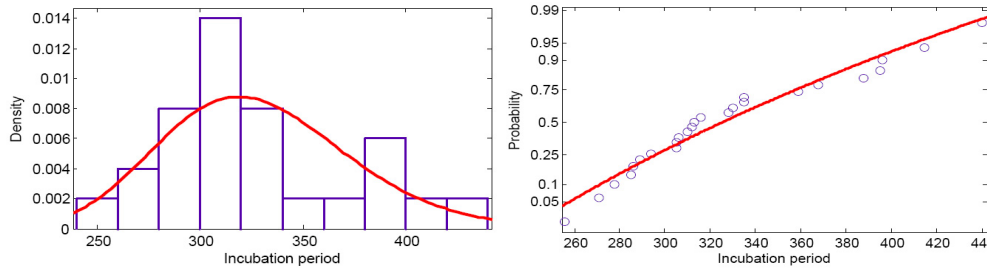


그림 2.2 왼쪽 그림: 장기잠복기의 막대그래프와 대수정규분포를 가정한 장기잠복기의 분포. 막대는 구간별 잠복기 도수의 밀도를, 실선은 추정된 대수정규분포를 나타낸다. 오른쪽 그림: 확률도.

#### 2.4. 전체 잠복기의 추정

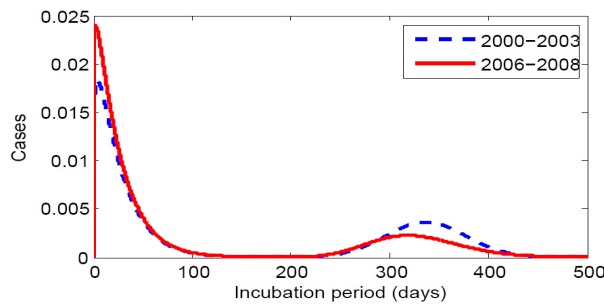


그림 2.3 한국에서의 삼일열 말라리아 잠복기 분포 예측. 점선: 감마분포와 정규분포를 이용한 Nishiura 등 (2007)의 연구에서 2000-2003 데이터를 이용한 잠복기 분포 예측, 실선: 감마분포와 대수정규분포를 이용한 본 연구에서의 2006-2008 데이터를 이용한 잠복기 분포 예측

그림 2.3은 단기잠복기와 장기잠복기에 관한 각각의 분포모형으로 전체 잠복기의 확률분포를 예측하

는 그림이다. 전체에 대한 단기잠복기의 비율을  $p$ 라고 할 때, 잠복기의 확률밀도함수를

$$f(x) = px^{k-1} \exp(-x/\theta)/\theta^k \Gamma(k) + (1-p) \exp(-(\ln x - \mu)^2/2\sigma^2)/x\sigma\sqrt{2\pi}$$

라고 두고,  $\theta, k, \mu, \sigma$ 의 값들은 앞 절에서 추정된 값들을 이용하였다. 단기잠복기의 비율인  $p$  값은 단기잠복기:장기잠복기의 비율 (2.88:1)을 사용하여 구한 값  $\hat{p} = 0.7423$ 을 사용하였다.

한편, Nishiura 등 (2007)의 연구 결과는 전체에 대한 단기잠복기의 비율을  $p$ 라고 할 때, 잠복기의 확률밀도함수를

$$f(x) = px^{k-1} \exp(-x/\theta)/\theta^k \Gamma(k) + (1-p) \exp(-(x - \mu)^2/2\sigma^2)/\sigma\sqrt{2\pi}$$

라고 두고,  $\hat{\theta} = 1.2, \hat{k} = 22.2, \hat{\mu} = 337.4, \hat{\sigma} = 40.6$ 의 값을 이용하였고, 단기잠복기의 비율인  $p$  값은 단기잠복기:장기잠복기의 비율 (1.71:1)을 사용하여 구한 값  $\hat{p} = 0.63$ 을 사용하였다.

### 3. 결론

질병관리본부의 2006-2008년 환자 자료와 Nishiura 등 (2007)의 잠복기 추정 방법을 이용하여 한국에 나타난 삼일열 말라리아의 잠복기를 추정하고, 나타난 단기와 장기잠복기의 분포를 감마모텔, 대수정규모텔로 모형화하였다. 말라리아 비위험지역 거주자 중 국내 말라리아 위험지역으로 30일 이내의 여행을 통해 감염된 환자를 대상으로 하였으며, 해외여행을 다녀왔거나 예방약을 복용한 사람은 제외하였다. 여행 기간의 중간 날짜를 모기에 물린 날로 추정하고, 그 날짜와 발병일과의 차이를 잠복기로 추정하였다.

그 결과 선행연구와 마찬가지로 단기잠복기와 장기잠복기의 두 가지 패턴이 나타났으며, 각각의 평균은 25.42일, 328.6일이었다. 단기잠복기를 감마분포 모델로 표현한 결과 추정된 shape은 1.11405, scale은 22.8197 이었다. 장기잠복기를 대수정규분포 모델로 표현한 결과 추정된 평균은 5.78509, 표준편차는 0.140988 이었다. 단·장기잠복기의 평균이 Nishiura 등 (2007)의 결과와 유사하였다.

### 참고문헌

- 문경애, 신임희, 김달호 (2000). 로그정규분포의 상등에 관한 베이지안 검정. <한국데이터정보과학회지>, **11**, 269-277.
- 박병구, 윤상철, 서호철 (1996). 스트레스에 의존하는 척도모수를 가진 대수정규 가속 수명시험의 최적설계. <한국데이터정보과학회지>, **7**, 47-57.
- 이우동 (1996). 임의 중단모형에서 최소제곱법을 이용한 와이블분포의 모수 추정. <한국데이터정보과학회지>, **7**, 263-272.
- 전명식 (2006). <수리통계학> (제3판), 자유아카데미, 서울.
- 정대현, 김주성, 원동규 (2000). 와이블 모형의 모수추정에서 분할법의 효율성. <한국데이터정보과학회지>, **11**, 295-302.
- 질병관리본부. (2008). 2008 말라리아 관리지침.
- Anderson, R. M. and May, R. M. (1991). *Infectious diseases of humans: dynamics and control*, Oxford, New York.
- Chai, J. Y. (1999). Re-emerging plasmodium vivax malaria in the republic of Korea. *The Korean Journal of Parasitology*, **37**, 129-143.
- Lee, J. S., Kho, W. G., Lee, H. W., Seo, M. and Lee, W. Ja. (1998). Current status of vivax malaria among civilians in Korea. *The Korean Journal of Parasitology*, **36**, 241-248.
- Nishiura, H., Lee, H. W., Cho, S. H., Lee, W. G., In, T. S., Moon, S. U., Chung, G. T. and Kim, T. S. (2007). Estimates of short- and long-term incubation periods of plasmodium vivax malaria in the republic of Korea. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **101**, 338-343.

- Park, G. B. and Cha, Y. J. (2006). Three cases of pseudo eosinophilia associated with malaria determined in the sysmex XE-2100 automated hematology analyzer. *The Korean Journal for Laboratory Medicine.*, **26**, 77-80.
- Tiburskaja, N. A. and Vrublevskaia, O. S. (1977). The course of infection caused by the North Korean strain of plasmodium vivax. *WHO/MAL/77.895*, 1-19.

## Estimation of the incubation period of *P. vivax* malaria in Korea from 2006 to 2008<sup>†</sup>

Kyeongah Nah<sup>1</sup> · Ilsu Choi<sup>2</sup> · Yongkuk Kim<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Mathematics, Kyungpook National University

<sup>2</sup>Department of Applied Mathematics, Chonnam National University

Received 1 October 2010, revised 15 November 2010, accepted 20 November 2010

### Abstract

Based on the detailed travel history of cases from 2006 to 2008 who reside in non-malarious areas, statistical estimates of the incubation periods were obtained. The data suggest that cases fall into two categories with short- and long-term incubation periods, respectively. 72 and 25 cases successfully met our criteria for inferring the durations of short- and long-term incubation periods. The mean short- and long-term incubation periods were estimated to be 25.42 days and 328.6 days weeks, respectively.

*Keywords:* Incubation period, parameter estimation, *p. vivax* malaria.

---

<sup>†</sup> This research was supported partly by 2008-E00312-00 Grant funded by KCDC.

<sup>1</sup> Doctor of philosophy student, Department of Mathematics, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea.

<sup>2</sup> Professor, Department of Applied Mathematics, Chonnam National University, Jeonnam 550-749, Korea.

<sup>3</sup> Corresponding author: Professor, Department of Mathematics, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea. E-mail: yongkuk@knu.ac.kr