

## 환자 상태 정보를 활용한 메르스 치사율 추정법<sup>†</sup>

황선영<sup>1</sup> · 오창혁<sup>2</sup>

<sup>12</sup>영남대학교 통계학과

접수 2016년 2월 23일, 수정 2016년 3월 24일, 게재확정 2016년 3월 31일

### 요약

한국에서 새로운 유형의 메르스 코로나 바이러스 감염에 의한 중등 호흡기 증후군 환자가 처음으로 발생한 이후 급속하게 번져, 사회적으로 큰 문제가 되었다. 최근 중동의 아라비아 반도를 중심으로 처음으로 감염 환자가 발생한 이 질병은 사우디 아라비아에서의 치사율이 30~40%에 이르는 것으로 알려져 있다. 그러나 전염 과정 초기에 한국질병관리본부에서 발표하는 치사율은 10% 초반으로 기존에 알려져 있는 치사율에 비해 현저히 낮은 수준을 보였다. 이는 전염 진행 과정에서 사망 또는 퇴원하지 않고 입원 중인 메르스 확진 환자의 수를 고려하지 않은 확진자 중 사망자의 비율을 사용하는 단순추정법에 기인한 것이었다. 치사율은 그 값에 따라서 전염병의 대처 정책에 큰 영향을 미치는 값이므로 전염 과정의 초기부터 안정적으로 치사율을 추정하는 것이 중요하다. 따라서 본 연구에서는 기존의 추정치에 비해 감염의 초기 단계에서부터 안정적으로 치사율을 추정하는 방법을 제시한다. 제시된 추정치는 메르스로 인한 사망자 수 이외에 입원 환자의 상태의 정보를 활용하였다. 새로운 추정치의 성능을 보기 위하여 한국에서 발생한 감염 이후 2015년 8월 10일까지 186명의 감염자 자료를 사용하여 치사율을 추정하고 기존의 여러 가지 치사율 추정치와 비교하였다. 제시한 추정치는 감염의 초기 단계에서부터 다른 추정치에 비해 안정적인 모습을 보였다.

주요용어: 메르스, 추정, 치사율, 한국.

### 1. 서론

2015년 5월 20일 한국에 메르스 첫 감염자가 발생하였다. 메르스는 신종 코로나 바이러스로써 중동의 사우디아라비아의 경우 치사율이 40%에 이르는 것으로 알려진 중등 호흡기 증후군이다. 한국에서의 첫 번째 감염자 이후 2차로 감염된 환자가 병원을 중심으로 전염시키며 전국적으로 유행을 시켰다. 이로 인하여 한국 사회는 공포에 휩싸이게 되고 각종 모임이나 축제 행사, 시험 등이 취소되는 상황에 이르렀다. 이러한 상황에서 보건복지부 질병관리본부의 메르스 대책본부에서는 매일 WHO가 사용하는 단순추정법을 사용하여 메르스의 치사율을 발표하였다. 이렇게 발표되는 치사율은 전염병의 감염 과정 초기에는 기존에 알려진 치사율에 비해 현저히 낮은 추정치를 보여 주었다. 이는 메르스의 위험에 대한 정확한 정보를 제시하지 못함으로써 질병의 전염에 대한 대처에 장애를 가져 올 수 있다. 따라서 감염의 초기 혹은 질병의 진행 시간 중에 치사율의 적절한 추정치가 필요한 상황이다.

치사율은 전염병의 전 과정에서 병에 걸린 사람 중 사망자의 비율로 정의된다. 따라서 치사율은 전염병이 종식되기 전에는 알 수 없으므로, 전염병이 진행되는 과정 중에는 치사율을 추정하여야 한다.

<sup>†</sup> 이 연구는 제1저자의 석사 학위 청구 논문을 바탕으로 작성된 것임.

<sup>1</sup> (712-749) 경북 경산시 대학로 280, 영남대학교 통계학과, 석사.

<sup>2</sup> 교신저자: (712-749) 경북 경산시 대학로 280, 영남대학교 통계학과, 교수. E-mail: choh@yu.ac.kr

단순추정법의 치사율은 메르스에 감염된 전체 환자 중에서 사망한 사람의 수로 되어야 하지만 증세가 미약하거나 다른 형편으로 병원을 찾지 않은 환자의 경우까지 포함하면 치사율이 낮아진다. 그러나 존재 여부는 알아낼 방법이 없으므로 본 연구에서는 확진받은 환자 중에서 사망한 환자의 비율을 치사율로 정의한다 (Gardner 등, 2014).

치사율의 단순추정법은 입원 중인 확진자에 대한 사망자의 비율로 정의되어 저추정의 문제를 가지고 있음이 알려져 있다. 또한 사망 환자와 퇴원 환자에 대한 사망 환자의 비율로 주어지는 추정치는 과추정의 문제를 안고 있다. 이러한 문제점을 해결하기 위해 중도 절단 데이터 즉, 입원 중인 환자의 수를 고려한 추정된 생존함수에 근거한 추정치나 Garske 등 (2009)의 적분추정법 등이 있으나 이들 추정법 또한 감염 초기에 추정치의 불안정함이 있다.

Donnelly 등 (2003)은 2003년에 홍콩에 1,425명의 확진자와 122명의 사망자가 발생한 SARS의 치사율과 잠복 기간을 추정하였다. 추정법으로 감마분포와 생존함수를 이용한 비모수적 추정 방법을 사용하였다. Ghani 등 (2005)은 2003년에 8,098명의 확진자와 774명의 사망자가 발생한 전 세계적인 SARS 전염병을 사용하여 치사율 추정법을 연구하였다. 추정법으로 단순추정법과 카플란 마이어의 생존함수를 이용한 치사율 추정법과 혼합 감마모형을 이용한 치사율 추정법을 소개하였다. Jewell 등 (2007)는 환자 중 회복자와 사망자의 누적분포함수를 이용한 치사율의 추정법을 제시하였고, 적당한 조건 하에서 단순추정치와 유사함을 보였다. Ma와 Driessche (2008)는 확률전염병모형 SEIR모형을 이용하여 치사율의 추정치로 단순추정치를 유도하였다. Garske 등 (2009)은 2009년 전 세계적으로 100,000명의 발생자와 429명의 사망자가 발생한 신종플루 A/H1N1에 관한 치사율 추정법을 연구하였다. Garske 등 (2009)은 단순추정법에서 분모에 지연 시간을 고려한 분포함수를 곱하여 저추정되는 부분을 보완한 방법을 제안하였다. 한편 Chowell 등 (2014)과 Poletto 등 (2014)는 SEIR 모형을 이용하여 재생 수 (reproduction number)를 추정하는 방법을 연구하였다. Atkins 등 (2014)은 2013년에서 2014년까지 서아프리카에서 발생한 에볼라 전염병의 치사율을 단순추정법으로 추정하였다. Cowling 등 (2015)는 2015년 5월 한국에서 발생한 메르스에 관한 연구로 2015년 6월 19일까지의 확진자 166명, 사망자 24명, 퇴원자 30명의 자료를 사용하여 평균 잠복기 6.7일과 21% (95% 신뢰구간: 14%~31%)의 치사율을 예측하였다. Mizumoto 등 (2015)은 한국의 메르스 2015 감염 과정에 대하여 실시간으로 치사율을 추정하였다. 한국질병관리본부에서는 각 환자 별 발병 시점에 관한 자료 대신 확진 날짜에 관한 자료를 제공하고 있다. Kim 등 (2015)은 한국에서 처음으로 메르스가 확진된 평택성모병원에서 환자들의 발병 시점과 확진 시점과의 평균 기간을 감염 차수에 따라서도 1차 감염 9일, 2차 감염 4일로 구하였다. 전체적으로는 중위수 8일을 제시하였다.

기존의 추정치는 저추정, 과추정 혹은 불안정한 초기 추정치의 문제를 가지고 있어 이를 해결하기 위한 추정치가 필요하다. 2015년 한국 발생 메르스이 경우 환자는 확진을 받은 상태에서 중증인지 아닌지가 판정되는 정보를 얻을 수 있으므로 이들 정보를 추가로 이용하는 추정치를 본 논문에서 새로이 제시하였다. 한국 메르스 발생 자료를 사용하여 제안된 추정법과 기존의 추정법을 비교하였다. 메르스 확진자들 중 상태가 불안정한 환자가 사망할 확률이 높을 것으로 판단되기 때문에 본 연구에서 제시한 추정량은 다른 추정법에 비해 발생 초기부터 안정적으로 치사율을 추정함을 보였다.

본 논문의 구성은 다음과 같다. 제 2절에서는 치사율 추정을 위한 기존의 여러 가지 추정치를 소개하고 새로운 추정법을 제시하였다. 제 3절에서는 한국에서 발생한 메르스 코로나바이러스에 대해 여러 가지 추정법을 비교하여 보았다. 마지막 절에서는 결론을 제시하고 토의하였다.

## 2. 치사율 추정 방법

첫 확진자 발생 이후 경과한 날 수를  $s$ 라고 하자.  $C(s)$ 는  $s$  시점까지 확진 판정을 받은 누적 환자의

수,  $D(s)$ 는  $s$  시점까지 사망한 누적 확진자 수,  $R(s)$ 는  $s$  시점까지 퇴원한 누적 확진자 수라고 하자. 그러면 치사율  $\pi$ 은 질병은 전체 감염 과정이 종료된 후에 확진자 중 이 질병으로 사망한 환자의 비율로 정의된다.

$$\pi = \lim_{s \rightarrow \infty} \frac{D(s)}{C(s)}$$

치사율  $\pi$ 를 추정하기 위하여 크게 3가지 추정 방법이 기존에 제안되어 있다.

**(1) 단순추정법**

Ghani 등 (2005)에서 소개된 치사율의 단순추정은 다음과 같다.

$$\hat{\pi}_1(s) = D(s)/C(s), \tag{2.1}$$

$$\hat{\pi}_2(s) = D(s)/\{D(s) + R(s)\}.$$

추정량  $\hat{\pi}_1$ 은 병원에서 치료 중인 확진 환자는 모두 완치된 것으로 가정하는 방법이며, 추정량  $\hat{\pi}_2$ 는 치료 중인 확진 환자는 전염병에 감염되지 않은 것으로 가정하는 방법이다. 전염 과정이 종료된 시점에서 이들 두 추정량은 치사율과 같게 된다. 관측 시점마다 두 추정량은 정규근사에 근거한 신뢰구간을 구하는 방법이 제시되었다.

**(2) 생존함수를 이용한 치사율 추정법**

확진 환자에 대한 사망에 대한 위험함수와 퇴원에 대한 위험 함수를 생각하고 각각의 위험 함수에 따르는 생존함수를 생각한다. 이들은 확진 환자의 사망 또는 퇴원까지의 기간 자료를 이용하여 카플란 마이어 방법으로 추정된다. 그런 다음 시점  $s$ 에서 확진 환자의 사망 확률  $\theta_0(s)$ 와 퇴원 확률을 추정하여 치사율을

$$\hat{\pi}_3(s) = \frac{\hat{\theta}_0(s)}{\hat{\theta}_0(s) + \hat{\theta}_1(s)} \tag{2.2}$$

으로 추정한다. 자세한 것은 Ghani 등 (2005)을 참조하면 된다.  $\pi$ 의 신뢰구간은  $\hat{\pi}_3(s)$  정규 근사를 사용한다.

**(3) 적분추정법**

치사율의 단순추정량  $\hat{\pi}_1$ 은 현재 치료 중인 환자는 모두 완치된다는 가정을 하고 있다. 따라서 단순추정량은 과소 추정의 문제점을 안고 있다. 따라서 Garske 등 (2009)는 그 시점까지의 사망 자료를 이용하여 전체 확진자 수를 조정하는 방법으로 과소 추정의 문제점을 해결하려고 하였다. 그러나, 발병 시점이 알려지지 않은 경우에 발병 시점과 병원에서 확진을 받은 시점 사이의 기간을 추정해서 발병과 사망 사이의 기간을 추정해야 문제점이 발생한다. 따라서 이 기간의 추정값의 영향으로 과대 추정 또는 과소 추정의 문제점이 발생한다.

즉, 식 (2.1)에 주어진 추정량  $\hat{\pi}_1$ 에서 추정 시점 이전에 이루어진 질병의 발생부터 사망까지 기간의 자료를 이용하여 사망 시간의 누적분포를 추정하고 이를 이용한 추정법을 제시하였다. 다음은 Garske 등 (2009)가 제안한 지연 시간을 고려한 추정량이다.

$$\hat{\pi}_4(s) = \frac{D(s)}{\sum_{u=0}^s c(u)F(s-u)} \tag{2.3}$$

단,  $c(u)$ 는 시점  $u$ 날에 증상이 시작된 확진자 수이고,  $F(x)$ 는 증상 시작부터 사망까지의 기간의 누적분포이다. 따라서,  $F(t-u)$ 는  $u$ 날에 증상이 시작된 확진자가  $t$ 날 이전에 사망할 확률이다.

한편 Garske 등 (2009)는  $\hat{\pi}_4$ 의 매 시점에서의 치사율의 신뢰구간을 붓스트랩 방법으로 얻을 수 있음을 제시하였다. 즉, 주어진 시점까지의 발생부터 사망까지의 자료를 이용하여 지연 시간의 누적분포를 추정하고, 이 추정된 분포에서 사망 기간을 붓스트랩 방법으로 재표본 추출하여 사용하였다. Cowling 등 (2015)은 경험누적분포 대신에 로그정규분포와 감마분포로 누적분포를 모형화하여 사망 시간을 붓스트랩으로 재표본 추출하여 치사율을 추정하였다. 이때 단순히 분포함수  $F$ 를 추정하여 붓스트랩하는 것은  $D(s)$ 의 값이나  $C(u)$ 의 값의 변동이 없으므로 실제로 붓스트랩되는 사망 기간이 확진 기간에서 현 시점까지를 초과하여 중도 절단될 가능성이 있어 원래 모형과 상이한 모형에서 재표본을 추출하는 결과를 가져오는 문제점이 발생할 수 있다.

Garske 등 (2009)의 적분추정법은 널리 사용된다. 예를 들면, Cowling 등 (2015)은 2015 한국 메르스 전염 과정 중에서 이 방법으로 치사율을 추정하였고, 메르스 뿐만 아니라 사스, 에볼라와 같은 전염병의 치사율을 추정하는 데도 사용되었으며 이외에도 Mishra 등 (2010), Presanis 등 (2009), Balcan 등 (2009), Khandaker 등 (2011), Nishiura (2010), Yu 등 (2013), Nguyen-Van-Tam 등 (2010), Echevarria-Zuno 등 (2009), Merler 등 (2011), Yang 등 (2009)이 적분추정법으로 치사율을 추정하였다.

앞에서 제시한 기존의 세 가지 추정치들은 저추정, 과추정 혹은 불안정한 초기 추정치의 문제를 가지고 있으므로 이를 해결하기 위한 해결책으로서 다음과 같은 환자 상태 정보를 활용한 치사율 추정법을 우리는 제안할 수 있다.

#### (4) 환자 상태 정보를 활용한 치사율 추정법

입원 중인 환자의 불안정 여부의 정보가 이용 가능할 때, 식 (2.1)의 추정치에 이를 활용하는 방법을 제시한다.  $H(s)$ 를 시점  $s$ 에서 치료 중인 확진 환자의 수라고 하자. 이는 메르스 확진을 받고 난 후 사망이나 회복되지 않고 아직 치료 중인 누적 입원자 혹은 격리자 수를 의미한다. 이들 중 안정적인 환자와 불안정한 환자의 수를 각각  $H_s(s)$ ,  $H_u(s)$ 라고 하자. 이때 치사율의 추정치로

$$\hat{\pi}_5(s) = \frac{D(s) + H_u(s)}{C(s)} \quad (2.4)$$

를 제시한다. 메르스 환자가 병원에 입원한 경우 의료진은 환자의 상태를 판정하는 것이 일반적이고, 이 정보는 치사율의 추정에 유용하게 사용될 수 있다. 실제로 2015 한국 메르스 감염 과정에서 한국질병관리본부는 매일 이 정보를 포털을 통해 공표하였다.

### 3. 자료: 한국 메르스 코로나 바이러스

#### • 한국의 메르스 자료

한국 메르스 관련 자료는 메르스 보건복지부 질병관리본부의 5월 20일부터 10월 2일까지의 보도자료를 사용하였다. 보도자료에는 환자 번호, 성별, 나이, 기저 질병 유무, 감염 지역과 병원, 회복 날짜, 사망 날짜, 환자의 상태 (사망, 퇴원, 치료 중인 환자 중에서 안정적 환자의 수와 불안정적 환자의 수), 의료진 여부를 확인할 수 있다 (Korea infection control headquarter, 2015).

날짜에 대하여 제시한 치사율 추정치 (2.4)는 2015년 6월 14일 이전의 자료가 불충분하여 그 이후의 추정치를 비교하였다. 보도된 자료에서 환자 번호 25번과 36번, 64번은 확진 날짜와 완료 날짜가 같거나 확진 날짜 전에 상태가 완료되어있는 것으로 확인되었다. 이들 세 개의 자료는 본 연구에서 카플란 마이어 방법을 이용한 치사율 추정치 (2.2)와 적분추정법 (2.3)의 사용을 위해 확진 날짜에서 완료 날짜까지의 기간을 1일로 만들었고 확진 날짜를 완료 날짜 하루 전으로 조정하여 사용하였다.

#### 4. 치사율 추정치 비교

2015년 한국 발생 메르스 코로나 바이러스의 치사율을 추정하고 신뢰구간을 구하였다. Figure 4.1은 추정량  $\hat{\pi}_1, \hat{\pi}_2, \hat{\pi}_3, \hat{\pi}_4, \hat{\pi}_5$ 를 한국 메르스 자료에 적용시킨 결과이다. 발생한 날로부터 8월 1일까지 추정치 별로 치사율의 변화를 그래프로 표시하였다.

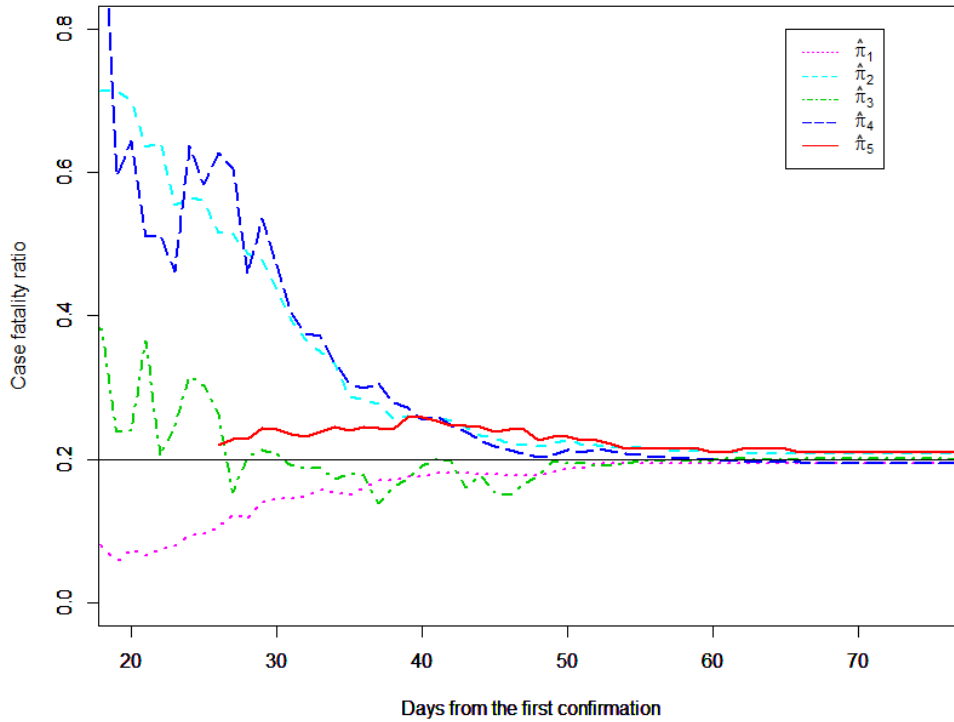
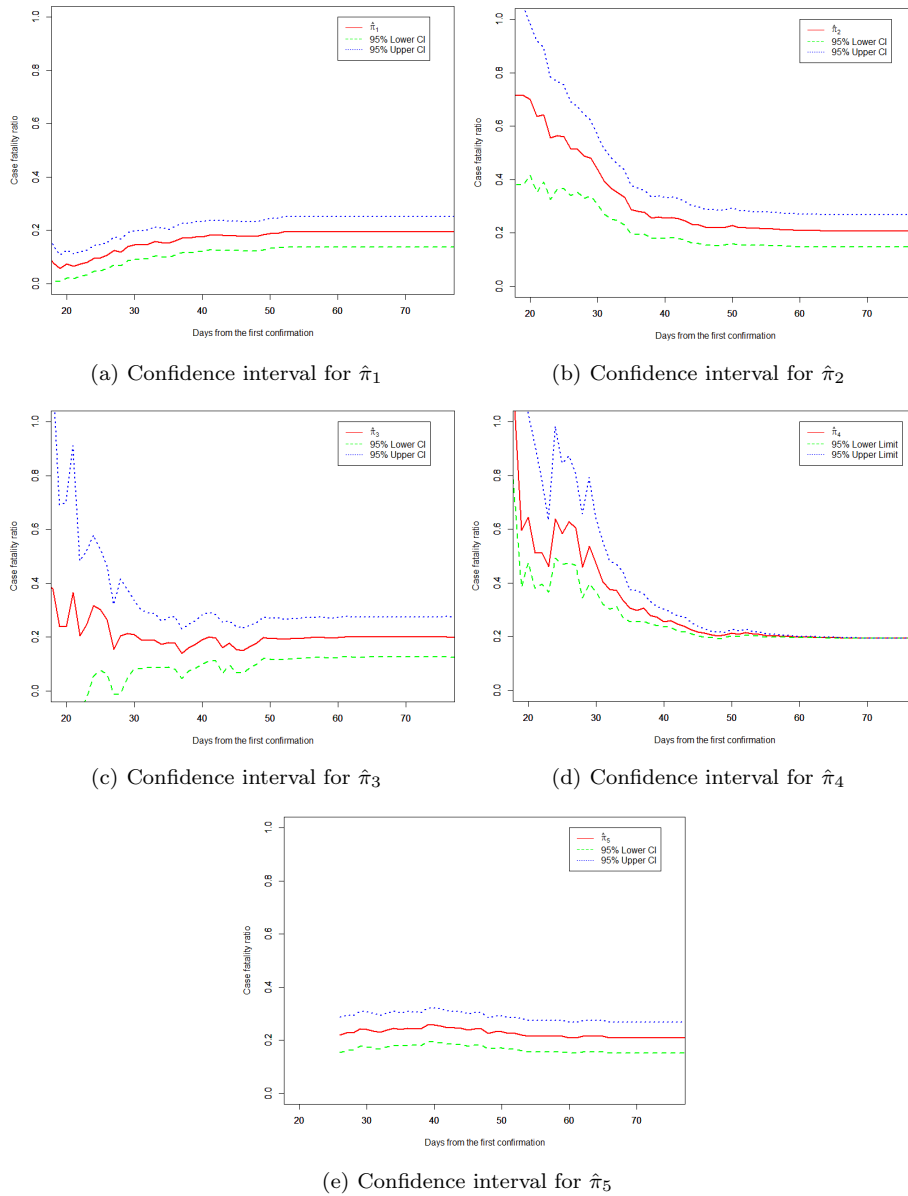


Figure 4.1 Comparison of the estimates of the case fatality ratio

각각의 치사율은 확진자와 사망자가 변동이 없는 2015년 7월 11일 이후부터는 일정하다. 2015년 8월 10일 한국의 메르스 치사율의 추정치는 19%이다. 이 시점에서 입원 중인 환자는 10명이다. 7월 5일 이후부터 확진자 변동이 없고 7월 11일 이후 사망자가 36명으로 변동이 없다. 후에 152번 환자가 10월 25일에 사망, 80번 환자가 11월 25일에 사망하였다. 80번 환자의 사망 후 치사율은 20.4%이다.  $\hat{\pi}_1$ 의 치사율 추정값 (2.1)은 초반에 과소 추정되고 일정 시점 이후부터 일정해 진다.  $\hat{\pi}_2$ 의 치사율 추정값 (2.1)은 초반에 과대 추정되고 일정 시점 이후부터 일정해 진다. 생존함수를 활용한 추정치  $\hat{\pi}_3$ 은 감염 초기 단계에서 큰 변동을 보인다. 즉, 초반에는 사망자 수와 퇴원자 수에 영향을 많이 받고 일정 시점 이후에 변동이 적어진다. 적분추정치  $\hat{\pi}_4$ 는 발병 시점과 확진 시점과의 기간을 9일로 추정했을 때 감염 초기에 과추정되는 현상을 보이고 있다.  $\hat{\pi}_5$ 의 추정치는 자료가 이용 가능한 감염 초기에서부터 후반까지 안정적으로 됨을 볼 수 있다.

Figure 4.2는 2015년 한국 발생 메르스 코로나 바이러스의 자료를 사용하여 매일의 치사율과 95% 신뢰구간을  $\hat{\pi}_1, \hat{\pi}_2, \hat{\pi}_3, \hat{\pi}_4, \hat{\pi}_5$ 의 각각에 대하여 추정하여 나타낸 것이다. 단순추정량과 본 논문에서 제시한 추정량  $\hat{\pi}_1, \hat{\pi}_2, \hat{\pi}_5$ 에 대한 신뢰구간은 매끄러운 곡선을 나타내나, 카플란 마이어 방법이나 적분추정법에

의한 추정치  $\hat{\pi}_3, \hat{\pi}_4$ 에 대한 그림에서는 발생 초기 단계에 변동이 매우 큼을 나타내고 있다. 이는 본 연구에서 제시한 추정량이 초기 단계에서 안정적인 모습을 보임을 나타내는 것이다.



**Figure 4.2** Confidence intervals of the estimate of the case fatality ratio

## 5. 토의 및 결론

2015년 5월에 한국에서 발생한 신종 코로나 바이러스의 치사율을 추정하는 문제를 다루었다. 기존의 추정치는 저추정 혹은 과추정, 혹은 초기 단계에 불안정한 추정의 문제를 가지고 있어 이의 해결책으로 본 논문에서는 확진 환자 중 퇴원하거나 사망한 환자의 숫자 외에 입원 환자의 상태를 중증, 경증으로 구분하여 그 정보를 이용한 단순추정치의 개선 추정치를 제안하였고 이 개선 추정치가 다른 추정치에 비해 감염 초기 단계부터 치사율과 더 근접함을 보였다. 생존함수 추정법이나 적분추정법을 사용하기 위해서는 발병 시점의 정보가 필요하나 새로운 추정치는 그러한 정보를 사용하지 않는다.

6월 19일의 치사율 추정치는  $\hat{\pi}_1, \hat{\pi}_2, \hat{\pi}_3, \hat{\pi}_4, \hat{\pi}_5$ 가 각각 0.145, 0.393, 0.191, 0.403, 0.235이다. Cowling 등 (2015)에서의 2015년에 발생한 한국 메르스 코로나바이러스의 2015년 6월 19일까지의 자료를 가지고 추정한 치사율은 21% (95%의 신뢰구간: 14%~31%)이다. 이는 발병 시점과 확진 시점 간의 기간을 0으로 하는 경우에 얻을 수 있는 값이었으며, 발병 시점과 확진 시점까지의 기간을 8일로 추정한 경우에 40%로 과추정되었다. 한편 Mizumoto 등 (2015)의 치사율 추정치도 감염 초기 단계에서 과추정되는 현상을 보였다.

본 연구에서는 입원 중인 확진 환자 중에서 불안정한 환자를 사망으로 간주하는 추정치를 제시하였다. 그러나 실제로는 불안정한 환자 중에서 사망하지 않는 사례로 존재하므로 불안정한 환자 중에서 사망한 환자의 비율을 고려한 추정치를 사용하는 것이 타당해 보인다. 그러나 한국질병관리본부에서는 일 별로 불안정한 환자의 숫자를 제공하였지만 개별 환자의 불안정 여부에 관한 정보를 제공하지 않았으므로 불안정한 환자가 사망했는지의 여부는 발표하지 않았다. 따라서 불안정한 환자 중에서 사망한 사람의 비율을 구할 수 없었다. 이러한 문제는 미래의 전염병이 발생 과정에서 이러한 정보를 제공을 요청하여 해결할 수 있을 것이다.

치사율의 새로운 추정치를 위하여 상태 불안정 환자와 안정 환자로 구분하는 치사율의 혼합분포를 가정하고 이에 대한 최우추정치를 사용하는 연구도 고려해 볼 수 있을 것이다 (Oh, 2014; Hwang과 Oh, 2015).

이 연구 논문의 결과는 추후에 메르스 또는 다른 전염병이 발병되는 국가에서, 확진 환자 중에서 상태가 불안정한지의 여부는 감염 과정의 초기 단계에서부터 조사하는 것은 어려운 일이 아니므로, 초기 단계에서부터 안정적으로 치사율을 추정하는 데 활용될 수 있을 것이다.

## References

- Atkins, K. E., Wenzel, N. S., Ndeffo-Mbah, M., Altice, F. L., Townsend, J. P. and Galvani, A. P. (2014). Under-reporting and case fatality estimates for emerging epidemics. *BMJ*, **350**, h1115.
- Balcan, D., Hu, H., Goncalves, B., Bajardi, P., Poletto, C., Ramasco, J. J., Paolotti, D., Perra, N., Tizzoni, M., Broeck, W. V. d., Colizza, V. and Vespignani, A. (2009). Seasonal transmission potential and activity peaks of the new influenza A(H1N1): A Monte Carlo likelihood analysis based on human mobility. *BMC Medicine*, **7**, 1-12.
- Chowell, G., Blumberg, S., Simonsen, L., Millera, M. A. and Viboud, C. (2014). Synthesizing data and models for the spread of MERS-CoV, 2013: Key role of index cases and hospital transmission. *Epidemics*, **9**, 40-51.
- Cowling, B. J., Park, M., Fang, V. J., Wu, P., Leung, G. M. and Wu, J. T. (2015). Preliminary epidemiological assessment of MERS-CoV outbreak in South Korea, May to June 2015. *Euro Surveill*, **20**, pii=21163.
- Donnelly, C. A., Ghani, A. C., Leung, G. M., Hedley, A. J., Fraser, C., Riley, S., Abu-Raddad, L. J., Ho, L. M., Thach, T. Q., Chau, P., Chan, K. P., Lam, T. H., Tse, L. Y., Tsang, T., Liu, S. H., Kong, J. H. B., Lau, E. M. C., Ferguson, N. M. and Anderson, R. M. (2003). Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet*, **361**, 1761-1766.

- Echevarria-Zuno, S., Mejia-Arangure, J. M., Mar-Obeso, A. J., Grajales-Muniz, C., Robles-Perez, E., Gonzalez-Leon, M., Ortega-Alvarez, M. C., Gonzalez-Bonilla, C., Rascon-Pacheco, R. A. and Borja-Aburto, V. H. (2009). Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: A retrospective analysis. *Lancet*, **374**, 2072-2079.
- Gardner, L. M., Rey, D., Heywood, A. E., Toms, R., Wood, J., Waller, S. T. and MacIntyre, C. R. (2014). A scenario-based evaluation of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus and the Hajj. *Risk Analysis*, **34**, 1391-1400.
- Garske, T., Legrand, J., Donnelly, C. A., Ward, H., Cauchemez, S., Fraser, C., Ferguson, N. M. and Ghani, A. C. (2009). Assessing the severity of the novel influenza A/H1N1 pandemic. *BMJ*, **339**, b2840.
- Ghani, A. C., Donnelly, C. A., Cox, D. R., Griffin, J. T., Fraser, C., Lam, T. H., Ho, L. M., Chan, W. S., Anderson, R. M., Hedley, A. J. and Leung, G. M. (2005). Methods for estimating the case fatality ratio for a novel, emerging infectious disease. *American Journal of Epidemiology*, **162**, 479-486.
- Hwang, S., Sohn, S. and Oh, C. (2015). Maximum likelihood estimation for a mixture distribution. *Journal of the Korean Data & Information Science Society*, **26**, 313-322.
- Jewell, N. P., Lei, X., Ghani, A. C., Donnelly, C. A., Leung, G. M., Ho, L. M. and Cowling, Benjamin J. and Hedley, A. J. (2007). Non-parametric estimation of the case fatality ratio with competing risks data: An application to Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Statistics in medicine*, **26**, 1982-1998.
- Khandaker, G., Dierig, A., Rashid, H., King, C., Heron, L. and Booy, R. (2011). Systematic review of clinical and epidemiological features of the pandemic influenza A (H1N1) 2009. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, **5**, 148-156.
- Kim, K. M., Ki, M., Cho, S.-i., Sung, M., Hong, J. K., Cheong, H. K., Kim, J. H., Lee, S. E., Lee, C., Lee, K. J., Park, Y. S., Kim, S. W. and Choi, B. Y. (2015). Epidemiologic features of the first MERS outbreak in Korea: Focus on Pyeongtaek St. Mary's Hospital. *Epidemiology and Health*, **37**, 1-10.
- Korea infection control headquarter (2015). *MERS portal*, <http://www.mers.go.kr>, last checked: 11.14.2015.
- Ma, J. and Driessche, P. V. D. (2008). Case Fatality Proportion. *Bulletin of Mathematical Biology*, **70**, 118-133.
- Merler, S., Ajelli, M., Pugliese, A. and Ferguson, N. M. (2011). Determinants of the spatiotemporal dynamics of the 2009 H1N1 pandemic in Europe: Implications for real-time modelling. *PLoS Computational Biology*, **7**, e1002205.
- Mishra, A. C., Chadha, M. S., Choudhary, M. L. and Potdar, V. A. (2010). Pandemic influenza (H1N1) 2009 is associated with severe disease in India. *PLoS One*, **5**, e10540.
- Mizumoto, K., Saitoh, M., Chowell, G., Miyamatsu, Y. and Nishiura, H. (2015). Estimating the risk of Middle East respiratory syndrome (MERS) death during the course of the outbreak in the Republic of Korea, 2015. *International Journal of Infectious Diseases*, **39**, 7-9.
- Nguyen-Van-Tam, J. S., Openshaw, P. J. M., Hashim, A., Gadd, E. M., Lim, W. S., Semple, M. G., Read, R. C., Taylor, B. L., Brett, S. J., McMenamin, J., Enstone, J. E., Armstrong, C., Nicholson, K. G. and on behalf of the Influenza Clinical Information Network (FLU-CIN) (2010). Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May-September 2009). *Thorax*, **65**, 645-651.
- Nishiura, H. (2010). Case fatality ratio of pandemic influenza. *Lancet infection*, **10**, 443-444.
- Oh, C. (2014). Estimation in the mixture of shifted Poisson distributions. *Journal of the Korean Data & Information Science Society*, **25**, 255-261.
- Poletto, C., Pelat, C., Levy-Bruhl, D., Yazdanpanah, Y., Boelle, P. Y. and Colizza, V. (2014). Assessment of the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) epidemic in the Middle East and risk of international spread using a novel maximum likelihood analysis approach. *Euro Surveill*, **19**, 20824.
- Presanis, A. M., Angelis, D. D., The New York City Swine Flu Investigation Team, Hagy, A., Reed, C., Riley, S., Cooper, B. S., Finelli, L., Biedrzycki, P. and Lipsitch, M. (2009). The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States, from April to July 2009: A Bayesian analysis. *PLoS Medicine*, **6**, e1000207.
- Yang, Y., Sugimoto, J. D., Halloran, M. E., Basta, N. E., Chao, D. L., Matrajt, L., Potter, G., Kenah, E. and Jr, I. M. L. (2009). The transmissibility and control of pandemic influenza a (H1N1) virus. *Science*, **326**, 729-733.
- Yu, H., Cowling, B., Feng, L., Lau, E. H. Y., Liao, Q., Tsang, T. K., Peng, Z., Wu, P., Liu, F., Fang, V. J., Zhang, H., Li, M., Zeng, L., Xu, Z., Li, Z., Luo, H., Li, Q., Feng, Z., Cao, B., Yang, W., Wu, J. T., Wang, Y. and Leung, G. M. (2013). Human infection with avian influenza A H7N9 virus: An assessment of clinical severity. *Lancet*, **382**, 138-145.



## Estimation of the case fatality ratio of MERS epidemics using information on patients' severity condition<sup>†</sup>

Seonyeong Hwang<sup>1</sup> · Changhyuck Oh<sup>2</sup>

<sup>12</sup>Department of Statistics, Yeungnam University

Received 23 February 2016, revised 24 March 2016, accepted 31 March 2016

### Abstract

The first patient of Middle East respiratory syndrome caused by a novel coronavirus infection in Korea was confirmed on May 20, 2015. After that, MERS spread over the country. In recent years, patients of MERS have been found around the Arabian Peninsula and the case fatality ratio of MERS in those area was been reported to range from 30 to 40%. In this paper, we estimate the case fatality ratio of MERS of Korea using data of 186 infections until December 1, 2015. In this study we propose a novel estimator of the case fatality ratio using information of the patients severity condition as well as records on the days of confirmation and death or recovery of the patient. By using publicly available data of the Department of Health and Human Services Centers for Disease Control, we evaluate a performance of the estimator and demonstrate a stability of the estimator from the early stage of the epidemic.

*Keywords:* Case fatality ratio, estimation, Korea, MERS.

---

<sup>†</sup> This article is written based on the first author's master thesis.

<sup>1</sup> Master, Department of Statistics, Yeungnam University, Gyeongsan 712-749, Korea.

<sup>2</sup> Corresponding author: Professor, Department of Statistics, Yeungnam University, Gyeongsan 712-749, Korea. E-mail: [choh@yu.ac.kr](mailto:choh@yu.ac.kr)