

수학적 모델링을 활용한 북한의 결핵 환자 발견율 및 질병부담 추계

박 세 희¹ | 이 태 진^{1*}

¹ 서울대학교

* 교신저자: 이태진 (tjlee@snu.ac.kr)

초 록

이 연구는 오랫동안 풀리지 않았던 북한 결핵 문제를 이해하기 위해 환자 발견의 중요성에 주목했으며, 수학적 모형을 활용해 결핵 환자 발견율을 추정하고 향후 환자 발견율이 변화될 경우 기대할 수 있는 질병부담 증감 효과를 확인하는 것을 목적으로 한다. 결핵의 수학적 모형은 상미분 방정식을 활용해 동적전염모형으로 설계했으며, 북한의 신고 결핵 감염자 수를 모형에 적합해 환자 발견율과 전염률을 추정했다. 모형 적합은 초기 잠복 결핵 감염자 비율과 시간에 따른 환자 발견율 함수 가정(상수, 선형, 비선형)에 따라 시나리오를 세분화하고, 모형 적합 기준을 충족하는 후보 시나리오 가운데 모형 적합도가 가장 높다고 판단되는 시나리오를 최종 선정했다. 분석 결과 2018년 결핵 신규 감염자의 35%, 총 감염자의 70%가 발견되지 못하고 누락된 상태인 것으로 추정되며, 기초감염재생산수를 역치인 1 이하로 낮추기 위해서는 2018년 0.64/년으로 추정된 환자 발견율을 최소 1.38/년 수준으로 높여야 하는 것으로 나타났다. 2019-2070년 환자 발견율이 2018년과 동일한 0.64/년으로 지속될 경우 2070년 결핵 유병률은 470/10만 명, 환자 발견율이 0.50/년, 0.80/년, 2.00/년으로 변화될 경우에는 결핵 유병률이 각각 694/10만 명, 322/10만 명, 71/10만 명이 될 것으로 추산되었다. 결론적으로, 향후 북한의 결핵 질병부담을 큰 폭으로 낮추기 위해서는 ‘진단 대상 확대 및 진단 기간 단축’을 목표로 하는 다양한 환자 발견율 증진 방안들이 개발되어야 할 것이다.

주요 용어: 북한, 결핵환자발견, 동적전염모형, 모형적합, 기초감염재생산수

알기 쉬운 요약

이 연구는 왜 했을까? 수학적 모델링을 통해 북한에서 결핵 감염자가 얼마나 발견되고 있는지 환자 발견율을 추정하고, 향후 환자 발견율 변화에 따라 결핵 질병부담이 얼마나 증감할 것인지 예측하였다.

새롭게 밝혀진 내용은? 분석결과 2018년 북한의 결핵 신규 감염자 가운데 30%, 전체 감염자 가운데 70%가 발견되지 못하고 누락된 상태인 것으로 추정되었다.

2019-2070년 환자 발견율이 2018년과 동일한 0.64/년 수준으로 지속될 경우 2070년 결핵 유병률이 470/10만 명이 될 것으로 예측했으며, 환자 발견율이 0.50/년, 0.80/년, 2.00/년으로 변화될 경우 2070년 유병률이 각각 694/10만 명, 322/10만 명, 71/10만 명이 될 것으로 추산하였다.

앞으로 무엇을 해야 하나? 향후 북한의 결핵 질병부담을 큰 폭으로 낮추기 위해서는 “진단 대상 확대 및 진단 기간 단축”을 목표로 환자 발견율을 증진하는 다양한 방안들이 개발, 실행될 필요가 있음을 제언하였다.

이 논문은 제1저자(박세희)의 박사학위논문 (2021.02)을 일부 수정한 것임

■ 투 고 일: 2020. 04. 30.
■ 수 정 일: 2020. 08. 02.
■ 게재확정일: 2020. 08. 07.

I. 서론

북한은 1990년대 중반 대기근 이후 결핵이 심각한 공중보건 문제로 대두했으며, 결핵 관리를 위한 다양한 노력을 지속하고 있다. 1998년 세계보건기구(World Health Organization, 이하 WHO)에서 권고한 단기직접복약확인(directly observed treatment, short course, DOTS) 프로그램을 도입해 2003년 전국으로 확대하고(WHO, 2015c, p.19), 글로벌 펀드로부터 결핵 관리사업 지원을 받아 2010년 6월-2015년 9월 A1(기대 이상), 2015년 10월-2018년 6월 B1(적격)의 긍정적인 평가를 받았으며(Global Fund, 2015, p.1; Global Fund, 2017, p.1), 2000년 이후 90% 내외의 높은 결핵 환자 치료 성공비율을 기록하고 있다(WHO, 2015b, p.2).

그러나 높은 결핵 치료 성공비율과 국제기구와의 협력에도 불구하고 북한은 여전히 전 세계에서 결핵과 다제내성 결핵 질병부담이 높은 30개국 중 하나로 분류되고 있다(WHO, 2019a, p.22). WHO의 2018 국제결핵보고서(Global TB Report)에 따르면, 2017년 기준 북한의 결핵 발생률은 513/10만 명으로 동남아시아에서 필리핀(554/10만 명)에 이어 두 번째, 다제내성 결핵 발생률은 20/10만 명으로 미얀마(26/10만 명)와 필리핀(26/10만 명)에 이어 세 번째, 결핵으로 인한 사망률은 63/10만 명으로 가장 높은 것으로 추정되었다(WHO, 2018b, p.35, p.50).

지속적인 노력에도 해소되지 않는 북한의 결핵 문제를 이해하기 위해서는 누락진단(under-diagnosis) 및 누락보고(under-reporting) 개념을 고려할 필요가 있다. 결핵 치료 성공비율은 '일정 기간 신고 된 결핵 환자 중 성공적으로 치료를 완료한 사람의 비율(WHO, 2018a, p.121)'로 정의되기 때문에¹⁾, 만약 결핵 치료 성공비율이 높더라도 누락진단 또는 누락보고 된 결핵 감염자가 계속 발견되지 못한다면 이들이 일상생활에서 다른 사람에게 결핵을 전파하면서 신규 감염자가 발생할 가능성이 높아질 것으로 추론할 수 있다. 2017년 기준

결핵 발생률 300/10만 명 이상의 아시아 지역 결핵 고위험 국가인 필리핀(554/10만 명), 미얀마(358/10만 명), 인도네시아(319/10만 명)의 2000-2017년 평균 결핵 치료 성공비율이 각각 88.0%, 84.8%, 87.3%으로 조사된 점(WHO, 2018b, p.35; WHO, 2020) 역시 결핵 치료만으로는 질병부담을 낮추는데 한계를 가질 수 있음을 시사한다. 특히 2015-2016년 북한에서 실시된 결핵실태조사에서 결핵으로 확진된 340명 가운데 약 43%(146명)가 기침, 객혈 등의 결핵 증상이 발현하지 않은 무증상자였으며, 유증상자 194명 중에서도 43%(84명)가 의료기관에 방문한 경험이 없는 것으로 조사된 결과를 고려할 때(MoPH DPRK, 2017, p.71), 북한의 결핵 환자 발견이 어느 정도 수준에서 이루어지고 있는지 추정하는 것은 높은 결핵 치료 성공비율에도 불구하고 오랫동안 풀리지 않았던 북한 결핵 문제의 원인을 이해하고, 환자 발견의 중요성을 확인하는 근거가 될 것으로 기대할 수 있다.

환자 발견과 관련된 WHO의 결핵 관리 지표로는 치료 커버리지²⁾(treatment coverage, 일정 기간 신고 된 결핵 감염자/ 해당 기간 발생한 것으로 추정되는 신규 결핵 감염자)가 있다(WHO, 2018a, p.12). 아시아 지역 결핵 고위험 국가로 분류되는 있는 필리핀, 미얀마, 인도네시아의 2018년 치료 커버리지는 각각 63%, 76%, 67%로 조사돼 북한의 69%와 유사한 수준인 것으로 나타났다(WHO, 2020). 결핵 치료 커버리지가 69%라는 것은 당해 발생한 신규 결핵 감염자 100명 가운데 31명이 누락된 것이라고 해석할 수 있다. 그러나 이 때 치료 커버리지를 구성하는 분자는 실제 신고 된 결핵 감염자, 즉 관찰 값(observed value)이지만 분모는 WHO에서 산출한 결핵 발생률 추정치(estimated value)라는 점에 유의할 필요가 있다. 북한의 2015-2016년 결핵 유병률 실태조사 결과를 바탕으로 WHO(2019b)는 2016-2018년 북한의 결핵 발생률을 513/10만 명으로 추정했으나, 해당 방법(주석6)은 북한의 실증자료가 반영되지 않은 가정치를 '결핵 감염 지속기간' 변수에 적용한 점, 향후 결핵 환자 발견 수준이 개선 또는 악화됨

1) WHO는 2018년 발간한 공식 용어집에서 해당 개념에 대하여 'treatment success rate'라는 표현을 사용했으나(WHO, 2018a, p.121) 해당 개념은 변화율(rate)이 아닌 비율(proportion)을 나타내므로, 본 연구에서는 '치료성공비율'이라는 용어를 사용했다. 본 연구에서 언급하는 '결핵 치료 성공률'은 치료(T) 구획에서 치료 성공이라는 사건이 발생해 감수성(S) 구획으로 이동하는 순간적인 변화율을 의미한다

2) WHO는 2015년까지 '치료 커버리지'와 동일한 의미를 나타내는 용어로 '환자 발견율(case detection rate)'을 사용했으나(WHO, 2015a, p.92), 이 때 언급된 환자 발견율은 변화율(rate) 보다는 비율(proportion)의 개념이라고 할 수 있다. WHO는 2015년 결핵퇴치전략 보고서에서부터 '환자 발견율' 대신 '치료 커버리지' 표현을 사용했으며(WHO, 2015b, p.28), 2018년 발간한 공식 용어집에서도 '치료 커버리지'로 사용 용어를 대체하였다(WHO, 2018a, p.12). 따라서 본 연구에서는 최근 공식 용어인 '치료 커버리지'라는 표현을 사용했으며, 본 연구에서 언급하는 '환자 발견율'은 활동성 결핵(I) 구획에서 치료(T) 구획으로 이동하는 순간적인 변화율(rate)을 의미한다

에 따라 질병부담이 어떻게 변화할지 예측하기 어렵다는 점에서 한계를 가지고 있다.

본 연구는 기존 북한 결핵 질병부담 추계의 한계점을 극복하기 위해 수학적 모델링(mathematical modeling)을 연구방법으로 선택했다. 모델링은 단순한 수식 계산 이상의 의미를 지닌다. 모델링이란 복잡한 현상을 체계적으로 이해하고 추상화하는 연구방법으로 정의할 수 있으며(Kretzschmar, 2019, p.47), 이 때 모델링에 활용되는 수학적 모형은 수학이라는 언어를 통해 체계가 어떻게 움직이는지 설명하는 개념적인 도구라고 할 수 있다(질병관리본부, 2010, p.642). 감염병 모델링은 집단 수준의 실증자료 수집이 어렵거나 제한된 자료만 확보할 수 있을 때 시뮬레이션을 통해 미래 감염병 전파 양상을 예측하고, 여러 감염병 대응 전략의 기대효과를 추정해 결과를 비교할 수 있다는 장점을 가지고 있다(Knight et al., 2016, p.20; Van Kerkhove & Ferguson, 2012, p.306). 2009년 신종 인플루엔자의 세계적 유행(pandemic) 당시 모델링은 감염병 전파 양상을 신속하게 정량화해 WHO가 전염병 경보 단계를 조정하는데 필요한 근거를 제공하고, 휴교 명령이라는 정책 의사결정을 판단할 수 있도록 사회경제적 비용과 건강상 편익을 비교하는데 사용된 바 있다(Van Kerkhove & Ferguson, 2012, pp.306-307).

북한 결핵 관련 다양한 실증자료를 확보하기 어려운 상황에서, 본 연구는 수학적 모델링을 활용해 환자 발견율을 추정하고, 향후 북한의 환자 발견율이 변화될 경우 기대할 수 있는 질병부담 증감 효과를 확인하는 것을 목적으로 한다. 남북이 평화롭게 공존하면서 인적, 물적 교류가 활발히 이루어지기 위한 가장 기본적 토대는 ‘한반도 건강공동체’의 형성이라고 할 수 있다(전우택, 2018, p.5). 수학적 모델링을 활용해 북한의 누락된 결핵 환자 발견의 중요성을 확인한 본 연구는 북한의 감염병이 남한으로 유입될 가능성에 대응하고, 향후 남북 교류 증진의 기반이 되는 한반도 건강공동체 형성에 기여할 수 있다는 점에서 의의를 가질 수 있을 것이다.

II. 문헌고찰

문헌고찰의 목적은 다음과 같다. 첫째, 감염병과 결핵의 특징을 정리해 본 연구의 결핵 모형에 대한 이해를 돕고, 둘째, 누락된 결핵 환자 발견의 중요성을 관련 모형과 이론 고찰을 통해 확인하고, 셋째, 기존 북한 결핵 질병부담 추계 연구를 정리하고 본 연구의 차별성을 설명한다.

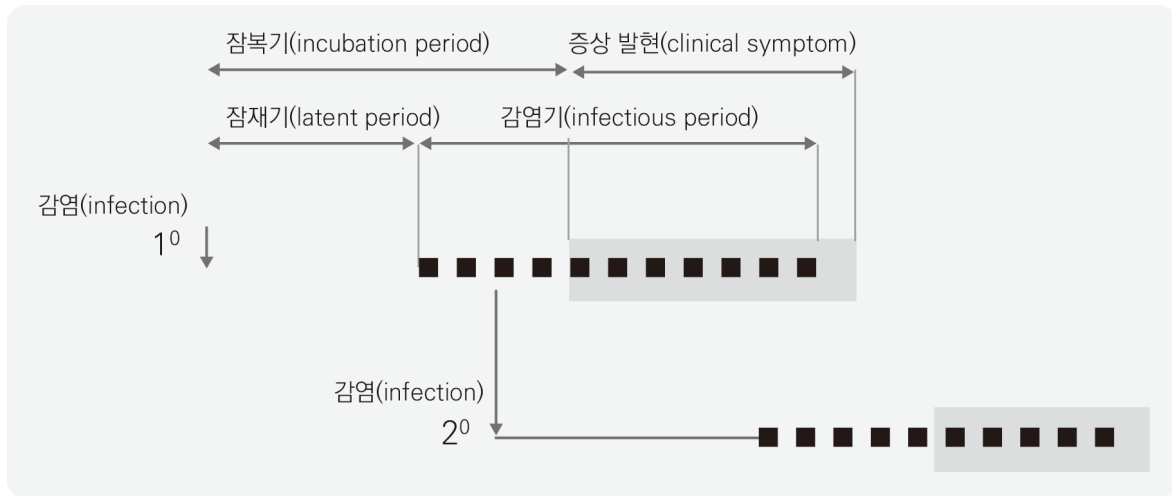
1. 감염병과 결핵

감염병은 “어떤 특정 병원체 혹은 병원체의 독성 물질 때문에 일어나는 질병으로 병원체 혹은 독성 물질에 감염된 사람, 동물 혹은 기타 병원소로부터 감수성 있는 숙주(사람)에게 전파 되는 질환”으로 정의된다(질병관리본부, 2016, p.5). 감염병의 주요 감염기간은 크게 세 가지로 나눌 수 있다. 첫째, 잠재기(latent or pre-infectious period)는 감염 시점부터 숙주가 병원체를 다른 사람에게 전염시킬 수 있는 시점까지의 기간을 의미하며, 둘째, 감염기(infectious period)는 잠재기 종료 시점부터 숙주가 병원체를 전염시킬 수 없는 시점까지의 기간으로 정의할 수 있으며, 셋째, 잠복기(incubation period)는 감염 시점으로부터 질병 증상의 발현 시점까지의 기간을 의미한다(Vynnycky & White, 2010, pp.2-3).

결핵은 결핵균에 의해 발생하는 공기 매개성 감염성 질환이다(질병관리본부, 2019). 전염성을 지닌 활동성 결핵(active tuberculosis) 환자와 접촉한 약 30%가 결핵균에 감염되고, 이 가운데 약 90%는 전염성이 없는 잠복 결핵(latent tuberculosis) 상태를 유지하며 나머지 10%에서 활동성 결핵이 발생하는 것으로 알려져 있다(질병관리본부, 2018, p.387). 잠복 결핵 감염자는 증상이 나타나지 않으면서 다른 사람에게도 전염시키지 않는다는 특징을 가진다(질병관리본부, 2019). 즉, [그림 1]에서 잠복 결핵은 잠재기, 활동성 결핵은 감염기에 해당한다고 볼 수 있다. 잠복 결핵은 결핵의 역학적 특징을 설명하는 대표적인 개념이라고 할 수 있으며, 만약 결핵 모형구조³⁾ 설계 시 잠복 결핵을 구획에 반영하지 않거

3) 모형구조의 예로는 SI, SIS, SIR, SIRS, SEIR, SERS 등을 들 수 있다. 이 때 S는 감수성군(susceptible), E는 잠복군(latent), I는 감염군(infectious), R은 회복군(recovered) 구획을 의미한다(Vynnycky & White, 2010, p.16)

그림 1. 감염병의 주요 감염기간



자료원: Vynnycky & White(2010, p.3)

나 잠복 결핵 신속/지연 감염을 구분하지 않고 단일한 구획으로 설정할 경우 모형 적합도가 낮아질 수 있음에 유의해야 한다(Menzies et al., 2018, p.228, p.235).

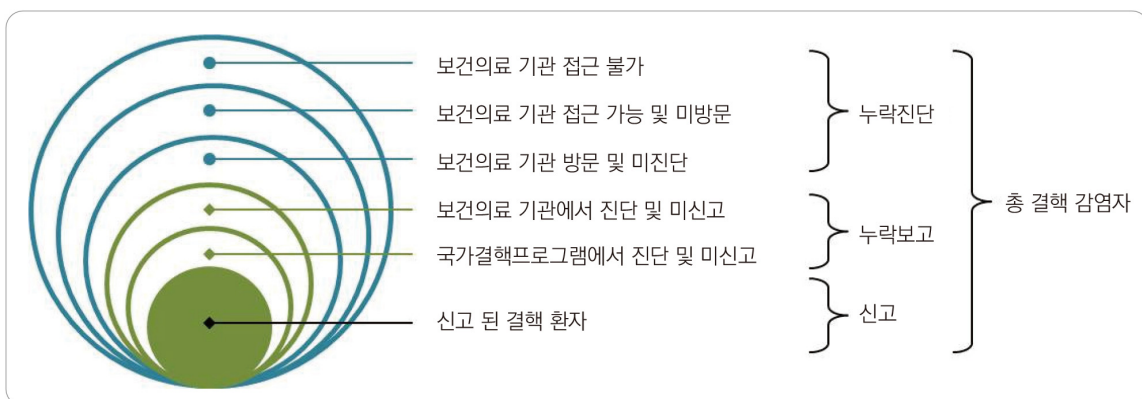
2. 결핵 환자 발견

누락된 결핵 환자를 발견해 적절한 치료를 제공하는 것은 결핵으로 인한 사망과 전염으로 인한 피해를 방지하는데 있어 필수적인 작업이다(Yuen et al., 2015, p.2334). Centis et al.(2017)은 결핵 환자 조기 발견 및 효과적인 치료의 중요성을 스타이블로 규칙(Styblo's rule)을 적용한 가상의 사례를 통해 설명한 바 있다. 전염성을 가진 한 명의 활동성 결핵 감염

자가 2년 동안 20명을 잠복 결핵으로 전염시키고, 잠복 결핵이 5%의 확률로 활동성 결핵으로 전이된다고 가정해보자. 아무런 조치가 없다면 1명의 활동성 결핵 감염자로 인해 2년 동안 잠복 결핵 감염자 20명, 활동성 결핵 감염자 1명이 발생하지만, 만약 6개월 시점에 결핵 환자 발견과 치료가 이루어진다면 동 기간 발생한 잠복 결핵 감염자는 5명, 활동성 결핵 감염자는 0.25명으로 감소한다.

WHO는 2016-2035년 결핵퇴치전략(End TB Strategy)의 중요 지표 중 하나로 '신규 결핵 감염자 가운데 90% 이상을 발견해 치료한다(치료 커버리지≥90%)'라는 목표를 제시한 바 있으나(WHO, 2015b, p.28), 2017년 기준 치료 커버리지는 64% 수준에 불과한 것으로 추정되었다. 즉, 2017년 전 세

그림 2. 결핵 환자 발견에 대한 어니언 모형



출처: WHO(2011, p.14)

계적으로 발생한 약 1,000만 명의 신규 결핵 감염자 가운데 360만 명이 결핵 진단, 치료를 받지 못한 누락된 상태로 조사된 것이다(WHO, 2018b, p.79). 결핵 고위험 국가 30개국과 그 외 153개국으로 비교 대상을 구분한 Kim 등(2019)의 연구는 결핵 고위험 국가의 2016년 평균 치료 커버리지를 65%, 그 외 153개국의 평균 치료 커버리지를 80%로 산출한 바 있다.

결핵 감염자가 어느 영역에서 누락돼 발견되지 못하는지 파악하기 위해 [그림 2] 어니언 모형(onion model)을 활용할 수 있다. 어니언 모형을 구성하는 각각의 층(layer)은 개인의 건강추구행위 또는 보건의료체계 영역과 연관되어 있다(Wells, 2017, p.1101). 어니언 모형에 따르면 실제 신고된 결핵 감염자와 총 결핵 감염자 간 차이가 나타나는 이유는 크게 누락진단과 누락보고로 나누어 설명할 수 있다(WHO, 2011, p.14). 첫째, 누락진단은 (i)지리적, 경제적 이유로 의료 접근성이 제한되는 경우, (ii)결핵 증상이 나타나지 않아 의료기관에 방문하지 않는 경우, (iii)의료기관에 방문하였으나 결핵 진단 검사를 받지 못하는 경우, (iv)결핵 진단 검사를 받았으나 정확한 진단에 실패한 경우 등 다양한 이유로 발생할 수 있다. 둘째, 누락보고는 결핵 신고체계가 민간 의료기관까지 연계되지 않거나 의무적으로 결핵 환자를 신고하는 제도가 마련되지 않았을 경우 때 일어날 수 있다(WHO, 2019a, p.90).

결핵 감염부터 완치에 이르기까지 과정을 체계적으로 이해하기 위해서는 각 단계별 누락 비율 외에도 지연 요인을 고려할 필요가 있다. Vesga 외(2019)의 연구는 결핵 감염, 의료기관 방문, 진단, 치료, 완치로 결핵관리 단계를 구분하고 각 단계별 누락과 지연이 5%, 25% 포인트 감소할 경우 인도, 케냐, 몰도바의 결핵 발생률이 2015년 대비 2035년 각각 38%, 31%, 27% 감소할 것으로 추정한 바 있다. 결핵 진단을 지연하는 사회적 결정요인을 분석한 Bonadonna et al.(2017)의 연구에 따르면 (i)결핵은 알코올, 약물 중독자에게 발생 한다면 사회적 낙인이 심할수록, (ii)과거 의료기관 경험이 불만족스러웠거나 의료기관에 대한 신뢰가 낮을수록, (iii)직접적인 결핵 진단비용이 높을수록, (iv)결핵 진단비용을 본인이 부담

하지 않더라도 진단으로 인한 시간 및 생산성 손실, 결핵으로 인한 직장상실의 우려 등 간접비용이 높을수록 결핵 증상이 나타나더라도 본인을 결핵 환자로 인식하지 않거나 증상이 심각해 질 때까지 진단을 미루는 경향이 있는 것으로 나타났다.

3. 북한의 결핵 질병부담 및 누락 환자 추계

북한의 결핵 질병부담을 추정할 문헌은 크게 북한 보건성이 실시한 결핵실태조사, WHO에서 매년 발간하는 국제결핵 보고서로 나눌 수 있다. 각 문헌에서 어떤 방법을 통해 북한의 결핵 질병부담을 추계하고, 누락 환자를 조사했는지 살펴본 내용은 다음과 같다.

첫째, 북한은 WHO의 기술지원을 받아 2015-2016년 전국 단위의 결핵실태조사를 최초로 실시했다. 북한결핵실태조사(MoPH DPRK, 2017)는 리/읍/구/동 기준 총 4,000여 개 행정 단위에서 확률비례추출법을 사용해 100개의 클러스터를 설정하고 무작위로 15세 이상 인구 60,683명을 연구 참여 대상으로 선정했다. 연구 참여자 60,683명 중 인터뷰 및 흉부 X선 촬영을 통해 결핵 의심 환자 4,802명을 선별하고, 이 가운데 4,586명이 객담 도말 검사와 배양 검사에 참여해 최종적으로 340명이 세균학적으로 확진된 폐결핵 환자로 조사되었다. 결측치 다중 대체(multiple imputation)와 무응답자의 역확률가중치(inverse probability weighting)를 적용한 결과 북한의 15세 이상의 폐결핵 유병률은 597/10만 명(95% 신뢰구간: 528-666/10만 명), 전 연령대 결핵 유병률은 641/10만 명(95% 신뢰구간: 567-715/10만 명)⁴⁾으로 추정되었다.

북한결핵실태조사에서 결핵으로 확진된 340명 가운데 43%에 해당하는 146명이 결핵 무증상자로 조사되었으며, 유증상자 194명을 대상으로 의료기관 방문 여부를 설문한 결과 약 43%(84명)가 결핵 증상이 발현했음에도 의료기관에 방문한 경험이 없는 것으로 나타났다(MoPH DPRK, 2017, p.71). 만약 '결핵 무증상 감염자는 의료기관에 방문하지 않아 누락되었다. 결핵 유증상 감염자 가운데 의료기관을 방문한 결핵 환자는 모두 신고 되었다'는 가정을 [그림 2] 어니언 모형에

4) 북한결핵실태조사에는 전 연령대 결핵 유병률은 점 추정치만 제시되어 있을 뿐 95% 신뢰구간이 직접적으로 제시되지는 않았다. 따라서 본 연구는 북한결핵실태조사에 명시된 전 연령대 결핵 유병률 산출식을 적용해 95% 신뢰구간을 별도로 산출했다.

$P = (1 - c + cr) / (1 - e)$ Pa 의 식을 활용하여 전 연령대 결핵 유병률을 산출한다(MoPH DPRK, 2017, p.68).

P: 전 연령 결핵 유병률, Pa: 15세 이상 폐결핵 유병률, c: 15세 미만 인구의 비율(20.7%), r: 성인 대비 소아 결핵 유병률 비율(26.6%), e: 폐외결핵 비율(21%)

적용할 경우 ‘보건의료 기관 접근 불가 또는 보건의료 기관 접근 가능 및 미방문’으로 인해 누락된 결핵 환자는 총 감염자 대비 68%(=230/340명), 총 감염자 대비 치료 커버리지는 32%(=110/340명)로 산출할 수 있다.

둘째, WHO는 2015년부터 국제결핵보고서를 통해 북한의 결핵 발생률과 사망률 추정치를 발표하고 있다(WHO, 2019b). WHO는 2015년 북한 보건성이 발표한 신고 결핵 감염자 자료를 보정해 결핵 발생률을 561/10만 명(95% 신뢰구간 432-706명/10만 명)으로 추정했으며⁵⁾, 2016년부터 2019년까지는 북한결핵실태조사 결과를 바탕으로 발생률을 513/10만 명(95% 신뢰구간 446-584/10만 명)으로 추정하였다⁶⁾. WHO는 자료가 불충분할 경우 가장 최근 추정된 결핵 발생률을 이전 기간에 적용할 것을 권고하고 있으므로(WHO, 2019b, p.6), 2000-2018년 북한의 결핵 발생률 추정치로 513/10만 명을 일괄적으로 사용되고 있다. WHO가 결핵 사망률을 추정하는 방식은 직접적, 간접적 방식으로 구분할 수 있다. 직접적인 방식은 사인을 ICD-10에 따라 코드화한 통계청 사망 자료를 통해 추정하는 방법이며, 간접적인 방식은 발생률과 치료 환자 수, 치명률 공식⁷⁾을 사용해 추정하는 방법이다. WHO는 간접적인 방식으로 북한의 결핵 사망률을 추정하고 있다. 이 때 북한의 연도별 결핵 발생률은 513/10만 명으로 일괄적으로 적용되므로, 신고 결핵 감염자의 수가 증가할수록 결핵 사망률은 감소하는 관계를 가지게 된다.

북한 보건성이 발표한 2016-2018년 신고 결핵 감염자 수를 WHO(2017, 2018b, 2019a)에서 추정한 결핵 발생률로 나누어 2016-2018년 북한의 신규 감염자 기준 치료 커버리지를 각각 87%, 77%, 69%로 산출할 수 있다. 그러나 WHO에서 추정한 북한의 결핵 발생률은 실증자료에 근거하지 않은 임의의 가정치를 ‘결핵 감염 지속기간(주석6)’ 변수에 적용해 산출한 값이면서, 향후 환자 발견이 개선 또는 악화될 경우 장기적으로 질병부담이 어떻게 변화할지 예측 정보를 제공하기 어렵다는 한계를 가지고 있다. 따라서 본 연구는 북한 실증자료를 반영해 환자 발견율을 추정하고, 환자 발견율 증감에 따른 미

래 결핵 질병부담을 추계해 누락 환자 발견의 중요성을 정량적으로 확인하고자 [그림 3]과 같은 결핵 모형을 설계하였다.

III. 연구방법

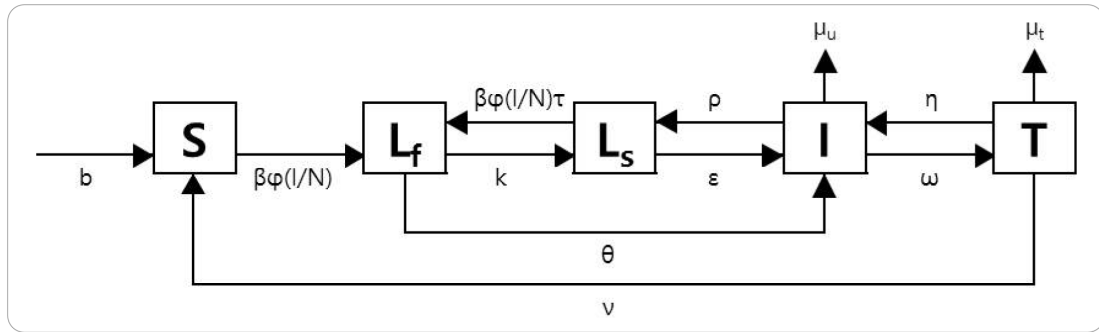
1. 결핵 모형

북한의 결핵 환자 발견을 추정이라는 목적을 달성하기 위해 본 연구는 [그림 3]과 같이 활동성 결핵 감염자(이하 I)가 환자 발견(ω)을 통해 신고 및 치료(이하 T)를 받는 흐름으로 결핵 모형을 구성했다. 즉, [그림 3]에서 [I]는 환자 발견 이전 누락진단 및 누락보고 된 감염자가 머무르는 구획, [T]는 환자 발견 이후 결핵 관리 프로그램에 신고, 등록돼 치료 받는 환자가 머무르는 구획, ω [I]는 환자 발견을 통해 [I]에서 [T]로 이동하는 결핵 감염자로 이해할 수 있다.

본 연구의 결핵 모형은 다음과 같은 특징을 가지고 있다. 첫째, 전체 집단의 평균적인 변화를 살펴보는 결정적(deterministic) 모형이면서 감염력이 시기별 활동성 결핵 감염자 수에 비례해 정해지는 동적전염모형(dynamic transmission model)이다. 둘째, 잠복 결핵을 Menzies 외(2018) 연구의 권고사항을 반영해 잠복 결핵 신속 감염(이하 I_f) 구획과 잠복 결핵 지연 감염(이하 I_s) 구획으로 분리했다. 셋째, 감수성(이하 S)인 사람이 전염성을 가진 활동성 결핵 감염자와의 접촉을 통해 결핵균에 감염되면 [I_f] 구획으로 이동한다. 넷째, [I_s] 상태인 사람은 활동성 결핵 감염자와의 접촉으로 새로운 결핵균에 전염돼 활동성 결핵이 발생할 수도 있고(재감염, reinfection), 면역력이 약화되면서 기존 잠복해있던 결핵균이 재활성화(reactivation)돼 활동성 결핵으로 전이될 수도 있다. 다섯째, [I] 구획 감염자가 결핵 환자로 발견돼 치료 받게 될 경우 [T] 구획으로 이동하지만, 만약 결핵 진단이 누락 되거나 진단 받더라도 누락보고 등의 문제로 인해 발견되지 않았다면 [I] 구획에 계속 머무르게 된다. 이 때 결핵 환자로 발견된 사

5) $I = (f(N)/(1-g))$ 식을 활용하여 결핵 발생률을 산출한다(WHO, 2019b, p.5). 2015년 북한의 결핵 진단비율($1-g$)은 0.59의 값이 적용되었다.
I: 결핵 감염 발생자의 수, N: 신고된 결핵 감염자의 수, f: 큐빅 스플라인 함수, g: 누락진단비율
6) $I = P/(1-P) \times (1/d) \approx P/d$ 의 식을 활용하여 결핵 발생률을 산출한다(WHO, 2019b, p.7). 2016-2018년 북한의 결핵 지속기간(d)은 2011년 캄보디아(1.2년), 2012년 태국(1.1년)과 유사한 1.1년으로 설정되었다
I: 결핵 발생률, P: 결핵 유병률, d: 질병 지속기간
7) $M = (I-T)f_u + Tf_c$ 의 식을 활용하여 결핵으로 인한 사망률을 산출한다(WHO, 2019b, p.20)
I: 결핵 감염 발생자의 수, T: 결핵 치료자의 수, f_u : 미치료 결핵 감염자의 사망률, f_c : 치료 결핵 감염자의 사망률

그림 3. 결핵 모형



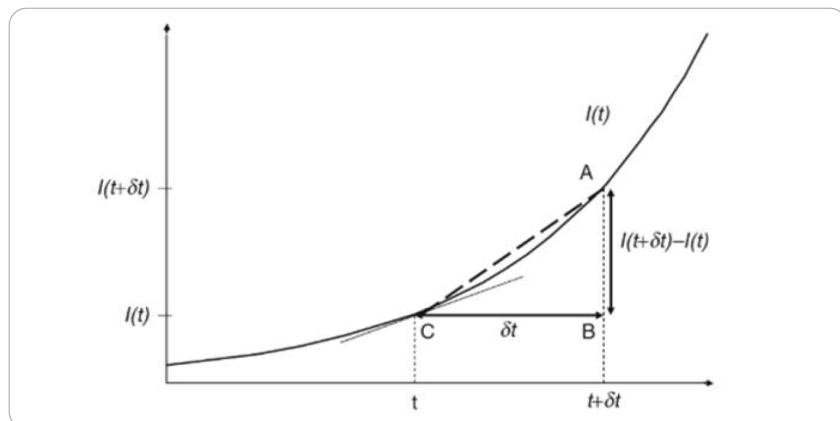
람은 신고 결핵 감염자로 등록돼 적절한 결핵 치료를 받는다는 가정 하에 [I]에서 [T]로 이동하는 결핵 환자 수와 신고 결핵 감염자 수가 같다고 설정하였다. 여섯째, 치료가 성공적일 경우 [T]에서 [S]로 이동하지만, 치료 실패 후 치료를 중단할 경우 [I]로 이동하고, 치료를 지속할 경우 [T]에 머무른다. 일곱째, 이전 결핵 치료로 인한 면역이 없다고 가정했다. 즉, [T]에서 [S]로 이동한 결핵 완치자는 다른 감수성 구획 사람들과 동일하게 잠복 결핵에 감염될 위험에 노출 된다. 결핵 완치자가 한 번도 결핵에 감염되지 않았던 사람보다 재감염, 재활성화 위험이 더 높은지, 낮은지, 동일한지, 또는 사라졌는지에 대해서는 다양한 연구결과가 존재하며 현재까지 합의된 결론이 없는 상태이다(Trauer et al., 2014, pp.75-76). 북한결핵실태조사에서 결핵 확진자 340명 가운데 31%(106명)가 과거 결핵으로 진단돼 치료 받은 경험이 있다고 응답한 바 있으나 (MoPH DPRK, 2017, p.72), 결핵 재발 경로 중 재감염과 재활성화 비율 또는 완치 후 부분면역 여부를 판단할만한 임상

연구는 부재한 상태이다. 따라서 본 연구는 가용자료 확보의 한계를 보완하고자 완치 후 부분 면역이 없다는 보수적인 가정을 기본분석 모형구조에 적용한 후, 모형구조 불확실성 분석을 추가로 실시해 완치 후 위험성 가정에 따라 연구결과가 얼마나 민감하게 달라지는지 확인하였다.

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= bN + \nu T - \beta(\phi I/N)S - \mu_n S \\
 \frac{dL_f}{dt} &= \beta(\phi I/N)S + \beta(\phi I/N)\tau L_s - kL_f - \theta L_f - \mu_n L_f \\
 \frac{dL_s}{dt} &= kL_f + \rho I - \beta(\phi I/N)\tau L_s - \epsilon L_s - \mu_n L_s \\
 \frac{dI}{dt} &= \theta L_f + \epsilon L_s - \omega I - \rho I - \mu_u I - \mu_n I \\
 \frac{dT}{dt} &= \omega I - \nu T - \eta T - \mu_t T - \mu_n T
 \end{aligned}
 \dots\dots\dots (1)$$

[그림 4]를 통해 식(1)의 의미를 보다 직관적으로 이해할

그림 4. [I] 구획의 평균변화율 및 순간변화율



자료원: Vynnycky & White(2010, p.47)

수 있다. 연속적인 시간의 흐름 속에서 $I(t)$ 는 t 시점에서의 [I] 구획 인구, $I(t+\delta t)$ 는 $t+\delta t$ 시점에서의 [I] 구획 인구, $(I(t+\delta t)-I(t))/\delta t$ 는 t 시점부터 $t+\delta t$ 시점까지의 [I] 구획 평균변화율(average rate of change) 또는 직선 $\overline{AC}$ 의 기울기, dI/dt 는 t 시점에서의 [I] 구획 순간변화율(instantaneous rate of change) 또는 점C에서의 접선의 기울기 또는 시간 당 [I] 구획으로 유입되는 인구($\theta[L_i]+\epsilon[L_s]$)에서 [I] 구획으로부터 유출되는 인구($\omega[I]+\rho[I]+\mu_u[I]+\mu_n[I]$)를 차감한 값으로 이해할 수 있다. 각 구획의 인구가 한 가지 변수에 의해서만 변화될 경우 상미분 방정식(ordinary differential equation), 두 개 이상 변수에 의해 변화될 경우 편미분 방정식(partial differential equation)을 적용했다고 할 수 있다(Vynnycky & White, 2010, p.58). 본 연구는 북한의 연도별 신고 결핵 감염자 자료를 기반으로 모형 적합을 수행했기 때문에, 식(1)과 같이 시간(t)이라는 한 가지 변수에 의해서만 구획 이동이 발생하는 상미분 방정식을 수립하였다. 식(1)에 대한 추가적인 설명은 다음절(II. 연구방법-2. 투입 모수)에서 확인할 수 있다.

2. 투입 모수

본 연구에 적용된 모수의 투입 값은 <표 1>에서 확인할 수 있다. 이 때 모수의 투입 값이 의미하는 바를 이해하기 위해서는 변화율(rate)과 비율(proportion)의 차이를 구분해야 한다. 예를 들어 결핵 치료 성공률(ν)은 '결핵 치료율(변화율)'과 '결핵 치료 시 성공비율(비율)'이 결합돼 투입 값이 결정되는 모수이다. '결핵 치료율'은 [T]에서 결핵 치료 완료라는 사건이 발생해 [S]로 이동하는 순간적인 변화율을 의미하며, 만약 결핵 치료 완료가 6개월($=0.5$ 년) 주기로 발생한다면 1년간 [T]에서 [S]로 이동하도록 만드는 2건의 사건이 발생했으므로 '결핵 치료율'은 $(1/0.5)/\text{년}$, 즉 2/년의 값을 가지게 된다. 반면 '결핵 치료 시 성공비율'은 결핵 치료를 받은 환자 가운데 치료에 성공한 환자가 차지하는 상대적인 크기라고 할 수 있으며 [0-1] 범위에서만 값을 가질 수 있다. 즉, 결핵 치료 성공률(ν)은 $(1/\text{결핵 치료 완료까지 소요되는 기간}) \times (\text{일정 기간 결핵 치료를 받고 완치된 환자/일정 기간 결핵 치료를 받은 환자})$ 의

식으로 산출된다고 이해할 수 있다.

[L_i]에서 [I]로 발전하는 변화율(k)과 [L_s]에서 [I]로 발전하는 변화율(ϵ), 치료 부재 시 결핵으로 인한 사망률(μ_u) 등 결핵의 자연사와 관련된 모수의 투입 값은 아시아-태평양 지역 결핵 고위험 국가 대상 결핵 모형을 제시한 Trauer et al.(2014) 연구를 참고했다. 세계은행(World Bank, 2020)에서 제공하는 북한의 2000-2018년 평균 출생률 0.015/년을 출생률(b) 투입 값으로 적용했으며, 자연 사망률(μ_n)은 세계은행(World Bank, 2020)에서 제공하는 북한의 2000-2018년 평균 기대수명 69.31세의 역수인 0.014/년을 투입 값으로 사용했다. 결핵 치료 성공률(ν), 결핵 치료 실패 시 치료 중단율(η), 치료 시 결핵으로 인한 사망률(μ_c)은 WHO(2020)에서 제공하는 북한의 신고 결핵 감염자 대상 치료 결과 자료를 활용하여 산출했다. 이 때 2016년 자료는 부재했으므로 2000-2015년, 2017년 치료 결과 자료를 참고했다. 북한은 2000-2015년, 2017년까지 신고 된 누적 결핵 감염자 1,166,928명 가운데 89.5%에 해당하는 1,044,847명이 치료에 성공했으며, 2.7%에 해당하는 31,291명이 사망했고, 7.8%에 해당하는 90,790명이 치료 불순응 또는 치료 실패로 나타났다. 결핵 치료는 일반적으로 6개월($=0.5$ 년)이 소요되므로 치료기간을 나눈 값($=1/0.5\text{년}=2/\text{년}$)에 결핵 치료 성공비율 89.5%와 결핵 치료 시 사망비율 2.7%를 곱한 1.790/년과 0.054/년을 각각 결핵 치료 성공률(ν)과 치료 시 결핵으로 인한 사망률(μ_c)의 투입 값으로 설정했다. 결핵 치료에 실패한 결핵 감염자가 치료를 지속적으로 받는다면 [T] 구획에 머무르지만, 만약 치료를 중단하게 된다면 감염자는 [T]에서 [I] 구획으로 이동하게 된다. 본 연구는 치료 실패 시 치료 중단 비율을 50%로 가정⁸⁾한 값에 결핵 치료 소요기간의 역수인 변화율 2/년($=1/0.5\text{년}$)과 결핵 치료 실패 비율 7.8%를 곱한 0.078/년을 결핵 치료 실패 시 치료 중단율(η) 투입 값으로 적용했다.

초기(2000년 12월 31일) 전체 인구(N)는 10만 명을 기준으로 설정했으며, 구획별 인구는 잠복 결핵 감염자 비율 가정에 식(1)을 적용하여 산출했다. 초기 잠복 결핵 감염자 비율 가정은 'II. 연구방법-3. 모형 적합을 통한 모수 추정에서 자세히

8) 약제내성으로 인해 결핵 치료에 실패한 환자가 영양소에 격리되어 있는 비율을 추정하고자 2008-2015년 유진벨 재단에서 보고한 약제내성 결핵 치료 등록자 수(Seung et al., 2016, p.7)를 해당 연도의 결핵 치료 실패자의 수로 나눈 결과 평균 15%, 최소값 2%, 최대값 32%의 값을 가졌다. 약제내성 외 이유로 결핵 치료에 실패한 환자가 결핵 영양소에 격리되어 있는 경우를 추가적으로 고려해 치료 실패 시 치료 중단 비율의 가정치로 50%의 값을 적용했다

표 1. 모수의 투입 값

모수	투입 값	자료원
β 전염률	-	모형 적합
ω 환자 발견율	-	모형 적합
ϕ [I] 중 전염 가능자 비율	0.350	WHO(2013); Trauer et al.(2014) 재인용
k [L _i]에서 [L _s]로의 변화율	0.367/년	Trauer et al.(2014)
θ [L _i]에서 [I]로의 변화율	0.065/년	Diel et al.(2011); Trauer et al.(2014) 재인용
ε [L _s]에서 [I]로의 변화율	0.004/년	Blower et al.(1995); Trauer et al.(2014) 재인용
ρ [I]에서 [L _s]로의 자연 회복률	0.177/년	Tiemersma et al.(2011); Trauer et al.(2014) 재인용
τ 부분 면역비율	0.490	Colditz et al.(1994); Trauer et al.(2014)
ν 결핵 치료 성공률 ¹	1.790/년	Trauer et al.(2014), WHO(2020)
η 결핵 치료 실패 시 치료 중단율 ¹	0.078/년	가정
b 출생률	0.015/년	World Bank(2020)
μ_n 자연 사망률	0.014/년	World Bank(2020)
μ_u 치료 부재 시 결핵으로 인한 사망률	0.111/년	Trauer et al.(2014)
μ_t 치료 시 결핵으로 인한 사망률 ¹	0.054/년	WHO(2020)

주1: 결핵 치료 소요기간 6개월(0.5년), 결핵 치료 성공비율 89.5%, 결핵 치료 시 사망비율 2.7%, 결핵 치료 실패 시 치료 중단 비율 50%의 값을 적용함

다루었으며, [L_i]와 [L_s] 비율은 ‘잠복 결핵 감염자 가운데 약 10%에서 활동성 결핵이 발생하고, 90% 가량은 잠복 결핵 상태를 유지한다’라는 결핵의 자연사를 반영해(질병관리본부, 2018, p.393) 각각 10%, 90%로 가정했다. 만약 초기 잠복 결핵 감염자 비율을 전체 인구의 50%로 가정할 경우, [L_i]와 [L_s] 인구는 각각 0.5만 명과 4.5만 명으로 설정되며, [I] 구획 인구는 [L_i]와 [L_s]로부터 유입되는 신규 감염자($\theta[L_{iI}] + \varepsilon[L_{sI}]$)에서 환자 발견, 자연 회복, 결핵 치료 부재 시 결핵으로 인한 사망, 자연 사망 등으로 인해 [I] 구획으로부터 유출되는 인구($\omega[I] + \rho[I] + \mu_u[I] + \mu_n[I]$)를 차감해 결정되고, [T] 구획 인구는 [I]에서 환자 발견을 통해 유입되는 인구($\omega[I]$)에서 치료 성공, 치료 실패 후 중단, 치료 시 결핵으로 인한 사망, 자연 사망 등으로 [T] 구획으로부터 유출되는 인구($\nu[T] + \eta[T] + \mu_t[T] + \mu_n[T]$)를 차감하여 정해지고, [S] 구획은 전체 인구(N)에서 나머지 구획 인구([L_i] + [L_s] + [I] + [T])를 차감한 수로 결정된다.

3. 모형 적합을 통한 모수 추정

전염률(β)과 환자 발견율(ω)은 최소제곱법(least square method)을 통해 2000-2018년 북한의 연도별 신고 결핵 감염자 수(부록 1)를 결핵 모형(그림 3)에 적합하여 추정했다. 이

때 신고 결핵 감염자 수는 일정 기간(예: 1월 1일부터 12월 31일까지) 집계된 [I]에서 [T]로 이동한 인구로 정의되며

$$\sum_{2000\text{ yr}}^t \omega[I] - \sum_{2000\text{ yr}}^{t-1} \omega[T] \text{의 수식으로 나타낼 수 있다. 예를 들어}$$

2001년 신고 결핵 감염자 수는 2001년 12월 31일까지 누적된 신고 결핵 감염자에서 2000년 12월 31일까지 누적된 신고 결핵 감염자를 차감한 값으로 이해할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 모형 적합을 위해 가상의 누적 신고 결핵 감염자 구획⁹⁾을 만들고 실증자료의 관찰 값과 적합해 모수를 추정했다. 신고 결핵 감염자 수는 10만 명 기준으로 산출된 관찰 값((연도별 신고 결핵 감염자/연도별 전체 인구)×10만 명)을 사용했다. 모형 적합 시 2000년 초기 누적 신고 결핵 감염자 수는 실증자료와 동일하게 설정하고, 2001년부터는 모형을 통해 누적 신고 결핵 감염자수를 추계했다. 결핵 모형 설계 및 모형 적합은 SAS 9.4를 이용하였다.

모형 적합을 통한 모수 추정은 (1) 시나리오 세분화, (2) 모형 적합 기준을 충족하는 후보 시나리오 선택, (3) 모형 적합도를 고려한 최종 시나리오 선정 과정을 통해 이루어졌다. 첫째, 시나리오를 세분화 하는 두 가지 기준은 (i) 초기 잠복 결핵 감염자 비율과 (ii) 시간의 흐름에 따른 환자 발견율 함수로 설정했다. (i) 초기 잠복 결핵 감염자 비율은 전체 인구 가운데

9) 그림 3] [T] 구획을 구성하는 식 가운데 인구 유입($\omega[I]$)만을 고려한 구획으로 이해할 수 있다.

잠복 결핵 감염자가 차지하는 크기로 정의할 수 있으며, 본 연구는 북한의 잠복 결핵 실태에 대한 공식적인 조사가 없었 다는 점을 고려해 가정의 범위를 10-90%(2.5% 단위로 구분) 로 폭 넓게 설정했다. 2018년 하나원에서 결핵피부반응검사 (tuberculin skin test, TST)를 수행한 결과 북한이탈주민 3,378명 가운데 81%가 잠복 결핵 양성 반응을 보인바 있으나 (이민주, 2018) 북한이탈주민이 북한 전체를 대표할 수 있을 것인가에 관한 문제가 제기 될 수 있으며, 2016년 국민건강영 양조사에서 한국의 10대 6.5%, 20대 10.9%, 30대 36.4%, 40대 46.1%, 50대 48.7%, 60대(60-64세) 45.0%에서 잠복 결핵 양성 반응을 보인 바 있으나(오경연 등, 2017, p.22), 한 국 전쟁 전 세대인 70대 이상이 조사 대상에서 제외되었다는 점에서 수치를 그대로 인용하기는 어려울 것으로 판단하였다. 따라서 본 연구는 초기 잠복 결핵 감염자 비율의 높은 불확실 성을 고려해 10%-90%까지 가정의 범위를 폭 넓게 설정해 모 형 적합 기준의 충족 여부를 살펴보았다.

(ii)환자 발견율이 시간이 흐르면서 어떻게 변화했는지 적 용한 가정에 따라 상수함수(식2.1), 선형함수(식2.2), 비선형 함수(식2.3)로 구분하였다. 상수함수일 경우 환자 발견율은 시간의 흐름에 따라 변화하지 않는 일정한 값을 가지며, 선형 함수는 시간의 흐름에 따라 지속적으로 증가 또는 감소하고, 비선형 함수는 시간의 흐름에 따라 지속적으로 증가 또는 감 소 또는 증가 후 감소하는 형태를 가질 수 있다. 이 때 비선형 함수는 생존분석 시 위험함수의 로그-로지스틱 분포 식을 사 용하였다. 생존분석 개념을 적용한 것은 [I] 구획에서 환자 발 견이라는 사건이 발생해 [T] 구획으로 이동한다는 점에서 결 핵 환자 발견율을 일종의 위험함수로 이해할 수 있기 때문이 다¹⁰⁾. 환자 발견율 함수 관련 모수인 알파(α), 감마(γ), 델타 (δ)는 모형 적합을 통해 각각 추정했다.

$$\text{상수함수: 환자발견율}(\omega) = \alpha \quad (2.1)$$

$$\text{선형함수 : 환자발견율}(\omega) = \alpha + \gamma \text{time} \quad (2.2)$$

$$\text{비선형함수: 환자발견율}(\omega) = \alpha + \frac{\gamma\delta(\gamma \text{time})^{\delta-1}}{(1+(\gamma \text{time})^{\delta})} \quad (2.3)$$

둘째, 세분화한 시나리오 가운데 모형 적합 기준 (calibration target)을 충족하는 모수 후보군을 선택했다. 본 연구는 북한결핵실태조사의 내용을 참고해 모형 적합 기준을 2016년 결핵 유병률로 설정했다. 모형 적합을 통해 추정한 전염률, 환자 발견율 값을 적용해 2016년 결핵 유병률을 산출 하고, 이 값이 북한결핵실태조사 결과(641/10만 명)의 95% 신뢰구간(568-715/10만 명) 내에 위치할 때 모형 적합 기준을 충족한 것으로 보았다.

셋째, 모형 적합 기준을 충족하는 모수 후보군 가운데 모형 적합도(goodness of fit)를 고려해 기본 분석에 적용할 최종 시나리오를 선택했다. 모형 적합도를 판단하는 정량적 기준은 평균 제곱근 오차(root mean square error, 이하 RMSE)로 설 정했으며, 정성적으로는 추정 모수의 불확실성을 반영한 1,000회의 몬테카를로 시뮬레이션을 수행해 2016년 유병률 에 대한 평균, 중위값, 사분위 범위(interquartile range, 이하 IQR)를 산출하고 시각적으로 산출 결과를 비교해 최종 시나 리오를 선정했다.

4. 결핵 질병부담 추계 및 불확실성 분석

최종 시나리오를 결핵 모형에 적용해 2018년 환자 발견율과 치료 커버리지를 확인하고 2019-2070년 결핵 질병부담을 추계 했다. 치료 커버리지는 산출 기준을 신규 감염자와 총 감염자로 구분해 각각 산출했다. 이 때 신규 감염자 기준 치료 커버리지는 실제 신고 된 결핵 감염자 수를 모형을 통해 추정한 신규 발생 결핵 감염자 수($\sum_{2000\text{ yr}}^t (\theta[L_f] + \epsilon[L_s]) - \sum_{2000\text{ yr}}^{t-1} (\theta[L_f] + \epsilon[L_s])$)로 나눈 비율이며, 총 감염자 기준 치료 커버리지는 실제 신고 된 결핵 감염자 수를 모형을 통해 추정한 총 감염자 수(기준 감염자($[I_{t-1}]$) 및 신규 발생 감염자($\sum_{2000\text{ yr}}^t (\theta[L_f] + \epsilon[L_s]) - \sum_{2000\text{ yr}}^{t-1} (\theta[L_f] + \epsilon[L_s])$)의 합¹¹⁾)로 나눈 비율로 정의했다.

환자 발견율이 2018년 대비 유지/감소/증가할 경우 예측되 는 2019-2070년 결핵 유병률, 발생률, 사망률을 추계해 환자

10) Wakefield 외(2019, p.456)는 SIR 모형에서 감수성(S)에서 감염(I) 구획으로 이동하는 감염력을 위험함수의 개념으로 설명하였으며, Wang 외(2017, p.3)는 SVIRI 모형에서 치료(R) 구획에 머무르는 기간에 대한 함수를 생존함수의 개념으로 설명하였다

11) 예를 들어 2018년의 신규 발생 감염자는 2018년 1월 1일부터 2018년 12월 31일까지 발생한 결핵 감염자 수(2018년 발생률, 539/10만 명)를 의미하며, 2018년 총 환자는 2017년 12월 31일 시점 결핵 감염자 수(2017년 유병률, 615/10만 명)와 2018년 1월 1일부터 2018년 12월 31일까지 발생한 신규 감염자의 합인 1154/10만 명이다

발견율 변화에 따라 기대할 수 있는 결핵 질병부담 증감 효과를 확인하였다. WHO의 결핵퇴치전략 기한이 2016-2035년 인 점을 고려해 2035년 기준으로 중단기 효과를 확인하고 장기적인 관점에서 2070년까지의 질병부담을 추정했다. 질병부담 추계 시 특정 시점(예: 2001년 12월 31일)에 관측되는 결핵 유병률은 [I] 구획에서 측정된 인구를 전체 인구(N)로 나누어 산출했고, 일정 기간(2001년 1월 1일부터 2001년 12월 31일까지)에 걸쳐 발생하는 결핵 발생률과 사망률은 각각 θ [L_d]+ ϵ [L_s] 과 μ_u [I]+ μ_t [T] 을 식으로 가지는 누적 구획을 만들고 당해 연도까지의 누적 인구에서 전년도 누적 인구를 차감해 산출했다. 환자 발견율 외에도 결핵 치료 관련 모수 값이 변하거나 환자 발견율 및 치료 관련 모수 값이 동시에 변할 경우 예측되는 2035년, 2070년 질병부담을 추가로 확인했다.

$$R_0 = \frac{\beta\phi}{(\omega + \rho + \mu_u + \mu_n)} \times \frac{(k\epsilon + \theta(\epsilon + \mu_n))}{(k + \theta + \mu_n)(\epsilon + \mu_n)} \quad (3.1)$$

$$R_1 = \frac{\beta\phi}{(\omega + \rho + \mu_u + \mu_n)} \times \left[\frac{(k\epsilon + \theta(\epsilon + \mu_n))}{(k + \theta + \mu_n)(\epsilon + \mu_n)} + \frac{\epsilon}{(\epsilon + \mu_n)} + 1 + \frac{\eta}{(\nu + \eta + \mu_t + \mu_n)} \right] \times \frac{1}{4} \quad (3.2)$$

$$R_0 \text{의 환자 발견율}(\omega) \text{에 대한 점 탄력성}(E_{R_0, \omega}) = \frac{\partial R_0}{\partial \omega} \times \frac{\omega}{R_0} \quad (3.3)$$

모수에 대한 불확실성(parameter uncertainty) 분석(이하 민감도 분석)은 기초감염재생산수(basic reproduction number, 이하 R_0)를 기준으로 수행했다. R_0 는 [S] 상태인 사람들로 이루어진 집단에 한 명의 감염자가 발생해 감염기 동안 평균적으로 감염시키는 사람의 수로 정의되며, R_0 가 1보다 작다면 시간의 흐름에 따라 무병 균형(disease free equilibrium)으로 수렴하는 국지적으로 안정된 상태라고 할 수 있으나 만약 R_0 가 1보다 크다면 무병 균형으로 수렴하지 못하고 집단 내에서 질병이 확산할 수 있는 불안정한 상태라고 판단할 수 있다(van den Driessche & Watmough, 2002, p.30). R_0 는 차세대행렬(next generation matrix) 방법을 통해 산출했으며(부록2) 식(3.1)을 통해 R_0 가 (i)[L_d] 구획인 감염자가 [I] 구획으로 이동할 가능성($(k\epsilon + \theta(\epsilon + \mu_n))/((k + \theta + \mu_n)(\epsilon + \mu_n))$)에 (ii)[I] 구획의 감염 기간($1/(\omega + \rho + \mu_u + \mu_n)$)과 (iii)전염 가능한 감염자가 평균적으로 감염시키는 [S] 구획 사람의 수($\beta\phi$)를 곱한 값을 확인할 수 있다¹²⁾. R_0 가 [L_d] 구획 감염자가 재생산하는 감염자 수로 정의된 것은 질병이 새롭게 발생한 상태를 가정하고 있기 때문이다. 그러나 북한에서 결핵이 만연한 상황인 점을 고려할 때 [L_d] 외에도 [L_s], [I], [T] 구획

표 2. 구조적 불확실성 분석 대상 결핵 모형의 재감염, 재활성화 위험 가정

모형 구조	결핵 완치 후 이동 구획	결핵 완치 후 재감염 위험 가정	결핵 완치 후 재활성화 위험 가정
기본분석 (그림 3)	[S]	결핵 감염 경험이 없는 사람과 동일 (부분면역 고려하지 않음)	결핵 재감염 이후에만 있음 (결핵 신규 감염인 사람과 동일)
A	[S']	결핵 감염 경험이 없는 사람보다 낮음 (부분면역 고려함)	결핵 재감염 이후에만 있음 (결핵 신규 감염인 사람과 동일)
B	[L_s]	결핵 감염 경험이 없는 사람보다 낮음 (부분면역 고려함)	결핵 재감염 이전에도 있음 (결핵 신규 감염인 사람과 동일)
C-(a)	[L_s']	결핵 감염 경험이 없는 사람과 동일 (부분면역 고려하지 않음)	결핵 재감염 이전에도 있음 (결핵 신규 감염인 사람보다 높음)
C-(b)	[L_s']	결핵 감염 경험이 없는 사람과 동일 (부분면역 고려하지 않음)	결핵 재감염 이전에도 있음 (결핵 신규 감염인 사람보다 낮음)
C-(c)	[L_s']	결핵 감염 경험이 없는 사람보다 낮음 (부분면역 고려함)	결핵 재감염 이전에도 있음 (결핵 신규 감염인 사람보다 높음)
C-(d)	[L_s']	결핵 감염 경험이 없는 사람보다 낮음 (부분면역 고려함)	결핵 재감염 이전에도 있음 (결핵 신규 감염인 사람보다 낮음)

12) Diekmann 외(2010, p.876)의 설명을 참고할 수 있다.

감염자가 각각 [S] 구획에 투입될 경우 재생산하는 신규 감염자 평균을 살펴보는 것 역시 의미가 있다고 판단해, (식 3.2)를 수립하고 이를 감염재생산수(이하 R_1)로 명명했다. 민감도 분석은 R_0 , R_1 에 대한 각 모수의 점 탄력성(point elasticity)을 산출해(van den Driessche, 2017, p.293) 해당 모수의 값이 1% 증가할 때 R_0 , R_1 이 얼마나 민감하게 변화하는지 확인했다(식 3.3).

결핵 완치 후 재감염, 재활성화 위험 가정에 따라 분석 결과가 얼마나 달라지는지 확인하기 위해 모형구조에 대한 불확실성(model structure uncertainty) 분석을 실시했다. 결핵 완치 후 재감염, 재활성화 위험 가정에 따라 각기 다른 모형구조를 설계하고 2035년, 2070년을 기준으로 결핵 질병부담 추계 결과를 비교했다. 이 때 모형구조에 따른 불확실성을 평가하기 위해 재감염, 재활성화 위험 가정을 제외한 모든 모형구조와 모수 투입 값은 기본분석과 동일하게 설정했다(Kim et al. 2010, p.9). 모형구조별 재감염, 재활성화 위험 가정은 <표 2>에 제시했으며, 도식화된 모형구조는 <부록 3>에서 확인할 수 있다.

IV. 연구결과

<표 3>은 모형 적합 기준을 충족하는 여섯 가지 시나리오

와 각각의 모수 추정치를 보여준다. 비선형, 선형, 상수함수 순으로 정량적인 모형 적합도가 높은 것으로 나타났으며, 선정된 여섯 가지 시나리오에서 추정된 2018년 환자 발견율은 [0.63-0.78/년]의 범위를 가졌다.

몬테카를로 시뮬레이션을 통해 여섯 가지 시나리오의 모형 적합 값(fitted value)과 관찰 값을 시각적으로 비교한 결과는 <부록 4>에서 확인할 수 있다. 후보 시나리오 가운데 RMSE (표 3), 몬테카를로 시뮬레이션 수행 결과(부록4) 등을 종합적으로 고려해 시나리오1을 최종적으로 선정했다. 시나리오1은 결핵 환자 발견율이 시간의 흐름에 따라 비선형적으로 변한다는 가정을 적용했으며, 추정 모수의 불확실성을 고려해 몬테카를로 시뮬레이션을 수행한 결과 2016년 유병률이 평균 656/10만 명, 중위값 655/10만 명, IQR 603-706/10만 명으로 산출돼 북한결핵실태조사의 95% 신뢰구간(568-715/10만 명) 내에 모두 포함되는 것으로 나타났다. 시나리오2는 몬테카를로 시뮬레이션 수행 결과 산출된 2016년 유병률 평균(622/10만 명), 중위값(621/10만 명), IQR(572-669/10만 명)이 모두 북한결핵실태조사의 95% 신뢰구간 내에 있었으나, 시나리오1의 정량적인 모형 적합도가 시나리오2보다 0.22 차이로 양호하고 몬테카를로 시뮬레이션 결과 산출된 시나리오1의 평균과 중위값이 북한결핵실태조사 결과(641/10만 명)에 보다 근접했으므로 시나리오1을 최종적인 시나리오로 선정했다.

표 3. 시나리오별 가정 및 추정모수

시 나 리 오	가정		모수 추정치 (표준오차)				모수 추정치 적용 결과 (몬테카를로 시뮬레이션-IQR)		모형 적합도 (RMSE)
	환자 발견율 함수	2000년 잠복 결핵 비율	전염률	환자 발견율			2016년 결핵 유병률	2018년 환자 발견율	
			β	α	γ	δ	/10만 명	ω	
1	비선형	42.5%	13.70*** (0.16)	0.30*** (<0.01)	0.07*** (<0.01)	7.24*** (0.92)	649 (603-706)	0.64 (0.60-0.68)	31.13
2	비선형	40.0%	14.19*** (0.14)	0.33*** (0.01)	0.07*** (<0.01)	7.43*** (0.99)	615 (572-669)	0.67 (0.63-0.71)	31.35
3	비선형	37.5%	14.78*** (0.13)	0.36*** (0.01)	0.07*** (<0.01)	7.65*** (1.06)	579 (539-633)	0.72 (0.66-0.76)	31.57
4	선형	25.0%	20.59*** (0.45)	0.56*** (0.06)	0.01 (<0.01)	-	620 (574-658)	0.72 (0.68-0.77)	47.34
5	상수	25.0%	21.12*** (0.24)	0.63*** (0.02)	-	-	703 (682-728)	0.63 (0.62-0.65)	48.20
6	상수	22.5%	23.79*** (0.40)	0.78*** (0.03)	-	-	573 (555-595)	0.78 (0.76-0.80)	48.58

그림 5. 최종 선정 시나리오의 신규 및 총 감염자 기준 치료 커버리지 추이

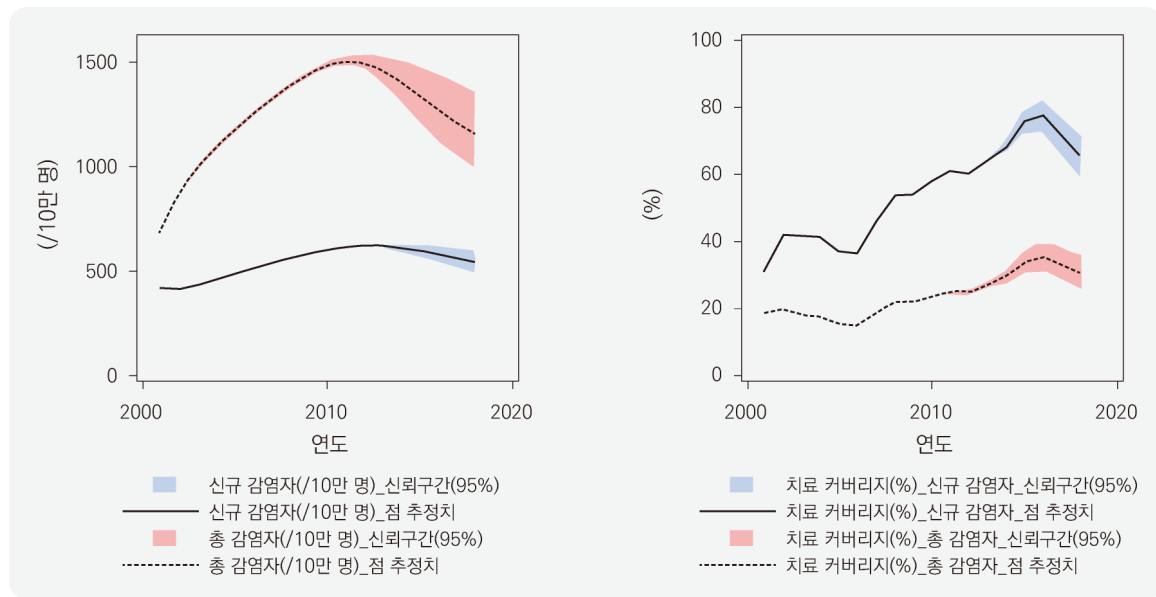
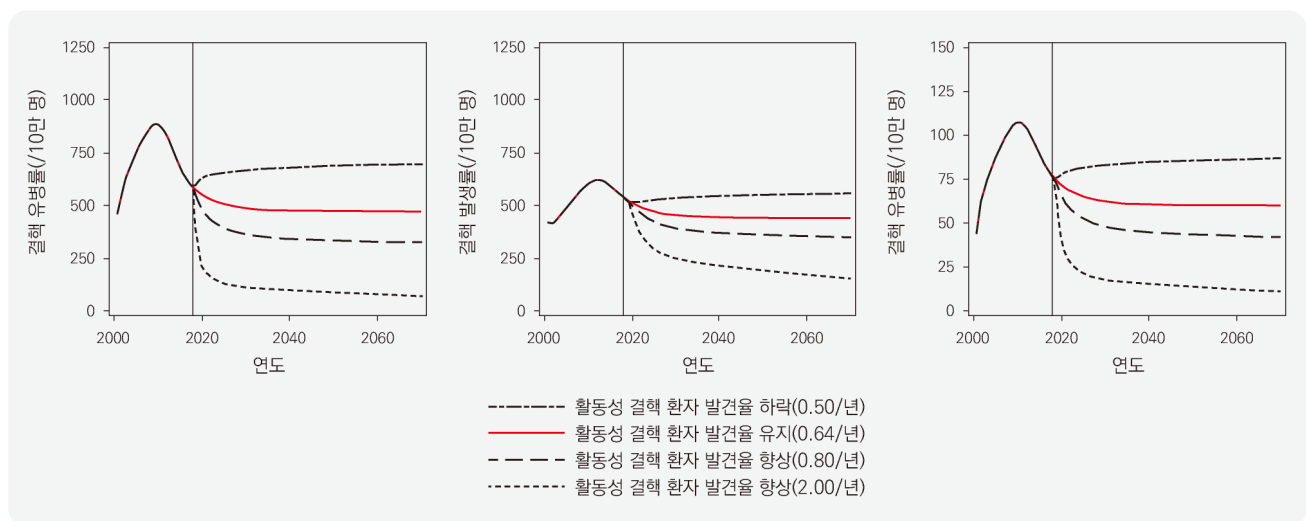


그림 6. 결핵 환자발견율 변화에 따른 질병부담 예측(2019-2070년)



시나리오1을 적용할 경우 북한의 2018년 결핵 환자 발견율은 0.64/년(표 3), 신규 감염자 기준 치료 커버리지는 65%, 총 감염자 기준 치료 커버리지는 30%로 추정되었다(그림 5). 즉, 이것은 2018년 기준 신규 감염자 가운데 35%, 총 감염자 가운데 70%의 결핵 환자가 발견되지 못하고 누락된 상태라고 해석할 수 있다. 2000-2018년 환자 발견율 최소값은 0.30/년(2000-2004년), 최대값은 0.64/년(2017-2018년)으로 추정됨에 따라 R_0 는 [1.79-2.80], R_1 은 [2.17-3.39]의 범위를 가졌으며, 2018년 기준 R_0 와 R_1 은 각각 1.79, 2.17으로 산출되었다. 다른 모수의 투입 값이 동일하다는 가정 하에 R_0 와 R_1 이 역치

(threshold)인 1보다 낮아져 무병 균형 상태로 수렴하기 위해서는 환자 발견율이 각각 1.38/년, 1.74/년 수준으로 향상되어야 하는 것으로 나타났다.

[그림 6]에서 2019-2070년 환자 발견율이 (i)2018년 보다 낮은 0.50/년으로 감소할 경우, (ii)2018년과 동일한 0.64/년 수준을 유지하는 경우, (iii) $R_0, R_1 < 1$ 조건을 만족하지는 못하지만 2018년 보다 향상된 0.80/년으로 증가할 경우, (iv) $R_0, R_1 < 1$ 조건을 만족하는 2.00/년으로 증진될 경우로 세분화해 결핵 질병부담을 예측했다. 2019-2070년 환자 발견율이 (i) 0.50/년으로 감소할 경우 중단기에 증가한 질병부담이 장

그림 7. 결핵 치료 성공/중단 비율 변화에 따른 질병부담 예측(2019-2070년)

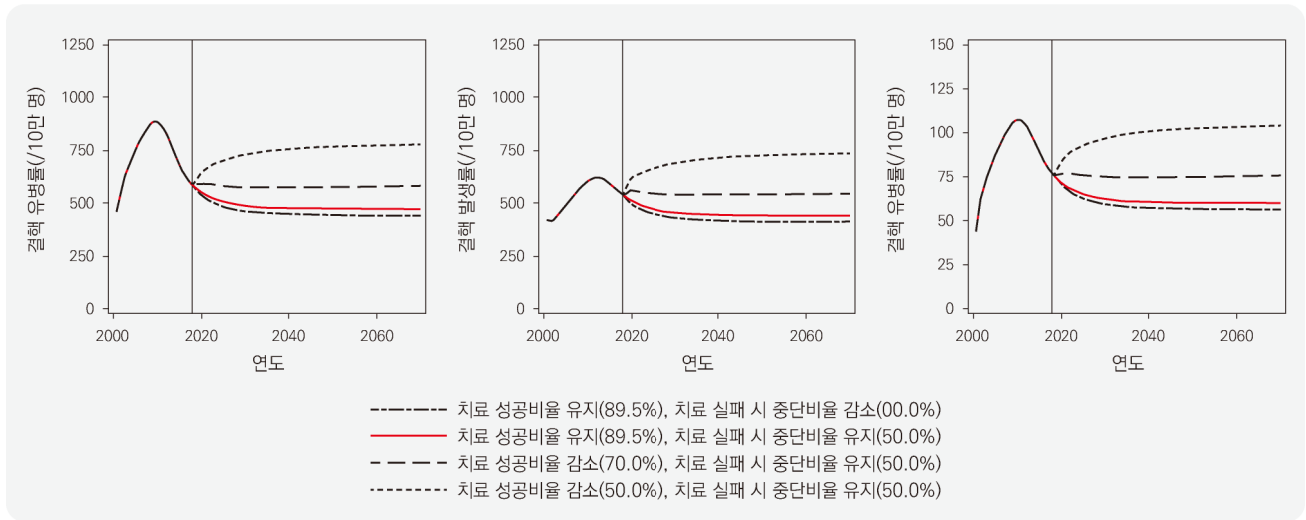
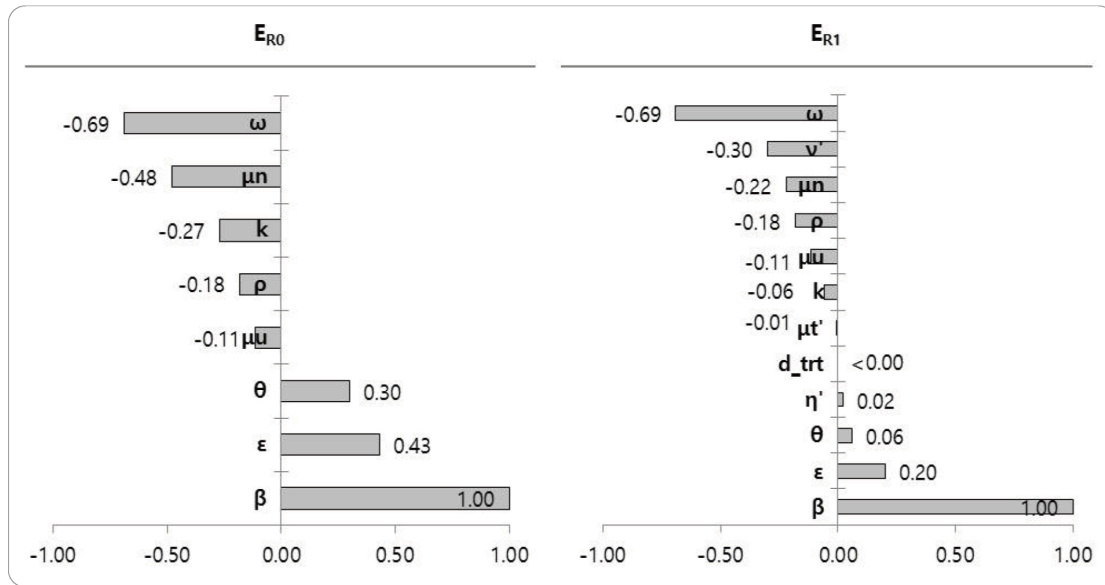


표 4. 환자 발견을 및 결핵 치료 성공비율 변화에 따른 중단기(2035년), 장기(2070년) 질병부담 예측

	2035년 결핵 유병률		2035년 결핵 발생률		2035년 결핵 사망률	
	기본분석 ¹ 기준 (478/10만 명)	기준 대비 증감률	기본분석 ¹ 기준 (433/10만 명)	기준 대비 증감률	기본분석 ¹ 기준 (61/10만 명)	기준 대비 증감률
환자 발견율 0.50/년						
• 결핵 치료 성공 비율 89.5%	672	41%	524	21%	84	38%
• 결핵 치료 성공 비율 70%	789	65%	576	33%	100	64%
• 결핵 치료 성공 비율 50%	1001	109%	663	53%	129	111%
환자 발견율 0.64/년						
• 결핵 치료 성공 비율 70%	567	19%	476	10%	74	21%
• 결핵 치료 성공 비율 50%	734	54%	552	27%	98	61%
환자 발견율 0.80/년						
• 결핵 치료 성공 비율 89.5%	350	-27%	366	-15%	46	-25%
• 결핵 치료 성공 비율 70%	416	-13%	401	-7%	56	-8%
• 결핵 치료 성공 비율 50%	544	14%	465	7%	75	23%
환자 발견율 2.00/년						
• 결핵 치료 성공 비율 89.5%	104	-78%	221	-49%	16	-74%
• 결핵 치료 성공 비율 70%	121	-75%	233	-46%	20	-67%
• 결핵 치료 성공 비율 50%	156	-67%	255	-41%	27	-56%
	2070년 결핵 유병률		2070년 결핵 발생률		2070년 결핵 사망률	
	기본분석 ¹ 기준 (470/10만 명)	기준 대비 증감률	기본분석 ¹ 기준 (425/10만 명)	기준 대비 증감률	기본분석 ¹ 기준 (60/10만 명)	기준 대비 증감률
환자 발견율 0.50/년						
• 결핵 치료 성공 비율 89.5%	694	48%	541	27%	86	43%
• 결핵 치료 성공 비율 70%	827	76%	603	42%	105	75%
• 결핵 치료 성공 비율 50%	1064	126%	701	65%	139	132%
환자 발견율 0.64/년						
• 결핵 치료 성공 비율 70%	573	22%	481	13%	74	23%
• 결핵 치료 성공 비율 50%	766	63%	575	35%	103	72%
환자 발견율 0.80/년						
• 결핵 치료 성공 비율 89.5%	322	-31%	337	-21%	42	-30%
• 결핵 치료 성공 비율 70%	397	-16%	383	-10%	53	-12%
• 결핵 치료 성공 비율 50%	547	16%	467	10%	76	27%
환자 발견율 2.00/년						
• 결핵 치료 성공 비율 89.5%	71	-85%	149	-65%	11	-82%
• 결핵 치료 성공 비율 70%	85	-82%	162	-62%	14	-77%
• 결핵 치료 성공 비율 50%	116	-75%	189	-56%	20	-67%

주: 1. 기본분석 시나리오는 환자 발견율 0.64/년, 결핵 치료 성공비율 89.5%인 경우를 의미함

그림 8. 기초감염재생산수(좌), 감염재생산수(우)에 대한 모수의 민감도 분석(점 탄력성)



기적으로 지속되는 모습을 보였으며, (ii) 0.64/년으로 유지되거나 (iii) 0.80/년 수준으로 제한적으로 증가할 경우 중단기적으로 감소한 질병부담이 장기적으로는 정체되는 모습을 보였다. 반면 환자 발견율이 $R_0, R_1 < 1$ 조건을 충족하는 (iv) 2.00/년 수준으로 증진될 경우 중단기에 급격하게 질병부담이 감소한 후 장기적으로 완전한 감소추세를 이어가는 것으로 나타났다.

[그림 7]은 2019-2070년 환자 발견율을 2018년과 동일한 0.64/년으로 유지하면서 결핵 치료 관련 모수 값이 변할 때 기대할 수 있는 질병부담 증감 효과를 추정한 것이다. 분석 결과 2019-2070년 환자 발견율이 2018년 수준을 유지하더라도 결핵 치료 성공비율이 기존 89.5%에서 50%로 감소할 경우 질병부담은 중단기 급증 후 장기적으로 완만하게 증가하는 추세를 보였으며, 결핵 치료 성공비율이 70%로 감소할 경우 중단기, 장기 모두 질병부담이 2018년 수준으로 정체될 것으로 예측되었다. 결핵 치료 성공비율을 89.5%로 유지한 상태에서 결핵 치료 실패 시 중단 비율이 기존 50%에서 0%로 감소될 경우, 질병부담 크기 자체는 다소 감소했으나 중단기, 장기 추이는 치료 중단 비율이 50%인 경우와 유사하게 나타났다.

<표 4>는 환자 발견율과 결핵 치료 성공비율 변화에 따른 중단기(2035년) 및 장기(2070년) 결핵 유병률, 발생률, 사망률 추정치를 보여준다. 환자 발견율과 결핵 치료 성공비율이 높아질수록 질병부담이 감소했으며, 환자 발견율을 2.00/년으

로 향상하면서 결핵 치료 성공 비율을 89.5%로 유지할 경우 2035년과 2070년 유병률이 각각 기본분석 시나리오(환자 발견율 0.64/년, 치료 성공비율 89.5%) 대비 78%(104/10만 명), 85%(71/10만 명) 감소할 것으로 추정되었다. 만약 환자 발견율이 0.80/년으로 증가 하더라도 결핵 치료 성공비율이 50%로 낮아진다면 2035년과 2070년 유병률은 기본분석 시나리오 대비 각각 14%(544/10만 명), 16%(547/10만 명) 증가할 것으로 예측되었다.

2018년 R_0 , R_1 을 기준으로 모수의 민감도 분석을 수행한 결과(그림 8), 본 연구에서 모형 적합을 통해 추정된 환자 발견율(ω)과 전염률(β)이 다른 모수에 비해 질병 재생산에 민감하게 영향을 주는 모수인 것으로 나타났다. 환자 발견율(ω)이 1% 증가(감소)할 경우 R_0 와 R_1 은 0.69% 감소(증가)하고, 전염률(β)이 1% 증가(감소)할 경우에는 R_0 와 R_1 가 각각 1.00% 증가(감소)했다. 결핵 치료 성공비율(ν')이 1% 감소(증가)할 경우 R_1 은 30% 증가(감소)하는 것으로 나타나 결핵 퇴치를 위해서는 기존 90% 내외의 높은 치료 성공비율을 계속 유지할 필요가 있음을 보여주었다.

<표 5>는 구조적 불확실성 분석 결과를 보여준다. 본 연구의 기본분석 모형구조는(그림 3) 완치 후 재감염 부분면역이 없으면서 재활성화 위험이 재감염 전까지 없다는 가정이 적용되었다. 완치 후 재감염, 재활성화 가정에 따라 결핵 모형을 각각 설계하고(부록 3) 모형구조별 2035년과 2070년 질병부

표 5. 완치 후 재감염, 재활성화 가정에 따른 모형구조의 불확실성 분석

	2035년 결핵 유병률		2035년 결핵 발생률		2035년 결핵 사망률		2070년 결핵 유병률		2070년 결핵 발생률		2070년 결핵 사망률	
	기본분석 ¹ 기준 (478/10만 명)	기준 대비 증감률	기본분석 ¹ 기준 (433/10만 명)	기준 대비 증감률	기본분석 ¹ 기준 (61/10만 명)	기준 대비 증감률	기본분석 ¹ 기준 (470/10만 명)	기준 대비 증감률	기본분석 ¹ 기준 (425/10만 명)	기준 대비 증감률	기본분석 ¹ 기준 (60/10만 명)	기준 대비 증감률
모형구조 A	453	-5%	420	-3%	58	-5%	427	-9%	395	-7%	54	-10%
모형구조 B	507	6%	472	9%	65	7%	511	9%	477	12%	65	8%
모형구조 C-(a) ²	530	11%	495	14%	68	11%	545	16%	509	20%	70	17%
모형구조 C-(b) ³	521	9%	486	12%	66	8%	532	13%	497	17%	68	13%
모형구조 C-(c) ²	512	7%	477	10%	65	7%	519	10%	484	14%	66	10%
모형구조 C-(d) ³	501	5%	467	8%	64	5%	503	7%	469	10%	64	7%

주: 1. 기본분석 모형구조는 완치 후 재감염 부분면역이 없으면서, 재활성화 위험이 재감염 전까지 없다는 가정이 적용됨

2. 기본분석 재활성화 위험(ϵ , 0.004/년) 보다 10% 높은 0.0044/년이 완치 후 재활성화 위험(ϵ') 투입 값으로 설정됨

3. 기본분석 재활성화 위험(ϵ , 0.004/년) 보다 10% 낮은 0.0036/년이 완치 후 재활성화 위험(ϵ') 투입 값으로 설정됨

담 예측치를 비교한 결과, 질병부담이 가장 낮게 산출된 것은 모형구조 A였다. 모형구조 A는 완치 후 재감염 부분면역이 있으면서 재활성화 위험이 재감염 전까지 없다는 가정이 적용된 모형이다. 즉, 모형구조 A는 재감염 부분면역 가정을 제외하면 기본분석과 동일한 조건이라고 할 수 있다. 모형구조 A는 2035년, 2070년 결핵질병부담이 기본분석보다 각각 [3-5%], [7-10%] 가량 낮게 산출되었다. 질병부담이 가장 높게 산출된 것은 모형구조 C-(a)였다. 모형구조 C-(a)는 재감염 부분면역이 없으면서 재활성화 위험이 재감염 전에도 존속한다고 가정한 모형이다. 즉, 모형구조 C-(a)는 재감염 가정은 기본분석과 동일하나 완치 후에도 재활성화 위험이 존재하며 그 위험이 신규 감염자보다 10% 더 높다는 가정은 기본분석과 다르다고 할 수 있다. 모형구조 C-(a)는 2035년과 2070년 질병부담이 기본분석 모형구조 대비 각각 [11-14%], [16-20%] 가량 높게 산출되었다. 모든 모형구조에서 기본분석 결과와의 격차는 시간의 흐름에 따라 점차 커지는 것으로 나타났다.

V. 고찰 및 결론

최종 시나리오를 결핵 모형에 적용해 분석한 결과, 2018년

북한의 신규 감염자 기준 30%, 총 감염자 기준 70%의 결핵 환자가 발견되지 못하고 누락된 상태인 것으로 나타났다. 북한의 결핵 환자 발견율(ω)은 최대 0.64/년(2017-2018년), 최소 0.30/년(2000-2004년)의 범위를 가지는 것으로 추정되었다. 즉, 본 연구에서 추정한 북한의 2018년 결핵 환자 발견율(ω)은 아시아-태평양 결핵 고위험 국가 대상 결핵 모형을 제시한 Trauer 외(2014)가 환자 발견율 투입 값으로 제안한 0.72/년보다는 낮으나, Kim 외(2018)가 추정한 필리핀 환자 발견율 0.34/년¹³⁾보다는 높은 수준인 것으로 나타났다. 이 때 추정된 환자 발견율(ω) 값은 [그림 2] 어니언 모형의 누락진단 및 누락보고 개념을 적용해 해석할 필요가 있다. 환자 발견율(ω)은 '총 결핵 감염자 가운데 발견된 환자의 상대적 크기(비율)'와 '1/환자 발견까지 소요되는 기간(변화율)'을 결합해 산출하며, 수식으로는 ((1-누락진단 및 누락보고 비율)×(1/진단 및 보고 소요기간))과 같이 표현할 수 있다. '결핵 무증상 감염자는 의료기관에 방문하지 않아 누락되었다. 결핵 유증상 감염자 가운데 의료기관을 방문한 결핵 환자는 모두 신고 되었다'는 가정 아래 북한결핵실태조사에서 무증상 감염자 비율이 43%, 유증상 감염자 가운데 43%가 의료기관을 방문하지 않았다는 조사 결과를 고려한다면(MoPH DPRK, 2017, p.64) 2018년 환자 발견 소요기간을 0.51년(= (1- (43% + 57% × 43%)) × (1/0.64년)), 즉 6.09개월로 산출할 수 있다. 만약 누

13) Kim 외(2018)는 결핵 모형 구획을 '감수성(S)', '고위험 잠복 결핵(E)', '활동성 결핵(I)', '저위험 잠복 결핵(L)'으로 구성했다. Kim 외(2018)는 모형 적합을 통해 [I]에서 [L]로 이동하는 '환자 발견 및 치료율'을 0.29/년으로 추정했다. 따라서 만약 본 연구와 동일하게 치료기간을 6개월(=0.5년)로 가정한다면, 본 연구에서 정의한 환자 발견율은 0.34/년(=1/(1/0.29-0.5))으로 산출할 수 있다. 참고로 Kim et al.(2018)은 결핵 치료 성공비율을 80%로 가정했다

락진단 및 누락보고 비율을 더 낮게 가정한다면 환자 발견 소요 기간은 6.09개월보다 더 크게 산출될 것이다.

기본분석 시나리오(환자 발견율 0.64/년, 결핵 치료 성공비율 89.5%)를 적용해 분석한 결과 2018년 유병률은 589/10만 명으로 추정되었으며, 향후 2019-2070년 환자 발견율이 2018년 수준으로 지속될 경우 2035년과 2070년 결핵 유병률은 각각 478/10만 명, 470/10만 명이 될 것으로 예측되었다. 만일 2019-2070년 환자 발견율이 0.50/년으로 감소할 경우 2070년 결핵 유병률은 기본분석(470/10만 명) 대비 48% 증가하고(694/10만 명), 환자 발견율이 0.80/년으로 증가할 경우에는 31% 감소하며(322/10만 명), 환자 발견율이 2.00/년으로 개선될 경우에는 85% 감소할(71/10만 명) 것으로 추계되었다. 그러나 만약 환자 발견율이 2019-2070년 0.80/년으로 향상되더라도 기존 89.5%를 기록하던 치료 성공비율이 50%로 감소할 경우 2070년 유병률은 기본분석(470/10만 명) 대비 16% 증가하는(547/10만 명) 것으로 나타나 향후 북한의 결핵 질병부담을 큰 폭으로 낮추기 위해서는 ‘환자 발견율 증진 및 높은 환자 치료 성공비율 유지’라는 목표가 동시에 충족되어야 함을 보여주었다.

북한의 2000-2018년 결핵 R_0 는 최대 2.80(2000-2004년), 최소 1.79(2017-2018년)의 범위를 가지는 것으로 추정돼, 최대값은 1990-2014년 필리핀의 3.89(Kim et al. 2018)보다 낮고 최소값은 2005-2016년 중국의 1.79(Zhao et al., 2017)와 같은 것으로 나타났다. R_0 가 1보다 크다는 것은 기존 상태가 지속될 경우 결핵 퇴치가 자연적으로 이루어지기 어렵다는 것을 의미하며, 이것은 향후 북한의 결핵 문제를 해결하기 위해 추가적인 개입전략이 필요함을 시사한다. 환자 발견율에 대한 R_0 와 R_t 의 점 탄력성은 -0.69로 산출돼 다른 투입 변수에 비해 높은 탄력성을 보였으며, R_0 와 R_t 을 무병 균형 수렴의 역치인 1보다 낮게 만들기 위해서는 환자 발견율을 각각 1.38/년, 1.74/년 수준으로 높여야 하는 것으로 나타났다.

본 연구는 기본분석 결핵 모형구조와 추정 변수의 외적 타당성(external validity)을 확인하기 위해 기존 문헌 연구결과와 비교하는 작업을 수행했다. 본 연구의 결핵 모형을 적용한 결과 2016-2018년 결핵 발생률은 각각 575/10만 명, 556/10만 명, 539/10만 명, 결핵 사망률은 각각 86/10만 명, 81/10만

명, 77/10만 명으로 추정돼, 2016년 결핵 사망률을 제외하면 모두 WHO 국제결핵보고서 추정치의 95% 신뢰구간¹⁴⁾ 내에 위치했다. 본 연구에서는 2016-2018년 신규 감염자 기준 치료 커버리지를 각각 77%, 71%, 65%로 산출해 WHO(2017, 2018b, 2019a)의 추정치 87%, 77%, 69%와 추세적 일관성을 확인했다. 만약 북한결핵실태조사(MoPH DPRK, 2017, p.71) 결과에 ‘결핵 무증상 감염자는 의료기관에 방문하지 않아 누락되었다. 결핵 유증상 감염자 가운데 의료기관을 방문한 결핵 환자는 모두 신고 되었다’라는 가정을 적용할 경우, 총 감염자 대비 치료 커버리지는 32%로 산출돼 본 연구의 2016-2018년 추정치 35%, 33%, 30%와 유사한 값을 가지는 것으로 나타났다(II. 문헌고찰-3. 북한의 결핵 질병부담 및 누락 환자 추계 참고).

본 연구는 첫째, 수학적 모형과 모형 적합을 통해 북한의 결핵 환자 발견율을 추정한 첫 번째 연구인 점, 둘째, 추정 변수의 불확실성을 반영한 1,000회의 몬테카를로 시뮬레이션을 실시해 시나리오별 연구결과와 신뢰성(reliability)을 확인한 점, 셋째, 환자 발견율을 시간의 흐름에 따른 함수로 세분화하여 다양한 시나리오를 고려하고 이 가운데 가장 모형 적합도가 높은 시나리오를 최종 모형으로 선정한 점, 넷째, 감염 재생산수를 산출하고 무병 균형으로 수렴하기 위한 환자 발견율 목표치를 제시한 점, 다섯째, 결핵 모형을 활용해 미래 질병부담을 예측하여 환자 발견율 증진 및 높은 치료 성공률 유지의 중요성을 확인한 점에서 의의를 가질 수 있다.

반면 본 연구는 다음과 같은 한계를 가지고 있다. 첫째, 북한 보건성이 발표한 신고 결핵 감염자 수를 실증자료로 활용해 모형 적합을 수행했으므로, 실증자료 자체에 오류가 있을 경우 연구결과를 타당하다고 받아들이기 어렵다. 북한 보건성은 매해 WHO를 통해 신고 결핵 감염자의 수와 그 치료 결과를 발표하고 있으며(WHO, 2020) 본 연구는 ‘신고 된 결핵 감염자는 [I]에서 [T]로 이동해 적절한 치료를 받지만, 만약 결핵으로 확진 되더라도 신고 감염자로 등록되지 않는다면 치료받지 못하고 [I] 구획에 머무를 것이다’라는 가정에 기반하고 있다. 본 연구의 분석 결과를 북한 보건성의 결핵실태조사 및 WHO의 국제결핵보고서 내용과 비교했을 때 높은 외적 타당성을 보인 것으로 판단되나, 만약 신고 결핵 감염자가 적

14) WHO의 결핵 발생률 추정치(95% 신뢰구간): 2016-2018년 동일하게 513(446-586)/10만 명, WHO의 결핵 사망률 추정치(95% 신뢰구간): 2016년 43(27-63)/10만 명, 2017년 63(43-86)/10만 명, 2018년 80(56-107)/10만 명

절한 결핵 치료를 받지 못했거나 치료 결과 보고에 오류가 클 경우 연구의 타당성이 낮아질 수 있다는 한계점을 감안해 본 연구결과를 해석할 필요가 있다.

둘째, 본 연구는 다제내성 결핵(multidrug-resistant tuberculosis)을 모형에 반영하지 않았다. 2008년부터 유진벨 재단이 6개월 주기로 방북해 신고 결핵 감염자 중에서도 결핵 치료에 실패해 요양소에 격리된 환자를 대상으로 다제내성 결핵 진단 및 치료를 수행하고 있으나(Seung et al., 2016, p.2), 공식적으로 북한의 다제내성 결핵 질병부담이 어느 정도 수준인지에 대한 실태조사는 현재까지 이루어진 바 없다. 다제내성 결핵 유병률 등 연구결과의 타당성을 확인할 수 있는 신뢰성 높은 모형 적합 기준이 부재하다는 이유로 본 연구에서는 일반 약제 감수성 결핵(drug-susceptible tuberculosis)만을 모형에 반영하였다. 그러나 모델링 연구에서 기존 모형은 언제든지 새롭게 추가된 정보를 반영해 재구성된 신규 모형으로 대체될 수 있으며, 이는 과학적 연구에서 더 나은 설명 도구가 개발되는 자연스러운 과정이라고 할 수 있다(Knight et al., 2016, p.27). 만약 향후 북한에서 2015-2016년 결핵실태조사와 유사한 다제내성 결핵 관련 실태조사가 수행된다면, 해당 조사 결과를 반영한 다제내성 결핵 모형 개발을 기대할 수 있을 것이다.

셋째, 본 연구의 미래 질병부담 예측은 다른 모든 조건이 동일한 상태에서 환자 발견율, 치료 성공비율 모수 투입 값이 변화될 경우를 가정해 산출한 가상적(counter-factual) 추계임을 유의해야 한다. 결핵은 사회적 질병의 대표적인 사례로 알려져 있으며 빈곤, 사회경제적 수준과 같은 상위 결정요인(upstream determinant)이 영양부족, 흡연, 밀집된 거주환경, 고체연료 사용으로 인한 실내공기 오염 등 근접 위험요인(proximate risk factor)에 영향을 미치면서 발병 및 전이 가능성을 높일 수 있다(Lönnroth et al., 2009, p.1, 5). 따라서 결

핵 발생과 연관된 다양한 사회경제적, 인구학적 요인이 변화될 경우 미래 결핵 질병부담 예측이 달라질 수 있다는 한계를 인지하고 본 연구의 결과를 해석할 필요가 있다.

결론적으로, 높은 치료 성공비율을 유지하는 것만으로는 북한의 결핵 문제를 해결하기 어려울 것으로 추정되며 향후 누락된 결핵 환자를 발견하는 일에 관심을 기울여야 할 것으로 보인다. 북한의 결핵 환자 발견은 (i)리·동 진료소의 호담당의사가 왕진을 통해 기침, 객혈 등 증상이 발현한 결핵 의심 환자를 발견하는 경우와 (ii)결핵 의심 환자가 스스로 리·동 진료소를 방문하는 경우 두 가지로 나눌 수 있다(신희영 등, 2017, p.100). 그러나 북한결핵실태조사에서 결핵 확진자의 43%가 무증상 감염자였던 점을 고려한다면(MoPH DPRK, 2017, p.64), 호담당의사제를 강화하거나 결핵 교육을 실시하는 기존의 접근방법으로는 무증상 감염자를 발견하기 어려우며 환자 발견율을 일정 수준 이상으로 높이는 데 한계를 가질 수밖에 없을 것이다. 따라서 향후 북한의 결핵 질병부담을 큰 폭으로 낮추기 위해서는 결핵 증상 유무에 관계없이 전체 주민을 대상으로 진단 검사를 수행하거나 신속 분자 진단기기를 보급하는 등 '진단 대상 확대 및 진단 기간 단축'을 목표로 환자 발견율을 증진하는 다양한 방안들이 개발되어야 할 것이다.

박세희는 서울대학교 보건대학원에서 석, 박사학위를 받았다. 주요 관심분야는 통일 보건의료, 이민자 건강, 보건의료 형평성, 보건사업 경제성 평가 등이며, 현재 북한 결핵 관련 경제성 평가를 연구하고 있다.
(E-mail: sherry.park@snu.ac.kr)

이태진은 서울대학교에서 보건학 석사학위를, University of Manchester에서 보건관리학 석, 박사 학위를 받았으며, 현재 서울대학교 보건대학원에서 교수로 재직 중이다. 주요 관심분야는 보건의료 형평성, 보건의료제도, 의약품 및 의료기술의 경제성평가 등이며, 현재 과부담 의료비, 재원조달 형평성 등을 연구하고 있다.
(E-mail: tjlee@snu.ac.kr)

참고문헌

- 신희영, 이해원, 안경수, 안형순, 임아영, 전지은, 최소영. (2017). *통일 의료: 남북한 보건 의료 협력과 통합*. 서울: 서울대학교 출판문화원.
- 오경연 등. (2017). 국민건강영양조사 제7기 1차년도(2016) 결핵감염률조사 지원 및 질 관리. 오송: 질병관리본부.
- 이민주. (2018. 08. 24). 북한이탈주민 81%가 결핵...40대 이상에선 90%. *청년 의사*. <http://www.docdocdoc.co.kr/news/articleView.html?idxno=1059602>에서 2020. 1. 9. 인출.
- 전우택. (2018). 한반도 건강공동체 형성을 위한 보건 의료 준비. 전우택(편). *한반도 건강공동체 준비* (pp.3-26)에서. 서울: 박영사.
- 질병관리본부. (2010). 감염병과 수학모형. *주간건강과 질병*, 3(38), pp.642-645.
- 질병관리본부. (2016). *역학 및 감염병 관리*. 원주: 지방행정연수원.
- 질병관리본부. (2018). *국가결핵관리지침*. 청주: 질병관리본부.
- 질병관리본부. (2019.12.30). *결핵*. <http://health.cdc.go.kr/health/HealthInfoArea/HealthInfo/View.do?idx=2080>에서 2020. 7. 23. 인출.
- Blower, S. M., McLean, A. R., Porco, T. C., Small, P. M., Hopewell, P. C., Sanchez, M. A., & Moss, A. R. (1995). The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. *Nature Medicine*, 1(8), pp.815-821.
- Centis, R., D'Ambrosio, L., Zumla, A., & Migliori, G. B. (2017). Shifting from tuberculosis control to elimination: Where are we? What are the variables and limitations? Is it achievable? *International Journal of Infectious Disease*, 56, pp.30-33.
- Colditz, G. A., Brewer, T. F., Berkey, C. S., Wilson, M. E., Burdick, E., Fineberg, H. V., & Mosteller, F. (1994). Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *The Journal of the American Medical Association*, 271(9), pp.698-702.
- Diekmann, O., Heesterbeek, J. A., & Roberts, M. G. (2010). The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *Journal of the Royal Society, Interface*, 7(47), pp.873-885.
- Diel, R., Loddenkemper, R., Niemann, S., Meywald-Walter, K., & Nienhaus, A. (2011). Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon- γ release assay for developing active tuberculosis: an update. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(1), pp.88-95.
- Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria (Global Fund). (2015). *Grants performance report. Korea (Democratic People's Republic)*. http://docs.theglobalfund.org/program-documents/GF_PD_003_8e24528d-d8db-4fa1-8650-f69025a3e68f.pdf에서 2020. 1. 9. 인출.
- Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria (Global Fund). (2017). *Grant performance report, Korea (Democratic People's Republic)*. Retrieved from http://docs.theglobalfund.org/program-documents/GF_PD_003_6546e049-3d20-40e4-a86f-851edcae5495.pdf에서 2020. 1. 9. 인출.
- Kim, J., Keshavjee, S., & Atun, R. (2019). Health systems performance in managing tuberculosis: analysis of tuberculosis care cascades among high-burden and non-high-burden countries. *Journal of Global Health*, 9(1), pp.1-10.
- Kim, S., de Los Reyes, A. A., & Jung, E. (2018). Mathematical model and intervention strategies for mitigating tuberculosis in the Philippines. *Journal of Theoretical Biology*, 443, pp.100-112.
- Kim, S. Y., Goldie, S. J., & Salomon, J. A. (2010). Exploring model uncertainty in economic evaluation of health interventions: the example of rotavirus vaccination in Vietnam. *Medical Decision Making*, 30(5), pp.1-28.
- Knight, G. M., Dharan, N. J., Fox, G. J., Stennis, N., Zwerling, A., Khurana, R., & Dowdy, D. W. (2016). Bridging the gap between evidence and policy for infectious diseases: How models can aid public health decision-making. *International journal of infectious diseases*, 42, pp.17-23.
- Lönnroth, K., Jaramillo, E., Williams, B. G., Dye, C., & Raviglione, M. (2009). Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Social Science & Medicine*, 68(12), pp.1-7.
- Menzies, N.A., Wolf, E., Connors, D., Bellerose, M., Sbarra, A. N., Cohen, T., Hill, A. N. et al. (2018). Progression from latent infection to active disease in dynamic tuberculosis transmission models: a systematic review of the validity of modelling assumptions. *Lancet Infectious Diseases*, 18(8), pp.228-238.
- Ministry of Public Health DPR Korea. (2017). *Report of DPRK National TB Prevalence Survey*. Pyongyang: WHO

South-East Asia Regional Office

- Seung, K. J., Franke, M., & Linton, S. W. (2016). Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment in North Korea: Is Scale-Up Possible? *PLoS Medicine*, 13(8), pp.1-8.
- Subbaraman, R., Nathavitharana, R. R., Mayer, K. H., Satyanarayana, S., Chadha, V. K., Arinaminpathy, N., & Pai, M. (2019) Constructing care cascades for active tuberculosis: A strategy for program monitoring and identifying gaps in quality of care. *PLoS Medicine*, 16(2), pp.1-18.
- Tiemersma, E. W., van der Werf, M. J., Borgdorff, M. W., Williams, B. G., & Nagelkerke, N. J. (2011). Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. *PLoS One*, 6(4), pp.1-13.
- Trauer, J. M., Denholm, J. T., & McBryde, E. S. (2014). Construction of a mathematical model for tuberculosis transmission in highly endemic regions of the Asia-Pacific. *Journal of Theoretical Biology Volume*, 358(7), pp.74-84.
- van den Driessche, P. & Watmough, J. (2002). Reproduction numbers and sub-Threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, 180, pp.29-48.
- Van Kerkhove, M. D., & Ferguson, N. M. (2012). Epidemic and intervention modelling—a scientific rationale for policy decisions? Lessons from the 2009 influenza pandemic. *Bulletin of the World Health Organization*, 90(4) pp.306-310.
- Vesga, J. F., Hallett, T. B., Reid, M., Sachdeva, K. S., Rao, R., Khaparde, S., Dave, P., Rade, K. et al. (2019). Assessing tuberculosis control priorities in high-burden settings: a modelling approach. *The Lancet. Global health*, 7(5), pp.585-595.
- Vynnycky, E. & White, R. (2010). *An introduction to infectious disease modelling*. New York: Oxford University Press.
- Wakefield, J., Dong, T. Q., & Minin, V. N. (2019). Spatio-temporal analysis of surveillance data, In Held L, Hens N, O'Neill PD, and Wallinga J.(eds.), *Handbook of Infectious Disease Data Analysis* (pp.455-482). New York: CRC Press.
- Wang, J., Yu, X., Tessmer, H. L., Kuniya, T., & Omori, R. (2017). Modelling infectious diseases with relapse: a case study of HSV-2. *Theoretical biology & medical modelling*, 14(1), pp.1-20.
- Wells W. A. (2017). Onions and prevalence surveys: how to analyze and quantify tuberculosis case-finding gaps. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 21(11), pp.1101-1113.
- World Bank. (2020. 1. 9). *World Bank Open Data*. <https://data.worldbank.org>에서 2020. 1. 9. 인출.
- World Health Organization. (2011). *Early detection of tuberculosis: an overview of approaches, guidelines and tools*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2013). *Global tuberculosis report 2013*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2015a). *2015 Global Reference List of 100 Core Health Indicators*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2015b). *Implementing the end TB strategy: the essentials*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2015c). *National Tuberculosis Control Programme: Democratic People's Republic of Korea - Report of the Joint Monitoring Mission 9-19 May 2014*. New Delh: World Health Organization Regional Office for South-East Asia.
- World Health Organization. (2017). *Global tuberculosis report 2017*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2018a). *2018 Global Reference List of 100 Core Health Indicators(plus health-related SDGs)*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2018b). *Global tuberculosis report 2018*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2019a). *Global tuberculosis report 2019*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2019b). *Methods to estimate the global burden of TB disease and eligibility for treatment of latent TB infection*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2020. Jan. 9). *Tuberculosis - Data provided by countries and territories*. <https://www.who.int/tb/country/data/download/en/>에서 2020. 1. 9. 인출.
- Yuen, C. M., Amanullah, F., Dharmadhikari, A., Nardell, E. A., Seddon, J. A., Vasilyeva, I., Zhao, Y. et al. (2015). Turning off the tap: stopping tuberculosis transmission through

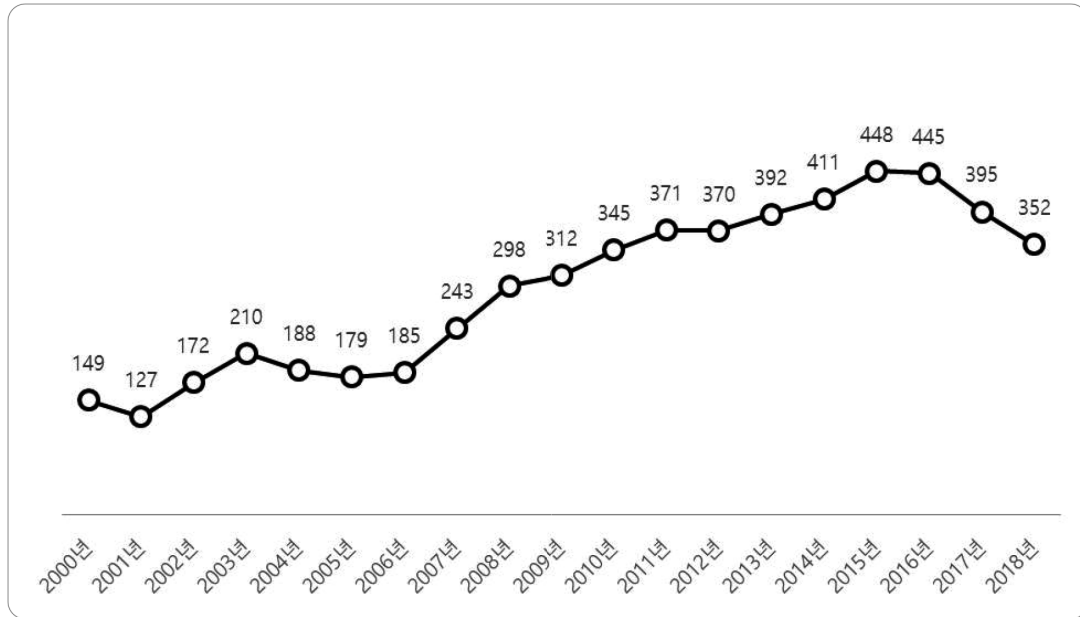
active case-finding and prompt effective treatment. *Lancet*, 386, pp.2334-2343.

Zhao, Y., Li, M., & Yuan, S. (2017). Analysis of Transmission and Control of Tuberculosis in Mainland China, 2005-2016,

Based on the Age-Structure Mathematical Model. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(10), pp.1-14.

부록 1. 북한의 연도별 신고 결핵 감염자 추이

(단위: /10만 명)



주: “WHO TB burden estimates” 이름의 csv 파일에서 “c_newinc_100k” 변수를 통해 해당 수치를 확인할 수 있음
출처: WHO(2020)

부록 2. 차세대행렬 방법을 활용한 기초감염재생산수 산출

1. 무병균형(disease free equilibrium, DFE)을 $(S^*, I_f^*, I_s^*, I^*, T^*) = (N, 0, 0, 0, 0)$ 으로 정의함
2. X를 감염구획 (I_f, I_s, I, T), f를 신규 감염, v를 감염 구획 간 이동으로 정의하고 행렬 F, V를 산출함

$$F = \left(\frac{\partial f}{\partial X} \right) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \beta\phi & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, V = \left(\frac{\partial v}{\partial X} \right) = \begin{bmatrix} -① & 0 & 0 & 0 \\ k & -② & \rho & 0 \\ \theta & \epsilon & -③ & 0 \\ 0 & 0 & \omega & -④ \end{bmatrix}$$

where ① = $(k + \theta + \mu_n)$, ② = $(\epsilon + \mu_n)$, ③ = $(\omega + \rho + \mu_u + \mu_n)$, ④ = $(\nu + \eta + \mu_t + \mu_n)$

3. 차세대행렬(next generation)을 $-FV^{-1}$ 으로 정의함

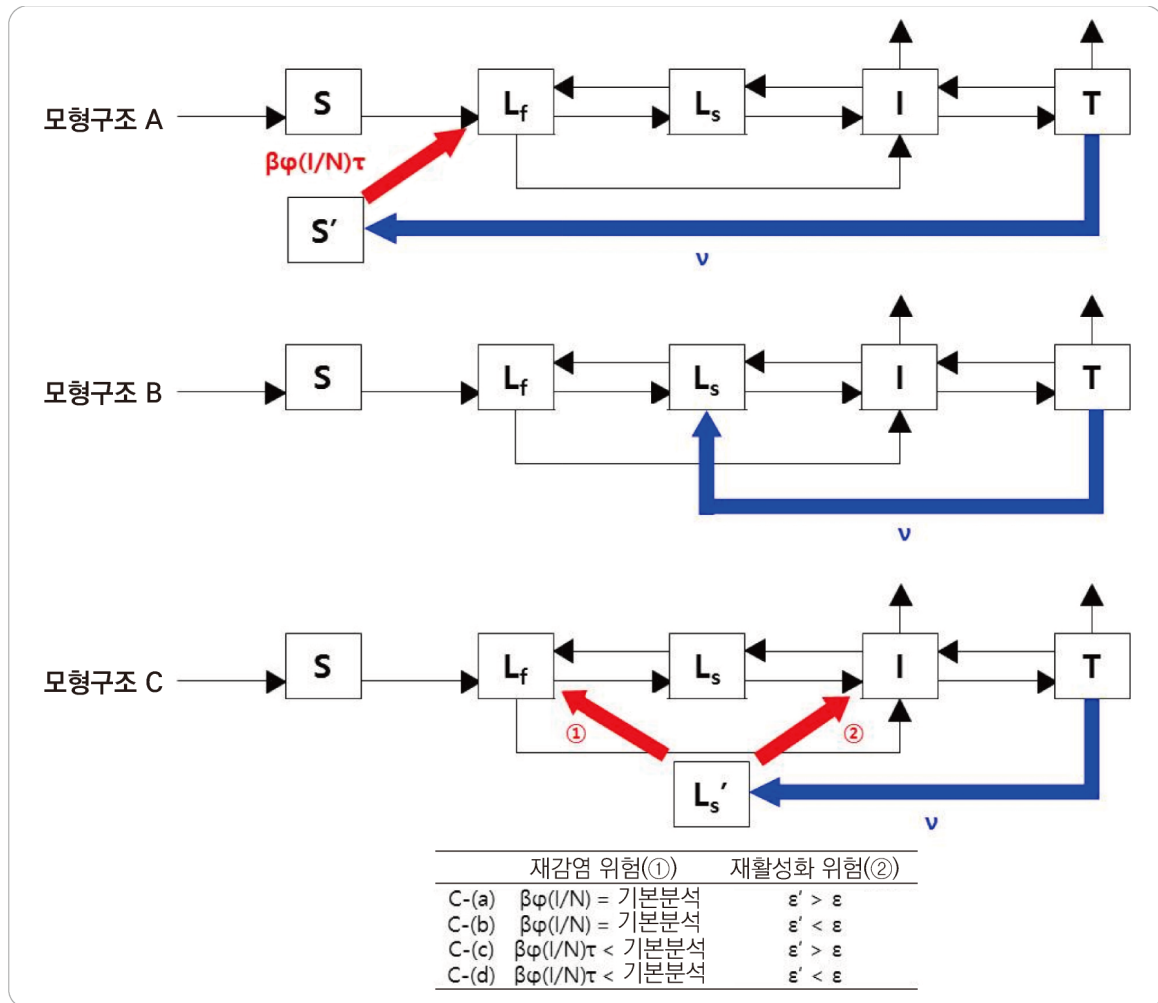
$$-FV^{-1} = \frac{\beta\phi}{①②③④} \begin{bmatrix} k\epsilon④ + \theta②④ & \epsilon①④ & ①②④ & \eta①② \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

where ① = $(k + \theta + \mu_n)$, ② = $(\epsilon + \mu_n)$, ③ = $(\omega + \rho + \mu_u + \mu_n)$, ④ = $(\nu + \eta + \mu_t + \mu_n)$

4. 차세대행렬의 고유값(eigenvalue) 최대치를 기초감염재생산수(R_0)로 산출함

$$R_0 = \frac{\beta\phi}{①②③④} \times (k\epsilon④ + \theta②④) = \frac{\beta\phi}{(\omega + \rho + \mu_u + \mu_n)} \times \frac{(k\epsilon + \theta(\epsilon + \mu_n))}{(k + \theta + \mu_n)(\epsilon + \mu_n)}$$

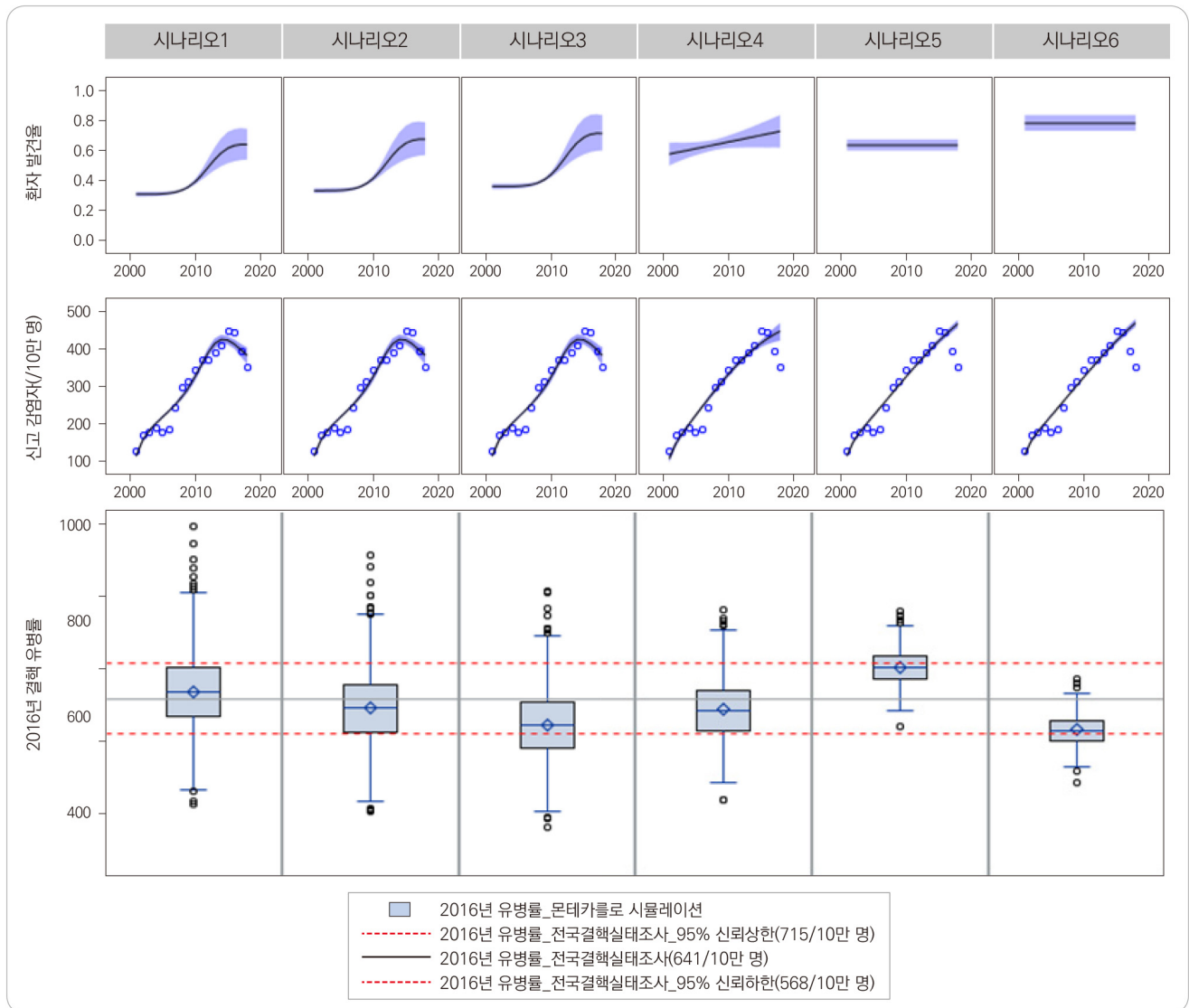
부록 3. 구조적 불확실성 분석 대상 결핵 모형



주. 굵은 화살표를 제외한 모든 구조와 모수의 투입 값은 [그림 3] 기본분석 결핵모형과 동일함

주. 모형구조C에서 β 는 전염률, ϕ 는 [I] 중 전염 가능자 비율, τ 는 부분 면역 비율, ε 는 신규 감염의 재활성화 위험, ε' 는 완치 후 재활성화 위험, v 은 결핵 치료 성공률을 의미함

부록 4. 몬테카를로 시뮬레이션 수행 결과-환자 발견율(상1), 신고 감염자 수 추이(중1), 2016년 결핵 유병률(하2)



- 주: 1. 점은 실증자료의 관찰값, 선은 모형을 통해 도출한 적합값의 평균, 면은 적합값의 95%신뢰구간을 의미함. 초기 2000년 1월 1일-2000년 12월 31일 신고 감염자 수를 실증자료의 관찰값과 동일하게 설정한 뒤 2001-2018년 적합값을 도출하였으므로 그림에서는 2000년 관찰값과 적합값 표기를 생략함
2. 상자그림(box plot) 내 점은 평균값, 선은 중위값, 상자의 상단은 3분위 값(3Q), 상자의 하단은 1분위 값(1Q)을 의미함

Estimation of North Korea's Tuberculosis Case Detection Rate and Disease Burden:

Using Mathematical Modelling

Park, Se-Hee¹ | Lee, Tae-Jin¹

¹ Seoul National University

Abstract

To identify why tuberculosis still remains an unresolved issue in North Korea, this study focuses on the importance of case detection. The objectives of this research are to estimate tuberculosis case detection rate of North Korea by using mathematical modelling as well as empirical data and to examine the effect of case detection rate on the disease burden in the future. Dynamic transmission model was developed and the parameters, such as case detection rate and effective contact rate, were estimated based on model fitting to notified case data of North Korea. The model fitting was conducted as follows: first, the scenarios were developed according to the proportion of latent tuberculosis patients in 2000 and time dependent function of case detection rate, including constant, linear, and non-linear function; second, the candidate scenarios were selected depending on whether the predefined calibration target was satisfied; third, the best goodness-of-fit scenario was chosen as the final model. The result indicates that, in 2018, the case detection rate is estimated at 0.64 per year and the proportion of undetected patients in terms of new patients at 35%, and in terms of total patients at 70%. To reduce the basic reproduction number below the threshold of 1, the case detection rate should be a minimum of 1.38 per year. Assuming the case detection rate from year 2019 to 2070 is maintained at the 2018 level, the projected 2070 prevalence would be 470 per 100,000 population; 2070 prevalence is predicted to increase to 694, decrease to 322, and reduce to 71 per 100,000 population, provided that the case detection rate is 0.50, 0.80, 2.00 per year respectively. In conclusion, this study shows that the improvement of case detection is required to tackle tuberculosis in North Korea. In order to increase case detection rate, it is necessary to develop alternatives leading to improved speed on diagnosis as well as the expansion of diagnosis subjects.

Keywords: North Korea, Tuberculosis Case Detection, Dynamic Transmission Model, Calibration, Basic Reproduction Number