

주간 건강과 질병

PUBLIC HEALTH WEEKLY REPORT, KCDC



www.cdc.go.kr 2012년 11월 30일 제 5권 / 제 48호 / ISSN:2005-811X

호흡기세포융합바이러스 백신 개발에 대한 최근 경향 분석

Current development of vaccines for respiratory syncytial virus infection

질병관리본부 국립보건연구원 감염병센터 호흡기바이러스과
이한샘

CONTENTS

- 917 호흡기세포융합바이러스 백신 개발에 대한 최근 경향 분석
- 922 코호트 기반의 유전자형 연구 기반 구축
- 926 전 세계 에이즈 유행 추이 및 관리 현황
- 929 주요 통계

I. 들어가는 말

호흡기세포융합바이러스(Respiratory syncytial virus, RSV)는 파라믹소바이러스과(Paramyxoviridae)의 pneumovirina에 속한 바이러스로 절편화 되어있지 않은 단일 가닥 음성RNA 게놈(genome)을 가지고 있다. 바이러스 복제는 주로 세포질에서 일어나고, 유전자의 크기는 약 15Kb 정도이다. 단백질을 발현시키는 유전자 정보로는 RNA 게놈을 보호하는 뉴클레오캡시드 단백질(nucleocapsid protein, N), 인산화 단백질(phosphoprotein, P), 바이러스 막을 형성하는 매트릭스 단백질(matrix protein, M), 세포에 부착하는 당단백질(glycoprotein, G), 부착 후 바이러스를 세포내 융합시켜 감염시켜주는 융합 단백질(fusion protein, F/p27),

RNA 게놈을 복제하는 RNA-의존적 RNA 중합효소 단백질(large protein, L)이 있고, 그 외에 특이적으로 소형 소수성 단백질(small hydrophobic protein, SH), 비구조 단백질 1, 2(non-structural protein 1, 2, NS1, NS2), 막 단백질 2-1, 2-2(membrane protein 2-1, 2-2, M2-1, M2-2)가 존재한다(Figure 1)[1].

인체 내 감염되는 RSV는 노약자, 특히 5세 미만 영유아 급성 호흡기 감염의 주된 요인이며, 2007년부터 2011년 사이 미국 내 1세 미만 아기들 중 75,000-125,000명이 매년 이 바이러스에 감염되어 입원한다고 보고된 바 있다[2]. 우리나라 통계에서도 2005년 급성 호흡기 감염증 감시 사업 이후부터 8종의 호흡기 바이러스 발생 동향을 모니터링 한 결과 매해 가을부터 겨울에 영유아들 사이에서 RSV의 발생이 증가하는 양상을 보이고 있다[3]. 미국 통계에 의하면, RSV 감염으로 인한 입원비가 미성숙 영아인 경우 \$4,517, 12개월 미만 유아 1명인 경우 \$2,135이며 최근에는 노인 병원에서의 심각한 감염 사례도 보고되었다[4].

현재 RSV 감염에 대한 치료제로는 ribavirin(상품명:

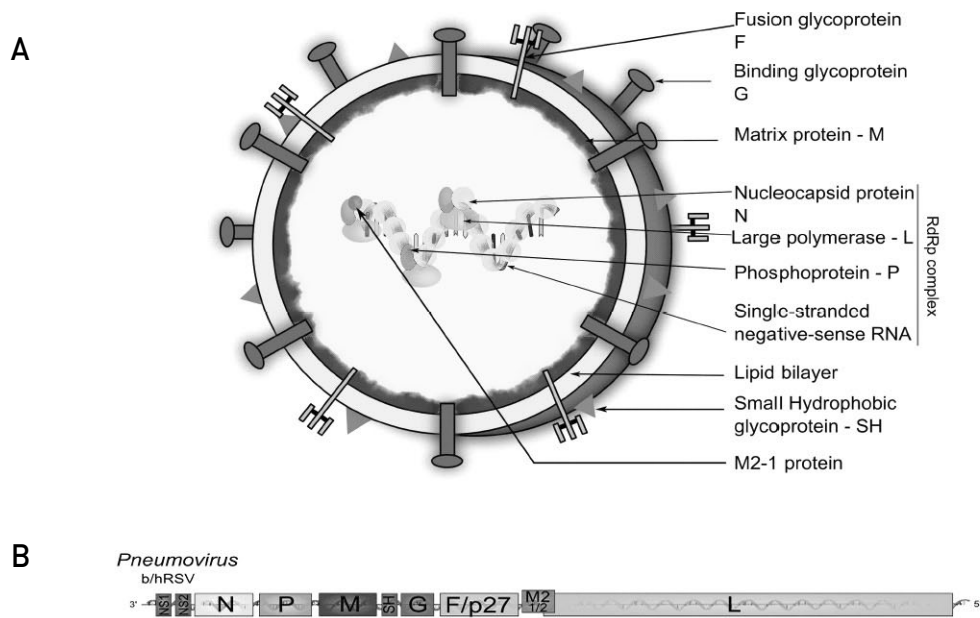


Figure 1. Molecular composition of RSV. A. Schematic representation of a human RSV virion. B. Schematic representation of the genomic organization of RSV[1].

Copegus, Rebetol, Ribasphere, Vilona, Virazole)이라는 뉴클레오사이드 유사체 형태의 항바이러스 약을 이용하지만, 에어로졸 제제의 ribavirin을 동물에게 흡입한 실험에서 독성과 발암 문제가 제기되고 있고, 비용에 비해 효과가 의문시 되므로 아주 심각한 영유아 감염 사례나 폐 장기 이식 환자의 경우에만 정맥 주사로 허용하고 있다. 1998년 미국 식품의약품 안전청에서 RSV의 융합 단백질을 표적화 및 중화시키는 인간화 단일 항체인 palivizumab(Synagis™, AstraZeneca) 판매를 허용하였다. Palivizumab의 경우, RSV 감염된 위험군 유아들의 입원 사례를 45-55% 줄이는 예방 효과를 보이지만, 입원한 경우 치료 효과는 낮았다. 게다가 RSV가 유행하는 시기에 한 달에 한 번씩 항체를 맞아야 하므로 역시 비용 부담에 비해 효과는 적절치 않다. 결국, RSV에 대한 치료 방향은 차세대 단일 항체 개발과 항바이러스 제제, 혹은 항염증 제제 개발로 이어지고 있다. 현재 palivizumab의 뒤를 이어 나온 것이 motavizumab(Numax, MedImmune)이 있지만, 미국 식품의약품안전청 자문위원회에서는 이 motavizumab의

과민성 문제 때문에 임상시험이 중단되었다.

이와 같이 현재는 RSV 감염에 대한 효과적인 치료제가 없는 실정으로 비용적 측면이나 효과 면에서 치료제보다는 노약자들에게 심각한 호흡기 질환을 일으키기 전에 예방할 수 있는 감염 예방책으로 국내외에서 이 바이러스에 대한 백신 개발이 확대되고 있는 실정이다.

II. 몸 말

감염병을 예방하기 위한 가장 이상적인 백신은 장기간 감염에 대한 보호 기능을 갖추며 인체에 무해해야 한다. 1960년대 말 기존의 백신 기술로 포르말린으로 비활성한 RSV(Lot 100)를 백신으로 개발한 적이 있다. 하지만, 임상 실험에서 Lot 100을 맞은 유아 중 80%가 이 바이러스에 감염 후 호흡기 증세가 더욱 악화되었고, 그 중 두 아이가 사망하였다. 조사 결과 포르말린-비활성 RSV를 처리한 경우, T helper 세포 2(Th 2)에 편향된 면역 반응이 일어나 폐 안에 많은 호중구 세포들이 몰려들어 폐 손상을 일으키는 면역 병인기작(Immuno-

pathology)이 밝혀졌다[5]. 이런 비극적인 결과로 인해 현재 화학처리로 비활성화한 RSV 백신 개발은 금지되고 있다.

그 이후 분자생물학의 발전으로 여러 방법으로 RSV 백신 개발 연구가 이루어지고 있다. 그 대표적인 예로 약독화된 생바이러스(live-attenuated virus) 단백질로 이루어진 아단위 특이 단백질(subunit) 백신 개발 등이 연구되고 있다.

가장 많이 개발된 RSV 아단위 특이 단백질 백신으로는 융합 단백질을 이용한 것으로 대부분 동물 실험 단계이지만 그 중 한 가지 백신이 최근 임상 I 단계까지 통과되었다(NCT01290419)[6]. 또 다른 아단위 특이 단백질 백신 연구로 항원성이 뛰어난 디프테리아 toxin과 같은 세균성 단백질을 유전자 조작으로 RSV의 융합 단백질에 붙여 항원성을 증가시킨 연구도 이루어지고 있다[7].

하지만, 아단위 특이 단백질 백신은 장기간 면역 반응이 유도되지 않고, 특히 RSV에 가장 많이 감염되는 영아들을 상대로 하기에 영아들의 미성숙한 적응 면역(adaptive immune) 반응과 모체로부터 공급받은 면역력 때문에 아단위 특이 단백질 백신의 면역 유도 효과가 미미하다는 단점이 있다.

그러므로 국외에서는 안정성이 입증된 다른 파라믹소바이러스를 벡터로 사용하면서 유전자 재조합으로 RSV의 융합 단백질이나 당단백질을 삽입하여 발현되도록 만든 약독화 생바이러스 백신들을 개발하려는 노력이 중점적으로 진행되고 있다. Table 1에서 보면, 홍역바이러스(Measles Edmonston strain)처럼 이미 생백신으로 사용되는 바이러스나 인체 내 거의 영향을 주지 않는 뉴캐슬질병바이러스(Newcastle disease virus), 센다이바이러스(Sendai virus), 소 파라인플루엔자바이러스-3(bovine parainfluenza virus-3) 벡터를 기반으로 재조합 백신 등이 활발히 연구되고 있다. 국내에서도 RSV를 표적화한 단백질 아단위 특이 단백질 백신 연구와 약독화된 바이러스 개발이 일부 진행되고 있다.

RSV 유전자를 보면 특이하게 존재하는 단백질들이 있다.

막 단백질 2-1은 바이러스 전사 작용에 중요한 역할을 하는 반면 막 단백질 2-2는 바이러스의 복제와 전사의 역할을 바꿔주며, 마지막 바이러스 형성하여 세포막으로부터 유출되어 나올 때 작용을 한다. 비구조 단백질1과 비구조 단백질2의 경우 세포 면역 반응을 조절하는 것으로 알려져 있고, 특히 인터페론 I형과 인터페론 III형 유도를 억제한다고 보고되고 있다. 소형 소수성 단백질의 경우, 종양 괴사 인자(Tumor necrosis factor, TNF)- α 의 신호 체계를 방해하거나 이온 채널을 막에 형성하여 세포 내 침투력을 증강시킨다고 보고되고 있지만, 아직 정확한 기능에 대한 연구는 더 필요한 단계이다[1].

이와 같이 인체 내 면역 반응을 억제하거나 피하는 역할을 하는 유전자들을 제거하여도 RSV 형성에는 큰 지장을 주지 않기에 이들을 제거함으로써 장기간 항체 생성을 유도하면서 기존의 불활성화된 RSV 백신보다 안전한 약독화 RSV 생바이러스 백신을 개발하려는 연구가 임상 실험으로 가장 선도적으로 진행되고 있다. 현재 임상 실험 중인 생바이러스 기반 RSV 백신 연구들을 Table 1에 정리하였다[1, 6].

하지만 여전히 약독화 생바이러스 백신의 문제점으로는 약독화되었지만 야생형 바이러스가 감염되었을 때 동시에 복제되어 다시 인체 내 독성을 나타낼 우려를 갖고 있다.

최근 생백신과 효과는 비슷하지만 인체 내에서는 전혀 복제를 못하는 바이러스 유사 입자(Virus-like particle, VLP)를 응용한 백신 연구도 시도되고 있다. 바이러스 유사 입자란 유전자 재조합 기술을 통해 바이러스처럼 모양을 생성할 수 있는 캡시드 단백질이나 매트릭스 단백질을 과발현시켜 바이러스 유사 입자를 대량 생산하고, 이 때 항원성을 가지는 융합 단백질이나 당단백질을 같이 발현시켜 바이러스 유사 입자 표면에 노출이 되도록 만드는 것이다. 형태적으로는 바이러스 모양을 한 복합체이지만, 바이러스 유전적 정보가 없고 복제 능이 전혀 없어 한층 더 안전한 백신 후보 물질이다. 인플루

Table 1. Live-vectored human RSV vaccines in clinical trials[1, 6].

Name	Target	Vector	Genome modification	Animal study model	Clinical trial
rA2 ΔNS1	hRSV	hRSV A2 strain	ΔNS1	Chimpanzee	Planned
rA2 ΔM2-2	hRSV	hRSV A2 strain	ΔM2-2	Chimpanzee	Planned
MEDI-559	hRSV	hRSV A2 strain	L:Q831L-Y132N-M2 start gene mutation - ΔSH	Mice, Chimpanzee	Phase I-II NCT00767416
MEDI-534	hRSV/ hPIV-3	bovine PIV-3	hRSV F inserted between N and P-substitution of F and HN by hPIV-3 counterparts	African green monkey	Phase I-II NCT00686075 NCT00345670
SeVRSV	hRSV	Sendai virus	hRSV F inserted between F and HN genes	African green monkey	preclinical
NDV-F	hRSV	Newcastle disease virus	hRSV F inserted between P and M genes	Mice	preclinical
MVAIK/RSV/F	hRSV	Measles virus ALK-C strain	hRSV-A2 F inserted between P and M genes	Cotton rat	preclinical

엔자 바이러스의 경우, 매트릭스 단백질을 사용한 바이러스 유사 입자 개발이 상당히 진전되어 임상 실험에서 약독화 생바이러스 백신만큼의 면역 효과 및 장기간 항체 형성이 가능한 것으로 알려져 있다. 이 인플루엔자바이러스의 매트릭스 단백질에 RSV의 융합 단백질과 당단백질을 함께 발현시켜 만든 재조합 바이러스 유사 입자도 동물 실험에서 안전성과 생백신과 같은 면역 효과를 보여주고 있음이 보고된 바 있어 바이러스 유사 입자를 응용한 RSV 백신 개발연구는 매우 고무적이다[8].

RSV 백신 개발을 위해 항원성을 가지는 물질보다는 안전하지만 백신 효과를 내기 위한 운반체에 대해서도 많은 연구가 진행되고 있다. 나노바이오 재료 과학의 발달로 T helper 세포 2면역 반응 유도를 편향적으로 일으키던 포르말린-비활성 RSV 백신을 T helper 세포 1과 T helper 세포 17 면역 반응 쪽으로 유도하여 안전한 백신 효과를 나타나게 하는 면역 보강제(adjuvant) 개발도 진행되고 있다. ALX-0171라는 Nanobody를 이용해 포르말린-비활성 RSV 백신을 안전하게 T helper 세포 1과 T helper 세포 17 면역 반응으로 유도하는 실험이 지금 임상 1 단계 실험(NCT01483911) 중이다. Nanoelusion이라는 물질을 이용한 실험도 쥐 동물 실험에서 T helper 세포 1과 T helper 세포 17 면역 반응으로 유도되어

나왔음을 보여주었다[9]. 리포다당류(Lipopolysaccharide, LPS)도 마찬가지로 Toll-like receptor 4를 자극시켜 포르말린-비활성 RSV 백신 효과를 T helper 세포 1과 T helper 세포 17 면역 반응으로 유도하는 실험도 보고되어 있다[10].

이 외에도 RSV 감염에 의한 치료제 목적으로 화학적인 후보 물질들 A-60444(임상 II), RV568(임상 I) 등도 임상 실험 중이고, RNA 간섭을 이용한 RSV 치료제 ALN-RSV01도 개발 중에 있다[6].

III. 맺는 말

RSV 감염으로 인한 호흡기 질환으로 입원하는 대상이 주로 영아와 노인 연령층이므로 이들 노약자 연령층의 특성을 고려한 백신 개발 전략이 절실하게 필요하다. 영아들의 미성숙한 면역 체계를 고려한다면, 복제능이 없으면서 생백신과 같은 효과를 가진 재조합 바이러스 유사 입자 백신 개발이 더욱 안전하고 효과적일 것이다. 반면 이미 RSV에 대한 항체를 보유한 노인 환자에 대해서는 약독화된 생백신 개발이 더욱 유리할 것으로 보인다. 또한, 영유아의 경우 모체로부터 항체를 공급 받아 일정기간 유지할 수 있도록 하는 방법도 고려해볼 만한 전략이다.

아단위 특이 단백질 백신 개발 후보 물질로써 RSV의 융합

단백질이나 당단백질을 주요 항원으로 삼아 개발하는데, 각각의 바이러스주(strain)에 따라 융합단백질과 당단백질 염기서열 변이가 심한 부위이기에 이를 극복할 수 있는 안정적인 공통 항원 부분을 찾아내야 하고, 융합단백질과 당단백질 외에도 다른 중요한 항원성을 띠는 단백질을 찾아내어 후보 항원 목표로 삼아 개발하는 것도 고려해야 할 것이다. 또한 최근 국립보건연구원 호흡기바이러스과 실험진의 연구결과에 의하면 RSV의 주요 항원부위 유전정보가 동적으로 변화되고 있음을 알 수 있는데 이러한 변이를 반영할 수 있는 분자역학적 연구결과와 접목도 매우 중요하다고 할 것이다[11].

최근에 RSV의 RNA 계놈을 보호하고 전사, 복제의 중요한 기능을 하고 있는 것으로 알려진 뉴클레오키프 단백질질을 적절한 면역 보강제(adjuvant)와 함께 갓 태어난 쥐에게 처리한 결과 쥐에게 RSV 감염을 막는 효과가 보고되었다[12]. 이는 비록 바이러스 외부 구조에 노출은 되지 않지만, 세포 내 감염 후 다양한 세포 기작에 의해 충분히 면역 보호 효과를 유도할 수 있으므로 이를 통해 RSV 아단위 특이 단백질 백신 개발 및 진단의 새로운 분야를 열어줄 것이라 예상된다.

아단위 특이 단백질 백신 개발에 있어서도 유전자 재조합 기술을 통해 다양한 항원 단백질을 동시에 전달할 수 있을 뿐만 아니라, 나노입자 기술과 면역 보강제 개발로 인해 더욱 효과가 오래 지속되고 T helper 세포 2로 편향되지 않는 면역을 유도함으로써 안전성을 함께 유지할 수 있는 RSV 백신 개발에 큰 기대를 걸고 있다.

이와 더불어 유전자 재조합 기술의 발달로 인해 한 개의 재조합 바이러스 유사 입자에 다양한 바이러스의 항원을 여러 개 중첩으로 노출시킬 수 있고, 생백신의 경우에도 혼합 생백신 제조 기술 발달로 다가 바이러스 백신이 가능하다. 이에 저렴하면서 더욱 안전하고 효과적인 RSV 뿐만 아니라 다양한 호흡기 질환을 일으키는 파라믹소바이러스에 대한 백신 개발이 이루어질 수 있을 것이다.

IV. 참고문헌

1. Jean-Christophe Le Bayon, Bruno Lina, Manuel Rosa-Calatrava, and Guy Boivin. Recent developments with live-attenuated recombinant paramyxovirus vaccines. *Rev. Med. Virol.* (2012) DOI: 10.1002/rmv.1717 (Epub).
2. National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System (NREVSS) data, Morbidity and Mortality Weekly Report, (USA) (2011) Vol. 60, No. 35, p1203-1206.
3. 2012년 39주차 인플루엔자 및 호흡기바이러스 주별 발생 정보, <http://stat.cdc.go.kr>.
4. Leader S, Yang H, Devincenzo J, et al. Time and out-of-pocket costs associated with respiratory syncytial virus hospitalization of infants. *Value in Health* (2003) 6, p100-106.
5. Kim, H.W, Canchola, J.G, Brandt, C.D. et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am. J. Epidemiol.* (1969) 89, p422-434.
6. <http://clinicaltrials.gov>.
7. Nguyen T. N., Power U. F, Robert A. et al. The respiratory syncytial virus G protein conserved domain induces a persistent and protective antibody response in rodents. *PLoS ONE*. (2012) Vol.3, No. 3, e34331.
8. Fu-Shi Quan, Yonghwan Kim, Sujin Lee, et al. Viruslike Particle Vaccine Induces Protection Against Respiratory Syncytial Virus Infection in Mice, *The Journal of Infectious Diseases* (2011) Vol. 204 p987-95.
9. Dennis M. Lindell, Susan B. Morris, Maria P. White, et al. A Novel Inactivated Intranasal Respiratory Syncytial Virus Vaccine Promotes Viral Clearance without Th2 Associated Vaccine-Enhanced Disease, *PLoS ONE* (2011) Vol. 6, No. 7, e21823.
10. Jorge C. G. Blanco, Marina S. Boukhvalova, Kari A. Shirey, et al. New Insights for Development of a Safe and Protective RSV. *Hum Vaccin*, (2011) Epub.
11. Wan-Ji Lee, You-jin Kim, Dae-Won Kim, Han Saem Lee, Ho Yeon Lee, and Kisoon Kim. Complete Genome Sequence of Human Respiratory Syncytial Virus Genotype A with a 72-Nucleotide Duplication in the Attachment Protein G Gene. *Journal of Virology* (2012) Vol. 86, No.24, p13810-13811.
12. Remot A. Roux X. Dubuquoy C. et al. Nucleoprotein Nanostructures combined with adjuvants adapted to the neonatal immune context: a candidate mucosal RSV vaccine. *PLoS One* (2012) Vol. 7, No. 5, e37722.

코호트 기반의 유전가능성 연구 기반 구축

Infrastructure for estimation of heritability based on Korean cohort

질병관리본부 국립보건연구원 유전체센터 형질연구과
이주영

I. 들어가는 말

국내인구의 노령화로 인하여 전체 질병 분포에서 당뇨, 고혈압 등의 만성질환이 차지하고 있는 비율이 점점 더 증가하고 있다. 따라서 만성질환 발생에 관여하는 요인들에 대한 추적조사 연구의 필요성이 대두되고 있다. 이와 더불어 유전체 연구는 맵프로젝트(Hapmap, '02)¹⁾ 이후 유전체정보가 추가되면서 질환의 원인을 규명하고자 질환 또는 위험요인에 대한 유전체정보를 기반으로 전장유전체연관 연구결과(Genome-wide association study)가 지속적으로 발표되고 있다. 이러한 전장유전체연관연구는 지역이나 인종에 따라 다양하게 나타나고 있어 국내에서도 많은 연구 결과들이 발표되고 있다.

그러나 예를 들어 신장(height)에 대한 최근 전장연관성 분석 결과에서 100개 미만의 SNP(Single Nucleotide Polymorphism) 마커들이 유의하게 나타났으나, 이러한 마커들이 단지 10% 미만으로 설명하고 있는 실정이다. 크론병(Crohn's disease)²⁾인 경우는 유전체연관 연구 결과가 30개 미만의 로커스(locus)가 유의하게 나타났으나, 전체적인 유전가능성을 10% 미만으로 설명하고 있다. 최근 이러한 이슈로 위험요인의 유전가능성 추정(estimation)이 중요한 연구

분야의 하나로 집중연구가 필요함을 제안하는 많은 논문들이 발표되었다.

국내에서도 이러한 설명되지 않는 유전가능성(missing heritability)에 대한 문제점을 보완하기에는 아직 많은 연구가 필요한 상황이나 집중화 되지 못하여 국가적 유전가능성 연구기반을 갖추기 위하여 지속적으로 노력하고 있다.

질병관리본부 유전체센터 형질연구과에서는 유전체역학조사사업(2001)을 통해 확보된 코호트를 대상으로, 한국인유전체 분석기반연구사업을 통하여 유전체정보(Single nucleotide polymorphism, SNP)를 생산하였다. 이러한 관련 자료를 통하여 각 건강관련 지표에 관한 유전가능성(heritability)을 추정(estimation)하고자 하였으며, 국내 실정에 맞는 한국인 특이적인 각 요인에 대해 유전적 경향에 대한 기반을 구축하고자 하였다.

따라서 유전체센터에서는 가족데이터(Family-based)와 인구집단 데이터(Population-based)를 이용하여 유전가능성을 추정하는 방안들을 비교하고 국내 데이터에 적절한 추정방안을 찾아내고자 하였으며, 본문에서는 쌍둥이-가족 코호트와 지역사회코호트에 대하여 신장과 비만에 관련한 유전가능성을 추정하고, 그 결과를 비교분석하였다.

II. 몸 말

유전적 경향을 추정하기 위해서는 부모-자식의 최소 트리오의 자료가 필요하나 인구집단기반(population-based)의 자료를 이용하여서도 추정할 수 있는 분석방안이 개발되어 유전가능성을 추정하였다.

가족기반의 자료로는 정상 건강인을 대상으로 하는 쌍둥이-가족(Healthy Twin-Family) 코호트(2,473명)에서 지노타입 정도관리를 통하여 1,861명의 대상을 선정 임상·역학 및 지노타이핑(genotyping) 자료를 확보하였으며, 인구집단기반의 자료로는 지역사회코호트(KARE: Korea Association

1) 맵프로젝트(International HapMap Project)는 미국, 유럽, 중국 및 일본이 참여한 국제 생명과학 프로젝트로서, 인간의 염색체의 한 가닥을 지도화하는 프로젝트임. 유전체를 분석하는 데 필요한 단계의 정보를 도출했고, 그 결과를 사이언스에 발표하였음. 맵프로젝트 홈페이지(<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>)

2) 크론병은 위장관에 손상을 일으키는 만성적인 염증질환

Table1. Characteristics of the study Twin-Family and KARE

Trait	Twin-Family(n=1,801)	KARE(n=8,842)
	Mean (S.D.)	Mean (S.D.)
Age	45.92 (13.66)	52.22 (8.92)
Sex (n=m/f)	711/1,090	4,183/4,659
Height	161.77 (8.50)	160.00 (8.67)
BMI	23.87 (3.28)	24.60 (3.12)
log Triglycerides	4.57 (0.55)	4.91 (0.44)
High Density Lipoprotein	49.91 (12.63)	44.65 (10.09)
Low Density Lipoprotein	112.79 (30.59)	115.72 (32.28)
Systolic Blood Pressure	118.72 (17.42)	117.59 (18.28)
Diastolic Blood Pressure	74.58 (10.91)	75.07 (11.56)
Total Cholesterol	188.46 (36.46)	191.55 (36.02)

* Abbreviation : S.D.= standard deviation

REsource)를 선정하여 8,842명의 유전체자료를 생산하였다.

유전가능성이란 연속적으로 형질이 다른 개체가 태어나는 양적 형질이 그 중 어느 정도의 비율로 다음 대에 유전되는지를 나타내는 양을 말하는 것으로 표현형 분산과 유전변이가 차지하는 분산을 비율로 나타내며 식은 다음과 같다.

$$h^2 = \frac{V_G}{V_G + V_E}$$

여기서 유전가능성(h^2)은 분산의 비(ratio)이며, V_G 는 유전변이에 의한 분산, V_E 는 환경변이에 의한 분산을 나타내는 것이다. 현재는 임상·역학요인 중 연속형 위험요인만 추정 가능한 단점이 있으나, 기 확보된 유전체전장정보를 기반으로 유전가능성 추정방법을 보완함으로써 유전적 변이에 따른 추정가능성을 타진하여 왔다. 이러한 유전가능성에 대한 추정은 부모에서 나타난 성향이 멘델리안법칙을 따라 잘 표현된다는 가정이 성립되어야 하며, 이러한 성향의 변이(variant)가 잘 측정된다는 가정이 성립되어야 추정이 가능하나 이러한 가정도 매우 엄격한 가정이다.

가족데이터를 이용하여 유전가능성을 추정하는 선형복합 모델(linear mixed model)을 이용하여 개발된 SOLAR(Sequential Oligogenic Linkage Analysis Routines),

SAGE(Statistical Analysis of Genetic Epidemiology), GCTA(Genome-wide Complex Trait Analysis)의 프로그램 사용하였다. 보정변수는 보건 분야의 자료가 연령과 성별에 따라 위험요인별 유전가능성의 차이가 있을 거라는 가정 하에 성별(Sex), 연령(Age) 변수를 기본적으로 사용하였으며 기존에 발표한 논문(Sung, 2010, Breast Cancer Res Treat)에서도 적용하고 있어 이를 보정하여 유전가능성을 추정하였다.

분석 프로그램 SOLAR를 이용하여 아래 유전가능성을 추정한 결과를 살펴보면(Table 2) 일란성 쌍둥이를 구분하여 가중치를 주는 모형으로 분석한 결과 신장(height)이 0.92로 유전가능성이 가장 높게 나왔으며, 쌍둥이가 동일정보임을 감안해 한명을 삭제하고 결과 값에 각 쌍둥이에 대한 평균값으로 대체하여 유전가능성을 추정한 결과 유전적 성향이 75%로 나타났다.

위 결과를 비교해보면 가족의 구조에 따라 구성원의 비에 따라 각 위험요인에 대한 유전가능성 추정의 결과가 차이가 많이 나며(0.92→0.75), 더욱이 쌍둥이 자료에 따라 가중치가 강하게 주어지면서 과 추정되는(over-estimation) 결과를 보여주는 것을 알 수 있다.

Table 2. Estimates of heritability for monozygote(MZ) twin

Trait	MZ Twin (2,473명)	MZ Twin(adjusted) (1,935명)
HEIGHT	0.92 (1.26E-282)	0.75 (1.85E-76)
BMI(Body Mass Index)	0.67 (2.20E-85)	0.41 (1.17E-26)
TG(Triglycerides)	0.43 (1.81E-44)	0.16 (1.05E-4)
logTG(Triglycerides)	0.47 (7.94E-56)	0.45 (1.30E-25)
TCHL(Total Cholesterol)	0.54 (3.36E-51)	0.43 (7.34E-28)
LDL(Low Density Lipoprotein)	0.59 (3.36E-51)	0.43 (3.37E-27)
HDL(High Density Lipoprotein)	0.67 (1.13E-136)	0.72 (5.37E-75)
SBP(Systolic Blood Pressure)	0.53 (2.18E-56)	0.39 (4.98E-22)
DBP(Diastolic Blood Pressure)	0.59 (9.48E-98)	0.53 (1.92E-42)

SAGE나 GCTA는 유전가능성을 추정하는 방법의 하나로 첫째는 가족정보(Pedigree information)를 이용해 가족 내 개개인의 상관성(Correlation)을 추정하여 유전가능성을 계산하며, 이 방법은 가족데이터에서만 사용가능하다. 둘째는 유전정보를 이용해 유전적 상관성(genotypic correlation)을 추정하여 유전가능성 계산하는 방법(가족기반자료와 군집 기반자료 둘 다 사용 가능)이다. 두 가지 방법 모두 고려하여, 정확한 유전가능성 결과를 추정하였으며, 또한 군집기반 자료에서의 유전가능성에 대한 확대연구를 진행하고 있다.

이때 적용되는 Linear mixed effect 통계모형은 다음과 같다.

$$y = X\beta + Wu + \varepsilon$$

X : 공변량(Sex, Age 사용)

u : SNP 효과의 벡터

W : 2(Kinship matrix) or Genotype matrix

여기서 u 에 대한 분산을 추정하여 genotypic variance를 구하고 유전가능성을 구할 때 분자로 이용한다. Table 3의 결과에 의하여, 신장의 유전가능성이 자료구조에 따라 차이가 나는 것을 알 수 있는데 쌍둥이-가족 코호트의 경우 GCTA 방법은 0.77, SAGE 방법은 0.80으로 비슷한 양상을 보이나, 인구집단기반의 지역사회코호트의 경우에는 0.32로 매우 큰 차이를 보이고 있다. 또한 Table 4의 BMI의 경우에도

Table 3. Estimates of heritability for height

Cohort	Family based		Population based
	Healthy Twin Family		KARE
Program	GCTA	S.A.G.E.	GCTA(N=7,174)
	(N=1,799)		
h2 (s.e.)	0.77 (0.04)	0.80 (0.06)	0.32 (0.04)
Vg (s.e.)	21.90 (1.70)	22.99 (2.20)	9.05 (1.22)
Ve (s.e.)	6.65 (1.02)	Vm 4.66 (2.04)	19.27 (1.19)
		Vs 0.66 (0.91)	
		Vr 0.47 (2.84)	
Vp (s.e.)	28.55 (1.10)	28.78 (1.15)	28.32 (0.48)

* Abbreviation : h2= narrow sense heritability, Vg= Variance of genetic effect, Ve= Variance of random effect, Vm= Variance of marital effect, Vs= Variance of sibling effect, Vp= Variance of phenotypic effect.

신장의 결과와 비슷한 결과를 보이고 있는데 가족구조의 자료에서는 분석방안이 달라도 비슷한 유전가능성(SAGE: 0.40, GCTA: 0.46)을 보이고 있는 반면, 지역사회코호트의 경우에는 0.15로 자료의 구조가 유전가능성 연구에 중요한 요건임을 알 수 있었으며, 차이의 원인에 대한 결과를 좀 더 연구할 필요가 있는 것으로 판단되어 지속적인 연구를 진행하고 있다.

신장과 비만(BMI)요인에 대한 유전가능성 추정 결과(95% 신뢰구간), 아래 Table 5와 같으며 자료 구조에 가족정보 유무에 따라 가족기반과 인구집단의 결과가 차이 나고 있고, 가족기반의 추정결과가 좀 더 로버스트(robust)한 결과를 보이고 또한 일반적인 결과를 보이고 있다. 이러한 결과는 가족정보가 유전적 경향을 추정하는데 중요한 요인임을 보여 주는 것으로 판단되며, 이에 대한 지속적인 연구가 필요하다고 사료된다. 신장만 보더라도 가족구조에서는 0.69-0.85인 것이 지역사회코호트에서는 0.24-0.4의 범위를 나타내고

있어 자료구조상의 차이, 상관정도 추정방법에 따라 차이가 나타나는 것을 알 수 있다.

III. 맺는 말

현재 유전체 연구는 다양한 질환 또는 위험요인에 대한 유전체정보를 기반으로 연관성 연구결과가 많이 발표되고 있으나 연관성은 지역이나 인종에 따라 다양하게 나타나고 있어 국내현황에 맞는 연구를 진행하여야 한다.

이 연구는 유전체연구를 위한 기반 구축연구로서 위험성이 높은 위험요인이나 질환에 대한 유전가능성을 추정하고 그를 기반으로 보건정책 수립이나 연구의 중요도를 선정하여 기본 자료로 활용하고자 한다. 또한 향후 다양한 임상·역학 및 유전체 정보를 기반으로 하는 유전적 경향 연구로의 지속적인 확대가 필요하다. 이러한 연구를 기반으로 좀 더 정도 높은 유전체전장연관성 분석이 가능할 것이라 기대한다.

Table 4. Estimates of heritability for BMI

Cohort	Family based		Population based
	Healthy Twin Family		KARE
	GCTA	S.A.G.E.	GCTA(N=7,174)
Program	(N=1,799)		
h ² (s.e.)	0.46 (0.05)	0.40 (0.06)	0.15 (0.04)
V _g (s.e.)	4.43 (0.54)	3.80 (0.65)	1.44 (0.40)
V _e (s.e.)	5.26 (0.43)	V _m 0.29 (0.65)	8.26 (0.41)
		V _s 0.96 (0.40)	
		V _r 4.42 (0.85)	
V _p (s.e.)	9.70 (0.35)	9.46 (0.34)	9.69 (0.16)

* Abbreviation : h²= narrow sense heritability, V_g= Variance of genetic effect, V_e= Variance of random effect, V_m= Variance of marital effect, V_s= Variance of sibling effect, V_p= Variance of phenotypic effect.

Table 5. Estimate of heritability for Twin-Family and KARE

Trait	Twin- Family	KARE
	family-based	population-based
Height	0.69-0.85	0.24-0.40
BMI	0.36-0.52	0.07-0.23

* Range of heritability : 95% confidence interval

IV. 참고문헌

1. Heritability of Daytime Ambulatory Blood Pressure in an Extended Twin Design, N. Kupper et al., Hypertension, 45(1):80-5, 2005.
2. The power of multivariate quantitative-trait loci linkage analysis is influenced by the correlation between variables, Evans DM., Am J Hum Genet. 2002; 70:1599-1602.
3. Heritability of adults body height: a comparative study of twin cohorts in eight countries, Karri Silventoinen et al, twin research vol5, no 5, 399-408, 2003.
4. 한국유전체코호트 구축의 전략적 고려사항, 성주현, 조성일, 예방 의학회지 제40권 2호, 95-101, 2007.
5. Genetics Of Inheritance And Correlations Of Some Morphological And Yield Contributing Traits In Upland Cotton, Manzoor Hussain et al. Pak. J. Bot., 41(6): 2975-2986, 2009.
6. Variations in the G6PC2/ABCB11 genomic region are associated with fasting glucose levels, Wei-Min Chen et al, The J. of Clinical Investigation, vol 118, no. 7: 2620-2628, 2008.
7. Heritability of Longitudinal Changes in Coronary-Heart-Disease Risk Factors in Women Twins, Yechiel Friedlander et al. Am. J. Hum. Genet. 60: 1502-1512, 1997.
8. Heritability of fasting glucose levels in a young genetically isolated population, R. L. P. Santos et al., Diabetologia, 49: 667-672, 2006.
9. Heritability Estimation of Sex-Specific Effects on Human Quantitative Traits, Lin Pan et al., Genetic Epidemiology 31: 338-347, 2007.
10. On the analysis of genome-wide association studies in family-based designs: A universal, robust analysis approach and an application to four genome-wide association studies, Sungho Won et. al. Plos Genetics, 5: e1000741, 2009.
11. Genetic influences on mammographic density in Korean twin and family : the Healthy Twin study, Joohun Sung et al., Breast Cancer Res Treatment vol 124, 467-474, 2010.

전 세계 에이즈 유행 추이 및 관리 현황

Global HIV/AIDS epidemic and response

질병관리본부 감염병관리센터 감염병감시과
조미은 인혜경

HIV/AIDS¹⁾는 현재 3천 4백만 명 이상이 감염되어 있고, 매년 약 2백만 명 이상이 신규 감염되며, 약 1백 7십만 명이 사망하는 전 세계의 주요 보건 문제이다. 이에 세계보건기구(World Health Organization, WHO), 유니세프(United Nations Children's Fund, UNICEF), 유엔에이즈(United Nations Programme on HIV/ADS, UNAIDS)는 각 국가의 협력 하에 2006년부터 HIV 유행에 대한 보건 분야 대응의 진전 상황을 주요지표를 통해 모니터링하고 있다. 이 글은 2010년까지의 중-저소득 국가에서 HIV 예방, 치료, 보호, 지원에 대한 접근성 제고를 조사한 “Global HIV/AIDS Response 2011”의 일부를 요약한 것이다. HIV 대응에 대한 주요 지표는 Table 1과 같으며, 지난 10년 동안의 투자, 협력, 선언 이행 등의 노력의 결실로 HIV 발생률 및 사망률 감소 등 상당한 성과를 가져왔다.

2010년 HIV 신규 감염인은 전 세계 2백 7십만 명으로 2001년 3백 십만 명에 비해 감소하여 2010년 기준 전체 감염인은 3천 4백만명이다. HIV 검사와 상담에 대한 접근성도 증가하여 임신부의 경우 2005년 8%에서 2010년 35%로 향상되었다. 하지만 중-저소득국가 국가에 HIV 감염인 대부분이 자신의 감염상태를 모르고 있다. 주요지표 중 하나인 항레트로바이러스제(antiretroviral treatment, ART)²⁾을 제공하는 보건기관 수도 2007년 7,700개에서 2010년 22,400개로

1) HIV(Human Immunodeficiency Virus, 인체면역결핍바이러스) 에이즈의 원인 바이러스이며, AIDS(Acquired Immune Deficiency Syndrome, 에이즈)는 HIV 바이러스에 감염되어 세포면역기능에 결함이 있는 상태를 말함.

2) ART(antiretroviral treatment)는 HIV의 증식을 억제할 목적으로 투여하는 여러 약제를 통칭하는 용어임.

Table 1. Key indicators for the HIV epidemic, 2002-2010

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Number of people living with HIV(in millions)	29.5 (27.7-31.7)	30.2 (28.4-32.1)	30.7 (28.8-32.5)	31.0 (29.2-32.7)	31.4 (29.6-33.0)	31.8 (29.9-33.3)	32.3 (30.4-34.4)	32.9 (31.0-34.4)	34.0 (31.6-35.2)
Number of people newly infected with HIV(in millions)	3.1 (3.0-3.3)	3.0 (2.8-3.1)	2.9 (2.7-3.0)	2.8 (2.6-3.0)	2.8 (2.6-2.9)	2.7 (2.5-2.9)	2.7 (2.5-2.9)	2.7 (2.5-2.9)	2.7 (2.4-2.9)
Number of people dying from AIDS-related causes(in millions)	2.0 (1.8-2.3)	2.1 (1.9-2.4)	2.2 (2.0-2.5)	2.2 (2.1-2.5)	2.2 (2.1-2.4)	2.1 (2.0-2.3)	2.0 (1.9-2.2)	1.9 (1.7-2.1)	1.8 (1.6-1.9)
% of pregnant women tested for HIV ^a				8%	13%	15%	21%	26%	35%
Number of facilities providing antiretroviral therapy ^a						7,700	12,400	18,600	22,400
Number of people receiving antiretroviral therapy ^a	300,000	400,000	700,000	1,330,000	2,034,000	2,970,000	4,053,000	5,255,000	6,650,000
Number of children receiving antiretroviral therapy ^a				71,500	125,700	196,700	275,400	354,600	456,000
Coverage of antiretroviral medicines for preventing mother-to child transmission(%) ^a			9% ^b	14% ^b	23% ^b	33% ^b	43% ^b	48% ^b	48% ^c

약 3배 증가하였다. 중-저소득국가에서 항레트로바이러스제 치료를 받는 감염인도 2003년 4십만 명에서 2010년 6백 6십만 명으로 증가하였으며(Figure 1), 이는 치료가 필요한 대상자의 47%에 해당하고, 그 결과 에이즈 관련 사망률 감소로

이어졌다. 이 같은 증거기반의 과학적 결과들을 종합해 볼 때 항바이러스제에 대한 접근성 향상은 궁극적으로 신규 HIV 감염인을 상당히 감소시킨다는 것을 알 수 있다. 또한 어린이의 경우 항레트로바이러스제 치료는 2005년 71,500명에서

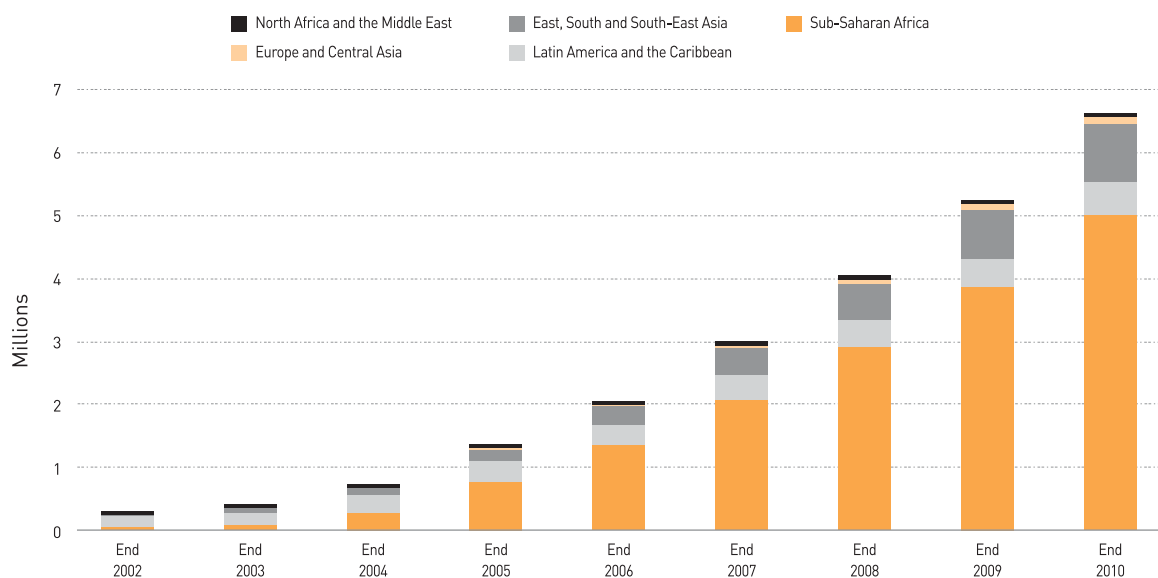


Figure 1. Number of people receiving antiretroviral therapy in low-and middle-income countries, by region, 2002-2010

2010년 456,000명으로 증가하였으나 이는 대상자의 23% 수준으로 성인과의 상당한 격차를 보였다. 수직감염 예방을 위한 항레트로바이러스 치료(네비라핀, Nevirapine 제외)를 받은 임신부는 2010년 48%로 나타났다.

2001년 이후 연간 HIV 발생률은 33개국에서 감소하였고 그 중 22개국은 사하라 이남 아프리카 국가였다. 그러나 동부 유럽과 중앙아시아에서 다시 발생률이 증가하고 있으며 신규 감염인수는 중동 및 북아프리카에서 증가한 것으로 나타났다.

전 세계 AIDS 관련 사망은 2005년 2백 2십만 명으로 정점을 이룬 후 감소하고 있는 추세이며 2010년 1백 8십만명으로 추정되었다.

하지만, 전반적인 지표의 호전에도 불구하고 중요한 문제들은 여전히 남아있다. HIV 신규 감염인수가 1990년대 후반 이후 감소하고는 있으나 여전히 높은 발생을 보이고 있다. 사하라 이남지역의 신규 감염인 감소는 동부 유럽과 중앙아시아 지역의 신규 감염인 증가로 상쇄되었으며, 이 지역의 에이즈관련 사망도 지난 10년 동안(2001년 7,800명에서 2010년 89,500명) 1,100% 증가하였다.

HIV 검사와 상담도 증가하였으나 중-저소득국가의 많은 감염인들이 자신의 감염상태를 모른 채 다른 사람을 감염시키고 치료가 필요한 7백 5십만 명이 적절한 치료를 받지 못하고 있다. 또한 제공자 중심의 검사와 상담은 증상이 발현된 후에 진단된 감염인에서 증가를 보였으나, 의료기관 중심의 HIV 검사는 무증상기 즉, 조기에 진단을 하는 데는 한계가 있다. 따라서 지역사회 기반으로 한 혁신적인 검사 접근 방법이 요구되어진다.

어린이의 경우 상황은 더 심각한데 치료가 필요한 감염 아동의 25%만이 항레트로바이러스 치료를 받고 있어 지속적인 노력과 전략이 필요하다. 사하라 이남 아프리카지역에서 여성 특히, 젊은 여성에 대한 성적 불평등, 불공평한 성 규범은 HIV 예방 및 관리를 위해 해결되어야 할 중요한 과제이다.

아울러 2001년, 2006년 고 위험군(약물사용자, 남성 동성애자, 트랜스젠더, 성노동자, 이민자)에 대한 인권존중에 대한 선언에도 불구하고, HIV 관련 서비스가 적절히 제공되지 못하고 있으며, 이들에 대한 사회적 낙인과 범죄시 하는 법적 제도도 여전히 남아있다. 특히 HIV 감소에 상당한 기여를 해 온 국제기금도 2009년 이래 감소하고 있는 상황으로 2015년 효과적이고 포괄적인 HIV 대응을 위해 필요한 예상 치에 못 미치고 있다.

따라서 유엔에이즈(UNAIDS)와 세계보건기구(WHO)는 신규 감염인 제로(zero), 편견 및 차별 제로(zero), 에이즈 관련 사망 제로(zero)라는 도전적인 비전을 제시한 HIV 대응 5개년 전략(Global Health Sector Strategy on HIV/AIDS, 2011-2015)을 수립하였다. 이 계획은 2011년 5월에 모든 세계보건기구 회원국들에 의해 승인되었으며, 주요 핵심 추진 방향은 HIV 예방, 진단 및 치료의 최적화, HIV 대응을 통한 폭넓은 보건 분야의 결실 제고, 지속적인 보건 및 지역사회 시스템 강화, 적절한 서비스 접근에 저해하는 구조적 장애물 및 취약성 감소이다. WHO는 목표 달성을 위해 전 세계적으로 효과적인 HIV 대응 및 관리에 대한 투자와 관심을 촉구 하고 있다.

이 글은 세계보건기구(World Health Organization: www.who.int)의 "Global HIV/AIDS RESPONSE, progress report 2011"의 내용을 번역하여 정리한 것입니다.

Current status of selected infectious diseases

1. Scrub typhus, Republic of Korea, weeks ending November 24, 2012 (47th week)

- 쯔쯔가무시증은 주로 10-2월에 유행하는 양상을 보이며, 2012년 47주에 528명의 환자가 보고되었고, 이는 이전 5년간 평균 보다 낮은 수준임.
- 2012년 1주부터 47주까지 신고된 쯔쯔가무시증 환자는 8,046명으로 작년 동기간 대비(4,088명) 96.8% 증가하였음.

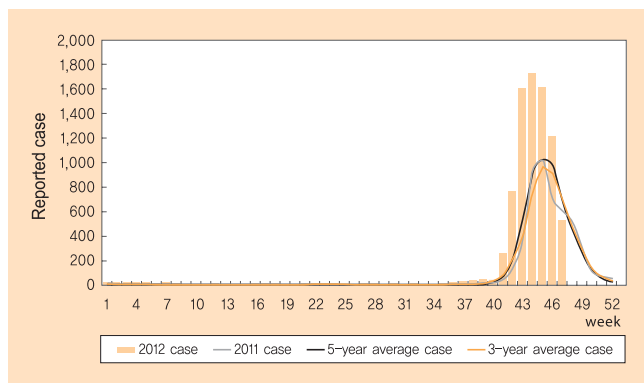


Figure 1. Weekly reported cases of Scrub typhus

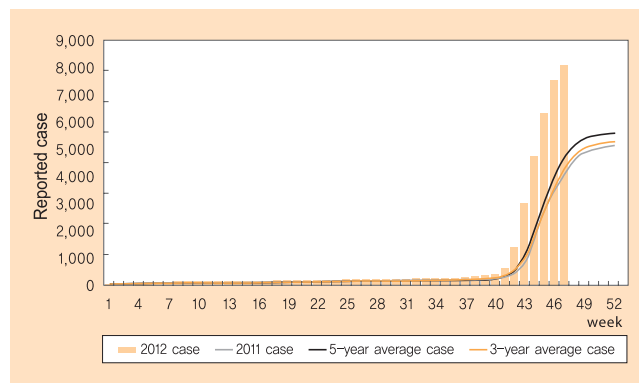


Figure 2. Cumulative cases of Scrub typhus

2. Leptospirosis & HFRS, Republic of Korea, weeks ending November 24, 2012 (47th week)

- 2012년도 제47주 렙토스피라증(Leptospirosis) 환자는 1명이 보고되었고, 금년 발생 누계는 29명으로 작년 동기간 대비(38명) 23.7% 감소하였음.
- 신증후군출혈열(HFRS) 환자는 24명이 보고되었고, 금년 발생 누계는 327명으로 작년 동기간 대비(293명) 11.6% 증가하였음.

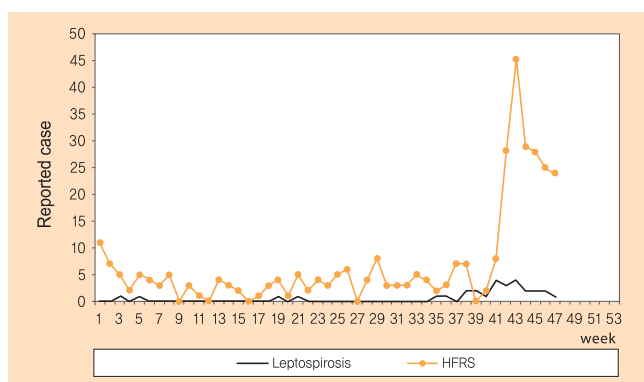


Figure 1. The weekly reported Leptospirosis & HFRS cases through National Notifiable Disease Surveillance System

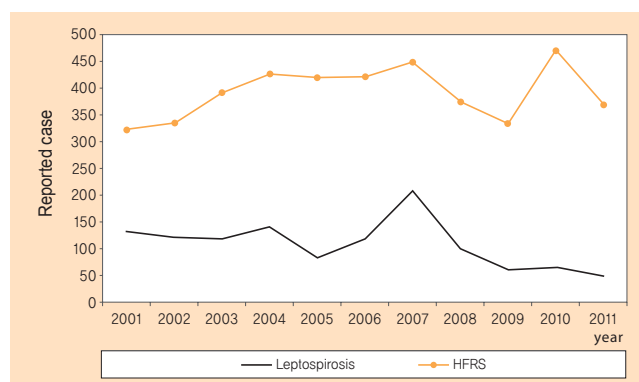


Figure 2. Cumulative reported Leptospirosis & HFRS cases through National Notifiable Disease Surveillance System

3. Influenza, Republic of Korea, weeks ending November 24, 2012 (47th week)

- 2012년도 제47주 인플루엔자의사환자 비율은 외래환자 1,000명당 2.8명으로 지난해(2.7)보다 증가하였으며 유행판단기준(4.0/1,000명)보다 낮은 수준임.
- 2012-2013절기 들어 총 3주(A/H3N2형 2주, A/H1N1pdm09형 1주)의 인플루엔자바이러스가 확인됨.

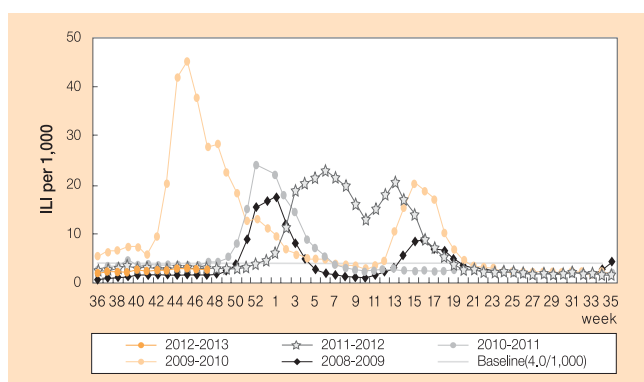


Figure 1. The weekly proportion of influenza-like illness visits per 1,000 patients, 2008-2009 season - 2012-2013 season

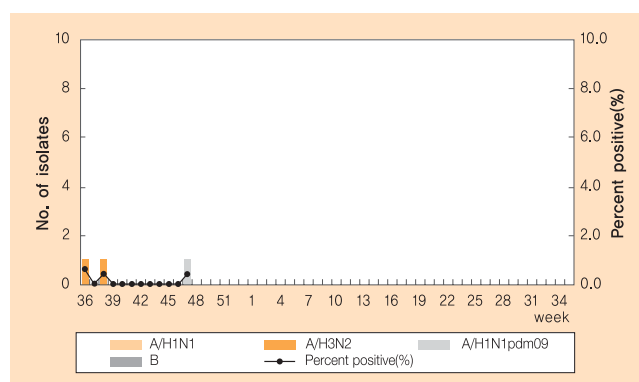


Figure 2. The number of influenza virus isolates, 2012-2013 season

Table 1. Provisional cases of reported notifiable diseases-Republic of Korea, week ending November 24, 2012 (47th week)*

unit: reported case[†]

Disease [‡]	Current week	Cum, 2012	5-year weekly average [†]	Total cases reported for previous years					Imported cases of current week : Country (reported case)
				2011	2010	2009	2008	2007	
Cholera	-	-	-	3	8	-	5	7	
Typhoid fever	-	123	2	148	133	168	188	223	
Paratyphoid fever	-	56	1	56	55	36	44	45	
Shigellosis	1	80	5	171	228	180	209	131	
EHEC	1	53	1	71	56	62	58	41	
Viral hepatitis A [§]	7	1,134	32	5,521	-	-	-	-	
Pertussis	-	132	1	97	27	66	9	14	
Tetanus	-	13	-	19	14	17	16	8	
Measles	1	10	-	42	114	17	2	194	
Mumps	180	6,684	121	6,137	6,094	6,399	4,542	4,557	
Rubella	1	31	1	53	43	36	30	35	
Viral hepatitis B ^{§**}	41	2,933	45	1,675	-	-	-	-	Vietnam(1)
Japanese encephalitis	-	20	1	3	26	6	6	7	
Varicella	766	21,719	643	36,249	24,400	25,197	22,849	20,284	
Malaria	2	540	6	838	1,772	1,345	1,052	2,227	Kenya(1)
Scarlet fever	32	676	3	406	106	127	151	146	
Meningococcal meningitis	-	3	-	7	12	3	1	4	
Legionellosis	1	25	-	28	30	24	21	19	
<i>Vibrio vulnificus</i> sepsis	-	68	-	51	73	24	49	59	
Murine typhus	1	33	4	23	54	29	87	61	
Scrub typhus	528	8,046	679	5,151	5,671	4,995	6,057	6,022	
Leptospirosis	1	29	7	49	66	62	100	208	
Brucellosis	-	18	-	19	31	24	58	101	
Rabies	-	-	-	-	-	-	-	-	
HFRS	24	327	31	370	473	334	375	450	Vietnam(1)
Syphilis [§]	15	729	17	965	-	-	-	-	
CJD/vCJD [§]	-	37	-	29	-	-	-	-	
Dengue fever	1	130	1	72	125	59	51	97	India(1)
Botulism	-	-	-	1	-	1	-	-	
Q fever	-	10	-	8	13	14	19	12	
Lyme Borreliosis	-	2	-	2	-	-	-	-	
Melioidosis	-	-	-	1	-	-	-	-	
Tuberculosis	663	36,304	654	39,557	36,305	35,845	34,157	34,710	
HIV/AIDS	17	781	15	888	773	768	797	740	

-: No reported cases. Cum: Cumulative counts of the year from 1st week to current week.

EHEC: Enterohemorrhagic *Escherichia coli*. HFRS: Hemorrhagic fever with renal syndrome.

CJD/vCJD: Creutzfeldt-Jacob Disease/variant Creutzfeldt-Jacob Disease.

* Incidence data for reporting year 2012 is provisional, whereas data for 2007, 2008, 2009, 2010 and 2011 are finalized.

† Reported cases contain all case classifications(Confirmed, Suspected, Asymptomatic carrier) of the disease respectively.

‡ Excluding Hansen's disease, diseases reported through the Sentinel Surveillance System(Data for Sentinel Surveillance System are available in Table III), and diseases no case reported(Diphtheria, Poliomyelitis, Epidemic typhus, Anthrax, Plague, Yellow fever, Viral hemorrhagic fever, Smallpox, Severe Acute Respiratory Syndrome, Avian influenza infection and humans, Novel Influenza, Tularemia, West Nile fever, Newly emerging infectious disease syndrome, Tick-borne Encephalitis, Chikungunya fever)

§ Surveillance system for Viral hepatitis A, Viral hepatitis B, Syphilis, CJD/vCJD was altered from Sentinel Surveillance System to National Infectious Disease Surveillance System as of December 30,2010.

* Calculated by summing the incidence counts for the current week, the 2 weeks preceding the current week, and the 2 weeks following the current week, for a total of 5 preceding years(For Viral hepatitis A, Viral hepatitis B, Syphilis, CJD/vCJD, Lyme Borreliosis, Melioidosis, this calculation used 1 year data(2011) only, because of being designated as of December 30,2010).

** Viral hepatitis B comprises acute Viral hepatitis B, HBsAg positive maternity, Perinatal hepatitis B virus infection.

Table 2. Provisional cases of selected notifiable diseases, Republic of Korea, weeks ending November 24, 2012 (47th week)*

unit: reported case†

Reporting area	Cholera			Typhoid fever			Paratyphoid fever			Shigellosis			Enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i>			Viral hepatitis A*			Pertussis			Tetanus		
	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average‡	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average‡	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average‡	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average‡	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average‡	Current week	Cum. 2012	Cum. 2011	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average‡	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average‡
Total	-	-	4	-	123	158	-	56	43	1	80	149	1	53	53	7	1,134	5,366	-	132	36	-	13	14
Seoul	-	-	2	-	27	24	-	13	10	-	12	24	-	9	11	1	212	1,023	-	5	8	-	2	2
Busan	-	-	-	-	5	15	-	4	3	-	9	13	-	2	1	-	25	243	-	11	1	-	2	1
Daegu	-	-	-	-	6	10	-	2	1	-	3	8	-	12	2	-	9	48	-	-	-	-	-	1
Incheon	-	-	-	-	4	5	-	1	4	-	6	12	-	2	2	1	151	953	-	10	5	-	-	-
Gwangju	-	-	-	-	10	2	-	4	3	-	7	4	1	10	8	-	26	167	-	7	1	-	1	-
Daejeon	-	-	-	-	1	5	-	2	-	-	1	2	-	-	1	2	46	143	-	-	-	-	-	-
Ulsan	-	-	-	-	1	4	-	1	-	-	1	4	-	2	1	-	2	57	-	-	-	-	-	-
Gyeonggi	-	-	1	-	31	25	-	12	10	-	16	27	-	4	8	2	388	1,740	-	9	9	-	3	2
Gangwon	-	-	-	-	2	4	-	2	1	-	3	2	-	1	-	-	38	219	-	2	2	-	-	-
Chungbuk	-	-	-	-	2	4	-	3	1	-	2	2	-	-	1	-	37	163	-	1	-	-	-	1
Chungnam	-	-	-	-	2	5	-	2	1	-	4	11	-	2	5	1	56	155	-	4	5	-	1	1
Jeonbuk	-	-	-	-	-	5	-	1	2	-	1	2	-	-	1	-	75	181	-	1	-	-	-	1
Jeonnam	-	-	-	-	2	4	-	1	1	-	5	13	-	5	4	-	29	100	-	71	2	-	1	1
Gyeongbuk	-	-	-	-	8	10	-	2	3	-	1	8	-	1	3	-	20	67	-	4	1	-	1	2
Gyeongnam	-	-	1	-	22	34	-	6	3	1	6	14	-	2	3	-	19	90	-	4	1	-	1	2
Jeju	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	3	3	-	1	2	-	1	17	-	3	1	-	1	-

-; No reported cases. Cum: Cumulative counts of the year from 1st week to current week.

* Incidence data for reporting years 2012 is provisional, whereas data for 2007, 2008, 2009, 2010 and 2011 are finalized.

† Reported cases contain all case classifications (Confirmed, Suspected, Asymptomatic carrier) of the disease, respectively.

‡ Surveillance system for Viral hepatitis A was altered from Sentinel Surveillance System to National Infectious Disease Surveillance System as of December 30, 2010.

§ Calculated by averaging the cumulative counts from 1st week to current week, for a total of 5 preceding years.

Table 2. Provisional cases of selected notifiable diseases, Republic of Korea, weeks ending November 24, 2012 (47th week)*

Reporting area	Measles			Mumps			Rubella			Viral hepatitis B†			Japanese encephalitis			Varicella			Malaria			Scarlet fever		
	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average¹	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average¹	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average¹	Current week	Cum. 2012	Cum. 2011	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average¹	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average¹	Current week	Cum. 2012	Cum. 2012	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average¹
Total	1	10	73	180	6,684	4,938	1	31	35	41	2,933	1,493	-	20	9	766	21,719	21,370	2	540	1,435	32	676	161
Seoul	-	1	26	23	923	573	-	4	4	3	159	138	-	3	1	117	2,601	1,928	1	67	198	2	99	21
Busan	-	4	1	5	312	282	-	5	5	6	416	251	-	1	1	57	1,954	2,472	-	6	33	2	42	24
Daegu	-	1	1	8	293	671	-	3	3	2	226	122	-	4	-	24	1,429	1,881	-	5	22	1	22	11
Incheon	-	-	22	18	813	730	-	-	3	1	239	81	-	-	-	68	1,891	1,841	-	142	236	1	50	19
Gwangju	-	-	1	3	97	98	-	1	1	2	124	109	-	-	-	43	489	423	-	1	8	2	54	12
Daejeon	-	-	-	27	448	118	1	1	-	-	6	21	-	3	-	8	387	453	-	4	16	-	-	2
Ulsan	-	-	-	5	189	221	-	1	1	3	191	52	-	-	-	26	927	883	-	3	11	-	10	2
Gyeonggi	-	2	8	20	994	1,309	-	10	6	12	622	187	-	4	2	190	5,597	5,086	-	251	658	12	203	20
Gangwon	-	-	1	7	573	140	-	-	1	3	194	122	-	-	1	64	1,441	2,078	-	12	133	2	13	2
Chungbuk	-	-	-	7	217	182	-	1	1	3	49	85	-	1	1	14	492	693	-	8	18	2	12	1
Chungnam	-	-	1	20	265	114	-	-	1	1	46	27	-	-	1	51	830	468	-	6	19	-	36	7
Jeonbuk	-	1	1	5	164	51	-	1	2	1	46	45	-	-	-	31	751	377	-	5	18	-	28	17
Jeonnam	-	-	1	1	107	69	-	-	2	2	234	30	-	2	-	9	462	574	-	3	15	1	3	1
Gyeongbuk	1	1	1	4	105	141	-	1	2	1	131	35	-	1	1	17	739	786	-	9	22	3	51	7
Gyeongnam	-	-	6	15	609	136	-	2	2	1	215	151	-	1	1	30	1,203	794	1	16	24	3	48	15
Jeju	-	-	3	12	554	103	-	1	1	-	34	37	-	-	-	17	520	633	-	2	4	1	5	-
unknown	-	-	-	-	21	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-	-

-; No reported cases. Cum: Cumulative counts of the year from 1st week to current week.

* Incidence data for reporting years 2012 is provisional, whereas data for 2007, 2008, 2009, 2010 and 2011 are finalized.

† Reported cases contain all case classifications (Confirmed, Suspected, Asymptomatic carrier) of the disease, respectively.

‡ Surveillance system for Viral hepatitis A was altered from Sentinel Surveillance System to National Infectious Disease Surveillance System as of December 30, 2010.

§ Calculated by averaging the cumulative counts from 1st week to current week, for a total of 5 preceding years.

Table 2. Provisional cases of selected notifiable diseases, Republic of Korea, weeks ending November 24, 2012 (47th week)*

unit: reported case†

Reporting area	Meningococcal meningitis			Legionellosis			<i>Vibrio vulnificus</i> sepsis			Murine typhus			Scrub typhus			Leptospirosis			Brucellosis			Rabies		
	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average‡	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average‡	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average‡	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average‡	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average‡	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average‡	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average‡	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average‡
Total	-	3	3	1	25	22	-	68	50	1	33	47	528	8,046	4,660	1	29	86	-	18	41	-	-	-
Seoul	-	-	1	-	7	6	-	14	6	1	3	4	25	363	150	-	-	5	-	1	1	-	-	-
Busan	-	1	-	-	6	2	-	6	5	-	1	3	66	694	321	-	2	4	-	-	-	-	-	-
Daegu	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	1	28	236	171	1	3	2	-	1	1	-	-	-
Incheon	-	-	1	-	-	1	-	7	2	-	2	2	6	120	61	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Gwangju	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	24	261	160	-	2	2	-	-	-	-	-	-
Daejeon	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	14	427	236	-	1	2	-	-	-	-	-	-
Ulsan	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	13	396	197	-	2	1	-	-	1	-	-	-
Gyeonggi	-	-	-	-	5	5	-	10	11	-	16	6	53	960	435	-	1	14	-	-	2	-	-	-
Gangwon	-	-	-	1	4	3	-	-	-	-	-	1	2	50	48	-	1	3	-	-	-	-	-	-
Chungbuk	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	4	14	343	254	-	1	6	-	6	2	-	-	-
Chungnam	-	-	1	-	-	2	-	2	3	-	2	2	32	715	673	-	2	9	-	2	4	-	-	-
Jeonbuk	-	-	-	-	1	1	-	6	2	-	2	5	75	1,162	616	-	5	8	-	4	6	-	-	-
Jeonnam	-	1	-	-	-	-	-	4	8	-	1	1	45	573	444	-	2	13	-	-	2	-	-	-
Gyeongbuk	-	-	-	-	1	1	-	4	2	-	2	7	26	424	378	-	4	10	-	2	12	-	-	-
Gyeongnam	-	-	-	-	1	1	-	9	9	-	-	11	95	1,174	501	-	3	6	-	1	6	-	-	-
Jeju	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	10	64	15	-	-	-	-	1	1	-	-	-
unknown	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	84	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No reported cases. Cum: Cumulative counts of the year from 1st week to current week.

* Incidence data for reporting years 2012 is provisional, whereas data for 2007, 2008, 2009, 2010 and 2011 are finalized.

† Reported cases contain all case classifications (Confirmed, Suspected, Asymptomatic carrier) of the disease, respectively.

‡ Calculated by averaging the cumulative counts from 1st week to current week, for a total of 5 preceding years.

Table 2. Provisional cases of selected notifiable diseases, Republic of Korea, weeks ending November 24, 2012 (47th week)*

unit: reported case[†]

Reporting area	Hemorrhagic fever with renal syndrome			Syphilis [‡]			CJD/vCJD [§]			Dengue fever			Q fever			Lyme Berellosis			Melioidosis			Tuberculosis		
	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average [‡]	Current week	Cum. 2012	Cum. 2011	Current week	Cum. 2012	Cum. 2011	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average [‡]	Current week	Cum. 2012	Cum. 2011	Current week	Cum. 2012	Cum. 2011	Current week	Cum. 2012	Cum. 2011	Current week	Cum. 2012	Cum. 5-year average [‡]
Total	24	327	313	15	729	854	-	37	26	1	130	76	-	10	11	-	2	2	-	-	-	663	36,304	33,135
Seoul	1	14	17	5	113	140	-	9	6	-	27	22	-	3	1	-	-	1	-	-	-	182	9,381	8,784
Busan	2	13	9	-	42	100	-	2	-	-	10	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	54	3,140	3,243
Daegu	-	1	2	1	34	14	-	3	4	-	3	6	-	-	2	-	-	-	-	-	-	50	2,708	2,242
Incheon	-	9	13	2	79	110	-	1	2	-	6	5	-	-	1	-	-	-	-	-	-	37	1,722	1,448
Gwangju	-	4	7	-	25	41	-	1	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	21	1,312	1,008
Daejeon	-	6	4	1	21	15	-	2	1	-	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15	1,074	1,076
Ulsan	-	3	4	-	9	6	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16	744	772
Gyeonggi	8	93	60	3	162	163	-	7	7	-	52	17	-	1	3	-	1	-	-	-	-	110	6,362	5,090
Gangwon	-	16	16	2	31	29	-	1	1	-	3	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	26	1,267	1,342
Chungbuk	-	12	23	-	23	22	-	-	-	-	5	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-	15	935	739
Chungnam	4	43	45	1	18	18	-	5	1	-	4	3	-	3	1	-	-	-	-	-	-	18	919	1,095
Jeonbuk	3	31	33	-	29	24	-	2	1	-	3	2	-	2	-	-	-	-	-	-	-	38	1,173	1,292
Jeonnam	3	27	24	-	21	31	-	2	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	17	1,318	1,084
Gyeongbuk	2	30	33	-	31	28	-	-	-	-	4	3	-	-	1	-	-	-	-	-	-	22	1,698	1,513
Gyeongnam	1	22	23	-	66	61	-	2	-	1	7	5	-	-	1	-	-	-	-	-	-	36	2,137	2,059
Jeju	-	-	-	-	24	52	-	-	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	414	348
unknown	-	3	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-; No reported cases. Cum: Cumulative counts of the year from 1st week to current week.

* Incidence data for reporting years 2012 is provisional, whereas data for 2007, 2008, 2009, 2010 and 2011 are finalized.

† Reported cases contain all case classifications (Confirmed, Suspected, Asymptomatic carrier) of the disease, respectively.

‡ Surveillance system for Syphilis, CJD/vCJD was altered from Sentinel Surveillance System to National Infectious Disease Surveillance System as of December 30, 2010.

§ Calculated by averaging the cumulative counts from 1st week to current week, for a total of 5 preceding years.

Table 3. Provisional cases of reported sentinel surveillance disease, Republic of Korea, weeks ending November 17, 2012 (46th week)

unit: case+ / sentinel

Viral hepatitis			Sexually Transmitted Diseases											
Hepatitis C			Gonorrhea			Chlamydia			Genital herpes			Condyloma acuminata		
Current week	Cum, 2012	Cum, 5 year average [§]	Current week	Cum, 2012	Cum, 5 year average [§]	Current week	Cum, 2012	Cum, 5 year average [§]	Current week	Cum, 2012	Cum, 5 year average [§]	Current week	Cum, 2012	Cum, 5 year average [§]
2,5	40,6	34,0	1,8	9,9	12,1	1,9	20,1	22,8	2,2	20,9	18,1	1,5	12,1	9,9

unit: case per 1,000 outpatients

Hand, Foot and Mouth Disease(HFMD)		
Current week	Cum, 2012	Cum, 2011
2,8	4,3	11,1

-: No reported cases. Cum: Cumulative counts of the year from 1st week to current week.

* Above data for reporting years 2011 and 2012 are provisional.

† Reported cases contain all case classifications (Confirmed, Suspected, Asymptomatic carrier) of the disease, respectively.

§ Calculated by averaging the cumulative counts from 1st week to current week, for a total of 5 preceding

주요통계 이해하기

〈Table 1〉은 주요 법정감염병의 지난 5년간 발생과 해당 주의 발생 현황을 비교한 표로, 「Current week」는 해당 주의 보고 건수를 나타내며, 「Cum, 2012」는 2012년 1주부터 해당 주까지의 누계 건수, 그리고 「5-year weekly average」는 지난 5년(2007-2011년)의 해당 주의 보고 건수와 이전 2주, 이후 2주 동안의 보고 건수(총 25주) 평균으로 계산된다. 그러므로 「Current week」와 「5-year weekly average」에서의 보고 건수를 비교하면 주 단위로 해당 시점에서의 보고 수준을 예년의 보고 수준과 비교해 볼 수 있다. 「Total cases reported for previous years」는 지난 5년간 해당 감염병의 보고 총수를 나타내는 확정 통계이며 연도별 보고 건수 현황을 비교해 볼 수 있다.

예) 2012년 12주의 「5-year weekly average(5년간 주 평균)」는 2007년부터 2011년의 10주부터 14주까지의 보고 건수를 총 25주로 나눈 값으로 구해진다.

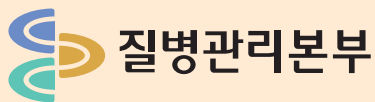
$$* 5\text{-year weekly average}(5\text{년 주 평균}) = (X_1 + X_2 + \dots + X_{25}) / 25$$

	10주	11주	12주	13주	14주
			해당 주		
2012년					
2011년	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅
2010년	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀
2009년	X ₁₁	X ₁₂	X ₁₃	X ₁₄	X ₁₅
2008년	X ₁₆	X ₁₇	X ₁₈	X ₁₉	X ₂₀
2007년	X ₂₁	X ₂₂	X ₂₃	X ₂₄	X ₂₅

〈Table 2〉는 16개 시·도 별로 구분한 법정감염병보고 현황을 보여 주고 있으며, 각 감염병별로 「Cum, 5-year average」와 「Cum, 2012」를 비교해 보면 최근까지의 누적 보고 건수에 대한 이전 5년 동안 해당 주까지의 평균 보고 건수와의 비교가 가능하다. 「Cum, 5-year average」는 지난 5년(2007-2011년) 동안의 동기간 보고 누계 평균으로 계산된다.

〈Table 3〉은 주요 표본감시대상 감염병에 대한 보고 현황을 보여주는데, 표본감시 대상 감염병 통계산출 단위인 case/total outpatient(환자분율)은 수족구병환자수를 전체 외래방문환자수로 나눈 값으로 계산되며, 「Cum, 2012」와 「Cum, 2011」은 각각 2012년과 2011년 1주부터 해당 주까지 누계 건수에 대한 환자분율로 계산된다.

〈Table 3〉은 표본감시감염병들의 최근 발생 양상을 신속하게 파악하는데 도움이 된다.



주간건강과 질병

www.cdc.go.kr

2012년 11월 30일 제5권 / 제48호 / ISSN:2005-811X

PUBLIC HEALTH WEEKLY REPORT, KCDC

주간건강과질병은 질병관리본부가 보유한 각종 감시 및 조사사업, 연구자료에 대한 종합, 분석을 통하여 근거에 기반한 질병과 건강 관련 정보를 제공하고자 최선을 다하고 있습니다.

주간건강과질병에서 제공되는 감염병통계는 감염병의 예방 및 관리에 관한 법률에 의거하여 국가감염병감시체계를 통해 신고된 자료를 기초로 집계된 것이며, 당해년도 자료는 의사환자 단계에서 신고된 후 확진결과가 나오거나 다른 병으로 확인되는 경우 수정되므로 변동 가능한 잠정 통계입니다.

동 간행물은 인터넷(<http://www.cdc.go.kr>)에 주간단위로 게시되며 이메일을 통해 정기적인 구독을 원하시는 분은 phwr@korea.kr로 신청하여 주시기 바랍니다.

주간건강과질병에 대하여 궁금하신 사항은 phwr@korea.kr로 문의하여 주시기 바랍니다.

창 간 : 2008년 4월 4일

발 행 : 2012년 11월 30일

발 행 인 : 전병율

편 집 인 : 조명찬, 권준욱, 이덕형, 성원근, 이주실, 한복기

편집위원 : 강 춘, 김성수, 김성순, 김영택, 박미선, 박 옥, 박현영, 박혜경, 배근량, 송지현, 윤승기, 이종영, 이영선, 정홍수, 최혜련, 박선희, 인혜경, 조미은

편 집 : 질병관리본부 감염병관리센터 감염병감시과

충북 청원군 오송읍 오송생명 2로 187 오송보건의료행정타운 (우)363-951
Tel. [043]719-7168, 7164 Fax. [043]719-7189 <http://www.cdc.go.kr>

발간등록번호 : 11-1351159-000002-03