

## 국내 희귀난치성 유전질환의 연구용 패널화 자원 플랫폼 개발 사업 현황

Development Status of Panelized-Platforms of Rare Genetic Disorders  
Based Human Specimens in Korea

질병관리본부 국립보건연구원 생물자원은행과, 울산의대  
김남희, 강병학, 유한욱

### Abstract

**Background:** The researches for rare genetic disorders are less activated despite their important value because of difficulties in securing resources. For abundant supply of resources to researchers, a national security system is required.

**Present condition:** In this project, by securing of panelized platforms for excellent resources of rare genetic disorders, activation of researches for rare genetic disorders can be promoted. To secure abundant resources of rare genetic disorders, we created SOP (standard of procedures) for the methods of collection and maintenance of resources. We secured panelized platforms for Wilson disease(WD), congenital adrenal hyperplasia(CAH), Turner syndrome(TS), and ROHHAD syndrome. In addition, using panelized platform for ROHHAD syndrome, disease-related gene discovery were carried out using whole exome sequencing (WES).

After approval of Institutional Review Board, the resources were collected after obtaining informed consent for the patients and/or their parents. Panelized platforms were accomplished in 29 patients with WD, 11 of CAH, 17 of TS, and 7 family members in

3 ROHHAD families. In case of WD, DNA, plasma, LCL, and urine were collected for panelized platform, whereas in case of CAH, TS, and ROHHAD, panelized platform consisted of DNA, plasma, and LCL. A total of 64 patients and family members were successfully secured in panelized platform of resources.

**Prospective future:** Panelized platform of resources for rare

### CONTENTS

- 641 국내 희귀난치성 유전질환의 연구용 패널화 자원 플랫폼 개발 사업 현황
- 648 법률 개정에 따른 유전자변형생물체(LMO)의 안전관리체계 고찰
- 654 세계 간염의 날
- 655 안전한 혈액관리를 통한 C형간염관리
- 633 주요통계 : 수족구병 의사환자 분율/  
유행성각결막염, 급성출혈성결막염 발생분율/  
인플루엔자 의사환자 분율/지정감염병

genetic disorder will present a new paradigm in bio-bank for health science. Furthermore, the panelized platform of resources with accurate and detailed clinical information will be utilized to perform various research models. The candidate genes will become a basis for research on the pathogenesis of ROHHAD syndrome.

## I. 들어가는말

희귀난치성질환이란 말 그대로 희귀한 질병, 치료가 어렵거나 불가능한 질병에 대해서 우리나라 보건복지부가 붙인 이름으로, 일본에서는 난병(亂病), 행정용어로는 특정질환이라 부른다. 보건복지부는 「희귀난치성질환자 및 그 가족모임관계자 회의자료」(2000.2.9)에서 희귀난치성질환은 국내 유병률(일정시점의 질병보유정도)이 2만 명 미만으로 현재 치료법이 전혀 없는 질환을 제외하고 조기발견과 적절한 치료 시 완치 또는 호전을 기대할 수 있는 질환으로 정의하고, 난치성질환은 일반적으로 치료가 어렵고 관리가 어려워 정부의 지원이 필요한 질환으로 정의하였다.

즉 희귀난치성질환이란 원인과 치료방법을 개발하지 못하고 있는 질병으로 생활환경의 변화 또는 악화되면서 발생하는 질병, 만성적이고 후유증을 남길 우려가 많은 질병, 치료에 많은 비용이 소요돼 치료와 보호 등에 여러 기관과 후원자의 도움이 필요하며, 그 당사자인 개인이나 가족단위의 노력만으로는 해결하기 어려운 질병을 가리킨다. 그러나 희귀질환의 경우, 유병율로 희귀질환 여부를 결정하기 때문에 나라마다 희귀질환의 종류에 차이가 있을 수 있다. 국내의 경우 미국과 같은 유병인구 기준으로 희귀질환을 정의하고 있다. 이런 희귀질환들의 약제 개발이나 진단법 개발은 비용이 많이 들고 수요도 적어서 수익을 창출하기 어려운 시장실패(market failure)질환이라고 말할 수 있다. 이러한 수익성의 결핍으로 인해 연구와 투자가 다른 질환에 비해 상대적으로 미흡하여 희귀난치성질환의 관리를 위해서는 공공부분의 적극적인 개입이 필요하다.

같은 맥락에서 희귀질환의 중개연구도 공공적 차원의 접근이 필요하며 특히 생물학적 자원은 그 희소성으로 말미암아 더욱 공공성을 지니게 된다. 성공적인 희귀질환의 중개연구를 위해서는 생물자원수집과 정보 이용에 대한 공공화의 필요성이 대두된다.

그러나 자원의 확보 및 공유 시에 발생하는 여러 가지 문제의 방지를 위해서 엄격한 기준의 동의서 구축, 특히 개인정보의 익명화 및 정보, 유전자프라이버시(genetic privacy)의 보호가 중요하다. 또한 적절한 절차를 거쳐 확보된 자원이라도 유용성이 담보되어야 하며, 시료의 질 관리 및 창의적 연구에 도움이 되는 panel화된 시료 구축이 필요하다.

생물학적 자원을 이용한 연구의 활용방안으로는 생물학적 지표의 발굴과 원인유전자의 발굴을 들 수 있다. 질환특이적인 생물학적 지표의 발굴은 신생아나 소아기에 대부분 발현하는 희귀난치성질환들의 조기진단에 큰 도움이 될 수 있다. 또한 치료제나 보존적인 관리 요법이 있다고 하더라도 이를 객관적으로 평가하고 모니터링할 수 있는 지표 발굴은 매우 중요하다. 예를 들면, 희귀 내분비 질환에서의 성장 호르몬 치료에 대한 치료반응 지표, 유전성대사질환에서의 신경학적 증상 발현의 예측지표, 효소치료제 반응지표 등이 이에 해당된다.

질병의 진단을 위한 유전자 검사의 현황과 발전을 살펴보면, 미국 NIH의 재정적 후원으로 운영되는 GeneTest(<http://www.genetests.org>)에 의하면 희귀유전질환의 유전자검사가 2013년 11월 현재 약 3,000여종에서 이루어지고 있고 이 중 2,500여종은 임상적 유전자 진단(clinical test)으로 임상적 타당성이 인정된다. 약 600여개 검사실에서 시행되며 검사 방법은 genomic DNA염기서열분석, cDNA 염기서열분석, MLPA, PCR-Southern과 기타 여러 방법의 genotyping 기법 등으로 다양하다. 국내의 희귀질환 유전자는 약 10여개의 검사실에서 약 300여종의 유전자진단을 제공하고 있다.

희귀유전질환의 진단은 과거에는 항원-항체 반응에 기초하여 혈액이나 세포에 존재하는 단백질을 탐지, 질병의 유무를 확인하는 것이 주류를 이루었으나, 인간 게놈 프로젝트의 완성 후에는 유전자의 돌연변이나, 다형성(형질이나 형태의 다양성)을 탐지하여 질병인자를 판단하거나 예후를 예측하는 유전자 진단이 근간을 이루게 되었다. 특히 유전체 염기서열의 분석 기술의 급속한 발전으로 최근에는 한번에 수십 gigabase (Gb)의 염기서열을 읽을 수 있는 차세대 염기서열 분석기술(Next-Generation Sequencing technology, NGS)이 등장하였다. 엑솜(exome)은 단백질 전사부위만을 포함하는 인간 게놈으로서, 엑솜의 분석을 이용하여 희귀 유전질환의

새로운 원인 유전자 발굴이 급격히 늘어나고 있으며, 이러한 유전자의 발굴 연구는 국가간 혹은 기관간 경쟁이 매우 치열하다. 엑솜 분석은 적은 수의 표본으로도 원인 유전자를 밝힐 수 있는 장점을 가지고 있어, 희귀유전질환의 새로운 유전자 발굴에 매우 유용한 방법이다. 유전자위의 다형성(locus heterogeneity) 혹은 유전자 크기가 매우 커서(>8 kb) 기존의 생거(sanger) 염기서열 분석법을 사용해서 진단하기에는 비효율적인 질환의 경우에도 NGS 분석은 진단률 향상에 크게 기여하고 있다.

이와 같이, 질환자원을 활용한 연구의 경우 동일 질환자원이더라도 다양한 임상적, 조직학적, 분자생물학적 분류를 가질 수 있으며 각 분류에 따라 비교분석이 가능한 연구용 자원플랫폼이 요구된다. 희귀난치성유전질환 자원의 패널화 플랫폼 개발을 통해 우수한 자원을 확보함으로써 희귀난치성유전질환 자원을 활용한 연구의 활성화를 도모하고자 한다.

본 글은 희귀난치성유전질환인 윌슨병, 선천성부신증식증, 터너중후군의 임상정보 및 생물학적 자원에 대한 패널화 플랫폼 개발을 통해 자원을 확보하여 이를 활용한 연구의 활성화를 도모하고자 한 내부 사업결과를 정리한 것이다.

## II. 몸 말

### A. 윌슨병(Wilson disease)

윌슨병(Wilson disease; OMIM #277900)은 P타입의 구리아동 ATPase(ATP7B)라는 효소의 결핍에 의해 발생하는 상염색체 열성 유전질환(autosomal recessive disorder)으로서 체내의 구리배출 장애에 의해 구리가 간과 뇌 등의 장기에 축적되어 간염, 간경화증이나 운동장애 등의 신경학적 증상이 발생하는, 심한 경우 간부전증에 의해 사망하는 질환이다. 원인 유전자는 ATP7B로 알려져 있다.

전 세계적으로 윌슨병은 인구 3만 명 혹은 10만 명당 1명의 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있으나, 우리나라는 3만 명당 1명이 발생하는 높은 빈도를 보이며, 우리나라의 유전성 대사질환 중 단일질환으로는 가장 흔한 질환 중 하나로 한국인에서의 윌슨병의 빈도는 1:30,778명, 보인자의 빈도는 1:88.2명으로 조사되어 발표

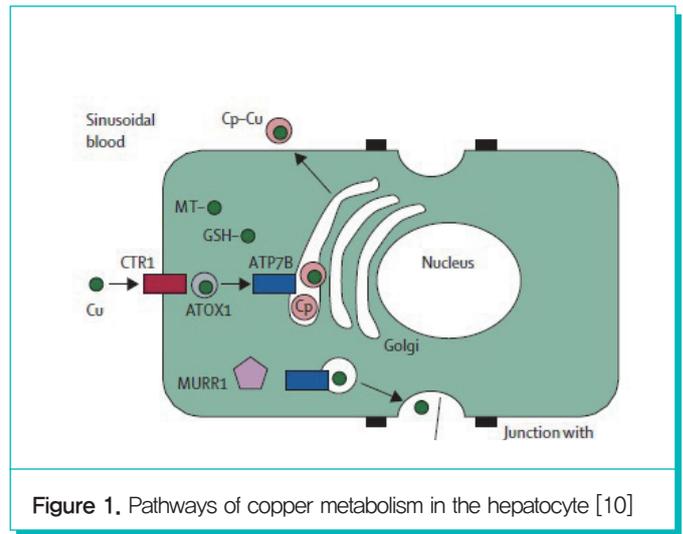


Figure 1. Pathways of copper metabolism in the hepatocyte [10]

바 있다[3].

윌슨병은 단일유전자 이상질환에 속하지만, 증상의 발현양상은 환자마다 많은 차이를 보인다. 일부 환자는 무증상의 시기에 진단되기도 하나, 일부는 심한 간경화, 간기능 부전으로 발현하기도 하며, 신경학적 증상을 보이는 환자도 있다. 대체적으로 윌슨병은 ATP7B의 결핍에 의한 구리의 축적에 따라 무증상에서 시작하여, 시간이 경과함에 따라 간질환이 발생하며, 질환이 더 경과할 경우 신경계 증상이 발생하는 것으로 알려져 있다.

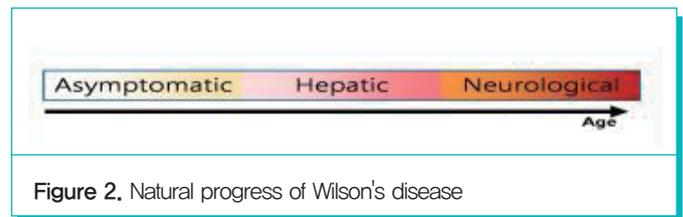


Figure 2. Natural progress of Wilson's disease

우리나라에서 가장 큰 윌슨병 코호트(237 가계)를 대상으로 이들의 임상상을 분석한 결과, 무증상 시기에 발견되는 환자군이 간질환이나 신경계 질환을 발현하는 환자들보다 진단 연령이 낮음을 발견하였다[1].

그러나 Table 1에서 확인할 수 있는 것처럼 무증상군의 환자라 하더라도 37.5세의 고연령기에 발견되는 환자도 있으며, 신경증의 군에서도 6.6세의 어린연령 환자가 발견되기도 한다. 즉, 윌슨병의 자연경과는 환자마다 차이가 있음을 알 수 있다.

또한, 발병 증상에 따른 치료반응에도 차이가 있었는데,

Table 1. Diagnostic findings in patients with Wilson's disease [1]

	Presenting phenotype					Presymptomatic (n=55)
	Hepatic(n=134)		Neurological(n=55)			
	H1(n=30)	H2(n=104)	N1(n=53)	N2(n=1)	NX(n=1)	
Age at presentation(years)	14.4±6.4 (5.6-37.4)	15.7±11.2 (1.0-48.6)a	19.7±8.4 (6.6-44.5)b	14.7	19.1	8.8±7.2 (1.2-37.5)a,b
Serum ceruloplasmin(mg/dl)	3.4±3.6 (1.1-26.8)	6.4±4.4 (0.5-14.2)	3.5±2.8 (1.6-18.9)	2.2	2.2	2.7±1.4 (0.5-7.6)
Urinary copper excretion(μg/day)	336.7±366.5 (81.0-1923.0)	1928.1±1844.8 (121.0-6850.0)	512.0±626.6 (81.0-3503.0)	544.0	708.9	545.0±489.0 (91.0-2183.0)
Kayser-Fleischer rings(%)	91.7	48.2	93.5	(+)	(+)	11.9

<sup>a,b</sup>P<0.05.

무증상이나 간질환으로 발현한 환자들은 대부분 치료 후 임상 경과가 호전되었으나, 신경학적 증상으로 발현한 환자군은 임상 경과가 호전되지 못한 환자의 비율이 상대적으로 높았다[1].

### B. 선천성부신증식증(Congenital adrenal hyperplasia)

선천성부신증식증은 당질코르티코이드, 무기질코르티코이드, 성호르몬과 같은 부신피질호르몬 생산에 필요한 효소를 조절하는 유전자의 돌연변이로 발생하며 상염색체 열성으로 유전된다. 호르몬이 생성되는 각각의 단계에서 어떤 효소가 부족한지에 따라 여러 형태로 나뉘며 21-수산화효소 결핍이 약 95%를 차지하였고, 그 외 3-베타-히드록시스테로이드 탈수소효소, 17-수산화효소, 17-20 데스몰라제, 11-베타 수산화효소, 17-알파 수산화효소가 있다. 20-22 데스몰라제 결핍은 부신에 있는 지질세포의 과도성장에 의해 발생하며, 가장 흔한 형태인 21-수산화 효소 결핍증은 5,000-15,000 중 한 명의 빈도이다.

21-hydroxylase가 결핍되면 17-OHP가 11-deoxycortisol로 전환되지 못하여 코티솔(cortisol)이 형성되지 않고, 이에 따른 보상기전으로 뇌하수체에서 ACTH가 과잉 분비되어 남성 호르몬의 합성 단계가 활성화되면서 과잉 생산되어 여성 태아에서는 생식기 분화시기에 영향을 미치게 되어 외부 성기의 남성화를 나타낸다. 염분 소실형에서 증상의 차이는 코티솔 생성에 필요한 효소의 결핍 정도에 따라 달라져, 21-hydroxylase의 완전 결핍시에는 코티솔과 알도스테론(aldosterone)이 모두 생성되지 않으나, 불완전 결핍 시에는 충분한 양의 알도스테론이 생성되어 염분 소실의 증상없이 남성화만 보이게 된다. 임상 증상은 염분

소실형의 경우 대개 신생아 시기부터 염분 소실에 의한 증상을 보이기 시작하나, 비전형형에서는 보다 늦은 시기에 다양한 정도의 증상을 보인다. 염분 소실형의 경우 반복되는 구토와 설사, 탈수, 식욕부진, 체중 감소, 저나트륨혈증 및 고칼륨혈증 등의 전해질 이상 및 대사성 산증을 나타내며 적절하게 치료받지 못하면 사망에까지 이르게 된다. 또한 남성 호르몬의 과잉으로 외부 생식기의 남성화 이외에도 시상하부-뇌하수체-성선 축의 조기 성숙으로 인해 성조숙증의 빈도가 높으며 골연령이 증가되고 골단부 조기 융합으로 인한 저신장, 무월경 및 불임 등으로 이어지게 된다.

### C. 터너증후군(Turner syndrome)

터너증후군은 성염색체 이상질환 중 하나로 X 염색체의 소실로 인해 연관된 유전자 산물의 결손으로 저신장, 림프부종, 성선이형성증 등의 다양한 임상상이 동반되는 질환으로 출생 여아 2,500-3,000명당 1명꼴로 발생한다. 염색체 핵형은 X 염색체 하나가 완전히 소실된 X 단일염색체(monosomy, 45,X), X 염색체의 구조적 재배열(structural rearrangement), 그리고 모자이크형(mosaicism)으로 구분된다. 터너증후군의 임상 증상은 선천성 림프부종, 익상경, 방폐가슴, 외반주, 저신장, 선천성 심장 기형, 성선 이형성증, 갑상선기능저하증, 비만 등 여러 가지 다양한 양상을 보인다.

염색체 핵형과 임상형과의 연관성을 보면 모자이시즘을 보이는 45,X/46,XX 또는 45,X/47,XXX에서는 자발적인 초경과 임신을 보이기도 하며 등완염색체(isochromosome)가 존재하면

갑상선기능저하증과 염증성 장질환의 빈도가 증가한다. 고리염색체(ring chromosome) 또는 마커염색체(marker chromosome)가 존재하거나 X-inactivation center(XIST)의 결실을 보이는 경우 지능 저하와 비전형적인 임상상을 나타낸다. 모자이시즘이 없는 45,X 터너증후군 환자의 1-9%에서는 30-50개의 중기 세포를 관찰했을 때 cryptic Y DNA를 지닌 Y 염색체의 일부를 포함할 수 있고, 이 경우 45,X/46,XY 모자이시즘과 같이 성선모세포종이 발생할 위험이 높다. 따라서 터너증후군 환자에서 Y 염색체 물질(Y-chromosomal material)의 존재 유무를 검사하는 것이 중요하다. X 염색체 장완 말단부의 결실은 저신장과 난소 기능부전(ovarian failure)을 야기하며, X 염색체 단완의 결실은 저신장, 골격계 변화를 일으키는데 X 염색체 단완(Xp22)에 위치한 SHOX(short stature homeobox) 유전자의 일배수결손이 터너증후군의 저신장을 초래하는 원인으로 알려져 있다. SHOX 결손뿐 아니라 pseudoautosomal region에 위치한 다른 여러 가지 유전자의 결손으로 인해 림프계의 발달에 이상이 발생하는데, Xp11.4는 림프부종의 발생과 연관되어 있으며, Xp22.3 부위의 결손은 신경 인지기능의 장애와 연관된다. 하지만 핵형과 관련된 표현형의 예측은 반드시 일치하지는 않는다.

#### D. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation and autonomic dysregulation(ROHHAD)

1965년 기준에 알려진 congenital central hypoventilation 증후군(선천성 중추성 과소환기 증후군)에서 보이는 PHOX2B는 유전자 돌연 변이를 갖고 있지 않는 새로운 형태의 중추성 과소환기 증후군으로 처음 보고되었고 이후 Ize-Ludlow에 의해 ROHHADNET 증후군으로 명명되었다. 현재까지 해외에서 76개의 증례 보고가 있으나 국내에서는 아직 문헌으로 보고되지 않은 매우 드문 질환으로 아직까지 원인 유전자에 대해 잘 밝혀지지 않았으며 갑작스런 체중증가와 더불어 다양한 형태의 시상하부성 내분비 결핍, 중추성 무호흡, 신경성 종양 등을 보여 심호흡계 발작 및 사망에 이를 수 있는 질환이다.

임상적 특징으로는 다식, 비만, 폐포저환기(alveolar hypoventilation) 또는 호흡조절의 변화, 체온 또는 다른 시상하부 부전, 신경행동학적

질환들 그리고 신경세포 기원의 종양을 동반한다. ROHHADNET은 영아기 이후부터 2세에서 4세 사이에 갑작스런 체중증가를 보이는 것이 특징이다. 이들은 출생 시 및 영아기까지는 정상적인 체중을 보이다가 영아기 이후 급격한 체중증가로 BMI가 >97 백분위수를 쉽게 초과하여 5-6세가 되었을 때 모든 환자들에서 극심한 비만을 보인다. 이러한 비만은 프레더윌리 증후군이나 쿠싱병 등과의 감별이 필요하며, 또한 다양한 형태의 뇌하수체 기능저하를 보여 성선자극 호르몬 결핍으로 인한 사춘기 지연 성장호르몬 결핍으로 인한 성장속도 둔화, 부신기능 저하 또는 시상하부성 갑상선 기능 저하를 보일 수 있으며 중추성요붕증으로 인한 다뇨, 고나트륨혈증이 동반될 수 있다. 이러한 시상하부-뇌하수체성 호르몬 결핍은 단일 혹은 복합적으로 나타날 수 있기에 진단 시 뇌하수체 기능 검사 호르몬 보충요법이 필요하다. 중추성 무호흡과 수면 무호흡이 동반될 수 있으며 이는 기계호흡을 필요로 하게 되거나 심호흡 정지로 사망에 이를 수 있다. 설명되지 않는 고체온 또는 저체온을 보이거나 흥체 조절 이상 또는 사사가 있는 경우도 있으며 장관계 운동이상으로 만성 설사 또는 변비 등을 호소할 수 있다. 비만 발생 이후 평균 8.6세경에 나타나며 후종격동이나 부신에 주로 호발한다. ROHHAD 증후군의 경우, 약 20%에서 부신이나 신경절에 종양이 생기는 것으로 되어 있어, 주기적인 영상학적 검사, 신경전달물질 및 대사산물인 homovalinic acid, vanillylmandelic acid, metanephrine, normetanephrine, epinephrine, norepinephrine, dopamine 등을 주기적으로 모니터링해야 한다. 발달지연, 경도의 정신지체, 강박증이나 정신병 등을 보일 수 있다.

#### E. 질환 자원 수집 현황 및 연구 모델

대상 질환의 인체자원 확보를 위해 먼저 연구수행을 위한 기관심의위원회의 승인을 받았으며, 대상 환자의 임상정보 및 동의서 취득을 위한 인체유래물 연구동의서와 인체유래물 등의 기증동의서를 취득하였고 대상 환자의 개인정보를 익명화하였다. 대상 환자에 대한 자원을 혈청, DNA, 세포주, 필요한 경우 조직 등으로 패널화하여 해당 자원의 플랫폼을 형성하였고, 생물자원 이송 및 보관, 질 관리과정을 확립하였으며, 검색 수집방법을 생물자원은행과에서 제시한 SOP (Standard operating

Table 2. Summary for SOP (Standard operating procedures)

	Serum	Plasma	DNA	Urine	LCL
Type of primary container	SST tube	EDTA tube	EDTA tube	Urine cup	ACD tube
Aliquots of samples	300ul * 10vials	300ul * 10vials	20ug + 20ug+ rest ep tube 3vials	1ml * 10vials	cell stoc 5vials * 5×10 <sup>6</sup> cells/vial
Storage box	10*10 PC Rack	10*10 PC Rack	9*9 Paper Box	10*10 PC Rack	10*10 PC Rack
Storage freezer	-70°C Deep freezer	-70°C Deep freezer	-70°C Deep freezer	-70°C Deep freezer	-190°C LN <sub>2</sub>

procedure)에 기준하여 수집하였다(Table 2). 아울러, 표준화된 등록 파일에 의거하여 기본정보, 역학정보, 임상정보를 수집하였다.

검체 분석 전처리과정을 포함한 자원정보화는 Standard PREanalytical code(SPREC)를 포함한 7자리 바코드[9]를 제공하여 검체의 유형, 검체 용기, 원심분리 전 검체 지연시간 등의 표준화된 분석 전처리에 의한 변수를 최종 연구자가 쉽게 인식할 수 있게 하였다. SPREC 정보의 예시는 아래와 같고, 생물자원은행과의 SPREC code SOP를 참고하였다.

(가) 혈장: PL1-PED-J-C-N-A-C

(나) DNA: BFF-PED-J-C-N-J-A

정도관리를 위한 DNA의 경우 전수검사하여 분광광도계를 이용한 파장 260/280nm의 흡광도 비율이 1.7-2.0이고, 260/230nm의 비율이 1.80 이상이 되는지를 확인하였고, DNA 농도는 각 보관시험관당 500mg/ul로 맞추었다. 전기영동 결과와 림프구 세포주(lymphoblastoid cell, LCL)의 세포배양 기록을 같이 제시하였으며, 10% 자원을 표본 추출하여 genomic DNA에서 bacteria와 mycoplasma 오염여부를 확인하였고, 더욱 정확한 농도와 순도의 정량을 위하여 Picogreen을 사용한 방법으로 다시 측정하였다.

자원수집 대상 질환별로 목표대비 연구용 패널 수집현황을 살펴보면 윌슨병(Wilson disease)은 3명을 더 추가하여 29명, 선천성부신증식증은 1명을 더 추가하여 11명, 터너증후군은 3명이 추가되어 17명, ROHHAD는 1명을 더 추가하여 3명이 수집되었고 그에 따른 가족구성원을 포함하여 7명을 수집하였다(Table 3).

연구자는 윌슨병의 경우 “한국인에게 호발하는 윌슨병 조기 스크리닝 연구”, “윌슨병의 분자 생물학적 발병기전 연구”, “윌슨병의 발병 기전 이해를 바탕으로 한 새로운 치료법 개발연구” 등의 연구 모델을 제시하였고, 선천성부신증식증의 경우 “한국인

Table 3. Resource acquisition status

	Goals (n)	Results (n)
Wilson's Disease	26	29
Congenital adrenal hyperplasia	10	11
Turner syndrome	14	17
ROHHAD	2	7
합계	52	64

Abbreviation: ROHHAD= Rapid-onset with hypothalamic dysfunction, hypoventilation and autonomic dysregulation

집단에서의 유전학적 역학 연구”, “유전자형-표현형 연구와 진단 및 치료경과를 위한 생물학적 지표 개발”, “성분화이상의 병리기전 연구” 등을 제시하였으며, 터너증후군의 경우 “터너증후군의 유전체 각인 현상과 표현형과의 연관성 연구”, “터너증후군의 성장호르몬 치료 효과 및 장기 예후에 대한 예측인자의 발굴”, “성인형 터너증후군에서의 대사질환과 심혈관 위험인자 연구” 등을 제시하였고, ROHHAD의 경우 “전장엑솜 염기서열 분석을 이용한 새로운 원인 유전자 발굴” 등의 연구 모델에 수집된 자원을 활용할 수 있다고 제시하였다.

### III. 맺는 말

본 사업은 희귀난치성유전질환의 패널화 플랫폼 개발을 통해 연구에 유용한 자원을 확보함으로써 희귀난치성유전질환 자원을 활용한 연구의 활성화를 도모하고자 하였다. 패널화된 자원의 확보는 희귀난치성유전질환의 새로운 패러다임을 제시할 것으로 보이며 희귀난치성유전질환에 대한 패널화 플랫폼 자원에서 제공하는 임상정보와 함께 여러 연구모델에 활용될 수 있을 것이다. 희귀질환의 특성상 많은 환자에 대한 자원을 확보하기는 어려웠으며, 향후 여러 기관들과 협력하여 가능한 많은 수의

희귀난치성유전질환 자원을 확보하는 방안을 모색함으로써 국내의 희귀난치성유전질환의 연구 활성화를 기대할 수 있을 것이다.

## IV. 참고문헌

1. Lee BH, Kim JH, Lee SY, Jin HY, Kim KJ, Lee JJ, Park JY, Kim GH, Choi JH, Kim KM, Yoo HW. 2011. Distinct clinical courses according to presenting phenotypes and their correlations to ATP7B mutations in a large Wilson's disease cohort. *Liver Int.* Jul;31(6):833-41.
2. Lee BH, Kim JM, Heo SH, Mun JH, Kim J, Kim JH, Jin HY, Kim GH, Choi JH, Yoo HW. 2011. Proteomic analysis of the hepatic tissue of Long-Evans Cinnamon (LEC) rats according to the natural course of Wilson disease. *Proteomics.* Sep;11(18):3698-705.
3. Kim GH, Yang JY, Park JY, Lee JJ, Kim JH, Yoo HW. 2008. Estimation of Wilson's disease incidence and carrier frequency in the Korean population by screening ATP7B major mutations in newborn filter papers using the SYBR green intercalator method based on the amplification refractory mutation system. *Genet Test.* Sep;12(3):395-90.
4. Yoo HW, Kim GH. 1998. Molecular and clinical characterization in Korean patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 11(3):707-711.
5. Choi JH, Jin HY, Lee BH, Ko JM, Lee JJ, Kim GH, Jung CW, Lee J, Yoo HW. 2012. Clinical Phenotype and Mutation Spectrum of the CYP21A2 Gene in Patients with Steroid 21-Hydroxylase Deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* Jan;120(1):23-7.
6. Ko JM, Kim JM, Cheon CK, Kim DH, Lee DY, Cheong WY, Kim EY, Park MJ, Yoo HW. 2010. The common exon 3 polymorphism of the growth hormone receptor (GHR) gene and the effect of growth hormone therapy on growth in Korean patients with Turner syndrome. *Clin Endocrinol.* 72(2):196-202.
7. 이민규, 장원경, 고정민, 김영희, 고재곤, 유한옥, 박인숙. 2006. 터너증후군 환자에서의 선천성 심혈관 기형. *대한소아과학회지.* 10(3):292-298.
8. 심정연, 유한옥. 1996. Turner 증후군 환자에서 성결정 SRY (Sex Determining Region of the Y chromosome) 유전자의 분자 유전학적 검색. *대한소아과학회지.* 39(7):915-923.
9. 2010. Standard preanalytical coding for biospecimens: defining the sample PREanalytical code. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 19:1004-11.
10. Aftab Ala, Ann P Walker, Keyoumars Ashkan, James S Dooley, Michael L Schilsk. 2007. Wilson's disease. *The Lancet.* Vol,369:397-408.

# 법률 개정에 따른 유전자변형생물체(LMO)의 안전관리체계 고찰

Biosafety management items of LMO authorizing MOHW on revision of law

질병관리본부 국립보건연구원 생물안전평가과

유민수, 신형섭

## Abstract

**Background:** Regulation has significantly changed due to the revision of law and notification.

**Current status:** Amendments were the establishment of provisions to report or approval on production process facility of living modified microorganism, and provisions to establish institutional biosafety committee and designate institutional biosafety officer on the setup and operation on research facility above biosafety level 2. Furthermore, the definition and classification of living modified organism (LMO) for health and medical applications were reset according to the Ministry of Food & Drug Safety (MFDS) separate from the Ministry of Health and Welfare (MOHW).

**Prospective future:** KCDC will adapt to the commercialization of LMO, which has been expanded, and induce the autonomous biosafety management capacities of research institutions so as to realize improvement and respond proactively to the biosafety management of LMO for health & medical applications that are diversified and subdivided.

이러한 LMO의 안전관리는 2008년 1월 1일 LMO법률이 발효된 이후 별다른 변화없이 유지되어 오다가, 2012년 12월 11일, 법률내용의 일부가 개정·발효됨에 따라 상당한 변화가 시작되었다. 또한 이를 이행하기 위한 동법 시행령(2013년 12월 30일) 및 동법 시행규칙(2013년 12월 10일)이 개정·발효되었고, 또한 세부적인 관리사항이 규정된 통합고시 개정(안)은 산업통상자원부에서 2014년 1월 15일 행정예고[2]하여 7월 시행될 예정이다. 개정된 통합고시의 주요 개정사항은 다음의 세가지로 정리할 수 있다.

첫째, 유전자변형미생물(Living Modified Microorganism, LMM)을 생산에 이용하기 위한, 생산공정이용시설의 신고·허가에 대한 사항에 대한 규정 신설

둘째, 병원체를 취급하는 생물안전(Biosafety Level, BL) 2등급 이상의 연구시설에 기관생물안전위원회(Institutional Biosafety Committee, IBC)설치 및 기관생물안전관리자(Institutional Biosafety Officer, IBO) 지정 의무화

셋째, 보건의료용 LMO의 정의 및 범주 재설정

이러한 변경사항에 의해 LMO 안전관리에 대한 보건복지부의 역할이 강화됨에 따라, 기존에 수립·운영되던 보건복지부 소관 LMO의 안전관리체계에 큰 폭의 변화가 불가피하다. LMO법 개정 이전까지는 인체위해 가능성이 높은 LMO 개발 및 실험에 대한 승인업무 및 BL 3등급 이상 연구시설의 허가업무 중심의 생물안전 관리체계를 담당하여 왔으나, LMO법 통합고시 개정(안)에 따라 병원 등 보건의료기관에 대한 BL 1,2등급 연구시설 관리업무가 보건복지부로 이관되었고, 보건복지부 소관 BL 2 연구시설의 관리범위가 확대되었으며, BL 2등급 연구시설 설치·운영기관은 기관생물안전위원회(IBC)의 설치·운영 및 기관생물안전관리책임자(IBC) 지정이 의무화되었다. 이로써 국가 주도의 생물안전관리체계에서 연구기관의 자율적인 생물안전관리체계

## I. 들어가서말

유전자변형생물체(Living modified organisms, LMO)란 “자연 상태의 생리적 증식·재조합 또는 전통적인 교배·선발에서 사용되지 아니하는 현대생명공학기술을 이용하여 새롭게 조합된 유전물질을 포함하고 있는 생물체”이며, 『유전자변형생물체의 국가간 이동 등에 관한 법률』(제11536호, 이하 LMO법률)의 정의[1]에 따라 아래와 같은 방식으로 만들어진 생명체를 말한다.

- 1) 인위적으로 유전자를 재조합하거나 유전자를 구성하는 핵산을 세포 또는 세포내 소기관으로 직접 주입하는 기술을 활용
- 2) 분류학에 의한 과의 범위를 넘는 세포융합으로서 자연 상태의 생리적 증식이나 재조합이 아니고 전통적인 교배나 선발에서 사용되지 아니하는 기술을 활용

(IBC 등)에 대한 수요가 제기되어, 「유전자재조합실험지침」[3]을 소관하고 있는 보건복지부에서는 연구기관에서 필요한 생물안전 관리체계 구축 지원 업무를 확대·강화할 필요가 발생하였다. 또한 보건복지부에 속해있던 식품의약품안전청이 국무총리실 산하 식품의약품안전처로 승격되면서, 기존 보건복지부가 관할하던 LMO의 영역이 재정립됨에 따라 구체적이고 명확한 보건의료용 LMO의 정의 및 범주를 재설정하여 안전관리를 수행하게 되었다[2].

이 글에서는 법률 개정에 따라 달라지는 보건복지부 소관 LMO의 업무가 어떻게 변화되는지를 설명하고, 질병예방 및 건강관리를 위한 보건복지부의 LMO 안전관리체계가 어떻게 강화되는지에 대해 논의할 것이다.

## II. 몸 말

본 글에서는 개정된 LMO 법률 및 동법 통합고시 개정에 따라 보건복지부에 새로이 추가되거나 변화된 업무에 대하여 설명하고, 이를 관리하기 위한 질병관리본부의 안전관리체계를 설명할 것이다. 이를 위해 ① 생산공정이용시설의 신고 및 허가사항 ② BL 2등급 연구시설 안전관리 강화 ③ 보건의료용 LMO의 정의 및 관리업무 세분화의 순서로 고찰하고자 하였다.

### 1) 보건의료용 유전자변형미생물 생산을 위한 생산공정이용시설의 신고·허가

LMO 법률 제22조의3에 의하여, 생산을 목적으로 LMM을 이용하는 시설을 “생산공정이용시설”이라고 한다. 이러한 생산공정이용시설은 안전관리 등급에 따라 1등급에서 4등급으로 구분되는데, 생산하려는 LMM의 용도에 따라 소관부처에 신고 혹은 허가를 받도록 규정되어 있다. 따라서 보건의료용 LMM을 이용한 생산시설을 운영하려 할 경우, 우선 생산 공정에 이용하려는 신규 LMM에 대한 위해성심사를 받은 후 적절한 안전관리 등급을 결정하여야 한다[1].

‘보건의료용 LMM의 생산공정이용시설 신고 및 허가 결정흐름도’(Figure 1)는 생산공정이용시설의 신고 및 허가를 위해 거쳐야 하는 절차를 나타낸 흐름도이다. 즉, 생산하고자 하는 LMM의 최종 용도가 보건의료용일 경우 반드시 보건복지부의 신고와 승인절차를 거쳐야 하는데, 위해성심사를 통해 질병을 일으키지 않거나, 일으킨다 하더라도 치료 및 예방조치가 가능하다고

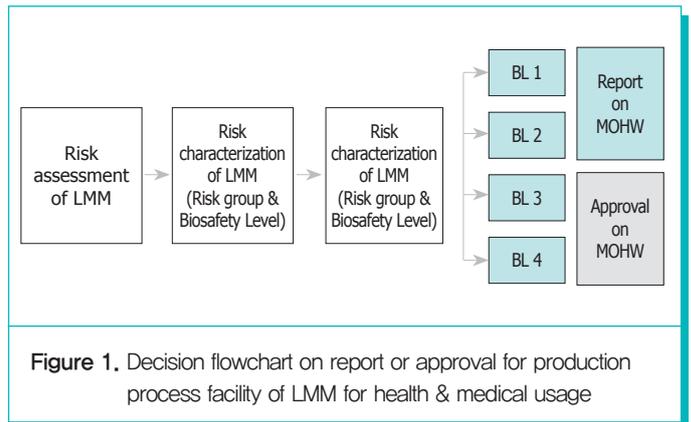


Figure 1. Decision flowchart on report or approval for production process facility of LMM for health & medical usage

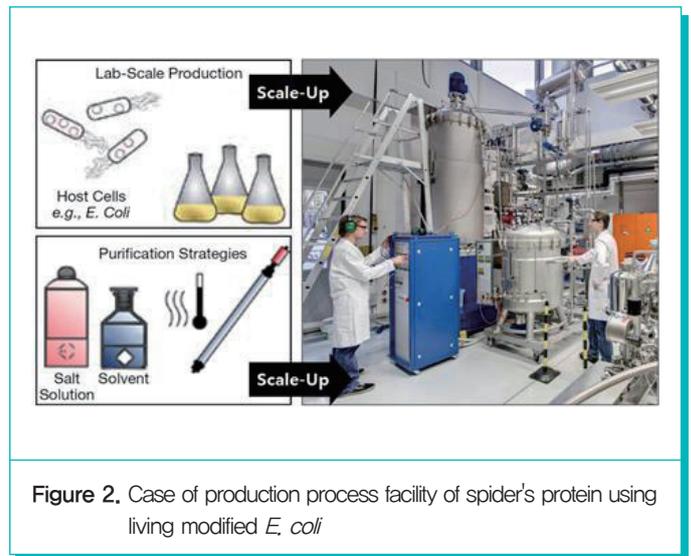


Figure 2. Case of production process facility of spider's protein using living modified *E. coli*

판정된 보건의료용 LMM을 이용하는 생산공정이용시설은 2등급 이하로 판정되어 질병관리본부에 신고를 하여야 한다. 그러나 보건의료용 LMM이 심각한 질병을 일으키는 경우 3등급 이상으로 판정되어 질병관리본부의 허가를 취득해야 한다.

따라서 생산공정이용시설에서 가장 중요한 것은 생산에 이용하려는 보건의료용 LMM의 위해성이며, 이용하는 LMM의 조건 및 특성에 따른 해당 LMM의 위해성 심사를 통해 적절한 생산공정이용시설의 신고 및 승인 대상여부가 결정된다고 할 수 있다. 즉, LMO 법률 제7조의2에 따라 신규 LMO의 위해성심사를 받아 적절한 등급을 먼저 결정하여야 하며, LMO 법률 제22조의3에 따라 생산공정이용시설 신고 또는 승인을 받은 후, 법률 제22조의4에 따라 보건의료용 LMM의 이용승인을 받아야 한다. LMM의 이용승인을 받기 위해서는 동법 시행령 제23조13에 따라 ① 유전자변형미생물의 취급·보관 등에 관한 안전관리 방안과 ② 안전관리에 필요한 전문인력·설비의 현황에 관한 서류를 첨부하여 LMM 이용승인 신청서를 제출하여야 한다[1].

‘유전자변형미생물을 이용한 거미줄 단백질의 생산공정이용시설 사례’(Figure 2)는 보건의료용 LMM을 이용한 배양조 형태의 생산공정이용시설의 실제 사례이다. 해당 시설에서 사용하는 LMM은 비병원성 *E. coli*이며, 독성 및 병원성 등에 대해 위험성이 낮은 시설로, BL 1등급에 해당한다. 따라서 이러한 시설에서 LMM을 이용하여 보건의료 목적으로 단백질을 생산하려는 경우, LMM에 대한 위해성평가를 통해 판정된 BL 1 등급의 시설을 먼저 신고하고 LMM 이용승인을 받아 안전하게 생산하게 되며, 주기적으로 질병관리본부의 안전관리를 받는다.

## 2) BL 2등급 연구시설 안전관리 강화

개정된 LMO 통합고시 제9-9조제1항에 따라 생물안전 2등급 이상 연구시설 운영기준사항에는 2등급이상의 연구시설을 보유하고 있는 기관은 반드시 기관내 IBC와 IBO를 임명하도록 하고 있다.

그 이하의 조항에는 “생물안전관리책임자”의 책무와 필수적인 생물안전교육에 대한 내용을 규정하고 있다. 이러한 “생물안전 관리책임자” 임명 조항은 통합고시 별표 9-1 연구시설의 설치·운영기준의 개정항목(Table 1)에 구체적으로 명시되어 있다[2].

이러한 변화는 LMO의 생물안전관리를 위해서는 연구기관의 자율적인 위해관리가 반드시 필요하다는 사항을 반영한 것이며, 국가에서 생물안전 2등급 연구시설에도 통합고시 제9-10조에 제시된, 『생명공학육성법』 이행정시인 『유전자재조합실험지침』

(보건복지부고시 제2012-103호)에서 규정하고 있는 IBC 설치 및 운영이 의무화되었다[2, 3].

이전의 통합고시에서는 생물안전 3등급 및 4등급 연구시설에만 IBC를 의무적으로 설치하고, 2등급 이하 연구시설의 IBC 구성은 “권장”으로 되어 있어 ‘기관 단위의 자율적인 생물안전능력 확보’라는 본래의 설립 취지를 구현하는데 어려움을 겪게 되었다. 그러나 개정된 통합고시에 의해 향후 IBC는 전국적으로 최소 1천여 개로 확대되어 운영될 것으로 예측되며, 자율적인 실험실 생물안전 확보 및 대응능력을 크게 증진시킬 것으로 기대하고 있다.

## 3) 보건의료용 LMO의 정의 및 관리업무 세분화

LMO 통합고시 제1-2조제6항에 근거한 보건의료용 LMO에 대한 정의는 “국민의 건강을 보호·증진하기 위한 용도로 사용되는 유전자변형생물체(식품·의료기기용은 제외)”를 말한다. LMO 통합고시에 의한 보건의료용 LMO는 국민의 건강을 보호·증진하기 위한 용도로 한정되고 있고, LMO를 포함한 인체용 의약품은 LMO법의 적용이 아닌 『약사법』(제12450호)의 적용을 받으며[1, 4], 동물용 의약품으로 사용되는 LMO나, LMO를 이용한 동물용 의약품은 Table 2와 같이 농림축산식품부와 해양수산부에서 소관하고 있다[2].

보건의료용 LMO와 인체용 의약품으로 사용되는 LMO는 구별하여 관리된다. 인체용 의약품의 경우, 식품의약품안전처에서 LMO를 이용하는 의약품을 생명공학의약품으로 정의와 범위를

**Table 1.** Change of criteria for setup & operation on research facility

Criteria	Biosafety Level			
	1	2	3	4
Construction of IBC & appointment of IBO	Recommended	Required	Required	Required
Appointment of biosafety manager	Recommended	Recommended	Required	Required
Biosafety Items	Implementation & completion of biosafety education	Recommended	Required	Required
	Report and store of document for accident on acquired infection	-	Recommended	Required
	Construction & application of biosafety management regulation (establish a separate of facility operation regulation on BL 3 & 4)	Recommended	Required	Required

**Table 2.** Competent authorities of LMO in medicine and medical usage<sup>1)</sup>

Ministry of Food & Drug Safety (MFDS)	Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs (MAFRA)	Ministry of Oceans and Fisheries (MOF)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Excluded LMO for human medicine usage</li> <li>※ Control on pharmaceutical affairs act</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LMO for agricultural usage</li> <li>LMO for forestry usage</li> <li>LMO for livestock usage</li> <li>LMO for animal medicine usage</li> <li>※ Items authoring MAFRA minister according to pharmaceutical affairs act</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LMO for marine industry usage</li> <li>LMO for fisheries industry usage</li> <li>LMO for animal medicine usage</li> <li>※ Items authoring MOF minister according to pharmaceutical affairs act</li> </ul>

1) 식품의약품안전처: Ministry of Food & Drug Safety, 농림축산식품부: Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs, 해양수산부: Ministry of Oceans and Fisheries

분류하여 『약사법』에 따라 관리하고 있다. 이와 관련하여 “생물학적제제등 품목허가·심사 규정”[5], “생물학적제제등 제3조 및 품질관리기준”[6], “의약품 임상시험계획 승인지침”[7] 등을 개정하여 관리를 수행하고 있다. 그리고 이러한 규정에서 정한 생명공학의약품의 최종적인 이용형태는 인체에 경구 투여하거나 주사 등으로 투여하는 형태를 띠고 있는 것이 일반적이다.

호주의 경우, LMO와 관련된 의약품은 “가이드 21: 유전자재조합 의약품 생산”에서 유전자재조합 의료생산품으로 정의와 범위를 규정하고 있다[8]. 유전자재조합 의료생산품은 ① GMO (Genetically Modified Organism)로부터 생산되거나 유래된 의약품인 생물학적제제(biological medicines)와 ② 의약적 요소로서 사용되는 GMO 의약품으로 구분하고 있다. 생물학적 의약품이란 GMO 및 GM(Genetically Modified) 생산품을 포함한, 생물학적 근원(sources)으로부터 유래된 치료목적의 상품으로 ① 백신(Vaccines) ② 해독제(Antivenoms) ③ 세균 유래독소(Bacteria derived toxins) ④ 면역 글로불린(Immunoglobulins) ⑤ 단일세포유래 항체(Monoclonal antibodies) ⑥ 알레르겐(Allergens) ⑦ 혈액상품 및 응혈제 ⑧ 인슐린, 성장호르몬 등의 호르몬들 ⑨ 췌장효소들과 같은 효소들 ⑩ 헤파린이 이에 해당한다. 그리고 GMO 의약품은 ① 약독화된 세균 혹은 바이러스 유래 생백신(Live attenuated vaccines) ② 바이러스성 벡터들(Viral vectors) ③ 변형된 체세포들(Modified somatic cells)이 해당된다. 그 외 미국이나 유럽 등 주요 해외국가들 역시 이러한 의료용 LMO에 대한 정의와 범주는 대부분 유사하다[8].

따라서 기존의 여러 정의의 범주와 관련 규정을 검토하여 각 중앙행정기관의 소관 LMO를 정리하면 아래와 같다.

- ① 농림축산식품부 : 농업용 · 임업용 · 축산업용 · 동물용 의약품 LMO
- ② 해양수산부 : 해양산업용 · 수산업용 · 동물용 의약품 LMO
- ③ 식품의약품안전처 : 식품으로 이용되거나 의료기기에 이용되기 위한 LMO
- ④ 보건복지부 : 그외 국민의 건강을 보호 · 증진하는 LMO

LMO법률 시행령 제2조제2항 7조에 의거하여 식품의약품 안전처는 “식품 또는 의료기기 분야에 사용되는 유전자변형 생물체”를 소관하게 되었다. 또한 이미 예외사항으로 LMO법률 제3조에 규정된 『약사법』(제12450호)의 적용을 받는 인체용 의약품[4]은 LMO법률의 소관사항에서 제외되어 있으므로, 보건복지부 소관 LMO는 Table 3과 같이 세분화된다.

본래 개정 전 LMO 통합고시 제1-4조에 의해 보건복지부는 소관대상 LMO의 안전관리를 국립검역소·질병관리본부·식품의약품안전청으로 나누어 위임하였으며, 식품의약품안전청은 보건의료용 LMO에 대한 안전관리를 수행하고 있었다. 그러나 2014년 7월 LMO 통합고시 개정 후, 제1-3조제5항에 의해 보건복지부 소관업무가 모두 질병관리본부로 위임된다. 이로써 질병관리본부는 식품·의료기기용 LMO와 인체용 의약품을 제외한 보건의료용 LMO에 대한 안전관리를 수행하게 되었으며, 의약품과 식품을 제외한 보건의료용 LMO의 정의와 범위에 대해 구체적인 대상과 범위를 설정하게 되었다.

『보건의료기기법』(제11855호) 제3조제1항에는 보건의료를 “국민의 건강을 보호·증진하기 위하여 행하는 모든 활동”으로 정의[9]하고 있다. 그리고 해당 법률의 조항을 전체적으로 검토하여 “모든 활동”을 요약하면 보건의료 활동이란 ‘질병예방, 공중보건 및 위생활동 등으로 요약할 수 있으므로, 보건의료용 LMO의 이용 목적은 잠재적 생물학적 위험으로부터 국민의 건강을 보호하기 위한 보건 활동인 ‘질병예방, 공중보건 및 위생활동’이 포함된 사항임을 알 수 있다. 다만 『보건의료기기법』 제37조에 “국가와 지방자치단체는 국민의 건강을 보호·증진하기 위하여, 쾌적한 환경의 유지와 환경오염으로 인한 건강상의 위해 방지등에 필요한 시책을 강구하여야 한다”고 규정[9]되어 있으므로, 보건의료용 LMO는 국민이 생활하는데 쾌적한 환경(보건환경)의 유지 및 방지를 위해 사용됨을 말하고 있다. 따라서 보건의료용 LMO는 “질병예방, 공중보건, 위생활동 및 쾌적한 환경의 유지와 환경오염으로 인한 건강상의 위해 방지를 목적으로 이용되는 LMO”라고 정의될 수 있다.

Table 3. Competent subject of LMO on MFDS & MOHW

Ministry of Food & Drug Safety (MFDS)	Ministry of Health & Welfare (MOHW)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMO for food and medical device usage</li> <li>※ Excluded LMO for human medicine usage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMO for health &amp; medical usage excluded for food and medical device usage</li> <li>• LMO using pathogen gene of national control for public health</li> <li>• LMO using synthetic pathogen gene of national control for public health</li> </ul>



Figure 3. *Aedes aegypti* mosquito mediating dengue fever disease<sup>2), 3)</sup>

#### 4) 상용화가 기대되는 보건의료용 LMO

위에서 검토된 바와 같이 보건의료용 LMO는 “질병예방, 공중보건, 위생활동 및 쾌적한 환경의 유지와 환경오염으로 인한 건강상의 위해 방지를 목적으로 이용되는 LMO”로 정의할 수 있으나, 구체적인 관리대상 LMO를 명확히 하기 위하여 현재 국내 외에서 개발되어 상용화가 기대되는 LMO 중 보건의료용도에 해당하는 것을 예를 들어 설명하고자 한다.

가장 대표적인 보건의료용 LMO는 유전자변형(LM)모기이다. 말라리아, 뎅기열 등의 감염병 매개체로 널리 알려진 곤충인 *Aedes aegypti* 모기의 수를 줄여 감염병의 발생 및 확산을 막는다는 개념에서 만들어진 것으로, 영국의 Oxitec에서 개발한 “Franken-skeeter”라는 OX513-A 모기가 대표적이다. 이 LM모기는 2010년 말레이시아 케이먼 군도에서 환경방출 실험이 이루어져 3개월간 모기의 80% 방제효과를 낸 이후, 2014년 6월 현재 브라질 Jacobina에서 대규모 환경방출 실험이 진행 중으로 일종의 “살아있는 살충제”로 취급되고 있다. Oxitec의 LM모기는 항생제인 테트라사이클린이 없이 생존하지 못하도록 유전자가 설계된 것으로, 짝짓기 후 테트라사이클린이 없는 환경에서는 모기의 유충인 장구벌레가 사멸하도록 함으로써 방제효과를 발생시킨다<sup>2)</sup>. 또 다른 예로, 영국 임페리얼 칼리지의 Roberto Galizi가 개발한 성비조절 LM모기도 있다. 성비조절 LM모기는 수컷만을 생산하는 정자를 만들도록 모기의 유전자를 변형한 것으로, 5개의 야생모기집단에 투입하였을 경우 4개 집단이 사멸하는 효과를 보여주었으며 아직까지는 연구·개발단계에 머물러 있다<sup>3)</sup>.

2006년 미국에서 방출된 목화전염병 방제를 위한 LM 연분홍 솜벌레나방의 경우에는, 식물전염병을 예방하기 위한 목적이므로 농업용으로 분류되어 국내 법률상 농림축산식품부의 소관이 된다.

다른 형태로는 유전자변형 거미줄을 생산하는 대장균 (*E. coli*)의 예를 들 수 있다. 독일의 벤처회사 AMSilk가 최초로 화장품 원료로 제품화에 성공한 것으로, Spider silk를 정제한 분말을 로션이나 크림으로 발랐을 때 피부에 광택이 나며, 샴푸로 이용하였을 때 머리카락을 매끄럽게 만드는 특징이 있다. 다만 이 경우, 순수하게 보건의료용 LMO라고 말할 수 있을지에 대해서는 논란의 여지가 있을 수 있다. 만일 모든 영역에 사용하기 위해 LMM을 생산하는 경우라면 산업용 LMO라 할 수 있으나, 샴푸나 비누 등 위생용품이나 인체용 실리콘 보형물에 코팅하기 위한 목적으로 한정하는 경우라면 보건의료용 LMO에 해당하기 때문이다. 이러한 경우 위해성평가 신청자가 어떠한 용도로 한정하여 신청 할 것인지를 결정하고 소관 부처에 관리를 받게 된다. 국내 일부 대학에서는 2010년 유전자변형 대장균을 이용한 Spider silk 생산에 성공하여, “고분자량의 재조합 실크단백질 및 거미줄 섬유 생산기술”라는 과제명으로 상용화를 위한 연구를 진행하고 있다.

다른 예로는 이종장기 이식용 LM동물이 보건의료용 LMO에 해당한다. 이종장기 LMO는 인체면역 거부반응을 해결한 돼지나 원숭이 등으로, 의약품, 식품 또는 의료기기에 해당하지 않기 때문에 보건의료용 LMO에 해당되어 질병관리본부 소관하게 된다. 인체장기의 경우 『장기 등 이식에 관한 법률』(제11976호)에 의한 관리를 받고 있으나<sup>4)</sup> 이종장기에 대해서는 관련 법률의

2) 출처: <http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/worlds-biggest-swarm-of-genetically-modified-mosquitoes-released-in-brazil-9254211.html>

3) 출처: <http://time.com/#2852568/genetically-modified-mosquitoes-could-wipe-out-malaria/>

4) 출처: [http://www.nanowerk.com/nenotechnology\\_news/newsid=35432.php](http://www.nanowerk.com/nenotechnology_news/newsid=35432.php)

정비가 아직 이루어지지 않았기에, 현재 국내법 상 LMO법률을 적용하여 LM동물에 대한 위생성심사 및 이용에 대한 안전관리는 질병관리본부가 소관하게 된다.

또 다른 예로는 병원성 바이러스의 연구를 위한 유전자변형(LM) 바이러스가 이에 해당한다. 벨기에 KU Leuven의 융합과학팀에서 개발한 사례로, 분자 수준에서 병원성 바이러스의 숙주세포 내의 감염경로 등을 연구하기 위해 개발되었다. 개발된 LM바이러스는 세포에 감염될 수는 있지만 바이러스의 재생산은 되지 않도록 유전자를 변형한 형광발현 HIV 바이러스<sup>4)</sup>로, 개발 목적이 기초연구의 목적이라면 시험·연구용 LMO에 해당되나, Influenza virus H5N1와 같은 “국민보건상 국가관리가 필요한 병원성미생물”을 이용하여 LMO를 연구·개발하는 경우에는 질병관리본부에서 관리된다. 그러나, Stephen Russell 박사가 개발한 LM 홍역바이러스를 이용한 골수종 암치료의 경우<sup>5)</sup>와 같이, “국민보건상 국가관리가 필요한 병원성미생물”을 유전자 변형하여 개발된 LMO를 치료제로 생산·이용하는 경우, 인체에 투여하여 질병을 치료하는 생물공학의약품에 해당하므로 『약사법』에 따라 식품의약품안전처의 소관사항이 된다.

### Ⅲ. 맺는 말

LMO법률 및 통합고시의 개정으로 인해, 보건복지부 소관 LMO의 안전관리체계는 상당한 변화가 불가피하게 되었다. 그러나 이러한 변화는 보건의료용 LMO 및 국민보건상 국가관리가 필요한 병원성미생물에 대한 구체적이고 세부적인 안전관리의 필요성에 의해 촉발된 연구 및 산업현장의 요구사항이 반영된 결과라 할 수 있다.

한때 농업용 작물에 국한되어 있던 LMO의 개발이 보건의료용 LMM 등으로 확산된 결과, 생산시설과 조건에 대한 안전관리를 위해 생산공정이용시설에 대한 안전관리 규정 수립이 필요하여 LMO법률 개정에 반영되었다. 현대 생명공학기술의 육성으로 인한 LMO의 상업화는 향후로도 더욱 확대될 것이므로 생산공정 이용시설의 안전관리 규정의 신설은 적절한 조치라 할 수 있다.

또한 병원성미생물의 연구 및 취급이 확대되어가는 가운데, 국민보건상 국가관리가 필요한 병원성미생물의 안전관리를 위하여 IBC의 설치 및 IBO의 임명이 의무화된 것은 병원성미생물의 취급자에 대한 생물안전 확보를 위한 것이며, 또한 BL 2등급에

IBC 설치 및 운영이 의무화된 데에는 IBC를 기초로 연구기관의 자율적인 생물안전 관리능력 향상을 촉구하고자 하는 구체적인 국가 생물안전 관리전략에서 도출된 조치라 할 수 있다.

마지막으로 보건의료용 LMO에서 식품과 의료기기용 LMO가 분리되고, 유전자변형 모기나 이종장기 동물 등 더욱 세분화되고 다양화되는 보건의료용 LMO의 생물안전관리에 대한 현장의 요구로 인해, 질병관리본부는 보건의료용 LMO에 대해 보다 면밀한 안전관리를 추진하고 있다. 다만 여러 용도로 이용되는 LMO를 개발하는 경우 부처간 소관사항에 대해 의견충돌이 있을 수 있으므로, 이를 위해 국내외 LMO의 개발 및 실험현황을 지속적으로 조사하고 식품의약품안전처 등 관련 부처와 협조하여 다변화되는 보건의료용 LMO의 안전관리를 위해 선제적으로 대비할 계획이다.

### Ⅳ. 참고문헌

1. 산업통상자원부. 유전자변형생물체의 국가간 이동 등에 관한 법률. Available: <http://law.go.kr/> [accessed 18 June 2014].
2. 산업통상자원부. 유전자변형생물체의 국가간 이동 등에 관한 법률 통합고시 행정예고. Available: [http://www.motie.go.kr/motie/in/ay/policynotify/announce/bbs/bbsView.do?bbs\\_seq\\_n=62239&bbs\\_cd\\_n=6](http://www.motie.go.kr/motie/in/ay/policynotify/announce/bbs/bbsView.do?bbs_seq_n=62239&bbs_cd_n=6) [accessed 18 June 2014].
3. 보건복지부. 유전자재조합실험지침. Available: <http://law.go.kr/> [accessed 18 June 2014].
4. 식품의약품안전처. 약사법. Available: <http://law.go.kr/> [accessed 18 June 2014].
5. 식품의약품안전처. 생물학적제제등 품목허가·심사 규정. Available: <http://law.go.kr/> [accessed 18 June 2014].
6. 식품의약품안전처. 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준. Available: <http://law.go.kr/> [accessed 18 June 2014].
7. 식품의약품안전처. 의약품 임상시험계획 승인지침. Available: <http://law.go.kr/> [accessed 18 June 2014].
8. Therapeutic Goods Administration. Guidance 21: Medicines produced by genetic manipulation. Available: <http://www.tga.gov.au> [accessed 18 June 2014].
9. 보건복지부. 보건의료기본법. Available: <http://law.go.kr/> [accessed 18 June 2014].
10. 식품의약품안전처. 장기등 이식에 관한 법률. Available: <http://law.go.kr/> [accessed 18 June 2014].

## 세계 간염의 날

World Hepatitis Day, 28 July 2014: Think Again

질병관리본부 감염병관리센터 감염병감시과  
최수영

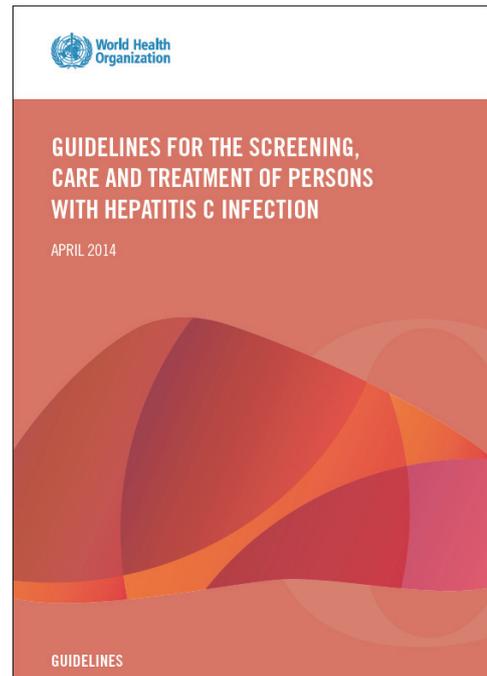
세계보건기구(World Health Organization, WHO)와 협력단체는 바이러스성 간염과 이로 인해 발생하는 질병의 인식 및 이해를 높이기 위해 매년 7월 28일을 “세계 간염의 날”로 정하고 있습니다. A형, B형, C형, D형 및 E형 바이러스성 간염은 전 세계 수억 명의 사람들에게 영향을 미쳐 급성·만성 간질환을 일으키고 이로 인해 매년 140만 명의 사람들이 사망하고 있지만 이러한 심각성은 간과되고 있고 잘 알려져 있지 않고 있습니다. WHO는 2014년 4월 C형간염 치료에 대한 새로운 가이드라인을 발표하였고, 5월에는, 194개의 회원국이 참여한 WHO 총회에서 바이러스성 간염의 예방, 진단 및 치료를 향상시킬 수 있는 개선안을 의결하여 통과 시켰습니다.

또한 7월 28일 “세계 간염의 날”을 맞아 각국의 정책결정자, 보건의료종사자 및 일반인들에게 이 침묵의 살인자(silent killer)에 대해 재고(Think again)해 볼 것을 강력히 촉구하고 있습니다.

‘Think again’ 캠페인은 다음의 사항들에 대해 초점을 두고 있습니다.

- 바이러스성간염 및 그와 관련된 질병들의 예방, 선별검사 및 관리 강화
- B형간염 백신의 보장성 확대 및 국가 예방접종 프로그램으로의 통합
- 바이러스성간염에 대한 전 세계적 대응의 조정

2014년 4월에 WHO에서 발간한 “WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection”은 C형간염에 대한 WHO의 첫 번째 가이드라인으로 기존의 C형간염 가이드라인을 포함한 혈행성 바이러스 전파 예방 가이드라인을 보완한 것입니다. 한해 약 1억5천만 명의 만성



간염환자를 유발하고 약 50만 명을 사망에 이르게 하는 C형간염의 관리를 위한 본 가이드라인은 최신 과학적 근거를 기반으로 하여 각 국가들이 C형 간염의 치료 및 관리를 개선하여 간암과 간경화로 인한 사망자를 감소하는데 그 목적이 있다고 WHO 간염 프로그램의 책임자인 ‘Dr. Stefan Wiktor’는 밝혔습니다. 또한, 이 가이드라인은 저소득국가 및 중소득국가의 C형간염환자를 관리하는 관리자를 위한 핵심 권고사항 및 이행사항들을 제공함과 더불어 C형간염 환자를 위한 임상서비스의 확대를 이끌 수 있는 기본 틀을 제공하고 있습니다.

이 글은 세계보건기구(World Health Organization, WHO, [www.who.int](http://www.who.int))의 World Hepatitis Day, 2014의 내용을 번역한 것입니다.

## 안전한 혈액관리를 통한 C형간염 관리

### Control of Hepatitis C Viral Infection through Safe Blood Management

질병관리본부 장기이식관리센터 혈액안전감시과

이동한, 최영실, 나경인, 조현정

#### Abstract

As for the transmission route of the hepatitis C virus, post-transfusion hepatitis is known to be the major cause. In order to promote safe transfusion, a variety of blood management activities, such as screening of donated blood and assessment on transfusion-transmission, are being executed in Korea in accordance to The Act of Blood Management. For example, test equipment with high sensitivity is utilized for the inspection of donated blood and in case of a positive test result, the donated blood is discarded while verifying the donors' infection status through further inspection on previous donated blood of the suspicious donors. Moreover when a donee is suspicious about post-transfusion hepatitis C, the investigation system is constructed to verify any transfusion reactions. Henceforth, a person who reports or is reported to have hepatitis C according to the national infectious disease monitoring system will be excluded from the blood donors through the screening at the medical interview of potential donors while sharing information with the Blood Center. Such effort will reinforce blood control as it prevents in advance the blood donation from those with hepatitis C.

우리나라의 C형간염 유병율은 B형간염보다 훨씬 낮지만 만성화되거나 간경변증(liver cirrhosis), 간암(hepatoma)으로 진행될 가능성은 C형간염에서 현저히 높은 것으로 알려져 있다. C형간염의 감염경로는 주사기 공동 사용, 수혈, 혈액투석, 성접촉, 모자간 수직 감염 등으로 전파 되는데, 수혈 후의 감염이 주요 원인으로 알려져 있다.

국내의 안전한 혈액공급을 위해서 1991년부터 모든 헌혈혈액에서 C형간염에 대한 선별검사를 도입해 왔으며, 초기에는 C-100-3단백을 이용한 효소면역검사법(EIA)으로 C형간염 바이러스 항체검사를 실시하였다. 이후 C형간염 바이러스 항체검사법은 C-100-3이외에 새로운 단백을 추가하여 민감도와 특이도를 높인 제3세대 효소면역검사법으로 대체되었고 이 결과를 바탕으로 양성혈액을 폐기시키고 있다. 또한, 효소면역검사상 반복 양성을 보인 혈액은 면역블롯검사(Recombinantimmunoblot assay,

RIBA II)를 시행하여 그 결과를 헌혈자에게 통보하고 있다. 2005년 2월부터 C형간염 바이러스 유전자를 동시에 검출할 수 있는 핵산증폭검사(Pooled nucleic acid test, NAT)를 시행하여 효소면역검사상 음성인 헌혈자 양성자를 찾는데 기여하고 있다. 효소면역검사는 C형간염 항체를 측정하는 것으로 감염 후 항체가 생기기 전까지 2개월은 윈도우기(Window period)로써 항체를 검출할 수 없지만 감염 후 3주면 검출이 가능하여 매년 10-20명의 헌혈자가 효소면역검사는 음성이면서 핵산증폭검사만 양성으로 나타나고 있으며, 핵산증폭검사를 시행한 이래 수혈을 통한 C형간염사례는 보고되지 않고 있다. 2012년 6월부터는 핵산증폭검사장비를 교체하여 개별 검체를 대상으로 핵산증폭검사를 시행하게 되어 윈도우기가 4일 정도로 더 단축되었다[1].

우리나라의 혈액에서의 C형간염관리는 혈액관리법 시행규칙 별표1에 「부적격혈액의 범위 및 혈액·혈액제제의 적격여부 판정기준」에 따라, 항체검사(anti-HCV검사), 핵산증폭검사서 모두 음성이 나와야 적격판정을 받을 수 있다. 매년 헌혈자 중 0.1-0.2%정도의 혈액이 C형간염 선별검사결과 혈액부적격으로 판정되어 해당 혈액을 폐기함으로써 수혈감염을 예방하고 있다(Table)[2].

또한, C형간염은 혈액관리법 시행규칙 7조 및 별표1의 2에 따라 환자 및 병력자로 확인된 경우 영구적으로 채혈금지되는 감염병으로 정해져 있으며, 이에 따라 혈액원에서 헌혈자 문진시에 C형간염에 이환된 경험이 있다고 답변했을 경우와 헌혈 후에도 헌혈자 자신이 C형간염에 감염된 사실에 대하여 혈액원에 자진배제신고를 한 경우에 헌혈이 제한되고 있다.

2014년 하반기부터 국가감염병감시체계에 C형간염으로 신고·보고되는 환자의 경우에도 혈액원과 정보공유를 실시하여 헌혈문진 당시에 부적격자로 분류하여 사전에 채혈되지 않도록 함으로써 헌혈에서의 C형간염 감염자 관리를 강화할 계획이다.

위의 과정들을 통해 C형간염의 전파를 막아 수혈자에게 안전한 혈액을 공급하고 있지만 보다 안전한 혈액관리를 위하여 두가지 경로의 수혈부작용 조사를 통해 수혈로 인한 위험요인을 차단하고 있다. 첫째, 수혈자가 수혈 후 C형간염이 의심될 경우

Table 1. Incompetency status of HCV antibody test at blood donor in Korea, 2006–2012

unit: person (%)

Characteristics	Year	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Total number of blood donor		2,250,603	2,028,684	2,265,592	2,461,880	2,514,699	2,448,516	2,542,495
Proton number of antibody test		4,499(0.2)	3,177(0.2)	2,213(0.1)	2,508(0.1)	2,105(0.1)	3,771(0.2)	3,928(0.2)
Proton number of NAT		216(0.0)	163(0.0)	148(0.0)	153(0.0)	144(0.0)	113(0.0)	86(0.0)

Abbreviation: NAT= Pooled nucleic acid test.

수혈된 혈액 및 헌혈자를 조사하는 특정수혈부작용조사와 둘째로, 선별검사결과 C형간염 양성자의 과거헌혈기록을 조회하여 과거헌혈혈액의 수혈자를 추적하는 수혈감염 역추적조사를 실시하고 있다.

특정수혈부작용조사는 혈액관리법 제10조(특정수혈부작용에 대한 조치), 동법 시행규칙 제13조(특정수혈부작용의 신고)에 근거하여, 수혈자의 신고를 접수한 의료기관이 소재지 보건소에 신고하면 시·도를 통해 질병관리본부로 최종 접수된다. 질병관리본부는 특정수혈부작용 조사지침에 따라 수혈자에 대한 수혈관련 정보(수혈 혈액번호 등 수혈 관련 의무기록), 헌혈자의 과거 헌혈기록, 건강보험심사평가원 및 의료기관을 통한 헌혈자 및 수혈자의 관련 진료내역 또는 검사기록 조회, 헌혈혈액의 보관검체 검사, 헌혈자 방문채혈 검사 등을 시행하여 헌혈자의 혈액을 통해 수혈자가 감염되었는지 여부를 조사하며, 조사가 완료되면 수혈부작용소위원회와 혈액관리위원회의 심의를 거친 최종심의 결과를 수혈자에게 통보하게 된다[3].

2006년부터 2014년 현재까지 특정수혈부작용으로 신고된 C형간염 접수건은 총 131건이고 조사대상 헌혈자는 2,790명이다. 이 중 2006년 2건, 2007년 1건이 수혈부작용으로 인한 C형간염 발생사례로 확인되었지만, 이들 모두 2005년 핵산증폭검사 도입 이전 수혈받은 사례로 2005년 핵산증폭검사 도입 이후에는 수혈부작용 사례가 발생하지 않고 있다.

수혈감염 역추적조사는 혈액관리법 제8조의 2(혈액사고 발생 시 조치 등)에 근거하여 헌혈혈액 선별검사결과 C형간염 양성자의 과거헌혈혈액을 추적하여 수혈자의 감염여부를 조기에 파악함으로써 타인에게로의 전파차단 및 조기치료 시행을 목적으로 실시하고 있다.

수혈감염 역추적조사지침에 따라 선별검사 양성일로부터 가장 가까운 과거 헌혈혈액을 대상으로 해당 혈액의 보관검체검사를 시행하고 의료기관의 수혈장부를 통해 수혈자의 인적사항 및 생존여부를 파악하게 된다. 생존한 수혈자의 경우 조사에 동의하는 자에 한해 채혈조사를 실시하여 수혈에 의한 감염여부를 조사하며, 사망한 수혈자는 건강보험심사평가원 정보조회를 통해

수혈감염으로 인한 사망여부를 확인하게 된다. 수혈감염 역추적조사도 마찬가지로 수혈부작용소위원회 및 혈액관리위원회 심의를 통해 최종적으로 수혈감염여부를 판정하게 된다.[4]

2006년부터 2014년 현재까지 수혈감염 역추적조사로 신고된 C형간염 접수건은 총 858건으로 조사대상인 수혈자는 2,393명이다. 이 중 2004년 헌혈된 해당혈액의 보관검체 검사결과와 수혈자의 채혈검사결과 양성이었으나, 수혈 전·후로 C형간염에 대한 수혈자의 진단 및 검사기록이 없는 것으로 2008년 조사되어 수혈감염 추정으로 최종 심의된 건이 있었다. 그러나 특정수혈부작용과 마찬가지로 2005년 핵산증폭검사 도입 이후 수혈감염 사례는 발생하지 않고 있다.

C형간염은 감염이 확인되면 페그인터페론 알파와 리바비린 및 항바이러스제로 최소 6개월간 치료해야 하므로 치료기간이 길고 약물에 대한 부작용들도 문제가 되고 있다. 또한 감염된 바이러스의 유전자형에 따라 치료예후도 다르며 아직 효과적인 백신도 없어 예방관리가 중요하다[5].

C형간염의 전파경로 중, 수혈에 의한 전파를 막기 위해 우리나라에서는 혈액관리법에 근거하여 헌혈자 문진 및 정보조회를 통해 감염위험요인을 차단하고, 민감도가 높은 검사장비들을 도입하여 헌혈혈액선별검사를 통해 혈액의 안전성을 확보하고 있다. 또한 수혈에 의한 C형간염이 의심될 경우 수혈부작용 인과관계를 확인하는 조사체계를 구축·운영하고 있다. 그러나 우리나라 C형간염 환자는 지속적으로 보고되고 있기 때문에 보다 정확한 역학정보를 통한 폭넓은 C형간염 관리가 필요하며 이를 바탕으로한 지속적인 혈액관리도 이루어져야 할 것이다.

## 〈참고자료〉

1. 한규섭 외 1명, 2014, 수혈의학(제4판), 고려의학
2. 대한적십자사, 2013, 2012혈액사업통계연보
3. 질병관리본부, 2013, 특정수혈부작용조사지침
4. 질병관리본부, 2013, HCV 수혈감염 역추적조사지침
5. 대한간학회, 2013, C형간염 진료가이드라인

## Current status of selected infectious diseases

### 1. Hand, Foot and Mouth Disease(HFMD) Republic of Korea, weeks ending July 19, 2014 (29th Week)\*

- 2014년도 제29주 수족구병의사환자 분율은 외래환자 1,000명당 24.2명이며, 2013년 동기간 수족구병의사환자 분율 14.4명보다 높음.

\* 주별통계는 잠정통계이므로 변동가능

\* 족구병은 2009년 6월 법정 감염병으로 지정되어 표본감시체계로 운영되고 있음

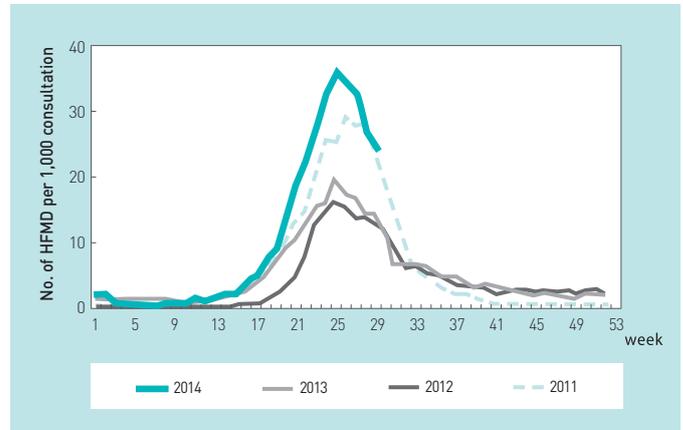


Figure 1. The status of HFMD sentinel surveillance, 2011-2014

### 2. Ophthalmologic, Republic of Korea, weeks ending July 19, 2014 (29th week)

- 2014년도 제29주 유행성각결막염의 외래환자 1,000명당 분율은 18.1명으로 지난주 16.9명보다 증가하였음.
- 동기간 급성출혈성결막염의 환자 분율은 1.2명으로 지난주 1.5명보다 감소하였음.

\* 주별통계는 잠정통계이므로 변동가능

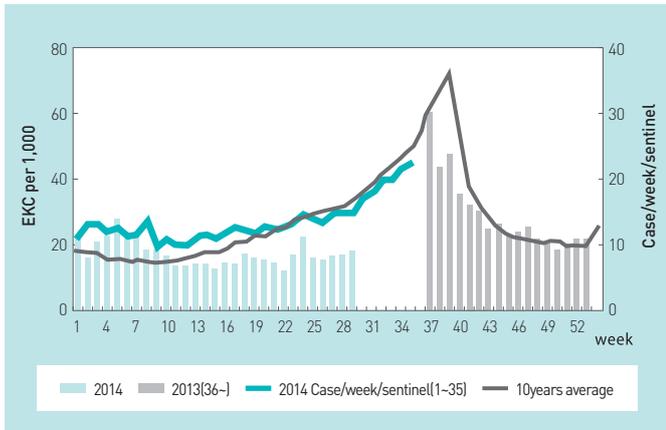


Figure 1. The mean of outpatients to Epidemic keratoconjunctivitis for a week

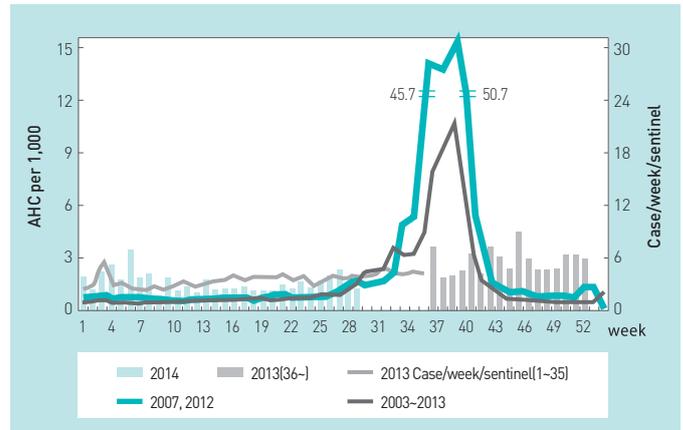


Figure 2. The mean of outpatients to Acute hemorrhagic conjunctivitis for a week

### 3. Influenza, Republic of Korea, weeks ending July 19, 2014 (29th week)

- 2014년도 제29주 인플루엔자의사환자 분율은 외래환자 1,000명당 2.2명으로 지난주(2.1)보다 증가하였으며 유행판단기준(12.1/1,000명)보다 낮은 수준임.

\* 2014.5.1일자 인플루엔자 유행주의보 해제

\* 인플루엔자 표본감시체계가 변경됨에 따라 2013-2014절기 유행기준은 12.1명(1,000)으로 변경

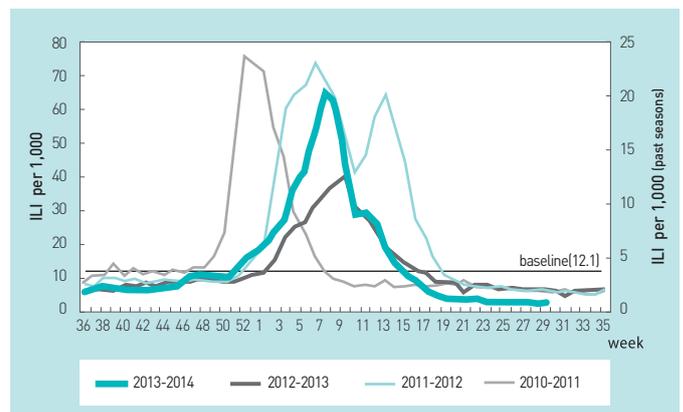


Figure 1. The weekly proportion of Influenza-Like Illness per 1,000 outpatients, 2010-2011 to 2013-2014 seasons

Table 1. Provisional cases of reported notifiable diseases—Republic of Korea, weeks ending July 19, 2014 (29th Week)\*

Unit: reported case<sup>†</sup>

Disease <sup>‡</sup>	Current week	Cum. 2014	5-year weekly average <sup>¶</sup>	Total cases reported for previous years					Imported cases of current week : Country (reported case)
				2013*	2012	2011	2010	2009	
Cholera	—	—	—	3	—	3	8	—	
Typhoid fever	9	182	3	156	129	148	133	168	Cambodia(1), Philippines(1), Taiwan(1)
Paratyphoid fever	—	18	1	54	58	56	55	36	
Shigellosis	4	53	3	294	90	171	228	180	Philippines(1)
EHEC	7	73	4	61	58	71	56	62	
Viral hepatitis A <sup>§</sup>	24	869	60	867	1,197	5,521	—	—	India(1), Philippines(1)
Pertussis	3	38	1	36	230	97	27	66	
Tetanus	—	16	1	22	17	19	14	17	
Measles	26	683	4	107	3	42	114	17	Philippines(1)
Mumps	608	12,395	196	17,024	7,492	6,137	6,094	6,399	
Rubella	2	31	1	18	28	53	43	36	
Viral hepatitis B <sup>§**</sup>	94	2,612	44	3,394	2,753	1,428	—	—	
Japanese encephalitis	—	1	—	14	20	3	26	6	
Varicella	600	23,506	509	37,361	27,763	36,249	24,400	25,197	
Malaria	41	276	56	445	542	826	1,772	1,345	Bangladesh(1), Pakistan(1), Philippines(1)
Scarlet fever <sup>††</sup>	103	3,514	15	3,678	968	406	106	127	
Meningococcal meningitis	—	2	—	6	4	7	12	3	
Legionellosis	1	13	1	21	25	28	30	24	
<i>Vibrio vulnificus</i> sepsis	3	7	1	56	64	51	73	24	
Murine typhus	—	3	—	19	41	23	54	29	
Scrub typhus	10	212	5	10,365	8,604	5,151	5,671	4,995	
Leptospirosis	—	3	—	50	28	49	66	62	
Brucellosis	1	9	1	16	17	19	31	24	
Rabies	—	—	—	—	—	—	—	—	
HFRS	3	82	4	527	364	370	473	334	
Syphilis <sup>§</sup>	20	494	17	799	787	965	—	—	
CJD/vCJD <sup>§</sup>	3	36	1	34	45	29	—	—	
Dengue fever	13	82	4	252	149	72	125	59	Philippines(4), Cambodia(3), Thailand(3), Indonesia(2), Laos(1)
Q fever	—	7	—	11	10	8	13	14	
West Nile fever	—	—	—	—	1	—	—	—	
Lyme Borreliosis	1	5	—	11	3	2	—	—	
Melioidosis	—	1	—	2	—	1	—	—	
Chikungunya fever	—	—	—	2	—	—	—	—	
SFTS	15	43	1	36	—	—	—	—	
Tuberculosis	656	20,652	822.4	36,089	39,545	39,557	36,305	35,845	
HIV/AIDS <sup>††</sup>	23	546	14	1,013	868	888	773	768	

—: 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, SFTS: Severe fever with thrombocytopenia syndrome,

\* Incidence data for reporting year 2014 is provisional, whereas data for 2009, 2010, 2011, 2012 and 2013 are finalized(except for HIV/AIDS).

† 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, Botulism, Severe Acute Respiratory Syndrome, Avian influenza infection and humans, Novel Influenza, Tularemia, Newly emerging infectious disease syndrome, Tick-borne Encephalitis)

§ Surveillance system for Viral hepatitis A, Viral hepatitis B, Syphilis, CJD/vCJD, West Nile fever 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, West Nile fever, Lyme Borreliosis, Melioidosis, this calculation used 3 year data(2011, 2012, 2013) 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,

†† Scarlet fever's case classifications contain confirmed cases to confirmed and suspected cases since September 27, 2012.

Table 2. (continued) Provisional cases of selected notifiable diseases, Republic of Korea, weeks ending July 19, 2014 (29th Week)\*

Unit: reported case†

Reporting area	Cholera		Typhoid fever		Paratyphoid fever		Shigellosis		Enterohemorrhagic Escherichia coli		Viral hepatitis A‡		Pertussis		Tetanus							
	Current week	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 3-year average	Current week	Cum. 5-year average	Current week	Cum. 5-year average§						
Total	-	1	9	182	90	18	27	4	53	77	7	73	29	24	869	1,859	3	38	58	16	7	
Seoul	-	1	1	29	19	-	3	7	1	7	14	3	13	5	8	166	360	1	11	4	-	1
Busan	-	-	-	6	8	-	1	1	4	8	-	1	2	1	18	81	-	1	2	-	3	-
Daegu	-	-	-	6	5	-	1	1	1	2	-	26	1	-	15	18	-	1	-	-	1	-
Incheon	-	-	-	10	3	-	2	3	26	6	-	7	1	1	80	281	-	3	4	-	-	-
Gwangju	-	-	2	15	1	-	1	2	-	3	2	3	7	2	43	57	-	1	2	-	-	-
Daejeon	-	-	2	9	1	-	1	-	-	1	1	1	1	1	16	57	-	1	-	-	-	-
Ulsan	-	-	-	-	2	-	2	-	-	1	-	3	2	-	13	18	-	-	-	-	-	-
Sejong	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Gyeonggi	-	-	1	23	17	-	5	5	6	17	-	8	2	5	312	607	1	7	5	-	1	1
Gangwon	-	-	-	2	2	-	-	1	-	2	-	-	-	1	27	68	-	1	1	-	2	1
Chungbuk	-	-	-	-	2	-	1	1	-	1	-	-	-	-	15	63	-	-	-	-	1	1
Chungnam	-	-	-	11	3	-	1	1	1	5	-	1	3	3	40	67	1	2	2	-	-	-
Jeonbuk	-	-	1	6	1	-	1	1	3	2	-	-	1	2	51	83	-	-	-	-	-	-
Jeonnam	-	-	1	7	2	-	1	1	1	7	-	6	2	-	31	40	-	-	34	-	2	-
Gyeongbuk	-	-	-	7	6	-	1	1	-	2	-	-	1	-	20	22	-	8	1	-	3	1
Gyeongnam	-	-	1	50	18	-	1	1	1	6	-	1	1	-	16	31	-	1	2	-	2	2
Jeju	-	-	-	1	-	-	-	1	3	-	1	3	-	6	5	1	-	1	1	-	-	-

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

\* Incidence data for reporting year 2014 is provisional, whereas data for 2009, 2010, 2011, 2012 and 2013 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. (continued) Provisional cases of selected notifiable diseases, Republic of Korea, weeks ending July 19, 2014 (29th Week)\*

Unit: reported case†

Reporting area	Measles		Mumps		Rubella		Viral hepatitis B‡		Japanese encephalitis		Varicella		Malaria		Scarlet fever¶										
	Current week	Cum. 2014	Current week	Cum. 2014	Current week	Cum. 2014	Current week	Cum. 2014	Current week	Cum. 2014	Current week	Cum. 2014	Current week	Cum. 2014	Current week	Cum. 2014									
Total	26	683	44	608	12,395	4,333	2	31	23	94	2,612	1,176	-	1	-	600	23,506	18,093	41	276	459	103	3,514	549	
Seoul	2	194	1	49	1,338	558	-	3	3	5	265	100	-	-	-	52	1,940	1,685	6	40	57	13	360	67	
Busan	2	31	1	66	1,301	215	-	3	4	8	210	193	-	-	-	35	1,840	1,784	-	8	9	7	355	39	
Daegu	-	14	-	12	380	220	-	-	3	7	147	62	-	-	-	43	1,697	1,522	1	6	6	5	241	34	
Incheon	5	99	18	21	577	576	-	-	1	9	218	120	-	-	-	59	1,539	1,505	11	56	63	3	112	38	
Gwangju	1	5	1	52	1,325	76	1	1	-	3	126	75	-	-	-	12	529	448	-	2	3	-	87	31	
Daejeon	1	33	-	4	282	323	-	1	-	1	16	7	-	-	-	11	665	358	-	-	5	5	95	4	
Ulsan	2	6	-	25	271	171	-	1	-	3	133	39	-	-	-	28	584	711	-	2	3	4	78	16	
Sejong	-	-	-	-	31	10	-	-	1	-	5	1	-	-	-	-	23	26	-	-	-	-	4	2	
Gyeonggi	7	173	3	127	2,258	1,016	-	11	5	20	668	208	-	1	-	176	7,194	4,360	21	134	215	26	922	151	
Gangwon	-	4	-	21	436	236	-	-	1	9	95	77	-	-	-	21	830	1,529	1	7	61	2	78	6	
Chungbuk	1	11	-	10	198	124	1	2	-	3	80	33	-	-	-	6	410	553	-	3	5	-	31	15	
Chungnam	1	18	-	23	465	154	-	2	-	1	96	19	-	-	-	31	1,316	539	-	3	4	4	12	162	21
Jeonbuk	-	6	-	121	1,565	66	-	1	1	6	98	44	-	-	-	22	1,188	399	-	6	6	6	198	33	
Jeonnam	3	54	1	31	834	66	-	-	1	2	150	45	-	-	-	45	906	559	-	1	4	3	140	3	
Gyeongbuk	1	28	-	8	344	174	-	6	1	-	72	60	-	-	-	17	1,009	649	-	3	9	1	257	58	
Gyeongnam	-	6	19	30	578	207	-	-	1	17	219	79	-	-	-	24	1,255	879	1	4	8	13	327	26	
Jeju	-	1	-	8	212	141	-	-	1	-	14	14	-	-	-	18	581	587	-	1	1	3	67	5	

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

\* Incidence data for reporting year 2014 is provisional, whereas data for 2009, 2010, 2011, 2012 and 2013 are finalized

† Reported cases included all classification (Confirmed, Suspected, Asymptomatic carrier) of the diseases, respectively.

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

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

¶ Scarlet fever's case classifications contain confirmed cases to confirmed and suspected cases since September 27, 2012.

Table 2. (continued) Provisional cases of selected notifiable diseases, Republic of Korea, weeks ending July 19, 2014 (29th Week)\*

Unit: reported case<sup>†</sup>

Reporting area	Meningococcal meningitis		Legionellosis		Vibrio vulnificus sepsis		Murine typhus		Scrub typhus		Leptospirosis		Brucellosis		Rabies					
	Current week	Cum. 5-year average <sup>§</sup>	Current week	Cum. 5-year average <sup>§</sup>	Current week	Cum. 5-year average <sup>§</sup>	Current week	Cum. 5-year average <sup>§</sup>	Current week	Cum. 5-year average <sup>§</sup>	Current week	Cum. 5-year average <sup>§</sup>	Current week	Cum. 5-year average <sup>§</sup>	Current week	Cum. 5-year average <sup>§</sup>				
Total	-	2	4	1	13	15	3	7	-	3	9	10	212	151	4	1	9	16	-	-
Seoul	-	1	1	-	3	4	-	-	1	2	-	-	6	10	1	-	-	-	-	-
Busan	-	-	-	-	3	1	1	1	-	1	2	10	11	-	-	1	-	-	-	-
Daegu	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	6	3	-	-	1	-	1	-	-
Incheon	-	-	1	-	-	1	1	-	1	1	-	4	8	-	-	-	-	-	-	-
Gwangju	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	2	-	-	-	-	-	-	-
Daejeon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	4	4	1	2	1	-	-	-	-
Ulsan	-	-	-	-	-	-	1	-	-	3	2	-	2	-	-	1	-	-	-	-
Sejong	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Gyeonggi	-	1	1	1	4	3	-	-	-	2	1	24	27	1	1	-	-	1	-	-
Gangwon	-	-	-	-	1	3	-	-	-	-	4	4	5	-	-	1	-	1	-	-
Chungbuk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4	4	4	-	-	1	-	1	-	-
Chungnam	-	-	1	-	-	1	-	-	-	1	9	13	13	1	-	-	-	2	-	-
Jeonbuk	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	36	20	20	-	-	-	1	2	-	-
Jeonnam	-	-	-	-	-	-	3	-	-	4	55	14	14	-	-	-	-	1	-	-
Gyeongbuk	-	-	-	-	1	1	-	-	-	1	12	10	10	-	-	1	2	2	-	-
Gyeongnam	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-	3	22	14	-	-	-	2	2	-	-
Jeju	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	3	3	-	-	1	1	1	-	-

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

\* Incidence data for reporting year 2014 is provisional, whereas data for 2009, 2010, 2011, 2012 and 2013 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. (continued) Provisional cases of selected notifiable diseases, Republic of Korea, weeks ending July 19, 2014 (29th Week)\*

Unit: reported case†

Reporting area	Hemorrhagic fever with renal syndrome		Syphilis‡		CJD/vCJD‡		Dengue fever		Q fever		Lyme Borreliosis		Melioidosis		Tuberculosis		
	Current week	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 3-year average	Current week	Cum. 3-year average	Current week	Cum. 2014	Current week	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Current week	Cum. 3-year average	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§
Total	3	82	108	443	3	36	26	82	47	7	6	1	5	1	656	20,652	21,214
Seoul	1	4	8	66	1	5	6	16	14	-	2	-	-	1	125	4,249	4,352
Busan	-	-	4	36	-	3	2	6	3	-	-	-	2	-	32	1,569	1,772
Daegu	-	-	1	15	-	5	1	2	2	-	-	-	-	-	34	1,050	1,167
Incheon	-	2	5	51	-	3	1	4	3	-	-	-	-	-	42	1,096	1,092
Gwangju	-	-	1	17	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	21	488	537
Daejeon	-	2	2	7	-	-	1	5	2	-	-	-	-	-	16	507	534
Ulsan	-	-	1	5	-	1	-	1	1	-	-	-	-	-	8	439	480
Sejong	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	32	43
Gyeonggi	-	25	34	102	1	7	6	29	10	-	2	-	1	-	142	4,150	3,932
Gangwon	-	15	10	18	-	1	1	1	-	-	-	1	1	-	35	927	758
Chungbuk	-	6	6	13	-	1	1	1	2	-	1	-	1	-	24	592	670
Chungnam	-	3	8	11	-	2	2	2	1	-	1	-	-	-	37	883	866
Jeonbuk	-	9	6	15	-	-	1	-	2	-	-	-	-	-	23	745	839
Jeonnam	2	10	6	12	-	1	1	2	1	-	-	-	-	-	23	965	981
Gyeongbuk	-	3	13	18	-	5	1	7	1	-	-	-	-	-	51	1,423	1,495
Gyeongnam	-	2	3	36	1	2	1	5	4	-	-	-	-	-	35	1,339	1,463
Jeju	-	1	-	21	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	8	198	258

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

\* Incidence data for reporting year 2014 is provisional, whereas data for 2009, 2010, 2011, 2012 and 2013 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 3. Provisional cases of reported sentinel surveillance disease, Republic of Korea, weeks ending JULY 12, 2014 (28th Week)\*

Unit: case<sup>†</sup>/sentinel

	Viral hepatitis						Sexually Transmitted Diseases								
	Hepatitis C			Gonorrhea			Chlamydia			Genital herpes			Condyloma acuminata		
	Current week	Cum. 2014	Cum. 5 year average <sup>§</sup>	Current week	Cum. 2014	Cum. 5 year average <sup>§</sup>	Current week	Cum. 2014	Cum. 5 year average <sup>§</sup>	Current week	Cum. 2014	Cum. 5 year average <sup>§</sup>	Current week	Cum. 2014	Cum. 5 year average <sup>§</sup>
Total	2.2	22.7	24.5	1.4	6.5	7.6	2.0	13.4	14.1	2.7	16.3	13.2	1.4	9.5	7.5

-: No reported cases.

Cum: Cumulative counts of the year from 1st week to current week.

<sup>†</sup> Reported cases contain all case classifications (Confirmed, Suspected, Asymptomatic carrier) of the disease, respectively.<sup>§</sup> Calculated by averaging the cumulative counts from 1st week to current week, for a total of 5 preceding years.

## 주요 통계 이해하기

〈Table 1〉은 법정감염병의 지난 5년간 발생과 해당 주의 발생 현황을 비교한 표로, 「Current week」는 해당 주의 보고 건수를 나타내며, 「Cum, 2014」은 2014년 1주부터 해당 주까지의 누계 건수, 그리고 「5-year weekly average」는 지난 5년(2009-2013년)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) 2014년 12주의 「5-year weekly average(5년간 주 평균)」는 2009년부터 2013년의 10주부터 14주까지의 보고 건수를 총 25주로 나눈 값으로 구해진다.

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

	10주	11주	12주	13주	14주
2014년			해당 주		
2013년	X1	X2	X3	X4	X5
2012년	X6	X7	X8	X9	X10
2011년	X11	X12	X13	X14	X15
2010년	X16	X17	X18	X19	X20
2009년	X21	X22	X23	X24	X25

〈Table 2, 3〉는 17개 시·도 별로 구분한 법정감염병보고 현황을 보여 주고 있으며, 각 감염병별로 「Cum, 5-year average」와 「Cum, 2014」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(2009-2013년) 동안의 동기간 보고 누계 평균으로 계산된다.

# PUBLIC HEALTH WEEKLY REPORT, 주간 건강과 질병 PHWR

ISSN:2005-811X

PHWR Vol.7 NO.29

www.cdc.go.kr

「주간 건강과질병, PHWR」은 질병관리본부가 보유한 각종 감시 및 조사사업, 연구자료에 대한 종합, 분석을 통하여 근거에 기반한 질병과 건강 관련 정보를 제공하고자 최선을 다할 것이며, 제공되는 원고내용은 질병관리본부의 입장과는 무관함을 알립니다.

주간 건강과질병에서 제공되는 감염병 통계는 『감염병의 예방 및 관리에 관한 법률』에 의거한 국가감염병감시체계를 통해 신고된 자료를 기초로 집계된 것이며, 당해년도 자료는 의사환자 단계에서 신고된 것으로 확진결과가 나오거나 다른 병으로 확인되는 경우 수정 및 변동 가능한 잠정 통계입니다.

동 간행물은 인터넷(<http://www.cdc.go.kr>)에 주간단위로 게시되며 이메일을 통해 정기적인 구독을 원하시는 분은 이름, 이메일, 주소, 연락처, 직업을 간단히 기입하여 [oxsi@korea.kr](mailto:oxsi@korea.kr)로 신청하여 주시기 바랍니다.

주간 건강과질병에 대하여 궁금하신 사항은 [oxsi@korea.kr](mailto:oxsi@korea.kr)로 문의하여 주시기 바랍니다.

창 간 : 2008년 4월 4일

발 행 : 2014년 7월 24일

발 행 인 : 양병국

편 집 인 : 정충현

편집위원 : 윤승기, 최혜련, 박영준, 김윤아, 최영실, 김기순, 정경태, 최병선, 조신형, 조성범, 김봉조, 구수경, 김용우, 조은희, 박선희, 유석현, 조승희, 최수영

편 집 : 질병관리본부 감염병관리센터 감염병감시과

총북 청원군 오송읍 오송생명 2로 187 오송보건의료행정타운 (우)363-951

Tel. (043)719-7166, 7176 Fax. (043)719-7189

<http://www.cdc.go.kr>



질병관리본부