질병관리본부
KOREA CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION

KOREA CENTERS FOR DISEASE CONTROL&PREVENTION

주간 건강과 질병

PUBLIC HEALTH WEEKLY REPORT, PHWR

www.cdc.go.kr

ISSN:2005-811X 2014. 7. 10. 제7권 제28호

치매의 조기진단 지표 개발에 대한 최신 국내 외 개발현황

Recent Development of Biomarker for Early Diagnosis in Dementia

질병관리본부 국립보건연구원 생명의과학센터 뇌질환과
박소영

Abstract

Background: Dementia is the clinical syndrome, acquired brain disease that causes multifocal cognitive dysfunction. Alzheimer's disease, which is the most common type of dementia, is persistent progressive.

Current status: The prevalence of dementia is increasing, and socioeconomic burden is so severe that it is important to detect the disease at an early stage. There is significance in terms of early diagnosis of dementia and development of proper management. Thus in line with this, the Korean Centers for Disease Control and Prevention and the National Institute for Health held a open forum on last March for the "National strategy of the early diagnosis of dementia development" to formulate and promote the biological indicator for early diagnosis and establish a national research network.

Future perspectives: On this review, I would like to introduce the newly developed biomarker of 1) genetics, 2) blood, 3) cerebrospinal fluid, and 4) brain imaging scan to diagnose the early stage of Alzheimer's disease.

Ⅰ. 들어가는말

치매는 후천적 뇌질환에 의한 다발성 인지장애가 일상생활에 장애를 일으키는 상태로 70여 가지에 이르는 원인 질환들에 의해 유발되는 임상 증후군이다. 가장 대표적인 치매 원인 질환은 알츠하이머병으로 전체 치매의 60–70% 정도를 차지한다[1, 2].

CONTENTS

593 치매의 조기진단 지표 개발에 대한 최신 국내 외 개발현황
598 에이즈 완치방법들에 대한 최근연구동향 소개
606 만성질환 예방과 관리를 위한 글로벌 액션 플랜 2013–2020 실천 전략 소개
609 주요통계 : 수족구병 의사환자 분율/ 유행성각결막염, 급성출혈성결막염 발생분율/ 인플루엔자 의사환자 분율/지정감염병

알츠하이머병은 발병 후 지속적으로 진행하는 경과를 취하므로 진행성(퇴행성, 비가역성) 치매로 분류된다[2]. 보건복지부의 치매 유병률 조사 결과에 따르면, 2012년 우리나라 노인의 치매 유병률은 9.18%로 환자수는 약 54만 명으로 추정되고 있으며, 급속한 고령화로 인한 초고령화 사회로의 이행에 따라 치매 유병률은 계속 상승하여 2030년에는 약 127만 명, 2050년에는 약 271만 명으로 그 환자수는 매 20년마다 약 2배씩 증가할 것으로 추산된다(Figure 1)[3]. 치매는 질병의 특성상 환자 본인뿐만 아니라 가족의 정신적·육체적, 경제적 부담이 매우 심각한 질병으로 조기 발견 시 질병의 진행 완화 또는 정체가 가능함에도 불구하고, 현재 적절한 조기 진단 및 치료 방법이 부재한 실정이다. 따라서 치매 인구의 증가는 심각한 사회적 문제를 야기하기 때문에, 국가적 현안으로서 치매의 조기진단 및 치료제 개발을 위한 연구는 매우 중요하고 시급하다.

현재 치매는 개인의 과거 병력 사항을 검토하고 신체검사, 신경학적 검사, 정신과 평가 및 병리 검사 등의 결과를 종합하여 다른 병리적 가능성을 배제 후 치매 가능성 진단을 내린다. 그러나 아직까지 임상적으로 적용 가능한 생물학적 진단지표는 미비한 실정이다. 이에 지난 3월 21일 질병관리본부 국립보건연구원은 치매 조기진단 지표 개발을 촉진하고 치매 연구의 국가 인프라 및 연구 협력 네트워크 구축 방안을 모색하고자 치매 병리 및 진단지표 개발 전문가들과 함께 "치매 조기 진단지표 개발 국가전략 토론회"를 개최하였다. 본 글에서는 당시 토론회에서 논의된 내용 중 치매 특히 알츠하이머병의 조기진단 지표를 유전자 진단지표, 혈액 진단지표, 뇌척수액 진단지표 그리고 뇌영상 진단지표로 각각 나누어 이에 대한 최신 국내·외 개발 현황을 기술하고자 한다.

Ⅱ. 몸 말

유전자 진단지표

알츠하이머성 치매는 크게 산발성 치매(sporadic Alzheimer's disease)와 가족성 치매(familial Alzheimer's disease)로 나뉘어진다. 이 중 75% 정도의 대부분이 발병 원인이 알려지지 않은 산발성 치매이다. 가족성 치매는 거의 65세 이후에 발병하는 만발성(late-onset)으로서 복잡한 유전적 특성을 보인다. 그러나 가족성 치매 환자의 5% 정도는 65세 이전에 발병하는 조발성(early-onset) 단일유전자 유전 특성을 나타낸다[4]. 조발성 치매(early-onset Alzheimer's disease)를 유발하는 대표적 유전자로서 Amyloid Precursor Protein (APP), Presenilin 1 (PS-1), Presenilin 2 (PS-2)가 알려져 있으며, 이들 중 PS-1 유전자의 유전적 변이에 의한 알츠하이머병 발병율이 50%를 차지한다[5]. PS-1 유전자 변이에 의한 알츠하이머병은 30대부터 발병하는 것으로 보고되었으며, APP 또는 PS-2 유전자의 변이에 의해서는 40대부터 발병하는 것으로 알려져 있다[5].

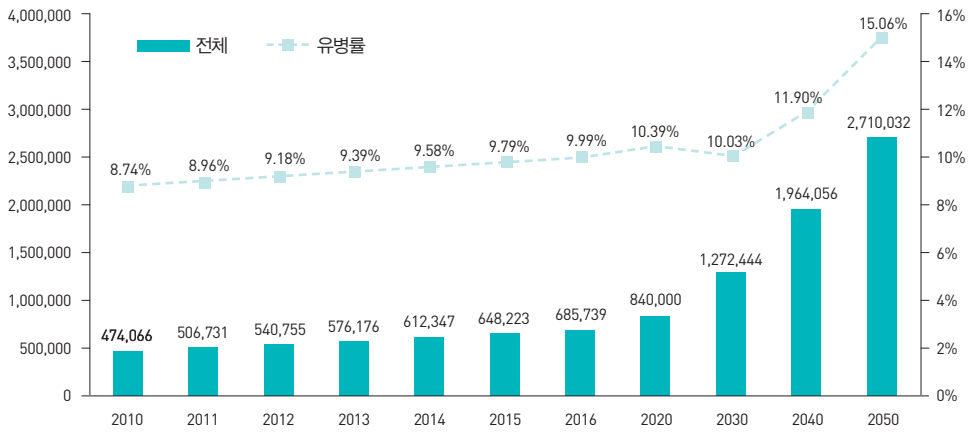

Figure 1. The incidence and projected number of people age 65 and over in the South Korea population with dementia.
「Nationwide study on the prevalence of dementia in Korean elders, Ministry for Health, Welfare and Family Affairs, 2012」

만발성 치매(late-onset Alzheimer's disease)를 유발하는 유전적 위험 인자로 Apolipoprotein E 유전자(APOE)가 대표적이다. APOE 유전자는 다형성에 의해 APOE2, APOE3, APOE4 세가지의 주된 변이체를 형성하며, 특히 대립유전자 변이체들 중 APOE4 대립유전자가 알츠하이머병의 주요 위험인자로 알려져 있다[6]. 최근 genome-wide association studies (GWAS)를 통해 clusterin (CLU), phosphatidylinositol bind clathrin assembly protein (PICALM), complement receptor 1 (CR1), sortilin-related receptor 1 (SORL1) 그리고 amphiphysin II (BIN1)과 같은 유전자들 외 여러 유전자들의 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)이 만발성 치매의 위험 인자로 밝혀지고 있다[7]. 그러나 GWAS를 통해 알츠하이머병의 유전적 변이에 의한 영향을 조사하기 위해서는 대량의 시료 확보 및 연구가 필요한 만큼 많은 시간과 비용이 요구되며, 유전 검사 이후 결과를 해당 개인에게 통보하는 것에 대한 윤리적 문제는 여전히 고려해야 할 과제로 남아있다.

혈액 진단지표

알츠하이머병 환자 뇌에서 발견되는 노인반(senile plaque)과 신경세포의 다발성 병변(neurofibrillary tangle)이 알츠하이머병을 진단하는 가장 특징적인 병리학적 소견으로 알려져 있으며(Figure 2)[8], 노인반의 주성분인 아밀로이드 베타(Amyloid beta, Aβ)의 응집물이 신경세포 독성을 나타내므로 아밀로이드 베타를 알츠하이머병의 주요 원인 물질로 추정하고 있다. 아밀로이드 베타는 자체가 가지고 있는 점성으로 중합체를 형성하고 최종적으로 노인반을 형성하여 뇌 조직 손상과 뇌 수축을 일으키는 것으로 알려져 있다. 이러한 아밀로이드 베타에 대해서 전 세계적으로 가장 많이 연구되고 있으나 혈액에서 아밀로이드 베타를 검사, 측정하는 것으로 치매를 진단하는데 이용하지는 못하고 있다. 그 이유는 뇌 조직에서 뿐만 아니라 하부 조직에서도 아밀로이드 베타가 생성되고, 중합체 형성 시 수용성(hydrophobic)을 지닌 부분이 안쪽으로 들어가면서 항원 결정 부위(epitope)가 사라지는 현상 때문에 실제적으로 아밀로이드 베타를 검사 및 측정하는데 현 기술적 측면에서 한계가 있기 때문이다. 또한 수용체(soluble form)의 유리 형태(free form)는 전체 아밀로이드 베타의 15% 정도에 불과하기 때문에 아밀로이드베타의 측정 수치를 임상적으로 치매 진단에 반영하는데 문제가 있다. 특히 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집과정에서 생성되는 아밀로이드 베타 중합체(oligomeric Aβ)가 직접적인 알츠하이머병의 발병 원인으로 밝혀지고 있으나 아직 표준화된 측정 방법이 없는 실정이다. 혈액에서 지표 및 진단 방법을 개발한다면 검진 비용의 절감과 손쉽고 빠른 방법으로 알츠하이머병을 조기진단 할 수 있을 것으로 기대하고 있다.

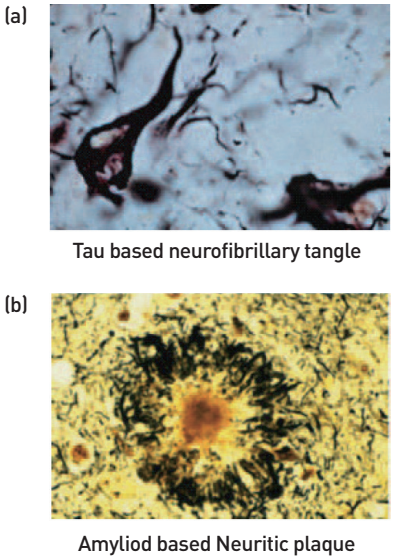

Figure 2. Histopathological hallmarks of Alzheimer's disease (AD)
(a)Microscopic image of typical neurofibillary tangle. (b) Micscopic image of a plaque showing a central β amyloid core surrounded by black tau filaments [8].

뇌척수액 진단지표

알츠하이머병의 조기 진단을 위해 진행되는 치매 병리 현상을 반영하고, 실제 조기 진단의 가능성을 보이는 지표 중 하나가 뇌척수액 진단 지표이다. 뇌척수액(Cerebropinal Fluid, CSF)에서 잘 알려져 있는 생물학적 진단 지표는 타우 단백질(tau protein) 및 과인산화 타우 단백질(phosphorylated tau protein), 아밀로이드 베타 1-42 펩타이드(Aβ1-42 peptide)가 있고 이들은 실제 알츠하이머병의 병리와 직접적 상관성이 높을 뿐만 아니라, 다른 진단 지표들에 비해 민감도가 뛰어나 알츠하이머병의 진행 정도를 예측하고 모니터링 할 수 있는 것으로 밝혀져 있다[9]. 특히 이 중 전체 타우 단백질 및 과인산화

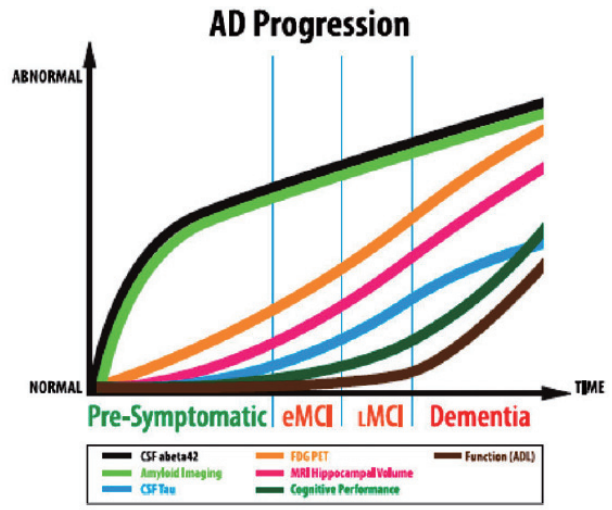

Figure 3. Overall model of changes in the progression from normal aging to mild cognition impairment (MCI) to Alzheimer's disease (AD) [10].

타우 단백질은 그 양이 알츠하이머병이 진행함에 따라 증가하기 때문에 알츠하이머병의 진행 정도를 모니터링 하는데 유용하다. 아밀로이드 베타 1-42 펩타이드는 알츠하이머병 진행에 의해 뇌척수액에서는 그 양이 감소하는 것으로 알려져 있으며, 이는 뇌조직에 축적되는 노인반 형성으로 인한 뇌척수액의 배출이 안되기 때문인 것으로 추정된다. 그러나 뇌척수액을 채취하는 요추천자(lumber puncture)는 침습적 (invasive) 진단 방법이라는 단점이 있다. 또한, 조사 기관별 측정값의 큰 편차와 조사 기관 내 반복 측정시 결과가 다르게 나오는 문제점이 있다. 그러므로 최근 뇌척수액 생물학적 치매 진단 지표 개발에 있어 주요하게 해결해야 할 두 가지는 뇌척수액 정도 관리와 요추천자의 안전성 문제이다. 국내 여러 병원 등에서 공동으로 뇌척수액 채취 과정 및 분석 방법에 대해 합의 및 표준화 작업을 통해 안정적이고 재현성 있는 치매 조기 진단 방법 개발이 가능할 것이다.

뇌영상을 이용한 알츠하이머병의 조기진단

뇌의 구조와 기능을 측정하는 뇌영상 기법은 여러 해에 걸쳐 다른 신경퇴행성 질환과 알츠하이머병을 구별하여 진단하는 방법으로 사용되고 있고, 정상적인 노화, 경도인지 장애(mild cognitive impairment, MCI) 및 알츠하이머병에 따른 뇌 구조 변화를 이해하는데 중요하게 여겨지고 있다(Figure 3)[10]. 뇌영상 기법은 비침습적(non-invasive) 방법으로서 최근 알츠하이머병의 진단 기준이 변경되면서 치매의 전 단계를 진단하는 지표로서 그 중요성이 부각되고 있다. 치매 진단을 위한 뇌영상 기법에는 크게 MRI (Magnetic Resonance Imaging, 자기공명영상)과 PET (Positron Emission Tomography, 양전자단층촬영)이 있다. 알츠하이머성 치매의 진단을 위한 MRI에는 T1이라는 볼륨 영상으로 3차원 형태의 구조를 볼 수 있는 영상과 FMRI (Functional Magnetic Resonance Imaging, 기능적 자기공명영상)이 있으며, PET에는 포도당 대사 항진 부위를 검출하는 FDG-PET (Fludeoxyglucose-Positron Emission Tomography) 및 아밀로이드 베타를 직접 확인할 수 있는 PIB-PET (Pittsburgh compound B-Positron Emission Tomography)가 알츠하이머병의 조기 진단을 위하여 사용될 수 있다[11]. 이러한 뇌영상에 기반한 알츠하이머병의 조기진단 가능성을 높이기 위해서는 대규모 뇌영상 데이터 및 종적(longitudinal) 임상 데이터를 획득하기 위한 연구가 필요하다. 또한 각 병원 및 장비에 따른 측정값의 변화 등을 표준화 하는 것이 요구된다. 더불어 영상 데이터들에 적용할 수 있는 다양한 영상처리 방법들과 통계적 분석 방법들의 개발을 통해 실제 알츠하이머병의 조기 진단의 유용한 지표로 활용될 수 있도록 해야 한다.

Ⅲ. 맺는 말

현재 치매 예방, 치료에 있어 그 효과를 극대화 시킬 수 있는 단계는 치매의 발병 전 단계이다. 발병 전 단계부터 관리를 시작해야 질병의 발생을 지연할 수 있으므로 조기 치매 진단의 중요성이 더욱 대두되고 있다. 따라서, 치매의 가장 대표적 원인 질환인 알츠하이머병의 극복을 위해서 이 질환에 대한 생물학적 조기 진단지표 개발은 가장 시급하게 해결해야 할 문제이다. 더불어 현재 알츠하이머병를 예방하거나 치료 할 수 있는 방법이 개발되어도 이를 확인하거나 입증할 수 있는 방법이 없기 때문에 질병 경과 변형(disease modifying)을 치료 표적으로 하여 최근 이루어지고 있는 임상 시험 및 약제의 효과를 검증할 수 있는 생물학적 지표(monitoring efficacy of intervention biomarker)

개발 현안 또한 주목할 필요가 있다. 치매의 극복 문제는 우리나라 뿐만 아니라 전 세계적으로 해결해야 할 보건 현안으로서 미국을 비롯한 세계 여러 나라가 함께 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 사업을 통해 알츠하이머병 환자들을 매년 검사·분석하는 종적 연구를 시행하고 있고, 우리나라 또한 K-ADNI 사업을 시작하여 한국인 대상으로 진행하고 있다. 이와 함께 노인코호트, 치매코호트 등의 인프라 구축 및 활용 등을 통해 알츠하이머병의 극복을 위한 연구 결과들을 토대로 구조화된 임상자료 수집 및 연구 네트워크 구축의 필요성이 있으며, 그에 따른 국가 공공 기관의 일관성 있는 치매 관련 연구 정책과 지원의 장기성 보장이 요구되어진다. 그러므로 국가적으로 범부처 국내 치매 연구 인프라의 융합적 연계를 적극 지원하고, 향후 각 기관에서 연구된 성과들의 시스템화 및 익명을 보장한 개방성을 극대화 할 수 있는 체계 구축을 통해 치매 연구를 촉진하고 치매로부터 자유로운 나라를 준비해야 할 것이다.

Ⅳ. 참고문헌

1. Mayeux R, Ottman R, Tang MX, Noboa-Bauza L, Marder K, Gurland B, Stern Y. 1993. Genetic susceptibility and head injury as risk factors for Alzheimer's disease among community-dwelling elderly persons and their first-degree relatives. Ann Neurol 33:494-501.
2. 구본대, 김신겸, 이준영 등. 2011. 한국형 치매임상진료지침 소개. J Korean Med Assoc 54(8):861-875.
3. 보건복지부. 2013. 2012 치매 유병률 조사.
4. Bagyinszky E, Youn YC, An SS, Kim S. 2014. The Genetics of Alzheimer's disease. Clin. Interv. Aging 9:535-551.
5. Bird TD. 1999. Early-Onset Familial Alzheimer Disease. GeneReviews.
6. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. 2013. Apolipoprotein E and Alzheimer disease:risk, mechani는 and therapy. Nat. Rev. Neurol. 9(2):106-118.
7. Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA et al. 2013. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. Nat Genet. 45(12):1452-1458.
8. Thomas P and Fenech M. 2007. A review of genome mutation and Alzheimer's disease. Mutagenesis 22(1):15-33.
9. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. 2010. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. Nat. Rev. Neurol. 6(3):131-144.
10. Weiner MW, Aisen PS et al. 2010. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative:Progress report and future plans. Alzheimer's & Dementia 6:202-211.
11. Retrella JR. 2013. Neuroimaging and the search for a cure for Alzheimer disease. Radiology 269(3):671-691.

에이즈 완치방법들에 대한 최근연구동향 소개

Introduce of Current Strategies for HIV/AIDS Cure

질병관리본부 국립보건연구원 면역병리센터 에이즈 종양바이러스과
신영현, 윤철희

Abstract

Combination antiretroviral therapy (cART) has resulted in viral suppression, reduced viral transmission, improved quality of life, and prolonged life span. Despite the potency of cART to suppress virus replication, cART cannot eliminate viral reservoirs and the HIV patients still experience excess morbidity and mortality as well as long-term toxicities from cART. Thus, the eradication of the latent HIV-1 reservoir is considered as a major hurdle in the development of the cure for HIV-1 infection. Based on the mechanisms of HIV persistence during antiviral therapy, several therapeutic strategies are being developed such as intensification of cART, gene therapy, reactivation of HIV reservoirs and immunotherapy. Among them, compounds for the reactivation of HIV reservoirs in latently infected cells have been studied in many groups. This review described the new strategies to achieve HIV eradication and several molecules that are currently being or soon to be tested in clinical trials.

Ⅰ. 들어가는말

항레트로바이러스 병합치료(Combination Antiretroviral Therapy, cART)법은 에이즈를 죽음으로 이르는 병이 아닌 잘 치료하면 오랫동안 증상없이 지낼 수 있는 만성감염질환으로 인식을 전환시키는데 크게 기여하였다. 하지만 HIV (Human Immunodeficiency Virus) 감염환자들은 여전히 높은 사망의 위험과 질병의 고통을 겪고 있으며, 항레트로바이러스 치료제의 장기 복용에 따른 부작용에 시달리고 있다. 따라서 에이즈 완치는 이제 개인적 문제와 동시에 사회적 문제로 인식되고 있다.

항레트로바이러스 치료제를 복용하는 동안에 HIV가 세포 속에서 제거되지 않고 살아남는 메커니즘이 하나씩 밝혀짐에 따라 이를 완전히 제거하기 위한 cART의 강화요법, 유전자치료, HIV 저장소의 재활성화 및 면역치료요법과 같은 새로운 치료 방법이 개발되고 있다. 그 중 HIV 저장소에서 잠복감염된 HIV를 재활성화하는 물질들이 에이즈 완치분야에서 최근 주목을 받고 있다. 이러한 재활성화를 통한 치료는 잠복감염된 HIV 프로바이러스를 활성화시켜 감염된 세포를 파괴함으로써 HIV 감염세포를 완전히 제거하는 방법이다.

이 글은 현재 연구 또는 임상시험이 진행 중인 에이즈 완치 방법들에 대해 소개하고, 특히 HIV 재활성화 전략이 에이즈 치료를 위한 확실한 방안인지를 알아보고자 본 분야의 가장 최신 정보를 담고 있는 "Eliminating the latent HIV reservoir by reactivation strategies–Advancing to clinical trials."[2] 내용을 정리하였다.

Ⅱ. 몸 말

항레트로바이러스 병합치료제(cART)를 장기간 복용하더라도 에이즈를 완전히 치료할 수는 없다. 현재 많은 연구자들은 잠복감염된 HIV 저장소(reservoir)의 특성을 규명하고, 어떻게 HIV가 강한 항레트로바이러스 병합치료제와 숙주 면역반응을 수십년간 회피하며 잠복감염을 유지하는지에 대한 복잡한 메커니즘을 이해하고자 많은 노력을 기울이고 있다. 이러한 HIV 잠복감염은 휴지기 세포(resting cell) 안에서 침묵하는 프로바이러스(silent provirus) 상태로 존재하는 형태와 cART를 복용하는 동안 혈액내 HIV RNA가 검출한도 이하로 유지하는 형태(residual viremia)로 구분한다[1]. 이러한 잠복감염된 기억 CD4+ T 세포(memory CD4+ T cell)는 현재 가장 잘 연구된 HIV 저장소이며 이외 단핵세포(monocytes), 대식세포(macrophages), 성상세포(astrocytes), 조혈모세포(hematopoietic stem cells), 비감작 T 세포 (naïve T cells) 그리고 조절 T 세포(regulatory T cells) 등이 세포내 HIV 저장소로 알려져 있다. 현재까지 개발

Table 1. Recent or ongoing clinical trials for HIV eradication [2]

Therapeutic Strategy	Mechanism	Trials performed/ intervention	Outcome measure	Main results
Eliminating residual viremia and/or residual viral replication by treatment	Suppression of residual viral activity by adding an extra anti-retroviral drug to an already suppressive regimen	Enfuvirtide, 2 NRTI and boosted PI	IUPM	No decay of the latent reservoir during 48 weeks
		Raltegravir	Plasma HIV-RNA	No decrease in plasma HIV-RNA
		Raltegravir	Plasma HIV-RNA	No decrease in plasma HIV-RNA
		Efavirenz, atazanavir/r or lopinavir/r	Plasma HIV-RNA	No decrease in plasma HIV-RNA
		Raltegravir, raltegravir/efavirenz or raltegravir/darunavir	Plasma HIV-RNA, cell-associated HIV-RNA and HIV-DNA from PBMCs and 4 gut sites	No consistent decrease in plasma HIV-RNA, cell-associated HIV-RNA or HIV-DNA
		Abacavir	Plasma HIV-RNA and HIV-DNA in PBMCs	No decrease in in HIV-DNA or plasma HIV-RNA
		Raltegravir	HIV-DNA and episomal HIV-1 cDNA	No decrease in HIV-DNA; increase in episomal HIV-1 cDNA in 13 of 45 subjects
		Raltegravir	IUPM, plasma HIV-RNA, episomal HIV-1 cDNA	Decrease in IUPM in all 9 subjects, no decrease in plasma HIV-RNA
		Maraviroc	Mucosal cell-associated HIV-RNA	Ongoing
Host modification to confer resistence to HIV-infection	Infusion of autologous CD4+ T cells with zinc finger nuclease-mediated disruption of CCR5 expression	SB-728-T	Plasma HIV-RNA during cART interruption	Ongoing
		SB-728-T	Persistence and activity of CCR5 ZFN-modified autologous T-Cells	Ongoing
Chemotherapy for lymphoma	Elimination of latently infected cells through chemotherapy for AIDS-related lymphoma	Chemotherapy for AIDS-related lymphoma	Plasma HIV-RNA and HIV-DNA	No significant effect on plasma HIV-RNA or HIV-DNA
		Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological malignancies	Plasma HIV-RNA and HIV-DNA	Ongoing
		Autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma	Plasma HIV-RNA	Ongoing
Eliminating latently infected cells by reactivating Hiv-1 expression	Induction of Hiv-1 expression in latently infected cells to eradicate the latent reservoir, as these cells could be eliminated due to viral cytopathic effects or immune mediated killing	Vorinostat	Cell-associated HIV-RNA, IUPM	Significant increases in cell-associated HIV-RNA in 8 of 8 subjects receiving a single 400mg dose
		Vorinostat	Cell-associated HIV-RNA	Ongoing
		Panobinostat	Cell-associated HIV-RNA, HIV-DNA, IUPM	Ongoing
		Disulfiram	IUPM, Plasma HIV-RNA	No consistent significant decrease in plasma HIV-RNA or HIV-DNA
Enhance innate immunity	Suppression of viral replication by administering cytokines that are part of the host's innate antiviral response	Interferon α2A	Viral rebound during cArT interruption	Lower proportions of viral rebound than a historical cohort
		Interferon α2B	Plasma HIV-RNA	Ongoing
Enhance HIV-specific immunity and combination approaches	Combining therapeutic HIV vaccination with other therapeutic strategies to enhance the host's adaptive HIV-specific immunity	IL-7 + HIV vaccine + intensification	HIV-DNA	Ongoing
		HIV vaccine + intensification	HIV-DNA	Ongoing

Abbreviation: cART= combination antiretroviral therapy, NRTI= nucleoside reverse transcriptase inhibitor, IUPM= infectious units per million

및 진행되고 있는 에이즈 완치전략들은 Table 1과 같다.

첫째, 항레트로바이러스 치료약제의 강화요법(intensification)은 현재 사용하고 있는 항레트로바이러스 병합 치료법에 항레트로바이러스 약제들을 추가함으로써 미량으로 남아있는 혈중바이러스(residual viremia)와 HIV 저장소를 모두 제거하려는 전략이다. 그러나 현재까지 HIV 삽입효소 저해제(integrase inhibitor)인 Raltegravir 또는 CCR5 억제제인 Maraviroc과 같은 약제들을 이용한 치료약제 강화요법은 남아있는 바이러스를 감소시키지 못하였다. Raltegravir를 추가적으로 처방한 약제강화 연구결과에서는 회장(ileum)에서 HIV RNA의 농도는 감소시켰지만, HIV DNA와 혈중 바이러스 농도는 감소하지 않았다[3]. 이는 항레트로바이러스 치료약제가 모든 조직으로 온전히 침투하지

못하기 때문으로 사료된다. 치료약제 강화요법이 성공하려면 중추신경계(central nervous system)와 림프조직(lymphoid tissue)으로의 항레트로바이러스 치료약제의 침투율을 높힐 수 있어야 하며, 더불어 장(gut), 생식기관 (reproductive organ), 뇌(brain) 및 림프조직에서 잔존하고 있는 바이러스를 완전히 제거하는 것이 치료약제 강화요법의 최대 숙제일 것이다.

둘째, HIV의 보조수용체(coreceptor)인 CCR5 유전자내 32개 염기쌍이 제거된 골수를 이식받은 환자에서 에이즈가 완치된 사례가 보고되었다[4]. 이후 CCR5가 제거된 자가 CD4+ T 세포를 이식하여 에이즈를 완치시키고자 하는 전략들이 진행되고 있다. 이를 위해 DNA-편집효소들(zinc-finger nucleases, transcription activator-like effector nucleases, homing endonulcease 등)로 CCR5가 제거된 세포를 제작하는 방안들이 제시되고 있다. 더불어 이러한 DNA 편집효소들을 이용해 세포 내 잠복해 있는 HIV DNA를 제거하는 방법들도 연구되고 있다[5]. 그 중에서도 CCR5를 제거한 T 세포 치료방법은 현재 임상시험 중이다. 이 방법은 현재 안전하고 효과적으로 HIV 감염세포를 제거할 수 있는 방안으로 크게 주목받고 있다. 더불어 HIV의 RNA를 파괴하는 항 HIV 리보자임(ribozyme)이나 안티센스 RNA 올리고뉴클레오티드(antisense RNA oligonucleotide)를 이용하여 HIV 바이러스의 단백질 발현을 억제하는 유전자 치료방법도 효과적으로 바이러스를 감소시키는 것으로 알려져 현재 임상시험 중이다[6]. 이러한 유전자 치료법이 성공하려면 특정세포나 조직으로 유전자가 안정적이고 효과적으로 전달되어야 하기 때문에 효과적인 유전자 전달법(gene delivery) 개발이 앞으로 에이즈 완치성패를 가름할 중요한 과제로 대두되고 있다.

셋째, "Shock & Kill" 전략은 다양한 약제를 이용하여 잠복한 HIV를 재활성화하여 HIV의 저장소 세포를 파괴하고, 새로 생성된 HIV는 항레트로바이러스 치료를 통해 신규 감염을 차단하여 궁극적으로는 에이즈를 완치하겠다는 전략이다(Figure 1) [7-8]. HIV 재활성화를 위해 현재까지 개발된 약제들로는 히스톤탈아세틸화효소 저해제 (histone deacetylase inhibitors), 인터루킨 7 (IL-7), Disulfiram 또는 Prostratin 등이 있다. 이러한 재활성화 약제를 이용해 현재 다양한 모델에서 많은 치료연구들이 진행되고 있다.

마지막으로, HIV를 재활성화하는 것만으로 잠복감염된 저장소를 제거하기에 충분하지 않을 가능성이 있기 때문에 HIV 특이적 면역반응을 증가시키는 방법들이 지속적으로 개발되고 있으며 다양한 방법들이 현재 임상시험 중이다. 다음은 현재까지 잠복 감염 HIV를 재활성화시켜 HIV 감염 세포를 제거시키는 "Shock & Kill" 전략에 사용 가능한 약제들과 치료법들에 대해 다음과 같이 자세히 알아보고자 한다.

1. 히스톤탈아세틸화효소 저해제 (Histone Deacetylase (HDAC) inhibitor)

Valproic acid 와 Vorinostat

Valproic acid (VPA)는 원래 항경련제로 개발된 약한 히스톤탈아세틸화효소 저해제로 HIV 저장소를 제거하고자 최초로 임상에 시험된 히스톤탈아세틸화효소 저해제이다. 초기 연구에서는 HIV가 감염된 휴지기 CD4+ T 세포의 지속적인 감소가 관찰되었지만, 추가적인 연구에서는 강화된 cART와 함께 치료한 환자에서조차 VPA의 효과를 관찰할 수 없었다[9]. 이 후 더 높은 재활성화 능력을 가진 히스톤탈아세틸화효소 저해제들이 개발되고 있으며, 그 중 Vorinostat는 class I, II 히스톤탈아세틸화효소를 억제하는 통합 히스톤탈아세틸화효소 저해제이다. Vorinostat는 원래는 피부 T 세포 림프종을 치료하기 위해 2006년에 미국 FDA 승인을 받아 사용되어 왔다[10]. 이와 함께 HIV 분야에서 Vorinostat는 잠복감염 세포주, 인체 유래 배양 T 세포, cART 치료 중인 환자로부터 분리된 휴지기 (resting) CD4+ T 세포들에서 HIV 재활성화를 효과적으로 유도하는 것이 관찰되어 최근 HIV 재활성화 분야에서 광범위하게 연구되고 있는 히스톤탈아세틸화효소 저해제이다. 최근 연구 결과에서 Vorinostat 400 mg 단일 농도로 처리했을 경우 8명의 환자에서 분리된 휴지기 CD4+ T 세포에서 HIV-RNA가 유의하게 증가되었는데 이는 Vorinostat가 잠복감염된 HIV를 재활성화 시킬 수 있다는 중요한 결과라고 할 수 있겠다[11]. 그러나 또 다른 연구에서는 HIV 감염 환자에서 분리한 휴지기 CD4+ T 세포에 히스톤탈아세틸화효소 저해제들 (VPA, Vorinostat, Oxamflatin)을 처리하여도 HIV 재활성화가

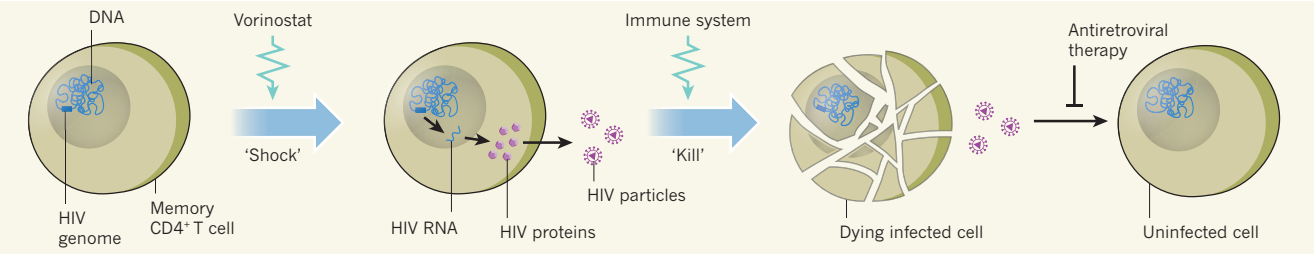

Figure 1. Getting HIV out of its hiding place. Treating HIV–infected patients with the drug vorinostat leads to activation of HIV genes, as revealed by an increase in the synthesis of viral RNA and proteins (Shock). The infected cells would then be killed either by the virus itself (not shown) or by the patient's immune system. Moreover, current treatments such as highly active antiretroviral therapy would protect uninfected cells from becoming infected [8].

유의하게 관찰되지 않았다[12]. 이러한 상반된 연구 결과들은 시험관 내 결과이므로 실제 체내에서 Vorinostat가 HIV를 재활성화시켜 잠복감염된 저장소를 제거하는지를 현재 평가하고 있다. 그 일환으로 현재 호주 멜버린에서 수행되고 있는 임상연구(NCT01365065)는 cART와 함께 Vorinostat 400mg을 14일 동안 HIV 감염 환자에 투여하는 방법으로 진행하고 있으며 그 결과를 기다리고 있다.

Givinostat, Panobinostat, Belinostat

Givinostat, Panobinostat, Belinostat는 모두 통합 히스톤탈아세틸화효소 저해제이다. Givinostat는 잠복감염 세포주에서 VPA보다 HIV 재활성화를 10배 이상 유도하였으며, Vorinostat보다도 HIV 재활성화에 더 높은 효과를 보였다. 더욱이, Givinostat는 염증유발 사이토카인의 생성을 억제하여 전신성 염증을 감소시키며, CXCR4 와 CCR5 발현을 감소시키는 것으로 관찰되었다. HIV 감염환자에서는 높은 염증인자들이 관찰되며 만성적인 면역활성이 나타나는 특징을 보이는데, 이는 HIV 질병 진전을 촉진하는데 기여한다. Givinostat의 HIV 재활성화를 통한 HIV 저장소 제거능력과 항염증작용이 HIV 질병진전에 어떠한 효과가 있을지는 조만간 임상시험을 통해 평가되어야 할 것이다. Belinostat는 잠복감염 세포주 (ACH2 와 U1)에서 Givinostat와 비슷하게 class I, II HDAC에 대한 저해활성을 가진다. 그리고 Rasmussen의 연구에서는 잠복감염 인체 유래 배양 T 세포 모델에서 HIV 생성을 유도하는 능력을 보였다. 하지만 Belinostat는 원래 정맥주사용으로 사용되기 때문에 경구용 제형으로 사용하기에는 제한적이다. Panobinostat는 가장 강력한 pan–HDAC 저해제 중의 하나로, 최근에 잠복감염 세포주와 인체 유래 배양 T 세포 모델에서 다른 히스톤탈아세틸화효소 저해제들과 비교했을 때 치료약제로서의 상당한 가능성을 가지고 있는 것으로 밝혀졌다. 또한 최근 연구에서 Panobinostat는 낮은 농도 (8–32 nM)에서도 HIV를 충분히 재활성화 시키는 것이 관찰되는 등 최근 HIV 치료제로서 많은 관심을 받고 있다. 현재 HIV 발현과 HIV 저장소 제거에 대한 Panobinostat의 체내 효과를 증명하는 임상시험이 덴마크의 아허스 대학병원(Aarhus University Hospital)에서 진행 중이다(NCT01680094).

그 밖의 히스톤탈아세틸화효소 저해제들

이외에도 수많은 히스톤탈아세틸화효소 저해제들이 HIV를 재활성화 시킬 수 있는지를 검증하기 위해 다양한 연구 모델에서 시험 중이지만, 이들 대부분은 사람에게 투여가 불가능하다. 연구 중인 화합물들로는 sodium butyrate (세포주), Entinostat (세포주, 인체 유래 배양 T 세포), trichostatin A (세포주, 배양 T 세포), Oxamflatin (세포주, 환자 세포), Apicidin (세포주), NCF–51 (세포주) 그리고 Scriptaid (세포주) 등이 있다. 또한 Merck사에서는 선택적 히스톤탈아세틸화효소 저해제로서 MRK1, MRK4, MRK10–14를 개발하였고 이들은 환자에서 분리된 휴지기 CD4+ T 세포에서 HIV 재활성화를 효과적으로 유도하였다. 이와 함께 Givinostat 유사체인 ITFa, ITFb, ITFc가 class I 히스톤탈아세틸화효소에 큰 저해능력을 보이며, 잠복감염

세포주에서 HIV 재활성화를 증가시켰다. Istodax®사에서 개발된 Romidepsin은 Vorinostat와 같이 피부 T 세포림프종을 치료하기 위해 FDA 승인을 받은 히스톤탈아세틸화효소 저해제이지만 잠복감염 HIV의 재활성화에 효과가 있는지는 연구가 진행되어야 한다.

히스톤탈아세틸화효소 저해제들의 면역 조절 효과

초기 히스톤탈아세틸화효소 저해제들은 악성종양 세포의 세포사멸(apoptosis)을 유도하고 세포주기 정지(cell cycle arrest) 효과를 보이면서 암 치료 관련 분야에서 큰 관심을 가졌다. 하지만, 최근 들어 HIV 재활성화를 통한 HIV 치료제와 항염증 능력을 보이는 면역치료제로서도 히스톤탈아세틸화효소 저해제들이 주목받고 있다. 임상적/실험적 연구들에서 수많은 히스톤탈아세틸화효소 저해제들의 면역제어 (immune modulatory) 효과를 증명하고 있으며, 이러한 효과는 후생유전학적 기전 (epigenetic mechanism) 뿐만 아니라 특이적 염증 신호전달 경로와의 관련성을 보이고 있다[13]. 과도한 염증성반응은 HIV를 치료받지 않은 감염자의 질병진전을 촉진시킬 뿐만 아니라 치료를 받은 환자에서는 면역쇠퇴 (immunosenescence) 및 사망률을 높일 수 있다. 그러므로 히스톤탈아세틸화효소 저해제들은 HIV가 감염되었을 때, 항염증작용을 유도하여 HIV 질병진전을 조절할 수 있을 것으로 기대된다.

2. 면역 조절자를 이용한 HIV 재활성화

싸이토카인 (Cytokines)

초기 연구자들은 IL-2 치료법이 아마도 복제 가능한 바이러스를 가진 휴지기 세포의 수를 줄일 수 있을 것으로 생각하였다. 하지만 IL-2로 치료하더라도 항레트로바이러스 병합요법을 중단하자마자 바이러스의 증식이 크게 증가하고 HIV가 잠복된 CD4+ T 세포의 수를 줄이지 못했다. 최근에는 CD4+ T 세포의 항상성을 조절하는 IL-7에 대한 많은 연구가 진행 중이다[14]. 여러 연구에서 IL-7이 항레트로바이러스 병합 치료 중인 환자로부터 얻어진 휴지기 CD4+ T 세포에서 바이러스생성을 유도하였다. 또한 HIV 감염된 환자에서 수행된 두 번의 작은 임상연구에서 IL-7을 투약하였더니 기억 CD4+ 와 CD8+ T 세포가 증가하고 혈장내에서 일시적으로 HIV RNA가 각각 13명의 환자 중 4명에서, 11명의 환자 중 6명에서 증가되었다. 이와는 다르게 최근 IL-2와 IL-7의 병합 치료는 잠복감염된 HIV를 일부분 재활성화 시키지만 HIV 저장소의 사이즈는 감소시키지 않고 오히려 이런 사이토카인들이 항상성을 증진시켜 HIV 저장소를 더욱 유지시키는데 기여하는 것으로 보고되기도 하였다[15]. 이와 유사하게 32명의 HIV 감염된 환자를 대상으로 재조합 인간 IL-7를 투약한 결과 비감작 (naïve) T 세포와 중앙 기억(central memory) CD4+T 세포가 증가되었지만, 안타깝게도 혈액내 잠복감염된 세포의 수도 증가되는 결과를 초래하기도 하였다. 여전히 현재 HIV 저장소에서 IL-7의 효과를 보고자 임상시험이 진행 중이다 (ERAMUNE).

톨-유사 수용체 활성자(Toll-like receptor(TLR) agonists)

현재 Toll-like receptor (TLR)[1]를 통한 선천성면역(innate immune) 치료법은 특정 바이러스 매개 질병을 치료하거나 면역보조제 (adjuvant)로 이용되고 있다. 최근에는 TLR을 자극하는 TLR 리간드가 잠복감염된 HIV를 재활성화 시킬 수 있음이 다음과 같이 보고되고 있다[16]. 첫째, TLR-5 활성자 (agonist)인 플라젤린(flagellin)은 NFκB를 활성화시키고 HIV 잠복감염 세포주와 휴지기 중앙 기억 T 세포(resting central memory T cell)에서 HIV의 발현을 유도하였다. 둘째, TLR7/8 활성자 (agonist)인 R-848 또한 NFκB를 활성화시켜 골수계 단핵세포(myeloid-monocyte)에서 HIV 발현을 높였다. 마지막으로 TLR9를 통해 면역세포를 자극하는 합성 CpG oligodeoxynucleotide (CpG ODNs)가 잠복감염 세포주에서 HIV를 효과적으로 재활성화 시켰다. 덴마크의 아허스 대학교팀은 최근에 CpG ODN이 체내에서 HIV 저장소에 영향을 주는지를 알아보기 위하여 합성 CpG ODN 또는 CPG7909가 포함된 폐렴균 백신 (pneumococcal vaccine)과 대조군 백신(control vaccine)을 95명의 HIV 감염환자에게 접종하였다.

1) 인체에 침입하는 모든 병원체 또는 미생물의 성분 물질이나 패턴을 인지하여 면역반응 일으키는 막 수용체
2) 인간 조혈모세포 단독 주입 또는 인간태아의 다른 조직(흉선, 간등)과 함께 이식하여 인간의 면역체계를 갖춘 생쥐모델(humanized mice model)

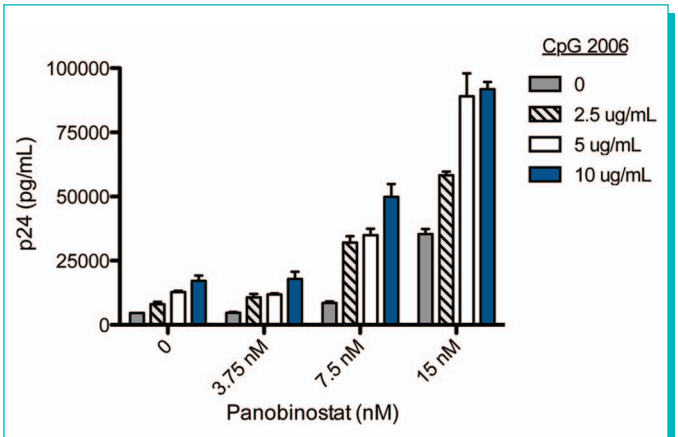

Figure 2. Stimulation of HIV-1 expression by CpG 2006 and panobinostat. HIV-1 expression hours the latently infected cell line U1 following treatment for 48 h with combinations of CpG 2006 (0 - 10 μg/mL) and panobinostat (LBH589; 0 - 15 nM). Virus production was estimated by p24 levels in supernatant; mean +/- SEM shown in figure [2]

그 결과 CPG7909를 투여받은 환자에서 통계적으로 유의하게 HIV 잠복감염 저장소가 감소하였다. 흥미롭게도 세포실험에서는 CpG ODN 과 히스톤탈아세틸화효소 저해제 Panobinostat를 병합 사용하였을 때 더 큰 효과를 보였다(Figure 2).

3. 단백질인산화효소 C 활성인자 (Protein Kinase C(PKC) activators)

Bryostatin-1은 해양 매크로라이드계(macrolide class)에 속하는 천연 단백질인산화효소 C (PKC) 활성인자이다. 이것은 바다이끼류인 부귤라네리티나(Bryozoan Bugulaneritina)에서 분리되었고 항암효과에 대한 수많은 임상연구가 시도되어왔다. 세포주에서 PKC활성자인 Bryostatin-1을 처리하였을 때 Prostratin과 Vorinostat 보다 강력하게 잠복감염된 HIV가 재활성화 되었다. 게다가 Bryotstatin-2가 포함된 지질 나노입자(lipid nanoparticle)가 개발되었고 인체 유래 배양 T 세포와 인간화 생쥐 모델 (humanized mouse model)[2]에서 분리된 잠복감염 T 세포에서 HIV 생성을 효과적으로 유도하였다. 하지만, 자연에 존재하는 Bryostatin-1 양이 매우 적어 임상적으로 사용하기에 어려움이 있어서 최근에는 잠복감염된 HIV를 재활성화하는 Bryostatin-1 유사체를 개발하고 있다. 또 다른 천연 PKC 활성인자인 Prostratin은 사모아의 열대우림에서 자라는 마말라나무(Homalanthusnutans)에서 추출되었으며, 잠복감염 세포주나 cART로 치료중인 환자로부터 얻어진 세포에서 HIV-1의 발현을 유도하였다. 하지만 체내실험에서 Prostratin의 독성과 안전성은 잘 알려지지 않아 연구가 더 진행되어야 할 것이다.

4. 다른 HIV 재활성화 물질들

최근 배양 CD4+ T 세포 모델에서 세포활성 없이 잠복 감염된 HIV-1을 재활성화 시키는 물질들이 발견되고 있다. 그 중 Disulfiram은 원래 알코올 중독자를 치료하기 위해 사용되었던 아세트알데히드탈수소효소(acetaldehyde dehydrogenase)의 저해제로 알려졌으나, 기존에 알려진 기작과는 달리 PTEN (phosphatase and tensin homolog)을 감소시켜 Akt 신호전달을 활성화하여 잠복 감염된 HIV-1을 강력히 재활성시키는 것으로 알려졌다. 현재 cART와 함께 2주 동안 매일 Disulfiram 500 mg을 복용하였을 때 체내에서 HIV를 재활성화 시켜 HIV 저장소를 감소시킬 수 있는 지를 조사하고 있다. 현재까지의 예비 연구 결과에서 Disulfiram의 효과는 아직 뚜렷이 관찰되지 않고 있지만, 혈장내 HIV-RNA의 양이 유의하게 증가되었기에 전체 결과는 기대해 볼만하다. HIV 프로모터에서 HIV-1 전사를 억제하는 히스톤탈아세틸화효소의 역할과 더불어 히스톤메틸전달효소(Histone Methyl Transferases, HMTs)는 뉴클레오솜-1 (nuc-1)에서 히스톤의 메틸레이션을 증가시켜 바이러스의 발현을 억제시키는 것으로 알려져 있다. HMT의 억제제로 Chaetocin과 BIX-01294가 지금까지 밝혀졌으며 이 약물들 또한 cART로 치료받고 있는 HIV 감염환자로부터 얻어진 휴지기 CD4 T 세포에서 HIV을 재활성화시키는 것으로 보고되었다. Hexamethylbisacetamide (HBMA)는 인산화효소 활성자(kinase agonist)로서 혈액암 (hematologic malignancy) 분야에서 20여년 동안 항암효과에 대한 임상연구가 진행되었던 약제이다. HBMA는 잠복감염된 세포주에서 HIV의 전사인자인 Tat와는 별개로 HIV-1의 발현을 촉진시키는 것으로 밝혀졌으며 cART 치료중인 HIV 감염환자로부터 얻어진 휴지기 CD4+ T 세포에서 HIV-1의 생성을 효과적으로 유도했다. 비록 HMBA는 임상적으로

사용하기엔 많은 한계가 있지만, 이 물질이 단백질 인산화 효소 C (PKC) μ 와 PI3K(phosphatidylinositol 3-kinase)를 통한 세포신호전달 경로로 HIV를 재활성화 시키는 것으로 알려진 만큼, HMBA와 유사한 기능을 갖고 임상적으로 이용이 가능한 인산화효소 활성인자를 개발할 필요성이 있다.

Ⅲ. 맺는 말

아직까지 에이즈를 완치시키는 치료법은 없다. 하지만 에이즈를 완치시키고자 하는 다양한 연구와 임상시험들이 진행되고 있다. 본 원고에서는 이러한 에이즈 완치 전략들을 간단히 소개하고, 특히 HIV를 제거하기 위해 가장 많이 시도되고 있는 HIV 재활성화 전략 및 재활성화 약제들에 대해 자세히 살펴보았다. 그러나 HIV를 잠복감염으로부터 재활성화 시키는 많은 물질들이 현재까지 개발되고 있지만, 이러한 치료 방법은 여러 한계들이 존재한다. 먼저 잔존하는 HIV 저장소까지 약제가 잘 전달되도록 하는 약물 전달기술(Drug delivery technique)이 향상되어야 한다. 게다가 이러한 재활성화 치료법들이 성공하려면 HIV 잠복감염 세포에서 유도된 HIV의 발현이 바이러스성 세포독성 효과(viral cytophatic effect)를 충분히 유도하거나 면역 매개 기작(immune-mediated mechanism)에 의해 감염 세포가 원활히 제거되어야 한다. 면역기작을 통한 감염세포를 제거하기 위해선 세포독성 T 림프구(cytotoxic T lymphocyte)인 CD8+ T 세포의 기능이 필수적인데 HIV 만성감염 환자에서는 이러한 세포독성 림프구의 기능이 현저히 낮아져 있으며, 이는 cART 치료로도 회복되지 않는다. 특히 최근 세포기반 연구결과에서는 HIV 잠복감염 휴지기 세포에서 HIV가 재활성화 되어도 세포독성 T 림프구에 의해 원활히 제거되지 않았고, 단지 HIV-1 특이적 세포독성 T 림프구를 충분히 자극한 후에야 HIV 잠복감염세포를 제거할 수 있었다. 이것은 세포독성 T 림프구의 세포사멸능력을 증가시키는 치료법과 HIV 재활성화를 유도하는 약물요법이 함께 시행되어야함을 의미한다. 이와 더불어 HIV 재활성화를 충분히 유도할 수 있는 히스톤탈아세틸화효소 저해제가 더 다양하고 자세히 연구되어야 할 것이다. 또한, HIV 저장소를 제거하는 효과를 보이는 치료제라도 장기간 복용할 경우 독성을 보이거나 아직 밝혀지지 않은 부작용 등이 있을 수 있기 때문에 예측 가능한 위험요소들에 대해 주의 깊게 고려하여야 할 것이다.

Ⅳ. 참고문헌

1. Margolis DM. 2011. Eradication therapies for HIV Infection: time to begin again. AIDS Res Hum Retroviruses. 27:347-53.
2. Thomas A. rasmussen, Martin Tolstrup, Anniwinckelmann, Lars Østergaard and Ole S. Søgaard et al. 2013. Eliminating the latent HIV reservoir by reactivation strategies-Advancing to clinical trials. Human vaccines & immunotherapeutics. 9:790-9.
3. Yukl SA, Shergill AK, McQuaid K, et al. 2010. Effect of raltegravir-containing intensifi cation on HIV burden and T-cell activation in multiple gut sites of HIV-positive adults on suppressive antiretroviral therapy. AIDS. 24:2451-60.
4. Hütter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Müssig A, Allers K, et al. 2009. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. N Engl J Med. 360:692-8.
5. Mussolino C, Morbitzer R, Lütge F, Dannemann N, Lahaye T, Cathomen T. 2011. A novel TALE nuclease scaffold enables high genome editing activity in combination with low toxicity. Nucleic Acids Res. 39:9283-93.
6. Mitsuyasu RT, Merigan TC, Carr A, et al. 2009. Phase 2 gene therapy trial of an anti-HIV ribozyme in autologous CD34+ cells. Nat Med. 15:285-92.
7. Archin NM, Liberty AL, Kashuba AD, Choudhary SK, Kuruc JD, Crooks AM, et al. 2012. Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. Nature. 487:482-5.
8. Steven G. Deeks. 2012. HIV: Shock and kill. Nature. 487:439-40.
9. Routy JP, Tremblay CL, Angel JB, Trottier B, Rouleau D, Baril JG, et al. 2012. Valproic acid in association with highly active antiretroviral therapy for reducing systemic HIV-1 reservoirs: results from a multicentre randomized clinical study. HIV Med. 13:291-6.
10. Khan N, Jeffers M, Kumar S, Hackett C, Boldog F, Khramtsov

N, et al. 2008. Determination of the class and isoform selectivity of small-molecule histone deacetylase inhibitors. Biochem J. 409:581-9.

11. Biancotto A, Grivel JC, Gondois-Rey F, Bettendroffer L, Vigne R, Brown S, et al. 2004. Dual role of prostratin in inhibition of infection and reactivation of human immunodeficiency virus from latency in primary blood lymphocytes and lymphoid tissue. J Virol. 78:10507-15.

12. Blazkova J, Chun TW, Belay BW, Murray D, Justement JS, Funk EK, et al. 2012. Effect of histone deacetylase inhibitors on HIV production in latently infected, resting CD4(+) T cells from infected individuals receiving effective antiretroviral therapy. J Infect Dis. 206:765-9.

13. Hancock WW, Akimova T, Beier UH, Liu Y, Wang L. 2012. HDAC inhibitor therapy in autoimmunity and transplantation. Ann Rheum Dis. 71(Suppl 2):i46-54.

14. Lehrman G, Ylisastigui L, Bosch RJ, Margolis DM. 2004. Interleukin-7 induces HIV type 1 outgrowth from peripheral resting CD4+ T cells. J Acquir Immune Defic Syndr. 36:1103-4.

15. Wang FX, Xu Y, Sullivan J, Souder E, Argyris EG, Acheampong EA, et al. 2005. IL-7 is a potent and proviral strain-specific inducer of latent HIV-1 cellular reservoirs of infected individuals on virally suppressive HAART. J Clin Invest. 115:128-37.

16. S ø gaard OS, Lohse N, Harboe ZB, Offersen R, Bukh AR, Davis HL, et al. 2010. Improving the immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults with a toll-like receptor 9 agonist adjuvant: a randomized, controlled trial. Clin Infect Dis. 51:42-50.

만성질환 예방과 관리를 위한 글로벌 액션 플랜 2013–2020 실천 전략 소개

Introduction of Global Action Plan 2013 -2020 on noncommunicable disease prevention and control

질병관리본부 질병예방센터 만성질환관리과
서순려

Abstract

Background: The major non-communicable diseases (NCD), which are cancer, cardiovascular diseases, chronic respiratory diseases and diabetes, account for more than 80% of all deaths worldwide. As follow-up to the Political Declaration of the High-level Meeting of the United Nations General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases (Sep. 2011), World Health Organization endorsed the Global Action Plan for the Prevention and Control of Non-communicable Disease 2013-2020 in May 2013 (resolution WHA66.10). The GAP consists of six objectives and comprehensive global monitoring framework, including 25 indicators, and a set of nine voluntary global targets for the prevention and control of non-communicable diseases. Member States are asked to develop their own national plan in consideration of the national situation.

Current status: This year is the midterm review period of Health Plan 2020,

Future perspectives: Korea government should consider the global strategy and recommendations.

세계보건기구 자료에 의하면 매년 36백만 명의 인구가 만성질환으로 사망하고 있으며(전 세계 사망자의 64% 차지) 그 중 14백만 명은 30–70세 사이에 발생하고 있으며 2030년까지 매년 만성질환으로 인한 사망자가 증가하여 55백만 명까지 증가할 것으로 예측하고 있다. 세계보건기구는 2000년제53차 총회에서 만성질환 예방과 관리에 대한 의제를 처음 채택한 이후 2008–2013년 글로벌 액션플랜을 수립하고 만성질환 위험요인(음주, 흡연, 건강하지 못한 식습관, 신체활동 부족) 예방과 관리를 위해 가이드라인을 개발 및 보급하고 회원국들의 다부문간 협력 방안을 지원하여 왔다.

이 글은 제67차 세계보건기구 총회에서 채택된 만성질환 예방과 관리를 위한 글로벌 액션 플랜 2013–2020에 대해 소개하고자 한다.

2011년 9월 유엔총회 고위급회의에서는 만성질환 예방과 관리에 관한 정치적 선언문을 채택하고 이를 수행하는 일환으로 2013–2020 액션플랜을 수립하였다[1].

이번 액션플랜을 수립하기 위해 세계보건기구 사무국은 회원국과 유엔 관련 기구, 국제 보건전문가, 학계, 사회단체, 민간단체와의 4차례 웹 기반 자문(325개 문서), 회원국들과 3번의 비공식적 자문, NGO와 선택된 민간단체와의 2번의 비공식적 담화를 통해 최종안을 도출하였고, 최종안은 2014년 5월 제67차 세계보건기구 총회에 제출 후 채택하게 되었다. 동 액션플랜의 비전은 2025년까지 '피할 수 있는 만성질환 부담으로부터 자유로운 세상을 만드는 것'이고 목적은 국가, 지역, 글로벌 수준의 다부문간 협조와 협력을 통해 '예방가능하고 피할 수 있는 만성질환의 발생, 사망, 장애로 인한 부담을 줄여 최고 수준의 건강에 도달'하고 '전 연령이 생산적이며 만성질환이 웰빙 또는 사회경제적 발전을 저해하는 요인이 되지 않는 것'이다[1].

액션플랜에서 적용되는 우선 원칙과 접근 전략은 다음과 같다[1].

- (인권) 만성질환을 예방 · 관리하기 위한 전략은 국제적 인권 협약 등에 부합하도록 구성되고 이행되어야 함
- (형평성) 만성질환을 가진 모든 사람은 연령, 성별, 사회적 지위와 무관하게 건강관리를 받거나 최상의 건강수준을 획득 · 회복하기 위한 기회에 공평하게 접근할 수 있어야 함
- (국가 실행 및 국제적 협력 강화) 만성질환에 대한 인지를 통해 국가 일차적 역할 및 책무 강화, 회원국들이 실행할 수 있도록 국제협력 지원역할 중요
- (다부문간 협력) 만성질환 예방과 관리를 위해 전사회적 접근 필요

– (생애주기별 접근) 생애주기별 접근은 만성질환 예방 · 관리의 핵심전략
  • 산전 · 후 관리를 포함한 모성보건에서 시작하여 모성 영양, 영아 수유(모유수유의 증진을 포함) 관리, 아동 · 청소년 보건 및 건강한 직장생활을 위한 청년층의 건강증진, 건강한 노령 및 인생 후반기의 만성질환 관리로 연결
– (국민과 지역사회 역량강화) 국민과 지역사회의 역량을 강화시키고 만성질환 예방과 관리를 위한 활동에 참여시켜야 함
– (근거중심의 전략) 과학적 근거와 공중 보건의 원칙에 기초하여야 함
– (보편적 접근성) 모든 사람들 접근 가능해야 함
– (이해에 대한 실제적, 개념적, 잠정적 갈등에 대한 관리) 이해 상충되는 부분에 대해 인지하고 관리해야 함

액션플랜의 6가지 세부 목표들은 다음과 같다[1].

(목표 1) 국제적, 지역적, 국가적 수준의 발전전략에서 만성질환의 예방 및 관리가 우선순위를 차지할 수 있도록 옹호집단과 국제적 협력을 강화

(목표 2) 만성질환의 예방과 관리를 위한 국가의 대응력을 향상하기 위해 역량, 리더쉽, 거버넌스, 다부문간 협력과 파트너쉽을 강화

(목표 3) 건강증진환경 조성을 통하여 예방 가능한 만성질환의 위험요인에 대한 노출을 줄임

(목표 4) 만성질환의 예방과 관리를 위하여 수요자 중심의 일차 의료체계 및 보편성 확보를 위해 보건의료시스템을 재건 및 강화

(목표 5) 만성질환의 예방 및 관리를 위한 수준 높은 연구와 개발을 할 수 있도록 국가 차원에서 장려와 지원

(목표 6) 만성질환의 추이와 결정요인에 대한 모니터링 및 만성질환의 예방 및 관리 경과에 대한 평가

액션플랜의 25가지 세부지표를 실천하기 위한 자발적인 9가지 지표들은 다음과 같다. 각각의 세부지표들은 세계보건기구 홈페이지에서 확인할 수 있다[3].

(1) 심혈관질환, 암, 당뇨병 또는 만성적 호흡기 질환으로 인한 조기 사망률 25% 감소

(2) 고위험 알코올 섭취율 최소한 10% 감소

(3) 불충분한 신체활동 유병률 10% 감소

(4) 소금(소디움) 섭취율 30% 감소

(5) 15세 이상 현재흡연율 현재보다 30% 감소

(6) 자국의 환경에 따라 고혈압 유병율 25% 감소

(7) 당뇨병과 비만의 증가 억제

(8) 심근경색과 뇌졸중 예방하기 위해 약품과 상담(혈당증의 조절을 포함)을 통한 적정치료를 받는 사람이 최소 50%

(9) 공공과 민간 영역 양쪽에서 주요 만성질환을 치료하기 위한 기본 기술과 필수적인 의약품(제네릭을 포함)에 80%가 접근 가능

회원국 자문회의에서 다음의 9가지 만성질환 액션플랜 지표들을 통해 만성질환 예방과 관리를 위한 글로벌 액션플랜 2013–2020 이행 추진경과를 확인하기로 합의[2]하였고 그 내용은 다음과 같다.

(1) 글로벌/지역 만성질환 액션플랜 2013–2020에 포함되어 있는 만성질환과 위험요인들을 통합적으로 관리하는 다부분간 국가 정책, 전략 또는 액션플랜을 수행하는 국가 수

(2) 보건복지부 또는 동등한 기관에서 만성질환 관련 과/국/기관을 수행하는 국가 수

(3a) 위험음주 줄이기 위한 국가 정책, 전략과 액션 플랜을 수행하는 국가 수

(3b) 신체활동 부족을 줄이거나 신체활동을 증가하기 위한 국가 정책, 전략 또는 액션플랜을 수행하는 국가의 수

(3c) 흡연에 대한 부담을 줄이기 위해 WHO FCTC와 함께 국가 정책, 전략 또는 액션플랜을 수행하는 국가의 수

(3d) 불건강 식습관 줄어거나 또는 건강한 식습관을 증진하기 위한 국가 정책, 전략 또는 액션플랜을 수행하는 국가의 수

(4) 국가 또는 동등한 기관에서 승인된 일차의료기관 중심의 주요만성질환 관리를 위해 근거중심 국가 가이드라인, 프로토콜, 표준지침을 가지고 있는 국가의 수

(5) 지역사회 기반 연구와 중재와 정책의 효과를 평가할 수 있는 관련 연구를 수행하는 국가의 수

(6) 9가지 자발적 글로벌 만성질환 목표에 대해 보고를 할 수 있는 만성질환 조사감시체계와 모니터링 체계를 갖춘 국가의 수

우리나라는 1995년 「국민건강증진법」이 제정된 이후에 1998년부터 국민건강증진기금이 조성되고 2002년부터 국민건강증진종합계획을 수립하여 추진하여 왔다. 국민건강증진종합계획에는 만성질환 뿐 아니라 감염질환관리, 안전환경보건, 인구집단 건강관리, 사업체계 관리 지표 등 32개 중점과제와 151개 목표와 140개 세부사업 지표들이 있으며 이를 통해 우리나라 보건문제 현황을 파악하고 모니터링을 할 수 있는 중요한 모니터링 체계이다. 금년은 HP2020 중간 평가를 시행하는 시기인 만큼 글로벌 액션플랜 2013–2020와 제8차 건강증진

컨퍼런스에서 채택된 “Health in all Policy” 개념에 맞추어 현재 HP2020에서 제시하고 있는 목표와 지표들을 점검하고 발전적 방향을 모색하는 것이 필요하다. 또한, 이를 수행하기 위한 우리나라 만성질환 예방과 관리의 총괄 할 수 있는 인프라와 제도를 개편하고 공중보건 사업수행을 위한 근거 창출에 투자 확대, 지역사회 역량강화, 다부문간 협력체계 구축하는 것들이 필요하다.

세계보건기구에서 제시하고 있는 액션플랜은 만성질환 예방과 관리를 위한 청사진이다. 이 청사진을 실천하기 위해서는 근거가 충분한 이론을 실천할 수 있도록 근거와 실행과의 갭을 줄이는 역할이 필요하다. 보건분야 뿐 아니라 우리나라 모든 부처, 단체 모두가 국민의 건강을 우선으로 하는 정책과 사업을 시행해야 어느 정도 목표를 달성 할 수 있을 것이다.

〈참고자료〉

1. WHO. 2013. Global Action Plan for the prevention and control of noncommunicable diseases. 2013–2020.
2. WHO. 2014. Sixty–Seventh World Health Assembly provisional agenda item 13.1(Prevention and Control of noncommunicable diseases).
3. www.who.int/nmh/publications/ncd–action–plan/en/

Current status of selected infectious diseases

1. Hand, Foot and Mouth Disease(HFMD) Republic of Korea, weeks ending July 5, 2014 (26th Week)*

- 2014년도 제27주 수족구병의사환자 분율은 외래환자 1,000명당 32.9명이며, 2013년 동기간 수족구병의사환자 분율 17.0명보다 높음.

※ 주별통계는 잠정통계이므로 변동가능

※ 족구병은 2009년 6월 법정 감염병으로 지정되어 표본감시체계로 운영되고 있음

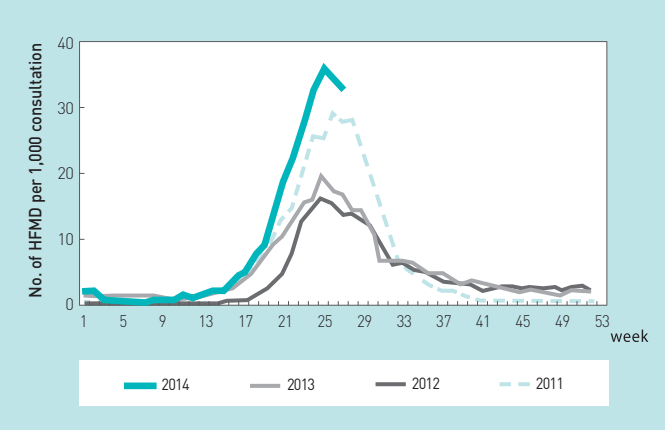

Figure 1. The status of HFMD sentinel surveillance, 2011-2014

2. Ophthalmologic, Republic of Korea, weeks ending July 5, 2014 (27th week)

- 2014년도 제27주 유행성각결막염의 외래환자 1,000명당 분율은 16.0명으로 지난주 15.6명보다 증가하였음
- 동기간 급성출혈성결막염의 환자 분율은 2.2명으로 지난주 1.8명보다 증가하였음.

※ 주별통계는 잠정통계이므로 변동가능

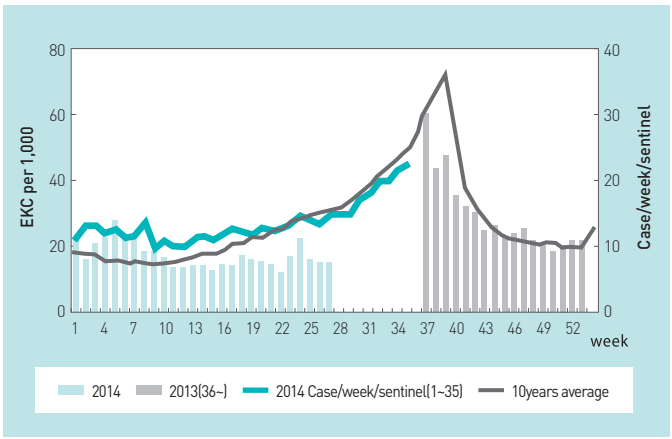

Figure 1. The mean of outpatients to Epidemic keratoconjunctivitis for a week

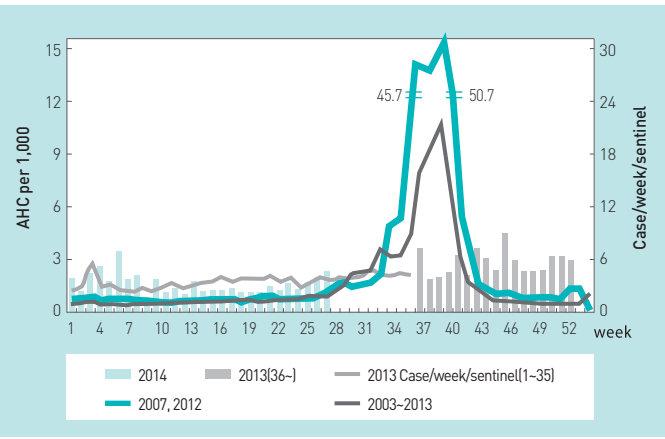

Figure 2. The mean of outpatients to Acute hemorrhagic conjunctivitis for a week

3. Influenza, Republic of Korea, weeks ending July 5, 2014 (27th week)

- 2014년도 제27주 인플루엔자의사환자 분율은 외래환자 1,000명당 2.7명으로 지난주(2.7)와 동일하였으며 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

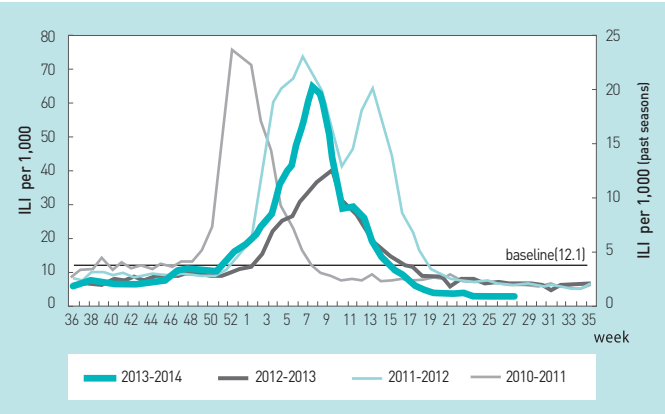

Figure 1. The weekly proportion of Influenza-Like Iliness per 1,000 outpatients, 2010-2011 to 2013-2014 seasons

Table 1. Provisional cases of reported notifiable diseases-Republic of Korea, weeks ending July 5, 2014 (27th Week)*

Unit: reported case†

Disease‡	Current week	Cum. 2014	5-year weekly average¶	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	12	169	3	156	129	148	133	168	India(1)
Paratyphoid fever	1	17	1	54	58	56	55	36	
Shigellosis	1	50	2	294	90	171	228	180	
EHEC	9	63	3	61	58	71	56	62	
Viral hepatitis A§	26	816	71	867	1,197	5,521	-	-	
Pertussis	2	33	1	36	230	97	27	66	
Tetanus	1	16	1	22	17	19	14	17	
Measles	31	738	5	107	3	42	114	17	China(1)
Mumps	527	11,146	241	17,024	7,492	6,137	6,094	6,399	
Rubella	3	28	1	18	28	53	43	36	
Viral hepatitis B§**	93	2,366	45	3,394	2,753	1,428	-	-	
Japanese encephalitis	-	1	-	14	20	3	26	6	
Varicella	719	22,301	673	37,361	27,763	36,249	24,400	25,197	Thailand(1)
Malaria	25	184	50	445	542	826	1,772	1,345	Africa(1), Cambodia(1)
Scarlet fever††	107	3,315	17	3,678	968	406	106	127	
Meningococcal meningitis	-	2	-	6	4	7	12	3	
Legionellosis	1	11	1	21	25	28	30	24	
Vibrio vulnificus sepsis	1	4	-	56	64	51	73	24	
Murine typhus	-	2	-	19	41	23	54	29	
Scrub typhus	13	190	6	10,365	8,604	5,151	5,671	4,995	
Leptospirosis	-	4	-	50	28	49	66	62	
Brucellosis	-	7	1	16	17	19	31	24	
Rabies	-	-	-	-	-	-	-	-	
HFRS	6	80	5	527	364	370	473	334	
Syphilis§	21	451	18	799	787	965	-	-	China(1)
CJD/vCJD§	3	29	2	34	45	29	-	-	
Dengue fever	4	64	3	252	149	72	125	59	Indonesia(2), Myanmar(2)
Q fever	-	7	-	11	10	8	13	14	
West Nile fever	-	-	-	-	1	-	-	-	
Lyme Borreliosis	1	4	-	11	3	2	-	-	Saudi Arabia(1)
Melioidosis	-	1	-	2	-	1	-	-	
Chikungunya fever	-	-	-	2	-	-	-	-	
SFTS	9	34	-	36	-	-	-	-	China(1)
Tuberculosis	804	19,261	832.76	36,089	39,545	39,557	36,305	35,845	
HIV/AIDS‡‡	21	501	23	965	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 5, 2014 (27th Week)*

Unit: reported case†

Reporting area	Cholera			Typhoid fever			Paratyphoid fever			Shigellosis			Enterohemorrhagic Escherichia coli			Viral hepatitis A‡			Pertussis			Tetanus		
	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 3-year average	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§
Total	–	–	–	12	169	85	1	17	25	1	50	72	9	63	23	26	816	1,726	2	33	55	1	16	7
Seoul	–	–	–	2	28	18	–	2	7	–	6	11	2	11	4	5	154	339	1	10	4	–	1	1
Busan	–	–	–	2	6	7	–	1	1	–	4	8	–	1	1	–	17	79	–	1	1	–	3	–
Daegu	–	–	–	–	5	5	–	–	1	–	1	2	3	26	1	–	15	16	–	–	–	–	1	–
Incheon	–	–	–	–	8	3	–	2	2	–	26	6	1	6	1	–	75	252	–	2	4	–	–	–
Gwangju	–	–	–	–	13	1	–	1	2	–	–	3	–	–	5	–	41	55	–	1	2	–	–	–
Daejeon	–	–	–	1	7	1	–	–	1	–	–	1	–	–	1	–	15	54	–	1	–	–	–	–
Ulsan	–	–	–	–	–	2	1	2	–	–	–	1	2	2	2	1	13	18	–	–	–	–	–	–
Sejong	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–	–
Gyonggi	–	–	–	5	24	17	–	5	5	–	6	16	1	7	2	18	289	561	1	7	4	–	1	1
Gangwon	–	–	–	1	2	2	–	–	1	–	–	2	–	–	–	–	25	60	–	1	1	–	2	1
Chungbuk	–	–	–	–	–	2	–	1	1	–	–	1	–	–	–	–	15	60	–	–	–	–	1	1
Chungnam	–	–	–	–	10	2	–	1	1	1	2	5	–	1	1	–	36	62	–	1	2	–	–	–
Jeonbuk	–	–	–	–	5	1	–	1	–	–	2	1	–	–	1	1	49	78	–	–	–	–	–	–
Jeonnam	–	–	–	–	5	2	–	–	1	–	1	7	–	6	2	–	30	38	–	–	34	–	2	–
Gyeongbuk	–	–	–	–	7	6	–	1	1	–	–	2	–	–	1	–	20	21	–	7	–	–	3	1
Gyeongnam	–	–	–	1	48	16	–	–	1	–	–	6	–	1	1	1	16	28	–	1	2	1	2	2
Jeju	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–	2	–	–	2	–	–	6	4	–	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 5, 2014 (27th Week)*

Unit: reported case†

Reporting area	Measles			Mumps			Rubella			Viral hepatitis B‡			Japanese encephalitis			Varicella			Malaria			Scarlet fever¶		
	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 4-year average	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§
Total	31	738	39	527	11,146	3,890	3	28	21	93	2,366	1,089	–	1	–	719	22,301	17,005	25	184	349	107	3,315	520
Seoul	4	203	1	58	1,221	502	–	3	3	6	249	91	–	–	–	59	1,831	1,580	4	30	41	14	336	63
Busan	–	28	1	58	1,178	193	–	3	4	6	187	180	–	–	–	65	1,748	1,676	–	6	6	12	341	36
Daegu	2	10	–	10	353	200	–	–	2	3	132	54	–	–	–	43	1,591	1,430	–	4	4	16	226	33
Incheon	4	87	15	18	529	525	–	–	1	10	196	113	–	–	–	48	1,447	1,406	7	35	48	1	108	37
Gwangju	–	4	1	49	1,193	65	–	–	–	6	121	71	–	–	–	12	506	429	–	2	3	5	84	28
Daejeon	2	33	–	7	275	297	–	1	–	–	15	6	–	–	–	15	643	340	–	–	3	2	88	4
Ulsan	–	6	–	16	228	155	–	1	–	7	105	36	–	–	–	23	543	658	–	2	2	1	71	15
Sejong	–	–	–	1	30	10	–	–	1	1	4	1	–	–	–	1	23	25	–	–	–	–	4	2
Gyonggi	14	240	3	104	2,014	906	2	10	4	29	612	193	–	1	–	197	6,847	4,098	11	86	166	19	866	141
Gangwon	–	4	–	11	398	209	–	–	1	–	74	72	–	–	–	39	787	1,429	1	2	50	1	76	5
Chungbuk	–	10	–	6	179	112	–	1	–	1	74	31	–	–	–	24	393	518	–	2	4	1	31	15
Chungnam	1	18	–	27	402	132	–	2	–	–	94	18	–	–	–	48	1,243	504	–	3	2	5	141	20
Jeonbuk	–	6	–	74	1,331	60	–	1	1	5	86	41	–	–	–	23	1,133	383	1	5	3	9	187	33
Jeonnam	1	53	1	45	764	61	–	–	1	4	143	42	–	–	–	14	847	531	–	1	3	6	131	3
Gyeongbuk	3	28	–	9	331	159	1	6	1	3	69	54	–	–	–	40	973	604	1	2	7	2	253	55
Gyeongnam	–	7	17	28	519	183	–	–	1	10	193	73	–	–	–	27	1,202	830	–	3	6	11	307	25
Jeju	–	1	–	6	201	121	–	–	1	2	12	13	–	–	–	41	544	564	–	1	1	2	65	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 5, 2014 (27th Week)*

Unit: reported case†

Reporting area	Meningococcal meningitis			Legionellosis			Vibrio vulnificus sepsis			Murine typhus			Scrub typhus			Leptospirosis			Brucellosis			Rabies		
	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§
Total	–	2	4	1	11	12	1	4	–	–	2	8	13	190	141	–	4	4	–	7	13	–	–	–
Seoul	–	1	1	–	3	4	–	–	–	–	1	2	–	6	9	–	–	1	–	–	–	–	–	–
Busan	–	–	–	–	2	1	–	–	–	–	–	1	–	7	9	–	–	–	–	1	–	–	–	–
Daegu	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	6	3	–	–	–	–	1	–	–	–	–
Incheon	–	–	1	–	–	–	–	–	–	–	1	1	2	4	7	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Gwangju	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	4	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Daejeon	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	6	4	–	1	–	–	1	1	–	–	–
Ulsan	–	–	–	–	–	–	1	1	–	–	–	–	–	2	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Sejong	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Gyonggi	–	1	1	–	3	2	–	–	–	–	–	2	1	22	25	–	1	1	–	–	1	–	–	–
Gangwon	–	–	–	–	1	2	–	–	–	–	–	–	–	4	5	–	1	–	–	–	1	–	–	–
Chungbuk	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1	4	3	–	–	–	–	1	–	–	–	–
Chungnam	–	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	9	13	–	–	1	–	–	2	–	–	–
Jeonbuk	–	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–	–	3	33	18	–	–	–	–	1	2	–	–	–
Jeonnam	–	–	–	–	–	–	–	3	–	–	–	–	5	46	14	–	–	–	–	–	1	–	–	–
Gyeongbuk	–	–	–	1	1	1	–	–	–	–	–	1	–	12	9	–	–	1	–	1	2	–	–	–
Gyeongnam	–	–	–	–	1	1	–	–	–	–	–	–	–	19	14	–	1	–	–	–	2	–	–	–
Jeju	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	5	3	–	–	–	–	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 5, 2014 (27th 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. 2014	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 3-year average	Current week	Cum. 2014	Cum. 3-year average	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 3-year average	Current week	Cum. 2014	Cum. 3-year average	Current week	Cum. 2014	Cum. 5-year average§
Total	6	80	95	21	451	407	3	29	25	4	64	38	–	7	5	1	4	1	–	1	–	804	19,261	19,570
Seoul	–	3	7	6	74	61	1	4	6	1	13	11	–	–	1	–	–	1	–	1	–	155	3,770	4,022
Busan	–	–	4	2	33	33	–	2	2	1	5	2	–	–	–	1	2	–	–	–	–	48	1,480	1,644
Daegu	–	–	1	–	29	14	–	3	1	–	2	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	39	982	1,078
Incheon	–	2	4	2	28	49	–	3	1	–	3	3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	35	1,025	1,010
Gwangju	–	–	1	–	5	16	–	–	1	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	25	448	494
Daejeon	–	2	2	1	12	7	–	–	1	1	4	1	–	1	–	–	–	–	–	–	–	17	489	495
Ulsan	–	–	1	1	18	4	–	1	–	–	1	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	18	413	442
Sejong	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	32	40
Gyonggi	3	25	30	1	110	90	–	6	6	1	20	9	–	–	2	–	1	–	–	–	–	195	3,950	3,617
Gangwon	1	16	9	–	15	17	1	1	1	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	30	868	700
Chungbuk	–	6	5	1	19	11	–	1	1	–	1	2	–	–	1	–	1	–	–	–	–	23	564	615
Chungnam	–	3	8	2	22	9	–	2	1	–	1	1	–	2	1	–	–	–	–	–	–	42	829	794
Jeonbuk	–	9	5	1	9	13	–	–	1	–	–	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	31	708	775
Jeonnam	1	8	5	1	5	11	1	1	1	–	2	1	–	1	–	–	–	–	–	–	–	33	919	901
Gyeongbuk	1	3	11	2	28	17	–	5	1	–	6	–	–	2	–	–	–	–	–	–	–	66	1,346	1,377
Gyeongnam	–	2	2	1	32	34	–	–	1	–	4	3	–	1	–	–	–	–	–	–	–	39	1,259	1,349
Jeju	–	1	–	–	11	21	–	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	7	179	239

-: 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 JUNE 28, 2014 (26th Week)*

Unit: case†/sentinel

	Viral hepatitis			Sexually Transmitted Diseases											
	Hepatitis C			Gonorrhea			Chlamydia			Genital herpes			Condyloma acuminata		
	Current week	Cum. 2014	Cum. 5 year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 5 year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 5 year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 5 year average§	Current week	Cum. 2014	Cum. 5 year average§
Total	2.0	21.4	23.8	2.1	6.4	7.4	2.1	12.9	13.5	2.3	15.8	12.8	1.4	9.4	7.2

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

주요 통계 이해하기

〈Table 1〉은 법정감염병의 지난 5년간 발생과 해당 주의 발생 현황을 비교한 표로, 「Current week」는 **해당 주의 보고 건수**를 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) 평균**으로 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.

* 5-year weekly average(5년 주 평균)=(X1 + X2 + … + X25)/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.

발간등록번호 11-1351159-000002-03

PUBLIC HEALTH WEEKLY REPORT, PHWR

주간 건강과 질병

ISSN:2005-811X PHWR Vol.7 NO.28 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.kr로 신청하여 주시기 바랍니다.

주간 건강과질병에 대하여 궁금하신 사항은 oxsi@korea.kr로 문의하여 주시기 바랍니다.

창 간 : 2008년 4월 4일

발 행 : 2014년 7월 10일

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

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

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

http://www.cdc.go.kr

KOREA CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION

질병관리본부