

차세대 백신 저장 기술의 개발

Development of next-generation stockpiling technology for long-term storage of vaccine

질병관리본부 감염병센터 병원체방어연구과
이영란, 한순영, 이기은, 홍기중

I. 들어가는말

국가 위기 초래 전염병에 대한 백신의 경우 수요와 상업성이 항상 존재하는 것은 아니며, 제약회사들에 의해 자발적으로 개발되기를 기대하는 것도 쉽지 않다. 더불어 비축된 백신의 보관과 유효성 유지가 항상 국가 예산상의 부담으로 작용하고 있다.

상업성은 낮으나 공공적인 보건정책 상의 용도가 뚜렷한 생물테러 대응 백신은 사용 시점의 긴급성과 전염의 확산을 방지할 수 있는 대규모 가상 수요량 때문에 상황 발생 후 신속하게 생산하기 어려워 국가 차원의 비축량 유지가 테러대응 정책의 핵심적인 부분이 될 수 있다. 생물테러에 사용 가능성이 높은 병원체의 경우, 실제 사회에서 유행하는 감염병이 아니라서 자연 발생적인 변이가 많지 않다. 따라서 반복되는 유행주의

변이로 백신 효능의 감소를 보이는 다른 유행성 감염병에 비해 백신 개발과 생산 및 비축에 있어서 제형의 다양성보다 생산된 백신의 보관과 유효성 유지가 더 큰 문제가 된다.

실제로 국내에서 개발되었거나 개발 중인 생물테러 혹은 국가위기 초래가능 감염병 백신¹⁾은 발생했을 때 위험성을 고려하여 개발과 비축이 중요시 됨에도 불구하고 당장 사용될만한

CONTENTS

- 113 차세대 백신 저장 기술의 개발
- 117 신종 인플루엔자바이러스의 출현과 소멸
- 122 고령화 대비 노화 및 노인성 만성질환 연구를 위한 노화 시스템 생물학 구축
- 125 주요통계 : 인플루엔자/ 폐렴 및 인플루엔자 사망분율/ 법정감염병

1) 탄저, 두창, 조류 인플루엔자 등의 백신

상황이 발생하지 않았을 경우 비축된 막대한 양의 백신이 유효기간이 지나면 폐기하고 재생산하여야 하는 과정을 반복할 수밖에 없다. 그래서 감염병 백신의 필요성과 무용성, 수요 예측과 상시 대비라는 갈등적인 요소를 모두 내포한 위기 대응 정책 수립 및 효율적인 백신 개발에 어려움이 있다. 백신의 안정성 증가를 위해서는 단순히 저장 가능 기간을 늘리는 것과 더불어 백신 운반 및 보관상에 발생 할 수 있는 비적합한 백신 저장 조건의 노출 시에도 안정성을 유지하는 기술이 필요한 실정이다.

본 글에서는 이러한 백신의 보관상의 어려움을 극복하기 위해 백신의 안정성을 증가시킴으로써 백신의 유효기간을 늘리고 또한 안정성을 증가시킬 수 있는 저장 기술을 소개하고자 한다.

II. 몸 말

백신은 온도, 직사광선 또는 형광빛에 의해 효능의 감소 및 파괴가 쉬운 매우 민감한 생물학적 생산품이다. 백신을 저장하는 방법에는 생백신, 사백신, 분말백신의 종류에 따라 냉동 보관, 냉장 보관, 또는 동결건조를 하여 보관하는 것이 가능하다. 보통 백신은 온도에 민감하기 때문에 2°C에서 8°C 사이에 보관해야 하며, 생산에서부터 보급을 하는 동안 장기간의 저온저장을 유지해야 한다(Figure 1). 백신을 저장하는 데에 있어 온도의 상승은 백신 항원의 불활성화를 야기할 수 있는 반면 낮아진 온도는 항원의 변성을 야기하는

아이스의 형성과 용질의 농축을 가져올 수 있기 때문에 고온뿐만 아니라 저온의 좁은 범위내에 보관해야 하는 어려움이 있다[1,2]. 특히 동결건조를 하여 분말의 형태로 보관하는 백신의 경우 분말로 제작할 시 분량이 커지는 단점이 있으며, 사용 시에 용매에 현탁해야 하는 추가 공정의 번거로움이 있다.

단백질은 열, 수분, pH, 전해질, 환원당, 가압, 건조, 동결, 계면장력, 광선, 유기용매 등의 환경 스트레스에 의해 변성되고 불용성 응집체가 되므로 단백질의 안정성 증가를 위해서는 환경 스트레스에 대한 내성 부여가 필요하다. 환경 스트레스에 대한 내성을 부여하는 방법으로 알파시누클린(α -synuclein)의 C-말단에 있는 15-22개의 아미노산 서열로 이루어진 안정화 펩타이드(Stabilizing peptide, SP)를 이용할 수 있다. SP는 단백질과 결합하여 단백질의 고유 성질을 유지하면서 환경 스트레스 내성과 더불어 융합 단백질의 수용성도 증가시키게 된다. SP가 부착된 융합단백질의 환경 스트레스에 대한 저항성을 시험한 결과, 단백질의 응집 현상이 그대로 유지되거나 여러 가지 물리·화학적 환경 변화에 저항성을 보이며, 또한 수용성이 증가되는 현상이 보고된 바 있다(Figure 2)[3].

질병관리본부 국립보건연구원은 생물테러대응 백신 중 하나인 탄저 재조합 백신의 개발과 생산을 비병원성 탄저균인 *Bacillus anthracis Sterne strain*의 protective antigen (PA) 유전자를 클로닝 벡터에 넣었고, PA 유전자를 포함하는 벡터를 탄저균과 유사한 *Bacillus brevis 47-5Q*에서 발현시켜서 PA 단백질을 분비하도록 하였다. 이 균주를 대량

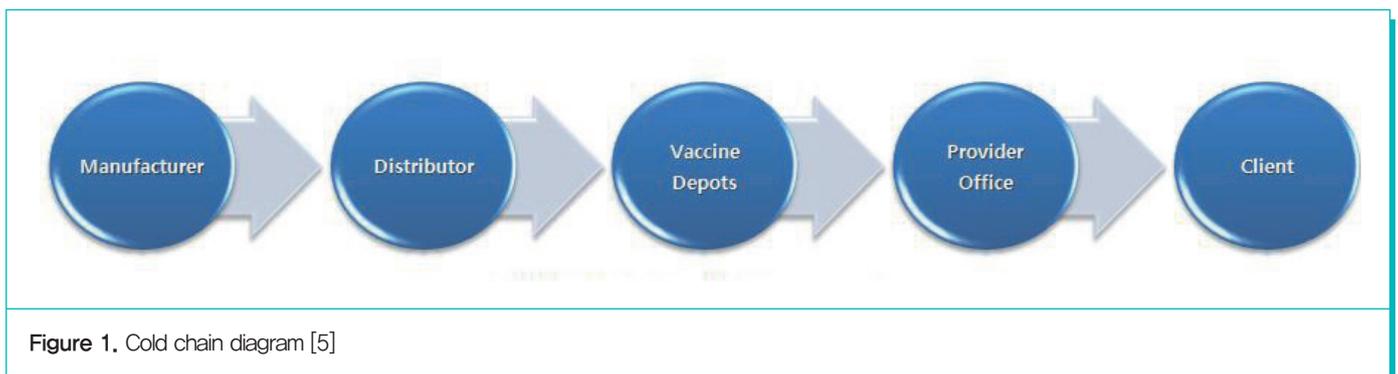


Figure 1. Cold chain diagram [5]

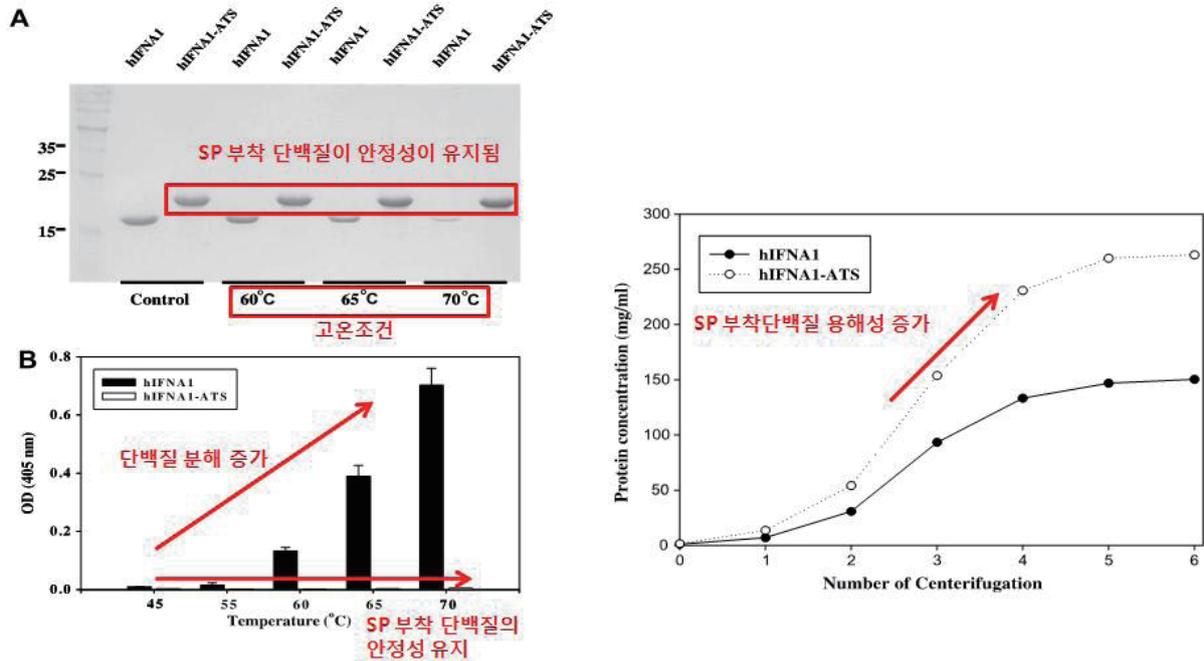


Figure 2. Thermal stability of SP-conjugated proteins at various temperatures and solubility of SP-conjugated proteins [3]

배양하여 분리된 PA 단백질을 분리 정제한 단백질을 탄저백신으로 사용한 연구가 현재 진행 중에 있다[4].

탄저백신의 안정성을 증가시키는 기술을 이용하여 백신의 유효기간을 증대시키고, 이를 기반으로 장기비축이 가능한 백신 생산 기술을 개발하기 위해 이미 선행 연구 되어진 탄저 재조합백신 제형으로 유전자의 클로닝과 단백질 발현이 용이한 *E. coli*를 이용하여, SP 유전자가 삽입된 벡터에 PA 유전자의 양쪽 끝 또는 앞이나 뒤 한 쪽에 SP 유전자가 붙도록 재조합시킨다(Figure 3). PA-SP 유전자가 삽입된 벡터를 *E. coli*에 삽입하여 배양하면서 생산되는 PA-SP 단백질을 분리 정제를 한다.

분리 정제된 각각 제형의 백신은 냉동/해동에 대한 단백질 스트레스를 측정하거나 저온과 실온, 고온 조건하에서 일정 기간 동안 보관한 후, 단백질의 안정화 정도를 비교 평가하는 과정을 거쳐 안정성이 우수한 제형을 선별하게 된다. 또한 산성과 염기성의 화학적 가혹 조건과 물리적 스트레스가 주어진 환경에서의 안정성 테스트를 거친 SP 부착 탄저재조합 백신은 동물 실험 모델을 통해서 백신의 유효성 평가를 하게

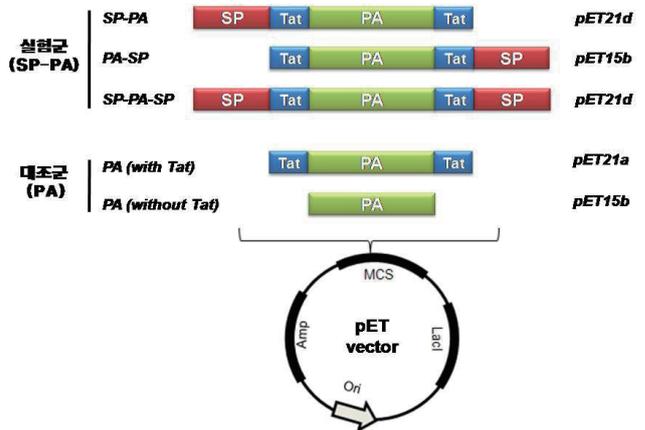


Figure 3. The expression of rPA proteins on *E. coli* system

된다.

본 연구를 통해 생물테러대응용 백신과 같은 수요가 상시 발생하지 않는 백신의 안정성을 증가시키는 기술을 이용하여 백신의 유효기간을 늘리고, 이를 기반으로 장기비축이 가능한 백신 생산 기술의 개발 가능성을 제시하고자 한다.

Ⅲ. 맺는 말

단백질 안정화 펩타이드를 이용한 백신의 유효기간 증대 기술은 사용 시기를 확실히 예상할 수 없는 국가 위기 초래 감염병 대응 백신이나 생물테러대응 백신 등의 개발과 비축에 있어서 보다 유연한 정책 유지를 가능하게 할 것으로 기대된다. 백신의 안정성의 증대로 인해 보관 과정상의 오류로 발생할 수 있는 손실을 최소화 할 수 있는 부수적인 효과도 기대할 수 있으며, 장기 보관 가능 백신의 개발과 보관 과정에서의 안정성 및 유효기간 증대는 결과적으로 국가 위기 초래 감염병에 대한 국가적 대응 능력의 강화와 더불어 국내 예방의료 능력을 배가하여 국가 위기 대응 능력에 관한 국가 경쟁력을 재고 할 수 있을 것으로 기대된다. 궁극적으로 백신 유효기간 증대는 향후 재조합 백신을 기반으로 한 세포배양 백신생산 기술 등 차세대 백신 생산 제형과 기술의 개발을 뒷받침하는 촉매로 작용할 수 있을 것이다. 단백질 안정화 펩타이드를 이용한 백신 유효기간 증대 기술은 단백질 백신에 활용할 수 있는 원천기술로서 다양한 백신에 활용이 가능할 것으로 예상되며, 냉장 및 냉동, 전력체계가 잘 갖추어 있지 않은 제 3세계로의 백신 보급에 가장 큰 걸림돌인 저온저장(Cold chain) 문제를 해결하는데 활용 가능할 것이다.

Ⅳ. 참고문헌

1. Grassby PF. Safe storage of vaccines: problems and solutions. *Pharm J* 1993;251:323-327.
2. Gazmararian JA, Oster NV, Green DC et al. Vaccine storage practices in primary care physician offices: assessment and intervention. *Am J Prev Med* 2002;23(4):246-53.
3. Kim YM et al. Expression of human interferon α -1 with enhanced stability via the tagging system of a stabilizing peptide. *Protein Expression and Purification* 2009;63:140-146.
4. Chun JH et al. Serological Correlate of Protection in Guinea Pigs for a Recombinant Protective Antigen Anthrax Vaccine Produced from *Bacillus brevis*. *Osong Public Health Res Perspect*. 2012 Sep;3(3):170-6.
5. <http://www.phac-aspc.gc.ca/> Public Health agency of Canada.

신종 인플루엔자바이러스의 출현과 소멸

Emergence and extinction of novel pandemic influenza viruses

질병관리본부 감염병센터 인플루엔자바이러스과
이희중

I. 들어가서말

신종 대유행 인플루엔자바이러스(Novel pandemic influenza virus)는 대략 20-40년 주기로 발생하여, 전 세계적인 감염과 유행을 초래했다. 이러한 신종 인플루엔자바이러스의 대유행은 기존에 유행하던 계절 인플루엔자바이러스의 갑작스런 소멸(지구상에 공룡이 백악기 말 특정 시기에 순식간에 멸종한 것과 비슷한 현상)을 초래하는 경우와 맞물려 나타나는 것이 여러 차례 관찰되었다. 본 글은 어떠한 신종 대유행 인플루엔자바이러스가 발생하면 또다른 인플루엔자바이러스 아형(subtype 혹은 strain)이 사라져 자취를 감추는 것에 대하여 2011년 mBio에 발표된 “Why do influenza virus subtypes die out?”란 논문이 소개된 가설을 바탕으로 신종 인플루엔자바이러스의 출현과 소멸을 소개하고자 한다[1]. 이러한 신구(新舊) 인플루엔자바이러스 아형의 출현과 소멸현상이 발생하는 이유는 기본적으로 인구집단 수준에서 어떠한 개별 아형의 인플루엔자바이러스에 대해 형성되어 있는 체액성 면역반응(Humoral Immunity)의 수준에 기인하는 것으로 생각되고 있다. 새로운 항원형의 인플루엔자바이러스(신종 대유행 인플루엔자바이러스)가 인구집단에 유입 전파될 경우 기존의 계절인플루엔자바이러스의 감염이나 백신면역에 의해 생성된 면역반응 중 새롭게 유입된 신종 인플루엔자바이러스와 계절인플루엔자바이러스 사이의 공통된 항원 단백질 도메인에 대한 메모리 B세포¹⁾의 면역반응을 자극하여, 이렇게 형성된 항 헤마글루티닌 스톱 도메인 항체(anti-Hemagglutinin stalk antibody) 및 항

뉴라미니데이즈에 대한 항체(anti-Neuraminidase antibody)가 기존의 계절인플루엔자바이러스를 멸종시키는 중요한 역할을 하는 것으로 설명하고 있다[1]. 이 글을 통해 1918년 이후 인류에 발생했던 신종인플루엔자의 출현과 소멸에 대한 간략한 소개와 더불어 향후의 추이를 예측해 보고자 한다.

II. 몸 말

1. 1918년 이후 신종 대유행 인플루엔자바이러스의 출현과 소멸

1900년대 이전에도 신종 대유행인플루엔자의 발생으로 추정되는 기록들이 나타나지만, 근세 이후 과학기술이 발전하여 인플루엔자 아형이 밝혀진 첫 신종 인플루엔자는 1918년에 대유행한 H1아형의 헤마글루티닌(Hemagglutinin, HA)과 N1형의 뉴라미니데이즈(Neuraminidase, NA)를 갖는 H1N1형의 인플루엔자바이러스로, 당시 기록으로 추정해 보면 1918년 발생한 신종인플루엔자로 인해 5천만 명에서 1억 명 가량의 사망자가 발생하였으며, 정치 경제적으로도 큰 영향을 준 것으로 나타난다. 이러한 1918년 H1N1형 인플루엔자바이러스는 이후 39년간 외막 단백질 HA(Hemagglutinin)와 NA(Neuraminidase)의 항원변이를 통해 진화하며 생존하였으나, 1957년 신종 대유행 H2N2²⁾형 인플루엔자 바이러스가 출현하면서 자취를 감추게 됐다. 1957년 H2N2형 인플루엔자바이러스는 이후 11년 동안 항원변이를 통해 계절인플루엔자로 매년 유행을 했고, 1968년 H3N2형의 신종

1) 항체를 생성하는 세포

2) 속칭 아시아독감으로, H2형의 HA와 N2형의 NA를 갖는 아형

인플루엔자바이러스의 대유행과 동시에 급격하게 사라지게 된다. 한편 1968년에 발생한 신종 H3N2형의 바이러스는 1977년 다시 나타난 H1N1형의 바이러스³⁾와 함께 2009년까지 계절 인플루엔자바이러스로 매년 유행했고, 2009년 신종 대유행 H1N1형 인플루엔자의 유행과 함께 기존의 H1N1형 계절인플루엔자바이러스가 사라진 이후에는 2009년 H1N1형 인플루엔자와 함께 현재까지 매년 계절인플루엔자로 유행하고 있다(Figure 1).

2. 어떻게 신종 대유행 인플루엔자바이러스가 발생하는가?

1918년도 대유행 인플루엔자를 포함한 모든 신종 대유행 인플루엔자바이러스의 생성은 사람이 아닌 조류나 돼지 집단에 유행하는 둘 이상의 다른 아형의 인플루엔자바이러스가 같은 숙주의 세포에 동시에 감염(Co-infection)되어 유전자가 재조합(Reassortment)으로 발생한다. 인플루엔자바이러스는 8조각의 유전자를 갖고 있기 때문에 서로 다른 아형의 두

인플루엔자바이러스가 하나의 세포에 동시에 감염되어 유전자 조각이 섞여 재조합된 바이러스가 생성될 경우 이론적으로 256가지(28의 경우)의 다른 유전자 조합을 갖은 새로운 인플루엔자바이러스가 생성된다. 이렇게 생성된 인플루엔자바이러스가 지속적으로 생존하기 위해서는 우선 유전자 섞임에 의한 신종인플루엔자가 생성된 숙주에서 성공적으로 증식을 해야 한다. 한편, 이렇게 조류나 돼지에서 발생한 신종 인플루엔자 바이러스가 실제로 사람 인구집단에 유입되어 대유행하기 위한 요건으로는, 인플루엔자바이러스가 사람과 사람 사이에 쉽게 전파(Human to human transmission)될 수 있고, 사람 세포에서 성공적으로 감염 증식할 수 있는 분자생물학적, 유전학적 구조와 특성을 갖추고 있어야 하며 사람 인구집단의 해당 인플루엔자바이러스에 대한 집단면역의 상태가 새로운 인플루엔자바이러스가 인구집단에서 퍼져나가는 데 방해가 되지 않아야 한다. 이러한 모든 요건을 갖춘 신종 인플루엔자바이러스가 사람의 인구집단에서 대유행 하는

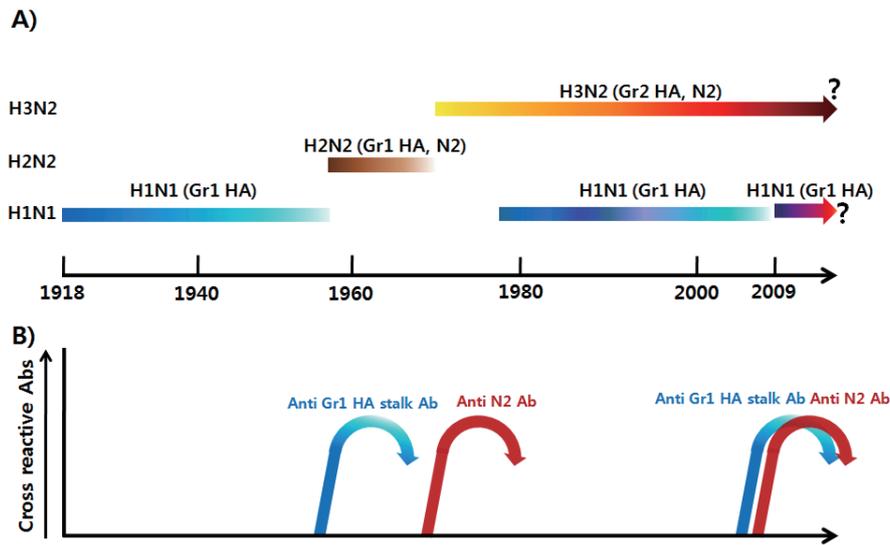


Figure 1. Influenza A viruses circulated in the human population and induction of cross-protective antibodies by pandemic influenza viruses: (A) H1N1은 H1형의 HA와 N1형의 NA를 갖는 인플루엔자바이러스를 나타내며, H2N2는 H2형의 HA와 N2형의 NA를 갖는 인플루엔자바이러스를, H3N2는 H3형의 HA와 N2형의 NA를 갖는 인플루엔자바이러스를 나타낸다. 한편 H1형과 H2형의 HA의 스톱은 Gr1에 속하며, H3 HA의 스톱은 Gr2에 속한다. 1918년 이후 1957년 H2N2, 1968년 H3N2, 1977년 H1N1, 2009년 H1N1 총 5차례의 신종인플루엔자바이러스가 사람 인구집단에 대유행했다. (B)신종인플루엔자바이러스 대유행시 인플루엔자바이러스 아형 간에 교차면역반응이 가능한 항체들의 집단면역의 수준을 나타낸 그래프, 신종인플루엔자바이러스의 인구집단 유입에 의해 이러한 항 Gr1 HA 스톱 항체, 항 N2 NA항체의 면역도가 급격하게 증가하고 이로 인해 기존에 유행하던 인플루엔자 바이러스가 멸종하게 된다는 가설을 설명한 그림(Figure 1).

3) 속칭 러시아 독감으로 알려져 있으며, 1918년 H1N1형을 모태로 한 1950년대의 1918년 H1N1-like형 바이러스로 밝혀짐

경우는 매우 낮은 빈도로 나타나며, 1918년 이후 100여 년 동안 평균 약 20년에 한번 꼴로 5차례 발생하였다(Figure 1).

이렇게 사람 인구집단에서 발생한 신종 대유행 인플루엔자 바이러스는 한번 나타난 후 사라지지 않고, 그 인구집단에서 신종 인플루엔자바이러스에 대해 형성된 집단면역(Herd immunity)과 상호작용을 하며 이를 피하기 위한 지속적인 항원변이를 통해 살아남아 계절인플루엔자바이러스로 매년 유행하게 된다. 이러한 신종인플루엔자 발생 이후의 지속적인 항원변이를 항원소변이(Antigenic drift)라 하며, 이 항원소변이는 주로 HA 단백질의 헤드(Head, globular region)에 발생하게 된다. 반면 HA단백질의 스톱 도메인(Stalk domain)은 비교적 변이를 일으키지 않고, 아형 간에도 유전자 및 단백질 공통서열을 유지하게 되며, H1형-H16형의 HA단백질 스톱 도메인 아미노산 서열의 유사성에 의한 계통분류를 통해서 크게 그룹1(Group1, Gr1)과 그룹2(Group2, Gr2)의 둘로 나누며, H1과 H2형 인플루엔자 HA는 모두 Gr1에 속하게 되며 H3형의 경우 Gr2에 속한다[2].

사람 인구집단에서의 집단면역반응은 특정 인플루엔자 바이러스에 대한 중화항체가로 측정하여 평가 및 정의하며, 그 집단면역의 어떤 인플루엔자바이러스에 대한 집단면역도의 수준이 결정되게 된다. 과거에 이러한 중화항체는 인플루엔자 바이러스 아형 특이적으로 작용하는 인플루엔자바이러스 HA 단백질의 헤드에 대한 항체(Virus specific neutralizing antibody)가만을 평가, 고려하였으나 최근에는 HA의 스톱에 대한 중화항체 및 NA단백질에 대한 항체에 대해서도 평가하고 고려하는 추세이다. HA의 헤드에 대한 항체는 주로 인플루엔자 아형 특이적인 항체로 인플루엔자바이러스가 세포에 감염되는 것을 막는 역할을 하는 강력한 항체이며, HA의 스톱에 대한 중화항체는 보다 광범위한 아형 및 스트레인에 작용하며 인플루엔자바이러스가 세포에 감염하는 것을 막지만 세포에 감염된 바이러스가 증식하는 것을 억제하여 중화하는 기능을 하는 것으로 밝혀지고 있으며[3-5], NA항체와 함께 인플루엔자 감염을 억제하고 인플루엔자바이러스 감염에 의한 병증을 완화하는데 일정 부분 역할을 한다는 연구결과가

나오고 있다[6-7].

3. 왜 H1N1형 계절인플루엔자바이러스들이 1957년과 2009년에 사라졌나?

1957년에 H2N2형의 신종인플루엔자바이러스가 발생하여 대유행하였으며, 이때 1918년에 발생하여 계절인플루엔자로 유행해 오던 H1N1형의 인플루엔자바이러스가 급격하게 사라지게 된다(Figure 1A). 흥미롭게도 비슷한 현상이 2009년 H1N1형의 신종 인플루엔자바이러스 대유행시 기존에 계절인플루엔자로 1977년 이후 매년 유행해오던 H1N1형의 바이러스가 급격하게 자취를 감추는 현상이 관찰되었다(Figure 1A). 왜 이런 현상이 발생할까? 누가 H1N1형의 바이러스를 죽였을까? 마치 백악기의 공룡이 순식간에 사라진 것처럼 흥미롭고 신비한 현상이 발생했으며, 이를 설명한 하나의 가설이 있다. 1957년 H2N2 신종인플루엔자 발생시, 나이 많은 연령대의 사람들은 이미 항원 소변이에 의해 계절인플루엔자로 매년 유행하는 1918년 H1N1형의 인플루엔자바이러스(1918-like virus)에 대한 반복적인 감염에 의한 항원 소변이에도 불구하고, 그 아미노산 서열이 보존된 공통항원인 HA의 스톱 도메인 항원에 대한 지속적인 B세포 면역반응의 부스팅(Boosting)에 Gr1에 속하는 HA 스톱(H1, H2의 HA 스톱 포함)에 대한 중화항체가 높은 수준으로 형성되어 있었고, 이러한 현상을 반영하듯 1957년과 2009년 신종인플루엔자 유행 시 나이 많은 연령대의 사람들에게서는 비교적 낮은 수준의 신종인플루엔자바이러스 감염율과 낮은 병증과 사망률을 나타내었던 것으로 드러났다. 반면 젊은 연령대에서는 신종인플루엔자바이러스의 높은 감염율과 전파속도 역시 계절인플루엔자바이러스에 비해 비교적 높은 수준의 병증을 나타냈다는 많은 보고들이 있다[7]. 한편, 이러한 1957년의 H2N2(Gr1) 혹은 2009년의 H1N1 인플루엔자바이러스(Gr1)는 각각 기존에 유행하던 H1N1이 속하는 Gr1 HA 스톱에 대한 면역반응을 극대화하여, 이러한 항 Gr1 HA 스톱 항체의 집단면역형성에 의해 기존의 H1N1 바이러스가 멸종한 것으로 설명하고 있다. 이러한

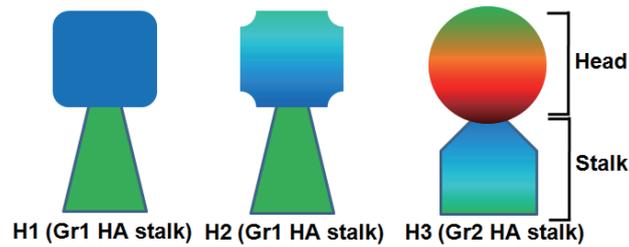


Figure 2. Representation of the major antigenic differences between subtypes :

인플루엔자바이러스는 HA의 Head의 면역학적 구조적 성질에 따라 H1- H16의 총 16가지의 다른 HA아형으로 분류되며, 이들 중 H1형이나 H2형에 속하는 HA는 공통의 유사한 구조와 아미노산 서열의 HA 스톱을 가지고 있는 Gr1 그룹이 있으며, H3형의 HA는 다른 그룹인 Gr2에 속하는 HA 스톱을 가지고 있다[1].

가설을 뒷받침하는 실험결과가 최근에 보고되고 있다. 실험동물에서 H1N1형 HA 헤드의 항원형이 다른 동일계열의 계절인플루엔자바이러스들로 차례차례 감염 후 2009년 H1N1형 신종인플루엔자바이러스로 감염될 경우 Gr1 HA 스톱에 대한 항체가 증가하였으며 이러한 스톱항체는 Gr1에 속하는 계절인플루엔자바이러스들의 세포감염 및 증식을 억제하는 중화능을 갖는 것으로 나타났다[3-5].

4. H3N2는 어떻게 H2N2를 사라지게 했는가?

1968년 H3N2형(Gr2) 신종인플루엔자가 대유행했고, 1957년 이후 계절인플루엔자로 유행했던 H2N2형(Gr1) 바이러스가 사라지게 된다. Gr1 신종인플루엔자바이러스의 발생에 의해 Gr1 인플루엔자바이러스가 멸종하는 현상과는 달리 Gr2 신종인플루엔자바이러스의 유행에 의한 Gr1 인플루엔자바이러스의 멸종은 어떻게 설명할 수 있을까? 이것에 대한 설명은 NA에 대한 항체의 역할로 설명한 가설이 있다. H3N2형 신종인플루엔자의 사람 인구집단에서 대유행한 H2N2에 의해 기존에 형성되었던 N2형에 대해 메모리 B세포의 면역반응이 부스팅되게 되고 이에 대한 항체 수준이 인구집단에서 증가하게 되어 이러한 N2에 대한 항체가 기존의 H2N2형의 인플루엔자바이러스를 멸종에 이르게 했다는 가설이다(Figure 1B). 이에 대한 실험적인 연구결과들은 미흡한 상태이나 NA에 대한 항체가 인플루엔자바이러스의 감염을 어느 정도 억제하고 인플루엔자 감염증을 완화한다는

결과들은 보고되고 있다[6-7].

5. 어떻게 1968년 홍콩독감 H3N2는 지금까지 살아남았는가?

1968년 H3N2형의 신종인플루엔자바이러스가 대유행한 이후 지금까지 1968-H3N2형의 인플루엔자바이러스가 지속적인 항원소변이를 거쳐 계절인플루엔자바이러스로 유행하고 있다(Figure 1A). H1N1형과 H2N2형과는 다르게 H3N2형이 지금까지 멸종하지 않고 계절인플루엔자로 살아남을 수 있는 이유는 앞의 가설에 의해 설명될 수 있다. 1968년 이후 H3N2를 사라지게 할 수 있는 면역반응인 Gr2 HA 스톱에 대한 집단면역이나 N2에 대한 집단면역을 활성화시킬 수 있는 신종인플루엔자의 발생 및 인구집단에서의 유입이 없었고, 1977년 이후 H3N2와 계절인플루엔자로 동시에 매 절기 유행한 H1N1형의 경우에는 Gr1에 속하며 N1에 속해 H3N2와 공존할 수 있는 것으로 설명된다[1].

Ⅲ. 맺는 말

지금까지 소개된 가설을 바탕으로 현재 계절인플루엔자로 유행하고 있는 H3N2와 H1N1형의 인플루엔자바이러스의 미래에 대한 예측을 할 수 있다. 향후 H1N1(Gr1, N1)형의 신종인플루엔자바이러스가 출현하여 인구집단에 대유행하게 된다면 Gr1인 2009년에 신종인플루엔자바이러스로

대유행하여 지금까지 계절인플루엔자로 유행한 H1N1형 바이러스가 사라질 것으로 예상되며, H2N2(Gr1, N2)형의 신종인플루엔자가 대유행하게 되면 현재 계절인플루엔자인 N2를 갖는 H3N2, Gr1의 H1N1 모두 사라질 것으로 예측이 된다. 한편 H3와 H1과도 거리가 있는 그룹에 속하는 HA 스톱을 가지고 있으며 N1이나 N2가 아닌 다른 형의 NA를 갖는 인플루엔자바이러스가 신종인플루엔자로 사람에게 대유행하게 되면 지금의 H3N2, H1N1과 함께 공존하여 계절인플루엔자로 유행할 가능성도 있다[1]. 이러한 가설과 관련되어 많은 연구가 여러 그룹에서 진행되고 있어 가까운 미래에 신종인플루엔자가 인구집단에서 발생하고 사라지는 것과 관련된 가설의 수정 및 보강이 될 가능성은 충분히 열려 있다. 또한, 신종인플루엔자 대유행의 출현과 소멸과정 가설의 이해 및 연구는 보다 효과적이고 다양한 아형에 작용할 수 있는 인플루엔자 백신과 치료제의 개발에 적용가능 할 것으로 생각된다.

- Pandemic H1N1 Influenza Virus in Mice, *J Virol.* 2012 86(19):10302-7.
6. Kilbourne ED, et al. 2004, Protection of mice with recombinant influenza virus neuraminidase, *J. Infect. Dis.* 189:459-461.
7. Chen Z, et al. 2000, Cross-protection against a lethal influenza virus infection by DNA vaccine to neuraminidase, *Vaccine* 18:3214-3222.
8. Bodewes R, et al. 2011, Prevalence of antibodies against seasonal influenza A and B viruses in children in Netherlands, *Clin. Vaccine Immunol.* 18:469-476.

IV. 참고문헌

1. Palese P, Wang TT. 2011, Why do influenza virus subtypes die out? A hypothesis, *mBio.* 30:e00150-11.
2. Xu R, et al. 2010, Structural basis of preexisting immunity to the 2009 H1N1 pandemic influenza virus, *Science* 328:357-360.
3. Miller MS, et al. 1976 and 2009 H1N1 influenza virus vaccines boost anti-hemagglutinin stalk antibodies in humans, *J Infect Dis.* 2013, 207(1):98-105.
4. Pica N, et al. Hemagglutinin stalk antibodies elicited by the 2009 pandemic influenza virus as a mechanism for the extinction of seasonal H1N1 viruses *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012, 109(7):2573-2578.
5. Krammer F, et al. Hemagglutinin Stalk-Reactive Antibodies Are Boosted following Sequential Infection with Seasonal and

고령화 대비 노화 및 노인성 만성질환 연구를 위한 노화 시스템 생물학 구축

Construction of national database for biology research framework of aging
and aging-related disease

국립보건원 생명과학센터 뇌질환과
김현영

우리나라를 포함해 유럽의 많은 나라들이 2026년을 전후로 초 고령사회¹⁾로 접어들면서 건강한 노후생활에 대한 요구가 증가하고 있다. 고령화 사회에서 보건의료의 궁극적인 목표는 질병의 예방과 관리를 통한 조기사망과 기능장애의 발생을 최소화함으로써 건강수명의 연장과 성공노화를 이루어 삶의 질 향상을 꾀하는 데 있다.

최근, 노화와 연관성이 높은 질환인 뇌혈관질환, 심장 및 심혈관질환, 근 골격계 질환, 종양 및 암 등에 대한 질환 발병기전과 노화와의 연계기작에 관한 연구와 이를 활용한

치료제 및 치료기술 개발이 고령화 사회에 대응한 중요 연구 분야로 부각되고 있다. 이와 관련된 새로운 연구주제를 도출하고 이를 효율적으로 수행하기 위해서 현재 알려진 실험결과를 기반으로 생물학적 상호작용의 단편적인 사실을 종합해 생물학적 의미를 설명할 수 있는 생물학적 네트워크를 구축하는 것이 요구된다. 그러나 생물학 분야의 연구가 임상연구와 연계하여 활발히 진행됨에 따라 PubMed에 보고되는 논문은 기하급수적으로 증가하고 있는 실정이며, 이를 모두 읽고 분석하기에는 한계가 존재한다. 따라서

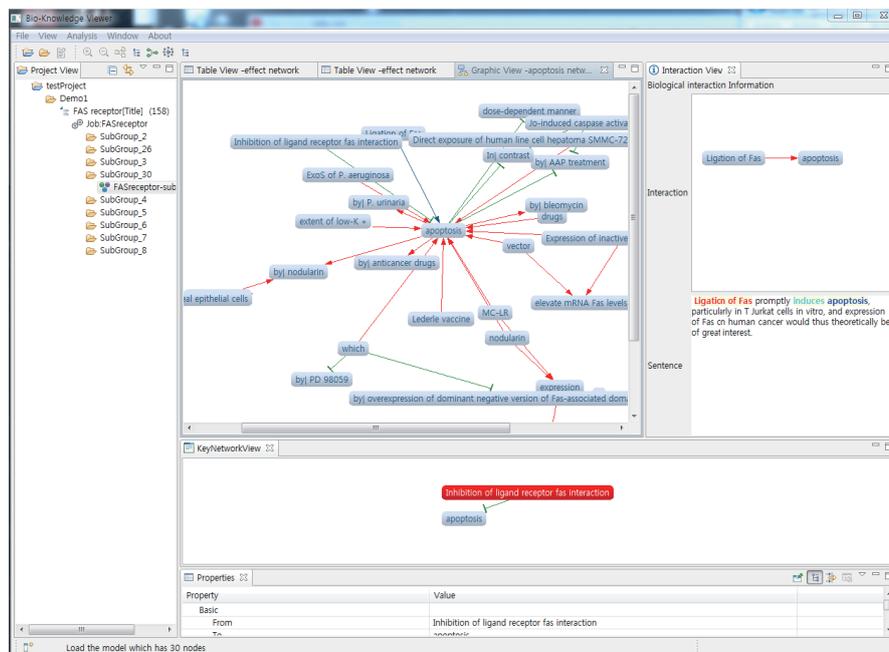


Figure 1. Bioknowledge viewer

1) 65세 이상 인구가 총인구의 20% 이상 차지함을 의미

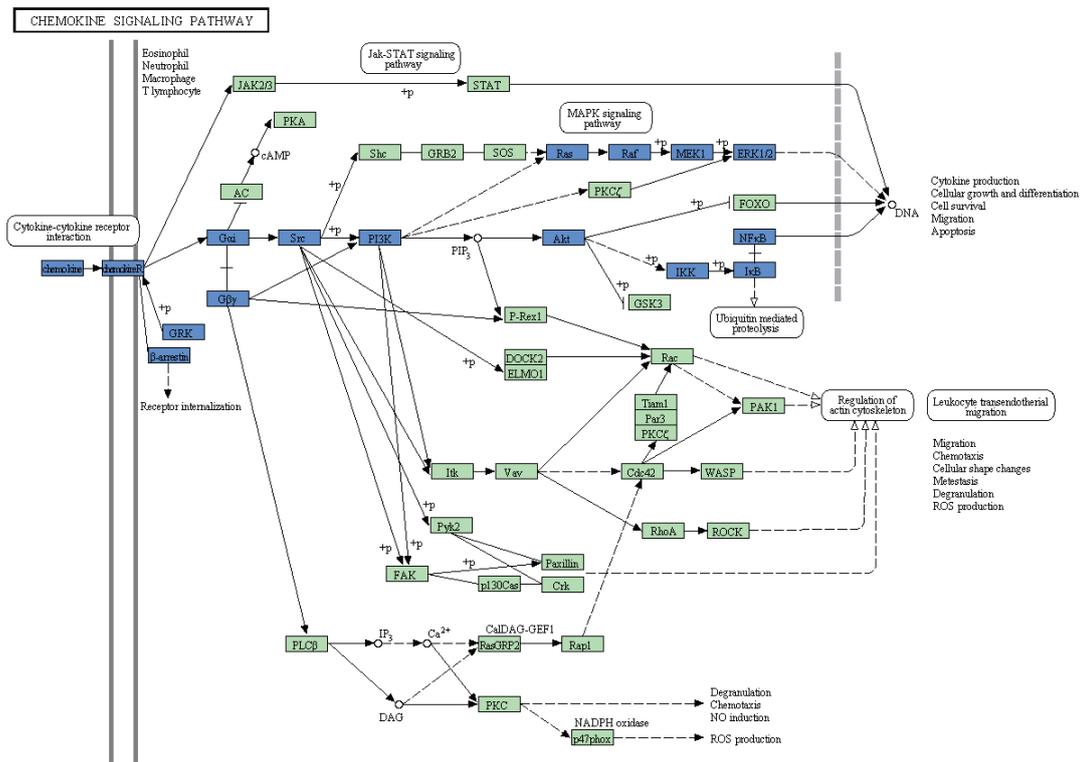


Figure 2. The major network of aging in chemokine pathway

정보공학기법을 활용해 문헌의 서지데이터에서 다양한 수준의 생물학적 정보를 추출하고, 이를 주제에 따라 네트워크를 구성하여 연구자에게 제공하는 ‘systems biology’는 최신 연구기법으로 주목받고 있다. 뇌질환과의 학술연구용역으로 추진된 「고령화 대비 노화 및 노인성 만성질환 연구를 위한 노화 시스템 생물학 구축사업 역시 이의 일환으로 다차원의 노화관련 생물학적 네트워크를 생성하기 위해 서지분석을 통한 텍스트 마이닝기법 개발과 이를 기반으로 노화 및 노인성 만성질환의 생물학적 기전에 대한 데이터베이스를 구축하여 연구자가 손쉽게 결과를 열람하고 생물학적 의미를 파악할 수 있도록 하는 가시화 도구 (Bioknowledge viewer)를 개발함을 목적으로 하였다.

그 결과, 문헌 내에 노화 및 노인성 만성질환 관련 생물학적인 상호작용 정보를 텍스트마이닝을 통해 수집하고 데이터베이스화하는 작업을 완료하였다. 현재 이미 알려진 노화관련 유전자 461개중 Online Mendelian Inheritance in

Man (OMIM, 질병데이터베이스) 와 GO (Gene ontology, 유전자 온톨로지) 정보를 바탕으로 노화기전과 관련된 64개의 유전자를 추출했으며, 각 유전자를 키워드로 National Center for biotechnology Information (NCBI)의 PubMed 데이터베이스로부터 관련논문을 다운로드 받아 생물학적 상호작용에 대한 정보를 추출하였다. 생물학적 상호작용은 NCBI에서 제공하는 Metamap 데이터베이스를 기반으로 각각의 생물학적 용어를 정의하였다. 현재 노화 유전자 64개에 대해 128,729개의 생물학적 상호작용 정보를 추출하였고, 8대 노인성 만성질환에 대해 301,176개의 생물학적 상호작용 정보를 추출한 후 관련 네트워크를 구축하고 이를 Bioknowledge viewer 프로그램을 이용하여 가시화 하였다(Figure 1). 또한, 추출된 생물학적 네트워크가 실제 노화의 단계에서 중요한지를 확인하기 위해 연령대 별로 뇌의 유전자 발현데이터를 Gene Expression Omnibus (GEO) 데이터베이스로부터 다운 받아서 분석하였다. 20대, 50대,

70대, 90대의 시료를 대상으로 노화와 관련된 신호전달 네트워크를 분석한 결과 노화에 따른 세종류의 발현패턴을 분석하였다. 노화에 따른 발현차이를 보이는 신호전달 네트워크는 Chemokine pathway, Focal adhesion pathway, Neurotrophin pathway, MAP kinase pathway, Natural killer cell mediated cytotoxicity pathway, insulin pathway, cancer pathway로 나타났으며, 전체적으로 노화가 진행되면서 발현이 줄어드는 양상을 보였다(Figure 2). 더불어 뇌질환 중 알츠하이머병과 노화의 공동기전을 분석한 결과 총 3개의 네트워크가 공통적인 기전으로 나타났으며, 이중에서도 알츠하이머병과 관련이 많은 아밀로이드 전구 단백질 (Amyloid precursor protein, APP)이 네트워크상의 허브노드로 주요 기능을 담당하는 것으로 나타났다. 현재 이상의 결과를 노화 및 노인성 만성질환을 연구하는 국내 연구진들이 본 프로그램 및 데이터베이스에 손쉽게 접근하여 관련 연구에 적극 활용 될 수 있도록 웹서비스를 구축하는 과정 중에 있다.

〈 참고문헌 〉

1. 「고령화 대비 노화 및 노인성 만성질환 연구를 위한 노화 시스템 생물학 구축」 학술연구용역사업 최종 결과보고서.
2. 노화과학원천기술개발사업 기획연구 보고서, 2012.
3. 글로벌노화연구개발 기획연구, 2012, K2B.

Current status of selected infectious diseases

1. Influenza, Republic of Korea, weeks ending February 1, 2014 (5th week)

- 2014년도 제5주 인플루엔자의사환자 분율은 외래환자 1,000명당 42.1명으로 지난주(37.0)보다 증가하였으며 유행판단기준(12.1/1,000명)보다 높은 수준임.

※ 2014.1.2일자 인플루엔자 유행주의보 발령

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

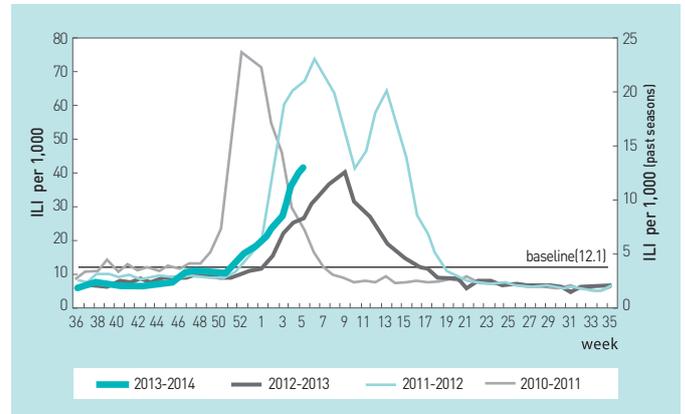


Figure 1. The weekly proportion of Influenza-Like Illness cases per 1,000 outpatient, 2010-2011 season to 2013-2014 season

2. Respiratory viruses, Republic of Korea, Weeks ending February 1, 2014 (5th week)

- 2014년도 5주 호흡기감염체에 대한 유전자 검사결과는 해당과의 사정으로 한 주 쉽니다. 6주 부터는 정상 업로드 됩니다.

Current status of hospital based Pneumonia or Influenza (P&I) mortality

1. Pneumonia or Influenza (P&I) mortality, Republic of Korea, weeks ending February 1, 2014 (5th week)

- 2014년도 제5주 병원기반형 호흡기감염병 감시체계 참여병원 전체 사망자 중 폐렴 또는 인플루엔자(사망진단서 기준) 사망 비율은 6.9%임.

unit: %

week	49	50	51	52	1	2	3	4	5
P&I† mortality	4.8	5.4	3.9	7.1	7.1	8.0	6.5	5.3	6.9

* Reported mortality data is based on the result of 30 hospitals.

A causes of death are defined from death certificates. Fetal deaths are not included.

† J09-J18 is KCD code with pneumonia or influenza.

Table 1. Provisional cases of reported notifiable diseases—Republic of Korea, week ending February 1, 2014 (5th 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	1	13	3	156	129	148	133	168	
Paratyphoid fever	–	3	1	54	58	56	55	36	
Shigellosis	5	26	3	294	90	171	228	180	
EHEC	–	2	–	62	58	71	56	62	
Viral hepatitis A [§]	9	56	38	876	1,197	5,521	–	–	
Pertussis	2	6	1	44	230	97	27	66	
Tetanus	–	2	–	23	17	19	14	17	
Measles	5	10	–	118	3	42	114	17	
Mumps	174	1,769	74	17,191	7,492	6,137	6,094	6,399	
Rubella	2	7	–	38	28	53	43	36	
Viral hepatitis B ^{§**}	82	508	39	3,939	2,767	1,428	–	–	
Japanese encephalitis	–	–	–	14	20	3	26	6	
Varicella	503	5,537	508	37,595	27,763	36,249	24,400	25,197	Malaysia(1)
Malaria	1	5	1	451	555	838	1,772	1,345	Uganda(1)
Scarlet fever ^{††}	105	653	16	3,734	968	406	106	127	
Meningococcal meningitis	–	–	–	6	4	7	12	3	
Legionellosis	2	2	–	21	25	28	30	24	
<i>Vibrio vulnificus</i> sepsis	–	–	–	56	65	51	73	24	
Murine typhus	1	4	–	21	41	23	54	29	
Scrub typhus	7	51	8	10,435	8,604	5,151	5,671	4,995	
Leptospirosis	1	1	–	50	28	49	66	62	
Brucellosis	–	–	–	19	17	19	31	24	
Rabies	–	–	–	–	–	–	–	–	
HFRS	2	32	3	563	364	370	473	334	
Syphilis [§]	7	81	11	808	787	965	–	–	
CJD/vCJD [§]	–	5	1	66	45	29	–	–	
Dengue fever	–	14	2	256	149	72	125	59	
Q fever	–	3	–	15	10	8	13	14	
West Nile fever	–	–	–	–	1	–	–	–	
Lyme Borreliosis	–	–	–	14	3	2	–	–	
Melioidosis	–	–	–	2	–	1	–	–	
Chikungunya fever	–	–	–	2	0	0	–	–	
Tuberculosis	506	3,468	624	37,270	39,545	39,557	36,305	35,845	
HIV/AIDS ^{††}	23	42	16	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,

* Incidence data for reporting year 2013, 2014 is provisional, whereas data for 2008, 2009, 2010, 2011 and 2012 are finalized.

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

‡ Excluding Hansen's disease, diseases reported through the Sentinel Surveillance System(Data for Sentinel Surveillance System are available in Table III), and diseases no case reported(Diphtheria, Poliomyelitis, Epidemic typhus, Anthrax, Plague, Yellow fever, Viral hemorrhagic fever, Smallpox, 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. Provisional cases of selected notifiable diseases, Republic of Korea, weeks ending February 1, 2014 (5th 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. 2013		
Total	-	-	1	13	10	3	2	5	26	11	2	9	56	108	2	6	1	2
Seoul	-	-	-	2	2	-	1	-	1	1	-	3	17	22	1	1	-	-
Busan	-	-	-	-	1	-	1	-	1	1	-	-	1	2	-	-	-	-
Daegu	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	1	-	-	-	-
Incheon	-	-	-	-	-	-	1	5	19	2	-	1	6	16	-	1	-	-
Gwangju	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	2	2	-	-	-	-
Daejeon	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4	-	-	-	-
Ulsan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	-	-	-	-
Sejong	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gyeonggi	-	-	1	2	3	-	1	-	3	2	-	2	16	31	-	-	-	1
Gangwon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	1	-	-
Chungbuk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4	8	-	-	-	-
Chungnam	-	-	-	3	1	-	-	-	-	1	-	-	-	5	-	-	1	-
Jeonbuk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	2	4	-	-	-	-
Jeonnam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	1	-	-	-	-
Gyeongbuk	-	-	-	2	1	-	-	-	-	-	-	1	3	3	-	1	-	1
Gyeongnam	-	-	-	2	2	-	-	-	-	1	-	-	-	2	-	1	-	-
Jeju	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1	-	-

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

* Incidence data for reporting years 2013, 2014 is provisional, whereas data for 2008, 2009, 2010, 2011 and 2012 are finalized.

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

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

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

Table 2. Provisional cases of selected notifiable diseases, Republic of Korea, weeks ending February 1, 2014 (5th Week)*

Unit: reported case†

Reporting area	Measles		Mumps		Rubella		Viral hepatitis B‡		Japanese encephalitis		Varicella		Malaria		Scarlet fever¶					
	Current week	Cum. 2013	Current week	Cum. 2013	Current week	Cum. 2013	Current week	Cum. 2013	Current week	Cum. 2013	Current week	Cum. 2013	Current week	Cum. 2013	Current week	Cum. 2013				
Total	5	10	174	1,769	333	2	7	1	82	508	145	503	5,537	2745	1	5	4	105	653	56
Seoul	1	2	24	293	51	-	-	-	8	58	9	36	427	299	-	2	-	13	63	6
Busan	-	-	21	178	12	-	1	-	10	33	20	44	437	263	-	2	-	18	69	2
Daegu	-	1	5	52	11	-	-	5	20	7	7	50	485	174	-	-	-	5	35	4
Incheon	-	-	6	58	65	-	-	9	40	13	13	24	376	226	-	-	1	1	14	5
Gwangju	-	-	12	93	7	-	-	13	27	8	8	12	105	85	-	-	-	4	14	4
Daejeon	-	-	15	81	37	-	-	1	4	-	-	18	135	61	-	-	-	7	14	-
Ulsan	-	-	4	20	16	-	-	2	10	10	10	14	142	105	-	-	-	-	16	1
Sejong	-	-	-	10	3	-	-	1	-	-	1	-	9	1	-	-	-	-	-	-
Gyeonggi	3	5	35	353	62	1	3	-	13	154	26	102	1,580	653	-	-	2	22	182	19
Gangwon	-	-	13	109	8	-	-	-	23	9	9	18	151	253	-	-	-	4	18	-
Chungbuk	-	-	1	37	11	-	1	-	2	12	7	13	153	73	-	-	1	1	13	1
Chungnam	-	1	5	67	4	-	1	-	3	21	2	46	334	85	1	1	-	5	29	2
Jeonbuk	-	-	7	126	3	-	-	3	24	5	5	26	302	59	-	-	-	9	41	4
Jeonnam	-	-	10	141	4	-	-	5	39	5	5	26	257	68	-	-	-	4	19	-
Gyeongbuk	-	-	4	28	7	1	1	-	2	7	18	22	274	87	-	-	-	8	57	4
Gyeongnam	1	1	8	75	11	-	-	6	35	5	5	40	274	159	-	-	-	2	58	4
Jeju	-	-	4	48	21	-	-	-	1	-	-	12	96	94	-	-	-	2	11	-

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

* Incidence data for reporting years 2013, 2014 is provisional, whereas data for 2008, 2009, 2010, 2011 and 2012 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. Provisional cases of selected notifiable diseases, Republic of Korea, weeks ending February 1, 2014 (5th Week)*

Unit: reported case[†]

Reporting area	Meningococcal meningitis		Legionellosis		Vibrio vulnificus sepsis		Murine typhus		Scrub typhus		Leptospirosis		Brucellosis		Rabies		
	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. 5-year average [§]	Current week	Cum. 5-year average [§]	Current week	Cum. 5-year average [§]	
Total	-	-	2	2	1	1	4	1	7	51	37	1	1	-	-	-	-
Seoul	-	-	-	-	-	-	1	-	-	2	3	-	-	-	-	-	-
Busan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3	-	-	-	-	-	-
Daegu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Incheon	-	-	-	-	-	-	1	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
Gwangju	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Daejeon	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3	1	-	-	-	-	-	-
Ulsan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	1	-	-	-	-	-	-
Sejong	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gyeonggi	-	-	2	2	-	-	-	1	3	9	7	1	1	-	-	-	-
Gangwon	-	-	-	-	1	-	-	1	-	3	1	-	-	-	-	-	-
Chungbuk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Chungnam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-
Jeonbuk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	4	-	-	-	-	-	-
Jeonnam	-	-	-	-	-	-	-	-	1	8	4	-	-	-	-	-	-
Gyeongbuk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3	-	-	-	-	-	-
Gyeongnam	-	-	-	-	-	-	-	-	1	7	4	-	-	-	-	-	-
Jeju	-	-	-	-	-	-	-	-	1	5	1	-	-	-	-	-	-

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

* Incidence data for reporting years 2013, 2014 is provisional, whereas data for 2008, 2009, 2010, 2011 and 2012 are finalized.

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

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

Table 2. Provisional cases of selected notifiable diseases, Republic of Korea, weeks ending February 1, 2014 (5th 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. 2013	Current week	Cum. 5-year average§	Current week	Cum. 2013	Current week	Cum. 3-year average	Current week	Cum. 2014	
Total	2	32	7	81	40	5	1	14	5	3	1	-	-	-	506	3,468	2,993
Seoul	-	1	2	9	4	-	1	3	2	-	-	-	-	-	117	719	637
Busan	-	-	1	12	3	-	-	-	1	-	-	-	-	-	50	271	262
Daegu	-	-	-	2	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	23	183	158
Incheon	-	2	1	6	4	-	1	-	-	-	-	-	-	-	19	183	150
Gwangju	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	81	73
Daejeon	-	2	-	1	2	1	-	1	-	-	-	-	-	-	15	83	80
Ulsan	-	-	-	1	2	1	-	1	-	-	-	-	-	-	17	71	75
Sejong	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4	4
Gyeonggi	-	11	5	1	22	9	2	4	2	-	-	-	-	-	91	689	549
Gangwon	1	7	2	-	5	2	-	-	-	-	-	-	-	-	15	130	110
Chungbuk	-	-	1	-	3	-	-	-	-	-	1	-	-	-	17	92	87
Chungnam	-	-	2	1	4	1	-	-	-	-	-	-	-	-	16	135	128
Jeonbuk	1	5	2	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	21	135	119
Jeonnam	-	1	1	-	2	1	-	1	-	-	-	-	-	-	23	178	125
Gyeongbuk	-	-	2	-	6	1	1	2	-	2	-	-	-	-	29	238	195
Gyeongnam	-	2	1	-	4	4	-	1	-	1	-	-	-	-	40	245	207
Jeju	-	1	-	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	0	31	36

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

* Incidence data for reporting year 2014 and 2013 is provisional, whereas data for 2009, 2010, 2011 and 2012 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 January 25, 2014 (4th Week)*

Unit: case[†]/sentinel

	Viral hepatitis			Sexually Transmitted Diseases											
	Hepatitis C			Gonorrhea			Chlamydia			Genital herpes			Condyloma acuminata		
	Current week	Cum. 2013	Cum. 5 year average [§]	Current week	Cum. 2013	Cum. 5 year average [§]	Current week	Cum. 2013	Cum. 5 year average [§]	Current week	Cum. 2013	Cum. 5 year average [§]	Current week	Cum. 2013	Cum. 5 year average [§]
Total	2.0	4.3	7.0	1.8	2.6	2.6	2.3	3.0	4.4	2.8	3.8	3.9	2.6	3.1	2.4

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

* Above the data of 2012 and 2013 years are provisional.

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

§ The cumulative counts are calculated by averaging 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. 2013」은 2013년 1주부터 해당 주까지의 누계 건수, 그리고 「5-year weekly average」는 지난 5년(2008-2012년)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) 2013년 12주의 「5-year weekly average(5년간 주 평균)」는 2008년부터 2012년의 10주부터 14주까지의 보고 건수를 총 25주로 나눈 값으로 구해진다.

$$* \text{5-year weekly average(5년 주 평균)} = (X1 + X2 + \dots + X25) / 25$$

	10주	11주	12주	13주	14주
2013년			해당 주		
2012년	X1	X2	X3	X4	X5
2011년	X6	X7	X8	X9	X10
2010년	X11	X12	X13	X14	X15
2009년	X16	X17	X18	X19	X20
2008년	X21	X22	X23	X24	X25

〈Table 2〉는 17개 시·도 별로 구분한 법정감염병보고 현황을 보여 주고 있으며, 각 감염병별로 「Cum. 5-year average」와 「Cum. 2013」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(2008-2012년) 동안의 동기간 보고 누계 평균으로 계산된다.

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

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

PUBLIC HEALTH WEEKLY REPORT, 주간 건강과 질병 PHWR

ISSN:2005-811X

PHWR Vol.7 NO.6

www.cdc.go.kr

「주간 건강과 질병, PHWR」은 질병관리본부가 보유한 각종 감시 및 조사사업, 연구자료에 대한 종합, 분석을 통하여 근거에 기반한 질병과 건강 관련 정보를 제공하고자 최선을 다하고 있습니다.

주간 건강과 질병에서 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 oxsi@korea.kr로 신청하여 주시기 바랍니다.

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

창 간 : 2008년 4월 4일

발 행 : 2014년 2월 7일

발 행 인 : 양병국

편 집 인 : 정충현

편집위원 : 윤승기, 최혜련, 박영준, 김윤아, 최영실, 김기순, 정경태, 최병선, 조신형, 조성범, 김봉조, 구수경, 김용우, 배근량, 박선희, 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