

주간 건강과 질병

PUBLIC HEALTH WEEKLY REPORT, PHWR

CONTENTS

- 0446 생물정보를 이용한 유전자 질환 연관성 분석 방법론 소개
- 0452 최근 바이러스 중화항체 측정법 개발 현황
- 0458 제5회 예방접종 주간(4. 20.-26.) 캠페인
- 0461 주요통계 : 수족구병 의사환자 분율/
유행성각결막염, 급성출혈성결막염 발생분율/
인플루엔자 의사환자 분율/
지정감염병

생물정보를 이용한 유전자 질환 연관성 분석 방법론 소개

The Introduction of Gene-Disease Associations by Bioinformatics Approach

Abstract

Diseases are defined as abnormal conditions in humans caused by a number of factors such as malfunction of gene, exposure of environmental toxins, and disruption of the endocrine system. It has been widely conducted to discover disease-associated genes and biomarkers for understanding disease mechanisms via high-throuput technology such as GWAS (Genome-Wide Association Study), gene expression profiling, and NGS (Next Generation Sequencing). However, the integrated analysis techniques are required to identify novel biological interpretations in terms of global genetic perspectives. Gene-gene interaction, small molecule evidences, and disease-associated biomarkers are necessary to understand the mechanisms of diseases and to discover therapeutic targets. In this article, pathway-based approaches based on text-mining were introduced related to disease relevance and clinical implication.

질병관리본부 국립보건연구원 유전체센터
바이오과학정보과

정석원, 조성범¹⁾

들어가는 말

질병은 불규칙한 식습관이나 생활습관 등 일상생활의 요소뿐 아니라 각종 생활용품 등으로 인한 불가피한 화학물질의 노출, 유전자의 기능이상이나 호르몬체계 교란 등 복합적인 요소들에 의해 발병되는 현상이라고 볼 수 있다. 다시 말해서, 생체 내의 수많은 인자들이 각각의 기능을 제대로 발휘하지 못할 때 질병이 발생할 수 있다. 전 세계적으로 다양한 질병의 기전을 규명하기 위해 관련 유전자들을 발굴하고, 그에 대한 유전자 치료법이나 바이오마커 검증을 통해 진단키트 개발 등의 연구가 수십년 간 수행되어 왔다. 21세기 초 인간 게놈 서열의 해독이 완료된 후부터는 GWAS, Microarray, Proteomics 등 대규모, 대용량의 오믹스 기반 연구기법(omics-based technology)들이 급속히 발전해 왔다. 이러한 연구기법을 토대로, 질환에 대한 수많은 연구결과와 문헌정보들이 빅데이터의 형태로 보고되고 있기 때문에, 이들의 정보들을 통합하여 새로운 의미를 도출하는 것이 반드시 필요하다고 볼 수 있다. 이러한 작업을 위해서는

생물학적 패스웨이 네트워크(biological pathway network)의 거시적인 관점에서 정보 분석이 필요하다고 할 수 있다.

본 총론에서는 유전자간 상호작용, 질환별 바이오마커 발굴, Small molecule의 효능 평가에 대한 패스웨이 네트워크 분석 소개와 문헌정보를 바탕으로 한 생물정보학적인 해석방법을 소개하고, 질병기전 규명 및 임상적으로 응용 가능성에 대한 전망을 제시하고자 한다. 분석을 위해서 Ariadne Genomics사의 Pathway Studio 도구와 DiseaseFx™, ChemEffect® 데이터베이스를 사용하였으며, 이를 이용한 실제 분석사례들을 소개하고자 한다.

몸 말

생물학적인 경로 기반 유전자 질환 상호작용 분석

생체 내에는 수많은 유전자들이 상호작용을 통해 다양한 생물학적 기작을 나타낸다. 유전자의 기능을 저해하거나 활성화를 통해 조절하기도 하며, 물리적 상호작용을 통해

1) 교신저자(sbcho1749@gmail.com/ 043-719-8850)

또 다른 복합체를 형성하여 새로운 생화학적 기전으로 작용하기도 한다. 이처럼, 유전자 상호작용에 의한 생명현상의 기전은 매우 복잡하다. 비정상적인 유전자간 상호작용은 질병이라는 형태로 나타날 수 있게 되며, 이를 질병치료 목적의 대상으로 삼는 것은 임상의학에서도 고려되어야 할 중요한 요소라고 볼 수 있다[1]. 질병기전을 이해하기 위해 수많은 유전자들의 상호작용에 대한 많은 연구결과가 발표되고 있지만, 이들의 문헌정보들을 대상으로 질병관련 후보 유전자 리스트들을 제시하고, 통합하여 새로운 생물학적 의미를 도출하는 분석법은 아직도 부족한 상황이다.

따라서 유전자-질환 상호작용에 대한 문헌정보의 분석을 통해서 생물학적으로 의미 있는 가설을 도출하는 사례를 제시하고자 한다. 어떠한 실험 결과를 통해 NES (nestin) 유전자의 과발현과 Parkinson Disease와의 연관성을 도출하고자 하나, 현재까지의 문헌정보에서는 보고된 바가 없었다. 하지만, NES 유전자와 Parkinson Disease를 조절하는 것으로 알려진 유전자들과의 상호작용 여부를 확인한 결과, 한 예로서 NES 유전자는 GJA1 (gap junction protein, alpha 1) 유전자의 발현을 저해하는 것으로 보고되어 있다. GJA1은 신경교세포

내의 gap junction component의 주된 요소로서, 신경세포를 외부 물질로부터 보호하는 역할을 하며, Parkinson disease와 같은 만성 신경계질환을 억제하는 것으로 잘 알려져 있다. 이러한 유전자간의 상호관계 정보로부터 NES 유전자의 과발현은 GJA1의 신경계 질환으로부터 보호기능을 저해하게 되는 것으로 유추할 수 있으며, Parkinson disease 발병을 유발하는 하나의 새로운 후보 유전자가 될 수 있다. 이처럼 패스웨이 네트워크 분석을 통해, NES 유전자는 GJA1을 포함하여 기존에 보고되었던 Parkinson disease 관련 유전자 34개와 상호작용함으로써 Parkinson disease 와의 연관성을 확인할 수 있었으며(Figure 1), 새로운 질병기작을 유추할 수 있는 하나의 출발점이 될 수 있다.

Figure 2는 기존에 알려진 알츠하이머병 연관 유전자와 알츠하이머병 연구에서 도출된 차별발현유전자(differentially expressed genes)들 간의 상호작용을 도식화 한 것이다. Figure 2에서 보는 바와 같이, 기존에 알려진 유전자와 실험결과에서 획득한 유전자간의 상호작용에 대한 정보를 이용하여 질병 기전에 대한 이해를 넓히는 근거자료를 확보할 수 있으며, 유전자 기능에 대한 새로운 연구방향의 설정이 가능하다. 이러한 작업은 다양한

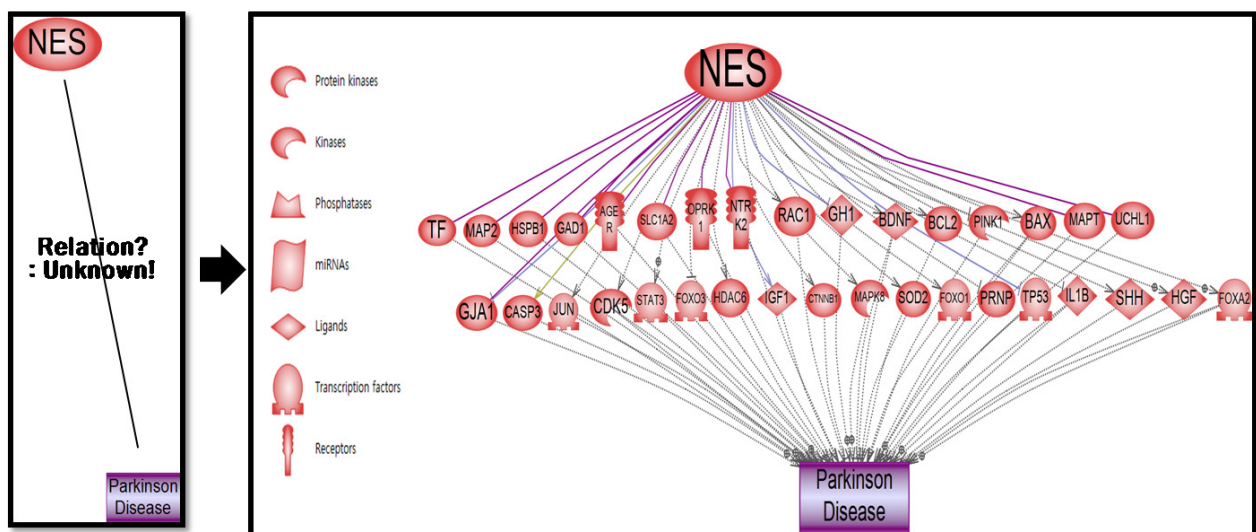


Figure 1. The deduction of biological relevances between NES gene and Parkinson disease based on gene-gene interaction

Abbreviation: NES= nestin

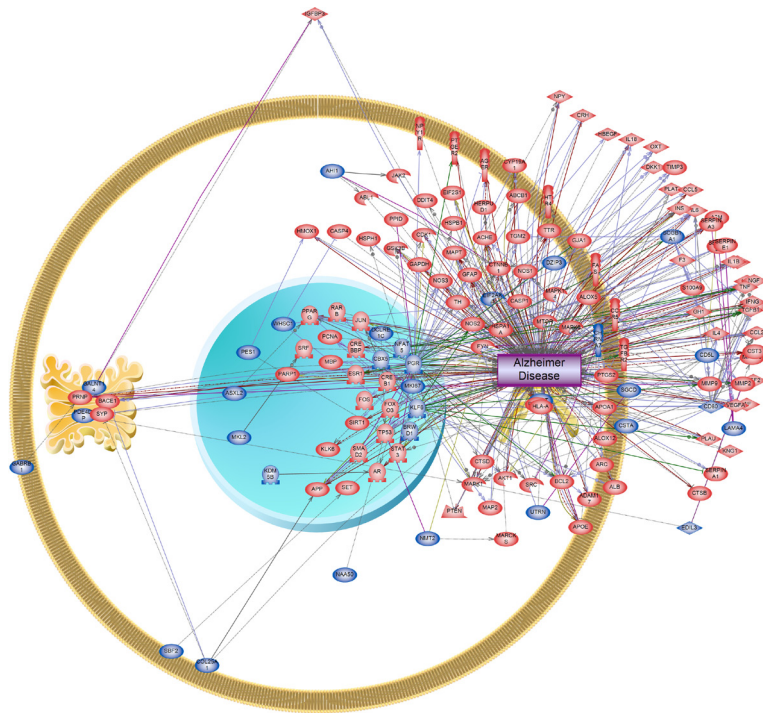


Figure 2. An example of pathway network analysis between Alzheimer's disease (AD) and differentially expressed genes (DEGs) based on gene-gene interaction perspectives.

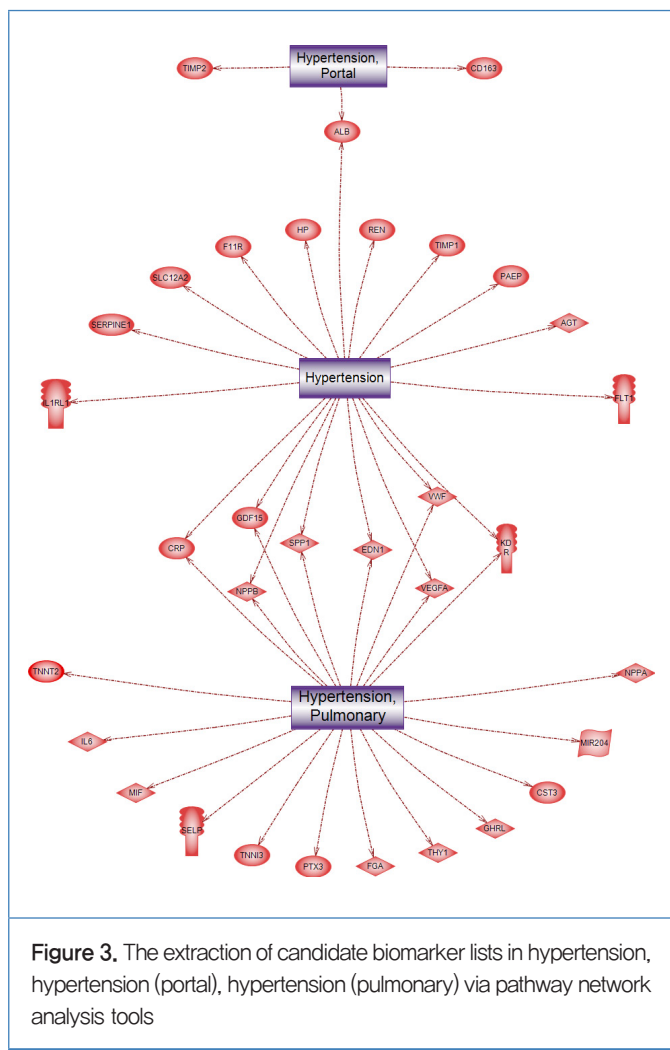
The blue ones denote DEGs and red ones denote already reported AD-associated genes

질병유발 인자나 치료표적유전자를 발굴할 수 있는 기반을 마련할 수 있을 것이다.

세부 질환 유형별 진단 바이오마커 발굴

유전체학의 발달과 더불어 전 세계적으로 수많은 질환들에 대해서 발병기작 규명과 바이오마커 발굴에 초점을 맞추고 있다[2]. 바이오마커란, 질병 진행 상황과 치료방법에 대한 약물의 반응성을 객관적으로 측정하고 평가할 수 있는 지표를 말한다[3]. 특정 질환의 차별발현유전자와 그 질환에서 호발하는 삽입(Insertion), 결실(Deletion), SNP (Single-Nucleotide Polymorphism), CNV (Copy-Number Variations) 등의 서열변이를 이용하여 바이오마커를 발굴할 수 있다. DiseaseFx™ 데이터베이스는 다양한 질환별로 세포내 기작이나 바이오마커를 포함한 관련 유전자 정보를 제공하는데,

이를 이용하면 환자군의 시료를 이용하지 않고 고혈압, 고지혈증, 대사증후군, 당뇨 등 다양한 질환뿐 아니라, 질환별 아형(subtype)에 대한 정보를 포함한 후보 바이오마커의 검색도 가능하다. 예를 들어서, 미 국립의학도서관의 체계적으로 분류된 MeSH (Medical Subject Heading) 의학용어에서는 수축기 혈압이 140mmHg 이상이거나 확장기 혈압이 90mmHg 이상인 상태가 지속되는 경우를 “고혈압(Hypertension)”으로 정의하고 있다. 하지만, 동일한 증상을 보일지라도 환자군마다 생활습관, 가족력, 식습관 등의 다양한 변수로 인해 고혈압이 유발되기 때문에, 동일 기전으로 고혈압이 유발된다는 결론을 도출하기는 힘들다. 고혈압의 아형으로서 “Hypertension, pulmonary”, “Hypertension, portal” 등이 있는데, 이에 대해 현재까지 보고된 후보 바이오마커들의 추출은 Figure 3과 같다 (Figure 3).



이처럼, DiseaseFx™ 데이터베이스를 통해 고혈압 (Hypertension), 당뇨(Diabetes)를 키워드로 하여 질병들의 아형을 검색한 결과, 각각 27개, 26개로 세분화되어 있음을 확인할 수 있었다(Table. 1). 제시된 각 질환에 대해 보고된 바이오마커들의 리스트와 동시에 유전자 발현의 증감에 대한 정보, 돌연변이의 유무 정보 등을 활용해서, 기전연구를 수행하면 새로운 바이오마커 발굴이 가능할 것으로 보인다. 또한, 유전자 상호작용의 다양성에 따라 기존의 환자군을 현재로서는 구분되어 있지 않는 하위군으로 세분화해야 할 가능성이 있고, 이러한 정보는 향후 맞춤형 의료뿐만 아니라 치료 타겟 발굴이나 정교화된 진단키트 개발에 근거자료로 제시될 수 있을 것이다.

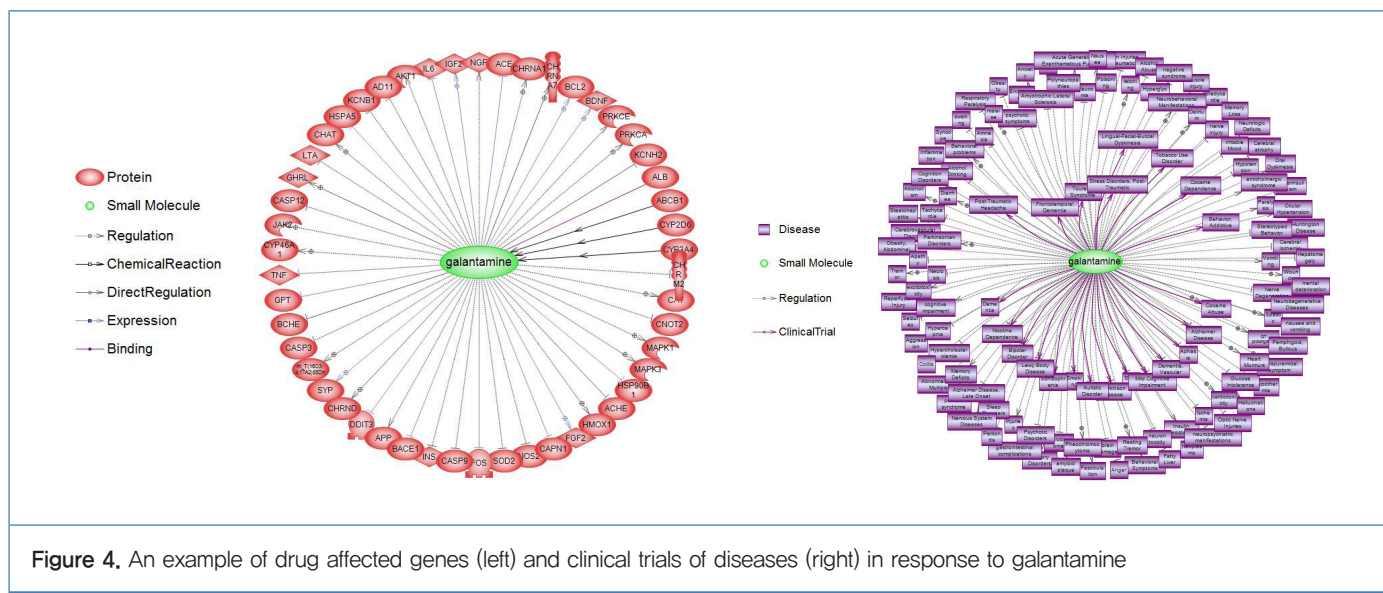
약물정보 데이터베이스를 이용한 생물학적 경로 분석

유전자와 질병간의 상호작용에서 유전자 단위의 바이오마커는 많이 언급되고 있으나, 실제 진단의학에서는 혈당(blood glucose), 혈청(serum), 크레아틴(creatinine), 아미노산(amino acid) 등의 small molecule 들도 바이오마커로 사용된다. Small molecule은 생체 내 대사체, 화학물질, 약물, 호르몬 등을 통합하여 지칭하는 것으로 질병 네트워크 분석에서는 상대적으로 등한시 되는 경향이 있으나, 유전자의 기능뿐만 아니라 질병기전 메커니즘 조절 연구에 있어서 반드시 고려되어야 할 요소이다[4]. 질환과의 상호 연관성을 고려한다는 측면에서 small molecule의 조절 및 대사 기전은 질병연구에 매우 중요한 정보를 제공한다. 특히, 중금속이나 환경호르몬 등 인체 위해성 물질에 대해서는 주변생활 환경에 따라 비록 미량의 노출이라고 할지라도 질환발병을 유도할 수 있기 때문에 더욱 중요하다고 할 수 있다.

ChemEffect® 데이터베이스를 이용하면, 34,000여 종의 small molecule으로 분류되는 화학물질(chemical)에 대한 정보를 확인할 수 있고 이 물질이 유전자나 질병에 미치는 영향을 핵심 문헌정보를 추출하여 쉽게 파악할 수 있게 되었다. ChemEffect® 데이터베이스는 수많은 문헌정보들을 기반으로 구축된 독성관련 패스웨이를 포함하여 어떠한 질환과 연관성이 있는지에 대한 정보를 다루고 있다. 예를 들어서 galantamine이라는 약물정보에 관해 알아보고자 서지정보를 추출한 결과, 본 약물은 50개의 유전자를 조절하거나 발현량에 영향을 미치는 것으로 확인할 수 있었다. 또한 125개의 질환에 대해서 각 질환의 기전을 조절하는 가능성을 제시할 수 있는 연구결과나, 실제 임상의학에서 이용된 사례들을 확인할 수 있다(Figure 4). 이처럼 ChemEffect® 데이터베이스를 이용하여 수많은 약물에 의해서 조절되는 유전자 목록을 확립하고, 질병관련 약물작용 및 효능 프로파일링을 한 번에 확인할 수 있으며 이에 대한 부작용을 예측해 볼 수 있다. 이를 기반으로 독성과 약물의 세부조절 메커니즘 사이의 관계를 규명하고 대체 약물을 발굴하는 데도 유용할 것으로 사료된다.

Table 1. Disease subtypes related to hypertension and diabetes in the text-mining based network analysis

Hypertension	Diabetes
Borderline hypertension Chronic thromboembolic pulmonary hypertension Diabetic hypertension Dyslipidemic hypertension Essential hypertension Hereditary hypertension Hypertension retinopathy Hypertension, Goldblatt Hypertension, Malignant Hypertension, Portal Hypertension, Pregnancy-Induced Hypertension, Pulmonary Hypertension, Renal Hypertension, Renovascular Idiopathic and/or familial pulmonary arterial hypertension Intra-Abdominal Hypertension Intracranial Hypertension Isolated systolic hypertension Masked hypertension Ocular Hypertension Orthostatic hypertension Portopulmonary hypertension Prehypertension Resistant hypertension Systolic hypertension Transient Hypertension, Pregnancy White coat hypertension	Acquired central diabetes insipidus Acquired Nephrogenic Diabetes Insipidus Alloxan Diabetes Congenital central diabetes insipidus Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus Cystic fibrosis-related diabetes Diabetes Complications Diabetes Insipidus Diabetes Insipidus, Nephrogenic Diabetes Insipidus, Neurogenic Diabetes Mellitus Diabetes Mellitus, Experimental Diabetes Mellitus, Lipoatrophic Diabetes Mellitus, Type 1 Diabetes Mellitus, Type 2 Diabetes, Autoimmune Diabetes, Gestational Hereditary central diabetes insipidus Maternally inherited diabetes and deafness Myopathy and diabetes mellitus Neonatal diabetes mellitus Permanent neonatal diabetes mellitus Permanent neonatal diabetes mellitus - pancreatic and cerebellar agenesis Pigmented hypertrichosis with insulin dependent diabetes mellitus syndrome Streptozotocin Diabetes Transient neonatal diabetes mellitus



맺는 말

유전자, small molecule 및 질병과의 관련성 정보는 많은

연구를 통해 보고되고 있다. 질병 기전을 이해하고 그 영역을 확대해 나가기 위한 실험적인 연구도 지속되어야 하겠지만, 논문데이터를 기반으로 한 자료를 취합하여 새로운 의미를

도출하는 것 역시 또 다른 발병기전 규명이나 진단 후보 바이오마커 발굴이 가능할 수 있다는 점에서 중요한 접근법이라고 볼 수 있다. 현재 바이오과학정보과에서는 여러 질환에 대한 실험결과의 서지자료 분석에 관한 연구를 진행하고 있다. 많은 연구자들에 의해 수행된 논문들이 취합된 text-mining 방식의 콘텐츠를 기반으로 패스웨이 네트워크 분석을 하고, 유전자들 간의 상호작용 정보를 통해 발현변화나 조절 등 기능적인 측면의 연관성을 제시하고 있다. 또한, 질병간의 기능적인 연관성 및 해당질병에 대한 subtype 리스트까지 고려하는 심층 분석을 수행하고 있다. 이와 같은 기법을 접목하면 질병을 유발시키는 다양한 인자 및 새로운 바이오마커를 발굴함과 동시에 제시된 결과물들을 기반으로 해당질환에 대한 새로운 약물 타겟 발굴 및 정교화된 진단칩 개발에 대한 근거자료로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Ryan DP et al, 2005, Protein-protein interactions in human disease, Curr Opin Struct Biol, (15): 441-6.
2. Strimbu K et al, 2010, What are Biomarkers?, Curr Opin HIV AIDS, (5): 463-466.
3. Frost & Sullivan, 2006, Personalized Medication-Technology Trend Analysis.
4. Wishart DS, 2012, Chapter 3: Small molecules and Disease, PLoS Comput Biol, (8): e1002805.

최근 바이러스 중화항체 측정법 개발 현황

Current Development of Virus Neutralizing Antibody Assays

Abstract

The virus-neutralizing antibodies play a critical role in granting protection against viral infection. These antibodies are also believed to be reliable surrogate markers of protective immunity. Currently, Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT) is the most widely used method (also recommended by the World Health Organization) that measures neutralizing or enhancing antibodies. However, this traditional method is time-consuming and labor intensive, and not suitable for large-scale serological studies. There is still a need for simple, rapid assays which are suitable for high throughput assays. This paper described the current development of virus neutralization assay for detection of virus-neutralizing antibodies.

질병관리본부 국립보건연구원 감염병센터
호흡기바이러스과

한영우, 강혜지, 김성준¹⁾

들어가는 말

바이러스가 인체에 감염된 후 체내에서는 바이러스에 대한 특이적 항체가 만들어지고 그 항체 속에는 바이러스 입자 표면과 결합하여 바이러스의 감염성을 중화하는 중화항체(neutralizing antibody)를 포함한다.

바이러스에 대한 중화항체의 측정은 백신의 효능평가, 감염병 유행 발생의 원인규명, 혈청학적 진단 및 역학조사에 있어서 매우 중요한 부분을 차지한다. 즉, 백신 접종 후의 중화항체가 조사를 통하여 바이러스에 대한 직접적인 방어항체가(protection antibody titer) 및 항체 양전율(seropositive conversion)을 확인함으로써 백신에 대한 효능을 평가하고 백신정책 수립에 근거자료로 사용할 수 있다. 또한 최근 유행 발생이 지속되고 있는 홍역, 유행성 이하선염 또는 기타 감염병 발생의 원인 규명에 대한 기초자료로 사용되어질 수 있으며, 효소면역측정법(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA)과 같은 혈청학적 방법과 병행함으로써 보다 명확하게 감염병 진단을 할 수 있다.

바이러스 중화항체(neutralizing antibody)의 측정법은

일정한 시간과 온도에서 바이러스와 혈청을 반응시킨 후 바이러스에 감수성(susceptibility)이 있는 세포에 감염시켜 중화(neutralization)되지 않은 바이러스를 탐색하여 중화항체의 유무를 알아보는 시험법이다. 바이러스 중화항체 측정은 고전적으로 플라크 감소 중화 항체 검사법(Plaque Reduction Neutralization Test, PRNT)이 이용되어져 왔다. PRNT법은 다양한 바이러스에 대한 방어력이 있는지 여부를 판단하는 가장 좋은 면역도 측정방법으로 알려져 있다. 하지만 PRNT법은 수행과정이 복잡하고, 노동력이 많이 드는(labor-intensive)등 여러 가지 단점을 수반하기 때문에 보다 간단하고, 민감도 높고, 표준화된 중화항체 측정법의 개발 및 개선에 대한 연구가 필요하다.

이러한 단점을 극복하고자 최근에는 바이러스 특이 항체를 이용한 ICA (Immuno-Colorimetric Assay) 기반의 FRNT (Focus Reduction Neutralization Test), 재조합 리포터 바이러스(recombinant reporter virus)를 이용한 PRMN (fluorescence based Plaque Reduction Microneutralization), 루시페라제(luciferase) 기반의 중화항체 시험법, 정량적 실시간 중합효소연쇄반응(quantitative Real Time Polymerase Chain

1) 교신저자(sungskim63@gmail.com/ 043-719-8220)

Reaction, qRT-PCR) 기반의 qPCR-MN (pRT-PCR-micro neutralization assay), 고위험 바이러스를 대상으로 한 pseudotype 바이러스를 이용한 검사법 등 다양한 방법의 중화항체 측정법이 개발되어지고 있다[1-6].

이 글에서는 바이러스 중화항체 측정법 개발의 최근 현황을 중심으로 살펴보고, 이를 바탕으로 질병관리본부에서 수행중인 홍역 및 유행성이하선염 바이러스의 중화항체 측정법 개발에 적용하고자 한다.

몸 말

플라크 감소 중화 항체 측정법(Plaque Reduction Neutralization Test, PRNT)

PRNT법은 단계 희석된 혈청과 바이러스를 일정시간 동안 반응 시킨 후, 세포에 감염시켜 일정기간 배양하면서 세포 병변 효과(cytopathic effect)를 통해 바이러스의 중화 항체능을 측정하는 방법이다. 이 방법은 홍역 바이러스(measles virus), 유행성이하선염 바이러스(mumps virus), 풍진 바이러스(rubella virus), 일본뇌염 바이러스(Japanese encephalitis virus), 뎅기

바이러스(dengue virus), 백신시아 바이러스(vaccinia virus) 등 다양한 바이러스에 대한 “Gold-standard” 중화항체 검사법으로 알려져 있다.

과거, 홍역의 경우 중화항체의 측정은 신속하고 간단히 수행할 수 있는 혈구응집억제검사법(hemagglutination inhibition assay) 또는 보체결합반응시험(complement fixation assay)법으로 수행하여 왔다. 1981년 Alberecht et al 그룹에서 2개월의 영유아에서 홍역 백신 실패 원인을 조사하기 위해 PRNT법을 개발했으며, 이에 의해 낮은 중화항체도 측정할 수 있도록 민감도 및 재현성이 크게 개선되었고, 세계보건기구의 홍역 국제 표준항체(WHO International standard Anti-measles antibody)를 사용함으로써 PRNT법을 통한 중화 항체능에 대한 표준화를 도입하였다[8]. 또한 ELISA (또는 EIA) 방법에 의한 총 IgG 항체가와 PRNT에 의한 중화항체가 비교시 PRNT를 통한 중화항체 검사법이 바이러스에 대한 방어력을 측정하는데 있어서 민감도가 더 높은 방법으로 평가되었다[9].

그러나, PRNT법은 바이러스에 대한 중화항체 측정시 좋은 방법이지만, 세포 병변을 나타내지 않는 바이러스의 경우 중화능을 측정하는데 있어서 제한적이며, 수행과정이 복잡하고

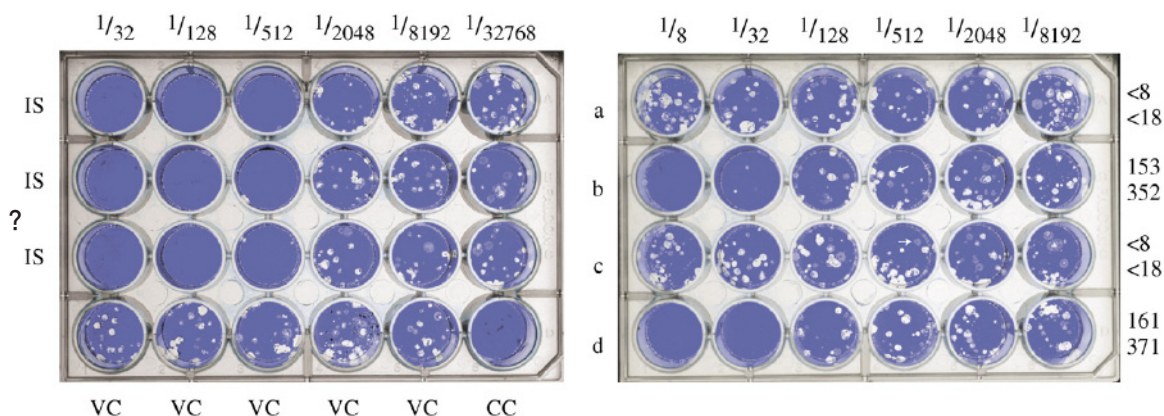
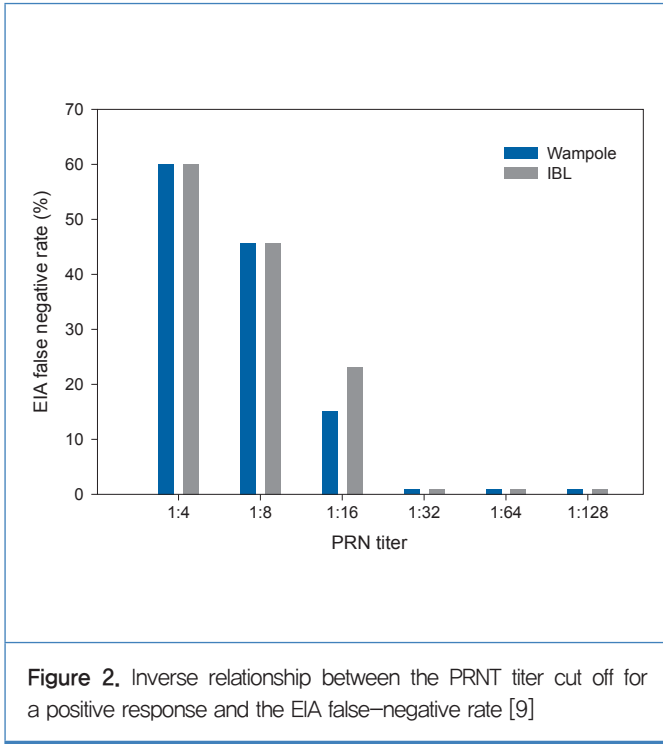


Figure 1. Measles virus PRNT stained with crystal violet

The left plate illustrates the results for controls: 2nd internal standard antibody tested in triplicate starting at 1/32 with fourfold serial dilution; virus controls (VC) and cell control (CC). The right plate shows the results for two subjects participating in a vaccine trial, sera starting at 1/8 with fourfold serial dilutions [7]

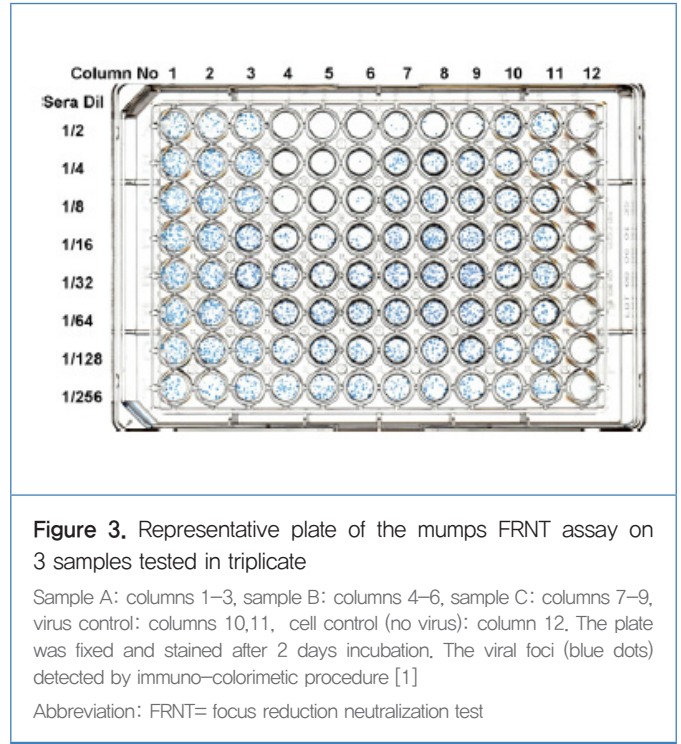
Abbreviation: PRNT= plaque reduction neutralization test



한 번에 수행할 수 있는 샘플의 개수가 제한적이고, 많은 양의 혈청 샘플이 소모되며, 세포에 바이러스를 감염시킨 후 플라크가 생성되기까지 5-10일 정도의 긴 배양 시간이 소요되는 단점을 가지고 있다.

ICA (Immuno-Colorimetric Assay) 기반의 바이러스 유래 단클론항체를 이용한 중화항체 측정법

바이러스 유래 단클론 항체를 이용한 ICA 기반의 FRNT법은 바이러스에 감염된 세포에 바이러스 유래 단백질 단클론 항체를 부착시킨 후 HRP (horseradish peroxidase)로 표지된 2차 항체를 붙여 기질(substrate)로 발색시켜 바이러스에 감염된 세포를 확인하여 중화항체를 측정하는 방법으로 홍역, 유행성이하선염, 풍진 바이러스 등에 대한 중화항체 측정을 위하여 개발되었다[1]. FRNT의 장점은 바이러스가 세포에 감염시 세포병변효과를 보이지 않는 바이러스의 중화항체 측정에 적용할 수 있으며, PRNT법 대비 단시간(PRNT: 5-10일, FRNT: 2-3일) 내에 중화항체를 측정할 수 있고, 96 well cell culture plate를 사용할 수 있기 때문에 혈청 희석,



바이러스와의 중화반응, 바이러스 감염 시에 멀티채널 파이펫 (multi-channel pipet)을 사용할 수 있어 수행과정이 쉬우며, 많은 샘플에서의 중화항체를 동시에 측정할 수 있다. 또한 PRNT법과 마찬가지로 민감도가 높고, 재현성이 뛰어나며, 자동화 이미지 분석 장치를 통하여 결과를 객관적이고 쉽게 분석할 수 있다.

재조합 리포터 바이러스를 이용한 중화항체 측정법

재조합 리포터 바이러스는 SARS 바이러스(Severe Acute Respiratory Syndrome Virus), HCV (Human hepatitis C Virus), 인플루엔자 바이러스(Influenza Virus), HIV (Human Immunodeficiency Virus), 아데노바이러스(Adenovirus) 등 많은 바이러스에서 항바이러스 스크리닝(antiviral screening), 라이브 이미징(live imaging), 기능연구(functional studies) 등의 여러 분야에 적용되고 있다. 재조합 리포터 바이러스를 이용한 중화항체 측정법 PRMN은 매우 간단하고 신속하며 높은 민감도로 중화능을 측정할 수 있다. PRMN법은 형광을 발현하는 재조합 바이러스를 제작하여 감염 바이러스로

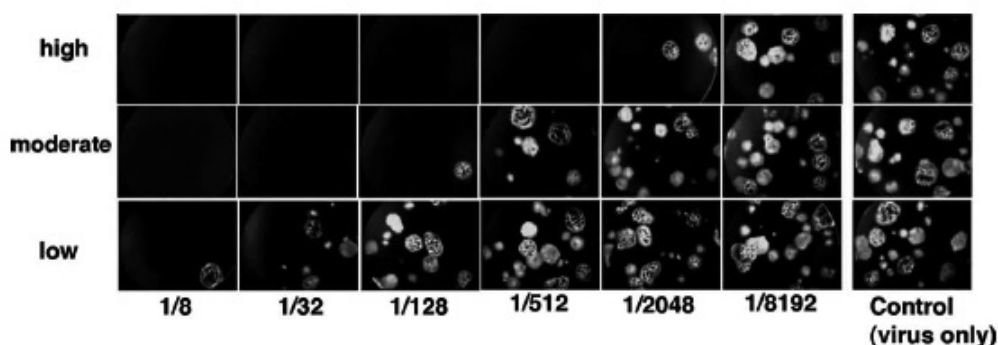


Figure 4. PRMN, using MVeGFP, of representative low-, moderate-, and high-antibody-titer sera

The photographs of brightly fluorescent plaques were taken 48 hrs. after PRMN setup under UV light on a fluorescence microscope (40× magnification) [2]

Abbreviation: PRMN= fluorescence based plaque reduction microneutralization

이용하는 방법으로, 혈청과 재조합 바이러스를 중화반응 시킨 후 세포에 감염시켜 24–48시간 동안 배양 후 형광측정기 (fluorescence EIA micro plate reader)를 통해 중화항체를 측정한다. GFP (Green Fluorescent Protein)를 발현하는 바이러스를 이용한 PRMN법은 홍역과 유행성이하선염 바이러스의 중화항체 측정에도 적용되고 있다[2].

최근에는 GFP의 단점인 스펙트럼 겹침(spectral overlap), 조직자가형광(tissue autofluorescence)을 보완하기 위하여 mCherry (red fluorescent protein)를 삽입한 재조합 바이러스를 이용한 중화항체 측정법이 인플루엔자 바이러스를 대상으로 개발된 바 있다[10].

특히, 재조합 루시페라제(luciferase) 리포터 바이러스 기반의 중화항체 측정법은 재조합 바이러스에 감염된 세포에 발현된 루시페라제 활성(luciferase activity)을 측정하여 바이러스를 검출하는 방법으로 루시페라제 리포터는 바이러스의 증식(replication)과 거의 동일하게 증가(replicates)하기 때문에 다른 측정법 보다 신속하고, 높은 민감도 및 재현성 있는 결과를 보여 준다. 최근에는 재조합 루시페라제 리포터 뎅기 바이러스를 사용한 중화항체 측정법이 보고된 바 있으며, 루시페라제 리포터 시스템은 다양한 바이러스의 중화항체 측정법에도 적용가능하기 때문에 향후에도 유용하게 사용될 것으로 예상된다[4].

정량적 실시간 중합효소연쇄반응(qRT-PCR) 기반의 중화항체 측정법

다양한 중화항체 측정방법이 개발되에도 불구하고 여전히 중화항체를 측정하는데 있어서 48시간 이상이 소모되고, 복잡한 수행단계로 인한 오류 및 경제적인 고비용 등이 단점으로 제시되고 있다. 이러한 문제점들을 해결하기 위하여 qRT-PCR 기반의 중화항체 측정법에 대한 연구가 진행되고 있다. 이 방법은 바이러스에 감염된 샘플에서 바이러스 RNA/DNA를 분리하여 qPCR로 바이러스의 양을 측정함으로써 신속하고 적은 비용으로 높은 민감도, 다량의 샘플 분석 및 자동화장비를 적용할 수 있는 중화항체 측정 방법이다. 최근 호흡기 세포융합 바이러스(human respiratory syncytial virus)의 중화항체 측정법에 적용되었으며, PRNT법과의 비교를 통해 그 유용성을 확인하였다[5].

Pseudotype 바이러스를 이용한 중화항체 측정법

고위험 바이러스 또는 전염성이 강한 바이러스의 중화항체를 측정하기 위해서는 인체감염가능성이 있는 야생(wild type) 바이러스를 생물안전 3등급 연구시설(biosafety level-3)에서 사용해야 하는 등 제한점이 많다. 이를 보완하고자 고위험 바이러스를 변형시킨 pseudotype 바이러스를 이용한 중화항체

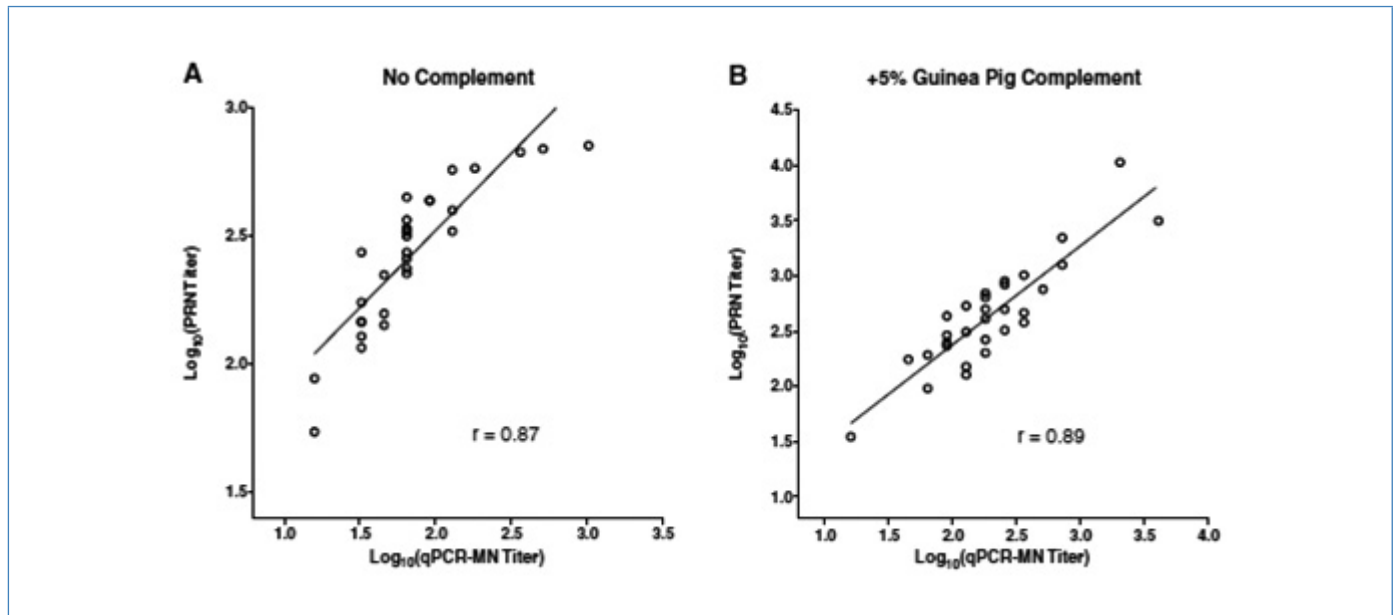


Figure 5. Correlation between qPCR-MN and plaque-reduction neutralization test

Neutralization assays were performed in the (A) absence or (B) presence of 5% guinea pig complement with RSV-A2 using a panel of human serum samples ($n=30$) [5]

측정법 개발 연구가 진행되고 있다. 실제, HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus 1) 바이러스의 외피 단백질 gp140, SARS 바이러스의 S 당단백질, 일본뇌염 바이러스의 외막(envelope) 단백질 등을 지닌 MuLV (Moloney murine Leukemia Virus) pseudotype 바이러스를 이용하여 고위험 바이러스에 대한 중화항체 측정을 보다 안전하게 진행할 수 있게 되었다[6,11,12].

맺는 말

바이러스 중화항체 측정법은 대상 바이러스의 특성에 따라 다양한 방법으로서의 개발 및 개선을 필요로 한다. 최근 중화항체 측정법 개발은 ICA 기반의 FRNT법, 재조합 리포터 바이러스를 이용한 중화항체 측정법, qRT-PCR 기반의 qPCR-MN, Pseudotype 바이러스를 이용한 중화항체 측정법 등 간단한 수행과정을 통해 다량의 샘플분석 여부, 결과의 재현성(reproducibility), 기존 측정법 보다 높은 민감도(sensitivity), 측정법의 표준화(standardization)등의 개선을 목표로

진행되고 있다.

질병관리본부 호흡기바이러스과에서는 PRNT법으로 홍역 바이러스에 대한 중화항체측정을 통해 진단 또는 면역도 조사 및 백신 효능 평가를 실시하고 있지만, 많은 노동력과 시간이 소모되고 수행과정이 복잡하여 다량의 샘플을 분석할 경우 제한점이 있다. 이러한 제한점의 개선을 통해 향후 국내 홍역 및 유행성이하선염 유행 발생 원인을 규명하기 위한 중화항체가 및 면역도 조사, MMR 백신의 효능평가에 대한 기반을 마련하고자 한다.

참고문헌

1. Vaidya SR, Kumbhar NS, Bhide VS. 2014. Detection of measles, mumps and rubella viruses by immuno-colorimetric assay and its application in focus reduction neutralization tests. Microbiol. Immunol. 58, 666-674.
2. Fujino M, Yoshida N, Kimura K, Zhou J, Motegi Y, Komase K, Nakayama T. 2007. Development of a new neutralization test for measles virus. J. Virol. Methods 142, 15-20.

3. Haralambieva IH, Ovsyannikova IG, Vierkant RA, Poland GA. 2008. Development of a novel efficient fluorescence-based plaque reduction microneutralization assay for measles virus immunity. *Clin. Vaccine Immunol.* 15, 1054–1059.
4. Song KY, Zhao H, Jiang ZY, Li XF, Deng YQ et al. 2014. A novel reporter system for neutralizing and enhancing antibody assay against dengue virus. *BMC Microbiol.* 14, 44.
5. Varada JC, Teferedegne B, Crim RL, Mdluli T, Audet S et al. 2013. A neutralization assay for respiratory syncytial virus using a quantitative PCR-based endpoint assessment. *Virol. J.* 10, 195.
6. Han DP, Kim HG, Kim YB, Poon LLM, Cho MW 2004. Development of a safe neutralization assay for SARS-CoV and characterization of S-glycoprotein. *Virology* 326, 140–149.
7. Cohen BJ, Audet S, Andrews N, Beeler J. 2007. Plaque reduction neutralization test for measles antibodies: Description of a standardised laboratory method for use in immunogenicity studies of aerosol vaccination. *Vaccine.* 26, 59–66.
8. Albrecht P, Herrmann K, Burns GR. 1981. Role of virus strain in conventional and enhanced measles plaque neutralization test. *J. Virol. Methods* 3, 251–260.
9. Mauldin J, Carbone K, Hsu H, Yolken R, Rubin S. 2005. Mumps virus-specific antibody titers from pre-vaccine era sera: comparison of the plaque reduction neutralization assay and enzyme immunoassays. *J. Clin. Microbiol.* 43, 4847–4851.
10. Nogales A, Baker SF, Martínez-Sobrido L. 2015. Replication-competent influenza A viruses expressing a red fluorescent protein. *Virology* 476, 206–216.
11. Kim YB, Lee MK, Han, DP, Cho MW. 2001. Development of a safe and rapid neutralization assay using murine leukemia virus pseudotyped with HIV type 1 envelope glycoprotein lacking the cytoplasmic domain. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 17, 1715–1724.
12. Lee H, Min K, Park N, Bae GE, Nam JH et al. 2007. Development of Neutralization Assay using Murine Leukemia Virus (MuLV) Pseudotyped with Japanese encephalitis Virus (JEV) env Gene. *J Bacteriol Virol.* 37, 23–30.

제5회 예방접종 주간(4. 20.-26.) 캠페인

The 5th World Immunization Week Campaign

Abstract

The World Health Organization (WHO) celebrated the last week of April as 'World Immunization week.' The importance of immunization was emphasized and the public was reminded of successful disease eradication through campaigns that promoted the enhanced co-operation on international immunization.

KCDC participated in the 'Fifth World Immunization week.' The organization has implemented various campaigns, including dynamic public relations, to increase the vaccination rate.

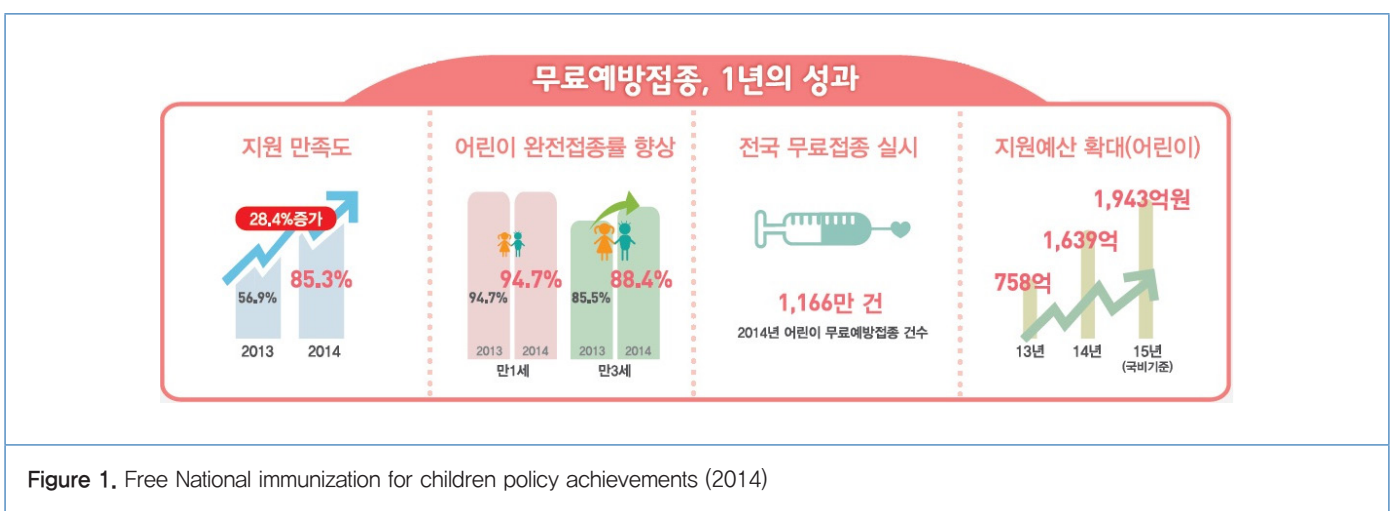
질병관리본부 질병예방센터 예방접종관리과
고재영, 최유석, 박옥¹⁾

매년 4월 마지막 주는 세계보건기구(WHO)가 정한 「예방접종 주간(Immunization Week)」이다. 이 주간에는 세계 각국에서 예방접종의 중요성과 질병퇴치의 성과를 기념하고, 접종률 향상을 위한 국내외 협력이 펼쳐진다.

우리나라는 WHO 서태평양지역 30여 회원국가와 함께 2011년 처음 예방접종 주관을 선포했고, 보건복지부와 질병관리본부는 올해로 5회째 예방접종 기념주간(4.20.-26.)을 맞아 다채로운 캠페인을 추진하였다. 특히 올해는 지난해부터 추진된 어린이 무료예방접종 정책 1년의 성과를 되짚어보고, 예방접종 인식 제고 및 완전접종률 향상을 목표로 기념행사

개최, 정책 홍보, 언론을 통한 사회적 이슈제기, 국민 참여 공익광고 개발 등의 다양한 캠페인을 펼쳤다.

지난 4월 22일 질병관리본부에서는 어린이와 보호자, 보건종사자 등 1,500명을 초청해 감염병 퇴치의 뜻을 모으는 기념행사를 개최했고, 예방접종 사업에 헌신한 유공자 52명에 대한 보건복지부 장관표창도 전달했다. 이날 행사에 참석한 문형표 장관은 폴리오 박멸, B형간염 통제, 홍역 퇴치 등 그간 우리나라의 우수한 감염병 관리 능력을 치하했으며, 특히 지난해 처음 시행된 무료예방접종 정책의 점진적 확대에 국민 부담감소와 감염병 퇴치라는 목표에 한발 더 다가서게 됐다고



1) 교신저자(okpark8932@gmail.com/ 043-719-6810)

평가하기도 했다. 실제로 올 3월 문화체육관광부에서 실시한 ‘내가 뽑는 국민공감정책 TOP10’ 선정 온라인 투표에서 국가예방접종 서비스가 국민공감 1위 정책으로 뽑히기도 했다.

2014년부터 시행되고 있는 어린이 국가예방접종 지원 정책의 주요성과는 다음과 같다.

- ▶ 무료예방접종 시행에 대한 국민 만족도 상승
(2013년 56.9% → 2014년 85.3%)
- ▶ 어린이 완전예방접종률 향상 추세
(만 3세 어린이 완전접종률 88.4%)
- ▶ 2014년 한 해 어린이 무료예방접종 1,166만 건 시행
- ▶ 어린이 예방접종 지원 예산 확대
(2014년 1,639억 원 → 2015년 1,943억원)

국가예방접종 지원정책은 국정과제로 지정된 다음해인 2014년 처음으로 어린이 예방접종 13종이 무료시행되었으며, 올해 5월 영유아 A형간염이 추가로 지원되고 있다(총 14종 백신 무료시행). 또 오는 10월부터는 65세 이상 어르신들의 인플루엔자(독감) 접종도 병원에서 무료시행될 계획에 있어 예방접종 주간에 맞이하 정책고객 대상으로 정부 지원정책에 대한 온-오프라인 홍보활동을 활발하게 전개하였다.

더불어, 어린이와 보호자를 대상으로 예방접종 중요성에 대한 관심 환기와 긍정적 인식 제고를 위해 관련 단체와 협력해 공동캠페인을 다양하게 진행하였다.

먼저, EBS 모여라딩동댕의 인기캐릭터인 ‘번개맨’을 어린이 예방접종 홍보대사로 위촉하여 어린이들의 완전접종을 응원하고 주사에 대한 두려움을 해소하고자 하였으며, 4월을 기점으로 ‘12살까지 잊지 말고 예방접종 완전정복’ 캠페인을 펴고 있다. 또 ‘예방접종 송’ 애니메이션 영상을 개발해 네이버, 유튜브 등에 올려 어린이가 쉽게 따라 부르며 예방접종에 대한 친근감을 가질 수 있도록 어린이 인식개선에 일조하도록 하였다(현재 30만 회 이상 조회 기록). 부모님들이 자녀 예방접종에 대한 관심을 놓지 않고, 편하게 관리할 수 있도록 예방접종 도우미 어플리케이션을 새롭게 단장해 4월 초 배포하였고, 보호자는 물론 우리 사회전체가 어린이와 노약자 예방접종에 관심 갖는 계기를 만들고자 ‘예방접종 영상공모전’도 개최했다.

질병관리본부는 함께 할 때 더 큰 힘이 되는 예방접종의 가치를 형상화 하고자 국민들이 응모한 영상들을 편집한 공익광고를 제작하였다. 본 공익광고는 5월 초부터 방송전파를 타고 있다.

한편, 대한소아청소년과개원의사회도 질병관리본부와 협력해 4-5월 ‘어린이 누락예방접종 확인캠페인’을 함께 진행해 어린이들이 누락된 접종없이 완전한 예방접종을 마칠 수 있도록 힘을 모았다.

올해의 예방접종 주간은 무료접종 1년의 성과, 어린이 및 어르신 예방접종 지원확대라는 긍정적 콘텐츠와 의료계, 민간기업 등 관련 기관과의 채널협력으로 그 어느 해보다



Figure 2. 2015 National Immunization program highlights



Figure 3. '5th World Immunization week' ceremony and honorary ambassador

풍성하게 캠페인을 마칠 수 있었다.

질병관리본부는 국가 질병예방 척도인 어린이 완전접종률 향상을 위해 앞으로도 노력을 멈추지 않을 것이며, 관련부처와 협력해 어린이 무료예방접종 확대와 함께 청소년, 성인 등 감염병 예방에 소홀하기 쉬운 연령층을 위한 정책서비스 개발에도 힘써 갈 것이다.

현재 예방접종관리과에서는 오는 10월 처음 시행되는 어르신 인플루엔자 병원료 무료접종 사업의 차질 없는 준비를 위해 시스템 개발, 백신 수급, 의료인 교육 및 대상자 홍보 등에 박차를 가하고 있다. 올 한 해 이뤄진 국가예방접종 사업 고도화의 노력과 성과를 소재로 또 한 번 '예방접종의 가치'를 홍보할 내년 제6회 예방접종 주간이 기대된다.

■ Current status of selected infectious diseases

1. Hand, Foot and Mouth Disease (HFMD) Republic of Korea, week ending May 9, 2015 (19th week)

- 22015년도 제19주 수족구병의사환자 분율은 외래환자 1,000명당 6.2명이며, 2014년 동기간 수족구병의사환자 분율 9.1명보다 낮음

※ 잠정통계이므로 변동 가능함

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

※ 문의: (043) 719-7167, 7172

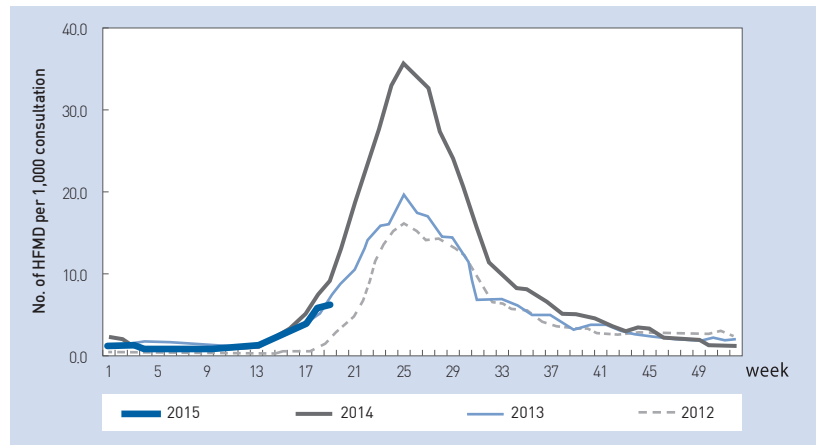


Figure 1. The status of HFMD sentinel surveillance, 2012-2015

2. Ophthalmologic, Republic of Korea, week ending May 9, 2015 (19th week)

- 2015년도 제19주 유행성각결막염의 외래환자 1,000명당 분율은 15.8명으로 지난주 16.3명보다 감소하였음
- 동기간 급성출혈성결막염의 환자 분율은 2.7명으로 지난주 2.4명보다 증가하였음

※ 문의: (043) 719-7175

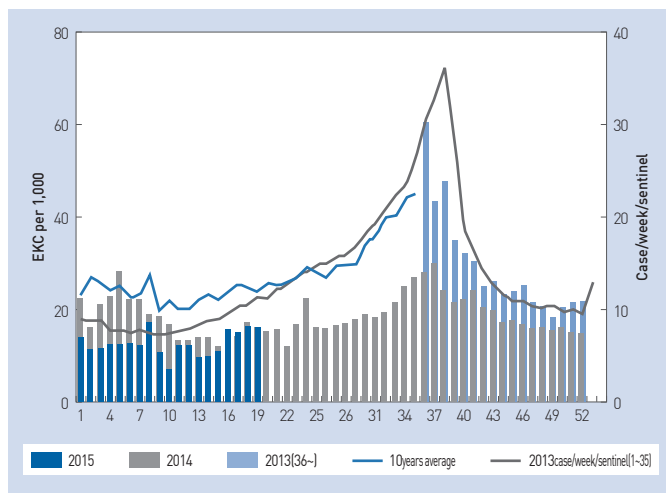


Figure 2-1. The mean of outpatients to Epidemic keratoconjunctivitis for a week

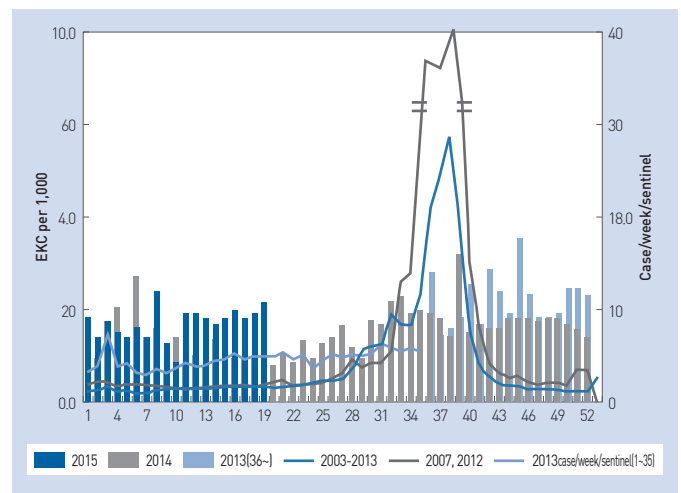


Figure 2-2. The mean of outpatients to Acute hemorrhagic conjunctivitis for a week

3. Influenza, Republic of Korea, week ending May 9, 2015 (19th week)

- 2015년도 제19주 인플루엔자의사환자 분율은 외래환자 1,000명당 6.9명으로 지난주(11.6)보다 감소

※ 2014-2015절기 유행기준은 12.2명/(1,000)으로 변경

※ 문의: (043) 719-7167, 7172

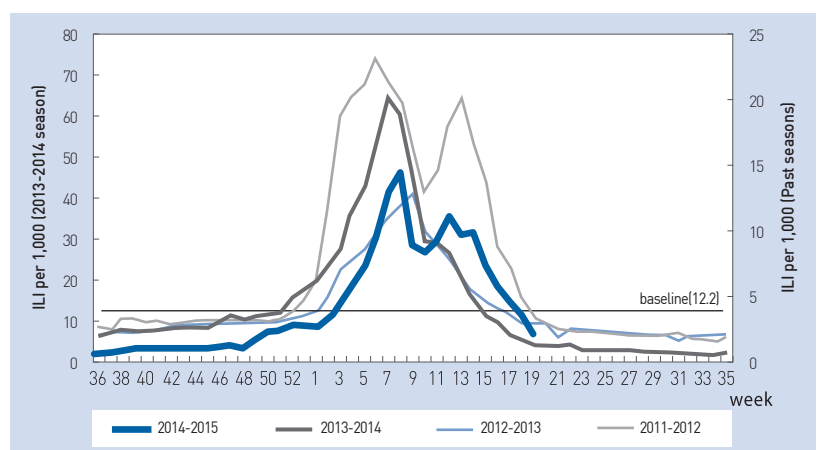


Figure 3. The weekly proportion of Influenza-Like Illness per 1,000 outpatients, 2011-2012 to 2014-2015 seasons

Table 1. Reported cases of national infectious diseases in Republic of Korea, week ending May 9, 2015 (19th week)*

unit: no. of cases†

Classification of disease‡		Current week	Cum. 2015	5-year weekly average¶	Total no. of cases by year					Imported cases of current week : Country(no. of cases)
					2014*	2013	2012	2011	2010	
Group I	Cholera	—	—	—	—	3	—	3	8	
	Typhoid fever	8	58	4	251	156	129	148	133	
	Paratyphoid fever	1	16	1	37	54	58	56	55	
	Shigellosis	2	27	3	110	294	90	171	228	
	EHEC	—	7	1	111	61	58	71	56	
	Viral hepatitis A§	30	734	72	1,307	867	1,197	5,521	—	
Group II	Pertussis	1	56	6	88	36	230	97	27	
	Tetanus	1	7	—	23	22	17	19	14	
	Measles	10	42	2	442	107	3	42	114	
	Mumps	487	9,043	188	25,286	17,024	7,492	6,137	6,094	
	Rubella	2	16	1	11	18	28	53	43	
	Viral hepatitis B§**	62	1,930	43	4,115	3,387	2,753	1,428	—	
	Japanese encephalitis	—	—	—	26	14	20	3	26	
	Varicella	909	17,567	760	44,450	37,361	27,763	36,249	24,400	
	Streptococcus pneumoniae	9	128	—	38	—	—	—	—	
Group III	Malaria	12	78	15	638	445	542	826	1,772	Thailand(1)
	Scarlet fever††	146	2,623	24	5,809	3,678	968	406	106	
	Meningococcal meningitis	—	3	—	5	6	4	7	12	
	Legionellosis	—	12	—	30	21	25	28	30	
	<i>Vibrio vulnificus</i> sepsis	—	—	—	61	56	64	51	73	
	Murine typhus	—	1	—	9	19	41	23	54	
	Scrub typhus	14	151	4	8,130	10,365	8,604	5,151	5,671	
	Leptospirosis	—	10	—	58	50	28	49	66	
	Brucellosis	2	17	1	17	16	17	19	31	
	Rabies	—	—	—	—	—	—	—	—	
	HFRS	8	61	3	344	527	364	370	473	
	Syphilis§	11	341	18	1,015	798	787	965	—	
	CJD/vCJD§	2	28	1	65	34	45	29	—	
	Tuberculosis	684	12,409	756	35,122	36,089	39,545	39,557	36,305	
	HIV/AIDS	13	305	20	1,081	1,013	868	888	773	
Group IV	Dengue fever	5	57	1	165	252	149	72	125	Philippines(3), Singapore(1), Thailand(1),
	Botulism	—	—	—	1	—	—	—	—	
	Q fever	—	18	—	11	11	10	8	13	
	West Nile fever§	—	—	—	—	—	1	—	—	
	Lyme Borreliosis	—	7	—	13	11	3	2	—	
	Melioidosis	—	2	—	2	2	—	1	—	
	Chikungunya fever	—	—	—	1	2	—	—	—	
	SFTS	8	24	—	55	36	—	—	—	China(1)

Abbreviation: 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.

Cum: Cumulative counts from 1st week to current week in a year.

* The reported data for year 2014, 2015 are provisional data but the data for years 2010, 2011, 2012 and 2013 are finalized data.

† According to surveillance data, the reported cases may include all of the cases such as confirmed, suspected, and asymptomatic carrier in the group.

‡ The reported surveillance data excluded Hansen's disease and no incidence data such as Diphtheria, Poliomyelitis, Epidemic typhus, Anthrax, Plague, Yellow fever, Viral hemorrhagic fever, Smallpox, Botulism, Severe Acute Respiratory Syndrome, Animal influenza infection in humans, Novel Influenza, Tularemia, Newly emerging infectious disease syndrome and Tick-borne Encephalitis.

§ Surveillance system for Viral hepatitis A, Viral hepatitis B, Syphilis, CJD/vCJD, West Nile fever was changed 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 only used 4-year data (2011, 2012, 2013, 2014) because of being designated as of December 30, 2010).

** Data on viral hepatitis B included acute viral hepatitis B, HBsAg positive maternity and perinatal hepatitis B virus infection.

†† Data on scarlet fever included both cases of confirmed and suspected since September 27, 2012.

※ 문의: (043) 719-7176

Table 2. Reported cases of national infectious diseases in Republic of Korea, week ending May 9, 2015 (19th week)*

unit: no. of cases†

Provinces	Cholera		Typhoid fever		Paratyphoid fever		Shigellosis		Enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i>			Viral hepatitis A*			Pertussis		Tetanus						
	Current week	Cum. 2015 average [§]	Current week	Cum. 2015 average [§]	Current week	Cum. 2015 average [§]	Current week	Cum. 2015 average [§]	Current week	Cum. 2015 average [§]	Current week	Cum. 2015 average	Current week	Cum. 5-year average [§]	Current week	Cum. 2015 average [§]							
Total	-	-	8	58	63	1	16	18	2	27	55	-	7	9	30	734	760	1	56	58	1	7	3
Seoul	-	-	-	12	13	-	2	5	-	6	8	-	-	1	4	128	151	-	21	3	-	1	1
Busan	-	-	-	1	2	1	3	1	-	1	6	-	-	-	1	23	43	-	3	-	-	1	-
Daegu	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	2	-	-	4	-	19	8	-	1	22	-	-	-
Incheon	-	-	-	3	3	-	1	2	-	3	9	-	-	-	8	106	100	-	-	2	-	-	-
Gwangju	-	-	-	-	2	-	1	1	-	-	2	-	6	1	2	32	24	-	6	1	-	1	-
Daejeon	-	-	-	6	1	-	-	1	-	1	-	-	-	-	1	16	25	-	-	22	-	-	-
Ulsan	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	7	10	-	1	-	-	-	-
Sejong	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-
Gyeonggi	-	-	2	10	10	-	4	3	1	8	10	-	-	1	9	275	236	-	10	2	-	-	-
Gangwon	-	-	-	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	11	21	-	1	1	-	1	1
Chungbuk	-	-	1	2	1	-	-	1	-	2	1	-	-	-	2	12	31	-	-	-	-	-	-
Chungnam	-	-	1	4	2	-	1	1	-	-	3	-	1	-	1	23	30	1	5	1	-	-	-
Jeonbuk	-	-	-	2	1	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	24	33	-	1	-	-	-	-
Jeonnam	-	-	1	8	2	-	1	-	-	2	7	-	-	-	1	32	19	-	-	2	1	2	-
Gyeongbuk	-	-	-	2	5	-	1	1	-	1	1	-	-	-	-	10	12	-	3	1	-	1	1
Gyeongnam	-	-	3	6	15	-	1	1	1	3	3	-	-	-	-	8	14	-	4	1	-	-	-
Jeju	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	5	3	-	-	-	-	-	-

Cum: Cumulative counts from 1st week to current week in a year

* The reported data for year 2014, 2015 are provisional data but the data for years 2010, 2011, 2012 and 2013 are finalized data.

† According to surveillance data, the reported cases may include all of the cases such as confirmed, suspected, and asymptomatic carrier in the group.

‡ Viral hepatitis A data on sentinel surveillance system changed to National Infectious Disease Surveillance System as of December 30, 2010.

§ Cum, 5-year average is mean value calculated by cumulative counts from 1st week to current week for 5 preceding years.

Table 2. Reported cases of national infectious diseases in Republic of Korea, week ending May 9, 2015 (19th week)*

unit: no. of cases[†]

Provinces	Measles			Mumps			Rubella			Viral hepatitis B [‡]			Japanese encephalitis			Varicella			Malaria			Scarlet fever [§]		
	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2015	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2015	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2015	Current week	Cum. 4-year average	Cum. 2015	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2015	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2015	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2015	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2015
Total	10	42	46	487	9,043	2,898	2	16	15	62	1,930	779	-	-	-	909	17,567	10,960	12	78	54	146	2,623	596
Seoul	4	14	6	30	619	347	1	5	2	6	169	73	-	-	-	104	1,898	1,011	2	12	8	14	322	86
Busan	-	3	1	26	699	203	-	2	3	4	172	96	-	-	-	67	1,184	1,068	-	-	2	9	205	68
Daegu	-	-	-	16	234	119	-	1	1	6	91	36	-	-	-	53	972	844	-	-	1	6	137	45
Incheon	2	7	5	20	250	270	-	1	1	7	121	78	-	-	-	59	856	820	-	11	8	4	91	40
Gwangju	-	2	-	17	844	156	-	-	-	1	105	47	-	-	-	21	372	317	-	-	1	3	82	28
Daejeon	-	1	3	6	108	210	-	1	-	-	6	5	-	-	-	11	433	235	-	-	-	2	123	14
Ulsan	-	-	-	16	329	100	-	-	-	1	61	29	-	-	-	22	565	373	-	1	1	6	111	21
Sejong	-	-	-	2	11	10	-	-	-	-	17	1	-	-	-	1	21	8	-	1	-	-	1	2
Gyeonggi	2	6	15	112	2,039	559	1	3	3	16	556	165	-	-	-	271	5,295	2798	9	44	22	52	798	23
Gangwon	-	-	1	13	238	124	-	-	-	-	59	43	-	-	-	22	680	727	-	4	6	1	44	13
Chungbuk	-	-	1	8	131	74	-	-	-	1	48	27	-	-	-	11	311	294	1	1	1	3	38	16
Chungnam	-	1	2	16	256	98	-	-	1	2	56	20	-	-	-	25	589	407	-	2	1	9	141	29
Jeonbuk	-	-	1	47	1,439	177	-	-	-	4	70	29	-	-	-	36	876	336	-	-	1	6	79	50
Jeonnam	1	4	7	33	660	114	-	1	1	2	97	39	-	-	-	44	931	377	-	-	1	3	91	19
Gyeongbuk	-	1	1	41	337	106	-	1	2	4	108	34	-	-	-	36	713	373	-	-	1	4	101	66
Gyeongnam	1	3	3	82	777	139	-	1	1	7	175	54	-	-	-	111	1,637	626	-	1	-	22	244	62
Jeju	-	-	-	2	72	92	-	-	-	1	19	3	-	-	-	15	234	346	-	1	-	2	15	14

Cum: Cumulative counts from 1st week to current week in a year

* The reported data for year 2014, 2015 are provisional data but the data for years 2010, 2011, 2012 and 2013 are finalized data.

† According to surveillance data, the reported cases may include all of the cases such as confirmed, suspected, and asymptomatic carrier in the group.

‡ Viral hepatitis B data on sentinel surveillance system included to National Infectious Disease Surveillance System as of December 30, 2010.

§ Cum, 5-year average is mean value calculated by cumulative counts from 1st week to current week for 5 preceding years.

¶ Data on scarlet fever included both cases of confirmed and suspected since September 27, 2012.

Table 2. Reported cases of national infectious diseases in Republic of Korea, week ending May 9, 2015 (19th week)*

unit: no. of cases†

Provinces	Meningococcal meningitis			Legionellosis			Vibrio vulnificus sepsis			Murine typhus			Scrub typhus			Leptospirosis			Brucellosis			Hemorrhagic fever with renal syndrome		
	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2015	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2015	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2015	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2015	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2015	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2015	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2015	Current week	Cum. 5-year average [§]	
Total	-	3	1	-	12	7	-	-	-	1	3	14	151	94	-	10	1	2	17	5	8	61	59	
Seoul	-	1	1	-	6	3	-	-	-	-	1	-	5	5	-	-	-	-	1	-	-	2	3	
Busan	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	1	2	10	6	-	3	-	-	-	-	1	1	2	
Daegu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	3	-	-	-	1	4	-	-	-	-	
Incheon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-	1	3		
Gwangju	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Daejeon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11	3	-	-	-	-	-	-	1	1	1	
Ulsan	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	2	2	-	-	-	-	-	-	1	-	-	
Sejong	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	1	1	-	-	-	-	
Gyeonggi	-	1	-	-	1	1	-	-	-	-	1	4	15	15	-	2	1	-	-	-	3	24	18	
Gangwon	-	-	-	-	2	2	-	-	-	-	-	1	5	2	-	-	-	-	-	-	6	7		
Chungbuk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	3	-	1	1	4	
Chungnam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9	6	-	-	-	-	-	1	-	7	4	
Jeonbuk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9	13	-	-	-	-	1	1	1	3	4	
Jeonnam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	37	12	-	2	-	-	-	1	6	3		
Gyeongbuk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	10	5	-	-	-	5	1	-	1	7		
Gyeongnam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	31	12	-	3	-	-	2	1	1	7	3	
Jeju	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	2	2	-	-	-	-	1	-	-	-	-	

Cum: Cumulative counts from 1st week to current week in a year

* The reported data for year 2014, 2015 are provisional data but the data for years 2010, 2011, 2012 and 2013 are finalized data.

† According to surveillance data, the reported cases may include all of the cases such as confirmed, suspected, and asymptomatic carrier in the group.

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

Table 2. Reported cases of national infectious diseases in Republic of Korea, week ending May 9, 2015 (19th week)*

unit: no. of cases[‡]

Provinces	Syphilis [‡]			CJD/vCJD [‡]			Dengue fever			Q fever			Lyme Borreliosis			Meliodosis			SFTS			Tuberculosis		
	Current week	Cum. 4-year average	Cum. 2015	Current week	Cum. 4-year average	Cum. 2015	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2015	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2015	Current week	Cum. 4-year average	Cum. 2015	Current week	Cum. 4-year average	Cum. 2015	Current week	Cum. 2-year average	Cum. 2015	Current week	Cum. 5-year average [§]	
Total	11	341	224	2	28	12	5	57	29	-	18	3	-	7	-	2	-	8	24	-	684	12,409	13,182	
Seoul	2	47	34	-	3	3	3	25	9	-	2	-	-	5	-	-	-	2	4	-	126	2,312	2,735	
Busan	-	21	16	-	1	-	-	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	64	909	1,091	
Daegu	-	17	7	-	2	1	-	1	1	-	2	-	-	-	-	-	-	1	2	-	34	587	718	
Incheon	1	27	24	-	-	1	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	33	615	684	
Gwangju	-	11	7	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	306	343	
Daejeon	-	4	5	-	1	-	-	5	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	13	279	331	
Ulsan	-	2	4	-	1	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15	252	285	
Sejong	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	2	26	26	
Gyeonggi	3	110	53	1	7	3	2	9	7	-	1	-	-	-	-	1	-	1	3	-	144	2,688	2,507	
Gangwon	-	10	9	-	2	-	-	2	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	29	569	478	
Chungbuk	-	5	7	-	-	-	-	-	1	-	1	1	-	-	-	1	-	1	2	-	26	381	414	
Chungnam	-	9	7	-	1	1	-	3	1	-	3	1	-	-	-	-	-	-	3	-	34	568	526	
Jeonbuk	1	14	6	-	3	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	19	465	497	
Jeonnam	2	12	5	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	39	609	599	
Gyeongbuk	1	18	10	1	4	1	-	1	1	-	4	1	-	-	-	-	-	1	5	-	49	911	924	
Gyeongnam	1	25	19	-	1	-	-	5	2	-	3	-	-	1	-	-	-	-	-	-	40	806	885	
Jeju	-	9	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	126	150	

Cum: Cumulative counts from 1st week to current week in a year

* The reported data for year 2014, 2015 are provisional data but the data for years 2010, 2011, 2012 and 2013 are finalized data.

† According to surveillance data, the reported cases may include all of the cases such as confirmed, suspected, and asymptomatic carrier in the group.

‡ Syphilis, CJD/vCJD data on sentinel surveillance system changed to National Infectious Disease Surveillance System as of December 30, 2010

§ Cum, 5-year average is mean value calculated by cumulative counts from 1st week to current week for 5 preceding years.

Table 3. Reported cases of national sentinel surveillance disease in Republic of Korea, week ending May 2, 2015 (18th week)

unit: no. of cases[†]

	Viral hepatitis			Sexually Transmitted Diseases											
	Hepatitis C			Gonorrhea			Chlamydia			Genital herpes			Condyloma acuminata		
	Current week	Cum. 2015	Cum. 5-year average [§]	Current week	Cum. 2015	Cum. 5-year average [§]	Current week	Cum. 2015	Cum. 5-year average [§]	Current week	Cum. 2015	Cum. 5-year average [§]	Current week	Cum. 2015	Cum. 5-year average [§]
Total	2.1	12.9	18.4	1.6	4.7	5.8	2.1	10.6	10.0	2.1	13.0	10.3	1.8	7.8	6.1

Cum: Cumulative counts from 1st week to current week in a year

[†] According to surveillance data, the reported cases may include all of the cases such as confirmed, suspected, and asymptomatic carrier in the group.[§] Cum, 5-year average is mean value calculated by cumulative counts from 1st week to current week for 5 preceding years.

※ 문의: (043) 719-7168, 7178, 7166

주요 통계 이해하기

〈Table 1〉은 지난 5년간 발생한 법정감염병과 2015년 해당 주 발생현황을 비교한 표로, 「Current week」는 2015년 해당 주의 신고건수를 나타내며, 「Cum, 2015」은 2015년 1주부터 해당 주까지의 누계 건수, 그리고 「5-year weekly average」는 지난 5년(2010-2014년) 해당 주의 신고건수와 이전 2주, 이후 2주의 신고건수(총 25주) 평균으로 계산된다. 그러므로 「Current week」과 「5-year weekly average」의 신고 건수를 비교하면 해당 주 단위 시점과 예년의 신고 수준을 비교해 볼 수 있다. 「Total no. of cases by year」는 지난 5년간 해당 감염병 현황을 나타내는 확정 통계이며 연도별 현황을 비교해 볼 수 있다.

예) 2014년 12주의 「5-year weekly average(5년간 주 평균)」는 2010년부터 2014년의 10주부터 14주까지의 신고 건수를 총 25주로 나눈 값으로 구해진다.

* 5-year weekly average(5년 주 평균)=(X1 + X2 + ... + X25)/25

	10주	11주	12주	13주	14주
2015년			해당 주		
2014년	X1	X2	X3	X4	X5
2013년	X6	X7	X8	X9	X10
2012년	X11	X12	X13	X14	X15
2011년	X16	X17	X18	X19	X20
2010년	X21	X22	X23	X24	X25

〈Table 2〉는 17개 시·도 별로 구분한 법정감염병 보고 현황을 보여 주고 있으며, 각 감염병별로 「Cum, 5-year average」와 「Cum, 2015」를 비교해 보면 최근까지의 누적 신고건수에 대한 이전 5년 동안 해당 주까지의 평균 신고건수와 비교가 가능하다. 「Cum, 5-year average」는 지난 5년(2010-2014년) 동안의 동기간 신고 누계 평균으로 계산된다.

〈Table 3〉은 표본감시 감염병에 대한 신고현황으로, 최근 발생양상을 신속하게 파악하는데 도움이 된다.

PUBLIC HEALTH WEEKLY REPORT, 주간 건강과 질병 PHWR

www.cdc.go.kr

『주간 건강과질병, PHWR』은 질병관리본부가 보유한 감시, 조사사업 및 연구자료에 대한 종합, 분석을 통한 근거에 기반하여 건강과 질병 관련 정보를 제공하고자 최선을 다할 것이며, 제공되는 원고의 내용은 질병관리본부의 입장과는 무관함을 알립니다.

주간 건강과질병에서 제공되는 감염병 통계는 『감염병의 예방 및 관리에 관한 법률』에 의거하여 국가감염병감시체계를 통해 신고된 자료를 기반으로 집계된 것이며, 당해년도 자료는 의사환자 단계에서 신고된 것으로 확진결과가 나오거나 다른 병으로 확인된 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 : 2015년 5월 14일

발 행 인 : 양병국

편 집 인 : 허영주

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

편 집 : 질병관리본부 감염병관리센터 감염병감시과

충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운 (우)361-951

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