

주간 건강과 질병

PUBLIC HEALTH WEEKLY REPORT, PHWR

Vol.9 No.50 2016

CONTENTS

1014 생물정보학을 이용한 단일 세포 유전체 연구 소개

1019 2015년 국내에서 분리된 반코마이신 중등도 내성 황색포도알균의 특성

1024 주요통계 : 수족구병 발생현황

인플루엔자 발생현황

호흡기바이러스 유전자 검출현황

안과감염병 발생현황

수인성식품매개질환 발생현황



생물정보학을 이용한 단일 세포 유전체 연구 소개

질병관리본부 국립보건연구원 바이오과학정보과 김상철, 조성범*

* 교신저자: sbcho@korea.kr / 043-719-8850

Abstract

Bioinformatics for Single Cell Genome Study

Division of Bio-medical Information, Center for Genome Science, NIH, CDC
Kim Sang Cheol, Cho Seong Beom

With the development of molecular biology and biotechnology, it is now possible to identify the characteristics of individual single cells by looking at the quantitative genomic changes. To look at individual single cell genome, amplification and sequencing techniques should be combined. The characteristics of single cells produced by next generation sequencing (NGS) technology are a combination of the characteristics generated by the amplification technology and the common characteristics of the existing next generation sequencing data, thus, a variety of bioinformatics views are required to analyze this data. In this article, we reviewed the background and limitations of bioinformatics methods used for single cell genome analysis.

들어가는 말

현대 유전학과 유전체 분야는 세포 기능을 수행하는 단백질을 코딩 유전 프로그램의 발견 이후 급속히 발전하였다[1]. 대량의 유전적 변이 연구를 위한 접근 방식은 새로운 단 세포 종과 수천의 인간 질병에 연관된 유전 병인을 확인했지만, 대부분의 연구는 생태계 또는 유기체의 수준에서 수행되었다[2,3]. 그러나, 우리는 단 세포 종의 생태계 내에서 다양성과 생물의 혼합 그룹을 연구함으로써 다세포 생물의 세포 내에서 유전체는 항상 동일하지 않은 것을 확인하였다. 단일 세포 유전체는 세포 수준으로 유전체 연구를 도입하여 유전학에 대한 우리의 이해를 새로운 관점으로 제공하는 것을 목표로 하고 있다. 특히, 단일 세포 유전체를 이용하여 미생물의 유전체를 식별하고, 줄기세포 개체 배양 시 단일 세포의 선택적 유지에 관한 연구가 가능하고, 질환 유전적 염색체의 역할을 평가하거나, 암 발생 또는 종양 유전적 이질성의 기여를 결정하는 것을 이해 할 수 있다[4]. 이와

같은 단일 세포 유전체 연구는 전유전체(whole genome), 전장유전체(whole exome), 전사유전체(RNA), 후성유전체(epigenetics) 등 다양한 분야에서 활발히 이뤄지고 있고, 이 자료를 분석함에 있어서 적은 양의 DNA와 RNA의 증폭 기술로 발생되는 특징과 기존 차세대염기서열 자료가 가지는 공통 특징이 혼합된 상태로 이를 분석하는 데는 다양한 생물정보학 시각이 요구된다. 본 연구에선 단일 세포 분리 및 시퀀싱 절차에 대해서 알아보고 이렇게 생산된 유전체 자료 중 전사체 중심으로 기존 방법(Bulk) 분석 절차와 비교하여 설명하고자 한다. 마지막으로 단일 세포 전사 유전체를 이용하여 분석 가능한 생물학적 내용을 설명하고, 단일 세포 분석 시 생물정보 방법론의 향후 발전 방향성 대해서도 논의하고자 한다.

몸 말

1. 단일 세포 분리 및 시퀀싱 절차

사람의 조직 또는 혈액에서 단일 세포를 분리해서 유전체 서열 자료를 생성하는 절차는 Figure 1과 같다[5]. 먼저 조직 또는 혈액에서 세포 분리과정으로 세포 서스펜션을 진행하고, 세포의 크기순으로 정렬 또는 enrich 과정으로 단일 세포를 획득한다. 단일 세포를 획득하는 과정에서 시퀀싱 라이브러리 준비하는 과정까지는 튜브 기반의 절차를 거치는데 다음과 같다. 세포 하나에서 얻을 수 있는 DNA의 양은 picogram(pg, 10^{-12} g)정도이므로 시퀀싱이 가능한 수십~수백 nanogram(ng, 10^{-9} g) 수준으로 충분히 늘리는 증폭 과정이 필요하다. 이를 위해서 각 세포에서 DNA를 추출하여 PCR 과정(또는 MDA) 등을 통해서 증폭 DNA를 얻고, 이를 시퀀싱 라이브러리 제작하는 단계를 거친다. RNA의 경우에는 역전사 과정을 통해 cDNA를 얻고, PCR 과정(혹은, IVT → 증폭 RNA) 등으로 증폭 cDNA를 얻어 시퀀싱 라이브러리 제작하는 단계를

거친다. 각 세포로부터 제작되는 시퀀싱 라이브러리에는 바코드를 붙여 수십~수만 개의 샘플을 함께 시퀀싱 할 수 있으며, 시퀀싱 후 세포별 데이터 분리가 가능하다. 분석 과정에서는 주로 DNA의 경우 복제수 이상을, RNA의 경우 유전자 발현량을 측정하게 된다. 본 연구에서는 단일 세포 전사 유전체 분석과정에 대한 부분을 자세히 살펴보고자 한다.

2. 단일 세포 전사 유전체 분석 절차 및 활용

단일 세포를 이용하여 RNA 시퀀싱 과정을 통해서 얻어진 전사 유전체 자료를 분석하는 절차는 Table 1[6]과 같다. 먼저 기준 서열(사람의 경우 hg18, hg19 등)에 alignment를 위해 TopHat[7]과 GSNAP[8]와 같은 mapping tool을 이용하고, 얻어진 자료를 HTseq[9] 방법 등으로 유전자의 발현을 측정하는 절차를 수행한다. 다음으로 RNA 시퀀싱 질 관리(Quality control)를 통해서 실험 자료의 질적 정도를 파악하여 질이 나쁜 경우 분석에서 제외하는 절차를 진행한다. 기존의 bulk 시퀀싱 데이터의 경우 각 샘플 또는 세포 실험과정에서

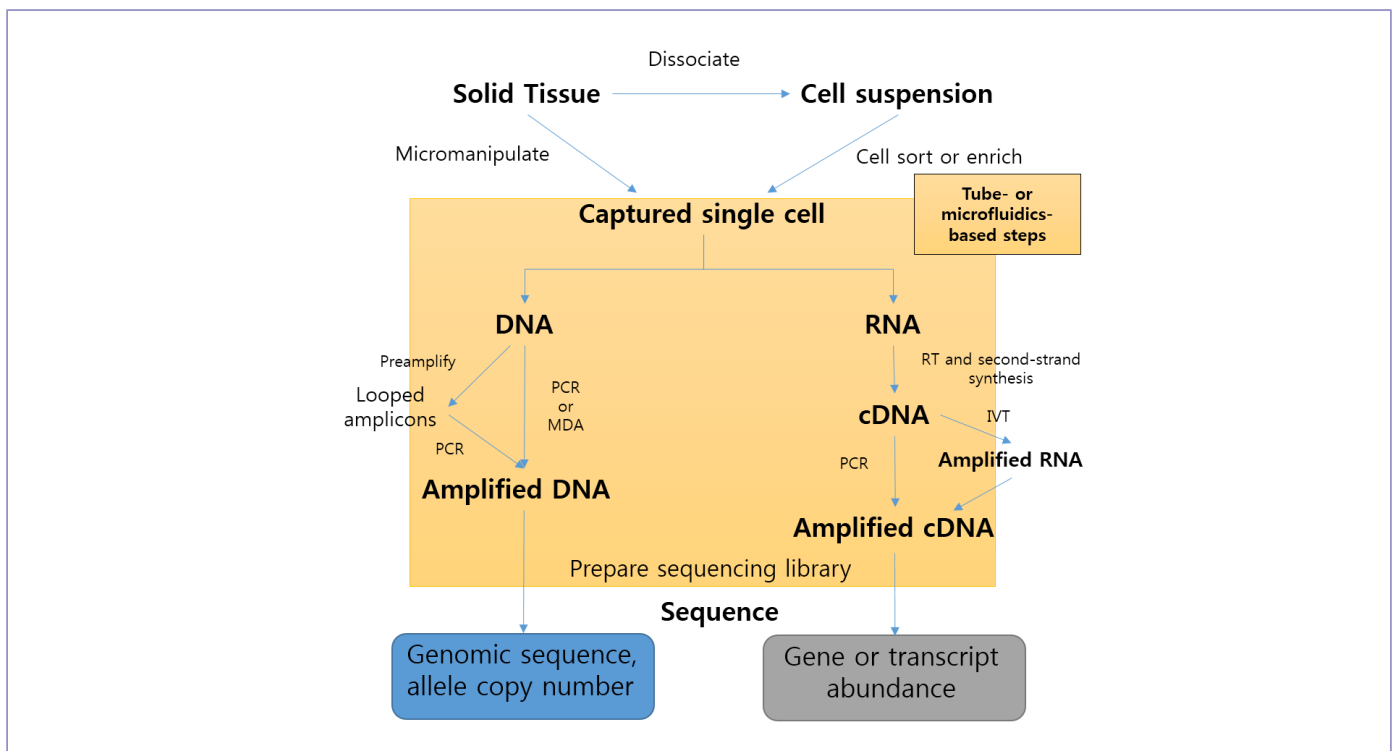


Figure 1. Workflows for amplifying and sequencing the RNA or genomic DNA of a cell. MDA, multiple displacement amplification; RT, reverse transcription; IVT, in vitro transcription [5]

발생할 수 있는 치우침 정도를 보정하기 위해 표준화를 수행하여 실험별 치우침을 보정하는 과정과 여러 번 또는 여러 사람이 수행하여 자료를 생산한 경우 batch 별 효과를 제어해주는 작업을 수행해야 된다. 이렇게 사전처리 작업을 통해 서 얻어진 전사 유전체 자료의 세포 타입 특성을 확인하기 위해 잠재성 변수 모델에 기반을 둔 군집화(clustering) 과정을 수행하여 세포 간(정상 또는 암)의 유사성을 확인하는 절차를 진행한다. 세포 간 또는 군집 간 특이 발현 유전자를 선별하는 절차는 edgeR[10], DESeq[11] 등의 통계학 방법으로 세포 간 또는 군집 간 발현의 차이를 보이는 유전자를 선별한다. 도입 초기에서는 단일세포 전사체 분석에 기존 데이터 분석툴이 사용되었지만 현재는 특화된 툴을 주로 사용한다.

단일세포 전사체의 경우 극소량의 초기 RNA(cDNA)를 증폭하므로, 많은 수의 유전자 발현이 검출되지 않는 “zero-inflated” 현상이 빈번하게 발생한다. 이는 각 세포가 가지는 생물학적 현상의 차이와 섞여 복잡한 데이터 패턴을 가지게

된다. 이러한 데이터 패턴 속에서 신호(signal)를 검출하기 위해 다양한 확률/통계적 모형들이 다양하게 제안되었고, 단일 세포의 발현 분석 프로그램에도 다수 적용되어 있다. 각 실험 조건이나 사용되는 세포의 특성을 최대한 반영하기 위해서, 정규화에 사용할 내부 유전자 군을 따로 정의해 사용하거나, 알려진 control RNA를 spike-in하는 방법, 또는 동일한 fragment에서 파생된 amplicon은 동일한 index sequence를 가지도록 고안된 UMI(unique molecular identifier) 방법도 다양한 변형을 통해 사용된다. Batch effect는 분석 단계에서 보정하는 것보다, 실험단계에서 이를 최소화하기 위해 노력하는 것이 훨씬 효과적이므로 최대한 동일 batch에서 실험될 수 있도록 디자인 하는 것이 중요하다. 단일세포 전사체 연구는 서로 다른 특성을 가지는 세포를 구별하기 위해서 수행하는 경우가 많다. 세포단위로 데이터가 생산되므로 다른 경우보다 데이터의 차원이나 복잡도가 더 큰 경우가 많다. PCA (principal component analysis)나 tSNE (t-distributed stochastic

Table 1. Comparison of bulk and single cell RNA-seq analytical strategies [6]

Step of analysis	Bulk* Cell	Single Cell
1) Alignment and Generation of Counts	기존 mapping tools(TopHat, GSNAP)과 서열 단편 count 계산 툴(HTseq)을 사용	
2) Quality Control	- Library quality만 중점 관찰 - PCA와 clustering을 이용하여 같은 집단(생물학적, 기술적 반복)이 함께 군집화 확인	Bulk RNA-seq에 필요한 품질 관리 전략 외에도 각 캡처 된 세포의 RNA가 저하되는지 여부를 결정하는 것이 중요함. Mapping 된 서열 단편의 전체 백분율과 스파이크 된 분자에 mapping 된 서열 단편의 비율을 연구하면 유용. 비정상적인 패턴을 가진 세포는 추후 분석으로부터 제외
3) Normalization	- 표준 sequencing depth 조절 방법 (FPKM, scaling factor 이용방법)	단일 세포 RNA-seq의 경우 세포 간 mRNA 함량의 차이를 표준화하는 방법을 결정할 필요. 또한 일부 실험 프로토콜에서 3'편향은 전 사체 길이를 조정하는 정규화 접근법이 문제가 될 수 있음을 고려해야 함
4) Confounding Factor	PCA-회귀와 같은 접근법은 표현의 경관에 기여하지만 관심있는 생물학적 양과는 무관 한 표본 또는 세포 간의 잠재 구조를 확인하고 설명하는 데 사용. 이러한 보정을 자동으로 사용하고 여러 교란 요인을 처리 할 수 있는 특수 도구도 사용	실험 디자인에서 여러 batch에 대한 다양한 실험군이 포함되도록 함.
5) Cell type Identification	잠재 성 변수 모델에 기반한 클러스터링 접근법 (일부 단일 세포 RNA-seq 수정 포함)을 사용할 수 있음 * 단일세포 분석에서는 PCA, tSNE 등의 차원축소법 사용이 효과적임.	
6) Cell type Characterization	특이 발현 분석은 bimodal 데이터의 차이를 측정하는 방식으로 수행	발현량 0 데이터, 증폭 에러로 도출되는 발현량의 큰 차이, bimodality를 고려한 확률/통계 모델 사용
7) Gene Regulatory Networks	벌크 데이터 세트를 위해 개발 된 네트워크 재구성 방법은 약용 될 수 있지만, 기술적 인 잡음 및 교란 요인의 추가 수준을 처리	
8) Kinetics of Transcription	Bulk 접근방식으로 실험 불가	단일 세포 RNA-seq 도구 견고 각 유전자의 전사 반응 속도를 추론하기 위해 개발 될 필요

* Bulk: 수천~수만 개의 세포로 구성됨

neighbor embedding)와 같은 알고리즘은 큰 차원의 데이터를 축소하여 시각적 해석에 도움을 주며, 전통적으로 사용되는 clustering 기법도 특성별 분류를 시각화 하는데 도움이 된다. 0값이 매우 많거나, 이미지를 디지털화 하는 과정의 편이, 실험과정에 발생하는 알지 못하는 오류 등이 다양하게 개입되어 있어, 정규분포를 가정하고 진행하는 고전적인 통계분석법을 사용하지 못하는 경우가 많다. 따라서, 기존 데이터나 과거 데이터 등을 참조하는 Bayesian 모델이 많이 적용되기도 한다[12].

단일 세포를 이용한 전사 유전체 자료 분석의 경우 위에서 설명한 자료 분석 절차 중 기준 서열에 alignment 후 유전자의 발현을 측정과정 단계의 경우 기존의 bulk 세포들을 이용한 RNA 시퀀싱의 절차와 동일하다. 단일세포의 경우 UMI를 이용한 counting 방식이 증가하는 추세이다. 단일 세포 RNA 시퀀싱 분석 시 질 관리를 수행하는 과정에서 기존 bulk의 경우 라이브러리 질만 중점 관찰하지만, 단일 세포의 경우 각 단일 세포의 RNA의 양적 질적 부분이 저하되었는지의 여부 파악과 mapping된 서열 단편의 전체 백분율과 스파이크 된 분자의 mapping된 서열 단편의 비율을 통해 비정상적인 패턴을 가지는 단일 세포를 추후 분석에서 제외하는 과정이 추가된다. 표준화의 경우 일반적으로 유전자 길이를 이용한

depth 조절 방법(FPKM, scaling factor)을 사용할 때에는 단일 세포의 경우 세포 간 mRNA의 함량의 차이를 보정하는 절차와 일부 실험에서 발행하는 3' 편향 문제를 고려해야 된다. 차등발현 분석의 경우 단일세포 데이터 특징을 고려한 다양한 분석 패키지 이용이 가능하다. 마지막으로 전사체의 반응 속도나 변화를 파악하는 분석 과정은 기존의 bulk를 이용한 RNA 시퀀싱으로 확인이 불가하지만 단일 세포를 이용한 RNA 시퀀싱에선 파악이 가능하다.

Figure 2[13]와 같이 정상 세포들과 질병 세포들로부터 얻어진 단일 세포들을 시퀀싱을 한 후 위에 설명한 여러 분석 단계를 수행하여 얻어진 유전자 발현 자료를 차원 축소 혹은 군집화 분석으로 유사한 발현의 세포 타입 간으로 집단화를 수행한다. 이렇게 얻어진 집단 정보를 이용하여 다양한 집단 간 비교가 가능하다. 첫째로 같은 집단 내(within cell type) 분석을 통해 전사의 확률 성, 가변성이 파악 가능하고, 조절 네트워크 추론을 할 수 있고, 대립 유전자 발현 패턴 분석이 가능하며, 전사의 법칙을 확장 할 수 있다. 두 번째로 세포 집단 간(between cell types) 분석을 통해서 세포 집단 간 차이를 보이는 바이오 마커 식별이 가능하고, (포스트)-전사 차이를 구분이 가능하다. 마지막으로 조직간 차이(between tissues)를

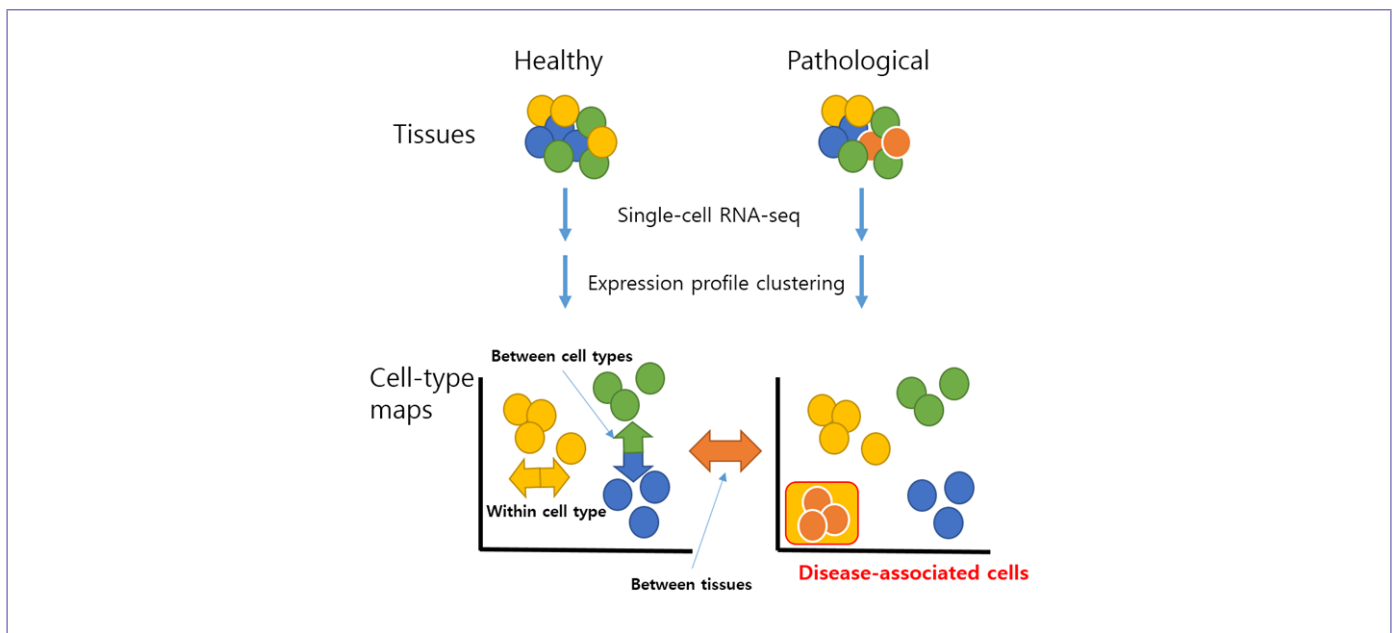


Figure 2. Single-cell transcriptome analyses of tissues and cell types [13]

통해서 각 세포들의 세포 형 조성물이 어떤 차이가 있는지 확인 가능하고, 조직이 변형되면서 발생하는 전사체 발현의 차이를 확인 할 수 있다. 이와 같은 목적에 따른 분석에는 아직 정확한 가이드라인이 없어 분석자마다 서로 다른 분석법을 활용하고 있다. 다만, 신규 개발되는 단일세포 특화 분석 패키지가 늘고 있어 앞으로는 좀 더 보편화된 분석법이 나올 것으로 기대한다.

맺는 말

차세대염기서열 기술로 생산된 단일 세포의 특징은 증폭기술로 발생하는 특징과 기존 차세대염기서열 자료가 가지는 공통 특징이 혼합된 상태로 이 자료를 분석하는 데는 다양한 절차와 방법이 사용되고 있다. 이번 연구에서는 조직으로부터 단일세포를 분리하여 DNA, RNA를 추출하여 시퀀싱하는 절차를 소개하였다. 차세대염기서열로 생성된 RNA 유전체 분석 절차는 기존 서열에 alignment하여 유전자의 발현을 측정하는 절차, 질 관리를 통해서 실험 자료의 정도를 파악, 각 실험별 보정 절차인 표준화, batch 효과를 제어 과정, 잠재성 변수 모델 기반 군집화 과정, 특이 발현 유전자를 선별하는 절차, 유전자 간 조절 네트워크로 생물학적 현상을 파악과 전사체의 반응 속도 등을 추론한다. 각 절차마다 일반적인 RNA 시퀀싱(Bulk Cell)과 단일 세포 시퀀싱을 비교하여 설명하였다. 마지막으로 단일 세포를 이용하여 전사체 유전체 자료를 군집화 분석으로 얻어진 집단 내 분석(within cell type), 집단 간 분석(between cell types), 조직 간(between tissues) 분석을 통해서 다양한 생물학적 해석이 가능한 점을 확인하였다. 단일세포 전사체 자료의 특징 중 0값이 매우 많거나, 이미지를 디지털화 하는 과정의 편이, 실험과정에 발생하는 알지 못하는 오류 등이 다양하게 개입되어 있어, 정규분포를 가정하고 진행하는 고전적인 통계분석법을 사용이 어렵기 때문에 Bayesian 방법 등이 제안되어 사용되지만, 아직 해결되지 않은 부분인 증폭에 대한 보정과 결측치에 대한 생물정보학적 연구가 더 많이 필요하다.

참고문헌

1. Avery, O. T., et al. (1944) Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* type III. *J. Exp. Med.* 79, 137–158
2. Amberger, J., et al. (2009) McKusick's Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). *Nucleic Acids Res.* 37, D793–D796
3. Tringe, S. G., et al. (2005) Comparative metagenomics of microbial communities. *Science* 308, 554–557
4. Gawad C, et al (2016) Single-cell genome sequencing: current state of the science. *Nature Review* 17, 175–188
5. Nawy T. (2014) Single-cell sequencing: A brief overview of how to derive a genome or transcriptome from a single cell. *Nature methods* 11(1), 18
6. Stegle O et al. (2015) Computational and analytical challenges in single-cell transcriptomics *Nature Review Genetics* 16, 133–145
7. Trapnell, C., et al. (2009) TopHat: discovering splice junctions with RNA-seq. *Bioinformatics* 25, 1105–1111
8. Wu, T. D., et al. (2010) Fast and SNP-tolerant detection of complex variants and splicing in short reads. *Bioinformatics* 26, 873–881
9. Anders, S., et al. (2015) HTseq — a Python framework to work with high-throughput sequencing data. *Bioinformatics* 31, 166–169
10. Robinson, M. D., et al. (2010) edgeR: a Bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data. *Bioinformatics* 26, 139–140 (2010).
11. Anders, S., et al. (2010) Differential expression analysis for sequence count data. *Genome Biol.* 11, R106
12. Bacher R and C Kendzierski (2016) Design and computational analysis of single-cell RNA-sequencing experiments. *Genome Biol.* 17, 63
13. Sandberg R. (2014) Entering the era of single-cell transcriptomics in biology and medicine. *Nature methods* 11(1), 22–24

2015년 국내에서 분리된 반코마이신 중등도 내성 황색포도알균의 특성

질병관리본부 감염병센터 약제내성과 임교진, 김일환, 박 찬*

*교신저자: chanpark@nih.go.kr, 043-719-8240

Abstract

Characteristics of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) isolates in Korea, 2015

Division of Antimicrobial Resistance, Center for Infectious Disease, NIH, CDC
Lim Gyo-Jin, Kim Il-Hwan, Park Chan

BACKGROUND: Vancomycin is being used for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), but vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA) emerged and was reported in Japan in 1996. Since then, VISA and vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA) have become growing concerns worldwide. In the present study, we investigated the characteristics of VISA isolated in Korea in 2015.

METHODOLOGY: Confirmatory tests for vancomycin resistance were performed on *S. aureus* isolates procured from tertiary hospitals that participated in the Sentinel Surveillance System for VRSA and VISA in 2015. VISA isolates were confirmed by vancomycin MIC values of agar dilution, broth microdilution and Etest according to the CLSI guideline (M100-S24, 2015). Molecular characterization was performed using MLST, SCCmec, agr, rep-PCR typing, and toxin genes, including, toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) and enterotoxins.

RESULTS: Thirty-five out of 53 referred isolates were identified as VISA isolates with vancomycin MIC of 3 mg/L or more. The isolates were characterized as follows: ST5-SCCmec II-agr II with enterotoxin genes of sec-seg-sei (31 isolates), sea-sec-seg-sei (3 isolates), and negative (1 isolate), respectively. TSST-1 gene was detected in all VISA isolates. Rep-PCR typing showed that 34 VISA strains belong to the same cluster (>95% homology).

CONCLUSION: In 2015, 35 VISA strains were isolated in Korea, but VRSA was not detected. All VISA isolates showed ST5-SCCmec II-agr II type patterns.

들어가는 말

황색포도알균(*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*)은 피부염, 균혈증, 폐렴, 식중독 등 다양한 감염증을 일으키는 병원체로서 의료관련감염의 주요 원인균으로 보고되고 있다[1]. 1940년도에 페니실린(Penicillin)이 임상에 처음 도입되어 황색포도알균 감염 치료에 사용되었으나 1950년대에 페니실린 내성 황색포도알균이 60% 이상으로 증가했다. 이를 치료하기 위하여 개발된 메티실린(Methicillin)이 1960년에 도입되었으나, 그 다음해인 1961년에 메티실린 내성 황색포도알균(Methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)이 출현하기 시작했다[2]. 합성

페니실린 계열인 옥사실린(Oxacillin)이 현재 메티실린 대신 사용되고 있는데, 국내 3차 병원에서 분리된 황색포도알균의 옥사실린 내성률은 60-75%로 나타나고 있고, 국내 요양 병원에서의 내성률은 80% 정도로 확인되고 있다[1].

MRSA의 출현으로 인한 MRSA 감염증 치료에 반코마이신(Vancomycin)이 사용되었으나 반코마이신 중등도 내성 황색포도알균(Vancomycin-intermediate *S. aureus*, VISA)이 1996년에 일본에서 처음 분리되었고[2], 이 후 미국, 독일, 인도를 비롯하여 전 세계적으로 분리 보고되었으며[3], 한국에서는 2000년에 처음 보고되었다[4]. 외국의 경우 프랑스 0.07%, 미국 0.3-2.3%, 태국 0.8%, 일본 0.24%의 수준으로

보고되고 있으며[5], 반코마이신을 사용하지 않은 환자에서 VISA가 분리된 사례도 보고되었다[6]. 2002년 미국 미시간(Michigan)에서 반코마이신 내성 황색포도알균(*Vacomyacin-resistant S. aureus*, VRSA)이 최초로 분리된 이후 2014년에 13번째 사례가 미국에서 보고되었으나[7], 아직까지 국내에서는 VRSA가 보고된 적은 없다.

이 글에서는 2015년 VRSA 실험실 감시 결과를 소개하고 분리된 VISA의 분자유전학적 특성을 정리하였다.

목 말

2015년에 표본감시기관 및 표본감시기관 이외에서 VISA로 의심되어 확인동정 시험이 의뢰된 분리주는 총 53주였고, 의뢰된 분리주를 확인동정한 후 단일집락을 증균하여 반코마이신에 대한 MIC를 한천배지 희석법(Agar dilution method), 액체배지 미량희석법(Broth microdilution method) 및 E-test 시험법으로 확인하였다. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2015) 지침에 따라 한천배지 희석법과 액체배지 미량희석법으로 반코마이신 MIC $\leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 이면 감수성, 4–8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 는 중등도 내성, $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 는 내성으로 판정하였고, E-test 시험법으로 MIC $\leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 이면 감수성, ≥ 3 –8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이면 중등도 내성, $\geq 12 \mu\text{g}/\text{mL}$ 는 내성으로 판정하였다. 3가지 시험법 중 1가지 이상에서 중등도 내성으로 확인되면 VISA로 판정하였으며, 표준균주도 함께 실험하여 MIC 결과가 허용범위 내에 있는지 확인하였다. 그 결과 총 35주가 VISA로 확인되었고, 그외 17종의 항균제에 대한

감수성은 E-test 시험법과 디스크 확산법(Disc diffusion test)으로 확인하였다.

황색포도알균의 메티실린 내성은 *mecA* 유전자에 의해서 나타난다. *mecA* 유전자는 Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* (SCC*mec*)이라는 이동성 유전자 부위에 위치하는데, 대부분의 SCC*mec*은 I–IV형에 속한다. Accessory gene regulator (*agr*) operon은 hemolysin, exoprotein, exotoxin 등의 독성인자 발현에 관여하고 염기서열에 따라 4가지 종류로 분류된다(*agr* group I–IV). 독성유전자는 장독소(Staphylococcal enterotoxin) 유전자 9종(*sea-see*, *seg-sej*)과 발열, 혈압저하, 발적 등의 Staphylococcal Toxin Shock Syndrome (TSS)을 일으키는 독성 쇼크 증후군 독소(Toxic Shock Syndrome Toxin-1, TSST-1) 유전자 등이 보고되었다[8]. 따라서 VISA 분리주의 분자생물학적 특성을 확인하기 위해 SCC*mec* 형, *agr* 형, 장독소 9종(*sea-see*, *seg-sej*), TSST-1 유전자를 각각 multiplex PCR을 실시하여 확인하였다[9]. 또한 분리된 VISA간의 분자역학적 유연관계를 분석하기 위하여 7개의 House keeping gene (*arcc*, *aroe*, *glpf*, *gmK*, *pta*, *tpi*, *yqil*)을 이용하여 MultiLocus Sequence Type (MLST)을 분류하였으며, rep-PCR 법으로 fingerprinting pattern을 분석하여 분리주들의 유전형도 비교분석하였다.

2015년 VRSA 실험실 감시를 통해 확인동정된 VISA 총 35주의 반코마이신에 대한 MIC 확인 결과, 한천배지 희석법과 액체배지 미량희석법에서 10주가 MIC 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었고, E-test 시험법에서는 27주가 MIC 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 8주는 MIC 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 를 나타내었다(Table 1).

16가지 항균제에 대한 감수성 시험결과 vancomycin과 같은

Table 1. Antimicrobial susceptibility results of 35 VISA isolates in Korea, 2015

Methods for antimicrobial susceptibility testing	MICs ($\mu\text{g}/\text{mL}$) of vancomycin					Interpretation
	1	2	3	4	6	
Agar dilution method	–	25	–	10	–	S (25) / I (10)
Broth microdilution method	3	22	–	10	–	S (25) / I (10)
E-test	–	–	27	8	–	I (35)

Abbreviations: S, Susceptible; I, Intermediate

Table 2. Antimicrobial susceptibility pattern of 35 VISA isolates in Korea, 2015

Antimicrobial class	Antimicrobial agents	Number of isolates		
		Susceptible	Intermediate	Resistant
β-lactams	Penicillin	0	0	35
	Ampicillin	0	0	35
	Oxacillin	0	0	35
	Cefazolin	0	0	35
non-β-lactams	Gentamicin	12	0	23
	Rifampicin	16	0	19
	Ofloxacin	0	0	35
	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	35	0	0
	Teicoplanin	34	1	0
	Tigecycline	29	0	6
	Clindamycin	0	0	35
	Daptomycin	31	0	4
	Erythromycin	0	0	35
	Linezolid	35	0	0
	Quinupristin/Dalfopristin	35	0	0
	Tetracycline	1	0	34

glycopeptide 계열의 다른 항균제 teicoplanin에 대해서는 1주가 중등도 내성으로 확인되었다. β-lactam 계열의 항균제인 penicillin, ampicillin, oxacillin, cefazolin에서는 모두 내성으로 확인되었다. Non-β-lactam 계열의 항균제 중 gentamicin에서는 23주, rifampicin에서는 19주, tigecycline에서는 6주, Daptomycin에서는 4주, tetracycline에서는 34주, ofloxacin, clindamycin, erythromycin에서는 35주가 내성으로 확인되었으며 trimethoprim/sulfamethoxazole, linezolid, quinupristin/dalfopristin에서는 모두 감수성으로 확인되었다 (Table 2).

분리된 35주의 VISA 유전자 분석 결과 35주 모두 SCCmec II형, *agr* II 형으로 확인되었고 TSST-1 유전자도 모두 검출되었다. 장독소 유전자는 31주가 *sec*, *seg*, *sei* 유전자를, 3주는 *sea*, *sec*, *seg*, *sei* 유전자를 갖고 있었으며 1주는 장독소 유전자를 갖지 않는 것으로 확인되었다. MLST 분석 결과에서도 35주 모두 ST5로 확인이 되었다(Table 3).

35주의 VISA 분리주로 분자역학적 연관성을 분석하기 위하여 rep-PCR을 통해 기존에 보고된 클론들과 함께 유사성을 분석한 결과, 1주를 제외한 34주의 VISA는 모두 같은 패턴을 보이며 95%이상의 상동성을 나타냈고, 35주 모두 기존

Table 3. Molecular characteristics of 35 VISA isolates in Korea, 2015

MLST (ST type)	SCCmec	<i>agr</i>	TSST-1	Staphylococcal enterotoxin	Number of isolates
5	II	II	positive	<i>sec</i> , <i>seg</i> , <i>sei</i>	31
5	II	II	positive	<i>sea</i> , <i>sec</i> , <i>seg</i> , <i>sei</i>	3
5	II	II	positive	–	1

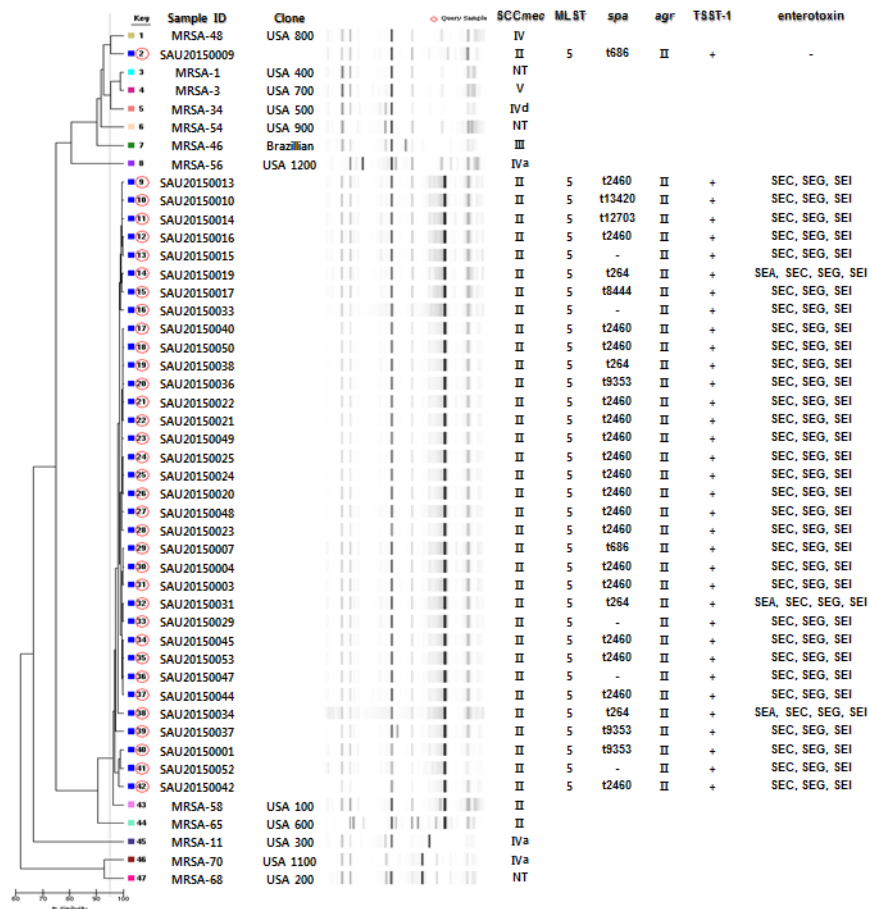


Figure 1. Rep-PCR dendrogram of 35 VISA isolates in Korea, 2015

보고된 USA100 및 USA800 클론과 유사한 특징을 보였다 (Figure 1). USA100과 USA800은 각각 ST5-SCCmec II과 ST5-SCCmec IV형의 MRSA 클론인데, 미국내 병원감염 관련 MRSA 원인균으로 주로 확인되는 유전형이다.

맺는 말

VRSA는 현재 국내에서 분리되지 않았으나 VISA는 지속적으로 분리되고 있다[9]. 2015년에 분리된 VISA 35주를 대상으로 분자유전학적 특성을 조사한 결과 대부분의 VISA 분리주는 다제내성균이며, 유전학적으로 ST5형, SCCmec II형과 agr II형으로 확인되었다. 이는 국내에서 분리되는

MRSA가 대부분 SCCmec II형을 가진 ST5주(ST5-MRSA-SCCmec II)라는 기존 보고와도 일치하였다[9].

전 세계적으로 VRSA의 분리 사례는 많지 않지만, 미국뿐만 아니라 유럽지역에서도 2013년 처음으로 VRSA가 보고되었다[10]. 따라서 국내에서도 VRSA를 출현을 사전에 예방하고, 발생시 신속히 조치하기 위해서는 VISA에 대한 지속적인 감시와 특성 분석이 필요하다.

참고문헌

1. National Institute of Health, Korea Center for Disease Control and Prevention, Korean Antimicrobial Resistance Monitoring

- System (KARMS) Annual Report, 2014, p10.
2. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC, *et al*. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:135–6
 3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin—Illinois, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;48:1165–1167.
 4. Kim MN, Pai CH, Woo JH, Ryu JS, Hiramatsu K. Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in Korea. *J Clin Microbiol* 2000;38:3879–81.
 5. Song JH. Antimicrobial resistance in gram-positive cocci: Past 50 Years, present and future. *Infect Chemother* 2011;43:443–449.
 6. Zhu X, Liu C, Gao S, Lu Y, Chen Z, Sun Z. Vancomycin intermediate-resistant *Staphylococcus aureus*(VISA) isolated from a patient who never received vancomycin treatment. *Int J Infect Dis*. 2015 Apr;33:185–90.
 7. Limbago BM, Kallen AJ, Zhu W, Eggers P, McDougal LK, Albrecht VS. Report of the 13th vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from the United States. *J Clin Microbiol*. 2014 Mar;52(3):998–1002.
 8. Kim JS, Kim HS, Song W, Cho HC, Lee KM, Kim EC. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates with toxic shock syndrome toxin and staphylococcal enterotoxin C genes. *Korean J Lab Med* 2007;27:118–123.
 9. Chung G, Cha J, Han S, Jang H, Lee K, Yoo J, Yoo J, Kim H, Eun S, Kim B, Park O, Lee Y. Nationwide surveillance study of vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* strains in Korean hospitals from 2001 to 2006. *J Microbiol Biotechnol* 2010;20:637–642.
 10. Melo-Cristino J, Resina C, Manuel V, Lito L, Ramirez M. First case of infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Lancet*. 2013;382:9888.

Current status of selected infectious diseases

1. Hand, Foot and Mouth Disease (HFMD), Republic of Korea, week ending December 3, 2016 (49th week)

- 2016년도 제49주 수족구병 의사환자 분율은 외래환자 1,000명당 1.8명으로 지난주(2.9)보다 감소

※ 수족구병은 2009년 6월 법정감염병으로 지정되어 표본감시체계로 운영

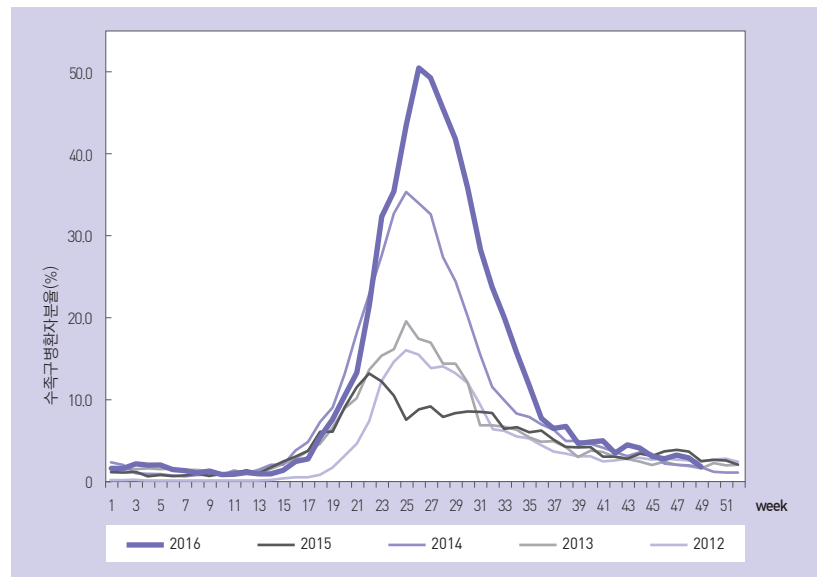


Figure 1. The status of HFMD sentinel surveillance, 2012-2016

2. Influenza, Republic of Korea, week ending December 3, 2016 (49th week)

- 2016년도 제49주 인플루엔자의사환자 분율은 외래환자 1,000명당 13.3명으로 지난주(7.3)대비 증가
- 제46주에 의뢰된 호흡기검체 221건 중 인플루엔자 바이러스 10건(4.5%) 검출

※ 2016-2017절기 유행기준은 8.9명/(1,000)

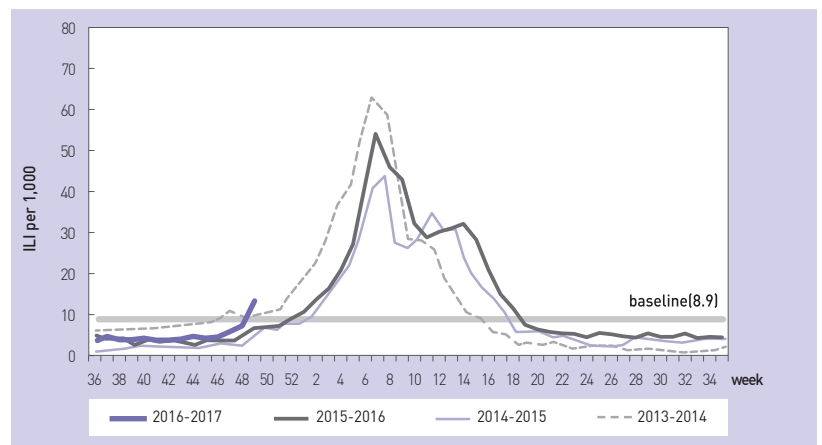


Figure 2. The weekly proportion of Influenza-Like Illness per 1,000 outpatients, 2013-2014 to 2016-2017 flu seasons

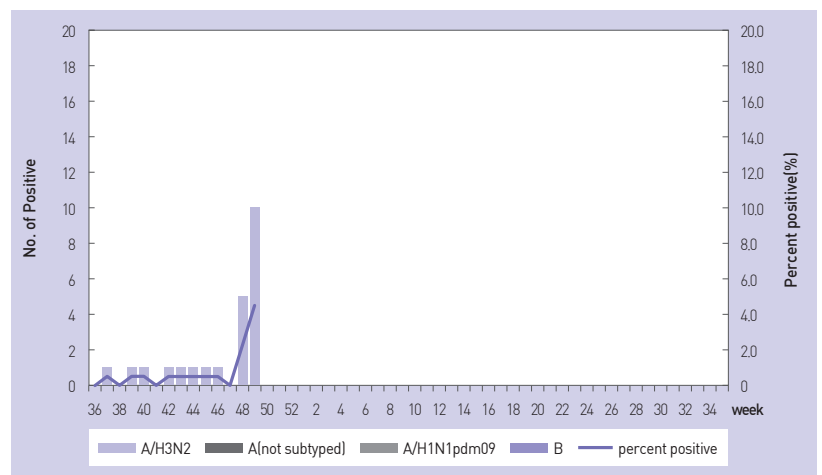


Figure 3. Number of influenza virus by subtype, 2016-2017 season

3. Respiratory viruses, Republic of Korea, week ending December 3, 2016 (49th week)

- 2016년도 제49주 호흡기검체에 대한 유전자 검사결과 64.7% 의 호흡기바이러스가 검출되었음
(최근 4주 평균 219개의 호흡기검체에 대한 유전자 검사결과를 나타내고 있음)

※ 주별통계는 감정통계이므로 변동가능

2015-2016 (week)	Weekly total	Detection rate (%)							
		HAdV	HPIV	HRSV	IFV	HCoV	HRV	HBoV	HMPV
46	55.4	8.5	1.9	16.4	0.5	6.1	21.6	0.0	0.5
47	53.6	4.8	0.5	19.1	0.0	8.6	17.7	0.5	2.4
48	52.2	3.9	1.3	19.6	2.2	7.4	16.5	0.0	1.3
49	64.7	4.1	2.3	29.4	4.5	12.2	10.9	0.0	1.4
Cum.*	57.5	6.6	6.6	4.2	13.1	5.2	15.8	1.7	4.3
2015 Cum.▽	51.3	4.8	6.0	2.9	14.4	1.9	17.6	1.9	1.7

– HAdV : human Adenovirus, HPIV : human Parainfluenza virus, HRSV : human Respiratory syncytial virus, IFV : Influenza virus,
HCoV : human Coronavirus, HRV : human Rhinovirus, HBoV : human Bocavirus, HMPV : human Metapneumovirus

※ Cum. : the rate of detected cases between Dec. 27, 2015 – Dec. 3, 2016. (Average No. of detected cases is 219 in last 4 week)

▽ 2015 Cum. : the rate of detected cases between Dec. 28, 2014 – Dec. 26, 2015.

4. Ophthalmologic, Republic of Korea, week ending December 3, 2016 (49th week)

- 2016년도 제49주 유행성각결막염의 외래환자 1,000명당 분율은 21.7명으로 지난주 22.3명보다 감소하였음
- 동기간 급성출혈성결막염의 환자 분율은 0.7명으로 지난주 0.2명보다 증가하였음

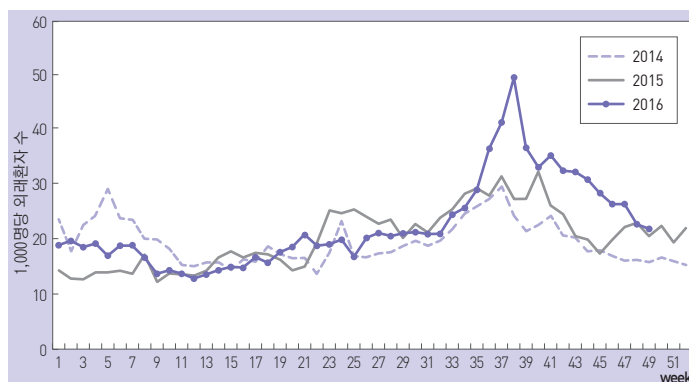


Figure 4. The weekly proportion of Epidemic keratoconjunctivitis per 1,000 outpatients

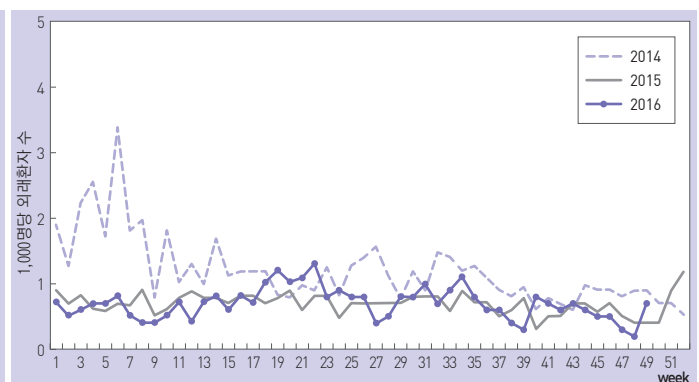


Figure 5. The weekly proportion of Acute hemorrhagic conjunctivitis per 1,000 outpatients

5. Waterborne & Foodborne disease outbreaks, Republic of Korea, week ending December 3, 2016 (49th week)

- 2016년도 제49주에 집단발생이 17건이 발생하였으며 누적발생건수는 505건(환례수 8,153명)이 발생함

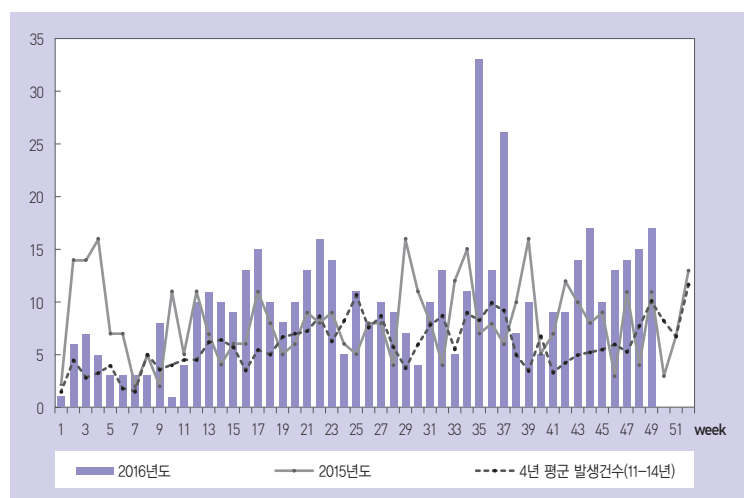


Figure 6. Number of Waterborne & Foodborne disease outbreaks reported by week, 2015-2016

Table 1. Reported cases of national infectious diseases in Republic of Korea, week ending December 3, 2016 (49th week)*

unit: no. of cases†

Classification of disease [‡]		Current week	Cum. 2016	5-year weekly average [¶]	Total no. of cases by year					Imported cases of current week : Country(no. of cases)	
					2015*	2014	2013	2012	2011		
Group I	Cholera	0	4	0	0	0	3	0	3		
	Typhoid fever	4	119	3	121	251	156	129	148		
	Paratyphoid fever	0	52	1	44	37	54	58	56		
	Shigellosis	0	104	8	88	110	294	90	171		
	EHEC	1	104	1	71	111	61	58	71		
	Viral hepatitis A	86	4,362	17	1,804	1,307	867	1,197	5,521		
Group II	Pertussis	6	134	3	205	88	36	230	97		
	Tetanus	0	28	0	22	23	22	17	19		
	Measles	6	42	1	7	442	107	3	42		
	Mumps	419	16,293	432	23,448	25,286	17,024	7,492	6,137		
	Rubella	6	87	1	11	11	18	28	53		
	Viral hepatitis B (Acute)	10	413	5	155	173	117	289	462		
	Japanese encephalitis	0	23	0	40	26	14	20	3		
	Varicella	1,761	48,086	1,450	46,330	44,450	37,361	27,763	36,249		
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7	416	6	228	36	–	–	–		
Group III	Malaria	2	693	2	699	638	445	542	826	Nigeria(1)	
	Scarlet fever [§]	338	10,856	111	7,002	5,809	3,678	968	406		
	Meningococcal meningitis	1	8	0	6	5	6	4	7		
	Legionellosis	2	119	0	45	30	21	25	28		
	<i>Vibrio vulnificus</i> sepsis	0	60	0	37	61	56	64	51		
	Murine typhus	2	19	1	15	9	19	41	23		
	Scrub typhus	727	11,387	324	9,513	8,130	10,365	8,604	5,151		
	Leptospirosis	6	147	2	104	58	50	28	49		
	Brucellosis	1	19	0	5	8	16	17	19		
	Rabies	0	0	0	0	0	0	0	0		
	HFRS	42	635	19	384	344	527	364	370		
	Syphilis	31	1,472	19	1,006	1,015	799	787	965		
	CJD/vCJD	1	46	1	33	65	34	45	29		
	Tuberculosis	615	29,814	686	32,181	34,869	36,089	39,545	39,557		
	HIV/AIDS	23	950	24	1,018	1,081	1,013	868	888		
	Group IV	Dengue fever	8	331	3	255	165	252	149	72	Philippines(3), Cambodia(1), Indonesia(1), Myanmar(1), Rwanda(1), Vietnam(1)
		Q fever	14	123	0	27	8	11	10	8	
West Nile fever		0	0	0	0	0	0	1	0		
Lyme Borreliosis		2	37	0	9	13	11	3	2		
Melioidosis		0	4	0	4	2	2	0	1		
Chikungunya fever		0	9	0	2	1	2	0	0		
SFTS		0	157	1	79	55	36	–	–		
MERS		0	0	0	185	–	–	–	–		
Zika virus infection		0	15	0	–	–	–	–	–		

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, MERS-CoV= Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus.

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

* The reported data for year 2016 are provisional but the data from 2011 to 2015 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, *Haemophilus influenzae* type b, Epidemic typhus, Anthrax, Plague, Yellow fever, Viral hemorrhagic fever, Smallpox, Severe Acute Respiratory Syndrome, Animal influenza infection in humans, Novel Influenza, Tularemia, Newly emerging infectious disease syndrome and Tick-borne Encephalitis.

§ 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 December 3, 2016 (49th 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. 5-year average§	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average§	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average§	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average§	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average§	Cum. 2016	Current week	Cum. 4-year average	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average§	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average§	Cum. 2016
Total	0	4	0	4	119	152	0	52	50	0	104	136	1	104	71	86	4,362	2,089	6	134	299	0	28	21
Seoul	0	0	0	1	21	29	0	14	11	0	20	26	0	11	11	18	766	398	2	38	17	0	1	2
Busan	0	1	0	0	11	8	0	7	4	0	8	8	0	4	3	0	379	71	0	9	7	0	4	3
Daegu	0	0	0	2	5	5	0	5	1	0	4	3	0	4	9	1	102	30	0	3	84	0	0	1
Incheon	0	0	0	0	7	5	0	1	4	0	9	30	0	13	5	7	270	299	0	6	8	0	1	0
Gwangju	0	1	0	1	3	7	0	2	3	0	3	3	0	11	14	4	158	68	0	5	5	0	1	1
Daejeon	0	0	0	0	5	6	0	5	2	0	2	1	0	3	1	9	211	58	0	1	85	0	2	0
Ulsan	0	0	0	0	3	2	0	0	1	0	0	1	0	6	5	0	62	19	0	2	1	0	0	0
Sejong	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	2	0	0	0	0	0	0
Gyeonggi	0	0	0	1	22	28	0	3	10	0	20	26	0	22	6	20	1,163	708	1	18	16	0	5	2
Gangwon	0	0	0	0	1	2	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	80	74	0	0	2	0	0	2
Chungbuk	0	0	0	0	3	2	0	4	3	0	5	3	0	3	1	4	114	68	0	3	0	0	3	1
Chungnam	0	0	0	0	14	8	0	0	2	0	6	6	0	4	4	6	249	78	0	4	9	0	1	1
Jeonbuk	0	0	0	0	1	3	0	4	2	0	5	1	0	4	0	12	219	90	0	2	1	0	0	0
Jeonnam	0	0	0	0	5	8	0	2	1	0	9	10	0	6	6	4	199	49	2	10	37	0	4	2
Gyeongbuk	0	0	0	1	8	8	0	0	2	0	3	2	1	2	2	0	117	34	0	11	9	0	3	3
Gyeongnam	0	2	0	0	12	31	0	3	3	0	7	14	0	4	2	1	224	35	0	10	16	0	3	3
Jeju	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2	1	0	6	2	0	26	8	1	12	2	0	0	0

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

* The reported data for year 2016 are provisional but the data from 2011 to 2015 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.

§ 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 December 3, 2016 (49th week)*

unit: no. of cases[†]

Provinces	Measles			Mumps			Rubella			Viral hepatitis B (Acute)			Japanese encephalitis			Varicella			Malaria			Scarlet fever [‡]		
	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2016	Current week	Cum. 4-year average	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average [§]	Cum. 2016
Total	6	42	132	419	16,293	14,790	6	87	37	10	413	226	0	23	20	1,761	48,086	33,407	2	693	631	338	10,866	2,358
Seoul	2	12	24	35	1,525	1,519	0	14	5	1	63	31	0	13	5	223	5,770	3,535	1	97	78	44	1,274	346
Busan	0	1	5	18	1,004	1,159	1	3	6	0	25	26	0	0	1	103	2,927	2,622	0	9	12	25	723	254
Daegu	1	2	2	6	469	476	1	4	2	0	14	6	0	2	2	93	2,397	2,228	0	12	8	8	457	182
Incheon	0	0	12	12	652	755	0	1	2	1	17	32	0	1	1	99	2,328	2,435	0	84	119	16	463	140
Gwangju	0	2	1	96	1,475	1,070	1	4	0	0	8	4	0	2	0	51	1,301	884	0	2	3	18	657	144
Daejeon	0	2	4	4	310	632	1	5	1	1	13	7	0	0	1	30	1,747	690	0	7	5	19	373	84
Ulsan	0	1	1	7	548	488	1	2	2	0	7	5	0	0	0	37	1,576	1,115	0	7	4	19	536	114
Sejong	0	0	0	0	37	37	0	2	0	0	1	1	0	0	0	33	407	46	0	1	0	2	50	5
Gyeonggi	2	6	38	61	3,655	2,897	1	22	9	3	106	42	0	2	5	405	12,960	9,173	1	401	318	69	3,152	91
Gangwon	0	0	2	47	551	590	0	2	1	1	20	11	0	0	0	51	1,781	1,842	0	27	34	1	95	51
Chungbuk	0	2	2	8	294	259	0	5	2	0	20	6	0	0	1	47	1,067	794	0	8	8	6	188	51
Chungnam	1	6	3	22	629	514	0	4	1	0	19	7	0	1	1	92	1,765	1,387	0	5	8	20	520	155
Jeonbuk	0	0	1	27	919	1,434	0	4	1	0	36	15	0	0	0	81	1,782	1,275	0	3	7	16	293	141
Jeonnam	0	0	9	15	739	652	0	2	0	1	21	6	0	2	1	118	2,100	1,293	0	8	5	24	501	103
Gyeongbuk	0	3	5	21	721	535	0	11	3	1	19	9	0	0	1	152	2,735	1,162	0	9	9	27	599	209
Gyeongnam	0	5	23	36	2,583	1,372	0	2	2	1	21	17	0	0	1	126	4,180	2,185	0	10	11	23	893	256
Jeju	0	0	0	4	182	401	0	0	0	0	3	1	0	0	0	20	1,262	741	0	3	2	1	82	32

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

* The reported data for year 2016 are provisional but the data from 2011 to 2015 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.

§ 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 December 3, 2016 (49th week)*

unit: no. of cases†

Provinces	Meningococcal meningiti			Legionellosis			<i>Vibrio vulnificus</i> sepsis			Murine typhus			Scrub typhus			Leptospirosis			Brucellosis			Hemorrhagic fever with renal syndrome		
	Current week	Cum. 5-year average§	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average§	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average§	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average§	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average§	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average§	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average§	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average§	Cum. 2016
Total	1	8	5	2	119	28	0	60	54	2	19	21	727	11,387	8,219	6	147	55	1	19	13	42	635	371
Seoul	0	4	1	2	40	5	0	6	7	0	3	3	19	371	277	0	11	2	0	3	1	1	27	16
Busan	0	0	1	0	7	4	0	4	6	0	2	2	79	886	610	0	5	3	0	1	0	2	18	10
Daegu	0	1	0	0	4	0	0	3	0	0	1	0	16	238	239	0	4	1	1	3	1	0	3	2
Incheon	0	0	0	0	9	1	0	5	4	0	2	1	2	117	90	0	1	0	0	0	0	0	6	8
Gwangju	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	23	325	319	0	5	1	0	0	0	0	11	5
Daejeon	0	0	0	0	2	1	0	2	1	0	0	0	6	334	340	0	6	0	0	1	0	1	20	5
Ulsan	0	0	0	0	2	1	0	1	2	1	1	1	32	511	440	0	3	1	0	1	1	0	2	4
Sejong	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	89	62	0	2	0	0	1	0	0	2	3
Gyeonggi	1	1	2	0	21	6	0	11	9	0	3	6	33	991	793	1	25	9	0	0	0	4	140	94
Gangwon	0	0	0	0	5	5	0	1	0	0	0	0	4	120	74	0	6	2	0	1	1	1	15	21
Chungbuk	0	1	0	0	3	1	0	0	1	0	0	1	10	264	293	0	6	3	0	2	2	4	42	17
Chungnam	0	0	1	0	4	1	0	2	3	0	1	1	44	1,059	814	2	11	7	0	1	1	13	78	45
Jeonbuk	0	0	0	0	1	0	0	3	4	0	0	1	62	1,042	1,088	0	11	4	0	2	1	3	45	42
Jeonnam	0	0	0	0	5	0	0	6	8	0	2	1	151	1,779	1,086	2	31	11	0	0	0	7	100	46
Gyeongbuk	0	1	0	0	6	2	0	4	2	0	0	1	48	786	455	0	4	5	0	2	3	1	49	31
Gyeongnam	0	0	0	0	6	1	0	9	6	1	3	2	184	2,361	1,182	1	14	6	0	0	1	5	75	21
Jeju	0	0	0	0	4	0	0	2	0	0	0	0	14	114	57	0	2	0	0	1	1	0	2	1

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

* The reported data for year 2016 are provisional but the data from 2011 to 2015 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 December 3, 2016 (49th 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. 2016	Current week	Cum. 4-year average	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average ^{\$}	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average ^{\$}	Cum. 2016	Current week	Cum. 4-year average	Cum. 2016	Current week	Cum. 4-year average	Cum. 2016	Current week	Cum. 2-year average	Cum. 2016	Current week	Cum. 5-year average ^{\$}	
Total	31	1,472	858	1	46	47	8	331	175	14	123	12	2	37	7	0	157	44	0	15	-	615	29,814	34,381
Seoul	8	342	135	0	14	9	1	112	54	4	20	2	0	13	3	0	14	4	0	5	-	119	5,734	6,913
Busan	1	57	63	0	2	3	0	19	13	0	3	0	1	2	1	0	1	0	0	0	-	48	2,137	2,724
Daegu	1	60	41	0	2	5	1	18	6	1	4	1	0	1	0	0	4	3	0	1	-	25	1,457	1,835
Incheon	2	143	80	0	4	2	0	17	7	0	0	0	0	0	0	0	3	2	0	3	-	32	1,569	1,756
Gwangju	1	69	22	0	0	1	0	4	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	-	14	738	866
Daejeon	6	51	20	0	2	1	1	5	8	0	4	1	0	4	0	0	2	1	0	0	-	16	653	805
Ulsan	2	20	15	0	1	0	0	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	-	14	648	743
Sejong	0	7	1	0	1	0	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0	1	1	0	0	-	2	95	67
Gyeonggi	5	362	218	0	9	9	2	90	46	2	13	1	0	6	1	0	27	5	0	2	-	140	6,425	6,976
Gangwon	0	41	28	0	0	3	0	5	3	0	2	0	0	2	1	0	29	4	0	2	-	14	1,205	1,342
Chungbuk	0	29	22	0	1	1	1	5	3	4	29	2	0	1	0	0	11	2	0	0	-	16	948	995
Chungnam	1	55	29	0	3	4	0	7	4	0	11	3	0	2	0	0	8	2	0	0	-	25	1,387	1,376
Jeonbuk	0	23	26	1	3	2	0	11	5	1	10	0	0	0	0	0	3	1	0	0	-	21	1,191	1,243
Jeonnam	2	67	21	0	0	1	1	6	3	1	4	0	1	1	0	0	9	2	0	2	-	35	1,371	1,617
Gyeongbuk	0	41	42	0	1	3	0	10	6	1	7	1	0	1	1	0	25	9	0	0	-	49	2,079	2,465
Gyeongnam	2	59	67	0	3	3	1	17	11	0	10	1	0	4	0	0	11	4	0	0	-	42	1,891	2,267
Jeju	0	46	28	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	0	0	0	8	3	0	0	-	3	286	405

Cum: Cumulative counts from 1st week to current week in a year
* The reported data for year 2016 are provisional but the data from 2011 to 2015 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.
‡ 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 the Republic of Korea, week ending December 3, 2016 (49th week)

unit: no. of cases/sentinels

	Viral hepatitis			Sexually Transmitted Diseases											
	Hepatitis C			Gonorrhea			Chlamydia			Genital herpes			Condyloma acuminata		
	Current week	Cum. 2016	Cum. 5-year average [§]	Current week	Cum. 2016	Cum. 5-year average [§]	Current week	Cum. 2016	Cum. 5-year average [§]	Current week	Cum. 2016	Cum. 5-year average [§]	Current week	Cum. 2016	Cum. 5-year average [§]
Total	1.9	36.0	36.2	1.7	14.3	9.9	2.1	28.3	21.3	2.4	29.1	23.1	1.8	19.1	13.6

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) 719-7175, 7178

주요 통계 이해하기

〈Table 1〉은 지난 5년간 발생한 법정감염병과 2016년 해당 주 발생현황을 비교한 표로, 「Current week」는 2016년 해당 주의 신고건수를 나타내며, 「Cum, 2016」은 2016년 1주부터 해당 주까지의 누계 건수, 그리고 「5-year weekly average」는 지난 5년(2011-2015년) 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) 2015년 12주의 「5-year weekly average(5년간 주 평균)」는 2011년부터 2015년의 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, 2016」을 비교해 보면 최근까지의 누적 신고건수에 대한 이전 5년 동안 해당 주까지의 평균 신고건수와 비교가 가능하다. 「Cum, 5-year average」는 지난 5년(2011-2015년) 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 건강과 질병, PHWR」은 질병관리본부에서 시행되는 조사사업을 통해 생성된 감시 및 연구 자료를 기반으로 근거중심의 건강 및 질병관련 정보를 제공하고자 최선을 다할 것이며, 제공되는 정보는 질병관리본부의 특정 의사와는 무관함을 알립니다.

본 간행물에서 제공되는 감염병 통계는 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」에 의거, 국가 감염병감시체계를 통해 신고된 자료를 기반으로 집계된 것으로 집계된 당해년도 자료는 의사환자 단계에서 신고된 것이며 확진 결과시 혹은 다른 병으로 확인 될 경우 수정 될 수 있는 잠정 통계임을 알립니다.

「주간 건강과 질병, PHWR」은 질병관리본부 홈페이지를 통해 주간 단위로 게시되고 있으며, 정기적 구독을 원하시는 분은 kdcnids@korea.kr로 신청 가능합니다. 이메일을 통해 보내지는 본 간행물의 정기적 구독 요청시 구독자의 성명, 연락처, 직업 및 이메일 주소가 요구됨을 알려 드립니다.

「주간 건강과 질병」 발간 관련 문의: kdcnids@korea.kr/ 043-719-7165

창 간 : 2008년 4월 4일

발 행 : 2016년 12월 8일

발 행 인 : 정기석

편 집 인 : 곽숙영

편집위원 : 최영실, 김기순, 최병선, 조신희, 조성범,
김봉조, 구수경, 김용우, 이동한, 김희숙

편 집 : 질병관리본부 감염병관리센터 감염병감시과

충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운 (우)28159

Tel. (043) 719-7165 Fax. (043) 719-7189