[SIII-2]

Molecular Epidemiology of HIV Infection in Korea

Joo-Shil Lee
Center for AIDS Research, Department of Virology, NIH, Korea

서론

HIV의 놀라운 유전적 다양성은 1980년대 중반에 미국, 유럽, 아프리카 등 지구상의 여러 대륙으로부터 분리된 HIV strain의 염기서열이 밝혀지기 시작한 직후부터 깨닫게 되었으며(1-3), HIV가 다양성을 갖게되는 기전이 역전사효소의 높은 error율(4,5)과 HIV subtype 간의 recombination에 기인함이 밝혀졌다(6). HIV full genome sequence database로부터 HIV-1 subtype A, B, C, D, F, G, H, J, K의 9종의 subtype과 공식, 비공식적으로 확인된 9종의 recombinants가 세계 여러 지역에서 유행하고 있으며, 현재 확산되고 있다는 증거는 없으나 적어도 30종의 recombinant들이 발견 보고되었으며 아직 분류되지않은 5주의 full genome sequence가 발견되었다. 과거 2년 동안 새로운 subtype 들이 발견되었고 전에 규명되었던 subtype 들이 CRF (Circulating Recombinant Form)으로 재분류되었으며 또한 subtype 내에서도 sub -subtype 들로 나뉘어지고 있다(7).

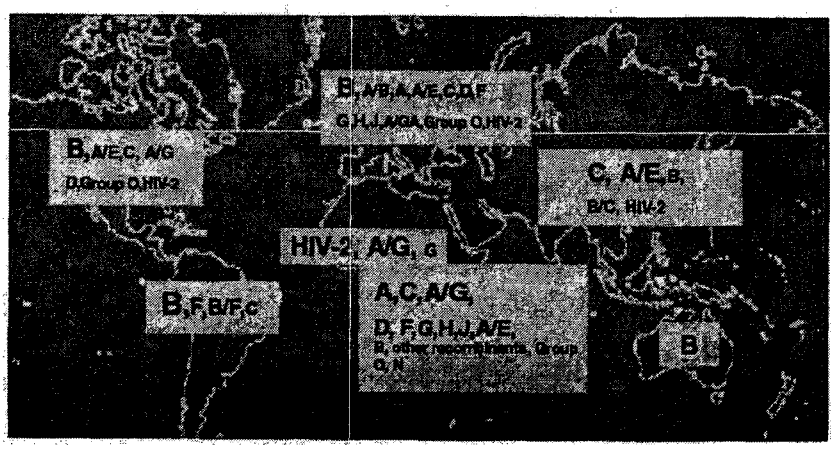

Fig 1. Geographic distribution of HIV-1 types, groups, subtypes, and CRF. data from McCuchan (7)

우리가 이러한 HIV의 다양성에 관심을 갖고 주목하는 이유는 HIV의 다양성이 백신 개발에 문제를 야기할 수 있으며, 치료효과에서의 차이, 질병진전 속도에서의 차이, 진단에서의 문제 등을 유발할 수 있기 때문이다. 또한 이 외에도 새로운 바이러스의 출현이 갖는 다양한 의미, 즉, 생물학적 성상의 변화로 인해 바이러스 전파율, 독성 등이 변화할 가능성이 있기 때문이다. 따라서 이러한 가능성을 조사하고 확인하기 위해서는 무엇보다도 유행주에 대한 분자 역학적인 연구가 이루어져야한다. 본고에서는 분자 역학적인 방법으로 우리나라의 HIV 유행양상과 유행주의 특성에 대하여 논하고자 한다.

본론

1. 우리 나라의 HIV/AIDS 역학적 특징과 subtype의 분포

1985년부터 2000년 말까지 발견 보고된 1280명의 역학조사 결과 우리 나라 HIV 감염의 가장 큰 특징은 감염경로가 불분명하거나 조사가 이루지지 않은 사람을 제외한 총 1,092명의 96%인 1,052명이 동성 또는 이성간 성 접촉에 의해 HIV가 전파되었다는 점이다. 즉, 우리 나라의 주요 HIV 전파경로는 성관계이다. 감염지역은 93년 이전에는 해외에서 감염된 사람이 전체 감염자의 약 40 - 50%를 차지하였으나 93년에서 95년을 기점으로 그 이후에는 국내 감염이 거의 80%에 이르고 있다(8). 또 하나 우리 나라의 HIV 감염에서 두드러진 특징은 남녀의 성비로 약 6.5:1이다. 이성간 성 접촉이 HIV 감염을 주도하는 아프리카와 아시아 일부 국가에서는 HIV 감염자의 남녀 성비가 1:1인데 비하여 우리 나라 감염자의 성별 분포는 동성애에 의한 HIV 감염이 주류인 북미와 유럽과 비슷한 양상이다.

이러한 역학적 특징을 갖는 우리 나라에서 역학군별 subtype 분포의 특징(9)은 남성의 경우 국내에서 감염된 남성에서는 동성 또는 이성간 성 접촉에 의한 감염 모두에서 100% subtype B가 분리되었으며, 해외에서 감염된 군에서 non B subtype 이 분리되었다는 점이다. 이러한 양상은 감염자 발견 년도별 subtype 분포의 변화와 흐름을 같이한다. 즉, '94년까지 이성간 성접촉에 의한 감염군에서 해외 감염이 50% 이상을 차지하던 때에는 subtytpe B와 non B의 비율도 1:1로 나타났으나 그후 국내 감염이 80%에 이르게 된 95년 이후에는 subtype B 분리율이 80%에 이른다. 이러한 결과는 우리 나라의 HIV 유행주가 전파 초기부터 현재까지 subtype B임을 강하게 제시한다. 또한 해외에서 감염된 것으로 추정된다고 응답한 사람들의 추정 감염지역이 아프리카와 아시아, 미주 유럽 등 다양하기 때문에 이들로부터 다양한 subtype 들이 분리되었음을 알 수 있다. 감염지역이 불분명하다고 응답한 7명 중 6명이 subtype B에 감염되었음은 이들이 대부분 국내에서 감염되었을 가능성을 나타낸다.

Table 1. Distribution of HIV-1 subtypes by year of diagnosis

Year	85-87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	2000	Total (%)
Subtype B	ND	3	1	4	2	6	11	5	12	8	9	13	18	13	105 (78%)
Non-B	ND	1	4	2	1	5	0	4	5	2	1	0	2	2	29 (22%)
Sub Total	0	4	5	6	3	11	11	9	17	10	10	13	20	15	134 (100%)
Newly reported HIV individuals/year	14	22	37	54	42	76	78	89	108	102	124	129	186	219	1,280

data from Lee at al (9)

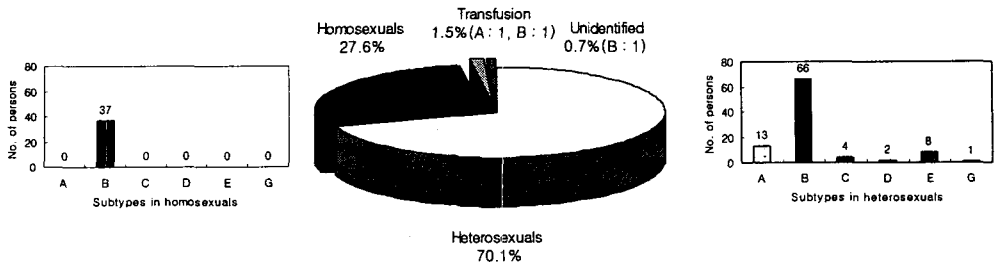

Figure 2. Distribution of HIV-1 subtypes by transmission routes in Koreans with HIV/AIDS. data from Lee at al (9)

성별에 따른 subtype 분포에서 흥미 있는 사실은 여성의 경우에 남성과는 달리 대부분이 국내 감염임에도 불구하고 subtype B와 non B의 비율이 약 1:1이라는 점이다. 본 연구 대상 여성의 56.3%는 남편으로부터 전파되었고, 43.7%는 불특정인으로부터 전파된 것으로 응답하였다. 남편으로부터 전파된 9명으로부터 subtype A 1주, B 5주 C1주 D2주가 분리되었는데, 이들 남편의 2/3인 6명이 해외에서 감염된 사람이며 이들로부터 subtype B 2주, non B 4주가 분리된 것으로 미루어 국외에서 감염된 남편이 그 지역의 유행주에 감염되어 일차적으로 자신의 부인에게 전파시킨 것임을 알 수 있다. 그러나 국내에서 불특정인과의 성 관계에 의해 감염된 것으로 추정되는 여성 7명으로부터 A1주, B 4주, C1주 E 1주가 분리된 것은 여러 가지 추론을 가능하게 한다. 즉, 현재까지 보고된 연구에서 국내 유행주는 subtype B[9]이며 또한 국내에서 감염된 남성 73명이 모두 subtype B에 감염된 사실로부터 국내에서 불특정인과의 성 관계로 감염된 여성은 subtype B에 감염될 확률이 높다. 그러나 국내에서 불특정인과의 성관계로 감염된 여성 5명 중 3명이 non B에 감염된 사실은 해외에서 감염된 남성에 의해 다양한 subtype이 그들의 배우자에게로 1차적으로 전파되었으며 2차적으로 국내의 여성에게로 전파되고 있음을 제시한다. 그럼에도 불구하고 제기되는 의문은 이 그룹에 속하는 여성에서의 non B 감염 비율이 너무 높다는 데에 있다. 따라서 우리 나라 HIV-1 subtype B와 nonB의 전파 경로와 전파율을 monitoring하기 위한 자세한 분자역학조사가 필요하다.

Table 2. Distribution of HIV-1 subtypes by transmission routes, infection place and gender

Transmission routes	Subtype B		Non-subtype B	
	Male	Female	Male	Female
Homo/Bisexual	**37**	**0**	**0**	**0**
- Inside Korea	35	0	0	0
- Outside Korea	2	0	0	0
Heterosexual	**59**	**7**	**21**	**7**
- Inside Korea	*38*	*6*	*0*	*7*
- Outside Korea	15	1	20	0
- Unknown	6	0	1	0
Others	**1**	**1**	**1**	**0**
Total	97	8	22	7

data from Lee at al (9)

결론적으로 우리 나라는 1985년 국내 HIV/AIDS 초기부터 현재까지 동성과 이성간 성 접촉에 의해 감염된 그룹 모두에서 subtype B가 주종을 이룰 뿐만 아니라 국내에서 감염된 사람의 비율이 증가할 수록 subtype B 분리율도 증가하는 것으로 미루어 국내 유행주는 subtype B 임이 확실하다. 그러나 해외에서 감염된 군에서 6종의 non B subtype이 분리되었고 해외에서 감염된 남편에게 감염된 여성 뿐 만 아니라 국내에서 불특정인과의 성관계에 의해서 감염된 여성에서도 높은 비율로 non B subtype이 분리된 사실은 다양한 HIV strain이 국내로 유입되어 전파되고 있음을 말해 주며, 우리 나라에서도 새로운 recombinant의 출현과 유행 가능성이 있음을 시사하고 있다. 또한 이성간 성관계로 전파되는 국가에서 유행하는 바이러스가 대부분 non B이고 또한 태국에서의 급격한 HIV 전파가 subtype E가 이성간 성관계에서의 전파율이 subtype B보다 높다는 보고(10)를 고려한다면 앞으로 우리 나라에서 non B 전파에 대한 연구가 필요하다.

2. 우리 나라 유행주의 특성

왜 전 세계 각 지역에 서로 다른 subtype, CRF, sub-subtype들이 유행하게 되었을까? 만약 HIV가 단순히 reverse transcriptase의 random error에 의하여 다양하게 되었다면 현재와 같은 양상으로 나타났을까? 아니면 HIV의 진화에 그 지역 인종의 면역·유전학적 인자와 감염경로에 의한 target cell의 차이가 selection pressure로 작용하였을까? '유행주의 다양성과 HIV의 evolution에 관여하는 인자가 무엇일까'하는 의문은 우리의 호기심을 자극한다.

우리 나라의 유행주는 북미와 유럽에서와 같이 subtype B이다. 그러나 우리 나라 subtype B strain의 env 유전자(11)와 nef 유전자(12)를 다른 나라에서 분리된 subtype B와 비교한 연구들에서 우리 나라 B가 phylogenetic tree에서 하나의 독립된 군을 형성함이 밝혀졌다. 또한 우리 나라에서 분리된 subtype A(13)와 E(14)를 다른 나라에서 분리된 strain과 비교한 연구에서도 우리 나라에서 유행하는 subtype B가 분화의 새로운 가지를 차지함을 증명하는 단서들을 제공한다. 즉, 우리 나라에서 분리된 subtype A, B, E를 각각 국내와 국외 분리주들과 비교하였을 때 subtype A와 E는 국내주보다도 오히려 국외 분리주와의 사이에서 변이율이 낮고(13,14) phylogenetic tree에서도 외국주 사이로 섞여 들어감이 관찰되었다. 이는 이들 non B strain이 외국으로부터 유입되었으며, 유입된 후 국내에서 전파가 매우 느리게 진행되고 있음을 보여준다. 반면에 우리 나라에서 분리된 subtype B 중 약 20%만이 외국의 B와 섞이고 나머지 약 80%는 독특한 국내 유행 subtype B이며 이들 subtype B strain은 국내주 사이의 변이율이 낮으며 외국주와 phyligenetic tree에서 섞이지 않고 독립된 가지를 형성하고 있다.

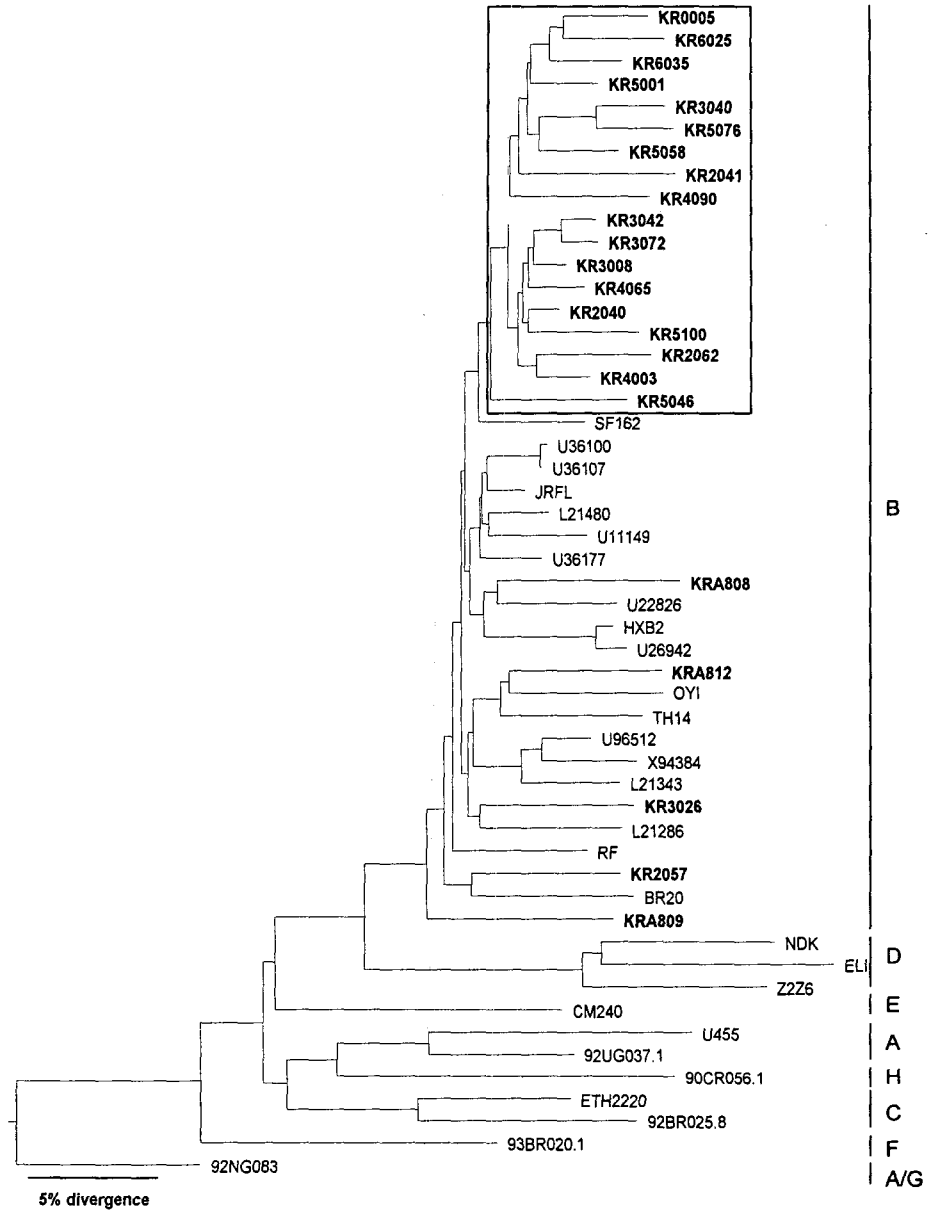

Fig.3. Phylogenetic analysis of the V3-V5 region of HIV-1 *env* gene from 23 subtype B isolates from Korean (bold shaped) and 29 reference sequences consisting of 15 distinct HIV-1 clade (**A:** U455: M62320; 92UG037.1: U51190, **B:** JRFL: U63632; HXB2: U03455; OYI:M26727; RF: M17451, **C:** ETH2220:U46016; 92BR025.8: U52953, **D:** NDK: M27323; ELI: K03454; Z2Z6: M22639, **E:** CM240: U54771, **F:** 93BR020.1:AF005494, **A/G**: 92NG083:U88826 and **H:** 90CR056.1:AF005496) from HIV-1 Database, 3 standard subtype B references from HMA (SF162: M65024, TH14: U08801, and BR20: U08797) and 11 different subtype B references obtained by BLAST search with Korean isolates (L21480, U11149, U36100, U36107, U36177, L21286, U96512, X94384, L21343, U26942, U22826). All sequences were obtained from the Los Alamos HIV Database. The length of horizontal lines connecting one sequence to another is proportional to the divergence between the sequences. The tree was constructed using MegAlign (Lasergene, DNASTAR Inc.). Boxed area: Eighteen of the 23 HIV-1 isolates were assigned to one cluster.

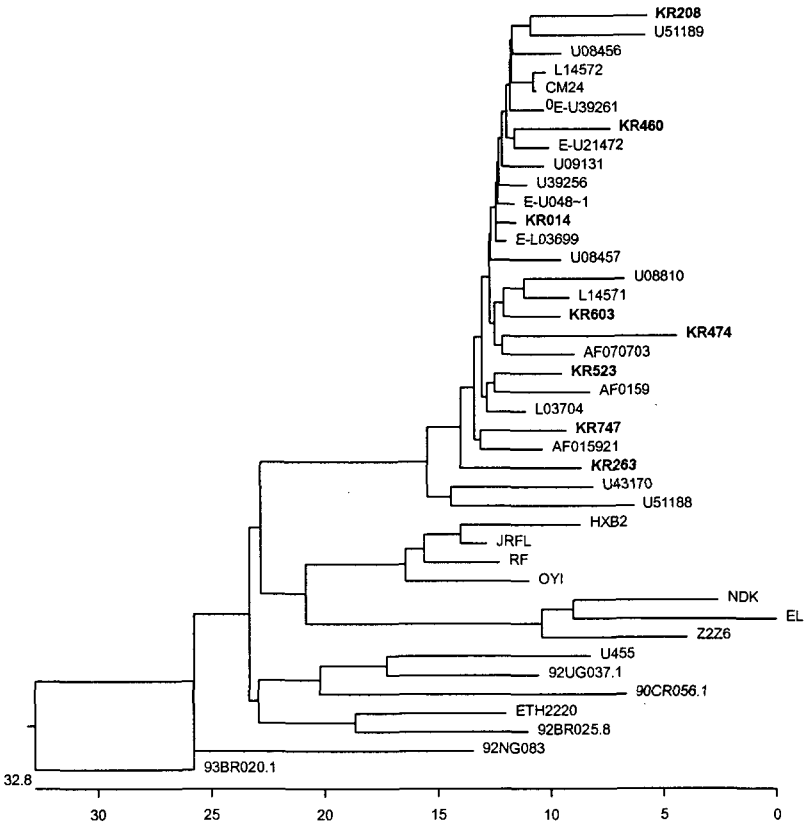

FIG.4. Phylogenetic analysis of the V3-V5 region of HIV-1 *env* gene from 8 subtype E isolates from Korean (bold shaped) and 33 reference sequences consisting of 15 distinct HIV-1 clades and 18 different subtype E references (16 Southeast Asian isolates: U08810, E-L03699, E-U048-1, E-U21472, E-U39261, U51189, AF070703, U08457, U09131, L03704, L14571, L14572, AF015921, U39256, U08456, AF0159 and 2 African isolates: U43170, U51188) obtained by BLAST search with Korean isolates. data from Lee et al(13)

HIV의 유전자 염기서열의 변이 정도는 바이러스가 일정 유행지역에 유입된 기간을 반영한다. 일예로 Rayfield 등의 연구 (16)에 의하면 우간다에서 조사된 594 명의 HIV 감염자 중 57.4%가 subtype A에 감염되었고 이들 분리주의 C2-V3 부위의 변이는 평균 13% (6-21%)로 나타났으며, 탄자니아의 HIV-1 V3 neutralization domain에서의 아미노산 서열의 변이는 19%에 달했다 (17). 그러나 아프리카와는 달리 최근에 러시아를 비롯한 구 소련 연방의 IDUs에서 subtype A가 빠른 속도로 전파되고 있는데 남부 우크라인 지역에서 분리된 1993년도 가검물에서 gp 120 C2-V5 부위의 평균 변이율이 7.50%, 1996년 가검물에서 3.86%로 보고되었으며 (18), Kaliningrad 지역에서는 0.5%의 변이율을 보고하고 있다 (19). 이러한 연구들은 아프리카에서 subtype A의 epidemic이 상대적으로 오래 전에 일어났으며 러시아와 같이 짧은 기간 동안 새로운 epidemic이 급격히 일어나는 지역에서의 분리주의 변이율은 매우 낮음을 제시한다. Table 3에 나타낸 바와 같이 국내 HIV-1 subtype A분리주의 유전적 변이율이 높은 것은 우리나라에 subtype A의 유입이 오래 전에 이루어져 발생한 것이 아니라 subtype A strain의 유입이 다양한 지역으로부터 이루어졌음을 반영한다고 생각되며 이러한 현상은 국내에서 분리된 subtype E 분리주에서도 관찰된다. 또한 국내 유행 subtype B의 변이율도 epidemic이 급격히 일어나는 지역에서의 변이율보다 상당히 크므로 우리 나라에서의 HIV 전파속도가 빠르지 않고 유병율이 낮은 이유를 설명한다고 생각된다.

우리 나라에 특이한 subtype B strain이 유행하게 된 이유는 무엇이었을까? 가장 쉽게 생각할 수

있는 것은 우리 나라의 HIV 감염 초기에 현재 유행하는 subtype B strain이 유입되었다는 가정이다. 그러나 본 연구진의 subtype B의 연구 결과에서 우리 나라의 HIV 감염 초기 즉 1980년대 말에 분리된 분리주는 현재 유행하는 strain과 다른 외국B와 유사한 strain이 많다. 따라서 어떤 요인에 의해서 현재의 유행주가 선택되었는가를 연구할 필요가 있다고 생각한다. 즉, 초기 감염자 중에서 성행태가 활발했던 사람의 바이러스가 집중적으로 전파되었거나, 또는 외국에서 subtype B의 유행은 동성애자와 마약사용자에서 많은데 반하여 우리 나라는 동성 • 이성 • 양성애자 모두에서 전파되고 있어 이러한 전파경로가 하나의 selection pressure로 작용하였을 수도 있다. 또는 HIV의 evolution에 관여하는 MHC class I, II 유전자형의 분포가 백인, 흑인등 인종간에 차이가 있음은 널리 알려진 사실이며 민족간 차이도 크므로 우리 나라 유행주의 진화에 한국인의 면역 유전학적 요인이 작용하였을 수도 있다. 또는 앞에서 열거한 여러 요인이 함께 작용하였을 가능성도 있다.

Subtype과 HIV의 전파율 또는 질병 진전과의 상관관계에 대하여는 높은 관심만큼 많은 논쟁이 있어 왔다. 앞으로 우리 나라의 유행주가 생물학적으로 어떤 성상을 갖는가에 대한 많은 연구가 필요하며, 이러한 연구 결과는 백신 개발 및 선정, 치료와 진단, 그리고 예방전략 수립에 가장 중요한 역할을 할 것이다.

결론

우리 나라의 HIV 유행주는 subtype B이며 외국 B와 상당히 다른 subtype B strain이 유행하고 있다. 따라서 현재의 유행주가 선택된 것에 작용한 요인과 이러한 유행주와 우리 나라의 HIV 전파율, 그리고 숙주와 바이러스의 상호관계, 질병진전도와의 관계 등이 앞으로 연구되어야할 것이다. 또한 우리 나라는 감염자의 약 20%에서 nonB subtype이 발견되었고 이들은 외국에서 감염된 것으로 추정되는 사람과 그들의 부인에서 1차적으로 분리되었으나 최근 국내에서 불특정인과 성관계를 가진 여성에서 non B subtype 분리율이 높아짐에 따라 non B strain의 전파에 대한 집중적인 연구가 필요하다. 또한HIV-1 subtype의 분포와 이들의 변화를 연구하는 것은 HIV 감염 위험군의 양상 변화를 파악하는 데 매우 중요하므로 향후 지속적인 monitoring이 요구된다.

참고문헌

1. Alizon M, Sonigo P, Barre-Sinoussi F, et al. Molecular cloning of Lymphasenopathy-associated virus. Nature 1984, 312:757-760.
2. Alizon M, Wain-Hobson S, Montaagnier L, Sonigo P. Genetic variability of the AIDS virus: nucleotide sequence analysis of twwo isolates from African patients. Cell 1986, 46:63-74
3. Ratner L, Haseltein W, Patarca R et al. Complete nucleotide sequence of the AIDS virus, HTLV-III. nature 1985, 313:277-284.
4. Bebenek K, Abbotts J, Roberts JD, Wilson SH, Kunkel TA. Specificity and mechanism of error-prone replication by human immunodeficiency virus-1 reverse transcriptase. J Biol Chem 1989, 264:16948-16956.
5. Boyer JC, Bebenek K, Kunkel TA. Unequeal human immunodeficiency virus-1 reverse transcriptase error rates with DNA and RNA templates.
6. Robertson DL, Sharp PM, McCutchan FE, Hahn BH. Recombination in HIV-1. Nature 1995,

374:124-126.
7. McCutchan FE. Understanding the genetic diversity of HIV-1. AIDS 2000, 14(suppl 3):S31-S44.
8. HIV/AIDS status and trends in Korea. 국립보건원 감염병발생정보 2001, 12(6) 별책 11-15.
9. Mastro TD, Satten GA, Nopkesorn T, Sangkharomya S, Longini IM Jr. Probability of female to male transmission of HIV-1 in Thailand. Lanset 1994;343(8891):204-7.10.
10. Lee JS, Nam JG, Kim SS, et al, Distribution of HIV-1 subtypes by transmission routes in Korea. 감염학회지 2001. 33(5), 311-318.
11. Kim EY, Cho YS, Maeng SH, Kang C, Nam JG, Lee JS : Characterization of V3 loop sequences from HIV type 1 subtype B in South Korea: predominance of the GPGS motif. *AIDS Res Hum Retroviruses* 15:681-686, 1999
12. Miran Kang, YoungKeol Cho, JongSik Chun, YoungBong Kim, ImSoon Lee, HeeJung Lee, SeonHee Kim, YooKyum Kim, Keejung Yoon, JaiMyung Yang, JuneMyung Kim, YounOh Shin, Chun Kang, JooShil Lee, KangWon Choi, DaeGhon Kim, Walter M. Fitch, and Sunyoung Kim: Phylogeneic Analysis of the nef Gene Reveals a Distinctive Monophyletic Clade in Korean HIV-1 Cases.
13. Lee JS, Nam JG, Kim EY, Kang C, Koo BK, Cho HW : Introduction of HIV type 1 subtype E virus into South Korea. AIDS Res Hum Retroviruses 16:1083-1087, 2000
14. Lee JS, Kim EY, Kang C, Nam JG, Lee SR, Koo BK, Shin YO : Phylogenetic analysis of env gene V3-V5 region of HIV-1 subtype A isolates from Korean. J Kor Soc Virol 29:119-127, 1999
15. Weniger BG, Takebe Y, Ou C-Y, Yamazaki S: The molecular epidemiology of HIV in Asia.. *AIDS*, 8 (Suppl 2): S1, 1994.
16. Rayfield MA, Downing RG, Baggs J, Hu DJ, Pieniazck D, Luo CC, Biryahwaho B, Otten RA, Sempala SDK, Dondero TJ and the HIV variant working Group: A molecular epidemiologic survey of HIV in Uganda.. *AIDS,* 12: 521-527, 1998.
17. Zwart G, Wolfs TFW, Bookelman R, Hartman S, Bakker M, Boucher CAB, Kuiken C, and Goudsmit J: Greater diversity of the HIV-1 V3 neutralization domain in Tanzania lompared with The Neherlands:. serological and genetic analysis. *AIDS,* 7: 467-474, 1993.
18. Meyers G, Kober B, Berzofsky JA, Smith RF, Pavlakis GM and Wain-Hobson S: Human retroviruses and AIDS. A completion and analysis of nucleic acid and amino acid sequences. Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, N.M, 1993.
19. Liitsola K, Tashkinosa I, laukkanen T, Korovina G, Smolakaja T, Momot O, Mashkilleyson N, chaplinskas S, Brummer-Korvenjontio H, Vanhatalo J, Leinikki P and salminen MO: HIV-1 genetic subtype A/B recombinant strain causing an explosive epidemic in injecting drug users in Kalingrad. AIDS 12: 1907-1919, 1998.