



주간 건강과 질병

PHWR

Public Health Weekly Report

Vol. 17, No. 21, May 30, 2024

Content

연구 논문

877 성인 음주행동 변화의 연령-기간-코호트 분석

리뷰와 전망

903 비결핵항산균 치료 연구 동향

Corrigendum

916 저자 오류 보고: 제16권 제47호

질병 통계

920 구강기능제한율 추이, 2013-2022년

Supplements

주요 감염병 통계



KDCA

Korea Disease Control and
Prevention Agency

Aims and Scope

주간 건강과 질병(Public Health Weekly Report) (약어명: Public Health Wkly Rep, PHWR)은 질병관리청의 공식 학술지이다. 주간 건강과 질병은 질병관리청의 조사·감시·연구 결과에 대한 근거 기반의 과학적 정보를 국민과 국내·외 보건의료인 등에게 신속하고 정확하게 제공하는 것을 목적으로 발간된다. 주간 건강과 질병은 감염병과 만성병, 환경기인성 질환, 손상과 중독, 건강증진 등과 관련된 연구 논문, 유행 보고, 조사/감시 보고, 현장 보고, 리뷰와 전망, 정책 보고 등의 원고를 게재한다. 주간 건강과 질병은 전문가 심사를 거쳐 매주 목요일(연 50주) 발행되는 개방형 정보열람(Open Access) 학술지로서 별도의 투고료와 이용료가 부과되지 않는다.

저자는 원고 투고 규정에 따라 원고를 작성하여야 하며, 이 규정에 적시하지 않은 내용은 국제의학학술지편집인협의회(International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)의 Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (<https://www.icmje.org/>) 또는 편집위원회의 결정에 따른다.

About the Journal

주간 건강과 질병(eISSN 2586-0860)은 2008년 4월 4일 창간된 질병관리청의 공식 학술지이며 국문/영문으로 매주 목요일에 발행된다. 질병관리청에서 시행되는 조사사업을 통해 생성된 감시 및 연구 자료를 기반으로 근거중심의 건강 및 질병관련 정보를 제공하고자 최선을 다할 것이며, 제공되는 정보는 질병관리청의 특정 의사와는 무관함을 알린다. 본 학술지의 전문은 주간 건강과 질병 홈페이지(<https://www.phwr.org/>)에서 추가비용 없이 자유롭게 열람할 수 있다. 학술지가 더 이상 출판되지 않을 경우 국립중앙도서관(<http://nl.go.kr>)에 보관함으로써 학술지 내용에 대한 전자적 자료 보관 및 접근을 제공한다. 주간 건강과 질병은 오픈 액세스(Open Access) 학술지로, 저작물 이용 약관(Creative Commons Attribution Non-Commercial License: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>)에 따라 비상업적 목적으로 사용, 재생산, 유포할 수 있으나 상업적 목적으로 사용할 경우 편집위원회의 허가를 받아야 한다.

Submission and Subscription Information

주간 건강과 질병의 모든 논문의 접수는 온라인 투고시스템(<https://www.phwr.org/submission>)을 통해서 가능하며 논문투고 시 필요한 모든 내용은 원고 투고 규정을 참고한다. 주간 건강과 질병은 주간 단위로 홈페이지를 통해 게시되고 있으며, 정기 구독을 원하시는 분은 이메일(phwrcdc@korea.kr)로 성명, 소속, 이메일 주소를 기재하여 신청할 수 있다.

기타 모든 문의는 전화(+82-43-719-7557, 7552, 7562), 팩스(+82-43-719-7569) 또는 이메일(phwrcdc@korea.kr)을 통해 가능하다.

발행일: 2024년 5월 30일

발행인: 지영미

발행처: 질병관리청

편집사무국: 질병관리청 질병감시전략담당관
(28159) 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운
전화. +82-43-719-7557, 7552, 7562, 팩스. +82-43-719-7569
이메일. phwrcdc@korea.kr
홈페이지. www.phwr.org

편집제작: ㈜메드랑
(04521) 서울시 중구 무교로 32, 효령빌딩 2층
전화. +82-2-325-2093, 팩스. +82-2-325-2095
이메일. info@medrang.co.kr
홈페이지. <http://www.medrang.co.kr>

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

편집위원장

최보울

한양대학교 의과대학

부편집위원장

류소연

조선대학교 의과대학

염준섭

연세대학교 의과대학

박지혁

동국대학교 의과대학

유석현

가톨릭대학교 의과대학

손현진

동아대학교 의과대학

하미나

단국대학교 의과대학

편집위원

고현선

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원

곽진

전북대학교 의과대학

권동혁

질병관리청

김동현

한림대학교 의과대학

김수영

한림대학교 의과대학

김원호

질병관리청 국립보건연구원

김윤희

인하대학교 의과대학

김은진

질병관리청

김중곤

서울의료원

김호

서울대학교 보건대학원

박영준

질병관리청

송경준

서울대학교병원운영 서울특별시보라매병원

신다연

인하대학교 자연과학대학

안정훈

이화여자대학교 신산업융합대학

엄중식

가천대학교 의과대학

오경원

질병관리청

오주환

서울대학교 의과대학

유영

고려대학교 의과대학

유효순

질병관리청

이경주

국립재활원

이선희

부산대학교 의과대학

이윤환

아주대학교 의과대학

이재갑

한림대학교 의과대학

이혁민

연세대학교 의과대학

전경만

삼성서울병원

정은옥

건국대학교 이과대학

정재훈

가천대학교 의과대학

최선화

국가수리과학연구소

최원석

고려대학교 의과대학

최은화

서울대학교어린이병원

허미나

건국대학교 의과대학

사무국

박희빈

질병관리청

이은영

질병관리청

이희재

질병관리청

원고편집인

하현주

(주)메드랑

성인 음주행동 변화의 연령-기간-코호트 분석

김광기^{1,2}, 제갈정³, 최민주^{4*}, 전은실⁵, 강희원⁶, 김지희⁷, 최선휘⁷, 오경원⁷

¹인제대학교 보건대학원, ²이화여자대학교 융합보건학과, ³이화여자대학교 임상바이오헬스대학원, ⁴인제대학교 일반대학원,

⁵서울대학교 보건대학원, ⁶서울대학교 보건환경연구소, ⁷질병관리청 만성질환관리국 건강영양조사분석과

초 록

국민건강영양조사를 통해 정기적으로 수집되어 온 음주행동에 대한 연도별 변화 추세를 규명하고 그 변화를 사회적 맥락 속에서 살펴보는 것은 공중보건의 담당하여야 할 중요한 기능이다. 이 연구의 목적은 음주행동의 장기적 추세 변화를 기술하고 연령-기간-코호트(age-period-cohort, APC) 분석을 하여 그 정책적 의미를 살피는 것이다. 본 연구는 국민건강영양조사 자료(1998-2021년)를 활용한 2차 자료 분석으로 연간음주자를 연구대상으로 하여 이들의 월간음주율과 고위험음주율을 남녀별로 구분하여 분석하였다. APC 분석은 제약된 일반화선형모형을 기반으로 R의 Epi패키지 ‘apc.fit.’을 활용하였다. 분석기간 동안 남성의 음주행동은 대체로 안정적이었던 반면 여성은 증가하는 추세였다. 월간음주율과 고위험음주율 모두 남녀로 구분한 분석에서 APC 효과를 관찰할 수 있었다. 연령효과는 고위험음주율에서 남녀 모두 45세까지는 증가하다가 그 이후에는 감소하는 양상이었지만 월간음주율에서는 달랐다. 남성은 45세까지 증가하다가 그 이후에는 정체를 보인 반면 여성은 연령이 증가하면서 증가하는 양상이었다. 기간효과의 경우, 월간음주율은 2010년을 정점으로 증가하다가 남녀 모두 지속적으로 감소하는 추세에 2015년을 전후하여 한번 증가하였다 감소하는 경향이였다. 고위험음주율의 경우, 남성은 일정한 분포를 보인 반면 여성은 증감을 반복하는 흐름에 월간음주율에서 관찰된 특정 기간 동안만 증가하였다. 코호트 효과는 고위험음주율에서 명확하였다. 최근의 출생코호트에서 기준 연도와 다른 행동을 보여주었는데 남성은 고위험음주가 감소하였지만 여성은 증가하는 양상이었다. 월간음주율의 코호트효과도 고위험음주율과 유사하였지만 그 정도가 여성에서 더 분명하였다. 월간음주율과 고위험음주율에 반영된 음주행동의 남녀 간 격차는 감소하는 추세였으며 이는 APC 효과의 영향을 받고 있었다. 젊은 여성층의 음주행동 변화를 위한 정책이 시급하다고 볼 수 있다.

주요 검색어: 한국; 국민건강영양조사; 음주; 변화추세; 이차자료분석

서 론

국가의 공중보건을 담당하는 정부기관의 핵심적 기능은 진단(assessment), 정책개발 및 보장(assurance)이며 이 중에서

도 진단은 제일 먼저 시행되어야 할 기능이다[1]. 이는 국민들의 건강수준과 건강행동 및 그 결정요인들에 관한 정보를 체계적으로 수집하는 것뿐만 아니라 다양한 정보들을 연계 조합하여 분석 제공하는 것이며 보장은 개발된 정책과 프로그램들

Received February 29, 2024 Revised April 15, 2024 Accepted April 16, 2024

*Corresponding author: 최민주, Tel: +82-51-320-6876, E-mail: etoiler13@naver.com

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



KDCA
Korea Disease Control and Prevention Agency

핵심요약**① 이전에 알려진 내용은?**

우리나라 성인의 음주행동은 장기적으로는 남녀가 다른 방향으로 변화하고 있다. 남성은 안정적 또는 약간 감소하는 경향인 반면 여성은 증가하는 양상을 고위험음주율의 변화에서 볼 수 있다. 이런 변화는 남녀 모두 연령-기간-코호트 효과에 의한 것이다.

② 새로이 알게 된 내용은?

이 연구에서는 월간음주율에서 연령-기간-코호트효과가 있다는 것을 알 수가 있었다. 최근에 출생한 여성 코호트일수록 음주행동이 더 적극적이라는 것을 확인하였다.

③ 시사점은?

사회 전체의 음주폐해를 예방, 감소시키려면 정책적 우선순위를 여성음주에 두어야 하며 음주유해성 인식 제고와 음주환경 변화 필요성을 강조하는 프로그램뿐만 아니라 효과성이 인정된 정책대안을 시행하여야 될 것이다.

이 어떻게 적용되고 있는지와 그 효과를 모니터링하는 것을 의미한다. 이런 맥락에서 보면 국민건강영양조사는 공중보건의 핵심기능 중 진단과 보장에 관한 역할을 수행하는 것으로 볼 수 있다. 이 기능이 완성되려면 정보 수집에서 나아가 수집된 정보를 분석하고 정책이나 사업의 효과와 의미를 규명하는 활동과 같은 모니터링까지 이루어져야 할 것이다. 하지만 현재는 정보를 수집하는 활동에 비해 수집된 정보를 분석하고 정책적 의미를 도출하여 제공하는 활동은 상대적으로 부족한 실정이다. 이런 측면에서 국민건강영양조사를 통해 수집된 자료를 심층적으로 분석하여 의미를 도출하는 것은 공중보건의 핵심 활동이라고 할 수 있다.

알코올은 인체의 다양한 신체기관 및 정신건강을 훼손시키며, 이에 따라 200여개 질병이나 불건강 조건의 원인이 되는 것으로 알려져 있다[2]. 따라서 음주자 비율뿐만 아니라 해롭게 음주하는 비율도 높은 우리나라는 음주폐해가 많을 수밖에 없다. 우리나라의 음주자 비율은 2022년 전체 성인

의 78.9%이며 고위험음주자의 비율은 14.2% (남자 21.3%, 여자 7.0%)였다. 대표적인 음주폐해라 할 수 있는 음주관련 질환(alcohol induced diseases)으로 인한 사망자는 2022년 5,033명이었다[3]. 이 통계는 음주가 직접적인 원인이 되는 질병에 의한 사망통계만을 고려한 것이고 간접적인 원인이 되는 것을 포함할 경우 사망자 수는 더 증가 된다. 미국의 건강 측정 및 평가 연구소(Institute for Health Metrics and Evaluation)가 추계한 자료에 의하면 우리나라 음주 기인 사망자(alcohol attributable deaths) 수는 2016년 13,200명이었으며[4] 한국인의 건강수명을 감소시키는 두 번째 요인으로 11.1개월의 건강수명이 음주 때문에 감소하는 것으로 보고하였다[5]. 또한 음주관련 암질환 발생 중에서 음주라는 단일요인이 기여한 비율은 4.8%로 추정되었다[6]. 이와 같은 건강상 폐해는 음주자에게서만 발생하는 것이 아니다. 태아성알코올 증후군, 음주운전, 사업장 안전사고에서 볼 수 있는 것처럼 음주자로 인해 주변의 다른 사람의 건강에도 폐해가 발생한다. 이러다 보니 음주는 흡연이나 비만보다 더 큰 건강보험재정 손실의 주요 원인이 되고 있으며[7] 범죄, 가정폭력 등과 같은 사회문제와 기업의 생산성 손실을 초래하는 사회적 폐해도 발생시킨다[8].

음주폐해는 일부 알코올 중독자들만이 경험하는 개선의 여지가 없는 ‘어쩔 수 없는 사회문제’가 아니라 개선될 수 있는 보건문제이고 사회문제이며[9], 적절한 알코올 정책을 수립 시행한다면 이 폐해는 예방될 수 있다는 과학적 근거가 많이 있다[8]. 그럼에도 불구하고 우리나라의 음주폐해 예방 감소를 위한 국가적 노력 및 사회적 대응은 매우 소극적이다[10]. 그 이유 중의 하나는 음주에 관련된 정보 부재에서 비롯된다. 음주행동과 관련 폐해의 크기와 종류에 관한 모니터링과 분석을 기반으로 하는 정확하고 자세한 정보가 제공되지 못하다 보니 문제의 크기와 심각성에 대한 이해도가 낮을 수밖에 없고 그로 인해 음주폐해예방사업에 대한 정책적 관심과 사회적 수용성은 낮을 수밖에 없게 된 것으로 여겨진다[11].

본 연구에서는 거의 사반세기 동안 수집되어 온 국민건강영양조사의 음주행동 관련 정보를 심층 분석하였다. 연간음주자의 월간음주율 및 고위험음주율의 장기 변화 추이를 파악하고, 이러한 변화추이를 연령-기간-코호트(age-period-cohort, APC) 분석을 통해 기술함으로써 해로운 음주행동의 장기적인 변화 추세가 어떤 요인에 의해 초래된 것인지를 기술하고 이에 대한 정책적 함의를 도출하고자 하였다.

방 법

1. 연구대상

본 연구는 국민건강영양조사 자료를 활용한 2차 자료 분석으로 설계되었다. 1998년부터 2021년까지의 원자료를 활용하였고 분석에 포함된 대상은 19세 이상 성인 응답자 중에서 지난 일 년간 한 번이라도 음주한 경험이 있다고 응답한 연간음주자 총 79,024명을 최종 분석대상으로 하였다.

2. 변수선정

국가 수준에서 음주에 관한 정보를 모니터링하고자 할 때 핵심적으로 포함되어야 할 것 중의 하나가 주류소비 수준에 관한 것이다[12]. 이 중 설문조사를 통해 측정할 수 있는 것이 음주자 비율과 음주양상(drinking pattern)을 측정하는 것이다. 어떤 기준으로 음주자를 정의할 것인가는 국가에 따라 다르지만 우리나라에서는 한 달 동안 한 잔 이상 마신 사람으로 정의하고 있다[13]. 따라서 본 연구에서는 월간음주율을 분석에 포함하였다. 월간음주율은 최근 1년 동안 한 달에 1회 이상 음주한 사람으로 정의하였으며, 국민건강영양조사 건강설문행태조사 중 음주빈도 문항을 활용하여 산출하였다. 연간음주자 중에서 “술을 얼마나 자주 마십니까?”라는 음주빈도 문항에 한 달에 1번 정도, 2-4번 정도 및 일주일에 2-3번과 일주일에 4번 이상 마신 것으로 응답한 사람의 비율을 의미한다.

음주폐해는 음주자가 마신 주류의 소비총량에 의해 결정

되며 소비총량을 추정하는 것은 주류의 종류와 도수 및 소비 용기 단위를 고려하여 복잡하게 추정되어야 하는 문제가 있다[12]. 음주빈도와 음주량만을 고려하여 간편하게 측정할 수 있는 방식이 바로 고위험음주를 측정하는 것이다[14]. 우리나라에서는 최근 1년 동안 1회 평균 음주량이 남자의 경우 7잔 이상, 여자의 경우 5잔 이상이면 이를 주 2회 이상 음주한 사람을 고위험음주로 정의하고 있으며 국민건강영양조사 건강설문 행태조사 중 음주량과 음주빈도를 활용하여 변수를 산출한다. 음주량 문항은 “최근 1년 동안, 한 번에 술을 얼마나 마십니까?”이고 응답문항은 1-2잔, 3-4잔, 5-6잔, 7-9잔, 10잔 이상으로 구성되어 있다.

3. 분석방법

월간음주율과 고위험음주는 국민건강영양조사의 가중치를 고려한 복합표본설계(complex sampling)로 분석하였고 두 변수의 추세변화 유의성 검정을 위해 경향성 분석을 함께 실시하였다. 음주를 하나의 사회적 행동으로 인식하고[15] 그 변화 추세를 이해하려면 사회적 맥락 속에서 파악되어야 한다[16]. 그 방법 중의 하나가 APC 분석을 하는 것이다[17-19]. 장기적으로 반복 수집된 단면조사인 국민건강영양조사 자료는 APC 분석을 적용할 수 있는 대표적인 사례 중의 하나로 볼 수 있다[17]. 이 분석을 통하면 월간음주율과 고위험음주율의 변화가 어떤 코호트 집단의 특성에서 비롯된 것인지 아니면 여러 가지 음주관련 환경변화에 의한 것인지 또는 생물학적 성숙이나 사회과정을 반영하는 연령효과 때문인지를 구분하여 이해할 수 있기 때문이다.

본 연구의 APC 분석에서는 월간 음주행동과 고위험음주 행동 건수가 포아송 분포를 따른다고 가정하여 로그 선형 모형을 적용하였다. 기본적으로 ‘코호트=기간-연령’으로 가정하기 때문에 다중회귀모델에 기반을 둔 APC 분석은 선형적으로 독립적이지 못한 식별문제(identification problem)가 발생한다. 이런 문제를 극복하기 위해 비선형모델(non-linear

model)과 제약된 일반선형모델(constrained generalized linear model)이 대안적으로 제시되며 본 연구에서는 비식별 문제를 해결하기 위해 기간 효과의 평균값과 기울기를 0으로 제약하는 제약된 일반화선형모형(constrained generalized linear model)을 활용하였다.

본 연구에서는 국민건강영양조사 자료의 성별, 10세 단위별 가중빈도(weighted frequency)를 기반으로 APC 분석을 하였고 APC 분석 시 19-29세는 25세, 30-39세는 35세, 40-49세는 45세, 50-59세는 55세, 60-69세는 65세, 70세 이상은 75세로 처리하였다. 기준 기간(reference period)은 1998년, 기준 코호트(reference cohort)는 1923년으로 설정하였고 APC 결과 중 연령효과는 유병률(%)로, 기간효과 및 코호트효과는 상대위험도로 산출하였다. 통계분석은 R의 Epi 패키지 내 'apc.fit.'을 활용하였다. APC 하위모형 간 적합도 비교를 통해 Akaike information criterion (AIC) 값이 가장 낮은 모형을 최종 모형으로 선정하였다.

4. 연구윤리

본 연구는 인제대학교 생명윤리위원회의 윤리 심의를 통해 심의 면제 승인을 받은 후 수행하였다(INJE 2023-06-024).

결 과

1. 월간음주율과 고위험음주율의 연도별 변화 추이

1) 연간음주자의 월간음주율 변화 추이

연간음주자 중에서 한 달에 한 번 이상 주기적으로 음주하는 사람의 비율인 월간음주율은 표 1 및 그림 1과 같다. 전체적으로 74-92%의 범위 내에서 등락을 보였으나 1998년을 제외하고는 변화 양상에서 큰 차이를 보이지는 않았고 통계적으로도 유의하지 않았기($p>0.1$) 때문에 약 75%를 전후하여 안정적인 분포를 보이는 것으로 볼 수 있다. 이를 성별로 구분하여 분석하면 다른 양상을 보였다. 남성은 전체적으로 약간 감소하는 추세를 보였지만 이는 통계적으로 유의하지는 않았다($p>0.1$). 하지만 여성의 경우에는 증감을 반복하는 양상을 보였지만 이상측정치(outlier)로 판단되는 1998년(85.5%)과 2001년(35.2%) 측정치를 제외하면 전체적으로 증가하는 양상을 보였고 이는 통계적으로 유의하였다($p=0.022$).¹⁾ 하지만 1998년과 2001년 측정치를 포함한 변화 추세선은 통계적으로는 유의하지 않았다($p>0.1$). 월간음주율 성비(남성/여성)는 1998년 1.1에서 2021년 1.3으로 약간 증가하였지만 이상측정치를 제외하면 감소하는 경향이 뚜렷하였다($p<0.05$).

표 1. 연간음주자의 음주율 변화추이, 1998-2021년

	1998	2001	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	추세선 유의확률	
월간음주율 ^{a)}																				
전체	92.4	56.7	69.1	75.9	77.5	76.8	76.1	76.1	74.8	77.5	76.4	76.9	77.7	77.0	75.6	76.6	74.8	74.2	0.924	
남성	97.1	75.0	83.8	86.3	87.3	87.9	88.3	88.1	85.8	87.4	86.4	86.9	86.5	85.9	82.0	84.9	82.6	82.2	0.274	
여성	85.5	35.2	50.9	61.6	64.4	62.1	60.5	60.8	60.9	64.7	64.2	64.4	66.4	65.9	67.4	65.8	64.7	63.5	0.471	
성비 ^{c)}	1.1	2.1	1.7	1.4	1.4	1.4	1.5	1.5	1.4	1.4	1.4	1.4	1.3	1.3	1.2	1.3	1.3	1.3	0.046	
고위험음주율 ^{b)}																				
전체	19.1	19.4	14.9	16.1	19.8	17.1	17.2	17.3	17.5	15.7	17.0	16.6	17.0	17.3	18.0	15.8	17.7	17.1	0.013	
남성	26.8	31.0	23.2	24.5	28.4	24.6	24.9	26.0	25.1	22.5	23.7	23.9	24.1	24.1	24.0	21.5	25.3	23.6	0.006	
여성	8.0	6.1	4.6	5.0	8.4	7.4	7.4	6.4	7.9	7.2	8.8	7.7	8.1	9.1	10.5	8.6	8.1	8.9	0.008	
성비 ^{c)}	3.4	5.0	5.0	4.9	3.4	3.3	3.4	4.1	3.2	3.1	2.7	3.1	3.0	2.7	2.3	2.5	3.1	2.7	0.001	

단위: %. ^{a)}연간음주자 중에서 최근 1년 동안 한 달에 1회 이상 음주한 사람의 비율. ^{b)}연간음주자 중에서 최근 1년 동안 1회 평균 음주량이 남자의 경우 7잔 이상, 여자의 경우 5잔 이상이며, 주 2회 이상 음주한 사람의 비율. ^{c)}성비=남성/여성.

1) 별도 추가분석을 한 것으로 표 1에서는 통계치가 제시되지 않았음.

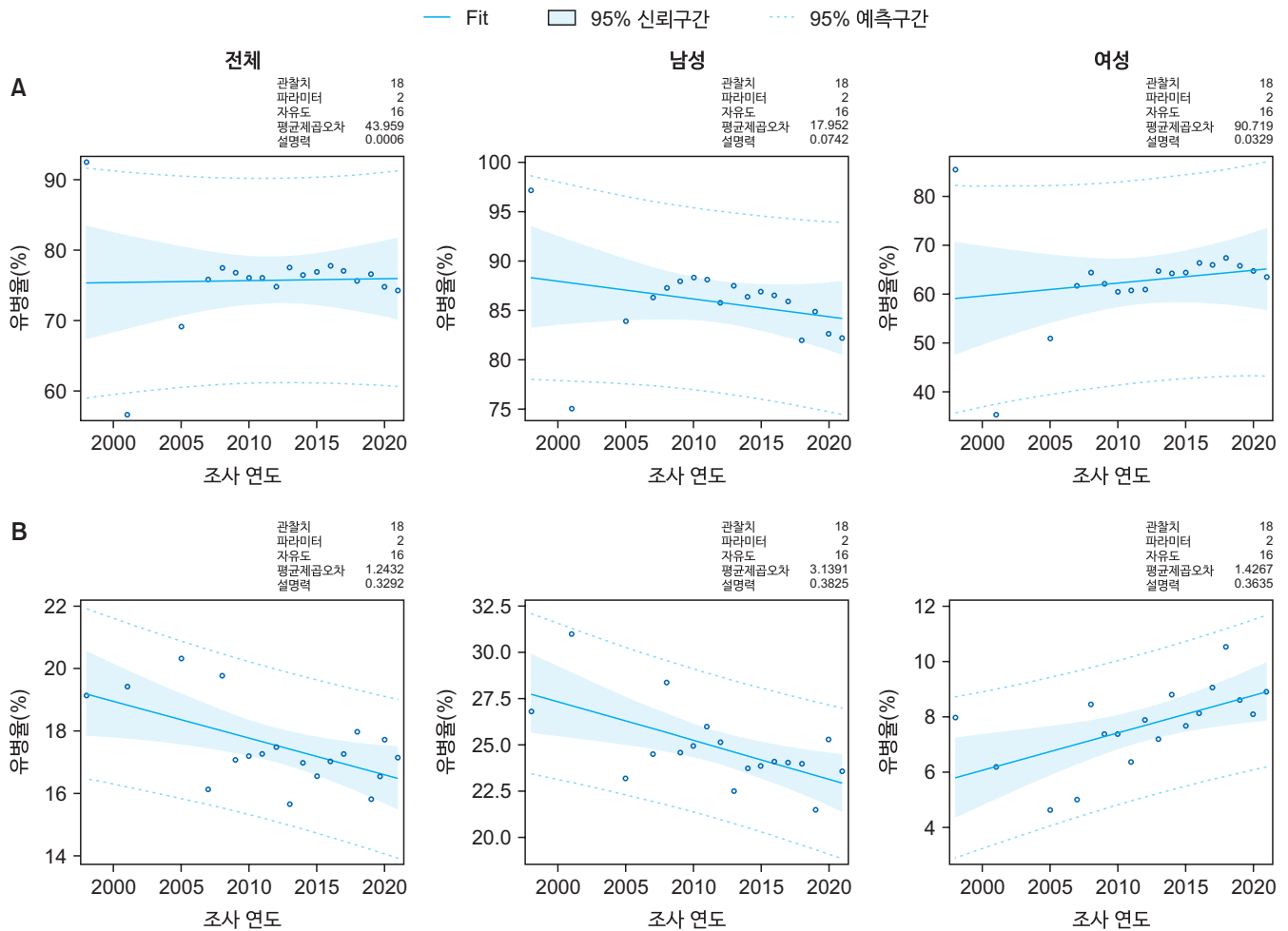


그림 1. 연간음주자의 음주율 변화추이, 1998-2021년

(A) 월간음주율. (B) 고위험음주율

2) 연간음주자의 고위험음주율 APC 분석 결과

분석기간 동안 고위험음주를 한 사람의 분율인 연간음주자의 고위험음주율은 표 1과 그림 1에서 나타난 바와 같이 남녀 모두를 동시에 고려한 경우에는 14-19% 범위에서 등락을 하였으며 통계적으로 유의한 변화였다($p<0.05$). 이런 변화를 남녀로 구분하여 살펴보면 다른 양상을 보인다. 월간음주율에서 이상측정치를 보였던 1998년과 2001년을 제외하면, 남성은 21-29% 범위에서 등락을 하면서 추세선으로 보면 감소하는 양상이었고($p<0.05$) 여성은 1998년 8.0%에서 2021년 8.9%에 이르기까지 약간의 등락은 있지만 지속적으로 증가하는 추세임을 그림 1에서 볼 수 있으며 추세선도 통계적으로 유의하였다($p<0.05$). 고위험음주율의 성비는 1998년 3.4에

서 2021년 2.7로 지속적으로 감소하였다($p<0.05$).

2. APC 분석

1) 연간음주자의 월간음주율 APC 분석 결과

1998년 이후부터 분석기간 동안의 월간음주율 변화 추이가 연령이나 코호트효과 때문인지 아니면 시대적 흐름과 환경 변화에 의한 기간효과 때문인지를 구분하기 위해 APC 분석을 성별로 구분하여 실시하였다. APC 분석을 위한 모형 적합도 평가 결과(표 2) 연령, 기간, 코호트 내재모형 간 적합도를 비교하였을 때, 이 모두를 포함하는 모형의 적합도가 가장 좋은 것으로 나타났다. AIC 값과 잔차이탈도(residual deviance) 값이 가장 작은 값을 보였으며 이는 모두 통계적으로 유의하였

표 2. APC 모형 적합도

모형	남성			여성		
	AIC	잔차이탈도(자유도)	유의확률	AIC	잔차이탈도(자유도)	유의확률
월간음주율 모형						
연령	436,711.8	434,984 (103)		2,354,313.7	2,352,657 (104)	
연령-이동	436,460.8	434,731 (102)	<0.0001	1,412,946.0	1,411,288 (103)	<0.0001
연령-코호트	359,988.4	358,253 (99)	<0.0001	1,302,095.5	1,300,431 (100)	<0.0001
연령-기간-코호트	160,649.4	158,908 (96)	<0.0001	648,602.1	646,932 (97)	<0.0001
연령-기간	210,309.3	208,573 (99)	<0.0001	695,389.0	693,725 (100)	<0.0001
고위험음주율 모형						
연령	1,318,919.8	1,317,339 (103)		1,300,178.1	1,298,797 (104)	
연령-이동	1,221,222.8	1,219,640 (102)	<0.0001	927,302.9	925,920 (103)	<0.0001
연령-코호트	1,128,631.3	1,127,043 (99)	<0.0001	900,233.3	898,844 (100)	<0.0001
연령-기간-코호트	1,082,677.7	1,081,083 (96)	<0.0001	852,915.2	851,520 (97)	<0.0001
연령-기간	1,188,467.5	1,186,879 (99)	<0.0001	873,118.3	871,729 (100)	<0.0001

APC=age-period-cohort; AIC=Akaike information criterion.

다. 다른 내재모형의 예측값에 비해 연령, 기간, 코호트를 모두 고려한 모형의 예측값이 실측값에 가장 근접하고 있다는 의미이며 APC를 모두 독립변수로 포함하는 모형이 다른 내재 모형보다 월간음주율의 변화 추세를 가장 잘 설명하는 것으로 해석할 수 있다. 이와 같은 양상은 남녀 모두에서 동일하였다.

그림 2에서 관찰할 수 있는 것처럼 월간음주율의 연령효과는 여성이 남성보다 연령에 따른 변동이 상대적으로 크게 나타났다. 남성의 경우 25세 63.7%였던 월간음주율은 35세에 65.5%, 45세에 66.8%, 55세 66.9%, 65세 67.2%, 75세 67.6%로 45세까지는 연령이 증가함에 따라서 미세하게 증가하는 양상이었고 그 이후에는 거의 변화가 없음을 알 수가 있다. 여성의 경우에는 25세에 16.6%, 35세 18.7%, 45세 21.9%, 55세 23.9%, 65세 24.6%, 75세 25.2%로 변동 폭이 남성보다 상대적으로 컸으며 연령이 증가하면서 월간음주율이 증가하는 양상을 보였다. 기간효과(period effect)에서는 남녀 모두 기준연도인 1998년에 비해 연도별 월간음주를 하게 될 상대적 위험도(relative risk, RR)가 2010년에 정점(남성 RR=1.20, 여성 RR=1.58)에 이를 때까지 지속적으로 증가하였으며 그 이후에는 월간음주 위험이 지속적으로 감소하여 2021년 남성의 월간음주율 RR은 1.12, 여성의 RR은 1.28로

낮아졌으나 기준연도인 1998년에 비해 여전히 높은 수준으로 나타났다. 코호트효과(cohort effect)에서는 남성과 여성은 다른 양상을 보였다. 남성의 월간음주율 상대적 위험은 1923년 출생코호트에 비해 이후에 태어난 코호트들의 RR은 1.14를 넘지 않는 범위에서 분포하다가 1991년 코호트에서는 1.09, 1996년 코호트에서는 1.06이었다. 반면 여성의 경우에는 1923년 출생코호트에 비해 이후에 출생한 코호트의 월간음주율 RR은 지속적으로 증가하였다. 1969년 코호트에서는 2.0, 1990년 출생코호트에서 3.0으로 증가한 이후에도 계속 증가하여 1996년 코호트는 1923년 출생코호트보다 월간음주할 RR이 3.2배였다. 여성은 최근에 태어난 사람일수록 월간음주율이 선형적으로 증가하는 양상을 보이는 것을 알 수가 있었다.

2) 연간음주자의 고위험음주율 APC 분석 결과

고위험음주율 APC 분석을 위한 모형 적합도 평가 결과는 표 2와 같다. 연령, 기간, 코호트를 모두 포함하는 모형에서 AIC값과 잔차이탈도 값이 가장 낮아 적합도가 가장 좋았다. 이는 남녀 모두 동일한 양상이었다($p<0.001$).

연간음주자의 고위험음주율에 대한 APC 분석 결과, 고

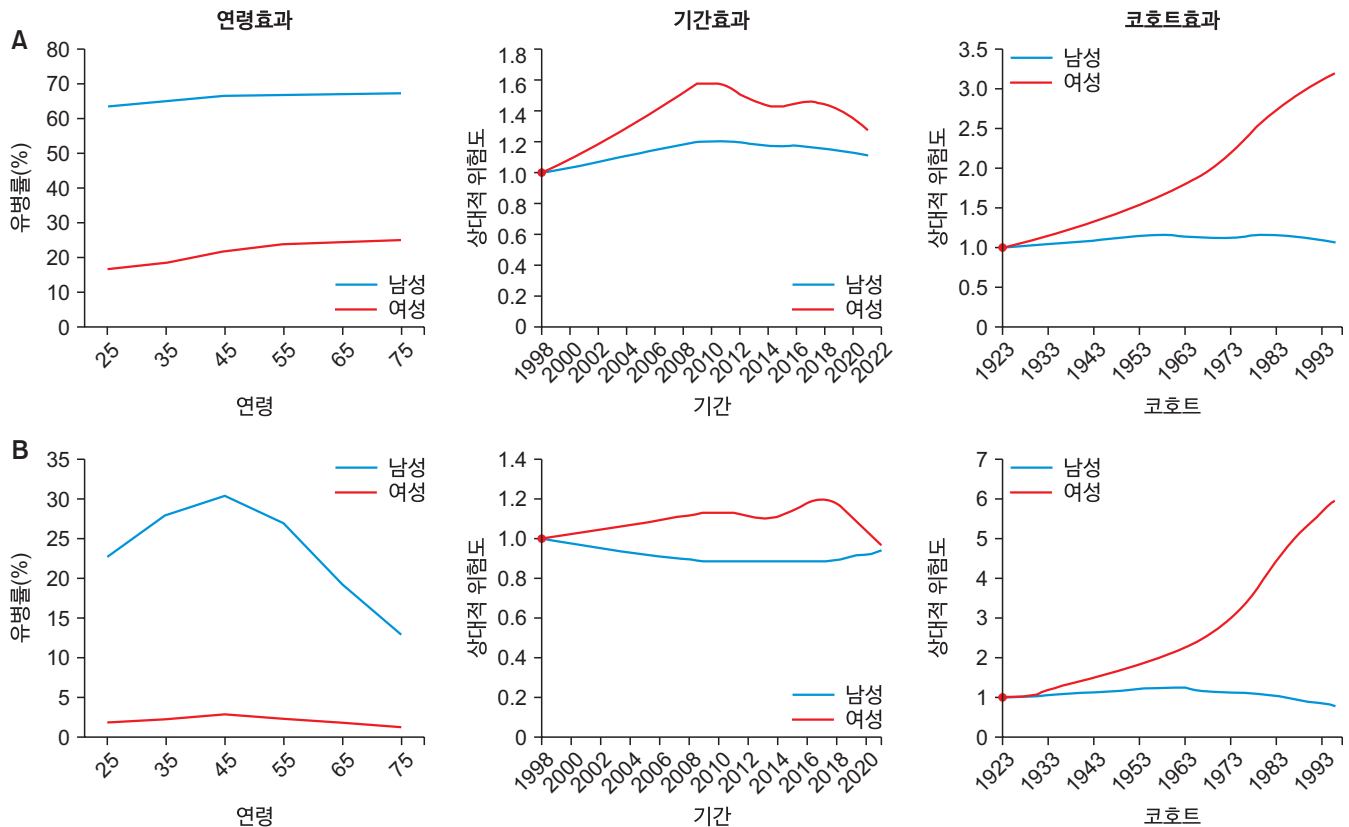


그림 2. 연간음주자의 음주율 변화의 연령, 기간 및 코호트 효과, 1998-2021년
(A) 월간음주율. (B) 고위험음주율

위험음주율은 연령, 기간, 코호트효과 모두에서 유의한 차이를 보였다(표 2, 그림 2). 다만 기간에 따른 고위험음주 위험의 차이는 연령 및 코호트에 따른 차이보다 작았다. 연령효과에서는 남녀 모두 45세까지(남성 30.3%, 여성 2.8%) 지속적으로 증가하다가 이후 지속 감소하였으며, 남성이 여성보다 연령에 따른 변동이 큰 것을 알 수 있었다. 기간효과를 보면, 남성은 관찰기간 동안 거의 변화가 없는 일정한 분포를 보였고 여성은 증감을 반복하는 양상이었다. 구체적으로는 남성은 2001년 RR이 0.96이었던 것이 2009년 0.88로 될 때까지 감소한 후 2017년까지 이대로 유지하다가 이후 2018년 0.89, 2019년 0.91, 2021년 0.94로 약간 증가하였다. 한편 여성은 1998년에 비해 2001년 1.03에서 시작하여 2009년까지 고위험음주를 할 RR이 1.13이 될 때까지 조금씩 증가하다가 3년간(2009-2011년까지) 현상 유지를 한 이후 RR

이 1.11(2015년)로까지 다시 감소한 후 2016년 1.14, 2017년 1.18, 2018년 1.20으로 증가하였고 2019년 1.18로 다시 감소하면서 계속 감소하는(2019, 1.11; 2020, 1.04; 2021, 0.97) 변화를 보였다. 코호트효과에서는 남성의 경우 출생연도 증가에 따라 고위험음주 위험이 유지 또는 약간 증가하다가 1960년대생(RR=1.25)부터 감소하기 시작하였고 1985년부터는 기준 코호트인 1923년생보다 더 낮아진(RR=0.99) 이후 지속적으로 감소하는 양상이었다. 반면 여성은 최근에 태어난 사람일수록 고위험음주 위험이 높아지는 양상이었는데 1923년생에 비해 1958년생부터 고위험음주를 할 RR이 2배, 1974년생에서 3배, 1981년생 4배, 1987년생은 5배 이상 증가하여 남녀 모두 베이비부머 세대와 그 자녀 세대의 음주행동 양상이 성별로 다른 것을 알 수 있었다.

논 의

본 연구는 음주행동의 장기적인 변화 추세가 연령효과인지, 기간효과인지, 출생 코호트효과인지를 확인하고자 1998년부터 2021년까지의 국민건강영양조사 자료를 활용하여 APC 분석을 실시하였다. 국민건강영양조사에서 관찰된 음주행동이 어떤 추세 변화를 보이는지를 연구할 때 흔히 연령을 보정하는 추세분석을 사용한다. 이는 표준인구 연도에 대한 상대적인 지표이지 위험에 대한 실제적인 측정법이 아니기 때문에 연령군별 음주율이 왜곡되어 측정될 소지가 있다[17]. 이를 극복하는 방법 중의 하나가 코호트효과와 기간효과를 동시에 고려할 수 있는 APC 분석이다. APC 분석은 음주행동과 같은 건강행동의 추세 변화가 가지는 맥락적(역사적, 사회적, 문화적 및 정치적) 영향을 이해할 수 있게 한다. 특별히 코호트효과는 생애 초기의 노출과 그 이후 노출의 지속적 축적이 라는 두 가지 효과로 인해 발생한 것이라고 볼 때, 생애단계에 걸친 맥락적 노출 요인을 밝힐 수 있는 장점이 있다[20].

APC 분석에서 연령효과란 생물학적 연령이 증가함에 따라 생길 수 있는 어떤 노출의 축적이나 생리적 변화 및 생애주기 단계를 거치면서 경험할 수 있는 사건(진학, 결혼 등) 효과를 의미하며, 기간효과는 연령과 상관없이 한 사회를 구성하는 인구집단 전체 구성원에게 동시에 영향을 미치는 특정 사건이나 환경변화를 의미한다. 코로나바이러스감염증-19나 IMF 사태와 같은 것이 대표적이다. 코호트효과는 개인의 생애사와 거시적 사회경제적 영향력과의 교차로 인해 형성된 경험을 반영하는 것으로 해석할 수 있다. 흔히 '58개띠' 또는 '비운의 94학번' 등에서 볼 수 있는 것처럼 특정 연도에 태어난 코호트 집단이 생애주기의 주요 단계에서 축적된 경험이 이들의 건강수준에 미치는 영향으로 해석할 수 있다. 이런 맥락에서 APC 분석에서 코호트효과는 건강수준이나 행동의 추세와 변동을 결정짓는 사회구조적 측면의 하나로 볼 수 있다[17]. 본 연구에서 코호트는 특정 요인에 노출된 집단을 추적

하는 코호트 연구와는 달리 출생코호트를 의미한다.

본 연구의 음주행동 APC 분석 결과, 관찰된 연령효과는 일반적인 생애주기별 음주행동 변화 추세와 동일한 양상이었다. 특정 연령대까지는 증가하다가 중년기 이후에는 안정되거나 감소하고 그 이후에 감소하는 양상이 전형적인 음주행동 발달과정이다[21]. 연령이 증가하는 생애 발달과정에서 고위험음주 비율은 남녀 모두 45세까지는 지속적으로 증가하다가 이후에는 감소하는 추세였으며 월간음주율의 경우에도 남성은 45세까지 증가하다가 그 이후에는 변화가 거의 없는 양상을 보였다. 이와 같은 연령효과는 생물학적 성숙이나 사회과정(결혼, 취업, 부모지위 획득 등) 요인에 영향을 받은 것으로 볼 수 있다. 고위험음주와 같은 건강위험행동은 취업이나 결혼 또는 부모지위를 획득하는 사회과정을 거치면서 감소하기 때문에 18-25세 이후에는 감소하는 것이 보편적이지만[22] 우리나라 성인의 경우에는 45세 이후에나 감소하는 양상이었다. 이는 음주에 대한 사회적 가치와 관련이 있을 것으로 여겨진다. 생애발달 과정에 따라 주어지는 사회적 역할(취업이나 부모 역할 등)이 확대 또는 변화함에 따라 음주행동을 자제하게 되지만 그 발현양상은 음주에 대한 사회적 가치에 따라 다르게 나타날 수 있기 때문이다[21]. 술을 같이 마시는 것은 사람들 간의 상호작용을 촉진할 수 있는 매개체라는 믿음이 지배적인 우리나라에서는 음주의 도구적 가치가 강력한 영향력을 가지고 있기 때문에[11] 45세 이후에나 감소하는 것으로 볼 수 있다. 이전의 연령에서는 사회활동이나 경제활동의 수준에 따라 음주 또는 고위험음주를 할 가능성이 높다가 그 이후에는 건강에 대한 관심이나 만성질환 위험에 대한 부담의 영향으로 고위험음주를 자제하게 되는 것으로 여겨진다. 45세를 고비로 음주행동이 감소하는 것은 Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) 국가들과 유사하였다. OECD 조사에 의하면 이들 국가의 주간음주율은 45-59세에서 가장 높았다[23].

하지만 여성의 월간음주율은 그 연령대가 지나도 지속적

으로 증가하는 양상이었다. 이는 월간음주율 지표의 특성과 관련하여 설명될 필요가 있다. 월간음주율은 고위험음주율과는 달리 한 달에 한 번 이상 음주 여부를 반영하는 것이라서 고위험으로 음주하는 행동과는 다른 것이다. 전통적으로 여성에게는 음주가 허락되지 않던 사회에서 여성 음주에 대한 사회적 가치나 판단이 허용적으로 변화하였고 이런 변화는 전체 젊은 연령군에서 나이가 많은 연령군으로 확산되고 있는 것으로 볼 수 있다. 연령효과는 기간효과와 코호트효과의 상호작용으로 설명할 수 있다면, 여성 음주에 대한 사회적 수용성 확대라는 시대적 흐름과 이런 흐름이 최신 출생 코호트로부터 과거 출생코호트로 확산되기 때문에 여성의 월간음주율은 연령이 증가하면서 증가하는 것으로 볼 수 있기 때문이다. 연령효과의 변동 폭을 보면, 남성은 45세 이후 약 67% 수준에서 안정적이었던 반면 여성은 23-25% 수준에서 약간 증가하는 경향이였다. 여성의 월간음주율이 연령이 증가하면서 증가하는 하지만 남성에 비해 월간음주율 수준이 절대적 크기에서는 낮으며 증가 폭도 크지 않다는 점도 관찰되었다. 여전히 여성 음주에 대한 사회적 제한이 존재한다는 것을 반영하는 것으로 볼 수 있다[21].

기간효과는 월간음주율과 고위험음주율 모두에서 관찰되었지만 그 양상은 약간 달랐다. 월간음주율의 경우 상대적 위험도가 남녀 모두에서 높았던 시기는 2009-2011년이었고 그 이후 잠시 감소하다가 2015년을 전후하여 증가하였고 2018년 이후에는 감소하는 경향이였다. 이 시기의 여성 고위험음주에 대한 RR도 다른 시기보다 높았다. 월간음주율의 변동 폭은 여성이 남성보다 더 크게 나타났고 남성의 고위험음주는 이 기간 동안 거의 변화가 없었다. 이는 우리 사회가 경험한 사회경제적 변화와 관련이 있는 것으로 볼 수 있다[16]. 자유 무역협정에 의한 수입주류의 증가(특히 여성이 선호하는 주류인 와인이나 맥주와 같은 저도주의 확산), 저도주 또는 여성을 겨냥한 과실주와 같은 새로운 주류상품 출시 및 이에 대한 적극 마케팅의 영향일 수도 있다고 보여진다. 실제 와인 수입

액은 2010년에 증가하였고 이 시기에는 20도 이하로 도수를 내린 소주들이 보편화되면서 여성을 대상으로 하는 마케팅이 확대되던 시기이다[24]. 또한 2015년에는 소위 과실소주가 출시되었다. 또한 음주를 미화하는 대중매체의 음주장면 확산이 여성음주의 변화 폭을 더 크게 한 것으로 볼 수 있다[25]. 술을 마시는 토크쇼인 소위 ‘술방’은 2016년 한 종편TV에서 시작되어 이후 크게 증가하고 있다.

기간효과가 월간음주율과 고위험음주율에 미치는 영향의 크기는 남녀 간에 다른 양상이었다. 음주빈도(여부)만을 반영하고 있는 월간음주율의 RR은 남성보다 여성의 크기가 더 컸으며 빈도뿐만 아니라 주량까지를 고려하는 고위험음주율의 RR의 경우 남성은 1보다 낮은 0.9 수준이었으며 관찰기간 동안 변화가 별로 없었다. 분명한 것은 주류생산과 유통 및 마케팅에 관한 변화가 남녀별로 다른 정도로 영향을 미친다는 점이며[21] 이는 개선이 될 수 있다는 점에서 정책적 함의를 찾을 수 있다.

월간음주율의 코호트효과는 남녀별로 차이를 보였다. 남성은 최근 출생 코호트로 올수록 약간 감소하는 경향이었던 반면 여성은 오히려 증가하는 경향이였다. 출생 코호트효과를 분명하게 관찰할 수 있는 음주행동은 고위험음주율이었다. 남녀 모두 최신 출생코호트가 과거의 출생코호트들에 비해 고위험음주 변화추세에서 의미 있는 차이를 보였다. 남성은 1980년대생부터 약간 감소하는 양상이었지만 여성은 최신 출생코호트로 올수록 선형적으로 증가하는 양상을 보였다. 남성은 1960년생부터 고위험음주율이 감소하기 시작하여 1985년생부터는 기준 코호트인 1923년생보다 더 감소한 반면 여성은 1958년생이 1923년생 대비 2배 이상 늘어나고 1974년생부터는 3배, 1981년생 4배, 1987년생은 5배 이상으로 증가하였다. 이를 통해 베이버부머 세대 및 그 자녀세대에서의 음주 행동 변화가 남녀 간에 다르게 나타나고 있음을 알 수 있었다. 남성은 고위험음주율이 감소하는 양상이지만 여성의 경우에는 고위험음주율이 증가하는 양상이라는 것을 출생 코호트효

과에서 분명하게 관찰한 것이다. 여성 고위험이 최근의 출생 코호트에서 증가하는 양상이라는 점은 독일과[26] 스웨덴[27] 및 다른 국가의 연구에서도 관찰되는 것이다[21]. 이런 추세 가 지속된다면 남녀의 고위험음주율은 서로 비슷한 수준이 될 것이라는 음주행동 남녀 수렴설의 가능성이 확인되었다고 할 수 있다[28]. 실제 고위험음주율의 성비의 추세변화를 보면 남녀 수렴설을 뒷받침하고 있으며, 월간음주율 성비 추세변화에서도 이상추정치(1998년과 2001년)를 제외한다면 감소하는 추세로 수렴설을 지지하고 있다. 이후 분석기간을 더 확대 하여 모니터링을 한다면 이를 좀 더 분명하게 확인할 수 있을 것으로 기대한다. 여성의 월간음주율과 고위험음주율에서 관찰된 변화는 여성의 인권향상과 역할변화[29] 및 사회참여 확대[30], 늦어지는 결혼과 출산[21] 같은 사회구조적 변화와 함께 주류의 이용가능성 변화와 관련이 있는 것으로 볼 수 있다 [16]. 이와 같은 사회전반의 흐름이 출생코호트별로 미치는 영향의 정도가 동일하지 않기 때문에[21] 최근의 출생코호트 별로 올수록 그 증가속도가 가속적으로 변화한 것으로 해석할 수 있다.

본 연구는 음주행동의 장기적인 변화가 연령효과인지 코 호트효과인지 아니면 기간효과인지를 구분하여 파악하려는 시도라는 면에서 의의가 있지만 제한점도 존재한다. 반복적으로 측정된 설문조사이기 때문에 연도에 따라 음주행동 설문에 대한 응답률이나 조사방법의 변화로 인한 체계적 오차가 개입 하였을 가능성이 있다. 또한 국민건강영양조사가 자기보고에 기반을 두고 있음을 고려해 볼 때, 음주에 대한 자기보고를 얼마나 솔직하게 하는지 또는 설문에 대한 이해정도가 연령층에 따라 다를 수 있기 때문에 코호트효과 추정치가 왜곡되었을 가능성을 배제할 수 없다[16]. 고위험음주에 관한 설문의 경우, 노인여성과 최근 여성코호트가 음주행동 보고에서 동일한 정도로 솔직하였다고 보기는 어려움이 있을 것이기 때문이다. 또한 본 연구가 채택한 일반화선형모형(constrained generalized linear model)이 가지고 있는 통계적 한계도 있다. 이 모

형은 연령, 기간 또는 코호트효과가 동일하다고 가정하는 균 등제약(equality constraint) 때문에 편향된 추정치를 얻을 수 있다는 지적이 있을 수 있다[20]. 따라서 본 연구에서 추정된 APC 추정치가 강건하다(robust)는 것을 확인하려면 관련 이론이나 축적된 선행적 연구에 기반을 두어야 하지만 국내 연구에서는 이와 같은 근거를 확보할 수 없는 상황이기 때문에 추정치 해석에서 주의가 필요할 것이다.

그럼에도 불구하고 본 연구는 국민건강영양조사 자료를 기반으로 월간음주율과 고위험음주율을 함께 고려한 최초의 APC 분석이라는 면에서 의미가 있다. APC 분석은 음주행동 과 같은 비감염성질환 위험요인의 모니터링에서 가장 중요한 분석 도구 중의 하나라는 면에서[21] 이와 같은 연구는 국가 질병감시 활동의 하나로 지속되어야 할 연구주제로 볼 수 있다. 또한 관찰된 음주행동 변화에서의 연령효과, 코호트효과 및 기간효과를 만성질환 예방 및 공중보건 정책에 어떻게 반영할 것인가에 대한 과제가 모색되어야 할 것이다. 음주행동의 변화 특히 여성 음주행동이 증가하는 흐름에 대응할 수 있는 정책들이 보다 적극적으로 모색되어야 할 것이다. 과거에 비해 월간음주율과 고위험음주율에서 관찰되는 남녀 간 격차가 점점 감소하여 장기적으로는 남녀 간 차이가 없어질 것이라는 소위 ‘수렴설’을 확인할 수 있었는데 그 주된 이유는 여성음주의 증가 때문이다. 이런 맥락에서 국가 전체의 음주폐 해 예방과 감소의 우선순위는 여성에게 맞출 필요가 있다. 여성들을 대상으로 “음주의 정상화” 또는 “일상화”를 마케팅 전략으로 하는 주류업체에 대응할 수 있는 문해력(음주의 위해 성에 관한 지식과 더불어 주류업체 전략의 본질을 이해하고 대응할 수 있는 역량) 향상과 더불어 여성이 상대적으로 음주 폐해에 취약한 점을 강조하는 정보의 생산과 확산에 대한 노 력이 확대될 필요가 있다. 동시에 남녀 모두에게 영향을 끼칠 수 있다는 효과성이 검증된 정책대안인 주류이용가능성 제한 (예컨대, 금주구역 설정 등)에 대한 확대, 주류광고나 마케팅 제한, 대중매체에서의 음주조장 장면 제한 및 주세 인상도 적

극적으로 도입되어야 할 것이다. 주세인상이 어려울 경우에는 주세를 음주폐해 예방과 감소에 이용할 수 있도록 하는 법률 개정도 한 대안이 될 수 있을 것이다.

Declarations

Ethics Statement: This study has been approved by Institutional Review Board of Inje University (IRB No. INJE 2023-06-024).

Funding Source: This work was supported by Korea Disease Control and Prevention Agency (grant number 2023-11-002).

Acknowledgments: None.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Author Contributions: Conceptualization: KKK, JJK, MJC, JHK, SHC, KWO. Data curation: ESC, MJC, JHK. Formal analysis: HWK, ESC. Investigation: KKK, JJK, MJC. Methodology: KKK, JJK, HWK. Project administration: KKK, JJK, MJC. Supervision: KKK. Writing – original draft: KKK. Writing – review & editing: JJK, MJC, HWK.

References

- Birkhead GS, Morrow CB, Pirani S. Turnock's public health: what it is and how it works. 7th ed. Jones & Bartlett Learning; 2022.
- World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. WHO; 2018.
- Statistics Korea. Causes of Death Statistics in 2022 [Internet]. Statistics Korea; 2023 [cited 2024 Feb 20]. Available from: <https://kostat.go.kr/synap/skin/doc.html?fn=0e2a0f4586dab80fce8ab2a25fcf94c4bbc41e50e5175bac0770a7607e59229f&rs=synap/preview/board/11773/>
- GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;392:1015–35. Erratum in: *Lancet* 2018;392:1116. Erratum in: *Lancet* 2019;393:e44.
- Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Country Profile: South Korea [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation; 2013 [cited 2015 Mar 17]. Available from: <http://www.healthmetricsandevaluation.org>
- Han M, Tran B, Cho H, Oh J. Economic burden of alcohol-related cancers in the Republic of Korea. *Drug Alcohol Depend* 2020;217:108295.
- Lee SM, Yun YD, Hyun KR. A study of health insurance expenditure by health risk behaviors. *Health Insur Policy* 2012;11:63–83.
- Babor T, Casswell S, Graham K, et al. Alcohol: no ordinary commodity: research and public policy. 3rd ed. Oxford University Press; 2023.
- Edwards G, Anderson P, Babor TF, et al. Alcohol policy and the public good. Oxford University Press; 1995.
- Kim KK. Policy challenges to reduce harms by alcohol use. In: Forum on Alcohol Harm-Free Society; 2022 Nov 28; Seoul.
- Kim KK. Alcohol use and health promotion for women. In: Korea Health Promotion Study for Women, editor. Women health. Hyunmunsa; 2002. p.689–721.
- World Health Organization. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. WHO; 2000.
- Kim KK, JeKarl J, Lee JK, Park JE. Development of sustainable monitoring system on alcohol consumption and alcohol-related harms at national level. Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2012.
- Rehm J, Scafato E. Indicators of alcohol consumption and attributable harm for monitoring and surveillance in European Union countries. *Addiction* 2011;106(Suppl 1):4–10.
- Room R. Sociocultural aspects of alcohol consumption. In: Boyle P, Boffetta P, Lowenfels AB, et al., editors. Alcohol: science, policy and public health. Oxford University Press; 2013. p.38–46.
- Kim KK, Kang H, Kim S, Choi M, JeKarl J. Age-period-cohort analysis of high-risk drinking trend among female adults in Korea. *Health Soc Sci* 2019;50:91–109.
- Heo J, Jeon SY, Oh CM, Hwang J, Oh J, Cho Y. The unrealized potential: cohort effects and age-period-cohort analysis. *Epidemiol Health* 2017;39:e2017056.
- Debiasi E. Age-period-cohort analysis: a summary of analytical approaches and results. A report of LONGPOP

- project. Lund University; 2018.
19. Yang Y, Schulhofer-Wohl S, Fu W, Land K. The intrinsic estimator for age-period-cohort analysis: what it is and how to use it. *Am J Sociol* 2008;113:1697-736.
20. Fosse E, Winship C. Analyzing age-period-cohort data: a review and critique. *Annu Rev Sociol* 2019;45:467-92.
21. Keyes KM. Age, period, and cohort effects in alcohol use in the United States in the 20th and 21st centuries: implications for the coming decades. *Alcohol Res* 2022;42:2.
22. Kerr WC, Greenfield TK, Bond J, Ye Y, Rehm J. Age-period-cohort modelling of alcohol volume and heavy drinking days in the US National Alcohol Surveys: divergence in younger and older adult trends. *Addiction* 2009;104:27-37.
23. OECD. OECD health policy studies: preventing harmful alcohol use. OECD Publishing; 2021.
24. Cho K, Ryu K. A study on establishment of alcohol volume identity for Soju. Korea Alcohol Research Center; 2010.
25. Patrick M, Terry-McElrath Y, Lanza S, Jager J, Schulenberg JE, O'Malley PM. Shifting age of peak binge drinking prevalence: historical changes in normative trajectories among young adults aged 18 to 30. *Alcohol Clin Exp Res* 2019;43:287-98.
26. Pabst A, Kraus L, Piontek D, Mueller S. Age, period, and cohort effects on time trends in alcohol consumption in the German adult population. *SUCHT* 2010;56:349-59.
27. Keyes KM, Li G, Hasin DS. Birth cohort effects and gender differences in alcohol epidemiology: a review and synthesis. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:2101-12.
28. Slade T, Chapman C, Swift W, Keyes K, Tonks Z, Teesson M. Birth cohort trends in the global epidemiology of alcohol use and alcohol-related harms in men and women: systematic review and metaregression. *BMJ Open* 2016;6:e011827.
29. Bloomfield K, Gmel G, Wilsnack S. Introduction to special issue 'gender, culture and alcohol problems: a multinational study'. *Alcohol Alcohol Suppl* 2006;41:i3-7.
30. Rahav G, Wilsnack R, Bloomfield K, Gmel G, Kuntsche S. The influence of societal level factors on men's and women's alcohol consumption and alcohol problems. *Alcohol Alcohol Suppl* 2006;41:i47-55.

Age-period-cohort Analysis of Change Trend in Drinking Behaviors among Adults in the Republic of Korea

Kwang Kee Kim^{1,2}, Jung JeKarl³, Minjoo Choi^{4*}, Eunsil Cheon⁵, Heewon Kang⁶, Jihee Kim⁷, Sunhye Choi⁷, Kyungwon Oh⁷

¹Graduate School of Public Health, Inje University, Busan, Korea, ²Department of Health Convergence, Ewha Womans University, Seoul, Korea, ³Graduate School of Clinical Biohealth, Ewha Womans University, Seoul, Korea, ⁴Graduate School, Inje University, Busan, Korea, ⁵Graduate School of Public Health, Seoul National University, Seoul, Korea, ⁶Institute of Health and Environment, Seoul National University, Seoul, Korea, ⁷Division of Health and Nutrition Survey and Analysis, Bureau of Chronic Disease Prevention and Control, Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

ABSTRACT

One of the major functions of public health should be monitoring levels of alcohol consumption and the changes over time. However, little attention has been paid to the changing trends in alcohol consumption in the social context. The study aim was to describe alcohol consumption levels for the period 1998–2021 in terms of the monthly prevalence of alcohol use (MPA) and the prevalence of high-risk alcohol use (PHA). Additionally, change trends were broken down by age, period, and cohort effect. The study used data from Korea's National Health and Nutrition Examination Survey from 1998 to 2021. The data showed a differential pattern of change in both MPA and PHA between gender, with men tending to exhibit a decrease or remaining at a plateau. However, women exhibited a discernible increase in both MPA and PHA. A convergence theory of drinking behavior between gender has been confirmed among Korean adults. Age-period-cohort models identify the effects of age, with both MPA and PHA reaching the highest rates at age 45 years and then declining among both men and women. During the period 2009–2011 and around 2015, the relative risk (RR) of the likelihood of MPA and PHA was higher than the RR in any other year studied, which indicates a period effect. In addition, birth cohort effects were observed in MPA and PHA among adults, with more discernible patterns in women. Policy implications were discussed with the aim of reducing harm caused by alcohol use, with a high policy priority placed on the reduction of alcohol use among women.

Key words: Republic of Korea; National health and nutrition examination survey; Alcohol drinking; Trends; Secondary data analysis

*Corresponding author: Minjoo Choi, Tel: +82-51-320-6876, E-mail: etoiler13@naver.com

Introduction

The essential functions that government agencies responsible for a country's public health should undertake are assessment, policy development, and assurance. Among these,

assessment is the most crucial function to implement first [1]. It involves systematically collecting information on the population's health status, health behaviors, and determinants, as well as analyzing and providing various kinds of information by integrating different datasets. Assurance entails monitoring

Key messages

① What is known previously?

Previous monitoring of alcohol consumption among adults revealed a difference in the change trend between men and women. While levels of alcohol consumption are generally declined prevalence of high-risk alcohol use (PHA), particularly among men, tended to decrease or remain at a plateau over decades. However, PHA among women consistently increased. The observed changes in woman drinking behavior can be attributed to age, period, and cohort factors.

② What new information is presented?

Study findings indicated that changes in the prevalence of alcohol use in the previous month had the same trend pattern as PHA. Women who were born in the recent birth cohort were more likely to consume alcohol than those born in the older birth cohort.

③ What are implications?

High policy priority should be given to the prevention of alcohol use by women. Policy measures should include increasing alcohol health literacy and developing effective prevention policy options at the population level.

how developed policies and programs are implemented and their effectiveness. In this context, the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) can be regarded as performing the roles of assessment and assurance. To fulfill these functions, it is necessary to collect data and engage in monitoring activities such as analyzing the collected information and identifying the effectiveness and significance of policies or programs. However, compared to activities that collect information, there is a relative lack of activities related to analyzing the collected information and deriving policy meanings. In this regard, deriving meaning through in-depth analysis of the data collected through the NHANES is a core public health

activity.

Alcohol is known to damage various organs and the mental health of the human body and is responsible for more than 200 diseases and unhealthy conditions [2]. Therefore, in the Republic of Korea (ROK), where not only the proportion of drinkers but also the rate of harmful drinking is high, alcohol-related harm is inevitable. In 2022, 78.9% of adults in the ROK reported having consumed alcohol at least once in the past year, with 14.2% categorized as high-risk drinkers (21.3% for men and 7.0% for women). In 2022, there were 5,033 deaths attributed to alcohol-induced diseases, which can be considered typical alcohol-related harm [3]. However, it should be noted that this statistic only included deaths directly attributable to diseases caused by alcohol consumption; if indirect causes were included, the number of deaths would likely increase. According to the data estimated by the Institute for Health Metrics and Evaluation in the United States, the number of alcohol-attributable deaths in the ROK was 13,200 in 2016 [4]. The institute also reported that alcohol consumption was the second factor contributing to a decrease in healthy life expectancy for Koreans, resulting in a reduction of 11.1 months [5]. In addition, alcohol consumption as a single factor was estimated to contribute to 4.8% of alcohol-attributable cancers reported [6]. Such health risks are not exclusive to drinkers alone. As seen in fetal alcohol syndrome, drunk driving accidents, and workplace safety incidents, drinkers can harm the health of others around them. As a result, alcohol consumption is a major cause of health insurance financial losses (more significant than smoking or obesity) [7]. It can also lead to social problems such as crime, domestic violence, and loss of corporate productivity [8].

Alcohol-related harm is not an inevitable social problem

experienced only by some alcoholics; it is a health and social issue that can be addressed [9]. There is ample scientific evidence that alcohol-caused damage can be prevented with the implementation of appropriate alcohol-related policies [8]. Nonetheless, national efforts and societal responses to reduce the prevention and reduction of alcohol harm in the ROK are quite lackluster [10]. One reason for this is the lack of information about harms caused by alcohol use. A lack of accurate and detailed information based on monitoring and analysis of the size and type of harmful effects related to drinking behavior has led to a low understanding of the magnitude and severity of the problem. As a result, policy priority and social acceptance of alcohol harm prevention projects are low [11].

This study aimed to conduct an in-depth analysis of the information on drinking behavior from the NHANES, which has been collected for nearly a quarter of a century. We aimed to identify the factors contributing to the long-term changes in harmful drinking behaviors and derive policy implications by examining the long-term trends in monthly alcohol consumption rates and high-risk drinking rates among drinkers annually. We further sought to describe these trends through age-period-cohort (APC) analysis.

Methods

1. Study Subject

This study analyzed the secondary data from the Korea NHANES (KNHANES). The study used raw data from 1998 to 2021. The final analysis included a total of 79,024 drinkers who responded that they had consumed alcohol at least once in the past year among adult respondents aged 19 and above.

2. Variable Selection

At the national level, one of the critical elements that should be included when monitoring alcohol consumption is to figure out alcohol consumption [12]. As one of ways to investigate alcohol consumption, surveys can measure the prevalence of drinking and drinking patterns. The criteria for defining a drinker vary from country to country, but in the ROK, a drinker is defined as a person who consumes more than one drink in a month [13]. Therefore, the monthly drinking rate was included in the analysis of this study, defined as the proportion of people who drank alcohol at least once a month in the past year and calculated using the drinking frequency item related to the section of the Health Behavior of the KNHANES. This included the proportion of drinkers who responded to the question “How often do you drink alcohol?” with “about once a month,” “2–4 times a month,” “2–3 times a week,” or “4 or more times a week.”

The harm caused by alcohol consumption is determined by the total volume of alcohol consumed, which poses a complex estimation challenge due to considering the type of alcoholic beverages, their alcohol content, and the units of consumption [12]. An easy way to measure only the frequency and the average amount of units of alcohol consumed on a typical drinking occasion is to measure high-risk drinking [14]. In the ROK, high-risk drinking is defined as consuming an average of more than seven drinks per occasion for men and more than five drinks per occasion for women in the past year and doing so on two or more occasions per week. This variable is derived from the amount and frequency of drinking among the items related to the health behavior of the KNHANES. The question regarding the amount of alcohol consumption is “How much alcohol do you typically consume on one occasion in the past

year?” The response options are “1–2 drinks,” “3–4 drinks,” “5–6 drinks,” “7–9 drinks,” and ten or more drinks.

3. Data Analysis

The monthly drinking rate and high-risk drinking were analyzed using a complex sampling design that considers the weighting of the KNHANES. Trend analysis was also conducted to test the significance of the trend changes in these two variables. Since drinking behavior is a social behavior [15] changing trends of it over time must be understood with respect to social contextual factors [16]. One way to do this is to perform an APC analysis [17–19]. Longitudinally repeated cross-sectional surveys, such as the KNHANES data, can be considered one of the representative cases where APC analysis can be applied [17]. Through this analysis, it is possible to understand whether the changes in monthly alcohol consumption rates and high-risk drinking rates are attributable to the characteristics of specific cohorts, various environmental changes related to alcohol consumption, or age effects reflecting biological maturation or social processes.

In the APC analysis of this study, a logarithmic linear model was applied, assuming that the number of monthly and high-risk drinking behaviors followed the Poisson distribution. As an APC analysis assumes that “cohort=period–age,” such an analysis based on multiple regression models has an identification problem in that it is not linear and independent. To overcome this problem, non-linear models and constrained generalized linear models can be proposed alternatively, and in this study, a constrained generalized linear model was used to solve the problem of de-identification, which constrains the mean value and slope of the period effect to zero.

In this study, APC analysis was performed based on gender

and weighted frequency by 10-year age unit of the KNHANES data. Accordingly, for the APC analysis, 19–29 years old was treated as 25 years old, 30–39 years old as 35 years old, 40–49 years old as 45 years old, 50–59 years old as 55 years old, 60–69 years old as 65 years old, and 70 years and older as 75 years old. The reference period was set as 1998 and the reference cohort as 1923. The age effect was calculated as the prevalence (%) and the period effect and cohort effect as the relative risk (RR). The statistical analysis used the “apc.fit.” function of the R Epi package. Through a goodness-of-fit comparison between the APC submodels, the model with the lowest Akaike information criterion (AIC) value was selected as the final model.

4. Research Ethics

This study was conducted after receiving approval for exemption by the Institutional Review Board of Inje University (INJE 2023-06-024).

Results

1. Trends in Monthly Drinking Rates and High-risk Drinking Rates by Year

1) Trends in monthly drinking rates among annual drinkers

The monthly drinking rate, which is the fraction of annual drinkers who regularly drink at least once a month, is shown in Table 1 and Figure 1. Overall, it fluctuated within the range of 74–92%, but except for 1998, there was no significant difference in the pattern of change, and the fluctuation was not statistically significant ($p>0.1$); thus, it can be considered that the distribution is approximately stable at around 75%. When analyzed by gender, the trend differed. Men showed a slight

Table 1. Trends in the prevalence of alcohol use among adults who had alcohol in the past 12 months, 1998 to 2021

	1998	2001	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	p for trend	
Monthly prevalence ^{a)}																				
Total	92.4	56.7	69.1	75.9	77.5	76.8	76.1	76.1	74.8	77.5	76.4	76.9	77.7	77.0	75.6	76.6	74.8	74.2	0.924	
Man	97.1	75.0	83.8	86.3	87.3	87.9	88.3	88.1	85.8	87.4	86.4	86.9	86.5	85.9	82.0	84.9	82.6	82.2	0.274	
Woman	85.5	35.2	50.9	61.6	64.4	62.1	60.5	60.8	60.9	64.7	64.2	64.4	66.4	65.9	67.4	65.8	64.7	63.5	0.471	
Gender ratio ^{c)}	1.1	2.1	1.7	1.4	1.4	1.4	1.5	1.5	1.4	1.4	1.4	1.4	1.3	1.3	1.2	1.3	1.3	1.3	0.046	
High-risk prevalence ^{b)}																				
Total	19.1	19.4	14.9	16.1	19.8	17.1	17.2	17.3	17.5	15.7	17.0	16.6	17.0	17.3	18.0	15.8	17.7	17.1	0.013	
Man	26.8	31.0	23.2	24.5	28.4	24.6	24.9	26.0	25.1	22.5	23.7	23.9	24.1	24.1	24.0	21.5	25.3	23.6	0.006	
Woman	8.0	6.1	4.6	5.0	8.4	7.4	7.4	6.4	7.9	7.2	8.8	7.7	8.1	9.1	10.5	8.6	8.1	8.9	0.008	
Gender ratio ^{c)}	3.4	5.0	5.0	4.9	3.4	3.3	3.4	4.1	3.2	3.1	2.7	3.1	3.0	2.7	2.3	2.5	3.1	2.7	0.001	

Unit: %. ^{a)}Percentage of adults who had alcohol in previous month. ^{b)}Percentage of adults who had 7+ drinks for men or 5+ for women on a typical occasion at least twice per week. ^{c)}Gender ratio=man/woman.

decline overall but no statistical significance ($p>0.1$). However, in the case of women, there was a fluctuating pattern. After excluding the years 1998 (85.5%) and 2001 (35.2%), which were considered to be outliers, there was an overall increasing trend, which was statistically significant ($p=0.022$).¹⁾ However, the trend lines, including measurements from 1998 and 2001, were not statistically significant ($p>0.1$). The gender ratio (man/woman) of monthly drinking rate increased slightly from 1.1 in 1998 to 1.3 in 2021, but showed a clear tendency to decrease except for outlier measures ($p<0.05$).

2) Trends in high-risk drinking rates among annual drinkers

The high-risk drinking rate among annual drinkers, that is, the proportion of individuals engaging in high-risk drinking behavior during the analysis period, fluctuated within the range of 14–19% for both gender combined, as shown in Table 1 and Figure 1, and was statistically significant ($p<0.05$).

When examining these changes by gender, different patterns emerged. Except for 1998 and 2001, when the monthly drinking rate was an outlier, for men, there was a fluctuation in the range of 21–29%, showing a decreasing trend overall ($p<0.05$). For women, despite slight fluctuations (from 8.0% in 1998 to 8.9% in 2021), there was a continuously increasing trend, as depicted in Figure 1, with the trend line also being statistically significant ($p<0.05$). The gender ratio for high-risk drinking rates steadily decreased from 3.4 in 1998 to 2.7 in 2021 ($p<0.05$).

2. APC Analysis

1) Results of the APC analysis of monthly drinking rates among annual drinkers

Since 1998, APC analysis was conducted separately by gender to distinguish whether the change in monthly drinking rate during the analysis period was due to the age, cohort, the period effect caused by the trend of the times, or environmental

1) This additional analysis is not presented in Table 1.

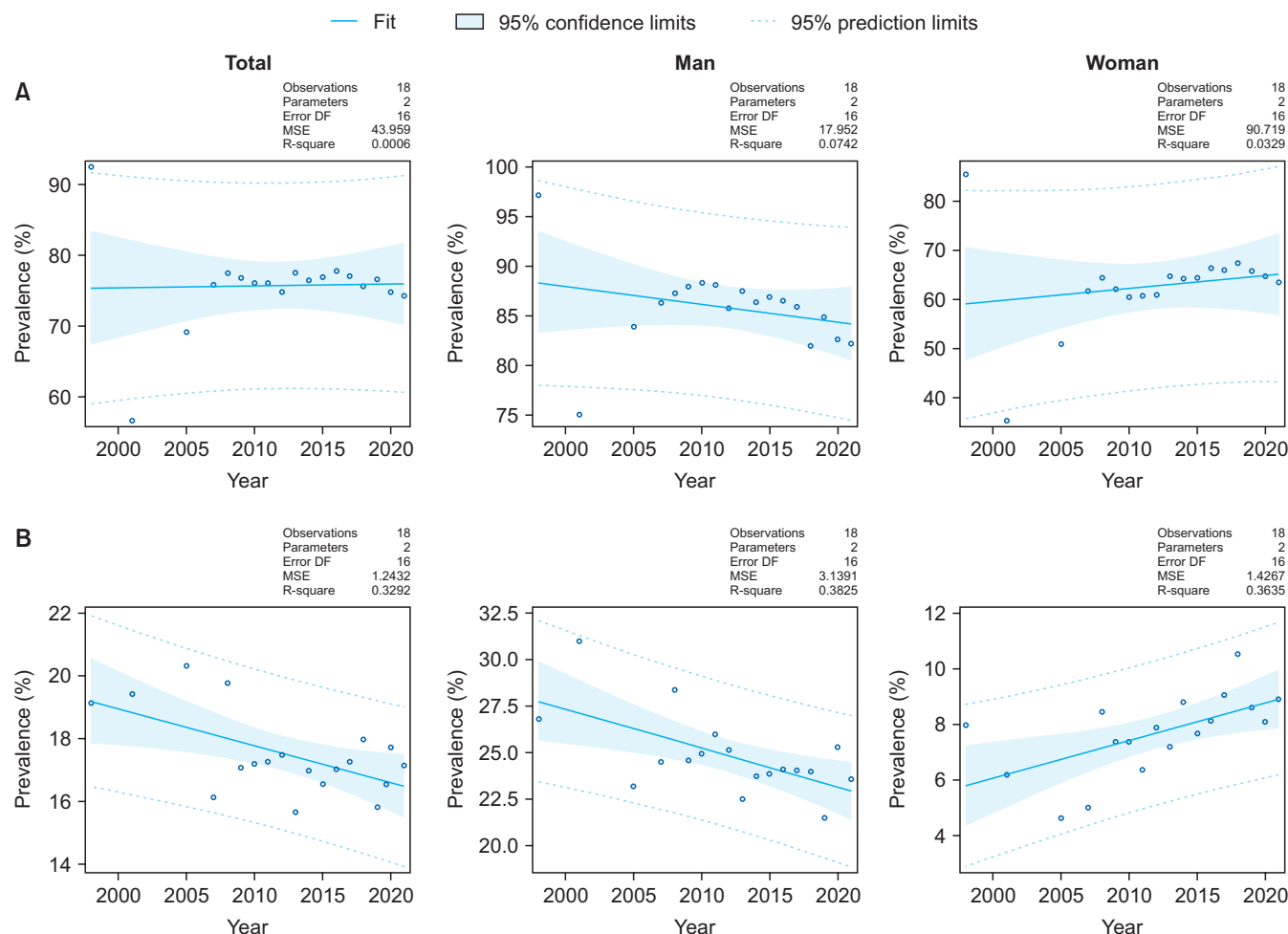


Figure 1. Trends in the prevalence of alcohol use among adults who had alcohol in the past 12 months, 1998 to 2021
(A) Monthly prevalence. (B) High-risk prevalence.

changes. The model fit statistics for the APC analysis (Table 2) showed that the model fit, including all three components, was the best. The AIC and residual deviance were the smallest, and both were statistically significant. This indicates that the predictions of the model considering all three components (age, period, cohort) are the closest to the observed values compared to the predictions of other intrinsic models. Therefore, it can be interpreted that the model, including age, period, cohorts as independent variables, best explains the trend of changes in monthly drinking rates compared to other intrinsic models. This pattern was the same for both gender.

As observed in Figure 2, the age effect on monthly drinking

rates shows relatively more significant fluctuations among women compared to men. For men, the monthly drinking rate, which was 63.7% at age 25, slightly increased to 65.5% at age 35, 66.8% at 45, 66.9% at 55, 67.2% at 65, and 67.6% at 75. This indicates a slight increase with age up to 45 years, beyond which there was little to no change. For women, the monthly drinking rate showed a more significant variation than men, with percentages as follows: 16.6% at age 25, 18.7% at 35, 21.9% at 45, 23.9% at 55, 24.6% at 65, and 25.2% at 75. There was an increasing trend in the monthly drinking rate among women of different ages. Regarding the period effect, men and women showed a continuous increase in the RR of

Table 2. Goodness of fit of the APC model

Model	Man			Woman		
	AIC	Deviance (df)	p-value	AIC	Deviance (df)	p-value
Model for monthly prevalence						
Age	436,711.8	434,984 (103)		2,354,313.7	2,352,657 (104)	
Age-drift	436,460.8	434,731 (102)	<0.0001	1,412,946.0	1,411,288 (103)	<0.0001
Age-cohort	359,988.4	358,253 (99)	<0.0001	1,302,095.5	1,300,431 (100)	<0.0001
Age-period-cohort	160,649.4	158,908 (96)	<0.0001	648,602.1	646,932 (97)	<0.0001
Age-period	210,309.3	208,573 (99)	<0.0001	695,389.0	693,725 (100)	<0.0001
Model for high-risk prevalence						
Age	1,318,919.8	1,317,339 (103)		1,300,178.1	1,298,797 (104)	
Age-drift	1,221,222.8	1,219,640 (102)	<0.0001	927,302.9	925,920 (103)	<0.0001
Age-cohort	1,128,631.3	1,127,043 (99)	<0.0001	900,233.3	898,844 (100)	<0.0001
Age-period-cohort	1,082,677.7	1,081,083 (96)	<0.0001	852,915.2	851,520 (97)	<0.0001
Age-period	1,188,467.5	1,186,879 (99)	<0.0001	873,118.3	871,729 (100)	<0.0001

APC=age-period-cohort; AIC=Akaike information criterion; df=degree of freedom.

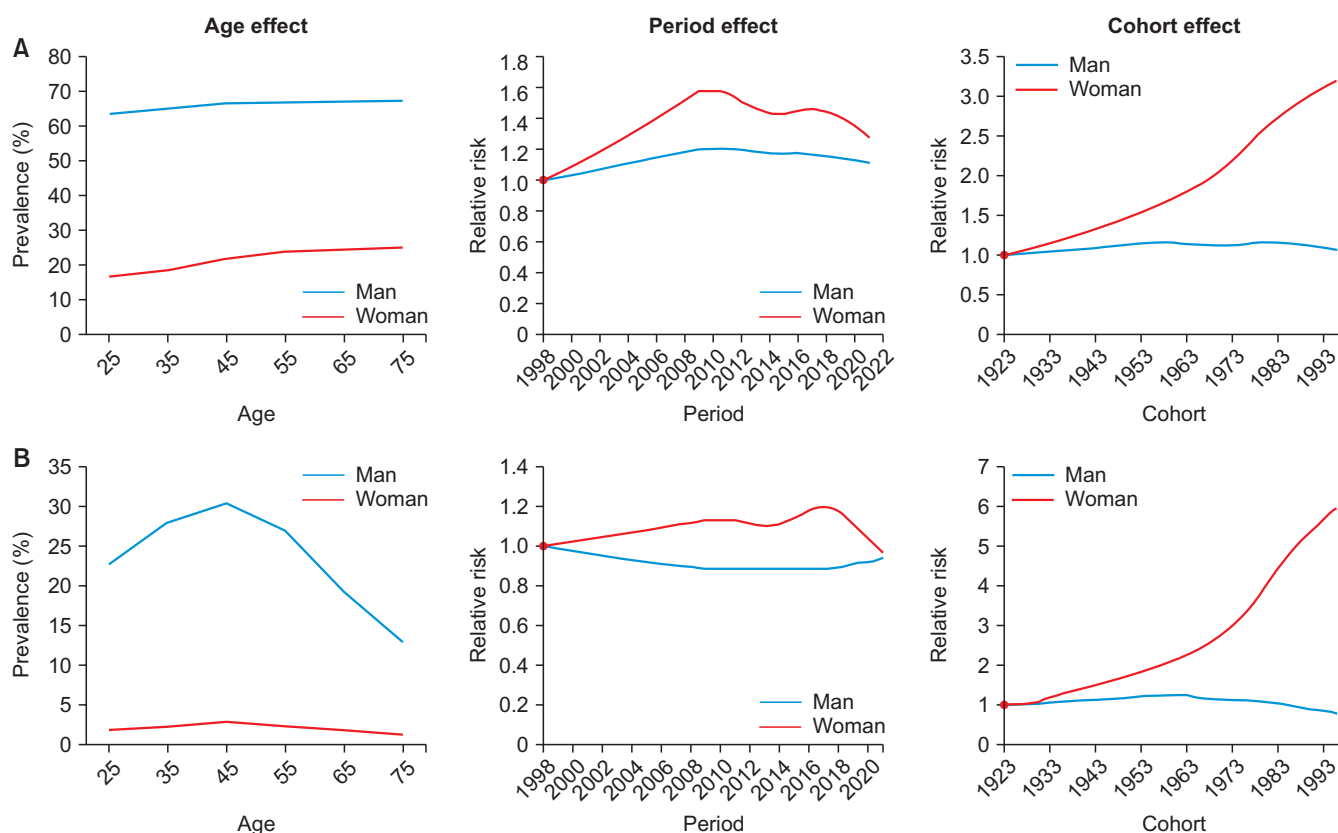


Figure 2. Age-period-cohort effect in the prevalence of alcohol use among adults who had alcohol in the past 12 months, 1998 to 2021

(A) Monthly prevalence. (B) High-risk prevalence.

monthly drinking compared to the reference year of 1998 until peaking in 2010 (man RR=1.20, woman RR=1.58). After that, there was a consistent decrease in the risk of monthly drinking, with the RR for men at 1.12 and women at 1.28 in 2021, which is still higher compared to the reference year 1998. In the cohort effect, men and women showed different patterns. The RR of monthly drinking among men remained within the range of not exceeding 1.14 for cohorts born after 1923. However, for the cohort born in 1991, the RR was 1.09; for the cohort born in 1996, it was 1.06. By contrast, for women, the RR of monthly drinking compared to the cohort born in 1923 consistently increased for the cohorts born after that year. In the 1969 cohort, the RR of monthly drinking compared to the 1923 cohort was 2.0, which increased to 3.0 for the 1990 cohort and continued to rise. By the 1996 cohort, the RR of monthly drinking was 3.2 times higher than that of the 1923 cohort. It was observed that in women, the more recent the cohort, the more linearly the monthly drinking rate increased.

2) Results of the APC analysis of high-risk drinking rates among annual drinkers

Table 2 presents statistics of the model fit tests for the APC analysis of high-risk drinking rates. In the model that included age, period, and cohort, the AIC and residual deviation values were the lowest, resulting in the best fit. This was the same for both men and women ($p < 0.001$).

APC analysis on the high-risk drinking rates among annual drinkers showed significant differences in age, period, and cohort effects (Table 2, Figure 2). However, the differences in high-risk drinking risk by period were smaller than those by age and cohort. In terms of age effects, both men and women showed a continuous increase up to the age of 45 (men

30.3%, women 2.8%), followed by a sustained decrease, with men exhibiting greater variation by age compared to women. Regarding the period effect, men showed a relatively stable distribution with little change throughout the observation period, while women showed a pattern of fluctuation with repeated increases and decreases. Specifically, for men, the RR decreased from 0.96 in 2001 to 0.88 in 2009 and remained the same until 2017, after which it increased slightly to 0.89 in 2018, 0.91 in 2019, and 0.94 in 2021. By contrast, women started at 1.03 in 2001 compared to 1998 and gradually increased their RR of high-risk drinking until it reached 1.13 in 2009. After maintaining this level for three years (2009–2011), the RR decreased to 1.11 in 2015, and then followed a gradual increase: 1.14 in 2016, 1.18 in 2017, and 1.20 in 2018. However, it decreased again to 1.18 in 2019, continuing to decline in the subsequent years (2019, 1.11; 2020, 1.04; 2021, 0.97). In terms of cohort effects, for men, the risk of high-risk drinking tended to remain stable or slightly increase with increasing birth years, but began to decrease from those born in the 1960s (RR=1.25). From 1985 onwards, it was consistently lower (RR=0.99) compared to the reference cohort born in 1923, showing a continuous decline. Conversely, for women, the trend showed that the risk of high-risk drinking increased with more recent birth cohorts. Compared to those born in 1923, the risk of high-risk drinking doubled, tripled, quadrupled, and quintupled for those born in 1958, 1974, 1981, and 1987, respectively. This indicates that there are gender-specific patterns in drinking behavior between the Baby Boomer generation and their children's generation.

Discussion

This study aimed to decompose the long-term trends in drinking behavior into age, period, or birth cohort effects. To achieve this, APC analysis was conducted using data from the KNHANES from 1998 to 2021. When studying the trend changes observed in alcohol consumption behaviors from the NHANES, trend analysis tended to carry out with age adjustment. This is because it is a relative indicator compared to standard year population and not representing actual measurements of drinking behaviors. This means there's potential for distortion in measuring alcohol consumption rates across age groups [17]. One of the ways to overcome this is APC analysis, which can consider both cohort and period effects. APC analysis allows us to understand the contextual (historical, social, cultural, and political) influences on trends in health behaviors such as alcohol consumption. In particular, cohort effects arise from two main factors: early-life exposure and ongoing accumulation of exposure. This perspective enables us to elucidate contextual exposure factors spanning different life stages [20].

In APC analysis, the age effect refers to the accumulation of exposures or physiological changes that can occur with increasing biological age and the effects of events experienced during different life stages (e.g., education, marriage). By contrast, the period effect refers to specific events or environmental changes that simultaneously affect all members of a population group, regardless of age. Events such as the COVID 19 pandemic or the International Monetary Fund crisis in 1997 are representative examples. The cohort effect can be interpreted as a reflection of experiences formed by the intersection of an individual's life history and macro-socioeconomic influences. As seen in "the 58ers" or "the fateful class of '94," cohort groups born

in specific years can be interpreted as experiencing accumulated experiences at key stages of life cycles that may impact their health status. In this context, the cohort effect in APC analysis can be seen as a social structural aspect that determines trends and fluctuations in health levels and behaviors [17]. Unlike cohort studies that track groups exposed to specific factors, in this study, the term "cohort" refers to birth cohorts.

In the APC analysis of alcohol consumption behavior in this study, the observed age effect exhibited a similar pattern to the general trajectory of alcohol consumption: it increases up to a certain age, stabilizes or decreases after middle age, and then decreases as a typical developmental process of drinking behavior [21]. As individuals progress through the developmental stages of life, the proportion of high-risk drinking tends to steadily increase until the age of 45 for both men and women, followed by a decrease. Similarly, in terms of monthly alcohol consumption rates, men's consumption increased until the age of 45, with little change after that. This age effect may be influenced by biological maturity or social processes (e.g., marriage, employment, acquisition of parental status). Health-risk behaviors, such as high-risk drinking, generally decline after approximately 18–25 years of age through social processes such as employment, marriage, or parenthood [22]. However, in the case of Korean adults, they decline only after age 45. This is believed to be related to the social value of drinking. The social roles acquired throughout the life development process (e.g., employment or parental roles) influence to restraint in drinking behavior. However, the manifestation patterns of this restraint can vary depending on the societal values associated with alcohol consumption [21]. In the ROK, where the belief that drinking together can facilitate social interaction predominates, the instrumental value of alcohol holds a

strong influence [11]. Therefore, it decreases only after the age of 45. It is considered that at earlier ages, the likelihood of alcohol consumption or high-risk drinking is higher depending on the level of social and economic activities. However, after that stage, it is believed that individuals may refrain from high-risk drinking due to increased concerns about their health and the burden of chronic disease risks. The decline in drinking behavior at age 45 in the ROK is similar to that of Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) countries. According to an OECD report, weekly drinking rates in these countries were the highest among people aged 45–59 [23].

However, for women, the monthly drinking rate continues to increase even after age 45. This needs to be explained in relation to the characteristics of the monthly drinking rate indicator. Unlike high-risk drinking rates, the monthly drinking rate reflects whether a person drinks at least once a month, which is different from high-risk drinking. In societies where women were traditionally not permitted to consume alcohol, there has been a permissive shift in the societal values and judgments regarding woman drinking. This change is believed to have spread within the population from the younger to older age groups. While the age effect can be explained by the interaction of period and cohort effects, the increase in monthly drinking rates among women as they age can be attributed to the societal trend of increased acceptance of woman drinking, which spreads from the latest birth cohorts to earlier ones. When examining the variation in age effects, men remained stable at around 67% after age 45, while women showed a slight increase of approximately 23–25%. Although the monthly drinking rate for women increases with age, the monthly drinking rate is lower in absolute terms compared to men, and the rate of increase is not significant. This can be

seen as reflecting the continued social constraints on women's drinking [21].

Period effects can also be observed in monthly and high-risk drinking rates, but the pattern is slightly different. Regarding monthly drinking rates, the RR was higher for both men and women in 2009–2011, after which it declined for a while, then increased around 2015, and tended to decrease after 2018. The RR for high-risk drinking in women during this period was also higher than that in other periods. The fluctuations in monthly drinking rates were larger for women than for men, and for men, high-risk drinking remained almost unchanged during this period, which may be related to the socio-economic changes that our society has experienced [16]. The increase in imported alcoholic beverages due to free trade agreements (especially the spread of low-alcohol beverages such as wine or beer, which women prefer); introduction of new alcoholic products (e.g., low alcohol by volume [ABV] spirit or fruit-flavored alcohol beverages targeting women); and impacts of aggressive marketing strategies for these products may also be contributing factors. Wine imports increased in around 2010, and during this period, also the consumption of lower-proof spirits of Soju with below 20% ABV became more popular and its aggressive marketing to women was expanded in its size [24]. In addition, in 2015, a new product called “fruit-flavored Soju” was launched. Moreover, the proliferation of alcohol portrayal in mass media that glorify drinking has led to a significant change in woman drinking [25]. The so-called “drinking room,” a talk show during which participants are encouraged to drink alcoholic beverages to intoxication, first aired in 2016 on the general programming cable TV channel, and the number of such shows has increased significantly since then.

The magnitude of the period effect on monthly drinking rates and high-risk drinking rates differs between men and women. The RR of monthly drinking rates, which reflects only the frequency (or presence) of drinking, is larger for women than for men. However, when considering both frequency and quantity, as in the case of high-risk drinking rates, the RR for men is lower than 1 (approximately 0.9). There was little change in this RR during the observation period. However, it is clear that changes in alcohol production, distribution, and marketing affect men and women differently [21]. This has policy implications as improvements can be made in this regard.

The cohort effect of monthly drinking rates differs between gender, tending to decline slightly for men as they enter the recent birth cohort, while for women, it tends to increase. The birth cohort effect can be observed in the high-risk drinking rate. For both gender, the latest birth cohort shows significant differences in the trend of change in high-risk drinking compared to past birth cohorts. Men have a slight decrease in trend from the 1980s, while women exhibit a linearly increasing trend with the most recent birth cohorts. Men show a decrease in high-risk drinking rates starting from the 1960 birth cohort, and the rates decrease even more from the 1985 cohort onwards compared to the reference cohort born in 1923. Contrarily, women exhibit a more than two-fold increase compared to the 1923 cohort for those born in 1958, followed by a three-fold increase from the 1974 cohort, a four-fold increase from the 1981 cohort, and more than a five-fold increase from the 1987 cohort. This indicates that changes in drinking behavior among the Baby Boomer generation and their children differ between gender. It is clear from the cohort effect that while high-risk drinking rates are decreasing among men, they

are increasing among women. The increased high-risk drinking of women in recent birth cohorts has also been observed in studies in Germany [26], Sweden [27], and other countries [21]. If this trend continues, the high-risk drinking rate of men and women will reach a similar level, confirming the possibility of a convergence hypothesis of drinking behavior between men and women [28]. The trend changes in the gender ratio of high-risk drinking rates support the convergence hypothesis between men and women. Similarly, in the trend changes of the gender ratio of monthly drinking rates, excluding outliers (1998 and 2001), there is a decreasing trend, which supports the convergence hypothesis. If the analysis period is extended and monitored further, this trend could be clarified and confirmed. The changes observed in women's monthly drinking rates and high-risk drinking rates are believed to be associated with changes in the availability of alcoholic beverages [16], along with changes in women's human rights and roles [29] and expansion of social participation [30], and delayed marriages and childbirth [21]. Since differential influence of these social and cultural changes on each birth cohort [21], rates of increase in drinking behaviors has accelerated in recent birth cohorts.

Although this study represents a significant attempt to distinguish whether long-term changes in drinking behavior are due to age, cohort, or period effects, it has several limitations. First, there is a possibility of systematic errors due to fluctuations in response rates or changes in survey methods regarding drinking behavior questions words over the years as it is a survey that has been repeatedly conducted. Considering that the NHANES relies on self-reporting, there is a possibility that the estimates of cohort effects may have been distorted due to variations in whether individuals honestly report their drinking

behaviors or differences in understanding the survey questions, which may vary by age group [16]. In the case of questionnaires on high-risk drinking, it would be difficult to say that older cohort and the recent cohort were equally honest in reporting drinking behavior. Second, the constrained generalized linear model adopted in this study has statistical limitations. Specifically, the estimates may be biased due to the assumption of equality constraints, where the model assumes that age, period, or cohort effects are homogeneous [20]. Therefore, to ensure the robustness of the APC estimates in this study, it is necessary to base them on relevant theories or accumulated empirical research. However, due to the lack of such evidence in research conducted in the ROK, caution is needed when interpreting the estimates.

Nonetheless, this study is significant because it is the first APC analysis that considers both monthly and high-risk drinking rates based on data from nationally representative survey, KNHANES. Given that APC analysis is one of the most crucial analytical tools for monitoring non-communicable disease risk factors such as alcohol consumption [21], research should continue as part of national disease surveillance efforts. The challenge lies in exploring how the observed changes in alcohol consumption behavior regarding age, cohort, and period effects can be reflected in non-communicable disease prevention and public health policies. Policies that can respond to changes in drinking behavior, especially the increase in women's drinking, should be more highly prioritized. In the long term, the observed decrease in the gender gap in monthly drinking and high-risk drinking rates suggests the so-called "convergence hypothesis," which posits that the differences in drinking will eventually disappear. The main reason for this trend is the increase in woman drinking behavior. In this context, it is

necessary to prioritize the prevention and reduction of alcohol-related harm nationwide to align policies with the needs of women. Efforts should be expanded to improve alcohol health literacy—which is knowledge about the dangers of alcohol use and the capacity to understand and respond to the essence of strategies employed by the alcohol industry—to address the alcohol industry's marketing strategies aimed at normalizing or routinizing alcohol consumption among women. Additionally, there is a need to emphasize the production and dissemination of information highlighting women's relative vulnerability to alcohol-related harm. At the same time, the effectiveness of policy alternatives such as restricting alcohol availability (e.g., designating a public place as alcohol-free zone), limiting alcohol advertising or marketing, and reducing the portrayal of drinking scenes in the mass media has been verified to impact both men and women. Therefore, there should be active efforts to expand the implementation of these measures and raise alcohol taxes. In cases where raising alcohol taxes is challenging, amending laws to allocate tax revenues for alcohol harm prevention and reduction could be an alternative solution.

Declarations

Ethics Statement: This study has been approved by Institutional Review Board of Inje University (IRB No. INJE 2023-06-024).

Funding Source: This work was supported by Korea Disease Control and Prevention Agency (grant number 2023-11-002).

Acknowledgments: None.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Author Contributions: Conceptualization: KKK, JJK, MJC, JHK, SHC, KWO. Data curation: ESC, MJC, JHK. Formal analysis: HWK, ESC. Investigation: KKK, JJK, MJC. Methodology: KKK, JJK, HWK. Project administration: KKK, JJK, MJC. Supervision: KKK. Writing – original draft: KKK. Writing – review & editing: JJK, MJC, HWK.

References

1. Birkhead GS, Morrow CB, Pirani S. Turnock's public health: what it is and how it works. 7th ed. Jones & Bartlett Learning; 2022.
2. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. WHO; 2018.
3. Statistics Korea. Causes of Death Statistics in 2022 [Internet]. Statistics Korea; 2023 [cited 2024 Feb 20]. Available from: <https://kostat.go.kr/synap/skin/doc.html?fn=0e2a0f4586dab80fce8ab2a25fc94c4bbc41e50e5175bac0770a7607e59229f&rs=synap/preview/board/11773/>
4. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;392:1015–35. Erratum in: *Lancet* 2018;392:1116. Erratum in: *Lancet* 2019;393:e44.
5. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Country Profile: South Korea [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation; 2013 [cited 2015 Mar 17]. Available from: <http://www.healthmetricsandevaluation.org>
6. Han M, Tran B, Cho H, Oh J. Economic burden of alcohol-related cancers in the Republic of Korea. *Drug Alcohol Depend* 2020;217:108295.
7. Lee SM, Yun YD, Hyun KR. A study of health insurance expenditure by health risk behaviors. *Health Insur Policy* 2012;11:63–83.
8. Babor T, Casswell S, Graham K, et al. Alcohol: no ordinary commodity: research and public policy. 3rd ed. Oxford University Press; 2023.
9. Edwards G, Anderson P, Babor TF, et al. Alcohol policy and the public good. Oxford University Press; 1995.
10. Kim KK. Policy challenges to reduce harms by alcohol use. In: Forum on Alcohol Harm-Free Society; 2022 Nov 28; Seoul.
11. Kim KK. Alcohol use and health promotion for women. In: Korea Health Promotion Study for Women, editor. Women health. Hyunmunsa; 2002. p.689–721.
12. World Health Organization. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. WHO; 2000.
13. Kim KK, JeKarl J, Lee JK, Park JE. Development of sustainable monitoring system on alcohol consumption and alcohol-related harms at national level. Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2012.
14. Rehm J, Scafato E. Indicators of alcohol consumption and attributable harm for monitoring and surveillance in European Union countries. *Addiction* 2011;106(Suppl 1):4–10.
15. Room R. Sociocultural aspects of alcohol consumption. In: Boyle P, Boffetta P, Lowenfels AB, et al., editors. Alcohol: science, policy and public health. Oxford University Press; 2013. p.38–46.
16. Kim KK, Kang H, Kim S, Choi M, JeKarl J. Age-period-cohort analysis of high-risk drinking trend among female adults in Korea. *Health Soc Sci* 2019;50:91–109.
17. Heo J, Jeon SY, Oh CM, Hwang J, Oh J, Cho Y. The unrealized potential: cohort effects and age-period-cohort analysis. *Epidemiol Health* 2017;39:e2017056.
18. Debiassi E. Age-period-cohort analysis: a summary of analytical approaches and results. A report of LONGPOP project. Lund University; 2018.
19. Yang Y, Schulhofer-Wohl S, Fu W, Land K. The intrinsic estimator for age-period-cohort analysis: what it is and how to use it. *Am J Sociol* 2008;113:1697–736.
20. Fosse E, Winship C. Analyzing age-period-cohort data: a review and critique. *Annu Rev Sociol* 2019;45:467–92.
21. Keyes KM. Age, period, and cohort effects in alcohol use in the United States in the 20th and 21st centuries: implications for the coming decades. *Alcohol Res* 2022;42:2.
22. Kerr WC, Greenfield TK, Bond J, Ye Y, Rehm J. Age-period-cohort modelling of alcohol volume and heavy drinking days in the US National Alcohol Surveys: divergence in younger and older adult trends. *Addiction* 2009;104:27–37.
23. OECD. OECD health policy studies: preventing harmful alcohol use. OECD Publishing; 2021.
24. Cho K, Ryu K. A study on establishment of alcohol volume identity for Soju. Korea Alcohol Research Center; 2010.
25. Patrick M, Terry-McElrath Y, Lanza S, Jager J, Schulenberg JE, O'Malley PM. Shifting age of peak binge drinking

- prevalence: historical changes in normative trajectories among young adults aged 18 to 30. *Alcohol Clin Exp Res* 2019;43:287-98.
26. Pabst A, Kraus L, Piontek D, Mueller S. Age, period, and cohort effects on time trends in alcohol consumption in the German adult population. *SUCHT* 2010;56:349-59.
 27. Keyes KM, Li G, Hasin DS. Birth cohort effects and gender differences in alcohol epidemiology: a review and synthesis. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:2101-12.
 28. Slade T, Chapman C, Swift W, Keyes K, Tonks Z, Teesson M. Birth cohort trends in the global epidemiology of alcohol use and alcohol-related harms in men and women: systematic review and metaregression. *BMJ Open* 2016;6:e011827.
 29. Bloomfield K, Gmel G, Wilsnack S. Introduction to special issue 'gender, culture and alcohol problems: a multinational study'. *Alcohol Alcohol Suppl* 2006;41:i3-7.
 30. Rahav G, Wilsnack R, Bloomfield K, Gmel G, Kuntsche S. The influence of societal level factors on men's and women's alcohol consumption and alcohol problems. *Alcohol Alcohol Suppl* 2006;41:i47-55.

비결핵항산균 치료 연구 동향

박상희, 최상호, 전세미, 김성한*

질병관리청 국립보건연구원 감염병연구센터 세균질환연구과

초 록

비결핵항산균(Nontuberculous mycobacteria, NTM)은 결핵균 중(*Mycobacterium tuberculosis* complex)과 나병균(*Mycobacterium leprae*)을 제외한 모든 항산균으로, 보고된 NTM 감염의 대부분은 폐질환으로 나타난다. 최근 국내 NTM 폐질환의 지속적인 증가로 관련 의료 비용도 증가하였다. NTM 치료는 치료 여부의 결정, 치료 시 많은 약물과 장기간 투여로 인하여 약제 부작용, 낮은 치료 성공률과 재발의 문제점이 존재한다. NTM 치료제 연구는 이러한 문제점들을 보완하기 위해 기존 항생제 약물의 재창출 및 신규 표적 발굴 약물의 개발 등으로 진행되고 있다. 본 리뷰에서 NTM 치료 약물 개발 중심으로 최근 연구 현황을 소개하고 NTM 감염질환 퇴치를 위해 필요한 연구 방향에 대한 의견을 제시하고자 한다.

주요 검색어: 비결핵항산균; 폐질환; 치료제; 항생제; 약물

서 론

비결핵항산균(Nontuberculous mycobacteria, NTM)은 결핵균중(*Mycobacterium tuberculosis* complex)과 나병균(*Mycobacterium leprae*)을 제외한 모든 항산균을 말하며, 물과 토양 등 자연에서 널리 분포하여 현재까지 200여 종이 넘는 균종이 분리되었다[1]. NTM 감염에 의한 주요 질병은 결핵과 유사한 만성 폐질환, 면역 저하 환자의 파종성 질환, 피부 및 연조직 감염, 표재성 림프샘염으로, 이 중 NTM 감염의 80~90%는 폐질환으로 나타난다[2]. 국내 NTM에 의한 폐질환은 *Mycobacterium avium* complex (MAC)에 의해 가장 흔

하게 발생하며, *Mycobacterium abscessus* (MAB)가 두 번째이다[3]. 국내 NTM 폐질환은 지속적인 증가와 함께 관련 의료 비용도 증가하고 있다[4]. 본 리뷰에서는 NTM 치료 약물에 대한 최근 개발 현황을 소개하고 NTM 감염질환 퇴치를 위해 필요한 치료 연구 방향에 대한 의견을 제시하고자 한다.

본 론

NTM 폐질환은 원인 균종과 약제 내성 검사 결과에 따라 치료가 필요할 경우, 3~4종의 항생제 병합 치료를 보통 18~24개월 실시한다. 지질이 풍부한 비극성 NTM의 표면은

Received March 18, 2024 Revised April 24, 2024 Accepted April 25, 2024

*Corresponding author: 김성한, Tel: +82-43-719-8460, E-mail: kking@korea.kr

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



KDCA

Korea Disease Control and Prevention Agency

핵심요약

① 이전에 알려진 내용은?

Nontuberculous mycobacteria (NTM) 치료는 치료 여부의 결정, 치료 시 여러 약물과 장기간 투여로 인한 약제 부작용, 낮은 치료 성공률과 재발의 문제점이 존재한다.

② 새로이 알게 된 내용은?

최근 NTM 치료제 연구는 이러한 문제점들을 보완하기 위해 기존 항생제와 결핵 치료제의 약물 재창출 중심으로 진행되고 있고, 신규 기전을 활용한 치료제 개발로는 항균펩타이드 등 다양한 치료 후보 물질들이 연구되고 있다.

③ 시사점은?

NTM 치료제 개발을 위해서는 미생물학적 특징과 면역학적 특징 모두가 고려되어야 한다. 치료할 수 있는 신규 기전 및 후보 물질 발굴, 감염 모델 구축, 약물 부작용 문제의 해결과 환자 순응을 위한 정교한 임상 연구들이 필요하다.

(clarithromycin)과 아지트로마이신(azithromycin) 등의 매크로라이드 계열 항생제이다. NTM은 마이코박테리아 β -락타마제를 가지고 있어 β -락탐계 약물에 내성을 가지나, β -락타마제 억제제인 아비박탐 또는 클라불란산이 추가되면 β -락탐계 약물에 감수성이 된다. MAC 폐질환의 치료에는 매크로라이드(macrolide), 리팜핀, 에탐부톨 등의 병합 요법을 적용하고 있으며, MAB 폐질환의 치료에는 매크로라이드, 아미카신(amikacin), β -락탐 또는 카바페넴(carbapenem) 등의 병합 요법을 적용하고 있다[5]. NTM 치료는 많은 약물과 12개월 이상의 장기간 투여로 인하여 약제 부작용, 낮은 치료 성공률과 재발률의 문제점이 존재하는데, 기존 보고에 의하면 부작용 경험 17-75%, 치료 성공률 60-70%, 사망률 27%, 재발률 30%로 알려져 있다[6]. 최근 NTM 치료제 연구는 이러한 문제점들을 보완하기 위해 기존 항생제와 항산균 치료제의 약물 재창출 중심으로 진행되고 있다(그림 1).

양전하 및 음전하를 띠는 항생제의 결합 및 세포 내 수송을 방해하는데, 이를 극복하기 위해 개발된 약물이 에리트로마이신(erythromycin)에 소수성 결사슬을 추가한 클라리트로마이신

1. 기존 항생제의 약물 재창출

NTM 감염 치료의 문제점 중 하나는 항생제 장기간 사용

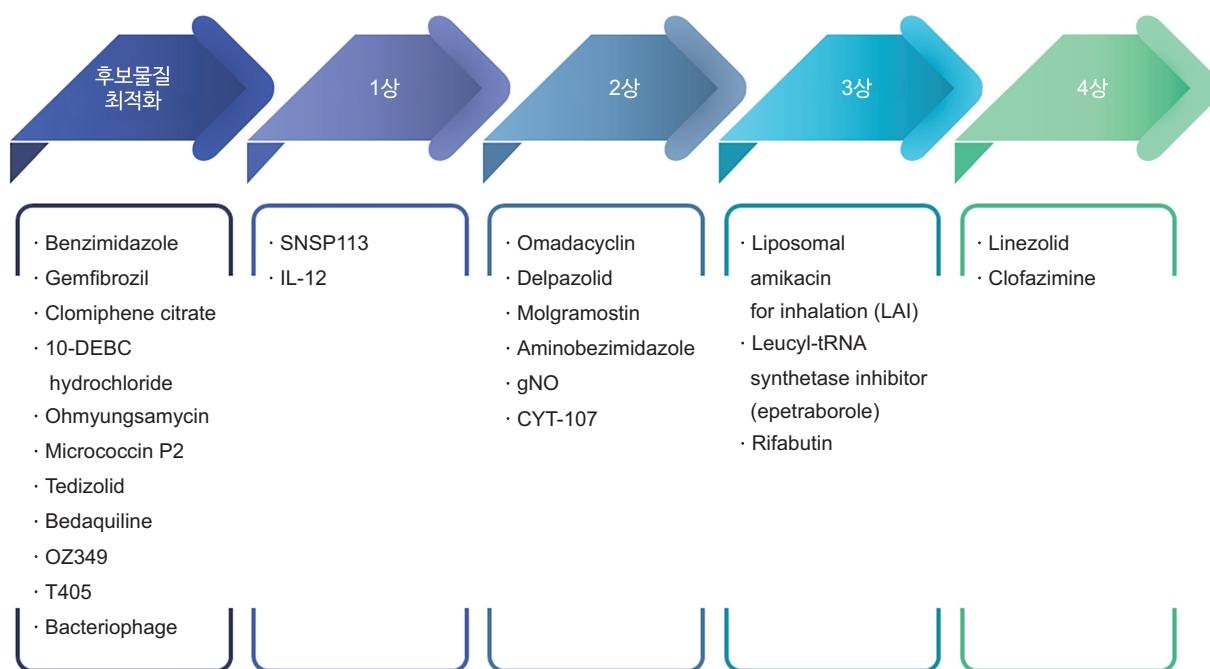


그림 1. 비결핵항산균 치료제 연구 개발 현황

IL=interleukin; tRNA=transfer RNA.

으로 인한 약물 부작용이다. 중증 NTM 폐질환 치료에 권장되는 아미카신은 신경 및 신장 독성 등의 부작용이 있다. 세포 내 침투가 크고 독성이 낮은 리포솜 형태의 흡입 치료법은 탐식세포 내 MAC 억제 활성화와 MAC 마우스 감염 모델에서 NTM의 현저한 감소를 나타냈다[7]. 아미카신 흡입 치료는 해당 약물을 기도에 직접 표적화하여 필요 약물의 용량을 낮추고 최적의 효능을 유지하면서 부작용을 감소시킨다. 치료 실패한 MAC 폐질환 환자에서 위약군보다 배양 음전율이 더 높아 NTM 치료 방안의 하나로 제시되고 있다[8].

류신은 단백질을 이루는 필수 아미노산 중 하나로, '에페트라보롤(Epetraborole, AN2 therapeutics)'은 transfer RNA (tRNA) 분자와 복합체를 형성하여 tRNA에 박테리아 류신 부착을 억제하고 단백질 합성을 차단하는 경구 치료제이다. 최초 항진균제로 개발된 후 그람 음성 세균 및 비결핵항산균 억제에도 효과가 있는 것으로 보고된 이 약은 MAC 치료를 위한 1b 임상 시험에서 투여군의 중증 이상 반응 및 약동학 결과가 양호하였고, 최근 미국, 일본, 호주 및 우리나라 등 100여 개 병원이 참가하는 비결핵항산균 폐질환 치료 2/3상 시험에 진입하여 MAC 치료제로서 적용이 기대되고 있다[9].

최근 세균성 폐렴 치료제로 승인된 테트라사이클린 계열의 아미노메틸사이클린 유도체인 오마다사이클린은 MAB와 MAC 등의 감염에 대한 치료 임상 2상 연구를 수행한 결과 3개월 이상 투여받은 75명의 환자에서 치료 성공률 80%를 보여 NTM 치료제로서 가능성을 보여주고 있다[10].

MAB 폐질환 치료를 위한 β -락탐계 약물로 신규 페넴계 화합물 T405가 개발 중이다[11]. 동물실험에서 내약성이 좋아 현재 치료법보다 소량 투여 가능하여 독성 부작용이 감소할 수 있으리라 예상된다.

2. 항산균 치료제의 약물 재창출

옥사졸리디논 계열 항생제는 50S 리보솜을 대상으로 하여 단백질 합성의 개시 단계를 억제하는 기전으로 광범위한

항균 스펙트럼과 경구 투여 가능한 특성이 있다. 리네졸리드는 옥사졸리디논 계열의 하나로 내성 결핵 치료에 사용되는데 NTM에 대한 효능에 관해서도 연구되었다. 리네졸리드는 파종성 MAB의 난치성 사례에 어느 정도 효능을 보였지만 장기간 사용할 때 골수억제, 시신경염, 말초 신경염, 유산증 등 다양한 부작용을 보일 수 있다[12]. 또 다른 옥사졸리디논인 테디졸리드(Tedizolid)는 리네졸리드에 비해 생체이용률이 우수하고, 반감기가 길며, 폐 대식세포에 더 잘 축적되어 NTM에 관해서도 연구 중이지만 아직 개발 초기 단계이다. 테디졸리드와 클로파지민의 병용요법은 치료 효능을 향상하고 약물 내성 발달을 감소시킬 수 있다[13]. 최근 국내 결핵 치료제로 개발 중인 델파졸리드(Delpazolid)도 NTM에 효과적임을 발표하였다[14].

일반적으로 한센병에 사용되는 클로파지민도 내성 결핵 치료에 사용 가능한데 주로 MAC 환자에게 효과적인 것으로 알려졌다. 클로파지민은 마이코박테리아 DNA에 먼저 결합하고 항염증 특성을 갖는 리미노페나진 염료로, 최근에는 NTM을 목표로 하는 약물 시너지 효과가 알려져 환자 치료 연구에 적용되었다[15]. 베다퀼린은 체외에서 MAB와 MAC에서 정균 활성을 나타내는 항결핵제이다. 베다퀼린은 단독으로 MAB에 감염된 생쥐의 사망률을 감소시키지 못했으나, 클로파지민과 베다퀼린 조합의 MAB 감염 동물 모델에서 제거 효과가 입증되었고, 면역결핍 마우스의 MAB 치료에 대해 클로파지민과 베다퀼린이 가장 효과적이어서, MAB에 대한 치료 효능 최적화를 위한 약물 간 시너지 효과의 중요성이 입증되었다[16].

3. 신규 표적 발굴 치료제 개발

미콜산(mycolic acid)은 결핵 및 비결핵항산균의 외막을 구성하는 지방산이다. 막 resistance, nodulation and division 유형 수송체인 MmpL3은 이 미콜산을 세포질에서 주변 세포질 공간으로 이동시키는데 최근 항결핵 활성으로 유망한 새로운

화학물질의 표적으로 많은 관심의 대상이 되어 왔다. 화학물질 스크리닝을 통해 benzimidazole, indole-2-carboxamides, benzothiazoles, 4-piperidinoles 등이 NTM에 활성을 나타내 치료제로서 가능성이 예상된다[17].

NTM 치료제 후보 물질 개발 분야에서 Peroxisome proliferator-activated receptor α 를 활성화하여 NTM 감염을 저해하는 Gemfibrozil [18], 불임 치료제이지만 NTM 저해 효과를 보이는 Clomiphene Citrate [19], 항암제 후보 물질로 Akt (Protein Kinase B) 저해 효과가 있는 10-DEBC Hydrochloride [20], 항말라리아 약물로 박테리아 증식에 불리한 조건에서 휴면 상태로 진입하는 능력을 제어하는 DosRS로 알려진 조절 장치를 활성화하는 OZ439 [21], 항균펩타이드(antimicrobial peptide, AMP) Micrococin P2 [22] 및 Ohmyungsamycin [23] 등의 다양한 물질들이 NTM 치료 후보로 연구되고 있다. 세포 및 마우스 감염모델에서 MAB를 저해하는 항균펩타이드 물질들에 대한 동식물 유래 천연 추출물, 곤충 또는 파충류 유래 항균펩타이드, 새로운 합성 또는 기존 펩타이드의 변형 물질 및 용도 변경 연구들이 약제 내성에 대한 대안의 치료 후보 물질로 제시되었다[24]. 항균펩타이드는 용혈 특성이 없고 숙주 세포에 독성이 없으며 쉽게 합성되고 변형될 수 있어서 NTM 치료 잠재력이 높다.

항생제 대체 요법 중 하나인 MAB 폐질환 치료의 용해성 bacteriophage 카테일을 적용한 소수의 임상 시험이 시행되었으나, 치료 성공 및 실패 결과가 양존한 상황으로, 실패의 경우 환자에서 중화항체 생성 및 파지 내성 문제 등으로 파악된다[24].

면역 인자를 이용한 NTM 폐질환 치료로 recombinant Interleukin-7 (CYT-107), Interleukin-12 등의 임상 시험이 시도되었으나 결과가 미비하고, recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor (Molgramostim)는 2상 시험에서 낮은 치료 성공률로 치료 이익이 적은 것으로 확인되었다[25].

결론

NTM 치료제 개발을 위해서는 미생물학적 특징과 면역학적 특징 모두가 고려되어야 한다. 비결핵항산균은 소수성(hydrophobic), 느린 성장, 환경에 대한 적응, 항생제 선천 저항성, 콜로니 변이, 생체막(biofilm) 형성, 지속성(persistence), 탐식세포 내 성장 등의 특성이 치료를 어렵고 장기화하게 한다. 이러한 문제점들의 극복을 위해서는 NTM의 분자 생물학적 특성을 깊이 이해하고, 폐 면역 반응에 관한 연구를 통해 치료할 수 있는 신규 표적 및 후보 물질 발굴이 중요하다. 이를 통해 각각의 균주가 폐질환에 미치는 영향 및 치료에 대한 특성을 파악하여 특정 NTM 균주에 대한 효과적이고 맞춤형 치료가 가능하다.

치료 후보 물질의 임상 적용을 위한 새로운 기전 연구의 NTM 감염모델이 중요하다. 최근 동물 복지 이슈 등으로 동물 대체 실험들이 주목받고 있어, 인공 지능 기반 치료 물질 예측 모델, 3차원 오가노이드 배양 모델, 곤충 모델들을 활용하여 감염모델 개발의 다양한 적용이 필요한 시점이다. 비결핵항산균 치료 후보 물질 개발 활성화를 위해 NTM 분리 균주들을 체계화 및 표준화하고, 연구 접근성 증대를 위한 감염 모델 및 약효 검증 시험법 개발 등을 통한 전임상 중계 연구의 지원은 NTM 치료 신약 개발을 촉진하는 데 도움이 될 것이다.

결핵균과 미생물학적 특성의 유사성과 기존 임상 시험 결과를 통해 환자의 위험과 이익을 고려한 치료 가능성 등으로 NTM 치료에 바로 적용할 수 있는 장점이 있다. NTM 재발 방지 등을 위한 장기 복용이 필요한 관계로 약물 부작용 문제의 해결은 여전히 중요하다. 특히 국내 환자의 경우 리네졸리드를 장기 복용할 때 발생하는 주요 부작용은 말초 신경염이다. 치료 약물 농도 감소, 약제 중단 및 말초 신경염 치료제의 추가 투여 등으로 치료가 진행할 수 있지만, 환자의 고통과 약물 효과 저해를 고민할 때 부작용 감소를 위한 약물 개발은 매

우 필요한 상황이다.

클로파지민의 경우도 NTM 치료 효과는 우수한 것으로 알려져 있으나 광과민 및 피부 침착의 부작용이 환자들의 치료에 부담이 될 수 있다. 따라서 클로파지민의 부작용을 감소한 치료제 개발 및 적용 연구들이 필요할 것으로 판단된다.

환자의 고통과 약물 효과 저해를 고려하면 부작용 감소를 위한 약물 개발은 연구자들이 주로 고민해야 할 점이다. 아미카신의 부작용을 감소시켜 2018년 미국식품의약국 승인을 받은 흡입형 리포솜 아미카신 제형인 아리케이스(Arikayce)가 국내 희귀의약품으로 도입되어 난치성 NTM 폐질환 치료에 적용할 수 있으나 비급여로 인한 높은 약제비의 단점도 존재한다. 현재 상용화되어 임상적 적용이 어렵지만, NTM 억제 약물인 리파부틴, 클로파지민, 리네졸리드, 베다퀼린 등이 리포솜 제형 개발을 통해 임상 연구에 적용한다면 개선된 NTM 치료가 가능하리라 예상된다.

NTM 폐질환 치료 성공률을 높이기 위해서는 적절한 항생제 투여 시기 결정 및 배양 음전 후 최소 12개월 동안 치료 기간의 환자 순응 관리가 중요하다. 이 기간에 대한 효과적인 치료법 선택 및 치료 기간 단축을 위한 정교한 임상 연구들이 필요하다. 치료제 분야에서 현재 사용되는 항생제 및 신약에 대한 효율적인 치료 전략과 함께 항생제 내성의 문제도 생각하여야 한다. NTM 폐질환에 대한 적절한 항생제의 선택과 기간의 최적화를 위한 임상 연구는 NTM 폐질환 고위험군 대상의 맞춤형 치료 전략에 주목할 필요가 있다. 또 감염병 치료제 개발을 위한 전문가 및 연구 기반의 지속적인 확충과 산학연 및 국제 협력 연계 등을 통한 항생제 개발 체계와 발맞추는 것도 중요한 과제가 될 것이다.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: None.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Author Contributions: Conceptualization: SHP. Data curation: SHP. Formal analysis: SHP. Supervision: SHK. Visualization: SHC. Writing – original draft: SHP. Writing – review & editing: SHP, SMJ, SHK.

References

1. Armstrong DT, Eisemann E, Parrish N. A brief update on mycobacterial taxonomy, 2020 to 2022. *J Clin Microbiol* 2023;61:e0033122.
2. Dahl VN, Mølhave M, Fløe A, et al. Global trends of pulmonary infections with nontuberculous mycobacteria: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2022;125:120–31.
3. Ko RE, Moon SM, Ahn S, et al. Changing epidemiology of nontuberculous mycobacterial lung diseases in a tertiary referral hospital in Korea between 2001 and 2015. *J Korean Med Sci* 2018;33:e65.
4. Kim JY, Kwak N, Yim JJ. The rise in prevalence and related costs of nontuberculous mycobacterial diseases in South Korea, 2010–2021. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofac649.
5. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J* 2020;56:2000535.
6. Diel R, Lipman M, Hoefsloot W. High mortality in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2018;18:206.
7. Rose SJ, Neville ME, Gupta R, Bermudez LE. Delivery of aerosolized liposomal amikacin as a novel approach for the treatment of nontuberculous mycobacteria in an experimental model of pulmonary infection. *PLoS One* 2014;9:e108703.
8. Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al. Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex (CONVERT). A prospective, open-label, randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1559–69.

9. ClinicalTrials.gov. Study of eptetraborole in patients with treatment-refractory MAC lung disease [Internet]. ClinicalTrials.gov; 2024 [cited 2024 Mar 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05327803>
10. El Ghali A, Morrisette T, Alosaimy S, et al. Long-term evaluation of clinical success and safety of omadacycline in nontuberculous mycobacteria infections: a retrospective, multicenter cohort of real-world health outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2023;67:e0082423.
11. Batchelder HR, Story-Roller E, Lloyd EP, et al. Development of a penem antibiotic against *Mycobacteroides abscessus*. *Commun Biol* 2020;3:741.
12. Chetchotisakd P, Anunnatsiri S. Linezolid in the treatment of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in anti-interferon-gamma autoantibody-positive patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2014;45:1125-31.
13. Raju RM, Raju SM, Zhao Y, Rubin EJ. Leveraging advances in tuberculosis diagnosis and treatment to address nontuberculous mycobacterial disease. *Emerg Infect Dis* 2016;22:365-9.
14. Kim DH, Kim SY, Koh WJ, Jhun BW. *In vitro* activity of oxazolidinone against nontuberculous mycobacteria, including macrolide-resistant clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65:e0230620.
15. Martiniano SL, Wagner BD, Levin A, Nick JA, Sagel SD, Daley CL. Safety and effectiveness of clofazimine for primary and refractory nontuberculous mycobacterial infection. *Chest* 2017;152:800-9.
16. Nicola F, Cirillo DM, Lorè NI. Preclinical murine models to study lung infection with *Mycobacterium abscessus* complex. *Tuberculosis (Edinb)* 2023;138:102301.
17. Egorova A, Jackson M, Gavrilyuk V, Makarov V. Pipeline of anti-*Mycobacterium abscessus* small molecules: repurposable drugs and promising novel chemical entities. *Med Res Rev* 2021;41:2350-87.
18. Kim YS, Kim JK, Hanh BTB, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor α -agonist gemfibrozil promotes defense against *Mycobacterium abscessus* infections. *Cells* 2020;9:648.
19. Lee DG, Hwang YH, Park EJ, Kim JH, Ryoo SW. Clomiphene citrate shows effective and sustained antimicrobial activity against *Mycobacterium abscessus*. *Int J Mol Sci* 2021;22:11029.
20. Lee DG, Kim HJ, Lee Y, et al. 10-DEBC hydrochloride as a promising new agent against infection of *Mycobacterium abscessus*. *Int J Mol Sci* 2022;23:591.
21. Belardinelli JM, Verma D, Li W, et al. Therapeutic efficacy of antimalarial drugs targeting DosRS signaling in *Mycobacterium abscessus*. *Sci Transl Med* 2022;14:eabj3860.
22. Park J, Kim LH, Lee JM, et al. *In vitro* and intracellular activities of novel thiopeptide derivatives against macrolide-susceptible and macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex. *Microbiol Spectr* 2023;11:e0182523.
23. Jeon SM, Kim YJ, Nguyen TQ, et al. Ohmyungsamycin promotes M1-like inflammatory responses to enhance host defence against *Mycobacteroides abscessus* infections. *Virulence* 2022;13:1966-84.
24. Broncano-Lavado A, Senhaji-Kacha A, Santamaría-Corral G, Esteban J, García-Quintanilla M. Alternatives to antibiotics against *Mycobacterium abscessus*. *Antibiotics (Basel)* 2022;11:1322.
25. ClinicalTrials.gov. Pilot trial of inhaled molgramostim in Nontuberculous Mycobacterial (NTM) infection (OPTIMA) [Internet]. ClinicalTrials.gov; 2021 [cited 2024 Mar 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03421743>

Research Trends in Nontuberculous Mycobacterial Treatment

Sanghee Park, Sangho Choi, Se-Mi Jeon, Seonghan Kim*

Division of Bacterial Disease Research, Center for Infectious Disease Research, National Institute of Health,
Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

ABSTRACT

Nontuberculous mycobacteria (NTM) are mycobacteria other than the *Mycobacterium tuberculosis* complex and *Mycobacterium leprae*. Pulmonary infections are the most common clinical manifestation of NTM infections. The incidence and medical costs associated with NTM pulmonary disease are increasing in the Republic of Korea. Despite a multidrug regimen and a long course of therapy, NTM treatment has problems with treatment decisions, drug side effects, low treatment success rates, and recurrence. Research on NTM treatment has focused on repurposing existing antibiotics and developing new targeted drugs to address these problems. In this review, we introduce the current status of research on NTM drugs and provide opinions on the direction of research for eradicating NTM infections.

Key words: Nontuberculous mycobacteria; Pulmonary disease; Treatment; Antibiotics; Drug

*Corresponding author: Seonghan Kim, Tel: +82-43-719-8460, E-mail: kking@korea.kr

Introduction

Nontuberculous mycobacteria (NTM) are mycobacteria other than the *Mycobacterium tuberculosis* complex and *Mycobacterium leprae*. They are widely distributed in the environment, including water and soil, and over 200 different species of NTM have been reported and described [1]. NTM can cause pulmonary diseases resembling tuberculosis in humans, disseminated diseases in immunocompromised patients, skin and soft tissue infections, and superficial lymphadenitis. Furthermore, 80–90% of the reported NTM infections manifest as pulmonary disease [2]. In the Republic of Korea (ROK), pulmonary diseases caused by NTM are most commonly attributed to *Mycobacterium avium* complex (MAC), followed

by *Mycobacterium abscessus* (MAB) [3]. Owing to the continuous increase in incidence of pulmonary NTM disease in the ROK, the medical costs of NTM disease have also increased [4]. This review aims to introduce the recent developments in NTM treatment drugs and provide opinions on the necessary directions for treatment research to eradicate NTM infectious diseases.

Results

For NTM lung disease, combination treatment with three to four types of antibiotics is usually administered for 18–24 months when treatments needed, depending on the causative bacteria and drug resistance test results. The lipid-rich surfaces

Key messages

① What is known previously?

Nontuberculous mycobacteria (NTM) treatment has issues with treatment decisions, drug side effects, low treatment success rates, and recurrence despite a multi-drug regimen and a long course of therapy.

② What new information is presented?

Research on NTM treatment has focused on repurposing existing antibiotics and developing new target drugs to address these problems. Various candidates have been studied to develop new treatments.

③ What are implications?

To develop NTM treatment drugs, both microbiological and immunological characteristics of NTM must be considered. Precise clinical studies are required to discover new therapeutics and candidate substances, develop improved preclinical models, reduce side effects of drugs, and ensure patient compliance.

of nonpolar NTM interfere with the binding and intracellular transport of positively and negatively charged antibiotics. To resolve this issue, drugs such as clarithromycin and azithromycin, which are macrolide antibiotics with lipophilic side chains added to erythromycin, have been developed. NTM is resistant to most β -lactam drugs due to the presence of mycobacterial β -lactamase; however, when the β -lactamase inhibitors avibactam or clavulanic acid are combined, NTM becomes sensitive to β -lactam drugs. Treatment for pulmonary MAC disease includes macrolides, rifampin, and ethambutol, whereas treatment for pulmonary MAB disease includes macrolides, amikacin, β -lactams, or carbapenems [5]. Despite a multidrug regimen and a long course of therapy, NTM treatment has issues with drug side effects, low treatment success rates, and recurrence rates. According to existing reports on pulmonary NTM

disease, side effects rate is 17–75%, treatment success rate is 60–70%, and the recurrence rate is known to be 27–30%, respectively [6]. Recently, research on NTM treatment has focused on drug repurposing of existing antibiotics to resolve these problems (Figure 1).

1. Drug Re-purposing of Existing Antibiotics

A major obstacle in the treatment of NTM infections is the adverse effects of long-term antibiotic use. Amikacin, recommended for severe NTM pulmonary diseases, inhalation therapy using liposomal formulations, with significant intracellular penetration and low toxicity, has shown substantial reduction of NTM in MAC infection models in macrophages and MAC-infected mouse models [7]. Inhalation therapy with amikacin targets the drug directly into the airways, reducing the necessary dosage and minimizing side effects while maintaining optimal efficacy. It has been suggested as a treatment option for NTM because of high negative culture conversion rates in patients with failed MAC pulmonary disease compared to placebo [8].

Leucine, an essential amino acid involved in protein synthesis, is targeted by 'Epetraborole (AN2 Therapeutics),' an oral therapy that inhibits bacterial leucyl-transfer RNA (tRNA) synthetase and blocks protein synthesis by forming complexes with tRNA molecules. Originally developed as an antifungal agent, Epetraborole has been reported to be effective against gram-negative bacteria and NTM inhibition. In phase 1b clinical trials for MAC treatment, the administered group had shown favorable safety and pharmacokinetic results and is currently being tested in phase 2/3 trials for MAC pulmonary disease treatment in approximately 100 hospitals in the United States, Japan, Australia, and the ROK [9].

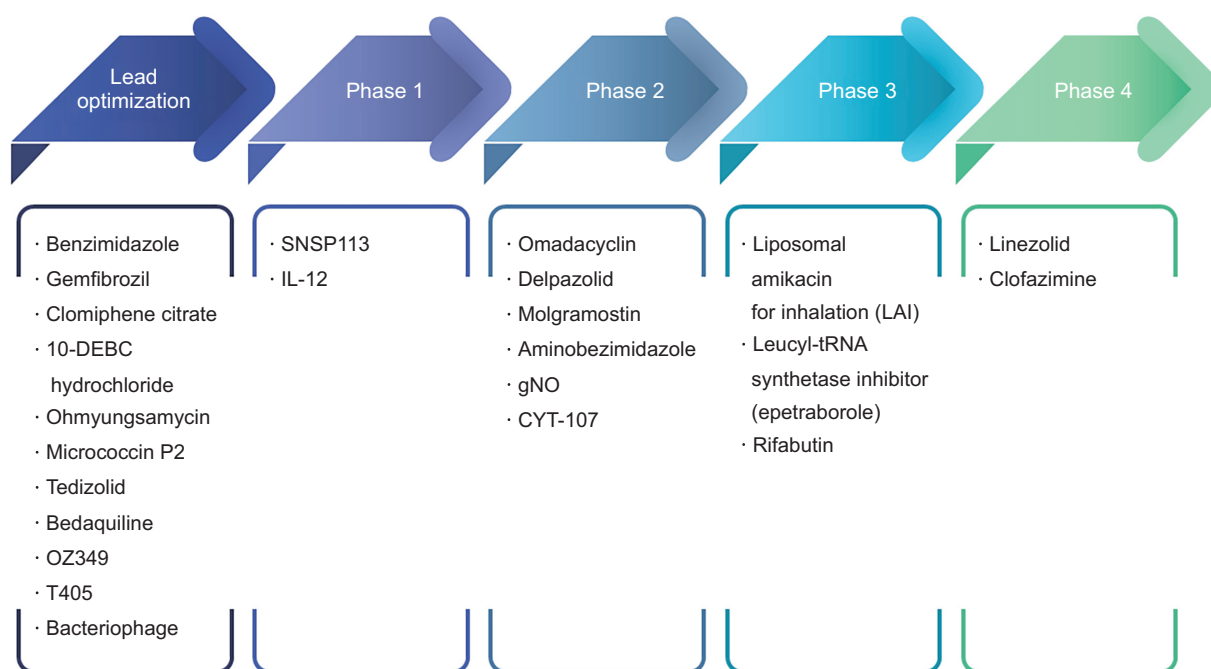


Figure 1. Pipeline of anti-nontuberculous mycobacteria drugs developments
IL=interleukin; tRNA=transfer RNA.

Omadacycline, a tetracycline derivative recently approved for the treatment of bacterial pneumonia, has shown promise for the treatment of MAB and MAC infections. Results from a phase 2 clinical study involving 75 patients treated for more than 3 months demonstrated a treatment success rate of 80%, indicating its potential as an NTM therapy [10].

A novel compound, T405, is under development as a β -lactam drug for the treatment of MAB pulmonary diseases [11]. Its excellent tolerability in animal studies suggests that it may be administered at smaller doses than the current treatments, potentially reducing its toxicity.

2. Drug Re-purposing of Antimicrobial Drugs

The oxazolidinone class of antibiotics targets the 50S ribosome, inhibiting the initiation of protein synthesis, and possesses a broad spectrum of antimicrobial activity and oral administration capabilities. Linezolid, an oxazolidinone used to

treat drug-resistant tuberculosis treatment, has also been studied for its efficacy against MAB. While linezolid has shown some efficacy in refractory cases of disseminated MAB, long-term use may lead to various side effects, such as myelosuppression, optic neuritis, peripheral neuropathy, and lactic acidosis [12]. Another oxazolidinone, tedizolid, has been found to have superior bioavailability, a longer half-life, and better accumulation in alveolar macrophages than linezolid, and is currently under investigation for NTM; however, it is still in the early stages of development. Combination therapy with tedizolid and clofazimine enhanced treatment efficacy and reduced drug resistance development [13]. Recently, Delpazolid, under development as a treatment for tuberculosis in the ROK, has been reported to be effective against NTM [14].

Clofazimine, which is commonly used for Hansen's disease, is also suitable for the treatment of drug-resistant tuberculosis and is known to be effective, particularly in patients with

MAC. Clofazimine preferentially binds to mycobacterial DNA and possesses anti-inflammatory properties, and its synergistic effect on NTM has been applied in patient treatment studies [15]. Bedaquiline is an antituberculosis agent with *in vitro* activity against MAB and MAC. While bedaquiline alone did not reduce mortality in mice infected with MAB, the combination of clofazimine and bedaquiline demonstrated clearance effects in an MAB infection animal model; clofazimine and bedaquiline were found to be the most effective in treating MAB in immunocompromised mouse models, demonstrating the importance of drug synergy for optimizing treatment efficacy against MAB [16].

3. Development of Novel Targeted Therapies

Mycolic acid constitutes the outer membrane of both tuberculosis and NTM. The membrane RND-type transporter MmpL3, which transports mycolic acid from the cytoplasm to the periplasm, has recently garnered significant interest as a target for new promising chemicals with anti-tuberculosis activity. Through chemical screening, benzimidazoles, indole-2-carboxamides, benzothiazoles, 4-piperidinoles, and other compounds have shown activity against NTM, suggesting their potential as therapeutics [17].

Various molecules are currently being investigated for the development of candidate substances for NTM treatment. These include Gemfibrozil, which activates peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) to inhibit NTM infection [18]; Clomiphene Citrate, which helps primarily in infertility treatment but is showing inhibitory effects on NTM [19]; 10-DEBC Hydrochloride, a candidate anticancer agent with Akt (Protein Kinase B) inhibitory effects [20]; OZ439, which activates the regulatory mechanism known as DosRS, controlling

entry into a dormant state under conditions unfavorable for bacterial proliferation (originally an antimalarial drug) [21]; and antimicrobial peptides (AMPs), such as Micrococcin P2 [22] and Ohmyungsamycin [23]. Various studies on AMPs that inhibit MAB in cellular and mouse infection models have suggested alternative therapeutic candidates for drug resistance. Natural extracts, insect- and reptile-derived AMPs, novel synthetic or modified peptides, and changes in the use of existing peptides have been proposed as alternative treatment candidates for drug resistance [24]. AMPs have high potential for NTM treatment because of their lack of hemolytic properties, non-toxicity to host cells, and ease of synthesis and modification.

Clinical trials using bacteriophage cocktails as an alternative therapy to antibiotics for MAB pulmonary disease have been conducted; however, the outcomes regarding treatment success and failure have been mixed. In cases of failure, issues, such as development of neutralizing antibodies and phage resistance, have been identified [24].

Attempts have been made to use immune factors to treat NTM pulmonary diseases, including clinical trials of recombinant Interleukin-7 (CYT-107), Interleukin-12, and recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (molgramostim). However, the results have been inconclusive, with molgramostim showing a low treatment success rate in phase 2 trials, indicating limited therapeutic benefits [25].

Conclusions

To develop NTM treatments, both microbiological and immunological characteristics must be considered. NTM have characteristics, such as hydrophobicity, slow growth,

adaptation to the environment, natural resistance to antibiotics, colony mutations, biofilm formation, persistence, and growth within phagocytic cells, making treatment difficult and prolonged. To overcome these problems, it is important to understand the molecular biology of NTM strains and discover new therapeutic mechanisms and candidate substances through research on immune responses in the lungs. By identifying the effects of each strain on lung disease and its treatment characteristics, effective and customized treatment for specific NTM strains is possible.

Developing an infection model that can implement new mechanisms necessary for the clinical application of candidate substances is also important. Recently, animal replacement experiments have been in the spotlight because of animal welfare issues and are expected to be applicable to non-tuberculosis mycobacteria research on three-dimensional organoid culture models, insect models, hollow fibers, and therapeutic material prediction models using artificial intelligence. To promote the development of nontuberculous mycobacterial treatment candidates, it is necessary to standardize the NTM isolate library, develop alternative animal testing methods to increase research accessibility, and continue to support preclinical translational research to advance the clinical trials of treatment candidates.

Although it has the advantage of being immediately applicable to NTM treatment owing to the similarity in microbiological characteristics with *Mycobacterium tuberculosis*, and the possibility of treatment considering the patient's risks and benefits through existing clinical trial results, drug side effects associated with long-term administration to prevent NTM recurrence still exist. The main side effect of linezolid in domestic patients is peripheral neuritis. Treatment can be improved by reducing the drug concentration, discontinuing the drug, and

administering additional peripheral neuritis treatment; however, drug development to reduce side effects is still necessary when considering patient risks and drug effectiveness.

Clofazimine is also known to have excellent NTM treatment effects. However, as the side effects of photosensitivity and skin deposition increase the treatment burden on patients, research on the development and application of treatments that reduce these side effects is needed.

When considering patient pain and drug effectiveness, drug development that reduces side effects is a major concern. Arikayce, an inhalable liposomal amikacin formulation approved by the U.S. Food and Drug Administration in 2018 to reduce the side effects of amikacin, can be used to treat refractory pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in the ROK; nonetheless, its use is limited due to the high cost of non-reimbursement. Although currently clinically unavailable, if developed as liposomal formulations of anti-NTM drugs, such as rifabutin, clofazimine, linezolid, and bedaquilin, clinical studies of these drugs may enable improved NTM treatment.

To increase the success rate of pulmonary NTM disease treatment, it is important to determine the appropriate antibiotic administration and manage patient compliance during the treatment period for at least 12 months after culture conversion. Precise clinical studies are needed to select effective therapies and shorten treatment periods. In the field of therapeutics, the problem of antibiotic resistance must be considered, along with efficient treatment strategies for currently used antibiotics and new drugs. Clinical research to optimize the selection and duration of appropriate antibiotic treatment for pulmonary NTM disease has focused on customized treatment strategies for high-risk groups for NTM disease. It is necessary to continuously expand the expertise and research infrastructure for

the development of infectious disease treatments to align with the antibiotic development system through industry-academia-research and international cooperation.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: None.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Author Contributions: Conceptualization: SHP. Data curation: SHP. Formal analysis: SHP. Supervision: SHK. Visualization: SHC. Writing – original draft: SHP. Writing – review & editing: SHP, SMJ, SHK.

References

1. Armstrong DT, Eisemann E, Parrish N. A brief update on mycobacterial taxonomy, 2020 to 2022. *J Clin Microbiol* 2023;61:e0033122.
2. Dahl VN, Mølhave M, Fløe A, et al. Global trends of pulmonary infections with nontuberculous mycobacteria: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2022;125:120–31.
3. Ko RE, Moon SM, Ahn S, et al. Changing epidemiology of nontuberculous mycobacterial lung diseases in a tertiary referral hospital in Korea between 2001 and 2015. *J Korean Med Sci* 2018;33:e65.
4. Kim JY, Kwak N, Yim JJ. The rise in prevalence and related costs of nontuberculous mycobacterial diseases in South Korea, 2010–2021. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofac649.
5. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J* 2020;56:2000535.
6. Diel R, Lipman M, Hoefsloot W. High mortality in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2018;18:206.
7. Rose SJ, Neville ME, Gupta R, Bermudez LE. Delivery of aerosolized liposomal amikacin as a novel approach for the treatment of nontuberculous mycobacteria in an experimental model of pulmonary infection. *PLoS One* 2014;9:e108703.
8. Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al. Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex (CONVERT). A prospective, open-label, randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1559–69.
9. ClinicalTrials.gov. Study of eptetraborole in patients with treatment-refractory MAC lung disease [Internet]. ClinicalTrials.gov; 2024 [cited 2024 Mar 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05327803>
10. El Ghali A, Morrisette T, Alosaimy S, et al. Long-term evaluation of clinical success and safety of omadacycline in nontuberculous mycobacteria infections: a retrospective, multicenter cohort of real-world health outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2023;67:e0082423.
11. Batchelder HR, Story-Roller E, Lloyd EP, et al. Development of a penem antibiotic against *Mycobacteroides abscessus*. *Commun Biol* 2020;3:741.
12. Chetchotisakd P, Anunnatsiri S. Linezolid in the treatment of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in anti-interferon-gamma autoantibody-positive patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2014;45:1125–31.
13. Raju RM, Raju SM, Zhao Y, Rubin EJ. Leveraging advances in tuberculosis diagnosis and treatment to address nontuberculous mycobacterial disease. *Emerg Infect Dis* 2016;22:365–9.
14. Kim DH, Kim SY, Koh WJ, Jhun BW. *In vitro* activity of oxazolidinone against nontuberculous mycobacteria, including macrolide-resistant clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65:e0230620.
15. Martiniano SL, Wagner BD, Levin A, Nick JA, Sagel SD, Daley CL. Safety and effectiveness of clofazimine for primary and refractory nontuberculous mycobacterial infection. *Chest* 2017;152:800–9.
16. Nicola F, Cirillo DM, Lorè NI. Preclinical murine models to study lung infection with *Mycobacterium abscessus* complex. *Tuberculosis (Edinb)* 2023;138:102301.
17. Egorova A, Jackson M, Gavriluk V, Makarov V. Pipeline of anti-*Mycobacterium abscessus* small molecules: repurposable drugs and promising novel chemical entities. *Med*

- Res Rev 2021;41:2350-87.
18. Kim YS, Kim JK, Hanh BTB, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor α - agonist gemfibrozil promotes defense against *Mycobacterium abscessus* infections. *Cells* 2020;9:648.
 19. Lee DG, Hwang YH, Park EJ, Kim JH, Ryoo SW. Clomiphene citrate shows effective and sustained antimicrobial activity against *Mycobacterium abscessus*. *Int J Mol Sci* 2021;22:11029.
 20. Lee DG, Kim HJ, Lee Y, et al. 10-DEBC hydrochloride as a promising new agent against infection of *Mycobacterium abscessus*. *Int J Mol Sci* 2022;23:591.
 21. Belardinelli JM, Verma D, Li W, et al. Therapeutic efficacy of antimalarial drugs targeting DosRS signaling in *Mycobacterium abscessus*. *Sci Transl Med* 2022;14:eabj3860.
 22. Park J, Kim LH, Lee JM, et al. *In vitro* and intracellular activities of novel thiopeptide derivatives against macrolide-susceptible and macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex. *Microbiol Spectr* 2023;11:e0182523.
 23. Jeon SM, Kim YJ, Nguyen TQ, et al. Ohmyungamycin promotes M1-like inflammatory responses to enhance host defence against *Mycobacteroides abscessus* infections. *Virulence* 2022;13:1966-84.
 24. Broncano-Lavado A, Senhaji-Kacha A, Santamaría-Corral G, Esteban J, García-Quintanilla M. Alternatives to antibiotics against *Mycobacterium abscessus*. *Antibiotics (Basel)* 2022;11:1322.
 25. ClinicalTrials.gov. Pilot trial of inhaled molgramostim in Non-tuberculous Mycobacterial (NTM) infection (OPTIMA) [Internet]. ClinicalTrials.gov; 2021 [cited 2024 Mar 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03421743>



저자 오류 보고: 제16권 제47호

Corrigendum : Volume 16. No 47.

<https://doi.org/10.56786/PHWR.2023.16.47.2>

Public Health Wkly Rep 2023;16(47):1604-1619

주간 건강과 질병 제16권 제47호의 '[조사/감시 보고] 국내 코로나바이러스감염증-19 관련 소아·청소년 다기관염증증후군 (MIS-C) 감시체계 운영 결과' 본문에 오류가 있어 다음과 같이 수정합니다.

수정 내용(Content of correction)

수정 전(Before)

1. 방법(p. 1605)

2020년 5월 이후부터 2023년 3월까지 47개 의료기관에서 보고된 총 180건의 MIS-C 의심사례를 검토하여 3여 년간의 MIS-C 발생 현황을 조사하였다.

2. 결과(p. 1607)

후속연구는 2022년 8월부터 2023년 4월까지 MIS-C 감시체계 운영 및 연구를 진행하였다[9]. 후속연구에서는 오미크론 변이 확산에 따른 코로나19 장기화에 따라 국내 MIS-C 감시체계를 지속적으로 운영하여 MIS-C 발생 현황 및 역학적 특징 분석을 위한 기초 자료를 지속적으로 확보하고 방역 정책의 변화와 코로나19 변이 출현에 따른 MIS-C 발생 현황을 시계열적으로 분석하고자 하였다. 초기연구와 달리 코로나19 감염 후 발생하는 염증 반응에 대한 발병 기전을 연구하기 위해 일부 MIS-C 환자의 혈액검체에서 염증 사이토카인 농도분석(cytokine kinetics)²⁾을 수행하였으며, 또한 국내 MIS-C 발병의 선행 요인이 될 수 있는 유전적 요인에 대한 분석을 위해 연구 참여에 동의한 MIS-C 환자로부터 확보한 호흡기 검체에서 코로나19 바이러스의 전장유전체 분석(whole genome sequencing)³⁾ [10]을 수행하였다. 염증 사이토카인 농도분석은 MIS-C 부합사례 2명에 대해 시행하였으며 MIS-C 치료 후 염증 사이토카인 농도가 감소함을 확인하였다. 전장유전체 분석은 MIS-C 부합사례 6명에 대해 시행하였으며 기존에 보고된 MIS-C와 연관된 유전자의 변이(OAS1, OAS2, RNaseL)는 확인되지 않았다. 후속연구에서는 그동안 축적된 임상 정보와 경험을 통해 연구진이 e-CRF 시스템을 구축하여 임상인들의 신고의 편의성을 높였으며, 3회의 사례판정회의를 통해 총 55건의 MIS-C 부합사례를 확인하였다.



- 2) 치료 전(1회) 및 치료 후 1일, 3일(± 1 일), 7일(± 1 일), 14일(± 3 일) 시점에 발생한 잔여 검체를 수집(최소 3회, 최대 5회), 수집한 혈청을 이용하여 Luminex Assay multiplex kit의 프로토콜을 통해 사이토카인 분석하였다.
- 3) 코로나19 바이러스 핵산에 대해 Illumina 표준 프로토콜을 이용하여 whole genome sequencing을 생산한 뒤, CLC Genomic Workbench 및 Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages (PANGOLIN)를 이용하여 variant 분석을 수행하고 있다[10].

3. 결과(p. 1609)

국내 MIS-C 감시체계 구축 및 운영 경험과 수집된 MIS-C 사례의 가와사키병과 중복되는 임상 증상 분류 및 혈청학적 차이 분석에 대한 연구논문이 국외 학술지(Emerging Infectious Disease)에 2021년 4월 게재되었다[11].

4. Methods (p. 1613)

To investigate the state of MIS-C over a period of 3 years, we reviewed 180 cases of suspected MIS-C that were reported from 47 healthcare institutions between May 2020 and March 2023.

5. Results (p. 1615)

With the continuation of the COVID-19 pandemic owing to the spread of the Omicron variant, the MIS-C surveillance system was continued to be implemented, with the aim of obtaining further basic data on the state of MIS-C occurrence and its epidemiological characteristics, as well as conducting a time series analysis of MIS-C cases with changes in the control policies and emergence of COVID-19 variants. Unlike early stage research, inflammatory cytokine kinetics were analyzed in the blood samples from some patients²⁾, with the aim of studying the pathogenesis of the inflammatory response after COVID-19 infection, and respiratory samples from consenting MIS-C patients were subjected to whole genome sequencing of the SARS-CoV-2 to analyze the genetic factors that could predispose ROK patients to MIS-C³⁾ [10]. Inflammatory cytokine kinetics were analyzed in 2 patients with MIS-C, and a decrease in the inflammatory cytokine concentration was observed after MIS-C treatment. Whole genome sequencing was performed in 6 patients with MIS-C, and genetic variants previously reported in association with MIS-C (OAS1, OAS2, and RNaseL) were not detected. For the follow-up research, based on the accumulated clinical information and experience, the research team set up an e-CRF system to make reporting more convenient for clinicians, and after three meetings of CAC, a total of 55 MIS-C cases were confirmed.

2) Leftover blood samples were collected (3.5 times) before treatment (once), and 1, 3 (± 1), 7 (± 1), and 14 (± 3) days after treatment. The collected serum was used to analyze cytokine levels using a Luminex Assay multiplex kit.

3) After performing whole genome sequencing using the Illumina standard protocol for SARS-CoV-2 nucleic acids, the variants were analyzed using the CLC Genomic Workbench and Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages (PANGOLIN) [10].

6. Results (p. 1617)

A research paper describing the establishment and implementation of the ROK MIS-C surveillance system and analysis of differences in the classification of symptoms that overlap with Kawasaki disease and in blood test results was published in an international journal (Emerging Infectious Disease) in April 2021 [11].

7. References (p. 1610, 1619)

10. Park AK, Rhee JE, Kim IH, et al. Genomic evidence of SARS-CoV-2 reinfection in the Republic of Korea. J Med Virol 2022;94:1717-22.
11. Choe YJ, Choi EH, Choi JW, et al. Surveillance of COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children, South Korea. Emerg Infect Dis 2021;27:1196-200.

수정 후(After)

1. 방법(p. 1605)

2020년 5월 이후부터 2023년 3월까지 51개 의료기관에서 보고된 총 180건의 MIS-C 의심사례를 검토하여 3년간의 MIS-C 발생 현황을 조사하였다.

2. 결과(p. 1607)

후속연구에서는 오미크론 변이 확산에 따른 코로나19 장기화에 따라 국내 MIS-C 감시체계를 지속적으로 운영하여 MIS-C 발생 현황 및 역학적 특징 분석을 위한 기초 자료를 지속적으로 확보하고 방역 정책의 변화와 코로나19 변이 출현에 따른 MIS-C 발생 현황을 시계열적으로 분석하고자 하였다. 연구진은 그동안 축적된 임상 정보와 경험을 통해 연구진이 e-CRF 시스템을 구축하여 임상자들의 신고의 편의성을 높였으며, 3회의 사례판정회의를 통해 총 55건의 MIS-C 부합사례를 확인하였다.

3. 결과(p. 1609)

국내 MIS-C 감시체계 구축 및 운영 경험과 수집된 MIS-C 사례의 가와사끼병과 중복되는 임상 증상 분류 및 혈청학적 차이 분석에 대한 연구논문이 국외 학술지(Emerging Infectious Disease)에 2021년 4월 게재되었다[10].

4. Methods (p. 1613)

To investigate the state of MIS-C over a period of 3 years, we reviewed 180 cases of suspected MIS-C that were reported from 51 healthcare institutions between May 2020 and March 2023.

5. Results (p. 1615)

With the continuation of the COVID-19 pandemic owing to the spread of the Omicron variant, the MIS-C surveillance system was continued to be implemented, with the aim of obtaining further basic data on the state of MIS-C occurrence and its epidemiological characteristics, as well as conducting a time series analysis of MIS-C cases with changes in the control policies and emergence of COVID-19 variants. Based on the accumulated clinical information and experience, the research team set up an e-CRF system to make reporting more convenient for clinicians, and after three meetings of CAC, a total of 55 MIS-C cases were confirmed.

6. Results (p. 1617)

A research paper describing the establishment and implementation of the ROK MIS-C surveillance system and analysis of

differences in the classification of symptoms that overlap with Kawasaki disease and in blood test results was published in an international journal (Emerging Infectious Disease) in April 2021 [10].

7. References (p. 1610, 1618)

10. Choe YJ, Choi EH, Choi JW, et al. Surveillance of COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2021;27:1196-200.

구강기능제한율 추이, 2013-2022년

19세 이상 구강기능제한율은 2013년 20.1%에서 2022년 14.8%로 최근 10년간 5.3%p 감소하였다(그림 1). 구강기능제한율은 연령이 높을수록 증가하여 70세 이상(39.2%)에서 가장 높았다(그림 2).

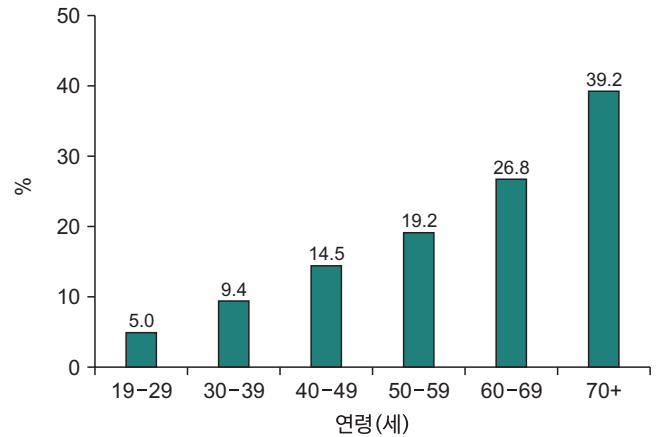
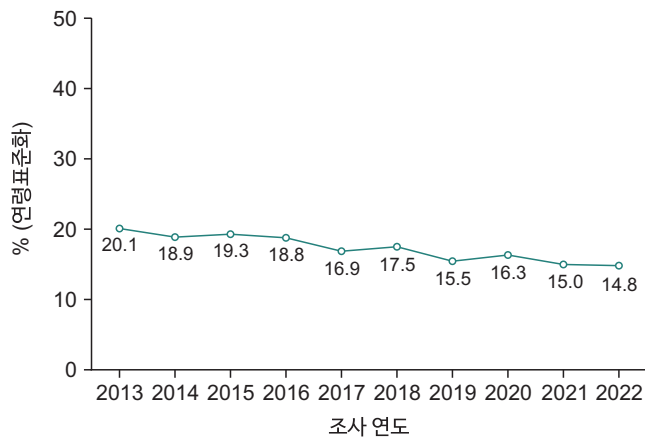


그림 1. 구강기능제한율 추이, 2013-2022년

*구강기능제한율: 현재 치아나 틀니, 잇몸 등 입안의 문제로 인해 저작 불편 또는 발음 불편을 느낀 분율, 19세 이상

※그림 1의 연도별 값은 2005년 추계인구로 연령표준화

그림 2. 연령별 구강기능제한율, 2022년

출처: 2022년 국민건강통계, <http://knhanes.kdca.go.kr/>

작성부서: 질병관리청 만성질환관리국 건강영양조사분석과

QuickStats

Trends in the Rate of Limited Oral Function, 2013–2022

The rate of limited oral function in Korean adults aged ≥ 19 years dropped from 20.1% in 2013 to 14.8% in 2022 (with a difference of 5.3%p) (Figure 1). In 2022, older adults were more likely to have limited oral function than younger adults and 39.2% of adults aged ≥ 70 years had poor oral function (Figure 2).

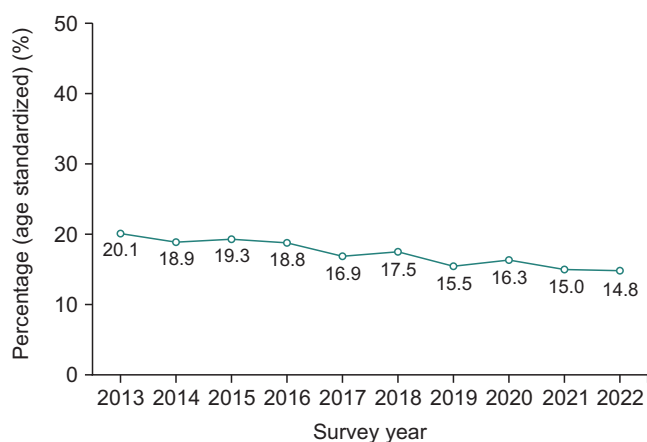


Figure 1. Rate of limited oral function, 2013–2022

*Rate of limited oral function: the percentage of adults aged ≥ 19 years who currently have difficulty with mastication or pronunciation due to problems with teeth, dentures, gums, etc.

※Age-standardized prevalence was calculated using the 2005 Population Projections for Korea.

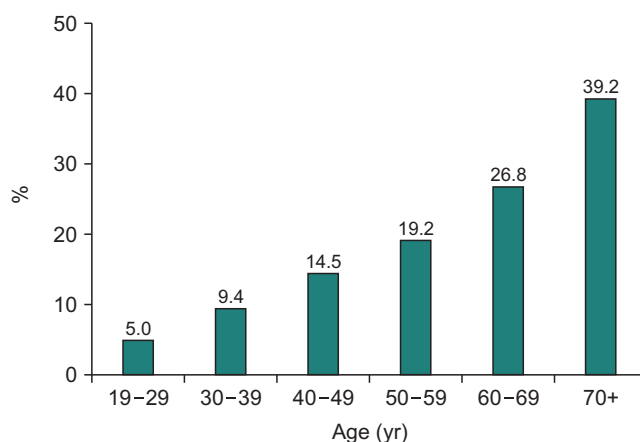


Figure 2. Rate of limited oral function by age group, 2022

Source: Korea Health Statistics 2022, Korea National Health and Nutrition Examination Survey, <http://knhanes.kdca.go.kr/>

Reported by: Division of Health and Nutrition Survey and Analysis, Bureau of Chronic Disease Prevention and Control, Korea Disease Control and Prevention Agency