



Trend Focus

# 파킨슨병 치료제 연구의 최신 동향

저자 박혜원  
 전북대학교병원 약제부  
 약학정보원 학술자문위원

## 개요

파킨슨병은 뇌의 신경세포가 손상되어 도파민이 감소되면서 인지기능 장애 및 운동장애를 보이는 퇴행성 질환이다. 아직까지 근본적 치료 약제가 없으며 레보도파를 비롯해 뇌 내의 도파민 농도를 높일 수 있는 약제들이 사용 중이다. 최근 개발되어 국내 허가된 약제는 COMT 저해제로 opicapone, MAO-B 저해제로 safinamide가 사용되고 있다. 최근에는 파킨슨병의 원인을 유전자와 관련하여 다양한 기전으로 찾고 있는데, 파킨슨의 다른 병인으로  $\alpha$ -synuclein이 대두되면서  $\alpha$ -synuclein 농도를 낮추고 응집을 억제하는 물질들이 임상시험 중에 있다. 이 외에 고셔병 환자에서 파킨슨증 발생이 증가하는 점에 착안한 glucocerebrosidase 변이와 관련된 물질, 파킨슨병의 원인인 리소좀 기능손상을 유발하는 LRRK2 유전자 돌연변이와 관련된 물질도 임상시험 중이다. c-Abl kinase가  $\alpha$ -synuclein의 응집 및 독성을 촉진하는 것으로 밝혀지면서 항암제로 개발되었던 c-Abl kinase 억제제도 파킨슨병 치료제로 연구 중이고, 당뇨병 치료제인 GLP-1 수용체 작용제도 인슐린 저항성 개선 및 신경보호 효과를 이용하여 파킨슨병의 치료제로 임상시험 중에 있다.

## 키워드

파킨슨병, Parkinson's disease, 레보도파, COMT, MAO-B,  $\alpha$ -synuclein, 유전자 돌연변이

## 서론

파킨슨병은 뇌의 흑질 부위에서 신경세포의 손상과 레비소체 발견을 특징으로 하는 퇴행성 질환으로 도

파킨이 감소되면서 떨림, 경축, 보행장애 등 운동장애가 나타나며 인지기능 저하, 수면장애, 불안, 우울 등 비운동장애도 발생한다. 현재까지 신경계 퇴행을 근본적으로 해결할 수 있는 약제는 없으며 대증 치료를 통해 관련 증상을 완화하는 약제들이 사용되고 있다.

파킨슨병은 도파민 결핍이 주요 병리기전인 질병으로 현재는 주로 도파민 관련 약제를 사용한다. 혈액 뇌 관문(Blood- Brain Barrier, BBB)을 통과할 수 있는 레보도파를 공급하거나, 도파민은 아니지만 도파민 수용체에 작용해 항파킨슨 작용을 하는 약제를 사용할 수 있다. 레보도파는 도파민 분해효소에 의해서 쉽게 대사, 분해되므로 분해효소 억제제인 마오비(monoamine oxidase B, MAO-B) 저해제와 카테콜-O-메틸기전달효소(catechol-O-methyltransferase, COMT)저해제를 함께 사용한다. 이 밖에 흥분성 전달 물질인 아세틸콜린(acetylcholine) 작용을 차단함으로써 도파민과의 균형을 유지하고 진전 등 운동증상을 개선시킬 목적으로 항 콜린성 제제도 사용할 수 있다. Amantadine은 작용기전이 확실하지 않으나 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체 차단이 주된 작용으로 여겨진다.

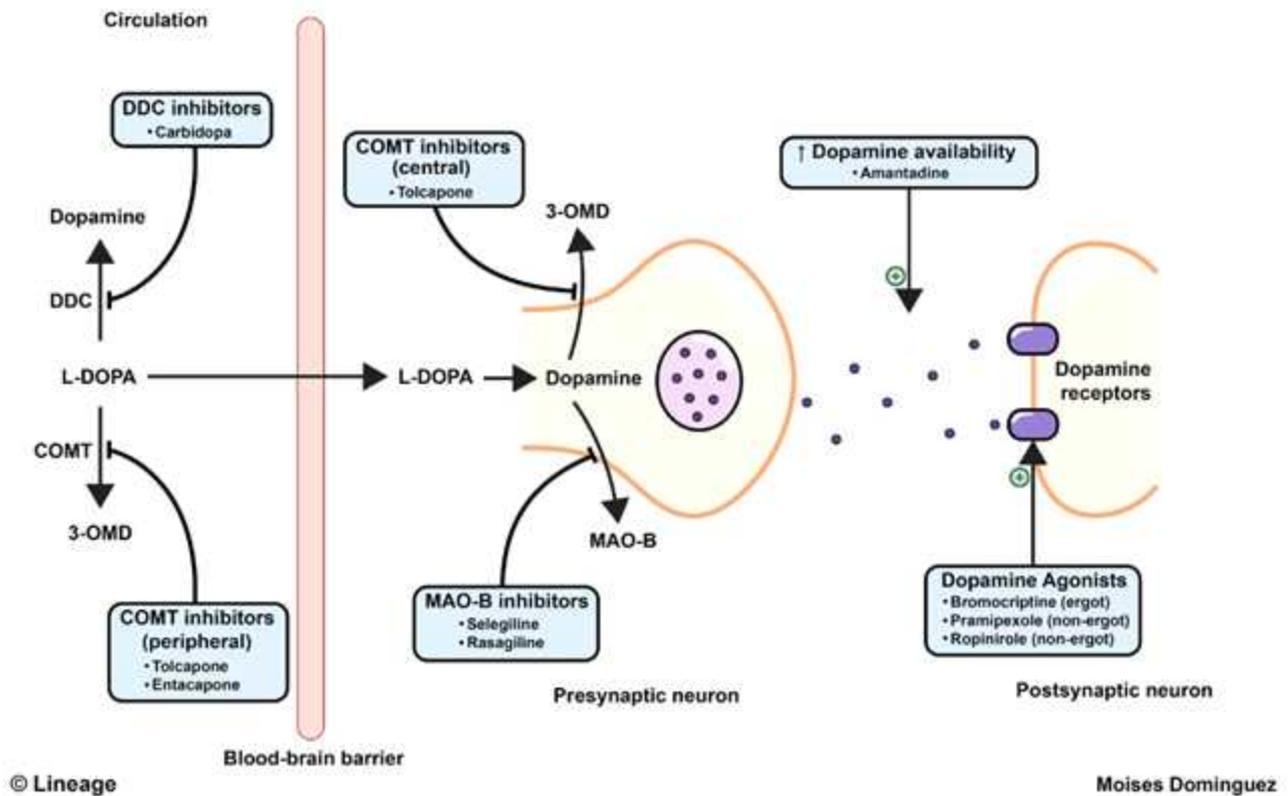


그림 1. 파킨슨 치료 약제 (출처: Medbullet)

## 최신 허가된 COMT 억제제와 MAO-B 억제제

### 1. Opicapone (COMT inhibitor)

Opicapone은 2019년 11월에 국내 허가된 3세대 COMT 저해제다. 기존에 사용 중인 2세대 COMT 저해제인 entacapone과 마찬가지로 말초에서 levodopa가 3-O-methyldopa로 분해되는 속도를 감소시켜 levodopa의 혈중농도를 유지시킨다. 한 약동학 시험에서 opicapone은 placebo와 entacapone보다 레보도파의 생체이용률을 증가시켰다. 운동동요 증상을 동반한 파킨슨 증후군 환자에 대해서 레보도파/도파 탈탄산효소 억제제(dopa decarboxylase, DDC)의 보조 치료로 사용된다. 하지만 entacapone이 음식에 상관없이 1일 다 회 투여가 필요하다면 opicapone은 작용 시간이 증가하여 1일 1회 용법으로 증상을 조절할 수 있다. 대신 공복 투여해야 하므로 취침 전 용법이 권장되며 복용 1시간 전과 1시간 후 까지 공복 상태를 유지해야 한다. 또한, 레보도파/도파 탈탄산효소 억제제와 최소 1시간 간격을 두고 복용해야 한다.

신장으로 배설되는 양이 적어 신장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않으며 경증의 간손상 환자(Child-Pugh A)에 대한 이 약의 용량조절은 요구되지 않는다. 부작용은 운동이상증이 매우 흔하게 나타나며 임상시험 결과 위약보다 발생율이 높았다. 이 밖에 변비, 체중감소, 졸음 등의 부작용을 보일 수 있다.

### 2. Safinamide (MAO-B inhibitor)

Safinamide는 2020년 6월 국내에 허가된 MAO-B 저해제다. 같은 계열 약제로 selegiline, rasagiline이 있으며 safinamide도 기존 약물과 동일하게 MAO-B에 선택적으로 작용하지만, MAO-A 대비 MAO-B에 대한 선택성이 기존 약제들보다 높아 증상 조절에 더 용이하고 약물 상호작용에 대한 영향도 낮을 것으로 보인다. 또한, 나트륨 채널을 차단하고 칼슘 채널을 조절하여 글루타메이트 방출을 억제할 수 있어 수면, 자율신경계, 통증 등 파킨슨 환자의 비운동증상도 조절할 수 있는 이중 작용이 있는 것이 특징이다. 운동동요 증상이 있는 특발성 파킨슨 환자에서 레보도파 함유 제제의 보조 요법으로 사용하며, 50~100 mg(1~2정)을 1일 1회 식사와 관계없이 복용할 수 있다.

## 새로운 기전의 파킨슨 치료제 후보 약물

이미 알려진 기전으로 사용되고 있는 약물 외에도 파킨슨병 치료에 적용할 수 있는 새로운 기전의 약물들이 연구되고 있다.

표 1. 파킨슨 치료제의 후보 약물

타겟	약물	작용기전	투여	단계
α-synuclein	cinpanemab		주사	중단
	prasinezumab	α-synuclein 농도를 낮추고 세포-대 세포 전파를 차단하는 항α-synuclein 단클론항체	주사	2상
	ABBV0805		주사	중단
	MEDI1341		주사	1상
	Lu-AF-82422		주사	1상
	ENT-01		경구	2상
	PBT434	병적인 α-synuclein 응집 억제		중단
	UCB0599		경구	2상
Glucocerebrosidase (GCase)	Ambroxol	소포체에서 리소좀으로 돌연변이형 GCase를 이동시키는 화학적 샤페론 (chemical chaperone)	경구	2상
	LTI-291		경구	2상
	Venglustat	GCase의 기질인 glucosylceramide 축적 차단	경구	2상
LRRK2	DNL151	LRRK2 kinase 활성 억제	경구	1상
	DNL201		경구	1상
c-Abl kinase	Vodobatinib (K0706)		경구	2상
	Nilotinib	c-Abl kinase 억제	경구	2상
	FB-101		경구	1상
GLP-1 수용체	Exenatide	GLP-1 수용체 작용제로 염증 억제	주사	3상
	Liraglutide		주사	2상
	Lixisenatide		주사	2상
	NLY01		주사	2상

### 1. $\alpha$ -synuclein

$\alpha$ -synuclein은 시냅스 전 신경 단백질로 신경전달 물질의 유리를 조절하는 기능을 하며 정상 상태에서는 단량체 형태로 존재하여 독성을 보이지 않는다. 하지만 유전자 돌연변이가 발생하거나 이상증상으로 잘못 접혀서 올리고머, 프로토피브릴과 같은 독성을 가진 단백질 응집체가 형성되면 미토콘드리아의 기능에 장애를 일으켜 다양한 퇴행성 질환을 유발한다(그림 2). 파킨슨, 레비소체(leywy body) 치매 및 다른 퇴행성 뇌질환에서 이 같은 레비소체 단백질 응집체가 발견되면서 이를 핵심으로 하는 연구들이 활발하다.

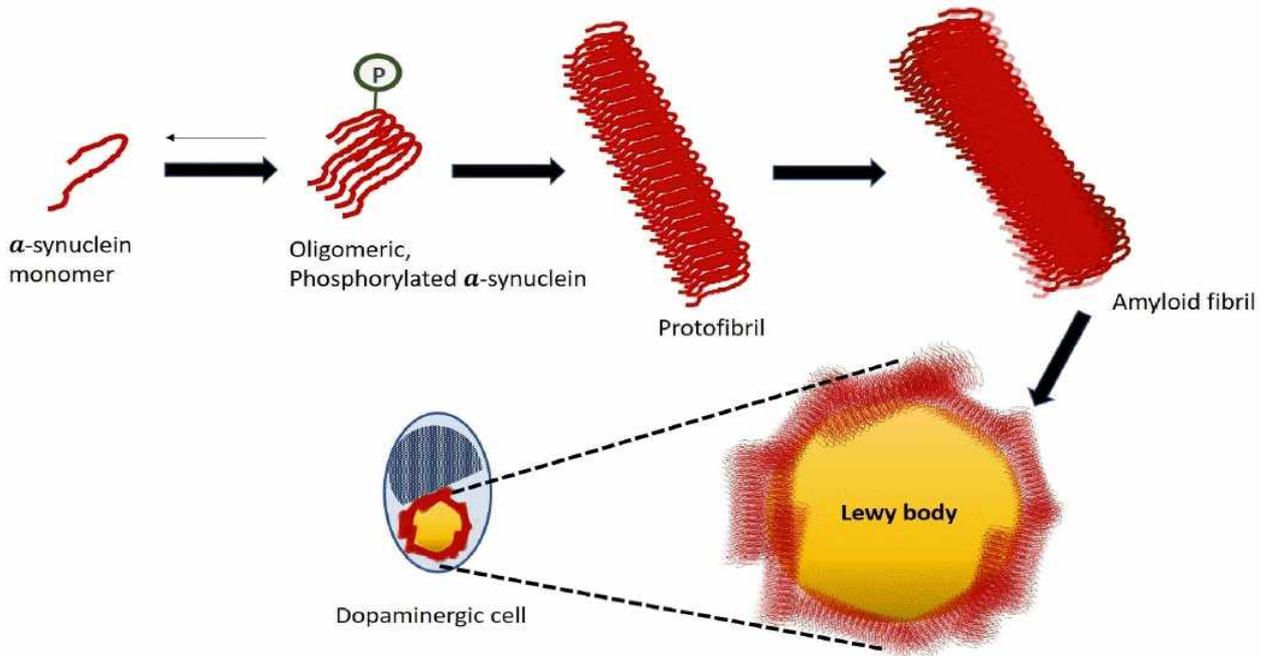


그림 2. 알파-시누클레인(alpha-synuclein) 형태적 변화와 레비소체(leywy body)의 형성  
(출처: *J Korean Neurol Assoc.* 2021;39(4):287-297.)

최근 국내 연구팀에서 알파-시누클레인과 미토콘드리아의 상호작용 기전을 분석하여 새로운 파킨슨 치료제 개발의 최신 연구 동향과 성과를 종합해서 발표했는데(그림 3), 이처럼 알파-시누클레인 농도를 낮추고 전파를 차단하는 항 알파-시누클레인 단클론 항체(monoclonal antibody)들이 파킨슨 치료제로 임상시험 중이다.

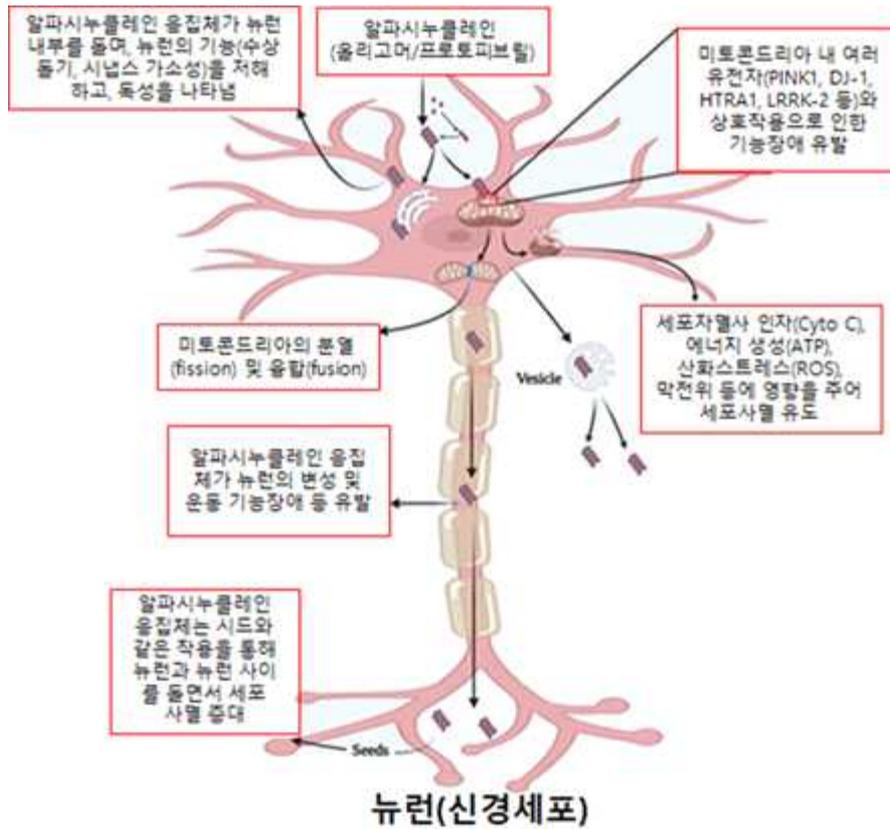


그림 3. 알파-시누클레인 응집체에 의한 뉴런에서의 미토콘드리아 기능장애 및 세포사멸 모식도 (출처: 한국기초과학지원연구원 보도자료, 파킨슨병 발병 연결고리 규명, 퇴행성 뇌질환 극복 청신호)

Cinpanemab은 2021년 2상 연구가 종료되었으나 부정적인 임상 결과로 개발이 중단됐다.

Prasinezumab은 새로 진단되거나 경증의 파킨슨 환자를 대상으로 1,500 mg 또는 4,500 mg을 4주마다 정맥 투여하는 방법으로 2상 연구를 진행 중이며 2026년에 완료 예정이다. MAO-B 저해제는 병용 가능했으며 파킨슨 평가 지수인 MDS-UPDRS (The Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale)에 대한 1차 유효성 평가에서 유의한 감소를 보이지 않았지만 2차 평가 변수에서는 긍정적인 신호를 보였다. 2021년 5월에는 증상이 더 진행된 파킨슨 환자를 대상으로 하는 2b연구를 시작하여 진행 중이다.

ABBV0805는 2020년 3월 특발성, 경증의 중등도 파킨슨 환자를 대상으로 1상 연구를 시작했다. 4주에 1번 정맥 주입하는 약제로 용량을 단계별로 증량하면서 부작용 및 항체 약동학을 평가하는 계획이었으나 2020년 회사가 자체적으로 임상시험을 철회하였다.

MEDI1341은 2017년 10월에 시작한 1상 연구에서는 위약과 6가지의 용량을 1시간 동안 정맥 주입 후 3개월 관찰하는 시험으로 2021년 3월 종료되었다. 연구 중 심각한 눈 장애가 있는 사람을 제외하도록 기준을 변경하고 1차 결과 부작용 평가에서 시력 및 눈 건강 평가를 추가했다. 다른 1상 연구는 2020년 용량 증량에 대한 연구를 진행했는데 4주마다 3회 정맥 투여 스케줄이었으며 2022년 1월 종료되었다.

Lu-AF-82422는 알파-시누클레인이 c-말단을 표적으로 하는 인간 단일 클론IgG1 항체로 2021년 7월 1상 연구를 완료했다.

ENT-01은 합성 스쿠알렌 물질이며, 상어 조직에서 분리된 단백질인 스쿠알렌은 면역 체계에서 핵심 구성 요소로 알려졌다. 이 스쿠알렌이 파킨슨 병과 관련된 알파-시누클레인의 독성을 차단하고 줄이는데 효과적이라는 것이 알려지면서 연구 중이다. 특히 여러 연구결과에서 파킨슨 환자의 뇌와 장의 신경계 사이의 연결을 확인했으며, 장에서 뇌로 전달되는 신경 메시지가 약해지는 원인이 알파-시누클레인 때문이라는 사실이 최근 연구에서 밝혀졌다. 과도한 양의 알파-시누클레인이 축적, 응집되면 장 신경계가 기능장애를 일으키며 변비 같은 증상이 발생되며 이후 뇌와 자율신경계 및 중추 신경계까지 신경세포를 손상시킨다. 이를 바탕으로 파킨슨 환자에서 변비 개선 효과에 대하여 임상시험이 진행 중이고 2상 임상이 2022년 초에 종료됐다. 연구결과에서 장 움직임이 유의하게 개선되었고 치매 수준도 개선되었다.

UCB0599는 알파-시누클레인 응집 억제제로 NPT200-11이라고도 하는데 경구 생체 이용률 및 뇌 투과에 최적화된 2세대 화합물이다. 초기 파킨슨 환자를 대상으로 2상 시험 중이며 2024년 7월 완료 예정이다.

## 2. Glucocerebrosidase

Glucocerebrosidase (GCase)는 세포 내 리소솜에 존재하여 세라마이드와 포도당으로 이루어진 glucocerebroside(=glucosylceramide)를 분해하는 효소로 알파-시누클레인 분해에 중요한 역할을 한다(그림 4). 이를 암호화하는  $\beta$ -glucocerebrosidase (GBA) 유전자에 돌연변이가 발생하면 GCase가 소포체에 머무르게 되면서 glucocerebroside가 분해되지 못해 리소솜 내 저장되면서 고셔 세포가 발생된다. 고셔병 환자에서 파킨슨증 발생이 증가하는 점을 발견하여 GBA 유전자의 돌연변이가 파킨슨병의 위험인자로 밝혀지고 이를 타겟으로 하는 파킨슨 치료제가 연구 및 임상시험 중에 있다.

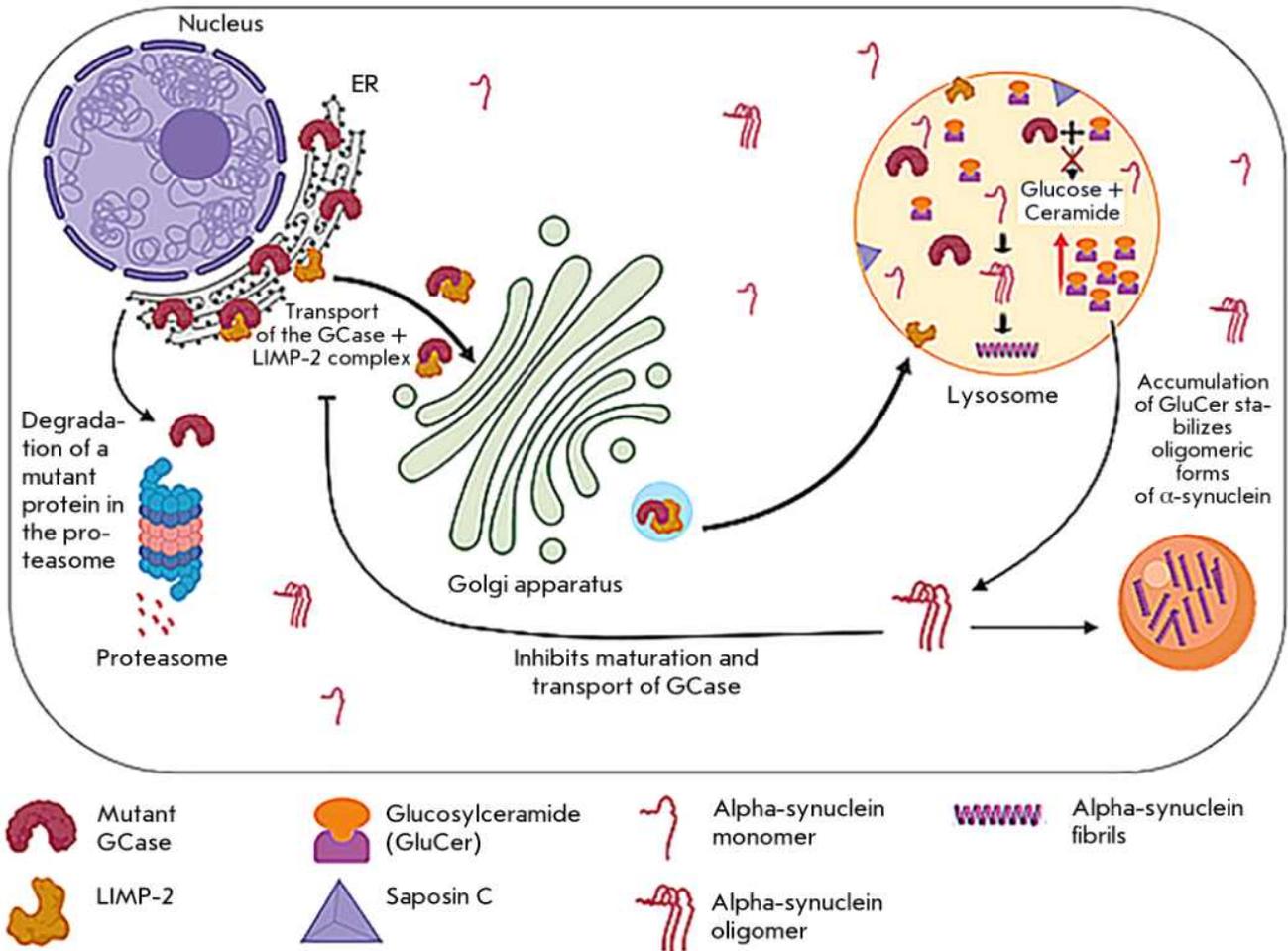


그림 4. Glucocerebrosidase (GCase)의 대사 및  $\alpha$ -synuclein 상호작용 가능성  
(출처: *Acta Naturae*. 2021 Apr-Jun;13(2):70-78.)

먼저, GCase의 기질인 glucosylceramide의 축적을 차단하는 기전으로 작용하는 venglustat는 glucosylceramide 합성 효소 억제제로 뇌 침투가 가능하다. 4, 8, 15 mg 경구 복용으로 시험이 진행됐지만 2020년 12월에 완료된 2상 시험에서 파킨슨 평가 척도인 MDS-UPDRS part II 및 III의 평가 결과가 위약보다 더 악화되었고 인지 평가 척도 결과도 개선되지 않아 파킨슨병에 관한 임상시험은 중단되었다.

또 다른 기전으로는 소포체에서 리소좀으로 돌연변이 효소(GCase)를 전위시키는 화학적 샤페론으로 ambroxol과 LTI-291이 연구되었다. Ambroxol은 진해·거담제로 안전하게 오랫동안 사용되는 약제이나 여러 연구에서 돌연변이GCase를 안정화하고 소포체에서 리소좀으로의 이동을 촉진하여 효소 활성 및 리

소뇌 기능을 증가시켰다. 또한, 알파-시누클레인 레벨을 감소시키며 뇌로의 투과도 확인되었다. GBA 돌연변이가 없는 환자와 돌연변이가 있는 환자에 대한 임상시험은 2상 연구를 마쳤고, GBA 돌연변이 환자를 대상으로 한 2상 연구가 진행 중이다. 이 연구는 기존에 ambroxol 이 1,200 mg/일 이상의 고용량에서 효과를 보였으므로 200 mg 경구제로 시행하고 있다.

LTI-291은 GCase활성제로 임상 2상 시험을 마쳤는데, 파킨슨 환자를 대상으로 한 1b 연구결과 10, 30, 60 mg을 투여 시 안전했으며 말초혈액에서 측정된 글리코스핑고지질 경로 중간체가 일시적으로 증가함을 확인했다. 이는 증가된 GCase 활성과 동등한 수준이라고 밝혔다.

### 3. LRRK2

LRRK2(Leucine-rich repeat kinase 2)는 dardarin이라는 단백질을 만드는데 필요한 유전자로 뇌와 다른 조직에서 활성을 나타낸다. 이 leucine이 많은 dardarin 단백질은 신호를 전달하거나 세포 골격을 만들 때 상호작용을 하는 것으로 보인다. 또한, kinase활성으로 알려진 효소 기능도 있는데, LRRK2유전자 돌연변이가 발생하면 kinase 활성이 증가하면서 리소좀 기능을 손상시켜 알파-시누클레인의 축적을 촉진하여 파킨슨병이 유발된다고 알려졌으며, 그 중 G2019S유전자가 문제가 된다(그림 5).

LRRK2 kinase 활성을 억제하는 임상시험은 DNL151과 DNL201로 모두 경구 제제이며 임상 1상을 마친 상태다. DNL201의 1상 연구결과에서 LRRK2 인산화 효소 저해제 사용 결과 LRRK2 활성을 억제하는 효과가 확인됐다.

전임상 모델에서 serine-935(pS935)에서 LRRK2 인산화를 감소시키고 threonine-73(pT73)에서 LRRK2의 기질인 Rab10의 인산화를 감소시키는 것이 확인되면서 DNL201은 LRRK2 kinase 활성을 억제하는 것이 밝혀졌다. 또한, 강력한 뇌척수액 침투도 확인되어 LRRK2 저해제가 파킨슨병의 치료제로서의 가능성이 있음을 입증했다. 하지만 일부 국가에 한해 진행되어 일반화하는 데에는 장벽이 있지만 앞으로 연구에 새로운 방향이 될 수 있다.

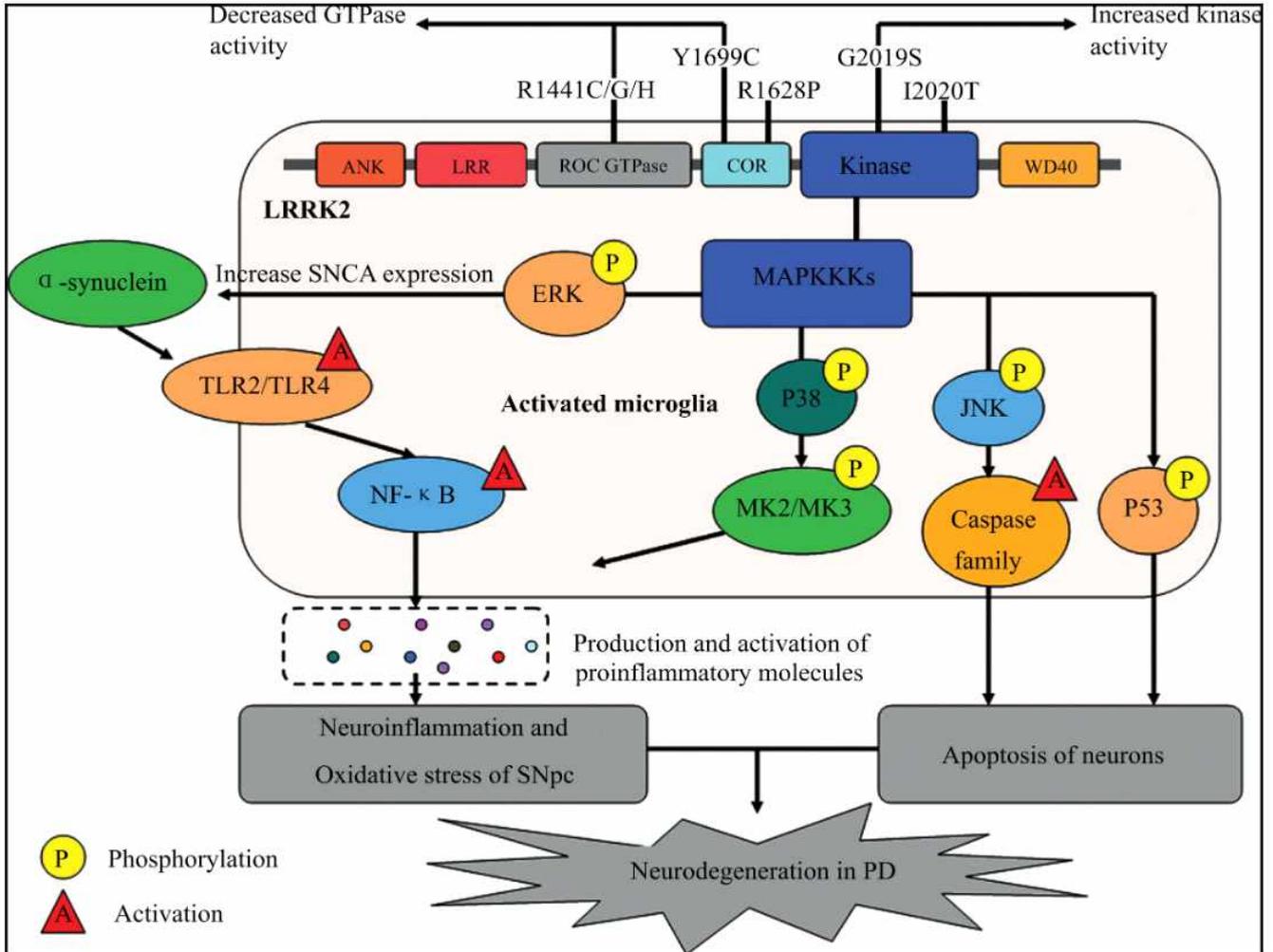


그림 5. 파킨슨병의 신경 변성에서 LRRK2의 역할  
(출처: *Curr Neuroparmacol.* 2018 Nov;16(9):1348 - 1357.)

#### 4. c-Abl kinase

c-Abl (c-Abl)은 비수용체 tyrosine kinase로 산화 스트레스 지표이며 Bcr-Abl은 c-Abl의 구성 활성 형태이다. BCR-ABL1 tyrosine kinase 억제제는 만성 골수성 백혈병 치료제로 개발되어 사용 중인 약제이다. 하지만 c-Abl kinase가 알파-시누클레인의 인산화를 통해 이를 응집, 독성을 촉진하고 신경 보호 효과를 억제함으로써 파킨슨병을 유발할 수 있다는 것을 발견하여 이 계열의 일부 약제들이 파킨슨병과 레비소체 치매와 같은 치료제로 연구 중이다(그림 6).

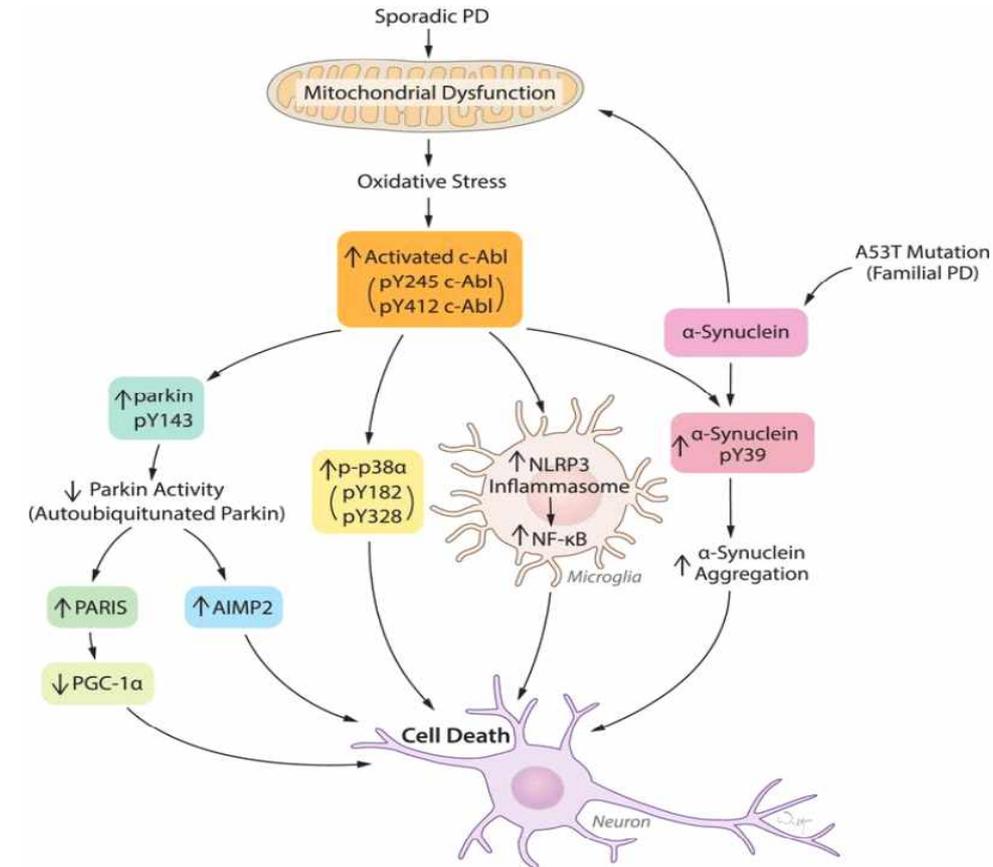


그림 6. c-Abl 활성화와 파킨슨 유발 기전 (출처: *J Parkinsons Dis.* 2017;7(4):589-601.)

그 중 vobobatinib (K0706)은 3세대 c-Abl tyrosine kinase 억제제로 dasatinib, ponatinib과 유사한 구조를 가진다. 3개의 1상 시험 완료 후 2019년 2월부터 PROSEK 연구명으로 파킨슨병에 대한 2상 연구를 시행 중이며 2023년 3월까지 진행될 예정이다.

Nilotinib은 150 mg, 300 mg 경구제로 1일 1회 6개월간 복용하는 디자인의 임상 2a상을 2019년 9월에 마쳤다. 하지만 1상 연구에서 뇌척수액으로의 이행이 확인됐고, 인지 증상을 개선하는 결과를 보인 것과 다르게 다기관 2a상 연구에서는 위약에 비해 운동 또는 인지 기능 개선이 보이지 않았고, 뇌척수액 검사결과 c-Abl을 억제할 것으로 예상되는 농도의 10분의 1 수준이었다고 한다.

FB-101 물질은 타이로신 인산화효소 신호단백질인 c-Abl을 저해하는 저분자화합물로 전임상 연구에서 알파-시누클레인 응집을 저해하는 것을 확인했다. 파킨슨 치료제 후보 물질로 미국 특허를 취득해 임상 1상을 진행 중에 있으며 2022년 8월 말 완료 예정이다.

## 5. GLP-1 수용체 작용제

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist는 췌장에서 인슐린 분비를 자극하고 글루카곤 분비를 억제하여 포도당 조절을 개선하는 약제로 현재 사용 중이다.

Exenatide는 2005년 미국 FDA로부터 제2형 당뇨병 치료제로 허가된 약물이다. 실험실 연구결과 신경세포에 유익한 결과를 보였으며 2상 연구결과에서도 운동과 인지기능 평가에서 파킨슨의 진행을 늦추었다. 이러한 결과로 파킨슨병에서 신경세포를 보호하는 약물이 될 수 있을 것으로 여겨 이에 대한 임상 3상 시험이 진행 중에 있다. Exenatide 2 mg을 주 1회 투여하는 방법으로 2024년 6월 완료 예정이다.

Liraglutide는 특발성 파킨슨 환자를 대상으로 매일 1.2 mg 또는 1.8 mg 주사제를 자가 투여한다. Liraglutide는 뇌의 많은 부분에서 발견되는 GLP-1의 수용체를 자극할 수 있는데, 파킨슨병의 원인으로 발전할 수 있는 인슐린 저항성을 감소시킬 수 있다. 이에 대한 2상 시험을 진행하였고 2022년 6월 말 연구를 완료하였다.

Lixisenatide는 비만/당뇨병의 전임상 모델에서 해마 신경 발생의 증가를 통해 학습 및 기억에 긍정적인 효과를 보였다. 초기 파킨슨 환자에서 운동 및 비운동 증상에 대한 효과를 입증하기 위해 2상 시험이 진행되었으며 2021년 12월 완료되었다. 1일 1회 피하 주사로 투여하며 14일 동안 10 ug/day로 투여 후 20 ug/day로 증량하는 스케줄이나 내약성이 좋지 못하면 10 ug/day로 감량하였다.

NLY01은 exenatide의 pegylate된 형태로 신경 퇴행성 장애에 잠재적 치료제로 개발되고 있어 치료 받지 않은 초기 파킨슨 환자들을 대상으로 2상 시험 중이다. 2.5 mg과 5.0 mg의 약을 주사하는 방법이며 2023년 3월 연구 완료 예정이다.

이렇게 파킨슨병의 치료제로 기존에 알려진 레보도파의 농도를 높이는 방법 이외에 또 다른 유발인자인 여러 유전자 돌연변이에 대한 발견 및 연구가 이어지고 있어, 질병의 악화 속도를 늦추는 치료법에 더해져 안전하고 효과적인 근본적인 치료 약제가 나오길 기대한다.

## 약사 Point

- Opicapone은 COMT 저해제로 1일 1회 공복 상태인 취침 전 복용이 추천되며, 레보도파/도파 탈탄산 효소 (DDC) 저해제와도 1시간 이상 간격을 두고 복용해야 한다.
- Safinamide는 MAO-B 저해제로 1일 1회 식사와 관계없이 복용 가능하며 이중 작용으로 파킨슨 환자의 비운동 증상 개선 효과도 나타낸다.
- 알파-시누클레인의 변형이 파킨슨의 유발인자로 알려지면서 이를 타겟으로 하는 여러 신약 후보 물질들이 개발되고 임상시험 중이다.
- GBA 유전자 돌연변이, LRRK2 유전자 돌연변이, c-Abl kinase 저해제 등 새로운 기전의 물질들이 파킨슨 치료제로 시도되기 위해 임상시험을 진행 중이다.
- 당뇨병 치료제인 GLP-1 수용체 작용제인 exenatide가 파킨슨 치료제로 임상 3상을 진행하고 있다.

## 참고문헌

1. *Acta Naturae*. 2021 Apr-Jun;13(2):70-78.
2. *BMJ Open*. 2021 May 28;11(5):e047993.
3. *Br J Pharmacol*. 2022 Jan;179(1):23-45.
4. *Cells*. 2022 Apr 8;11(8):1261.
5. *Curr Neuropharmacol*. 2018 Nov;16(9):1348-1357.
6. *J Korean Neurol Assoc*. 2019;37(4):335-344.
7. *J Korean Neurol Assoc*. 2021;39(4):287-297.
8. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(4):589-601.
9. *JAMA Neurol*. 2020 Apr;77(4):427 - 434.
10. *JAMA Neurol*. 2021;78(3):312-320.
11. *Nat Rev Neurosci*. 2010 Dec;11(12):791-797.
12. *NPJ Parkinsons Dis*. 2022;8:17.
13. *Sci Transl Med*. 2019 Nov 27;11(520):eaba1659.
14. *Sci Transl Med*. 2022 Jun 8;14(648):eabj2658.

15. 약학정보원. <https://www.health.kr>
16. 파킨슨병 신약 개발의 새로운 패러다임, 대한약사저널, 이슈트렌드, 2020
17. ALZFORUM. <https://www.alzforum.org/>
18. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov>
19. MEDBULLETS. <https://step2.medbullets.com/neurology/120310/parkinson-disease>

---

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).

---