



주간 건강과 질병

PHWR

Public Health Weekly Report

Vol. 17, No. 39, October 10, 2024

Content

연구 논문

1635 우리나라 희귀질환 통계 작성 현황과 향후 개선방안
- 2021 희귀질환자 통계 연보를 중심으로 -

조사/감시 보고

1654 2019-2023년 라임병 환자 신고 현황

현장 보고

1671 최근 코로나바이러스감염증-19 변이 바이러스 유행 현황 및
세포기반의 오미크론 세부계통 KP.3 감염성 분석

질병 통계

1682 고위험음주율 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, 7561, 7562), 팩스(+82-43-719-7569) 또는 이메일(phwrcdc@korea.kr)을 통해 가능하다.

발행일: 2024년 10월 10일

발행인: 지영미

발행처: 질병관리청

편집사무국: 질병관리청 질병감시전략담당관
(28159) 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운
전화. +82-43-719-7557, 7552, 7561, 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

곽진

전북대학교 의과대학

손현진

동아대학교 의과대학

류소연

조선대학교 의과대학

염준섭

연세대학교 의과대학

박지혁

동국대학교 의과대학

하미나

단국대학교 의과대학

편집위원

고현선

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원

권윤형

질병관리청

김동현

한림대학교 의과대학

김성순

질병관리청

김수영

한림대학교 의과대학

김용우

질병관리청 국립보건연구원

김윤희

인하대학교 의과대학

김은진

질병관리청

김중곤

서울의료원

김호

서울대학교 보건대학원

박영준

질병관리청

백선경

질병관리청

송경준

서울대학교병원운영 서울특별시보라매병원

송진수

서울대학교 의과대학

신다연

인하대학교 자연과학대학

안정훈

이화여자대학교 신산업융합대학

엄중식

가천대학교 의과대학

오경원

질병관리청

오주환

서울대학교 의과대학

유석현

가톨릭대학교 의과대학

유영

고려대학교 의과대학

유효순

질병관리청

이경주

국립재활원

이선희

부산대학교 의과대학

이윤환

아주대학교 의과대학

이재갑

한림대학교 의과대학

이혁민

연세대학교 의과대학

이형민

질병관리청

전경만

삼성서울병원

정은옥

건국대학교 이과대학

정재훈

가천대학교 의과대학

최선화

국가수리과학연구소

최원석

고려대학교 의과대학

최은화

서울대학교어린이병원

허미나

건국대학교 의과대학

사무국

김시우

질병관리청

이정민

질병관리청

박희빈

질병관리청

이희재

질병관리청

이은영

질병관리청

원고편집인

조소연

(주)메드랑

우리나라 희귀질환 통계 작성 현황과 향후 개선방안 - 2021 희귀질환자 통계 연보를 중심으로 -

이경아¹, 이태현², 박일수^{3*}, 김지영⁴, 성지환⁴, 최경화⁴

¹가천대학교 간호대학 간호학과, ²동의대학교 대학원 보건위생학과, ³동의대학교 의료·보건·생활대학 의료경영학과, ⁴질병관리청 만성질환관리국 희귀질환관리과

초 록

본 연구는 우리나라 ‘희귀질환자 통계 연보’를 중심으로, 통계 작성방법 및 2021년도 희귀질환자 통계 연보 결과를 소개하고 향후 희귀질환 통계 관련 개선방안을 알아보는 데 목적이 있다. 희귀질환자 통계 연보는 5개의 유관기관(국민건강보험공단, 한국사회보장정보원, 행정안전부, 통계청, 건강보험심사평가원)으로부터 수집된 자료를 활용하며 통계 대상자를 설정하고 희귀질환 질병코드 이력관리 데이터베이스를 구축하여 희귀질환별 발생, 사망, 진료이용 통계를 생성하고 있다. 2021년도에는 55,874명의 신규 희귀질환자가 발생하였다. 매년 희귀질환자 통계 산출 영역을 확대하고 있지만, 다양한 정책 및 제도 개발을 위해서는 직접적이고 활용도가 높은 통계지표로의 개선과 희귀질환 등록 통계사업이 필요하다.

주요 검색어: 희귀질환; 희귀질환자 통계 연보; 통계지표; 희귀질환 통합정보관리시스템

서 론

전 세계적으로 희귀질환은 7,000여 종 이상으로 밝혀져 있으며, 현재 약 3억 명의 사람들이 희귀질환을 앓고 있을 것으로 추정되고 있다[1]. 희귀질환은 유병률이 낮은 모든 질병으로 정의되나, 희귀질환의 정확한 정의는 국가마다 다르다. European Union (EU)에서는 ‘EU 내 유병률이 10만 명당 50명 이하인 질환’, 미국은 ‘미국 내 유병인구가 20만 명 이하인 질환’, 일본에서는 ‘발병 메커니즘이 분명하지 않고, 치료방법이 확립되지 않은 질환’, 호주는 ‘난치 여부와 관계없이 환자

수가 2,000명 미만인 질환’으로 정의하고 있다[2]. 우리나라의 경우는 유병인구가 2만 명 이하이거나 진단이 어려워 유병인구를 알 수 없는 질환으로, 보건복지부령으로 정한 절차와 기준에 따라 정한 질환(「희귀질환관리법」 제2조)으로서 질병관리청장이 공고한 질환으로 정의하고 있다.

현재 우리나라는 위와 같은 희귀질환 정의에 따라 질병관리청은 2020년부터 희귀질환자 통계 연보를 발간해오고 있으며 이 통계 연보는 국내 유일의 희귀질환 관련 국가승인통계이다. 2020년 이전까지는 일부 제한된 범위에서 조사한 자료만 작성되었으므로 희귀질환 관련 정책 및 제도 개선을 위한

Received August 13, 2024 Revised August 26, 2024 Accepted August 27, 2024

*Corresponding author: 박일수, Tel: +82-51-890-4215, E-mail: ispark@deu.ac.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?

2020년부터 발간된 '희귀질환자 통계 연보'를 통해 연도별로 희귀질환 발생자 수, 사망자 수, 진료이용 정보를 알 수 있다.

② 새로이 알게 된 내용은?

2021년도 희귀질환 신규 발생자는 55,874명으로 이 중 당해 연도에 사망한 자는 1,845명, 신규 등록 이후 1년간 1인당 평균 총 진료비는 617만 원이었다. 기존 통계 연보에서는 등록 후 3개월 동안의 진료이용 내역을 제시하였지만, 2021년 통계 연보부터는 등록 후 12개월 간의 진료이용 내역으로 변경되었고, 지역도 기존 7개 권역에서 17개 시·도로 변경하여 제시되었다.

③ 시사점은?

희귀질환자 통계 산출 영역을 확대하여 국내 희귀질환자에 대한 명확한 정보 제공을 위해 노력하고 있지만 희귀질환자 통계 연보의 활용도를 높이기 위해서는 신규 통계지표의 개발 및 등록통계로의 개선이 필요하다.

근거 자료로 활용하기에는 한계가 있었다. 이에 희귀질환자의 효율적인 관리, 희귀질환 관련 연구 및 사업 등에 정부의 적극적인 개입의 필요성이 요구됨에 따라 2015년 12월 「희귀질환관리법」이 제정되었고, 이를 근거로 수립된 「제1차 희귀질환관리 종합계획(2017-2021)」에 의거하여 질병관리청에서는 희귀질환 등록통계사업을 추진하였다[3]. 그 결과 희귀질환 등록통계는 2020년 12월에 '2019 희귀질환자 통계 연보'로 처음 발간되었으며, 2021년 '2020 희귀질환자 통계 연보', 2022년에는 2021년 발간된 통계 연보에서 일부 통계 산출 기준(사망자 수 및 진료이용 내역)이 변경되어 발간된 '2020 희귀질환자 통계 연보(2)' 그리고 2023년 '2021 희귀질환자 통계 연보'까지 총 4차례 발간되었다.

이에 본 연구에서는 '희귀질환자 통계 연보'를 중심으로, 우리나라 희귀질환 통계 작성방법을 소개하고, 희귀질환과 관련된 다양한 제도 및 정책 개발을 위해 필요한 향후 희귀질환

통계 개선방안을 제시하고자 한다.

방 법

1. 자료수집 체계 및 내용

희귀질환자 통계 연보는 5개의 유관기관(국민건강보험공단, 한국사회보장정보원, 건강보험심사평가원, 통계청, 행정안전부)으로부터 수집된 자료를 활용하며, 수집 내용에 따라 3개의 세부 통계(발생 통계, 사망 통계 및 진료이용 통계)로 구분되어 작성된다. 국민건강보험공단과 한국사회보장정보원으로부터는 희귀질환 관련 본인부담금 산정특례 대상자 정보, 건강보험심사평가원으로부터는 진료이용 정보, 통계청으로부터는 사망원인 정보, 그리고 행정안전부로부터는 주민등록전산정보가 수집된다. 각 자료원으로부터 수집된 정보는 통계작성 기준에 따라 처리되며, 최종 질병관리청의 희귀질환 통합정보관리시스템을 통해 관리된다.

각 자료원에 따른 구체적인 수집항목과 이에 대한 상세 내용은 보충 표 1과 같다.

2. 희귀질환 통계 대상자 설정

희귀질환자 통계 연보의 희귀질환자는 해당 희귀질환으로 당해 연도에 신규로 발생한 자를 의미하며, 최초 발생 시점은 해당 희귀질환으로서 본인일부 부담금 산정특례 대상자로 최초 적용 시작일(신규 등록)을 기준으로 하였다. 또한 동일한 자가 당해 연도 서로 다른 희귀질환으로 최초 발생했을 시에는 희귀질환 산정특례 제도의 진단 기준 등에 따라 구분되는 희귀질환(극희귀 및 기타 염색체 이상질환 제외), 극희귀질환, 기타 염색체 이상질환의 개념 및 기준을 적용하여, 희귀질환(극희귀 및 기타 염색체 이상질환 제외) 내에서는 여러 개의 희귀질환이 발생하더라도 최초 발생 희귀질환을 해당 대상자의 신규 발생 희귀질환으로 선정하고, 극희귀질환, 기타 염색체 이상질환으로 중복 발생할 경우에는 각각 다른 희귀질환으로

로 선정하였다. 연도별로 산출되는 희귀질환 통계 분석 대상 희귀질환은 「희귀질환관리법」에 따라 질병관리청에서 매년 특정 시점에 지정 공고되는 국가관리대상 희귀질환으로 2019년에는 926개, 2020년에는 1,014개, 2021년에는 1,086개 희귀질환이 공고되었다.

3. 자료처리 과정 및 방법

1) 통계 작성을 위한 자료처리 과정

희귀질환자 통계 연보는 국민건강보험공단 및 한국사회보장정보원으로부터 수집되는 자료를 활용하여 분석 대상자를 선정한다. 즉, 희귀질환 통계를 산출하기 위해 직접 수집된 1차 자료가 아닌, 각 기관 고유의 역할 및 행정절차에 의해 수집된 자료를 활용하고 있다. 이에 최종 분석 대상자 및 이들과 매칭되는 희귀질환 정보를 선정하기 위해서는 앞서 기술한 희귀질환 통계 대상자 설정 기준에 부합하는 자료처리 과정이 필요하다.

2) 희귀질환 질병코드 이력관리 데이터베이스 구축

희귀질환자들의 희귀질환 관련 질병코드 정보는 국민건강보험공단 및 한국사회보장정보원으로부터 수집되는 희귀질환 본인일부 부담금 산정특례 정보에 포함되어있으며, 희귀질환 관련 질병코드(Korean Standard Classification of Disease), 산정특례 특정 기호, 그리고 질병분류일련번호로 구성된다. 이에 질병관리청 공고 기준 목록의 희귀질환 통계 산출을 위해서는 국민건강보험공단 및 한국사회보장정보원으로부터 수집되는 산정특례 기준으로 부여된 희귀질환 질병코드를 연도별 통계 연보 생성 기준의 질병코드와 매칭하여 활용하였다. 또한, 질병관리청 공고 시 질병코드가 지정되지 않는 희귀질환에 대해서는 통계청 및 질병코드 전문가들의 자문 등에 근거하여 별도로 질병코드를 부여하였다. 위와 같이 최초 자료원으로부터 수집되는 질병코드 형태와 통계 연보 생성의 기준이 되는 질병관리청 공고 질병코드 형태가 서로 다르며, 매년 새

롭게 희귀질환이 추가, 삭제, 변경 등의 이력변화가 발생함에 따라, 이를 전체적으로 통합 관리하고, 희귀질환 통계 연보 생성 시 질병코드 마스터 테이블로 활용하기 위해 희귀질환 질병코드 이력관리 데이터베이스를 구축하였다. 해당 데이터베이스는 '변경이력 구분 코드', '변경이력 내용', '희귀질환 시작 연도', '희귀질환 종료 연도', '연보 연도', '연번_질병관리청 희귀질환 목록 기준', '질병분류코드_질병관리청 희귀질환 목록 기준', '질병분류코드_연보 기준', '질병분류일련번호_국민건강보험공단 산정특례 일련번호 기준', '국문 질환명_연보 기준', '영문 질환명_연보 기준', '희귀질환 구분(희귀질환, 극희귀질환, 기타 염색체 이상질환)' 등의 정보로 구성되어 있다.

4. 희귀질환자 통계 작성 내용

2019년 희귀질환자 통계 연보를 시작으로 2021년 희귀질환자 통계 연보까지 총 4차례 희귀질환자 통계 연보가 작성되었다. 2019년 희귀질환자 통계 연보에는 발생 통계만이 작성되었으나, 이후 사망 통계와 진료이용 통계가 추가되었고, 통계 생성 기준 등도 일부 변경되었다. 각 연도별 작성된 통계 작성 내용과 기준을 정리하면 표 1과 같다.

5. 희귀질환자 통계 관련 개선방안

국내외 문헌고찰을 통하여 희귀질환 통계 관련 신규 지표 및 관리방안을 1차로 도출한 후 희귀질환 및 통계 전문가 대상 설문 및 자문을 통해 최종 개선방안을 도출하였다.

결 과

1. 2021년 희귀질환자 통계 주요 결과

5개의 유관기관으로부터 수집된 자료를 앞서 기술한 자료처리 프로세스, 통계 작성 내용 및 방법에 따라 산출된 2021년 희귀질환자의 주요 통계 결과[4]는 다음과 같으며, 각 연

표 1. 연도별 희귀질환자 통계 연보 주요 내용 및 특징(2020-2023년)

구분	2020년	2021년	2022년	2023년
연보명	2019 희귀질환자 통계 연보	2020 희귀질환자 통계 연보	2020 희귀질환자 통계 연보(2)	2021 희귀질환자 통계 연보
작성 기준연도 ^{a)}	2019.1.1.-2019.12.31.	2020.1.1.-2020.12.31.	2020.1.1.-2020.12.31.	2021.1.1.-2021.12.31.
대상질환	926개	1,014개	1,014개	1,086개
자료수집 기간	2019.1.1.-2020.2.29.	2020.1.1.-2021.2.28.	2020.1.1.-2021.2.28	2021.1.1.-2022.12.31.
주요 내용	2019년 발생자 수	2020년 발생자 수 2019년 사망자 수 2019년 진료이용 내역(3개월)	2020년 발생자 수 2020년 사망자 수 2020년 진료이용 내역(3개월)	2021년 발생자 수 2021년 사망자 수 2021년 진료이용 내역(12개월)
주요 변경사항		사망, 진료이용(3개월) 정보 추가 제공	발생, 사망, 진료이용 정보 기준 연도 단일화	진료이용(12개월) 및 행정구역 별로 정보 제공

^{a)}희귀질환 산정특례 신규 등록기간.

도별 세부적인 통계 결과는 질병관리청 희귀질환헬프라인(<http://helpline.kdca.go.kr>) 및 국가통계포털(<http://www.kosis.kr>)에서도 확인이 가능하다[5,6].

1) 발생 통계

희귀질환 통계 대상질환 1,086개 중 총 753개의 희귀질환에 신규 환자가 등록되었고, 해당 희귀질환의 총 발생자 수(신규 환자 수)는 55,874명으로 그 중 남자 27,976명(50.1%), 여자 27,898명(49.9%)으로 나타났다. 희귀질환(극희귀 및 기타 염색체 이상질환은 제외), 극희귀질환 및 기타 염색체 이상질환으로 분류하였을 때의 발생자 수는 각각 53,967명(96.6%), 1,820명(3.3%), 87명(0.2%)으로 나타났다.

2) 사망 통계

2021년 희귀질환자 발생자 55,874명 중 2021년 한 해 동안 사망한 자는 1,845명이며, 그 중 희귀질환(극희귀질환 및 기타 염색체 이상질환 제외) 발생자는 1,826명, 극희귀질환 발생자는 19명이었으며, 기타 염색체 이상질환 발생자 중 사망한 자는 없는 것으로 나타났다(표 2).

3) 진료이용 통계

희귀질환 발생자 중 산정특례 신규 등록 이후 12개월 동

안 한 번 이상 진료를 받은 자(진료실 인원)는 총 49,772명으로 이들의 1인당 평균 총 진료비는 617만 원이며, 이 중 환자 본인부담금은 64만 원으로 나타났다(표 2).

2. 희귀질환 통계 개선방안

2019년부터 국가승인통계(승인번호 제117106호)로 지정된 희귀질환자 통계 연보는 2023년까지 총 4차례로 공표되었다. 2020년 발간 연보(2019 희귀질환자 통계 연보)에서는 발생자 통계 결과만 산출되었으나, 2021년 발간 연보(2020 희귀질환자 통계 연보)부터는 사망 통계 및 진료이용 통계까지 확대되었으며, 각 세부 영역별 통계지표도 함께 증가하였다. 그러나, 질병의 전반적인 발생 양상과 희귀질환 관리를 위한 정책 및 제도 개선을 위해 보다 직접적이고 활용도가 높은 사용자 관점에서의 다양한 통계지표가 추가적으로 요구되고 있으며, 나아가서는 보다 정확한 희귀질환 통계 산출을 위한 자료원 및 산출방법의 변화 등이 고려된 통계 생산 체계의 변화가 요구되고 있다. 더불어 현재의 정보시스템보다 체계적으로 자료를 수집·관리·분석하는 정보시스템의 필요성도 함께 제기되고 있다. 본 연구에서는 이와 같은 관점에서 우리나라의 희귀질환 통계의 개선방안을 다음과 같이 제시하고자 한다 [7].

표 2. 2021 희귀질환자 통계 연보 주요 내용

구분		전체 희귀질환	희귀질환 (극희귀, 기타 염색체 이상질환 제외) ^{a)}	극희귀질환 ^{b)}	기타 염색체 이상질환 ^{c)}
질환 개수(개)	공고 질환	1,086	783	249	54
	발생자 발생 질환	753	525	192	36
	발생자 수 200명 초과 질환	52	51	1	0
발생자 수(명)	계	55,874	53,967	1,820	87
	남자	27,976	26,880	1,054	42
	여자	27,898	27,087	766	45
	발생자 수 200명 초과 질환 계	43,079	42,653	426	0
	남자	21,742	21,440	302	0
	여자	21,337	21,213	124	0
사망자 수(명) ^{d)}	계	1,845	1,826	19	0
급여 현황 ^{e)}	진료실 인원 수(명)	49,772	48,173	1,530	69
	1인당 청구건수(건) ^{f)}	15	15	23	51
	1인당 내원(입원)일수(일) ^{f)}	19	19	26	46
	1인당 급여일수(일) ^{f)}	214	216	165	107
	1인당 총 진료비(만 원) ^{f)}	617	620	559	242
	1인당 급여비(만 원) ^{f)}	553	555	495	220
	1인당 본인부담금(만 원) ^{f)}	64	64	65	23

^{a)}희귀질환: 유병(有病)인구가 2만 명 이하이거나 진단이 어려워 유병인구를 알 수 없는 질환. ^{b)}극희귀질환: 진단법이 있는 독립된 질환으로 국내 유병(有病)인구가 200명 이하로 유병률이 극히 낮거나 별도의 질병분류코드가 없는 질환. ^{c)}기타 염색체 이상질환: 과학 및 의료기술의 발달로 발견된 질환 명이 없는 새로운 염색체 이상(염색체 결손, 중복 등)질환으로 별도의 질병분류코드가 없지만 증상이 아닌 질환으로 규정할 수 있는 희귀질환. ^{d)}2021년 1월 1일부터 12월 31일까지 희귀질환 등록통계 발생자 중에서 동일 기간 동안 사망한 자의 수. ^{e)}2021년 1월 1일부터 12월 31일까지 희귀질환 등록통계 발생자의 희귀질환 등록 이후 12개월간의 진료이용 정보로부터 작성. ^{f)}평균값으로 제시함.

1) 신규 통계지표 개발

현재 희귀질환자 통계 연보는 발생 통계, 사망 통계, 진료 이용 통계로 작성되고 있으며, 각각의 영역별로 총 9개의 통계 결과표가 산출되고 있다. 최초 통계 작성 이후 다양한 내외부 전문가들의 의견을 수렴하여 통계지표에 대한 양적·질적 개편이 이루어졌으나, 희귀질환 관련 정책 및 제도 개발을 위해서는 직접적이고 활용도가 높은 통계지표로의 개선 및 개발이 필요할 것이다. 이에 본 연구에서는 국내외 문헌고찰, 희귀질환 통계 자문위원으로부터 수렴한 의견을 근거로 주요 신규 통계지표에 대한 의미와 추진방법을 제시하면 표 3과 같다 [8]. 현재 희귀질환자 통계 연보에서는 우리나라 희귀질환 발생자 수를 산출하고 있으나, 전체 희귀질환 유병자 수 산출이 필요할 것으로 판단된다. 이를 위해서는 국민건강보험공단 및

한국사회보장정보원으로부터 수집된 자료를 현재 산정특례 신규 등록자 중심에서 전체 등록자로 확대하고 이를 이용하여 전체 희귀질환 유병자 수를 산출하는 방법, 암 등록통계사업과 같이 특정 기관에서 직접 관련 자료를 수집하는 희귀질환 등록사업의 전개를 통해 희귀질환 유병자 수를 산출하는 방법, 또는 현재 발간되고 있는 희귀질환자 통계 연보의 발생자 통계를 활용하여, 특정 시점의 유병자 수(시점 유병자 수)를 산출하는 방법 등을 고려해 볼 수 있을 것이다. 사망자 통계와 관련해서는 현재의 사망자 수는 해당 연도 발생자 중 해당 연도의 사망한 자를 의미한다. 이에 따라, 사망추적 기간이 극단적일 경우, 1일이 될 수도 있고 1년이 될 수도 있으므로, 현재 사망자 수 산출방법에 대한 재검토가 필요할 것으로 판단된다. 또한 희귀질환 진단 이후 1년 이내에 해당 희귀질환으로

표 3. 희귀질환자 신규 통계지표 개발(안)

지표명	의미	추진방법
희귀질환 유병자 수	• 당해 연도 각 희귀질환별 전체 유병자 수 • 희귀질환을 진단받고 일정 기간 동안 생존하고 있는 사람을 포함한 수치로 통계 산출 기준 시점에 생존에 있는 사람을 대상으로 함	• 희귀질환 산정특례 등록자 전수데이터 수집 • 희귀질환 등록사업의 실질적 전개 • 희귀질환자 통계 연보 기준 연도별 발생자 수를 활용한 '시점 유병자 수' 산출
희귀질환 사망자 수	• 희귀질환 발생 이후 1년간 사망자 수 - 참고) 현재는 당해 연도 희귀질환 발생자 중 당해 연도 사망한 자의 수입에 따라 보다 의미 있고, 활용도 높은 통계 산출을 위한 기존 지표의 변경 검토	• 현재 수집되는 통계청 사망원인 자료의 항목 및 수집 프로세스 재검토
1년간 상대생존율	• 희귀질환 진단 후 1년 이내에 해당 희귀질환으로 사망하지 않을 확률 • 상대생존율: 환자의 관찰생존율을 동일한 성, 연령대를 가진 일반 인구의 기대생존율로 나눈 값[8]	• 통계청 사망원인 자료와의 연계

사망하지 않을 확률에 일반 인구의 기대생존율을 함께 고려한 상대생존율도 개발되어야 할 의미 있는 신규 지표라 판단된다.

2) 희귀질환 통합정보관리시스템 고도화

현재 질병관리청에서 운영 중인 희귀질환 통합정보관리시스템은 앞서 기술된 5개의 유관기관으로부터 행정정보 중계시스템을 통해 질병관리청으로 텍스트 데이터의 형태로 송신되고, 각 자료 간 연계가 가능하도록 희귀질환 통합정보관리시스템에 데이터베이스 형태로 적재된다. 현재의 시스템은 송수신된 정보의 단순취합, 오류검토, 수정, 삭제 등의 기능을 보유하고 있으나, 시스템 내 통합된 정보의 데이터 전처리 기능, 데이터 분석 기능 등은 없거나 부족한 실정이다. 이에 희귀질환 통합정보관리시스템의 향후 확장성과 활용성을 고려하여 보다 효율적인 데이터 통합관리 및 분석 기능을 갖춘 시스템으로의 고도화가 필요할 것으로 판단된다. 본 연구에서 제안하는 정보시스템이 갖추어야 할 내용과 구성(안)은 다음과 같다(그림 1).

(1) 전체 시스템 환경

- 내부 및 외부기관으로부터 수집되는 자료의 staging 단계

를 거쳐 사전에 정의된 특정 규칙에 따라 자동 데이터 전처리(auto data preprocessing)의 수행이 가능한 시스템 환경.

- 통합분석마트 구성, 데이터 처리 및 분석, 분석된 결과의 시각화 기능 및 머신러닝 등의 고급 연산처리가 가능한 시스템 환경.

(2) 통계 분석 기능

- 기초/고급 통계 분석, 모델링, 시각화, 비정형 데이터 분석 등.

(3) 분석 결과 제공 및 자료 활용

- 내부 담당자/연구자뿐만 아니라, 장기적으로는 분석 결과를 일반 사용자(국민)에게 제공하고, 자료 활용의 목적 등에 따라 제한된 형태로라도 해당 자료를 활용할 수 있는 환경 구축(단, 이를 위해서는 개인정보의 안전한 보호를 위한 제도적 장치가 최우선 고려되어야 함).

3) 희귀질환 등록통계사업의 실질적 추진

희귀질환 통계는 「희귀질환관리법」 제10조(희귀질환 등록통계사업 등)에 따라 2020년 12월에 '2019 희귀질환자 통계 연보'가 발간되었으며, 이는 국내 최초로 희귀질환 발생에

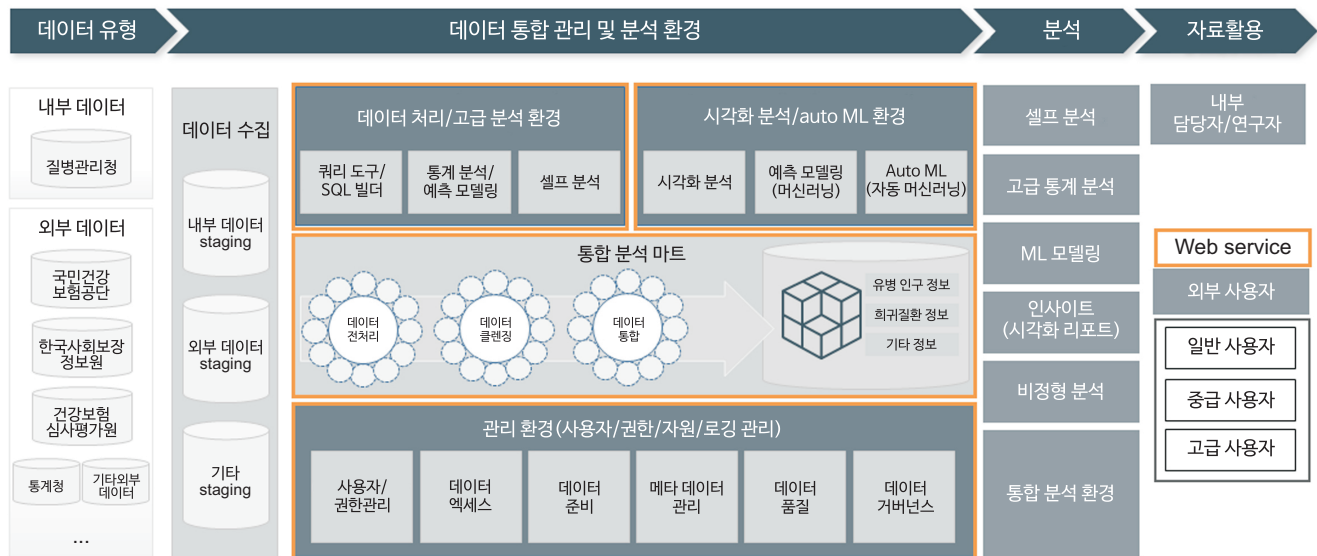


그림 1. 희귀질환 통합정보관리시스템 개선(안) 구성도

SQL=structured query language, ML=machine learning.

관한 공식적인 자료라는 부분에서 큰 의미를 지닌다. 다만, 현재의 희귀질환자 통계 연보의 분석 대상자는 신규 발생자로서, 현재 우리나라 전체 희귀질환자 현황 파악은 어려운 실정이다. 또한, 유관기관 고유의 설립목적에 따른 행정처리 절차에서 발생된 자료를 수집·통합하여 생성된 2차적 분석 자료를 활용하여 통계 산출을 하고 있고 분석 대상자 설정 기준에서부터 전반적인 통계 산출 기준 등이 질병 특성 및 임상적 판단 기준 등에 따라 정해지는 것이 아닌 행정자료 생성 및 처리 기준 등에 따라 정해지는 단점을 가지고 있다. 또한, 국민건강보험공단과 한국사회보장정보원이 보유한 산정특례 등록자만을 그 대상으로 함에 따라 등록하지 않은 희귀질환자에 대한 정보는 통계에 포함되지 않는 한계도 있다. 이와 같은 현행 희귀질환자 통계가 지니는 단점을 극복하고, 명확한 질병 통계 산출 및 실질적 질병 경과 등의 정보를 수집·관리하기 위해서는 우리나라의 암 등록사업과 같은 ‘질환 등록(disease registry)’ 및 보고시스템을 갖춘 희귀질환 등록통계사업을 추진할 필요가 있다. 이는 「제2차 희귀질환관리 종합계획(2022-2026)」에서 제시된 10대 전략과제 중 ‘통합 데이터베이스 구축’에 있어서도 핵심적인 정보로 활용될 수 있을 것이다[9].

논 의

질병관리청은 「희귀질환관리법」에 따른 국가 관리 희귀질환 환자 현황 등을 파악하기 위한 국가통계사업을 추진해왔으며, 국내 희귀질환자 현황을 제시하는 국가승인통계인 희귀질환자 통계 연보를 2020년 12월 공포 이후 매년 발간하고 있다.

희귀질환자 통계는 5개 유관기관인 국민건강보험공단, 한국사회보장정보원, 행정안전부, 통계청, 그리고 건강보험심사평가원으로부터 행정자료를 수집해 작성되는 가공통계이다. 즉 유관기관의 설립목적에 따른 행정절차에 따라 수집된 자료를 희귀질환 통계 작성 목적으로 질병관리청이 수집·통합하고, 이를 데이터 전처리 과정을 통해 분석용 자료로서 재구축한 후 통계를 생산하고 있다. 희귀질환자 통계 연보는 최초 발생 통계만 산출되었으나, 발간 시마다 통계 산출 영역의 확대에 따른 신규 통계지표(사망자 수, 진료이용 내역)가 추가되었으며, 통계지표의 신뢰성 확보를 위해 통계지표의 기준 설정 및 재검토, 다양한 형태의 자료처리 방법론에 대한 연구도 함께 추진하였다.

현행 우리나라의 희귀질환 통계가 국가통계로서의 정책 및 사회적 활용도를 높이기 위해서는 다양한 노력이 지속적으로 수반되어야 할 것이다. 이와 같은 관점에서 본 연구에서는 우리나라 희귀질환 통계의 주요 개선과제를 제시하였다. 첫째, 수요자 중심의 신규 통계지표 개발이 필요하며, 둘째, 질병관리청 희귀질환 통합정보관리시스템 고도화 그리고 중장기적으로는 질병 특성과 임상적 기준에 근거한 보다 정확한 희귀질환 통계 산출을 위한 희귀질환 등록통계사업의 추진을 제안하였다.

희귀질환은 발병 후 회복이 어렵고 평생에 걸쳐 장기적으로 치료를 받게 되어 사회적 비용이 매우 높은 질환으로, 질환자와 그 가족의 심리사회적·경제적 부담이 매우 큰 문제가 있으며, 그 발생자 수도 극소수이므로 민간 차원의 개입보다는 정부의 적극적 개입이 필요한 질병이다. 이에 현행 제도의 효율적 개선, 추가적인 제도 개발, 그리고 다양한 정책적 판단에 근거가 되는 명확하고 실질적인 통계 정보가 필요할 것이며, 이 또한 지속적인 국가적 차원의 지원과 노력을 통해서 가 능할 것이라 판단된다.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: This study was supported by the Korea Disease Control and Prevention Agency (no. 2023-11-015).

Acknowledgments: None.

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

Author Contributions: Conceptualization: ISP. Data curation: ISP, KAL, KHC. Funding acquisition: ISP. Formal analysis: ISP, KAL. Investigation: ISP, KAL, THL. Methodology: ISP, KAL. Project administration: THL. Resources: JYK, JHS, KHC. Supervision: JYK, JHS.

Visualization: ISP. Writing – original draft: ISP, KAL. Writing – review & editing: all authors.

Supplementary Materials

Supplementary data are available online.

References

1. The Lancet Global Health. The landscape for rare diseases in 2024. *Lancet Glob Health* 2024;12:e341.
2. Ahn YJ. Domestic and international rare disease policies and research trends [Internet]. National Biotech Policy Research Center BioINpro; 2020 [cited 2024 Jun 25]. Available from: <https://www.bioin.or.kr/board.do?num=300917&cmd=view&bid=report>
3. Ministry of Health and Welfare Press Release [Internet]. Ministry of Health and Welfare; 2017 [cited 2024 Jun 25]. Available from: https://www.mohw.go.kr/board.es?mid=a10503010100&bid=0027&act=view&list_no=343355&tag=&nPage=1
4. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). 2021 annual report on the rare disease patients in Korea [Internet]. KDCA; 2023 [cited 2024 Jun 25]. Available from: https://helpline.kdca.go.kr/cdchelp/ph/infNoti/selectAnnFrmDetail.do?sessionId=ur6OKX-BFk_n_yg-6bQtzb0OaK_NVbwq7soaEpA2F.cdchelp20?menu=G0100&ntbdSno=858&schNtbdCcd=01#%EC%A0%95%EB%B3%B4%C2%B7%EC%95%8C%EB%A6%BC
5. Korea Disease Control and Prevention Agency Rare Disease (KDCA) Helpline [Internet]. KDCA [cited 2024 Jun 25]. Available from: <https://helpline.kdca.go.kr/cdchelp/ph/ptlcontents/selectPtlConSent.do?schSno=145&menu=C0400>
6. Korean Statistical Information Service Statistical Database [Internet]. Statistics Korea [cited 2024 May 10]. Available from: https://kosis.kr/statisticsList/statisticsListIndex.do?vwcd=MT_ZTITLE&menuId=M_01_01
7. Park IS, Lee KA, Yim JH, et al. Research on rare disease statistics development [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2023 [cited 2024 Jun 25]. Avail-

- able from: <https://library.nih.go.kr/ncmiklib/archive/rom/reportView.do>
8. E-Natinal Indicators [Internet]. Statistics Korea; [cited 2024 May 10]. Available from: <https://www.index.go.kr/unify/idx-info.do?idxCd=4241>
9. Ministry of Health and Welfare Press Release [Internet]. Minstry of Health and Welfare; 2022 [cited 2024 May 25]. Available from: https://www.mohw.go.kr/board.es?mid=a10503010100&bid=0027&tag=&act=view&list_no=370404&cg_code=

Current Status of Statistics and Future Improvement Plans on Rare Diseases in Korea – Focusing on 2021 Annual Report on the Rare Disease Patients in Korea –

Kyounga Lee¹, Tae-Hyeon Lee², Il-Su Park^{3*}, Jee-Young Kim⁴, Ji-Hwan Sung⁴, Kyoung-Hwa Choi⁴

¹Department of Nursing, College of Nursing, Gachon University, Incheon, Korea, ²Department of Healthcare Management, Graduate School, Dong-eui University, Busan, Korea, ³Department of Healthcare Management, College of Nursing, Healthcare Sciences and Human Ecology, Dong-eui University, Busan, Korea, ⁴Division of Rare Disease Management, Department of Chronic Disease Prevention and Control, Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

ABSTRACT

This study presents statistical methods and findings from the 2021 Annual Report on the Rare Disease Patients in Korea and discusses future improvements. Using data from five institutions, the report tracks rare disease codes and provides statistics on incident cases, deaths, and healthcare utilization. In 2021, 55,874 new rare diseases were reported. Although the scope of rare disease statistics is expanding, further improvements are required. These improvements include creating new statistical indicators, implementing rare disease registration and statistics programs, and proposing an integrated information management system.

Key words: Rare diseases; Annual report; Statistical indicators; Integrated information management system

*Corresponding author: Il-Su Park, Tel: +82-51-890-4215, E-mail: ispark@deu.ac.kr

Introduction

More than 7,000 different rare diseases have been identified worldwide, affecting an estimated 300 million people [1]. A rare disease is generally defined as any condition with a low prevalence, but each country has its own criteria for defining a rare disease. In the European Union (EU), a rare disease is defined as “a disease with a prevalence of 50 or fewer patients per 100,000 people in the EU.” In the United States (US), it

is defined as “a disease with a prevalence of 200,000 or fewer cases in the US.” In Japan, it is defined as “a disease with no clear mechanism of pathogenesis and no established treatment.” In Australia, it is defined as “a disease with fewer than 2,000 patients, whether incurable or not” [2]. In the Republic of Korea (ROK), it is defined as a disease that affects fewer than 20,000 people or that has an unknown number of carriers due to diagnostic difficulties; this definition is determined according to the procedures and standards outlined in the Ordinance

Key messages

① What is known previously?

Since 2020, the “Annual Report on the Rare Disease Patients in Korea” has provided information on incident cases, deaths, and healthcare utilization for rare diseases annually.

② What new information is presented?

In 2021, there were 55,874 new cases, with 1,845 deaths. The average medical expense per person in the first year after registration was 6.17 million KRW. The 2021 report extended healthcare utilization data from 3 to 12 months and expanded regional coverage from 7 to 17 areas.

③ What are implications?

Despite these advancements, new statistical indicators are needed, and the promotion of registration and statistical programs should be increased to improve the usability of reports.

of the Ministry of Health and Welfare (Article 2 of the Rare Disease Management Act), as notified by the Commissioner of the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA).

Since 2020, the KDCA has been publishing the Statistical Yearbook of Rare Disease Patients based on the aforementioned definition, establishing it as the only nationally recognized source for rare disease statistics in ROK. Prior to 2020, limited survey data were available, making it challenging to use as a foundation for improving policies and systems related to rare diseases. In response to the need for active government engagement in the efficient management of patients with rare diseases, as well as research and projects related to rare diseases, the Rare Disease Management Act was enacted in December 2015. This legislation led to the development of the First Comprehensive Plan for the Management of Rare Diseases

(2017–2021) and the initiation of the National Statistics Project of Rare Diseases by the KDCA [3]. Consequently, rare disease statistics were first published in the “2019 Annual Report on the Rare Disease Patients in Korea” in December 2020, followed by four subsequent editions including the “2020 Annual Report on the Rare Disease Patients in Korea” in 2021, the “2020 Annual Report on the Rare Disease Patients in Korea (2)” in 2022 (which included revisions in statistical calculation criteria such as mortality rates and details of healthcare utilization from the 2021 edition), and the “2021 Annual Report on the Rare Disease Patients in Korea” in 2023.

Thus, this study introduces the method used to compile statistics on rare diseases in ROK, focusing on the “Annual Report on the Rare Disease Patients in Korea,” and proposes measures to improve rare disease statistics in the future, which are essential for the development of various systems and policies related to rare diseases.

Methods

1. Data Collection System and Contents

The Annual Report on the Rare Disease Patients in Korea are based on data collected from five relevant organizations: the National Health Insurance Service (NHIS), the Social Security Intelligence Service (SSIS), the Health Insurance Review and Assessment Service (HIRA), Statistics Korea, and the Ministry of the Interior and Safety. The data are categorized into three types: incidence statistics, mortality statistics, and healthcare utilization statistics. The collected data include information on individuals eligible for co-pay relief related to rare diseases from NHIS and SSIS, healthcare utilization data from the HIRA, cause of mortality information from Statistics Korea,

and civil registration database information from the Ministry of the Interior and Safety. The data collected from each source are processed according to statistical standards and ultimately managed through the integrated information management system for rare diseases at the KDCA.

The specific collection items and details depending on each source are shown in Supplementary Table 1.

2. Selection of Subjects for Rare Disease

Statistics

In the Annual Report on the Rare Disease Patients, patients with rare disease are defined as those who developed a new rare disease during the relevant year. The time of first occurrence was determined based on the date of initial application (new registration) for the special co-payment calculation system applicable to rare diseases. If the same person developed different rare diseases in the same year, the classification and criteria of rare diseases (excluding ultra-rare and other chromosomal abnormalities) were applied based on the diagnostic criteria of the co-pay relief system for rare diseases. Among multiple rare diseases (excluding ultra-rare and other chromosomal abnormalities), the first occurring rare disease was selected as the newly developed rare disease for that individual. If multiple rare diseases were classified as ultra-rare diseases or other chromosomal abnormalities, they were considered separate rare diseases. The rare diseases included in the statistical analysis for each year are those designated and notified by the KDCA at a certain time each year in accordance with the Rare Disease Management Act, including 926 rare diseases in 2019, 1,014 rare diseases in 2020, and 1,086 rare diseases in 2021.

3. Procedures and Methods of Data Processing

1) Data processing procedures for statistical analysis

For the purpose of the Annual Report on the Rare Disease Patients, data collected from NHIS and SSIS are used to identify subjects for analysis. In other words, the data for rare disease statistics are derived from administrative procedures and specialized roles of each organization, rather than from primary data collected directly. To finalize the selection of subjects and the corresponding rare disease information, the data must be processed to meet the criteria for rare disease statistics as described above.

2) Establishment of the database for managing the codes and history of rare diseases

The disease code information for patients with rare diseases, which is included in the co-pay relief data collected from the NHIS and SSIS, comprises a rare disease code (Korean Standard Classification of Diseases, KCD), a co-pay relief specific code, and a disease classification serial number. For statistical analysis of rare diseases according to the KDCA notification criteria, the rare disease codes assigned by the co-pay relief criteria from the NHIS and SSIS are matched with the disease codes in the annual report. For rare diseases without an assigned disease code in the KDCA notification, a new disease code is assigned based on consultations with Statistics Korea and disease code experts. As noted, the disease codes collected from the original sources and those listed in the KDCA notification, which serve as the basis for the annual report, differ from each other. Furthermore, new rare diseases are added, and existing ones are deleted or modified, causing changes in the historical data each year. To manage and utilize these codes effectively, a database was established to track the codes and

history of rare diseases. This database includes information such as “change code”, “change contents”, “rare disease start year”, “rare disease end year”, “year of the annual report”, “serial number based on KDCA’s rare disease list”, “KCD based on KDCA’s rare disease list”, “KCD based on annual report”, “disease serial number based on NHIS”, “Korean disease name base on annual report”, “English disease name base on annual report”, “classification of rare diseases (rare diseases, ultra-rare diseases, and other chromosomal abnormalities)”.

4. Contents of Statistics for Rare Disease

Patients

A total of four Annual Report on the Rare Disease Patients have been published, beginning with the 2019 edition and concluding with the 2021 edition. The 2019 Annual Report on the Rare Disease Patients included only incidence statistics. In subsequent years, mortality and healthcare utilization statistics were added, and some criteria for generating statistics were

updated. Table 1 provides a summary of the statistics and criteria reported for each year.

5. Improvements to the Statistics for Rare Disease Patients

First, new indicators and management measures related to rare disease statistics were developed through a review of literature from ROK and other countries. The final improvement plan was then formulated based on surveys and consultations with experts in rare diseases and statistics.

Results

1. Major Findings from the Statistics for Rare Disease Patients in 2021

The data collected from five relevant organizations were analyzed according to the data processing procedures, statistical content, and methodologies described above. The major

Table 1. Key findings and features of annual rare disease patient statistics (2020–2023)

Category	2020	2021	2022	2023
Annual report name	2019 Annual Report on the Rare Disease Patients in Korea	2020 Annual Report on the Rare Disease Patients in Korea	2020 Annual Report on the Rare Disease Patients in Korea (2)	2021 Annual Report on the Rare Disease Patients in Korea
Reference period ^{a)}	2019.1.1.–2019.12.31.	2020.1.1.–2020.12.31.	2020.1.1.–2020.12.31.	2021.1.1.–2021.12.31.
Rare disease	926	1,014	1,014	1,086
Data collection date	2019.1.1.–2020.2.29.	2020.1.1.–2021.2.28.	2020.1.1.–2021.2.28.	2021.1.1.–2022.12.31.
Main contents	Incident cases (2019)	Incident cases (2020) Deaths (2019) NHIS benefit (2019) (during 3 months)	Incident cases (2020) Deaths (2020) NHIS benefit (2020) (during 3 months)	Incident cases (2021) Deaths (2021) NHIS benefit (2021) (during 12 months)
Changes contents		Include deaths & NHIS benefit (during 3 months)	Incidence, deaths, NHIS benefit (unified reference year)	NHIS benefit (during 12 months), detailed regional statistics

NHIS=National Health Insurance Service. ^{a)}Registration period for newly diagnosed rare disease patients in NHI benefit coverage system.

statistical findings for rare disease patients in 2021 [4] are as follows. Detailed statistical findings for each year can also be accessed through the KDCA's Rare Diseases Helpline (<http://helpline.kdca.go.kr>) and the national statistics portal (Korean Statistical Information Service, <http://www.kosis.kr>) [5,6].

1) Incidence statistics

Of the 1,086 rare diseases, a total of 753 rare diseases were registered with new patients. A total of 55,874 new cases (new patients) were registered for these rare diseases, with 27,976 (50.1%) male patients and 27,898 (49.9%) female patients. Of the total cases, 53,967 (96.6%) included rare diseases (excluding ultra-rare and other chromosomal abnormalities), 1,820 (3.3%) included ultra-rare diseases, and 87 (0.2%) included other chromosomal abnormalities.

2) Mortality statistics

Of the 55,874 cases of rare diseases in 2021, there were 1,845 deaths, including 1,826 cases of rare diseases (excluding ultra-rare diseases and other chromosomal abnormalities) and 19 cases of ultra-rare diseases. There were no reported deaths from other chromosomal abnormalities (Table 2).

3) Healthcare utilization statistics

Of the rare disease cases, a total of 49,772 patients (clinic visits) were treated at least once within 12 months after initial registration for co-pay relief. The mean total medical expenses per patient were 6,170,000 KRW, with co-payments paid by patients amounting to 640,000 KRW (Table 2).

2. Suggestions for Improving Rare Diseases

Statistics

The Annual Report on the Rare Disease Patients has been designated as a nationally approved statistic (Approval No. 117106) since 2019, with four editions published up to 2023. The 2019 Annual Report on the Rare Disease Patients published in 2020 included only incidence statistics. In contrast, the 2020 Annual Report on the Rare Disease Patients published in 2021 expanded to include mortality statistics and healthcare utilization statistics, as well as an increased number of statistical indicators for individual categories. However, to accurately report the overall incidence of diseases and improve policies and systems for managing rare diseases, various statistical indicators from a more direct and user-friendly perspective are needed. Additionally, there is a need to revise the statistical production system to account for changes in data sources and calculation methods to produce more accurate rare disease statistics. Moreover, it is necessary to develop a more systematic information system for collecting, managing, and analyzing data than the current information system. Thus, this study proposes the following measures to improve rare disease statistics in ROK [7].

1) Development of new statistical indicators

Currently, the Annual Report on the Rare Disease Patients includes incidence statistics, mortality statistics, and healthcare utilization statistics, with a total of nine statistical result tables for each category. Although the statistical indicators have been improved both quantitatively and qualitatively by incorporating feedback from various internal and external experts since the first publication, there remains a need to enhance and develop statistical indicators that are both direct and highly useful

Table 2. Key finding of 2021 Annual Report on the Rare Disease Patients in Korea

Category		Total	Rare disease (excluding ultra-rare, other chromosomal abnormalities) ^{a)}	Ultra-rare disease ^{b)}	Other chromosomal abnormalities ^{c)}
No. of rare diseases	Total (officially announced)	1,086	783	249	54
	Incident cases	753	525	192	36
	Incident cases (>patient 200)	52	51	1	0
No. of incident cases	Total	55,874	53,967	1,820	87
	Male	27,976	26,880	1,054	42
	Female	27,898	27,087	766	45
	Incident cases (>patient 200)	43,079	42,653	426	0
	Male	21,742	21,440	302	0
	Female	21,337	21,213	124	0
No. of deaths ^{d)}	Total	1,845	1,826	19	0
National Health Insurance Service benefit ^{e)}	Patients	49,772	48,173	1,530	69
	Claims per capita (case) ^{f)}	15	15	23	51
	Vsits per capita (day) ^{f)}	19	19	26	46
	Days paid per capita (day) ^{f)}	214	216	165	107
	Medical expenses per capita (KRW 10,000) ^{f)}	617	620	559	242
	Insurance benefit per capita (KRW 10,000) ^{f)}	553	555	495	220
	Co-payment per capita (KRW 10,000) ^{f)}	64	64	65	23

^{a)}Rare disease: disease that affects less than 20,000 people or disease by which the number of people affected is unknown because it is difficult to diagnose that disease. ^{b)}Ultra-rare disease: disease has a specific diagnostic criteria and it satisfies one of the followings: (i) its affected people is less than 200, or (ii) it does not have a specific Korean Standard Classification of Diseases (KCD). ^{c)}Other chromosomal abnormalities: new chromosomal abnormalities (deletion, duplication, etc.) which were detected by scientific and medical technology development meeting with the following criteria: (i) the abnormalities do not have a specific KCD, and (ii) it can be classified as a disease, not as a symptom. ^{d)}It refers to the number of patients who were registered within the same year and reported as deceased between January 1 and December 31, 2021. ^{e)}The statistics was produced from the information of National Health Insurance Service Benefit within 12 months after the registrations in 2021. ^{f)}Mean.

for the development of policies and systems related to rare diseases. Based on a review of Korean and international literature and input from the Statistical Advisory Committee on Rare Diseases, this study proposes the significance and development of key new statistical indicators, as detailed in Table 3 [8]. While the Annual Report on the Rare Disease Patients currently reports the number of rare disease cases in ROK, it is also essential to calculate the total prevalence of these diseases. To address this, several options could be considered: expanding

the data from the NHIS and SSIS to include all registrants, not just those newly registered for co-pay relief, and using this data to calculate the overall prevalence of rare diseases; expanding rare disease registries to collect relevant data directly from designated organizations, such as the Cancer Registration and Statistics Program, to calculate the prevalence of rare diseases; or utilizing the incidence statistics from the Annual Report on the Rare Disease Patients, which is currently published, to calculate prevalence at a specific time point (point prevalence).

Table 3. New statistical indicators for rare disease patients

Indicators	Description	Method
Number of prevalent cases of rare diseases	• Total prevalent cases of each rare disease for the current year • Includes individuals diagnosed with rare diseases who are alive after a certain period	• Collection of complete data on rare disease patients within the NHI system • Implementation of the rare disease registration program • Calculation of the point prevalent cases using the Annual Report on the Rare Disease Patients in Korea
Number of deaths	• Number of deaths within 1 year of rare disease onset - cf) Currently, number of deaths among rare disease patients within the same year	• Review of current Statistics Korea cause of death data items and collection process
Relative survival rate for 1 year	• Probability of not dying from the rare disease within 1 year of diagnosis • Relative survival rate: the ratio of the observed survival rate of patients to the expected survival rate of the general population with the same sex and age group [8]	• Linkage with Statistics Korea's cause of death data

For mortality statistics, the current count refers to the number of deaths within the current year among cases identified within that year. Given that the follow-up period for deaths can range from as short as one day to as long as one year, the current methodology for counting deaths may need to be reconsidered. Additionally, developing a relative survival rate—considering the probability of surviving without death from a rare disease within one year of diagnosis, combined with the life expectancy of the general population—would provide a valuable novel indicator.

2) Advancement in the integrated information management system for rare diseases

In the integrated information management system for rare diseases currently operated by the KDCA, data is transmitted from the KDCA based on five relevant organizations through the administrative information distribution system in text format. These data are then loaded into the integrated information management system for rare diseases, where they are

organized into a database that facilitates connections between the different data sets. While the current system supports basic functions such as aggregation, error checking, correction, and deletion of transmitted and received information, it lacks advanced capabilities for data preprocessing and analysis of the integrated information. Therefore, it is necessary to upgrade the integrated information management system for rare diseases to one with more efficient data integration, management, and analysis functions, taking into account future expansion and utilization. The proposed contents and configuration of the information system are outlined below (Figure 1).

(1) Overall system environment

- A system environment that enables automated data preprocessing according to certain predefined rules after staging of data collected from internal and external organizations.
- A system environment capable of advanced computational processing, including integrated analysis mart configuration, data processing and analysis, visualization of results, and

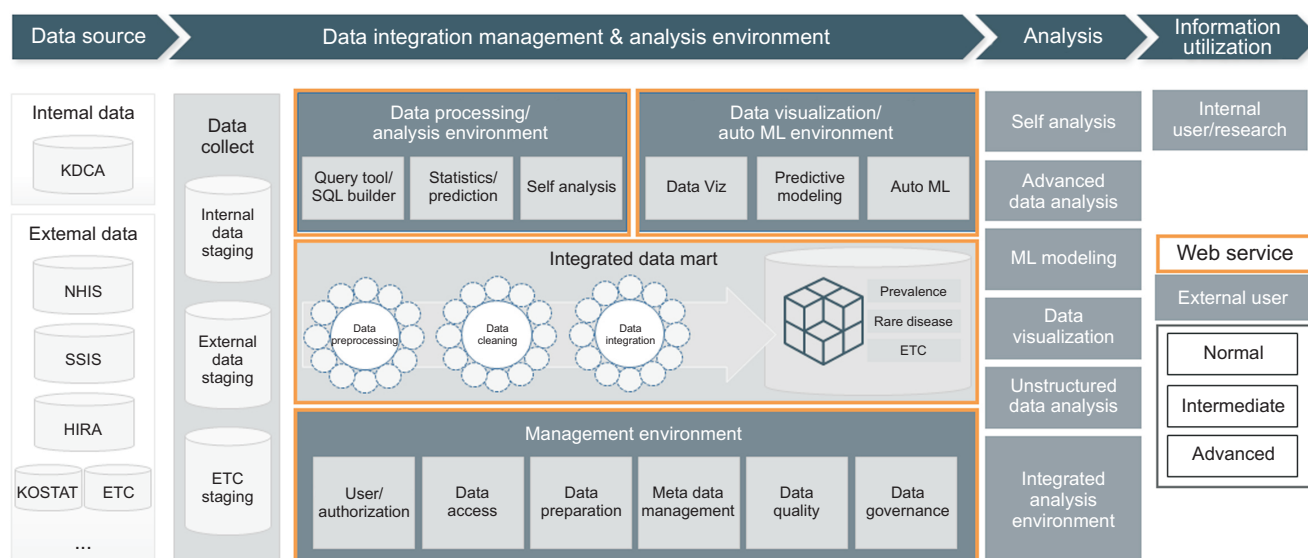


Figure 1. Integrated rare disease information management system diagram

KDCA=Korea Disease Control and Prevention Agency; NHIS=National Health Insurance Service; SSIS=Korea Social Security information Service; HIRA=Health Insurance Review and Assessment Service; KOSTAT=Statistics Korea; SQL=structured query language; ML=machine learning.

machine learning.

(2) Statistical analysis functions

- Basic/advanced statistical analysis, modeling, visualization, unstructured data analysis, etc.

(3) Presenting and utilizing analysis results

- Establishing an environment where analysis results can be provided not only to internal staff and researchers but also to general users (the public) in the long term. The data should be usable even in a limited form, depending on the purpose of its utilization; however, institutional measures for the safe protection of privacy should be prioritized.

3) Actual implementation of the rare diseases registry program

As for rare disease statistics, the “2019 Annual Report on the Rare Disease Patients” was published in December 2020

under Article 10 of the “Rare Disease Management Act” (Projects, etc. for Statistics on Registration of Rare Diseases), which is significant, as it represents the first official data on the incidence of rare diseases in ROK. However, the current Annual Report on the Rare Disease Patients only analyzes new cases, which limits its ability to capture the overall status of all rare disease patients in ROK. Furthermore, the statistical analysis relies on secondary data collected and integrated through administrative procedures, which means the criteria for selecting subjects and conducting overall statistical analysis are based on administrative data processing rather than disease characteristics and clinical judgment. Additionally, the statistics only include co-pay relief registrants from NHIS and SSIS, excluding information on rare disease patients who are not registered. To address these limitations and to collect and manage comprehensive information on disease statistics and progression, it is necessary to implement a rare disease registry statistical program with a “disease registry” and reporting system, similar

to the cancer registry in ROK. This initiative could also serve as core information for “establishing an integrated database” among the 10 strategic objectives proposed in the Second Comprehensive Plan for the Management of Rare Diseases (2022–2026) [9].

Discussion

The KDCA has been conducting a national statistics project to monitor the status of patients with rare diseases under national oversight in accordance with the Rare Disease Management Act. Since its initial publication in December 2020, the KDCA has been releasing the Annual Report on the Rare Disease Patients annually. This annual report, which is a nationally approved statistic, provides an annual overview of the status of rare disease patients in ROK.

The statistics on rare disease patients are derived from administrative data collected from five key organizations: the NHIS, SSIS, HIRA, Statistics Korea, and the Ministry of the Interior and Safety. The KDCA collects and integrates this data through administrative procedures aligned with each organization's purpose and then preprocesses it for analysis to produce rare disease statistics. Initially, the Annual Report on the Rare Disease Patients included only incidence statistics. However, subsequent publications have introduced new statistical indicators, such as number of deaths and healthcare utilization, while expanding the scope of statistical analysis. Ongoing research is conducted to establish and review the criteria for statistical indicators and to develop various data processing methodologies, ensuring the reliability of these statistics.

To improve the policy and social utilization of current rare disease statistics in ROK as a national statistic, continuous

efforts are required. From this perspective, this study proposes several key areas for improvement in rare disease statistics. First, it is essential to develop new statistical indicators that focus on the needs of consumers. Second, it is recommended that the integrated information management system for rare diseases of KDCA be advanced, and that a rare disease registry statistical program be promoted. These measures aim to produce more accurate rare disease statistics based on disease characteristics and clinical criteria in the medium to long term.

Rare diseases are often incurable and require lifelong treatment, resulting in high social costs and imposing significant psychosocial and economic burdens on patients and their families. Due to the limited number of cases, active government intervention is essential rather than relying solely on private efforts. Therefore, it is crucial to develop clear and comprehensive statistical information to enhance the efficiency of the current system, develop additional systems, and support various policy decisions. Achieving this requires ongoing support and efforts at the national level.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: This study was supported by the Korea Disease Control and Prevention Agency (no. 2023-11-015).

Acknowledgments: None.

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

Author Contributions: Conceptualization: ISP. Data curation: ISP, KAL, KHC. Funding acquisition: ISP. Formal analysis: ISP, KAL. Investigation: ISP, KAL, THL. Methodology: ISP, KAL. Project administration:

THL. Resources: JYK, JHS, KHC. Supervision: JYK, JHS.
Visualization: ISP. Writing – original draft: ISP, KAL.
Writing – review & editing: all authors.

Supplementary Materials

Supplementary data are available online.

References

1. The Lancet Global Health. The landscape for rare diseases in 2024. *Lancet Glob Health* 2024;12:e341.
2. Ahn YJ. Domestic and international rare disease policies and research trends [Internet]. National Biotech Policy Research Center BioINpro; 2020 [cited 2024 Jun 25]. Available from: <https://www.bioin.or.kr/board.do?num=300917&cmd=view&bid=report>
3. Ministry of Health and Welfare Press Release [Internet]. Ministry of Health and Welfare; 2017 [cited 2024 Jun 25]. Available from: https://www.mohw.go.kr/board.es?mid=a10503010100&bid=0027&act=view&list_no=343355&tag=&nPage=1
4. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). 2021 annual report on the rare disease patients in Korea [Internet]. KDCA; 2023 [cited 2024 Jun 25]. Available from: https://helpline.kdca.go.kr/cdchelp/ph/infNoti/selectAnnFrmDetail.do?jsessionid=ur6OKX-BFk_n_yg-6bQtzb0OaK_NVbwq7soaEpA2F.cdchelp20?menu=G0100&ntbdSno=858&schNtbdCcd=01#%EC%A0%95%EB%B3%B4%C2%B7%EC%95%8C%EB%A6%BC
5. Korea Disease Control and Prevention Agency Rare Disease (KDCA) Helpline [Internet]. KDCA [cited 2024 Jun 25]. Available from: <https://helpline.kdca.go.kr/cdchelp/ph/ptlcontents/selectPtlConSent.do?schSno=145&menu=C0400>
6. Korean Statistical Information Service Statistical Database [Internet]. Statistics Korea [cited 2024 May 10]. Available from: https://kosis.kr/statisticsList/statisticsListIndex.do?vwcd=MT_ZTITLE&menuId=M_01_01
7. Park IS, Lee KA, Yim JH, et al. Research on rare disease statistics development [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2023 [cited 2024 Jun 25]. Available from: <https://library.nih.go.kr/ncmiklib/archive/rom/reportView.do>
8. E-Natinal Indicators [Internet]. Statistics Korea; [cited 2024 May 10]. Available from: <https://www.index.go.kr/unify/idx-info.do?idxCd=4241>
9. Ministry of Health and Welfare Press Release [Internet]. Ministry of Health and Welfare; 2022 [cited 2024 May 25]. Available from: https://www.mohw.go.kr/board.es?mid=a10503010100&bid=0027&tag=&act=view&list_no=370404&cg_code=

2019–2023년 라임병 환자 신고 현황

김동휘, 황지혜, 임슬기, 김종희*

질병관리청 감염병정책국 인수공통감염병관리과

초 록

라임병(Lyme disease)은 보렐리아속균에 감염된 참진드기 교상으로 병원체가 전파되어 발생하는 감염병이며 우리나라에서 1990년대 초 진드기로부터 병원체 분리 후 2010년부터 법정감염병으로 지정하여 관리하고 있다. 본 보고서는 라임병의 최근 발생 양상을 파악하기 위해 2019년부터 2023년까지 최근 5년간 질병보건통합관리시스템에 신고된 라임병 환자 총 116명의 신고자료 및 역학조사 자료를 분석하여 라임병의 발생 양상과 역학적 특성을 파악하고자 하였다. 라임병 환자는 코로나바이러스감염증-19 대유행 시기에 감소세를 보이다가 2023년에는 2021년에 비해 약 6배 증가하였다. 국내감염(72.4%) 사례의 대부분은 주로 6월부터 11월 사이에 발생하였으며, 여름과 가을(72.4%)에 일회성 야외활동(42.1%), 농작업 및 텃밭 작업(40.4%)과 같이 다양한 야외활동과 관련된 것으로 나타났다. 라임병은 치명률이 낮은 감염병이지만 초기에 적절한 치료를 받지 못하면 만성으로 진행되는 질환으로 야외활동이 잦은 시기에는 참진드기에 노출을 줄여 물리지 않는 것이 중요하며, 적극적인 홍보를 통한 예방·관리의 강화가 필요하다.

주요 검색어: 라임병; 진드기 매개 감염병; 인수공통감염병; 유주성 홍반

서 론

라임병(Lyme disease)은 진드기 매개로 발생하는 인수공통 감염병(zoonotic disease)으로 보렐리아속균(*Borrelia burgdorferi*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*)에 감염된 진드기 유충이 다음 해 여름, 약충(nymph)으로 성장하기 위해 흡혈하는 과정에서 사람의 피부를 물 때 병원체가 몸 안으로 들어가 감염된다[1].

미국에서는 가장 흔한 진드기 매개 질환으로, 매년 약 3만

명 이상의 환자가 지속적으로 발생하고 있으며, 영국, 스페인, 오스트레일리아, 캐나다, 러시아, 아시아의 중국, 일본에서도 매년 라임병 환자가 보고되고 있다[2]. 우리나라에서는 2011년부터 라임병 감시를 시작한 이후 2023년까지 국내에서 신고된 총 환자 수는 233명으로 매년 10–20명 규모로 보고되다가 2023년 45명으로 가장 많이 보고되었다. 라임병은 초기에 적절한 치료를 받지 않으면 만성으로 진행되어 치료가 안된 환자 15%에서 신경 증상, 뇌염, 마비 증상과 8%에서 심혈관계 증상이 나타나고, 감염 후 수 주 또는 수년 후 치료가 안

Received June 11, 2024 Revised August 24, 2024 Accepted August 26, 2024

*Corresponding author: 김종희, Tel: +82-43-719-7160, E-mail: kayden407@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?

라임병(Lyme disease)은 진드기 매개로 발생하는 인수공통 감염병으로 보렐리아속균(*Borrelia species*) 감염으로 발생하는 세균성 질환으로 감염된 참진드기가 흡혈하는 과정에서 병원체가 전파되어 발생하는 감염병이다.

② 새로이 알게 된 내용은?

기후변화에 따른 진드기 매개체 증가 등으로 라임병 환자 발생 및 발생 지역은 더욱 확대될 것으로 추정되며, 기후요인(온도, 습도, 강수량 등), 환경요인 등으로 인하여 지역별 차이가 있지만 라임병 매개 진드기는 이미 국내에 토착화된 것으로 볼 수 있다.

③ 시사점은?

라임병은 치명률이 낮은 감염병이지만 초기에 적절한 치료를 받지 못하면 만성으로 진행되는 질환으로 야외활동이 잦은 시기에는 참진드기에 노출을 줄여 물리지 않는 것이 중요하며, 적극적인 홍보를 통한 예방·관리의 강화가 필요하다.

된 60% 정도에서 단발성 관절염, 만성 위축성선단피부염 등 만성 감염이 나타난다[3].

전 세계적으로 지구 온난화 등으로 진드기 개체 수 증가에 따른 진드기 매개 질환의 발생률이 점차 증가한다고 보고되고 있다[4]. 국내에서 서식하고 있는 산림참진드기(*Ixodes persulcatus*), 일본참진드기(*Ixodes nipponensis*), 남방참진드기(*Ixodes granulatus*)에서 라임병의 원인균이 확인됨[5]에 따라 국내 라임병 환자 발생이 증가할 것으로 예상되고 있는 바이다. 1990년대 초 진드기로부터 병원체 분리 후 질병관리청은 라임병 발생의 모니터링과 주요 특성을 파악하기 위해 2010년부터 라임병을 법정감염병으로 지정하여 관리하고 있다. 라임병은 주로 5-11월에 발생하고 있으며, 최근 3-4년 전부터 국내 발생사례가 국외 사례에 비해 최소 3배 이상 증가하였다. 본 보고서는 2019년부터 2023년까지 최근 5년 동안 신고된 라임병 역학조사 자료를 분석하여 라임병 환자의 예방

및 관리를 위한 기초자료를 제공하고자 한다.

방 법

본 보고서는 2019년 1월 1일부터 2023년 12월 31일까지 최근 5년간 질병보건통합관리시스템에 신고되어 통계에 반영된 라임병 환자 총 116명(확진 환자 29명, 의사 환자 87명)의 신고자료를 신고일 기준으로 연도별, 월별, 지역별로 빈도분석을 통해 자료를 탐색하였다. 라임병 환자는 2023년 법정감염병 진단·신고 기준[6]에 따라 확진 환자와 의사 환자로 구분하였고, 해당 환자들의 역학조사 자료를 분석하여 역학적 특성(노출시기, 노출 위험요인 등), 임상적 특성(증상, 기저질환, 진료형태 등)을 감염경로에 따라 국내감염, 해외유입 및 불명으로 나누어 비교 분석하였다. 국내외 발생 기준은 라임병의 잠복기(3-30일)를 고려하여 최초 증상 발생 전 1개월 이내 국내외 역학적 연관성을 고려하였고, 연락두절 및 의사소통 문제로 역학조사 결과만으로 감염경로 추정이 어려운 경우 불명으로 분류하였다.

결 과

1. 신고 현황

2019년 1월 1일부터 2023년 12월 31일까지 116명의 라임병 환자(국내감염 84명, 해외유입 29명, 불명 3명)가 신고되었다. 환자 발생은 2019년 23명, 2020년 18명, 2021년 8명, 2022년 22명, 2023년 45명으로 코로나바이러스감염증-19(코로나19) 팬데믹 이후 2023년 증가하였다. 2023년 해외유입 환자 수는 10명 이하로 발생하였으나 국내감염 환자는 36명으로 증가하였다(그림 1A). 한편, 라임병 환자는 4월부터 11월 사이에 발생하였고, 11월에 가장 많은 국내감염 환자(19명, 16.4%)가 발생하였다(그림 1B).

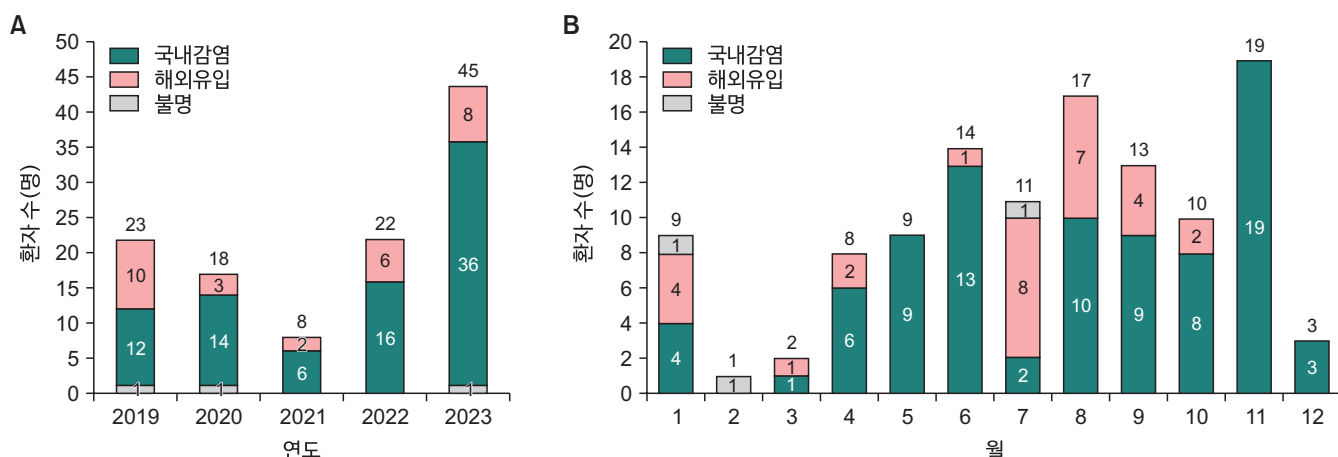


그림 1. 연도별·월별 라임병 신고 현황(2019-2023년)
(A) 연도별. (B) 월별.

2. 역학적 특성

라임병 환자의 일반적 특성 중 성별은 남자 56명(48.3%), 여자 60명(51.7%)으로 큰 차이가 없었다. 연령은 평균 44.0 ± 17.7 세로 60세 이상이 39명(33.6%)으로 가장 많고, 국내감염 환자는 60세 이상(44.0%), 해외유입 환자는 20-49세(55.2%)가 많았다. 직업은 전체 주부/무직 31명(26.7%)으로 가장 많고, 국내감염 환자는 농업종사자(25.0%), 해외유입 환자는 주부/무직(41.4%)이 많았다. 역학적 특성으로 환자로 분류된 환자 총 116명 중 확진 환자 29명(25.0%), 의사 환자 87명(75.0%)으로 국적은 내국인이 전체의 84.5% (98명)를 차지하였다. 계절은 여름과 가을에 각각 42명(36.2%)으로 환자 발생이 많았고, 국내감염 환자는 가을에 발생(36명, 42.9%)이 많았고, 해외유입 환자는 여름에 발생(16명, 55.2%)이 많았다.

야외활동력은 국내감염 환자 84명 중 54명(64.3%)에서 국내 야외활동이 확인되었고, 이 중 일회성 야외활동 및 농작업·텃밭 작업 각 22명(40.7%)으로 나타났다(표 1).

3. 임상적 특성

임상 증상은 총 116명 중 발열감 65명(56.0%), 유주성 홍반·발진 61명(52.6%), 오한 35명(30.2%), 두통 34명

(29.3%), 근육통 32명(27.6%), 피로감 27명(23.3%), 관절통 18명(15.5%) 등 순으로 국내감염 환자에서는 발열감 56명(66.7%), 해외유입 환자의 경우 유주성 홍반·발진 15명(51.7%)이 가장 많았고, 전체 환자 중 기저질환이 확인된 환자는 31명(26.7%)으로 고혈압 17명(14.7%), 당뇨병 7명(6.0%) 등 순이었다. 또한, 최초 증상 발생일부터 의료기관 신고 소요 일수는 17.4 ± 18.6 일로 국내감염 환자(16.2 ± 18.1 일)에 비해 해외유입 환자(19.2 ± 19.8 일)가 더 길었으며, 진료 형태에 따라 외래를 통해 치료받은 환자는 59명(52.2%), 입원 치료를 받은 환자는 54명(47.8%)으로 입원 기간은 평균 10.1 ± 10.6 일로 국내감염 환자의 입원 기간(9.8 ± 9.8 일)보다 해외유입 환자의 입원 기간(20.0 ± 18.0)이 더 길었다(표 2).

4. 연도별·시도별 국내 발생 현황

2019년부터 2023년까지 라임병의 국내감염 환자는 84명이었다. 시도별로 충청남도에서 19명(22.6%)으로 가장 많이 발생하였고, 경기도 16명(19.0%), 서울 12명(14.3%), 인천광역시 10명(11.9%) 등 순이었다(그림 2F). 연도별로는 2021년 6명으로 감소 후 2022년 16명, 2023년 36명으로 증가하였다(그림 2A-E).

표 1. 라임병 환자의 역학적 특성(2019-2023년)

구분	전체(n=116)	국내(n=84)	해외(n=29)	불명(n=3)
성별				
남자	56 (48.3)	42 (50.0)	13 (44.8)	1 (33.3)
여자	60 (51.7)	42 (50.0)	16 (55.2)	2 (66.7)
연령(세) ^{a)}	(44.0±17.7)	(53.7±21.1)	(36.2±21.1)	(44.3±21.4)
≤20	7 (6.0)	5 (6.0)	2 (6.9)	-
20-39	14 (12.1)	6 (7.1)	8 (27.6)	-
30-49	21 (18.1)	12 (14.3)	8 (27.6)	1 (33.3)
40-49	14 (12.1)	10 (11.9)	3 (10.3)	1 (33.3)
50-59	21 (18.1)	14 (16.7)	6 (20.7)	1 (33.3)
≥60	39 (33.6)	37 (44.0)	2 (6.9)	-
직업				
농업종사자	21 (18.1)	21 (25.0)	-	-
사무직/전문직	28 (24.1)	17 (20.2)	10 (34.5)	1 (33.3)
건설업 관련	18 (15.5)	13 (15.5)	5 (17.2)	-
주부/무직	31 (26.7)	19 (22.6)	12 (41.4)	-
기타	26 (22.4)	14 (16.7)	10 (34.5)	2 (66.7)
환자분류				
확진 환자	29 (25.0)	21 (25.0)	8 (27.6)	-
의사 환자	87 (75.0)	63 (75.0)	21 (72.4)	3 (100.0)
국적				
내국인	98 (84.5)	83 (98.8)	14 (48.3)	1 (33.3)
외국인	18 (15.5)	1 (1.2)	15 (51.7)	2 (66.7)
계절				
봄(3-5월)	19 (16.4)	16 (19.0)	3 (10.3)	-
여름(6-8월)	42 (36.2)	25 (29.8)	16 (55.2)	1 (33.3)
가을(9-11월)	42 (36.2)	36 (42.9)	6 (20.7)	-
겨울(12-2월)	13 (11.2)	7 (8.3)	4 (13.8)	2 (66.7)
야외활동력 ^{b)}	57 (49.1)	54 (64.3)	3 (10.3)	-
농작업·텃밭 작업	23 (40.4)	22 (40.7)	1 (33.3)	-
일회성 야외활동 ^{c)}	24 (42.1)	22 (40.7)	2 (66.7)	-
기타	4 (7.0)	4 (7.4)	-	-
감염경로 불명	6 (10.5)	6 (11.1)	-	-
해외체류·방문	30 (25.9)	1 (1.2)	29 (100.0)	-

단위: 명(%). ^{a)}평균±표준편차. ^{b)}전체 환자 116명 중 역학조사를 통해 야외활동력이 확인된 57명(중복응답 포함). ^{c)}등산 6명, 성묘·벌초 6명, 주변 산책 5명, 캠핑 2명, 골프장·낚시·조기축구 각 1명, 기타 2명.

5. 해외유입 국가 현황

2019년부터 2023년까지 해외유입 라임병 환자는 29명이었다. 연도별로 2021년 이후 증가하여 2023년이 9명(31.0%)으로 가장 많았고, 유입 국가는 미국이 9명(31.0%), 독일 3명(10.3%)으로 많았고, 그 밖에도 유럽, 아시아 등 여러 국가에서 유입되었다(표 3).

논 의

최근 5년간(2019-2023년) 라임병 환자 발생은 2021년(8명), 2022년(22명)으로 코로나19 기간 줄었다가 일상 회복 및 야외활동 증가에 따라 2023년(45명) 증가한 것으로 추정된다. 최근 5년간 라임병 환자 발생 양상은 2011년부터

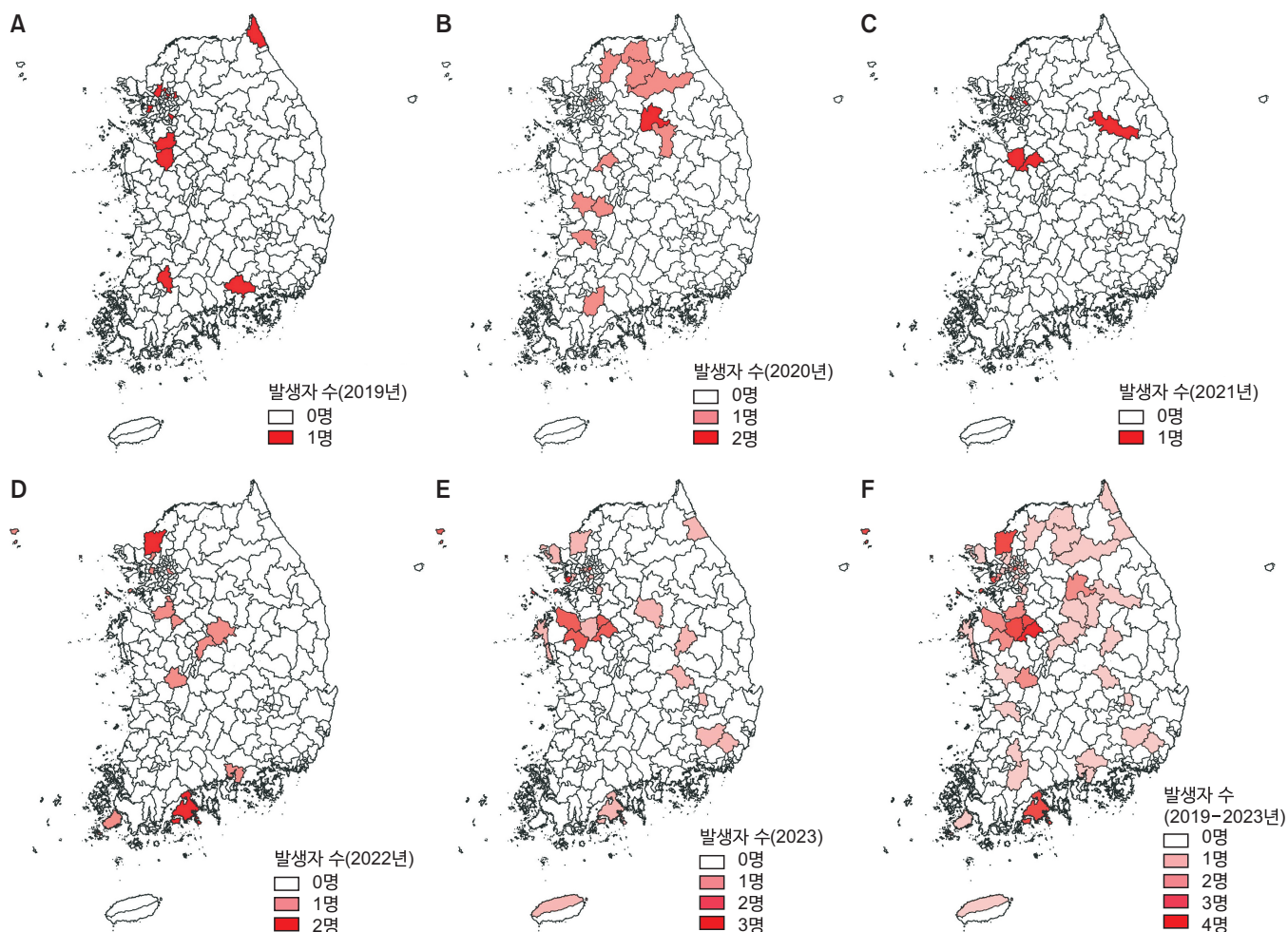


그림 2. 라임병 국내 발생 현황(2019-2023년)

(A) 2019년(n=12). (B) 2020년(n=14). (C) 2021년(n=6). (D) 2022년(n=16). (E) 2023년(n=36). (F) 2019-2023년(n=84).

2018년까지 8년간 신고된 라임병 환자 발생 양상[7]과 다소 차이가 있었다. 최근 5년 국내감염은 72.4%로 2011년부터 2018년까지 국내감염은 56.4%에 비해 증가하였고, 2011년부터 2018년까지는 주로 충남, 경기도, 강원도, 경남 등에서 발생하였으나 최근 5년에는 전라남도에서의 발생이 추가로 확인되는 등 라임병 환자 발생 증가에 따라 발생 양상이 변화하고 있다.

라임병 환자 발생은 주로 6월부터 11월 사이(72.4%)에 발생하였고, 11월(16.4%)에 가장 많은 라임병 환자가 발생하였다. 국내 잠진드기의 발생밀도는 약충이 많이 발생하는 5, 6월과 유충이 많이 발생하는 8, 9월에 높은 밀도를 보이고, 10월에 개체 수는 급감한다고 보고하고 있다[8]. 10월에 잠진드

기 개체 수는 급감하지만, 11월에 환자 발생이 증가한 원인은 라임병의 잠복기(3-30일)가 다른 매개체 감염병보다 길고, 초기 증상이 경미하고 다양한 열성질환 환자들의 조기 판별 진단이 어려운[9] 점을 고려해 볼 때, 진드기에 노출된 후 잠복기를 거쳐 증상 발현까지 소요 기간, 증상 발현 후 진단까지 소요 되는 기간이 영향을 미쳤을 것으로 추정되나 명확한 원인 규명을 위해서는 추가적인 후속 연구가 이루어져야 할 것이다.

라임병은 전국 17개 시도 중 대구, 울산, 세종, 제주를 제외한 9개 시도에서 라임병 국내감염이 확인되었다. 우리나라에서 라임병의 매개종인 일본잠진드기와 사슴피잠진드기의 경우 강원(인제), 경기도(광주), 전남(보성), 제주를 제외한 모

표 2. 라임병 환자의 임상적 특성(2019-2023년)

구분	전체(n=116)	국내(n=84)	해외(n=29)	불명(n=3)
임상적 증상 ^{a)}				
발열감	65 (56.0)	56 (66.7)	7 (24.1)	2 (66.7)
유주성 홍반·발진	61 (52.6)	44 (52.4)	15 (51.7)	2 (66.7)
오한	35 (30.2)	29 (34.5)	5 (17.2)	1 (33.3)
두통	34 (29.3)	27 (32.1)	7 (24.1)	-
근육통	32 (27.6)	23 (27.4)	9 (31.0)	-
피로감	27 (23.3)	19 (22.6)	8 (27.6)	-
관절통	18 (15.5)	10 (11.9)	7 (24.1)	1 (33.3)
단발성 관절염	12 (10.3)	6 (7.1)	5 (17.2)	1 (33.3)
심혈관계 증상	5 (4.3)	4 (4.8)	1 (3.4)	-
신경계 증상	6 (5.2)	5 (6.0)	1 (3.4)	-
이차성 유주성 홍반	3 (2.6)	3 (3.6)	-	-
림프절 비대	3 (2.6)	2 (2.4)	1 (3.4)	-
최초 증상-신고 소요일(일) ^{c)}	17.4±18.6	16.2±18.1	19.2±19.8	23.5±4.8
기저질환 보유 ^{a)}	31 (26.7)	29 (34.5)	2 (6.9)	-
고혈압	17 (14.7)	16 (19.0)	1 (3.4)	-
당뇨병	7 (6.0)	7 (8.3)	-	-
뇌질환	2 (1.7)	2 (2.4)	-	-
심장질환	3 (2.6)	3 (3.6)	-	-
혈액질환	2 (1.7)	2 (2.4)	-	-
면역결핍질환	3 (2.6)	2 (2.4)	1 (3.4)	-
간질환	2 (1.7)	2 (2.4)	-	-
악성종양	2 (1.7)	2 (2.4)	-	-
기타	9 (7.8)	9 (10.7)	-	-
진료형태 ^{b)}	113 (97.4)	83 (98.8)	27 (93.1)	3 (100.0)
외래	59 (52.2)	35 (42.2)	22 (81.5)	2 (66.7)
입원	54 (47.8)	48 (57.8)	5 (18.5)	1 (33.3)
입원 기간(일) ^{c)}	10.1±10.6	9.8±9.8	20.0±18.0	3.0±0.0

단위: 명(%). ^{a)}중복응답 포함. ^{b)}역학조사서에 입·퇴원일이 확인된 35명(국내 32, 해외 2, 불명 1)의 신고 소요일. ^{c)}평균±표준편차.

표 3. 해외유입 추정 국가 현황(2019-2023년)

연도	환자 수(n=29) ^{a)}	국가명
2019	9 (31.0)	미국(5), 스웨덴(1), 태국(1), 프랑스(1), 홍콩(1)
2020	3 (10.3)	독일(1), 동유럽(1), 호주(1)
2021	2 (6.9)	미국(1), 러시아(1)
2022	6 (20.7)	미국(2), 독일(1), 몽골(1), 베트남(1), 토고(1)
2023	9 (31.0)	미국(1), 독일(1), 러시아(1), 루마니아(1), 벨기에(1), 인도(1), 크로아티아(1), 태국(1), 폴란드(1)

단위: 명(%). ^{a)}라임병 환자 중 역학조사 결과 잠복기(3-30일) 내 국내 위험 노출이 없고 해외체류 및 방문이 확인된 환자.

든 지역에서 채집되었다고 보고하고 있다[8]. 이는 기후요인 (온도, 습도, 강수량 등), 환경요인 등으로 인하여 지역별 차이가 있지만 라임병 매개 진드기는 이미 국내에 토착화된 것

으로 볼 수 있다. 따라서, 야외활동이 잦은 시기에 참진드기에 노출을 줄여 물리지 않기 위해 보다 적극적인 홍보를 통한 예방·관리의 강화가 필요하고, 국내 추정 감염지역을 중심으로

매개체 채집 조사를 통해 라임병 매개 진드기의 분포와 환자 발생과의 연관성을 규명하기 위한 추가 연구가 필요하겠다.

라임병의 해외유입 사례는 2021년 이후 증가하여 2023년이 9명(31.0%)으로 가장 많았다. 해외유입 사례 중 미국(31.0%)의 비율이 가장 높고, 독일(10.3%), 태국(6.9%) 등 여러 국가에서 유입되었다. 라임병은 북아메리카, 유럽, 아시아에서 주로 발생하는 진드기 매개체 관련 질환으로 미국에서는 최근 5년간(2018-2022년) 173,773명의 라임병 환자가 발생하였고, 2021년에 비해 2022년 15.4% 증가하였다[10]. 이는 코로나19 전·후 해외방문 및 체류 증가에 따라 진드기 매개체에 노출될 기회가 많아졌고, 해외방문 및 체류 기간 진드기 노출 후 잠복기 동안 국내로 유입된 것으로 볼 수 있어, 라임병 발생 우려 지역에 방문하는 여행객들에게 라임병에 관한 주의와 안내 및 유입 환자에 대한 감시가 필요하다.

라임병은 초기에 항생제로 치료하면 보통 완치되나 진단이 늦어지거나 항생제 치료가 적절히 이루어지지 않으면 신경계(뇌수막염, 뇌염 등), 심장(부정맥) 및 근골격계(관절염)에 침범하고 특히 면역저하자에서는 드물게 사망할 수 있어[11], 의료기관에서 라임병 의심 증상이 보이는 환자는 야외활동력 및 해외방문력 등을 반드시 파악하여 조기 진단과 적절한 치료가 가능하도록 관리 방안 개선을 위한 논의 및 연구가 지속되어야 하겠다.

우리나라에서 라임병 환자의 감염경로는 국내감염(72.4%)이 대부분을 차지하였고, 특정 직업이나 연령대에서 집중하여 발생하지 않았고 주로 다양한 야외활동과 관련된 감염이었다. 앞으로 기후변화에 따른 매개체 증가 등이 예상되어 국내 환자 발생 및 발생 지역이 확대될 것으로 예상된다. 따라서 전 국민과 해외여행객을 대상으로 등산, 공원, 발 등의 야외활동 후 유주성 홍반 등의 증상이 있을 시 즉시 의료기관에 내원할 수 있도록 예방 홍보 및 교육이 필요하다.

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: KDH. Data curation: KDH, LSK. Formal analysis: KDH. Investigation: KDH. Methodology: KDH, HJH, KJH. Project administration: KJH. Supervision: KJH, KJH. Validation: KJH. Visualization: KDH. Writing – original draft: KDH. Writing – review & editing: KJH.

References

1. Rudenko N, Golovchenko M, Grubhoffer L, Oliver JH Jr. Updates on *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex with respect to public health. Ticks Tick Borne Dis 2011;2:123-8.
2. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of lyme borreliosis. Clin Microbiol Rev 2005;18:484-509.
3. Lee MG, Cho YH. Lyme disease. J Korean Med Assoc 2004;47:1063-9.
4. Sul H, Kime DM. Present state and future of tick-borne infectious disease in Korea. J Korean Med Assoc 2017;60:475-83.
5. Kee S, Hwang KJ, Oh HB, et al. Isolation and identification of *Borrelia burgdorferi* in Korea. J Korean Soc Microbiol 1994;29:301-10.
6. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). 2023 case definitions for national notifiable infectious diseases [Internet]. KCDA; 2024 [cited 2024 Apr 22]. Available from: https://dportal.kdca.go.kr/pot/bbs/BD_selectBbs.do?q_bbsSn=1010&q_bbsDocNo=20240628174016361&q_clsfNo=1
7. Seo CW. Study on the epidemiological features of lyme disease in Korea between 2011 and 2018. Korean J Clin

- Lab Sci 2019;51:436-43.
8. Noh BE, Kim H, Ju JW, Lee HI. Surveillance of tick density in the Republic of Korea, 2022. Public Health Wkly Rep 2023;16:1119-30.
 9. Moon S, Gwack J, Hwang KJ, et al. Autochthonous lyme borreliosis in humans and ticks in Korea. Osong Public Health Res Perspect 2013;4:52-6.
 10. U.S Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme disease surveillance and data [Internet]. CDC; 2023 [cited 2023 Apr 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/lyme/data-research/facts-stats/index.html>
 11. Schwartz AM, Hinckley AF, Mead PS, Hook SA, Kugeler KJ. Surveillance for lyme disease - United States, 2008-2015. MMWR Surveill Summ 2017;66:1-12.

Characteristics of Lyme Disease in Korea between 2019 and 2023

Dong-Hwi Kim, Ji-hye Hwang, SI-Ki Lim, Jonghee Kim*

Division of Zoonotic and Vector Borne Disease Control, Department of Infectious Disease Policy, Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

ABSTRACT

Lyme disease is an infectious illness that is transmitted by the bite of a tick infected with the pathogen *Borrelia burgdorferi*. In the Republic of Korea, the pathogen was isolated from ticks in the early 1990s and has been designated and managed as a statutory infectious disease since 2010. This study analyzed the epidemiological investigation data of 116 patients with Lyme disease reported to the Disease and Health Integrated Management System (<https://is.kdca.go.kr/>) from 2019 to 2023 to determine the recent outbreak pattern of Lyme disease. We aimed to determine the epidemiological characteristics. The number of patients with Lyme disease decreased during the COVID-19 pandemic but increased approximately six-fold in 2023 compared with 2021. Most cases of domestic infection (72.4%) occurred between June and November, and were related to various outdoor activities, such as one-time outdoor activities (42.1%) and farm and garden work (40.4%) in summer and fall (72.4%). Lyme disease presents a low fatality rate; however, if it does not receive appropriate treatment in the early stages, it becomes chronic. Therefore, it is important to reduce exposure to ticks to prevent individuals from being bitten during periods of frequent outdoor activities, and prevention and management should be strengthened through active promotion.

Key words: Lyme disease; Tick-borne diseases; Zoonotic diseases; Erythema migrans

*Corresponding author: Jonghee Kim, Tel: +82-43-719-7160, E-mail: kayden407@korea.kr

Introduction

Lyme disease is a tick-borne zoonotic illness in which tick larvae infected with bacteria of the genus *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi*, *Borrelia afzelii*, and *Borrelia garinii*) enter the body when ticks penetrate human skin as they feed on blood to develop into nymphs the following summer [1].

In the United States, Lyme disease is the most common tick-borne illness, with an overall annual incidence of >30,000 individuals. Cases of Lyme disease have also been reported

annually in the United Kingdom, Spain, Australia, Canada, Russia, China, and Japan [2]. In the Republic of Korea (ROK), 233 cases of Lyme disease have been exported until 2023 since the Lyme disease surveillance was initiated in 2011, with the number of reported cases ranging 10–20 per year, peaking at 45 in 2023. Without proper treatment in the early stages, Lyme disease can become chronic, resulting in neurological symptoms, encephalitis, and paralysis in 15% of untreated patients, cardiovascular symptoms in 8%, and chronic infections, such as monoarthritis and acrodermatitis chronica atrophicans,

Key messages

① What is known previously?

Lyme disease is a tick-borne zoonosis caused by *Borrelia burgdorferi*. It is an infectious disease that occurs when the pathogen spreads during the blood-sucking process of an infected tick.

② What new information is presented?

As the number of tick carriers increases due to climate change, the number of patients with Lyme disease and the areas where it occurs are expected to further expand. Although regional differences depending on climate (temperature, humidity, and rainfall) and environmental factors are observed, tick-borne *Borrelia burgdorferi* have already become indigenous.

③ What are implications?

Lyme disease is an infectious illness with a low fatality rate; however, if it does not receive appropriate treatment in the early stages, it can become a chronic disease. During the season of frequent outdoor activities, it is important to reduce exposure to ticks to avoid bites, and prevention and management must be strengthened through active promotion.

in approximately 60% of untreated patients, weeks or years after infection [3].

The global incidence of tick-borne diseases has been increasing, likely due to the expanding tick population caused by global warming [4]. With the detection of the causative agent of Lyme disease in ROK, *Ixodes persulcatus*, *Ixodes nipponensis*, and *Ixodes granulatus* [5], the number of cases is projected to increase. After isolating the pathogen from ticks in the early 1990s, the Korea Disease Control and Prevention Agency designated Lyme disease as a statutory notifiable disease in 2010 to monitor outbreaks and characterize its main attributes. In ROK, Lyme disease mainly occurs from May to November,

and the number of domestic cases has at least tripled compared to the imported cases over the past 3–4 years. In this report, we provide fundamental data of Lyme disease for the prevention and control by analyzing epidemiological survey data reported in the past 5 years, 2019–2023.

Methods

In this investigation, we analyzed data from 116 cases of Lyme disease (29 confirmed and 87 suspected) reported to the Integrated Disease & Health Management System and reflected in the statistics for the past 5 years (January 1, 2019–December 31, 2023) through frequency analysis according to year, month, and region based on the report date. Cases of Lyme disease were classified as confirmed or suspected according to the 2023 Statutory Infectious Disease Diagnosis and Reporting Criteria [6]. Epidemiological survey data for these cases were comparatively analyzed according to epidemiological (such as time and risk factors of the exposure) and clinical (such as symptoms, underlying diseases, and medical treatment modalities) characteristics, which were divided into Korean domestic infection, imported, and unknown according to the origin of infection. The criteria used to distinguish domestic and international cases were epidemiological associations within 1 month before the manifestation of the first symptom, considering the incubation period of Lyme disease (3–30 days). Cases in which loss of contact and communication issues made it difficult to determine the origin of infection solely based on epidemiological findings were categorized as unknown.

Results

1. Reported Cases of Lyme Disease

A total of 116 cases of Lyme disease (84 domestically infected, 29 overseas-acquired, and three unknown) were reported between January 1, 2019 and December 31, 2023; the yearly distribution of these cases were as follows: 2019, n=23; 2020, n=18; 2021, n=8; 2022, n=22; and 2023, n=45. A distinct increase in the number of cases occurred in 2023 following the novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic. In 2023, the number of imported cases remained <10, while the number of domestic cases increased to 36 (Figure 1A). Meanwhile, Lyme disease cases occurred between April and November, with the highest number of domestic cases (n=19 [16.4%]) reported in November (Figure 1B).

2. Epidemiological Characteristics

Regarding the general characteristics of Lyme disease, there was no significant differences in terms of sex, with 56 males (48.3%) and 60 females (51.7%). The mean ($\pm$ standard deviation [SD]) age was 44.0 ± 17.7 years, with 39 (33.6%) cases ≥ 60 years of age; the majority of domestic cases were individuals

≥ 60 years of age (44.0%) while imported cases were mainly those 20–49 years of age (55.2%). Regarding occupation, 31 (26.7%) were householder/unemployed, of whom the most domestic cases were agricultural workers (25.0%), while most imported cases were 12 (41.4%) were householder/unemployed. A total of 116 patients were classified based on epidemiological characteristics, with 29 confirmed (25.0%) and 87 suspected (75.0%) cases, of whom 84.5% (n=98) were Koreans. According to season, 42 (36.2%) cases occurred in summer and autumn. The most domestic infections occurred in autumn (n=36 [42.9%]), while most foreign-borne infections occurred in summer (n=16 [55.2%]).

Regarding the history of outdoor activities, 54 (64.3%) of 84 domestically infected individuals were engaged in outdoor activities, including simple outdoor activity and farm/field work of 22 (40.7%) (Table 1).

3. Clinical Characteristics

Clinical symptoms included fever (n=65 [56.0%]), erythema migrans/rash (n=61 [52.6%]), chills (n=35 [30.2%]), headache (n=34 [29.3%]), myalgia (n=32 [27.6%]), fatigue (n=27 [23.3%]), and arthralgia (n=18 [15.5%]) among a

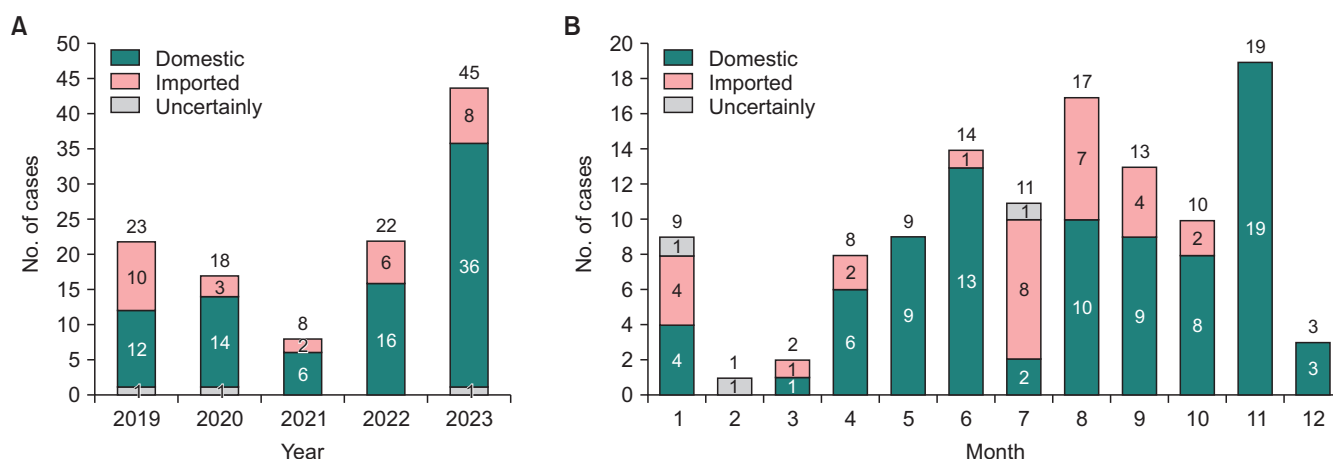


Figure 1. Lyme disease reporting status (2019–2023)
(A) By year. (B) By month.

Table 1. Characteristics of Lyme disease in Korea, 2019–2023

Categories	Total (n=116)	Domestic (n=84)	Imported (n=29)	Uncertainly (n=3)
Gender				
Male	56 (48.3)	42 (50.0)	13 (44.8)	1 (33.3)
Female	60 (51.7)	42 (50.0)	16 (55.2)	2 (66.7)
Age (yr) ^{a)}	(44.0±17.7)	(53.7±21.1)	(36.2±21.1)	(44.3±21.4)
≤20	7 (6.0)	5 (6.0)	2 (6.9)	-
20–39	14 (12.1)	6 (7.1)	8 (27.6)	-
30–49	21 (18.1)	12 (14.3)	8 (27.6)	1 (33.3)
40–49	14 (12.1)	10 (11.9)	3 (10.3)	1 (33.3)
50–59	21 (18.1)	14 (16.7)	6 (20.7)	1 (33.3)
≥60	39 (33.6)	37 (44.0)	2 (6.9)	-
Occupation				
Agricultural worker	21 (18.1)	21 (25.0)	-	-
Office/specialized worker	28 (24.1)	17 (20.2)	10 (34.5)	1 (33.3)
Construction worker	18 (15.5)	13 (15.5)	5 (17.2)	-
Householder/unemployed	31 (26.7)	19 (22.6)	12 (41.4)	-
Other	26 (22.4)	14 (16.7)	10 (34.5)	2 (66.7)
Case classification				
Confirmed cases	29 (25.0)	21 (25.0)	8 (27.6)	-
Probably	87 (75.0)	63 (75.0)	21 (72.4)	3 (100.0)
Nationalities				
Koreans	98 (84.5)	83 (98.8)	14 (48.3)	1 (33.3)
Foreigner	18 (15.5)	1 (1.2)	15 (51.7)	2 (66.7)
Season				
Spring (Mar–May)	19 (16.4)	16 (19.0)	3 (10.3)	-
Summer (Jun–Aug)	42 (36.2)	25 (29.8)	16 (55.2)	1 (33.3)
Fall (Sep–Nov)	42 (36.2)	36 (42.9)	6 (20.7)	-
Winter (Dec–Feb)	13 (11.2)	7 (8.3)	4 (13.8)	2 (66.7)
Outdoor activities ^{b)}	57 (49.1)	54 (64.3)	3 (10.3)	-
Farm/field work	23 (40.4)	22 (40.7)	1 (33.3)	-
Simple outdoor activity ^{c)}	24 (42.1)	22 (40.7)	2 (66.7)	-
Others	4 (7.0)	4 (7.4)	-	-
Uncertainly	6 (10.5)	6 (11.1)	-	-
Staying or visiting abroad	30 (25.9)	1 (1.2)	29 (100.0)	-

Values are presented as number (%). ^{a)}Mean±standard deviation. ^{b)}57 out of 116 total patients were confirmed to have outdoor activities through epidemiological investigation (including duplicate responses). ^{c)}6 hiking, 6 visiting graves and weeding, 5 walking around the area, 2 camping, 1 each on a golf course, fishing, and early morning soccer, and 2 others.

total of 116 patients. Fever (n=56 [66.7%]) and erythema migrans/rash (n=15 [51.7%]) were the most common symptoms among domestic and imported cases of Lyme disease, respectively. Underlying medical conditions were found in 31

(26.7%) individuals, of which the most common was hypertension (n=17 [14.7%]) followed by diabetes (n=7 [6.0%]). In addition, the mean (±SD) number of days from the first symptom to reporting to a healthcare facility was 17.4±18.6 days,

which was longer for imported cases (19.2 ± 19.8 days) than for domestic cases (16.2 ± 18.1 days). According to treatment type, 59 (52.2%) and 54 (47.8%) individuals were treated through outpatient care and hospitalization, respectively. The mean length of hospitalization was 10.1 ± 10.6 days, in which imported cases (20.0 ± 18.0 days) had longer hospital stays than domestic cases (9.8 ± 9.8 days) (Table 2).

4. Domestic Cases of Lyme Disease according to Year and City/Province

In ROK, 84 cases of Lyme disease were reported between 2019 and 2023. By province, Chungcheongnam-do had the highest number of cases ($n=19$ [22.6%]), followed by Gyeonggi-do ($n=16$ [19.0%]), Seoul ($n=12$ [14.3%]), and Incheon ($n=10$ [11.9%]) (Figure 2F). The number of cases decreased to six in 2021 and then increased to 16 in 2022, and

Table 2. Clinical features of Lyme disease in Korea, 2019–2023

Categories	Total (n=116)	Domestic (n=84)	Imported (n=29)	Uncertainly (n=3)
Clinical features ^{a)}				
Fever	65 (56.0)	56 (66.7)	7 (24.1)	2 (66.7)
Erythema migrans/rash	61 (52.6)	44 (52.4)	15 (51.7)	2 (66.7)
Chills	35 (30.2)	29 (34.5)	5 (17.2)	1 (33.3)
Headache	34 (29.3)	27 (32.1)	7 (24.1)	-
Myalgia	32 (27.6)	23 (27.4)	9 (31.0)	-
Fatigue	27 (23.3)	19 (22.6)	8 (27.6)	-
Arthralgia	18 (15.5)	10 (11.9)	7 (24.1)	1 (33.3)
Arthritis	12 (10.3)	6 (7.1)	5 (17.2)	1 (33.3)
Cardiovascular symptom	5 (4.3)	4 (4.8)	1 (3.4)	-
Neurology symptom	6 (5.2)	5 (6.0)	1 (3.4)	-
2nd Erythema migrans	3 (2.6)	3 (3.6)	-	-
Lymphatic hypertrophy	3 (2.6)	2 (2.4)	1 (3.4)	-
From symptom onset to reporting (day) ^{c)}	17.4 ± 18.6	16.2 ± 18.1	19.2 ± 19.8	23.5 ± 4.8
Underlying diseases ^{a)}				
Hypertension	17 (14.7)	16 (19.0)	1 (3.4)	-
Diabetes	7 (6.0)	7 (8.3)	-	-
Cerebrovascular diseases	2 (1.7)	2 (2.4)	-	-
Heart disease	3 (2.6)	3 (3.6)	-	-
Blood disease	2 (1.7)	2 (2.4)	-	-
Immunodeficiency disease	3 (2.6)	2 (2.4)	1 (3.4)	-
Liver disease	2 (1.7)	2 (2.4)	-	-
Cancer	2 (1.7)	2 (2.4)	-	-
Others	9 (7.8)	9 (10.7)	-	-
Administration ^{b)}				
Ambulatory care	59 (52.2)	35 (42.2)	22 (81.5)	2 (66.7)
Hospitalization	54 (47.8)	48 (57.8)	5 (18.5)	1 (33.3)
Hospitalization period (day) ^{c)}	10.1 ± 10.6	9.8 ± 9.8	20.0 ± 18.0	3.0 ± 0.0

Values are presented as number (%). ^{a)}Clinical features and Underlying disease can be duplicated. ^{b)}35 patients with confirmed hospitalization and discharge records as a result of epidemiological investigation. ^{c)}Mean $\pm$ standard deviation.

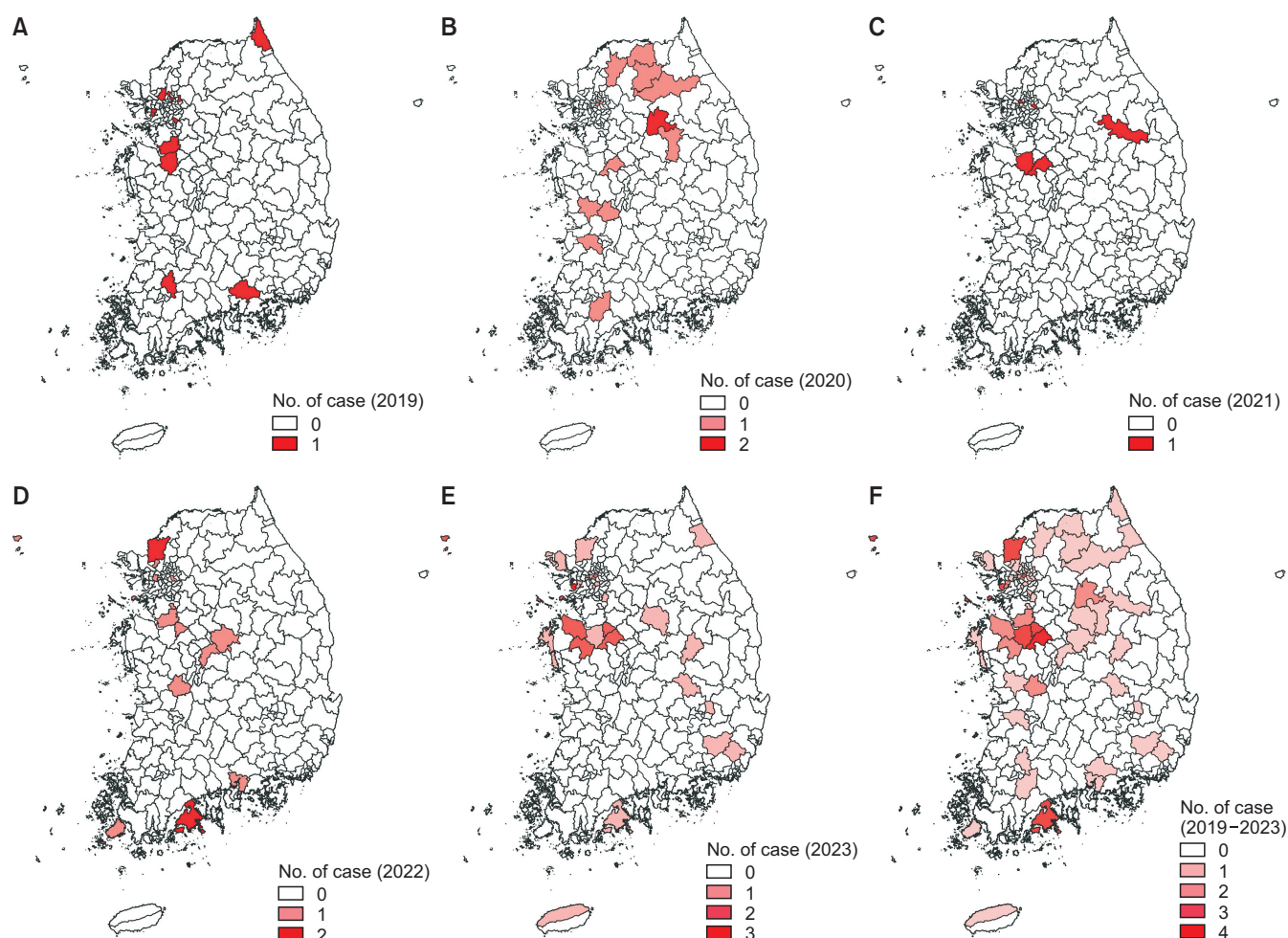


Figure 2. Regional distribution of estimated areas of 84 cases Lyme disease in domestic by 2019–2023 (A) 2019 (n=12). (B) 2020 (n=14). (C) 2021 (n=6). (D) 2022 (n=16). (E) 2023 (n=36). (F) 2019–2023 (n=84).

36 in 2023 (Figure 2A–E) by year.

Discussion

5. Countries of Origin for Foreign-borne Cases

From 2019 to 2023, there were 29 imported cases of Lyme disease. According to year, the number of cases increased from 2021, with the highest in 2023 (n=9 [31.0%]). The highest number of cases were from the United States (n=9 [31.0%]) and Germany (n=3 [10.3%]), while other countries in Europe, Asia, and elsewhere also contributed (Table 3).

Over the past 5 years (2019–2023), the number of cases of Lyme disease declined during the COVID-19 pandemic in 2021 (n=8), and 2022 (n=22) and then increased in 2023 (n=45), likely due to a return to normal life and increased outdoor activity. The pattern of Lyme disease cases in the past 5 years was somewhat different from that in the previous 8 years of reported cases, from 2011 to 2018 [7]. In the past 4 years, domestic infections accounted for 72.4%, compared with 56.4% from 2011 to 2018. From 2011 to 2018, most domestic cases occurred in Chungcheongnam-do, Gyeonggi-do,

Table 3. Estimated countries of Lyme disease, 2019–2023

Year	Case (n=29) ^{a)}	Country
2019	9 (31.0)	USA (5), Sweden (1), Thailand (1), France (1), Hong Kong (1)
2020	3 (10.3)	Germany (1), East Europe (1), Austria (1)
2021	2 (6.9)	USA (1), Russia (1)
2022	6 (20.7)	USA (2), Germany (1), Mongolia (1), Vietnam (1), Togo (1)
2023	9 (31.0)	USA (1), Germany (1), Russia (1), Romania (1), Belgium (1), India (1), Croatia (1), Thailand (1), Poland (1)

Values are presented as number (%). ^{a)}Patients with Lyme disease who, as a result of epidemiological investigation, have not been exposed to domestic risks within the incubation period (3–30 days) and have been confirmed to have stayed or visited overseas.

Gangwon-do, and Gyeongsangnam-do, while in the past 5 years, additional cases were reported in Jeollanam-do, indicating that the pattern of Lyme disease has changed along with the increase in the number of cases.

The majority of Lyme disease cases occurred between June and November (72.4%), with the highest proportion occurring in November (16.4%). The density of hard ticks in ROK is reported to be high in May and June, when the number of nymphs is high, and in August and September, when the number of larvae is high, with a sharp decline in October [8]. Despite the sharp decline in the hard tick population in October, the number of cases increased in November. Considering that the incubation period of Lyme disease (3–30 days) is longer than that of other vector-borne diseases and that the initial symptoms are mild and early differential diagnosis of individuals with various febrile diseases is difficult [9], it is estimated that the period from exposure to ticks to the onset of symptoms and the period from symptom onset to diagnosis may have affected the increase. However, an additional follow-up studies should be conducted to clarify the exact causes.

In ROK, Lyme disease caused by domestic infection was reported in nine of 17 cities and provinces except Daegu, Ulsan, Sejong, and Jeju. *I. nipponensis* and *Haemaphysalis japonica*, the vectors of Lyme disease, have been collected in all regions of the country except Gangwon-do (Inje), Gyeonggi-do

(Gwangju), Jeollanam-do (Boseong), and Jeju-do [8]. Despite regional differences from climatic (such as temperature, humidity, and precipitation) and environmental factors, Lyme disease-carrying ticks appear to have already become indigenous in the country. Therefore, to reduce tick exposure and prevent tick bites during seasons of frequent outdoor activities, it is critical to strengthen the prevention and management strategies through rigorous active campaigns. Moreover, further researches are needed to investigate the relationship between the distribution of Lyme disease-carrying ticks and occurrence of Lyme disease in the country through the collection of ticks in presumed areas with high infection rates.

The number of imported cases of Lyme disease has increased since 2021, with the highest number in 2023 (n=9 [31.0%]). The United States accounted for the largest proportion of imported cases (31.0%), followed by Germany (10.3%), Thailand (6.9%), and other countries. Lyme disease is a tick-borne illness that occurs primarily in North America, Europe, and Asia, with 173,773 cases of Lyme disease in the United States during 2018–2022, representing a 15.4% increase in 2022 compared with that in 2021 [10]. This increase could be attributed to the increased chances for exposure to the tick vector, resulting from increased international travel and stays after COVID-19 pandemic, and it is believed that the cases were introduced into the country during the incubation period

after exposure to ticks during international travel and stays. Therefore, it is necessary to provide advice and guidance on Lyme disease to travelers visiting areas where Lyme disease is likely to occur, as well as to monitor for imported cases.

Lyme disease can usually be completely cured if the infected individuals are treated with antibiotics at an early stage. However, if diagnosis is delayed or antibiotic treatment is inappropriate, Lyme disease can invade and negatively affect the organ systems including the nervous system (meningitis and encephalitis), heart (arrhythmia), and musculoskeletal system (arthritis). Especially among immunocompromised patients, Lyme disease can cause death in rare cases [11]. Patients with suspected symptoms of Lyme disease should be examined in healthcare facilities for history of outdoor activities or international travel for early diagnosis and appropriate treatment, for which further researches are needed to improve control measures.

In ROK, the most common origin of Lyme disease was domestic infection (72.4%), which was not predominantly associated with a specific occupation or age group but mainly related to various outdoor activities. The numbers of domestic cases and outbreak areas are expected to expand with an increase in vector populations due to climate change. Therefore, it is important to promote the prevention strategies and education to the public as well as overseas travelers to visit a medical institution immediately if they have symptoms, such as erythema migrans, after outdoor activities such as hiking in the mountains and/or activities in parks and fields.

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: KDH. Data curation: KDH, LSK. Formal analysis: KDH. Investigation: KDH. Methodology: KDH, HJH, KJH. Project administration: KJH. Supervision: KJH, KJH. Validation: KJH. Visualization: KDH. Writing – original draft: KDH. Writing – review & editing: KJH.

References

1. Rudenko N, Golovchenko M, Grubhoffer L, Oliver JH Jr. Updates on *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex with respect to public health. *Ticks Tick Borne Dis* 2011;2:123–8.
2. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:484–509.
3. Lee MG, Cho YH. Lyme disease. *J Korean Med Assoc* 2004;47:1063–9.
4. Sul H, Kime DM. Present state and future of tick-borne infectious disease in Korea. *J Korean Med Assoc* 2017;60:475–83.
5. Kee S, Hwang KJ, Oh HB, et al. Isolation and identification of *Borrelia burgdorferi* in Korea. *J Korean Soc Microbiol* 1994;29:301–10.
6. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). 2023 case definitions for national notifiable infectious diseases [Internet]. KCDA; 2024 [cited 2024 Apr 22]. Available from: https://dportal.kdca.go.kr/pot/bbs/BD_selectBbs.do?q_bbsSn=1010&q_bbsDocNo=20240628174016361&q_clsfn=1
7. Seo CW. Study on the epidemiological features of lyme disease in Korea between 2011 and 2018. *Korean J Clin Lab Sci* 2019;51:436–43.
8. Noh BE, Kim H, Ju JW, Lee HI. Surveillance of tick density in the Republic of Korea, 2022. *Public Health Wkly Rep* 2023;16:1119–30.

9. Moon S, Gwack J, Hwang KJ, et al. Autochthonous lyme borreliosis in humans and ticks in Korea. *Osong Public Health Res Perspect* 2013;4:52-6.
10. U.S Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme disease surveillance and data [Internet]. CDC; 2023 [cited 2023 Apr 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/lyme/data-research/facts-stats/index.html>
11. Schwartz AM, Hinckley AF, Mead PS, Hook SA, Kugeler KJ. Surveillance for lyme disease - United States, 2008-2015. *MMWR Surveill Summ* 2017;66:1-12.

최근 코로나바이러스감염증-19 변이 바이러스 유행 현황 및 세포기반의 오미크론 세부계통 KP.3 감염성 분석

김정민, 노진선, 김동주, 노지영, 이채영, 우상희, 이남주, 이지은, 김일환, 김은진*

질병관리청 진단분석국 신종병원체분석과

초 록

2019년 코로나바이러스감염증-19(코로나19) 팬데믹 이후, 질병관리청은 국내 유행 코로나19 변이 바이러스를 모니터링하기 위해 전장유전체 분석을 통한 유전체 감시를 지속하고 있다. BA.2.86에서 유래한 JN.1 세부계통이 2023년 11월 국내에서 처음 검출된 후 다양한 JN.1 하위 세부계통의 점유율이 지속 증가하였으며, 그 중 KP.3 세부계통 점유율이 2024년 8월 기준 60.9%로 가장 우세하였다. 특히, KP.3 하위 세부계통 중 가장 높은 점유율을 보이는 상위 3개는 KP.3.3.1 (22.3%), KP.3.3 (14.0%), KP.3.1.1 (11.1%)로 확인되었다. 최근 유행하는 JN.1, KP.2, KP.3의 세포기반 감염성 및 증식성을 비교한 결과, KP.3는 48시간까지 가장 높은 바이러스 배출량을 나타내었고, 특히 24시간대에 JN.1 대비 약 67배, KP.2 대비 약 23배 높게 관찰되었다. 또한, JN.1, KP.2, KP.3의 바이러스 증식성 최대치에는 차이가 거의 없는 것으로 확인되나, 24시간대에 KP.3가 JN.1 대비 약 66배, KP.2 대비 약 16배 높게 관찰되었다. 따라서, KP.3의 JN.1 및 KP.2 대비 높은 초기 감염성 바이러스 배출량 및 바이러스 증식성이, 전파력 상승과 점유율 증가에 영향을 미쳤을 것으로 추정되었다. 질병관리청은 국내 코로나19 변이 바이러스 유행 양상을 파악하고 신규 변이 탐지를 통한 국내의 발생 변이의 특성 파악을 위해 전장유전체 분석 기반의 면밀한 모니터링을 지속하며, 코로나19 대응을 위한 과학적 근거를 지속 제공할 예정이다.

주요 검색어: 코로나바이러스감염증-19; SARS-CoV-2; KP.3; 바이러스 감염성; 바이러스 증식성

2019년 말 코로나바이러스감염증-19(코로나19) 발생과 함께 팬데믹이 일어나며 다양한 종류의 코로나19 변이 바이러스들이 출현하였다. World Health Organization (WHO) [1]은 2023년 5월 코로나19 국제적 공중보건 비상사태 해제를 발표하였으나, 유행하는 변이를 감시하며 신규 변이 출현 및 재확산 가능성을 지속 모니터링하고 있다.

2021년 11월 오미크론 변이가 출현한 이후 전 세계로 확산되었고, 현재까지 오미크론 내에서 다양한 세부계통이 나타나며 유행이 계속되고 있다[2]. 오미크론 유행 초기인 2022년에는 BA.1, BA.2, BA.5, BA.2.75 등의 세부계통이 순차적으로 유행하였다. 2022년 8월 인도에서 오미크론 재조합 세부계통인 XBB가 처음 확인되었고, 2023년에는 XBB.1.5,

Received September 10, 2024 Revised September 24, 2024 Accepted September 26, 2024

*Corresponding author: 김은진, Tel: +82-43-719-8140, E-mail: ekim@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

XBB.1.16, EG.5 등 XBB 세부계통이 전 세계적으로 확산되었다. 2023년 7월 덴마크에서 오미크론 중 스파이크(spike)에서 가장 많은 아미노산 변이가 확인된 BA.2.86이 확인되었다[3]. 이후 BA.2.86에서 유래한 JN.1 [4]과, JN.1의 하위 세부계통이 현재까지 유행하며 2024년 국내외 코로나19 발생에도 영향을 미치고 있다.

오미크론 JN.1 (BA.2.86.1.1)은 2023년 8월에 룩셈부르크에서 처음 확인된 이후, 2024년 8월까지 KP.3, KP.2, JN.1.16, LB.1 등을 포함하여 총 404개의 세부계통으로 분류되고 있다. 현재 WHO [5]는 기타 변이(variant of interest)로 BA.2.86, JN.1, 모니터링 변이(variant under monitoring)로 JN.1.7, KP.2, KP.3, KP.3.1.1, JN.1.18, LB.1을 지정 중이다.

JN.1 하위 세부계통 중 스파이크 단백질에 3개의 추가 변이(F456L, Q493E, V1104L)를 보유하고 있는 KP.3는 2024년 2월 미국에서 처음 검출된 후 전 세계적으로 점유율 증가 추세와 함께 8월 현재 가장 높은 점유율이 확인되고 있다. 현재까지 KP.3가 중증도 증가와 관련성이 있다는 보고는 없으나, XBB.1.5 백신 접종자에서 JN.1 대비 1.3-2.1배 중화능 감소가 확인되어, 면역회피능의 소폭 증가로 인해 확산에 영향을 미칠 수 있는 것으로 분석되었다[6].

질병관리청은 국내에서 유행하는 변이 바이러스를 모니터링하기 위해 2020년부터 전장유전체 분석 등을 통한 유전체 감시를 지속해오고 있으며, 2022년부터는 확대 개편된 국가호흡기바이러스 통합감시체계(Korea Respiratory Virus Integrated Surveillance System)를 통해서 확보되는 검체에 대한 변이 분석을 수행하고 있다. 국내에서도 2023년 11월 JN.1이 처음 검출된 이후 지속적인 증가 추세와 함께 다양한 하위 세부계통의 점유율 증가가 확인되고 있으며, 2024년 9월 현재 JN.1, KP.3, KP.2, LB.1, JN.1.16 변이를 주요 변이로 지정하여 감시 중이다. 또한, 최근 국내 유행을 주도했던 오미크론 세부계통 JN.1, KP.2, KP.3 바이러스 분리주를 확

보하고, 이를 활용하여 세포 수준에서의 감염성 바이러스 배출량 및 바이러스 증식성 분석으로 감염성 및 전파력과의 상관관계를 조사하였다.

국내에서 KP.3가 첫 검출된 2024년 4월부터 8월까지 총 4,988건에 대한 코로나19 전장유전체 분석을 수행하였다. 분석 대상 기간 동안 총 168개의 오미크론 세부계통이 확인되었으며, JN.1 하위 세부계통은 총 145개(KP.3 세부계통 18개, KP.2 세부계통 6개, LB.1 세부계통 10개, JN.1.16 세부계통 9개 포함)로 확인되었다. 또한, 기타 오미크론 및 재조합 오미크론 세부계통은 23개로 확인되었다.

JN.1 전체 세부계통은 2023년 11월 국내 첫 검출 이후 지속 증가하며 8월 현재 기준 97% 이상의 점유율을 차지하고 있다. 그 중 KP.3 세부계통의 7월 점유율이 전월 대비 33.4% 증가한 45.5%로 확인되었고, 8월 점유율도 전월 대비 15.4% 증가한 60.9%를 나타내었다. KP.3 전체 세부계통 점유율 증가와 함께 KP.3 하위 세부계통의 점유율도 증가세를 보였다. 특히, KP.3 하위 세부계통 중 가장 높은 점유율을 보이는 상위 3개는 KP.3.3.1 (22.3%), KP.3.3 (14.0%), KP.3.1.1 (11.1%)로 확인되었다. KP.3와 KP.3.3의 스파이크 단백질 서열은 동일하나, KP.3.3.1 (T547K)과 KP.3.1.1 (S31결손)은 각각 1개의 추가 변이가 확인되었다. 그 밖의 KP.2, LB.1, JN.1.16 세부계통은 KP.3 세부계통과 반대로 점유율이 감소하였다(그림 1, 표 1).

전장유전체 분석을 통해 JN.1, KP.2, KP.3로 확인된 코로나19 확진자의 호흡기 양성 검체를 Vero E6 세포(원숭이 신장 유래 세포)에 접종하여 변이 바이러스를 분리하였다. 분리된 바이러스들을 Vero E6 세포에 0.01 multiplicity of infection으로 접종하고 72시간 동안 12시간 간격으로 세포배양액을 수확하였다. 이 세포배양액으로 배출된 감염성 바이러스의 양을 시간대별로 조사하기 위해 바이러스 역가 측정을 실시하였다. 감염성 바이러스 배출량은 시간 경과에 따라 점진적으로 증가하는 양상을 보였고, KP.3는 48시간 이내 초기

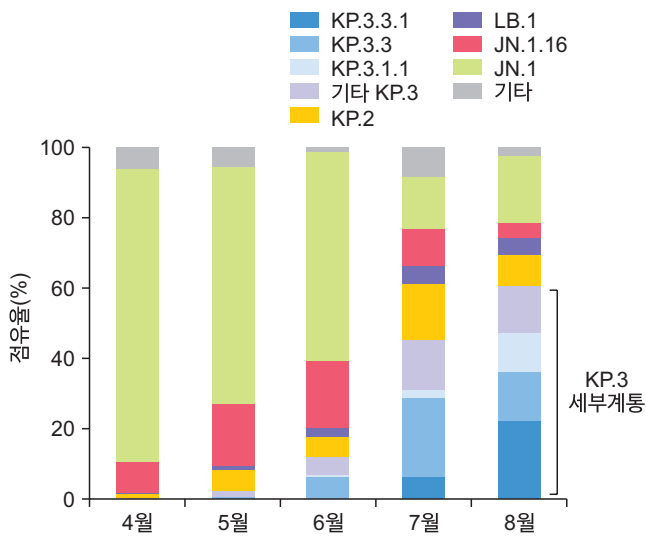


그림 1. 국내 SARS-CoV-2 변이 바이러스 점유율 현황(2024년 4-8월)
2024년 8월 31일 기준

표 1. 국내 SARS-CoV-2 변이 바이러스 점유율 현황(2024년 4-8월)

세부계통	월별 변이 바이러스 점유율(%)				
	4월	5월	6월	7월	8월
KP.3 전체	0.3	2.5	12.1	45.5	60.9
KP.3.3.1	0.0	0.0	0.0	6.3	22.3
KP.3.3	0.1	0.5	6.4	22.3	14.0
KP.3.1.1	0.0	0.0	0.6	2.7	11.1
기타 KP.3 ^{a)}	0.2	2.0	5.1	14.2	13.5
JN.1 전체 ^{b)}	83.1	67.2	59.3	14.6	18.9
KP.2	1.3	5.9	5.7	15.8	8.5
LB.1	0.1	1.3	2.5	5.4	4.9
JN.1.16	9.0	17.4	19.1	10.4	4.4
기타 ^{c)}	6.2	5.7	1.3	8.3	2.4

2024년 8월 31일 기준. ^{a)}KP.3 세부계통 전체(단, KP.3.3.1, KP.3.3, KP.3.1.1 제외). ^{b)}JN.1 세부계통 전체(단, KP.3, KP.2, LB.1, JN.1.16 제외). ^{c)}오미크론 세부계통 전체(JN.1 세부계통 전체 제외).

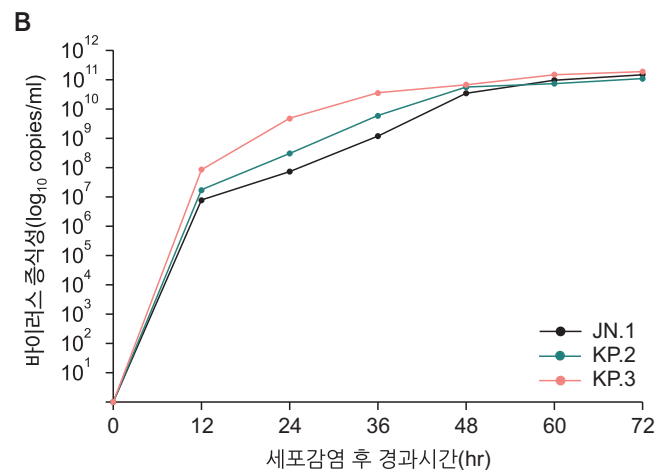
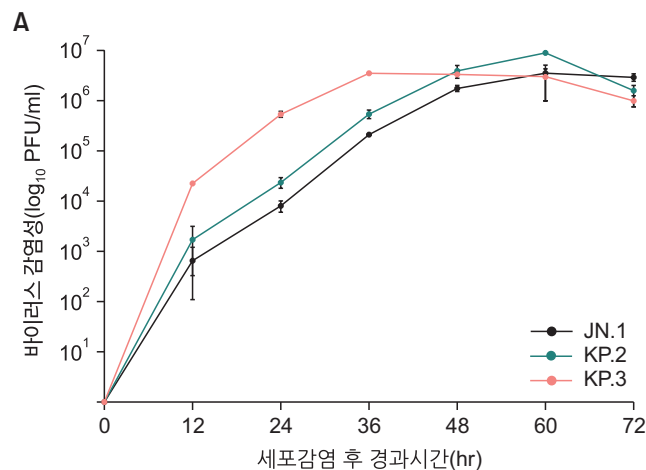


그림 2. 세포 수준에서의 오미크론 세부계통 바이러스의 감염성 및 증식성 분석

(A) 플라크 역가 측정방법을 이용한 바이러스 감염성 분석. (B) 실시간 유전자검출검사를 이용한 바이러스 증식성 분석

감염성 바이러스 배출량이 KP.2 및 JN.1 대비 높은 것을 확인하였다. 특히, KP.3의 24시간 바이러스 배출량은 5.4×10^5 log₁₀ PFU/ml로, JN.1 (8.0×10^3 log₁₀ PFU/ml) 대비 약 67배, KP.2 (2.4×10^4 log₁₀ PFU/ml) 대비 약 23배 높게 관찰되었다(그림 2A).

또한, 배양액들로부터 핵산을 추출하여 실시간 유전자검출검사(real-time polymerase chain reaction)를 수행하고 Ct 값을 유전자 수로 변환하여 바이러스 증식성을 분석하였

다. 세 변이 바이러스 모두 시간 경과에 따라 바이러스 증식성이 점진적으로 증가하는 양상을 보였으며, 72시간에 최고치(KP.3; 1.9×10^{11} log₁₀ copy/ml, KP.2; 1.1×10^{11} log₁₀ copy/ml, JN.1; 1.5×10^{11} log₁₀ copy/ml)가 관찰되었다. 오미크론 세부계통 JN.1, KP.2, KP.3 간의 바이러스 증식성 최대치에는 차이가 거의 없었으나, KP.3의 24시간 바이러스 증식성이 JN.1 대비 약 66배, KP.2 대비 약 16배 높게 관찰되었다(그림 2B).

이번 연구로, 최근 5개월간 국내 유행하는 변이 바이러스의 점유율 현황 분석 및 오미크론 세부계통 간의 감염성 바이러스 배출량 및 바이러스 증식성을 비교·분석하여 유행을 주도하는 변이 바이러스의 특성을 이해하고자 하였다. 오미크론 유행이 지속됨에 따라 다양한 오미크론 하위 세부계통들이 출현하고 있으며, 특히, 최근에는 전 세계적인 증가세가 확인되는 KP.3 세부계통이 국내에서도 증가하며 가장 높은 점유율을 보이고 있다. 감염성 분석 결과에서 최근 유행하고 있는 KP.3와 KP.2는 상위 계통인 JN.1 대비 48시간 이내 초기 감염성 바이러스 배출량이 높아 코로나19 바이러스는 숙주에 적응하면서 전파력이 증가되는 방향으로 진화하는 것을 추정할 수 있었다. 특히, KP.3는 KP.2와 JN.1 대비 접종 후 24시간에 각각 약 23배, 약 67배 많은 감염성 바이러스 배출량을 나타내어, 증가된 감염력을 통해 국내를 비롯한 전 세계적인 유행을 주도하고 있음을 추정할 수 있었다. 또한, 이전의 선행 연구에서 분석한 BA.5보다도 48시간 이내 감염성 바이러스 배출량이 높고, 특히 12시간 감염성이 약 74배로 높게 확인되어 전파력 또한 상대적으로 높을 것으로 추정되었다[7]. 따라서, 과거 BA.5가 국내에 유행했던 것처럼 전파력이 상승한 KP.3의 유행이 당분간 지속될 것으로 예측되었다. 또한 KP.3가 XBB.1.5 백신 접종자에서 JN.1 대비 중화능이 감소한다는 보고도 있어[6], KP.3의 전파력 및 면역회피능 증가가 KP.3의 우세화에 영향을 미치고 있음을 추측할 수 있었다.

결론적으로, 본 연구를 통해 최근 유행하는 KP.3는 세포 수준에서 다른 오미크론 세부계통 대비 48시간 이내 초기 감염성 바이러스 배출량 및 바이러스 증식성이 높은 것으로 확인되었고, 이를 통해 KP.3의 전파력도 상승한 것으로 추정되며, 최근 국내외의 증가 추세에도 영향을 미쳤을 것으로 판단되었다. 그러나, 세포 수준에서 분석한 감염성 바이러스 배출량 및 바이러스 증식성으로는 환자 발생 규모의 영향 등을 단언할 수 없기 때문에 향후, 분자 동역학 모의실험을 통한 스파이크 단백질과 세포수용체(angiotensin-converting enzyme 2)와

의 결합 구조 안정성 분석 등의 전파 가능성 평가를 추가하여 세포 수준의 결과와의 상관성 확인을 위한 추가 요인 분석이 필요할 것으로 사료된다.

질병관리청은 변이 바이러스 유행 양상을 파악하고 신규 변이 탐지를 통한 국내외 발생 변이의 특성 파악을 위해 전장 유전체 분석 기반의 면밀한 모니터링을 지속하며, 코로나19 대응을 위한 과학적 근거를 지속 제공할 예정이다.

Declarations

Ethics Statement: The study was approved by the Institutional Review Board of the Korea Disease Control and Prevention Agency (2020-03-01-P-A).

Funding Source: The report was funded by Korea Disease Control and Prevention Agency (no.: 6331-301).

Acknowledgments: The authors thank all those who assisted in the collection and transport of patient samples.

Conflict of Interest: Eun-Jin Kim is an editorial board member of the journal, but was not involved in the review process of this manuscript. Otherwise, there is no conflict of interest to declare.

Author Contributions: Conceptualization: JMK, JSN, IHK, EJK. Data curation: JMK, JSN, IHK, EJK. Formal analysis: JMK, JSN, JYN, IHK, EJK. Methodology: DJK, JYN, CYL, SHW, NJL. Investigation: JMK, JSN, DJK, JYN, CYL, SHW, NJL, JER, IHK, EJK. Project administration: IHK, EJK. Supervision: IHK, EJK. Writing – original draft: JMK, JSN, DJK, JYN, CYL, SHW, NJL, JER, IHK, EJK. Writing – review & editing: JMK, JSN, DJK, JYN, CYL, SHW, NJL, JER, IHK, EJK.

References

1. World Health Organization (WHO). COVID-19 epidemiological update – 13 August 2024 [Internet]. WHO; 2024 [cited 2024 Sep 6]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-170>
2. World Health Organization (WHO). Update on Omicron [Internet]. WHO; 2021 [cited 2024 Sep 6]. Available from: <https://www.who.int/news/item/28-11-2021-update-on-omicron>
3. Rasmussen M, Møller FT, Gunalan V, et al. First cases of SARS-CoV-2 BA.2.86 in Denmark, 2023. *Euro Surveill* 2023;28:2300460.
4. Kaku Y, Okumura K, Padilla-Blanco M, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 JN.1 variant. *Lancet Infect Dis* 2024;24:e82.
5. World Health Organization (WHO). Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. WHO; 2024 [cited 2024 Sep 6]. Available from: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
6. Kaku Y, Yo MS, Tolentino JE, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 KP.3, LB.1, and KP.2.3 variants. *Lancet Infect Dis* 2024;24:e482-3.
7. Kim JM, Kim D, Rhee JE, Yoo CK, Kim EJ. Replication kinetics and infectivity of SARS-CoV-2 Omicron variant sublineages recovered in the Republic of Korea. *Osong Public Health Res Perspect* 2024;15:260-4.

Prevalence of Recent COVID-19 Variants and Cell-based Omicron KP.3 Infectivity Analysis

Jeong-Min Kim, Jin Sun No, Dongju Kim, Ji Yeong Noh, Chae Young Lee,
SangHee Woo, Nam-Joo Lee, Jee Eun Rhee, Il-Hwan Kim, Eun-Jin Kim*

Division of Emerging Infectious Diseases, Department of Laboratory Diagnosis and analysis,
Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

ABSTRACT

Since the outbreak of the coronavirus disease (COVID-19) pandemic in 2019, the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) has been conducting genomic surveillance using whole-genome sequencing to monitor SARS-CoV-2 variants in the Republic of Korea (ROK). Since the JN.1 lineage, derived from BA.2.86, was first detected in ROK in November 2023, the proportion of various JN.1 sub-lineages has continued to increase, with KP.3 accounting for 60.9% as of August 2024. In particular, the KP.3 sub-lineages with the highest shares were identified as KP.3.3.1 (22.3%), KP.3.3 (14.0%), and KP.3.1.1 (11.1%). We compared cell-based infectivity and viral replication among recently circulating JN.1, KP.2, and KP.3. KP.3 showed the highest viral shedding rate up to 48 hours, especially at 24 hours, when it was approximately 67 times higher than that of JN.1 and 23 times higher than that of KP.2. Although there was little difference in peak viral replication among JN.1, KP.2, and KP.3, that of KP.3 was approximately 66 and 16 times higher than that of JN.1 and KP.2, respectively, at 24 hours. We hypothesize that the higher initial infectious virus shedding and viral replication of KP.3 compared to those of JN.1 and KP.2 may have contributed to the increase in transmission and cases. The KDCA will continue close monitoring based on whole-genome sequencing to identify the prevalence of variants in ROK, characterize new variants, and provide scientific evidence to guide the COVID-19 response in the country.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; KP.3; Viral infectivity; Viral replication

*Corresponding author: Eun-Jin Kim, Tel: +82-43-719-8140, E-mail: ekim@korea.kr

Starting from the first warnings of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in late 2019, the World Health Organization (WHO) [1] declared a global pandemic status, and over time, many variants of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) have emerged. In May 2023, the head of the WHO declared an end to COVID-19 as

a public health emergency of international concern. However, tracking of SARS-CoV-2 variants has continued, including the ongoing efforts of monitoring for emergence of novel variants and the risk of resurgence.

Since the emergence of a new SARS-CoV-2 variant of concern, named Omicron, in November 2021, it has spread

worldwide, and succeeding sub-lineages have also appeared, becoming dominant epidemic strains in many countries [2]. During the earlier days of Omicron circulation in 2022, sub-lineages BA.1, BA.2, BA.5, and BA.2.75 were sequentially prevalent. In August 2022, XBB, a recombinant sub-variant of Omicron, was first identified in India, and in 2023, sub-lineages of XBB, such as XBB.1.5, and XBB.1.16 were identified as well as EG.5, a descendent lineage of XBB 1.9.2, circulating worldwide. In July 2023, BA.2.86, another new Omicron subvariant with the largest number of spike gene (amino acid) mutations, was identified in Denmark [3]. Subsequently, JN.1 [4], a descendent of BA.2.86, and the sub-lineages of JN.1 were identified, and these strains are still prevalent in late 2024, having an impact on the trend of SARS-CoV-2 infection in the Republic of Korea (ROK) and other countries.

The Omicron subvariant JN.1 (BA.2.86.1.1) was first detected and identified in Luxembourg in August 2023, and it has been classified into 404 sub-lineages, including KP.3, KP.2, JN.1.16, and LB.1, as of August 2024. As of late 2024 the variants of interest designated by the WHO [5] are BA.2.86 and JN.1, and the variants under monitoring are JN.1.7, KP.2, KP.3, KP.3.1.1, JN.1.18, and LB.1.

Among the JN.1 sub-lineages, KP.3, which has three additional mutations (F456L, Q493E, and V1104L) with spike protein substitutions, was first detected in the United States in February 2024, and since then, its percentage share of new cases of COVID-19 climbed worldwide, and it was reported as the most dominant SARS-CoV-2 variant, as of August 2024. As of late 2024, there have been no reports confirming that KP.3 is associated with increasing severity of COVID-19, but a previous study reported that neutralization titers were significantly reduced (1.3-fold to 2.1-fold) in serum samples after XBB.1.5

vaccination compared to those of JN.1, showing slightly superior immune evasion, which is likely to have an impact on the global circulation of the variant [6].

For monitoring of SARS-CoV-2 variants circulating in ROK, the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) implemented genomic surveillance through whole-genome sequencing and other methods in 2020, and from 2022, analysis of the variants has been conducted using samples obtained through the Korea Respiratory Virus Integrated Surveillance System, which has since been expanded and improved. Since the first detection of the JN.1 variant in ROK in November 2023, its prevalence has continued to increase, along with an increase in the percentage shares of different sub-lineages of JN.1. As of September 2024, the KDCA listed JN.1, KP.3, KP.2, LB.1, and JN.1.16 as the major variants for surveillance. In addition, virus stocks of JN.1, KP.2, and KP.3, which are Omicron sub-lineages that dominated circulation in ROK in late 2024, were obtained, and using these stocks, cellular-level analyses were performed with infectious virus shedding and viral replication, through which the correlation between infectivity and transmissibility was examined.

From April 2024, when KP.3 was first detected in ROK, to August 2024, whole-genome sequencing was performed for a total of 4,988 confirmed cases of COVID-19. During the sequencing period 168 Omicron sub-lineages were identified and 145 JN.1 sub-lineages were identified (including 18 KP.3 sub-lineages, 6 KP.2 sub-lineages, 10 LB.1 sub-lineages, and 9 JN.1.16 sub-lineages). In addition, the sequencing identified 23 other Omicron and recombinant Omicron sub-lineages.

Since the first detection of the JN.1 lineage in ROK in November 2023, the share of all JN.1 sub-lineages has continued to rise, accounting for more than 97% of all SARS-CoV-2

variants. From the JN.1 sub-lineages, KP.3 accounted for 45.5% in July 2024, an increase of 33.4% compared to the previous month, and 60.9% as of August 2024, a further increase of 15.4% from the percentage share in July. Along with the increase in the percentage share of the KP.3 variant, the percentage share of different KP.3 sub-lineages also showed an increasing trend. In particular, the KP.3 sub-lineages with the top three highest percentage shares were KP.3.3.1 (22.3%), KP.3.3 (14.0%), and KP.3.1.1 (11.1%). The spike protein sequences of KP.3 and KP.3.3 are identical, but one additional mutation was identified in KP.3.3.1 (T547K) and KP.3.1.1 (S31 deletion), respectively. Other sub-lineages, such as KP.2, LB.1, and JN.1.16, had decreasing trends in their percentage shares, in contrast to the increasing percentage shares of KP.3 sub-lineages (Figure 1, Table 1).

Respiratory specimens from individuals infected with SARS-CoV-2 that tested positive for the variants JN.1, KP.2, and KP.3, confirmed by whole-genome sequencing, were used to inoculate Vero E6 cells (derived from monkey kidneys) to

isolate the variants. The Vero E6 cells were inoculated with the isolated viruses at a multiplicity of infection of 0.01, and the culture supernatants were harvested for 72 hours at 12-hours intervals. For hourly evaluation of the infectious virus shedding using the culture supernatants, the viral titer was measured. The infectious virus shedding increased gradually over time, and KP.3 showed higher initial viral shedding within 48 hours than KP.2 and JN.1. Notably, viral shedding of KP.3 at 24 hours was $5.4 \times 10^5 \log_{10}$ PFU/ml, which was approximately 67 times higher than for JN.1 ($8.0 \times 10^3 \log_{10}$ PFU/ml) and 23 times higher than for KP.2 ($2.4 \times 10^4 \log_{10}$ PFU/ml) (Figure 2A).

In addition, RNA was extracted from the samples, real-time polymerase chain reaction was performed on the extracted RNA, and viral copy numbers were determined using the cycle threshold values for analysis of viral replication. The three variants showed a gradual increase in viral replication over time, with the peak viral replication (KP.3; $1.9 \times 10^{11} \log_{10}$ copies/ml,

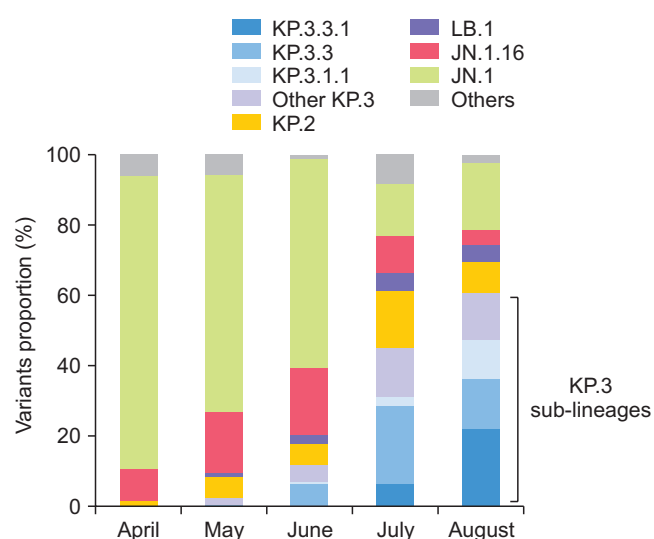


Figure 1. Proportion of SARS-CoV-2 variants in the Republic of Korea from April to August 2024
As of 31 August 2024.

Table 1. Proportion of SARS-CoV-2 variants in the Republic of Korea from April to August 2024

Variants	Variants proportion (%)				
	April	May	June	July	August
KP.3 sub-lineages	0.3	2.5	12.1	45.5	60.9
KP.3.3.1	0.0	0.0	0.0	6.3	22.3
KP.3.3	0.1	0.5	6.4	22.3	14.0
KP.3.1.1	0.0	0.0	0.6	2.7	11.1
Other KP.3 ^{a)}	0.2	2.0	5.1	14.2	13.5
JN.1 sub-lineages ^{b)}	83.1	67.2	59.3	14.6	18.9
KP.2	1.3	5.9	5.7	15.8	8.5
LB.1	0.1	1.3	2.5	5.4	4.9
JN.1.16	9.0	17.4	19.1	10.4	4.4
Other ^{c)}	6.2	5.7	1.3	8.3	2.4

As of 31 August 2024. ^{a)}Include all sub-lineages of KP.3 except KP.3.3.1, KP.3.3, and KP.3.1.1. ^{b)}Include all sub-lineages of JN.1 except KP.3, KP.2, LB.1, and JN.1.16. ^{c)}Include all Omicron sub-lineages except all sub-lineages of JN.1.

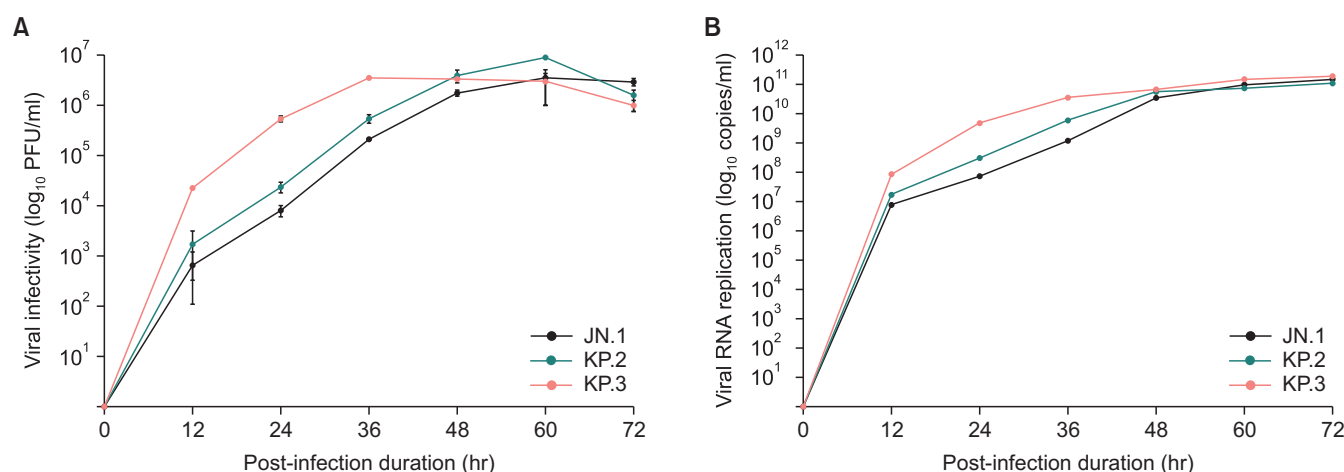


Figure 2. Viral replication kinetics and infectivity in Vero E6 cells infected at a multiplicity of infection of 0.01 for 72 hours. Culture supernatants were harvested at the indicated time points. (A) Viral titers measured using plaque assays. (B) Viral RNA replication copy numbers determined using real-time PCR. PCR=polymerase chain reaction.

KP.2; 1.1×10^{11} log₁₀ copies/ml, JN.1; 1.5×10^{11} log₁₀ copies/ml) at 72 hours. No significant difference was observed in the peak viral replication among the Omicron sub-lineages, JN.1, KP.2, and KP.3, but the viral replication of KP.3 was observed to be approximately 66-fold higher than that of JN.1 and approximately 16-fold higher than that of KP.2 at 24 hours (Figure 2B).

In this study, the percentage shares of the SARS-CoV-2 variants circulating in ROK from March 2024 to September 2024 were examined and comparative analysis was performed on the infectious virus shedding and viral replication between different Omicron sub-lineages to characterize the viral variants dominating circulation at that time. As the Omicron circulation continues, a variety of Omicron sub-lineages have emerged, and in particular, KP.3, a sub-lineage of the JN.1 lineage of the Omicron variant, whose increasing prevalence has been reported worldwide, shows an increasing prevalence in ROK, having the highest percentage share among the variants. The infectivity analysis for the viral variants demonstrated that circulating KP.3 and KP.2 had higher initial infectious virus shedding within 48 hours than their parent lineage, JN.1,

indicating that SARS-CoV-2 is evolving, aiming for better optimized human-to-human transmission with increasing transmissibility as it adapts to different hosts. In particular, KP.3 had approximately 23 times and 67 times more infectious virus shedding 24 hours after the inoculation than KP.2 and JN.1, respectively, indicating that the variant is dominating global circulation including ROK through elevated infectivity. In addition, since KP.3 had higher infectious virus shedding within 48 hours than that for BA.5 reported in a previous study; in particular, the 12-hours infectivity of KP.3 was higher by approximately 74-fold. Therefore, it was speculated that transmissibility of KP.3 would also be higher than for other Omicron sub-lineages [7]. Thus, it is predicted that the circulation of KP.3 with increased transmissibility will continue in ROK, as was the case previously for circulation of BA.5. Furthermore, given that neutralization titers are significantly reduced in serum samples after XBB.1.5 vaccination compared to those of JN.1 [6], it could be inferred that the increase in transmissibility and immune evasion of KP.3 has an impact on the current dominance of KP.3.

In conclusion, this study confirmed that KP.3, a variant

circulating in late 2024, has higher initial infectious virus shedding within 48 hours and viral replication compared to other Omicron sub-lineages at the cellular level. Thus, it can be inferred from the analysis that KP.3 has elevated transmissibility, which is likely to have had an impact on the increasing prevalence of KP.3 in ROK and elsewhere in late 2024. However, it is not possible to draw a definite conclusion as to the impact on the incidence and epidemiology of the infectious disease simply based on the results of infectious virus shedding and viral replication analyzed at the cellular level. Therefore, in the future, additional studies on the influencing factors will be necessary to examine the correlation with the results of cellular-level analyses, by evaluating more aspects of transmissibility, such as analysis of the structural stability of the binding between spike protein (S) and the receptor, angiotensin-converting enzyme 2, for the SARS-CoV-2 virus through molecular dynamics simulation.

The KDCA will continue close monitoring based on whole-genome sequencing to identify patterns in the prevalence of SARS-CoV-2 variants and to characterize the variants emerging in ROK and elsewhere through detection of novel variants and serve to continuously provide scientific evidence for COVID-19-related response actions.

Declarations

Ethics Statement: The study was approved by the Institutional Review Board of the Korea Disease Control and Prevention Agency (2020-03-01-P-A).

Funding Source: The report was funded by Korea Disease Control and Prevention Agency (no.: 6331-301).

Acknowledgments: The authors thank all those who

assisted in the collection and transport of patient samples.

Conflict of Interest: Eun-Jin Kim is an editorial board member of the journal, but was not involved in the review process of this manuscript. Otherwise, there is no conflict of interest to declare.

Author Contributions: Conceptualization: JMK, JSN, IHK, EJK. Data curation: JMK, JSN, IHK, EJK. Formal analysis: JMK, JSN, JYN, IHK, EJK. Methodology: DJK, JYN, CYL, SHW, NJL. Investigation: JMK, JSN, DJK, JYN, CYL, SHW, NJL, JER, IHK, EJK. Project administration: IHK, EJK. Supervision: IHK, EJK. Writing – original draft: JMK, JSN, DJK, JYN, CYL, SHW, NJL, JER, IHK, EJK. Writing – review & editing: JMK, JSN, DJK, JYN, CYL, SHW, NJL, JER, IHK, EJK.

References

1. World Health Organization (WHO). COVID-19 epidemiological update – 13 August 2024 [Internet]. WHO; 2024 [cited 2024 Sep 6]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-170>
2. World Health Organization (WHO). Update on Omicron [Internet]. WHO; 2021 [cited 2024 Sep 6]. Available from: <https://www.who.int/news/item/28-11-2021-update-on-omicron>
3. Rasmussen M, Møller FT, Gunalan V, et al. First cases of SARS-CoV-2 BA.2.86 in Denmark, 2023. *Euro Surveill* 2023;28:2300460.
4. Kaku Y, Okumura K, Padilla-Blanco M, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 JN.1 variant. *Lancet Infect Dis* 2024;24:e82.
5. World Health Organization (WHO). Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. WHO; 2024 [cited 2024 Sep 6]. Available from: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
6. Kaku Y, Yo MS, Tolentino JE, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 KP.3, LB.1, and KP.2.3 variants.

Lancet Infect Dis 2024;24:e482-3.

7. Kim JM, Kim D, Rhee JE, Yoo CK, Kim EJ. Replication kinetics and infectivity of SARS-CoV-2 Omicron variant

sublineages recovered in the Republic of Korea. Osong Public Health Res Perspect 2024;15:260-4.

고위험음주율 추이, 2013-2022년

19세 이상 성인의 고위험음주율은 남자의 경우 2022년 21.3%로 2021년 19.7%에 비해 1.6%p 증가하였고, 여자는 큰 변화 없었다(그림 1). 남자는 40대, 여자는 30대가 다른 연령에 비해 고위험음주율이 높았다(그림 2).

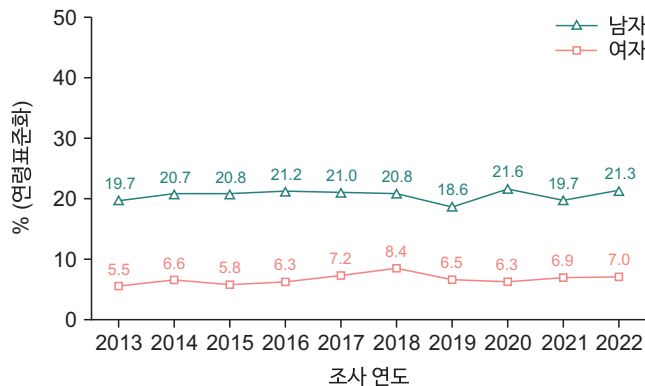


그림 1. 고위험음주율 추이, 2013-2022년

*고위험음주율: 1회 평균 음주량이 남자의 경우 7잔 이상, 여자의 경우 5잔 이상이며 주 2회 이상 음주하는 분율, 19세 이상

†그림 1의 연도별 지표값은 2005년 추계인구로 연령표준화

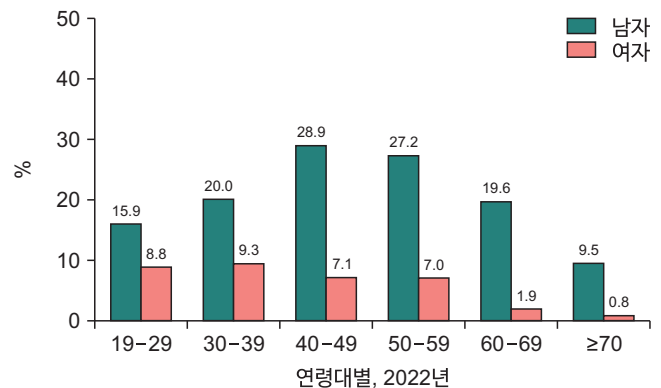


그림 2. 연령대별 고위험음주율, 2022년

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

작성부서: 질병관리청 만성질환관리국 건강영양조사분석과

QuickStats

Trends in the Prevalence of High-risk Drinking, during 2013–2022

The prevalence of high-risk alcohol drinking among those aged ≥ 19 years has slightly increased among men from 19.7% to 21.3% during 2021–2022, has not changed much among women (Figure 1). Men in their 40s and women in their 30s had a higher prevalence of high-risk drinking than the other age groups (Figure 2).

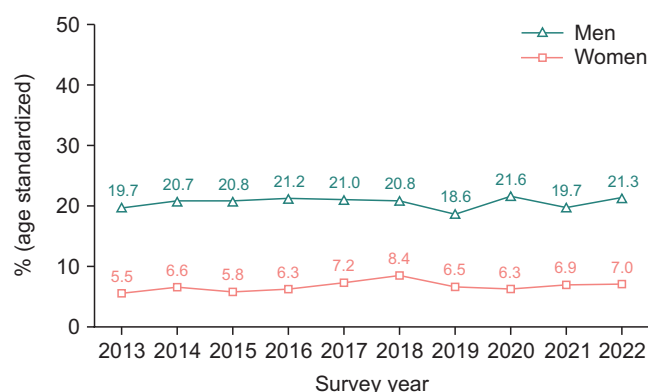


Figure 1. Trends in the prevalence of high-risk drinking, 2013–2022

*Prevalence of high-risk drinking: the proportion of people aged ≥ 19 years who drink ≥ 2 times per week and consume a large amount of alcohol each time (an average of ≥ 7 glasses for men and ≥ 5 glasses for women per episode).

[†]The mean in Figure 1 was calculated using the direct standardization method based on a 2005 population projection.

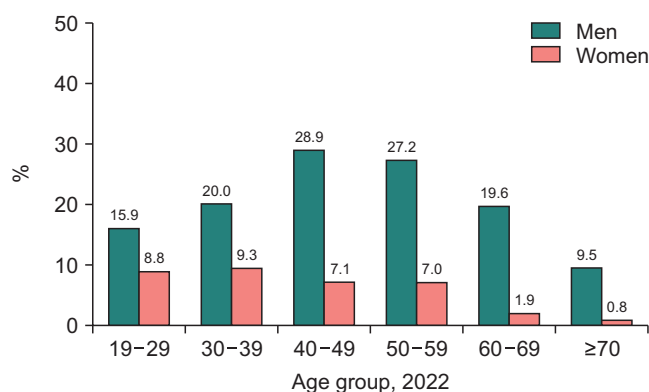


Figure 2. Prevalence of high-risk drinking by age group, 2022

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

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