



주간 건강과 질병

PHWR

Public Health Weekly Report

Vol. 17, No. 49, December 19, 2024

Content

조사/감시 보고

- 2177 찻잎가무시증 실험실 진단검사 현황분석, 2019-2023년
- 2197 2023년 국내 해양환경 내 병원성 비브리오균 분포 및 해양환경 인자 분석
- 2211 2023년 급성심장정지 발생 현황

정책 보고

- 2224 감염병 실험실 검사용 표준물질 생산 및 관리 운영

질병 통계

- 2237 하루 1회 이상 외식을 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 12월 19일

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

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

쯔쯔가무시증 실험실 진단검사 현황분석, 2019–2023년

이경아 , 길병철* , 김화수 , 유재일

질병관리청 진단분석국 세균분석과

초 록

쯔쯔가무시증(Scrub typhus)은 *Orientia tsutsugamushi*에 의해 진드기를 매개로 발생하는 감염병으로, 고열, 근육통, 발진 및 가피 형성을 주요 증상으로 한다. 본 연구는 2019년부터 2023년까지 질병관리청과 전국 보건환경연구원에 의뢰된 쯔쯔가무시증 의심 환자 2,607명을 대상으로, 검사법별, 성별, 연령별, 지역별 발생 양상을 체계적으로 분석하였다. 대상 환자 중 12.4% (322명)가 양성으로 판정되었으며, 유전자검출검사와 항체검출검사를 병행한 환자는 전체의 17.9% (466명)였다. 두 검사법을 병행한 466명 중 중합효소연쇄 반응법(polymerase chain reaction) 특이유전자와 간접면역형광측정검사(indirect immunofluorescence assay) 면역반응이 모두 양성인 그룹 A의 양성률은 68.9%로 가장 높게 나타나, 과거 감염과 재감염 사례가 혼재되어 있음을 시사하였다. 검사법별 양성률은 항체검출검사에서 7.8%, 유전자검출검사에서 20.0%로 나타나, 유전자검출검사의 진단 민감도가 상대적으로 높음을 확인하였다. 성별 및 연령별 분석에서는 70대 여성의 양성률이 18.2%로 가장 높았고, 전 연령대에서 여성이 남성보다 높은 양성 비율을 보였다. 지역별 분석 결과, 광주 지역은 전체 양성 사례의 26.8%를 차지하였으며, 인구 대비 진단 건수는 강원 지역이 343.2%로 가장 높았다. 본 연구는 항체검출검사와 유전자검출검사의 병행이 쯔쯔가무시증의 현재 감염과 과거 감염을 구분하는 데 효과적인 진단 도구임을 제시하며, 향후 진단 및 관리 체계 발전을 위한 기초 자료로 활용될 수 있다.

주요 검색어: 쯔쯔가무시증; 쯔쯔가무시균; 진드기 매개 감염병; 실험실진단

서 론

쯔쯔가무시증(Scrub typhus)은 쯔쯔가무시균(*Orientia tsutsugamushi*)에 의해 발생하는 매개체전파감염병으로, 주로 활순털진드기(*Leptotrombidium scutellare*)나 대잎털진드기(*Leptotrombidium pallidum*)와 같은 진드기 유충을 통해 매개된다[1]. 쯔쯔가무시균에 감염된 진드기 유충이 피부에 부착

하여 체액을 섭취하는 과정에서 병원체가 체내로 침입하며 고열, 두통, 근육통, 가피(eschar) 형성과 같은 임상 증상이 주로 나타난다. 가피는 쯔쯔가무시증 진단의 주요 단서가 될 수 있으며, 이로 인해 다른 발열성 질환과 구별이 가능하다[2]. 가피가 확인되지 않은 경우 초기 증상이 감기몸살 등과 유사한 비특이적으로 나타나 진단이 지연될 수 있으며, 적절한 항생제 치료가 이뤄지지 않을 시 간질성 폐렴, 심근염, 섬막, 중추

Received August 20, 2024 Revised November 8, 2024 Accepted November 12, 2024

*Corresponding author: 길병철, Tel: +82-43-719-8113, E-mail: gilri@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?**

쯔쯔가무시증은 *Orientia tsutsugamushi*에 의해 발생하는 진드기 매개 감염병으로, 감염된 진드기에 물리면 가피가 형성되며 발열, 오한, 발진 등의 증상이 나타난다.

② 새로이 알게 된 내용은?

항체검출검사법(양성률 7.8%)에 비해 유전자검출검사법(양성률 20.0%)에서 양성률이 더 높게 나타나, 현재 감염을 확인하는 데 있어 중합효소연쇄반응법(polymerase chain reaction, PCR) 유전자검출검사의 민감도가 상대적으로 높음을 시사한다.

③ 시사점은?

쯔쯔가무시증 진단 시 간접면역형광측정검사(indirect immunofluorescence assay) 항체검출검사와 PCR 유전자검출검사를 동시에 수행하는 것이 현재 감염 환자를 보다 정확히 구분하는 데 유용할 것으로 판단된다.

신경계 합병증 등 중증 질환으로 진행될 수 있다[3].

쯔쯔가무시증은 주로 쯔쯔가무시 삼각지대(tsutsugamushi triangle)로 알려진 특정 지리적 범위에서 발생한다. 이 삼각지대는 일본, 한국, 중국 동북부, 파키스탄, 태국, 베트남, 인도네시아 북부, 그리고 호주 북부를 포함하는 지역이다. 그러나 최근에는 쯔쯔가무시 삼각지대를 벗어난 칠레, 미국, 네덜란드 등에서도 쯔쯔가무시증 사례가 보고되었다[4]. 이러한 사례는 쯔쯔가무시증이 이전에 알려진 지역을 넘어 전 세계적으로 발생할 수 있음을 시사한다. 일본, 대만에서는 적극적인 예방 홍보 활동을 통해 최근 20년간 쯔쯔가무시증 발생률이 소폭 감소한 반면[5,6], 중국의 경우는 지리적 특성, 사회경제적 요인, 교육 수준 차이로 인해 발생률이 매년 증가하고 있다. 이에 따라 감염병 유행 시기에 효과적인 예방 및 관리가 필요하다[7].

국내에서는 1951년 한국전쟁 당시 첫 감염 사례가 보고된 이후[8], 1994년부터 질병관리청에서 체계적인 환자 감시 및

관리를 수행하고 있다. 쯔쯔가무시증의 진단에는 간접면역형광측정검사(indirect immunofluorescence assay, IFA)를 활용한 항체검출검사법과 중합효소연쇄반응법(polymerase chain reaction, PCR)을 기반으로 한 유전자검출검사가 사용되고 있다. 유전자검출검사는 이전까지 질병관리청에서만 수행되었으나, 2024년을 기점으로 전국 보건환경연구원에 기술이 이전되어, 현재는 전국의 공중보건 실험실에서도 항체검출검사와 유전자검출검사를 동시에 시행할 수 있는 체계가 구축되었다.

항체검출검사법의 경우, 2019년까지는 IgG 1:256 이상 또는 IgM 1:16 이상의 단일항체가 기준으로 양성 판정이 가능했으나 2020년부터는 항체가 4배 이상 상승 시에만 양성으로 판정하는 진단 기준으로 변경되었다. 이는 과거 감염과 최근 감염을 구별하여 진단 정확도를 높이기 위한 조치로, 해외 사례에서도 단일 항체가를 확진 기준으로 사용하는 국가는 없다. 국내 연구에 따르면 IgG 항체가는 감염 후 18개월에서 2년까지 낮은 항체가(중간값 1:128)로 지속 검출되며, IgM 항체가는 감염 1년 후에서 일부 환자(29%)에서 지속된다고 보고되었다[9]. 이러한 연구 결과를 바탕으로, 질병관리청은 2020년부터 항체가 4배 상승 기준만을 양성 판정 기준으로 채택하였다.

그러나 이러한 진단 기준의 변화가 실제 진단 결과에 미치는 영향에 대한 연구는 부족하며 성별, 연령별, 지역별로 발생 양상을 분석하고, 각 검사법의 양성 판정률을 비교하는 연구가 필요하다. 따라서 본 연구는 2019년부터 2023년까지 질병관리청과 전국 19개 시·도 보건환경연구원에서 수행된 항체검출검사와 유전자검출검사 결과를 기반으로 성별, 연령별, 지역별로 구분된 쯔쯔가무시증 진단 결과를 분석하고, 진단 기준의 변화가 검사 결과에 미친 영향을 평가하는 것을 목표로 한다. 이를 통해 검사법별 효과성을 평가하고, 쯔쯔가무시증의 진단 및 관리 체계 개선을 위한 기초 자료를 제공하고자 한다.

방 법

1. 연구 대상 및 검체 수집

본 연구는 2019년부터 2023년까지 질병관리청 및 전국 시·도 보건환경연구원에 의뢰된 찰갸가무시증 의심 환자 2,607명을 대상으로 하였다. 환자는 발열, 진드기 교상, 혈소판 감소 등의 증상을 보였으며, 항생제 투여 여부는 확인할 수 없었다. 의뢰된 검체는 혈청, 전혈, 가피 등으로 구성되었다. 검사는 항체검출검사와 유전자검출검사로 수행되었으며, 일부 환자에 대해서는 두 가지 검사법이 모두 시행되었다. 환자는 검사 방법에 따라 항체검출검사만 시행된 환자(1,458명), 유전자검출검사만 시행된 환자(683명), 두 가지 검사법을 동시에 시행한 환자(466명)로 분류하였다.

2. 판정기준

찰갸가무시증의 진단은 IFA와 PCR을 통해 수행되었다. IFA 항체검출검사는 혈청을 사용하였고 급성기 혈청(1차 의뢰)과 회복기 혈청(2차 이상 의뢰)을 비교하여 수행되었다. 급성기 혈청(1차 의뢰) 검체는 항체와 상관없이 미결정으로 판정되었으며, 회복기 혈청에서 항체가 급성기 대비 4배 이상 상승한 경우 양성으로 판정하였다. 항체가 4배 미만으로 상승하거나 유지된 경우는 음성으로 판정하였다. 유전자검출검사는 전혈과 가피를 사용하였고 찰갸가무시균의 주요 항원인 56-KDa 외막단백질 유전자(TSA56)를 목표로 수행되었다. 해당 유전자가 검출된 경우 양성으로 판정하였다.

3. 검사결과 분류

찰갸가무시증 의심 환자 2,607명 중 IFA 항체검출검사만 시행된 환자(1,458명)와 유전자검출검사만 시행된 환자(683명)는 각각의 검사법을 통해 분석되었다. 항체검출검사는 IFA 항체가 기준에 따라 판정되었으며, 유전자검출검사는 TSA56 유전자 검출 여부에 따라 양성 또는 음성으로 구분되었다. 유

전자검출검사와 항체검출검사가 모두 시행된 466명의 환자는 유전자검출검사 결과를 기준으로 네 가지 그룹으로 분류하였다. 그룹 A는 유전자검출검사에서 양성 판정을 받고 항체검출검사에서 IgG 또는 IgM 항체가 1:16 이상인 환자들로 구성하였다. 그룹 B는 유전자검출검사에서 양성 판정을 받았지만, 항체검출검사에서 IgG 및 IgM 모두 1:16 미만인 환자들로 이루어졌다. 그룹 C는 유전자검출검사에서 음성 판정을 받았지만, 항체검출검사에서 IgG 또는 IgM 항체가 1:16 이상인 환자들로 구성하였다. 마지막으로, 그룹 D는 유전자검출검사에서 음성 판정을 받고 항체검출검사에서 IgG 및 IgM 모두 1:16 미만인 환자들이 포함되었다. 한 가지 검사법만 시행된 환자들은 각각의 검사 결과에 따라 양성 또는 음성으로 구분되었으며, 이러한 결과는 두 가지 검사법을 모두 시행한 환자군과 비교하여 분석하였다.

4. 정보 분석

총 3,515건의 검사 결과가 분석되었으며, 이 중 항체검출검사는 2,334건, 유전자검출검사는 1,181건이 수행되었다. 각 검체의 분석 결과는 성별, 연령별, 지역별로 구분하여 분석하였다. 지역별 인구 대비 검사 건수는 통계청의 '인구주택총조사 2022'를 기반으로 분석되었다. 또한, 항체의 중간값(median)은 IgG 1:16 이상 또는 IgM 1:16 이상의 면역반응을 보이는 항체 결과에 대한 평균값을 의미하며 5년간 정보를 기반으로 계산되었다. 통계 분석은 IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corp.)을 사용하여 수행되었으며, 각 그룹의 양성 판정 비율, 연령 및 성별에 따른 감염률 등을 비교하여 결과를 도출하였다. 분석 결과는 환자의 진단 결과와 지역적 특성을 반영하여 도출되었다.

결 과

1. 단독 검사 결과 분석

총 1,458명의 환자에게 IFA 항체검출검사만 시행한 결과, 63명(4.3%)이 양성으로 확인되었다. 그러나 2019년 단일항체가(IgG 1:256 이상 또는 IgM 1:16 이상) 기준을 적용한 경우, 양성 판정 환자는 90명(6.2%)으로 증가하였다. PCR 유전자검출검사만 시행된 환자 683명 중 양성 판정은 158명(23.1%)으로 나타났으며, 이는 항체검출검사만 시행한 환자의 양성률(6.2%)보다 더 높은 결과를 보였다.

2. 병행 검사 결과 분석

유전자검출검사와 항체검출검사를 동시에 시행한 466명의 환자는 검사 결과에 따라 네 가지 그룹으로 분류되었다. 그룹 A와 그룹 B는 유전자검출검사서 특이유전자가 검출되어 양성으로 판정되었으며, 전체 양성 환자 74명 중 67명(90.5%)이 양성으로 확인되었다. 그룹 A에서는 51명 중 27명이 IgG 1:2,048 이상의 높은 항체가를 보였으며, 이는 재감염 가능성을 시사한다. 그룹 B는 16명으로, 항체검출검사서 면역반응이 없었으나 유전자검출검사서 특이유전자가

검출되어 초기 감염일 가능성이 높았다. 그룹 C는 유전자검출검사 결과 없이, 항체검출검사서 급성기 대비 회복기 혈청의 항체가가 4배 이상 상승한 환자들로 구성되었으며, 미결정 37명, 양성 7명, 음성 2명으로 확인되었다. 그룹 D는 유전자검출검사와 항체검출검사 모두 음성인 환자들로, 348명이 미결정 판정을 받았다(표 1). 2019년 단일 항체가 기준(IgG 1:256 이상 또는 IgM 1:16 이상)을 적용하면, 그룹 C에서 양성으로 판정된 환자 수는 7명에서 12명으로 증가하였다. 그룹 A에 속한 2명은 유전자검출검사서 양성 판정을 받아 분석 결과에 변동이 없었다.

3. 검사법별 진단검사 현황

2019년부터 2023년까지 쯔쯔가무시증 의심환자 2,607명을 대상으로 총 3,515건의 진단검사를 수행한 결과, 유전자검출검사의 양성률은 2020년에 8.7% (11/126)로 가장 낮았으나, 2022년에는 25.8% (71/275)로 증가하였다(그림 1A). 항체검출검사의 경우, 2019년 단일 항체가 기준으로 양성률이 17.4% (78/449)였으나, 2020년 이후 변경된 판정 기준을 적용하여 재분석한 결과 9.8% (44/449)로 감소하였다. 그러나 이는 최근 5년 동안 가장 높은 수치로 확인되었다. 항체가

표 1. 유전자검사와 항체검출검사 동시 진행한 환자 결과(2019-2023년)

그룹	PCR 검사 +/- ^{a)}	IFA 항체가(IgG/IgM)									합계 (양성환자/ 비율[%])	판정 수		
		1:16 미만	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1,024	1:2,048 이상				
그룹 A	+	9/11 (9/11)	1/0 (1/0)	2/0 (2/0)	3/3 (3/3)	2/9 (2/9)	2/4 (2/4)	1/7 (1/7)	4/4 (4/4)	27/13 (27/13)	51 (51/68.9)	양성	음성	미결정
그룹 B	+	16/16 (16/16)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	16 (16/21.6)	양성	음성	미결정
그룹 C	-	8/20 (1/3)	2/6 (1/0)	4/6 (0/1)	1/1 (0/0)	6/4 (0/2)	7/3 (1/0)	7/1 (1/0)	3/2 (1/0)	8/3 (2/1)	46 (7/9.5)	양성	음성	미결정
그룹 D	-	353/353 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	353 (0/0.0)	양성	음성	미결정
합계(양성 수)		386/400 (26/30)	3/6 (2/0)	6/6 (2/1)	4/4 (3/3)	8/13 (2/11)	9/7 (3/4)	8/8 (2/7)	7/6 (5/4)	35/16 (29/14)	466 (74/100.0)	양성	음성	미결정
												74	7	385

단위: 환자 수(양성판정 환자 수). PCR=polymerase chain reaction; IFA=indirect immunofluorescence assay. ^{a)}+: 양성, -: 음성.

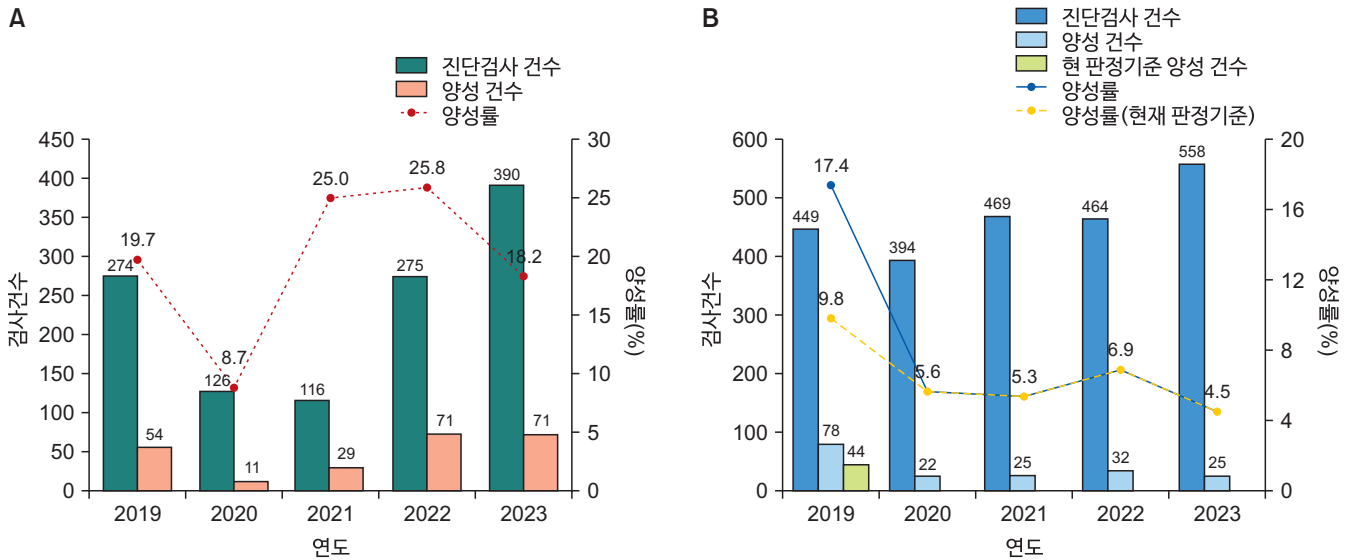


그림 1. 연도별 진단검사 건수 및 양성 건수
(A) 유전자검출검사 진단 현황, (B) 항체검출검사 진단 현황

표 2. 연령별 및 성별 진단검사 건수 및 양성 건수(2019-2023년)

성별	연도	연령(세)								총합
		0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 이상	
남성	2019	2/17 (0.6)	2/24 (0.6)	2/24 (0.6)	4/40 (1.2)	1/54 (0.3)	13/72 (3.8)	17/80 (4.9)	8/34 (2.3)	49/345 (14.2)
	2020	2/14 (0.8)	1/27 (0.4)	0/12 (0.0)	0/22 (0.0)	1/47 (0.4)	5/65 (1.9)	6/53 (2.3)	0/17 (0.0)	15/257 (5.8)
	2021	0/5 (0.0)	0/28 (0.0)	0/27 (0.0)	1/30 (0.4)	3/30 (1.1)	6/53 (2.2)	7/67 (2.5)	0/35 (0.0)	17/275 (6.2)
	2022	3/18 (0.8)	4/39 (1.1)	0/27 (0.0)	0/24 (0.0)	2/43 (0.6)	10/69 (2.8)	14/82 (3.9)	4/55 (1.1)	37/357 (10.4)
	2023	0/25 (0.0)	2/56 (0.4)	0/32 (0.0)	0/46 (0.0)	9/73 (1.8)	14/120 (2.7)	15/114 (2.9)	2/45 (0.4)	42/511 (8.2)
	총합	7/79 (8.9)	9/174 (5.2)	2/122 (1.6)	5/162 (3.1)	16/247 (6.5)	48/379 (12.7)	59/396 (14.9)	14/186 (7.5)	160/1,745 (9.2)
여성	2019	1/7 (0.3)	1/16 (0.3)	2/14 (0.5)	4/25 (1.1)	17/72 (4.5)	16/86 (4.2)	29/101 (7.7)	13/57 (3.4)	83/378 (22.0)
	2020	0/11 (0.0)	1/13 (0.4)	1/25 (0.4)	2/16 (0.8)	2/17 (0.8)	0/36 (0.0)	9/92 (3.4)	3/53 (1.1)	18/263 (6.8)
	2021	0/6 (0.0)	0/11 (0.0)	2/16 (0.6)	0/19 (0.0)	2/43 (0.6)	16/79 (5.2)	13/76 (4.2)	4/60 (1.3)	37/310 (11.9)
	2022	2/5 (0.5)	2/24 (0.5)	0/21 (0.0)	7/33 (1.8)	7/50 (1.8)	18/72 (4.7)	19/93 (5.0)	11/84 (2.9)	66/382 (17.3)
	2023	1/22 (0.2)	2/19 (0.5)	1/23 (0.2)	2/33 (0.5)	10/54 (2.3)	11/112 (2.5)	14/99 (3.2)	13/75 (3.0)	54/437 (12.4)
	총합	4/51 (7.8)	6/83 (7.2)	6/99 (6.1)	15/126 (11.9)	38/236 (16.1)	61/385 (15.8)	84/461 (18.2)	44/329 (13.4)	258/1,770 (14.6)
총합		11/130 (0.3)	15/257 (0.4)	8/221 (0.2)	20/288 (0.6)	54/483 (1.5)	109/764 (3.1)	143/857 (4.1)	58/515 (1.7)	418/3,515 (11.9)

단위: 건/전체(%).

4배 상승한 44명은 최근 감염된 것으로 추정되며, 단일 항체가 기준으로 양성으로 판정된 34건은 과거 감염으로 인한 항체 보유자로 구분할 수 있었다(그림 1B).

4. 성별 및 연령별 진단검사 현황

2019년부터 2023년까지 찻가무시증 의심환자 2,607명을 대상으로 한 3,515건의 검사 결과, 남성 환자는 1,745건(49.6%), 여성 환자는 1,770건(50.4%)으로 성비는 비슷하였다. 그러나 양성 환자 418명 중, 남성은 160명(38.3%), 여성은 258명(61.7%)으로 여성의 양성률이 더 높았다(표 2).

연령별로 살펴보면, 찻가무시증 의뢰 환자의 진단 건수는 총 3,515건으로, 70대가 857건(24.4%)으로 가장 많았고, 그 뒤로 60대 764건(21.7%), 80세 이상 515건(14.7%) 순으로 높은 비중을 차지했다. 찻가무시증 양성 환자들의 평균 연령은 64.7세였으며, 70대가 143건(34.2%)으로 가장 많았고, 60대 109건(26.1%), 80세 이상 58건(13.9%) 순이었다.

진단 건수 대비 양성률은 70대가 4.1% (143/857)로 가장 높았고, 60대 3.1% (109/764), 80세 이상 1.7% (58/515), 50대 1.5% (54/483) 순으로 나타났다. 특히, 5년간의 연령별 양성 환자 비율에서 19세 이하(7.8%)를 제외한 모든 연령대에서 여성이 남성보다 높은 양성률을 보였다(표 2).

5. 지역별 진단검사 현황

2019년부터 2023년까지 총 3,515건의 진단검사 중 인천(1,149건, 32.7%)이 가장 많았고, 그 뒤로 광주(500건, 14.2%), 서울(471건, 13.4%), 강원(302건, 8.6%) 순으로 나타났다. 양성 환자는 광주(112건, 26.8%), 인천(60건, 14.4%), 전라남도(57건, 13.6%) 순으로 많았다. 진단 건수 대비 양성률은 대전(62.5%, 5/8), 제주(27.6%, 24/87), 전라남도(26.1%, 57/218) 순으로 높게 나타났다(표 3).

2020년 변경된 판정 기준을 적용하여 2019년 검사를 재분석한 결과, 제주와 전라남도의 양성률은 각각 19.7%

표 3. 지역별 진단검사 건수 및 양성 건수(2019-2023년)

지역	연도					총합
	2019	2020	2021	2022	2023	
강원	5/30 (16.7)	3/54 (5.6)	3/93 (3.2)	5/49 (10.2)	7/76 (9.2)	23/302 (7.6)
경기	0/20 (0.0)	2/35 (5.7)	1/46 (2.2)	4/46 (8.7)	7/114 (6.1)	14/261 (5.4)
경상북도	1/9 (11.1)	1/2 (50.0)	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)	0/0 (0.0)	2/17 (11.8)
경상남도	0/4 (0.0)	0/1 (0.0)	1/8 (12.5)	3/6 (50.0)	0/5 (0.0)	4/24 (16.7)
광주	35/111 (31.5)	16/120 (13.3)	23/113 (20.4)	28/107 (26.2)	10/49 (20.4)	112/500 (22.4)
대구	0/3 (0.0)	0/0 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	1/6 (16.7)	1/11 (9.1)
부산	1/15 (6.7)	0/1 (0.0)	1/1 (100.0)	9/27 (33.3)	5/27 (18.5)	16/71 (22.5)
서울	3/56 (5.4)	0/28 (0.0)	13/96 (13.5)	11/121 (9.1)	22/170 (12.9)	49/471 (10.4)
인천	4/193 (2.1)	9/208 (4.3)	8/124 (6.5)	14/246 (5.7)	25/378 (6.6)	60/1,149 (5.2)
전라남도	52/143 (36.4)	1/25 (4.0)	1/28 (3.6)	2/19 (10.5)	1/3 (33.3)	57/218 (26.1)
전라북도	1/39 (2.6)	1/27 (3.7)	1/36 (2.8)	24/73 (32.9)	15/87 (17.2)	42/262 (16.0)
제주	24/66 (36.4)	0/1 (0.0)	0/8 (0.0)	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	24/87 (27.6)
충청남도	1/19 (5.3)	0/7 (0.0)	2/17 (11.8)	2/10 (20.0)	2/13 (15.4)	7/66 (10.6)
충청북도	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	1/21 (4.8)	1/17 (5.9)	2/64 (3.1)
대전	5/6 (83.3)	0/2 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	5/8 (62.5)
울산	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/4 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/4 (0.0)
세종	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)
총합	132/723 (18.3)	33/520 (6.3)	54/585 (9.2)	103/739 (13.9)	96/948 (10.1)	418/3,515 (11.9)

단위: 건/전체(%).

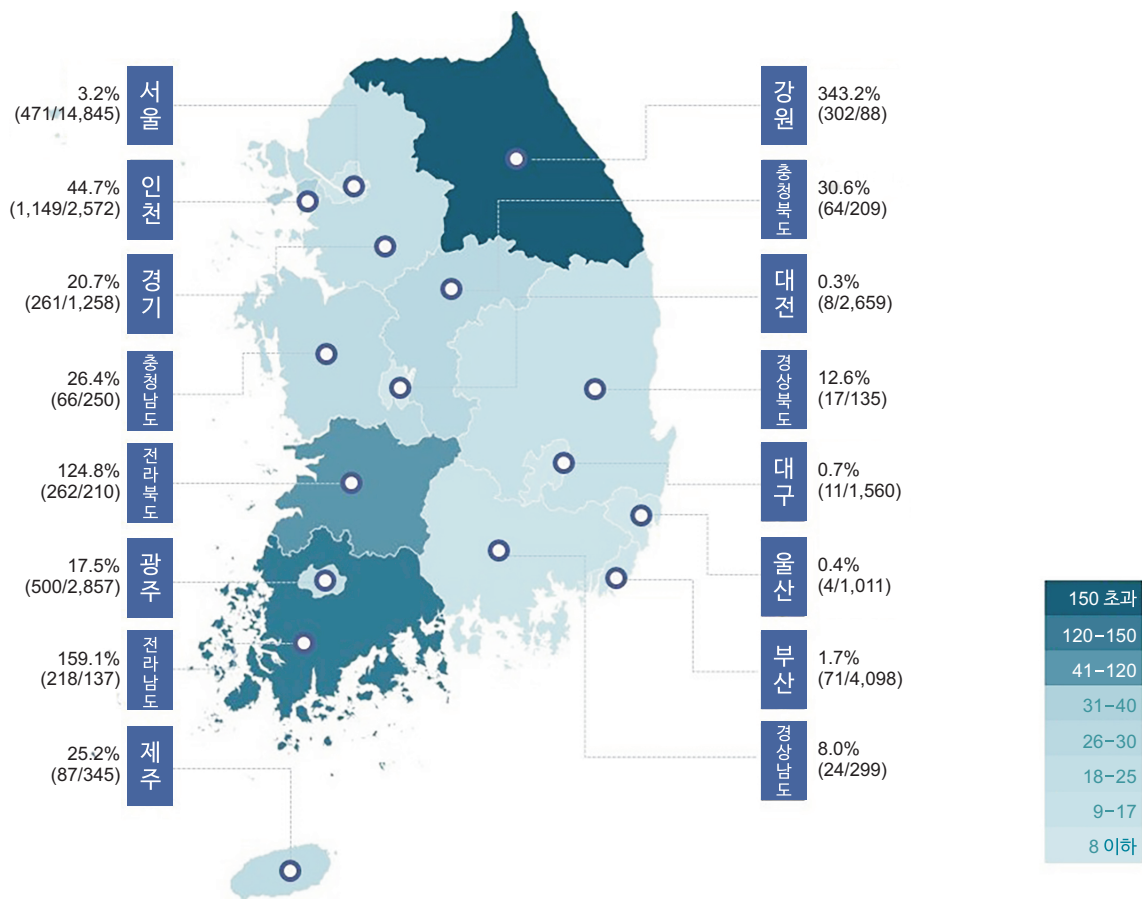


그림 2. 5년간 지역별 인구 밀도 수 대비 진단검사 현황
진단률(%): 진단 건수/지역별 인구 밀도 수(명/Km²)

(13/66), 24.5% (35/143)로 감소할 수 있음을 확인하였다. 이는 단일 항체가 판정 기준이 지역별 양성률에 변화를 나타냈음을 보여준다. 각 지역의 인구 수 대비 진단 건수는 강원(343.2%, 302/88), 전라남도(159.1%, 218/137), 전라북도(124.8%, 262/210) 순으로 높았으며, 이는 산림 면적이 넓은 지역적 특성이 해당 지역에서 인구 대비 진단 건수가 높게 나타난 원인 중 하나일 수 있다(그림 2).

IFA 항체검출검사 결과, IgG와 IgM 1:16 미만 항체가가 각각 60.8% (1,419/2,334)와 76.4% (1,783/2,334)로 가장 높은 비율을 차지하였다(표 4). IgG 1:2,048 이상 항체가는 11.4% (266/2,334), IgM 1:64는 4.1% (96/2,334)로 나타났다. 광주는 IgG 1:2,048 이상 및 IgM 1:64 항체가가 주로 진단되었고, 제주와 전라남도는 각각 IgG 1:1,024, IgM

1:512와 IgG 1:256, IgM 1:32 항체가가 주로 진단되었다. 반면, 강원에서는 주로 IgG 1:16 및 IgM 1:16의 낮은 항체가가 확인되었다(표 4).

2019년부터 2023년까지 수행된 IFA 항체검출검사 2,334건의 항체가를 분석한 결과, IgG의 중간값은 1:256, IgM의 중간값은 1:64로 분석되었다(그림 3).

논 의

본 연구에서는 최근 5년간 PCR 유전자검출검사와 IFA 항체검출검사를 병행하여 시행한 쯔쯔가무시증 진단 사례 466건에 대해 분석을 수행하였다. 그 결과, 그룹 A에서는 높은 항체가(IgG 1:2,048 이상, IgM 1:2,048 이상)를 보유한 환자가

표 4. 지역별 항체검출검사 항체가 건수(2019-2023년)

지역	IFA 항체가(IgG/IgM)									합계
	1:16 미만	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1,024	1:2,048 이상	
강원	125/156	36/33	17/20	11/10	12/5	12/3	6/3	10/10	16/5	245
경기	150/171	3/8	8/5	10/4	14/4	3/8	6/2	5/3	9/3	208
경상북도	6/7	2/2	1/4	3/2	0/0	2/0	1/1	0/0	2/1	17
경상남도	9/12	0/0	1/1	1/0	0/0	1/0	0/0	0/0	1/0	13
광주	204/373	1/12	7/24	12/47	32/15	28/10	40/2	34/8	138/5	496
대구	5/5	0/0	0/0	2/2	0/0	0/0	1/0	0/1	3/3	11
부산	3/18	1/0	1/1	10/0	2/1	3/1	0/0	1/0	0/0	21
서울	261/269	4/1	3/6	4/7	6/5	3/6	7/4	3/4	19/8	310
인천	532/525	1/4	5/4	6/6	6/11	3/14	10/9	6/10	38/24	607
전라남도	36/67	1/5	6/9	3/8	12/1	21/3	8/0	4/1	7/4	98
전라북도	24/101	1/6	18/8	21/5	26/6	21/8	14/6	9/5	16/5	150
제주	13/17	2/3	5/5	5/2	4/4	4/4	5/7	6/5	3/0	47
충청남도	10/17	2/9	2/3	3/1	8/6	3/1	3/2	3/1	12/6	46
충청북도	41/45	3/4	4/2	2/2	0/3	4/1	3/2	3/1	0/0	60
대전	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1
울산	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	1/0	0/0	1/3	2/0	4
세종	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0
총합(%)	1,419/1,783 (60.8/76.4)	58/88 (2.5/3.8)	78/92 (3.3/3.9)	93/96 (4.0/4.1)	122/62 (5.2/2.7)	109/59 (4.7/2.5)	104/38 (4.5/1.6)	85/52 (3.6/2.2)	266/64 (11.4/2.7)	2,334 (100.0/100.0)

단위: 건/전체.

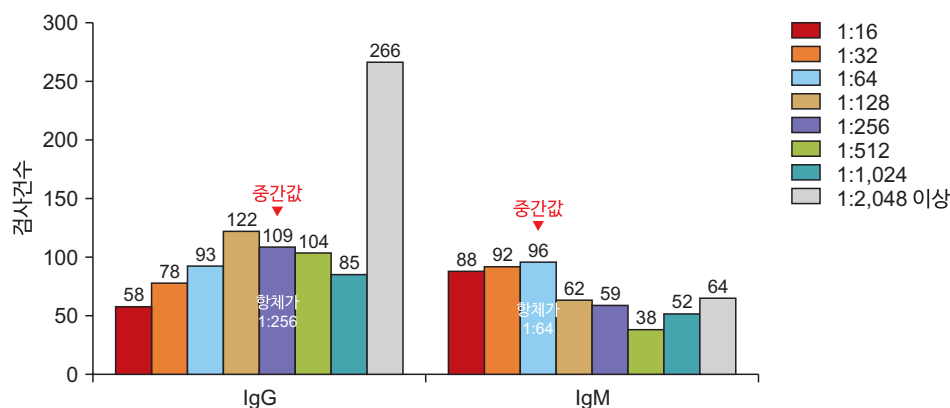


그림 3. IFA 항체가별 진단검사 수 및 중간값 현황

IFA=indirect immunofluorescence assay

다수 확인되었으며, 이는 기존 감염 또는 치료 시기의 지연과의 연관성을 시사한다. 해당 결과는 진단 시점에서 높은 항체가를 보이는 환자의 경우 재감염 가능성 또한 고려되어야 함을 제한하며, 항체가 보유의 장기적 유지를 구분할 수 있는 기준이 향후 설정될 필요가 있음을 나타낸다. 그룹 B에서는 항체 반응이 형성되지 않은 상태에서 특이유전자가 검출된 사례

로, 이는 PCR 유전자검출검사가 항체 생성 이전에 조기 진단에 유용하다는 것을 입증하였다. PCR을 통한 유전자 검출은 진단 초기 단계에서 항체가의 출현을 기다리지 않고 확진을 내릴 수 있는 도구로서 임상적 유용성을 입증하며, 항체 반응을 동반하지 않는 감염 초기 진단에서 중요한 역할을 수행할 수 있음을 시사한다. 그룹 C에서는 항체 반응은 있으나 특이

유전자가 검출되지 않은 환자 사례가 포함되었다. 이는 항생제 투여 이후 PCR 민감도가 저하된다는 선행 연구와 일치하며[10], 쯔쯔가무시증의 진단을 위해서는 항생제 투여 이전에 검체가 확보되어야 할 필요성을 시사한다. 따라서 의료기관에서는 검체 채취 시점에 대한 명확한 가이드라인이 마련되어야 할 것으로 판단된다.

검사법별 양성률 비교 결과에서는 PCR 유전자검출검사(20.0%)가 IFA 항체검출검사(7.8%)보다 높은 양성률을 보였으며(그림 1), 이는 향후 쯔쯔가무시증 진단 과정에서 PCR의 도입이 더욱 확대될 가능성을 시사한다. 코로나바이러스감염증-19 팬데믹에 따른 사회적 거리두기와 녹지공간 방문 감소가 검사 건수에 영향을 미쳤음을 확인하였으며, 이는 향후 진드기 매개 감염병의 지역별 발병률 추적에도 중요한 요인이 될 수 있다[11].

성별 및 연령별 분석 결과, 중장년층 여성에서 양성률이 높게 나타났으며, 이는 농촌 지역의 인구 구성 및 고령 인구 증가와 같은 구조적 요인과 연관이 있을 가능성이 높다(표 2). 이와 관련하여, 진드기 예방 홍보는 특히 여성 집단을 대상으로 한 집합장소에서의 홍보 활동 강화를 통해 감염 위험을 경감할 수 있을 것으로 사료된다.

지역별 분석에서는 강원 지역이 가장 높은 진단 의뢰 건수를 보였으며, 이는 해당 지역의 넓은 산림 면적과 진드기 분포와의 연관성을 제시하는 결과로 보인다(그림 2). 그러나 본 연구는 환자의 직업이나 활동 특성에 대한 제한적인 정보를 기반으로 하였기에, 향후 연구에서는 지역별 특성에 대한 심층적 분석이 필요할 것이다[12].

본 연구는 또한 쯔쯔가무시증 항체가 장기 유지에 대한 기존 연구를 근거로 단일 항체가 기준을 배제함으로써, 과거 감염자나 재감염 가능성을 보다 정확히 구분할 수 있었음을 시사하였다. 유전자검출검사를 병행함으로써 항체만으로는 확인이 어려운 환자를 보다 명확하게 판별할 수 있었으며, 이는 쯔쯔가무시증 현재 감염자의 진단 정확성을 높이는 데 기여할

수 있다.

따라서, 쯔쯔가무시증 진단 과정에서는 항체의 4배 상승과 특이유전자 검출을 동시에 확인할 수 있는 종합적 검사법을 권장한다. 의료기관을 대상으로 이러한 검사를 병행 요청할 수 있는 프로토콜 홍보와 교육이 필요하며, PCR 유전자검출검사와 IFA 항체검출검사의 병행은 향후 쯔쯔가무시증 감염 상태의 명확한 구분에 유용할 것으로 기대된다.

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: HSK, BCG. Data curation: HSK, BCG, KAL. Formal analysis: BCG, KAL. Investigation: KAL. Writing – original draft: KAL. Writing – review & editing: JIY, HSK.

References

1. Cho S, Kim TK, Kim H, Ju JW, Lee HI. Surveillance of Chiggers Density in the Republic of Korea, 2022. PHWR 2023;16:1563-75.
2. Akaike T, Ishizuka K, Tominaga N, Motohashi I. Scrub typhus: the clinical significance of the eschar. BMJ Case Rep 2023;16:e255404.
3. Chakraborty S, Sarma N. Scrub typhus: an emerging threat. Indian J Dermatol 2017;62:478-85.
4. Jiang J, Richards AL. Scrub typhus: no longer restricted to the tsutsugamushi triangle. Trop Med Infect Dis 2018;3: 11.
5. National Institute of Infectious Diseases (NIID). Scrub typhus and Japanese spotted fever in Japan 2007-2016 [Internet]. NIID; 2017 [cited 2024 Aug 16]. Available

- from: <https://www.niid.go.jp/niid/en/basic-science/865-iasr/7342-448te.html>
6. Taiwan Centers for Disease Control. Scrub typhus (tsutsugamushi disease) [Internet]. Taiwan Centers for Disease Control; 2017 [cited 2024 Aug 16]. Available from: https://www.cdc.gov.tw/En/Category/ListContent/bg0g_VU_Ysrgkes_KRUDgQ?uaid=nx2oarjBljCn_78hBII5fA
 7. Qian J, Wu Y, Zhu C, et al. Spatiotemporal heterogeneity and long-term impact of meteorological, environmental, and socio-economic factors on scrub typhus in China from 2006 to 2018. *BMC Public Health* 2024;24:538.
 8. Chung MH, Kang JS. History of tsutsugamushi disease in Korea. *Infect Chemother* 2019;51:196-209.
 9. Kim DM, Lee YM, Back JH, et al. A serosurvey of *Orientia tsutsugamushi* from patients with scrub typhus. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:447-51.
 10. Kim DM. Clinical features and diagnosis of scrub typhus. *Infect Chemother* 2009;41:315-22.
 11. Chang C, Park SH, Seol A. Factors affecting changes in forest recreational activities during the COVID-19 pandemic. *J Korean Soc For Sci* 2021;110:711-23.
 12. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). 2024 KDCA management guidelines for tick-borne and rodent-borne diseases. Cheongju: KDCA; 2024 Mar. Report No.: 11-1790387-000525-10.

Analysis of Laboratory Diagnostic Tests for Scrub Typhus from 2019 to 2023

Kyeong-Ah Lee , Byoungchul Gill* , Hwa Su Kim , Jaeil Yoo 

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

ABSTRACT

Scrub typhus is a tick-borne infectious disease caused by *Orientia tsutsugamushi*. When bitten by an infected tick, an eschar forms and symptoms such as fever, chills, and rash appear. This study systematically analyzed the prevalence of scrub typhus reported from 2019 to 2023 by the Korea Disease Control and Prevention Agency and 19 regional institutes of public health and the environment, examining trends according to diagnostic methods, sex, age, and region. Of the 2,607 individuals with suspected infection, 12.4% (322 patients) tested positive for scrub typhus, with 17.9% (466 patients) undergoing both polymerase chain reaction (PCR) and indirect immunofluorescence assay (IFA) tests. Among the 466 patients who were tested using both methods, Group A (positive PCR and IFA test results) demonstrated the highest positivity rate of 68.9%, suggesting a combination of past infections and reinfections. The positivity rate of the gene detection test (20.0%) was higher than that of the antibody detection test (7.8%), suggesting that PCR-based gene detection has a relatively higher sensitivity for confirming current infections. Analysis by sex and age revealed the highest positivity rate in women in their 70s (18.2%), with women consistently exhibiting higher positivity rates than men across all age groups. A regional analysis indicated that Gwangju contributed to 26.8% of patients with a positive test result, while Gangwon Province had the highest testing rate per capita (343.2%). Performing both IFA antibody detection and PCR gene detection tests simultaneously to diagnose scrub typhus is valuable for more accurately distinguishing current infections, offering critical insights to enhance the diagnostic and management strategies for scrub typhus.

Key words: Scrub typhus; *Orientia tsutsugamushi*; Tick-borne diseases; Laboratory diagnosis

*Corresponding author: Byoungchul Gill, Tel: +82-43-719-8113, E-mail: gilri@korea.kr

Introduction

Scrub typhus is a vector-borne disease caused by *Orientia tsutsugamushi* and is primarily transmitted through chiggers or mites, such as *Leptotrombidium scutellare* or *Leptotrombidium pallidum* [1]. When an *O. tsutsugamushi*-infected chigger

adheres to the skin and ingests bodily fluids, the pathogen enters the body, causing symptoms, such as high fever, headache, myalgia, and eschar formation. An eschar can be a main finding in the diagnosis of scrub typhus, making it possible to differentiate it from other febrile illnesses [2]. If no eschar is identified, diagnosis may be delayed because initial symptoms

Key messages

① What is known previously?

Scrub typhus is a tick-borne infectious disease caused by *Orientia tsutsugamushi*. When bitten by an infected tick, an eschar forms, and symptoms such as fever, chills, and rash appear.

② What new information is presented?

The positivity rate of the gene detection test (20.0%) was higher than that of the antibody detection test (7.8%), suggesting that polymerase chain reaction (PCR)-based gene detection has relatively higher sensitivity in confirming current infections.

③ What are implications?

Performing both immunofluorescence assay antibody detection and PCR gene detection tests simultaneously in the diagnosis of scrub typhus is considered useful for more accurately distinguishing current infections.

are nonspecific and are similar to those of the common cold. Without appropriate antibiotic treatment, the disease may progress to severe conditions, including interstitial pneumonia, myocarditis, delirium, and central nervous system complications [3].

Scrub typhus is found in a particular geographic region known as the tsutsugamushi triangle. This triangle includes Japan, Republic of Korea (ROK), northeastern China, Pakistan, Thailand, Vietnam, northern Indonesia, and northern Australia. However, there are recent reports of scrub typhus cases outside of the tsutsugamushi triangle, including Chile, the United States, and the Netherlands [4]. These cases suggest the potential for scrub typhus to occur globally, beyond previously known areas. In Japan and Taiwan, aggressive prevention and health promotion activities have led to a slight decrease in the incidence of scrub typhus over the past two decades [5,6]. On

the other hand, the incidence in China has been increasing annually due to geographical characteristics, socioeconomic factors, and differences in education levels. Thus, effective prevention and control are needed during outbreaks [7].

In ROK, the first infection case was reported during the Korean War in 1951 [8]. Since 1994, the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) has conducted systematic patient surveillance and control. Scrub typhus is diagnosed by antibody detection tests using indirect immunofluorescence assays (IFA) and genetic testing based on polymerase chain reaction (PCR). Previously, genetic testing was performed only at KDCA. However, the technology was transferred to the Public Health and Environment Research Institute in 2024, and public health laboratories nationwide are now capable of performing antibody detection and genetic testing simultaneously.

In antibody detection tests, until 2019, a single antibody titer of 1:256 or more for IgG or 1:16 or more for IgM was considered positive. In 2020, the diagnostic criterion was changed to a 4-fold or greater increase in the antibody titer. This was designed to improve diagnostic accuracy by distinguishing between past and recent infections. No other country uses a single antibody level as a confirmatory criterion, even in international cases. In ROK, it was reported that IgG antibodies continue to be detectable at low titers (median 1:128) from 18 months to 2 years after infection, and IgM antibodies remained detectable in some patients (29%) for 1 year after infection [9].

However, few studies have evaluated the impact of this change in diagnostic criteria on actual diagnostic results. It is necessary to analyze disease incidence with respect to demographic factors and to compare the positive rate of each test method. Based on the results of antibody detection tests and

genetic testing conducted by KDCA and Public Health and Environment Research Institutes in 19 cities and provinces in ROK from 2019 to 2023, this study aimed to analyze patterns of scrub typhus diagnosis with respect to sex, age, and region and to evaluate the impact of changes in diagnostic criteria on test results. In this way, we evaluated the effectiveness of each test method and provided basic data for improving the diagnosis and management system for scrub typhus.

Methods

1. Study Subjects and Sample Collection

In total, 2,607 patients with suspected scrub typhus referred to KDCA and the Public Health and Environment Research Institute in cities and provinces nationwide from 2019 to 2023 were enrolled. Patients had symptoms, such as fever, tick bites, and low platelets; however, data for antibiotics use were not available. The requested samples included serum, whole blood, eschar, etc. Patients were categorized by test method into those who underwent only antibody detection tests (1,458), only genetic testing (683), or both tests (466).

2. Diagnostic Criteria

Scrub typhus was diagnosed by IFA and PCR. For IFA antibody detection tests, acute-phase serum (first referral) was compared with convalescent-phase serum (second or more referrals). Acute-phase serum (first referral) samples were determined to be inconclusive regardless of antibody titer, while convalescent serum was identified as positive if the antibody titer increased by more than 4-fold over that in the acute phase. If the increase in antibody titer was <4-fold, it was considered negative. Genetic testing was performed using whole blood

and eschar, targeting the 56-KDa outer membrane protein gene (*TSA56*). If this gene was detected, the case was judged positive.

3. Classification of Test Results

Of 2,607 patients with suspected scrub typhus, 1,458 patients were evaluated using the IFA antibody detection test only and 683 patients were evaluated through genetic testing only. Results of antibody detection tests were evaluated based on the IFA antibody titer criteria, and genetic tests were classified as positive or negative based on the presence or absence of the *TSA56* gene. Additionally, 466 patients who underwent both genetic testing and an antibody detection test were divided into four groups on the basis of genetic testing results. Group A consisted of patients who tested positive in genetic testing and had an IgG or IgM antibody titer of 1:16 or higher in the antibody detection test. Group B was composed of patients who tested positive on genetic testing but had both IgG and IgM antibody titers less than 1:16 in antibody detection tests. Group C included patients who tested negative on genetic testing but had an IgG or IgM antibody titer of 1:16 or higher in antibody detection tests. Finally, Group D included patients who were negative on genetic testing and had both IgG and IgM antibody titers less than 1:16 in antibody detection tests. Patients who underwent only one test were classified as positive or negative based on the results of their respective tests, and these results were compared with those for patients evaluated using both tests.

4. Data Analysis

A total of 3,515 test results were analyzed, including results for 2,334 antibody detection tests and 1,181 genetic tests. The

results for each sample were analyzed according to sex, age, and region. The number of tests per population by region was analyzed based on the '2022 Population and Housing Census' from Statistics Korea. In addition, the median antibody titer, which refers to the mean antibody titer for samples showing an immune response of IgG 1:16 or higher or IgM 1:16 or higher, was calculated based on 5 years of information. Statistical analyses, including comparisons of the proportion of positive cases in each group and infection rates by age and sex, were performed using IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corp.). The results were derived from the diagnosis and regional characteristics.

Results

1. Analysis of Single Test Results

Of 1,458 patients evaluated using the IFA antibody detection test alone, 63 (4.3%) tested positive. When using the 2019 criterion for a single antibody titer (IgG 1:256 or greater or IgM 1:16 or greater), however, the number of positive tests increased to 90 (6.2%). Of the 683 patients evaluated using PCR-based genetic testing alone, 158 (23.1%) tested positive; this was higher than the positive rate (6.2%) obtained using antibody detection tests alone.

2. Analysis of Combined Test Results

The 466 patients who underwent both genetic testing and antibody detection test were classified into four groups based on test results. Groups A and B tested positive for a specific gene on genetic testing, among which 67 of 74 (90.5%) positive cases were confirmed. In Group A, 27 of 51 patients showed an IgG antibody titer of 1:2,048 or higher, suggesting the possibility of reinfection. Group B, which included 16

patients, had no immune response in the antibody detection test, while genetic testing results were positive, indicating a highly probable early infection. Group C consisted of patients who did not undergo genetic testing and showed a 4-fold or greater increase in antibody titers in convalescent serum compared with acute phase serum in the antibody detection test, identified as 37 inconclusive, 7 positive, and 2 negative. Group D was composed of patients who were negative on both genetic testing and antibody detection tests, with 348 patients classified as inconclusive (Table 1). When applying the 2019 single antibody titer criteria (IgG 1:256 or higher or IgM 1:16 or higher), the number of patients who tested positive in Group C increased from 7 to 12. In Group A, 2 patients tested positive on genetic testing, leaving the results of the analysis unchanged.

3. Diagnostic Test Results by Test Method

A total of 3,515 diagnostic tests were performed on 2,607 patients with suspected scrub typhus from 2019 to 2023. The positivity rate for genetic testing was lowest in 2020 at 8.7% (11/126) and increased to 25.8% (71/275) in 2022 (Figure 1A). For antibody detection tests, the positivity rate was 17.4% (78/449) based on the single antibody titer criterion in 2019 and decreased to 9.8% (44/449) when applying the revised criterion after 2020. However, this was still the highest rate in the last 5 years. The 44 patients with a 4-fold increase in antibody titers were suspected to be recently infected, while 34 patients who tested positive based on a single antibody titer were likely antibody carriers from past infections (Figure 1B).

4. Diagnostic Test Results by Sex and Age

A total of 3,515 diagnostic tests were conducted on 2,607 patients with suspected scrub typhus between 2019 and 2023.

Table 1. Results of concurrent genetic and antibody tests in patients (2019–2023)

Group	PCR +/- ^a	IFA titer (IgG/IgM)									Total (Pos./ rate [%])	Diagnosis case		
		Under 1:16	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1,024	Over 1:2,048				
Group A	+	9/11 (9/11)	1/0 (1/0)	2/0 (2/0)	3/3 (3/3)	2/9 (2/9)	2/4 (2/4)	1/7 (1/7)	4/4 (4/4)	27/13 (27/13)	51 (51/68.9)	Pos.	Neg.	Und.
Group B	+	16/16 (16/16)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	16 (16/21.6)	Pos.	Neg.	Und.
Group C	-	8/20 (1/3)	2/6 (1/0)	4/6 (0/1)	1/1 (0/0)	6/4 (0/2)	7/3 (1/0)	7/1 (1/0)	3/2 (1/0)	8/3 (2/1)	46 (7/9.5)	Pos.	Neg.	Und.
Group D	-	353/353 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	353 (0/0.0)	Pos.	Neg.	Und.
Total (positive case)		386/400 (26/30)	3/6 (2/0)	6/6 (2/1)	4/4 (3/3)	8/13 (2/11)	9/7 (3/4)	8/8 (2/7)	7/6 (5/4)	35/16 (29/14)	466 (74/100.0)	Pos.	Neg.	Und.
												74	7	385

Values are presented as patients cases (positive cases). PCR=polymerase chain reaction; IFA=indirect immunofluorescence assay; Und.=Undetermined. ^a‘+’: Positive or Pos., ‘-’: Negative or Neg..

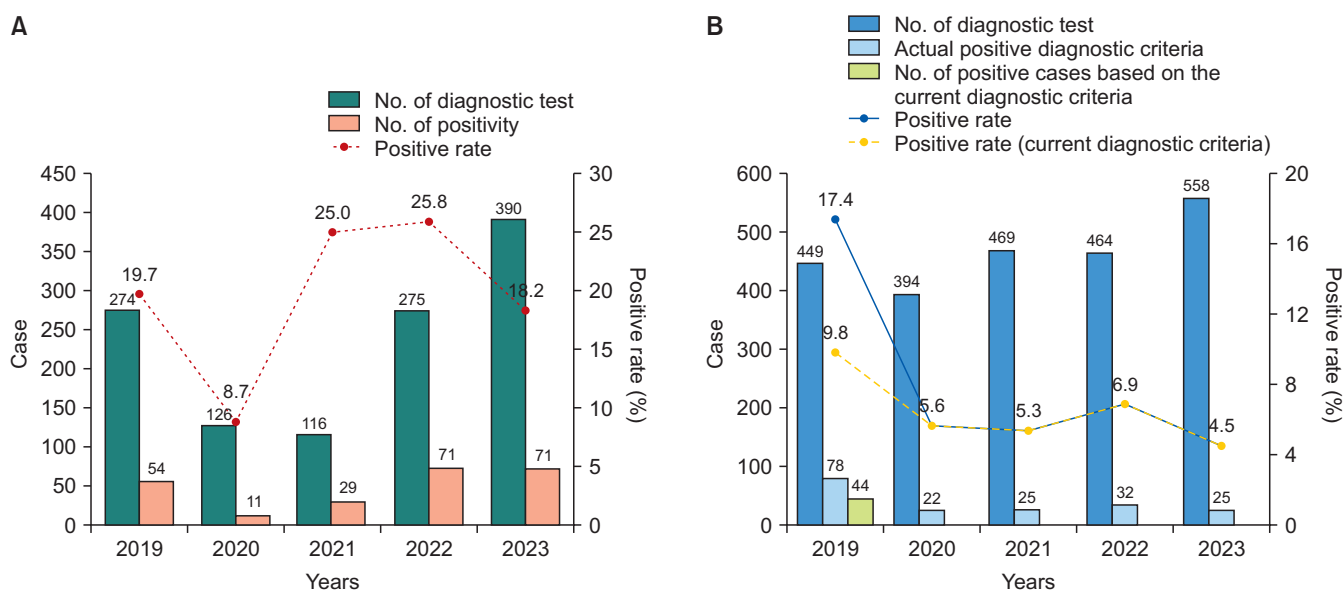


Figure 1. Number of diagnosed and positive cases by year

(A) Annual trends in diagnostic results using genetic test, (B) yearly diagnostic trends in antibody test.

The sex ratio was nearly 1:1, with 1,745 (49.6%) male patients and 1,770 (50.4%) female patients. Of the 418 positive patients, however, there were 160 (38.3%) males and 258 (61.7%) females, indicating a higher positive rate in females than in males (Table 2).

By age, a total of 3,515 scrub typhus cases were referred,

with 857 patients (24.4%) aged 70–79 years, followed by 764 (21.7%) aged 60–69 years and 515 (14.7%) aged 80 years and older. The mean age of scrub typhus-positive patients was 64.7 years, with 143 (34.2%) aged 70–79 years, followed by 109 (26.1%) aged 60–69 years and 58 (13.9%) aged 80 years and older. The positive rate relative to the number of diagnoses was

Table 2. Number of diagnostic tests by age and sex and number of positive cases (2019–2023)

Sex	Year	Age (yr)								Total
		0–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	Over 80	
Male	2019	2/17 (0.6)	2/24 (0.6)	2/24 (0.6)	4/40 (1.2)	1/54 (0.3)	13/72 (3.8)	17/80 (4.9)	8/34 (2.3)	49/345 (14.2)
	2020	2/14 (0.8)	1/27 (0.4)	0/12 (0.0)	0/22 (0.0)	1/47 (0.4)	5/65 (1.9)	6/53 (2.3)	0/17 (0.0)	15/257 (5.8)
	2021	0/5 (0.0)	0/28 (0.0)	0/27 (0.0)	1/30 (0.4)	3/30 (1.1)	6/53 (2.2)	7/67 (2.5)	0/35 (0.0)	17/275 (6.2)
	2022	3/18 (0.8)	4/39 (1.1)	0/27 (0.0)	0/24 (0.0)	2/43 (0.6)	10/69 (2.8)	14/82 (3.9)	4/55 (1.1)	37/357 (10.4)
	2023	0/25 (0.0)	2/56 (0.4)	0/32 (0.0)	0/46 (0.0)	9/73 (1.8)	14/120 (2.7)	15/114 (2.9)	2/45 (0.4)	42/511 (8.2)
	Total	7/79 (8.9)	9/174 (5.2)	2/122 (1.6)	5/162 (3.1)	16/247 (6.5)	48/379 (12.7)	59/396 (14.9)	14/186 (7.5)	160/1,745 (9.2)
Female	2019	1/7 (0.3)	1/16 (0.3)	2/14 (0.5)	4/25 (1.1)	17/72 (4.5)	16/86 (4.2)	29/101 (7.7)	13/57 (3.4)	83/378 (22.0)
	2020	0/11 (0.0)	1/13 (0.4)	1/25 (0.4)	2/16 (0.8)	2/17 (0.8)	0/36 (0.0)	9/92 (3.4)	3/53 (1.1)	18/263 (6.8)
	2021	0/6 (0.0)	0/11 (0.0)	2/16 (0.6)	0/19 (0.0)	2/43 (0.6)	16/79 (5.2)	13/76 (4.2)	4/60 (1.3)	37/310 (11.9)
	2022	2/5 (0.5)	2/24 (0.5)	0/21 (0.0)	7/33 (1.8)	7/50 (1.8)	18/72 (4.7)	19/93 (5.0)	11/84 (2.9)	66/382 (17.3)
	2023	1/22 (0.2)	2/19 (0.5)	1/23 (0.2)	2/33 (0.5)	10/54 (2.3)	11/112 (2.5)	14/99 (3.2)	13/75 (3.0)	54/437 (12.4)
	Total	4/51 (7.8)	6/83 (7.2)	6/99 (6.1)	15/126 (11.9)	38/236 (16.1)	61/385 (15.8)	84/461 (18.2)	44/329 (13.4)	258/1770 (14.6)
Total		11/130 (0.3)	15/257 (0.4)	8/221 (0.2)	20/288 (0.6)	54/483 (1.5)	109/764 (3.1)	143/857 (4.1)	58/515 (1.7)	418/3,515 (11.9)

Values are presented as number/total (%).

highest for individuals aged 70–79 years at 4.1% (143/857), followed by 3.1% (109/764) for 60–69 years, 1.7% (58/515) for 80 years and older, and 1.5% (54/483) for 50–59 years. In particular, the 5-year age breakdown of positive patients showed that females had a higher positive rate than that for males in all age groups, except 19 years and younger (7.8%) (Table 2).

5. Diagnostic Test Results by Region

Of the 3,515 diagnostic tests performed from 2019 to 2023, the highest number of tests was performed in Incheon

(1,149, 32.7%), followed by Gwangju (500, 14.2%), Seoul (471, 13.4%), and Gangwon (302, 8.6%). The number of positive test results was highest in Gwangju (112, 26.8%), followed by Incheon (60, 14.4%) and Jeollanam-do (57, 13.6%). The positive rate relative to the number of tests was highest in Daejeon (62.5%, 5/8), followed by Jeju (27.6%, 24/87) and Jeollanam-do (26.1%, 57/218) (Table 3).

In a re-analysis of the 2019 tests applying the 2020 revised criteria, the positive rates in Jeju and Jeollanam-do decreased to 19.7% (13/66) and 24.5% (35/143), respectively. This indicates that the single antibody titer criterion changed the

Table 3. Number of diagnosed and positive cases by region (2019–2023)

Region	Year					Total
	2019	2020	2021	2022	2023	
Gangwon	5/30 (16.7)	3/54 (5.6)	3/93 (3.2)	5/49 (10.2)	7/76 (9.2)	23/302 (7.6)
Gyeonggi	0/20 (0.0)	2/35 (5.7)	1/46 (2.2)	4/46 (8.7)	7/114 (6.1)	14/261 (5.4)
Gyeongsangbuk-do	1/9 (11.1)	1/2 (50.0)	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)	0/0 (0.0)	2/17 (11.8)
Gyeongsangnam-do	0/4 (0.0)	0/1 (0.0)	1/8 (12.5)	3/6 (50.0)	0/5 (0.0)	4/24 (16.7)
Gwangju	35/111 (31.5)	16/120 (13.3)	23/113 (20.4)	28/107 (26.2)	10/49 (20.4)	112/500 (22.4)
Daegu	0/3 (0.0)	0/0 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	1/6 (16.7)	1/11 (9.1)
Busan	1/15 (6.7)	0/1 (0.0)	1/1 (100.0)	9/27 (33.3)	5/27 (18.5)	16/71 (22.5)
Seoul	3/56 (5.4)	0/28 (0.0)	13/96 (13.5)	11/121 (9.1)	22/170 (12.9)	49/471 (10.4)
Incheon	4/193 (2.1)	9/208 (4.3)	8/124 (6.5)	14/246 (5.7)	25/378 (6.6)	60/1,149 (5.2)
Jeollanam-do	52/143 (36.4)	1/25 (4.0)	1/28 (3.6)	2/19 (10.5)	1/3 (33.3)	57/218 (26.1)
Jeollanam-do	1/39 (2.6)	1/27 (3.7)	1/36 (2.8)	24/73 (32.9)	15/87 (17.2)	42/262 (16.0)
Jeju	24/66 (36.4)	0/1 (0.0)	0/8 (0.0)	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	24/87 (27.6)
Chungcheongnam-do	1/19 (5.3)	0/7 (0.0)	2/17 (11.8)	2/10 (20.0)	2/13 (15.4)	7/66 (10.6)
Chungcheongbuk-do	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	1/21 (4.8)	1/17 (5.9)	2/64 (3.1)
Daejeon	5/6 (83.3)	0/2 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	5/8 (62.5)
Ulsan	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/4 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/4 (0.0)
Sejong	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)
Total	132/723 (18.3)	33/520 (6.3)	54/585 (9.2)	103/739 (13.9)	96/948 (10.1)	418/3,515 (11.9)

Values are presented as number/total (%).

positivity rate in each region. The number of diagnoses relative to the population in each region was highest in Gangwon (343.2%, 302/88), Jeollanam-do (159.1%, 218/137), and Jeollabuk-do (124.8%, 262/210), in order, which might be due to the large forested areas in these regions (Figure 2).

In the IFA antibody detection test, IgG and IgM antibody titers below 1:16 accounted for the highest proportion of patients, 60.8% (1,419/2,334) and 76.4% (1,783/2,334), respectively (Table 4). The proportions of antibody titers were 11.4% (266/2,334) for IgG 1:2,048 or higher and 4.1% (96/2,334) for IgM 1:64. In Gwangju, antibody titers of IgG 1:2,048 or higher and IgM 1:64 were most frequent, while IgG 1:1,024 and IgM 1:512 and IgG 1:256 and IgM 1:32 were predominant in Jeju and Jeollanam-do, respectively. The antibody titers in Gangwon were mainly IgG 1:16 and IgM 1:16

(Table 4).

For 2,334 IFA antibody detection tests performed between 2019 and 2023, the median titers were 1:256 for IgG and 1:64 for IgM (Figure 3).

Discussion

The present study analyzed 466 cases of scrub typhus diagnosed in the last 5 years using a combination of PCR genetic testing and IFA antibody detection tests. We identified a high number of patients in Group A with high antibody titers (IgG \geq 1:2,048 and IgM \geq 1:2,048), indicating an association with pre-existing infection or delayed treatment. These findings suggest that the potential for reinfection should be considered in patients with high antibody titers at the time of

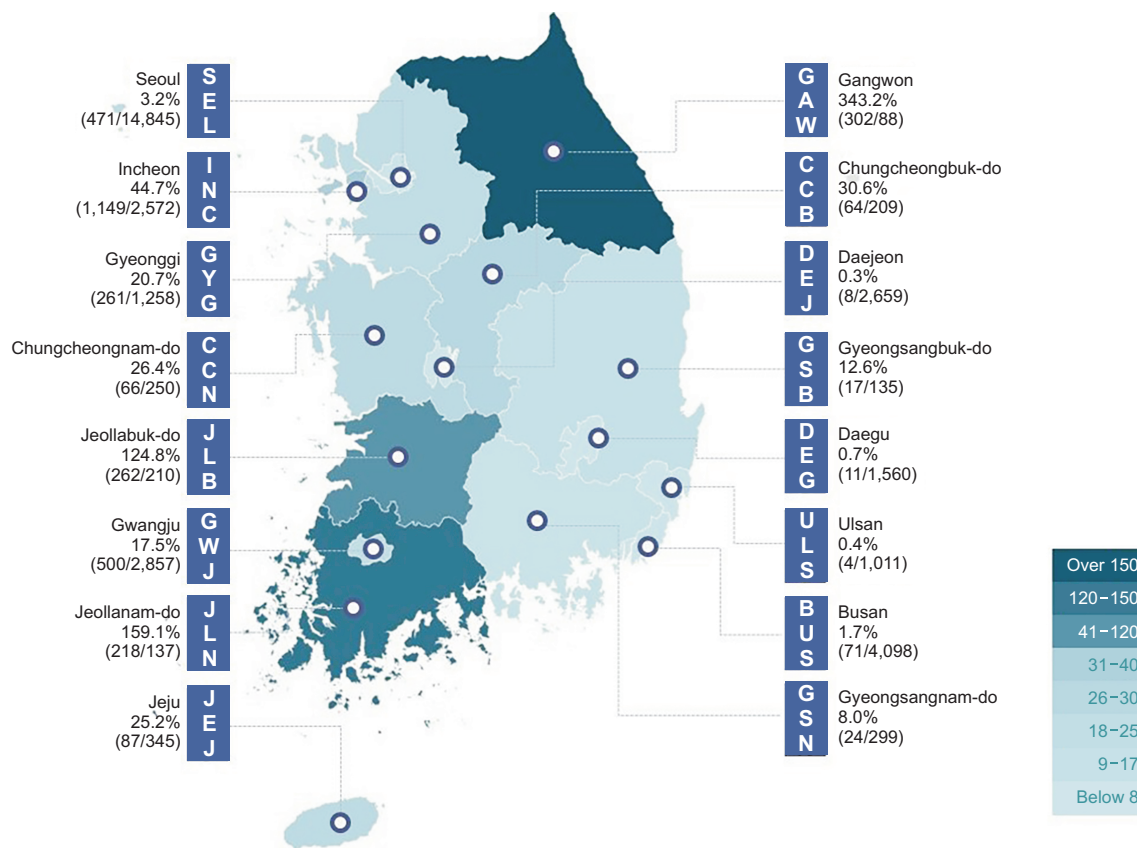


Figure 2. Status of diagnostic tests relative to population density by region

Diagnosis rate (%): number of diagnostic tests/population density by region (people/Km²).

diagnosis, and indicate that there is a need to establish criteria to distinguish long-term retention of antibody titers in the future. Group B represents cases in which a specific gene was detected in the absence of an antibody response, demonstrating that PCR genetic testing can be useful for early detection prior to antibody production. PCR-base gene detection is a useful tool for early diagnosis, before the appearance of antibodies; therefore, it may play an important role in the early diagnosis of infections that are not associated with an antibody response. Group C included cases with an antibody response but no detection of the specific gene. This is consistent with previous results showing a decrease in PCR sensitivity after antibiotic administration [10], suggesting that samples should be obtained prior to antibiotic administration for the diagnosis of scrub

typhus. Thus, we recommend that healthcare institutions establish clear guidelines on the timing of sample collection.

In the comparison of positivity rates by test method, PCR genetic testing (20.0%) had a higher positivity rate than that of IFA antibody detection tests (7.8%) (Figure 1), suggesting that PCR could be more widely adopted for the diagnosis of scrub typhus in the future. We noticed that social distancing and reduced visits to green spaces during the coronavirus disease 2019 pandemic affected the number of tests, which may be an important factor in tracking the regional incidence of tick-borne diseases in the future [11].

Analyses by sex and age showed a particularly high positivity rate among middle-aged and elderly females, which could be related to various factors, such as the demographic

Table 4. Number of IgG/IgM antibody titers by region (2019–2023)

Region	IFA titers (IgG/IgM)									Total
	Under 1:16	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1,024	Over 1:2,048	
Gangwon	125/156	36/33	17/20	11/10	12/5	12/3	6/3	10/10	16/5	245
Gyeonggi	150/171	3/8	8/5	10/4	14/4	3/8	6/2	5/3	9/3	208
Gyeongsangbuk-do	6/7	2/2	1/4	3/2	0/0	2/0	1/1	0/0	2/1	17
Gyeongsangnam-do	9/12	0/0	1/1	1/0	0/0	1/0	0/0	0/0	1/0	13
Gwangju	204/373	1/12	7/24	12/47	32/15	28/10	40/2	34/8	138/5	496
Daegu	5/5	0/0	0/0	2/2	0/0	0/0	1/0	0/1	3/3	11
Busan	3/18	1/0	1/1	10/0	2/1	3/1	0/0	1/0	0/0	21
Seoul	261/269	4/1	3/6	4/7	6/5	3/6	7/4	3/4	19/8	310
Incheon	532/525	1/4	5/4	6/6	6/11	3/14	10/9	6/10	38/24	607
Jeollanam-do	36/67	1/5	6/9	3/8	12/1	21/3	8/0	4/1	7/4	98
Jeollabuk-do	24/101	1/6	18/8	21/5	26/6	21/8	14/6	9/5	16/5	150
Jeju	13/17	2/3	5/5	5/2	4/4	4/4	5/7	6/5	3/0	47
Chungcheongnam-do	10/17	2/9	2/3	3/1	8/6	3/1	3/2	3/1	12/6	46
Chungcheongbuk-do	41/45	3/4	4/2	2/2	0/3	4/1	3/2	3/1	0/0	60
Daejeon	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1
Ulsan	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	1/0	0/0	1/3	2/0	4
Sejong	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0
Total (%)	1,419/1,783 (60.8/76.4)	58/88 (2.5/3.8)	78/92 (3.3/3.9)	93/96 (4.0/4.1)	122/62 (5.2/2.7)	109/59 (4.7/2.5)	104/38 (4.5/1.6)	85/52 (3.6/2.2)	266/64 (11.4/2.7)	2,334 (100.0/100.0)

Values are presented as number/total.

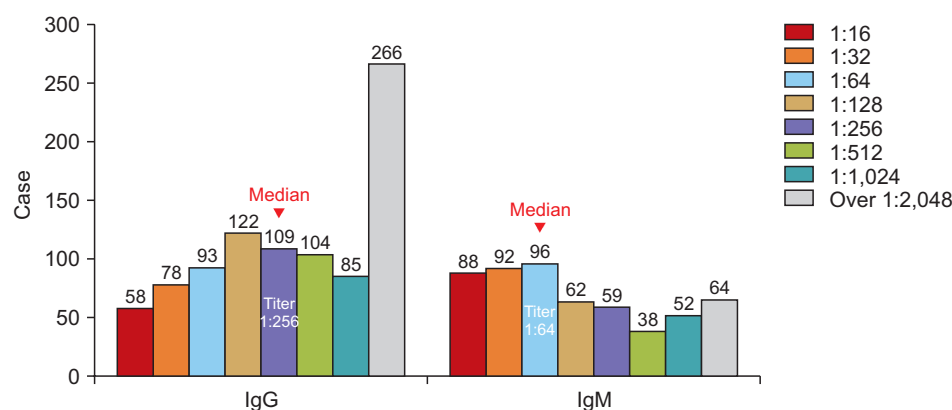


Figure 3. Distribution of diagnostic test counts and median IFA titer levels
IFA=indirect immunofluorescence assay.

composition in rural areas and the rise of the elderly population (Table 2). In this regard, tick prevention measures should be focused on gathering places, especially among females, to reduce the risk of infection.

With respect to region, Gangwon Province had the highest number of referrals for tests, suggesting that there is a link

between large forest areas and the tick distribution (Figure 2). However, owing to the limited information about the occupation or activity of patients, further analyses of regional characteristics are needed [12].

Based on a previous study on long-term retention of scrub typhus antibody titers, a single antibody titer criterion was not

used in this study, enabling us to more accurately distinguish between past infections and the possibility of reinfection. By combining genetic testing, we were able to more reliably identify patients who would be difficult to diagnose based on antibodies alone, which may have contributed to improving the diagnostic accuracy of current scrub typhus infections.

For the diagnosis of scrub typhus, thus, we recommend a comprehensive test that can simultaneously detect a 4-fold increase in antibody titers and a specific gene. Furthermore, healthcare providers should be educated on protocols to request these tests in combination. The combination of PCR genetic testing and IFA antibody detection tests is expected to be a useful approach to clearly differentiate the scrub typhus infection status.

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: HSK, BCG. Data curation: HSK, BCG, KAL. Formal analysis: BCG, KAL. Investigation: KAL. Writing – original draft: KAL. Writing – review & editing: JIY, HSK.

References

1. Cho S, Kim TK, Kim H, Ju JW, Lee HI. Surveillance of Chiggers Density in the Republic of Korea, 2022. *PHWR* 2023;16:1563-75.
2. Akaike T, Ishizuka K, Tominaga N, Motohashi I. Scrub typhus: the clinical significance of the eschar. *BMJ Case Rep* 2023;16:e255404.
3. Chakraborty S, Sarma N. Scrub typhus: an emerging threat. *Indian J Dermatol* 2017;62:478-85.
4. Jiang J, Richards AL. Scrub typhus: no longer restricted to the tsutsugamushi triangle. *Trop Med Infect Dis* 2018;3: 11.
5. National Institute of Infectious Diseases (NIID). Scrub typhus and Japanese spotted fever in Japan 2007-2016 [Internet]. NIID; 2017 [cited 2024 Aug 16]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/en/basic-science/865-iasr/7342-448te.html>
6. Taiwan Centers for Disease Control. Scrub typhus (tsutsugamushi disease) [Internet]. Taiwan Centers for Disease Control; 2017 [cited 2024 Aug 16]. Available from: https://www.cdc.gov.tw/En/Category/ListContent/bg0g_VU_Ysrgkes_KRUDgQ?uaid=nx2oarjBljCn_78hBI5fA
7. Qian J, Wu Y, Zhu C, et al. Spatiotemporal heterogeneity and long-term impact of meteorological, environmental, and socio-economic factors on scrub typhus in China from 2006 to 2018. *BMC Public Health* 2024;24:538.
8. Chung MH, Kang JS. History of tsutsugamushi disease in Korea. *Infect Chemother* 2019;51:196-209.
9. Kim DM, Lee YM, Back JH, et al. A serosurvey of Orientia tsutsugamushi from patients with scrub typhus. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:447-51.
10. Kim DM. Clinical features and diagnosis of scrub typhus. *Infect Chemother* 2009;41:315-22.
11. Chang C, Park SH, Seol A. Factors affecting changes in forest recreational activities during the COVID-19 pandemic. *J Korean Soc For Sci* 2021;110:711-23.
12. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). 2024 KDCA management guidelines for tick-borne and rodent-borne diseases. Cheongju: KDCA; 2024 Mar. Report No.: 11-1790387-000525-10.

2023년 국내 해양환경 내 병원성 비브리오균 분포 및 해양환경인자 분석

김현경 , 이현정 , 김지경 , 이육교* 

질병관리청 호남권질병대응센터 진단분석과

초 록

병원성 비브리오균은 사람에게 감염을 일으키는 수인성·식품매개 질환의 원인균 중 하나이다. 호남권질병대응센터 진단분석과에서는 2023년 국내 해양환경에서 병원성 비브리오균의 분포와 해양환경인자와의 상관관계를 분석하였다. 수집된 1,511개 해수 중 비브리오패혈증균과 장염비브리오균이 높은 비율(각각 35.1%와 72.8%)로 검출되었고, 비브리오 콜레라는 16.1%였으며 모두 비응집성으로 확인되었다. 또한 해양환경인자와의 상관성은 병원성 비브리오균은 해수 온도, 기온 및 염도와 높은 상관관계가 있음을 확인하였다. 기후변화에 따라 해수 온도가 상승하고 염도가 낮은 환경이 지속된다면 병원성 비브리오균의 발생 가능성은 점점 증가할 것으로 예상되며 이는 해양환경 내 병원성 비브리오균의 감시에 대한 중요성을 시사한다. 향후 본 부서에서는 감시 기간 및 지점 확대 등 감시를 강화하고 병원성 비브리오균의 특성 및 해양환경인자와의 상관성 분석 등을 지속할 예정이다.

주요 검색어: 콜레라균; 비브리오패혈증균; 장염비브리오균; 해양환경인자

서 론

비브리오균은 해수나 어패류에서 주로 분리되는 대표적인 수인성·식품매개 감염병의 원인병원체이다. 이 병원체는 0.5-0.8 μm 크기의 그람음성 호염균이며, 극쪽에 하나 또는 여러 개의 편모를 가지고 있어 군체를 빠르게 이동시킬 수 있는 특징을 지니고 있다. 현재까지 100종 이상의 비브리오균이 보고되고 있으며 이 중 약 12종이 인체에 감염을 일으키는 것으로 알려져 있다[1]. 국내에서 발생하는 주요 병원성 비브리오균은 콜레라균(*Vibrio cholerae*), 비브리오패혈증균

(*Vibrio vulnificus*), 장염비브리오균(*Vibrio parahaemolyticus*)으로 법정감염병 및 지정감염병으로 지정되어 관리되고 있다. 콜레라는 제2급 법정감염병으로 독소형 콜레라균(*V. cholera* O1 또는 O139)에 의한 급성 설사 질환이다. 주로 오염된 식수나 어패류 등의 식품을 매개로 전파되며 환자 또는 병원체 보유자의 대변이나 구토물이 오염된 물에 의해 감염된다. 제3급 감염병인 비브리오패혈증은 비브리오패혈증균(*V. vulnificus*)의 감염에 의한 급성패혈증으로 주요 감염경로는 오염된 해산물을 날로 먹거나 덜 익혀서 먹을 경우, 상처 난 피부가 오염된 바닷물에 접촉되었을 때 감염되며 사람 간 전파는

Received November 12, 2024 Revised November 26, 2024 Accepted November 27, 2024

*Corresponding author: 이육교, Tel: +82-62-221-4140, E-mail: twinleo@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?**

인체감염을 일으키는 비브리오균은 약 12종으로 주로 오염된 해수에 피부의 상처부위가 노출되거나 오염된 어패류의 섭취에 의해 감염되는 대표적인 수인성·식품매개 감염병의 원인병원체이다.

② 새로이 알게 된 내용은?

병원성 비브리오균은 7-9월에 집중적으로 검출되며, 장염비브리오균은 높은 비율로 해양환경에 상재하고 있다. 비브리오 패혈증균과 장염비브리오균의 경우 수온 및 기온이 높을수록 검출률이 증가하여 높은 상관관계를 가지고 있다.

③ 시사점은?

기후변화 현상이 지속된다면 병원성 비브리오균의 유행기는 점점 연장될 것으로 예상된다. 이에 병원성 비브리오균의 증식 변화를 예측하고, 감염 예방을 위해 감시 기간 및 지점의 확대를 통한 지속적인 감시가 필요하다.

일어나지 않는 것으로 알려져 있다. 만성 간질환, 당뇨병 등 기저질환을 가지고 있거나, 알코올 의존증, 면역저하자에게 50% 이상의 치사율을 일으키는 감염병이다. 장염비브리오균 감염증은 장염비브리오균(*V. parahaemolyticus*)의 감염에 의한 급성 위장관염으로, 날 해산물 또는 부적절하게 조리된 해산물을 섭취할 경우 감염될 수 있으며 해산물을 취급하거나 군에 오염된 물에 노출된 음식을 섭취할 경우 감염될 수 있다 [2].

우리나라는 삼면이 바다로 둘러싸여 있는 지리적 특성상 비브리오균에 노출될 가능성이 높으며 기후 온난화로 인해 한반도 기후가 점점 아열대화로 진행되고 있어 해양환경의 변화에 따른 해양 상재 병원성 비브리오균에 의한 감염질환 발생의 가능성이 점차 높아지고 있어 해양환경에서의 감시가 중요하다. 이에, 질병관리청 호남권질병대응센터에서는 검역구역을 포함한 국내 인근 해안의 해수를 대상으로 3종의 병원성 비브리오균(콜레라균, 비브리오 패혈증균, 장염비브리오균) 발

생을 주기적으로 모니터링하고자 해양환경 내 병원성 비브리오균 실험실 감시사업(비브리오넷)을 운영하고 있다. 본 감시사업의 목적은 해양환경 내 병원성 비브리오균종의 증식 변화 추이와 해양환경인자들 간의 상관관계를 분석하여 실험실적 역학자료를 축적하고 활용함으로써 병원성 비브리오균 발생과 확산 방지에 있다. 이에 본 원고를 통해 2023년(6-10월) 감시사업을 통해 확인된 병원성 비브리오균 분포와 해양환경인자의 상관성 분석 결과를 공유하고자 한다.

방 법**1. 분석대상**

해양환경 내 병원성 비브리오균 감시사업에 참여하는 5개의 권역별질병대응센터(호남권, 수도권, 충청권, 경북권, 경남권), 11개의 국립검역소(인천, 동해, 군산, 평택, 목포, 여수, 제주, 포항, 울산, 부산, 마산) 그리고 5개의 시·도 보건환경연구원(인천, 전라남도, 충청남도, 전라북도, 경상북도)에서는 월 2회 해·하수, 갯벌에서 시료를 채취하였다. 채취 지점은 해양환경 자료 수집이 용이하며 항만지역 대표 지점인 조위관측소와 민물의 유입이나 오염 가능성이 많은 내항 및 외부 해류의 영향을 많이 받는 외항으로 구분하여 선정하였으며, 총 111개 지점(해·하수 81지점, 갯벌 26지점, 수조관 4지점)에서 검체를 채취하였다(그림 1). 6월부터 10월까지 채취된 1,511건의 검체에서 감시대상 병원체인 콜레라균, 비브리오 패혈증균, 장염비브리오균에 대한 유전자 검출률 및 분리율을 분석하였다.

2. 분석방법

해수 검체는 각 채취 지점에서 해수면 1 m 이내의 표층수를 500 ml 이상 채취하였고 채수 시 비브리오균의 증식에 영향을 미칠 수 있는 수온, 염도 등 환경인자에 대한 수치도 함께 수집하였다. 검체는 여과, 증균 과정을 거친 후 유전자 검



그림 1. 2023년 병원성 비브리오팀 검체 채취 지점

출검사(real-time reverse transcription polymerase chain reaction, real-time RT-PCR) 및 균 분리를 진행하였다. 먼저 채수한 검체는 여과지(0.45 μm)를 이용하여 균체를 집균하고, 여과지를 펩톤수(alkaline peptone water, pH 8.4)에 접종하여 증균 배양하였다. 증균 배양액으로부터 유전자를 추출한 후 유전자 검출검사(Vibrio-4-plex real-time polymerase chain reaction kit; Kogene biotech)를 수행하여 병원성 비브리오균의 종 특이 유전자(*V. cholerae-hlyA*, *V. vulnificus-vvhA*, *V. parahaemolyticus-tlh*)의 존재 여부를 확인하였다.

[3]. 또한, 콜레라와 비브리오패혈증은 균 분리를 위해 2종의 비브리오균 선택배지 thiosulfate citrate bile sucrose (TCBS; DIFCO[BD]), CHROM agar (CHROMagar), tryptic soy agar (TSA; DIFCO[BD]) 배지에 계대하여 확인 동정에 사용하였다. 최종적으로 VITEK2 compact (VITEK GN card, bio-Mérieux) 장비를 이용한 생화학적 동정 및 real-time RT-PCR을 통한 분자생물학적 검사를 실시하였다. 콜레라균은 분리 후 혈청형 검사를 통해 O1과 O139 항원형에 대한 응집 여부를 확인하여 최종 판정하였다. 또한, 기온, 수온, 염도, 탁도

표 1. 2023년 해양환경 내 병원성 비브리오균 유전자 검출 및 분리 현황

비브리오패균종	유전자 검출 (n=1,511)	균 분리 (n=1,511)
콜레라균	243 (16.1)	146 (9.7)
비브리오패혈증균	530 (35.1)	268 (17.7)
장염비브리오패균	1,100 (72.8)	-

단위: 건(%).

수소이온농도(pH)에 대한 수치를 함께 측정하여 병원성 비브리오균과의 상관성을 분석하였다.

결 과

1. 해양환경 내 병원성 비브리�균의 분포현황

6월부터 10월까지 111개 지점에서 채취된 총 1,511건의 검체를 대상으로 각 3종의 병원성 비브리오균에 대한 유전자 검출검사를 수행한 결과, 총 1,873건(41.3%)의 양성인 판독이 확인되었으며 이들 중 528건의 시료에서는 2가지 이상의 비브리오균이 검출되었다. 균종 별로 살펴보면, 장염비브리오균이 1,100건(72.8%)으로 가장 높은 검출률을 보였으며, 비브리오 패혈증균 530건(35.1%), 콜레라균 243건(16.1%) 순으로 확인되었다. 또한, 콜레라균과 비브리오패혈증균의 분리를 위해 배양검사를 수행한 결과, 총 414건(27.4%) 균주가 분리되었다. 그 중 콜레라균은 146건(9.7%), 비브리오패혈증균은 268건(17.7%)이 분리되었으며, 콜레라균은 모두 비응집성 콜레라균(*V. cholerae* non-O1 및 non-O139)임을 확인하였다(표 1).

장염비브리오균은 2022년 감시 결과, 계절에 상관없이 연
중 높게 분리(97.3%)되어 2023년에는 유전자 검출만 수행하
고 균 분리는 수행하지 않았다. 병원성 비브리오균의 월별 검
출률은 6월부터 점차 증가하다 8-9월 정점 이후 하향세를 보
였고, 이는 하절기 해수의 온도 상승과 함께 영양염류의 유입
등으로 인해 비브리오균 증식에 적합한 환경이 조성되었기 때

문으로 생각된다. 병원체별 월별 검출 현황을 살펴보면 비응집성 콜레라균은 7-9월 동안 평균 50건 이상씩 지속적으로 검출되었으며, 비브리오패혈증균과 장염비브리오균은 8월에 고점을 기록한 후 완만하게 감소하는 패턴을 보여 계절에 따른 검출률의 차이는 있지만 연중 해수에 존재하고 있음을 알 수 있었다(그림 2A). 또한 비응집성 콜레라균과 비브리오패혈증균의 균 분리율은 7-9월에 높게 분리가 되며, 비응집성 콜레라균은 8월(12.2%), 비브리오패혈증균은 9월(25.3%)에 가장 높은 분리율을 나타내었다(그림 2B).

2. 해양환경의 변화 및 병원성 비브리오균과의 상관성

병원성 비브리오균과 해양환경인자의 상관관계를 분석하기 위해 본 조사에서는 시료 채취 시 군 생장에 영향을 줄 수 있는 해양환경인자인 수온, 기온, 탁도, 염도, pH를 함께 측정하였다. 수온과 기온은 6월부터 점차 상승하여 8월에 수온

27.9℃, 기온 29.3℃로 최고치를 기록하고 점차 감소하는 추세를 보였다. 해수의 염도는 강수량과 증발량에 따라 영향을 받는 인자로 강수량이 높은 7월(22.0‰)에 가장 낮은 수치를 보였다. 탁도는 7월에 평균 10 FTU로 가장 높게 나타났으며, 이후 감소하는 추세를 보였고 pH는 7.0-8.0 수준의 약알칼리성으로 연중 큰 변화 없이 유지되었다(그림 3).

월별로 측정된 해양환경인자와 병원성 비브리오균의 상관성을 살펴보면, 수온과 기온이 높아짐에 따라 병원성 비브리오균의 검출률도 증가하였고 8월 이후 수온과 기온이 낮아짐에 따라 검출률이 감소하는 경향을 나타내었다. 비브리오패혈증균은 수온과 기온의 변화에 따라 검출률이 증감하였으며, 하절기에 집중적으로 분리되는 경향을 보였다. 장염비브리오균은 수온이 증가함에 따라 검출률도 증가하나, 수온이 낮아지는 10월에도 높은 검출률이 지속되었다. 또한 비응집성 콜레라균은 수온과 기온 변화와 무관하게 일정한 검출률을 보였

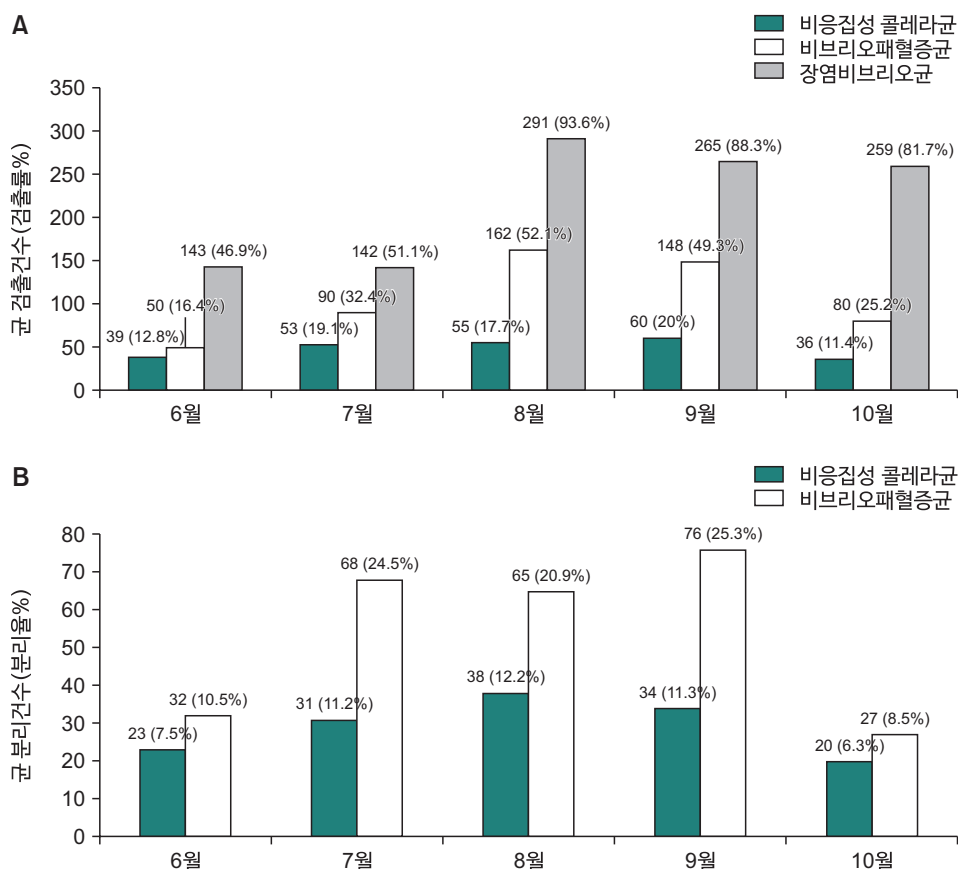


그림 2. 2023년 병원성 비브리오균 월별 유전자 검출 및 분리현황 (A) 유전자 검출현황, (B) 분리현황

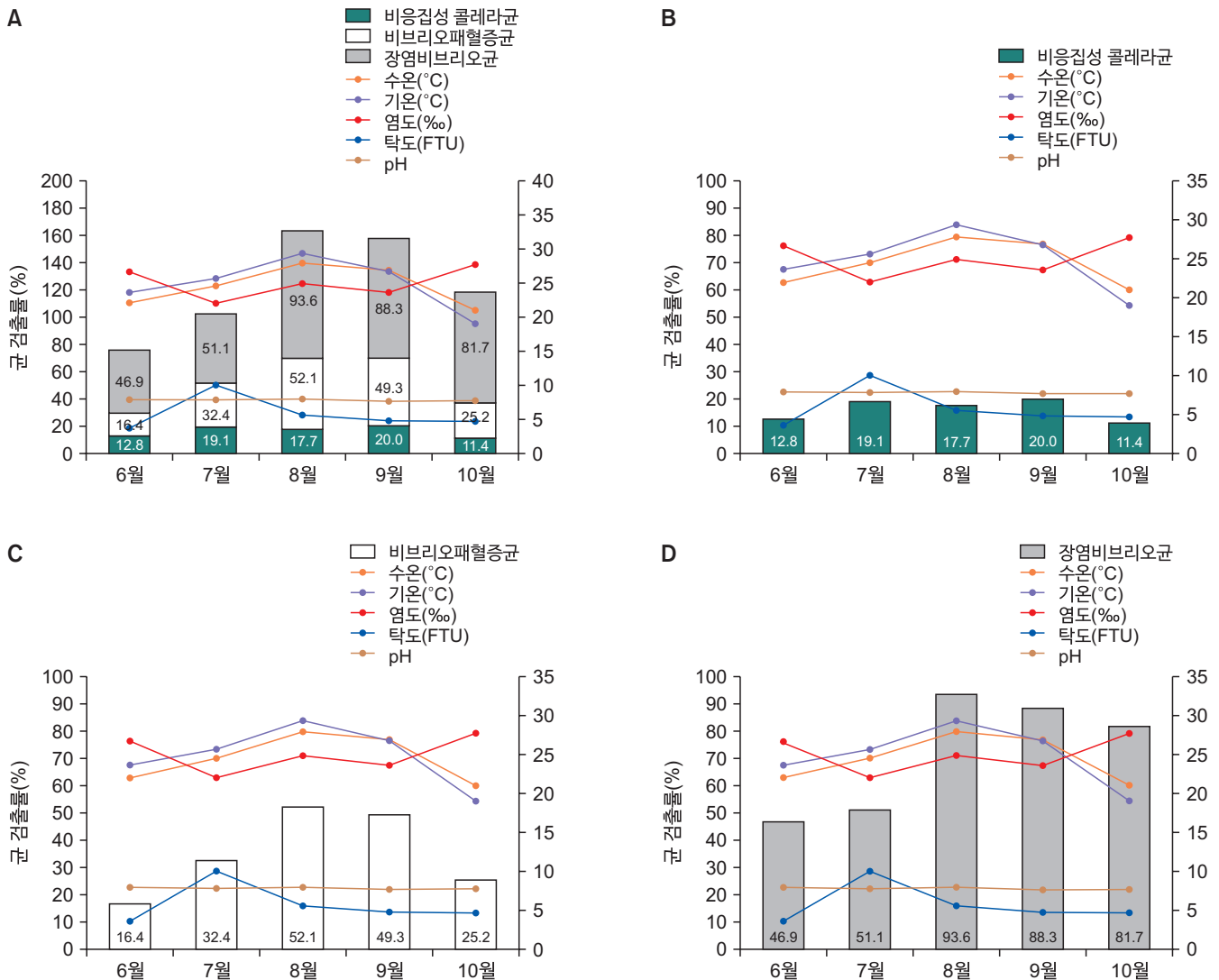


그림 3. 2023년 병원성 비브리오균 검출률 및 해양환경인자의 월별 변화
(A) 병원성 비브리오균, (B) 비응집성 콜레라균, (C) 비브리오패혈증균, (D) 장염비브리오균

으나 염도가 낮아지면 검출률이 높아지는 경향을 나타내었다 (그림 3).

병원성 비브리오균 검출률과 해양환경인자들 간의 상관관계를 분석한 결과, 비응집성 콜레라균과 수온 및 기온 간의 상관관계수는 각 0.952, 0.939로 높은 양의 상관관계를 갖는 것으로 확인되었다. 반면에 염도의 경우에는 상관관계수가 -0.824로 높은 음의 상관관계를 나타내었고, 탁도는 0.475로 낮은 양의 상관관계를 보였다. 비브리오패혈증균의 경우도 비응집성 콜레라균과 유사하게 수온과 기온은 높은 양의 상관관계(0.838, 0.788)를 나타냈으며, 염도는 -0.941로 높은 음의

상관관계, 탁도는 0.582로 낮은 양의 상관관계를 보였다. 장염비브리오균은 수온, 기온 및 염도 간 0.542, 0.255, 0.107로 낮은 양의 상관관계를 나타내었고 탁도는 낮은 음의 상관관계(-0.306)를 보였다. 또한, 수소이온농도는 병원성 비브리오균 검출률과 상관관계가 확인되지 않았다(표 2).

논 의

2023년 4월부터 10월까지 본 감시사업을 통해 국내 해양 환경에서 검출되는 3종의 병원성 비브리오균의 분포양상 및

표 2. 2023년 병원성 비브리오균 검출률과 해양환경인자의 상관계수

해양환경인자	콜레라균	비브리오패혈증균	장염비브리오균
수온(℃)	0.952	0.838	0.542
기온(℃)	0.939	0.788	0.255
염도(‰)	-0.824	-0.941	0.107
탁도(FTU)	0.475	0.582	-0.306
수소이온농도(pH)	0.186	-0.131	-0.203

해양환경인자와의 상관관계를 분석하였다. 2023년 해수에서 검출된 콜레라균은 모두 비응집성 콜레라균으로 평균 검출률은 16.1%로 나타났으며, 7월부터 9월까지 17-20% 수준으로 검출이 지속되다가 수온과 기온이 떨어지는 10월부터 감소되는 특징을 보였다. 비브리오패혈증균은 평균 35.1%의 검출률로 8월까지 검출률이 상승하다가 8월 정점(52.0%) 이후 감소하는 추세를 보였고, 군 분리는 7월에서 9월까지 20% 이상의 분리율을 나타내었다. 2023년 국내 비브리오패혈증 환자는 69명으로 그중 환자의 91.3%가 8-10월에 집중되는 경향을 나타내고 있어[4], 향후 지속적인 감시를 통해 해양환경 변화와 병원성 비브리오균의 분포 그리고 지역사회 내 환자 발생간의 관련성에 대한 지속적인 조사가 필요할 것이다. 또한 장염비브리오균은 3종의 균종 중 우점종으로 6월부터 증가하여 해수온도가 떨어지는 10월까지도 높은 검출률을 나타내어 연중 해양에 높은 비율로 상재하고 있음을 알 수 있었다. 해양환경인자와의 상관성을 살펴본 결과, 본 연구에서 병원성 비브리오균은 수온, 기온 및 염도와는 높은 상관관계를 나타내지만, 탁도 및 pH와의 상관관계는 상대적으로 낮은 것으로 나타났다. 특히 비브리오패혈증균은 수온이 24-28℃인 7-9월에 많이 검출되었는데 이는 비브리오패혈증균이 25℃ 이상일 때 최대로 증식할 수 있다는 연구 결과와 일치하는 것을 알 수 있었다[5]. 또한, 이전 연구에 따르면 비브리오패혈증균은 수온과 강한 상관관계를 지니고 있을 뿐만 아니라 염도와는 반비례한다고 보고된 바 있으며 본 조사에서도 콜레라균과 비브리오패혈증균은 염도와 높은 음의 상관관계를 지니고 있음을 확인할 수 있었다[6].

기후변화에 따라 국내 해수의 온도는 과거에 비해 상승하여 해양 온난화가 심화되고 있어 해양환경 내 병원성 비브리오의 발생 가능성이 점차 증가할 것으로 예상된다. 이렇게 여름이 길어지고 겨울이 짧아지는 기후변화 현상이 지속된다면 병원성 비브리오균의 유행기는 점점 연장될 것으로 예상된다. 이에 병원성 비브리오균의 증식 변화를 예측하고, 감염 예방을 위해 감시 기간 및 지점의 확대를 통한 지속적인 감시가 이루어져야 할 것이다.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: This study was supported by intramural funds (grant no. 6300-6332-304) from the KDCA.

Acknowledgments: We thanks 4 Regional Center for Disease Control and Prevention, 11 National Quarantine Station and 5 Public Health and Environment Research Institutes for support.

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

Author Contributions: Conceptualization: HGK, CKK, WGL. Data curation: HGK, HJL. Formal analysis: HGK, HJL, CKK. Funding acquisition: WGL, HGK. Investigation: HGK, HJL. Supervision: CKK, WGL. Writing – original draft: HGK. Writing – review & editing: CKK, WGL.

References

1. Baker-Austin C, Oliver JD, Alam M, Ali A, Waldor MK, Qadri F, Martinez-Urtaza J. *Vibrio* spp. infections. Nat Rev Dis Primers 2018;4:1-19.
2. Korea Centers for Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Guidelines for water-and foodborne disease 2024. KDCA; 2024. p. 109-243.
3. Park JY, Jeon S, Kim JY, Park M, Kim S. Multiplex real-time polymerase chain reaction assays for simultaneous detection of *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, and *Vibrio vulnificus*. Osong Public Health Res Perspect 2013; 4:133-9.
4. Park SK, Park SY, Won J, Kim H, Yang S, Yang JS. Epidemiological characteristics of cases and deaths of *Vibrio vulnificus* sepsis, 2023. Public Health Wkly Rep 2024;17: 675-89.
5. Brumfield KD, Chen AJ, Gangwar M, et al. Environmental factors influencing occurrence of *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio vulnificus*. Appl Environ Microbiol 2023; 89:e0030723.
6. Randa MA, Polz MF, Lim E. Effects of temperature and salinity on *Vibrio vulnificus* population dynamics as assessed by quantitative PCR. Appl Environ Microbiol 2004; 70:5469-76.

Distribution of Pathogenic *Vibrio* spp. and Analysis of the Environmental Factors Affecting Their Occurrence in the Aquatic Environment of Republic of Korea, 2023

Hyeon Gyeong Kim , Hyeon Jeong Lee , Chi-Kyeong Kim , Wook-Gyo Lee* 

Division of Laboratory Diagnosis Analysis, Honam Regional Center for Disease Control and Prevention,
Korea Diseases Control and Prevention Agency, Gwangju, Korea

ABSTRACT

Vibrio spp. are water and foodborne pathogens for humans. In 2023, the Division of Laboratory Diagnosis Analysis, Honam Regional Center for Disease Control and Prevention, analyzed the distribution of pathogenic *Vibrio* spp. in the aquatic environment in the Republic of Korea and determined the correlation with aquatic environmental factors. Among the 1,511 seawater samples, *V. vulnificus* and *V. parahaemolyticus* were detected at high rates (35.1% and 72.8%, respectively), and *V. cholerae* was detected in 16.1%, all of which were confirmed to be non-pathogenic (non-O1, non-O139) serotypes. Additionally, it was confirmed that pathogenic *Vibrio* spp. were highly correlated with seawater temperature, atmospheric temperature, and salinity. If seawater temperature rises and low-salinity environments continue due to climate change, the occurrence of pathogenic *Vibrio* spp. is expected to increase, highlighting the importance of monitoring pathogenic *Vibrio* spp. in the aquatic environment. In the future, our department will strengthen surveillance by expanding the surveillance period and increase sampling locations and will continue to analyze the characteristics of pathogenic *Vibrio* spp. and their correlation with aquatic environmental factors.

Key words: *Vibrio cholerae*; *Vibrio vulnificus*; *Vibrio parahaemolyticus*; Aquatic environmental factor

*Corresponding author: Wook-Gyo Lee, Tel: +82-62-221-4140, E-mail: twinleo@korea.kr

Introduction

Vibrio spp. are commonly found in water and food, particularly in seawater and seafood. These bacteria are small, ranging in size from 0.5 to 0.8 μm , and have one or multiple polar flagella, which allows them to move quickly. Over 100 *Vibrio* spp. have been identified, of which approximately 12 are known to cause disease in humans [1]. In Republic of Korea

(ROK), the main pathogenic *Vibrio* spp. are *V. cholerae*, *V. vulnificus*, and *V. parahaemolyticus*, which are notifiable and designated as infectious diseases. Cholera is a Class 2 infectious disease. It is an acute diarrheal illness caused by *V. cholerae* (O1 or O139). The disease is primarily transmitted through contaminated drinking water or food, particularly seafood. It can also spread via feces or vomitus from infected individuals or carriers, thereby contaminating water sources. *Vibrio*

Key messages

① What is known previously?

There are approximately 12 *Vibrio* spp. that can cause infections in humans. These species are primarily associated with water- and food-borne infection, and typically infect individuals through exposure to contaminated seawater, particularly when there are open wounds or contaminated seafood is consumed.

② What new information is presented?

Pathogenic *Vibrio* spp. were intensively detected from July to September, and *V. parahaemolyticus* was present at a high level in the aquatic environment. Additionally, the detection rates of *V. vulnificus* and *V. parahaemolyticus* increased at higher seawater and atmospheric temperatures, indicating a strong correlation.

③ What are implications?

If climate change continues, the prevalence of these bacteria is expected to increase over a longer period. Therefore, it is essential to predict changes in the proliferation of pathogenic *Vibrio* spp. and implement continuous monitoring through the expansion of surveillance periods and increase sampling locations to prevent infections.

septicemia is a Class 3 infectious disease caused by *V. vulnificus* that causes acute septicemia. Infection can occur by consuming raw or undercooked contaminated seafood or through skin contact with seawater containing the bacteria, particularly if there are open wounds. It is known that person-to-person transmission does not occur. This disease has a high fatality rate, particularly in individuals with underlying conditions, such as chronic liver disease, diabetes, alcoholism, or a compromised immune system, with mortality rates exceeding 50%. *V. parahaemolyticus* causes acute gastroenteritis, which can occur after the consumption of raw or improperly cooked seafood or

food exposed to contaminated water. Infected individuals typically develop symptoms after handling contaminated seafood or consuming food exposed to *Vibrio*-contaminated water [2].

As ROK has the sea on three sides, the country is at a high risk of exposure to *Vibrio* bacteria. Furthermore, due to global warming, the climate in ROK is becoming more subtropical, leading to an increased likelihood of infections caused by marine-resident pathogenic *Vibrio* spp., because of changes in the aquatic environment. The Honam Regional Center for Disease Control and Prevention operates pathogenic *Vibrio* spp. Laboratory Surveillance (*Vibrio*-Net) to monitor the presence of three major pathogenic *Vibrio* spp. (*V. cholerae*, *V. vulnificus*, and *V. parahaemolyticus*) in seawater collected from coastal areas, including quarantine zones. The purpose of this study was to analyze the detection of *Vibrio* spp. and their correlation with environmental factors in the aquatic environment. By collecting laboratory-based epidemiological data, the goal was to prevent the occurrence and spread of *Vibrio*-related infections. This report presents findings on the distribution of pathogenic *Vibrio* spp. and their correlation with aquatic environmental factors from surveillance conducted between June and October, 2023.

Methods

1. Study Subjects

Surveillance of pathogenic *Vibrio* spp. in the aquatic environment involved the participation of five Regional Centers for Disease Control and Prevention (Honam, Capital, Chungcheong, Gyeongsangbuk-do, and Gyeongsangnam-do), 11 National Quarantine Stations (Incheon, Donghae, Gunsan, Pyeongtaek, Mokpo, Yeosu, Jeju, Pohang, Ulsan, Busan, and

Masan), and 5 city- or province-based Public Health and Environment Research Institutes (Incheon, Jeollanam-do, Chungcheongnam-do, Jeollabuk-do, and Gyeongsangbuk-do). Samples were collected twice per month from seawater, wastewater, and mudflats. The sampling sites were selected based on their accessibility to aquatic environmental data and included tidal observation stations as representative points for port areas. These sites were further categorized into inner ports, where freshwater inflows and pollution are likely, and outer ports, which are influenced by external currents. A total of 111 sampling sites (81 seawater and wastewater sites, 26 mudflat sites, and four aquarium tanks) were sampled (Figure 1). From June to October, 1,511 samples were analyzed to determine the gene detection and isolation rates of *V. cholerae*, *V. vulnificus*, and *V. parahaemolyticus*.

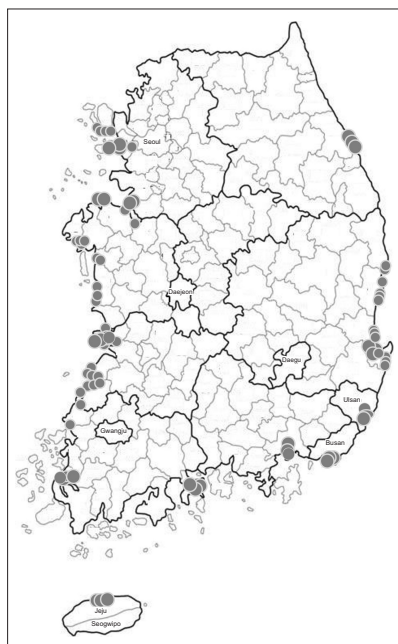


Figure 1. Sampling sites for the surveillance of pathogenic *Vibrio* spp. in 2023

2. Data Analysis

Seawater samples were collected from the surface (within one meter) of each sampling site, and a minimum of 500 ml of seawater was obtained. During sample collection, environmental factors, such as water temperature and salinity, which may influence the detection of *Vibrio* spp., were also measured.

First, bacteria were concentrated from the samples using membrane filters (0.45 μm), and the filter was inoculated into alkaline peptone water (pH 8.4). DNA was extracted from the enrichment broth, and a gene detection test was conducted using the *Vibrio*-4-plex real-time polymerase chain reaction kit (Kogene biotech) to detect species-specific genes for pathogenic *Vibrio* spp. (*V. cholerae*-*hlyA*, *V. vulnificus*-*vvhA*, and *V. parahaemolyticus*-*tlh*) [3]. Isolation of *V. cholerae* and *V. vulnificus* was performed using selective media for *Vibrio* spp. Finally, species identification was confirmed using a VITEK2 compact system (VITEK GN card, bioMérieux) and real-time reverse transcription polymerase chain reaction. *V. cholerae* isolates were further tested for agglutination with O1 and O139 antigens to determine their serotypes. In addition, the atmospheric temperature, water temperature, salinity, turbidity, and pH were collected to determine the correlation between environmental factors and the presence of pathogenic *Vibrio* spp.

Results

1. Distribution of Pathogenic *Vibrio* spp. in the Aquatic Environment

A total of 1,511 samples were collected from 111 sampling sites for gene detection of three pathogenic *Vibrio* spp. There were 1,873 positive test results (41.3%) and 528 samples contained two or more *Vibrio* spp. *V. parahaemolyticus* had the

highest detection rate (1,100, 72.8%), followed by *V. vulnificus* (530, 35.1%) and *V. cholerae* (243, 16.1%). Cultures were also used to isolate *V. cholerae* and *V. vulnificus*, resulting in 414 isolates (27.4%), of which 146 (9.7%) were *V. cholerae* and 268 (17.7%) were *V. vulnificus*. All *V. cholerae* isolates were confirmed to be non-agglutinating cholerae (non-O1 and non-O139) (Table 1).

Table 1. Detection and isolation of pathogenic *Vibrio* spp. in aquatic environments in 2023

<i>Vibrio</i> spp.	Multiplex-PCR (n=1,511)	Colony isolation (n=1,511)
<i>V. cholerae</i>	243 (16.1)	146 (9.7)
<i>V. vulnificus</i>	530 (35.1)	268 (17.7)
<i>V. parahaemolyticus</i>	1,100 (72.8)	-

Values are presented as number (%). PCR=polymerase chain reaction.

In the surveillance results of 2022, *V. parahaemolyticus* was consistently detected throughout the year, with a high isolation rate of 97.3%. In 2023, only gene detection was performed without isolation. The monthly detection rate of pathogenic *Vibrio* spp. gradually increased from June, peaked in August and September, and declined thereafter. This pattern is likely to be due to the rise in seawater temperature and the influx of nutrients during summer, creating an environment conducive to the growth of *Vibrio* spp. The monthly detection volume of each pathogen, *V. cholerae* non-O1 and non-O139 were continuously detected in more than 50 cases per month from July to September. *V. vulnificus* and *V. parahaemolyticus* peaked in August and then gradually decreased, indicating that although the detection rates varied by season, these species are present in seawater throughout the year (Figure 2A).

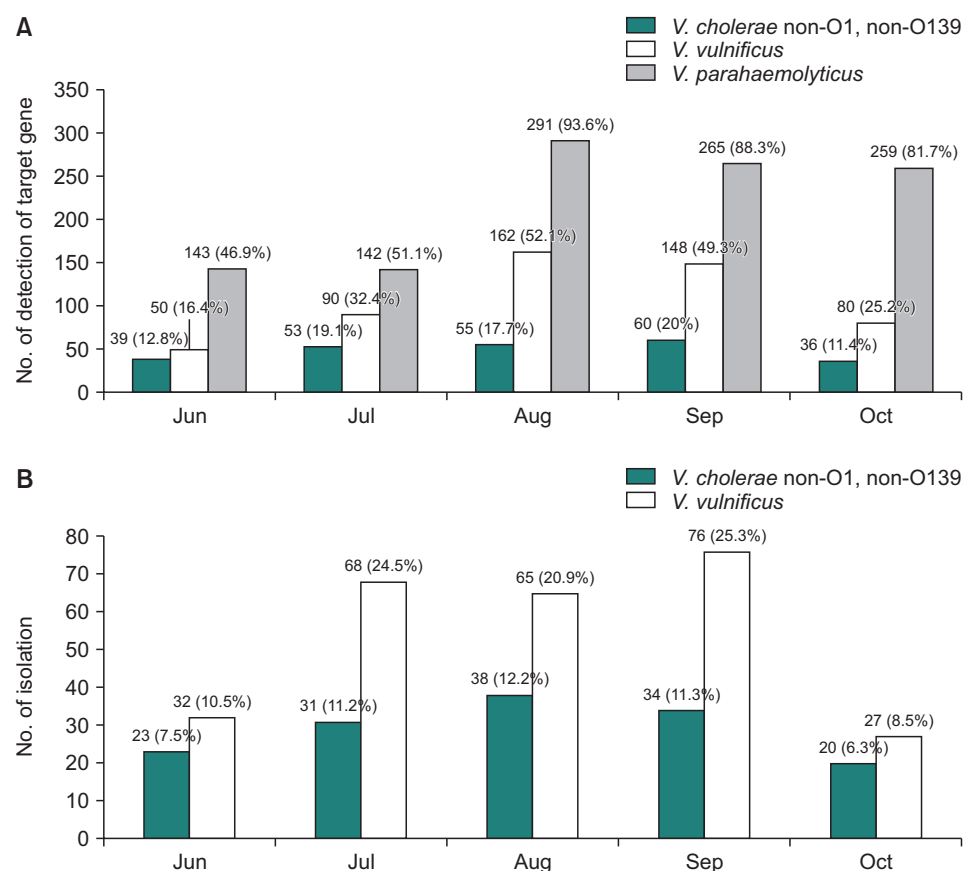


Figure 2. Monthly genetic detection and isolation of pathogenic *Vibrio* spp. (A) Genetic detection, (B) colony isolation.

Furthermore, the isolation rates for *V. cholerae* non-O1 and non-O139 and *V. vulnificus* were highest between July and September, with *V. cholerae* non-O1 and non-O139 reaching a peak isolation rate of 12.2% in August and *V. vulnificus* peaking at 25.3% in September (Figure 2B).

2. Correlation Between Changes in the Aquatic Environment and Pathogenic *Vibrio* spp.

This study investigated the relationship between pathogenic *Vibrio* spp. and aquatic environmental factors. Seawater temperature, atmospheric temperature, turbidity, salinity, and pH were measured during sample collection, as these factors can affect the growth of *Vibrio* spp. Seawater and atmospheric temperatures increased gradually from June, reaching their peak in August at 27.9°C and 29.3°C, respectively, before gradually decreasing. Seawater salinity, influenced by precipitation and evaporation, was at its lowest in July (22.0‰), due to higher rainfall. Turbidity peaked in July at a mean of 10 FTU, followed by a decreasing trend. The pH level remained stable between 7.0 and 8.0, maintaining a slightly alkaline state throughout the year (Figure 3).

The relationship between the monthly aquatic environmental factors and the presence of pathogenic *Vibrio* spp. showed that the detection rate increased as seawater and atmospheric temperatures increased. Subsequently, the detection rate decreased as these temperatures decreased after August. The detection rate of *V. vulnificus* fluctuated with changes in temperature, and it tended to be detected primarily during summer. In contrast, *V. parahaemolyticus* had an increasing detection rate as seawater temperature increased, and this high detection rate persisted into October, when the temperature decreased. In contrast, *V. cholerae* non-O1 and non-O139 had

consistent detection rates regardless of temperature; however, the detection rates increased when salinity decreased (Figure 3).

Analysis of the correlation between the detection rates of pathogenic *Vibrio* spp. and aquatic environmental factors revealed that *V. cholerae* non-O1 and non-O139 were highly positively correlated with seawater and atmospheric temperatures, with correlation coefficients of 0.952 and 0.939, respectively. However, salinity had a strong negative correlation (−0.824), and turbidity had a low positive correlation (0.475). *V. vulnificus* also had a high positive correlation with seawater and atmospheric temperatures (0.838 and 0.788, respectively) and a strong negative correlation with salinity (−0.941), while turbidity had a low positive correlation (0.582). *V. parahaemolyticus* had low positive correlations with seawater temperature, atmospheric temperature, and salinity (0.542, 0.255, and 0.107, respectively), whereas turbidity had a low negative correlation (−0.306). No correlation was observed between the detection rate of pathogenic *Vibrio* spp. and the pH level (Table 2).

Discussion

Between April and October 2023, surveillance was conducted to analyze the distribution patterns of the three pathogenic *Vibrio* spp. in the aquatic environment of ROK and their correlation with aquatic environmental factors. In 2023, all detected *V. cholerae* strains were non-agglutinating (non-O1 and non-O139), with a mean detection rate of 16.1%. The detection rate remained consistent at 17% to 20% from July to September, and then declined as seawater and atmospheric temperatures decreased in October. *V. vulnificus* had a mean detection rate of 35.1%, peaking at 52.0% in August,

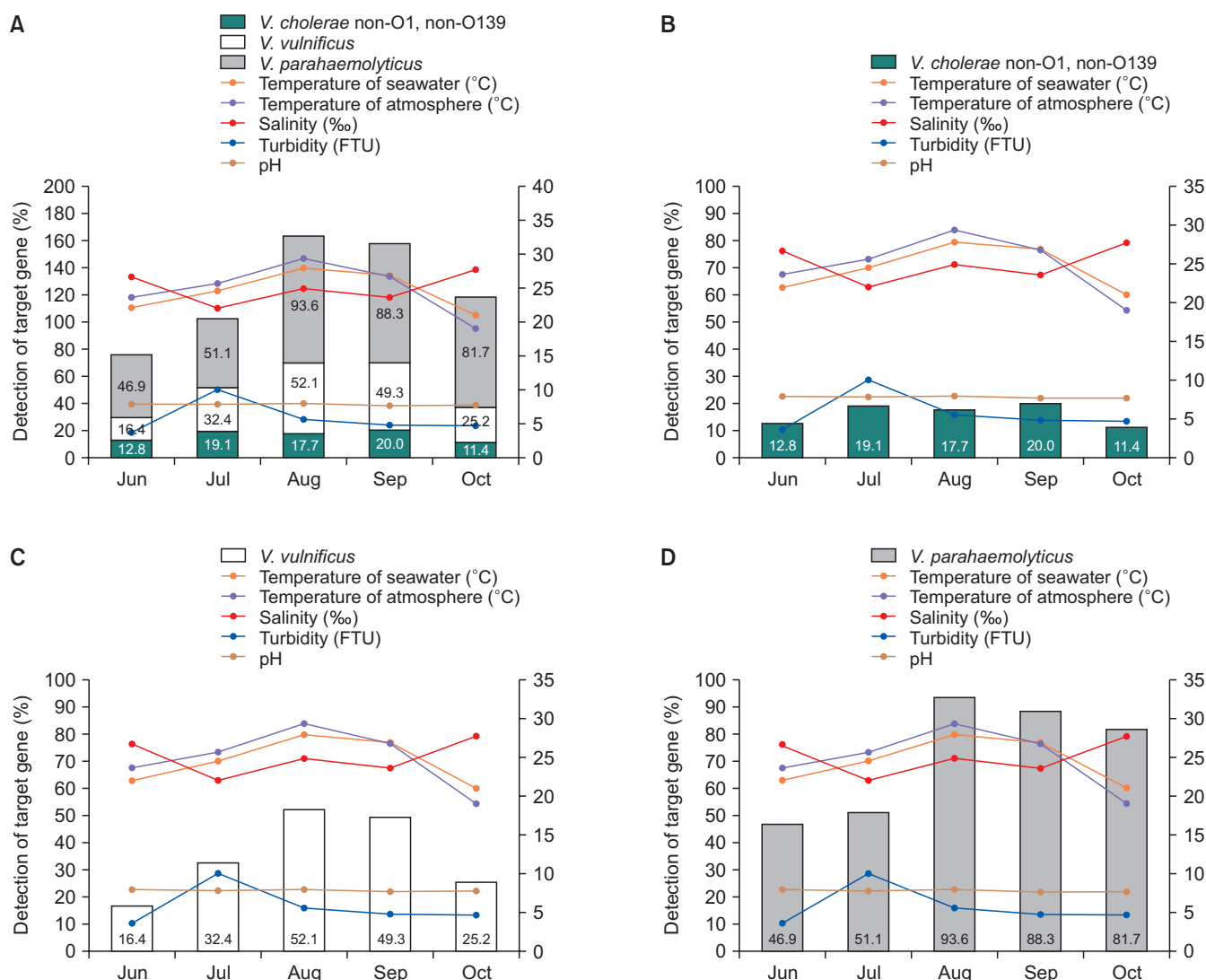


Figure 3. Monthly changes in detection rates of pathogenic *Vibrio* spp. and aquatic environmental factors (A) Total pathogenic *Vibrio* spp., (B) *V. cholerae* non-O1/non-139, (C) *V. vulnificus*, (D) *V. parahaemolyticus*.

Table 2. The Correlation coefficient between pathogenic *Vibrio* spp. detection rate and aquatic environmental factors in 2023

Aquatic environmental factor	<i>V. cholerae</i>	<i>V. vulnificus</i>	<i>V. parahaemolyticus</i>
Temperature of seawater (°C)	0.952	0.838	0.542
Temperature of atmosphere (°C)	0.939	0.788	0.255
Salinity (‰)	-0.824	-0.941	0.107
Turbidity (FTU)	0.475	0.582	-0.306
Hydrogen ion concentration (pH)	0.186	-0.131	-0.203

and decreasing thereafter. The isolation rate of *V. vulnificus* exceeded 20% between July and September. In 2023, 69 cases of *V. vulnificus* infection were reported in ROK, with 91.3%

of the cases occurring between August and October [4]. This trend highlights the need for ongoing surveillance to further investigate the relationship between changes in the aquatic

environmental, distribution of pathogenic *Vibrio* spp., and occurrence of infections in the community.

V. parahaemolyticus was the most detected species among the three, with a high detection rate from June to October, even as seawater temperatures decreased. This finding suggests that *V. parahaemolyticus* is present in aquatic environments throughout the year. Regarding correlations with aquatic environmental factors, the study found that pathogenic *Vibrio* spp. had a strong correlation with seawater temperature, atmospheric temperature, and salinity, but relatively weak correlations with turbidity and pH levels. Specifically, *V. vulnificus* was most frequently detected from July to September, when seawater temperatures ranged between 24°C and 28°C. This is consistent with previous studies reporting that *V. vulnificus* thrives best at temperatures above 25°C [5]. Additionally, previous studies have shown that *V. vulnificus* not only has a strong positive correlation with seawater temperature, but also an inverse correlation with salinity, a finding that this study also confirmed for *V. cholerae* and *V. vulnificus* [6].

As seawater temperatures rise due to climate change, the likelihood of outbreaks of pathogenic *Vibrio* spp. in the aquatic environment is expected to increase. With aquatic warming intensifying, the seasonal prevalence of pathogenic *Vibrio* spp. is also likely to increase. Therefore, it is crucial to expand the time and scope of surveillance to predict changes in the occurrence of pathogenic *Vibrio* spp. and prevent related infections.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: This study was supported by intramural

funds (grant no. 6300-6332-304) from the KDCA.

Acknowledgments: We thanks 4 Regional Center for Disease Control and Prevention, 11 National Quarantine Station and 5 Public Health and Environment Research Institutes for support.

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

Author Contributions: Conceptualization: HGK, CKK, WGL. Data curation: HGK, HJL. Formal analysis: HGK, HJL, CKK. Funding acquisition: WGL, HGK. Investigation: HGK, HJL. Supervision: CKK, WGL. Writing – original draft: HGK. Writing – review & editing: CKK, WGL.

References

1. Baker-Austin C, Oliver JD, Alam M, Ali A, Waldor MK, Qadri F, Martinez-Urtaza J. *Vibrio* spp. infections. Nat Rev Dis Primers 2018;4:1-19.
2. Korea Centers for Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Guidelines for water-and foodborne disease 2024. KDCA; 2024. p. 109-243.
3. Park JY, Jeon S, Kim JY, Park M, Kim S. Multiplex real-time polymerase chain reaction assays for simultaneous detection of *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, and *Vibrio vulnificus*. Osong Public Health Res Perspect 2013; 4:133-9.
4. Park SK, Park SY, Won J, Kim H, Yang S, Yang JS. Epidemiological characteristics of cases and deaths of *Vibrio vulnificus* sepsis, 2023. Public Health Wkly Rep 2024;17: 675-89.
5. Brumfield KD, Chen AJ, Gangwar M, et al. Environmental factors influencing occurrence of *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio vulnificus*. Appl Environ Microbiol 2023; 89:e0030723.
6. Randa MA, Polz MF, Lim E. Effects of temperature and salinity on *Vibrio vulnificus* population dynamics as assessed by quantitative PCR. Appl Environ Microbiol 2004; 70:5469-76.

2023년 급성심장정지 발생 현황

김지수 , 이정은 , 전은희*

질병관리청 건강위해대응관 손상예방정책과

초 록

급성심장정지조사는 국내 급성심장정지 발생 현황 및 치료 결과 등을 파악하고, 관련 정책의 근거자료를 제공하기 위해 2008년부터 매년 실시하고 있다. 119구급대가 2023년 한 해 동안 이송한 병원 밖 급성심장정지 발생 건수는 33,586건이며, 남자 환자가 여자보다 많고, 전체 환자 중 70대 이상이 53.5%였다. 시·도별로는 경기도 7,944건으로 가장 많았고, 발생률로는 제주가 인구 10만 명당 95.1명으로 가장 높았다. 일반인 심폐소생술 시행률은 매년 증가 경향으로 2023년에 처음으로 30%대를 넘어서 31.3%로 나타났다. 생존율은 8.6%, 뇌기능회복률은 5.6%로, 코로나바이러스감염증-19 유행 이전인 2019년 수준(8.7%, 5.4%)으로 회복되었다. 일반인 심폐소생술이 시행된 경우 생존율은 13.2%, 뇌기능회복률은 9.8%로 미시행된 경우보다 높게 나타났다. 급성심장정지 환자 생존율을 높이기 위해서는 심폐소생술의 중요성을 알리고, 실제 상황에서 실행할 수 있도록 평소에 익혀두는 것이 중요하다.

주요 검색어: 급성심장정지; 생존율; 일반인 심폐소생술; 뇌기능회복률

서 론

급성심장정지(sudden cardiac arrest)는 심장 활동이 급격히 저하되거나 멈춘 상태로, 즉시 치료되지 않으면 뇌를 포함한 신체 각 부위에 산소 부족에 의한 손상이 빠르게 진행되며 결국 사망하게 된다. 반면, 급성심장정지가 발생하더라도 목격자의 신속한 신고 및 심폐소생술 시행, 119구급대의 응급 조치 및 이송, 의료기관의 치료 등이 통합적으로 적절히 시행된다면 환자의 생명을 살리고 후유증을 최소화할 수 있다.

미국, 일본, 북유럽 등 이미 여러 나라에서 심장정지 자료

를 구축하고 관련 통계를 지속적으로 산출하면서 심장정지 환자 생존 방안 마련 등에 활용하고 있다. 우리나라도 2008년부터 급성심장정지조사를 도입하여 2006년도 자료부터 조사를 시작함으로써 급성심장정지 발생 현황 및 생존 결과 등을 감시할 수 있는 체계를 갖추게 되었고, 2011년에는 국가통계로 승인(승인번호 제117088호)을 받았다. 현재 조사대상 추출 및 조사수행은 상·하반기로 나누어 반기별로 실시하고 있으며, 2022년 발생 통계부터 공표주기도 반기로 단축(연 1회 → 연 2회)하여 보다 시의성 있는 통계를 제공하고 있다. 국내 급성심장정지 발생 환자 수는 지속적으로 증가하여 매년 3만

Received November 19, 2024 Revised November 27, 2024 Accepted November 27, 2024

*Corresponding author: 전은희, Tel: +82-43-219-2910, E-mail: jeh77@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?

급성심장정지가 발생하면 짧은 시간 안에 환자가 사망하거나 심각한 뇌손상이 발생하게 되므로 초기 대응과 치료가 매우 중요하다.

② 새로이 알게 된 내용은?

2023년 한 해 동안 병원 밖 급성심장정지는 33,586건 발생하였으며, 의무기록조사가 완료된 33,402건 중 8.6%가 생존 상태로 퇴원하였고, 5.6%가 뇌기능이 회복되었다. 이는 코로나바이러스감염증-19 유행 이전인 2019년도 수준으로 회복된 것이다. 또한, 일반인 심폐소생술 시행률은 31.3%로 조사 시작 이후 처음으로 30%를 넘어섰다.

③ 시사점은?

일반인 심폐소생술 시행은 급성심장정지 환자 생존 및 뇌기능회복에 매우 중요한 영향을 미친다.

여 건이 발생하고 있고, 상대적으로 남자, 고연령자에서 많이 발생하였다. 급성심장정지 4건 중 3건은 질병에 의해 발생하였고, 그 중에서도 심인성(심장정지 발생 원인이 심장 자체의 기능부전에 의한 경우, 원인이 명백하지 않으면서 질병의 상세 항목에 속하지 않는 경우) 원인에 의한 급성심장정지가 전체 발생 중 약 70%를 차지하였다. 또한, 급성심장정지는 대부분 가정에서 발생하며, 가족에 의해 목격되는 경우가 가장 많은 것으로 조사되고 있다[1].

이 글에서는 최근 공개된 『2023 급성심장정지조사 통계』 중 주요 결과를 소개하고, 최근 5년간(2018~2023년)의 현황을 함께 제시하여 시계열 비교·분석을 하고자 한다.

방 법

1. 조사대상

급성심장정지조사 대상은 119구급대가 의료기관으로 이송한 급성심장정지 환자 전수로, 2023년 1월부터 12월까지

이송한 급성심장정지 환자를 대상으로 하였다. 소방청의 협조 하에 119구급대의 구급활동일지와 심폐정지환자 응급처치 세부상황표를 반기별로 제공받아 이를 활용하여 조사대상자를 추출하였다. 추출 조건은 주증상이 '심장정지' 또는 '호흡정지'로 기록되어 있거나, 처치에 '심폐소생술'을 시행하였거나, '심폐정지환자 응급처치 세부상황표'가 작성된 경우이며, 이송된 의료기관에서 의무기록을 조사하는 과정에서 병원 밖 급성심장정지가 아닌 경우에는 제외하였다.

급성심장정지조사를 실시하기 위해서는 해당 의료기관의 협조가 필요한데, 2023년에 발생한 급성심장정지 환자에 대한 조사에서는 447개 조사대상 의료기관 중 434개가 참여하여 의료기관 기준의 조사완료율은 97.1%였고, 환자 기준으로는 33,586건의 조사대상자 중 33,402건의 조사가 완료되어 99.5%의 완료율을 보였다.

2. 조사내용 및 방법

조사대상이 확인되면 이송된 의료기관을 방문 후 개발된 조사표에 따라 의무기록을 이용하여 총 6개 영역, 47개 문항을 조사하며, 구체적으로는 환자 특성(성별, 연령, 거주지 등), 급성심장정지 발생 당시의 상황(목격 여부, 일반인 심폐소생술 시행 여부, 발생 장소, 발생 시 활동 등), 병원진료 정보(응급실 퇴실 및 입·퇴원 정보, 사망 정보, 신경학적 상태, 처치 종류 및 시간 등) 등을 수집하였다[2].

조사는 질병관리청 수도권·충청권·경북권·경남권 질병 대응센터 소속 직원과 민간경상보조사업으로 운영되고 있는 「구급기반 급성심장정지조사 데이터베이스 구축」 수행기관의 전문조사원들에 의해 실시되었다. 이들은 최초 3주 이상의 조사지침 및 사례교육을 받았고, 월 단위 질 관리 회의 및 급성심장정지 관련 임상 교육 등에 지속적으로 참여하여 전문성을 강화하였다. 조사된 자료에 대해서는 정제지침서에 따라 질 관리를 실시하고, 오류가 발견되었을 경우에는 이를 수정·보완하는 과정을 거쳤다.

3. 산출기준

발생에 대해서는 119구급대가 이송한 33,586건을 기준으로 산출하였으며, 일반인 심폐소생술 시행 여부, 생존 및 뇌 기능회복 등 구급활동 이후의 정보 확인이 필요한 내용에 대해서는 의무기록조사를 완료한 33,402건을 기준으로 산출하였다. 생존은 응급실 진료결과가 퇴원이거나 입원 후 결과가 퇴원, 자의퇴원, 전원인 경우이며, 뇌기능회복은 혼자서 일상생활이 가능할 정도로 뇌기능이 회복된 상태로, 통상적으로 신경학적 결과(cerebral performance category scale, CPC scale)가 1, 2점인 경우에 해당한다. 환자가 응급실 단계에서 다른 의료기관으로 전원된 경우에는 해당 의료기관도 방문하여 전원조사를 실시한 후 생존 및 뇌기능회복 결과에 반영하였다.

결 과

2023년 한 해 동안 119구급대가 의료기관으로 이송한 급성심장정지 환자는 전체 33,586건으로, 발생률로는 인구 10만 명당 65.7명이었다. 성별로는 인구 10만 명당 남자 85.1명, 여자 46.4명이었으며, 연령별로는 80세 이상에서 466.7명으로, 0-9세의 8.6명과 큰 차이를 보였다. 70대 이상 환자를 모두 합치면 17,954건으로, 전체 환자의 53.5%를 차지하였다. 급성심장정지가 발생한 시·도별로는 경기도가 가장 많은 환자가 발생하였고(7,944건), 인구 10만 명당 발생률로는 제주가 95.1명으로 가장 높았고, 그다음 강원(94.4명), 충북(91.4명) 순으로 높았다. 발생률이 가장 낮은 시·도는 세종(41.1명)이었으며, 서울(48.3명), 광주(50.5명)가 그다음으로 낮았다(표 1).

일반인 심폐소생술 시행률은 31.3%로 매년 지속적으로 증가하였으며, 조사 시작 이후 처음으로 30%를 넘어섰다. 시·도별로는 최고 시·도와 최저 시·도의 격차가 36.1%p를 보였는데, 대구가 50.9%로 가장 높았고, 그다음 서울, 인

표 1. 성별, 연령별, 시·도별 2023년 급성심장정지 발생 현황

구분	발생(건) ^{a)}	분율(%)	발생률 (인구 10만 명당 명) ^{b)}
전체	33,586	100.0	65.7
성별			
남자	21,674	64.5	85.1
여자	11,905	35.4	46.4
미상	- ^{c)}	-	-
연령(세)			
0-9	296	0.9	8.6
10-19	394	1.2	8.4
20-29	867	2.6	13.8
30-39	1,159	3.5	17.6
40-49	2,375	7.1	29.9
50-59	4,272	12.7	49.7
60-69	6,259	18.6	83.8
70-79	7,232	21.5	186.3
80 이상	10,722	31.9	466.7
미상	10	0.0	-
시·도 ^{d)}			
서울	4,505	13.4	48.3
부산	2,361	7.0	71.7
대구	1,278	3.8	53.9
인천	1,816	5.4	61.2
광주	717	2.1	50.5
대전	793	2.4	55.1
울산	714	2.1	64.7
세종	158	0.5	41.1
경기	7,944	23.7	58.6
강원	1,441	4.3	94.4
충북	1,453	4.3	91.4
충남	1,864	5.5	87.9
전북	1,589	4.7	90.4
전남	1,641	4.9	90.8
경북	2,170	6.5	84.8
경남	2,502	7.4	76.9
제주	640	1.9	95.1

^{a)}119구급대가 병원으로 이송한 급성심장정지 환자 수. 구급활동일지를 기준으로 산출. ^{b)}2023년 통계청 주민등록연앙인구 기준. ^{c)}해당 건수가 10건 미만인 경우 미제시. ^{d)}환자 발생지 기준.

천 순으로 높았으며, 전남이 14.8%로 가장 낮았다. 대부분의 시·도에서 일반인 심폐소생술 시행률이 전년(2022년) 대비 증가하였으나, 부산, 세종, 경남은 감소하였다(표 2).

표 2. 시·도별 일반인^{a)} 심폐소생술 시행률^{b)}, 2018-2023년

구분	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년	2023년
전체	23.5	24.7	26.4	28.8	29.3	31.3
격차(최고-최저)	24.4	26.2	27.9	33.6	32.5	36.1
서울 ^{c)}	37.0	38.4	40.7	44.0	44.9	47.8
부산	17.1	18.7	19.7	20.8	20.0	16.4
대구	34.3	35.0	35.1	35.6	45.6	50.9
인천	17.8	23.2	27.2	31.2	29.8	43.9
광주	14.6	12.2	12.8	17.2	16.4	20.3
대전	26.8	32.7	28.9	31.2	32.0	33.9
울산	15.0	14.8	16.8	20.0	16.0	20.1
세종	22.8	25.8	17.8	40.9	39.7	39.1
경기	28.9	29.9	31.8	36.0	37.2	37.4
강원	18.3	22.4	25.5	24.2	28.0	28.7
충북	20.2	22.4	22.3	32.1	29.1	33.8
충남	17.6	17.6	15.7	20.1	15.0	18.1
전북	18.4	18.8	17.8	23.8	24.1	25.1
전남	12.6	12.5	20.5	10.4	13.1	14.8
경북	13.6	16.8	15.5	20.7	21.5	21.9
경남	18.1	15.9	23.7	21.1	21.3	18.4
제주	19.6	19.1	20.9	17.7	26.8	27.4

단위: %. ^{a)}일반인은 심폐소생술을 시행한 사람이 '근무 중인 구급대원 및 의료인'이 아닌 경우를 의미. ^{b)}119구급대가 병원으로 이송한 급성심장정지 환자 중 의무기록조사가 완료된 자료 기준 산출. ^{c)}환자 발생지 기준.

전체 급성심장정지 환자 중에 의무기록조사가 완료된 33,402건 중 생존자 수는 2,881건, 생존율은 전체 환자의 8.6%로 코로나바이러스감염증-19(코로나19) 유행 이전인 2019년도 수준으로 회복된 결과이며, 전년 대비 0.8%p 상승하였다. 뇌기능회복자 수는 1,863건, 뇌기능회복률은 전체 환자의 5.6%로 전년 대비 0.5%p 상승하였으며, 생존율과 마찬가지로 코로나19 유행 이전 수준으로 회복된 결과를 보였다(그림 1). 시·도별 생존율은 세종이 14.6%로 가장 높았고, 그다음 서울(12.4%), 광주(11.0%) 순으로 높았으며, 경북이 6.1%로 가장 낮았다. 뇌기능회복률 역시 세종이 13.3%로 가장 높았고, 그다음 서울(8.1%), 제주(7.0%) 순으로 높았으며, 경북이 3.8%로 가장 낮았다(그림 2).

생존율과 뇌기능회복률 모두 근무 중인 구급대원 및 의료인을 제외한 일반인에 의해 심폐소생술을 받은 경우가 그렇지 않은 경우에 비해 높은 것으로 조사되었다. 2023년 결과를

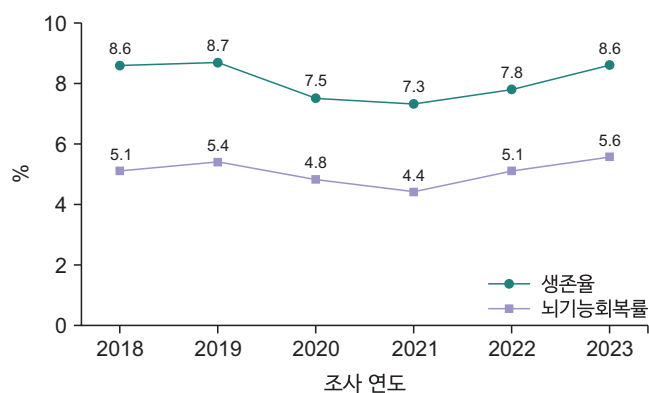


그림 1. 급성심장정지 환자 생존율 및 뇌기능회복률 추이, 2018-2023년

기준으로 일반인 심폐소생술을 시행한 경우 생존율은 13.2%, 미시행군은 7.8%로 약 1.7배 차이가 났고, 뇌기능회복률은 시행군이 9.8%, 미시행군이 4.2%로 약 2.3배 차이가 났다(그림 3).

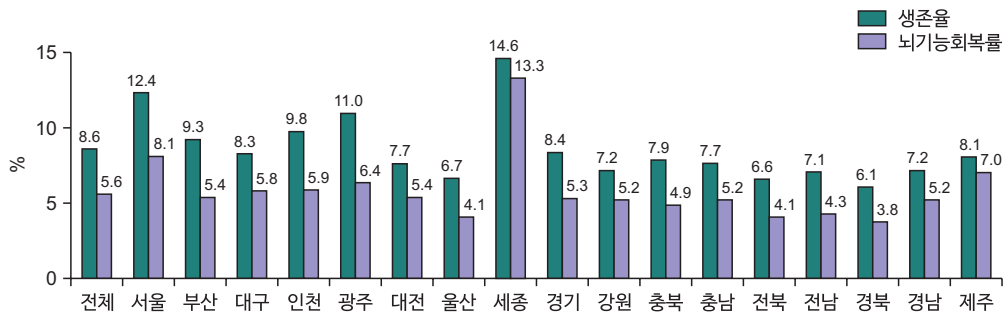


그림 2. 시·도별 급성심장정지 환자 생존율 및 뇌기능회복률, 2023년

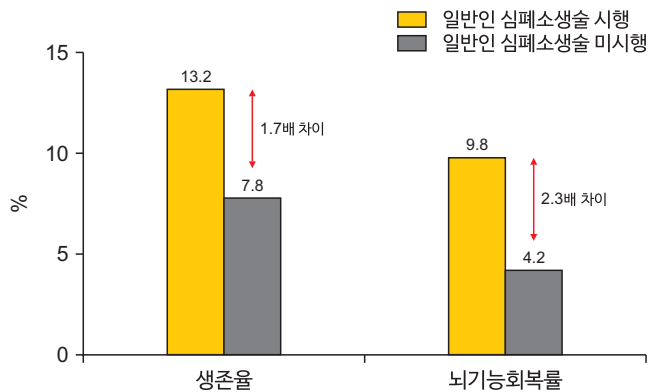


그림 3. 일반인 심폐소생술 시행 여부에 따른 급성심장정지 환자 생존율 및 뇌기능회복률, 2023년

논 의

급성심장정지는 심장이 갑작스럽게 멈춘 경우이며, 멈춘 상태가 길어질수록 생존 및 회복률이 낮아지기 때문에 심장정지가 발생하면 즉각적인 대응이 필요하다. 『2024 소방청 통계연보』에 따르면 119구급대는 2023년도에 총 200만여 명의 환자를 이송하였으며[3], 그 중 급성심장정지로 이송된 환자는 3만여 명이었다. 급성심장정지 환자의 절반 이상은 70대 이상으로 우리나라 인구 고령화를 고려할 때 지속적으로 증가할 것으로 예상된다.

일반인 심폐소생술 시행률은 매년 꾸준히 증가해 2023년에는 31.3%에 이르렀다. 『제5차 국민건강증진종합계획』에서는 2030년 일반인 심폐소생술 시행률 목표치를 37.0%로 설정하였는데[4], 최근 5년간 평균 1.6%p 증가 경향을 유지한다면 목표치 달성이 가능할 것으로 예상된다. 다만, 시·도 간

격차는 여전히 크기 때문에 지자체별 특성을 고려하여 심폐소생술 교육 프로그램을 강화하는 등의 개선 방안 마련이 필요하다.

병원 밖 급성심장정지는 가정(47.0%)에서 일상생활(30.6%) 중에 가장 많이 발생하고, 가족(35.8%)에 의해 목격되는 경우가 많다. 그리고 목격자의 역할이 환자 생존에 있어 매우 중요하기 때문에 구급대원이나 의료인이 아니더라도 평소에 심폐소생술 시행 방법 및 자동심장충격기 사용법을 익혀두고 실제 상황에서 실행할 수 있도록 하는 것이 중요하다.

질병관리청은 심장정지 환자 생존율을 높이고 심폐소생술의 중요성을 널리 알리기 위해 성인뿐만 아니라 유아·아동·청소년도 급성심장정지 환자 목격 시 심폐소생술을 실시할 수 있도록 연령별 교육자료를 개발하여 배포하였다. 또한, 심폐소생술 공모전을 개최하여 실제 심장정지 상황에서 심폐소생술 및 자동심장충격기 사용 경험 수기와 심폐소생술을 교육·홍보할 수 있는 영상 작품을 접수받아 최종 수상작을 대국민 공개하는 등 심폐소생술 시행률 제고를 위해 다각적인 노력을 기울이고 있다. 아울러, 한국 심폐소생술 가이드라인에 최신 과학적 근거 등을 반영하기 위해 관련 분야 전문가들과 함께 근거 검토 등 개정(주기: 5년) 작업을 진행하고 있으며, 2025년 12월에 최종 발표할 계획이다.

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: JSK. Data curation: JSK. Formal analysis: JSK. Supervision: JEL, EHJ. Writing – original draft: JSK. Writing – review & editing: JSK, JEL, EHJ.

References

1. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA), National Fire Agency. 2023 sudden cardiac arrest survey statistics. Cheongju: KDCA; 2024 Dec. Report No.: 11-1352159-000192-10.
2. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). 2023 sudden cardiac arrest survey manual. Cheongju: KDCA; 2023 Aug. Report No.: 11-1790387-000817-10.
3. National Fire Agency (NFA). 2024 National Fire Agency statistical yearbook. Sejong: NFA; 2024 Jul. Report No.: 11-1661000-000001-10.
4. Ministry of Health and Welfare, Korea Health Promotion Institute (KHPI). The 5th National Health Plan (Health Plan 2030, 2021~2030). Seoul: KHPI; 2022 Apr. Report No.: 정책-04-2022-008-01.

Incidence of Out-of-hospital Sudden Cardiac Arrest in the Republic of Korea, 2023

Jisu Kim , Jungeun Lee , Eunhee Jeon* 

Division of Injury Prevention Policy, Department of Health Hazard Response,
Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

ABSTRACT

Out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) surveys have been conducted annually since 2008 to understand the incidence and treatment outcomes of sudden cardiac arrest (SCA) in Republic of Korea, and provide evidence-based data for related policymaking. In 2023, 33,586 cases with OHCA were transported by 119 emergency medical services. Male patients outnumbered female patients, and 53.5% of the cases were among individuals aged 70 years or older. By city and province, Gyeonggi had the highest number of cases (7,944), while Jeju had the highest incidence rate, with 95.1 cases per 100,000 population. The rate of bystander cardiopulmonary resuscitation (CPR) has shown an upward trend each year, surpassing 30% for the first time in 2023 and reaching 31.3%. The survival rate was 8.6%, and the brain function recovery rate was 5.6%, both returning to pre-coronavirus disease 2019 levels in 2019 (8.7% and 5.4%, respectively). When CPR was performed by bystanders, the survival rate was 13.2% and the brain function recovery rate was 9.8%, both higher than in cases where CPR was not performed. To improve the survival rate of patients with SCA, raising awareness about CPR and ensuring that people are trained to perform it in real-life situations is important.

Key words: Cardiac arrest; Survival rate; Cardiopulmonary resuscitation; Brain function

*Corresponding author: Eunhee Jeon, Tel: +82-43-219-2910, E-mail: jeh77@korea.kr

Introduction

Sudden cardiac arrest (SCA) refers to the abrupt decrease or cessation of cardiac activity, leading to the failure of the heart to pump blood effectively. Without immediate intervention, oxygen deprivation causes irreversible brain damage and systemic organ failure, eventually leading to death. However, prompt action by witnesses, including activating emergency medical services (EMS) by calling 119, performing

cardiopulmonary resuscitation (CPR), and providing immediate advanced care by healthcare professionals, can significantly improve survival rates and mitigate complications.

Numerous countries, including the United States, Japan, and Northern Europe, have established a cardiac arrest database that continuously generates data to improve survival strategies for patients who experienced cardiac arrest. The Republic of Korea (ROK) initiated a national survey on cardiac arrest in 2008 using retrospective data from 2006. As a result, a

Key messages

① What is known previously?

When sudden cardiac arrest occurs, the patient may die or experience severe brain damage within a short time, so the initial response and treatment are very important.

② What new information is presented?

In 2023, there were 33,586 cases of out-of-hospital cardiac arrest (OHCA), and among the 33,402 cases with complete medical records, 8.6% of patients were discharged alive, and 5.6% recovered brain function. This represents a return to pre-coronavirus disease 2019 levels seen in 2019. Additionally, the bystander cardiopulmonary resuscitation (CPR) rate was 31.3%, exceeding 30% for the first time since the survey began.

③ What are implications?

Bystander CPR significantly impacts survival and recovery of brain function in patients with OHCA.

monitoring system was established to monitor the incidence and outcomes of cardiac arrest, and the survey, approved in 2011 (approval number: 117088), was officially designated as national statistics. The survey and participant extraction process are currently conducted semi-annually, during the first half of the year and the second half of each year. The survey results are published from once a year to twice a year, beginning with the 2022 incidence statistics, to provide timely data. The number of patients with SCA in ROK has been steadily increasing, reaching approximately 30,000 cases annually. SCA more commonly occurs in males and older adults. Three out of four cases experience SCA caused by a disease, with cardiogenic conditions (characterized by intrinsic heart dysfunction without other apparent causes or classification under a specific disease category) accounting for approximately 70% of cases.

Furthermore, the majority of SCA events occur at home and are most commonly witnessed by family members [1].

This article presents the key findings of the recently released “2023 Republic of Korea Sudden Cardiac Arrest Survey” along with the analysis of the country’s trends in the last 5 years (2018–2023) through a time-series comparison.

Methods

1. Survey Participants

The survey included all patients who experienced SCA and were transported to medical institutions by 119 EMS teams between January and December 2023. In collaboration with the National Fire Agency, semi-annual activity reports from the 119 EMS teams and detailed treatment records of patients who received CPR were analyzed to identify eligible participants. Patients whose primary symptom was recorded as “cardiac arrest” or “respiratory arrest,” who received “CPR” as part of the treatment, or for whom a “CPR patient emergency treatment table” was created were included in the study. Patients who experienced out-of-hospital SCA were excluded during the review of medical records at the medical institutions to which the patients were transferred.

Cooperation with relevant medical institutions is required for conducting the survey. In 2023, 434 out of 447 relevant medical institutions participated, achieving a completion rate of 97.1%. Additionally, 33,402 out of 33,586 cases were included in the survey, resulting in a completion rate of 99.5%.

2. Survey Content and Methods

Following the selection of eligible participants, the medical institutions to which they were transferred were visited. Data

were collected from the medical records using a survey consisting of 47 questions across 6 domains. Patient characteristics (sex, age, place of residence, etc.), circumstances at the time of SCA (whether the arrest was witnessed, whether bystander CPR was performed, location, and activities at the time of arrest), and hospital treatment details (emergency room [ER] discharge, hospitalization outcomes, mortality, neurological status, type and time of treatment, etc.) were collected [2].

The survey was conducted by personnel from the Korea Disease Control and Prevention Agency's (KDCA) Regional Centers for Disease Control and Prevention in the Capital, Chungcheong, Gyeongbuk, and Gyeongnam, as well as professional investigators from the "Establishment of an Emergency-based Sudden Cardiac Arrest Survey Database," a private-sector subsidized project. The investigators underwent training on survey protocols and clinical management of SCA during the first three weeks and participated in monthly quality control meetings and clinical training. Quality control of the collected data was conducted in accordance with established protocols. Identified errors were subsequently corrected and supplemented.

3. Calculation Criteria

The number of incidents was determined based on the 33,586 cases transferred via 119 EMS teams. The number of cases requiring confirmation of post-rescue outcomes, such as whether CPR was performed, survival status, and recovery of brain function, was calculated based on the data of 33,402 cases who completed the medical record survey. Survival was defined as cases where the ER or post-hospitalization treatment outcome was discharge, voluntary discharge, or transfer. Brain function recovery was assessed by determining the patient's

ability to perform daily tasks independently and was indicated by a Cerebral Performance Category score of 1 or 2. Patients who were transferred from the ER to another medical center were surveyed at the receiving facility and included in both the survival and recovery analyses.

Results

In 2023, 33,586 cases who experienced SCA were transferred to medical institutions by 119 EMS teams, with an incidence rate of 65.7 per 100,000 population. In terms of sex, the incidence rates were 85.1 males and 46.4 females per 100,000 population. In terms of age, the incidence rate was 466.7 individuals aged ≥ 80 years, which was notably higher compared with the 8.6 per 100,000 population in those aged 0–9 years. Patients aged ≥ 70 years accounted for 17,954 cases, representing 53.5% of the total. By province, Gyeonggi reported the highest number of SCA cases (7,944), while Jeju had the highest incidence rate per 100,000 population (95.1), followed by Gangwon (94.4) and Chungbuk (91.4). Sejong had the lowest incidence rate (41.1), followed by Seoul (48.3) and Gwangju (50.5) (Table 1).

The rate of bystander-performed CPR has steadily increased each year, reaching 31.3% in 2023, exceeding 30% for the first time since the start of the survey. In terms of city and province, the gap between the highest and lowest CPR rates was 36.1%p, with Daegu having the highest rate at 50.9%, followed by Seoul and Incheon. Meanwhile, Jeonnam had the lowest rate at 14.8%. Although the rate of bystander-performed CPR increased in most cities and provinces compared with the previous year (2022), it decreased in Busan, Sejong, and Gyeongnam (Table 2).

Table 1. The occurrence of sudden cardiac arrest by sex, age, city and province in 2023

Category	Occurrence (cases) ^{a)}	Proportion (%)	Incidence rate (cases per 100,000 population) ^{b)}
Total	33,586	100.0	65.7
Sex			
Male	21,674	64.5	85.1
Female	11,905	35.4	46.4
Unknown	- ^{c)}	-	-
Age (yr)			
0-9	296	0.9	8.6
10-19	394	1.2	8.4
20-29	867	2.6	13.8
30-39	1,159	3.5	17.6
40-49	2,375	7.1	29.9
50-59	4,272	12.7	49.7
60-69	6,259	18.6	83.8
70-79	7,232	21.5	186.3
80 and over	10,722	31.9	466.7
Unknown	10	0.0	-
City and province ^{d)}			
Seoul	4,505	13.4	48.3
Busan	2,361	7.0	71.7
Daegu	1,278	3.8	53.9
Incheon	1,816	5.4	61.2
Gwangju	717	2.1	50.5
Daejeon	793	2.4	55.1
Ulsan	714	2.1	64.7
Sejong	158	0.5	41.1
Gyeonggi	7,944	23.7	58.6
Gangwon	1,441	4.3	94.4
Chungbuk	1,453	4.3	91.4
Chungnam	1,864	5.5	87.9
Jeonbuk	1,589	4.7	90.4
Jeonnam	1,641	4.9	90.8
Gyeongbuk	2,170	6.5	84.8
Gyeongnam	2,502	7.4	76.9
Jeju	640	1.9	95.1

^{a)}The number of sudden cardiac arrest patients transported to hospitals by the 119 emergency medical services. Calculated based on emergency activity reports. ^{b)}Based on the resident registration population in 2023, Statistics Korea. ^{c)}Data is not presented when the number of cases is fewer than 10. ^{d)}Based on the patient's location at the time of occurrence.

Among the 33,402 cases with completed medical record reviews out of all SCA patients, 2,881 survived, resulting in a survival rate of 8.6%. This represents a return to the

rate observed in 2019, prior to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, and an increase of 0.8%p from the previous year. A total of 1,863 cases demonstrated brain function

Table 2. The rate of bystander^{a)} cardiopulmonary resuscitation^{b)}, by city and province in 2018–2023

Category	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Total	23.5	24.7	26.4	28.8	29.3	31.3
Gap (maximum–minimum)	24.4	26.2	27.9	33.6	32.5	36.1
Seoul ^{c)}	37.0	38.4	40.7	44.0	44.9	47.8
Busan	17.1	18.7	19.7	20.8	20.0	16.4
Daegu	34.3	35.0	35.1	35.6	45.6	50.9
Incheon	17.8	23.2	27.2	31.2	29.8	43.9
Gwangju	14.6	12.2	12.8	17.2	16.4	20.3
Daejeon	26.8	32.7	28.9	31.2	32.0	33.9
Ulsan	15.0	14.8	16.8	20.0	16.0	20.1
Sejong	22.8	25.8	17.8	40.9	39.7	39.1
Gyeonggi	28.9	29.9	31.8	36.0	37.2	37.4
Gangwon	18.3	22.4	25.5	24.2	28.0	28.7
Chungbuk	20.2	22.4	22.3	32.1	29.1	33.8
Chungnam	17.6	17.6	15.7	20.1	15.0	18.1
Jeonbuk	18.4	18.8	17.8	23.8	24.1	25.1
Jeonnam	12.6	12.5	20.5	10.4	13.1	14.8
Gyeongbuk	13.6	16.8	15.5	20.7	21.5	21.9
Gyeongnam	18.1	15.9	23.7	21.1	21.3	18.4
Jeju	19.6	19.1	20.9	17.7	26.8	27.4

Values are presented as percentage. ^{a)}Cardiopulmonary resuscitation performed by a bystander, excluding on-duty paramedics and medical professionals. ^{b)}Based on sudden cardiac arrest patients transported to hospitals by the 119 emergency medical services for whom medical record survey have been completed. ^{c)}Based on the location of the occurrence.

recovery, resulting in a recovery rate of 5.6%, which represents a 0.5%p increase from the previous year. Similar to the survival rate, the brain function recovery rate has also returned to pre-COVID-19 levels (Figure 1). The survival rate was highest in Sejong (14.6%), followed by Seoul (12.4%) and Gwangju (11.0%). Meanwhile, Gyeongbuk reported the lowest survival rate (6.1%). The brain function recovery rate was also highest in Sejong (13.3%), followed by Seoul (8.1%) and Jeju (7.0%). Gyeongbuk had the lowest recovery rate (3.8%) (Figure 2).

Both survival and brain function recovery rates were higher when CPR was performed by bystanders, excluding on-duty paramedics and medical professionals, compared with the non-performance of CPR. Based on 2023 results, survival rates were 13.2% for those who received CPR and 7.8% for those

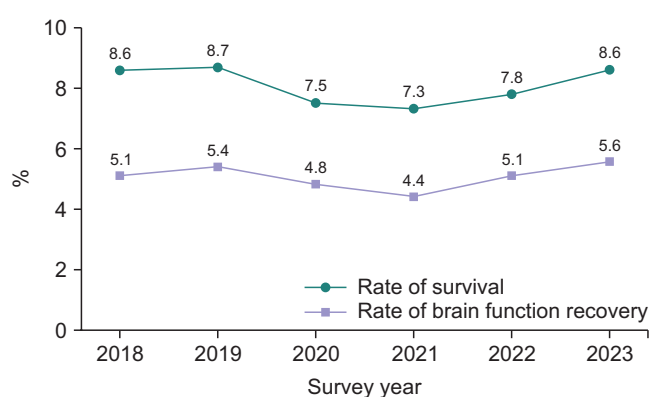


Figure 1. Changes in survival rate and brain function recovery rate of sudden cardiac arrest patients, 2018–2023

who did not, showing a 1.7-fold difference. Additionally, the brain function recovery rates were 9.8% for those who received CPR and 4.2% for those who did not, showing a 2.3-fold difference (Figure 3).

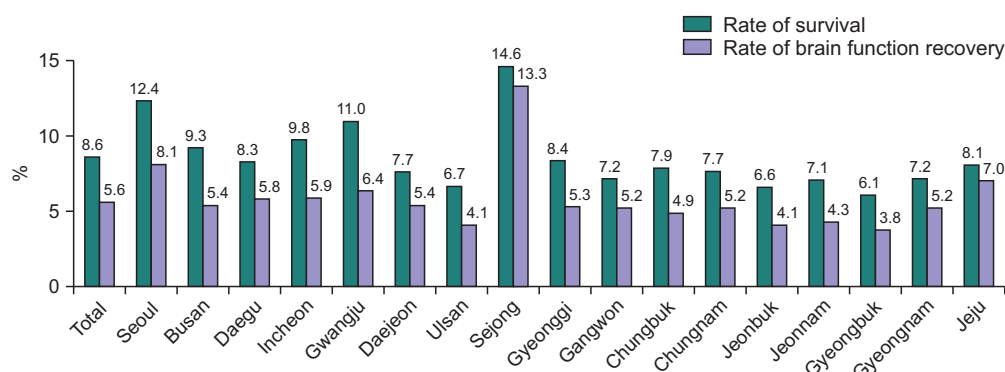


Figure 2. Survival rate and brain function recovery rate of sudden cardiac arrest patients by city and province in 2023

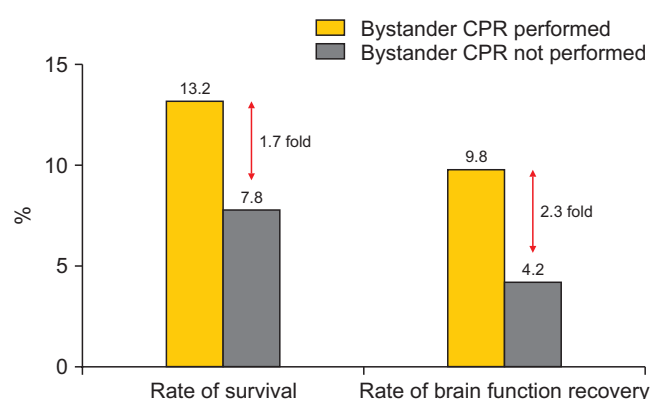


Figure 3. Survival rate and brain function recovery rate of sudden cardiac arrest patients according to bystander cardiopulmonary resuscitation in 2023

CPR=cardiopulmonary resuscitation.

Discussion

SCA occurs when the heart suddenly stops beating, and the longer it remains in that state, the lower the chances of survival and recovery. Thus, immediate response is critical. According to the “2024 National Fire Agency Statistical Yearbook”, 119 EMS teams transported a total of approximately 2 million patients in 2023 [3], with around 30,000 of these patients being transported due to SCA. More than half of the patients with SCA are aged ≥ 70 years, and this number is expected to increase in the future due to the country’s aging population.

The rate of bystander-performed CPR has steadily increased every year, reaching 31.3% in 2023. The “5th National

Health Plan” has set a target rate of 37.0% for bystander-performed CPR by 2030 [4], which can be achieved if the average annual increase of 1.6%p over the past 5 years is maintained. However, significant disparities exist between cities and provinces. Hence, measures should be taken to mitigate these disparities, such as revising the CPR training programs to better accommodate the specific characteristics and needs of each local government.

Out-of-hospital cases of SCA most commonly occur at home (47.0%) during the performance of daily activities (30.6%) and are often witnessed by family members (35.8%). Given the critical role of witnesses in improving survival outcomes, individuals who are not healthcare providers should learn how to perform CPR and use an automated external defibrillator (AED), and be able to execute these skills in real-life situations.

To increase the survival rate of patients who experienced SCA and raise awareness of the importance of CPR, the KDCA has developed and distributed age-specific educational materials. These resources ensure that not only adults but also infants, children, and adolescents can perform CPR if they encounter someone experiencing cardiac arrest. Furthermore, multifaceted efforts are being made to increase the CPR implementation rate, including holding events where individuals share

testimonials of performing CPR and using an AED in actual cardiac arrest situations. Participants can also submit educational videos to promote CPR, with the winning entries being publicly showcased. Moreover, to ensure that the Korean guidelines for CPR reflect the latest scientific evidence, the KDCA is collaborating with experts in related fields to review the evidence and revise the guidelines every 5 years, with plans for a final announcement in December 2025.

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: JSK. Data

curation: JSK. Formal analysis: JSK. Supervision: JEL, EHJ.

Writing – original draft: JSK. Writing – review & editing: JSK, JEL, EHJ.

References

1. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA), National Fire Agency. 2023 sudden cardiac arrest survey statistics. Cheongju: KDCA; 2024 Dec. Report No.: 11-1352159-000192-10.
2. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). 2023 sudden cardiac arrest survey manual. Cheongju: KDCA; 2023 Aug. Report No.: 11-1790387-000817-10.
3. National Fire Agency (NFA). 2024 National Fire Agency statistical yearbook. Sejong: NFA; 2024 Jul. Report No.: 11-1661000-000001-10.
4. Ministry of Health and Welfare, Korea Health Promotion Institute (KHPI). The 5th National Health Plan (Health Plan 2030, 2021~2030). Seoul: KHPI; 2022 Apr. Report No.: 정책-04-2022-008-01.

감염병 실험실 검사용 표준물질 생산 및 관리 운영

오은비[†] , 홍성희[†] , 이은주 , 이지은 , 김은진*

질병관리청 진단분석국 신종병원체분석과

초 록

표준물질은 감염병의 검사 결과 정확성 및 신뢰성을 확보하는 데 중요한 역할을 하고 있다. 질병관리청에서는 2016년부터 다양한 요건을 검토하여 매년 표준물질 사업 계획을 수립하고, 표준물질 전문 생산기관을 통해서 Korean Industrial Standards (KS) A International Organization for Standardization (ISO) Guide 35 (표준물질-균질성 및 안정성의 평가와 특성에 관한 가이드라인), KS A ISO 17034 (표준물질 생산기관의 역량에 대한 일반 요구사항), World Health Organization Technical Report Series 등 요구사항에 맞는 양질의 표준물질을 생산하고 있다. 표준물질 생산은 물질의 생산 계획 수립, 원료물질 확보 및 물질 제작, 적합성 평가 확인된 물질 분주 및 포장 단계로 진행된다. 제작된 후보 표준물질은 균질성 및 안정성 평가를 통해 특성에 대하여 균질하고 안정적임을 확인하는 절차를 수행한다. 생산된 표준물질은 감염병 검사용 양성 물질, 내부 정도 관리용 물질, 미래 질병을 대비한 감염병 검사법 구축 및 검정을 위한 용도로 활용되고 있으며, 일부 품목은 국가 병원체 자원은행에 기탁하여 관련 공공 및 민간기관에서 활용될 수 있도록 지원하고 있다.

주요 검색어: 감염병; 표준물질; 정도관리

서 론

감염병 진단검사는 감염병 대응을 위한 핵심 요소로 모두가 신뢰할 수 있는 검사 결과를 도출하는 것은 매우 중요한 일이다. 우리나라는 코로나바이러스감염증-19 상황을 겪으며 진단 분야의 우수성을 인정받음과 동시에 진단 표준화의 중요성을 인식하는 계기가 되었고, 해외 주요 기관(World Health Organization, WHO)들도 감염병 검사표준화에 많은 노력을 기울이고 있다. 감염병 검사법에 대한 표준화를 위해서는 검

사 결과의 정확성을 높이고 신뢰성을 확보하기 위해 시간 및 공간에 제한되지 않는 일정한 특성값이 유지되는 표준물질의 사용이 필수적이다.

WHO에서는 생물학적 표준화를 위한 전문가위원회(WHO expert committee on biological standardization)를 통해 표준물질을 지정하여 전 세계에 제공하고 있으며, 이를 국제표준물질(international standards, IS)이라고 명명하고 관련 내용을 공개하고 있다[1]. 현재 전 세계적으로 대표적인 표준물질 분양기관은 영국 국립생물표준통제연구원(National

Received October 23, 2024 Revised November 26, 2024 Accepted November 27, 2024

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

[†]이 저자들은 본 연구에서 공동 제1저자로 기여하였음.

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?

표준물질이란 측정 과정에서 사용할 목적으로 만들어진 하나 또는 그 이상의 특성에 관하여 충분히 균질하고 안정된 물질을 말한다.

② 새로이 알게 된 내용은?

질병관리청에서는 다양한 요건을 검토하여 매년 사업 계획을 수립하고, 표준물질 전문 생산기관을 통해서 Korean Industrial Standards (KS) A International Organization for Standardization (ISO) Guide 35, KS A ISO 17034, World Health Organization Technical Report Series 등 요구사항에 맞는 양질의 표준물질을 생산하고 있다.

③ 시사점은?

생산한 표준물질은 감염병 국가표준실험실 운영, 신종 및 재출현 감염병 대응 강화에서 중요한 요소로 활용되고 있다. 향후 표준물질의 고품질 물질 생산과 다양한 표준물질 생산 계획을 수립할 것이며, 또한 국내 감염병 연구기관 및 유관 업체에 표준물질 보급을 활성화하는 방안을 마련할 것이다.

Institute for Biological Standards and Control)으로 약 6,000개 이상의 생물학적 표준물질을 분양하고 있다[2]. 하지만 제조되는 국제 표준물질의 수량이 현저하게 적기 때문에 각 국가별로 국제 표준물질 기준으로 제작, 소급성이 유지될 수 있는 표준물질을 제조하여 사용하도록 권고하고 있다.

이에 질병관리청에서는 국가 감염병 병원체 확인 기관(질병관리청, 보건환경연구원 등)에 감염병 진단검사 결과의 신뢰성 확보 및 정확도를 보증하는 표준물질을 생산 및 보급하는 사업을 운영하고 있다.

본 원고를 통해 감염병 표준물질 생산에 대한 운영 및 관리 현황을 소개하고, 향후 국가 감염병 표준물질 사업이 나아가야 할 방향을 제시하고자 한다.

방 법

1. 표준물질이란

표준물질은 측정기기의 교정, 측정 방법의 평가 또는 재료에 값을 부여 하는 것에 사용하기 위하여 하나 또는 그 이상의 특성값(정량적, 정성적)에 관하여 충분히 균질하고 안정된 재료 또는 물질이다[3]. 또한, 표준물질은 사용 용도에 따라 일반적으로 인증표준물질(certified reference material), 품질관리물질(quality control material), 교정용물질(calibrant)로 분류되며, WHO에서는 IS, 2차 표준물질(자국 내에서 제조하여 관리하는 국가 표준물질), 3차 표준물질(국가 표준물질 확립 절차에 따라 자체 제조한 표준물질[in-house])로 구분한다[4].

2. 표준물질 확보 과정

매년 적절한 표준물질 생산을 위해 표준물질의 사용 용도, 사용처 배포 대상 수, 표준물질 생산 이력 현황 및 필요 시기 등을 고려하여 생산 품목을 선정하고, 표준물질 생산 계획을 수립하고 있다. 선정된 품목들은 표준물질 전문 생산기관에 위탁하여, 원료물질 확보, 물질 가공 및 적합성 평가를 진행하고 확인된 후보 표준물질을 포장한다. 후보 표준물질을 대상으로 물질의 안정성과 균질성, 특성화를 진행하며 표준물질의 특성값을 부여한다. 생산이 완료된 표준물질을 배포할 때에는 표준물질 보고서를 준비하여, 사용자에게 배포하고 있으며, 주기별로 표준물질의 안정성 모니터링을 진행하여, 사용 중 장기 보관의 표준물질 안정성을 보장하고 있다(그림 1).

이러한 표준물질 확보 및 관리 절차는 Korean Industrial Standards (KS) A International Organization for Standardization (ISO) 17034 (표준물질 생산기관의 역량에 대한 일반 요구사항) [3]에 제시된 절차와 접근법을 활용하여 진행하고 있다. 특히 표준물질의 안정성과 균질성을 확인하는데 KS A ISO Guide 35 (표준물질-균질성 및 안정성의 평가와 특성에 관한 가이드선스) [5]의 제시된 기준으로 표준물질을 평가하고

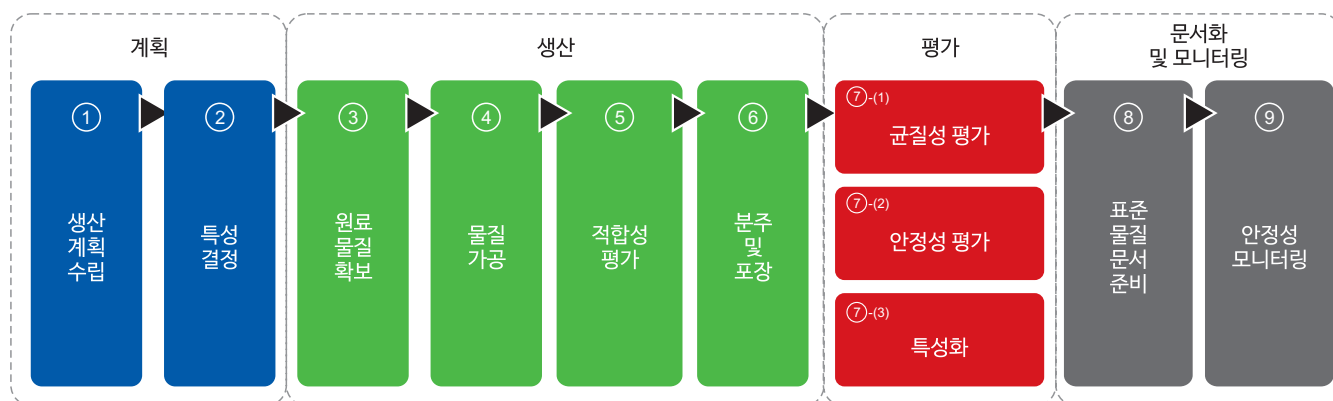


그림 1. 표준물질 확보 절차

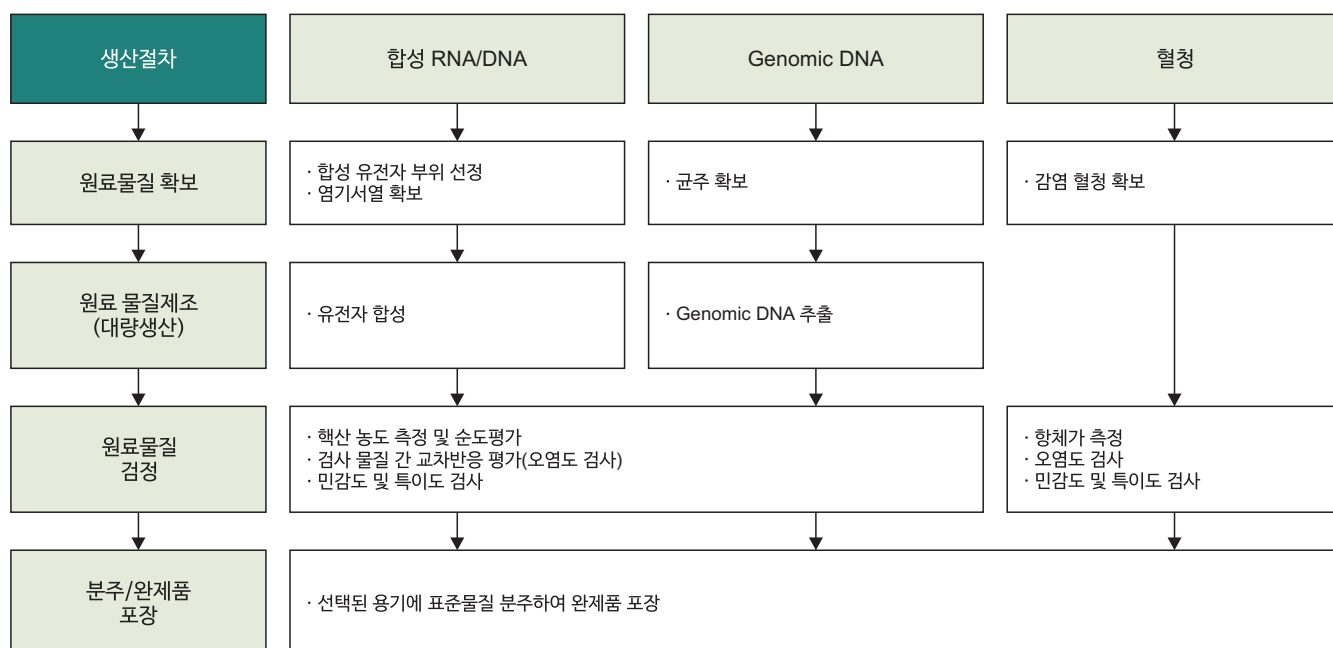


그림 2. 표준물질별 생산 과정

있다.

또한 생물학적 표준품 생산 고려 사항, 특성 및 통계분석에는 WHO Technical Report Series (TRS) 932 Annex 2 (생물학적 표준물질 수립 및 특성화 요건 권고서) [1]를 참고하여 생물학적 표준물질을 생산·관리하고 있다.

1) 표준물질 생산

표준물질의 생산은 원료물질 확보, 후보 표준물질 제조, 물질 검정 및 완제품 포장 절차로 이루어진다. 원료물질의 중

류는 합성 RNA, genomic DNA 및 감염 혈청 등이 있다.

생산된 물질은 농도 측정, 순도 및 교차 오염평가 등의 절차를 통해 적합성 평가를 진행하고, 대상 감염병을 검사하는 표준절차서에 따라 민감도 및 특이도 검정 후 후보 표준물질로 정의하며, 후보 표준물질을 용기에 분주, 제품으로 포장한다(그림 2).

2) 표준물질 평가

생산된 후보 표준물질이 표준물질이 되기 위해서는 하나

이상의 명시된 특성에 대해 충분히 균질하고 안정적인지 결정하기 위한 평가가 필요하다[5]. 이러한 목적으로 표준물질 균질성 및 안정성 평가를 KS A ISO Guide 35, 감염병 실험실 검사용 표준물질 생산 및 관리 안내서에 준하여 수행한다[6].

(1) 균질성 평가

균질성 평가는 병간 균질성과 병내 균질성을 확인하고 있다. 후보 표준물질이 담긴 일정 수의 병을 무작위로 선택하여 대상 감염병을 검사하는 표준절차서에 따라 동일한 병의 물질을 3회 반복 분석함으로써 병간 및 병내 생물학적 균질성 평가를 수행한다.

(2) 안정성 평가

표준물질은 장기 보관, 운송 조건, 사용자의 보관 및 사용 등에서 일정한 평가값이 유지되어야 하기 때문에 생산기관은 필수적으로 안정성 평가를 진행해야 한다[5]. 이에 장기, 사용, 운송, 모니터링 안정성 항목에 대한 평가 내용을 지정하여 수행한다(표 1).

(3) 표준물질의 특성화

후보 표준물질의 표준물질 특성화는 물질의 용도에 따라 특성화 방법을 선정하여, 대상 감염병을 검사하는 표준절차서에 따라 표준물질로서의 특성 및 특성값을 제시한다.

(4) 문서화 및 안정성 모니터링

표준물질 생산을 완료하여 사용자에게 배포할 때, 표준물질 사용 및 안정성을 보장하는 기한 및 방법이 작성된 표준물질 정보보고서를 전달하고 있으며, 보관되고 있는 표준물질의 안정성을 주기별로 확인하는 안정성 모니터링도 수행하고 있다.

3. 2023년 표준물질 생산 및 운영 결과

질병관리청에서는 위에서 기술한 표준물질 생산절차에 따라 지난해 감염병 14종(1급 7종, 3급 6종, 비법정 1종) 26개 품목의 표준물질을 제작하였다. 표준물질의 형태는 유전자검사용 표준물질(합성RNA · 합성DNA 20개, genomic DNA 3개)과 항체검사용 표준물질(감염 혈청 3개)을 생산하였다. 유전자검사용 물질의 농도는 평균 1.0×10^6 copies/ μ l 제작되고, 유전자검사용 물질은 vial 당 50 μ l와 항체검사용 물질은 vial 당 60 μ l씩 분주 되었다(표 2). 생산된 물질은 감염병 검사용 양성 표준물질, 내부 정도 관리용 표준물질, 미래 질병을 대비한 감염병 검사법 구축 및 검정을 위한 용도로 활용되었다.

생산된 표준물질들은 추적관리를 통해 균질성, 냉/해동, 장기/단기 안정성 평가 결과 균질성 및 안정성에 대한 문제점 발생 없이 안전하게 보급 및 활용이 된 것으로 파악되었다. 또한 생산된 유전자검사용 표준물질들은 장기안정성 평가 결과(가속노화도 실험을 통한 안정성 평가) 진행 후 -70°C 에서 36개월까지 안정한 것으로 측정되었다[7].

결론

감염병 표준물질 생산 및 관리는 정확한 진단검사를 위한 중요한 요소이며, 세계 주요 기관들도 표준물질 생산기준을 정하여 철저하게 운영하고 있다. 질병관리청에서는 감염병 실험실 검사용 표준물질 생산 및 관리 기준을 제시하는 안내서를 발행하고 해당 기준에 따라 표준물질 확보를 위한 사업

표 1. 안정성 평가 항목 및 내용

구분	세부 구분
(장기) 안정성 평가	실시간 장기 안정성
	가속 노화 안정성
(사용) 안정성 평가	재사용 안정성 평가
	냉·해동 안정성 평가
운송 안정성 평가	
모니터링 안정성 평가	

표 2. 2023년 표준물질(26품목) 생산 목록

법정 감염병 급	감염병(품목 수)	세부 정보	유전자 농도 (copies/μl)	용량(μl)	물질 형태
1급	중증호흡기증후군(2)	upE	1.0×10^6	50	합성 RNA
		ORF1a	1.0×10^6	50	합성 RNA
	중증급성호흡기증후군(2)	ORF1b	1.0×10^6	50	합성 RNA
		N	1.0×10^6	50	합성 RNA
	남아메리카출혈열(5)	차파레바이러스	1.0×10^6	50	합성 RNA
		사비아바이러스	1.0×10^6	50	합성 RNA
		후닌바이러스	1.0×10^6	50	합성 RNA
		마추포바이러스	1.0×10^6	50	합성 RNA
		과나리토바이러스	1.0×10^6	50	합성 RNA
	두창(1)		1.0×10^6	50	Genomic DNA
	탄저(1)		1.0×10^6	50	Genomic DNA
	야토병(1)		1.0×10^6	50	Genomic DNA
	페스트(1)		1.0×10^6	50	Genomic DNA
3급	신증후군출혈열(3)	한탄바이러스	5.0×10^4	50	합성 RNA
		서울바이러스	1.0×10^6	50	합성 RNA
		한탄/서울바이러스	$2.5 \times 10^4 / 5.0 \times 10^5$	50	합성 RNA
	지카바이러스감염증(1)		1.0×10^6	50	합성 DNA
	말라리아(5)	삼일열말라리아	1.0×10^6	50	합성 DNA
		열대열말라리아	1.0×10^6	50	합성 DNA
		사일열말라리아	1.0×10^6	50	합성 DNA
		난형열말라리아	1.0×10^6	50	합성 DNA
		원숭이열말라리아	1.0×10^6	50	합성 DNA
	라임병(1)		-	60	혈청
	쯔쯔가무시증(1)		-	60	혈청
	큐열(1)		-	60	혈청
비법정	록키산홍반열(1)		1.0×10^6	50	합성 DNA

을 운영하고 있다. 이에 제작된 표준물질들은 매년 질병관리청 주관으로 운영되는 진단검사 숙련도 평가, 감염병 검사용 양성 대조물질, 신규감염병 검사법 구축 등에 사용되면서, 감염병 국가표준실험실 운영, 진단검사 실험실 운영에 대한 질 관리 역량 향상, 신종 및 재출현 감염병 대응 강화에 활용되어 왔다. 이 중 일부 표준물질(유전자검사용 물질 20개 품목, 항체 검사용 물질 5개)은 국내 관계 연구자 및 기관에서 사용될 수 있도록 병원체자원은행에 기탁하였으나 생산된 양의 제한에 따라 그 품목과 수량은 많지 않았다. 이에 앞으로도 지금처럼 고품질 표준물질 생산과 다양한 감염병의 표준물질 생산

에 중점을 두는 것은 물론 국내 감염병 연구기관 및 유관 업체에서 표준물질을 활용할 수 있도록 병원체자원은행 기탁 품목 및 수량 등을 확대해 나갈 수 있도록 할 예정이다.

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: EBO, SHH, EJJ, JER, EJK. Data curation: EBO, SHH. Formal analysis: EBO, SHH. Investigation: EBO, SHH, EJJ. Methodology: EBO, SHH. Project administration: SHH, EJJ. Supervision: JER, EJK. Validation: JER, EJK. Visualization: EBO, SHH, EJJ. Writing – original draft: EBO, SHH, EJJ. Writing – review & editing: SHH, EJJ, JER, EJK.

References

1. World Health Organization (WHO). Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards, Annex 2, TRS No 932 (revised 2004). Geneva: WHO; 2006. Report No.: 932.
2. National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC). About us [Internet]. NIBSC; 2024 [cited 2024 Aug 20]. Available from: nibsc.org/about_us
3. Industrial Standards Council. KS A ISO 17034:2016; General requirements for the competence of reference material producers. Industrial Standards Council; 2019.
4. World Health Organization (WHO). WHO manual for the preparation of secondary reference materials for in vitro diagnostic assays designed for infectious disease nucleic acid or antigen detection: calibration to WHO International Standards, Annex 6, TRS No 1004. WHO; 2017. Report No.: 1004.
5. Industrial Standards Council. KS A ISO Guide 35:2017, Reference materials — guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability. Industrial Standards Council; 2018.
6. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Guide to production and management of reference materials for infectious disease laboratory test. KDCA; 2017.
7. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Production of reference materials for genetic test of 11 infectious disease (23 items). KDCA; 2023.

Production and Management of Reference Materials for Infectious Disease Laboratory Testing

Eun-Bi Oh[†] , Sung-Hee Hong[†] , Eun-Ju Lee , Jee Eun Rhee , Eun-Jin Kim* 

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

ABSTRACT

Reference materials (RMs) are essential for ensuring the accuracy and reliability of infectious disease test results. Since 2016, the Korea Disease Control and Prevention Agency has established annual RM project plans that systematically review various requirements and produce high-quality RMs according to the guidelines established by the Korean Industrial Standards (KS) A International Organization for Standardization (ISO) Guide 35 (Guidance on the Evaluation of Homogeneity and Stability of Reference Materials), KS A ISO 17034 (General Requirements for the Competence of Reference Material Producers), and the World Health Organization Technical Report Series. RMs are produced by establishing a material production plan, acquiring raw materials and production materials, and dispensing and packaging materials that have been confirmed to possess conformity characteristics. RMs are produced from manufactured candidate reference materials that have been confirmed to have homogeneous and stable characteristics through homogeneity and stability assessments. The resulting RMs serve multiple purposes, functioning as positive controls for infectious disease testing, internal quality assurance materials, and as a basis for development and validation of testing methodologies for emerging diseases. Additionally, select items are deposited in the National Culture Collection for Pathogens to facilitate their accessibility by relevant public and private organizations.

Key words: Communicable diseases; Reference material; Quality control

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

[†]These authors contributed equally to this study as co-first authors.

Introduction

Diagnosing infectious diseases represents a fundamental element of responding to infectious disease outbreaks. Therefore, all parties must accept the diagnostic testing results as accurate and reliable. During the global pandemic, Republic of Korea has been acknowledged for its exemplary diagnostics performance, providing a valuable opportunity to underscore the

significance of diagnostic standardization. Major international organizations, such as the World Health Organization (WHO), are also making commendable efforts to standardize infectious disease testing. The standardization of infectious disease testing methods necessitates the utilization of reference materials that retain constant property values over time and space, thereby enhancing the accuracy and reliability of test results.

The WHO Expert Committee on Biological Standardization

Key messages

① What is known previously?

A reference material (RM) is defined as a substance that is homogeneous and stable with respect to one or more properties, and which is intended for use in a measurement process.

② What new information is presented?

The Korea Disease Control and Prevention Agency has established annual plans for RM projects, which review requirements and produce high-quality RMs that meet the requirements of Korean Industrial Standards (KS) A International Organization for Standardization (ISO) Guide 35, KS A ISO 17034, and World Health Organization Technical Report Series through professional RM production institutions.

③ What are implications?

RMs are used as important elements in infectious disease testing by the National Reference Laboratory and are also used to strengthen responses to (re) emerging infectious diseases. Future plans are being established for production of high-quality RMs that can be used for various infectious diseases and the distribution of these RMs to domestic research institutions.

is responsible for the designation and global availability of reference materials, which are referred to as international standards (IS) and are accessible to the public [1]. The National Institute for Biological Standards and Control in the United Kingdom is currently the preeminent provider of biological reference materials worldwide, offering over 6,000 [2]. Nevertheless, since the quantity of ISs manufactured is significantly low, it is recommended that each country manufacture and use reference materials that can be traceable to the ISs.

In response, the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) is implementing a project to produce and

disseminate reference materials that ensure the reliability and precision of the results of diagnostic tests for infectious diseases to national infectious disease pathogen confirmation agencies (KDCA, Health and Environment Institutes, etc.).

This article introduces the current status of the operation and management of infectious disease reference materials and proposes a future direction for the national infectious disease reference material project.

Methods

1. What is a Reference Material?

Reference material is a material or substance that is sufficiently homogeneous and stable concerning one or more characteristic values (quantitative and qualitative) for calibrating measuring instruments, evaluating measurement methods, or assigning values to materials [3]. In addition, reference materials are generally classified into certified reference materials, quality control materials, and calibration materials according to their intended use.

The WHO classifies biological reference materials into ISs, secondary standards (national reference materials manufactured and managed within the country), and tertiary standards (in-house reference materials manufactured according to the national reference material establishment procedure) [4].

2. Process for Securing a Reference Material

Annually, the production items are selected, and the reference material production plan is established by assessing the intended use, the number of recipients, the current status of the material production history, and the requisite timing for producing the appropriate reference material. The selected items

are then transferred to a specialized reference material production agency responsible for securing the necessary raw materials, processing the materials, conducting the requisite conformity assessments, and packaging the identified candidate reference. The candidate reference materials' stability, homogeneity, and characterization are evaluated, and characteristic values are assigned to the reference materials. Upon completion of reference materials, a reference material report is generated and disseminated to pertinent users. Furthermore, the stability of the reference materials is subject to periodic assessment to guarantee their long-term storage stability during utilization (Figure 1).

These procedures for securing and managing reference materials are carried out using the methods and approaches presented in Korean Industrial Standards (KS) A International Organization for Standardization (ISO) 17034 (General requirements for the competence of reference material producers) [3]. In particular, the reference materials are evaluated following the criteria outlined in KS A ISO Guide 35 (Reference materials—guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability) [5] to confirm their stability and homogeneity.

In addition, biological reference materials are produced

and managed by referring to the WHO Technical Report Series (TRS), 932 Annex 2 (Recommendations for the preparation, characterization, and establishment of international and other biological reference standards) [1] regarding their production considerations, characteristics, and statistical analysis.

1) Production of reference materials

The production of reference materials includes procuring raw materials, manufacturing candidate reference materials, testing the materials, and packaging the finished products. The types of raw materials include synthetic RNA, genomic DNA, and infected serum.

The suitability of the produced materials is evaluated through a series of procedures, including concentration measurement, purity assessment, and cross-contamination assessment. Following this, the materials are defined as candidate reference materials after sensitivity and specificity testing, which is conducted following standard operating procedures for testing target infectious diseases. The candidate reference materials are then dispensed into containers and packaged as products (Figure 2).

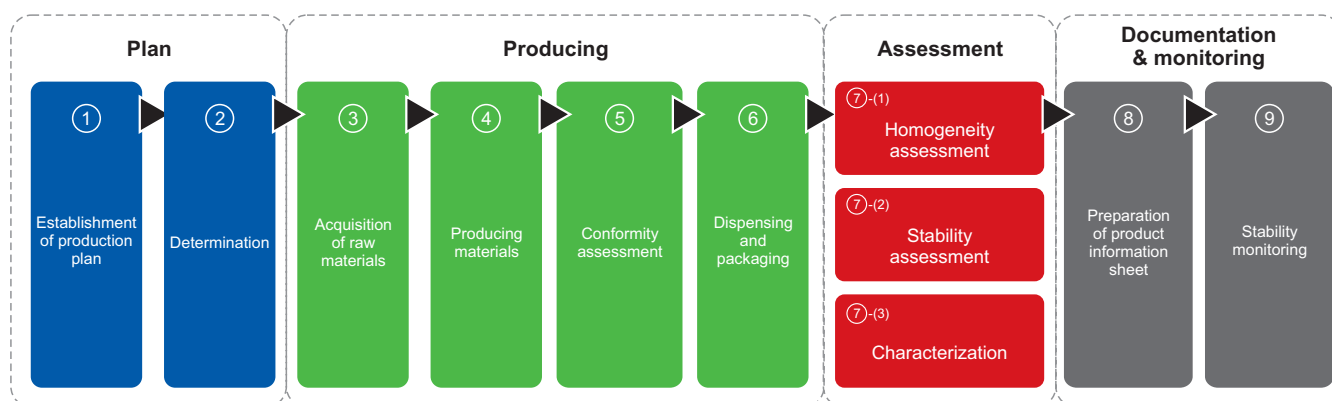


Figure 1. Reference material production procedures

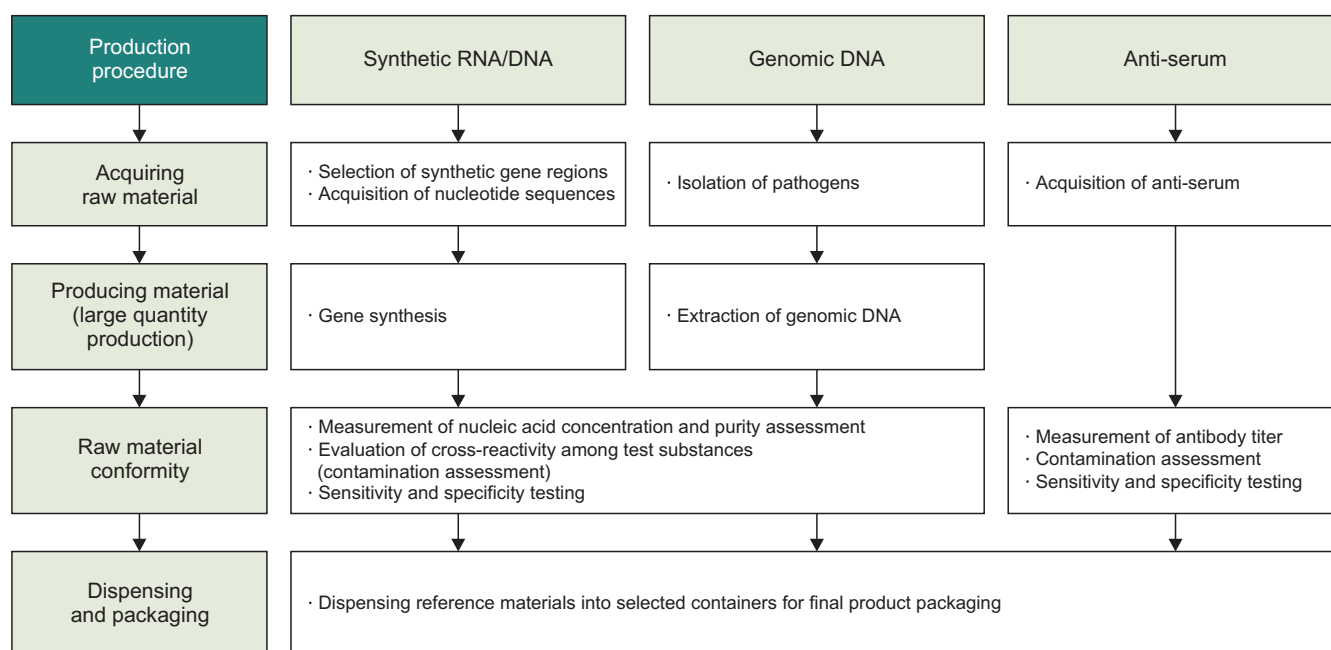


Figure 2. Production procedure for each reference material

2) Assessment of reference materials

For a produced candidate reference material to be designated as such, it is essential to assess whether it exhibits sufficient homogeneity and stability concerning one or more specified characteristics [5]. To achieve this objective, the homogeneity and stability of reference materials are assessed following the standards outlined in KS A ISO Guide 35, which guides the production and management of reference materials utilized in the context of infectious disease laboratory testing [6].

(1) Homogeneity assessment

The homogeneity assessment checks the homogeneity between the bottles and the homogeneity within the bottle. The degree of biological homogeneity between and within diseases is assessed by randomly selecting several bottles containing candidate reference materials. The substances within each bottle are subjected to three rounds of analysis following the established protocol for testing the target infectious disease.

(2) Stability assessment

It is incumbent upon the production organization to conduct a stability assessment, as the reference material must maintain a particular assessment value in terms of long-term storage, transportation conditions, storage and use by the user, and so forth [5]. Accordingly, the assessment of the items for long-term use, transportation, and monitoring stability is delineated and conducted (Table 1).

(3) Characterization of reference materials

The candidate reference material's characterization is performed by selecting the characterization method according to the intended use of the material. The characteristics and characteristic values of the reference material are then presented according to the standard operating procedure for testing the target infectious disease.

Table 1. Stability assessment contents

Classification	Detailed classification
Long term stability assessment	Real-time stability assessment Accelerated stability assessment
Usability stability assessment	Stability assessment including the effect of reopening Stability assessment including the effect of re-freezing
Transport stability assessment	
Stability monitoring	

(4) Documentation and stability monitoring

Upon the completion and distribution of reference material to users, a reference material information report is provided, outlining the deadline and method for ensuring the safe and proper use of the material. Additionally, stability monitoring is conducted regularly to assess the stability of the stored reference material.

3. Results of the Production and Operation of Reference Materials in 2023

Following the reference material production procedure described above, the KDCA produced 26 reference materials for 14 infectious diseases (seven first-class, six third-class, and one non-legal) last year. The forms of the reference materials produced were reference materials for genetic testing (20 synthetic RNAs and synthetic DNAs and three genomic DNAs) and reference materials for antibody testing (three infected sera). The concentration of the material for genetic testing was prepared at an average of 1.0×10^6 copies/ μl , and the material for genetic testing was dispensed at 50 μl per vial. The material for antibody testing was dispensed at 60 μl per vial (Table 2). The produced materials were used to establish and verify infectious disease testing methods for future diseases, as well as for positive controls for infectious disease testing and internal quality control.

It was determined that the produced references were safely distributed and utilized without any issues regarding homogeneity and stability through tracking and management. Additionally, assessments conducted on the references demonstrated satisfactory results in terms of homogeneity, cold/thaw, and long-term/short-term stability. In addition, the produced reference materials for genetic testing were measured to be stable for up to 36 months at -70°C after the results of the long-term stability evaluation (stability evaluation through accelerated aging experiments) [7].

Conclusion

The production and management of infectious disease reference materials are essential for accurately performing diagnostic tests. Major institutions worldwide have established and strictly adhere to reference material production criteria. The KDCA has published a guide delineating the requirements for producing and managing reference materials for laboratory testing of infectious diseases. Additionally, the KDCA is engaged in a project to secure reference materials following the abovementioned criteria. The reference materials produced are used in the annual proficiency testing for diagnostic tests run by the KDCA, as positive controls for infectious disease tests, and in establishing new contagious disease testing methods.

Table 2. List of 2023 production of reference material (26 items)

Legal classification of infectious diseases	Infectious disease (no. of items)	Specifics	Gene concentration (copies/ μ l)	Volume (μ l)	Type of material
Category I	Middle East respiratory syndrome (2)	upE	1.0×10^6	50	Synthetic RNA
		ORF1a	1.0×10^6	50	Synthetic RNA
	Severe acute respiratory syndrome (2)	ORF1b	1.0×10^6	50	Synthetic RNA
		N	1.0×10^6	50	Synthetic RNA
	South American haemorrhagic fever (5)	Chapare virus	1.0×10^6	50	Synthetic RNA
		Sabia virus	1.0×10^6	50	Synthetic RNA
		Junin virus	1.0×10^6	50	Synthetic RNA
		Machupo virus	1.0×10^6	50	Synthetic RNA
		Guanarito virus	1.0×10^6	50	Synthetic RNA
			1.0×10^6	50	Genomic DNA
			1.0×10^6	50	Genomic DNA
			1.0×10^6	50	Genomic DNA
			1.0×10^6	50	Genomic DNA
Category III	Hantavirus hemorrhagic fever with renal syndrome (3)	Hantaan virus	5.0×10^4	50	Synthetic RNA
		Seoul virus	1.0×10^6	50	Synthetic RNA
		Hantaan/Seoul virus	$2.5 \times 10^4 / 5.0 \times 10^5$	50	Synthetic RNA
	Zika virus (1)		1.0×10^6	50	Synthetic DNA
	Malaria (5)	<i>Plasmodium vivax</i>	1.0×10^6	50	Synthetic DNA
		<i>Plasmodium falciparum</i>	1.0×10^6	50	Synthetic DNA
		<i>Plasmodium malariae</i>	1.0×10^6	50	Synthetic DNA
		<i>Plasmodium ovale</i>	1.0×10^6	50	Synthetic DNA
		<i>Plasmodium knowlesi</i>	1.0×10^6	50	Synthetic DNA
	Lyme Borreliosis (1)		-	60	Anti-serum
	Scrub typhus (1)		-	60	Anti-serum
	Q fever (1)		-	60	Anti-serum
Non-regulated	Rocky Mountain spotted fever		1.0×10^6	50	Synthetic DNA

They have been used to operate the National Reference Laboratory for Infectious Diseases, improve the quality control capabilities of diagnostic testing laboratories, and strengthen the response to emerging and re-emerging infectious diseases. Some of these reference materials (20 items for genetic testing and five items for antibody testing) were deposited in the National Culture Collection for Pathogens (NCCP) for use by domestic researchers and institutions. However, due to the limited quantity produced, the number of items and quantities

available was not substantial. In response, the KDCA will continue to prioritize the production of high-quality reference materials and materials for various infectious diseases. It will also endeavor to augment the quantity and range of items deposited in the NCCP, thereby facilitating the utilization of reference materials by domestic infectious disease research institutes and affiliated enterprises.

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: EBO, SHH, EJJ, JER, EJK. Data curation: EBO, SHH. Formal analysis: EBO, SHH. Investigation: EBO, SHH, EJJ. Methodology: EBO, SHH. Project administration: SHH, EJJ. Supervision: JER, EJK. Validation: JER, EJK. Visualization: EBO, SHH, EJJ. Writing – original draft: EBO, SHH, EJJ. Writing – review & editing: SHH, EJJ, JER, EJK.

References

1. World Health Organization (WHO). Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards, Annex 2, TRS No 932 (revised 2004). Geneva: WHO; 2006. Report No.: 932.
2. National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC). About us [Internet]. NIBSC; 2024 [cited 2024 Aug 20]. Available from: nibsc.org/about_us
3. Industrial Standards Council. KS A ISO 17034,2016; General requirements for the competence of reference material producers. Industrial Standards Council; 2019.
4. World Health Organization (WHO). WHO manual for the preparation of secondary reference materials for in vitro diagnostic assays designed for infectious disease nucleic acid or antigen detection: calibration to WHO International Standards, Annex 6, TRS No 1004. WHO; 2017. Report No.: 1004.
5. Industrial Standards Council. KS A ISO Guide 35:2017, Reference materials — guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability. Industrial Standards Council; 2018.
6. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Guide to production and management of reference materials for infectious disease laboratory test. KDCA; 2017.
7. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Production of reference materials for genetic test of 11 infectious disease (23 items). KDCA; 2023.

하루 1회 이상 외식을 추이, 2013-2022년

하루 1회 이상 외식(만 1세 이상)은 2022년 27.7%로 2021년 25.5%에 비해 2.2%p 증가하였고, 남자가 여자보다(그림 1), 연령별로는 20-30대에서 높은 경향이다(그림 2).

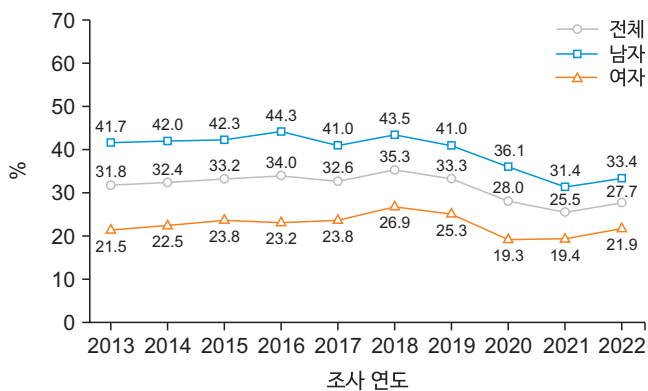


그림 1. 하루 1회 이상 외식 추이, 2013-2022년

*하루 1회 이상 외식: 외식 빈도가 하루 1회 이상인 분율, 만 1세 이상

†그림 1의 연도별 지표값은 2005년 추계인구로 연령표준화

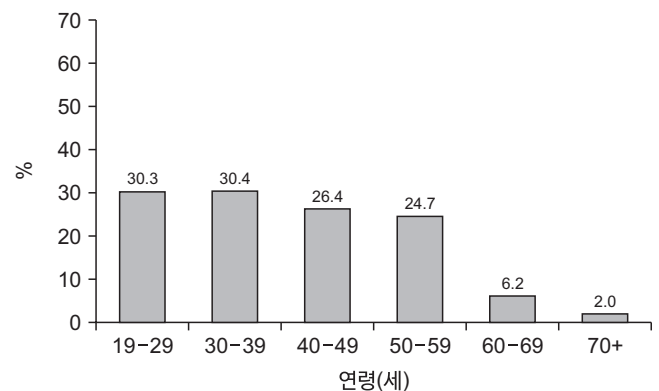


그림 2. 연령별 하루 1회 이상 외식률, 2022년

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

작성부서: 질병관리청 만성질환관리국 건강영양조사분석과

QuickStats

Trends in the Proportion of People Who Eat Out More than Once a Day, 2013–2022

The proportion of people who eat out more than once a day (among those aged 1 year and over) increased from 25.5% in 2021 to 27.7% in 2022, and was higher in men than that in women (Figure 1). The proportions among those 20s and 30s were higher than other age groups (Figure 2).

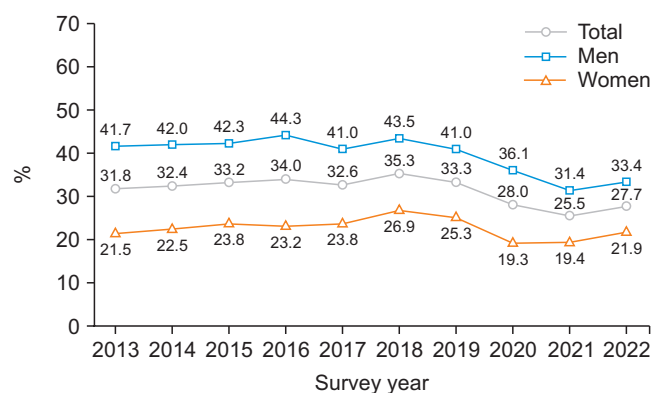


Figure 1. Trends in proportion of people who eat out more than once a day, 2013–2022

*Proportion of people who eat out more than once a day: proportion of people who eat out more than once a day, among those aged 1 year and over.

†The mean in Figure 1 was calculated using age- and sex-specific structures of the estimated population in the 2005 Korea Census.

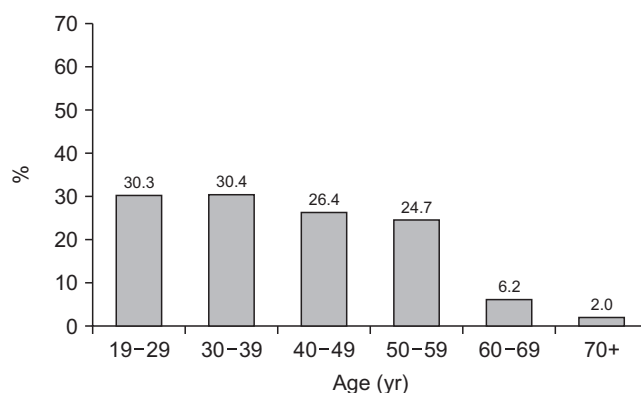


Figure 2. Proportion of people who eat out more than once a day by age, 2022

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