



주간 건강과 질병

PHWR

Public Health Weekly Report

Vol. 15, No. 50, December 15, 2022

Content

연구 논문

2935 국내 약제내성결핵균의 항생제내성 유전자 특성 분석
(2020-2021년)

조사/감시 보고

2954 2021년 찻잎가무시증 매개 털진드기 발생 감시현황

리뷰와 전망

2971 항생제 사용관리 프로그램 활동 소개: 국내 현황과
정책 방향

질병 통계

3004 시·도별 고위험음주율 격차 추이, 2012-2021

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, 건강증진등과 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 발행되는 개방형 정보 열람(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/영문 두 가지 버전으로 매주 목요일에 발행된다.

주간 건강과 질병은 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. 모든 논문의 접수는 주간 건강과 질병 온라인 투고시스템(<https://www.phwr.org/submission>)을 통해서 가능하며 논문투고 시 필요한 모든 내용은 원고 투고 규정을 참고한다. 학술지가 더 이상 출판되지 않을 경우 국립중앙도서관(<http://nl.go.kr>)에 보관함으로써 학술지 내용에 대한 전자적 자료 보관 및 접근을 제공한다. 저자는 발행자의 버전 및 PDF를 보관할 수 있다.

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 질병은 주간 단위로 게시되고 있으며, 정기적 구독을 원하시는 분은 이메일(phwrcdc@korea.kr)로 신청 가능하다. 본 학술지의 정기적 구독 요청 시 구독자의 성명, 소속, 이메일 주소가 요구된다.

원고 제출, 구독 및 기타 모든 문의는 전화(+82-43-219-2955, 2958, 2959), 팩스(+82-43-219-2969) 또는 이메일(phwrcdc@korea.kr)을 통해 가능하다.

발행일: 2022년 12월 15일

발행인: 백경란

발행처: 질병관리청

편집사무국: 질병관리청 건강위해대응관 미래질병대비과
(28159) 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운
전화. +82-43-219-2955, 2958, 2959, 팩스. +82-43-219-2969
이메일. phwrcdc@korea.kr
홈페이지. <https://www.kdca.go.kr>

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

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency

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

편집위원장

최보울

한양대학교 의과대학

부편집위원장

류소연

조선대학교 의과대학

하미나

단국대학교 의과대학

박지혁

동국대학교 의과대학

염준섭

연세대학교 의과대학

편집위원

고현선

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원

곽진

질병관리청

권동혁

질병관리청

김동현

한림대학교 의과대학

김수영

한림대학교 의과대학

김원호

질병관리청 국립보건연구원

김윤희

인하대학교 의과대학

김중곤

서울의료원

김호

서울대학교 보건대학원

박영준

질병관리청

송경준

서울대학교병원운영 서울특별시보라매병원

신다연

인하대학교 자연과학대학

안운진

질병관리청

안정훈

이화여자대학교 신산업융합대학

엄중식

가천대학교 의과대학

오경원

질병관리청

오주환

서울대학교 의과대학

유석현

건양대학교 의과대학

유영

고려대학교 의과대학

이경주

국립재활원

이선희

부산대학교 의과대학

이윤환

아주대학교 의과대학

이재갑

한림대학교 의과대학

이혁민

연세대학교 의과대학

전경만

삼성서울병원

정은옥

건국대학교 이과대학

정재훈

가천대학교 의과대학

최선화

국가수리과학연구소

최원석

고려대학교 의과대학

최은화

서울대학교어린이병원

허미나

건국대학교 의과대학

사무국

박희빈

질병관리청

안은숙

질병관리청

이희재

질병관리청

원고편집인

구해미

(주)메드랑

국내 약제내성결핵균의 항생제내성 유전자 특성 분석(2020-2021년)

김영미, 이민지, 이정섭, 김동혁*, 김준영, 유재일

질병관리청 감염병진단분석국 세균분석과

초 록

약제내성결핵은 치료기간이 길고 치료 성공률이 낮아 결핵 예방관리 측면에서 가장 큰 장애물 중 하나로, 내성결핵의 치료와 관리를 위해서는 신속하고 정확한 진단이 가장 중요하다. 이를 위해 최근 세계적으로 전장염기서열분석법을 이용한 분자생물학적 내성진단법을 도입하여 진단에 활용하고 있다. 본 연구는 2020-2021년 집단시설 결핵 역학조사를 통해 수집한 약제내성결핵균 196균주를 대상으로 전장염기서열분석을 통해 항결핵제 내성유전자 변이와 결핵균의 계통분석을 수행하였다. 약제내성 유전자변이 분석을 통해 확인된 리팜핀내성결핵은 188균주였다. 리팜핀 내성균은 모두 *rpoB* 유전자 변이가 확인되었고 1주를 제외하고 리팜핀 내성결정부위에서 변이가 확인되었다. 이 중 *rpoB*_S450L 변이가 100주(53.2%)로 가장 많이 분포하였다. 이소니아지드 내성관련 유전자 변이는 총 143균주에서 확인되었으며, 내성유전자 변이분포는 *katG*_S315T (107균주, 74.8%)와 *inhA*_c-777t (30균주, 21.0%)의 빈도가 높았다. 총 36주가 확인된 퀴놀론 내성주는 5주를 제외하고 *gyrA*와 *gyrB* 유전자의 퀴놀론 내성결정부위에 변이가 확인되었으며 특히 *gyrA* 유전자 94번 위치 변이가 16주(44.4%)로 가장 많이 나타났다. 통상감수성 대비 전장염기서열분석을 통한 내성검사의 민감도는 리팜핀 96.6% 및 이소니아지드 95.9%였다. 또, *in-silico* Spoligotyping을 통해 분석한 국내 집단시설에서 확인된 리팜핀 내성주는 모두 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*)으로 확인되었고 Beijing 클레이드가 대상주의 91.5%로 높은 비율을 차지했다. 본 연구를 통해 주요 약제에 대한 전장염기서열분석법을 구축하였으며, 검사의 정확성이나 정보의 다양성에서 장점을 가지는 것을 확인하였다. 향후 지속적인 약제내성결핵의 특성과 분포현황 분석을 위해 결핵균 전장염기서열분석의 활용이 필요하다.

주요 검색어: 결핵; 약제내성; 전장유전체분석; 유전자 특성

서 론

결핵은 *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii* 등을 포함하는 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis* complex, MTBC)에 감염되어 유발되는 감염병으

로, 매개체 없이 공기를 통해 전파된다. 대부분의 결핵은 폐에서 발생하는 폐결핵이나, 다른 장기에서 결핵이 발생하는 폐외결핵도 전체 결핵의 약 11-17%를 차지한다. 결핵환자의 약 90%는 성인에서 발병되고 전 세계 인구의 4분의 1이 잠복결핵 감염자로 추정된다. 2020년 세계보건기구(World Health

Received November 11, 2022 Revised November 18, 2022 Accepted November 21, 2022

*Corresponding author: 김동혁, Tel: +82-43-719-8329, E-mail: kimdonghyeok@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?**

다제내성결핵은 질병부담이 매우 큰 감염병으로 치료와 관리를 위해선 신속하고 정확한 진단이 필요하다.

② 새로이 알게 된 내용은?

약제내성결핵균 196주를 대상으로 전장염기서열분석을 통해 약제 내성유전자 변이를 분석하였다. 리팜핀과 이소니아지드에 대한 검사 민감도 분석 결과, 통상감수성검사 대비 95.9%와 96.6%의 민감도를 확인하였다. 또한, 결핵균의 계통분석을 통해 Beijing 클레이드가 리팜핀내성 결핵의 91.5%를 차지함을 확인하였다.

③ 시사점은?

치료성공률 향상과 그에 따른 감염병의 전파 감소를 위해 약제내성결핵에 대한 지속적인 유전자 특성분석이 필요하다

Organization, WHO)는 전 세계에서 약 990만명의 결핵환자가 발생되고 130만여명이 사망한 것으로 보고했다. 2020년 우리나라에서는 약 2만 5천명의 결핵 환자가 신고되었고 약 2천여명이 결핵으로 사망하였다[1].

약제내성결핵은 하나 이상의 항결핵제에 대해 내성을 가지는 결핵이다. 우리나라는 여러 약제내성결핵 중 결핵 치료에 있어 가장 중요한 약제인 이소니아지드(isoniazid, INH)와 리팜핀(rifampin, RIF) 중 하나의 약제에 내성을 가지는 결핵을 이소니아지드단독내성결핵(INH-resistant TB, INH-TB)과 리팜핀단독내성결핵(RIF-resistant TB, RR-TB)으로 정의하고 있다. 또한, INH와 RIF 2개 약제에 모두 내성을 가지는 결핵을 다제내성결핵(multidrug resistant-TB, MDR-TB)으로 분류하고, RR-TB 또는 MDR-TB (MDR/RR-TB)이면서 플루오로퀴놀론계(fluoroquinolone, FLQ) 약제에 내성을 가지는 결핵은 광범위약제내성 전 단계 결핵(pre-extensively drug resistant-TB, preXDR-TB)으로 구분한다. 마지막으로 preXDR-TB에 A군 약제 [리네졸리드(linezolid, LZD)] 또는

베다퀼린(bedaquiline, BDQ)에 내성을 보이는 결핵은 광범위약제내성결핵(extensively drug resistant-TB, XDR-TB)으로 분류하여 관리하고 있다[2].

MDR/RR-TB는 치료기간이 20개월 정도로 길고 치료 성공률 역시 감수성 결핵에 비해 낮아 결핵 예방 관리에 있어 가장 큰 장애물 중 하나로 지목되고 있다. 보고에 따르면 우리나라의 MDR-TB 환자는 2012년 1,212명으로 정점을 이루다가 점차 감소하여 2020년에는 399명이 확인되었으나 여전히 우리나라는 한해 발생하는 MDR/RR-TB 환자 수가 경제협력개발기구(Organization for Economic Cooperation and Development) 가입국 중 3위를 기록하고 있다[1-3]. 약제내성결핵은 항결핵제의 부작용과 함께 치료 실패와 재발의 위험이 높기 때문에 신속하고 정확한 항결핵제 감수성검사 결과를 토대로 약제내성결핵을 진단하고 적절한 약제를 선택하여 치료하는 것이 중요하다[4]. 약제내성결핵 진단을 위해 통상감수성 검사와 분자생물학적 내성 진단법의 사용이 권고되고 있다. 약제내성 유전자 변이 분석을 통해 확인하는 분자생물학적 내성 진단법은 통상감수성검사에 비해 90% 이상의 민감도를 가지며, 검사시간이 빠르고 편리하다는 장점이 있다. 전장유전체분석법(Whole Genome Sequencing, WGS)은 약제내성결핵 진단 외에도 내성유전자 변이 분포, 약제내성결핵의 유전자 정보 등을 분석하여 국가 또는 지역 내 유행 추이를 확인할 수 있어, 영국과 벨기에 등 여러 국가에서 통상적인 결핵진단체계에 WGS를 활용 중에 있다[4-6]. 또, 2021년 WHO에서는 WGS를 활용한 약제내성결핵균 진단 및 대응에 도움을 주기 위해 현재까지 알려진 전 세계의 약제내성결핵균의 주요 유전자 변이와 항결핵제 내성간의 상관관계를 수록한 결핵균 내성유전자 정보집을 발간하였다[7]. 우리나라도 2018년부터 WGS를 이용한 약제내성결핵균 진단, 특성분석 및 계통학적 연관성 확인을 위한 기반을 구축하여 결핵균예방 및 관리에 활용하고 있다. 본 연구는 2020년과 2021년에 집단시설 결핵 역학조사를 통해 수집한 약제내성결핵균 196균주를 대상

으로 WGS를 수행하였고, WHO의 결핵균 내성유전자 정보집을 활용하여 약제내성결핵의 내성유전자 변이 분석법을 구축하여 내성 현황 및 특성과 결핵균의 계통학적 특성을 분석하였다.

방 법

1. 균주 수집 및 DNA 추출

집단시설 결핵역학조사를 통해 2020년과 2021년에 약제내성결핵균 196균주를 수집하였다. 수집된 균주는 Mycobacterial Growth Indicator Tube 960 liquid culture system (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA)와 Löwenstein-Jensen 배지에서 배양하였다. 배양된 균주는 FastPrep-24 homogenizer (MP biomedical, Irvine, CA, USA)를 이용해 4.0 m/s에서 20초간 bead beating을 수행하였다. 모든 균 배양 및 균질화과정은 생물안전 3등급 실험실 내에서 진행하였다. 균질화처리된 검체는 100°C에서 10분간 불활화 과정을 거친 후 생물안전 3등급 실험실 밖으로 반출하였다. 반출된 검체는 Quick-DNA Fungal/bacterial miniprep kit (Zymo Research, Irvine, CA, USA) 또는 QIAamp DNA blood mini kit (Qiagen, Hilden, Germany)를 이용해 DNA를 추출하였다. DNA 추출과정은 제조사의 지시대로 수행하였으며, QIAamp DNA blood mini kit는 QIAcube HT 자동화장비(Qiagen)로 DNA를 추출하였다. 추출된 DNA는 Qubit 2.0 Fluorometer (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA)를 통해 정량하고 전장유전체염기서열 실험을 위해 -20°C에서 보관하였다.

2. 라이브러리 제작과 전장염기서열분석(WGS Sequencing)

전장유전체염기서열분석 수행을 위한 library 제작은 Ion Xpress Plus Fragment Library Kit for the AB Library Builder System (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Ma, USA)을

활용하여 AB Library Builder system 자동화 장비를 이용해 제작하였다. 제작된 barcoded library는 sequence coverage가 X100가 되도록 pooling하였다. 준비된 template는 Ion Chef machine (Thermo Fisher Scientific)을 이용해 Ion chip 540에 loading하였으며, Ion GeneStudio S5 장비(Thermo Fisher Scientific)를 이용해 전장유전체염기서열분석을 진행하였다. 염기서열정보를 포함하는 FASTQ 파일은 CLC genomic workbench 프로그램(Qiagen)을 이용해 trimming, 참조 유전체(*M. tuberculosis* H37Rv [GenBank accession no. NC_000962.3])를 이용한 mapping 및 변이 유전자 분석(variant calling) 과정을 수행하였다. 유전자변이의 항생제 내성과의 연관관계는 WHO 발간 결핵균 내성유전자 정보집을 기반으로 분석하였다[7].

3. 내성관련 유전자변이 분석

내성과 관련된 유전자의 변이는 리팜핀(*rpoA*, *rpoB*, *rpoC*, *Rv2752c*) 외에 이소니아지드(*ahpC*, *inhA*, *katG*, *mshA*, *ndh*, *Rv1258c*, *Rv2752c*), 에탐부톨(*embA*, *embB*, *embC*, *embR*, *ubiA*), 피라진아마이드(*pncA*, *clpC*, *panD*, *Rv1258c*, *PPE35*, *Rv3236c*), 퀴놀론(*gyrA*, *gyrB*), 리네졸리드(*rplC*, *rrl*) 위치에 대한 분석을 수행하였다.

4. In silico Spoligotyping

In silico Spoligotyping을 위해 전장유전체염기서열분석으로 얻어진 FASTQ 파일을 Spotyping-v2.0-GUI 프로그램(<https://github.com/xiaeryu/SpoTyping-v2.0>)으로 분석하였다. 분석완료된 Spoligotyping 결과는 SITVIT2 데이터베이스(<http://pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT2/>)와 TB insight 데이터베이스(<http://tbinsight.cs.rpi.edu/>)를 활용하여 결핵균의 계통을 분석하였다.

결 과

2020년과 2021년 집단시설 결핵역학조사를 통해 수집한 약제내성결핵균 196균주를 대상으로 WGS를 수행한 결과, 188균주에서 리팜핀내성 유전자변이가 검출하였다. 리팜핀내성결핵을 약제내성결핵 분류체계에 따라 구분한 결과, RR-TB 38균주, MDR-TB 114균주, preXDR-TB 36균주로 분석되었으며, XDR-TB는 확인되지 않았다(표 1). 약제내성결핵을 구분하는 필수약제인 INH, RIF, FLQ 외에 1차 약제에 포함되는 에탐부톨(ethambutol, EMB)과 피라진아마이드(pyrazinamide, PZA)에 대한 내성여부를 추가로 확인하였다. 그 결과, RR-TB 중 29균주(76.3%)는 타 약제에 대한 내성이 없었으나, MDR-TB 중 76균주(66.7%)와 preXDR-TB의 30균주(91.8%)가 EMB와 PZA에 대해 내성을 나타내었다. 추가로 RIF에 대한 내성 유전자변이가 확인되지 않은 INH-TB는 1균주, INH와 RIF에 대한 유전자변이가 없으면서 EMB와 PZA 내성 유전자변이가 확인된 결핵 1균주, 분석대상 약제와 연관된 유전자변이가 확인되지 않은 균주가 6균주였다.

WGS를 통해 확인된 리팜핀내성결핵균 188균주의 내성 유전자 변이를 분석하였다. 모든 리팜핀 내성유전자 변이는

rpoB 유전자에서 일어났다. 187균주의 내성 변이는 *rpoB* 유전자 코돈 426-452 사이에 존재하는 리팜핀내성결정구역(rifampin resistance-determining region, RRDR) 내에서 유발되었고, 나머지 1균주의 변이는 Val170Phe였다. 총 188균주 중 174균주(92.6%)는 단일 유전자에서 변이가 확인되었고 나머지 14균주는 2종 이상의 유전자에서 변이를 보였다(표 2). RRDR 내 유전자 변이분포를 분석한 결과, *rpoB* 유전자 450 위치변이(56.9%)가 가장 많은 분포를 보였으며 이어 코돈 445와 435 변이가 각각 27균주(14.4%), 20균주(10.6%)의 순으로 존재하였다. 특히, 코돈 450 변이주 107균주 중 100균주가 Ser450Leu변이인 반면 코돈 445변이는 7종, 435 변이는 3종의 변이가 분포하였다.

이소니아지드 내성유전자 변이는 총 143균주에서 확인되었으며 모든 변이는 *katG*와 *inhA* 유전자에서 확인되었다. 특히, *katG* 유전자 315번 위치변이에 의한 INH 내성이 74.8% (107균주)를 차지하였고 이어 *inhA* c-777t변이가 21.0% (30균주)의 순으로 분포하였다.

퀴놀론 내성유전자 변이가 확인된 결핵균은 36균주였다. 퀴놀론 내성유전자 변이는 *gyrA* (26균주)와 *gyrB* (9균주) 유전자에서 일어났으며, *gyrA*와 *gyrB* 유전자 모두에서 변이가 확인된 균주는 1균주였다. 퀴놀론내성결핵균의 변이분포를 확인한 결과, *gyrA* 유전자 코돈 74-113 및 *gyrB* 유전자 코돈 461-499 사이에 존재하는 퀴놀론내성결정구역(quinolone resistance-determining region) 내에서 31균주(86.1%)의 변이가 확인되었고 나머지 변이는 *gyrB*_Glu501Asp 4균주와 *gyrB*_Ala504Val 1균주였다. 특히 *gyrA* 유전자 94번 위치 변이에 의한 퀴놀론내성균은 18균주(50.0%)로 가장 많은 수를 차지하였다.

MDR/RR-TB의 전장유전체 지도작성(mapping the reads) 후, 내성유전자 내 대립유전자의 출현빈도(variant allele frequency)를 분석한 결과, 동일한 유전자 위치에서 서로 다른 두 종의 유전자가 출현(calling)하는 6균주를 확인하였다(표

표 1. 약제내성결핵 균주의 내성 양상 분석

약제내성	에탐부톨	피라진아마이드	균주수
리팜핀단독내성	감수성	감수성	29
	내성	감수성	3
	감수성	내성	5
	내성	내성	1
다제내성	감수성	감수성	38
	내성	감수성	8
	감수성	내성	33
	내성	내성	35
광범위내성결핵 전 단계	감수성	감수성	6
	내성	감수성	3
	감수성	내성	3
	내성	내성	24

표 2. 약제내성결핵의 유전자내성 변이분포

약제	유전자	코돈	변이	균주 수
리팜핀	<i>rpoB</i>	170	Val - Phe	1 (0.5)
		430	Leu - Pro	10 (5.3)
		432	Gln - Lys	1 (0.5)
		432	Gln - Leu	1 (0.5)
		432	Gln - Pro	6 (3.2)
		432	deletion	3 (1.6)
		432	insertion	1 (0.5)
		435	Asp - Tyr	5 (2.7)
		435	Asp - Gly	1 (0.5)
		435	Asp - Val	10 (5.3)
		441	Ser - Leu	2 (1.1)
		441	Ser - Trp	1 (0.5)
		443	Leu - Phe	2 (1.1)
		445	His - Cys	1 (0.5)
		445	His - Asp	4 (2.1)
		445	His - Asn	2 (1.1)
		445	His - Tyr	5 (2.7)
		445	His - Arg	3 (1.6)
		445	His - Leu	4 (2.1)
		445	His - Thr	1 (0.5)
		450	Ser - Gln	1 (0.5)
		450	Ser - Leu	100 (53.2)
		450	Ser - Trp	2 (1.1)
		450	Ser - Phe	1 (0.5)
		452	Leu - Pro	6 (3.2)
		429, 430	Leu - Pro, Gln - His	1 (0.5)
		430, 434	Leu - Pro, Met - Leu	1 (0.5)
		430, 435	Leu - Pro, Asp - Gly	1 (0.5)
		431, 435	Ser - Gly, Asp - Gly	1 (0.5)
		432, 445	Gln - Lys, His - Asp	4 (2.1)
		434, 435	Met - Val, Asp - Gly	1 (0.5)
		435, 445	Asp - Ala, His - Asp	1 (0.5)
		443, 450	Leu - Phe, Ser - Leu	1 (0.5)
		445, 446	His - Pro, Lys - Gln	1 (0.5)
		445, 450	His - Asn, Ser - Gly	1 (0.5)
		449, 450	Leu - Met, Ser - Phe	1 (0.5)
이소니아지드	<i>katG</i>	162	insertion	1 (0.7)
		315	Ser - Thr	103 (72.0)
		315	Ser - Asn	3 (2.1)
		650	insertion	1 (0.7)
		124, 315	deletion, Ser - Thr	1 (0.7)
		124, -	deletion, <i>inhA_c-777t</i>	1 (0.7)

표 2. 계속

약제	유전자	코돈	변이	균주 수
이소니아지드	<i>inhA</i>	-	c-777t	28 (19.6)
		-	t-770c	2 (1.4)
		94	S94A	2 (1.4)
		-, 94	c-777t, S94A	1 (0.7)
퀴놀론	<i>gyrA</i>	90	Ala - Val	7 (19.4)
		91	Ser - Pro	1 (2.8)
		94	Asp - His	2 (5.6)
		94	Asp - Asn	1 (2.8)
		94	Asp - Tyr	1 (2.8)
		94	Asp - Gly	5 (13.9)
		94	Asp - Ala	7 (19.4)
		90, 94	Asp - Val, Asp - Ala/Gly	2 (5.6)
	<i>gyrB</i>	461	Asp - Asn	3 (8.3)
		499	Asn - Asp	1 (2.8)
		501	Glu - Asp	4 (11.1)
		504	Ala - Val	1 (2.8)
	<i>gyrA, gyrB</i>	90, 501	Asp - Val, Glu - Asp	1 (2.8)

Values are presented as number (%).

3). 항결핵제 내성을 유도하는 유전자의 출현빈도는 37.8-76.4%로 다양하게 나타났다.

리팜핀내성 유전자변이가 확인된 188균주로 *in-silico* Spoligotyping을 수행한 결과, 모든 균주는 *M. tuberculosis*로 확인되었다(표 4). 전체 균주 중 173균주(92.0%)가 East-Asian 계통이었으며, 172균주는 Beijing 클레이드에 속했으며, 나머지 1균주의 클레이드는 확인되지 않았다. MDR/RR-TB 중 14균주(7.4%)는 Euro-American 계통으로 12균주는 T1 클레이드, 1균주는 T2 클레이드였으며, 나머지 1균주의 클레이드는 불명이었다. Indo-Oceanic 계통의 균주는 1균주(0.5%)였으며, 이 균주의 클레이드는 EAI2-Mar로 확인되었다. 전체 균주의 분포현황을 Spoligotyping 국제 분류기준(spoligotype international type, SIT)을 통해 분석한 결과, SIT1이 139주(73.9%)로 다수를 차지하였으며 SIT269(11주), SIT190(10주), SIT53(5주), SIT956(3주)의 순으로 분포하였다.

논의(결론)

약제내성결핵은 감수성결핵에 비해 치료기간이 길고 치료성공률이 떨어지므로 적절한 약제로 치료하기 위해서 초기에 정확한 약제감수성검사가 필요하다. 이를 위해 분자생물학적진단법의 적극적인 활용이 권고되고 있다. 분자생물학적내성진단법은 표준검사법인 염기서열분석법, Xpert MTB/RIF로 대표되는 real-time PCR 기반 검사법(PCR), Line Probe Assay (LPA)법 등이 있다. 이들 검사법들은 모두 내성유전자의 변이 유무를 검출하여 내성여부를 확인한다. PCR 및 LPA법에 비해 염기서열분석법은 정확한 유전자와 아미노산의 변이 정보를 제공함으로써 침묵 돌연변이(Silent mutation) 등에 의한 위양성의 진단오류를 억제할 수 있으며, 유전자 변이에 따른 내성정도를 예측할 수 있는 추가 정보를 제공한다. WGS는 기존 염기서열분석법의 장점과 병원체의 모든 염기서열을 분석하므로 여러 약제의 내성을 동시에 검사할 수 있으며, 결핵균 동정과 분자역학적 분석이 가능한 장점이 있다.

표 3. 약제내성결핵 6균주 내의 대립유전자빈도 분석

균주	유전자	위치	변이	참조 유전자	대립 유전자	빈도(%)
#1	<i>rpoB</i>	761139	H445Y	C	T	44.8
					C	55.2
	<i>katG</i>	2155168	S315T	C	G	42.3
#2	<i>rpoB</i>	761140	H445L	A	C	57.7
					T	58.9
					A	41.1
#3	<i>gyrA</i>	7570	A90V	C	T	52.1
					C	47.9
#4	<i>rpoB</i>	761155	S450L	C	T	37.8
					C	62.2
	<i>gyrA</i>	7570	A90V	C	T	46.9
					C	53.1
					G	56.7
#5	<i>rpoB</i>	761135	L443F	G	A	43.3
					C	44.0
	<i>rpoB</i>	761155	S450L	C	G	56.0
					T	59.6
					C	40.4
#6	<i>katG</i>	2155168	S315T	C	G	76.4
					C	23.6
	<i>gyrA</i>	7582	D94G	A	G	35.2
					A	64.8

리네졸리드, 베다퀼린, 델라마니드 등의 경구용 약제내성 결핵치료제의 개발 및 도입으로 인해 약제내성결핵의 분류체계가 2022년에 변경되었다. 기존 XDR-TB의 정의가 MDR-TB이면서 한 가지 이상의 FLQ 약제에 내성이고 추가로 주사제에 내성을 가진 결핵이었던 것이 MDR/RR-TB이면서 한 가지 이상의 FLQ 약제에 내성이고, 그 외 베다퀼린 또는 리네졸리드에 내성을 가지는 결핵으로 변경되었으며 preXDR-TB가 내성 분류체계에 추가되었다[3]. 본 조사에서 분석한 결핵균은 2020년과 2021년에 수집한 균주이지만 새로운 내성 분류체계에 따라 약제내성결핵균을 구분하였다. WGS 결과, RR-TB 65균주, MDR-TB 87균주, preXDR-TB 36균주가 확인되었다, XDR-TB는 확인되지 않았는데, 이는 LZD와 BDQ의 사용을 2020년 결핵진로지침 개정판부터 권고하고 있어 내성균주의 출현이 본격화되지 않았음에 기인한 것으로 보인다.

다. 한편, 리팜핀단독내성결핵에 비해 다제내성결핵이, 다제내성결핵에 비해 광범위내성결핵 전 단계가 에탐부톨과 피라진아마이드 등 타 약제에 대한 내성빈도가 높은 것을 확인하였다. 약제내성결핵의 진단, 치료, 관리에 있어 추가적인 약제 내성보유여부를 고려할 필요가 있다.

WHO에서 발간한 결핵균 내성유전자 정보집에 따르면 리팜핀내성은 모두 *rpoB* 유전자의 변이에 의해 유도되고, 통상감수성 대비 분자생물학적내성진단법의 민감도는 92.3%이다. 특히, RRDR에서 전체 리팜핀내성의 96.5%가 유도되는 것으로 알려져 있다. 본 조사에서도 전체 리팜핀내성결핵 중 95.9%(188/196균주)에서 *rpoB* 변이가 확인되었으며, 99.4%(187균주)의 변이가 RRDR에서 발생하는 것을 확인할 수 있었다. 유전자 변이분포 분석 결과, *rpoB* 유전자 450, 445, 435 위치 변이가 전체 리팜핀내성결핵의 79.8%를 차

표 4. 약제내성결핵 균주의 Spoligotyping 분포현황

계통	클레이드	SIT No.	균주수
East-Asian	Beijing	1	139 (73.9)
East-Asian	Beijing	269	11 (5.9)
East-Asian	Beijing	190	10 (5.3)
East-Asian	Beijing	265	2 (1.1)
East-Asian	Beijing	406	2 (1.1)
East-Asian	Beijing	1674	1 (0.5)
East-Asian	Beijing	2101	1 (0.5)
East-Asian	Beijing	255	1 (0.5)
East-Asian	Beijing	2610	1 (0.5)
East-Asian	Beijing	2979	1 (0.5)
East-Asian	Beijing	632	1 (0.5)
East-Asian	Beijing	Orphan or New	2 (1.1)
East-Asian	Not defined	Orphan or New	1 (0.5)
Euro-American	T1	53	5 (2.7)
Euro-American	T1	956	3 (1.6)
Euro-American	T1	628	2 (1.1)
Euro-American	T1	253	1 (0.5)
Euro-American	T1	102	1 (0.5)
Euro-American	T2	52	1 (0.5)
Euro-American	Not defined	Orphan or New	1 (0.5)
Indo-Oceanic	EAI2-Mar	19	1 (0.5)
Total			188 (100.0)

Values are presented as number (%). SIT=spoligotype international type.

지해 기존의 보고와 유사한 분포를 보였다[5]. 한편, 이소니아지드의 내성은 *katG*와 *inhA* 유전자의 변이에 의해 유도되며, 이들 유전자의 변이분석을 통해 예측할 수 있는 내성검사의 민감도는 91.2%로 보고되고 있다. 본 연구에서 분석한 전체 이소니아지드내성결핵 149균주 중 144 균주(96.6%)에서 내성유전자 변이가 확인되었다. 모든 내성유전자 변이는 *katG* 유전자와 *inhA* 유전자에서 확인되었으며, 변이유전자는 *katG* 유전자 315번 위치변이 74.8%(107균주)와 *inhA* c-777t 변이 21.0%(30균주)가 대다수를 차지하였다. 퀴놀론 내성은 *gyrA*와 *gyrB* 유전자 변이에 의해 유도되며, 약 96.4%의 민감도를 가지고 있는 것으로 알려져 있다[6]. 본 연구에서는 *gyrA*_A90V와 *gyrA*_D94A에 의한 내성유도가 전체 퀴놀론 내성의 47.2%(17/36주)를 차지하는 것으로 확인되었다.

내성유전자 변이의 빈도는 시기, 국가 혹은 지역에 따라 상이하다고 알려져 있다. 본 연구결과에서 확인된 내성유전자 변이의 빈도는 선행 연구에서 알려져 있는 국내 내성결핵의 유전자변이빈도와 유사함을 확인할 수 있었다[5].

약물치료 동안 동일 클론의 일부가 내성을 획득해서 내성균주와 감수성균주가 동시에 존재하는 불균질 내성(Hetero-resistance)과 감수성균주와 내성균주가 같이 감염된 혼합감염(mixed infection)은 약제감수성검사에 있어 중요한 오류를 유발할 수 있는 요인이다. 본 연구에서 동일 유전자 위치에 서로 다른 유전자가 존재하는 불균질 내성 또는 혼합감염이 의심되는 6균주를 확인할 수 있었다. 본 연구는 분석 대상 결핵환자들의 과거력과 치료력을 확인할 수 없는 제한점을 가지고 있어 명확한 원인을 분석할 수 없었지만, 전장유전체분석을 통

한 추구검사 등에서 유전자 출현 빈도의 변화를 분석하는 것은 환자의 치료 및 관리에 도움이 될 수 있을 것이다[8].

결핵은 *M. tuberculosis* 외에도 *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii* 등의 원인병원체에 의해 발병하므로, 균동정검사는 결핵관리에 있어 중요한 수단 중 하나이다. WGS를 이용한 *in-silico* Spoligotyping을 통한 MTBC 균 동정은 일반적인 결핵진단체계에서 확인할 수 없는 등의 원인 병원체를 판정할 수 있는 장점이 있다. 본 조사에서 분석한 리팜핀내성결핵균은 모두 *M. tuberculosis* 였으며, 전체의 92.0%는 East-Asian 계통에 속하는 것을 확인하였다. 선행 연구 등에서 결핵균 계통 분포는 지역과 국가에 따라 상이하고, 약제내성결핵의 발생과 밀접한 상관관계가 있다고 알려져 있으므로 약제내성결핵균의 유행현황과 특성분석을 위해 지속적인 모니터링이 필요할 것으로 보인다[9].

본 연구를 통해 주요 약제에 대한 전장염기서열분석법을 구축하였으며, 검사의 정확성이나 정보의 다양성에서 장점을 가지는 것을 확인하였다. 향후 지속적인 약제내성결핵의 특성과 분포현황 분석을 위해 결핵균 전장염기서열분석의 활용이 필요하다.

Declarations

Ethics Statement: None.

Funding Source: None.

Acknowledgments: None.

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

Author Contributions: Conceptualization: KYM, KDH, KJY, YJI. Data curation: KYM, LMJ, LJS, KDH. Formal analysis: KYM, LMJ, LJS, KDH. Investigation: KYM,

LMJ, LJS, KDH. Methodology: KYM, LMJ, LJS, KDH. Supervision: KJY, YJI. Writing-original draft: KYM, KDH. Writing-review & editing: KJY, YJI.

References

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: WHO Press; 2021.
2. Korea Disease Control and Prevention Agency. 2022 Korean national guidelines for the management of tuberculosis. Cheongju: KDCA; 2021.
3. Korea Disease Control and Prevention Agency. Annual report on the national tuberculosis in Korea, 2020. Cheongju: KDCA; 2021.
4. Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis. 4th ed. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2020.
5. Korea Disease Control and Prevention Agency, National Institute of Health, Korean Society of Clinical Microbiology. Manual of laboratory tests for tuberculosis II. Cheongju: KDCA; 2016.
6. Gröschel MI, Walker TM, van der Werf TS, Lange C, Niemann S, Merker M. Pathogen-based precision medicine for drug-resistant tuberculosis. PLoS Pathog 2018;14:e1007297.
7. World Health Organization. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. Geneva: WHO; 2021.
8. Nimmo C, Brien K, Millard J, et al. Dynamics of within-host Mycobacterium tuberculosis diversity and heteroresistance during treatment. EBioMedicine 2020;55:102747.
9. Zhou Y, van den Hof S, Wang S, et al. Association between genotype and drug resistance profiles of Mycobacterium tuberculosis strains circulating in China in a national drug resistance survey. PLoS One 2017;12:e0174197.

Analysis of Antibiotic-resistant Gene Characteristics of Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* from the Republic of Korea (2020–2021)

Young Mi Kim, Min Ji Lee, Jeong Seob Lee, Dong Hyeok Kim*, Jun Young Kim, Jaeil Yoo

Division of Bacterial Diseases, Bureau of Infectious Disease Diagnosis Control, Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

ABSTRACT

Drug-resistant tuberculosis (DR-TB) is one of the major public health challenges owing to its long treatment period and low treatment success rate. For a rapid and accurate diagnosis of drug resistance, many countries are using recently introduced whole genome sequencing (WGS). In this study, a total of 196 DR-TB strains were collected through a contact investigation in a congregate setting between 2020 and 2021, and WGS was conducted. In all, 188 DR-TB strains were identified as rifampin-resistant TB. Mutations in only the *rpoB* gene were found to be associated with rifampin resistance and mutations in 187 strains were identified in the region determining rifampin resistance, except for in the case of one strain. The most prevalent mutation was *rpoB*_S450L (100/188, 53.2%). Gene mutations related to isoniazid resistance were identified in 143 strains, and the most prevalent mutations were *katG*_S315T (107 isolates, 74.8%) and *inhA*_c-777t (30 strains, 21.0%). Among 36 quinolone-resistant strains, 31 had mutations in the *gyrA* and *gyrB* gene regions that determine quinolone resistance. Mutations in codon 94 of *gyrA* (16/36, 44.4%) were the most frequent. The sensitivity of WGS compared with that of the phenotypic drug susceptibility test for rifampin and isoniazid was 96.6% and 95.9%, respectively. In addition, *in silico* spoligotyping revealed that 91.5% of the rifampin-resistant strains belonged to the Beijing clade. In conclusion, we found that WGS has excellent potential for application in drug resistance prediction and provides valuable information including strain typing. In the future, it would be necessary to use WGS to analyze the molecular characteristics and distribution status of drug-resistant strains.

Key words: Tuberculosis; Drug-resistant; Whole genome sequencing; Genetic profile

*Corresponding author: Dong Hyeok Kim, Tel: +82-43-719-8329, E-mail: kimdonghyeok@korea.kr

Introduction

Tuberculosis is an infectious disease caused by members of the *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC), including

Mycobacterium tuberculosis, *M. bovis*, *M. africanum*, and *M. canettii*, etc. and is transmitted through the air without any vector. Although most cases of tuberculosis are pulmonary tuberculosis, which occurs in the lungs, extrapulmonary

Key messages

① What is known previously?

Drug-resistant tuberculosis, is a high burden of infectious disease. Rapid and accurate diagnosis is essential for treatment and management of the disease.

② What new information is presented?

A total of 196 drug-resistant tuberculosis strains were analyzed by whole genome sequencing (WGS). The test sensitivity of WGS compared to the phenotypic drug susceptibility test for rifampin and isoniazid were 96.6% and 95.9%. In addition, 91.5% of rifampin-resistant strains were belonged to Beijing Clade.

③ What are implications?

It is necessary to continuous drug resistance profiling analysis for improving treatment outcomes and reducing the subsequent transmission of resistant strains.

tuberculosis accounts for approximately 11–17% of all tuberculosis cases. Adults comprise approximately 90% of tuberculosis patients, and about one-fourth of the world population is estimated to have latent TB infection. In 2020, the World Health Organization (WHO) reported approximately 9.9 million tuberculosis cases and 1.3 million deaths worldwide. Among those, approximately 25,000 tuberculosis cases and 2,000 deaths were reported from the the Republic of Korea (ROK) [1].

Tuberculosis caused by strains that are resistant to at least one type of antibiotics is termed drug-resistant tuberculosis. The ROK defines tuberculosis caused by strains that are resistant to isoniazid (INH) and rifampin (RIF), the most important medications in the treatment of TB, with or without resistance to other drugs, as INH-resistant tuberculosis (INH-TB) and RIF-resistant tuberculosis (RR-TB). In addition,

tuberculosis caused by strains that are resistant to both INH and RIF are classified as multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), and RR-TB or MDR-TB (MDR/RR-TB) that is also resistant to fluoroquinolones (FLQ) is classified as pre-extensively drug-resistant TB (preXDR-TB). Finally, preXDR-TB resistant to any Group A drug (linezolid, LZD or bedaquiline, BDQ) is managed by classifying it as extensively drug-resistant TB (XDR-TB) [2].

Because MDR/RR-TB has a long treatment period of approximately 20 months and the success rate of its treatment is lower than that of drug-sensitive tuberculosis, treating MDR/RR-TB is considered one of the biggest challenges in the management and prevention of tuberculosis. The number of MDR-TB cases in the ROK reached 1,212 in 2012 and gradually decreased to 399 in 2020, but the Republic of Korea still ranks third in having the highest number of MDR/RR-TB cases among Organization for Economic Cooperation and Development member countries [1-3]. Since drug-resistant tuberculosis has a high rate of treatment failure and recurrence, along with side effects from medications, it is important to diagnose drug resistance based on the results of rapid and accurate antitubercular drug susceptibility tests and select appropriate medications for treatment [4]. For diagnosing drug-resistant tuberculosis, conventional drug susceptibility tests and molecular biological assays are recommended. Molecular biological assays, which uses gene mutation analysis, has more than 90% sensitivity compared with conventional drug susceptibility tests and is advantageous because of its short testing time and convenient application. In addition to diagnosing Drug-resistant tuberculosis, whole genome sequencing (WGS) can identify the transmission patterns of drug-resistant tuberculosis within a country or region by

analyzing the distribution of resistance gene mutations and genotyping analysis; therefore, WGS is used in a standardized system for the diagnosis of tuberculosis in various countries, such as the United Kingdom and Belgium [4-6]. Furthermore, in 2021, to assist the diagnosis of drug-resistant tuberculosis using WGS, WHO published a catalogue of resistant MTBC genes that lists the currently known major mutations in MTBC worldwide and their association with antitubercular drug resistance [7]. Since 2018, the Republic of Korea has established a groundwork for using WGS in the diagnosis, characterization, and identification of the phylogenetic association of drug-resistant tuberculosis genes and has been using it for the prevention and management of tuberculosis. In this study, we performed WGS on 196 drug-resistant *M. tuberculosis* strains collected from contact investigation in congregated setting in 2020 and 2021 and established a method for analyzing drug-resistant gene mutations using the WHO's resistant gene catalogue. The current resistance status and characteristics and phylogenetic characteristics of these strains were also analyzed.

Methods

1. Strain Collection and DNA Extraction

We collected 196 drug-resistant tuberculosis strains in 2020 and 2021 through contact investigation in congregate setting. The collected strains were cultivated in the Mycobacteria Growth Indicator TubeA 960 system (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) and Löwenstein–Jensen medium. The cultivated strains were subjected to bead beating using a FastPrep-24 homogenizer (MP biomedical, Irvine, CA, USA) at a speed of 4.0 m/s for 20 seconds. All strain cultivation and

homogenization processes were performed in a biosafety level 3 laboratory. The homogenized samples were inactivated at 100°C for 10 minutes and then taken out of the laboratory. DNA extraction was performed on these samples using the Quick-DNA Fungal/Bacterial Miniprep Kit (Zymo Research, Irvine, CA, USA) or QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) with QIAcube HT automated system (Qiagen), according to the manufacturer's instructions. The extracted DNA was quantified using a Qubit 2.0 fluorometer (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) and stored at –20°C for WGS.

2. Library Construction and WGS

The library for WGS was prepared using the Ion Xpress Plus Fragment Library Kit for the automated AB Library Builder System (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). The barcoded library generated was pooled to make the sequence coverage 100×. The prepared template was loaded onto an Ion chip using the Ion 540 Kit-Chef (Thermo Fisher Scientific), and WGS was performed using an Ion GeneStudio S5 system (Thermo Fisher Scientific). FASTQ files containing nucleotide sequence were trimmed using the CLC genomic workbench program (Qiagen), and mapping and variant calling were performed using the reference genome *M. tuberculosis* H37Rv (GenBank accession no. NC_000962.3). The relation of genetic mutations with antibiotic resistance was analyzed using the WHO published resistant MTBC catalogue [7].

3. Analysis of Genetic Mutations Associated with Resistance

To determine the resistance-related gene mutations, genes

resistant to RIF (*rpoA*, *rpoB*, *rpoC*, and *Rv2752c*), INH (*ahpC*, *inhA*, *katG*, *mshA*, *ndh*, *Rv1258c*, and *Rv2752c*), ethambutol (*embA*, *embB*, *embC*, *embR*, and *ubiA*), pyrazinamide (*pncA*, *clpC*, *panD*, *Rv1258c*, *PPE35*, and *Rv3236c*), quinolone (*gyrA* and *gyrB*), and linezolid (*rplC* and *rrl*) were analyzed.

4. *In silico* Spoligotyping

For *in silico* spoligotyping, FASTQ files obtained from WGS were analyzed using the SpoTyping v2.0 software (<https://github.com/xiaeryu/SpoTyping-v2.0>). MTBC phylogeny was analyzed using the analyzed spoligotyping results and the SITVIT2 (<http://pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT2/>) and TB-Insight databases (<http://tbinsight.cs.rpi.edu/>).

Results

WGS, conducted for 196 MTBC strains, detected RIF-resistant gene mutations in 188 strains. By categorizing RIF-resistant gene mutations according to the drug-resistant tuberculosis classification system, 38 RR-TB strains, 114 MDR-TB strains, and 36 preXDR-TB strains were identified; XDR-TB strain was not detected (Table 1). In addition to INH, RIF, and FLQ resistance, resistance to ethambutol (EMB) and pyrazinamide (PZA), which are the primary medications that are used in tuberculosis treatment, was also detected. Although 29 RR-TB strains (76.3%) were not resistant to other drugs, 76 MDR-TB strains (66.7%) and 30 preXDR-TB strains (91.8%) showed resistance to EMB or PZA. Additionally, we identified one INH-TB strain without any RIF-resistant gene mutation, one TB strain without INH- and RIF-resistant gene mutation but with EMB- and PZA-resistant gene mutations, and 6 strains without any relevant gene mutation to the medications

analyzed in this study.

Resistance gene mutations of 188 RR-TB strains identified through WGS were analyzed. All RIF-resistant gene mutations occurred in the *rpoB* gene. Resistance gene mutations in 187 strains were localized in the rifampin resistance-determining region (RRDR) between codons 426 and 452, and the mutation in the remaining one strain was Val170Phe. We found that 174 RR-TB strains (92.6%) had mutations in a single gene and the remaining 14 strains had mutations in two or more regions (Table 2). The results of the gene mutation distribution within RRDR revealed that position change of codon 450 of the *rpoB* gene exhibited the highest distribution (56.9%), followed by codon 445 and 435 mutations in 27 (14.4%) and 20 strains (10.6%), respectively. Furthermore, 100 of the 107 codon 450 variants had Ser450Leu mutation, and 7 types of mutation in codon 445 and 3 types in codon 435 were identified.

INH-resistant gene mutations were identified in 143

Table 1. Resistance pattern of Drug-resistant TB strains

Drug resistance	Ethambutol	Pyrazinamide	No. of bacteria
RR-TB	S	S	29
	R	S	3
	S	R	5
	R	R	1
MDR-TB	S	S	38
	R	S	8
	S	R	33
	R	R	35
PreXDR-TB	S	S	6
	R	S	3
	S	R	3
	R	R	24

TB=tuberculosis; RR-TB=RIF-resistant TB; MDR-TB=multidrug resistant-TB; PreXDR-TB=pre-extensively drug resistant-TB; S=susceptible; R=resistant.

Table 2. Resistance pattern of drug-resistant TB strains

Drug	Gene	Codon	Variant	No. of bacteria
Rifampin	<i>rpoB</i>	170	Val - Phe	1 (0.5)
		430	Leu - Pro	10 (5.3)
		432	Gln - Lys	1 (0.5)
		432	Gln - Leu	1 (0.5)
		432	Gln - Pro	6 (3.2)
		432	deletion	3 (1.6)
		432	insertion	1 (0.5)
		435	Asp - Tyr	5 (2.7)
		435	Asp - Gly	1 (0.5)
		435	Asp - Val	10 (5.3)
		441	Ser - Leu	2 (1.1)
		441	Ser - Trp	1 (0.5)
		443	Leu - Phe	2 (1.1)
		445	His - Cys	1 (0.5)
		445	His - Asp	4 (2.1)
		445	His - Asn	2 (1.1)
		445	His - Tyr	5 (2.7)
		445	His - Arg	3 (1.6)
		445	His - Leu	4 (2.1)
		445	His - Thr	1 (0.5)
		450	Ser - Gln	1 (0.5)
		450	Ser - Leu	100 (53.2)
		450	Ser - Trp	2 (1.1)
		450	Ser - Phe	1 (0.5)
		452	Leu - Pro	6 (3.2)
		429, 430	Leu - Pro, Gln - His	1 (0.5)
		430, 434	Leu - Pro, Met - Leu	1 (0.5)
		430, 435	Leu - Pro, Asp - Gly	1 (0.5)
		431, 435	Ser - Gly, Asp - Gly	1 (0.5)
		432, 445	Gln - Lys, His - Asp	4 (2.1)
		434, 435	Met - Val, Asp - Gly	1 (0.5)
		435, 445	Asp - Ala, His - Asp	1 (0.5)
		443, 450	Leu - Phe, Ser - Leu	1 (0.5)
		445, 446	His - Pro, Lys - Gln	1 (0.5)
		445, 450	His - Asn, Ser - Gly	1 (0.5)
		449, 450	Leu - Met, Ser - Phe	1 (0.5)
Isoniazid	<i>katG</i>	162	insertion	1 (0.7)
		315	Ser - Thr	103 (72.0)
		315	Ser - Asn	3 (2.1)
		650	insertion	1 (0.7)
		124, 315	deletion, Ser - Thr	1 (0.7)
		124, -	deletion, <i>inhA_c-777t</i>	1 (0.7)

Table 2. Continued

Drug	Gene	Codon	Variant	No. of bacteria
Isoniazid	<i>inhA</i>	-	c-777t	28 (19.6)
		-	t-770c	2 (1.4)
		94	S94A	2 (1.4)
		-, 94	c-777t, S94A	1 (0.7)
Fluoroquinolone	<i>gyrA</i>	90	Ala - Val	7 (19.4)
		91	Ser - Pro	1 (2.8)
		94	Asp - His	2 (5.6)
		94	Asp - Asn	1 (2.8)
		94	Asp - Tyr	1 (2.8)
		94	Asp - Gly	5 (13.9)
		94	Asp - Ala	7 (19.4)
		90, 94	Asp - Val, Asp - Ala/Gly	2 (5.6)
	<i>gyrB</i>	461	Asp - Asn	3 (8.3)
		499	Asn - Asp	1 (2.8)
		501	Glu - Asp	4 (11.1)
		504	Ala - Val	1 (2.8)
	<i>gyrA, gyrB</i>	90, 501	Asp - Val, Glu - Asp	1 (2.8)

Values are presented as number (%).

strains, and all mutations were localized in the *katG* and *inhA* genes. We found that 107 strains had a position change for codon 315 in the *katG* gene, whereas *inhA* c-777t mutation was present in the remaining 30 strains (21.0%).

Quinolone-resistant gene mutations were identified in 36 *M. tuberculosis* strains and localized in the genes *gyrA* (26 strains) and *gyrB* (9 strains). One strain had mutations in both *gyrA* and *gyrB*. The gene mutation distribution results of quinolone-resistant *M. tuberculosis* strains revealed that 31 strains (86.1%) had mutations in the quinolone resistance-determining region, which is present between codon 74-113 of *gyrA* and codon 461-499 of *gyrB*, whereas four strains exhibited the mutation *gyrB*_Glu501Asp and one strain, *gyrB*_Ala504Val. Most strains (18 strains; 50.0%) exhibited mutations at position 94 of the *gyrA* gene.

After mapping the reads of the MDR/RR-TB genome, the results of analyzing variant allele frequency for resistant gene

and allelic gene identified 6 strains with two different genes at the same locus (Table 3). The frequency of gene calling that induce antitubercular resistance varied from 37.8–76.4%.

In silico spoligotyping of 188 strains with RIF-resistant gene mutations revealed that all strains were *M. tuberculosis* (Table 4). We found that 173 strains (92.0%) were of East-Asian lineage, 172 strains belonged to the Beijing clade, and the clade of the remaining one strain could not be identified. Furthermore, 14 (7.4%) of the MDR/RR-TB strains were of Euro-American lineage, 12 belonged to the T1 clade, one belonged to the T2 clade, and the remaining one strain could not be identified. One strain (5.0%) had Indo-Oceanic lineage, and its clade was identified to be EAI2-Mar. Analyzing the distribution status of all strains according to spoligotyping international type (SIT), we found that SIT1 occupied the highest number (139 strains; 73.9%), followed by SIT269 (11 strains), SIT190 (10 strains), SIT53 (5 strains), and SIT956 (3 strains).

Table 3. Variant allele frequency of 6 drug-resistant TB strains

MTBC	Gene	Genome position	Variant	Reference allele	Called allele	Frequency (%)
#1	<i>rpoB</i>	761139	H445Y	C	T	44.8
					C	55.2
	<i>katG</i>	2155168	S315T	C	G	42.3
#2	<i>rpoB</i>	761140	H445L	A	C	57.7
					T	58.9
#3	<i>gyrA</i>	7570	A90V	C	A	41.1
					T	52.1
#4	<i>rpoB</i>	761155	S450L	C	C	47.9
					T	37.8
	<i>gyrA</i>	7570	A90V	C	C	62.2
					T	46.9
					C	53.1
#5	<i>gyrB</i>	6742	E501D	A	G	56.7
					A	43.3
	<i>rpoB</i>	761135	L443F	G	C	44.0
					G	56.0
					T	59.6
#6	<i>rpoB</i>	761155	S450L	C	C	40.4
					T	59.6
	<i>katG</i>	2155168	S315T	C	C	40.4
					G	76.4
					C	23.6
#6	<i>gyrA</i>	7582	D94G	A	G	35.2
					A	64.8

TB=tuberculosis; MTBC=*Mycobacterium tuberculosis* complex.

Discussion (Conclusion)

Since drug-resistant tuberculosis has a longer treatment period and a lower rate of treatment success in comparison to drug-sensitive tuberculosis, appropriate drug sensitivity testing is necessary at an early stage. For this purpose, use of molecular biological diagnoses is recommended. Molecular biological diagnostic methods include DNA sequencing, real-time PCR representative of MTB/RIF, and line probe assay (LPA). All these tests can find resistance by detecting the presence or absence of resistant gene mutations. Relative to PCR and LPA, DNA sequencing can suppress false positive diagnostic errors caused by silent mutations by providing accurate information

about mutation of gene and amino acid and provide additional information that can predict the degree of resistance following gene mutation. Because WGS can analyze all the nucleotide sequences of a pathogen, WGS can more efficiently identify MTBC and analyze their molecular mechanisms.

The classification system of drug-resistant tuberculosis has changed in 2022 because of the development and implementation of oral MDR-TB treatments such as linezolid, bedaquiline, and delamanid. The existing definition XDR-TB has changed from MDR-TB with resistance to FLQ and second-line injectable drugs MDR/RR-TB with resistance to one of FLQ as well as bedaquiline or linezolid, and preXDR-TB has been added to the resistance classification system [3].

Table 4. Spoligoprofiles of drug-resistant strains

Lineage	Clade	SIT No.	No. of bacteria
East-Asian	Beijing	1	139 (73.9)
East-Asian	Beijing	269	11 (5.9)
East-Asian	Beijing	190	10 (5.3)
East-Asian	Beijing	265	2 (1.1)
East-Asian	Beijing	406	2 (1.1)
East-Asian	Beijing	1674	1 (0.5)
East-Asian	Beijing	2101	1 (0.5)
East-Asian	Beijing	255	1 (0.5)
East-Asian	Beijing	2610	1 (0.5)
East-Asian	Beijing	2979	1 (0.5)
East-Asian	Beijing	632	1 (0.5)
East-Asian	Beijing	Orphan or New	2 (1.1)
East-Asian	Not defined	Orphan or New	1 (0.5)
Euro-American	T1	53	5 (2.7)
Euro-American	T1	956	3 (1.6)
Euro-American	T1	628	2 (1.1)
Euro-American	T1	253	1 (0.5)
Euro-American	T1	102	1 (0.5)
Euro-American	T2	52	1 (0.5)
Euro-American	Not defined	Orphan or New	1 (0.5)
Indo-Oceanic	EAI2-Mar	19	1 (0.5)
Total			188 (100.0)

Values are presented as number (%). SIT=spoligotype international type.

Although the *M. tuberculosis* strains evaluated in this study were collected in 2020 and 2021, they were classified as drug resistance according to the new resistance classification system. WGS identified 65 RR-TB strains, 87 MDR-TB strains, and 36 preXDR-TB strains. XDR-TB strain was not detected, which may be because the revised clinical guidelines for tuberculosis in 2020 recommended the use of LZD and BDQ, and therefore, completely resistant strains did not emerge. However, MDR-TB and XDR-TB were found to have more resistance to other medications such as ethambutol and pyrazinamide than RR-TB and MDR-TB, respectively. It is necessary to consider the possibility of additional drug resistance in the diagnosis, treatment, and management of MDR-TB.

According to the MTBC resistance gene catalogue published by WHO, RIF resistance is induced by mutations in the *rpoB* gene, and the accuracy of molecular biological resistance diagnosis is 92.3% compared with that of conventional drug susceptibility tests. And 96.5% cases of RIF resistance was induced by mutations in the RRDR. We found that *rpoB* mutations were observed in 95.9% (188/196 strains) of the total RR-TB strains, and 187 strains (99.4%) had mutations in the RRDR. Gene mutation distribution analysis revealed that mutations in codons 450, 445, and 435 of the *rpoB* gene occupied 79.8% of total RRDR mutations, which was in accordance with the results of a previous study [5]. Meanwhile, resistance to INH is induced by the *katG* and *inhA*

gene mutations, and the sensitivity of the resistance assay that can predict these genetic mutations is reported to be 91.2%. In 144 of the total 149 INH-resistant TB strains (96.6%) that were analyzed in this study, resistance mutation was detected. All resistance gene mutations were detected in the genes *katG* and *inhA*, and mutations of 107 strains (74.8%) were localized in codon 315 of the *katG* gene and 30 strains (21.0%) had the mutation *inhA* c-777t. Quinolone resistance is induced by *gyrA* and *gyrB* mutations and is known to have a sensitivity of approximately 96.4% [6]. Resistance induction by *gyrA*_A90V and *gyrA*_94A mutations was identified in 17 out of the 36 strains (47.2%). Frequency of resistance gene mutation varies according to time and country. The frequency of resistance gene mutation quantified in this study is consistent with that reported by previous studies [5].

Heteroresistance, in which subpopulations of strains in the same culture acquire resistance during drug treatment so that resistant and susceptible strains of the same clone coexist, and mixed infection, in which susceptible and resistant strains are infect an individual simultaneously, are factors that can cause critical errors in drug susceptibility tests. We identified 6 strains with different genes in the same locus to have the potential to cause heteroresistance or mixed infection. Although this study was unable to determine the exact reason behind heteroresistance and mixed infection owing to limitations in the medical and treatment history of the tuberculosis patients, analyzing the frequency of gene calling using follow-up tests and WGS may help in the treatment and management of tuberculosis patients [8].

In addition to *M. tuberculosis*, other pathogens, such as *M. bovis*, *M. africanum*, and *M. canettii* can also cause tuberculosis. Thus, identifying the causative bacteria is one

of the important steps in tuberculosis management. MTBC identification using *in silico* spoligotyping with WGS is more efficient than conventional tuberculosis diagnosis systems. In this study, all cases of RR-TB were induced by *M. tuberculosis*, and 92.0% of these strains was confirmed to belong to East-Asian phylogeny. Previous studies have reported that phylogenetic distribution of MTBC differs by region and country and is closely associated with the occurrence of drug-resistant tuberculosis. Thus, continuous monitoring is necessary for understanding the transmission pattern and characteristics of drug-resistant tuberculosis [9].

This study established a WGS method for some major drugs used in tuberculosis treatment, and this method was confirmed to provide more accurate and detailed results. Further studies on MTBC WGS is necessary for determining the resistance characteristics and status of drug-resistant tuberculosis strains.

Declarations

Ethics Statement: None.

Funding Source: None.

Acknowledgments: None.

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

Author Contributions: Conceptualization: KYM, KDH, KJY, YJI. Data curation: KYM, LMJ, LJS, KDH. Formal analysis: KYM, LMJ, LJS, KDH. Investigation: KYM, LMJ, LJS, KDH. Methodology: KYM, LMJ, LJS, KDH. Supervision: KJY, YJI. Writing—original draft: KYM, KDH. Writing—review & editing: KJY, YJI.

References

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: WHO Press; 2021.
2. Korea Disease Control and Prevention Agency. 2022 Korean national guidelines for the management of tuberculosis. Cheongju: KDCA; 2021.
3. Korea Disease Control and Prevention Agency. Annual report on the national tuberculosis in Korea, 2020. Cheongju: KDCA; 2021.
4. Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis. 4th ed. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2020.
5. Korea Disease Control and Prevention Agency, National Institute of Health, Korean Society of Clinical Microbiology. Manual of laboratory tests for tuberculosis II. Cheongju: KDCA; 2016.
6. Gröschel MI, Walker TM, van der Werf TS, Lange C, Niemann S, Merker M. Pathogen-based precision medicine for drug-resistant tuberculosis. *PLoS Pathog* 2018;14:e1007297.
7. World Health Organization. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance. Geneva: WHO; 2021.
8. Nimmo C, Brien K, Millard J, et al. Dynamics of within-host *Mycobacterium tuberculosis* diversity and heteroresistance during treatment. *EBioMedicine* 2020;55:102747.
9. Zhou Y, van den Hof S, Wang S, et al. Association between genotype and drug resistance profiles of *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in China in a national drug resistance survey. *PLoS One* 2017;12:e0174197.

2021년 쯔쯔가무시증 매개 털진드기 발생 감시현황

김태규, 주정원, 이희일*

질병관리청 감염병진단분석국 매개체분석과

초 록

쯔쯔가무시증은 가을철 급성 발열성 질환으로, 쯔쯔가무시균에 감염된 털진드기 유충에 의해 전파되는 것으로 알려져 있다. 국내 쯔쯔가무시증 매개 털진드기 발생 감시를 위해 2021년 8월 25일부터 2021년 12월 15일까지 전국 16개 지점에서 매주 털진드기 채집을 수행하였으며, 털진드기 발생 밀도는 트랩당 평균 채집 개체수로 환산하여 비교분석하였다. 2021년 털진드기 발생 감시 기간 동안 채집된 털진드기의 누적 트랩지수는 14.49로 2020년 11.62 대비 약 24.7% 증가하였다. 2021년 털진드기 발생 증가 시기가 2020년 대비 2주가량 늦어지고, 최대 발생 시기(44주차) 이후 발생 감소율이 완만하였으며, 이는 2020년 대비 높았던 평균기온 영향으로 추정된다. 전체 털진드기 4,636개체 중 4,614개체를 5속 16종으로 동정하였으며, 그 중 활순털진드기가 1,207개체(26.0%)로 우점종으로 확인되었다. 2021년 지역별 환자발생률(인구 10만 명당)이 가장 높았던 전라남도(60.69명)에서 활순털진드기 비율이 70.6%로 높았으며, 활순털진드기의 분포지역을 중심으로 환자 발생이 많은 것으로 보아 주요 매개종 중 활순털진드기의 발생이 환자 발생과 밀접한 관련이 있는 것으로 보인다. 최근 농촌인구의 고령화와 야외활동 인구의 증가로 인해 쯔쯔가무시증 환자가 증가할 우려가 높기에, 지역 및 기후요인 등을 포함한 지속적인 조사 감시가 필요하다.

주요 검색어: 쯔쯔가무시증; 털진드기; 활순털진드기

서 론

쯔쯔가무시증은 제3급 법정감염병으로 아시아 지역 일대를 중심으로 발병하는 급성 발열성 질환이다. 전세계적으로 매년 약 1백만 건의 환자 발생이 보고되고 있으며 약 10억 명이 감염 위험에 노출되고 있다고 추정한다[1-3]. 쯔쯔가무시균(*Orientia tsutsugamushi*)에 감염될 경우 적절한 항생제 치료를 받으면 대부분 완치되지만 국내에서 사망 환자는 계속

발생하고 있고, 치료를 받지 않을 경우 치명률은 약 30%에 이르기다 한다[4]. 쯔쯔가무시증은 1951년 한국전쟁 때 국내에 처음으로 보고되었고 1986년부터 1993년 혈청학적 연구가 이뤄졌으며 1994년에 법정 감염병으로 지정되어 관리되고 있다[3,5]. 쯔쯔가무시증은 쯔쯔가무시균에 감염된 털진드기 유충에 의해 전파되는 것으로 알려져 있으며, 국내 털진드기 14속 59종 중 활순털진드기(*Leptotrombidium scutellare*), 대잎털진드기(*Leptotrombidium pallidum*) 등 8종이 쯔쯔가무시증

Received September 6, 2022 Revised November 2, 2022 Accepted November 4, 2022

*Corresponding author: 이희일, Tel: +82-43-719-8560, E-mail: isak@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?

쭈쭈가무시증은 제3급 법정감염병으로 쭈쭈가무시균에 감염된 털진드기 유충에 의해 전파되는 것으로 알려져 있으며, 국내 털진드기 14속 59종 중 활순털진드기(*Leptotrombidium scutellare*), 대잎털진드기(*L. pallidum*) 등 8종이 쭈쭈가무시증을 매개하는 것으로 보고되었다.

② 새로이 알게 된 내용은?

2021년 털진드기 발생 감시 기간 동안 채집된 털진드기의 누적 트랩지수는 14.49로 2020년 11.62 대비 약 24.7% 증가하였다. 전체 털진드기 4,636개체 중 4,614개체를 5속 16종으로 동정하였으며, 그 중 활순털진드기가 1,207개체(26.0%)로 우점종으로 확인되었다. 2021년 지역별 환자 발생률(인구 10만 명당)이 가장 높았던 전라남도(60.69명)에서 활순털진드기 비율이 70.6%로 높았다.

③ 시사점은?

활순털진드기의 분포지역을 중심으로 환자 발생이 많은 것으로 보아 주요 매개종 중 활순털진드기의 발생이 환자 발생과 밀접한 관련이 있는 것으로 보인다.

을 매개하는 것으로 보고되었다[6].

질병관리청 매개체분석과에서는 매년 쭈쭈가무시증 매개 털진드기의 발생 및 분포조사를 통해 발생 시기 및 추세 정보를 제공하고 있으며, 이 보고에서는 2021년 조사 결과를 제시하려 한다.

방 법

털진드기 발생 감시는 질병관리청에서 운영하는 전국 16개 권역별 기후변화 대응 매개체 감시 거점센터를 통해 수행하였다. 감시조사는 강원도 2개 지역(강릉시, 철원군), 경기도 3개 지역(여주시, 파주시, 화성시), 충청북도 1개 지역(옥천군), 충청남도 2개 지역(보령시, 예산군), 전라북도 2개 지역(정읍시, 진안군), 전라남도 1개 지역(보성군), 경상북도 2개

지역(김천시, 영덕군), 경상남도 2개 지역(거제시, 합천군), 제주도 1개 지역(제주시)으로 총 16개 지역을 대상으로 실시하였다.

지역별 조사 지점은 사람들이 털진드기와 접촉할 가능성을 고려하여 논, 밭, 수로, 초지 환경을 선정하여 수행하였다. 각 환경별 조사는 털진드기 주요 숙주인 설치류의 활동이 빈번할 것으로 예상되는 지점을 선정하였고, 매년 동일한 지점에서 조사를 수행하고 있다. 감시는 쭈쭈가무시증 환자 발생이 집중되는 가을에 수행하고 있으며, 2021년에는 8월 25일부터 12월 15일까지 총 16주간 매주 조사를 수행하였다. 조사 방법은 질병관리청에서 개발한 털진드기채집기(Patent no. 10-1555975)를 이용하여 유인된 털진드기를 확인하고 동정하는 것으로 진행하였다. 끈끈이테이프를 붙이고 털진드기 유인제를 넣은 채집기를 각 조사 지역별로 환경당 5기씩 총 20기를 설치한 뒤 1주일 간격으로 조사 기간 내 매주 수요일에 테이프를 수거하였다. 테이프는 각 권역별 거점센터에서 해부현미경하에서 관찰하여 털진드기로 추정되는 개체를 슬라이드 표본 제작 후 광학현미경을 통하여 털진드기를 종별로 분류·동정하였다. 주별 털진드기 발생은 트랩당 일주일 평균 채집 개체 수(트랩지수; 개체 수/트랩/주)로 환산하여 지수화하고, 지역별, 월별 감시 정보는 다른 해의 감시 결과와 비교분석하였다. 조사 기간 동안의 주차별 기후정보는 기상청 기상자료 개방포털[7] 정보를 이용하여 각 조사 지점에서 가장 가까운 지역의 종관기상관측기의 다중지점통계를 이용하여 정보를 확보하였다. 쭈쭈가무시증 환자 정보는 질병관리청 감염병 포털[8]에서 주별 또는 월별 환자수 정보를 사용하였다. 주요 매개종의 지역별 분포도는 각 종의 채집된 털진드기 수를 바탕으로 ArcGIS 9.0 (Environmental Research System Institute, Redlands, CA, USA) 프로그램을 사용하여 Interpolation 분석 방법 중 Inverse Distance Weighted, Spatial Analyst Tool을 이용하여 작성하였다.

표 1. 2021년 털진드기 발생 감시 결과(주차별 개체수)

지역	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	합계 (%)
강원	10	2	8	8	13	11	17	132	260	223	183	230	191	97	71	109	1,565 (33.8)
경기	0	0	0	0	2	4	4	44	91	28	45	69	42	36	15	31	411 (8.9)
충북	0	0	0	0	1	1	4	7	30	35	13	19	31	18	3	7	169 (3.6)
충남	1	0	0	4	0	0	1	16	40	19	25	5	21	26	9	1	168 (3.6)
전북	0	0	0	0	0	0	2	8	31	53	17	41	44	57	69	44	366 (7.9)
전남	0	1	0	1	0	0	1	39	107	61	41	45	20	30	25	17	388 (8.4)
경북	0	0	0	0	0	0	0	4	12	23	16	36	44	66	30	25	256 (5.5)
경남	0	0	0	0	0	0	3	44	180	175	153	152	110	142	181	85	1,225 (26.4)
제주	0	2	0	0	0	0	0	1	24	17	16	17	2	5	0	4	88 (1.9)
합계(%)	11 (0.2)	5 (0.1)	8 (0.2)	13 (0.3)	16 (0.3)	16 (0.3)	32 (0.7)	295 (6.4)	775 (16.7)	634 (13.7)	509 (11.0)	614 (13.2)	505 (10.9)	477 (10.3)	403 (8.7)	323 (7.0)	4,636 (100.0)

결 과

2021년 털진드기 발생을 감시한 결과, 총 4,636개체가 확인되었다. 지역별로 강원도에서 1,565개체(33.8%)로 가장 많은 개체수가 확인되었고, 다음으로 경상남도 1,225개체(26.4%), 경기도 411개체(8.9%) 순으로 나타났다. 털진드기가 지속적으로 출현한 시기는 강원도 36주, 충청북도 40주, 경상남도 42주, 제주도 43주로 위도가 낮아질수록 첫 출현 시기가 늦어지는 경향을 보였다(표 1).

전체 감시기간 동안 채집된 털진드기 4,636개체를 종 동정한 결과, 동정 불가한 22개체를 제외하고 4,614개체가 5속 16종으로 확인되었다(표 2). 쯔쯔가무시증 주요 매개종인 활순털진드기가 1,207개체(26.0%)로 우점종으로 확인되었으며, 다음으로 수염털진드기(*Leptotrombidium palpalis*) 993개체(21.4%), 둥근혀털진드기(*Neotrombicula tamiyai*) 912개체(19.7%), 광릉털진드기(*Neotrombicula kwangneungensis*) 629개체(13.6%), 대잎털진드기 607개체(13.1%) 순으로 발생하는 것을 확인하였다.

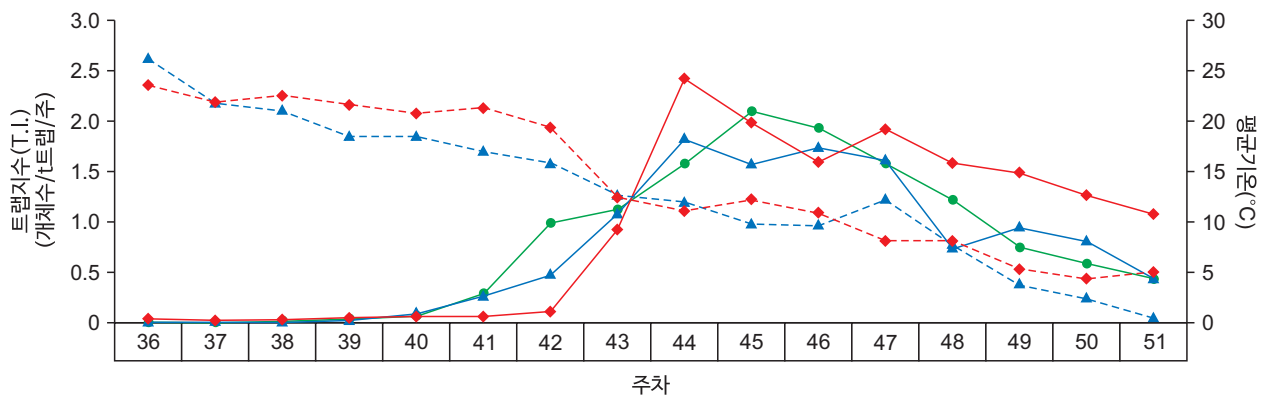
2021년 털진드기 감시 결과, 42주차까지는 낮은 발생률을 보인 후 43주차와 44주차에 급격한 상승을 보여 2020년과 평년(최근 5년, 2016년-2020년) 결과 대비 증가 시기가 41주차에서 43주차로 2주 정도 늦어진 것으로 나타났다(그림 1). 털진드기 발생이 급격히 증가한 이후에도 발생량이 2020년과 평년보다 많아 45주차에는 누적트랩지수 5.64로 2020년의 누적트랩지수(5.35)를 넘어섰고, 49주차에는 누적트랩지수 12.22로 평년의 누적트랩지수(11.66)보다 높아졌다. 최종적으로 51주차에 누적트랩지수 14.55를 기록하여 2020년(11.62) 대비 25.2%, 평년(12.68) 대비 14.7% 증가한 결과를 나타냈다.

확인된 쯔쯔가무시증 매개종(*Leptotrombidium* spp.)의 개체수는 2,973개체로 전체 개체수의 약 64.1%를 차지하였으며, 매개종 중 개체 수 상위 3종(활순털진드기, 수염털진드기,

표 2. 2021년 톨진드기 발생 감시 결과(중 구성)

종	강원	경기	충북	충남	전북	전남	경북	경남	제주	합계 (%)
활순톨진드기 ^{a)}	22	8	17	43	99	274	2	664	78	1,207 (26.0)
수염톨진드기 ^{a)}	64	87	74	57	27	36	129	519	-	993 (21.4)
둥근혀톨진드기	684	1	6	-	175	-	32	14	-	912 (19.7)
광릉톨진드기	507	4	-	-	48	70	-	-	-	629 (13.6)
대잎톨진드기 ^{a)}	117	305	60	59	4	2	29	23	8	607 (13.1)
들꿩톨진드기 ^{a)}	6	-	12	1	-	5	46	-	-	70 (1.5)
귀신톨진드기	68	-	-	-	-	-	-	-	-	68 (1.5)
동양톨진드기 ^{a)}	57	3	-	1	1	-	-	-	-	62 (1.3)
사륙톨진드기 ^{a)}	28	-	-	-	-	-	1	-	-	29 (0.6)
아랑톨진드기	-	-	-	7	-	1	9	-	-	17 (0.4)
하늬톨진드기	-	-	-	-	4	-	4	-	-	8 (0.2)
사촌수염톨진드기	-	-	-	-	-	-	-	4	-	4 (<0.1)
조선방망이톨진드기 ^{a)}	-	1	-	-	-	-	2	-	-	3 (<0.1)
어리실대잎톨진드기	1	1	-	-	-	-	-	-	-	2 (<0.1)
반도톨진드기 ^{a)}	-	1	-	-	-	-	-	1	-	2 (<0.1)
작은새방울톨진드기	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1 (<0.1)
동정불가	11	-	-	-	8	-	1	-	2	22 (0.5)
합계 (%)	1,565 (33.8)	411 (8.9)	169 (3.6)	168 (3.6)	366 (7.9)	388 (8.4)	256 (5.5)	1,225 (26.4)	88 (1.9)	4,636 (100.0)

a) 찌꺼기무시증 매개종



Trap index.	● 평년('16-'20)	0	0	0.02	0.02	0.07	0.29	0.98	1.12	1.57	2.10	1.93	1.58	1.21	0.75	0.58	0.43
	▲ 2020년	0.01	0.02	0.01	0.03	0.08	0.26	0.47	1.08	1.83	1.57	1.74	1.61	0.74	0.94	0.81	0.43
	◆ 2021년	0.03	0.02	0.03	0.04	0.05	0.05	0.10	0.92	2.42	1.98	1.59	1.92	1.58	1.49	1.26	1.08
Temp.	▲ 2020년	26.2	21.8	21	18.5	18.4	16.9	15.8	12.6	11.9	9.8	9.6	12.2	7.8	3.7	2.4	0.4
	◆ 2021년	23.5	21.8	22.5	21.6	20.7	21.3	19.4	12.4	11.0	12.2	10.9	8.0	8.1	5.3	4.3	5.0

그림 1. 2021년 전체 톨진드기의 연중 발생 현황

대잎톨진드기)과 찌꺼기무시증 환자 발생과의 연관성을 살펴보고자 각 종의 출현시기 및 분포양상을 확인하였다. 매개종 중 개체수 상위 3종의 발생시기별로 살펴보았을 때 활순톨진

드기와 대잎톨진드기는 44주차(10월 4주)에 가장 많은 개체수(각각 360개체, 174개체)가, 수염톨진드기는 49주차(12월 1주)에 가장 많은 개체(218개체) 출현이 확인되었다(그림

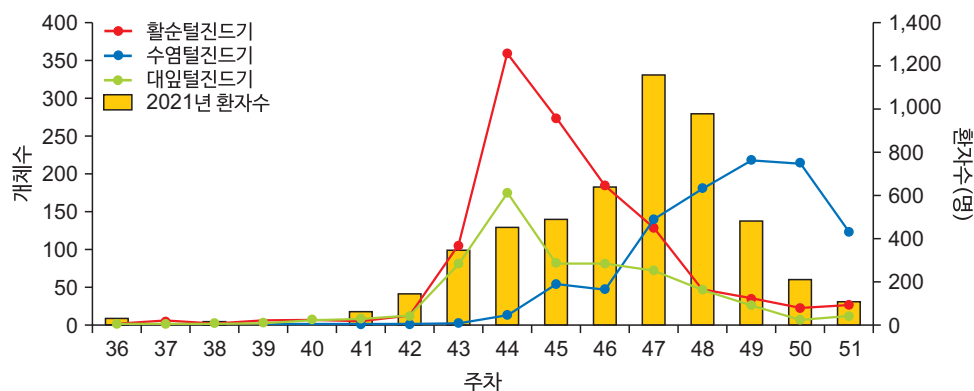


그림 2. 2021년 주차별 쯔쯔가무시증 주요 매개종과 환자 발생 추이

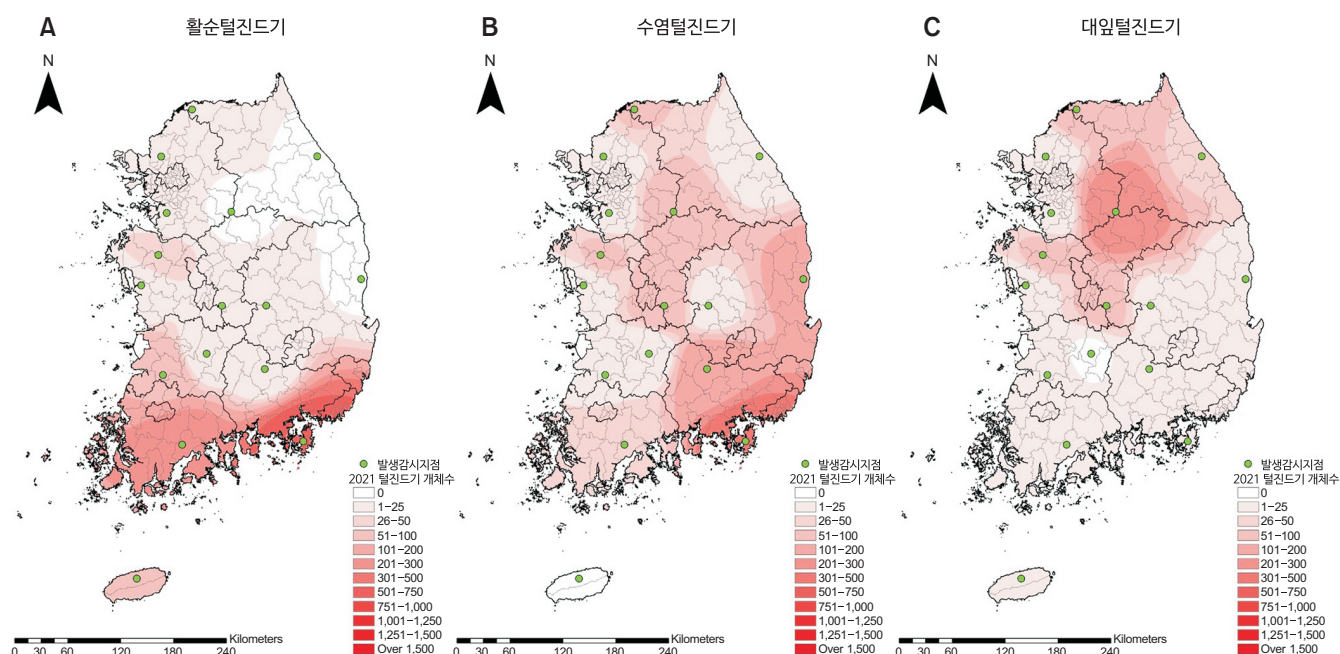


그림 3. 2021년 쯔쯔가무시증 주요 매개종(A-C)의 지역별 발생

2). 주요 매개 3종의 지역적 분포는 남부지역에서는 활순털진드기가, 중부지역에서는 대잎털진드기가 우점하는 것으로 나타났다(그림 3). 털진드기 채집 개체수가 1,565개체로 가장 많았던 강원도는 매개종 비율이 18.8% (294개체)였고 환자 발생률이 인구 10만명당 1.88명으로 가장 낮았다. 환자발생률이 가장 높은 전라남도(60.69명)는 매개종 비율이 81.7% (317개체)였다(표 2, 3).

논 의

2021년 털진드기 발생이 평년 대비 2주 정도 늦고, 전체 발생량이 늘어난 현상에 대해 분석하고자 16개 조사지점의 평균 기온을 주차별로 확인하고 비교 분석하였다. 2021년 36주차부터 42주차까지의 평균 기온은 21.5°C로 2020년 19.8°C 대비 약 1.7°C 높았다. 평균 기온이 낮아져 약 10°C-15°C 내외일 경우 털진드기 발생이 큰 폭으로 증가하는 것으로 보아(unpublished data), 상대적으로 높게 유지되었

표 3. 2021년 지역별·월별 찌꺼가무시증 환자 발생 수

지역	1월	2월	3월	4월	5월	6월	7월	8월	9월	10월	11월	12월	합계 (%)	인구 10만 명당 발생률
서울	2	2	2	1	2	2	2	0	3	16	73	14	119 (2.0)	1.24
부산	6	3	0	5	2	3	4	6	7	59	284	42	421 (7.1)	12.49
대구	1	6	1	0	2	3	0	3	1	26	88	9	140 (2.4)	5.83
인천	2	0	1	0	3	0	0	1	0	13	36	2	58 (1.0)	1.97
광주	2	2	1	0	5	1	1	1	1	63	70	9	156 (2.6)	10.79
대전	1	0	1	0	0	3	3	3	5	33	90	21	160 (2.7)	10.97
울산	1	0	1	0	0	2	0	1	2	39	173	29	248 (4.2)	21.97
경기	4	3	2	10	8	8	6	5	9	52	214	20	341 (5.8)	2.53
강원	0	0	0	1	3	0	3	1	0	5	12	4	29 (0.5)	1.88
충북	2	0	0	1	2	4	1	3	2	20	79	5	119 (2.0)	7.44
충남	3	2	1	7	11	12	9	5	7	107	370	37	571 (9.7)	26.93
전북	13	12	13	18	25	31	25	23	18	163	339	52	732 (12.4)	40.77
전남	21	9	16	13	21	21	32	32	19	268	587	79	1,118 (18.9)	60.69
경북	2	3	2	0	2	0	1	2	1	88	251	35	387 (6.5)	14.70
경남	5	2	7	12	11	17	17	14	19	255	762	125	1,246 (21.1)	37.45
제주	2	0	1	0	0	0	1	1	0	7	17	8	37 (0.6)	5.48
세종	0	0	0	0	0	1	0	0	0	5	24	3	33 (0.6)	9.07
합계	67	44	49	68	97	108	105	101	94	1,219	3,469	494	5,915	11.43
(%)	(1.1)	(0.7)	(0.8)	(1.1)	(1.6)	(1.8)	(1.8)	(1.7)	(1.6)	(20.6)	(58.6)	(8.4)	(100.0)	

던 2021년 42주차까지의 평균 기온이 털진드기 발생 및 증가 시기가 늦어진 원인일 가능성이 있다. 또한, 털진드기 발생은 기온이 10°C 미만으로 떨어질 때 활동이 현저히 감소하는 것으로 알려져 있으며[9], 본 조사 결과도 기온이 떨어짐에 비례하여 털진드기 발생이 감소하는 경향을 보였다. 2021년 12월(49-51주차) 평균기온이 2020년 대비 2.7°C 높게 유지된 것이 최다 발생이 확인된 44주차 이후 평년 대비 완만한 감소 추세에 영향을 미쳐, 전체 발생량이 증가한 것으로 생각된다. 이와 같이 가을철 털진드기 발생이 평균 기온 20°C 미만으로 낮아질 때 증가하고, 5°C 아래일 때 크게 감소하는 것으로 보아 털진드기 발생밀도와 온도는 밀접한 관계가 있는 것으로 추정되며[9], 이에 대한 장기적인 관찰이 필요하다.

2021년에 출현한 주요 매개종들의 출현 시기와 환자 발생 시기를 비교하였다. 활순털진드기와 대잎털진드기의 발생 증가 시기는 가을철 찌꺼가무시증 환자의 주요 발생시기와 잠복

기간으로 알려진 1-3주 간격을 두고 비슷한 양상을 보였다. 더불어 지역적 환자 발생 정보를 살펴보면 전라남도, 전라북도, 경상남도 지역에서 높게 나타나며, 이들 지역은 활순털진드기의 밀도가 높은 지역이다. 대잎털진드기에 대한 기존 연구 및 본 감시 결과에서 살펴보면 대잎털진드기의 밀도는 지역적으로 중부 지방에서 비율이 높게 나타나고, 계절적으로는 가을철에 주로 발생하는 활순털진드기와는 달리 봄과 가을철에 발생하는 것으로 알려져 있다. 특히 봄철에 매개종 중 비율이 현저히 높은 것으로 보고되었다[10]. 봄철에 대잎털진드기가 높은 비율로 출현함에도 불구하고 국내 찌꺼가무시증 연중 환자 수 85% 이상이 10월부터 12월에만 집중되고 봄철에는 뚜렷한 환자 발생을 보이지 않는다. 이는 여름철 식물체의 성장에 의해 높아진 피복도로 대잎털진드기가 가을철에는 사람과 접촉할 기회가 늘어나지만, 봄철의 경우 겨울을 지나며 낮아진 피복도에 의해 접촉할 기회가 상대적으로 줄어들기 때문

으로 추정된다. 이와 유사한 사례로 수염털진드기의 경우 활순털진드기와 대잎털진드기 보다 늦은 시기에 발생이 증가하여 시기적으로 사람들의 야외 활동이 줄어들어 따라 털진드기와 접촉할 기회가 낮아진다. 이에 가을철에 발생하는 다른 종들보다 환자 발생에 미치는 영향력은 상대적으로 적을 것으로 추측된다. 이처럼 털진드기의 발생을 환자 발생과 연관 지은 분석은 환경 요인뿐만 아니라 사람들의 활동 양상 등 여러 인자들이 영향을 미치기에 주의를 할 필요가 있다. 또한 본 보고서에서는 단순히 인구 수 대비 환자발생률을 비교하였지만, 계절적 작업 시기 및 농작업 자세 등도 털진드기와의 접촉률에 영향을 미칠 수 있기에 지역별 농작업 특성도 분석 시 고려해야 할 것이다.

털진드기 발생 감시 결과 등을 종합해 볼 때, 찌르가무시균 주요 매개종인 활순털진드기의 발생이 가을철에 급격히 증가한 이후에 활순털진드기의 분포지역을 중심으로 찌르가무시증 환자가 높은 비율로 발생한다는 점을 확인하였다. 이와 같은 사실로 미뤄볼 때, 찌르가무시균을 매개하는 중 중 활순털진드기가 환자 발생과 밀접한 관계가 있을 것으로 추정되며, 지속적인 감시와 분석을 통해 털진드기의 생태적 특성을 파악하고, 예방수칙 등을 널리 홍보할 필요가 있다고 판단된다.

털진드기 발생 감시 결과는 질병관리청 누리집을 통해 털진드기 개체수 정보를 트랩지수로 매주 공개하고 있다. 매개종에 대한 발생 정보를 주차 별로 제공을 하기 위해서는 털진드기의 크기가 0.2 mm 내외로 작아 슬라이드 표본 제작 및 관찰을 통해 가능하기에 시간적 제약이 따른다. 하지만 전체 털진드기의 증가시기는 환자 발생과 가장 밀접한 관계가 있는 것으로 추정되는 활순털진드기의 발생 증가시기와 비슷하다. 그리하여 전체 털진드기 개체수 증가에 대한 정보는 찌르가무시증에 대한 주의를 요하는 시기가 다가옴에 대한 대국민 홍보 자료로 활용 가능할 것으로 판단된다.

찌르가무시증은 우리나라를 포함한 아시아 지역을 중심으

로 주로 발병하는 감염병으로, 지역적으로는 농촌 지역에서, 연령별로는 고령자에게서 발생 빈도가 높은 질환이다. 최근 농촌의 65세 이상 고령 인구 비율이 지속적으로 증가함에 따라 주의를 필요로 한다. 더욱이 최근에는 야외 활동 인구의 증가로 인해 도심 인근 지역에서도 환자 발생이 증가하고 있다. 따라서 털진드기 발생과 관련한 정보를 잘 확인함과 동시에 가을철 털진드기 유충 발생이 증가하는 시기에 위험환경 노출 최소화 및 예방수칙 준수를 통해 털진드기에 물리지 않도록 주의해야 하며, 야외 활동 후 증상이 나타나는 경우 즉시 의료기관을 방문해 신속한 진단과 치료를 받도록 해야 한다.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: This study was supported by funding from the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA; no. 6332-304) of the Republic of Korea.

Acknowledgments: We appreciate the 16 Climate Change Vector Surveillance Center for help with sample collection and information production.

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

Author Contributions: Data curation: TKK. Methodology: JWJ, HL. Supervision: TKK, JWJ, HL. Writing – original draft: TKK, JWJ. Writing – review & editing: TKK, JWJ, HL.

References

1. Watt G, Parola P. Scrub typhus and tropical rickettsioses. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:429-36.
2. Kelly DJ, Fuerst PA, Ching WM, Richards AL. Scrub typhus: the geographic distribution of phenotypic and geno-

- typic variants of *Orientia tsutsugamushi*. *Clin Infect Dis* 2009;48 Suppl 3:S203-30.
3. Lee HW, Cho PY, Moon SU, et al. Current situation of scrub typhus in South Korea from 2001-2013. *Parasit Vectors* 2015;8:238.
4. Bonell A, Lubell Y, Newton PN, Crump JA, Paris DH. Estimating the burden of scrub typhus: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11:e0005838.
5. Chang WH. Current status of tsutsugamushi disease in Korea. *J Korean Med Sci* 1995;10:227-38.
6. Park SW, Ha NY, Ryu B, et al. Urbanization of scrub typhus disease in South Korea. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9:e0003814.
7. Open MET Data Portal [Internet]. Seoul: Korea Meteorological Administration; [cited 2022 Aug 21]. Available from: <https://data.kma.go.kr/cmmn/main.do>.
8. Infectious Disease Portal [Internet]. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; [cited 2022 Aug 21]. Available from: <https://www.kdca.go.kr/npt/biz/npp/npp-Main.do>.
9. Elliott I, Pearson I, Dahal P, Thomas NV, Roberts T, Newton PN. Scrub typhus ecology: a systematic review of *Orientia* in vectors and hosts. *Parasit Vectors* 2019;12:513.
10. Roh JY, Song BG, Park WI, et al. Coincidence between geographical distribution of *Leptotrombidium scutellare* and scrub typhus incidence in South Korea. *PLoS One* 2014;9:e113193.

Monitoring of Chiggers (Scrub Typhus Vector) in the Republic of Korea, 2021

Tae-Kyu Kim, Jung-Won Ju, Hee il Lee*

Division of Vectors and Parasitic Diseases, Bureau of Infectious Disease Diagnosis Control,
Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

ABSTRACT

Scrub typhus is an acute febrile disease in autumn and is known to be transmitted by chiggers infected with *Orientia tsutsugamushi*. In order to survey occurrence of chiggers in the Republic of Korea, chiggers were collected weekly at 16 locations nationwide from August 25, 2021, to December 15, 2021. The number of chiggers collected per trap per week was calculated for comparison. The period of increasing of chiggers was delayed by 2 weeks compared to 2020. Moreover, after showing the highest occurrence (week 44), it decreased gradually because of the warmer temperature. Of the total 4,636 chiggers, 4,614 were identified as 16 species in 5 genera. Among them, *Leptotrombidium scutellare* was the dominant species with 1,207 specimens (26.0%). In 2021, the incidence of scrub typhus (per 100,000 population) was the highest in Jeollanam-do (60.69), and the species composition of *L. scutellare* was high (70.6%). In addition, after the increase in the occurrence of *L. scutellare*, the patient incidence increases around the distribution area of the species. Considering these facts, it appears that the occurrence of *L. scutellare* is closely related to patient incidence. Given the recent aging of the rural population and an increase in the number of people working outdoors, there is a high concern that the number of scrub typhus patients will increase. Therefore, continuous investigation is necessary.

Key words: Scrub typhus; Chiggers; *Leptotrombidium scutellare*

*Corresponding author: Hee il Lee, Tel: +82-43-719-8560, E-mail: isak@korea.kr

Introduction

Scrub typhus, a class 3 infectious disease, is an acute febrile infection mainly occurring in some parts of Asia. Approximately a million cases are annually reported worldwide and a billion people are estimated to be exposed to the risk of infection [1-3]. Most patients infected with *Orientia*

tsutsugamushi are cured with antibiotic treatment, but in the Republic of Korea (ROK), mortalities continue to occur. Mortality is as high as 30% if not treated with appropriate antibiotics [4]. The first case of scrub typhus in the ROK was reported in 1951 during Korean War and serological studies were conducted from 1986 through 1993. Scrub typhus was designated as a legal infectious disease in 1994 and has been

Key messages

① What is known previously?

Scrub typhus, a class 3 infectious disease, is known to be spread through chiggers infected with *Orientia tsutsugamushi*. In the Republic of Korea, eight species among a total of 14 genera and 59 species of chiggers such as *Leptotrombidium scutellare* and *L. pallidum*, were reported to transmit scrub typhus.

② What new information is presented?

The trap index in 2021 was 14.49, an increase of 24.7% compared to 11.62 in 2020. An increase in the occurrence of chiggers is delayed by two weeks compared to 2020, and after showing the highest occurrence (week 44), it decreased gradually. Of the total 4,636 chiggers, 4,614 were identified as 16 species in 5 genera. Among them, *L. scutellare* is the dominant species with 1,207 specimens (26.0%). In 2021, the incidence rate of scrub typhus (per 100,000 population) was the highest in Jeollanam-do at 60.69, and the species composition of *L. scutellare* was high at 70.6%.

③ What are implications?

The occurrence of scrub typhus increased around the regions where the species of *L. scutellare* was spread. It appears that the occurrence of the species is closely related to the incidence of patients.

managed as such since then [3,5]. Scrub typhus is known to be transmitted through chiggers infected with *O. tsutsugamushi*. In the ROK, eight species among a total of 14 genera and 59 species of chiggers, such as *Leptotrombidium scutellare* and *Leptotrombidium pallidum*, were reported to transmit scrub typhus [6].

Division of Vectors and Parasitic Diseases at the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) performs annual surveillance on the occurrence and distribution of the scrub typhus vector, chiggers, to provide information regarding

the timing and trend of the occurrence. This report presents the 2021 results.

Methods

Chigger surveillance was performed nationwide by 16 regional Climate Change Vector Surveillance Centers under KDCA. The surveillance was conducted in the following 16 regions: two in Gangwon-do (Gangneung-si, Cheorwon-gun), three in Gyeonggi-do (Yeoju-si, Paju-si, Hwaseong-si), one in Chungcheongbuk-do (Okcheon-gun), two in Chungcheongnam-do (Boryeong-si, Yesan-gun), two in Jeollabuk-do (Jeongeup-si, Jinan-gun), one in Jeollanam-do (Boseong-gun), two in Gyeongsangbuk-do (Gimcheon-si, Yeongdeok-gun), two in Gyeongsangnam-do (Geoje-si, Hapcheon-gun), and one in Jeju-do (Jeju-si).

The survey was conducted in selected environments such as rice fields, dry fields, waterways, and grassland in consideration of the possibility of people coming into contact with chiggers. Within each environment, the spots where the activities of rodents, which are the main hosts of chiggers, were expected to be frequent were selected. And the survey is performed in the same spots every year. Surveillance is conducted in autumn when the incidence of patients with scrub typhus is concentrated, and in 2021, weekly surveys were conducted from August 25 to December 15 for a total of 16 weeks. To capture chiggers a chigger trap (Patent no. 10-1555975) developed by the KDCA was used. In each of the survey regions, a total of 20 traps, five per environment, with sticky tape and mite attractant inside were placed. The tapes were collected in a week interval, on Wednesdays, during the survey period and sent to the corresponding regional center for observation under dissecting

microscopes. Microscope slides were made with those suspected of chiggers and were identified using optical microscopes. The weekly occurrence of chiggers was estimated by number of individuals per trap (trap index; the number of individuals/trap/week), and regional and monthly surveillance data were analyzed by comparing with previous studies. To obtain weekly weather information during the survey period, multipoint statistics of automated surface/weather observing systems in a region nearest to each survey area were used, which are available in the Korea Meteorological Administration's open portal for climate data [7]. For scrub typhus patient information, weekly or monthly case numbers were obtained from the KDCA infectious disease portal [8]. To visualize geographical distributions of major vector species, inverse distance weighted interpolation within the spatial analyst tool in ArcGIS 9.0 (Environmental Research System Institute, Redlands, CA, USA) was used.

Results

In 2021, a total of 4,636 individual chiggers were identified. By region, the highest number was found in Gangwon-do, $n=1,565$ (33.8%), followed by Gyeongsangnam-do, $n=1,225$ (26.4%), and Gyeonggi-do, 411 (8.9%). The weeks from which chiggers were continuously found were week 36 in Gangwon-do, week 40 in Chungcheongbuk-do, week 42 in Gyeongsangnam-do, and week 43 in Jeju-do. Hence, the timing of the first occurrence tended to be delayed in regions of lower latitudes (Table 1).

The results of the taxonomic classification of 4,636 individual chiggers collected during the entire surveillance period were as follows. Excluding 22 that were impossible to classify, 4,614 were classified into 5 genera and 16 species (Table

Table 1. Number of chiggers by week in 2021

Region	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	Total (%)
GW	10	2	8	8	13	11	17	132	260	223	183	230	191	97	71	109	1,565 (33.8)
GG	0	0	0	0	2	4	4	44	91	28	45	69	42	36	15	31	411 (8.9)
CB	0	0	0	0	1	1	4	7	30	35	13	19	31	18	3	7	169 (3.6)
CN	1	0	0	4	0	0	1	16	40	19	25	5	21	26	9	1	168 (3.6)
JB	0	0	0	0	0	0	2	8	31	53	17	41	44	57	69	44	366 (7.9)
JN	0	1	0	1	0	0	1	39	107	61	41	45	20	30	25	17	388 (8.4)
GB	0	0	0	0	0	0	0	4	12	23	16	36	44	66	30	25	256 (5.5)
GN	0	0	0	0	0	0	3	44	180	175	153	152	110	142	181	85	1,225 (26.4)
JJ	0	2	0	0	0	0	0	1	24	17	16	17	2	5	0	4	88 (1.9)
Total (%)	11 (0.2)	5 (0.1)	8 (0.2)	13 (0.3)	16 (0.3)	16 (0.3)	32 (0.7)	295 (6.4)	775 (16.7)	634 (13.7)	509 (11.0)	614 (13.2)	505 (10.9)	477 (10.3)	403 (8.7)	323 (7.0)	4,636 (100.0)

GW=Gangwon; GG=Gyeonggi; CB=Chungbuk; CN=Chungnam; JB=Jeonbuk; JN=Jeonnam; GB=Gyeongbuk; GN=Gyeongnam; JJ=Jeju.

Table 2. Number of chiggers by species in 2021

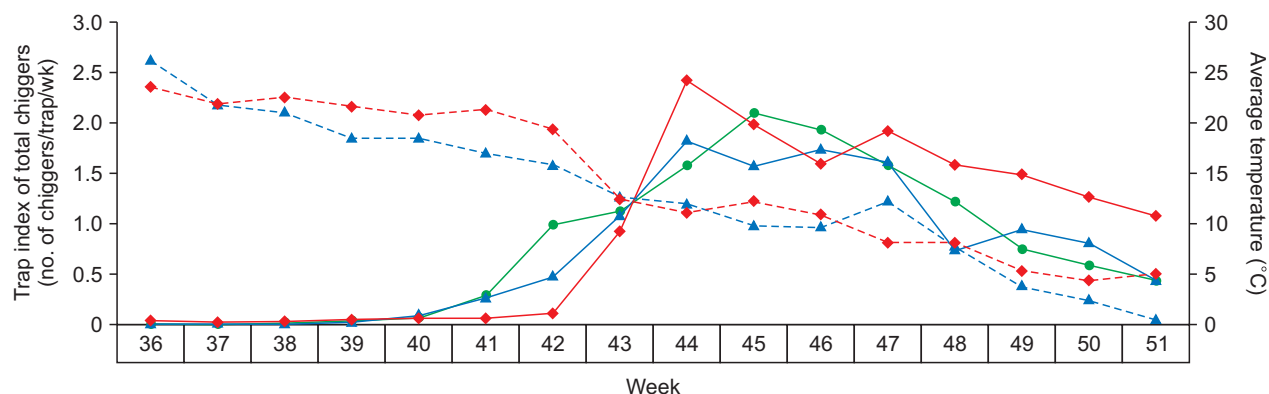
Species	GW	GG	CB	CN	JB	JN	GB	GN	JJ	Total (%)
<i>Leptotrombidium scutellare</i> ^{a)}	22	8	17	43	99	274	2	664	78	1,207 (26.0)
<i>Leptotrombidium palpale</i> ^{a)}	64	87	74	57	27	36	129	519	-	993 (21.4)
<i>Neotrombicula tamiyai</i>	684	1	6	-	175	-	32	14	-	912 (19.7)
<i>Neotrombicula kwangneungensis</i>	507	4	-	-	48	70	-	-	-	629 (13.6)
<i>Leptotrombidium pallidum</i> ^{a)}	117	305	60	59	4	2	29	23	8	607 (13.1)
<i>Helenicula miyagawai</i> ^{a)}	6	-	12	1	-	5	46	-	-	70 (1.5)
<i>Leptotrombidium tectum</i>	68	-	-	-	-	-	-	-	-	68 (1.5)
<i>Leptotrombidium orientale</i> ^{a)}	57	3	-	1	1	-	-	-	-	62 (1.3)
<i>Neotrombicula japonica</i> ^{a)}	28	-	-	-	-	-	1	-	-	29 (0.6)
<i>Neotrombicula gardellai</i>	-	-	-	7	-	1	9	-	-	17 (0.4)
<i>Neotrombicula nagayoi</i>	-	-	-	-	4	-	4	-	-	8 (0.2)
<i>Leptotrombidium gemiticulum</i>	-	-	-	-	-	-	-	4	-	4 (<0.1)
<i>Euschoengastia koreaensis</i> ^{a)}	-	1	-	-	-	-	2	-	-	3 (<0.1)
<i>Leptotrombidium subintermedium</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	-	2 (<0.1)
<i>Leptotrombidium zetum</i> ^{a)}	-	1	-	-	-	-	-	1	-	2 (<0.1)
<i>Neoschoengastia asakawai</i>	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1 (<0.1)
Unidentified	11	-	-	-	8	-	1	-	2	22 (0.5)
Total (%)	1,565 (33.8)	411 (8.9)	169 (3.6)	168 (3.6)	366 (7.9)	388 (8.4)	256 (5.5)	1,225 (26.4)	88 (1.9)	4,636 (100.0)

GW=Gangwon; GG=Gyeonggi; CB=Chungbuk; CN=Chungnam; JB=Jeonbuk; JN=Jeonnam; GB=Gyeongbuk; GN=Gyeongnam; JJ=Jeju. ^{a)}Vector species of scrub typhus.

2). *L. scutellare*, a primary vector of scrub typhus, was found to be the dominant species, n=1,207 (26.0%), followed by *Leptotrombidium palpale*, n=993 (21.4%), *Neotrombicula tamiyai*, n=912 (19.7%), *Neotrombicula kwangneungensis*,

n=629 (13.6%), and *L. pallidum*, n=607 (13.1%).

In the 2021 surveillance, the occurrence of chiggers was low up to week 42 and rapidly rose in weeks 43 and 44. Thus, compared to 2020 and the most recent 5-year average



Trap index.	—●— Average ^(a)	0	0	0.02	0.02	0.07	0.29	0.98	1.12	1.57	2.10	1.93	1.58	1.21	0.75	0.58	0.43
—▲— 2020		0.01	0.02	0.01	0.03	0.08	0.26	0.47	1.08	1.83	1.57	1.74	1.61	0.74	0.94	0.81	0.43
—◆— 2021		0.03	0.02	0.03	0.04	0.05	0.05	0.10	0.92	2.42	1.98	1.59	1.92	1.58	1.49	1.26	1.08
Temp.	—▲— 2020	26.2	21.8	21	18.5	18.4	16.9	15.8	12.6	11.9	9.8	9.6	12.2	7.8	3.7	2.4	0.4
—◆— 2021		23.5	21.8	22.5	21.6	20.7	21.3	19.4	12.4	11.0	12.2	10.9	8.0	8.1	5.3	4.3	5.0

^(a) Average: 2016–2020 (average).

Figure 1. Weekly incidences of total chiggers and average temperature (temp.) in 2021

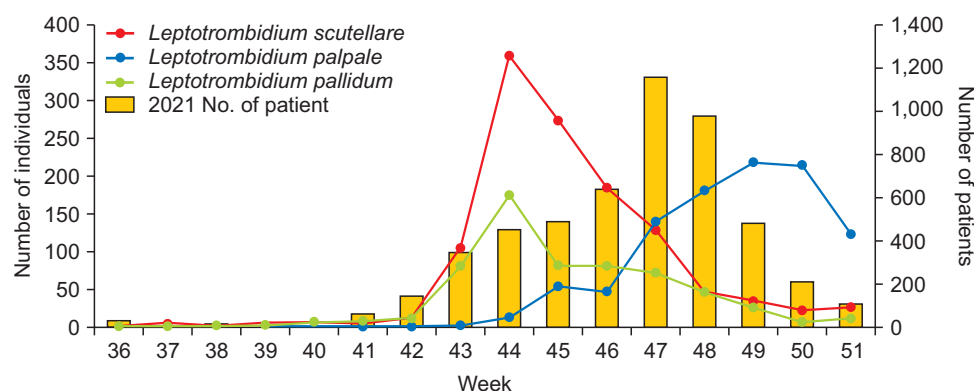


Figure 2. Weekly incidences of major vector and scrub typhus patients in 2021

(2016–2020), the timing of the increase was delayed for 2 weeks, from week 41 to week 43 (Figure 1). Even after a rapid increase, the occurrence was higher in 2021 in comparison to 2020 and the average. The trap index in week 45 was 5.64, which was greater than the trap index in 2020 (5.35), and in week 49 the index was 12.22, which was greater than the 5-year average (11.66). Finally, in week 51 the trap index was as high as 14.55, increased by 25.2% vs. 2020 (11.62) and by 14.7% vs. the average (12.68).

The number of individuals confirmed to be a scrub typhus vector species was 2,973, approximately 64.1% of the total number of individuals. To investigate the interrelation between the top 3 prevalent vector species (*L. scutellare*, *L. palpale*, and *L. pallidum*) and the occurrence of scrub typhus, the timing of occurrence and the distribution of each species were examined. Regarding the timing of occurrence of the top three prevalent species, *L. scutellare* and *L. pallidum* had the highest count in week 44 (4th week of October), $n=360$ and $n=174$,

respectively, and *L. palpale* in week 49 (1st week of December), $n=218$ (Figure 2). Regarding geographic distributions of the major three vector species, *L. scutellare* was dominant in the south region, while *L. pallidum* was dominant in the central region (Figure 3). In Gangwon-do, the region in which the number of individuals was the highest, $n=1,565$, the proportion of vector species was 18.8% ($n=294$) and the occurrence of scrub typhus was the lowest, 1.88 per 100,000 population. In Jeollanam-do, the region with the highest occurrence of scrub typhus (60.69), the proportion of vector species was 81.7% ($n=317$) (Tables 2, 3).

Discussion

To analyze the reasons of delayed occurrence of chiggers by approximately 2 weeks vs. the average and the overall increase in population in 2021, the weekly average temperature in the 16 survey regions was examined and comparative analysis was

performed. The average temperature between weeks 36 to 42 in 2021 was 21.5°C, which was higher by approximately 1.7°C compared to the average temperature in 2020 (19.8°C). Given that at an average temperature around 10°C–15°C, the occurrence of chiggers substantially increased (unpublished data), it is likely that the delayed timings of the first and increased occurrences of chiggers may have been due to the relatively high average temperature up to week 42 in 2021. It is also reported that the activities of chiggers are decreased significantly below 10°C [9]. Moreover, in the current survey also, the occurrence of chiggers showed a proportional decreasing trend with the decrease in temperature. It is speculated that the increase in average temperature in December 2021 (weeks 49–51) by 2.7°C vs. 2020 had an impact on the slowly decreasing trend after week 44, i.e., the week when the highest occurrence of chiggers was observed, thus increasing overall occurrence. Accordingly, based on the observation that in autumn, the occurrence of chiggers increases if the average temperature is under 20°C,

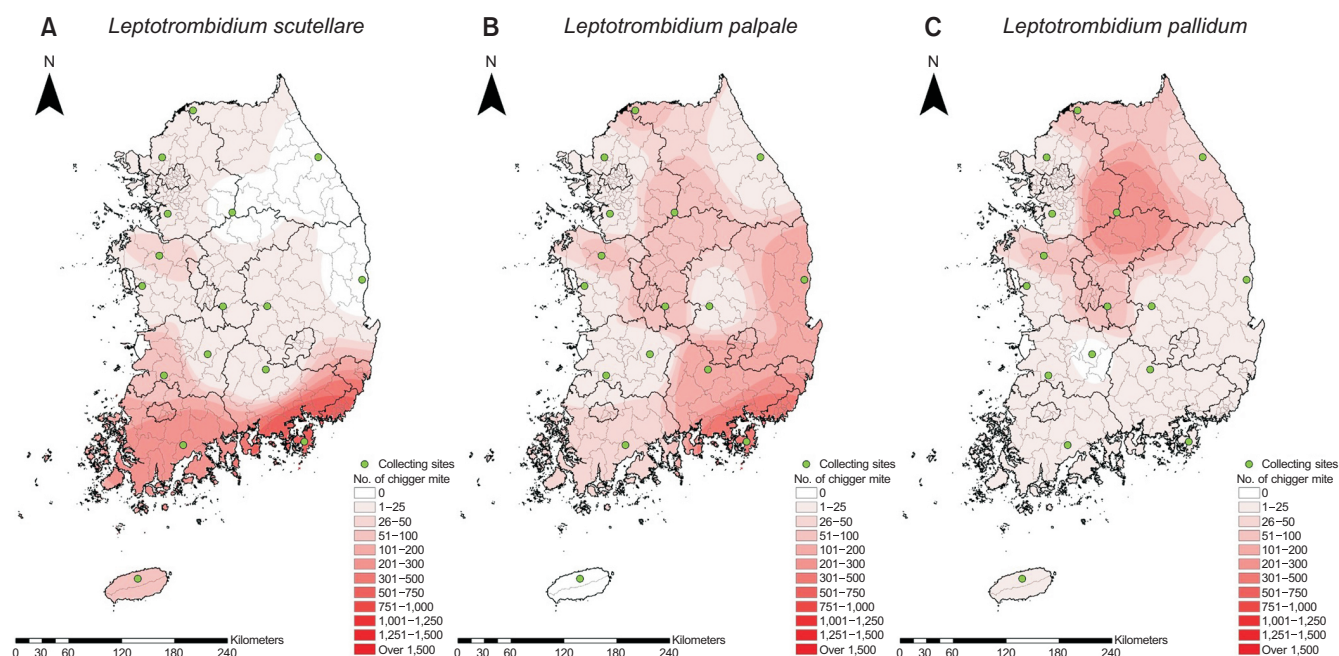


Figure 3. Geographical distribution of major vector of scrub typhus (A–C) in 2021

Table 3. Number of scrub typhus patients by region and monthly in 2021

Region	Jan.	Feb.	Mar.	Apr.	May	Jun.	Jul.	Aug.	Sep.	Oct.	Nov.	Dec.	Total (%)	Incidence rate per 100,000 population
Seoul	2	2	2	1	2	2	2	0	3	16	73	14	119 (2.0)	1.24
Busan	6	3	0	5	2	3	4	6	7	59	284	42	421 (7.1)	12.49
Daegu	1	6	1	0	2	3	0	3	1	26	88	9	140 (2.4)	5.83
Incheon	2	0	1	0	3	0	0	1	0	13	36	2	58 (1.0)	1.97
Gwangju	2	2	1	0	5	1	1	1	1	63	70	9	156 (2.6)	10.79
Daejeon	1	0	1	0	0	3	3	3	5	33	90	21	160 (2.7)	10.97
Ulsan	1	0	1	0	0	2	0	1	2	39	173	29	248 (4.2)	21.97
Gyeonggi	4	3	2	10	8	8	6	5	9	52	214	20	341 (5.8)	2.53
Gangwon	0	0	0	1	3	0	3	1	0	5	12	4	29 (0.5)	1.88
Chungbuk	2	0	0	1	2	4	1	3	2	20	79	5	119 (2.0)	7.44
Chungnam	3	2	1	7	11	12	9	5	7	107	370	37	571 (9.7)	26.93
Jeonbuk	13	12	13	18	25	31	25	23	18	163	339	52	732 (12.4)	40.77
Jeonnam	21	9	16	13	21	21	32	32	19	268	587	79	1,118 (18.9)	60.69
Gyeongbuk	2	3	2	0	2	0	1	2	1	88	251	35	387 (6.5)	14.70
Gyeongnam	5	2	7	12	11	17	17	14	19	255	762	125	1,246 (21.1)	37.45
Jeju	2	0	1	0	0	0	1	1	0	7	17	8	37 (0.6)	5.48
Sejong	0	0	0	0	0	1	0	0	0	5	24	3	33 (0.6)	9.07
Total (%)	67 (1.1)	44 (0.7)	49 (0.8)	68 (1.1)	97 (1.6)	108 (1.8)	105 (1.8)	101 (1.7)	94 (1.6)	1,219 (20.6)	3,469 (58.6)	494 (8.4)	5,915 (100.0)	11.43

whereas it significantly decreases if the average temperature drops below 5°C, chigger populations density and temperature are believed to be closely correlated [9]. Long-term observation should be performed to confirm the relationship.

The timings of occurrence of the primary vector species and the cases of scrub typhus in 2021 were compared. The period over which the occurrence of *L. scutellare* and *L. pallidum* increased showed a similar pattern to the period of concentrated occurrence of scrub typhus in autumn, with an interval of 1–3 weeks known as an incubation period. The occurrence of scrub typhus was higher in Jeollanam-do, Jeollabuk-do, and Gyeongsangnam-do, the regions with a high density of *L. scutellare*. A review of a previous study on *L. pallidum* and the current surveillance results showed that geographically, the density of the species is higher in the central region and that with respect to season, the species is known to be around in the spring as well as autumn, unlike *L. scutellare*, which is found primarily in autumn. Particularly in the spring, the occurrence of *L. pallidum* is markedly higher than of other vector species [10]. Though the occurrence of *L. pallidum* is high in the spring, more than 85% of annual scrub typhus cases in ROK occur between October and December and very few cases occur in the spring. It is speculated that in autumn, the likelihood for *L. pallidum* to have contact with people increases due to high vegetation cover during the summer, whereas in the spring, it is less likely for the species to have contact with people due to low vegetation cover throughout the winter. A similar case is found in *L. palpale*. Its occurrence increases later than *L. scutellare* and *L. pallidum* and therefore, the species is less likely to have contact with people due to reduced outdoor activity. Hence, the influence of *L. palpale* on the occurrence of scrub typhus is speculated to be lower than that of other

species. Thus, caution is needed in the analysis of relationship between occurrences of chiggers and scrub typhus because of the impact of not only environmental factors but also other factors including human activity patterns. This report simply compared the occurrence of scrub typhus vs. population size. However, regional characteristics in farming should also be considered because human contact with chiggers could be influenced by the timing of farming in each season, working posture during farming, and the like.

To summarize the surveillance results, it was found that after the occurrence of *L. scutellare* (a primary vector of *O. tsutsugamushi*) rapidly increased, the occurrence of scrub typhus increased around the regions where the species was spread. Based on the finding, it is believed that among the vector species of *O. tsutsugamushi*, *L. scutellare* is closely related to the occurrence of scrub typhus and that surveillance and analysis should continue to be performed to examine ecological characteristics of chiggers, and scrub typhus preventive measures should be widely promoted.

To make surveillance results available to the public, the KDCA posts a weekly trap index based on the number of individual chiggers on their home page. There is a temporal constraint in providing weekly data on the occurrence of the vector species because chiggers are tiny with a size of approximately 0.2 mm because of which they can only be seen through microscopic slide samples. However, the timing of the increased occurrence of all chiggers generally overlaps with the timing of the increased occurrence of *L. scutellare*, which is speculated to be most closely related to the occurrence of scrub typhus. Accordingly, information on the increase in the total number of individuals could be utilized as evidence for sending nationwide alerts of caution for scrub typhus.

Scrub typhus is an infectious disease which mainly occurs in Asia, including ROK, with increased occurrence in rural areas and among the elderly. Attention should be paid to infectious diseases since the population of age 65 or higher in rural areas continues to rise. Moreover, recently, the occurrence of scrub typhus is increasing in suburban areas due to increased outdoor activity. Accordingly, individuals should take caution not to be bitten by chiggers by being well aware of information on the occurrence of the bugs and also by minimizing exposure to the high-risk environment and taking preventive measures during the season when the occurrence of chiggers increases. Individuals should immediately visit healthcare institutions for diagnosis and treatment if symptoms occur after outdoor activity.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: This study was supported by funding from the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA; no. 6332-304).

Acknowledgments: We appreciate the 16 Climate Change Vector Surveillance Center for help with sample collection and information production.

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

Author Contributions: Data curation: TKK. Methodology: JWJ, HL. Supervision: TKK, JWJ, HL. Writing – original

draft: TKK, JWJ. Writing – review & editing: TKK, JWJ, HL.

References

1. Watt G, Parola P. Scrub typhus and tropical rickettsioses. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:429–36.
2. Kelly DJ, Fuerst PA, Ching WM, Richards AL. Scrub typhus: the geographic distribution of phenotypic and genotypic variants of *Orientia tsutsugamushi*. *Clin Infect Dis* 2009;48 Suppl 3:S203–30.
3. Lee HW, Cho PY, Moon SU, et al. Current situation of scrub typhus in South Korea from 2001–2013. *Parasit Vectors* 2015;8:238.
4. Bonell A, Lubell Y, Newton PN, Crump JA, Paris DH. Estimating the burden of scrub typhus: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11:e0005838.
5. Chang WH. Current status of tsutsugamushi disease in Korea. *J Korean Med Sci* 1995;10:227–38.
6. Park SW, Ha NY, Ryu B, et al. Urbanization of scrub typhus disease in South Korea. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9:e0003814.
7. Open MET Data Portal [Internet]. Seoul: Korea Meteorological Administration; [cited 2022 Aug 21]. Available from: <https://data.kma.go.kr/cmmn/main.do>.
8. Infectious Disease Portal [Internet]. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; [cited 2022 Aug 21]. Available from: <https://www.kdca.go.kr/npt/biz/npp/npp-Main.do>.
9. Elliott I, Pearson I, Dahal P, Thomas NV, Roberts T, Newton PN. Scrub typhus ecology: a systematic review of *Orientia* in vectors and hosts. *Parasit Vectors* 2019;12:513.
10. Roh JY, Song BG, Park WI, et al. Coincidence between geographical distribution of *Leptotrombidium scutellare* and scrub typhus incidence in South Korea. *PLoS One* 2014;9:e113193.

항생제 사용관리 프로그램 활동 소개: 국내 현황과 정책 방향

이화영, 류소연, 정가영, 강경미, 유효순*

질병관리청 의료안전예방국 항생제내성관리과

초 록

항생제 내성에 대한 위기가 전 세계적으로 고조되고 있는 가운데, 항생제 사용관리에 대한 중요성이 대두되고 있으며 미국, 유럽 등을 필두로 항생제 사용관리에 초점이 맞춰지면서 국내에서도 이러한 흐름에 맞게 관련 정책을 추진하고 있다. 우리나라는 항생제 사용관리를 위해 지난 2016년부터 「국가 항생제 내성 관리대책」을 수립하여 의료기관의 정책적·제도적 지원을 위한 근거를 마련하고 있다. 질병관리청에서는 현재 급성기 병원 위주로 시행되고 있는 항생제 사용관리 프로그램(antimicrobial stewardship program)을 중소·요양병원을 포함하는 1, 2차 의료기관에서 확대 도입하기 위해, 기관별 맞춤형 전략 추진 정책 방안을 모색해 나갈 예정이다.

주요 검색어: 항생제; 항생제 내성; 항생제 사용관리

항생제 사용관리 프로그램(ASP)에 대하여

항생제 내성(antimicrobial resistance, AMR)은 공중보건뿐만 아니라 경제 발전과 안보를 위협하는 세계적인 문제이다 [1]. AMR은 높은 수준의 시나리오를 바탕으로 2050년까지 1,000만 명의 사망자를 낼 수 있는 잠재력을 가지고 있는 것으로 알려져 있으며 [2], 전 세계적으로 AMR로 인한 의료비는 2050년까지 최대 1조 달러 증가할 것으로 추정된다 [3]. AMR은 항생제의 오남용, 과소 사용 또는 과도한 사용을 포함할 수 있는 부적절한 항생제 사용으로 인해 발생할 수 있는데 [4], 항생제 사용관리 프로그램(antimicrobial stewardship program, ASP)은 이러한 부적절한 항생제 사용과 AMR을 해결할 수 있

는 한 가지 방법으로 주목받고 있다.

항생제 사용관리(antimicrobial stewardship)라는 용어는 1996년 미국의 맥고완과 거딩(John E. McGowan Jr and Dale N. Gerding)에 의해 처음 등장하였으며, 항생제의 적절한 사용을 지향하고 불필요한 사용을 피하자는 의도로 채택되었다. 이후 2011년 연간 100회 이상 용어가 인용되는 등 기하급수적으로 사용되었고, 미국의료역학회(The Society of Healthcare Epidemiology of America)와 미국감염병학회(Infectious Diseases Society of America)의 가이드라인에 포함되며 유럽을 필두로 널리 사용하게 되었다 [5].

항생제 사용관리 프로그램(ASP)은 일반적으로 항생제 투약, 치료 기간 및 투여 경로를 포함한 항생제 사용을 최적화

Received November 3, 2022 Revised November 14, 2022 Accepted November 15, 2022

*Corresponding author: 유효순, Tel: +82-43-719-7531, E-mail: hsyoo@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?**

국내 의료기관의 항생제 사용량 및 내성률은 지난 십여 년간 높은 수준을 유지해 왔으며, 항생제 적정 사용을 위해 국가 항생제 내성 관리대책을 수립하여, 관련 정책을 수행 중이나 중소·요양병원 등 1, 2차 의료기관에 대한 정책은 미비한 상황이다.

② 새로이 알게 된 내용은?

1, 2차 의료기관의 항생제 사용관리 프로그램(antimicrobial stewardship program, ASP) 도입 및 확대를 위해서는 기관별 의료자원이 상이하고 ASP 관련 용어 등이 표준화되어 있지 않은 점을 고려하여 기관별 맞춤형 전략을 통한 정책 방안 모색이 필요하다.

③ 시사점은?

항생제 내성 관리대책의 성공적인 수행을 위해 과제별 법적 근거, 보상체계 및 효율적인 전산시스템 등 정책적인 뒷받침이 필요하다.

하기 위한 중재 활동을 의미한다[6,7]. 2014년 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention)에서 성공적인 ASP 수행을 위한 7가지 핵심 요소를 제시하였으며, ① 리더십의 의지(Leadership commitment), ② 책임자 임명(Accountability), ③ 담당 약사 임명(Pharmacist expertise), ④ 중재의 실행(Action), ⑤ 추적 조사(Tracking), ⑥ 보고(Reporting), ⑦ 교육(Education)이 이에 포함된다[8,9]. 각 핵심 요소의 내용은 다음과 같다[10,11].

1. 리더십의 의지(Leadership Commitment)

의료기관의 리더십은 ASP의 성공에 매우 중요하다. 경영진은 ASP 활동의 내용과 결과를 주기적으로 보고받고 시스템을 개선할 수 있도록 의료기관 내 인적·재정적 지원을 해야 하며, 이는 항생제 사용을 최적화하고 내성을 감소시켜 ASP 활동 역량을 높이는 데 결정적 역할을 한다.

2. 책임자 임명(Accountability)

ASP는 프로그램을 관리하고 결과를 책임지는 지정된 책임자 또는 공동 책임자가 필요하며, 미국의 경우 주로 의사와 약사가 공동으로 ASP를 운영·주도하고 있다[12]. 이러한 공동 책임자들과 의료진 간의 논의는 항생제 사용 개선에 효과가 있으며, ASP가 효과적으로 수행될 수 있도록 하는 좋은 방법이다[13].

3. 전문 약사 임명(Pharmacist Expertise)

항생제 사용을 개선하기 위해 선도적인 역할을 할 수 있는 선별된 약사들은 ASP의 리더 또는 공동 리더로서 ASP에 적극적으로 참여함으로써 대형병원 및 의료시스템의 프로그램을 주도하여 ASP를 효과적으로 운영하도록 도움을 준다[14].

4. 중재의 실행(Action)

항생제 적정 사용을 위한 가장 효과적인 중재 방법은 전향적 감사 및 피드백(prospective audit with feedback)과 사전 승인(preauthorization)이다[6]. 전향적 감사 및 피드백은 항생제가 처방된 후 일정 시간이 지나서 관리자가 항생제의 종류, 용량, 용법 등의 적정성을 평가하는 전략이다. 이는 항생제 사용에 대한 외부 전문가에 의해 실행되고 전문가의 수준에 따라 다양한 방식으로 이루어질 수 있다. 사전 승인은 의료진이 환자에게 항생제를 처방하기 전에 특정 항생제에 대한 승인을 받아 사용함으로써 항생제 사용을 개선하는 전략이다. 이 중재 방법은 초기 경험적 항생제의 적절성을 높이는 데에 도움이 되며, 의료기관 자체의 지침 제정 및 활용을 통해 중재의 효과를 향상시킬 수 있다. 그 외에도 지역사회 폐렴, 요로감염, 피부연부조직 감염 등 감염질환에 기반한 중재, 항생제 타임아웃(timeout), 페니실린 알레르기 평가와 같은 항생제 처방에 기반한 중재, 약제팀 기반의 중재, 미생물 검사 결과 및 간호에 기반한 중재 등을 수행해 볼 수 있다.

5. 추적 조사(Tracking)

ASP 적용에 대한 추적 조사를 위해서는 의료기관 내의 항생제 사용량 및 내성률을 모니터링하고, 이를 국가기관으로 보고하는 것이 필요하다. 보고된 자료를 수집·분석하고, 이를 표준화하여 각 의료기관에 제공하는 방법은 항생제 내성을 줄이고 부적절한 항생제 처방을 개선하는 데 도움이 된다.

6. 보고(Reporting)

항생제 사용 및 내성에 대한 정보는 ASP 업무와 함께 정기적으로 업데이트하여 의료기관 경영진 및 병원 이사회와 공유되어야 하며, 항생제 사용에 대한 평가 및 이를 증재하는 과정에서 확인된 문제점들을 피드백하여 ASP 활동에 대한 동기를 유발할 수 있다.

표 1. 영국에서 항생제 스튜어드십 프로그램을 위해 개발된 툴킷

급성기 병원에서 항생제 스튜어드십 프로그램을 위한 자체 평가 툴킷	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 신뢰성 있는 항생제 관리에 대한 책임과 책무를 가지는 조직을 구성 및 의료기관 경영진 이사회에 통지 2. 의료기관 내 우수한 항생제 스튜어드십 프로그램을 위한 전략적 시스템 운영 3. 의료기관 내 항생제 사용 요법에 대한 위험성 평가 4. 의료기관 내 항생제 스튜어드십 프로그램 표준 지침에 대한 감사와 피드백 시행 5. 항생제를 처방하고 관리하는 모든 사람에 대한 교육과 훈련 제공 6. 항생제 관련 전문 약사와 적절한 항생제 사용을 위한 시스템 구축 7. 환자와 보호자, 대중에게 항생제 관리에 대한 필요한 정보 제공 	
영국 의료기관을 위한 Start Smart-Then Focus 항생제 스튜어드십 툴킷	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 신뢰성 있는 항생제 스튜어드십 활동에 대한 평가 2. 항생제 스튜어드십 관리를 위한 팀/위원회 구성 3. 항생제 스튜어드십 팀/위원회 외의 병동에 중심을 둔 다학제 항생제팀 구성 4. 근거에 기반을 둔 항생제 처방 가이드라인 5. 질 높은 항생제 관리를 위한 지속적인 감사와 피드백 6. 교육과 훈련 	
Start Smart	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 세균 감염의 증거가 있으면 항생제 투여를 시작 2. 항생제 지침에 맞게 사용 3. 항생제 투여 기간, 투여 경로, 투여량에 대해 약물차트와 의무기록에 문서화하여 기록 4. 항생제 투여 전에 배양 검사 시행 5. 지침에 따른 수술의 예방적 항생제 사용 	
Then Focus	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 항생제 처방 후 48-72시간 내에 임상적 진단과 항생제 지속 사용에 대해 재평가 및 검토- ‘항생제 처방 결정’ 2. 다섯 가지 ‘항생제 처방 결정’ 옵션: 항생제 중지/정맥용에서 경구용으로 항생제 전환/항생제 변경/항생제 지속/외래에서 주사 항생제 처방 지속 	
TARGET 툴킷	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 개인 학습을 위한 상호 작용이 가능한 웹 기반의 강의와 학습 모듈 2. 환자와 공유할 수 있는 리플렛(예> 요로 감염의 증상과 예방법) 3. 감염별 항생제 처방 지침에 대한 자가 항생제 처방 감사를 위한 툴킷 4. 감염별 항생제 사용지침 권고안 5. 적절한 항생제 처방을 위한 최신 정보와 근거를 제공하는 강의 동영상 6. 적절한 항생제 사용의 중요성에 대한 인식을 높이기 위해 의료기관에 게재할 수 있는 포스터와 대기 구역에서 보여줄 수 있는 동영상 7. 항생제 처방을 평가하기 위한 자가 체크리스트 	

Adapted from the article of Hwang and Kwon (Infect Chemother 2021;53:421-435) [11].

7. 교육(Education)

교육은 ASP의 핵심적인 요소로 강의, 지침 관련 인쇄물 배포, 이메일을 통한 경보 메시지 제공 등 항생제 처방 행위에 영향을 줄 수 있으나, 능동적 증재를 함께 시행하지 않으면 큰 효과를 기대하기 어렵다[15,16]. 따라서 전향적 감사와 피드백, 항생제 사용 제한과 사전 승인 등의 증재 활동과 교육을 연계하여 제공하는 방법이 효과적이다. 환자에 대한 교육 역시 ASP에서 중요한데, 환자가 투여받고 있는 항생제의 정보, 이로 인한 이상반응과 부작용 및 징후/증상에 대해 교육받아 야 하고, 환자 교육에 있어서 간호사의 역할도 역시 중요하다.

영국에서도 ASP 적용을 위한 구조적, 절차적 요소와 필요한 자원들에 대해 툴킷(toolkit)이라는 용어를 사용하고 있으며, ASP 평가, 팀/위원회 구성, 다학제 항생제팀 구성, 항생제 처방 가이드라인, 감시와 피드백, 교육과 훈련으로 구성되어 있고, 증재적 요소는 분리하여 자세한 지침으로 제시하고 있다[17]. 특히 급성기 병원에 대한 ASP 적용 평가를 위해 개발된 툴킷(Antimicrobial Self-Assessment Toolkit) 외에도 2차 의료기관에서의 ASP 적용을 위한 Start Smart, Then Focus는[18,19] 미국의 핵심 요소와 가장 유사하게 ASP 적용을 위한 구조적, 절차적 요소를 6가지 항목으로 먼저 제시하고, 항

생제의 적절한 선택과 처방을 위한 증재적 요소를 Start Smart 항목과 Then Focus라는 항목으로 분리하여 더 자세한 지침으로 제시하고 있다. 또한, 1차 의료기관의 전문인력 부족 문제 해결 및 ASP 적용 장려를 위해 강의 동영상, ASP 실행을 위한 체크리스트, 감염 종류에 따른 항생제 처방 가이드라인, 처방 대상별 인식 제고를 위한 리플릿 등을 모아놓은 온라인 교육 자료를 개발·운영하고 있다(표 1) [11,20-22].

호주는 전체 의료 서비스의 약 70%가 정부 지원 공립 병원에서 제공되고 있으며, 2011년 호주보건안전위원회(Australian Commission on Safety and Quality in Health Care)는 ASP 도입을 위해 필요한 요소들을 구조와 관리방식 측면, 의료기관에서 필수적인 전략적 측면, 그리고 우선 순위에 따른 활동과 자원적 측면으로 제시하였고, 2018년에는 구조와 관리방식 및 전략적 측면으로 업데이트하여 제시하고 있다(표 2) [11,23,24].

감염병 치료의 필수 의약품인 항생제에 대한 내성균 발생 및 유행은 환자의 사망률 증가, 치료 기간 연장, 의료비용 상승 등의 손실을 발생시키며, 이를 최소화하기 위해서라도 ASP의 도입과 실행은 필수적으로 이루어져야 한다. 이를 위해서는 해외 사례 분석을 통해 국내 의료기관 실정에 맞는 핵

표 2. 호주에서 항생제 스튜어드십 프로그램을 위해 개발된 필수적인 요소와 전략

항생제 스튜어드십 프로그램을 위한 필수적인 요소와 전략
<p>[구조와 관리방식]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 의료기관의 경영진과 임상과의 리더십을 바탕으로 의료기관의 질 개선과 환자 안전을 위한 항생제 스튜어드십 프로그램의 운영 2. 적어도 한 명의 의사와 약사를 포함하는 다학제적 항생제 스튜어드십 팀 구성 3. 항생제 스튜어드십 활동을 위한 인적, 재정적, 정보 기술적 자원 제공 4. 항생제 처방의와 약사, 간호사, 조산사, 그리고 항생제를 사용하는 환자들을 대상으로 항생제 스튜어드십과 항생제 내성, 적절한 항생제 사용의 중요성에 대해 지속적인 교육과 훈련 보장 <p>[필수 전략]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 치료 가이드라인과 일치하는 임상적 가이드라인의 구현: 미생물 동정과 항생제 감수성결과에 따른 항생제 선택 2. 항생제 스튜어드십 팀이 만든 항생제 처방집에 따라 항생제를 제한하거나 승인하는 시스템의 구현 3. 증재 활동을 통한 항생제 처방의 검토 및 처방의에게 직접적인 피드백 제공 4. 항생제 용량 조절, 정맥용 항생제에서 경구용 항생제로의 변환 등 적절한 항생제 처방을 위한 즉각적인 증재활동의 구현 5. 임상 미생물학 서비스 제공(적절한 검체 채취를 위한 지침, 임상적으로 의미 있는 균과 항생제 감수성 결과 보고, 매년 감염 부위별 균 동정 경향과 항생제 감수성에 대한 패턴 보고 등) 6. 항생제 사용과 결과에 대한 모니터링 및 임상과의 경영진에게 보고

Adapted from the article of Hwang and Kwon (Infect Chemother 2021;53:421-435) [11].

심 요소를 개발하고 보급하려는 노력도 필요하다. 특히 의료 기관 종별, 진료과목별, 대상별 등 의료 현장의 특수성에 맞는 ASP 세부 가이드라인을 개발·보급하고, 의료인력 및 환자 대상 인식 개선을 통해 항생제 사용관리 활동을 활성화시키는 등 정부의 역할이 중요하다.

국가 항생제 내성 관리대책의 수립과 이행

국내에서는 2002년 7월 한국소비자원에서 ‘식품 중 항생제 내성균 모니터링’을 한 결과, 일부 식품에서 대장균군 93%가 내성이 있음을 보도하면서 항생제 내성이 사회적 이슈

가 되었고, 항생제 사용감소를 위한 종합적인 대책 마련의 필요성이 제기되었다[25]. 같은해 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 국가 차원의 항생제 내성 관리 프로그램 운영을 권고하였으며, 이에 2003년부터 2012년까지 국무조정실이 총괄하여 ‘국가 항생제 내성 안전관리 사업’을 추진하였다. 2003-2007년에는 항생제 사용 실태조사 및 연구사업 중심으로, 2008-2012년에는 항생제 사용량 및 내성률 감소를 위한 약제급여 적정성 평가, 대국민 홍보 등을 통해 항생제 내성 저감화 정책 및 제도를 본격적으로 추진하면서 중환자실 병원감염 발생률 및 항생제 처방률 감소 등의 성과를 이끌어냈다(2008-2012 항생제 내성관리 종합대책). 그

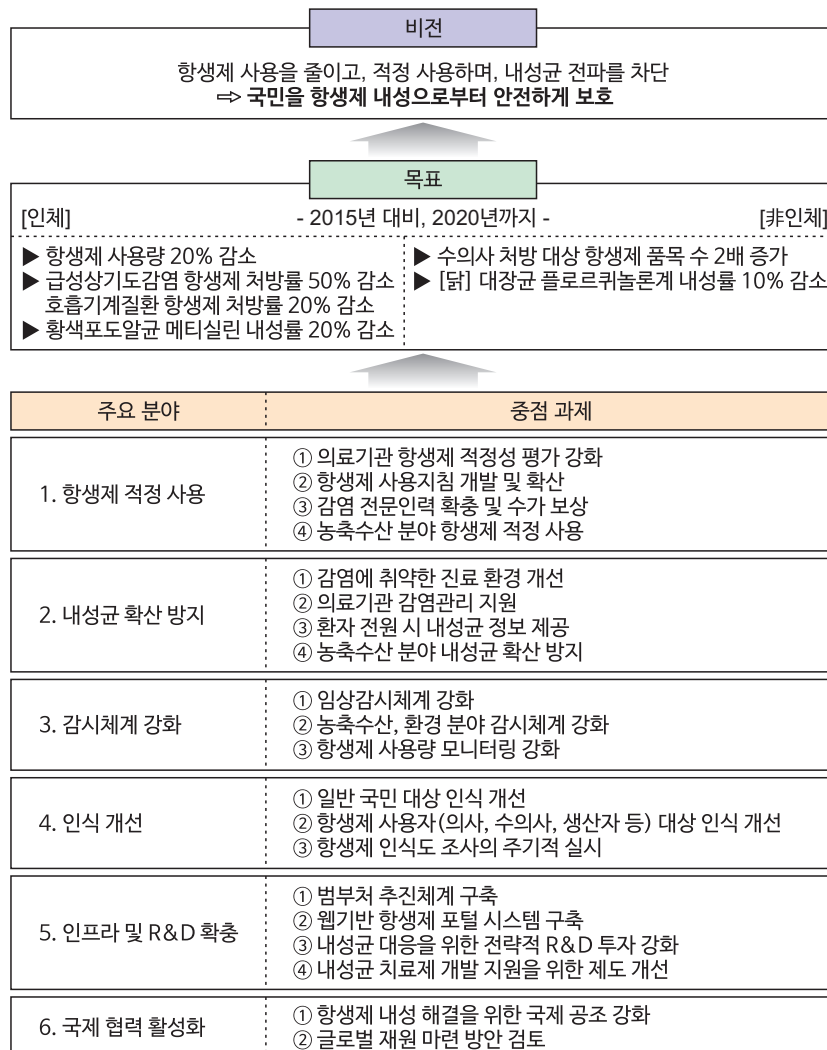


그림 1. 제1차 국가 항생제 내성 관리대책 추진 전략

러나 사업이 종료된 이후 컨트롤타워가 없어지고 각 부처별로 분절적으로 대응하게 되면서 항생제 내성 관리를 위한 범부처 협력이 필요하게 되었다.

2015년 WHO는 제68차 총회에서 “Global Action Plan on Antimicrobial Resistance”를 채택, 항생제 내성에 대한 인식과 이해를 증진하는 것을 선결해야 할 목표로 지정하고, 모든 회원국이 2년 내 국가 단위의 행동계획을 수립하도록 촉구하였다. 이에 국내에서도 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」 제8조의3, 제8조의4를 근거로 2016년부터 「국가 항생제 내성 관리대책」을 수립하여 범부처(질병청, 복지부, 농식품부, 해수부, 환경부, 식약처 등) 차원의 대응을 도모하고, 의료인뿐 아니라 일반 국민의 인식개선과 이해를 증진함으로써 항생제의 올바른 사용을 촉진하고자 하였다.

「제1차 국가 항생제 내성 관리대책(2016~2020)」은 항생제 사용을 줄이고 적절한 사용을 통해 내성균 전파를 차단하는 것을 목표로 ① 항생제 적정사용, ② 내성균 확산방지, ③ 감시체계 강화, ④ 인식 개선, ⑤ 인프라 및 R&D 확충, ⑥ 국제 협력 활성화의 6개 주요 분야에 대한 20개 중점과제, 47개 세부과제를 추진하였다(그림 1).

제1차 대책 추진 결과 2020년 실적치 기준으로 인체 분야는 핵심목표였던 항생제 사용량 감소, 항생제 처방률 감소, 항색포도알균메티실린내성률 감소 중 1개, 비인체 분야는 핵심목표인 수의사처방대상항생제, 닭 대장균 플로르퀴놀론내성

률 2개를 모두 달성하였다(표 3). 인체분야에서의 항생제 사용량과 처방률에 대한 핵심목표 달성률은 미달이었으나, 그래도 각 분야에서의 감소율이 각각 사용량은 18%, 호흡기질환 처방률 14.4%, 급성상기도감염 처방률 18%로 전반적으로 효과가 있었음을 확인할 수 있었다.

또한 인체분야에서는 감염예방관리료를 신설하고, 의료기관 규모에 따른 격리병실 설치 의무화 및 격리병실 이용수가를 현실화하였으며, 국제기준 시험법에 따른 다제내성균 감시체계(Korean Global Antimicrobial Resistance Surveillance System, Kor-GLASS)를 구축·운영하고 주요 내성균(VRSA, CRE)을 전수감시로 전환하는 등 정책 추진 기반을 마련하였다. 비인체 분야에서도 동물용 항생제 관리, 농장 내 안전관리 기준(Hazard Analysis and Critical Control Point) 및 무항생제 인증 기준을 강화하고 다부처 협력을 통한 농·축·수산물 및 환경 분야 감시체계를 마련했다고 평가받고 있다.

반면, 중소·요양병원에 대한 관리 부재, 광범위 항생제 사용 증가 등의 문제점이 제기되고, 항생제 내성균 확산을 방지하기 위한 관리 기반 마련의 필요성이 대두되면서 제2차 대책에서는 이에 대한 보완과 함께 제1차 대책에서 미흡했던 부분에 대한 개선책 마련이 요구되었다.

인체 항생제 사용 및 내성률 개선을 위해 제1차 관리대책이 감염예방관리에 초점을 맞추었다면, 「제2차 국가 항생제 내성 관리대책(2021~2025)」은 감염예방관리 고도화와 항생

표 3. 제1차 국가 항생제 내성 관리대책 핵심 목표 및 실적

구분	핵심 목표	2015년	2020년(목표)	2020년(실적)
인체	항생제 사용량(DDD/1,000명/일) ^{a)}	31.7	25.4	26.1 ^{d)}
	호흡기계 질환(J00-J47) ^{a)} 항생제 처방률(%) ^{b)}	52.8	42.2	45.2
	급성상기도감염(J00-J06) 항생제 처방률(%)	44.0	22.0	36.1
	항색포도알균의 메티실린 내성률(%) ^{c)}	60.9	52.6	47.5
비인체	수의사 처방 대상 항생제 품목수(개)	20	40	79
	[닭] 대장균의 플로르퀴놀론계 내성률(%)	70.4	63.4	61.2

DDD=defined daily dose Kor-GLASS=Korean Global Antimicrobial Resistance Surveillance System. ^{a)}인구 천명당 항생제 일일 소비량(급여 및 비급여 처방+일반의약품 판매) (전년도 사용량). ^{b)}항생제 처방건수/내원일수*100. ^{c)}국가항균제내성균조사(Kor-GLASS). ^{d)}통계산출 방법론 산출 방식 변경에 따른 수치 변경: 2019년 일부 항생제의 WHO 하루 평균 유지 필요 용량 기준이 증가하면서 DDD로 계산된 항생제 사용량 수치가 실제로 다 더 감소된 것으로 나타날 수 있음. DDD 사용량=하루 평균 유지 필요 용량(DDD)/하루 복용량.

제 적정 사용에 무게를 두었다. 따라서 항생제 내성관리를 위한 전략을 내성균 발생 예방을 위한 항생제 적정사용 및 오남

용 방지, 이미 발생한 내성균·유전자의 확산 방지를 위한 감염예방관리의 2가지로 구분하여 중점 추진하고자 하였다.

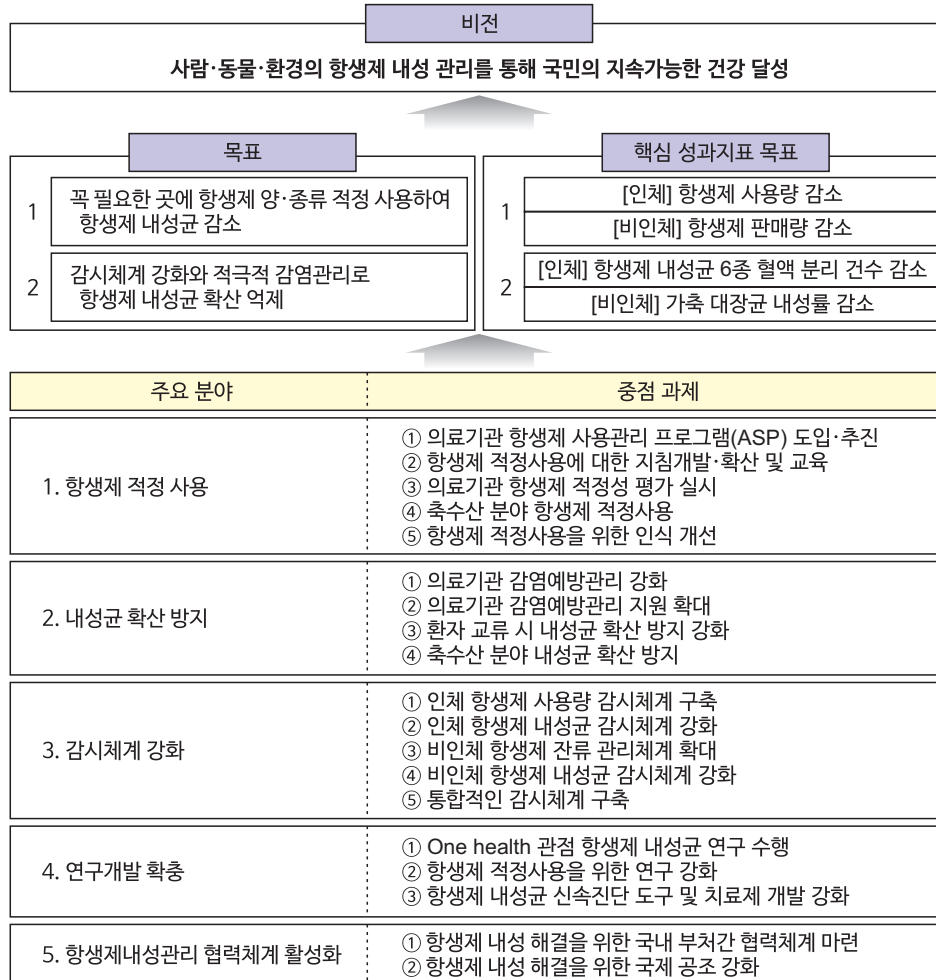
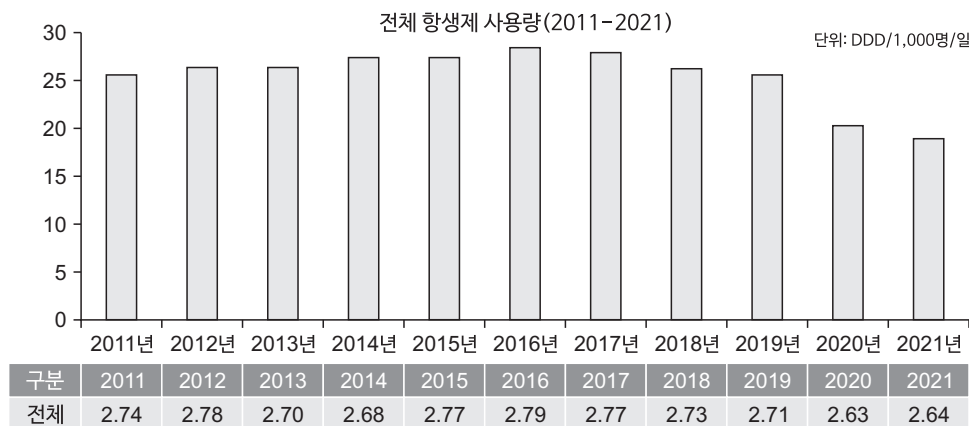


그림 2. 제2차 국가 항생제 내성 관리대책 추진 전략



*2011-2020년 통계는 "국가 차원의 항생제 스터어드리즘 프로그램 개발 및 운영 평가(2021)" 연구보고서 인용, 2021년 심평원 통계 추가

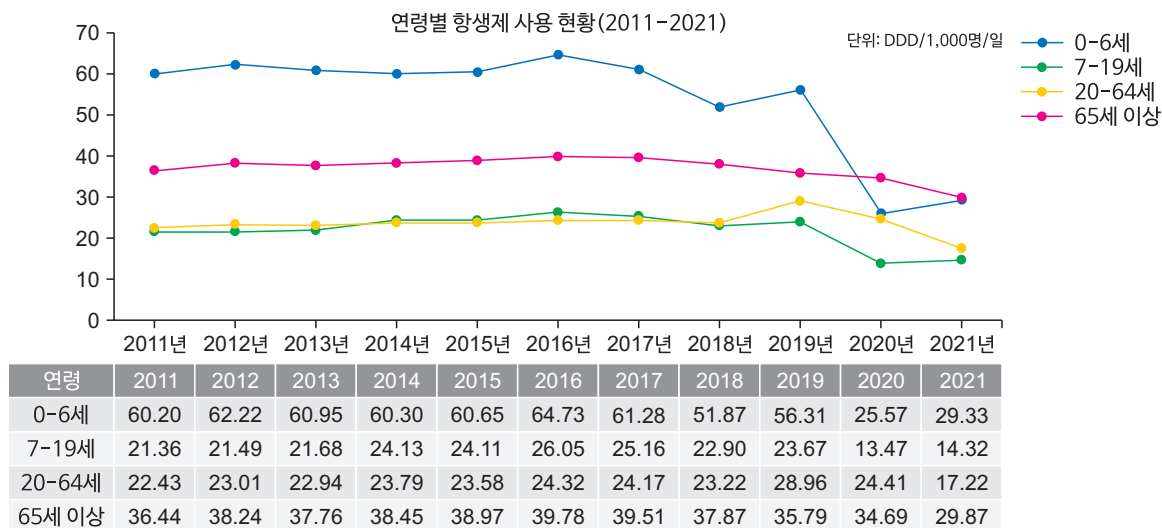
그림 3. 2011-2021년 국내 항생제 사용량

DDD=defined daily dose. DDD: 특정 항생제가 주요 적응증이 되는 감염증 치료를 위해 성인에게 하루에 투여되는 평균 용량.

제2차 관리대책은 항생제 적정사용을 통한 항생제 내성균 감소, 감시체계 강화와 적극적 감염관리로 항생제 내성균 확산 억제라는 목표로, ① 항생제 적정사용, ② 내성균 확산 방지, ③ 감시체계 강화, ④ 연구개발 확충, ⑤ 항생제내성관리 협력체계 활성화의 5가지 주요 분야에 대한 19개 중점과제,

48개 세부과제를 추진 중에 있다(그림 2).

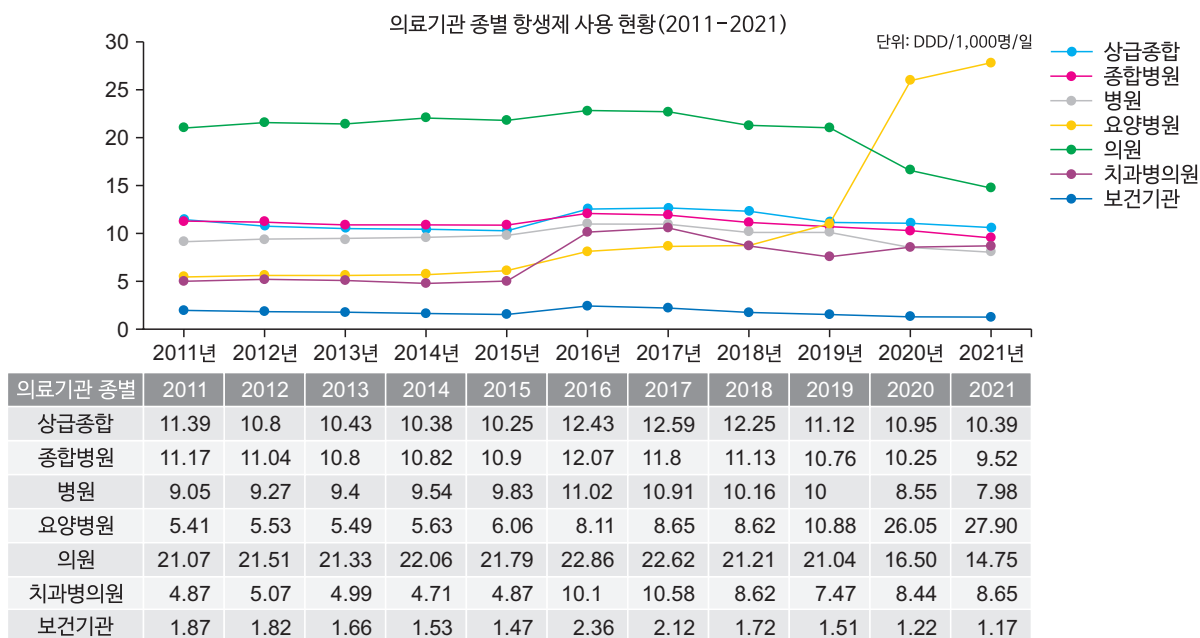
국내 항생제 사용량은 2011년부터 2021년까지 2.6-2.8 (defined daily dose [DDD]/1,000명/일)의 범위에 분포하고 있으며, 2019년 이후 항생제 사용량이 감소한 것으로 나타났다(그림 3). 동 기간 내 연령별 사용량은 0-6세, 65세 이상



*2011-2020년 통계는 "국가 차원의 항생제 스튜어드십 프로그램 개발 및 운영 평가(2021)" 연구보고서 인용, 2021년 심평원 통계 추가

그림 4. 2011-2021년 국내 연령별 항생제 사용량

DDD=defined daily dose. DDD: 특정 항생제가 주요 적응증이 되는 감염증 치료를 위해 성인에게 하루에 투여되는 평균 용량.



*2011-2020년 통계는 "국가 차원의 항생제 스튜어드십 프로그램 개발 및 운영 평가(2021)" 연구보고서 인용, 2021년 심평원 통계 추가

그림 5. 2011-2021년 국내 의료기관 종별 항생제 사용량

DDD=defined daily dose. DDD: 특정 항생제가 주요 적응증이 되는 감염증 치료를 위해 성인에게 하루에 투여되는 평균 용량.

순으로 항생제 사용이 많은 것으로 나타났으며(그림 4), 의료 기관 종별 사용량은 2019년까지는 의원에서 가장 높았으나, 2020년 이후 요양병원의 사용량이 가장 높게 나타났다(그림 5).

그러나 코로나-19 대유행의 시작이 2019년임을 감안하면 항생제 사용량의 감소는 대면 진료 감소의 결과가 반영되었을 가능성을 배제하기는 어려울 것으로 보이며, 2019-2021년 요양병원 항생제 사용량의 증가는 그간 일당 정액 수가제 적용으로 집계되지 않던 처방 내역이 2019년 11월부터 고시 일부 개정에 따라 별도 집계된 것이 원인일 것으로 추측된다.

우리나라에서는 국가 항균제 내성균 조사체계(Kor-GLASS)에서 종합병원 혈액 분리 균주 중 주요 항균제에 대

하여 연도별 내성률을 비교하고 있다. 2016년 감시가 시작된 이후 최근에 증가세를 보이는 주요 항균제로는 carbapenem (imipenem) 내성 *K. pneumoniae*와 *P. aeruginosa*가 있으며, 각각 (2016년) 1.6%→(2021년) 5.0%, (2016년) 17.6%→(2021년) 36.9%로 내성률이 증가한 것으로 나타났다(그림 6). 또한 종합병원 혈액 유래 주요 병원균들은 1차 치료 항생제를 포함한 여러 항생제에 대한 내성률이 여전히 심각한 수준이며, 주요 균주의 다제내성률(Multi-drug resistance, MDR) 역시 높은 상황이다(그림 7).

따라서, 국가 항생제 내성 관리대책의 수립과 이행은 항생제 사용량과 주요 내성균의 내성률을 감소시키기 위해 매우 중요한 수단일 것이다. 관리대책에서는 감염증후군별 항생제 사용지침, ASP 사용관리 지침 및 핵심 요소 가이드라인

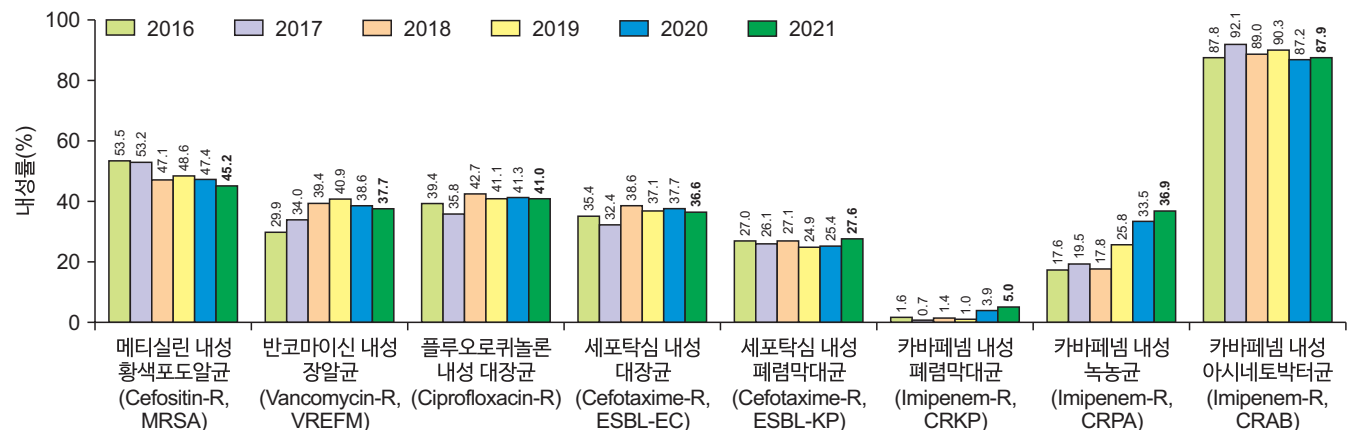


그림 6. 2016-2021년 균종별 주요 항균제 내성률

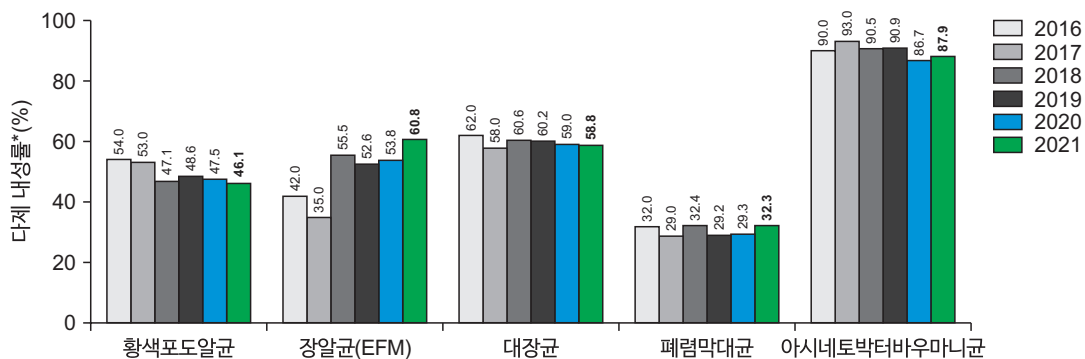


그림 7. 2016-2021년 Kor-GLASS 종합병원 혈액분리 균종별 다제내성률(MDR) 비교

MDR=Multi-Drug Resistance.*다제내성률(MDR) : 3개 이상의 항균제 계열 비감수성. 1) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2) Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, 3) Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, 4) Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

을 개발하고, 항생제의 사용량 및 내성률 감시를 위한 시스템 구축·운영을 추진하고 있으며, 주요 처방권자인 의료인 등을 대상으로 항생제 적정성 평가를 진행하고 있다. 또한 처방권자의 의사결정을 지원하는 항생제 처방지원 프로그램을 개발·운영 중이며, 매년 11월 ‘세계 항생제 내성 인식주간’을 맞아 대상별 인식도 조사 및 캠페인을 추진하는 등 항생제 내성 및 사용관리를 위한 정책을 추진하고 있다.

국내 ASP 주요 활동 경과

2016년 국민을 항생제 내성으로부터 안전하게 보호하는 것을 목표로 「제1차 국가 항생제 내성 관리대책(2016-2020)」이 수립된 이후, 정부 주도로 항생제 사용감소, 적정 사용, 내성균 전파 차단 등의 활동을 꾸준히 이어오고 있다.

한편, 국내 의료기관의 ASP에 대한 인식과 요구도 조사를 통해 정부 차원의 정책을 마련하기 위해 2019년 진행된 ‘국내 의료기관의 항생제 사용관리 현황조사’ 연구 결과[26], ASP에 대해 잘 이해하지 못하는 비율이 상급종합병원 0%, 종합병원 19.1%, 병원 50%, 요양병원 54.1% (총 304기관 참여: 상급종합병원 24, 종합병원 112, 병원 81, 요양병원 87)로 나타났다. 항생제 내성에 대해서는 의료기관 종별 관계없이 심각한 문제로 인식하였으며, ASP 운영에 있어 가장 어려운 부분은 ‘수행 인력 부족’으로, 이를 개선하기 위해서는 ‘전담 인력 지원’과 ‘수가 신설’이 필요한 것으로 조사되었다. 이러한 결과는 병원·요양병원 중심의 ASP 인식에 대한 개선이 필요하

며, ASP 업무를 수행할 전문인력 확보와 함께 보다 많은 의료기관이 ASP 활동에 참여할 수 있도록 유인책을 마련하는 등의 정책적인 기반이 마련되어야 함을 보여주고 있다.

질병관리청에서는 개정 이전부터 ASP 활동의 의료기관 도입과 확산을 위한 정책을 꾸준히 펼쳐오고 있다. 2016년부터 항생제를 환자에게 직접 처방하는 의료인들이 처방에 참고할 수 있도록 항생제 처방 다빈도 감염증후군을 대상으로 항생제 사용지침을 개발·보급해오고 있으며(표 4), 국가 차원에서의 항생제 사용관리 프로그램(ASP) 도입 기반 마련 및 현장 적용을 위해 ASP 기본원칙(2021년)과 핵심 요소별 가이드라인(2022년)을 제시하는 지침을 개발하였다(표 5).

‘항생제 사용관리(스튜어드십) 프로그램(ASP) 안내(2021년)’ 지침에는 의료기관 내 전반적인 항생제 사용관리 프로그램에 대한 핵심 질문(Key Question)을 설정하고, 이에 대한 권고 강도 및 근거 수준을 제시하였고(그림 8), 2022년 상반기에 개발된 ‘ASP 실행을 위한 핵심 요소 가이드라인(2022년)’에서는 국내 의료기관 실정에 맞는 항생제 사용관리(ASP) 핵심 요소를 ① 리더십의 책무, ② 운영체계, ③ 중재의 실행, ④ 추적 조사, ⑤ 보고, ⑥ 교육의 6개 항목으로 개발하여(표 6) 의료 현장에서의 활용방안 및 ASP 활성화를 위한 보건 의료 제도와의 연계 등 정책적 방안을 제시하였다.

국내 의료기관의 항생제 사용량 및 사용패턴 등 비교를 위한 시스템의 필요성이 대두되면서, 질병관리청에서는 2020년 항생제 사용현황을 분석·환류하는 전산시스템(Korea National antimicrobial Use Analysis System, KONAS)를 구축하고, 2021년부터 약 20여개 기관을 대상으로 시범사업을 운

표 4. 질병관리청 항생제 사용지침 목록

구분	지침명
2016년	소아 급성 상기도 감염 항생제 사용지침
2017년	소아 청소년 하기도 감염의 항생제 사용지침
	성인 급성 상기도 감염 항생제 사용지침
	성인 지역사회획득 폐렴 항생제 사용지침
	피부, 연조직 감염 항생제 사용지침
	요로감염 항생제 사용지침
2019년	급성 위장관계 감염 항생제 사용지침

표 5. 질병관리청 항생제 사용관리 지침 목록

구분	지침명
2021년	항생제 사용관리(스튜어드십) 프로그램(ASP) 안내
2022년	의료기관 항생제 사용관리 프로그램 실행을 위한 핵심 요소 가이드라인

ASP=antimicrobial stewardship program.

항생제 사용관리(스튜어던십) 프로그램 적용 지침 요약					
권고사항		권고 강도	권고 수준	권고사항	
KQ 1. 항생제 사용관리(스튜어던십)의 적용을 위한 방법(전략, 프로그램)으로 어떤 것들이 활용되고 있는가?				KQ 5. 항생제 사용관리(스튜어던십) 적용은 환자의 임상적 예후에 어떤 영향을 끼치는가?	
1-1. ASP 핵심전략은 항생제 제한과 사전 승인(restriction and preauthorization) 혹은 전향적 감사와 피드백(prospective audit with feedback)을 선별적으로 혼합하여 시행할 수 있다.	강함	중등도		5-1. ASP는 환자의 임상적 예후를 호전시킨다.	강함
1-2. 교육을 통한 항생제 관리의 전향적 감사와 피드백의 능동적 중재와 함께 시행해야 한다.	강함	중등도		5-2. ASP는 환자의 임상적 예후를 악화시키지 않으면서 항생제의 사용량과 비용을 감소시킨다.	강함
1-3. 의료기관 특성에 맞춘 질환별 임상 진료 지침이나 임상 경로(clinical pathways)를 개발하여 중추군 기반 항생제 관리에 활용해야 한다.	강함	낮음		5-3. 환자의 임상적 예후를 호전시키기 위해 항생제 사용에 대한 전향적 감사와 피드백 활동 등의 ASP 도입이 필요하다.	강함
1-4. 항생제 관리를 위해 전산화된 항생제 처방 시스템을 통한 컴퓨터 임상적 결정 지원 시스템을 활용해야 한다.	강함	중등도		5-4. 환자의 임상적 예후를 호전시키기 위해 치료적 약물농도 모니터링 및 주사제의 경구 변환 등 다양한 프로그램의 도입이 필요하다.	강함
1-5. 항생제관리팀과 미생물 검사실 사이의 협력적인 관계를 육성하여, 의료기관 공유의 항생제 감수성 결과를 주기적으로 공유하고 감염 질환의 조기 진단 및 검사 결과의 체계적인 보고 시스템을 수립해야 한다.	강함	낮음		KQ 6. 항생제 사용관리(스튜어던십)의 적용은 항생제 사용의 이상반응(독성, 알레르기)을 감소시키는가?	
KQ 2. 효과적인 항생제 사용관리(스튜어던십) 시행을 위한 핵심요소는 무엇인가?				6-1. ASP는 치료적 약물 농도 모니터링을 통해 항생제 사용으로 인한 이상반응을 감소시킨다.	강함
2-1. ASP의 실행을 위한 핵심요소는 리더십의 의지(Leadership Commitment), 책임자 임명(Accountability), 항생제 전문 약사 임명(Pharmacy expertise), 중재의 실행(Action), 추적 조사(Tracking), 보고(Reporting), 교육(Education)이고, 우리나라 실정에 맞는 핵심요소를 개발할 필요가 있다.	강함	중등도		6-2. ASP는 항생제 사용으로 인한 알레르기를 감소시킬 수 있다.	약함
2-2. ASP 실행을 위한 핵심요소는 의료기관의 규모와 기능에 따라 다르게 적용할 필요가 있다.	강함	중등도		KQ 7. 항생제 사용관리(스튜어던십)의 적용은 C. difficile 감염(감염)을 감소시키는가?	
KQ 3. 항생제 사용관리(스튜어던십)의 수행 조직은 어떻게 구성하고 운영하는 것이 권장되나?				7-1. C. difficile 감염(감염)을 감소시키기 위해 ASP의 적용이 필요하다.	강함
3-1. ASP를 성공적으로 구현하기 위해서는 의사, 약사, 간호사, 미생물 학자 및 감염 예방 전문가, 정보기술 전문가들이 협업해야 한다.	강함	중등도		KQ 8. 항생제 사용관리(스튜어던십)의 적용은 항생제 내성을 감소시키는가?	
3-2. 임상 경험, 리더십 경험, 폭 넓은 다학제 관계 및 수련 과정을 기반으로 감염내과와 소아청소년감염 분과전문원은 다학제 ASP 팀을 이끌기에 적합하다.	강함	중등도		8-1. ASP는 항생제 내성을 감소시킨다.	강함
3-3. 약사는 ASP 팀의 핵심 구성원이며 ASP의 목표를 달성하는 데에 중요한 역할을 한다.	강함	중등도		8-2. 항생제 내성의 감소를 위해 항생제 처방 제한과 함께 전향적 감사와 피드백 활동의 도입이 필요하다.	강함
3-4. 환자치료의 업무 흐름과 의사소통에서 중요한 역할을 수행하는 간호사는 ASP 팀에 참여할 필요가 있다.	중등도	낮음		8-3. 항생제 내성의 감소를 위해 ASP와 감염관리 활동을 함께 시행하는 것이 필요하다.	강함
KQ 4. 항생제 사용관리(스튜어던십)의 적용은 항생제 사용량 및 비용의 감소를 가져오는가?				8-4. ASP의 항생제 내성 감소 효과를 평가하기 위한 추가 연구가 필요하다.	강함
4-1. ASP는 항생제 사용량과 항생제 사용에 따른 비용 감소를 가져온다.	강함	중등도		KQ 9. 작은 규모의 지역사회 의료기관 및 장기요양병원에 적용할 수 있는 항생제 사용관리(스튜어던십)의 방법(전략, 프로그램)은 무엇인가?	
4-2. 생체 처방 중재 활동인 전향적 감사와 피드백 활동 혹은 특정 항생제 처방 제한 프로그램의 도입은 항생제 사용량과 항생제 사용에 따른 비용 감소를 가져온다.	강함	중등도		9-1. 작은 규모의 지역사회 병원도 ASP가 효과적임을 도입을 하여야 한다.	강함
4-3. 처방자 스스로가 적절한 항생제 처방을 할 수 있도록 유도하는 중재 활동(체크리스트 사용, antibiotic time-out, 항생제 전용 처방 시스템 도입 등)의 도입은 항생제 사용량과 항생제 사용에 따른 비용 감소를 가져온다.	강함	중등도		9-2. 장기요양병원에서 ASP 활동을 권장한다.	강함
				9-3. 장기요양병원에서 항생제의 사용은 매우 흔하며, 우선적으로 수행할 중요한 ASP 주제로 무증상 세균뇨의 치료 감소를 통해 C. difficile 감염을 줄이는 것을 제안한다.	강함
				9-4. 작은 규모의 지역사회 병원 및 장기 요양병원에서는 ASP를 활성화하기 위해 제도의 변화 및 전문가 훈련 지원 등이 필요하다.	약함

그림 8. 항생제 사용관리 프로그램(ASP) 적용지침 요약

ASP=antimicrobial stewardship program; KQ=key question.

표 6. 한국형 사용관리(ASP) 6가지 핵심 요소(Core elements)의 주안점

핵심 요소	주요내용
리더십의 책무	- 병원 경영진이 기관 내 ASP 운영에 적극 참여 - 정기적인 위원회를 운영하여 이행 제고 필요
운영체계	- 전문인력 확보를 위해 다학제 전담팀 구성·운영 *감염분과 전문의와 감염약사 전문약사를 필수로 포함
중재의 실행 추적조사	- 각 기관 실정에 맞는 항생제 사용감시와 피드백 추진 - 기관별로 수행중인 ASP 평가를 위한 추적관찰 실시 *항생제 사용량, 중재항목, 항생제 내성균과 C. difficile 감염증 발생 정도 등
보고	- 항생제 사용에 대한 정보, ASP 수행 결과를 경영진, 관련 직원과 공유
교육	- (내부(의료진)) 항생제 사용지침, 임상감체 수집방법, ASP 필요성 - (외부(환자, 보호자 등)) 적절한 항생제 사용의 중요성

ASP=antimicrobial stewardship program.

영(그림 9)하였다. 현재는 각 의료기관의 데이터 비교를 위한 신규지표인 표준화 항생제 사용비(standardized antimicrobial administration ratio, SAAR) (그림 10)를 개발하고 참여기관의 단계적 확대를 추진하고 있다.

우리나라는 2016년 글로벌 항생제내성감시체계(Global

Antimicrobial Resistance Surveillance System, GLASS)에 가입 하였으며, 같은 해 국가 항균제 내성균 조사체계(Kor-GLASS) 사업을 6개 권역 시범사업으로 시작하였다. 1기(2017-2019년) 사업에서는 8개 권역, 2기 사업(2020-2022년)에서는 9개 권역으로, 감시 대상 역시 12종에서 13종(칸디다균 추가)



그림 9. 의료기관 항생제 사용량 분석 및 환류시스템(Korea National Antimicrobial Use Analysis System)

$$SAAR = \frac{\text{의료기관의 실제 항생제 사용량}}{\text{의료기관 특성별로 예측된 항생제 사용량}}$$

(의미) SAAR: >1.0 예측치보다 많은 항생제 사용, <1.0 예측치보다 적은 항생제 사용

그림 10. 표준화 항생제 사용비(Standardized antimicrobial administration ratio, SAAR)의 정의와 의미

으로 확대하여 운영하고 있다. 또한 군중별 분석의 전문성을 위해 기존 분석 센터를 5개에서 7개 분석 센터로 증설하여 내성균 감시를 강화하고 있다(그림 11).

항생제의 사용량 및 내성률이 증가하는 것을 예방하기 위해서는 의료기관의 항생제 처방권자인 의사 등이 항생제의 적정 사용 실천이 필요하다. 이를 위해 항생제 처방 적정성에 대한 평가가 중요하며, 현재 항생제 처방 적정성 평가를 위한 평가운영체계를 구축하고, 국가 차원의 항생제 적정성 평가를 위한 로드맵 개발을 위한 연구를 진행하고 있다. 선행된 연구에서 2019년 국내 75개 병원¹⁾ 대상 항생제 처방 적정성 평가 결과, 부적절한 항생제 처방률은 약 25% 이상인 것으로 나타났다. 향후 항생제의 부적절한 처방률을 개선하기 위해서는 장기적으로 지속 가능한 항생제 처방 적정성 평가 도구 및 시

스템 적용이 필요하다.

또한 항생제 용량, 용법 등 항생제 선택에 있어서 필요한 정보를 제공하여 의료기관 처방권자의 항생제 처방을 위한 의사결정을 지원하는 항생제 처방지원 프로그램²⁾을 운영하고 있다. 다만, 이용률 제고를 위한 의료기관 시스템 연계 등을 고려하고 있다.

2015년 WHO에서는 항생제 내성에 대한 국가별 캠페인 운영을 권고하였으며, 국내에서는 2016년부터 세계 항생제 내성 인식주간(11.18.-11.24.)과 연계하여 ‘항생제 내성 예방 캠페인’을 진행하고 있다. 2017년부터는 항생제 사용과 항생제 내성에 대한 지식·태도·인식 등을 측정하기 위한 대상별 인식도 조사를 병행하고 있으며, 조사 결과 일반인은 항생제 및 내성에 대한 전반적인 지식, 의료인은 항생제 적정 사용 관련 제도에 대한 인지가 부족한 것으로 나타났다. 인식도 조사 결과는 항생제 적정 사용을 위한 정책 기반 마련의 근거 자료로 활용하고 있으며, 향후 체계적인 콘텐츠 개발·보급, 조사 도구 보완 등을 통해 인식 개선 홍보를 지속적으로 발전시켜 나갈 계획이다.

1) (참여 병원 수) 상급종합병원 37개, 종합병원 36개, 병원 1개, 요양병원 1개

2) 항생제 처방지원 프로그램 웹 주소 : <http://ksc.thepowerbrains.com>, 모바일앱 : K-APP 다운로드 후 사용 가능

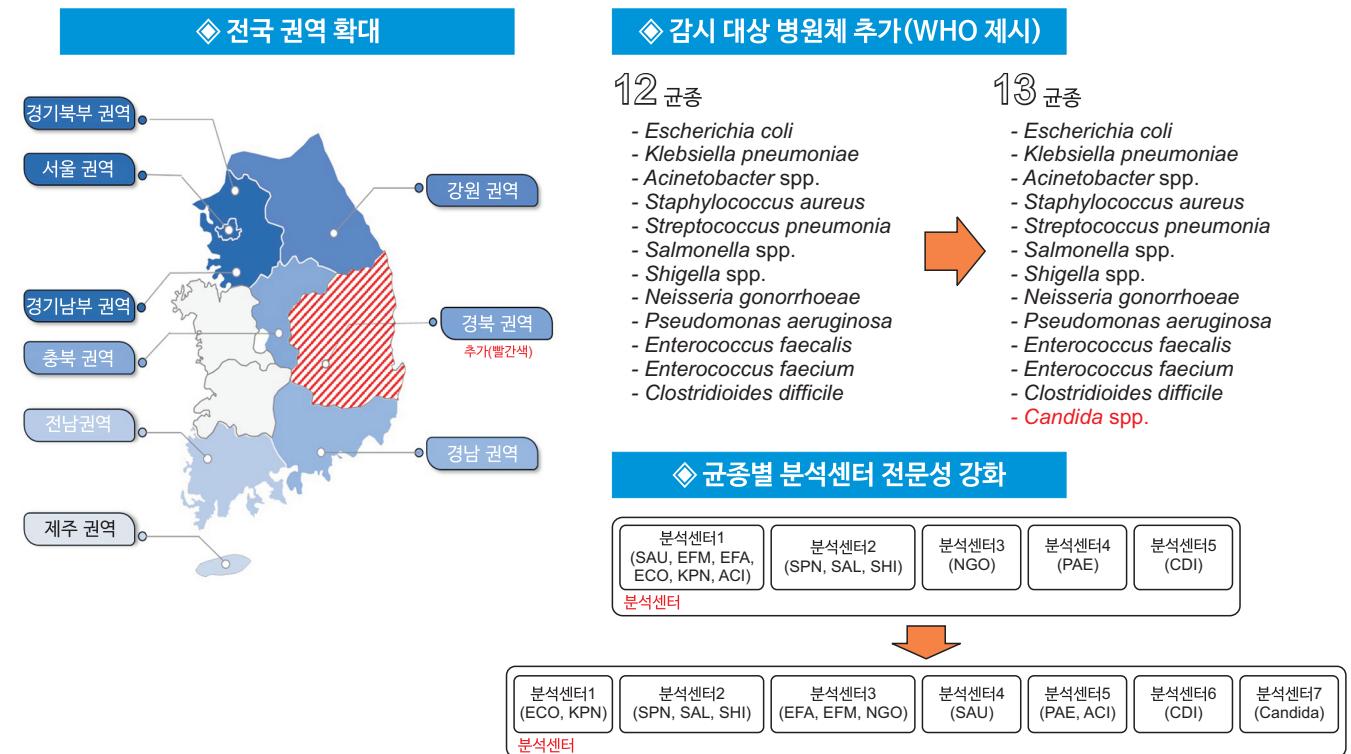


그림 11. Kor-GLASS 2기(2020-2022년) 사업 개요
Kor-GLASS=Korean Global Antimicrobial Resistance Surveillance System.

향후 전망 및 정책 방향

국내에서 항생제 내성 및 관리의 중요성에 대해 관심을 가지고 정책을 마련하기 시작한 것은 20여년에 불과하다. 「국가 항생제 내성 관리대책」을 마련하는 등 관련 정책 및 제도를 정착시키기 위한 많은 노력에도 불구하고, 앞으로 수행해야 할 과제들은 여전히 남아 있다.

우선, 항생제 적정 사용 강화를 위해 국내 의료기관 내의 항생제 사용량 감시체계(KONAS) 참여 의료기관을 확대하고, 항생제 처방 적정성 평가 로드맵 구축을 통해 장기적·지속적인 적정성 평가 체계를 확립해 나가는 노력이 필요하다. 또한 항생제 내성균 발생 감시체계를 안정적으로 유지하면서, 다제내성균 등 주요 내성균 및 신규 내성균에 대한 발생 현황을 전국 단위에서 파악하고 관련 데이터를 체계적으로 분석할 수 있도록 권역 확대 등 Kor-GLASS 감시체계 강화를 위한 계획 수립이 요구되고 있다.

현재 항생제 내성 관리대책은 상급종합병원, 종합병원 등 급성기 병원 위주로 수립되어 있어, 제2차 관리대책 이후에는 급성기 병원뿐만 아니라, 중소·요양병원을 포함하는 1, 2차 의료기관으로 ASP 도입을 점차 확대해나가는 노력이 필요하다.

이를 위해 선행되어야 할 과제로는 항생제 사용·관리를 전담하는 인력에 대한 지원, 참여 유도를 위한 보상체계 마련 등이 있다. 감염관리 전담팀이 구성되어 있는 급성기 병원과는 달리 중소·요양병원은 감염전문의가 없는 경우가 많고, 항생제 사용관리에 대한 이해와 실천이 부족한 상황이다. 또한 기관별로 환자군 및 의료자원이 상이하고, 용어 등이 표준화되어 있지 않아 일률적인 ASP 적용에는 제한이 있을 수 있다. 따라서 1, 2차 의료기관까지 ASP를 확대해 나가기 위해서는 기관별 맞춤형 전략이 필요할 수 있다. 상황에 맞는 전문인력 및 대체 인력에 대한 교육과정을 개발하고 의료기관 참여를 위한 보상체계 및 효율적인 전산시스템 마련 등 제도 마련

을 위한 정책 방안을 모색해 나갈 예정이다.

아울러 코로나-19 팬데믹 등 국제적인 상황의 변동에 따라, 국제기구 및 주요 선진국들 중심으로 항생제 내성에 대한 감시 영역 확대와 주요 변화에 대한 신속한 대응 등이 요구되고 있다. 이러한 항생제 내성 이슈에 즉각적인 대처가 가능하도록 주요국의 항생제 사용 및 내성에 대한 자료를 지속적으로 모니터링하여 공유하는 등 국제 공조 및 협력을 강화해 나가야 할 것이다.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: None.

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

Author Contributions: Conceptualization: LHY. Data curation: LHY, KKM. Funding acquisition: None. Investigation: LHY, RSY, JGY, KKM. Methodology: Not applicable. Project administration: None. Supervision: None. Writing—original draft: LHY. Writing—review & editing: YHS.

References

- Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8:35.
- O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance; 2014. p. 1-16.
- KFF. Hospital Adjusted Expenses per Inpatient Day, 2015 [Internet]. Henry J Kaiser Family Foundation; 2016. Available from: <https://www.kff.org/health-costs/state-indicator/expenses-per-inpatient-day/>.
- Hand K. Antibiotic stewardship. *Clin Med (Lond)* 2013;13:499-503.
- Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C; ESGAP (ES-CMID Study Group for Antimicrobial stewardshipP). What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect* 2017;23:793-8.
- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e51-77.
- Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:322-7.
- NICE. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2015.
- CDC. The core elements of hospital antibiotic stewardship programs. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2014.
- Yoon YK, Kwon KT, Jeong SJ, et al. Guidelines on implementing antimicrobial stewardship programs in Korea. *Infect Chemother* 2021;53:617-59.
- Hwang S, Kwon KT. Core elements for successful implementation of antimicrobial stewardship programs. *Infect Chemother* 2021;53:421-35.
- Nhan D, Lentz EJM, Steinberg M, Bell CM, Morris AM. Structure of antimicrobial stewardship programs in leading US hospitals: findings of a nationwide survey. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:ofz104.
- Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK. Handshake stewardship: a highly effective rounding-based antimicrobial optimization service. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:1104-10.
- Heil EL, Kuti JL, Bearden DT, Gallagher JC. The essential role of pharmacists in antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37:753-4.
- Bantar C, Sartori B, Vesco E, et al. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis* 2003;37:180-6.

16. Belongia EA, Knobloch MJ, Kieke BA, Davis JP, Janette C, Besser RE. Impact of statewide program to promote appropriate antimicrobial drug use. *Emerg Infect Dis* 2005;11:912-20.
17. Cooke J, Alexander K, Charani E, et al. Antimicrobial stewardship: an evidence-based, antimicrobial self-assessment toolkit (ASAT) for acute hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2669-73.
18. Ashiru-Oredope D, Sharland M, Charani E, McNulty C, Cooke J; ARHAI Antimicrobial Stewardship Group. Improving the quality of antibiotic prescribing in the NHS by developing a new antimicrobial stewardship programme: start smart--then focus. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(Suppl 1):i51-63.
19. Public Health England. Start Smart - Then Focus: Antimicrobial Stewardship Toolkit for English Hospitals [Internet]. Public Health England; 2015 [cited 2021 Aug 12]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/417032/Start_Smart_Then_Focus_FINAL.PDF.
20. Ashiru-Oredope D, Budd EL, Bhattacharya A, et al. Implementation of antimicrobial stewardship interventions recommended by national toolkits in primary and secondary healthcare sectors in England: TARGET and start smart then focus. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1408-14.
21. McNulty CA. European Antibiotic Awareness Day 2012: general practitioners encouraged to TARGET antibiotics through guidance, education and tools. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2543-6.
22. Public Health England. The TARGET Antibiotics Toolkit: Guide to Resources [Internet]. Public Health England; 2018 [cited 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.prescripp.info/media/3159/target-antibiotics-toolkit-guide-to-resources.docx>.
23. Duguid M, Cruickshank M. Antimicrobial Stewardship in Australian Hospitals [Internet]. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care; 2011 [cited 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/migrated/Antimicrobial-stewardship-in-Australian-Hospitals-2011.pdf>.
24. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Antimicrobial Stewardship in Australian Health Care [Internet]. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care; 2018 [cited 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/migrated/AMSAH-Book-WEB-COMplete.pdf>.
25. Korea Consumer Agency. Monitoring results of antibiotic resistance bacteria in food. Eumseong: Korea Consumer Agency; 2002.
26. Kim B. A survey of Antimicrobial Stewardship Programs in Korean Hospitals. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2020.

Introduction to the Antimicrobial Stewardship Program: Its Current Status and Policy Direction in the Republic of Korea

Hwa-Young Lee, So-yeon Ryu, Ga Yeong Jeong, Kyoung-Mi Kang, Hyosoon Yoo*

Division of Anti-microbial Resistance Control, Bureau of Healthcare Safety and Immunization, Korea Disease Control and Prevention Agency,
Cheongju, Korea

ABSTRACT

Amid the growing global crisis over antimicrobial resistance, the importance of antimicrobial stewardship program (ASP) is emerging. With this focus, led by the U.S. and Europe, related policies are also being pursued in the Republic of Korea, where the National Action Plan on Antimicrobial Resistance was established in 2016 as the basis for policy and institutional support for medical institutions. From the current policy oriented toward acute hospitals, we will seek related policy measures to gradually expand the ASP to primary and secondary medical institutions, including small and medium-sized care hospitals.

Key words: Antimicrobial; Antimicrobial resistance; Antimicrobial stewardship

*Corresponding author: Hyosoon Yoo, Tel: +82-43-719-7531, E-mail: hsyoo@korea.kr

About the Antimicrobial Stewardship Program (ASP)

Antimicrobial resistance (AMR) is a global issue that threatens economic development and security as well as public health [1]. AMR is anticipated to have the potential to cause 10 million deaths by 2050 based on high-level scenarios [2], and global healthcare costs due to AMR are estimated to increase by up to \$1 trillion by 2050 [3]. AMR may result from inappropriate use of antibiotics, which can include misuse, underuse, or overuse of antibiotics [4], and the ASP is thought to be a way of addressing such inappropriate use of antibiotics and AMR.

The term antimicrobial stewardship was first coined

in 1996 by John E. McGowan Jr and Dale N. Gerding in the United States, and was adopted with the intention of promoting proper use of antibiotics and avoiding unnecessary use. Since then, the use of the term has increased exponentially, with more than 100 citations in 2011, and it has been included in the guidelines of the American Medical Epidemiology Association and the Infectious Disease Society, with its popularity led by Europe [5].

The ASP generally refers to interventional activities to optimize antibiotic use, including antibiotic dosing, duration of treatment, and route of administration [6,7]. In 2014, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) suggested seven key elements for successful ASP implementation: ① Leadership commitment, ② Accountability, ③ Pharmacist

Key messages

① What is known previously?

The antimicrobial use and the resistance rate in domestic medical institutions has remained high for the past decade, and 'National Action Plan on Antimicrobial Resistance' was established to ensure the proper use of antimicrobials, but policies for primary and secondary medical institutions such as small and medium-sized hospitals are insufficient.

② What new information is presented?

To introduce and expand antimicrobial stewardship program (ASP) of the primary and secondary medical institutions, it is necessary to find policy measures through customized strategies for each institution.

③ What are implications?

For the successful implementation of National Action Plan on Antimicrobial Resistance, policy support including the legal basis for each objective, rewards for adhering to the ASP, the ASP, and an efficient computerized system is essential.

expertise, ④ Action, ⑤ Tracking, ⑥ Reporting, and ⑦ Education [8,9]. The contents of each core element are as follows [10,11].

1. Leadership Commitment

The leadership of medical institutions is critical to the success of ASP. Management should receive periodic reports on the contents and results of ASP activities and provide human and financial support within medical institutions to improve the system. This plays a crucial role in optimizing the use of antibiotics and reducing resistance to increase ASP activity capacity.

2. Accountability

ASP requires a designated person in charge or co-director who manages the program and is responsible for the results, and in the US, physicians and pharmacists jointly operate and lead the ASP [12]. Discussions between these co-directors and medical staff are effective in improving antibiotic use and are an effective way to ensure that ASP is conducted effectively [13].

3. Pharmacist Expertise

Selected pharmacists who can play a leading role in improving antibiotic use help ASP operate effectively by leading programs in large hospitals and health care systems by actively participating in ASP as leaders or co-leaders of ASP [14].

4. Action

The most effective intervention methods for the appropriate use of antibiotics are prospective audit with feedback and preauthorization [6]. Prospective audit and feedback is a strategy in which managers evaluate the adequacy of antibiotic types, doses, and usage after a certain period of time has elapsed since antibiotics were prescribed. This is done by external experts on antibiotic use and can be done in a variety of ways depending on the level of expertise. Preauthorization is a strategy for improving antibiotic use by allowing healthcare providers to obtain authorization for specific antibiotics before prescribing them to patients. This intervention method helps to increase the appropriateness of early empirical antibiotics, and the effectiveness of intervention can be improved through the establishment and utilization of the internal guidelines of medical institutions.

In addition, infectious disease-based interventions such as those for community-acquired pneumonia, urinary tract infection, and skin soft tissue infection; prescription-based interventions such as antibiotic timeout and penicillin allergy assessment; pharmaceutical team-based interventions; microbiological test results; and nursing care-based interventions can also be carried out.

5. Tracking

To track ASP application, it is necessary to monitor antibiotic use and resistance rates in medical institutions and report them to national institutions. The method of collecting and analyzing reported data, standardizing it, and providing it to each medical institution helps to reduce antibiotic resistance and improve inappropriate antibiotic prescription.

6. Reporting

Information on antibiotic use and resistance should be regularly updated along with ASP work and shared with medical institution management and hospital boards, and problems identified in the process of evaluating antibiotic use and intervening should be fed back to motivate ASP activities.

7. Education

Education is a key element of ASP and can affect antibiotic prescription behavior; for example, lectures, distribution of guidelines-related printed materials, and providing alert messages via e-mail are effective educational means. However, it is difficult to expect significant effects unless active intervention is performed in combination

[15,16]. Therefore, to maximize efficacy, education should be coupled with interventional activities such as prospective audit, feedback, restriction of antibiotic use, and prior authorization. Patient education is also critical in ASP. Patients should be educated about the information of the antibiotics they are receiving as well as the adverse reactions and side effects, and signs/symptoms caused by them. The role of nurses in patient education is also important.

In the UK, the term toolkit is used for structural and procedural elements and necessary resources for ASP application. It consists of ASP evaluation, team/committee formation, multidisciplinary antibiotic team formation, antibiotic prescription guidelines, monitoring and feedback, and education and training, and interventional elements are separated and presented in detailed guidelines [17]. In addition to the Antimicrobial Self-Assessment Toolkit developed specifically for the evaluation of ASP application for acute-stage hospitals, the Start Smart, Then Focus for ASP application in secondary medical institutions [17,18] first presents structural and procedural elements for ASP application in six items, as in the core elements of the United States, and interventional factors for appropriate selection and prescription of antibiotics are separated into SSTF to present a more detailed guideline. In addition, to solve the lack of professional manpower in primary medical institutions and to encourage the application of ASP, online educational materials, including lecture videos, checklists for ASP implementation, antibiotic prescription guidelines for each type of infection, and leaflets to raise awareness for each target of prescription, are being developed (Table 1) [11,20–22].

In Australia, about 70% of all medical services are

provided by government-supported public hospitals. In 2011, the Australian Commission on Safety and Quality in Health Care, presented the elements necessary for the introduction of ASP in terms of structure and management, strategic aspects essential to medical institutions, and

activities and resources according to priorities. In 2018, the structure, management method, and strategic aspects were updated and presented (Table 2) [11,23,24].

The occurrence and prevalence of bacteria resistant to antibiotics, an essential medicine for the treatment of

Table 1. Toolkits for antimicrobial stewardship programs in the United Kingdom

Antimicrobial self-assessment toolkit for acute hospitals
<ol style="list-style-type: none"> 1. Antimicrobial management within the trust : structures and lines of responsibility and accountability and high-level notification to the board 2. Operational delivery of an antimicrobial strategy : operational standards of good antimicrobial stewardship 3. Risk assessment for antimicrobial chemotherapy 4. Clinical governance assurance 5. Education and training : training needs and delivery of education and training for all medical professionals who issue, prescribe, and administer antimicrobials 6. Antimicrobial pharmacist : systems in place for ensuring their optimum use 7. Patients, carers, and the public : information needs of patients, carers, and the public
Start Smart–Then Focus antimicrobial stewardship toolkit for English hospitals
<ol style="list-style-type: none"> 1. An assessment of the Trust's antimicrobial stewardship activities 2. An antimicrobial stewardship management team/committee 3. A ward-focused antimicrobial team 4. Evidence-based antimicrobial prescribing guidelines 5. Quality assurance measures/audits and feedback
Start Smart
<ol style="list-style-type: none"> 1. Start antibiotic upon detection of bacterial infection. 2. Use local guidelines. 3. Document on the drug chart and medical notes the clinical indication, duration or review date, route, and dose. 4. Obtain cultures prior to prescribing antibiotics. 5. Single-dose surgical prophylaxis must be provided where evidence supports.
Then Focus
<ol style="list-style-type: none"> 1. Review clinical diagnosis and the continuing need for antibiotics within 48 hours and make the “Antimicrobial prescribing decision.” 2. The five decision options are to stop/switch from intravenous to oral antibiotics or /change/continue/move to the outpatient parenteral antibiotic therapy
TARGET toolkit
<ol style="list-style-type: none"> 1. Interactive workshop presentation or e-Module for personal learning 2. Leaflets to share with patients 3. Audit toolkits 4. National antibiotic management guidance 5. Training resources 6. Resources for clinical and waiting areas 7. Self-assessment checklist

Adapted from the article of Hwang and Kwon (Infect Chemother 2021;53:421–435) [11].

Table 2. Essential elements and strategies for ASPs in Australia

Essential elements and strategies for ASPs
<p>[Structure and governance]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ensuring that antimicrobial stewardship resides within the organization's quality improvement and patient safety governance structure 2. Establishing a multidisciplinary antimicrobial stewardship team that includes, at least, a lead doctor and pharmacist 3. Providing the necessary human, financial, and information technology resources for implementing the antimicrobial stewardship activities 4. Ensuring ongoing education and training for prescribers, pharmacists, nurses, midwives and consumers about antimicrobial stewardship, antimicrobial resistance, and optimal antimicrobial use <p>[Essential strategies]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Implementing clinical guidelines consistent with the Therapeutic Guidelines: Antibiotic that take into account the local microbiology and antimicrobial susceptibility patterns 2. Implementing formulary restriction and approval systems that include restriction of broad-spectrum and later-generation antimicrobial administration in patients in whom their use is clinically justified 3. Reviewing the rate of antimicrobial prescriptions with provision of interventions and direct feedback to the prescriber 4. Implementing point-of-care interventions (including directed therapy, intravenous-to-oral switching and dose optimization) 5. Ensuring the provision of clinical microbiology service 6. Monitoring antimicrobial use and outcomes, and reporting to clinicians and management
<p>ASP= antimicrobial stewardship program. Adapted from the article of Hwang and Kwon (Infect Chemother 2021;53:421-435) [11].</p>

infectious diseases, causes losses such as increased patient mortality, prolonged treatment period, and increased medical costs. To minimize this, the introduction and execution of ASP is essential. To this end, it is necessary to develop and disseminate core elements suitable for domestic medical institutions through an analysis of overseas cases. Particularly, the role of the government is important in developing and disseminating detailed ASP guidelines suitable for the specificity of the medical field, for example, the medical institution type, treatment subject, and target, in addition to activating antibiotic use management activities by improving awareness of medical personnel and patients.

Establishment and Implementation of National Antibiotic Resistance Management Measures

In the Republic of Korea (ROK), the ‘monitoring of antibiotic-resistant bacteria in food’ was conducted by the Korea Consumer Agency in July 2002. As a result, antibiotic resistance became a social issue as it was reported that 93% of coliforms in some foods were resistant, and the need for comprehensive measures to reduce antibiotic use was raised [25]. In the same year, the World Health Organization (WHO) recommended the operation of a national antibiotic resistance management program, and from 2003 to 2012, the Office for Government Policy Coordination oversaw the ‘National Antibiotic Resistance Safety Management Project’ accordingly. As a result of promoting antibiotic

resistance reduction policies and systems in earnest with a focus on antibiotic use survey and research projects during 2003–2007, and through the evaluation of the adequacy of drug reimbursement to reduce antibiotic use and resistance rates, publicity, etc. from 2008 to 2012, a decrease in the incidence of hospital infections in intensive care units and the rate of antibiotic prescriptions was achieved (Comprehensive

Measures for Antibiotic Resistance Management in 2008–2012). However, as the overseeing authority dissolved after the project was completed and each department responded in a segmented manner, inter-departmental cooperation for managing antibiotic resistance became necessary.

In 2015, the WHO adopted the “Global Action Plan on Antimicrobial Resistance” at its 68th General Assembly,

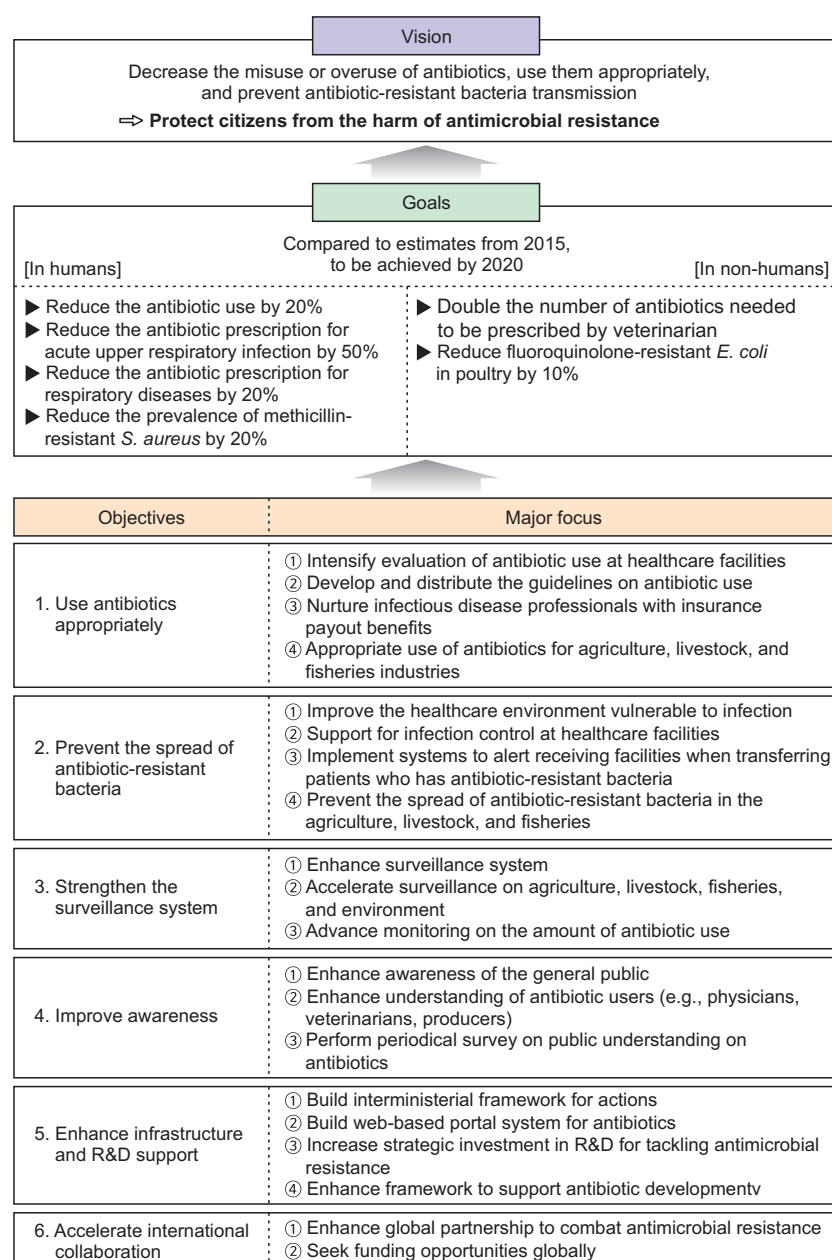


Figure 1. The 1st National Action Plan on Antimicrobial Resistance Action Strategies

designating the promotion of awareness and understanding of AMR as a priority goal, and urging All Member States to develop a national plan of action within two years. Accordingly, in the ROK, based on Articles 8-3 and 8-4 of the Infectious Disease Control and Prevention Act, Since 2016, the 「National Antibiotic Resistance Management Plan」 has been established to promote response at the pan-ministerial level (Korean Disease Control and Prevention Agency, Ministry of Health and Welfare, Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs, Ministry of Oceans and Fisheries, Ministry of Environment, Ministry of Food and Drug Safety, etc.) to promote the correct use of antibiotics by improving awareness and understanding of not only medical personnel but also the general public.

「The 1st National Antibiotic Resistance Management Plan (2016-2020)」 aims to reduce the use of antibiotics and stop the spread of resistant bacteria through proper use, and promoting 20 key tasks and 47 detailed tasks in six major domains: ① Appropriate use of antibiotics, ② Prevention of the spread of resistant bacteria, ③ Reinforcement of surveillance system, ④ Improvement of awareness, ⑤ Expansion of infrastructure and R&D, and ⑥ Revitalization of international cooperation (Figure 1).

As a result of the 1st countermeasure promotion, in 2020, one out of the three core targets (reducing antibiotic use, reducing antibiotic prescription rate, and reducing *Staphylococcus aureus* methicillin resistance rate) was achieved in the *in vivo* domain, while all two core targets of *in vitro* domain were achieved (antibiotics prescribed by veterinarians and chicken *Escherichia coli* fluoroquinolone resistance rates) (Table 3). Although the achievement rate of the core target for antibiotic use and prescription rates in the human body fell short, the reduction rates in each field were 18% for usage and 14.4% for respiratory disease prescriptions, respectively, confirming that it was effective overall.

In addition, in terms of the *in vivo* domain, infection prevention and management fees were newly established, and the installation of quarantine rooms was made mandatory according to the size of medical institutions in addition to implementing the fee for using the isolation rooms. Further, the Korean Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (Kor-GLASS) was established according to the international standard test method, and the foundation was laid for policy promotion by total surveillance of major resistant bacteria (VRSA, CRE). As for the *in vitro* domain,

Table 3. Key goals and results for the 1st National Action Plan on Antimicrobial Resistance

Classification		2015	2020 (goals)	2020 (results)
In human	Antibiotic use in humans (DDD/1000 ppl./day) ^{a)}	31.7	25.4	26.1
	Prescription rate for respiratory tract diseases (J00-J47) ^{a),b)} (%)	52.8	42.2	45.2
	Prescription rate for acute upper respiratory infections ^v (J00-J06) (%)	44.0	22.0	36.1
	Prevalence of methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (%) ^{c)}	60.9	52.6	47.5
In non-human	Number of antimicrobial agents to be prescribed by veterinarians	20	40	79
	Prevalence of fluoroquinolone-resistant <i>E. coli</i> in poultry (%)	70.4	63.4	61.2

DDD=defined daily dose; Kor-GLASS=Korean Global Antimicrobial Resistance Surveillance System. ^{a)}Daily consumption of antibiotics per 1,000 people (last year's usage). ^{b)}Number of antibiotic prescriptions/number of days of hospital visit *100. ^{c)}National antimicrobial resistance surveillance in Korea (Kor-GLASS). *DDD=average daily dose needed to maintain/a daily dose.

animal antibiotic management, farm safety management standards Hazard Analysis and Critical Control Point, and antibiotic-free certification standards were strengthened with the establishment of a surveillance system in the fields of agriculture, livestock, marine products, and the environment through multi-ministerial cooperation.

On the other hand, problems such as lack of management for small and medium-sized or nursing hospitals and

increased use of broad-spectrum antibiotics have been raised, and the need to establish a management foundation to prevent the spread of antibiotic-resistant bacteria has emerged. Thus, in the 2nd countermeasure, supplementation was required while improving deficiencies in the 1st countermeasure.

If the primary control measures were focused on infection prevention and control to improve human antibiotic use

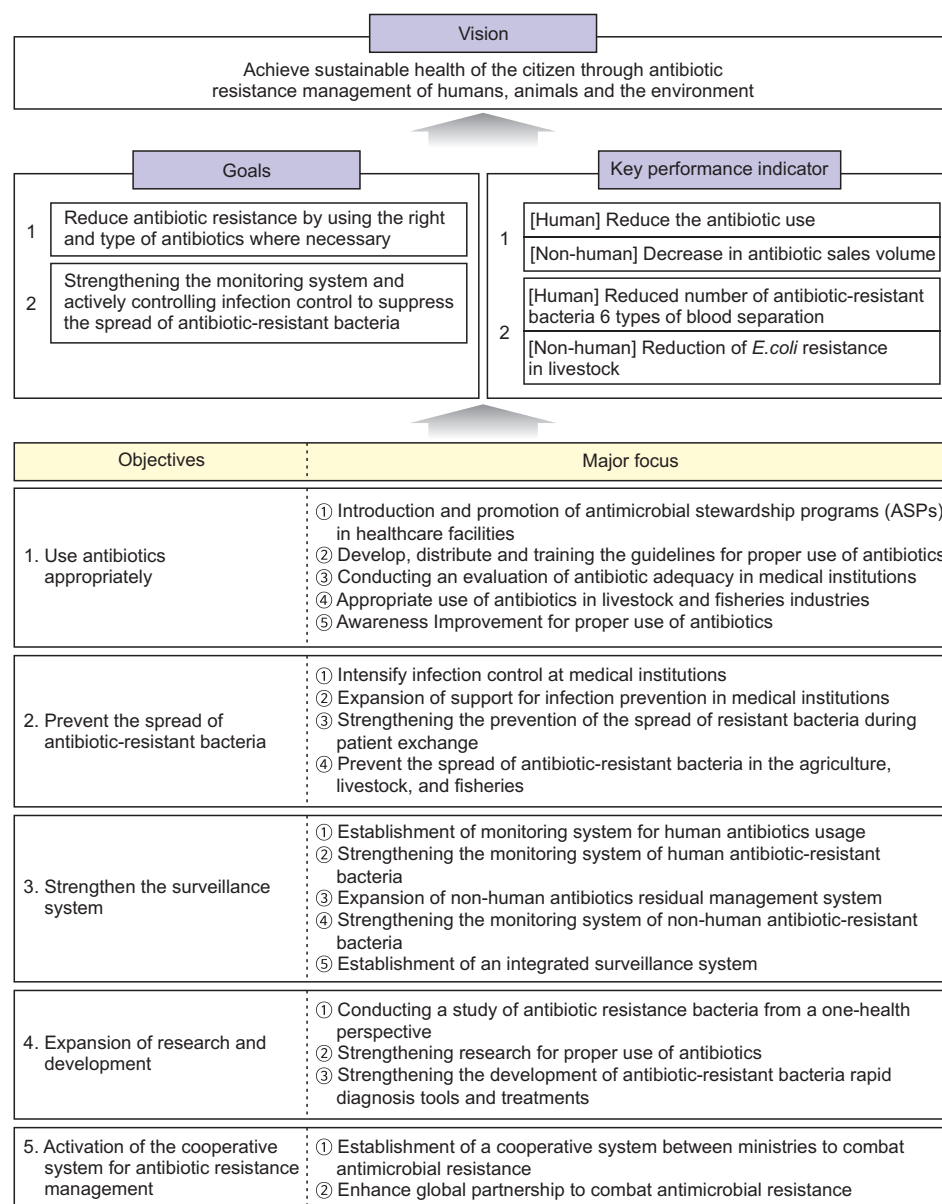


Figure 2. The 2nd National Action Plan on Antimicrobial Resistance Action Strategies

and resistance rates, The 「Second National Antibiotic Resistance Management Plan (2021–2025)」 focused on the advancement of infection prevention management and the appropriate use of antibiotics. Therefore, strategies for antibiotic resistance management were divided into two categories: proper use of antibiotics and misuse prevention to prevent the occurrence of resistant bacteria, and infection prevention and management to prevent the spread of resistant bacteria and genes that already exist.

The 2nd management measures aim to reduce

antibiotic-resistant bacteria through proper use of antibiotics, reinforcing the surveillance system, and suppressing the spread of antibiotic-resistant bacteria through active infection control. Nineteen key tasks and 48 detailed tasks are underway in five major domains including the following: ① Appropriate use of antibiotics, ② Prevention of the spread of resistant bacteria, ③ Reinforcement of the surveillance system, ④ Expansion of R&D, and ⑤ Revitalization of the antibiotic resistance management cooperation system (Figure 2).

Domestic antibiotic use ranged from 2.6 to 2.8 (defined

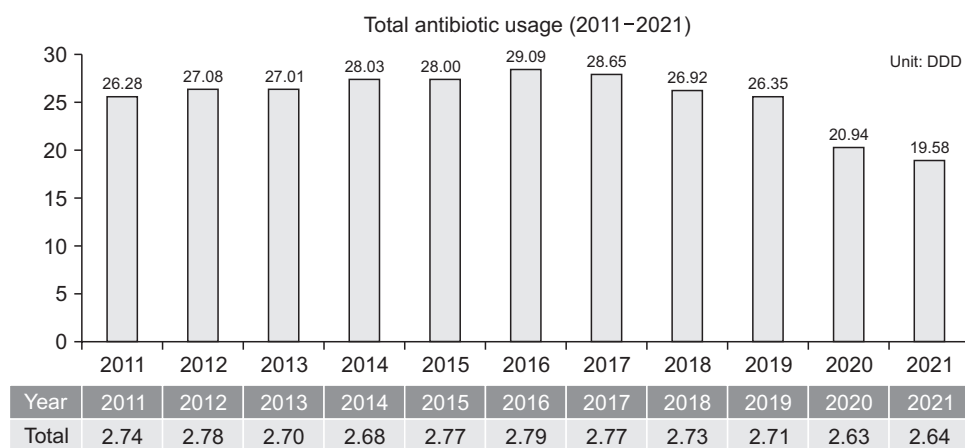


Figure 3. Antibiotics usage in the Republic of Korea for 2011–2021

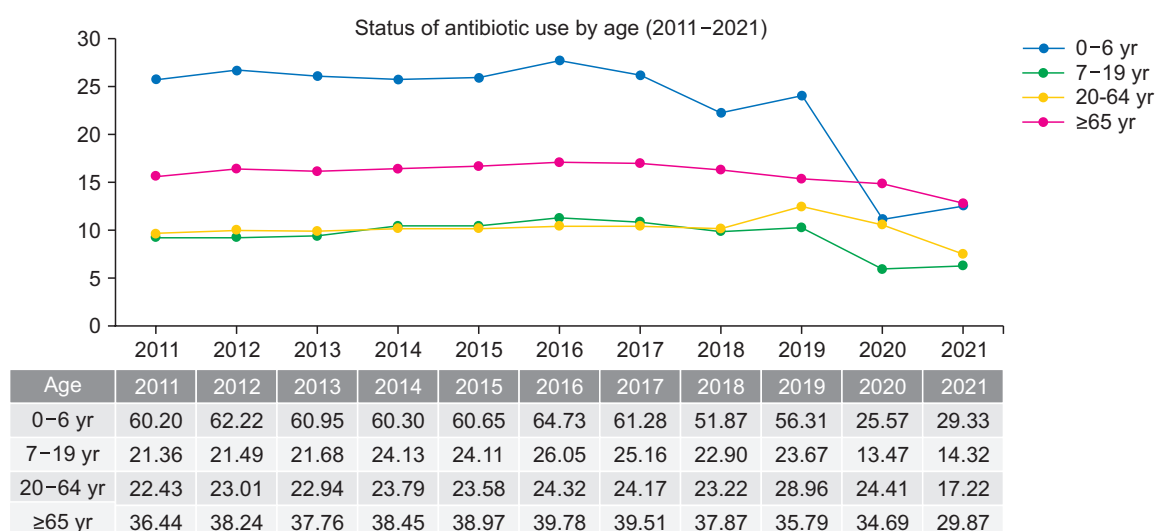


Figure 4. Antibiotics usage by age in the Republic of Korea for 2011–2021

daily dose [DDD]/1,000 persons/day) from 2011 to 2021, and it has declined since 2019 (Figure 3). The use of antibiotics by age during the same period was found to be high in the order of 0–6 years old and 65 years old or older (Figure 4), and the usage by type of medical institution was highest in clinics until 2019, but usage in nursing hospitals was the highest after 2020 (Figure 5).

However, given that the beginning of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic was in 2019, it seems difficult to rule out the possibility that the decrease in antibiotic use was a result of the decrease in face-to-face treatment. The increase in the use of antibiotics in nursing hospitals between 2019 and 2021 is presumed to be because prescription details, which had not been counted due to the application of the flat-rate fee per day system, were separately counted according to some revisions of the notification from November 2019.

Kor-GLASS compares the resistance rates by year for major antibacterial agents among general hospital blood isolates. Major antibacterial agents that have increased since surveillance began in 2016 include carbapenem (imipenem)-resistant *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*; it was found that the resistance rate increased from (2016) 1.6%→(2021) 5.0% and (2016) 17.6%→(2021) 36.9%, respectively (Figure 6). In addition, major pathogens derived from blood in general hospitals have a serious level of resistance to various antibiotics, including first-line antibiotics, and multi-drug resistance (MDR) of major strains is also high (Figure 7).

Therefore, the establishment and implementation of national antibiotic resistance management measures will be an important means to reduce the use of antibiotics and the resistance rates of major resistant bacteria. As for the management measures, antibiotic use guidelines for each

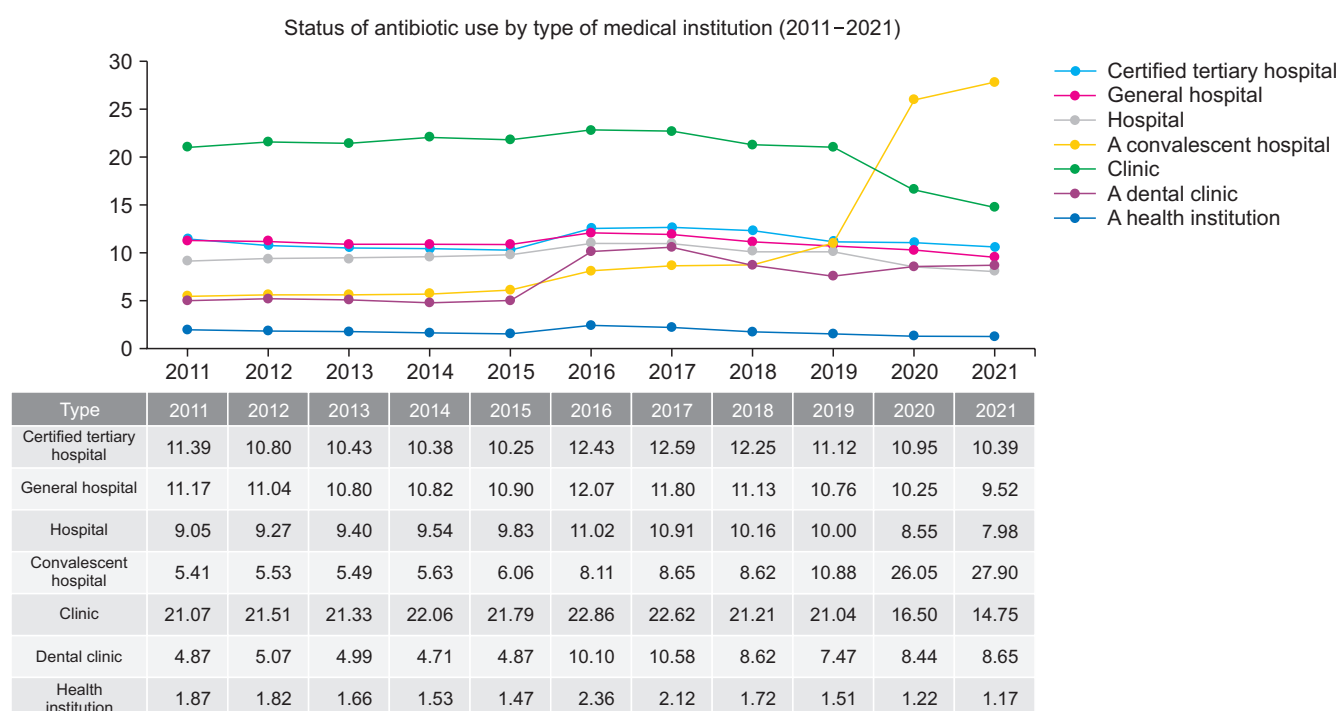


Figure 5. Antibiotics usage by type of medical institution in the Republic of Korea for 2011–2021

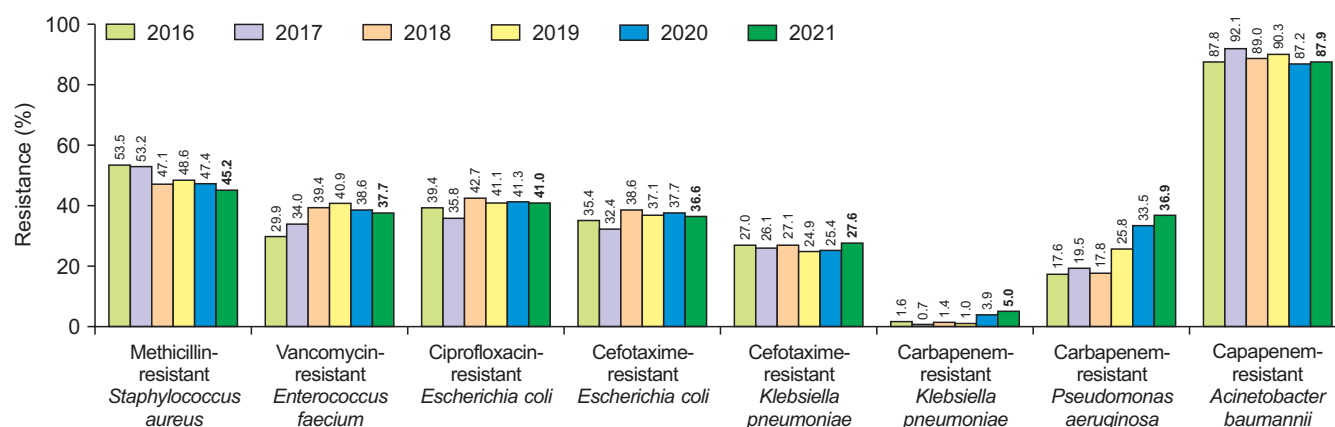


Figure 6. Major antimicrobial resistance rate by bacterial species in 2016–2021

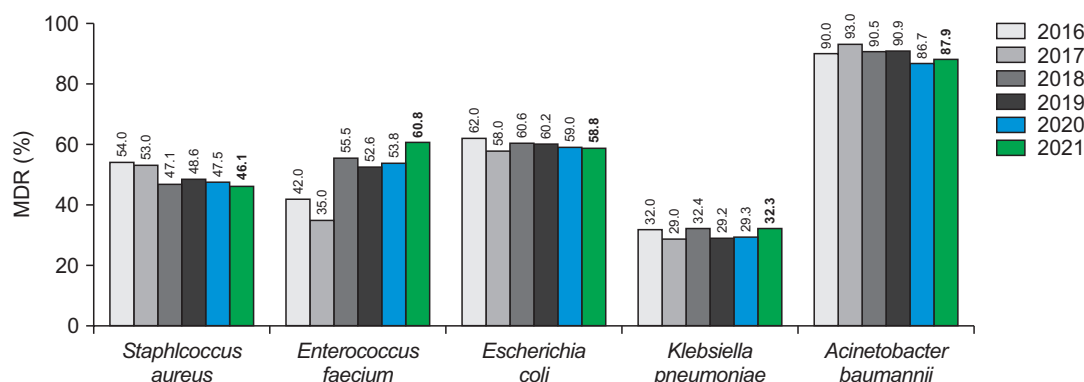


Figure 7. Comparison of MDR rates by blood isolates in Kor-GLASS general Hospital from 2016–2021

MDR=Multi-Drug Resistance. *MDR: Not susceptible to three or more antimicrobial families. 1) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2) Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, 3) Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, 4) Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

infectious syndrome, ASP use management guidelines, and core element guidelines are being developed, in addition to promoting the establishment and operation of a system for monitoring the usage and resistance rate of antibiotics as well as conducting an antibiotic adequacy evaluation for medical personnel who are eligible to prescribe antibiotics. In addition, an antibiotic prescription support program that supports the decision-making of prescribers is being developed and implemented. Furthermore, during the 'World Antibiotic Resistance Awareness Week' in every November, the policies for antibiotic resistance and use management, such as conducting awareness surveys and campaigns by

target, are promoted.

Outcome of Key Domestic ASP Activities

Since the 「1st National Antibiotic Resistance Management Plan (2016–2020)」 was established in 2016 with the goal of protecting the public from antibiotic resistance, the government has been leading activities such as reducing the use of antibiotics, using them appropriately, and stopping the spread of resistant bacteria.

On the other hand, the results of the 'Survey on the current status of antibiotic use management in domestic

medical institutions' conducted in 2019 to prepare government-level policies through a survey of awareness and demand for ASP in domestic medical institutions [26] demonstrated poor understanding of the ASP in most medical institutions with an awareness level of 0% among tertiary general hospitals, 19.1% among general hospitals, 50% among hospitals, and 54.1% among nursing hospitals (a total of 304 institutions participated: tertiary general hospitals 24, general hospitals 112, hospitals 81, and nursing hospitals 87). Antibiotic resistance was recognized as a serious problem regardless of the type of medical institution and the results of the survey revealed that the most difficult aspect in implementing ASP was the 'lack of manpower,' which should be improved with 'dedicated manpower support' and 'new fee establishment.' These results suggest that it is necessary to improve ASP awareness centered on hospitals and nursing hospitals based on policies for securing professional manpower to carry out ASP work and preparing incentives so that more medical institutions can participate in ASP activities.

The Korea Centers for Disease Control and Prevention had been continuously implementing policies to introduce and expand ASP activities to medical institutions even before the opening of the agency. Since 2016, it has been

developing and distributing antibiotic use guidelines for patients with frequent antibiotic prescription syndrome so that medical personnel who prescribe antibiotics directly to patients can refer to them (Table 4). To lay the groundwork for introducing the ASP at the national level and apply it to the field, guidelines were developed that present basic principles of ASP (2021) and guidelines for each key element (2022) (Table 5).

In the 'Antibiotic Use Management (Stewardship) Program (ASP) Guidelines (2021)', key questions for the overall antibiotic use management program in medical institutions were selected and the strength of recommendation and the related level of evidence were presented (Figure 8). In the 'Guidelines for Key Elements for ASP Implementation (2022)' developed in the first half

Table 5. List of Guidelines for antimicrobial stewardship program by the KDCA

Year	List of Guidelines for antimicrobial stewardship program
2021	Guidelines on Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in the Republic of Korea
2022	Guidelines on core elements for the implementation of the antimicrobial stewardship program in the Republic of Korea

KDCA=Korea Disease Control and Prevention Agency.

Table 4. List of Guidelines for antibiotics Use by the KDCA

Year	List of Guidelines for Antibiotics Use
2016	Guidelines for the Antibiotics Use in Children with Acute Upper Respiratory Tract Infections
2017	Guidelines for the Antibiotics Use in Children with Lower Respiratory Tract Infections
	Guidelines for the Antibiotics Use in Adults with Acute Upper Respiratory Tract Infections
	Guidelines for the Antibiotics Use in Adults with Community-acquired Pneumonia
	Guidelines for the Antibiotics Use in Skin & Soft Tissue Infections
	Guidelines for the Antibiotics Use in Urinary Tract Infections
2019	Guidelines for the Antibiotics Use in Acute Gastroenteritis

KDCA=Korea Disease Control and Prevention Agency.

Recommendation		Recommendation	quality of evidence
QK 1. What types of strategies can be applied in an antimicrobial stewardship program?			
1-1.	ASP key strategies can include a selective combination of restriction and preauthorization of antimicrobial agents or a prospective audit with feedback.	Strong	Moderate
1-2.	The control of antimicrobial agents through education should be accompanied by an active intervention using a prospective audit with feedback.	Strong	Moderate
1-3.	Practical guidelines and clinical pathways should be developed for each disease according to the characteristics of the medical facility, using a syndrome-based antimicrobial intervention approach.	Strong	Low
1-4.	A computerized clinical decision-support system should be utilized as part of a computerized antibiotic prescription system for antimicrobial control.	Strong	Moderate
1-5.	A collaborative relationship should be fostered between the antibiotic control team and the microbiology laboratory of each medical facility, which should include regular sharing of antimicrobial susceptibility results, a system for early diagnosis of infectious diseases, and a systematic reporting of test results.	Strong	Low
QK 2. What are the core elements to assist healthcare facilities in effectively implementing an antimicrobial stewardship program?			
2-1.	Core elements for implementing an ASP include leadership commitment, accountability, pharmacy expertise, action, tracking, reporting, and education. It is necessary to develop core elements relevant to the situation in Korea.	Strong	Moderate
2-2.	Core elements of the ASP should be chosen according to the size and function of the medical facility.	Strong	Moderate
QK 3. How does one operate the team that manages the antimicrobial stewardship program?			
3-1.	To successfully implement an ASP, physicians, pharmacists, nurses, microbiologists, infection control professionals, and information technology experts should collaborate.	Strong	Moderate
3-2.	Based on clinical experience, leadership experience, multidisciplinary relationships, and training courses, infectious disease and pediatric infectious disease specialists are well-equipped to lead a multidisciplinary ASP team.	Strong	Moderate
3-3.	A pharmacist is a core member of the ASP team and plays an important role in achieving the ASP goals.	Strong	Moderate
3-4.	Nurses, who play an important role in the treatment of patients and communication with physicians, should participate in the ASP team.	Moderate	Low
QK 4. Do antimicrobial stewardship programs decrease the amount and cost of antibiotic use?			
4-1.	Implementation of an ASP can reduce the amount of antimicrobial use and antimicrobial cost.	Strong	Moderate
4-2.	Antimicrobial prescription interventions that include prospective audit with feedback activities and introduction of restrictions on the use of certain antimicrobials can reduce the amount of antimicrobial use and antimicrobial cost.	Strong	Moderate
4-3.	Implementation of interventions (such as checklists, antibiotic time-out, the introduction of a computerized decision-support system for antimicrobial prescriptions) that promote appropriate prescription of antimicrobial agents can reduce the amount of antimicrobial use and antimicrobial cost.	Strong	Moderate
QK 5. What are the effects of antimicrobial stewardship programs on the clinical outcome (prognosis) of patients?			
5-1.	ASP implementation improves the clinical prognosis of patients.	Strong	Moderate
5-2.	ASP implementation decreases the amount and costs of antimicrobial use without aggravating the clinical prognosis of patients.	Strong	Moderate
5-3.	To improve the clinical prognosis of patients, ASP interventions such as prospective audit with feedback for antimicrobial use should be introduced.	Strong	Moderate
5-4.	To improve the clinical prognosis of patients, various interventions, including TDM and change of intravenous administration to oral administration are needed.	Strong	Moderate
QK 6. What are the effects of antimicrobial stewardship programs on the adverse effects (toxicity or allergy) of antibiotic use?			
6-1.	ASPs reduce the adverse effects of antimicrobial agents through monitoring therapeutic drug concentration.	Strong	Moderate
6-2.	ASPs can mitigate allergy caused by antimicrobial use.	Weak	Low
QK 7. What are the effects of antimicrobial stewardship programs on the incidence of Clostridioides difficile infection (CDI)?			
7-1.	ASP implementation reduces the CDI incidence (colitis).	Strong	Moderate
QK 8. Do antimicrobial stewardship programs decrease antibiotic (antimicrobial) resistance?			
8-1.	ASP implementation decreases antimicrobial resistance.	Strong	Moderate
8-2.	Prospective audit with feedback should be introduced together with antimicrobial restriction to reduce antimicrobial resistance.	Strong	Moderate
8-3.	To reduce antimicrobial resistance, ASPs should be implemented together with infection control measures.	Strong	Moderate
8-4.	Further studies are needed to evaluate the effect of ASPs on the reduction of antimicrobial resistance.	Strong	Low
QK 9. What types of strategies (programs) can be applied for antimicrobial stewardship programs in smaller community hospitals and long-term care hospitals?			
9-1.	As ASPs are effective, even small local community hospitals should introduce ASPs.	Strong	Moderate
9-2.	ASP interventions are recommended for long-term care hospitals.	Strong	Moderate
9-3.	It is important to prioritize the reduction of CDI through treatment of asymptomatic bacteriuria.	Strong	Moderate
9-4.	Small local community hospitals and long-term care facilities need to change the system and support expert training to promote the ASP	Weak	Low

Figure 8. Summary of guidelines on Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in the Republic of Korea

Table 6. Core elements for ASP in the Republic of Korea

Core Elements	Summary
Leadership commitment	<ul style="list-style-type: none"> - Hospital management actively participates in the operation of ASP within the institution - Run regular committees to enhance implementation
Operating system	<ul style="list-style-type: none"> - Organize and operate a multi-disciplinary ASP team - Including specialists in infectious diseases and pharmacists specializing in infectious drugs
Action	<ul style="list-style-type: none"> - Monitoring the use of antibiotics and promoting feedback according to the actual conditions of each medical institution
Tracking	<ul style="list-style-type: none"> - Conduct to track observations for institutional ASP evaluation - Antibiotic usage, intervention items, antibiotic-resistant bacteria and <i>C. difficile</i> infection degree of occurrence, etc
Reporting	<ul style="list-style-type: none"> - Sharing the information on antibiotic use and results of ASPs with management and related staff
Education	<ul style="list-style-type: none"> - (medical team) Guidelines for the antibiotics use, collection of clinical samples, need for ASP - (patients, protectors) The importance of proper antibiotic use

ASP=antimicrobial stewardship program.

of 2022, the core elements of antibiotic use management (ASP) suitable for domestic medical institutions are ① Leadership commitment, ② Operating system, ③ Execution

of intervention, ④ Tracking, ⑤ Report, and ⑥ Education (Table 6), and these provided policy measures such as utilization in the medical field and connection with the

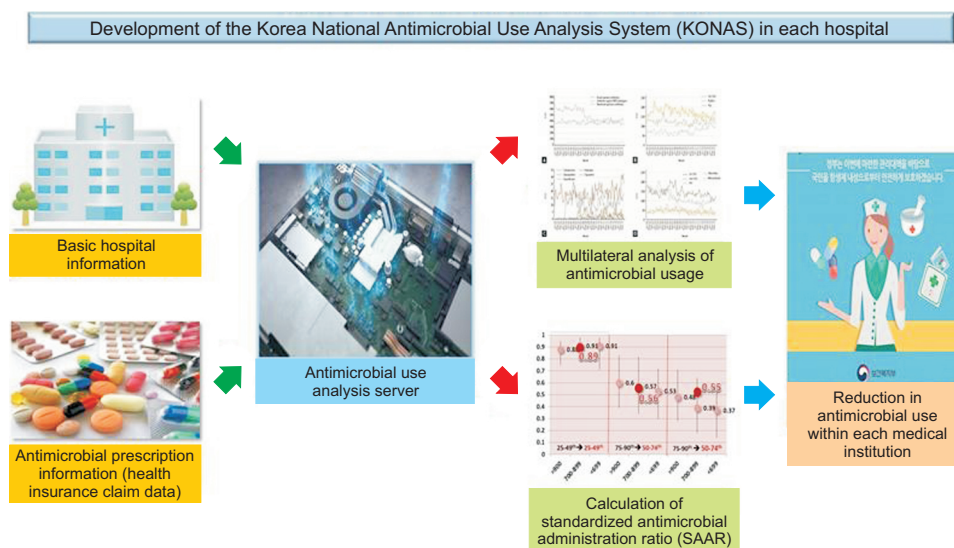


Figure 9. Korea National Antimicrobial Use Analysis System

$$SAAR = \frac{\text{Observed (O) antimicrobial use}}{\text{Predicted (P) antimicrobial use}}$$

(Meaning) SAAR: >1.0 more antimicrobials than expected, <1.0 use less antimicrobials than expected

Figure 10. Definition and Meaning of Standardized antimicrobial administration ratio, SAAR

health care system for ASP activation.

As the need for a system for comparison of antibiotic usage and usage patterns in domestic medical institutions has emerged, the Korea Centers for Disease Control and Prevention established a computerized system (Korea National Antimicrobial Use Analysis System, KONAS) in 2020 to analyze and provide feedback on the use of antibiotics, and since 2021, about 20 organizations have completed the pilot projects (Figure 9). Currently, the standardized antibiotics use rate (SAAR) (Figure 10), a new indicator for data comparison of each medical institution, is being developed and the number of participating institutions is being expanded.

The ROK joined the Global Antimicrobial Resistance

Surveillance System (GLASS) in 2016. In the same year, Kor-GLASS project was launched as a pilot project in six regions. In the 1st phase (2017–2019) project, eight regions were included, which was expanded to nine regions in the 2nd phase (2020–2022), and the monitoring targets were also expanded from 12 to 13 species (*Candida* has been added). In addition, the existing analysis center has been expanded from 5 to 7 analysis centers for expertise in analysis by strain type, and surveillance of resistant bacteria is being reinforced (Figure 11).

To prevent an increase in antibiotic usage and resistance rates, doctors, who are prescribers of antibiotics in medical institutions, need to practice the proper use of antibiotics. To this end, it is important to evaluate the appropriateness of antibiotic prescriptions; research is being conducted to develop a roadmap for antibiotic appropriateness evaluation at the national level. A previous study evaluating the adequacy of antibiotic prescriptions for 75 domestic hospitals¹⁾ in 2019 found that the inappropriate antibiotic

1) (Number of participating hospitals) 37 tertiary general hospitals, 36 general hospitals, 1 hospital, 1 nursing hospital

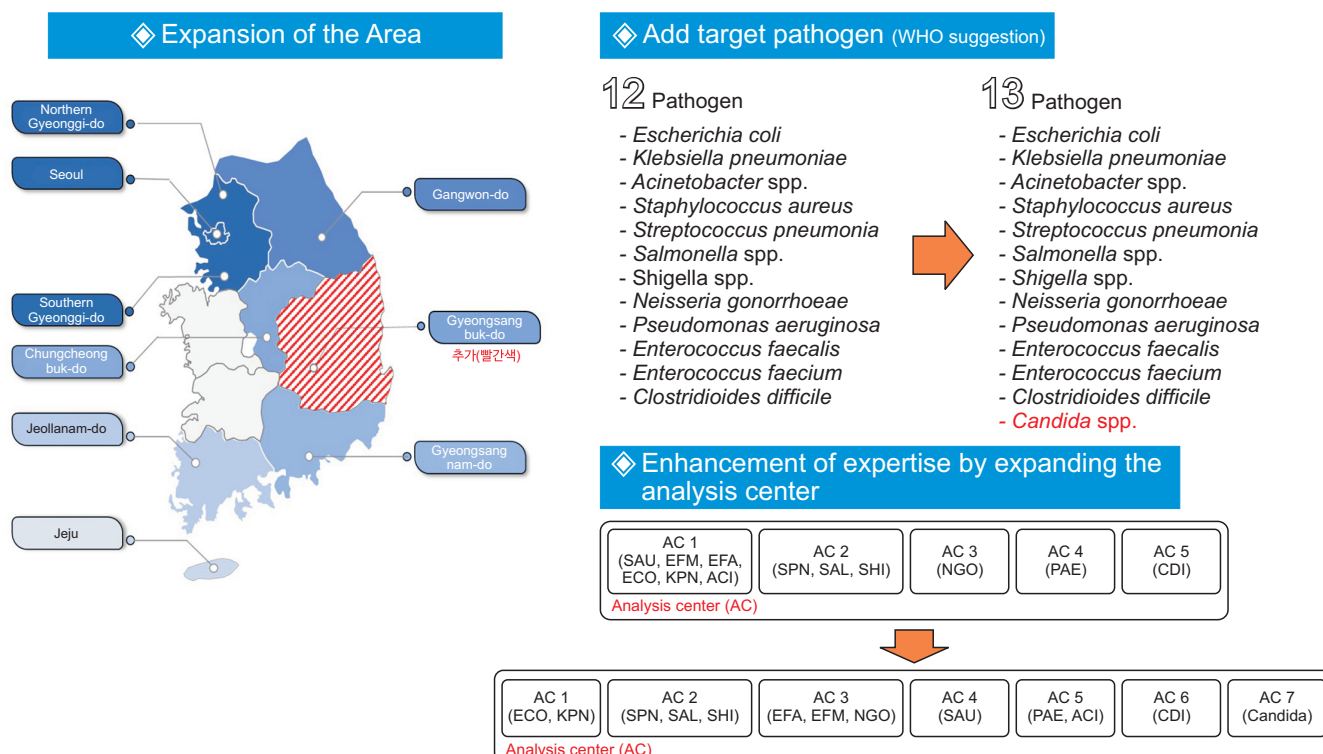


Figure 11. Overview of the 2nd Korean Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (2020–2022)

prescription rate was at least 25%. To improve the inappropriate prescription rate of antibiotics in the future, it is necessary to apply a long-term sustainable antibiotic prescription appropriateness evaluation tool and system.

In addition, antibiotic prescription support program²⁾ is available to support decision-making for antibiotic prescribers at medical institutions in order to provide information necessary for selecting antibiotics, such as antibiotic dose and usage. Linking the program with medical institution systems is also being considered to increase the utilization rate.

In 2015, WHO recommended the operation of national campaigns on antibiotic resistance. In the ROK, since 2016, the ‘antibiotic resistance prevention campaign’ has been conducted in connection with the World Antibiotic

Resistance Awareness Week (November 18–24). Since 2017, awareness surveys have been conducted by subject to measure knowledge, attitude, and awareness of antibiotic use and antibiotic resistance. From the survey, it was found that the general public lacked general knowledge about antibiotics and resistance, and that medical personnel lacked awareness of systems related to the proper use of antibiotics. The results of the awareness survey are used as a basis for preparing policies for the proper use of antibiotics. In the future, continuous development has been planned for awareness-raising public relations through systematic content development and dissemination and supplementation of survey tools.

2) Antibiotic prescription support program web address: <http://ksc.thepowerbrains.com>, mobile app: available after downloading K-APP

Prospects and Direction of Policy

It is only in the past 20 years that the ROK began to develop policies with interest in the importance of antibiotic resistance and management. Despite many efforts to establish related policies and systems, such as preparing the 「National Antibiotic Resistance Management Plan」, challenges remain.

First, to strengthen the proper use of antibiotics, efforts are necessary to expand the number of medical institutions participating in the KONAS system for monitoring antibiotic usage within domestic medical institutions, and to establish a long-term and continuous appropriateness evaluation system through the establishment of an antibiotic prescription appropriateness evaluation roadmap. In addition, a plan to strengthen the Kor-GLASS surveillance system, such as through regional expansion, is required to identify the current status of major resistant bacteria and new resistant bacteria, such as multi-drug resistant bacteria, at the national level and to systematically analyze related data while maintaining a stable surveillance system for antibiotic-resistant bacteria.

Currently, antibiotic resistance management measures are established mainly in acute-stage hospitals such as tertiary general hospitals and general hospitals. Thus, after the 2nd management measures, it is necessary to gradually expand the introduction of ASP not only to acute-stage hospitals but also to primary and secondary medical institutions including small and medium-sized and nursing hospitals.

For this, tasks that must be accomplished include support for personnel dedicated to the use and management of antibiotics, and preparation of a compensation system to encourage participation. Unlike acute-stage hospitals, which

have dedicated infection control teams, small and medium-sized and nursing hospitals often do not have infection specialists, and there is a lack of understanding and practice of antibiotic use management. In addition, since patient groups and medical resources vary for each institution and since there is no standard terminology, uniform application of ASP may be restricted. Therefore, to expand ASP to primary and secondary medical institutions, customized strategies for each institution may be required. The plan is to develop a training course for professionals and qualified substitutes and seek policy measures to prepare systems such as a compensation system for participating medical institutions and an efficient computer system.

In addition, in accordance with changes in international situations such as the COVID-19 pandemic, international organizations and major developed countries are required to expand the scope of surveillance for antibiotic resistance and to respond quickly to major changes. To respond promptly to these antibiotic resistance issues, international cooperation and collaboration must be strengthened, for example, by continuously monitoring and sharing data on antibiotic use and resistance in major countries.

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: LHY. Data curation: LHY, KKM. Funding acquisition: None.

Investigation: LHY, RSY, JGY, KKM. Methodology: Not applicable. Project administration: None. Supervision: None. Writing—original draft: LHY. Writing—review & editing: YHS.

References

- Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8:35.
- O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance; 2014. p. 1-16.
- KFF. Hospital Adjusted Expenses per Inpatient Day, 2015 [Internet]. Henry J Kaiser Family Foundation; 2016. Available from: <https://www.kff.org/health-costs/state-indicator/expenses-per-inpatient-day/>.
- Hand K. Antibiotic stewardship. *Clin Med (Lond)* 2013;13:499-503.
- Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C; ESGAP (ES-CMID Study Group for Antimicrobial stewardshipP). What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect* 2017;23:793-8.
- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e51-77.
- Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:322-7.
- NICE. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2015.
- CDC. The core elements of hospital antibiotic stewardship programs. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2014.
- Yoon YK, Kwon KT, Jeong SJ, et al. Guidelines on implementing antimicrobial stewardship programs in Korea. *Infect Chemother* 2021;53:617-59.
- Hwang S, Kwon KT. Core elements for successful implementation of antimicrobial stewardship programs. *Infect Chemother* 2021;53:421-35.
- Nhan D, Lentz EJM, Steinberg M, Bell CM, Morris AM. Structure of antimicrobial stewardship programs in leading US hospitals: findings of a nationwide survey. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:ofz104.
- Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK. Handshake stewardship: a highly effective rounding-based antimicrobial optimization service. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:1104-10.
- Heil EL, Kuti JL, Bearden DT, Gallagher JC. The essential role of pharmacists in antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37:753-4.
- Bantar C, Sartori B, Vesco E, et al. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis* 2003;37:180-6.
- Belongia EA, Knobloch MJ, Kieke BA, Davis JP, Janette C, Besser RE. Impact of statewide program to promote appropriate antimicrobial drug use. *Emerg Infect Dis* 2005;11:912-20.
- Cooke J, Alexander K, Charani E, et al. Antimicrobial stewardship: an evidence-based, antimicrobial self-assessment toolkit (ASAT) for acute hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2669-73.
- Ashiru-Oredope D, Sharland M, Charani E, McNulty C, Cooke J; ARHAI Antimicrobial Stewardship Group. Improving the quality of antibiotic prescribing in the NHS by developing a new antimicrobial stewardship programme: start smart--then focus. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(Suppl 1):i51-63.
- Public Health England. Start Smart - Then Focus: Antimicrobial Stewardship Toolkit for English Hospitals [Internet]. Public Health England; 2015 [cited 2021 Aug 12]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/417032/Start_Smart_Then_Focus_FINAL.PDF.
- Ashiru-Oredope D, Budd EL, Bhattacharya A, et al. Implementation of antimicrobial stewardship interventions recommended by national toolkits in primary and secondary healthcare sectors in England: TARGET and start smart then focus. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1408-

- 14.
21. McNulty CA. European Antibiotic Awareness Day 2012: general practitioners encouraged to TARGET antibiotics through guidance, education and tools. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2543-6.
22. Public Health England. The TARGET Antibiotics Toolkit: Guide to Resources [Internet]. Public Health England; 2018 [cited 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.prescipp.info/media/3159/target-antibiotics-toolkit-guide-to-resources.docx>.
23. Duguid M, Cruickshank M. Antimicrobial Stewardship in Australian Hospitals [Internet]. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care; 2011 [cited 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/migrated/Antimicrobial-stewardship-in-Australian-Hospitals-2011.pdf>.
24. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Antimicrobial Stewardship in Australian Health Care [Internet]. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care; 2018 [cited 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/migrated/AMSAH-Book-WEB-COMPLETE.pdf>.
25. Korea Consumer Agency. Monitoring results of antibiotic resistance bacteria in food. Eumseong: Korea Consumer Agency; 2002.
26. Kim B. A survey of Antimicrobial Stewardship Programs in Korean Hospitals. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2020.

시·도별 고위험음주율 격차 추이, 2012-2021

2021년 기준 만 19세 이상의 고위험음주율(연령표준화)은 세종에서 7.6%로 가장 낮게, 강원에서 14.4%로 가장 높게 나타났다. 시·도간 격차는 6.8%p이며, 전년 7.7%p 대비 0.9%p 감소하였다(그림 1).

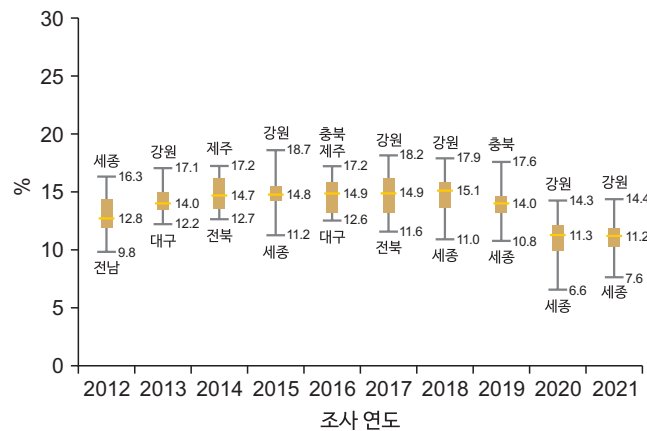


그림 1. 시·도별 고위험음주율 격차 추이, 2012-2021

*고위험음주율: 최근 1년 동안 남자는 한 번의 술자리에서 7잔 이상(또는 맥주 3캔 정도), 여자는 5잔 이상(또는 맥주 3캔 정도)을 주 2회 이상 마시는 사람의 분율, 만 19세 이상

†그림1의 연도별 지표값은 2005년 추세인구로 연령표준화

출처: 2021 지역건강통계, <http://chs.kdca.go.kr/>

작성부서: 질병관리청 만성질환관리국 만성질환관리과

QuickStats

Trends in the Gap in Prevalence of High-Risk Drinking Between Metropolitan Cities During 2012–2021

In 2021, the age-standardized prevalence of high-risk drinking among individuals aged ≥ 19 years was the lowest in Sejong-si (7.6%) and highest in Gangwon-do (14.4%). The gap in the prevalence of high-risk drinking between the cities with the highest and lowest values decreased from 7.7%p in 2020 to 6.8%p in 2021 (Figure 1).

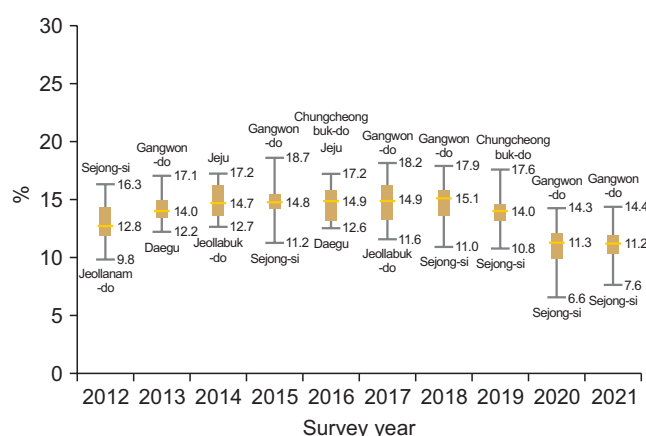


Figure 1. Trends in the gap in prevalence of high-risk drinking between metropolitan cities during 2012–2021

*High-risk drinking: the percentage of individuals who responded that they drank >7 glasses (or approximately five cans of beer) in one drinking session in the case of men and five glasses (or approximately three cans of beer) in the case of women, more than twice a week among individuals who drank alcohol in the previous year (365 days).

†Rates in Figure 1 were age-standardized using the 2005 projected population.

Source: Korea Community Health at a Glance 2021: Korea Community Health Survey (KCHS), <http://chs.kdca.go.kr/>

Reported by: Division of Chronic Disease Control, Korea Disease Control and Prevention Agency