



주간 건강과 질병

PHWR

Public Health Weekly Report

Vol. 17, No. 3, January 18, 2024

Content

리뷰와 전망

75 유비저의 특성과 진단 검사

정책 보고

90 희귀질환자 의료비지원사업 현황

104 질병관리청 생물안전심의 소개

질병 통계

112 영양소 섭취기준에 대한 섭취 비율, 2022년

Supplements

주요 감염병 통계



KDCA

Korea Disease Control and
Prevention Agency

Aims and Scope

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

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

About the Journal

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

Submission and Subscription Information

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

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

발행일: 2024년 1월 18일

발행인: 지영미

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

염준섭

연세대학교 의과대학

유석현

건양대학교 의과대학

편집위원

고현선

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원

곽진

전북대학교 의과대학

권동혁

질병관리청

김동현

한림대학교 의과대학

김수영

한림대학교 의과대학

김원호

질병관리청 국립보건연구원

김윤희

인하대학교 의과대학

김은진

질병관리청

김중곤

서울의료원

김호

서울대학교 보건대학원

박영준

질병관리청

박지혁

동국대학교 의과대학

송경준

서울대학교병원운영 서울특별시보라매병원

신다연

인하대학교 자연과학대학

안윤진

질병관리청

안정훈

이화여자대학교 신산업융합대학

엄중식

가천대학교 의과대학

오경원

질병관리청

오주환

서울대학교 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

하현주

(주)메드랑

유비저의 특성과 진단 검사

김규리, 김소현, 이화중, 정윤석*

질병관리청 감염병진단분석국 고위험병원체분석과

초 록

유비저균(*Burkholderia pseudomallei*)은 환경에 잘 적응하는 병원체로 유비저(멜리오이도시스증, Melioidosis)의 원인균이며, 주로 동남아시아 혹은 호주 북부인 열대지역에서 많이 발생된다. 특이적인 임상증상이 없어 일반적인 임상진단검사 실험실에서 확인 진단이 어려울 수 있다. 따라서 면역학적 진단과 분자생물학적 진단법이 효율적인 진단을 위해 개발되고 있으나, 현재 사용중인 진단법은 민감도와 정확도에서 한계가 있고, 잘못된 진단은 치료시기를 늦추며 이는 곧 높은 사망률로 이어진다. 본 리뷰에서는 유비저균의 특징과 유비저의 역학적 특성, 위험요소, 실험실 진단법, 치료법에 대해 알아보고 해당 병원체 및 감염병에 대한 이해도를 높이고자 한다. 유비저에 대한 높은 인식은 곧 빠른 진단, 백신 및 새로운 치료법 개발로 이어질 수 있을 것이다.

주요 검색어: 유비저균; 유비저; 실험실 진단; 치료법

서 론

유비저는 유비저균에 의해 발생하는 인수공통감염병이다. 1911년에 처음으로 발견되었으며 [1], 동남아시아나 호주 북부지역에서 많이 발견된다. 피부, 호흡기, 소화기를 통해 감염되며, 급성 혹은 만성으로 증상이 나타나거나 특이적인 임상 증상이 없이 잠복기 상태로 유지될 수 있다. 유비저의 85%는 유비저균에 노출된 후 급성으로 1-21일 이후 증상이 나타나며, 노출 경로와 상관없이 대부분 패혈증(sepsis)으로 진행된다. 특징적인 임상 증상이 없어 진단하기가 어렵고 10-50%의 치사율을 보인다. 급성 유비저의 5-28%가 동일한 균주(strain)

혹은 다른 균주로 인한 재감염률을 보인다. 고의적인 사용 시 대량의 사상자 또는 경제적인 타격 등을 고려하여 US Centers for Disease Control and Prevention에서는 유비저균을 Tier 1 select agent로 분류하였다. 국내에서도 2010년 제4군감염병으로 지정, 2020년 분류체계 변경으로 제3급감염병으로 분류되어 지속적인 감시와 신고를 받고 있다. 현재까지 사용 가능한 백신은 없고 다양한 종류의 항생제에 대해 내성이 있어 유비저 발생지역 방문 여행객들의 주의가 요구된다. 본 리뷰에서는 유비저균의 전반적인 특성에 대한 설명을 통해 유비저에 대한 이해를 돕고 신속하고 정확한 진단과 실험실 진단법 구축의 필요성을 제시하고자 한다.

Received October 31, 2023 Revised November 20, 2023 Accepted November 23, 2023

*Corresponding author: 정윤석, Tel: +82-43-719-8270, E-mail: rollstone@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?**

유비저는 그람음성균인 유비저균에 의해 발병하는 감염병으로 주로 동남아시아나 호주 북부지역에서 높은 풍토성을 가진다.

② 새로이 알게 된 내용은?

유비저에 대한 낮은 인식은 전세계적으로 낮은 진단율과 높은 사망률로 이어진다. 또한 유비저균의 면역회피 메커니즘 혹은 유비저의 재발 이유와 같이 아직 연구해야 할 부분들이 많다.

③ 시사점은?

유비저와 원인 병원체(유비저균)에 관한 연구가 많지 않아 유비저의 정확한 진단과 치료에 대한 과학적 근거 확보가 어려운 상황이다. 이에 유비저의 진단법의 개선 혹은 새로운 치료법 개발에 대한 지속적인 연구와 노력이 필요하다.

본 론**1. 병원체**

Burkholderia pseudomallei (유비저균)는 유비저를 일으키는 원인 병원체로 작고 호기성의 그람 음성 간균이다. 포자를 형성하지 않고 운동성이 있으며, 일반 배지에서도 잘 자란다. 유비저균은 보통 토양과 지표수에서 발견되며 영양분이 부족하거나 pH, 온도가 다른 힘든 환경에서도 장기간 생존이 가능하고 사람 또는 동물들을 감염시킨다.

2. 역학적 특징

병원체의 지리학적 서식지에 대해 많은 연구를 통해 유비저균은 태국, 말레이시아, 싱가포르, 호주 북부 지역 등 주로 열대지역의 물과 흙이 덮여있는 환경에서 서식하며 특히 논과 농장에서 흔하게 발견되는 것으로 보고되고 있다[2]. 유비저균은 극한의 환경에서도 생존이 가능하며, 호주 북부지역에서는 소독이 제대로 안된 오염된 물에서 발견된 바 있다[3]. 극

히 드물게 공기 중에서 발견되기도 하는데, filtered air에서 유비저균의 유전물질(deoxyribo nucleic acid, DNA)이 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)으로 검출되었다는 2015년 태국의 연구결과가 있었다[4].

역학조사에 따르면 지난 20년동안 멜리오이도시스증 유행지역인 호주에서 540건[5], 말레이시아 북부쪽에서 5년간 35건의 유비저균에 의한 감염이 보고되었다[6]. 2021년 비유행지역인 미국 여러 주에서 산발적으로 발생한 4건의 역학조사 결과 모두 유비저 발생 지역 여행이력이 없었으며 유비저균으로 오염된 아로마테라피 스프레이(인도에서 제작)가 원인으로 밝혀졌다. 우리나라에서는 2008년 국내에서 사망한 태국인을 최초로 1년에 5건 이하로 모두 해외 유입 사례이며 현재까지 29건의 발생보고가 있다[7].

3. 위험인자

당뇨는 가장 취약한 위험 요소로 세계적으로 50%가 넘는 당뇨병 환자에서 유비저 양성이 확인되는 등 당뇨병 환자가 건강인에 비해 약 12배 정도 유비저균 감염에 취약한 것으로 보고되고 있다[8,9]. 다른 위험인자로는 오염된 흙과 물에 노출되거나, 남성, 45세 이상, 과도한 음주, 만성 폐질환, 만성 신 질환, 간 질환 등이 있으며 장기간의 스테로이드 또는 면역억제제 복용 또한 유비저균 감염에 취약하게 만드는 인자들 중의 하나이다[10,11].

4. 병리 생리학적 특징

임상 증상의 중증도는 위험요소의 유/무와 감염 부위, 노출된 유비저균의 양에 따라 다르며, 폐렴, 패혈증(40-60%), 비장, 간농양(10-33%), 피부괴양(13-24%), 화농성 관절염(4-14%), 림프절 비대(0-30%) 등 다양한 임상 증상들을 보인다[12]. 유비저균은 숙주의 모든 세포를 감염시킬 수 있어, 처음 노출부위에 상관없이 72시간 안에 비장, 간, 콩팥을 포함한 내부 장기로 균이 쉽게 증식된다[13,14]. 병원체는 숙주세

포에 침투할 수 있게 다양한 침투 시스템을 가지고 있는데, 이는 숙주세포에 가까이 접촉하거나 상피 세포에 부착되기 위해 필요하다[15,16]. 숙주세포 내에서의 증식은 면역기능을 담당하는 탐식 세포도 예외가 아니다. 감염 후 숙주는 병원체에 결합하여 용해시키는 보체 면역체계를 활성화시키지만 유비저균의 외부막으로 인해 방해받으며, 병원체 외부막을 파괴시키는 라이소좀의 디펜신(defensin)과 항균성 펩타이드가 제 기능을 못하면서 탐식 세포 안에서 증식을 가능하게 한다[17]. 유비저균이 감염된 대식세포에서 라이소좀 융합으로 어느 정도의 균을 분해하지만 결국엔 세포 내부의 병원체가 활성화된다[18]. 하지만 interferon gamma (IFN γ)로 활성화된 대식세포의 경우 산화질소 합성효소의 증가로 인해 유비저균이 제거된다. 호중구는 유비저 감염 초기 방어체계에서 중요한 역할을 하지만 과도한 호중구의 증가는 결과적으로 세포 내부의 병원체 증식과 숙주 세포 손상, IFN γ 분비 저하까지 이어진다[19].

유비저균의 세포 내부 증식은 다핵거대세포(multinuclear giant cells, MNGCs)를 형성하는데 이는 유비저의 특징이다. MNGCs의 사멸은 세포 주위로 생육 저지 구역(clear zone)을 형성하며 숙주세포 손상을 입히고 결국 병원체의 증식과 잠복기 혹은 계속되는 감염 상태를 유지한다[20]. 유비저균은 휴면 상태이거나 숙주 면역반응에 대한 회피가 가능해서 19년에서 29년의 잠복기가 가능한 것으로 보고되며[21,22], 62년까지도 잠복기 상태로 유지되다가 재발하는 경우도 있다[23]. 잠복 혹은 지속 감염에 관한 메커니즘이 확실히 밝혀진 것은 없지만 유비저균이 핵 속에서 발견되거나, 여러 종류의 균주와 숙주세포 내에서 생존이 용이한 작은 집락 변형체(small colony variant)는 잠복기 혹은 지속 감염으로 인한 재발이 생길 수 있는 가능성 중 하나이다[24,25].

5. 진단

유비저는 전세계적으로 매년 약 165,000건 정도 발생하

는 것으로 예측되며, 이 중 약 95,600명이 사망하는 것으로 추정하고 있으나, 오진과 미신고로 인해 2010년 이후, 실제 보고되는 건수는 약 1,300건에 불과해 예측 건수의 1%도 되지 않는다[26]. 개발도상국에서 진단 가능한 실험실이 부족하고 유행 지역이 아닌 곳에서는 유비저의 가능성을 배제하여 진단하기 때문에 사람과 사람간의 전파는 극히 드물지만 실제로는 유비저로 인한 사망자는 렙토스피라증과 Dengue에 의한 사망자보다 많을 것으로 추정된다. 많은 국가의 보건당국이 상시 감시하고 있지만, 질병 특유의 증상이 없고 다양한 임상 증상을 보여 일반적인 감염병과의 감별진단에 어려움이 있다[11].

유행 지역에 체류했으면서 열감이 있고 호흡이 힘들며 농양이 보이거나 혹은 결핵과 비슷한 방사선 스캔 결과가 보이는 환자의 경우, 유비저 감염을 의심해봐야 한다. 특히 결핵 유행 지역의 경우, 결핵으로 오인하여 부적절한 치료를 받기가 쉽다[27]. 혈액, 농양, 가래 등의 검체에서 유비저균을 분리하며 채취된 검체는 표준실험실로 운송하여 검사하는 것이 검사자의 안전을 위해 추천된다. 당뇨, 직업적 노출, 해외 여행력 혹은 농양 또는 폐렴의 증상이 있다면 유비저균 확인을 위해 실험실 진단이 필요하다[28]. 유비저를 진단하기 위한 표준 실험법은 임상검체에서 유비저균을 분리하여 증식, 선택 배지에 배양하여 생화학 검사 혹은 PCR로 확인하는 것이다.

1) 유비저균의 분리동정

진단검사에 필요한 검체의 종류는 혈액, 소변, 가래, 농양 및 피부병변으로 검체의 종류에 따라 배양의 민감도는 다를 수 있다. 검체 중에서 혈액은 유비저균으로 인한 패혈증이 가장 흔하게 일어나므로 중요한 검체이다. 유비저균은 혈액한천 배지와 같은 일반배지에서도 잘 배양되며 다른 병원체보다 다소 느리게 자라 상재균과 같이 자랄 수 있어 선택 배지와 동시에 배양하는 것이 좋다[29,30]. 혈액한천 배지에 배양 시 부드럽고 매끈한 하얀색의 병원체 집락(colony) 색을, 선택 배지로

가장 많이 사용되는 Ashdown 배지에서는 보라빛의 색을 보이며 집락의 형태는 48시간 이후부터는 주름진 집락 형태를 보인다. 염색 시 집락의 모양은 양 끝부분이 중앙부보다 짙게 염색되는 양극단 염색으로 안전핀 모양을 현미경으로 관찰할 수 있다.

키트를 이용한 기존 생화학 스크리닝 실험법은 Viteck-1, Viteck-2, Analytical profile index 20NE가 있으며, 그람 음성균의 스크리닝을 위한 전형적인 검사법이다. 펠리오이도시스증의 99%는 유비저균이 원인이며 *Burkholderia thailandensis*와의 구별은 진단에 있어 중요하다[31]. 하지만 배양 양성 검체에서도 형태학적으로 비슷한 *B. thailandensis*와 *Burkholderia cepacia* complex 속을 잘 구별하지 못하며 정확도는 평균적으로 약 80% 정도로 사용 시 주의해야 한다[32].

2) 면역학적 진단

급성 유비저의 경우 감염 후 9일(1-21일)에 증상이 나타나고 56% 정도만 진단가능한 항체가 측정되어 유용한 진단법은 아니지만 풍토지역이 아닌 곳에서는 혈청학적 실험법은 유용하게 사용될 수 있다[33]. 현재까지 유비저를 진단하기 위한 정형화된 면역학적 진단법은 없고, immunofluorescence assays (IFAs), indirect hemagglutination assays (IHAs), enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs), lateral-flow immunochromatography assays (LFI)가 유행지역에서 사용되고 있다. IFA는 직접적으로 가래, 소변 검체에서 유비저균을 검사할 수 있으며 10분 내외로 결과를 얻을 수 있다. 특이도와 민감도는 66-99.4%이다[34]. IHA는 유비저균 항체를 측정하는 검사법으로 민감도는 50-80%, 특이도는 92%로 *B. thailandensis* 혈청과 교차반응 가능성이 있으며 양성 판정에 있어 background가 높아 유행지역에서는 제한적으로 사용된다[28]. ELISA의 경우 모든 항원을 혼합해서 만들었을 때 민감도가 99%까지 증가 되었으나 유비저에 대한 항체가 충분히 형성되지 못한 경우에는 적합하지 않은 검사 방법이다. LFI는

항원 자체를 측정하는 방법으로 항체가 충분히 형성되지 못한 경우, 양성 판정에 있어 높은 background의 영향을 받지 않아 다른 면역학적 방법보다 좀 더 신뢰성이 높고 point of care 검사법으로 사용 가능하다[33,35]. 하지만 bacterial load가 낮거나 검체가 충분하지 않은 경우, 항생제 투여 이력이 있는 경우에는 유용하지 않다.

3) 분자생물학적 진단

유비저균 유전자는 mutation, gene transfer, recombination 등 환경 변화에 따라 유연하게 대처한다. 분자생물학적 진단법에는 16S rRNA gene sequencing, isothermal DNA amplification, PCR assays가 있다. 16S rRNA gene sequencing은 미생물 실험실 진단법으로 보편화되어 있는 방법으로 밀접한 관계가 있는 종들을 구별하기 좋다. 하지만 유비저균의 경우 다른 *Burkholderia* 종과의 구별은 가능하나 *B. thailandensis*와는 sequence가 1% 차이로 구별하기가 쉽지 않다[36]. Loop 기반 등온증폭법(loop-mediated isothermal amplification, LAMP)은 등온조건에서 DNA를 증폭시키는 방법으로 가격이 저렴하고 빠른 결과를 얻을 수 있다[37]. 민감도 또한 PCR assay와 약 86-87%로 비슷하지만 혈액 검체의 경우 isothermal DNA amplification과 PCR 검사법 모두 혈액 속 억제 요소들, 항생제의 영향, 잘못된 검체 채취 혹은 처리 방법으로 혈액 배양 검사를 대체할 만큼 민감도가 높지 못하다[38]. 하지만, multiplex real-time PCR과 LAMP를 접합시켜 혈액 검체에서도 높은 민감도와 특이도 결과를 보여 제한점들을 보완하고 전반적인 기능 향상을 위한 연구들이 진행되고 있다[39].

6. 치료법

유비저균은 제거가 아닌 정균 작용을 하는 항생제(doxycycline, chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole 등)에 대해 항상 감수성을 보이며[40,41], 베타-락탐 계열의 병

원체 제거 기능을 가진 항생제(ceftazidime, meropenem, imipenem, amoxicillin-clavulanic acid)에 감수성을 보이지만 효과가 항상 나타나지는 않는다[42,43]. 본질적으로 penicillin, ampicillin, cephalosporins, gentamicin, streptomycin 등과 같은 항생제에 대해선 저항성을 보이지만, 예외적으로 말레이시아, 사라왁 지역에서 분리된 경우 gentamicin 감수성을 보인다[44]. 벨리오이도시스증 치료에 사용되는 항생제 용량은 다소 높고 오랜 투약 기간으로 환자의 40% 정도가 부작용을 겪고 있다[45].

1) 초기 집중 치료

Ceftazidime, meropenem 혹은 imipenem을 정맥주사로 10-14일 동안 투여 받는 것을 권장하며 폐렴, 골수염, 화농성 관절염, 신경학적 증상을 동반한 환자라면 투여 기간을 늘리는 것이 좋다[46]. Meropenem이 유비저균에 대해 낮은 minimum inhibitory concentration 결과를 보여 패혈증을 동반한 중증 유비저 환자의 경우 meropenem가 효과가 좋다[47]. 하지만 경증 환자의 경우엔 환자의 선택에 따라 ceftazidime도 사용 가능하다.

2) 박멸 치료

초기 집중 치료 다음 스텝으로 박멸 치료 단계에서는 재발 방지를 위해 3개월 이상 trimethoprim-sulfamethoxazole 경구 항생제 투여가 권장된다. 혹은 amoxicillin-clavulanate나 doxycycline도 사용 가능하다[48].

7. 예방

우기 시즌이 되면 호주 북부지역이나 태국에서는 물과 흙에 직접적인 접촉을 피하고 농업 종사자들에게는 장화나 장갑과 같은 보호장비를 권장한다[40]. 특히 개발도상국일 경우 물을 끓여서 소독 후 사용해야 한다. 신속하고 정확한 진단과 적절한 항생제 투여는 유비저 치료에 있어 중요하며 사망

률을 10% 이내로 줄인다. 바늘로 인한 찔과상, 유비저균에 오염된 물질에 노출과 같은 실험실 노출 시 post-exposure prophylaxis가 권장되며, trimethoprim-sulfamethoxazole 혹은 amoxicillin-clavulanate나 doxycycline과 같은 항생제를 21일 동안 처방한다[48]. 여전히 많은 풍토 지역에서는 확인 진단 가능한 전문인력 및 실험실 등의 자원들이 부족해 40%가 넘는 사망률을 보이며, 국가적인 차원의 개입이 효과적인 유비저 예방을 위해 필요하다[30].

결론

유비저균은 환경에 영향을 잘 받지 않는 균으로 진단이 어렵고 감염 시 지속적인 항생제 치료가 필요하다. 현재까지 상용화된 백신은 없으며 사망률도 높다. 또한 유행 지역뿐 아니라 비 유행 지역에서도 산발적으로 발생 가능하기 때문에 모든 실험실 진단 종사자들은 유비저균의 생물 안전 등에 관한 적절한 교육을 정기적으로 받을 필요가 있다. 고위험병원체임에도 불구하고 긴 잠복기와 높은 재발률에 대한 메커니즘 등이 많이 알려져 있지 않아 신속하고 정확한 진단법의 확립이 필요하다. 다수의 항생제에 대해 내성이 있고 장기간의 항생제 투약으로 인해 많은 환자들이 부작용을 겪고 있어, 새로운 항생제 혹은 새로운 치료법 또한 백신 개발과 함께 지속적으로 이루어져야 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: GLK.

Supervision: YSC. Writing – original draft: GLK. Writing – review & editing: SHK, HJY, YSC.

References

- Whitmore A. An account of a glanders-like disease occurring in Rangoon. *J Hyg (Lond)* 1913;13:1-34.1.
- Kaestli M, Mayo M, Harrington G, et al. Landscape changes influence the occurrence of the melioidosis bacterium *Burkholderia pseudomallei* in soil in northern Australia. *PLoS Negl Trop Dis* 2009;3:e364.
- Currie BJ, Mayo M, Anstey NM, Donohoe P, Haase A, Kemp DJ. A cluster of melioidosis cases from an endemic region is clonal and is linked to the water supply using molecular typing of *Burkholderia pseudomallei* isolates. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65:177-9.
- Chen PS, Chen YS, Lin HH, et al. Airborne transmission of melioidosis to humans from environmental aerosols contaminated with *B. pseudomallei*. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9:e0003834.
- Currie BJ, Ward L, Cheng AC. The epidemiology and clinical spectrum of melioidosis: 540 cases from the 20 year Darwin prospective study. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4:e900.
- Deris ZZ, Hasan H, Siti Suraiya MN. Clinical characteristics and outcomes of bacteraemic melioidosis in a teaching hospital in a northeastern state of Malaysia: a five-year review. *J Infect Dev Ctries* 2010;4:430-5.
- 2021 Multistate outbreak of melioidosis [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [cited 2021 Nov 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/melioidosis/outbreak/2021/index.html>
- Limmathurtsakul D, Wongratanacheewin S, Teerawattanasook N, et al. Increasing incidence of human melioidosis in Northeast Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:1113-7.
- Currie BJ, Jacups SP, Cheng AC, et al. Melioidosis epidemiology and risk factors from a prospective whole-population study in northern Australia. *Trop Med Int Health* 2004;9:1167-74.
- Fong SM, Wong KJ, Fukushima M, Yeo TW. Thalassemia major is a major risk factor for pediatric melioidosis in Kota Kinabalu, Sabah, Malaysia. *Clin Infect Dis* 2015;60:1802-7.
- Cheng AC, Currie BJ. Melioidosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:383-416. Erratum in: *Clin Microbiol Rev* 2007;20:533.
- Wiersinga WJ, Virk HS, Torres AG, et al. Melioidosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:17107.
- Thomas RJ. Particle size and pathogenicity in the respiratory tract. *Virulence* 2013;4:847-58.
- Tan GG, Liu Y, Sivalingam SP, et al. *Burkholderia pseudomallei* aerosol infection results in differential inflammatory responses in BALB/c and C57Bl/6 mice. *J Med Microbiol* 2008;57(Pt 4):508-15.
- Sun GW, Gan YH. Unraveling type III secretion systems in the highly versatile *Burkholderia pseudomallei*. *Trends Microbiol* 2010;18:561-8.
- David J, Bell RE, Clark GC. Mechanisms of disease: host-pathogen interactions between *Burkholderia* species and lung epithelial cells. *Front Cell Infect Microbiol* 2015;5:80.
- Lazar Adler NR, Govan B, Cullinane M, Harper M, Adler B, Boyce JD. The molecular and cellular basis of pathogenesis in melioidosis: how does *Burkholderia pseudomallei* cause disease? *FEMS Microbiol Rev* 2009;33:1079-99.
- Nathan SA, Puthucherry SD. An electronmicroscopic study of the interaction of *Burkholderia pseudomallei* and human macrophages. *Malays J Pathol* 2005;27:3-7.
- Ceballos-Olvera I, Sahoo M, Miller MA, Del Barrio L, Re F. Inflammasome-dependent pyroptosis and IL-18 protect against *Burkholderia pseudomallei* lung infection while IL-1 β is deleterious. *PLoS Pathog* 2011;7:e1002452.
- French CT, Toesca IJ, Wu TH, et al. Dissection of the *Burkholderia* intracellular life cycle using a photothermal nanoblade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:12095-100.
- Newland RC. Chronic melioidosis: a case in Sydney. *Pathology* 1969;1:149-52.
- Gee JE, Gulvik CA, Elrod MG, et al. Phylogeography of *Burkholderia pseudomallei* isolates, Western Hemisphere. *Emerg Infect Dis* 2017;23:1133-8.
- Ngauy V, Lemeshev Y, Sadkowski L, Crawford G. Cutaneous melioidosis in a man who was taken as a prisoner of war by the Japanese during World War II. *J Clin Microbiol* 2005;43:970-2.
- Vadivelu J, Vellasamy KM, Thimma J, et al. Survival and intra-nuclear trafficking of *Burkholderia pseudomallei*: strategies of evasion from immune surveillance? *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11:e0005241.
- Welkos SL, Klimko CP, Kern SJ, et al. Characterization of

- Burkholderia pseudomallei strains using a murine intra-peritoneal infection model and in vitro macrophage assays. PLoS One 2015;10:e0124667.
26. Limmathurotsakul D, Golding N, Dance DA, et al. Predicted global distribution of Burkholderia pseudomallei and burden of melioidosis. Nat Microbiol 2016;1:15008.
 27. Garg R, Shaw T, Vandana KE, Magazine R, Mukhopadhyay C. Melioidosis in suspected recurrent tuberculosis: a disease in disguise. J Infect Dev Ctries 2020;14:312-6.
 28. Hoffmaster AR, AuCoin D, Baccam P, et al. Melioidosis diagnostic workshop, 2013. Emerg Infect Dis 2015;21:e141045.
 29. Puthucheary SD. Melioidosis in Malaysia. Med J Malaysia 2009;64:266-74.
 30. Currie BJ. Melioidosis: evolving concepts in epidemiology, pathogenesis, and treatment. Semin Respir Crit Care Med 2015;36:111-25.
 31. Woods DE. Species versus biotype status. J Clin Microbiol 1999;37:3786-7.
 32. Podin Y, Kaestli M, McMahon N, et al. Reliability of automated biochemical identification of Burkholderia pseudomallei is regionally dependent. J Clin Microbiol 2013;51:3076-8.
 33. Schully KL, Young CC, Mayo M, et al. Next-generation diagnostics for melioidosis: evaluation of a prototype i-STAT cartridge to detect Burkholderia pseudomallei biomarkers. Clin Infect Dis 2019;69:421-7.
 34. Wuthiekanun V, Desakorn V, Wongsuvan G, et al. Rapid immunofluorescence microscopy for diagnosis of melioidosis. Clin Diagn Lab Immunol 2005;12:555-6.
 35. Phokrai P, Karoonboonyanan W, Thanapattarapairoj N, et al. A rapid immunochromatography test based on Hcp1 is a potential point-of-care test for serological diagnosis of melioidosis. J Clin Microbiol 2018;56:e00346-18.
 36. Lau SK, Sridhar S, Ho CC, et al. Laboratory diagnosis of melioidosis: past, present and future. Exp Biol Med (Maywood) 2015;240:742-51.
 37. Chantratita N, Meumann E, Thanwisai A, et al. Loop-mediated isothermal amplification method targeting the TTS1 gene cluster for detection of Burkholderia pseudomallei and diagnosis of melioidosis. J Clin Microbiol 2008;46:568-73.
 38. Fairley L, Smith S, Maisrikrod S, Henning L. Systematic review and meta-analysis of diagnostic tests for diagnosis of melioidosis. Acta Trop 2021;214:105784.
 39. Wong Tzeling JM, Engku Nur Syafirah EAR, Irekeola AA, et al. One-step, multiplex, dual-function oligonucleotide of loop-mediated isothermal amplification assay for the detection of pathogenic Burkholderia pseudomallei. Anal Chim Acta 2021;1171:338682.
 40. Limmathurotsakul D, Kanoksil M, Wuthiekanun V, et al. Activities of daily living associated with acquisition of melioidosis in northeast Thailand: a matched case-control study. PLoS Negl Trop Dis 2013;7:e2072.
 41. Crowe A, McMahon N, Currie BJ, Baird RW. Current antimicrobial susceptibility of first-episode melioidosis Burkholderia pseudomallei isolates from the Northern Territory, Australia. Int J Antimicrob Agents 2014;44:160-2.
 42. Dance DA, Davong V, Soeng S, Phetsouvanh R, Newton PN, Turner P. Trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in Burkholderia pseudomallei. Int J Antimicrob Agents 2014;44:368-9.
 43. Rhodes KA, Schweizer HP. Antibiotic resistance in Burkholderia species. Drug Resist Updat 2016;28:82-90.
 44. Podin Y, Sarovich DS, Price EP, et al. Burkholderia pseudomallei isolates from Sarawak, Malaysian Borneo, are predominantly susceptible to aminoglycosides and macrolides. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:162-6.
 45. Chetchotisakd P, Chierakul W, Chaowagul W, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-sulfamethoxazole plus doxycycline as oral eradication treatment for melioidosis (MERTH): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet 2014;383:807-14.
 46. White NJ, Dance DA, Chaowagul W, Wattanagoon Y, Wuthiekanun V, Pitakwatchara N. Halving of mortality of severe melioidosis by ceftazidime. Lancet 1989;2:697-701.
 47. Smith MD, Wuthiekanun V, Walsh AL, White NJ. In-vitro activity of carbapenem antibiotics against beta-lactam susceptible and resistant strains of Burkholderia pseudomallei. J Antimicrob Chemother 1996;37:611-5.
 48. Cheng AC, McBryde ES, Wuthiekanun V, et al. Dosing regimens of cotrimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole) for melioidosis. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4193-9.

Characteristics and Diagnostic Tests of Melioidosis

Gyu-Lee Kim, So-Hyeon Kim, Hwajung Yi, Yoon-Seok Chung*

Division of High-Risk Pathogens, Bureau of Infectious Disease Diagnosis Control,
Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

ABSTRACT

Burkholderia pseudomallei is a resilient environmental pathogen and an etiological agent of melioidosis causing major morbidity in tropical area in the world, especially in Southeast Asia and Northern Australia. Since no pathognomonic symptom exists for melioidosis, clinical diagnosis can be challenging and routine laboratory tests in clinical laboratories frequently result in misdiagnosis. Several immunological and molecular assays have been developed to improve the efficient detection of the pathogen. Despite these developments, laboratory diagnosis remains complex, and delays in treatment due to misdiagnosis often increase mortality rates. Here, we have reviewed basic characteristics of *B. pseudomallei* and melioidosis, examining epidemiology, risk factors, laboratory diagnosis, and treatment to provide a broad knowledge base regarding this pathogen and disease. Increasing awareness of this disease should enhance our ability to provide early confirmation of diagnosis and develop a vaccine or novel therapy.

Key words: *Burkholderia pseudomallei*; Melioidosis; Laboratory diagnosis; Treatment

*Corresponding author: Yoon-Seok Chung, Tel: +82-43-719-8270, E-mail: rollstone@korea.kr

Introduction

Melioidosis is a zoonotic disease caused by the bacterium *Burkholderia pseudomallei*. It was first identified in 1911 [1] and is commonly found in Southeast Asia and Northern Australia. This disease can be infected through the skin, respiratory tract, or digestive system, and can manifest as acute or chronic symptoms or remain latent without specific clinical signs. Approximately 85% of patients with melioidosis show symptoms 1–21 days after exposure to *B. pseudomallei* and progress to sepsis regardless of the route of exposure. The diagnosis is challenging due to the lack of characteristic clinical

symptoms; additionally, the disease has a high mortality rate of 10–50%. The reinfection rates for acute melioidosis is 5–28%, either from the same or different strain. Due to its potential for causing mass casualties or economic damage if used deliberately, the US Center for Disease Control and Prevention has classified *B. pseudomallei* as a Tier 1 select agent. In the Republic of Korea (ROK), it was designated as a Group 4 infectious disease in 2010 and reclassified to Group 3 in 2020 with an updated classification system, subject to continuous surveillance and reporting. Currently, there is no available vaccine for melioidosis, and the bacterium shows resistance to various antibiotics, calling for caution among travelers to regions where

Key messages

① What is known previously?

Burkholderia pseudomallei is a gram-negative bacterium that causes melioidosis. Melioidosis is endemic to tropical regions and especially prevalent in Southeast Asia and Northern Australia.

② What new information is presented?

Lack of awareness of melioidosis depresses the rate of accurate diagnosis, increasing the mortality rate worldwide. Much remains to be learned about *B. pseudomallei* including the mechanisms by which relapse occurs, and how the pathogen escapes immune surveillance allowing its persistence in a host.

③ What are implications?

Even with successful diagnosis, treatment of *B. pseudomallei* remains challenging. Melioidosis is an understudied disease. Thus, efforts to improve diagnostic methods and develop new therapies are required.

melioidosis is prevalent. This review aims to enhance the understanding of melioidosis by discussing the general characteristics of *B. pseudomallei* and highlighting the need for rapid, accurate diagnosis and the development of laboratory diagnostic methods.

Results

1. Pathogen

B. pseudomallei, the causative pathogen of melioidosis, is a small, aerobic, Gram-negative bacillus, capable of infecting both humans and animals. It is non-spore-forming and motile and grows well on standard culture media. *B. pseudomallei* is commonly found in soil and surface water and can survive for long periods under harsh conditions, including nutrient-poor

environments, varying pH conditions, and temperatures.

2. Epidemiological Features

Through extensive research on the geographical habitats of pathogens, *B. pseudomallei* has been found to inhabit tropical environments in Thailand, Malaysia, Singapore, and Northern Australia, most commonly in areas with water and soil coverage, such as rice paddies and farms [2]. *B. pseudomallei* is capable of surviving in extreme conditions; in Northern Australia, it has been found in improperly disinfected contaminated water [3]. In rare cases, it has also been detected in the air; in 2015, the deoxyribo nucleic acid (DNA) of *B. pseudomallei* was identified in filtered air in Thailand using polymerase chain reaction (PCR) [4].

Epidemiological investigations revealed that there have been 540 cases of melioidosis in Australia over the past 20 years [5] and 35 cases in Northern Malaysia over the past 5 years [6], both of which are regions known to have melioidosis outbreaks. In 2021, four sporadic cases of melioidosis were identified in several states in the United States, which is a non-endemic area, and all of these patients never visited the melioidosis-endemic regions. These four cases were traced back to an aromatherapy spray manufactured in India that was contaminated with *B. pseudomallei*. In ROK, a Thai national died from melioidosis in 2008, and there are five or fewer cases every year, with all the cases being imported from other countries; a total of 29 cases have been reported to date [7].

3. Risk Factors

Diabetes mellitus (DM) is the strongest risk factor for melioidosis. Globally, over 50% of patients who tested positive for melioidosis had DM; additionally, individuals with DM are

approximately 12 times more susceptible to *B. pseudomallei* infection than healthy individuals [8,9]. The other risk factors that increase susceptibility to *B. pseudomallei* infection include exposure to contaminated soil and water, male sex, age ≥ 45 years, excessive alcohol consumption, chronic lung disease, chronic kidney disease, liver disease, and the long-term use of steroids or immunosuppressants [10,11].

4. Pathophysiological Characteristics

The severity of the clinical symptoms in melioidosis varies according to the presence or absence of risk factors, site of infection, and amount of *B. pseudomallei* to which an individual is exposed. Thus, the patients show a range of clinical symptoms, including pneumonia, sepsis (40–60%), splenic and liver abscesses (10–33%), skin ulcers (13–24%), purulent arthritis (4–14%), and lymph node enlargement (0–30%) [12]. *B. pseudomallei* can infect all types of host cells, allowing the bacteria to rapidly spread to the internal organs, such as the spleen, liver, and kidney, and proliferate within 72 hours of exposure [13,14]. The pathogens have various penetration systems that facilitate their entry into the host cells, and such systems are essential for attachment or adherence to the epithelial cells on the host cells [15,16]. Once inside the host cell, *B. pseudomallei* can proliferate even in phagocytic cells that are involved in immune functions. Upon infection, the complement system is activated to bind and dissolve pathogens, however, such actions are hindered by the outer membrane (lipopolysaccharides) of *B. pseudomallei*. In addition, lysosomal defensins and antimicrobial peptides of the host cell inhibit the destruction of the pathogen's outer membrane, enabling the pathogen to proliferate within phagocytes [17]. Although some bacteria are degraded by lysosomal fusion in infected macrophages, the

internal pathogens eventually become activated [18]. However, macrophages activated by interferon gamma ($\text{IFN}\gamma$), increased inducible nitric oxide synthase leads to the elimination of *B. pseudomallei*. Neutrophils play a critical role in the initial defense against melioidosis infection; however, excessive neutrophil activation can result in increased intracellular pathogen proliferation, host cell damage, and decreased $\text{IFN}\gamma$ secretion [19].

The intracellular proliferation of *B. pseudomallei* leads to the formation of multinuclear giant cells (MNGCs), which is a hallmark of melioidosis. The death of MNGCs creates a clear zone around the cell, inflicting damage on the host cell and ultimately resulting in the proliferation of the pathogen, incubation period, or continued state of infection [20]. *B. pseudomallei* can remain latent for 19–29 years [21,22], as it can remain dormant or evade the host immune response, and in some cases, the incubation period can last up to 62 years before recurrence of the infection [23]. While the exact mechanisms of latent or persistent infection are not fully understood, recurrence of infection may be related to factors, such as the detection of *B. pseudomallei* inside the nucleus, existence of several different strains, and small colony variants that facilitate survival within host cells [24,25].

5. Diagnosis

There are approximately 165,000 cases of melioidosis occurring each year, of which approximately 95,600 cases result in death. However, due to misdiagnosis and underreporting, the number of cases actually reported since 2010 is only approximately 1,300, less than 1% of the estimated figure [26]. Diagnosis in developing countries is challenging due to the lack of laboratories capable of diagnosis and the elimination of

melioidosis from the list of possible diagnoses in non-endemic areas. Moreover, despite the extremely rare incidences of human-to-human transmission, the actual number of deaths from melioidosis is estimated to surpass that from leptospirosis and dengue fever. While public health authorities in several countries run continuous surveillance, differential diagnoses from other common infectious diseases are challenging due to the lack of disease-specific symptoms and wide range of possible clinical symptoms [11].

For patients who have stayed in endemic areas and present with fever, difficulty breathing, visible abscesses, or radiological scans similar to that for tuberculosis, melioidosis infection should be suspected. Especially, there is a high risk for misdiagnosis with tuberculosis and consequent inappropriate treatment in regions where tuberculosis is prevalent [27]. *B. pseudomallei* is isolated from blood, abscess, and sputum samples, and it is recommended that the collected samples be transported to standard laboratories for testing for the safety of the researchers. For individuals with DM, occupational exposure, traveling history, or symptoms, such as abscess or pneumonia, laboratory testing is required to check for *B. pseudomallei* [28]. The standard laboratory technique for the diagnosis of melioidosis is to isolate *B. pseudomallei* from the clinical samples, culturing them in selective media, and arriving at the diagnosis based on biochemical testing or PCR.

1) Isolation and identification of *B. pseudomallei*

Blood, urine, sputum, abscess, and skin lesion samples are required for the diagnosis of melioidosis, and the sensitivity of culture may vary across the samples. Blood samples are particularly important, as sepsis is most commonly caused by *B. pseudomallei*. *B. pseudomallei* grows well on general media,

such as blood agar; however, as it may grow along with the resident flora due to the slower growth rate compared to other pathogens, both general and selective media should be used for the cultures [29,30]. *B. pseudomallei* forms smooth, white colonies on blood agar and purplish colonies on Ashdown, the most commonly used selective medium, showing a wrinkled appearance after 48 hours. Under staining, the colonies exhibit bipolar staining, appearing darker at the edges than in the center, resembling the shape of a safety pin under the microscope.

The currently available biochemical screening methods with kits are Vitek-1, Vitek-2, and the Analytical Profile Index 20NE, which are the typical screening tests used for Gram-negative bacteria. Although 99% of melioidosis cases are caused by *B. pseudomallei*, distinguishing it from *B. thailandensis* is crucial for diagnosis [31]. However, even in culture-positive specimens, these methods may not effectively differentiate *B. pseudomallei* from the morphologically similar *B. thailandensis* and the *B. cepacia* complex, with an accuracy of approximately 80%, calling for caution [32].

2) Immunological diagnosis

In acute melioidosis, the symptoms appear 9 days (1–21 days) after infection, and only 56% of patients have detectable antibody levels. Thus, immunological testing is not very useful; however, in non-endemic areas, serological laboratory techniques may be useful [33]. Currently, there is no standardized immunological test for diagnosing melioidosis; however, immunofluorescence assays (IFAs), indirect hemagglutination assays (IHAs), enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs), and lateral-flow immunochromatography assays (LFIs) are used in endemic areas. IFAs can directly test for *B. pseudomallei* in sputum and urine samples with a turnaround time of

<10-minutes. The specificity and sensitivity of the test is observed to range between 66–99.4% [34]. IHAs measure antibodies against *B. pseudomallei* with a sensitivity of 50–80% and specificity of 92%. However, there is a possibility of cross-reaction with *B. thailandensis* sera, and high background levels can limit its usefulness in endemic regions [28]. ELISAs have been reported to have a sensitivity of up to 99% when using a mix of all antigens; however, they are not suitable in cases with inadequate levels of antibodies. LFIs measure the antigen itself and are less affected by high background levels, making them more reliable and suitable for point-of-care testing [33,35]. However, they are not useful in cases with low bacterial load, inadequate samples, and history of antibiotic use.

3) Molecular biological diagnosis

The genes of *B. pseudomallei* flexibly adapt to environmental changes through mutations, gene transfer, and recombination. Molecular biological diagnostic tests include 16S rRNA gene sequencing, isothermal DNA amplification, and PCR assays. 16S rRNA gene sequencing is a well-established microbial laboratory test and is useful for differentiating closely related species. However, while *B. pseudomallei* can be differentiated from other *Burkholderia* species more readily, it is challenging to differentiate between *B. pseudomallei* and *B. thailandensis* due to the less than 1% difference in sequences [36]. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) amplifies DNA under isothermal conditions, offering a cost-effective approach and fast turnaround time [37]. Its sensitivity is on par with PCR assays, at approximately 86–87%; however, both LAMP and PCR assays may not be as sensitive to blood cultures when used with blood samples, due to factors, such as inhibiting factors in the blood, effects of antibiotics, and errors in sample

collection or processing [38]. However, combining multiplex real-time PCR with LAMP has been demonstrated to have high sensitivity and specificity even in blood samples, and research is ongoing to address the limitations and improve the overall functionality [39].

6. Treatment

B. pseudomallei consistently shows susceptibility to bacteriostatic agents, such as doxycycline, chloramphenicol, and trimethoprim-sulfamethoxazole, as opposed to bactericidal agents [40,41]. They also show sensitivity to bactericidal antibiotics from the beta-lactam group, such as ceftazidime, meropenem, imipenem, and amoxicillin-clavulanic acid; however, the effectiveness is not always guaranteed [42,43]. Fundamentally, *B. pseudomallei* is resistant to antibiotics, such as penicillin, ampicillin, cephalosporins, gentamicin, and streptomycin, although the strains isolated from Malaysia and the Sarawak region have shown susceptibility to gentamicin [44]. The doses of antibiotics used in the treatment of melioidosis tend to be higher and the duration of treatment longer, which causes side effects in approximately 40% of patients [45].

1) Early intensive treatment

The recommended treatment is the intravenous administration of ceftazidime, meropenem, or imipenem for 10–14 days, and the length of the regimen should be extended for patients with pneumonia, osteomyelitis, purulent arthritis, or neurological symptoms [46]. Meropenem is especially effective for severe melioidosis with sepsis due to its low minimum inhibitory concentration against *B. pseudomallei* [47]. Nevertheless, ceftazidime can also be used in mild cases based on the patient's choice.

2) Eradication treatment

Following the initial intensive therapy, eradication treatment is recommended with oral trimethoprim-sulfamethoxazole for more than three months to prevent recurrence. Alternatively, amoxicillin-clavulanate or doxycycline can also be used [48].

7. Prevention

During the rainy season, Northern Australia and Thailand recommend individuals to avoid direct contact with water or soil and for farmers to use protective gear, such as boots and gloves [40]. In developing countries, it is crucial to boil and disinfect water before use. A prompt and accurate diagnosis coupled with appropriate antibiotic treatment is vital in the treatment of melioidosis and can reduce the mortality rate to within 10%. For laboratory exposures, such as needlestick injuries or contact with materials contaminated with *B. pseudomallei*, post-exposure prophylaxis is recommended with a 21-day course of antibiotics, such as trimethoprim-sulfamethoxazole, amoxicillin-clavulanate, or doxycycline [48]. However, the mortality rate remains above 40% due to the shortage of specialized personnel and laboratory resources, highlighting the importance of national interventions to promote effective prevention of melioidosis [30].

Conclusion

B. pseudomallei is not easily influenced by environmental changes and requires continuous antibiotic therapy upon infection. There is no commercially available vaccine, and the mortality rate remains high. Given its sporadic occurrence also in non-endemic areas, it is crucial for all laboratory diagnostic

professionals to regularly receive appropriate training on the biosafety aspects of *B. pseudomallei*. Despite being a high-risk pathogen, there is a limited understanding of the mechanisms related to its long latency period and high recurrence rate, highlighting the need for the establishment of rapid and accurate diagnostic methods. Due to the extensive list of antibiotics to which the bacteria are resistant and the need for prolonged antibiotic therapy, several patients suffer from adverse effects, necessitating continuous research on new antibiotics or treatments as well as vaccine development.

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: GLK. Supervision: YSC. Writing – original draft: GLK. Writing – review & editing: SHK, HJY, YSC.

References

1. Whitmore A. An account of a glanders-like disease occurring in Rangoon. J Hyg (Lond) 1913;13:1-34.1.
2. Kaestli M, Mayo M, Harrington G, et al. Landscape changes influence the occurrence of the melioidosis bacterium *Burkholderia pseudomallei* in soil in northern Australia. PLoS Negl Trop Dis 2009;3:e364.
3. Currie BJ, Mayo M, Anstey NM, Donohoe P, Haase A, Kemp DJ. A cluster of melioidosis cases from an endemic region is clonal and is linked to the water supply using molecular typing of *Burkholderia pseudomallei* isolates. Am J Trop Med Hyg 2001;65:177-9.

4. Chen PS, Chen YS, Lin HH, et al. Airborne transmission of melioidosis to humans from environmental aerosols contaminated with *B. pseudomallei*. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9:e0003834.
5. Currie BJ, Ward L, Cheng AC. The epidemiology and clinical spectrum of melioidosis: 540 cases from the 20 year Darwin prospective study. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4:e900.
6. Deris ZZ, Hasan H, Siti Suraiya MN. Clinical characteristics and outcomes of bacteraemic melioidosis in a teaching hospital in a northeastern state of Malaysia: a five-year review. *J Infect Dev Ctries* 2010;4:430-5.
7. 2021 Multistate outbreak of melioidosis [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [cited 2021 Nov 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/melioidosis/outbreak/2021/index.html>
8. Limmathurotsakul D, Wongratanacheewin S, Teerawattanasook N, et al. Increasing incidence of human melioidosis in Northeast Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:1113-7.
9. Currie BJ, Jacups SP, Cheng AC, et al. Melioidosis epidemiology and risk factors from a prospective whole-population study in northern Australia. *Trop Med Int Health* 2004;9:1167-74.
10. Fong SM, Wong KJ, Fukushima M, Yeo TW. Thalassemia major is a major risk factor for pediatric melioidosis in Kota Kinabalu, Sabah, Malaysia. *Clin Infect Dis* 2015;60:1802-7.
11. Cheng AC, Currie BJ. Melioidosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:383-416. Erratum in: *Clin Microbiol Rev* 2007;20:533.
12. Wiersinga WJ, Virk HS, Torres AG, et al. Melioidosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:17107.
13. Thomas RJ. Particle size and pathogenicity in the respiratory tract. *Virulence* 2013;4:847-58.
14. Tan GG, Liu Y, Sivalingam SP, et al. *Burkholderia pseudomallei* aerosol infection results in differential inflammatory responses in BALB/c and C57Bl/6 mice. *J Med Microbiol* 2008;57(Pt 4):508-15.
15. Sun GW, Gan YH. Unraveling type III secretion systems in the highly versatile *Burkholderia pseudomallei*. *Trends Microbiol* 2010;18:561-8.
16. David J, Bell RE, Clark GC. Mechanisms of disease: host-pathogen interactions between *Burkholderia* species and lung epithelial cells. *Front Cell Infect Microbiol* 2015;5:80.
17. Lazar Adler NR, Govan B, Cullinane M, Harper M, Adler B, Boyce JD. The molecular and cellular basis of pathogenesis in melioidosis: how does *Burkholderia pseudomallei* cause disease? *FEMS Microbiol Rev* 2009;33:1079-99.
18. Nathan SA, Puthucherry SD. An electronmicroscopic study of the interaction of *Burkholderia pseudomallei* and human macrophages. *Malays J Pathol* 2005;27:3-7.
19. Ceballos-Olvera I, Sahoo M, Miller MA, Del Barrio L, Re F. Inflammasome-dependent pyroptosis and IL-18 protect against *Burkholderia pseudomallei* lung infection while IL-1 β is deleterious. *PLoS Pathog* 2011;7:e1002452.
20. French CT, Toesca IJ, Wu TH, et al. Dissection of the *Burkholderia* intracellular life cycle using a photothermal nanoblade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:12095-100.
21. Newland RC. Chronic melioidosis: a case in Sydney. *Pathology* 1969;1:149-52.
22. Gee JE, Gulvik CA, Elrod MG, et al. Phylogeography of *Burkholderia pseudomallei* isolates, Western Hemisphere. *Emerg Infect Dis* 2017;23:1133-8.
23. Ngauy V, Lemeshev Y, Sadkowski L, Crawford G. Cutaneous melioidosis in a man who was taken as a prisoner of war by the Japanese during World War II. *J Clin Microbiol* 2005;43:970-2.
24. Vadivelu J, Vellamy KM, Thimma J, et al. Survival and intra-nuclear trafficking of *Burkholderia pseudomallei*: strategies of evasion from immune surveillance? *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11:e0005241.
25. Welkos SL, Klimko CP, Kern SJ, et al. Characterization of *Burkholderia pseudomallei* strains using a murine intraperitoneal infection model and in vitro macrophage assays. *PLoS One* 2015;10:e0124667.
26. Limmathurotsakul D, Golding N, Dance DA, et al. Predicted global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and burden of melioidosis. *Nat Microbiol* 2016;1:15008.
27. Garg R, Shaw T, Vandana KE, Magazine R, Mukhopadhyay C. Melioidosis in suspected recurrent tuberculosis: a disease in disguise. *J Infect Dev Ctries* 2020;14:312-6.
28. Hoffmaster AR, AuCoin D, Baccam P, et al. Melioidosis diagnostic workshop, 2013. *Emerg Infect Dis* 2015;21:e141045.
29. Puthucherry SD. Melioidosis in Malaysia. *Med J Malaysia* 2009;64:266-74.
30. Currie BJ. Melioidosis: evolving concepts in epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36:111-25.
31. Woods DE. Species versus biotype status. *J Clin Microbiol*

- 1999;37:3786-7.
32. Podin Y, Kaestli M, McMahon N, et al. Reliability of automated biochemical identification of *Burkholderia pseudomallei* is regionally dependent. *J Clin Microbiol* 2013;51:3076-8.
33. Schully KL, Young CC, Mayo M, et al. Next-generation diagnostics for melioidosis: evaluation of a prototype i-STAT cartridge to detect *Burkholderia pseudomallei* biomarkers. *Clin Infect Dis* 2019;69:421-7.
34. Wuthiekanun V, Desakorn V, Wongsuvan G, et al. Rapid immunofluorescence microscopy for diagnosis of melioidosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:555-6.
35. Phokrai P, Karoonboonyanan W, Thanapattarapairoj N, et al. A rapid immunochromatography test based on Hcp1 is a potential point-of-care test for serological diagnosis of melioidosis. *J Clin Microbiol* 2018;56:e00346-18.
36. Lau SK, Sridhar S, Ho CC, et al. Laboratory diagnosis of melioidosis: past, present and future. *Exp Biol Med (Maywood)* 2015;240:742-51.
37. Chantratita N, Meumann E, Thanwisai A, et al. Loop-mediated isothermal amplification method targeting the TTS1 gene cluster for detection of *Burkholderia pseudomallei* and diagnosis of melioidosis. *J Clin Microbiol* 2008;46:568-73.
38. Fairley L, Smith S, Maisrikrod S, Henning L. Systematic review and meta-analysis of diagnostic tests for diagnosis of melioidosis. *Acta Trop* 2021;214:105784.
39. Wong Tzeling JM, Engku Nur Syafirah EAR, Irekeola AA, et al. One-step, multiplex, dual-function oligonucleotide of loop-mediated isothermal amplification assay for the detection of pathogenic *Burkholderia pseudomallei*. *Anal Chim Acta* 2021;1171:338682.
40. Limmathurotsakul D, Kanoksil M, Wuthiekanun V, et al. Activities of daily living associated with acquisition of melioidosis in northeast Thailand: a matched case-control study. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2072.
41. Crowe A, McMahon N, Currie BJ, Baird RW. Current antimicrobial susceptibility of first-episode melioidosis *Burkholderia pseudomallei* isolates from the Northern Territory, Australia. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44:160-2.
42. Dance DA, Davong V, Soeng S, Phetsouvanh R, Newton PN, Turner P. Trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Burkholderia pseudomallei*. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44:368-9.
43. Rhodes KA, Schweizer HP. Antibiotic resistance in *Burkholderia* species. *Drug Resist Updat* 2016;28:82-90.
44. Podin Y, Sarovich DS, Price EP, et al. *Burkholderia pseudomallei* isolates from Sarawak, Malaysian Borneo, are predominantly susceptible to aminoglycosides and macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:162-6.
45. Chetchotisakd P, Chierakul W, Chaowagul W, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-sulfamethoxazole plus doxycycline as oral eradication treatment for melioidosis (MERTH): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:807-14.
46. White NJ, Dance DA, Chaowagul W, Wattanagoon Y, Wuthiekanun V, Pitakwatchara N. Halving of mortality of severe melioidosis by ceftazidime. *Lancet* 1989;2:697-701.
47. Smith MD, Wuthiekanun V, Walsh AL, White NJ. In-vitro activity of carbapenem antibiotics against beta-lactam susceptible and resistant strains of *Burkholderia pseudomallei*. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:611-5.
48. Cheng AC, McBryde ES, Wuthiekanun V, et al. Dosing regimens of cotrimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole) for melioidosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4193-9.

희귀질환자 의료비지원사업 현황

장혜원, 이지원*

질병관리청 만성질환관리국 희귀질환관리과

초 록

희귀질환은 유병인구가 2만명 이하이거나 진단이 어려워 유병인구를 알 수 없는 질환으로 「희귀질환관리법 시행규칙 제2조」에 따라 지정 및 공고된 질환을 말한다. ‘희귀질환자 의료비지원사업’은 ‘희귀질환 산정특례’에 등록된 건강보험가입자를 대상으로 하며, 희귀질환자의 경제적 부담능력 등을 고려하여 소득재산조사를 통해 지원대상자를 선정한다. 2023년에는 소아청소년 희귀질환자에 대한 소득기준이 기존 중위소득 120% 미만에서 130% 미만으로 확대되어, 소아청소년 희귀질환자에 대한 보장성이 강화되었다. 한편, 2022년 초고가 희귀질환 치료제가 급여화 되면서 해당 치료제를 지원 받는 지방자치단체의 재정 부담이 초래되고 있는 상황이다. 또한 ‘희귀질환자 의료비지원사업’의 대상자 선정을 위한 소득·재산기준 및 부양의무자에 대한 소득·재산조사 기준 완화, 소득·재산조사 서류 제출 간소화 등에 대한 요구도 제기되고 있다. 질병관리청 희귀질환관리과는 향후 ‘희귀질환자 의료비지원사업’의 지속성 및 재정건전성을 확보하는 방안에 대해 검토하고, 소득·재산기준 및 지원체계에 대한 정비를 추진할 계획이다.

주요 검색어: 희귀질환; 의료비; 정책; 지원

서 론

희귀질환은 유병인구가 2만명 이하이거나 진단이 어려워 유병인구를 알 수 없는 질환으로 「희귀질환관리법 시행규칙 제2조」에 따라 지정 및 공고된 질환을 말한다. 희귀질환은 진단이 어렵고 지속적인 치료가 필요한 경우가 많아 의료비의 부담이 과중한 질환이다. 국가와 지방자치단체는 희귀질환으로 인한 의료비 부담을 경감하고자 희귀질환자의 경제적 부담능력 등을 고려하여 2001년부터 ‘희귀질환자 의료비지원사

업’을 통해 저소득 건강보험자에 대한 의료비를 지원하고 있다.

방 법

1. ‘희귀질환자 의료비지원사업’ 지원 개요

‘희귀질환자 의료비지원사업’은 저소득 건강보험 희귀질환자를 대상으로 하며, 의료비를 지원 받기 위해서는 우선 국민건강보험공단의 ‘희귀질환 산정특례’에 등록되어 있어야 한

Received October 10, 2023 Revised November 17, 2023 Accepted November 20, 2023

*Corresponding author: 이지원, Tel: +82-43-719-8771, E-mail: jwleemd@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?

‘희귀질환자 의료비지원사업’은 저소득 건강보험가입자에게 의료비를 지원하는 사업이며, 보건소 방문신청 또는 ‘희귀질환 헬프라인(<http://helpline.kdca.go.kr>)’을 통해 온라인으로 신청할 수 있다.

② 새로이 알게 된 내용은?

2023년에는 소아청소년 희귀질환자에 대한 소득기준이 기존 중위소득 120% 미만에서 130% 미만으로 확대되었다.

③ 시사점은?

소아청소년 희귀질환자에 대한 보장성이 강화 되었으며, 향후 의료비지원사업 소득·재산기준 및 지원체계에 대한 정비 추진할 계획이다.

다. ‘희귀질환 산정특례’ 대상질환은 전년도 신규 희귀질환으로 지정된 질환을 포함하여 결정되며, 국민건강보험공단에서 요양급여비용의 90%를 건강보험 재정으로 지원한다.

‘희귀질환자 의료비지원사업’은 ‘희귀질환 산정특례’ 대상자 중 기준 중위소득 120% 미만(2023년 부터 소아청소년 환자의 경우 기준 중위소득 130% 미만) 건강보험가입자를 대상으로 하며, ‘희귀질환 산정특례’ 적용 후 발생하는 본인부담금 10%에 대해 추가 지원하고 있다. 또한 근육병 등 일부 중증질환 환자에게는 ‘보조기기 구입비, 인공호흡기 및 기침유발기 대여료, 간병비, 특수 식이 구입비’ 등을 추가로 지원한다.

2. ‘희귀질환자 의료비지원사업’ 지원절차

2022년 기준 ‘희귀질환자 의료비지원사업’ 대상질환은 2021년에 지정 및 공고된 1,123개 희귀질환과 ‘희귀질환관리법 및 희귀질환자에 대한 의료비 지원기준 등에 관한 고시 경과조치’에 따른 24개 중증난치질환이다.

‘희귀질환자 의료비지원사업’ 지원대상자로 선정되면, 의료기관 이용 시 현장에서 진료비가 감면되며, 의료기관은 지

원대상자의 진료비를 국민건강보험공단으로 청구한다. 국민건강보험공단은 시·군·구 보건소에서 전송한 대상자의 정보를 확인하고, 시·군·구 보건소가 예약한 예약금으로 의료기관에 진료비를 지급한다.

결 과

1. 2022년 희귀질환자 분포 현황

희귀질환 목록 공고에 따라 ‘희귀질환자 의료비지원사업’의 대상질환은 매년 확대되고 있다[1]. 희귀질환 목록은 2018년 최초 지정 되었으며, 희귀질환으로 지정된 질환은 익년도 의료비지원 대상질환이 된다. 의료비지원 대상질환은 2019년 950개 질환, 2020년 1,038개 질환, 2021년 1,110개 질환, 2022년 1,147개 질환으로 확대되었고, 신규 희귀질환에 해당하는 지원대상자는 2019년 127명, 2020년 322명, 2021년 477명, 2022년 648명이다(표 1).

‘희귀질환자 의료비지원사업’의 지역별 의료비 지급 현황을 살펴보면 경기도 21.9%, 서울 13.8%, 부산 8.4% 순이며, 수도권 환자 비율이 35.7%로 나타났다(그림 1).

연령별 지원인원이 많은 질환을 살펴보면 10대 미만은 ‘신생아의 호흡곤란증후군’, 10대 ‘모야모야병’, 20대 ‘소장 및 대장 모두의 크론병’이며, 30세 이후에서는 모두 ‘만성 신장병’이 지원인원이 가장 많은 질환으로 확인되었다(표 2).

표 1. 희귀질환자 의료비지원사업 대상질환 현황

연도	희귀질환	중증난치질환	의료비지원 대상질환
2018 이전	652	24	676
2019	926	24	950
2020	1,014	24	1,038
2021	1,086	24	1,110
2022	1,123	24	1,147
2023	1,165	24	1,189

단위: 개.

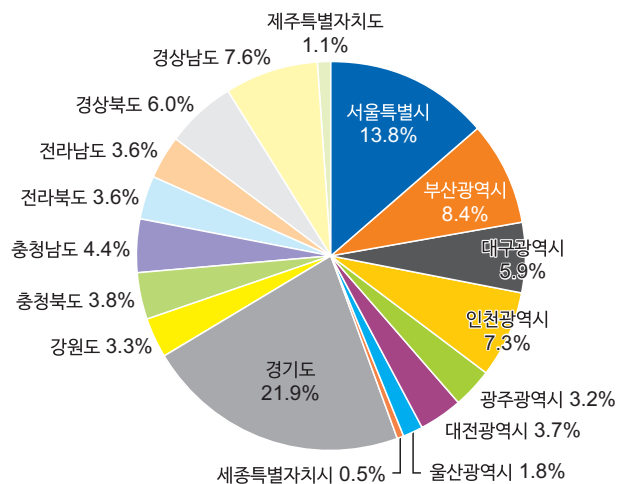


그림 1. 지역별 의료비 지급 현황 (2022년)

2. 2022년 지원항목별 의료비 지원 현황

희귀질환자가 의료기관을 이용하는 경우 ‘희귀질환 산정 특례’에서 본인부담금을 우선 지원하고, 소득재산조사를 통해 일부 저소득 희귀질환자에게 본인부담금 10%에 대해 추가로 의료비를 지원하여 요양급여 중 본인부담금이 면제된다[2]. 또한 별도의 지원조건을 만족하는 경우 보조기기 구입비, 인공호흡기 및 기침유발기 대여료, 간병비, 특수조제분유 및 저단백즉석밥에 대해서도 추가로 지원하고 있다. 지원항목별 세부 지원기준은 ‘희귀질환 헬프라인 누리집(<https://helpline.kdca.go.kr>)’ 또는 주민등록지 관할 보건소를 통해 안내 받을 수 있다(표 3).

3. 2022년 질환별 의료비 지원 현황

지원인원이 가장 많은 질환은 ‘만성 신장병(N18)’이며, ‘크론병(K50.0-8), 모야모야병(I67.5), 유전성 제8인자결핍(D66), 강직척추염(M45.0-8)’ 순이다(표 4) [1].

지원금액이 가장 많은 질환은 ‘만성 신장병(N18)’이며, ‘유전성 제8인자결핍(D66), 파브리(-앤더슨)병(E75.2), 유전성 제9인자결핍(D67), A형혈우병(D66)’ 순이다(표 5).

1인당 평균 지원금액이 가장 많은 질환은 ‘혈허증후군(E76.0)’이며, ‘모르키오(-유사) (고전적) 증후군(E76.2), II형

점액다당류증(E76.1), I형 점액다당류증(E76.0), 헌터증후군(E76.1)’ 순이다(표 6).

1인당 지원금액이 1억 원 이상인 질환은 13개 질환이다. 이 중 혈우병 질환이 7개 질환이며, 뮤코다당증 질환이 3개 질환이다. ‘영아척수성 근위축, I형[베르드니히-호프만](G12.0)’은 2022년에 치료제가 급여화(급여비용 약 20억 원)된 영향으로 추정된다(표 7).

결론

희귀질환은 종류가 다양하고, 개별 질환에 대한 정보가 현저히 부족한 질환이다. 질병관리청 희귀질환관리과는 ‘희귀질환 헬프라인 누리집(<https://helpline.kdca.go.kr>)’을 통해 희귀질환에 대한 전반적 정보를 제공하고 있다. 헬프라인에서는 신규 희귀질환 지정 심의 신청 및 의료비 지원신청 등의 기능도 아울러 제공한다.

의료비지원 온라인신청 시스템은 2020년도에 최초 구축되었으며 부양의무자가 없는 환자가구에 대한 온라인신청이 우선 도입되었다. 2022년도에는 부양의무자가 있는 대상자, 소득재산조사 면제자, 정기재조사 대상자까지 온라인신청의 범위가 확대되었다. 2020년 111명, 2021년 144명, 2022년 212명이 온라인으로 의료비를 신청 하였으며, 2022년 정기재조사 대상자 71명도 온라인을 통해 정기재조사를 신청하는 등 의료비 신청의 편의성이 개선되었다.

2023년에는 소아청소년 희귀질환자에 대한 지원이 확대되었다[2]. 희귀질환은 진단이 어렵고, 지속적인 치료가 필요한 질환이며, 희귀질환의 대부분을 차지하는 유전질환은 소아청소년기에 주로 발병한다. 이에 따라 의료 취약계층인 소아청소년 희귀질환자에 대한 소득기준을 기존 중위소득 120% 미만에서 130% 미만으로 확대하여 소아청소년 희귀질환자에 대한 보장성을 강화하였다[2]. 이 밖에 정기재조사 시기에 따른 준수 기간을 명확화하여, 재조사 대상자의 서류제출 지연

표 2. 연령별 지원인원이 많은 상위 5개 질환(2022년)

연령(세)	질환명	지원인원	지원금액	1인당 평균지원금액
<10	신생아의 호흡곤란증후군	638	327	0.5
	21삼염색체증, 감수분열비분리	129	52	0.4
	A형혈우병	74	654	8.8
	담관의 폐쇄	73	115	1.6
	레녹스-가스토회증후군	72	111	1.5
10-19	모야모야병	165	42	0.3
	소장 및 대장 모두의 크론병	145	96	0.7
	레녹스-가스토회증후군	104	121	1.2
	유전성 제8인자결핍	97	1,138	11.7
	달리 분류되지 않은 미토콘드리아근병증	82	273	3.3
20-29	소장 및 대장 모두의 크론병	264	235	0.9
	유전성 제8인자결핍	186	2,345	12.6
	근디스트로피	156	595	3.8
	모야모야병	103	18	0.2
	대장의 크론병	90	70	0.8
30-39	만성 신장병	247	779	3.2
	유전성 제8인자결핍	206	2,893	14.0
	소장 및 대장 모두의 크론병	180	176	1.0
	기관 또는 계통 침범을 동반한 전신홍반루푸스	152	169	1.1
	소장의 크론병	107	95	0.9
40-49	만성 신장병	680	2,194	3.2
	기관 또는 계통 침범을 동반한 전신홍반루푸스	191	131	0.7
	강직척추염, 척추의 여러 부위	159	116	0.7
	유전성 제8인자결핍	159	2,127	13.4
	모야모야병	146	98	0.7
50-59	만성 신장병	1,559	5,150	3.3
	기관 또는 계통 침범을 동반한 전신홍반루푸스	158	93	0.6
	모야모야병	135	167	1.2
	근디스트로피	108	349	3.2
	베체트병	105	58	0.6
60-69	만성 신장병	2,781	9,638	3.5
	운동신경세포병	114	419	3.7
	모야모야병	108	158	1.5
	베체트병	108	59	0.5
	기관 또는 계통 침범을 동반한 전신홍반루푸스	83	58	0.7
70-79	만성 신장병	2,113	7,405	3.5
	운동신경세포병	62	215	3.5
	파킨슨병	53	81	1.5
	길랭-바레증후군	48	108	2.3
	베체트병	45	25	0.6
≥80	만성 신장병	831	2,821	3.4
	파킨슨병	29	35	1.2
	길랭-바레증후군	23	72	3.1
	특발성 폐섬유증	15	15	1.0
	노년성 황반변성(삼출성)	11	4	0.4

단위: 명, 백만 원.

표 3. 지원항목별 의료비 지원 현황(2022년)

지원항목	지원인원	지원금액
요양급여 중 본인부담금	21,209 (90.56)	71,241 (92.63)
보조기기 구입비	41 (0.18)	4 (0.01)
인공호흡기 대여료	321 (1.37)	233 (0.30)
기침유발기 대여료	197 (0.84)	37 (0.05)
간병비	1,613 (6.89)	5,324 (6.92)
특수조제분유	22 (0.09)	55 (0.07)
저단백죽석밥	18 (0.08)	19 (0.02)

단위: 명, 백만 원(%).

으로 정기재조사가 해당 반기 내 종료되지 못하는 것을 방지할 수 있도록 지침을 개정하였다[2].

‘희귀질환자 의료비지원사업’은 ‘희귀질환 산정특례’에서 본인부담금 90%를 지원한 후 발생하는 본인부담금 10%에 대해 의료비를 지원하고 있다. 그러나 2022년에는 초고가 희귀질환 치료제가 급여화 되어, 해당 치료제를 지원 받는 지방자치단체의 재정 부담이 초래되고 있는 상황이다.

또한 ‘희귀질환자 의료비지원사업’의 대상자 선정을 위한

표 4. 지원인원이 많은 상위 10개 질환(2022년)

상병코드	질환명	지원인원	지원금액	1인당 평균지원금액
N18	만성 신장병	7,747	28,211	3.6
K50.0-8	크론병	1,339	1,288	1.0
I67.5	모야모야병	809	584	0.7
D66	유전성 제8인자결핍	790	10,576	13.4
M45.0-8	강직척추염	733	527	0.7
M32.1	기관 또는 계통 침범을 동반한 전신홍반루푸스	657	502	0.8
P22.0	신생아의 호흡곤란증후군	638	327	0.5
G71.0	근디스트로피	538	1,858	3.5
M35.2	베체트병	323	189	0.6
G12.2	운동신경세포병	317	1,245	3.9
그 외		8,270	31,605	3.7

단위: 명, 백만 원.

표 5. 지원금액이 많은 상위 10개 질환(2022년)

상병코드	질환명	지원인원	지원금액	1인당 평균지원금액
N18	만성 신장병	7,747	28,211	3.6
D66	유전성 제8인자결핍	790	10,576	13.4
E75.2	파브리(-앤더슨)병	182	3,557	19.5
D67	유전성 제9인자결핍	150	2,848	19.0
D66	A형혈우병	267	2,669	10.0
E76.1	II형 점액다당류증	46	2,057	44.7
G71.0	근디스트로피	538	1,858	3.5
D67	B형혈우병	85	1,440	16.9
E75.2	고웨병	38	1,412	37.2
G12.2	운동신경세포병	317	1,245	3.9
그 외		12,001	21,040	1.8

단위: 명, 백만 원.

표 6. 1인당 평균 지원금액이 많은 상위 10개 질환(2022년)

상병코드	질환명	지원인원	지원금액	1인당 평균지원금액
E76.0	혈리증후군	1	58	57.8
E76.2	모르키오(-유사) (고전적) 증후군	12	679	56.6
E76.1	II형 점액다당류증	46	2,057	44.7
E76.0	I형 점액다당류증	19	802	42.2
E76.1	헌터증후군	17	680	40.0
E76.2	마로토-라미(경도) (중증) 증후군	1	38	37.7
E75.2	고쇄병	38	1,412	37.2
E74.0	허스병	1	32	31.8
D59.5	발작성 야간해모글로빈뇨	30	867	28.9
E75.2	니만-픽병	2	50	25.1
그 외		21,994	70,238	3.2

단위: 명, 백만 원.

표 7. 1인당 지원금액이 1억 원 이상인 질환(2022년)

상병코드	질환명	지원금액
D66	유전성 제8인자결핍	228
D66	고전적 혈우병	225
D66	유전성 제8인자결핍	187
E76.2	모르키오(-유사) (고전적) 증후군	165
E76.2	모르키오(-유사) (고전적) 증후군	150
D66	A형혈우병	144
D66	유전성 제8인자결핍	133
D66	유전성 제8인자결핍	131
D66	A형혈우병	113
G12.0	영아척수성 근위축, I형[베르드니히-호프만]	113
G12.0	영아척수성 근위축, I형[베르드니히-호프만]	111
D59.5	발작성 야간해모글로빈뇨	102
E76.0	I형 점액다당류증	100

단위: 백만 원.

소득·재산기준 및 부양의무자에 대한 기준 완화, 소득·재산 조사 서류 제출 간소화 등에 대한 요구도 제기되고 있다. 질병관리청 희귀질환관리과는 지자체 지침 개정 교육 시 의료비지원사업 개선사항에 대한 의견을 수렴하였으며, 2023년 정책연구용역사업을 통해 ‘희귀질환자 의료비지원사업’의 지속성 및 재정건전성을 확보하는 방안에 대해 검토하고, 소득·재산 기준 및 지원체계에 대한 정비를 추진할 계획이다.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: None.

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

Author Contributions: Conceptualization: HWJ. Data curation: HWJ. Formal analysis: HWJ. Methodology: HWJ. Supervision: JWL. Writing – original draft: HWJ. Writing – review & editing: JWL.

References

1. Rare Disease Helpline [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2018 [cited 2020 Apr 13]. Available from: <https://helpline.kdca.go.kr/cdchelp/>
2. Korea Disease Control and Prevention Agency. National fundholding system for rare disease. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022.

National Fundholding System for Rare Disease in the Republic of Korea

Hye-Won Jang, Jiwon M. Lee*

Division of Rare Disease Management, Bureau of Chronic Disease Prevention and Control,
Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

ABSTRACT

A rare disease is one for which the prevalence population is less than 20,000 or is unknown owing to difficult diagnosis. Furthermore, it refers to a disease designated and announced in accordance with Article 2 of the Enforcement Rule of the Rare Disease Control Act. The 'National Fundholding System for Rare Disease' (the National System) targets health insurance subscribers registered under the 'Special Case for Rare Disease Calculation.' Considering the economic burden of patients with rare diseases, recipients are selected through income and property investigations. The income standard for children and adolescents with rare diseases was expanded in 2023 from less than 120% of the standard median income to less than 130%. Furthermore, insurance for children and adolescents with rare diseases has been strengthened. Meanwhile, in 2022, super-expensive rare disease treatments were covered. In such situation, the financial burden of local governments receiving the support for the treatment is being caused. In addition, there is request that the standards for income and property for the selection of beneficiaries of the National System have to be eased. There is also a demand for streamlining the submission of income and property investigation documents. The Division of Rare Disease Management of the Korea Disease Control and Prevention Agency will review ways to secure the continuity and financial soundness of the National System in the future. Plans are underway to improve the income and property standards and support system.

Key words: Rare disease; Fundholding subsidy; Policy; Support

*Corresponding author: Jiwon M. Lee, Tel: +82-43-719-8771, E-mail: jwleemd@korea.kr

Introduction

'Rare diseases' refer to diseases with a prevalence of less than 20,000, or with unknown prevalence due to diagnostic difficulties; designated and announced per Article 2 of the Enforcement Decree of the Rare Disease Management Act. They are difficult to diagnose and often require continuous

treatment, causing a heavy financial burden. Central and local governments have, accordingly, been supporting medical costs for national health insurance beneficiaries with a low income to reduce the burden of medical expenses caused by these diseases. The 'Medical Expense Support Project for Patients with Rare Diseases' was, therefore, initiated, in consideration of the economic affordability of treatment for patients with rare

Key messages

① What is known previously?

The National System is a project to support medical expenses for low-income health insurance subscribers. You can apply by visiting a public health center or online through the 'Rare Disease Helpline (<http://helpline.kdca.go.kr>).'

② What new information is presented?

In 2023, the income standard for children and adolescents with rare diseases was expanded from less than 120% to less than 130% of the standard median income.

③ What are implications?

The guarantee for children and adolescent rare disease patients has been strengthened. In the future, we plan to promote the improvement of the income and property standards and support system for the National System.

diseases.

Method

1. Overview of the Support by the 'Medical Expense Support Project for Patients with Rare Diseases'

The 'Medical Expense Support Project for Patients with Rare Diseases' is for patients with rare diseases with medical expenses enrolled in the national health insurance program. In order to receive this support, they must first be registered in the 'Special Cases for Rare Disease Calculation' of the National Health Insurance Service. Diseases subject to 'Special Cases for Rare Disease Calculation' include rare diseases, newly designated in the previous year. The health insurance revenue of the National Health Insurance Corporation supports 90% of the

cost of medical care benefits.

The 'Medical Expense Support Project for Patients with Rare Diseases' is targeted at health insurance beneficiaries with a median income of less than 120% (from 2023 onwards, the median income was less than 130% for pediatric and adolescent patients) among those eligible for the 'Special Cases for Rare Disease Calculation.' Additional support is provided for 10% of the out-of-pocket expenses incurred after applying the 'Special Cases for Rare Disease Calculation.' In addition, patients with serious diseases, such as muscle disorders, are provided with assistance in the 'purchase of assistive devices, the rental fee for ventilators and cough inducers, nursing expenses, and the purchase of special diets.'

2. Application Procedure for 'Medical Expense Support Project for Patients with Rare Diseases'

As of 2022, the diseases eligible for the 'Medical Expense Support Project for Patients with Rare Diseases' include 1,123 rare diseases designated and announced in 2021 and 24 serious and incurable diseases per the 'Interim Measures for Notification on the Rare Disease Management Act and Standards for Medical Expense Support for Patients with Rare Diseases.'

If a person is designated as a recipient of the 'Medical Expense Support Project for Patients with Rare Diseases,' the medical fees for his or her medical expenses are reduced. If eligible for support from the National Health Insurance Service, the recipient's information, transmitted by the associated city, county, and district public health centers, is verified by the National Health Insurance Service, and the medical expenses are paid to the relevant medical institutions, using balances

deposited by the city, county, and district health centers.

Results

1. 2022 Distribution of Patients with Rare Disease

According to the announcement of the list of rare diseases, the diseases covered by the ‘Medical Expense Support Project for Patients with Rare Diseases’ are expanding yearly [1]. The list of rare diseases was first designated in 2018. Diseases designated as rare become eligible for medical expense support for the following year. The number of diseases covered by medical expense support has increased to 950 in 2019, 1,038 in 2020, 1,110 in 2021, and 1,147 in 2022. The number of people eligible for support projects for rare new diseases was 127 in 2019, 322 in 2020, 477 in 2021, and 648 in 2022 (Table 1).

The proportion of the medical expenses by region of the ‘Medical Expense Support Project for Patients with Rare Diseases’ was 21.9% for Gyeonggi-do, followed by 13.8% for Seoul, and 8.4% for Busan, indicating that the proportion of patients in the metropolitan area was 35.7% (Figure 1).

When it comes to diseases with the highest number of applicants by age, the rate of ‘respiratory distress syndrome in newborns’ was high for those under 10 years of age. ‘Moyamoya

disease’ was high for adolescents; ‘Crohn’s disease of both the small and large intestines’ was high for those in their 20s; and ‘chronic kidney disease’ was high for those in their 30s (Table 2).

2. 2022 Medical Expense Support by Item

When a patient with a rare disease visits a medical institution, the out-of-pocket expenses are supported by the ‘Special Case for Rare Disease Calculation.’ Based on an income property survey, patients with rare diseases and low income are exempted from out-of-pocket expenses, received additional support for 10% of their out-of-pocket costs [2]. In addition, if a person meets certain conditions, additional support is provided for the purchase of assistive devices; the rental fee of ventilators and cough inducers; nursing expenses; special formula; and low-protein, ready-to-eat meals. Detailed support criteria for each item can be found on the ‘Rare Disease Helpline website (<https://helpline.kdca.go.kr>)’ or obtained from the public health center under the jurisdiction of the place of residence registration (Table 3).

Table 1. Status of rare diseases subject to ‘National fundholding system for rare disease’

Year	Rare diseases	Intractable diseases	Status of disease
Before 2018	652	24	676
2019	926	24	950
2020	1,014	24	1,038
2021	1,086	24	1,110
2022	1,123	24	1,147
2023	1,165	24	1,189

Unit: no. of diseases.

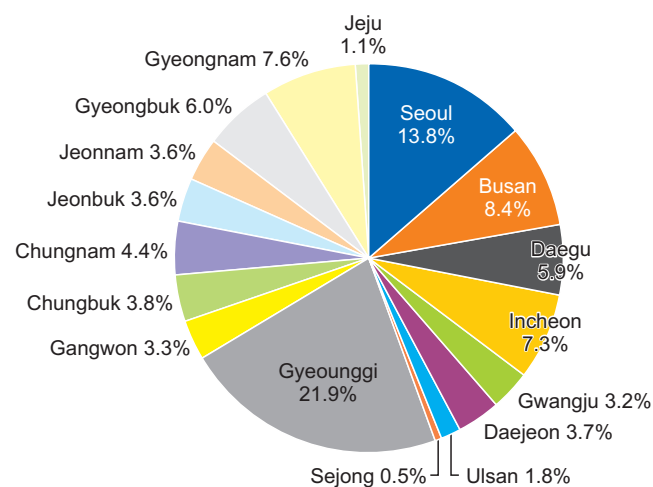


Figure 1. Regional status of ‘National fundholding system for rare disease’ in the Republic of Korea, 2022.

Table 2. Top 5 diseases with the highest numbers of beneficiaries by age in the Republic of Korea, 2022

Age (yr)	Diseases	Applicant	Amount	Average amount of medical expenses
<10	Respiratory distress syndrome of newborn	638	327	0.5
	Trisomy 21, meiotic nondisjunction	129	52	0.4
	Haemophilia A	74	654	8.8
	Atresia of bile ducts	73	115	1.6
	Lennox-Gastaut syndrome	72	111	1.5
10-19	Moyamoya disease	165	42	0.3
	Crohn's disease of both small and large intestine	145	96	0.7
	Lennox-Gastaut syndrome	104	121	1.2
	Hereditary factor VIII deficiency	97	1,138	11.7
	Mitochondrial myopathy, NEC	82	273	3.3
20-29	Crohn's disease of both small and large intestine	264	235	0.9
	Hereditary factor VIII deficiency	186	2,345	12.6
	Muscular dystrophy	156	595	3.8
	Moyamoya disease	103	18	0.2
	Crohn's disease of large intestine	90	70	0.8
30-39	Chronic kidney disease	247	779	3.2
	Hereditary factor VIII deficiency	206	2,893	14.0
	Crohn's disease of both small and large intestine	180	176	1.0
	Systemic lupus erythematosus with organ or system involvement	152	169	1.1
	Crohn's disease of small intestine	107	95	0.9
40-49	Chronic kidney disease	680	2,194	3.2
	Systemic lupus erythematosus with organ or system involvement	191	131	0.7
	Ankylosing spondylitis, multiple sites in spine	159	116	0.7
	Hereditary factor VIII deficiency	159	2,127	13.4
	Moyamoya disease	146	98	0.7
50-59	Chronic kidney disease	1,559	5,150	3.3
	Systemic lupus erythematosus with organ or system involvement	158	93	0.6
	Moyamoya disease	135	167	1.2
	Muscular dystrophy	108	349	3.2
	Behçet's disease	105	58	0.6
60-69	Chronic kidney disease	2,781	9,638	3.5
	Motor neuron disease	114	419	3.7
	Moyamoya disease	108	158	1.5
	Behçet's disease	108	59	0.5
	Systemic lupus erythematosus with organ or system involvement	83	58	0.7
70-79	Chronic kidney disease	2,113	7,405	3.5
	Motor neuron disease	62	215	3.5
	Parkinson's disease	53	81	1.5
	Guillain-Barré syndrome	48	108	2.3
	Behçet's disease	45	25	0.6
≥80	Chronic kidney disease	831	2,821	3.4
	Parkinson's disease	29	35	1.2
	Guillain-Barré syndrome	23	72	3.1
	Idiopathic pulmonary fibrosis	15	15	1.0
	Senile macular degeneration (exudative)	11	4	0.4

Unit: person, million won.

Table 3. Status of medical expenses by subsidy category, 2022

Subsidy	Applicant	Amount
Patient's charge in medical expenses allowance	21,209 (90.56)	71,241 (92.63)
Patient's charge in auxiliary device purchase	41 (0.18)	4 (0.01)
Patient's charge in respiratory support device	321 (1.37)	233 (0.30)
Patient's charge in cough support device	197 (0.84)	37 (0.05)
Nursing fee	1,613 (6.89)	5,324 (6.92)
Specially formulated powdered milk	22 (0.09)	55 (0.07)
Low protein rice	18 (0.08)	19 (0.02)

Unit: person, million won.

Table 4. Top 10 diseases with the highest numbers of beneficiaries in the Republic of Korea, 2022

KCD	Diseases	Applicant	Amount	Average amount of medical expenses
N18	Chronic kidney disease	7,747	28,211	3.6
K50.0-8	Crohn's disease	1,339	1,288	1.0
I67.5	Moyamoya disease	809	584	0.7
D66	Hereditary factor VIII deficiency	790	10,576	13.4
M45.0-8	Ankylosing spondylitis	733	527	0.7
M32.1	Systemic lupus erythematosus with organ or system involvement	657	502	0.8
P22.0	Respiratory distress syndrome of newborn	638	327	0.5
G71.0	Muscular dystrophy	538	1,858	3.5
M35.2	Behçet's disease	323	189	0.6
G12.2	Motor neuron disease	317	1,245	3.9
Others		8,270	31,605	3.7

Unit: person, million won. KCD=Korean standard classification of diseases.

3. 2022 Status of Medical Expense Support by Disease

The disease with the highest number of applicants was 'chronic kidney disease (N18)', followed by 'Crohn's disease (K50.0-8); Moyamoya disease (I67.5); hereditary factor VIII deficiency (D66); and ankylosing spondylitis (M45.0-8)' (Table 4) [1].

The disease with the highest amount of required balance support was 'chronic kidney disease (N18)', followed by 'hereditary factor VIII deficiency (D66); Fabry's (-Anderson) disease (E75.2); hereditary factor IX deficiency (D67); and hemophilia A (D66)' (Table 5).

The disease with the highest average amount of required balance support per person was 'Heller's syndrome (E76.0)'; followed by 'Morquio (-like) (classic) syndrome (E76.2); Mucopolysaccharidosis, type II (E76.1); type I mucopolysaccharides (E76.0); and Hunter syndrome (E76.1)' (Table 6).

There were 13 diseases for which the required balance support per person was more than 100 million won. Among them, hemophilia diseases numbered seven and mucopolysaccharidosis diseases amounted to three. It is estimated that costs were affected by the inclusion of individuals with 'Infantile spinal muscular atrophy, type I [Berdnig-Hoffmann] (G12.0),' who were reimbursed for their treatment in 2022 (about 2

Table 5. Top 10 diseases with the highest amount of medical expenses in the Republic of Korea, 2022

KCD	Diseases	Applicant	Amount	Average amount of medical expenses
N18	Chronic kidney disease	7,747	28,211	3.6
D66	Hereditary factor VIII deficiency	790	10,576	13.4
E75.2	Fabry's (-Anderson) disease	182	3,557	19.5
D67	Hereditary factor IX deficiency	150	2,848	19.0
D66	Haemophilia A	267	2,669	10.0
E76.1	Mucopolysaccharidosis, type II	46	2,057	44.7
G71.0	Muscular dystrophy	538	1,858	3.5
D67	Haemophilia B	85	1,440	16.9
E75.2	Gaucher's disease	38	1,412	37.2
G12.2	Motor neuron disease	317	1,245	3.9
Others		12,001	21,040	1.8

Unit: person, million won. KCD=Korean standard classification of diseases.

Table 6. Top 10 diseases with the highest average amount of medical expenses in the Republic of Korea, 2022

KCD	Diseases	Applicant	Amount	Average amount of medical expenses
E76.0	Hurler syndrome	1	58	57.8
E76.2	Morquio (-like) (classic) syndrome	12	679	56.6
E76.1	Mucopolysaccharidosis, type II	46	2,057	44.7
E76.0	Mucopolysaccharidosis, type I	19	802	42.2
E76.1	Hunter's syndrome	17	680	40.0
E76.2	Maroteaux-Lamy (mild) (severe) syndrome	1	38	37.7
E75.2	Gaucher's disease	38	1,412	37.2
E74.0	Hers' disease	1	32	31.8
D59.5	Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [Marchiafava-Micheli]	30	867	28.9
E75.2	Niemann-Pick's disease	2	50	25.1
Others		21,994	70,238	3.2

Unit: person, million won. KCD=Korean standard classification of diseases.

billion won in reimbursement costs) (Table 7).

Conclusion

There are various types of rare diseases, and information about individual diseases is significantly lacking. The Rare Disease Management Division of the Korea Disease Control and Prevention Agency provides general information on rare

diseases through the 'Rare Disease Helpline (<https://helpline.kdca.go.kr>). On the Helpline, assistance with the application of a rare new disease designation review and application for medical expense support is provided.

The online application system for medical expense support was first established in 2020, and online application was first introduced for patient households without dependents. In 2022, the scope of online applications expanded to include

Table 7. Top 10 diseases with amount per person exceeds 100 million won in the Republic of Korea, 2022

KCD	Diseases	Amount
D66	Hereditary factor VIII deficiency	228
D66	Classical haemophilia	225
D66	Hereditary factor VIII deficiency	187
E76.2	Morquio (-like) (classic) syndrome	165
E76.2	Morquio (-like) (classic) syndrome	150
D66	Haemophilia A	144
D66	Hereditary factor VIII deficiency	133
D66	Hereditary factor VIII deficiency	131
D66	Haemophilia A	113
G12.0	Infantile spinal muscular atrophy, type I [Werdnig-Hoffman]	113
G12.0	Infantile spinal muscular atrophy, type I [Werdnig-Hoffman]	111
D59.5	Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [Marchiafava-Micheli]	102
E76.0	Mucopolysaccharidosis, type I	100

Unit : million won. KCD=Korean standard classification of diseases.

those with dependents, those exempt from income and property inspections, and those subject to periodic re-inspections. In 2020, 111 people, 144 in 2021, and 212 in 2022, applied for medical expense support online, and 71 people who were subject to regular re-surveys in 2022 also applied for periodic re-surveys online, benefitting from the convenience of the application procedure.

In 2023, the support for pediatric and adolescent patients with rare diseases expanded [2]. Rare diseases are difficult to diagnose and require continuous treatment. Genetic diseases account for most rare diseases in childhood and adolescence. Accordingly, the income criteria for pediatric and adolescent patients with rare diseases, both medically vulnerable groups, were expanded from less than 120% to less than 130% of the median income to strengthen coverage for children and adolescents with rare diseases [2]. In addition, the guidelines have been revised to clarify the compliance period according to the timing of the periodic re-survey and to prevent periodic re-inspections from being completed within the relevant half-year with a delay in the submission of documents by the person

subject to the re-survey [2].

The 'Medical Expense Support Project for Patients with Rare Diseases' covers medical expenses for 10% of the out-of-pocket expenses incurred after 90% of the out-of-pocket expenses of the 'Special Case for Rare Disease Calculation' has been paid. In 2022, however, rare disease treatment drugs with very high prices were subsidized, causing a financial burden on local governments.

In addition, there are demands that the income and property standards used to select recipients for the 'Medical Expense Support Project for Patients with Rare Diseases' be eased and that the submission of income and asset investigation documents be simplified. The Rare Disease Management Division of the Korea Disease Control and Prevention Agency collected opinions relating to the improvement of the medical expense support project during the revised local government guidelines training. Through the 2023 policy research project, we plan to examine ways of ensuring the sustainability and financial soundness of the 'Medical Expense Support Project for Patients with Rare Diseases' and to promote improved income property

standards and support systems.

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: HWJ. Data

curation: HWJ. Formal analysis: HWJ. Methodology: HWJ.

Supervision: JWL. Writing – original draft: HWJ. Writing – review & editing: JWL.

References

1. Rare Disease Helpline [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2018 [cited 2020 Apr 13]. Available from: <https://helpline.kdca.go.kr/cdchelp/>
2. Korea Disease Control and Prevention Agency. National fundholding system for rare disease. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022.

질병관리청 생물안전심의 소개

최상윤, 마다원, 신정화, 신형섭*

질병관리청 의료안전예방국 생물안전평가과

초 록

질병관리청은 「유전자재조합실험지침」에 근거하여 유전자재조합 실험을 하거나 고위험병원체 등 감염성병원체를 취급하는 과정의 생물안전확보를 위해서 생물안전위원회를 통한 생물안전심의의 운영하고 있다. 본 원고는 질병관리청 및 소속기관을 포함하여 수행하는 신규 연구, 진단 및 사업에 대해 생물안전의 적절성과 안전관리 등 연구활동종사자의 안전 확보를 위해 심의 및 자문을 수행하는 생물안전심의의를 소개하고자 한다.

주요 검색어: 생물안전위원회(IBC); 생물안전심의; 고위험병원체; 유전자변형생물체(LMO)

서 론

최근 코로나바이러스감염증-19(코로나19), 엠폭스(MPOX), 메르스(MERS) 등 새로운 형태의 감염병을 일으키는 신·변종 병원체 출현에 따른 세계적인 유행[1-3]과 탄저균, 페스트균 등 고위험병원체(high risk pathogens)를 이용한 생물학적 무기 개발 및 이를 이용한 생물테러의 위험성이 커지고 있다[4,5]. 이에 따라 신·변종 감염병 병원체 연구를 위한 생물안전 3등급 밀폐시설 사용에 대한 수요가 증가하고, 관련 연구자들이 인체 위해성이 높은 병원체를 취급하는 빈도가 확대됨에 따라 생물학적 사고에 대비·대응하기 위한 생물안전과 생물보안 관리의 중요성이 국·내외적으로 대두되고 있어 질병관리청에서는 더 철저히 대비하고 있다.

본 론

1. 생물안전위원회 구성 및 운영

질병관리청은 생물안전 1-4등급의 연구시설을 보유하고 있으며, 생물안전평가과에서 생물안전관리를 전담하여 운영하고 있다. 유전자재조합 실험을 하거나 고위험병원체 등 감염 가능성이 있는 병원체를 취급하는 과정에서 생물안전 확보를 위해 생물안전위원회(Institutional Biosafety Committee)를 구성·운영하고 있다[6]. 질병관리청 생물안전위원회는 질병관리청 예규 제123호 「연구실안전 및 생물안전 관리 등에 관한 규정」에 따라 외부 전문가 1인 이상을 포함하여 총 7명의 위원으로 운영하고 있고, 질병관리청 및 소속기관에서 수행하는 신규 연구, 진단 및 사업에 대한 생물안전 적절성과 안전

Received October 26, 2023 Revised November 16, 2023 Accepted November 20, 2023

*Corresponding author: 신형섭, Tel: +82-43-719-8040, E-mail: episome@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?

「유전자재조합실험지침」에 근거하여 질병관리청은 유전자 재조합실험, 고위험병원체 등 감염 가능성이 있는 병원체를 취급하기 위해서는 생물안전위원회를 통한 생물안전심의의를 받고 있다.

② 새로이 알게 된 내용은?

질병관리청 생물안전위원회는 연구·개발에 관한 과제에 대한 심의만이 아니라 고위험병원체를 포함한 감염성 병원체를 진단하는 연구 활동도 포함하여 생물안전심의의를 진행하고 있다.

③ 시사점은?

코로나19, 원숭이두창 등 치료제·백신 개발에 대한 심의만이 아닌 감염성 병원체를 포함하는 진단 연구 등 모든 연구 활동에 대해서 심의를 하고 있으며, 생물안전 확보 및 사고에 신속하게 대응하기 위해서 소속기관별 생물안전위원회를 구성하여 자율적으로 운영하도록 추진하고 있다.

관리 확보 등에 관해 심의 및 자문을 수행하며, 그 외 기관 생물안전관리 규정 및 생물안전연구시설 운영, 생물안전에 대한 교육·훈련 등의 역할을 수행하고 있다.

2. 생물안전심의 신청 및 검토

생물안전심의의는 질병관리청 질병보건통합관리시스템을 활용하여 온라인으로 생물안전심의의 신청서류를 접수 받고 있으며, 원활한 생물안전위원회 심의의 진행을 위해 생물안전평가과에서 사전검토를 통해 심의서류 등을 보완한 후 기관생물안전심의의를 진행하고 있다. 기관생물안전위원회 심의결과는 승인, 조건부 승인, 불승인으로 분류하며, 기관생물안전심의의 시 취급병원체 및 실험방법에 따른 생물안전연구시설 종류 및 등급의 적절성, 개인보호구, 생물안전장비 수준 및 종류의 적절성, 불활화 및 소독방법의 적절성, 연구책임자 및 참여연구원 교육 이수 요건 충족 여부 등을 확인한다. 생물안전심의의 대상과제가 검토 사항을 모두 충족할 경우 ‘승인’, 취급하는 병원체 정보, 실험방법, 생물안전연구시설 미확보 및 안전관리 방안이 마련되어 있지 않을 경우 ‘불승인’된다. 다만, 국가승인 대상의 과제이거나, 참여연구원 일부의 교육이수 요건 불충족 시에는 ‘조건부승인’으로 통보되며 기관생물안전위원회 심의의견에 대해 충족이 완료되어야 실험수행을 할 수 있다(그림 1) [7].

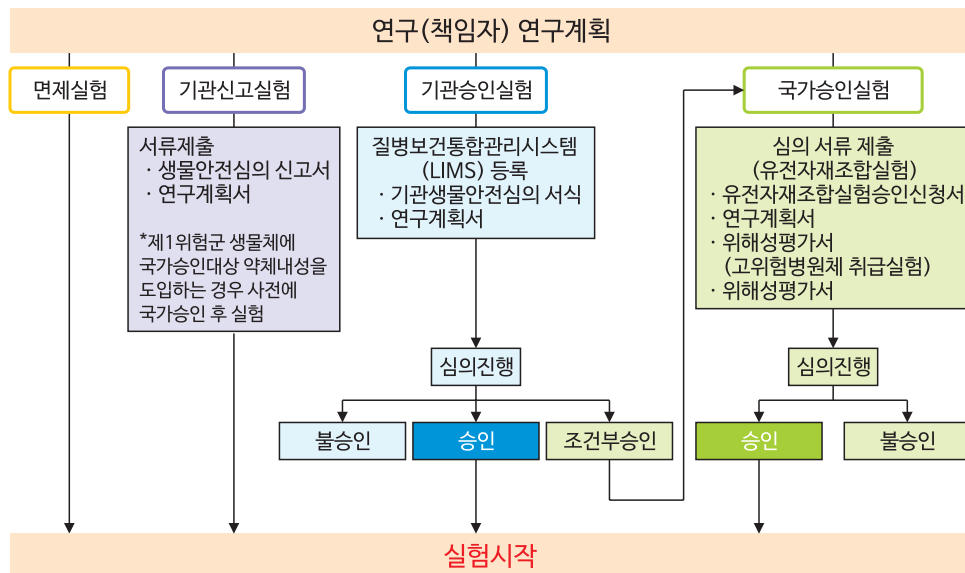


그림 1. 질병관리청 생물안전심의 절차도

Reused from Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Institutional Biosafety Committee organization & operating guide. KDCA: 2021 [7]. LIMS=laboratory information management system.

표 1. 기관 생물안전심의 현황

심의신청 구분	질병관리청 생물안전심의 건수				
	2019년	2020년 ^{a)}	2021년	2022년 ^{a)}	2023년
합계	58	73	35	91	50
기관신고	0	8	1	1	2
기관승인	58	65	34	90	48

^{a)} 긴급심의 운영.

3. 생물안전심의 주요현황

생물안전평가과에서는 질병관리청 및 소속기관(국립보건연구원, 권역별 질병대응센터)에서 연구, 개발, 진단 및 사업 등 감염성 물질을 취급하는 연구활동에 대해서 기관생물안전심의를 받고 수행하도록 교육 및 안내하고 있다. 질병관리청 생물안전위원회는 연 3회 이상 정기심의를 개최하며, 연평균 60건의 심의를 실시하고 있다(표 1). 2022년에는 권역별 질병대응센터로 병원체진단 기술이 이전됨에 따라 병원체진단 과제의 수요로 심의 건수가 증가하였다. 그 외 위원장이 필요하다고 인정하거나 긴급상황 발생 시 관련 검사·진단 및 연구가 신속히 진행될 수 있도록 긴급심의를 하고 있으며, 2021년 2회(코로나19), 2022년 1회(원숭이두창) 긴급심의를 실시하였다. 또한 참여연구원 및 승인기간 변경, 기관 내 연구실 변경 등 단순 변경의 경우에는 수시로 변경승인을 실시하고 있다. 이와 함께, 고위험병원체 취급을 위한 고위험병원체 반출 및 (A) BL3, BL4 연구실 출입 허가 신청 시에도 수행할 과제의 기관생물안전심의 승인 여부를 확인하여, 실제 기관생물안전심의를 받은 참여연구원만 실험수행이 가능하도록 하는 안전체계를 갖추고 있다.

결 론

질병관리청 생물안전위원회는 질병관리청 및 소속기관(국립보건연구원, 권역별 질병대응센터)의 기관생물안전심의를 통한 연구환경 및 연구활동종사자의 생물안전을 확보하여, 효율적인 연구를 수행할 수 있는 환경을 조성하도록 노력할 것

이다. 질병관리본부에서 질병관리청으로 조직이 확대되면서 소속기관들의 자율적인 생물안전관리를 위해 소속기관별 생물안전위원회를 구성하여 운영하도록 추진하고 있으며, 2024년도에는 소속기관 생물안전위원회를 구성하여 운영될 것으로 예상된다. 또한, 유전자변형생물체 및 고위험병원체 등을 이용한 연구 활동이 안전하게 수행될 수 있도록 연구책임자와 연구활동종사자의 생물안전 및 생물보안 교육 등 생물안전 관리능력을 향상하기 위한 매뉴얼 및 지침 등을 개발하여 제공할 계획이다.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: None.

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

Author Contributions: Conceptualization: SYC. Data curation: SYC, DWM. Formal analysis: DWM. Investigation: DWM. Supervision: JHS, HSS. Writing – original draft: SYC. Writing – review & editing: JHS, HSS.

References

1. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard [Internet]. World Health Organization [cited 2023 Jun 26]. Available from: <http://covid19.who.int/table>
2. World Health Organization. Multi-country outbreak of mpox, External Situation Report 19. World Health Organization: 2023.
3. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreak in the Republic of Korea, 2015. Osong Public Health Res Perspect 2015;6:269-78. Erratum in: Osong Public Health Res Perspect 2016;7:138.
4. Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA, et al. Anthrax

- as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management. JAMA 2002;287:2236-52. Erratum in: JAMA 2002;288:1849.
5. Riedel S. Plague: from natural disease to bioterrorism. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2005;18:116-24.
 6. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Guideline for gene recombination experiment. KDCA; 2023.
 7. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Institutional Biosafety Committee organization & operating guide. KDCA; 2021.

Introduction of Bio-Safety Review in Korea Disease Control and Prevention Agency

Sang-Yoon Choi, Da-Won Ma, Jeonghwa Shin, Haeng-Seop Shin*

Division of Biosafety Evaluation and Control, Bureau of Healthcare Safety and Immunization,
Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

ABSTRACT

The Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) is responsible for biosafety reviews conducted by the Institutional Biosafety Committee (IBC) to ensure biosecurity in research involving gene recombination or the handling of infectious pathogens (including high-risk pathogens) based on the 「Guidelines for Gene Recombination Experiments」. The KDCA is responsible for biosafety reviews conducted by the IBC to ensure biosecurity in research involving gene recombination or the handling of infectious pathogens (including high-risk pathogens) based on the 「Guidelines for Gene Recombination Experiments」.

Key words: Institutional Biosafety Committee (IBC); Biosafety review; High-risk pathogens (HRPs); Living modified organism (LMO)

*Corresponding author: Haeng-Seop Shin, Tel: +82-43-719-8040, E-mail: episome@korea.kr

Introduction

Recent outbreaks of new infectious diseases caused by novel pathogens and their variants, such as coronavirus disease 2019 (COVID-19), monkeypox (MPOX), and Middle East respiratory syndrome, and subsequent global pandemics [1-3] have spurred a growing demand for biosafety level 3 containment facilities for research on these pathogens. The heightened risk of biological terror due to the development of biological weapons using high-risk pathogens, such as anthrax and plague bacteria [4,5], has also contributed to this demand. Consequently, biosafety and biosecurity management are

gaining increasing attention at both national and international levels. In response to this trend, the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) has intensified its precautionary measures.

Main Body

1. Composition and Operation of the Institutional Biosafety Committee

The KDCA possesses research facilities providing biosafety levels 1-4 and is dedicated to managing biosafety through its Biosafety Assessment Division. It chairs an Institutional

Key messages

① What is known previously?

The KDCA is in charge of biosafety reviews conducted by the Institutional Biosafety Committee. Experiments involving gene recombination or the handling of infectious pathogens (including high-risk pathogens) should be reviewed to ensure biosecurity based on the 「Guidelines for Gene Recombination Experiments」.

② What new information is presented?

The Institutional Biosafety Committee of the KDCA has implemented a deliberation process on research and development as part of the biosafety review. Research activities aimed at diagnosing infectious pathogens, including high-risk pathogens, are included topics for deliberation.

③ What are implications?

In addition to research focused on the development of treatments and vaccines for diseases including COVID-19 and MPOX, all research activities involving diagnostics are being deliberated. To secure biosafety and rapid incident response, the KDCA is promoting the establishment of an autonomously operating biosafety committee for each affiliated organization.

Biosafety Committee (IBC) to ensure biosafety in the processes of handling potentially infectious pathogens, including high-risk pathogens, and conducting genetic recombination experiments [6]. The IBC, governed by KDCA Regulation on laboratory safety and biosafety management, consists of seven members, including at least one external expert. It reviews and advises on biosafety adequacy and safety management for new research, diagnostics, and projects conducted by the KDCA and its affiliated institutions, besides other roles such as managing biosafety regulations, operating biosafety research facilities, and conducting biosafety education and training.

2. Biosafety Review Applications and Review Process

Biosafety review applications are received online through the KDCA's Integrated Disease Management System. To ensure the smooth operation of IBC reviews, the Biosafety Assessment Division conducts a preliminary review to supplement the review documents for IBC reviews. The outcomes of IBC reviews are categorized into approved, conditionally approved, or disapproved based on criteria such as the appropriateness of the biosafety research facility, personal protective equipment, biosafety equipment, inactivation and disinfection methods, and the fulfillment of biosafety training requirements by the principal investigator and research participants. Projects meeting all review criteria are approved, while those lacking information on the pathogens to be examined, experimental methods, biosafety research facilities, or safety management plans are disapproved. Conditional approval is granted in cases of national approval or partial noncompliance with the training requirements by the research personnel, with the final approval contingent on meeting these requirements (Figure 1) [7].

3. Current Status of Biosafety Assessment

The Biosafety Evaluation Division provides training and guidance for research activities involving infectious materials within the KDCA and its affiliated institutions (e.g., National Institute of Health and Regional Centers for Disease Control) in implementing the tasks of their IBCs. The IBC of KDCA holds regular review sessions at least thrice a year and reviews about 60 projects annually (Table 1). In 2022, the number of reviews increased due to the transfer of pathogen diagnosis technology to the Regional Centers for Disease Control.

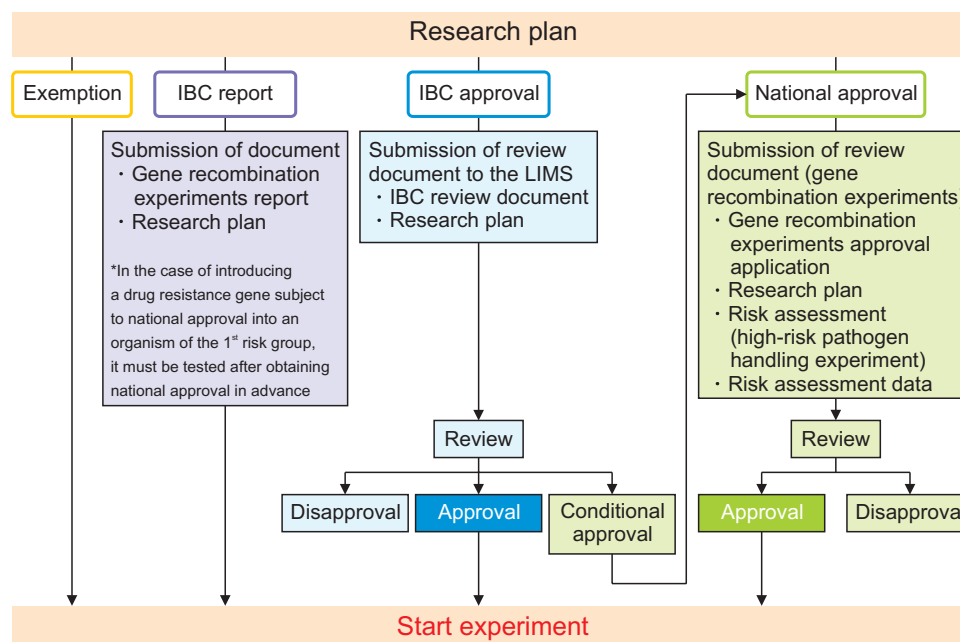


Figure 1. Current biosafety review process in KDCA

Reused from Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Institutional Biosafety Committee organization & operating guide. KDCA: 2021 [7]. IBC=Institutional Biosafety Committee; LIMS=laboratory information management system.

Table 1. Status of biosafety review in KDCA

Category	The numbers of biosafety review by KDCA (case)				
	2019	2020 ^{a)}	2021	2022 ^{a)}	2023
Total	58	73	35	91	50
IBC report	0	8	1	1	2
IBC approval	58	65	34	90	48

KDCA=Korea Disease Control and Prevention Agency; IBC=Institutional Biosafety Committee. ^{a)}Fast track review operating.

Emergency reviews are conducted as needed or in urgent situations, with two conducted in 2021 (COVID-19) and one in 2022 (MPOX). Simple changes like participant or laboratory modifications are approved on an ongoing basis. Additionally, a safety system ensures that only researchers who have received IBC approval can conduct experiments when applying for approval for the export and entry of high-risk pathogens and for access to (A) BL3 and BL4 laboratories.

Conclusion

The IBC of KDCA will endeavor to foster an environment conducive to efficient research by safeguarding the biosafety of the research environment and personnel within the KDCA and its affiliated institutions through its rigorous review activities. Concomitant with the expansion of its organizational structure from the Korea Centers for Disease Control and Prevention to the KDCA, the KDCA is promoting autonomous biosafety management at affiliated institutions through the establishment of their own IBCs, anticipated to be operational by 2024. Furthermore, to ensure the safe conduct of research activities involving genetically modified organisms and high-risk pathogens, the KDCA plans to develop and provide comprehensive manuals and guidelines to enhance the biosafety management capabilities of principal investigators and research personnel.

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: SYC. Data curation: SYC, DWM. Formal analysis: DWM. Investigation: DWM. Supervision: JHS, HSS. Writing – original draft: SYC. Writing – review & editing: JHS, HSS.

References

1. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard [Internet]. World Health Organization [cited 2023 Jun 26]. Available from: <http://covid19.who.int/table>
2. World Health Organization. Multi-country outbreak of mpox, External Situation Report 19. World Health Organization; 2023.
3. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreak in the Republic of Korea, 2015. *Osong Public Health Res Perspect* 2015;6:269-78. Erratum in: *Osong Public Health Res Perspect* 2016;7:138.
4. Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA, et al. Anthrax as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management. *JAMA* 2002;287:2236-52. Erratum in: *JAMA* 2002;288:1849.
5. Riedel S. Plague: from natural disease to bioterrorism. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2005;18:116-24.
6. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Guideline for gene recombinant experiment. KDCA; 2023.
7. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Institutional Biosafety Committee organization & operating guide. KDCA; 2021.

영양소 섭취기준에 대한 섭취 비율, 2022년

에너지는 섭취기준(필요추정량) 대비 남자 92%, 여자 87% 섭취하였다. 영양소별로 살펴보면, 나트륨은 섭취기준(만성질환위험감소섭취량)을 초과하여 섭취하였으나, 칼슘, 비타민 A는 섭취기준(권장섭취량) 대비 섭취 비율이 낮았다(그림 1).

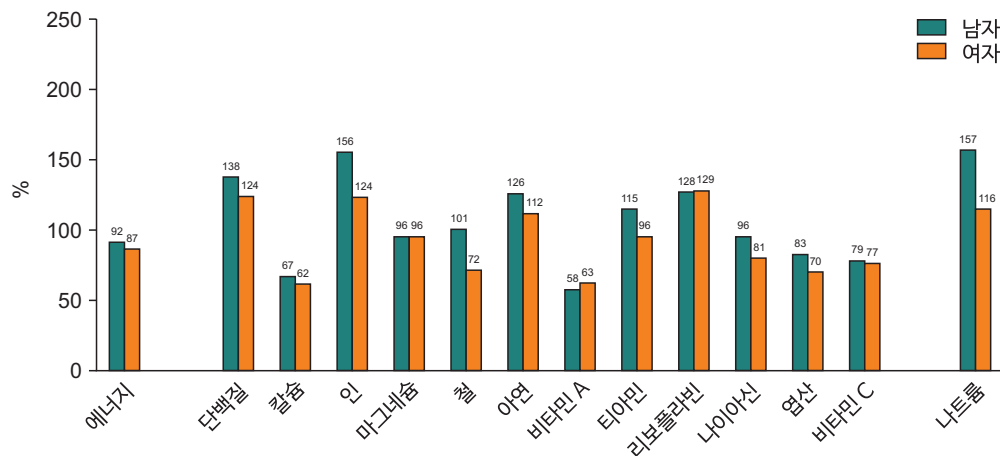


그림 1. 영양소별 영양소 섭취기준에 대한 섭취비율, 2022년

*영양소 섭취기준에 대한 섭취비율: 영양소 섭취기준에 대한 개인별 영양소 섭취량 백분율의 평균값, 만 1세 이상

†2005년 추계인구로 연령표준화

‡영양소 섭취기준: 2020 한국인 영양소 섭취기준(보건복지부, 2020); 에너지-필요추정량; 단백질, 칼슘 등-권장섭취량; 나트륨-만성질환위험감소섭취량

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

작성부서: 질병관리청 만성질환관리국 건강영양조사분석과

QuickStats

Ratio of Nutrient Intake to Dietary Reference Intakes by Nutrient, 2022

Energy consumption was found to be 92% of the estimated energy requirement for men and 87% for women. Intake of sodium exceeded chronic disease risk reduction intake, while those of calcium and vitamin A were lower than the corresponding recommend nutrient intake levels in both sexes (Figure 1).

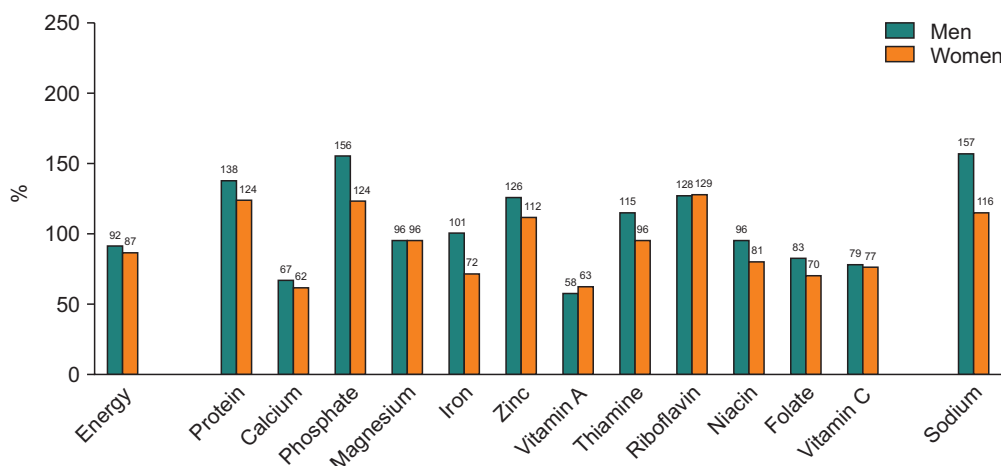


Figure 1. Ratio of intake to Dietary Reference Intakes by nutrient, 2022

*The ratio of nutrient intake to Dietary Reference Intakes (DRI) by nutrient: Average percentage of nutrient intake per person for the DRI (for individuals aged ≥ 1 year).

[†]The ratio of nutrient intake to DRI by nutrient was calculated using age- and sex-specific structures of the estimated population in the 2005 Korea Census.

[‡]DRI: Dietary Reference Intakes for Koreans 2020 (Ministry of Health and Welfare, 2020); energy, estimated energy requirement; protein, calcium et al, recommended nutrient intake; sodium, chronic disease risk reduction intake.

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

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