



주간 건강과 질병

PHWR

Public Health Weekly Report

Vol. 16, No. 6, February 16, 2023

Content

연구 논문

155 국내 크로이츠펠트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob Disease)
발생 현황, 2017-2021년

정책 보고

171 질병관리청 감염병 실험실 표준검사법 마련을 위한 인증 제도
운영

질병 통계

182 시·도별 스트레스 인지율 격차 추이, 2012-2021년

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 발행되는 개방형 정보 열람(Open Access) 학술지로서 별도의 투고료와 이용료가 부과되지 않는다.

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

About the Journal

주간 건강과 질병(eISSN 2586-0860)은 2008년 4월 4일 창간된 질병관리청의 공식 학술지이며 국문/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: 2023년 2월 16일

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

질병관리청

권동혁

질병관리청

김동현

한림대학교 의과대학

김수영

한림대학교 의과대학

김원호

질병관리청 국립보건연구원

김윤희

인하대학교 의과대학

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

구해미

(주)메드랑

국내 크로이츠펔트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob Disease) 발생 현황, 2017-2021년

신인숙, 이호성, 권정란, 이지연, 김향선, 황경원*

질병관리청 감염병정책국 인수공통감염병관리과

초 록

크로이츠펔트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)은 병인 물질인 프리온에 의해 전염되며 현재까지 특화된 치료법(제)이 없고 매우 빠르게 사망한다. 감염경로에 따라 산발성(sporadic CJD), 의인성(iatrogenic CJD), 유전형(genetic forms of CJD), 변종성(variant CJD)으로 분류되고 이 중 산발성 크로이츠펔트-야콥병이 85-90%, 유전형이 10-15%를 차지한다. 크로이츠펔트-야콥병은 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」에 따라 법정 표본감시 감염병으로 관리되었다가 2011년부터 전수감시체제로 전환되었다. 국내에서 2017-2021년 동안 발생한 크로이츠펔트-야콥병 환자(추정)는 총 276명이었다. 주요 발생 연령대는 60-70대이며 여자는 150명(54.3%), 남자 126명(45.7%)으로 여자가 남자보다 8.6%p 많았다. 50대 전후 연령 구분에서는 50세 이상 발생이 93.8%였는데, 산발성에서 50세 이상 발생이 50세 미만보다 92.6%p 발생이 높았고 유전형은 50세 이상에서의 발생이 54.2% 높아 50대 전후 연령 구분으로 확인한 아형별 발생에는 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$). 임상증상은 소뇌 기능장애가 182명(65.9%)으로 가장 많았고 추체외로 관련 증상이 127명(46.0%)이었으며 간대성 근경련 128명(46.4%), 상위 신경세포 장애로 발생하는 근육의 경직, 위약감 등의 추체로 증상이 111명(40.2%), 시각장애 93명(33.7%), 우울감, 불안, 환각, 망상 등의 정신 증상은 93명(33.7%)이었다. 이 중 추체외로 증상은 산발성에서 무증상자가 유증상자보다 3.0%p 많았는데 유전형은 무증상자가 42.8%p 더 많아 아형별 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$). 최근 5년간 국내 누적 환자의 유전형별 발생은, 산발성이 87.0%, 유전형 13.0%로 산발성이 약 7배 높았고 변종성은 국내 발생이 없었다. 국내 크로이츠펔트-야콥병 발생 수준은 100만 명당 1명 수준이었다.

주요 검색어: 크로이츠펔트-야콥병; 유전자 돌연변이; 산발성; 유전형; 의인성

서 론

크로이츠펔트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)은 전 세계적으로 드물게 발생하는 희귀질환으로 1920년대에 독

일의 신경병리학자인 Alfons Maria Jakob에 의해 처음 보고 되었으며[1], 병인 물질인 프리온에 의해 전염되는 치명적인 퇴행성 신경질환으로 알려져 있다. 중간 감염이 가능하며 환자를 통하여 직접 전염될 수도 있으나 현재까지 특화된 치료

Received November 25, 2022 Revised January 6, 2023 Accepted January 16, 2023

*Corresponding author: 황경원, Tel: +82-43-913-2310, E-mail: kirk99@korea.kr

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency



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



KDCA
Korea Disease Control and Prevention Agency

핵심요약**① 이전에 알려진 내용은?**

국내 크로이츠펔트-야콥병 환자는 표본감시 기간(2001-2010년) 동안 연평균 18.5명(5-30명) 수준이었고 이 중 산발성이 178명(96.2%), 유전형은 3.2%였으며 2016-2019년까지 총 188명 중 산발성이 87.8%, 유전형은 12.2%로 표본감시 기간에 비해 다소 증가하였다.

② 새로이 알게 된 내용은?

최근 5년간(2017-2021년) 감염경로별 발생은 산발형 87.0%, 유전형 13.0%, 인구 100만 명당 1명으로 전세계 발생 수준과 유사하며, 현재까지 변종 크로이츠펔트-야콥병 국내 발생은 없다. 의심사례로 신고된 건 중 음성으로 분류된 64.9%의 진단은 뇌염(encephalitis), 뇌병증(encephalopathy), 수막뇌염(meningoencephalitis), 수막염(meningitis) 순이었다.

③ 시사점은?

신경학적 증상을 동반한 인지기능 저하의 특징적인 임상 양상을 고려하여 유증상자 의료기관 방문시 진단에 필수적인 검사를 적절히 시행하여 신속한 진단으로 이어질 수 있도록 하며, 환자(추정)에게 사용된 수술 도구는 특수 소독 방법으로 철저히 소독하여 의료기구를 통한 전파를 예방해야 하겠다.

법(제)이 없고 일단 발병하면 매우 빠르게 사망한다. 인구 백만 명당 1-1.5명 정도 발생하며 감염경로에 따라 산발성(sporadic CJD), 의인성(iatrogenic CJD), 유전형(genetic forms of CJD), 변종성(variant CJD)로 분류되고 이 중 산발성 크로이츠펔트-야콥병이 전체 크로이츠펔트-야콥병 발병의 85-90%를 차지하며 유전형이 10-15%를 차지한다. 산발성은 자연적인 돌연변이에 의해 발생하고 유전형은 유전적 소인에 따라 발병하는데 가족성 치명성 불면증(fatal familial insomnia, FFI), 게르트만-스트로이스러-샤인케르 증후군(Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, GSS) 등이 있다. 의인성은 감염조직의 침습적인 접촉을 통해 전염되며 변종형은 변형 프리온의 경구 섭취를 통해 발생한다[2-4].

우리나라는 영국에서 변종 크로이츠펔트-야콥병(변형 프

리온의 경구 섭취) 유행이 있었던 1996년과 2000년에 전국의 신경과 수련병원을 대상으로 능동감시를 시행했고, 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」에 따라 2001년부터 2010년까지 법정 표본감시 감염병으로 관리하다가, 2011년부터는 모든 의료기관에서 신고가 가능한 전수감시체제로 전환하였다. 또한, 2001년부터 시행된 희귀난치성 질환자 의료비 지원 사업 실시 기준에 따라 2005년부터 크로이츠펔트-야콥병 환자에게도 의료비를 지원하고 있다[5].

크로이츠펔트-야콥병은 치매나 파킨슨과 같은 비감염성 프리온 질환과 초기 증상이 유사하여, 사례 분류 시 고도의 전문적인 판단이 요구된다. 질병관리청은 체계적 환자 분류체계를 확립하고 정확한 진단 및 신속한 사례 분류를 통한 프리온 질병의 발병 여부를 엄격히 감시하고 있다. 본 원고에서는 국내 크로이츠펔트-야콥병의 최근 5년 발생 현황을 확인하고, 역학적 특성을 파악하여 감염병 발생 감소를 위한 관리 방향을 제시하고자 하였다.

방 법

질병관리청 법정감염감시체계(<https://is.kdca.go.kr>)를 통해 신고된 최근 5년 인수공통감염병 크로이츠펔트-야콥병의 신고데이터, 역학조사 데이터 및 한림대 부검센터에서 시행된 부검결과 데이터를 이용하여 국내 크로이츠펔트-야콥병의 발생 현황, 실험실 진단검사 결과, 임상 증상 등을 통하여 국내 발생의 역학적 특성을 분석하였다.

1. 크로이츠펔트-야콥병 감시체계

전국의 의료기관은 모든 크로이츠펔트-야콥병 의심사례에 대해 규정된 서식의 사례조사서를 작성하여 질병보건통합관리시스템에 등록한다. 신고 대상자의 주소지 관할 시도는 신고된 개별사례에 대해 사례조사서, 의무기록, 주치의 면담(필요시)을 통해 신고 대상자의 추가정보를 확인하여 역학조사서

를 작성하고 시스템을 통해 질병관리청에 보고한다. 의료기관에서 의뢰된 검체는 질병관리청 세균분석과와 크로이츠펔트-야콥병 부검센터로 선정된 한림대학교 일송생명과학연구소의 생물안전 3등급(Biosafety Level 3, BL3) 검사실에서 검사를 진행하여 질병보건통합관리시스템에 검사결과에 대한 성적서를 등록한다. 질병관리청 인수공통감염병관리과는 임상경과가 급속히 진행되는 질병특성을 고려하여 가장 최근까지 변화된 환자의 임상 경과, 최근에 확인된 진단명, 크로이츠펔트-야콥병 부합 여부에 대한 주치의 소견과 판단기준, 검사 결과 등을 종합하여 임상 의사 등 전문가로 구성된 위원회를 통해 사례를 판정하고있다.

분류된 대상자에 대한 조치로 영구헌혈 금지 및 의인성 크로이츠펔트-야콥병 전파 예방을 위한 의료기관 감염관리 및 철저한 기구 소독 등 예방관리를 하고있다.

2. 크로이츠펔트-야콥병의 판정 기준

크로이츠펔트-야콥병의 판정 기준은 임상증상 및 경과, 프리온 단백질 관련(14-3-3, total tau protein, prion protein gene [PRNP]) 진단검사, real-time quaking induced conversion (RT-QuIC) 등의 검사 결과를 종합하여 판정하였다. 크

로이츠펔트-야콥병은 비교적 특징적인 임상소견을 보이므로 경험 있는 신경과 전문의는 임상적 진단을 내릴 수 있다. 크로이츠펔트-야콥병은 주로 60세 전후로 발병하고 급속히 진행하는 치매(rapidly progressive dementia), 간대성근경련(myoclonus)¹⁾, 시각적증상(visual signs)²⁾, 소뇌기능장애(cerebellar signs)³⁾, 추체로 증상(pyramidal signs)⁴⁾ 및 추체외로 증상(extrapyramidal signs)⁵⁾, 무동성 무언증 등이 나타나는 것이 특징이다.

주요 검사소견으로는 뇌파 검사에서의 특징적인 주기성의 예파(typical periodic complexes on the electroencephalogram [EEG]), 뇌영상(brain MRI)의 확산강조영상(diffusion weighted image) 또는 액체감쇠회전회복영상(fluid-attenuated in version recovery)에서의 대뇌피질과 미상핵, 기저핵의 고신호강도의 소견을 보였다. 실험실 진단 검사는 뇌척수액으로 western blot을 수행하여 기준치 이상의 14-3-3 단백 검출, total tau protein의 4,000 pg/mL 이상 검출, 변형 프리온 단백질(PrPSc)을 보다 직접적으로 검출하는 RT-QuIC 검사를 통해 검출 여부를 확인하였다. 혈액검체로는 DNA extraction kit로 genomic DNA를 추출한 후 중합효소 연쇄 반응(polymerase chain reaction, PCR)을 수행하여 프리온 유전자를 증

표 1. 크로이츠펔트-야콥병(CJD) 발생현황, 2017~2021년

연도	발생 보고건	CJD (추정)	CJD 분류율(%)	세부분류				100만당 발생률
				sCJD (%)		gCJD (%)		
총 계	786	276	35.1	240	87.0	36	13.0	
2021	180	67	37.2	57	85.1	10	14.9	1.3
2020	135	64	47.4	58	90.6	6	9.4	1.2
2019	167	53	31.7	49	92.5	4	7.5	1.0
2018	181	54	29.8	47	87.0	7	13.0	1.1
2017	123	38	30.9	29	76.3	9	23.7	0.7

단위: 건(%). CJD: Creutzfeldt-Jakob disease, sCJD: sporadic CJD, gCJD: genetic forms of CJD.

¹⁾ 간대성근경련(myoclonus): 지속성이 짧은 단속성의 경련

²⁾ 시각적증상(visual signs): diplopia, visual agnosia, visual field defect, illusion 등의 증상이 있음

³⁾ 소뇌기능장애(cerebellar signs): 자세와 균형유지, 근육긴장의 유지, 자발적 운동의 조절 기능 저하로 ataxia, gait imbalance 등의 증상이 있음

⁴⁾ 추체로 증상(pyramidal signs): 상위신경세포 장애로 weakness, paralysis, spasticity 등의 증상이 있음

⁵⁾ 추체외로 증상(extrapyramidal signs): 대뇌기저핵의 장애로 tremor, rigidity, dystonia, dyskinesia, chorea 등의 증상이 있음

폭 후 유전자의 염기서열 분석을 시행하여 돌연변이 및 다형성 유무를 확인하였다.

크로이츠펔트-야콥병의 확진은 뇌조직 생검으로 사후 부검을 통해 이루어졌다. 그러나 부검에 대한 비용, 보호자의 반대, 크로이츠펔트-야콥병 감염병에 대한 인식 부족 등으로 부검률이 낮다. 해외의 경우도 여러 가지 비용의 증가, 소송에 대한 두려움 및 부검 조직을 다루는 과정에서 감염 가능성 등을 우려하여 부검률이 높지 않은 상황이며[6]. 최근에는 정확도, 신뢰도가 높은 최신 진단기법의 임상 진단을 선호하는 추세이다[7].

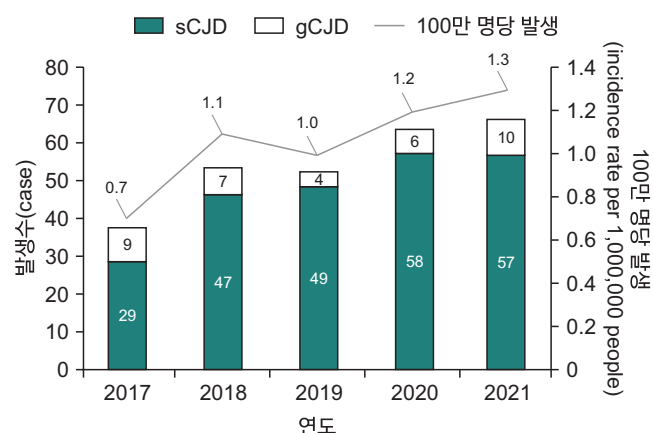


그림 1. 크로이츠펔트-야콥병(CJD) 아형별/인구 100만 명당 발생
sCJD: sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, gCJD: genetic forms of Creutzfeldt-Jakob disease.

결 과

1. 크로이츠펔트-야콥병 연도별 발생현황(인구 10만 명당)

최근 5년간 크로이츠펔트-야콥병 의심사례 발생 보고건 786명 중 환자(추정)는 276명으로 약 35%였으며, 매년 발생 보고 건의 약 30-40% 내외로 환자(추정)가 분류되었다. 연도별 환자(추정) 사례는 2017년 38명 발생 이후 2018년에 42% (16명) 증가한 54명이 발생하였고 이후 50-60명대를 유지하고 있다. 100만 명당 환자 발생은 2017년 0.7명, 2018-2021년 1.0-1.3명 수준이다. 5년 누적 환자의 감염경로별 발생은 산발성 87.0%, 유전형 13.0%로 산발성이 약 7배 높다. 최근 5년간 변종성, 의인성 발생사례는 없었다(표 1, 그림 1).

2. 크로이츠펔트-야콥병 연령별 발생현황

전체 환자(추정) 276명 중 여자 150명(54.3%), 남자 126명(45.7%)으로 여자가 남자보다 8.6%p 많았고, 50대 전후로 연령 구분에서는 50세 이상 발생이 93.8%를 차지했다. 주요 발생 연령대는 50-70대 이상으로 전체 발생의 약 93.5%를 차지하고 있으며 연령군별로는 60대가 가장 높고(38.8%), 70대 이상(35.9%), 50대(18.8%), 40대(4.7%), 30대(1.4%), 20대(0.4%) 순이다. 5년간 평균 증가율은 14.6%이며 연령대별 증가율은 60대가 29.6%로 가장 높고 50대 9.6%, 70대 3.0% 순이다(표 2, 그림 2).

표 2. 크로이츠펔트-야콥병(CJD) 연령별 발생현황

연도	누계	연령대(세)					
		20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	≥70
2021	67	1	1	3	13	31	18
2020	64	0	1	2	12	26	23
2019	53	0	1	3	8	20	21
2018	54	0	1	3	10	19	21
2017	38	0	0	2	9	11	16
총계(%)	276 (100.0)	1 (0.4)	4 (1.4)	13 (4.7)	52 (18.8)	107 (38.8)	99 (35.9)

단위: 명. CJD: Creutzfeldt-Jakob disease.

3. 임상 및 진단적 특성

임상증상은 보행장애 및 운동실조를 보이는 소뇌 기능장애가 182명(65.9%)으로 가장 많았고 사지·몸통 근육의 경축, 불수의운동 등 추체외로 관련 증상이 127명(46.0%)이었으며 간대성근경련 128명(46.4%), 상위 신경세포 장애로 발생하는 근육의 경직, 위약감 등의 추체로 증상이 111명(40.2%), 시각장애 93명(33.7%), 우울감, 불안, 환각, 망상 등의 정신 증상은 93명(33.7%)이었다. 진단검사로는 western blot, total tau protein ELISA (enzyme-linked immunosorbent

assay), RT-QuIC, PRNP를 실시하였는데 western blot 양성률이 79.3%로 가장 높았고 total tau protein ELISA는 26.8%에서 단백질 검출량이 4,000 pg/mL 이상이였다. RT-QuIC 양성률은 66.3%였으며 PRNP 결과 유전자 돌연변이가 확인된 사례는 36명이였다.

감염경로별 분류된 아형(산발성, 유전형)에 따라 인구특성, 임상증상 여부, 진단 결과를 χ^2 분석을 하였다. 그 결과 연령, 추체외로 증상여부, RT-QuIC 양성 여부, PRNP에서 유의미한 차이가 있었다($p<0.05$) (표 3).

4. 유전자 돌연변이 검출 현황

유전자 돌연변이가 확인된 36명은 유전형 크로이츠펠트-야콥병이 20명(55.6%)으로 가장 많았고, 게르스트만-스트로이슬러-샤인케르 증후군 10명(27.8%), 가족성 치명성 불면증 6명(16.7%) 순위였다. 유전형별로는 P102L이 27.8%로 가장 많았고 V180I 19.4%, E200K, M232R, D178N이 16.7%였으며 V203I는 2.8%였다(표 4).

5. 부검 실적

2017-2021년 한림대 부검센터를 통해 실시한 부검은 총 8건이며 5건은 산발성, 2건은 음성(negative), 1건은 의심사례

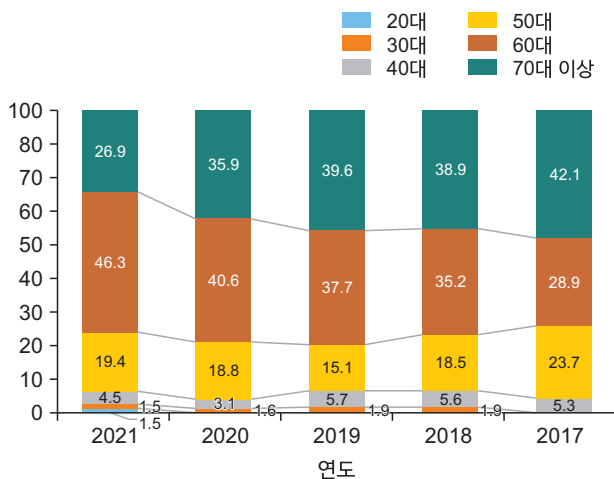


그림 2. 크로이츠펠트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD) 연령별 발생현황

표 3. 크로이츠펠트-야콥병(CJD)의 감염경로별 발생 특성, 2017-2021년

구분	종류	sCJD (n=240)	gCJD (n=36)	Total (n=276)	p-value
인구학적특성	성별(여)	130 (54.2)	20 (55.6)	150 (54.3)	0.72
	연령(≥50세)	231 (96.3)	27 (75.0)	258 (93.8)	<0.001
임상증상(유증상자) ^{a)}	간대성근경련	115 (47.9)	13 (36.1)	128 (46.4)	0.24
	시각장애	84 (35.0)	9 (25.0)	93 (33.7)	0.28
	소뇌기능	161 (67.1)	21 (58.3)	182 (65.9)	0.42
	추체로	100 (41.7)	11 (30.6)	111 (40.2)	0.25
	추체외로	117 (48.8)	10 (27.8)	127 (46.0)	0.02
	정신 증상	81 (33.8)	12 (33.3)	93 (33.7)	0.93
	진단검사(양성자)	14-3-3	193 (80.4)	26 (72.2)	219 (79.3)
진단검사(양성자)	Tau protein (>4,000 pg/mL)	69 (28.8)	5 (13.9)	74 (26.8)	0.18
	RT-QuIC	167 (69.6)	16 (44.4)	183 (66.3)	<0.001
	PRNP	0 (0.0)	36 (100.0)	36 (13.0)	<0.001

단위: 건(%). ^{a)}개인별 중복건수 포함. RT-QuIC: real-time quaking-induced conversion, PRNP: prion protein gene.

표 4. 유전자 돌연변이 종류, 2017-2021년

종류(%)	유전형	n (%)	2017	2018	2019	2020	2021
gCJD (55.6)	E200K	6 (16.7)	1	2		1	2
	M232R	6 (16.7)	4	1			1
	V180I	7 (19.4)	2	1	1	1	2
	V203I	1 (2.8)		1			
GSS (27.8)	P102L	10 (27.8)	1	1	2	3	3
FFI (16.7)	D178N	6 (16.7)	1	1	1	1	2
총계(%)		36 (100.0)	9 (25.7)	7 (19.4)	4 (11.1)	6 (16.7)	10 (27.8)

단위: 건(%). 2021년 질병관리청 감염병 감시연보 기준

표 5. 부검 실적, 2017-2021년

연도	사례	부검 및 생검	
		부(생)검일	결과
2017	A	2017.05.19	sCJD
2018	B	2018.06.17	Negative
2019	C	2019.06.08	sCJD
	D	2019.06.28	Negative
	E	2019.07.25	sCJD
	F	2019.11.04	Suspicious CJD
2020	G	2020.07.03	sCJD
2021	H	2021.10.01	sCJD
총계		8건	

sCJD: sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.

였다. 연도별로는 2019년에 4건(50%), 2017, 2018, 2020, 2021년에 각 1건(12.5%)이었다(표 5).

결론

2017-2021년 동안 크로이츠펔트-야콥병 의심사례 발생 보고건 786명 중, 환자(추정)로 분류된 사례는 276명이며, 크로이츠펔트-야콥병으로 판정되지 않은 510건은 뇌염(encephalitis), 뇌병증(encephalopathy), 수막뇌염(meningoencephalitis), 수막염(meningitis) 순으로 나타났다. 주요 발생 연령대는 60-70대이며 사망자의 경우 발병 후 1년 이내 사망하여 국내 크로이츠펔트-야콥병 환자의 임상경과, 치명률은 문헌에서 확인한 결과와 크게 다르지 않았다[7-9]. 분석대상자

276명의 성별비율은 여자가 남자보다 8.6%p 많았는데 아형별 발생에는 유의한 차이가 없었으며($p>0.05$), 50대 전후 연령 구분으로 확인한 아형별 발생에서는 산발성에서 50세 이상 발생이 50세 미만보다 92.6%p 높았고 유전형은 50세 이상에서의 발생이 54.2% 높아 유의한 차이가 있었다($p<0.05$).

임상증상은 소뇌 기능장애가 65.9%로 가장 많았고 간대성근경련 46.4%, 추체외로 관련 증상이 46.0%, 추체로 증상 40.2%, 시각장애 33.7%, 정신 증상 33.7% 순이었다. 이 중 추체외로 증상은 산발성에서 무증상자가 유증상자보다 3.0%p 많았는데 유전형은 무증상자가 42.8%p 더 많아 아형별 유의한 차이를 보였다($p<0.05$).

진단검사로 western blot, total tau protein ELISA, RT-QuIC, PRNP를 실시하였는데 뇌척수액을 이용하여 14-3-3 단백질의 검출여부를 조사하는 western blot의 양성율은 79.3%로 가장 높았고 단백질의 검출량을 측정하는 효소면역정량법인 ELISA를 통해 total tau protein은 $>4,000$ pg/mL 이 26.8%였다. 뇌척수액에서 변형 프리온 단백질의 검출 여부를 확인하는 RT-QuIC 검사에서는 66.3%가 양성자였으며 임상 경과 및 기타 검사 결과를 종합하여 판정된 대상자는 모두 RT-QuIC 검사결과가 양성이었다. 아형별로 확인한 RT-QuIC 결과에서, 산발성 크로이츠펔트-야콥병 판정자 중 양성자가 음성자보다 38.6%p 많았으나 유전형 크로이츠펔트-야콥병에서는 음성자가 양성자보다 8.5%p 많았다($p<0.05$). PRNP는 혈액을 이용하여 DNA 추출 키트로 genomic DNA

를 추출한 후 PCR을 수행하여 프리온 유전자를 증폭하고, 증폭된 프리온 유전자의 염기서열 분석을 통해 돌연변이 유무를 확인하는데 유전형 크로이츠펔트-야콥병 사례에서 확인할 수 있었다.

유전자 돌연변이가 확인된 36명은 유전형 크로이츠펔트-야콥병이 20명(55.6%)으로 가장 많았고, 게르스트만-스트로이슬러-샤인케르 증후군 10명(27.8%), 가족성 치명성 불면증 6명(16.7%)으로 유전형 크로이츠펔트-야콥병(gCJD) 발생이 높았다. 돌연변이에서 확인된 프리온 단백질 유전자는 6종류였으며, 신경병리학적 표현형 게르스트만-스트로이슬러-샤인케르 증후군과 관련된 돌연변이인 P102L (27.8%)이 가장 많았고 V180I 19.4%, D178N, E200K, M232R이 16.7%, V203I는 2.8%였다[10].

크로이츠펔트-야콥병 확진 진단은 사망 후 부검을 통해 이루어지는데[11] 2005년 보건복지부 질병관리본부(현재, 질병관리청)로부터 크로이츠펔트-야콥병 부검센터로 선정된 한림대 부검센터에서 매년 크로이츠펔트-야콥병 추정사례에 대한 부검을 실시하고 있다. 보호자의 반대, 크로이츠펔트-야콥병 감염에 대한 인식 부족 등의 이유로 연간 발생 건수에 비해 실제 부검 건수는 낮다[6].

최근 5년 국내 누적 환자의 감염경로별 발생은, 특별한 원인 없이 발생하는 산발성이 87.0%, 유전형 13.0%로 산발성이 약 7배 높았고, 100만 명당 발생은 1-1.3명대로 세계보건기구(World Health Organization)에서 보고한 전세계 평균 발생 수준을 유지하고 있다[2].

현재까지 국내 발생이 없는 변종성 크로이츠펔트-야콥병은 1980-1996년대에 영국을 중심으로 한 서유럽, 미국, 캐나다, 사우디아라비아, 일본 등 전세계에서 230명 이상의 환자가 발생했고 영국에서만 165명의 사망자가 발생했었다. 소에게 더 좋은 축산품을 얻기 위해 프리온에 감염된 다른 동물(뇌 조직포함)을 사료로 사용하고 감염된 조직으로 생산된 제품 사용, 식육 등을 통해 급속히 전파되었는데 이를 차단하기 위

해 유럽연합(European Union)은 영국산 쇠고기 수입을 10년간 금지하기도 했다[12,13]. 현재까지 국내 발생이 없는 상황이나 변종성 크로이츠펔트-야콥병을 포함한 특이사례, 변화에 대한 지속적인 감시는 필요하며, 부검을 통하여 정확한 모니터링이 지속적으로 이루어져야 한다.

또한, 의료기관 대상 수술 도구 등을 통한 전파사례가 발생하지 않도록 크로이츠펔트-야콥병 예방, 홍보 및 감염관리 교육이 충분히 이루어져야 하며 의료기관은 정확한 사례분류를 위해 진단에 필요한 검사를 필수로 시행해야 하고 고위험군에 대한 수술 도구 소독[5] 등 감염관리수칙을 철저히 이행하여야 한다.

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: ISS. Data curation: ISS. Formal analysis: ISS, HSL. Investigation: JRK, JYL, HSK. Writing – original draft: ISS. Writing – review & editing: KWH.

References

1. Katscher F. It's Jakob's disease, not Creutzfeldt's. *Nature* 1998;393:11.
2. WHO. WHO infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000.
3. WHO. The revision of the surveillance case definition for Variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD): report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization;

- 2002.
4. Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA, Stevenson M. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis* 2020;20:e2-10.
5. Korea Disease Control and Prevention Agency. 2021 Creutzfeldt-Jakob disease guidelines. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2021.
6. Louie JK, Gavali SS, Belay ED, et al. Barriers to Creutzfeldt-Jakob disease autopsies, California. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1677-80.
7. Dong TT, Satoh K. The latest research on RT-QuIC assays- a literature review. *Pathogens* 2021;10:305.
8. Australian Government. Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Australia: update to December 2017. Canberra: Australian Government Department of Health; 2019.
9. The National CJD Research & Surveillance Unit. 27th Annual report 2018: Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in the UK. Edinburgh: The National CJD Research & Surveillance Unit; 2018.
10. Korea Disease Control and Prevention Agency. Legal infectious disease diagnosis and reporting criteria. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022.
11. Kim Y. Prion diseases. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:1-9.
12. Seitz R, von Auer F, Blümel J, et al. Impact of vCJD on blood supply. *Biologicals* 2007;35:79-97.
13. Coulthart MB, Geschwind MD, Qureshi S, et al. A case cluster of variant Creutzfeldt-Jakob disease linked to the Kingdom of Saudi Arabia. *Brain* 2016;139(Pt 10):2609-16.

Current Status of Creutzfeldt–Jakob Disease in the Republic of Korea, 2017–2021

In Sook Shin, Ho Seon Lee, Jeong Ran Kwon, Ji Yeon Lee, Hyang Seon Kim, Kyung Won Hwang*

Division of Control for Zoonotic and Vector borne Disease, Bureau of Infectious Disease Policy, Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

ABSTRACT

Creutzfeldt–Jakob disease (CJD) is transmitted by pathogenic substances called prions and can rapidly lead to death. However, no specialized treatment (medicine) has been developed to date. The route of infection is classified into sporadic (sCJD), iatrogenic, genetic forms (gCJD), and variant (vCJD). sCJD accounts for 85–90%, while gCJD accounts for 10–15%. CJD was managed through infectious disease surveillance based on the Infectious Disease Prevention and Control Act. In 2011, the monitoring method was changed to a total surveillance system. From 2017 to 2021, 276 patients had probable CJD in the Republic of Korea. Of the total cases, CJD was diagnosed in 35%, and the incidence was higher in patients aged 60–70 years. Of 276 patients, 150 were women (54.3%) and 126 were men (45.7%), with more women than men by 8.6%. For sCJD, the incidence was 92.6% higher in those aged ≥ 50 years than that in those < 50 years old, and for gCJD, the incidence was 54.2% higher in those aged ≥ 50 years. Upon analysis of the incidence of cases by CJD type and age groups above 50 and under, a significant difference ($p < 0.05$) was observed. From 2017 to 2021, the incidence of CJD by type was 87.0% for sCJD and 13.0% for gCJD, with an incidence of 0.1 per 100,000 people. There was no domestic occurrence of vCJD.

Key words: Creutzfeldt–Jakob Disease (CJD); Gene mutations; Sporadic; Genetic; Iatrogenic

*Corresponding author: Kyung Won Hwang, Tel: +82-43-913-2310, E-mail: kirk99@korea.kr

Introduction

Creutzfeldt–Jakob disease (CJD) is a rare disease and was first described in 1920 by Alfons Maria Jakob, a German neurologist [1]. CJD is a fatal, degenerative brain disorder caused by prions, which are pathogenic infectious agents. Cross-species transmission can occur, and CJD can be transmitted directly from patients. However, there is currently no specialized

treatment (medicine), and CJD patients show poor survival rate and rapidly die. CJD occurs in approximately one to two persons per 1 million population and is classified into sporadic CJD (sCJD), iatrogenic CJD (iCJD), genetic forms of CJD (gCJD), and variant CJD (vCJD) by route of infection. sCJD accounts for 85–90%, while gCJD accounts for 10–15%. Cases of sCJD and gCJD are caused by spontaneous mutations and genetic predispositions, respectively, including fatal familial

Key messages

① What is known previously?

During the sentinel surveillance period (2001–2010), the average annual number of patients with Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in the Republic of Korea was 18.5 (n=5–30 per year). Sporadic (sCJD) and genetic forms of (gCJD) accounted for 96.2% (n=178) and 3.2%, respectively. From 2016 to 2019, the number of patients with CJD totaled 188 (sCJD, 87.8%; gCJD, 12.2%), showing a slight increase from that during the sentinel surveillance period.

② What new information is presented?

Over the 5-year period, the incidences of CJD patients by route of infection were 87.0% in sCJD and 13.0% in gCJD. Among suspected CJD patients, 64.9% were classified as not CJD cases. These patients were confirmed to have encephalitis, followed by encephalopathy, meningoencephalitis, and meningitis.

③ What are implications?

CJD is clinically characterized by cognitive decline accompanied by neurological symptoms. When a patient with symptoms suggestive of CJD visits a medical institution, essential diagnostic tests to confirm CJD must be promptly conducted. Importantly, surgical instruments used for patients with probable CJD should be thoroughly disinfected with special disinfection methods to prevent further transmission via medical devices.

insomnia (FFI) and Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome (GSS). iCJD and vCJD are transmitted via an invasive contact with infected tissues and via oral exposure to transformed prions, respectively [2–4].

When the incidence of vCJD (oral consumption of transformed prions) peaked in the United Kingdom (UK) in 1996 and 2000, a national surveillance system was established in the neurology departments of teaching hospitals in the Republic

of Korea (ROK). Based on the Infectious Disease Control and Prevention Act, CJD was included in the sentinel surveillance as it was designated as a legal communicable disease from 2001 to 2010. Since 2011, CJD surveillance became mandatory to allow reporting by any medical institute. Moreover, the Korean government initiated a project to support medical expenses for patients with rare and incurable disease since 2001, and accordingly, medical expense assistance was provided to patients with CJD since 2005 [5].

CJD requires high-quality professional judgment when classifying cases since initial symptoms are similar to those of noninfectious prion diseases, such as dementia and Parkinson's disease. The Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) established a systematic patient classification system to strictly monitor the incidence of prion diseases through an accurate diagnosis and rapid case classification. This study aimed to identify the incidence of CJD over the last 5 years and to provide management direction for reducing the incidence of infectious diseases by identifying the epidemiological characteristics of CJD in the ROK.

Methods

Data on zoonotic CJD for the recent 5 years reported through the surveillance system of legal communicable diseases (<https://is.kdca.go.kr>) by the KDCA, epidemiological investigation data, and results of autopsy performed in an autopsy center of Hallym University were used. The incidence of CJD in the ROK, laboratory diagnosis findings, and clinical manifestations were collected to analyze the epidemiological characteristics of CJD in the ROK.

1. CJD Surveillance System

All nationwide medical institutes completed a case investigation form, a prescribed form for reporting all suspected CJD patients, and registered to the Integrated System (IS) of the KCDA. With regard to the reported individual case, cities and provinces within the address jurisdiction of the suspected patient completed the epidemiological investigation form and identified the patient's additional information through reviewing the case investigation form and medical records and (if necessary) interviewing the primary care physician. These data reported to the KDCA through the system. Specimen requested by the medical institution should be tested at the Division of Bacterial Diseases of the KDCA and Biosafety Level 3 (BSL-3) laboratory of Ilsong Institute of Life Science, Hallym University Hospital, which has been designated as a Korea CJD autopsy center. These test results registered in the IS of the KDCA. Considering that the disease is characterized by rapid progression, the Division of Zoonotic Disease Management of the KDCA established an expert committee, comprising clinicians, who determined the case by integrating the patient's clinical progression to date, recently confirmed diagnosis, primary care physician's opinions and criteria for judgement, and test results.

Measures implemented for the classified patients to prevent CJD transmission include permanent deferrals from donating blood and infection prevention and control by medical institutes via a thorough disinfection of medical devices.

2. Diagnostic Criteria for CJD

Clinical symptoms and progression and prion protein-related diagnostic tests (14-3-3 protein, total tau protein, prion protein [PRNP]), real-time quaking induced conversion (RT-QuIC) are collectively used to diagnose CJD. Since CJD exhibits relatively distinct clinical features, it is easy for experienced neurologists to establish a clinical diagnosis. Typical onset of symptoms occurs at approximately age 60 years, and symptoms include rapidly progressive dementia, myoclonus¹⁾, visual signs²⁾, cerebellar signs³⁾, pyramidal signs⁴⁾, extrapyramidal signs⁵⁾, and akinetic mutism.

Key imaging findings include typical periodic complexes on electroencephalogram and high signal intensity in the cerebral cortex, caudate nucleus, and basal ganglia on diffusion-weighted or fluid-attenuated inversion recovery of the brain magnetic resonance imaging. In terms of laboratory findings, all patients with CJD demonstrated the presence of 14-3-3 protein in cerebrospinal fluid (CSF) confirmed by western blot (WB) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) confirmed total tau protein ($\geq 4,000$ pg/mL) level. Furthermore, they undergo RT-QuIC assays that have higher diagnostic accuracy to directly detect transformed prion proteins. With regard to blood tests for CJD, genomic DNA is extracted from the CJD patient using a DNA extraction kit, and polymerase chain reaction (PCR) is performed to amplify prion protein genes, followed by sequencing of the genes to assess for mutations and polymorphisms.

The most definitive way to confirm CJD is a brain biopsy after death (autopsy). However, the autopsy rates are low due

¹⁾ Myoclonus: a sudden involuntary jerking movement of a muscle or muscle group

²⁾ Visual signs: diplopia, visual agnosia, visual field defect, and illusion

³⁾ Cerebellar signs: ataxia and gait imbalance due to difficulty in maintaining posture, balance, and muscle tension, including controlling voluntary movement

⁴⁾ Pyramidal signs: weakness, paralysis, or spasticity due to upper neuron disorders

⁵⁾ Extrapyramidal signs: tremor, rigidity, dystonia, dyskinesia, or chorea due to basal ganglia abnormality

to the cost of autopsy, family members' unwillingness to proceed with autopsy, and the lack of understanding in CJD. The autopsy rates are also low in other countries due to an increase of costs, fear of lawsuit, and possibility of infection when handling tissue samples from an autopsy [6]. Recently, advanced imaging techniques with higher accuracy and reliability used to establish a clinical diagnosis are more preferable [7].

Results

1. Annual Incidence of CJD (per 100,000 people)

Over the past 5 years, among the 786 reported suspected cases, there are 276 patients accounting for approximately 35%. Suspected patients account for approximately 30–40% of the number of cases reported annually. In terms of (suspect) CJD cases by year, there were 38 patients in 2017 and it increased by 42% (16 patients) resulting in 54 patients in 2018. Thereafter, there are approximately 50–60 cases. The incidences of patient per million people are 0.7 patient and 1.0–1.3 patients in 2017 and 2018, respectively. Over the 5-year period, the incidences of CJD patients by route of infection were 87.0% in sCJD and 13.0% in gCJD, showing that the incidence was approximately seven-fold higher in patients with sCJD. Over the 5-year period, there were no vCJD and iCJD cases

detected (Table 1, Figure 1).

2. Incidence of CJD by Age Group

Of the 276 suspected CJD patients, 150 patients (54.3%) were women and 126 patients (45.7%) were men, showing that there were 8.6% more women than men. When an age group was divided into 50 years, 93.8% of patients were 50 years or older. Most patients were in their 50s–70s, accounting for approximately 93.5%. Of them, most patients (38.8%) were in their 60s, followed by 70s (35.9%), 50s (18.8%), 40s (4.7%), 30s (1.4%), and 20s (0.4%). Over the 5-year period,

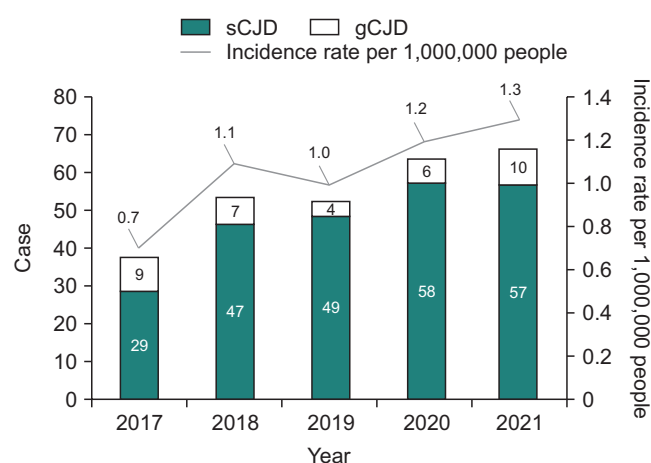


Figure 1. Reported cases of CJD by type (incidence rate per 100,000 people)

CJD: Creutzfeldt–Jakob disease, sCJD: sporadic CJD, gCJD: genetic forms of CJD.

Table 1. Reported cases of CJD, 2017–2021

Year	Reported cases (A)	CJD (provable) cases (B)	A/B (%)	Classification by type				Incidence rate per million
				sCJD (%)		gCJD (%)		
Total	786	276	35.1	240	87.0	36	13.0	
2021	180	67	37.2	57	85.1	10	14.9	1.3
2020	135	64	47.4	58	90.6	6	9.4	1.2
2019	167	53	31.7	49	92.5	4	7.5	1.0
2018	181	54	29.8	47	87.0	7	13.0	1.1
2017	123	38	30.9	29	76.3	9	23.7	0.7

Values are presented as number or percentage. CJD: Creutzfeldt–Jakob disease, sCJD: sporadic CJD, gCJD: genetic forms of CJD.

Table 2. Reported cases of Creutzfeldt–Jacob Disease (CJD) by age group, 2017–2021

Year	Total	Age (y)					
		20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	≥70
2021	67	1	1	3	13	31	18
2020	64	0	1	2	12	26	23
2019	53	0	1	3	8	20	21
2018	54	0	1	3	10	19	21
2017	38	0	0	2	9	11	16
Total (%)	276 (100.0)	1 (0.4)	4 (1.4)	13 (4.7)	52 (18.8)	107 (38.8)	99 (35.9)

Values are presented as number or number (%).

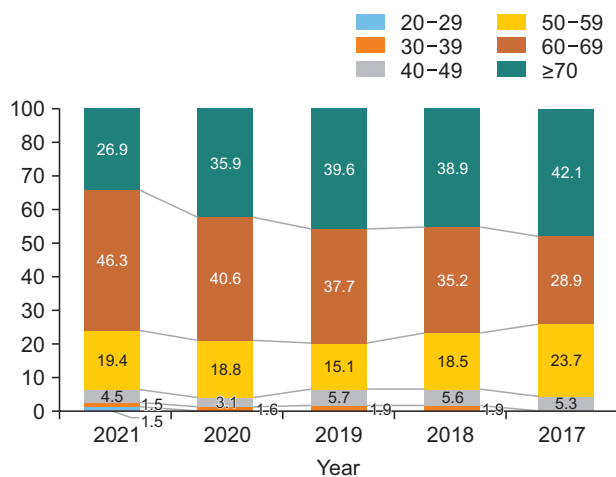


Figure 2. Reported cases of Creutzfeldt–Jacob disease (CJD) by age group

the average rate of increase was 14.6%. The highest increase rate was observed in the 60s age group (29.6%), followed by the group of 50s (9.6%) and 70s (3.0%) (Table 2, Figure 2).

3. Clinical and Diagnostic Characteristics

The most common clinical manifestation was cerebellar signs including gait disturbance and ataxia reported in 182 (65.9%), extrapyramidal signs including muscle spasms and involuntary movement of the limbs and torso in 127 (46.0%), myoclonus in 128 (46.4%), pyramidal signs including muscle stiffness and weakness from upper motor neuron diseases in 111 (40.2%), visual disturbances in 93 (33.7%), and

psychological symptoms including depression, apprehension, hallucination, or delusion in 93 (33.7%). WB, total tau protein, RT-QuIC, and PRNP were performed as diagnostic tests. Most patients were positive for WB, accounting for 79.3%, and 26.8% had a total tau protein level of $\geq 4,000$ pg/mL. The positive RT-QuIC result was found in 66.3%, and 36 patients were confirmed to have pathogenic mutation based on the PRNP results.

Demographic characteristics, presence of clinical manifestations, and diagnosis results were analyzed using chi-square (χ^2) test according to the subtypes (sCJD and gCJD) classified by the route of infection, and significant differences in age, extrapyramidal symptoms, and RT-QuIC positivity were observed ($p < 0.05$) (Table 3).

4. Status of Detection of Gene Mutation

In 36 patients with confirmed pathogenic mutation, the most common confirmed gCJD reported in 20 (55.6%), followed by GSS syndrome in 10 (27.8%) and FFI in six (16.7%) patients. In terms of genotype, most patients had P102L, accounting for 27.8%, followed by V180I (19.4%); E200K, M232R, and D178N (16.7%, each); and V203I (2.8%) (Table 4).

Table 3. Reported cases of CJD by type, 2017–2021

Classification	Characteristic	sCJD (n=240)	gCJD (n=36)	Total (n=276)	p-value
Gender/age	Woman	130 (54.2)	20 (55.6)	150 (54.3)	0.72
	Age (≥ 50 y)	231 (96.3)	27 (75.0)	258 (93.8)	<0.001
Clinical symptoms ^{a)}	Myoclonus	115 (47.9)	13 (36.1)	128 (46.4)	0.24
	Visual signs	84 (35.0)	9 (25.0)	93 (33.7)	0.28
	Cerebellar signs	161 (67.1)	21 (58.3)	182 (65.9)	0.42
	Pyramidal signs	100 (41.7)	11 (30.6)	111 (40.2)	0.25
	Extrapyramidal signs	117 (48.8)	10 (27.8)	127 (46.0)	0.02
	Psychiatric symptoms	81 (33.8)	12 (33.3)	93 (33.7)	0.93
	Western immunoblot	193 (80.4)	26 (72.2)	219 (79.3)	0.44
Laboratory diagnostic tests (positive)	Tau protein (>4,000 pg/mL)	69 (28.8)	5 (13.9)	74 (26.8)	0.18
	RT-QuIC	167 (69.6)	16 (44.4)	183 (66.3)	<0.001
	PRNP	0 (0.0)	36 (100.0)	36 (13.0)	<0.001

Values are presented as number (%). ^{a)}Including duplicate cases. CJD: Creutzfeldt-Jacob disease, RT-QuIC: real-time quaking-induced conversion, PRNP: prion protein gene.

Table 4. Type of gene mutation, 2017–2021

Type (%)	Mutation	N (%)	2017	2018	2019	2020	2021
gCJD (55.6)	E200K	6 (16.7)	1	2		1	2
	M232R	6 (16.7)	4	1			1
	V180I	7 (19.4)	1	1	1	1	2
	V203I	1 (2.8)		1			
GSS (27.8)	P102L	10 (27.8)	1	1	2	3	3
FFI (16.7)	D178N	6 (16.7)	1	1	1	1	2
Total (%)		36 (100.0)	9 (25.7)	7 (19.4)	4 (11.1)	6 (16.7)	10 (27.8)

Values are presented as number or number (%). Infectious Diseases Surveillance Yearbook, 2021.

Table 5. Autopsy results, 2017–2021

Year	Case	Autopsy (biopsy)	
		Date	Result
2017	A	2017.05.19	sCJD
2018	B	2018.06.17	Negative
2019	C	2019.06.08	sCJD
	D	2019.06.28	Negative
	E	2019.07.25	sCJD
	F	2019.11.04	Suspicious CJD
2020	G	2020.07.03	sCJD
2021	H	2021.10.01	sCJD
Total		8 cases	

sCJD: sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.

5. Autopsy Record

A total of eight autopsies were performed at the Hallym University Hospital autopsy center from 2017 to 2021. Of them, five were confirmed to have sCJD, while two were negative and one was a suspected case. In terms of year, four autopsies (50%) were performed in 2019, and one autopsy each was performed in 2017, 2018, 2020, and 2021 (12.5%) (Table 5).

Conclusions

Among 786 suspected CJD patients reported between

2017 and 2021, 276 were classified as suspected patients, while 510 were classified as not CJD cases. Of the 510 patients, most patients were confirmed to have encephalitis, followed by encephalopathy, meningoencephalitis, and meningitis. Typical onset of the disease occurs at age between 60 and 70, and the disease leads to death usually within 1 year of illness onset. Clinical progression and mortality rate of patients with CJD in the ROK were not much different from those found in other studies [7-9]. Among the 276 analyzed patients, there were 8.6% more women than men, but no significant differences in the incidences of CJD by subtype ($p>0.05$) were found. When the age was divided into before and after 50 years of age, the incidences of sCJD and gCJD were 92.6% and 54.2% higher in the group aged ≥ 50 years than the group aged <50 years, respectively, showing significant differences ($p<0.05$).

The most common clinical symptoms were cerebellar signs, accounting for 65.9%, followed by myoclonus (46.4%), extrapyramidal signs (46.0%), pyramidal signs (40.2%), visual signs (33.7%), and psychological symptoms (33.7%). Of them, 3.0% more patients in sCJD experienced extrapyramidal symptoms compared to those without symptoms, while 42.8% more patients in gCJD had no extrapyramidal symptoms, showing significant differences between subtypes ($p<0.05$).

For diagnostic testing, WB, total tau protein ELISA, RT-QuIC, and PRNP were performed. Most patients (79.3%) were positive for WB that detects the presence of 14-3-3 protein in the CSF. Also, the proportion of patients whose total tau protein level was $>4,000$ pg/mL confirmed by ELISA, which measures detectable amount of proteins, was 26.8%. The proportion of patients who were positive for RT-QuIC test that detects the presence of transformed prion proteins in the CSF was

66.3%. Patients who were evaluated by integrating the clinical progression and other test results were all positive for Rt-QuIC test. In the RT-QuIC results confirmed by subtypes, among those confirmed to have sCJD, there were 38.6% more patients with positive test results than those with negative test results. Among patients with gCJD, 8.5% more patients were negative compared to those who were positive ($p<0.05$). For PRNP blood testing, genomic DNA was extracted from blood of CJD patients using the DNA extraction kit, and PCR was performed to amplify the prion genes. The amplified prion genes were sequenced to assess for mutations. Mutations were found in patients with gCJD.

In 36 patients with confirmed pathogenic mutation, the most common confirmed gCJD reported in 20 (55.6%), followed by GSS syndrome in 10 patients (27.8%) and FFI in six patients (16.7%), with fCJD showing the highest incidence. There were six types of prion protein genes confirmed in mutations, and the most common mutation was P102L (27.8%) which is associated with the neuropathological phenotype, GSS, followed by V180I (19.4%); D178N, E200K, and M232R (16.7%, each); and V203I (2.8%) [10].

CJD is confirmed via autopsy [11]. Annually, the Autopsy Center of Hallym University Hospital, appointed as a CJD autopsy center in 2005 by the Ministry of Health and Welfare KDCA, performed autopsies for suspected CJD patients. The actual autopsy rates are lower than the actual annual incidence of CJD because of family members' unwillingness to proceed with autopsy and lack of understanding in CJD [6].

Over the recent 5-year period, the incidences of CJD patients by route of infection were 87.0% in sCJD (etiology was unidentified) and 13.0% in sCJD, showing that the incidence was approximately seven-fold in patients with sCJD.

The incidence of patients per million people is 1–1.3, which is similar to the global incidence reported by the World Health Organization [2].

Until now, no vCJD cases are recorded in the ROK. Between 1980 and 1996, more than 230 patients with vCJD were reported in the UK, Western European countries, United States, Canada, Saudi Arabia, and Japan. In the UK, 165 deaths were reported. The route of transmission was through the use of products and meats from the tissues of infected cows which was fed to other animals (including brain tissues). The European Union had banned importation of beef from the UK for 10 years to prevent the transmission of infection [12,13]. Although no vCJD cases are currently reported in the ROK, continuous surveillance for unusual cases including vCJD is necessary. Furthermore, accurate monitoring should be continuously conducted via autopsy.

Moreover, education on CJD prevention, promotion, and infection control should be sufficiently provided to medical institutions to avoid transmission via surgical devices. Also, medical institutes should perform mandatory tests that are necessary for accurately diagnosing and classifying cases, including a thorough implementation of infection control and prevention measures, such as surgical tool disinfection for the high-risk group.

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: ISS. Data

curation: ISS. Formal analysis: ISS, HSL. Investigation: JRK, JYL, HSK. Writing – original draft: ISS. Writing – review & editing: KWH.

References

1. Katscher F. It's Jakob's disease, not Creutzfeldt's. *Nature* 1998;393:11.
2. WHO. WHO infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000.
3. WHO. The revision of the surveillance case definition for Variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD): report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2002.
4. Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA, Stevenson M. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis* 2020;20:e2-10.
5. Korea Disease Control and Prevention Agency. 2021 Creutzfeldt-Jakob disease guidelines. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2021.
6. Louie JK, Gavali SS, Belay ED, et al. Barriers to Creutzfeldt-Jakob disease autopsies, California. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1677-80.
7. Dong TT, Satoh K. The latest research on RT-QuIC assays – a literature review. *Pathogens* 2021;10:305.
8. Australian Government. Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Australia: update to December 2017. Canberra: Australian Government Department of Health; 2019.
9. The National CJD Research & Surveillance Unit. 27th Annual report 2018: Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in the UK. Edinburgh: The National CJD Research & Surveillance Unit; 2018.
10. Korea Disease Control and Prevention Agency. Legal infectious disease diagnosis and reporting criteria. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022.
11. Kim Y. Prion diseases. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:1-9.
12. Seitz R, von Auer F, Blümel J, et al. Impact of vCJD on blood supply. *Biologicals* 2007;35:79-97.
13. Coulthart MB, Geschwind MD, Qureshi S, et al. A case cluster of variant Creutzfeldt-Jakob disease linked to the Kingdom of Saudi Arabia. *Brain* 2016;139(Pt 10):2609-16.

질병관리청 감염병 실험실 표준검사법 마련을 위한 인증 제도 운영

안수정, 김현영, 김민준, 박재선, 김갑정*

질병관리청 감염병진단분석국 감염병진단관리총괄과

초 록

질병관리청은 신속하고 정확한 진단검사를 위하여 감염병 원인 병원체에 대한 실험실 검사 및 분석, 감시 업무를 담당하고 있다. 또한, 질병관리청은 감염병 진단검사 수행과정, 실험실 검사 환경 등을 문서화한 표준절차서(Standard Operating Procedure, SOP)를 개발하고 있으며, 표준검사법 마련을 위한 인증제도를 운영 중이다. 표준절차서는 과학적 근거에 기반하여 검사 선택 배경부터 검체 종류, 검사 절차 및 결과 판정 등에 대해 기술하였으며, 내·외부 전문가로 구성된 인증심사위원회를 통해 객관적으로 타당하고 신뢰성 있는 표준검사법을 인증하고 있다. 질병관리청은 현재 인증이 완료된 표준절차서를 지속해서 보완 및 개정하여 최신화하고, 향후 국내 유입 가능한 미래감염병에 대한 검사법도 선제적으로 준비하여 국가 감염병 위기 상황을 대비·대응해나갈 것이다.

주요 검색어: 감염병; 실험실 검사법 표준절차서; 감염병 실험실 검사법; 표준검사법

서 론

감염병 실험실 검사는 감염병이 의심되는 환자를 신속하게 진단하여 적절한 치료를 받게 하고, 격리 등의 조치로 감염병 발생 초기 단계에서 대규모 확산을 방지하는 데 중요한 역할을 한다. 이때 정확하고 신뢰도 높은 진단검사 결과를 도출하기 위해서는 검체 채취 단계부터 결과 판정까지의 모든 절차와 기준을 표준화하여 체계적으로 운영하는 것이 필요하다. 해당 검사법의 절차나 판정 기준 등을 명확히 문서화하고, 표준화된 문서를 활용함으로써 검사자나 검사기관 간 일치된 검사 결과를 도출하고 검사 환경에서의 오류 발생을 최소화할

수 있다. 질병관리청은 감염병 국가 표준실험실(National reference laboratory)로써 감염병 원인 병원체 확인을 위한 실험실 검사 및 분석 전반의 업무를 수행하고 있다. 또한 국내 최상위 진단검사 국가기관으로써 지자체 실험실 등에서 수행하는 진단검사가 일관된 결과를 도출할 수 있도록 감염병 진단검사의 기준을 제시하는 역할을 하고 있다[1-3]. 이를 통해 병원체 확인기관이 표준화되고 일치된 검사법에 따라 정확한 진단검사를 수행할 수 있도록 지원한다. 이와 관련하여 신뢰도 높은 검사수행을 위해 감염병 실험실 검사법 표준절차서(Standard Operating Procedure, SOP)를 개발하고, 표준절차서의 객관적인 검증을 위한 인증제도를 운영하고 있다. 본 글

Received January 11, 2023 Revised January 16, 2023 Accepted January 17, 2023

*Corresponding author: 김갑정, Tel: +82-43-719-7840, E-mail: gabjkim@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?**

질병관리청은 감염병 진단검사의 표준화와 질관리를 목적으로 2009년부터 자체 기관인증제도를 운영하고 있다. 본 제도를 통해 인증이 완료된 표준검사법은 질병관리청뿐만 아니라 시도보건환경연구원 등 공공 검사기관에도 보급하여 국가 감염병 진단검사에 활용하고 있다.

② 새로이 알게 된 내용은?

감염병 실험실 검사법 인증심사에 관한 규정 및 표준절차서 작성 가이드라인을 구체화하고 보완하여, 객관적으로 타당하고 신뢰할 수 있는 표준검사법을 마련하고자 하였다.

③ 시사점은?

질병관리청은 법정감염병의 표준검사법을 최신화하고, 발생 가능한 신·변종감염병의 검사법에 대해 선제적 개발 등 다양한 감염병 발생 위기 상황에 신속·정확하게 대응하기 위해 준비하고 있다.

에서는 감염병 실험실 표준검사법 마련을 위한 질병관리청의 인증제도에 대해 소개하고자 한다.

본 론**1. 감염병 실험실 검사법 표준절차서 구성**

실험실 검사법 표준절차서는 검사 배경, 검체 및 대조물질, 시약 및 장비, 주의사항, 검사 방법, 성능 검증 등으로 구성된다. 이 중 주의사항은 실험자 안전이나 위험물 취급을 위한 생물안전 내용이 해당되며, 검사 방법은 절차 흐름도와 검사 절차, 결과 판정에 관한 세부 사항을 포함하고 있다.

또한 검사법 성능 검증을 위한 유효화 기준은 검사 방법에 따라 정성 검사와 정량 검사로 구분하고, 각 검사 방법에 적합한 성능 검증 항목을 제시하고 있다. 정성 검사는 판정기준치 및 미결정구간 설정, 최소검출한계, 민감도 및 특이도, 반복성 및 재현성, 교차 및 간섭 반응 검사를 수행하며, 정량 검사는

선택성, 직선성 및 범위, 정확성, 정밀성, 검출한계 및 정량한계 검사를 수행하여 이를 기술하도록 한다(표 1).

2. 감염병 실험실 검사법 인증심사위원회 구성 및 역할

감염병진단분석국 감염병진단관리총괄과(주관부서)는 감염병 실험실 검사법 표준절차서의 인증을 위해 내·외부 전문가로 구성된 인증심사위원회를 운영하고 있다. 인증심사위원회는 위원장을 포함하여 15명 내외의 위원으로 구성하며, 심사에 대한 공정성을 높이기 위하여 3명 이상의 외부위원을 포함한다. 위원장 및 내부위원은 당연직으로 질병관리청 감염병진단분석국의 국·과장 및 연구관으로 구성하며, 외부위원은 위촉직으로 임상미생물학, 면역학, 의학 등 보건의과학 관련 분야를 전공한 자이거나 국제인정기구 또는 관련 학회로부터 추천 받은 자로 구성한다.

위원회는 표준절차서의 적합성 심사 및 실험실 검사법 인증 여부를 결정하는 역할 수행과 더불어 실험실 검사법 인증 심사 요건·방법 등에 대한 자문도 수행한다. 운영사항에 대한 대안 및 개선점을 운영부서(주관부서)와 의논하기도 하며, 인증요건이 문제없이 적절한지 등을 검토하고 의견을 제시하기도 한다.

3. 감염병 실험실 검사법 인증심사 절차

감염병 실험실 검사법 표준절차서는 검사 결과의 정확성과 더불어 신뢰성을 확보하기 위해 사전검토회의와 인증심사위원회의 심의단계를 모두 거쳐 표준절차서의 적합성을 심사하고 인증 여부를 결정하고 있다(그림 1).

주관부서는 수요조사를 통해 다음 해 표준절차서 제·개정 신청 대상을 미리 파악하고, 매년 2월까지 위원회 운영 방향 및 개최 일정 등을 포함한 연간 인증심사계획을 수립한다. 연간 계획에 따라 주관부서는 위원회를 개최하기 최소 2주 전부터 실험부서에 실험실 검사법 인증신청을 요청하며, 실험실 검사법 인증심사에 필요한 업무 전반을 주관하여 위원회를 운

표 1. 감염병 실험실 검사법 표준절차서 항목

대분류	중분류	소분류
검사 수행을 위한 세부사항	검사배경	검사법의 선택 배경/목적/적용범위
	검체 및 대조물질	검체 종류 검체 채취 및 보관 양성대조물질/음성대조물질/표준주/표준물질
	시약 및 장비	상용화 시약/제조 시약 장비/보조장비/소모품
	주의사항	생물안전(실험자 안전/위험물 취급/폐기물 처리) 검사 수행 관련 주의사항
검사법 성능 검증을 위한 유효화 기준	검사 방법	절차 흐름도/검사 방법/결과 판정
	정성 검사	판정기준치 및 미결정 구간 설정 최소검출한계 민감도/특이도(양성/음성일치율) 정밀도(반복성 및 재현성) 교차반응 및 간섭
	정량 검사	선택성 검사 직선성 및 범위 정확성 검사 정밀성 검사 검출한계 및 정량한계

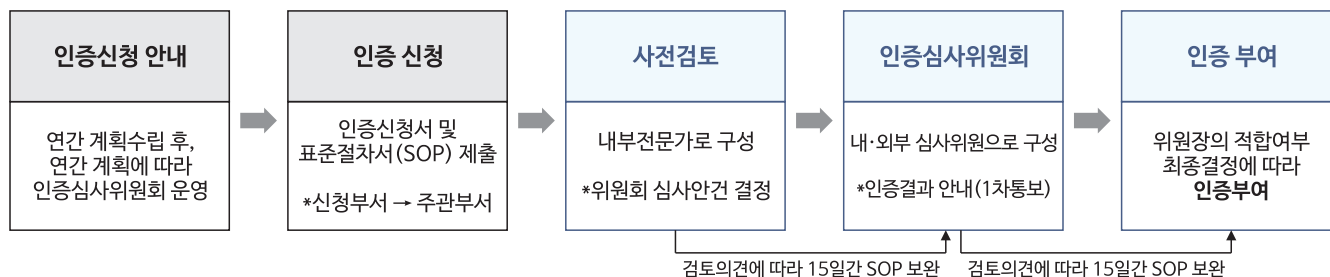


그림 1. 질병관리청 감염병 실험실 표준검사법 인증심사 절차

영한다. 일반적으로 인증심사위원회는 연 4회 개최하며, 회당 10건 내외의 표준검사법을 인증하고 있으나 효율적인 인증심사를 위하여 추가 개최할 수 있다. 신청부서는 기한 내 「질병관리청 감염병 실험실 검사법 인증심사에 관한 규정」에 따라 인증신청서를 작성하여 제·개정 신청 사유 등을 기술하고, 표준절차서와 함께 주관부서에 이를 제출한다[4].

사전검토는 동료평가 방식으로 운영하며 질병관리청 감염병진단분석국의 내부전문가들이 검토한다. 이해관계의 충돌을 방지하고자 신청안건의 담당 부서와 동일한 부서의 내부

전문가는 해당 안건을 평가할 수 없다. 각 내부전문가는 표준절차서가 작성 가이드라인에 따라 각 항목의 기준에 부합하게 작성되었는지를 중점으로 검토하며, 기술상의 오류나 검사 방법과 유효성 검증 과정상의 문제점이 없는지 면밀히 확인하고 검토의견서를 작성한다. 내부전문가는 사전검토회의를 통해 작성된 의견서에 따라 수정·보완이 필요한 사항에 대해 의견을 공유하고 논의하며, 신청안건의 담당자는 회의에 참석하여 전문가 의견을 수렴하고 검토 결과에 따라 수정 및 보완이 필요한 경우 표준절차서를 보완하고 반영대비표를 작성하여 15

일 이내 회신한다.

주관부서는 사전검토회의 이후, 보완이 완료된 표준절차서를 검토하기 위하여 내·외부 심사위원으로 구성된 인증심사위원회를 개최한다. 위원회는 표준절차서가 과학적 근거를 기반으로 검사의 성능 검증에 오류가 없는지, 객관적으로 입증 가능하여 검사법에 문제가 없는지 종합적인 평가를 진행하고 인증 여부를 결정한다. 심사 결과는 출석위원 과반수의 찬성으로 결정하되 소수의견에 대해 면밀히 검토하여 이를 반영한다. 위원회 결정은 '인증 적합, 조건부 인증, 보완 후 재심사, 인증 부적합'으로 통보한다(그림 2).

위원회 심사 결과 '인증 적합'이 결정되면 별도의 보완없이 인증이 완료된다. '조건부 인증'으로 결정되는 경우 신청부서는 통보일로부터 15일 이내 표준절차서를 보완하여 제출해야 하며, 보완 후 인증조건이 충분히 반영된 경우에 한하여 위원장 최종 검토하에 인증할 수 있다. 반면 인증조건이 충분히 반영되지 않은 경우는 '인증 부적합'으로 최종결정한다. '보완 후 재심사'는 위원회 검토의견에 따라 추가 실험 및 재실험 등 보완 기간이 상당히 필요한 경우에 해당되며, 6개월 이내 재심사를 신청할 수 있도록 한다. 재심사 신청 시 기존 심사 절차와 동일하게 시행하되 사전검토회의를 생략하여 기관인증 절차를 간소화할 수 있다. 제출된 표준절차서가 인증에 적합하지 않은 경우, 예를 들어 과학적 근거가 부족하거나 완성도가 기준에 미치지 않는다면 '인증 부적합'으로 결정하며, 전체적으로 문서를 보완하여 재신청하도록 한다.

4. 감염병 실험실 검사법 표준절차서 활용

질병관리청은 매년 권역별질병대응센터 및 전국 시·도 보건환경연구원(공공 검사기관)을 대상으로 감염병 진단검사에 관한 기술이전을 수행하고 있다. 기술이전 시 인증이 완료된 표준절차서를 토대로 검사법 교육을 실시하고 검사 질 관리를 위한 숙련도 평가를 진행한다. 이 평가 결과에 따라 일부 검사 역량이 미흡한 기관에 대해 재교육 및 지도를 통해 검사 수행 능력을 지속적으로 관리하고 있다. 또한 표준화된 검사법을 보급하기 위하여 매년 표준절차서 자료집을 제작·배포하고 있다. 시·도 보건환경연구원 등 공공 검사기관은 배포된 표준절차서를 참고하여 자체 검사법을 구축하는 등 업무수행에 활용하고 있다.

결론

질병관리청은 2009년부터 감염병 실험실 검사법 표준절차서 인증제도를 운영하여 검증된 표준검사법을 마련하고 있으며, 2017년 인증체계를 개편하여 국제적 기준에 부합할 수 있도록 임상검사표준연구소(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 및 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration, FDA) 등의 인증 기준을 고려하여 요건을 고도화하였다[5-7]. 앞으로도 표준절차서 인증제도 운영을 통해 국내 감염병 진단검사의 객관적 검증과 신뢰성을 확보하고자 한다. 또한, 국가 감염병 위기 상황을 대비, 대응하기 위해 해외 유행 감염병 및 신종감염병 등에 대해서도 지속적으

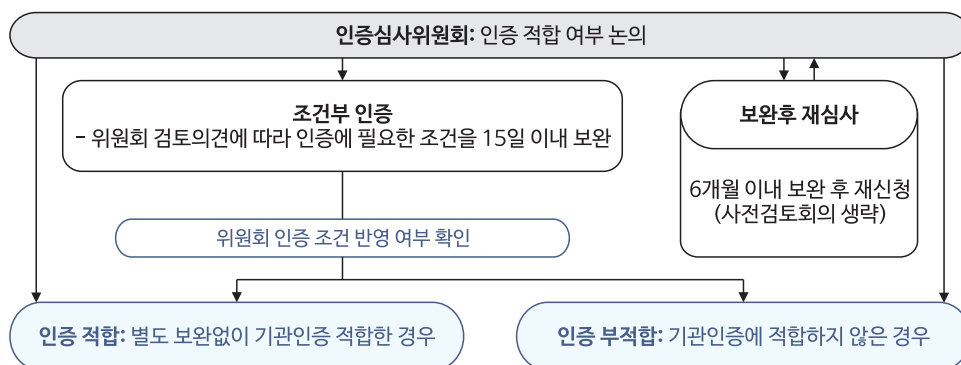


그림 2. 인증심사위원회의 심사 및 결과통보

로 검사법을 개발할 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: SJA. Visualization: SJA. Writing – original draft: SJA, HYK, MJK. Writing – review & editing: HYK, MJK, JSP, GJK.

References

1. Korea Disease Control and Prevention Agency. Infectious. Infectious disease control and prevention act. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022.
2. Korea Disease Control and Prevention Agency. Infectious disease control and prevention act enforcement regulations. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022.
3. Korea Disease Control and Prevention Agency. Integrated guidelines for diagnostic tests for National Notifiable infectious diseases vol.3-1. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2021.
4. Korea Disease Control and Prevention Agency. Regulations on laboratory diagnosis of infectious disease by the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI EP12-A2: User protocol for evaluation of qualitative test performance: approved guideline. 2nd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. EP17-A-pro- tocols for determination of limits of detection and limits of quantitation; approved guideline. Wayne, PA: NCCLS publication; 2004.
7. Food and Drug Administration. Guidance for industry and FDA staff: In Vitro Diagnostic (IVD) device studies – frequently asked questions. Rockville, MD: Food and Drug Administration; 2010.

Operation of the Certification System of the KDCA to Prepare Standard Testing Methods for Infectious Disease Laboratories

Su jeong Ahn, Hyun Yeong Kim, Min Joon Kim, Jae Sun Park, Gab Jung Kim*

Division of Laboratory Diagnosis Management, Bureau of Infectious Disease Diagnosis Control, Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA), Cheongju, Korea

ABSTRACT

The Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) is responsible for conducting and analyzing rapid and accurate diagnostic tests, and monitoring of pathogens that cause infectious diseases. We are developing a Standard Operating Procedure (SOP) that documents the specifications of the laboratory testing environment, and that outlines a certification system for preparing standard test methods. Based on scientific evidence, the SOP describes the background of test selection, sample types, procedures, and results interpretation. An objectively valid and reliable standard inspection method is being prepared through a certification examination committee composed of internal and external experts. The KDCA will continue to revise and update existing certified standard procedures. In addition, we will act preemptively to prepare for and respond to national crises caused by emerging infectious diseases in the future.

Key words: Infectious disease; Standard operating procedure of laboratory testing method; Laboratory diagnosis of infectious disease; Standard procedure

*Corresponding author: Gab Jung Kim, Tel: +82-43-719-7840, E-mail: gabjkim@korea.kr

Introduction

Laboratory tests for infectious diseases play an important role in promptly diagnosing patients suspected of having an infectious disease, ensuring appropriate treatment, and preventing large-scale spread in the early stages of its outbreak through measures such as quarantine. In this process, it is necessary to standardize and systematically operate all procedures and specifications from the sample collection stage to result judgment stage to derive accurate and reliable diagnostic test results. By

clearly documenting the procedure and acceptance criteria of the relevant testing methods and using standardized documents, it is possible to maintain consistency in the test results across different testers and testing laboratories while minimizing the occurrence of errors due to differences in testing environment. As a national reference laboratory for infectious diseases, the Korea Disease Control and Prevention (KDCA) conducts comprehensive laboratory testing and analyses to identify infectious disease pathogens. In addition, as the nation's top diagnostic testing laboratory, it plays a role in presenting

Key messages

① What is known previously?

The Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) has been operating its own institutional accreditation system since 2009 for the purpose of standardization and quality control of diagnostic tests for infectious diseases. Standard testing methods that have been certified through this system are being distributed not only to the KDCA but also to public testing institutions such as provincial health and environment research institutes.

② What new information is presented?

The guidelines for the preparation of regulations and standard procedures for the certification review of laboratory testing methods for infectious diseases were specified and supplemented. For this reason, it was attempted to prepare an objectively valid and reliable standard test method.

③ What are implications?

The KDCA is continuously updating standard testing methods for National Notifiable infectious diseases. In addition, we are preparing to respond quickly and accurately to crisis situations of various infectious diseases, such as preemptively developing testing methods for possible new and mutated infectious diseases.

the specifications for diagnostic testing of infectious diseases so that diagnostic testing performed in local government laboratories can produce consistent results [1-3]. In doing this, it supports the pathogen-identifying institutions in performing accurate diagnostic tests according to standardized and harmonized test methods.

In relation to above, the Standard Operating Procedure (SOP) for laboratory tests for infectious diseases has been prepared for highly reliable testing, and a certification system for objective verification of the SOP is being implemented. This paper introduces the certification system of the KDCA for

preparing standardized laboratory testing methods for infectious diseases.

Result

1. Composition of the SOP for Infectious Disease Laboratory Testing Methods

The laboratory testing SOP consists of the test background and method, samples and controls, reagents and equipment, precautions, performance validation, etc. Among these, biosafety precautions are applied to ensure the safety of experimenters or for processes involving the handling of dangerous substances. The test method includes the procedure flow chart, testing procedure, and details on the determination of results.

In addition, the criteria for testing method performance validation are distinct for qualitative and quantitative tests depending on the method. The items for performance validation suitable for each test method are presented. Qualitative testing involves setting the criterion for acceptance and undetermined intervals, the minimum detection limit, sensitivity, specificity, repeatability, reproducibility, and crossover and interference reaction tests. On the other hand, quantitative testing includes tests for selectivity, linearity, range, accuracy, precision, and detection and quantification limits (Table 1).

2. The Members and Roles of the Review Committee for Infectious Disease Laboratory Testing Method Certification

The Division of Laboratory Diagnosis Management (the supervising department) of the Bureau of Infectious Disease Diagnosis Control operates a certification review committee composed of internal and external experts to certify the SOP

Table 1. Categories of standard operating procedure for testing infectious diseases

Subject	Main category	Subcategory
Details to conduct laboratory test	Background	Selection background/purpose/application scope
	Specimen and control	Specimen type
		Specimen collection and storage
		Positive control/negative control/a barometer stock/standard material
	Reagent and equipment	Commercial reagent/labotatory-developed reagent Main Equipment/sub-equipment/consumable
Criteria for evaluation of laboratory test performance	Precautions	Biosafety (laboratory-personnel/hazardous material and waste management) Conduct laboratory test
	Testing procedure	Flow chart/testing procedure/result interpretation
	Qualitative method	Cut-off and set inconclusive interval
		Limit of detection
		Sensitivity/specificity (PPA, NPA)
		Precision (repeatability and reproducibility)
		Cross-reaction and Interference
	Quantitative method	Selectivity
		Linearity and range
		Accuracy
		Precision
		Limit of detection and quantification

PPA=positive percent agreement; NPA=negative percent agreement.

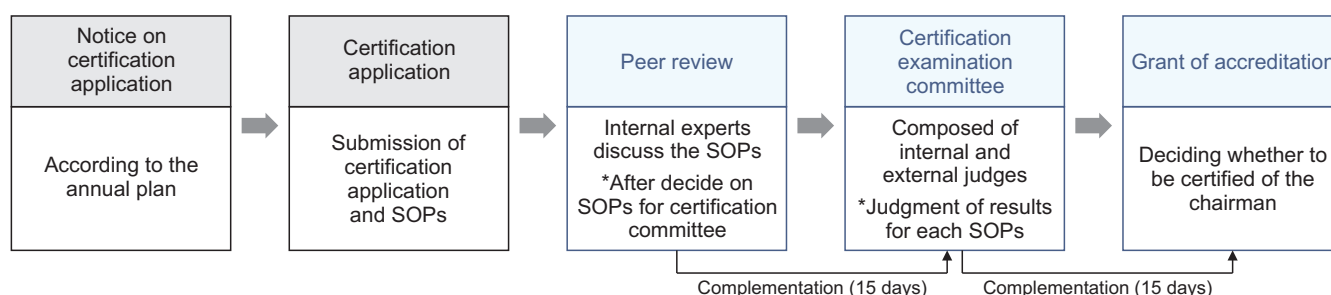


Figure 1. Certification process for laboratory test method by Standard Operating Procedure (SOP)

for infectious disease laboratory testing methods. The certification review committee consists of approximately 15 members, including the chairperson, and includes at least 3 external members to ensure impartiality in the review process. The chairperson and internal members are ex officio positions composed of the chiefs and research officer at the Bureau of Infectious Disease Diagnosis Control of the KDCA. The external members are commissioned and consist of those who have

majoried in health and medical science-related fields such as clinical microbiology, immunology, or medicine, or those recommended by international accreditation organizations or related societies.

In addition to performing the role of determining the suitability of SOP and certifying laboratory testing methods, the committee also provides advice on laboratory testing method certification review requirements. Alternatives and suggested

improvements for operational matters are discussed with the operating department (the supervising department), and opinions are reviewed to determine whether certification requirements are appropriate.

3. Procedures for Certification Review of Infectious Disease Laboratory Testing Methods

In order to ensure accuracy as well as reliability in the testing results, the SOP for infectious disease laboratory testing methods undergoes both a peer-review as well as a review by the certification review committee, who will determine the suitability of the SOP through the review process and grant appropriate certification (Figure 1).

The supervising department identifies those who need to apply for enactment or revision of the SOP for the following year in advance through a demand survey. Further, it establishes an annual certification review plan including the committee operation direction and review schedule, by February of each year. According to the annual plan, the supervising department requests the laboratory testing method certification application from the laboratory at least 2 weeks before the committee meeting, and manages the overall process necessary to operate the committee for the laboratory testing method certification review. In general, the certification review meeting is held four times a year, and approximately 10 standard testing methods are certified per meeting; however, additional meetings can be held for efficient certification review. The applicant department prepares a certification application form according to the “Regulations on the Certification Review of the Infectious Disease Laboratory Test Act by the KDCA” within the deadline, describes the reason for the enactment or revision, and submits it to the supervising department along with the SOP

[4].

The preliminary review is conducted through a peer-review involving internal experts at the Bureau of Infectious Disease Diagnosis Control of the KDCA. To prevent conflicts of interest, internal experts from the department applying for the review cannot participate in the review process. Each internal expert reviews whether the SOP meets the criteria for each item according to the preparation guidelines, closely checks whether there are technical errors or problems in the testing method and validation process, and prepares a review opinion. Internal experts share and discuss opinions on aspects that need to be corrected or supplemented according to the written opinion through the preliminary review meeting. The person in charge of the review of the application attends the meeting to collect expert opinions. If corrections or supplements are necessary according to the results of the review, the SOP is supplemented, and a reply is provided within 15 days with a table of change.

After the peer review, the supervising department holds a meeting of the certification review committee composed of internal and external judges to review the SOPs that have been supplemented. Before deciding to grant certification, the committee conducts a comprehensive assessment to check that there are no errors in performance validation of the test in the SOP based on scientific grounds and whether there are any problems with the test method with objective proof. The review outcome is determined by the consent of the majority of the members. However, the opinions of the minority are closely reviewed and reflected. The decision of the committee is notified as “meets certification criteria,” “conditional certification,” “re-review after supplementation,” or “does not meet certification criteria” (Figure 2).

If determined to “meet certification criteria”, certification

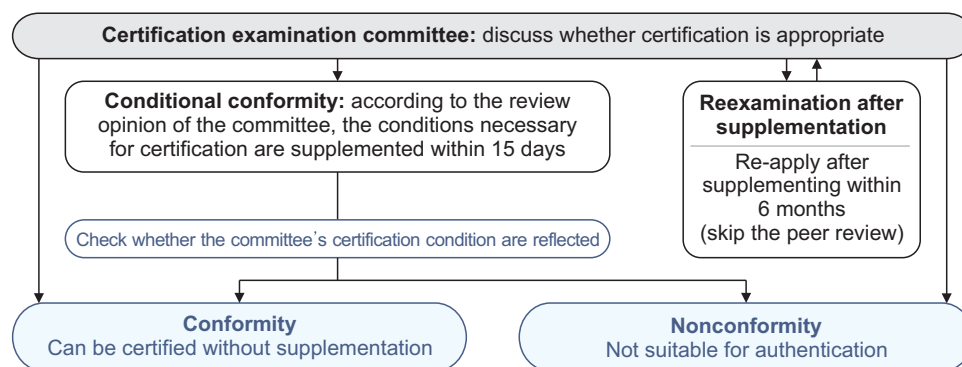


Figure 2. Review process by certification examination committee and report result

is granted without further supplementation. For “conditional certification,” a supplemented SOP must be submitted within 15 days of notification by the applying department and certification can be granted after final review by the chairperson only if the certification requirements have been adequately reflected. On the other hand, “does not meet certification criteria” is granted if certification requirements are not met. “Re-review after supplementation” may require significant supplementation period due to requirements for additional experiments or re-testing depending on the review comments from the committee. A re-review can be applied within 6 months. The review process will be identical for re-reviews and institution certification procedures can be simplified by foregoing the preliminary review meeting. If the re-submitted SOP does not meet the certification requirements, e.g. lacks scientific rationale or is incomplete, “does not meet certification criteria” will be granted and re-application should be made after comprehensive supplementation.

4. Utilization of the SOP for Infectious Disease Laboratory Testing Methods

The KDCA conducts technology transfer on diagnostic tests for infectious diseases annually to the Regional Centers for Disease Control and Prevention and the Regional Research Institute of Public Health and Environment (hereafter referred

to as “public testing laboratories”). During the technology transfer, training on the testing method is conducted based on the certified SOP and proficiency assessment is conducted for quality management. Continuous management of the testing performance is performed based on the results of this assessment, by providing re-training for the laboratories that do not meet the performance criteria. In addition, in order to ensure standardized testing methods, a standard procedure data book is prepared and distributed annually. Public testing laboratories, such as the Regional Research Institute of Public Health and Environment, refer to the distributed SOPs to establish their own testing methods.

Conclusion

Since the 2009, the KDCA has been operating an SOP certification system for infectious disease laboratory testing methods in order to prepare validated standard testing methods. In 2017, the certification system was reorganized to meet international standards by reflecting the certification standards from the Clinical and Laboratory Standards Institute and the U.S. Food and Drug Administration [5-7]. Going forward, the objective validation and reliability of the infectious disease diagnostic testing in the Republic of Korea will be ensured through the operation of the SOP certification system. Furthermore,

testing methods will be continuously improved in preparation and response to national infectious disease crises, such as new infectious diseases and overseas epidemics.

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: SJA. Visualization: SJA. Writing – original draft: SJA, HYK, MJK. Writing – review & editing: HYK, MJK, JSP, GJK.

References

1. Korea Disease Control and Prevention Agency. Infectious. Infectious disease control and prevention act. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022.
2. Korea Disease Control and Prevention Agency. Infectious disease control and prevention act enforcement regulations. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022.
3. Korea Disease Control and Prevention Agency. Intergrated guidelines for diagnostic tests for National Notifiable infectious diseases vol.3-1. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2021.
4. Korea Disease Control and Prevention Agency. Regulations on laboratory diagnosis of infectious disease by the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI EP12-A2: User protocol for evaluation of qualitative test performance: approved guideline. 2nd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. EP17-A-pro- tocols for determination of limits of detection and limits of quantitation; approved guideline. Wayne, PA: NCCLS publication; 2004.
7. Food and Drug Administration. Guidance for industry and FDA staff: In Vitro Diagnostic (IVD) device studies – frequently asked questions. Rockville, MD: Food and Drug Administration; 2010.

시·도별 스트레스 인지율 격차 추이, 2012-2021년

2021년 기준으로 만 19세 이상의 스트레스 인지율(연령표준화)은 전남에서 23.7%로 가장 낮게, 인천에서 29.5%로 가장 높게 나타났다(그림 1). 시·도간 격차는 5.8%p이며, 전년 11.1%p 대비 4.4%p 감소하였다.

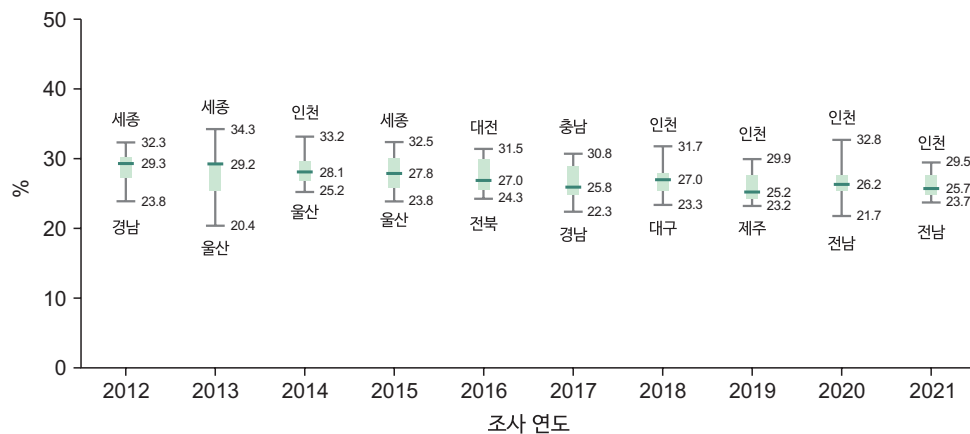


그림 1. 시·도별 스트레스 인지율 격차 추이, 2012-2021년

*스트레스 인지율: 평소 일상생활 중 스트레스를 "대단히 많이" 또는 "많이" 느끼는 사람의 비율, 만 19세 이상.

†그림 1의 연도별 지표값은 2005년 추계인구로 연령표준화.

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

작성부서: 질병관리청 만성질환관리국 만성질환관리과

QuickStats

Trends in the Prevalence Gap in Perceived Stress Between Cities or Provinces, During 2012–2021

In 2021, the age-standardized prevalence of perceived stress among those aged 19 years and over was the highest in Incheon (29.5%) and lowest in Jeollanam-do (23.7%) (Figure 1). The gap in the prevalence of perceived stress between the highest and lowest city decreased from 11.1% in 2020 to 5.8% in 2021.

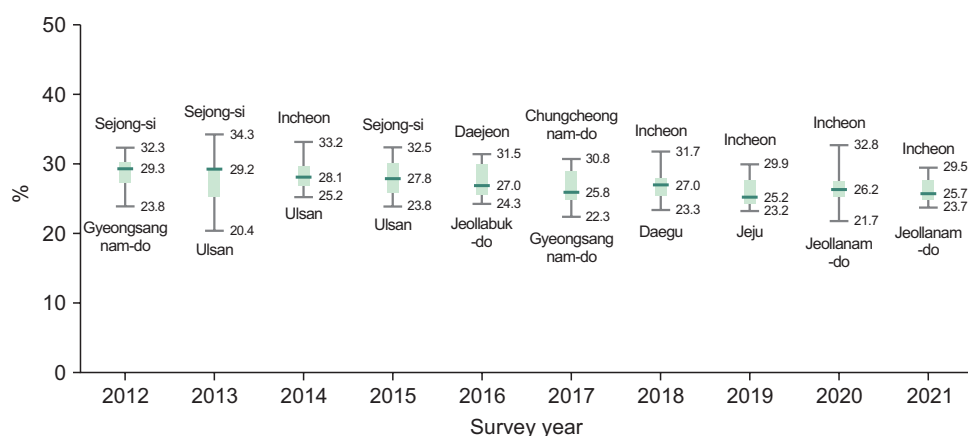


Figure 1. Trends in Perceived Stress between Cities or Provinces, 2012–2021

*Prevalence of perceived stress: Defined as the percentage of persons who feel “very much” or “much” stress in their daily life.

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

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

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