



주간 건강과 질병

PHWR

Public Health Weekly Report

Vol. 16, No. 33, August 24, 2023

Content

연구 논문

1165 한국 초고령 노인에서 폭염한파와 오존이 사망에 미치는 단기적 영향

리뷰와 전망

1178 고위험 재유행 병원체로서 필로바이러스의 확인검사

정책 보고

1192 「예방접종의 실시기준과 방법」 개정 소개

질병 통계

1201 고혈압, 당뇨병 진료실 인원 및 진료비 추이, 2011-2021년

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(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: 2023년 8월 24일

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

안운진

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

김하정

질병관리청

이희재

질병관리청

박희빈

질병관리청

안은숙

질병관리청

원고편집인

하현주

(주)메드랑

한국 초고령 노인에서 폭염한파와 오존이 사망에 미치는 단기적 영향

신문경^{1,2}, 김경남^{1*}, 배상혁³, 김미지⁴, 김종현⁵, 권호장⁶, 황승식⁷, 김효은⁸, 안윤진⁸

¹한양대학교 의과대학 예방의학교실, ²한양대학교 건강과 사회 연구소, ³가톨릭대학교 의과대학 예방의학교실,
⁴경상대학교 의과대학 예방의학교실 및 건강과학연구원, ⁵성균관대학교 의과대학 사회의학교실, ⁶단국대학교 의과대학 의예과 예방의학교실,
⁷서울대학교 보건대학원 보건학과, ⁸질병관리청 건강위해대응관 미래질병대비과

초 록

최근 해외 연구에서 노령인구(65세 이상)는 비노령인구(65세 미만)에 비해 극한기온으로 인한 건강영향이 큰 것으로 보고되고 있다. 국내 연구에서도 노년층에서 대기오염물질과 오존이 증가함에 따라 외래 및 응급실 이용이 증가하는 것으로 보고되고 있다. 본 연구는 기존 연구보다 연령군을 세분화하여 기후변화로 인한 노령인구의 건강영향을 분석하였다. 연구분석을 위한 일별, 원인별 사망자 수는 집계 자료인 통계청 사망원인자료를 이용하였다. 분석 결과 고온 및 저온에서 총사망, 심뇌혈관질환 사망 증가를 확인하였다. 또한 대기 중 오존에 대한 단기 노출과 노령인구의 사망 관련성을 분석하였다. 연구 결과 오존 노출로 인한 비사고사망 증가는 80세 이상 집단에서만 관찰됨을 확인하였다. 이러한 경향은 전체 심뇌혈관 질환에서도 80세 이상 집단에서만 관련성을 보였다. 본 연구는 노령인구에서 연령 대별로 위험이 동일하지 않고 그 중 최고령층에서 위험이 급격히 증가한다는 것을 확인했다는 점에서 의의를 가진다.

주요 검색어: 건강영향; 기온; 기후변화; 노인; 환경

서 론

노령인구는 생리적 예비 능력 부족, 환경유해인자를 회피하기 위한 자원·기능 부족, 동반질환 등을 이유로 환경보건 측면에서 취약한 집단으로 보고되고 있다[1]. 최근 해외 연구에서 노령인구(65세 이상)는 비노령인구(65세 미만)에 비해 극한기온으로 인한 건강영향이 큰 것으로 보고되고 있다. 국내 연구에서도 노년층에서 대기오염물질과 오존이 증가함에 따라 외래 및 응급실 이용이 증가하는 것으로 보고되고 있다

[2]. 그러나 기존 국내·외 연구는 대부분 전체 연령층 또는 전체 성인 연령층을 대상으로 연구를 수행하고 이후 고령자에 대해서 하위 그룹 분석을 수행하였다. 각 연령대에서 기후변화의 건강영향이 어떻게 차이가 나는지 확인할 수 있는 연구 방법이긴 하나 고령자 특이적인 노출 및 결과가 확인되지 않는 단점이 있다. 또한 고령사회에서 60세 또는 65세 이상을 모두 하나의 고령자로 분류하기 보다 좀 더 세부적인 연령 범주화로 고령 초기(young-old), 중기(old-old), 후기(oldest old)의 건강 영향을 확인하는 것도 필요하다. 노출(exposure) 측면

Received May 17, 2023 Revised July 9, 2023 Accepted July 10, 2023

*Corresponding author: 김경남, Tel: +82-2-2220-0662, E-mail: kkn002@hanyang.ac.kr

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency



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



KDCA
Korea Disease Control and
Prevention Agency

핵심요약**① 이전에 알려진 내용은?**

최근 해외 연구에서 노령인구(65세 이상)는 비노령인구(65세 미만)에 비해 극한기온으로 인한 건강영향이 큰 것으로 보고되고 있다.

② 새로이 알게 된 내용은?

본 연구는 기후변화로 인한 노령인구의 건강영향을 분석하기 위해 집계자료인 통계청 사망원인자료를 활용하였고 분석 결과 고온 및 저온에서 총사망, 심뇌혈관질환 사망 증가를 확인하였다. 또한 대기 중 오존에 대한 단기 노출과 노령인구의 사망 관련성을 분석하였고, 오존 노출로 인한 비사고 사망 증가는 80세 이상 집단에서만 관찰됨을 확인하였다.

③ 시사점은?

본 연구는 노령인구에서 연령대별로 위험이 동일하지 않고 그 중 최고령층에서 위험이 급격히 증가한다는 것을 확인했다는 점에서 의의를 가진다.

에서도 많은 연구가 고온 및 저온의 영향을 연구하였으며[3-5] 대기오염물질에 대한 영향을 분석한 연구는 드물다. 대기오염물질 중 오존은 기온이 상승할수록 농도가 높아진다. 이런 특성으로 오존은 기후변화로 인해 농도가 상승할 것으로 생각되고 있다[6]. 이에 본 연구는 기존 연구보다 세분화된 연령을 대상으로 집계 자료원인 통계청 사망원인 자료를 이용하여 기후변화로 인한 노령인구의 건강영향을 분석하였다.

방 법**1. 연구자료****1) 기상자료**

기상청에서 제공한 전국 종관기상관측소(<http://data.kma.go.kr/cmmn/main.do>)가 위치한 지역의 일평균 값을 16개 시도별 일평균으로 계산하여 이용하였다. 16개 시도별 기상변수(일평균 기온, 습도, 체감기온 등)의 평균값을 산출하였다.

2) 일별 오존 농도 자료

한국환경공단 에어코리아 웹사이트(<https://www.airkorea.or.kr>)에서 제공하는 대기오염측정망에서 2006년 1월 1일부터 2020년 12월 31일까지 측정된 일별 시간별 오존 농도를 구독하였다. 오존의 경우 고온 및 자외선에 의해 발생하는 물질로 일중 변동이 커서 통상 시간별 오존 농도로부터 일별 8시간 최고 농도를 계산하였다. 각 도시에서 운영되고 있는 대기오염 측정망의 측정소 농도를 7개 시도별로 평균하였다. 분석 대상 지역을 7개 대도시(서울, 부산, 대구, 인천, 광주, 대전, 울산)로 한정된 것은 노출을 측정하는 대기오염측정소가 대도시 지역을 벗어난 곳에서는 충분하지 않기 때문이다.

3) 통계청 사망원인 자료

통계청 사망원인 통계로부터 2006년 1월 1일부터 2020년 12월 31일까지 지역별 일별 사망자 수를 이용하였다. 표준질병분류 기준(International Classification of Diseases [ICD]-10)으로 각 원인에 따라 사망자 수를 추출하였다. 노령 인구에서의 관련성을 분석하고 전체 인구집단과 비노령인구집단과 비교하기 위해 연령군을 전체, 65세 미만, 65-79세, 80세 이상으로 구분하여 일별 사망자 수를 추출하였다.

4) 연계자료

본 연구에서는 기상 자료, 일별 오존 농도 자료와 통계청 사망원인 자료를 시도별, 일자별로 연계하여 구축하였다.

2. 통계 분석**1) 극한기온 건강영향**

분배시차 비선형모형(distributed lag non-linear model)을 이용하여 7일간의 노출로 인한 총효과를 분석하였다. 각 모형은 상대습도, 요일, 지역, 장기추세를 보정하였으며 분석결과는 건강결과 별로 최소사망온도를 기준(reference)으로 고온과 저온 시 상대위험을 제시하였다. 연중 기온 중 90퍼센

타일인 위험도가 가장 낮은 최소사망온도를 25℃로 설정하여 저온(-12℃) 및 고온(33℃)일 때의 상대위험도(relative risk)를 산출하였다. 본 연구 분석은 R software (version 4.2.0; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) 프로그램을 이용하여 분석하였다.

2) 오존 노출에 따른 건강영향

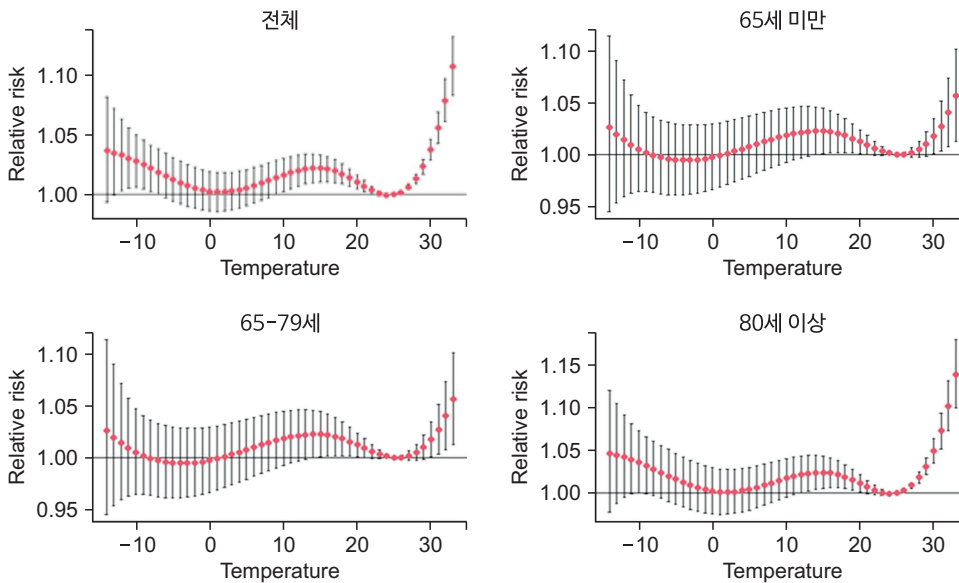
시계열분석을 위해 오존농도를 독립변수로 하고 일별 각 사망자 수를 종속변수로 하는 일반화부가혼합모형(generalized additive mixed model)을 구축하였다. 이 모형은 7개 대도시의 관련성을 통합적으로 분석하기 위해 7개 대도시를 무작위효과로 포함하였다. 모형에는 기상 요인과 요일, 장기 추세가 공변수로 포함되었다. 기상요인은 기상청 자료에서 각 도시의 2006년 1월 1일부터 2020년 12월 31일까지의 기상 기록으로부터 추출하여 당일 평균 기온, 이전 7일 평균 기온,

평균 습도를 포함하였다. 각 사망원인별 개별 모형을 구축하여 회귀계수(β)와 상대위험도를 정리하였다. 이 모형에서 도출되는 회귀계수에 지수함수(exponential)를 적용하여 상대위험도를 구하였다. 또한 연령군에 따른 개별 모형을 구축하였다. 본 연구 분석은 R software (version 4.2.0; R Foundation for Statistical Computing) 프로그램을 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 극한기온 건강영향

전체 연령에서 상대위험도는 저온일 경우 1.03 (95% confidence interval [CI]: 1.00, 1.06), 고온일 경우 1.11 (95% CI: 1.08, 1.13)이었다. 65세 미만에서 상대위험도는 저온일 경우 1.01 (95% CI: 0.96, 1.07), 고온일 경우 1.06 (95% CI: 1.01, 1.10)이었다. 65-79세에서 상대위험도는 저온일



연령군	저온(-12℃)		고온(33℃)	
	상대위험도	95% 신뢰구간	상대위험도	95% 신뢰구간
전체	1.03	(1.00, 1.06)	1.11	(1.08, 1.13)
65세 미만	1.01	(0.96, 1.07)	1.06	(1.01, 1.10)
65-79세	1.05	(1.00, 1.11)	1.12	(1.08, 1.17)
80세 이상	1.04	(0.99, 1.09)	1.14	(1.10, 1.18)

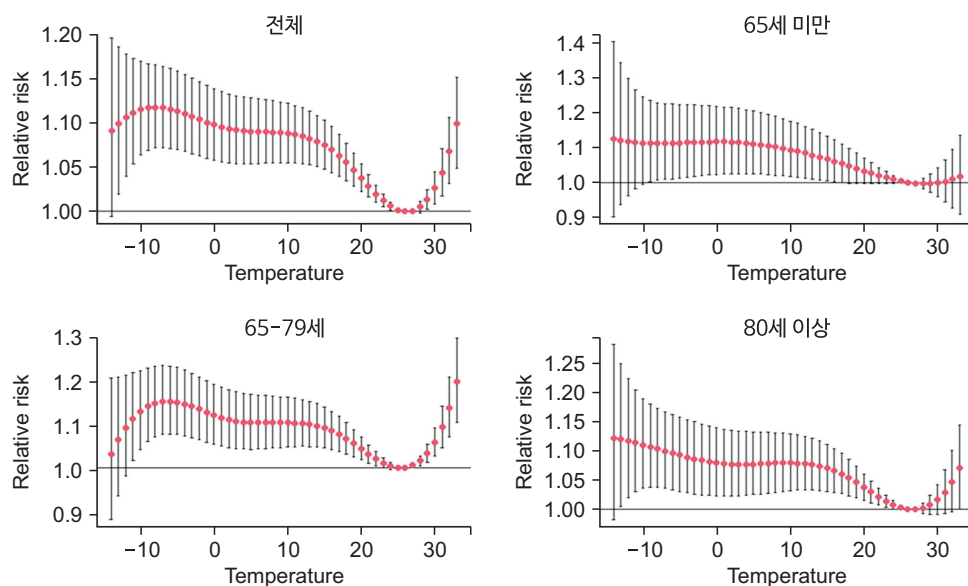
비선형적 노출-효과 관계를 고려하여 시 간지연에 따른 누적효과를 분석한 모형으로 기준 온도 25℃에 비해 -12℃ 및 33℃에서의 전체 원인 사망 위험 증가를 분석함

그림 1. 연령군별 극한기온과 전체 원인 사망의 관련성

경우 1.05 (95% CI: 1.00, 1.11), 고온일 경우 1.12 (95% CI: 1.08, 1.17)였다. 80세 이상에서 상대위험도는 저온일 경우 1.04 (95% CI: 0.99, 1.09), 고온일 경우 1.14 (95% CI: 1.10, 1.18)였다(그림 1). 위험도가 가장 낮은 최소사망온도를 26℃로 설정하여 저온(-12℃) 및 고온(33℃)일 때의 상대위험도를 산출하였다. 전체 연령에서 상대위험도는 저온일 경우 1.11 (95% CI: 1.04, 1.18), 고온일 경우 1.10 (95% CI: 1.05, 1.15)이었다. 65세 미만에서 상대위험도는 저온일 경우 1.12 (95% CI: 0.96, 1.30), 고온일 경우 1.02 (95% CI: 0.91, 1.14)였다. 65-79세에서 상대위험도는 저온일 경우 1.09 (95% CI: 0.98, 1.21), 고온일 경우 1.20 (95% CI: 1.10, 1.30)이었다. 80세 이상에서 상대위험도는 저온일 경우 1.12 (95% CI: 1.02, 1.22), 고온일 경우 1.07 (95% CI: 1.00, 1.14)이었다(그림 2).

2. 오존 노출에 따른 건강영향

전체 연령군에서 일별 8시간 최고 오존농도는 전체 비 사고사망과 유의한 관련성이 있었으며, 1 ppb 증가당 사망이 0.05% (95% CI: 0.03, 0.07) 증가하는 것으로 나타났다. 그러나 79세 이하 연령군에서는 이러한 유의한 관련성이 관찰되지 않았으며 80세 이상 군에서는 1 ppb 증가당 사망이 0.07% (95% CI: 0.04, 0.10) 증가하였다(표 1). 이러한 경향은 전체 심뇌혈관 질환에서도 동일하게 나타났으며 80세 이상 연령군에서 오존 1 ppb 증가는 전체 심뇌혈관 질환 사망의 0.08% (95% CI: 0.04, 0.13) 증가와 관련성을 보였다. 세부 심뇌혈관 질환 사망과의 관련성은 비슷한 경향을 보였으나 유의하지 않았다. 이는 세부 질환으로 나뉘어질수록 일별 사망자 수가 적어져서 검정력이 부족해진 결과일 수 있다(표 2).



연령군	저온(-12℃)		고온(33℃)	
	상대위험도	95% 신뢰구간	상대위험도	95% 신뢰구간
전체	1.11	(1.04, 1.18)	1.10	(1.05, 1.15)
65세 미만	1.12	(0.96, 1.30)	1.02	(0.91, 1.14)
65-79세	1.09	(0.98, 1.21)	1.20	(1.10, 1.30)
80세 이상	1.12	(1.02, 1.22)	1.07	(1.00, 1.14)

비선형적 노출-효과 관계를 고려하여 시 간지연에 따른 누적효과를 분석한 모형으로 기준 온도 25℃에 비해 -12℃ 및 33℃에서의 전체 원인 사망 위험 증가를 분석함

그림 2. 연령군별 극한기온과 심뇌혈관질환 사망과의 관련성

표 1. 연령군별 일별 8시간 최고 오존농도와 전체 비사고사망의 관련성(1 ppb 증가당)

연령군	회귀계수	표준오차	p-value	상대위험도	상대위험도의 95% 신뢰구간	
					하한	상한
전체	0.0005	0.0001	<0.0001	1.0005	1.0003	1.0007
0-64세	0.0000	0.0001	0.9094	1.0000	0.9997	1.0003
65-79세	-0.0001	0.0001	0.5866	0.9999	0.9997	1.0002
80세 이상	0.0007	0.0001	<0.0001	1.0007	1.0004	1.0010

표 2. 연령군별 일별 8시간 최고 오존농도와 심혈관계 사망의 관련성 (1 ppb 증가당)

연령군	회귀계수	표준오차	p-value	상대위험도	상대위험도의 95% 신뢰구간	
					하한	상한
전체 심뇌혈관질환						
전체	0.0005	0.0002	0.0021	1.0005	1.0002	1.0009
0-64세	0.0003	0.0003	0.3023	1.0003	0.9997	1.0010
65-79세	-0.0003	0.0003	0.2173	0.9997	0.9992	1.0002
80세 이상	0.0008	0.0002	0.0007	1.0008	1.0004	1.0013
허혈성심질환						
전체	0.0002	0.0003	0.4393	1.0002	0.9996	1.0008
0-64세	0.0008	0.0006	0.1666	1.0008	0.9996	1.0021
65-79세	-0.0006	0.0005	0.1939	0.9994	0.9984	1.0003
80세 이상	0.0007	0.0005	0.1359	1.0007	0.9998	1.0016
뇌졸중						
전체	0.0000	0.0002	0.8560	1.0000	0.9996	1.0005
0-64세	-0.0006	0.0005	0.2298	0.9994	0.9984	1.0004
65-79세	-0.0003	0.0004	0.3792	0.9997	0.9990	1.0004
80세 이상	0.0005	0.0003	0.1790	1.0005	0.9998	1.0011

논 의

본 연구는 기후변화로 인한 노령인구의 건강영향을 분석하기 위해 집계자료인 통계청 사망원인자료를 활용하였고 분석 결과 고온 및 저온에서 총사망, 심뇌혈관질환 사망 증가를 확인하였다. 또한 대기 중 오존에 대한 단기 노출과 노령 인구의 사망 관련성을 분석하였고, 오존 노출로 인한 비사고사망 증가는 80세 이상 집단에서만 관찰됨을 확인하였다. 노화로 인한 생리적 변화로 근육 및 면역 감소하고, 환경 변화에 대처하는 인지적 영향 등 감소하므로 환경보건정책 및 사업에서는 65세 기준보다는 70세, 80세 이상을 더 취약한 집단으로 중재되어야 한다. 이에 80세 이상의 초고령층 대상으로 오존의

건강영향과 오존주의보, 오존경보 등 알람을 효과적으로 전파할 수 있는 방안을 마련할 필요가 있다. 본 연구는 기존 선행 연구에서 사망률이 최저가 되는 기온(minimum mortality temperature) 등을 고온 및 저온으로 인한 부정적인 건강 영향이 시작되는 역치 기온으로 정의됨을 동일하게 반영하였고 전형적인 환경역학 분석 방법론으로 일별 자료를 지역별로 응집하여 생태학적 연구를 하는 시계열 연구를 수행하였다[1,7]. 그러나 생태학적 연구는 인과성을 설명하기에는 한계가 있으므로 코호트 등 개인 수준 자료 활용 연구를 수행하는 것도 향후 과제가 될 수 있다. 또한 고령자는 기저질환을 동반한 경우가 많으므로 추후 특정 환자에서 기후변화가 미치는 영향을 연구할 필요가 있다. 향후 본 연구에서 사용한 방법론과 코호

트 등 개인 수준 자료의 기저질환 정보를 활용한다면 특정 질환 대상의 심층 분석이 가능할 것으로 판단된다. 본 연구는 기존 연구 보다 세분화된 연령을 대상으로 분석하여 노령인구에서 연령대별로 위험이 동일하지 않고 그중 최고령층에서 위험이 급격히 증가한다는 것을 확인했다는 점에서 시사점을 지닌다. 향후 연구에서도 60세 또는 65세 이상을 모두 하나의 고령자로 분류하기보다 좀 더 세부적인 연령 범주화로 고령 초기, 중기, 후기의 건강 영향을 추가적으로 확인하는 것이 필요하다. 이에 노령 인구 대상 기후변화에 따른 건강영향을 중재할 수 있는 건강수칙이나 행동수칙을 마련할 때 구체적이고 도움이 되는 근거가 될 수 있다.

Declarations

Ethics Statement: The study design was reviewed and approved by the Institutional Review Board of Ajou University Hospital (AJIRB-MED-EXP-22-223).

Funding Source: This research was supported by research program funded by the Korea Disease Control and Prevention Agency (fund code 2022-12-304).

Acknowledgments: None.

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

Author Contributions: Conceptualization: KNK. Data curation: KNK, MKS, MJK, JHK, SHB. Formal analysis: KNK, MKS, MJK, JHK, SHB. Funding acquisition: HEK,

YJA. Investigation: KNK, MKS. Methodology: KNK, MKS, MJK, JHK, SHB, HJK, SSH. Project administration: MKS. Resources: KNK, MKS, MJK, JHK, SHB. Software: KNK, MKS, MJK, JHK, SHB. Supervision: KNK. Validation: HJK, SSH. Visualization: KNK, MKS, MJK, JHK, SHB. Writing – original draft: KNK, MKS, MJK, JHK, SHB. Writing – review & editing: KNK, MKS.

References

1. de Schrijver E, Bundo M, Ragetti MS, et al. Nationwide analysis of the heat- and cold-related mortality trends in Switzerland between 1969 and 2017: the role of population aging. *Environ Health Perspect* 2022;130:37001.
2. Jung EJ, Na W, Lee KE, Jang JY. A study on the influence on medical care for the elderly by exposure to fine particulate matter and ozone. *J Environ Health Sci* 2019;45:30–41.
3. Hong YC. Aging society and environmental health challenges. *Environ Health Perspect* 2013;121:A68–9.
4. Gasparrini A. Distributed lag linear and non-linear models in R: the package dlnm. *J Stat Softw* 2011;43:1–20.
5. Gasparrini A, Armstrong B. Reducing and meta-analysing estimates from distributed lag non-linear models. *BMC Med Res Methodol* 2013;13:1.
6. Bae S, Kwon HJ. Current state of research on the risk of morbidity and mortality associated with air pollution in Korea. *Yonsei Med J* 2019;60:243–56.
7. Demoury C, Aerts R, Vandeninden B, Van Schaeybroeck B, De Clercq EM. Impact of short-term exposure to extreme temperatures on mortality: a multi-city study in Belgium. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:3763.

Study on the Health Effects of Climate Change among the Elderly

Moon-Kyung Shin^{1,2}, Kyoung-Nam Kim^{1*}, Sanghyuk Bae³, Mi-Ji Kim⁴, Jong-Hun Kim⁵,
Ho-Jang Kwon⁶, Seung-Sik Hwang⁷, Hyoeun Kim⁸, Younjhin Ahn⁸

¹Department of Preventive Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

²Institute for Health and Society, Hanyang University, Seoul, Korea

³Department of Preventive Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

⁴Department of Preventive Medicine, Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University College of Medicine, Jinju, Korea

⁵Department of Social and Preventive Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Suwon, Korea

⁶Department of Preventive Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

⁷Department of Public Health Sciences, Graduate School of Public Health, Seoul National University, Seoul, Korea

⁸Division of Climate Change and Health Protection, Director General for Health Hazard Response,
Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

ABSTRACT

Recent studies have reported that extreme temperatures have a greater impact on health in the elderly (aged 65 and over) than in the non-elderly (under age 65). Recent studies have also reported that increases in the use of outpatient visits and emergency department visits among elderly were found to be associated with the increase of air pollutants and ozone exposure. This study analyze the health effects of climate change in elderly by further subdividing the elderly by age compared to previous studies. This study was used to daily mortality data, the aggregate data obtained through Korean Statistical Information Service. As a result of the analysis, high and low temperatures were associated with an increased risk of mortality due to all-cause and cardiovascular mortality. In addition, the increase in non-accidental and cardiovascular mortality due to ozone exposure was observed only in the 80-year-old or older group. In conclusion, this study confirmed that the levels of health impact associated with climate change are not identical for all the age groups of the elderly group, but they are significantly increased for the oldest-old group.

Key words: Health effect; Temperature; Climate change; The elderly; Environment

*Corresponding author: Kyoung-Nam Kim, Tel: +82-2-2220-0662, E-mail: kkn002@hanyang.ac.kr

Introduction

The elderly population is considered a vulnerable group in terms of environmental health owing to reduced physiological reserve capacity, limited resources and capabilities to avoid environmental hazards, and the presence of comorbidities

[1]. A recent study abroad reported that the elderly group (65 years and older) was more susceptible to health impacts from extreme temperatures than the non-elderly group (64 and under). A domestic study also reported an increase in outpatient and emergency department utilization among the elderly, which can be attributed to the increasing levels of air pollutants

Key messages

① What is known previously?

Recent studies reported that the health impact of climate change on the elderly.

② What new information is presented?

To analyze the health impact of climate change in the elderly, aggregated data were used.

③ What are implications?

As a result of the mortality data analysis, high and low temperatures were associated with an increased risk of all-cause and cardiovascular mortality. In addition, the increase in non-accidental and cardiovascular mortality due to ozone exposure was observed only in the 80-year-old or older group.

and ozone [2]. However, most studies have focused on the entire age group or the entire adult group, followed by subgroup analyses on the elderly. Although this is an effective way to determine how the effects of climate change on health vary across age groups, it cannot specifically identify age-specific exposures and outcomes. Thus, in an aging society, it is also necessary to identify the health impacts in young-old, old-old, and oldest-old groups, with a comprehensive age categorization rather than grouping all people aged above 60 or 65 into a single category of elderly. In terms of exposure, although many studies have examined the effects of high and low temperatures [3-5], few studies have considered the effects of air pollutants. Among air pollutant concentrations, the concentration of ozone increases as temperatures increases. Therefore, ozone concentration is predicted to increase under climate change [6]. Hence, in this study, we aimed to analyze the health impacts of climate change on the elderly population using the cause of death data of Statistics Korea, which is a comprehensive source than those

used for previous studies.

Methods

1. Resources

1) Meteorological data

The daily average values of meteorological variables (e.g., average daily temperature, humidity, and perceived temperature) were obtained for 16 cities and provinces using the daily data provided by the Korea Meteorological Administration's synoptic weather observing stations (<http://data.kma.go.kr/cmmn/main.do>).

2) Daily ozone concentration data

The daily hourly ozone concentrations measured from January 1, 2006, to December 31, 2020, were obtained from the Air Korea air pollution measurement network (<https://www.airkorea.or.kr>) of the Korea Environment Corporation. As ozone is generated by high temperatures and ultraviolet radiation and has large diurnal variation, daily 8-h maximum ozone concentration was calculated from the normal hourly ozone concentration. Concentrations measured at stations in the air pollution measurement network were averaged for each of the seven cities and provinces. The analysis was limited to seven metropolitan areas (Seoul, Busan, Daegu, Incheon, Gwangju, Daejeon, and Ulsan) because of insufficient air pollution stations to measure exposure outside of these areas.

3) Cause of death data of Statistics Korea

The number of deaths per day by region from January 1, 2006, to December 31, 2020, was obtained from the cause of death data of Statistics Korea. The number of deaths for each

cause was extracted using the International Classification of Diseases (ICD-10). To analyze the relevance of the aged population and compare the total population with the non-aged population, the number of deaths per day was extracted for four age groups: total, under 65, 65–79, and 80 and older.

4) Related resources

This study linked the meteorological data, daily ozone concentration data, and cause of death data of Statistics Korea by province and by date.

2. Statistical Analysis

1) Effects of extreme temperatures on health

A distributed lag non-linear model was used to analyze the total effect over 7 days of exposure. Each model was corrected for relative humidity, day of the week, region, and long-term trend. For each health outcome, the analyses presented the relative risk (RR) of higher and lower temperatures using the minimum mortality temperature as a reference. By setting the lowest risk minimum mortality temperature at 25°C, which represented the 90th percentile of the yearly temperature, the RRs of cold (–12°C) and hot (33°C) temperatures were calculated. The analysis of this study was performed using R software (version 4.2.0; R Foundation for Statistical Computing).

2) Effects of ozone exposure on health

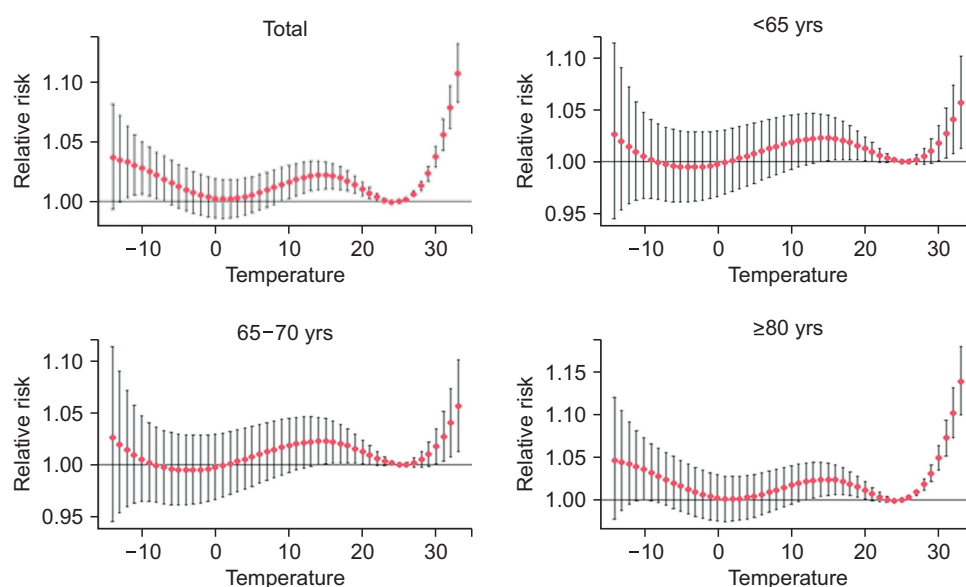
For the time series analysis, a generalized additive mixed model was constructed using ozone concentration as the independent variable and the number of deaths per day as the dependent variable. This model included the seven metropolitan areas as random effects to analyze the overall relevance of the seven metropolitan areas. The model also included

meteorological factors, days of the week, and long-term trends as covariates. The meteorological factors were extracted from the meteorological records of each city from January 1, 2006, to December 31, 2020, from the Korea Meteorological Administration and included the average temperature of the day and the average temperature and average humidity of the previous 7 days. Separate models were built for each cause of death, and the regression coefficients (β) and RRs were summarized. An exponential function was applied to the regression coefficients derived from the model to obtain the RR. Separate models were also built for each age group. The analyses were performed using R software.

Results

1. Effects of Extreme Temperatures on Health

For all age groups, the RR was 1.03 (95% confidence interval [CI]: 1.00, 1.06) for low temperature and 1.11 (95% CI: 1.08, 1.13) for high temperature. For those under 65, the RR was 1.01 (95% CI: 0.96, 1.07) for low temperature and 1.06 (95% CI: 1.01, 1.10) for high temperature. In the 65–79 age group, the RR was 1.05 (95% CI: 1.00, 1.11) for low temperature and 1.12 (95% CI: 1.08, 1.17) for high temperature. For the 80 and older group, the RR was 1.04 (95% CI: 0.99, 1.09) for low temperature and 1.14 (95% CI: 1.10, 1.18) for high temperature (Figure 1). By setting the lowest risk minimum mortality temperature at 26°C, the RR of cold (–12°C) and hot (33°C) temperatures were calculated. For all age groups, the RR was 1.11 (95% CI: 1.04, 1.18) for low temperature and 1.10 (95% CI: 1.05, 1.15) for high temperature. For those under 65, the RR was 1.12 (95% CI: 0.96, 1.30) for low temperature and 1.02 (95% CI: 0.91, 1.14) for high temperature.



Age groups	Low temperature (-12°C)		High temperature (33°C)	
	RR	95% CI	RR	95% CI
Total	1.03	(1.00, 1.06)	1.11	(1.08, 1.13)
<65 yrs	1.01	(0.96, 1.07)	1.06	(1.01, 1.10)
65-70 yrs	1.05	(1.00, 1.11)	1.12	(1.08, 1.17)
≥80 yrs	1.04	(0.99, 1.09)	1.14	(1.10, 1.18)

Minimum mortality temperature 25°C. RR=relative risk; CI=confidence interval.

Figure 1. Associations between temperature and all-cause mortality, stratified by age groups

In the 65–79 age group, the RR was 1.09 (95% CI: 0.98, 1.21) for low temperature and 1.20 (95% CI: 1.10, 1.30) for high temperature. For the 80 and older group, the RR was 1.12 (95% CI: 1.02, 1.22) for low temperature and 1.07 (95% CI: 1.00, 1.14) for high temperature (Figure 2).

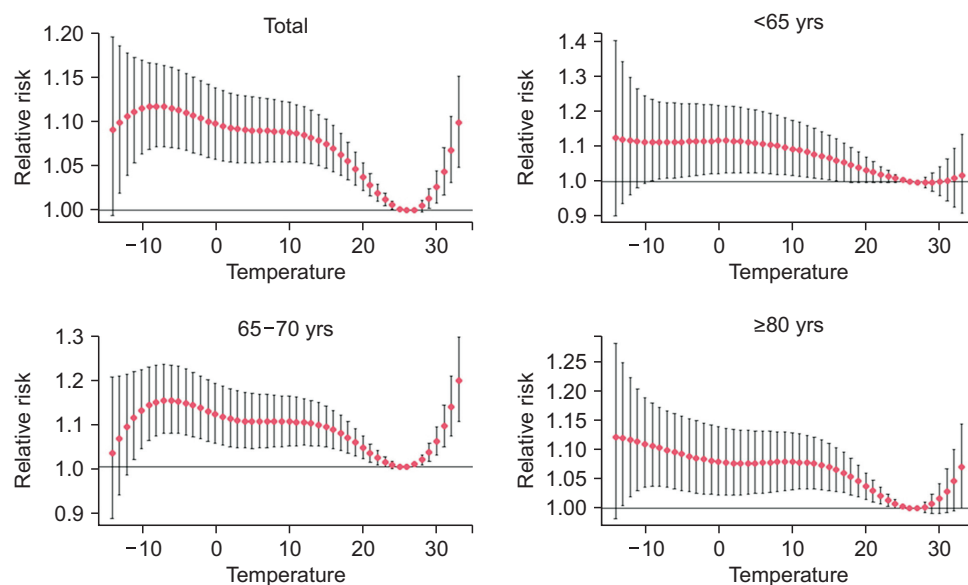
2. Effects of Ozone Exposure on Health

For all age groups, the daily 8-h maximum ozone concentrations were significantly associated with total non-accidental deaths, with a 0.05% (95% CI: 0.03, 0.07) increase in mortality per 1 ppb increase in ozone concentration. However, no such significant association was observed in the age group under 79. In the age group of 80 and above, there was a 0.07% (95% CI: 0.04, 0.10) increase in mortality per 1 ppb increase in ozone concentration (Table 1). This trend was also evident

in overall cardiovascular disease mortality, where a 1 ppb increase in ozone concentration was associated with a 0.08% (95% CI: 0.04, 0.13) increase in total mortality from cardiovascular disease in the age group of 80 and older. However, although the detailed mortality data from cardiovascular disease showed a similar trend in the magnitude of the association, no significant association was observed. This may have been due to the decrease in statistical power associated with the lower numbers of deaths per day as the diseases were classified into sub-diseases (Table 2).

Discussion

By analyzing the impacts of climate change on the health of the elderly population using aggregate data on the causes



Age groups	Low temperature (−12°C)		High temperature (33°C)	
	RR	95% CI	RR	95% CI
Total	1.11	(1.04, 1.18)	1.10	(1.05, 1.15)
<65 yrs	1.12	(0.96, 1.30)	1.02	(0.91, 1.14)
65–70 yrs	1.09	(0.98, 1.21)	1.20	(1.10, 1.30)
≥80 yrs	1.12	(1.02, 1.22)	1.07	(1.00, 1.14)

Minimum mortality temperature 26°C. RR=relative risk; CI=confidence interval.

Figure 2. Associations between temperature and cardiovascular mortality, stratified by age groups

Table 1. Associations between daily mean concentration of O₃ (1 ppb increment of O₃) and non-accidental mortality, stratified by age groups

Age group	β	SE	p-value	RR	LL	UL
Total	0.0005	0.0001	<0.0001	1.0005	1.0003	1.0007
<65 yrs	0.0000	0.0001	0.9094	1.0000	0.9997	1.0003
65–79 yrs	−0.0001	0.0001	0.5866	0.9999	0.9997	1.0002
≥80 yrs	0.0007	0.0001	<0.0001	1.0007	1.0004	1.0010

SE=standard error; RR=relative risk; LL=lower limit; UL=upper limit.

of death, this study revealed an increase in total mortality and mortality from cardiovascular disease at high and low temperatures. The association between short-term exposure to atmospheric ozone and mortality in the elderly population was analyzed, and an increase in non-accidental deaths due to ozone exposure was observed in the age group of 80 and older. Because of the physiological changes attributable to aging, such as decreased muscle mass and immunity, and the cognitive

impacts of coping with environmental changes, environmental health policies and programs should consider age groups above 70 or 80 as more vulnerable groups, rather than simply applying the same interventions to all aged 65 or older. Therefore, an effective plan should be developed to inform those aged 80 and older about the effects of ozone on health and send alarms, such as ozone warnings and alerts, to them. This study referred to previous studies that defined the minimum mortality

Table 2. Associations between daily mean concentration of O₃ (1 ppb increment of O₃) and cardiovascular mortality, stratified by age groups

Age group	β	SE	p-value	RR	LL	UL
Cardiovascular diseases						
Total	0.0005	0.0002	0.0021	1.0005	1.0002	1.0009
<65 yrs	0.0003	0.0003	0.3023	1.0003	0.9997	1.0010
65–79 yrs	–0.0003	0.0003	0.2173	0.9997	0.9992	1.0002
≥80 yrs	0.0008	0.0002	0.0007	1.0008	1.0004	1.0013
Ischaemic heart disease						
Total	0.0002	0.0003	0.4393	1.0002	0.9996	1.0008
<65 years	0.0008	0.0006	0.1666	1.0008	0.9996	1.0021
65–79 yrs	–0.0006	0.0005	0.1939	0.9994	0.9984	1.0003
≥80 yrs	0.0007	0.0005	0.1359	1.0007	0.9998	1.0016
Stroke						
Total	0.0000	0.0002	0.8560	1.0000	0.9996	1.0005
<65 yrs	–0.0006	0.0005	0.2298	0.9994	0.9984	1.0004
65–79 yrs	–0.0003	0.0004	0.3792	0.9997	0.9990	1.0004
≥80 yrs	0.0005	0.0003	0.1790	1.0005	0.9998	1.0011

SE=standard error; RR=relative risk; LL=lower limit; UL=upper limit.

temperature as the threshold temperature at which high and low temperatures begin to have adverse effects on health [1,7]. A typical environmental epidemiologic analysis methodology was used for the time series study, wherein the ecological study was conducted by aggregating daily data by region. Nevertheless, as ecological studies have limitations in explaining causality, conducting further studies utilizing individual-level data, such as cohorts, may be required. In the future, the methodology used in this study and the use of cohorts and other personalized data on comorbidities are expected to allow for a more comprehensive analysis of specific conditions. The significance of this study is that it analyzed specific age groups and revealed varying risks across age groups in the older population, with a high risk for the oldest age group. In future studies, it will be necessary to identify the impacts on health in young–old, old–old, and oldest–old groups with more detailed age categorization, rather than categorizing all people aged

above 60 or 65 as a single age group of elderly. This will provide a concrete and helpful basis for developing health and behavioral interventions to address the effects of climate change on the health of the elderly population.

Declarations

Ethics Statement: The study design was reviewed and approved by the Institutional Review Board of Ajou University Hospital (AJIRB-MED-EXP-22-223).

Funding Source: This research was supported by research program funded by the Korea Disease Control and Prevention Agency (fund code 2022-12-304).

Acknowledgments: None.

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

Author Contributions: Conceptualization: KNK. Data

curation: KNK, MKS, MJK, JHK, SHB. Formal analysis: KNK, MKS, MJK, JHK, SHB. Funding acquisition: HEK, YJA. Investigation: KNK, MKS. Methodology: KNK, MKS, MJK, JHK, SHB, HJK, SSH. Project administration: MKS. Resources: KNK, MKS, MJK, JHK, SHB. Software: KNK, MKS, MJK, JHK, SHB. Supervision: KNK. Validation: HJK, SSH. Visualization: KNK, MKS, MJK, JHK, SHB. Writing – original draft: KNK, MKS, MJK, JHK, SHB. Writing – review & editing: KNK, MKS.

References

1. de Schrijver E, Bundo M, Ragettli MS, et al. Nationwide analysis of the heat- and cold-related mortality trends in Switzerland between 1969 and 2017: the role of population aging. *Environ Health Perspect* 2022;130:37001.
2. Jung EJ, Na W, Lee KE, Jang JY. A study on the influence on medical care for the elderly by exposure to fine particulate matter and ozone. *J Environ Health Sci* 2019;45:30–41.
3. Hong YC. Aging society and environmental health challenges. *Environ Health Perspect* 2013;121:A68–9.
4. Gasparrini A. Distributed lag linear and non-linear models in R: the package dlnm. *J Stat Softw* 2011;43:1–20.
5. Gasparrini A, Armstrong B. Reducing and meta-analysing estimates from distributed lag non-linear models. *BMC Med Res Methodol* 2013;13:1.
6. Bae S, Kwon HJ. Current state of research on the risk of morbidity and mortality associated with air pollution in Korea. *Yonsei Med J* 2019;60:243–56.
7. Demoury C, Aerts R, Vandeninden B, Van Schaeybroeck B, De Clercq EM. Impact of short-term exposure to extreme temperatures on mortality: a multi-city study in Belgium. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:3763.

고위험 재유행 병원체로서 필로바이러스의 확인검사

신화철, 최명민, 이화중, 정윤석*

질병관리청 감염병진단분석국 고위험병원체분석과

초 록

필로바이러스(*Filoviridae*)에 속하는 에볼라바이러스 및 마버그바이러스는 사람에게 심한 출혈을 일으킬 수 있고 75% 이상의 높은 사망률을 보이는 제1급 감염병이다. 의심환자에 대한 필로바이러스의 빠르고 정확한 진단은 효과적인 방역과 환자 관리를 위해 매우 중요하다. 필로바이러스를 검출하는 확인검사법은 유전자 검출법, 항원 검사법, 항체 검사법이 있다. 또한 현장확인검사법(point of care test)의 발전과 이동식 실험실의 운영을 통해 시설과 자원이 부족한 지역에서 필로바이러스에 대한 확인검사 역량을 향상시킬 수 있다. 다른 한편으로는 민감도와 특이도가 높은 확인검사 도구의 개발, 확인검사의 표준화와 검증이 도전과제로 남아있다. 이 글에서는 현재까지 알려진 필로바이러스 확인을 위한 유전자 검출검사, 항원 검출 검사 및 혈청 항체 검사법을 소개하고 각각의 특성과 장단점에 대하여 비교 기술하였다.

주요 검색어: 필로바이러스; 에볼라바이러스; 마버그바이러스; 진단

서 론

필로바이러스(*Filovirus*)의 Filo (thread like)는 바이러스의 형태가 실과 같다는 라틴어인 filum에서 유래된 말로, 여섯 종류의 바이러스 속이 포함된 패밀리(필로비리데과, *Filoviridae*)의 음성단일가닥(negative-strand) RNA 바이러스이다. 최초 1976년 콩고민주공화국(DR콩고) 에볼라강에서 발생하여 최근 중앙아프리카에서 발생한 사례까지 여러 차례 유행되어 많은 사람을 감염시킨 에볼라바이러스(*Ebolavirus*)와 마버그바이러스(*Marburgvirus*)가 가장 대표적이라고 할 수 있다[1]. 그

외에도 필로바이러스에는 사람에서는 감염이 보고되어 있지 않으나 박쥐에서 확인된 쿠에바바이러스(*Cuevavirus*), 디안로바이러스(*Dianlovirus*)와 어류에서 확인된 스트리아바이러스(*Striavirus*), 탐노바이러스(*Thamnovirus*)가 있다[2]. 필로바이러스는 인간을 비롯하여 여러 동물에서 고열을 동반하는 심각한 출혈을 일으킬 수 있고 전염성이 매우 강한 위험한 병원체이다. 주요 발생 지역으로는 사하라 사막 이남으로 아프리카의 풍토병으로 자리잡을 만큼 지난 수십 년 동안 이 지역에서 지속적으로 발생하였으며(그림 1), 대부분이 에볼라와 마버그 바이러스에 속하는 종들이었다. 특히 에볼라바이러스의 경우

Received June 21, 2023 Revised July 14, 2023 Accepted July 14, 2023

*Corresponding author: 정윤석, Tel: +82-43-719-8270, E-mail: rollstone93@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?

에볼라바이러스와 마버그바이러스가 필로바이러스에 속하는 대표 바이러스이며, 사람과 영장류에 바이러스성 출혈열을 유발하며 전염성이 매우 강한 바이러스이다.

② 새로이 알게 된 내용은?

필로바이러스의 여러 진단법이 개발되었다. 항원 검사 및 유전자검출검사는 유증상 환자의 혈액에 높은 수치의 바이러스가 존재할 때, 효과적인 확인검사법으로 사용할 수 있다. 혈청학적 검사는 감염 초기의 환자에게는 적합하지 않을 수 있어, 다른 검사의 보조적 수단으로 활용할 수 있다.

③ 시사점은?

현재까지 국내에 필로바이러스 감염 사례가 보고된 적은 없지만, 국가 간의 인구 이동 및 해외여행이 활발해짐에 따라서 감염사례가 발생할 수 있다. 이에 대비하기 위해 여러 검사법에 대한 이해가 필요하며, 실험실 검사법을 확립하여 유사시 신속한 대응이 가능하도록 대비하여야 한다.

에는 2014년부터 2016년까지 서아프리카에서 28,000건 발병하여 11,000여 명이 사망하였고 2018년부터 2020년에는 DR콩고에서 2,200여 명이 사망한 것으로 보고되었으며, 최근 2021년부터 현재까지 216건이 발생하여 8명이 사망한 것으로 보고되었다[1,3].

필로바이러스 감염을 의심할 수 있는 열, 두통, 근육통 및 쇠약 등은 다른 감염병에서도 나타나는 일반적인 임상 증상으로 해당 질병을 특정할 수가 없다. 특히 다른 출혈열 바이러스 또는 말라리아의 초기 증상이 비슷하여 구분이 어렵기 때문에 정확한 진단이 어렵다. 따라서 정확하고 신속한 진단 검사법을 사용하는 것이 효과적인 환자 관리와 방역활동 및 확산 방지에 중요한 요소이지만, 아프리카 사막이나 밀림과 같은 낙후된 지역에서는 실험 장비와 실험실 시설이 부족하여 정확한 진단이 어려운 것이 현실이다. 그러나 아프리카 지역은 필로바이러스 환자가 발생하는 지역이므로 정확한 진단이 매우 중요하다[3].

필로바이러스 감염에 대한 정확하고 신뢰할 수 있는 확

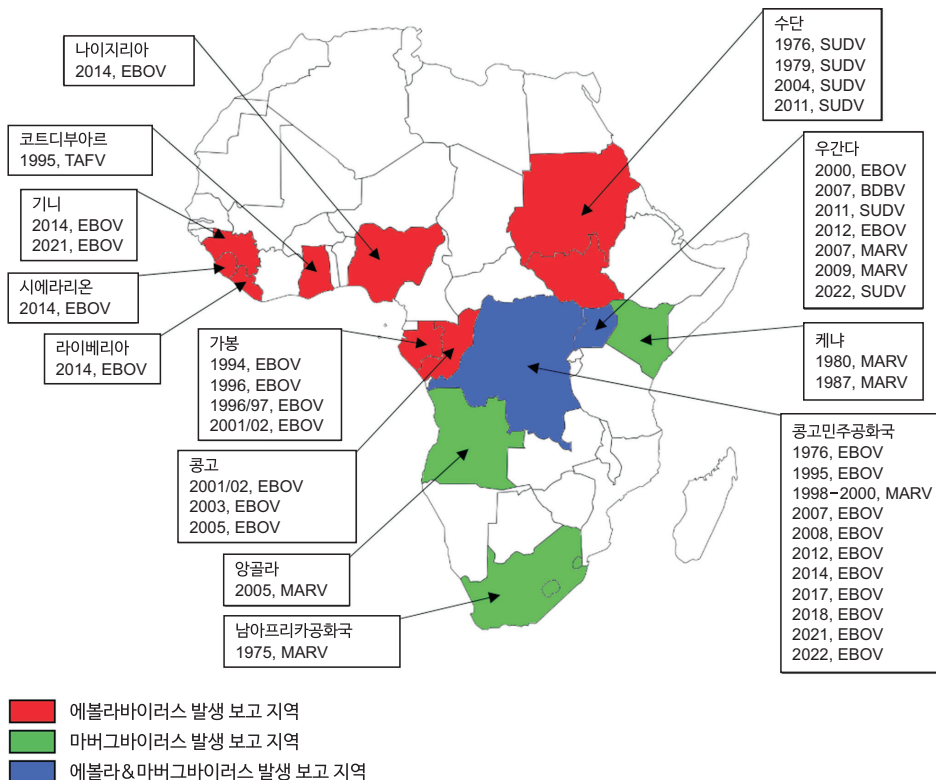


그림 1. 에볼라 및 마버그바이러스 대유행 또는 발생 지역

EBOV=Ebolavirus; TAFV=Tai forest ebolavirus; MARV=Marburgvirus; SUDV=Sudan ebolavirus; BDBV=Bundibugyo ebolavirus. Reused from 미국 질병통제예방센터 (<https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/chronology.html>) [1].

인검사의 개발은 지속적인 과제이다. 의사 환자의 검체에서 RNA를 검출하는 real-time reverse transcription PCR (real-time RT-PCR)과 같은 유전자 검출검사 방식은 특이도와 민감도가 높으나 전문적인 시설과 장비 및 훈련받은 인력이 필요하여 진입장벽이 높아 loop-mediated isothermal amplification (LAMP)이 현장확인검사법(point-of-care test)으로 개발이 되었으나, 프라이머 디자인과 실험 최적화가 어렵다는 단점이 있다[4]. 또한 항원 검출 분석 및 항체 기반 확인검사법은 낮은 민감도와 특이도, 다른 병원체와의 교차 반응성 등의 한계가 있다[5].

최근 몇 년 동안 새로운 현장확인검사법의 개발을 포함하여 필로바이러스에 대한 진단검사 기술이 크게 발전했으나, 진단 검사법의 선택은 인구의 특성 및 생물안전 시설의 등급 또는 방역 인프라와 의료 환경, 지역 실험실의 규모 등을 포함하여 종합적으로 판단하였을 때 해당 지역의 실정에 적합하고 효과적으로 사용할 수 있는 확인검사법을 선택하여야 한다. 이에 다양한 확인검사법의 장점과 한계점을 모두 이해하는 것이 중요하다[6]. 이 글에서는 필로바이러스의 특성 및 확인검사법을 소개하고 각각의 장점 및 한계점에 대해 기술하였다.

필로바이러스의 실험실 확인검사

1. 개요

필로바이러스는 그 이름처럼 긴 필라멘트형태가 일반적이며, U자형, 6자형 또는 원형으로도 존재하며, 바이러스의 길이는 대략 860-1,200 nm이다. 필로바이러스에 속하는 바이러스들의 유전자염기서열에 따른 근연관계 계통도를 살펴봤을 때 속(genus) 간의 차이는 55-58%로, 속 내의 종 간의 차이는 23-36% 정도로 나타난다(그림 2) [3].

에볼라바이러스의 유전자의 길이는 약 19 kb이고 핵단백질(NP), 당단백질(GP), 중합효소(L), 매트릭스단백질 암호화(VP24), 복제-전사 단백질(VP30), 중합효소보조인자(VP35),

매트릭스 단백질(VP40) 총 7가지 단백질을 암호화하는 단일가닥 RNA를 포함하며, 3'-NP-VP35-VP40-GP-VP30-VP24-L-5'순서로 이루어져 있고, 마버그바이러스도 에볼라바이러스의 유전자의 유사한 구조적 특성을 가지고 있다(그림 3) [7].

일반적인 실험실 환경에서 사용할 수 있는 바이러스 감염 또는 질병을 탐지하는 여러 가지 방법이 개발되었다[8]. 개발된 방법은 크게 세 가지 범주로 나눌 수 있는데, ① RNA의 특정 서열을 증폭하여 검출하는 유전자검출검사, ② 바이러스를 직접 배양하여 확인하거나, 특정 바이러스 항원을 확인하도록 개발된 항원검사, ③ 바이러스의 감염에 의한 면역반응으로 숙주에서 바이러스에 대한 항체의 생성을 검출하는 혈청학적 검사로 나뉜다.

특정 항바이러스 항체는 감염 회복 후에도 몇 년 동안 지속될 수 있으나, 항체 형성 시기는 병원체에 감염되고 증상이 나타난 이후에도 일정 기간이 지나야 하므로 감염 후 초기 혹은 급성기에는 진단검사법으로 적합하지 않을 수 있다. 반면, 필로바이러스의 감염에 있어 항원 검출 및 유전자증폭검출검

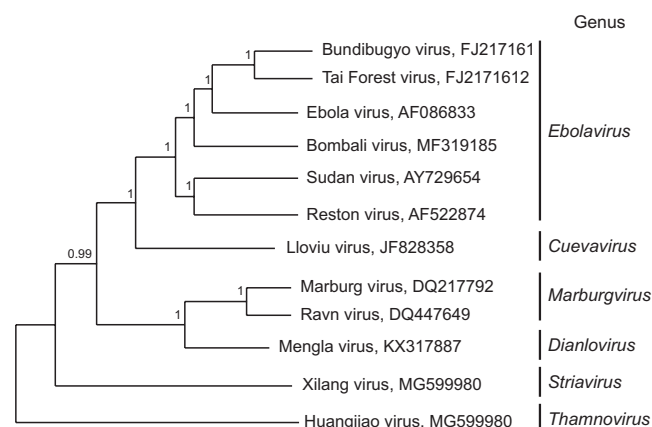


그림 2. 필로바이러스의 계통학적 근연관계

필로바이러스에 속하는 바이러스들의 전장유전자염기서열을 이용하여 계통분석한 결과로, 염기서열은 Clustal-Omega 1.2.1. 버전을 이용하여 정렬하였으며, phylogenetic tree는 fast tree 2.1에서 생성되었다. Reused from 국제 바이러스 분류 위원회(<https://ictv.global/report/chapter/filoviridae/filoviridae>) [2].

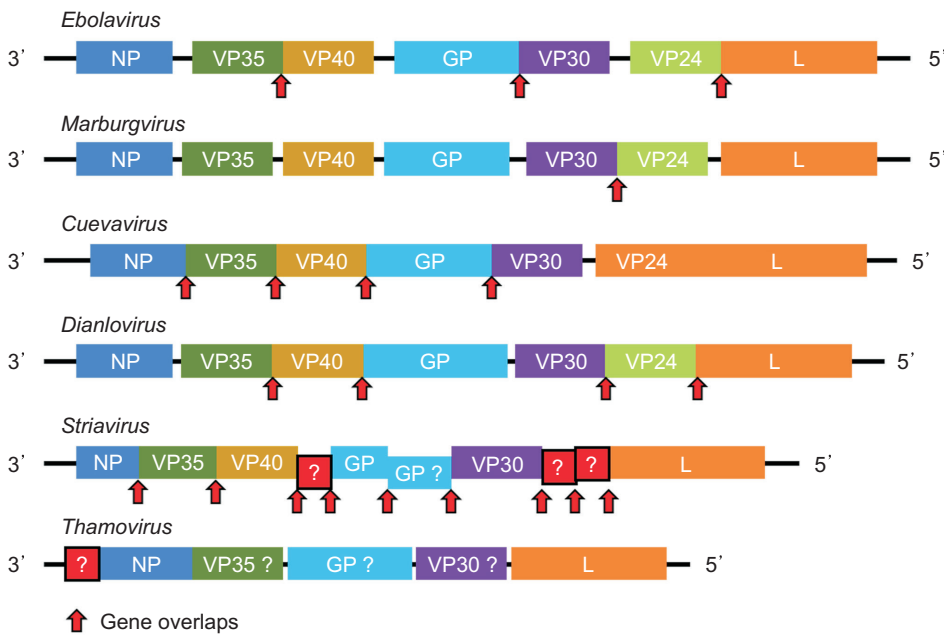
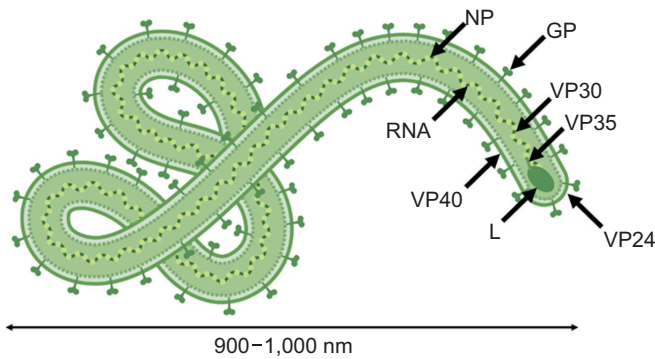


그림 3. 필로바이러스의 구조 및 유전자 구성

GP=glycoprotein; L=large protein; NP=nucleoprotein; VP24=minor matrix protein; VP30=replication-transcription protein; VP35=polymerase cofactor; VP40=matrix protein. Reused from 국제 바이러스 분류 위원회(<https://ictv.global/report/chapter/filoviridae/filoviridae>) [2].

사는 감염의 증상이 있는 경우 혈액 중에 바이러스 수치가 일정 수준이상 존재하기 때문에 이 시기의 진단에 매우 효과적일 수 있다[9].

2. 필로바이러스 확인검사법의 종류

필로바이러스 확인검사법에는 바이러스 유전자검출, 바이러스 분리배양을 포함한 항원 검출 분석 및 혈청학적 분석이 있다(표 1).

유전자검출검사 방법은 Conventional RT-PCR, Real-time RT-PCR, LAMP 방법이 있다. Conventional RT-PCR은 L, GP, NP 등의 유전자를 증폭한 후 전기영동을 통하여 유전자증폭산물(amplicon)을 검출함으로써 진단하는 방법으로 항

원 및 항체 검출보다 민감도가 높은 것으로 알려져 있다[10]. 이러한 검사법은 검체를 간단한 화학물질을 이용해 불활성화하며 불활성화 이후 단계는 생물안전 2등급 실험실에서 RNA 추출을 수행하고 이후 확인검사가 가능하다. 또한 혈액이나 혈청 이외에 타액 및 정액과 같은 체액에서의 바이러스 검출에서도 우수한 성능을 보였다. 채액 검사는 질병의 진단과 예후를 결정하는 데 필수적이며[11], 실제로 감염 이후 몇 주가 지난 회복기 환자의 여러 가지 체액에서 에볼라바이러스의 NP유전자 RNA가 지속적으로 검출되었다[12].

Real-time RT-PCR은 필로바이러스의 검출을 위해 설계된 프라이머와 형광 프로브를 사용하여 실시간으로 유전자증폭산물의 형광을 측정하여 진단하는 방법이다. 에볼라바이러스

표 1. 필로바이러스 확인검사법의 장단점

검사법	장점	단점
유전자증폭검출검사		
Conventional RT-PCR	• 높은 민감도 및 특이도	• 프로세스가 복잡하며, 전문인력 및 고가의 시설과 장비 필요
Real-time RT-PCR	• 높은 민감도 및 특이도 • Conventional RT-PCR에 비교하여 빠른 검사시간	• 프로세스가 복잡하며, 전문인력 및 고가의 시설과 장비 필요
LAMP PCR	• 제한된 환경에서 간편하고 신속한 검사가 가능함	• 복잡한 프라이머 설계 및 최적화 실험조건 확립 필요 • 발색으로 양성 확인하는 경우 진단의 객관성이 떨어질 수 있음
바이러스 분리(세포배양)		
	• 가장 정확한 방법	• 세포에 따라 민감도가 낮을 수 있음 • 높은 생물안전 등급 요구
항원검출검사		
LFIs	• 제한된 환경에서 간편하고 신속한 검사가 가능함	• 낮은 민감도 및 특이도
ELISA	• 많은 양의 검체 동시처리 가능	• 높은 생물안전 등급 요구 • 낮은 민감도 및 특이도
혈청학적검사		
IFAT	-	• 높은 생물안전 등급 요구 • 낮은 민감도 및 특이도
ELISA	• 많은 양의 검체 동시처리 가능 • 불활화 항원 및 재조합 항원 이용 시 BL2에서 실험 가능함	• 감염 초기 환자에게 적합하지 않음

RT-PCR=reverse transcription PCR; LAMP=loop-mediated isothermal amplification; LFIs=lateral flow immunoassays; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; IFAT=indirect fluorescent antibody detection test; -=not available.

스의 real-time PCR은 2000년대 초반에 개발되었고[12], 기존에 사용하던 conventional RT-PCR과 비교하여 보면 real-time RT-PCR의 유전자증폭산물 검출은 더 높은 민감도와 특이도를 제공하였고, 일반적으로 바이러스 불활화에서 RNA 추출, 검사 결과까지 2-3시간 정도 소요되는 더 빠른 진단시간을 제공하였다. Real-time RT-PCR은 이러한 장점이 있는 반면에 전문적인 인력 및 고가의 장비가 필요하다는 단점이 있고, 집단 발병이 이루어지고 있는 아프리카 등 낙후된 지역에서는 실험실 환경이 열악하여 필로바이러스 발생 현장에서는 이용하기 어렵다는 단점이 존재한다[6].

LAMP는 일정한 온도에서 유전자를 증폭하는 기술로써, 간단한 장비 및 시약을 이용하여 형광 및 발색을 함으로써 바이러스 유전자의 존재를 확인하는 확인검사법이다. 이러한 검사법은 제한된 환경조건을 가진 현장 진단에 유리할 수 있는

반면에, LAMP PCR을 위한 프라이머 설계는 RNA 주형(template)의 여러 영역을 대상으로 해야하며, 특이성과 효율성을 보장하기 위해 많은 최적화 실험이 필요하기 때문에 real-time RT-PCR을 위한 프라이머의 설계보다 어렵다. 또 진단 결과를 형광 및 발색으로 판단하기 때문에 객관적인 판단이 어렵다는 단점이 있다[13].

에볼라바이러스의 존재를 확인하는 가장 전통적인 방법으로 Vero E6 세포에 바이러스를 감염시켜 바이러스를 분리하는 것이다. 분리된 바이러스는 전자현미경으로 직접 관찰하거나 면역형광염색법으로 간접관찰이 가능하다. 이러한 방법은 바이러스의 세포병변효과(cytopathic effect)로 바이러스의 존재를 확실하게 확인할 수 있지만 세포에 따른 민감도가 낮아 바이러스 분리가 어려울 수 있고, 고위험병원체로써 이 방법을 사용하기 위해서는 생물안전 4등급 시설이 필요하다[14].

항원검사법은 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), lateral flow immunoassays (LFIs) 두 가지 방법이 있다. 혈액 안에 존재하는 바이러스 항원의 검출법은 일반적으로 발병 수일 이내에 검출 가능한 수준으로 항원이 많아지기 때문에 증상이 있는 환자의 진단에 적합하다.

ELISA 방식은 plate에서 항원을 직접 검출하는 방법으로 일부 국가에서 사용하였으나[13], 현재 real-time RT-PCR 기술이 항원 검출 ELISA를 대체하였기 때문에 임상에서 거의 사용되지 않는다. 최근에는 필로바이러스의 진단을 위한 LFIs가 개발되었고, 현장에서 사용할 수 있는 신속항원검출방법으로써 주로 활용되고 있다. 이는 자원과 시설이 부족한 현장에서 전기 공급이 필요 없고, 사용 방법이 간편하며, 신속하게 검사가 가능하여 빠른 진단을 위한 도구로 사용하기 적합하다[6]. 자원이 부족한 환경에서 HIV 또는 말라리아와 같이 다른 전염병을 진단하는데 성공적으로 사용이 되었으며, 현재 3종류의 에볼라바이러스 신속항원검출검사 키트(rapid diagnostic test kit)가 World Health Organization 및 Food and Drug Administration의 긴급승인을 받았다.

혈청학적 검사는 indirect fluorescent antibody detection test (IFAT), ELISA가 있으나, 에볼라바이러스의 감염에 의한 면역글로불린(immunoglobulin, Ig) M 생성은 환자에 있어 증상 시작 후 2일에서 11일 사이에 나타나며, IgG는 감염 환자가 생존 시 감염 2주 후부터 나타난다고 보고되어 있다. 이에 항체 검사법은 확인검사에 사용되기 보다는 후향적 평가 및 면역도 조사 등의 연구에 사용하는 것이 적합한 것으로 알려져 있다[6].

IFAT는 환자 혈청에서 바이러스에 대한 특이 항체를 검출하는 방법으로 사용되었다[15]. 이전에는 출혈열 바이러스에 대한 임상 진단을 하는데 중요한 역할을 하는 검사법이었지만, 민감도 및 특이도가 낮고 바이러스를 사용해야 하기 때문에 생물안전 4등급에서 이루어져야 하며, 대규모 진단에 적합하지 않아 최근에는 확인검사법으로 사용하고 있지 않다[16].

이에 ELISA의 개발이 이루어졌으며, 이는 IFAT보다 더 빠르며 더 많은 양의 검체를 동시에 검사할 수 있다. 또한 ELISA 항체 검출용 항원으로 사용되는 바이러스에 감마선 조사를 포함한 불활화를 하거나, 대표적인 항원을 재조합하여 사용하게 되면 생물안전 2등급 실험실에서의 확인검사가 가능하다.

결론

필로바이러스 확인검사는 상황과 여건에 따라 적절하게 선택하여 검사를 진행할 수 있다. 필로바이러스의 실험실 확인검사는 핵산 검출분석 중 특히 유전자증폭검출검사의 하나인 real-time RT-PCR이 높은 민감도와 특이도 때문에 gold-standard 검사법으로 사용되고 있다. 그러나 해당 검사법은 고가의 시설과 장비, 훈련된 전문인력 등 자원과 환경에 있어 최근 재유행이 이루어지는 서아프리카지역과 같이 실험실 확보가 안된 지역의 경우 사용하는 것이 어려울 수 있다. 한편 LFIs 및 LAMP와 같은 현장확인검사법은 간단하여 시설과 자원이 제한된 환경에서 사용할 수 있는 장점이 있다. 그러나 현장확인검사법은 민감도와 특이도가 낮아 이를 개선할 필요가 있으며, 현장 등 다양한 환경에서 사용할 수 있는 정확도가 높은 신규 확인검사법을 개발하기 위한 지속적인 연구가 필요하다. 특히 필로바이러스의 발생을 신속하고 정확하게 감지하고 제어하기 위해 시설과 인력 및 자원이 제한된 지역에서도 적용이 가능한 진단도구 및 검사시설에 대한 연구개발이 필요하다.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: None.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of

interest to declare.

Author Contributions: Conceptualization: HS. Data curation: HS, MMC, HY. Formal analysis: HS. Resources: MMC, HY. Writing – original draft: HS. Writing – review & editing: HY, YSC.

References

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). History of Ebola disease outbreaks [Internet]. CDC; [cited 2023 Mar 23]. Available from: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/chronology.html>
- Kuhn JH, Amarasinghe GK, Basler CF, et al. ICTV virus taxonomy profile: filoviridae. *J Gen Virol* 2020;100:911-2.
- World Health Organization (WHO). Ebola virus disease [Internet]. WHO; [cited 2023 Apr 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>
- Gibb TR, Norwood DA Jr, Woollen N, Henchal EA. Development and evaluation of a fluorogenic 5' nuclease assay to detect and differentiate between Ebola virus subtypes Zaire and Sudan. *J Clin Microbiol* 2001;39:4125-30.
- Koehler JW, Hall AT, Rolfe PA, et al. Development and evaluation of a panel of filovirus sequence capture probes for pathogen detection by next-generation sequencing. *PLoS One* 2014;9:e107007.
- Broadhurst MJ, Brooks TJ, Pollock NR. Diagnosis of Ebola virus disease: past, present, and future. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:773-93.
- Emperador DM, Mazzola LT, Wonderly Trainor B, Chua A, Kelly-Cirino C. Diagnostics for filovirus detection: impact of recent outbreaks on the diagnostic landscape. *BMJ Glob Health* 2019;4(Suppl 2):e001112.
- Strong JE, Grolla A, Jahrling PB, Feldmann H. Filoviruses and arenaviruses. In: Detrick B, Schmitz JL, Hamilton RG, editors. *Manual of molecular and clinical laboratory immunology*. 7th ed. ASM Press; 2016. p. 774-90.
- Towner JS, Rollin PE, Bausch DG, et al. Rapid diagnosis of Ebola hemorrhagic fever by reverse transcription-PCR in an outbreak setting and assessment of patient viral load as a predictor of outcome. *J Virol* 2004;78:4330-41.
- Sanchez A, Ksiazek TG, Rollin PE, et al. Detection and molecular characterization of Ebola viruses causing disease in human and nonhuman primates. *J Infect Dis* 1999;179 Suppl 1:S164-9.
- Lapworth R. Importance of analysis of body fluids in diagnosis. *J Clin Chem Lab Med* 2022;5:1000227.
- Rodriguez LL, De Roo A, Guimard Y, et al. Persistence and genetic stability of Ebola virus during the outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999;179 Suppl 1:S170-6.
- Bonney LC, Watson RJ, Slack GS, Bosworth A, Wand NIV, Hewson R. A flexible format LAMP assay for rapid detection of Ebola virus. *PLoS Negl Trop Dis* 2020;14:e0008496.
- Feldmann H, Sanchez A, Geisbert TW. Filoviridae: Marburg and Ebola viruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 923-62.
- Wulff H, Lange JV. Indirect immunofluorescence for the diagnosis of Lassa fever infection. *Bull World Health Organ* 1975;52:429-36.
- Ksiazek TG, West CP, Rollin PE, Jahrling PB, Peters CJ. ELISA for the detection of antibodies to Ebola viruses. *J Infect Dis* 1999;179 Suppl 1:S192-8.

Confirmatory Diagnosis of Re-Emerging Filoviruses

Hwachul Shin, Myung-Min Choi, Hwajung Yi, Yoon-Seok Chung*

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

ABSTRACT

Ebolavirus and Marburgvirus, part of the filovirus family (*Filoviridae*), are class 1 infectious diseases that can cause severe hemorrhagic fever in humans and have a high mortality rate of 75% or more. Rapid and accurate diagnosis of filovirus infections is crucial for effective outbreak control and patient management. The gold-standard methods for diagnosing filoviruses are gene detection, antigen test and antibody test. Diagnostic capabilities have improved owing to advancement in point-of-care testing and the use of mobile laboratory facilities, particularly in resource-limited settings. However, challenges associated with development, standardization, and validation of highly sensitive and specific diagnostic tools remain. In this article, we introduce the role of gene and antigen detection tests and serological tests in filovirus diagnosis, and compare and describe the characteristics, strengths, and weaknesses of each of these tests.

Key words: Filovirus; Ebolaviruses; Marburgviruses; Diagnosis

*Corresponding author: Yoon-Seok Chung, Tel: +82-43-719-8270, E-mail: rollstone93@korea.kr

Introduction

Filovirus is a negative-strand RNA virus of the *Filoviridae* family, which includes six virus genera. “Filo” is derived from the Latin word “filum,” which means thread-like. The most commonly encountered filoviruses are the Ebolavirus and Marburgvirus, which first appeared near the Ebola River in the Democratic Republic of Congo in 1976. They have caused several epidemics and infected numerous people, including the recent outbreak in Uganda, Africa [1]. There are other filoviruses without any reported infections in humans, such as the Cueva and Dianlo viruses in bats and the Straia and Thamno viruses

in fish [2]. Filovirus is a highly contagious deleterious pathogen that can cause severe bleeding and high fever in several animals, including humans. Filovirus outbreaks predominantly occur in sub-Saharan Africa, enough to establish it as endemic to Africa (Figure 1). These outbreaks in Africa have been predominantly caused by the Ebolavirus and Marburgvirus. There were 28,000 reported cases of Ebolavirus in West Africa between 2014 and 2016, of which 11,000 resulted in death. Approximately 2,200 patients died in the Democratic Republic of Congo between 2018 and 2020 because of an Ebolavirus outbreak. More recently, 216 cases and eight deaths due to Ebolavirus infection have been reported since 2021 [1,3].

Key messages

① What is known previously?

Ebolavirus and Marburgvirus are representative viruses of the filovirus family, known for causing viral hemorrhagic fever in humans and primates.

② What new information is presented?

Diagnostic methods for filoviruses include antigen and gene detection tests, used for confirmation as the virus is present in high levels in symptomatic patients' blood. Serological testing, unsuitable for early stages, is used alongside other tests.

③ What are implications?

No filovirus infections have been reported in South Korea, but increased population movement and travel raise the risk of spread. Understanding various test methods is essential for preparedness.

Filovirus infections do not have specific clinical symptoms. They present with fever, headache, muscle pain, and weakness, which can also occur in other infectious diseases. In particular, accurately diagnosing a filovirus infection is challenging because it is difficult to distinguish its early symptoms from those of other infectious diseases, such as viral hemorrhagic fever or malaria. The use of accurate and rapid diagnostic tests is a crucial factor in ensuring effective patient management and preventing the spread of the infection. Moreover, accurate diagnosis is especially important in underdeveloped areas, such as African deserts and jungles, where filovirus infections frequently occur, but laboratory equipment and facilities are inadequate [3].

Developing accurate and reliable confirmatory tests for filovirus infection is a continuous task. Genetic testing methodologies, such as real-time reverse transcription polymerase chain reaction (real-time RT-PCR) that detects virus RNA in a

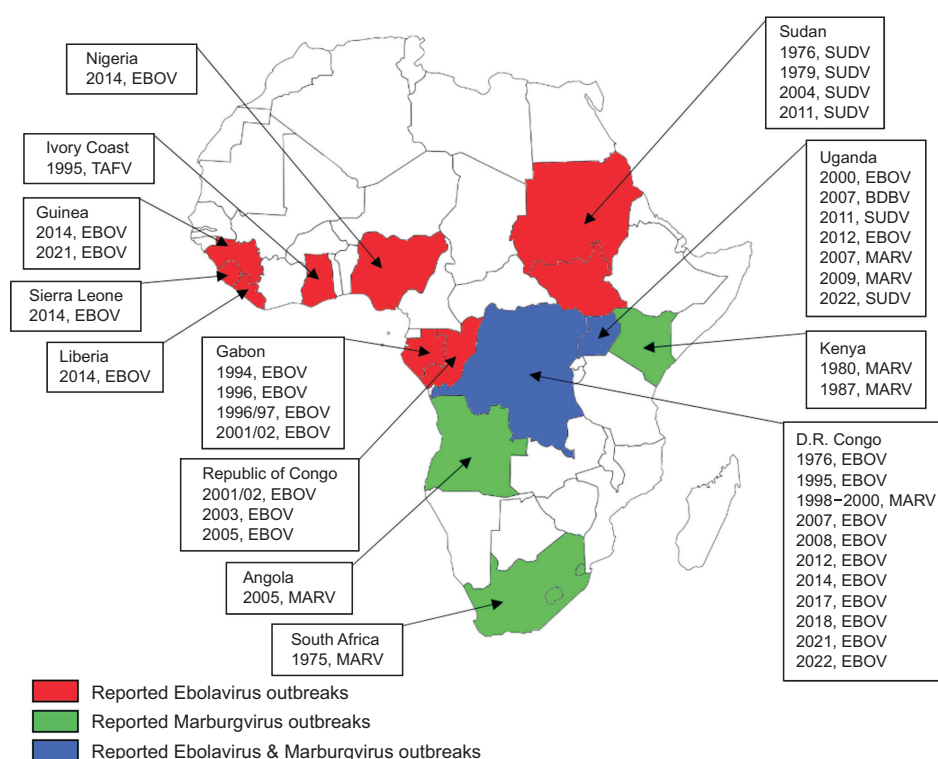


Figure 1. Distribution of Ebolavirus & Marburgvirus outbreaks

EBOV=Ebolavirus; TAFV=Tai forest ebolavirus; MARV=Marburgvirus; SUDV=Sudan ebolavirus; BDBV=Bundibugyo ebolavirus. Reused from Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/chronology.html>) [1].

patient's sample, have high specificity and sensitivity. However, they are not easily accessible, requiring specialized facilities, equipment, and trained personnel. Although loop-mediated isothermal amplification (LAMP) has been developed as a point-of-care testing (POCT) method, it has its disadvantages; designing primers and optimizing experiments for LAMP are challenging [4]. Additionally, antigen- and antibody-based detection tests are limited by their low sensitivity, low specificity, and cross-reactivity with other pathogens [5].

Recently, technologies for diagnosing filovirus have greatly evolved, including the development of a new POCT. However, confirmatory tests are appropriate and effective for the local situation should be selected based on a comprehensive review of the population's characteristics, level of biosecurity facilities, infection prevention infrastructure, medical environment, and local laboratory size. Therefore, it is essential to understand both the advantages and limitations of each confirmatory test [6]. Thus, herein, we aimed to discuss the characteristics of filoviruses and their confirmatory diagnostic tests and describe the advantages and limitations of each diagnostic method.

Confirmatory Laboratory Tests for Filovirus

1. Introduction

As its name suggests, filoviruses have a long filamentous form, which can be circular, U-shaped, or 6-shaped, with a length of approximately 860 to 1,200 nm. Examination of the *Filoviridae* phylogenetic tree based on the nucleic acid sequence shows a 55–58% difference between genera and a 23–36% difference between species of the same genus (Figure 2) [3].

The gene of the Ebolavirus is approximately 19 kb long and

has the following sequence: 3'-NP-VP35-VP40-GP-VP30-VP24-L-5'. It contains a single strand of RNA, which encodes for seven proteins: nucleoprotein (NP), glycoprotein (GP), large protein (L), minor matrix protein (VP24), replication-transcription protein (VP30), polymerase cofactor (VP35), and matrix protein (VP40). Marburgviruses also have similar structural characteristics (Figure 3) [7].

Several methods that can be used in general laboratory environments have been developed to detect viral infections and diseases [8]. The methods can be divided into three main categories: 1) gene detection tests that amplify and detect specific sequences of viral RNA, 2) antigen tests to directly culture viruses or identify specific viral antigens, and 3) serological tests that detect the host's immune response of production of antibodies against viruses.

Certain antiviral antibodies may persist for several years after recovery from an infection. However, antibody testing may not be a suitable diagnostic test during the early or acute stages

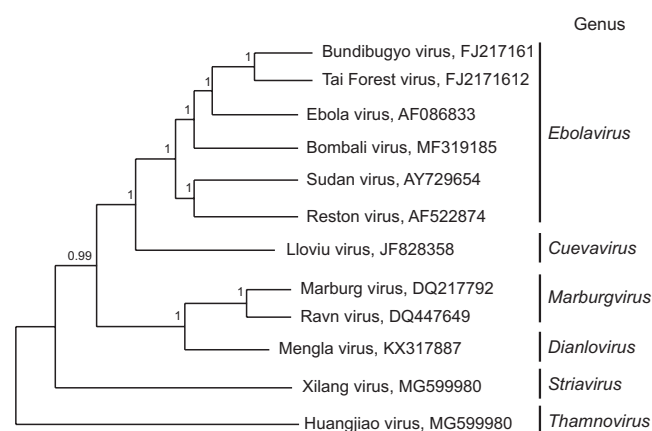


Figure 2. Phylogenetic tree of filoviruses. Six clades (genera) were identified using the complete filovirus genome. The sequence was aligned using Clustal-Omega ver. 1.2.1. and phylogenetic tree was created in fast tree ver. 2.1. Reused from International Committee on Taxonomy of Viruses (<https://ictv.global/report/chapter/filoviridae/filoviridae>) [2].

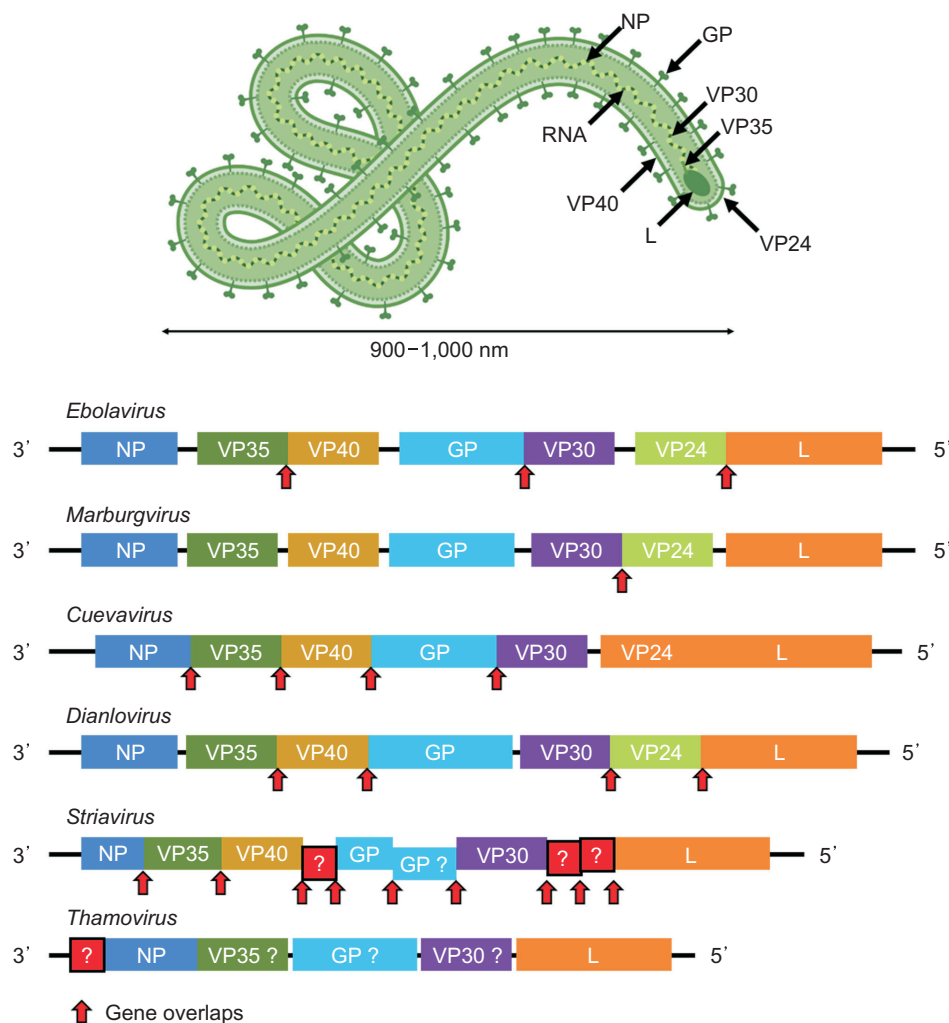


Figure 3. Structure and genome composition of Filoviruses
GP=glycoprotein; L=large protein; NP=nucleoprotein; VP24=minor matrix protein; VP30=replication-transcription protein; VP35=polymerase cofactor; VP40=matrix protein. Reused from International Committee on Taxonomy of Viruses (<https://ictv.global/report/chapter/filoviridae/filoviridae>) [2].

of an infection because antibodies form after a certain period has elapsed since the onset of the infection its symptoms. In contrast, antigen detection and PCR tests for filovirus infection can be used during the early stages because the serum virus levels need to be higher than a certain level to produce symptoms [9].

2. Filovirus Testing Methods

Diagnostic tests for filovirus include virus genome detection, antigen detection analysis (including virus isolation culture), and serological analysis (Table 1).

Gene detection methods include the conventional RT-PCR,

real-time RT-PCR, and LAMP. Conventional RT-PCR is a method of amplifying genes such as L, GP, and NP, followed by the detection of amplicons via electrophoresis. It has a higher sensitivity than antigen or antibody detection tests do [10]. In this test method, after the sample is inactivated using a simple chemical, a confirmatory test is possible following RNA extraction from a biosafety level 2 laboratory. In addition to blood and serum, this method can also detect viruses in bodily fluids such as saliva and semen. Fluid testing is essential to determine the diagnosis and prognosis of a disease [11]. The NP-RNA of the Ebolavirus continues to be detected in various fluids of convalescent patients several weeks after an infection [12].

Table 1. Advantages and disadvantages of filovirus diagnostic methods

Diagnostic method	Advantage	Disadvantage
Nucleic acid amplification tests		
Conventional RT-PCR	<ul style="list-style-type: none"> • High sensitivity and specificity 	<ul style="list-style-type: none"> • The process is complex and requires specialized manpower and expensive equipment
Real-time RT-PCR	<ul style="list-style-type: none"> • High sensitivity and specificity • Faster test time than Conventional RT-PCR 	<ul style="list-style-type: none"> • The process is complex and requires specialized manpower and expensive equipment
LAMP PCR	<ul style="list-style-type: none"> • Easy and quick diagnosis is possible in a limited environment 	<ul style="list-style-type: none"> • The design of primers and probes is difficult and the optimization of experiment condition is required • The objectivity of diagnosis may be lowered
Virus isolation	<ul style="list-style-type: none"> • The most accurate diagnosis method 	<ul style="list-style-type: none"> • Depending on the cell-line, sensitivity may be low • High biosafety level is required
Antigen detection test		
LFIs	<ul style="list-style-type: none"> • Easy and quick diagnosis is possible in a limited environment 	<ul style="list-style-type: none"> • Low sensitivity and specificity
ELISA	<ul style="list-style-type: none"> • Simultaneous processing of a large amount of samples is possible 	<ul style="list-style-type: none"> • High biosafety level is required • Low sensitivity and specificity
Serological test		
IFAT	–	<ul style="list-style-type: none"> • High biosafety level is required • Low sensitivity and specificity
ELISA	<ul style="list-style-type: none"> • Simultaneous processing of a large amount of samples is possible • Possible occurrence in BL2 when the antigen is inactivated by irradiation, etc 	<ul style="list-style-type: none"> • Not suitable for early infection patients

RT-PCR=reverse transcription PCR; LAMP=loop-mediated isothermal amplification; LFIs=lateral flow immunoassays; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; IFAT=indirect fluorescent antibody detection test; –=not available.

Real-time RT-PCR is a diagnostic method that detects amplicon fluorescence in real-time using filovirus-specific primers and fluorescence probes. Real-time PCR for Ebolaviruses was developed in the early 2000s [12]. Compared to the conventional RT-PCR, amplicon detection in real-time RT-PCR is more sensitive and specific and generally provides a faster diagnostic time; it takes approximately 2–3 hours from virus inactivation to RNA extraction and obtaining test results. Despite these advantages, real-time RT-PCR requires specialized human resources and expensive equipment and cannot be used in the field where laboratories are poorly equipped, such as in

underdeveloped areas (e.g. Africa) [6].

LAMP is a technique of amplifying genes at a specific temperature. It is a confirmatory test for identifying viral genome via fluorescence and coloration and using simple equipment and reagents. While such tests may be advantageous for on-site diagnosis with limited environmental conditions, designing a primer for LAMP PCR is more challenging than designing the primer for real-time RT-PCR. This is because the design must target several areas of an RNA template, and many optimization experiments are required to ensure specificity and efficacy. Another disadvantage of LAMP is that making an objective

diagnosis is difficult because the result is discerned based on fluorescence and coloration [13].

The most traditional way to detect Ebolaviruses is to isolate the virus after infecting Vero E6 cells. The isolated viruses can be observed directly with an electron microscope or indirectly with immunofluorescence staining. This method confirms the presence of the virus due to its cytopathic effect. However, it may be challenging to isolate the virus due to its low sensitivity depending on the cells. Furthermore, a biosafety level 4 facility is required to utilize this method as it is a high-risk pathogen [14].

There are two antigen testing methods that can be used: enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and lateral flow immunoassays (LFIs). The method of detecting viral antigens in serum is generally suitable in symptomatic patients because the antigen increases to a detectable level within a few days of infection onset.

ELISA has been used in some countries as a method for detecting antigens directly on a plate [13]. However, currently, it is rarely used in clinical practice because real-time RT-PCR has replaced ELISA. LFIs for the diagnosis of filovirus have been recently developed and are primarily used for rapid antigen detection in the field. This method is suitable to obtain a quick diagnosis because it does not require electricity at sites where resources and facilities are scarce, is easy to use, and can be performed quickly [6]. It has been successfully used to diagnose other infectious diseases, such as HIV and malaria, in resource-poor environments. The World Health Organization and U.S. Food and Drug Administration has granted accelerated approval for three types of rapid diagnostic testing kits for the Ebolavirus.

Serological tests for the detection of an Ebola infection

include indirect fluorescent antibody detection test (IFAT) and ELISA. However, Ebola infection-induced production of immunoglobulin (Ig) antibodies occurs 2–11 days after the onset of symptoms in patients, and IgG antibodies appear 2 weeks after the onset of infection, if the patient survives. Therefore, the antibody testing method is more suitable for use in research, such as retrospective evaluations and immunity surveys, than as a confirmatory test [6].

IFAT is used to detect specific antibodies against viruses in a patient's serum [15]. It used to play an important role in the clinical diagnosis of viral hemorrhagic fever. However, currently, it is not used as a confirmatory test because it must be performed at a biosafety level 4 facility, its sensitivity and specificity are low, and it is not suitable for large-scale screening [16]. Thus, ELISA was developed. It is faster than IFAT and allows for the simultaneous testing of larger quantities of specimens. Furthermore, confirmatory testing is possible at biosafety level 2 laboratories if the virus used as an antigen is inactivated by gamma-ray irradiation or if representative antigens are recombined.

Conclusion

Filovirus-induced infections can be confirmed by appropriately using laboratory tests and POCTs according to the situation and conditions. Laboratory confirmatory tests for filovirus are the gold standard due to the high sensitivity and specificity of real-time RT-PCR, a PCR test in RNA detection analysis. However, in terms of expensive facilities and equipment and specialized professionals that are required, such tests can be challenging to perform in areas where laboratories are not available, such as in West Africa, where a recent resurgence

took place. Contrastingly, POCT methods, such as LFIs and LAMP, are simple and portable and can be used in an environment with limited facilities and resources. However, the sensitivity and specificity of POCT methods need to be improved. Further studies are required to develop a new diagnostic testing method with high accuracy that can be used in various environments, including in the field. In particular, it is necessary to research and develop diagnostic tools that can be used even in areas with limited facilities, workforce, and resources to quickly and accurately detect and control filovirus infection.

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: HS. Data curation: HS, MMC, HY. Formal analysis: HS. Resources: MMC, HY. Writing – original draft: HS. Writing – review & editing: HY, YSC.

References

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). History of Ebola disease outbreaks [Internet]. CDC; [cited 2023 Mar 23]. Available from: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/chronology.html>
- Kuhn JH, Amarasinghe GK, Basler CF, et al. ICTV virus taxonomy profile: filoviridae. *J Gen Virol* 2020;100:911–2.
- World Health Organization (WHO). Ebola virus disease [Internet]. WHO; [cited 2023 Apr 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>
- Gibb TR, Norwood DA Jr, Woollen N, Henchal EA. Development and evaluation of a fluorogenic 5' nuclease assay to detect and differentiate between Ebola virus subtypes Zaire and Sudan. *J Clin Microbiol* 2001;39:4125–30.
- Koehler JW, Hall AT, Rolfe PA, et al. Development and evaluation of a panel of filovirus sequence capture probes for pathogen detection by next-generation sequencing. *PLoS One* 2014;9:e107007.
- Broadhurst MJ, Brooks TJ, Pollock NR. Diagnosis of Ebola virus disease: past, present, and future. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:773–93.
- Emperador DM, Mazzola LT, Wonderly Trainor B, Chua A, Kelly-Cirino C. Diagnostics for filovirus detection: impact of recent outbreaks on the diagnostic landscape. *BMJ Glob Health* 2019;4(Suppl 2):e001112.
- Strong JE, Grolla A, Jahrling PB, Feldmann H. Filoviruses and arenaviruses. In: Detrick B, Schmitz JL, Hamilton RG, editors. *Manual of molecular and clinical laboratory immunology*. 7th ed. ASM Press; 2016. p. 774–90.
- Towner JS, Rollin PE, Bausch DG, et al. Rapid diagnosis of Ebola hemorrhagic fever by reverse transcription-PCR in an outbreak setting and assessment of patient viral load as a predictor of outcome. *J Virol* 2004;78:4330–41.
- Sanchez A, Ksiazek TG, Rollin PE, et al. Detection and molecular characterization of Ebola viruses causing disease in human and nonhuman primates. *J Infect Dis* 1999;179 Suppl 1:S164–9.
- Lapworth R. Importance of analysis of body fluids in diagnosis. *J Clin Chem Lab Med* 2022;5:1000227.
- Rodriguez LL, De Roo A, Guimard Y, et al. Persistence and genetic stability of Ebola virus during the outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999;179 Suppl 1:S170–6.
- Bonney LC, Watson RJ, Slack GS, Bosworth A, Wand NIV, Hewson R. A flexible format LAMP assay for rapid detection of Ebola virus. *PLoS Negl Trop Dis* 2020;14:e0008496.
- Feldmann H, Sanchez A, Geisbert TW. Filoviridae: Marburg and Ebola viruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 923–62.
- Wulff H, Lange JV. Indirect immunofluorescence for the diagnosis of Lassa fever infection. *Bull World Health Organ* 1975;52:429–36.
- Ksiazek TG, West CP, Rollin PE, Jahrling PB, Peters CJ. ELISA for the detection of antibodies to Ebola viruses. *J Infect Dis* 1999;179 Suppl 1:S192–8.

「예방접종의 실시기준과 방법」 개정 소개

강인주, 정행진, 이혜림, 권근용*

질병관리청 의료안전예방국 예방접종기획과

초 록

질병관리청은 예방접종 대상 감염병에 대한 이해를 높이고 효과적인 예방접종 시행을 위해 「예방접종 대상 감염병의 역학과 관리」를 제정·발간하고 주기적으로 개정하고 있다. 이번 개정판은 발간 목적을 보다 분명하게 나타내기 위해 「예방접종의 실시기준과 방법」으로 제목을 변경하였다. 주요 개정내용은 1) 신종감염병, 특수상황 등에 대한 챕터 신설, 2) 질병의 최신 역학 정보 반영, 3) 변경된 진단·신고기준 적용, 4) 실시기준 일부 변경, 5) 현장의 특수상황 안내이다. 앞으로도 질병관리청은 의료인과 관련 공무원이 예방접종 업무를 효과적이고 안전하게 시행할 수 있도록 최신지견을 반영한 「예방접종의 실시기준과 방법」을 지속적으로 개정해 나갈 계획이다.

주요 검색어: 예방접종; 백신; 예방접종 대상 감염병

서 론

1. 「예방접종의 실시기준과 방법」 개정 배경

예방접종은 감염병을 예방하는 데 가장 효과적이며 비용 대비 편익이 가장 높은 공중보건 수단의 하나로써 감염병의 발생 및 중증화를 예방하여 인류의 건강증진에 기여하고 있다. 질병관리청은 예방접종 대상 감염병의 우리나라 역학을 이해하고 효과적인 백신 사용을 위해 예방접종 관련 제반사항을 종합적으로 정리한 「예방접종 대상 감염병의 역학과 관리」를 2005년 첫 발간하였고[1], 예방접종과 관련된 변경 내용을 반영하여 주기적으로 개정하고 있다. 발간 연혁은 표 1과 같다. 2017년 「예방접종 대상 감염병의 역학과 관리」 제5판을

개정하고 6년이 경과하면서 변화된 역학 정보, 신규 백신 개발 및 기존 백신의 허가사항 변경 등에 대한 내용을 반영해야 할 필요성이 제기되었다[2]. 이러한 정보를 반영하여 개정된 2023년 제6판 「예방접종의 실시기준과 방법」의 주요 개정사항에 대해 이 글을 통해 소개하고자 한다[3].

본 론

1. 「예방접종의 실시기준과 방법」 주요 개정 사항

질병관리청은 2005년에 「예방접종 대상 감염병의 역학과 관리」를 처음 발간한 이래로 주기적으로 최신 내용을 반영하여 개정하고 예방접종을 실시하는 보건소 및 의료기관에서 참

Received July 21, 2023 Revised July 31, 2023 Accepted August 1, 2023

*Corresponding author: 권근용, Tel: +82-43-913-2320, E-mail: ego1002@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?

「예방접종 대상 감염병의 역학과 관리」는 2005년에 처음 제정된 이후 2017년 제5판까지 개정·발간된 바가 있으며, 국내에서 예방접종을 시행하는 의료인에게 예방접종 실시의 표준이 되고 있다.

② 새로이 알게 된 내용은?

이번 개정판의 주요 개정내용은 1) 신종감염병, 신규 개발백신, 특수사항에 대한 챕터 신설, 2) 질병의 최신 역학 정보 반영, 3) 변경된 법정감염병 진단·신고기준 적용, 4) 예방접종 실시기준 일부 변경, 5) 현장의 특수상황 안내이다.

③ 시사점은?

예방접종 관련 최신 연구결과 등을 반영하여 개정함으로써 의료인과 관련 공무원이 예방접종 업무를 효과적이고 안전하게 시행하는 데 기여할 것으로 기대된다.

고할 수 있도록 하였다.

이번 개정을 위해 질병관리청은 2021년부터 작업을 시작하였고 집필진은 예방접종전문위원회 산하 분야별 분과위원회 위원 및 해당 감염병 분야의 전문가로 구성되었다. 집필진은 질병역학, 백신별 효과 및 안전성에 관한 최신 연구결과 등 국내외 연구문헌을 고찰하고, 국내외 접종 권고사항, 백신별 허가 변경사항 및 신규 개발 백신 등을 반영하여 집필하였다. 질병관리청은 감염병 진단 및 신고기준 현행화, 개정내용 감수를 하였다.

「예방접종의 실시기준과 방법」을 개정하면서 최근 변경사

항을 반영하여 예방접종 실시기준을 일부 개정하였고, 이에 대해 유관 학회와 분야별 전문가 자문위원단에게 자문을 의뢰하였다. 최종적으로 예방접종전문위원회의 심의를 받아 국내 예방접종 실시기준을 변경하고 지자체 및 의료계에 안내하여 예방접종을 시행하는 의료인이 예방접종 실시기준을 준수하도록 하였다. 주요 개정 내용은 다음과 같다.

첫째, 신종 감염병, 신규 개발 백신, 특수한 상황에 대한 예방접종을 위해 기존 제5판 지침에서 코로나바이러스감염증-19(코로나 19), 대상포진, 특수상황(만성질환자), 특수상황(면역저하자) 챕터를 신설하였다. 개정된 지침에서는 신종 감염병인 코로나 19 챕터를 신설하여 코로나 19의 역학, 진단 기준, 치료, 예방 등 감염병 관리 전반에 대한 내용을 기술하였다. 제5판에서는 수두·대상포진을 같은 챕터에서 기술하였으나 두 질환의 임상양상과 예방접종 백신 등이 다르기 때문에 개정판에는 대상포진 챕터를 분리하여 신설하였으며, 제5판 개정 이후 대상포진의 신규 개발 백신에 대해서도 기술하였다. 또한, 만성질환자, 면역저하자와 같이 특수한 상황에서의 예방접종 시기 및 방법 등 구체적인 예방접종 실시기준을 보완하기 위하여 특수상황(만성질환자), 특수상황(면역저하자) 챕터를 신설하였다.

둘째, 질병의 최신 역학 정보를 반영하였다. 역학 정보는 질병으로부터 집단을 보호할 수 있는 과학적 근거를 제공한다. 질병 발생상황은 나라마다 차이가 있고, 한 나라에서도 시간이 흐름에 따라 변화한다. 특히, 예방접종으로 예방 가능한 질병은 백신의 효과와 예방접종률 등에 따라 질병 발생상황이

표 1. 발간 연혁

연도(월)	제목
2005년(1월)	「예방접종 대상 감염병의 역학과 관리 지침」 제1판 제정·발간
2005년(7월)	「예방접종 대상 감염병의 역학과 관리 지침」 제2판 발간
2006년(7월)	「예방접종 대상 감염병의 역학과 관리 지침」 제3판 발간
2011년(12월)	「예방접종 대상 감염병의 역학과 관리 지침」 제4판 발간
2013년(5월)	「예방접종 대상 감염병의 역학과 관리 지침」 제4판 수정판 발행
2017년(4월)	「예방접종 대상 감염병의 역학과 관리 지침」 제5판 발간
2023년(6월)	「예방접종의 실시기준과 방법」 제6판 발간

변화하므로 예방접종 대상 감염병의 최신 역학 정보를 반영하여 이번 「예방접종의 실시기준과 방법」을 개정하였다.

셋째, 변경된 법정감염병 진단·신고기준을 적용하기 위하여 감염병 첩터별 진단 및 신고기준에 「2023 법정감염병 진단·신고기준」지침의 내용을 일괄 반영하였다[4]. 기존의 「예방접종 대상 감염병의 역학과 관리」가 2017년에 발간된 이후로, 2020년에 법정감염병 분류체계가 개편되고 감염병 신고를 위한 진단기준 고시(질병관리청고시 제2023-3호)가 일부 개정되었다. 개정판에서는 감염병의 진단·신고기준을 현행화하기 위하여 「2023 법정감염병 진단·신고기준」을 일괄적으로 적용하였다.

넷째, 질병의 역학 정보, 백신 효과 및 안전성에 관한 최신 연구결과, 허가사항 등을 반영하여 예방접종 실시기준을 일

부 변경하였다. 국가예방접종사업으로 지원하고 있는 일본뇌염(불활성화 백신), 사람유두종바이러스 감염증, 수두(조혈모세포이식 환자 대상) 예방접종의 실시기준을 변경하였고, 이러한 변경사항을 반영하여 국가 예방접종이 시행될 수 있도록 지자체 및 위탁의료기관에 안내하였다. 그 외 국가예방접종사업으로 지원하고 있지 않는 예방접종에 대해서도 최신 연구결과 등을 반영하여 접종기준을 일부 변경하였다. 주요 실시기준 변경 사항은 표 2와 같다.

다섯째, 현장에서 예방접종 시 자주 발생하는 특수한 상황에 대하여 상세히 안내하였다. 과학 기술이 발달하면서 백신의 종류가 많아지고, 건강상태에 따라 표준예방접종일정에 맞춰 접종하지 못하는 등 현장에서 특수한 상황들이 많이 발생하고 있다. 이에 지연접종, 오접종, 교차접종 등 꾸준히 발생

표 2. 예방접종 실시기준 변경사항

	기존	변경
일본뇌염 불활성화 백신 접종 ^{a)}	<ul style="list-style-type: none"> • (1-2차 접종간격) 권장 접종간격은 7-30일, 최소 접종간격은 7일 • (2차 권장 접종시기) 생후 12-23개월 • (2-3차 권장 접종간격) 12개월 • (3차 접종의 정의) 기초접종 	<ul style="list-style-type: none"> • (1-2차 접종간격) 권장 접종간격은 1개월, 최소 접종간격은 4주^{b)} • (2차 권장 접종시기) 생후 13-23개월 • (2-3차 권장 접종간격) 11개월 • (3차 접종의 정의) 추가접종
사람유두종 바이러스 감염증 예방접종 ^{c)}	<ul style="list-style-type: none"> • (2회 접종대상) <ul style="list-style-type: none"> ① 첫 접종나이 HPV2, HPV9는 만 9-14세 HPV4는 만 9-13세 ② 1-2차 권장 접종간격 HPV2, HPV4는 6개월 HPV9는 6-12개월 ③ 1-2차 최소 접종간격 HPV2, HPV9는 5개월 HPV4는 6개월 • (3회 접종대상) HPV 4가 백신의 첫 접종나이: 만 14-26세 	<ul style="list-style-type: none"> • (2회 접종대상) 백신 종류와 관계없이 첫 접종나이 및 접종간격 통일 <ul style="list-style-type: none"> ① 첫 접종나이: 만 9-14세 ② 1-2차 권장 접종간격: 6-12개월 ③ 1-2차 최소 접종간격: 5개월 • (3회 접종대상) HPV 4가 백신의 첫 접종나이: 만 15-26세
조혈모세포이식 환자의 수두 예방접종 ^{d)}	<ul style="list-style-type: none"> • (접종횟수 변경) 만 13세 미만 기초접종횟수: 1회 	<ul style="list-style-type: none"> • (접종횟수 변경) 만 13세 미만 기초접종횟수: 2회 ※만 13세 미만 기초접종시 최소 접종간격은 3개월

HPV= human papillomavirus. ^{a)}일본뇌염 불활성화 백신: 1차 접종 1개월 후 2차 접종을 실시하고, 추가 접종은 2차 접종으로부터 11개월 후 접종을 권장한다. ^{b)}단, 일본뇌염 유행국가에 30일 이상 체류 등으로 가속접종이 필요한 경우 2차 접종은 1차 접종 후 최소 7일 이상의 간격을 두고 접종 가능. ^{c)}사람유두종바이러스 감염증 예방접종: 만 9-14세에 첫 접종을 시작한 경우 6-12개월 간격을 두고 2회 접종으로 완료할 수 있다. 단, 면역저하자이거나 만 15세 이후 첫 접종을 시작한 경우 3회 접종이 필요하다. ^{d)}조혈모세포이식 환자의 수두 예방접종: 만 13세 미만에서는 최소 3개월 간격으로 2회 접종한다.

하는 예방접종 상황에 대해 정리하여 구체적인 일정표를 추가하였고, 각 감염병별 발생이 많은 상황에 대해 자주묻는질문(FAQ)에 작성하여 의료현장에서 안전하게 예방접종을 시행하는 데 도움을 주고자 하였다.

결 론

이번 개정은 신규 백신의 도입 및 허가사항 변경과 최근 연구결과 등에 따른 예방접종 가이드라인을 재정비하는데 초점을 두었다. 또한, 발간목적에 분명하게 나타내기 위해 기존의 「예방접종 대상 감염병의 역학과 관리」를 「예방접종의 실시기준과 방법」으로 제목을 변경하였다. 「예방접종의 실시기준과 방법」은 예방접종 실시의 표준지침으로 예방접종을 시행하는 의료인과 관련 공무원이 현장에서 효과적이고 안전한 예방접종을 시행하기 위해 활용되기를 기대한다. 향후에도 질병관리청은 감염병 예방을 통해 국민의 건강에 이바지할 수 있도록 감염병의 발생상황, 신규 백신개발, 국내외 연구결과 등을 반영하여 「예방접종의 실시기준과 방법」을 지속적으로 개정해 나갈 것이다.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: We would like to extend our profound gratitude to the team members (Jiyeon-Shin, Minje-Kim, Seonghee-Kwon) now in charge of managing immunization standards at KDCA. They worked on the final proofreading before the publication of revised guidelines and tried to ensure that they were distributed smoothly. Their dedication deserve the highest commendation.

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

Author Contributions: Conceptualization: IJK. Data curation: IJK. Methodology: IJK, HJJ, HLL. Supervision: HLL, GYK. Writing – original draft: IJK. Writing – review & editing: HJJ, HLL, GYK.

References

1. Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC). Epidemiology and prevention of vaccine-preventable disease. KCDC; 2005.
2. Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC). Epidemiology and management of vaccine preventable disease. 5th ed. KCDC; 2017.
3. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Immunization standard and method in the Republic of Korea. KDCA; 2023.
4. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Case definitions for national notifiable infectious diseases. KDCA; 2023.

Revision of “Immunization Standard and Method” in the Republic of Korea

In Ju Kang, Hang Jin Jung, Hea Lim Lee, Geun Yong Kwon*

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

ABSTRACT

The Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) publishes “Epidemiology and management of vaccine preventable disease” and periodically revises it for effective immunization. The revised edition was renamed “Immunization Standard and Method” to clarify the purpose of publication. The main revisions 1) include new chapters on new infectious diseases, newly developed vaccines, and special matters; 2) reflect the latest epidemiology; 3) apply changed infectious disease diagnosis and reporting standards; 4) partially change immunization standards; and 5) guide for special situations. The KDCA plans to regularly revise “Immunization Standard and Method” to reflect the latest knowledge so that medical personnel and health-related public officials can efficiently and safely perform immunization tasks.

Key words: Immunization; Vaccines; Vaccine-preventable disease

*Corresponding author: Geun Yong Kwon, Tel: +82-43-913-2320, E-mail: ego1002@korea.kr

Introduction

1. Background of the Revision of “Immunization Standard and Method”

Immunization is one of the most effective and cost-beneficial public health measures for the prevention of infectious diseases. Immunization promotes human health by preventing the occurrence of infectious diseases as well as downgrading their severity. The Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) first published the “Epidemiology and Management of Vaccine-Preventable Diseases” in 2005 [1]. This publication comprehensively summarizes various aspects of immunization

to elucidate the epidemiology of vaccine-preventable infectious diseases in the Republic of Korea and promote effective use of vaccines. These guidelines have been revised periodically to reflect changes in immunization strategies. Table 1 highlights the publication history. It has been 6 years since the publication of the fifth edition of “Epidemiology and Management of Vaccine-Preventable Diseases” in 2017 [2]. Since then, there has been a need to include changes in epidemiological information, development of novel vaccines, and modifications of the matters approved for existing vaccines. Based on this, we introduce the major revisions in the sixth edition of “Immunization Standard and Method,” revised in 2023, in this article [3].

Key messages

① What is known previously?

The “Epidemiology and Management of Vaccine-Preventable Disease” has been revised and published until the fifth edition of 2017 and is being used as a standard for vaccinating medical personnel in the Republic of Korea.

② What new information is presented?

1) Include new chapters on new infectious diseases, new vaccines; 2) reflect the latest epidemiology; 3) apply changed infectious disease diagnosis and reporting standards; 4) partially change immunization standards; and 5) guide for special situations.

③ What are implications?

Medical personnel and related public officials are expected to contribute to the effective and safe implementation of vaccination by referring the latest research results on vaccination.

latest information to provide a reference document for public health centers and medical institutions that are involved in immunization strategies.

The KDCA began working on the sixth edition in 2021, and the editorial team consisted of members of subcommittees by sector under the Korea Advisory Committee on Immunization Practices (KACIP) and experts in the field for each infectious disease. The editorial team reviewed research literature in the Republic of Korea and abroad, including disease epidemiology and the latest research on the efficacy and safety of each vaccine. In addition, the editorial team incorporated immunization recommendations in the Republic of Korea and abroad, modifications of the matters approved for each vaccine, and novel vaccines. The KDCA supervised the actualization of standards for the diagnosis and reporting of infectious diseases and the needed revisions.

In this edition, certain immunization standards were revised to include recent changes and related academic societies and expert advisory committees in each field were consulted for the same. Finally, after deliberation by the KACIP, immunization standards in the Republic of Korea were changed. Local governments and the medical community were notified to ensure that healthcare professionals conducting immunization comply with the immunization standards.

Main body

1. Major Revisions of “Immunization Standard and Method”

Since the publication of “Epidemiology and Management of Vaccine-Preventable Diseases” in 2005 by the KDCA, guidelines have been periodically revised to incorporate the

Table 1. Publication history

Year (month)	Title
2005 (January)	Epidemiology and management of vaccine preventable disease (1st ed)
2005 (July)	Epidemiology and management of vaccine preventable disease (2nd ed)
2006 (July)	Epidemiology and management of vaccine preventable disease (3rd ed)
2011 (December)	Epidemiology and management of vaccine preventable disease (4th ed)
2013 (May)	Epidemiology and management of vaccine preventable disease (4th revised ed)
2017 (April)	Epidemiology and management of vaccine preventable disease (5th ed)
2023 (June)	Immunization Standard and Method (6th ed)

The major revisions are stated in the subsequent paragraphs.

First, chapters for coronavirus disease 2019 (COVID-19), herpes zoster, and special cases, such as patients with chronic diseases and immunocompromised patients, were newly added, in order to address new infectious diseases, newly developed vaccines, and immunization guidelines for special cases. In the “Immunization Standard and Method”, a new chapter on COVID-19, a novel infectious disease, was added to describe the overall management of the disease, including epidemiology, diagnostic criteria, treatment strategies, and prevention measures. The fifth edition addressed chickenpox and herpes zoster in the same chapter, whereas the revised guidelines have separated the two diseases into individual chapters as their clinical aspects and vaccines for immunization are different. In addition, the revision includes novel vaccines for herpes zoster that were developed after publication of the fifth edition. Furthermore, chapters on special cases, such as patients with chronic diseases and immunocompromised patients, were newly added to address the specific immunization standards, including the timing and the method of immunization for such cases.

Second, we included the latest epidemiological information for various infectious diseases. Epidemiological information provides scientific evidence that aids in the protection of populations from diseases. The circumstances in which diseases occur differ in each country, or even in different places within a country, can change over time. In particular, the circumstances of disease occurrence for vaccine-preventable diseases change depending on the effectiveness of the vaccine and the vaccination rate. Hence, “Immunization Standard and Method” have been revised to include the latest epidemiological information on such vaccine-preventable infectious diseases.

Third, to reflect the revised diagnosis and reporting standards for national notifiable infectious diseases, the contents of the guideline of “2023 Case Definitions for National Notifiable Infectious Diseases” were uniformly incorporated into the diagnosis and reporting standards for each infectious disease [4]. The existing “Epidemiology and Management of Vaccine-Preventable Disease” was published in 2017; however, the classification of national notifiable infectious diseases was reorganized in 2020, and the notification of diagnostic criteria for reporting infectious diseases (KDCA Notification No. 2023-3) was partially revised. The revised “Immunization Standard and Method” uniformly applied the “2023 Case Definitions for National Notifiable Infectious Diseases” guidelines to actualize the diagnosis and reporting standards for infectious diseases.

Fourth, immunization standards have been partially revised to include epidemiological information, the latest research on vaccine effectiveness and safety, and the matters approved for existing vaccines. The immunization standards for Japanese encephalitis (inactivated vaccine), human papilloma virus infection, and herpes zoster (for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation), which are supported by the national immunization program, have been revised, and local governments and consigned medical institutions were notified to ensure that national immunization is implemented to reflect these changes. The immunization standards were partially revised to reflect the latest research for other immunization approaches not supported by the national immunization program. Table 2 highlights the major changes in the immunization standards.

Fifth, detailed guidelines on special circumstances that occur frequently during immunization in the field were added. With the development of science and technology, there are

Table 2. Summary table of major changes of Immunization Standard

	Before	After
IJEV ^{a)}	<ul style="list-style-type: none"> • (Interval between dose 1 to dose 2) 7–30 days, minimum interval 7 days • (Age for dose 2) 12–23 months • (Interval between dose 2 to dose 3) 12 months • (Definition of dose 3) Dose of Primary series 	<ul style="list-style-type: none"> • (Interval between dose 1 to dose 2) 1 month, minimum interval 4 weeks^{b)} • (Age for dose 2) 13–23 months • (Interval between dose 2 to dose 3) 11 months • (Definition of dose 3) Booster dose
HPV ^{c)}	<ul style="list-style-type: none"> • (2-dose series) <ul style="list-style-type: none"> ① Age for dose 1 HPV2, HPV9: Age 9–14 years HPV4: Age 9–13 years ② Interval between dose 1 to dose 2 HPV2, HPV4: 6 months HPV9: 6–12 months ③ Minimum interval between dose 1 to dose 2 HPV2, HPV9: 5 months HPV4: 6 months • (3-dose series) Age for dose 1 of HPV4: Age 14–26 years 	<ul style="list-style-type: none"> • (2-dose series) Unify the age and interval of initial vaccination regardless of vaccine type <ul style="list-style-type: none"> ① Age for dose 1: Age 9–14 years ② Interval between dose 1 to dose 2: 6–12 months ③ Minimum interval between dose 1 to dose 2: 5 months • (3-dose series) Age for dose 1 of HPV4: Age 15–26 years
VAR for HSCT ^{d)}	<ul style="list-style-type: none"> • (Change the number of vaccination) Primary vaccinations (<13 year): 1 dose 	<ul style="list-style-type: none"> • (Change the number of vaccination) Primary vaccinations (<13 year): 2-dose ※ Minimum interval between dose 1 to dose (<13 years): 3 months

IJEV=inactivated Japanese encephalitis vaccine; HPV=human papillomavirus; VAR=varicella; HSCT=hematopoietic stem cell transplantation.

^{a)}IJEV: The second dose is conducted 1 month after the first dose, and booster dose is recommended 11 months after the second dose. ^{b)}If accelerated vaccination is required, such as staying in a country where Japanese encephalitis is prevalent for more than 30 days, the dose 2 can be vaccinated at least 7 days apart after the dose 1. ^{c)}HPV vaccine: If the first dose is started at the age of 9–14 years, it can be completed with 2-dose series. ^{d)}VAR vaccine for HSCT: Those under the age of 13 can be completed with 2-dose series.

many different types of vaccines. Hence, many special circumstances occur in the field; for example, the standard immunization schedule cannot be applied at times due to specific existing health conditions. Thus, a specific schedule was added to reflect commonly occurring immunization situations, such as delayed vaccination, mis-vaccination, and heterologous vaccination. In addition, frequently asked questions (FAQs) were prepared for many situations related to each infectious disease to ensure safe immunization in the medical field.

Conclusion

This revision focused on revising the “Immunization Standard and Method” to reflect novel vaccines that were developed, changes in the matters approved for existing vaccines, and recent research. In addition, to clearly indicate the purpose of publication of these revisions, the existing “Epidemiology and Management of Vaccine-Preventable Disease” was re-named as “Immunization Standard and Method”. To summarize, “Immunization Standard and Method” is a standard for immunization, and we expect that “Immunization Standard and Method” will be used by healthcare professionals who

administer immunization and related public officials to implement effective and safe immunization in the field. The KDCA will continue to revise “Immunization Standard and Method” in the future to reflect the situations in which infectious diseases occur, development of novel vaccines, and latest research in the Republic of Korea and abroad to contribute to public health through the prevention of infectious diseases.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: We would like to extend our profound gratitude to the team members (Jiyeon-Shin, Minje-Kim, Seonghee-Kwon) now in charge of managing immunization standards at KDCA. They worked on the final proofreading before the publication of “Immunization Standard and Method” and tried to ensure that they were distributed smoothly. Their dedication deserve the highest commendation.

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

Author Contributions: Conceptualization: IJK. Data curation: IJK. Methodology: IJK, HJJ, HLL. Supervision: HLL, GYK. Writing – original draft: IJK. Writing – review & editing: HJJ, HLL, GYK.

References

1. Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC). Epidemiology and prevention of vaccine-preventable disease. KCDC; 2005.
2. Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC). Epidemiology and management of vaccine preventable disease. 5th ed. KCDC; 2017.
3. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Immunization standard and method in the Republic of Korea. KDCA; 2023.
4. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Case definitions for national notifiable infectious diseases. KDCA; 2023.

고혈압, 당뇨병 진료실 인원 및 진료비 추이, 2011-2021년

2021년 우리나라 고혈압, 당뇨병 진료실 인원은 각각 716만 명, 356만 명으로 전년 대비 고혈압 32만 명(4.7%), 당뇨병 21만 명(6.5%)이 증가하였으며(그림 1), 진료비는 고혈압 4조 3천억 원, 당뇨병 3조 2천억 원으로 10년간 각각 2조 원가량 증가했다(그림 2). 고혈압, 당뇨병의 진료실 인원 및 진료비는 지속적으로 증가하는 추세이다.

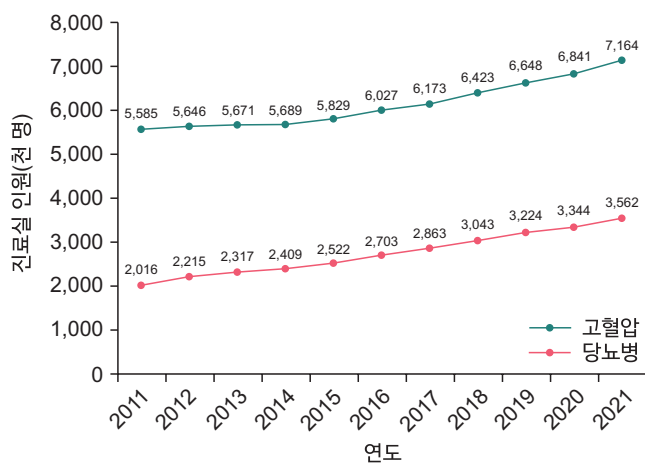


그림 1. 고혈압, 당뇨병 진료실 인원, 2011-2021년

*질병분류코드: 고혈압(I10-I15), 당뇨병(E10-E14)

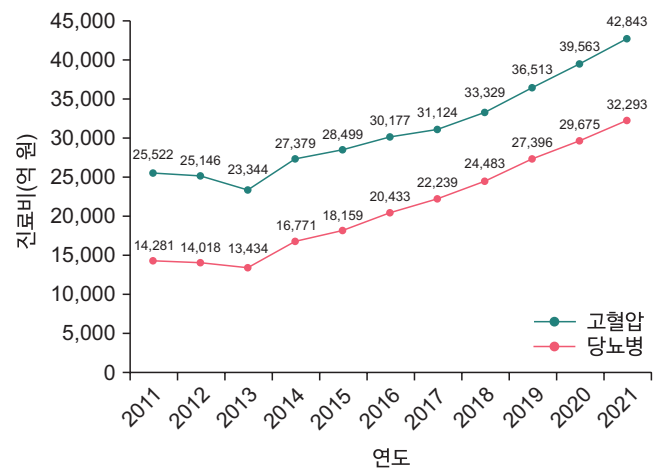


그림 2. 고혈압, 당뇨병 진료비, 2011-2021년

출처: 국민건강보험공단, 건강보험통계(2021)

작성부서: 질병관리청 만성질환관리국 만성질환예방과

QuickStats

Trends in Hypertension and Diabetes Patients and Medical Expenses, 2011–2021

In 2021, the numbers of hypertension and diabetes patients in the Republic of Korea was 7.16 million and 3.56 million, respectively, showing an increase of 323 thousand (4.7%) and 218 thousand (6.5%), respectively, from that of the previous year (Figure 1). Medical expenses in 2021 were 4.3 trillion won for hypertension and 3.2 trillion won for diabetes, showing an increase of approximately 2 trillion won in 10 years (Figure 2). Thus, the number of hypertension and diabetes patients and the associated medical expenses have increased.

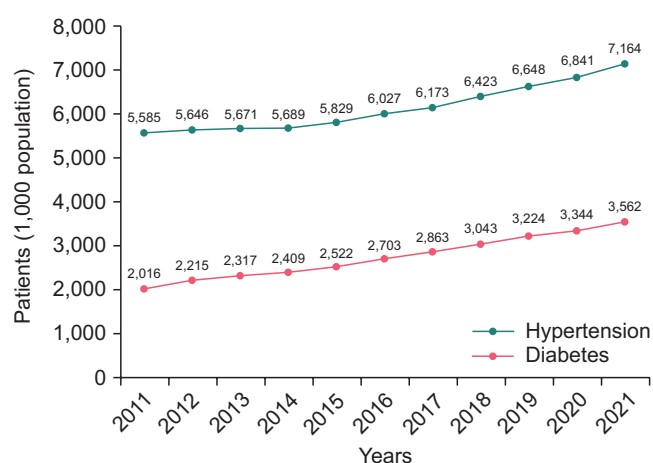


Figure 1. Number of hypertension and diabetes patients, 2011–2021

*International Classification of Diseases (ICD) codes: Hypertension, I10–I15; Diabetes, E10–E14

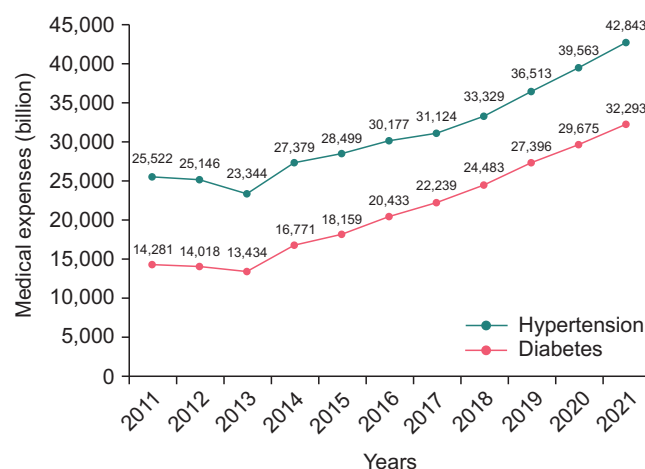


Figure 2. Medical expenses of hypertension and diabetes, 2011–2021

Source: National Health Insurance Service, National Health Insurance Statistical (2021)

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