



주간 건강과 질병

# PHWR

Public Health Weekly Report

Vol. 16, No. 39, October 12, 2023

## Content

### 조사/감시 보고

1309 2021년 레지오넬라증 환경검사 결과분석

### 리뷰와 전망

1322 두창 백신의 접종 후 이상반응 및 이상반응 치료제  
'백시니아 면역글로불린'

### 질병 통계

1334 과체중 또는 비만 인구 비율 - OECD 가입국가 중심,  
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](mailto: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](mailto:phwrcdc@korea.kr))을 통해 가능하다.

발행일: 2023년 10월 12일

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](mailto: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](mailto: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

박희빈

질병관리청

안은숙

질병관리청

이희재

질병관리청

## 원고편집인

하현주

(주)메드랑

## 2021년 레지오넬라증 환경검사 결과분석

이계희, 김인호, 차정옥, 강슬기, 객진\*

질병관리청 감염병정책국 감염병관리과

### 초 록

질병관리청은 레지오넬라증 예방을 위해 지역별 다중이용시설의 환경 수계시설 검사에 관한 총괄적인 관리를 하고 있다. 2021년 전국적으로 3,956개 시설에 대한 환경검사가 계획되었으나 2,731개(75.9%)의 시설에서 환경검사가 시행되었다. 2020년 환경검사 시설 2,336개보다 395개의 시설이 추가로 검사되었다. 전체 검사 수행률은 75.9%이며, 특히 울산(107.4%), 세종(100%)에서 상대적으로 높은 검사 수행률을 보였다. 질병보건통합관리시스템을 통해 보고된 환경검사 결과를 분석한 결과, 전국의 447개(16.4%)의 시설에서 레지오넬라균이 검출되었으며 다중이용시설 중 온천, 찜질방, 상급종합병원, 대형목욕탕, 종합병원에서 전체 검출률보다 높게 나타났다. 이에 따라, 2023년 질병관리청 감염병관리과는 국내 레지오넬라증 예방 및 체계적인 관리전략을 도출하고 시설별 레지오넬라 관리 가이드라인을 개발하는 것을 목표로 대한설비공학회와 정책연구용역을 진행하는 등 시설에서의 레지오넬라 관리를 위해 관련 부처 및 전문 학회와의 지속적인 협력을 추진해 나갈 예정이다.

**주요 검색어:** 레지오넬라증; 환경수계시설; 레지오넬라균; 환경검사

### 서 론

레지오넬라증은 레지오넬라균(*Legionella species*) 감염에 의한 급성 호흡기 질환으로, 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률(감염병예방법)」에 따라 24시간 이내에 신고하여야 하는 제3급 법정 감염병이다. 레지오넬라균은 강, 호수, 토양 등 자연계에 흔히 존재하는 세균으로 지금까지 약 50여 종과 70여 개 이상의 혈청형이 알려져 있으며, 인체감염증은 주로 냉

각탕, 건물의 수계시설(샤워기, 수도꼭지), 가습기, 호흡기 치료기기, 온천 등과 같은 에어로졸 발생 시설과 관련된다고 알려져 있다. 레지오넬라균에 감염되면 독감 증상과 유사하게 발열, 기침, 호흡곤란 등 다양한 증상이 나타나며 일반적으로 2-5일 후 호전되는 급성 발열성 질환인 폰티악 열(Pontiac fever)에서 쇼크, 급성신부전, 다발성 장기부전의 합병증을 동반할 수 있는 레지오넬라 폐렴으로도 다양하게 진행될 수 있다 [1].

Received July 11, 2023 Revised August 14, 2023 Accepted August 28, 2023

\*Corresponding author: 객진, Tel: +82-43-719-7140, E-mail: gwackjin@korea.kr

객진 현재 소속: 질병관리청 기획조정관 국제협력담당관(Division of International Affairs, Bureau of Planning and Coordination, Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju)

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?**

레지오넬라증은 주로 여름과 초가을에 많이 발생한다. 냉각탑수, 건물의 급수시설 등과 같은 에어로졸 발생시설 등이 감염원이며, 비말 형태로 인체에 흡입되어 전파된다. 사람 간 전파는 없는 것으로 알려져 있다.

**② 새로이 알게 된 내용은?**

다중이용시설 중 온천(39.4%), 찜질방(37.5%), 상급종합병원(35.0%), 대형목욕탕(32.8%), 종합병원(26.3%)순으로 전체 검출률(16.4%)보다 높은 검출률을 확인하였다.

**③ 시사점은?**

지속적인 환경검사를 통해 검출률이 상대적으로 높은 시설 관리자의 관리 인식을 강화하고, 레지오넬라증 예방을 위한 시설별 관리 방안 및 대책 마련이 필요하다. 이를 위해 관련 부처 및 전문 학회와의 지속적인 협력이 필요하다.

레지오넬라균은 다양한 환경에서 생존할 수 있다. 저·고온 상태, 소독제가 남아있는 경우, 낮은 pH 농도·영양분 및 높은 염분 등의 환경에서도 균이 생존할 수 있다. 또한 25~45℃의 따뜻한 물, 배관시설의 고인물, 생물막(biofilm)이 형성된 급수시설에선 급속도로 증식할 수 있다[2]. 특히 다중이용시설의 급수시설, 목욕탕 내 욕조수, 냉각탑수 등 레지오넬라균 에어로졸의 비산반경이 크거나 불특정 다수가 이용하는 시설에서의 레지오넬라 오염은 지역사회 대규모 집단발병의 원인이 될 수 있다. 이러한 특성들로 인해 레지오넬라증은 대표적인 특이적 건물 관련 질환(specific building related illness)으로 분류되고 있으며 레지오넬라증 예방을 위해서는 수처리 대상 시설관리가 중요하다[3,4].

전 세계적으로 2000년 이후 산발적으로 환자 발생이 있으며 미국, 유럽 등지에서도 신고사례가 증가하고 있다. 미국의 경우 2000년 이후 레지오넬라 폐렴 신고사례가 약 9배 증가, 2018년에는 10,000건 수준으로 집계되었고, 유럽의 경우 European Union/European Economic Area (EU/EEA) 회

원국에서 인구 발생이 2016년 1.4명 발생에서 2019년 2.2명 발생으로 증가하였다. 국내에선 2000년 법정감염병으로 지정되어 2005년까지 10명 내외 발생을 유지하였으나, 2019년 501명으로 최다 발생 후 2022년도 415명이 발생하면서 지속해서 높은 환자 발생을 보였다[5].

이에 질병관리청은 레지오넬라증 감염 예방을 위해 「감염병예방법」 제51조(소독의무)에 따라 2008년부터 지역별로 「다중이용시설 레지오넬라 환경검사 실시 계획」을 수립하고 있다. 지자체에서는 환경검사 계획에 따라 검사를 시행한 이후 레지오넬라균이 확인된 시설을 대상으로 소독 조치와 환경관리 등 후속 조치를 하고 있다.

본 연구는 2021년 1월 1일부터 12월 31일까지 시행된 시설별 환경검사 결과자료를 바탕으로 분석하여 정리한 결과이다.

**방 법****1. 환경검사 시설 대상의 선정과 시행**

다중이용시설은 「감염병예방법」 시행령 제24조(소독을 해야 하는 시설)를 반영하여 총 12가지 항목으로 구분한다. 구분된 다중이용시설에 대한 환경검사 계획은 시·도 및 시·군·구에서 수립하고 진행하며, 실험실적 검사는 관할 지역의 보건환경연구원에서 시행한다. 질병관리청 감염병관리과는 환경검사 결과분석 및 환경검사 결과계획 수립지원 등 환경검사에 관한 전반적인 부분을 총괄한다.

2021년 다중이용시설 레지오넬라균 환경검사는 검사 계획에 따라 1월부터 12월까지 연중 실시되었다. 특히 냉각탑수와 분수대의 검사는 사용이 증가하는 하절기(6~12월)에 중점적으로 진행되었다. 질병관리청은 시·도 및 시·군·구에서 환경검사 대상 시설을 선정할 때 모든 상급종합병원과 고위험시설(면역저하환자 재원시설, 노인인구 재원시설, 다중이용시설, 노후시설)이 최대한 검사 대상으로 반영될 수 있도록

록 안내하였다. 2021년 총 2,731개의 시설에서 환경검사가 시행되었고 그중 노인복지시설, 요양병원, 대형건물은 각각 450개 이상의 시설이 포함되었다(표 1).

## 2. 분석방법

2021년 1월 1일부터 12월 31일까지 진행된 환경검사 중 질병관리청 질병보건통합관리시스템에 보고된 결과를 분석하였다.

## 결 과

2020년 2,336개 시설에서 시행되었으며, 2021년에는 395개 시설이 추가되어 2,731개 시설에서 수행되었으며, 검사 수행률은 검사 계획 시설 수 대비 검사 시설 수로 산출되었다.

전국 검사 수행률은 75.9%이며 울산은 108개의 시설을 검사하기로 계획하였으나 실제로 116개의 시설에서 검사를 진행하며 107.4%로 가장 높은 수행률을 보였다. 또한 세종은 계획한 18개 시설을 모두 검사하며 100%의 수행률을 보였

다. 전국에서 검사 계획이 가장 많았던 전남은 계획한 412개 중 338개의 시설을 대상으로 검사를 진행하여 82%의 수행률을 보였지만, 전국에서 가장 많은 시설을 대상으로 검사를 진행하였으므로 수행률이 높은 다른 지역과의 비교는 해석에 주의가 필요하다(그림 1).

2021년 환경검사를 시행한 2,731개의 시설 중 447개 (16.4%)의 시설에서 레지오넬라균이 검출되었다. 검출률은 검사 시설 수 대비 검출 시설 수로 산출되었다. 전국 레지오넬라균 검출률은 16.4%이며 부산 29.6% (50/169), 경기 26.5% (57/215), 울산 23.3% (27/116), 대구 22.2% (16/72), 세종 22.2% (4/18), 경북 20.9% (40/191), 경남 20.0% (49/245), 충남 19.9% (29/146), 인천 17.5% (51/291)순으로 전국 검출률보다 높게 나타났다. 검출률이 가장 높은 부산의 경우 169개의 시설 중 50개, 경기는 215개 중 57개의 시설에서 검출되었고, 전국 447개의 검출 시설 중 부산이 11.1%, 경기가 12.7%를 차지하며 상대적으로 높은 검출률을 보였다(그림 2).

다음은 2019년부터 2021년까지 시·도별 환경검사 검출현황을 비교한 결과이다. 2019년 총 3,747개의 시설 중 610개(16.3%)의 시설에서 레지오넬라균이 검출되었다. 지

표 1. 검사대상 시설 및 검체 채취 장소

검사대상 시설 <sup>a)</sup>	검체 채취 장소	검체 수 <sup>b)</sup>
대형건물, 백화점 및 대형쇼핑센터, 공항시설, 여객선대합실, 철도차량역사, 식품접객업소, 집단급식소, 공연장, 학교 및 학원, 어린이집 및 유치원	냉각탑수	냉각탑별 1개
호텔, 여관, 합숙소, 아파트 등 공동주택	냉각탑수 수돗물 저수조, 중앙 온수 급수시스템 냉·온수	냉각탑별 1개 저수조별 1개 각 1개
종합병원, 요양병원, 노인복지시설 등	냉각탑수 수돗물 저수조, 중앙 온수 병동 내(시설 내) 화장실 수도 냉·온수 병동 내(시설 내) 샤워실 냉·온수	냉각탑별 1개 저수조별 1개 전체 층의 30% 이상 포함
대형목욕탕, 찜질방, 온천	저수조 및 여과기 물 욕조 냉·온수 샤워기 및 수도 냉·온수	남/녀 탕별 각 1개
분수대	분수	1개 이상

<sup>a)</sup> 선정기준: 「감염병예방법」시행령 제24조(소독을 하여야 하는 시설), <sup>b)</sup> 시설별 최소 검체 수이므로, 필요시 검체채취 항목 및 검체 수 추가하여 검사.

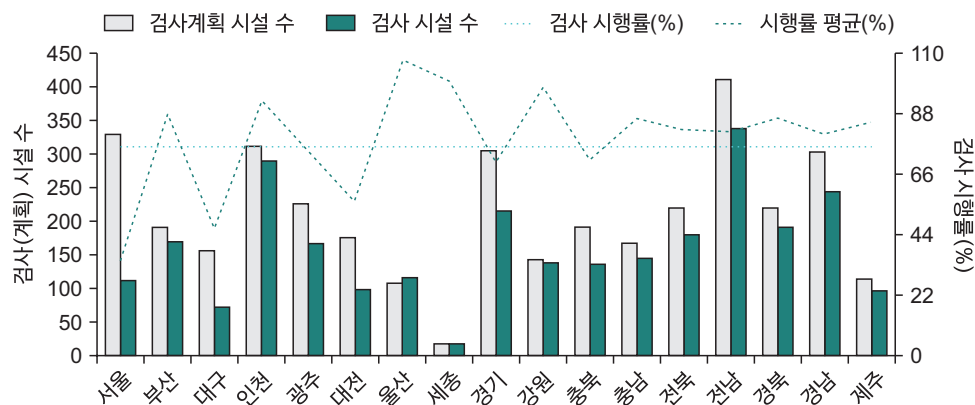


그림 1. 2021년 시·도별 환경검사 계획 및 수행률

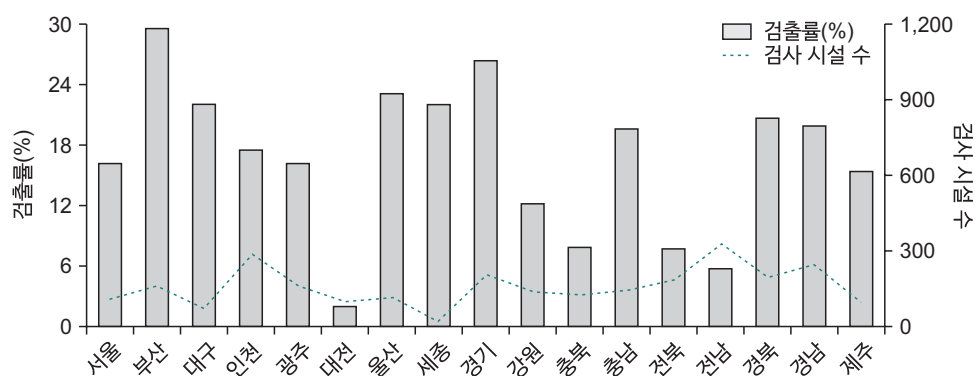


그림 2. 2021년 시·도별 레지오넬라균 검출현황

표 2. 2019-2021년 검출률(검사 시설 수 대비 검출 시설 수 비교)

구분	전국	서울	부산	대구	인천	광주	대전	울산	세종	경기	강원	충북	충남	전북	전남	경북	경남	제주
2019	16.3	14.6	34.2	29.9	11.0	17.3	3.3	29.1	-	16.2	10.9	14.3	10.7	20.5	13.5	21.5	7.9	17.2
2020	16.1	25.5	32.8	33.7	23.4	20.0	3.3	18.4	41.2	15.5	12.7	13.4	17.4	8.1	7.4	14.6	12.0	14.3
2021	16.4	16.2	29.6	22.2	17.5	16.2	2.0	23.3	22.2	26.5	12.2	8.0	19.9	7.8	5.9	20.9	20.0	15.5
평균	16.3	18.8	32.2	28.6	17.3	17.8	2.9	23.6	31.7	19.4	11.9	11.9	16.0	12.1	8.9	19.0	13.3	15.7

단위: %.

역별 검출률은 검사 시설 수 대비 검출 시설 수로 산출되었으며, 괄호 안에 표기되었다. 지역별로 부산 34.2% (65/190), 대구 29.9% (50/167), 울산 29.1% (30/103), 경북 21.5% (49/228), 전북 20.5% (45/220), 광주 17.3% (57/329), 제주 17.2% (15/87)가 전국 검출률보다 높았다. 2020년에는 총 2,336개의 시설 중 376개(16.1%)의 시설에서 검출되었다. 지역별로 세종 41.2% (7/17), 대구 33.7% (29/86), 부산 32.8% (43/131), 서울 25.5% (28/110), 인천 23.4% (68/290), 광주 20.0% (7/35), 울산 18.4% (18/98), 충남

17.4% (15/86)가 전국 검출률보다 높았다(표 2).

2019-2021년까지의 평균 검출률은 전국 16.3% (최저 16.1-최고 16.4%)로 3년 동안 유사한 수준의 검출률을 확인하였다. 평균 검출률은 부산이 32.2% (최저 29.6-최고 34.2%)로 가장 높았으며, 2020년 세종(41.2%)을 제외하고는 2019-2021년 전국 검출률 중 가장 높은 검출률을 보였다. 또한 세종 31.7% (최저 22.2-최고 41.2%), 대구 28.6% (최저 22.2-최고 33.7%), 울산 23.6% (최저 18.4-최고 29.1%)로 높은 검출률을 보였다. 단, 각 시·도의 시설 일부에 관한 결



과이므로, 검출률이 실제 현황과 다를 수 있기에 시·도 간 검출률의 비교는 해석에 주의해야 한다.

다중이용시설 종류에 따라 분석한 결과, 2,731개의 시설 중 447개(16.4%)의 시설에서 레지오넬라균이 검출되었으며, 온천 39.4% (13/33), 찜질방 37.5% (21/56), 상급종합병원 35% (14/40), 대형목욕탕 32.8% (95/290), 종합병원 26.3% (84/320) 순으로 전체 검출률보다 높은 검출률을 확인하였다(그림 3).

## 결론

2021년 다중이용시설 대상 레지오넬라 환경검사는 전국의 2,731개의 시설에서 이루어졌으며, 다중이용시설 종류별 검출현황에서는 온천이 39.4%로 검출률이 가장 높았고, 찜질방(37.5%), 대형목욕탕(32.8%), 상급종합병원(35%)과 종합

병원(26.3%)순이었다.

여기서 주목할 만한 점은 다중이용시설 종류별 검출률 중 요양병원, 상급종합병원, 종합병원에서 상대적으로 높은 검출률을 보였으며, 전반적으로 의료기관의 지속적인 레지오넬라 환경관리가 필요한 것을 확인할 수 있었다.

하지만 시·도별 다중이용시설 검출현황의 경우, 시설 일부에 관한 결과이므로 시·도 간 검출률 비교는 해석에 주의할 필요가 있다.

다음은 레지오넬라균 검출률이 높은 지역과 환자 발생이 높은 지역 간의 연관성이 있을 것으로 예상하여, 지역별 레지오넬라증 발생률과 레지오넬라균 검출률을 비교한 결과이다. 제주의 발생률은 5.92명으로 전국에서 가장 높았으나 균 검출률은 15.5%로 전국 검출률(16.4%)보다 낮은 것을 확인할 수 있었다. 또한 부산의 검출률은 29.6%로 전국에서 가장 높았으나, 발생률은 0.5명으로 전국 발생률(0.7명)보다 낮았다

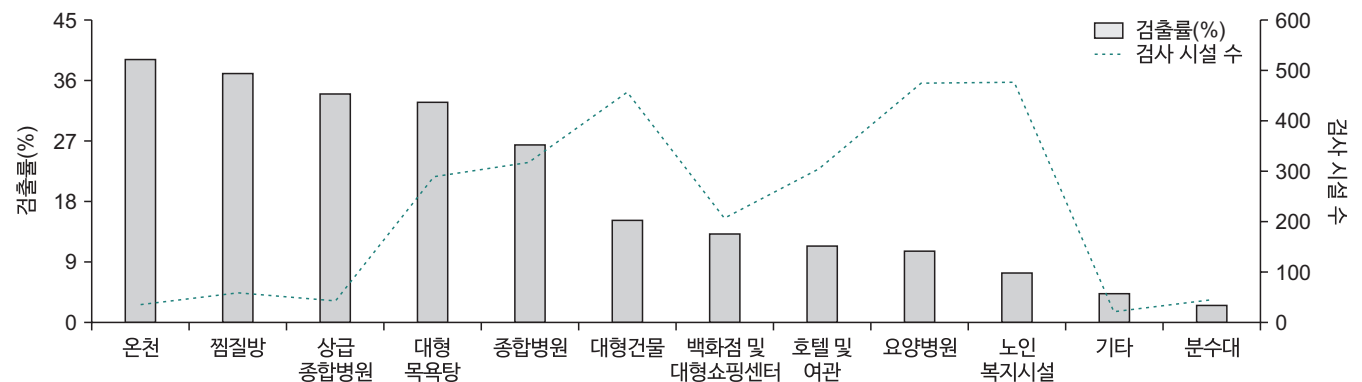


그림 3. 2021년 다중이용시설별 환경검사 검출률

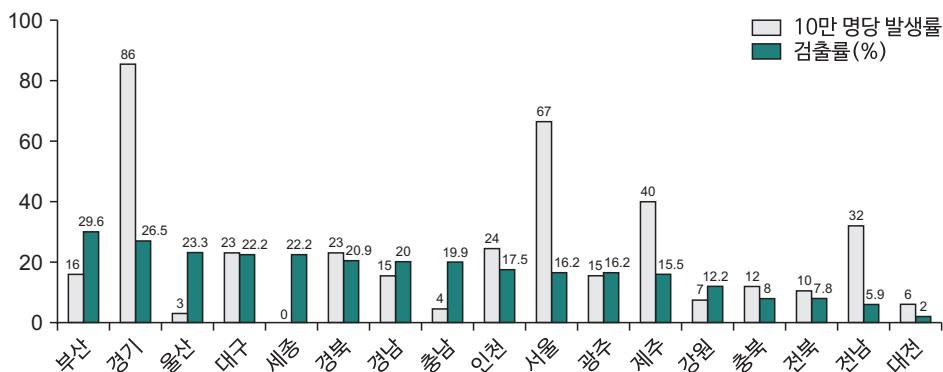


그림 4. 2021년 시·도별 레지오넬라증 발생률 및 레지오넬라균 검출률 비교



(그림 4).

환경검사 대상 시설에는 역학적으로 환경검사가 필요하다고 판단된 환자 방문시설도 포함되어 있기 때문에 균 검출률이 높은 지역은 레지오넬라증 환자 발생도 높을 것으로 예상하였으나, 레지오넬라균 검출률과 레지오넬라증 환자 발생 간의 연관성은 보이지 않았다. 이는 레지오넬라증의 비특이적인 임상증상 특성상 실제 발생 환자가 과소 집계되었을 가능성이 있으며, 환경검사 대상 시설은 각 시·도별 계획에 따라 일부만 검사를 진행하기에 연관성은 보이지 않는 것으로 추정된다.

환경검사 결과분석 결과는 각 시·도에서 환경검사 계획 수립 시 참고자료로 활용될 수 있다.

특히 환경검사 대상 시설을 계획할 때 균 검출 시설 포함하여 기존에 대상 시설로 선정되지 못했던 기관들 위주로 계획을 수립해야 한다. 따라서 질병관리청 감염병관리과는 2023년 다중이용시설 환경검사 계획 수립 시 각 시·도가 해당 부분을 반영할 수 있도록 안내했다.

질병관리청 감염병관리과는 「2021년 다중이용시설 레지오넬라균 검사 결과」를 분석하며 레지오넬라증 예방을 위한 다중이용시설별 관리 방안 및 관계 법령 및 제도개선의 필요성을 제기하였으며, 2023년 상반기부터 대한설비공학회와 협력하여 관련 내용에 대한 정책연구용역사업을 진행하고 있다.

해당 정책연구용역사업은 국내 현황을 반영한 시설별 레지오넬라 관리 가이드라인을 개발하고 관련 법령 및 제도개선 등의 레지오넬라 관리전략 도출을 목표로 한다.

질병관리청은 레지오넬라증의 특성에 따라 특정 환경조건이 감염원으로 작용하는 특이적 건물 관련 질환을 예방하기 위해 환경검사 시행 및 분석을 하고 있으며, 정책개선을 통해 관리 방안을 고도화하기 위하여 관련 부처 및 전문학회와의

지속적인 협력을 추진해 나갈 예정이다.

## Declarations

**Ethics Statement:** Not applicable.

**Funding Source:** None.

**Acknowledgments:** None.

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

**Author Contributions:** Conceptualization: GHL, IHK. Data curation: GHL. Formal analysis: GHL. Investigation: GHL, SKK, JOC. Methodology: GHL, IHK. Project administration: JG. Resources: GHL. Supervision: JG. Visualization: GHL. Writing – original draft: GHL. Writing – review & editing: IHK, JOC, SKK, JG.

## References

1. Korea Disease Control and Prevention Agency. Epidemiology and management of infectious disease. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2021. p. 44.
2. Korea Disease Control and Prevention Agency. Research and development of management strategies for prevention and management of Legionella in health care facilities. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022.
3. Menzies D, Bourbeau J. Building-related illnesses. N Engl J Med 1997;337:1524-31.
4. Gerardi DA. Building-related illness. Clin Pulm Med 2010;17:276-81.
5. Korea Disease Control and Prevention Agency. Guideline for the management of Legionellosis. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2023. p. 25.

# Environment Testing Results for Legionellosis in 2021

Gyehee Lee, Inho Kim, Jeongok Cha, Seulki Kang, Jin Gwack\*

Division of Infectious Control, Bureau of Infectious Disease Policy, Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

## ABSTRACT

Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) in charge of comprehensive management of environmental water facilities environment testing in various multi-use facilities to prevent Legionellosis in the Republic of Korea. In 2021, environment testing were planned for 3,956 facilities nationwide, but environment testing were carried out in 2,731 facilities (75.9%). An additional 395 facilities were tested compared to the 2,336 tested in 2020. The overall environment testing rate was 75.9%, with notably high environment testing rates observed in Ulsan (107.4%) and Sejong (100%). Based on the environment testing results reported through the national infectious diseases surveillance information system, *Legionella* species were detected in 447 facilities (16.4%) nationwide. Among multi-use facilities, hot springs, Korean sauna, tertiary hospitals, large public baths, and general hospitals exhibited detection rates higher than the overall. KDCA will continue to collaborate with relevant ministries and professional societies to manage Legionellosis in environmental facilities, including conducting a research project with The Society of Air-conditioning and Refrigerating Engineering of Korea in 2023 with the goal of identifying strategies to prevent and systematically manage Legionellosis and developing facility-specific legionella management guidelines.

**Key words:** Legionellosis; Water supply systems; *Legionella* species; Environment testing

\*Corresponding author: Jin Gwack, Tel: +82-43-719-7140, E-mail: gwackjin@korea.kr

Jin Gwack's current affiliation: Division of International Affairs, Bureau of Planning and Coordination, Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju

## Introduction

Legionellosis is an acute respiratory illness caused by infection with *Legionella* species, classified as a class 3 infectious diseases that must be reported within 24 hours under the 「Infectious Disease Control And Prevention Act」. *Legionella* species are bacteria commonly found in natural environments such as rivers, lakes, and soil. There are approximately 50 known species and over 70 different serotypes of legionella.

Human infections are mainly associated with aerosol-generating facilities such as cooling towers, building water systems (showers, faucets), humidifiers, respiratory therapy equipment, hot springs, and more. When infected with *Legionella* species, various symptoms resembling the flu, including fever, cough, and difficulty breathing, can occur. Typically, it can manifest as Pontiac fever, an acute febrile illness that usually improves within 2 to 5 days. It can also progress into *Legionella pneumonia*, which can take various forms and may be accompanied

## Key messages

### ① What is known previously?

Legionellosis is most prevalent in the summer and early fall. Infection source is aerosolized water, such as cooling tower water and building water supply, which is inhaled into the body in the form of droplets. There is no person-to-person transmission.

### ② What new information is presented?

Hot springs (39.4%), Korean sauna (37.5%), tertiary hospitals (35.0%), large public baths (32.8%), and general hospitals (26.3%) had higher than the overall (16.4%).

### ③ What are implications?

Environment testing is necessary to enhance the awareness of facility managers and to develop facility-specific management plans and measures for the prevention of Legionellosis. Collaboration with relevant government agencies and professional societies is required for this purpose.

by complications such as shock, acute renal failure, and multiple organ failure [1].

*Legionella* species can survive in various environments. It can survive cold and hot conditions, disinfectant residue, low pH levels, low nutrients, and high salinity. It can also proliferate rapidly in water supplies where warm water (25–45 degrees Celsius) is used, where there is standing water in the plumbing, or where biofilm has formed [2]. Outbreaks of Legionellosis in facilities with a large dispersion radius of *Legionella* aerosols, such as water supplies in multi-use facilities, bath water in bathhouses, and cooling tower water, or in facilities used by an unspecified number of people, can cause large-scale outbreaks in the community. Due to these characteristics, Legionellosis is categorized as a major specific building related illness, and facility management is important to prevent Legionellosis [3,4].

Since the year 2000, sporadic cases of Legionellosis have been reported worldwide, with an increasing number of cases in countries like the United States and Europe. In the United States, reported cases of *L. pneumonia* increased approximately ninefold since 2000, reaching around 10,000 cases in 2018. In European Union/European Economic Area (EU/EEA) member countries, there was an increase in the number of cases from 1.4 cases per 100,000 population in 2016 to 2.2 cases in 2019. In the Republic of Korea (ROK), Legionellosis was designated as a national notifiable disease in 2000 and maintained around 10 cases until 2005. In 2019, the highest number of cases occurred, with 501 patients, and in 2022, there were 415 cases, indicating a continuous high occurrence of patients [5].

Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) has been establishing “testing plans of legionella in multi-use facilities” by region since 2008, based on 「Infectious Disease Control And Prevention Act」 (Duty to Disinfect), for the prevention of Legionellosis. After conducting environment testing in accordance with the environment testing plan, facilities where *Legionella* species are detected are undergoing measures such as disinfection and environmental management.

This study is a summary of the environment testing results conducted from January 1 to December 31, 2021.

## Method

### 1. Selection and Implementation of Environmental Facility Environment Testing

Multi-use facilities are categorized into 12 items in accordance with ‘Facilities Requiring Disinfection’ of 「Infectious Disease Control And Prevention Act」. Environment testing plans for multi-use facilities are established by region,

and laboratory testing is conducted by the local Health and Environment Research Institute. KDCA oversees all aspects, including the analysis of environment testing results and support for the establishment of environment testing plans.

The legionella environment testing for multi-use facilities in 2021 were conducted year-round from January to December according to the environment testing plan. Particularly, environment testing of cooling tower water and fountains were emphasized during the peak season (June to December) when usage increased. KDCA provided guidance to ensure that all tertiary general hospitals and high-risk facilities

(immune-compromised patient care facilities, elderly population care facilities, multi-use facilities, and aged facilities) could be included as much as possible for environment testing. As a result, environment testing were carried out in a total of 2,731 facilities in 2021, including over 450 facilities each in elderly welfare facilities, nursing homes, and large buildings (Table 1).

## 2. Analysis Method

The results of environment testing conducted from January 1 to December 31, 2021, were analyzed based on the data reported to the national infectious diseases surveillance

**Table 1.** Environment testing target facilities and number of specimens

Environment testing target facilities <sup>a)</sup>	Specimen collection sites	Number of specimens <sup>b)</sup>
Large buildings, department stores and shopping centers, airport facilities, passenger terminal halls, railway stations, food service establishments, group dining facilities, performance venues, schools and academies, daycare centers and kindergartens. Hotels, motels, hostels, apartments, and condominiums.	Cooling tower water	One sample per cooling tower
	Cooling tower water	One sample per cooling tower
	Water reservoirs, centralized hot water systems	One sample per water reservoirs
	Water supply system for both cold and hot water	One sample per
General hospitals, nursing homes, elderly care facilities, etc.	Cooling tower water	One sample per cooling tower
	Water reservoirs, centralized hot water systems	One sample per water reservoirs
	Cold water and hot water in the facility's restrooms	More than 30% of the entire floor
	Cold water and hot water in the facility's shower rooms	
Large public baths, Korean sauna, hot springs	Reservoirs and filtration system water	One sample per bathtub
	Bathtub cold and hot water	
	Shower faucet and tap's cold and hot water	
Water fountain	Water fountain	One or more samples per fountain

<sup>a)</sup>Selection criteria: 「Infectious disease control and prevention act」 article 24 (facilities requiring disinfection). <sup>b)</sup>The minimum number of samples per facility, additional samples can be collected if necessary.

information system.

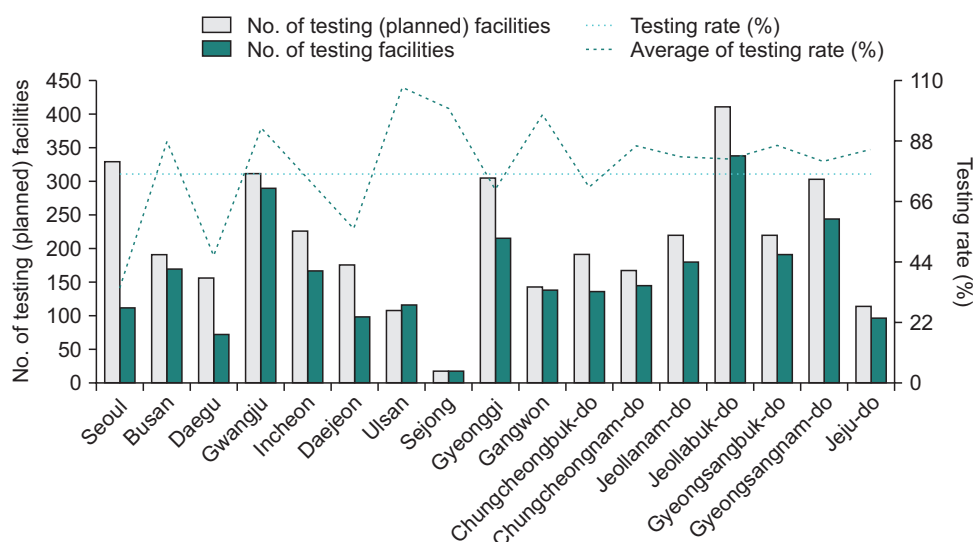
## Results

In 2020, environment testing were conducted in 2,336 facilities, and in 2021, an additional 395 facilities were included, resulting in environment testing being carried out in a total of 2,731 facilities. The testing rate was calculated by comparing the number of facilities tested to the total number of planned facilities.

The national testing rate was 75.9%. Ulsan had initially planned testing for 108 facilities, but in reality, testing were carried out in 116 facilities, resulting in the highest testing rate at 107.4%. Sejong achieved a 100% by testing all 18 planned facilities. Jeollanam-do, which had the highest number of planned environment testing nationwide at 412, conducted testing in 338 facilities, resulting in an 82%. However, it's important to note that since Jeollanam-do conducted environment testing in the highest number of facilities nationwide, caution is necessary when comparing its testing rate with other regions (Figure 1).

Out of the 2,731 facilities subjected to environment testing in 2021, *Legionella* species were detected in 447 facilities (16.4%). The detection rate was calculated by comparing the number of facilities with positive results to the total number of tested facilities. Nationwide, the *Legionella* detection rate was 16.4%, with Busan 29.6% (50/169), Gyeonggi 26.5% (57/215), Ulsan 23.3% (27/116), Daegu 22.2% (16/72), Sejong 22.2% (4/18), Gyeongbuk 20.9% (40/191), Gyeongnam 20.0% (49/245), Chungnam 19.9% (29/146), and Incheon 17.5% (51/291). These regions had higher detection rates than the national detection rate. In the case of Busan, which had the highest detection rate, 50 out of 169 facilities were contaminated by *Legionella* species, and in Gyeonggi, 57 out of 215 facilities were contaminated by *Legionella* species. Busan accounted for 11.1%, and Gyeonggi accounted for 12.7%, showing relatively high detection rates (Figure 2).

The results comparing environment testing outcomes by region from 2019 to 2021. In 2019, out of a total of 3,747 facilities, *Legionella* species were detected in 610 facilities (16.3%). Regional detection rates are calculated based on the number of facilities with detections compared to the total



**Figure 1.** Environment testing plans and testing rates by regions in 2021

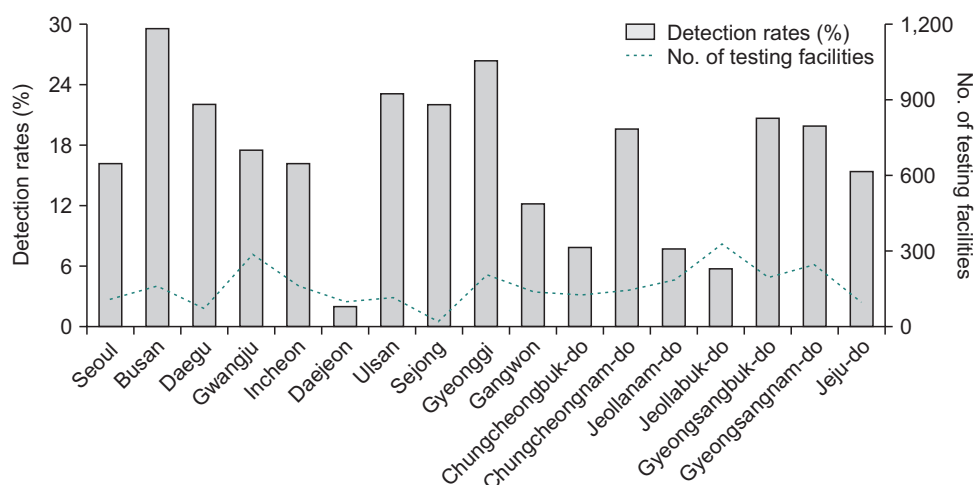
number of tested facilities. By region, Busan 34.2% (65/190), Daegu 29.9% (50/167), Ulsan 29.1% (30/103), Gyeongbuk 21.5% (49/228), Jeonbuk 20.5% (45/220), Gwangju 17.3% (57/329), and Jeju 17.2% (15/87), all of which were higher than the national detection rate (Table 2).

In 2020, out of a total of 2,336 facilities, 376 facilities (16.1%) had detections. By region, Sejong 41.2% (7/17), Daegu 33.7% (29/86), Busan 32.8% (43/131), Seoul 25.5% (28/110), Incheon 23.4% (68/290), Gwangju 20.0% (7/35), Ulsan 18.4% (18/98), and Chungnam 17.4% (15/86) with detection rates higher than the national average.

The national average detection rate from 2019 to 2021 was 16.3% (low 16.1% to high 16.4%), confirming a similar level of detection over the three years. Busan had the highest average detection rate of 32.2% (lowest 29.6%, highest 34.2%),

which was the highest detection rate among the national detection rates in 2019–2021, except for Sejong (41.2%) in 2020. Sejong also had a high detection rate of 31.7% (lowest 22.2%, highest 41.2%), Daegu 28.6% (lowest 22.2%, highest 33.7%), and Ulsan 23.6% (lowest 18.4%, highest 29.1%). However, it is important to note that the results are for a part of facilities in each city, so comparing detection rates across cities should be interpreted with caution, as detection rates may differ from the actual situation.

Analyzed by type of multi-use facility, *Legionella* species were detected in 447 (16.4%) of the 2,731 facilities, with detection rates higher than the overall rate in hot springs 39.4% (13/33), Korean sauna 37.5% (21/56), tertiary general hospitals 35% (14/40), large public baths 32.8% (95/290), and general hospitals 26.3% (84/320) (Figure 3).



**Figure 2.** Regional detection status of *Legionella* species in 2021

**Table 2.** Detection rate (comparison of detected facilities to total tested facilities) from 2019 to 2021

Category	Nation-wide	Seoul	Busan	Daegu	Incheon	Gwangju	Daejeon	Ulsan	Sejong	Gyeonggi	Gangwon	Chungcheongbuk-do	Chungcheongnam-do	Jeollabuk-do	Jeollanam-do	Gyeongsangbuk-do	Gyeongsangnam-do	Jeju-do
2019	16.3	14.6	34.2	29.9	11.0	17.3	3.3	29.1	-	16.2	10.9	14.3	10.7	20.5	13.5	21.5	7.9	17.2
2020	16.1	25.5	32.8	33.7	23.4	20.0	3.3	18.4	41.2	15.5	12.7	13.4	17.4	8.1	7.4	14.6	12.0	14.3
2021	16.4	16.2	29.6	22.2	17.5	16.2	2.0	23.3	22.2	26.5	12.2	8.0	19.9	7.8	5.9	20.9	20.0	15.5
Average	16.3	18.8	32.2	28.6	17.3	17.8	2.9	23.6	31.7	19.4	11.9	11.9	16.0	12.1	8.9	19.0	13.3	15.7

Unit: %.

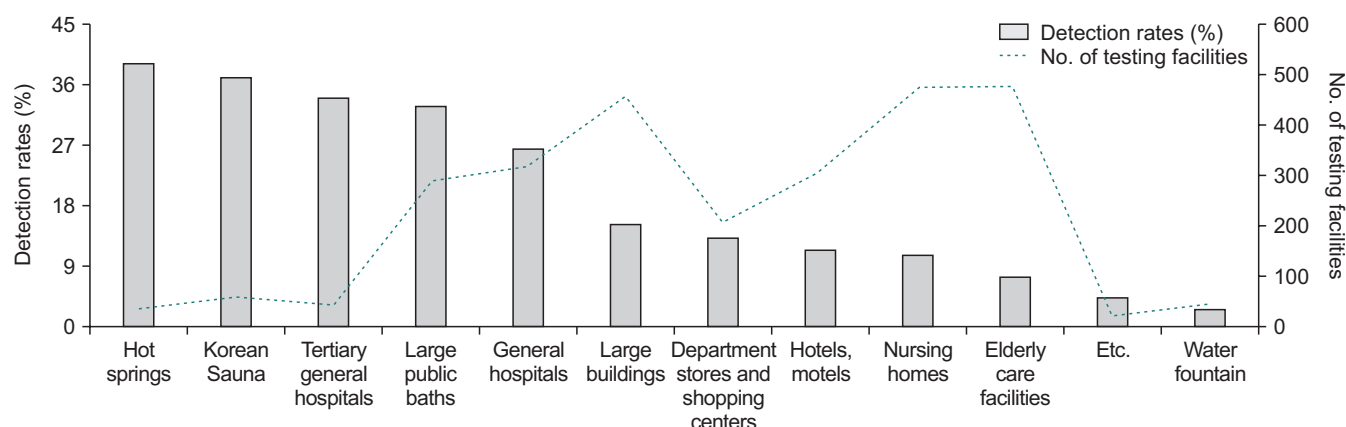


Figure 3. Detection rate of environment testing in multi-use facilities in 2021

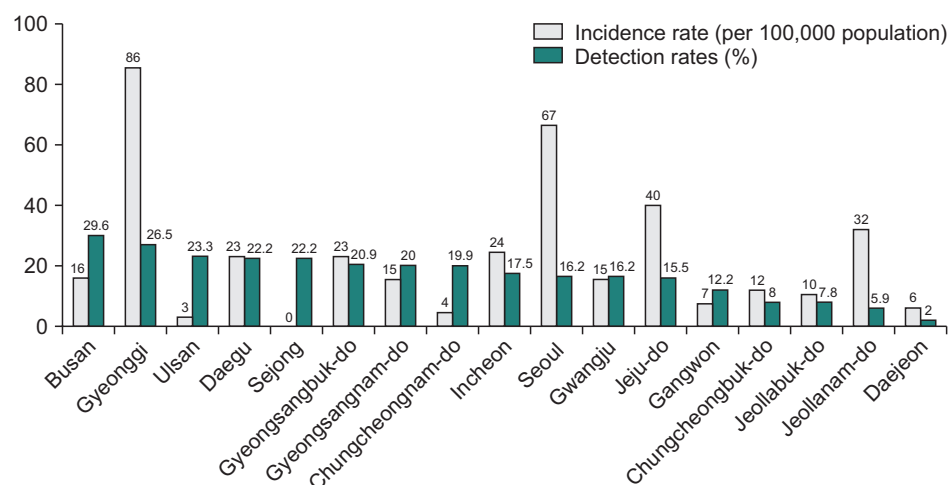


Figure 4. Comparison of Legionellosis incidence rate per 100,000 population and *Legionella* species detection rate by region in 2021

## Conclusion

In 2021, legionella environment testing were conducted in 2,731 multi-use facilities nationwide. Hot springs had the highest detection rate at 39.4%, followed by Korean sauna (37.5%), large public baths (32.8%), tertiary general hospitals (35%), and general hospitals (26.3%).

One noteworthy observation is the relatively high detection rates in healthcare facilities, including nursing homes, tertiary general hospitals, and general hospitals. This emphasizes the need for ongoing *Legionella* environmental management in healthcare settings. However, it's important to note that the regional multi-use facility detection status is based on results

from selected facilities within each area, and may not represent the overall situation of the region.

This graph compares the regional occurrence rates of Legionellosis and the detection rates, as it was expected that there might be a correlation between regions with a high detection rate of *Legionella* species and regions with a high incidence of patients.

The incidence rate in Jeju was 5.92 cases, which was the highest nationwide, but the detection rate was 15.5%, lower than the national detection rate of 16.4%. Additionally, in the case of Busan, the detection rate was the highest nationwide at 29.6%, but the incidence rate was 0.5 cases, which was lower than the national incidence rate of 0.7 cases (Figure 4).



Environment testing may have included facilities visited by patients, so it was expected that region with high detection rates would also have a high number of patients, but we did not find any association between environmental detection rates and the number of Legionellosis by region.

The non-specific clinical characteristics of Legionellosis may have led to an underestimation of actual patient cases, and the lack of correlation between the detection rate and the incidence of Legionellosis is likely attributed to the fact that only selected facilities underwent environment testing based on each region's plan.

The results of the analysis of environment testing results can be used as a reference for planning environment testing in each region.

In particular, when planning which facilities to target for environment testing, it is important to focus on organizations that have not been previously targeted, including detection facilities. Therefore, we have provided guidance to regions to take this into account when planning their 2023 multi-use facility environment testing plan.

KDCA analyzed the "2021 *Legionella* species test results for multi-use facilities" and raised the need for multi-use facility-specific management plans and related laws and systems to prevent Legionellosis, and is conducting a research project on related matters in cooperation with SAREK from the first half of 2023.

The research project aims to develop legionella management guidelines for each facility reflecting the current situation in the ROK and derive legionella management strategies such as improving related laws and systems.

KDCA will continue to cooperate with related ministries and professional societies to improve management of environment related with Legionellosis.

## 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: GHL, IHK. Data curation: GHL. Formal analysis: GHL. Investigation: GHL, SKK, JOC. Methodology: GHL, IHK. Project administration: JG. Resources: GHL. Supervision: JG. Visualization: GHL. Writing – original draft: GHL. Writing – review & editing: IHK, JOC, SKK, JG.

## References

1. Korea Disease Control and Prevention Agency. Epidemiology and management of infectious disease. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2021. p. 44.
2. Korea Disease Control and Prevention Agency. Research and development of management strategies for prevention and management of Legionella in health care facilities. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022.
3. Menzies D, Bourbeau J. Building-related illnesses. *N Engl J Med* 1997;337:1524-31.
4. Gerardi DA. Building-related illness. *Clin Pulm Med* 2010;17:276-81.
5. Korea Disease Control and Prevention Agency. Guideline for the management of Legionellosis. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2023. p. 25.

# 두창 백신의 접종 후 이상반응 및 이상반응 치료제 ‘백시니아 면역글로불린’

이상은, 김진원, 이화중, 정윤석\*

질병관리청 감염병진단분석국 고위험병원체분석과

## 초 록

두창 백신은 백시니아 바이러스 기반의 백신이며 한때 전 세계적으로 발병했던 두창을 예방하는 데 효과적이다. 1980년 세계보건기구가 두창 근절 선언을 한 이후로 두창의 자연발생의 우려가 없기 때문에 현재는 일반 인구집단을 대상으로 하는 예방 접종은 하고 있지 않다. 그러나 두창 바이러스는 생물테러에 사용될 가능성이 높은 병원체로 생물테러 대응 인력 및 바이러스에 노출될 수 있는 사람들을 대상으로 두창 백신을 접종하고 있다. 이러한 두창 백신은 국소적이고 경미한 이상반응을 유발할 수 있으며, 1·2세대 두창 백신의 경우에는 생명을 위협할 수 있는 심각한 합병증이 나타나는 경우가 있다. 이에 두창 백신 접종으로 인해 발생하는 이상반응에 대한 치료제로써 백시니아 면역글로불린(vaccinia immune globulin)이 사용되고 있다. 그러나 백시니아 면역글로불린은 두창 백신을 접종한 사람의 혈청을 이용하여 생산하기 때문에 로트(lot) 간에 유효성과 생산량이 가변적이며 수요에 비해 공급이 부족한 경우가 발생할 수 있다. 이러한 단점을 보완하기 위하여 백시니아 바이러스에 대한 중화능을 갖는 사람 단클론 항체들을 제작하여 가변적인 생산이 가능하며 유효성의 표준화가 가능한 두창 백신 이상반응 치료제의 연구개발이 진행되고 있다.

**주요 검색어:** 두창 백신; 이상반응; 백시니아 면역글로불린; 이상반응 치료제

## 서 론

두창 바이러스는 포크바이러스과(*Poxviridae*) 올소포크바이러스속(*Orthopoxvirus*)에 속하며, 한때 많은 감염자와 높은 치사율로 전 세계에 큰 영향을 미쳤던 두창의 원인이 되는 바이러스이다. 1700년대 후반 에드워드 제너는 가축으로 키우는 소를 돌보는 사람들의 경우 우두를 가볍게 앓고 난 후에는 두창에 걸리는 빈도가 일반 사람들에 비하여 낮다는 것에 착안하여 현재 사용하고 있는 두창 백신의 시초가 되는 우두

농을 이용한 종두법을 개발하였다[1,2]. 세계보건기구(World Health Organization)가 1967년부터 전 세계적으로 두창 박멸을 위한 계획의 일환으로 실시한 두창 백신 예방접종 프로그램으로 자연 감염으로 인한 두창은 근절되었다[3]. 1980년 세계보건기구가 두창 근절 선언 이후 두창에 대한 백시니아 바이러스(*vaccinia virus*) 백신 접종이 점차 중단되었다. 그러나 두창 바이러스는 생물 테러에 사용될 가능성이 높은 병원체이므로 생물 테러 대응 인력 및 의료인, 실험실 종사자 등 바이러스에 노출될 위험이 있는 사람들에게 다수의 국가에

Received July 25, 2023 Revised August 22, 2023 Accepted August 23, 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?

두창 박멸 이후에는 일반 인구집단을 대상으로 하는 두창 백신의 접종은 중단되었다.

### ② 새로이 알게 된 내용은?

두창 백신은 국소적이고 경미한 이상반응뿐만 아니라 생명을 위협하는 심각한 이상반응을 일으킬 수 있다. 이에 두창 백신의 이상반응 치료제로써 백신니아 면역글로불린을 사용하였다.

### ③ 시사점은?

두창 바이러스는 생물테러에 오용될 가능성이 높은 병원체이므로 생물테러 대응 인력 등에게 두창 백신을 접종하고 있다. 이에 두창 백신 접종으로 인한 이상반응 치료제로써 사용되는 백신니아 면역글로불린은 생산량에 한계가 있다. 이러한 단점을 보완하고자 대량 생산이 가능하며 표준화된 중화항체의 개발이 진행되고 있으며 도입할 필요가 있다.

서 두창 백신을 접종하고 있다[4]. 우리나라에서도 생물테러와 같은 공중보건 위기상황에 대비하여 2세대 두창 백신을 비축하고 있고 생물테러 대응 인력 등에게 백신을 접종하고 있다. 현재 허가된 백신니아 바이러스 기반의 두창 백신은 대부분 약독화 생백신으로, 올소폭스바이러스 감염을 예방하는 데 매우 효과적이다. 그러나 두창 백신은 국소적이고 경미한 이상반응을 유발할 뿐만 아니라 1·2세대 두창 백신의 경우에는 생명을 위협할 수 있는 심각한 합병증을 유발할 수 있다. 이에 두창 백신 접종 후 이상반응이 나타난 경우 두창 백신 이상반응 치료제로써 백신니아 면역글로불린(vaccinia immune globulin)이 사용되고 있다[5]. 이에 이 글에서는 두창 백신 접종으로 인해 발생할 수 있는 이상반응과 이에 대한 치료제로써 백신니아 면역글로불린에 대하여 소개하고자 한다.

## 두창 백신 이상반응

두창 백신은 백신니아 바이러스를 포함하는 생백신으로, 두창을 예방하는 데 효과적이지만 접종부위에 살아있는 백신니아 바이러스가 존재하게 되어 다양한 이상반응을 일으킬 수 있으며, 특히 1·2세대 두창 백신에서는 진행성 백신니아와 같은 심각한 이상반응을 일으킬 수 있다[5-9].

### 1. 국소 반응

두창 백신의 가장 흔한 이상반응은 주사 부위에 나타나는 국소 반응이다. 이러한 반응은 일반적으로 백신 접종 후 며칠 이내에 나타나며 접종 부위의 발적, 부기, 압통 및 가려움증을 포함할 수 있다. 농포 또는 소낭이라고 하는 작고 융기된 돌기가 발생할 수도 있다. 농포는 점차 딱지로 변하고 결국 떨어져 나가 작은 흉터를 남길 수 있다.

### 2. 전신 증상

일부에서는 백신 접종 후 경미한 전신 증상이 나타나기도 한다. 이러한 증상은 일반적으로 백신 접종 후 일주일 이내에 발생하며 열, 피로, 두통, 근육통 및 전반적인 불편감이 나타날 수 있다. 일반적으로 일시적으로 나타나는 증상이며 특별한 치료 없이 회복된다.

### 3. 우발적 자가접종

우발적 자가접종은 가장 흔한 이상반응이다. 백신 접종 부위에 밀접하게 접촉한 신체 부위로 바이러스가 옮겨질 때 우발적인 자가접종으로 병변이 생긴다. 가장 일반적인 부위는 얼굴, 눈꺼풀, 코, 입, 생식기 및 항문이다. 대부분의 병변은 치료 없이 치유된다.

### 4. 림프절병증

예방접종 부위 근처의 림프절병증 또는 종창성 림프절은

두창 백신의 흔한 이상반응이다. 백신에 의한 면역 반응으로 인해 림프절이 커지고 압통을 느낄 수 있다. 이것은 정상적인 반응이며 일반적으로 합병증 없이 저절로 좋아진다.

## 5. 전신성 백시니아

전신성 백시니아는 일반적으로 백신 접종 후 6-9일 이후에 홍반성 또는 수포성 발진이 전신적으로 발생하는 것이 특징이다. 병변이 적은 전신성 백시니아 환자들은 치료를 받지 않고도 회복할 수 있지만 광범위하거나 재발성 질환이 있는 환자는 백시니아 면역글로불린으로 치료해야 한다[10].

## 6. 백시니아 습진(종두습진)

백시니아 습진은 드물지만 아토피성 피부염이나 습진을 앓는 사람들에게 발생할 위험이 높은 이상반응이다. 병변은 국소적이거나 광범위하게 수포성 또는 농포성 발진이 발생할 수 있으며 이전 아토피성 피부염 병변 부위에 발생할 확률이 높다. 발진은 발열과 림프절병증을 동반하는 경우가 많다[10].

## 7. 진행성 백시니아

진행성 백시니아는 면역결핍증을 가진 사람들 사이에서 극히 드물게 발생하며 두창 백신의 심각한 이상반응이다. 주로 HIV/AIDS 환자와 같이 면역 체계가 약하거나 면역 억제 요법을 받는 사람에게서 발생한다. 진행성 백시니아는 백신 접종 부위가 아물지 않고 괴사가 진행되거나 때때로 다른 부위(피부, 뼈, 내장)로 전이되기도 한다. 백시니아 면역글로불린과 항바이러스제가 도입되기 전에는 치명적이었으나 진행성 백시니아의 치료에 백시니아 면역글로불린을 사용한 후에는 생존율이 향상되었다[10].

## 8. 백신 후 뇌염

백신 후 뇌염은 접종자 백만 명 중 2-1,200명의 비율로

발생하며 백신 접종 후 8-15일 후에 발생한다[5]. 백신 종류에 따라 다르나, 증상 발생 후 1주 이내에 갑자기 사망할 수 있으며 환자의 약 25%가 사망하는 것으로 알려져 있다. 백신 접종 후 뇌염의 발병기전은 잘 알려져 있지 않지만, 대부분의 경우는 postviral encephalitis와 유사하다. 증상은 발열, 구토, 두통, 불편함 등이 있으며 때로는 혼수상태, 뇌수막염으로 진행될 수 있다.

## 백시니아 면역글로불린의 발견 및 제조과정

1940년대 후반에 Henry Kempe는 두창 백신 이상반응에 대한 해결책으로 두창 백신을 접종한 사람의 혈청에서 감마글로불린 형태의 항체를 정제하여 두창 백신 접종 후 이상반응이 나타나거나 이상반응이 예상되는 사람에게 투약하는 방법을 고안했다. 그는 일부 영아의 경우 두창 백신 접종을 해도 면역 반응(take reaction)이 나타나지 않는다는 사실을 관찰했고, 이러한 현상은 백시니아 바이러스에 대한 높은 수준의 모계 유래 항체가 영아에게 존재하여 접종한 두창 백신에 포함된 백시니아 바이러스의 복제를 억제하기 때문이라고 생각했다. 또한 이러한 현상으로 미루어 두창 백신을 접종할 때 접종 부위에만 특이적으로 발생하는 피부 병변(pock)이 전신으로 확산되지 않고 접종 부위에만 제한적으로 발생했다가 아물고 접종자에게 두창에 대한 면역이 형성되는 주된 이유를 추론하였는데, 이는 두창 백신 접종자에게서 접종에 의해 백시니아 바이러스에 대한 항체가 생성되어 이들 항체가 백시니아 바이러스가 접종 부위를 넘어서 전신으로 복제되고 확산되는 것을 억제하기 때문이라는 것이다. 따라서 두창 백신 접종에 의해 백시니아 바이러스에 대한 항체 형성에 문제가 있는 사람들은 전신성 백시니아나 습진 백시니아와 같은 심각한 이상증상이 나타나는 것을 관찰하였다. Henry Kempe는 이러한 사실들에 착안하여 두창 백신 접종 후 백시니아 바이러스에 대해 높은 수준의 항체가 생성된 사람들로부터 면역글로불린을 정제하

여 두창 백신 접종 후 복합적인 이상반응을 나타내는 사람들이나 항체 생성에 문제가 있어 심각한 이상반응이 나타날 것으로 예상되는 사람들에게 투여하면 도움을 줄 수 있을 것으로 예상했다[11]. 1950년대 두창 백신 접종 후 백시니아 바이러스에 대하여 고면역(hyperimmune)을 나타내는 미군의 혈장으로부터 감마글로불린을 생산하여 두창 백신의 이상반응에 대한 치료제로 사용하였다[12]. 전신성 백시니아, 백시니아 습진 등의 이상반응에 대하여 근육 내 주사로 치료 효과를 확인하였으며, 진행성 백시니아의 경우에는 몇 주에 걸친 반복 투여로 치료효과를 확인하였다[6,12]. 또한 두창 백신 이상반응에 대한 예방목적으로도 사용할 수 있다. 1, 2세대 두창 백신의 경우 아토피성 피부염과 같이 피부 질환이 있는 사람, HIV/AIDS 환자와 같이 면역 체계가 약한 사람, 임산부를 포함한 일부 사람들에게 금기이지만 백시니아 면역글로불린 투여 후 두창 백신을 접종하여 이상반응을 예방하는 목적으로 유용할 수 있다[5].

백시니아 면역글로불린은 2가지 유형의 제제가 있다. Vaccinia immune globulin intramuscular (VIGIM)는 근육 내 투여되는 백시니아 면역글로불린으로 두창 백신의 합병증을 치료하는 데 사용되었고 vaccinia immune globulin intravenous (VIGIV)는 정맥 내 투여에 적합한 백시니아 글로불린으로 VIGIM 제제에 비해 투여량이 개선되었으며 내약성이 좋다는 이점이 있다.

VIGIV의 생산 공정은 바이러스 오염의 위험을 절대적으로 최소화해야 하며 다음과 같이 제조된다. VIGIV는 백시니아 바이러스 생백신(Dryvax®; Wyeth-Ayerst Laboratories, Inc.)을 접종한 건강한 공여자로부터 채취한 혈장을 이온 교환 컬럼 크로마토그래피법으로 정제한다. 정제된 감마글로불린 용액은 용매/세정제를 처리하여 살균하고, 10% maltose와 0.03% polysorbate 80 (pH 5.0-6.5)으로 안정화한다.

VIGIV 생산을 위해 공여된 모든 혈장은 미국 Food and Drug Administration (FDA) 허가를 받은 혈청검사에 의해

B형 간염 표면 항원(hepatitis B surface antigen), 인간 면역 결핍 바이러스(HIV-1/2) 및 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus)에 대한 항체 존재 여부를 확인하고 hepatitis B virus, HIV-1, HCV에 대한 핵산 검사(nucleic acid testing)도 수행한다. VIGIV의 효능은 중화항체 검사법을 통해 결정된다[5].

건강한 사람을 대상으로 VIGIV를 투여했을 경우 두통, 주사 부위의 국소 반응, 메스꺼움 등 이상반응이 5-7% 보고되었으며, 심각한 이상반응은 없었다. 그러나 선택적 IgA 결핍이 있는 사람은 VIGIV가 일부 IgA를 포함하고 있으므로 아나필락시스 반응을 보일 수 있어 주의할 필요가 있다[5,13].

백시니아 면역글로불린은 두창 백신 이상반응의 치료 및 예방에 유용한 치료제로, 2005년 미국 FDA 승인을 받았으며, 국내에는 생물테러 감염병 등에 대비하여 국가필수의약품으로 지정·비축 중이다. 그러나 두창 백신을 접종한 사람의 혈청으로부터 생산하기 때문에 생산 로트(lot) 간에 유효성과 생산량이 가변적이며 수요에 비해 공급이 부족한 경우가 발생할 수 있다. 이러한 면역글로불린의 단점을 보완하기 위해 백시니아 바이러스에 대해 중화능을 갖는 사람(human) 단클론 항체들의 조합을 기반으로 제작하여 필요시 대량생산이 가능하며 생산 시마다 유효성이 표준화된 두창 백신 이상반응 치료제의 연구개발이 진행되고 있다. 백시니아 바이러스가 속하는 올소폭스바이러스속의 바이러스들은 200여 개가 넘는 단백질과 이를 암호화하는 DNA로 이루어진 유전체로 구성되어 있다. 이들 올소폭스바이러스 속의 종들 간에는 유전자와 단백질 모두 높은 상동성(orthologue)이 있는 것으로 알려져 있다. 이에 마우스를 모델로 한 실험에서는 백시니아 바이러스 표면 항원 중 H3와 B5에 대한 항체가 올소폭스바이러스속에 속하는 바이러스의 감염을 중화하는 데 중요한 역할을 하는 것을 확인하였고 VIG와 비교하였을 때 동등한 효과를 나타내는 것을 확인하였다[14]. 또한 백시니아 바이러스의 주요 항원(A27, D8, H3, L1, B5, A33)에 대한 단클론 항체를 생산하고 이를 조합한 제제를 제작하여 실험한 결과, 백시니아 면



역글로불린과 비교하였을 때 백시니아 바이러스를 비롯한 올소콕스바이러스속의 바이러스들에 대한 동등 이상의 세포 감염 중화능과 동물 감염 방어력을 나타내는 것을 확인한 연구 결과가 있다[14,15].

## 결론

두창 백신은 백시니아 바이러스를 포함하는 생백신이며, 일반적으로 두창을 예방하는 데 효과적이다. 그러나 두창 백신은 대부분 경미하고 국소적인 이상반응이 일어날 뿐만 아니라 1·2세대 백신은 보다 심각한 이상반응을 유발할 수 있다. 가장 흔한 이상반응은 발적, 부기, 압통 및 가려움증을 특징으로 하는 주사 부위의 국소 반응이지만 면역 저하자인 경우에는 심각한 영향을 미쳐 생명을 위협할 수도 있다.

1940년대 후반에 백시니아 면역글로불린의 발견은 두창 백신 예방접종과 관련된 심각한 이상반응을 완화할 수 있는 잠재적인 해결방안을 제시했다. 두창 백신의 접종으로 백시니아 바이러스에 대한 항체와 면역력을 갖는 사람들로부터 백시니아 면역글로불린을 획득하여 두창 백신 접종 후 이상반응을 나타내는 사람 및 면역이 저하되어 있어 이상반응이 예상되는 사람들에게 백시니아 면역글로불린을 수혈(transfusion)함으로써 두창 백신 접종 후 이상반응에 대한 치료 및 예방이 가능할 것이라고 예상하여 1950년대 후반 두창 백신 접종 후 백시니아 바이러스에 대해 고면역을 나타내는 미군의 혈장으로부터 감마글로불린을 생산하여 두창 백신의 이상반응에 대한 치료제로 사용했다.

두창 백신은 한때 치명적이었던 두창을 근절하는 데 중요한 역할을 했으며 이는 면역과 백신 분야에서 중요한 역사적 발전으로 남아 있다. 두창 발생의 근절 이후에 자연 발생사례가 보고된 적이 없어 일반인을 대상으로 하는 예방접종은 시행되고 있지 않다. 그러나 두창 바이러스가 생물테러에 사용될 가능성이 있어 생물테러 대응 요원이나 의료진, 실험실 중

사자 등을 대상으로 하는 예방접종은 계속되고 있다. 두창 백신의 경우 접종 후 다른 백신 접종에서 나타나는 국소적이고 경미한 이상반응이 나타날 수 있을 뿐만 아니라, 1, 2세대 백신 접종 시 발생할 수 있는 이상반응 때문에 이들 백신을 이용한 일상적인 감염병 예방을 목적으로 하는 백신 접종은 더 이상 시행하고 있지 않다. 그러나 체내에서 복제되지 않아 높은 안전성을 갖는 3세대 두창 백신을 최근 국내에 도입하였으나, 이는 옴폭스 유행에 대응하기 위하여 긴급 도입하여 고위험군을 대상으로 제한적인 접종을 실시하고 있으며 일반인을 대상으로 두창 예방을 목적으로 하는 백신 접종은 시행되고 있지 않다.

두창 백신 접종으로 인한 이상반응의 치료제로써 주로 백시니아 면역글로불린이 사용되고 있다. 백시니아 면역글로불린은 두창 백신 접종자의 혈장을 이용한 제제로 생산 로트마다 유효성이 가변적이고 생산에 한계가 있어 공급이 부족한 경우가 발생할 수 있다. 이를 극복하기 위해 생산 시마다 표준화된 유효성을 가지며 필요시 대량생산이 가능한 백시니아 바이러스에 대한 중화능을 갖는 단클론항체의 조합을 기반으로 한 치료제의 개발이 진행 중에 있다.

## 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: SEL, JWK, HJY. Data curation: SEL. Formal analysis: SEL, HJY. Writing – original draft: SEL, JWK, HJY. Writing – review & editing: JWK, HJY, YSC.

## References

1. Melamed S, Israely T, Paran N. Challenges and achievements in prevention and treatment of smallpox. *Vaccines (Basel)* 2018;6:8.
2. Ellis H. James Phipps, first to be vaccinated against smallpox by Edward Jenner. *J Perioper Pract* 2021;31:51-2.
3. World Health Organization. The global eradication of smallpox: final report of the Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication, Geneva, December 1979. World Health Organization; 1980.
4. Xiao Y, Isaacs SN. Therapeutic vaccines and antibodies for treatment of orthopoxvirus infections. *Viruses* 2010;2: 2381-403.
5. Wittek R. Vaccinia immune globulin: current policies, preparedness, and product safety and efficacy. *Int J Infect Dis* 2006;10:193-201.
6. Bray M. Pathogenesis and potential antiviral therapy of complications of smallpox vaccination. *Antiviral Res* 2003;58:101-14.
7. Hopkins RJ, Lane JM. Clinical efficacy of intramuscular vaccinia immune globulin: a literature review. *Clin Infect Dis* 2004;39:819-26.
8. Cono J, Casey CG, Bell DM; Centers for Disease Control and Prevention. Smallpox vaccination and adverse reactions. Guidance for clinicians. *MMWR Recomm Rep* 2003;52(RR-4):1-28.
9. Fulginiti VA, Papier A, Lane JM, Neff JM, Henderson DA. Smallpox vaccination: a review, part II. Adverse events. *Clin Infect Dis* 2003;37:251-71.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine adverse reaction images [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2016 [cited 2016 Dec 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/smallpox/clinicians/vaccine-adverse-reaction-images.html>
11. Bray M. Henry Kempe and the birth of vaccinia immune globulin. *Clin Infect Dis* 2004;39:767-9.
12. Kempe CH, Berge TO, England B. Hyperimmune vaccinal gamma globulin: source, evaluation, and use in prophylaxis and therapy. *Pediatrics* 1956;18:177-88.
13. Hopkins RJ, Kramer WG, Blackwelder WC, et al. Safety and pharmacokinetic evaluation of intravenous vaccinia immune globulin in healthy volunteers. *Clin Infect Dis* 2004;39:759-66.
14. McCausland MM, Benhnia MR, Crickard L, et al. Combination therapy of vaccinia virus infection with human anti-H3 and anti-B5 monoclonal antibodies in a small animal model. *Antivir Ther* 2010;15:661-75.
15. Gilchuk I, Gilchuk P, Sapparapu G, et al. Cross-neutralizing and protective human antibody specificities to poxvirus infections. *Cell* 2016;167:684-94.e9.



# Adverse Reactions after Smallpox Vaccination and Adverse Reaction Treatment by Vaccinia Immune Globulin

Sang Eun Lee, Jin-Won Kim, 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

The smallpox vaccine, which is based on vaccinia virus, has been effective in preventing this disease. Since the World Health Organization declared the eradication of smallpox in 1980, there has been no concern about the natural occurrence of smallpox, so vaccinations of the general population is not currently being conducted. However, as the variola virus is a pathogen that is possibly to be used in bioterrorism and is vaccinated against bioterrorism response personnel and people who may be exposed to the virus. These smallpox vaccines can cause local and minor adverse reactions, and in the case of the first and second generation smallpox vaccines, serious life-threatening complications may occur. Accordingly, vaccinia immune globulin (VIG) is used as a treatment for abnormal reactions caused by vaccination of the smallpox. However, since "VIG" is produced using the sera of people vaccinated against smallpox, the effectiveness and production between lots are variable, and demand may exceed supply. To compensate for these shortcomings, research and development of a smallpox vaccine side effect treatment that can be produced in various ways, based on human monoclonal antibodies with neutrality against the vaccinia virus and with standard effectiveness is underway.

**Key words:** Smallpox vaccine; Adverse effects; Vaccinia immunoglobulin; Adverse effects treatments

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

## Introduction

The variola virus belongs to the genus *Orthopoxvirus* in the family *Poxviridae*. It is the causative agent of smallpox, a once widespread and deadly disease. In the late 1700s, Edward Jenner developed the cowpox-based vaccination method, the basis of the smallpox vaccine, after discovering that cattle farmers who had previously experienced mild cowpox symptoms had a lower smallpox incidence than the general population

[1,2]. Following the introduction of the global smallpox vaccination program by the World Health Organization (WHO) in 1967, naturally occurring smallpox infections have been successfully eradicated [3]. In 1980, after WHO announced the successful eradication of smallpox, vaccinia virus vaccination began to be phased out. Given the high potential of the variola virus to be used as a bioterrorism agent, many countries continue to vaccinate individuals at risk of exposure, such as bioterrorism response personnel, healthcare professionals, and

## Key messages

### ① What is known previously?

After the eradication of smallpox, general population vaccination against this disease was stopped.

### ② What new information is presented?

The smallpox vaccine can cause serious life-threatening adverse reactions as well as local and minor adverse reactions. Accordingly, VIG was used as a smallpox vaccine adverse reactions treatments.

### ③ What are implications?

Variola virus is a pathogen that can be abused for bioterrorism and is vaccinated bioterrorism response personnel and others. Accordingly, VIG, which used as a smallpox vaccine adverse reactions treatments, has a limit in production. To compensate for these shortcomings, the development of mass-produced and standardized neutralizing antibodies is underway, and it is necessary to introduce them.

laboratory staff [4]. The Republic of Korea (ROK) stockpiled second-generation smallpox vaccines and provides them to bioterrorism response personnel to prepare for public health emergencies. Most approved vaccinia virus-based smallpox vaccines are attenuated live vaccines that prevent orthopoxvirus infections. Smallpox vaccines have local and mild adverse reactions, while first and second-generation smallpox vaccines may even cause life-threatening complications. Thus, vaccinia immune globulin (VIG) is used to treat adverse reactions to smallpox vaccination [5]. This study describes smallpox vaccination adverse reactions and introduces VIG as a therapeutic agent for these adverse reactions.

## Adverse Reactions to Smallpox Vaccination

Smallpox vaccines are live vaccines containing the vaccinia virus. While they effectively prevent smallpox, introducing the living vaccinia virus in the injection site may induce several adverse reactions. In particular, first- and second-generation smallpox vaccines may cause serious adverse events, such as progressive vaccinia [5-9].

### 1. Local Reactions

A local reaction around the injection site is the most common smallpox vaccine adverse reaction. These local reactions generally occur within a few days after vaccination, including erythema, swelling, tenderness, itchiness, and pustules or vesicles. Pustules eventually become scabs and fall off, leaving a small scar.

### 2. Systemic Symptoms

In some cases, mild systemic symptoms may occur following vaccination. These symptoms include fever, fatigue, headache, muscle pain, and overall discomfort, and may occur within a week after vaccination. These symptoms are transient in most cases and resolve spontaneously.

### 3. Accidental Infection or Accidental Inoculation

Accidental inoculation is the most common adverse reaction. Accidental virus inoculation from the injection site to a body part that comes into close contact with the injection site might cause lesions. The face, eyelids, nose, mouth, genital area, and anus are the most affected body parts. Most lesions heal without any treatment.

#### 4. Lymphadenopathy

Lymphadenopathy around the vaccination site is a common adverse reaction to smallpox vaccines. Lymph nodes may enlarge and tenderness may be felt in the lymph nodes as a result of the immune response caused by the vaccine. This is a normal physiological response and generally resolves spontaneously without complications.

#### 5. Generalized Vaccinia

Generalized vaccinia causes systemic erythematous or pustular rash 6–9 days after vaccination. Patients with mild generalized vaccinia may recover without treatment. However, those with severe or recurrent conditions require VIG [10].

#### 6. Eczema Vaccinatum

Eczema vaccinatum is rare but relatively more common among people with pre-existing atopic dermatitis or eczema. Localized or extensive pustular or papular rash may occur, most likely around areas previously affected by atopic dermatitis. The rash is often accompanied by fever and lymphadenopathy [10].

#### 7. Progressive Vaccinia

Progressive vaccinia is an extremely rare but severe adverse reaction of smallpox vaccination affecting individuals with immunodeficiency. It typically affects immunocompromised patients, including those with HIV/AIDS or undergoing immunosuppressant therapy. Progressive vaccinia may hinder the healing of the vaccination site and lead to necrosis or occasionally metastasize to other areas of the body (skin, bones, and internal organs). VIG and antiviral agents have increased the survival rate of progressive vaccinia, which was previously fatal [10].

#### 8. Postvaccinal Encephalitis

Postvaccinal encephalitis occurs in 2 to 1,200 people per million vaccinated people and 8–15 days after vaccination [5]. Sudden death can occur within a week of symptoms and the mortality rate is around 25%. Although the pathogenesis of postvaccinal encephalitis remains unclear, it is similar to that of postviral encephalitis in most cases. Its symptoms include fever, vomiting, headache, and discomfort. In some cases, it may lead to coma and meningitis.

### The Discovery and Production of VIG

In the late 1940s, Henry Kempe proposed isolating gamma globulin antibodies from the serum of individuals who had received the smallpox vaccine and administering a purified version to individuals with or at risk for adverse reactions. Kempe observed that some infants did not react to the smallpox vaccination, possibly due to high maternal antibodies against the vaccinia virus, which inhibited the replication of the vaccinia virus in the smallpox vaccine. Additionally, he inferred that the localized skin pocks at the vaccination site that heal without spreading systemically and the development of immunity to smallpox were probably the result of the generation of antibodies against the vaccinia virus in response to vaccination, preventing the virus from replicating and spreading beyond the vaccination site. He observed that smallpox vaccination that failed to produce antibodies against the vaccinia virus caused severe adverse reactions such as generalized vaccinia or eczema vaccinatum. Based on these observations, Henry Kempe proposed that immune globulin from individuals with high level of antibodies against the vaccinia virus after smallpox vaccination could help those who had complex adverse reactions or

were expected to have severe adverse reactions due to antibody production problems [11].

In the 1950s, gamma globulin was produced from the plasma of U.S. military personnel who were hyperimmune to the vaccinia virus following smallpox vaccination. It was used as a therapeutic agent to treat adverse reactions to the smallpox vaccine [12]. Intramuscular injections of gamma globulin were found to be effective in treating adverse reactions, such as generalized vaccinia and eczema vaccinatum, and repeated doses over several weeks were effective in treating progressive vaccinia [6,12]. Furthermore, it can be used as prophylaxis against adverse reactions to the smallpox vaccine. First- and second-generation smallpox vaccines are contraindicated for individuals with skin conditions such as atopic dermatitis, those with weakened immune systems such as those having HIV/AIDS, and specific populations including pregnant women. However, VIG could be administered prophylactically in these individuals before smallpox vaccination to prevent potential adverse reactions [5].

VIG is classified into two types based on the route of administration: vaccinia immune globulin intramuscular (VIGIM) and VIG intravenous (VIGIV). VIGIM is used to treat smallpox vaccine complications, while the key benefit of VIGIV is improved dosing and tolerability compared to VIGIM.

Viral contamination must be minimized during VIGIV production. VIGIV is purified via ion-exchange chromatography from plasma collected from healthy donors who received Dryvax® (Wyeth-Ayerst Laboratories, Inc.; vaccinia virus live vaccine). The purified gamma globulin solution is then sterilized through solvent/detergent treatment and stabilized using 10% maltose and 0.03% polysorbate 80 (pH 5.0–6.5).

All plasma donated for VIGIV production undergoes U.S. Food and Drug Administration (FDA)-approved serological testing for the presence of antibodies to Hepatitis B surface antigen, HIV-1/2, and hepatitis C virus (HCV), along with nucleic acid testing for HBV, HIV-1, and HCV. The efficacy of VIGIV is determined through neutralizing antibody assays [5].

When VIGIV was administered to healthy individuals, adverse reactions, including headache and local reactions at the injection site, and nausea were reported in 5–7% of cases, with no cases of serious adverse events. Nevertheless, caution should be exercised for individuals with selective IgA deficiency, as VIGIV contains some IgA and may trigger an anaphylactic reaction [5,13].

Smallpox vaccination adverse reactions can be treated and prevented with VIG. The ROK stores it as a national essential medicine for bioterrorism and infectious disease epidemics after FDA certification in 2005. However, because it is made from the serum of individuals vaccinated with the smallpox vaccine, its efficacy and production volume fluctuate between lots, and supply may be insufficient. To address this drawback, research and development are underway to create therapeutic agents for smallpox vaccine adverse reactions that can be mass-produced and have standardized efficacy based on combinations of human monoclonal antibodies with neutralizing properties against the vaccinia virus. Viruses in the genus *Orthopoxvirus*, such as the vaccinia virus, consist of over 200 proteins and their encoding DNA. These viruses share high orthology in their genes and proteins. Experiments using mouse models have shown that antibodies against the H3 and B5 surface antigens of the vaccinia virus play a critical role in neutralizing infections caused by viruses within the genus *Orthopoxvirus* and that these antibodies have equivalent

efficacy to that of VIG [14]. Furthermore, experiments involving the production and combination of monoclonal antibodies targeting the major antigens (A27, D8, H3, L1, B5, and A33) of the vaccinia virus demonstrated equivalent or superior cellular infection neutralization and defense against animal infections caused by viruses within the genus *Orthopoxvirus* compared to VIG [14,15].

## Conclusion

The smallpox vaccine is a live vaccine that contains the vaccinia virus and is generally effective in preventing smallpox. The vaccine can cause mild and localized adverse reactions, while first and second-generation vaccines can induce more severe adverse reactions. The most common adverse reactions include erythema, swelling, tenderness, and itching around the injection site. However, life-threatening conditions may develop in immunocompromised individuals.

The discovery of VIG in the late 1940s offered a cure for severe adverse reactions associated with smallpox vaccine immunization. It was speculated that obtaining VIG from individuals who developed antibodies and immunity against the vaccinia virus after smallpox vaccination and transfusing it to people who developed adverse reactions or were expected to develop them due to their immunocompromised state would help treat and prevent them. In the late 1950s, gamma globulin was produced from the plasma of U.S. military personnel who were hyperimmune to the vaccinia virus following smallpox vaccination and used to treat adverse reactions to the smallpox vaccine.

Smallpox vaccination helped eradication of the deadly smallpox infection in human population. General smallpox

immunization has been discontinued because spontaneous smallpox infections have not occurred since eradication. Bioterrorism response personnel and laboratory staff receive smallpox vaccinations since the virus could be exploited in bioterror attacks. Smallpox vaccination is no longer routinely administered for infection prevention because of the local and mild adverse reactions following vaccination and the potential adverse reactions to first- and second-generation vaccines. The ROK recently introduced safe third-generation smallpox vaccines that do not replicate in the body. However, they are only administered to high-risk populations in response to the potential monkeypox outbreak.

VIG, which is mainly used to treat adverse reactions to the smallpox vaccine, is produced from the plasma of smallpox-vaccinated individuals. Therefore, its efficacy varies and production is limited, which may lead to inadequate supply. Research is underway to develop mass-produced therapeutic agents based on a combination of monoclonal antibodies with vaccinia virus neutralizing abilities.

## Declarations

**Ethics Statement:** Not applicable.

**Funding Source:** None.

**Acknowledgments:** None.

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

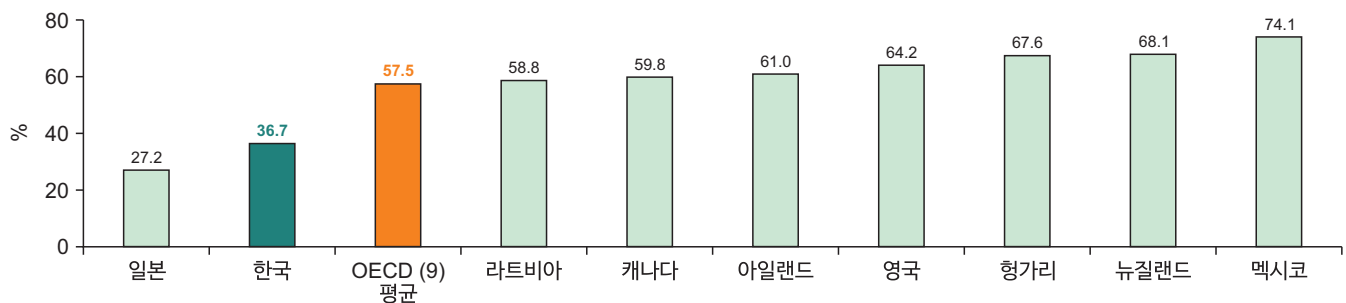
**Author Contributions:** Conceptualization: SEL, JWK, HJY. Data curation: SEL. Formal analysis: SEL, HJY. Writing – original draft: SEL, JWK, HJY. Writing – review & editing: JWK, HJY, YSC.

## References

1. Melamed S, Israely T, Paran N. Challenges and achievements in prevention and treatment of smallpox. *Vaccines (Basel)* 2018;6:8.
2. Ellis H. James Phipps, first to be vaccinated against smallpox by Edward Jenner. *J Perioper Pract* 2021;31:51-2.
3. World Health Organization. The global eradication of smallpox: final report of the Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication, Geneva, December 1979. World Health Organization; 1980.
4. Xiao Y, Isaacs SN. Therapeutic vaccines and antibodies for treatment of orthopoxvirus infections. *Viruses* 2010;2: 2381-403.
5. Wittek R. Vaccinia immune globulin: current policies, preparedness, and product safety and efficacy. *Int J Infect Dis* 2006;10:193-201.
6. Bray M. Pathogenesis and potential antiviral therapy of complications of smallpox vaccination. *Antiviral Res* 2003;58:101-14.
7. Hopkins RJ, Lane JM. Clinical efficacy of intramuscular vaccinia immune globulin: a literature review. *Clin Infect Dis* 2004;39:819-26.
8. Cono J, Casey CG, Bell DM; Centers for Disease Control and Prevention. Smallpox vaccination and adverse reactions. Guidance for clinicians. *MMWR Recomm Rep* 2003;52(RR-4):1-28.
9. Fulginiti VA, Papier A, Lane JM, Neff JM, Henderson DA. Smallpox vaccination: a review, part II. Adverse events. *Clin Infect Dis* 2003;37:251-71.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine adverse reaction images [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2016 [cited 2016 Dec 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/smallpox/clinicians/vaccine-adverse-reaction-images.html>
11. Bray M. Henry Kempe and the birth of vaccinia immune globulin. *Clin Infect Dis* 2004;39:767-9.
12. Kempe CH, Berge TO, England B. Hyperimmune vaccinal gamma globulin: source, evaluation, and use in prophylaxis and therapy. *Pediatrics* 1956;18:177-88.
13. Hopkins RJ, Kramer WG, Blackwelder WC, et al. Safety and pharmacokinetic evaluation of intravenous vaccinia immune globulin in healthy volunteers. *Clin Infect Dis* 2004;39:759-66.
14. McCausland MM, Benhnia MR, Crickard L, et al. Combination therapy of vaccinia virus infection with human anti-H3 and anti-B5 monoclonal antibodies in a small animal model. *Antivir Ther* 2010;15:661-75.
15. Gilchuk I, Gilchuk P, Sapparapu G, et al. Cross-neutralizing and protective human antibody specificities to poxvirus infections. *Cell* 2016;167:684-94.e9.

## 과체중 또는 비만 인구 비율 - OECD 가입국가 중심, 2021년

우리나라는 15세 이상 과체중 또는 비만 인구 비율이 36.7%로 9개(최근 3개 연도) OECD 회원국의 평균(57.5%)보다 약 20%p 낮았다. 과체중 또는 비만 인구 비율은 멕시코(74.1%)가 가장 높았고, 우리나라(36.7%)는 일본(27.2%) 다음으로 낮은 수준이었다(그림 1).



**그림 1.** OECD 회원국의 과체중 또는 비만 인구 비율, 2021년

\*과체중 또는 비만 인구 비율: 15세 이상 인구 중 체질량지수가 25 kg/m<sup>2</sup> 이상인 분율(측정한 신장, 체중자료 사용)

†OECD (9) 평균: 2021년(혹은 최근 3개 연도) 통계가 있는 9개국의 평균

출처: <https://stats.oecd.org> (2023.9.15. 기준)

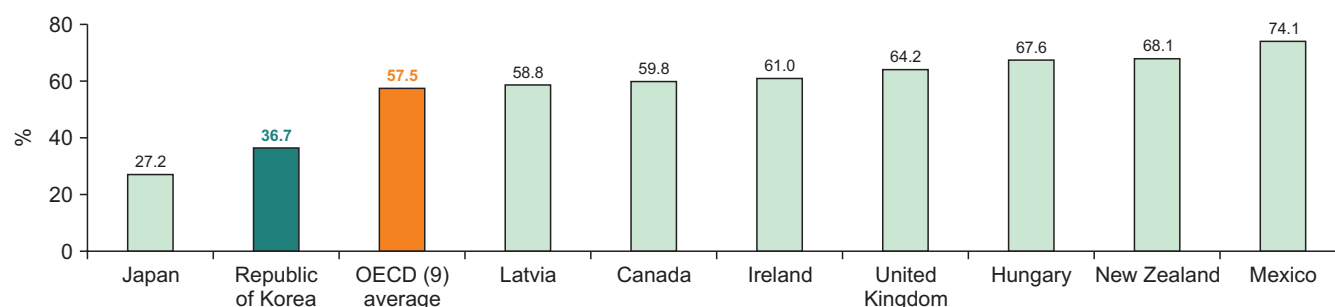
작성부서: 질병관리청 만성질환관리국 건강영양조사분석과



## QuickStats

### Overweight or Obesity Rates in OECD Countries in 2021

Overweight or obesity rates among population aged  $\geq 15$  years in the Republic of Korea was 36.7%, which was approximately 20%p lower than the average (57.5%) across nine member countries of the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) for the last 3 years. Overweight or obesity rates was the highest in Mexico (74.1%), while Republic of Korea (36.7%) was the second lowest after Japanese (27.2%) (Figure 1).



**Figure 1.** Overweight or obesity rates in OECD countries in 2021

\*Overweight or obesity rates: percentage of population aged  $\geq 15$  years with a BMI of  $25 \text{ kg/m}^2$  or over based on measured data.

†OECD (9): average of nine member countries that have statistical data in 2021 (or the last 3 years).

**Source:** <https://stats.oecd.org> (cited Sep 15, 2023)

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