



주간 건강과 질병

PHWR

Public Health Weekly Report

Vol. 16, No. 44, November 16, 2023

Content

연구 논문

1491 샌드위치 효소면역분석법을 이용한 보툴리눔독소증
실험실 검사법 개발

조사/감시 보고

1504 국내 코로나바이러스감염증-19 재감염 추정사례 현황 및
예방접종 효과 평가

질병 통계

1521 당뇨병 인지율, 치료율, 조절률 추이, 2013-2021

Supplements

주요 감염병 통계



KDCA

Korea Disease Control and
Prevention Agency

Aims and Scope

주간 건강과 질병(Public Health Weekly Report) (약어명: Public Health Wkly Rep, PHWR)은 질병관리청의 공식 학술지이다. 주간 건강과 질병은 질병관리청의 조사·감시·연구 결과에 대한 근거 기반의 과학적 정보를 국민과 국내·외 보건의료인 등에게 신속하고 정확하게 제공하는 것을 목적으로 발간된다. 주간 건강과 질병은 감염병과 만성병, 환경기인성 질환, 손상과 중독, 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 11월 16일

발행인: 지영미

발행처: 질병관리청

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

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

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency

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

편집위원장

최보울

한양대학교 의과대학

부편집위원장

류소연

조선대학교 의과대학

하미나

단국대학교 의과대학

염준섭

연세대학교 의과대학

유석현

건양대학교 의과대학

편집위원

고현선

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원

곽진

질병관리청

권동혁

질병관리청

김동현

한림대학교 의과대학

김수영

한림대학교 의과대학

김원호

질병관리청 국립보건연구원

김윤희

인하대학교 의과대학

김중곤

서울의료원

김호

서울대학교 보건대학원

박영준

질병관리청

박지혁

동국대학교 의과대학

송경준

서울대학교병원운영 서울특별시보라매병원

신다연

인하대학교 자연과학대학

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

샌드위치 효소면역분석법을 이용한 보툴리눔독소증 실험실 검사법 개발

최은선¹, 김소현¹, 전준호², 이화중¹, 정윤석^{1*}¹질병관리청 감염병진단분석국 고위험병원체분석과, ²질병관리청 충청권질병대응센터 진단분석과

초 록

보툴리눔독소증은 이완성 신경마비 질환으로, 포자를 생성하는 그람양성의 혐기성 세균인 보툴리눔 균(*Clostridium botulinum*)에서 생성하는 강력한 신경독소에 의해 유발된다. 마우스 바이오어세이(mouse bioassay)는 보툴리눔 독소를 진단하는 국제 표준검사법으로 사용하고 있지만, 실험동물 사용으로 인한 윤리적인 문제와 결과가 확인될 때까지 긴 시간이 소요되어 신속하고 정확한 검사법의 개발이 필요하다. 본 연구에서는 보툴리눔 독소에 대한 생물테러 또는 보툴리눔독소증 자연발생 시 신속한 진단을 위해 보툴리눔 독소 A 또는 B 샌드위치 ELISA 키트를 개발하였다. 키트의 성능을 평가하기 위해 정상 사람 혈청에 독소를 첨가하여 민감도, 정밀도 및 특이도 검사를 수행하였다. 그 결과 독소 A와 B의 최소 검출한계는 각각 0.153 ng/ml와 0.027 ng/ml로 확인되었고, 키트 내, 키트 간, 실험자 간 반복성 및 재현성을 확인한 결과, 변동계수는 10% 미만으로 확인되었다. 특이도 실험에서는 다른 독소(보툴리눔 독소 E형, 파상풍독소, 황색포도알균 장독소 B형)에는 반응하지 않고 보툴리눔 독소 A와 B를 특이적으로 검출함을 확인하였다. 따라서 본 연구결과는 보툴리눔 독소 A 또는 B 샌드위치 ELISA 키트가 높은 민감도와 특이도를 가지며, 표준검사법과 유사한 수준으로 보툴리눔 독소의 검출과 모니터링에 유용한 도구로 활용될 수 있을 것으로 기대할 수 있다. 또한 보툴리눔독소증 의심 환자 검체에서 보툴리눔 독소를 신속하게 검출하여 치료방향에 대한 과학적 근거를 제시하는 효과적인 검사법으로 쓰일 수 있을 것으로 생각된다.

주요 검색어: 보툴리눔독소증; 보툴리눔 독소; 샌드위치 효소면역분석법; 마우스 바이오어세이

서 론

보툴리눔 균(*Clostridium botulinum*)은 절대 혐기성의 그람양성 간균으로 토양과 물에서 발견되며, 혈청학적으로 A-G까지 7가지 독소를 생성한다. 이 중 독소 A, B, E와 F형에 의해 인간 보툴리눔독소증(botulism)이 유발되고, 이완성 신경마비 및 호흡곤란 등 심각한 증상을 초래한다[1]. 보툴리눔 독

소는 지구상에 알려진 가장 강력한 독성물질로 보고되고 있으며, 미국질병통제예방센터(U.S. Centers for Disease Control and Prevention)에서는 생물테러에 가장 위험한 카테고리 A 물질로 분류하고 있다[2]. 국내에서는 2002년부터 보툴리눔 독소증을 제4군 법정감염병으로 지정하였고 2010년, 감염병의 예방과 관리에 관한 법률이 개정됨에 따라 보툴리눔 균이 생물테러에 악용될 수 있는 '고위험병원체'로 지정되어 병원

Received September 11, 2023 Revised October 10, 2023 Accepted October 11, 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?**

보툴리눔독소증을 진단하기 위한 마우스 바이오어세이 검사법은 gold standard로 민감도 및 정확도가 높지만 실험동물 마우스를 사용하기 때문에 윤리적인 문제가 있으며, 마우스가 독소에 의한 병증 또는 사망하여 독소증을 확인하는 데 최소 4일의 시간이 소요됨으로 보다 신속한 검사법 개발이 필요하다.

② 새로이 알게 된 내용은?

보툴리눔 독소 A 또는 B 샌드위치 ELISA 키트는 민감도, 정밀도, 특이도 검사에서 사람 혈청에 희석되어 있는 독소를 높은 민감도로 검출하였고, 반복성 및 재현성이 확인되었으며 보툴리눔 독소만 특이적으로 검출하는 것을 확인하였다.

③ 시사점은?

샌드위치 ELISA뿐만 아니라 보다 신속하게 보툴리눔독소증을 진단할 수 있는 검사법의 개발을 위한 지속적인 노력이 필요하다.

체 관리와 보툴리눔독소증 환자 발생에 대한 감시 및 실험실 진단이 한층 강화되었다[3]. 보툴리눔독소증 환자는 전 세계적으로 드물지만 매년 지속적으로 발생하고 있다. 미국의 경우, 한 해 동안 100명에서 200명 이상의 환자가 발생하고 있고 발생 환자의 45% 이상에서 A와 B형 독소가 검출되었다[4]. 우리나라의 경우 2003년부터 2023년까지 총 11명의 보툴리눔독소증 환자가 발생하였으며 환자의 30% 이상이 A와 B형 보툴리눔 독소에 감염된 것으로 확인되었다[5]. 보툴리눔독소증 실험실 진단법으로 사용되는 마우스 바이오어세이(mouse bioassay)는 동물을 이용하여 4가지 독소형(A, B, E, F)을 민감하게 검출할 수 있는 표준검사법(gold standard)으로, 20 pg/ml 농도의 보툴리눔 독소를 검출할 수 있을 정도로 매우 민감한 검사법이다[6]. 그러나 검사를 위해 최소 4일의 시간이 소요되기 때문에 보툴리눔독소증 의심 환자 발생 시 독소 노출 초기에 신속하게 진단함으로써 추가적인 피해

를 최소화하기 위한 진단검사법이 필요하다. ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)는 감염병 병원체의 단백질을 뿐만 아니라 독소형 확인 및 독소 정량을 위하여 가장 널리 사용되는 *in vitro* 검사법 중 하나로 항원-항체 결합을 기반으로 하는 검사법이다. 그 중 샌드위치 ELISA법은 독소 검출을 위하여 보툴리눔 독소의 특이적인 capture와 detection 항체를 사용하며 독소를 민감하게 검출할 수 있다. 본 연구에서는 보툴리눔 독소 A 또는 B를 신속하고 민감하게 검출할 수 있는 샌드위치 ELISA 키트를 개발하였고 이를 실제 검체 등으로 검증하여 향후 표준검사법을 보완하기 위한 검사법으로 활용하고자 한다.

방 법**1. 개요**

질병관리청 고위험병원체분석과에서는 보툴리눔 독소 A 또는 B의 샌드위치 ELISA 키트를 자체 제작하여 보툴리눔독소증 실험실 검사에 사용하고자 하였다. 이 키트는 보툴리눔 독소 A와 B를 각각 검출할 수 있는 특이 항체인 단클론 항체와 다클론 항체를 제작하여 사용하였고, 독소 검출 민감도를 높이기 위해 비오틴-스트렙타비딘의 상호작용을 활용하는 방법으로 다클론 항체에 비오틴을 표지하였다. 샌드위치 ELISA 키트를 검증하기 위해 수행한 민감도, 정밀도 및 특이도 검사는 1:100으로 희석된 human serum (Sigma Aldrich) 제품에 보툴리눔 독소(Metabionics)를 첨가하여 검체로 사용하였다.

2. 보툴리눔 독소 A 또는 B의 다클론 및 단클론 항체 제작**1) 다클론 항체 제작**

보툴리눔 독소 A 또는 B의 다클론 항체 제작을 위해 New Zealand white 토끼를 이용하여 2주 간격으로 alkylation 또는 formalin으로 불활화된 독소 A와 B (항원) 100 µg을 각각 토

끼 피하에 3회 면역하였다. 1차 면역은 complete freund's adjuvant와 항원, 2차 면역은 incomplete freund's adjuvant와 항원을, 그리고 3차 면역은 면역 보조제 없이 항원만 면역하였다. 3회 면역 후 토끼 혈청에서 항체를 분리하였고, ELISA를 이용하여 보툴리눔 독소 A 또는 B 항원에 대한 항체가를 확인하였다. 항체가가 확인된 보툴리눔 독소 A 또는 B의 다클론 항체는 비오틴을 표지하여 각 키트의 detection 항체로 사용하였다.

2) 단클론 항체 제작

(1) 보툴리눔 부분독소 A 또는 B 항원 제작

보툴리눔 독소 A 또는 B 중쇄의 C-terminal receptor binding domain (HCCA 또는 HCCB)을 암호화하는 염기서열을 각각 화학 합성하여 제작한 후 pET19b벡터에 삽입하여 클로닝하였다. pET19b-HCCA 또는 pET19b-HCCB DNA는 *E. coli* BL21(DE3) 균주에 각각 형질 전환 후, 균에서 HCCA 단백질을 분리 및 정제하였다.

(2) 보툴리눔 독소 A 또는 B 단클론 항체 제작

단클론 항체 제작을 위해 분리 및 정제한 항원 HCCA 또는 HCCB는 마우스 발바닥에 각각 100 µg씩 1주 간격으로 3-4회 동일 양을 면역하였다. 면역 완료 후 마우스 혈청 내 ELISA titer 값이 높은 마우스를 선별하여 림프절에서 림프구를 분리하고 sp2/0 myeloma 세포와 융합시켰다. 선택배지를 이용하여 융합된 세포를 선별하고 ELISA를 통해 흡광도 값이 높은 보툴리눔 독소 A 단클론 항체 22B3과 보툴리눔 독소 B 단클론 항체 19B7 생산 세포를 선별하였다. 선별된 세포에서 생산된 보툴리눔 독소 A 또는 B의 단클론 항체는 각 키트의 capture 항체로 사용하였다.

3. 보툴리눔 독소 A 또는 B 샌드위치 ELISA 검사법

보툴리눔 독소 A 또는 B capture 항체는 96 well-microtiter plate에 각각 2.5 µg/ml (22B3)와 1 µg/ml (19B7)의 농도로 코팅하여 37°C에서 1시간 동안 고정시켰다(그림 1A). 세척액(0.05% Tween-20이 함유된 phosphate-buffered saline [PBS])으로 5회 세척 후, 1% bovine serum albumin이 함유된 PBS로 1시간 차단시켰고(그림 1B), 세척액으로 5회 세

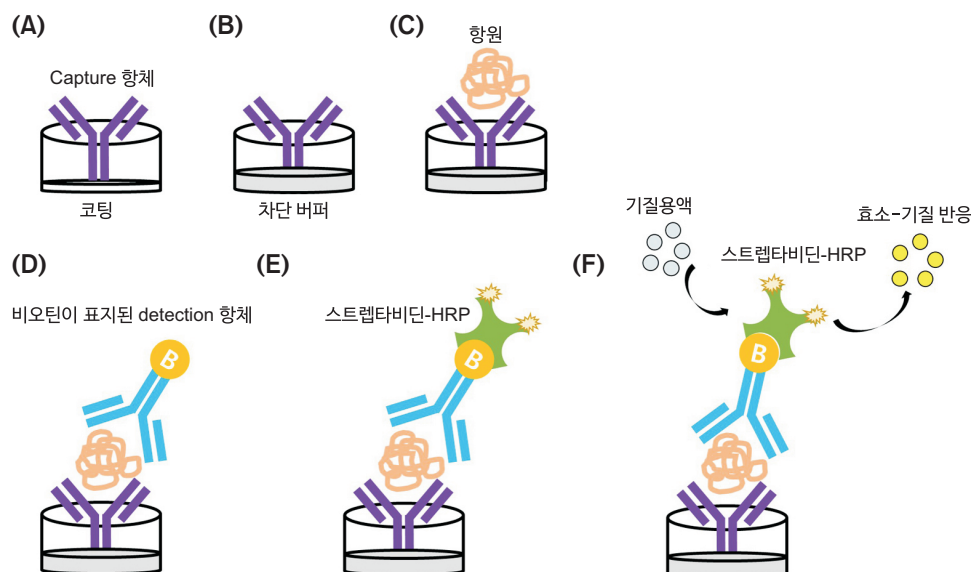


그림 1. 보툴리눔 독소 A 또는 B 샌드위치 ELISA 검사법 도식화

(A) Capture 항체를 플레이트에 코팅. (B) 플레이트 차단. (C) 항원샘플 추가. (D) 비오틴이 표지된 detection 항체 추가. (E) 스트렙타비딘-HRP 접합체 추가. (F) 기질용액에 의한 효소-기질 반응. HRP=horseradish peroxidase.

척한 후 1:100 human serum에 보툴리눔 독소 A 또는 B를 5 ng/ml부터 2배씩 단계 희석하여 100 μ l씩 plate well에 넣고 37℃에서 1시간 동안 반응시킨다(그림 1C). 세척한 후 비오틴이 표지된 detection 항체를 100 μ l씩 plate well에 넣고 37℃에서 1시간 반응시킨다(그림 1D). 세척 후 스트렙타비딘-horseradish peroxidase를 100 μ l씩 plate well에 넣고 37℃에서 30분간 반응시킨다(그림 1E). 마지막으로 5회 세척한 후 기질용액(3,3',5,5'-tetramethylbenzidine) 100 μ l씩 plate well에 넣고 실온에서 5분간 반응시킨다(그림 1F). 반응정지용액(2N H₂SO₄)을 넣고 반응을 정지시키고 plate reader 기기에 흡광도 450 nm로 결과값을 측정한다.

4. 분석방법

1) 분석적 민감도

보툴리눔 독소 A 또는 B 샌드위치 ELISA 키트를 이용하여 사람혈청에 희석된 독소 검체를 24회 반복 실험하여 최소 검출 한계 값을 측정하였다. 보툴리눔 독소 최소검출한계(limit of detection) 값은 측정된 blank 값의 표준편차(standard deviation, STDEV) 3배 값과 blank 평균(average, AVG)값을 더하여 계산하였고(AVG+3×STDEV), 이 값을 검량선과 수식 그래프에 대입하여 본 ELISA 키트로 검사 시 양성으로 판정 가능한 독소의 최소 검출 가능 농도로 계산하였다.

2) 정밀도

보툴리눔 독소 A 또는 B 샌드위치 ELISA 키트를 이용하여 동일한 분석 조건으로 키트 내 12회 반복(intra-assay), 6일

표 1. 보툴리눔 독소 A 또는 B 샌드위치 ELISA 키트의 민감도 측정

샌드위치 ELISA 키트	최소 검출한계 값 (평균 흡광도)	최소 검출가능 독소 농도(ng/ml)
보툴리눔 독소 A	0.104	0.153
보툴리눔 독소 B	0.117	0.027

동안 각 키트를 2회씩 반복(inter-assay), 2명의 실험자가 3일 동안 매일 키트 2회 반복(intermediate-assay) 실험으로 반복성 및 재현성을 확인하였다. 변동계수(coefficient of variation) 값은 표준오차(standard error of mean)에 보툴리눔 독소 평균 측정값을 나누어 백분율로 환산하고, 가용기준은 10% 미만으로 하였다.

3) 특이도

다양한 독소(보툴리눔 독소 E형, 파상풍 독소, 황색포도알균 장독소 B형) 0.5 μ g/ml를 이용하여 보툴리눔 독소 A 또는 B 샌드위치 ELISA 키트의 특이도를 측정하였다.

결 과

보툴리눔 독소 A 또는 B 샌드위치 ELISA 키트의 민감도 검사결과, 사람 혈청에 첨가된 독소 A와 B에 대한 최소 검출 한계 값(평균 흡광도)은 각각 0.104와 0.117로 확인되었고, 최소 검출가능 독소 농도는 각각 0.153 ng/ml와 0.027 ng/ml의 결과를 확인하였다(표 1). 특히 보툴리눔 독소 B 샌드위치 ELISA 키트는 pg/ml 단위의 낮은 농도에서도 독소가 검출되어 우수한 민감도를 확인할 수 있었다.

보툴리눔 독소 A 또는 B 샌드위치 ELISA의 최소 검출한계 값 반복성 및 재현성을 확인하기 위해 정밀도 검사를 수행하였다. 실험 결과 변동계수가 10% 미만으로 결과 값의 낮은

표 2. 보툴리눔 독소 A 또는 B 샌드위치 ELISA 키트의 정밀도 측정

정밀도 검사	보툴리눔 독소 A 키트		보툴리눔 독소 B 키트	
	최소 검출 가능 독소 농도 (ng/ml)	변동계수 (%)	최소 검출 가능 독소 농도 (ng/ml)	변동계수 (%)
키트 내 반복성	0.166	7.8	0.033	10.4
키트 간 반복성	0.132	7.2	0.018	1.6
실험자 간 재현성	0.27	4.1	0.015	3.3

표준편차를 확인하였고, 최소 검출한계 값은 샌드위치 ELISA 키트 내, 키트 간, 실험자 간의 반복성 및 재현성을 검증 할 수 있었다(표 2). 보툴리눔 독소 A 또는 B 샌드위치 ELISA 키트의 특이도 검사에서는 다양한 독소(보툴리눔 독소 A, B, E형, 파상풍독소, 황색포도알균장독소 B형) 0.5 µg/ml를 사람 혈청에 희석하여 측정된 결과, 양성대조군으로 사용된 각 키트의 해당 독소(A 또는 B)를 제외하고 다른 독소는 검출되지 않음을 확인하였다(표 3). 이 결과 샌드위치 ELISA 키트는 보툴리눔 독소 A 또는 B를 특이적으로 검출하고, 다른 독소와 교차반응 하지 않는다는 것을 알 수 있었다.

본 연구에서는 보툴리눔 독소 A와 B를 민감하고 특이적으로 검출할 수 있는 샌드위치 ELISA 키트를 개발하였고, 사람 혈청에 희석되어 있음에도 불구하고 0.3 ng/ml 미만의 최소 검출한계 독소 농도를 측정할 수 있었다. 특히 보툴리눔 독소 B 샌드위치 ELISA 키트의 경우 15 pg/ml 이하에서도 독소 검출이 가능한 것을 확인하였다. 이는 마우스 바이오어세이 검사법에서 검출할 수 있는 농도인 20 pg/ml보다 낮은 수준으로, 향후 마우스 바이오어세이의 단점을 보완하고 대체할 수 있는 검사법으로 적용이 가능하다고 생각된다.

논 의

현재까지 보툴리눔독소증 실험실 검사를 위해서 전 세계적으로 마우스 바이오어세이를 표준검사법으로 활용하고 있다. 마우스 바이오어세이는 보툴리눔독소증 여부 확인을 위해 최대 4일이 필요하며 동물의 희생을 필요로 하기 때문에 이를 대체하기 위한 다양한 검사법이 연구되어 왔다. 질병관리청에서는 마우스 바이오어세이와 함께 보툴리눔 독소 A, B, E 그리고 F형의 유전자를 각각 검출하는 real-time polymerase chain reaction 검사법을 병행하여 더 정확한 실험실 검사법을 구축하고 있다. 이 검사법은 보툴리눔독소증 의심환자 검체에서 균을 분리하여 유전자 추출 후, 보툴리눔 독소형을 확인하는 것으로 정확한 진단을 위한 균 배양에는 최소 10일 정도의 검사시간이 소요된다. 보툴리눔독소증을 진단하기 위한 가장 빠른 검사법 중, 측면유동면역검사법(lateral flow immunoassay)은 면역크로마토그래피 검사법의 하나로 시료를 떨어뜨려 항원-항체 결합반응에 의한 면역복합체가 모세관현상에 의해 멤브레인을 이동하여 15분 이내에 밴드를 확인할 수 있는 신속한 검사법이다. 검출한계는 5-50 ng/ml로 알려져 있다[7]. 본 연구에서는 보툴리눔 독소 A 또는 B 샌드위치 ELISA 키트

표 3. 다양한 독소(0.5 µg/ml)를 이용한 보툴리눔 독소 A 또는 B 샌드위치 ELISA 키트의 특이도 측정

키트	독소	평균 흡광도±표준편차	결과	자료 및 참조
보툴리눔 독소 A 샌드위치 ELISA	보툴리눔 독소 A	1.421±0.309	+	Metabiologics
	보툴리눔 독소 B	0.214±0.002	-	Metabiologics
	보툴리눔 독소 E	0.147±0.022	-	Metabiologics
	파상풍 독소	0.118±0.016	-	Sigma Aldrich
	황색포도알균 장독소 B	0.130±0.007	-	Sigma Aldrich
	사람 혈청	0.143±0.062	-	Sigma Aldrich
보툴리눔 독소 B 샌드위치 ELISA	보툴리눔 독소 B	2.912±0.062	+	Metabiologics
	보툴리눔 독소 A	0.179±0.014	-	Metabiologics
	보툴리눔 독소 E	0.060±0.003	-	Metabiologics
	파상풍 독소	0.060±0.001	-	Sigma Aldrich
	황색포도알균 장독소 B	0.060±0.000	-	Sigma Aldrich
	사람 혈청	0.122±0.012	-	Sigma Aldrich

검사에서 사람 혈청에 첨가된 독소 A와 B를 검출할 수 있는 최소한계 값을 0.3 ng/ml 이하로 확인하였다. 특히 보툴리눔 독소 B 샌드위치 ELISA 키트 검사에서는 독소 B형을 15 pg/ml 까지 검출할 수 있었고, 이 결과는 마우스 바이오어세이 검사법보다 더 높은 민감도(20 pg/ml)를 보였다. 또한 이 두 키트는 보툴리눔 독소 E형, 파상풍 독소, 황색포도알균 장독소 B형과 같은 다른 독소에 의한 교차반응 없이 보툴리눔 독소 A 또는 B만을 검출하는 높은 특이도를 확인하였다.

향후 보툴리눔 독소 A 샌드위치 ELISA 키트는 독소의 민감도를 높이기 위한 추가 연구를 수행하여 최소 검출한계 값을 개선하고 검증할 예정이다. 이 키트에 사용된 보툴리눔 독소 A 또는 B의 특이적인 항체(22B3, 19B7)는 특허로 출원된 상태이며, 진단뿐만 아니라 독소를 중화시키는 항체 치료제로 연구에 사용할 수 있으며, 실제로 마우스 실험에서 높은 중화능을 확인한 바 있다. 따라서 본 연구에서 개발한 보툴리눔 독소 샌드위치 ELISA 키트는 검사에 최소 4일 이상이 걸리는 마우스 바이오어세이 및 균 배양검사법의 단점을 보완하여 보툴리눔독소증 환자 집단 발생 시, 혈청 검체를 이용해 최대 1일 이내에 독소형 및 독소량을 확인할 수 있으며 위급한 환자에게 신속한 치료의 방향을 제시하여 적절한 치료제를 사용할 과학적 근거를 제공할 수 있을 것이다.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: Korea Disease Control and Prevention Agency, 4840-302-210-13.

Acknowledgments: None.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of

interest to declare.

Author Contributions: Conceptualization: JHJ. Data curation: ESC, SHK. Formal analysis: ESC, SHK. Funding acquisition: JHJ. Investigation: ESC. Methodology: ESC. Project administration: JHJ, SHK. Supervision: YSC, HJY. Validation: CES. Writing – original draft: ESC, SHK. Writing – review & editing: YSC, HJY, SHK.

References

1. Cheng LW, Land KM, Stanker LH. Current methods for detecting the presence of botulinum neurotoxins in food and other biological samples. In: Morse S, editor. Bioterrorism. InTech; 2012. p.1-16.
2. Dembek ZF, Smith LA, Rusnak JM. Botulinum toxin. In: Dembek ZF, editor. Medical aspects of biological warfare. Office of the Surgeon General; 2007. p.337-53.
3. Kim YH, Shin NR, Cha K, Rhie GE, Kang SJ. Laboratory diagnosis of botulism. Public Health Wkly Rep 2014;7:857-64 .
4. National botulism surveillance summary, 2008-2019 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention [cited 2023 Aug 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/botulism/surveillance.html>
5. Legal communicable disease/Botulism/Statistics [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2023 [cited 2023 Aug 25]. Available from: <https://npt.kdca.go.kr/npt/biz/npp/ist/simple/simplePdStatsMain.do#>
6. Stanker LH, Merrill P, Scotcher MC, Cheng LW. Development and partial characterization of high-affinity monoclonal antibodies for botulinum toxin type A and their use in analysis of milk by sandwich ELISA. J Immunol Methods 2008;336:1-8.
7. Ozanich RM, Baird CL, Bartholomew RA, Colburn HA, Straub TM, Bruckner-Lea CJ. Biodetection technologies for first responders. 2014 ed. Pacific Northwest National Laboratory; 2014.

Development of a Laboratory Test for Botulism Using Sandwich ELISA

Eun-Sun Choi¹, So-Hyeon Kim¹, Jun-Ho Jeon², Hwajung Yi¹, Yoon-Seok Chung^{1*}

¹Division of High-Risk Pathogens, Bureau of Infections Disease Diagnosis Control, Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea, ²Division of Analysis of Diagnosis, Chungcheong Regional Center for Disease Control and Prevention, Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

ABSTRACT

Botulism is a flaccid neuromuscular disease caused by a potent toxin produced by the spore-producing Gram-positive anaerobic bacterium, *Clostridium botulinum*. Mouse bioassays are a common standard assay for confirmation of botulism, but the assay is causing ethical concerns due to the use of mice and too slow for diagnosis. Therefore, fast and more reliable new detection methods are necessary. This study introduces sandwich ELISA kits for rapid detection of botulinum toxin A or B during bioterrorism or outbreaks. To verify the kits, sensitivity, precision, and specificity tests were conducted using human serum spiked with the toxins. The results showed limit of detections of 0.153 ng/ml and 0.027 ng/ml for toxins A and B, respectively, demonstrating strong repeatability and reproducibility within and between kits and experimenters (coefficient of variation: 10%). Specificity experiments confirmed accurate detection of only A and B toxins, without reacting to other toxins. The study establishes that the botulinum toxin A or B sandwich ELISA kits possess high sensitivity and specificity, effectively detecting toxin of levels comparable to the standard assay. These results suggest that the ELISA would serve as an effective test to detect botulinum toxin in the clinical specimens from the suspected patients. These findings suggest their potential in swift responses to biological terrorism and outbreaks.

Key words: Botulism; Botulinum toxin; Sandwich ELISA; Mouse bioassay

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

Introduction

Clostridium botulinum is a Gram-positive anaerobic bacterium found in soil and water. Serologically, it produces seven toxins from type A to type G, among which types A, B, E, and F cause botulism in humans, accompanied by severe symptoms, including flaccid paralysis and labored breathing [1]. Botulinum toxins are reported as the most potent toxic

substances on earth, and the U.S. Centers for Disease Control and Prevention classifies them as Category A, substances with the highest risk in bioterrorism [2]. Botulism was designated as a Group 4 legal communicable disease in 2002 by the South Korean government, and in 2010, following the revision of the Act on Prevention and Management of Infectious Diseases, *C. botulinum* was designated as a high-risk pathogen that can be abused in bioterrorism. As a result, pathogen control, as well

Key messages

① What is known previously?

Mouse bioassay tests for diagnosing botulism are sensitive, but result of the assay can take at least 4 days, and the development of faster tests is necessary.

② What new information is presented?

Botulinum Toxin A or B Sandwich ELISA kits were tested for sensitivity, precision, and specificity to detect toxins diluted in human serum. They exhibited high sensitivity, repeatability, and reproducibility, and they specifically detected botulinum toxin only.

③ What are implications?

The Agency for Disease Control needs to continue its efforts in developing a sensitive and rapid botulinum toxin test, beyond just a sandwich ELISA.

as surveillance and laboratory diagnosis of botulism, have been substantially reinforced [3]. The global incidence of botulism has been rare, but consistent, each year. In the U.S., there are over 100–200 cases reported annually, with botulinum toxins A and B detected in over 45% of patients [4]. In the Republic of Korea, 11 botulism patients were reported between 2003 and 2023, and over 30% of patients were affected by botulinum toxin A or B [5]. The gold standard method of laboratory diagnosis of botulism is the mouse bioassay, which can sensitively detect four toxin types (A, B, E, and F) through animal experiments. It is an extremely sensitive test, enabling the detection of 20 pg/ml of toxins [6]. However, as the test requires a minimum of 4 days, there is a need for a more rapid laboratory test to diagnose botulism in suspected patients in the early stage of toxin exposure, thereby minimizing further damage. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) is one of the most widely used *in vitro* tests to identify the type and quantify the amount

of toxins, in addition to the proteins, of infectious pathogens. The basic principle of ELISA is antigen-antibody binding, and among the different types, the sandwich ELISA technique is a sensitive method utilized in the detection of botulinum toxins via specific capture and detection antibodies. This study developed sandwich ELISA kits for rapid and sensitive detection of botulinum toxins A and B. The utility of the kits has been verified using actual samples to ensure its future use as an adjunct to the gold standard test.

Methods

1. Overview

The Division of High-Risk Pathogens of the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) has developed sandwich ELISA kits to detect botulinum toxins A and B for use in laboratory tests on botulism. Each kit was fabricated using a specific antibody to detect botulinum toxin A or B, and for this, the respective monoclonal and polyclonal antibodies were prepared. To increase the sensitivity of toxin detection, the polyclonal antibodies were marked with biotin for the method involving biotin–streptavidin interactions. In the sensitivity, precision and specificity tests to validate the novel sandwich ELISA kits, human serum samples at 1:100 dilution (Sigma Aldrich) after spiking with a botulinum toxin (Metabionics) were used.

2. Preparation of Polyclonal and Monoclonal Antibodies for Botulinum Toxins A and B

1) Polyclonal antibody preparation

To prepare polyclonal antibodies for botulinum toxins A

and B, New Zealand White rabbits were subcutaneously immunized three times with 100 µg of inactivated toxin A or B (antigen) with alkylation or formalin in two-week intervals. The first immunization applied complete Freund's adjuvant and the antigen, the second immunization applied incomplete Freund's adjuvant and the antigen, and the third immunization applied no adjuvant and only the antigen. After the third immunization, antibodies were isolated from the rabbit serum, and using the ELISA, the antibody titers for botulinum toxins A or B antigen were determined. With known antibody titers, polyclonal antibodies for botulinum toxins A and B were marked with biotin for use as the detection antibody in each kit.

2) Monoclonal antibody preparation

(1) Preparation of botulinum toxin subunit A or B antigen

The base sequence coding the C-terminal receptor binding domain of the heavy chain of botulinum toxin A or B (HCCA or HCCB) was chemically synthesized and cloned into a pET19b vector. The pET19b-HCCA or pET19b-HCCB DNA after the transformation in an *E. coli* BL21 (DE3) host was used to isolate and purify the bacterial HCCA proteins.

(2) Preparation of botulinum toxin A or B monoclonal antibody

The antigen (100 µg) of HCCA or HCCB isolated and purified for preparing monoclonal antibodies was injected weekly into the sole of mice for 3 or 4 weeks. At the end of immunization, mice showing high ELISA titers in their serum were selected, and their lymphocytes were isolated from lymph nodes

for fusion with sp2/0 myeloma cells. The fused cells were screened using a selective medium, and cells producing the monoclonal antibody 22B3 for botulinum toxin A and monoclonal antibody 19B7 for botulinum toxin B, with high absorbance on the ELISA, were selected. The monoclonal antibodies for botulinum toxins A and B as produced by the selected cells were used as the capture antibody in the respective ELISA kit.

3. Sandwich ELISA Test of Botulinum Toxin A or B

The capture antibody for botulinum toxin A or B was fixed in wells of a 96 well-microtiter plate after coating to the concentration of 2.5 µg/ml (22B3) or 1 µg/ml (19B7), respectively, for 1 hour (Figure 1A). The plate was washed five times with a washing solution (phosphate-buffered saline [PBS] containing 0.05% Tween-20) and after 1 hour blocking with PBS containing 1% bovine serum albumin (Figure 1B), the plate was washed another five times with a washing solution. The botulinum toxin A or B was then serially diluted two fold in 1:100 human serum, and 100 µl was placed in each well for 1 hour reaction at 37°C (Figure 1C). After washing, 100 µl of the biotin-tagged detection antibody was added in each well for 1 hour reaction at 37°C (Figure 1D). After washing, 100 µl of the streptavidin-horseradish peroxidase complex was added to each well for 30 minutes reaction at 37°C (Figure 1E). Lastly, after further washing five times, 100 µl of the substrate solution (3,3',5,5'-tetramethylbenzidine) was added to each well for 5 minutes reaction at room temperature (Figure 1F). A stop solution (2N H₂SO₄) was added to stop the reaction, after which a plate reader was used to measure absorbance at 450 nm.

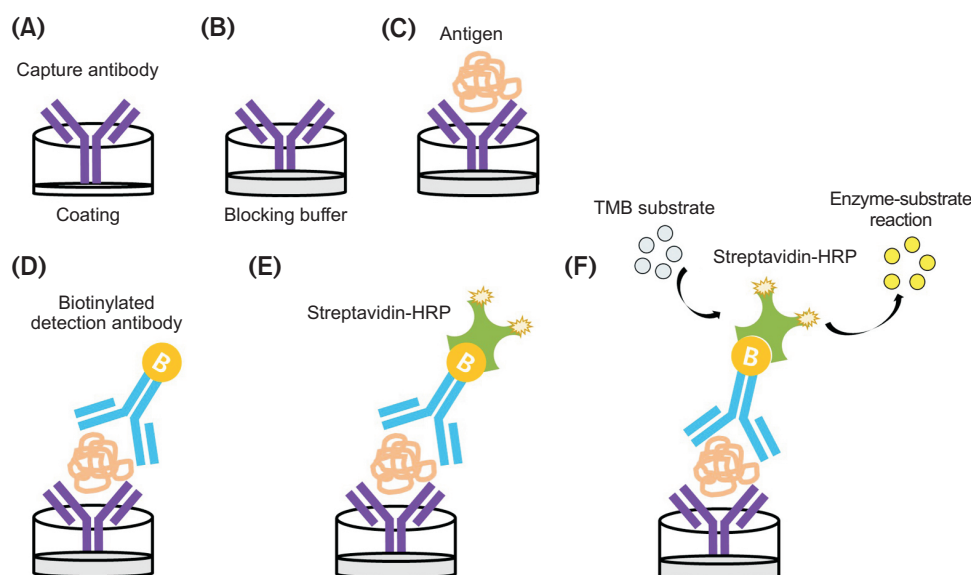


Figure 1. Schematization of the botulinum toxin A or B sandwich ELISA test

(A) Coating the plate with capture antibody. (B) Blocking the plate. (C) Add antigen sample. (D) Add the biotinylated detection antibody. (E) Add streptavidin-HRP conjugate. (F) Enzyme-substrate reaction by substrate solution. HRP=horseradish peroxidase; TMB=3,3',5,5'-tetramethylbenzidine.

4. Method of Analysis

1) Sensitivity

The minimum limit of detection (LOD) of the sandwich ELISA kits for botulinum toxins A and B was measured by repeating tests on the toxin samples diluted in human serum 24 times. The minimum LOD of the kits for the toxins was calculated by adding the average (AVG) of the measured blank values and the standard deviation (STDEV) multiplied by three ($AVG + [3 \times STDEV]$), the product of which was applied to the calibration curve to estimate the minimum concentration of detectable toxin (MOD) that can be determined as positive in a test using the novel ELISA kit.

2) Precision

The repeatability and reproducibility of the sandwich ELISA kits for botulinum toxins A and B were determined by repeating tests for each kit 12 times (intra-assay), repeating

tests for each kit twice across 6 days (inter-assay) and involving two raters; each test was repeated twice each day for 3 days (intermediate-assay). The coefficient of variation (CV) was obtained by dividing the AVG measured for each botulinum toxin by the standard error of mean, then converting the result into percentage. The permissible limit was set at <10%.

3) Specificity

The specificity of the sandwich ELISA kit for botulinum toxins A and B was determined using 0.5 µg/ml of a variety of toxins (botulinum toxin type E, tetanus toxin, and *Staphylococcus aureus* toxin type B).

Results

The sensitivity test on the sandwich ELISA kits for botulinum toxins A and B revealed that the minimum LOD (mean absorbance) for toxins A and B after spiking in human serum

was 0.104 and 0.117, respectively, and the MOD were determined to be 0.153 ng/ml and 0.027 ng/ml, respectively (Table 1). In particular, the botulinum toxin B sandwich ELISA kit showed excellent sensitivity and detected toxins at very low concentrations in the pg/ml range.

To verify the repeatability and reproducibility of the sandwich ELISA kits for botulinum toxins A and B based on the MOD a precision test was performed. The results demonstrated <10% CV, indicating low STDEV, while the MOD confirmed acceptable levels of intra-assay, inter-assay, and inter-rater repeatability and reproducibility of the sandwich ELISA kits (Table 2). In the specificity test on the sandwich ELISA kits for botulinum toxins A and B, 0.5 µg/ml of various additional toxins (botulinum toxin types A, B, and E, tetanus toxin, and *S. aureus* toxin type B) were each diluted in human serum, and with the exception of the respective toxin (A or B) of each kit used as the positive control, no other toxin was detected (Table 3). This suggested that the sandwich ELISA kits specifically detect botulinum toxins A and B, without cross-reacting to other toxins.

This study developed sandwich ELISA kits that are sensitive to, and can specifically detect, botulinum toxins A and B. The MOD was <0.3 ng/ml even though toxins diluted in human serum were used in the tests. Specifically, the botulinum toxin B Sandwich ELISA Kit could detect toxins at concentrations as

low as 15 pg/ml, a level that falls below the 20 pg/ml criteria in mouse bioassay. The novel kit is thus predicted to be useful as an adjunct to complement the drawbacks of mouse bioassay or as an alternative assay in the future.

Discussion

Mouse bioassays have been used as the global gold standard in the laboratory diagnosis of botulism. However, due to the fact that mouse bioassays require a maximum of 4 days for the confirmation of botulism and necessitate the sacrifice of mice, alternative assays have been explored. The KDCA has established a testing method with higher accuracy by combining a mouse bioassay with real-time PCR that detects each gene of botulinum toxin types A, B, E, and F. In this method, bacteria are isolated from samples collected from suspected botulism patients to extract target genes, after which the botulinum toxin type is identified. For an accurate diagnosis, the culture of bacteria takes a minimum of approximately 10 days. Among the fastest methods of diagnosing botulism, lateral flow immunoassay is an immunochromatography method where a drop of sample results in an immune complex through an antigen-antibody binding reaction, and the transfer of the complex

Table 1. Analytical sensitivity of the botulinum toxin A or B sandwich ELISA kits

Sandwich ELISA kit	LOD (AVG of mean OD)	MOD (ng/ml)
Botulinum toxin A	0.104	0.153
Botulinum toxin B	0.117	0.027

LOD=limit of detection; AVG=average; OD=optical density; MOD=the minimum concentration of detectable toxin.

Table 2. Precision of the botulinum toxin A or B sandwich ELISA kits

Precision test	Botulinum toxin A kit		Botulinum toxin B kit	
	MOD (ng/ml)	CV (%)	MOD (ng/ml)	CV (%)
Intra-assay	0.166	7.8	0.033	10.4
Inter-assay	0.132	7.2	0.018	1.6
Intermediate-assay	0.27	4.1	0.015	3.3

MOD=the minimum concentration of detectable toxin; CV=coefficient of variation.

Table 3. Specificity of the botulinum toxin A or B sandwich ELISA kits using various toxins (0.5 µg/ml)

Kits	Toxins	AVG of mean OD±SD	Results	Source or reference
Botulinum toxin A sandwich ELISA	Botulinum toxin A	1.421±0.309	+	Metabiologics
	Botulinum toxin B	0.214±0.002	–	Metabiologics
	Botulinum toxin E	0.147±0.022	–	Metabiologics
	Tetanus	0.118±0.016	–	Sigma Aldrich
	SEB	0.130±0.007	–	Sigma Aldrich
	Human serum	0.143±0.062	–	Sigma Aldrich
Botulinum toxin B sandwich ELISA	Botulinum toxin B	2.912±0.062	+	Metabiologics
	Botulinum toxin A	0.179±0.014	–	Metabiologics
	Botulinum toxin E	0.060±0.003	–	Metabiologics
	Tetanus	0.060±0.001	–	Sigma Aldrich
	SEB	0.060±0.000	–	Sigma Aldrich
	Human serum	0.122±0.012	–	Sigma Aldrich

OD=optical density; SD=standard deviation; SEB=*Staphylococcus aureus* enterotoxin B.

across the membrane via capillary action leads to a band forming within 15 minutes. The reported LOD is 5–50 ng/ml [7]. The sandwich ELISA kits for botulinum toxins A and B in this study demonstrated a MOD ≤0.3 ng/ml for detection of toxins A and B after spiking in human serum. The sandwich ELISA kit for botulinum toxin B, in particular, detected 15 pg/ml of toxin B, indicating a higher sensitivity compared to mouse bioassay (20 pg/ml). The two kits also exhibited a high specificity to detect botulinum toxins A and B only, without a cross-reaction to other toxins, including botulinum toxin type E, tetanus toxin, and *S. aureus* toxin type B.

Follow-up studies will be conducted to enhance and validate the MOD by increasing the sensitivity of the sandwich ELISA kit for botulinum toxin A. Patent applications have been made for the specific antibodies (22B3 and 19B7) of botulinum toxins A and B in the respective kits, while they have been shown to ensure high levels of neutralization in mouse assays. Their potential use in research as an antibody-based neutralizing agent for toxins, in addition to diagnosis, has also been verified. Thus, the botulinum toxin sandwich ELISA kits

developed in this study will enable rapid determination of both toxin type and the quantity for a botulism patient within a day at maximum, using serum samples. This will resolve the time limitations of mouse bioassays and bacterial culture methods that demand a minimum of 4 days. The novel kits will enable a therapeutic direction to be determined rapidly for critical patients, providing empirical evidence for the use of a suitable therapeutic agent.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: Korea Disease Control and Prevention Agency, 4840-302-210-13.

Acknowledgments: None.

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

Author Contributions: Conceptualization: JHJ. Data curation: ESC, SHK. Formal analysis: ESC, SHK. Funding acquisition: JHJ. Investigation: ESC. Methodology: ESC.

Project administration: JHJ, SHK. Supervision: YSC, HJY.
Validation: CES. Writing – original draft: ESC, SHK.
Writing – review & editing: YSC, HJY, SHK.

References

1. Cheng LW, Land KM, Stanker LH. Current methods for detecting the presence of botulinum neurotoxins in food and other biological samples. In: Morse S, editor. Bioterrorism. InTech; 2012. p.1-16.
2. Dembek ZF, Smith LA, Rusnak JM. Botulinum toxin. In: Dembek ZF, editor. Medical aspects of biological warfare. Office of the Surgeon General; 2007. p.337-53.
3. Kim YH, Shin NR, Cha K, Rhie GE, Kang SJ. Laboratory diagnosis of botulism. Public Health Wkly Rep 2014;7:857-64 .
4. National botulism surveillance summary, 2008-2019 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention [cited 2023 Aug 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/botulism/surveillance.html>
5. Legal communicable disease/Botulism/Statistics [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2023 [cited 2023 Aug 25]. Available from: <https://npt.kdca.go.kr/npt/biz/npp/ist/simple/simplePdStatsMain.do#>
6. Stanker LH, Merrill P, Scotcher MC, Cheng LW. Development and partial characterization of high-affinity monoclonal antibodies for botulinum toxin type A and their use in analysis of milk by sandwich ELISA. J Immunol Methods 2008;336:1-8.
7. Ozanich RM, Baird CL, Bartholomew RA, Colburn HA, Straub TM, Bruckner-Lea CJ. Biodetection technologies for first responders. 2014 ed. Pacific Northwest National Laboratory; 2014.

국내 코로나바이러스감염증-19 재감염 추정사례 현황 및 예방접종 효과 평가

심지애, 박은경, 김류경, 이길현, 신명록, 권동혁*

질병관리청 위기대응분석관 역학조사분석담당관

초 록

코로나바이러스감염증-19(코로나19) 유행이 지속되면서 면역항체의 감소, 신종 변이에 대한 면역 회피 반응 등의 영향으로 재감염 추정사례는 증가하고 있다. 이에, 2020년 1월 20일부터 2023년 7월 22일까지 재감염 추정사례 현황을 파악하고 60세 이상 2회 감염자의 예방접종력에 따른 중증화 및 사망 예방효과를 분석하였다. 전체 확진자 중 재감염 추정사례는 7.8%이며 재감염 추정사례 중 2회 감염 98.5%, 3회 감염 1.4%, 4회 이상 감염 0.02%였다. 재감염 추정사례 중 2회 감염자는 대부분 오미크론 유행 시기에 재감염되었으며, 특히 이 시기에 장기 요양시설 구성원은 5.9%로 오미크론 이전(1.6%)에 비해 많았다. 2회 감염자의 치명률(0.06%)은 1회 감염자의 치명률(0.12%)보다 낮았다. 60세 이상 2회 감염자의 백신 접종군별 중증화 예방효과는 미접종군에 비해 단가백신 접종군이 68.4%, 2가 백신 접종군 77.1%였고, 사망 예방효과는 미접종군에 비해 단가백신 접종군이 69.7%, 2가백신 접종군 81.2%였다. 이전 감염력이 확인된 재감염 추정사례 또한 치명률이 높은 고연령군을 대상으로 중증화 및 사망 예방을 위해 주기적인 백신 접종을 권고할 필요가 있다.

주요 검색어: 코로나19; 재감염; 백신효과

서 론

2023년 8월 전 세계적으로 코로나바이러스감염증-19(코로나19) 누적 확진자는 7억 6천만 명을 넘었으며[1], 국내 누적 확진자도 3천 3백만 명 이상 보고되었다[2]. 유행이 지속되며 국외의 경우 2020년 8월 홍콩에서 첫 재감염 사례가 보고되었고[3,4], 국내에서는 같은 해 4월 재감염 추정사례가

보고되었다[5]. 감염으로 인한 면역 지속 기간이 대부분 90일 이상 유지되어 재감염 위험을 낮추는 것으로 추정되나[6-8], 코로나19 누적 발생률이 증가하고 감염 또는 백신을 통해 획득한 면역항체의 저하, 면역 회피 반응을 보이는 다양한 변이로[3,9,10] 인해 재감염은 증가하고 있다. 2023년 7월 말 기준 국내 재감염 추정사례의 누적 구성비는 전체 감염자의 7.8%이며[11], 이는 영국(7.5%), 덴마크(6.8%)와 유사

Received August 16, 2023 Revised September 26, 2023 Accepted September 27, 2023

*Corresponding author: 권동혁, Tel: +82-43-719-7950, E-mail: vethyok@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?

최근 코로나19 재감염 추정사례가 증가하고 있으나 재감염 추정사례의 치명률은 1회 감염자보다 낮았다.

② 새로이 알게 된 내용은?

재감염 추정사례는 0-17세, 75세 이상에서 높았고, 감염 차수가 증가할수록 60세 이상의 비율이 증가하였다. 60세 이상의 중증화 및 사망 예방효과는 미접종군에 비해 2가백신, 단가백신 접종군순으로 높았다.

③ 시사점은?

60세 이상 재감염 추정사례의 위중증 및 사망을 예방하기 위해 백신 추가 접종을 권고할 필요가 있다.

한 수준이다[12,13]. 대부분 국가에서는 재감염 추정사례를 감염 횟수별로 구별하고 있지 않지만, 프랑스에서는 2회 감염 99.1%, 3회 감염 0.9%, 4회 감염 0.1% 미만, 5-7회 감염 0.1% 미만으로 감염 차수별 재감염 추정사례에 대하여 보고한 바 있다[14]. 국내에서도 7회까지 감염이 확인된 사례가 있어 감염병의 특성을 이해하고 재감염자에 대한 관리 방안을 마련하기 위해 다회 감염자 특성에 관한 연구가 필요하다.

재감염의 위험은 연령, 백신접종 여부, 변이 유형 등에 따라 영향을 받는 것으로 알려져 있으며[2,9,15], 과거 코로나19 감염력이 있는 경우 감염의 위험, 중증 및 사망 위험이 낮다는 여러 연구가 보고되었다[4,16,17]. 또한 재감염 후에도 중증화 예방을 위해서는 예방접종이 필요하다는 연구 결과도 보고된 바 있다[18].

지금까지 보고된 예방접종 효과평가와 관련된 연구는 주로 연령, 백신 종류, 변이 유형 시기를 고려한 분석으로 대부분 과거 감염 여부를 고려하지 않았다[16]. 본 연구는 2020년 1월 20일부터 2023년 7월 22일까지 신고된 국내 코로나19 확진자를 대상으로 다회 감염자 현황을 파악하고 감염 횟수별 치명률과 예방접종력에 따른 중증화 및 사망 예방효과를 분석

하였다.

방 법

1. 연구 대상 및 분석 방법

본 연구는 코로나19 확진자 및 재감염 추정사례에 관한 후향적 코호트 연구이며 코로나19 정보관리시스템에 등록된 확진자 정보와 질병보건통합관리시스템에 등록된 예방접종력을 매칭한 국내 코로나19 예방접종 효과 연구(The Korean COVID-19 Vaccine Effectiveness cohort study) 자료의 감염 횟수, 성별, 나이, 거주지역, 예방접종력, 위중증 및 사망 이력 정보를 활용하였다. 연구 대상은 2020년 1월 20일부터 2023년 7월 22일까지 등록된 확진자 30,304,282명 중 연령, 성별, 예방접종력이 오류인 37,834명을 제외한 30,266,448명을 대상으로 분석하였다.

재감염 추정사례의 감염 횟수에 대한 현황은 성별, 연령, 신고권역, 건강 상태, 예방접종력에 따라 빈도를 분석하였다. 분석 대상은 접종상태에 따라 미접종군과 접종군으로 분류하였으며, 미접종군은 미접종자와 1차 접종 완료자를 포함하였고, 접종군은 단가백신(2-4차) 접종군과 2가백신 접종군으로 분류하였다. 예방접종에 대한 효과를 평가하기 위해 미접종군 대비 접종 상태별(단가백신, 2가백신 접종) 중증화율 및 치명률을 상대 위험비로 계산하였으며 중증화 및 사망 예방효과는 $(1 - \text{상대 위험비}) \times 100$ 으로 산출하였다.

2. 사례 정의

재감염 추정사례 정의는 polymerase chain reaction 진단 검사 또는 신속항원검사(전문가용), 응급용 선별검사 결과 양성 확인되며, 증상 유무에 관계없이 확진일로부터 90일 이후 재검출되었거나 확진일 이후 45-89일 사이 재검출되면서 증상이 있거나 확진자 노출력 또는 해외 여행력이 있는 경우이다.

예방접종 효과는 위중증 또는 사망 사례를 포함하는 중증화 사례와 사망 사례에 대해 분석하였으며, 코로나19 위중증과 사망 사례는 코로나19 확진 이후 28일간 모니터링한 결과이다. 코로나19 확진 후 28일 이내 증상에 따라 비침습인공호흡기 또는 고유량 산소요법, 침습인공호흡기, 다기관손상 및 체외막산소공급(extracorporeal membrane oxygenation), 지속적인 신대체요법을 시행한 경우 위중증 사례로, 사망한 경우 사망 사례로 각각 분류하였다[19].

결 과

1. 코로나19 재감염 추정사례 발생 현황

분석 대상 30,266,448명 중 재감염 추정사례는 7.8%

(2,357,002명)이고, 재감염 추정사례 중 2회 감염자는 98.5% (2,322,699명)로 대부분을 차지하였으며, 3회 감염자(1.4%, 33,826명), 4회 이상 감염자(0.02%, 477명)순이었다. 성별에 따른 재감염 추정사례의 비율은 남성이 6.9%, 여성이 8.5%로 여성의 비율이 남성보다 높았다. 재감염 추정사례의 연령대별 비율은 0-17세(10.9%), 75세 이상(7.9%), 18-59세(7.2%), 60-74세(6.5%)순으로 높았다.

재감염 횟수에 따른 특성을 분석한 결과에서 60세 이상 재감염 추정사례의 비율은 2회 감염자 19.7%, 3회 감염자 28.6%, 4회 이상 감염자 31.9%로, 감염 횟수가 증가할수록 60세 이상의 비율도 높아졌다. 감염 횟수별 장기요양시설 구성원은 4회 이상 감염자에서 18.7%, 3회 감염 16.8%, 2회 감염이 5.9%로 감염 횟수가 증가할수록 장기요양시설 구성원의

표 1. 코로나바이러스감염증-19 재감염 추정사례 발생 현황(2020.1.20.-2023.7.22.)

구분	전체 확진자	1회 감염	재감염 추정사례			
			소계	2회 감염	3회 감염	4회 이상 감염
계	30,266,448	27,909,446 (92.2)	2,357,002 (7.8)	2,322,699 (100.0)	33,826 (100.0)	477 (100.0)
성별						
남	14,053,203	13,079,242 (93.1)	973,961 (6.9)	961,419 (41.4)	12,326 (36.4)	216 (45.3)
여	16,213,245	14,830,204 (91.5)	1,383,041 (8.5)	1,361,280 (58.6)	21,500 (63.6)	261 (54.7)
연령대(세)						
0-17	5,386,288	4,797,839 (89.1)	588,449 (10.9)	582,343 (25.1)	5,992 (17.7)	114 (23.9)
18-59	18,131,283	16,830,863 (92.8)	1,300,420 (7.2)	1,282,032 (55.2)	18,177 (53.7)	211 (44.2)
60-74	4,686,825	4,381,243 (93.5)	305,582 (6.5)	299,927 (12.9)	5,571 (16.5)	84 (17.6)
≥75	2,062,052	1,899,501 (92.1)	162,551 (7.9)	158,397 (6.8)	4,086 (12.1)	68 (14.3)
신고 권역 ^{a)} (국내) (n=30,254,761)						
수도권	15,783,743	14,525,029 (92.0)	1,258,714 (8.0)	1,240,942 (53.5)	17,538 (51.9)	234 (49.1)
수도권 외	14,471,018	13,373,947 (92.4)	1,097,071 (7.6)	1,080,576 (46.5)	16,252 (48.1)	243 (50.9)
건강상태						
면역저하자	728,754	681,923 (93.6)	46,831 (6.4)	46,070 (2.0)	744 (2.2)	17 (3.6)
장기요양시설	669,628	526,085 (78.6)	143,543 (21.4)	137,779 (5.9)	5,675 (16.8)	89 (18.7)
기타	28,868,066	26,701,438 (92.5)	2,166,628 (7.5)	2,138,850 (92.1)	27,407 (81.0)	371 (77.8)
예방접종력 ^{b)}						
미접종	5,834,662	5,213,420 (89.4)	621,242 (10.6)	615,260 (26.5)	5,870 (17.4)	112 (23.5)
단가백신	23,845,771	22,264,436 (93.4)	1,581,335 (6.6)	1,553,963 (66.9)	27,011 (79.9)	361 (75.7)
2가백신	586,015	431,590 (73.6)	154,425 (26.4)	153,476 (6.6)	945 (2.8)	4 (0.8)

단위: 명(%). ^{a)}국외 발생 11,687명 제외. ^{b)}확진 당시 예방접종력으로 1차 접종자는 불완전 접종으로 미접종군으로 분류하였고, 단가백신 접종군은 2-4차 접종자를 의미함.

비율이 높아졌다. 감염 당시 예방접종력은 감염 횟수와 상관 없이 단가백신 접종군, 미접종군, 2가백신 접종군 순으로 많았다(표 1).

2. 변이 시기별 코로나19 재감염 추정사례(2회 감염) 발생 현황

코로나19 2회 감염 추정사례는 오미크론 유행 시기에 2,322,248명(99.98%)이 감염되었다(그림 1). 오미크론 유행 이전 시기의 2회 감염자는 남성이 55.6%로 여성에 비해 많

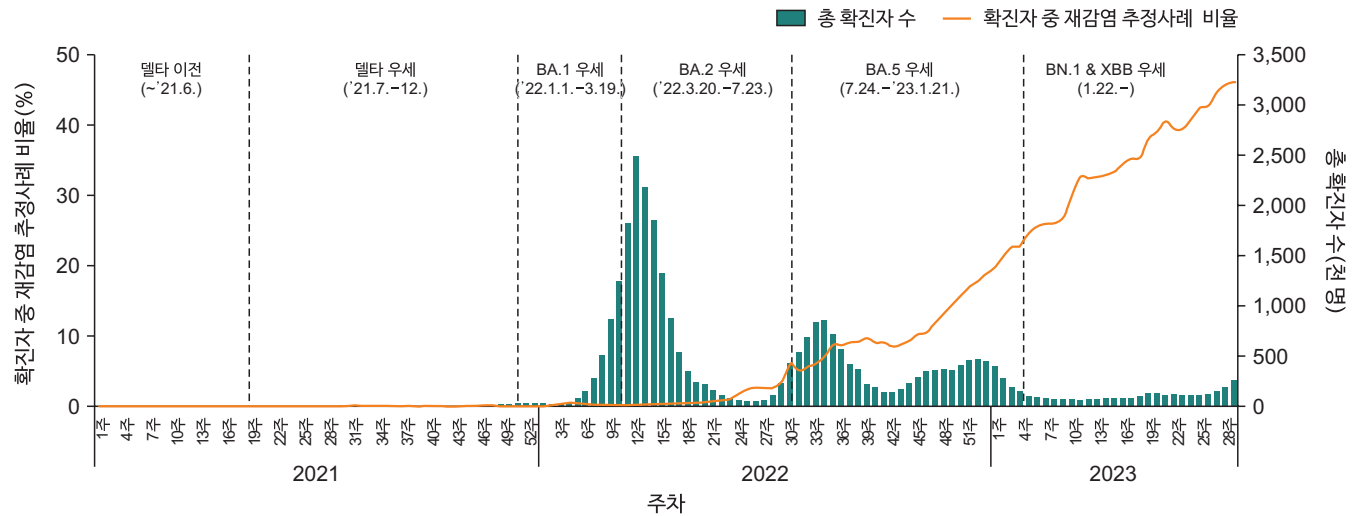


그림 1. 주차별 확진자 수 및 재감염 추정사례 비율

표 2. 변이 시기별 코로나19 추정사례(2회 감염) 발생 현황

구분	계	오미크론 유행 이전 (2020.1.-2021.12.)	오미크론 유행 (2022.1.1.-2023.7.22.)
계	2,322,698 (100.0)	450 (0.02)	2,322,248 (99.98)
성별			
남	961,418 (41.4)	250 (55.6)	961,168 (41.4)
여	1,361,280 (58.6)	200 (44.4)	1,361,080 (58.6)
연령대(세)			
0-17	582,343 (25.1)	84 (18.7)	582,259 (25.1)
18-59	1,282,031 (55.2)	290 (64.4)	1,281,741 (55.2)
60-74	299,926 (12.9)	57 (12.7)	299,869 (12.9)
≥75	158,398 (6.8)	19 (4.2)	158,379 (6.8)
건강상태			
면역저하자	46,070 (2.0)	6 (1.3)	46,064 (2.0)
장기요양시설	137,780 (5.9)	7 (1.6)	137,773 (5.9)
기타	2,138,848 (92.1)	437 (97.1)	2,138,411 (92.1)
예방접종력 ^{a)}			
미접종	615,260 (26.5)	320 (71.1)	614,940 (26.5)
단가백신	1,553,963 (66.9)	130 (28.9)	1,553,833 (66.9)
2가백신	153,475 (6.6)	-	153,475 (6.6)

단위: 명(%). ^{a)}확진 당시 예방접종력으로 1차 접종자는 불완전 접종군으로 미접종군으로 분류하였고, 단가백신 접종군은 2-4차 접종자를 의미함.

았지만, 오미크론 2회 감염자는 여성이 58.6%로 많았다. 2회 감염자의 연령별 비율은 오미크론 유행 이전과 오미크론 유행 시기 모두에서 18-59세가 높았다. 장기요양시설 구성원인 2회 감염자는 오미크론 유행 시기에 5.9%였으나, 오미크론 유행 이전 시기에는 1.6%였다. 오미크론 유행 이전 시기는 2가백신 접종을 시작하기 전이었으며, 미접종군의 비율이 71.1%, 단가백신 접종군은 28.9%였다. 오미크론 유행 시기 2회 감염자의 예방접종력은 단가백신 접종군이 66.9%, 미접종군이 26.5%, 2가백신 접종군이 6.6%를 차지했다(표 2).

3. 60세 이상 재감염 추정사례(2회 감염)의 중증화 및 사망 예방효과

60세 이상 2회 감염자의 중증화율은 0.54%로, 미접종군에서 1.61%, 단가백신 접종군이 0.51%, 2가백신 접종군이 0.37%였다. 모든 접종군에서 75세 이상 중증화율이 가장 높았으며, 특히 미접종군(2.45%)에서 중증화율이 높았다. 2회 감염자의 중증화 위험은 미접종군 대비 2가백신 접종군에서 0.23배(95% confidence interval [95% CI], 0.20-0.26), 단가백신 접종군에서 0.32배(95% CI, 0.29-0.35) 낮게 나타났다

(표 3). 중증화 예방효과는 미접종군 대비 단가백신 접종군에서 68.4%, 2가백신 접종군에서 77.1%였다(그림 2).

60세 이상 2회 감염자의 치명률은 0.29%로, 미접종군에서 0.92%, 단가백신 접종군이 0.28%, 2가백신 접종군이 0.17%였다. 모든 접종군에서 75세 이상 치명률이 가장 높았으며, 특히 미접종군(1.57%)에서 치명률이 높았다. 2회 감염자의 치명률은 미접종군 대비 2가백신 접종군에서 0.19배(95% CI, 0.16-0.23), 단가백신 접종군에서 0.30배(95% CI, 0.26-0.35) 낮게 나타났다(표 4). 사망 예방효과는 미접종군 대비 단가백신 접종군에서 69.7%, 2가백신 접종군에서 81.2%였다(그림 2).

논 의

오미크론 유행 이전에는 재감염의 위험은 낮게 평가되었으며 재감염 추정사례에 관한 연구는 많지 않았다. 하지만 오미크론 유행시기 이후 세부 계통이 변화하면서 재감염자는 증가하여 국내 주간 확진자 중 재감염 추정사례의 비율이 약 45%까지 증가[11]하였고, 이는 영국(43.1%)과 유사한 수준

표 3. 60세 이상 재감염 추정사례(2회 감염)의 중증화 예방효과

구분 ^{a)}	2회 감염자(명)	중증화 수(명) ^{b)}	중증화율(%)	상대위험비(95% CI)	예방효과(%)
계	458,324	2,484	0.54	-	-
미접종					
전체	27,067	436	1.61	Reference	
60-74세	14,813	136	0.92	-	-
≥75세	12,254	300	2.45	-	-
단가백신					
전체	325,456	1,657	0.51	0.32 (0.29-0.35)	68.4
60-74세	226,211	455	0.20	-	-
≥75세	99,245	1,202	1.21	-	-
2가백신					
전체	105,801	391	0.37	0.23 (0.20-0.26)	77.1
60-74세	58,903	70	0.12	-	-
≥75세	46,898	321	0.68	-	-

CI=confidence interval. ^{a)}확진 당시 예방접종력으로 1차 접종자는 불완전 접종으로 미접종군으로 분류하였고, 단가백신 접종군은 2-4차 접종자를 의미함. ^{b)}중증화(중증+사망) 수는 확진 후 28일을 모니터링한 결과임.

표 4. 60세 이상 재감염 추정사례(2회 감염)의 사망 예방효과

구분 ^{a)}	2회 감염자(명)	사망자 수(명) ^{b)}	치명률(%)	상대위험비(95% CI)	예방효과(%)
계	458,324	1,344	0.29	-	-
미접종					
전체	27,067	250	0.92	Reference	
60-74세	14,813	58	0.39	-	-
≥75세	12,254	192	1.57	-	-
단가백신					
전체	325,456	910	0.28	0.30 (0.26-0.35)	69.7
60-74세	226,211	191	0.08	-	-
≥75세	99,245	719	0.72	-	-
2가백신					
전체	105,801	184	0.17	0.19 (0.16-0.23)	81.2
60-74세	58,903	18	0.03	-	-
≥75세	46,898	166	0.35	-	-

CI=confidence interval. ^{a)}확진 당시 예방접종력으로 1차 접종자는 불완전 접종으로 미접종군으로 분류하였고, 단가백신 접종군은 2-4차 접종자를 의미함. ^{b)}사망자 수는 확진 후 28일을 모니터링한 결과임.

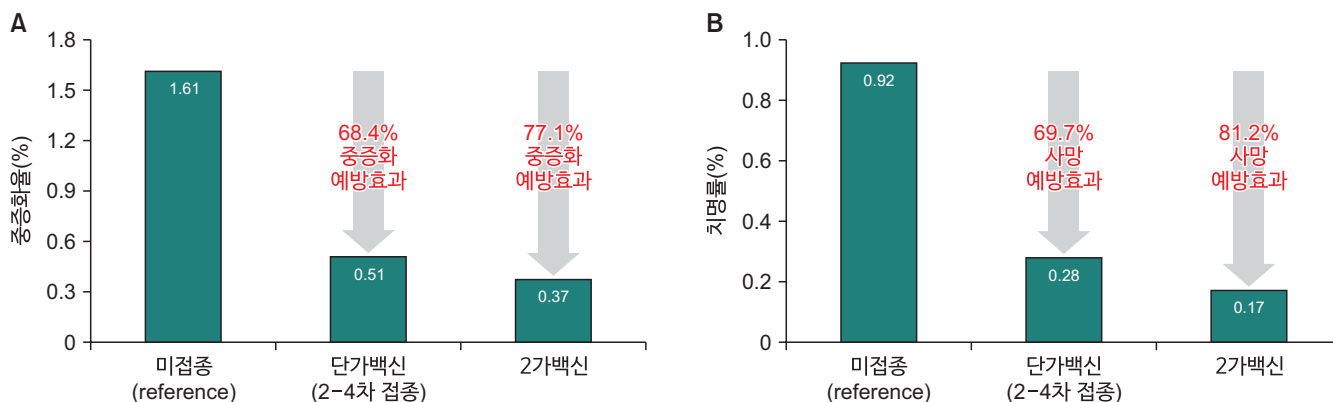


그림 2. 60세 이상 재감염 추정사례의 (A) 중증화 및 (B) 사망 예방효과

이다[12].

연구 결과 재감염 추정사례의 대부분은 2회 감염자(98.5%)였으며 3회 이상 감염자는 1.5%였다. 재감염 추정사례는 여성, 접종률이 저조한 0-17세, 기저질환과 고연령으로 감염에 취약한 75세 이상에서 많았으며, 이는 선행연구 결과와도 일치하였다[9]. 특히 감염 횟수가 증가할수록 60세 이상과 장기요양시설 구성원의 비율이 높아졌다. 이는 감염에 취약한 고연령의 인구집단이 공동생활로 인한 반복적인 노출과 이들을 대상으로 한 주기적 선제 검사가 고연령의 높은 비율에 영향을 미쳤을 것으로 보인다.

전 연령대에서 2회 감염자의 치명률(0.06%)은 1회 감염자(0.12%)의 절반 수준으로 고연령일수록 치명률이 높았으며, 이는 기존 연구 결과와 일치하였다[4,10,16]. 특히 60세 이상 2회 감염자를 대상으로 중증화 및 사망 예방효과를 분석한 결과 미접종군 대비 백신 접종군의 중증화 및 사망위험도가 낮았다. 미접종군 대비 단가백신 접종군은 68.4%, 2가백신 접종군은 77.1%의 중증화 예방효과를 보였고, 미접종군 대비 단가백신 접종군은 69.7%, 2가백신 접종군은 81.2%의 사망 예방효과를 보였다. 이전 연구에서도 미접종군 대비 2가백신 접종군이 중증 및 사망을 예방한다는 연구 결과를 보고

하였으나, 이는 감염력을 고려하지 않았다[7,16]. 이후 감염력을 반영한 연구에서 재감염 추정사례에 대한 2가백신 추가 접종이 위중증 및 사망을 예방한다고 보고하여 일치한 결과를 보였다[18].

본 연구의 제한점으로는 첫째, 재감염 추정 사례에서 재검출과 재감염 사례를 구분하기 위해 이전 감염 이후 경과일, 증상, 노출력 등을 고려하여 정의하고 있어 검사 미시행 등으로 인지되지 않을 수 있으며 반대로 증상 유무에 관계없이 이전 감염일로부터 90일 이후 지속적으로 재검출되는 사례로 인해 과대 추정될 가능성도 있다. 둘째, 면역 형성에 영향을 미치는 개인의 기저질환, 변이시기, 백신 종류 등을 재감염 추정사례에 고려하지 않고 있어 개인의 상태 및 감염 상황을 고려한 다양한 특성을 분석하지 못하였다. 향후 관계 기관과의 빅데이터 연계를 통해 기저질환, 변이시기, 백신 종류에 따른 중증화, 사망에 관한 추가 분석이 필요하다. 또한 3회 이상 감염자는 일반적 특성에 대한 현황만을 제시하여 향후 3회 이상 감염자들을 대상으로 감염위험요인, 치명률, 중증화·사망 예방 효과 분석이 필요하다.

본 연구는 재감염 추정사례에 대한 여러 바이어스가 존재함에도 불구하고 국내 재감염 추정 사례 정의를 바탕으로 이전 감염력을 고려한 백신의 중증화 및 사망 예방효과를 평가하였다는 데 의의가 있다. 특히 60세 이상 2회 감염자를 대상으로 2가백신 접종이 중증화 및 사망을 예방하는 데 효과가 있음을 확인하여 이전 감염력이 있다 하더라도 중증화 및 사망을 예방하기 위해 주기적인 예방접종을 적극적으로 권고하고, 이에 맞는 예방접종 홍보 및 실행 계획을 수립해야 할 것이다.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: We thank the COVID-19 Vaccination Task Force and Division of National Immunization, Korea Disease Control and Prevention Agency, relevant ministries, including the Ministry of Interior and Safety, Si/Do and Si/Gun/Gu, medical staff of the health centers and medical facilities for their efforts to respond to the COVID-19 outbreak. This study was part of the Korea COVID-19 Vaccine Effectiveness (K-COVE) Initiative.

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

Author Contributions: Conceptualization: DHK, MRS. Data curation: RKK. Formal analysis: EKP, JAS, RKK. Methodology: EKP, JAS. Visualization: KHL. Writing – original draft: EKP, JAS. Writing – review & editing: DHK, MRS.

References

1. World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological update on COVID-19 - 3 August 2023. Edition 154 [Internet]. WHO; 2022 [cited 2023 Aug 3]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---3-august-2023>
2. ncov.kdca.go.kr [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency [cited 2023 Aug 10]. Available from: https://ncov.kdca.go.kr/bdBoardList_Real.do
3. Erbaş İC, Keleş YE, Erdeniz EH, et al. Evaluation of possible COVID-19 reinfection in children: a multicenter clinical study. Arch Pediatr 2023;30:187-91.
4. Deng J, Ma Y, Liu Q, Du M, Liu M, Liu J. Severity and outcomes of SARS-CoV-2 reinfection compared with primary infection: a systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health 2023;20:3335.
5. Park AK, Kim IH, Rhee JE, et al. Reinfection of COVID-19 in the Republic of Korea. Public Health Wkly Rep 2021;14:1770-5.
6. Cavanaugh AM, Spicer KB, Thoroughman D, Glick C, Winter K. Reduced risk of reinfection with SARS-CoV-2

- after COVID-19 vaccination – Kentucky, May–June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1081–3.
7. COVID-19 Forecasting Team. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2023;401:833–42.
8. Wang L, Cheng G. Sequence analysis of the emerging SARS-CoV-2 variant Omicron in South Africa. *J Med Virol* 2022;94:1728–33.
9. Sacco C, Petrone D, Del Manso M, et al. Risk and protective factors for SARS-CoV-2 reinfections, surveillance data, Italy, August 2021 to March 2022. *Euro Surveill* 2022;27:2200372.
10. Ma KC, Dorabawila V, León TM, et al. Trends in laboratory-confirmed SARS-CoV-2 reinfections and associated hospitalizations and deaths among adults aged ≥ 18 years – 18 U.S. jurisdictions, September 2021–December 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:683–9.
11. Korea Disease Control and Prevention Agency Press Release [cited 2023 Aug 9] Available from: https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000&bid=0015&list_no=723214&cg_code=&act=view&nPage=1
12. Coronavirus (COVID-19) in the UK [Internet]. UK Health Security Agency [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://coronavirus.data.gov.uk/details/cases?areaType=nation&areaName=England>
13. en.ssi.dk/covid-19 [Internet]. Statens Serum Institut [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://experience.arcgis.com/experience/aa41b29149f24e20a4007a0c4e13db1d/page/Nationalt>
14. Bastard J, Taisne B, Figoni J, et al. Impact of the Omicron variant on SARS-CoV-2 reinfections in France, March 2021 to February 2022. *Euro Surveill* 2022;27:2200247.
15. Lewis N, Chambers LC, Chu HT, et al. Effectiveness associated with vaccination after COVID-19 recovery in preventing reinfection. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2223917.
16. Guedes AR, Oliveira MS, Tavares BM, et al. Reinfection rate in a cohort of healthcare workers over 2 years of the COVID-19 pandemic. *Sci Rep* 2023;13:712.
17. Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat Med* 2022;28:2398–405.
18. Shrestha NK, Burke PC, Nowacki AS, Terpeluk P, Gordon SM. Necessity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination in persons who have already had COVID-19. *Clin Infect Dis* 2022;75:e662–71.
19. Korea Disease Control and Prevention Agency. COVID-19 response guideline. 13–3rd ed. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2023.

The Suspected Coronavirus Disease 2019 Reinfection Cases and Vaccine Effectiveness, The Republic of Korea

Ji Ae Shim, Eunkyung Park, Ryu Kyung Kim, Kil Hun Lee, Myeong Rok Shin, Donghyok Kwon*

Division of Epidemiological Investigation Analysis, Bureau of Public Health Emergency Preparedness, Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

ABSTRACT

As the coronavirus disease 2019 pandemic continues, the suspected reinfection cases are increasing due to the decrease in immune antibodies and immune avoidance reactions to new variants. We analyzed the characteristics of suspected reinfection cases identified by the surveillance system from January 20, 2020 to July 22, 2023. Moreover, we assessed the vaccination history to evaluate vaccine effectiveness. Among the suspected reinfection cases (7.8%), second infected cases were 98.5%, third infected cases were 1.4%, and more than fourth infected cases were 0.02%. Secondary infections almost were in the Omicron waves, especially with members of long-term care facilities during the Omicron variant period (5.9%) higher than the pre-Omicron period (1.6%). The fatality rate of the second infected cases (0.06%) was lower than the fatality rate of the one-time infected cases (0.12%). The critical infection rate of second infected cases aged 60 or older was 0.54% and the fatality rate was 0.29%. Among second infected cases aged 60 or over, the vaccine effectiveness against critical infection compared to unvaccinated was 68.4% for monovalent vaccine, 77.1% for bivalent vaccine, and the vaccine effectiveness against death compared to unvaccinated was 69.7% for the monovalent vaccine, 81.2% for the bivalent vaccine. Therefore, even in the suspected reinfection cases with the history of previous infection, it is necessary to recommend regular vaccinations to prevent severity and death for the elderly group with a high fatality rate.

Key words: COVID-19; Reinfection; Vaccine effectiveness

*Corresponding author: Donghyok Kwon, Tel: +82-43-719-7950, E-mail: vethyok@korea.kr

Introduction

By August 2023, the cumulative number of confirmed cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) worldwide exceeded 760 million [1], and >33 million cumulative confirmed cases were reported in the Republic of Korea (ROK) [2]. With the ongoing pandemic, the first reinfection case was reported

in Hong Kong in August 2020 [3,4], and a suspected reinfection case was reported in the ROK in April of the same year [5]. The immune response after SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) infection is estimated to last at least 90 days, reducing the risk of reinfection [6-8]. However, the number of reinfection cases has been on the rise due to an increase in the cumulative number of COVID-19

Key messages

① What is known previously?

Recently, the suspected COVID-19 reinfection cases are increasing, but the fatality rate of the suspected reinfection cases were lower than primary cases.

② What new information is presented?

The suspected reinfection cases were high among those aged 0–17 and 75 or older, and as the number of infections increased, the proportion of those aged 60 or older increased. The vaccine effectiveness of critical infection and death (≥ 60 yr) was higher in the order of the bivalent and the monovalent vaccine than unvaccinated.

③ What are implications?

It is necessary to recommend additional vaccinations to prevent critical infections and deaths for those aged 60 or older who are suspected reinfection cases.

cases, a decrease in immune antibodies developed after infection or vaccination, and the emergence of the SARS-CoV-2 variants exhibiting an immune evasion [3,9,10]. By the end of July 2023, the cumulative percentage of suspected reinfection cases in the ROK was 7.8% of all infected cases [11], which is similar to the figures reported in the United Kingdom (7.5%) and Denmark (6.8%) [12,13]. Most countries do not distinguish suspected cases of reinfection from the number of infections; however, France has reported an estimated number of reinfection cases by the cumulative number of infections, with 99.1% infected twice, 0.9% 3 times, <0.1% 4 times, and <0.1% for 5 to 7 times [14]. In the ROK, suspected reinfection with seventh episodes has been reported; as such, research on the reinfected cases is needed to understand the characteristics of infectious diseases and implement more effective reinfection control measures.

The risk for reinfection is known to be influenced by age, vaccination history, and type of viral mutation [2,9,15]. Many studies have reported that a history of infection with SARS-CoV-2 lowers the risk for critical infection, as well as the risk for death [4,16,17]. In addition, research results have suggested that vaccination is still required to prevent critical infection even after reinfection [18].

Most previous studies related to the vaccine effectiveness have analyzed age, the status of vaccination, and the timing of the outbreak of specific variants without considering the previous infections [16]. This study aimed to determine the status of patients with COVID-19 who reported between January 20 and July 22, 2023, to analyze mortality according to the cumulative number of reinfections and the effect of preventing critical infection and death depending on the history of vaccination.

Methods

1. Study Population and Methods

This study is a retrospective cohort study via Korean COVID-19 Vaccine Effectiveness (K-COVE) dataset used that information from confirmed cases registered in the COVID-19 Information Management System matching with the vaccination system. K-COVE study was including number of infections, sex, age, residential region, history of vaccination, critical infection, and history of death. Study population were selected from among the 30,304,282 confirmed cases registered in the system from January 20 to July 22, 2023. After excluding data from 37,834 cases with errors in age, sex, and vaccination history, 30,266,448 cases were included.

For the status of the cumulative number of infections for

suspected cases of reinfection, frequency was analyzed according to sex, age, report area, health status, and history of vaccination. Subjects were grouped into vaccinated and unvaccinated groups. The unvaccinated group included non-vaccinated and those who received the first vaccination, while the vaccinated group included those who had received the monovalent vaccine (2nd to 4th) and bivalent vaccine. To evaluate vaccine effectiveness, critical infection and fatality rates according to vaccination status (monovalent vaccine, bivalent vaccine) compared with the unvaccinated group were calculated as relative risk, and vaccine effectiveness were expressed as $(1 - \text{relative risk}) \times 100$.

2. Case Definition

Suspected reinfection was defined as a positive result from a diagnostic polymerase chain reaction test, rapid antigen test (professional use), or emergency screening test, re-detected 90 days after of the date of confirmation regardless of the presence of symptoms, or between 45 to 89 days after the date of confirmation with symptoms, along with exposure to a confirmed case and/or history of traveling overseas.

The effect of vaccination was analyzed for cases involving severe disease, including those leading to critical conditions or death, obtained from the results of 28-day surveillance following confirmation of SARS-CoV-2 infection. According to symptoms within 28 days of COVID-19 diagnosis, cases were categorized as critical if non-invasive ventilation or high-flow oxygen therapy, invasive ventilation, multi-organ failure, extracorporeal membrane oxygenation, or continuous renal replacement therapy were used, and as death if the patient died [19].

Results

1. Status of Suspected SARS-CoV-2 Reinfection(s)

Among the 30,266,448 cases analyzed, 7.8% ($n=2,357,002$) were suspected to be reinfection, 98.5% ($n=2,322,699$) of which were second reinfection; this was followed by those infected 3 times (1.4% [$n=33,826$], and ≥ 4 times (0.02% [$n=477$]). Among all confirmed cases, 6.9% of suspected cases of reinfection occurred in males and 8.5% in females, with females exhibiting a higher percentage than males. The proportion of suspected reinfection cases according to age group was highest for those 0 to 17 years of age (10.9%), followed by those ≥ 75 (7.9%), 18 to 59 (7.2%), and 60 to 74 (6.5%) years of age.

When characteristics were analyzed according to the cumulative number of reinfections, females exhibited a higher percentage (8.5%) compared with males (6.9%). The increase in the cumulative number of reinfections was associated with an increase in age, with the percentage of suspected reinfection for those ≥ 60 years of age 19.7% for second infection, 28.6% for third infection, and 31.9% for ≥ 4 infections. The increased number of reinfections also appeared to be correlated with a higher proportion of subjects residing in long-term care facilities, as the percentage of subjects at a long-term care facilities was 18.7%, 16.8%, and 5.9% for those infected ≥ 4 , 3, and 2 times, respectively. The history of vaccination at the time of infection was in the order of monovalent vaccine, unvaccinated, and bivalent vaccine groups, from highest to lowest regardless of the number of infections (Table 1).

Table 1. Characteristics of SARS-CoV-2 confirmed cases by the number of infection (2020.1.20.–2023.7.22.)

Characteristic	Total	Primary case	Suspected reinfection case			
			Subtotal	2nd infection	3rd infection	≥4th infection
Total	30,266,448	27,909,446 (92.2)	2,357,002 (7.8)	2,322,699 (100.0)	33,826 (100.0)	477 (100.0)
Sex						
Male	14,053,203	13,079,242 (93.1)	973,961 (6.9)	961,419 (41.4)	12,326 (36.4)	216 (45.3)
Female	16,213,245	14,830,204 (91.5)	1,383,041 (8.5)	1,361,280 (58.6)	21,500 (63.6)	261 (54.7)
Age group (yr)						
0–17	5,386,288	4,797,839 (89.1)	588,449 (10.9)	582,343 (25.1)	5,992 (17.7)	114 (23.9)
18–59	18,131,283	16,830,863 (92.8)	1,300,420 (7.2)	1,282,032 (55.2)	18,177 (53.7)	211 (44.2)
60–74	4,686,825	4,381,243 (93.5)	305,582 (6.5)	299,927 (12.9)	5,571 (16.5)	84 (17.6)
≥75	2,062,052	1,899,501 (92.1)	162,551 (7.9)	158,397 (6.8)	4,086 (12.1)	68 (14.3)
Reported region ^{a)} (n=30,254,761)						
Metropolitan area	15,783,743	14,525,029 (92.0)	1,258,714 (8.0)	1,240,942 (53.5)	17,538 (51.9)	234 (49.1)
Non-metropolitan area	14,471,018	13,373,947 (92.4)	1,097,071 (7.6)	1,080,576 (46.5)	16,252 (48.1)	243 (50.9)
Health status						
Immunocompromised	728,754	681,923 (93.6)	46,831 (6.4)	46,070 (2.0)	744 (2.2)	17 (3.6)
LTCF members	669,628	526,085 (78.6)	143,543 (21.4)	137,779 (5.9)	5,675 (16.8)	89 (18.7)
General population	28,868,066	26,701,438 (92.5)	2,166,628 (7.5)	2,138,850 (92.1)	27,407 (81.0)	371 (77.8)
Vaccination status ^{b)}						
Unvaccinated	5,834,662	5,213,420 (89.4)	621,242 (10.6)	615,260 (26.5)	5,870 (17.4)	112 (23.5)
Monovalent (2–4 doses)	23,845,771	22,264,436 (93.4)	1,581,335 (6.6)	1,553,963 (66.9)	27,011 (79.9)	361 (75.7)
Bivalent	586,015	431,590 (73.6)	154,425 (26.4)	153,476 (6.6)	945 (2.8)	4 (0.8)

Unit: number (%). LTCF=long term care facility; SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. ^{a)}Reported region included domestic area, excluding 11,687 overseas imported COVID-19 cases. ^{b)}Vaccination status is the COVID-19 vaccination series at the time of COVID-19 infection.

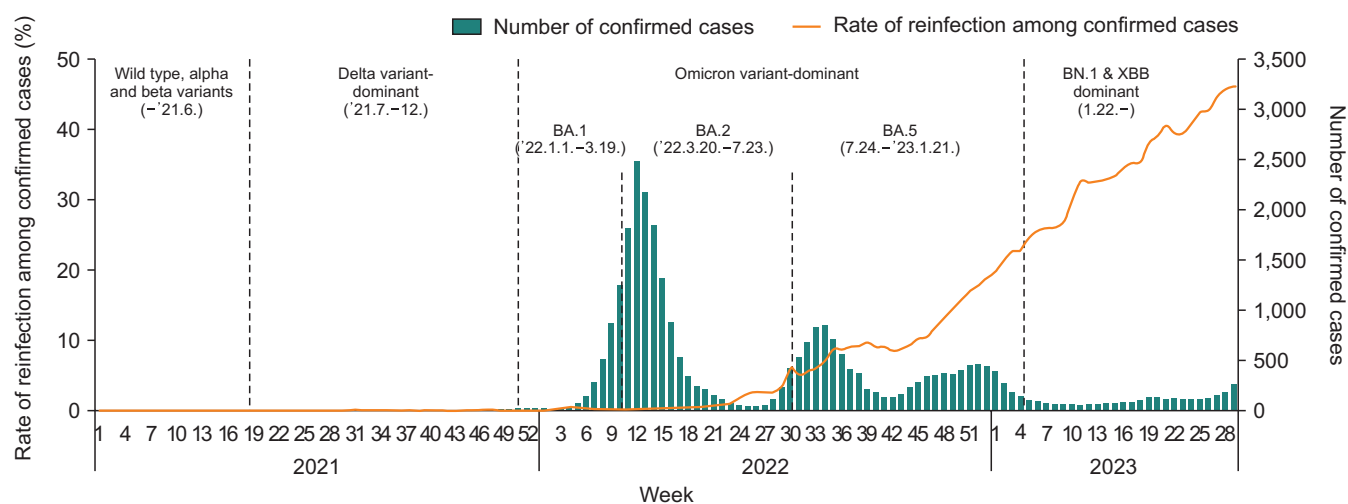


Figure 1. Weekly trends of the suspected COVID-19 reinfection cases

2. Status of Suspected SARS-CoV-2

Reinfection(s) (Second Infection) according to Mutation Period

During the outbreak of the SARS-CoV-2 Omicron variant, there were 2,322,248 (99.98%) cases of second suspected reinfection (Figure 1). Before the Omicron outbreak, the majority of the second reinfection cases occurred in males, accounting for 55.6% of all cases; however, during the Omicron outbreak, females accounted for 58.6% of second reinfection cases. Both before and during the Omicron outbreak, the percentage of second reinfection cases was the highest among those 18 to 59 years of age. The proportion of subjects who experienced second reinfection and resided in long-term care facilities was 5.9% during and 1.6% before the Omicron outbreak. The

period before the Omicron outbreak predated the availability of the bivalent vaccine and the percentage of the unvaccinated group was 71.1% and the monovalent vaccine group 28.9%. During the Omicron variant, the vaccination status of suspected reinfection cases were 66.9% in the monovalent group, 26.5% in the unvaccinated group, and 6.6% in the bivalent group (Table 2).

3. Vaccine Effectiveness of COVID-19

Vaccination Series against Critical Infection and Death among Reinfected (Second Infection) Cases Aged 60 Years and Older

Among individuals ≥ 60 years of age who were reinfected twice, 0.54% progressed to critical infection, with 1.61%,

Table 2. Characteristics of suspected cases with SARS-CoV-2 reinfection (second infection) in the pre-Omicron and Omicron waves

Characteristic	Total	Period of 2nd infection	
		Pre-Omicron (2020.1.–2021.12.)	Omicron (2022.1.1.–2023.7.22.)
Total	2,322,698 (100.0)	450 (0.02)	2,322,248 (99.98)
Sex			
Male	961,418 (41.4)	250 (55.6)	961,168 (41.4)
Female	1,361,280 (58.6)	200 (44.4)	1,361,080 (58.6)
Age group (yr)			
0–17	582,343 (25.1)	84 (18.7)	582,259 (25.1)
18–59	1,282,031 (55.2)	290 (64.4)	1,281,741 (55.2)
60–74	299,926 (12.9)	57 (12.7)	299,869 (12.9)
≥ 75	158,398 (6.8)	19 (4.2)	158,379 (6.8)
Health status			
Immunocompromised	46,070 (2.0)	6 (1.3)	46,064 (2.0)
LTCF members	137,780 (5.9)	7 (1.6)	137,773 (5.9)
General population	2,138,848 (92.1)	437 (97.1)	2,138,411 (92.1)
Vaccination status ^{a)}			
Unvaccinated	615,260 (26.5)	320 (71.1)	614,940 (26.5)
Monovalent (2–4 doses)	1,553,963 (66.9)	130 (28.9)	1,553,833 (66.9)
Bivalent	153,475 (6.6)	–	153,475 (6.6)

SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; LTCF=long term care facility; ^{a)}Vaccination status is the COVID-19 vaccination series at the time of COVID-19 infection.

0.51%, and 0.37% in the nonvaccinated, monovalent vaccine, and bivalent vaccine groups, respectively. Across all vaccine groups, the highest proportion of those with critical infection occurred among those ≥ 75 of age, particularly in the nonvaccinated group (2.45%). Compared with the unvaccinated group, the risk for progressing to critical infection among those who were reinfected twice was 0.23 times (95% confidence interval [CI], 0.20–0.26) lower in the bivalent vaccine group, and 0.32 times (95% CI, 0.29–0.35) lower in the monovalent group (Table 3). Compared with the unvaccinated group, the vaccine effectiveness against critical infection was 68.4% in the monovalent vaccine and 77.1% in the bivalent vaccine groups (Figure 2).

The fatality rate of individuals ≥ 60 of age who were reinfected twice was 0.29%, and 0.92%, 0.28%, and 0.17% in the unvaccinated, monovalent vaccine, and bivalent vaccine groups, respectively. The fatality rate was the highest for those ≥ 75 of age across all vaccine groups, with particularly high

fatality in the unvaccinated group (1.57%). Compared with the unvaccinated group, the risk for fatality among those who were reinfected twice was 0.19 times (95% CI, 0.16–0.23) lower in the bivalent vaccine group and 0.30 times (95% CI, 0.26–0.35) lower in the monovalent group (Table 4). Compared with the unvaccinated group, the vaccine effectiveness against death was 69.7% in the monovalent vaccine and 81.2% in the bivalent vaccine groups (Figure 2).

Discussion

Before the emergence of the SARS-CoV-2 Omicron variant, the risk for reinfection was assessed to be low and there were not many studies investigating suspected cases of reinfection. However, since the Omicron outbreak, the number of reinfection cases surged as new variants continued to emerge. The percentage of suspected cases of reinfection among domestic weekly confirmed cases reached approximately 45%

Table 3. Vaccine effectiveness of COVID-19 vaccination series against critical infection among reinfected (second infection) cases aged 60 years and older

Variable	2nd infection (n)	Critical infection ^{a)} (n)	Critical infection rate (%)	RR (95% CI)	VE (%)
Total	458,324	2,484	0.54	–	–
Unvaccinated					
Subtotal	27,067	436	1.61	Reference	
60–74 yr	14,813	136	0.92		
≥ 75 yr	12,254	300	2.45		
Monovalent (2–4 doses)					
Subtotal	325,456	1,657	0.51	0.32 (0.29–0.35)	68.4
60–74 yr	226,211	455	0.20		
≥ 75 yr	99,245	1,202	1.21		
Bivalent					
Subtotal	105,801	391	0.37	0.23 (0.20–0.26)	77.1
60–74 yr	58,903	70	0.12		
≥ 75 yr	46,898	321	0.68		

COVID-19=coronavirus disease 2019; RR=relative risk; CI=confidence interval; VE=vaccine effectiveness. ^{a)}Critical infection was resulted in monitoring severity and death for 28 days after COVID-19 confirmation.

Table 4. Vaccine effectiveness of COVID-19 vaccination series against death among reinfected (second infection) cases aged 60 years and older

Variable	2nd infection (n)	Death ^{a)} (n)	Fatality rate (%)	RR (95% CI)	VE (%)
Total	458,324	1,344	0.29	-	-
Unvaccinated					
Subtotal	27,067	250	0.92	Reference	
60–74 yr	14,813	58	0.39	-	-
≥75 yr	12,254	192	1.57	-	-
Monovalent (2–4 doses)					
Subtotal	325,456	910	0.28	0.30 (0.26–0.35)	69.7
60–74 yr	226,211	191	0.08	-	-
≥75 yr	99,245	719	0.72	-	-
Bivalent					
Subtotal	105,801	184	0.17	0.19 (0.16–0.23)	81.2
60–74 yr	58,903	18	0.03	-	-
≥75 yr	46,898	166	0.35	-	-

COVID-19=coronavirus disease 2019; RR=relative risk; CI=confidence interval; VE=vaccine effectiveness. ^{a)}Death was resulted in monitoring death for 28 days after COVID-19 confirmation.

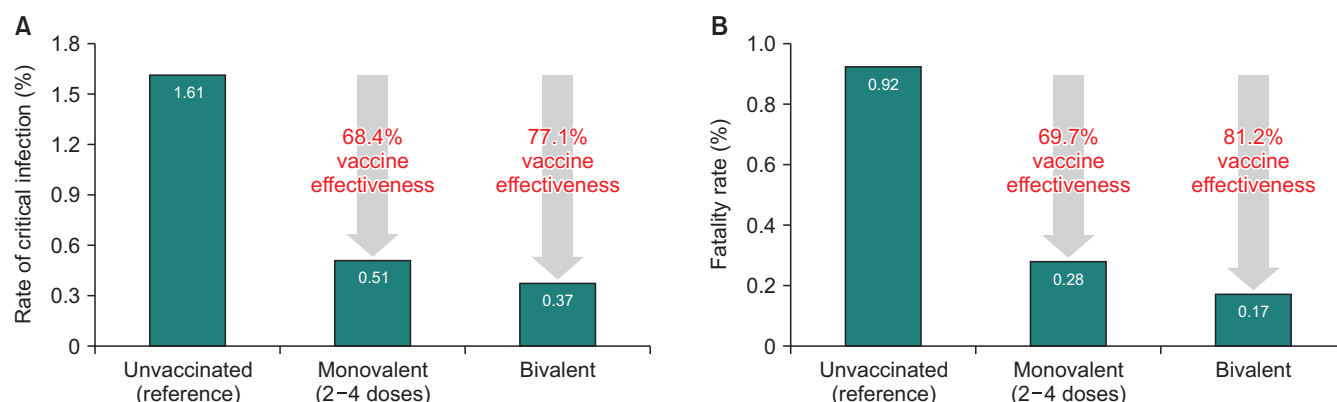


Figure 2. Vaccine effectiveness of COVID-19 vaccination series against (A) critical infection and (B) death among the population aged 60 years and older

[11], similar to the number reported in the United Kingdom (43.1%) [12].

Results of this study revealed that the majority of suspected reinfection cases were second infections (98.5%) while more than third infections accounted for 1.5%. Suspected reinfection cases were prevalent among females, individuals 0 to 17 years of age with low vaccination rates, and those ≥75 of age with underlying diseases and advanced age susceptible to

infection(s). These findings are consistent with the results of previous studies [9]. More specifically, as the number of reinfections increased, the percentage of those ≥60 years of age and those residing in long-term care facilities increased. The higher percentage among the elderly appears to be the result of periodic preemptive tests conducted among the elderly population. susceptible to infections and that was influenced by repeated exposure due to communal living.

Across all ages, the fatality rate for second infections (0.06%) was only one-half of that of first infections (0.12%); fatality was higher among those with advanced age, which was consistent with previous findings [4,10,16]. In particular, when the vaccine effectiveness against critical infection and death was analyzed in those ≥ 60 of age with a second infection, the risk for progressing to critical infection and death was lower in the vaccinated group compared to that of the unvaccinated group. Compared to the unvaccinated group, the vaccine effectiveness against critical infection was 68.4% for the monovalent vaccine group and 77.1% for the bivalent vaccine group. Compared to the unvaccinated group, the vaccine effectiveness against death was 69.7% for the monovalent vaccine group and 81.2% for the bivalent vaccine group. Previous studies have reported that the bivalent vaccine group was protected against critical infection and death compared to the unvaccinated group but such studies did not take previous infection history into account [7,16]. Subsequently, in a study that addressed infectivity, consistent results were found as it reported that additional vaccination with bivalent vaccine prevented critical infection and death for suspected cases of reinfection [18].

This study had some limitations. First, to separate cases of redetection and reinfection from among suspected cases of reinfection, the definition was made with considerations for duration after previous infection, symptoms and exposure history, and they may go unrecognized due to the test not being performed. In contrast, case numbers may have been exaggerated due to redetection cases that appeared 90 days after the previous infection date, regardless of symptoms. Second, various characteristics considering individual conditions and infection circumstances could not be analyzed as underlying

diseases, mutation period, and vaccine type, all of which influence the development of immunity, were not accounted for in the suspected cases. In the future, additional analysis of cases of critical infection and deaths according to underlying disease(s), mutation period, and vaccine type will be necessary in conjunction with “big data” from relevant institutions. Furthermore, it is necessary to analyze risk factors for infection, fatality, and the preventive effects for critical infection and death in those who have been infected ≥ 3 times, because only the current status of general characteristics were provided for those who were infected ≥ 3 times.

This study is significant in that it evaluated vaccine effectiveness against critical infection and death, considering infection history based on the definition of suspected reinfection cases in the ROK, despite many biases in suspected reinfection cases. In particular, it was confirmed that vaccination with the bivalent vaccine can prevent progression to critical infection and death in those ≥ 60 of age who have been infected twice. Thus, regardless of history of infection, periodic vaccination should be recommended to prevent critical infection and death, and an appropriate vaccination campaign and implementation plan should also be established.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: We thank the COVID-19 Vaccination Task Force and Division of National Immunization, Korea Disease Control and Prevention Agency, relevant ministries, including the Ministry of Interior and Safety, Si/Do and Si/Gun/Gu, medical staff of the health centers and medical

facilities for their efforts to respond to the COVID-19 outbreak. This study was part of the Korea COVID-19 Vaccine Effectiveness (K-COVE) Initiative.

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

Author Contributions: Conceptualization: DHK, MRS. Data curation: RKK. Formal analysis: EKP, JAS, RKK. Methodology: EKP, JAS. Visualization: KHL. Writing – original draft: EKP, JAS. Writing – review & editing: DHK, MRS.

References

1. World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological update on COVID-19 – 3 August 2023. Edition 154 [Internet]. WHO; 2022 [cited 2023 Aug 3]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---3-august-2023>
2. ncov.kdca.go.kr [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency [cited 2023 Aug 10]. Available from: https://ncov.kdca.go.kr/bdBoardList_Real.do
3. Erbaş İC, Keleş YE, Erdeniz EH, et al. Evaluation of possible COVID-19 reinfection in children: a multicenter clinical study. *Arch Pediatr* 2023;30:187-91.
4. Deng J, Ma Y, Liu Q, Du M, Liu M, Liu J. Severity and outcomes of SARS-CoV-2 reinfection compared with primary infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20:3335.
5. Park AK, Kim IH, Rhee JE, et al. Reinfection of COVID-19 in the Republic of Korea. *Public Health Wkly Rep* 2021;14:1770-5.
6. Cavanaugh AM, Spicer KB, Thoroughman D, Glick C, Winter K. Reduced risk of reinfection with SARS-CoV-2 after COVID-19 vaccination – Kentucky, May-June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1081-3.
7. COVID-19 Forecasting Team. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2023;401:833-42.
8. Wang L, Cheng G. Sequence analysis of the emerging SARS-CoV-2 variant Omicron in South Africa. *J Med Virol* 2022;94:1728-33.
9. Sacco C, Petrone D, Del Manso M, et al. Risk and protective factors for SARS-CoV-2 reinfections, surveillance data, Italy, August 2021 to March 2022. *Euro Surveill* 2022;27:2200372.
10. Ma KC, Dorabawila V, León TM, et al. Trends in laboratory-confirmed SARS-CoV-2 reinfections and associated hospitalizations and deaths among adults aged ≥18 years – 18 U.S. jurisdictions, September 2021–December 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:683-9.
11. Korea Disease Control and Prevention Agency Press Release [cited 2023 Aug 9]. Available from: https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000&bid=0015&list_no=723214&cg_code=&act=view&nPage=1
12. Coronavirus (COVID-19) in the UK [Internet]. UK Health Security Agency [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://coronavirus.data.gov.uk/details/cases?areaType=nation&areaName=England>
13. en.ssi.dk/covid-19 [Internet]. Statens Serum Institut [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://experience.arcgis.com/experience/aa41b29149f24e20a4007a0c4e13db1d/page/Nationalt>
14. Bastard J, Taisne B, Figoni J, et al. Impact of the Omicron variant on SARS-CoV-2 reinfections in France, March 2021 to February 2022. *Euro Surveill* 2022;27:2200247.
15. Lewis N, Chambers LC, Chu HT, et al. Effectiveness associated with vaccination after COVID-19 recovery in preventing reinfection. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2223917.
16. Guedes AR, Oliveira MS, Tavares BM, et al. Reinfection rate in a cohort of healthcare workers over 2 years of the COVID-19 pandemic. *Sci Rep* 2023;13:712.
17. Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat Med* 2022;28:2398-405.
18. Shrestha NK, Burke PC, Nowacki AS, Terpeluk P, Gordon SM. Necessity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination in persons who have already had COVID-19. *Clin Infect Dis* 2022;75:e662-71.
19. Korea Disease Control and Prevention Agency. COVID-19 response guideline. 13-3rd ed. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2023.

당뇨병 인지율, 치료율, 조절률 추이, 2013-2021

2019-2021년 기준 당뇨병 인지율은 66.6%, 치료율은 62.4%, 치료자의 조절률은 25.0%이며, 2013-2015년에 비해 인지율 및 치료율은 개선, 치료자의 조절률은 큰 변화가 없었다(그림 1).

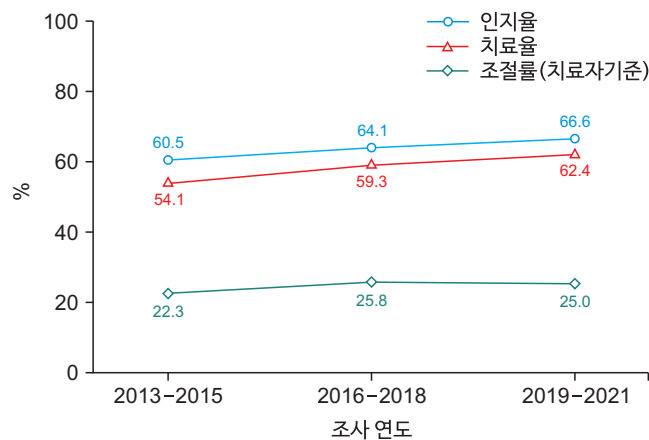


그림 1. 당뇨병 인지율, 치료율, 조절률 추이, 2013-2021

*당뇨병 유병률: 공복혈당이 126 mg/dL 이상이거나, 의사진단을 받았거나, 혈당강하제복용 또는 인슐린 주사를 사용하거나, 당화혈색소 6.5% 이상인 분율, 만 19세 이상

[†]당뇨병 인지율: 당뇨병 유병자 중 의사로부터 당뇨병 진단을 받은 분율, 만 19세 이상

[‡]당뇨병 치료율: 당뇨병 유병자 중 현재 혈당강하제를 복용 또는 인슐린 주사를 사용하는 분율, 만 19세 이상

[§]당뇨병 조절률(치료자기준): 당뇨병 치료자 중 당화혈색소가 6.5% 미만인 분율, 만 19세 이상

출처: 2021년 국민건강통계, <https://knhanes.kdca.go.kr/>

작성부서: 질병관리청 만성질환관리국 건강영양조사분석과

QuickStats

Diabetes Awareness, Treatment, and Control, 2013–2021

In 2019–2021, the rates of awareness, treatment, and control among treated adults for diabetes were 66.6%, 62.4%, and 25.0%, respectively. The rates of diabetes awareness and treatment increased over the past 9 years, and the rate of control among treated adults remained unchanged (Figure 1).

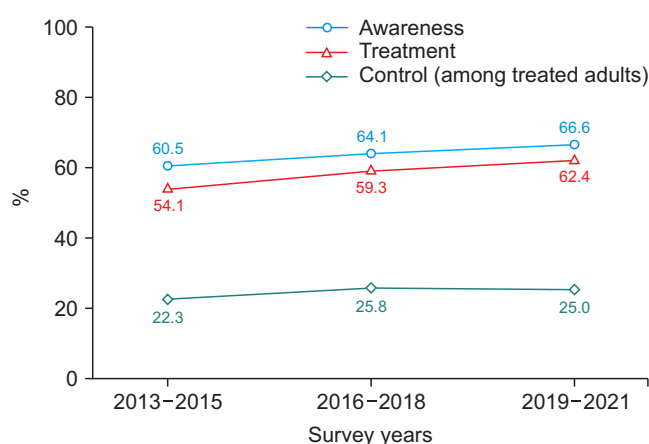


Figure 1. The awareness, treatment, and control rates of diabetes, 2013–2021

*Prevalence of diabetes: percentage of people of fasting blood glucose ≥ 126 mg/dL, diagnosed with diabetes by a doctor, taking oral hypoglycemic agents or insulin, or HbA1c $\geq 6.5\%$, among those aged 19 years and over.

[†]Diabetes awareness: percentage of people diagnosed with diabetes by a doctor among those with diabetes, among those aged 19 years and over.

[‡]Diabetes treatment: percentage of people who taking oral hypoglycemic agents or insulin among those with diabetes, among those aged 19 years and over.

[§]Diabetes control (among treated adults): percentage of people with HbA1c less than 6.5% among those treated diabetes, among those aged 19 years and over.

Source: Korea Health Statistics 2021, Korea National Health and Nutrition Examination Survey, <https://knhanes.kdca.go.kr/>

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