



주간 건강과 질병

# PHWR

Public Health Weekly Report

Vol. 18, No. 4, January 23, 2025

## Content

### 조사/감시 보고

157 코로나바이러스감염증-19 전수감시기간 발생 보고서  
(2020.1.20.-2023.8.30.)

### 리뷰와 전망

180 독일 사례를 통한 우리나라 원헬스 정책 방향  
197 폐 오가노이드를 활용한 흡연폐해 실험연구의 전망

### 질병 통계

222 하루 과일 및 채소 500 g 이상 섭취자 분율 추이, 2016-2023년



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 국가 공중보건 관련 조사·감시·연구 결과에 대한 근거 기반의 실용적이며 권위있는 정보를 보건의료인, 공중보건 종사자, 역학자, 국민 등에게 신속하고 정확하게 제공하는 목적으로 발행된다.

주간 건강과 질병은 신속한 전문가 심사를 거쳐 감염병과 비감염성 질병, 손상과 중독, 건강증진 등과 관련된 조사/감시 보고, 집단발병 보고, 현장 보고, 연구 논문, 리뷰와 전망, 권고 보고와 정책 보고 등의 원고를 게재한다. 주간 건강과 질병은 주로 국내의 공중보건 관련 정보를 제공하지만 전 세계 연구자들의 투고를 환영한다.

## About the Journal

주간 건강과 질병(eISSN: 2586-0860)은 질병관리청에서 발간하는 학술지이다.

주간 건강과 질병은 연간 50호의 주간 발간 학술지로 매주 목요일에 발행되며, 신속한 전문가 심사 과정을 통해 정보를 적시에 공유한다. 주간 건강과 질병은 오픈 액세스(Open Access) 학술지로, 저작물 이용 약관(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)에 따라 원본이 적절히 인용되는 조건하에 제한없이 사용이 가능하다.

## Submission and Subscription Information

주간 건강과 질병에 투고하고자 하는 모든 논문의 접수는 주간 건강과 질병의 온라인 투고시스템(<https://www.phwr.org/submission>)을 통해서 가능하며 논문투고 시 필요한 모든 내용은 원고 투고 규정과 보고 지침을 참고한다. 주간 건강과 질병은 학술지 홈페이지(<https://phwr.org> 또는 <https://eng.phwr.org>)를 통해 주간 단위로 게시되고 있으며, 무료로 구독 가능하다. 정기적 구독을 원하시는 분은 이메일([phwrcdc@korea.kr](mailto:phwrcdc@korea.kr))로 신청할 수 있다.

기타 모든 문의는 전화(+82-43-719-7557, 7552, 7561, 7562), 팩스(+82-43-719-7569) 또는 이메일([phwrcdc@korea.kr](mailto:phwrcdc@korea.kr))을 통해 가능하다.

발행일: 2025년 1월 23일

발행인: 지영미

발행처: 질병관리청

편집사무국: 질병관리청 질병감시전략담당관  
(28159) 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운  
전화. +82-43-719-7557, 7552, 7561, 7562, 팩스. +82-43-719-7569  
이메일. [phwrcdc@korea.kr](mailto:phwrcdc@korea.kr)  
홈페이지. (국문) <https://phwr.org> (영문) <https://eng.phwr.org>

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 journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) which permits unrestricted distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 편집위원장

최보울

한양대학교 의과대학

## 부편집위원장

곽진

전북대학교 의과대학

손현진

동아대학교 의과대학

류소연

조선대학교 의과대학

염준섭

연세대학교 의과대학

박지혁

동국대학교 의과대학

하미나

단국대학교 의과대학

## 편집위원

고현선

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원

권윤형

질병관리청

김동현

한림대학교 의과대학

김성순

질병관리청

김수영

한림대학교 의과대학

김용우

질병관리청 국립보건연구원

김윤희

인하대학교 의과대학

김은진

질병관리청

김중곤

서울의료원

김호

서울대학교 보건대학원

박영준

질병관리청

백선경

질병관리청

## 사무국

김시우

질병관리청

이은영

질병관리청

## 원고편집인

조소연

(주)메드랑

송경준

서울대학교병원운영 서울특별시보라매병원

송진수

서울대학교 의과대학

신다연

인하대학교 자연과학대학

안정훈

이화여자대학교 신산업융합대학

엄중식

가천대학교 의과대학

오경원

질병관리청

오주환

서울대학교 의과대학

유석현

가톨릭대학교 의과대학

유영

고려대학교 의과대학

이경주

국립재활원

이선희

부산대학교 의과대학

이윤환

아주대학교 의과대학

이재갑

한림대학교 의과대학

이혁민

연세대학교 의과대학

이형민

질병관리청

전경만

삼성서울병원

정은옥

건국대학교 이과대학

정재훈

가천대학교 의과대학

진여원

질병관리청

최선화

국가수리과학연구소

최원석

고려대학교 의과대학

최은화

서울대학교어린이병원

허미나

건국대학교 의과대학

윤미라

질병관리청



# 코로나바이러스감염증-19 전수감시기간 발생 보고서 (2020.1.20.-2023.8.30.)

김지혁 , 류보영 , 정세진 , 백선경\*

질병관리청 질병데이터과학분석관 질병관리연구기획담당관

## 초 록

본 보고서는 코로나바이러스감염증-19(코로나19) 전수감시기간(2020년 1월 20일-2023년 8월 30일) 동안 수집된 확진 사례 신고 자료를 바탕으로 연령, 성별, 지역별 특성을 연도별로 분석한 결과이다. 전수감시기간 동안 확진 사례는 34,572,554명, 사망 사례는 35,605명, 위중증 사례는 38,112명으로 확인되었다. 2020년과 2021년에는 코로나19 확진 사례 수가 점진적으로 증가하였으나, 2022년 1월 오미크론 변이가 우세종이 되면서 확진 사례가 급격히 증가하여 2022년에 전체 확진 사례의 82.2%가 보고되었다. 특히 2022년 3월에는 9,959,368명의 확진 사례가 보고되어 전체 월간 확진 사례 중 가장 많은 비중(28.8%)을 차지하였다. 연령별로는, 전체 기간 동안 40대(15.1%)와 30대(14.7%)에서 가장 많은 확진 사례가 발생하였으며 연도별로는 2020년은 50대, 2021년은 20대, 2022년은 40대, 2023년은 30대의 확진 사례 비율이 가장 높게 나타났다. 지역별로는 수도권 확진 사례가 전체 확진 사례의 52.1%를 차지했으며, 비수도권은 2020년 대구광역시, 경상북도에서 주로 발생했으나 이후 부산광역시, 울산광역시, 경상남도에서 증가하는 양상을 보였다. 본 보고서의 코로나19 전수감시기간 보고된 코로나19 확진 사례의 분석 결과는 향후 호흡기 감염병 대유행 시 참고 자료로 활용할 수 있을 것이다.

**주요 검색어:** 코로나바이러스감염증-19; 발생률; 전수감시; 연령; 지역

## 서 론

코로나바이러스감염증-19(코로나19)는 2019년 12월 말 중국 후베이성 우한시에서 최초 원인불명 폐렴으로 보고된 이후 국가를 넘어 급속히 확산되어 전 세계적으로 대유행을 일으켰다. 세계보건기구(World Health Organization) 통계에 따르면, 2024년 10월 13일 기준 776,618,091명의 환자가 발

생하였다[1]. 질병관리청은 2020년 1월 3일 중국에서 원인불명 폐렴 환자 44명 발생이 보고되면서 감염병 위기 경보 ‘관심’ 단계를 발령하였다. 2020년 1월 20일 국내 입국자 중 첫 확진 사례가 발생하여 위기 경보를 ‘주의’ 단계로 격상하면서 1급 감염병으로 지정하였고 2022년 4월 25일부터는 2급 감염병으로 전환하여 2023년 8월 30일까지 코로나19로 전수 감시를 실시하였다[2].

Received November 7, 2024 Revised December 13, 2024 Accepted December 16, 2024

\*Corresponding author: 백선경, Tel: +82-43-719-7730, E-mail: skbaek32@korea.kr

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) which permits unrestricted 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?

2020년 1월부터 2023년 8월까지 전수감시를 통해 보고된 코로나바이러스감염증-19(코로나19) 확진 사례는 총 34,572,554명으로 집계되었다. 2020년과 2021년에는 코로나19 확진 사례가 점진적으로 증가하였으나, 오미크론 변이가 우세종으로 자리 잡은 2022년 1월 이후 폭발적인 확진 사례 증가가 확인되었다. 중증화율과 치명률은 대유행 초반에 가장 높은 수준을 보이다 지속적으로 감소하였다.

#### ② 새로이 알게 된 내용은?

코로나19 확진 사례의 연령별 발생 비율을 살펴보면, 전수감시 기간 동안 20-40대는 42.9-44.4%로 유사한 수준을 보였고, 60대 이상 고연령층은 19.5-28.7%로 연도별 변화를 보였다. 전국적으로 2020년은 50대, 2021년은 20대, 2022년은 40대, 2023년은 30대에서 가장 많은 사례가 발생하였다.

#### ③ 시사점은?

전수감시기간 확진 사례의 발생 추이와 특성을 세부적으로 분석한 결과로, 향후 감염병 위기에 대비하기 위한 기초 정보로 활용될 수 있는 자료이다.

이후 변이 바이러스의 출현, 예방접종 시행 등으로 코로나19의 중증도가 감소함에 따라 코로나19를 풍토병으로 관리하는 체계로 전환되었고 2023년 8월 31일부터 표본감시로 관리하고 있다[3]. 다만, 위험 상황에 대한 조기 인지와 변이 바이러스 출현에 의한 급속한 확산 가능성에 대비하여 양성자 감시와 하수 감시 등 다양한 감시체계를 함께 운영하고 있다[4]. 본 보고서에서는 코로나19 전수감시 기간 동안 신고된 확진 사례의 발생 추이와 특성을 분석하여 향후 호흡기 감염병 대유행 시 전략 수립에 활용할 수 있는 참고 자료로 제시하고자 한다.

## 방 법

### 1. 대상 및 정의

본 보고서의 자료원은 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」 제11조에 따라 2020년 1월 20일부터 2023년 8월 30일까지 질병보건통합관리시스템에 제1급 감염병 신종감염병증후군, 코로나19, 제2급 감염병 코로나19(2022년 4월 25일부터)로 신고된 확진 사례 및 사망 사례이다[5].

코로나19 확진 사례는 코로나19 대응지침의 진단 검사기준에 따라 코로나19 유전자 검출 또는 바이러스 분리를 통해 감염이 확인된 사람, 전문가용 신속항원검사(2022년 3월 14일 시행) 또는 응급용 선별검사를 통해 감염이 확인된 사람으로 정의하였다[6]. 코로나19의 중증도는 위중증과 사망으로 분류하였으며, 위중증 상태는 코로나19 확진 후 의료기관 격리 중 비침습 인공호흡기(noninvasive ventilation)/고유량산소요법(high flow oxygen), 침습 인공호흡기(invasive ventilation), 다기관손상(multi-organ failure), 체외막산소법(extracorporeal membrane oxygenation), 지속적 신대체요법(continuous renal replacement therapy)을 시행하였을 경우로 정의하였다[7,8]. 코로나19 사망 사례는 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」에 따라 코로나19 사망 사례로 신고된 사례 중 외인사를 제외한 경우로 정의하였다[5].

### 2. 분석방법

코로나19 확진 사례에 대해 연령, 성별, 감염 경로, 신고 지역별 빈도분석을 실시하였다. 또한, 지역별 인구 대비 확진 사례의 비율을 산출하기 위해 지역별 10만 명당 발생률과 연령표준화 발생률을 산출하였다. 연령표준화 발생률 산출 시 표준인구는 통계청에서 제공하는 2020년 시·도 및 연령별 주민등록연앙인구를 활용하였다. 수도권 확진 사례는 서울특별시, 인천광역시, 경기도 사례를 포함하고, 비수도권 확진 사례는 부산광역시, 대구광역시, 광주광역시, 대전광역시, 울산

광역시, 세종특별자치시, 강원특별자치도, 충청북도, 충청남도, 전라북도, 전라남도, 경상북도, 경상남도, 제주특별자치도에서 보고된 확진 사례를 포함하였다. 중증도 산출을 위해 중증화율, 치명률을 산출하였다. 중증화율은 해당 기간에 발생한 확진 사례 중 위중증 사례 및 사망 사례의 비율(%)로 산출

하고, 치명률은 해당 기간에 발생한 확진 사례 중 사망 사례의 비율(%)로 산출하였다. 변이 바이러스의 우세종화 시기는 주간 변이 바이러스 검사건 중 50% 이상 검출된 주간을 기준으로 분류하였다. 우세종화 시기는 델타 변이 우세(2020년 1월 20일부터 2021년 7월 24일), 델타 변이 우세(2021년

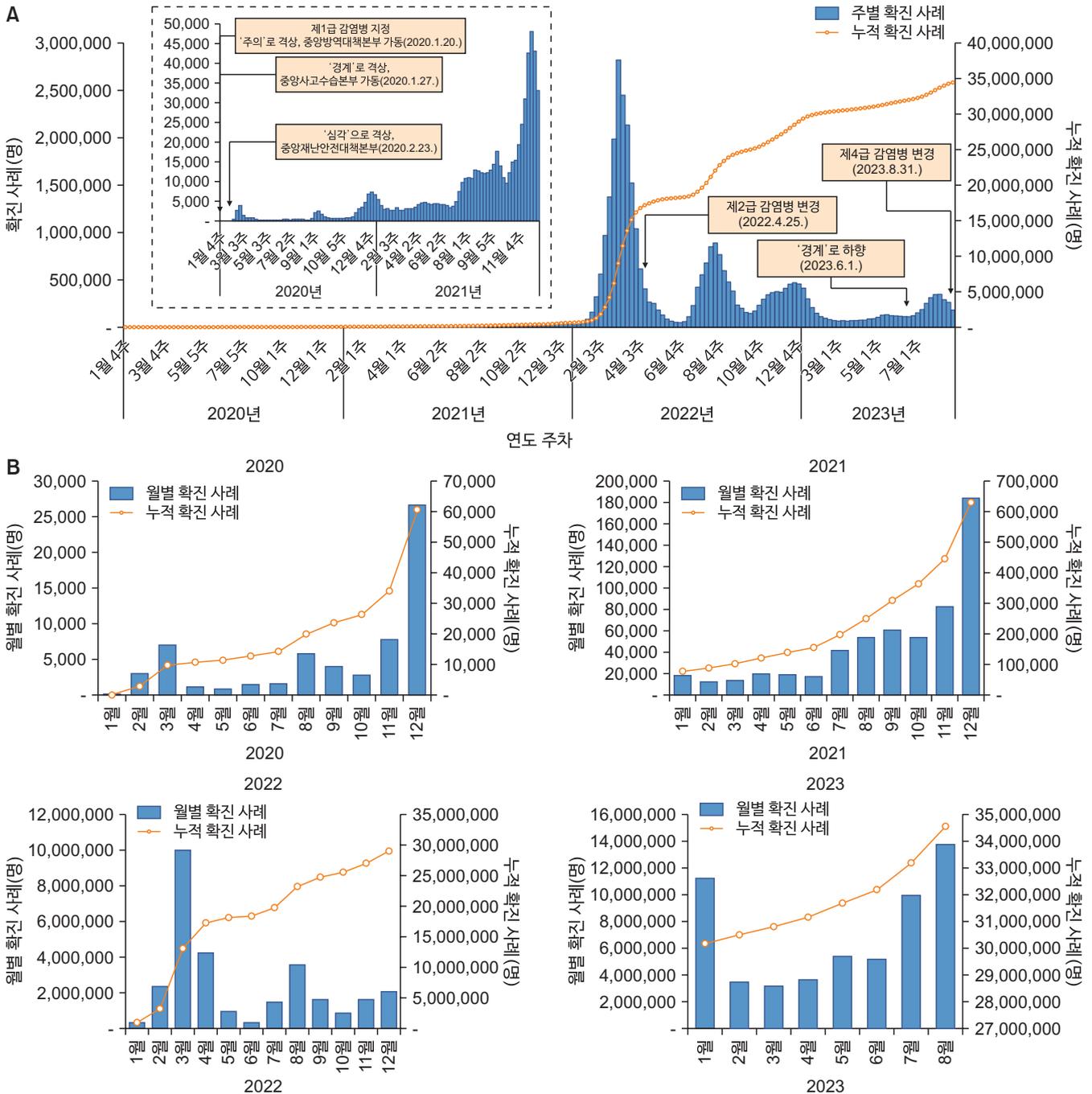


그림 1. 코로나19 전수감시기간(2020.1.20-2023.8.30) 주별, 월별 확진 사례 발생 추이 (A) 전수감시기간 주별 확진 사례, 누적 확진 사례 발생 추이. (B) 연도별 월별 확진 사례, 누적 확진 사례 월간 발생 추이. 코로나19=코로나바이러스감염증-19.

표 1. 코로나19 연도별 확진 사례 기본 특성

구분	전 기간 (2020.1.20.-2023.8.30.)	2020년(1.20.-)	2021년	2022년	2023년(-8.30.)
합계	34,572,554	60,722	569,943	28,424,349	5,517,540
연령(세)					
0-9	3,270,282 (9.5)	2,091 (3.4)	47,042 (8.3)	2,967,570 (10.4)	253,579 (4.6)
10-19	4,246,977 (12.3)	3,769 (6.2)	59,269 (10.4)	3,603,042 (12.7)	580,897 (10.5)
20-29	5,001,143 (14.5)	9,708 (16.0)	84,714 (14.9)	4,141,840 (14.6)	764,881 (13.9)
30-39	5,077,726 (14.7)	7,726 (12.7)	83,946 (14.7)	4,149,721 (14.6)	836,333 (15.2)
40-49	5,237,546 (15.1)	8,621 (14.2)	83,495 (14.6)	4,337,066 (15.3)	808,364 (14.7)
50-59	4,531,012 (13.1)	11,393 (18.8)	80,146 (14.1)	3,680,898 (12.9)	758,575 (13.7)
60-69	3,898,836 (11.3)	9,624 (15.8)	80,209 (14.1)	3,050,649 (10.7)	758,354 (13.7)
70-79	2,056,083 (5.9)	4,768 (7.9)	33,643 (5.9)	1,553,122 (5.5)	464,550 (8.4)
≥80	1,252,949 (3.6)	3,022 (5.0)	17,479 (3.1)	940,441 (3.3)	292,007 (5.3)
성별					
남	15,892,229 (46.0)	29,597 (48.7)	298,520 (52.4)	13,156,843 (46.3)	2,407,269 (43.6)
여	18,680,325 (54.0)	31,125 (51.3)	271,423 (47.6)	15,267,506 (53.7)	3,110,271 (56.4)
감염 경로					
국내	34,492,629 (99.8)	55,343 (91.1)	557,985 (97.9)	28,368,494 (99.8)	5,510,807 (99.9)
국외	79,925 (0.2)	5,379 (8.9)	11,958 (2.1)	55,855 (0.2)	6,733 (0.1)
신고 지역					
수도권					
서울특별시	6,751,335 (19.5)	18,992 (31.3)	206,109 (36.2)	5,436,495 (19.1)	1,089,739 (19.8)
인천광역시	1,991,892 (5.8)	2,839 (4.7)	33,880 (5.9)	1,649,641 (5.8)	305,532 (5.5)
경기도	9,266,797 (26.8)	14,450 (23.8)	171,882 (30.2)	7,680,724 (27.0)	1,399,741 (25.4)
비수도권					
부산광역시	2,092,642 (6.1)	1,867 (3.1)	23,207 (4.1)	1,691,534 (6.0)	376,034 (6.8)
대구광역시	1,516,421 (4.4)	7,801 (12.8)	15,323 (2.7)	1,245,690 (4.4)	247,607 (4.5)
광주광역시	1,018,499 (2.9)	1,081 (1.8)	6,945 (1.2)	841,026 (3.0)	169,447 (3.1)
대전광역시	1,013,275 (2.9)	845 (1.4)	11,405 (2.0)	836,323 (2.9)	164,702 (3.0)
울산광역시	738,128 (2.1)	672 (1.1)	6,200 (1.1)	611,309 (2.2)	119,947 (2.2)
세종특별자치시	273,413 (0.8)	149 (0.2)	1,993 (0.3)	228,054 (0.8)	43,217 (0.8)
강원특별자치도	1,005,836 (2.9)	1,207 (2.0)	11,198 (2.0)	847,429 (3.0)	146,002 (2.6)
충청북도	1,075,474 (3.1)	1,163 (1.9)	10,335 (1.8)	900,824 (3.2)	163,152 (3.0)
충청남도	1,390,798 (4.0)	1,653 (2.7)	16,441 (2.9)	1,155,658 (4.1)	217,046 (3.9)
전라북도	1,167,948 (3.4)	837 (1.4)	8,731 (1.5)	963,247 (3.4)	195,133 (3.5)
전라남도	1,142,483 (3.3)	560 (0.9)	5,518 (1.0)	941,437 (3.3)	194,968 (3.5)
경상북도	1,581,207 (4.6)	2,424 (4.0)	12,890 (2.3)	1,311,391 (4.6)	254,502 (4.6)
경상남도	2,075,991 (6.0)	1,325 (2.2)	19,351 (3.4)	1,712,297 (6.0)	343,018 (6.2)
제주특별자치도	451,523 (1.3)	416 (0.7)	4,222 (0.7)	361,316 (1.3)	85,569 (1.6)
검역	18,892 (0.1)	2,441 (4.0)	4,313 (0.8)	9,954 (0.04)	2,184 (0.04)
증증도					
사망 사례	35,605	1,313	5,164	25,915	3,213
위증증 사례	38,112	2,006	10,382	20,023	5,701
증증화율(%) <sup>a)</sup>	0.19	4.33	2.25	0.14	0.15
치명률(%) <sup>a)</sup>	0.10	2.16	0.91	0.09	0.06

단위: 명(%). 코로나19=코로나바이러스감염증-19. <sup>a)</sup>해당 기간의 확진 환자에 대한 지속적인 경과 관찰을 통해 위증증 및 사망 여부를 분석하였으며, 경과 모니터링 기간을 고려하여 분석일 기준 2주 전까지(2023.8.12. 0시 기준) 산출.

7월 25일부터 2022년 1월 15일), 오미크론 변이 우세(2022년 1월 16일부터 2023년 8월 30일)로 구분하였다. 모든 분석에는 Microsoft Excel 2016 (Microsoft)과 Tableau 2021 (Salesforce)을 사용하였다.

## 결 과

### 1. 코로나19 전수감시기간 월별 확진 사례 발생 추이

2020년 1월부터 2023년 8월까지 전수감시를 통해 보고된 코로나19 확진 사례는 총 34,572,554명으로 대한민국 인구(2020년 기준 주민등록연앙인구, 51,349,259명)의 67.3%에 해당하였다(그림 1).

#### 1) 2020년: 초기 발생 및 확산(위기단계: '관심'→'주의'→'심각')

2020년에는 총 60,722명의 확진 사례가 발생하여 10만 명당 118명의 발생률을 보였으며 사망 사례는 1,313명이 발생하여 2.16%의 치명률을 나타냈다(표 1).

##### (1) 1-2월: 초기 발생(위기단계: '관심'→'주의'→'심각')

2020년 1월 20일, 중국 우한시에서 입국한 사람 중 첫 확진 사례가 발생하였다. 이후 산발적으로 29명의 사례가 보고되던 중, 대구광역시와 경상북도를 중심으로 첫 대규모 유행이 발생하였다. 이후 일일 확진 사례는 점차 증가하여 2월 22일에 일 100명대(190명) 이상으로 증가하여, 1월에는 11명의 확진 사례가 있었으나 2월에는 2,920명으로 급증하였다.

##### (2) 3-12월: 발생 확산과 팬데믹 대응(위기단계: '심각')

2020년 3월부터 12월까지 확진 사례는 증감을 반복하면서 전반적으로는 증가추세를 보였다. 특히 8월(5,651명)과 12월(26,523명)에는 집단감염 사례가 발생하여 연초 대비(1월 10명, 2월 2,920명) 큰 폭의 증가를 보였다. 8월의 경우 수도권 종교시설, 대규모 도심 집회, 다중이용시설 등을 중심

으로 확산되었고 11월부터는 집회와 종교시설을 중심으로 전국적으로 유행이 확산되었다.

#### 2) 2021년: 백신 도입과 재확산(위기단계: '심각')

2021년에는 총 569,943명의 확진 사례가 발생하여 10만 명당 1,110명의 발생률을 보였으며 사망 사례는 5,164명이 발생하여 0.91%의 치명률을 보였다. 상반기에는 월간 확진 사례가 1만 명(1월 17,470명, 2월 11,466명) 규모였으나, 하반기에는 10만 명(11월 82,499명, 12월 183,514명) 규모로 증가하였다. 2021년 2월 26일 예방접종이 시작되어 전 국민 1차 예방접종률이 70%에(2020년 9월 17일) 도달하였으나, 델타 변이 확산(2021년 7월-2022년 1월)의 영향으로 확진자 규모는 증가하였다.

#### 3) 2022-2023년: 오미크론 변이와 확진 사례 급증(위기단계: '심각'→'경계')

2022년, 2023년에는 총 28,424,349명, 5,517,540명의 확진 사례가 발생하여 10만 명당 55,355명, 10,745명의 발생률을 보였으며 사망 사례는 25,915명, 3,213명이 발생하여 0.09%, 0.06%의 치명률을 나타냈다(표 1).

2021년 12월 처음으로 확인된 오미크론 변이는 2022년 1월부터 전체 유행 바이러스의 50%를 초과하며 확진 사례를 폭발적으로 증가시켰다. 월별 발생 사례를 비교하면, 2022년 3월에 코로나19 대유행 기간 최대치인 9,959,368명(전체 유행의 28.8%)의 확진 사례가 발생하였다. 4월에는 확진 사례가 약 4,142,095명으로 감소하였으나 2022년 이전 대비 여전히 높은 수준의 환자가 발생하였다. 2022년 3월 정점 이후로 감소 추세를 보이다 여름과 겨울 각각 한 차례씩 정점을 나타내어 8월 3,469,887명, 12월 1,960,578명이 발생하였다. 2023년에는 2월부터 30만명대를 유지하였으며, 2023년 8월 31일 코로나19는 제4급 감염병으로 지정되었고 그에 따라 확진 사례의 전수감시는 종료되었다.

## 2. 연도별 확진 사례의 기본적 특성 및 지역적 발생 상황

### 1) 인적 특성, 감염 경로

전 기간 동안 코로나19 확진 사례의 연령대별 발생은 40대에서 15.1% (5,237,546명)로 가장 많았고 80세 이상이 3.6% (1,252,949명)로 가장 적은 비중을 차지하였다. 연도별로 가장 많은 비중을 차지한 연령대는 2020년 50대에서 18.8% (11,393명), 2021년 20대 14.9% (84,714명), 2022년 40대 15.3% (4,337,066명), 2023년 30대 15.2% (836,333명)였다. 성별로는 여성 확진 사례가 54.0% (18,680,325명)로 남성 확진 사례(15,892,229명, 46.0%)보다 많았고, 2021년을 제외한 모든 연도에서 여성 확진 사례가 많은 비중을 차지하였다. 대부분의 감염은 국내(34,492,629명, 99.8%)에서 발생하였으며, 국외 감염은 0.2% (79,925명)를 차지하였다.

### 2) 지역별 발생 상황

지역별로는 경기도(9,266,797명, 26.8%), 서울특별시(6,751,335명, 19.5%), 부산광역시(2,092,642명, 6.1%) 순으로 발생하였다. 연도별 발생 또한 서울특별시와 경기도에서 대부분 발생(46.1-66.3%)하였다(표 1, 2).

지역별 확진 사례의 10만 명당 발생률은 세종특별자치시(78,778명), 서울특별시(70,818명), 광주광역시(70,510명) 순이었으며, 연도별 차이를 보였다(표 2). 2020년에는 대구광역시(324명), 서울특별시(199명), 경기도(109명) 순, 2021년에는 서울특별시(2,162명), 경기도(1,300명), 인천광역시(1,159명) 순, 2022년에는 세종특별자치시(65,708명), 광주광역시(58,224명), 경기도(58,098명) 순, 2023년에는 제주특별자치도(12,824명), 세종특별자치시(12,452명), 광주광역시(11,731명) 순이었다.

지역의 연령별 구성 비율을 표준화하여 산출한 연령 표준화 발생률은 전 기간 세종특별자치시(75,792명), 서울특별시(70,470명), 광주광역시(70,026명) 순이었다(표 2). 연도별

로는 2020년 대구광역시(322명), 서울특별시(199명), 경기도(112명) 순, 2021년에는 서울특별시(2,163명), 경기도(1,300명), 인천광역시(1,162명) 순, 2022년에는 세종특별자치시(62,344명), 광주광역시(57,608명), 경기도(57,463명) 순, 2023년에는 제주특별자치도(12,867명), 세종특별자치시(12,848명), 광주광역시(11,862명) 순이었다.

## 3. 변이 우세종화 시기별 확진 사례의 기본적 특성 및 지역적 발생 상황

코로나19 확진 사례 발생은 변이 바이러스 우세종화 시기별로 차이가 있었다. 델타 변이 우세 이전 시기 187,339명, 델타 변이 우세 시기 500,410명, 오미크론 변이 우세 시기 33,884,805명 발생하였다(표 3). 일평균 확진사례 발생 수는 델타 변이 우세 이전 시기 340명, 델타 변이 우세 시기 2,876명, 오미크론 변이 우세 시기 57,335명이었다.

델타 변이 이전 시기에는 50대에서 18.0% (33,776명), 델타 변이 우세 시기에는 30대 14.7% (73,565명), 오미크론 변이 시기에는 40대 15.2% (5,136,363명)로 가장 많이 발생하였다. 성별로는 여성이 더 많은 비율을 차지하였고 오미크론 변이 시기를 제외하고 모두 남성 확진 사례가 더 많은 비중을 차지하였다. 감염경로는 델타 변이 시기에 국외 감염 비중이 10%까지 차지하였다가 오미크론 시기에 2%로 감소하였다.

변이 시기별로는 수도권에서 대부분 발생(51.7-72.9%)하였다.

## 4. 중증도

전체 유행 시기 동안 중증화율은 0.19%, 치명률은 0.10%를 보였다(표 1, 3, 그림 2). 2020년 중증화율은 4.33%, 치명률은 2.16%였으며 증감을 반복하는 추세를 보였다. 2021년 중증화율은 2.25%, 치명률은 0.91%로 전반적으로 감소세를 보이다 델타 변이가 우세종이 된 2021년 하반기에 중증도

표 2. 코로나19 지역별 확진 사례 발생 및 발생률

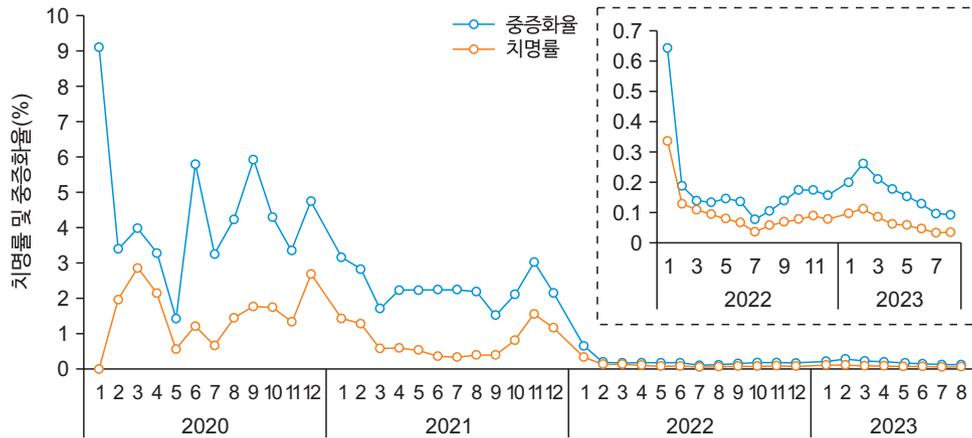
	2020년(1.20.-)			2021년			2022년			2023년(-8.30.)		
	확진 사례 (조발생률)	표준화 발생률 <sup>a)</sup>	확진 사례 (조발생률)	표준화 발생률 <sup>a)</sup>	확진 사례 (조발생률)	표준화 발생률 <sup>a)</sup>	확진 사례 (조발생률)	표준화 발생률 <sup>a)</sup>	확진 사례 (조발생률)	표준화 발생률 <sup>a)</sup>	확진 사례 (조발생률)	표준화 발생률 <sup>a)</sup>
전국	34,572,554 (67,328)	67,328	60,722 (118)	118	569,943 (1,110)	1,110	28,424,349 (55,355)	55,355	5,517,540 (10,745)	10,745		
서울특별시	6,751,335 (70,818)	70,470	18,992 (199)	199	206,109 (2,162)	2,163	5,436,495 (57,026)	56,815	1,089,739 (11,431)	11,293		
부산광역시	2,092,642 (62,159)	62,834	1,867 (55)	54	23,207 (689)	690	1,691,534 (50,245)	51,032	376,034 (11,170)	11,058		
대구광역시	1,516,421 (62,917)	63,143	7,801 (324)	322	15,323 (636)	638	1,245,690 (51,684)	51,898	247,607 (10,273)	10,285		
인천광역시	1,991,892 (68,166)	68,100	2,839 (97)	98	33,880 (1,159)	1,162	1,649,641 (56,454)	56,286	305,532 (10,456)	10,554		
광주광역시	1,018,499 (70,510)	70,026	1,081 (75)	77	6,945 (481)	479	841,026 (58,224)	57,608	169,447 (11,731)	11,862		
대전광역시	1,013,275 (69,442)	69,063	845 (58)	58	11,405 (782)	778	836,323 (57,315)	56,864	164,702 (11,287)	11,363		
울산광역시	738,128 (64,970)	64,864	672 (59)	67	6,200 (546)	540	611,309 (53,807)	53,489	119,947 (10,558)	10,768		
세종특별자치시	273,413 (78,778)	75,792	149 (43)	43	1,993 (574)	558	228,054 (65,708)	62,344	43,217 (12,452)	12,848		
경기도	9,266,797 (70,096)	69,596	14,450 (109)	112	171,882 (1,300)	1,300	7,680,724 (58,098)	57,463	1,399,741 (10,588)	10,721		
강원도	1,005,836 (65,797)	67,376	1,207 (79)	79	11,198 (733)	747	847,429 (55,435)	56,950	146,002 (9,551)	9,601		
충청북도	1,075,474 (67,624)	68,011	1,163 (73)	72	10,335 (650)	659	900,824 (56,642)	57,020	163,152 (10,259)	10,259		
충청남도	1,390,798 (65,974)	66,303	1,653 (78)	80	16,441 (780)	789	1,155,658 (54,820)	55,119	217,046 (10,296)	10,316		
전라북도	1,167,948 (64,890)	65,227	837 (47)	46	8,731 (485)	496	963,247 (53,517)	54,010	195,133 (10,841)	10,675		
전라남도	1,142,483 (61,829)	62,652	560 (30)	32	5,518 (299)	308	941,437 (50,949)	51,957	194,968 (10,551)	10,356		
경상북도	1,581,207 (59,990)	61,006	2,424 (92)	92	12,890 (489)	503	1,311,391 (49,754)	50,793	254,502 (9,656)	9,618		
경상남도	2,075,991 (62,304)	62,370	1,325 (40)	40	19,351 (581)	583	1,712,297 (51,389)	51,467	343,018 (10,295)	10,280		
제주특별자치도	451,523 (67,667)	67,117	416 (62)	63	4,222 (633)	631	361,316 (54,149)	53,556	85,569 (12,824)	12,867		

단위: 명(10만 명당 발생률). 코로나19=코로나바이러스감염증-19. <sup>a)</sup>연령 보정.

표 3. 코로나19 변이별 확진 사례 기본 특성

구분	전 기간 (2020.1.20.- 2023.8.30.)	델타 변이 우세 이전 (2020.1.20.-2021.7.24.)	델타 변이 우세 (2021.7.25.-2022.1.15.)	오미크론 변이 우세 (2022.1.16.- 2023.8.30.)
합계(일평균)	34,572,554 (26,231)	187,339 (340)	500,410 (2,876)	33,884,805 (57,335)
연령(세)				
0-9	3,270,282 (9.5)	8,914 (4.8)	47,378 (9.5)	3,213,990 (9.5)
10-19	4,246,977 (12.3)	14,407 (7.7)	55,961 (11.2)	4,176,609 (12.3)
20-29	5,001,143 (14.5)	31,608 (16.9)	72,070 (14.4)	4,897,465 (14.5)
30-39	5,077,726 (14.7)	27,270 (14.6)	73,565 (14.7)	4,976,891 (14.7)
40-49	5,237,546 (15.1)	29,639 (15.8)	71,544 (14.3)	5,136,363 (15.2)
50-59	4,531,012 (13.1)	33,776 (18.0)	64,582 (12.9)	4,432,654 (13.1)
60-69	3,898,836 (11.3)	24,842 (13.3)	70,267 (14.0)	3,803,727 (11.2)
70-79	2,056,083 (5.9)	10,800 (5.8)	29,444 (5.9)	2,015,839 (5.9)
≥80	1,252,949 (3.6)	6,083 (3.2)	15,599 (3.1)	1,231,267 (3.6)
성별				
남	15,892,229 (46.0)	95,427 (50.9)	262,151 (52.4)	15,534,651 (45.8)
여	18,680,325 (54.0)	91,912 (49.1)	238,259 (47.6)	18,350,154 (54.2)
감염 경로				
국내	34,492,629 (99.8)	172,532 (92.1)	450,343 (90.0)	33,196,273 (98.0)
국외	79,925 (0.2)	14,807 (7.9)	50,067 (10.0)	688,532 (2.0)
신고 지역				
수도권				
서울특별시	6,751,335 (19.5)	61,112 (32.6)	179,580 (35.9)	6,510,643 (19.2)
인천광역시	1,991,892 (5.8)	8,423 (4.5)	31,545 (6.3)	1,951,924 (5.8)
경기도	9,266,797 (26.8)	52,791 (28.2)	153,602 (30.7)	9,060,404 (26.7)
비수도권				
부산광역시	2,092,642 (6.1)	7,609 (4.1)	20,114 (4.0)	2,064,919 (6.1)
대구광역시	1,516,421 (4.4)	11,252 (6.0)	13,399 (2.7)	1,491,770 (4.4)
광주광역시	1,018,499 (2.9)	3,232 (1.7)	6,634 (1.3)	1,008,633 (3.0)
대전광역시	1,013,275 (2.9)	3,678 (2.0)	9,340 (1.9)	1,000,257 (3.0)
울산광역시	738,128 (2.1)	3,121 (1.7)	4,264 (0.9)	730,743 (2.2)
세종특별자치시	273,413 (0.8)	684 (0.4)	1,654 (0.3)	271,075 (0.8)
강원특별자치도	1,005,836 (2.9)	4,198 (2.2)	9,393 (1.9)	992,245 (2.9)
충청북도	1,075,474 (3.1)	3,639 (1.9)	8,776 (1.8)	1,063,059 (3.1)
충청남도	1,390,798 (4.0)	4,618 (2.5)	15,160 (3.0)	1,371,020 (4.0)
전라북도	1,167,948 (3.4)	2,613 (1.4)	8,233 (1.6)	1,157,102 (3.4)
전라남도	1,142,483 (3.3)	1,904 (1.0)	5,557 (1.1)	1,135,022 (3.3)
경상북도	1,581,207 (4.6)	5,269 (2.8)	11,351 (2.3)	1,564,587 (4.6)
경상남도	2,075,991 (6.0)	6,532 (3.5)	15,860 (3.2)	2,053,599 (6.1)
제주특별자치도	451,523 (1.3)	1,598 (0.9)	3,279 (0.7)	446,646 (1.3)
검역	18,892 (0.1)	5,066 (2.7)	2,669 (0.5)	11,157 (0.03)
증증도				
사망 사례	35,605	2,139	4,733	28,733
위중증 사례	38,112	4,665	8,296	25,151
증증화율(%) <sup>a)</sup>	0.19	2.97	2.14	0.15
치명률(%) <sup>a)</sup>	0.10	1.14	0.95	0.08

단위: 명(%). 코로나19=코로나바이러스감염증-19. <sup>a)</sup>해당 기간의 확진 환자에 대한 지속적인 경과 관찰을 통해 위중증 및 사망 여부를 분석하였으며, 경과 모니터링 기간을 고려하여 분석일 기준 2주 전까지(2023.8.12. 0시 기준) 산출.



**그림 2.** 코로나19 월별 중증화율, 치명률  
 코로나19=코로나바이러스감염증-19.

가 증가하는 경향을 보였다. 2021년 월별로 살펴보면 중증화율은 1월 3.16%에서 지속 감소세를 보이다 9월부터 증가하기 시작하여 11월에 3.02%로 상승하였다가 다시 감소하였으며, 치명률의 경우 7월에 가장 낮은 0.31%를 보였으나 9월부터 증가하여 11월에 1.55%로 최고점을 보였다. 2022년부터 전수감시 종료 시점인 2023년 8월까지의 오미크론이 우세종이 되면서 중증화율과 치명률은 현저하게 낮아졌다. 2022년 중증화율과 치명률은 각각 0.14%, 0.09%였으며, 2023년은 각각 0.15%, 0.06%였다.

코로나19 대유행 전체 기간 중 중증화율과 치명률 모두 2020년에 가장 높았고(4.33%, 2.16%), 중증화율은 2022년 이후로 유사하게 낮은 수준(0.14%)으로 나타났고, 치명률은 2023년에 가장 낮게(0.06%) 나타났다. 변이 시기별로는 사망 사례와 위중증 사례는 오미크론 변이 시기에 가장 많이 발생(28,733명, 25,151명)하였고, 중증화율과 치명률은 델타 변이 이전 시기에 가장 높게(2.97%, 1.14%) 나타났다.

## 논 의

본 보고서에서는 코로나19 전수감시기간인 2020년 1월 20일부터 2023년 8월 30일까지 질병관리청으로 보고된 코로나19 신고 자료를 바탕으로 발생 추이 및 특성을 분석하였

다.

2020년과 2021년에는 코로나19 확진 사례가 점진적으로 증가하였으나, 오미크론 변이가 우세종화가 된 2022년 1월 이후 급격히 확진 사례가 증가하여 2022년에는 전체 감시 기간 확진 사례의 82.2%가 발생하였다. 특히 2022년 3월에 월간 최대 확진 사례, 9,959,368명이 발생하였다. 일 평균 발생률은 2022년이 포함된 오미크론 변이 우세 시기에 57,335명으로 가장 높았다. 연령별 확진 사례 발생 비율을 살펴보면, 전수감시 전 기간 동안은 사회적 활동성이 높은 40대(15.1%), 30대(14.7%), 20대(14.5%)에서 가장 많은 확진 사례가 발생하였다. 연도별 연령 비율의 변동 폭은 40대 1.1%(14.2-15.3%), 20대 2.1%(13.9-16.0%), 80대 이상 2.2%(3.1-5.3%), 30대 2.5%(12.7-15.2%)인 반면, 9세 이하는 7.0%(3.4-10.4%), 10대 6.5%(6.2-12.7%), 50대 5.9%(12.9-18.8%), 60대 5.1%(10.7-15.8%)로 상대적으로 저연령층과 고연령층이 시기별 영향이 상이함을 확인하였다. 또한 전국 대비 수도권에서 발생한 확진 사례의 비중은 2020년에는 59.7%, 2021년에는 72.3%, 2022년에는 52.0%, 2023년에는 50.7%였다. 이는 인구분포(50%)를 상회하는 수치로 상대적으로 수도권에서 더욱 많은 확진 사례가 발생한 것을 확인하였다.

중증도의 경우 대유행 초기에는 증감을 반복하면서 가장

높은 증증도를 보였으며, 2021년부터 감소세를 보이던 증증도를 유지하였다. 이는 코로나19 유행이 지속되면서 코로나19 대응체계의 안정화, 코로나19 예방접종의 시작 등이 기여했을 것으로 추정된다[9]. 그러나 2021년 하반기에 델타 변이 바이러스가 유입되면서 증증화율과 치명률은 다시 증가하였다. 2022년은 오미크론 변이의 출현으로 증증도가 급격히 감소하였는데, 이는 타 변이에 비해 오미크론 변이가 전파력이 높으나 증증화율은 낮은 특성에서 기인되었을 수 있다[10]. 또한 지속적인 예방접종 및 치료제 사용 등으로 2023년에는 코로나19가 치명적인 질병에서 관리 가능한 수준으로 관리되기 시작하였다.

코로나19 발생 양상을 연도별, 변이별로 분석한 결과를 비교한바, 시기적 구분에 일부 차이가 있었다. 이는 향후 분석에서는 구분 기준을 시기에 국한하지 않고 다양한 기준을 고려하는 것이 필요함을 시사한다.

질병관리청은 코로나19 전수감시기간 동안 수집한 정보를 매일 통계로 산출하여 보도자료 등을 통해 공개하였다. 일일 통계는 감염병 발생 상황에 대한 위험 평가, 대응 전략 수립을 위한 발생 예측, 위험 요인 분석 등의 연구의 기초 자료로 활용되었다. 본 자료에 이용된 확진 사례 수집 정보는 방역 정책, 의료 체계, 코로나19 변이, 백신 접종과 같은 비약물적 중재 등의 영향을 받기 때문에 단순히 추이로 분석하기에는 한계가 따른다. 따라서 본 보고서의 분석 결과를 기반으로 다양한 중재 요인의 영향을 반영한 추가적인 분석 연구를 통해, 다음 감염병 위기에 대비하기 위한 기초 자료로 활용될 수 있을 것으로 기대한다.

## Declarations

**Ethics Statement:** Not applicable.

**Funding Source:** None.

**Acknowledgments:** We would like to thank regional

centers for Disease Control and Prevention, local governments and healthcare facilities for investigation of COVID-19 deaths.

**Conflict of Interest:** Sun-kyung Baek is an editorial board member of the journal, but was not involved in the review process of this manuscript. Otherwise, there is no conflict of interest to declare.

**Author Contributions:** Conceptualization: GHK, BYR, SKB. Data curation: GHK, SJJ. Formal analysis: GHK, BYR. Investigation: GHK, BYR, SJJ. Methodology: GHK, BYR. Project administration: BYR, SKB. Resources: GHK, SJJ. Software: GHK, BYR, SJJ. Supervision: SKB. Validation: BYR, SKB. Visualization: GHK, BYR. Writing – original draft: GHK. Writing – review & editing: BYR, SKB.

## References

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. WHO; 2024 [cited 2024 Oct 15]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1)
2. Korea Disease Control and Prevention Agency Press Release [cited 2024 Oct 15] Available from: [https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000&bid=0015&list\\_no=365654&cg\\_code=&act=view&nPage=4&newsField=202001](https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000&bid=0015&list_no=365654&cg_code=&act=view&nPage=4&newsField=202001)
3. Korea Disease Control and Prevention Agency Press Release [cited 2024 Oct 15] Available from: [https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000&bid=0015&list\\_no=723365&cg\\_code=&act=view&nPage=1&newsField=202308](https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000&bid=0015&list_no=723365&cg_code=&act=view&nPage=1&newsField=202308)
4. Jang J, Park SY, Kim SS, et al. Establishment and operation of national wastewater-based surveillance system on infectious diseases. Public Health Wkly Rep 2023;16:424-38.
5. Korea Disease Control and Prevention Agency. Standard manual of COVID-19 response [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2024 [cited 2024 Oct

- 15]. Available from: <https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20507020000&bid=0019>
6. Central Disaster and Safety Countermeasure Headquarters, Central Disease Control Headquarters. COVID-19 response guidelines (for local governments). 14-1 ed. Central Disaster and Safety Countermeasure Headquarters, Central Disease Control Headquarters; 2024.
7. World Health Organization (WHO). COVID-19 therapeutic trial synopsis [Internet]. WHO; 2020 [cited 2024 Oct 15]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/covid-19-therapeutic-trial-synopsis>
8. Jeong SJ, An M, Jang M, et al. Severity of COVID-19 associated with SARS-CoV-2 variants dominant period in the Republic of Korea. *Public Health Wkly Rep* 2023;16:1464-87.
9. Shim JA, Park E, Kim RK, Lee KH, Shin MR, Kwon D. The suspected coronavirus disease 2019 reinfection cases and vaccine effectiveness, the Republic of Korea. *Public Health Wkly Rep* 2023;16:1504-20.
10. Wolter N, Jassat W, Walaza S, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet* 2022;399:437-46.

# Characteristics and Trends of Coronavirus Disease 2019 Outbreak in the Republic of Korea (January 20, 2020–August 30, 2023)

Geehyuk Kim , Boyeong Ryu , Se-jin Jeong , Sun-kyung Baek\* 

Division of Disease Control Research Planning, Department of Data Science, Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

## ABSTRACT

This report analyzes the characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases collected through mandatory surveillance between January 20, 2020 and August 30, 2023, by age, sex, and region. During the mandatory surveillance period, 34,572,554 cases, 35,605 deaths, and 38,112 severe/critical cases were recorded. The number of COVID-19 cases gradually increased in 2020 and 2021; however, the cases surged, with 82.2% of the pandemic's total cases reported in 2022, after the omicron variant became the dominant strain in January 2022. In March 2022, 9,959,368 cases were reported, accounting for the highest proportion (28.8%) of total cases. Individuals in their 40s (15.1%) and 30s (14.7%) represented the highest proportion of cases during the study period. Annually, the highest proportion of cases in 2020, 2021, 2022, and 2023 were observed among individuals in their 50s, 20s, 40s, and 30s, respectively. Regionally, metropolitan region accounted for 52.1% of the total cases. In non-metropolitan regions, most cases in 2020 were reported in Daegu and Gyeongbuk and increased in Busan, Ulsan, and Gyeongnam thereafter. This report complies with and conveys information on the characteristics of COVID-19 cases reported during the mandatory surveillance period. This report may serve as a reference for future respiratory infectious disease crises.

**Key words:** COVID-19; Incidence; Mandatory surveillance; Age; Geography

\*Corresponding author: Sun-kyung Baek, Tel: +82-43-719-7730, E-mail: skbaek32@korea.kr

## Introduction

After the first case of unexplained pneumonia was reported in Wuhan City, Hubei Province, China, in late December 2019, coronavirus disease 2019 (COVID-19) rapidly spread across countries, resulting in a pandemic that created a global public health crisis. The World Health Organization reported 776,618,091 confirmed cases as of October 13, 2024 [1]. On

January 3, 2020, the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) declared a “Blue” level of infectious disease crisis alert after a report of 44 pneumonia cases of unknown origin in China. On January 20, 2020, the first confirmed case was reported among in-country arrivals, prompting an upgrade of the crisis level to “Yellow.” Mandatory surveillance of COVID-19 was implemented as Class 1 infectious disease and Class 2 infectious disease (from April 25) until August 30,

### Key messages

① What is known previously?

During the mandatory surveillance period, 34,572,554 coronavirus disease 2019 cases were reported. The cases gradually increased in 2020 and 2021, and surged in 2022 as the Omicron variant became the dominant strain. The severity and fatality rates peaked early but continuously declined thereafter.

② What new information is presented?

Age-specific analysis showed that individuals in their 20s and 40s accounted for 42.9% and 44.4%, respectively, whereas the proportion of individuals aged  $\geq 60$  years ranged from 19.5–28.7%.

③ What are implications?

This report provides foundational data that can be used to prepare for future infectious disease crisis.

2023 [2].

As COVID-19 continued to spread, mutant viruses emerged and vaccinations were introduced, which led to the reduction of the disease severity and the transition of COVID-19 management to an endemic system. Since August 31, 2023, the surveillance system has been operated as a sentinel surveillance system [3]. In transition time, multi-layered surveillance system including monitoring of those who test positive for COVID-19 and wastewater surveillance was implemented [4]. This report aimed to summarize the trends and characteristics of confirmed COVID-19 cases throughout the pandemic and analyze them as a reference for developing strategies to address future respiratory infectious disease pandemics.

## Methods

### 1. Subjects and Definition

According to Article 11 of the Infectious Disease Control and Prevention Act, this report utilized information on confirmed cases and deaths reported to the integrated healthcare management system as Class 1 emerging infectious diseases (COVID-19), and Class 2 infectious disease (COVID-19 after April 25, 2022) from January 20, 2020 to August 30, 2023 [5].

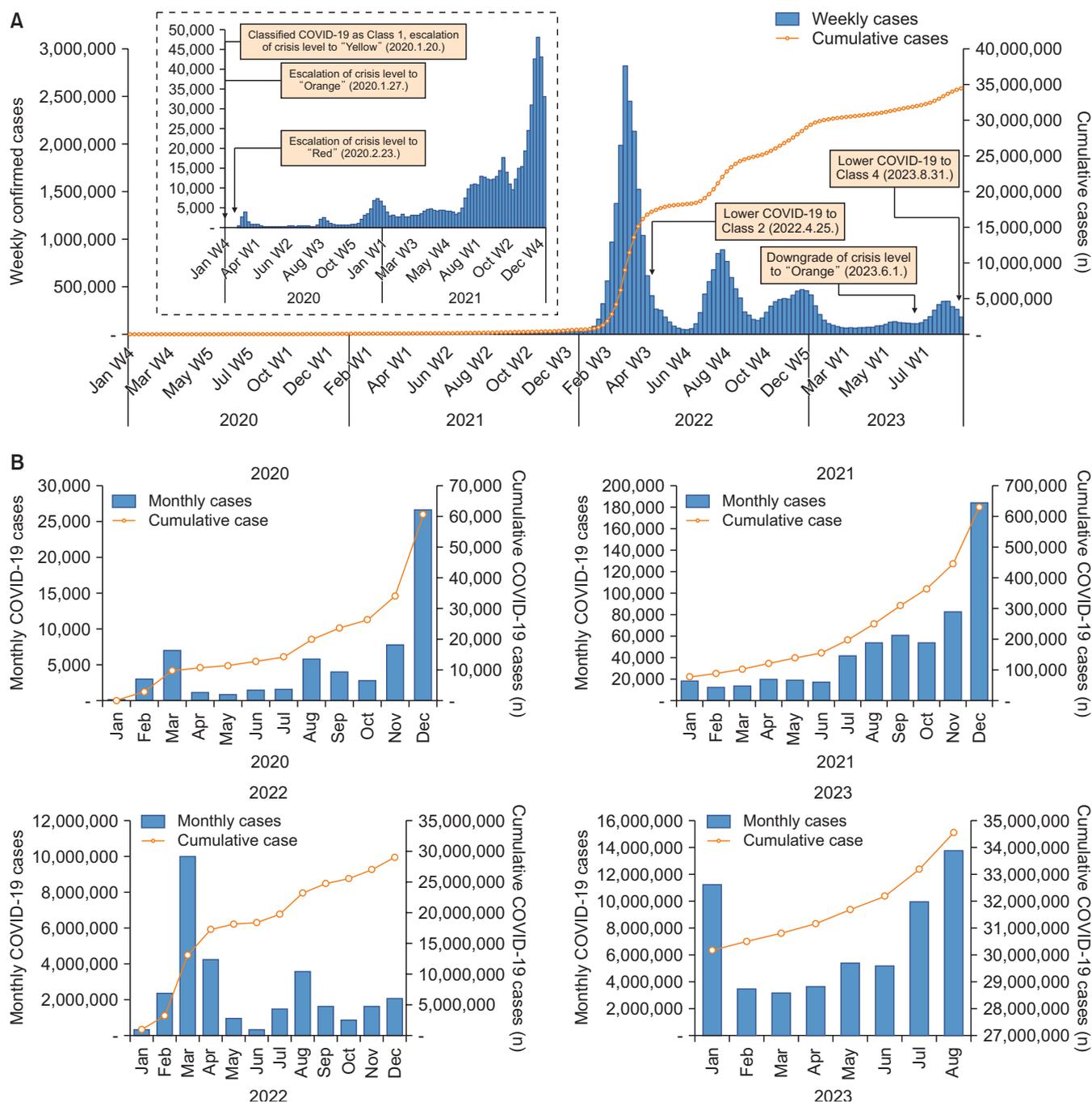
In accordance with the diagnostic testing criteria in the COVID-19 Response Guidelines, a confirmed case of COVID-19 was defined as an individual diagnosed through COVID-19 gene detection, virus isolation, a professional rapid antigen test (implemented on March 14, 2022), or an emergency screening test [6]. The severity of COVID-19 was classified into “severe and critical case” and “death.” A severe/critical condition was defined as requiring noninvasive ventilation/high flow oxygen, invasive ventilation, multi-organ failure, extracorporeal membrane oxygenation, or continuous renal replacement therapy while isolated following a COVID-19 diagnosis [7,8]. COVID-19 deaths were defined as cases reported as COVID-19 deaths under the Infectious Disease Control and Prevention Act, excluding deaths caused by external factors [5].

### 2. Methods of Analysis

Frequency analysis of COVID-19 confirmed cases was conducted based on age, sex, route of infection, and reporting region. To determine the ratio of confirmed cases to the population of each region, the incidence per 100,000 people and age-standardized incidence rate were calculated. The age-standardized incidence rate was based on the 2020 resident

registration mid-year population by city, province, and age as provided by Statistics Korea. Confirmed cases in the metropolitan included Seoul, Incheon, and Gyeonggi-do. Cases

in the non-metropolitan included Busan, Daegu, Gwangju, Daejeon, Ulsan, Sejong, Gangwon-do, Chungcheongbuk-do, Chungcheongnam-do, Jeollabuk-do, Jeollanam-do,



**Figure 1.** Weekly and monthly trends in COVID-19 cases (January 20, 2020–August 30, 2023) (A) Trends in weekly confirmed and cumulative COVID-19 cases by week (January 20, 2020–August 30, 2023). (B) Trends in monthly confirmed and cumulative COVID-19 cases by month. COVID-19=coronavirus disease 2019; Jan=January; W=week; Apr=April; Jun=June; Aug=August; Oct=October; Mar=March; Dec=December; Jul=July; Feb=February.

**Table 1.** Characteristic of COVID-19 cases by year

Class	Total (2020.1.20.– 2023.8.30.)	2020 (1.20.–)	2021	2022	2023 (–8.30.)
Total	34,572,554	60,722	569,943	28,424,349	5,517,540
<b>Age (yr)</b>					
0–9	3,270,282 (9.5)	2,091 (3.4)	47,042 (8.3)	2,967,570 (10.4)	253,579 (4.6)
10–19	4,246,977 (12.3)	3,769 (6.2)	59,269 (10.4)	3,603,042 (12.7)	580,897 (10.5)
20–29	5,001,143 (14.5)	9,708 (16.0)	84,714 (14.9)	4,141,840 (14.6)	764,881 (13.9)
30–39	5,077,726 (14.7)	7,726 (12.7)	83,946 (14.7)	4,149,721 (14.6)	836,333 (15.2)
40–49	5,237,546 (15.1)	8,621 (14.2)	83,495 (14.6)	4,337,066 (15.3)	808,364 (14.7)
50–59	4,531,012 (13.1)	11,393 (18.8)	80,146 (14.1)	3,680,898 (12.9)	758,575 (13.7)
60–69	3,898,836 (11.3)	9,624 (15.8)	80,209 (14.1)	3,050,649 (10.7)	758,354 (13.7)
70–79	2,056,083 (5.9)	4,768 (7.9)	33,643 (5.9)	1,553,122 (5.5)	464,550 (8.4)
≥80	1,252,949 (3.6)	3,022 (5.0)	17,479 (3.1)	940,441 (3.3)	292,007 (5.3)
<b>Sex</b>					
Male	15,892,229 (46.0)	29,597 (48.7)	298,520 (52.4)	13,156,843 (46.3)	2,407,269 (43.6)
Female	18,680,325 (54.0)	31,125 (51.3)	271,423 (47.6)	15,267,506 (53.7)	3,110,271 (56.4)
<b>Transmission route</b>					
Local cases	34,492,629 (99.8)	55,343 (91.1)	557,985 (97.9)	28,368,494 (99.8)	5,510,807 (99.9)
Imported cases	79,925 (0.2)	5,379 (8.9)	11,958 (2.1)	55,855 (0.2)	6,733 (0.1)
<b>Region</b>					
<b>Metropolitan</b>					
Seoul	6,751,335 (19.5)	18,992 (31.3)	206,109 (36.2)	5,436,495 (19.1)	1,089,739 (19.8)
Incheon	1,991,892 (5.8)	2,839 (4.7)	33,880 (5.9)	1,649,641 (5.8)	305,532 (5.5)
Gyeonggi	9,266,797 (26.8)	14,450 (23.8)	171,882 (30.2)	7,680,724 (27.0)	1,399,741 (25.4)
<b>Non-metropolitan</b>					
Busan	2,092,642 (6.1)	1,867 (3.1)	23,207 (4.1)	1,691,534 (6.0)	376,034 (6.8)
Daegu	1,516,421 (4.4)	7,801 (12.8)	15,323 (2.7)	1,245,690 (4.4)	247,607 (4.5)
Gwangju	1,018,499 (2.9)	1,081 (1.8)	6,945 (1.2)	841,026 (3.0)	169,447 (3.1)
Daejeon	1,013,275 (2.9)	845 (1.4)	11,405 (2.0)	836,323 (2.9)	164,702 (3.0)
Ulsan	738,128 (2.1)	672 (1.1)	6,200 (1.1)	611,309 (2.2)	119,947 (2.2)
Sejong	273,413 (0.8)	149 (0.2)	1,993 (0.3)	228,054 (0.8)	43,217 (0.8)
Gangwon	1,005,836 (2.9)	1,207 (2.0)	11,198 (2.0)	847,429 (3.0)	146,002 (2.6)
Chungbuk	1,075,474 (3.1)	1,163 (1.9)	10,335 (1.8)	900,824 (3.2)	163,152 (3.0)
Chungnam	1,390,798 (4.0)	1,653 (2.7)	16,441 (2.9)	1,155,658 (4.1)	217,046 (3.9)
Jeonbuk	1,167,948 (3.4)	837 (1.4)	8,731 (1.5)	963,247 (3.4)	195,133 (3.5)
Jeonnam	1,142,483 (3.3)	560 (0.9)	5,518 (1.0)	941,437 (3.3)	194,968 (3.5)
Gyeongbuk	1,581,207 (4.6)	2,424 (4.0)	12,890 (2.3)	1,311,391 (4.6)	254,502 (4.6)
Gyeongnam	2,075,991 (6.0)	1,325 (2.2)	19,351 (3.4)	1,712,297 (6.0)	343,018 (6.2)
Jeju	451,523 (1.3)	416 (0.7)	4,222 (0.7)	361,316 (1.3)	85,569 (1.6)
Quarantine	18,892 (0.1)	2,441 (4.0)	4,313 (0.8)	9,954 (0.04)	2,184 (0.04)
<b>Severity</b>					
Deaths	35,605	1,313	5,164	25,915	3,213
Severe/critical cases	38,112	2,006	10,382	20,023	5,701
Case severity rate (%) <sup>a)</sup>	0.19	4.33	2.25	0.14	0.15
Case fatality rate (%) <sup>a)</sup>	0.10	2.16	0.91	0.09	0.06

Unit: n (%). COVID-19=coronavirus disease 2019. <sup>a)</sup>The case severity rate and case fatality rate were analyzed continuously observing the progress of confirmed cases during each respective period. The monitoring period includes confirmed cases up to two weeks prior (August 12th, 2023, 12 am).

Gyeongsangbuk-do, Gyeongsangnam-do, and Jeju-do. The case severity rates and case fatality rates were calculated to determine severity. The severity rate was calculated as the proportion (%) of severe/critical condition cases and deaths among confirmed cases during the specified period, while the case fatality rate was calculated as the proportion (%) of deaths among confirmed cases in the same period. The variant dominance period was defined as the week in which 50% or more of the weekly variant viruses were detected. Variant dominance period was divided into pre-dominance of the Delta variants (January 20, 2020 to July 24, 2021), dominance of Delta variants (July 25, 2021 to January 15, 2022), and dominance of Omicron variants (January 16, 2022 to August 30, 2023). All analyses were performed using Microsoft Excel 2016 (Microsoft) and Tableau 2021 (Salesforce).

## Results

### 1. Monthly Trend of Confirmed Cases during the Mandatory Surveillance Period

From January 2020 to August 2023, a total of 34,572,554 confirmed cases of COVID-19 were reported through mandatory surveillance, representing 67.3% of the Republic of Korea's population (51,349,259 based on the 2020 resident registration mid-year population) (Figure 1).

#### 1) 2020: initial outbreak and spread (crisis level: "Blue" → "Yellow" → "Red")

In 2020, there were 60,722 confirmed cases, with an incidence of 118 per 100,000 people, and 1,313 deaths, resulting in a fatality rate of 2.16% (Table 1).

#### (1) January–February: initial outbreak ("Blue" → "Yellow" → "Red")

The first confirmed case was reported on January 20, 2020, among travelers entering the country from Wuhan City. Subsequently, there were 29 individual sporadic cases, followed by the first large-scale outbreak centered in Daegu and Gyeongsangbuk-do. The number of daily confirmed cases gradually increased, reaching 190 cases on February 22, and spiked to 2,920 cases by the end of February, compared to 11 in January.

#### (2) March–December: outbreak spread and pandemic response (crisis level: "Red")

From March 2020 to December 2020, the number of confirmed cases fluctuated, with a general upward trend. Significant outbreaks occurred in August (5,651 cases) and December (26,523 cases), compared to the lower numbers at the start of the year (10 in January and 2,920 in February). In August, outbreaks primarily occurred in religious facilities in metropolitan areas, large urban gatherings, and multi-use facilities. By November, the outbreaks has spread nationwide, focusing on gatherings and religious facilities.

#### 2) 2021: vaccine introduction and resurgence (crisis level: "Red")

In 2021, there were 569,943 confirmed cases, with an incidence rate of 1,110 per 100,000 people, and 5,164 deaths, yielding a case fatality rate of 0.91%. In the first half of the year, there were about 10,000 monthly confirmed cases (17,470 in January and 11,466 in February), which increased to more than 100,000 in the second half of the year (82,499 in November and 183,514 in December). On February 26,

2021, vaccinations began, and the primary national vaccination rate reached 70% (September 17, 2020). Despite vaccination efforts, the spread of the Delta variant (July 2021–January 2022) led to a large-scale epidemic, especially in the metropolitan region.

3) 2022–2023: Omicron variants and surge in increase confirmed cases (crisis level: “Red”→ “Orange”)

In 2022 and 2023, there were 28,424,349 and 5,517,540 confirmed cases, with an incidence rates of 55,355 and 10,745 per 100,000 people, respectively. There were 25,915 and 3,213 deaths, with case fatality rates of 0.09% and 0.06%, respectively (Table 1).

The emergence of the Omicron variant in December 2021 led to an exponential increase in confirmed cases, exceeding 50% of detected cases from January 2022 onward. When comparing monthly outbreaks, the highest number of confirmed cases during the COVID-19 pandemic occurred in March 2022, with 9,959,368 confirmed cases (28.8% of the total outbreak). In April, the number of confirmed cases decreased to approximately 4,142,095, which is still a higher number of cases than before 2022. Following the March 2022 peak, the number of cases declined, with one peak in summer and winter, with 3,469,887 cases in August and 1,960,578 cases in December. In 2023, monthly cases stabilized at approximately 300,000 since February. On August 31, 2023, mandatory surveillance ended with the transition of COVID-19 to Class 4 infectious disease sentinel surveillance.

## 2. Basic Characteristics and Geographic Distribution of Confirmed Cases by Year

### 1) Demographic characteristics and routes of infection

During the entire period, individuals in their 40s accounted for the largest proportion of COVID-19 confirmed cases (5,237,546; 15.1%) and those aged 80 and older accounted for the smallest proportion (1,252,949; 3.6%). By year, the largest proportion of cases by age group was among those in their 50s in 2020 at 18.8% (11,393), followed by those in their 20s in 2021 at 14.9% (84,714), those in their 40s in 2022 at 15.3% (4,337,066), and those in their 30s in 2023 at 15.2% (836,333). By sex, female confirmed cases (18,680,325; 54.0%) outnumbered male confirmed cases (15,892,229; 46.0%), across all years except 2021. Most cases were domestic (34,492,629; 99.8%), with imported cases accounting for only 0.2% (79,925).

### 2) Incidence by region

By region, the highest number of cases occurred in Gyeonggi-do (9,266,797; 26.8%), followed by Seoul (6,751,335; 19.5%), and Busan (2,092,642; 6.1%) in order. By year, the largest proportion of cases (46.1% to 66.3%) occurred in Seoul and Gyeonggi-do (Tables 1, 2).

In terms of confirmed cases by region, the incidence per 100,000 people was highest in Sejong (78,778), followed by Seoul (70,818), and Gwangju (70,510), with variations by year (Table 2). In 2020, the highest numbers of cases were in Daegu (324), followed by Seoul (199) and Gyeonggi-do (109); in 2021, the highest number of cases were in Seoul (2,162), followed by Gyeonggi-do (1,300) and Incheon (1,159) in this order. In 2022, the highest numbers of cases were reported

**Table 2. COVID-19 cases and incidence rates by region**

	2020 (1.20.-)			2021			2022			2023 (-8.30.)		
	Case (crude incidence rate)	Standardized rate <sup>a)</sup>	Case (crude incidence rate)	Standardized rate <sup>a)</sup>	Case (crude incidence rate)	Standardized rate <sup>a)</sup>	Case (crude incidence rate)	Standardized rate <sup>a)</sup>	Case (crude incidence rate)	Standardized rate <sup>a)</sup>	Case (crude incidence rate)	Standardized rate <sup>a)</sup>
Total	34,572,554 (67,328)	67,328	60,722 (118)	118	569,943 (1,110)	1,110	28,424,349 (55,355)	55,355	5,517,540 (10,745)	10,745	1,089,739 (11,431)	11,293
Seoul	6,751,335 (70,818)	70,470	18,992 (199)	199	206,109 (2,162)	2,163	5,436,495 (57,026)	56,815	1,089,739 (11,431)	11,293		
Busan	2,092,642 (62,159)	62,834	1,867 (55)	54	23,207 (689)	690	1,691,534 (50,245)	51,032	376,034 (11,170)	11,058		
Daegu	1,516,421 (62,917)	63,143	7,801 (324)	322	15,323 (636)	638	1,245,690 (51,684)	51,898	247,607 (10,273)	10,285		
Incheon	1,991,892 (68,166)	68,100	2,839 (97)	98	33,880 (1,159)	1,162	1,649,641 (56,454)	56,286	305,532 (10,456)	10,554		
Gwangju	1,018,499 (70,510)	70,026	1,081 (75)	77	6,945 (481)	479	841,026 (58,224)	57,608	169,447 (11,731)	11,862		
Daejeon	1,013,275 (69,442)	69,063	845 (58)	58	11,405 (782)	778	836,323 (57,315)	56,864	164,702 (11,287)	11,363		
Ulsan	738,128 (64,970)	64,864	672 (59)	67	6,200 (546)	540	611,309 (53,807)	53,489	119,947 (10,558)	10,768		
Sejong	273,413 (78,778)	75,792	149 (43)	43	1,993 (574)	558	228,054 (65,708)	62,344	43,217 (12,452)	12,848		
Gyeonggi	9,266,797 (70,096)	69,596	14,450 (109)	112	171,882 (1,300)	1,300	7,680,724 (58,098)	57,463	1,399,741 (10,588)	10,721		
Gangwon	1,005,836 (65,797)	67,376	1,207 (79)	79	11,198 (733)	747	847,429 (55,435)	56,950	146,002 (9,551)	9,601		
Chungbuk	1,075,474 (67,624)	68,011	1,163 (73)	72	10,335 (650)	659	900,824 (56,642)	57,020	163,152 (10,259)	10,259		
Chungnam	1,390,798 (65,974)	66,303	1,653 (78)	80	16,441 (780)	789	1,155,658 (54,820)	55,119	217,046 (10,296)	10,316		
Jeonbuk	1,167,948 (64,890)	65,227	837 (47)	46	8,731 (485)	496	963,247 (53,517)	54,010	195,133 (10,841)	10,675		
Jeonnam	1,142,483 (61,829)	62,652	560 (30)	32	5,518 (299)	308	941,437 (50,949)	51,957	194,968 (10,551)	10,356		
Gyeongbuk	1,581,207 (59,990)	61,006	2,424 (92)	92	12,890 (489)	503	1,311,391 (49,754)	50,793	254,502 (9,656)	9,618		
Gyeongnam	2,075,991 (62,304)	62,370	1,325 (40)	40	19,351 (581)	583	1,712,297 (51,389)	51,467	343,018 (10,295)	10,280		
Jeju	451,523 (67,667)	67,117	416 (62)	63	4,222 (633)	631	361,316 (54,149)	53,556	85,569 (12,824)	12,867		

Unit: n (incidence per 100,000 population). COVID-19=coronavirus disease 2019. <sup>a)</sup> Age-adjusted rates (standard population: mid-year estimates of the population for 2020).

in Sejong (65,708), Gwangju (58,224), and Gyeonggi-do (58,098) in this order. In 2023, the regions with the highest incidence were Jeju-do (12,824), Sejong (12,452), and Gwangju (11,731) in this order.

The age-standardized incidence, calculated by standardizing the proportion of the region's population by age, was the highest in Sejong (75,792), followed by Seoul (70,470), and Gwangju (70,026) across all years (Table 2). In 2020, the highest age-standardized incidence was in Daegu (322), followed by Seoul (199), and Gyeonggi-do (112) in order. In 2021, the highest age-standardized incidence was in Seoul (2,163), followed by Gyeonggi-do (1,300), and Incheon (1,162). In 2022, Sejong (62,344) showed the highest age-standardized incidence, followed by Gwangju (57,608), and Gyeonggi-do (57,463) in order. In 2023, Jeju-do (12,867), Sejong (12,848), and Gwangju (11,862) had the highest age-standardized incidence in that order.

### 3. Basic Characteristics and Geographic Incidence of Confirmed Cases by Variant Dominance Period

The number of COVID-19 confirmed cases differed across variant dominance periods, with 187,339 cases during the Delta variant pre-dominance period, 500,410 cases during the Delta variant dominance period, and 33,884,805 cases during the Omicron variant dominance period (Table 3). The average daily number of confirmed cases was 340 during the Delta variant pre-dominance period, 2,876 during the Delta variant dominance period, and 57,335 during the Omicron variant dominance period.

The highest incidence for each dominance period by age group was 18.0% (33,776) in their 50s during the Delta

variant pre-dominance period, 14.7% (73,565) in their 30s during the Delta variant dominance period, and 15.2% (5,136,363) in their 40s during the Omicron variant dominance period. By sex, female accounted for a larger proportion of confirmed cases during all periods except the Omicron variant dominance period. As for the route of infection, imported cases accounted for 10% of cases during the Delta variant dominance period and decreased to 2% during the Omicron variant dominance period.

During the variant dominance periods, most cases (51.7% to 72.9%) occurred in the metropolitan region.

### 4. Severity

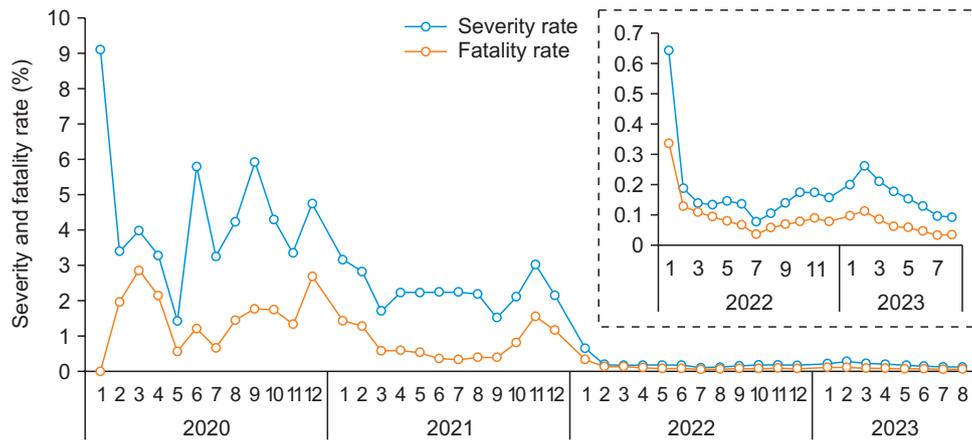
During the entire pandemic, the case severity rate and case fatality rate were 0.19% and 0.10%, respectively (Tables 1, 3, Figure 2). In 2020, the case severity rate was 4.33% and the case fatality rate was 2.16%, showing fluctuating trends. In 2021, the severity rate was 2.25% and the fatality rate was 0.91%, indicating an overall decrease, followed by an increase in severity in the second half of the year, when the Delta variants became dominant. By month in 2021, the case severity rate decreased steadily from 3.16% in January, began to rise in September, peaked at 3.02% in November, and then declined again. The fatality rate had the lowest rate of 0.31% in July and increased in September, peaking at 1.55% in November. From 2022 to the end of mandatory surveillance in 2023, the severity rate and fatality rate decreased substantially as the Omicron variants became dominant. By 2022, the severity and fatality rates were 0.14% and 0.09%, respectively, while in 2023, they were 0.15% and 0.06%, respectively.

During the entire COVID-19 pandemic, both severity and fatality rates were highest in 2020 (4.33% and 2.16%,

**Table 3.** Characteristic of COVID-19 cases by variant dominant period

Class	Total (2020.1.20.– 2023.8.30.)	Pre-Delta dominant period (2020.1.20.–2021.7.24.)	Delta dominant period (2021.7.25.–2022.1.15.)	Omicron dominant period (2022.1.16.–2023.8.30.)
Total (average daily case)	34,572,554 (26,231)	187,339 (340)	500,410 (2,876)	33,884,805 (57,335)
<b>Age (yr)</b>				
0–9	3,270,282 (9.5)	8,914 (4.8)	47,378 (9.5)	3,213,990 (9.5)
10–19	4,246,977 (12.3)	14,407 (7.7)	55,961 (11.2)	4,176,609 (12.3)
20–29	5,001,143 (14.5)	31,608 (16.9)	72,070 (14.4)	4,897,465 (14.5)
30–39	5,077,726 (14.7)	27,270 (14.6)	73,565 (14.7)	4,976,891 (14.7)
40–49	5,237,546 (15.1)	29,639 (15.8)	71,544 (14.3)	5,136,363 (15.2)
50–59	4,531,012 (13.1)	33,776 (18.0)	64,582 (12.9)	4,432,654 (13.1)
60–69	3,898,836 (11.3)	24,842 (13.3)	70,267 (14.0)	3,803,727 (11.2)
70–79	2,056,083 (5.9)	10,800 (5.8)	29,444 (5.9)	2,015,839 (5.9)
≥80	1,252,949 (3.6)	6,083 (3.2)	15,599 (3.1)	1,231,267 (3.6)
<b>Sex</b>				
Male	15,892,229 (46.0)	95,427 (50.9)	262,151 (52.4)	15,534,651 (45.8)
Female	18,680,325 (54.0)	91,912 (49.1)	238,259 (47.6)	18,350,154 (54.2)
<b>Transmission route</b>				
Local cases	34,492,629 (99.8)	172,532 (92.1)	450,343 (90.0)	33,196,273 (98.0)
Imported cases	79,925 (0.2)	14,807 (7.9)	50,067 (10.0)	688,532 (2.0)
<b>Region</b>				
<b>Metropolitan</b>				
Seoul	6,751,335 (19.5)	61,112 (32.6)	179,580 (35.9)	6,510,643 (19.2)
Incheon	1,991,892 (5.8)	8,423 (4.5)	31,545 (6.3)	1,951,924 (5.8)
Gyeonggi	9,266,797 (26.8)	52,791 (28.2)	153,602 (30.7)	9,060,404 (26.7)
<b>Non-metropolitan</b>				
Busan	2,092,642 (6.1)	7,609 (4.1)	20,114 (4.0)	2,064,919 (6.1)
Daegu	1,516,421 (4.4)	11,252 (6.0)	13,399 (2.7)	1,491,770 (4.4)
Gwangju	1,018,499 (2.9)	3,232 (1.7)	6,634 (1.3)	1,008,633 (3.0)
Daejeon	1,013,275 (2.9)	3,678 (2.0)	9,340 (1.9)	1,000,257 (3.0)
Ulsan	738,128 (2.1)	3,121 (1.7)	4,264 (0.9)	730,743 (2.2)
Sejong	273,413 (0.8)	684 (0.4)	1,654 (0.3)	271,075 (0.8)
Gangwon	1,005,836 (2.9)	4,198 (2.2)	9,393 (1.9)	992,245 (2.9)
Chungbuk	1,075,474 (3.1)	3,639 (1.9)	8,776 (1.8)	1,063,059 (3.1)
Chungnam	1,390,798 (4.0)	4,618 (2.5)	15,160 (3.0)	1,371,020 (4.0)
Jeonbuk	1,167,948 (3.4)	2,613 (1.4)	8,233 (1.6)	1,157,102 (3.4)
Jeonnam	1,142,483 (3.3)	1,904 (1.0)	5,557 (1.1)	1,135,022 (3.3)
Gyeongbuk	1,581,207 (4.6)	5,269 (2.8)	11,351 (2.3)	1,564,587 (4.6)
Gyeongnam	2,075,991 (6.0)	6,532 (3.5)	15,860 (3.2)	2,053,599 (6.1)
Jeju	451,523 (1.3)	1,598 (0.9)	3,279 (0.7)	446,646 (1.3)
Quarantine	18,892 (0.1)	5,066 (2.7)	2,669 (0.5)	11,157 (0.03)
<b>Severity</b>				
Deaths	35,605	2,139	4,733	28,733
Severe/critical cases	38,112	4,665	8,296	25,151
Case severity rate (%) <sup>a)</sup>	0.19	2.97	2.14	0.15
Case fatality rate (%) <sup>a)</sup>	0.10	1.14	0.95	0.08

Unit: n (%). COVID-19=coronavirus disease 2019. <sup>a)</sup>The case severity rate and case fatality rate were analyzed continuously observing the progress of confirmed cases during each respective period. The monitoring period includes confirmed cases up to two weeks prior (August 12th, 2023, 12 am).



**Figure 2.** Monthly COVID-19 case severity rate and case fatality rate  
COVID-19=coronavirus disease 2019.

respectively). After 2022, the severity rate remained consistently low at 0.14%, and the fatality rate reached its lowest point of 0.06% in 2023. By variant dominance period, death and severe/critical condition cases were highest during the Omicron variant dominance period (28,733 and 25,151, respectively), while the severity and fatality rates were highest during the Delta variant pre-dominance period (2.97% and 1.14%, respectively).

## Discussion

The present report analyzed COVID-19 data reported to the KDCA from January 20, 2020 to August 30, 2023, covering the mandatory surveillance period of COVID-19 infection, thereby investigating the outbreak trends and characteristics.

In 2020 and 2021, confirmed cases of COVID-19 gradually increased. After January 2022 corresponding to the Omicron variant dominance period, there was a rapidly rise in cases in 2022, accounting for 82.2% of all confirmed cases during the entire surveillance period. In particular, March 2022 recorded the highest monthly number of confirmed cases at 9,959,368. The average daily case was highest during the

Omicron variant dominance period, which included 57,335 cases. By age group, the proportion of confirmed cases during the mandatory surveillance period was highest in those in their 40s (15.1%), 30s (14.7%), and 20s (14.5%), who are more socially active. Variations in age proportions by year were 1.1% (14.2–15.3%) in their 40s, 2.1% (13.9–16.0%) in their 20s, 2.2% (3.1–5.3%) in their 80s and older, and 2.5% (12.7–15.2%) in their 30s, compared to 7.0% (3.4–10.4%) in those aged 9 and under, 6.5% (6.2–12.7%) in their 10s, 5.9% (12.9–18.8%) in their 50s, and 5.1% (10.7–15.8%) in their 60s, indicating that the occurrence of COVID-19 was different between younger and older age groups at different times. In addition, the proportion of confirmed cases in the metropolitan region compared to the whole country was 59.7% in 2020, 72.3% in 2021, 52.0% in 2022, and 50.7% in 2023. These were higher than the proportion of the population in the metropolitan region (50%), suggesting a disproportionately higher number of confirmed cases in this region.

Severity was highest in the early stages of the pandemic, fluctuated over time, and began decreasing consistently from 2021 onwards. This could be attributed to the stabilization of the COVID-19 response system and the start of COVID-19

vaccination as the COVID-19 pandemic continued [9]. However, the second half of 2021 saw an increase in severity and fatality rates with the emergence of the Delta variant. In 2022, the severity rate declined significantly with the emergence of the Omicron variants, which demonstrated higher transmissibility but lower severity compared to previous variants [10]. In addition, COVID-19 was regarded as a manageable disease due to continued vaccination, treatment, and other measures, leading to changes in the monitoring system in 2023.

When comparing COVID-19 outbreaks by year and variant dominance, temporal categorization revealed some differences. However, adopting a multifaceted approach in future analyses could provide more comprehensive insights by considering diverse influencing factors beyond time periods.

Using the information collected during the mandatory surveillance of COVID-19, the KDCA produced statistics and publicized them through press releases to monitor the daily outbreak situation. Moreover, this information served as a basis for research on risk assessment for outbreaks, forecasting to establish response strategies, and risk factor analysis. Since confirmed case reports were influenced by quarantine policies, healthcare systems, COVID-19 variants, and non-pharmaceutical interventions such as vaccination, it is important to interpret trends with caution while considering these factors. Therefore, further analysis is recommended to account for the impact of various interventions, as this could provide a foundation for preparing for future infectious disease crises.

## Declarations

**Ethics Statement:** Not applicable.

**Funding Source:** None.

**Acknowledgments:** We would like to thank regional centers for Disease Control and Prevention, local governments and healthcare facilities for investigation of COVID-19 deaths.

**Conflict of Interest:** Sun-kyung Baek is an editorial board member of the journal, but was not involved in the review process of this manuscript. Otherwise, there is no conflict of interest to declare.

**Author Contributions:** Conceptualization: GHK, BYR, SKB. Data curation: GHK, SJJ. Formal analysis: GHK, BYR. Investigation: GHK, BYR, SJJ. Methodology: GHK, BYR. Project administration: BYR, SKB. Resources: GHK, SJJ. Software: GHK, BYR, SJJ. Supervision: SKB. Validation: BYR, SKB. Visualization: GHK, BYR. Writing – original draft: GHK. Writing – review & editing: BYR, SKB..

## References

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. WHO; 2024 [cited 2024 Oct 15]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1)
2. Korea Disease Control and Prevention Agency Press Release [cited 2024 Oct 15] Available from: [https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000&bid=0015&list\\_no=365654&cg\\_code=&act=view&nPage=4&newsField=202001](https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000&bid=0015&list_no=365654&cg_code=&act=view&nPage=4&newsField=202001)
3. Korea Disease Control and Prevention Agency Press Release [cited 2024 Oct 15] Available from: [https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000&bid=0015&list\\_no=723365&cg\\_code=&act=view&nPage=1&newsField=202308](https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000&bid=0015&list_no=723365&cg_code=&act=view&nPage=1&newsField=202308)
4. Jang J, Park SY, Kim SS, et al. Establishment and opera-

- tion of national wastewater-based surveillance system on infectious diseases. *Public Health Wkly Rep* 2023;16:424-38.
5. Korea Disease Control and Prevention Agency. Standard manual of COVID-19 response [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2024 [cited 2024 Oct 15]. Available from: <https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20507020000&bid=0019>
  6. Central Disaster and Safety Countermeasure Headquarters, Central Disease Control Headquarters. COVID-19 response guidelines (for local governments). 14-1 ed. Central Disaster and Safety Countermeasure Headquarters, Central Disease Control Headquarters; 2024.
  7. World Health Organization (WHO). COVID-19 therapeutic trial synopsis [Internet]. WHO; 2020 [cited 2024 Oct 15]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/covid-19-therapeutic-trial-synopsis>
  8. Jeong SJ, An M, Jang M, et al. Severity of COVID-19 associated with SARS-CoV-2 variants dominant period in the Republic of Korea. *Public Health Wkly Rep* 2023;16:1464-87.
  9. Shim JA, Park E, Kim RK, Lee KH, Shin MR, Kwon D. The suspected coronavirus disease 2019 reinfection cases and vaccine effectiveness, the Republic of Korea. *Public Health Wkly Rep* 2023;16:1504-20.
  10. Wolter N, Jassat W, Walaza S, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet* 2022;399:437-46.



## 독일 사례를 통한 우리나라 원헬스 정책 방향

오진아 , 신명록 , 이시은 , 김종희\*

질병관리청 감염병정책국 인수공통감염병관리과

### 초 록

원헬스 접근의 중요성은 그동안 여러 국제기구(World Health Organization, World Organisation for Animal Health, United Nations Environment Programme, Food and Agriculture Organization) 및 국제 협의체(Group of 7, Group of 20, Asia-Pacific Economic Cooperation, Association of Southeast Asian Nations), 주요 선진국 등에서 지속적으로 강조되어 왔다. 주요 선진국들은 이미 원헬스를 전담하는 정부조직이나 단체가 적극적으로 정책을 마련하고 추진 중에 있다. 특히, 독일의 경우 유관 부처가 서로 협력하여 원헬스 접근을 통한 항생제 내성, 인수공통감염병 등에 선제적으로 대비하고 대응할 수 있도록 구체적인 계획을 수립하여 실행하고 있다. 또한 부처 간 원헬스 접근을 강화하기 위한 연구 협약을 체결하고 의학, 수의학, 인문학 등을 아우르는 다학제 간 감염병 관련 연구를 수행하고 있다. 우리나라 역시 원헬스 접근의 중요성을 인식하고, 원헬스 활성화를 위해 관련 체계(원헬스 거버넌스 구축, 국가 공동 실행계획 등)를 마련 중이다. 보다 효과적이고 실질적인 원헬스 체계를 수립하고 전략을 마련하기 위해 독일의 원헬스 추진 체계를 분석하여 이를 참고하고자 한다.

**주요 검색어:** 원헬스 접근; 항생제 내성; 기후 변화; 인수공통감염병; 팬데믹

### 서 론

인간에게 나타나는 신종 감염병의 약 75%는 동물에서 유래한다[1]. 인간 거주 영역의 확대가 야생동물의 서식지 축소로 이어지고, 이는 또 동물과 사람 간의 접촉의 증가로 이어져 중간 감염병 전파가 지속적으로 늘어나고 있다. 거기에 국경을 초월한 교류와 접촉의 확대로 신종 감염병 유입 기회와 속도가 가속화되고 있는 실정이다[2]. 인수공통감염병 이외에도 최근에는 기후 변화로 인한 건강 위협, 항생제 내성

(antimicrobial resistance, AMR) 등 공중보건에 대한 복합적이고 다양한 문제들도 글로벌 이슈가 되고 있다. 이러한 문제들을 깊게 살펴보면 결국에는 인간, 동물, 환경의 건강이 서로 밀접하게 연관되어 있음을 알 수 있고, 이러한 공중보건의 위협에 효과적으로 대비하고 대응하기 위해서는 기존의 인간 중심 접근보다는 자연환경과 동물의 건강까지 다 함께 고려해야 한다는 것을 알 수 있다[3]. 그래서 최근 대두되고 있는 전략이 바로 ‘원헬스 접근(One Health approach)’이다. 원헬스 접근이란, 인간의 건강이 동물 및 환경의 건강과 하나로 연계되

Received October 24, 2024 Revised December 4, 2024 Accepted December 5, 2024

\*Corresponding author: 김종희, Tel: +82-43-719-7160, E-mail: kayden407@korea.kr

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) which permits unrestricted distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



KDCA  
Korea Disease Control and Prevention Agency

**핵심 요약**

① 이전에 알려진 내용은?

전 세계적으로 공중보건위기 대비 및 지속 가능한 건강 증진을 위한 원헬스 접근의 효과적 이행 및 운영 필요성에 대해 공감하고 있다.

② 새로이 알게 된 내용은?

독일은 국가 계획 및 전략에 원헬스 접근을 명시하고, 부처 간의 비공식적인 네트워크를 구성하였다. 이러한 네트워크를 통해 독일 정부는 범부처 간 협력을 기반으로 원헬스 정책을 적극적으로 추진하고 있다.

③ 시사점은?

항생제 내성, 기후 변화, 신종 감염병 발생과 같은 공중 보건 위협은 범부처 간 협력을 통해 대비하고 대응할 수 있도록 상시적이고 체계적인 기반을 구축해 놓아야 한다. 이를 위해서는 원헬스 접근을 통한 효과적인 전략을 수립하고 이행해야 할 필요가 있다.

어 있음을 인식하고, 모두에게 최적의 건강을 제공하기 위한 협력 전략을 뜻하는데[4], 최근 전 세계적으로 공중보건위기 대비 및 지속 가능한 건강 증진을 위한 원헬스 접근의 효과적 이행 및 운영 필요성에 대해 적극 공감하고 각 나라의 정책에 도입하고 있는 추세다.

국제기구들도 원헬스 접근의 중요성을 인지하고, 다양한 노력을 통해 정책 개발을 지원하고 있다. 특히 세계보건기구(World Health Organization, WHO), 유엔식량농업기구(Food and Agriculture Organization, FAO), 세계동물보건기구(World Organisation for Animal Health), 유엔환경계획(United Nations Environment Programme)은 4자 협의체(Quadropartite)를 구성하고, 2022년에 발간한 'One Health Joint Plan of Action 2022-2026'을 통해 6개 실행과제에 대한 세부실행 방안을 제시함으로써, 원헬스를 도입하고자 하는 국가들이 원헬스 전략을 수립하는 데 크게 일조하고 있다[4].

그간 질병관리청도 새로운 건강 위협요인에 대한 효과적

인 감염병 대응 전략으로 원헬스 협력 필요성을 깊이 인식하고, 질병관리청 내 원헬스 협의체 구성 및 전담 Task Force를 설치(2024년 2월)하는 등 원헬스 접근 도입을 위해 많은 노력을 기울이고 있으나, 아직 포괄적이고 통합적인 원헬스 국가 전략이나 구체적인 공동 실행계획을 갖추지는 못한 상황이다.

이에 원헬스 접근을 통한 보건정책 수립 및 실행을 통해 국제 보건사회에서 증추적인 역할을 수행하고 있는 독일의 주요 사례를 살펴보고, 우리나라의 원헬스 활성화 및 발전 방안 에 대해 모색해 보고자 한다.

**본 론**

독일은 유럽 연합(European Union, EU) 소속 국가로서, 다른 EU 회원국과 다양한 분야에서 공동 정책을 추진하고 있다. 원헬스와 관련해서도 각국별로 정책환경을 구축하고, 관련 기관 및 이해관계자를 명확하게 지정하며, 법률, 정책, 지침 및 행동계획을 수립하고 개선방안을 마련하는 등 원헬스 도입 및 정착을 위해 노력하고 있다[5]. 독일 역시 이러한 EU의 정책 방향을 따르며, 자국 내 각 부처를 통해 다양한 정책 과 프로젝트를 수행하고 있다.

**1. 주요 원헬스 유관 부처**

2021년, 독일 내각은 부처 간 전략적 워크숍을 통해 원헬스 비공식 네트워크를 설립하고, 해당 네트워크를 적극 활용하여 자국 내 여러 부처와 협력을 통해 원헬스 접근을 실행해 나가고 있다[6]. 또한, 독일 연방 교육연구부(Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF)의 주도로 원헬스 접근을 강화하기 위한 연구 협약을 체결했다. 이를 통해 원헬스 분야에서 변화하는 연구 과제에 더욱 신속하고 효과적으로 대응할 수 있도록 하며, 국가 내 다양한 역량과 자원을 연계하여 글로벌 건강 증진 및 연방 정부의 건강 연구 프로그램을 실행하는 데 기여하고 있다. 아래

는 상기 연구 협약을 바탕으로 구성된 독일 원헬스를 담당하는 주요 부처와 그 역할을 보여주는 모식도이다(그림 1). 모식도와 같이 독일에서 원헬스 관련 정책은 사람 관련은 보건부(Bundesministerium für Gesundheit, BMG), 식물 및 동물 관련은 식품농업부(Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, BMEL), 환경은 환경자연보호핵안전부(Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz, BMUV)에서 중점적으로 다루며, 각 영역에 국한하지 않고 모든 영역에서 유기적으로 긴밀히 협력하고 있다. 독일 내 원헬스 접근의 관련 정책을 수행하고 있는 주요 부처의 역할과 기능을 살펴보면 다음과 같다[7].

### 1) 독일 연방 교육연구부(BMBF)

BMBF는 독일의 교육과 연구 관련 정책을 수립하고 추진하는 정부 부처로, 원헬스와 관련해서도 다양한 연구 등을 지원하고 있다. 특히 2017년부터 5년 동안 총 4천만 유로의 예산 지원을 통해, 바이러스학, 의학, 생물학 등 다양한 분야의

연구자들과 실무자들이 협력할 수 있는 인수공통감염병 연구 네트워크를 마련하였다. 이를 통해 연구 결과가 실무에 빠르게 적용될 수 있도록 하여 원헬스가 정책에 실제적으로 활용될 수 있게끔 적극적으로 지원하고 있다. 이러한 지원을 통해 의학, 수의학, 인문학 등을 아우르는 다학제 간 감염병 연구가 성공적으로 이뤄질 수 있도록 크게 기여하였다[8]. 2022년 10월에는 BMBF 주도로 BMG, BMEL, BMUV, 국방부(Bundesministerium der Verteidigung, BMVg), 경제협력개발부(Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung, BMZ) 등 6개 부처와 함께 원헬스 접근 강화를 위한 연구 협약을 체결하였다. 이를 통해 기존의 국가 인수공통감염병 연구 플랫폼을 원헬스 연구 플랫폼으로 발전시켜, 변화하는 연구 과제에 더욱 신속하고 효과적으로 대응할 수 있도록 지원하고 있다. 그 외에 기관 지원도 하고 있는데, 독일 감염 연구센터와 다른 연방 부처의 연구기관 간 원헬스 접근을 강화하는 등 다학제 간 연구를 수행할 수 있는 최적의 환경을 갖출 수 있도록 지원하였고, 그 성과 중 하나로 헬름홀츠 원헬스 연구소(Helmholtz Institute for One Health)를 신설

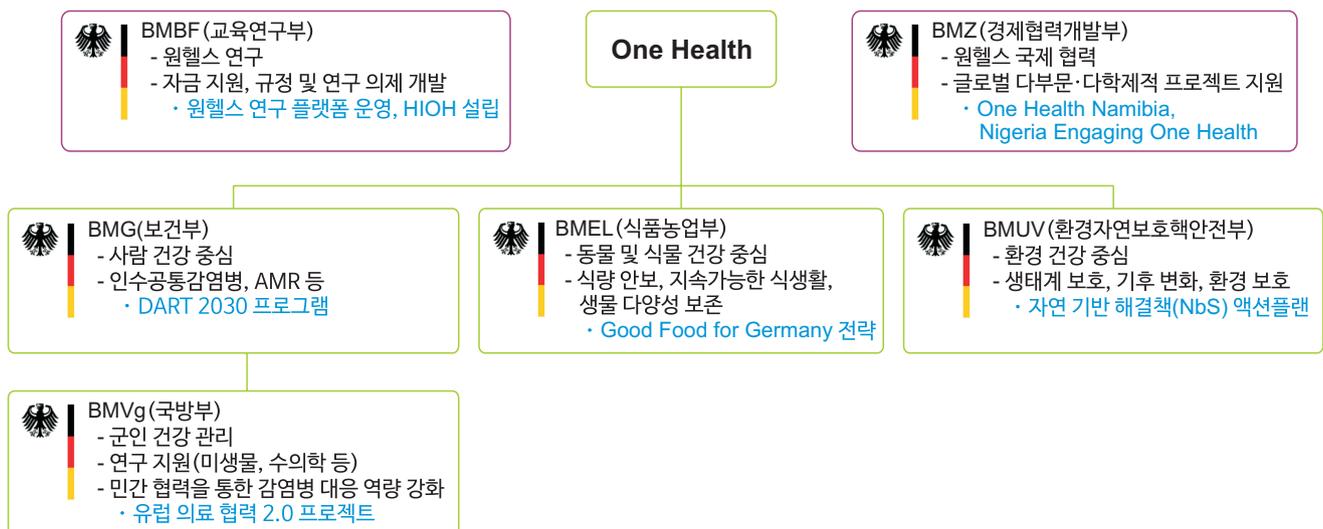


그림 1. 독일 원헬스 모식도

BMBF=Bundesministerium für Bildung und Forschung; HIOH=Helmholtz Institute for One Health; BMZ=Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; BMG=Bundesministerium für Gesundheit; DART 2030=Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie 2030; BMEL=Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft; BMUV=Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz; NbS=Nature-based Solutions; BMVg=Bundesministerium der Verteidigung.

한 바 있다[9].

## 2) 독일 연방 보건부(BMG)

BMG는 사람 중심의 보건 정책을 총괄하는 정부 부처로 주로 국민의 건강보호와 의료 시스템의 효율성을 높이기 위해 다양한 정책과 프로그램을 추진한다. 특히, 원헬스 접근 중심의 다양한 정책을 펼치고 있는데, 특히 독일 항생제 내성 관리 전략(Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie 2030, DART 2030)을 통해 AMR 문제를 해결하고자 하며, 이를 위해 인간과 동물의 항생제 사용을 줄이는 동시에 국제 협력을 강화하고 있다. 또한, 인수공통감염병 감시 및 조기 대응 시스템을 강화하여 전염병 예방 및 대응에 중점을 두고 있으며, WHO 등과 협력하여 글로벌 전염병 확산을 방지하기 위해 노력하고 있다. 이와 더불어, 기후 변화가 건강에 미치는 영향을 종합적으로 고려한 정책을 개발하여 환경 변화와 보건 문제를 통합적으로 다루고 있다. BMG는 원헬스 관련 연구와 혁신을 적극적으로 지원하며, 지속 가능한 보건 시스템 구축에 기여하고 있다. 이외에도, 국제 협력과 다자간 협력을 통해 글로벌 보건 과제를 지속해서 이행하고 있으며, 이를 통해 독일이 전 세계 보건 문제 해결에 기여하는 주요 주체로 자리매김할 수 있도록 크게 기여하고 있다[10].

## 3) 독일 연방 식품농업부(BMEL)

BMEL는 농업 및 축산업을 위주로 국민의 식생활과 동물 복지, 소비자 보호, 환경보호 등의 정책을 수립하고 시행하는 정부 부처이다. 특히, 글로벌 식량 문제 해결, 무역 장벽 해소, 새로운 시장 개척, 그리고 각 국가와의 양자 관계 강화 등 다양한 분야에서 활발히 활동하고 있다. BMEL은 전 세계 식량 안보를 개선하기 위해 FAO, Group of 7 (G7), Group of 20 (G20), UN 등 국제기구와 협력하여 기아 종식, 영양 개선, 지속 가능한 농업 촉진을 목표로 한 다각적인 정책을 추진하고 있다. 2023년 8월에는 동물 복지와 식품 투명성을 강화하기

위해 의무적인 동물 사육 라벨 제도를 도입하여, 소비자들이 동물 사육 환경에 대해 신뢰할 수 있는 정보를 바탕으로 구매 결정을 내릴 수 있도록 하고 있으며, 이를 통해 지속 가능한 농업으로의 전환을 촉진하고 있다.

유기농업 부문에서는 자원을 절약하고 환경을 보호하는 친환경 농업 시스템 구축을 지원하며, 생물 다양성 보호에도 앞장서고 있으며, 꿀벌과 야생벌을 포함한 곤충들이 생태계에서 중요한 역할을 한다는 점을 강조하면서 농업 및 산림 부문에서 생물다양성 보존을 위한 다양한 전략을 추진하고 있다. 또한, BMEL은 '독일을 위한 좋은 음식(Good Food for Germany)'이라는 식품 및 영양 전략을 통해 모든 국민이 건강하고 지속 가능한 식단을 쉽게 선택할 수 있도록 지원하고 있다. 이 전략을 통해 사람들의 건강을 개선할 뿐만 아니라 기후 변화 대응, 환경보호, 생물다양성 보존에도 기여하며, 2025년까지 첫 번째 조치들이 시행될 예정이다.

아울러, BMEL은 기후 변화 완화와 기후 회복력을 높이기 위해 다양한 조치를 추진하고 있으며, 2030년까지 농업 부문의 온실가스 배출량을 1990년 대비 65% 감축하는 것을 목표로 하고 있다. 이를 위해 탄소 흡수원인 산림과 토양을 보존하고, 유기농업을 확대하며, 지속 가능한 식품 소비와 음식물 쓰레기 감축을 위한 프로그램을 통해 농업의 지속 가능성을 강화하고 기후 변화에 적극 대응하고 있다[11].

## 4) 독일 연방 환경자연보호핵안전부(BMU)

BMU는 환경 및 자연보호를 중심으로 야생동물, 핵 안전, 소비자 보호 등과 관련된 정책을 수립하고 실행하는 정부 부처이다. 특히, 기후 변화, 생물 다양성 감소, 환경 오염, 야생동물 서식지 보호 등 환경 문제를 해결함으로써 인간과 동물의 건강을 증진시키는 것을 목표로 한다. 그중에서도 환경 보호와 공중보건의 연계를 강조하며, 환경 오염이 인간과 동물의 건강에 미치는 영향을 평가하고, 이를 개선하기 위한 정책을 중점적으로 추진하고 있다.

야생동물 거래로 인한 건강 위협 방지를 위해 국제 연합을 설립하여, 야생동물 및 관련 상품 거래에서 인수공통감염병 전파 위험을 실질적으로 줄일 수 있는 국제적 및 국가적 정책을 강화하고 있다. 또한, 생물다양성 보전, 기후 변화 대응 및 기후 위기에 대한 적응을 목표로 자연 기반 해결책(Nature-based Solutions, NbS) 액션 플랜을 시작하여 생태계 복원, 수질 및 공기질 개선, 홍수 및 가뭄 완화 등을 통해 인간과 자연이 조화롭게 공존할 수 있는 환경을 조성하는 데 일조하고 있다. 또한, 소비자 보호 측면에서 건강 관련 환경보호의 구체적인 측면을 다루며, 일반 대중을 위한 건강 및 식품 안전에 대한 추가 지침을 제공하고 있다. 이러한 노력은 원헬스적 관점에서 환경과 건강의 통합적 관리를 촉진하는 데 크게 기여하고 있음을 알 수 있다[12].

#### 5) 그 외 주요 부처

BMVg는 국방 정책을 수립하고 국가 안보와 군사 방위를 책임지는 부처로, 원헬스 접근을 직접적으로 다루는 주요 부처는 아니지만, 국가 안보 및 군사 보건 측면에서 원헬스 관련 역할을 수행하고 있다. 또한, 자체 연구를 통해 광범위한 학제간 통합적 연구 수행에 크게 기여하고 있으며, 팬데믹 대응 역량을 강화하기 위해 유럽 의료 협력 2.0 프로젝트를 추진하고 있다[13]. BMZ는 국제적으로 원헬스를 기반으로 한 지속 가능한 개발 정책을 추진하고 있으며, 글로벌 식량 안보 연합, 'One World - No Hunger' 이니셔티브, 이주 파트너십, 기후 이니셔티브, 글로벌 보건 이니셔티브 등 다양한 국제 프로젝트를 통해 식량 안보, 지속 가능한 농업, 이주 문제 해결, 기후 변화 대응, 글로벌 보건 개선 등을 목표로 국제 협력을 강화하고 있다[14]. 이외에도 독일 전염병 대비팀(German Epidemic Preparedness Team), 싱크탱크(Think Tank Gruppe) 등 원헬스 정책을 마련 및 지원하고, 수행하는 다수의 부처와 기관들이 있으며, 다양한 부처 간 협력을 바탕으로 원헬스 접근 방식을 강화하고 있으며, 보건 시스템의 적응과 관련된 구체적인

조치를 계속해서 발전시켜 나가고 있다.

## 2. 주요 원헬스 전략 및 프로그램

### 1) 독일 항생제 내성 관리 전략(DART 2030)

DART 2030은 독일이 AMR 문제를 해결하기 위해 감시, 예방, 항생제 사용 모니터링을 강화하고, 환경적 요소를 고려한 포괄적인 해결책을 제시하는 국가 전략으로, 독일의 BMG, BMEL, BMBF, BMZ, BMUV 등 여러 부처가 협력하여 공동으로 개발하였다. AMR 문제는 사람에게만 국한되지 않고 동물과 환경에까지 영향을 미치기 때문에, DART 2030은 인간, 동물, 환경의 건강이 상호 연결되어 있음을 인식하고 이를 통합적으로 다루는 원헬스 접근 방식을 채택하고 있다. 총 6가지 전략으로 구성되어 있는데 첫 번째 전략은 '예방'이다. 감염병 예방을 통해 항생제 사용의 필요성을 줄이고, 감염병 자체의 발생을 억제하는 것을 목표로, 인간 의료, 동물 건강, 환경 관리, 그리고 식품 체인 관리 등 여러 분야에서 다양한 예방 조치를 실행하고 있다. 두 번째 전략은 '감시 및 모니터링'으로, 항생제 사용과 AMR에 대한 철저한 감시와 데이터를 기반으로 한 분석을 통해, 국가 차원의 효과적인 대응 전략을 수립하고 적절한 조치를 마련하는 것을 목표로 한다. 세 번째 전략은 '항생제의 적절한 사용 및 실험실 진단'이다. 항생제를 적절하고 책임감 있게 사용할 수 있도록 방법을 개선하고, AMR의 확산을 방지하기 위해 실험실 진단을 활용하여 항생제 치료를 최적화하는 데 중점을 둔다. 네 번째 전략은 '커뮤니케이션과 협력'으로 AMR에 대한 공공 인식 제고와 이해당사자 간의 협력을 통해 AMR 문제를 해결하는 데 중점을 두고 있다. 지식의 확산을 통해 감염병, 비대상 항생제 치료와 AMR 간의 연관성, 감염병과 패혈증 발병의 관계 등을 공공에 알리고, 이를 통해 사실에 기반한 인식을 유지하는 것이 목표이다. 다섯 번째 전략은 '국제적 협력 강화'로, AMR은 국경을 넘나드는 다차원적인 글로벌 도전 과제이기 때문에 국제 사회가 함께 원헬스 접근으로 해결해야 함을 강조하고 있다.

이를 해결하기 위해 규제 및 감시 시스템의 구축, 국가 차원의 AMR 예방 노력 강화를 통한 지원이 필요하며, 특히 구조적으로 취약한 지역에 대한 지원을 포함하고 있다. 여섯 번째 전략은 '새로운 진단 도구, 항생제 및 대체 치료법, 백신 개발 지원'이다. 원헬스 접근을 기반으로 기초 연구부터 임상 연구, 공중보건, 환경 및 기후 연구, 의료와 식품 부문, 농업, 건설 부문, 그리고 미디어와 커뮤니케이션 분야에 이르기까지 다양한 연구 영역을 지원하고 그 결과로 AMR 예방과 개입을 위한 실질적인 방안을 도출하는 것을 목표로 하고 있다[15].

## 2) 기후와 생물 다양성을 위한 자연 기반 해결책에 관한 연방 행동 계획(Federal Action Plan on Nature-based Solutions for Climate and Biodiversity)

독일 정부는 원헬스 접근 기반의 '기후와 생물 다양성을 위한 자연 기반 해결책에 관한 연방행동 계획'을 통해 생태계의 전반적인 상태를 개선하고자 한다. 이를 통해 생태계의 복원력을 높이고, 기후 변화에 대처하고자 노력하고 있다. NbS 행동 계획의 주요 목적은 생태계를 보호하고 자연적인 탄소 흡수원의 역할을 강화하여 기후 변화와 생물다양성 위기에 대한 적응력을 높이고 이들 위기에 대한 지속 가능한 대응을 촉진하는 것이다. 또한, 다양한 이해관계자(지방자치단체, 농업 및 산림 종사자 등)와의 협력을 통해 정책과 실행 방안을 효과적으로 통합하고자 한다.

NbS 행동 계획은 독일 내 다양한 생태계를 대상으로 자연 환경을 전반적으로 강화하는 것을 목표로 하고 있으며, 크게 10가지 영역으로 나누어 영역별 세부 목표를 제시하고 있다. 첫 번째, 이탄지(식물이 분해되지 않고 쌓여 형성된 유기물이 많은 습지) 보호 및 복원을 위해 공공 부문의 이탄지 우선 구매권을 도입하고, 정부 소유의 이탄지 보호 조치를 개발하고 시행한다. 두 번째, 수자원 보호 및 관리를 위해 강과 범람원(강 주변의 낮고 평평한 지역) 등을 자연 상태로 복원하고 물 순환을 개선하여 홍수와 가뭄에 대응하고자 지역 물 균형 가

이드라인을 개발하고 다양한 이해관계자와의 협력을 강화한다. 세 번째는, 해양과 해안 보호로서 해양과 해안을 지속 가능하게 이용하며, 기후 변화와 관련된 변화에 대한 복원력을 강화함으로써 자연적 기능을 증대하는 것을 목표로 한다. 네 번째, 생물 다양성 보전에 필수적인 야생 및 보호 지역 관리를 통해 야생동물 서식지를 보존하는 것을 목표로 유지 보수를 위한 계획 등을 수립하고 개선한다. 다섯 번째, 산림 생태계 강화를 위해 독일의 산림 면적을 확장하여 산림의 장기적인 탄소 흡수 능력을 증가시키고, 지속적인 가치가 있는 서식지를 만들고, 기후 회복력이 강한 산림 생태계를 조성하고자 노력한다. 여섯 번째, 토양은 주요 탄소 저장고로, 생태계의 기후 위기 복원력을 강화하는 데 중요한 요소이므로 건강한 토양을 위해 농업과 산림 경영 방식을 개선하여 토양의 탄소 저장 능력을 강화하고 지속 가능한 식량 생산을 지원한다. 일곱 번째, 도시 녹지와 연결된 생태통로를 확충하여, 생물다양성 및 도시 열섬 효과를 완화하고, 건설 및 교통 인프라 개발 시 생태계 영향을 최소화하기 위해 노력한다. 여덟 번째, 데이터 수집, 모니터링, 모델링 및 보고이다. 독일은 다양한 기관들이 이미 수집 중인 생태계 데이터 간의 네트워크를 강화하고, 서로 다른 분야의 관측 데이터를 결합하여 상관관계를 명확히 파악하기 위해 노력한다. 아홉 번째, 연구 역량 강화를 위해 신규 연구와 데이터 네트워크를 확장하여 보다 정교한 생태계 복원 계획을 수립하기 위해 노력한다. 마지막으로 NbS는 EU 및 국제사회와의 긴밀한 협력을 통해 성공할 수 있기에 독일 정부는 G7과 EU 차원에서 자연 기반 솔루션을 위한 강력한 정책 지원을 촉진하고, 생물다양성 협약(Convention on Biological Diversity), 파리기후협정 및 UN 생태계 복원 10년과 같은 국제적 이니셔티브에 적극 참여하고 있다[16].

## 결 론

지금까지 살펴본바, 독일은 원헬스 접근을 공공 정책에 반

영하여 다양한 분야에서 성과를 내고 있다. 글로벌 보건 연구와 혁신을 추진하고, 이를 통해 감염병 예방, AMR 관리, 기후 변화 대응 등의 문제를 해결하기 위해 노력하고 있다. 또한 기후 변화가 공중보건에 미치는 영향을 평가하고, 이에 대한 예방과 대응책을 마련하는 연구에도 집중하고 있다. 그리고 여러 국제기구와 협력하여 병원체의 확산을 방지하고, 저소득 국가들의 공중 보건 위협에 대응 역량 강화를 위해 연구와 자원을 지원하고 있다. 또한, 독일은 부처별로 고유의 정책을 수행하는 것 이외에도 사람 건강이 모든 영역에 연결되어 있다는 원헬스 접근 개념을 이해하고, 모두가 건강할 수 있는 토대를 마련하고자 분야와 소관 부처를 가리지 않고 서로 적극적으로 협력하고 있다. 연구도 분야별 분절적인 수행이 아닌 서로 협력하여 더 나은 결과를 도출할 수 있도록 공동의 연구계획을 수립하고, 결과 공유를 통해 연구를 확장할 수 있는 관련 체계를 마련하고, 이러한 연구가 지속적으로 진행될 수 있도록 자금을 장기적으로 지원하고 있다. 독일의 이러한 정책들은 원헬스 후발 주자들에게 글로벌 보건 위협을 예방하고 건강한 환경을 유지하기 위한 전략의 방향성을 제시해 주고 있다는 점에서 큰 의의가 있다.

우리나라는 2017년에 원헬스 개념을 공식적으로 정책화하였고, 제1차 및 제2차 인수공통감염병 관리계획에 원헬스 접근을 도입한 바 있다. 현재 원헬스를 전담하는 부처나 조직은 없으나, 질병관리청의 기존 조직을 활용하여 원헬스 접근을 적용한 조류 인플루엔자 대비 및 대응 대책, AMR 대책, 인수공통감염병관리 계획 등을 수립 및 추진하고 있다. 아울러 원헬스 추진을 위한 인프라(예산, 조직, 법령 등)를 구축 중이나, 분야 및 부처 간 협력조정이 쉽지 않은 실정이다. 효과적으로 원헬스 다분야 공동협력체계를 구축하기 위해서는 원헬스 추진을 위한 인프라를 확충하고, 상위 단계의 거버넌스를 통해 공동의 책임의식과 학제 간 협력체계를 강화할 필요가 있다. 또한, 원헬스 접근의 연구 활성화를 위해 연구개발(Research and Development) 투자 및 기관 간 협업할 수 있는

시스템, 그리고 부처별 원헬스 인식도 제고를 통해 협력 체계를 강화하기 위한 대책 마련도 필요하다. 현재 부처별로 사람, 동물, 환경과 관련한 각종 정책이나 프로그램들을 추진하고 있지만, 그것을 원헬스 접근이라고 인식할 수는 없었던 다수의 정책이 존재할 것이다. 원헬스와 관련은 있지만, 서로 분절되어 있던 그간의 정책이나 사업들을 하나의 열레로 묶어 부처가 공동으로 협력할 수 있도록 체계적인 메커니즘을 마련한다면, 국내 원헬스 접근의 새로운 시발점이 될 수도 있다. 일관되고 통합된 조치를 촉진하기 위해, 다양한 분야의 정책 간 상호 의존성을 인식하고, 정책 관련 행위자들을 동원하는 것은 필수다. 그러기 위해 각 부처 정책 입안자와 여러 기관의 연구자들이 공통된 용어를 통해 관련 정책 전략을 더 가깝게 협력하며 만들 필요가 있다.

또한 국가 차원의 포괄적이고 일원화된 한국형 원헬스 실행계획을 마련하여 부처별로 유사한 정책들을 발굴하고, 서로 유기적으로 연계하여 정책을 수행함으로써 더 큰 시너지를 발휘하게 할 수 있다.

그리고 더 강력한 원동력을 얻기 위해서는 원헬스 접근을 구체적으로 명시한 법령 체계와 제도를 정비하고, 중앙과 지방을 포함한 범부처와 여러 학제를 아울러서 연계할 수 있는 상시적이고 포괄적인 거버넌스를 마련하는 것 또한 무엇보다 중요할 것이다. 적극적인 홍보활동을 통해 일반 국민들에게도 원헬스의 중요성을 인식하게 하여 원활한 원헬스 정책 추진을 위한 여론 조성 또한 중요하다고 볼 수 있을 것이다.

## Declarations

**Ethics Statement:** Not applicable.

**Funding Source:** None.

**Acknowledgments:** None.

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

**Author Contributions:** Conceptualization: JAO, JHK. Data curation: JAO, SEL. Formal analysis: JAO, SEL. Writing – original draft: JAO, SEL, MRS. Writing – review & editing: JAO, JHK, MRS.

## References

1. One Health facts [Internet]. World Organisation for Animal Health; [cited 2024 Nov 19]. Available from: <https://www.woah.org/en/what-we-do/global-%20initiatives/one-health/>
2. Everard M, Johnston P, Santillo D, Staddon C. The role of ecosystems in mitigation and management of Covid-19 and other zoonoses. *Environ Sci Policy* 2020;111:7-17.
3. One Health [Internet]. World Health Organization; 2023 [cited 2024 Oct 4]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/one-health>
4. Food and Agriculture Organization; United Nations Environment Programme; World Health Organization; World Organisation for Animal Health. One Health Joint Plan of Action (2022-2026). Working together for the health of humans, animals, plants and the environment. World Health Organization; 2022.
5. Science Advice for Policy by European Academies (SAPEA). One Health governance in the European Union. SAPEA; 2024.
6. Verbeek L, Rabold D, Hartig A, et al. [One Health: a perspective of the informal ministerial network: “What if the One Health approach became the guiding theme of cooperation at the national, European and global level?”]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2023;66:593-8. German.
7. Federal Ministry of Education and Research; Federal Ministry of Health; Federal Ministry of Food and Agriculture; Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Nuclear Safety and Consumer Protection; Federal Ministry of Defence; Federal Ministry for Economic Cooperation and Development. [Research for the health of humans, animals, and the environment (One Health)]. Federal Ministry of Education and Research; 2022. German.
8. Federal Ministry of Education and Research homepage [Internet]. Federal Ministry of Education and Research; 2016 [cited 2024 Nov 8]. Available from: <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/nationales-forschungsnetz-zoonotische-infektionskrankheiten-6820.php>
9. Federal Ministry of Education and Research. One Health [Internet]. Federal Ministry of Education and Research; [cited 2024 Nov 8]. Available from: [https://www.bmbf.de/DE/Forschung/Gesundheit/MedizinischeForschung/One-Health/onehealth\\_node.html?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.bmbf.de/DE/Forschung/Gesundheit/MedizinischeForschung/One-Health/onehealth_node.html?utm_source=chatgpt.com)
10. Tasks and organisation of the Federal Ministry of Health [Internet]. Federal Ministry of Health; 2024 [cited 2024 Oct 4]. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/en/ministry/tasks-and-organisation/tasks-and-organisation-of-the-federal-ministry-of-health.html>
11. Federal Ministry of Food and Agriculture. Priorities [Internet]. Federal Ministry of Food and Agriculture; [cited 2024 Oct 2]. Available from: [https://www.bmel.de/EN/priorities/priorities\\_node.html](https://www.bmel.de/EN/priorities/priorities_node.html)
12. Speech by Steffi Lemke at the first Africa Protected Area Congress [Internet]. Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Nuclear Safety and Consumer Protection; 2022 [cited 2024 Nov 11]. Available from: <https://www.bmu.de/en/speech/speech-by-steffi-lemke-at-the-first-africa-protected-area-congress>
13. van Megen H. European medical cooperation: for a quick and concerted response [Internet]. Federal Ministry of Defence; 2021 [cited 2024 Nov 11]. Available from: <https://www.bmvg.de/en/news/european-medical-cooperation-5058502>
14. Federal Ministry for Economic Cooperation and Development. Initiative area One Health in development cooperation. Federal Ministry for Economic Cooperation and Development; 2021.
15. Federal Ministry of Health; Federal Ministry of Education and Research; Federal Ministry of Food and Agriculture; Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Nuclear Safety and Consumer Protection; Federal Ministry for Economic Cooperation and Development. German Antimicrobial Resistance Strategy (DART 2030). Federal Ministry of Health; 2023.
16. Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Nuclear Safety and Consumer Protection. Federal Action Plan on Nature-based Solution for Climate and Biodiversity. Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Nuclear Safety and Consumer Protection; 2023.

# Policy Direction for One Health in the Republic of Korea Based on the German Case

Jin A Oh , Myeong Rok Shin , Si Eun Lee , Jong Hee Kim\* 

Division of Zoonotic and Vector Borne Disease Control, Department of Infectious Disease Policy,  
Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

## ABSTRACT

The importance of the One Health approach has been consistently highlighted by various international organizations (World Health Organization, World Organisation for Animal Health, United Nations Environment Programme, Food and Agriculture Organization), forums (Group of 7, Group of 20, Asia-Pacific Economic Cooperation, Association of Southeast Asian Nations), and major developed countries. Major developed countries have already established dedicated government organizations or entities to develop and execute One Health policies. Germany, in particular, has formulated specific plans to address antimicrobial resistance and zoonotic diseases through close inter-ministerial collaboration under the One Health approach. Additionally, Germany has signed research agreements to strengthen inter-ministerial cooperation for the One Health approach and is conducting multidisciplinary research on infectious diseases across fields such as medicine, veterinary science, and the humanities. Recognizing the importance of the One Health approach, Republic of Korea is also working to promote One Health by developing governance frameworks and a national joint action plan. This study aims to analyze Germany's One Health implementation frameworks as a reference to establish effective strategies for a practical One Health system.

**Key words:** One Health; Drug antimicrobial resistance; Climate change; Zoonoses; Pandemics

\*Corresponding author: Jong Hee Kim, Tel: +82-43-719-7160, E-mail: kayden407@korea.kr

## Introduction

Approximately 75% of emerging infectious diseases in humans originate in animals [1]. Rapidly expanding human habitations shrink wildlife habitats and increase human-animal interactions. This leads to a steady rise in the interspecies transmission of infectious diseases. Moreover, expanding cross-border exchange and contact further accelerates the opportunities and speed of the introduction of emerging infectious disease

to humans [2]. In addition to zoonotic diseases, other complex and diverse public health issues such as health threats due to climate change and antimicrobial resistance (AMR) have become global concerns. An in-depth examination of these issues reveals the extent of interconnectedness among human, animal, and environmental health. To effectively prevent and respond to these threats, we should consider the health of the natural environment and animals rather than relying solely on traditional human-centric approaches [3]. In this context,

### Key messages

① What is known previously?

There is global consensus on the need for effective implementation and operation of the One Health approach to tackle public health crises and promote sustainability.

② What new information is presented?

Germany has integrated the One Health approach into its national plans, established informal inter-ministerial networks, and is actively advancing the policy through cross-ministerial cooperation.

③ What are implications?

Public health threats, such as antimicrobial resistance, climate change, and emerging infectious diseases, must be addressed through continuous and systematic preparedness and response efforts based on cross-ministerial collaboration. To achieve this, effective strategies grounded in the One Health approach are essential.

the “One Health approach” is relevant. This approach emphasizes the importance of these connections and aims to provide optimal health outcomes through collaborative strategies [4]. Recently, there has been global consensus on the emergent need to effectively implement the One Health approach to enhance public health crisis preparedness and sustainable health promotion, and many countries have started incorporating this approach in their national policies.

International organizations have acknowledged the significance of the One Health approach and actively support policy development through various initiatives. Notably, in 2022, the World Health Organization (WHO), Food and Agriculture Organization (FAO), the World Organisation for Animal Health (WOAH), and United Nations Environment Programme (UNEP) formed the Quadripartite Alliance and

published the One Health Joint Plan of Action (2022–2026) which outlines detailed implementation plans for six key action areas that significantly aid countries in formulating One Health strategy [4].

In the Republic of Korea (ROK), the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) has recognized the necessity of a one-health approach as an effective infectious disease response strategy for new health threats. The One Health Council and a dedicated task force within the KDCA have been established (as of February 2024). However, the agency has yet to establish a comprehensive and integrated national strategy or a specific joint action plan for One Health.

This report examines major cases of the One health approach in Germany, which has been playing a crucial role in global health through the formulation and execution of health policies, and to explore strategies to promote and develop One Health in ROK.

## Results

As a member state of the European Union (EU), Germany actively collaborates with other EU member states to implement joint policies across various sectors. Regarding One Health, all member states including Germany strive to introduce and establish policy environments, designate relevant organizations and stakeholders, establish laws, policies, guidelines, and action plans, and propose improvement measures to adopt and institutionalize One Health policy [5]. Germany works on these initiatives through its federal ministries.

### 1. Primary Ministries Responsible for One Health

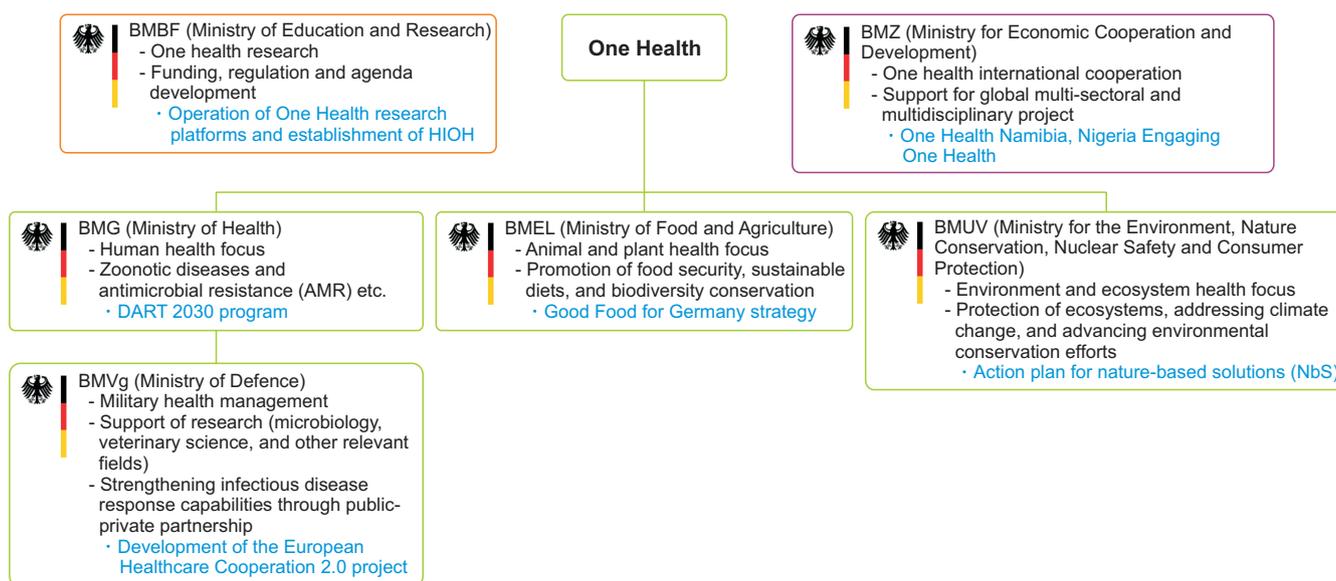
In 2021, the German Cabinet established an informal

health network through an inter-ministerial strategic workshop and has since actively utilized the network to collaborate with other ministries in the country to implement the One Health approach [6]. Additionally, under the leadership of the Federal Ministry of Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung [BMBF]), Germany has spearheaded research agreements to enhance health policy implementation. These agreements enable a more rapid and effective response to emerging research challenges in the One Health field, while linking various national capabilities and resources to improve global health, and implement the federal government’s health research programs. The organization (Figure 1) illustrates the key ministries responsible for One Health in Germany and their roles, as outlined in the aforementioned research agreement. The Federal Ministry of Health (Bundesministerium für Gesundheit [BMG]) and the Federal Ministry of Food and Agriculture (Bundesministerium für Ernährung und

Landwirtschaft [BMEL]) manage One Health-related policies for human health. The Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Nuclear Safety and Consumer Protection (Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz [BMUV]) is responsible for environmental policies. Notably, strong and integrated cooperation exists across all areas rather than focusing on a single domain. The roles and functions of the key ministries responsible for policies related to the One Health approach in Germany are as follows [7].

1) Federal Ministry of Education and Research (BMBF) in Germany

The BMBF oversees policies related to education and research in Germany, including various health-related research initiatives. Over a five-year period since 2017, €40 million was allocated to establish a zoonosis research network, which



**Figure 1.** Organization chart of One Health implementation in Germany

BMBF=Bundesministerium für Bildung und Forschung; HIOH=Helmholtz Institute for One Health; BMZ=Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; BMG=Bundesministerium für Gesundheit; DART 2030=Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie 2030; BMEL=Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft; BMUV=Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz; BMVg=Bundesministerium der Verteidigung.

enabled collaboration among researchers and practitioners from various fields, such as virology, medicine, and biology. This network ensures that research findings are swiftly translated into practical applications, contributing to the operationalization of the One Health approach. Such support has significantly contributed to the success of multidisciplinary infectious disease research encompassing medicine, veterinary medicine, and the humanities [8]. In October 2022, BMBF—together with BMG, BMEL, BMUV, The Federal Ministry of Defense (Bundesministerium der Verteidigung [BMVg]), and The Federal Ministry for Economic Cooperation and Development (Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung [BMZ])—signed a research agreement to further strengthen the One Health approach. Through this initiative, the BMBF is advancing the development of Germany's national zoonosis research platform into a broader One Health research platform, enabling a more rapid and effective response to evolving research challenges. In addition, an optimal environment for conducting multidisciplinary research was facilitated, such as strengthening the One Health approach between the German Infection Research Center and other federal research institutions. Based on the outcomes of these efforts, the Helmholtz Institute for One Health was established [9].

## 2) Federal Ministry of Health (BMG) in Germany

The BMG is responsible for policies that focus on human health, promoting various initiatives and programs to protect public health, and improving the efficiency of the healthcare system. The BMG is particularly involved in policies aligned with the One Health approach, notably addressing AMR issues through the German AMR Management Strategy (Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie 2030 [DART 2030]), which

aims to reduce antibiotic use in humans and animals while strengthening international cooperation. The BMG also strengthens surveillance and early response systems for zoonotic diseases, and collaborates with the WHO to prevent global infectious disease outbreaks. In addition, the BMG addresses environmental and health issues in an integrated manner by developing policies that comprehensively consider the health impacts of climate change. Furthermore, the BMG actively supports research and innovation related to health and contributes to the development of sustainable health systems. The BMG continues to implement global health tasks through international and multilateral cooperation, supporting Germany's position as a leading contributor in addressing global health challenges [10].

## 3) Federal Ministry of Food and Agriculture (BMEL) in Germany

The BMEL is responsible for agricultural policies, food security, animal welfare, consumer protection, and environmental preservation. In particular, the BMEL plays an active role in addressing global food issues, reducing trade barriers, developing new markets, and strengthening bilateral relationships with countries. To improve global food security, BMEL collaborates with international organizations such as the FAO, Group of 7 (G7), Group of 20 (G20), and the UN to promote multifaceted policies aimed at ending hunger, improving nutrition, and promoting sustainable agriculture. In August 2023, the BMEL introduced a mandatory animal-rearing labeling system to enhance animal welfare and food transparency. This system empowers consumers to make informed purchasing decisions based on animal-rearing conditions and supports the transition to sustainable agriculture (or livestock rearing).

In the organic agriculture sector, the BMEL supports the establishment of eco-friendly agricultural systems that conserve resources and protect the environment. The ministry also plays a leading role in biodiversity protection, promotes various strategies for biodiversity conservation in the agricultural and forestry sectors, and emphasizes the critical role of insects, including honeybees and wild bees, in ecosystems. Further, BMEL encourages all citizens to choose healthy and sustainable diets through its ‘Good Food for Germany’ food and nutrition strategy. This strategy aims to improve public health, respond to climate change, protect the environment, and preserve biodiversity, with initial measures to be implemented by 2025.

In addition, the BMEL promotes various measures to mitigate climate change and enhance climate resilience. The Ministry aims to reduce greenhouse gas emissions from the agricultural sector by 65% by 2030 compared to the levels reported in 1990. To achieve this goal, the BMEL is strengthening agricultural sustainability, conserving forests and soils as carbon sinks, expanding organic farming, and implementing programs to promote sustainable food consumption and reduce food waste [11].

#### 4) Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Nuclear Safety and Consumer Protection (BMUV) in Germany

The BMUV is responsible for policies addressing environmental and wildlife safety, nuclear safety, and consumer protection. In particular, the BMUV aims to promote human and animal health by addressing environmental issues such as climate change, biodiversity loss, environmental pollution, and the protection of wildlife habitats. In this respect, the BMUV assesses the impact of environmental pollution on human and

animal health, with an emphasis on the link between environmental protection and public health and promotes policies to mitigate these impacts.

To prevent health threats from wildlife trade, the BMUV has established an international coalition to strengthen both international and national policies to substantially reduce the risk of zoonotic transmission trade of wildlife and related products. Furthermore, the BMUV initiated a Nature-based Solutions (NbS) action plan that aims to conserve biodiversity, mitigate climate change, adapt to climate crises, and foster harmonious coexistence between humans and nature by restoring ecosystems, improving water and air quality, and addressing floods and droughts. The BMUV also addresses specific aspects of health-related environmental protection, particularly consumer protection, and provides additional guidance on health and food safety for the general public. These efforts demonstrate the BMUV’s significant contribution to promoting the integrated management of environmental and public health from a One Health perspective [12].

#### 5) Other main ministries

The BMVg, which is responsible for formulating defense policies and ensuring national security and military defense, plays a role in One Health, as it pertains to national security and military health, although it is not the primary ministry directly involved in this approach. BMVg also contributes significantly to broader interdisciplinary and integrated research through its internal initiatives and promotes the European Healthcare Cooperation 2.0 project to enhance pandemic response capabilities [13]. The BMZ promotes sustainable development policies based on the One Health approach at the international level. It strengthens global cooperation through

various projects, such as the Global Food Security Alliance, the “One World – No Hunger” initiative, migration partnerships, climate initiatives, and global health efforts. These initiatives aim to improve food security, promote sustainable agriculture, address migration challenges, respond to climate change, and enhance global health [14]. Additionally, several other ministries and organizations, such as the German Epidemic Preparedness Team and the Think Tank Gruppe, support and implement One Health policies. Through inter-ministerial collaboration, these bodies continue to strengthen the One Health approach and develop concrete measures related to the adaptation of the health system.

## 2. Main One Health Strategies and Programs

### 1) DART 2030

DART 2030 is Germany’s national strategy to address the issue of AMR by strengthening surveillance, prevention, monitoring of antibiotic use, and presenting comprehensive solutions that consider environmental factors. It was developed in collaboration with multiple German ministries, including the BMG, BMEL, BMBF, BMZ, and BMUV. As AMR not only affects humans but also animals and the environment, DART 2030 recognizes the interconnected health of humans, animals, and the environment and adopts an integrated One Health approach to address the issue. DART 2030 outlines six strategies, starting with prevention. This strategy aims to prevent infectious diseases, reduce the need for antibiotics, and minimize the incidence of infections. It implements various preventive measures across multiple areas including human healthcare, animal health, environmental management, and food chain management. The second strategy, surveillance and monitoring, focuses on establishing an effective national

response strategy and developing appropriate measures through comprehensive surveillance and data-based analysis of antibiotic use and AMR. The third strategy involves the appropriate use of antimicrobials and laboratory diagnostics. Its goal is ensure appropriate and responsible use of antibiotics while optimizing antibiotic treatments through the use of laboratory diagnostics to prevent the spread of AMR. Through the fourth strategy, communication and collaboration, public awareness of AMR among stakeholders is enhanced and collaborative efforts are promoted. It focuses on disseminating information on infectious diseases, the association between non-targeted antibiotic treatment and AMR, and the connection between infectious diseases and the occurrence of sepsis, thereby fostering fact-based understanding. The fifth strategy targets enhancing international collaboration and emphasizes the need for a unified global response to AMR, recognizing it as a cross-border, multidimensional challenge. This strategy advocates the establishment of regulatory and surveillance systems to strengthen AMR prevention efforts at the national level, with a particular focus on vulnerable regions. The sixth strategy is support for the development of new diagnostic tools, antibiotics and alternative therapies, and vaccines. Based on the One Health approach, this initiative aims to support a broad range of research areas, including basic and clinical research, public health, environmental and climate studies, the health and food sectors, agriculture, construction, media, and communication. The goal is to generate practical measures for AMR prevention and intervention as a result of these efforts [15].

### 2) Federal Action Plan on Nature-based Solutions for Climate and Biodiversity

The German government seeks to improve the overall

health of ecosystems and address climate change through the “Federal Action Plan on Nature-based Solutions for Climate and Biodiversity,” based on the One Health approach. The NbS Action Plan strives to increase the adaptive capacity to climate change and biodiversity crises and promote sustainable responses to these crises by protecting ecosystems and strengthening their role as natural carbon sinks. It also promotes greater stakeholder collaboration through integrated policies and action plans by involving local governments, and agriculture and forestry personnel.

The NbS Action Plan targets a wide range of ecosystems across Germany and is organized into ten key areas, each with specific objectives. First, it establishes the right of first refusal for the public sector to purchase peatlands (wetlands rich in organic matter formed by the accumulation of undecomposed vegetation) to protect and restore them. The plan also included measures to protect government-owned peatlands. Second, it focuses on restoring rivers and floodplains (low, flat areas surrounding rivers) to their natural states and enhancing water circulation for better water resource management. This initiative aims to develop regional water balance guidelines and strengthen cooperation with various stakeholders to respond effectively to floods and droughts. Third, it promotes the sustainable use of oceans and coasts through marine and coastal protection, thereby enhancing their natural functions and resilience to climate change. Fourth, it seeks to preserve wildlife habitats by establishing maintenance plans and improving the management of wild and protected areas, an essential component of biodiversity conservation. The fifth goal is to expand Germany’s forest area to strengthen forest ecosystems, thereby enhancing the long-term carbon sink capacity of forests and creating climate-resilient forest ecosystems. Sixth, as soil is

a major carbon sink and an important factor in strengthening an ecosystem’s resilience to climate change, the focus is on improving agricultural and forest management practices to promote healthy soils, enhance carbon storage, and support sustainable food production. The seventh objective seeks to widen the ecological corridors linked to urban green spaces to enhance biodiversity, mitigate the urban heat island effect, and minimize the ecosystem impacts of infrastructure development. Eighth, it aims to strengthen the existing ecosystem data network in Germany and integrate monitoring data from various fields to improve our understanding of environmental correlations. The ninth objective centers on strengthening research capacities by expanding studies and data networks, thereby facilitating the development of more advanced strategies for ecosystem restoration. Finally, as NbS can succeed only through close cooperation with the EU and the international community, the German government advocates strong policy support for NbS at the G7 and the EU, and actively engages in global initiatives such as the Convention on Biological Diversity, the Paris Climate Agreement, and the UN Decade on Ecosystem Restoration [16].

## Conclusion

Germany has made significant progress in incorporating the One Health approach into its public policies. It promotes global health research and innovation by focusing on preventing infectious diseases, managing AMR, and responding to climate change. Germany also conducts research to assess the impact of climate change on public health and develop preventive and responsive measures. Through wider international collaboration, the German government supports research efforts

to prevent the transmission of pathogens, and enhances the capacity of low-income countries to respond to public health threats. In addition to inter-ministerial collaboration to establish a foundation of universal health, based on the One Health approach, which recognizes the interconnectedness of human health with all sectors. Germany strongly advocates the One Health approach which fosters cross-sectoral and inter-ministerial collaboration in establishing a strong foundation for universal health targeted at optimal outcomes. It has established relevant systems for expanding research through result sharing and provides long-term funding to sustain such efforts. These German policies are significant as they provide guidance to global late adopters of the One Health approach, helping them develop strategies to prevent health risks and maintain sustainable environments.

In 2017, ROK formally adopted the One Health concept and incorporated it into its first and second zoonotic disease management plans. Although no dedicated ministry or organization currently oversees the One Health Initiative, the KDCA has established and promoted avian influenza preparedness and response measures, AMR measures, and zoonosis management plans following the One Health framework. The KDCA is in the process of developing the necessary infrastructure (budget, organization, laws, etc.) to promote health, but coordinating cross-sectoral and inter-ministerial collaboration remains a challenge. This requires investments in Research and Development, and the fostering of a greater sense of shared responsibility and interdisciplinary cooperation through higher-level governance, interinstitutional collaboration and measures to strengthen the same can be achieved through awareness programs on the One Health approach among ministries. Although ministries in ROK currently advance various policies

and programs related to human, animal, and environmental health, many of these are not recognized as part of the One Health approach. Creating a systematic mechanism for ministries to collaborate by consolidating fragmented One Health-related policies and initiatives into a unified package could serve as a crucial starting point for a national One Health approach. Promoting consistent and integrated action requires recognizing the interdependencies between policies in various sectors and mobilizing relevant policy actors. To achieve this, policymakers from different ministries and researchers from different institutions must collaborate more closely to develop relevant policy strategies using standardized terminology.

In addition, a comprehensive and unified Korean One Health Action Plan should be established at the national level to identify similar policies across ministries and implement them in a coordinated manner, thereby achieving greater synergy.

To build stronger momentum, revising the legal framework and institutions that specifically stipulate the One Health approach and creating a permanent and inclusive governance system that can facilitate coordination across ministries and disciplines, including central and local governments, are crucial. Additionally, fostering public support for the effective implementation of One Health policies is essential, which can be achieved by raising awareness of the approach's importance through active public engagement initiatives.

## 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: JAO, JHK. Data curation: JAO, SEL. Formal analysis: JAO, SEL. Writing – original draft: JAO, SEL, MRS. Writing – review & editing: JAO, JHK, MRS.

## References

1. One Health facts [Internet]. World Organisation for Animal Health; [cited 2024 Nov 19]. Available from: <https://www.woah.org/en/what-we-do/global-%20initiatives/one-health/>
2. Everard M, Johnston P, Santillo D, Staddon C. The role of ecosystems in mitigation and management of Covid-19 and other zoonoses. *Environ Sci Policy* 2020;111:7-17.
3. One Health [Internet]. World Health Organization; 2023 [cited 2024 Oct 4]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/one-health>
4. Food and Agriculture Organization; United Nations Environment Programme; World Health Organization; World Organisation for Animal Health. One Health Joint Plan of Action (2022-2026). Working together for the health of humans, animals, plants and the environment. World Health Organization; 2022.
5. Science Advice for Policy by European Academies (SAPEA). One Health governance in the European Union. SAPEA; 2024.
6. Verbeek L, Rabold D, Hartig A, et al. [One Health: a perspective of the informal ministerial network: “What if the One Health approach became the guiding theme of cooperation at the national, European and global level?”]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2023;66:593-8. German.
7. Federal Ministry of Education and Research; Federal Ministry of Health; Federal Ministry of Food and Agriculture; Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Nuclear Safety and Consumer Protection; Federal Ministry of Defence; Federal Ministry for Economic Cooperation and Development. [Research for the health of humans, animals, and the environment (One Health)]. Federal Ministry of Education and Research; 2022. German.
8. Federal Ministry of Education and Research homepage [Internet]. Federal Ministry of Education and Research; 2016 [cited 2024 Nov 8]. Available from: <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/nationales-forschungsnetz-zoonotische-infektionskrankheiten-6820.php>
9. Federal Ministry of Education and Research. One Health [Internet]. Federal Ministry of Education and Research; [cited 2024 Nov 8]. Available from: [https://www.bmbf.de/DE/Forschung/Gesundheit/MedizinischeForschung/One-Health/onehealth\\_node.html?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.bmbf.de/DE/Forschung/Gesundheit/MedizinischeForschung/One-Health/onehealth_node.html?utm_source=chatgpt.com)
10. Tasks and organisation of the Federal Ministry of Health [Internet]. Federal Ministry of Health; 2024 [cited 2024 Oct 4]. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/en/ministry/tasks-and-organisation/tasks-and-organisation-of-the-federal-ministry-of-health.html>
11. Federal Ministry of Food and Agriculture. Priorities [Internet]. Federal Ministry of Food and Agriculture; [cited 2024 Oct 2]. Available from: [https://www.bmel.de/EN/priorities/priorities\\_node.html](https://www.bmel.de/EN/priorities/priorities_node.html)
12. Speech by Steffi Lemke at the first Africa Protected Area Congress [Internet]. Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Nuclear Safety and Consumer Protection; 2022 [cited 2024 Nov 11]. Available from: <https://www.bmu.de/en/speech/speech-by-steffi-lemke-at-the-first-africa-protected-area-congress>
13. van Megen H. European medical cooperation: for a quick and concerted response [Internet]. Federal Ministry of Defence; 2021 [cited 2024 Nov 11]. Available from: <https://www.bmvg.de/en/news/european-medical-cooperation-5058502>
14. Federal Ministry for Economic Cooperation and Development. Initiative area One Health in development cooperation. Federal Ministry for Economic Cooperation and Development; 2021.
15. Federal Ministry of Health; Federal Ministry of Education and Research; Federal Ministry of Food and Agriculture; Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Nuclear Safety and Consumer Protection; Federal Ministry for Economic Cooperation and Development. German Antimicrobial Resistance Strategy (DART 2030). Federal Ministry of Health; 2023.
16. Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Nuclear Safety and Consumer Protection. Federal Action Plan on Nature-based Solution for Climate and Biodiversity. Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Nuclear Safety and Consumer Protection; 2023.



## 폐 오가노이드를 활용한 흡연폐해 실험연구의 전망

고려은 <sup>1</sup>, 나경인 <sup>1</sup>, 성수민 <sup>1</sup>, 강예지 <sup>1</sup>, 정용애 <sup>1</sup>, 안윤진\* <sup>1</sup>

질병관리청 건강위해대응관 기후보건·건강위해대비과

### 초 록

담배사용 및 담배에 의한 간접 노출은 인구집단에 건강폐해를 일으키는 가장 주요한 원인으로 알려져 있다. 또한 기대 수명을 감소시키고 사망 위험을 증가시켜, 많은 금액의 사회경제적 비용을 발생시킨다고 보고되었다. 담배 시장의 변화로 신종담배는 소비자의 사용률을 증대시키고 있으며, 액상 니코틴과 향·맛을 증대시켜 담배 사용자에게 위해 인식을 감소시키는 것으로 인식되고 있으나 신종담배에서 배출되는 에어로졸은 무해한 수증기가 아닌 것으로 추측되고 있다. 그러나, 개인별 담배사용 행태에 따라 건강에 미치는 영향은 매우 달라질 수 있으며, 지금까지 밝혀진 발암물질 등 유해화학물질 함유량만으로는 인체 위해성을 평가할 수 없다. 이에 따라, 행태 조사 등을 기반으로 하는 행태·습성 변화를 파악하고, 유해물질의 인체 노출량에 따른 건강 영향 등 실험연구를 바탕으로 한 과학적 근거 확보가 지속되어야 한다. 최근 동물실험을 금지하는 세계적 경향에 따라, 시험관 내 시험법(in vitro)인 동물대체시험법이 제안되고 있다. 우리나라도 이러한 대체법에 대한 입법이 진행 중으로 흡연폐해 실험연구에도 적용 필요성을 검토할 필요가 있다. 이에, 장기 및 줄기세포에서 유래된 세포를 3차원으로 조직화한 오가노이드는 세포 간 상호작용, 세포의 발달, 항상성 및 질병 모델 등 조직 내 세포의 생활사를 연구할 수 있음을 확인하였으며, 폐-오가노이드를 흡연폐해 연구의 생물학적 도구로 활용할 수 있을 것으로 판단하였다. 이에, 폐-오가노이드를 활용한 흡연폐해 연구 현황을 파악하기 위해 체계적 문헌고찰을 통해 실험연구 기반 논문을 확인하였다. 이 연구들은 만성폐쇄성폐질환과 관련되어 있었고, ‘흡연이 폐-오가노이드 생성에 미치는 영향’ 및 ‘흡연으로 유도한 폐질환의 세부기전 연구’였다. 또한, 흡연폐해 연구에 적용가능한 폐질환 폐-오가노이드 모델 연구를 위해, 폐암, 만성폐쇄성폐질환, 폐섬유증 및 호흡기 바이러스 감염에 폐-오가노이드 적용한 연구사례를 고찰하였다. 향후 폐-오가노이드를 활용한 연구를 지속하여 흡연폐해 실험연구의 단점을 보완하고 흡연자의 행태 변화 및 체내 유해물질 노출량을 지속적으로 추적조사한 결과를 실험 모델에 적용시켜 나갈 계획이다.

**주요 검색어:** 흡연폐해; 궤련담배; 전자니코틴전달장치; 폐오가노이드; 폐질환모델

### 서 론

담배사용 및 담배에 의한 간접 노출은 인구집단에 건강폐해를 일으키는 가장 주요한 원인으로 알려져 있다(표 1). 폐암

(lung cancer) 환자가 흡연을 지속하는 경우, 재발 위험이 높아지고, 치료에 대한 반응성이 낮아지는 등 질병 예후가 불량한 것으로 나타났다. 질병관리청의 「담배폐해통합보고서」에 의하면, 우리나라 연간 5만 8천여 명이 직접 흡연에 의한 폐

Received November 13, 2024 Revised December 9, 2024 Accepted December 17, 2024

\*Corresponding author: 안윤진, Tel: +82-43-219-2950, E-mail: carotene@korea.kr

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) which permits unrestricted 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?

기존에 흡연폐해 연구실험은 세포 모델 및 흡입 노출을 위한 동물실험으로 연구되어 왔다. 또한, 오가노이드는 세포-생체 기관 간 상호작용 및 동물실험의 윤리적 문제의 한계를 대체하기 위한 방법으로 알려져 있다.

② 새로이 알게 된 내용은?

폐-오가노이드는 구성 세포에 따라 재현 부위가 달라질 수 있으며, 화학물질, 유전자 발현 변화 유도 및 줄기세포를 활용하여 질환을 모방한 폐-오가노이드의 생성이 가능하다. 특히, 만성폐쇄성폐질환 및 폐암 관련 연구에서는 폐-오가노이드를 활용한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

③ 시사점은?

폐의 복잡한 세포 구조와 세포 간 생화학적 교류를 재현할 수 있는 폐-오가노이드는 흡연으로 인한 주요 질환을 모방할 수 있어, 흡연폐해 연구에 활용될 가능성이 충분하다.

암 등의 질환으로 사망하고 있으며, 연간 약 12조 원 이상의 사회경제적 비용이 발생하고 있다[1]. 우리나라는 국가금연정책 등 담배규제정책을 추진하여, 1998년대 66%에 육박하던 성인 남성의 궤련담배 흡연율이 2021년 기준 31%까지 감소하였다[2]. 그러나, 액상형 전자담배(2008년), 궤련형 전자담배(2017년) 등 신종담배의 출시가 지속되면서 담배 사용자

의 행태 또한 급변하고 있다. 전자담배에서 니코틴 농도와 향·맛을 사용자가 자발적으로 조절할 수 있어 매력도 증가와 남용(의존도)을 높이고 있으며, 달콤한 맛과 향이 담배 사용자에게 위해 인식을 감소시키는 것과 관련이 있는 것으로 나타났다[3]. 질병관리청의 「담배폐해기획보고서: 신종담배」에 의하면, 우리나라 20대의 액상형 전자담배 사용률은 2013년 1%에서 2021년 기준 8%까지 증가하고, 궤련형 전자담배 사용률은 2021년 4.4억 갑 대비 2022년 5.4억 갑으로 21.3% 급증한 결과가 이를 뒷받침한다[4]. 그러나, 신종담배에서 배출되는 에어로졸은 무해한 수증기가 아니며, 니코틴, 카보닐 화합물, 휘발성 유기화합물, 프로필렌글리콜 및 가향·가미를 위한 첨가제가 포함된 것으로 알려져 궤련 담배와는 다른 유해물질이 발생할 것으로 추측하고 있다[4]. 또한, 최근에는 액상형 전자담배에 인위적 합성 과정을 통해 만들어진 합성 니코틴이 사용되고 있다[5]. 특히, 개인별 담배사용 행태에 따라 건강에 미치는 영향은 매우 달라질 수 있으며, 지금까지 밝혀진 발암물질 등 유해화학물질 함유량만으로는 인체 위해성을 평가할 수 없다. 이에 따라, 행태 조사 등을 기반으로 하는 행태·습성 변화를 파악하고, 유해물질의 인체 노출량에 따른 건강 영향 등 실험연구를 바탕으로 한 과학적 근거 확보가 지속되어야 한다.

현재까지의 흡연폐해 실험연구는 세포기반과 동물실험을

**표 1. 흡연에 의한 건강폐해**

분류	직접 노출에 의한 질병	간접 노출에 의한 질병
암	폐암, 식도암, 두경부암, 췌장암, 위암, 대장암, 자궁경부암 등	폐암
심·뇌혈관 질환	심근경색, 허혈성 심질환, 대동맥류, 심부전증, 질환성심정지, 뇌졸중, 뇌동맥류 등	관상동맥질환, 뇌졸중, 심장질환 심화
호흡기 질환	만성폐쇄성폐질환, 천식, 결핵	천식 및 폐질환 심화, 청소년 폐기능 부전, 감기, 폐렴, 급성 하기도질환 등
소화기 질환	크론병, 과민성대장증후군, 위식도 역류질환 등	-
생식 질환	선천성 기형, 태아발달 장애, 임신 중 고혈압성 질환, 남성 성기능 장애	여성 생식기능 저하, 영아돌연사증후군 위험도 증가
안질환	백내장, 황반변성 발생위험 증대	-
기타	치주질환, 당뇨병, 류마티스 관절염	중이염 위험 증가

이용한 흡입독성평가가 다수이다. 그러나 미국과 유럽은 동물 시험을 ‘시험관 내 실험(in vitro)’인 동물대체시험으로 입증하도록 법률을 개정하였으며, 우리나라도 ‘동물대체시험법 제정안’ 입법이 진행 중으로, 동물대체시험법에 대해 심층적으로 검토되어야 한다. 이에, 제안된 동물대체시험법 중 흡연폐해를 적용할 수 있는 연구 모델로는 장기 및 줄기세포에서 유래된 세포를 3차원(three-dimensional, 3D)으로 조직화한 오가노이드로 세포 간 상호작용, 세포의 발달, 항상성 및 질병 모델 등 조직 내 세포의 생활사를 연구할 수 있음을 확인하였고 [6], 폐-오가노이드(lung organoids)를 이용한 흡연폐해 및 폐 질환 모델로써 연구사례를 정리하였다.

## 본 론

### 1. 폐-오가노이드 활용 흡연폐해 연구의 현황

폐-오가노이드를 활용한 흡연폐해 연구의 현황을 대표적 의료계 데이터베이스인 펍메드(PubMed)에서 키워드를 활용하여 검색하였다. 최근 10년간 발표된 연구사례 중 폐-오가노이드 및 흡연 관련 영문 표현(smoke 또는 cigarette)을 포괄하여 검색하였으며, 검색 방법은 ‘체계적 문헌고찰’을 바탕으로 수행하였다[7]. 연구사례 중 폐-오가노이드로 검색하였을 때 1,327편의 연구논문이 검색되었으나, 흡연(smoke) 또는 담배(cigarette) 검색어를 추가하여 검색하였을 때 26편의 논문이 검색되었다. 이후 ‘제목’, ‘초록’ 및 ‘본문’을 차례대로 확인한 결과, 폐-오가노이드를 활용하여 흡연폐해를 실험적으로 확인한 논문은 6편이었다(그림 1). 폐-오가노이드와 흡연을 복합적으로 수행한 연구는 폐암 및 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)과 관련되어 있었고, ‘흡연이 폐-오가노이드 생성에 미치는 영향’ 및 ‘흡연으로 유도한 폐질환의 세부기전 연구’를 확인하였다.

폐암과 관련된 연구사례의 구체적인 내용으로는, 3개월

간 간헐적으로 담배 연기를 노출시킨 실험동물(마우스)에서 폐선암(lung adenocarcinoma)과 함께 심각한 폐기종이 유발됨을 확인하였다. 이 실험동물의 폐 조직을 분리하여 폐-오가노이드를 형성하였을 때, 지속적으로 담배 연기를 노출시킨 실험군에 비해 간헐적으로 담배 연기를 노출시킨 실험군에서 효율성이 증가됨을 확인하였다. 이는 담배 주류연에 직접 노출되었던 마우스에서 유래한 폐포-제2형세포에서 지방산 산화(fatty acid oxidation)가 유도되어 폐-세포의 줄기세포화(stemness)<sup>1)</sup>에 작용한 것으로 확인하였다. 이는 잠재적으로 종양의 악성도와 양의 상관관계에 있음을 확인한 연구사례이다[8,9]. 또한, 담배 연기에 노출된 마우스에서 분리한 세포로 구성된 폐-오가노이드에서 폐기종이 유발되는 기전을 확인하였고[10], 담배 연기 노출이 폐-상피세포의 정상적인 증식과 회복, 폐포-제2형세포의 분화 및 오가노이드 형성을 억제함을 확인하였다[11].

COPD와 관련된 연구사례의 구체적인 내용으로는, 담배 연기에 노출된 마우스의 태아로부터 유도한 마우스 폐-오가노이드에서 COPD와 유사한 질병이 유발됨을 확인하여, 태

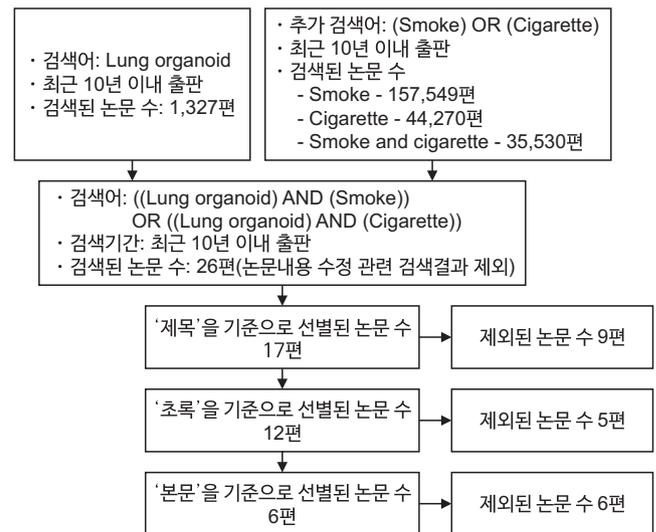


그림 1. 최근 10년 이내 폐-오가노이드 및 흡연연구 사례의 검색 방법(PubMed)

1) 줄기세포화(stemness): 대부분의 조직은 손상을 입었을 때 이를 회복할 수 있는 제한 횟수의 능력을 갖고 있으나, 과도하게 발현될 경우 무한한 자가증식능력(self-renewal)이 유도된다고 보고됨. 이에, 암과 줄기세포가 아닌 세포에서 줄기세포화가 유도될 경우, 암으로의 발달 가능성이 높아짐을 의미함.

중 담배 연기 노출이 신생아의 COPD 유발에 관련이 있음을 폐-오가노이드를 활용하여 확인하였다[12]. 인간과 마우스의 폐-오가노이드에 담배주류연추출물(cigarette smoke extract)을 14일간 노출시켜 폐포-오가노이드의 크기와 수가 유의하게 감소함을 확인하여, 담배 연기에 노출된 폐의 복구에 관여하는 기전을 연구하였다[13]. 한 연구에서는 COPD 환자의 폐와 담배연기에 노출된 마우스의 폐에서 중앙억제유전자인 LKB1 (liver kinase B1)의 발현이 감소함을 확인하였다. 이를

바탕으로 폐-오가노이드 배양연구에서 LKB1의 발현을 억제시켰을 때, 기도 내 세포분화와 대식세포를 유도하는 유전자의 발현이 촉진됨을 입증하였다. 이는 생체 내에서 기도 내 점액을 과분비시키고 과도한 세포의 증식이 유발되는 기전과 관련이 있음을 확인하여, 흡연자 및 COPD와 LKB1 유전자 발현의 상관성을 시사하였다[14].

이와 같이 폐-오가노이드와 담배사용에 관한 연구 현황은 폐암과 COPD 관련 사망자의 약 90%가 담배 사용자임을 뒷

표 2. 흡연폐해의 위해성평가를 위한 생물학적 모델의 장·단점

분류	장점	단점
세포 모델(2D cell lines)	<ul style="list-style-type: none"> <li>경제적인 시험비용</li> <li>재현성의 용이함</li> <li>시험 방법이 간단하고 쉬움</li> <li>짧은 시간 내 시험 가능</li> <li>고속대량스크리닝(HTS) 용이</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>일차세포의 완벽한 모방 불가</li> <li>유전적으로 불안정함</li> <li>짧은 세포 분열 및 사멸주기로 시험의 한계</li> <li>기원종 및 기원장기의 제한</li> <li>바이러스 침입·복제에 대한 낮은 민감성</li> <li>기질, 혈관, 염증 세포 등 부재로 상호작용 확인 불가</li> </ul>
기액계면세포배양(air-liquid interface)	<ul style="list-style-type: none"> <li>인체 조직장벽의 구조와 기능 모방 가능</li> <li>피부독성 등 일부 동물실험의 대안으로 활용</li> <li>에어로졸 노출연구 시 현실적인 조건 반영 가능</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>배양 및 시험 방법의 비표준화</li> <li>생체 내 구조 재현 불가</li> <li>배양 및 시험 시, 미세환경 제어의 한계</li> </ul>
장기칩(organ-on-a-chip)	<ul style="list-style-type: none"> <li>배양 및 시험 시, 미세환경의 통제 가능</li> <li>장기-모세혈관 간 작용 모방 가능</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>배양 및 시험 방법의 비표준화</li> <li>전문가, 첨단기술 및 장기적 시간 필요</li> <li>복잡한 설계 및 제조로 비싼 비용 소모</li> <li>HTS 불가</li> </ul>
스페로이드(spheroids)	<ul style="list-style-type: none"> <li>세포 간 상호작용 확인 가능</li> <li>용이한 재현성</li> <li>HTS 가능</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>균일한 크기 조절의 어려움</li> <li>장기 및 혈관 기능 모방 불가</li> <li>배양 방법의 복잡함</li> </ul>
동물 모델(animal models)	<ul style="list-style-type: none"> <li>인간과 생리적 유사성으로 질병의 원인 이해 가능</li> <li>기질, 혈관, 염증세포와의 상호작용 확인 가능</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>고비용 및 관리 인력의 필요</li> <li>시험에 장기적 시간 필요</li> <li>생명윤리적 문제의 대두</li> <li>인간과 유전적, 해부학적 차이점 존재</li> </ul>
오가노이드(organoids)	<ul style="list-style-type: none"> <li>주요 장기의 구조 및 기능적 측면 재현 가능</li> <li>질병 모델링 가능</li> <li>다양한 유형의 세포 존재 가능</li> <li>유전체적 안정성</li> <li>장기간 바이오뱅크 보관 가능</li> <li>기원종의 특성 보유 가능</li> <li>HTS 가능</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>배양 방법의 비표준화</li> <li>혈관 및 면역시스템 재현 부족</li> <li>미세환경 제어의 한계</li> <li>영양소 및 대사산물의 오가노이드 내부 확산의 한계</li> </ul>

2D=two-dimensional; HTS=high-throughput screening.

받침하듯이[15], 두 질환에 집중되어 있었다. 이는 흡연으로 인한 폐 손상의 근본적인 메커니즘을 이해하기 위해 COPD 질환과 폐암 유발기전을 폐-오가노이드를 활용하여 연구한 것으로 파악되었다.

## 2. 흡연폐해 연구에 적용가능한 폐질환 모방 폐-오가노이드 모델

짧은 세포 주기의 세포 모델, 미세환경 제어에 한계가 있는 기액계면세포배양, 전문가와 첨단기술이 필요한 장기칩, 장기 및 혈관 기능 모방이 불가능한 스페로이드 모델과 동물시험의 윤리적, 경제적, 인체와 중간 이질성 문제를 고려하였을 때, 오가노이드는 장기의 구조 및 기능적 측면의 재현성과 다양한 유형의 세포가 존재한다는 점으로 인해 다방면의 인체 위해성을 평가하기에 적합한 모델이다(표 2) [16]. 특히, 폐-오가노이드는 호흡계 조직의 위치마다 다르게 존재하는 세포를 활용하여, 폐포의 구조, 점액 분비, 섬모 운동, 재생능력 등의 특징을 갖는 조직(그림 2)이므로, 흡연에 의해 가장 먼저 손상되는 폐를 연구하기 위한 모델로 폐-오가노이드에 주목하였다[17]. 이에, 폐암, COPD, 폐섬유증(pulmonary fibrosis, PF) 및 감염성 폐질환과 같은 주요 폐질환 연구 중 폐-오

가노이드를 활용한 연구사례를 바탕으로, 흡연폐해 연구에 적용할 가능성을 체계적 문헌고찰을 하였다.

### 1) 폐암

폐암은 세계적으로 암 관련 사망의 주요 원인이며, 흡연은 폐암의 주요 위험요인이다. 특히, 담배 연기의 발암물질 및 독성물질은 폐의 모든 부위에 영향을 미친다. 중독을 유발하고 유전독성 및 면역체계에 영향을 미치는 니코틴, 니코틴에서 유래된 담배특이물질로 생식능력을 감소시키는 니트로사민류(nitrosamine), 돌연변이 유발물질인 다환방향족탄화수소(polycyclic aromatic hydrocarbons), 뼈의 손상을 유발하고 생식기능을 저하시키는 벤젠류(benzene) 및 기도와 피부에 자극을 유발하는 아세트알데하이드(acetaldehyde)와 같은 담배 연기 내 발암물질이 인간에 미치는 유해한 영향은 다수의 연구를 통해 확인되었다[18-21]. 그러나, 폐암의 유발 및 치료기전은 매우 다양하고 복잡하기 때문에 지속적인 연구가 필요하며, 이를 위해 동물실험(in vivo)을 대체할 수 있는 시험관 내 시험방법으로 폐-오가노이드 연구사례를 정리하였다.

그림 1에서 제시한 ‘체계적 문헌고찰’을 통해, 최근 10년간 발표된 연구사례 중 폐-오가노이드 및 암(cancer)을 포괄하

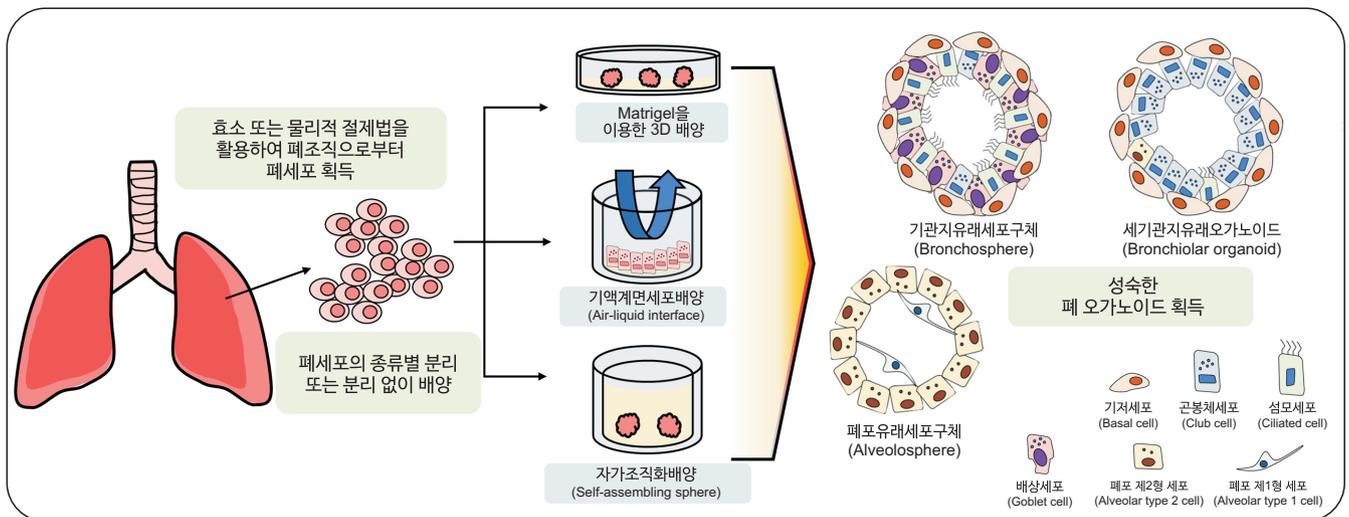


그림 2. 제작 방법 및 구성세포에 따른 폐-오가노이드 종류

3D=three-dimensional. Reused from the article of Demchenko et al. (Cell Tissue Res 2022;390:317-33) [17].

여 검색하였다. 총 611편의 연구논문이 검색되었고, 문헌고찰 논문을 제외하고 ‘제목’, ‘초록’ 및 ‘본문’을 차례대로 확인하여 적합 여부가 확인된 실험 논문은 42편이었으며, 상세내용은 다음과 같다.

폐암-오가노이드 관련한 논문은 비소세포폐암(non-small cell lung cancer) [22,23], 폐선암 [24,25] 및 평편세포폐암(squamous cell lung cancer) [26]과 같은 폐암세포주 또는 폐암 환자의 폐 조직을 활용하여 폐암-오가노이드를 형성하고 효율적으로 배양하는 방법을 제시한 것이었다[27-31]. 대부분의 논문에서는 폐암-오가노이드 모델을 활용하여 폐암 치료를 위한 약물의 후보 선정을 위해 대량스크리닝에 활용한 사례 및 방법을 제시하거나[32-39], 항암제(cisplatin [40], pyrotinib [41], alectinib [42], halofuginone [43] 등)가 작용하는 상세기전을 확인한 사례가 대부분이었다. 특히, 폐암 환자 유래 폐암-오가노이드를 활용하여 환자에게 최적화된 치료 방법을 찾기 위한 수단으로써 가능성을 확인하고, 임상 치료의 적용 가능성을 제시한 연구사례도 있었다[44,45]. 그 외에 폐암-오가노이드의 전형적인 특징을 연구한 사례[46,47], 질병 모델로써 가능성을 확인한 연구사례[48,49] 및 체내 면역과의 연관성을 연구한 사례[50]를 확인하였다.

폐암-오가노이드는 기원종의 유전적 발현 정보 유지가 용이하고 암 조직의 구조와 미세환경의 재현이 가능한 특징이 있어, 암 조직의 복잡성과 환자별 치료 방식 연구에 활발히 활용되고 있었다. 이와 같은 특징을 환자 유래 폐암-오가노이드를 활용하여 흡연이 폐암의 발달에 미치는 영향 연구에 적용 시, 다양한 유전적 특징을 바탕으로 연구가 가능하고 폐암의 발달 단계에 미치는 상세기전을 연구하기 위한 적합한 모델로 기대된다.

## 2) 만성폐쇄성폐질환(COPD)

COPD는 만성 기관지염, 폐기종, 점액의 과다분비 등의

증상을 동반하고, 폐포의 실질 조직이 손상되는 복잡한 폐질환이다. 이 질환의 새로운 치료 및 약물 개발은 주로 전임상 모델에 의존하고 있으나, 전임상의 제한점, 높은 비용 및 인간 폐의 구조적 복잡성으로 재현성이 떨어지기 때문에, 연구의 한계점이 있다[51]. 이에, 폐-오가노이드를 활용하여 COPD 발병 기전을 연구하고 있다. 이를 ‘체계적 문헌고찰’을 통해, 최근 10년간 발표된 연구사례 중 폐-오가노이드 및 COPD를 포괄하여 검색하였다. 총 57편의 연구논문이 검색되었고, 최종 적합 여부가 확인된 실험 논문은 22편이었다. 상세내용은 다음과 같다.

COPD와 관련한 많은 연구는 폐포-제2형세포를 활용하여 폐-오가노이드를 형성하였고, 폐-오가노이드의 유전자 발현(rho-kinase 1/2 [52], frizzled receptor 4 [11], mitogen-activated protein kinase 13 [53,54], interleukin-1 $\beta$  [55], interleukin-11 [56], receptor-interacting protein kinase 3 [57], WNT-5A/5B [58], LL-37 [59] 등)을 억제시켰을 때, 섬유아세포의 능력 손실, 손상된 폐세포의 복구 능력 감소 및 폐세포의 변형이 증가함을 확인하였다. 한 연구에서 COPD 환자로부터 분리한 세포로 비인두 및 기관지 유래 COPD-폐-오가노이드를 확립하였는데, 이 모델은 배상세포의 과형성과 섬모운동의 감소, 바이러스 및 박테리아 노출에 취약한 COPD의 전형적인 특징을 재현하였다[56]. 다른 연구에서는 폐 낭포성 섬유증 환자의 조직에서 폐 전구체세포(lung progenitor cell)<sup>2)</sup>를 분리하여 COPD-폐-오가노이드 모델을 확립하였다[60]. 또한, 섬유증에서 유래된 흡입 가능한 플라스틱은 기도의 상피세포 분화를 억제하기 때문에 폐세포의 복구가 어려워져 COPD가 유발될 수 있음을 확인하였다[61].

‘체계적 문헌고찰’을 통해 확인한 대다수의 연구사례에서는 폐 조직의 구조 이상은 매우 다양하게 나타나고 PF와 유사하게 해석하기 때문에, 폐세포 변형과 기능의 감소가 COPD로 이어질 가능성으로 제시하였다. 이에, 폐-오가노이드에 담

2) 폐 전구체세포(lung progenitor cell): 최종적으로 기능을 갖는 폐세포로 분화하기 전 단계의 세포를 의미함.

배 주·부류연을 노출한 후, 세포의 변형 및 기능이 감소됨을 확인한다면, 흡연에 의한 COPD 유발기전을 다양한 각도에서 증명할 수 있을 것이다.

### 3) 폐섬유증

PF는 반복적인 폐 상피 손상으로 인해 폐 조직이 굳어(섬유화) 심각한 호흡 장애가 발생하는 폐질환이다. 약물로 섬유화 진행을 늦출 수 있지만, 손상된 폐 세포를 완전히 회복시킬 수는 없다. 특히, PF는 흡연에 의해 발생하는 것으로 알려진 대표적인 폐질환 중 하나이다[62]. 이를 ‘체계적 문헌고찰’을 통해, 최근 10년간 발표된 연구사례 중 폐-오가노이드 및 PF를 포괄하여 검색하였다. 총 137편의 연구논문이 검색되었고, 최종 적합 여부가 확인된 실험 논문은 42편이었다. 많은 연구에서 COPD와 PF를 유사한 기전으로 묶어 연구하였기 때문에, 중복되는 내용을 제외하여 고찰하였다. 상세내용은 다음과 같았다.

PF 연구사례는 COPD와 유사하게 폐포-제2형세포를 활용하여 폐-오가노이드를 형성하여 활용하였다[63]. 그러나 광범위한 세포의 기질(extracellular matrix, ECM)의 축적, 폐포의 회복 불가 및 세포의 노화 등을 특징으로 하는 만성 진행성 질환이라는 점으로 COPD와 구별한다[64]. PF를 유발한 연구사례에서는 항암 작용이 있는 항생제인 블레오마이신(bleomycin)과 전환성장인자베타(transforming growth factor-beta, TGF-β)를 주로 사용하였다. 블레오마이신을 처리한 폐-오가노이드에서 상피세포를 매개한 섬유아세포의 활성화 및 세포노화에 관련된 PF의 병리학적 특징이 재현되었다[65]. 또한, 폐포상피세포에 TGF-β를 노출하면, 상피-중간엽전이(epithelial-mesenchymal transition, EMT)가 발생하여 PF의 시작됨을 확인하였다[66]. 다른 질환 연구사례와 구별되는 특징은 바이오프린팅을 활용하여 3D PF 모델의 확립이 가능한 것이었다. 바이오프린팅을 활용하여 3D 폐포장벽 모델을 만든 후, 섬유증을 유발하는 사이토카인을 노출시킴으로써, 구조적

변화, 폐세포의 기능 저하 및 EMT가 유발되어 섬유증 모델로 적합함을 확인하였다[67].

폐-오가노이드를 활용한 PF 모델의 확립 연구가 다양한 각도에서 이루어져 있었고, 특히 오가노이드 모델의 단점을 보완할 수 있도록 바이오프린팅을 활용하여 일정한 PF 모델을 구현할 수 있는 연구가 진행되었다. 그러나, PF가 흡연에 의해 유발되는 만성폐질환임과 관련한 상세기전을 연구한 사례가 확인되지 않아 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

### 4) 호흡기 바이러스의 감염(respiratory viral infections)

흡연에 의한 영향은 폐포까지 미치기 때문에 폐포-제2형 세포에 손상을 유발하는 것으로 알려져 있다. 바이러스도 주로 기도 상피세포와 폐포-제2형세포를 주요 표적으로 삼아 그 영향이 가중될 수 있다. 특히, 담배 연기는 면역체계의 정상적인 기능을 방해하여 바이러스 감염(viral infection)에 대한 항바이러스 능력을 억제하는 것으로 연구되었다[68]. 이를 ‘체계적 문헌고찰’을 통해, 최근 10년간 발표된 연구사례 중 폐-오가노이드 및 바이러스 감염을 포괄하여 검색하였다. 총 156편의 연구논문이 검색되었고, 최종 적합 여부가 확인된 실험 논문은 63편이었다.

폐-오가노이드 모델을 활용한 호흡기 바이러스 감염 관련 최근 연구사례는 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 관련 논문이 대부분이었다. 폐-오가노이드 모델에 SARS-CoV-2를 감염시켜 바이러스 감염 모델을 확립하고, 이에 발생하는 세포의 구조적 변화와 유전자 및 단백질의 발현 변화도 관찰하였다. 담배 연기의 한 성분인 benzo[a]pyrene은 폐-오가노이드와 폐포-제2형세포의 SARS-CoV-2의 감염에 대한 감수성을 높임을 확인하였다[69]. 또한, 호흡기세포융합바이러스(respiratory syncytial virus, RSV)에 감염된 인간 폐-오가노이드가 상피 및 세포골격의 변형, 세포융합체 형성 등 생체 내 병리적 변화를 재현하여 상세기전을 확인하였다

[70]. 다른 연구에서 RSV 감염과 미세먼지(particulate matter, PM)의 상관관계를 연구한 결과, RSV에 감염된 폐-오가노이드에서 PM 노출에 의해 DNA 손상 및 세포사멸이 증가함을 확인하였다[71]. 이러한 연구사례는 바이러스에 감염이 되어 있는 폐 조직에 외부 스트레스가 가해지면, 심각한 폐 손상을 일으킬 수 있음을 시사한다. 이러한 연구는 폐-오가노이드가 폐의 구조를 재현하는 능력이 있어, 바이러스와 숙주 간 상호작용에 따른 세포의 반응 연구에 적합함을 뒷받침하는 사례이다[72].

흡연과 바이러스의 주요 표적이 폐포-제2형세포이라는 공통점은 폐포-제2형세포를 활용한 폐-오가노이드 모델을 활용할 충분한 가치가 있음을 시사한다. 특히, 흡연자는 다량의 PM에 노출되며 PM의 입자 크기에 따라 독성반응이 다르게 나타나는 것으로 보고된 내용[73]과 RSV에 감염된 폐-오가노이드의 PM 노출에 의해 세포사멸이 증가한다는 연구사례는 흡연과 호흡기 바이러스 감염과의 연관성 연구의 필요성을 뒷받침한다. 이와 같이, 폐-오가노이드를 활용하여 흡연과 호흡기 바이러스 감염 관련 연구의 필요성을 확인하였다.

## 결론

흡연은 다양한 질환을 유발하는 것으로 알려져 있으나, 동물실험과 세포를 활용한 상세기전의 연구에는 물리적, 윤리적, 생리학적, 생물학적 한계가 존재하였다. 이러한 한계를 보완한 모델로 오가노이드를 제안하였고, 흡연폐해가 1차적으로 발생하는 폐를 주요 표적장기로 고찰하였다. 폐-오가노이드를 활용한 흡연폐해 연구 현황을 파악한 결과, 주로 폐암 및 COPD 관련 오가노이드 모델을 활용하여 수행되었으나, 동물 실험을 동반하였거나 다양한 형태의 폐질환-오가노이드가 사용되지 않았다. 폐암과 COPD 관련 사망자의 비율이 상당히 높은 것에 비해 다양한 연구가 수행되지 않은 것으로 파악되었다. 이에, 폐암, COPD, PF 및 감염성 폐질환 등 주요 폐질환

에 대해 폐-오가노이드를 활용한 연구사례를 바탕으로 흡연폐해 연구에 적용할 가능성을 고찰하였다.

그 결과, 폐암세포를 활용하여 폐 조직을 구조적으로 모방한 폐암-오가노이드와 환자 유래 폐 조직을 활용한 폐암 환자 유래 폐암-오가노이드 연구사례가 대부분이었다. 이를 활용하여 효과적인 치료 방법을 위해 항암제 스크리닝 및 임상 적용 가능성에 대한 연구가 수행되었다. 또한, COPD 환자 조직과 유사한 형태의 COPD-오가노이드 모델을 확립하여 연구에 활용한 사례를 확인할 수 있었으며, 이를 통해 COPD 유발에 미치는 유전자의 종류와 세포의 기능적인 특성을 확인할 수 있었다. PF는 COPD와 함께 연구된 사례가 많았으나, 세포의 기능적 변화보다는 ECM 축적, 폐포 회복의 불가 및 노화 등의 특징을 나타내었다. PF를 유발하는 주요 화학물질을 확인하였고, 3D 바이오프린팅 기술이 제안되어 오가노이드의 단점을 보완할 수 있는 모델로 기대되었다. 최근 SARS-CoV-2의 전 세계적 유행에 의해 폐-오가노이드를 활용한 연구가 매우 활발히 진행된 것이 특징적이었다. 특히, RSV 감염과 PM의 상관관계를 다룬 연구가 있어, 흡연 시 다량 발생하는 PM(타르를 포함한 PM) 연구의 필요성을 확인할 수 있었다. 이러한 폐암, COPD, PF 및 바이러스 감염성 폐질환을 모델링한 폐-오가노이드를 활용한 다양한 연구사례는 쥘린 및 신종담배에 의한 흡연폐해 실험연구에 다양하게 활용될 가능성을 뒷받침하였다.

이에, 질병관리청 흡연폐해세포실험실에서는 흡연폐해 연구에 흡연과 관련된 폐질환을 모방한 폐-오가노이드 모델을 확립하고자 폐암 환자 유래 폐-오가노이드의 생물학적 마커를 확인하기 위한 연구를 수행한 바 있다. 이 연구에서 실제 폐암 환자의 수술 조직에서 유래한 오가노이드를 분리하여 배양 조건을 최적화하여 원발암성 종양임을 확인하고, 폐세포의 특징인 섬모(cilia) 등을 확인하였으며, 차세대 염기서열 분석법을 통해 폐-오가노이드 및 폐암-오가노이드 구축을 검증하였다. 본 연구를 시작으로 그동안 수행되었던 세포 및 동물

을 활용한 흡연폐해 연구의 단점을 보완하기 위해 폐-오가노이드 활용한 연구를 지속적으로 적용하고, 사용 목적, 사용 횟수, 제품의 종류, 흡입 습관 등 개인별 사용 행태에 따라 유해물질 흡입량이 달라져 건강에 미치는 영향이 달라질 수 있으므로, 흡연자의 행태 변화 및 체내 유해물질 노출량을 지속적으로 추적조사한 결과를 반영하여 흡연폐해 실험 모델에 적용시켜 나갈 계획이다.

## Declarations

**Ethics Statement:** Not applicable.

**Funding Source:** None.

**Acknowledgments:** None.

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

**Author Contributions:** Conceptualization: REG. Data curation: SMS, YJK, YAJ. Supervision: YJA. Writing – original draft: REG. Writing – review & editing: KIN, YJA, REG.

## References

1. Korea Disease Control and Prevention Agency. Intergrated report on the harmful effects of tobacco. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022 Dec. Report No.: 11-1790387-000637-12.
2. Korea Disease Control and Prevention Agency. Korea health statistics 2021: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES VIII-3). Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022.
3. Zare S, Nemati M, Zheng Y. A systematic review of consumer preference for e-cigarette attributes: flavor, nicotine strength, and type. *PLoS One* 2018;13:e0194145.
4. Korea Disease Control and Prevention Agency. Tobacco harm planning report: new type of cigarette. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2023 Dec. Report No.: 11-1790387-000883-01.
5. Jordt SE. Synthetic nicotine has arrived. *Tob Control* 2023;32(e1):e113-7.
6. Lu T, Cao Y, Zhao P, Shen S, Xi Y. Organoid: a powerful tool to study lung regeneration and disease. *Cell Regen* 2021;10:21.
7. Dyson J, Bhatnagar M, Skinner J, Crooks M. Helping the quitters quit: a systematic review and narrative synthesis of the barriers and facilitators to e-cigarette cessation and the support that is needed. *Patient Educ Couns* 2022;105:1402-10.
8. Kameyama N, Chubachi S, Hegab AE, et al. Intermittent exposure to cigarette smoke increases lung tumors and the severity of emphysema more than continuous exposure. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018;59:179-88.
9. Irie H, Ozaki M, Chubachi S, et al. Short-term intermittent cigarette smoke exposure enhances alveolar type 2 cell stemness via fatty acid oxidation. *Respir Res* 2022;23:41.
10. Jiang Z, Lao T, Qiu W, et al. A chronic obstructive pulmonary disease susceptibility gene, FAM13A, regulates protein stability of  $\beta$ -catenin. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:185-97.
11. Skronska-Wasek W, Mutze K, Baarsma HA, et al. Reduced frizzled receptor 4 expression prevents WNT/ $\beta$ -catenin-driven alveolar lung repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:172-85.
12. Lkhagvadorj K, Zeng Z, Song J, et al. Prenatal smoke exposure dysregulates lung epithelial cell differentiation in mouse offspring: role for AREG-induced EGFR signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020;319:L742-51.
13. Zuo WL, Yang J, Gomi K, Chao I, Crystal RG, Shaykhiev R. EGF-amphiregulin interplay in airway stem/progenitor cells links the pathogenesis of smoking-induced lesions in the human airway epithelium. *Stem Cells* 2017;35:824-37.
14. Li Y, Zhang Q, Li L, et al. LKB1 deficiency upregulates RELM- $\alpha$  to drive airway goblet cell metaplasia. *Cell Mol Life Sci* 2021;79:42.
15. Elicker BM, Kallianos KG, Jones KD, Henry TS. Smoking-related lung disease. *Semin Ultrasound CT MR* 2019;40:229-38.
16. Agraval H, Chu HW. Lung organoids in smoking research: current advances and future promises. *Biomolecules* 2022;12:1463.
17. Demchenko A, Lavrov A, Smirnikhina S. Lung organoids: current strategies for generation and transplantation. *Cell*

- Tissue Res 2022;390:317-33.
18. Balbo S, James-Yi S, Johnson CS, et al. (S)-N'-nitrosornicotine, a constituent of smokeless tobacco, is a powerful oral cavity carcinogen in rats. *Carcinogenesis* 2013;34:2178-83.
  19. Goldman R, Enewold L, Pellizzari E, et al. Smoking increases carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in human lung tissue. *Cancer Res* 2001;61:6367-71.
  20. Matsumoto M, Yamano S, Senoh H, et al. Carcinogenicity and chronic toxicity of acrolein in rats and mice by two-year inhalation study. *Regul Toxicol Pharmacol* 2021;121:104863.
  21. Peterson LA, Oram MK, Flavin M, et al. Coexposure to inhaled aldehydes or carbon dioxide enhances the carcinogenic properties of the tobacco-specific nitrosamine 4-methylnitrosamino-1-(3-pyridyl)-1-butanone in the A/J mouse lung. *Chem Res Toxicol* 2021;34:723-32.
  22. Shi R, Radulovich N, Ng C, et al. Organoid cultures as preclinical models of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26:1162-74.
  23. Sen C, Koloff CR, Kundu S, et al. Development of a small cell lung cancer organoid model to study cellular interactions and survival after chemotherapy. *Front Pharmacol* 2023;14:1211026.
  24. Ebisudani T, Hamamoto J, Togasaki K, et al. Genotype-phenotype mapping of a patient-derived lung cancer organoid biobank identifies NKX2-1-defined Wnt dependency in lung adenocarcinoma. *Cell Rep* 2023;42:112212.
  25. Li Z, Qian Y, Li W, et al. Human lung adenocarcinoma-derived organoid models for drug screening. *iScience* 2020;23:101411.
  26. Hai J, Zhang H, Zhou J, et al. Generation of genetically engineered mouse lung organoid models for squamous cell lung cancers allows for the study of combinatorial immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2020;26:3431-42.
  27. Wang HM, Zhang CY, Peng KC, et al. Using patient-derived organoids to predict locally advanced or metastatic lung cancer tumor response: a real-world study. *Cell Rep Med* 2023;4:100911.
  28. Acosta-Plasencia M, He Y, Martínez D, et al. Selection of the most suitable culture medium for patient-derived lung cancer organoids. *Cells Tissues Organs* 2024. [Epub] <https://doi.org/10.1159/000541274>
  29. Choi SY, Cho YH, Kim DS, et al. Establishment and long-term expansion of small cell lung cancer patient-derived tumor organoids. *Int J Mol Sci* 2021;22:1349.
  30. Yamamoto Y, Gotoh S, Korogi Y, et al. Long-term expansion of alveolar stem cells derived from human iPS cells in organoids. *Nat Methods* 2017;14:1097-106.
  31. Monleón-Guinot I, Milian L, Martínez-Vallejo P, et al. Morphological characterization of human lung cancer organoids cultured in type I collagen hydrogels: a histological approach. *Int J Mol Sci* 2023;24:10131.
  32. Choi YM, Lee H, Ann M, Song M, Rhee J, Jang J. 3D bioprinted vascularized lung cancer organoid models with underlying disease capable of more precise drug evaluation. *Biofabrication* 2023;15:034104.
  33. Kim M, Mun H, Sung CO, et al. Patient-derived lung cancer organoids as in vitro cancer models for therapeutic screening. *Nat Commun* 2019;10:3991.
  34. Kim SY, Kim SM, Lim S, et al. Modeling clinical responses to targeted therapies by patient-derived organoids of advanced lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2021;27:4397-409.
  35. Lee SY, Cho HJ, Choi J, et al. Cancer organoid-based diagnosis reactivity prediction (CODRP) index-based anti-cancer drug sensitivity test in ALK-rearrangement positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Exp Clin Cancer Res* 2023;42:309.
  36. Jung DJ, Shin TH, Kim M, Sung CO, Jang SJ, Jeong GS. A one-stop microfluidic-based lung cancer organoid culture platform for testing drug sensitivity. *Lab Chip* 2019;19:2854-65.
  37. Rosell R, Pedraz-Valdunciel C. Lung cancer organoids as avatars of patients with lung cancer in the prediction of therapeutic response. *JTO Clin Res Rep* 2023;4:100571.
  38. Chen JH, Chu XP, Zhang JT, et al. Genomic characteristics and drug screening among organoids derived from non-small cell lung cancer patients. *Thorac Cancer* 2020;11:2279-90.
  39. Li YF, Gao Y, Liang BW, et al. Patient-derived organoids of non-small cells lung cancer and their application for drug screening. *Neoplasma* 2020;67:430-7.
  40. Küstermann C, Narbutė K, Movčana V, et al. iPSC-derived lung and lung cancer organoid model to evaluate cisplatin encapsulated autologous iPSC-derived mesenchymal stromal cell-isolated extracellular vesicles. *Stem Cell Res Ther* 2024;15:246.
  41. Wang Y, Jiang T, Qin Z, et al. HER2 exon 20 insertions in non-small-cell lung cancer are sensitive to the irreversible pan-HER receptor tyrosine kinase inhibitor pyrotinib. *Ann Oncol* 2019;30:447-55.

42. Xie Y, Zhang Y, Wu Y, et al. Analysis of the resistance profile of real-world alectinib first-line therapy in patients with ALK rearrangement-positive advanced non-small cell lung cancer using organoid technology in one case of lung cancer. *J Thorac Dis* 2024;16:3854-63.
43. Li H, Zhang Y, Lan X, et al. Halofuginone sensitizes lung cancer organoids to cisplatin via suppressing PI3K/AKT and MAPK signaling pathways. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:773048.
44. Hu Y, Sui X, Song F, et al. Lung cancer organoids analyzed on microwell arrays predict drug responses of patients within a week. *Nat Commun* 2021;12:2581.
45. Yokota E, Iwai M, Yukawa T, et al. Clinical application of a lung cancer organoid (tumoroid) culture system. *NPJ Precis Oncol* 2021;5:29.
46. Oh B, Kim J, Kim N, Jeong Y. Lung cancer organoid system to evaluate the cytotoxicity of natural killer cells. *Int J Stem Cells* 2024. [Epub] <https://doi.org/10.15283/ijsc24021>
47. Naranjo S, Cabana CM, LaFave LM, et al. Modeling diverse genetic subtypes of lung adenocarcinoma with a next-generation alveolar type 2 organoid platform. *Genes Dev* 2022;36:936-49.
48. Sachs N, Papaspyropoulos A, Zomer-van Ommen DD, et al. Long-term expanding human airway organoids for disease modeling. *EMBO J* 2019;38:e100300.
49. Zhang Y, Hu Q, Pei Y, et al. A patient-specific lung cancer assembloid model with heterogeneous tumor microenvironments. *Nat Commun* 2024;15:3382.
50. Valančiūtė A, Mathieson L, O'Connor RA, et al. Phototherapeutic induction of immunogenic cell death and CD8+ T cell-granzyme B mediated cytolysis in human lung cancer cells and organoids. *Cancers (Basel)* 2022;14:4119.
51. Nikolić MZ, Rawlins EL. Lung organoids and their use to study cell-cell interaction. *Curr Pathobiol Rep* 2017;5:223-31.
52. Wu X, Verschut V, Woest ME, et al. Rho-kinase 1/2 inhibition prevents transforming growth factor- $\beta$ -induced effects on pulmonary remodeling and repair. *Front Pharmacol* 2021;11:609509.
53. Keeler SP, Wu K, Zhang Y, et al. A potent MAPK13-14 inhibitor prevents airway inflammation and mucus production. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2023;325:L726-40.
54. Wu K, Zhang Y, Mao D, et al. MAPK13 controls structural remodeling and disease after epithelial injury. *bioRxiv* [Preprint]. 2024 [cited 2024 Oct 15]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2024.05.31.596863>
55. Ciminieri C, Woest ME, Reynaert NL, et al. IL-1 $\beta$  Induces a proinflammatory fibroblast microenvironment that impairs lung progenitors' function. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2023;68:444-55.
56. Kortekaas RK, Geillinger-Kästle KE, Borghuis T, et al. Interleukin-11 disrupts alveolar epithelial progenitor function. *ERJ Open Res* 2023;9:00679-2022.
57. Chen D, Gregory AD, Li X, et al. RIP3-dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *JCI Insight* 2021;6:e144689.
58. Wu X, van Dijk EM, Ng-Blichfeldt JP, et al. Mesenchymal WNT-5A/5B signaling represses lung alveolar epithelial progenitors. *Cells* 2019;8:1147.
59. Pouwels SD, Hesse L, Wu X, et al. LL-37 and HMGB1 induce alveolar damage and reduce lung tissue regeneration via RAGE. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2021;321:L641-52.
60. Joe YA, Lee MJ, Choi HS. Experimental mouse models and human lung organoid models for studying chronic obstructive pulmonary disease. *Biomol Ther (Seoul)* 2024;32:685-96.
61. Song S, van Dijk F, Vasse GF, et al. Inhalable textile microplastic fibers impair airway epithelial differentiation. *Am J Respir Crit Care Med* 2024;209:427-43.
62. Oh CK, Murray LA, Molfino NA. Smoking and idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Med* 2012;2012:808260.
63. Suezawa T, Kanagaki S, Moriguchi K, et al. Disease modeling of pulmonary fibrosis using human pluripotent stem cell-derived alveolar organoids. *Stem Cell Reports* 2021;16:2973-87.
64. Lee J, Kim JH, Hong SH, Yang SR. Organoid model in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Stem Cells* 2021;14:1-8.
65. Xu Y, Xin W, Yan C, et al. Organoids in lung cancer: a teenager with infinite growth potential. *Lung Cancer* 2022;172:100-7.
66. Valdoz JC, Franks NA, Cribbs CG, et al. Soluble ECM promotes organotypic formation in lung alveolar model. *Biomaterials* 2022;283:121464.
67. Kang D, Lee Y, Kim W, Lee HR, Jung S. 3D pulmonary fibrosis model for anti-fibrotic drug discovery by inkjet-bioprinting. *Biomed Mater* 2022;18:015024.
68. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res*

- 2012;91:142-9.
69. Liu W, Zhao Y, Fan J, et al. Smoke and spike: benzo[a]pyrene enhances SARS-CoV-2 infection by boosting NR4A2-induced ACE2 and TMPRSS2 expression. *Adv Sci (Weinh)* 2023;10:e2300834.
70. Choi S, Kim EM, Kim SY, et al. Particulate matter exposure exacerbates cellular damage by increasing stress granule formation in respiratory syncytial virus-infected human lung organoids. *Environ Pollut* 2022;315:120439.
71. Edwards CE, Tata A, Baric RS. Human lung organoids as a model for respiratory virus replication and countermeasure performance in human hosts. *Transl Res* 2022;250:36-45.
72. Chen YW, Huang SX, de Carvalho ALRT, et al. A three-dimensional model of human lung development and disease from pluripotent stem cells. *Nat Cell Biol* 2017;19:542-9.
73. Li X, Lin B, Zhang H, et al. Cytotoxicity and mutagenicity of sidestream cigarette smoke particulate matter of different particle sizes. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016;23:2588-94.

# Prospects of Smoking Hazards Research Using Lung Organoid

Ryeo-Eun Go , Kyoungin Na , Su-Min Seong , Ye-Ji Kang , Yong Ae Jeong , Younjhin Ahn\* 

Division of Climate Change and Health Hazard, Department of Health Hazard Response, Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

## ABSTRACT

Cigarette use is a health hazard that has been reported to reduce life expectancy, increase the risk of death, and result in high socioeconomic costs. New cigarettes increase the ratio of users and reduce the perception of harm to cigarettes by adding liquid nicotine, flavor, and taste. However, aerosols from cigarettes are presumed to be non harmful vapors. Because health effects greatly depend on smokers' behaviors, the risk of smoking cannot be used to assess the content of harmful chemicals. Accordingly, we conducted an experiment based on behavioral surveys of smokers to evaluate the health effects of exposure to harmful substances. Following this global trend, alternative animal testing methods are proposed to ban animal testing. Therefore, we reviewed the necessity of alternative animal testing for smoking hazards. Organoids are three-dimensional organized cell-derived organs that can be studied in tissues. Therefore, lung organoids can be used as biological tools for smoking hazard research. Six research papers on the current situation of smoking hazard using lung-organoids have been confirmed. These papers discuss the effects of smoking on lung organoids production or pathway study of lung disease by smoking based on the chronic obstructive pulmonary disease. We examined lung organoid-related studies on lung diseases. Eventually, we will apply the results of exposure to harmful substances following smokers' behaviors from experiments.

**Key words:** Smoking hazard; Cigarette; Electronic nicotine delivery systems; Lung-organoids; Lung disease model

\*Corresponding author: Younjhin Ahn, Tel: +82-43-219-2950, E-mail: carotene@korea.kr

## Introduction

Smoking and second-hand smoke are major causes of health issues (Table 1). Continued smoking among lung cancer patients results in a poor prognosis, including an increased risk of recurrence and reduced treatment effectiveness. According to the "Comprehensive Report on the Harms of Tobacco" by the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA), smoking directly causes approximately 58,000 deaths annually,

with associated socioeconomic costs amounting to 12 trillion won [1]. Republic of Korea (ROK) has implemented tobacco control measures, including a national smoking cessation policy, which successfully reduced the smoking rate among adult males from 66% in 1998 to 31% in 2021 [2]. However, with the introduction of new tobacco products such as electronic nicotine delivery systems (ENDS) (2008) and heated tobacco products (HTPs) (2017), the behaviors of cigarette users have been changing significantly. ENDS allow users to customize

### Key messages

① What is known previously?

Previously, experiments on smoking hazards have been conducted using cell and animal models for inhalation exposure. Organoids are known to overcome the limitations of cell-organ interactions and ethical issues in animal experiments.

② What new information is presented?

Lung organoids can reproduce parts of organ, depending on their constituent cells. Disease-specific lung organoids can be generated using chemicals, thereby inducing changes in gene expression and stem cells.

③ What are implications?

The lung organoid model can regenerate complex cellular structures and interactions, thereby mimicking the major diseases caused by smoking, may be used in smoking research.

their nicotine levels, scents, and flavors, which enhances their appeal and potential for abuse (dependence). Additionally, sweet flavors and aromas are known to diminish users' perceptions of tobacco-related harm [3]. According to the "Report on the Harms of Tobacco: New Tobacco Products" by the KDCA, the usage rate of ENDS among individuals in their 20s rose from 1% in 2013 to 8% in 2021. Moreover, HTPs sales increased from 440 million packs in 2021 to 540 million packs in 2022, marking a 21.3% rise [4]. However, aerosols released by new tobacco products are not simply harmless water vapor; they contain nicotine, carbonyl compounds, volatile organic compounds, propylene glycol, and flavoring additives. These substances differ from those found in traditional cigarettes and can be harmful [4]. Additionally, recent ENDS contain synthetic nicotine, which is produced through an artificial process [5]. However, the impact of smoking on health varies

**Table 1.** The harmful effect on human health by smoking

Class	Disease causing by directly smoking	Disease causing by indirectly smoking
Cancer	Lung cancer, esophageal cancer, head and neck cancer, pancreatic cancer, stomach cancer, colon cancer, cervical cancer, etc.	Lung cancer, etc.
Cardiovascular disease	Myocardial infarction, ischemic heart disease, aortic aneurysm, heart failure, disease-related heart attack, stroke, cerebral aneurysm, etc.	Coronary artery disease, stroke, worsening of heart disease, etc.
Respiratory disease	Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, tuberculosis	Aggravation of asthma and lung disease, adolescent lung dysfunction, cold, pneumonia, acute lower respiratory disease, etc.
Digestive diseases	Crohn's disease, irritable bowel syndrome, gastroesophageal reflux disease, etc.	-
Reproductive diseases	Congenital malformations, fetal development disorders, hypertensive diseases during pregnancy, male sexual dysfunction, etc.	Reduced female reproductive function, increased risk of sudden infant death syndrome
Eye disease	Increased risk of cataracts, macular degeneration, etc.	-
Other disease	Periodontal disease, diabetes, rheumatoid arthritis	Increased risk of otitis media

significantly depending on an individual’s smoking habits, and the only presence of harmful chemicals, such as carcinogens, is not, by itself, sufficient to fully assess the extent of harm caused by smoking to the human body. Therefore, behavioral surveys are essential to understand changes in smoking behaviors and habits, as well as experiment-based research to gather scientific evidence on the effects of smoking on health at various levels of exposure.

To date, studies on the harmful effects of smoking have mostly been cell studies or animal experiments that focus on inhalation toxicity testing. However, the United States and Europe have revised their laws to mandate the assessment of the effects of smoking using in vitro alternatives to animal testing. In the ROK, the legislative process for the “Revision of Alternatives to Animal Experiments” is also in progress. Therefore, a thorough review of the laws concerning alternatives to animal testing is needed. Proposed alternatives to animal testing include organoids, which are three-dimensional (3D) structures of cells derived from organs and stem cells. Organoids have been used to study various aspects of cellular processes, such as cell-to-cell interactions, cell development, and homeostasis, and have been applied in disease modeling [6]. The current literature review summarizes the existing literature on lung organoid models for studying the harms of smoking and lung diseases.

## Main

### 1. Current Research on the Harmful Effects of Smoking Using Lung Organoids

Studies on the harmful effects of smoking on lung organoids were searched using relevant keywords in PubMed, a

major medical database. Studies published in the last 10 years on lung organoids and smoking-related terms (e.g., smoke or cigarette) were included in the search. For the search method, a ‘systemic literature review’ was used [7]. A search using ‘lung organoids’ as a keyword identified 1,327 studies; however, when ‘smoke’ or ‘cigarette’ were added as additional keywords, the number of relevant studies decreased to 26. After reviewing the titles, abstracts, and full texts, six papers that conducted experiments examining the harmful effects of smoking using lung organoids were identified (Figure 1). Studies examining lung organoids in relation to smoking focused on lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). These studies explored the effects of smoking on lung organoid development and the underlying mechanisms of smoking-induced lung disease.

In a study on lung cancer, three months of intermittent exposure to cigarette smoke induced lung adenocarcinoma and severe emphysema in mice. After dissecting the lung tissue from the mice to produce lung organoids, it was found that the

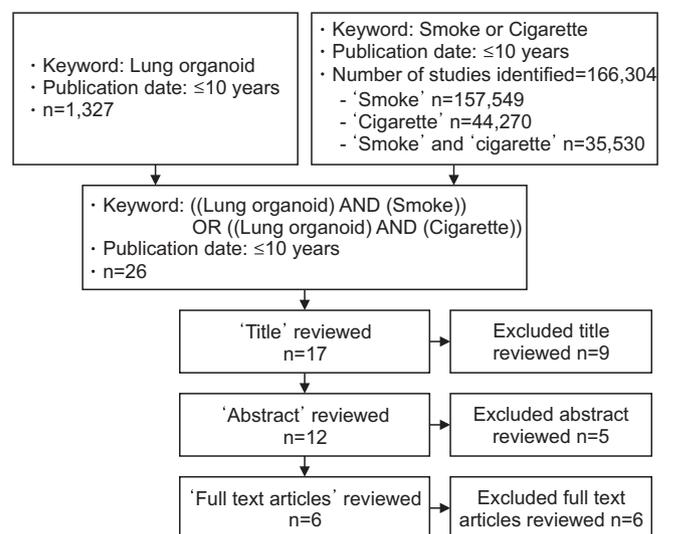


Figure 1. Search methods of lung organoids and smoking study within the last 10 years (PubMed)

organoids from the group intermittently exposed to cigarette smoke were more efficiently developed than those from the group that was continuously exposed. A study reported that fatty acid oxidation is induced in type 2 alveolar cells derived from mice directly exposed to mainstream smoke, leading to increased stemness<sup>1)</sup> in lung cells. These observations indicate a potential positive correlation between stemness and tumor malignancy [8,9]. Furthermore, a study identified a mechanism of the lung emphysema development based on lung organoids derived from mice exposed to cigarette smoke [10]. It has also been found that cigarette smoke exposure inhibits the normal proliferation and recovery of lung epithelial cells, as well as the differentiation of type 2 alveolar cells and the formation of organoids [11].

A study on COPD found that cigarette smoke exposure induces COPD and related diseases in lung organoids derived from mouse fetuses, demonstrating a relationship between prenatal cigarette smoke exposure and COPD development [12]. Another study investigating the mechanisms involved in lung repair following cigarette smoke exposure revealed a significant reduction in both the size and number of alveolar cell organoids after 14 days of exposure to cigarette smoke extract in human and mouse lung organoids [13]. A study reported a reduction in the expression of liver kinase B1 (LKB1), a tumor suppressor gene, in the lungs of COPD patients and mice exposed to cigarette smoke. This lung organoid culture study demonstrated that suppressing LKB1 expression promotes cell differentiation in the airway and the expression of genes that induce macrophages. The study also confirmed that cigarette smoke is associated with mechanisms that increase mucus

secretion in the airways and promote excessive cell proliferation, suggesting a correlation between LKB1 gene expression, smoking, and COPD [14].

Current research on lung organoids and smoking has primarily focused on lung cancer and COPD, as approximately 90% of individuals who die from these diseases are smokers [15]. These studies used lung organoids to investigate the mechanisms underlying the development of COPD and lung cancer, thereby elucidating the root causes of smoking-induced lung damage.

## 2. Lung-organoid Model for Lung Diseases for Research on the Harms of Smoking

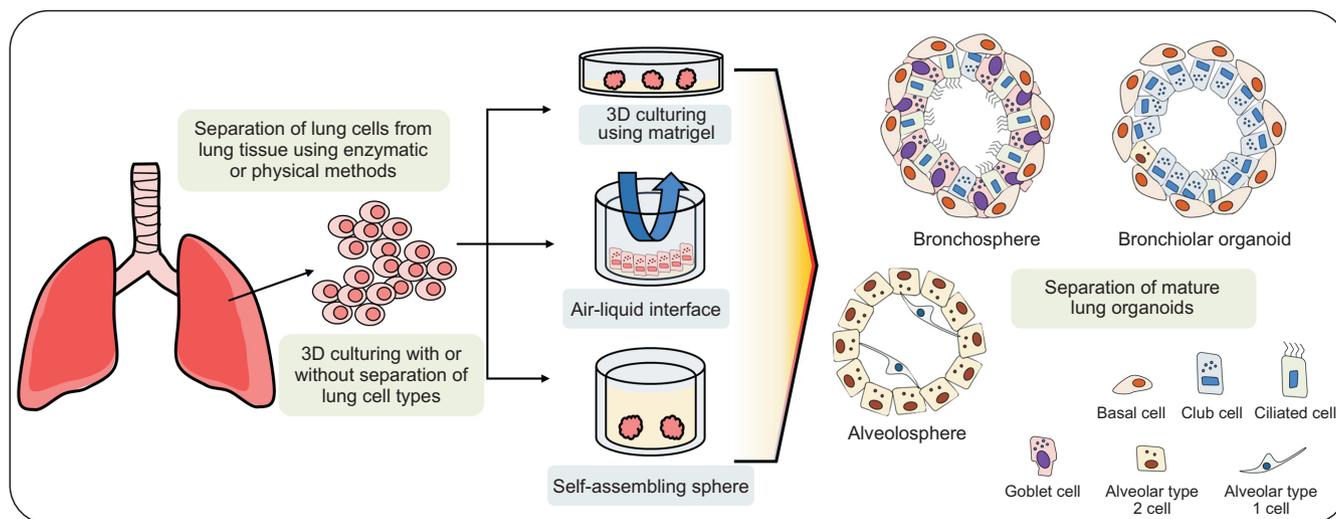
Given the limitations of cell models with short life cycles, air-liquid interface cultures with restricted microenvironment control, organ-on-a-chip models that require specialists and advanced technology, spheroid models that cannot replicate organ and vascular functions, and the ethical, economic, and interspecies heterogeneity issues in animal experiments, organoids have emerged as an ideal model for assessing human toxicity (Table 2) [16]. They can replicate organ structure and function and house a diverse range of cell types. Lung organoids utilize cells from various regions of the respiratory system and can replicate the structure, mucus secretion, ciliary movement, and regeneration of alveolar cells (Figure 2). Therefore, researchers have focused on lung organoids as a model for studying the lung, which is the first organ to be damaged by smoking [17]. In this context, the current study conducted a systematic literature review of research utilizing lung organoids to investigate major lung diseases, such as lung cancer, COPD,

1) Although most tissues have a limited capacity for repair following damage, excessive stemness can promote unlimited self-renewal. These findings suggest that when stemness is induced in cells other than cancer or stem cells, there is a high likelihood of these cells transforming into cancerous cells.

**Table 2.** Advantages and disadvantages of biological models to evaluate risk assessment by smoking hazards

Class	Advantage	Disadvantage
2D cell lines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Economical test cost</li> <li>• Easy reproducibility</li> <li>• Simple and easy test method</li> <li>• Test of a short time</li> <li>• Easy high-throughput screening (HTS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitation of the completely mimic primary cell</li> <li>• Unstable gene</li> <li>• Limitation of the test by short cell division and death cycle</li> <li>• Limited number of models or types</li> <li>• Low sensitivity to entering and replicating of viruses</li> <li>• Limitation of interaction confirmation due to absence of stroma, blood vessels, inflammatory cells, etc.</li> </ul>
Air-liquid interface	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mimicking the structure and function of human tissue barriers</li> <li>• Possibility of an alternative to animal testing such as skin toxicity</li> <li>• Possibility of realistic exposure conditions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-standardization of culture and testing methods</li> <li>• Limitations of in vivo structures reproduction</li> <li>• Limitations of microenvironment control during culture and testing</li> </ul>
Organ-on-a-chip	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control of microenvironment during culture and testing</li> <li>• Mimicking the action of organ-to-capillary</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-standardization of culture and testing methods</li> <li>• Requires experts, advanced technology, and long-term time</li> <li>• Expensive cost due to complex design and manufacturing</li> <li>• Impossible HTS</li> </ul>
Spheroids	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibility to check cell-to-cell interactions and physiological effect</li> <li>• Easy reproducibility</li> <li>• Easy HTS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difficulty of control the size</li> <li>• Impossible mimicking the action of organ-to-capillary</li> <li>• Complex of formation method</li> </ul>
Animal models	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibility of understanding disease by physiological similarity to humans</li> <li>• Confirmation of interaction due to stroma, blood vessels, inflammatory cells, etc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• High cost and labor</li> <li>• Test of a long time</li> <li>• Bioethical issues</li> <li>• Genetic and anatomical differences on humans and animals</li> </ul>
Organoids	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reproduction of the structural and functional of major organs</li> <li>• Possibility of diseases modeling</li> <li>• Possibility of various cells complex</li> <li>• Stable gene</li> <li>• Long-term storage in Biobank</li> <li>• Maintain the characteristics of the original species</li> <li>• Useful of HTS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-standardization of culture and testing methods</li> <li>• Lack of reproduction of blood vessels and immune system</li> <li>• Limitations of microenvironment control</li> <li>• Limitations on diffusion of nutrients and metabolites into organoids</li> </ul>

2D=two-dimensional.



**Figure 2.** Types of lung organoids depending on formation method and cell composition  
3D=three-dimensional. Reused from the article of Demchenko et al. (Cell Tissue Res 2022;390:317-33) [17].

and pulmonary fibrosis (PF), aiming to evaluate the potential of lung organoids in studies on the harmful effects of smoking.

### 1) Lung cancer

Lung cancer is a leading cause of cancer-related deaths worldwide, and smoking is a major risk factor. Carcinogens and toxic substances in cigarette smoke affect all regions of the lungs. Numerous studies have confirmed the harmful effects of carcinogens in cigarette smoke, including nicotine, which induces addiction and affects genetic toxicity and the immune system; nitrosamines, cigarette-specific substances derived from nicotine that reduce reproductive function; polycyclic aromatic hydrocarbons, which induce gene mutations; benzene, which damages bone and impairs reproductive function; and acetaldehyde, which irritates the airway and skin [18-21]. However, given the complexity and variability of the mechanisms underlying the progression and treatment of lung cancer, further research is required. This study summarizes research using lung organoids through in vitro methods, which can serve as alternatives to in vivo models.

As presented in Figure 1, a systematic literature review was conducted to identify studies published in the past 10 years that focused on lung organoids in cancer research. A total of 611 studies were initially identified. After excluding literature reviews and carefully reviewing the titles, abstracts, and full texts, 42 studies were found to be suitable for inclusion, and their details are as follows.

Studies on lung cancer and organoids have employed lung cancer cells or tissues from patients with non-small cell lung cancer [22,23], lung adenocarcinoma [24,25], and squamous cell carcinoma [26] and have proposed efficient methods for producing and culturing these organoids [27-31]. Most studies have used lung cancer organoid models for high-throughput screening to select drug candidates for treating lung cancer and have proposed methods for this process [32-39]. Additionally, some studies have examined the underlying mechanisms of action of various anti-cancer drugs, including cisplatin [40], pyrotinib [41], alectinib [42], and halofuginone [43]. Other studies have used lung cancer organoids derived from patients to confirm their potential in identifying optimized treatments

and to suggest their clinical applicability [44,45]. Other studies have also examined the general characteristics of lung cancer organoids [46,47], confirmed their feasibility as disease models [48,49], and explored their association with the immune system [50].

Lung cancer organoids preserve the genetic expression information of the originating source and can replicate the structure and microenvironment of lung cancer tissues. Therefore, they are actively used in research on the complexities of lung cancer and personalized treatment. Leveraging the characteristics of patient-derived lung cancer organoids facilitates the investigation of the impact of smoking on lung cancer development across diverse genetic profiles. These organoids offer a promising model for uncovering the underlying mechanisms by which smoking drives lung cancer progression.

## 2) COPD

COPD is a complex lung disorder accompanied by chronic bronchitis, emphysema, and mucorrhea, which results in damage to the alveolar parenchyma. New treatments and drug development for COPD depend heavily on preclinical models; however, these models have limitations, including high costs and an inability to accurately replicate the structural complexity of the human lung, which poses a challenge for research [51]. To address these limitations, there is ongoing research on the use of lung organoids to investigate the pathogenesis of COPD. This systematic literature review includes studies published in the past 10 years related to lung organoids and COPD. A total of 57 studies were reviewed, 22 of which were deemed suitable for inclusion. Details of these studies are summarized below.

Most studies on COPD have used type 2 alveolar cells to

generate lung organoids. In these studies, inhibiting the expression of specific genes in lung organoids (such as rho-kinase 1/2 [52], frizzled receptor 4 [11], mitogenactivated protein kinase 13 [53,54], interleukin-1 $\beta$  [55], interleukin-11 [56], receptor-interacting protein kinase 3 [57], WNT-5A/5B [58], and LL-37 [59]) resulted in impaired fibroblast function, reduced regenerative capacity of damaged lung cells, and increased lung cell deformation. In one study, COPD lung organoids were derived from cells isolated from the nasopharynx and bronchi of patients with COPD. This model successfully reproduced key features of COPD, including goblet cell hyperplasia, reduced ciliary movement, and increased susceptibility to viruses and bacteria [56]. In another study, lung progenitor cells<sup>2)</sup> were isolated from cystic fibrosis patients and used to generate a COPD lung organoid model [60]. Additionally, it was reported that plastics inhaled from fibrous materials inhibit the differentiation of airway epithelial cells, impairing the repair of lung cells and potentially leading to COPD [61].

Most studies included in this systematic literature review suggested that diverse structural abnormalities in lung tissues, resembling those observed in fibrosis and indicating lung cell deformation and dysfunction, may contribute to the development of COPD. The exposure of organoids to mainstream/sidestream smoke, resulting in cell deformation and dysfunction, could provide valuable insights into various aspects of smoking-induced COPD pathogenesis.

## 3) Pulmonary fibrosis

PF is a lung disease characterized by repeated damage to the lung epithelium, leading to the hardening of lung tissue (fibrosis) and resulting in severe breathing difficulties. Drugs

2) Cells in the stage prior to differentiating into specialized lung cells with their final function.

can delay fibrosis but cannot completely restore damaged lung cells. Smoking is a major cause of PF [62]. This systematic literature review searched for studies published in the last 10 years on lung organoids and PF. A total of 137 studies were reviewed, 42 of which were deemed suitable for inclusion. Given the similar mechanisms underlying COPD and PF, many studies grouped them together, and duplicate studies were excluded during the review. Key findings from these studies are summarized below.

Similar to studies on COPD, studies on PF have also used type 2 alveolar cells to generate lung organoids [63]. However, PF differs from COPD in that it is a chronic, progressive disease characterized by widespread accumulation of extracellular matrix, irreversible damage to alveolar cells, and cellular aging [64]. Studies in which PF was induced have primarily employed anti-cancer antibiotics, such as bleomycin and transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ). Lung organoids treated with bleomycin replicate the pathogenic characteristics of PF, including epithelial cell-mediated activation of fibroblasts and cellular aging [65]. Additionally, exposing alveolar epithelial cells to TGF- $\beta$  induces epithelial-mesenchymal transition, triggering the onset of PF [66]. The PF models are distinguished from others that they employed bioprinting to create 3D. Using bioprinting to create a 3D alveolar cell wall model and exposing it to fibrosis-inducing cytokines, a previous study induced structural changes, impaired alveolar cell function, and triggered epithelial-mesenchymal transition, thus validating the model as a suitable fibrosis model [67].

Studies developing PF models with lung organoids have employed various approaches, notably bioprinting, to create consistent PF models that overcome the limitations of traditional organoids. However, as no study has thoroughly

investigated the mechanism by which smoking causes PF to be a chronic progressive disease, further research is needed.

#### 4) Respiratory viral infections

Smoking damages type 2 alveolar cells. As viruses typically target airway epithelial and type 2 alveolar cells, the damage caused by smoking may be further exacerbated. Cigarette smoke disrupts the normal functioning of the immune system, weakening its antiviral defense [68]. This systematic literature review searched for studies published in the last 10 years related to lung organoids and viral infections. A total of 156 studies were reviewed, 63 of which were deemed eligible for inclusion.

Recent studies on respiratory viral infections using lung organoids have predominantly focused on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). These studies used lung organoid models infected with SARS-CoV-2 to create a viral infection model, examining cellular structural changes along with alterations in protein and gene expression. Benzo[a]pyrene, a component of cigarette smoke, has been shown to increase the susceptibility of lung organoids and type 2 alveolar cells to SARS-CoV-2 infection [69]. Additionally, human lung organoids infected with respiratory syncytial virus (RSV) were used to replicate pathological changes, including alterations in the lung epithelium, cell structures, and syncytium formation, enabling the investigation of the underlying mechanisms [70]. A study examining the correlation between RSV infection and particulate matter (PM) reported increased DNA damage and apoptosis in lung organoids infected with RSV after PM exposure [71]. This finding suggests that external stress applied to virus-infected lung tissues can lead to severe lung damage. A study supports the finding that lung organoids, owing to their ability to replicate lung structures, are well suited for studying

cellular responses resulting from interactions between the virus and the host [72].

As both smoking and viral infections target type 2 alveolar cells, this commonality highlights the value of using lung organoid models derived from these cells. Studies indicate that smokers are exposed to high levels of PM, which can trigger varying toxicity responses depending on particle size [73]. Additionally, PM exposure has been shown to increase apoptosis in lung organoids infected with RSV, highlighting the need for further research on the correlation between smoking and respiratory viral infection. This systematic literature review underscores the need for additional research on the relationship between smoking and respiratory viral infections using lung organoids.

## Conclusion

Although smoking is known to induce various diseases, research investigating its mechanisms through animal experiments and cell models encounters physical, ethical, physiological, and biological limitations. To overcome these limitations, organoids have been proposed as a model, with the lung—the first organ damaged by smoking—being examined as the primary target. This study, which investigated the current state of research on the harms of smoking using lung organoids, found that most studies focused on organoid models related to lung cancer and COPD but did not incorporate animal experiments or utilize a diverse range of lung disease organoids. Given the high mortality rates from lung cancer and COPD, the studies lacked diversity in their approaches. Thus, this systematic literature review explored the applicability of lung organoids in research examining the harmful effects of smoking by reviewing

existing studies on lung cancer, COPD, PF, and infectious respiratory diseases that utilized lung organoids.

The majority of studies have used lung cancer cells to develop organoids that replicate the structure of lung tissues or employed lung cancer organoids derived from the lung tissues of cancer patients. These organoids have been used in anti-cancer drug screening and to assess their clinical applicability in developing effective treatments. A COPD organoid model mimicking patient lung tissues was developed and used to identify genes contributing to COPD induction and to examine cell functional characteristics. PF has often been studied alongside COPD, but unlike COPD, it is characterized by extracellular matrix accumulation, irreversible damage to alveolar cells, and cellular aging, rather than changes in cell function. Studies have identified key chemicals that induce PF and have proposed 3D bioprinting as a solution to overcome the limitations of organoids. Research on lung organoids in response to the global SARS-CoV-2 pandemic is particularly active. One study examined the correlation between RSV infection and PM, confirming the need for further research on PM (fine PM, including tar) produced in large quantities during smoking. The findings from studies modeling lung cancer, COPD, PF, and viral respiratory infections using lung organoids highlight the potential of lung organoids for various applications in research on the harmful effects of smoking, including traditional cigarettes and new tobacco products.

The Smoking Harms Cell Laboratory of the KDCA has conducted research to identify biological markers in lung organoids derived from lung cancer patients and to develop lung organoids that replicate smoking-related lung diseases. In the study, organoids were isolated from surgical tissues of lung cancer patients, and culture conditions were optimized to

confirm that the organoids originated from primary cancerous tumors. The cilia, a characteristic feature of lung cells, were examined, and next-generation sequencing was conducted to validate the lung organoid and lung cancer organoid models. Based on this study, research using lung organoids to overcome the limitations of traditional cell and animal models is expected to continue. Since the impact of smoking on health can vary based on personal use patterns, such as frequency, product type, and overall smoking habits, long-term follow-up studies on changes in smokers' behaviors and the levels of harmful substances present in their bodies will be incorporated into experimental models of smoking-related harm.

## 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: REG. Data curation: SMS, YJK, YAJ. Supervision: YJA. Writing – original draft: REG. Writing – review & editing: KIN, YJA, REG.

## References

1. Korea Disease Control and Prevention Agency. Intergrated report on the harmful effects of tobacco. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022 Dec. Report No.: 11-1790387-000637-12.
2. Korea Disease Control and Prevention Agency. Korea health statistics 2021: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES VIII-3). Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022.
3. Zare S, Nemati M, Zheng Y. A systematic review of consumer preference for e-cigarette attributes: flavor, nicotine strength, and type. *PLoS One* 2018;13:e0194145.
4. Korea Disease Control and Prevention Agency. Tobacco harm planning report: new type of cigarette. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2023 Dec. Report No.: 11-1790387-000883-01.
5. Jordt SE. Synthetic nicotine has arrived. *Tob Control* 2023;32(e1):e113-7.
6. Lu T, Cao Y, Zhao P, Shen S, Xi Y. Organoid: a powerful tool to study lung regeneration and disease. *Cell Regen* 2021;10:21.
7. Dyson J, Bhatnagar M, Skinner J, Crooks M. Helping the quitters quit: a systematic review and narrative synthesis of the barriers and facilitators to e-cigarette cessation and the support that is needed. *Patient Educ Couns* 2022;105:1402-10.
8. Kameyama N, Chubachi S, Hegab AE, et al. Intermittent exposure to cigarette smoke increases lung tumors and the severity of emphysema more than continuous exposure. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018;59:179-88.
9. Irie H, Ozaki M, Chubachi S, et al. Short-term intermittent cigarette smoke exposure enhances alveolar type 2 cell stemness via fatty acid oxidation. *Respir Res* 2022;23:41.
10. Jiang Z, Lao T, Qiu W, et al. A chronic obstructive pulmonary disease susceptibility gene, FAM13A, regulates protein stability of  $\beta$ -catenin. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:185-97.
11. Skronska-Wasek W, Mutze K, Baarsma HA, et al. Reduced frizzled receptor 4 expression prevents WNT/ $\beta$ -catenin-driven alveolar lung repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:172-85.
12. Lkhagvadorj K, Zeng Z, Song J, et al. Prenatal smoke exposure dysregulates lung epithelial cell differentiation in mouse offspring: role for AREG-induced EGFR signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020;319:L742-51.
13. Zuo WL, Yang J, Gomi K, Chao I, Crystal RG, Shaykhiev R. EGF-amphiregulin interplay in airway stem/progenitor cells links the pathogenesis of smoking-induced lesions in the human airway epithelium. *Stem Cells* 2017;35:824-37.
14. Li Y, Zhang Q, Li L, et al. LKB1 deficiency upregulates RELM- $\alpha$  to drive airway goblet cell metaplasia. *Cell Mol Life Sci* 2021;79:42.

15. Elicker BM, Kallianos KG, Jones KD, Henry TS. Smoking-related lung disease. *Semin Ultrasound CT MR* 2019;40:229-38.
16. Agraval H, Chu HW. Lung organoids in smoking research: current advances and future promises. *Biomolecules* 2022;12:1463.
17. Demchenko A, Lavrov A, Smirnikhina S. Lung organoids: current strategies for generation and transplantation. *Cell Tissue Res* 2022;390:317-33.
18. Balbo S, James-Yi S, Johnson CS, et al. (S)-N'-nitrosornicotine, a constituent of smokeless tobacco, is a powerful oral cavity carcinogen in rats. *Carcinogenesis* 2013;34:2178-83.
19. Goldman R, Enewold L, Pellizzari E, et al. Smoking increases carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in human lung tissue. *Cancer Res* 2001;61:6367-71.
20. Matsumoto M, Yamano S, Senoh H, et al. Carcinogenicity and chronic toxicity of acrolein in rats and mice by two-year inhalation study. *Regul Toxicol Pharmacol* 2021;121:104863.
21. Peterson LA, Oram MK, Flavin M, et al. Coexposure to inhaled aldehydes or carbon dioxide enhances the carcinogenic properties of the tobacco-specific nitrosamine 4-methylnitrosamino-1-(3-pyridyl)-1-butanone in the A/J mouse lung. *Chem Res Toxicol* 2021;34:723-32.
22. Shi R, Radulovich N, Ng C, et al. Organoid cultures as preclinical models of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26:1162-74.
23. Sen C, Koloff CR, Kundu S, et al. Development of a small cell lung cancer organoid model to study cellular interactions and survival after chemotherapy. *Front Pharmacol* 2023;14:1211026.
24. Ebisudani T, Hamamoto J, Togasaki K, et al. Genotype-phenotype mapping of a patient-derived lung cancer organoid biobank identifies NKX2-1-defined Wnt dependency in lung adenocarcinoma. *Cell Rep* 2023;42:112212.
25. Li Z, Qian Y, Li W, et al. Human lung adenocarcinoma-derived organoid models for drug screening. *iScience* 2020;23:101411.
26. Hai J, Zhang H, Zhou J, et al. Generation of genetically engineered mouse lung organoid models for squamous cell lung cancers allows for the study of combinatorial immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2020;26:3431-42.
27. Wang HM, Zhang CY, Peng KC, et al. Using patient-derived organoids to predict locally advanced or metastatic lung cancer tumor response: a real-world study. *Cell Rep Med* 2023;4:100911.
28. Acosta-Plasencia M, He Y, Martínez D, et al. Selection of the most suitable culture medium for patient-derived lung cancer organoids. *Cells Tissues Organs* 2024. [Epub] <https://doi.org/10.1159/000541274>
29. Choi SY, Cho YH, Kim DS, et al. Establishment and long-term expansion of small cell lung cancer patient-derived tumor organoids. *Int J Mol Sci* 2021;22:1349.
30. Yamamoto Y, Gotoh S, Korogi Y, et al. Long-term expansion of alveolar stem cells derived from human iPS cells in organoids. *Nat Methods* 2017;14:1097-106.
31. Monleón-Guinot I, Milian L, Martínez-Vallejo P, et al. Morphological characterization of human lung cancer organoids cultured in type I collagen hydrogels: a histological approach. *Int J Mol Sci* 2023;24:10131.
32. Choi YM, Lee H, Ann M, Song M, Rhee J, Jang J. 3D bioprinted vascularized lung cancer organoid models with underlying disease capable of more precise drug evaluation. *Biofabrication* 2023;15:034104.
33. Kim M, Mun H, Sung CO, et al. Patient-derived lung cancer organoids as in vitro cancer models for therapeutic screening. *Nat Commun* 2019;10:3991.
34. Kim SY, Kim SM, Lim S, et al. Modeling clinical responses to targeted therapies by patient-derived organoids of advanced lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2021;27:4397-409.
35. Lee SY, Cho HJ, Choi J, et al. Cancer organoid-based diagnosis reactivity prediction (CODRP) index-based anti-cancer drug sensitivity test in ALK-rearrangement positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Exp Clin Cancer Res* 2023;42:309.
36. Jung DJ, Shin TH, Kim M, Sung CO, Jang SJ, Jeong GS. A one-stop microfluidic-based lung cancer organoid culture platform for testing drug sensitivity. *Lab Chip* 2019;19:2854-65.
37. Rosell R, Pedraz-Valdunciel C. Lung cancer organoids as avatars of patients with lung cancer in the prediction of therapeutic response. *JTO Clin Res Rep* 2023;4:100571.
38. Chen JH, Chu XP, Zhang JT, et al. Genomic characteristics and drug screening among organoids derived from non-small cell lung cancer patients. *Thorac Cancer* 2020;11:2279-90.
39. Li YF, Gao Y, Liang BW, et al. Patient-derived organoids of non-small cells lung cancer and their application for drug screening. *Neoplasma* 2020;67:430-7.
40. Küstermann C, Narbute K, Movčana V, et al. iPSC-

- derived lung and lung cancer organoid model to evaluate cisplatin encapsulated autologous iPSC-derived mesenchymal stromal cell-isolated extracellular vesicles. *Stem Cell Res Ther* 2024;15:246.
41. Wang Y, Jiang T, Qin Z, et al. HER2 exon 20 insertions in non-small-cell lung cancer are sensitive to the irreversible pan-HER receptor tyrosine kinase inhibitor pyrotinib. *Ann Oncol* 2019;30:447-55.
  42. Xie Y, Zhang Y, Wu Y, et al. Analysis of the resistance profile of real-world alectinib first-line therapy in patients with ALK rearrangement-positive advanced non-small cell lung cancer using organoid technology in one case of lung cancer. *J Thorac Dis* 2024;16:3854-63.
  43. Li H, Zhang Y, Lan X, et al. Halofuginone sensitizes lung cancer organoids to cisplatin via suppressing PI3K/AKT and MAPK signaling pathways. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:773048.
  44. Hu Y, Sui X, Song F, et al. Lung cancer organoids analyzed on microwell arrays predict drug responses of patients within a week. *Nat Commun* 2021;12:2581.
  45. Yokota E, Iwai M, Yukawa T, et al. Clinical application of a lung cancer organoid (tumoroid) culture system. *NPJ Precis Oncol* 2021;5:29.
  46. Oh B, Kim J, Kim N, Jeong Y. Lung cancer organoid system to evaluate the cytotoxicity of natural killer cells. *Int J Stem Cells* 2024. [Epub] <https://doi.org/10.15283/ijsc24021>
  47. Naranjo S, Cabana CM, LaFave LM, et al. Modeling diverse genetic subtypes of lung adenocarcinoma with a next-generation alveolar type 2 organoid platform. *Genes Dev* 2022;36:936-49.
  48. Sachs N, Papaspyropoulos A, Zomer-van Ommen DD, et al. Long-term expanding human airway organoids for disease modeling. *EMBO J* 2019;38:e100300.
  49. Zhang Y, Hu Q, Pei Y, et al. A patient-specific lung cancer assembloid model with heterogeneous tumor microenvironments. *Nat Commun* 2024;15:3382.
  50. Valančiūtė A, Mathieson L, O'Connor RA, et al. Phototherapeutic induction of immunogenic cell death and CD8+ T cell-granzyme B mediated cytotoxicity in human lung cancer cells and organoids. *Cancers (Basel)* 2022;14:4119.
  51. Nikolić MZ, Rawlins EL. Lung organoids and their use to study cell-cell interaction. *Curr Pathobiol Rep* 2017;5:223-31.
  52. Wu X, Verschut V, Woest ME, et al. Rho-kinase 1/2 inhibition prevents transforming growth factor- $\beta$ -induced effects on pulmonary remodeling and repair. *Front Pharmacol* 2021;11:609509.
  53. Keeler SP, Wu K, Zhang Y, et al. A potent MAPK13-14 inhibitor prevents airway inflammation and mucus production. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2023;325:L726-40.
  54. Wu K, Zhang Y, Mao D, et al. MAPK13 controls structural remodeling and disease after epithelial injury. *bioRxiv* [Preprint]. 2024 [cited cited 2024 Oct 15]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2024.05.31.596863>
  55. Ciminieri C, Woest ME, Reynaert NL, et al. IL-1 $\beta$  Induces a proinflammatory fibroblast microenvironment that impairs lung progenitors' function. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2023;68:444-55.
  56. Kortekaas RK, Geillinger-Kästle KE, Borghuis T, et al. Interleukin-11 disrupts alveolar epithelial progenitor function. *ERJ Open Res* 2023;9:00679-2022.
  57. Chen D, Gregory AD, Li X, et al. RIP3-dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *JCI Insight* 2021;6:e144689.
  58. Wu X, van Dijk EM, Ng-Blichfeldt JP, et al. Mesenchymal WNT-5A/5B signaling represses lung alveolar epithelial progenitors. *Cells* 2019;8:1147.
  59. Pouwels SD, Hesse L, Wu X, et al. LL-37 and HMGB1 induce alveolar damage and reduce lung tissue regeneration via RAGE. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2021;321:L641-52.
  60. Joe YA, Lee MJ, Choi HS. Experimental mouse models and human lung organoid models for studying chronic obstructive pulmonary disease. *Biomol Ther (Seoul)* 2024;32:685-96.
  61. Song S, van Dijk F, Vasse GF, et al. Inhalable textile microplastic fibers impair airway epithelial differentiation. *Am J Respir Crit Care Med* 2024;209:427-43.
  62. Oh CK, Murray LA, Molfino NA. Smoking and idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Med* 2012;2012:808260.
  63. Suezawa T, Kanagaki S, Moriguchi K, et al. Disease modeling of pulmonary fibrosis using human pluripotent stem cell-derived alveolar organoids. *Stem Cell Reports* 2021;16:2973-87.
  64. Lee J, Kim JH, Hong SH, Yang SR. Organoid model in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Stem Cells* 2021;14:1-8.
  65. Xu Y, Xin W, Yan C, et al. Organoids in lung cancer: a teenager with infinite growth potential. *Lung Cancer* 2022;172:100-7.

66. Valdoz JC, Franks NA, Cribbs CG, et al. Soluble ECM promotes organotypic formation in lung alveolar model. *Biomaterials* 2022;283:121464.
67. Kang D, Lee Y, Kim W, Lee HR, Jung S. 3D pulmonary fibrosis model for anti-fibrotic drug discovery by inkjet-bioprinting. *Biomed Mater* 2022;18:015024.
68. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res* 2012;91:142-9.
69. Liu W, Zhao Y, Fan J, et al. Smoke and spike: benzo[a]pyrene enhances SARS-CoV-2 infection by boosting NR4A2-induced ACE2 and TMPRSS2 expression. *Adv Sci (Weinh)* 2023;10:e2300834.
70. Choi S, Kim EM, Kim SY, et al. Particulate matter exposure exacerbates cellular damage by increasing stress granule formation in respiratory syncytial virus-infected human lung organoids. *Environ Pollut* 2022;315:120439.
71. Edwards CE, Tata A, Baric RS. Human lung organoids as a model for respiratory virus replication and countermeasure performance in human hosts. *Transl Res* 2022;250:36-45.
72. Chen YW, Huang SX, de Carvalho ALRT, et al. A three-dimensional model of human lung development and disease from pluripotent stem cells. *Nat Cell Biol* 2017;19:542-9.
73. Li X, Lin B, Zhang H, et al. Cytotoxicity and mutagenicity of sidestream cigarette smoke particulate matter of different particle sizes. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016;23:2588-94.

## 하루 과일 및 채소 500 g 이상 섭취자 분율 추이, 2016-2023년

하루 과일 및 채소 섭취량이 500 g 이상인 분율(6세 이상, 연령표준화)은 2023년 22.1%로 2016년 대비 11.0%p 감소하였다(그림 1). 2023년 기준, 여자가 남자에 비해 낮았고, 특히 여자 12-29세는 10% 미만이었다(그림 2).

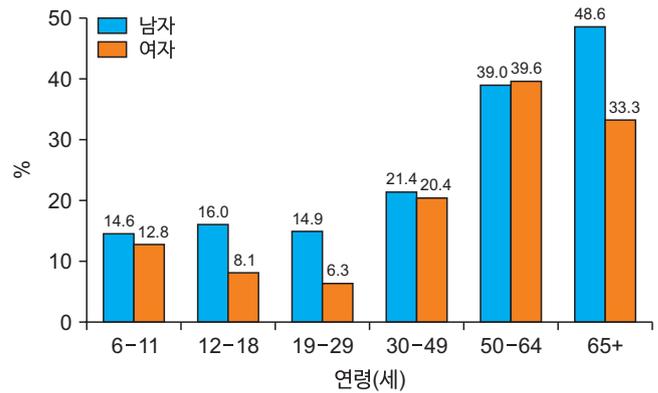
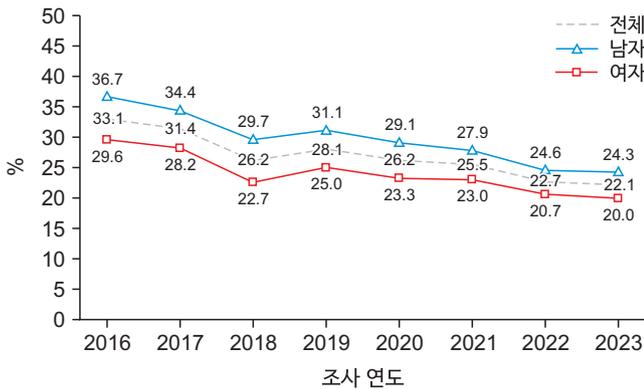


그림 1. 하루 과일 및 채소 500 g 이상 섭취자 분율 추이, 2016-2023년

그림 2. 성별·연령별 하루 과일 및 채소 500 g 이상 섭취자 분율, 2023년

\*하루 과일 및 채소 500 g 이상 섭취자 분율: 1일 과일 및 채소 섭취량이 500 g 이상인 분율, 6세 이상

†그림 1의 연도별 지표값은 2005년 추계인구로 연령표준화

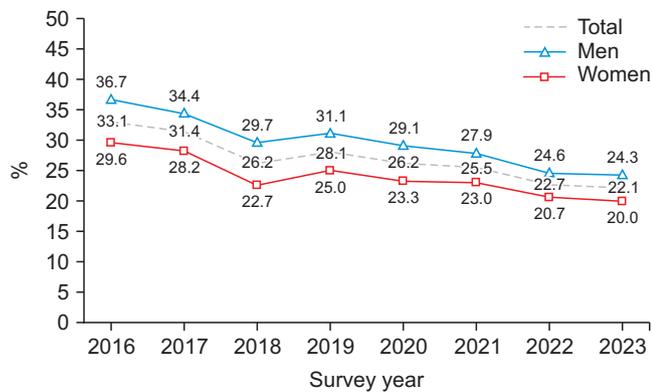
출처: 2023 국민건강통계, 국민건강영양조사, <https://knhanes.kdca.go.kr/>

작성부서: 질병관리청 만성질환관리국 건강영양조사분석과

QuickStats

## Trends in the Proportion of the Population Consuming More than 500 g of Fruits and Vegetables per Day, 2016–2023

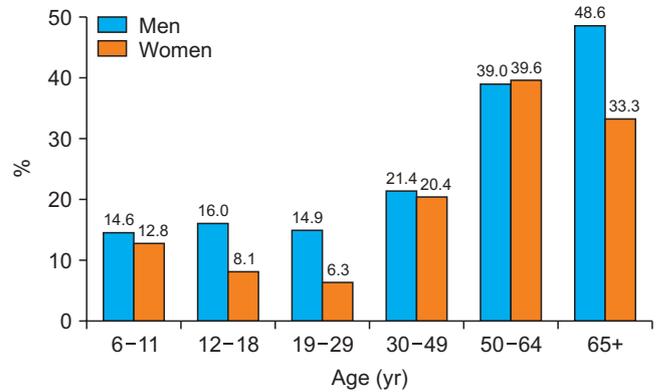
The proportion of the population consuming more than 500 g of fruits and vegetables per day (age standardization) among those aged 6 and over was 22.1% in 2023, representing an 11.0%p decrease compared to 2016 (Figure 1). The proportion for women was lower than that for men in 2023, and the proportion for women aged 12–29 was below 10% (Figure 2).



**Figure 1.** Trends in the proportion of the population consuming more than 500 g of fruits and vegetables per day, 2016–2023

\*Proportion of the population consuming more than 500 g of fruits and vegetables per day: proportion of the population aged 6 and over eating more than 500 g of fruits and vegetables per day.

†The mean in Figure 1 was calculated using age- and sex-specific structures of the estimated population in the 2005 Korea Census.



**Figure 2.** Proportion of the population consuming more than 500 g of fruits and vegetables per day by age and sex, 2023

**Source:** Korea Health Statistics 2023, Korea National Health and Nutrition Examination Survey, <https://knhanes.kdca.go.kr/>

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