



## 쯔쯔가무시증 실험실 진단검사 현황분석, 2019–2023년

이경아 , 길병철\* , 김화수 , 유재일

질병관리청 진단분석국 세균분석과

### 초 록

쯔쯔가무시증(Scrub typhus)은 *Orientia tsutsugamushi*에 의해 진드기를 매개로 발생하는 감염병으로, 고열, 근육통, 발진 및 가피 형성을 주요 증상으로 한다. 본 연구는 2019년부터 2023년까지 질병관리청과 전국 보건환경연구원에 의뢰된 쯔쯔가무시증 의심 환자 2,607명을 대상으로, 검사법별, 성별, 연령별, 지역별 발생 양상을 체계적으로 분석하였다. 대상 환자 중 12.4% (322명)가 양성으로 판정되었으며, 유전자검출검사와 항체검출검사를 병행한 환자는 전체의 17.9% (466명)였다. 두 검사법을 병행한 466명 중 중합효소연쇄 반응법(polymerase chain reaction) 특이유전자와 간접면역형광측정검사(indirect immunofluorescence assay) 면역반응이 모두 양성인 그룹 A의 양성률은 68.9%로 가장 높게 나타나, 과거 감염과 재감염 사례가 혼재되어 있음을 시사하였다. 검사법별 양성률은 항체검출검사에서 7.8%, 유전자검출검사에서 20.0%로 나타나, 유전자검출검사의 진단 민감도가 상대적으로 높음을 확인하였다. 성별 및 연령별 분석에서는 70대 여성의 양성률이 18.2%로 가장 높았고, 전 연령대에서 여성이 남성보다 높은 양성 비율을 보였다. 지역별 분석 결과, 광주는 전체 양성 사례의 26.8%를 차지하였으며, 인구 대비 진단 건수는 강원이 343.2%로 가장 높았다. 본 연구는 항체검출검사와 유전자검출검사의 병행이 쯔쯔가무시증의 현재 감염과 과거 감염을 구분하는 데 효과적인 진단 도구임을 제시하며, 향후 진단 및 관리 체계 발전을 위한 기초 자료로 활용될 수 있다.

**주요 검색어:** 쯔쯔가무시증; 쯔쯔가무시균; 진드기 매개 감염병; 실험실진단

### 서 론

쯔쯔가무시증(Scrub typhus)은 쯔쯔가무시균(*Orientia tsutsugamushi*)에 의해 발생하는 매개체전파감염병으로, 주로 활순털진드기(*Leptotrombidium scutellare*)나 대잎털진드기(*Leptotrombidium pallidum*)와 같은 진드기 유충을 통해 매개된다[1]. 쯔쯔가무시균에 감염된 진드기 유충이 피부에 부착

하여 체액을 섭취하는 과정에서 병원체가 체내로 침입하며 고열, 두통, 근육통, 가피(eschar) 형성과 같은 임상 증상이 주로 나타난다. 가피는 쯔쯔가무시증 진단의 주요 단서가 될 수 있으며, 이로 인해 다른 발열성 질환과 구별이 가능하다[2]. 가피가 확인되지 않은 경우 초기 증상이 감기몸살 등과 유사한 비특이적으로 나타나 진단이 지연될 수 있으며, 적절한 항생제 치료가 이뤄지지 않을 시 간질성 폐렴, 심근염, 섬막, 중추

Received August 20, 2024 Revised November 8, 2024 Accepted November 12, 2024

\*Corresponding author: 길병철, Tel: +82-43-719-8113, E-mail: gilri@korea.kr

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency



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



KDCA

Korea Disease Control and Prevention Agency

**핵심요약**

① 이전에 알려진 내용은?

쯔쯔가무시증은 *Orientia tsutsugamushi*에 의해 발생하는 진드기 매개 감염병으로, 감염된 진드기에 물리면 가피가 형성되며 발열, 오한, 발진 등의 증상이 나타난다.

② 새로이 알게 된 내용은?

항체검출검사법(양성률 7.8%)에 비해 유전자검출검사법(양성률 20.0%)에서 양성률이 더 높게 나타나, 현재 감염을 확인하는 데 있어 중합효소연쇄반응법(polymerase chain reaction, PCR) 유전자검출검사의 민감도가 상대적으로 높음을 시사한다.

③ 시사점은?

쯔쯔가무시증 진단 시 간접면역형광측정검사(indirect immunofluorescence assay) 항체검출검사와 PCR 유전자검출검사를 동시에 수행하는 것이 현재 감염 환자를 보다 정확히 구분하는 데 유용할 것으로 판단된다.

신경계 합병증 등 중증 질환으로 진행될 수 있다[3].

쯔쯔가무시증은 주로 쯔쯔가무시 삼각지대(*tsutsugamushi triangle*)로 알려진 특정 지리적 범위에서 발생한다. 이 삼각지대는 일본, 한국, 중국 동북부, 파키스탄, 태국, 베트남, 인도네시아 북부, 그리고 호주 북부를 포함하는 지역이다. 그러나 최근에는 쯔쯔가무시 삼각지대를 벗어난 칠레, 미국, 네덜란드 등에서도 쯔쯔가무시증 사례가 보고되었다[4]. 이러한 사례는 쯔쯔가무시증이 이전에 알려진 지역을 넘어 전 세계적으로 발생할 수 있음을 시사한다. 일본, 대만에서는 적극적인 예방 홍보 활동을 통해 최근 20년간 쯔쯔가무시증 발생률이 소폭 감소한 반면[5,6], 중국의 경우는 지리적 특성, 사회경제적 요인, 교육 수준 차이로 인해 발생률이 매년 증가하고 있다. 이에 따라 감염병 유행 시기에 효과적인 예방 및 관리가 필요하다[7].

국내에서는 1951년 한국전쟁 당시 첫 감염 사례가 보고된 이후[8], 1994년부터 질병관리청에서 체계적인 환자 감시 및

관리를 수행하고 있다. 쯔쯔가무시증의 진단에는 간접면역형광측정검사(indirect immunofluorescence assay, IFA)를 활용한 항체검출검사법과 중합효소연쇄반응법(polymerase chain reaction, PCR)을 기반으로 한 유전자검출검사가 사용되고 있다. 유전자검출검사는 이전까지 질병관리청에서만 수행되었으나, 2024년을 기점으로 전국 보건환경연구원에 기술이 이전되어, 현재는 전국의 공중보건 실험실에서도 항체검출검사와 유전자검출검사를 동시에 시행할 수 있는 체계가 구축되었다.

항체검출검사법의 경우, 2019년까지는 IgG 1:256 이상 또는 IgM 1:16 이상의 단일항체가 기준으로 양성 판정이 가능했으나 2020년부터는 항체가 4배 이상 상승 시에만 양성으로 판정하는 진단 기준으로 변경되었다. 이는 과거 감염과 최근 감염을 구별하여 진단 정확도를 높이기 위한 조치로, 해외 사례에서도 단일 항체를 확진 기준으로 사용하는 국가는 없다. 국내 연구에 따르면 IgG 항체가 감염 후 18개월에서 2년까지 낮은 항체가(중간값 1:128)로 지속 검출되며, IgM 항체는 감염 1년 후에서 일부 환자(29%)에서 지속된다고 보고되었다[9]. 이러한 연구 결과를 바탕으로, 질병관리청은 2020년부터 항체가 4배 상승 기준만을 양성 판정 기준으로 채택하였다.

그러나 이러한 진단 기준의 변화가 실제 진단 결과에 미치는 영향에 대한 연구는 부족하며 성별, 연령별, 지역별로 발생 양상을 분석하고, 각 검사법의 양성 판정률을 비교하는 연구가 필요하다. 따라서 본 연구는 2019년부터 2023년까지 질병관리청과 전국 19개 시·도 보건환경연구원에서 수행된 항체검출검사와 유전자검출검사 결과를 기반으로 성별, 연령별, 지역별로 구분된 쯔쯔가무시증 진단 결과를 분석하고, 진단 기준의 변화가 검사 결과에 미친 영향을 평가하는 것을 목표로 한다. 이를 통해 검사법별 효과성을 평가하고, 쯔쯔가무시증의 진단 및 관리 체계 개선을 위한 기초 자료를 제공하고자 한다.

## 방 법

### 1. 연구 대상 및 검체 수집

본 연구는 2019년부터 2023년까지 질병관리청 및 전국 시·도 보건환경연구원에 의뢰된 쯤쯤가무시증 의심 환자 2,607명을 대상으로 하였다. 환자는 발열, 진드기 교상, 혈소판 감소 등의 증상을 보였으며, 항생제 투여 여부는 확인할 수 없었다. 의뢰된 검체는 혈청, 전혈, 가피 등으로 구성되었다. 검사는 항체검출검사와 유전자검출검사로 수행되었으며, 일부 환자에 대해서는 두 가지 검사법이 모두 시행되었다. 환자는 검사 방법에 따라 항체검출검사만 시행된 환자(1,458명), 유전자검출검사만 시행된 환자(683명), 두 가지 검사법을 동시에 시행한 환자(466명)로 분류하였다.

### 2. 판정기준

쯤쯤가무시증의 진단은 IFA와 PCR을 통해 수행되었다. IFA 항체검출검사는 혈청을 사용하였고 급성기 혈청(1차 의뢰)과 회복기 혈청(2차 이상 의뢰)을 비교하여 수행되었다. 급성기 혈청(1차 의뢰) 검체는 항체와 상관없이 미결정으로 판정되었으며, 회복기 혈청에서 항체가 급성기 대비 4배 이상 상승한 경우 양성으로 판정하였다. 항체가 4배 미만으로 상승하거나 유지된 경우는 음성으로 판정하였다. 유전자검출검사는 전혈과 가피를 사용하였고 쯤쯤가무시균의 주요 항원인 56-KDa 외막단백질 유전자(TSA56)를 목표로 수행되었다. 해당 유전자가 검출된 경우 양성으로 판정하였다.

### 3. 검사결과 분류

쯤쯤가무시증 의심 환자 2,607명 중 IFA 항체검출검사만 시행된 환자(1,458명)와 유전자검출검사만 시행된 환자(683명)는 각각의 검사법을 통해 분석되었다. 항체검출검사는 IFA 항체가 기준에 따라 판정되었으며, 유전자검출검사는 TSA56 유전자 검출 여부에 따라 양성 또는 음성으로 구분되었다. 유

전자검출검사와 항체검출검사가 모두 시행된 466명의 환자는 유전자검출검사 결과를 기준으로 네 가지 그룹으로 분류하였다. 그룹 A는 유전자검출검사서 양성 판정을 받고 항체검출검사서 IgG 또는 IgM 항체가가 1:16 이상인 환자들로 구성하였다. 그룹 B는 유전자검출검사서 양성 판정을 받았지만, 항체검출검사서 IgG 및 IgM 모두 1:16 미만인 환자들로 이루어졌다. 그룹 C는 유전자검출검사서 음성 판정을 받았지만, 항체검출검사서 IgG 또는 IgM 항체가가 1:16 이상인 환자들로 구성하였다. 마지막으로, 그룹 D는 유전자검출검사서 음성 판정을 받고 항체검출검사서도 IgG 및 IgM 모두 1:16 미만인 환자들이 포함되었다. 한 가지 검사법만 시행된 환자들은 각각의 검사 결과에 따라 양성 또는 음성으로 구분되었으며, 이러한 결과는 두 가지 검사법을 모두 시행한 환자군과 비교하여 분석하였다.

### 4. 정보 분석

총 3,515건의 검사 결과가 분석되었으며, 이 중 항체검출검사는 2,334건, 유전자검출검사는 1,181건이 수행되었다. 각 검체의 분석 결과는 성별, 연령별, 지역별로 구분하여 분석하였다. 지역별 인구 대비 검사 건수는 통계청의 '인구주택총조사 2022'를 기반으로 분석되었다. 또한, 항체가의 중간값(median)은 IgG 1:16 이상 또는 IgM 1:16 이상의 면역반응을 보이는 항체가 결과에 대한 평균값을 의미하며 5년간 정보를 기반으로 계산되었다. 통계 분석은 IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corp.)을 사용하여 수행되었으며, 각 그룹의 양성 판정 비율, 연령 및 성별에 따른 감염률 등을 비교하여 결과를 도출하였다. 분석 결과는 환자의 진단 결과와 지역적 특성을 반영하여 도출되었다.

## 결 과

### 1. 단독 검사 결과 분석

총 1,458명의 환자에게 IFA 항체검출검사만 시행한 결과, 63명(4.3%)이 양성으로 확인되었다. 그러나 2019년 단일항체가(IgG 1:256 이상 또는 IgM 1:16 이상) 기준을 적용한 경우, 양성 판정 환자는 90명(6.2%)으로 증가하였다. PCR 유전자검출검사만 시행된 환자 683명 중 양성 판정은 158명(23.1%)으로 나타났으며, 이는 항체검출검사만 시행한 환자의 양성률(6.2%)보다 더 높은 결과를 보였다.

### 2. 병행 검사 결과 분석

유전자검출검사와 항체검출검사를 동시에 시행한 466명의 환자는 검사 결과에 따라 네 가지 그룹으로 분류되었다. 그룹 A와 그룹 B는 유전자검출검사서 특이유전자가 검출되어 양성으로 판정되었으며, 전체 양성 환자 74명 중 67명(90.5%)이 양성으로 확인되었다. 그룹 A에서는 51명 중 27명이 IgG 1:2,048 이상의 높은 항체가를 보였으며, 이는 재감염 가능성을 시사한다. 그룹 B는 16명으로, 항체검출검사서 면역반응이 없었으나 유전자검출검사서 특이유전자가

검출되어 초기 감염일 가능성이 높았다. 그룹 C는 유전자검출검사 결과 없이, 항체검출검사서 급성기 대비 회복기 혈청의 항체가가 4배 이상 상승한 환자들로 구성되었으며, 미결정 37명, 양성 7명, 음성 2명으로 확인되었다. 그룹 D는 유전자검출검사와 항체검출검사 모두 음성인 환자들로, 348명이 미결정 판정을 받았다(표 1). 2019년 단일 항체가 기준(IgG 1:256 이상 또는 IgM 1:16 이상)을 적용하면, 그룹 C에서 양성으로 판정된 환자 수는 7명에서 12명으로 증가하였다. 그룹 A에 속한 2명은 유전자검출검사서 양성 판정을 받아 분석 결과에 변동이 없었다.

### 3. 검사법별 진단검사 현황

2019년부터 2023년까지 쓰쯔가무시증 의심환자 2,607명을 대상으로 총 3,515건의 진단검사를 수행한 결과, 유전자검출검사의 양성률은 2020년에 8.7% (11/126)로 가장 낮았으나, 2022년에는 25.8% (71/275)로 증가하였다(그림 1A). 항체검출검사의 경우, 2019년 단일 항체가 기준으로 양성률이 17.4% (78/449)였으나, 2020년 이후 변경된 판정 기준을 적용하여 재분석한 결과 9.8% (44/449)로 감소하였다. 그러나 이는 최근 5년 동안 가장 높은 수치로 확인되었다. 항체가

표 1. 유전자검사와 항체검출검사 동시 진행한 환자 결과(2019-2023년)

그룹	PCR 검사 +/- <sup>a)</sup>	IFA 항체가(IgG/IgM)									합계 (양성환자/ 비율[%])	판정 수		
		1:16 미만	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1,024	1:2,048 이상				
그룹 A	+	9/11 (9/11)	1/0 (1/0)	2/0 (2/0)	3/3 (3/3)	2/9 (2/9)	2/4 (2/4)	1/7 (1/7)	4/4 (4/4)	27/13 (27/13)	51 (51/68.9)	양성 51	음성 0	미결정 0
그룹 B	+	16/16 (16/16)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	16 (16/21.6)	양성 16	음성 0	미결정 0
그룹 C	-	8/20 (1/3)	2/6 (1/0)	4/6 (0/1)	1/1 (0/0)	6/4 (0/2)	7/3 (1/0)	7/1 (1/0)	3/2 (1/0)	8/3 (2/1)	46 (7/9.5)	양성 7	음성 2	미결정 37
그룹 D	-	353/353 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	353 (0/0.0)	양성 0	음성 5	미결정 348
합계(양성 수)		386/400 (26/30)	3/6 (2/0)	6/6 (2/1)	4/4 (3/3)	8/13 (2/11)	9/7 (3/4)	8/8 (2/7)	7/6 (5/4)	35/16 (29/14)	466 (74/100.0)	양성 74	음성 7	미결정 385

단위: 환자 수(양성판정 환자 수). PCR=polymerase chain reaction; IFA=indirect immunofluorescence assay. <sup>a)</sup>+: 양성, -: 음성.

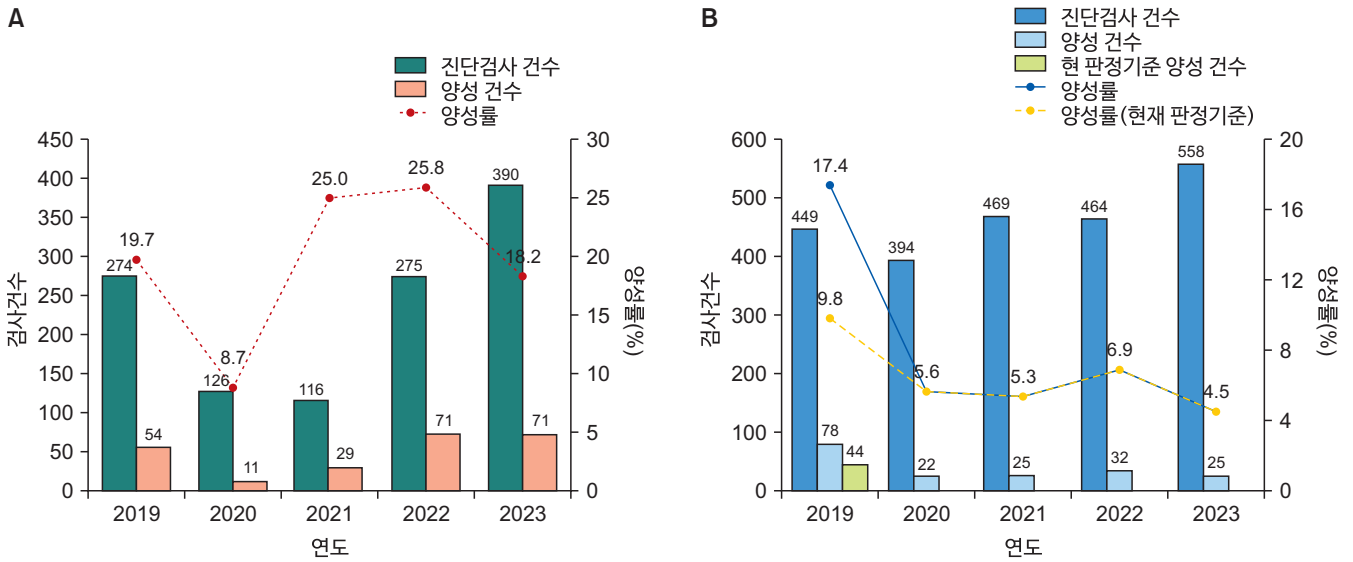


그림 1. 연도별 진단검사 건수 및 양성 건수  
(A) 유전자검출검사 진단 현황, (B) 항체검출검사 진단 현황

표 2. 연령별 및 성별 진단검사 건수 및 양성 건수(2019-2023년)

성별	연도	연령(세)								총합
		0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 이상	
남성	2019	2/17 (0.6)	2/24 (0.6)	2/24 (0.6)	4/40 (1.2)	1/54 (0.3)	13/72 (3.8)	17/80 (4.9)	8/34 (2.3)	49/345 (14.2)
	2020	2/14 (0.8)	1/27 (0.4)	0/12 (0.0)	0/22 (0.0)	1/47 (0.4)	5/65 (1.9)	6/53 (2.3)	0/17 (0.0)	15/257 (5.8)
	2021	0/5 (0.0)	0/28 (0.0)	0/27 (0.0)	1/30 (0.4)	3/30 (1.1)	6/53 (2.2)	7/67 (2.5)	0/35 (0.0)	17/275 (6.2)
	2022	3/18 (0.8)	4/39 (1.1)	0/27 (0.0)	0/24 (0.0)	2/43 (0.6)	10/69 (2.8)	14/82 (3.9)	4/55 (1.1)	37/357 (10.4)
	2023	0/25 (0.0)	2/56 (0.4)	0/32 (0.0)	0/46 (0.0)	9/73 (1.8)	14/120 (2.7)	15/114 (2.9)	2/45 (0.4)	42/511 (8.2)
	총합	7/79 (8.9)	9/174 (5.2)	2/122 (1.6)	5/162 (3.1)	16/247 (6.5)	48/379 (12.7)	59/396 (14.9)	14/186 (7.5)	160/1,745 (9.2)
여성	2019	1/7 (0.3)	1/16 (0.3)	2/14 (0.5)	4/25 (1.1)	17/72 (4.5)	16/86 (4.2)	29/101 (7.7)	13/57 (3.4)	83/378 (22.0)
	2020	0/11 (0.0)	1/13 (0.4)	1/25 (0.4)	2/16 (0.8)	2/17 (0.8)	0/36 (0.0)	9/92 (3.4)	3/53 (1.1)	18/263 (6.8)
	2021	0/6 (0.0)	0/11 (0.0)	2/16 (0.6)	0/19 (0.0)	2/43 (0.6)	16/79 (5.2)	13/76 (4.2)	4/60 (1.3)	37/310 (11.9)
	2022	2/5 (0.5)	2/24 (0.5)	0/21 (0.0)	7/33 (1.8)	7/50 (1.8)	18/72 (4.7)	19/93 (5.0)	11/84 (2.9)	66/382 (17.3)
	2023	1/22 (0.2)	2/19 (0.5)	1/23 (0.2)	2/33 (0.5)	10/54 (2.3)	11/112 (2.5)	14/99 (3.2)	13/75 (3.0)	54/437 (12.4)
	총합	4/51 (7.8)	6/83 (7.2)	6/99 (6.1)	15/126 (11.9)	38/236 (16.1)	61/385 (15.8)	84/461 (18.2)	44/329 (13.4)	258/1,770 (14.6)
총합	11/130 (0.3)	15/257 (0.4)	8/221 (0.2)	20/288 (0.6)	54/483 (1.5)	109/764 (3.1)	143/857 (4.1)	58/515 (1.7)	418/3,515 (11.9)	

단위: 건/전체(%).

4배 상승한 44명은 최근 감염된 것으로 추정되며, 단일 항체가 기준으로 양성으로 판정된 34건은 과거 감염으로 인한 항체 보유자로 구분할 수 있었다(그림 1B).

#### 4. 성별 및 연령별 진단검사 현황

2019년부터 2023년까지 쯔쯔가무시증 의심환자 2,607명을 대상으로 한 3,515건의 검사 결과, 남성 환자는 1,745건(49.6%), 여성 환자는 1,770건(50.4%)으로 성비는 비슷하였다. 그러나 양성 환자 418명 중, 남성은 160명(38.3%), 여성은 258명(61.7%)으로 여성의 양성률이 더 높았다(표 2).

연령별로 살펴보면, 쯔쯔가무시증 의뢰 환자의 진단 건수는 총 3,515건으로, 70대가 857건(24.4%)으로 가장 많았고, 그 뒤로 60대 764건(21.7%), 80세 이상 515건(14.7%) 순으로 높은 비중을 차지했다. 쯔쯔가무시증 양성 환자들의 평균 연령은 64.7세였으며, 70대가 143건(34.2%)으로 가장 많았고, 60대 109건(26.1%), 80세 이상 58건(13.9%) 순이었다.

진단 건수 대비 양성률은 70대가 4.1% (143/857)로 가장 높았고, 60대 3.1% (109/764), 80세 이상 1.7% (58/515), 50대 1.5% (54/483) 순으로 나타났다. 특히, 5년간의 연령별 양성 환자 비율에서 19세 이하(7.8%)를 제외한 모든 연령대에서 여성이 남성보다 높은 양성률을 보였다(표 2).

#### 5. 지역별 진단검사 현황

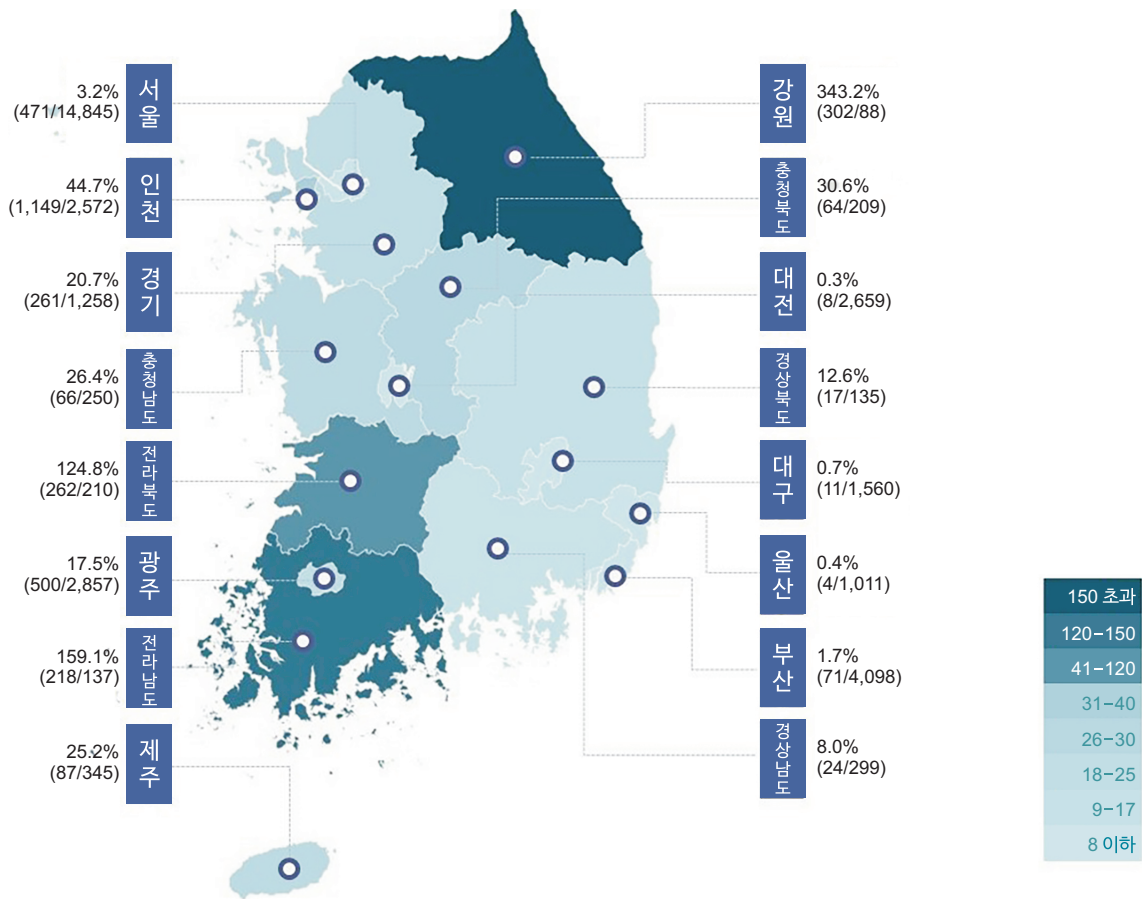
2019년부터 2023년까지 총 3,515건의 진단검사 중 인천(1,149건, 32.7%)이 가장 많았고, 그 뒤로 광주(500건, 14.2%), 서울(471건, 13.4%), 강원(302건, 8.6%) 순으로 나타났다. 양성 환자는 광주(112건, 26.8%), 인천(60건, 14.4%), 전라남도(57건, 13.6%) 순으로 많았다. 진단 건수 대비 양성률은 대전(62.5%, 5/8), 제주(27.6%, 24/87), 전라남도(26.1%, 57/218) 순으로 높게 나타났다(표 3).

2020년 변경된 판정 기준을 적용하여 2019년 검사를 재분석한 결과, 제주와 전라남도의 양성률은 각각 19.7%

표 3. 지역별 진단검사 건수 및 양성 건수(2019-2023년)

지역	연도					총합
	2019	2020	2021	2022	2023	
강원	5/30 (16.7)	3/54 (5.6)	3/93 (3.2)	5/49 (10.2)	7/76 (9.2)	23/302 (7.6)
경기	0/20 (0.0)	2/35 (5.7)	1/46 (2.2)	4/46 (8.7)	7/114 (6.1)	14/261 (5.4)
경상북도	1/9 (11.1)	1/2 (50.0)	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)	0/0 (0.0)	2/17 (11.8)
경상남도	0/4 (0.0)	0/1 (0.0)	1/8 (12.5)	3/6 (50.0)	0/5 (0.0)	4/24 (16.7)
광주	35/111 (31.5)	16/120 (13.3)	23/113 (20.4)	28/107 (26.2)	10/49 (20.4)	112/500 (22.4)
대구	0/3 (0.0)	0/0 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	1/6 (16.7)	1/11 (9.1)
부산	1/15 (6.7)	0/1 (0.0)	1/1 (100.0)	9/27 (33.3)	5/27 (18.5)	16/71 (22.5)
서울	3/56 (5.4)	0/28 (0.0)	13/96 (13.5)	11/121 (9.1)	22/170 (12.9)	49/471 (10.4)
인천	4/193 (2.1)	9/208 (4.3)	8/124 (6.5)	14/246 (5.7)	25/378 (6.6)	60/1,149 (5.2)
전라남도	52/143 (36.4)	1/25 (4.0)	1/28 (3.6)	2/19 (10.5)	1/3 (33.3)	57/218 (26.1)
전라북도	1/39 (2.6)	1/27 (3.7)	1/36 (2.8)	24/73 (32.9)	15/87 (17.2)	42/262 (16.0)
제주	24/66 (36.4)	0/1 (0.0)	0/8 (0.0)	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	24/87 (27.6)
충청남도	1/19 (5.3)	0/7 (0.0)	2/17 (11.8)	2/10 (20.0)	2/13 (15.4)	7/66 (10.6)
충청북도	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	1/21 (4.8)	1/17 (5.9)	2/64 (3.1)
대전	5/6 (83.3)	0/2 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	5/8 (62.5)
울산	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/4 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/4 (0.0)
세종	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)
총합	132/723 (18.3)	33/520 (6.3)	54/585 (9.2)	103/739 (13.9)	96/948 (10.1)	418/3,515 (11.9)

단위: 건/전체(%).



**그림 2.** 5년간 지역별 인구 밀도 수 대비 진단검사 현황  
진단률(%): 진단 건수/지역별 인구 밀도 수(명/Km<sup>2</sup>)

(13/66), 24.5% (35/143)로 감소할 수 있음을 확인하였다. 이는 단일 항체가 판정 기준이 지역별 양성률에 변화를 나타냈음을 보여준다. 각 지역의 인구 수 대비 진단 건수는 강원(343.2%, 302/88), 전라남도(159.1%, 218/137), 전라북도(124.8%, 262/210) 순으로 높았으며, 이는 산림 면적이 넓은 지역적 특성이 해당 지역에서 인구 대비 진단 건수가 높게 나타난 원인 중 하나일 수 있다(그림 2).

IFA 항체검출검사 결과, IgG와 IgM 1:16 미만 항체가가 각각 60.8% (1,419/2,334)와 76.4% (1,783/2,334)로 가장 높은 비율을 차지하였다(표 4). IgG 1:2,048 이상 항체가는 11.4% (266/2,334), IgM 1:64는 4.1% (96/2,334)로 나타났다. 광주는 IgG 1:2,048 이상 및 IgM 1:64 항체가가 주로 진단되었고, 제주와 전라남도는 각각 IgG 1:1,024, IgM

1:512와 IgG 1:256, IgM 1:32 항체가가 주로 진단되었다. 반면, 강원에서는 주로 IgG 1:16 및 IgM 1:16의 낮은 항체가가 확인되었다(표 4).

2019년부터 2023년까지 수행된 IFA 항체검출검사 2,334건의 항체가를 분석한 결과, IgG의 중간값은 1:256, IgM의 중간값은 1:64로 분석되었다(그림 3).

## 논 의

본 연구에서는 최근 5년간 PCR 유전자검출검사와 IFA 항체검출검사를 병행하여 시행한 쯤쯤가무시증 진단 사례 466건에 대해 분석을 수행하였다. 그 결과, 그룹 A에서는 높은 항체가(IgG 1:2,048 이상, IgM 1:2,048 이상)를 보유한 환자가

표 4. 지역별 항체검출검사 항체가 건수(2019-2023년)

지역	IFA 항체가(IgG/IgM)									합계
	1:16 미만	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1,024	1:2,048 이상	
강원	125/156	36/33	17/20	11/10	12/5	12/3	6/3	10/10	16/5	245
경기	150/171	3/8	8/5	10/4	14/4	3/8	6/2	5/3	9/3	208
경상북도	6/7	2/2	1/4	3/2	0/0	2/0	1/1	0/0	2/1	17
경상남도	9/12	0/0	1/1	1/0	0/0	1/0	0/0	0/0	1/0	13
광주	204/373	1/12	7/24	12/47	32/15	28/10	40/2	34/8	138/5	496
대구	5/5	0/0	0/0	2/2	0/0	0/0	1/0	0/1	3/3	11
부산	3/18	1/0	1/1	10/0	2/1	3/1	0/0	1/0	0/0	21
서울	261/269	4/1	3/6	4/7	6/5	3/6	7/4	3/4	19/8	310
인천	532/525	1/4	5/4	6/6	6/11	3/14	10/9	6/10	38/24	607
전라남도	36/67	1/5	6/9	3/8	12/1	21/3	8/0	4/1	7/4	98
전라북도	24/101	1/6	18/8	21/5	26/6	21/8	14/6	9/5	16/5	150
제주	13/17	2/3	5/5	5/2	4/4	4/4	5/7	6/5	3/0	47
충청남도	10/17	2/9	2/3	3/1	8/6	3/1	3/2	3/1	12/6	46
충청북도	41/45	3/4	4/2	2/2	0/3	4/1	3/2	3/1	0/0	60
대전	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1
울산	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	1/0	0/0	1/3	2/0	4
세종	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0
총합(%)	1,419/1,783 (60.8/76.4)	58/88 (2.5/3.8)	78/92 (3.3/3.9)	93/96 (4.0/4.1)	122/62 (5.2/2.7)	109/59 (4.7/2.5)	104/38 (4.5/1.6)	85/52 (3.6/2.2)	266/64 (11.4/2.7)	2,334 (100.0/100.0)

단위: 건/전체.

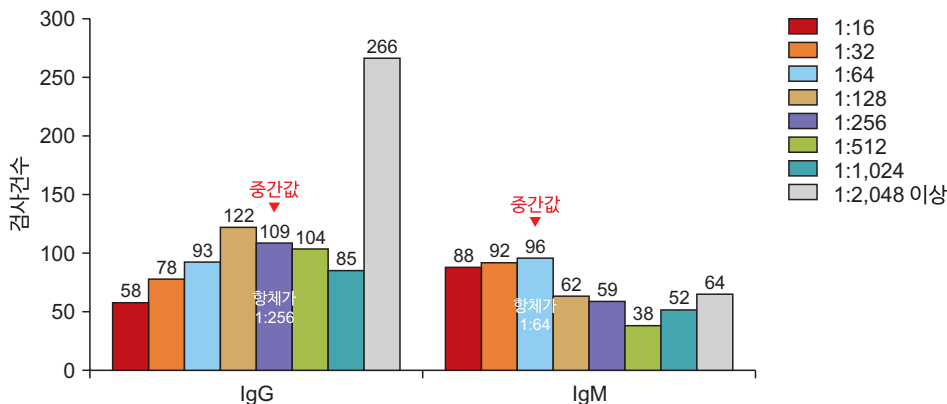


그림 3. IFA 항체가별 진단검사 수 및 중간값 현황

IFA=indirect immunofluorescence assay

다수 확인되었으며, 이는 기존 감염 또는 치료 시기의 지연과의 연관성을 시사한다. 해당 결과는 진단 시점에서 높은 항체가를 보이는 환자의 경우 재감염 가능성 또한 고려되어야 함을 제안하며, 항체가 보유의 장기적 유지를 구분할 수 있는 기준이 향후 설정될 필요가 있음을 나타낸다. 그룹 B에서는 항체 반응이 형성되지 않은 상태에서 특이유전자가 검출된 사례

로, 이는 PCR 유전자검출검사가 항체 생성 이전에 조기 진단에 유용하다는 것을 입증하였다. PCR을 통한 유전자 검출은 진단 초기 단계에서 항체가의 출현을 기다리지 않고 확진을 내릴 수 있는 도구로서 임상적 유용성을 입증하며, 항체 반응을 동반하지 않는 감염 초기 진단에서 중요한 역할을 수행할 수 있음을 시사한다. 그룹 C에서는 항체 반응은 있으나 특이

유전자가 검출되지 않은 환자 사례가 포함되었다. 이는 항생제 투여 이후 PCR 민감도가 저하된다는 선행 연구와 일치하며[10], 쯔쯔가무시증의 진단을 위해서는 항생제 투여 이전에 검체가 확보되어야 할 필요성을 시사한다. 따라서 의료기관에서는 검체 채취 시점에 대한 명확한 가이드라인이 마련되어야 할 것으로 판단된다.

검사법별 양성률 비교 결과에서는 PCR 유전자검출검사(20.0%)가 IFA 항체검출검사(7.8%)보다 높은 양성률을 보였으며(그림 1), 이는 향후 쯔쯔가무시증 진단 과정에서 PCR의 도입이 더욱 확대될 가능성을 시사한다. 코로나바이러스감염증-19 팬데믹에 따른 사회적 거리두기와 녹지공간 방문 감소가 검사 건수에 영향을 미쳤음을 확인하였으며, 이는 향후 진단기 매개 감염병의 지역별 발병률 추적에도 중요한 요인이 될 수 있다[11].

성별 및 연령별 분석 결과, 중장년층 여성에서 양성률이 높게 나타났으며, 이는 농촌 지역의 인구 구성 및 고령 인구 증가와 같은 구조적 요인과 연관이 있을 가능성이 높다(표 2). 이와 관련하여, 진단기 예방 홍보는 특히 여성 집단을 대상으로 한 집합장소에서의 홍보 활동 강화를 통해 감염 위험을 경감할 수 있을 것으로 사료된다.

지역별 분석에서는 강원 지역이 가장 높은 진단 의뢰 건수를 보였으며, 이는 해당 지역의 넓은 산림 면적과 진단기 분포와의 연관성을 제시하는 결과로 보인다(그림 2). 그러나 본 연구는 환자의 직업이나 활동 특성에 대한 제한적인 정보를 기반으로 하였기에, 향후 연구에서는 지역별 특성에 대한 심층적 분석이 필요할 것이다[12].

본 연구는 또한 쯔쯔가무시증 항체가 장기 유지에 대한 기존 연구를 근거로 단일 항체가 기준을 배제함으로써, 과거 감염자나 재감염 가능성을 보다 정확히 구분할 수 있었음을 시사하였다. 유전자검출검사를 병행함으로써 항체만으로는 확진이 어려운 환자를 보다 명확하게 판별할 수 있었으며, 이는 쯔쯔가무시증 현재 감염자의 진단 정확성을 높이는 데 기여할

수 있다.

따라서, 쯔쯔가무시증 진단 과정에서는 항체가의 4배 상승과 특이유전자 검출을 동시에 확인할 수 있는 종합적 검사법을 권장한다. 의료기관을 대상으로 이러한 검사를 병행 요청할 수 있는 프로토콜 홍보와 교육이 필요하며, PCR 유전자 검출검사와 IFA 항체검출검사의 병행은 향후 쯔쯔가무시증 감염 상태의 명확한 구분에 유용할 것으로 기대된다.

## 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: HSK, BCG. Data curation: HSK, BCG, KAL. Formal analysis: BCG, KAL. Investigation: KAL. Writing – original draft: KAL. Writing – review & editing: JIY, HSK.

## References

1. Cho S, Kim TK, Kim H, Ju JW, Lee HI. Surveillance of Chiggers Density in the Republic of Korea, 2022. *PHWR* 2023;16:1563-75.
2. Akaike T, Ishizuka K, Tominaga N, Motohashi I. Scrub typhus: the clinical significance of the eschar. *BMJ Case Rep* 2023;16:e255404.
3. Chakraborty S, Sarma N. Scrub typhus: an emerging threat. *Indian J Dermatol* 2017;62:478-85.
4. Jiang J, Richards AL. Scrub typhus: no longer restricted to the tsutsugamushi triangle. *Trop Med Infect Dis* 2018;3:11.
5. National Institute of Infectious Diseases (NIID). Scrub typhus and Japanese spotted fever in Japan 2007-2016 [Internet]. NIID; 2017 [cited 2024 Aug 16]. Available

- from: <https://www.niid.go.jp/niid/en/basic-science/865-iasr/7342-448te.html>
6. Taiwan Centers for Disease Control. Scrub typhus (tsutsugamushi disease) [Internet]. Taiwan Centers for Disease Control; 2017 [cited 2024 Aug 16]. Available from: [https://www.cdc.gov.tw/En/Category/ListContent/bg0g\\_VU\\_Ysrgkes\\_KRUDgQ?uaid=nx2oarjBljCn\\_78hBlI5fA](https://www.cdc.gov.tw/En/Category/ListContent/bg0g_VU_Ysrgkes_KRUDgQ?uaid=nx2oarjBljCn_78hBlI5fA)
  7. Qian J, Wu Y, Zhu C, et al. Spatiotemporal heterogeneity and long-term impact of meteorological, environmental, and socio-economic factors on scrub typhus in China from 2006 to 2018. *BMC Public Health* 2024;24:538.
  8. Chung MH, Kang JS. History of tsutsugamushi disease in Korea. *Infect Chemother* 2019;51:196-209.
  9. Kim DM, Lee YM, Back JH, et al. A serosurvey of *Orientia tsutsugamushi* from patients with scrub typhus. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:447-51.
  10. Kim DM. Clinical features and diagnosis of scrub typhus. *Infect Chemother* 2009;41:315-22.
  11. Chang C, Park SH, Seol A. Factors affecting changes in forest recreational activities during the COVID-19 pandemic. *J Korean Soc For Sci* 2021;110:711-23.
  12. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). 2024 KDCA management guidelines for tick-borne and rodent-borne diseases. Cheongju: KDCA; 2024 Mar. Report No.: 11-1790387-000525-10.

# Analysis of Laboratory Diagnostic Tests for Scrub Typhus from 2019 to 2023

Kyeong-Ah Lee , Byoungchul Gill\* , Hwa Su Kim , Jaeil Yoo 

Division of Bacterial Diseases, Department of Laboratory Diagnosis and analysis,  
Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

## ABSTRACT

Scrub typhus is a tick-borne infectious disease caused by *Orientia tsutsugamushi*. When bitten by an infected tick, an eschar forms and symptoms such as fever, chills, and rash appear. This study systematically analyzed the prevalence of scrub typhus reported from 2019 to 2023 by the Korea Disease Control and Prevention Agency and 19 regional institutes of public health and the environment, examining trends according to diagnostic methods, sex, age, and region. Of the 2,607 individuals with suspected infection, 12.4% (322 patients) tested positive for scrub typhus, with 17.9% (466 patients) undergoing both polymerase chain reaction (PCR) and indirect immunofluorescence assay (IFA) tests. Among the 466 patients who were tested using both methods, Group A (positive PCR and IFA test results) demonstrated the highest positivity rate of 68.9%, suggesting a combination of past infections and reinfections. The positivity rate of the gene detection test (20.0%) was higher than that of the antibody detection test (7.8%), suggesting that PCR-based gene detection has a relatively higher sensitivity for confirming current infections. Analysis by sex and age revealed the highest positivity rate in women in their 70s (18.2%), with women consistently exhibiting higher positivity rates than men across all age groups. A regional analysis indicated that Gwangju contributed to 26.8% of patients with a positive test result, while Gangwon Province had the highest testing rate per capita (343.2%). Performing both IFA antibody detection and PCR gene detection tests simultaneously to diagnose scrub typhus is valuable for more accurately distinguishing current infections, offering critical insights to enhance the diagnostic and management strategies for scrub typhus.

**Key words:** Scrub typhus; *Orientia tsutsugamushi*; Tick-borne diseases; Laboratory diagnosis

\*Corresponding author: Byoungchul Gill, Tel: +82-43-719-8113, E-mail: gilri@korea.kr

## Introduction

Scrub typhus is a vector-borne disease caused by *Orientia tsutsugamushi* and is primarily transmitted through chiggers or mites, such as *Leptotrombidium scutellare* or *Leptotrombidium pallidum* [1]. When an *O. tsutsugamushi*-infected chigger

adheres to the skin and ingests bodily fluids, the pathogen enters the body, causing symptoms, such as high fever, headache, myalgia, and eschar formation. An eschar can be a main finding in the diagnosis of scrub typhus, making it possible to differentiate it from other febrile illnesses [2]. If no eschar is identified, diagnosis may be delayed because initial symptoms

### Key messages

#### ① What is known previously?

Scrub typhus is a tick-borne infectious disease caused by *Orientia tsutsugamushi*. When bitten by an infected tick, an eschar forms, and symptoms such as fever, chills, and rash appear.

#### ② What new information is presented?

The positivity rate of the gene detection test (20.0%) was higher than that of the antibody detection test (7.8%), suggesting that polymerase chain reaction (PCR)-based gene detection has relatively higher sensitivity in confirming current infections.

#### ③ What are implications?

Performing both immunofluorescence assay antibody detection and PCR gene detection tests simultaneously in the diagnosis of scrub typhus is considered useful for more accurately distinguishing current infections.

are nonspecific and are similar to those of the common cold. Without appropriate antibiotic treatment, the disease may progress to severe conditions, including interstitial pneumonia, myocarditis, delirium, and central nervous system complications [3].

Scrub typhus is found in a particular geographic region known as the tsutsugamushi triangle. This triangle includes Japan, Republic of Korea (ROK), northeastern China, Pakistan, Thailand, Vietnam, northern Indonesia, and northern Australia. However, there are recent reports of scrub typhus cases outside of the tsutsugamushi triangle, including Chile, the United States, and the Netherlands [4]. These cases suggest the potential for scrub typhus to occur globally, beyond previously known areas. In Japan and Taiwan, aggressive prevention and health promotion activities have led to a slight decrease in the incidence of scrub typhus over the past two decades [5,6]. On

the other hand, the incidence in China has been increasing annually due to geographical characteristics, socioeconomic factors, and differences in education levels. Thus, effective prevention and control are needed during outbreaks [7].

In ROK, the first infection case was reported during the Korean War in 1951 [8]. Since 1994, the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) has conducted systematic patient surveillance and control. Scrub typhus is diagnosed by antibody detection tests using indirect immunofluorescence assays (IFA) and genetic testing based on polymerase chain reaction (PCR). Previously, genetic testing was performed only at KDCA. However, the technology was transferred to the Public Health and Environment Research Institute in 2024, and public health laboratories nationwide are now capable of performing antibody detection and genetic testing simultaneously.

In antibody detection tests, until 2019, a single antibody titer of 1:256 or more for IgG or 1:16 or more for IgM was considered positive. In 2020, the diagnostic criterion was changed to a 4-fold or greater increase in the antibody titer. This was designed to improve diagnostic accuracy by distinguishing between past and recent infections. No other country uses a single antibody level as a confirmatory criterion, even in international cases. In ROK, it was reported that IgG antibodies continue to be detectable at low titers (median 1:128) from 18 months to 2 years after infection, and IgM antibodies remained detectable in some patients (29%) for 1 year after infection [9].

However, few studies have evaluated the impact of this change in diagnostic criteria on actual diagnostic results. It is necessary to analyze disease incidence with respect to demographic factors and to compare the positive rate of each test method. Based on the results of antibody detection tests and

genetic testing conducted by KDCA and Public Health and Environment Research Institutes in 19 cities and provinces in ROK from 2019 to 2023, this study aimed to analyze patterns of scrub typhus diagnosis with respect to sex, age, and region and to evaluate the impact of changes in diagnostic criteria on test results. In this way, we evaluated the effectiveness of each test method and provided basic data for improving the diagnosis and management system for scrub typhus.

## Methods

### 1. Study Subjects and Sample Collection

In total, 2,607 patients with suspected scrub typhus referred to KDCA and the Public Health and Environment Research Institute in cities and provinces nationwide from 2019 to 2023 were enrolled. Patients had symptoms, such as fever, tick bites, and low platelets; however, data for antibiotics use were not available. The requested samples included serum, whole blood, eschar, etc. Patients were categorized by test method into those who underwent only antibody detection tests (1,458), only genetic testing (683), or both tests (466).

### 2. Diagnostic Criteria

Scrub typhus was diagnosed by IFA and PCR. For IFA antibody detection tests, acute-phase serum (first referral) was compared with convalescent-phase serum (second or more referrals). Acute-phase serum (first referral) samples were determined to be inconclusive regardless of antibody titer, while convalescent serum was identified as positive if the antibody titer increased by more than 4-fold over that in the acute phase. If the increase in antibody titer was <4-fold, it was considered negative. Genetic testing was performed using whole blood

and eschar, targeting the 56-KDa outer membrane protein gene (*TSA56*). If this gene was detected, the case was judged positive.

### 3. Classification of Test Results

Of 2,607 patients with suspected scrub typhus, 1,458 patients were evaluated using the IFA antibody detection test only and 683 patients were evaluated through genetic testing only. Results of antibody detection tests were evaluated based on the IFA antibody titer criteria, and genetic tests were classified as positive or negative based on the presence or absence of the *TSA56* gene. Additionally, 466 patients who underwent both genetic testing and an antibody detection test were divided into four groups on the basis of genetic testing results. Group A consisted of patients who tested positive in genetic testing and had an IgG or IgM antibody titer of 1:16 or higher in the antibody detection test. Group B was composed of patients who tested positive on genetic testing but had both IgG and IgM antibody titers less than 1:16 in antibody detection tests. Group C included patients who tested negative on genetic testing but had an IgG or IgM antibody titer of 1:16 or higher in antibody detection tests. Finally, Group D included patients who were negative on genetic testing and had both IgG and IgM antibody titers less than 1:16 in antibody detection tests. Patients who underwent only one test were classified as positive or negative based on the results of their respective tests, and these results were compared with those for patients evaluated using both tests.

### 4. Data Analysis

A total of 3,515 test results were analyzed, including results for 2,334 antibody detection tests and 1,181 genetic tests. The

results for each sample were analyzed according to sex, age, and region. The number of tests per population by region was analyzed based on the '2022 Population and Housing Census' from Statistics Korea. In addition, the median antibody titer, which refers to the mean antibody titer for samples showing an immune response of IgG 1:16 or higher or IgM 1:16 or higher, was calculated based on 5 years of information. Statistical analyses, including comparisons of the proportion of positive cases in each group and infection rates by age and sex, were performed using IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corp.). The results were derived from the diagnosis and regional characteristics.

## Results

### 1. Analysis of Single Test Results

Of 1,458 patients evaluated using the IFA antibody detection test alone, 63 (4.3%) tested positive. When using the 2019 criterion for a single antibody titer (IgG 1:256 or greater or IgM 1:16 or greater), however, the number of positive tests increased to 90 (6.2%). Of the 683 patients evaluated using PCR-based genetic testing alone, 158 (23.1%) tested positive; this was higher than the positive rate (6.2%) obtained using antibody detection tests alone.

### 2. Analysis of Combined Test Results

The 466 patients who underwent both genetic testing and antibody detection test were classified into four groups based on test results. Groups A and B tested positive for a specific gene on genetic testing, among which 67 of 74 (90.5%) positive cases were confirmed. In Group A, 27 of 51 patients showed an IgG antibody titer of 1:2,048 or higher, suggesting the possibility of reinfection. Group B, which included 16

patients, had no immune response in the antibody detection test, while genetic testing results were positive, indicating a highly probable early infection. Group C consisted of patients who did not undergo genetic testing and showed a 4-fold or greater increase in antibody titers in convalescent serum compared with acute phase serum in the antibody detection test, identified as 37 inconclusive, 7 positive, and 2 negative. Group D was composed of patients who were negative on both genetic testing and antibody detection tests, with 348 patients classified as inconclusive (Table 1). When applying the 2019 single antibody titer criteria (IgG 1:256 or higher or IgM 1:16 or higher), the number of patients who tested positive in Group C increased from 7 to 12. In Group A, 2 patients tested positive on genetic testing, leaving the results of the analysis unchanged.

### 3. Diagnostic Test Results by Test Method

A total of 3,515 diagnostic tests were performed on 2,607 patients with suspected scrub typhus from 2019 to 2023. The positivity rate for genetic testing was lowest in 2020 at 8.7% (11/126) and increased to 25.8% (71/275) in 2022 (Figure 1A). For antibody detection tests, the positivity rate was 17.4% (78/449) based on the single antibody titer criterion in 2019 and decreased to 9.8% (44/449) when applying the revised criterion after 2020. However, this was still the highest rate in the last 5 years. The 44 patients with a 4-fold increase in antibody titers were suspected to be recently infected, while 34 patients who tested positive based on a single antibody titer were likely antibody carriers from past infections (Figure 1B).

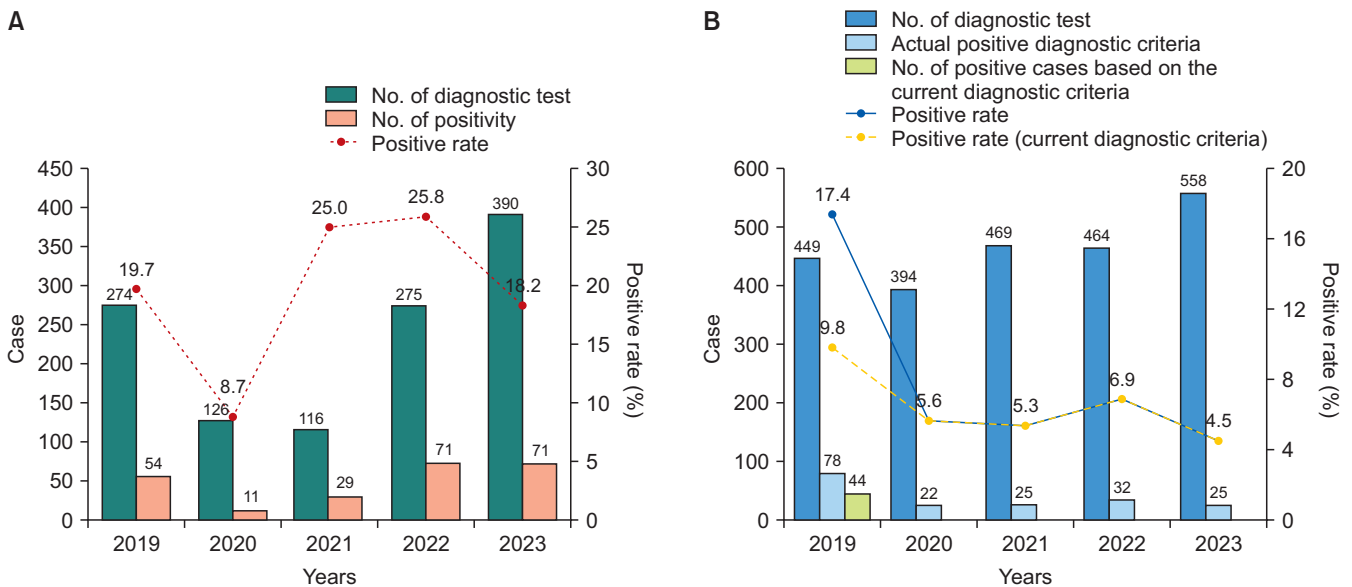
### 4. Diagnostic Test Results by Sex and Age

A total of 3,515 diagnostic tests were conducted on 2,607 patients with suspected scrub typhus between 2019 and 2023.

**Table 1.** Results of concurrent genetic and antibody tests in patients (2019–2023)

Group	PCR		IFA titer (IgG/IgM)								Total (Pos./rate [%])	Diagnosis case		
	+/- <sup>a</sup>	Under 1:16	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1,024	Over 1:2,048		Pos.	Neg.	Und.
Group A	+	9/11 (9/11)	1/0 (1/0)	2/0 (2/0)	3/3 (3/3)	2/9 (2/9)	2/4 (2/4)	1/7 (1/7)	4/4 (4/4)	27/13 (27/13)	51 (51/68.9)	51	0	0
Group B	+	16/16 (16/16)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	16 (16/21.6)	16	0	0
Group C	-	8/20 (1/3)	2/6 (1/0)	4/6 (0/1)	1/1 (0/0)	6/4 (0/2)	7/3 (1/0)	7/1 (1/0)	3/2 (1/0)	8/3 (2/1)	46 (7/9.5)	7	2	37
Group D	-	353/353 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	353 (0/0.0)	0	5	348
Total (positive case)		386/400 (26/30)	3/6 (2/0)	6/6 (2/1)	4/4 (3/3)	8/13 (2/11)	9/7 (3/4)	8/8 (2/7)	7/6 (5/4)	35/16 (29/14)	466 (74/100.0)	74	7	385

Values are presented as patients cases (positive cases). PCR=polymerase chain reaction; IFA=indirect immunofluorescence assay; Und.=Undetermined. <sup>a</sup> '+': Positive or Pos., '-': Negative or Neg..



**Figure 1.** Number of diagnosed and positive cases by year

(A) Annual trends in diagnostic results using genetic test, (B) yearly diagnostic trends in antibody test.

The sex ratio was nearly 1:1, with 1,745 (49.6%) male patients and 1,770 (50.4%) female patients. Of the 418 positive patients, however, there were 160 (38.3%) males and 258 (61.7%) females, indicating a higher positive rate in females than in males (Table 2).

By age, a total of 3,515 scrub typhus cases were referred,

with 857 patients (24.4%) aged 70–79 years, followed by 764 (21.7%) aged 60–69 years and 515 (14.7%) aged 80 years and older. The mean age of scrub typhus-positive patients was 64.7 years, with 143 (34.2%) aged 70–79 years, followed by 109 (26.1%) aged 60–69 years and 58 (13.9%) aged 80 years and older. The positive rate relative to the number of diagnoses was

**Table 2.** Number of diagnostic tests by age and sex and number of positive cases (2019–2023)

Sex	Year	Age (yr)								Total
		0–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	Over 80	
Male	2019	2/17 (0.6)	2/24 (0.6)	2/24 (0.6)	4/40 (1.2)	1/54 (0.3)	13/72 (3.8)	17/80 (4.9)	8/34 (2.3)	49/345 (14.2)
	2020	2/14 (0.8)	1/27 (0.4)	0/12 (0.0)	0/22 (0.0)	1/47 (0.4)	5/65 (1.9)	6/53 (2.3)	0/17 (0.0)	15/257 (5.8)
	2021	0/5 (0.0)	0/28 (0.0)	0/27 (0.0)	1/30 (0.4)	3/30 (1.1)	6/53 (2.2)	7/67 (2.5)	0/35 (0.0)	17/275 (6.2)
	2022	3/18 (0.8)	4/39 (1.1)	0/27 (0.0)	0/24 (0.0)	2/43 (0.6)	10/69 (2.8)	14/82 (3.9)	4/55 (1.1)	37/357 (10.4)
	2023	0/25 (0.0)	2/56 (0.4)	0/32 (0.0)	0/46 (0.0)	9/73 (1.8)	14/120 (2.7)	15/114 (2.9)	2/45 (0.4)	42/511 (8.2)
	Total	7/79 (8.9)	9/174 (5.2)	2/122 (1.6)	5/162 (3.1)	16/247 (6.5)	48/379 (12.7)	59/396 (14.9)	14/186 (7.5)	160/1,745 (9.2)
Female	2019	1/7 (0.3)	1/16 (0.3)	2/14 (0.5)	4/25 (1.1)	17/72 (4.5)	16/86 (4.2)	29/101 (7.7)	13/57 (3.4)	83/378 (22.0)
	2020	0/11 (0.0)	1/13 (0.4)	1/25 (0.4)	2/16 (0.8)	2/17 (0.8)	0/36 (0.0)	9/92 (3.4)	3/53 (1.1)	18/263 (6.8)
	2021	0/6 (0.0)	0/11 (0.0)	2/16 (0.6)	0/19 (0.0)	2/43 (0.6)	16/79 (5.2)	13/76 (4.2)	4/60 (1.3)	37/310 (11.9)
	2022	2/5 (0.5)	2/24 (0.5)	0/21 (0.0)	7/33 (1.8)	7/50 (1.8)	18/72 (4.7)	19/93 (5.0)	11/84 (2.9)	66/382 (17.3)
	2023	1/22 (0.2)	2/19 (0.5)	1/23 (0.2)	2/33 (0.5)	10/54 (2.3)	11/112 (2.5)	14/99 (3.2)	13/75 (3.0)	54/437 (12.4)
	Total	4/51 (7.8)	6/83 (7.2)	6/99 (6.1)	15/126 (11.9)	38/236 (16.1)	61/385 (15.8)	84/461 (18.2)	44/329 (13.4)	258/1770 (14.6)
Total		11/130 (0.3)	15/257 (0.4)	8/221 (0.2)	20/288 (0.6)	54/483 (1.5)	109/764 (3.1)	143/857 (4.1)	58/515 (1.7)	418/3,515 (11.9)

Values are presented as number/total (%).

highest for individuals aged 70–79 years at 4.1% (143/857), followed by 3.1% (109/764) for 60–69 years, 1.7% (58/515) for 80 years and older, and 1.5% (54/483) for 50–59 years. In particular, the 5-year age breakdown of positive patients showed that females had a higher positive rate than that for males in all age groups, except 19 years and younger (7.8%) (Table 2).

### 5. Diagnostic Test Results by Region

Of the 3,515 diagnostic tests performed from 2019 to 2023, the highest number of tests was performed in Incheon

(1,149, 32.7%), followed by Gwangju (500, 14.2%), Seoul (471, 13.4%), and Gangwon (302, 8.6%). The number of positive test results was highest in Gwangju (112, 26.8%), followed by Incheon (60, 14.4%) and Jeollanam-do (57, 13.6%). The positive rate relative to the number of tests was highest in Daejeon (62.5%, 5/8), followed by Jeju (27.6%, 24/87) and Jeollanam-do (26.1%, 57/218) (Table 3).

In a re-analysis of the 2019 tests applying the 2020 revised criteria, the positive rates in Jeju and Jeollanam-do decreased to 19.7% (13/66) and 24.5% (35/143), respectively. This indicates that the single antibody titer criterion changed the

**Table 3.** Number of diagnosed and positive cases by region (2019–2023)

Region	Year					Total
	2019	2020	2021	2022	2023	
Gangwon	5/30 (16.7)	3/54 (5.6)	3/93 (3.2)	5/49 (10.2)	7/76 (9.2)	23/302 (7.6)
Gyeonggi	0/20 (0.0)	2/35 (5.7)	1/46 (2.2)	4/46 (8.7)	7/114 (6.1)	14/261 (5.4)
Gyeongsangbuk-do	1/9 (11.1)	1/2 (50.0)	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)	0/0 (0.0)	2/17 (11.8)
Gyeongsangnam-do	0/4 (0.0)	0/1 (0.0)	1/8 (12.5)	3/6 (50.0)	0/5 (0.0)	4/24 (16.7)
Gwangju	35/111 (31.5)	16/120 (13.3)	23/113 (20.4)	28/107 (26.2)	10/49 (20.4)	112/500 (22.4)
Daegu	0/3 (0.0)	0/0 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	1/6 (16.7)	1/11 (9.1)
Busan	1/15 (6.7)	0/1 (0.0)	1/1 (100.0)	9/27 (33.3)	5/27 (18.5)	16/71 (22.5)
Seoul	3/56 (5.4)	0/28 (0.0)	13/96 (13.5)	11/121 (9.1)	22/170 (12.9)	49/471 (10.4)
Incheon	4/193 (2.1)	9/208 (4.3)	8/124 (6.5)	14/246 (5.7)	25/378 (6.6)	60/1,149 (5.2)
Jeollanam-do	52/143 (36.4)	1/25 (4.0)	1/28 (3.6)	2/19 (10.5)	1/3 (33.3)	57/218 (26.1)
Jeollanam-do	1/39 (2.6)	1/27 (3.7)	1/36 (2.8)	24/73 (32.9)	15/87 (17.2)	42/262 (16.0)
Jeju	24/66 (36.4)	0/1 (0.0)	0/8 (0.0)	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	24/87 (27.6)
Chungcheongnam-do	1/19 (5.3)	0/7 (0.0)	2/17 (11.8)	2/10 (20.0)	2/13 (15.4)	7/66 (10.6)
Chungcheongbuk-do	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	1/21 (4.8)	1/17 (5.9)	2/64 (3.1)
Daejeon	5/6 (83.3)	0/2 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	5/8 (62.5)
Ulsan	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/4 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/4 (0.0)
Sejong	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)
Total	132/723 (18.3)	33/520 (6.3)	54/585 (9.2)	103/739 (13.9)	96/948 (10.1)	418/3,515 (11.9)

Values are presented as number/total (%).

positivity rate in each region. The number of diagnoses relative to the population in each region was highest in Gangwon (343.2%, 302/88), Jeollanam-do (159.1%, 218/137), and Jeollabuk-do (124.8%, 262/210), in order, which might be due to the large forested areas in these regions (Figure 2).

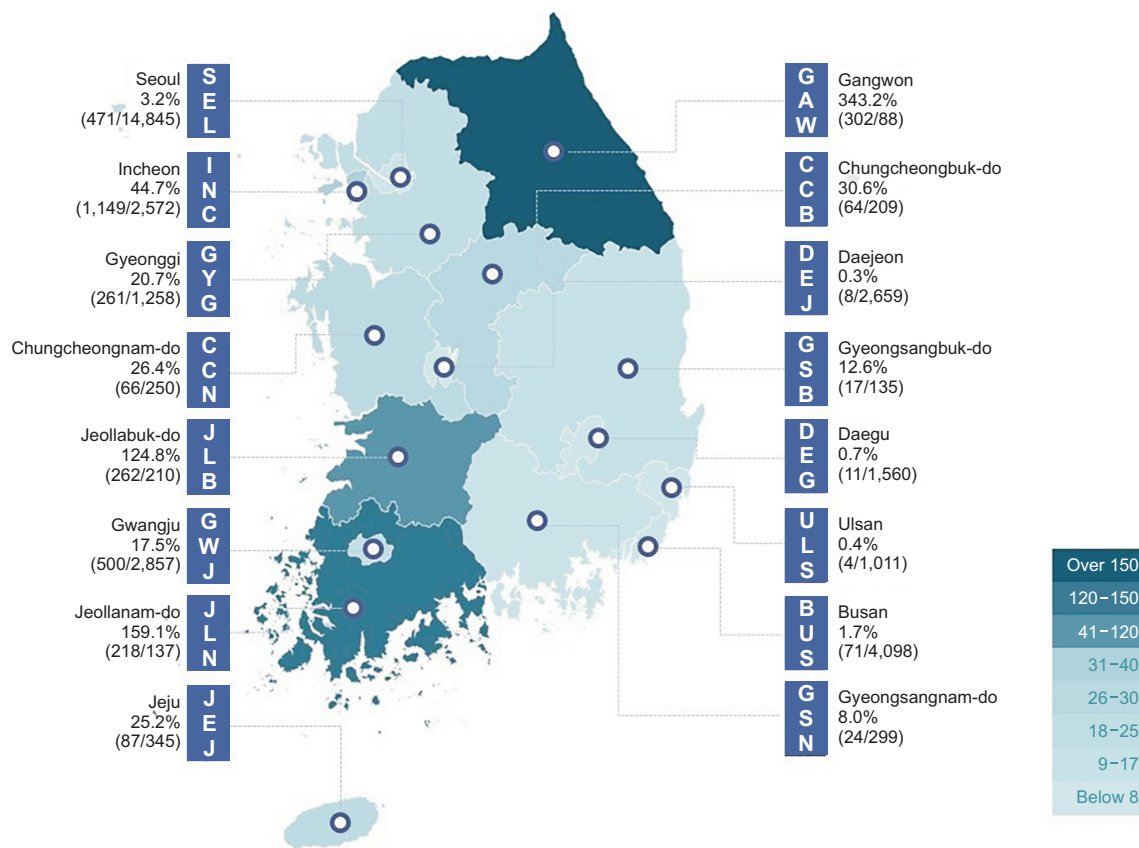
In the IFA antibody detection test, IgG and IgM antibody titers below 1:16 accounted for the highest proportion of patients, 60.8% (1,419/2,334) and 76.4% (1,783/2,334), respectively (Table 4). The proportions of antibody titers were 11.4% (266/2,334) for IgG 1:2,048 or higher and 4.1% (96/2,334) for IgM 1:64. In Gwangju, antibody titers of IgG 1:2,048 or higher and IgM 1:64 were most frequent, while IgG 1:1,024 and IgM 1:512 and IgG 1:256 and IgM 1:32 were predominant in Jeju and Jeollanam-do, respectively. The antibody titers in Gangwon were mainly IgG 1:16 and IgM 1:16

(Table 4).

For 2,334 IFA antibody detection tests performed between 2019 and 2023, the median titers were 1:256 for IgG and 1:64 for IgM (Figure 3).

## Discussion

The present study analyzed 466 cases of scrub typhus diagnosed in the last 5 years using a combination of PCR genetic testing and IFA antibody detection tests. We identified a high number of patients in Group A with high antibody titers (IgG $\geq$ 1:2,048 and IgM $\geq$ 1:2,048), indicating an association with pre-existing infection or delayed treatment. These findings suggest that the potential for reinfection should be considered in patients with high antibody titers at the time of



**Figure 2.** Status of diagnostic tests relative to population density by region  
Diagnosis rate (%): number of diagnostic tests/population density by region (people/Km<sup>2</sup>).

diagnosis, and indicate that there is a need to establish criteria to distinguish long-term retention of antibody titers in the future. Group B represents cases in which a specific gene was detected in the absence of an antibody response, demonstrating that PCR genetic testing can be useful for early detection prior to antibody production. PCR-base gene detection is a useful tool for early diagnosis, before the appearance of antibodies; therefore, it may play an important role in the early diagnosis of infections that are not associated with an antibody response. Group C included cases with an antibody response but no detection of the specific gene. This is consistent with previous results showing a decrease in PCR sensitivity after antibiotic administration [10], suggesting that samples should be obtained prior to antibiotic administration for the diagnosis of scrub

typhus. Thus, we recommend that healthcare institutions establish clear guidelines on the timing of sample collection.

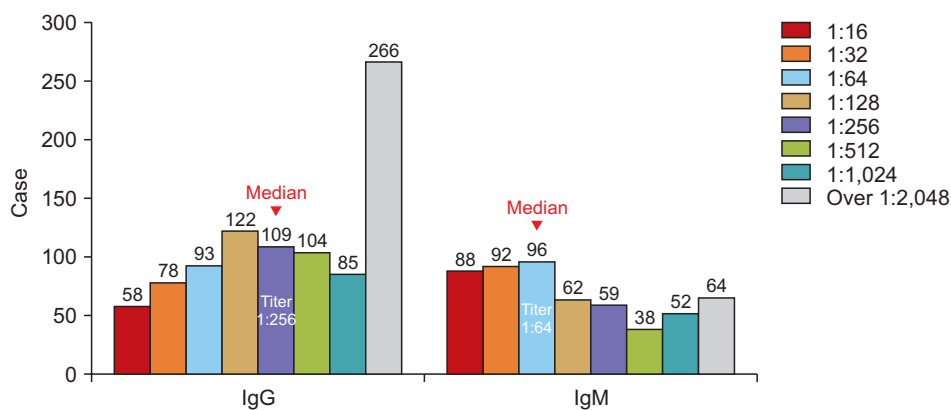
In the comparison of positivity rates by test method, PCR genetic testing (20.0%) had a higher positivity rate than that of IFA antibody detection tests (7.8%) (Figure 1), suggesting that PCR could be more widely adopted for the diagnosis of scrub typhus in the future. We noticed that social distancing and reduced visits to green spaces during the coronavirus disease 2019 pandemic affected the number of tests, which may be an important factor in tracking the regional incidence of tick-borne diseases in the future [11].

Analyses by sex and age showed a particularly high positivity rate among middle-aged and elderly females, which could be related to various factors, such as the demographic

**Table 4.** Number of IgG/IgM antibody titers by region (2019–2023)

Region	IFA titers (IgG/IgM)									Total
	Under 1:16	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1,024	Over 1:2,048	
Gangwon	125/156	36/33	17/20	11/10	12/5	12/3	6/3	10/10	16/5	245
Gyeonggi	150/171	3/8	8/5	10/4	14/4	3/8	6/2	5/3	9/3	208
Gyeongsangbuk-do	6/7	2/2	1/4	3/2	0/0	2/0	1/1	0/0	2/1	17
Gyeongsangnam-do	9/12	0/0	1/1	1/0	0/0	1/0	0/0	0/0	1/0	13
Gwangju	204/373	1/12	7/24	12/47	32/15	28/10	40/2	34/8	138/5	496
Daegu	5/5	0/0	0/0	2/2	0/0	0/0	1/0	0/1	3/3	11
Busan	3/18	1/0	1/1	10/0	2/1	3/1	0/0	1/0	0/0	21
Seoul	261/269	4/1	3/6	4/7	6/5	3/6	7/4	3/4	19/8	310
Incheon	532/525	1/4	5/4	6/6	6/11	3/14	10/9	6/10	38/24	607
Jeollanam-do	36/67	1/5	6/9	3/8	12/1	21/3	8/0	4/1	7/4	98
Jeollabuk-do	24/101	1/6	18/8	21/5	26/6	21/8	14/6	9/5	16/5	150
Jeju	13/17	2/3	5/5	5/2	4/4	4/4	5/7	6/5	3/0	47
Chungcheongnam-do	10/17	2/9	2/3	3/1	8/6	3/1	3/2	3/1	12/6	46
Chungcheongbuk-do	41/45	3/4	4/2	2/2	0/3	4/1	3/2	3/1	0/0	60
Daejeon	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1
Ulsan	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	1/0	0/0	1/3	2/0	4
Sejong	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0
Total (%)	1,419/1,783 (60.8/76.4)	58/88 (2.5/3.8)	78/92 (3.3/3.9)	93/96 (4.0/4.1)	122/62 (5.2/2.7)	109/59 (4.7/2.5)	104/38 (4.5/1.6)	85/52 (3.6/2.2)	266/64 (11.4/2.7)	2,334 (100.0/100.0)

Values are presented as number/total.



**Figure 3.** Distribution of diagnostic test counts and median IFA titer levels  
IFA=indirect immunofluorescence assay.

composition in rural areas and the rise of the elderly population (Table 2). In this regard, tick prevention measures should be focused on gathering places, especially among females, to reduce the risk of infection.

With respect to region, Gangwon Province had the highest number of referrals for tests, suggesting that there is a link

between large forest areas and the tick distribution (Figure 2). However, owing to the limited information about the occupation or activity of patients, further analyses of regional characteristics are needed [12].

Based on a previous study on long-term retention of scrub typhus antibody titers, a single antibody titer criterion was not

used in this study, enabling us to more accurately distinguish between past infections and the possibility of reinfection. By combining genetic testing, we were able to more reliably identify patients who would be difficult to diagnose based on antibodies alone, which may have contributed to improving the diagnostic accuracy of current scrub typhus infections.

For the diagnosis of scrub typhus, thus, we recommend a comprehensive test that can simultaneously detect a 4-fold increase in antibody titers and a specific gene. Furthermore, healthcare providers should be educated on protocols to request these tests in combination. The combination of PCR genetic testing and IFA antibody detection tests is expected to be a useful approach to clearly differentiate the scrub typhus infection status.

## 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: HSK, BCG. Data curation: HSK, BCG, KAL. Formal analysis: BCG, KAL. Investigation: KAL. Writing – original draft: KAL. Writing – review & editing: JIY, HSK.

## References

1. Cho S, Kim TK, Kim H, Ju JW, Lee HI. Surveillance of Chiggers Density in the Republic of Korea, 2022. *PHWR* 2023;16:1563-75.
2. Akaike T, Ishizuka K, Tominaga N, Motohashi I. Scrub typhus: the clinical significance of the eschar. *BMJ Case Rep* 2023;16:e255404.
3. Chakraborty S, Sarma N. Scrub typhus: an emerging threat. *Indian J Dermatol* 2017;62:478-85.
4. Jiang J, Richards AL. Scrub typhus: no longer restricted to the tsutsugamushi triangle. *Trop Med Infect Dis* 2018;3: 11.
5. National Institute of Infectious Diseases (NIID). Scrub typhus and Japanese spotted fever in Japan 2007-2016 [Internet]. NIID; 2017 [cited 2024 Aug 16]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/en/basic-science/865-iasr/7342-448te.html>
6. Taiwan Centers for Disease Control. Scrub typhus (tsutsugamushi disease) [Internet]. Taiwan Centers for Disease Control; 2017 [cited 2024 Aug 16]. Available from: [https://www.cdc.gov.tw/En/Category/ListContent/bg0g\\_VU\\_Ysrgkes\\_KRUDgQ?uaid=nx2oarjBljCn\\_78hBlI5fA](https://www.cdc.gov.tw/En/Category/ListContent/bg0g_VU_Ysrgkes_KRUDgQ?uaid=nx2oarjBljCn_78hBlI5fA)
7. Qian J, Wu Y, Zhu C, et al. Spatiotemporal heterogeneity and long-term impact of meteorological, environmental, and socio-economic factors on scrub typhus in China from 2006 to 2018. *BMC Public Health* 2024;24:538.
8. Chung MH, Kang JS. History of tsutsugamushi disease in Korea. *Infect Chemother* 2019;51:196-209.
9. Kim DM, Lee YM, Back JH, et al. A serosurvey of Orientia tsutsugamushi from patients with scrub typhus. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:447-51.
10. Kim DM. Clinical features and diagnosis of scrub typhus. *Infect Chemother* 2009;41:315-22.
11. Chang C, Park SH, Seol A. Factors affecting changes in forest recreational activities during the COVID-19 pandemic. *J Korean Soc For Sci* 2021;110:711-23.
12. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). 2024 KDCA management guidelines for tick-borne and rodent-borne diseases. Cheongju: KDCA; 2024 Mar. Report No.: 11-1790387-000525-10.