

2019–2020절기 국내 인플루엔자바이러스 유행양상과 2020–2021절기 북반구 인플루엔자 백신주 선정

질병관리청 감염병진단분석국 신종병원체분석과 김희만, 이남주, 김은진*

*교신저자 : ekim@korea.kr, 043-719-8140

초 록

2019–2020절기 인플루엔자 감시 기간 동안 총 8,640건의 검체가 의뢰되었으며, 그 중 1,171건(13.6%)의 인플루엔자바이러스가 검출되었다. 검출된 인플루엔자바이러스는 A(H1N1)pdm09가 825건(70.4%), A(H3N2)가 297건(25.4%), B가 49건(4.2%)으로 확인되었다. 2019–2020절기 동안 국내에서 유행한 인플루엔자바이러스 분리주에 대한 유전자 및 항원 특성 분석 결과, A(H1N1)pdm09는 백신주와 상동성이 높은 반면 A(H3N2)와 B(Victoria)는 백신주와 상동성이 감소하였다. B(Yamagata)는 국내에서 검출되지 않았다. 2019–2020절기 국내 분리주의 항바이러스제 내성 분석결과, Neuraminidase(NA) 억제제(Osetamivir, Zanamivir, Peramivir)에 대하여 인플루엔자 A형 및 B형 모두 감수성으로 확인되었으며, 2019년 11월 국내 허가된 Polymerase acidic protein(PA) 억제제(Baloxavir)에 대하여 내성 분석을 처음으로 적용한 결과, 모두 감수성을 확인하였다. 세계보건기구는 2020–2021절기 북반구 백신주를 2020년 2월 28일 선정하였으며 A(H1N1)pdm09는 A/Guangdong–Maonan/SWL1536/2019, A(H3N2)는 A/Hong Kong/2671/2019 그리고 B(Victoria)은 B/Washington/02/2019으로 업데이트되었으며 B(Yamagata)는 지난절기 백신주인 B/Phuket/3073/2013을 유지하였다.

주요 검색어 : 인플루엔자, 인플루엔자바이러스 감시, 인플루엔자 백신

들어가는 말

질병관리청은 인플루엔자 임상표본감시를 통하여 18개 시·도의 199개 참여병원으로부터 인플루엔자 의심(Influenza-like illness, ILI) 환자를 모니터링하고 있으며 그 중 52개 참여병원은 인플루엔자 및 호흡기바이러스 감염증 병원체 감시(Korea Influenza and Respiratory Viruses Surveillance System, KINRESS)에 참여하여 ILI 환자로부터 상부호흡기도 검체(Nasal or throat swab)를 매주 8건씩 채취하고 있다. 18개 시·도 보건환경연구원은 검체를 이용하여 인플루엔자 및 호흡기바이러스 7종(호흡기세포융합바이러스, 아데노바이러스, 라이노바이러스, 파라인플루엔자바이러스, 메타뉴모바이러스, 코로나바이러스 및 보카바이러스)에 대한 유전자 검출검사(Real-time RT-PCR)를 수행하며 질병관리청

신종병원체분석과는 유전자 검출검사 결과를 취합하고 분석하여 매주 질병관리청 홈페이지 감염병포털 (실험실소식지, 병원체 및 매개체 감시정보)에 공개하고 있다. 신종병원체분석과는 국립인플루엔자센터 (National Influenza Center, NIC)로써 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서 운영하는 세계 인플루엔자 감시 및 대응 체계(Global Influenza Surveillance and Response System, GISRS) 참여의 일환으로 유전자 검출검사 결과를 WHO 인플루엔자바이러스 감시 데이터베이스인 FluNet-plus (https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/)에 입력하고 국내 분리주를 WHO 인플루엔자협력센터(Influenza Collaborating Center)에 공유함으로써 인플루엔자 유행 및 대유행 대비와 백신주 선정에 기여하고 있다. 본 원고를 통하여 2019–2020절기 국내 인플루엔자바이러스 유행양상과 바이러스의

특성정보를 공유하고 2020-2021절기 북반구 백신주 선정근거에 대하여 설명하고자한다.

몸 말

1. 분석방법

가. 인플루엔자 의사환자 호흡기 검체 확보

인플루엔자 의사(ILI) 환자는 10일 이내 38°C이상의 고열과 기침을 동반하는 급성 호흡기 질환이 의심되는 환자로 환절기와 동절기에 그 수가 급증한다. 질병관리청 신종병원체분석과 KINRESS 사업을 통하여 2019-2020절기(2019.9.1.~2020.8.30.) 동안 52개의 참여병원에서 ILI 환자로부터 총 8,640개의 상부호흡기 검체를 수집하였다.

나. 유전자 검출검사

18개 시·도 보건환경연구원에서 인플루엔자바이러스의 형 및 아형을 특이적으로 검출할 수 있는 Multiplex Real-time RT-PCR 유전자 검출법을 사용하였다. A/B형으로 검사 후 A형인 경우 H1/H3 아형을 검사하고 B형인 경우 Victoria/Yamagata 계열에 대한 유전자 검출검사를 수행하여 A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B(Victoria) 및 B(Yamagata)를 구분하였다.

다. 인플루엔자바이러스 특성분석

인플루엔자 검출 검체의 약 20%를 Mardin-Darby Canine Kidney(MDCK) 세포에 접종하여 바이러스를 분리하고 인플루엔자바이러스의 주요 유전자인 Hemagglutinin(HA)을 통하여 Phylogenetic tree 분석으로 바이러스의 clade를 분석하고 백신주와의 상동성을 평가하였다. 또한 Neuraminidase(NA), Polymerase acidic protein(PA) 및 Matrix(M)의 염기서열을 생산하여 치료제(Neuraminidase inhibitors, Cap-dependent endonuclease inhibitor 및 ion channel blocker)에 대한 내성 모니터링을 수행하였다. 또한 세포배양으로 분리된 바이러스를 이용하여 백신주에 면역된 족제비 항혈청에 대한 중화반응 (Hemagglutination inhibition assay 또는 Focus reduction assay)으로 국내 분리주의 항원형을 분석하였다.

2. 연구결과

가. 2019-2020절기 국내 인플루엔자바이러스 검출 양상

8,640개의 검체 중 1,171건의 인플루엔자바이러스를 확인하여 13.6%의 검출률을 보였다. 검출된 인플루엔자바이러스는 대부분 A형이었다(95.8%). A(H1N1)pdm09는 825건으로 인플루엔자바이러스 양성 중 70.4%로 가장 높은 검출률을 보였으며 A(H3N2)는 297건으로 25.4%의 검출률을 나타냈다. B형은 49건 검출되었으며 모두 Victoria 계열로 확인되었다(표 1).

2019-2020절기 시작인 36주에 인플루엔자바이러스가 처음으로 검출되었으며 A(H1N1)pdm09 및 A(H3N2) 바이러스 각 1건이 확인되었다. B형 바이러스는 41주부터 검출되기 시작하였다. 인플루엔자 유행주의보가 시작된 2019년 46주에는

표 1. 2019-2020절기 국내 인플루엔자바이러스 검출 현황

검체 건수	검출건수(%)				
	합계	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	B(Victoria)	B(Yamagata)
8,640	1,171 (13.6%)	825 (70.4%)	297 (25.4%)	49 (4.2%)	0 (0%)

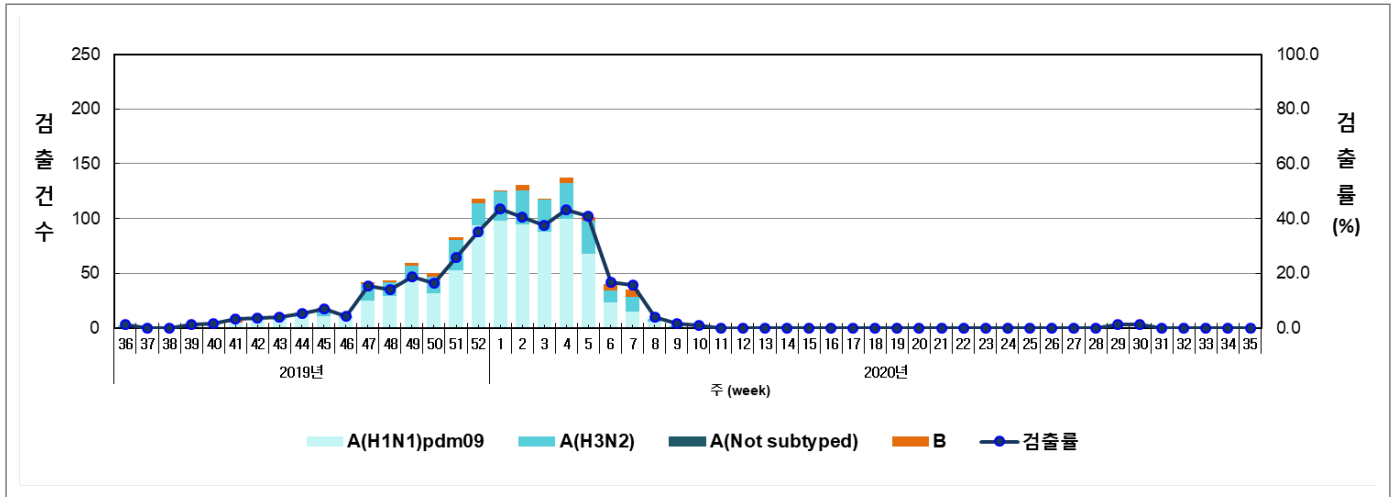


그림 1. 2019-2020절기 국내 인플루엔자바이러스 주별 검출현황

4.1%의 인플루엔자바이러스 검출률을 보였으며 이후 지속적으로 증가하여 2020년 1주에 43.4%로 가장 높은 검출률을 확인하였다. 2019-2020절기는 한 번의 유행정점을 보였으며, 절기 전체에서 인플루엔자바이러스 A형이 대부분을 차지하였으며 B형은 산발적으로 전년도에 비해 낮게 검출되었다(그림 1).

나. 연령별 인플루엔자바이러스 검출현황

연령별 인플루엔자바이러스 검출률은 7~12세(24.3%)에서 가장 높게 나타났으며, 65세 이상(8.3%)에서 가장 낮게 나타났다. 0~6세 및 65세 이상 연령군은 평균 검출률(13.6%) 보다 낮게 나타났다(그림 2).

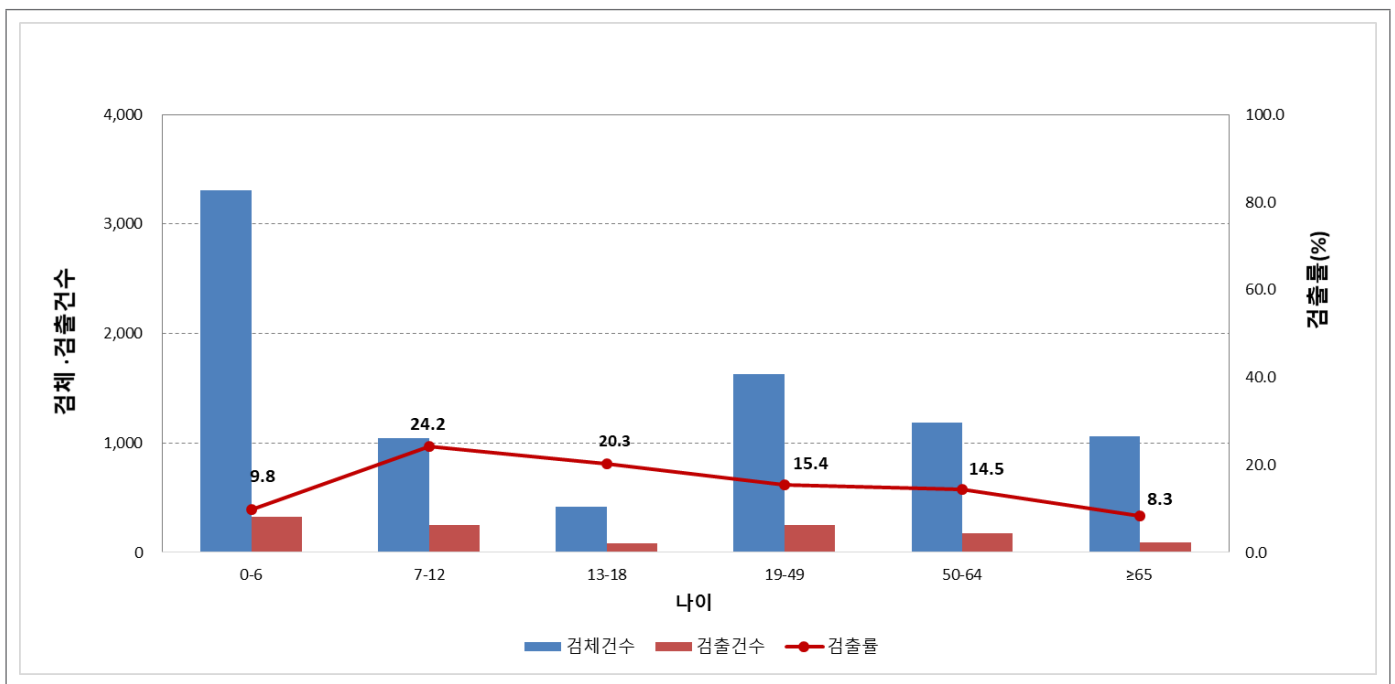


그림 2. 2019-2020절기 연령별 인플루엔자바이러스 검출현황

표 2. 2019–2020절기 국내 인플루엔자바이러스 특성분석

바이러스	2019–2020절기 백신주	유전자분석	항원형분석
			백신주 유사
A(H1N1)pdm09	A/Brisbane/02/2018	6B.1a (100%)*	100%
A(H3N2)	A/Kansas/14/2017	3C.2a.1 (100%)	52%
		3C.3a (0%)*	
B(Victoria)	B/Colorado/06/2017	1A–3Δ (100%)	64%
		1A–2Δ (0.0%)*	
B(Yamagata)	B/Phuket/3073/2013	1A (0.0%)	–
		3 (0.0%)*	

* 2019–2020절기 인플루엔자 백신주의 유전형

다. 2019–2020절기 국내 인플루엔자바이러스 특성

인플루엔자바이러스의 주요 유전자인 Hemagglutinin(HA) 계통도 분석(Phylogenetic analysis)을 통하여 유전형을 분석하고, Neuraminidase(NA), Polymerase acidic(PA) 및 Matrix(M) 유전자 염기서열 분석을 통해 치료제 관련 변이를 모니터링하였다. 또한 분리된 바이러스를 이용하여 백신주에 면역된 족제비 항혈청에 대한 중화반응(Hemagglutination inhibition assay 또는 Focus reduction assay) 시험법을 이용하여 국내 분리주 항원 특성을 분석하였다.

1) 유전형 분석

국내에서 분리된 A(H1N1)pdm09는 백신주인 A/Brisbane/02/2018과 동일하게 6B.1a clade에 속하였다. A(H3N2) 바이러스는 백신주인 A/Kansas/14/2017(3C.3a)과 다른 3C.2a.1 clade의 바이러스가 주로 검출되었다. B형 분리주는 백신주인 B/Colorado/06/2017과 동일한 1a 계열의 유전형에 속하지만 162~164번째 아미노산 탈락(deletion)이 발생하였다.

2) 항원형 분석

백신주 면역 족제비 항혈청을 이용한 혈구응집억제시험법(Hemagglutination Inhibition; HI) 및 중화(Focus Reduction

표 3. 항바이러스제 내성주 검출 현황

건수	NA 억제제				PA 억제제				M2 억제제		
	총계	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	B	총계	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	B	총계	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)
분석	323	191	107	25	313	188	100	25	290	188	102
내성 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	290 (100.0)	188 (100.0)	102 (100.0)

표 4. 2020-2021절기 북반구 인플루엔자 백신주

바이러스	2020-2021절기 북반구 백신주 (유전형)	2019-2020절기 북반구 백신주 (유전형)
A(H1N1)pdm09	A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (유정란) A/Hawaii/70/2019(세포) (6B.1A-5A)	A/Brisbane/02/2018 (6B.1A)
A(H3N2)	A/Hong Kong/2671/2019 (3C.2a1b)	A/Kansas/14/2017 (3C.3a)
B(Victoria)	B/Washington/02/2019 (1A-3Δ)	B/Colorado/06/2017 (1A-2Δ)
B(Yamagata)	B/Phuket/3073/2013 (3)	B/Phuket/3073/2013 (3)

Assay, FRA) 반응 결과, A(H1N1)pdm09 바이러스는 백신주인 A/Brisbane/02/2018과 유사함을 확인하였다. A(H3N2)의 경우 백신주인 A/Kansas/14/2017에 대하여 52%의 항원형 일치율을 보였고, B형의 경우 백신주인 B/Colorado/06/2017과 항원형 일치율이 64%를 보였다.

3) 치료제 내성분석

2019-2020절기 동안 병원체 감시체계를 통해 수집된 검체로부터 바이러스를 분리하여 항바이러스제 내성양상을 분석한 결과, NA(Neuraminidase) 억제제인 Oseltamivir(타미플루), Zanamivir(리렌자), Peramivir(페라미비르)에 대하여 A와 B형 모두 감수성으로 확인되었다. 또한, 2019년 11월 국내 판매 허가를 받은 PA(Polymerase acidic)억제제인 Baloxavir(조플루자)에 대해서 내성양상을 분석하였다. 그 결과 NA 억제제와 마찬가지로 A와 B형 모두 감수성으로 확인되었다. 그러나 M2(Matrix) 억제제인 Amantadine에 대해서는 A형 모두 내성으로 확인되었다.

라. 2020-2021절기 북반구 백신주 선정 근거

세계보건기구는 인플루엔자 백신 선정을 위하여 해마다 2회 협의 및 정보회의(Consultation and Information Meeting)를 통하여 2월에 북반구 백신주를 9월에는 남반구 백신주를 선정하여

공표한다. 올해는 2월 28일 2020-2021절기 북반구 백신주에 사용될 인플루엔자바이러스 4종을 선정하였다.

1) A(H1N1)pdm09

- 6B.1a 계열 중 HA 유전자내 D187A와 Q189E 변이가 증가하여 이 변이를 갖고 있는 A/GuangdongMaonan/SWL1536/2019(유정란 배양용)와 A/Hawaii/70/2019(세포배양용)로 변경되었다.

2) A(H3N2)

- 검출된 바이러스 중 90%가 3C.2a1b 계열로 확인(2020년 2월)되어 A/Hong Kong/2671/2019로 변경되었다.

3) B(Victoria)

- 대부분의 바이러스가 HA 유전자의 162~164 아미노산 탈락을 지닌 1A(3Δ) 계열로 확인되어 B/Washington/02/2019로 변경되었다.

4) B(Yamagata)

- 이전 절기와 동일하게 B/Phuket/3073/2013로 유지하였다.

맺는 말

2019-2020절기 인플루엔자 감시 기간 동안 총 8,640건의 검체가 의뢰되었으며, 그 중 1,171건(13.6%)의 인플루엔자 바이러스가

검출되었다. 아형별 분석한 결과 A(H1N1)pdm09가 825건(70.4%), A(H3N2)가 297건(25.4%), B가 49건(4.2%)으로 확인되었다. 연령별 인플루엔자 바이러스 검출률은 13~18세(24.3%)에서 가장 높게 나타났으며, 65세 이상(8.3%)에서 가장 낮게 확인되었다. 2019-2020절기 동안 국내에서 유행한 인플루엔자바이러스 분리주에 대한 유전자 및 항원 특성 분석 결과 A(H1N1)pdm09는 6B.1a clade에 속하였으며 백신주인 A/Brisbane/02/2018와 항원형이 유사한 것으로 확인되었다. A(H3N2)는 3C.2a.1 clade가 확인되었으며 항원 특성 분석 결과 백신주인 A/Kansas/14/2017에 대하여 52%의 항원형 일치율을 보였다. 인플루엔자바이러스 B형은 모두 Victoria 계열이 검출되었으며 백신주와는 달리 HA 유전자의(162~164 아미노산) 탈락을 확인하였으며 백신주인 B/Colorado/06/2017과 64%의 항원형 일치율을 보였다. 2019-2020절기 국내 분리주의 항바이러스제 내성 분석결과, NA 억제제 (Osetamivir, Zanamivir, Peramivir)에 대하여 인플루엔자 A형 및 B형 모두 감수성으로 확인되었으며, 2019년 11월 국내 허가된 PA 억제제(Baloxamivir)에 대하여 내성 분석을 처음으로 적용한 결과, 모두 감수성을 확인하였다. 이전 절기와 동일하게 M2 억제제(Amantadine)에 대해서는 인플루엔자바이러스 A형은 모두 내성으로 확인되었다.

① 이전에 알려진 내용은?

인플루엔자는 주로 가을-겨울-봄 환절기에 유행하며 국내에서는 주로 절기 초반에 인플루엔자 A형이 후반에는 인플루엔자 B형이 주로 유행하였다.

② 새로이 알게 된 내용은?

지난 2018-2019절기는 두 번의 유행 정점을 보인 반면 2019-2020절기는 단일 유행 정점을 보였다. 또한 인플루엔자바이러스 검출률이 13.6%로 지난 절기대비(15.3%) 감소하였다. 주로 인플루엔자바이러스 A형이 검출(95.8%)되었으며 그중 A(H1N1)pdm09의 검출률(70.4%)이 가장 높았다. 지난 절기 대비 인플루엔자바이러스 B형 검출이 낮았으며 Victoria 계열만 검출되었다.

③ 시사점은?

2019-2020절기 국내에서 분리된 인플루엔자바이러스 중 A(H3N2)와 B(Victoria)은 백신주 유전형과 상이 하였으며 항원형에서도 차이가 나타났다. 2020-2021절기에는 국내 분리주의 특성을 반영하는 백신주로 업데이트 되었다. 하지만 변이가 잦은 인플루엔자바이러스의 특성상 2020-2021절기 어떤 특성을 지닌 바이러스가 검출될 것인지는 KINRESS 사업을 통하여 지속적인 모니터링이 필요할 것이다.

참고문헌

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION, *et al.* Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza, 2011.
2. HAY, Alan J.; MCCAULEY, John W. The WHO global influenza surveillance and response system (GISRS) a future perspective. *Influenza and other respiratory viruses*, 2018;12,5:551-557.
3. VIRUSES TESTED SINCE LATE MAY, All. *Weekly US Influenza Surveillance Report*.
4. NEHER, Richard A.; BEDFORD, Trevor. nextflu: Real-time tracking of seasonal influenza virus evolution in humans. *Bioinformatics*, 2015;31,21:3546-3548.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza virus characterisation, summary Europe, February 2019. Stockholm: ECDC; 2019
6. GARTEN, Rebecca, *et al.* Update: influenza activity in the United States during the 2017~18 season and composition of the 2018~19 influenza vaccine. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2018;67,22:634.
7. Heui Man Kim, *et al.* Detection of Neuraminidase Inhibitors Resistant Influenza Virus through Genetic and Phenotyping Analysis in Korea. *Public Health Weekly Report (PHWR)*, 2019;12,14:410-415.
8. BARR, Ian G., *et al.* Epidemiological, antigenic and genetic characteristics of seasonal influenza A (H1N1), A (H3N2) and B influenza viruses: basis for the WHO recommendation on the composition of influenza vaccines for use in the 2009~2010 Northern Hemisphere season. *Vaccine*, 2010;28,5:1156-1167.
9. STOHR, K. Overview of the WHO Global Influenza Programme. *Developments in biologicals*, 2003;115:3-8.

Abstract

Korea 2019–2020 Influenza Laboratory Surveillance Report and Recommendations for the 2020–2021 Influenza Vaccine Strains in the Northern Hemisphere

Kim Heui Man, Lee Namjooe, Kim Eun-Jin

Division of Emerging Infectious Diseases, Bureau of Infectious Disease Diagnosis Control, Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA)

Influenza viruses cause epidemics that result in significant social and economic losses in every year. Since May 2009, the Korea Influenza and Respiratory Viruses Surveillance System (KINRESS) has been in place to strengthen the monitoring of the prevalence patterns of influenza and respiratory viruses in South Korea. From September 1, 2019 to August 30, 2020, respiratory specimens (i.e., throat or nasal swabs) were collected from 52 private clinics in the Republic of Korea (ROK) from patients with influenza-like illnesses and acute respiratory tract infections. Subsequently, multiplex real-time RT-PCR was performed to detect influenza viruses (A, B, A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B-Victoria lineage, and B-Yamagata lineage) at 18 Public Health and Environment Research Institutes (PHERIs). Among the real-time RT-PCR positive specimens, 10% of the specimens were randomly selected and cultured for virus isolation. Hemagglutination Inhibition Assay (HIA) or Focus Reduction Assay (FRA) was used to perform antigenic characterisations of the viruses and NA (Neuraminidase) genetic analysis was used to monitor antiviral drug-resistant viruses. During the flu 2019–2020 season, 8,640 specimens were collected and diagnosed by multiplex real time RT-PCR. Findings indicated that 1,171 (13.6%) cases were positive for influenza. Of these positive cases, 1,122 (95.8%) and 49 (4.2%) cases were confirmed to be influenza A viruses and influenza B viruses, respectively. Of the influenza A viruses, A(H1N1)pdm09 was detected in 825 (70.4%) cases and A(H3N2) was detected in 297 (25.4%) cases. A(H1N1)pdm09 isolates were similar with A/Brisbane/02/2018 genetically and antigenically. However, A(H3N2) and B(Victoria) isolates were distinct from the vaccine strains both genetically as well as antigenically. All isolated influenza viruses were susceptible to neuraminidase inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor and resistant to ion channel blockers. The recommended influenza vaccine strains for the 2020–2021 season in the northern hemisphere were A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (cell) and A/Hawaii/70/2019 for A(H1N1)pdm09, A/Hong Kong/2671/2019 for A(H3N2), B/Washington/02/2019 for B(Victoria) and B/Phuket/3073/2013 for B(Yamagata) respectively. The updated vaccine strains in 2020–2021 flu season have similar genetic and antigenic characteristics to Korea isolates in 2019–2020 flu season. However, due to frequent mutations in influenza viruses it will be necessary to continuously monitor characterisation of influenza in the 2020–2021 flu season through KINRESS.

Keywords: Influenza, Influenza virus, Surveillance, 2019–2020 flu season

Table 1. Number of influenza viruses detected in the 2019–2020 flu season, the Republic of Korea

No. of specimens	Detection rate (%)				
	No. of IFVs detected	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	B(Victoria)	B(Yamagata)
8,640	1,171 (13.6%)	825 (70.4%)	297 (25.4%)	49 (4.2%)	0 (0%)

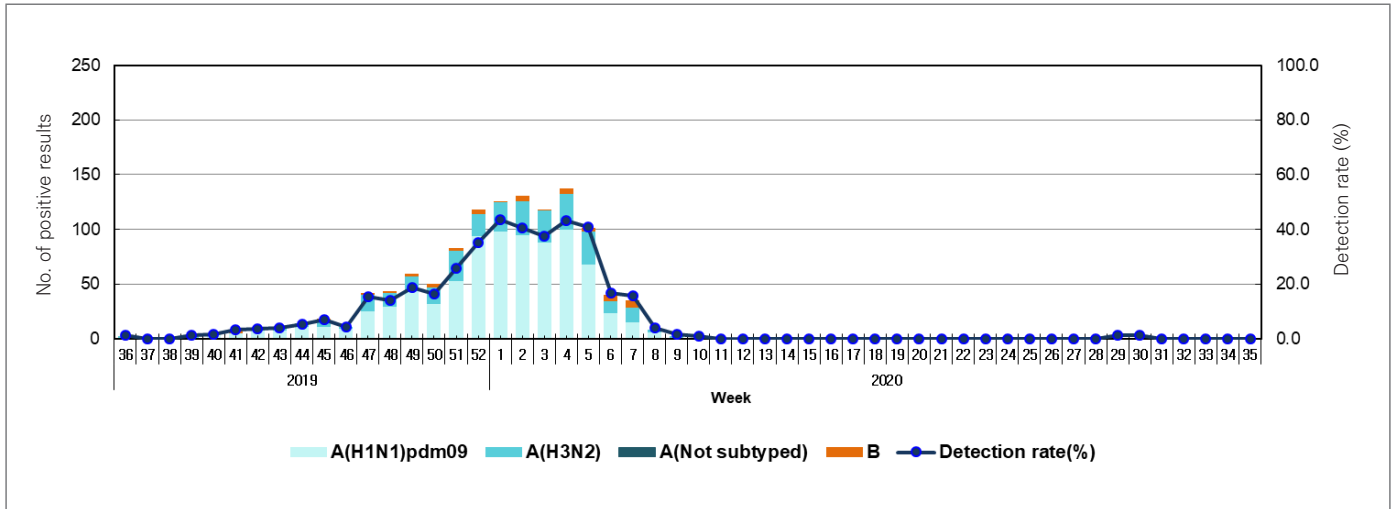


Figure 1. Weekly detection number and the influenza virus rate during the 2019–2020 flu season, the Republic of Korea

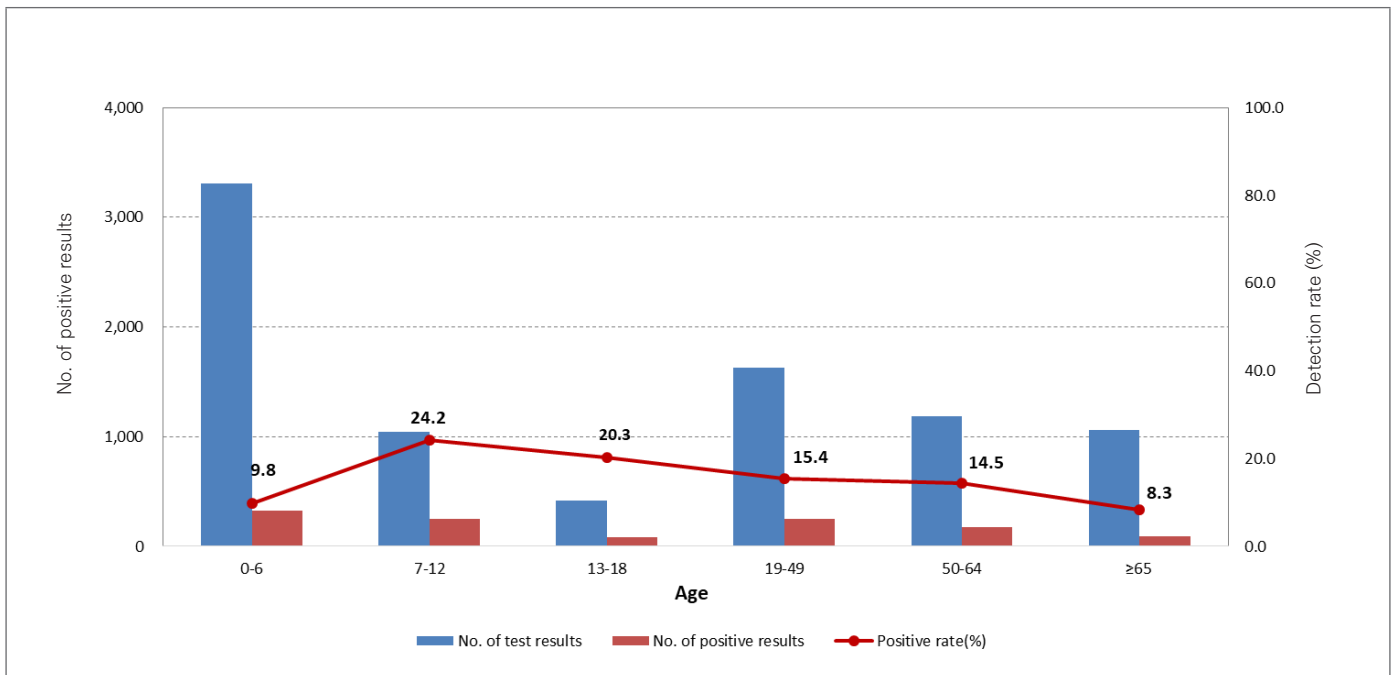


Figure 2. Influenza virus detection rate by age group during the 2019–2020 flu season, the Republic of Korea

Table 2. Characterisation of the isolated influenza virus during the 2019–2020 flu season, the Republic of Korea

Virus	Vaccine strains during the 2019–2020 flu season	Characterisation	
		Genetic	Antigenic
A(H1N1)pdm09	A/Brisbane/02/2018	6B.1a (100%)*	100%
A(H3N2)	A/Kansas/14/2017	3C.2a.1 (100%)	52%
		3C.3a (0%)*	
B(Victoria)	B/Colorado/06/2017	1A–3Δ (100%)	64%
		1A–2Δ (0.0%)*	
		1A (0.0%)	
B(Yamagata)	B/Phuket/3073/2013	3 (0.0%)*	–

* Genetic clade of the vaccine strain during the 2019–2020 flu season

Table 3. Drug resistance of the isolated influenza virus during the 2019–2020 flu season, the Republic of Korea

No. of	Neuraminidase inhibitor				Cap-dependent endonuclease inhibitor				Ion channel blocker		
	Total	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	B	Total	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	B	Total	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)
Analysis	323	191	107	25	313	188	100	25	290	188	102
Resistance (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	290 (100.0)	188 (100.0)	102 (100.0)

Table 4. Recommended influenza vaccine strains for the 2020–2021 flu season in the northern hemisphere

Virus	Influenza vaccine strains for the northern hemisphere	
	2020–2021 flu season (Genetic)	2019–2020 flu season (Genetic)
A(H1N1)pdm09	A/Guangdong–Maonan/SWL1536/2019 (Egg) A/Hawaii/70/2019 (Cell) (6B.1A–5A)	A/Brisbane/02/2018 (6B.1A)
A(H3N2)	A/Hong Kong/2671/2019 (3C.2a1b)	A/Kansas/14/2017 (3C.3a)
B(Victoria)	B/Washington/02/2019 (1A–3Δ)	B/Colorado/06/2017 (1A–2Δ)
B(Yamagata)	B/Phuket/3073/2013 (3)	B/Phuket/3073/2013 (3)