

2018~2019년 국내 인간면역결핍바이러스(HIV) 유전형 및 약제내성 분석

질병관리청 감염병진단분석국 바이러스분석과 박계령, 심효정, 왕진숙, 한명국*

*교신저자 : mghan@korea.kr, 043-719-8190

초 록

2018~2019년 국내 인간면역결핍바이러스(HIV) 초기 감염인에서 검출한 HIV의 유전자 분석으로 유전형 분포와 약제 내성 유전자 변이를 조사하였다. HIV-1 한국형 아형 B가 주요 유전형(70.3%)으로 확인되었으며, 최근 7년의 유전형 분포와 비교하였을 때 2018~2019년에 한국형 아형 B는 8.9% 감소한 양상을 보였다. 이외에도 HIV-1 아형인 A1 및 C, 그리고 다양한 재조합형 56_CPX(7.9%), 01_AE(10.8%), 02_AG(0.7%), 07_BC(3.6%)도 검출되었다. 항레트로바이러스 약제 중 비핵산계열의 역전사효소 억제제(Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI)의 감수성을 낮추는 변이가 주로 확인되었으며(2018년 17.7%, 2019년 17.9%), 2017년보다 증가된 양상을 보였다. 이와 같은 결과는, HIV/AIDS 유행주 파악 및 치료제 사용에 대한 가이드라인을 수립하는데 근거로 활용할 수 있을 것이다.

주요 검색어 : 인간면역결핍바이러스(HIV), 유전형, 약제내성, AIDS

들어가는 말

인간면역결핍바이러스(Human immunodeficiency virus, HIV)는 후천성면역결핍증후군(Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)의 병원체이다. HIV는 레트로바이러스과(Family *Retroviridae*), 렌티바이러스속(Genus *Lentivirus*)에 속하며, HIV-1과 HIV-2의 두 가지 종으로 구분된다[1]. HIV-1은 M(Major), N(New, non-M, or non-O), O(Outer), P(Pending the identification of further human cases) 그룹으로 나뉘며, M 그룹은 9개의 유전형(A-D, F-H, J, K)과 97개 이상의 재조합형(Circulating recombinant forms, CRFs), 몇 가지의 특이 재조합형(Unique recombinant forms, URFs)으로 구분된다[2,3]. 각각의 유전자형 및 재조합형 HIV-1은 대륙별, 국가별로 다양하게 분포해 있고[4], 돌연변이와 재조합이 빈번히 일어나는 HIV의 특성상 동일한 유전자형 내에서 유사 변이체(quasispecies)가 검출된다.

유전자 변이에 의한 다양한 유전형과 재조합형 HIV-1 출현은 1990년대 후반부터 시작된 HIV/AIDS 백신 개발과 약제 치료에 높은 장벽이며, 다양한 변이로 인하여 국가별로 HIV 주요 유전형 변화 양상 파악 등의 분자역학적 특성 연구가 이루어지고 있다[2].

우리나라는 1980년대 이후 초기 감염인의 진단 잔여 검체를 활용하여 HIV의 유전형과 약제 내성 유전자 변이를 지속적으로 감시해왔다. HIV-1 한국형 아형 B가 주요 유전형(~80%)이었고, 하나의 군집(cluster)을 형성하는 계통학적 특성을 확인하여 이를 “Korean clade B”로 명명하였다[5]. 또한 비핵산계열 역전사효소 억제제(Non-nucleoside reverse transcriptase, NNRTI)의 감수성을 감소시키는 변이가 높은 빈도로 확인되어 왔다[6].

이에 대한 연장선으로, 본 글은 2018~2019년 국내 HIV의 유전형과 약제 내성주의 감시 결과를 공유하여, HIV/AIDS 치료제 및 백신 개발에 필요한 정보를 제공하고자 한다.

몸 말

1. 대상 검체 및 분석 방법

2018~2019년 질병관리청(바이러스분석과)으로 의뢰된 HIV 초기 감염인 검체 138건(2018년 65건, 2019년 73건)에서 검출된 HIV 유전형질을 분석하였다. 검체로부터 HIV 핵산을 추출하고, gag, pol(protease, reverse-transcriptase), int(integrase), env 유전자 부분을 nested RT-PCR 방법으로 증폭하였다. HIV 유전형은 웹 기반 데이터베이스(REGA, Los alamos HIV sequence DB)로 최종 확인하였고, 증폭한 pol(2018년 62건, 2019년 67건), int(2018년 59건, 2019년 51건) 유전자의 염기서열을 HIV 내성 분석 데이터베이스 Stanford DB(HIV drug resistance database, ver. 8.9-1)에 입력하여 내성 유전자 변이 여부를 확인하였다.

2. 분석결과

가. 검체정보

HIV 유전자형을 분석한 2018~2019년 HIV 초기 감염인의 연령분포를 보면, 20~29세의 비율이 38.4%로 다른 연령층에 비해 높았으며, 남성 비율은 78.3%로 여성보다 13.5배 더 높았다. 검체 중 15.9%(22건)는 성별과 연령 정보가 파악되지 않았다(표 1).

나. HIV-1 유전형 분포

2018~2019년 국내 HIV 초기 감염인 138명을 대상으로 한 HIV-1 유전자형 분석 결과, HIV-1 한국형 아형 B(70.3%)가 주요 유전형으로 확인되었다(표 2). 그러나 2017년(90.6%)과 비교하였을 때 HIV-1 한국형 아형 B가 약 20.3% 감소하였고, 최근 7년의 평균 분포(79.2%)와 비교하여 8.9%가 감소한 양상을 보였다. HIV-1 아형 A1(0.7%)과 C(0.7%), 그리고 재조합형 02_AG(0.7%) 및 56_CPX(7.9%)도 확인되어 다양한 유전형 분포양상을 보였다.

다. 항레트로바이러스제 계열별 내성 분석 결과

항레트로바이러스제 계열별 내성을 확인한 결과, 비핵산계열의 역전사효소 억제제(Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI)에 2018년 17.7%, 2019년 17.9%(2019년)의 억제내성을 갖는 것으로 조사되었다(그림 1). 이와 같은 2018년 및 2019년의 억제 내성 비율은 2017년 12.9%보다 각각 4.6% 및 5.0%가 증가한 것이며, 2017년과 달리 단백질 분해효소 억제제(Protease inhibitor, PI)에 대한 내성이 발견되었다. 또한 통합효소 억제제(Integrase strand transfer inhibitor, INSTI)에 억제 내성도 확인(2018년 11.9%, 2019년 11.8%)되었다(그림 1).

표 1. HIV 유전형 분석 대상 HIV 초기 감염인의 연령 및 성별 분포(2018~2019년)

연령	검체수(%)			
	남성 (n=108)	여성 (n=8)	미분류 (n=22)	계 (n=138)
<20	1 (0.9)	-	-	1 (0.7)
20~29	51 (47.2)	2 (25.0)	-	53 (38.4)
30~39	30 (27.8)	1 (12.5)	-	31 (22.5)
40~49	11 (10.2)	1 (12.5)	-	12 (8.7)
50~59	9 (8.3)	3 (37.5)	-	12 (8.7)
≥60	6 (5.6)	1 (12.5)	-	7 (5.1)
미분류	-	-	22 (100.0)	22 (15.9)

표 2. 2018~2019년 초기 HIV 감염인에서의 HIV-1 유전형 분포

유전형	국가	계 (%) (n=138) [†]
A1	케냐	1 (0.7)
	한국	1 (0.7)
재조합형 01_AE	중국	5 (3.6)
	필리핀	1 (0.7)
	베트남	3 (2.2)
	태국	6 (4.3)
	나이지리아	1 (0.7)
재조합형 02_AG	나이지리아	1 (0.7)
B	캐나다	1 (0.7)
	미국	1 (0.7)
	한국	97 (70.3)
	일본	4 (2.9)
재조합형 07_BC	중국	5 (3.6)
재조합형 56_CPX	프랑스	11 (7.9)
C	중국	1 (0.7)

*유전형 최초 유래 국가; [†]분석 검체 수 : 2018년 65건, 2019년 73건

항레트로바이러스제에 대한 내성 변이를 확인하기 위해 *pol* 및 *int* 유전자의 염기서열을 분석하였다. *pol* 유전자는 단백질 분해 효소(protease)와 역전사 효소(reverse transcriptase) 부분을 포함하는데, 이중 단백질 분해 효소(protease) 부분을 분석한

결과 단백질 분해 효소 억제제(PI) 계열의 감수성을 감소시키는 변이로 알려진 L23I, M46MIKN, I50IN을 확인하였다. 역전사 효소(reverse transcriptase) 부분을 분석한 결과, 비핵산계열효소 억제제(NNRTI)에 감수성을 감소시키는 K103N, E138G 변이를

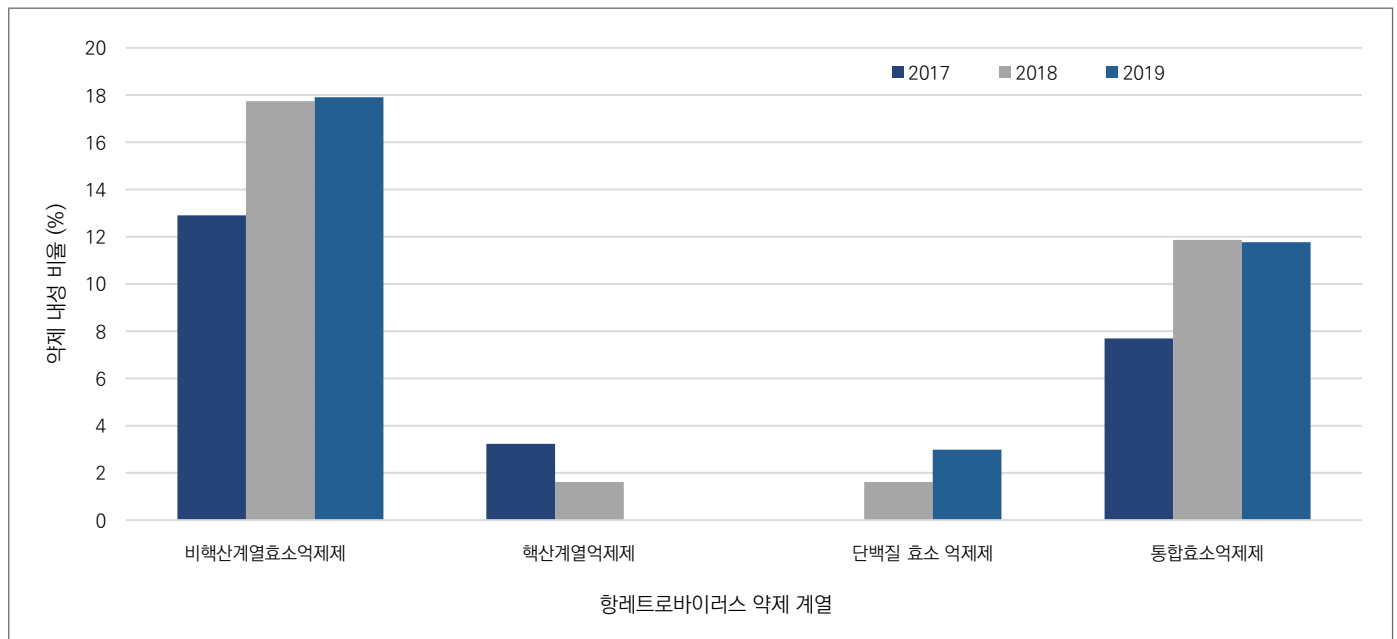


그림 1. 2017~2019년 항레트로바이러스제 계열별 내성 비율

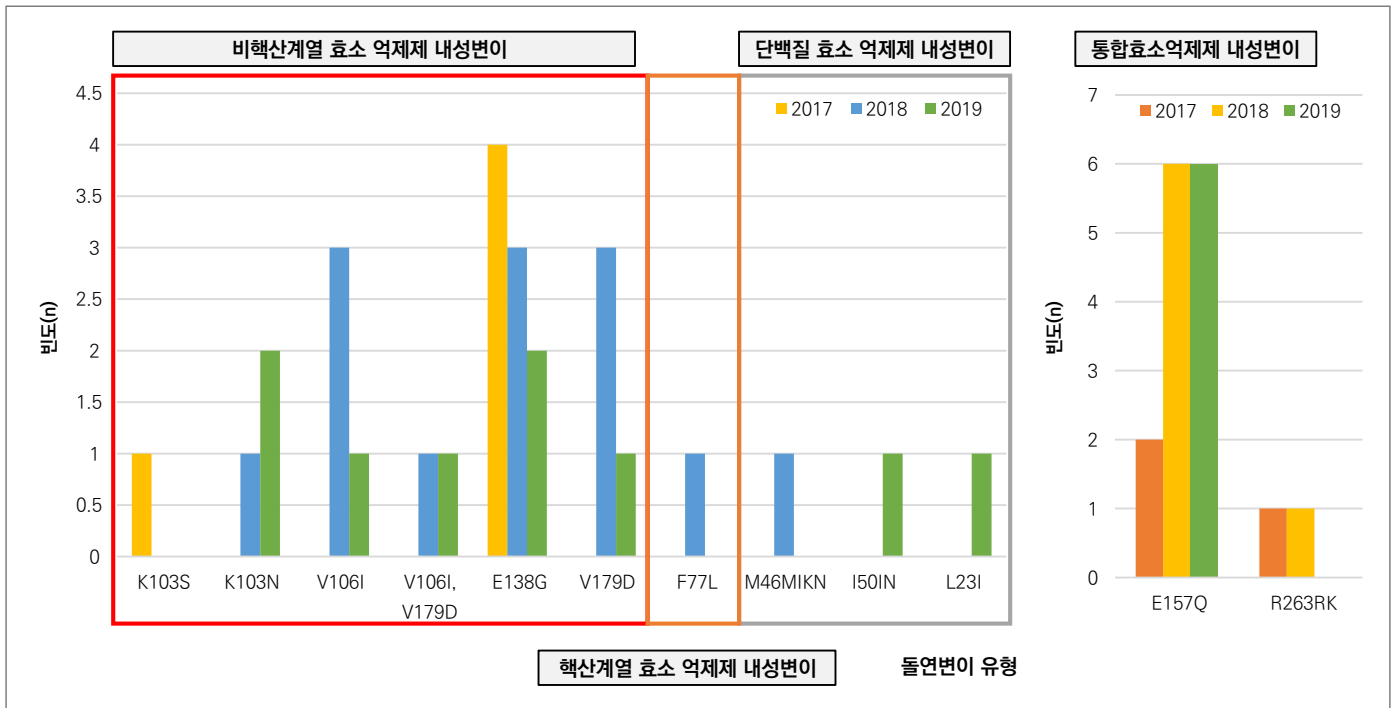


그림 2. 약제 내성을 유발하는 돌연변이 유형별 빈도 수(2017~2019년)

확인하였다. 또한 V106I, V179D, V106I와 V179D가 함께 존재하는 변이를 새롭게 확인하였다. V106I는 항레트로바이러스제 치료를 받지 않은 HIV 환자에서 1~2% 비율로 나타나며[7], V106I와 V179D 변이가 동시에 존재하는 경우 약물에 대한 내성이 상승한다고 보고되어 있다[8]. 핵산계열역전사효소 억제제(Nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI)에 대한 감수성을 감소시키는 F77L변이를 1건 확인하였고, 통합효소억제제(INSTI)의 감수성을 감소시키는 변이 E157Q는 2017년 대비 각 3배씩 증가하였으나 R263RK 변이는 2019년에는 검출되지 않았다(그림 2).

맺는 말

2018~2019년 국내 초기 HIV 감염인에서 검출한 HIV의 유전형 분포 및 항레트로바이러스제 내성에 대해 분석하였다. 2018~2019년 138명의 초기 HIV 감염인에서 검출된 HIV는 한국형 아형 B가 주요 유전형(70.3%) 이었고, 2017년(90.6%)과 비교하였을 때 20.3% 감소한 양상을 보였다. 이외에, HIV-1 아형 A1 및 C, 그리고 재조합형

56_CPX, 01_AE, 02_AG, 07_BC와 같은 현재까지 국내에 보고된 해외 유입 유전형을 확인할 수 있었는데, 이는 HIV가 해외로부터 유입되어 전파될 수 있음을 시사한다.

항레트로바이러스제 내성 변이를 확인한 결과, 비핵산계열효소 억제제(NNRTI)에 내성을 보이는 HIV 비율이 17.7%(2018년), 17.9%(2019년)였으며, 변이 중 항레트로바이러스제 치료를 받지 않은 HIV 감염인에서 약 1~2%로 발견되는 V106I변이가 확인되었다. 또한 2017년과 달리 단백질 분해효소 억제제(PI) 내성이 확인되었다. 내성 유전자 변이가 있는 초기 HIV 감염인 중 항레트로바이러스제 미투여 군을 파악하면, HIV/AIDS 초기 치료에 도움이 될 수 있을 것이다.

향후, 역학 및 전파군 데이터를 추가적으로 분석하면, 유전자를 기반으로 한 HIV/AIDS 전파경로 파악 및 HIV/AIDS 치료제 사용 가이드라인에 유용한 정보를 제공할 수 있을 것이다.

① 이전에 알려진 내용은?

우리나라의 경우 1980년대 이후 HIV-1의 유전형과 억제내성 변이주를 지속적으로 감시해왔으며, 한국형 군집에 속하는 유전자형 B가 주요 유전형(~80%)으로, 항레트로바이러스제 중 비핵산계열 억제제(NNRTI)에 대한 변이주가 평균 14.3%의 비율로 높게 확인되었다.

② 새로이 알게 된 내용은?

HIV-1 한국형 아형 B의 비율이 최근 7년의 평균 분포와 비교하였을 때, 8.9%의 감소폭을 보였으며 2017년과 달리 아형 A1, C, 재조합형 56_CPX, 01_AE, 02_AG, 07_BC와 같은 해외 유래 유전형이 확인되었다. 항레트로바이러스제 중 비핵산계열 억제제(NNRTI)에 대한 감수성을 감소시키는 V106I 변이 및 V106I과 함께 작용하여 비핵산계열 억제제(NNRTI)에 대한 내성을 증가시키는 V179D 변이를 새롭게 확인하였다.

③ 시사점은?

2018~2019년 국내 HIV 유전형을 분석하였을 때, 2017년과 달리 해외 유래 유전형(A1, C, 56_CPX, 01_AE, 02_AG, 07_BC)이 확인되었다. 이는 초기 HIV 감염인의 감염원이 해외로부터 전파될 수 있음을 시사한다. 항레트로바이러스제 중 비핵산계열 억제제(NNRTI)에 대한 내성을 증가시키는 V106I, V179D변이와 V106I, V179D가 함께 존재하는 변이가 확인되었다. 항레트로바이러스제 미치료 HIV 감염인에서 V106I가 약 1~2%의 비율로 확인되며, V179D 변이와 함께 내성을 증가시키는 변이로 알려져 있다. 향후, 항레트로바이러스제 미치료군에 대한 역학 및 전파군 데이터를 추가적으로 분석하게 되면 HIV/AIDS 치료 및 치료제 사용 가이드라인 수립에 유용한 정보를 제공할 수 있을 것이다.

4. Nicholas Bbosa, Pontian Kaleebu, Deogratius Ssemwanga, HIV subtype diversity worldwide, *Curr Opin HIV AIDS*. 2019 May;14(3):153-160.
5. Kim MS, Jang SY, Park CS, Lee KM, Lee DH, Lee CH. Timing and evolution of the most recent common ancestor of the Korean Clade HIV Subtype B Based on NEF AND VIF Sequences. *The journal of Microbiology*, February 2009. p.85-90.
6. Yoon-Seok Chung, Ju-Yeon Choi, Myoung-Su Yoo, Jae Hyun Seong, Byeong-Sun Choi, Chun Kang, Phylogenetic transmission clusters among newly diagnosed antiretroviral drug-naïve patients with human immunodeficiency virus-1 in Korea: A study from 1999 to 2012. *PLoS One*. 2019 Jun 5;14(6) 2019.
7. Rhee SY, Gonzales MJ, Kantor R, Betts BJ, Ravela J and Shafer RW. Human immunodeficiency virus reverse transcriptase and protease sequence database. *Nucleic Acids Res* 2003.
8. Gatanaga H, Ode H, Hachiya A, Hayashida T, Sato H and Oka S. Combination of V106I and V179D polymorphic mutations in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase confers resistance to efavirenz and nevirapine but not etravirine. *Antimicrob Agents Chemother* 2010.

참고문헌

1. Rainer Seitz, Human Immunodeficiency Virus(HIV), *Transfus Med Henother*. 2016 May; 3(3):203-222.
2. Lily He, Rui Dong, Rong Lucy He, Stephen S.-t. Yau, A novel alignment-free method for HIV-1 subtype classification. *Infection, Genetics and Evolution*, 2020 January; 104080.
3. Los Alamos National Lab (LANL) database, accessed February 2019.

Abstract

Analysis of Genotype and Drug Resistance of Human Immunodeficiency Virus in Korea from 2018-2019

Park Kye Ryeong, Sim Hyo Jeong, Wang Jin-Sook, Han Myung-Guk

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

Genetic analysis for Human immunodeficiency virus (HIV) from early-stage HIV infected person, collected at 2018-2019 in Korea, was conducted on distribution of genotype and drug resistance mutation. HIV-1 Korean subtype B was identified as a major genotype (70.3%), showing an 8.9% decrease from the average distribution over a seven-year period. In addition, HIV-1 subtypes A1, C and various circulating recombinant forms (CRF) 56_CPX (7.9%), 01_AE (10.8%), 02_AG (0.7%), and 07_BC (3.6%) were confirmed. Mutations that reduce the sensitivity of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in antiretroviral drugs were identified (17.7% in 2018 and 17.9% in 2019) and showed an increase from 2017. These results will be useful in developing guidelines for identifying HIV/AIDS strains and using therapeutic agents.

Keywords: Human Immunodeficiency Virus (HIV), Subtypes, Drug resistance, AIDS

Table 1. Distribution of age and gender of the early-stage HIV infected person subject to analysis for HIV genotype (2018-2019)

Age	No. (%)			
	Male (n=108)	Female (n=8)	Unidentified (n=22)	Total (n=138)
<20	1 (0.9)	-	-	1 (0.7)
20-29	51 (47.2)	2 (25.0)	-	53 (38.4)
30-39	30 (27.8)	1 (12.5)	-	31 (22.5)
40-49	11 (10.2)	1 (12.5)	-	12 (8.7)
50-59	9 (8.3)	3 (37.5)	-	12 (8.7)
≥60	6 (5.6)	1 (12.5)	-	7 (5.1)
Unidentified	-	-	22 (100.0)	22 (15.9)

Table 2. Subtypes of HIV-1 in early-stage HIV infected person, 2018–2019

Subtype	Country*	Total (%) (n=138) [†]
A1	Kenya	1 (0.7)
	Korea	1 (0.7)
CRF01_AE	China	5 (3.6)
	Philippines	1 (0.7)
	Vietnam	3 (2.2)
	Thailand	6 (4.3)
	Nigeria	1 (0.7)
CRF02_AG	Canada	1 (0.7)
B	United states of America	1 (0.7)
	Korea	97 (70.3)
	Japan	4 (2.9)
CRF07_BC	China	5 (3.6)
CRF56_CPX	France	11 (7.9)
C	China	1 (0.7)

*Origin country of subtype, [†]2018 year (n=65), 2019 year (n=73)

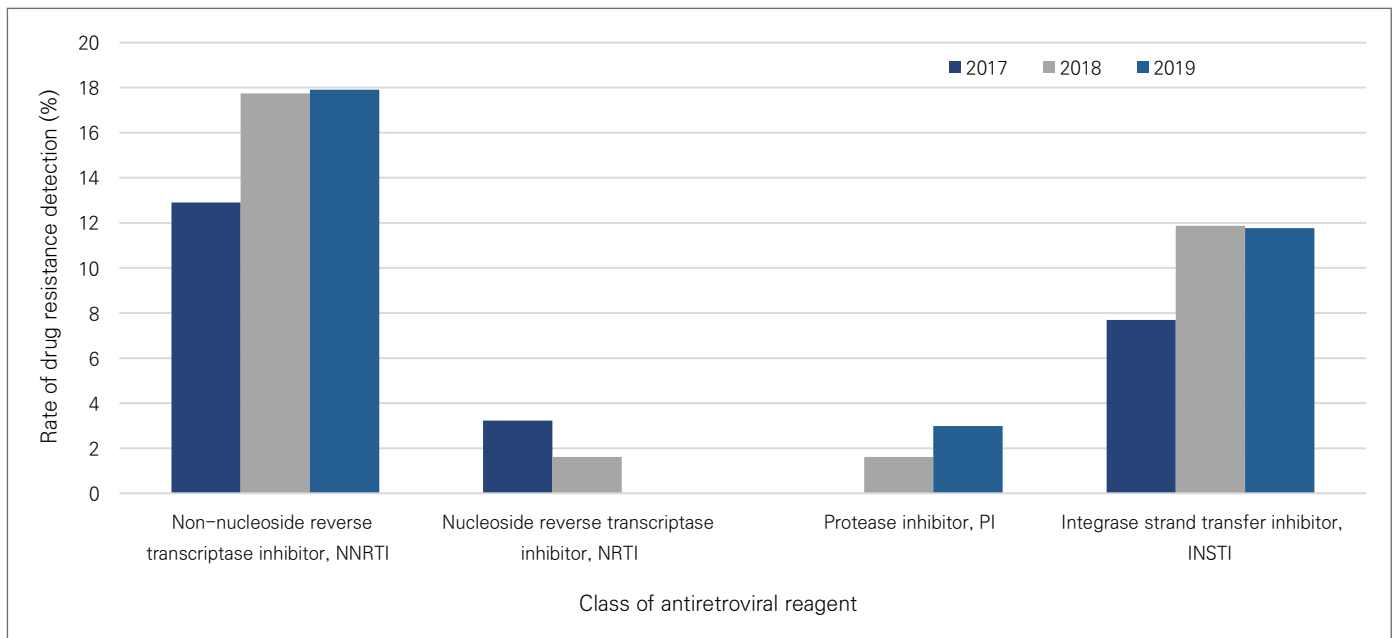


Figure 1. Rate of HIV antiretroviral drug resistance, 2017–2019

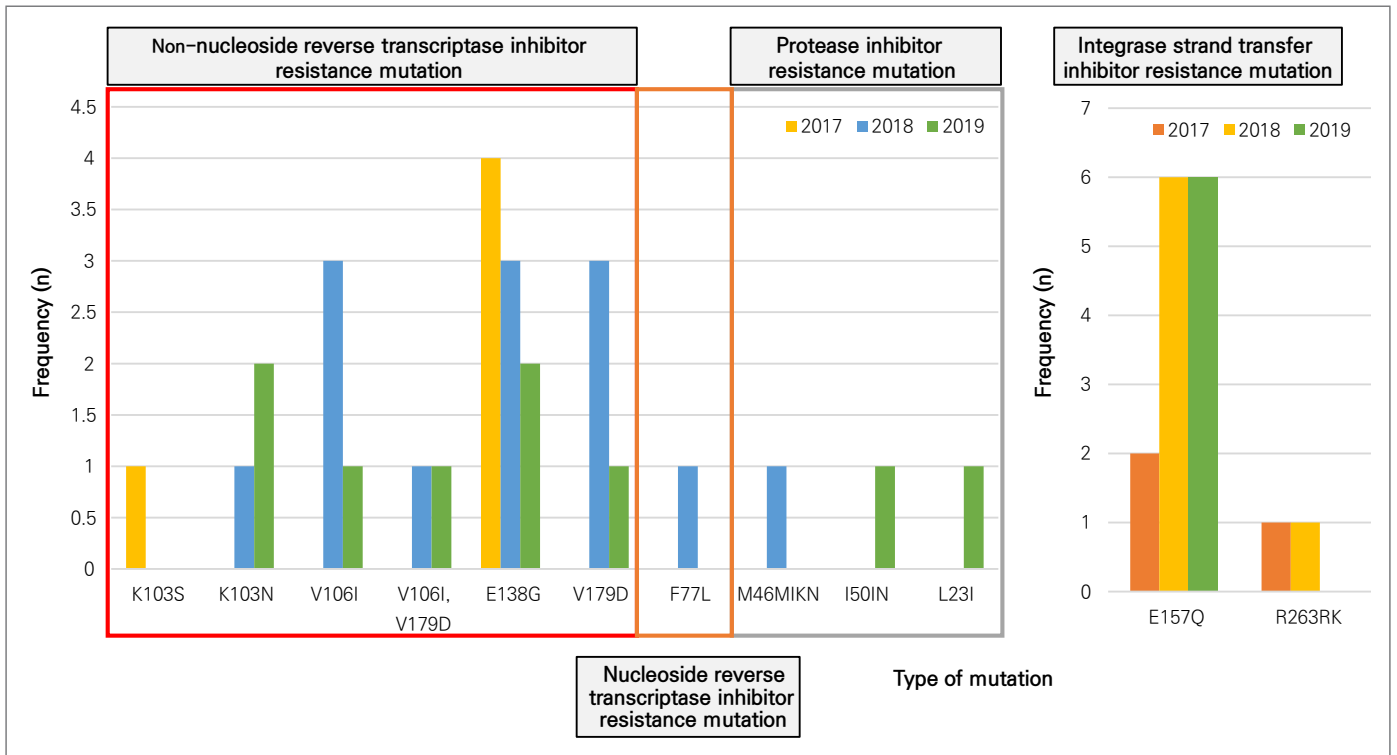


Figure 2. Mutation frequency of HIV antiretroviral drug resistance, 2017–2019