



주간 건강과 질병

PHWR

Public Health Weekly Report

Vol. 16, No. 8, March 2, 2023

Content

연구 논문

215 전장유전체 분석 기반 경북권 코로나19 진단검사 특이사례 분석

현장 보고

230 중국 유래의 코로나19 변이 바이러스 감시 및 발생 현황 분석

질병 통계

238 만성콩팥병 유병률 추이, 2011-2021년

Supplements

주요 감염병 통계



KDCA

Korea Disease Control and
Prevention Agency

Aims and Scope

주간 건강과 질병(Public Health Weekly Report) (약어명: Public Health Wkly Rep, PHWR)은 질병관리청의 공식 학술지이다. 주간 건강과 질병은 질병관리청의 조사·감시·연구 결과에 대한 근거 기반의 과학적 정보를 국민과 국내·외 보건의료인 등에게 신속하고 정확하게 제공하는 것을 목적으로 발간된다. 주간 건강과 질병은 감염병과 만성병, 환경기인성 질환, 손상과 중독, 건강증진 등과 관련된 연구 논문, 유행 보고, 조사/감시 보고, 현장 보고, 리뷰와 전망, 정책 보고 등의 원고를 게재한다. 주간 건강과 질병은 전문가 심사를 거쳐 매주 목요일 발행되는 개방형 정보 열람(Open Access) 학술지로서 별도의 투고료와 이용료가 부과되지 않는다.

저자는 원고 투고 규정에 따라 원고를 작성하여야 하며, 이 규정에 적시하지 않은 내용은 국제의학학술지편집인협의회(International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)의 Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (<https://www.icmje.org/>) 또는 편집위원회의 결정에 따른다.

About the Journal

주간 건강과 질병(eISSN 2586-0860)은 2008년 4월 4일 창간된 질병관리청의 공식 학술지이며 국문/영문으로 매주 목요일에 발행된다. 질병관리청에서 시행되는 조사사업을 통해 생성된 감시 및 연구 자료를 기반으로 근거중심의 건강 및 질병관련 정보를 제공하고자 최선을 다할 것이며, 제공되는 정보는 질병관리청의 특정 의사와는 무관함을 알린다. 본 학술지의 전문은 주간 건강과 질병 홈페이지(<https://www.phwr.org/>)에서 추가비용 없이 자유롭게 열람할 수 있다. 학술지가 더 이상 출판되지 않을 경우 국립중앙도서관(<http://nl.go.kr>)에 보관함으로써 학술지 내용에 대한 전자적 자료 보관 및 접근을 제공한다. 주간 건강과 질병은 오픈 액세스(Open Access) 학술지로, 저작물 이용 약관(Creative Commons Attribution Non-Commercial License: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>)에 따라 비상업적 목적으로 사용, 재생산, 유포할 수 있으나 상업적 목적으로 사용할 경우 편집위원회의 허가를 받아야 한다.

Submission and Subscription Information

주간 건강과 질병의 모든 논문의 접수는 온라인 투고시스템(<https://www.phwr.org/submission>)을 통해서 가능하며 논문투고 시 필요한 모든 내용은 원고 투고 규정을 참고한다. 주간 건강과 질병은 주간 단위로 홈페이지를 통해 게시되고 있으며, 정기 구독을 원하시는 분은 이메일(phwrcdc@korea.kr)로 성명, 소속, 이메일 주소를 기재하여 신청할 수 있다.

기타 모든 문의는 전화(+82-43-219-2955, 2958, 2959), 팩스(+82-43-219-2969) 또는 이메일(phwrcdc@korea.kr)을 통해 가능하다.

발행일: 2023년 3월 2일

발행인: 지영미

발행처: 질병관리청

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

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

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency

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

편집위원장

최보울

한양대학교 의과대학

부편집위원장

류소연

조선대학교 의과대학

하미나

단국대학교 의과대학

염준섭

연세대학교 의과대학

유석현

건양대학교 의과대학

편집위원

고현선

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원

곽진

질병관리청

권동혁

질병관리청

김동현

한림대학교 의과대학

김수영

한림대학교 의과대학

김원호

질병관리청 국립보건연구원

김윤희

인하대학교 의과대학

김중곤

서울의료원

김호

서울대학교 보건대학원

박영준

질병관리청

박지혁

동국대학교 의과대학

송경준

서울대학교병원운영 서울특별시보라매병원

신다연

인하대학교 자연과학대학

안윤진

질병관리청

안정훈

이화여자대학교 신산업융합대학

엄중식

가천대학교 의과대학

오경원

질병관리청

오주환

서울대학교 의과대학

유영

고려대학교 의과대학

이경주

국립재활원

이선희

부산대학교 의과대학

이윤환

아주대학교 의과대학

이재갑

한림대학교 의과대학

이혁민

연세대학교 의과대학

전경만

삼성서울병원

정은옥

건국대학교 이과대학

정재훈

가천대학교 의과대학

최선화

국가수리과학연구소

최원석

고려대학교 의과대학

최은화

서울대학교어린이병원

허미나

건국대학교 의과대학

사무국

박희빈

질병관리청

안은숙

질병관리청

이희재

질병관리청

원고편집인

구해미

(주)메드랑

전장유전체 분석 기반 경북권 코로나19 진단검사 특이사례 분석

윤혜선¹, 박정주², 채하경³, 김효진¹, 오성희¹, 이용표¹, 문경란¹, 손창규⁴ 이창일⁵ 최우영^{1*}

¹질병관리청 경북권질병대응센터 진단분석과, ²경상북도보건환경연구원 감염병연구부,
³경북대학교 수의과대학, ⁴경상북도보건환경연구원, ⁵경상북도보건환경연구원 식의약연구부

초 록

경북지역 코로나바이러스감염증-19(코로나19) 의심 환자의 진단검사 시 특정 제조사 진단 시약을 사용한 유전자 검출 검사에서 표적 검출 유전자(E 및 ORF1ab)의 검출 값(cycle threshold value, Ct 값)이 서로 상이하여 전장유전체 염기서열 분석 및 컴퓨터 프로그램을 활용하여 원인을 분석하고자 하였다. 코로나19 확진자 13명의 검체로부터 코로나19 바이러스의 전장유전체 염기서열 정보를 분석한 결과 오미크론 세부계통이 BA.1.1 (5명), BA.2 (4명), BA.2.3 (4명)이었다. 세부적으로 E 유전자 영역에서 R61C 또는 R61H 변이를 확인하였고, ORF1ab NSP3 유전자 영역에서 변이(L142W)와 166-178 염기서열 결손을 확인하였다. 컴퓨터 프로그램을 활용한 인실리코 분석에서 E 유전자 부위(R61H)의 변이는 특정 제조사 진단 시약의 검출 표적 부위가 아니었으나, ORF1ab NSP3 유전자 영역의 변이(L142W)와 염기서열 결손(166-178)은 특정 유전자 검출 시약으로 코로나19 진단검사 수행 시 영향을 주는 부위로 확인되었다. 따라서 코로나19 바이러스 전장유전체 분석 결과를 바탕으로 바이러스 변이 감시에 활용할 뿐만 아니라 바이러스 유전자 진단에 미치는 영향을 분석할 수 있으므로 지속적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

주요 검색어: 코로나바이러스감염증-19; 코로나19 바이러스; 전장유전체 분석; 유전자 변이; 유전자 진단

서 론

2019년 12월 중국 후베이성 우한에서 원인을 알 수 없는 호흡기 폐렴 사례가 발생한 이후로 사람과 사람 사이의 전파를 통해 지역사회 감염을 넘어 전 세계로 급속하게 퍼져 나갔다. 이 원인 바이러스는 코로나 바이러스 중 하나이며, 기존의 알려진 Severe acute respiratory syndrome (SARS) 코로나 바이러스와는 유전적으로 상이한 신종임이 밝혀졌으며,

전 세계적 확산에 따라 현재 코로나바이러스감염증-19 원인 병원체(severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2)의 유전적 계통이 점점 다양해지고 있다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 긴급자문위원회(Technical Advisory Group on SARS-CoV-2 Virus Evolution)는 2021년 11월 오미크론 변이 바이러스를 주요 변이 바이러스(Variant of Concern)로 분류하였다[1,2]. 또한 오미크론은 390개의 세부계통으로 재분류되었으며, 이 중

Received January 10, 2023 Revised January 26, 2023 Accepted January 30, 2023

*Corresponding author: 최우영, Tel: +82-53-628-0640, E-mail: wychoi65@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?

코로나바이러스감염증-19(코로나19) 바이러스 변이와 유전자 검출 시약의 상관관계에 대한 연구는 많지 않은 상황으로 본 연구에서는 진단 시약 검출시약별로 검출 감도를 조사하였다.

② 새로이 알게 된 내용은?

코로나19 바이러스 변이는 코로나19 진단 시약에 따라서 표적 유전자 검출 감도에 영향을 줄수 있다.

③ 시사점은?

코로나19 바이러스 전장 유전체 분석을 통하여 지속적인 바이러스 감시가 필요한 상황이다.

에 BA.5는 140개, BA.4는 20개, BA.2는 172개의 세부계통으로 재분류 되었다(2022년 10월) [3,4]. 국내에서는 지난 2022년 5월과 7월에 BA.4/BA.5 및 BA.2.75가 각각 확인되어 2022년 11월을 기준으로 BA.5 세부계통(BF.7, BQ.1, BQ.1.1 포함) 검출률이 85.1%, BA.2.75 세부계통(BN.1 포함) 검출률은 11.6%이다[5].

경북권질병대응센터 진단분석과에서는 코로나19 확진자에 대한 유전자 검출 검사 및 유전자 분석을 실시하여 권역 내 코로나19 유행주 분석 및 진단분석에 기반한 과학적 방역에 기여하고 있다. 유전자 검출 검사를 위하여 E와 ORF1ab 유전자 또는 E와 RdRp 유전자 등을 검출하는 국내 제조사 시약을 사용하고 있다. 유전자 분석으로 코로나19 변이 바이러스 선별 검사, 특정 유전자(S gene) 염기서열 분석 및 전장유전체 분석을 실시하고 있다.

국내 시판 중인 코로나19 유전자 진단 시약 대부분은 코로나19 바이러스 유전자의 특정 부위(E, ORF1ab, RdRp 등)를 실시간 역전사 중합효소연쇄반응(real-time reverse transcription polymerase chain reaction, real-time RT-PCR) 기법을 이용하여 해당 표적 유전자를 실시간으로 검출한다. 동

일한 유전자 검출 시약을 사용했을 경우, 동일 검체 내 표적 유전자(2개 또는 3개)의 검출 값(cycle threshold value, Ct 값)이 일반적으로 일정한 값이 확인되나, 최근 경북권역 내 일부 코로나19 확진자에서 검출된 코로나19 바이러스 유전자가 동일 유전자 검출 시약을 사용하였음에도 서로 다른 Ct 값이 확인되었다.

이러한 결과를 토대로 하여, 본 연구에서는 코로나19 유전자 검출 검사를 수행하였을때 코로나19 특정 유전자 Ct 값이 상이한 검체에 대해 코로나19 바이러스의 전장유전체 분석을 통하여 변이 세부 계통을 확인하였다. 또한 확보한 유전자 변이를 바탕으로 유전자 검출 검사에 미치는 영향을 컴퓨터 프로그램을 이용하여 분석함으로써 유전자 진단 시약 선택 시 참고할 수 있도록 제안하고자 하였다.

방 법

1. 분석 대상

2022년 2-3월 동안 경북지역 군위군, 청도군 및 의성군 일대에서 코로나19 확진자와 접촉하여 선별진료소(보건소)를 내원하여 코로나19가 확진되었던 13명의 임상 가검물(구·비인두 도말)을 확보하여 분석하였다.

2. 코로나19 진단 검사

코로나19 확진자 13명의 임상 가검물로부터 바이러스 유전자를 추출하여 코로나19 바이러스의 E 유전자와 ORF1ab 유전자를 동시에 검출 가능한 국내 제조회사(B사) 진단시약을 사용하여 Real-time RT-PCR기법(Applied Biosystems™ 7500 Fast Real-Time PCR System, ThermoFisher Scientific)을 활용하여 시약 제조사 기준 internal control (IC) 및 양성 판정 기준에 따라 양성으로 확인하였다.

3. 전장유전체 정보 분석 및 GISAID 등록

코로나19 확진자로부터 추출한 바이러스 유전자를 TaqMan™ 2019 nCoV Assay kit v1 (Applied Biosystems™) 을 사용하여 정량하고 Genexus™ Integrated Sequencer (Ion Torrent Genexus System, ThermoFisher Scientific)와 Ion AmpliSeq™ SARS-CoV-2 Insight Research Assay GX 등 전장유전체 분석 시약(ThermoFisher Scientific)을 사용하여 전장유전체 분석을 실시하였다. 확보한 코로나19 전장유전체는 SARS-CoV-2-Panglin과 CLC Main Workbench (Version 21.0.3, QIAGEN)를 사용하여 세부계통과 유전체 염기서열을 비교 분석하였다. 확보한 전장유전체 서열을 Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data (GISAID) 데이터베이스에 등록하여 등록 번호를 확보하였다[3,4].

4. 인실리코 분석

컴퓨터 프로그램을 이용하여 수행하는 가상 실험을 실시하여 13명 코로나19 확진자로부터 확보한 코로나19 유전자가 국내 허가 및 시판 중인 5개 사의 진단시약(A, B, C, D, E)으로 검출 가능한지 분석하였다(질병관리청 신종병원체분석과).

결 과

1. 코로나19 진단

본 연구의 분석 대상인 코로나19 확진자는 경상북도 군위 군보건소에서 9명, 청도군보건소에서 1명, 의성군보건소에서 3명으로 총 13명이었다. 성별 분포는 남성 6명, 여성 7명이었으며, 연령은 9-65세로 평균 33세이었다. B사 진단시약을 사용하여 유전자 검출 검사한 결과 군위군에서 확보한 6명(1-6번)은 ORF1ab 유전자의 Ct 값과 비교 시 E 유전자가 증폭되지 않거나 Ct 값이 현저하게 증가되는 현상을 확인하였다. 군위군에서 확보한 3명, 청도군에서 확보한 1명과 의성군에서 확보한 3명에서는 E 유전자의 Ct 값과 비교 시 ORF1ab 유전자가 미증폭 되거나 Ct 값이 증가되는 현상을 확인하였다(표 1).

2. 전장유전체 분석

코로나19 바이러스 전장유전체 정보 분석을 통하여 2022년 2-3월 동안 경상북도에서는 오미크론 세부변이 BA.1 계통과 BA.2 계통이 동시에 유행하는 것을 확인하였다. 경북지역

표 1. 경북지역 코로나19 확진자의 유전자 검출 검사 결과

연번	나이	성별	거주지역	유전자 진단 결과(Ct 값)		GISAID 등록 번호	주요 특성
				ORF1ab	E		
1	65	여	군위	18.08	-	hCoV-19/South_Korea/KDCA33801/2022	E gene 미증폭 또는 Ct 값 증가
2	55	남	군위	23.1	34.31	hCoV-19/South_Korea/KDCA33847/2022	
3	56	남	군위	23.68	31.37	hCoV-19/South_Korea/KDCA33848/2022	
4	43	여	군위	20.52	26.58	hCoV-19/South_Korea/KDCA33846/2022	
5	35	여	군위	20.05	28.65	hCoV-19/South_Korea/KDCA33845/2022	
6	9	여	군위	21.24	31.23	hCoV-19/South_Korea/KDCA33844/2022	
7	38	여	군위	19.15	16.61	hCoV-19/South_Korea/KDCA42754/2022	ORF1ab gene 미증폭 또는 Ct 값 증가
8	10	남	군위	19.07	16.71	hCoV-19/South_Korea/KDCA42756/2022	
9	39	남	군위	22.06	19.11	hCoV-19/South_Korea/KDCA42800/2022	
10	39	여	청도	19.36	16.46	hCoV-19/South_Korea/KDCA42801/2022	
11	12	남	의성	-	20.06	hCoV-19/South_Korea/KDCA43171/2022	
12	14	남	의성	38.23	19.01	hCoV-19/South_Korea/KDCA43172/2022	
13	14	여	의성	38.14	18.91	hCoV-19/South_Korea/KDCA43173/2022	

Ct=cycle threshold; GISAID=Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data; -=not detected.

13명에서 확보한 코로나19 바이러스의 전장유전체 염기서열은 커버리지(coverage) 97%, depth 2,600x 이상으로 모두 변이 세부계통은 오미크론형이고 5명은 BA.1.1, 4명은 BA.2로 나머지 4명은 BA.2.3으로 확인(Pangolin version 4.1.3)되었다. 확보한 13건의 전장유전체 염기서열은 GISAID 데이터베이스에 등록하여 등록번호를 확보하였다(표 2).

ORF1ab 유전자의 Ct 값과 비교 시 E 유전자가 증폭되지 않거나 Ct 값이 증가되는 현상을 보인 1-6번 확진자에서 확보한 샘플로 코로나19 전장유전체 분석 결과, E 유전자 부위에서 공통적으로 T9I 변이가 확인되었고 이들 중 1번(BA.2.3)에서는 R61C 변이가 2-6번(BA.1.1)에서는 R61H변이가 확인되었다. 한편 ORF1ab 유전자가 미증폭 되거나 Ct 값이 증가되는 현상을 보인 7-10번(BA.2) 환자에서 확보한 코로나19 바이러스 전장유전체 분석 결과에서는 NSP3 유전자 부위에 T24I, L142W, G489S 변이가 공통적으로 확인되었고 이외에도 10번(BA.2)에서는 추가적으로 변이가 다수 확인되었

다. 11-13번(BA.2.3)에서는 NSP3 유전자 부위에 연속적으로 유전자가 결손(166-178)되어 있었다(표 2).

전장유전체 정보 분석 결과는 total reads 97% 이상, coverage의 depth (CD) 2,600x 이상으로 확보한 전장유전체 정보는 양호하였고, 주요 변위(E gene상에서 R61C, R61H, 그리고 NSP3상에서 L142W, G171V) 위치는 CD는 1,121x 이상, 변이 빈도율(frequency)은 93% 이상으로 확인되었다(표 3).

3. 표적 유전자 인실리코 분석

확보한 13건의 전장유전체 정보를 바탕으로 국내 시판 중인 5종의 진단시약이 표적 유전자의 검출 부위 변이를 확인할 수 있는가를 컴퓨터 프로그램 기반으로 분석한 결과 E 유전자 부위 변이는 B사 진단시약 사용 시 검출 가능한 것으로 확인되었고, ORF1ab 유전자 영역의 NSP3 유전자 부분 변이와 일부 영역 결손이 확인된 7-10번 및 11-13번의 샘플의 경우 B사 진단시약으로 검출이 어려운 것으로 확인되었다. 추가적으

표 2. 코로나19 바이러스 오미크론 세부계통 및 분석 대상의 주요 변이 부위

연번	GISAID	팬고 계통	판골린 버전	타겟 부위 주요 변이	분석 대상의 주요 변이
1	GRA	BA.2.3	4.1.3	T9I, R61C on E gene	T9I, R61C
2		BA.1.1	4.1.3	T9I, R61H on E gene	T9I, R61H
3		BA.1.1	4.1.3		
4		BA.1.1	4.1.3		
5		BA.1.1	4.1.3		
6		BA.1.1	4.1.3		
7		BA.2	4.1.3	T24I, L142W, G171V, G489S on NSP3	T24I, L142W, G171V, G489S
8		BA.2	4.1.3		
9		BA.2	4.1.3	T24I, L142W, G489S on NSP3	T24I, L142W, G489S
10		BA.2	4.1.3	T24I, F25L, E26N, D28M, E29K, R30G, I31L, D32I, V34Y, N36M, E37R, K38del, C39del, Y42L, T43P, V44I, E45Q, G47N, T48S, L142W, G171V, G489S on NSP3	T24I, F25L, E26N, D28M, E29K, R30G, I31L, D32I, V34Y, N36M, E37R, K38del, C39del, Y42L, T43P, V44I, E45Q, G47N, T48S, L142W, G171V, G489S
11		BA.2.3	4.1.3	166-178 deletion on NSP3	166-178 deletion
12		BA.2.3	4.1.3		
13		BA.2.3	4.1.3		

GISAID=Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data; C=cysteine; D=aspartic acid; del=deletion; E=glutamic acid; F=phenylalanine; G=glycine; I=isoleucine; K=lysine; L=leucine; M=methionine; N=asparagine; NSP3=multi-domain non-structural protein 3; P=proline; Q=glutamine; R=arginine; S=serine; T=threonine; V=valine; W=tryptophan; Y=tyrosine.

표 3. 코로나19 전장유전체 분석 특성 및 주요 변이 발생 빈도

연번	맵핑된 리드	컨센서스	맵핑된 리드/전체 리드(%)	커버리지 정도	게놈 커버리지 (%)	E gene				NSP3			
						R61C		R61H		L142W		G171V	
						커버리지	빈도(%)	커버리지	빈도(%)	커버리지	빈도(%)	커버리지	빈도(%)
1	606,419	29,849	99.50	3,042	99.80	1,788	99.2	-	-	-	-	-	-
2	1,554,483	29,855	98.70	7,798	99.80	-	-	2,684	93.3	-	-	-	-
3	1,482,940	29,855	98.80	7,439	99.80	-	-	3,564	98.5	-	-	-	-
4	1,398,424	29,822	98.40	7,015	99.70	-	-	2,038	98.6	-	-	-	-
5	1,883,778	29,855	98.40	9,449	99.80	-	-	3,172	98.2	-	-	-	-
6	1,513,983	29,855	98.40	7,595	99.80	-	-	2,930	98.3	-	-	-	-
7	1,316,138	29,603	98.80	6,602	99.00	-	-	-	-	3,963	97.3	1,121	98.7
8	1,119,320	29,795	98.90	5,615	99.60	-	-	-	-	4,125	97.7	1,258	98.3
9	1,091,099	29,710	98.40	5,473	99.40	-	-	-	-	3,993	98	-	-
10	3,570,992	29,843	98.80	17,913	99.80	-	-	-	-	18,048	97.8	5,822	98.5
11	528,461	29,212	97.90	2,651	97.70	-	-	-	-	-	-	-	-
12	1,332,872	29,549	98.40	6,686	98.80	-	-	-	-	-	-	-	-
13	1,371,159	29,515	99.00	6,878	98.70	-	-	-	-	-	-	-	-

-=not applicable; C=cysteine; G=glycine; H=histidine; L=leucine; R=arginine; V=valine; W=tryptophan.

표 4. 인실리코 유전자 분석 프로그램을 이용한 검출 가능 시약 비교

연번	진단시약	검출 표적 유전자	검출 가능 유전자	검출 불가 유전자	양성 판정 기준(Ct 값)
1-6	A	RdRp, S, E, N	RdRp, E, N	S	≤40
	B	ORF1ab, E	ORF1ab, E	없음	≤38
	C	RdRp, E	RdRp, E	없음	≤36
	D	RdRp, E	RdRp, E	없음	≤38
	E	ORF1ab, S, E, N	ORF1ab, S, N	E	≤38
7-10	A	RdRp, S, E, N	RdRp, E, N	S	≤40
	B	ORF1ab, E	E	ORF1ab	≤38
	C	RdRp, E	RdRp, E	없음	≤36
	D	RdRp, E	RdRp, E	없음	≤38
	E	ORF1ab, S, E, N	ORF1ab, S, N	E	≤38
11-13	A	RdRp, S, E, N	RdRp, E, N	S	≤40
	B	ORF1ab, E	E	ORF1ab	≤38
	C	RdRp, E	RdRp, E	없음	≤36
	D	RdRp, E	RdRp, E	없음	≤38
	E	ORF1ab, S, E, N	ORF1ab, S, N	E	≤38

Ct=cycle threshold; S=serine; E=glutamic acid; N=asparagine.

로 A사와 E사 진단시약을 사용할 경우 S와 E 유전자의 검출이 어려운 것으로 확인되었다(표 4).

결론

코로나19 확진자의 임상 가검물로부터 코로나19 바이러스의 전장유전체 분석을 통하여 변이 세부계통 확인 및 국내

유행주를 분석하고 바이러스 전체유전자 영역을 대상으로 유전자 변이가 발생하는 부위를 확인하였다. 코로나19 바이러스의 전장유전체 정보를 바탕으로 인실리코 분석 결과 E 유전자 부위의 R61C 또는 R61H 변이는 본 연구에서 비교한 B사 진단 시약의 표적 유전자 위치가 아니므로 유전자 진단에 영향을 미치지 않았다. 표적인 E 유전자 이외 영역 또는 다른 원인 등에 의해 해당 유전자 검출 감도가 낮아지는 것으로 추정된다. 또한 일부 검체에서 확인된 ORF1ab 유전자 부분의 NSP3 L142W 변이에 따른 영향으로 B사 진단검사 시약으로 유전자 검출 시 Ct 값이 증가되었고, ORF1ab 유전자 부분의 166-178 영역 유전자 결손으로 동일한 B사 진단검사 시약으로 유전자 검출이 안 된 것으로 판단된다.

Garg 등[6]은 5개의 임상 검체를 7종류의 코로나19 진단 시약과 자체 개발한 유전자 검출 검사법으로 Real-time RT-PCR을 실시하여 약양성인 검체에서는 진단시약 종류에 따라 음성으로 판정되는 경우가 있음을 보고하였다. 병원에 입원한 코로나19 환자 중 354명을 무작위로 선정하여 핵산 추출 조건을 동일하게 하고 한 개의 PCR 장비를 사용하여 3개 진단 시약(Sansuer Biotech, GeneFinder™, TaqPath™)으로 Real-time RT-PCR 실시 후 Ct 값을 비교한 결과 검출 시약 간에 통계적으로 차이가 없었으나 Sansuer Biotech 진단 시약의 성능이 조금 더 좋은 것으로 보고하였고 개선을 위한 필수 사항으로 cut-off Ct 값의 결정과 새로운 변이 출현에 따른 신속한 프라이머 개발을 제시하였다[7]. 네덜란드 연구팀은 2개의 표적 유전자를 검출하는 진단시약으로 ORF1ab와 E 유전자의 Ct 값을 각각 20.7과 30.2로 확인하였고 바이러스의 ORF1ab 영역에 5개의 독특한 변이가 있음을 보고하면서 분자진단법에 활용되는 유전자 영역 분석의 중요성을 강조하였다[8].

본 연구에서 비교한 진단시약은 표적 유전자가 2가지 이상이므로 한가지 진단시약에서 예상하지 못한 결과(표적 유전자 중 한가지만 양성으로 판정되는 경우 등)가 도출될 경우, 표적이 다른 진단시약을 사용하여 특정 유전자 변이에 따

른 진단검사 영향을 최소화 할 수 있었다. 식품의약품안전처에 허가받은 진단시약은 표적 유전자 및 판정기준을 공개하고 있으므로[9] 전장유전체 분석을 통하여 확보한 코로나19 바이러스의 유전자 변이 정보를 바탕으로 표적 유전자 영역에 변이가 적은 진단시약을 선택하는데 활용할 수 있다(표 4). 또한 최근 코로나19 오미크론 세부 변이가 다양하게 발생하고 유전자 변이 및 결손 양상 역시 예측할 수 없이 발생하고 있는 상황으로 코로나19 바이러스 전장유전체 정보 분석을 통하여 지속적인 유전자 변이의 출현에 대한 모니터링 결과는 분자진단법의 개선에 활용할 수 있을 것으로 기대한다.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: Thank you for your cooperation in the additional analysis of *in-silico* and gene mutation sites based on the full-length genome sequence of the SARS-CoV-2, and those in charge of COVID-19 screening in Gyeongbuk region, Korea.

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

Author Contributions: Conceptualization: HSY, WYC. Data curation: HSY, GRM. Formal analysis: HJK, SHO. Investigation: JJP, HGC, YPL. Methodology: HSY, HGC. Resources: JJP, CIL. Software: HGC, SHO. Supervision: WYC, CKS. Validation: HSY. Visualization: HSY. Writing – original draft: HSY. Writing – review & editing: WYC.

References

1. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 20 April 2021 [Internet]. World Health Organization; 2021 [2022 May 9]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---20-april-2021>
2. Pango Network. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. Pango Network; 2022 [cited 2022 May 9]. Available from: <https://www.pango.network/>
3. GISAID. Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data [Internet]. GISAID [cited 2022 Jul 25]. Available from: <https://gisaid.org/>
4. Pango Lineages [Internet]. Cov-lineages.org [cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://cov-lineages.org>
5. Korea Disease Control and Prevention Agency Press Release (November 30 2022) Available from: https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501020000&bid=0015&list_no=721290&cg_code=C01&act=view&nPage=6
6. Garg A, Ghoshal U, Patel SS, et al. Evaluation of seven commercial RT-PCR kits for COVID-19 testing in pooled clinical specimens. *J Med Virol* 2021;93:2281-6.
7. Banko A, Petrovic G, Miljanovic D, et al. Comparison and sensitivity evaluation of three different commercial real-time quantitative PCR kits for SARS-CoV-2 detection. *Viruses* 2021;13:1321.
8. Popping S, Molenkamp R, Weigel JD, et al. Diminished amplification of SARS-CoV-2 ORF1ab in a commercial dual-target qRT-PCR diagnostic assay. *J Virol Methods* 2022;300:114397.
9. Ministry of Food and Drug Safety. Medical device information portal [Internet]. Ministry of Food and Drug Safety; 2022 [cited 2022 Oct 11]. Available from: https://udiportal.mfds.go.kr/search/data/P02_01#list

Characterization of COVID-19 Diagnosis Based on Whole Genome Sequencing in Gyeongbuk Region

Haesun YUN¹, Jeonjoo Park², Hagyeong Chae³, Hyo-Jin Kim¹, Seong Hee Oh¹,
Yong-Pyo Lee¹, Gyeong Ran Moon¹, Chang-kyu Sohn⁴, Chang-il Lee⁵, Wooyoung Choi^{1*}

¹Gyeongbuk Resional Center for Disease Control and Prevention, Division of Laboratory Diagnosis Analysis, Daegu, Korea,

²Gyeongsangbuk-do Government Public Institute of Health & Environment Infectious Disease Research Division, Yeongcheon, Korea,

³College of Veterinary Medicine & Animal Disease Intervention Center, Kyungpook National University, Daegu, Korea,

⁴Gyeongsangbuk-do Government Public Institute of Health & Environment, Yeongcheon, Korea,

⁵Gyeongsangbuk-do Government Public Institute of Health & Environment Food and Drug Research Division, Yeongcheon, Korea

ABSTRACT

In order to analyze the differences between the results of coronavirus disease 2019 (COVID-19) diagnostic tests in Gyeongbuk, Republic of Korea, this study was performed full length genome analysis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) used by Ion Torrent Genexus Integrated Sequencer and dedicated analysis program. Full-length genomic sequences of the SARS-CoV-2 were obtained from specimen of 13 confirmed cases of COVID-19. As a result of the analysis, the Omicron sub-lineages were BA.1.1 (n=5), BA.2 (n=4), and BA.2.3 (n=4). In detail, R61C or R61H were confirmed in the E gene, meanwhile L142W and 166-178 nucleotide sequences were deleted in the ORF1ab NSP3 region. In the analysis using a computer program, mutations in the E gene region (R61H) were not useful as a target region for COVID-19 Real-time RT-PCR. Amino acid mutation (L142W) and nucleotide deletion (166-178) in the ORF1ab NSP3 region have been identified to affect diagnosis of COVID-19 with specific diagnostic kits. Thus, these results suggest that the detailed lineage and genetic mutations of the SARS-CoV-2 using the whole genome sequencing could be a critical tool for the COVID-19 diagnosis.

Key words: Coronavirus Disease-19; Syndrome coronavirus 2; Whole genome sequencing; Genetic variant; Molecular diagnostic test

*Corresponding author: Wooyoung Choi, Tel: +82-53-628-0640, E-mail: wychoi65@korea.kr

Introduction

Since the outbreak of respiratory pneumonia of unknown origin in Wuhan, Hubei Province, China in December 2019, it has been rapidly spreading worldwide beyond community

boundaries through person-to-person transmission. The culprit is one of the coronaviruses that has been identified as a new strain that is genetically different from the already-known severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus. Additionally, the genetic lineage of the current coronavirus

Key messages

① What is known previously?

There are not many studies on the correlation between coronavirus disease 2019 (COVID-19) virus mutation and gene detection.

② What new information is presented?

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 mutations may affect gene detection sensitivity depending on diagnostic kits.

③ What are implications?

Continuous monitoring is necessary through analysis of the entire genome of the COVID-19 virus.

disease 2019 (COVID-19) virus is becoming more and more diverse following the global spread. The World Health Organization Technical Advisory Group on SARS-CoV-2 Virus Evolution classified the omicron variant as a variant of concern in November 2021 [1,2], which was re-classified into 390 sub-strains. Among these, BA.5, BA.4, and BA.2 were further re-classified into 140, 20, and 172 sub-strains, respectively (October 22) [3,4]. In the Republic of Korea (ROK), BA.4/BA.5 and BA.2.75 were identified in May and July 2022, respectively. As of November 2022, the detection rate of BA.5 (including BF.7, BQ.1, and BQ.1.1) and BA.2.75 (including BN.1) sub-strains was 85.1% and 11.6%, respectively [5].

Division of Laboratory Diagnosis Analysis, Gyeongbuk Regional Center for Disease Control and Prevention conducts diagnostic tests and genetic analysis for patients confirmed with COVID-19, thereby contributing to scientific quarantine based on the analysis and diagnosis of the COVID-19 epidemic in the region. Domestic manufacturer reagents that detect E and ORF1ab genes or E and RdRp genes are used for the gene

detection test, whereas the COVID-19 mutation screening test, specific gene (S gene) sequencing analysis, and whole genome analysis are used for genetic analysis.

Most of the commercially available COVID-19 gene diagnostic reagents in the ROK detect specific regions (E, ORF1ab, RdRp, etc.) of the expression of COVID-19 viral gene using real-time reverse transcription polymerase chain reaction (real time RT-PCR). Typically, the cycle threshold (Ct) values of the target gene (2 or 3) within the same sample are consistent when the same gene detection reagent is used; however, despite using the same reagent, different Ct values were identified for the COVID-19 virus detected in some of the recently confirmed cases of COVID-19 in the Gyeongbuk region.

Based on these results, detailed strains of mutations were identified in this study using whole genome analysis of the COVID-19 virus isolated from confirmed patients of COVID-19 who showed different Ct values of the specific gene for COVID-19 in the detection test. In addition, based on the identified gene mutation, its effect on the gene detection test was analyzed using a computer program as a reference when selecting a genetic diagnostic reagent.

Methods

1. Target for Whole Genome Analysis

Clinical samples (oral and nasopharyngeal smears) were obtained from 13 patients suspected with COVID-19 who visited a screening clinic (public health center), in Gunwi-gun, Cheongdo-gun, and Uiseong-gun in the Gyeongbuk region, following direct contact with a patient diagnosed with COVID-19 between February and March 2022.

2. COVID-19 Diagnostic Test

Viral genes were extracted from the clinical samples of 13 patients confirmed with COVID-19. A diagnostic reagent from a domestic manufacturer (company B), which can simultaneously detect both the E and ORF1ab genes of the COVID-19 virus, was used to identify positive cases, according to the criteria for the reagent manufacturer's internal control (IC); and positive outcomes were determined using real-time RT-PCR (Applied Biosystems™ 7500 Fast Real-Time PCR System, ThermoFisher Scientific).

3. Whole Genome Analysis and Registration of GISAID

Viral genes extracted from patients with COVID-19 were quantified using TaqMan™ 2019 nCoV Assay kit v1 (Applied Biosystems™), and whole genome analysis was conducted using the whole genome analysis reagents (ThermoFisher Scientific), Genexus™ Integrated Sequencer (Ion Torrent Genexus System, ThermoFisher Scientific), and Ion AmpliSeq™ SARS-CoV-2 Insight Research Assay GX. The obtained COVID-19 genome was compared and analyzed for sublineage and genome sequence analysis using SARS-CoV-2-Panglin and CLC Main Workbench (Version 21.0.3, QIAGEN). The full-length genome sequence obtained was registered in the Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data (GISAID) [3,4].

4. *In silico* Analysis

A virtual experiment using a computer program was performed to determine whether the COVID-19 gene obtained from 13 confirmed patients of COVID-19 could be detected using diagnostic reagents (A, B, C, D, E) from 5 domestically

licensed and commercially available diagnostic reagents by Division of Emerging Infectious Diseases, Korea Disease Control and Prevention Agency.

Results

1. COVID-19 Diagnostic Test

The number of patients confirmed with COVID-19 that underwent the COVID-19 gene detection test was 9 at the Gunwi-gun Public Health Center, 1 at the Cheongdo-gun Public Health Center, and 3 at the Uiseong-gun Public Health Center in Gyeongsangbuk-do. Our study included 6 males and 7 females aged 9–65 years, with a mean age of 33 years. When gene detection was performed using the reagent from Company B, the six samples (numbers 1 to 6) obtained from Gunwi-gun showed no amplification or a significant increase in the Ct value of the E gene compared with that the ORF1ab gene. For the three samples obtained from Gunwi-gun, one sample from Cheongdo-gun, and three samples from Uiseong-gun, the ORF1ab gene was not amplified or the Ct value increased compared with that of the E gene (Table 1).

2. Whole Genome Analysis

Following whole genome analysis of the COVID-19 virus, it was confirmed that both BA.1 and BA.2 strains were prevalent simultaneously in Gyeongsangbuk-do during February–March 2022. The full-length sequence of the COVID-19 viral genome obtained from 13 patients in Gyeongbuk Province showed 97% coverage and a depth of $\geq 2,600\times$. Furthermore, all mutant sublineages were of the omicron variant, and there were 5, 4, and 4 cases of BA.1.1, BA.2, and BA.2.3, respectively (Pangolin version 4.1.3). The 13 full-length genome sequences

Table 1. Characteristics of Ct values of SARS-CoV-2 in Gyeongbuk region

No.	Age	Sex	Region	Value of Ct		GISAID accession number	Characteristics
				ORF1ab	E		
1	65	F	GW	18.08	-	hCoV-19/South_Korea/KDCA33801/2022	Not detected E gene or Ct value increasement of E gene
2	55	M	GW	23.1	34.31	hCoV-19/South_Korea/KDCA33847/2022	
3	56	M	GW	23.68	31.37	hCoV-19/South_Korea/KDCA33848/2022	
4	43	F	GW	20.52	26.58	hCoV-19/South_Korea/KDCA33846/2022	
5	35	F	GW	20.05	28.65	hCoV-19/South_Korea/KDCA33845/2022	
6	9	F	GW	21.24	31.23	hCoV-19/South_Korea/KDCA33844/2022	
7	38	F	GW	19.15	16.61	hCoV-19/South_Korea/KDCA42754/2022	Not detected ORF1ab or Ct value increasement of ORF1ab
8	10	M	GW	19.07	16.71	hCoV-19/South_Korea/KDCA42756/2022	
9	39	M	GW	22.06	19.11	hCoV-19/South_Korea/KDCA42800/2022	
10	39	F	CD	19.36	16.46	hCoV-19/South_Korea/KDCA42801/2022	
11	12	M	US	-	20.06	hCoV-19/South_Korea/KDCA43171/2022	
12	14	M	US	38.23	19.01	hCoV-19/South_Korea/KDCA43172/2022	
13	14	F	US	38.14	18.91	hCoV-19/South_Korea/KDCA43173/2022	

Ct=cycle threshold; SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; GISAID=Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data; -=not detected; GW=Gunwi-gun; CD=Cheongdo-gun; US=Uiseong-gun.

Table 2. Distribution of SARS-CoV-2 variants and main amino acid mutations of COVID-19 patients

No.	GISAID	Pango Lineage	Pangolin version	Main amino acid mutationsTarget region	Main amino acid mutations of COVID-19 Patients
1	GRA	BA.2.3	4.1.3	T9I, R61C on E gene	T9I, R61C
2		BA.1.1	4.1.3	T9I, R61H on E gene	T9I, R61H
3		BA.1.1	4.1.3		
4		BA.1.1	4.1.3		
5		BA.1.1	4.1.3		
6		BA.1.1	4.1.3		
7		BA.2	4.1.3	T24I, L142W, G171V, G489S on NSP3	T24I, L142W, G171V, G489S
8		BA.2	4.1.3		
9		BA.2	4.1.3	T24I, L142W, G489S on NSP3	T24I, L142W, G489S
10		BA.2	4.1.3	T24I, F25L, E26N, D28M, E29K, R30G, I31L, D32I, V34Y, N36M, E37R, K38del, C39del, Y42L, T43P, V44I, E45Q, G47N, T48S, L142W, G171V, G489S on NSP3	T24I, F25L, E26N, D28M, E29K, R30G, I31L, D32I, V34Y, N36M, E37R, K38del, C39del, Y42L, T43P, V44I, E45Q, G47N, T48S, L142W, G171V, G489S
11		BA.2.3	4.1.3	166-178 deletion on NSP3	166-178 deletion
12		BA.2.3	4.1.3		
13		BA.2.3	4.1.3		

SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; COVID-19=coronavirus disease 2019; GISAID=Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data; C=cysteine; D=aspartic acid; del=deletion; E=glutamic acid; F=phenylalanine; G=glycine; I=isoleucine; K=lysine; L=leucine; M=methionine; N=asparagine; NSP3=multi-domain non-structural protein 3; P=proline; Q=glutamine; R=arginine; S=serine; T=threonine; V=valine; W=tryptophan; Y=tyrosine.

obtained were registered in the GISAID (Table 2).

A common T9I mutation was identified in the E gene region using whole genome analysis of COVID-19 viral samples obtained from the six confirmed cases (No. 1–6), in which the E gene was not amplified or the Ct value was increased compared to the Ct value of the ORF1ab gene. Among these, R61C mutation was confirmed in case 1 (BA.2.3) and R61H mutation was confirmed in cases 2 to 6 (BA.1.1). In contrast, whole genome analysis of COVID-19 viral samples obtained from cases 7 to 10 (BA.2), whose ORF1ab gene was not amplified or Ct value was increased, revealed that T24I, L142W, and G489S mutations were commonly identified in the NSP3 gene region. Moreover, several additional mutations were identified in case 10 (BA.2). In cases 11 to 13 (BA.2.3), consecutive gene deletions (166 to 178) were detected in the NSP3 gene (Table 2).

The results of the whole genome analysis showed total

reads of at least 97% and a coverage depth (CD) of at least 2,600×, thus, indicating good information. Major mutations (R61C and R61H on the E gene, and L142W and G171V on the NSP3 gene) were identified with a CD of $\geq 1,121\times$ and a mutation frequency of $\geq 93\%$ (Table 3).

3. In Silico Analysis of the Target Gene

Based on the 13 full-length genome information obtained, mutations were identified in the target gene detection sites of five diagnostic reagents commercially available in the ROK. Computer program-based analysis was performed to determine whether these mutations can be detected using specific diagnostic reagents. Mutations in the E gene could be detected, whereas the partial mutations of the NSP3 in the ORF1ab gene in cases 7–10 and 11–13 with partial regional deletions could not be detected using the diagnostic reagents of Company B. In addition, it was difficult to detect S and E genes using

Table 3. Characteristics of SARS-CoV-2 whole genome analysis and frequency of gene mutation on E and NSP3 region

No.	Mapped reads	Consensus	Reads mapped to reference/total reads (%)	Depth of coverage	Genome coverage (%)	E gene				NSP3			
						R61C		R61H		L142W		G171V	
						Coverage	Frequency (%)	Coverage	Frequency (%)	Coverage	Frequency (%)	Coverage	Frequency (%)
1	606,419	29,849	99.50	3,042	99.80	1,788	99.2	-	-	-	-	-	-
2	1,554,483	29,855	98.70	7,798	99.80	-	-	2,684	93.3	-	-	-	-
3	1,482,940	29,855	98.80	7,439	99.80	-	-	3,564	98.5	-	-	-	-
4	1,398,424	29,822	98.40	7,015	99.70	-	-	2,038	98.6	-	-	-	-
5	1,883,778	29,855	98.40	9,449	99.80	-	-	3,172	98.2	-	-	-	-
6	1,513,983	29,855	98.40	7,595	99.80	-	-	2,930	98.3	-	-	-	-
7	1,316,138	29,603	98.80	6,602	99.00	-	-	-	-	3,963	97.3	1,121	98.7
8	1,119,320	29,795	98.90	5,615	99.60	-	-	-	-	4,125	97.7	1,258	98.3
9	1,091,099	29,710	98.40	5,473	99.40	-	-	-	-	3,993	98	-	-
10	3,570,992	29,843	98.80	17,913	99.80	-	-	-	-	18,048	97.8	5,822	98.5
11	528,461	29,212	97.90	2,651	97.70	-	-	-	-	-	-	-	-
12	1,332,872	29,549	98.40	6,686	98.80	-	-	-	-	-	-	-	-
13	1,371,159	29,515	99.00	6,878	98.70	-	-	-	-	-	-	-	-

SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; --not applicable; C=cysteine; G=glycine; H=histidine; L=leucine; R=arginine; V=valine; W=tryptophan.

Table 4. Comparison of SARS-CoV-2 diagnostic reagents using software-based analysis

No.	Type of kit	Target gene	Detectable targets	Undetectable target	Kit interpretation (positive)
1–6	A	RdRp, S, E, N	RdRp, E, N	S	Ct≤40
	B	ORF1ab, E	ORF1ab, E	None	Ct≤38
	C	RdRp, E	RdRp, E	None	Ct≤36
	D	RdRp, E	RdRp, E	None	Ct≤38
	E	ORF1ab, S, E, N	ORF1ab, S, N	E	Ct≤38
7–10	A	RdRp, S, E, N	RdRp, E, N	S	Ct≤40
	B	ORF1ab, E	E	ORF1ab	Ct≤38
	C	RdRp, E	RdRp, E	None	Ct≤36
	D	RdRp, E	RdRp, E	None	Ct≤38
	E	ORF1ab, S, E, N	ORF1ab, S, N	E	Ct≤38
11–13	A	RdRp, S, E, N	RdRp, E, N	S	Ct≤40
	B	ORF1ab, E	E	ORF1ab	Ct≤38
	C	RdRp, E	RdRp, E	None	Ct≤36
	D	RdRp, E	RdRp, E	None	Ct≤38
	E	ORF1ab, S, E, N	ORF1ab, S, N	E	Ct≤38

SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; S=serine; E=glutamic acid; N=asparagine; Ct=cycle threshold.

diagnostic reagents from Companies A and E (Table 4).

Discussion

Using full-length genomic analysis of the COVID-19 virus from clinical samples of patients with COVID-19, the sub-strains of variants as well as the prominent strain in the ROK were analyzed and the sites of genetic mutations were identified in the entire viral genome. *In silico* analysis results based on full-length genome information of the COVID-19 virus showed that the R61C or R61H mutation in the E gene did not affect genetic diagnosis because it was not the target gene location of the diagnostic reagents of Company B examined in this study. This indicates that the gene detection sensitivity may be lowered due to a region other than the target E gene or other causes. In addition, due to the effect of the NSP3 L142W mutation in the ORF1ab gene identified in some samples, the Ct value of ORF1ab gene increased when using the diagnostic

test reagents from Company B. However, the same genes were not detected when using the same reagents from Company B because of the genetic defect in the 166–178 region of the ORF1ab gene.

Garg et al. [6] performed real-time RT-PCR on five clinical samples using the gene detection test method they developed using seven types of COVID-19 diagnostic reagents and reported that samples with weak positives were sometimes reported as negative depending on the type of reagent used. Furthermore, 354 patients hospitalized with COVID-19 were randomly selected to compare the Ct value results via real-time RT-PCR with three diagnostic reagents (Sansuer Biotech, GeneFinder™, TaqPath™) using the same PCR equipment and nucleic acid extraction conditions. They observed no statistically significant difference between detection reagents; however, the reagent from Sansuer Biotech had slightly superior performance. For improvement, determination of the cut-off Ct value and rapid primer development according to the

emergence of new mutations were suggested [7]. A Dutch research team identified the detection values of ORF1ab and E gene as 20.7 and 30.2, respectively, using a diagnostic reagent that detects two target genes; they reported five unique mutations in the ORF1ab region of the virus, thus, emphasizing the importance of using gene region analysis for molecular diagnosis [8].

Since the diagnostic reagents compared in this study have more than two target genes, the influence of diagnostic tests for specific genetic mutations can be minimized using diagnostic reagents with different targets if unexpected results are obtained from one diagnostic reagent (such as when only one of the target genes is determined to be positive). The diagnostic reagents approved by the Ministry of Food and Drug Safety disclose their target genes and criteria [9] to ensure that the diagnostic reagents with fewer mutations in the target gene can be selected based on the gene mutation information of the COVID-19 virus obtained using whole genome analysis (Table 4). Furthermore, as various mutations have occurred in the COVID-19 omicron strain along with the unpredictable genetic mutations and deletion patterns, the results obtained by monitoring the emergence of continuous genetic mutations using whole genome analysis of COVID-19 may be used to improve the molecular diagnostics for COVID-19.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: Thank you for your cooperation in the additional analysis of *in silico* and gene mutation based on the full-length genome sequence of the SARS-CoV-2, and

those in charge of COVID-19 screening in Gyeongbuk region, the Republic of Korea.

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

Author Contributions: Conceptualization: HSY, WYC. Data curation: HSY, GRM. Formal analysis: HJK, SHO. Investigation: JJP, HGC, YPL. Methodology: HSY, HGC. Resources: JJP, CIL. Software: HGC, SHO. Supervision: WYC, CKS. Validation: HSY. Visualization: HSY. Writing – original draft: HSY. Writing – review & editing: WYC.

References

1. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 – 20 April 2021 [Internet]. World Health Organization; 2021 [2022 May 9]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---20-april-2021>
2. Pango Network. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. Pango Network; 2022 [cited 2022 May 9]. Available from: <https://www.pango.network/>
3. GISAID. Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data [Internet]. GISAID [cited 2022 Jul 25]. Available from: <https://gisaid.org/>
4. Pango Lineages [Internet]. Cov-lineages.org [cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://cov-lineages.org>
5. Korea Disease Control and Prevention Agency Press Release (November 30 2022) Available from: https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501020000&bid=0015&list_no=721290&cg_code=C01&act=view&nPage=6
6. Garg A, Ghoshal U, Patel SS, et al. Evaluation of seven commercial RT-PCR kits for COVID-19 testing in pooled clinical specimens. *J Med Virol* 2021;93:2281-6.
7. Banko A, Petrovic G, Miljanovic D, et al. Comparison and sensitivity evaluation of three different commercial real-time quantitative PCR kits for SARS-CoV-2 detection. *Viruses* 2021;13:1321.
8. Popping S, Molenkamp R, Weigel JD, et al. Diminished amplification of SARS-CoV-2 ORF1ab in a commercial dual-target qRT-PCR diagnostic assay. *J Virol Methods*

2022;300:114397.

9. Ministry of Food and Drug Safety. Medical device information portal [Internet]. Ministry of Food and Drug

Safety; 2022 [cited 2022 Oct 11]. Available from: https://udiportal.mfds.go.kr/search/data/P02_01#list

중국 유래의 코로나19 변이 바이러스 감시 및 발생 현황 분석

김정아¹, 김일환¹, 노진선¹, 이혁진¹, 이채영¹, 이은정², 홍사현², 장규식², 이지은¹, 남정구², 김은진^{1*}

¹질병관리청 감염병진단분석국 신종병원체분석과, ²질병관리청 수도권질병대응센터 진단분석과

초 록

2022년 12월 이후 중국 내 확진자가 증가함에 따라 질병관리청은 검역강화의 일환으로 중국에서 입국한 확진자를 대상으로 전장유전체분석 기반의 변이 분석을 수행하고 있다. 국가 호흡기바이러스 통합감시를 통해 중국 유래의 확진자에서 BA.5와 BF.7을 포함하는 BA.5 세부계통이 90% 이상 확인되었고, Global Initiative on Sharing All Influenza에 중국 및 해외 각국에서 공유한 중국 유래 유전 정보 분석에서도 유사한 결과를 확인할 수 있었다. 따라서 현재 중국에서 BA.5와 BF.7 등 BA.5 세부계통이 확진자의 90% 이상을 차지하며 유행하고 있는 것으로 분석되었다. 아직까지 크게 우려할 만한 변이 바이러스는 확인되지 않았으나, 질병관리청은 중국 내 확진자 증가에 따른 신규 변이 바이러스의 발생 및 국내 유입을 파악하기 위해 강화된 감시를 지속하고, 적극적인 정보공유를 통해 국제공조를 더욱 강화하고자 한다.

주요 검색어: SARS-CoV-2; 주요 변이 바이러스; 오미크론; 중국

2022년 12월 중국이 코로나바이러스감염증-19(코로나 19) 방역 규제 대부분을 철회하면서 중국 내의 코로나19 확진자와 사망자가 급증하는 것으로 보도되고 있다[1,2]. 중국 내 급격한 코로나 확산에 따른 확진자 유입과 신규 변이 바이러스 발생 및 유입 우려에 대응하기 위하여 일본, 미국, 영국, 프랑스 등의 국가에서 최근 중국 본토에서 출발하는 비행기 탑승객에게 출발 직전에 SARS-CoV-2 검사 후 음성확인서를 제출하도록 요구하고 있다[3,4]. 또한, 이탈리아 등에서는 중국 유래의 신규 변이 바이러스 감시를 위해 중국에서 입국한 확진자를 대상으로 변이 바이러스 분석을 확대·강화하여 수

행하고 있다[5]. 질병관리청도 검역 강화를 위해 12월 16일부터 인천공항 타겟 검역 대상국에 중국을 추가하였고, 2023년 1월 2일부터는 중국에서 입국한 사람들을 대상으로 1일차 PCR 검사를 의무화하였으며, 변이 바이러스 감시를 위해 확진자의 분석 가능한 모든 검체에 대한 전장유전체분석을 실시하고 있다[6]. 이에, 중국에서 입국한 확진자의 양성 검체를 대상으로 실시한 전장유전체분석 결과 및 Global Initiative on Sharing All Influenza (GISAID)에 공유된 중국 내 또는 타 국가에서 확인된 중국 유래 유전자 정보를 분석하여 최근 중국의 변이 바이러스 동향을 분석하여 보고하고자 한다[7].

Received February 2, 2023 Revised February 3, 2023 Accepted February 6, 2023

*Corresponding author: 김은진, Tel: +82-43-719-8140, E-mail: ekim@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

표 1. 국가 호흡기바이러스 통합감시(K-RISS) 중 중국발 사례 분석결과(2022.11.1-2023.1.27)

구분	오미크론 세부계통 변이 바이러스 검출률(%)							
	BA.5 세부계통					BA.2	BA.2.75	BN.1
	BA.5 ^{a)}	BF.7	BQ.1	BQ.1.1	소계			
11월 이후 중국발 사례(482건)	63.7	32.8	0.4	0.2	96.3	1.0	0.8	1.9

K-RISS=Korea Respiratory Virus Integrated Surveillance System. ^{a)}BA.5은 세부적으로 BA.5.2 63.1%, BA.5 1.3%의 검출률을 보임.

표 2. 중국발 단기체류 확진자 분석 결과(2023.1.2-24)

구분	오미크론 세부계통 변이 바이러스 검출률(%)							
	BA.5 세부계통				BA.2	BA.2.75	BN.1	
	BA.5 ^{a)}	BF.7	BQ.1.1	소계				
1월 2-24일 입국 단기체류자(95건)	51.6	41.1	1.1	93.7	3.2	2.1	1.1	

^{a)}BA.5는 세부적으로 BA.5.2 63.1%의 검출률을 보임.

질병관리청은 국가 호흡기바이러스 통합감시(Korea Respiratory Virus Integrated Surveillance System, K-RISS)를 운영하며, 지역사회 및 해외 유입 유래의 코로나19 변이 바이러스를 감시하고 있다[8]. K-RISS를 통해 2022년 11월부터 2023년 1월 27일까지 검역 및 지역사회에서 확인된 중국발 확진자 482명의 검체를 분석한 결과, BA.5 계열이 96.3%로 대부분이었고, 세부적으로는 BA.5가 63.7% (BA.5.2 61.5%, BA.5 1.2%), BF.7이 32.8%, BQ.1이 0.4%, BQ.1.1이 0.2%로 확인되었으며, 그 외 BN.1이 1.9%, BA.2가 1.0%, BA.2.75가 0.8%로 확인되었다(표 1). 2023년 1월 2일 이후 강화된 검역에 따라 중국의 단기체류 확진자를 대상으로 하는 변이 바이러스 분석 또한 K-RISS 내에서 수행 중으로, 1월 2일부터 24일까지 단기체류 확진자 698명 중 전장유전체분석이 가능한 95명의 검체를 분석한 결과, BA.5 계열이 93.7%로 대부분을 차지하였고, 그 중 BA.5가 51.6% (BA.5.2 51.6%), BF.7이 41.1%, BQ.1.1이 1.1%로 확인되었다. 그 외 BA.2가 3.2%, BA.2.75이 2.1%, BN.1은 1.1%의 검출률을 나타내었다(표 2). 주차별 분석 결과 BF.7이 1주차 37.5%에서 4주차에 60.0%로 증가하는 양상을 보였고 BA.5 (BA.5.2)는 1주차에 60.7%의 검출되었으나 4주차에는 20.0%로 감소

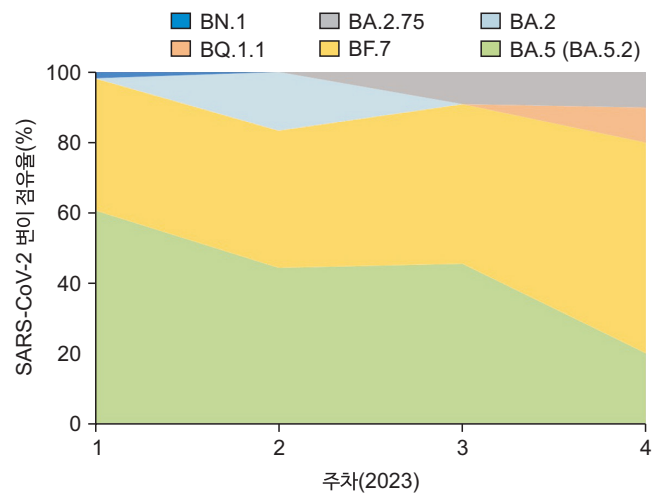


그림 1. 중국발 단기체류 확진자 세부계통 점유율(2023.1.2.-24.)
SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

되었다(그림 1).

이와 함께 GISAID에 등록된 2022년 11월부터 2023년 1월 27일까지 중국과 관련된 7,047건의 유전자 정보를 분석한 결과 중국에서 등록한 6,285건의 서열에서는 BA.5 계열이 98.3%로 대부분이었고, 그 중 BA.5가 63.4% (BA.5.2 61.3%, BA.5 2.1%), BF.7이 32.8%, BQ.1이 0.8%, BQ.1.1이 1.2%를 차지하였다. 그 외 BA.2.75 0.3%, BN.1 0.6% 등이 확인되었고(표 3), 최근 미국 등에서 빠른 증가세를 보이

표 3. 국제인플루엔자정보공유기구(GISAID) 내 중국 관련 사례 분석결과(2022.11.1-2023.1.27)

등록 국가	오미크론 세부계통 변이바이러스 검출률(%)									
	BA.5 세부계통					BA.2	BA.2.75	BN.1	XBB.1.5	기타
	BA.5 ^{a)}	BF.7	BQ.1	BQ.1.1	소계					
계(7,047건)	63.6	32.7	0.8	1.1	98.2	0.4	0.3	0.7	0.4	0.0
중국(6,285건)	63.4	32.8	0.8	1.2	98.3	0.3	0.3	0.6	0.0	0.4
타국가(483건 ^{b)})	60.5	36.0	0.2	0.8	97.5	1.0	0.8	0.4	0.0	0.2
대한민국(279건)	73.5	24.0	0.4	0.4	98.2	0.0	0.0	1.8	0.0	0.0

GISAID=Global Initiative on Sharing All Influenza. ^{a)}BA.5는 세부적으로 중국에서 BA.5.2 61.3%, BA.5 2.1%, 타국가에서 BA.5.2 58.2%, BA.5 2.3%. 대한민국에서 BA.5.2 71.7%, BA.5 1.8%의 검출률을 보임. ^{b)}일본 311건, 싱가포르 89건, 프랑스 30건, 이탈리아 28건, 대만 17건, 이란 5건, 미국 3건.

며, 면역회피능 증가를 특징적으로 보이는 재조합 변이 바이러스 XBB.1.5은 12월 3건 등록된 것이 확인되었다[9]. 같은 기간 동안 한국에서 중국 유래 확진자를 분석하여 GISAID에 공유한 유전정보는 279건으로 BA.5 계열이 98.2%로 대부분 이었고, 이 중 BA.5가 73.5% (BA.5.2 71.7%, BA.5 1.8%), BF.7이 24.0%, BQ.1이 0.4%, BQ.1.1이 0.4%를 차지하였다. 중국과 한국을 제외한 다른 국가에서는 총 483건의 중국 유래의 유전정보를 등록하였는데, 일본 311건, 싱가포르 89건, 프랑스 30건, 이탈리아 28건, 대만 17건, 이란 5건, 미국 3건으로 확인되었다. BA.5 계열이 97.5%를 차지하였고, 세부적으로는 BA.5가 60.5% (BA.5.2 58.2%, BA.5 2.3%), BF.7이 36.0%, BQ.1이 0.2%, BQ.1.1이 0.8%로 확인되었다. 또한 2023년 1월 25일자 WHO 주간 역학보고서에 따르면 중국 CDC에서 제공한 9월 이후부터 수집된 18,906 개의 전장유전체를 분석한 결과, 오미크론 BA.5(BA.5.2)가 70.8%, BF.7이 23.4%로 중국 내 유행하는 변이 바이러스의 대부분인 것으로 보고되었다[10].

중국발 단기체류 확진자 분석을 포함한 K-RISS 감시결과와 GISAID에 공유된 중국 및 타국가 유전자 정보를 종합하여 분석한 결과, 모두 유사한 양상을 나타내어 현재 중국 내에서는 BA.5 및 BF.7 등 BA.5 세부계통이 90% 이상을 차지하며 유행을 주도하고 있는 것으로 분석되었다. 아직 국내 중국 입국 확진자에서 XBB.1.5 등 크게 우려할 만한 변이 바이러스

는 아직 확인되고 있지 않은 상황이다. 다만, 중국 내 확진자가 크게 증가하고 있어, XBB.1.5의 확산 여부 및 신규 변이 바이러스의 발생을 판단하기 위해서는 지속적인 모니터링이 필요하다. 이에 질병관리청은 중국에서 온 입국자 중 확진자를 대상으로 강화된 변이 바이러스 감시를 통해 신규 변이 바이러스의 유입, 발생 및 유행 모니터링을 지속하고, 확보된 분석정보는 적극 공유함으로써 국제공조를 더욱 강화하고자 한다.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: This study was supported by intramural funds (grant NO. 6331-301) from the KDCA.

Acknowledgments: We thank Division of Infectious Disease Diagnosis Control of the 5 Regional Center for Disease Control and Prevention for support.

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

Author Contributions: Conceptualization: JAK. Data curation: IHK, JSN. Formal analysis: CYL, EJJ, SHH, KSC. Investigation: HJL. Project administration: JER, JGN. Writing – original draft: JAK. Writing – review & editing: EJK.

References

1. Li Z. How Beijing accidentally ended the zero COVID policy [Internet]. The Diplomat; 2023 [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://thediplomat.com/2023/01/how-beijing-accidentally-ended-the-zero-covid-policy/>
2. China enters new phase of COVID response [Internet]. Xinhua; 2023 [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://english.news.cn/20230109/1521678fe36247b3959ac5bab8e496a9/c.html>
3. Centers for Disease Control and Prevention. CDC announces negative COVID-19 test requirement from air passengers entering the United States from the People's Republic of China [Internet]. CDC; 2022 [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2022/p1228-COVID-china.html>
4. Davies A, Mao F. Covid in China: US imposes Covid testing for visitors from China [Internet]. BBC; 2022 [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://www.bbc.com/news/world-asia-china-64111492>
5. Ministero della Salute (IT). Covid-19, travellers [Internet]. Ministero della Salute (IT); 2023 [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://www.salute.gov.it/portale/nuovo-coronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=english&id=5412&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>
6. S. Korea begins COVID-19 testing for arrivals from China [Internet]. Yonhap News Agency; 2023 [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://en.yna.co.kr/view/AEN20230102007352315>
7. gisaid.org [Internet]. Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data; 2022 [cited 2022 Nov 1]. Available from: <https://www.gisaid.org>
8. Kim IH, Park AK, No JS, et al. Omicron subvariants (BQ.1, BQ.1.1, etc.) outbreak status. Public Health Wkly Rep 2022;15:2917-24.
9. World Health Organization. XBB.1.5 updated rapid risk assessment, 25 January 2023 [Internet]. World Health Organization; 2023 [cited 2023 Jan 30]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/25012023xbb.1.pdf?sfvrsn=c3956081_1
10. World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update. 127th ed. World Health Organization; 2023.

Surveillance and Outbreak Status of SARS-CoV-2 Originated from China

Jeong-Ah Kim¹, Il-Hwan Kim¹, Jin Sun No¹, HyeokJin Lee¹, Chae Young Lee¹, Eun-Jung Lee²,
Sahyun Hong², Kyu-Sik Chang², Jee Eun Rhee¹, Jeong-Gu Nam², Eun-Jin Kim^{1*}

¹Division of Emerging Infectious Diseases, Bureau of Infectious Disease Diagnosis Control,
Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea,

²Division of Laboratory Diagnosis Analysis, Capital Regional Center for Disease Control and Prevention,
Korea Disease Control and Prevention Agency, Incheon, Korea

ABSTRACT

The Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) is conducting variant analysis through whole genome analysis to strengthen quarantine measures for confirmed cases of coronavirus disease 2019 arriving from China, as the number of confirmed cases in China has increased since December 2022. The BA.5 subvariants, which include BA.5 and BF.7, have been identified in >90% of confirmed cases of Chinese origin by Korea Respiratory Virus Integrated Surveillance System. An examination of Chinese-origin genetic data shared by China and other countries in the Global Initiative for Sharing All Influenza Data confirms similar findings, indicating that BA.5 subvariants, including BA.5 and BF.7, are currently predominant in China, accounting for >90% of cases. To date, no variants of significant concern have been identified. However, as the number of confirmed cases in China rises, the KDCA will continue to conduct enhanced mutation surveillance to detect the introduction and/or domestic emergence of new variants. In addition, the KDCA will strengthen international cooperation by actively sharing relevant information.

Key words: SARS-CoV-2; Variant of concern; Omicron; China

***Corresponding author:** Eun-Jin Kim, Tel: +82-43-719-8140, E-mail: ekim@korea.kr

Since December 2022, when China eased most of its restrictions to prevent the spread of coronavirus disease (COVID-19), the number of COVID-19 cases and related deaths in China has been reported to have increased dramatically [1,2]. In response to the rapid spread of the disease in China and concerns about the introduction of new variants of the causative pathogen, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), countries, such as Japan, the

United States, the United Kingdom, and France, have recently required testing for SARS-CoV-2 and a negative test result for all passengers departing from mainland China [3,4]. Furthermore, other countries, such as Italy, are conducting expanded and enhanced mutation analysis of confirmed Chinese cases to monitor for new Chinese variants [5]. On December 16, the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) added China to the targeted quarantine at Incheon Airport

to strengthen quarantine measures. In addition, Polymerase Chain Reaction testing on the first day of entry is required for individuals who arrived from China as of January 2, 2023, and whole genome analysis is performed on all analyzable specimens of confirmed cases for mutation surveillance [6]. Therefore, we aim to analyze and report on recent mutation trends in China by analyzing the results of whole genome analysis of positive specimens from confirmed cases in China, as well as Chinese-derived genetic information identified in China or other countries participating in the Global Initiative for Sharing All Influenza Data (GISAID) [7].

The KDCA runs Korea Respiratory Virus Integrated Surveillance System (K-RISS), which tracks SARS-CoV-2 variants from local and imported cases [8]. K-RISS was used to analyze samples from 482 Chinese-origin confirmed cases in quarantine and the community from November 2022 to January 27, 2023; the results revealed the predominance of the BA.5 family (96.3%). Among the subvariants, BA.5 was found in 63.7% of cases (BA.5.2 [61.5%], BA.5 [1.2%]), followed by BF.7 (32.8%), BQ.1 (0.4%), and BQ.1.1 (0.2%), and

BN.1 (1.9%), BA.2 (1.0%), and BA.2.75 (0.8%) (Table 1). Variant analysis of short-stay cases in China is also being conducted within K-RISS following the enhanced quarantine after January 2, 2023. Ninety-five samples from 698 confirmed short-stay cases were subjected to whole genome analysis from January 2 to 24, of which the BA.5 family accounted for 93.7%. BA.5 was found in 51.6% of cases (BA.5.2 [51.6%]), followed by BF.7 (41.1%), and BQ.1.1 (1.1%). The detection rates for the other subvariants were 3.2% for BA.2, 2.1% for BA.2.75, and 1.1% for BN.1 (Table 2). BF.7 have shown an increase from 37.5% in week 1, 2023 to 60.0% in week 4, while BA.5 (BA.5.2) was detected at 60.7% in week 1 and 20.0% in week 4 (Figure 1).

Furthermore, from November 2022 to January 27, 2023, genetic information from 7,047 China-related cases registered in GISAID were reviewed and revealed that the BA.5 gene was present in 6,285 sequences registered in China. BA.5 accounted for 63.4% of the variance (BA.5.2 [61.3%], BA.5 [2.1%]), followed by BF.7 (32.8%), BQ.1 (0.8%), and BQ.1.1 (1.2%), while BA.2.75 (0.3%) and BN.1 (0.6%) were other subvariants

Table 1. Detection rate of variants related from China using K-RISS (1 November 2022 to 27 January 2023)

	Omicron subvariant detection rates (%)							
	BA.5 sublineage					BA.2	BA.2.75	BN.1
	BA.5 ^{a)}	BF.7	BQ.1	BQ.1.1	Subtotal			
November 2022– (482 cases)	63.7	32.8	0.4	0.2	96.3	1.0	0.8	1.9

K-RISS=Korea Respiratory Virus Integrated Surveillance System. ^{a)}Except BF.7 and BQ.1 and BQ.1.1, BA.5 sublineages are aggregated with BA.5, which has BA.5.2 (63.1%) and BA.5 (1.3%).

Table 2. Detection rate of variants of short-term visitor from China (2 January 2023 to 24 January 2023)

	Omicron subvariant detection rates (%)						
	BA.5 sublineage				BA.2	BA.2.75	BN.1
	BA.5 ^{a)}	BF.7	BQ.1.1	Subtotal			
2–24 January 2023 (95 cases)	51.6	41.1	1.1	93.7	3.2	2.1	1.1

^{a)}Except BF.7 and BQ.1 and BQ.1.1, BA.5 sublineages are aggregated with BA.5, which has BA.5.2 (51.6%).

(Table 3). In December, three cases of the recombinant variant XBB.1.5 were reported, which is rapidly increasing in the United States and other countries, and is characterized by elevated immune evasion [9]. During the same period, GISAID received genetic information from 279 Chinese-origin cases in the Republic of Korea, with the BA.5 family accounting for 98.2%. BA.5 represented 73.5% of total cases (BA.5.2 [71.7%], BA.5 [1.8%]), followed by BF.7 (24.0%), BQ.1 (0.4%), and BQ.1.1 (0.4%). Except for China and the Republic of Korea, 483 Chinese-origin genomes were registered from the

following countries: Japan (n=311); Singapore (n=89); France (n=30); Italy (n=28); Taiwan (n=17); Iran (n=5); and the United States (n=3). The BA.5 family accounted for 97.5% of cases, with the BA.5 subvariant accounting for 60.5% of cases (BA.5.2 [58.2%] and BA.5 [2.3%]), followed by BF.7 (36.0%), BQ.1 (0.2%), and BQ.1.1 (0.8%). Furthermore, an analysis of 18,906 whole genomes collected since September provided by the Chinese Centers for Disease Control revealed that Omicron BA.5 (BA.5.2) accounted for 70.8% of the predominant variants in China, while BF.7 accounted for 23.4% [10].

The results of K-RISS surveillance, which included short-stay cases from China, as well as genetic data from China and other countries shared in GISAID, revealed a similar pattern. BA.5 subvariants, including BA.5 and BF.7, currently account for >90% of cases in China. VOC lineages requiring prioritized attention and monitoring, such as XBB.1.5, have been observed in confirmed cases of domestic arrivals from China. However, because the number of confirmed cases in China has increased significantly, ongoing surveillance is required to determine the spread of XBB.1.5 and the emergence of other new variants. As a result, the KDCA will continue to monitor the introduction, occurrence, and prevalence of new variants through enhanced mutation surveillance of confirmed cases

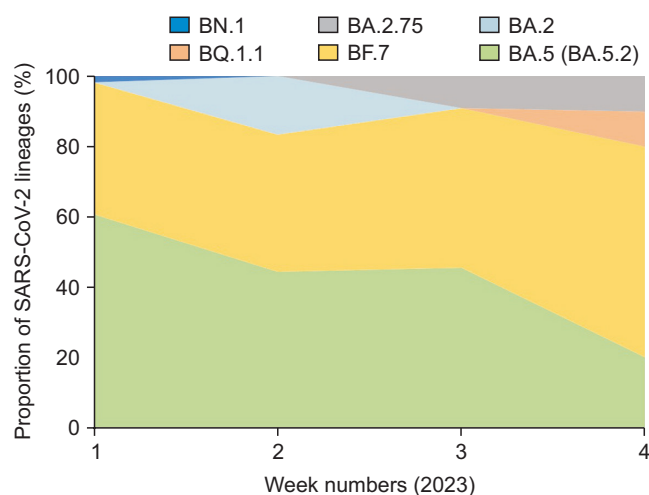


Figure 1. Proportion of variants for short-term visitor from China (2 January 2023 to 24 January 2023)
SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Table 3. Detection rate of variants related from china using GISAID (1 November 2022 to 27 January 2023).

Country (case)	Omicron subvariant detection rates (%)									
	BA.5 sublineage					BA.2	BA.2.75	BN.1	XBB.1.5	기타
	BA.5 ^{a)}	BF.7	BQ.1	BQ.1.1	Subtotal					
Total (7,047)	63.6	32.7	0.8	1.1	98.2	0.4	0.3	0.7	0.4	0.0
China (6,285)	63.4	32.8	0.8	1.2	98.3	0.3	0.3	0.6	0.0	0.4
Other ^{b)} (483)	60.5	36.0	0.2	0.8	97.5	1.0	0.8	0.4	0.0	0.2
Korea (279)	73.5	24.0	0.4	0.4	98.2	0.0	0.0	1.8	0.0	0.0

GISAID=Global Initiative on Sharing All Influenza. ^{a)}Except BF.7 and BQ.1 and BQ.1.1, BA.5 sublineages are aggregated with BA.5, which has BA.5.2 (China 61.3%, Other 58.2%, Korea 71.7%) and BA.5 (China 2.1%, Other 2.3%, Korea 1.8%). ^{b)}Japan 311, Singapore 89, France 30, Italy 28, Taiwan 17, Iran 5, USA 3.

among Chinese arrivals and actively share relevant analytical data to strengthen international cooperation.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: This study was supported by intramural funds (grant NO. 6331-301) from the KDCA.

Acknowledgments: We thank Division of Infectious Disease Diagnosis Control of the 5 Regional Center for Disease Control and Prevention for support.

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

Author Contributions: Conceptualization: JAK. Data curation: IHK, JSN. Formal analysis: CYL, EJJ, SHH, KSC. Investigation: HJL. Project administration: JER, JGN. Writing – original draft: JAK. Writing – review & editing: EJK.

References

1. Li Z. How Beijing accidentally ended the zero COVID policy [Internet]. The Diplomat; 2023 [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://thediplomat.com/2023/01/how-beijing-accidentally-ended-the-zero-covid-policy/>
2. China enters new phase of COVID response [Internet]. Xinhua; 2023 [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://english.news.cn/20230109/1521678fe36247b3959ac5bab8e496a9/c.html>
3. Centers for Disease Control and Prevention. CDC announces negative COVID-19 test requirement from air passengers entering the United States from the People's Republic of China [Internet]. CDC; 2022 [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2022/p1228-COVID-china.html>
4. Davies A, Mao F. Covid in China: US imposes Covid testing for visitors from China [Internet]. BBC; 2022 [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://www.bbc.com/news/world-asia-china-64111492>
5. Ministero della Salute (IT). Covid-19, travellers [Internet]. Ministero della Salute (IT); 2023 [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://www.salute.gov.it/portale/nuovo-coronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=english&id=5412&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>
6. S. Korea begins COVID-19 testing for arrivals from China [Internet]. Yonhap News Agency; 2023 [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://en.yna.co.kr/view/AEN20230102007352315>
7. gisaid.org [Internet]. Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data; 2022 [cited 2022 Nov 1]. Available from: <https://www.gisaid.org>
8. Kim IH, Park AK, No JS, et al. Omicron subvariants (BQ.1, BQ.1.1, etc.) outbreak status. Public Health Wkly Rep 2022;15:2917-24.
9. World Health Organization. XBB.1.5 updated rapid risk assessment, 25 January 2023 [Internet]. World Health Organization; 2023 [cited 2023 Jan 30]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/25012023xbb.1.pdf?sfvrsn=c3956081_1
10. World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update. 127th ed. World Health Organization; 2023.

만성콩팥병 유병률 추이, 2011-2021년

만성콩팥병 유병률(만 19세 이상, 연령표준화)은 2021년 6.3%로 2020년 6.7%에 비해 큰 변화가 없었다(그림 1). 2021년을 기준으로 연령이 증가할수록 만성콩팥병 유병률이 증가하여 60대는 12.0%, 70대 이상은 26.5%이었다(그림 2).

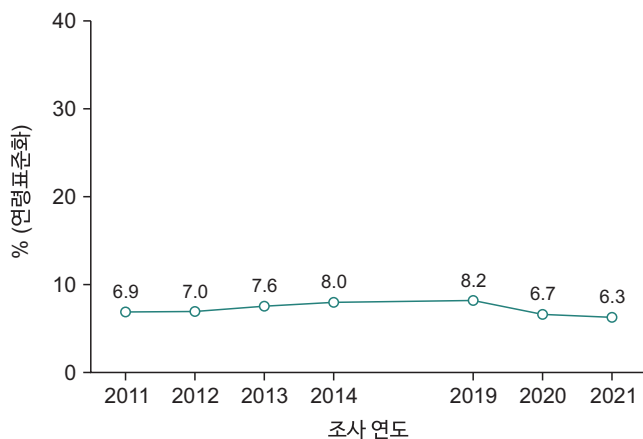


그림 1. 만성콩팥병 유병률 추이, 2011-2021년

*만성콩팥병 유병률: 만 19세 이상을 대상으로 사구체여과율(CKD-EPI 공식 적용)이 60 ml/min/1.73 m² 이상이면서 소변 알부민/크레아티닌 비율이 30 mg/g 이상인 경우 또는 사구체여과율이 60 ml/min/1.73 m² 미만인 경우의 분율

**CKD-EPI: Chronic kidney disease-Epidemiology Collaboration equation

†2015-2018년에 요알부민을 미분석하여 유병률 미제시

‡그림 1의 연도별 값은 2005년 추계인구로 연령표준화

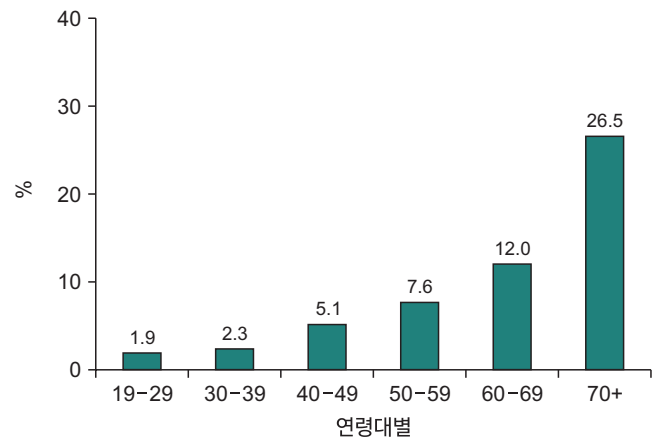


그림 2. 연령대별 만성콩팥병 유병률, 2021년

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

작성부서: 질병관리청 만성질환관리국 건강영양조사분석과

QuickStats

Trends in the Prevalence of Chronic Kidney Disease, 2011–2021

The age-standardized prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Korean adults aged ≥ 19 years was 6.3% in 2021, which was close to the prevalence of 6.7% in 2020 (Figure 1). In 2021, the prevalence of CKD was observed to be associated with age; the prevalence were 26.5% in people aged ≥ 70 years and 12.0% in people aged ≥ 60 years (Figure 2).

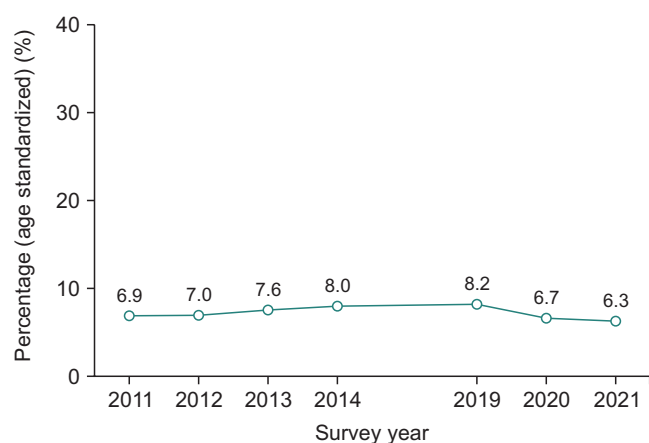


Figure 1. Trends in the prevalence of chronic kidney disease, 2011–2021

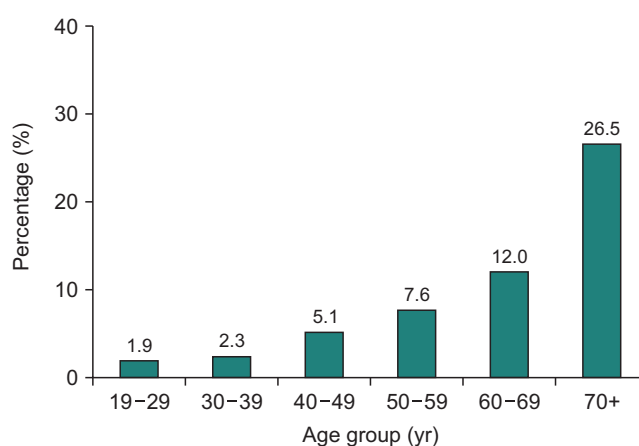


Figure 2. Prevalence of chronic kidney disease by age, 2021

*Chronic kidney disease: Glomerular filtration rate (CKD-EPI equation) ≥ 60 ml/min/1.73 m² and urine albumin/creatinine ratio ≥ 30 mg/g, OR Glomerular filtration rate (CKD-EPI equation) < 60 ml/min/1.73 m² among those aged ≥ 19 years.

**CKD-EPI: Chronic kidney disease-Epidemiology Collaboration equation.

†Results from 2015 to 2018 are not shown due to the absence of data regarding albuminuria.

‡Age-standardized prevalence was calculated using the 2005 Population Projections for Korea.

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

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