



2022-2023절기 인플루엔자 및 호흡기바이러스 병원체 감시 결과

우상희, 이남주, 이재희, 이지은, 김은진*

질병관리청 감염병진단분석국 신종병원체분석과

초 록

질병관리청 신종병원체분석과는 2022년 36주부터 2023년 35주까지인 2022-2023절기 동안 표본감시 참여의료기관으로부터 수집된 15,009개의 호흡기 유증상자 검체로부터 유전자검출검사를 통해 원인병원체 검출 현황 파악 및 바이러스의 특성분석을 수행하였다. 인플루엔자바이러스는 1,341건(8.9%) 검출되었으며 A(H3N2) 1,085건(80.9%), A(H1N1)pdm09 211건(15.7%), B형 45건(3.4%) 순으로 확인되었다. 유전형을 분석한 결과 백신주와 유사한 계통군이 유행함을 확인하였다. 분리된 인플루엔자바이러스의 항원형은 백신주에 유효한 중화능을 가지고 있었으며 치료제(oseltamivir, zanamivir, peramivir)에 대하여 내성이 없는 것을 확인하였다. 호흡기바이러스의 경우 리노바이러스가 1,978건(13.2%)으로 가장 많이 검출되었고 아데노바이러스 1,564건(10.4%), 메타뉴모바이러스 1,456건(9.7%), 파라인플루엔자바이러스 1,430건(9.5%), 호흡기세포융합바이러스 1,139건(7.6%), 보카바이러스 794건(5.3%), 사람코로나바이러스 742건(4.9%) 순으로 검출되었다. 코로나바이러스감염증-19 방역정책 완화 후 호흡기바이러스 질환이 계절성 없이 증가하는 경향을 나타내었으며 이는 국가 호흡기바이러스 감시에 대한 중요성을 시사한다. 본 부서에서는 호흡기바이러스 원인 병원체에 대한 면밀한 모니터링을 통해 발생 추이에 대한 변화와 인플루엔자바이러스에 대한 특성분석을 지속할 예정이다.

주요 검색어: 인플루엔자; 호흡기바이러스; 국가호흡기바이러스 통합감시; 병원체 감시; 2022-2023절기

서 론

인플루엔자 및 호흡기바이러스 7종(호흡기상피세포융합바이러스, 아데노바이러스, 리노바이러스, 파라인플루엔자바이러스, 메타뉴모바이러스, 사람코로나바이러스 및 보카바이러스)은 4급 감염병으로 전수 감시가 아닌 표본감시를 통해 유행 양상을 파악하고 있다. 이에 질병관리청 신종병원체 분석과에서는 호흡기 병원체의 유행 양상 및 특성 분석을 위

해 국가 호흡기바이러스 통합감시(Korea Respiratory Virus Integrated Surveillance System, K-RISS)체계를 운영하고 있으며, 이는 표본감시기관 의원급 의료기관 77개소를 포함한 150여 개의 의료기관이 참여하고 있다. K-RISS는 코로나바이러스감염증-19(코로나19) 등급 하향 조정에 대비하여 2023년 1월부터 SARS-CoV-2를 감시 병원체에 포함하여 운영하였고, 4급 감염병으로 등급 하향 조정 이후(2023년 8월 31일)에도 안정적으로 검출 양상을 모니터링하고 있다. 병원체

Received December 26, 2023 Revised January 4, 2024 Accepted January 8, 2024

*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.



핵심요약

① 이전에 알려진 내용은?

인플루엔자바이러스는 주로 겨울-봄철에 유행하였으나 코로나19 유행 이후 검출되지 않았다가 2021-2022절기부터 A(H3N2)형 바이러스가 검출되기 시작하여 낮은 검출률을 보였다.

② 새로이 알게 된 내용은?

2022-2023절기 겨울철에 A(H3N2)형 인플루엔자바이러스가 증가하기 시작하여 계절성이 회복되었고 A(H3N2), A(H1N1)pdm09, B형 바이러스가 2022-2023절기 하반기까지 지속적으로 검출되었다. 아데노바이러스의 경우 2023년 29주 이후 급격히 증가하는 이례적 양상을 나타내었다.

③ 시사점은?

코로나19 대유행 이후 인플루엔자바이러스의 계절성 유행은 2022-2023절기에서 처음 확인되었다. 집단면역이 낮은 상태에서의 호흡기바이러스의 감염은 비특이적 유행 양상으로 나타내어졌고 이는 앞으로의 유행 예측을 어렵게 하고 있다. 이에 따라 호흡기감염병 발생 조기 인지를 위한 국가 호흡기 바이러스 감시가 중요하며 지속적인 감시와 면밀한 모니터링이 필요하다.

감시에 참여하고 있는 77개 표본감시 의원급 의료기관은 내과 23개소, 소아청소년과 43개소, 가정의학과 9개소 및 이비인후과 2개소로 구성이 되어있으며, 이 중 72개소는 인플루엔자 임상감시에도 참여하고 있다. 표본감시 의료기관에서 수집된 검체는 각 지역의 18개 시·도 보건환경연구원에서 총 9종(코로나19, 인플루엔자, 호흡기세포융합바이러스, 아데노바이러스, 리노바이러스, 파라인플루엔자바이러스, 메타뉴모바이러스, 사람코로나바이러스 및 보카바이러스)에 대하여 유전자 검출검사(real-time reverse transcription polymerase chain reaction, real-time RT-PCR)를 수행한다. 본 부서에서는 매주 유전자 검출검사 결과를 취합하고 분석하여 질병관리청 홈페이지 감염병포털에 결과를 공유하고 있다. 또한 인플루엔자의 경우 유전자 분석을 통해 병원체 특성(백신주 상동

성, 치료제 내성 등)을 모니터링하고 있으며, 검체로부터 바이러스를 분리하여 항원형 및 치료제 표현형 분석 또한 수행하고 있다. 또한 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 지정 국립인플루엔자센터로서 매주 국내 검출 현황 및 인플루엔자 분리주를 WHO에 공유하고 세계 인플루엔자 감시 및 대응을 위한 협력체계(Global Influenza Surveillance and Response System, GISRS) 운영에 참여함으로 국제적 인플루엔자 유행 및 대유행 대비, 백신주 선정에 기여하고 있다. 본 원고를 통해 2022-2023절기(2022년 36주부터 2023년 35주까지) 국내 인플루엔자 및 호흡기바이러스 검출 양상과 분리된 인플루엔자바이러스의 특성분석을 통한 유전형, 항원형 및 치료제 내성에 대한 결과를 공유하고자 한다.

방 법

1. 국내·외 인플루엔자 및 호흡기바이러스 검출 현황

2022-2023절기 동안 국내에서 수집된 검체 15,009건을 18개 시·도 보건환경연구원에서 인플루엔자 및 호흡기바이러스 7종의 유전자 검출검사(real-time RT-PCR)를 수행하였고 검출된 건수를 기반으로 병원체 검출률을 분석하였다. 국외의 경우 WHO FluNet에 보고된 인플루엔자 양성 검출 건수와 검사 건수를 바탕으로 북반구 지역의 인플루엔자 검출률과 아형 검출률을 분석하였다[1].

2. 인플루엔자바이러스 특성분석

인플루엔자바이러스의 주요 유전자인 hemagglutinin 계통도 분석(phylogenetic analysis)을 통해 유전형을 분석하여 바이러스의 계통군과 해당년도 백신주와의 유사성을 확인하였으며, neuraminidase (NA) 유전자 염기서열로 치료제 내성 변이 유전자를 확인하였다. 인플루엔자바이러스로 확인된 검체는 A(H1N1)pdm09 및 B형은 Madin-Darby canine kidney (MDCK) 세포에, A(H3N2)의 경우, MDCK-SIAT1 세포에

접종하여 바이러스를 증식하였다. 증식된 바이러스를 이용하여 치료제(oseltamivir, zanamivir, peramivir)에 대한 내성 표현형 분석과 백신주에 면역된 족제비 항혈청에 대한 항원형 분석을 하였다[2].

결 과

1. 인플루엔자바이러스 검출 현황

2022-2023절기에 15,009건의 검체가 수집되었으며 그 중 인플루엔자바이러스는 1,341건으로 8.9%의 검출률을 확인하였으며, 52주에 가장 높은 검출률을 보인 후 차츰 감소하다 2023년 11주부터 소폭적인 상승과 감소 추세가 반복되는 경향을 보였다. 인플루엔자바이러스 아형은 A(H3N2)가 80.9%로 가장 많이 검출되었고 A(H1N1)pdm09 15.7%, B형 3.4% 순으로 확인되었다(표 1).

이번 절기는 절기 시작과 함께 인플루엔자바이러스가 검출되었는데 아형은 A(H3N2)로 확인되었으며, B형은 43주, A(H1N1)pdm09는 53주에 각각 첫 검출되었다. A(H3N2)는

첫 검출 이후 2023년 27주까지 주요한 유행아형으로 확인되었으나 28주 이후에는 A(H1N1)pdm09가 주로 검출되는 경향을 나타내었다(그림 1).

우리나라와 계절성이 같은 북반구 지역의 인플루엔자 검출 양상은 우리나라와 마찬가지로 절기 첫 주부터 인플루엔자가 검출, 2022년 49주에 검출 건수와 검출률이 가장 높았으며 대부분 A형 인플루엔자가 검출되었다. 이후 검출률 감소 후 다시 소폭 상승하는 경향을 나타내었으며 이 시기에는 주로 A(H1N1)pdm09가 검출되는 것으로 우리나라와 인플루엔자 검출 경향 및 유행아형이 유사함이 관찰되었으며, 검출률은 다소 낮은 것으로 확인되었다(그림 2).

2. 인플루엔자 이외 호흡기바이러스 검출 현황

7종의 호흡기바이러스 중 2022-2023절기에 가장 많이 검출된 바이러스는 리노바이러스로 13.2%의 검출률을 보였다. 아데노바이러스 10.4%, 메타뉴모바이러스 9.7%, 파라인플루엔자바이러스 9.5%, 호흡기세포융합바이러스 7.6%, 보카바이러스 5.3%, 사람코로나바이러스 4.9% 순으로 검출되

표 1. 국내 인플루엔자바이러스 검출 현황

절기	검체 건수	검출 건수(%)			
		합계	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	B
2022-2023	15,009	1,341 (8.9)	211 (15.7)	1,085 (80.9)	45 (3.4)

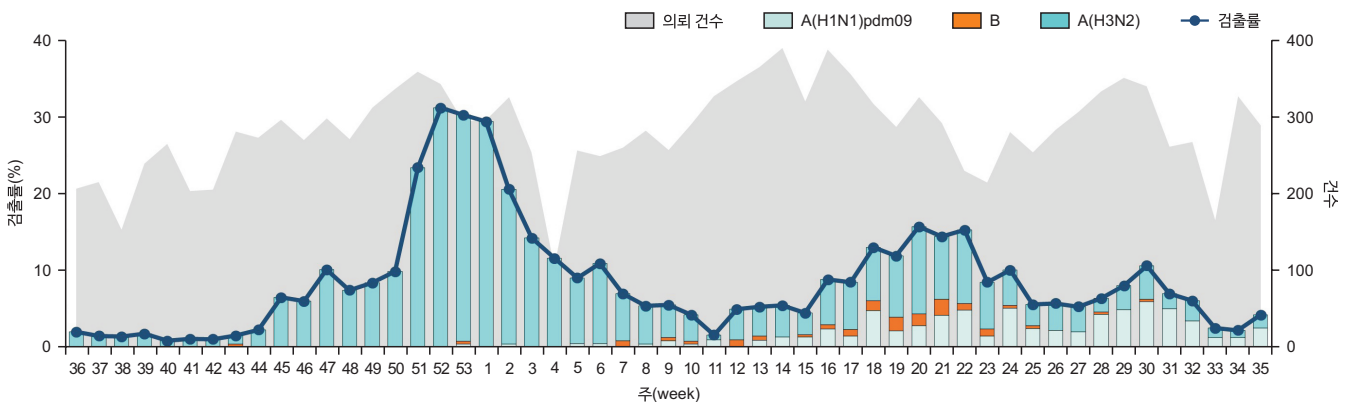


그림 1. 2022-2023절기 국내 인플루엔자바이러스 주별 검출 현황

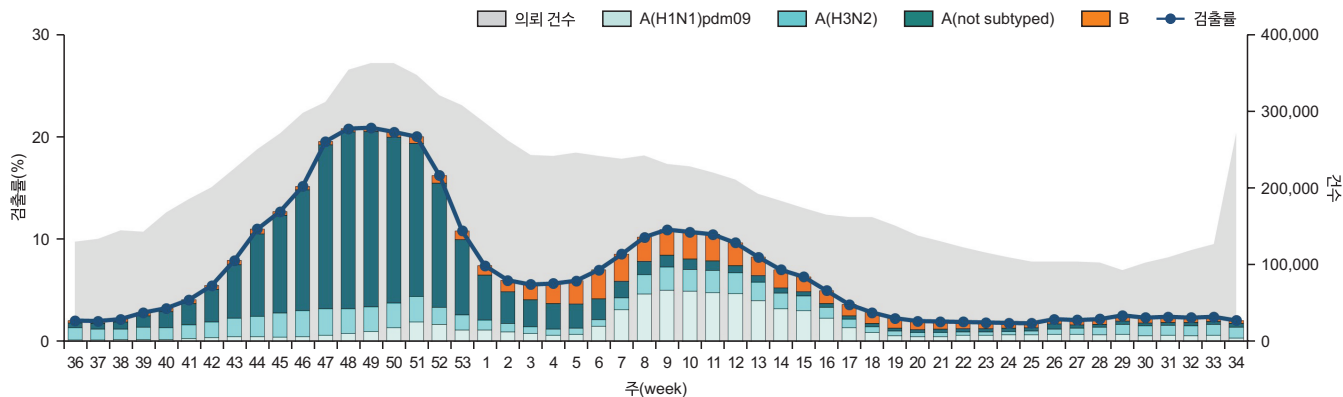


그림 2. 2022-2023절기 북반구 인플루엔자바이러스 주별 검출 현황

표 2. 호흡기바이러스 검출 현황

절기	검체 건수 ^{a)}	검출 건수(%)							
		SARS-CoV-2 ^{b)}	리노 바이러스	아데노 바이러스	보카 바이러스	메타뉴모 바이러스	파라인플루엔자 바이러스	호흡기세포융합 바이러스	사람코로나 바이러스
2022-2023	15,009 (10,190)	936 (9.2)	1,978 (13.2)	1,564 (10.4)	794 (5.3)	1,456 (9.7)	1,430 (9.5)	1,139 (7.6)	742 (4.9)

^{a)}괄호 안의 건수는 2023년 1-35주 동안 수집된 검체로, 코로나바이러스감염증-19 검출률 산출에 활용된 검체 건수임. ^{b)}Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)는 2023년 1-35주까지의 검출 건수 및 검출률을 나타냄.

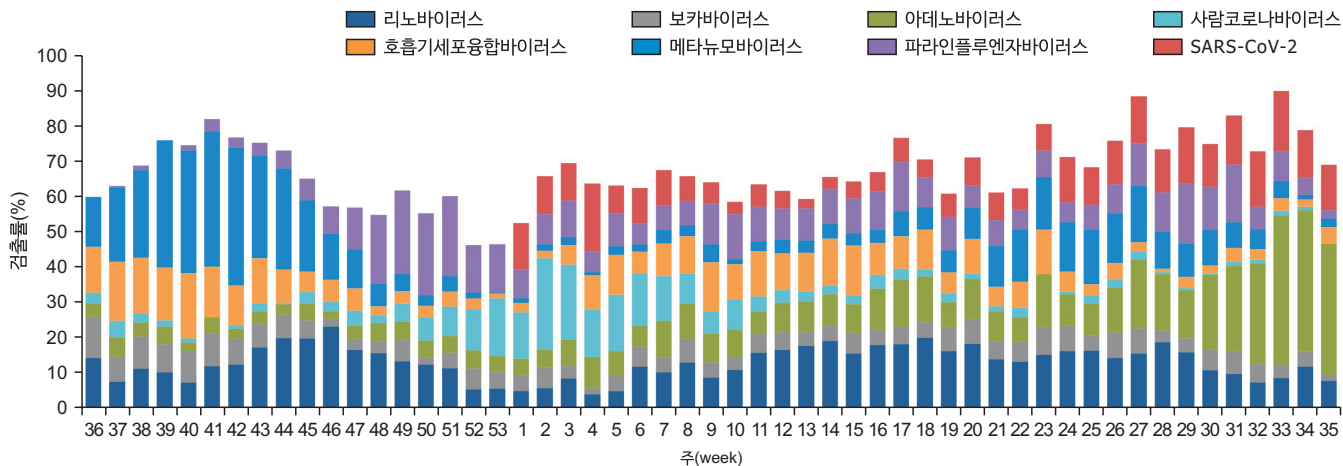


그림 3. 2022-2023절기 호흡기바이러스 주별 검출 현황

SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

었다. SARS-CoV-2는 2023년부터 감시사업 병원체로 포함하여 2023년 1-35주까지의 검출률을 산출하였으며 9.2%의 검출률을 나타내었다(표 2).

호흡기바이러스 중 보카바이러스는 10% 이하의 검출률을 절기 내내 유지하며 검출되는 양상을 보인 반면, 아데노바

이러스는 2023년 29주 이후 급격히 증가하는 양상을 보였고 33주에 42.4%로 가장 높은 검출률을 보였다. 리노바이러스와 SARS-CoV-2는 계절성 유행을 보이지 않고 연중 꾸준히 발생하는 경향을 나타냈다. 메타뉴모바이러스는 절기 시작인 가을철에 유행이 시작되어 42주에 39.0%로 가장 높은 검출률

을 보였다. 이후 파라인플루엔자바이러스, 사람코로나바이러스가 순차적으로 유행하였으며 호흡기세포융합바이러스는 가을철 유행 후 감소하다 겨울-봄철에 소폭 상승하여 유행하는 양상을 나타내었다(그림 3).

3. 2022-2023절기 국내 인플루엔자바이러스 특성

국내 검출된 인플루엔자의 특성분석을 위해 유전자 분석 및 항원형 분석을 수행하였다. 2022-2023절기에 가장 많이 검출된 A(H3N2)형의 유전자 분석 결과 2022-2023절기 백신주의 세부계통인 3C.2a1b.2a.2a.3a.1이 61.4%로 검출 비율이 가장 높았고, 그 외 확인된 바이러스도 모두 2022-2023절기 백신주의 세부계통으로 백신주와 유사함이 확인되었다. A(H1N1)pdm09의 경우 2개의 유전형이 확인되었으며, A(H3N2)와 마찬가지로 모두 2022-2023절기 백신주 세부계통으로 당해 연도 백신주와 유전형이 유사함을 확인하였다. 2022-2023절기 동안 B형은 Yamagata 1건을 제외하고 모두 Victoria로 확인되었다. Victoria형은 100% V1A.3a.2 세부계통으로 백신주와 일치함을 확인하였다(표 3). Yamagata형의 경우 낮은 바이러스 역가로 유전자 및 항원형 분석을 수행하지 못하였다.

NA 유전자 염기서열과 내성 표현형 분석을 통해 치료제에 내성이 있는지 분석한 결과, 치료제 내성 변이 유전자는 확인되지 않았고 NA 억제제인 oseltamivir (타미플루),

zanamivir (리렌자), peramivir (페라미플루)에 대해서도 치료제 내성이 없음을 확인하였다. 국내 발생한 인플루엔자바이러스 분리주를 백신주 면역 억제비 항원형과 중화반응을 이용한 항원형 분석 결과, 바이러스의 중화능이 백신주 역가(A(H1N1)pdm09 및 B는 320, A(H3N2)는 640) 대비 4배 이내였으며 이를 통해 백신주 혈청이 국내 분리주를 효과적으로 중화하는 것을 확인하였다.

논 의

국내 2021-2022절기에는 여전한 코로나19 대유행 상황으로 인플루엔자바이러스가 0.6%로 낮은 수준의 검출률을 보였지만 2022-2023절기에는 전체 검출률이 8.9%로 증가하였고 늦가을에 검출이 증가하여 코로나19 발생 이후 첫 유행 패턴을 나타내었다[3]. 북미 지역에서도 마찬가지로 2022-2023절기에 인플루엔자바이러스가 계절성 유행 양상이 시작함을 확인할 수 있었다[4]. 국내와 계절이 유사한 북반구의 인플루엔자 검출 양상은 겨울철에 높은 수준으로 유행하였으며 A(H3N2)형 인플루엔자바이러스가 주로 검출되었다. 이후 초봄에 겨울철보다 낮은 수준으로 유행하였고 주로 A(H1N1)pdm09형이 검출되었다[1]. 특히 주차별로 보면 22년 49주차에 정점을 보인 후 감소세를 보이다 다시 소폭으로 검출 증가를 보인 후 23년 9주 이후 지속적으로 감소세가 지속되어

표 3. 2022-2023절기 국내 인플루엔자바이러스 특성 분석

바이러스	2022-2023절기 백신주 유전형	2022-2023절기 국내 인플루엔자바이러스		
		유전형(%)	치료제 내성	항원형 역가 ^{a)}
A(H1N1)pdm09	6B.1A.5a.2	6B.1A.5a.2a (78.7) 6B.1A.5a.2a.1 (21.3)	없음	160-640
A(H3N2)	3C.2a1b.2a.2a	3C.2a1b.2a.2a.3a.1 (61.4) 3C.2a1b.2a.2a.1 (26.0) 3C.2a1b.2a.2b (10.6) 3C.2a1b.2a.2a.1b (2.0)	없음	80-320
B(Victoria)	1A.3a.2	V1A.3a.2 (100)	없음	80-320

^{a)}역가 40 이상일 경우 중화능이 유효한 것으로 봄.

하절기 5% 미만으로 검출되는 양상이 확인되었다. 국내의 경우 전 세계 북반구 검출 양상과 비슷한 패턴을 보였으나, 유행 정점이 3주 뒤인 52주 차였으며, 2차 유행의 정점은 20주로 국외 유행시기보다 지연되어 이례적으로 하절기에도 높은 검출률을 보여 유행이 지속되었음을 확인하였다. 그리고 국내에서는 B형의 검출이 2023년 7주에 확인된 후 매우 낮은 검출률을 보였으나, 국외의 경우 절기 초부터 꾸준히 검출되다 2023년에는 검출이 증가하여 인플루엔자 양성 중 24.3%의 비율로 검출되었다. 국내 검출 인플루엔자는 백신주와 유행형이 유사하고 중화능 또한 유효한 것으로 확인되어 백신주와의 일치율이 높은 것을 알 수 있었다. 국외의 경우 치료제인 oseltamivir, zanamivir, peramivir에 대해서 내성이 4건 확인되었으나, 국내의 경우 유전자 변이는 확인되지 않았고 표현형 또한 모두 감수성으로 확인되어 인플루엔자바이러스 치료제는 모두 유효함을 알 수 있었다[5]. 호흡기바이러스의 경우 코로나19 발생 이후에 기존의 계절성 유행과 다른 시기에 검출됨을 보였다. 파라인플루엔자의 경우 보통 4월에서 8월까지 유행하는 바이러스이나 이번 절기에는 겨울철에 검출률이 증가하였고 여름철까지 검출이 지속되었다. 2021-2022절기에도 파라인플루엔자바이러스는 가을철에 높은 비율로 검출되었는데, 이때는 완화된 방역조치로 인한 대면활동 증가로 병원체 검출이 늘어난 것으로 추정되었으며 이번 절기에도 기존 유행시기와 다른 검출 양상을 보임에 따라 발생 추이를 면밀히 모니터링할 필요가 있다[6]. 메타뉴모바이러스는 주로 초봄에 유행하는 바이러스이지만 늦여름-가을철에 급격히 증가하였고, 연중 낮은 수준으로 꾸준히 검출되는 아데노바이러스는 2023년 29주부터 급격히 검출률이 증가 후 34주 이후 감소 추세를 나타냈다.

코로나19 발생 이후 처음으로 2022-2023절기에 국내에서 인플루엔자 유행이 확인되었고, 하절기까지도 그 유행이 지속되었으며 전반적인 호흡기바이러스의 검출 양상 변화와 함께 이전과 다른 시기에 병원체의 유행이 관찰되고 있다. 이

는 코로나19 동안 사회적 거리 두기와 엄격한 개인방역으로 호흡기바이러스에 대한 노출이 거의 없다가 위기 해제에 따른 빠른 일상 회복과 대면접촉의 증가, 다양한 형태의 사회적 교류로 감염 기회가 늘어나면서 호흡기바이러스가 비유행 시기임에도 불구하고 비특이적인 유행이 이루어지고 있는 것으로 보이며 일부 국가에서도 이례적 시기에 호흡기바이러스가 유행하는 것이 보고되었다[7-9]. 이러한 비특이적 유행은 앞으로의 호흡기바이러스 유행 예측을 더욱 어렵게 하고 있다 [10].

이에 국가 호흡기바이러스 감시의 중요성이 더욱 높아졌으며 본 부서는 인플루엔자 및 호흡기바이러스에 대한 지속적인 면밀한 감시와 결과 환류로 지역사회 호흡기감염병 환자의 효과적인 관리를 위한 의료현장 대응을 지원코자 하며, 또한 인플루엔자 유행 양상과 특성을 WHO와 공유함으로써 다음 절기 백신주 선정과 유행 대비에 기여하고자 한다.

Declarations

Ethics Statement: Ethics approval for the study protocol and analysis of the data was obtained from the Institutional Review Board of the KDCA (2022-02-05-C-A).

Funding Source: This study was supported by intramural funds (grant NO. 6300-6332-304) from the KDCA.

Acknowledgments: We thank 18 Public Health and Environment Research Institutes for support.

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

Author Contributions: Data curation: SHW, NJL. Formal analysis: SHW, NJL, JHL, JER. Investigation: SHW, JHL. Resources: NJL, JHL. Supervision: JER, EJK. Visualization: SHW, NJL, EJK. Writing - original draft: SHW. Writing - review & editing: JER, EJK.

References

1. World Health Organization (WHO). Influenza laboratory surveillance information: virus detections by subtype reported to FluNet [Internet]. World Health Organization: 2023 [cited 2023 Dec 11]. Available from: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiZTk5ODcyOTEtZjA5YS00ZmI0LWFkZGUtODIxNGI5OTE3YjM0IiwidCI6ImY-2MTBjMGI3LWJkMjQtNGIzOS04MTBiLTNkYzI4MGFmYjU5MCI5ImMiOjh9>
2. Kim HM, Lee NJ, Kim MS, Kang C, Chung YS. Detection of neuraminidase inhibitors-resistant influenza virus through genetic and phenotypic analysis in Korea. *Public Health Wkly Rep* 2019;12:410-5.
3. Lee NJ, Woo SH, Lee JH, Rhee JE, Kim EJ. 2021-2022 Influenza and respiratory viruses laboratory surveillance report in the Republic of Korea. *Public Health Wkly Rep* 2023;16:53-65.
4. Ben Moussa M, Buckrell S, Rahal A, et al. National influenza mid-season report, 2022-2023: a rapid and early epidemic onset. *Can Commun Dis Rep* 2023;49:10-4.
5. World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2023-2024 northern hemisphere influenza season. World Health Organization; 2023.
6. Kim HM, Rhee JE, Lee NJ, et al. Recent increase in the detection of human parainfluenza virus during the coronavirus disease-2019 pandemic in the Republic of Korea. *Virology* 2022;19:215.
7. Olsen SJ, Winn AK, Budd AP, et al. Changes in influenza and other respiratory virus activity during the COVID-19 pandemic - United States, 2020-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1013-9.
8. Limb M. RSV: the year the respiratory infection "took its gloves off". *BMJ* 2021;374:n2078.
9. Eden JS, Sikazwe C, Xie R, et al. Off-season RSV epidemics in Australia after easing of COVID-19 restrictions. *Nat Commun* 2022;13:2884.
10. Chow EJ, Uyeki TM, Chu HY. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity. *Nat Rev Microbiol* 2023;21:195-210.

Korea 2022–2023 Influenza and Respiratory Viruses Laboratory Surveillance Report

SangHee Woo, Nam-Joo Lee, Jaehee Lee, Jee Eun Rhee, Eun-Jin Kim*

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

ABSTRACT

During the 2022–2023 season, spanning 36 weeks in 2022 and 35 weeks in 2023, we performed real-time reverse transcription polymerase chain reaction tests on 15,009 respiratory specimens to analyze the causative pathogens and viral characteristics. Of these, 1,341 cases (8.9%) tested positive for influenza. Among positive cases, 1,085 cases (80.9%) were identified as A(H3N2), 211 (15.7%) as A(H1N1)pdm09, and 45 (3.4%) as type B. Genotype analysis confirmed similarity to vaccine strains. Furthermore, antigens from isolated influenza viruses exhibited effective neutralizing activity against vaccine strains and lacked resistance to oseltamivir, zanamivir, and peramivir treatments. Regarding other respiratory viruses, Rhinovirus was the most prevalent, detected in 1,978 cases (13.2%), followed by adenovirus (1,564 cases, 10.4%), metapneumovirus (1,456 cases, 9.7%), parainfluenza virus (1,430 cases, 9.5%), respiratory syncytial virus (1,139 cases, 7.6%), bocavirus (794 cases, 5.3%), and human coronavirus (742 cases, 4.9%). Following the relaxation of coronavirus disease 2019 control measurements, we observed a seasonal increase in respiratory viral diseases, highlighting the importance of national respiratory viral surveillance. Our department remains committed to closely monitoring causative pathogens and analyzing influenza virus trends and characteristics.

Key words: Influenza virus; Influenza, respiratory viruses; Korea Respiratory Virus Integrated Surveillance System; Sentinel surveillance; 2022–2023 season

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

Introduction

Influenza and seven respiratory viruses—respiratory syncytial virus, adenovirus, rhinovirus, parainfluenza virus, metapneumovirus, human coronavirus, and bocavirus—are classified as Class 4 infectious diseases. This implies that they are subject to sentinel surveillance rather than mandatory

surveillance. The Division of Emerging Infectious Diseases of the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) operates the Korea Respiratory Virus Integrated Surveillance System (K-RISS). This system aims to analyze the prevalence and characteristics of respiratory pathogens. Over 150 health-care institutions, including 77 clinic-level healthcare institutions, actively participate as sentinel surveillance institutions.

Key messages

① What is known previously?

Influenza virus was mainly reported in winter and spring, but it was not widely detected after the COVID-19 pandemic. A(H3N2) virus began to be detected from the 2021–2022 season, showing a low detection rate.

② What new information is presented?

During the 2022–2023 season, the A(H3N2) influenza virus began to increase, and clear seasonality was observed. A(H3N2), A(H1N1)pdm09, and B viruses were continuously detected. After the 29th week of 2023, adenovirus exhibited an unusual increase in pattern.

③ What are implications?

After the COVID-19 pandemic, the seasonal outbreak of the influenza virus was first observed in the 2022–2023 season. Infection with respiratory viruses in a state of low herd immunity shows a non-specific pattern and it is difficult to predict future epidemics. Monitoring is crucial for early detection of respiratory infections, and continuous surveillance and monitoring are necessary.

Since January 2023, K-RISS has incorporated severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as a surveillance pathogen, anticipating the reclassification of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Even after the downgrade to a Class 4 infectious disease on August 31, 2023, K-RISS has maintained stable monitoring of detection patterns. Among the 77 clinic-level sentinel surveillance institutions, 23 are internal medicine practices, 43 pediatric practices, 9 are family medicine practices, and 2 are otolaryngology practices. Additionally, 72 of these institutions participate in clinical surveillance of influenza. Samples collected from these sentinel surveillance institutions undergo genetic detection (real-time reverse transcription polymerase chain reaction, real-time RT-PCR) for

nine different species: SARS-CoV-2, influenza virus, respiratory syncytial virus, adenovirus, rhinovirus, parainfluenza virus, metapneumovirus, human coronavirus, and bocavirus. Testing is conducted at the Public Health and Environment Research Institute of 18 cities and provinces. Our department collects and analyzes the weekly results of gene detection tests, which are subsequently shared on the Infectious Disease Portal on the KDCA website. For influenza, pathogen characteristics (vaccine strain homology, antiviral drug resistance, etc.) are monitored through genetic analysis. Viruses are also isolated from samples for antigenic and therapeutic phenotyping. As a World Health Organization (WHO)-designated National Influenza Center, our department shares weekly domestic detections and influenza isolates with the WHO. Furthermore, we actively participate in the global influenza surveillance and response system, contributing to international influenza epidemics, pandemic preparedness, and vaccine selection. This manuscript aims to present the detection patterns of influenza and respiratory viruses in the Republic of Korea (ROK) during the 2022–2023 season (from week 36 of 2022 to week 35 of 2023) and provide results of genotyping, antigenicity, and treatment resistance through the characterization of isolated influenza viruses.

Methods

1. Domestic and international influenza and respiratory virus detections

In the 2022–2023 season, a total of 15,009 samples collected in the ROK underwent genetic detection (real-time RT-PCR) for seven influenza and respiratory viruses at the Public Health and Environment Research Institute of 18 cities and provinces. The analysis of pathogen detection rates was based

on the number of positive detections. Internationally, the influenza detection rates and subtype detection rates in the Northern Hemisphere were analyzed by considering the number of positive influenza detections and tests reported to WHO FluNet [1].

2. Influenza virus characterization

Hemagglutinin, a key gene in influenza viruses, was subjected to genotyping through phylogenetic analysis to confirm the virus’s phylogeny and its resemblance to that year’s vaccine strain. Additionally, the neuraminidase (NA) gene was sequenced to identify drug-resistant variants. Samples identified as influenza viruses were inoculated into Madin-Darby canine kidney (MDCK) cells for A(H1N1)pdm09 and type B and MDCK-SIAT1 cells for A(H3N2). The multiplied viruses were subsequently used for resistance phenotyping against antiviral drug agents (oseltamivir, zanamivir, and peramivir) and antigen typing using weasel antiserum immunized with the vaccine

[2].

Results

1. Influenza virus detections

During the 2022–2023 season, a total of 15,009 samples were collected, with 1,341 cases of influenza viruses, indicating a detection rate of 8.9%. The detection rate peaked in week 52, followed by a gradual decline, a minor fluctuation, and subsequent decreases from week 11 in 2023. In terms of influenza virus subtypes, A(H3N2) was the most prevalent at 80.9%, followed by A(H1N1)pdm09 at 15.7% and type B at 3.4% (Table 1).

In this season, influenza viruses were detected early on, with A(H3N2) identified as the predominant subtype. The first detection of type B occurred in week 43 while that of A(H1N1)pdm09 in week 53. A(H3N2) remained the predominant pandemic subtype until week 27 of 2023, following

Table 1. Number of influenza viruses detected in the Republic of Korea

Season	Number of specimen	Number of detection by subtype (%)			
		Total	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	B
2022–2023	15,009	1,341 (8.9)	211 (15.7)	1,085 (80.9)	45 (3.4)

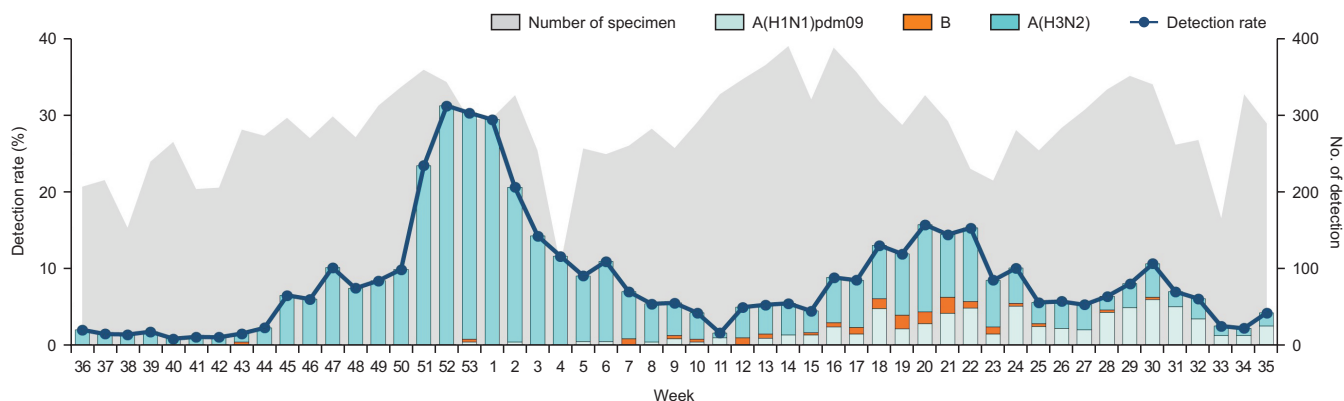


Figure 1. Weekly detection status of influenza virus in the Republic of Korea during the 2022–2023 season

which A(H1N1)pdm09 was mainly detected (Figure 1).

The influenza detection pattern in the Northern Hemisphere, sharing same seasonality with ROK, was similar to that of ROK itself. Influenza was detected from the first week of the season, with the detection number and rate peaking in week 49 of 2022, predominantly featuring influenza A. Subsequently, the detection rate decreased, followed by a slight increase. During this period, detection trend and influenza subtype distribution similar to those of ROK were observed, with A(H1N1)pdm09 being predominant subtype, albeit with a somewhat lower detection rate (Figure 2).

2. Respiratory virus detections other than influenza

In the 2022–2023 season, among the seven respiratory

viruses, rhinovirus demonstrated the highest prevalence, with a detection rate of 13.2%. It was followed by adenovirus at 10.4%, metapneumovirus at 9.7%, parainfluenza virus at 9.5%, respiratory syncytial virus at 7.6%, bocavirus at 5.3%, and human coronavirus at 4.9%. Since 2023, SARS-CoV-2 has been included as a surveillance pathogen, and its detection rate for weeks 1 through 35 in 2023 was calculated, revealing a rate of 9.2% (Table 2).

Among the respiratory viruses, bocaviruses remained detectable throughout the season, with detection rates consistently below 10%. Adenoviruses exhibited a sharp increase after week 29 in 2023, reaching their highest detection rate at 42.4% in week 33. Both rhinoviruses and SARS-CoV-2 displayed no seasonal trends, with outbreaks occurring consistently across the entire year. Metapneumoviruses reached their

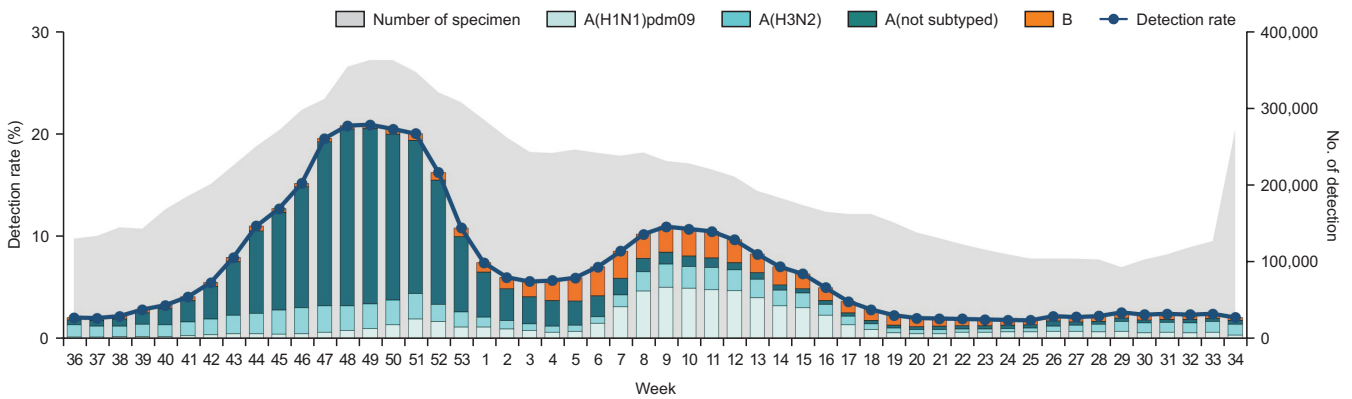


Figure 2. Weekly detection status of influenza virus in the Northern Hemisphere during the 2022–2023 season

Table 2. Number of respiratory viruses detected in the Republic of Korea

Season	Number of specimen ^{a)}	Number of detection (%)							
		SARS-CoV-2 ^{b)}	Rhino virus	Adeno virus	Boca virus	Metapneumo virus	Parainfluenza virus	Respiratory syncytial virus	Human corona virus
2022–2023	15,009 (10,190)	936 (9.2)	1,978 (13.2)	1,564 (10.4)	794 (5.3)	1,456 (9.7)	1,430 (9.5)	1,139 (7.6)	742 (4.9)

^{a)}The number of cases in parentheses is the number of samples collected for 1 to 35 weeks in 2023, and it used to calculate the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) detection rate. ^{b)}The number of detection and detection rates from 1 to 35 weeks in 2023.

peak at 42 weeks, showing a detection rate of 39.0%, as the epidemic began in the fall at the start of the season. Subsequently, parainfluenza viruses and human coronaviruses spread sequentially. Respiratory syncytial virus was predominant in the fall, experienced a decrease, and then rose slightly from winter to spring, regaining prevalence (Figure 3).

3. Domestic influenza virus characteristics for the 2022–2023 season

To characterize influenza detected in the ROK, both genetic and serotype analyses were conducted. The genetic analysis of the predominant A(H3N2) type in the 2022–2023

season revealed that the sublineage 3C.2a1b.2a.2a.3a.1, corresponding to the vaccine strain of the 2022–2023 season, had the highest detection rate of 61.4%. All other identified viruses were similar to the sublineage of the vaccine strain for the 2022–2023 season. In the case of A(H1N1)pdm09, two genotypes were identified, and similar to A(H3N2), both were traced back to the vaccine strain of the 2022–2023 season, confirming their genotypic similarity to the current year’s vaccine strain. During the 2022–2023 season, type B was identified as Victoria, except for one case, Yamagata. Type Victoria demonstrated a 100% V1A.3a.2 sublineage match to the vaccine strain (Table 3). For type Yamagata, genetic and serotype

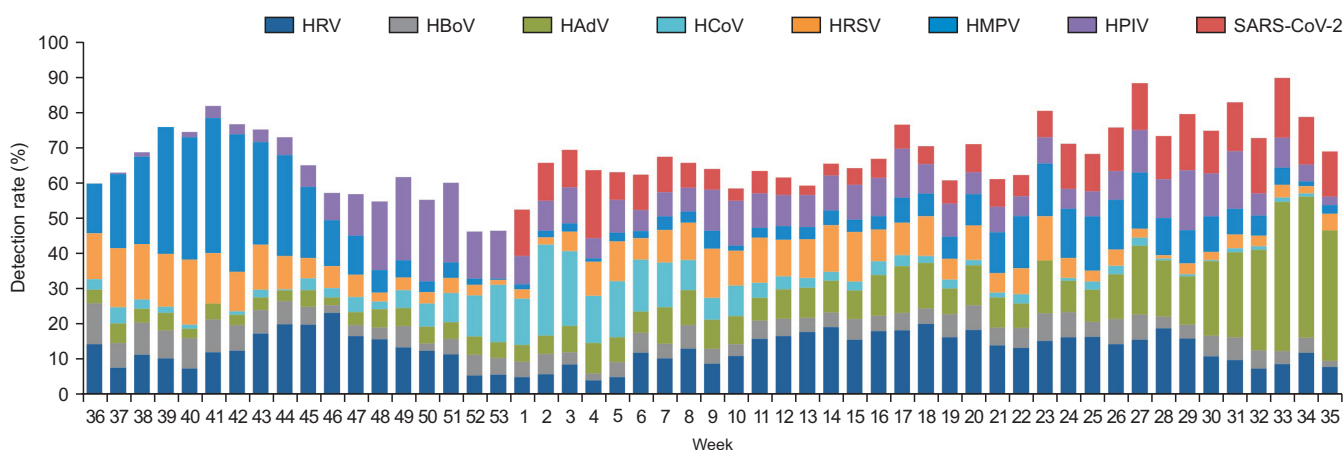


Figure 3. Weekly detection status of respiratory virus during the 2022–2023 season

HRV=rhinovirus; HBoV=bocavirus; HAdV=adeno virus; HCoV=human coronavirus; HMPV=metapneumovirus; HPIV=parainfluenza virus; HRSV=respiratory syncytial virus; SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Table 3. Analysis of influenza virus characteristics in the Republic of Korea during the 2022–2023 season

Virus	Clade of 2022–2023 season vaccine strain	Korea influenza virus in 2022–2023 season		
		Genotype (%)	Drug resistance	Antibody titer ^{a)}
A(H1N1)pdm09	6B.1A.5a.2	6B.1A.5a.2a (78.7)	Sensitive	160–640
		6B.1A.5a.2a.1 (21.3)		
A(H3N2)	3C.2a1b.2a.2a	3C.2a1b.2a.2a.3a.1 (61.4)	Sensitive	80–320
		3C.2a1b.2a.2a.1 (26.0)		
		3C.2a1b.2a.2a.2b (10.6)		
		3C.2a1b.2a.2a.1b (2.0)		
B(Victoria)	1A.3a.2	V1A.3a.2 (100)	Sensitive	80–320

^{a)}Neutralization capacity effective when the titer is over the 40.

analyses could not be performed due to low viral titers.

An analysis of *NA* gene sequencing and resistance phenotyping for treatment resistance indicated the absence of treatment-resistant variants. The *NA* inhibitors oseltamivir (Tamiflu), zanamivir (Relenza), and peramivir (Peramiflu) were all found to be drug resistant. In the serotyping of influenza virus isolates in the ROK using a neutralization reaction with immune weasel antiserum of the vaccine strain, the neutralizing ability of the viruses was within a 4-fold range of the vaccine strain titer (A(H1N1)pdm09 and B were 320 and A(H3N2) was 640). This confirmed that the vaccine serum effectively neutralized the domestic isolates.

Discussion

During the 2021–2022 season in the ROK, the detection of influenza viruses remained low at 0.6%, attributed to the ongoing COVID-19 pandemic. However, in the subsequent 2022–2023 season, the overall detection rate significantly increased to 8.9%. This rise was particularly evident late fall, indicating the first occurrence of an epidemic pattern since the onset of COVID-19 outbreak [3]. Similarly, in North America, the commencement of the seasonal influenza epidemic was noted during the 2022–2023 season [4]. In the Northern Hemisphere, which has a similar season to that of the ROK, influenza tended to show a high prevalence in winter, predominantly with detection of A(H3N2) influenza viruses, followed by a decline in early spring, primarily featuring A(H1N1)pdm09 viruses [1]. Analyzing the weekly data, a peak was observed in week 49 of 2022, followed by a subsequent decline, a minor resurgence, and a continuous decrease from week 9 of 2023, resulting in less than 5% of detections in the summer.

Notably, ROK demonstrated a similar detection pattern to the global Northern Hemisphere, with the peak of the epidemic occurring 3 weeks later in week 52. Additionally, the second wave's peak was 20 weeks later than the international epidemic, indicating a prolonged epidemic with unusually high detection rates even in the summer. In the ROK, type B influenza was confirmed in week 7 of 2023, exhibiting a very low detection rate. In contrast, overseas, consistent detection rate was observed from the beginning of the season, reaching a rate of 24.3% of positive influenza tests in 2023. The domestically detected influenza demonstrated a genotype similar to the vaccine strain, with validated neutralization ability, indicating a high compatibility with the vaccine strain. Unlike in other countries, ROK reported four cases of resistance against the drugs oseltamivir, zanamivir, and peramivir; however, no genetic variation was observed, confirming susceptibility of all phenotypes. This indicated that all influenza virus drugs are effective [5]. During COVID-19 outbreak, respiratory viruses exhibited different detection times compared to traditional seasonal trends. Parainfluenza, typically peaking from April to August, exhibited increased detection rates during winter and persisted through the summer. In the 2021–2022 season, high rates of parainfluenza viruses were detected during the fall season, attributed to increased face-to-face activities due to relaxed quarantine measures. Given the evolving patterns observed this season, continuous monitoring is crucial to comprehend outbreak developments [6]. Metapneumoviruses, typically prevalent in early spring, experienced a sharp surge in detection rates during late summer and fall. Adenoviruses, usually detected at low levels throughout the year, showed a sharp increase from week 29 in 2023, followed by a decline from week 34.

The 2022–2023 season in the ROK marked the

confirmation of influenza epidemic for the first time since the COVID-19 outbreak, persisting through the summer. Changes in the overall detection of respiratory viruses and pathogen prevalence occurred at different times than in previous seasons. This shift may be attributed to reduced exposure to respiratory viruses during the COVID-19 pandemic due to social distancing and strict personal hygiene. Subsequently, a rapid return to normal life, increased face-to-face contact, and various forms of social interaction may have facilitated a non-specific epidemic of respiratory viruses even during non-prevalent seasons. Some countries reported outbreaks of respiratory viruses at unusual times [7-9]. These non-specific outbreaks are complicating the prediction of future respiratory virus outbreaks [10].

The significance of national respiratory virus surveillance has become even more critical, and our department is committed to supporting point-of-care responses for effective patient management in community-acquired respiratory infections. Through continuous close surveillance of influenza and respiratory viruses and the dissemination of results, we aim to share influenza epidemiology and characteristics with the WHO, contributing to the selection of the next seasonal vaccine and pandemic preparedness.

Declarations

Ethics Statement: Ethics approval for the study protocol and analysis of the data was obtained from the Institutional Review Board of the KDCA (2022-02-05-C-A).

Funding Source: This study was supported by intramural funds (grant NO. 6300-6332-304) from the KDCA.

Acknowledgments: We thank 18 Public Health and

Environment Research Institutes for support.

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

Author Contributions: Data curation: SHW, NJL. Formal analysis: SHW, NJL, JHL, JER. Investigation: SHW, JHL. Resources: NJL, JHL. Supervision: JER, EJK. Visualization: SHW, NJL, EJK. Writing - original draft: SHW. Writing - review & editing: JER, EJK.

References

1. World Health Organization (WHO). Influenza laboratory surveillance information: virus detections by subtype reported to FluNet [Internet]. World Health Organization: 2023 [cited 2023 Dec 11]. Available from: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiZlZkYODcyOTEtZjA5Y-S00ZmI0LWFkZGUtODIxNGI5OTE3YjM0IiwidCI6ImY-2MTBjMGI3LWJkMjQxNGIzOS04MTBiLTNkYzI4MGFmYjU5MCI6ImMiOj9>
2. Kim HM, Lee NJ, Kim MS, Kang C, Chung YS. Detection of neuraminidase inhibitors-resistant influenza virus through genetic and phenotypic analysis in Korea. *Public Health Wkly Rep* 2019;12:410-5.
3. Lee NJ, Woo SH, Lee JH, Rhee JE, Kim EJ. 2021-2022 Influenza and respiratory viruses laboratory surveillance report in the Republic of Korea. *Public Health Wkly Rep* 2023;16:53-65.
4. Ben Moussa M, Buckrell S, Rahal A, et al. National influenza mid-season report, 2022-2023: a rapid and early epidemic onset. *Can Commun Dis Rep* 2023;49:10-4.
5. World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2023-2024 northern hemisphere influenza season. World Health Organization: 2023.
6. Kim HM, Rhee JE, Lee NJ, et al. Recent increase in the detection of human parainfluenza virus during the coronavirus disease-2019 pandemic in the Republic of Korea. *Virol J* 2022;19:215.
7. Olsen SJ, Winn AK, Budd AP, et al. Changes in influenza and other respiratory virus activity during the COVID-19

- pandemic - United States, 2020-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1013-9.
8. Limb M. RSV: the year the respiratory infection “took its gloves off”. *BMJ* 2021;374:n2078.
 9. Eden JS, Sikazwe C, Xie R, et al. Off-season RSV epidemics in Australia after easing of COVID-19 restrictions. *Nat Commun* 2022;13:2884.
 10. Chow EJ, Uyeki TM, Chu HY. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity. *Nat Rev Microbiol* 2023;21:195-210.