



# A형간염: 과거와 현재

## Hepatitis A: Past and Present

박 상 훈 | 한림의대 내과 | Sang Hoon Park, MD

Department of Internal Medicine/Division of Gastroenterology and Hepatology, Hallym University College of Medicine

E-mail : Sanghoon@hallym.or.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(10): 996 - 1004

### Abstract

**H**AV is a small, non-enveloped, and single-stranded RNA virus. The virus is transmitted from person to person through the fecal-oral route and through the ingestion of contaminated food. HAV infection normally affects children without producing symptoms but in adults it causes clinically apparent disease. The virus can spread easily from asymptomatic children to other children and to adult contacts. Children are thus considered to be a principal reservoir and dominant source of transmission in the community. Infection is maintained by serial transmission from infected individuals to those who are susceptible. While almost acute hepatitis A patients subside without progress to chronic liver disease, some patients may have relapsing, prolonged, cholestatic and fulminant hepatitis. Hepatitis A vaccine has been used successfully to prevent hepatitis A infection worldwide since mid-1990s. The sero-positivity pattern of anti-hepatitis A virus antibody (anti-HAV) has been changing rapidly from the intermediate to the low during the past 30 years in Korea. Thus adulthood acute hepatitis A became widespread in last 10 years in Korea due to decreased seroprevalence of anti-HAV. It can be recognized that acute hepatitis A is a “growing and living”, not a “fading and dying” disease. The changes in seroepidemiologic pattern may cause sporadic and large community outbreaks and lead to increased healthcare cost. In this situation, we should have our own vaccination strategy to prevent and future eradication of hepatitis A infection.

**Keywords:** Hepatitis A virus; Hepatitis A; Seroepidemiology; Vaccine; Korea

**핵심어:** A형간염바이러스; A형간염; 혈청역학; 백신; 대한민국

### 서론

**최** 근 우리나라에서는 A형간염 백신이 전국적으로 품절되어 투여하기 어려운 실정이다. A형간염 환자 발생 증가로 예방에 대한 관심이 높아지면서 백신소비량이 갑자기 증가하여 다국적 백신제조회사들이 매년 공급하는 양이 전반기에 모두 소진되었기 때문이다. 1990년 초반 효과적이고 안전한 A형간염의 예방 백신이 개발된 후 A형간염은

주목받지 못하는 연구분야가 되었다. 그러나 미국에서만 매년 3,000에 이상의 환자가 보고되고, 보고되지 않은 경한 감염 환자를 고려할 때 해마다 25,000명 정도의 환자가 발생하는 것으로 추정되어 여전히 공중보건의 문제가 되고 있다(1). 우리나라에서 A형간염은 약 10여년 전까지는 관심을 끌지 못하는 질환이었다. 그것은 1980년대 이전에는 상하수도가 완비되지 않았고, 분변을 비료로 사용하여 경작하는 토지가 많아서 20대가 되면 거의 모든 국민이 A형간염 항체를 보유

하고 있었기 때문이다(2). 6세 이전의 소아에서 A형간염은 대부분에서 증상이 없거나 경미하여 간염으로 진단받지 못하고 지나는 경우가 많지만 성인에서는 대부분 심한 증상을 동반한다(3~5). 따라서 A형간염이 만연한 과거 우리나라에서는 성인이 되기 전에 증상 없이 A형간염을 앓고 난 후 평생 항체를 보유하게 되어 성인에서 A형간염 환자를 보기 힘들었다. 우리나라는 최근 30여년 동안 눈부신 경제적 성장을 이루었고 이에 따라 위생 및 생활환경이 개선되었다. 따라서 소아, 청소년, 그리고 젊은 성인층에서 A형 간염항체의 보유율은 현격히 감소하였고, 역설적으로 성인 연령층에서 현증 A형 간염발생 위험은 더욱 증가하게 되었다. 1980년도에 1세에서 20세 사이의 항체 보유율은 60%였으나 1997년에는 10% 미만으로 매우 낮아지게 되었다(6). 이에 따라 1990년대 초반에는 소수의 A형간염 환자가 갑자기 발생하였다(7). 또한 최근 보고에 의하면 전체 급성 간염 환자에서 A형간염이 차지하는 비율이 1990년 3.4%에서 2007년 56.4%로 급격히 증가하였다(8). 필자가 근무하는 안양에 위치한 800병상 규모의 3차의료기관에서는 최근 6개월(2008년 10월~2009년 3월)간 A형간염으로 입원한 환자가 340명으로 조사되어 월평균 50명이 넘었다. 이러한 현증 A형간염의 증가는 A형간염으로 인한 사망률이나 간부전에 따르는 간이식의 필요성 뿐 아니라 상당한 사회, 경제적 손실을 가져오게 되므로 적극적인 예방을 위한 국가적인 대책이 필요한 실정이다. 본 종설에서는 1973년 대변 추출물에서 처음으로 A형간염 바이러스(hepatitis A virus, HAV)가 전자현미경으로 발견된 후에 A형간염에 관한 내용과 최근까지 국내외에서 발표된 연구를 중심으로 A형간염에 대해 알아보고자 한다(9).

## A형간염바이러스 (Hepatitis A Virus, HAV)

HAV는 *picornaviridae*과(family)의 Hepatovirus속(genus)으로 분류되며(10), 7480 뉴클레오티드로 구성된 선형의 single-stranded positive sense RNA 바이러스로

다른 *picornaviridae*와 같이 한 개의 large open reading frame을 가지고 있다. 이것은 P1, P2, P3라는 3개의 기능적 구역으로 나뉘고(11), 이 중 P1 게놈 구역은 VP1, VP2, VP3, VP4로 불리는 캡시드 폴리펩티드를 표현한다(12). 이 중 VP1, VP3는 바이러스 캡시드 표면에 epitope을 형성하여 중화항체를 유도하는 역할을 한다. P2, P3 구역은 바이러스 증식에 필요한 비구조적 폴리펩티드를 표현하는 것으로 알려져 있다(13).

사람의 HAV 혈청형(serotype)은 한가지로 알려져 있는데 이것은 다른 RNA 바이러스와는 달리 항원부위의 변이가 적기 때문이다. 따라서 항체가 형성된 후에는 다른 분리주의 HAV에 노출이 되어도 감염되지 않으며 지속적으로 면역이 유지된다(14). 혈청형과는 달리 유전자형(genotype)은 모두 일곱 가지로 이 중 사람에서 발견되는 유전자형은 I, II, III, VII 4가지이고 그 외 3가지(IV, V, VI)는 동물에서만 발견된다. 사람에서는 대부분 유전자 I이나 III형을 보인다. 같은 유전자형은 85% 이상의 뉴클레오타이드가 일치한다. HAV는 RNA 바이러스이지만 유전적 변이가 적은 바이러스로 알려져 있다. 따라서 특정지역에서 HAV 분리주의 염기서열의 차이나 아미노산 변이를 알아봄으로써 그 지역에서 HAV 감염이 지속적으로 일어나는지 혹은 다른 지역에서 수입된 HAV에 의해 발생한 감염인지를 구분하는 데 큰 도움을 줄 수 있다(15). 과거 국내 연구에서 밝혀진 HAV는 유전자형 I, 아유전자형(subgenotype) IA이 대부분이었으나(16) 최근 연구에서는 주로 동남아시아에서 발견되던 유전자 IIIA형이 빠르게 증가하고 있어 임상 증상이 심해지는 추세와 연관이 있는지 연구가 필요한 실정이다(17).

HAV의 생활사(life cycle)를 보면, HAV에 감염된 음식을 섭취하면 위, 소장, 대장의 세포를 통해 흡수되며, 일부는 장세포에서 증식하고 대부분은 혈류를 타고 간문맥을 통해 간세포에 정착하게 된다. 간세포에 들어오는 과정은 명확히 밝혀지지 않았으나 간세포 표면에 asialoglycoprotein (glycoprotein의 일종) receptor가 존재하여 HAV를 세포 내로 받아들이는 것으로 생각된다(18). 바이러스가 간세포 내에 들어오면 바이러스의 positive-sense RNA genome

이 RNA-dependent RNA polymerase와 3C proteinase의 도움을 받아 negative-strand intermediate을 만들고 이것을 바탕으로 positive-strand RNA molecule을 생산하게 된다(13). 또한 structural protein들에 의해 만들어진 표피로 감싸져서 HAV가 만들어지면, 간세포의 apical membrane을 통해 간세포가 파괴되지 않고 담관으로 분비되어 담즙을 통해 소장으로 이동하게 된다(19). 대부분은 담즙을 통해 대변으로 배설되며 일부는 재흡수되어 장-간 순환(enterohepatic cycle)을 하게 되는데 이 과정 중에 HAV는 담즙이나 장내 존재하는 단백질 분해 효소에 의해 불활성화되지 않는다(20).

## 역학 및 전파

HAV는 아프리카, 아시아, 남미 등의 일부 저개발지역 주민에서는 5세 이전에 감염되어 성인이 되면 거의 100%의 항체를 보유하고 있다. 여기에 비해서 미국이나 서유럽, 지중해 연안 나라들에서는 최근 20~30년 사이에 항체 보유율이 급격히 감소하여 성인에서 항체 보유율이 10% 이하로 떨어진 나라들도 있다. 최근 우리나라에서 항체보유율은 40세 이상의 연령에서는 90% 이상을 보이지만 과거에 비해 젊은 성인층에서 급격히 감소하여 30세 미만에서는 20% 내외로 알려져 있으며 더욱이 20세 미만에서는 10% 미만으로 보고한 연구도 있다(21, 22). 그러나 10세 미만에서는 오히려 항체 보유율이 50%를 상회하는데 그 이유는 유·소아기에 A형간염 예방접종을 권장접종하기 때문으로 생각된다(23).

A형간염은 주로 가정에서 사람과 사람의 접촉을 통한 구감염(fecal-oral transmission)으로 전염되는 형태가 가장 흔한 전파경로로 알려져 있다. 가족 중에 한 사람이 감염되면 다른 사람에 감염될 가능성이 20~50% 정도이고, 다음 환자의 증상은 잠복기간(약 2~6주)이 경과한 후 나타난다(24). 최근 필자도 젊은 부부에서 남편과 아내가 시간 차이를 두고 감염되는 경우를 많이 경험하고 있다. 그러나 여전히 40~50% 정도의 환자들에서는 감염원을 찾지 못한다고 알려져 있다. 미국 질병통제센터(Centers for Disease Control, CDC)에서 조사한 결과에 의하면, 47%에서는 감

염원을 찾지 못하였고, 22%는 환자와 접촉에 의해서(가족끼리 혹은 성적 접촉), 17%는 탁아소나 노인복지센터에 근무하거나 참여하는 사람, 6%에서 최근에 국외 여행한 경우, 5%에서 남성 동성연애자 2%는 마약 등 투약하는 사람에서, 2%는 음식이나 물을 통한 발생 등으로 보고되었다. 수혈 혹은 혈액을 바탕으로 제조되는 생물학적 제제 투여와 연관되어 발생한 A형간염은 드문 것으로 알려져 있다(25). 우리나라에서도 역시 40~50%에서는 감염원을 밝히지 못하였으며, 미국에서와는 달리 주로 생선회나 익히지 않은 조개류, 끓이지 않은 식수 등의 음식을 통한 전파가 30~40%로 가장 흔하다고 보고되었다. 그러나 특정지역에 한정된 적은 환자를 대상으로 시행된 연구로 우리나라 자료를 대표한다고 하기는 힘들 것으로 생각된다(26, 27). 최근에는 100명이 넘는 특정 부대의 군인에서 A형간염이 집단적으로 발생하였으며, 중환자실 환자를 통해 의료인이 집단적으로 발생하기도 하였다(28, 29). 앞으로 간학회를 중심으로 진행 중인 전국 50개 이상의 의료기관이 참여한 가칭 “A형간염연구회”의 역학 연구에서 우리나라 A형간염의 전파경로에 대한 좀 더 많은 자료를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

## 혈청학적 진단

HAV에 감염된 후 바이러스는 대변을 통해 잠복기(2~6주) 동안 분비되며, 증상이 나타난 후에도 1~2주 이상 분비된다(30). 혈액에 존재하는 바이러스는 대변보다 양이 적으며, 검출되는 기간도 짧아서 증상이 나타난 후에는 바이러스 자체를 확인하기 힘든 것으로 알려져 있다(31, 32) (Figure 1). 대변은 다루기 힘든 검체이고 혈액에서도 증상이 나타난 후 직접 바이러스를 검출하기 힘들기 때문에 급성 A형간염의 진단은 HAV에 대한 IgM 항체를 검사하여 진단한다. IgM anti-HAV 항체는 감염 후 3~6개월 지속적으로 양성을 보인다(33). IgM 항체검사의 예민도와 특이도는 100%에 이를 정도로 신뢰성이 있으나, 증상이 나타나는 초기에는 음성으로 판독될 수가 있어서 1~2주 후에 재검사가 필요한 경우도 있다(34). 실제로 필자 및 많은 간전문의들은 급성 A형간염이 의심되었던 환자에서 초기 IgM 항체가

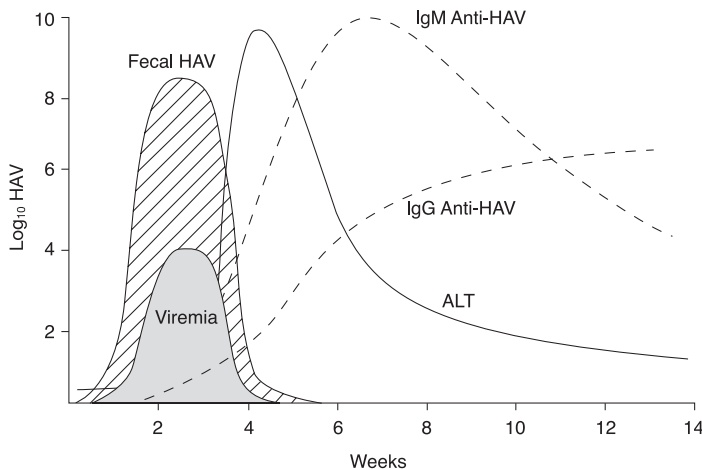


Figure 1. Natural course of hepatitis A.

음성이었다가 수 차례 검사만에 양성으로 전환된 경험도 있다. IgG anti-HAV 항체는 감염초기에도 검출될 수 있으나, 항상 IgM 항체와 동반되어 양성을 보인다. IgG 항체만 양성인 경우는 과거 감염을 의미하며, 수 십년간 유지되면서 재감염을 방지한다(35). 최근에는 타액(saliva)에서 IgG 항체를 검출하거나 비교적 저렴한 재조합(recombinant) HAV 항원을 이용한 검사법에 대한 연구가 있었다(36, 37).

## 자연경과

A형간염은 갑작스럽게 시작하는 발열, 피곤, 식욕부진, 구역, 구토, 근육통, 두통 등의 감기와 비슷한 증상과 함께 소화기 증상이 동반되어 나타난다. 이러한 일반적인 증상은 시간이 지나면서 점차 감소하면서 소변색이 진해지고 황달이 심해지면서 피부가려움이 동반되기도 한다. 우상복부 혹은 심와부에 통증이나 압통이 있고, 간이나 비장이 커져서 진찰시 만져질 수 있다.

생화학적 검사에서는 alanine aminotransferases (ALT)가 500~5,000 IU/L 정도로 심하게 증가하고 빌리루빈 수치는 보통 10 mg/dL를 넘지 않는다. 그러나 심한 경우에는 prothrombin time (PT)이 연장되면서 백혈구나 혈소판 등의 감소를 보이는 경우도 있다. 일반적으로 증상

이 생긴 후 4~6주 이내에 증상 및 간기능 검사 소견이 정상으로 회복되지만 4개월 이상 증상이 지속되거나, 빌리루빈 수치가 20 mg/dL 이상으로 증가되는 지속(prolonged) 혹은 담즙정체성 간염(cholestatic hepatitis)을 보이는 경우도 있으며 증상 및 간기능 검사가 호전되었다가 증상이 다시 생기면서 간기능 검사의 이상이 재발되는 재발성 간염(relapsing hepatitis) 형태를 보이는 경우도 있다(24, 38). 이러한 비전형적인 감염의 형태를 보이는 환자도 시간이 경과하면 대부분 회복된다. A형간염 환자의 약 0.5%

에서 전격성 간염(fulminant hepatitis) 혹은 간부전이 발생하며 이 중에서 35% 정도는 저절로 회복되나 나머지는 간이식을 받지 못하면 사망하게 된다. 아직 우리나라의 자료는 없으나 미국에서는 전격성 간염으로 해마다 100명 정도가 사망하는 것으로 알려져 있다. 전격성 간염으로 진행되는 위험인자로 나이(40세 이상), 만성 간질환(B, C형간염, 자가면역성 간염)이 동반된 경우 등으로 알려져 있다. A형간염과 연관된 간 이외에 나타나는 증상으로는 용혈(hemolysis) 등의 혈액학적 이상, 급성 담낭염, 급성 췌장염, 급성 신부전, 흉수, 심낭염, 급성 관절염 등이 있다. 또한 여러가지 신경학적 이상이 발생할 수 있는데, 단신경염(mononeuritis), Guillain-Barre syndrome, 뇌염(postviral encephalitis), transverse myelitis 등이 동반될 수 있다. 최근 우리나라에서 환자수가 급격히 증가하면서 전격성 간염이나 간부전으로 사망하거나 간이식을 하는 환자가 늘고 있다(39). 또한 담즙정체성 간염, 심한 혈액학적 변화, 혈액투석이 필요한 신부전, 흉수, 뇌염, Guillain-Barre syndrome 등의 보고가 증가하고 있다(40~42). 이렇게 심한 간질환 혹은 간 이외 장기의 심한 손상을 가져오는 A형간염이 증가되는 원인인, 단순히 환자 수의 증가에 따른 다양한 증례의 발생 때문인지, HAV 유전자형의 변화에 의한 것인지 혹은 B형간염바이러스 감염 등의 만성 간질환과 연관되어 있는지에 대한 연구가 필요한 실정이다.

## 치 료

일반적으로 급성 A형간염 환자의 30% 정도에서 입원치료가 필요하다고 알려져 있다. 다른 급성 간염과 마찬가지로 A형간염을 치료하는 특별한 항바이러스제는 없으며 충분한 휴식, 균형잡힌 식이, 적절한 수액공급 등이 권고된다. 특히 알코올이나 간에 위협할 수 있는 약제(한약이나 민간요법) 등의 사용은 피해야 한다. 간 이외 장기의 증상을 동반한 경우에는 관련된 분야의 전문의와 상의하여 합병증을 치료해야 한다. 전격성 간염이나 간부전이 의심되면 간이식을 즉시 시행할 수 있도록 준비한다. 증상 발생 후 2주가 지나면 전염의 위험성은 거의 없으나, 면역력이 약한 만성 질환자는 6개월까지도 전염시킬 가능성이 있어 주의를 요한다.

## 예 방

A형간염의 예방에는 A형간염 백신과 면역글로불린(immune globulin)이 있다.

### 1. A형간염 백신(Hepatitis A vaccine)

현재 사용중인 A형간염 백신은 포르말린으로 사멸된 백신(formalin-inactivated hepatitis A vaccine)으로 1995, 1996년에 미국 FDA를 통과하였다. 현재 널리 쓰이는 백신으로는 미국에서 사용되는 Havrix (GSK, Philadelphia, NC, USA), Vaqta (Merck & Co Inc., West Point, PA, USA), 유럽에서 개발되어 사용되는 Avaxim (Sanofi Pasteur, Lyon, France), Epaxal (Berna Biotech Ltd, Bern, Switzerland) 등이다. 이 중 국내에서 사용 가능한 백신은 Havrix (성인 1 ml/IM)와 Epaxal (성인 0.5 ml/IM)이다. 2가지 백신 모두는 첫 번째 접종 후 1개월이 지나면 94% 이상의 예방효과가 있으며, 6~18개월 후 2차 접종 후에는 94~100%의 예방효과를 20년 이상 지속할 수 있다(43). 백신 효과가 감소되는 경우로는 만성 간질환이 있는 경우(항체 생성률, 93%), 면역력이 떨어진 환자(88%), 노령인 환자(65%), 장기이식을 받은 환자(26%) 등이다(44). 백신의

심한 부작용은 거의 없으나 다른 백신에 알러지 반응을 보였던 환자에서는 사용이 금기시 된다. 임신중에 백신의 사용은 사멸성 백신의 경우는 비교적 안전한 것으로 알려져 있지만 임신 위험 카테고리(pregnancy category) C이므로 사용에 주의를 요한다. 보통 1차와 2차의 접종간격은 6개월이지만 2차 접종이 늦어져도 1차부터 다시 접종할 필요는 없으며 접종 후에 거의 100%에서 항체가 형성되므로 항체의 형성 여부를 확인하기 위한 검사는 필요 없다. 다른 질환을 예방하기 위한 백신과 같이 접종할 수도 있으며, A형간염 백신의 제조회사가 다른 경우에도 서로 바꾸어 접종이 가능하다(1). 백신의 효과는 좋으나 만드는 과정이 힘들고 복잡하여 비용이 비싼 단점이 있다. 현재 국내에서 백신 가격은 2회 접종에 약 10~12만원으로 상당히 부담스러운 가격으로 생각되며 전 국민을 대상으로 하는 예방접종(universal children vaccination)은 비용-효과를 고려할 수 밖에 없는 실정이다. 이러한 가격 문제를 해결하기 위해서 중국과 인도에서는 약화 생백신(live attenuated vaccine)을 독자적으로 개발하여 사용하고 있으며, 최근 백신 효과에 의한 A형간염의 감소를 보고하였다(45~47). 백신 접종을 하기 전에 실시하는 항체 검사는 비용-효과를 고려하여 시행한다.

### 2. 면역글로불린(Immune globulin)

면역글로불린은 사람의 혈장에서 항체만을 모아서 HAV 항체를 수동적으로 주입하여 A형간염에 전염되었다고 의심되거나 환자와 접촉한 경우에 감염을 예방할 수 있다. 보통 몸무게 kg당 0.02 ml를 근육으로 주사하며, 투여받은 사람의 85% 에서 약 3~5개월간 예방효과가 지속된다. 감염된 사람이 잠복기에 투여받으면 감염을 완전히 예방할 수는 없으나 증상을 감소시키고 유행기간을 단축시킬 수 있다. 면역글로불린의 투여 대상은 가족 중에 급성 A형간염 환자가 있거나, 가까이 접촉한 사람이 환자로 밝혀진 경우에 투여한다. 또한 A형간염 유행지역으로 여행을 가고자 하는 사람이 백신의 효과를 기대하기에는 시간이 부족한 경우에도 면역글로불린이 유용하게 사용될 수 있다(48). 면역글로불린은 임신부나 2세 이하의 어린이에서도 부작용 없이 투여가



가능하다. 그렇지만 백신이 개발된 이후에는 면역 글로불린의 효용성은 많이 감소한 상태이다(49).

### 3. 백신의 활용을 통한 A형간염 대책

#### (Strategies for the use of hepatitis A vaccine)

최근 20~30년간 위생상태가 개선되면서 우리나라는 A형간염 발생의 고위험(high endemic) 국가에서 중간단계(intermediate)를 거쳐 저위험(low endemic) 국가로 가고 있다. 선진국들의 경우를 살펴보면 중간단계에서 저위험 국가로 가는 과정에서 상당기간(10년 이상)에 성인에서 A형간염 환자가 급증하는 것을 알 수 있었다. 현재 우리나라가 같은 과정을 되풀이 하는 것으로 생각되며 이대로 가면 급성 A형간염 환자의 증가가 상당기간 지속될 가능성이 있다. 이와 더불어 집단발병이 드물지 않게 발생하게 되는데, 국내에서도 같은 군대에 근무하는 군인, 중환자실에 근무하는 의료인, 혈우병 환자 등에서 집단발병이 보고되고 있다(28, 29, 50, 51). 따라서 빠른 시간에 환자 수를 대폭 줄이기 위한 국가적인 대책이 필요할 것으로 생각된다.

2006년 미국에서 A형간염 백신의 접종 대상은 12개월 이상 모든 어린이로 확대되었고, 고위험 혹은 중간단계위험 국가에 여행하는 사람, 남성 동성 연애자, 마약 등의 약물 중독자, 만성 간질환을 앓고 있거나 간이식과 연관된 사람, A형간염에 노출될 우려가 있는 실험실 종사자 등이다(52). 그러나 우리나라와 미국의 항체 양성률도 다르고 문화적 차이도 크기 때문에 미국의 백신 대상을 우리도 그대로 적용할 수는 없을 것으로 생각된다. 최근 우리나라 나이별 항체 보유율은 5세 미만의 경우 56%, 5~9세 47%, 10~14세 14%, 15~19세 8%, 20~29세 16%, 30~34세 74%, 40~46세 96%로 보고되었다. 따라서 현재의 우리나라 상황으로는 10대 후반에서 20대 후반의 성인에서 A형간염의 예방이 중요한 문제로 생각되고 있다. 이렇게 하기 위해서는 유, 소아에서의 접종뿐 아니라 10~20대 청소년 및 성인에서의 예방접종(catch-up vaccination)도 필요할 것으로 생각된다. 1998년에 10%였던 10세 미만의 소아에서 항체 양성률이 최근에 증가한 것은 소아에서 자발적인 백신 접종이 증가했기 때문으로 생각된다(23, 53).

A형간염은 증상이 없는 어린 아이에서 다른 아이로 전염되어 다시 아이와 접촉한 어른으로 쉽게 전파되므로 어린이들이 감염원으로 중요한 역할을 하게 된다(44). 1995년 A형간염 백신이 개발된 후에 미국, 이스라엘, 이탈리아, 스페인, 아르헨티나, 칠레 등의 나라에서는 국가적으로 혹은 지역적으로 전체 어린이를 대상으로 예방접종을 시작하여 A형간염 환자가 급격히 줄어들었다(54~58). 특히 미국에서는 1987~1997년 사이에 전 국민의 평균 감염률(인구 10만 명당 10명)의 두 배가 넘는 주에 살고 있는 전체 어린이에 대해서 예방접종을 하였으며 그 결과 1995년 인구 10만 명당 12.0예였던 A형간염 발생률이 2007년에는 1.0으로 92% 감소하였다(59). 우리와 유사한 중간단계 위험성을 가진 국가인 이스라엘에서는 전체 영아를 대상으로 예방접종을 시행한 결과, 14세 이하에서는 95% 이상의 환자가 감소하였으며 고령의 성인에서도 환자가 감소한 결과(herd immunity effect)를 보고하였다(60). 이러한 결과로 전체 유, 소아를 대상으로 한 예방접종이 의학적인면 뿐만 아니라 경제적으로도 합당한 국가 정책으로 확인되었으며 이와 유사한 상황인 우리나라에서도 이스라엘의 경험을 바탕으로 전체 어린이를 대상으로 하는 A형간염 예방접종을 고려해야 하겠다. 앞으로 지역별 정확한 환자 발생률, 항체 양성률을 알아야 하며 이와 더불어 항체 유무를 확인하는 검사비, 예방접종에 드는 비용 등을 종합적으로 계산하여 전국적으로 혹은 지역적으로 분할하여 예방접종 계획을 수립하는 것이 필요할 것으로 생각된다(61, 62).

### 결론 및 전망

최근 우리나라 급성 간염의 50~60%가 A형간염으로 보고될 정도로 A형간염은 급격히 증가하고 있다. A형간염은 만성 간질환으로 진행하지 않더라도 여러가지 합병증과 전격성 간염 등을 초래할 수 있어 사람의 생명뿐 아니라 사회경제적 손실이 많은 질환이다. 우리는 과거 홍역, 소아마비 등의 전례를 비추어 백신이 개발된 상태인 A형간염의 박멸은 시간 문제일 것으로 생각하고 있다. 그것은 전체 어린이를 대상으로 하는 예방접종이 이루어 질 때 가능한 상황이

다. 최근 46개국 200명의 전문가들이 모여 의논한 결과 전 세계적으로 소아 및 성인에서 A형간염 예방접종이 필요하다는 결론에 도달하였다(63). 그러나 우리나라에서는 A형간염이 만성적인 후유증을 남기지 않는 질환이고, 생각보다는 백신 비용이 많이 소요되어 아직은 정부에서 예방접종에 비용-효과를 따지면서 적극적으로 나서지 못하는 실정이다. 이러한 비용문제를 극복하기 위해서는 항체 검사비와 백신접종 비용 그리고 적절한 접종 대상의 선정 등이 필요하다. 과거 B형간염 백신을 국내에서 독자적으로 개발하여 비용을 낮추었듯이 백신비용을 절감하기 위한 국가적인 연구와 노력이 필요할 것으로 생각된다. 또한 광범위하고 치밀한 역학 조사가 이루어져 접종대상자 선정의 비용-효과를 확인해야 하겠다. 최근 간학회 및 의학협회에서 30세 이전의 성인은 항체검사없이 A형간염 예방접종을 권고하였다. 이러한 대책 발표는 늦었지만 다행스러운 일로 앞으로 좀 더 많은 역학 연구자료를 나올 때까지 적극적으로 시행되어야 할 것이다.

## 참고문헌

- Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1-23.
- Hong WS, Kim CY. Seroepidemiology of type A and type B hepatitis in Seoul area. *Korean J Med* 1982; 25: 19-27.
- Dienstag JL, Szmuness W, Stevens CE, Purcell RH. Hepatitis A virus infection: New insights from seroepidemiologic studies. *J Infect Dis* 1978; 137: 328-340.
- Hadler SC, Webster HM, Erben JJ, Swanson JE, Maynard JE. Hepatitis A in day-care centers. A community-wide assessment. *N Engl J Med* 1980; 302: 1222-1227.
- Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, Redfield RR, Fields ML, Kelley PW. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 226-233.
- Yang DW, Lee YA, Shim JY, Park JY, Jung HL, Park MS, Lee YA, Shim JY, Park JY, Jung HL, Park MS, Keum DH. A seroepidemiologic study on hepatitis A in Seoul, Korea. *J Korean Pediatr Soc* 1999; 42: 180-185.
- Lee CH, Chung KW, Moon YM. An outbreak of hepatitis A in Korean young adults in 1998. *Korean J Gastroenterol* 1998; 32(S): 105A.
- Kang HM, Jeong SH, Kim JW, Lee D, Choi CK, Park YS, Hwang JH, Kim N, Lee DH. Recent etiology and clinical features of acute viral hepatitis in a single center of Korea. *Korean J Hepatol* 2007; 13: 495-502.
- Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Hepatitis A: Detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 1973; 182: 1026-1028.
- Gust ID, Coulepis AG, Feinstone SM, Locarnini SA, Moritsugu Y, Najera R, Siegl G. Taxonomic classification of hepatitis A virus. *Intervirology* 1983; 20: 1-7.
- Rueckert RR, Wimmer E. Systematic nomenclature of picornavirus proteins. *J Virol* 1984; 50: 957-959.
- Probst C, Jecht M, Gauss-Muller V. Intrinsic signals for the assembly of hepatitis A virus particles. Role of structural proteins VP4 and 2A. *J Biol Chem* 1999; 274: 4527-4531.
- Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: From discovery to vaccines. *Hepatology* 2006; 43: 164-172.
- Lemon SM, Binn LN. Antigenic relatedness of two strains of hepatitis A virus determined by cross-neutralization. *Infect Immun* 1983; 42: 418-420.
- Robertson BH, Jansen RW, Khanna B, Totsuka A, Nainan OV, Siegl G, Widell A, Margolis HS, Isomura S, Ito K, et al. Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *J Gen Virol* 1992; 73 (Pt 6): 1365-1377.
- Park SH, Byun KS, Song JW, Kim JH, Song KJ, Baek LJ, et al. Molecular epidemiology of Korean strains of hepatitis A virus. *Korean J Hepatol* 2000; 6: 276-286.
- Yun H, Kim S, Lee H, Byun KS, Kwon SY, Yim HJ, Jeong SH, Jee Y. Genetic analysis of HAV strains isolated from patients with acute hepatitis in Korea, 2005~2006. *J Med Virol* 2008; 80: 777-784.
- Dotzauer A, Gebhardt U, Bieback K, Gottke U, Kracke A, Mages J, Lemon SM, Vallbracht A. Hepatitis A virus-specific immunoglobulin A mediates infection of hepatocytes with hepatitis A virus via the asialoglycoprotein receptor. *J Virol* 2000; 74: 10950-10957.
- Blank CA, Anderson DA, Beard M, Lemon SM. Infection of polarized cultures of human intestinal epithelial cells with hepatitis A virus: Vectorial release of progeny virions through apical cellular membranes. *J Virol* 2000; 74: 6476-6484.
- Cuthbert JA. Hepatitis A: Old and new. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 38-58.
- Song YB, Lee JH, Choi MS, Koh KC, Paik SW, Yoo BC, et al. The age-specific seroprevalence of hepatitis A virus antibody in Korea. *Korean J Hepatol* 2007; 13: 27-33.
- Kwon YO, Choi IJ, Jung JW, Park JH. An epidemiologic study on the seropositive rate of hepatitis A virus among a selected group of children and adults in Pusan. *Korean J Pediatr* 2007; 50: 262-267.

23. Kim JH. Recent epidemiological status and vaccination of hepatitis A in Korea. *J Korean Med Assoc* 2008; 51: 110-118.
24. Koff RS. Hepatitis A. *Lancet* 1998; 351: 1643-1649.
25. Lemon SM. The natural history of hepatitis A: The potential for transmission by transfusion of blood or blood products. *Vox Sang* 1994; 67 (Suppl 4): 19-23; discussion 24-16.
26. Lee SG, Lee JH, Paik SW, Koh KC, Choi MS, Rhee PL, Kim JJ, Rhee JC, Choi KW, Sohn CI, Park CY, Cheon WK, Kim BI, Jung ES, Cheon SG, Park KH, Hwang IS, Kim EJ, Kang IK, Lee BW, Hur C. Clinical features of hepatitis A in Korean adults. *Korean J Med* 1999; 56: 685-690.
27. Lee TH, Kim SM, Lee GS, Im EH, Huh KC, Choi YW, Kang YW. Clinical features of acute hepatitis A in the western part of Daejeon and Chungnam province: Single center experience. *Korean J Gastroenterol* 2006; 47: 136-143.
28. Han SH, Lee SH, Roh BJ, Shim SC, Cho SC, Sohn JH, et al. An outbreak of hepatitis A in South Korean military personnel: A clinical and epidemiologic study. *Korean J Hepatol* 2001; 7: 392-400.
29. Park JY, Lee JB, Jeong SY, Lee SH, Lee MA, Choi HJ. Molecular characterization of an acute hepatitis A outbreak among healthcare workers at a Korean hospital. *J Hosp Infect* 2007; 67: 175-181.
30. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Ticehurst JR, Purcell RH. Fecal excretion of Greek strains of hepatitis A virus in patients with hepatitis A and in experimentally infected chimpanzees. *J Infect Dis* 1986; 154: 231-237.
31. Fujiwara K, Yokosuka O, Ehata T, Imazeki F, Saisho H, Miki M, Omata M. Frequent detection of hepatitis A viral RNA in serum during the early convalescent phase of acute hepatitis A. *Hepatology* 1997; 26: 1634-1639.
32. Kwon OS, Byun KS, Yeon JE, Park SH, Kim JS, Kim JH, Bak YT, Kim JH, Lee CH. Detection of hepatitis A viral RNA in sera of patients with acute hepatitis A. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 1043-1047.
33. Liaw YF, Yang CY, Chu CM, Huang MJ. Appearance and persistence of hepatitis A IgM antibody in acute clinical hepatitis A observed in an outbreak. *Infection* 1986; 14: 156-158.
34. Hirata R, Hoshino Y, Sakai H, Marumo F, Sato C. Patients with hepatitis A with negative IgM-HA antibody at early stages. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1168-1169.
35. Stapleton JT. Host immune response to hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1995; 171 (Suppl 1): 9-14.
36. Ochnio JJ, Scheifele DW, Ho M, Mitchell LA. New, ultra-sensitive enzyme immunoassay for detecting vaccine- and disease-induced hepatitis A virus-specific immunoglobulin G in saliva. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 98-101.
37. LaBrecque FD, LaBrecque DR, Klinzman D, Perlman S, Cederna JB, Winokur PL, Han JQ, Stapleton JT. Recombinant hepatitis A virus antigen: Improved production and utility in diagnostic immunoassays. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2014-2018.
38. Glikson M, Galun E, Oren R, Tur-Kaspa R, Shouval D. Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. Baltimore: Medicine 1992; 71: 14-23.
39. Kim JM, Lee YS, Lee JH, Kim W, Lim KS. Clinical outcomes and predictive factors of spontaneous survival in patients with fulminant hepatitis A. *Korean J Hepatol* 2008; 14: 474-482.
40. Song KS, Kim MJ, Jang CS, Jung HS, Lee HH, Kwon OS, Kim YS, Choi DJ, Kim JH, Ha SY. Clinical features of acute viral hepatitis A complicated with acute renal failure. *Korean J Hepatol* 2007; 13: 166-173.
41. Bae YJ, Kim KM, Kim KK, Rho JH, Lee HK, Lee YS, Suh DJ. A case of acute hepatitis A complicated by Guillain-Barre syndrome. *Korean J Hepatol* 2007; 13: 228-233.
42. Kim SY, Kim MG, Choi WC. Acute transverse myelitis after acute hepatitis A: Findings on magnetic resonance imaging. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: xxviii-e1.
43. Clemens R, Safary A, Hepburn A, Roche C, Stanbury WJ, Andre FE. Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. *J Infect Dis* 1995; 171 (Suppl 1): 44-49.
44. Craig AS, Schaffner W. Prevention of hepatitis A with the hepatitis A vaccine. *N Engl J Med* 2004; 350: 476-481.
45. Wang XY, Xu ZY, Ma JC, von Seidlein L, Zhang Y, Hao ZY, Han OP, Zhang YL, Tian MY, Ouyang PY, Zhang ZY, Han CQ, Xing ZC, Chen JC. Long-term immunogenicity after single and booster dose of a live attenuated hepatitis A vaccine: Results from 8-year follow-up. *Vaccine* 2007; 25: 446-449.
46. Cui F, Hadler SC, Zheng H, Wang F, Zhenhua W, Yuansheng H, Gong X, Chen Y, and Liang X. Hepatitis A surveillance and vaccine use in China from 1990 through 2007. *J Epidemiol* 2009; 19: 189-195.
47. Faridi MM, Shah N, Ghosh TK, Sankaranarayanan VS, Arankalle V, Aggarwal A, Sathiyasekaran M, Bhattacharya N, Vasanthi T, Chatterjee S, Choudhury J, Mitra M. Immunogenicity and safety of live attenuated hepatitis A vaccine: A multicentric study. *Indian Pediatr* 2009; 46: 29-34.
48. Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 1080-1084.
49. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, Suleimenova SZ, Vaughan G, Nainan OV, Favorov MO, Margolis HS, Bell BP. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1685-1694.
50. Lee CS, Lee JH, Kwon KS. Outbreak of hepatitis A in Korean military personnel. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61: 239-241.
51. Jee YM, Go U, Cheon D, Kang Y, Yoon JD, Lee SW, Shin YH, Kim KS, Lee JK, Jeong EK, Yang BK, Cho HW. Detection of hepatitis A virus from clotting factors implicated as a source of



- HAV infection among haemophilia patients in Korea. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 87-93.
52. Hepatitis A vaccination coverage among children aged 24~35 months-United States, 2006 and 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 689-694.
  53. Jeong SH. Current status and vaccine indication for hepatitis A virus infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2008; 51: 331-337.
  54. Wasley A, Samandari T, Bell BP. Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination. *JAMA* 2005; 294: 194-201.
  55. Dagan R, Leventhal A, Anis E, Slater P, Ashur Y, Shouval D. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA* 2005; 294: 202-210.
  56. Dominguez A, Oviedo M, Carmona G, Jansa JM, Borrás E, Salleras L, Plasencia A. Epidemiology of hepatitis A before and after the introduction of a universal vaccination programme in Catalonia, Spain. *J Viral Hepat* 2008; 15 (Suppl 2): 51-56.
  57. Dominguez A, Oviedo M, Carmona G, Batalla J, Bruguera M, Salleras L, Plasencia A. Impact and effectiveness of a mass hepatitis A vaccination programme of preadolescents seven years after introduction. *Vaccine* 2008; 26: 1737-1741.
  58. Lopez E, Debbag R, Coudeville L, Baron-Papillon F, Armoni J. The cost-effectiveness of universal vaccination of children against hepatitis A in Argentina: Results of a dynamic health-economic analysis. *J Gastroenterol* 2007; 42: 152-160.
  59. Armstrong GL, Billah K, Rein DB, Hicks KA, Wirth KE, Bell BP. The economics of routine childhood hepatitis A immunization in the United States: The impact of herd immunity. *Pediatrics* 2007; 119: 22-29.
  60. Chodick G, Heymann AD, Ashkenazi S, Kokia E, Shalev V. Long-term trends in hepatitis A incidence following the inclusion of hepatitis A vaccine in the routine nationwide immunization program. *J Viral Hepat* 2008; 15 (Suppl 2): 62-65.
  61. Anonychuk AM, Tricco AC, Bauch CT, Pham B, Gilca V, Duval B, John-Baptiste A, Woo G, Krahn M. Cost-effectiveness analyses of hepatitis A vaccine: A systematic review to explore the effect of methodological quality on the economic attractiveness of vaccination strategies. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 17-32.
  62. Rein DB, Hicks KA, Wirth KE, Billah K, Finelli L, Fiore AE, Hoerger TJ, Bell BP, Armstrong GL. Cost-effectiveness of routine childhood vaccination for hepatitis A in the United States. *Pediatrics* 2007; 119: 12-21.
  63. Hendrickx G, Van Herck K, Vorsters A, Wiersma S, Shapiro C, Andrus JK, Roper AM, Shouval D, Ward W, Van Damme P. Has the time come to control hepatitis A globally? Matching prevention to the changing epidemiology. *J Viral Hepat* 2008; 15 (Suppl 2): 1-15.



## Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 성인에서 급증하는 A형간염의 현황과 대책을 기술하고 있다. 최근 시행된 전향적 연구 결과 A형간염의 발생률은 인구 10만명당 30명 이상으로 추정되고, 진단된 환자의 사망률은 0.2%로 신종플루에 의한 사망률보다 높아 보인다. 대부분의 환자들이 심한 증상으로 입원치료를 필요로 하며, 전격성 간염 등의 합병증으로 지출해야 할 비용이 막대하다. 소아 기본접종으로 A형간염 백신을 포함하기에는 비용-효과분석적 근거가 부족한 실정이라 비용부담의 주체를 논외로 하더라도 모든 소아에게 적극적으로 A형간염 백신을 시행하는 방침을 내리는 것이 바람직하다. 이는 이스라엘, 미국 등의 예를 볼 때 빠르게 A형간염 발생을 차단하여 catch up 백신의 필요성을 낮추게 될 것이다. 또한 접종 후 예방법으로 면역글로불린과 백신의 효과가 동일하므로 백신을 이용하는 것이 실용적이다. 장기적으로 국산 A형간염 백신의 개발이 절실하다.

[정리: 편집위원회]