

ORIGINAL ARTICLE

광주 · 전남 지역의 A형 간염바이러스 유전자형 변화 및 임상 분석

노두영, 조성범, 김연주, 이완식, 박창환, 주영은, 김현수, 유종선, 최성규

전남대학교 의과대학 내과학교실

Molecular and Clinical Characterization of Hepatitis A Virus in Gwangju and Jeonnam Province

Du Young Noh, Sung Bum Cho, Yeon Joo Kim, Wan Sik Lee, Chang Hwan Park, Young Eun Joo, Hyen Soo Kim, Jong Sun Rew and Sung Kyu Choi

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Background/Aims: Dominant genotype of hepatitis A virus (HAV) in Korea had been known to be genotype 1A in 1990s. Recently, the epidemiologic change of HAV genotype was reported with an upsurge of acute hepatitis A in Korea. The aim of this study was to investigate the change of HAV genotypes and clinical characteristics in Gwangju and Jeonnam province. **Methods:** From November 2008 to October 2009, a total of 82 patients with acute hepatitis A were enrolled prospectively. HAV genotype was determined using reverse transcriptase polymerase chain reaction and sequencing of the PCR products of VP1/2A region of HAV.

Results: HAV RNA was detected in 82% (67/82). The genotype IIIA (88%, 59 cases) was significantly more frequent than genotype IA (12%, 8 cases) ($p \leq 0.01$). The subtypes of genotype IIIA were AJ299467 Norway (49%), HA-JNG04-09 Japan (27%), HS-14-12-00 Spain (22%) and H-122 Sweden (2%). The subtypes of IA were FH1 Japan (50%) and HA J04-3 Japan (50%). The substitutions of amino acid were more frequent in genotype IIIA than IA ($p \leq 0.01$). There was no difference in the clinical characteristics between the patients with genotype IIIA and IA.

Conclusions: Genotype IIIA was a dominant genotype of recent HAV infection in Gwangju and Jeonnam province. This study provides valuable epidemiologic information of genetic distributions of HAV in Korea. (*Korean J Gastroenterol* 2011;57:346-351)

Key Words: Hepatitis A virus; Genotype; Epidemiology

서론

A형 간염바이러스(hepatitis A virus, HAV)는 국내에서 청장년의 HAV 항체 보유율 감소에 따라 최근 급성 A형 간염 환자 발생이 급격히 증가하여 중요한 보건 문제가 되고 있다.¹ A형 간염은 대부분 만성화나 후유증 없이 회복하여 자기 한정성 경과를 보이거나 일부 환자에서는 전격 간부전이나 급성 신기능 손상을 비롯한 다양한 간외 합병증을 일으킬 수 있어 주의가 요구되며, 이에 따라 중증 합병증을 유발할 수 있는

인자에 대한 임상 및 기초 연구가 필요하다.²

HAV는 RNA 바이러스로 혈청형은 하나이나 염기서열 변이에 따라 7개의 유전자형(genotype)으로 분류되고, 유전자형 I, II, III, VII이 인체 감염을 일으킬 수 있으며, 특히 IA, IB, IIIA, IIIB는 주요 유전자 아형이다.^{3,4} 이 중 I형이 가장 흔하여 전 세계적으로 분포하고 있으며, IA형은 주로 북아메리카, 유럽, 중국, 일본, 러시아, 태국에서, IIIA형은 인도, 스리랑카, 네팔, 말레이시아, 미국 등에서 관찰된다.^{5,6} 국내에서 HAV에 대한 유전자 연구는 많지 않으나 2000년대 초반 이전

Received December 6, 2010. Revised March 6, 2011. Accepted March 22, 2011.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 최성규, 501-757, 광주시 동구 학동 제봉로 671, 전남대학교병원 내과

Correspondence to: Sung Kyu Choi, Department of Internal Medicine, Chonnam Hospital, 671, Jaebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea. Tel: +82-62-220-6296, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: choisk@chonnam.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

에는 유전자 IA형이 주된 유전자형이었으나, 최근 발표된 연구에서는 이와는 달리 A형 간염환자에서 유전자 IIIA형이 급격히 증가하는 변화가 관찰되었다.⁷⁻¹⁷ 하지만 HAV 유전자형 1A에서 III형으로의 유전자 변화에 대한 지역별 차이나 임상양상과의 관계는 정확히 규명되지 못하는 실정이다.

이에 저자는 광주·전남 지역에서 A형 간염으로 확진된 환자를 대상으로 HAV 유전자형을 분석하여 이 지역에서 주로 나타나는 유전자형을 파악하고, 유전자형에 따른 임상양상을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2008년 11월부터 2009년 10월까지 광주 지역에 위치한 전남대학교병원에서 급성 A형 간염으로 진단받고 입원 치료를 받은 82명의 환자를 대상으로 하였다. A형 간염의 진단은 급성 간염의 임상 양상과 생화학검사에서 간기능 검사 이상을 동반하고 혈청 IgM anti-HAV 항체가 양성인 경우로 하였다. 대상 환자는 AST, ALT, 총 빌리루빈, 프로트롬빈 시간, 알부민, BUN, creatinine 등 생화학 검사 및 B형 및 C형 간염바이러스 표지자 검사를 하였다. 대상 환자의 연령, 성별, 음주력, 감염력, 거주지, 노출인자, 여행력, 합병증 여부 등 임상 특징을 조사하였다. 전격성 간염은 간성 혼수 동반 여부로 판단하였다. 모든 환자에게서 연구 과정에 대한 임상 정보 제공, 연구 참여 및 유전자 검사 동의서를 받았다.

2. HAV RNA 추출 및 cDNA 합성

대상 환자로부터 혈액 10 mL를 채혈하여 3,000 RPM에서 10분간 원심분리 한 후 혈청을 -70°C 냉동고에 사용 전까지 보관하였다. 140 μL 의 혈청을 취하여 QIAamp viral RNA mini kit (Qiagen Inc, Valencia, CA, USA)를 사용하여 viral RNA를 추출하였고, 0.8% RNase free SeaKem LE agarose gel (Cambrex Bio Science Rockland Inc, Rockland, ME, USA)을 이용하여 viral RNA임을 확인하였다. Complementary DNA (cDNA)는 Promega (Promega, Madison, WI, USA) kit을 사용하여 다음과 같이 합성하였다. 5x RT buffer 4 μL , 10mM dNTP 2 μL , impro-IITM reverse transcriptase 1 μL , random primers 1 μL , RNasin ribonuclease inhibitor 1 μL , 25 mM MgCl_2 2 μL 와 주형 viral RNA 5 μL 를 넣고 증류수로 최종 용량이 20 μL 가 되게 맞추었으며, ABI GeneAmp PCR system 2700 (Applied Biosystems, California, USA)을 이용하여 42°C 에서 70분, 72°C 에서 10분간 반응시켜 cDNA를 합성하였다.

3. 역전사 중합효소연쇄반응(reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR)

VP1/2A 문합부에 대한 증폭산물을 얻기 위해서 nested PCR을 시행하였다. 먼저 Tris-HCl (pH 9.0), $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 20 mM MgCl_2 의 PCR enhancer가 혼합된 완충액 2.5 μL 와 dNTP 1 μL , 10 pmol의 forward와 reverse primer를 각각 1 μL 씩 넣고 2.5 unit exprime Taq polymerase (Genet BIO, Teageon, Korea) 0.2 μL 와 cDNA 2 μL 을 넣은 후 증류수로 최종 용량이 25 μL 가 되게 맞춘 후 증폭하였다. 증폭에 사용된 primer는 outer primer set: forward, 5'-GGT TTC TAT TCA GAT TGC AAA TTA-3'와 reverse, 5'-AGT AAA AAC TCC AGC ATC CAT TTC-3'였고, inner primer set: forward 5'-TTG CAA ATT ACA ATC ATT CTG-3'와 reverse 5'-TTC AAG AGT CCA CAC ACT TCT-3'였다. Thermocycler 2400 (Perkin Elmer, Boston, USA)을 사용하여 유전자의 종류에 따라 증폭주기를 40회로 시행하였으며 72°C 에서 10분간 최종 연장한 후 증폭산물을 ethidium bromide가 함유된 2% 우무겔에서 전기영동하여 확인하였다.

4. 유전자형 결정과 계통도 구축

증폭산물은 GeneAll PCR purity kit (GenAll Bio System Inc., Seoul, Korea)을 이용하여 정제하였다. 반응 산물을 주형으로 Bigdye[®] terminator를 이용하여 염기서열 분석반응을 시켰고, 반응 산물은 알코올 침전법을 이용하여 정제한 후 ABI 3130 xl (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) 장비를 이용하여 direct sequencing하였다.

Direct sequencing으로 얻어낸 염기 서열을 Gene Bank (National Center for Biotechnology Information (NCBI)의 Basic Local Alignment and Search Tool: Blast, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast>)에 보고된 자료와 비교 분석하여 HAV의 계통을 분석하였다. 분석 프로그램으로는 MegAlign Package (window version 4.12; DNASTAR, Madison, WI, USA)의 Clustal V 방법으로 염기서열을 정렬하고, neighbor-joining 방법으로 계통도를 작성하였다. 계통도의 신뢰도를 확인하기 위해 bootstrap resampling 방법을 500회 수행하였다.

사용된 Gene Bank에 등재된 reference로는 IA type은 AF452070, AF 452069, FH1, HAj04-3, IT-SIB-01, L07676, L07717, L07722, L20541, L20553, IB type은 HM 175, L07703, IIB type은 L07729, IIIA type은 HA-JNG04-90, HA-JNG06-90, HS-14-12-00, L07668, L07688, L07725, NOR-21, AJ299467 VIA type은 L07731, L07732를 이용하였다(Fig. 1).

5. 통계

통계분석은 SPSS version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고 연속변수의 통계 유의성은 independent t-test를, 범주형 변수의 통계 유의성은 Chi-square test를 사용하여 분석하였다. 모든 통계 유의성은 p값이 0.05 미만인 경우로 판정하였다.

결 과

1. 혈청 HAV RNA 검출률

대상 환자 82명 중 67명의 A형 간염 환자 혈청으로부터 HAV RNA를 분리하여 이에 따른 HAV 검출률은 81.7%였다. HAV RNA의 검출여부에 따라 증상 발현에서 채혈일까지의 기간을 조사한 바, HAV RNA 검출군은 7.4±6.7일, 비검출군은 10.8±5.7일로 비검출군에서 유의하게 증상 발현으로부터 채혈 시점까지 기간이 길었다(p=0.003). 또한 비검출군 15명 중 12명(80%)은 총 빌리루빈의 최고치 이후에 채혈한 경우였으며, 나머지 3명은 최고치 2-3일 이전에 채혈되었다.

2. A형 감염 환자 임상특징

HAV RNA가 검출된 67명 중 남자는 42명, 여자는 25명이었고, 평균 연령은 30±6.7세였다. 거주지 분포는 광주 지역이 52명(77.6%), 전남 지역이 15명이었다.

기저 간질환으로는 B형 간염바이러스 보유자가 5명(7.5%), 알코올성 간질환자가 12명(17.9%)이었으며 C형간염 환자 및 간경변 환자는 없었다. 대상 환자 혈액검사 수치의 최고치 평균은 AST 4,352.5±4,268.5 U/L, ALT 3,716.7±2,601.1 U/L, 총빌리루빈 7.8±4.6 mg/dL, 프로트롬빈 시간 1.4±0.4, 혈청 알부민 3.6±0.4 g/dL, BUN 10.1±4.0 mg/dL, creatinine 0.8±0.2 mg/dL였다.

3. HAV의 유전자형

HAV 유전자형은 IA형이 8명(11.9%), IIIA형은 59명(88.1%)으로 IIIA형이 가장 많았다. IA 아형은 FH1 Japan, HA J04-3 Japan이 각각 4명이었으며, IIIA아형은 AJ299467 Norway가 29명(49.2%)으로 가장 많았고, HA-JNG04-90 Japan 16명(27.1%), HS-14-12-00 Spain 13명(22.0%), H-

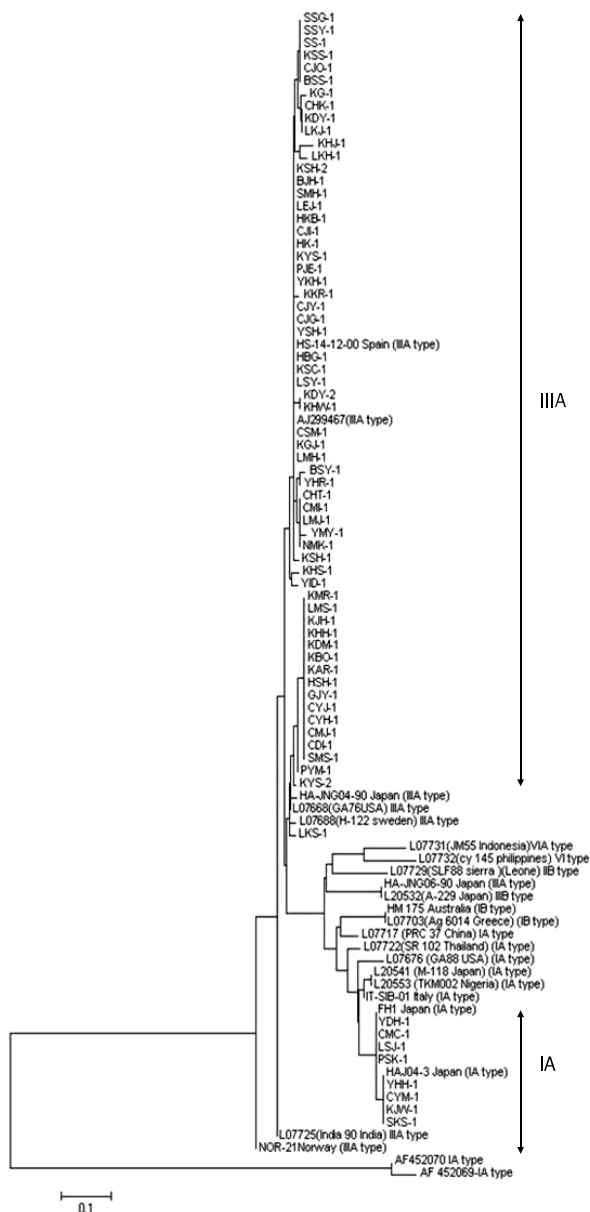


Fig. 1. The phylogenetic tree generated by clustal V method within MegAlign package in the nucleotide sequences of VP1/2A region of HAV.

Table 1. Genotypic Distribution and Characteristics of HAV RNA in Acute Hepatitis A Patients

	Genotype IA	Genotype IIIA	p-value
Total number of patients (%)	8 (12)	59 (88)	0.000
Subgenotypes (n)	FH1 Japan (4)	AJ299467 Norway (29)	
	HA J04-3 Japan (4)	HS-14-12-00 Spain (13)	
		HA-JNG04-90 Japan (16)	
		H-122 Sweden (1)	
Mean identity	99.1±0.4	98.4±1.4	0.136
Number of amino acid change (%)	0	31 (53)	0.005

122 Sweden 1명(1.7%)이었다(Table 1).

4. 염기서열 분석

HAV 유전자 VP1/2A부위의 평균 염기서열 일치도는 III형이 $98.4\pm1.4\%$, IA형이 $99.1\pm0.4\%$ 로 유의한 차이는 보이지 않았지만, 아미노산 변화는 IA형에서는 관찰되지 않고 IIIA형은 31명(53%)에서 보여 유의하게 염기서열 아미노산 변화가 많았다($p=0.005$, Table 2). IIIA 아형 중 AJ299467 Norway의 염기서열 일치성은 97.8-100.0%였고, 아미노산 변화는 10예에서 1-2개 변화를 보였으며, 변화 위치는 808번 3예, 794번 2예, 758, 780, 782, 785, 788, 795, 813번 각각 1예로 다양한 위치에서 발견되었다. HA-JNG04-90 Japan의 염기서열 일치성은 94.26-97.62%였으며, 774, 787번 아미노산 변이가 모든 예에서 관찰되었다. HS-14-12-00 Spain의 염기서열 일치성은 97.2-99.76%였으며, 아미노산 변화는 765, 779, 782, 793, 770, 801번 아미노산 변이가 관찰되었다. 유전자형 IA 염기서열 분석에서 FH1 Japan과 HA J04-3 Japan의 염기서열 일치성은 98.5-99.6%였으며, 아미노산 변이는 관찰되지 않았다.

5. 유전자형에 따른 임상양상의 비교

HAV 유전자형에 따라 임상 특징을 분석하였을 때 IIIA형에서 IA형에 비해 감염 연령대가 높았다. 그 외 성별, 만성간염의 유무, 지역, 음주 여부, 합병증, 입원기간 등 임상특징과 혈액 검사실 소견을 비교하였을 때 유의한 차이는 없었다. A

형 간염에 의한 합병증은 전격 간염 3예, 담즙 정체성 간염 1예, 급성 신기능 손상 5예를 보였으나 유전자형에 따른 유의한 차이는 보이지 않았다. 전격 간염을 보인 3예의 유전자형은 모두 IIIA형이었으며 그 중 2예는 B형 간염 바이러스 보유자였다. 전격 간염을 보인 환자 중 2예는 호전되었으나 1예는 간부전으로 진행하여 간이식을 준비 중 사망하였다.

고 찰

A형 간염은 우리나라처럼 경제성장으로 인하여 향상된 개인위생 및 생활 환경개선 등으로 인하여 A형 간염에 대한 면역이 감소되어 있는 국가에서 현상감염의 발생이 증가되어 사회적으로 문제가 되는 감염성 질환이다. 최근 A형 간염의 증가는 A형 간염바이러스에 대한 항체 양성률의 변화, A형 간염에 의한 중증 합병증 증가, A형 간염바이러스 유전자형 변화 등 특징적인 임상양상을 보이고 있다. 우리나라에서 IgG anti-HAV 항체 양성률은 1980년대에는 20세 이상의 성인에서 96%로 높았으나, 1990년대에는 27-54%로 감소하였고, 2005-2006년 서울지역의 20-24세 성인에서는 25%까지 감소하였으며, 2008년에 광주·전남지역에서 조사한 21-25세의료인에서의 항체 양성률은 1.3%로 대단히 낮았다.¹⁸⁻²⁰ 현재까지 낮은 항체 양성률은 1990년대 후반부터 시작된 젊은 성인을 중심으로 한 급성 A형 간염 증가의 중요 원인이다. 또한 급성 A형 간염 증가에 따라 급성 신부전, 췌장염 등 간외 합병증과 특히 다른 만성 간질환을 가지고 있는 환자에서 중증 감염으로 전격간염, 담즙정체간염 등 중증 합병증 발생이 증가하고 있어 주의가 필요하다.²¹⁻²³

HAV는 *Picornaviridae* family의 hepatovirus로 분류되며, 7,480개의 뉴클레오타이드로 구성된 단일 선형 RNA 바이러스이다. HAV는 염기서열 변이에 따라 7개의 유전자형(genotype)으로 분류되고, 인체감염을 일으키는 유전자형은 I, II, III, VII형 4가지이며, 침팬지에서는 V, VI, VII형이 존재한다.^{3,4} HAV는 잦은 염기서열 변화를 보이는 다른 RNA 바이러스와는 달리 염기서열 변화가 많지 않으며, 실제로 북미지역 한 연구에서는 15년 이상 시간 차이를 두고 HAV 유전자형 분석을 했을 때 염기서열의 변화가 3% 미만이었다는 연구가 있어 유전적 변이가 적은 안정된 바이러스이다.²⁴ 다른 간염바이러스와 비슷하게 HAV 유전자형 분포는 IA형은 주로 북아메리카, 유럽, 중국, 일본, 러시아, 태국에서, IIIA형은 인도, 스리랑카, 네팔, 말레이시아, 미국 등에서 주로 존재하여 국가별 및 지역별 특징을 보이고 있다.^{5,6} 따라서 토착화되어 안정화된 HAV 유전자 변이가 적다는 점을 고려해 볼 때 A형 간염 유행지역에서 HAV 유전자형 변화, 염기서열의 변화는 역학적으로 중요한 의미를 가질 수 있다.

Table 2. Comparison of Clinical Findings in Two HAV Genotypes

Parameter	Genotype IA (n=8)	Genotype IIIA (n=59)	p-value
Mean age (years)	27±2.7	30.4±7.0	0.017
Sex (male/female)	6/2	36/23	0.363
Underlying liver disease			
Hepatitis B virus	1	4	0.482
Heavy alcohol	1	11	0.250
Cirrhosis	0	0	
Province (Gwangju/ Chonnam)	6/2	44/15	0.674
Laboratory findings			
Peak ALT (U/L)	4,413±2,775	3,622±2,587	0.466
Peak total bilirubin (mg/dL)	7.6±4.1	7.8±4.6	0.938
Prothrombin time (INR)	1.41±0.44	1.42±0.44	0.939
Complication			
Fulminant hepatitis	0	3	0.514
Cholestatic hepatitis	0	1	0.711
Acute kidney injury (Cr≥2.0 mg/dL)	1	4	0.563
Duration of admission (days)	11±13	12±14	0.385
Death	0	1	0.711

우리나라에서 2000년 이후부터 현재까지 문헌으로 발표된 HAV 유전자형에 대한 연구는 10편정도 있다.⁸⁻¹⁷ 연구 시기별로 유전자형 변화를 조사해 보았을 때 1994-2000년에는 서울 경기지역을 대상으로 3편의 연구가 있었고 유전자형 IA형이 100%였으면 IIIA형은 없었다.⁸⁻¹⁰ 2004-2006년에 서울, 경기 지역을 대상으로 3편의 연구가 있었고 III형이 점차 증가하기 시작하여 IIIA형이 각각 0%, 17%, 61%로 IA형과 혼재되어 나타났다.¹¹⁻¹³ 2007년 이후 주로 서울, 경기 지역을 대상으로 4편의 연구가 있었고 이 시기부터 IIIA형이 급격히 증가하여 46%, 96%, 100%, 92%를 보여 IIIA형이 대부분을 차지하였다.¹⁴⁻¹⁷ 광주 전남 지역 A형 간염을 대상으로 이번 연구에서도 IIIA형 88%로 대부분을 차지하여 다른 지역과 비슷한 결과를 보여 HAV 유전자형 변화가 전국적인 현상임을 시사하고 서울 경기 지역이 아닌 호남 지역을 대표하는 연구로서 의미가 있다. 모든 연구에서 유전자형 연구가 환자 증례수가 적고, 한정된 지역에서 산발적으로 실시되어 유전자형 연구 결과가 전국적인 현상임을 대변하기는 어려우므로 추후 HAV 유전자형 변화에 대한 전국적인 대규모 연구가 필요하다. 또한, 이번 연구에는 IIIA형 중 AJ299467 Norway, HA-JNG04-90 Japan, HS-14-12-00 Spain, H-122 Sweden 형 등 다른 아형이 혼재되어 있었고, 염기서열 변화가 IA형은 보이지 않았던 반면에 IIIA형에서는 아미노산 염기서열 변화가 상대적으로 많았다. 특정 지역 내에서 토착화된 바이러스 유전자형이 급격히 변화하는 것은 흔치 않는 현상이지만 이와 비슷한 경우가 유럽 지역에서 있었다. 2000년 이전 IA가 주된 유전자형이었던 에스토니아, 스웨덴, 노르웨이 등에서 급격한 IIIA형 상승이 관찰되었고 유전자 아미노산 염기 서열 변화가 이번 연구와 비슷하게 IA보다는 IIIA형에서 심하였다.²⁵⁻²⁸ IA에서 IIIA형으로 유전자형 변화와 IIIA형에서 유전자 변이가 심한 이유에 대해서 명확히 밝혀진 바는 없지만 추정원인으로 약물 남용자와 혈액제제 등으로 인한 직접적인 혈액 전파로의 감염 경로 변화, IIIA 만연지역에서 바이러스 유입 가능성을 제기하였다. 감염 경로 변화는 기존의 대변을 통한 구강 감염에서는 장관내 장벽에 의해 특정한 또는 많은 양의 바이러스 감염이 있을 때 감염이 되는 바이러스 선택을 받지만 약물 남용자나 혈액 제제를 통한 직접적인 HAV 혈액 전파시는 이러한 바이러스 선택의 폭이 감소하여 다양한 HAV에 노출에 감염 될 수 있다고 하였고 주로 IIIA형 HAV에 의한 A형 간염 유행이 약물남용자가 많은 지역에서 호발함을 근거로 제시하였다.²⁹ 국내의 경우는 특정 지역이 아닌 전국적으로 A형 간염이 유행하고 있고 약물 남용자가 상대적으로 적어 빈번한 해외 여행, 수산 식품 수입과 다문화 가족 증가, 기후 변화 등 다양한 사회 자연적 요인 등 여러 가지 요인이 복합적으로 관여할 것으로 생각된다. 또한 이번 연구에서 HAV IIIA형 증

가와 함께 다양한 IIIA 유전자 아형과 아미노산 변이를 보여 HAV 증가의 주요 원인이 토착화된 IIIA형 HAV 증가라기보다는 외부 유입 가능성이 더 높으리라 생각되며 이를 규명하기 위해서는 향후 전국적인 대규모 연구가 필요하다.

HAV 유전자형에 따른 임상 경과 차이가 있는지에 대해서는 아직까지 명확히 규명되지는 않았다. 일부 연구에서 HAV VP1/2A 부위 염기서열 변화가 신기능 손상 및 전격 간염에 영향을 미칠 수 있다는 연구는 있으나 아직까지는 매우 제한적이며 대부분의 연구에서는 유전자형에 따른 임상 경과 및 합병증의 차이는 보이지 않았다.^{16,30} 이번 연구에서도 유전자형에 따른 임상 경과 차이는 보이지 않았다. 하지만 전격간염을 보인 3예는 모두 IIIA형 유전자형이었으나 대상 환자수가 적고 모두 30세 이상, B형 간염바이러스 질환 등 위험 요인을 가지고 있고, 특이한 VP1/2A 부위의 염기서열 변화는 보이지 않아 유전자형과의 연관성은 추정하기 어려웠다.

결론으로 최근 광주전남 지역에 발생한 A형 간염 환자의 주된 유전자형은 IIIA형이었으며 유전자형에 따라 임상 경과 차이는 보이지 않았다. 광주전남지역에서 IIIA형 HAV는 IA형에 비해 다양한 유전자 아형 및 염기서열 변화를 보였다. 최근 국내 다른 연구와 마찬가지로 IA형에서 IIIA형으로 HAV 유전자형 변화를 보였는데 이는 전국적인 현상임을 시사하며, 유전자형 변화와 염기서열 변화가 갖는 임상 역학 및 바이러스 특징을 규명하기 위해서는 추가적인 전국적인 대규모 연구가 필요하다.

요 약

목적: 급성 A형 간염은 최근 급격히 증가하고 있으며 A형 간염바이러스(hepatitis A virus, HAV) 유전자형 변화를 보이고 있다. HAV 유전자형 변화는 기존의 IA형에서 IIIA형으로 급격한 변화를 보이고 있으나 광주·전남 지역에서 이에 대한 연구는 없다. 따라서, 광주·전남 지역에서 A형 간염으로 확진된 환자를 대상으로 HAV 유전자형을 조사하고, 유전자형에 따른 임상 의미를 분석하고자 하였다.

대상 및 방법: 2008년 11월부터 2009년 10월까지 입원한 82명의 A형 간염환자를 대상으로 하여 VP1/2A 부위에 대해서 유전자형을 분석하였고 임상 양상 및 생화학 검사소견을 비교하였다. IgM anti-HAV 양성 환자의 혈청에서 RNA를 분리하여 VP1/2A 부위에 대해서 역전사중합효소반응을 통하여 유전자형을 조사하였고, 염기서열 변화를 분석하였다.

결과: 대상 환자 82명 중 67명에서 혈청으로부터 HAV RNA가 분리되어 HAV 검출률은 81.7%였다. HAV 유전자형은 IA형이 8명(11.9%), IIIA형은 59명(88.1%)으로 IIIA형이 가장 많았다. IA 아형은 FH1 Japan (50%), HA J04-3 Japan

(50%)였으며, IIIA아형은 AJ299467 Norway (49%), HA-JNG04-90 Japan (27%), HS-14-12-00 (22%), H-122 Sweden (2%) 순으로 IIIA형에서 다양한 유전자 아형을 보였다. HAV 염기서열 아미노산 변화는 IA형은 관찰되지 않았고 IIIA형은 53%에서 관찰되어 III형에서 의미있게 많았다($p=0.000$). 유전자형에 따른 유의한 임상 경과 차이는 없었다.

결론: 최근 광주·전남 지역에 발생한 A형 간염 환자의 주된 유전자형은 IIIA형이었고, 유전자형에 따른 임상 경과 차이는 보이지 않았다. 유전자형 변화와 염기서열 변화가 갖는 임상 역학 및 바이러스 특징을 규명하기 위해서는 추가적인 대규모 연구가 필요하다.

색인단어: A형 간염바이러스, 유전자형, 역학

REFERENCES

- Jung YK, Kim JH. Epidemiology and clinical features of acute hepatitis A: from the domestic perspective. *Korean J Hepatol* 2009;15:438-445.
- Kim SH, Yoon HE, Kim YK, et al. Acute hepatitis A-associated with acute renal failure in adults. *Nephron Clin Pract* 2008; 109:c127-c132.
- Provost PJ, Ittensohn OL, Villarejos VM, Arguedas JA, Hilleman MR. Etiologic relationship of marmoset-propagated CR326 hepatitis A virus to hepatitis in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1973;142:1257-1267.
- Rakela J, Fay OH, Stevenson D, Gordon I, Mosley JW. Similarities of two hepatitis A virus strains. *Bull World Health Organ* 1976;54:561-564.
- Robertson BH, Jansen RW, Khanna B, et al. Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *J Gen Virol* 1992;73:1365-1377.
- Jansen RW, Siegl G, Lemon SM. Molecular epidemiology of human hepatitis A virus defined by an antigen-capture polymerase chain reaction method. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:2867-2871.
- Hong WS, Kim CY. Seroepidemiology of type A and type B hepatitis in Seoul area. *Korean J Intern Med* 1982;25:19-26.
- Kim JS, Kim SH. Molecular epidemiology of an outbreak of hepatitis A in Korea. *Korean J Clin Pathol* 2001;21:114-118.
- Park SH, Byun KS, Song JW, et al. Molecular epidemiology of Korean strains of hepatitis A virus. *Korean J Hepatol* 2000; 6:276-286.
- Byun KS, Kim JH, Song KJ, et al. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16: 519-524.
- Song HU, Hwang SG, Kwon CI, et al. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in the South-East area of Gyeonggi-do in Korea. *Yonsei Med J* 2009;50:512-516.
- Yun H, Kim S, Lee H, et al. Genetic analysis of HAV strains isolated from patients with acute hepatitis in Korea, 2005-2006. *J Med Virol* 2008;80:777-784.
- Park JY, Lee JB, Jeong SY, Lee SH, Lee MA, Choi HJ. Molecular characterization of an acute hepatitis A outbreak among health-care workers at a Korean hospital. *J Hosp Infect* 2007; 67:175-181.
- Yoo SJ, Seo DD, Choi WC, et al. Co-circulation of two genotypes of hepatitis A virus from sporadic cases in northeastern area of Seoul, Korea. *Korean J Lab Med* 2008;28:371-377.
- Yoon YK, Chun BC, Lee HK, et al. Epidemiological and genetic analysis of a sustained community-wide outbreak of hepatitis A in the Republic of Korea, 2008: a hospital-based case-control study. *J Clin Virol* 2009;46:184-188.
- Lee KO, Jeong SJ, Seong HS, et al. Genetic analysis of hepatitis A virus isolated from Korea. *J Bacteriol Virol* 2009;39:165-171.
- Yoon YK, Sim HS, Kim JY, et al. Clinical characterization of hepatitis A infection complicated with acute kidney injury and sequence analysis of the VP1 region. *Korean J Clin Microbiol* 2010;13:7-13.
- Choi W, Eom HS, Kim IH, et al. Patterns of acute hepatitis A and anti-HAV seroprevalence of Kyungin province. *Korean J Gastroenterol* 1999;34:69-75.
- Kim TY, Sohn JH, Ahn SB, et al. Comparison of recent IgG anti-HAV prevalence between two hospitals in Seoul and Gyeonggi area. *Korean J Hepatol* 2007;13:363-369.
- Noh DY, Cho YC, Jun WJ, et al. Seroprevalence of IgG anti-HAV in hospital employees below 40 years old. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:183-188.
- Willner IR, Uhl MD, Howard SC, Williams EQ, Riely CA, Waters B. Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann Intern Med* 1998;128:111-114.
- Rezende G, Roque-Afonso AM, Samuel D, et al. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. *Hepatology* 2003;38:613-618.
- Kim KH, Lee TH, Yang JK, et al. Two cases of acute renal failure associated with nonfulminant acute hepatitis A. *Korean J Gastroenterol* 2007;50:116-120.
- Robertson BH, Jansen RW, Khanna B, et al. Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *J Gen Virol* 1992;73:1365-1377.
- Spada E, Genovese D, Tosti ME, et al. An outbreak of hepatitis A virus infection with a high case-fatality rate among injecting drug users. *J Hepatol* 2005;43:958-964.
- Tjon GM, Götz H, Koek AG, et al. An outbreak of hepatitis A among homeless drug users in Rotterdam, The Netherlands. *J Med Virol* 2005;77:360-366.
- Wells R, Fisher D, Fenaughty A, Cagle H, Jaffe A. Hepatitis A prevalence among injection drug users. *Clin Lab Sci* 2006; 19:12-17.
- Tallo T, Norder H, Tefanova V, et al. Sequential changes in hepatitis A virus genotype distribution in Estonia during 1994 to 2001. *J Med Virol* 2003;70:187-193.
- Stene-Johansen K, Jonassen TØ, Skaug K. Characterization and genetic variability of hepatitis A virus genotype IIIA. *J Gen Virol* 2005;86:2739-2745.
- Emerson SU, Huang YK, Nguyen H, et al. Identification of VP1/2A and 2C as virulence genes of hepatitis A virus and demonstration of genetic instability of 2C. *J Virol* 2002;76: 8551-8559.