

서울 동북부지역 산발성 급성간염 환자에서 A형 간염바이러스 두 가지 유전자형의 분포 양상

유수진¹ · 서동대² · 최원총² · 권오중³ · 박재찬^{3,4} · 신보문¹

인제대학교 의과대학 상계백병원 진단검사의학과¹, 내과², 바이오코아 생명공학연구소³, 한양대학교 바이오나노공학과⁴

Co-circulation of Two Genotypes of Hepatitis A Virus from Sporadic Cases in Northeastern Area of Seoul, Korea

Soo Jin Yoo, M.D.¹, Dong Dae Seo, M.D.², Won-Choong Choi, M.D.², Oh-Joong Kwon³, Jae-Chan Park^{3,4}, and Bo-Moon Shin, M.D.¹

Departments of Laboratory Medicine¹ and Internal Medicine², Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul; BioCore Institute of Biotechnology³, Seoul; Department of Bionanotechnology⁴, Hanyang University, Ansan, Korea

Background : In previous studies, most hepatitis A virus (HAV) isolates had been genotype IA in Korea. Recently, a small number of different genotypes were reported with an upsurge of acute hepatitis by HAV. We investigated the distribution of HAV genotypes.

Methods : RNA was extracted from anti-HAV IgM positive sera which were collected from March 2007 to February 2008 at a tertiary care hospital in Northeastern Seoul, Korea. Nested reverse transcription (RT)-PCR and direct sequencing for VP1/P2A region of the HAV were performed.

Results : A total of 699 cases with suspected acute hepatitis were tested for anti-HAV IgM, and positive results were obtained in 56 sera (8.0%), which were collected 2 to 15 days (median, 7 days) after the onset of symptoms. Of the 56 seropositive samples, 52 (92.9%) were positive for HAV RNA, among which 28 isolates (53.8%) belonged to genotype IA and the remaining 24 (46.2%) belonged to genotype IIIA. Both IA and IIIA genotypes were isolated from 6-7 neighboring administrative districts throughout the year without geographic or seasonal restrictions.

Conclusions : Co-circulation of two distinct HAV genotypes (IA and IIIA) was observed from the northeastern Seoul for the year studied. (*Korean J Lab Med* 2008;28:371-7)

Key Words : Hepatitis A virus, Acute hepatitis, Genotype

서 론

A형 간염바이러스(hepatitis A virus, HAV) 감염은 소아기의

경우 불현성감염 형태를 보이지만 청장년기의 경우에는 급성 및 전격성간염으로 발병한다. 과거 국내에서 HAV는 대개 소아기의 불현성감염의 형태를 보이므로 임상적 문제로 대두되지 않았다. 그러나, 위생 수준의 향상으로 소아기 감염의 빈도가 줄면서 1980년대 90% 이상이던 청장년기 HAV 항체 보유율이 최근 20대의 경우 10% 이내로 보고되고 있다[1, 2]. 이와 같이 항체 보유율이 감소하면서 청장년기의 감염 위험성이 증가하며, 황달 등의 증상을 동반한 급성간염의 발병률이 증가하고 있다. 1998년 전국 약 1,419명의 급성 A형간염 환자가 집계된 이후로 전국적으로 증가 추세를 보여 2006년 건강보험심사평가원에 집계된

접 수 : 2008년 6월 30일 접수번호 : KJLM2145
수정본접수 : 2008년 7월 24일
게재승인일 : 2008년 8월 4일
교 신 저 자 : 신 보 문
우 139-707 서울시 노원구 상계7동
인제대 상계백병원 진단검사의학과
전화 : 02-950-1227, Fax : 02-950-1244
E-mail : bmshin@unitel.co.kr

*이 논문은 2007년도 정부(교육인적자원부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임(KRF-2007-331-E00214).

환자 수는 13,231명이었으며, 2008년 6월에는 질병관리본부에서 A형간염 주의보를 발령하기에 이르렀다[3, 4]. 특히 서울, 인천, 경기도가 2006년 및 2007년 각각 전체 급성 A형간염 신고 환자의 88.2%, 78.4%를 차지하여 인구수를 고려하더라도 HAV 간염 발생 비율이 높았다[4]. 급성 A형간염의 경우 대개 보존적 요법으로 치유되며, 만성화되거나 간암으로 발전하는 일은 없지만, 일부에서 전격 간부전에 이르거나 Guillain-Barre 증후군, 급성신부전, 담낭염, 췌장염, 혈관염, 관절염 등의 합병증을 유발할 수 있다[5].

HAV는 잠복기가 15~50일로 길어 감염원을 확인하기 어렵다. 실제 국내에서는 집단감염 사례로 보고된 몇 예 외에는 감염의 경로에 대한 역학조사가 많지 않다[6-8]. 반면, HAV 유전체는 안정성이 높아 발병 유행 시 변이가 많지 않아 환자에서 검출한 바이러스의 염기서열 분석을 통해 역학적 관련성 여부를 조사하는 것이 유용한 것으로 알려져 있다[5, 9]. 특히 HAV의 VP1/P2A 부위의 염기서열을 분석하는 것이 현재까지 가장 많이 이용되고 있으며 데이터도 많이 축적되어 있다[5, 10]. HAV의 유전자형은 IA, IB, II, IIIA, IIIB, IV, V, VI, VII군으로 분류하며, IV, V, VI군은 사람이 아닌 유인원에서 분리된 것이며, 전 세계적으로 IA형이 가장 광범위하게 분포하는 것으로 알려져 있다[5]. 2001년 보고된 국내 군부대의 집단감염 및 5년간 서울/경기/충청 지역에서 분리된 바이러스 18주에 대한 두 연구에서 염기서열분석을 실시한 결과 모두 IA유전자형이었다[10, 11]. 그 이후 HAV 유전자형에 대한 연구가 없다가 최근 집단 발병 사례에서 IB 및 IIIA형이 발견되어 외국에서 새로운 HAV 유전자형의 유입 가능성을 시사하였다[7, 12, 13].

본 연구자가 종사하고 있는 서울 동북부에 위치한 대학병원에서도 최근 A형간염의 증가가 관찰되어 VP1/P2A부위의 염기서열분석을 통해 HAV 유전자형의 분포 및 역학적 관련성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상군

2007년 3월부터 2008년 2월까지 1년간 서울시 노원구에 위치한 인제대의 상계백병원에 급성간염의 증상으로 내원하여 항-HAV IgM 검사가 의뢰된 환자를 대상으로 하였다. 미세입자효소면역검사법(microparticle enzyme immunoassay, MEIA)을 이용하는 Abbott의 AxSYM IgM anti-HAV assay (Abbott Laboratories, South Pasadena, CA, USA)로 항-HAV IgM을

측정하였으며, 양성 결과를 보인 혈청을 -70°C 에서 보관하였다가 실험에 사용하였다. 환자의 의무기록을 검토하고, 추가적으로 입원 기간 중 직접 면담이 가능하였던 32명의 환자에서 정맥 내 주사력, 최근 2개월 내 수혈력, 가족관계 및 가족 중 유사병력 여부, 여행력, 식품가공업이나 하수처리 세탁물처리 등의 위험 직업력 및 직장 소재지, 길거리 음식 및 익지 않은 어패류 섭취 등 위험요인 및 전파경로에 대해 설문하였다.

2. 핵산 추출 및 유전자형 분석

혈청 200 μL 에서 QIAamp Viral RNA Mini kit (Qiagen, Crawley, UK)를 이용하여 RNA를 추출하였다. Random hexamers 및 Moloney Murine Leukemia virus reverse transcriptase를 이용하여 cDNA를 합성하고 VP1/P2A 영역을 증폭시키기 위한 이중(nested) PCR을 실시하였다. 바깥쪽 시발체로 HAV 2891P (5'-GGTTTCTATTTCAGATTGCAAATTA-3'), HAV 3398N (5'-AGTAAAACTCCAGCATCCATTTC-3') 및 안쪽 시발체로 HAV 2905P (5'-TTGCAAATTACAATCA-TTCTG-3'), HAV 3377N (5'-TTCAAGAGTCCACACACT-TCT-3')을 사용하였다[14]. PCR 반응액은 1X PCR buffer, 0.2 mM dNTPs, 2.5 Unit Gold Taq DNA polymerase, 바깥쪽 시발체 10 pmols의 조성으로 94°C 에서 15분 반응 후, 94°C 30초, 60°C 1.5분, 72°C 1.5분의 반응을 40회 반복하였고, 최종적인 연장반응을 72°C 에서 10분간 실시하였다. 반응산물에 대해 동일한 조건으로 안쪽시발체를 이용하여 2차 PCR을 실시하였다. 증폭된 반응산물은 ethidium bromide가 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 포함된 2% agarose gel에서 전기영동하여 462 bp의 증폭산물이 있을 때 양성으로 판독하였다. PCR 산물은 PCR Purification kit (Qiagen)로 정제한 후 2차 PCR에 사용된 시발체로 BigDye Terminator v3.0 Cycle Sequencing Ready Reaction 키트(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 이용하여 ABI Prism 3100-Avant Genetic Analyzer (Applied Biosystems)에서 직접 염기서열분석을 실시하였다. 염기서열 결과 중 시발체의 염기서열을 제외한 420 bp의 염기서열을 분석하였다. 각 염기서열은 National Center for Biotechnology Information (NCBI)의 Basic Local Alignment and Search Tool (BLAST, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>)로 GenBank에 등재된 바이러스 유전자 염기서열과 비교하고 상호 일치도를 구하였다. 또한, GenBank 데이터 베이스에서 HAV 각 유전자형의 염기서열을 찾아 비교하였는데 각 유전자형의 표준으로 사용된 바이러스의 accession number 및 각각의 strain

명과 검출된 국가는 IA형 AB020567 (FH1, Japan), AB258604 (HAJ04-3, Japan), AJ505574 (IT-SIB-01, Italy), IB형 M59809 (HM 175, Australia), IIIA형 AJ299464 (NOR-21, Norway), AF386889 (HS-14/12/00, Spain), AB279732 (HA-JNG04-90, Japan), IIIB형 AB258387 (HA-JNG06-90, Japan)이었다[15-18]. Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA 3, <http://www.megasoftware.net/>) 프로그램 내에서 Clustal V 방법으로 염기서열을 정렬하고, neighbor-joining 방법으로 계통도를 작성하였다. 계통도의 신뢰도를 확인하기 위해 bootstrap resampling 방법을 500회 수행하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 특성

12개월 동안 699건의 항-HAV IgM 검사가 의뢰되었으며 이 중 56명(8.0%)이 양성 결과를 보여 급성 A형간염으로 진단되었다. 이들 중 남자가 30명(53.6%)이었으며, 평균 연령은 29.6세, 연령분포는 7세부터 45세까지로 10세 미만 1명, 10대 6명, 20대 19명, 30대 22명, 40대 8명의 분포를 보였다. 연구 대상이 된 12개월 동안 빠짐없이 지속적으로 급성 A형간염 환자가 발생하여 매월 2-10명씩의 환자가 발생하였으며, 3월과 4월에 각각 10명(17.9%), 8명(14.3%)의 환자가 발생하여 가장 높은 발병률을 보였다. 환자들의 주거지는 대개 서울 동북부 및 인근 도시로 노원구 24명, 도봉구 17명, 강북구 5명, 중랑구 2명, 의정부시 2명이 있었고 그 외, 성북구, 성동구, 남양주시, 동두천시, 안산시, 성남시가 각각 1명씩이었다. 식욕부진, 오심, 구토, 복통, 황달 등의 증상이 시작된 후 2-15일(중앙값 7일) 후 내원하여 항-HAV IgM 검사를 실시하였으며, 50명(89.3%)이 평균 8.6일(5-32일) 간의 입원 치료를 받았다. 두 명의 환자(3.6%)는 전격성간염으로 진행하였으며, 전격성간염과 급성신부전을 동시에 보인 1명을 포함하여 급성신부전(2명, 3.6%) 및 황단척수염(1명, 1.8%)의 후유증 사례가 있었고, 나머지 환자들은 보존적인 치료 후 합병증 없이 퇴원하였다.

HAV 전파의 위험인자에 대한 설문에서는 두 명의 형제에서 순차적으로 급성 A형간염이 발생하여 가족 내 전파된 사례가 있었고, B형간염바이러스 보유자 1명, 식당업 종사자 2명, 해외 여행자 4명(일본 1명, 중국 2명, 인도 1명), 보육원에 다니는 자녀를 둔 사람이 2명 있었다. 별도로 설문을 실시한 32명 중 2개월 내 생선회를 섭취한 자가 3명이었고(6.3%), 익지 않은 소고기 부산물을 섭취한 자가 1명(3.1%), 수차례 길거리에서 분식 등

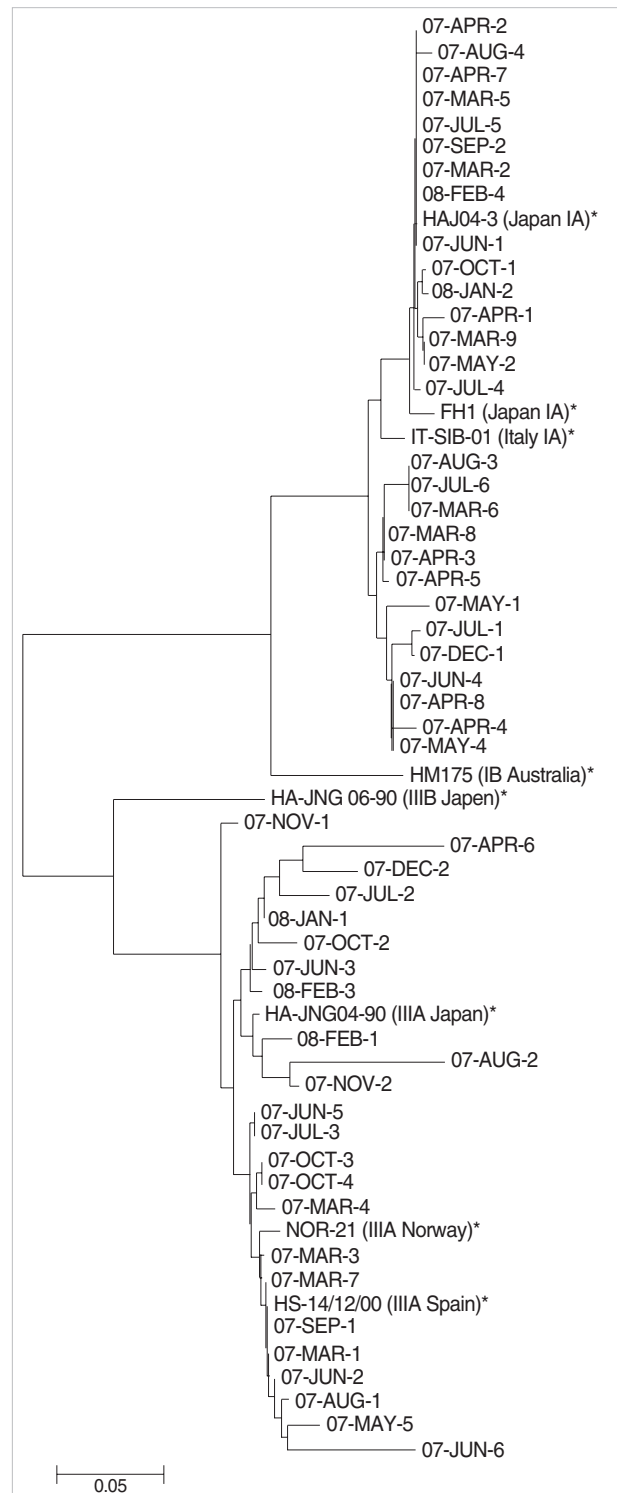


Fig. 1. A phylogenetic tree constructed for the nucleotide sequences of VP1/P2A region of hepatitis A virus genome. The tree includes 52 strains of Korean patients and reference strains. *shows the reference strains acquired abroad; HAJ04-3, FH1, IT-SIB-01 in genotype IA, HM175 in genotype IB, NOR-21, HA-JNG04-90, HS-14/12/00 in genotype IIIA, and HA-JNG06-90 in genotype IIIB.

을 섭취하였다고 응답한 자가 8명(25%)이었다.

2. RT-PCR 및 염기서열분석 결과

56개의 혈청 중 52개명(92.9%)에서 HAV RNA 존재를 확인하였다. 증폭된 HAV VP1/P2A의 핵산 중 420 bp에 대해 염기서열을 정렬하고 상호 일치도 및 기준에 보고된 주와의 유사성을 분석하였다. 이 중 28개 검체(53.8%)는 IA 유전자형이었고, 24개 검체(46.2%)는 IIIA형 유전형이었다. IA 유전자형으로 분리된 바이러스들은 특히 일본에서 분리 보고된 AB258604 (HAJ04-3)주, AB020567 (FH1)주, 이탈리아에서 분리된 AJ505574 (IT-SIB-01)주와 염기서열상 일치도가 높아 각각 평균 96.1%, 97.2%, 96.1%의 일치도를 보였고 92-99.5% 범위 내에 있었다[15, 18] (Fig. 1). IA 유전자형 중 810번 아미노산 위치에 glutamine (Q)를 보이는 것이 13주(46.4%), serine (S)로 치환된 것이 15주

(53.6%)였으며, 다른 위치의 아미노산은 거의 동일하여 3주에서 1개씩, 1주에서 3개의 각기 다른 아미노산이 치환된 것을 관찰하였고, 나머지는 모두 동일한 아미노산 배열을 보였다(Fig. 2). IIIA 유전자형을 보인 24주는 노르웨이에서 분리된 AJ299464 (NOR-21)와 90.1-98.4% (평균 96.1%)의 염기서열상 일치도를 보였는데, 이는 24주 중 20주가 95% 이상의 일치도를 보인 것이었다. 기타 스페인에서 분리된 AF386889 (HS-14/12/00), 일본에서 분리된 AB279732 (HA-JNG04-90)과도 90% 이상의 상동성을 보였다[15, 17, 19] (Fig. 1). 아미노산 배열도 대부분은 동일하였으며, 아미노산 2개, 3개, 6개, 8개, 9개의 치환을 각 1주씩에서 관찰하였다.

각 유전형별 분포 양상을 분석한 결과, 월별 분포에서 두 가지 유전자형 모두 대상이 된 12개월 내내 발생하는 양상을 보였다. 환자들의 주거지별 분포상 환자가 2명 이상 발생한 4개의 구에서 모두 두 가지 유전자형이 함께 관찰되었다(Fig. 3).

#07-MAR-5_ (8-IA)	ESEFYFPRAP	LNSNAMLSTE	SMAGDLESVD	DPRSEEDRRF	ESHIECRKPY	KELRLEVGS	PLKYAQEELK	SOAKISLFYT
#07-MAR-2_ (2-IA)
#07-MAR-8_ (14-IA)
#07-APR-3_ (24-IA)
#07-APR-5_ (26-IA)
#07-MAR-9_ (20-IA)
#07-APR-1_ (18-IA)
#07-APR-2_ (23-IA)
#07-JUL-4_ (61-IA)
#07-APR-7_ (34-IA)
#07-MAY-7_ (37-IA)
#07-JUN-1_ (43-IA)
#07-AUG-4_ (71-IA)
#07-JUL-5_ (62-IA)
#07-SEP-2_ (76-IA)
#07-OCT-1_ (78-IA)
#08-JAN-2_ (93-IA)
#08-FEB-4_ (99-IA)
#07-MAR-6_ (12-IA)
#07-JUL-6_ (65-IA)
#07-AUG-3_ (70-IA)
#07-APR-4_ (25-IA)
#07-APR-8_ (35-IA)
#07-JUN-4_ (49-IA)
#07-JUL-1_ (54-IA)
#07-DEC-1_ (87-IA)
#07-MAY-4_ (42-IA)
#07-MAY-1_ (36-IA)
#IT-SIB-01_ (Japan-IA)
#FH1_ (Japan-IA)
#HAJ04-3_ (Japan-IA)

Fig. 2. Comparison of predicted amino acid sequences of genotype IA isolates. The consensus amino acid sequence for the predominant genotype IA is shown on the top line. Dots indicate conserved amino acids; differences are shown by the appropriate single letter amino acid code.

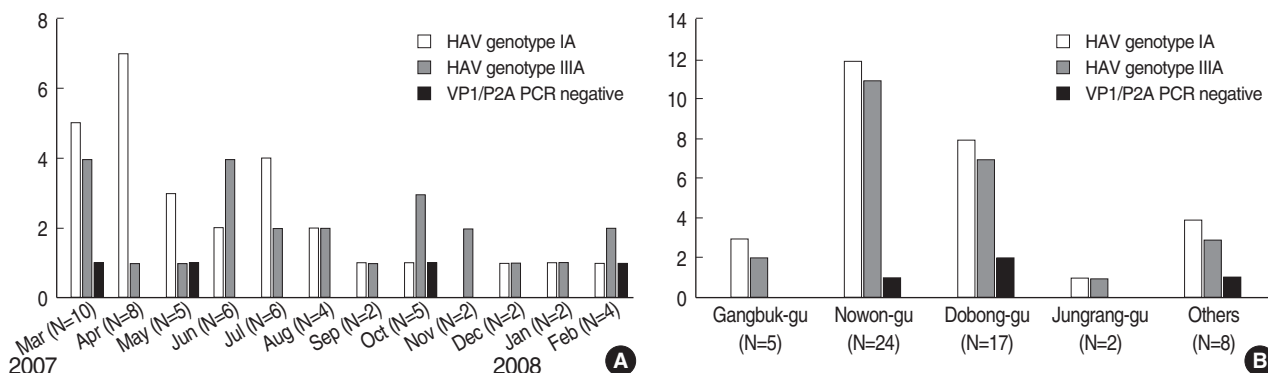


Fig. 3. Monthly (A) and geographical (B) distribution of 56 patients with hepatitis A. Genotype IA was isolated in 28 patients and genotype IIIA in 24 patients. The remaining 4 patients were negative for VP1/P2A PCR: (A) Monthly distribution from March 2007 to February 2008, (B) Geographic distribution of the patients' residential areas.

고 찰

국내에서도 HAV의 소아기 불현성감염은 감소하는 반면 성인 기 급성간염의 발병 빈도는 증가하고 있어 위험군에 대한 백신 접종 및 HAV의 관리가 보건상의 문제로 대두되고 있다. 질병관리본부의 표본조사에 따르면 급성 A형간염 발병률이 2008년 5월에 2007년 5월보다 2배 이상 증가하여 A형간염에 대한 관리를 경고한 바 있으며, 본 연구 기관에서도 2004년 37예, 2005년 54예, 2006년 152예, 2007년 69명의 급성 A형간염 환자가 발생하다가 2008년 4월과 5월 각각 31명, 60명의 환자가 발생하여 급격한 증가 양상을 보였다(unpublished data). 대부분의 환자는 보존적 요법으로 후유증 없이 완치되나, 일부에서는 전격성간염으로 진행할 수 있다. 국내 한 기관에서는 최근 5년간 간성뇌증을 동반한 전격간부전의 원인을 분석한 결과, 이 중 3.5%가 급성 A형간염에 의한 것임을 보고한 바 있으며[20], 본 기관에서 연구 대상이 된 56명의 급성 A형간염 환자에서도 2명의 환자가 전격성간염으로 진행하여 임상적 중요성을 간과할 수 없다고 하겠다.

2001년 국내 분리 HAV가 모두 IA 유전자형으로 발표된 이래 유전자형에 대한 연구가 없다가 2005년 서울 시내 한 의료기관의 원내유행 사례에서 IB 유전자형으로 추정되는 바이러스가 분리된 것이 보고된 바 있고, 2006년에 경기도 안산시에서 IIIA 유전자형의 집단 발생이 보고되어 외국에서의 유입이 의심되었다[7, 12]. 이후 윤 등[13]은 안산에서 보고된 IIIA 유전자형을 포함하여 2005년 및 2006년 서울 경기 지역의 HAV 환자 160명 중 54명의 혈청 및 분변에서 HAV RNA를 검출하였고, 대부분은 2001년 보고와 같이 IA 유전자형이나, 일부(9명, 16.7%)에서 IIIA 유전자형이 분리되었다. 그러나 윤 등의 연구에서는 안산의 집단 감염 사례 6명을 제외하면 3주에서만 IIIA 유전자형이 발견된 것이어서 토착화된 외국으로부터 유입되었을 가능성을 시사하였다. 그러나 윤 등의 연구에서는 IIIA 유전자형이 2005년 발생 환자에서도 분리되었고, 본 연구에서는 IA 유전자형과 함께 IIIA 유전자형이 절반 가량을 차지하였으며(46.2%) 2006년 3월부터 2007년 2월까지 지속적으로 서울 동북부 및 인근 시에 거주하는 환자들에서 두루 발견되었다. A형간염이 과다빈도 풍토병화된 지역에서는 제한된 지역에서 특정 유전자형에 국한된 양상을 보이나, 풍토병화되지 않은 지역에서는 다른 지역에서 유입된 여러 유전자형이 순환하는 양상을 보이는 것으로 알려져 있다[21]. 그러나, 남아프리카에서 HAV IA 유전자형과 IB 유전자형이 공존하는 등 외국에서도 두 가지 이상의 유전자형이 동시에 토착화되었음이 보고된 바 있다[22, 23]. 본

연구에서 보인 현상은 이전부터 존재하던 HAV IA 유전자형뿐 아니라 외국에서 유입된 IIIA 유전자형도 이미 국내에 토착화되었을 가능성을 시사하였다. Ngui 등[21]의 연구에서는 잉글랜드 및 웨일즈 지역에서 HAV IA, IB, IIIA 유전형이 동시에 분리되었는데, 이 중 두 가지 특정 유전자형이 정맥 내 주사를 한 사람 및 그 접촉자들에서 주로 분리됨을 밝힌 바 있으며, Bruisten 등[24]은 암스테르담 지역에서 모로코계 사람에서는 IB 유전자형, 독일계 동성연애자에서는 IA 유전자형이 분리됨을 보고하여 일정 지역에서 분리된 각기 다른 유전자형이 각기 다른 전파경로를 보인다는 역학적 연관성을 밝힌 바 있다. 본 연구에서는 HAV 유전자형에 따른 지리적, 시간적 차이 및 전파경로의 차이를 밝히지 못하였는데, 최근 급증하는 HAV에 대해 지속적인 분자역학적 감시를 통해 전파경로를 규명하고 이에 대한 차단 대책을 강구하는 것이 필요할 것으로 보였다.

또한, 윤 등은 IA 유전자형의 HAV 34주 중 14주에서 810번 아미노산이 Q에서 S로 치환되었음을 확인하고, 이러한 치환을 가진 바이러스가 많이 전파된 것이 한국 내의 독특한 현상임을 보고한 바 있다. 본 연구에서도 IA 유전자형 28주 중 15주(53.6%)에서 동일한 치환을 확인할 수 있었다. 한편, 계통도분석에 이용하였던 외국 분리 주 중 연구 대상주와 염기서열상 상동성이 높았던 IA 유전자형 중 일본 분리주인 AB258604 (HAJ04-3)주, AB020567 (FH1)에서도 동일한 치환이 관찰되어 이것이 국내에서만 관찰되는 독특한 현상은 아니며 이러한 변이를 가진 바이러스가 외국에서 들어왔을 가능성을 시사하였다.

증상 발현 전 2개월 내 해외여행을 한 환자는 4명이었으며 이들은 모두 IIIA 유전자형이었고, 다른 주들이 NOR-21 표준주와 95% 이상의 염기서열상 일치도를 보이고 대부분 아미노산 서열이 동일한데 반해 일본여행자 1인(07-APR-06)은 90.1% 염기서열 일치도 및 6개 아미노산의 치환을 보였고, 인도여행자 1인(08-FEB-1)은 94.4%의 일치도 및 2개 아미노산의 치환을 보여 외국에서 획득한 바이러스일 가능성을 시사하였다. 중국여행자 2명에서 분리된 바이러스(07-JUL-2, 07-NOV-2)는 아미노산 서열이 다른 IIIA 유전자형과 동일하였고, NOR-21과의 염기서열 일치도가 각각 95.1%, 95.8%이어서 바이러스의 획득이 국내에서 이루어진 것인지 중국에서 이루어진 것인지 판단할 수 없었다.

본 연구에서는 HAV의 전파경로에 대한 연구도 동시에 수행하고자 하였으나, HAV의 잠복기가 15-50일 정도로 길어서 대부분의 환자들이 먹은 음식 등을 일일이 기억할 수 없었다. 외국에서는 오염된 물에 의한 HAV 전파에 대한 보고가 있었으나, 대상 환자들의 대부분이 도시 지역에서 정화된 상수도를 사용하

며, 시판되는 생수나 정수기를 거친 물을 음용하고 있었고, 약수를 음용한 환자도 없었다. 음식도 회 등의 날음식을 먹은 환자는 소수여서 특정 위험 음식을 찾기가 어려웠다. 실제 외국보고에서도 전파수단이 된 음식이 어패류, 파, 냉동딸기 등 다양하여 동시 유행 환자 예가 아닌 경우 특정 전파 수단을 찾기는 어려웠다[25-27]. 국내에서도 HAV 발병이 증가함에 따라 접촉전파나 수혈에 의한 전파의 위험도 증가한다고 볼 수 있으며, 실제로 응고인자의 투여를 통한 예가 보고된 바 있어 감염관리 차원에서 의 대책 및 홍보도 필요할 것으로 보인다[8].

HAV에 의한 전격성간염을 보인 환자 1명(07-Mar-6) 및 전격성간염 및 급성신부전을 보인 1명(07-JUL-1)은 모두 IA 유전자형으로 다른 IA 유전자형 분리주와 아미노산 서열에서 차이를 보이지 않았으나, 급성신부전을 보인 다른 1명(07-DEC-2)은 IIIA 유전자형이며 NOR-21과 비교하여 94.3%의 염기서열 일치도를 보이고 3개 아미노산의 차이를 보였다. HAV 유전자형과 임상상의 차이에 대해서는 연구된 바가 거의 없으며, Fujiwara 등[18]이 보존적요법으로 완치된 환자군과 전격성간염 환자군을 비교한 연구가 있는데, 전격성간염 유발주에서 독특한 아미노산 치환은 발견하지 못하였으며 5' NTR 부위의 염기서열 변이 및 2B 부위의 아미노산 치환이 관련되었을 가능성을 보고한 적 있으며 그 외에는 알려진 바가 거의 없다. 본 연구에서도 두 명의 전격성간염 환자에서는 다른 환자의 분리주와 VP1/P2A 부위에서는 동일한 서열을 보여 임상상의 차이가 바이러스의 유전자형과 직접적인 가능성이 있을 가능성이 적은 것으로 생각되었으나 전체 염기서열에 대한 분석이 필요한 상태이며, 앞으로 임상상과 바이러스 유전자형 또는 환자의 면역학적 차이 등과의 관련성에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구에서는 급성 A형간염 환자의 혈청에서 HAV RNA 양성률이 92.9% (52/56)으로 다른 연구들에서 대개 80%보다 낮은 양성률을 보인 것에 비해 높은 결과를 보였다. 과거 연구에서 혈청 내 HAV RNA는 황달이 생기기 3-4주 전부터 검출되기 시작하여 간효소가 증가되기 직전 가장 높은 농도를 보이며 이후로 감소되는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서 대상 환자들은 피로감, 식욕부진, 오심 등의 비특이적 증상이 시작된 지 2-15일(중앙값 7일)에 내원하여 황달, 간효소의 상승이 동반되어 있었으며 항-HAV IgM가 양성인 시점에서 채혈하여 즉시 -70도에 보관된 검체이므로 후향적으로 검체를 채취한 논문들에 비해 높은 결과를 보였을 가능성이 있다. 또한, 기존 연구에서 동일 cDNA에서도 시발체의 종류에 따라 양성률이 다를 수 있으며 [13], 본 연구와 같은 시발체를 사용하였던 기존 연구에서도 유사하게 높은 양성률(58.60, 96.7%)을 보여 시발체의 선택이 양

성률에 영향을 줄 수 있다. 또한, 동일한 시발체를 사용하더라도 해당 바이러스의 유전형에 따라 양성률의 차이를 보이는 것을 알 수 있다[15]. 따라서, 본 연구의 대상이 된 바이러스 주가 해당 시발체와 염기서열상 일치율이 높아 다른 연구보다 높은 양성률을 보인 것으로 추정되며, 지속적인 관찰이 요구된다.

본 연구에서는 서울 동북부 지역에서 1년간 산발성으로 발생한 급성 A형간염 환자에서 HAV IA 유전자형과 IIIA 유전자형이 지역 및 시기적 편중 없이 공존함을 확인하였다.

요 약

배경 : 한국에서 A형 간염바이러스(hepatitis A virus, HAV)의 대부분이 IA유전자형인 것으로 알려져 있으나, 최근 HAV에 의한 급성간염이 급증하면서 일부 다른 유전자형이 보고된 바 있다. 저자들은 HAV의 유전자형의 분포양상을 알아보고자 하였다.

방법 : 2007년 3월에서 2008년 2월까지 서울 동북부에 위치한 일개 대학병원에서 항-HAV IgM 양성인 검체를 수집하고, RNA를 추출하였다. HAV VP1/P2A 부위에 대하여 이중역전사중합효소반응 및 직접염기서열분석을 실시하였다.

결과 : 699명의 급성간염 의증에서 항-HAV IgM 검사를 실시하여 56명(8.0%)이 양성이었으며 이들은 증상 발현 후 2-15일(중앙값 7일) 후 검사를 실시한 것이었다. 52개(92.9%)의 혈청에서 HAV RNA 양성 결과를 보였으며, 28명(53.8%)은 IA 유전자형을 나머지 24명(46.2%)은 IIIA 유전자형을 보였다. 두 가지 유전자형 모두 지역적 및 시기적 편중 없이 인접한 6-7개 구 및 인근 도시에서 1년 내내 발견되었다.

결론 : HAV의 유전자형 IA 및 IIIA가 일년 내 서울 동북부 지역에서 공존하면서 급성 A형간염을 유발하고 있다는 것을 확인하였다.

참고문헌

1. Park CH, Cho YK, Park JH, Jun JS, Park ES, Seo JH, et al. Changes in the age-specific prevalence of hepatitis A virus antibodies: a 10-year cohort study in Jinju, South Korea. *Clin Infect Dis* 2006;42: 1148-50.
2. Kang CI, Choi CM, Park TS, Lee DJ, Oh MD, Choi KW. Incidence and seroprevalence of hepatitis A virus infections among young Korean soldiers. *J Korean Med Sci* 2007;22:546-8.
3. Barzaga BN. Hepatitis A shifting epidemiology in South-East Asia and China. *Vaccine* 2000;18(S):S61-4.

4. Korea Center for Disease Control and Prevention. Changing patterns of hepatitis A virus infection in Korea. Public Health Weekly Report 2008;1:169-72. (질병관리본부. 최근 우리나라 A형간염 발생의 변화양상. 주간건강과 질병 2008;1:169-72)
5. Nainan OV, Xia G, Vaughan G, Margolis HS. Diagnosis of hepatitis a virus infection: a molecular approach. Clin Microbiol Rev 2006; 19:63-79.
6. Korea Center for Disease Control and Prevention. An outbreak of hepatitis A in Gongju-si. communicable disease monthly report 2004;15:205-12. (질병관리본부. 공주시 A형간염 유행. 감염병발생정보 2004;15:205-12.)
7. 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;67:175-81.
8. Jee YM, Go U, Cheon D, Kang Y, Yoon JD, Lee SW, et al. 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.
9. Bower WA, Nainan OV, Han X, Margolis HS. Duration of viremia in hepatitis A virus infection. J Infect Dis 2000;182:12-7.
10. Kim JS and Kim SH. Molecular epidemiology of an outbreak of hepatitis A in Korea. Korean J Clin Pathol 2001;21:114-8. (김재석 및 김상훈. 집단발병한 A형 간염 바이러스의 분자생물학적 역학연구. 대한 임상병리학회지 2001;21:114-8.)
11. Byun KS, Kim JH, Song KJ, Baek LJ, Song JW, Park SH, et al. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in Korea. J Gastroenterol Hepatol 2001;16:519-24.
12. Korea Center for Disease Control and Prevention. An outbreak of hepatitis A in Ansan-Si communicable disease monthly report 2006; 17:12. (질병관리본부. 경기도 안산시 A형간염 집단 발생 사례. 감염병 발생정보 2006;17:12.)
13. Yun H, Kim S, Lee H, Byun KS, Kwon SY, Yim HJ, et al. Genetic analysis of HAV strains isolated from patients with acute hepatitis in Korea, 2005-2006. J Med Virol 2008;80:777-84.
14. Takahashi H, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Koibuchi T, Suzuki M, Kato T, et al. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in metropolitan areas in Japan. J Gastroenterol 2006;41:981-6.
15. Endo K, Inoue J, Takahashi M, Mitsui T, Masuko K, Akahane Y, et al. Analysis of the full-length genome of a subgenotype IIIB hepatitis A virus isolate: primers for broadly reactive PCR and genotypic analysis. J Med Virol 2007;79:8-17.
16. Lemon SM, Murphy PC, Shields PA, Ping LH, Feinstone SM, Cromeans T, et al. Antigenic and genetic variation in cytopathic hepatitis A virus variants arising during persistent infection: evidence for genetic recombination. J Virol 1991;65:2056-65.
17. Stene-Johansen K, Jonassen TO, Skaug K. Characterization and genetic variability of Hepatitis A virus genotype IIIA. J Gen Virol 2005;86:2739-45.
18. Fujiwara K, Yokosuka O, Fukai K, Imazeki F, Saisho H, Omata M. Analysis of full-length hepatitis A virus genome in sera from patients with fulminant and self-limited acute type A hepatitis. J Hepatol 2001;35:112-9.
19. Pina S, Buti M, Jardi R, Clemente-Casares P, Jofre J, Girones R. Genetic analysis of hepatitis A virus strains recovered from the environment and from patients with acute hepatitis. J Gen Virol 2001;82: 2955-63.
20. Heo NY, Lim YS, Kang JM, Oh SI, Park CS, Jung SW, et al. Clinical features of fulminant hepatic failure in a tertiary hospital with a liver transplant center in Korea. Korean J Hepatol 2006;12:82-92. (허내운, 임영석, 강정민, 오세일, 박찬선, 정석원 등. 간이식센터가 있는 3차 의료 기관에 내원한 전격 간부전 환자의 임상적 특징. 대한간학회지 2006;12: 82-92.)
21. Ngui SL, Granerod J, Jewes LA, Crowcroft NS, Teo CG. Outbreaks of hepatitis A in England and Wales associated with two co-circulating hepatitis A virus strains. J Med Virol 2008;80:1181-8.
22. Cristina J and Costa-Mattioli M. Genetic variability and molecular evolution of hepatitis A virus. Virus Res 2007;127:151-7.
23. Taylor MB. Molecular epidemiology of South African strains of hepatitis A virus: 1982-1996. J Med Virol 1997;51:273-9.
24. Bruisten SM, van Steenbergen JE, Pijl AS, Niesters HG, van Doornum GJ, Coutinho RA. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in Amsterdam, the Netherlands. J Med Virol 2001;63:88-95.
25. Massoudi MS, Bell BP, Paredes V, Insko J, Evans K, Shapiro CN. An outbreak of hepatitis A associated with an infected foodhandler. Public Health Rep 1999;114:157-64.
26. Sanchez G, Pinto RM, Vanaclocha H, Bosch A. Molecular characterization of hepatitis A virus isolates from a transcontinental shellfish-borne outbreak. J Clin Microbiol 2002;40:4148-55.
27. Wheeler C, Vogt TM, Armstrong GL, Vaughan G, Weltman A, Nainan OV, et al. An outbreak of hepatitis A associated with green onions. N Engl J Med 2005;353:890-7.