

Analyze of Hepatitis A Virus Genotypes in Eastern Area of Jeonnam, Korea

Min Young Seo^{1,2}, Hyeok Jae Lee^{1,3} and Weon Dong Han^{1,†}

¹Department of Biology, Suncheon National University, Suncheon 540-742, Korea

²Department of Clinical Pathology, Gwangyang Health College, Gwangyang 545-703, Korea

³Department of Clinical Pathology, Seonam University, Namwon 590-711, Korea

Hepatitis A virus (HAV) is a causative agent of triggering acute hepatitis which is transmitted by person-to-person contact and or fecal-oral route. 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. Therefore, the distribution of HAV genotypes was investigated. RNA was extracted from anti-HAV IgM positive sera which were collected from February to August 2009, at a tertiary care hospital in eastern Jeonnam, Korea. Nested reverse transcription PCR and direct sequencing for VP1/P2A region of the HAV were performed. A total of 365 cases with suspected acute hepatitis were tested for anti-HAV IgM and positive results were obtained in 24 sera (9.0%), which were collected 2 to 15 days (median, 7 days) after the onset of symptoms. Of the 24 seropositive samples, 14 (58.3%) samples were positive for HAV RNA, among which 4 isolates (28.6%) were genotype IA and the other 10 (71.4%) were genotype IIIA. Both IA and IIIA genotypes were isolated from 5~6 neighboring administrative districts throughout the year without geographic or seasonal restrictions. HAV genotypes (IA and IIIA) were observed from the eastern Jeonnam for the studied.

Key Words: Hepatitis A virus, HAV RNA, HAV genotypes

서 론

최근 몇 년간에 A형 간염은 폭발적인 증가를 보여, 사회적으로 많은 문제를 일으켰다. A형 간염은 A형 간염 바이러스 (hepatitis A virus, HAV)에 의해 발생하는 급성 간염으로 대변-구강 경로를 통하여 감염되는 전염성이 높은 질환이다. 소아기의 경우 불현성 A형 간염 형태를 보이지만 청장년기의 경우에는 급성 및 전격성 간염으로 발병한다. 저개발국에는 불량한 공중위생으로 인하여 젊은 연령에서부터 이 바이러스에 노출이 되는데 소아 연령의 감염은 증상이 경미한 불현성 A형 간염으로 지나가는 경우가 대부분이다. 이에 반해 선진국에서는 위생 환경이 좋아 낮은 연령층에서 이 바이러스에 노출되는 경우가 매우 드물고 성인이 된 후 바이러스에 노출이 될

수 있는데 이러한 경우 증상이 현저한 현증 A형 간염으로 발현하게 된다. 과거 국내에서 HAV는 대개 소아기의 불현성 감염의 형태를 보이므로 임상적 문제로 대두되지 않았다. 그러나 위생 수준의 향상으로 소아기 감염의 빈도가 줄면서 1980년대 90% 이상이던 청·장년기 HAV 항체 보유율이 최근 20대의 경우 10% 이내로 보고되고 있다 (Park et al., 2006; Kang et al., 2007).

HAV의 감염 경로는 주로 사람과 사람의 접촉이나 오염된 음식 혹은 물을 통해 이루어 지는데, 바이러스가 림프절, 비장, 신장 등에서도 발견되지만, 증식은 간에서만 이루어지고, 간에서 증식한 바이러스는 간 굴모양혈관을 통해 전신순환계로 나가거나 담세관을 통해 소장을 통과하여 대변으로 배출된다 (Cuthbert, 2001). 잠복기는 약 2~4주이고, 임상경과는 경미하게 앓은 후 자연 회복 되는 것부터 전격성 간염까지 다양한 임상 양상을 보일 수 있는데, 나이와 증상의 중증도는 비례하여 6세 미만에서는 70%가 무증상인데 반해 청소년과 성인에서는 70%가 황달을 동반한다 (Sjögren, 2007). 전체적 예후는 건강인에서 우수하지만 드물게 전격성 간염과 같은 치명적 합병증이 생길 수도 있다.

*접수일: 2011년 2월 7일 / 수정일: 2011년 3월 23일
채택일: 2011년 3월 25일

†Corresponding author: Weon Dong Han, Department of Biology, Suncheon National University, Suncheon 540-742, Korea.
Tel: 061-760-1451, Fax: 061-760-5459
e-mail: qraseo@naver.com

2009년 6월 질병관리본부의 발표에서는 지난 2000년 A형 간염을 지정법정전염병으로 등재한 이후, 특히 2008년부터 신고 건수가 증가하였으며, 시도별로는 서울, 인천, 경기 등 수도권과 광주, 전북에서 높게 나타났으며 이러한 높은 발생에 대한 정밀 역학조사 연구와 백신 접종에 대한 비용-효과 연구를 진행할 계획이라고 하였다.

A형 간염 바이러스는 27 nm 길이의 단일가닥, 선형의 RNA 바이러스로 *Picornaviridae* 과에 속하는 *enterovirus* 이며, pH 3, 바닷물, 마른 대변 및 60°C의 온도 등에서 강한 생존력을 보이지만 고온에는 약하여 85°C에서 1분 만에 불활성화 되는 특징이 있다 (Sobsey et al., 1988).

HAV 유전체는 안정성이 높아 발병 유행 시 변이가 많지 않아 환자에서 검출한 바이러스의 염기서열 분석을 통해 역학적 관련성 여부를 조사하는 것이 유용한 것으로 알려져 있으며, HAV의 VP1/P2A 부위의 염기서열을 분석하는 것이 현재까지 가장 많이 이용되고 있으며 데이터도 많이 축적되어 있다 (Kim and Kim, 2001; Nainan et al., 2006).

유전자형은 7가지가 존재하지만 항원성은 동일하므로 항체 (IgG anti-HAV)가 형성되면 다른 유전자형의 바이러스에 의해 재감염 되지 않는다. 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 (Hong and Kim, 1982). 2001년 보고된 국내 군부대의 집단 감염 및 5년간 서울, 경기, 충청 지역에서 분리된 바이러스 18주에 대한 두 연구에서 염기서열 분석을 실시한 결과 모두 IA 유전자형이었다 (Kim and Kim, 2001; Byun et al., 2001). 그 이후 최근 집단 발병 사례에서 IB 및 IIIA형이 발견되어 외국에서 새로운 HAV 유전자형의 유입 가능성을 시사하였다 (Park et al., 2007; Yun et al., 2008).

2008년에 발표된 서울 동북부에 위치한 대학병원에서도 최근 A형 간염의 유전적 양상에 대해 VP1/P2A 부위의 염기서열 분석을 통해 HAV 유전자형의 분포 및 역학적 관련성을 연구하였다 (Yoo et al., 2008). 이 연구에서는 항-HAV IgM 검사를 실시하여 56명 (8.0%)이 양성이었으며 그 중 52명 (92.9%)에서 HAV RNA 존재를 확인하였다. 그 중 28명 (53.8%)은 IA 유전자형을 나머지 24명 (46.2%)은 IIIA 유전자형을 보였다 (Yoo et al., 2008).

본 연구자들은 전남 동부 지역에서도 급성 A형 간염의 증가가 관찰되어 A형 간염 바이러스의 VP1/P2A 부위의

염기서열을 분석하고, 각 유전형의 유형에 따른 임상병리학적 검사와의 상호 관계를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

대상군

2009년 1월 1일부터 2009년 8월 25일 까지 전남 동부 지역에 위치한 S 종합병원에 급성 간염증 의심으로 내원한 소아 및 성인 환자 365명 중 항-HAV IgM 양성 환자 24명을 대상으로 환자의 의무기록을 검토하여, 항-HAV IgM 양성자들의 연령, 성별, 거주지, 증상, 검사실 소견, 재원일, 임상경과, 최근 2개월 내 여행력 등을 조사하였다.

검사방법

항-HAV IgM 양성 결과를 보인 혈청을 -70°C에서 보관하였다가 실험에 사용하였으며, 다른 바이러스성 감염에 의한 영향을 배제하기 위하여 B형 간염 바이러스 (hepatitis B virus, HBV), C형 간염 바이러스 (hepatitis C virus, HCV), D형 간염 바이러스 (hepatitis D virus, HDV), E형 간염 바이러스 (hepatitis E virus, HEV)에 대한 검사를 시행하여 음성 결과를 보인 검체만을 실험에 사용하였다.

의무기록을 검토하여 각 검체에 대한 일반화학검사 (AST, ALT, Total Billirubin, Direct Billirubin)와 혈액학적 검사 (Platelet count, Prothrombin time)를 분석하고 각 검체에 대한 차이를 관찰하였다.

항-HAV IgM 양성 결과를 보인 혈청에서 RNA를 추출하여, cDNA를 합성하였으며 VP1/P2A 영역을 증폭시키기 위해 nested PCR을 실시하였고, PCR 산물을 Elution (PCR Quickspin™, INTRON)-Genotyping을 사용하여 염기서열 분석을 실시하였고, 각 염기서열은 National Center for Biotechnology Information (NCBI)의 Basic Local Alignment and Search Tool (BLAST, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>)을 이용하여 이미 full sequence가 밝혀져 GenBank에 등재된 각각의 군에 속하는 바이러스 유전자 염기서열과 비교하여 각각의 유전형으로 분류하였고, similarity를 구하였다. 또한, GenBank 데이터베이스에서 HAV 유전자형들의 염기서열을 찾아 비교하였다.

바이러스성 감염 검사

항-HAV IgM 검사는 ELFA 검사법을 이용하는 VIDAS

Table 1. Sequence of one-step and nested primer sets used in detection of HAV

Steps	Primer's name	Sequences (5'→3')	Product size (bp)
External	AV1F	5'-GGTTTCTATTTCAGATTGCAAATTA-3'	2891
	AV1R	5'-AGTAAAAACTCCAGCATCCATTTC-3'	3398
Internal	AV2F	5'-TTGCAAATTACAATCATTCTG-3'	2905
	AV2R	5'-TTCAAGAGTCCACACACTTCT-3'	3377

장비를 이용하여 수행하였다. 모든 검사 과정은 VIDAS 장비에 의해 전자동으로 진행된다. 시약의 반응은 SPR의 내벽을 몇 번에 걸쳐 순환한 후 진행된다. 검체가 희석된 후에, 혈청 내의 항체는 SPR에 코팅되어 있는 anti- μ chain polyclonal a항체에 결합되며, 결합되지 않은 성분은 세척된다.

HAV의 IgM은 불활성화된 바이러스 항원과 alkaline-phosphatase-부착된 monoclonal anti-HAV 성분과 면역 복합체를 형성한다. 결합되지 않은 면역 복합체는 세척 과정에서 제거된다.

형광 기질인 4-Methyl-umbelliferyl phosphate가 SPR의 안으로 들어 오고 결합된 면역 복합체의 양을 나타낸다. SPR의 벽에 남아있는 효소는 기질을 형광산물 (4-Methyl-umbelliferone)로 전환시키며, 이 형광을 450 nm로 측정한다. 형광의 강도는 VIDAS의 Optical Scanner에 측정된다. 이것은 검체 내의 항-HAV IgM에 대한 양과 비례한다.

B형 간염의 표재 항원 (HBs Ag), 항-HBc IgM, anti-HCV, anti-HEV 등에 대한 검사는 인체 혈청이나 혈장을 정량, 정성으로 측정하기 위한 미세입자 화학형광 면역분석법 (Chemiluminescent Microparticle Immuno assay: CMIA)을 이용하는 ARCHITECT System (Abbott Laboratories, South Pasadena, CA, USA)을 이용하였다.

핵산 추출 및 유전자 증폭

혈청 300 μ L에서 Viral Gene-spin™ Viral DNA/RNA Extraction Kit (iNtRON, Korea)를 이용하여 RNA를 추출하였다.

PCR은 HAV genotype Kit (Home brew) PCR kit를 사용하여 cDNA를 합성하고 VP1/P2A 영역을 증폭시키기 위한 이 중 (nested) PCR을 실시하였다. 바깥쪽 primer로 HAV 2891P (5'-GGTTTCTATTTCAGATTGCAAATTA-3'), HAV 3398N (5'-AGTAAAAACTCCAGCATCCATTTC-3') 및 안쪽 primer로 HAV 2905P (5'-TTGCAAATTACAATCATTCTG-3'), HAV 3377N (5'-TTCAAGAGTCCACACACTTCT-

3')을 사용하였다 (Takahashi et al., 2006) (Table 1). 증폭된 반응산물은 ethidium bromide가 0.5 μ g/mL 포함된 2% agarose gel에서 전기영동하여 472 bp의 증폭산물이 있을 때 양성으로 판독하였다.

유전자형 분석

혈청 300 μ L에서 Viral Gene-spin™ Viral DNA/RNA Extraction Kit (iNtRON, Korea)를 이용하여 RNA를 추출하였다.

PCR은 HAV genotype Kit (Home brew) PCR kit를 사용하여 cDNA를 합성하고 VP1/P2A 영역을 증폭시키기 위한 이 중 (nested) PCR을 실시하였다. 바깥쪽 primer로 HAV 2891P (5'-GGTTTCTATTTCAGATTGCAAATTA-3'), HAV 3398N (5'-AGTAAAAACTCCAGCATCCATTTC-3') 및 안쪽 primer로 HAV 2905P (5'-TTGCAAATTACAATCATTCTG-3'), HAV 3377N (5'-TTCAAGAGTCCACACACTTCT-3')을 사용하였다 (Takahashi et al., 2006) (Table 1). 증폭된 반응산물은 ethidium bromide가 0.5 μ g/mL 포함된 2% agarose gel에서 전기영동하여 472 bp의 증폭산물이 있을 때 양성으로 판독하였다.

결 과

검사 대상자들의 특성

7개월 동안 365건의 항-HAV IgM 검사가 의뢰되었으며 이 중 24명 (9.0%)이 양성 결과를 보여 급성 A형 간염으로 진단되었다. 이들 중 남자가 16명 (66.6%)이었으며, 평균 연령은 29.5세, 연령분포는 6세부터 52세까지로 10세 미만 1명, 10대 1명, 20대 15명, 30대 4명, 40대 1명, 50대 2명의 20대와 30대가 많은 분포를 보였다.

감염원을 추정하기 위하여 의무기록을 검토한 결과, 음주자 (80g/일 이상)가 3명 (12.5%), 여행력이 3명 (12.5%), 날음식 (생선회)을 먹은 경우 2명 (8.3%), 친구가 급성 A형 간염을 앓은 경우 1명 (4.2%)을 제외하고는 감염원을 추정하기가 힘들었다.

Table 2. HAV sequences available at GenBank

Strain	Genotype	Geographical location	Date of isolation	Accession No.
LA	IA	USA	1975	K02990
LU38	IA	China	1988	AF357222
BaliA05-67	IA	Indonesia	2007	AB298162
AH2	IA	Japan	1991	AB020565
FH1	IA	Japan	1992	AB020567
HAI04-3	IA	Japan	2006	AB258604
HM 175	IB	Australia	1976	M59809
HM-175e	IB	Australia	1976	M14707
CF-53	IIA	France	1992	L07693
SLF88	IIB	USA	1988	AY644670
NOR-21	IIIA	Norway	1997	AJ299464
CP-IND	IIIA	India	2006	DQ991029
HS-14/12/00	IIIA	Spain	2001	AF386889
HS-13/11/00	IIIA	Spain	2001	AF386887
HA-JNG04-90	IIIA	Japan	2006	AB279732
HA-JNG06-90	IIIB	Japan	1990	AB258387
KRM238G59	IIIB	Japan	2007	AB300205
AGM-27	V	Russia	1985	D00924

Table 3. Clinical characteristics of patients with acute hepatitis A

	No. of patients (%)
Male/female	16/8
Age, years	29.5±10.3
(Range)	(17~65)
Associated disease	
Alcohol (≥.80 g/day)	3 (12.5)
Transmission route suspected	
Travel	3 (12.5)
Raw food	2 (8.3)
Contact with acute hepatitis A patient	1 (4.2)
Lab findings on admission	
AST (U/L)	1703±1677
ALT (U/L)	1896±1435
Total bilirubin (mg/dL)	4.7±2.8
Platelet (× 103/μL)	189±79
HBsAg	Negative
IgM anti-HBc	Negative
Anti-HCV	Negative
Anti-HEV	Negative
Hospital stay, days	8.6±3.4
(Range)	(3~20)

입원 당시의 검사실 소견으로는 AST 1703.0±1676.7 U/L, ALT 1896.2±1435.3 U/L, 총 빌리루빈 4.7±2.8 mg/dL, 혈소판 189±79 × 103/μL이었다. 임상 증상은 식욕부진,

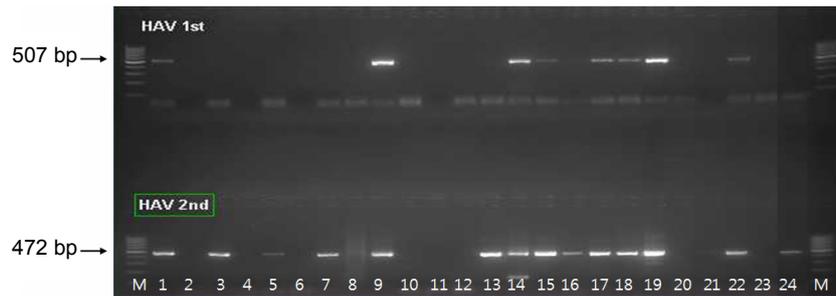
오심, 구토, 복통, 황달 등의 증상이 시작된 후 2~11일 (중앙값 6일) 후 내원하여 항-HAV IgM 검사를 실시 양성 결과를 보였으며, 다른 바이러스질환 감염 여부를 확인 위해 B형 간염의 표재 항원 (HBs Ag), 항-HBc IgM, anti-HCV, anti-HEV를 실시한 결과는 모두 음성을 나타냈다. 그리고 평균 입원 기간은 8.6±3.4일 (범위 3~20일)이었다 (Table 3).

연구 대상이 된 7개월 동안 빠짐없이 지속적으로 급성 A형 간염 환자가 발생하여 매일 1~10명씩의 환자가 발생하였으며, 5월과 6월에 각각 8명, 7명의 환자가 발생하여 가장 높은 발병률을 보였다.

지역별로는 순천시 13명 (54.1%), 광양시 8명 (33.3%), 보성군 1명 (2.4%), 여수시 1명 (2.4%), 해남군 1명 (2.4%) 등으로 나타났다.

Nest PCR의 결과

전기영동 결과로부터 목적하는 PCR 증폭산물이 얻어졌는지 확인한 후 다음과 같이 분석 결과를 확인하였다. 1차 PCR에서 507 bp에서 밴드를 보인 검체를 양성으로 판정하였고, 2차 PCR에서는 472 bp에서 밴드를 보인 검체를 양성으로 판정하였다. 24개의 혈청 중 14개 (58.3%)에서 양성 밴드를 확인할 수 있었다 (Fig. 1).



Line M	Marker	Line 1	09-GA04-01	Line 2	09-GA02-01	Line 3	09-GA05-01	Line 4	09-GA03-01
Line 5	09-GA05-03	Line 6	09-GA04-02	Line 7	09-GA05-02	Line 8	09-GA06-01	Line 9	09-GA05-05
Line 10	09-GA06-02	Line 11	09-GA06-04	Line 12	09-GA06-06	Line 13	09-GA05-06	Line 14	09-GA05-04
Line 15	09-GA05-07	Line 16	09-GA07-01	Line 17	09-GA05-08	Line 18	09-GA06-03	Line 19	09-GA06-05
Line 20	09-GA07-02	Line 21	09-GA07-03	Line 22	09-GA06-07	Line 23	09-GA08-01	Line 24	09-GA07-04

Fig. 1. Products of nest-PCR in Korean HAV isolates

염기서열 분석 결과

14개의 PCR 양성 분리주를 2차 PCR에 사용된 primer를 이용하여 HAV VP1/P2A의 핵산 중 394 bp에 대해 염기서열을 정렬하고 similarity 및 기준에 보고된 분리주와 유사성을 분석하였다. 이 중 4개 분리주 (28.6%)는 IA 유전자형이고, 나머지 10개 분리주 (71.4%)는 IIIA형 유전자형이었다 (Fig. 2).

IA 유전자형의 분리주들은 모두 100% 일치함을 보였고, 미국에서 분리 보고된 K02990 (LA)주, 중국에서 분리 보고된 AF357222 (LU38)주, 일본에서 분리 보고된 AB020565 (AH2)주, AB258604 (HAJ-04-3)주, AB020567 (FH1)주, 인도네시아에서 분리 보고된 AB298162 (Balia-05-67)주와는 각각 95.4% (18/394), 96.5% (14/394), 96.2% (15/394), 99.5% (2/394), 98.2% (7/394) 그리고 96.2% (15/394)의 similarity를 보였다 (Fig. 2) (Table 4).

IIIA 유전자형의 분리주들은 09-GA05-02, 09-GA06-07, 09-GA05-01의 3개의 분리주들이 100% similarity를 보였고, 나머지 5개의 분리주인 09-GA04-01, 09-GA05-08, 09-GA05-05, 09-GA05-06, 09-GA06-03는 98.2~99.8%의 similarity를 보였다. 노르웨이에서 분리 보고된 AJ299464 (NOR-21)주와는 97.5 (10/394)~98.7 (5/394)%의 similarity를 보였고, 인도에서 분리된 주인 DQ991029 (CP-IND)주와는 95.9 (16/394)~97.2 (11/394)%, 스페인에서 분리된 AF386889 (HS-14/12/00)주와 AF386887 (HS-13/11/00)주는 98.7 (5/394)~100 (0/394)%의 similarity를 보였으며, 일본에서 분리된 AB279732 (HA-JNG-04/90)주와는 96.5 (14/394)~97.7 (9/394)%의 similarity를 보였다 (Fig. 2) (Table 5).

고 찰

A형 간염 바이러스는 단일가닥 RNA 바이러스로 직경 27~32 nm의 작은 *Picornavirus* 과에 속하며 다른 장 바이러스 (enterovirus)와 유사하지만 핵산 서열이 다른 것으로 밝혀져 *hepatovirus* genus로 분류되고 있으며, Feinstone 등 (1973)이 처음으로 면역 전자 현미경으로 A형 간염 바이러스를 대변에서 발견하여 실험동물에 성공적으로 A형 간염을 발병시킴으로서 A형 간염의 병인을 정립하였다.

A형 간염바이러스 감염은 평균 28일 정도의 잠복기를 가지고 있고, 성인에서는 현증 감염을 보이게 된다 (Hadler et al., 1980; Lednar et al., 1985).

A형 간염은 위생 상태가 나쁘고 밀집된 생활을 하는 곳에서는 소아 초기에 감염이 일어나고 위생 상태가 개선됨에 따라 감염 연령이 증가하게 되어 주로 성인에서 발병하게 된다. 분변-경구 경로로 전파되며, 대부분 사람에서 사람으로 직접 전파되거나 분변에 오염된 물이나 음식을 섭취함으로써 간접적으로 전파되기도 한다. 간혹 가족간이나 성 접촉에 의해 전염될 수 있고 드물지만 수혈을 통한 전파도 가능하다. 고위험 감염군으로는 상습적 주사약물 투여자, 수용소 등에 수용된 사람들과 그들을 보살피는 사람, 발생률 낮은 지역에서 발생률이 높은 지역을 여행하는 사람들이다 (Melnick, 1995). 또한 다수의 병원성 감염이나 직업성 감염도 증가하는 추세를 보이고 있는데 (Watson et al., 1993; Rosenblum et al., 1991), 대부분의 A형 간염의 집단적인 발생은 소아과나 신생아실에서 일어나나, 일반 병동에서의 발병도 보고되고 있다

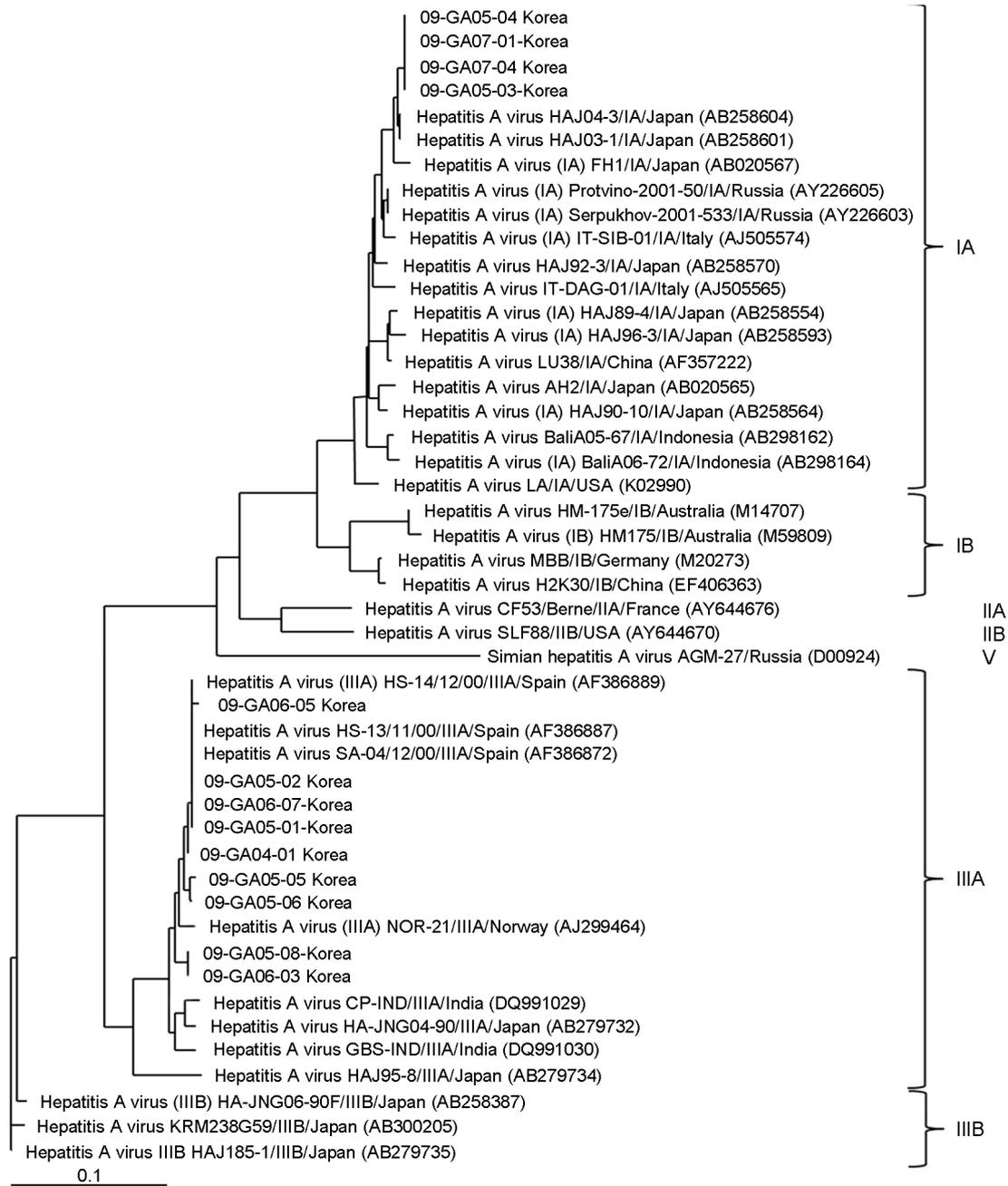


Fig. 2. Neighbor-joining phylogenetic tree of the VP1/P2A junction(nt. 2976-3372) showing the relationship between wild-type HAV isolates from this study and other HAV strains. The bar at the low of figure indicates distance (0.1).

(Skidmore et al., 1985). 이러한 집단 발생은 주로 환자와의 접촉, 위생 상태의 불량, 손 씻기를 잘 하지 않는 경우, 소독 장갑의 미착용이나 어린이에서 대변의 실금과 관련되어 있다 (Chodick et al., 2003). 또한 Serkan 등 (2005)은 의대생을 대상으로 A형 간염의 발병 위험을 조사하여 의료인을 대상으로 A형 간염의 예방이 필요함을 강조한 바 있다.

아시아 지역에서도 지난 수십 년간 경제 발전으로 인한 환경 위생이 향상되면서 A형 간염의 유병률이 현저히 감소하여 홍콩의 경우 A형 간염 항체 보유율은 1979년에 1~10세에서 13%, 11~20세에서 45%였으나 1989년에는 1~10세 5%, 11~20세 17%로 현저히 감소하였다. 이러한 현상은 일본, 말레이시아 그리고 싱가포르 등의 다른 아시아 국가에서도 비슷하게 나타나 아시아 지역의 젊은 성

Table 4. Sequence comparison with control strain of the HAV strains belonging to genotype IA detected in sample

	K02990	AF357222	AB020565	AB258604	AB298162	AB020567	09-GA05-03	09-GA05-04	09-GA07-01	09-GA07-04
K02990	---	16/394	17/394	20/394	15/394	18/394	18/394	18/394	18/394	18/394
AF357222	95.9	---	12/394	14/394	12/394	15/394	14/394	14/394	14/394	14/394
AB020565	95.7	97.0	---	16/394	14/394	17/394	15/394	15/394	15/394	15/394
AB258604	94.9	96.5	95.9	---	16/394	5/394	2/394	2/394	2/394	2/394
AB298162	96.2	97.0	96.5	95.9	---	19/394	15/394	15/394	15/394	15/394
AB020567	95.4	96.2	95.7	98.7	95.2	---	7/394	7/394	7/394	7/394
09-GA05-03	95.4	96.5	96.2	99.5	96.2	98.2	---	0/394	0/394	0/394
09-GA05-04	95.4	96.5	96.2	99.5	96.2	98.2	100	---	0/394	0/394
09-GA07-01	95.4	96.5	96.2	99.5	96.2	98.2	100	100	---	0/394
09-GA07-04	95.4	96.5	96.2	99.5	96.2	98.2	100	100	100	---

Table 5. Sequence comparison with control strain of the HAV strains belonging to genotype IIIA detected in sample

	AJ299464	DQ991029	AF386889	AF386887	AB279732	09-GA04-01	09-GA05-08	09-GA05-06	09-GA06-05	09-GA06-03	09-GA05-02	09-GA06-07	09-GA05-01
AJ299464	---	15/394	5/394	5/394	13/394	6/394	10/394	7/394	7/394	10/394	5/394	5/394	5/394
DQ991029	96.2	---	12/394	12/394	6/394	13/394	11/394	14/394	14/394	11/394	12/394	12/394	12/394
AF386889	98.7	97.0	---	0/394	10/394	1/394	5/394	2/394	2/394	5/394	0/394	0/394	0/394
AF386887	98.7	97.0	100	---	10/394	1/394	5/394	2/394	2/394	5/394	0/394	0/394	0/394
AB279732	96.7	98.5	97.5	97.5	---	11/394	9/394	12/394	12/394	9/394	10/394	10/394	10/394
09-GA04-01	98.5	96.7	99.8	99.8	97.2	---	6/394	3/394	3/394	6/394	1/394	1/394	1/394
09-GA05-08	97.5	97.2	98.7	98.7	97.7	98.5	---	7/394	7/394	0/394	5/394	5/394	5/394
09-GA05-06	98.2	96.5	99.5	99.5	97.0	99.2	98.2	---	4/394	7/394	2/394	2/394	2/394
09-GA06-05	98.2	96.5	99.5	99.5	97.0	99.2	98.2	99.0	---	7/394	2/394	2/394	2/394
09-GA06-03	97.5	97.2	98.7	98.7	97.7	98.5	100	98.2	98.2	---	5/394	5/394	5/394
09-GA05-02	98.7	97.0	100	100	97.5	99.8	98.7	99.5	99.5	98.7	---	0/394	0/394
09-GA06-07	98.7	97.0	100	100	97.5	99.8	98.7	99.5	99.5	98.7	100	---	0/394
09-GA05-01	98.7	97.0	100	100	97.5	99.8	98.7	99.5	99.5	98.7	100	100	---

인층에서 A형 간염이 집단적으로 발생할 위험성이 있음을 보여준다 (Provost et al., 1975).

1970년대 중반 이후 급격한 경제 발전과 위생 상태가 개선됨에 따라 A형 간염의 항체 양성률에 큰 변화가 생겼다. 1998년 항체 보유율은 20세 미만에서 20%, 20~30세는 40~60%, 30세 이상은 80~90%였고 (Yeon et al., 1999), 2006년 서울의 대형병원 검진자를 대상으로 시행한 항체 보유율은 20대, 30대 그리고 70대에서 2%, 72%, 94% 등으로 30세 이전에서 항체 양성률이 급감하였다 (Song et al., 2007). 비슷한 연구로, 2007년 19~21세 사이의 전투경찰을 대상으로 한 항체 보유율은 0.6%에 불과하였는데 이는 1999년에 조사된 30.2%에 비해 현저히 낮아진 것이다 (Lee et al., 2007). 따라서 젊은 층에서 항체 보유율이 급감하는 것과 비례하여 급성 A형 간염 환자

는 증가하고 있으며, 최근 10여 년간 대전 이상 중부 지방의 집단 발생의 보고와 광주·전남지역의 보고를 보면 2000년 이후로 환자 발생이 증가하고, 주로 20대 및 30대 성인에서 발생하였다 (Kim et al., 2007). 이와 같이 항체 보유율이 감소하면서 청장년기의 감염 위험성이 증가하며, 황달 등의 증상을 동반한 급성 간염의 발병률이 증가하고 있다.

질병관리본부의 표본조사에 따르면 급성 A형 간염 발병률이 2008년 5월에 2007년 5월보다 2배 이상 증가하여 A형 간염에 대한 관리를 경고한 바 있으며, 본 연구자들이 속한 지역의 한 기관에서도 2004년 14건, 2005년 13건, 2006년 13건, 2007년 17명의 급성 A형 간염 환자가 발생하다가 2008년 4월, 5월, 6월, 7월에 각각 19명, 26명, 25명, 10명의 환자가 발생하여 급격한 증가 양상을 보였

다 (unpublished data). 대부분의 환자는 보존적 요법으로 후유증 없이 완치되나, 일부에서는 전격성 간염으로 진행할 수 있다. 국내 한 기관에서는 최근 5년간 간성뇌증을 동반한 전격간부전의 원인을 분석한 결과, 이 중 3.5%가 급성 A형 간염에 의한 것임을 보고한 바 있으며 (Heo et al., 2006), 본 연구의 연구 대상이 된 24명의 급성 A형 간염 환자에서도 2명의 환자가 전격성 간염으로 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 (Park et al., 2007; Korea Center for Disease Control and Prevention, 2006). 이후 Yun 등 (2008)은 안산에서 보고된 IIIA 유전자형을 포함하여 2005년 및 2006년 서울 경기지역의 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 Yun 등의 연구에서는 안산의 집단 감염 사례 6명을 제외하면 3주에서만 IIIA 유전자형이 발견된 것이어서 토착화된 외국으로부터 유입되었을 가능성을 보여주었다. Yun 등 (2008)의 연구에서는 IIIA 유전자형이 2005년 발생 환자에서도 분리되었고, Yoo 등 (2008)의 연구에서는 IA 유전자형과 함께 IIIA 유전자형이 46.2%를 차지하였으며 2006년 3월부터 2007년 2월까지 지속적으로 서울 동북부 및 인근 시에 거주하는 환자들에서 발견되었다. IA 유전자형의 A형 간염이 과다빈도 풍토병화된 지역에서는 제한된 지역에서 특정 유전자형에 국한된 양상을 보이나, 풍토병화되지 않은 지역에서는 다른 지역에서 유입된 여러 유전자형이 순환하는 양상을 보이는 것으로 알려져 있다 (Ngu et al., 2008). 그러나 남아프리카에서 HAV IA 유전자형과 IB 유전자형이 공존하는 등 외국에서도 두 가지 이상의 유전자형이 동시에 토착화되었음이 보고된 바 있다 (Cristina and Costa-Mattioli, 2007; Taylor, 1997). 본 연구에서는 14개의 분리주 중 4개 분리주 (28.6%)는 IA 유전자형이고, 나머지 10개 분리주 (71.4%)는 IIIA 유전자형이었다. 이러한 점으로 미루어 보아 우리나라에 토착화되었던 IA 유전자형의 발생보다, 외국에서 유입된 IIIA 유전자형의 유행이 증가됨을 시사하며, 추후에 지속적인 관찰이 요구된다.

본 연구에서 보인 현상은 이전부터 존재하던 HAV IA 유전자형뿐 아니라 외국에서 유입된 IIIA 유전자형도 이미 국내에 토착화되었을 가능성을 시사하였다. Ngu et al. (2008)의 연구에서는 잉글랜드 및 웨일즈 지역에서 HAV IA, IB, IIIA 유전자형이 동시에 분리되었는데, 이 중 두 가지 특정 유전자형이 정맥 내 주사를 한 사람 및 그 접촉자들에서 주로 분리됨을 밝힌 바 있으며, Bruisten 등 (2001)은 암스테르담 지역의 모로코계 사람은 IB 유전자형, 독일계 동성연애자는 IA 유전자형이 분리됨을 보고하여 일정 지역에서 분리된 각기 다른 유전자형이 각기 다른 전과 경로를 보인다는 역학적 연관성을 밝힌 바 있다. 그러나, 이번 연구에서는 HAV 검체의 부족으로 인하여 유전자형에 따른 지리적, 시간적 차이 및 전과 경로의 차이를 밝히지 못하였는데, 최근 급증하는 HAV에 대해 지속적인 분자역학적 감시를 통해 전과 경로를 규명하고 이에 대한 차단 대책을 강구하는 것이 필요할 것으로 보였다.

본 연구에서는 최근에 해외여행을 경험한 환자에서 분리된 검체인 09-GA05-02, 09-GA06-07, 09-GA05-01의 3개의 분리주들은 스페인에서 분리된 주인 IIIA 유전형인 HS-14/12/00주와 100% 동일하였으나, 여행지는 중국, 일본, 동남아시아 등으로 서로 차이를 보여서 여행 후 국내에서 감염을 의심할 수 있었다.

HAV의 전과 경로에 대한 연구도 동시에 수행하고자 하였으나, HAV의 잠복기가 15~50일 정도로 길어서 대부분의 환자들이 음용한 식수나 음식물 등의 사소한 것까지 기억을 하지 못하여 수행하지 못하였다. 외국에서는 오염된 물에 의한 HAV 전과에 대한 보고가 있었으나, 대상 환자들의 대부분이 도시 지역에서 정화된 상수도를 사용하며, 시판되는 생수나 정수기를 거친 물을 음용하고 있었고, 약수를 음용한 환자도 없었다. 음식도 날 음식(생선회)을 먹은 환자는 소수여서 특정 위험 음식을 찾기가 어려웠다. 실제 외국 보고에서도 전과 수단이 된 음식이 다양하여 동시 유행 환자 예가 아닌 경우 특정 전과 수단을 찾기는 어려웠다 (Massoudi et al., 1999; Sanchez et al., 2002; Wheeler et al., 2005). 국내에서도 HAV 발병이 증가함에 따라 접촉전과나 수혈에 의한 전과의 위험도 증가한다고 볼 수 있으며, 감염관리 차원에서의 대책 및 홍보도 필요할 것으로 보인다.

Yoo 등 (2008)의 연구에서는 HAV에 의한 전격성 간염을 보인 환자 1명 및 전격성 간염 및 급성 신부전을 보인 1명은 모두 IA 유전자형으로 다른 IA 유전자형 분리

주와 아미노산 서열에서 차이를 보이지 않았으나, 급성 신부전을 보인 다른 1명은 IIIA 유전자형이며 NOR-21과 비교하여 94.3%의 염기서열 similarity를 보이고 3개 아미노산의 차이를 보였다. 본 연구에서는 전격성 간염을 보인 환자 2명이었고 급성신부전증을 보인 분리주는 없었는데, 전격성 간염을 보인 환자는 09-GA04-01과 09-GA06-03으로 모두 IIIA 유전자형을 보였고, NOR-21과 비교하여 각각 98.5%와 97.5%의 염기서열 유사성을 보여 Yoo 등 (2008)의 연구에서의 차이점을 확인할 수 없었다.

HAV 유전자형과 임상상의 차이에 대해서는 연구된 바가 거의 없으며, Fujiwara 등 (2001)이 보존적 요법으로 완치된 환자군과 전격성 간염 환자군을 비교한 연구가 있는데, 전격성 간염 유발주에서 독특한 아미노산 치환은 발견하지 못하였으며 5'NTR 부위의 염기서열변이 및 2B 부위의 아미노산 치환이 관련되었을 가능성을 보고한 적 있으며 그 외에는 알려진 바가 거의 없다. 본 연구에서도 두 명의 전격성 간염 환자에서는 98.5%의 similarity를 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 A형 간염 환자의 혈청에서 HAV RNA 양성률이 58.3% (14/24)으로 다른 연구들에서 대개 80%보다 낮은 양성률을 보였다. 과거 연구에서 혈청 내 HAV RNA는 황달이 생기기 3~4주 전부터 검출되기 시작하여 간 효소가 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 8.5일)에 내원하여 황달, 간 효소의 상승이 동반되어 있었으며 항-HAV IgM가 양성인 시점에서 채혈하여 즉시 -70도에 보관된 검체이므로 후향적으로 검체를 채취한 논문들에 비해 높은 결과를 보일 것으로 예상 하였으나, 실제로는 더 낮은 양성률을 나타냈다. 이러한 결과는 기존 연구에서 동일 cDNA에서도 프라이머의 종류에 따라 양성률이 다를 수 있으며 (Yun et al., 2008), 다른 프라이머를 사용하였던 기존 연구에서는 높은 양성률 (80% 정도)을 보여 프라이머의 선택이 양성률에 영향을 줄 수 있다. 또한, 동일한 프라이머를 사용하더라도 해당 바이러스의 유전자형에 따라 양성률의 차이를 보이는 것을 알 수 있다 (Endo et al.,

2007). 따라서, 본 연구의 대상이 된 바이러스 주가 해당 프라이머와 염기서열상 일치율이 높지 않아, 다른 연구보다 낮은 양성률을 보인 것으로 추정되며, 보다 높은 검출률을 위해서는 각 유전자형에 맞는 프라이머의 선택이 중요하다고 확인하고, 지속적인 관찰과 연구가 요구된다.

본 연구에서는 전남 동부 지역에서 8개월간 산발성으로 발생한 급성 A형 간염 환자에서 HAV IA 유전자형과 HAV IIIA 유전자형이 지역성에 편중 없이 공존함을 확인하였고, 점차 IIIA 유전형의 발생율이 더 높아지고 있음을 확인하였다.

요 약

한국에서 A형 간염 바이러스 (hepatitis A virus, HAV)의 대부분이 IA 유전형인 것으로 알려져 있으나, 최근 HAV에 의한 급성 간염이 급증하면서 일부 다른 유전형이 보고된 바 있다. 이에 본 연구자는 우리나라 전남 동부 지역에서도 급성 A형 간염의 증가가 관찰되어, 발생한 A형 간염의 염기서열을 분석하고, 검출되는 각 유전형의 유형분포와 각 유전형에 따른 임상병리학적 검사와의 상호 관계를 알아보려고 하였다.

2009년 2월에서 2009년 8월까지 전남 동부 지역에 위치한 S종합병원에서 항-HAV IgM 양성인 검체를 수집하고, RNA를 추출하였다. HAV VP1/P2A 부위에 대하여 이중역전사 중합효소반응 및 직접염기서열 분석을 실시하였다.

365명의 급성 간염 의증 환자에서 항-HAV IgM 검사를 실시하여 24명 (9.0%)이 양성이었으며, 이들은 증상 발현 후 2~15일 (중앙값 7일) 후 검사를 실시한 것이었다. 24명 중 14명 (58.3%)에서 HAV RNA 양성 결과를 보였으며, 4명은 IA 유전형을 나머지 10명은 IIIA 유전자형을 보임으로 IIIA 유전형의 발생이 점차 증가되고 있음을 발견하였고, 두 가지 유전자형 모두 지역적 및 시기적 편중 없이 인접한 인근 도시에서 발견되었다.

HAV의 유전자형 IA 및 IIIA가 전남 동부 지역에 공존하면서 급성 A형 간염을 유발하고 있다는 것을 확인하였다.

REFERENCES

Bruisten SM, van Steenberg 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.
- Byun KS, Kim JH, Song KJ, Baek LJ, Song JW, Park SH, Kwon OS, Yeon JE, Kim JS, Bak YT, Lee CH. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in Korea. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001. 16: 519-524.
- Chodick G, Ashkenazi S, Aloni H, Peled T, Lerman Y. Hepatitis A virus seropositivity among hospital and community healthcare workers in Israel: the role of occupation, demography and socioeconomic background. *J Hosp Infect*. 2003. 54: 135-140.
- Cristina J, Costa-Mattioli M. Genetic variability and molecular evolution of hepatitis A virus. *Virus Res*. 2007. 127: 151-157.
- Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. *Clin Microbiol Rev*. 2001. 14: 38-58.
- Endo K, Inoue J, Takahashi M, Mitsui T, Masuko K, Akahane Y, Okamoto K. Analysis of the full-length genome of a sub-genotype IIIB hepatitis A virus isolate: primers for broadly reactive PCR and genotypic analysis. *J Med Virol*. 2007. 79: 8-17.
- Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Hepatitis A; detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness. *Science* 1973. 182: 1026-1028.
- 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: 112-119.
- 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.
- Heo NY, Lim YS, Kang JM, Oh SI, Park CS, Jung SW, Lee YS, Kim KM, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Clinical features of fulminant hepatic failure in a tertiary hospital with a liver transplant center in Korea. *Korean J Hepatol*. 2006. 12: 82-92.
- Hong WS, Kim CY. Seroepidemiology of type A and type B hepatitis in Seoul area. *Korean J Med*. 1982. 25: 19-26.
- 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: 546-548.
- Kim JS, Kim SH. Molecular epidemiology of an outbreak of hepatitis A in Korea. *Korean J Clin Pathol*. 2001. 21: 114-118.
- Kim DH, Park KJ, Kim SH, Cho SB, Lee WS, Park CH. Clinical characteristics of patients with acute hepatitis A in Gwangju-Chonnam province for recent 10 years. *Korean J Med*. 2007. 72: 131-137.
- 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.
- Lee JM, Park HK, Choi KY, Kim HG, Jung JO, Seo SO, Kim SY, Kim YG, Kim YJ, JO MG. A seroepidemiological study of anti-HAV IgG in Korean combat policeman and comparison with previous report in 1999. *Korean J Hepatol*. 2007. 13: 158.
- Massoudi MS, Bell BP, Paredes V, Insko J, Evans K, Shapiro CN. An outbreak of hepatitis A associated with an infected food-handler. *Public Health Rep*. 1999. 114: 157-164.
- Melnick JL. History and epidemiology of hepatitis A virus. *J Infect Dis*. 1995. 171: 2-8.
- Nainan OV, Xia G, Vaughan G, Margolis HS. Diagnosis of hepatitis a virus infection:a molecular approach. *Clin Microbiol Rev*. 2006.19: 63-79.
- 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: 1181-1188.
- Park CH, Cho YK, Park JH, Jun JS, Park ES, Seo JH, Lim JY, Woo HO, Youn HS, Ko GH, Kang HL, Baik SC, Lee WK, Cho MJ, Rhee KH. 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: 1148-1150.
- 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.
- Provost PJ, Wolanski BS, Muller IVJ, Ittensohn OL, McAleer WJ, Hillman MR. Physical, chemical, and morphological dimensions of human hepatitis A virus strain CR 326(38578). *Proc Soc Exp Biol Med*. 1975. 148: 532-539.
- Rosenblum LS, Villarino ME, Nainan OV. Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit; risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants. *J Infect Dis*. 1991. 164: 476-482.
- 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: 4148-4155.
- Serkan O, Selcen O, Serhan S. Hepatitis A and B seropositivity among medical students. *Health Policy*. 2005. 74: 39-45.

- Sjögren MH. Hepatitis A. In: Schiff ER, ed. Schiff's diseases of the liver. Philadelphia: Williams L & Wilkins. 2007. 729-743.
- Skidmore SJ, Gully PR, Middleton JD, Hassam ZA, Singal GM. An outbreak of hepatitis A on a hospital ward. *J Med Virol*. 1985. 17: 175-177.
- Sobsey MD, Shields PA, Hauchman FS, Davis AL, Rullman VA, Bosch A. Survival and persistence of hepatitis A virus in environmental samples. In: Zuckerman AJ, ed. *Viral hepatitis and liver disease*. New York: Alan R. Liss; 1988. 121-124.
- Song YB, Lee JH, Choi MS, Kho KC, Paik SW, Yoo BC, Choi YH, Sohn HJ, Lee KH, Rhee JC. The age-specific seroprevalence of hepatitis A virus antibody in Korea. *Korean J Hepatol*. 2007. 13: 27-33.
- Takahashi H, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Koibuchi T, Suzuki M, Kato T, Nakamura T, Iwamoto A, Nishioka K, Iino S, Koike K, Itoh F. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in metropolitan areas in Japan. *J Gastroenterol*. 2006. 41: 981-986.
- Taylor MB. Molecular epidemiology of South African strains of hepatitis A virus: 1982-1996. *J Med Virol*. 1997. 51: 273-279.
- Watson JC, Fleming DW, Borella AJ, Olcott ES, Conrad RE, Baron RC. Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis*. 1993. 167: 567-571.
- Wheeler C, Vogt TM, Armstrong GL, Vaughan G, Weltman A, Nainan OV, Dato V, Xia G, Waller K, Amon J, Lee TM, Highbaugh-Battle A, Hembree C, Evenson S, Ruta MA, Williams IT, Fiore AE, Bell BP. An outbreak of hepatitis A associated with green onions. *N Engl J Med*. 2005. 353: 890-897.
- Yeon JE, Kwon OS, Park SH, Byun GS, Jo GH, An HS. Seroprevalence study of hepatitis A virus infection in Korea. *Korean J Hepatol*. 1999. 5(suppl1): 4A.
- Yoo SJ, Seo DD, Choi WC, Kwon OJ, Park JC, Shin BM. 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.
- Yun H, Kim S, Lee H, Byun KS, Kwon SY, Yim HJ, Lim YS, 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.
-