

Seroprevalence of Antibody to Hepatitis A Virus in North-West Jeonbuk Province

Yong Sub Shin¹ and Yoo Hyun Kim²

¹Department of Laboratory Medicine, Wonkwang University Hospital, Iksan 570-749, Korea

²Department of Clinical Laboratory Science, Wonkwang Health Science University, Iksan 570-750, Korea

Hepatitis A (HA) is an acute infectious disease of the liver caused by the Hepatitis A virus (HAV). In acute HA, the presence of anti-HAV IgM is detectable and about 3 weeks after exposure, its titre increases over 4 to 6 weeks. Anti-HAV IgG is detectable within a few days of the onset of symptoms. IgG antibodies continue to last for years after infection and provide lifelong immunity to the host. This study was performed to investigate the current seroprevalence of anti-HAV antibodies in Jeonbuk province, South Korea. A total of 591 (male 322, female 269) serum samples were collected in July 2011 to June 2012. We tested the antibodies of anti-HAV IgG and IgM using a Modular E170 (Roche Diagnostics, Germany), and analysed the serum alanine aminotransferase (ALT) levels by HITACH 7600-100 (HITACH, Japan). The overall seroprevalence of anti-HAV IgG was 84.6% (500/591), and the rate of females (85.9%) was higher than males (83.5%). According to the decade of age, seroprevalence of anti-HAV IgG were as follows: 68.8% (11/16) in the under 10 years old category, 100% (19/19) in the 10~19 category, 96% (48/50) in the 20~29 category, 83.6% (56/67) in the 30~39 category, 84.3% (123/146) in the 40~49 category, 83.3% (135/162) in the 50~59 category, 83.1% (54/65) in the 60~69 category, 78.1% (32/41) in the 70~79 category, and 88% (22/25) in the over 80 category. Total seroprevalence of anti-HAV IgM was 3.4% (20/591), and according to gender, the seroprevalence of male (3.1%) was very similar to that of female (3.7%). Through this study, we know that the seroprevalence of anti-HAV antibody in north-west Jeonbuk province, South Korea, was high. Only children under the age of 10 remain susceptible to HAV infection. Vaccination against HAV is not needed at the present time for the people of Jeonbuk province, South Korea, but a vaccination should be recommended and the improvement in sanitary conditions and personal hygiene should be highlighted.

Keywords: Hepatitis A, Anti-HAV, Seroprevalence, Jeonbuk province, Vaccination

Corresponding author: Yoo Hyun Kim
Department of Clinical Laboratory Science,
Wonkwang Health Science University,
Iksan 570-750, Korea.
Tel: 82-63-840-1218
E-mail: yhkim@wu.ac.kr
*이 연구는 2012년도 원광보건대학교 학술연구비의
지원으로 이루어 짐.

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.

Copyright © 2013 The Korean Society of Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

Received: July 29, 2013
Revised: August 26, 2013
Accepted: August 29, 2013

서 론

Feistone 등(1973)이 대변 추출물에서 전자현미경으로 처음 A 형간염 바이러스(hepatitis A virus, HAV)를 발견한 이후, Gust 등(1983)은 HAV를 Picornaviridae 과, Hepatovirus 속으로 분류하였다.

HAV는 7,480개의 뉴클레오티드가 단일가닥으로 된 positive sense RNA 바이러스로, 다른 Picornaviridae 과와 같이 한 개의 커다란 open reading frame을 가지고 있으며, P1, P2, P3의 3개 기능적 genome 영역으로 나뉘고(Rueckert와 Wimmer, 1984), 이 중 P1 영역은 VP1, VP2, VP3, VP4라고 하는 캡시드 폴리펩티드를

발현한다(Probst 등, 1999).

P1 영역 중 VP1, VP3은 바이러스 캡시드 표면에 항원 결정기를 발현하여 중화항체를 유도하는 역할을 하고, P2, P3 영역은 바이러스 증식에 필요한 비구조적 폴리펩티드를 발현한다(Martin과 Lemon, 2006).

HA는 감염자의 대변을 통해 배출된 바이러스가 주위 사람들에게 접촉을 통하여 경구 감염되며, 가족 또는 집단생활을 하는 군대, 학교, 보육시설 및 탁아소 등에서 HAV에 오염된 음식이나 식수를 섭취함으로써 집단적으로 환자가 발생하기 쉬운 전염성이 높은 질환이다. 가족 중에 한 사람이 HAV에 감염되었을 때 다른 가족에게 감염될 가능성은 20~50% 정도이고, 환자의 증상은 약 2~6주의 잠

복기간이 경과한 후 나타난다(Koff, 1998).

HAV가 경구 감염되면 소장이나 대장의 세포를 통해 흡수되며, 일부는 장 세포에서 증식하고 대부분은 혈류를 따라 간 문맥을 통해 간세포에 정착한다. 간세포 내에서 바이러스의 RNA는 RNA polymerase와 3C proteinase의 도움을 받아 RNA를 생산하게 되며(Martin과 Lemon, 2006), 구조단백들로 구성된 표피로 감싸져서 HAV가 만들어지면 간세포의 apical membrane을 통해 간세포가 파괴되지 않고 담관으로 배출되어 담즙을 통해 소장으로 이동하게 된다(Blank 등, 2000).

HA는 감염된 연령에 따라 임상 증상이 크게 다르다고 알려져 있다. 6세 이하의 소아에서는 HAV 감염자의 약 70%에서는 간염 증상을 보이지 않으나, 나이가 들어갈수록 면역계가 완성됨에 따라 바이러스 감염에 대한 세포성 면역반응의 결과 심한 임상증상을 나타낸다(Dienstag 등 1978; Hadler 등, 1980; Lednar 등, 1985).

급성 HA에서는 바이러스 노출 후 약 3주경부터 anti-HAV IgM 항체가 검출되어 4~6주까지 역가가 증가되다가 감염 약 6개월경에 이르면 검출할 수 없게 되며, anti-HAV IgA와 IgG 항체는 증상이 나타난 몇 일내에 검출할 수 있고, IgG 항체는 수년간 유지됨으로 일생동안 면역을 유지하게 된다(Lemon, 1994; Stapleton과 Lemon, 1994; Stapleton, 1995; Lemon, 1997; Koff, 1998).

HAV 항체가 생산되면서 혈액 중의 바이러스와 대변으로 배출되는 바이러스의 양도 줄어들게 되며, 혈액에 존재하는 바이러스는 대변보다 양이 적고, 검출되는 기간도 짧아서 증상이 나타난 후에는 바이러스 자체를 확인하기 힘든 것으로 알려져 있다(Fujiwara 등, 1997; Kwon 등, 2000).

우리나라에서 HAV에 대한 역학조사는 1980년대 초반부터 시작되었으며 이 시기의 anti-HAV 항체 양성율은 10~19세의 86.4%, 20세 이상에서 96%를 보여(Hong과 Kim, 1982) HA가 주목받지 못하였으나, 1990년대까지 경제 발전과 생활환경의 개선으로 HAV에 노출될 기회가 적어짐에 따라 16~25세의 항체 양성율은 27~54%로 급격히 감소하였다(Choi 등, 1999).

최근 우리나라에서 40세 이상의 HAV 항체 보유율은 90% 이상을 보이고 있으나 젊은 성인층에서는 과거와 달리 항체 보유율이 급격히 감소하여 30세 미만에서는 20% 내외로 알려져 있으며, 특히 20세 미만에서는 10% 미만으로 보고한 연구도 있어(Kwon 등, 2007; Song 등, 2007) 상대적으로 HAV의 감염에 취약한 상태이다. 그러나 10세 미만에서는 오히려 항체 보유율이 50% 이상인데 그 이유는 소아기에 HAV에 대한 예방접종이 이루어지기 때문으로 생각된다(Kim, 2008).

또한 보고에 의하면 전체 급성 간염 환자에서 A형간염이 차지하는 비율이 1990년 3.4%에서 2007년 56.4%로 급격히 증가되고 있

는 추세이다(Kang 등, 2007).

본 연구는 최근의 전북지역 주민들에 대한 anti-HAV IgG와 IgM 항체 보유 실태를 조사함으로써 HAV에 대한 면역율과 감염자 추이를 알아보고, 현증 감염자들과 항체 음성자들에 대한 대책을 수립하고자 하였다.

재료 및 방법

2011년 7월부터 2012년 6월까지 원광대학교 병원 내원자 중 HAV 검사가 의뢰된 591명(남 322명, 여 269명)을 대상으로 채혈하여 응고시킨 후 혈청을 분리하고 Modular E170 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)을 사용한 전기화학발광분석법(electrochemiluminescence assay)으로 anti-HAV IgM과 IgG를 검사하였다.

Anti-HAV IgM 양성자들은 추가로 HITACHI 7600-100 (HITACHI, Japan) 장비를 사용, 혈청 alanine aminotransferase (ALT)를 검사하여 간염과의 연관성을 분석하였으며, 혈청 ALT 참고치는 40 IU/L 이하로 하였다.

검사 대상자들의 연령을 10세 단위로 묶어 10세 이하, 10대(10~19세), 20대(20~29세), 30대(30~39세), 40대(40~49세), 50대(50~59세), 60대(60~69세), 70대(70~79세) 및 80세 이상으로 분류 하였으며, 각 연령군은 성별에 따라 항체 양성률을 비교 분석하였다.

결 과

Anti-HAV 항체 검사자 591명(남 322명, 여 269명)의 연령 분포는 10세 이하 16명(2.7%), 10대 19명(3.2%), 20대 50명(8.5%), 30대 67명(11.3%), 40대 146명(24.7%), 50대 162명(27.4%), 60대 65명(11%), 70대 41명(7%) 및 80세 이상 25명(4.2%) 이었으며, 성

Table 1. Distribution of subjects according to age group and gender

Age group	Number of test		
	Male (%)	Female (%)	Total (%)
<10	4	12	16 (2.7)
10s	10	9	19 (3.2)
20s	29	21	50 (8.5)
30s	38	29	67 (11.3)
40s	81	65	146 (24.7)
50s	93	69	162 (27.4)
60s	37	28	65 (11)
70s	18	23	41 (7)
>80	12	13	25 (4.2)
Total	322 (54.5)	269 (45.5)	591 (100)

별로는 남성이 322명(54.5%)으로 여성 269명(45.5%)보다 많았다 (Table 1).

연령 군 별 anti-HAV IgG 양성자(양성율)와 성별 양성자(양성율)를 Table 2에 요약하였다. 전체 591명에 대한 anti-HAV IgG 항체 양성자(양성율)는 500명(84.6%)이었고, 성별 양성율은 남자의 83.5% (269/322명)보다 여자가 85.9% (231/269명)로 약간 높았다.

각 연령 군 별 anti-HAV IgG 양성자와 양성율은, 10세 이하의 검사자 16명(남 4명, 여 12명) 중 11명(남 2명, 여 9명)이 양성으로 68.8%를 나타내 비교 연령 군 중 가장 낮았으며, 10대는 19명(남 10명, 여 9명) 모두 양성(100%)으로 가장 높은 양성율을 보였다. 20대는 50명(남 29명, 여 21명) 중 48명(남 29명, 여 19명)으로 96%, 30대는 67명(남 38명, 여 29명) 중 56명(남 32명, 여자 24명)으로 83.6%, 40대는 146명(남 81명, 여 65명) 중 123명(남 67명, 여 56명)이 양성으로 84.3%였다. 50대는 162명(남 93명, 여 69명) 중 135명(남 72명, 여 68명)이 양성으로 83.3%였으며, 60대 양성

율은 65명(남 37명, 여 28명) 중 54명(남 32명, 여자 22명)으로 83.1%, 70대는 41명(남 18명, 여 23명) 중 32명(남 14명, 여 18명)이 양성으로 78.1%, 80세 이상은 25명(남 12명, 여 13명) 중 22명(남 11명, 여 11명)으로 88%의 양성율을 나타냈다.

검사자 591명에 대한 anti-HAV IgM 양성자와 이들의 혈청 ALT 검사 결과는 Table 2와 같다.

591명 중 anti-HAV IgM 항체 양성자는 20명으로 3.4%의 양성율을 보였으며, 남자의 3.1% (10/322명)와 여자의 3.7% (10/269명)는 양성율이 비슷하였다. 그리고 IgM 항체 양성자들은 모두 IgG 항체도 양성이었다.

Anti-HAV IgM 항체조사 연령 군 중 20대까지는 양성자가 없었으며, 30대는 67명 중 남자 2명(3%)에서만 양성이었다. 40대는 146명 중 남 3명과 여 2명으로 5명(3.4%), 50대는 162명 중 남자와 여자 각각 1명씩 2명(1.2%), 60대는 65명 중 여자 1명(1.5%), 70대는 41명 중 9명(남 3명, 여 6명)으로 22%가 anti-HAV IgM 항체 양성이었고, 80세 이상은 25명 중 남자 1명(4%)만 양성이었다.

Table 2. Seroprevalence rate of anti-HAV IgG, IgM and ALT levels according to age group and gender

Age group	Gender	No. of test (%)	No. of positive (%)		ALT (IU/L)
			Anti-HAV IgG	Anti-HAV IgM	
<10	Male	4	2		
	Female	12	9		
	Subtotal	16	11 (68.8)		
10s	Male	10	10		
	Female	9	9		
	Subtotal	19	19 (100)		
20s	Male	29	29		
	Female	21	19		
	Subtotal	50	48 (96)		
30s	Male	38	32	2	16, 1214
	Female	29	24		
	Subtotal	67	56 (83.6)	2 (3)	16, 1214
40s	Male	81	67	3	3020~5540
	Female	65	56	2	2160, 3255
	Subtotal	146	123 (84.3)	5 (3.4)	2160~5540
50s	Male	93	72	1	3270
	Female	69	68	1	13
	Subtotal	162	135 (83.3)	2 (1.2)	13, 3270
60s	Male	37	32		
	Female	28	22	1	38
	Total	65	54 (83.1)	1 (1.5)	38
70s	Male	18	14	3	200~2010
	Female	23	18	6	13, 142, 162~2785
	Subtotal	41	32 (78.1)	9 (22)	13, 142~2785
<80	Male	12	11	1	38
	Female	13	11		
	Subtotal	25	22 (88)	1 (4)	38
Total	Male	322 (54.5)	269 (83.5)	10 (3.1)	
	Female	269 (45.5)	231 (85.9)	10 (3.7)	
	Total	591 (100)	500 (84.6)	20 (3.4)	13~38, 142~5540

Anti-HAV IgM 양성자들의 혈청 ALT 검사 결과는 30대의 남자 1명, 50대의 여자 1명, 60대 여자 1명, 70대의 남자 1명, 그리고 80세 이상의 남자 1명 등 5명이 모두 참고치(40 IU/L 이하) 범위에 포함되었다. 그러나 30대 남자 1명, 40대 남자 3명과 여자 2명, 50대 남자 1명, 70대 남자 3명과 여자 5명 등 15명의 혈청 ALT 검사 결과는 모두 참고치보다 높았다.

고 찰

우리나라에서 1980년대 이전에는 HA가 관심을 끌지 못하는 질환이었다. 그것은 당시 상하수도 시설이 완비되지 않았고, 인분을 비료로 사용하여 작물을 경작하는 토지가 많음에 따라 20대가 되기 이전에 거의 모든 국민이 HAV에 자연 노출되어 항체를 보유하고 있었기 때문이다(Hong과 Kim, 1982). 그러나 최근 30여 년 동안 우리나라는 눈부신 경제성장을 이루면서 위생시설 및 생활환경이 개선되어 소아, 청소년층이 HAV에 노출 될 기회가 적어짐에 따라 항체의 보유율은 현저히 감소하였으며, 상대적으로 이들 연령층에서의 HA 발생 위험은 더욱 증가하게 되었다(Park, 2009).

최근의 우리나라 급성 간염 환자의 50~60%가 A형간염으로 보고될 정도로 HA는 급격히 증가하고 있다. HA는 만성 간질환으로 진행하지 않더라도 여러 가지 합병증과 전격성 간염 등을 초래할 수 있어 사람의 생명뿐 아니라 사회 경제적 손실이 많은 질환이다(Park, 2009).

1990년대 초반에는 소수의 HA 환자가 보고되었으나, 1998년에는 약 1,500명의 HA 환자가 갑자기 발생하였다(Lee 등, 1998). 2000년대에는 특정 부대의 100명이 넘는 군인에서 HA가 집단적으로 발생하였으며, 중환자실 환자를 통해 의료인이 집단적으로 발생하기도 하였다(Han 등, 2001; Park 등, 2007).

HA의 혈청학적 진단에서 anti-HAV IgM과 IgG 항체 검사는 급성이나 만성 HA와 과거 감염(또는 예방접종)에 의한 면역의 지표로 활용한다. 특히 급성이나 만성 HA의 보조적인 감별 수단으로 ALT나 AST 검사와 같은 생화학적 검사가 도움을 준다.

Anti-HAV IgM 항체는 바이러스 감염 후 3주경부터 검출되어 3~6개월 동안 지속적인 양성을 보인다(Liaw 등, 1986). IgM 항체검사의 예민도와 특이도는 100%에 이를 정도로 신뢰성이 있으나, 증상이 나타나는 초기에는 음성으로 판독될 수가 있어서 1~2주 후에 재검사가 필요한 경우도 있다(Hirata 등, 1995).

HAV 감염 초기에는 anti-HAV IgG 항체도 검출될 수 있지만 항상 IgM 항체와 동반되어 양성을 보이고, IgG 항체만 양성인 경우는 과거 감염을 의미하며, 수십 년 간 유지되면서 재감염을 방지한다(Stapleton, 1995).

1970년 후반 서울 지역의 anti-HAV IgG 항체 양성률은 10세 미만에서 22~64.3%, 10대 84~89%, 20세 이상에서는 96~100%였다(Hong과 Kim, 1982). 비슷한 시기에 충남 지역의 항체 양성률은 1~9세 14.6~51.1%, 10~19세는 82.2~93.1%로서 나이가 들수록 보유율이 증가하는 경향을 보이며, 서울 지역과 충남 지역의 항체 보유율은 큰 차이가 없어 지역적인 차이는 없었다(Kim과 Lee, 1982). 하지만 그 후에 조사한 20세 이하의 항체 보유율은 1980년대 말에는 65~85%였던 것이 1997년에는 10% 미만으로 매우 낮아지게 되었음을 보고하였다(Yang 등, 1999; Sohn, 2000).

Yun 등(2011)은 중부지방의 anti-HAV IgG 항체 양성률이 10세 이하 1.9%, 10대 54.5%, 20대 18.8% 및 30대 44.8%로 보고하였고, Cho 등(2012)은 군산지역 의료기관 종사자들을 대상으로 한 anti-HAV 항체 보유율 조사에서 20세 이하 20%와 20대의 11.3% 및 30대의 49.7% 등 연령대에 따라 항체 보유율의 차이가 11.3~92.9%라고 하였다. 비슷한 시기 Yun 등(2011)의 결과와는 차이가 있으나 10대와 20대의 항체 보유율이 낮음을 알 수 있다.

본 연구에서 전체 검사자의 anti-HAV IgG 항체 보유율은 평균 84.6%였다. 30대부터 80대까지의 항체 보유율은 다른 보고들과 다소 차이는 있으나 대체로 높게 유지되는 경향을 보이고 있어 과거 HAV의 자연 노출에 의한 면역 형성으로 이해할 수 있다.

그러나 본 연구의 결과에서 10세 이하(68.8%), 10대(100%) 및 20대(96%)까지의 항체 보유율이 예방접종을 감안하더라도 최근 보고인 Yun 등(2011)의 중부지방과 Cho 등(2012)의 군산지역 의료기관 종사자의 결과에 비하여 높은 항체 보유율을 보이고 있는 바, 예방접종에 의한 항체인지, 무증상 HA에 의한 면역인지, 또는 HA 감염 후 치료에 의한 면역인지를 확인할 수 있는 추가적인 조사가 필요하다고 본다.

급성 HA 환자 혈청의 생화학적 검사에서 ALT는 500~5,000 IU/L 정도로 심하게 증가하고, 일반적으로 증상이 생긴 후 4~6주 이내에 증상 및 간기능 검사 소견이 정상으로 회복되지만, 4개월 이상 증상이 지속되거나 빌리루빈 수치가 20 mg/dL 이상으로 증가되는 지속적 또는 담즙 정체성 간염을 보이는 경우도 있다. 때로는 증상 및 간기능 검사가 호전되었다가 증상이 다시 나타나면서 간기능 검사의 이상이 나타나는 재발성 간염형태를 보이는 경우도 있고(Koff, 1998; Glikson 등, 1992), 이러한 비전형적인 간염의 형태를 보이는 환자도 시간이 경과되면서 대부분 회복된다.

본 연구에서 anti-HAV IgM 항체 검사와 혈청 ALT 검사는 HA의 급성 또는 만성화 여부를 평가하는 기준으로 하였다.

전체 591명 중 anti-HAV IgM 항체 양성자는 20명으로 3.4%이었으며, 이들은 모두 IgG 항체도 양성이었다. 성별로는 남자와 여자가 각각 3.1%와 3.7%로 비슷하였다.

연령대 별 anti-HAV IgM 항체 양성자는 30대 남자 2명, 40대 5명(남 3명, 여 2명), 50대 남자와 여자 각각 1명씩 2명이었다. 60대는 여자 1명, 70대 9명(남 3명, 여 6명)이 양성이었고, 80세 이상은 남자 1명만 양성이었다.

Anti-HAV IgM과 IgG 모두 양성인 20명에 대한 혈청 ALT 검사 결과 30대의 남자 1명, 50대의 여자 1명, 60대 여자 1명, 70대의 남자 1명, 그리고 80세 이상의 남자 1명 등 5명은 13~38 IU/L로 참고치(40 IU/L 이하) 범위에 포함되어 HAV 감염으로 인한 만성 HA로 추정 된다. 그러나 30대 남자 1명, 40대 남자 3명과 여자 2명, 50대 남자 1명, 70대 남자 3명과 여자 5명 등 IgM 항체 양성자 15명의 혈청 ALT 검사 결과는 낮게는 142 IU/L에서 5,540 IU/L까지 정도에 차이는 있으나 참고치보다 높게 검사되어 급성 HA 또는 어느 정도 진행된 현증 환자라고 생각된다.

이 연구를 통하여 우리는 전북 북서부 지역에서 10세 이하의 어린이들은 아직 HAV 감염에 취약하지만 10대 이상은 anti-HAV 항체 보유율이 높음을 알 수 있었으며, 이와 같은 결과가 비슷한 시기의 타 지역과 차이를 보이는 이유에 대해서는 검사 대상자들의 위생조건, HA에 대한 관심도, 예방접종 실시 여부 및 거주 환경 등 추후 추가적인 조사가 있어야 할 것으로 사료된다.

사람의 HAV 혈청형은 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(Lemon과 Binn, 1983).

혈청형과는 달리 유전자형은 모두 일곱 가지로 이 중 사람에서 발견되는 유전자형은 I, II, III, VII 4가지이고 그 외 3가지(IV, V, VI)는 동물에서만 발견된다. 사람에서는 대부분 유전자형 I이나 III형이다. 같은 유전자형은 85% 이상의 뉴클레오티드가 일치한다. 따라서 특정지역에서 HAV 분리주의 염기서열의 차이나 아미노산 변이를 알아봄으로써 그 지역에서 HAV 감염이 지속적으로 일어나는지 또는 다른 지역에서 수입된 HAV에 의해 발생한 HA인지를 구분하는 데 큰 도움을 줄 수 있다(Robertson 등, 1992).

과거 국내 연구에서 밝혀진 HAV는 유전자형 I, 아 유전자형(subgenotype) IA이 대부분이었으나(Park 등, 2000), 최근 연구에서는 주로 동남아시아에서 발견되던 유전자 IIIA형이 빠르게 증가하고 있어 임상증상이 심해지는 추세와 연관이 있는지 연구가 필요한 실정이다(Yun 등, 2008).

참고문헌

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.
- Cho BC, Park BJ, Kim YH. Prevalence of antibody for hepatitis A virus among hospital workers. *Korean J Clin Lab Sci.* 2012, 44(1):1-6.
- Choi W, Eom HS, Kim IH, Lee DH, Kim PS, Kim HG, et al. Pattern of acute hepatitis A and anti-HAV seroprevalence of Kyungin province. *Korean J Gastroenterol.* 1999, 34:69-75.
- Dienstag JL, Szmuness W, Stevens CE, Purcell RH. Hepatitis A virus infection: new insights from seroepidemiologic studies. *J Infect Dis.* 1978, 137:328-340.
- 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, Ehata T, Imazeki F, Saisho H, Miki M, et al. Frequent detection of hepatitis A viral RNA in serum during the early convalescent phase of acute hepatitis A. *Hepatology.* 1997, 26:1634-1639.
- 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.
- Gust ID, Coulepis AG, Feinstone SM, Locarnini SA, Moritsugu Y, Najera R, et al. Taxonomic classification of hepatitis A virus. *Intervirology.* 1983, 20:1-7.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hong WS, Kim CY. Seroepidemiology of type A and type B hepatitis in Seoul area. *Korean J Med.* 1982, 25:19-27.
- Kang HM, Jeong SH, Kim JW, Lee D, Choi CK, Park YS, et al. Recent etiology and clinical features of acute viral hepatitis in a single center of Korea. *Korean J Hepatol.* 2007, 13:495-502.
- Kim JH. Recent epidemiological status and vaccination of hepatitis A in Korea. *J Korean Med Assoc.* 2008, 51:110-118.
- Kim TW, Lee KJ. Antibody to hepatitis A antigen in children and adolescent in Korea. *J Korean Pediatr Soc.* 1982, 25:36-40.
- Koff RS. Hepatitis A. *Lancet.* 1998, 351:1643-1649.
- Kwon OS, Byun KS, Yeon JE, Park SH, Kim JS, Kim JH, et al. Detection of hepatitis A viral RNA in sera of patients with acute hepatitis A. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000, 15:1043-1047.
- 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.
- 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 CH, Chung KW, Moon YM. An outbreak of hepatitis A in Korean young adults in 1998. *Korean J Gastroenterol.* 1998, 32:105A.
- 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.

- Lemon SM. Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis, and prevention. *Clinical Chemistry*. 1997, 43(8B):1494-1499.
- Lemon SM, Binn LN. Antigenic relatedness of two strains of hepatitis A virus determined by cross-neutralization. *Infect Immun*. 1983, 42:418-420.
- 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.
- Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology*. 2006, 43:164-172.
- 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.
- Park SH. Hepatitis A: past and present. *J Korean Med Assoc*. 2009, 52: 996-1004.
- 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.
- 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.
- Robertson BH, Jansen RW, Khanna B, Totsuka A, Nainan OV, Siegl G, et al. Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *J Gen Virol*. 1992, 73(Pt 6): 1365-1377.
- Rueckert RR, Wimmer E. Systematic nomenclature of picornavirus proteins. *J Virol*. 1984, 50:957-959.
- Sohn YM, Rho HO, Park MS, Park JH, Choi BY, Ki M, et al. The changing epidemiology of hepatitis A in children and the consideration of active immunization in Korea. *Yonsei Med J*. 2000, 41:34-39.
- Song KS, Kim MJ, Jang CS, Jung HS, Lee HH, Kwon OS, et al. Clinical features of acute viral hepatitis A complicated with acute renal failure. *Korean J Hepatol*. 2007, 13: 166-173.
- Stapleton JT. Host immune response to hepatitis A virus. *J Infect Dis*. 1995, 171(Suppl 1):9-14.
- Stapleton JT, Lemon SM. Hepatitis A and hepatitis E. In: Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR. Infectious diseases. 5th eds, 1994, p790-797. Lippincott Co., Philadelphia.
- Yang DW, Lee YA, Shim JY, Park JY, Jung HL, Park MS, et al. A seroepidemiologic study on hepatitis A in Seoul, Korea. *J Korean Pediatr Soc*. 1999, 42:180-185.
- 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, 80:777-784.
- Yun SW, Lee WK, Cho SY, Moon SH, Shin HD, Yun SU, et al. The Seroprevalence Rate, Vaccination Rate and Seroconversion Rate of Hepatitis A in Central Region of Korea. *Korean J Gastroenterol*. 2011, 57:166-172.