

단일 의료기관에서 경험한 대구지역에서의 최근 5년간 급성 A형 간염환자의 임상 양상

곽병원 내과

김상엽 · 최민호 · 강현준 · 엄성현 · 이현철 · 이형화 · 서지영 · 김영성 · 곽동협

Clinical Features of Acute Hepatitis A during Recent 5 Years at A Single Medical Center in Daegu

Sang Yeop Kim, M.D., Min Ho Choi, M.D., Hyun Jun Kang, M.D.,
Sung Hyun Eum, M.D., Hyun chul Lee, M.D., Hyung Hwa Lee, M.D.,
Ji Yeung Seo, M.D., Yeung Sung Kim, M.D. and Dong Hyup Kwak, M.D.

*Department of Internal Medicine, Kwak's Hospital,
Daegu, Korea*

Abstract : One of the major causes of recent acute viral hepatitis in Korean adult is hepatitis A virus (HAV) infection. The aim of this study was to investigate the clinical features of acute hepatitis A in Daegu province. Totally 110 cases, who were diagnosed as acute hepatitis A between August 2004 and July 2009, were reviewed retrospectively. The mean age of the patients was 29 year old. The numbers of hepatitis A patient have increased during the recent five years in Daegu area. There was no significant statistical relation between age and severity of the disease. The average admission time was 11.3 days. As the numbers of symptomatic hepatitis A patient in adult have increased, the numbers of patient who needed admission have been increasing. It can be the cause of vast socioeconomic expenses. Therefore, it is necessary to investigate about the indications for hepatitis A vaccination throughout Korea.

Key Words : Hepatitis, Hepatitis A, Vaccination, Viral

교신저자: 김상엽, 700-734 대구광역시 중구 수동 18번지, 곽병원 내과

Sang Yeop Kim, M.D., Department of Internal Medicine, Kwak's Hospital
18, Soo-dong, Jung-gu, Daegu 700-734 KOREA

Tel: +82-53-605-3688 E-mail: ksy509@hanmail.net

서론

지난 20여 년 간 우리나라의 사회 경제적인 생활환경과 위생상태가 향상되면서 소아에서 A형 바이러스 감염이 감소하였다. 그러나 그에 따른 청소년과 청년층의 자연 항체 보유율이 감소하면서 최근 급성 A형 간염은 전국적으로 증가 추세를 보이고 있으며 지역에 따라 폭발적인 증가 양상을 보여 막대한 사회 경제적인 손실을 초래하고 있는 실정이다[1-6].

이에 저자들은 최근 급성 A형 간염의 발생 양상 및 임상증상 등을 알아보고자 단일 의료기관의 경험을 정리하였다.

대상 및 방법

2004년 8월부터 2009년 7월까지 급성 간염의 임상적 증상을 보이면서 Anti-HAV IgM 양성으로 진단되어 입원 치료한 110례를 대상으로 이들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 대상 환자들은 혈액검사와 초음파검사 및 전산화단층촬영 등의 영상 검사를 통해 급성 간염의 임상 양상이 나타날 수 있는 A형 간염 이외의 질환이 배제되었다. A형간염 대상 환자들의 성별, 나이, 발병시기, 위험요인, 임상특징, 합병증 유무, 입원기간 등을 조사하였다. 결과 수치는 평균±표준편차, 중간값으로 표시하였고 모든 자료의 통계처리는 SPSS (Windows Release12.0)를 이용하여 수행하였다. 연속변수의 비교에는 independent *t*-test를 이용하였고 *p* 값이 0.05미만인 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

결과

대상환자 110명중 남자 66명, 여자 44명이었다. 평균 환자 연령은 29.3 ± 7.6 세(7-56세)였고 20대(45명, 41%) 와 30대(45명, 41%)에서 호발하였다(Fig. 1). 환자수는 최근 5년간 1년 단위로

2례, 5례, 17례, 21례, 65례 발생하여 특히 최근 1년 동안 급격한 증가양상을 보이고 있음을 알 수 있었다(Fig. 2). 계절별로는 봄(3월~5월)에 42(38.2%)례, 여름(6월~8월)에 37(33.6%)례, 가을(9월~11월)에 15(13.6%)례, 겨울(12월~2월)에 16(14.5%)례가 발생하였다(Fig. 3).

추정되는 감염 경로는 회, 조개, 식수 등의 조리하지 않은 음식을 먹은 경우가 45(40.9%)례가 있었으나 감염원으로 단정하기에는 불확실하며 그 외 가족, 동료간 감염은 6(5.5%)례에서 확인되었다.

증상은 피로감(93%), 오심·구토(81%), 황달(73%), 열감·오한(65%), 전신근육통(47%), 복통(35%) 순으로 호소하였다.

혈액 검사 소견에서 백혈구의 평균치는 $5,721 \pm 2,756/\text{mm}^3$ ($1,410-17,830/\text{mm}^3$) 이었으며 전체 110명 중 18명 (16.4%)에서 백혈구 $3,500/\text{mm}^3$ 미만의 백혈구 감소 소견을 보였으며 6명(5.5%)에서 백혈구 $11,000/\text{mm}^3$ 이상의 백혈

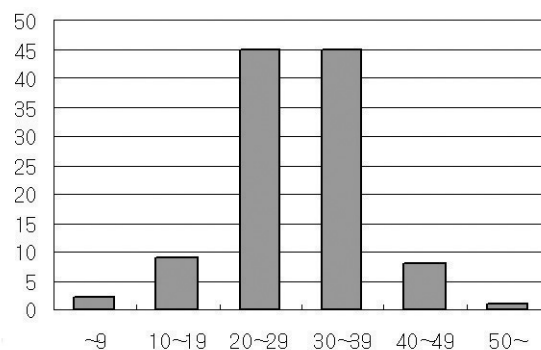


Fig. 1. Age distributions of the acute hepatitis A patients.

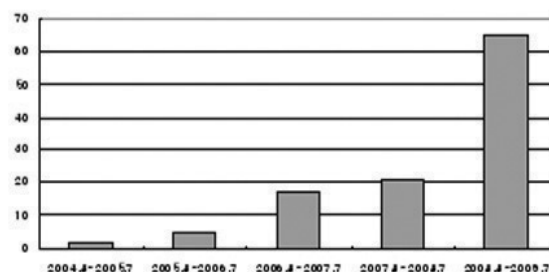


Fig. 2. Annual number of patients with acute hepatitis A from Aug. 2004 to Jul. 2009.

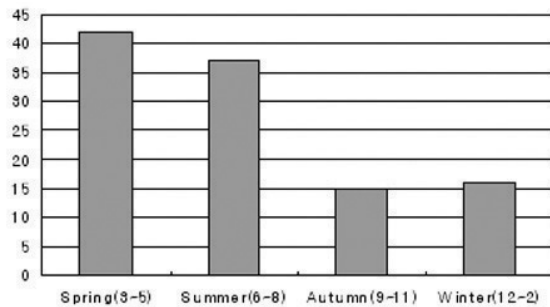


Fig. 3. Seasonal distributions of the acute hepatitis A patients.

구 증가소견을 보였다. 프로트롬빈 시간의 평균은 $83 \pm 27\%$ 이었으며 60% 이하로 심하게 연장된 경우가 25명 (22.7%)이었고 60%이하와 60%초과 두 군간의 AST, ALT 증가와 통계학적인 유의성은 없었다. 백혈구 수치 및 프로트롬빈 시간의 증가, 감소에 대한 다른 질환의 가능성은 환자 개개인의 이학적 검사에 따른 추가검사로 배제되었고 A형 간염에서 회복된 후 모두 정상화 되었다. 간기능 검사의 중간값은 총 빌리루빈 5.3 mg/dL, AST 1,360 IU/L, ALT 2,165 IU/L, alkaline phosphatase (ALP) 449 IU/L, rGT 373 IU/L이

었다. 총 빌리루빈 3 mg/dL 미만 (16.5%)과 3 mg/dL 이상 (83.5%)의 두 군에서 발열자의 평균 해열기간은 각각 입원 후 3.09일과 4.22일로서 통계학적인 차이가 있었다 ($p=0.019$). 감염혈청검사에서 Anti-HAV IgM이 초기검사에서 음성으로 나타났다가 3~7일후 재검사에서 양성으로 나타난 경우가 7명 (6.4%) 있었다. HBsAg 양성은 8명 (7.3%)이었으며 이중 HBeAg 양성은 3명이었고 이중 1명이 HBV DNA 양성이었으나 A형 간염으로부터 회복된 후 ALT는 정상화되었다. B형 간염 보유자와 비보유자의 두 군간 재원기간, 혈액검사 수치, 간기능 수치간의 통계적인 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

합병증으로 담낭염 1례, 급성신부전 1례, 전격성 간염 1례가 발생하였으며 사망례는 없었다. 평균 재원기간은 11.3일이었다.

고 찰

A형 간염 바이러스는 1973년 Feinstone에 의해 전자현미경으로 처음 관찰된 RNA 바이러스로

Table 1. Comparison of laboratory mean value for acute hepatitis A patients and acute hepatitis A with chronic hepatitis B

	Non HBV carrier (n=102)	HBV carrier (n=8)	P-value
Admission days	11.2 ± 4.9	12.4 ± 4.3	0.903
WBC (/mm ³)	$5,777 \pm 2,814$	$5,020 \pm 1,880$	0.580
PT (%)	84 ± 26	66 ± 32	0.607
Total bilirubin (mg/dL)*	5.69 ± 3.32	7.35 ± 3.80	0.333
Direct bilirubin (mg/dL)*	2.23 ± 1.35	2.79 ± 1.37	0.621
AST (IU/L)*	$2,042 \pm 2,402$	$1,809 \pm 1,482$	0.575
ALT (IU/L)*	$2,566 \pm 1,895$	$1,873 \pm 1,337$	0.637
ALP (IU/L)*	543 ± 282	448 ± 120	0.083
rGT (IU/L)*	420 ± 213	371 ± 352	0.104

* LFT were maximal values during admssion.

서 *Picomaviridae*과의 *Hepatovirus*속으로 분류된다[7]. 유전자형은 7가지로 나뉘며 대부분 I, III에 속한다. 국내의 경우 Ia형이 주된 형으로 알려져 있으나 최근 국내연구에서 우리나라 HAV의 주된 유전자형이 Ia, IIIa라는 보고도 있다[8-10].

급성 A형 간염은 주로 소아에서 감염되어 임상적으로 비교적 경한 경과를 보이는 질환으로 알려져 왔으나 경제발전과 함께 위생환경 개선에 따른 소아기의 A형 간염 자연항체 획득율의 감소로 성인에서 현증 A형 간염의 감염율이 점차 증가하고 있는 추세이다[1-6, 11-13].

우리나라에서 A형 간염 바이러스에 대한 항체 양성율은 1970년대 말 15세 이상에서 거의 100%, 1980년대 초반까지 90%이상의 높은 anti-HAV IgG를 보유한다고 하였다[12-13]. 그러나 1990년대 이후 항체 양성율이 현저하게 떨어져 1999년 경인지역에서 항체 양성율은 16~20세 27.3%, 21~30세 79.9%, 31~40세 97.8%, 41세 이상 99.3%로 보고 되었다[3].

이와 관련하여 1990년 이 등[14]의 보고에서 우리나라 성인 급성 바이러스 간염의 원인은 B형 간염이 60.3%로 가장 많았으나 1990년대 중반 이후 성인에서 A형 간염의 빈도가 증가하기 시작하여 2007년 강 등[2]의 보고에 의하면 성인의 급성 바이러스 간염의 원인 중 A형 간염이 56.4%로 가장 많다고 하였다.

A형 간염의 계절적 발생분포는 가을에 더 많이 발생하는 것으로 알려져 왔으나 최근의 보고는 시기적으로 계절과 상관없이 연중 산발적으로 발생하는 양상을 보인다고 한다[15]. 본 연구에서는 봄, 여름에 전체의 72%정도가 발생하였으나 이는 율상반기에 최근 급증하고 있는 환자수가 포함되어 통계적 의미가 없다고 판단된다.

A형 간염 바이러스는 pH 1의 저산도에서도 안정되고 56℃에서 30분간 가열하여도 사멸되지 않아 오염된 식수와 음식에 의해 쉽게 전파될 수 있다[10]. 전파경로는 주로 대변-경구로 전파된다고 알려져 있으나 역학조사를 하여도 50% 이상의 환자에서는 명확한 전염 경로를 찾을 수 없으며 위험 인자는 가정내 노출, 집단생활, 동성애, 여행, 약물

남용 등이 보고되고 있다[16-17]. 본 연구에서도 여러 가지 감염경로를 확인해 보았으나 오염된 식품을 섭취한 것으로 추정되는 47명과 가족, 동료간 접촉후 감염된 6명의 53명(48%)을 제외하고는 뚜렷한 감염경로를 찾기가 어려웠다.

IgM anti-HAV 검사의 민감도는 100% 특이도는 99%이며 양성 예측률은 88%이다[18]. 임상증상이 있을때 IgM anti-HAV 음성으로 확인된 경우에도 A형 간염이 강하게 의심되는 경우는 1-2주 후 재검하면 양성을 확인할 수 있다[19]. 본 연구에서는 전체의 6.4%에서 초기 검사상 음성 확인 후 재검사에서 양성으로 나타났으며 A형 간염의 초기에 내원한 일부 환자에서는 IgM anti-HAV가 검출되지 않을 수 있으므로 A형 간염이 의심되는 경우 항체 추적 검사가 필요하다는 것을 알 수 있었다.

임상 양상은 소아에서는 불현 감염이지만 성인에서는 많은 경우 현증 감염을 나타내며 경과는 대체로 잠복기, 전구기, 황달기 및 회복기로 나누어 볼 수 있다. 약 4주간의 잠복기를 거친 후 전구 증상으로 근육통, 오심과 구토 및 발열 등의 증상이 10-94%의 환자에서 약 4-10 일정도 나타나고 이후 황달, 피로감 등의 증상이 나타난다[20]. 황달기는 4-29일로 다양하게 보고되며 전체 질병기간은 저자에 따라 평균 15-30일로 보고되고 있다[21].

합병증으로 전격성 간염, 재발 감염, 담즙정체 간염 등의 비전형적인 형태의 임상경과를 보이기도 하며 특히 40세 이상의 연령에서는 영유아에 비해 상대적으로 높은 사망률을 보일 수 있다[22]. 전격성 간염의 빈도는 소아에서 0.2-0.4% 정도이나 50세 이상에서는 3% 이상이며, 5세 이하의 유아에서는 치명율이 높다[23]. 재발 감염은 정확한 기전은 알려진 바 없고 4-15주 가량의 완해기 후에 다시 아미노전이효소치가 1,000IU/L 이상 증가하는 경우이며 만성화하지 않고 완전 회복된다. 담즙정체 간염은 담즙정체가 12주 이상 오래 지속되는 경우로서 스테로이드가 증상완화에 도움이 될 수 있다[10]. 간 외 합병증으로는 용혈, 재생불량빈혈, 자가면역 혈소판 감소성 자반증, 순수 적혈구 무형

성증, 담낭염, 급성췌장염, 급성신부전, 혈관염, 관절염, Guillian-Barre syndrome, 뇌염, 척수염 등이 동반될 수 있다[21]. 본 연구에서는 급성 A형 간염의 합병증으로 담낭염 1례, 급성 신부전 1례가 발생하였고 2-3주내 회복되는 양상을 보였다.

A형 간염환자의 연령층을 살펴보면 평균연령이 21-30세로 보고된 바 있고 본 연구에서 평균연령은 29세였으며 20대와 30대에서 82%의 다수를 차지하였다[8,24]. 따라서 20-30대가 급성 A형 간염의 고 위험군으로 간주할 수 있으며 사회적으로 활동기에 있는 20-30대의 환자들에서 황달, 근육통, 구역감, 구토, 발열 등의 증상이 심해 입원을 요하는 사례들이 증가하고 있었다[15].

본 연구에서 년도 별 통계를 보면 2004년 8월부터 2009년 7월까지 5년간 매년 증가하는 양상을 보이고 있었다. 그리고 전체 110명의 환자중 최근 1년간 환자수가 65명(59%)으로 급증하는 양상을 보이고 있으나 환자들의 지역, 직업적인 연관성이나 집단발생의 증거는 관찰되지 않으며 최근 A형 간염 환자 급증의 원인 중 항체 보유율의 감소 외의 다른 요인이 있을 것으로 생각되어 최근 대구지역 및 전국적인 A형 간염의 발생현황에 대한 연구가 더 필요하다 하겠다.

A형 간염의 검사실 소견은 혈청 간기능검사와 빌리루빈의 상승이며 간기능 수치는 1주에서 수주 동안 지속되며 빌리루빈 수치보다 먼저 정상화된다. 40세 이상에서 전격성 간염으로 진행이 소아에 비해 흔하며 나이가 중요한 예후인자로 간주되기도 하며 성인군에서 간기능 수치가 유의하게 높았다는 보고도 있으나 본 연구에서는 나이와 재원기간, 혈액검사, 간기능 검사, 발열 및 해열기간 사이에 유의한 상관관계는 관찰되지 않았다[25,26]. 본 연구에서 입원한 A형 간염환자의 년도에 따른 연령의 변화는 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다($p=0.544$). 최근 대만 및 태국에서의 연구에 따르면 B형 간염 보균자에게 급성 A형 간염이 발생했을 때 전격성 간염 및 사망률이 높다는 보고가 있었다[27,28]. 본 연구에서 B형 간염 보유자와 비보유자의 두 군으로 나누어 비교해 보았으나 재원기간, 혈액검사수치, 간기능 수치, 발열기간

등의 통계적인 유의한 차이는 발견되지 않았다.

A형 간염 백신의 일반적인 적응증은 A형 간염 유행지역을 여행하거나 유행지역에서 군인으로 복무할 경우, 마약중독자나 동성연애자, 만성 간질환자, 혈우병 환자, 직업적으로 A형 간염에 노출되는 실험실 종사자 등이다[29]. 현재 이스라엘, 이태리, 미국 등에서는 1세 이상 2세 미만의 어린이 모두에게 백신을 접종하고 있다고 한다. 이는 백신의 비용-효과에 대한 연구 결과 인구 10만 명당 20명이상의 간염발생에서는 선택적인 접종보다는 의무접종이 더 효과적이기 때문이다[30]. 우리나라에서 A형 간염의 비용-효과에 대한 구체적인 연구가 아직까지 없으나 일부지역의 경우 인구 10만 명당 20명을 상회할 것으로 추정된다는 보고도 있다[8]. 따라서 최근 우리나라에 A형 간염의 발생이 급증하고 있는 시점에서 A형 간염 의무접종의 비용-효과에 대한 연구가 구체적으로 시행되어야 할 것이며 현재 항체보유율이 가장 낮은 10세 이상 30세 미만 연령을 대상으로 하는 예방접종도 고려되어야 한다.

요 약

이번 대구지역의 단일 기관의 5년간 급성 A형 간염에 대한 연구 결과 최근 급성 A형 간염의 발병빈도가 급격히 높아지고 있으며 20~30대의 비율이 높았다. 연도에 따른 환자들의 나이는 통계적인 연관성이 없었다. 연령이 증가할수록 프로트롬빈 시간과 간기능 수치 및 재원기간이 길어질 것으로 예상했으나 통계적인 유의성은 없었다. 성인에서 현증 A형 간염은 증상이 심해 입원을 요하는 사례가 증가하고 있다. 사회 경제적인 활동기에 있는 20~30대의 급성 A형 간염의 증가는 막대한 사회 경제적인 손실을 초래할 것으로 예상되며 이에 따른 급성 A형 간염의 예방대책이 빠른 시일 내 수립되어야 할 것으로 사료된다.

참고 문헌

1. 김윤준. A형 간염의 최근 현황과 관리대책. *대한간학회지* 2008;**14**(suppl 5):S97~101.
2. 강형민, 정숙향, 김진욱, 이동훈, 최창규, 박영수, 외. 단일병원에서 경험한 최근 급성 바이러스간염의 원인 및 임상양상. *대한간학회지* 2007;**13**:495-502.
3. 최원, 엄희섭, 김인하, 이돈행, 김범수, 김형길, 외. 경인 지역 A형 간염 발병 양상 및 IgG anti-HAV 양성률. *대한소화기학회지* 1999;**34**:69-75.
4. 최진욱, 이경일, 이동준, 한지환, 황성수, 이경수. 1996년 대전시 서북부에서 발생한 A형 급성 간염. *소아감염* 1997;**4**:90-6.
5. 김남재, 성재규, 이상우, 이경태, 이승민, 김석현, 외. 대전지역에서 집단적으로 발생한 A형 간염에 관한 연구. *대한소화기학회지* 1999;**34**:205-12.
6. 한성희, 이승환, 노병주, 심성춘, 조승철, 손주현, 외. 급성 A형 간염의 군인에서의 다발생: 임상·역학적 연구. *대한간학회지* 2001;**7**:392-400.
7. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 1973;**182**:1026-8.
8. 정숙향. 국내 A형 간염의 현황과 백신 적응증. *대한소화기학회지* 2008;**51**:331-7.
9. 정숙향, 황성규, 박상중, 강숙경, 지영미. 우리나라 급성바이러스 간염의 실태: 역학, 임상 특성 및 바이러스학 특성과 심한 급성 B형간염 및 C형간염 환자에서 항바이러스 치료의 효과. *대한간학회지* 2007;**13**:S101-7.
10. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. In: Berenguer M, Wright TL, eds. Viral hepatitis. Volume 2. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2002;1278-85.
11. 김태운, 이광주. 소아기 A형 간염 항원에 대한 항체의 양성빈도. *소아과* 1982;**25**:35-40.
12. 홍원선, 김정룡. 서울지역에 있어서의 A형 간염 및 B형 간염 바이러스 감염에 관한 혈청 역학적 조사. *대한내과학회지* 1982;**25**:19-26.
13. 이재익, 김진용, 김승태, 윤성열, 정선목, 김영건, 외. 충청지방의 A형 간염 바이러스 항체에 관한 역학 조사. *대한소화기학회지* 1982;**14**:319-23.
14. Lee HS, Byun JH, Kim CY. Etiology and outcome of acute viral hepatitis in Korean. *Med Sci* 1990;**5**:149-54.
15. 황재석. 논평 : 최근 10년간 광주 전남지역에서 발생한 A형 간염환자의 임상적 특징. *대한내과학회지* 2007;**72**(suppl 2):117-9.
16. Keefte BE. Occupational risk for hepatitis A: a literature based -analysis. *J Clin Gastroenterol* 2004;**38**:440-8.
17. Muecke CJ, Beliveau C, Rahme E, Soto JC, Gyorkos TW. Hepatitis A seroprevalance and risk factor among day care educators. *Clin Invest Med* 2004;**27**:259-64.
18. Storch GA, Bodicky C, Parker M, Blecka LJ, Aach RD. Use of conventional and IgM-specific radioimmunoassays for anti-hepatitis A antibody in an outbreak of hepatitis A. *Am J Med* 1982;**73**:663-8.
19. 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**:1168-9.
20. Koff RS. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine* 1992;**10**(suppl 1):15S-17S.
21. Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. *Clin Microbiol Rev* 2001;**14**:38-58.
22. Lednar WM, Lemon SM, Kirkparick JW, Redfield RR, Fields ML, Kelley PW. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. *Am J Epidemiol* 1985;**122**:226-33.
23. Debray D, Cullufi P, Devictor D, Fabre M, Bernard O. Liver failure in children with hepatitis A. *Hepatology* 1997;**26**:1018-22.
24. 송문희, 임영석, 송태준, 최정민, 김재일, 전재범, 외. 최근 3년간 급성 바이러스성 간염의 원인 분

석. *대한내과학회지* 2005;**68**:256-60.

25. Kyrilagkitis I, Cramp ME, Smith H, Portmann B, O'Grady J. Acute hepatitis A virus infection: a review of prognostic factors from 25 years experience in a tertiary referral center. *Hepato-gastroenterology* 2002;**49**:524-8.
26. 김대현, 박강진, 김상훈, 조성범, 이완식, 박창환, 외. 최근 10년간 광주 전남지역에서 발생한 A형 간염 환자의 임상적 특징. *대한내과학회지* 2007;**72**:131-7.
27. Chu CM, Liaw YF. Increased incidence of fulminant hepatic failure in previously unrecognized HBsAg carriers with acute hepatitis independent of etiology. *Infection* 2005;**33**:136-9.
28. Pramoolsinsap C. Acute hepatitis A and acquired immunity to hepatitis A virus in hepatitis B virus (HBV) carriers and in HBV- or hepatitis C virus-related chronic liver diseases in Thailand. *J Viral Hepat* 2000;**7**(suppl 1):11S-12S.
29. Bell BP. Prevention of hepatitis A virus, chapter 9. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ, ed. *Viral hepatitis*. 3rd ed. Oxford: Blackwell; 2005. p. 126-45.
30. Rein DB, Hicks KA, Wirth KE, Billah K, Finelli L, Fiore AE, *et al*. Cost-effectiveness of routine childhood vaccination for hepatitis A in the United States. *Pediatrics* 2007;**119**:12-21.