

입원한 소아에서 노로바이러스 급성 위장염의 임상 특성 및 유전형 분석: 로타바이러스의 임상 특성과의 비교

송준환¹ · 선동신¹ · 박준수¹ · 최영진² · 남해선³ · 김용배⁴ · 정은혜⁵ · 백경아⁵ · 박귀성⁵
순천향대학교 의과대학 소아과학교실¹, 진단검사의학과², 기생충학교실³, 예방의학교실⁴, 충청남도 보건환경연구원⁵

Comparison of Clinical Features of Norovirus and Rotavirus Gastroenteritis in Hospitalized Children and Norovirus Genotype Analysis

Background: Norovirus is one of the most prevalent pathogens causing acute gastroenteritis in children. We compared the clinical features of noroviral gastroenteritis to those of rotaviral gastroenteritis and analyzed the noroviruses' genotype frequencies.

Materials and Methods: Stool samples were obtained from 433 children hospitalized with acute gastroenteritis from May 2008 through February 2009 at Soonchunhyang University Cheonan Hospital and examined for the presence of norovirus or rotavirus. We then analyzed the clinical features of noroviral gastroenteritis in comparison with rotaviral gastroenteritis and observed the capsid protein gene sequences from the isolated norovirus for genotyping.

Results: Norovirus was isolated from 69 patients (16.4%) and rotavirus from 49 patients (11.6%). The noroviral gastroenteritis patients experienced vomiting (77.4%), diarrhea (73.2%), and respiratory symptoms (53.6%); the rotaviral gastroenteritis patients experienced diarrhea (71.4%), dehydration (69.3%), and vomiting (65.3%). Dehydration in patients with noroviral gastroenteritis (43.4%) was rare compared with rotavirus (69.3%) ($P=0.008$). The isolated norovirus belonged primarily to the GII.4 genogroup (85.5%). Our phylogenetic analysis of the GII.4 isolates revealed 3 clusters, including novel cluster C.

Conclusions: Vomiting was the most common symptom in noroviral gastroenteritis patients. Dehydration in noroviral gastroenteritis patients was less common compared with rotavirus gastroenteritis patients. The majority of the norovirus strains isolated from children with acute gastroenteritis belonged to the GII.4 genogroup.

Key Words: Norovirus, Rotavirus, Gastroenteritis, Child

Joon Hwan Song¹, Dong Sin Sun¹, Joon Soo Park¹, Young Jin Choi², Hae Seon Nam³, Yong Bae Kim⁴, Eun Hye Jung⁵, Kyung Ah Baek⁵ and Kwi Sung Park⁵

Departments of Pediatrics¹, Clinical Pathology², Parasitology³, Preventive Medicine⁴, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, Chungcheongnam-Do Health and Environment Research Institute⁵, Daejeon, Korea

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: April 5, 2009

Revised: March 8, 2010

Accepted: March 9, 2010

Corresponding author: Joon Soo Park, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, 23-20, Bongmyung-dong, Cheonan 330-721, Korea

Tel: +82-41-570-2163, Fax: +82-41-572-4996

E-mail: allergist@korea.com

서론

급성 위장염은 세계적으로 유행율과 사망률이 높은 감염성 질환으로, 바이러스가 주된 원인 병원체이다(1, 2). 급성 위장염의 원인 바이러스 중에는 로타바이러스(rotavirus), 노로바이러스(norovirus), 장아데노바이러스(enteric adenovirus), 그리고 아스트로바이러스(astrovirus) 등이 있는데, 이 중 많은 부분을 차지하는 것이 로타바이러스와 노로바이러스이다(3, 4).

노로바이러스는 최근 선진국에서 집단적인 급성 위장염을 유발하고(2), 국내 소아 급성 위장염 원인의 10%를 차지하여(5), 그 중요성이 더욱 강조되고 있지만, 이들의 유전형 및 관련된 급성 위장염의 임상양상에 관한 연구는 백신까지 개발된 로타바이러스의 경우(6, 7)에 비하여 아직 드물다.

이에 저자들은 노로바이러스에 의한 급성 위장염의 임상적 특징을 알기 위해 급성 위장염으로 입원하고 대변검체에서 노로바이러스 혹은 로타바이러스가 검출된 환자를 골라 이들의 의무기록을 조사하여, 로타바이러스의 경우와 비교하였고 검출된 노로바이러스의 유전형을 분석하였다.

재료 및 방법

1. 대상

2008년 5월부터 2009년 2월까지 순천향대학교 천안병원 소아청소년과에 실사, 구토, 발열, 두통, 복통 등의 급성 위장염 증상으로 입원한 433명의 소아들에서 채취한 대변에서 노로바이러스와 로타바이러스에 대한 검사를 동시에 수행하였다.

2. 검체의 채취와 이송 및 보관

대상 환자의 입원 후 첫 배변 시 대변을 채취하여 즉시 이송하거나 -4℃에 보관 후 검사를 시행하였다. 검사가 장기간 연기될 경우는 검체를 -70℃에 보관하였다가 검사를 실시하였다. 멸균된 0.1M PBS(phosphate buffered saline, Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, USA) 9 mL에 분변 1 g을 희석시킨 후 4℃에서 3,000 rpm으로 30분간 원심 분리하였다. 그 후 상층액을 취하여 검사에 사용하였다.

3. 노로바이러스의 검출

노로바이러스는 semi-nested RT-PCR법을 이용하여 검사하였다. 전 처리된 검체 150 μ L를 MagExtractor (Toyobo, Osaka, Japan)를 이용하여 제조사의 사용방법 안내서에 따라 RNA를 추출하였다. 추출된 RNA는 Kojima 등에 의해 보고된 노로바이러스에 특이적인 시발체가 포함된 kit를 사용하였다(8). Norovirus GI과 GII는 1st Norovirus Detection kit (GI) (Cellgenomics)과 1st Norovirus Detection kit (GII) (Cellgenomics, Seoul, Korea)를 이용하였다. 각 kit에 추출된 RNA 5 μ L를 각각 넣고 47℃에서 40분간 cDNA를 합성하고, 94℃ 30초, 54℃ 30초, 72℃ 45초의 순으로 35번 반복하여 PCR 반응을 수행하였다. 그 후 1차

반응산물 2 μ L를 취하여 semi-nested PCR을 실시하였다. PCR 산물은 1% 우무겔 전기이동 후 ethidium bromide (Bioneer, Daejeon, Korea)로 염색하여 확인하였다.

4. 로타바이러스의 검출

로타바이러스의 검사는 Viro-Capture™ Rotavirus kit (BioinCell, Huston, USA)를 이용하였다. 특이 항체 부착판에 검체 100 μ L를 첨가하여 접합체(conjugate)를 같이 넣은 후 37℃에서 60분간 반응하였다. 반응시킨 판을 세척액으로 4회 세척 하고, 기질을 첨가하여 실온에서 10분간 반응시킨 후 ELISA Reader (Bio-Tek, Winooski, Vermont, USA)로 판독하였다.

5. 노로바이러스의 유전형 결정 및 계통분석

노로바이러스 양성검체의 PCR 산물은 QIAquick PCR purification kit (Qiagen, Hilden, Germany)를 이용하여 정제하였고, 정제된 DNA와 1 pM의 sense primer와 antisense primer를 사용하여 염기서열을 결정하였다. ABI PRISM Dye terminator (Applied Biosystem, Foster, CA, USA)를 사용하여 96℃ 10초, 50℃ 5초, 60℃ 4분 동안 25회 반복하여 염기서열 결정반응을 수행하고, 반응 산물은 3 M sodium acetate (pH 5.8)와 ethanol로 침전시킨 후 ABI 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystem)를 이용하여 염기서열을 결정하였다.

분석된 염기서열은 Lasergene (DANSTAR, Madison, WI, USA) 프로그램을 이용하여 교정을 거친 후 National Center for Biotechnology Information (NCBI; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)에서 제공하는 Blast를 이용하여 가장 가까운 원형주와 비교하여 유전자형을 결정하였다.

그 후 GII.4의 유전자형을 갖는 18 분리주에 대한 염기서열은 원형주와 함께 Clustal X (European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg, Germany)를 이용하여 다중정렬을 수행하였다. 정렬된 자료는 MEGA (Molecular Evolutionary Genetics Analysis, Tempe, AZ, USA) 프로그램을 이용하여 계통분석을 실시하였다.

6. 의무기록 고찰

바이러스가 분리된 환자의 의무기록을 후향적으로 고찰하였다. 즉 대상 환자의 연령, 성별, 호흡기 증상을 포함한 임상양상, 입원기간, 월별 의뢰된 검체의 수와 검체 중 바이러스의 검출률, 검사실 결과[말초 혈액 내 백혈구수, C-반응단백질, 혈청 전해질, Aspartate transaminase (AST), Alanine transaminase (ALT)]를 분석하였다.

7. 통계처리

자료 분석을 위한 통계처리는 SPSS version 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 바이러스 각 군 간의 비교는 Independent samples t-test와 Pearson chi-square test를 적용하였고 P값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

결과

1. 연구 대상군의 특징

총 433명의 급성 장염 증상을 동반한 입원 환자 중 128명에서 노로바이러스나 로타바이러스가 검출되었다. 이중 만성 질환을 동반한 2명, 대변 세균배양 검사에서 양성을 보인 1명, 두 바이러스에 중복 감염된 7명을 제외한 118명 중에서 노로바이러스는 69명, 로타바이러스는 49명에서 검출되었다. 따라서 총 433명에서 상기한 10명을 제외한 422명 중 노로바이러스나 로타바이러스의 검출률은 각각 16.4%, 11.6%이었다.

상기한 118명 중 노로바이러스 검출군과 로타바이러스 검출군의 남녀 비는 각각 1.3:1, 2.3:1이었고, 입원당시 평균 연령은 각각 14.4 ± 7.8 개월, 16.4 ± 18.4 개월이었는데, 3세 이하에 해당하는 군이 각각 67명

Table 1. Comparison of Demographic and Clinical Features of Children Hospitalized with Acute Gastroenteritis Due to Norovirus with Rotavirus in Cheonan from May 2008 through February 2009

No. of patients	Norovirus AGE	Rotavirus AGE	P
	69	49	
Age (months; Mean \pm SD)	14.4 \pm 7.8 mon	16.4 \pm 18.4 mon	0.469
Age range	1 mon-7 yr	1 mon-10 yr	
Patients' sex ratio (male/female)	1.3:1	2.3:1	0.156
No. of patients \leq 3 yr old	67 (97.1%)	43 (87.7%)	0.160
Mean hospitalization day \pm SD (range)	5.4 \pm 2.1 (1-11)	5.9 \pm 3.1 (1-16)	0.311

AGE, acute gastroenteritis; No., number; SD, standard deviation; mon, month; yr, year

Table 2. Comparison of Symptoms of Children Hospitalized with Acute Gastroenteritis due to Norovirus with Rotavirus in Cheonan from May 2008 through February 2009

No. of patients (%)	Norovirus AGE	Rotavirus AGE	P
	69	49	
Vomiting	55 (77.4%)	32 (65.3%)	0.080
Diarrhea	52 (73.2%)	35 (71.4%)	0.251
Respiratory symptoms	37 (53.6%)	16 (32.0%)	0.553
Dehydration	30 (43.4%)	34 (69.3%)	0.008
Fever	30 (43.4%)	17 (34.6%)	0.923
Seizure	6 (8.6%)	1 (2.0%)	0.237

AGE, acute gastroenteritis; No., number

(97.1%), 43명(87.7%)으로 대부분 3세 이하였다. 입원기간은 각각 5.3 ± 2.1 일, 5.8 ± 3.1 일로 두 군간 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 임상증상

노로바이러스 감염의 증상은 구토 77.4% (55/69), 설사 73.2%, 호흡기 증상 53.6%의 순이었고, 경련이 8.6%에서 있었다. 로타바이러스 감염의 증상은 설사 71.4% (35/49), 탈수 69.3%, 구토 65.3%의 순으로 나타났다(Table 2). 위의 증상 중에 구토, 설사, 발열만으로 두 바이러스 군을 비교하였을 때 발열이나 설사 없이 구토만 있었던 경우는 노로바이러스 감염의 경우 14.4%, 로타바이러스에서는 2.0%이었다(Fig. 1).

3. 검사 소견

입원 시 측정된 실험실 검사에서 C-반응단백질(정상 참고치 0-4.99 mg/L)은 노로바이러스 감염의 경우 7.5 ± 12.6 mg/L, 로타바이러스 감염의 경우 23.9 ± 36.9 mg/L로 로타바이러스 감염의 경우 의미 있게 높았다($P=0.005$). AST와 ALT는 노로바이러스 혹은 로타바이러스감염환아에서 각각 47 ± 48 IU/L, 36 ± 80 IU/L 그리고 56 ± 82 IU/L, 49 ± 117 IU/L로 노로바이러스 감염의 경우에 낮았으나 통계적 유의성은 없었다. 말초혈액 검사에서 백혈구 수는 노로바이러스 감염에서 $10,567.1 \pm 4,410/\text{mm}^3$, 로타바이러스 감염에서 $9,902 \pm 4,978/\text{mm}^3$ 으로 유의한 차이는 없었다(Table 3).

4. 월별 검출 바이러스 분포

노로바이러스의 경우 월별로 검출된 예의 수는, 5월 2건, 6월 3건, 8월 3건, 10월 11건, 11월 23건, 12월 25건, 1월 1건, 2월 1건으로, 12월이 가장 많았고 11월 그리고 10월 순이었다. 월별 검출률도 12월에 80.6%로 가장 높고 다음이 11월로 52.2%이었다. 로타바이러스의 경우에는 5월 3건, 6월 1건, 8월 6건, 9월 5건, 10월 9건, 12월 4건, 1월 11건, 2월 10건이 검출되었고 검출률은 1월이 44%로 가장 높았고, 다음이 2월로 25.6%로 나타났다(Fig. 2).

5. 노로바이러스의 유전형 분포

검출된 69례의 노로바이러스를 원형주(reference strain)와 비교하여 계통유전학적으로 분석한 결과 5종류의 유전형(genotype)이 유행

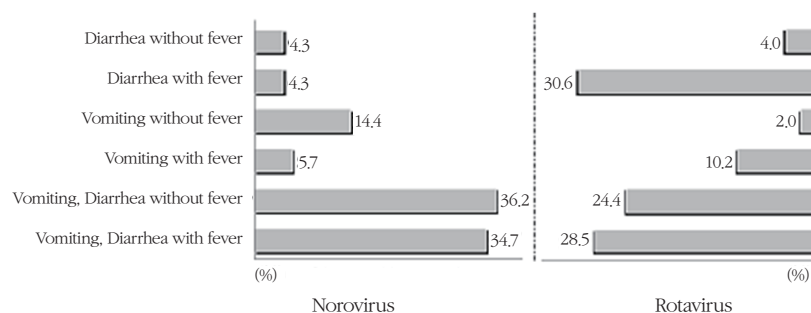
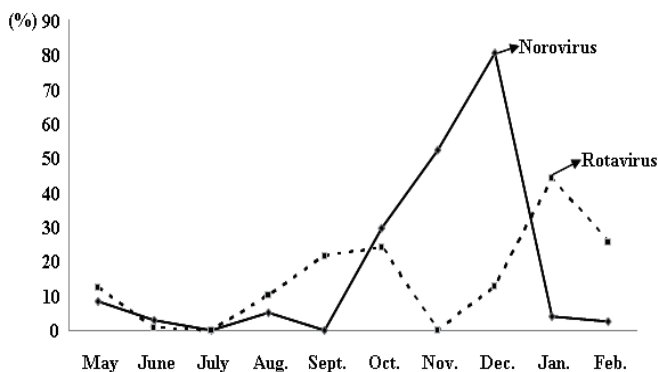


Figure 1. Comparison of clinical features of children hospitalized with acute gastroenteritis due to norovirus with rotavirus in Cheonan from May 2008 through February 2009.

Table 3. Comparison of Laboratory Findings of Children Hospitalized with Acute Gastroenteritis due to Norovirus with Rotavirus in Cheonan from May 2008 through February 2009

	Norovirus AGE		Rotavirus AGE		P
	No.	Mean±SD	No.	Mean±SD	
AST (IU/L)	67	46.8±48.3	48	55.7±82.2	0.468
ALT (IU/L)	67	36.4±79.5	48	48.7±116.8	0.507
CRP (mg/L)	64	7.5±12.6	48	23.9±36.9	0.005
WBC (mm ³)	67	10,567±4,410	48	9,902±4,977	0.452

AGE, acute gastroenteritis; No., number of patients; AST, Aspartate transaminase; ALT, Alanine transaminase; WBC, white blood cell

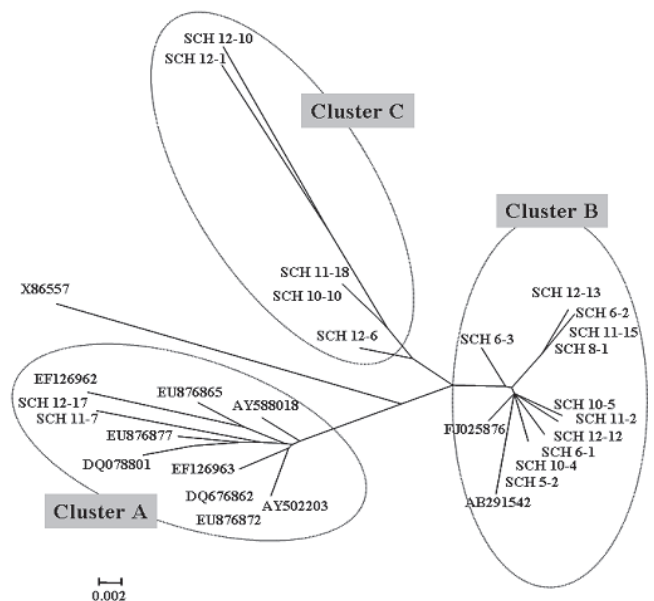
**Figure 2.** Comparison of monthly detection rate of norovirus and rotavirus from children hospitalized with acute gastroenteritis in Cheonan from May 2008 through February 2009.**Table 4.** Genotype Prevalance of Norovirus Strains isolated from Children hospitalized with Acute Gastroenteritis in Cheonan from May 2008 through February 2009

Genotype	No. of Norovirus	Incidence (%)
GII.2	2	2.9
GII.3	3	4.3
GII.4	59	85.5
GII.7	1	1.4
GII.8	1	1.4
Untypable	3	4.3
Total	69	100.0

하고 있음을 알 수 있었다. 즉, 노로바이러스 GI그룹은 발견되지 않았고, 모두 GII 그룹에 해당하는 GII.2, GII.3, GII.4형 GII.7, GII.8의 5종류가 분리되었는데, 이들 중 GII.4형이 59례(85.5%)로 거의 대부분을 차지하였다(Table 4).

6. 노로바이러스 GII.4의 계통분석

GII.4의 분리주 중 18개 주를 선택하여 12개의 원형주와 함께 계통 분석을 실시한 결과 3개의 클러스터를 형성하였다. 클러스터 A의 경우, SCH (SoonChunHyang) 12-17과 SCH 11-7 분리주가 이에 속하였으며, 이와 함께 속하는 원형주는 2002년부터 2006년에 유럽과 호주에서 분리된 것이었다. 클러스터 B의 경우, 11개의 SCH 분리주가 속하였고, 이에 속하는 원형주는 2006년도 일본과 유럽에서 분리된 것들이었다. 클러스터 C의 경우 기존의 클러스터 A와 클러스터 B에 해당되지 않는 군이다. 이 클러스터 C에 해당되는 원형 주는 찾을 수 없었다. 클러스터

**Figure 3.** Phylogenetic analysis of SCH (SoonChunHyang) isolates and reference strains of Norovirus GII.4. Nucleotide sequences encoding the capsid were analyzed by the Neighbor-Joining methods and the trees were constructed using MEGA, version 4.0, software package. SCH strains are identified as SCH-month of isolation-the isolate number. The reference strains include for the comparison are: Lordsdale/1995/UK (X86557), Kobe034/2006/JF (AB291542), Farmington Hills/2002/USA (AY502203), Oxford/B5S13/2002/UK (AY588018), Sydney532D/040/AU (DQ078801), Brynhaven/2003/UK (DQ676862), Den Haag54/2006/NL (EF126962), Yerseke38/2006/NL (EF126963), PA129R-/2004/IT (EU876865), PA15R-/2002/IT (EU876872), PA2/2005/IT (EU876877), PA173/2006/IT (FJ025876).

C에 모두 다섯 개의 SCH 분리주가 해당되었는데 흥미롭게도 이들은 연구기간의 후반부인 모두 10월 이후에 분리된 것이었다(Fig. 3).

고찰

본 연구에서 노로바이러스의 검출률은 16.4% (69/423)이었다. 같은 연구기간의 로타바이러스 검출률인 11.6% (49/423)보다는 높았다. 이 결과는 2008년 5월부터 2009년 2월까지 일개 대학병원에 입원하여 급성 위장관염 증상을 보인 433명 중 만성질환을 동반한 2명, 대변 세균 배양 검사에서 양성을 보인 1명, 두 바이러스에 중복 감염된 7명을 제외한 423명을 분모로 하여 노로바이러스나 로타바이러스만 검출된 예를 산출한 것이다. 본 결과는 노로바이러스의 검출률이 로타바이러스의 것에 비해 낮다는 국내 보고(9, 10)와 차이가 있는데, 연구기간에 3월, 4월의 레가 포함되지 않았기 때문일 수 있다. 노로바이러스가 많이 검출된 때는 11월과 12월이었다. 로타바이러스는 1월과 2월에 많이 검출된 것과 비교 된다(Fig. 2). 이것은 노로바이러스가 통년성으로 발생하지만 주로 겨울철에 많았다는 보고(1, 4, 11)와 유사하였다. 그러나 로타바이러스의 경우는 본 연구에서 3월과 4월의 경우가 포함되지 않아서 로타바이러스는 주로 겨울과 봄철에 유행을 보였다는 국내외 보고(1, 3, 4, 10, 12)와 비교하기에는 한계가 있다.

노로바이러스는 3세 이하의 소아에서 검출된 예가 97.1%이었다. 이것은 로타바이러스의 경우의 87.7%과 별 차이가 없었는데($P=0.16$), 급성 위장염이 어린 연령에서 많이 발생하는 점이 반영된 것으로 보인다(Table 1).

노로바이러스 급성 위장염 증상의 특성은 다음 세 가지로 나타났다. 첫째로, 가장 흔한 증상은 구토이었고(Table 2), 둘째로, 이러한 구토 증상을 설사, 발열의 동반여부에 따라 네 가지 경우로 세분하여 로타바이러스의 경우와 비교하였을 때 “열이 없이 구토가 발생한 경우”는 14.4%로 로타바이러스의 2.0%보다 흔하였으며(Fig. 1), 셋째로, 로타바이러스의 경우와 구토, 설사, 탈수, 발열, 경련, 호흡기 증상의 6가지 증상의 빈도를 비교하였을 때(Table 2) 탈수를 제외하고는 나머지 5가지 증상의 빈도에 별 차이가 없었다. 탈수 증상은 노로바이러스가 로타바이러스의 경우에 비해 더 드물게 나타났다($P=0.008$) (Table 2). 이러한 결과는 노로바이러스의 임상증상은 로타바이러스의 것과 감별이 어렵지만 비교적 경한 경과를 나타내었다는 보고(13-15)와 유사하다.

노로바이러스의 검사소견은 로타바이러스의 경우와 비교하였을 때, 기존의 연구(9, 16-18)는 노로바이러스 감염의 경우 로타바이러스에 비해 AST, ALT, CRP 증가가 더 낮게 나타났다고 하였는데, 본 연구에서는 AST와 ALT는 서로 간에 별 차이가 없었고, 다만 CRP가 노로바이러스에서 7.5 ± 12.6 으로 로타바이러스의 23.9 ± 36.9 보다 낮았음($P=0.005$)을 확인할 수 있었다.

본 연구의 노로바이러스 양성 69건의 유전형은 모두 GII 군으로 확인되었고 또 이들 중 대부분은 GII.4형이 85.5%를 차지하였다. 이것은 국내의 여러 지역은 물론, 세계 여러 나라에서 GII.4형이 주로 유행한다는 보고(19-21)와 맥락을 같이 하였다.

그리고 기존의 원형주를 포함한 GII.4를 계통 분석한 결과, A-C의 세 개의 클러스터로 구성되었다(Fig. 3). 세 개의 클러스터 중 본 연구의 분리주는 대부분 클러스터 B와 C에 속하였고, 기존의 클러스터 A와 B에 속하지 않는 ‘SCH 분리주’ 5개는 새로운 클러스터 C에 포함되었다. 클러스터 B의 SCH 분리주는 5월에서 12월 사이에, 클러스터 C의 SCH 분리주는 10월에서 12월 사이에 분리되었다.

결론적으로 2008년 5월부터 2009년 2월까지 천안지역에서 급성위장염으로 입원한 소아에서 노로바이러스 감염의 경우 구토가 가장 흔한 증상이었고, 탈수는 로타바이러스 감염에서 보다 드물었다. 연구기간 중 검출된 노로바이러스는 대부분 GII.4의 유전자형에 해당되었음을 알 수 있었다.

References

- Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:461-9
- Cheng AC, McDonald JR, Thielman NM. Infectious diarrhea in developed and developing countries. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:757-73.
- Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006;12:304-6.
- Wilhelmi I, Roman E, Sánchez-Fauquier A. Virus causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:247-62.
- Im IJ, Lee MJ, Chung EH, Yu JS, Chang YP, Park WS, Park KS, Song NS, Baek KA, Cha YT. Etiology and clinical manifestation of acute gastroenteritis in children. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2006;3:147-54.
- Hyser JM, Estes MK. Rotavirus vaccines and pathogenesis: 2008. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:36-43.
- Chang JY. Updates on rotavirus vaccines. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;10 Suppl 1:74-8.
- Kojima S, Kageyama T, Fukushi S, Hoshino FB, Shinohara M, Uchida K, Natori K, Takeda N, Katayama K. Genogroup-specific PCR primers for detection of Norwalk-like viruses. *J Virol Methods* 2002;100:107-14.
- Chung JY, Huh K, Kim SW, Shin BM, Han TH, Lee JI, Song MO. Molecular epidemiology of human astrovirus infection in hospitalized children with acute gastroenteritis. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;9:139-46.
- Koh H, Baek SY, Shin JI, Chung KS, Jee YM. Coinfection of viral agents in Korean children with acute watery diarrhea. *J Korean Med Sci* 2008;23:937-40.
- Patel MM, Hall AJ, Vinjé J, Parashar UD. Noroviruses: a comprehensive review. *J Clin Virol* 2009;44:1-8.
- Bass DM. Rotavirus and other agents of viral gastroenteritis. In: Berman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia; WB Saunders Co; 2004;1081-3.
- Ma SH. Acute infectious diarrhea in pediatric patients. *Korean J Pediatr* 2005;48:235-50.
- Thornton AC, Jennings-Conklin KS, McCormick MI. Noroviruses: agents in outbreaks of acute gastroenteritis. *Disaster Manag Response* 2004;2:4-9.
- Chung JY. Acute viral gastroenteritis: recent trends and updates. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;10 Suppl 1:53-7.
- Hong GS, Jeon HU, Choi WK, Namgoong MK, Kim JS. A study of relation between serum aminotransferase elevation and clinical symptoms from human rotavirus gastroenteritis. *J Korean Pediatr Soc* 1995;38:54-60.
- Kim HS, Jang MW, Kim CH, Lee HH, Yoo HJ. Clinical study of rotavirus gastroenteritis in the last 2 years. *Korean J Pediatr* 2005;48:1116-20.
- Park TJ, Choi ES. The relation of serum transaminase concentration and dehydration in human rotavirus gastroenteritis. *J Korean Pediatr Soc* 1990;33:1662-9.
- Hansman GS, Katayama K, Maneekarn N, Peerakome S,

- Khamrin P, Tonusin S, Okitsu S, Nishio O, Takeda N, Ushijima H. Genetic diversity of norovirus and sapovirus in hospitalized infants with sporadic cases of acute gastroenteritis in Chiang Mai, Thailand. *J Clin Microbiol* 2004;42:1305-7.
20. Dey SK, Nguyen TA, Phan TG, Nishio O, Salim AF, Rahman M, Yagyu F, Okitsu S, Ushijima H. Molecular and epidemiological trend of norovirus associated gastroenteritis in Dhaka City, Bangladesh. *J Clin Virol* 2007;40:218-23.
21. Wu FT, Oka T, Katayama K, Wu HS, Jiang DS, Miyamura T, Takeda N, Hansman GS. Genetic diversity of noroviruses in Taiwan between November 2004 and March 2005. *Arch Virol* 2006;151:1319-27.