

광주지역에서 발생한 바이러스성 설사질환의 역학적 연구 (2000~2002: 2년간)

광주광역시보건환경연구원¹, 전라남도보건환경연구원²,
전남대학교의과대학 미생물학교실³, 전남대학교수의과대학⁴

정재근^{1*} · 송현제² · 김선희¹ · 서진종¹ · 기혜영¹ · 김은선¹ · 하동룡¹ · 류필열³ · 이재일⁴

Epidemiological Study of Viral Diarrhea in Gwangju Area During 2000~2002

Jae-Keun Chung^{1*}, Hyeon-Je Song², Sun-Hee Kim¹, Jin-Jong Seo¹, Hye-young Kee¹,
Eun-Sun Kim¹, Dong-Rong Ha¹, Phil-Youl Ryu³ and Jaeil Lee⁴

¹Gwangju Institute of Health and Environment, Gwangju, 502-240, Korea,

²Jeollanam-do Institute of Health and Environment, Gwangju, 502-810, Korea,

³Department of Microbiology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, 501-757, Korea,

⁴Department of Veterinary Medicine, Chonnam National University, Gwangju, 500-757, Korea

Received : April 11, 2006

Accepted : June 29, 2006

There are well known infectious diarrheal disease including viral disease such as HuCVs (Human caliciviruses), rotaviruses, enteric adenoviruses and astroviruses. We performed surveillance of infectious diarrheal disease in this study for providing the information for regional prevalence of infectious diarrheal disease and establish basement of diagnostic scheme for these infectious diarrheal disease. For the study, 3,400 stool specimens collected from 10 hospitals in Gwangju from April 2000 to March 2002 were used in investigation for the detection of infectious diarrheal disease. For group A rotaviruses, enteric adenoviruses and astrovirus, we carried out antigen capturing ELISA and RT-PCR with specific primers reacting RNA dependent RNA polymerase gene of HuCVs is used for the detection of RNA of HuCVs. As a results, we detected viral antigen or genome from 537 out of 3,400 specimens (15.8%). 443 out of 537 (82.5%) were confirmed as rotaviruses antigen positively, and 14 (2.6%) and 3 (0.8%) samples were antigen positive to enteric adenoviruses and astroviruses, respectively. We detected HuCV genome from 73 (13.6%) samples by specific amplification. We found that predominantly causative virus is rotavirus in Gwangju but HuCVs take major portion of viral agents causing diarrhea considering the age and seasonal distribution of specimens. Prevalence of adenoviruses and astroviruses are very low compared with worldwide situation. While the infection of rotavirus is limited to young infant under 2 years old, infection of HuCV has wide age distribution. These results suggest that existence of various strains of HuCVs and low rate of cross-protection among distinct antigenic group make it difficult to form immunity in older age. This epidemiological information relating to various diarrheic viruses is first reported in Gwangju, therefore it could provide present prevalence of viral agents causing gastroenteritis and backgrounds to establishment of protection viral diarrhea and development.

Key Words: Epidemiology, Infectious diarrheal disease, Diarrhea viral disease

*교신저자: 정재근. 502-837, 광주광역시 서구 화정3동 898번지, 광주광역시보건환경연구원
Phone: 062-380-1836, Fax: 062-375-9022, e-mail: jjk70747@hanmail.net

서 론

최근 국민 생활환경 향상과 적극적인 방역활동에도 불구하고 전국적으로 식중독의 집단 및 산발 발생이 현저히 증가하는 추세를 보이고 있으며, 특히 설사의 원인균이 분리되지 않는 위장관염이나 설사가 집단으로 발생한 경우 바이러스가 원인 병원체로 밝혀지기도 한다. 또한 우리나라 뿐 아니라 외국에서도 집단 발생의 식중독이나 설사질환을 동반하는 위장관염에서 그 중요성이 강조되고 있는 바이러스 병원체로는 rotaviruses를 비롯하여 enteric adenoviruses, astroviruses, 노로바이러스 및 사포바이러스를 포함하는 human calicivirus 등의 바이러스에 의해 주로 발생하며 이외에 toroviruses, picobinaviruses, picornavirus와 enterovirus 22에 의해서도 원인이 되고 있다 (5,7,17,19).

대부분의 바이러스성 설사질환을 일으키는 병원체는 어느 특정한 세포에서 잘 자라지 않기 때문에 1970년 이전까지는 알려지지 않는 많은 경우의 병인론에 대해 바이러스에 의한 발생으로 가정을 해 왔다. 초창기 대부분의 바이러스 설사질환 진단은 1972년 Kapikian 등이 대변에서 HuCV를 전자현미경을 통하여 최초로 확인한 이래 (26), 1973년 Bishop 등에 의해 rotavirus를 (9), 1975년 Appleton과 Higgins가 astrovirus 등을 보고하였다 (6). 그 이후 실용적이고 간편하며 방사선의 노출 등 위험성이 없고 민감도가 높은 ELISA를 많은 실험실에서 사용하고 있으나, 최근에는 각각의 바이러스성 설사질환에 대한 유전자 sequencing 정보가 유용해지고 기존의 전자현미경 또는 ELISA 등 검사방법보다 민감도 및 특이도가 뛰어난 PCR의 진단기술이 개발되어 사용되고 있다 (5,8,17,29,33,39).

이와 같은 바이러스성 질환은 위생수준의 질이나 생활양식의 개선에도 불구하고 전 세계의 모든 사람들에게, 특히 영·유아 등 어린이들에게 미치는 영향이 크다고 알려지고 있다 (19). 또한 선진국에서는 개선된 위생환경과 치료로 인해 사망자 수가 점차 감소하고 있지만 개발도상국의 경우 여전히 위장관염이 높은 비율로 발생되고 높은 사망률을 나타내고 있다 (22,37).

현재 국내에서는 세균성 설사질환에 대해 많은 역학적인 연구가 진행되어온 반면, 바이러스성 설사질환에 관해서는 각각의 바이러스가 차지하는 비율이나 유행하고 있는 혈청형 그리고 계절적 발생양상에 관한 기초적인 자료가 미비한 실정이다. 특히 HuCVs는 norovirus와 sapovirus를 포함하고 있는데, norovirus의 경우 capsid region과 polymerase region의 다양성으로 인해 최소 두 가지의 유전자형 (Genogroup I, Genogroup II)으로 나뉜다. 이들 분류 및 기준이 되는 proto-

type 바이러스 형에 대해서는 아직까지 많은 의견들이 있지만 일반적으로 일곱 가지의 Genogroup I (Norwalk, Southampton, Desert Shield virus 등)과 열 가지의 Genogroup II (Snow Mountain, Toronto, Bristol, Hawaii virus 등)으로 여러 연구자들에 의해 제안된 바 있으며, 이들 간의 변이가 심해서 항원성에서도 상당한 차이를 나타내는 것으로 알려졌다 (24,35,38). 최근 바이러스성 설사 및 광주, 부산, 원주 등에서 폭발적인 위장관염을 일으킨 주 원인으로 norovirus가 대두되고 있으나, 유전자의 다양성이 매우 심하게 나타나는 norovirus의 특성 때문에 기존의 보고된 자료로는 국내에서 검출된 norovirus에 대해 대표성을 갖기에는 미흡한 실정이다 (1~3). 더욱이 국내의 수많은 연구들이 특정한 병원체의 발생에 대해서는 제기해 왔지만, 설사를 동반한 위장관염을 일으키는 광범위한 병원체의 상대적인 분포와 전체적인 발생에 관한 보고는 거의 없는 실정이다.

이 연구에서는 감염성 설사질환에 대한 원인 미생물의 종류 및 각각의 병원체가 차지하는 상대적 중요도를 파악하기 위해 rotaviruses 외 3종의 바이러스성 질환에 대해 성, 연령, 시기별 발생 분포 등 감염실태를 조사하여 질병의 발생 경향 파악 및 감시를 수행함으로써 실험실 진단체계를 확립하고 질병 확산방지, 사전차단 등 예방대책 수립을 위한 기초 자료로 제공하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 실험 재료

2000년 4월부터 2002년 3월까지 광주지역의 10여 개 종합 병·의원 임상병리과와 소아과를 선정하여 설사가 주 증상인 입원 또는 내원환자의 대변을 4℃에 보관한 후, 환자의 인적 사항과 함께 1주일마다 수집하여 냉장을 유지한 채 실험실로 운반 즉시 바이러스 검출을 시도하였다.

2. 실험 방법

1) 가검물 전처리

설사변 1 g을 10 mL phosphate buffered saline (PBS; pH 7.2)에 부유시킨 후, 4℃에서 30분간 3,000 rpm으로 원심 분리한 상층액을 바이러스의 항원검출을 위한 ELISA와 핵산검출을 위한 바이러스 핵산추출과정에 사용하였다.

2) Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)

대변에서 rotaviruses, enteric adenoviruses 및 astroviruses의 항원을 검출하기 위해 IDEATM (DAKO, Glostrup, Denmark)를 제조회사의 사용방법에 준하여 실험하였다. 즉 rotaviruses와 enteric adenoviruses 경우, 항체가 코팅된 well에 대변 상층액 100 µl를 넣고 HRP가 표지된 바이러스 특이항체를 같이 넣

은 후 37℃, 60분간 반응시켰다. 반응시킨 well를 세척액으로 6회 세척 후 기질을 첨가하고 실온에서 10분간 반응시킨 다음 판독 (BEPII reader, Marburg, Germany) 하였다. Astrovirus는 항체가 코팅된 well에 대변 상층액 100 µl과 바이러스 특이항체를 동시에 넣어서 37℃, 30분간 반응시킨 후 6회 세척한 다음 HRP가 표지된 2차 항체 (anti-rabbit IgG) 100 µl를 넣어서 37℃, 30분간 반응시켰다. 반응시킨 well을 다시 6회 세척한 후 기질액을 첨가하여 실온에서 10분간 반응시킨 다음 판독했다.

또한 모든 ELISA의 결과 판정시 판정치 부근일 경우는 2회 추가시험 후 모두 양성이면 양성, 모두 음성이면 음성, 양성 음성이면 3차 시험으로 판정하였다.

3) 바이러스 핵산추출

바이러스의 RNA 추출은 200 µl의 10% stool suspension을 600 µl Tri reagent (Molecular Research Center, Cincinnati, USA)와 잘 섞은 후 상온에서 5~10분간 방치한 다음 chloroform (Sigma, ST.Louis, USA) 200 µl를 넣고 혼합하고 10분간 상온에 방치하였다. 14,000 rpm/4℃에서 15분간 원심 후 상층액을 취하여, 동량의 isopropanol (Sigma, ST.Louis, USA)을 넣고 혼합한 후 4℃에서 18~24시간 동안 정지시켰다. 다음날 14,000 rpm/4℃에서 30분간 원심 후 상층액을 버리고 1,000 µl의 차가운 70% ethanol (Sigma, ST.Louis, USA)을 넣고 14,000 rpm/4℃에서 10분간 원심 후 상층액을 제거하였다. RNA 침사를 무균 작업대에서 10~15분간 건조 후 15 µl의 DEPC (Sigma, ST.Louis, USA) 처리한 증류수를 넣고 잘 녹인 다음 실험에 사용하였다.

4) HuCV 검출을 위한 RT PCR

HuCV의 유전자 검출을 위해 두 가지 조합의 프라이머들

을 이용하였으며 실험에 사용된 프라이머는 Table 1과 같다.

(1) Primer panel I

Norwalk virus 및 Snow Mountain virus의 염기서열에 근거한 primer를 이용하였다 (33). 즉 RNA template 5 µl에 MgCl₂를 포함한 5× RT buffer 3 µl, NLV polymerase 부위 유래의 antisense primer인 35 primer 1 µl (10 pmol), dNTP 4 µl (2.5 mM), reverse transcriptase 0.5 µl (100 U, Perkin Elmer, Boston, USA), RNase inhibitor 0.5 µl (20 U), 증류수 1 µl를 넣어 총 15 µl의 혼합물을 유전자증폭기 (Perkin Elmer 2400, Boston, USA)를 사용하여 42℃에서 60분간 반응시킴으로써 cDNA를 합성하였다. PCR은 합성된 cDNA template 15 µl, 15 mM MgCl₂를 포함한 10× PCR buffer 5 µl, 바이러스 증폭을 위한 primer set인 antisense primer 35 (10 pmol)와 sense primer 36 (10 pmol) 각각 1 µl, Tag polymerase 0.5 µl (2.5 U, Bioneer, Daejeon, Korea), 증류수 27.5 µl를 포함한 50 µl의 반응 혼합물을 바이러스 유전자 증폭에 사용하였다. 조건은 94℃에서 3분간 변성시킨 후 94℃에서 30초, 52℃에서 1분, 72℃에서 1분의 cycle을 35회 실시하고 마지막 cycle 후 72℃에서 7분간 방치시켰다. Nested PCR은 PCR 산물 2 µl, 10× PCR buffer 5 µl, NV81, NV82, SMV82 primer 각각 1 µl (10 pmol), dNTP 1 µl (2.5 mM), Tag polymerase 0.5 µl (2.5 U), 증류수 38.5 µl를 포함한 50 µl 반응 혼합물을 PCR과 같은 조건으로 증폭시켰다. Nested PCR을 수행한 후 10 µl의 PCR산물을 1% agarose gel (Gibco, Gaithersburg, USA)에 전기영동 하였다.

(2) Primer panel II

NLV Yuri virus 및 Toronto virus의 염기서열에 근거한 primer set를 이용하였다 (29,33). 즉 RNA template 5 µl에 MgCl₂를 포함하는 5× RT buffer 4 µl, NLV polymerase 부위 유래의

Table 1. Oligonucleotide primers used to detect the HuCV

Virus	Primer	Sequence (5' → 3')	Region	Product size	Reference
HuCV (pane I)	First	36	Rdrp	330 bp	30
	PCR	35 (rev)			
	Nested	NV81			Unpublished
	PCR	NV82			
HuCV (pane II)	First	Yuri52F	Rdrp	373 bp	32
		Yuri52R (rev)			
		MR3			28
		MR4 (rev)			
	Nested	Yuri22F			32
	PCR	Yuri22R			

antisense primer인 Yuri 52R (10 pmol)과 MR4 (10 pmol)를 각각 2.5 μ l, dNTP 3 μ l (2.5 mM), RNase inhibitor 0.5 μ l (20 U), reverse transcriptase 0.5 μ l (100 U), 증류수 2 μ l를 넣어 총 20 μ l의 혼합물을 42°C에서 60분간 반응시킴으로써 cDNA를 합성하였다. PCR은 합성된 cDNA template 20 μ l, 15 mM MgCl₂를 포함한 10× PCR buffer 5 μ l, 바이러스 증폭을 위한 primer set인 Yuri 52F (10 pmol)와 MR3 (10 pmol)를 각각 2 μ l, Tag polymerase 0.5 μ l (2.5 U), dNTP 3 μ l, 증류수 17.5 μ l를 포함한 50 μ l의 반응 혼합물을 사용하여 바이러스 유전자 증폭을 수행하였다. 조건은 94°C에서 3분간 변성시킨 후 94°C에서 30초, 45°C에서 1분, 60°C에서 4분의 cycle을 5회 실시하여 사전 증폭시킨 후, 94°C에서 30초, 50°C에서 1분, 72°C에서 1분의 cycle을 30회 실시하고 마지막 cycle 후 72°C에서 7분간 방치 시켰다. Nested PCR은 PCR 산물 2 μ l, 10× PCR buffer 2.5 μ l, Yuri 22F, Yuri 22R 각각 2.5 μ l (10 pmol), dNTP 3 μ l (2.5 mM), Tag polymerase 0.5 μ l (2.5 U), 증류수 12 μ l를 포함한 25 μ l 반응 혼합물을 바이러스 유전자 증폭에 사용하였다. 조건은 94°C에서 3분간 변성시킨 후 94°C에서 30초, 55°C에서 1분, 72°C에서 1분의 cycle을 30회 실시하고 마지막 cycle 후 72°C에서 7분간 반응시켰다. Nested PCR을 수행한 후 10 μ l의 PCR산물을 1% agarose gel에 전기영동 하였다.

결 과

1. 장염/설사질환 바이러스 병원체 검출빈도

2000년 4월부터 2002년 3월까지 2년간 설사환자 대변에서 group A rotaviruses, HuCVs, enteric adenoviruses, astroviruses

등 4종의 설사유발 바이러스에 대한 검사를 수행한 결과 총 3,400건 중에서 537건 (15.8%)의 양성검체를 검출하였다. 이 중 rotaviruses가 443건으로 전체 양성검체의 82.5%를 차지하여 설사질환을 유발하는 주된 장염바이러스임을 확인하였고 그 외에 HuCV는 73건 (Fig. 1, 13.6%), enteric adenoviruses는 14건 (2.6%), astroviruses는 1건 (0.2%)에서 검출된 것으로 확인되었다. 양성으로 확인된 예 중 rotaviruses와 HuCV, rotaviruses와 enteric adenoviruses의 혼합감염은 각각 2건 (0.4%), rotaviruses와 astrovirus의 혼합감염은 1건 (0.2%)이었으며, rotaviruses, astroviruses 그리고 HuCV 3가지 바이러스가 혼합감염을 일으킨 경우가 1건 (0.2%)이었다 (Table 2).

2. 월별 바이러스 분포

4종의 바이러스성 설사질환 월별 분포는 Table 2, Fig. 2와 같다. 즉 rotavirus는 11~12월경 (28주; 6.3%)에 상승하기 시작해서 2~3월경에 최고 정점 (228주; 6.3%)에 도달했으며, 6월경부터 검출률이 감소하기 시작해서 (15주; 3.39%) 10월 경까지 산발적으로 발생하였다. HuCVs는 10월 (11주; 15.1%)부터 상승해서 11월 (16주; 21.9%), 12월 (22주; 30.1%), 1월 (14주; 19.2%)에 가장 많이 검출되었으며, 2월부터 (4주; 5.5%) 감소하기 시작해서 3월부터 9월까지 드문 양상을 보였다. Enteric adenovirus는 뚜렷한 계절적 양상 없이 연중 비슷한 분포로 검출되었으나 대부분 1월에서 4월 사이에 대체로 많은 발생을 보였다. Astrovirus는 연중 검출률이 미미하였으나 (3주; 0.6%), rotavirus와 HuCV가 혼합 감염된 경우를 포함해서, 1월부터 3월 중에 주로 추운 계절에 발생하였다.

종합적으로 바이러스성 설사질환은 11월 (30주; 14.2%)에

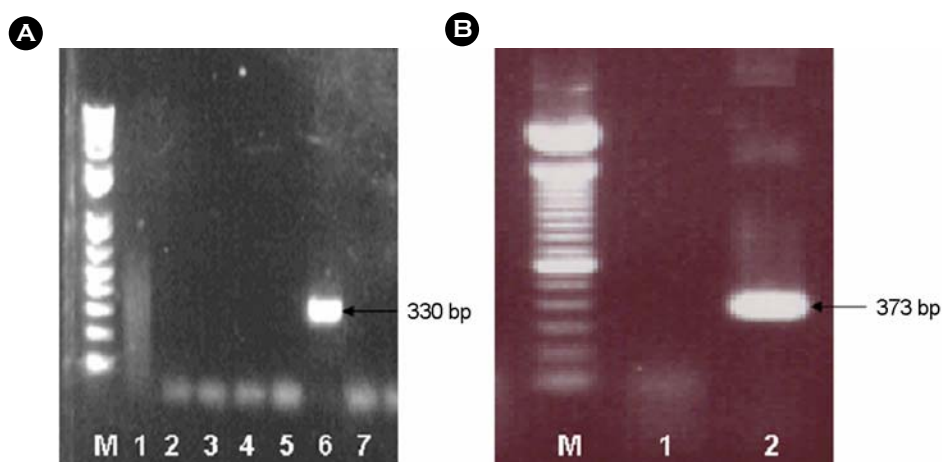


Figure 1. The result of gel electrophoresis for gene amplification of human caliciviruses using clinical specimen from diarrheal patients in Gwangju (A: primer panel based on the sequences from Norwalk and Snow mountain viruses, B: primer panel II based on the sequences from Yuri and Toronto viruses).

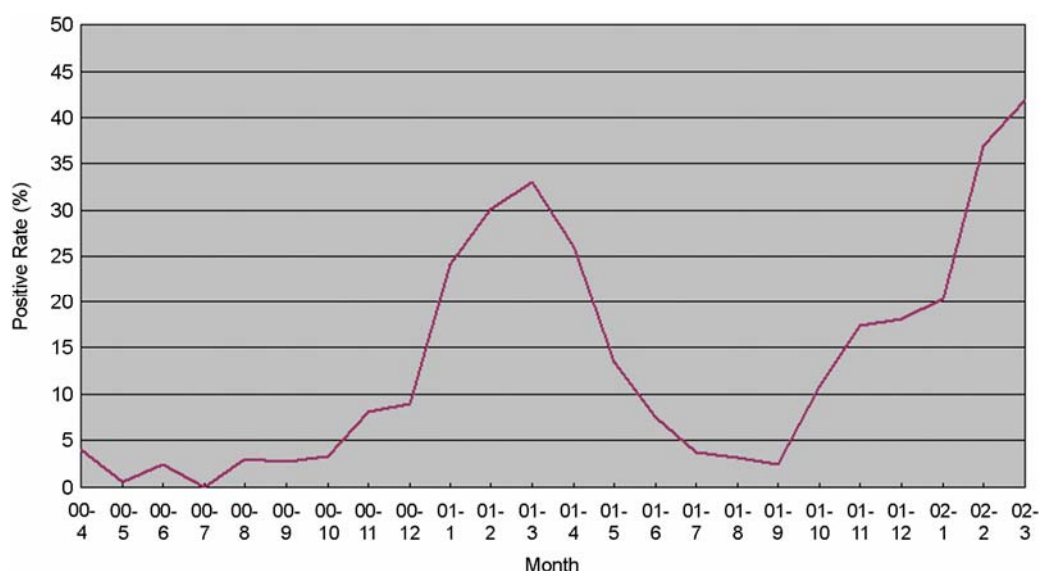
A; lane M: 1 kb DNA plus ladder (invitrogen) lane 1-7: clinical specimen

B; lane M: 1 kb DNA plus ladder (invitrogen) lane 1-2: clinical specimen

Table 2. Distribution of virus detected by month (2000. 4~2002. 3)

Isolate	Total	Isolation rate (%)	Month											
			JAN	FEB	MAR	APR	MAY	JUN	JUL	AUG	SEP	OCT	NOV	DEC
Total No. of sample	3400		362	338	303	272	305	277	291	278	256	243	212	263
Total No. detected	537		82	118	125	56	28	17	8	9	6	19	30	39
Isolation rate (%)	15.8		22.7	34.9	41.3	20.6	9.2	6.1	2.7	3.2	2.3	7.8	14.2	14.8
Rota	443	82.5	65	110	118	53	26	15	7	8	5	8	11	17
Adeno	14	2.6	4	2	2	2			1		1		2	
Astro	1	0.2		1										
HuCV	73	13.6	12	4	3	1	1	2		1		11	17	21
Rota/HuCV	2	0.4			1								1	
Astro/Rota	1	0.2			1									
Adeno/Rota	2	0.4		1			1							
Rota/Astro/HuCV	1	0.2	1											

JAN; January, FEB; February, MAR; March, APR; April, MAY; May, JUN; June, JUL; July, AUG; August, SEP; September, OCT; October, NOV; November, DEC; December

**Figure 2.** The prevalence of diarrheic viruses from patients with acute gastroenteritis in Gwangju during 2 years (2000~2002).

상승해서 2월 (118건; 34.9%), 3월 (125건; 41.3%)에 최고 정점에 도달했으며, 5월 (28건; 9.2%)부터 감소하기 시작해서 10월 (19건; 7.8%)까지 유지된 것을 볼 수 있었다.

3. 연령별 바이러스 분포

설사를 유발하는 바이러스성 병원체의 연령별 분포는 Table 3과 같다. Rotavirus 양성검체 443건 중 연령이 확인된 437건 중에 1세 미만에서 248건 (56.8%), 2~5세에서 145건

(33.2%), 6~10세에서 13건 (2.9%), 11~20세에서 6건 (1.4%), 41~60세에서 11건 (2.5%), 60세 이상에서 6건 (1.4%)이 나타난 것으로 보아 주로 1세 미만의 영아와 2~5세 유아사이에서 가장 많이 검출되었으며, 활동 연령기인 11~40세에서 가장 적게 발생하였다. HuCV 양성검체 73건 중에 1세 미만에서 34건 (46.6%), 2~5세에서 10건 (13.7%), 6~10세에서 4건 (5.5%), 11~20세에서 4건 (5.5%), 20~40세에서 5건 (6.9%), 41~60세에서 12건 (16.4%), 60세 이상에서 4건 (5.5%)으로

Table 3. Number of viruses detected by age group (2004.~2002. 3)

Isolate	Total	Isolation rate (%)	Age						
			0~1	2~5	6~10	11~20	21~40	41~60	60≤
Total	537		294	162	18	10	14	23	10
Isolation rate (%)			54.7	30.2	3.4	1.9	2.6	4.3	1.9
Rota	443	82.5	248	145	13	6	8	11	6
Adeno	14	2.6	10	4					
Astro	1	0.2		1					
HuCV	73	13.6	34	10	4	4	5	12	4
Rota/HuCV	2	0.4	1		1				
Astro/Rota	1	0.2	1						
Adeno/Rota	2	0.4		1			1		
Rota/Astro/HuCV	1	0.2		1					

Table 4. Number of virus detected by sex (2000. 4~2002. 3)

Virus	Female	Male	Unknown	Total
Rota	200 (45.2%)	237 (53.5%)	6 (1.3%)	443
Adeno	2 (14.3)	12 (85.7%)		14
Astro	-	1 (100%)		1
HuCV	37 (50.7%)	36 (49.3%)		73
Rota/HuCV	1 (50%)	1 (50%)		2
Astro/Rota	-	1 (100%)		1
Adeno/Rota	-	2 (100%)		2
Rota/Astro/HuCV	-	1 (100%)		1
Total	240 (44.7%)	291 (54.2%)	6 (1.1%)	537

나타난 것으로 보아 주로 1세 미만의 영아에게서 가장 많이 검출되었으며, 41~60세 (12건, 16.4%)를 제외한 모든 연령층에서 비교적 차이가 없이 관찰되었다.

Enteric adenovirus 양성검체 14건 중에 1세 미만에서 10건 (71.4%), 2~5세에서 4건으로 모두 영·유아에서만 관찰되었다. Astrovirus의 경우에는 전체 양성건수에 비해 양성건수가 미미하지만 검출된 3건 모두 주로 0~5세 미만의 영·유아에게서 관찰되었다.

바이러스성 설사질환의 연령별 분포는 0~1세 (54.7%), 2~5세 (30.2%), 6~10세 (3.4%), 11~20세 (1.9%), 20~40세 (2.6%), 41~60세 (4.3%), 60세 이상 (1.9%)에서 관찰되었듯이 주로 0~1세의 영아와 2~5세의 유아에서 가장 많이 검출된 것을 알 수 있었다.

4. 성별 바이러스 분포

장염바이러스에 대한 성별 검출빈도의 경우 rotavirus는 전체 443건 중에 성이 분명한 443건 중 남자 237명과 여자 200명으로 조사되었고, HuCV는 전체 73건 중 남자 36건, 여자 37건으로 나타나 성별 차이는 없었다 (Table 4). Enteric adenovirus와 astrovirus는 검출률이 너무 낮아 성별 분포에 대한 대표성을 나타내기에 부족했다.

고 찰

설사를 동반한 심각한 위장관염을 일으키는 바이러스성 질환은 rotaviruses, HuCVs, astroviruses 및 enteric adenoviruses 이들 4종의 바이러스에 의해 주로 발생하게 된다 (19). 이 조사를 통해 광주지역에서 발생한 바이러스성 설사 병원체는 총 537건 (15.8%)으로, group A rotaviruses 443건 (82.5%), HuCV 73건 (13.6%), enteric adenoviruses 14건 (2.6%), astroviruses 1건 (0.2%) 순으로 나타났다. 혼합감염은 rotaviruses와 HuCVs, rotaviruses와 enteric adenoviruses 각각 2건 (0.4%), rotaviruses와 astroviruses는 1건이었으며, 또한 rotaviruses, astroviruses 그리고 HuCVs 3가지 바이러스가 혼합감염을 일으킨 경우도 1건 (0.2%)이 관찰되었다.

이와 같이 4종의 바이러스성 설사질환 병원체 중 rota-

viruses가 가장 높은 검출률 (82.5%)을 보였다. 이러한 결과는 Bon 등의 보고에서도 증명되는데 즉 위장관염을 갖는 어린이의 대변에서 EIA와 RT-PCR을 이용, group A rotaviruses (60.8%), HuCVs (14%), astroviruses (6.3%), enteric adenoviruses (3.1%), 혼합감염 (16.7%)을 보고한 바 있다 (10). Bon 등 및 astroviruses (4.5%)가 enteric adenoviruses (1.5%)보다 높은 검출률을 보인 Giordano 등의 연구와는 달리 이 연구에서는 enteric adenoviruses가 astroviruses 보다는 13배 정도 현저하게 검출되었다 (10,18). 또한 본 조사에서 나타난 혼합감염의 감염률 (0.4%)은 Bon 등 (16.7%) 및 Phan 등 (7.4%)과 Liu 등 (9.0%)의 결과에 비해서는 현저히 낮게 검출되었다 (10, 31,34).

국내에서 지 등의 보고에서도 rotaviruses, HuCVs 순으로 많이 검출되었으며 enteric adenoviruses와 astroviruses의 검출률에는 차이가 없었다 (4). 이렇듯 국내 및 국외에서도 rotaviruses에 의한 설사질환은 선진국에서도 높은 빈도로 발생하지만, 사망률은 낮은 반면 개발도상국가에서는 생명을 위협하는 원인이 되고 있다 (14).

일본의 경우 설사환자의 45%, 영국은 52%, 핀란드는 49%가 rotaviruses 감염이 원인이며 (27,30,41), 최근 Barnes가 호주에서 조사한 연구에서도 rotaviruses가 55% 정도 검출되었는데 (7) 이 연구의 결과에서와 같이 rotaviruses가 바이러스성 설사 원인체 중 가장 중요한 바이러스임을 알 수 있었다.

Rotaviruses의 계절적 양상은 매년 차가운 계절에 유행을 보인다 (36). Konno 등은 매년 7~10월 사이에는 rotaviruses 감염 (5.6%)은 거의 볼 수 없는 반면 12~2월 중에 66%, 봄철인 3~5월 중에는 56%로 보고하여 Table 2에 나타난 이 연구의 발생양상과 차이가 없었다 (27). 또한 연령별 분포 역시 Table 3과 같이 Brandt 등이 보고한 6~24개월령의 영·유아에서 많이 발생하는 것과도 일치하였다 (11). 특히 최근에 보고된 Giordano 등의 보고에서는 연령을 0~5개월 (19.2%), 6~11개월 (52%), 12~23개월 (29.2%), 24~35개월 (22.2%)로 더욱 더 세분화하여 보고한 바 있는데 이 연구에서는 년 단위로 구분되어 정확한 연령 산출이 어려웠다 (18).

HuCVs는 각 유전자 group내에 상당히 strain 다양성이 발생하기 때문에 최근에까지 유전자의 group을 어떻게 세분해야 할 지 일치점을 찾지 못하고 있으며 (21), HuCVs의 발생은 주로 학교, 가족, 공동체 등 공공시설에 폭발적으로 발생하는 비세균성 위장관염의 주요한 단일 원인체이다 (33). 국내에서도 1995년 김에 의해 최초로 보고된 이래 (1) 광주, 부산, 원주 등에서 집단 사례를 보고한 바 있다 (3). HuCV는 이 연구기간 중 광주지역에 인접한 2개 초등학교에서 동시에 집단 발병례가 있었으며 이 연구에서도 rotaviruses 다음으로 높은 검출률 (13.6%)을 보였다. 이러한 결과는 외국의

경우 Lew 등은 49%가 영·유아에서 발생하여 rotaviruses 다음으로 설사질환의 주요 원인으로 대두되고 있다고 보고하였다 (29). HuCVs의 연령 분포는 Table 3과 같이 40세 이상에서 21.9% 정도 발생하여 주로 영·유아에 많이 발생하는 rotaviruses나 adenoviruses, astroviruses와 같은 다른 바이러스성 설사질환과는 차이가 있었다. HuCVs의 계절적 발생양상은 Table 2와 같이 10월, 11월에 증가하여 3월경에 뚜렷이 감소하는 경향을 보여 Dedman 등과 Koopmans 등에 의한 10월이나 11월에 증가하기 시작해서 다음해 1월에 최고 정점에 이르고 5월~6월경에 발생이 감소한다는 보고와 유사했다 (16,28). 이와 같이 HuCVs는 뚜렷한 계절성을 가지고 있었다.

Astroviruses에 의한 위장관염은 일반적으로 가볍고, 자기 한정성 질환 (self-limited disease)이라고 알려져 있다. Goggero 등에 의해 astroviruses에 의한 감염은 4.2%로 rotaviruses 보다는 훨씬 낮고 enteric adenoviruses 보다는 약간 높게 발생한다고 했으며 (20), Cruz 등과 Herrmann 등 역시 enteric adenoviruses 보다 높게 검출된다고 보고한 반면 (15,23) 본 연구에서는 enteric adenoviruses 보다 발생률이 낮았다. 이러한 원인은 그 발생지역의 온도, 강수량, 습도 또는 다른 환경적인 요인이라는 보고도 있었다 (25).

Adenoviruses는 주로 호흡기계 감염을 일으키나 enteric adenovirus 40과 41은 소아기 설사의 주요한 원인이 된다 (13). Brandt 등은 영·유아에서 바이러스성 위장관염의 원인 중 두 번째로 많음을 보고한 반면 (12) 본 연구에서는 astroviruses (0.2%) 보다는 검출률이 높았지만 rotaviruses 다음으로 검출된 HuCVs (14%) 보다는 적게 검출되었다. 검출률 (3.1%) 역시 프랑스와는 비슷한 반면 스웨덴, 캐나다, 영국 등의 보고보다는 높았다 (10,40,41). Enteric adenoviruses의 주 발생시기는 차갑고 건조한 계절에 발생한다는 보고 (25)와 주 호발 계절이 없이 연중 산발적인 발생을 유지한다는 보고 (13)를 비교했을 때 이 연구에서는 년 중 검출되고 있지만 비교적 겨울철이 다른 계절보다는 많이 검출되는 경향을 보였다.

이상과 같이 광주 지역에서 2000년도 4월부터 2002년 3월까지 2년 동안 중합 병·의원에 설사를 유발하는 위장관염으로 입원 또는 내원하는 환자의 설사분변 3,400건 중 바이러스성 병원체는 537건 (15.8%)이 검출되었다. 또한 이 연구의 대상인 위장관염 환자들에게서 원인체가 규명되지 않은 나머지 설사분변에 대한 면밀한 조사도 필요하며, 이 연구 결과는 앞으로 광주 지역에서 발생하는 위장관염에 대한 원인체의 계절별 유행 예측을 통해 사전 예방이나 조기치료에 좋은 자료가 될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) 김경희: Small Round-Structured Virus (SRSV)의 국내에서의 중요도 및 국내 분리주 (Seoul-SRSV) 유전자의 염기서열에 관한 연구. *J Korean Soc Virology* **25**: 23-30, 1995.
- 2) 장미윤, 양재명, 김경희: Expression and Antigenicity of Replicase 단백질의 발현 및 항원성 평가. *J Korean Soc Virology* **27**: 151-160, 1997.
- 3) 지영미, 김기순, 천두성, 박정구, 강영화, 정윤석, 고운영, 신영학, 윤재득: 원주지역 설사환자에서 분리한 Small Round Structured Viruses (SRSV) 염기서열분석. *J Korean Soc Virology* **29**: 247-259, 1999.
- 4) 지영미, 김기순, 천두성, 안정배, 강영화, 정윤석, 이선화, 김운호, 윤재득: 바이러스성 설사질환의 역학조사 및 원인체 분석을 통한 예방대책 수립에 관한 연구. *국립보건원보* **37**: 96-112, 2000.
- 5) Allard A, Girones R, Juto P, Wadell G: Polymerase chain reaction for detection of adenoviruses in stool samples. *J Clin Microbiol* **28**: 2659-2667, 1997.
- 6) Appleton H, Higgins PG: Viruses and gastroenteritis in infants. *Lancet* **1**: 1297, 1975.
- 7) Barnes GL: Etiology of acute gastroenteritis in hospitalized children in Melbourne, Australia, from April 1980 to March 1993. *J Clin Microbiol* **36**: 133-138, 1998.
- 8) Belliot G, Laveran H, Monroe SS: Detection and genetic differentiation of human astrovirus: phylogenetic grouping varies by coding region. *Arch Virol* **142**: 1323-1334, 1997.
- 9) Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ: Detection of a new virus by electron microscopy of fecal extracts from children with acute gastroenteritis. *Lancet* **1**: 149-151, 1974.
- 10) Bon F, Fascia P, Dauvergne M, Tenenbaum D, Planson H, Petion AM, Pothier P, Kohli E: Prevalence of group A rotavirus, human calicivirus, astrovirus, and adenovirus Type 40 and 41 infections among children with gastroenteritis in Dijon, France. *J Clin Microbiol* **37**: 3055-3058, 1999.
- 11) Brandt CD, Kim HW, Yolken RH: Comparative epidemiology of two rotavirus serotype and other viral agents associated with pediatric gastroenteritis. *AM J Epidemiol* **110**: 243-254, 1979.
- 12) Brandt CD: Adenoviruses and pediatric gastroenteritis. *J Infect Dis* **151**: 437-443, 1985.
- 13) Caroline CS, Eduardo MV, Maria CMV, Fabiano MS, Tatiane RBC, Carlos MN, Rosa EL: Prevalence of enteric adenoviruses among children with diarrhea in four Brazilian cities. *J Clin Virol* **23**: 171-177, 2002.
- 14) Centers for Disease Control and Prevention: Intussusception among recipients of rotavirus vaccine in United States, 1998-1999, **48**: 577-581, 1999.
- 15) Cruz JR, Bartlett AV, Herrmann JE: Astrovirus associated diarrhea among Guatemalan ambulatory rural children. *J Clin Microbiol* **30**: 1140-1144, 1992.
- 16) Dedman D, Laurichesse H, Caul EO, Wall PG: Surveillance of small round structured virus (SRSV) infection in England and Wales, 1990-1995. *Epidemiol Infect* **121**: 139-149, 1998.
- 17) Gentsch JR, Glass RI, Woods P: Identification of group A rotavirus gene 4 types by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* **30**: 1365-1373, 1992.
- 18) Giordano M, Ferreyra LJ, Isa MB, Martinez LC, Yudowsky SI, Nates SV: The epidemiology of acute viral gastroenteritis in hospitalized children in Cordoba city, Argentina : An insight of disease burden. *Rev Inst Med trop S Paulo* **43**: 193-197, 2001.
- 19) Glass RI, Bresee J, Jiang B, Gentsch J, Ando T, Frankhauser R, Noel J, Parashar U, Rosen B, Monroe SS: Gastroenteritis Viruses; an overview. *Novartis Found Symp* **238**: 5-19, 2001.
- 20) Goggero A, O'Ryan M, Noel JS: Prevalence of astrovirus infection among Chilean children with acute gastroenteritis. *J Clin Microbiol* **36**: 3691-3693, 1998.
- 21) Green J, Vinjé J, Gallimore CI, Koopmans M, Hale A, Brown DW: Capsid protein diversity among Norwalk-like viruses. *Virus Genes* **20**: 227-236, 2000.
- 22) Guerrant RL, Hughes JM, Lima NL, Crane J: Diarrhea in developed and developing countries: magnitude, special settings and etiologies. *Rev Infect Dis* **12**: 41-50, 1990.
- 23) Herrmann JE, Nowak NA, Perron-Henry DM: Diagnosis of astrovirus gastroenteritis by antigen detection with monoclonal antibodies. *J Infect Dis* **161**: 226-229, 1990.
- 24) Hoehne M, Schreier E: Detection of Norovirus genogroup I and II by multiplex real-time RT-PCR using a 3'-minor groove binder-DNA probe. *Infect Dis* **10**: 66-69, 2006.
- 25) Jarecki-Khan Km Tzipori SR, Unicomb LE: Enteric adenovirus infection among infants with diarrhea in rural Bangladesh. *J Clin Microbiol* **31**: 484-489, 1993.
- 26) Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R: Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Virol* **10**: 1075-1081,

- 1972.
- 27) **Konno T, Suzuki H, Katsushima N**: Influence of temperature and relative humidity on human rotavirus infection in Japan. *J Infect Dis* **147**: 125-128, 1983.
- 28) **Koopmans M, Vinje M, Leenen I, Vander PW, van Duynhoven Y**: Molecular epidemiology of human enteric caliciviruses in the Netherlands. *J Infect Dis* **181**: 262-269, 2000.
- 29) **Lew JF, Petric M, Kapikian AZ, Jiang X, Estes MK, Green KY**: Identification of minireovirus as a Norwalk-like viruses in pediatric patients with gastroenteritis. *J Virol* **68**: 3391-3396, 1994.
- 30) **Lewis HM, Parry JV, Davies HA**: A year's experience of the rotavirus syndrome and its association with respiratory illness. *Arch Dis Child* **54**: 339-346, 1979.
- 31) **Liu C, Grillner L, Jonsson K, Linde A, Shen K, Lindell AT, Wirgart BZ, Johansen K**: Identification of viral agents associated with diarrhea in young children during a winter season in Beijing, China. *J Clin Virol* **35**: 69-72, 2006.
- 32) **Matsui SM, Greenberg HB**: Astroviruses. In Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin HA, Roizman B, Straus SE(ed.), *Virology* 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- 33) **Moe CL, Gentch J, Ando T, Grohmann G, Monroe SS, Jiang X, Wang J, Estes MK, Seto Y, Humphrey C, Stine S, Glass RI**: Application of PCR to detect Norwalk-like virus in fecal specimens from outbreaks of gastroenteritis. *J Clin Microbiol* **32**: 642-648, 1994.
- 34) **Pan TG, Nguyen TA, Kuroiwa T, Kaneshi K, Ueda Y, Nakaya S, Nishimura S, Nishimura T, Yamamoto A, Okitsu S, Ushijima H**: Viral diarrhea in Japanese children: results from a one-year epidemiologic study. *Clin Lab* **51**: 183- 191, 2005.
- 35) **Pang XL, Preiksaitis JK, Lee B**: Multiplex real time RT-PCR for the detection and quantitation of norovirus genogroups I and II in patients with acute gastroenteritis. *J Clin Virol* **33(2)**: 168-71, 2005.
- 36) **Parashar UD, Breasea JS, Gentsch JR, Glass RI**: Rotavirus. *Emerg Infect Dis* **4**: 561-570, 1998.
- 37) **Parashar UD, Gibson CJ, Breasea JS, Glass RI**: Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* **12**: 304- 306, 2006.
- 38) **Parker TD, Kitamoto N, Tanaka T, Hutson AM, Estes MK**: Identification of Genogroup I and Genogroup II broadly reactive epitopes on the norovirus capsid. *J Virol* **79(12)**: 7402-7409, 2005.
- 39) **Saito H, Saito S, Kamada K, Harata S, Sato H, Morita M, Miyajima Y**: Application of RT-PCR designed from the sequence of the Local SRSV strain to the screening in viral gastroenteritis outbreaks. *Microbiol Immunol* **42**: 439-446, 1998.
- 40) **Uhnno I, Wadell G, Svensson L, Johansson ME**: Importance of enteric adenovirus 40 and 41 in acute gastroenteritis in infants and young children. *J Clin Microbiol* **20**: 365-372, 1984.
- 41) **Vesikari T, Maki M, Sarkkinen HK**: Rotavirus, adenovirus, and non-viral enteropathogens in diarrhea. *Arch Dis Child* **56**: 264-270, 1981.