

Surveillance of Acute Gastroenteritis in Seoul, Korea, During May 2004 and June 2007

Jae In Lee¹, Sang Hun Park¹, Moo Sang Kim¹, Young Hee Oh¹, In Sil Yu¹, Byung Hyun Choi¹,
Gyu Cheol Lee², Mi Suk Kim³, So Young Jang³ and Chan Hee Lee^{3*}

¹Seoul Metropolitan Institute of Public Health & Environment, Seoul, Korea,

²Water Analysis and Research Center, K-water, Daejeon, Korea,

³Department of Microbiology, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

Acute gastroenteritis (AGE), which is one of the most common diseases worldwide, primarily occurs in infants and young children in both developed and developing countries. To investigate the prevalence of AGE in Korea, 6,788 stool specimens collected from hospitalized patients with AGE in Seoul, Korea from March 2004 to June 2007 were analyzed by enzyme immunoassay, reverse transcription-PCR, DNA sequencing and phylogenetic analysis. Enteric viruses and bacteria were detected in 2,955 (43.5%) and 1,389 (20.5%) specimens, respectively. Among the enteric viruses detected, rotavirus (19.7%) and norovirus (18.9%) were the predominant causative agents, followed by adenovirus (2.5%) and astrovirus (2.4%). *Staphylococcus aureus* was the most commonly observed bacteria (8.0~19.2%). The epidemic peaks of the enteric viruses were October to December for norovirus, January to May for rotavirus, and August to October for adenovirus. The seasonal activity of rotavirus was shifted from winter to late spring. However, astrovirus did not display seasonal activity in this study. Although viral AGE primarily occurred in patients younger than 5 years of age, the incidence of viral AGE in children aged 6 to 14 years was significant. The results of this study will contribute to the currently available epidemiological data and improve public health and hygiene via amelioration of diagnostic methods and longitudinal surveillance.

Key Words: Acute gastroenteritis, Rotavirus, Norovirus, Adenovirus, Astrovirus

서론

2000년부터 2003년까지 World Health Organization (WHO)에 보고된 자료를 분석한 결과, 전 세계적으로 매년 1,060만명 가량의 5세 이하 어린이들이 사망하고 있다.

5세 이하 어린이 사망자 중 설사증 (18%)은 폐렴 (19%) 과 더불어 가장 위험한 질환으로 밝혀졌으며, 이러한 사망 비율은 말라리아에 의한 사망이 우세한 아프리카 지역을 제외하고는 전 세계에서 공통적으로 발견되는 현상이다 (1). 경구 수분 공급 요법 (oral rehydration therapy) 을 이용한 설사증세의 완화가 90년대 이후 설사증에 의한 사망률을 크게 낮추기는 하였으나 (2), 아직도 급성 설사증 또는 장관염은 5세 이하 영유아에게 가장 위협적인 질환이다.

급성 설사증은 비단 사망률뿐 아니라 사회적 비용 측면에서도 큰 손실을 안겨준다. 1997년 미국의 신생아 390만명을 기준으로 한 로타바이러스 설사증에 대한 사회비용학적 평가에서, 로타바이러스 설사증은 치료비용만 2억 7,400만 달러에 달하고 어린이를 돌보기 위한 가

Received: July 17, 2009/ Revised: September 21, 2009

Accepted: September 30, 2009

*Corresponding author: Chan Hee Lee. Department of Microbiology, Chungbuk National University, 410 Seongsong-Ro, Heungduk-Gu, Cheongju, Chungbuk 361-763, Korea.

Phone: +82-43-261-2304, Fax: +82-43-273-2451

e-mail: chlee@cbu.ac.kr

**This work was supported by the Korea Research Foundation Grant funded by the Korean Government (Ministry of Education, Science and Technology). (The Regional Research Universities Program/Chungbuk BIT Research-Oriented University Consortium)

족들의 기회 손실은 6억 8,800만 달러에 이르는 등, 총 10억 8,000만 달러의 경제적 손실을 가져오는 것으로 평가되었다 (3).

주로 영유아에서 문제가 되는 다른 바이러스성 장관염과는 달리, 노로바이러스는 모든 연령층에서 감염 및 증상을 일으킨다는 점 (4)에서 사회적으로 큰 문제가 되고 있다. 1990년대 말에 발생한 식중독 창궐을 대상으로 이루어진 미국 (5)과 유럽 (6)의 연구에서 비세균성 설사증 창궐의 93% 및 85%가 노로바이러스에 의한 것으로 평가되었다. 1998년부터 2002년까지 미국 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)에 보고된 식품매개성 설사증 창궐의 분석 결과, 6,647건의 창궐에서 128,370명의 환자가 발생하였으며, 이 중 노로바이러스에 의한 창궐이 657건이었고 환자수는 27,171명으로 개별 원인체 중 발생건수와 환자수에서 가장 높은 빈도를 나타냈다 (7). 최근의 연구 결과들은 노로바이러스, 특히 GII.4 strain이 식중독뿐 아니라 일상적인 감시에서도 꾸준히 증가하고 있음을 보여주고 있으며, 이러한 현상은 산업화된 국가들에서 공통적으로 보고되고 있다 (5, 6, 8).

세계화 추세에 따른 국가간 인적, 물적 교류가 증가함에 따라 각종 질환들 또한 보다 빠르게 광범위한 지역에 창궐하는 경향이 있다. 2002년 겨울에 오염된 굴 섭취로 인해 이탈리아와 프랑스에서 노로바이러스 식중독이 발생한 사례가 있었으며 (9), 2003년 11월부터 2004년 1월까지 호주에서 발생한 노로바이러스 설사증 창궐 또한 오염된 수입 굴에 의한 것으로 밝혀졌고 (10), 한국산 굴에 의한 노로바이러스 식중독이 뉴질랜드에서 보고되기도 하였다 (11). 2005년과 2006년 사이에 스웨덴 (12), 덴마크 (13), 프랑스 (14)로 수입된 raspberry에 의한 노로바이러스 식중독이 발생하기도 하였다. 2006년 독일 월드컵 기간 중 국제방송센터에서 세계 각국 61명이 관련된 노로바이러스 식중독이 발생했으며 (15), 2006년 말에는 공연을 위해 한국에 온 일본인들의 노로바이러스 식중독 사례가 있었고, 거의 같은 기간, 일본에 수학여행을 간 한국의 고등학생들이 노로바이러스에 감염되기도 하였다 (unpublished data).

외식산업의 발달과 학교 또는 회사 등 단체급식의 비중이 날로 높아지면서 식중독 사고의 파괴력은 과거에 비해 더욱 커졌으며, 숙주세포 밖에서는 증식하지 못한다는 바이러스의 특징을 고려할 때, 적절한 음식물 보관이나 조리실의 청결 등 전통적인 위생상태 향상만으로는

노로바이러스에 의한 식중독을 제어하기 어렵다. 따라서 질병관리본부 국립보건연구원과 17개 시, 도 보건환경연구원은 급성장관염 발생에 대한 기초적인 역학자료를 수집하고, 진단방법을 표준화하며, 창궐을 조기에 차단하기 위한 목적으로 2004년부터 급성장관염 국가 실험실 감시 사업을 수행하고 있다.

본 연구는 급성장관염 국가 실험실 감시사업의 일환으로 서울지역 10개 병, 의원에서 장관염 임상소견을 보이는 환자의 분변가검물로부터 10종의 세균, 4종의 바이러스성 원인체를 검출함으로써, 서울지역 급성장관염의 역학자료를 추적하고 유행 양상을 파악하고자 수행되었다.

재료 및 방법

분변가검물

2004년 3월부터 2007년 6월까지 서울 시내 소재 10개 병, 의원에서 임상소견에 의해 급성장관염으로 의심되는 환자의 분변가검물을 채취하였다. 연구에 참여한 병, 의원은 인제대학교 상계백병원 소아과 및 진단의학과, 을지병원 소아과, 소화아동병원 임상병리실, 이화여자대학교 의과대학부속 목동병원 소아과, 삼성서울병원 진단의학과, 연세대학교 세브란스병원 소아과, 서울특별시 서울의료원 소아과, 국립경찰병원 소아과, 강남성모병원 소아과 및 세원의원이었다. 연구기간 중 채취된 급성장관염 환자의 분변가검물은 총 6,788건이었다.

채취된 분변가검물은 분변 수용용 용기에 넣어 즉시, 또는 1주일에 1회씩 서울시보건환경연구원 바이러스검사팀으로 수송하였으며, 수송 및 보관 온도도를 4°C로 유지하였다. 수송된 분변가검물은 오염을 방지하기 위하여 무균상태에서 세균배양용과 바이러스검사용으로 나누었다.

멸균된 9 ml phosphate-buffered saline (PBS, pH 7.0)에 1 g의 분변을 넣은 후 바이러스입자의 원활한 추출을 위해 3 mm glass bead 3~4개를 첨가하였다. 강하게 vortexing한 후 4°C, 3,000 rpm으로 30분간 원심분리하여 10% 분변부유액 (stool suspension)을 제조하였으며, 상층액을 바이러스 진단을 위한 효소면역법 및 핵산추출에 사용하였다.

세균동정

분변 내 급성장관염 원인세균을 분리·동정하기 위하여 8가지 선택배지에 분변가검물을 도말하여 배양하였다. 선택배지는 MacConkey agar (*E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*

species), thiosulfate-citrate-bile salts-sucrose agar (*Vibrio* species), maninitol-salt agar (*Staphylococcus aureus*), tryptose-sulfite-cycloserine (*Clostridium perfringens*), Campylobacter blood-free selective agar base (*Campylobacter jejuni*), Listeria selective agar (*Listeria monocytogenes*), cefsulodin-irgasan-novobiocin (*Yersinia enterocolitica*) 및 mannitol-egg yolk-polymixin (*Bacillus cereus*)를 사용하였으며, 분리된 균은 API test (Biomérieux, Inc., Lyon, France)로 동정하였다. 분리·동정된 세균의 병원성 유전자를 확인하기 위하여 Cho 등 (16)의 방법에 따라 DNA를 추출하고 polymerase chain reaction (PCR)을 수행하였다.

핵산추출

바이러스 RNA 또는 DNA를 추출하기 위해 Tri-reagent method를 사용하였다 (17). 200 µl의 분변부유액을 RNase free microcentrifuge tube (Axygen, Union City, CA, USA)에 옮긴 후 600 µl Tri-reagent (Molecular Research Center, Inc., Cincinnati, OH, USA)를 첨가하였다. 10초간 vortex하여 상온에서 5분간 반응시키고 200 µl chloroform을 첨가하였다. 30초간 강하게 vortex하고 상온에서 10분간 반응한 후 4°C, 7,500 rpm으로 15분간 원심분리하였다. 상층액 600 µl를 새로운 microcentrifuge tube에 옮긴 후 isopropyl alcohol 600 µl를 첨가하였다. 간단히 vortex한 후 -20°C에서 2시간 동안 바이러스 핵산을 침전시켰다. 4°C, 14,000 rpm으로 30분간 원심분리하여 상층액은 버리고 cold 70% 에탄올 1 ml를 첨가하여 pellet을 세척하였다. 4°C, 14,000 rpm으로 15분간 원심분리하고 에탄올을 버린 후 상온에서 30분간 말려 남은 에탄올을 완벽히 제거하였다. RNase 오염에 의한 바이러스 RNA 파괴를 방지하기 위하여 diethyl pyrocarbonate (DEPC)가 처리된 멸균 증류수 100 µl를 첨가하여 바이러스 핵산을 녹였다. 바이러스 핵산추출액은 PCR 또는 reverse transcription (RT)-PCR에 사용할 때 까지 -70°C에 보관하였다.

효소면역법

로타바이러스, 아스트로바이러스 및 아데노바이러스를 검출하기 위해 효소면역법을 사용하였다. 실험에 사용된 효소면역법 kit는 Viro-Capture™ Rotavirus Detection Kit (BioIncell, Houston, TX, USA), IDEIA™ Astrovirus (Dako, Glostrup, Denmark) 및 Viro-Capture™ Adenovirus Detection Kit (BioIncell)였으며, 실험방법은 제조사 권고에 따랐다.

먼저 실험에 사용될 strip을 상온에 30분 방치하여 습기를 제거한 후 각 well에 분변부유액 100 µl를 넣었다. Conjugate 100 µl를 각 well에 첨가하고 상온에서 60분간 배양 후 MultiWashII (TriContinent Scientific Inc., Grass Valley, CA, USA) microplate washer를 이용하여 제공된 세척완충액으로 5회 세척하였다. Well에 남아있는 세척완충액을 완전히 제거한 후 기질액 100 µl를 첨가하고 덮개로 차광하여 상온에서 10분간 방치하였다. 100 µl의 반응정지액을 첨가하여 반응을 정지시킨 후 즉시 THERMOmax microplate reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)로 450 nm 파장에서 흡광도를 측정하였으며, 위음성 결과를 줄이기 위하여 흡광도 0.2 이상인 시료를 양성으로 판정하였다.

RT-PCR

노로바이러스 진단은 GI과 GII에 대해 각각 1차 RT-PCR과 2차 semi-nested PCR을 통해 수행하였다. 진단에 사용한 kit는 Norovirus GI One step RT-PCR kit와 Norovirus GII One step RT-PCR kit (BioIncell)였다. 먼저 RT-PCR을 위해 추출된 RNA 20 µl를 1st One step RT-PCR Mix-GI (GIF1M, GIR1M) 및 GII (GIIF1M, GIIR1M) tube에 첨가한 후 뚜껑을 닫고 잘 섞어주었다. 반응 tube를 PCR 기기 (Thermocycler 2720; Applied Biosystems Inc., Foster City, CA, USA)에 넣고 47°C/40분, 94°C/15분, (94°C/30초, 54°C/30초, 72°C/45초) 35 cycles, 72°C 7분의 조건으로 RT-PCR을 수행하였다. 키트에 제공된 2nd PCR Mix-GI (GIF2, GIR1M) 및 GII (GIIF3M, GIIR1M) tube에 멸균 증류수를 18 µl씩 각각 넣고 반응이 종료된 1차 RT-PCR 산물 (G1/G2) 2 µl씩을 각각 취하여 PCR tube에 넣어 준 후 반응액을 완전히 섞었다. 반응 tube를 PCR 기기에 넣고 94°C/3분, (94°C/30초, 56°C/30초, 72°C/45초) 25 cycles, 72°C/7분의 조건으로 semi-nested PCR을 수행하였다. 1.2% agarose gel에 전기영동하여 314 bp (GI) 또는 313 bp (GII)의 반응 산물을 확인하였다.

결 과

급성장관염 원인체별 검출률

2004년 3월부터 2007년 6월까지 40개월 동안 서울시내 10개 병, 의원에서 임상소견상 급성장관염으로 의심되는 환자의 분변가검물 총 6,788건으로부터 바이러스

Table 1. Etiologic agents of gastroenteritis in Seoul, Korea, 2004~2007

| Etiologic agents | Number of samples (%) | | | | |
|------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| | 2004 (n=1,836) | 2005 (n=1,338) | 2006 (n=2,213) | 2007 (n=1,401) | Total (n=6,788) |
| <i>S. aureus</i> | 166 (9.0) | 107 (8.0) | 424 (19.2) | 162 (11.6) | 859 (12.7) |
| <i>E. coli</i> | 0 (0.0) | 75 (5.6) | 130 (5.9) | 70 (5.0) | 275 (4.1) |
| <i>Salmonella</i> spp. | 6 (0.3) | 11 (0.8) | 29 (1.3) | 10 (0.7) | 56 (0.8) |
| <i>C. perfringens</i> | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 144 (6.5) | 17 (1.2) | 161 (2.4) |
| Others ^a | 0 (0.0) | 4 (0.3) | 21 (0.9) | 13 (0.9) | 38 (0.6) |
| Sum of Bacteria | 172 (9.4) | 197 (14.7) | 748 (33.8) | 272 (19.4) | 1,389 (20.5) |
| Norovirus | 176 (9.6) | 48 (3.6) | 638 (28.8) | 420 (30.0) | 1,282 (18.9) |
| Rotavirus | 206 (11.2) | 372 (27.8) | 445 (20.1) | 316 (22.6) | 1,339 (19.7) |
| Adenovirus | 64 (3.5) | 19 (1.4) | 71 (3.2) | 16 (1.1) | 170 (2.5) |
| Astrovirus | 73 (4.0) | 47 (3.5) | 36 (1.6) | 8 (0.6) | 164 (2.4) |
| Sum of Viruses | 519 (28.3) | 486 (36.3) | 1,190 (53.8) | 760 (54.2) | 2,955 (43.5) |

^aOthers means detection number of *Bacillus subtilis*, *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes*, *Vibrio* spp., *Campylobacter* spp. and *Shigella* spp.

스 4종 (로타바이러스, 노로바이러스, 아스트로바이러스 및 아데노바이러스), 세균 10종 (*Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* spp., *Vibrio* spp., *Campylobacter* spp., *Shigella* spp.)의 존재여부를 검사하였다.

연구기간 중 2,955건에서 바이러스가 검출되어 43.5%의 검출율을 보였으며, 세균은 1,389건 (20.5%)에서 검출되었다. 개별 원인체로는 로타바이러스 (1,339건, 19.7%)와 노로바이러스 (1,282건, 18.9%)가 가장 우세하였으며, 세균 중에서는 *S. aureus*가 859건 (12.7%)으로 가장 우세하였다. 아데노바이러스와 아스트로바이러스는 연구기간 중 각 170건 (2.5%) 및 164건 (2.4%)이 검출되었다 (Table 1).

2004년에도 로타바이러스 검출율이 11.2% (206/1,836건)로 가장 우세한 원인체이긴 하였으나, 2005년의 27.8% (372/1,338건), 2006년의 20.1% (445/2,213건), 2007년의 22.6% (316/1,401건)에 비하면 현저히 낮은 수준이었다. 노로바이러스는 2004년에 176건 (9.6%)이 검출된 데 비해, 2005년에는 48건만이 검출되어 검출율이 3.6%로 크게 감소하였으나, 2006년과 2007년에 각각 28.8% (638/2,213건) 및 30.0% (420/1,401건)로 폭발적인 증가를 보였으며, 이 두 해에는 로타바이러스보다 더 우세한 원인체

로 조사되었다. 아데노바이러스는 2004년과 2006년에는 각각 3.5% (64/1,936건)와 3.2% (71/2,213건)의 검출율을 보였으나, 2005년과 2007년의 검출율은 1.4% (19/1,338건) 및 1.1% (16/1,401건)로 2년 주기의 약한 검출율 증가패턴이 관찰되었다. 반면에 아스트로바이러스는 2004년 4.0% (73/1,936건)의 검출율을 보인 이래, 3.5% (2005년), 1.6% (2006년) 및 0.6% (2007년)로 점진적인 검출율 하락이 관찰되었다 (Table 1).

세균성 원인체의 경우, *S. aureus*가 연구기간 중 8.0~19.2% 사이의 검출율을 보여 가장 우세한 종으로 나타났으며, *E. coli*의 경우 2005년 이후로 5.0~5.9%의 검출율을 나타냈다. *Salmonella* spp.는 비록 검출율은 낮지만 (0.3~1.3%) 연구기간 동안 꾸준히 검출된 반면, *C. perfringens*는 2006년 144건 (6.5%)이 검출된 데 비해 2007년에는 17건 (1.2%)으로 검출율이 크게 낮아졌다 (Table 1).

급성장관염 원인체의 월별 분포

급성장관염 원인체 출현의 계절적 요인을 살펴보고 역학적 특성을 파악하기 위해 연구기간 40개월 동안의 각 원인체 검출율과 개별 원인체들의 월별 분포를 살펴보았다.

연구기간 전반부에 해당하는 2005년 말까지는 세균성 원인체가 *S. aureus*와 *E. coli*에만 편중되어 나타났으며,

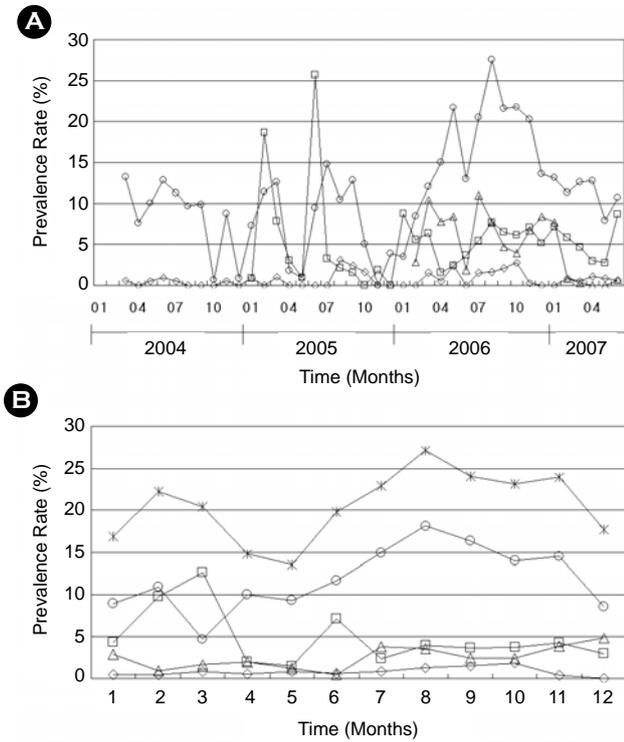


Figure 1. Prevalence of bacterial gastroenteritis in Seoul, Korea, 2004~2007. **A)** Yearly prevalence of bacterial gastroenteritis. **B)** Monthly average prevalence of bacterial agents isolated from acute gastroenteritis patients. (*), Total bacteria detected; (○), *Staphylococcus aureus*; (□), *Escherichia coli*; (△), *Clostridium perfringens*; (◇), *Salmonella* spp.

출현 양상에서의 규칙성을 발견하기 어려웠다. 반면에 2006년부터 세균성 장관염의 출현빈도가 높아졌을 뿐 아니라 분리 세균의 종 또한 보다 다양해졌다 (Fig. 1A). 세균 전체에 대한 월별 분포를 보면 연중 가장 추운 시기인 12월과 1월의 평균 검출율이 17.7% 및 16.8%로 나타났으며, 2월과 3월에는 검출율이 각각 22.2%, 20.4%로 소폭 증가하였다. 그러나 4월과 5월의 검출율은 14.8%와 13.5%로 세균 평균 검출율인 20.5%에 못 미치며, 연중 가장 낮은 검출율을 보이는 시기로 나타났다. 세균 검출율은 6월에 19.8%로 증가하여 8월에 27.1%로 연중 가장 높은 검출율을 보였으며, 9, 10, 11월에도 각각 24.0%, 23.1%, 24.0%의 비교적 높은 검출율을 보였다 (Fig. 1B).

바이러스성 장관염의 경우 가장 중요한 원인체인 노로바이러스와 로타바이러스는 다른 기간에 비해 동절기에 높은 검출율을 나타냈으며, 아데노바이러스는 가을철에 보다 우세하게 나타났고, 아스트로바이러스의 경우는 계절적 특성이나 주기성은 관찰되지 않았다 (Fig. 2A).

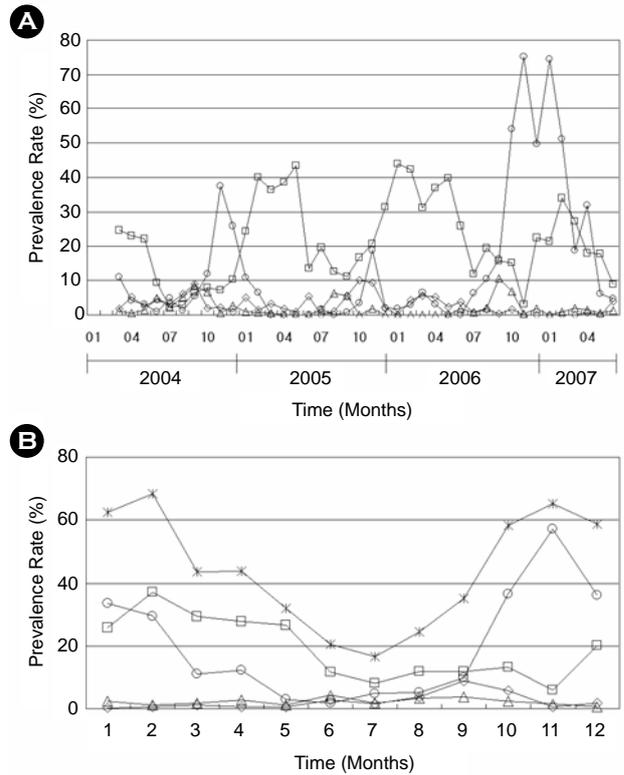


Figure 2. Prevalence of viral gastroenteritis in Seoul, Korea, 2004~2007. **A)** Yearly prevalence of bacterial gastroenteritis. **B)** Monthly average distribution of viral agents isolated from acute gastroenteritis patients. (*), Total viruses detected; (○), Norovirus; (□), Rotavirus; (◇), Adenovirus; (△) Astrovirus

바이러스에 대한 연중 월별 분포에서 이러한 특성은 보다 선명하게 드러나는데, 바이러스 전체적으로는 10월부터 2월까지의 검출율이 58.3%에서 68.4% 사이로 나타났으며, 6월, 7월, 8월의 검출율은 각각 20.6%, 16.5% 및 24.5%로 연중 가장 낮은 검출율을 보이는 시기로 관찰되었다 (Fig. 2B).

노로바이러스는 11월의 검출율이 57.2%에 달해 연중 가장 높은 빈도로 검출되었으며, 10월 (36.5%), 12월 (36.2%)에도 평균 검출율인 18.9%보다 높은 검출율을 보였다. 로타바이러스는 평균 19.7%의 검출율이 관찰되었으며, 시기적으로는 12월부터 증가하기 시작하여 5월까지 25% 이상의 검출율을 보이다가 여름이 되면서 감소하는 양상을 보이고 있었다. 아데노바이러스는 1월부터 6월까지의 검출율이 2.0% 미만으로 평균 검출율 2.5%보다 낮은 수준으로 출현한데 비해, 8, 9, 10월의 검출율은 각각 3.9%, 9.0% 및 6.0%로 우리나라에서 이른 가을에 해당하는 이 기간이 아데노바이러스의 epidemic peak인

Table 2. Detection of known etiologic agents of gastroenteritis in different age groups in Seoul, Korea, 2004~2007

| Age | No. of Samples | Viruses (%) | | | | | Bacteria (%) |
|-------|----------------|--------------|--------------|-----------|-----------|--------------|--------------|
| | | NV | RV | AdV | AstV | Sum | |
| < 1 | 2,853 | 501 (17.6) | 496 (17.4) | 69 (2.4) | 95 (3.3) | 1,161 (40.7) | 699 (24.5) |
| 1 | 1,132 | 312 (27.6) | 317 (28.0) | 50 (4.4) | 8 (0.7) | 687 (60.7) | 177 (15.6) |
| 2 | 471 | 129 (27.4) | 127 (27.0) | 14 (3.0) | 14 (3.0) | 284 (60.3) | 83 (17.6) |
| 3 | 281 | 63 (22.4) | 69 (24.6) | 6 (2.1) | 3 (1.1) | 141 (50.2) | 48 (17.1) |
| 4 | 202 | 32 (15.8) | 38 (18.8) | 7 (3.5) | 1 (0.5) | 78 (38.6) | 47 (23.3) |
| 5 | 134 | 29 (21.6) | 18 (13.4) | 4 (3.0) | 3 (2.2) | 54 (40.3) | 23 (17.2) |
| 6~14 | 375 | 63 (16.8) | 40 (10.7) | 8 (2.1) | 8 (2.1) | 119 (31.7) | 75 (20.0) |
| 15~30 | 79 | 3 (3.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.3) | 4 (5.1) | 7 (8.9) |
| 31~60 | 236 | 6 (2.5) | 3 (1.3) | 1 (0.4) | 5 (2.1) | 15 (6.4) | 28 (11.9) |
| > 61 | 195 | 6 (3.1) | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 5 (2.6) | 12 (6.2) | 17 (8.7) |
| Sum | 5,958 | 1,144 (19.2) | 1,109 (18.6) | 159 (2.7) | 143 (2.4) | 2,555 (42.9) | 1,204 (20.2) |

Abbreviation; NV (norovirus), RV (rotavirus), AdV (adenovirus), AstV (astrovirus)

것으로 조사되었다. 반면 아스트로바이러스의 경우는 특별한 계절성이나 주기성은 관찰되지 않았다.

급성장관염 원인체의 연령별 분포

연구기간 중 총 6,788건의 급성장관염 분변가검물을 검사하였으며, 이 중 연령 정보가 파악된 5,958건에 대해 각 연령군별 급성장관염 원인체의 분포를 분석하였다.

연령 정보가 파악된 5,958건에 대한 세균의 평균 검출율은 20.2%로 나타났으며, 연령층별로는 1세 이하에서 14세까지의 연령군에서는 15.6%부터 24.5% 사이의 검출율을 보인 반면, 15세 이상의 연령군에서는 8.7~11.9%의 검출율로 평균보다 낮은 수준이었다 (Table 2). 1세 이하와 4세 영유아 연령군에서는 24.5% 및 23.3% 검출율로 급성장관염 원인세균이 분리된 데 비해, 1, 2, 3세 및 5세 연령군에서는 15.6~17.6%의 검출율을 보여 평균 보다는 낮은 수준이었다.

바이러스성 장관염의 경우는 1세와 2세 연령군에서 60.7%와 60.3%의 검출율을 보였으며, 5세 이하의 연령군에서 38.6~60.7%의 검출율을 보였다 (Table 2). 6~14세 연령군에서의 바이러스 검출율은 31.7%였으며, 15세 이상의 연령군에서는 5.1~6.4%의 상당히 낮은 검출율을 나타냈다.

각 바이러스에 대한 연령별 검출율을 살펴보면, 연령이 파악된 5,958건 중 1,144건에서 노로바이러스가 검출되

어 평균 검출율이 19.2%이었으며, 로타바이러스가 18.6% (1,109/5,958건), 아데노바이러스가 2.7% (159/5,958건) 및 아스트로바이러스 2.4% (143/5,958건)의 검출율을 보였다. 노로바이러스 검출율이 가장 높은 연령군은 1세 (27.6%)와 2세 (27.4%) 연령군이었으며, 1세 이하부터 14세까지의 연령군에서 15.8% (4세)~27.6% (1세) 사이의 검출율을 보인 반면, 15세 이상 연령군에서는 검출율이 2.5~3.8%인 것으로 조사되었다 (Table 2). 로타바이러스의 경우는 1세 이하 연령군의 검출율이 17.4%인데 비해 1세부터 3세까지는 각각 28.0%, 27.0% 및 24.6%의 검출율을 보였으며, 검출율은 4세 (18.8%)와 5세 (13.4%) 및 6~14세 (10.7%)를 거치면서 점진적으로 감소하였고, 15세 이상 연령군에서는 로타바이러스가 거의 검출되지 않았다. 아데노바이러스 또한 1세 이하 연령군 (2.4%)보다는 1세 (4.4%)와 2세 (3.0%)에서 평균 이상의 검출율을 보였으며, 15세 이상 연령군에서는 거의 검출되지 않았다. 반면 아스트로바이러스는 1세 (0.7%)와 4세 (0.5%) 연령군을 제외하면 1.3~3.3% 사이의 평균적인 검출율이 전 연령층에서 관찰되었으며, 다른 바이러스성 장관염과는 달리 1세 이하 연령군의 검출율이 가장 높았다.

고 찰

본 연구에서는 서울지역 급성장관염의 역학자료를

축적하고, 그 유행 양상을 파악하고자 2004년 3월부터 2007년 6월까지 서울지역 10개 병, 의원으로부터 급성장 관염 환자의 분변가검물 6,788건을 채취하여 원인 병원체를 검출하였다. 이 중 4,343건 (64%)에서 감염성 원인체가 검출되었으며, 세균이 1,389건 (20.5%)에서 검출되었고, 바이러스가 2,955건 (43.5%)에서 검출되어, 세균에 비해 바이러스가 비교적 높게 검출되었다. 개별 원인체로는 로타바이러스와 노로바이러스가 각각 1,339건 (19.7%) 및 1,282건 (18.9%)이 검출되어 가장 우세한 것으로 나타났다. *S. aureus* (859건, 12.7%)와 *E. coli* (275건, 4.1%), 아데노바이러스 (170건, 2.5%), 아스트로바이러스 (164건, 2.4%) 및 *C. perfringens* (161건, 2.4%) 순으로 검출되었다.

노로바이러스의 경우, 2006년과 2007년에 검출율이 급증하였음이 관찰되었다 (Table 1). Kim 등 (18)의 보고에 의하면, 2004년과 2005년에 검출된 노로바이러스 중 유전형 GII.4의 출현빈도가 각각 26.7%와 55.9%였던 데 비해, 2006년과 2007년에는 93.4%와 84.7%로 증가되었다고 한다. 이로 미루어 볼 때, 2006년과 2007년 사이 서울지역에서 노로바이러스 GII.4 형의 대유행이 본 연구에서 조사된 노로바이러스의 검출율 증가에 영향을 미쳤을 것이라고 생각된다. 로타바이러스의 경우 2005년 검출율이 다른 연구기간에 비해 높게 나타났는데, 이는 기존의 P[8] 특이 primer인 1-T1의 결합부위에 5개의 뉴클레오타이드 치환이 일어난 로타바이러스 P[8] 변이주의 유행과 관련이 있을 것이라고 생각된다 (19). 아데노바이러스의 경우는 2년 주기의 검출율 증가가 관찰되었으며, 아스트로바이러스는 2004년 이후 점진적인 검출율 하락이 관찰되었는데, 이러한 현상의 주기성, 역학적 원인이나 의의에 대해서는 보다 장기간의 감시를 통해 결론 내려야 할 것으로 생각된다.

Huh 등 (20)은 본 연구와 유사한 방법으로 수행된 2001년부터 2005년까지 경기도지역의 바이러스성 급성장 관염 조사에서 바이러스가 검출된 2,908건 중 로타바이러스가 66.7%, 노로바이러스가 12.6%, 아스트로바이러스가 11.9%, 아데노바이러스가 2.6%였다고 보고한 바 있다. 그러나 본 연구에서 검출된 2,955건의 바이러스 중 로타바이러스가 45.3%, 노로바이러스는 43.4%, 아데노바이러스가 5.7%, 아스트로바이러스가 5.5%로 나타나 경기도에서의 결과와는 많은 차이를 보였다. 이러한 차이는 2006년 동절기부터 2007년 사이에 발생했던 노로바이러스의 유행에 의해 본 연구의 노로바이러스 검출율이 크게 상

승한 반면 로타바이러스의 비중은 상대적으로 낮아졌기 때문이라고 사료된다. 또한 아데노바이러스와 아스트로바이러스 검출률이 서울과 경기지역에서 차이를 보이는 것을 고려하면, 지역별, 시기별로 유행하는 원인체의 편차가 있음을 추정할 수 있다.

일반적으로 로타바이러스는 온대지역에서 겨울철에 유행하는 것으로 알려져 있으나 (21, 22), 본 연구에서는 그 유행시기가 12월부터 5월까지로 일부 이행되었음이 관찰되었다. 그러나 스페인에서 1998년 10월부터 수행된 4년간의 감시에서 2001년부터 2002년 사이에 epidemic peak (39%)가 봄철 (5~7월)에 발생하였음을 보고한 경우나 (23), 일본에서 1983년부터 2003년까지의 "National Epidemiological Surveillance of Infectious Disease Program"을 분석한 결과 로타바이러스의 발생이 겨울에서 이른 봄으로 이행하고 있다고 보고한 경우 (24) 등 본 연구 결과와 유사한 결과를 나타내는 보고도 있었다. 그러나 로타바이러스 유행시기의 이행이 발생하는 이유가 불분명하다는 (22) 보고도 있어 국내에서 발생한 로타바이러스의 유행시기의 이행 원인을 파악하기 위해서는 보다 다년간의 자료에 대한 축적이 필요할 것으로 사료된다.

대부분의 연구에서 아스트로바이러스 감염은 온대성 기후지역에서는 동절기에 높은 빈도로 발생하며 아열대성 기후지역에서는 건기보다는 우기에 집중적으로 발생하는 것으로 알려져 있다 (25, 26). 그러나 Giordano 등 (27)은 동절기와 하절기의 아스트로바이러스 감염의 발생이 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않는다고 보고한 바 있으며, 본 연구에서도 아스트로바이러스 발생율에 계절적 요인은 없는 것으로 나타났다. 아데노바이러스의 경우 본 연구에서는 가을철에 해당하는 8~10월 사이에 검출율의 증가가 관찰되었는데, 이는 11~12월의 epidemic peak를 보고한 Shimizu 등 (28)의 결과보다는 2개월 가량 앞선 것이었다. 아스트로바이러스 및 아데노바이러스 발생의 계절별 요인에 대한 결론은 보다 민감도 높은 검출방법을 이용한 광범위하고 장기간의 감시를 통해 얻을 수 있을 것으로 판단하며, 급성장관염 실험실 감시사업이 이러한 결론 도출에 중요한 역할을 할 것으로 기대한다.

급성장관염에 취약한 연령층이 5세 이하의 영유아이므로 (1~3, 29) 대부분의 바이러스성 급성장관염 감시는 영유아를 대상으로 하고 있으며, 본 연구에서도 대부분의 급성장관염 환자는 1세 미만의 영유아들이었다. 노로

바이러스, 로타바이러스, 그리고 아데노바이러스의 경우 5세까지의 감염률은 통상 평균 이상의 높은 수준인데 비해, 15세 이상의 연령층에서는 바이러스 검출율이 크게 저하되는 경향을 보였다. 그러나 아스트로바이러스의 연령별 분포는 15세 이상 연령층에서 11건이 검출되어 1.3~2.6%의 감염률을 보였는데, 이 11건은 모두 효소면역법에서 양성으로 판정되었으나, Mon340/348 및 Mon269/270 primer를 이용한 RT-PCR에서는 아스트로바이러스 유전자가 검출되지 않았던 가검물들이었다. 아스트로바이러스 감염의 대부분이 영유아에서 발생한다는 여러 보고들 (30~33)에 비교하면, 본 연구에서 나타난 15세 이상 연령층의 아스트로바이러스 감염은 효소면역진단법의 위양성 결과일 것으로 추정된다. 효소면역진단법은 시간, 인력, 비용을 절감할 수 있는 좋은 진단방법이긴 하지만, 아스트로바이러스 진단 키트의 민감도가 약 50% (34)에서 70% (35, 36)에 불과하다는 보고가 있었으며, 특히 Gabbay 등 (36)은 효소면역진단법과 RT-PCR을 병행한 실험에서 13.9%가 효소면역법에서만 양성반응을 나타냈다고 보고한 바 있어, 보다 정확한 역학자료를 확보하기 위해서는 효소면역진단법과 RT-PCR에 의한 진단이 병행되어야 할 것으로 생각한다.

본 연구에서의 감시 결과는 서울지역의 급성장관염 발생에 대한 많은 역학적 자료를 제공하고 있으며, 진단방법의 개선과 장기적인 감시의 진행을 통해 우리 사회의 급성장관염 발생에 대한 보다 많은 정보들을 축적하는데 기여할 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO Child Health Epidemiology Reference Group. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005;365:1147-52.
- 2) Victora CG, Bryce J, Fontaine O, Monasch R. Reducing deaths from diarrhoea through oral rehydration therapy. *Bull World Health Organ* 2000;78:1246-55.
- 3) Tucker AW, Haddix AC, Bresee JS, Holman RC, Parashar UD, Glass RI. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *JAMA* 1998;279:1371-6.
- 4) Green KY. Caliciviridae: The Noroviruses. In: *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 949-80.
- 5) Fankhauser RL, Monroe SS, Noel JS, Humphrey CD, Bresee JS, Parashar UD, Ando T, Glass RI. Epidemiologic and molecular trends of "Norwalk-like viruses" associated with outbreaks of gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis* 2002;186:1-7.
- 6) Lopman BA, Reacher MH, Van Duynhoven Y, Hanon FX, Brown D, Koopmans M. Viral gastroenteritis outbreaks in Europe, 1995-2000. *Emerg Infect Dis* 2003;9:90-6.
- 7) Lynch M, Painter J, Woodruff R, Braden C. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for foodborne-disease outbreaks-United States, 1998-2002. *MMWR Surveill Summ* 2006;55:1-42.
- 8) Svraka S, Duizer E, Vennema H, de Bruin E, van der Veer B, Dorresteyn B, Koopmans M. Etiological role of viruses in outbreaks of acute gastroenteritis in the Netherlands from 1994 through 2005. *J Clin Microbiol* 2007;45:1389-94.
- 9) Le Guyader FS, Bon F, DeMedici D, Parnaudeau S, Bertone A, Crudeli S, Doyle A, Zidane M, Suffredini E, Kohli E, Maddalo F, Monini M, Gallay A, Pommepuy M, Pothier P, Ruggeri FM. Detection of multiple noroviruses associated with an international gastroenteritis outbreak linked to oyster consumption. *J Clin Microbiol* 2006;44:3878-82.
- 10) Webby RJ, Carville KS, Kirk MD, Greening G, Ratcliff RM, Crerar SK, Dempsey K, Sarna M, Stafford R, Patel M, Hall G. Internationally distributed frozen oyster meat causing multiple outbreaks of norovirus infection in Australia. *Clin Infect Dis* 2007;44:1026-31.
- 11) Simmons G, Garbutt C, Hewitt J, Greening G. A New Zealand outbreak of norovirus gastroenteritis linked to the consumption of imported raw Korean oysters. *N Z Med J* 2007;120:U2773.
- 12) Hjertqvist M, Johansson A, Svensson N, Abom PE, Magnusson C, Olsson M, Hedlund KO, Andersson Y. Four outbreaks of norovirus gastroenteritis after consuming raspberries, Sweden, June-August 2006. *Euro Surveill* 2006;11:E060907.1.
- 13) Falkenhorst G, Krusell L, Lisby M, Madsen SB, Böttiger B, Mølbak K. Imported frozen raspberries cause a series of norovirus outbreaks in Denmark, 2005. *Euro Surveill* 2005;10:E050922.2.
- 14) Cotterelle B, Drougard C, Rolland J, Becamel M, Boudon M, Pinede S, Traoré O, Balay K, Pothier P, Espié E. Outbreak of norovirus infection associated with the consumption of frozen raspberries, France, March 2005. *Euro Surveill* 2005;10:E050428.1.
- 15) Schenkel K, Williams C, Eckmanns T, Poggensee G, Benzler J, Josephsen J, Krause G. Enhanced surveillance of infectious

- diseases: the 2006 FIFA World Cup experience, Germany. *Euro Surveill* 2006;11:234-8.
- 16) Cho SH, Kim JH, Kim JC, Shin HH, Kang YH, Lee BK. Surveillance of bacterial pathogens associated with acute diarrheal disease in the Republic of Korea during one year, 2003. *J Microbiol* 2006;44:327-35.
 - 17) Noel JS, Lee TW, Kurtz JB, Glass RI, Monroe SS. Typing of human astroviruses from clinical isolates by enzyme immunoassay and nucleotide sequencing. *J Clin Microbiol* 1995;33:797-801.
 - 18) Kim EJ, Park SH, Song MO, Kim MS, Kim MY, Cheon DS, Jeong HS, Kim CJ. Genetic distribution of human noroviruses detected from acute gastroenteritis patients in Seoul. *Kor J Microbiol* 2008;44:135-9.
 - 19) Lee JI, Song MO, Chung JY, Han TH, Ahn YM, Seo JW, Kim MS, Kim MY, Kim WY, Lee CH. Outbreak of rotavirus variant P[8] in Seoul, South Korea. *J Med Virol* 2008;80:1661-5.
 - 20) Huh JW, Kim WH, Moon SG, Lee JB, Lim YH. Viral etiology and incidence associated with acute gastroenteritis in a 5-year survey in Gyeonggi province, South Korea. *J Clin Virol* 2009;44:152-6.
 - 21) Brandt CD, Kim HW, Rodriguez WJ, Arrobio JO, Jeffries BC, Parrott RH. Rotavirus gastroenteritis and weather. *J Clin Microbiol* 1982;16:478-82.
 - 22) Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Infect Dis* 1998;4:561-70.
 - 23) Sánchez-Fauquier A, Wilhelmi I, Colomina J, Cubero E, Roman E. Diversity of group A human rotavirus types circulating over a 4-year period in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol* 2004;42:1609-13.
 - 24) Suzuki H, Sakai T, Tanabe N, Okabe N. Peak rotavirus activity shifted from winter to early spring in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:257-60.
 - 25) Cruz JR, Bartlett AV, Herrmann JE, Cáceres P, Blacklow NR, Cano F. Astrovirus-associated diarrhea among Guatemalan ambulatory rural children. *J Clin Microbiol* 1992;30:1140-4.
 - 26) Mendez E, Arias CF. Astroviruses. In: *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 981-1000.
 - 27) Giordano MO, Martinez LC, Isa MB, Paez Rearte M, Nates SV. Childhood astrovirus-associated diarrhea in the ambulatory setting in a Public Hospital in Cordoba City, Argentina. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2004;46:93-6.
 - 28) Shimizu H, Phan TG, Nishimura S, Okitsu S, Maneekarn N, Ushijima H. An outbreak of adenovirus serotype 41 infection in infants and children with acute gastroenteritis in Maizuru City, Japan. *Infect Genet Evol* 2007;7:279-84.
 - 29) Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ* 2003;81:197-204.
 - 30) Dennehy PH, Nelson SM, Spangenberg S, Noel JS, Monroe SS, Glass RI. A prospective case-control study of the role of astrovirus in acute diarrhea among hospitalized young children. *J Infect Dis* 2001;184:10-5.
 - 31) Guerrero ML, Noel JS, Mitchell DK, Calva JJ, Morrow AL, Martínez J, Rosales G, Velázquez FR, Monroe SS, Glass RI, Pickering LK, Ruiz-Palacios GM. A prospective study of astrovirus diarrhea of infancy in Mexico City. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:723-7.
 - 32) Herrmann JE, Taylor DN, Echeverria P, Blacklow NR. Astroviruses as a cause of gastroenteritis in children. *N Engl J Med* 1991;324:1757-60.
 - 33) Rodriguez-Baez N, O'Brien R, Qiu SQ, Bass DM. Astrovirus, adenovirus, and rotavirus in hospitalized children: prevalence and association with gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:64-8.
 - 34) Rohayem J, Berger S, Juretzek T, Herchenroder O, Mogel M, Poppe M, Henker J, Rethwilm A. A simple and rapid single-step multiplex RT-PCR to detect norovirus, astrovirus and adenovirus in clinical stool samples. *J Virol Methods* 2004;118:49-59.
 - 35) Walter JE, Mitchell DK, Guerrero ML, Berke T, Matson DO, Monroe SS, Pickering LK, Ruiz-Palacios G. Molecular epidemiology of human astrovirus diarrhea among children from a periurban community of Mexico City. *J Infect Dis* 2001;183:681-6.
 - 36) Gabbay YB, Leite JP, Oliveira DS, Nakamura LS, Nunes MR, Mascarenhas JD, Heinemann MB, Linhares AC. Molecular epidemiology of astrovirus type 1 in Belem, Brazil, as an agent of infantile gastroenteritis, over a period of 18 years (1982~2000): Identification of two possible new lineages. *Virus Res* 2007;129:166-74.