



Impact of Rotavirus Infection on Neonatal Hyperbilirubinemia

Mee Hong, MD,
Jung Hyun Lee, MD

Department of Pediatrics, St. Vincent's
Hospital, College of Medicine, The
Catholic University of Korea, Seoul,
Korea

Received: 13 March 2019

Revised: 22 April 2019

Accepted: 5 May 2019

Correspondence to

Jung Hyun Lee, MD
Department of Pediatrics, St. Vincent's
Hospital, College of Medicine, The
Catholic University of Korea, 93
Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon
16247, Korea

Tel: +82-31-881-8901

Fax: +82-31-248-5520

E-mail: ljhpmed@catholic.ac.kr

Copyright© 2019 by The Korean Society
of Perinatology

This is an Open Access article distributed
under the terms of the Creative Com-
mons Attribution Non-Commercial
License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits
unrestricted non-commercial use,
distribution, and reproduction in any
medium, provided that the original work
is properly cited.

Objective: Rotavirus (RV) infection is a common health issue in neonatal wards. Clinical outcomes include diarrhea, fever, and poor appetite. We aimed to assess the impact of RV infection on aggravation of neonatal hyperbilirubinemia and on the bilirubin response to phototherapy.

Methods: We analyzed the clinical data of 101 newborns with jaundice admitted to a neonatal ward from 2009 to 2017. Patients were divided into RV-positive and RV-negative groups, according to the RV antigen in stool samples. Statistical analyses were used to assess the RV impact on neonatal jaundice.

Results: Fifty newborns (49.5%) had RV infection. No significant differences were found between the two groups concerning mean gestational age, birthweight, age at admission, postnatal weight loss, blood urea nitrogen, base excess, and bilirubin values at admission and duration of phototherapy. The frequency of stool pass and the hospitalization period were significantly higher in the RV-positive group ($P=0.002$ and $P=0.009$, respectively). The lower the gestational age, the greater the severe jaundice (odds ratio, 0.713; $P=0.028$).

Conclusion: The incidence of RV infection was surprisingly high in newborns with jaundice, having a significant impact on hospitalization time, but not on hyperbilirubinemia severity and phototherapy duration. Rotavirus is highly contagious therefore, screening tests for RV infection should be included as part of the evaluation of jaundiced infants admitted to neonatal ward and prevent transmission.

Key Words: Neonate, Jaundice, Rotavirus, Phototherapy

서론

로타바이러스는 1973년 Bishop 등¹이 처음으로 발견하였으며 신생아의 감염은 1975년 Totterdell 등²에 의하여 처음 보고되었고 전염력이 매우 높아 신생아실과 신생아 중환자실에서 중요한 원내 감염균으로 알려져 있다.³ 대부분의 신생아 로타바이러스 감염은 증상이 없거나 경미해서 감염 그 자체가 장염을 의미하는 것은 아니다. 이런 특징으로 인하여 원내 감염 전파가 용이하며 감염관리 차원에서 감염 유무를 확인하는 검사가 필요하다.⁴

신생아의 로타바이러스 감염은 설사, 탈수, 대사성 산증을 보이거나 괴사성 장염으로 나타나기도 하고, 심하면 사망에까지 이르게 할 수 있다.² Park 등⁵은 1개월 이상의 영유아일 경우 로타바이러스 감염의 3대 증상인 설사, 구토, 발열이 주로 나타나는데 비하여 신생아에서는 설사, 대사성 산증, 황달이 흔한 증상으로 나타난다고 하였으며 Baek 등⁶은 신생아감염의 가장 흔한 증상이 황달의 발현 또는 악화라고 보고하였다. Chung 등⁷의 연구에서도 미숙아는 황달, 수유부진, 체중증가 지연이 나타났고 만삭아는 설사, 수유 부진, 황달이 흔한 증상이었다.

신생아 황달은 신생아기 입원의 주요 질환으로,⁸ Kwon 등⁹의 연구에서 황달로 입원한 신생아의 나이는 평균 출생 후 4일이었고, Lee 등¹⁰은 출생 후 6일이었으며 두 연구의 혈청 빌리루빈 기준은 각각 12 mg/dL와 13 mg/dL 이상이였다. 이런 신생아 황달의 발생에 로타바이러스 감염이 기여하는지 또는 황달이 나타나는 그 나이가 신생아 로타바이러스 감염이 호발하는 시기와 부합하는 것인지에 대한 연구는 부족하다.^{4,8}

이에 저자들은 황달로 주소로 입원한 신생아를 로타바이러스 양성군과 음성군으로 나누어 비교 분석하고, 로타바이러스 감염이 신생아 황달의 중증도와 치료 과정에 영향을 끼치는지 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2009년 11월부터 2017년 12월까지 황달을 주소로 전원되어 입원한 신생아를 대상으로 의무기록지를 후향적으로 조사하였다. 혈액형 부적합증을 포함한 용혈성 질환, 패혈증, 요로감염, 두혈중, 적혈구과다증, 선천성 갑상선 기능저하증, 호흡기 바이러스질환, 담즙 정체증, 선천성 대사이상 질환, 선천성 기형, 재태 연령 35주 미만으로 출생한 경우는 연구에서 제외하였다. 가톨릭대학교 성빈센트병원 임상연구 윤리위원회의 승인 하에 연구를 진행하였다(VC 201 VC17RESI0220).

2. 방법

로타바이러스 감염의 진단은 입원 직후 신생아의 대변을 채취하고 ASAN Easy Test Rota strip (Asan Pharmaceutical, Hwaseong, Korea)을 이용해서 group A 바이러스 항원을 면역크로마토그래피법으로 검출하였다. 그 결과, 항원 양성인 신생아는 다른 환자들과 분리하여 격리실로 입실하였다. 입원 직후 별도의 대변 검체를 채취해서 효소 면역 법으로 로타바이러스 항원검사를 시행하였고 두 가지 모두 양성인 신생아를 로타바이러스 감염군으로 정의하였다.

로타바이러스 감염군과 대조군 간에 재태 연령, 출생 체중, 쌍생아, 입원 당시 나이, 성별, 모유 수유, 입원 일수를 조사하였다. 신생아의 배변은 입원 후 4시간 간격으로 확인하였고, 배변 횟수는 24시간 기준으로 배변이 묻은 기저귀 수 중 가장 많았던 날의 횟수로 정의하였다. 수유 부진을 확인하기 위하여 입원 후 24시간 동안의 체중 당 수유량을 조사하였다. 발열은 입원 전 또는 이후 24시간 동안 38°C 이상으로 체온이 상승한 경우로 정의하였다. 혈청 총 빌리루빈, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), albumin을 측정하였고, 탈수와 전해질 불균형을 확인하기 위하여 출생 체중 대비 입원 당시의 체중 변화(%), blood urea nitrogen (BUN), 나트륨 (Na), 염기과잉(base excess, BE), pH를 조사하였다. 혈액검사 후 American Academy of Pediatrics 가이드라인에 따라 광선치료를 개시하였고 치료기는 동일하게 한 대를 사용하였다. 치료 개시 후 4-6시간 간격으로 측정된 빌리루빈 수치가 12 mg/dL

이하에 도달하기까지 걸린 시간을 광선치료 시간으로 기록하였다. 입원 후에는 3시간 간격으로 수유하였고, 수유량을 제한하거나 중단하지 않았다. 광선치료를 하는 동안 하루 총 수액량 180-200 mL/kg/day를 목표로 수액 공급을 하였으며 첫 24시간 동안의 공급량을 비교하였고 경험적 항생제 치료를 한 경우는 없었다. 황달로 입원하기 전 신생아가 산후조리원을 이용하였는지, 가정으로부터의 입원이었는지를 조사하였다.

통계분석은 IBM SPSS statistics version 20 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 사용하였다. 두 군 간의 평균값 비교를 위하여 students' *t*-test, 범주형 변수의 비교를 위하여 chi-squared test 또는 Fisher's exact test를 사용하였다. 교란변수의 영향을 통제하기 위하여 로지스틱 회귀분석을 하였고 $P<0.05$ 인 경우 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

결과

신생아 101명 중 로타바이러스 감염군은 50명(49.5%)이고 대조군은 51명(50.5%) 이었다. 로타바이러스 감염군의 평균 재태 연령은 38주 3일, 출생 체중 3,171 g이었고 대조군의 재태 연령은 38주 2일, 출생 체중 3,072 g이었다. 황달로 입원할 당시 나이는 출생 후 2일부터 21일 사이였고 감염군의 평균 나이 6.2일, 대조군 6.9일로 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 로타바이러스 감염군에서 산후조리원을 이용한 신생아는 38%, 대조군은 13.7%로 유의하게 감염군이 많았다. 두 군 모두에서 남자가 많았으나 두 군 간에는 성별에서 차이가 없었다(Table 1).

입원 이후 평균 배변 횟수(24시간 기준)는 로타바이러스 감염군 5.2회/일, 대조군 3.8회/일로 로타바이러스 감염군에서 통계적으로 유의하게 많았다($P<0.05$). 모유 수유아는 분유 수유 또는 혼합 수유아에 비하여 배변이 묽고 그 횟수가 많을 수도 있어서 완전 모유 수유군과 그렇지 않은 군의 배변 횟수를 비교한 결과, 완전 모유 수유군 4.9±2.6회/일, 대조군 4.5±2.3회/일로 유의한 차이가 없었다($P=0.533$). 로타바이러스 감염군과 대조군 각각 모유 수유만 한 경우는 6%, 17.6%였고 혼합 수유는 각각 56%, 70.6%로 대조군이 모유 수유한 경우가 더 많았으나 통계적인 차이를 보이지는 않았다. 입원 당시 체중과 출생 체중 간 차이를 비교하였을 때 로타바이러스 감염군이 2.4%, 대조군이 1.6% 감소하였으나 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 입원 후 24시간 동안의 수유량은 로타바이러스 감염으로 인한 수유 부진 유무를 알아보고자 조사하였는데 감염군은 평균 168 mL/kg/day, 대조군 187 mL/kg/day였고 감염군의 수유량이 유의하게 적었다($P=0.031$) (Table 1).

로타바이러스 감염군과 대조군 간의 혈액 pH, BE, BUN, Na, albumin 수치는 크게 차이가 없었다. 연속변수로 처리한 ALT는 AST와 다르게 유의한 차이(16 ± 9.8 IU/L vs. 12.3 ± 4.2 IU/L, $P < 0.05$)를 보였지만 정상 범위 안에서의 차이였기 때문에 임상적으로는 그 의미를 찾기 어려웠다. 입원 당시 경피적 측정기를 이용한 빌리루빈 수치는 감염군에서 통계학적으로 유의하게 더 낮았으나(16.9 mg/dL vs. 18.1 mg/dL, $P < 0.05$) 혈청 총 빌리루빈은 평균 18.0 mg/dL, 대조군은 18.9 mg/dL로 차이가 없어서 임상적 의미는 없을 것으로 생각된다. 로타바이러스 감염군의 평균 광선치료 시간(빌리루빈 수치가 처음으로 12 mg/dL 이하에 도달하기까지 걸린 시간)은 23.1 시간, 대조군은 22.4 시간이었으며 평균 재원 일수는 감염군과 대조군 각각 5.4 일, 4.4 일이었고 감염군의 입원 기간이 유의하게 길었다(Table 1).

로타바이러스 감염군의 평균 배변 횟수가 5.2 회/일이었으므로 배변 횟수가 5 회 이상인 경우 유증상군(26 명), 5 회 미만인 경

우 무증상군(24 명)으로 분류하여 각각 대조군과 비교하였다. 무증상군과 대조군을 비교한 결과 통계적으로 유의한 차이가 있는 항목은 없었으며 배변 횟수가 5 회 이상인 유증상군과 대조군을 비교한 결과 경피적 측정기를 이용한 빌리루빈 수치는 유증상 감염군 16.6 mg/dL, 대조군 18.1 mg/dL로 유증상 감염군에서 오히려 유의하게 낮았으나($P = 0.021$) 혈청 총 빌리루빈은 두 군 간에 차이가 없었다. 광선치료 시간은 두 군 간에 차이가 없었으나 입원 기간은 유증상 감염군 5.6 일, 음성군 4.4 일로 유증상 감염군이 유의하게 길었다($P = 0.037$) (Table 2).

신생아 황달의 총 빌리루빈 수치에 영향을 끼치는 요인을 찾고자 로지스틱 회귀분석을 하였다. 입원시 평균 빌리루빈 수치가 감염군 18 mg/dL, 대조군 18.9 mg/dL였기 때문에 혈청 빌리루빈 수치를 이분형 명목변수로 처리(≥ 18 mg/dL vs. < 18 mg/dL)하였고 혈청 총 빌리루빈은 재태 연령(odds ratio, 0.713 ; 95% confidence interval, $0.527-0.964$; $P = 0.028$)과만 연관이 있었던 반면에 체중 감소, 입원시 나이, 수유량, 배변 횟수, 로타바이러스 감염 유무는 유의한 요인이 아니었다(Table 3). 로타바이러스 감염군 내에서 탈수의 중증도가 빌리루빈 수치에 영향을 미치는지 알아보기 위하여 빌리루빈 수치를 이분형 명목변수로 처리(≥ 18 mg/dL vs. < 18 mg/dL)하여 로지스틱 회귀분석을 한 결과 체중 감소, 수유량, 배변 횟수는 영향이 없

Table 1. Demographic Characteristics and Laboratory Levels in Neonatal Jaundice with and without Rotavirus Antigen

	RV-positive (n=50)	RV-negative (n=51)	P-value
Gestational age (weeks)	38.3 ± 1.4	38.2 ± 1.6	0.640
Birthweight (g)	$3,171 \pm 451$	$3,072 \pm 398$	0.263
Male (%)	66.0	52.9	0.181
Exclusive breastfeeding (%)	6.0	17.6	0.071
Age at admission (days)	6.2 ± 1.9	6.9 ± 3.7	0.241
Body weight at admission (g)	$3,091 \pm 457$	$3,022 \pm 455$	0.454
Use of postdelivery facility (%)	38.0	13.7	0.005
Defecation frequency	5.2 ± 2.5	3.8 ± 1.8	0.002
Body weight change (%)	-2.4 ± 4.1	-1.6 ± 5.7	0.446
Feeding amount (mL/kg/day)	168 ± 49	187 ± 34	0.031
Blood pH	7.39 ± 0.82	7.38 ± 0.52	0.678
Base excess (mmol/L)	-4.0 ± 3.6	-3.7 ± 3.5	0.660
BUN (mg/dL)	6.4 ± 3.7	6.3 ± 2.9	0.872
Sodium (mEq/L)	138.2 ± 3.8	138.1 ± 3.1	0.857
TcB (mg/dL)	16.9 ± 2.5	18.1 ± 2.8	0.028
TSB (mg/dL)	18.0 ± 3.7	18.9 ± 4.0	0.276
AST (IU/L)	34.1 ± 11.5	33.6 ± 12.4	0.850
ALT (IU/L)	16.0 ± 9.8	12.2 ± 4.2	0.012
Albumin (g/dL)	3.5 ± 0.27	3.5 ± 0.27	0.632
Duration of phototherapy (hours)	23.1 ± 14.6	22.4 ± 14.5	0.786
Hospital stay (days)	5.4 ± 2.3	4.4 ± 1.4	0.009

Values are presented as mean \pm standard deviation or number.

Abbreviations: RV, rotavirus; BUN, blood urea nitrogen; TcB, transcutaneous bilirubin; TSB, total serum bilirubin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

Table 2. Demographic Characteristics and Laboratory Levels in Neonatal Jaundice with Symptomatic Rota Viral Infection and without Rotavirus Antigen

	RV-positive symptomatic (n=26)	RV-negative (n=51)	P-value
Body weight change (%)	-2.5 ± 3.5	-1.6 ± 5.7	0.500
Feeding amount (mL/kg/day)	168 ± 52	187 ± 35	0.065
Blood pH	7.39 ± 0.8	7.38 ± 0.52	0.479
Base excess (mmol/L)	-3.9 ± 4.2	-3.7 ± 3.5	0.887
BUN (mg/dL)	5.9 ± 2.9	6.3 ± 2.9	0.652
Sodium (mEq/L)	137 ± 3.7	138.1 ± 3.1	0.400
TcB (mg/dL)	16.6 ± 2.2	18.1 ± 2.8	0.021
TSB (mg/dL)	17.3 ± 2.6	18.9 ± 4.0	0.142
AST (IU/L)	37.4 ± 11.3	33.6 ± 12.4	0.193
ALT (IU/L)	17.8 ± 11.6	12.2 ± 4.2	0.026
Albumin (g/dL)	3.5 ± 0.24	3.5 ± 0.27	0.309
Duration of phototherapy (hours)	25 ± 15.6	22.4 ± 14.5	0.467
Hospital stay (days)	5.6 ± 2.5	4.4 ± 1.4	0.037

Values are presented as mean \pm standard deviation.

Abbreviations: RV, rotavirus; BUN, blood urea nitrogen; TcB, transcutaneous bilirubin; TSB, total serum bilirubin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

Table 3. Multivariate Analysis of the Risk Factors for Neonatal Jaundice Using Serum Bilirubin

	Odds ratio (95% confidence interval)	P-value
Gestational age	0.713 (0.527-0.964)	0.028
Weight change	0.987 (0.901-1.082)	0.784
Age at admission	1.123 (0.956-1.319)	0.157
Stool frequency	1.109 (0.908-1.354)	0.312
Feeding amount	1.002 (0.992-1.012)	0.737
Albumin	3.646 (0.641-20.722)	0.145
Rotavirus infection	0.956 (0.399-2.292)	0.920

Table 4. Multivariate Analysis of the Risk Factors for Neonatal Jaundice Using Serum Bilirubin in Rotaviral infection

	Odds ratio (95% confidence interval)	P-value
Gestational age	0.785 (0.480-1.285)	0.336
Weight change	1.127 (0.951-1.336)	0.166
Age at admission	0.979 (0.692-1.385)	0.904
Stool frequency	0.934 (0.724-1.206)	0.602
Feeding amount	1.001 (0.989-1.014)	0.825
Albumin	4.565 (0.406-51.303)	0.219

었고 그 외 알부민, 입원시 나이, 재태 연령 역시 유의한 요인이 아니었다(Table 4).

고찰

본 연구는 로타바이러스 감염이 신생아 황달을 악화시키고 치료에 영향을 끼치는지 조사하였다. 로타바이러스는 영유아에게 위장관염을 일으키는 주된 원인이며 1975년 Totterdell 등²이 신생아에서의 감염을 보고한 이후 신생아실 또는 신생아 중환자실 원내감염의 중요 병원체로써 주목받고 있다.¹¹ 본 연구에서도 로타바이러스 감염군 50명(49.5%), 대조군은 51명(50.5%)으로 그 비율이 높은 편이며 Hwang과 Kim⁴의 연구에서도 황달 환자 중 42%가 로타바이러스 양성으로 비슷한 결과를 보고하였다. 영유아 감염과는 달리 신생아 로타바이러스 감염에서는 황달이 동반될 수 있다고 알려져 있으며^{7,12,13} 탈수나 산증이 그 원인으로 추정되고 있다. 대사성 산증은 빌리루빈이 알부민에 결합하는 것을 방해하여 간접 빌리루빈의 수치를 증가시킬 수 있기 때문이다.¹³ 신생아 로타바이러스 감염의 흔한 증상으로 설사가 있는데 Kim¹¹은 설사 증상이 있던 신생아 로타바이러스 감염 환자 중 반 이상에서 대사성 산증이 동반되었다

고 보고하였다. 본 연구에서 로타바이러스 감염군과 대조군 간에 배변 횟수와 수유량은 차이가 있었지만 그에 비하여 임상적 또는 통계적으로 유의한 수준의 산증 또는 탈수를 시사할 만한 검사 결과를 얻지는 못하였고 혈청 빌리루빈 수치 또한 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

신생아 로타바이러스는 무증상 감염의 형태로 나타나는 경우가 빈번한데⁴ 이는 신생아에서 감염을 일으키는 유전자형이 영유아와 다르고, 그 외에도 위장관의 미성숙, 산모로부터 받은 면역 등이 그 원인으로 알려져 있다.¹⁴ 국내에 2007년부터 로타바이러스 백신이 도입된 후 영유아의 로타바이러스 장염 빈도는 감소하였으나 신생아는 백신 접종 대상이 아니며 분만 후 개별적으로 모자동실을 하거나 가정으로 가지 않고 산후조리원이나 신생아 중환자실 등의 집단시설에 상당 기간 머물러 있는 경우 로타바이러스 감염에 노출될 위험이 증가한다.^{11,15} 본 연구에서도 황달로 입원할 당시의 신생아 나이가 로타바이러스 감염군과 대조군 간 차이가 없었음에도 산후조리원을 통한 입원율은 감염군에서 유의하게 높은 것을 확인할 수 있었으며 양성군 50명 중 2014년 이전이 10명인데 비하여 2015년 이후에 40명으로 많았는데 이는 산후조리원의 대중화와 연관이 있을 것으로 생각된다. 영유아는 추운 계절에 많이 발생한다고 알려져 있으나 열대지방의 경우는 계절별로 발생률의 변화가 거의 없으며 온도와 습도가 일정하게 유지되는 신생아실에서도 연중 비교적 일정하게 발생한다.¹⁶

Hwang과 Kim⁴은 로타바이러스 감염이 신생아 황달의 발생 위험인자 중 하나라고 하였으나 황달로 입원한 신생아만 다시 분석하였을 때, 로타바이러스 감염 유무가 혈청 빌리루빈 수치에 끼치는 영향은 다른 요인들에 비하여 크지 않았다. 본 연구는 신생아 황달의 발생과 로타바이러스 감염이 연관 있는지를 조사한 것이 아니라 로타바이러스가 신생아 황달의 중증도와 치료 과정에 영향을 끼치는지를 조사하였으며 혈청 빌리루빈을 기준으로 로지스틱 회귀분석한 결과는 재태 연령만 위험인자 인 것을 알 수 있었다. 감염군 내에서 로지스틱 회귀분석한 결과 역시 탈수를 시사하는 체중 감소, 수유량, 배변 횟수는 위험인자가 아니었다. 입원시 나이는 Hwang과 Kim⁴의 연구에서 신생아 황달 발생의 위험인자 중 하나였는데 황달로 입원하는 신생아의 나이는 출생 7일 이후인 경우보다 7일 이하가 많았다고 보고하였다. 또한 신생아 황달과는 무관하게 출생 후 신생아의 나이에 따른 로타바이러스 검출률을 조사하였던 Perez-Schael 등¹⁷의 연구를 보면 생후 2주경 신생아의 57%가 양성되었고 이 중 다수는 이미 생후 1주 이내에 양성되었다. 황달을 주소로 입원한 신생아만을 대상으로 한 본 연구에서도 이와 비슷하였는데 로타바이러스 감염군의 입원시 평균 나이의 50백분위수는 6일,

75백분위수는 8일이었다. 이는 출생 후 미성숙한 빌리루빈 대사로 인하여 황달이 치료 수준에 도달하는데 걸리는 시간과 신생아가 로타바이러스를 획득하는데 필요한 시간이 부합하는 것으로 설명할 수도 있겠다.

Chung 등⁷은 로타바이러스 감염이 미숙아에서 만삭아에 비하여 증상 발현율이 유의하게 높았으며 미숙아에서 황달이 가장 흔한 증상이라고 보고하였다. 본 연구는 재태 연령 35주 이상의 신생아 황달을 대상으로 하였고 그중 37주 미만의 후기 미숙아 19명과 만삭아 82명을 비교하였을 때 두 군 간의 차이는 없었다.

쥐를 모델로 한 연구에 따르면 로타바이러스는 혈청과 장관 외 조직으로 파급되고 간 실질, 문맥관, 담관 주변으로 염증세포의 침착을 일으켰다.¹⁸ Teitelbaum과 Daghistani¹⁹는 어린 영아의 로타바이러스 감염은 간효소 수치의 증가를 일으킬 수 있는데 이는 간세포의 손상을 시사하는 소견이라고 하였다. 본 연구에서도 ALT 수치를 연속변수로 처리하였을 때 로타바이러스 감염군이 대조군에 비하여 유의하게 높았으며, 무증상 감염군과 대조군을 비교하였을 때는 유의한 차이가 없었으나 유증상 감염군과 대조군을 비교하였을 때는 유증상 감염군이 대조군보다 유의하게 높았다. 정상 범위 이내에서의 변화였으므로 임상적인 의의는 없을 것으로 생각된다. 본 연구의 로타바이러스 감염군과 대조군 간에 비록 입원시 경피적 빌리루빈 수치는 차이가 있었으나 광선치료를 받기 전의 혈청 빌리루빈 수치와 첫 광선치료에 소요한 시간은 동일했다. 다시 말하여 Hwang과 Kim⁴의 연구와 마찬가지로 로타바이러스 감염은 신생아 황달의 중증도에 직접적으로 기여하지 않았으며 광선치료의 효과에도 나쁜 영향을 끼치지 않는다는 것을 확인할 수 있었다.

대변과 소변이 기저귀에 섞여 있어 정확한 대변의 양(gram)을 비교한 것이 아니라는 제한점이 있으나 본 연구의 로타바이러스 감염군은 대조군에 비하여 배변 횟수가 각각 5.2회/일, 3.8회/일로 많았다. 수유 종류에도 영향을 받을 수 있어 모유 수유한 군과 분유 수유한 군을 비교하였을 때는 각각 4.9회/일, 4.5회/일로 차이가 없어 감염군에서 배변 횟수가 의미 있게 증가하였다고 판단하였다. 또한 감염군에서 입원 당일 수유량도 적었으며 감염군과 대조군의 나이가 각각 6.2일, 6.9일로 차이가 없는 것으로 보아 출생일에 따른 유지량의 차이보다는 로타바이러스 감염으로 인한 증상의 하나일 것으로 생각된다.

입원 기간은 감염군이 대조군보다 유의하게 길었으나 무증상군과 대조군을 비교하였을 때는 차이가 없었고 유증상 감염군과 대조군을 비교하였을 때 유증상 감염군에서 유의하게 입원 기간이 연장되었다. 따라서 이러한 배변 횟수 증가와 수유량 감소가 입원 기간을 연장시킨 원인으로 작용하였을 것으로 생각

한다. 그러나 탈수 또는 산증을 시사할 만한 객관적인 지표라고 할 수 있는 체중 감소, BUN, Na, pH, BE에서는 차이가 없었고 광선치료 시간도 차이가 없었으므로 본 연구의 로타바이러스 감염군 중 다수가 경증 감염이었을 것으로 추정되며 이런 점이 혈청 빌리루빈의 농도와 치료 효과에 영향을 끼치지 않았던 요인으로 작용하였을 것으로 추정된다.

본 연구의 제한점은 후향적 연구라는 것이고 대상자 수가 적어서 증상의 경중을 나누지 못하였고 단순히 배변 횟수만으로 증상군과 무증상군으로 나누어 연구를 진행하였다는 것이다.

결론적으로 재태 연령이 어릴수록 중증 황달(빌리루빈 ≥ 18 mg/dL)의 위험이 증가하는 반면 로타바이러스 감염은 신생아 황달의 중증도와 광선치료 효과에 직접적인 영향을 끼치지 않는 않지만 신생아 중환자실로의 입실에 앞서 스크리닝 검사를 적극적으로 시행하여 기저귀 관리 및 격리를 통하여 전파를 막는 것이 중요하다.

References

- 1) Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet* 1973;2:1281-3.
- 2) Totterdell BM, Chrystie IL, Banatvala JE. Rotavirus infection in a maternity unit. *Arch Dis Child* 1976;51:924-8.
- 3) Gelber SE, Ratner AJ. Hospital-acquired viral pathogens in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* 2002;26:346-56.
- 4) Hwang NR, Kim JK. Relationship between asymptomatic rotavirus infection and jaundice in neonates: a retrospective study. *BMC Pediatr* 2018;18:376.
- 5) Park SI, Kwon HO, Lee JH, Jung SJ. Clinical features of rotaviral gastroenteritis in neonates. *Korean J Pediatr* 2005;48:1121-5.
- 6) Baek JM, Kim HY, Lee JH, Choi BM, Lee J, Lee KC, et al. Incidence and clinical manifestations of rotaviral infections in a neonatal intensive care unit. *J Korean Soc Neonatol* 2009;16:55-63.
- 7) Chung KO, Lee DS, Kim DK, Choi SM, Kim WT, Yu SH. Study of nosocomial infection of rotavirus in preterm and full-term neonates. *J Korean Pediatr Soc* 1999;42:332-8.
- 8) Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in neonates: types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: a narrative review article. *Iran J Public Health* 2016;45:558-68.
- 9) Kwon JB, Oh MH, Sim JG, Kim MH. Effect of oral administration of dioctahedral smectite and cholestyramine with phototherapy in the treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *J Korean Soc Neonatol* 2000;7:39-44.
- 10) Lee JA, Choi IJ, Choi JE, Park JH, Kim SM, Jung PJ, et al. Comparison of the effectiveness of phototherapy for nonhemolytic hyperbilirubinemia in breast-fed and formula-fed infants. *J Korean Soc Neonatol* 2001;8:52-6.

- 11) Kim CR. Neonatal rotavirus infection. *Neonatal Med* 2013;20:389-401.
- 12) Park MK, Park JO, Kim CH. Comparison of clinical manifestations of rotaviral gastroenteritis between neonates and infants. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;9:153-61.
- 13) Amin SB. Bilirubin binding capacity in the preterm neonate. *Clin Perinatol* 2016;43:241-57.
- 14) Haffejee IE. Neonatal rotavirus infections. *Rev Infect Dis* 1991;13:957-62.
- 15) Chung JY, Kim MS, Jung TW, Kim SJ, Kang JH, Han SB, et al. Detection of rotavirus genotypes in Korea 5 years after the introduction of rotavirus vaccines. *J Korean Med Sci* 2015;30:1471-5.
- 16) Murphy AM, Albrey MB, Crewe EB. Rotavirus infections of neonates. *Lancet* 1977;2:1149-50.
- 17) Perez-Schael I, Daoud G, White L, Urbina G, Daoud N, Perez M, et al. Rotavirus shedding by newborn children. *J Med Virol* 1984;14:127-36.
- 18) Crawford SE, Patel DG, Cheng E, Berkova Z, Hyser JM, Ciarlet M, et al. Rotavirus viremia and extraintestinal viral infection in the neonatal rat model. *J Virol* 2006;80:4820-32.
- 19) Teitelbaum JE, Daghistani R. Rotavirus causes hepatic transaminase elevation. *Dig Dis Sci* 2007;52:3396-8.