

Molecular Characterization of Norovirus and Rotavirus in Outbreak of Acute Gastroenteritis in Seoul

Se-Ah Oh^{1*}, Sang-Hun Park¹, Hee-Jin Ham¹, Hyun-Jung Seung¹, Jung-Im Jang¹,
Sang-Won Suh¹, Suk-Ju Jo¹, Sung-Min Choi¹ and Hae-Sook Jeong²

¹Seoul Metropolitan Government Research Institute of Public Health and Environment, Virus team, 202-3, Yangjae-Dong, Seocho-Gu, Seoul; ²Division of Vaccine, Center for Infectious Diseases, Korea National Institute of Health

Norovirus and rotavirus are important causes of acute nonbacterial gastroenteritis in communities worldwide. Genotypes of norovirus and rotavirus in stool samples, which were collected from patients, was determined by RT-PCR and ELISA. A total 4,484 stool samples (461 outbreak cases) collected during January 2010-April 2013 were analyzed. Four hundred thirty eight of samples were positive for norovirus. Twelve samples were positive for Rotavirus. Norovirus genotypes identified were nine kinds of G I genotype (G I -1, G I -2, G I -3, G I -4, G I -6, G I -7, G I -9, G I -12, G I -13) and nine kinds of G II genotype (G II -2, G II -4, G II -5, G II -6, G II -7, G II -11, G II -12, G II -15, G II -16). Rotavirus genotypes were G2P[4]. The results might be useful information for evaluating the epidemiological status of viral diarrhea in Seoul, and providing a strategy to prevent human norovirus, rotavirus and other threats to public health in Korea.

Key Words: Norovirus, Rotavirus, Genotypes, Gastroenteritis outbreak

서 론

바이러스성 설사질환의 주요 병원체로는 노로바이러스, 로타바이러스를 꼽을 수 있다. 노로바이러스는 전 세계적으로 산발적 혹은 집단의 형태로 전 연령대에 걸쳐 장염을 일으키는 주된 원인이다 (1). 노로바이러스는 Caliciviridae에 속하는 7.5 kb의 single stranded RNA를 genome으로 가지는 virus로서 세 개의 ORF를 지니고 있다. 이 중 capsid 부위와 RNA dependent RNA polymerase의 서열에 따라 GI~GV까지 다섯 가지 유전형으로 분류되는데, 인체감염을 일으키는 주된 유전형은 GI, II형이다 (2, 3). 특히 GII-4 genotype은 가장 많이 검출되는 형으로 변이율이 특히 높아 유전적 다양성이 한 층 더 발달되어 있어 그 전파속도가 빠르다 (4). 최근 전 세계적으로 노

로바이러스의 감염이 더욱 증가하고 있으며 그 중요성이 대두되고 있다 (1).

로타바이러스는 대부분 영, 유아에서 심각한 장염을 일으키는 주 원인으로 Reoviridae에 속해있는 11개의 분절로 이루어진 double-stranded RNA virus이며 면역원성과 중요한 관계가 있는 Outer capsid protein인 VP4와 VP7을 기반으로 적어도 23가지의 G type, 32가지의 P type으로 분류된다 (5~7). 특히 주로 5세 이하의 영, 유아에서는 전 세계적으로 매년 600,000명 이상을 사망에 이르게 한다 (8).

이 두 바이러스는 분변에서 경구로 전파될 뿐 아니라 사람 대 사람의 감염, 오염된 식품이나 물 등을 통해 집단으로 발병하는 대표적인 원인체로 작용하여 우리 생활과 밀접하게 관련이 있을 뿐 아니라 단체생활과도 큰 관련이 있다.

Received: September 13, 2013/ Revised: October 22, 2013/ Accepted: October 28, 2013

*Corresponding author: Se-Ah Oh, Seoul Metropolitan Government Research Institute of Public Health and Environment, 202-3 Yangjae-Dong, Seocho-Gu, Seoul, 137-734, Korea.

Phone: +82-2-570-3458, Fax: +82-2-570-3275, e-mail: sea02@seoul.go.kr

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

Table 1. Primers used for the detection of Norovirus

Genotype	Primer	Sequences (5' → 3')	Position	Reference
GI	GI-F1M	CTGCCCCGAATTYGTAAATGAT	5336-5359	(9)
	GI-R1M	CCAACCCARCCATTRTACATYTG	5643-5665	
	GI-F2	ATGATGATGGCGTCTAAGGACGC	5352-5374	
GII	GII-F1M	GGGAGGGCGATCGCAATCT	5049-5067	(9)
	GII-R1M	CCRCCIGCATRICCRTRTACAT	5367-5389	
	GII-F3M	TTGTGAATGAAGATGGCGTCGART	5077-5100	

본 연구에서는 2010년 1월부터 2013년 4월까지 서울시 관내 집단식중독으로 신고된 461건의 사례를 대상으로 4,484건의 분변 검체를 검사하여 원인으로 밝혀진 노로바이러스와 로타바이러스의 유전적 분석을 통해 서울에서 유행하는 유전타입을 조사하고, 국내외 유전형 비교를 통해 상관성을 파악하였다.

재료 및 방법

대상 검체

2010년 1월부터 2013년 4월까지 서울시 관내에서 발생한 461건의 집단발생 급성설사질환 환자군을 대상으로 4,484건의 대변 또는 직장도말 검체를 수집하였다. 대변 검체의 경우 1 g을 취해 PBS 9 ml에 희석하고 직장도말의 경우 1 ml의 PBS에 분변을 풀어준 후 3,000 rpm에서 4℃를 유지하면서 20분간 원심분리 하여 그 상층액을 사용하였다.

RNA 추출

바이러스 RNA 추출은 분변 상층액 200 µl를 이용해 QIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany)를 사용하여 제조회사의 사용방법에 따라 진행하였다. 최종적으로 분리된 RNA는 100 µl의 DEPC D.W.에 부유시켰다. 추출된 RNA는 -70℃에서 사용 전까지 보관하였다. 이것으로 노로바이러스와 로타바이러스의 RT-PCR을 위한 실험에 사용하였다.

ELISA

로타바이러스 항원 검출을 위해 Group A rotavirus VP6 중화항체가 코팅되어 있는 ELISA kit (Biotracer Rotavirus ELISA, Bio focus, Uiwang-si, Korea)를 사용하여 제조사가

제시한 절차에 따라 진행하였다. ELISA reader (BioTek ELx800™; Winooski, VT, USA)를 이용하여 450 nm에서 측정한 OD값이 0.3 이상인 검체를 양성으로 결정하였다.

RT-PCR

노로바이러스 유전자 분석을 위한 프라이머들은 Table 1과 같다 (9). 추출된 RNA 20 µl를 주형으로 특이적인 프라이머 첨가 후 PCR system 2700 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 사용해 47℃ 40분 1회 반응시킴으로써 cDNA를 합성하였다. 합성된 cDNA로부터 94℃ 15분간 변성시킨 후 94℃ 30초, 54℃ 30초, 72℃ 45초를 35회 실시하고 마지막으로 72℃에서 7분간 유지시켰다. Semi nested PCR을 위해 first PCR product 2 µl를 사용해 특이적인 프라이머 첨가 후 94℃ 5분 시행 후 94℃ 30초, 56℃ 30초, 72℃ 45초를 25회 실시하고 마지막으로 72℃에서 7분간 유지시켰다. 최종 PCR 산물에 SYBR safe (Invitrogen)를 넣어 1.5% agarose gel로 전기영동한 후 GI type은 314 bp, GII type은 313 bp DNA 조각의 존재여부를 확인하였다.

로타바이러스 VP4와 VP7 유전자 분석은 특이 프라이머(Bioneer, Daejeon, Korea)를 포함한 방법으로 진행하였다 (10, 11) (Table 2). 추출된 RNA 즉, dsRNA를 변성시키기 위해 95℃에서 5분간 가열시킨 후 바로 냉각하여 실험에 사용하였다. 추출된 RNA 12 µl를 RT-PCR용 혼합된 반응액에 첨가하고 VP7에 특이적인 프라이머 Beg9, End9를, VP4에 특이적인 프라이머 Con2, Con3를 1 µl (10 pmole)씩 첨가하여 PCR system 2700 (Applied Biosystems)을 사용해 42℃ 1시간 1회 반응시킴으로써 cDNA를 합성하였다. 합성된 cDNA로부터 95℃에서 5분간 변성시킨 후 95℃ 30초, 50℃ 45초, 72℃ 90초를 35회 실시하고 마지막으로 72℃에서 7분간 유지시켰다.

Table 2. Primers used for the detection of Rotavirus

Genotype	Primer	Sequences (5' → 3')	Target	Reference
VP4	Con2	ATTTCGGACCATTTATAACC		
	Con3	TGGCTTCGCCATTTTATAGACA		
	1T-1	TCTACTTGGATAACGTGC	P[8]	
	2T-1	CTATTGTTAGAGGTTAGAGTC	P[4]	(10)
	3T-1	TGTTGATTAGTTGGATTCAA	P[6]	
	4T-1	TGAGACATGCAATTGGAC	P[9]	
	5T-1	ATCATAGTTAGTAGTCGG	P[10]	
VP7	Beg9	GGCTTTAAAAGAGAGAATTTCCGTCTGG		
	End9	GGTCACATCATACAATTCTAATCTAAG		
	aBT1	CAAGTACTCAAATCAATGATGG	G1	
	aCT2	CAATGATATTAACACATTTTCTGTG	G2	(11)
	aET3	CGTTTGAAGAAGTTGCAACAG	G3	
	aDT4	CGTTTCTGGTGAGGAGTTG	G4	
	aFT9	CTAGATGTAACACTACAACACTAC	G9	

Sequencing

노로바이러스 유전서열 sequencing 작업을 위해 PCR 산물을 QIAquick Gel Extraction kit (Qiagen)를 사용해 정제한 후 Bigdye sequencing kit (ABI prism, Applied Biosystems)와 ABI PRISM 3730XL Analyzer (Applied Biosystems)를 사용해 진행하였다.

검출된 노로바이러스 양성 검체에 대한 계통학적 분석은 MEGA version 5.0으로 진행하였다(Neighbor Joining algorithm 사용).

Multiplex PCR typing

로타바이러스 Type specific multiplex PCR을 위한 주형으로 RT-PCR 산물 2 µl에 특이 VP4, VP7 프라이머를 각각 2 µl (10 pmole) 첨가하여 총 20 µl의 반응액으로 PCR을 수행하였다. 95℃에서 4분간 변성시킨 후 95℃에서 30초, 50℃에서 45초, 72℃에서 90초를 35회 실시하고 마지막으로 72℃에서 7분간 유지시켰다.

최종 PCR 산물에 SYBR safe (Invitrogen)를 넣어 2% agarose gel로 전기영동한 후 확인하여 밴드의 크기에 따라 유전자형을 결정하였다. 특이적인 밴드의 크기는 P형의 경우 P[8]은 345 bp, P[4]는 483 bp, P[6]은 267 bp, P[9]는 391 bp, P[10]은 583 bp로 확인할 수 있다. G형의 경우

G1은 749 bp, G2는 652 bp, G3은 374 bp, G4는 583 bp, G9는 306 bp이다.

결 과

노로바이러스 검출 및 genotype 분석

2010년부터 2013년 4월까지 461건의 사례를 대상으로 시험한 결과 노로바이러스가 검출된 건수는 65건(14.10%)이었다. 검체 수로 보아 총 4,484건의 검체 중 438건(9.77%) 검출되었다. 월별 신고건에 대한 구체적인 genotype은 Table 3에 명시하였다. 대체적으로 매년 1월에서 4월 사이에 노로바이러스가 호발하는 것으로 나타났다. 월별 분석에 따르면 2010년 2월과 11월에 검출율이 높았고, 2011년 1월, 2012년 1월과 11월에 검출율이 높았으나 2010년엔 전반적으로 타년도에 비해 낮은 수준이었다. 매 여름절기(5-8월)에는 검출율이 거의 없으나 이례적으로 2012년에는 5, 6월까지도 유행을 보였다(Fig. 1).

총 438건의 양성 검체 중 407건에서의 genotype 분석 결과 G1 genogroup 98건 중 9가지 genotype, GII genogroup 309건 중 9가지 genotype이 검출되었다. 이 중 GII genogroup이 차지하는 건수가 75.92%로 가장 많은 비중을 차지하였고, GII genogroup 중 GII-4 genotype은 167건으로 (54.05%) 반 이상을 차지하고 있다. GII-4 genotype 년별

Table 3. The number of outbreak cases and Norovirus positive cases including genotype

Year	Month	Case tested	Positive cases	Genotype
2010	1	3	1	GII-NT ^a
	2	7	3	GI-1, GI-6, GII-NT, GII-4, GII-7, GII-12
	3	7	1	GI-12
	4	13	1	GII-4
	5	5	0	
	6	12	0	
	7	26	0	
	8	22	2	GI-12, GII-NT
	9	17	0	
	10	12	0	
	11	9	1	GII-NT, GII-4
	12	15	1	GI-NT, GII-NT
Subtotal		148	10	
2011	1	7	6	GI-1, GI-2, GI-3, GI-9, GII-NT, GII-2, GII-4, GII-5, GII-12
	2	10	4	GI-7, GI-NT, GII-7
	3	16	2	GII-2, GII-5
	4	2	2	GI-1, GI-3, GI-4, GI-12, GII-5
	5	7	0	
	6	11	0	
	7	12	0	
	8	21	1	GI-3, GII-11
	9	11	1	GII-4
	10	9	1	GII-2
	11	3	0	
	12	12	2	GII-6
Subtotal		121	19	
2012	1	12	3	GI-6, GII-2, GII-4, GII-6
	2	14	3	GII-NT, GII-4, GII-6
	3	7	3	GI-3, GII-2, GII-4
	4	6	2	GI-7, GI-12, GII-NT
	5	12	2	GI-6, GI-13, GII-NT, GII-15, GII-16
	6	9	1	GII-2
	7	5	0	

Table 3. Continued

Year	Month	Case tested	Positive cases	Genotype
2012	8	14	1	GII-4
	9	16	0	
	10	17	0	
	11	11	2	GII-4
	12	17	6	GII-4, GII-11
Subtotal		140	23	
2013	1	22	10	GI-NT, GII-NT, GII-2, GII-4, GII-6, GII-11, GII-16
	2	11	1	GI-NT
	3	7	1	GI-4, GII-11, GII-16
	4	12	1	GI-1, GII-4
	Subtotal	52	13	
Total		461	65	

^a N.T., nontypeable strains

분석은 2010년 63건(67.74%), 2011년 22건(23.04%), 2012년 66건(45.21%), 2013년 1월부터 4월까지 16건(21.62%)으로 상당 부분을 차지하고 있다. 비교적 GII-4 genotype의 유행이 두드러진 년도는 2010년과 2012년도이다(Fig. 2).

기존에 밝혀진 참조주와의 유사도를 근거로 동정의 보조자료로 삼기 위해 RNA dependent RNA polymerase (RdRp)와 capsid junction 부위의 sequence를 기반으로 cluster를 확인하여 phylogenetic tree를 얻어내었다(Fig. 3 및 4). 이로써 매우 다양한 genotype들이 발견되었는데 2010년에서부터 2013년에 걸쳐 18가지의 서로 다른 genotype을 밝혀냈다. GI의 경우는 GI-1, GI-2, GI-3, GI-4, GI-6, GI-7, GI-9, GI-12, GI-13 genotype이 확인되었고 GII의 경우는 GII-2, GII-4, GII-5, GII-6, GII-7, GII-11, GII-12, GII-15, GII-16 genotype이 확인되었다. 4년 남짓한 기간 동안 서울지역에서 노로바이러스가 꾸준히 검출되고 매해 8~16종의 genotype이 다양하게 유행한 것을 확인하였다.

로타바이러스 검출 및 genotype 분석

로타바이러스 양성 검체는 신고된 한 케이스 단체식중독에서 검출하였다. 증상을 호소한 89명의 환례 중 표본 추출하여 초등학생 1~6학년 학생 검체 50건, 증상은 나타나지 않았지만 조리종사자 5건으로 총 55건의 검체

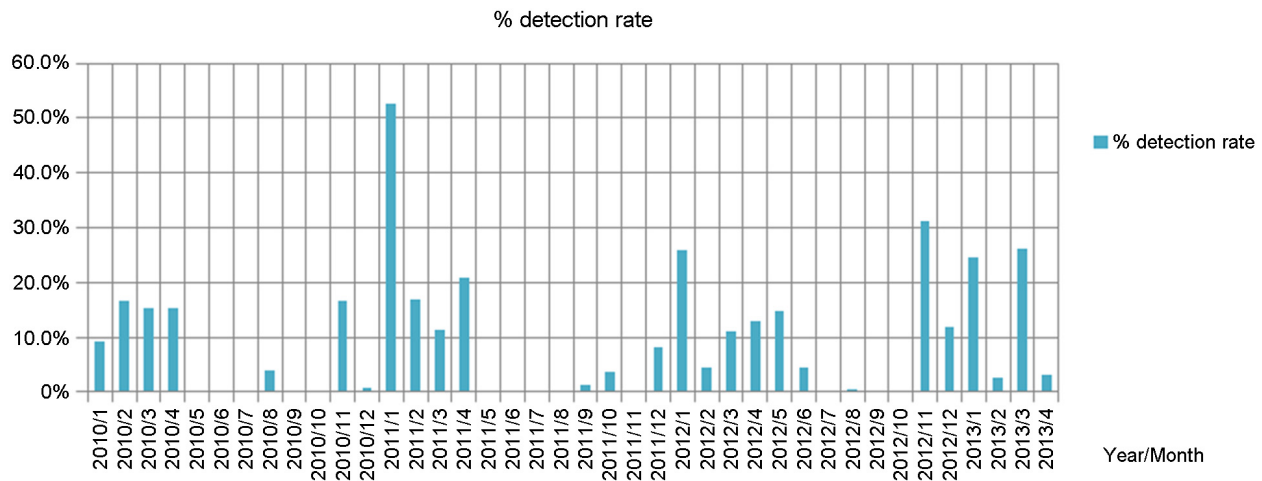


Figure 1. Percentage of Norovirus positive cases from January 2010 to April 2013.

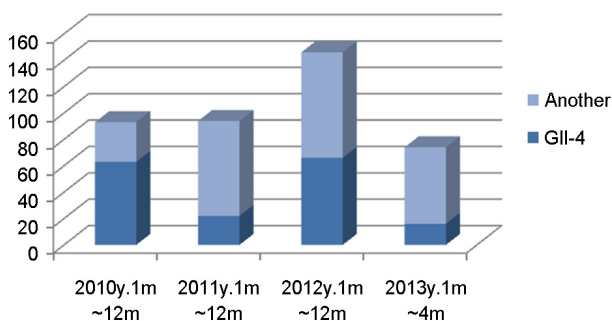


Figure 2. Distribution of GII-4 and other genotypes of Norovirus isolated from specimens.

중 12건 검출되었다(21.8%). 이 건의 식중독에서 노로바이러스는 검출되지 않았다. 검출된 로타바이러스에 대한 multiplex typing 결과 12건의 양성 검체 모두 G2P[4] (100%)의 genotype으로 나타났다.

양성 검체는 모두 환례에서만 검출되었고, 12건의 검체 중 1학년 학생에서 9건, 2학년 학생에서 2건, 6학년 학생에서 1건을 검출하였다.

고찰

노로바이러스 검출율은 전체 검체 수 대비 9.77%였다. 이 전 연구들에 따르면 국내의 경우 10.3~13.05%로 인천지역, 부산지역 등에서 비슷한 수준 혹은 본 연구보다 높은 수준임을 알 수 있다 (12~14). 외국의 경우는 8.2~

20.9%로 벨기에, 이탈리아, 일본, 타이완의 연구와 비슷하거나 본 연구보다 약간 높은 수준의 검출 비율을 보이고 있다 (15~18).

노로바이러스 검출에 대한 계절적 추이는 겨울철에서 초 봄까지 비교적 춥고 건조한 계절에 높은 검출율을 보이는데 기존 연구들의 결과 (15, 17, 19~21)와도 일치하는 결과이다. 하지만 2012년 서울지역에서 5, 6월까지도 노로바이러스가 적지 않게 검출되고 있는 것을 알 수 있었고, 이와 유사하게 더운 계절에 노로바이러스가 유행하는 패턴이 보고된 2006년 홍콩의 사례 (22)도 알 수 있었다. 2012년 5월, 6월에 주로 유행한 타입은 GI-6와 GI-13으로 종전에 서울지역 집단발생에서 유행하지 않던 타입이다.

서울지역 노로바이러스 검출 세부타입 결과 매우 다양한 타입들이 검출되었으며 월별 검출타입에 대한 뚜렷한 특징이 나타나지는 않았다(Table 3). 그러나 GII genogroup이 차지하는 비율이 75.92%로 대부분을 차지하고 있다. GII genogroup 중 GII-4 genotype이 우점(54.05%)이고 이 genotype은 전 세계적으로 많은 나라들에서 노로바이러스 중 매우 높은 비율로 나타날 뿐만 아니라 새로운 변이형들의 출현이 잦다는 보고가 나타나고 있다 (15, 16, 23~26). 또한 2012년 호주 시드니에서 발견된 변이주의 새로운 출현 (27)으로 GII-4 genotype 연구에 대한 필요성이 더욱 커질 것으로 사료된다. 2008년 인천지역 한 초등학교에서 발생한 식중독 사고의 경우에도 142건의 설사환자 검체 중 45%에서 GII genogroup이 검출되었으며

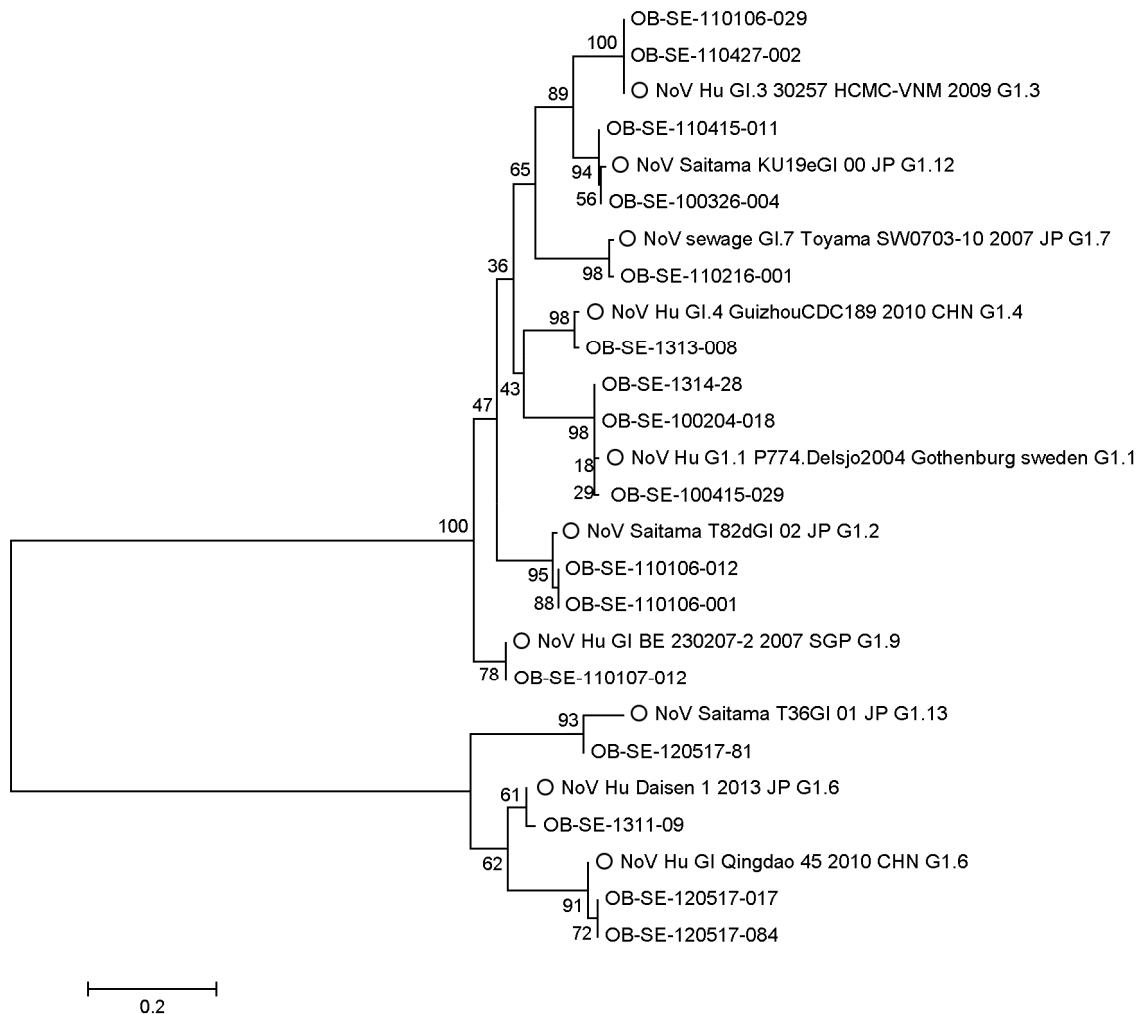


Figure 3. Phylogenetic analysis of Norovirus G I strains. Accession number of reference strains from Genbank (EU085529, AB112131, HE716741, JX074065, JQ359761, AB779748, AB504701, GQ925127, AB058529, and AB112133). OB means outbreak, SE means Seoul province. Reference strains are indicated by the circles.

검출된 바이러스 중 1건을 제외한 63건의 검체에서 모두 GII-4로 서로 유사성이 100% 일치한 사례도 나타났다 (28).

본 연구에서는 특히 2010년, 2012년도에 GII-4 genotype의 좀 더 높은 유행을 보였는데, 매 2~3년 주기로 GII-4 새로운 변이가 나타나고 또 이에 따라 유행이 증가하는 현상과 일치하는 결과라 보여진다 (29, 30). 2000년부터 2008년에 걸친 캐나다의 연구에 따르면 노로바이러스 유행이 유행기와 안정기가 번갈아가며 2년 주기로 큰 유행을 하는 것으로 나타났다 (23).

서울지역에서는 2010년부터 2013년 4월까지의 사례를 분석한 결과 GII-4 genotype뿐만 아니라 그 뒤를 이어

GII-2 genotype도 상당 부분 유행하는 것으로 나타났다 (41/309, 13.27%).

본 연구에서 로타바이러스의 검출 비율은 매우 낮은 수준이지만 집단발생의 경우로 신고되어 들어오는 검체의 대부분이 집단생활을 하는 어른 검체 내지는 학생들의 경우이고, 주로 로타바이러스 감염은 5세 이하의 영, 유아에서 발견된다는 점을 고려해볼 때 영, 유아가 아닌 초등학생에서 로타바이러스가 단체 발생한 경우는 이례적인 케이스라 할 수 있다. 본 연구에서와 같이 초등학교에서 로타바이러스가 검출된 사례도 일본에서 보고된 바 있고 (31), 이 일본에서의 사례는 G1P[8]의 비교적 널리 유행하는 타입이 검출되었다. 초등학생의 경우가 아니지

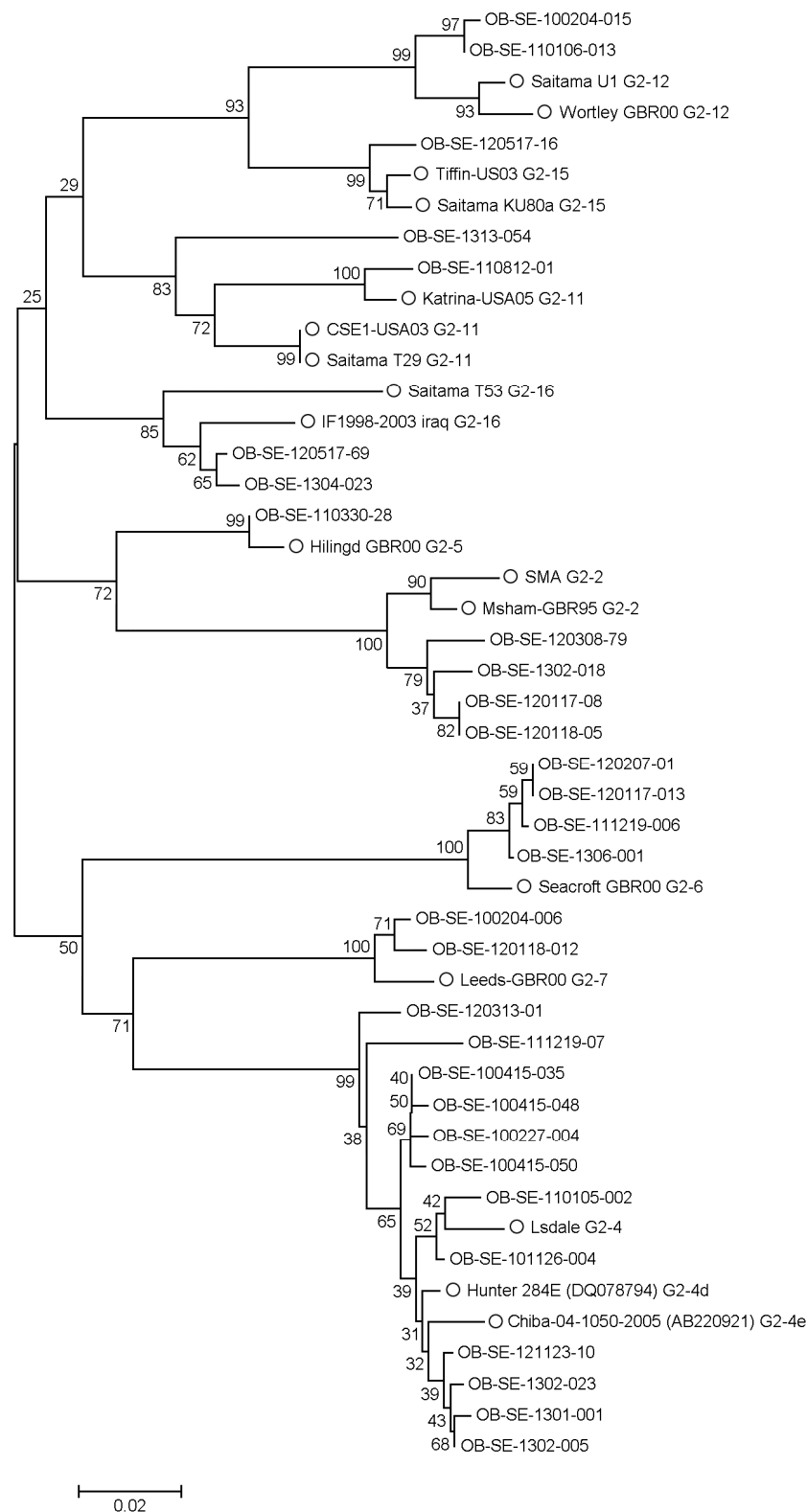


Figure 4. Phylogenetic analysis of Norovirus G II strains. Accession number of reference strains from Genbank (U70059, X81879, AB220921, DQ078794, X86557, AJ277607, AJ277620, AJ277608, DQ438972, AY502009, AB112221, AB039775, AJ277618, AY502010, AB058582, AY675554, and AB112260). OB means outbreak, SE means Seoul province. Reference strains are indicated by the circles.

만 노인요양소나 실버타운, 정신요양시설 같은 곳에서의 로타바이러스 집단발병 유행 사례는 종종 찾아볼 수 있다 (36~38).

로타바이러스가 주로 유행하는 시기는 봄철인데, 본 연구에서의 로타바이러스 집단발생 시기도 3월로 인천지역에서 2002년에서 2004년에 3월 로타바이러스 검출율이 높은 결과와 일치함을 알 수 있었고 (32), 2010년에도 3월에 가장 높은 검출율을 보였다 (33).

2007년부터 2009년까지 서울에서 유행한 로타바이러스 유전자형 연구에 따르면 G9P[8]형이 32.1%로 가장 많이 발견되었고, 그 다음으로 G1P[8]형이 20.7%를 차지하는 것으로 나타났다 (34). 아시아 전반의 2000년부터 2009년까지의 로타바이러스 유행을 보면 방글라데시, 한국, 타이완, 태국, 베트남 등지에서 흔한 유전형이 G1P[8] 23.6%, G3P[8] 18.9%, G2P[4] 11.8%, G9P[8] 7.4%의 순으로 나타났다 (35). 본 논문에서 검출된 로타바이러스 유전형은 12건 모두 G2P[4]로 G1이나 P[8]처럼 아주 흔하게 유행하는 타입은 아니지만 어느 정도 검출이 되는 타입임을 알 수 있었다. 양성 검체 모두 100% 유전타입이 일치하는 것으로 보아, 그리고 검출된 환례가 1학년과 2학년에 몰려있고 같은 학년별로 모여있는 교실과 식사하는 장소가 다른 것을 미루어 사람간 감염을 추정해볼 수 있지만 급식 음식을 대상으로 로타바이러스 실험을 착수하지 못한 것에 한계가 있다. 현재 우리나라 식품 중 바이러스 검출은 노로바이러스에 관한 방법만이 정립되어 있는 실정인데, 로타바이러스 검출방법에 관한 프로토콜도 정립되어야 할 필요성이 있다.

G2P[4]에 의한 집단발생은 다른 여러 나라에서도 찾아볼 수 있었다. 미국 도시의 두 집단의 실버타운에서 발생한 집단발생의 원인이 모두 G2P[4]로 밝혀졌고 (36), 이탈리아에서의 집단발생에서도 G1P[8] 1건을 비롯하여 G2P[4] 타입이 다수 검출되었다 (39). 정신요양시설의 어린 환례에서도 G2P[4]에 의한 유행이 보고된 바 있다 (37). 특히 브라질에서의 논문에 따르면 특이적으로 여름 절기에 G2P[4]에 의한 유행을 발견할 수 있었고 이 논문에서 역시 영유아가 아닌 14세 남짓의 검체에서 발견되었다 (40). Cardemil 등 (36)의 논문에 의하면 어른에게서 로타바이러스 집단발생은 드문 케이스이긴 하지만 G2P[4]에 의한 경우는 자주 발생한다는 견해도 역설했다. 여러 논문보고와 본 논문에서의 결과와 같이 바이러스성 집단설사질환에 있어서 노로바이러스 뿐 아니라 어른 환

례나 학생 환례의 로타바이러스에 의한 집단 유행에 관해서도 주의를 기울여야 한다는 것을 시사하고 있다.

사회경제적으로나 지리학적으로 다양한 바이러스 유전 타입이 유행하는 것임이 확인되지만 백신 시장의 효용성이나 정보를 알기 위해 유전자 서열기반의 연구는 중요하고 더욱 지속되어야 할 것으로 보인다.

본 연구를 통해 2010년부터 2013년 4월까지 서울시 관내 바이러스성 집단식중독 발생으로 인한 원인체에 대한 감염실태와 그 유전자형 분포양상을 살펴볼 수 있었으며 이로 인해 역학적 자료를 제공할 수 있을 것이다.

REFERENCES

- 1) Patel MM, Hall AJ, Vinjé J, Parashar UD. Noroviruses: a comprehensive review. *J Clin Virol* 2009;44:1-8.
- 2) Belliot G, Noel JS, Li JF, Seto Y, Humphrey CD, Ando T, *et al.* Characterization of capsid genes, expressed in the baculovirus system, of three new genetically distinct strains of "Norwalk-like viruses". *J Clin Microbiol* 2001;39:4288-95.
- 3) Wang QH, Han MG, Cheetham S, Souza M, Funk JA, Saif LJ. Porcine noroviruses related to human noroviruses. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1874-81.
- 4) Bull RA, Eden JS, Rawlinson WD, White PA. Rapid evolution of pandemic noroviruses of the GII.4 lineage. *PLoS Pathog* 2010;26;6:e1000831.
- 5) Abe M, Ito N, Morikawa S, Takasu M, Murase T, Kawashima T, *et al.* Molecular epidemiology of rotaviruses among healthy calves in Japan: isolation of a novel bovine rotavirus bearing new P and G genotypes. *Virus Res* 2009;144:250-7.
- 6) Collins PJ, Martella V, Buonavoglia C, O'Shea H. Identification of a G2-like porcine rotavirus bearing a novel VP4 type, P[32]. *Vet Res* 2010;41:73.
- 7) Ursu K, Kisfali P, Rigó D, Ivanics E, Erdélyi K, Dán A, *et al.* Molecular analysis of the VP7 gene of pheasant rotaviruses identifies a new genotype, designated G23. *Arch Virol* 2009; 154:1365-9.
- 8) Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006;12:304-6.
- 9) Kim SH, Cheon DS, Kim JH, Lee DH, Jheong WH, Heo YJ, *et al.* Outbreaks of gastroenteritis that occurred during school excursions in Korea were associated with several waterborne strains of Norovirus. *J Clin Microbiol* 2005;43:4836-9.
- 10) Gentsch JR, Glass RI, Woods P, Gouvea V, Gorziglia M, Flores

- J, *et al.* Identification of group A rotavirus gene 4 types by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992;30:1365-73.
- 11) Gouvea V, Glass RI, Woods P, Taniguchi K, Clark HF, Forrester B, *et al.* Polymerase chain reaction amplification and typing of rotavirus nucleic acid from stool specimens. *J Clin Microbiol* 1990;28:276-82.
 - 12) Gong YW, Oh BY, Kim HY, Lee MY, Kim YH, Go JM, *et al.* Molecular epidemiologic investigation of norovirus infections in Incheon City, Korea, from 2005 to 2007. *J Bacteriol Virol* 2008;38:249-57.
 - 13) Kim NH, Park EH, Park YK, Min SK, Jin SH, Park SH. Study on norovirus genotypes in Busan. *Journal of Life Science* 2011;21:845-50.
 - 14) Park DJ, Kim JS, Park JY, Kim HS, Song W, Kim HS, *et al.* Epidemiological analysis of norovirus infection between march 2007 and February 2010. *Korean J Lab Med* 2010;30:647-53.
 - 15) Mathijs E, Denayer S, Palmeira L, Botteldoorn N, Scipioni A, Vanderplasschen A, *et al.* Novel norovirus recombinants and of GII.4 sub-lineages associated with outbreaks between 2006 and 2010 in Belgium. *Virol J* 2011;8:310.
 - 16) Ramirez S, Giammanco GM, De Grazia S, Colomba C, Martella V, Arista S. Emerging GII.4 norovirus variants affect children with diarrhea in Palermo, Italy in 2006. *J Med Virol* 2009;81:139-45.
 - 17) Okame M, Akihara S, Hansman G, Hainian Y, Tran HT, Phan TG, *et al.* Existence of multiple genotypes associated with acute gastroenteritis during 6-year survey of norovirus infection in Japan. *J Med Virol* 2006;78:1318-24.
 - 18) Chen SY, Chang YC, Lee YS, Chao HC, Tsao KC, Lin TY, *et al.* Molecular epidemiology and clinical manifestations of viral gastroenteritis in hospitalized pediatric patients in Northern Taiwan. *J Clin Microbiol* 2007;45:2054-7.
 - 19) Jee YM. Norovirus food poisoning and laboratory surveillance for viral gastroenteritis in Korea. *Health and Welfare Policy Forum* 2006;118:26-34.
 - 20) Mounts AW, Ando T, Koopmans M, Bresee JS, Noel J, Glass RI. Cold Weather Seasonality of Gastroenteritis Associated with Norwalk-like Viruses. *J Infect Dis* 2000;181:S284-7.
 - 21) Papaventsis DC, Dove W, Cunliffe NA, Nakagomi O, Combe P, Grosjean P, *et al.* norovirus infection in children with acute gastroenteritis, Madagascar, 2004-2005. *Emerg Infection Dis* 2007;13:908-11.
 - 22) Ho EC, Cheng PK, Lau AW, Wong AH, Lim WW. Atypical norovirus epidemic in Hong Kong during summer of 2006 caused by a new genogroup II/4 variant. *J Clin Microbiol* 2007;45:2205-11.
 - 23) Pang XL, Preiksaitis JK, Wong S, Li V, Lee BE. Influence of novel norovirus GII.4 variants on gastroenteritis outbreak dynamics in Alberta and the Northern territories, Canada between 2000 and 2008. *PLoS One* 2010;5:e11599.
 - 24) Donia D, Cenko F, Divizia M. Molecular characterization of norovirus GII strains identified in Albania. *J Med Virol* 2013; 85:731-6.
 - 25) Bennett S, MacLean A, Miller RS, Aitken C, Gunson RN. Increased norovirus activity in Scotland in 2012 is associated with the emergence of a new norovirus GII.4 variant. *Euro Surveill* 2013;10:18.pii:20349.
 - 26) Hall AJ, Eisenbart VG, Etingue AL, Gould LH, Lopman BA, Parashar UD. Epidemiology of foodborne norovirus outbreaks, United States, 2001-2008. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1566-73.
 - 27) Van Beek J, Ambert-Balay K, Botteldoorn N, Eden JS, Fonager J, Hewitt J, *et al.* Indications for worldwide increased norovirus activity associated with emergence of a new variant of genotype II.4, late 2012. *Euro Surveill* 2013;18:8-9.
 - 28) Yu JH, Kim NY, Koh YJ, Lee HJ. Epidemiology of foodborne norovirus outbreak in Incheon, Korea. *J Korean Med Sci* 2010; 25:1128-33.
 - 29) White PA, Eden JS, Hansman GS. Molecular epidemiology of noroviruses and sapoviruses and their role in Australian outbreaks of acute gastroenteritis. *Microbiology Australia* 2012; 33:70-3.
 - 30) Bull RA, Eden JS, Rawlinson WD, White PA. Rapid evolution of pandemic noroviruses of the GII.4 lineage. *PLoS Pathog* 2010;6:e1000831.
 - 31) Inoue Y, Imanishi Y, Kitahori Y. An outbreak of group A rotavirus G1P[8] in an elementary school, Nara prefecture. *Jpn J Infect Dis* 2008;61:426.
 - 32) Lee JM, Kim HY, Lee MY, Lee KB, Cheon DS, Jee YM. The prevalence and genotypic distribution of group A rotavirus detected from patients with acute gastroenteritis patients in Incheon. *J Bacteriol Virol* 2007;37:39-45.
 - 33) Choi HJ, Oh BY, Lee MY, Koh YJ, Gong YW, Hur MJ, *et al.* The prevalence and distribution of the P and G genotypes of a group A rotavirus detected in acute gastroenteritis patients from Incheon. *Journal of Life Science* 2012;22:600-4.
 - 34) Han TH, Kim CH, Chung JY, Park SH, Hwang ES. Genetic characterization of rotavirus in children in South Korea from 2007 to 2009. *Arch Virol* 2010;155:1663-73.

- 35) Kawai K, O'Brien MA, Goveia MG, Mast TC, El Khoury AC. Burden of rotavirus gastroenteritis and distribution of rotavirus strains in Asia: A systematic review. *Vaccine* 2012;30:1244-54.
- 36) Cardemil CV, Cortese MM, Medina-Marino A, Jasuja S, Desai R, Leung J, *et al.* Two rotavirus outbreaks caused by genotype G2P[4] at large retirement communities: cohort studies. *Ann Intern Med* 2012;157:621-31.
- 37) Yan H, Abe T, Phan TG, Nguyen TA, Iso T, Ikezawa Y, *et al.* Outbreak of acute gastroenteritis associated with group A rotavirus and genogroup I sapovirus among adults in a mental health care facility in Japan. *J Med Virol* 2005;75:475-81.
- 38) Marshall J, Botes J, Gorrie G, Boardman C, Gregory J, Griffith J, *et al.* Rotavirus detection and characterisation in outbreaks of gastroenteritis in aged-care facilities. *J Clin Virol* 2003;28:331-40.
- 39) Di Bartolo I, Monini M, Losio MN, Pavoni E, Lavazza A, Ruggeri FM. Molecular characterization of noroviruses and rotaviruses involved in a large outbreak of gastroenteritis in Northern Italy. *Appl Environ Microbiol* 2011;77:5545-8.
- 40) Luchs A, Morillo SG, Ribeiro CD, Cilli A, Calux SJ, Carmona Rde C, *et al.* Rotavirus G2P[4] and G2P[4]+[6] infections during norovirus gastroenteritis outbreak: summer season 2010, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013;46:227-30.
-