

대전 지역에서 로타바이러스 위장관염의 역학적 연구 (2001-2005년)

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

채주희 · 김민지 · 김도희 · 이경일 · 강진한 · 이준성

Epidemiologic study of rotaviral gastroenteritis in Daejeon, Korea, 2001-2005

Joo-Hee Chae, M.D., Min-Ji Kim, M.D., Do-Hee Kim, M.D.
Kyung-Yil Lee, M.D., Jin-Han Kang, M.D. and Joon-Sung Lee, M.D.

*Department of Pediatrics, College of Medicine
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Purpose : We evaluated the epidemiologic characteristics of rotavirus gastroenteritis in Daejeon, Korea from January 2001 through December 2005.

Methods : We retrospectively analyzed 540 medical records of children with gastroenteritis, who had been hospitalized at The Catholic University of Korea, Daejeon St. Mary's Hospital and were tested positive by rotavirus stool examinations (latex agglutination or immune-chromatography).

Results : The mean age was 21.8 ± 15.3 months (ranged from 2 months to 9 years of age) and the distribution of children were 144 cases (26.7%) in <1 year of age, 228 (42.2%) in 1 year of age, and 93 (17.2%) in 2 years of age, and the 505 children (93.5%) were less than 4 years of age. The male-to-female ratio was 1.4:1. The mean annual number of cases was 108, with a relative even occurrence in each year. Although the patients with rotaviral gastroenteritis occurred through the year, a higher rate of occurrence was seen in spring (March to May, 40.8%) and winter season (December to February, 37.9%), without significant differences in each year.

Conclusion : In Daejeon, Korea, rotaviral gastroenteritis have occurred in children less than 4 years of age, with slight annual variations and similar seasonal occurrence in the recent years. The data indicate that the recent trend in peak rotavirus activity is different from that observed decades ago in Korea. (**Korean J Pediatr Infect Dis 2007;14:155-161**)

Key Words : Rotavirus, Gastroenteritis, Epidemiology

서 론

로타바이러스 위장관염은 전 세계적으로 주로 6개월-2세 사이에 호발하며, 5세 이상의 연장아나 성인에서는 발생이 드물다. 계절적으로 열대지방에서는 연중 유행하나, 온대지방에서는 주로 추운 계절에 유행한다^{1, 2)}.

일본의 경우, 이 질환은 1910년대부터 '가성 콜레라'라고 불리우며 주목을 받아왔으며 최고 유행 양상이 겨울철에서 이른 봄으로 전환된 것이 최근 보고 되었다³⁾. 국내에서도 최근 계절에 따른 발생 빈도와 지역적으로 유행하는 바이러스의 아군 변화가 보고되고 있다^{4, 5)}. 그러나 이러한 역학적 변화에 대한 원인에 대해서는 아직 밝혀지지 않고 있다. 바이러스성 감염 질환들의 역학적 변화는 백신의 사용, 경제 발전에 따른 공공 위생의 호전, 원인 바이러스의 유전적 변이 등이 원인이 될 수 있다. 한편 이 질환에 대한 예방 백신들이 개발되었으며, 국내에

책임저자 : 이경일, 가톨릭대학교 대전성모병원 소아청소년과
Tel: 042)220-9541, Fax: 042)221-2925
E-mail: leekyungvil@catholic.ac.kr

서도 이러한 백신이 도입될 것으로 보인다⁶⁾.

저자들은 최근 5년간 경험한 로타바이러스 위장관염의 역학적 결과를 과거 국내의 보고와 비교해 변화가 있는지를 알아보고, 이 질환의 역학적 특성을 문헌과 함께 고찰하고자 한다. 또한 향후 예방 접종에 따른 이 질환의 역학적 특성 및 임상 증상의 변화 연구에 도움을 얻고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2001년 1월부터 2005년 12월까지 급성 위장관염으로 대전 및 인근지역에서 가톨릭대학교 대전 성모병원 소아과에 입원하여 치료받은 환아들은 총 2,650명이었다. 이들 중 대변에서 라텍스 응집법(2001-2004년) 및 면역크로마토그래피법(2005년)으로 로타바이러스 양성 반응을 보인 환아 수는 687명이었다. 2001년에 467명 중 120명이 양성을 보였고(양성률 25.7%), 2002년에 593명 중 167명(28.2%), 2003년에 629명 중 148명(23.5%), 2004년에 479명 중 130명(27.1%), 2005년에는 482명 중 122명(25.3%)이 양성을 보여, 전체 양성률은 25.9%이었다.

라텍스 응집법(Slidex Rota-kit, bioMerieux, Marcy I'Etoile, France)은 로타바이러스 단일 항체를 결합시

킨 라텍스에 대변 내 로타바이러스 항원이 결합 후 나타나는 응집 현상을 관찰하는 것이다. 면역 크로마토그래피법(ROTA Strip, 아산제약주식회사, 화성, 한국)은 대변 내 로타 항원에 반응하는 다클론 토끼 항로타바이러스 항체가 일차 결합한 후, 금(gold)과 결합된 마우스 항로타바이러스 단일항체가 2차로 결합되어 양성의 경우 strip에 띠(band)가 나타나는 것을 관찰한다. 로타바이러스 양성을 보인 환아 687명 중 원내 감염에 의한 88명과 신생아 59명을 대상에서 제외한 540명을 대상으로 의무 기록을 후향적으로 조사하였다.

결 과

5년간 로타바이러스 위장관염으로 입원한 540명의 환아들 중 남아는 318명, 여아는 222명으로 남녀 비는 1.4:1 이었으며, 평균 연령은 21.8±15.3개월(2-113개월)이었다. 연령별 분포를 보면 1세 미만이 144명(26.7%), 1세 228명(42.2%), 2세 93명(17.2%), 3세 40명(7.4%), 4세 이상 35명(6.5%)이었다(Fig. 1). 연도별 발생 수는 2001년 94명, 2002년 129명, 2003년 119명, 2004년과 2005년에는 각각 99명으로 연도별로 큰 차이를 보이지는 않았다(Fig. 2). 2001년에서 2005년까지 5년간 월별 및 계절별 분포는 연중 발생이 관찰되었고, 12월에 59명

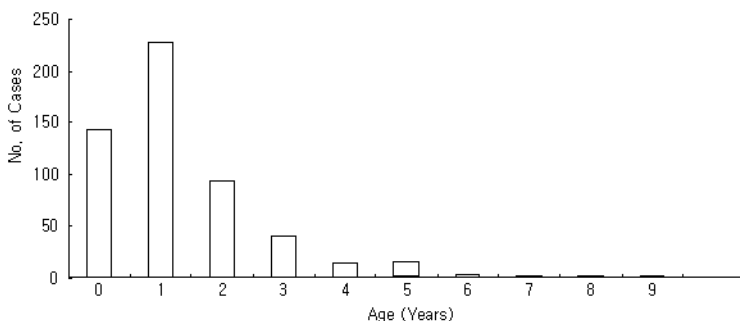


Fig. 1. Age distribution of rotavirus gastroenteritis, 2001-2005.

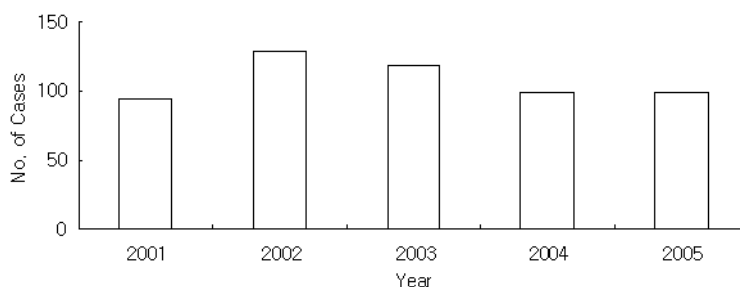


Fig. 2. Annual cases of rotavirus gastroenteritis, 2001-2005.

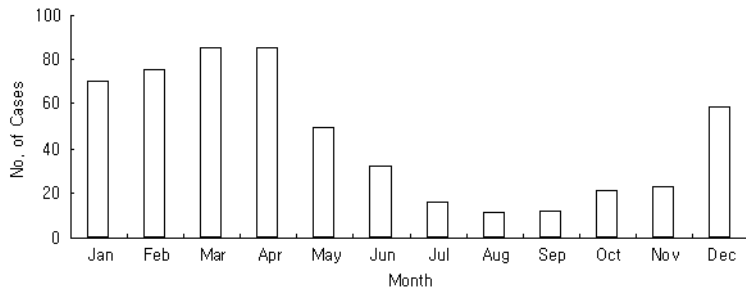


Fig. 3. Monthly cases of rotavirus gastroenteritis, 2001-2005.

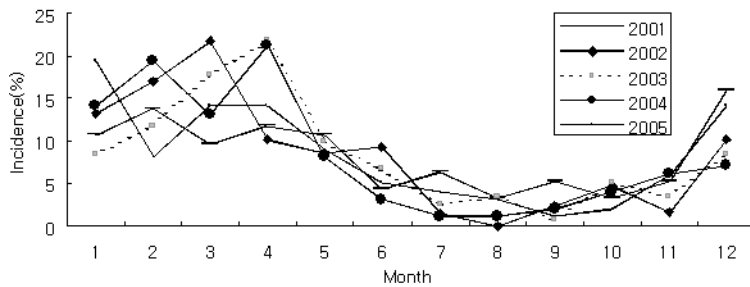


Fig. 4. Monthly cases of rotavirus gastroenteritis in each year during 2001-2005.

(10.9%), 1월에 70명(13.0%), 2월에 76명(14.0%), 3월에 85명(15.8%), 4월에 85명(15.8%), 5월에 50명(9.2%)으로 전체 78.7%를 차지하였으며, 계절적으로 겨울철과 봄에 주로 발생하였다(Fig. 3). 연도별 월별 분포를 보면, 12-1월에 발생이 증가하여 3-4월에 그 유행이 정점에 달하였다가 5월 이후로 그 수가 급격히 감소하는 경향을 보였고, 연도별 유행 양상의 차이는 볼 수 없었다(Fig. 4).

고 찰

전 세계적으로 설사는 소아 질환 중 이환율과 사망률이 가장 높은 질환의 하나로, 개발 도상국에서는 매년 60 만명 정도의 어린 소아들이 급성 설사로 사망한다⁷⁾. 소아기 설사의 원인은 지역이나 계절 혹은 연구 집단에 따라 다양하게 나타날 수 있으나, 로타바이러스가 가장 흔한 원인체이다. 미국을 포함한 선진국 및 국내의 연구들에서도 유행 시 입원한 설사 환자 원인 병원체의 20-50%가 이 바이러스에 의한 것으로 보고되고 있다^{4, 6, 8)}. 이번 연구 기간 중 본원에 위장관염으로 입원한 환자 중 로타바이러스 양성률은 23.5-28.2%(평균 25.9%) 사이로 연도별에서 큰 차이를 볼 수 없었다.

로타바이러스는 1973년 Bishop 등⁹⁾이 급성 설사 환자의 십이지장 생검 조직에서 전자현미경 검사로 처음 발견한 이중 나선 RNA 바이러스로 인간뿐 아니라, 소, 말 등의 가축 및 자연계의 야생 동물에서도 발견된다. 로타바이러스 병원체(particle)는 RNA 유전체(genome)와 이와 연관된 바이러스 단백질(viral protein, vp)인 vp1 및 vp3가 함께 핵(core)을 이루고, 그 바깥을 vp2, vp6 및 vp7을 각각 포함하는 3 층(layers)이 순서대로 둘러싸고 있다. 이 중 vp6는 이 바이러스의 항원군(group antigen)으로 현재까지 7개(A에서 G)가 알려져 있으며, Group A 바이러스가 전 세계적으로 인간 로타바이러스의 가장 흔한 항원군이다. 한편 가장 바깥층에 혈청형을 결정하는 vp7 glycoprotein(G)과 vp4 protease-cleaved hemagglutinin(P) 2개의 항원이 있다. 최근까지 10개 이상의 G 혈청형과 P 혈청형이 알려져 있으며, 이 중 G1 혈청형과 P8 혈청형이 사람에서 분리된 가장 흔한 혈청형이며, 계속해서 새로운 혈청형이 발견되고 있다¹⁰⁾. 인플루엔자 바이러스의 변이와 유사하게, 이들 2개의 항원의 새로운 조합에 의해 새로운 변이 혈청형이 나타나는 것으로 추정되고 있다.

바이러스성 감염성 질환들은 인류의 발생과 함께 존재해 왔고, 각각의 역학적 특성은 인류의 생활 방식의

변화에 따라 지속적으로 변화하여 왔을 것으로 추정된다. 로타바이러스는 소아에서 흔한 감염을 일으키는 다른 바이러스와 마찬가지로 대부분 5세 미만의 소아, 특히 6개월-2세 사이에서 감염이 이루어진다. 또한 연령에 상관없이 무증상성 감염이 존재하고 신생아를 포함한 어린 영아와 성인에서는 초 감염 시에도 그 증상이 경한 것으로 알려져 있다¹²⁻¹⁴. 한편 5세 이상의 영아 및 성인에서 새로운 혈청형 군에 재감염 시 증상이 없는 것을 미루어, 하나의 혈청형에 의한 감염이 다른 변이형에 대한 교차 면역을 가져오거나, 또는 어린 소아의 미숙한 면역 체계가 질병의 발현에 관여하는 것으로 추정할 수 있다. 이번 연구에서도 전체 환자 중 1세 이하의 환자의 비율이 68.9%, 3세 이하에서 93.5%로 나타나, 국내외의 다른 연구 결과와 일치하였다. 남녀의 비 또한 다른 바이러스성 질환에서와 마찬가지로 남아에서 더 호발하였다¹⁵.

바이러스성 감염 질환들의 역학적 변화는 백신의 사용, 경제 발전에 따른 공공 위생의 호전, 원인 바이러스의 유전적 변이 등이 원인이 될 수 있다. 예를 들면, 홍역이나 소아마비 등의 전신성 바이러스 감염 질환은 효과적인 백신의 사용으로 선진국에서는 거의 근절되었다. A형 간염은 공공 위생 상태를 반영하는 대표적인 질환으로 선진국과 개발 도상국과의 혈청 양성률에서 뚜렷한 차이를 보이며, 경제발전을 동반한 위생 상태의 호전에 따라 이 바이러스의 감염 기회가 줄어든다¹⁶. 장바이러스(enterovirus)에 의한 무균성 수막염의 최근의 증가 추세 또한 이러한 환경적 변화로 설명할 수 있으며¹⁷, 이러한 장내 바이러스들은 주로 대변-경구(fecal-oral) 감염 경로를 취한다. 한편 인플루엔자 바이러스의 소변이 혈청형에 의한 국지적 유행이 보고되고 있으며, 조류 인플루엔자 바이러스를 포함한 대변이 혈청형에 의한 전세계적 유행(pandemic)의 위험성이 존재하고 있다¹⁸.

로타바이러스의 역학적 특성은 이러한 바이러스 질환과는 몇가지 다른 점이 있다. 같은 분변-경구 경로로 전파되는 A형 간염 바이러스나 장바이러스와는 다르게 위생적 환경이 관여하지 않고 선진국과 개발도상국의 유행률에 차이가 없이 4세 이하의 면역계가 미숙한 어린 영아에서 호발한다. 이는 로타바이러스의 전파가 계절적인 영향을 받고 있음에도 불구하고 생활 주변에 상존해 있거나, 또는 무증상을 보이는 보균자가 항상 존재하고 있음을 유추할 수 있다. 로타바이러스 장염 유행 시기에 다른 질환으로 입원한 신생아를 포함한 소아에서 25-50% 정도의 무증상의 감염이 국내외에 보고되었으^{12, 13}.

¹⁹⁾, 일부의 헤르페스 바이러스군은 초 감염 후 인체 내에 생존하여 인체의 면역 상태에 따라 재활성화 된다. 이와 마찬가지로 로타바이러스가 오래 전부터 인류의 발생과 함께 존재하여 면역 관용을 유도하는 장관내 정상세균 군과 유사하게, 성숙된 면역계를 갖는 영아나 성인에서는 감염 시 증상이 나타나지 않는 면역 관용을 보이고, 일정기간 장관 내 어떤 조직에서 바이러스를 배설하는 보균자가 존재한다고 가정할 수 있다.

이러한 가정과 함께, 로타바이러스가 장염을 일으키는 기전 또한 명확히 밝혀지지 않았다. 로타바이러스가 소장 상피세포 끝(villous tip)세포에 감염 후 선택적으로 파괴하여, 장관내 수분의 흡수와 분비의 불균형을 가져오며 유당(lactose)을 포함한 복합탄수화물의 흡수 장애를 가져오는 것으로 설명하고 있다^{20, 21}. 한편 병리적 소견에서 소장 상피세포의 둔화(blunting)가 관찰되나, 병변의 심한 정도와 임상적 증상이 일치하지 않으며 임상 증상 보다 먼저 회복되는 것으로 알려져 있다. 또한 다른 바이러스 감염조직에서 볼 수 있는 T 세포, 형질세포를 포함한 면역세포들의 침착이 장관내 상피세포나 lamina propria 에서 관찰되지 않으며, 심한 구토를 동반하나 위장 조직에서 이상 소견은 발견되지 않는다²¹. 또한 예방 백신 균주 투여 후, 예방 효과와는 상관없이 점막에서의 IgA 특이 항체 및 혈청 내 중화 항체의 형성이 예상보다 낮은 것으로 보고 되고 있다²². 로타바이러스 장염 환자에서 바이러스 단백질이나 RNA가 소장 뿐 아니라 혈액, 인체 내 기관 또는 뇌척수액에서 발견되며²³, 이는 이 바이러스가 인체 내에서 면역학적 관용을 보이는 것을 간접적으로 증명하고 있다. 따라서 로타바이러스 장염은 감염된 바이러스 자체가 원인이기 보다는, 바이러스 감염으로 생체 내에서 일어난 면역반응 후에 생성된 설사유도 인자에 의한 증상 발현으로도 추정할 수 있으며 이에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다.

로타바이러스 장염이 사계절이 있는 지역에서 주로 겨울철에 유행하는 것은 잘 알려진 사실이다. 과거 국내의 연구들^{4, 5, 24, 25}과 미국⁸, 일본³, 중국²⁶을 포함한 국외의 연구들 모두 이러한 사실을 입증하고 있으나, 그 이유에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 한편 로타바이러스 장염을 앓는 환아들 중, 모유 수유 환아가 인공 수유 환아에 비해 설사 기간이 짧았다는 보고와 함께²⁷, lactobacillus 등과 같은 세균성 장관내 정상균군(normal microflora) 제제의 투여가 장염 증상을 빨리 호전시키는 것이 보고되었다²⁸. 사람이나 실험 동물의 점막 면역계(mucosal immunity)에서, 장관 상피 내와 점막하 조

직(lamina propria)에 존재하는 T 세포, B 세포 등의 면역세포의 초기 형성에 장관 내 세균 정상균군이 필수 불가결한 것으로 알려져 있다²⁹⁾. 또한 장기간의 항생제의 사용으로 장관내 정상균군의 변화에 의해 병원성 장관내 균주의 증식이 알려져 있다. 따라서 로타바이러스 위장관염의 증상 발현에 장관 내의 정상 세균군이 관여할 수 있을 것으로 추정해 볼 수 있다. 사계절이 있는 지역에서는 계절마다 주로 소비되는 식재료가 다를 수 있다. 이러한 식품을 포함한 계절적 환경 인자가 어린 소아에게 균락화(colonization)되는 정상 세균군의 종류와 수의 변화를 가져오고, 이것이 로타바이러스 장염의 병인에 관여할 것으로 생각해 볼 수 있다. 한편 이번 연구 결과와 같이 국내에서 과거에 비해 계절적으로 유행 정점이 겨울철에서 초봄으로 연장되고, 여름철에도 적은 빈도이지만 발생이 계속되는 역학적 변화가 1990년대 중반부터 관찰되고 있다^{4,5)}. 최근 국립보건연구원이 2000년부터 2004년까지 전국의 설사 환자의 대변을 분석한 결과에서도, 이번 연구 결과와 같이 겨울철 보다는 3-4월에 더 많은 로타바이러스가 검출되었다³⁰⁾. 이러한 변화는 우리나라와 지리적, 인종적으로 밀접한 연관이 있는 일본에서도 보고 되었다. 일본의 경우 로타바이러스 위장관염 유행의 정점이 30년 이전에는 11-12월에서 관찰되어 왔다. 그러나 1982년부터 1991년까지는 1-2월에서, 1992년 이후 2003년 사이에는 2월 중순에서 3월 사이에 관찰되었다. 그러나 1980년대 이후 기간에 로타바이러스의 주된 혈청형의 변화는 없는 것으로 추정하고 있다³⁾. 호전된 위생상태와 같은 환경적 인자가 역학에 중요한 역할을 하는 것으로 추정되는 장바이러스에 의한 무균성 수막염¹⁷⁾ 및 가와사키병의 역학적 특성 또한 두 나라에서 10년의 차이를 두고 거의 유사하게 변화하고 있다³¹⁾. 따라서 이러한 로타바이러스의 역학적 변화는 양쪽 나라에서의 경제 발전에 따른 서구적 식품의 소비 증가와 같은 환경적 변화, 지구 온난화 현상에 의한 기온 변화 또는 이로 인한 바이러스 혈청형의 변화로도 설명할 수 있을 것 같다.

국내에서 로타바이러스 장염의 유행 시기의 변화와 함께, 최근의 로타바이러스 장염 환아들은 10-20년 전에 비해 구토의 정도, 발열 및 설사 기간과 탈수의 빈도 등의 임상 증상이 경해진 경향을 보이고 있는 것 같다. 이번 연구에서는 과거의 환아들의 임상상과 직접적인 비교 연구를 실시하지 않았으나, 이는 경제 발전에 따른 환아들의 조기 병원 방문 및 치료, 충분한 영양 보급으로 인한 개체의 면역력의 강화 및 환경적 인자에 의한

바이러스 혈청형의 변화로 설명할 수 있겠다. 국내의 연구에 의하면 같은 시기에 지역적으로 유행하는 주된 혈청형이 다른 것으로 알려져 있으며^{4,32)}, 같은 지역에서도 시기에 따라 주된 혈청형이 변화할 수 있는 것이 보고 되었다³³⁾. 한편 장바이러스는 주로 여름철에 발생하며 새로운 항원형 또는 혈청형에 의해 3-4년 주기로 폭발적인 유행을 보이나, 로타바이러스는 이번 연구의 결과에서 볼 수 있듯이 매년 같은 양상의 유행을 보이며, 폭발적인 유행(epidemic)은 볼 수 없다. 이러한 면 또한 로타바이러스의 역학적 특징으로 볼 수 있으며 매년 유행하는 혈청형이 다를 경우 나타나기 어려운 현상으로 보이나, 이번 연구에서는 매년 유행하는 혈청형이 다른지에 대한 연구는 이루어지지 않았다.

로타바이러스 장염에 의한 사망률은 선진국에서는 매우 낮고 대부분의 위생 환경이 열악한 개발도상국에서 높으므로, 이러한 나라에 대해 비용이 저렴하고 효과적인 백신의 개발과 전달 체계를 확립하는 것이 WHO를 비롯한 국제 질병 예방 기관들의 목표가 되어 있다⁷⁾. 로타바이러스 장염에 대한 백신의 연구는 1970년대부터 시작되어 다양한 제품이 개발되었다. 백신 제품으로는 원숭이, 양, 소 등의 동물 로타바이러스를 약독화시킨 백신, 약독화 동물 로타바이러스 주에 인간 로타바이러스 주의 단백유전자 vp7가 조합된 유전자 재조합 백신 및 인간 로타바이러스 약독화 백신 등이 있다^{6,34)}. 국내에서도 유전자 재조합 백신(RotaTeq[®], MSD)과 인간 로타바이러스 약독화 백신(Rotarix[®], GlaxoSmithKline) 2개의 제품이 임상 연구가 끝나 곧 시판될 예정으로 있다. 이러한 백신들은 미국, 핀란드 및 중남미 등에서 대규모 임상 연구 결과, 모든 로타바이러스 위장염의 방어 효과는 70-85%, 심한 위장염의 방어 효과는 85-98%로 보고되었으나⁶⁾, 개발도상국에서 실시한 연구 결과는 아직 충분하지 않다. 한편, 아프리카 등 개발도상국에서 실시된 동물 로타바이러스 약독화 백신들의 예방 효과는 만족스럽지 않은 것으로 보고 되었다^{6,22,35)}. 이는 공중 위생을 포함한 환경적 인자와 영양상태로 인한 개인의 면역상태 차이 등으로 설명할 수 있겠다. 로타바이러스가 인체 내에서 면역 관용을 가져와 상존할 수 있는 바이러스이고, 어린 영아의 미숙한 면역계와 장관 정상 세균군이 질환의 발현에 영향을 미치며, 인플루엔자 바이러스와 같이 새로운 혈청형이 지속적으로 출현한다면, 이러한 백신들의 사용으로 장염의 발생 빈도를 현저히 줄일 수 있는지는 지켜봐야 할 것으로 보인다. 이번 연구 결과는 향후 국내에서 로타바이러스 백신 사용이 일

반화된 후의 이 질환의 역학적 특성 및 임상 증상의 변화 연구에 도움이 될 것으로 기대한다.

결론적으로, 국내에서의 로타바이러스 위장관염은 매년 3세 이하의 소아에서 초겨울에 발생하여 초봄에 정점에 달하였다가 초여름까지 유행하는 양상을 보였으며 연도별로 발생 수에 큰 차이를 보이지 않았다. 역학적 양상이 매년 유행하는 바이러스의 혈청형 변화와 관계가 있는지에 대한 연구를 포함하여, 로타바이러스의 역학적 특성 및 병인에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다.

요 약

목적: 저자들은 최근 5년간 대전 지역에서 로타바이러스 위장관염으로 입원한 소아의 최근 역학적 추이를 알아보고자 하였다.

방법: 2001년 1월부터 2005년 12월까지 최근 5년간 급성 위장관염으로 가톨릭대학교 대전성모병원 소아과에 입원하여 치료받은 환자 중, 대변 검사에서 라텍스 응집 반응법 또는 면역크로마토그래피법으로 로타바이러스 양성을 보인 540명의 입원 기록지를 후향적으로 조사하였다.

결과: 대상 환자들의 평균 연령은 21.8±15.3개월(2개월-9세)이었으며, 연령 분포는 1세 미만 144명(26.7%), 1세 228명(42.2%), 2세 93명(17.2%), 3세 40명(7.4%), 4세 이상 35명(6.5%)이었다. 남녀비는 1.4:1이었다. 연도별 발생 환자 수는 2001년 94명(17.4%), 2002년 129명(23.9%), 2003년 119명(22%), 2004년과 2005년에는 각각 99명(18.3%)으로 연도별로 큰 차이를 보이지 않았다. 계절별로 봄(3-5월) 220명(40.8%), 겨울(12-2월) 205명(37.9%), 여름(6-8월) 59명(10.9%), 가을(9-11월) 56명(10.4%) 순을 보였으며, 각 연도별 분석에서도 같은 계절의 유행 양상을 보였다.

결론: 최근 국내에서의 로타바이러스 위장관염은 매년 4세 미만의 소아에서 초겨울에 발생하여 초봄에 정점에 달하였다가 초여름까지 유행하는 양상을 보였으며 연도별로 큰 차이를 보이지 않았다. 역학적 양상이 매년 유행하는 바이러스의 혈청형 변화와 관계가 있는지에 대한 연구를 포함하여, 로타바이러스의 역학적 특성 및 병인에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다.

References

- 1) Kapikian AZ, Kim HW, Wyatt RG, Cline WL, Arrobio JO, Brandt CD, et al. Human reovirus-like agent as the major pathogen associated with winter gastroenteritis in hospitalized infant and young children. *N Engl J Med* 1976;294:965-72.
- 2) Leung AK, Kellner JD, Davies HD. Rotavirus gastroenteritis. *Adv Ther* 2005;22:476-87.
- 3) 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.
- 4) Seo JK, Sim JG. Overview of rotavirus infections in Korea. *Pediatr Int* 2000;42:406-10.
- 5) 강정옥, 김미나, 김정옥, 서헌석, 윤여민, 장숙진 등. 국내 8개 병원을 대상으로 1999-2002년도의 로타바이러스 유행 양상 분석. *대한진단검사의학회지* 2003;23:282-87.
- 6) Glass RI, Parashar UD, Bresse JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006;368:323-32.
- 7) 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.
- 8) Charles MD, Holman RC, Curns AT, Parashar UD, Glass RI, Bresse JS. Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in the United States, 1993-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:489-93.
- 9) 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.
- 10) Griffin DD, Kirkwood CD, Parashar UD, Woods PA, Bresse JS, Glass RI, et al. Surveillance of rotavirus strains in the United States: identification of unusual strains. The National Rotavirus Strain Surveillance System collaborating laboratories. *J Clin Microbiol* 2000;38:2784-7.
- 11) Hoshino Y, Kapikian AZ. Rotavirus serotypes: classification and importance in epidemiology, immunity, and vaccine development. *J Health Popul Nutr* 2000;18:5-14.
- 12) Walther FJ, Bruggeman C, Daniels-Bosman MS, Pourier S, Grauls G, Stals F, et al. Symptomatic and asymptomatic rotavirus infections in hospitalized children. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:659-63.
- 13) Champsaur H, Questiaux E, Prevot J, Henry-Amar M, Goldszmidt D, Bourjouane M, et al. Rotavirus carriage, asymptomatic infection, and disease in the first two years of life. I. Virus shedding. *J Infect Dis* 1984;149:667-74.

- 14) Wenman WM, Hinde D, Feltham S, Gurwith M. Rotavirus infection in adults. Results of a prospective family study. *N Engl J Med* 1979;301:303-6.
- 15) Green MS. The male predominance in the incidence of infectious diseases in children: a postulated explanation for disparities in the literature. *Int J Epidemiol* 1992;21:381-6.
- 16) Kang JH, Lee KY, Kim CH, Sim D. Changing hepatitis A epidemiology and the need for vaccination in Korea. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2004;22:237-42.
- 17) Lee KY, Burgner D, Lee HS, Hong JH, Lee MH, Kang JH, et al. The changing epidemiology of pediatric aseptic meningitis in Daejeon, Korea from 1987 to 2003. *BMC Infect Dis* 2005;5:97.
- 18) Rajagopal S, Treanor J. Pandemic (avian) influenza. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:159-70.
- 19) 정혜림, 유병훈, 심태섭. 영유아의 Human Rotavirus 불현성 감염률에 관한 연구. *소아과* 1989;32:1482-8.
- 20) Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM. Rotaviruses. In: Knipe DM, Howley AM, Field viology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven.2001:1787-833.
- 21) Estes MK. Rotaviruses and their replication. In: Knipe DM, Howley AM, Field viology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven.2001:1747-87.
- 22) Clark HF, Offit PA, Glass RI, Ward RL. Rotavirus vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Vaccines. 4th ed, Saunders Co, Philadelphia, 2005: 1327-45.
- 23) Blutt SE, Kirkwood CD, Parreno V, Warfield KL, Ciarlet M, Estes MK, et al. Rotavirus antigenaemia and viraemia: a common event? *Lancet* 2003;362: 1445-9.
- 24) 오복희, 문수지, 이근수. Human rota virus 감염에 의한 설사증의 역학적, 미생물학적, 임상적 고찰. *소아과* 1983;26:959-64.
- 25) 장혜경, 김창렬, 오성희, 이하백, 이근수. 소아 Rotavirus 설사증에 대한 고찰. *소아과* 1988;31:961-7.
- 26) Orenstein EW, Fang ZY, Xu J, Liu C, Shen K, Qian Y, et al. The epidemiology and burden of rotavirus in China: a review of the literature from 1983 to 2005. *Vaccine* 2007;25:406-13.
- 27) 이상권, 김홍식, 강진무. Human rotavirus 감염증과 모유와의 관계. *소아과* 1987;30:144-9.
- 28) Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Moller PL, Pedersen P, et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains in young children hospitalized with acute diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:411-6.
- 29) Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;361:512-9.
- 30) 질병관리본부. 2000-2004년도 바이러스성 장염 실험실 감시 결과. *감염병발생정보* 2005;16:61-7.
- 31) Lee kY, Han JW, Lee JS. Kawasaki disease may be a hyperimmune reaction of genetically susceptible children to variants of normal environmental flora. *Med Hypotheses* 2007; in press.
- 32) Kim JS, Kang JO, Cho SC, Jang YT, Min SA, Park TH, et al. Epidemiologic profile of rotavirus infection in the Republic of Korea: results from prospective surveillance in the Jeongeub district, 1 July 2002 through 30 June 2004. *J Infect Dis* 2005; 192:S49-56.
- 33) Kang JH, Kim JH, Lee JH, Lee SY, Park SE, Ma SH, et al. Genotypic prevalence of rotaviruses in Korea. Program and Abstract, the 24th European Society of Pediatric Infectious Diseases, Basel, Switzerland, 2006,p112.
- 34) Fisher TK, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus vaccines and the prevention of hospital-acquired diarrhea in children. *Vaccine* 2004;22:S49-54.
- 35) De Mol P, Zissis G, Butzler JP, Mutwewingabo A, Andre FE. Failure of live, attenuated oral rotavirus vaccine. *Lancet* 1986;2:108.