Original Article

# 2005-2006년 광주 지역에서 소아 Norovirus 장염의 임상적 고찰; Rotavirus 장염과 비교

광주기독병원 소아청소년과, 광주광역시 보건환경 연구원*

**이양진 · 정성남 · 유주희 · 조형민 · 유은정 · 김은영 · 김용욱 · 김경심 · 김선희***

## Clinical Spectrum of Norovirus Gastroenteritis Compared to Rotavirus Gastroenteritis at a Single Center in Gwangju, Korea during 2005-2006

Yang Jin Lee, M.D., Seong Nam Jeong, M.D., Ju Hee Yoo, M.D., Hyoung Min Cho, M.D., Eun Jung Yoo, M.D. Eun Young Kim, M.D., Yong Wook Kim, M.D., Kyoung Sim Kim, M.D., and Sun Hee Kim*

*Department of Pediatrics, Kwangju Christian Hospital, Division of Microbiology*, Department of Health Science, Gwangju, Korea*

**Purpose :** We evaluated the clinical features of Norovirus gastroenteritis compared with Rotavirus gastroenteritis in hospitalized children.

**Methods :** We detected causative agents in 3,261 samples of children hospitalized with gastroenteritis symptoms at a single center of pediatrics between 2005 and 2006. Among 266 and 303 samples which tested positive for Norovirus and Rotavirus, we selected 73 and 182 samples of children with relatively pure gastroenteritis symptoms and retrospectively analyzed the corresponding medical records.

**Results :** The male-to-female ratio of the Norovirus (+) and Rotavirus (+) groupswas 1.43:1 and 1.56:1 both groups were predominantly in males. The mean age of the Norovirus (+) and Rotavirus (+) groups was 36.7 and 24.4 months, respectively the children in the former group were older than the children in the latter group. The incidence in the Norovirus (+) group was more concentrated in the winter. The symptoms in the Norovirus (+), in decreasing order, included vomiting, diarrhea, and fever. The duration of vomiting, diarrhea, and fever was 2.1, 1.2, and 1.2 days. The maximum number of episodes of vomiting and diarrhea per day was 3.5 and 4.5, respectively. The severity score was 10.16. The symptoms inthe Rotavirus (+) group, in decreasing order, included diarrhea, vomiting, and fever. The duration of diarrhea, vomiting, and fever was 2.2, 4.3, and 2.2 days, respectively. The maximum number of episodes of vomiting and diarrhea per day was 3.3 and 6.5, respectively. The severity score was 11.9. The severity in the Norovirus (+) group was somewhat lower than the Rotavirus (+) group. The younger the child, the more severe the symptoms in the Norovirus (+) group. There was no difference between mono-and co-infection in severity and between the two groups regarding the hematologic findings.

**Conclusion :** Based on the findings reported herein, additional studies about prophylaxis, as well as the epidemiology and clinical features of pediatric Norovirus gastroenteritis, are required. **(Korean J Pediatr Infect Dis 2009;16:61-72)**

**Key Words :** Norovirus, Gastroenteritis, Children, Symptom

## 서 론

전 세계적으로 위장관염(설사)은 호흡기 감염에 이어 두 번째로 많이 발생하는 감염성 질환으로 전염성이 강하여 공중보건, 사회 경제적인 영향을 동반하게 되고 특히 영, 유아 등 소아에게 미치는 영향이 크다[1]. 간혹 세균이나 진균이 소아

접수 : 2009년 4월 16일, 수정 : 2009년 5월 6일
승인 : 2009년 6월 2일
책임저자 : 김경심, 광주기독병원 소아청소년과
Tel : 062)650-5045, Fax : 062)650-5040
E-mail : kskim000@naver.com
본 논문의 요지는 2007년 한국소아감염병학회 추계학술대회에서 구연 발표함.

급성 위장관염의 원인 병원체로 밝혀지기도 하지만 대부분은 바이러스에 기인하며, 이 중 로타 바이러스, 노로바이러스, 아스트로바이러스, 장아데노바이러스 등이 주요한 원인 바이러스로 알려져 있다[2]. 로타 바이러스는 특히 2세 이하 소아 및 영아의 바이러스 장염의 가장 흔하면서 심한 증상을 보이는 중요한 원인체로 흔히 알려져 왔으나, 최근 몇 년 사이에 노로바이러스가 국내외적으로 그 발생률이 점차 증가하고 있고 특히 집단 위장관염(설사)의 대부분의 원인 병원체로 밝혀지면서 관심이 증대되고 있다[3, 4]. 하지만, 국내에서는 노로 바이러스 검출 검사가 활성화된 지 얼마 안 되었고 이에 대한 연구가 아직 많지 않다. 이에 저자들은 광주기독병원 소아청소년과에 입원한 환아를 대상으로, 산발적으로 발생한 소아 노로바이러스 장염의 임상 양상을 로타바이러스 장염과 비교하여 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환아 및 검체

2005년 1월부터 2006년 12월까지 광주기독병원 소아 청소년과에 입원한 환아 중  입원시 혹은 입원 중 위장관염 증상을 보인 1일 내에 대변 검사를 시행하였던 3,261 검체를 대상으로 광주광역시 보건환경연구원에 의뢰하여 노로바이러스, 로타바이러스, 아데노바이러스, 아스트로바이러스 등의 4가지 바이러스와 살모넬라, 쉬겔라, 예르시니아, 비브리오, 대장균 등의 5가지 세균을 검출하였다. 이 중 노로바이러스 양성인 266명과 로타바이러스 양성인 303명에 대해서 의무 기록을 후향적으로 조사하여 임상 양상과 검사 소견을 알아 보았다. 임상 소견의 편견(bias)을 최소화하기 위해, 호흡기 증상이 주를 이룬 가운데 장염 증세는 경하게 보인 환아는 제외시켰고, 설사, 구토, 발열, 탈수 등의 증상이 주를 이루며 비교적 순수하게 장염 증세만 보였던 노로바이러스 73명, 로타바이러스 182명을 연구 대상으로 최종 선별하였다. 단, 신생아의 경우 임상 증세가 뚜렷하지 않은 경우가 많아 연구에서 제외되었다.

### 2. 방 법

#### 1) 분변시료 수집 및 전처리

입원 중 환아의 대변에서 원형 용기를 이용하여 약 1 g씩의 검체를 채취하였다. 검체물은 2-3일 이내에 광주광역시 보건환경연구원으로 의뢰했으며 그 이상으로 지연될 경우에는 검사 전까지 4℃에 냉장 보관하였다. 수집된 대변은 인산완충용액(PBS, phosphate buffered saline 7.2, Sigma, St. Louis, USA)을 사용하여 10배 희석액을 만든 후, 이를 4℃에서 20분간 3,000 rpm으로 원심분리하여 그 상층액을 시험에 사용하였다.

#### 2) 노로바이러스 유전자 검출

(1) 노로바이러스 RNA 추출

노로바이러스 RNA 추출은 Tri-reagent (Molecular Reserch Center, Cincinnati, OH, USA)을 이용하여 분리하였다. 즉, 원심분리한 대변 상층액 200 μL에 Tri-reagent 600 μL를 첨가하여 상온에서 10분간 방치한 후, choloroform (Sigma) 200 μL을 첨가하여 진탕하고 상온에서 15분간 방치하였다. 이를 4℃, 14,000 rpm 으로 15분간 원심분리한 후 무색의 상층액을 분리하여 새로운 microcentrifuge tube에 옮기고 동량의 isopropanol (Sigma)을 첨가하여 진탕하고 -20℃에서 2시간 이상 방치하였다. 다시, 4℃, 14,000 rpm으로 30분간 원심분리한 후 침전물을 차가운 70% ethanol (Sigma)로 세척하여 상온에서 건조시켰다. 침전물은 DEPC (diethylpyrocarbonate, Sigma)로 처리된 증류수 30 μL에 녹인 후 노로바이러스 RT-PCR을 위한 주형으로 사용하였다.

(2) RT-PCR에 의한 노로바이러스 유전자 증폭

노로바이러스 진단을 위한 유전자 증폭방법은 질병관리본부 국립보건연구원에서 분양받은 primer를 사용하여 수행하였다. 또한 RT와 1st PCR 과정을 Onestep RT-PCR으로 실시한 후, Semi-nested PCR을 실시하는 방법으로 실시하였다. Onestep RT-PCR는 추출된 RNA 주형 2 μL을 10× PCR buffer 2.5 μL, 10 mM dNTP 2 μL, 25 pmole의 GI-F1M/GI-R1M와 GII-F1M/GII-R1M primer를 각각 1 μL씩 첨가하고, Reverse transcriptase 1 U와 *Taq* polymerase (Bioneer) 0.5 U을 혼합한 후, 멸균된 증류수로 총 25 μL가

**Table 1.** The Nucleotide Sequence of Primers Used for Detecting Norovirus

| Genogroup | Primer name | Sequences (5'-3') | Position |
|---|---|---|---|
| G I | GI-F1M | CTg CCC gAA TTY gTA AAT gAT gAT | ORF 1 |
| | GI-R1M | CCA ACC CAR CCA TTR TAC ATY Tg | ORF 2 |
| | GI-F2 | ATg ATg ATg gCg TCT AAg gAC gC | ORF 2 |
| G II | GII-F1M | ggg Agg gCg ATC gCA ATC T | ORF 1 |
| | GII-R1M | CCR CCI gCA TRI CCR TTR TAC AT | ORF 2 |
| | GII-F3M | TTg TgA ATg AAg ATg gCg TCg ART | ORF 2 |

되도록 반응액을 적정하였다. 이를 PCR System 9700 (Applied Biosystems, Foster City, USA)을 사용하여 48℃에서 40분간 역전사반응을 실시한 후, 94℃에서 3분간 변성시키고 94℃ 30초, 56℃ 30초, 72℃ 45초를 25회 반복하고 마지막으로 72℃에서 7분간 반응시켰다.

노로바이러스 검출효율을 높이기 위하여 실시한 Semi-nested PCR 과정은, RT-PCR 증폭산물 2 μL을 10× PCR buffer 2.5 μL, 10 mM dNTP 2 μL, *Taq* polymerase (Bioneer, Inc., Daejeon, Korea) 0.5 U, 25 pmol의 GI-F2/GI-R1M 와 GII-F3/GII-R1M primer 각각 1 μL와 멸균된 증류수를 혼합하여 총 25 μL의 반응액 제조하였다. 이때 PCR 반응조건은 94℃에서 3분간 변성시킨 후, 94℃ 30초, 58℃ 30초, 72℃ 45초의 반응을 25회 실시하고 마지막으로 72℃에서 7분간 반응시켰다. 증폭한 최종반응산물은 1.5% agarose gel (Cambrex Bio Science Rockland, Inc., Rockland, USA)에서 전기영동한 후 증폭유무를 확인하였다 (Table 1, 2).

**Table 2.** Product Size of Onestep RT-PCR and Nested PCR

| | |
|---|---|
| G I | RT-PCR product (329 bp), nested PCR product (314 bp) |
| G II | RT-PCR product (343 bp), nested PCR product (313 bp) |

### 3) 로타바이러스 항원 검출

로타바이러스 검출은 상용화된 로타바이러스 항원 검출용 EIA Kit (Bioncell, Houston, USA)를 사용하여 그 사용법에 따라 실시하였다. 즉, 로타바이러스 항체가 코팅된 microplate well에 대변 상층액 100 μL와 HRP conjugated anti rotavirus 항체를 넣은 후 37℃에서 60분간 반응시켰다. 반응시킨 well을 세척액으로 5회 세척 후, 기질액을 첨가하여 실온 암실에서 15분간 반응시킨 다음, 반응 정지액 50 μL를 가하여 450 nm 파장에서 흡광도를 측정(ELISA Processor II) 하여 판독하였다.

### 4) 아데노바이러스 및 아스트로바이러스의 검출

(1) Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)

대변에서 enteric adenovirus 및 astrovirus의 항원을 검출하기 위해 IDEA™ (DAKO, Glostrup, Denmark)를 제조회사의 사용방법에 준하여 실험하였다. 즉 enteric adenovirus 경우 항체가 부착된 well에 대변 상층액 100 μL를 넣고 conjugate를 같이 넣은 후 37℃, 60분간 반응시켰다. 반응시킨 well를 세척액으로 6회 세척 후 기질을 첨가하고 실온에서 10분간 반응시킨 다음 판독(BEP II reader, Marburg, Germany) 하였다. Astrovirus는 항체가 부착된 well에 대변 상층액 100 μL를 넣어서 37℃, 30분간 반응시킨 후 6회 세척한 다음 2차 항체(anti-rabbit IgG HRP) 100 μL를 넣어서 37℃, 30분간 반응시켰다. 반응시킨 well을 다시 6회 세척한 후 conjugate를 넣고 37℃, 30분간 반응, 6회 세척한 다음 기질액을 첨가하여 실온에서 10분간 반응시킨 다음 판독했다.

### 5) 병원성 장내세균의 분리동정

수집된 대변가검물 1 g 정도를 4-5개의 Bead가 포함된 conical tube에 phosphate buffered saline (PBS : pH 7.2) 10 mL와 함께 넣고 잘 혼합하였다. 이를 검체로 하여 감염병 실험실진단 질환별시험법-I (2005, 질병관리본부 국립보건연구원)에 따라 살모넬라균, 쉬겔라균, 예르시니아균, 비브리오균 및 병원성대장균에 대하여 실험하였다.

### 6) 분석

노로바이러스 양성군과 로타바이러스 양성군의 남녀별, 연령별, 계절별 검출률과 임상 양상, 검사 소견을 비교 분석하였

다. 혼합 감염된 경우도 연구 대상에 포함시켰다. 임상 증상의 전체적인 중증도를 평가하기 위해 Ruuska와 Vesikari[5]가 설사의 지속기간, 하루 최대 설사 횟수, 구토의 지속기간, 하루 최대 구토 최대 횟수, 발열과 탈수의 정도, 치료 방법을 기준으로 제안한 Severity score를 인용하였다. 자료의 통계 분석은 SPSS 14.0 for Window (SPSS, Korea)를 이용하였고, 측정변수들의 기술통계량은 연속 변수이면 평균±표준편차로 제시하였고, 비연속 변수이면 백분위(%)로 제시하였다. 노로바이러스 장염과 로타바이러스 장염의 비교분석은 independent-sample t-test를 이용하여 검증하였고 연령별 군의 비교분석은 일원배치 분산분석(ANOVA test)를 사용하였으며 사후 검정은 Turkey (B) 방법을 사용하였다.

## 결 과

### 1. 원인체 검출률

2005년 1월부터 2006년 12월까지 입원시 혹은 입원 후 위장관염 증상 발현 1일 내에 대변 검사를 의뢰했던 3,261명 중 656명(20%)에서 원인체 양성을 보였다. 이 중 634례(19%)에서 바이러스가 검출되었고 22례(1%)에서 세균이 검출되었다.

#### 1) 바이러스 검출률

바이러스 634례 중 로타바이러스와 노로바이러스가 303례(47%)와 266례(42%)로 가장 많았으며, 뒤를 이어 아데노바이러스가 49례(8%), 아스트로바이러스가 16례(3%)에서 검출되었다. 이 중 로타바이러스와 노로바이러스의 혼합 감염이 19례, 노로바이러스와 아데노바이러스의 혼합 감염, 로타바이러스와 아데노바이러스의 혼합 감염, 로타바이러스와 아스트로바이러스의 혼합 감염이 각각 2례, 노로바이러스와 로타바이러스와 아스트로바이러스의 혼합 감염이 1례 있었다.

#### 2) 세균 검출률

세균 22례 중 대장균이 8례(36%), 살모넬라가 8례(36%), 쉬겔라가 3례(14%), 예르시니아가 3례(14%)에서 검출되었다. 혼합 감염은 없었다.

### 2. 선별된 환아들(대상군)의 남녀별, 연령별, 계절별 검출률

#### 1) 남녀별 검출률

노로바이러스 양성군은 남아가 43명(58.9%), 여아가 30명(41.1%)으로 남녀비는 1.43:1이었으며, 로타바이러스 양성군은 남아가 111명(61.0%), 여아가 71명(39.0%)으로 남녀비는 1.56:1이었다. 두 군 모두 남아에서 다소 높게 검출되었다.

#### 2) 연령별 검출률

노로바이러스 양성군은 생후 2개월에서 11세까지 검출되었고, 평균 연령은 36.7±33.9개월, 중간 연령은 22개월 보였으

**Table 3.** Frequency of Clinical symptoms of Patients with Norovirus and Rotavirus Gastroenteritis

| | Norovirus (n=73) | Rotavirus (n=182) |
|---|---|---|
| Vomiting | 65 (89.0)* | 159 (87.4) |
| Diarrhea | 58 (79.5) | 177 (97.3) |
| Fever | 38 (52.1) | 140 (76.9) |
| Dehydration | 26 (35.6) | 79 (43.6) |
| Abdominal pain | 17 (23.3) | 16 ( 8.8) |
| Convulsion | 5 ( 6.8) | 10 ( 5.5) |

*Numbers in parentheses, percent

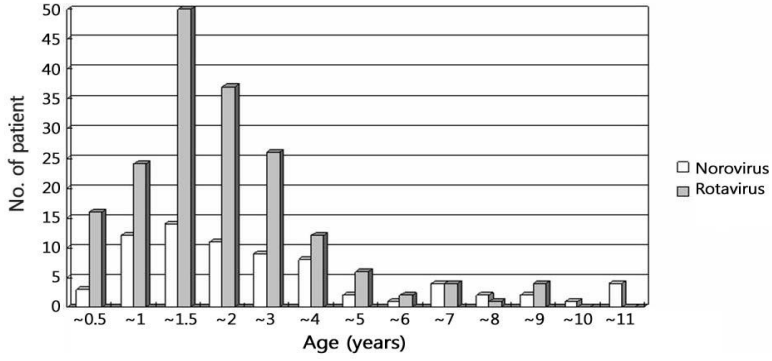


**Fig. 1.** Age distribution of patients with norovirus and rotavirus gastroenteritis.

며, 7개월에서 2세까지 연령대에서 37명(50.1%)으로 가장 높은 검출률을 보였다.

로타바이러스 양성군은 2개월에서 9세까지 검출되었고 평균 연령은 24.4±19.9개월, 중간 연령은 19개월 보였으며, 역시 7개월부터 2세까지 연령대에서 111명(61.0%)으로 가장 높은 검출률을 보였다(Fig. 1).

두 군 모두 7개월부터 2세에서 가장 높은 검출률을 보였으나, 노로바이러스 양성군이 로타바이러스 양성군에 비해 평균 연령($P$=0.005)과 중간 연령이 더 많았다.

### 3) 계절별 검출률

노로바이러스 양성군은 11월에 10명(13.7%), 12월에 21명(28.8%), 1월에 13명(17.8%), 2월에 12명(16.4%) 검출되어, 11월에서 2월 사이 56명(76.7%)으로 주로 늦가을과 겨울에 검출률이 높았다. 로타바이러스 양성군은 12월에 19명(10.4%), 1월에 23명(12.6%), 2월에 21명(11.5%), 3월에 28명(15.4%), 4월에 22명(12.1%), 5월에 30명(16.5%) 검출되어, 12월에서 5월 사이 143명(78.6%)으로 주로 겨울과 봄에 검출률이 높았다(Fig. 2).

노로바이러스 양성군은 10월 경 발생률이 증가하기 시작하여 12월 경 정점을 이루고 3월 이후 줄어드는 양상을 보여 겨울에 국한되었고, 로타바이러스 양성군은 10월 경 발생률이 증가하기 시작하여 1월부터 5월까지 정점을 이루다가 6월 이후 줄어들었다. 호발하기 시작하는 시점은 비슷했으나, 호발시기가 끝나는 시점은 노로바이러스가 로타바이러스보다 더 빨라 겨울에 국한되는 경향이 더 두드러졌다.

## 3. 선별된 환아들(대상군)의 임상 양상

### 1) 임상 증상

노로바이러스 양성군은 구토가 65명(89.0%)에서 보여 가장 우세한 증상이었고, 그 다음으로 설사, 발열, 탈수, 복통, 경련 순이었다. 평균 구토 기간은 2.1일(0-7), 하루 최대 구토 횟수는 3.5회(0-10), 평균 설사 기간은 3.0일(0-11), 하루 최대 설사 횟수는 4.5회(0-16), 평균 발열 기간은 1.2일(0-8), 발열의 빈도는 52.1%, 38.5℃ 이상 발열의 빈도는 19.2%, 중등도 이상의 탈수는 12.3%, 평균 재원 기간은 4.6일(1-9)이었으며, 전체적인 Severity score는 10.16점(3-17)이었다.

로타바이러스 양성군은 설사가 177명(97.3%)에서 보여 가장 우세한 증상이었고, 그 다음으로 구토, 발열, 탈수, 복통, 경련 순이었다. 평균 설사 기간은 4.3일(0-20), 하루 최대 설사 횟수는 6.5회(0-20), 평균 구토 기간은 2.2일(0-12), 하루 최대 구토 횟수는 3.3회(0-12), 평균 발열 기간은 2.2일(0-12), 발열의 빈도는 76.9%, 38.5℃ 이상 발열의 빈도는 46%, 중등도 이상의 탈수는 26.4%, 평균 재원 기간은 5.7일(2-14)이었으며, 전체적인 Severity score는 11.9점(4-19)이었다(Table 3, 4).

노로바이러스 양성군이 로타바이러스 양성군보다 전체적인 Severity score가 1.74점 더 낮았고, 특히 설사의 지속기간, 하루 최대 설사 횟수, 발열의 지속기간, 발열의 빈도, 38.5℃ 이상 발열의 빈도가 통계적으로 유의하게 더 낮았으며, 재원기간도 더 짧았다($P$<0.001).

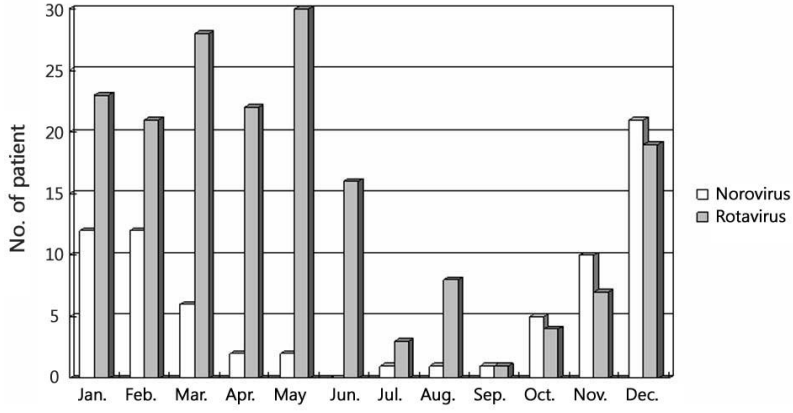


**Fig. 2.** Seasonal distribution of patients with norovirus and rotavirus gastroenteritis.

**Table 4.** Clinical Features of Patients with Norovirus and Rotavirus Gastroenteritis

| | Norovirus (n=73) | Rotavirus (n=182) | *P*-value |
|---|---|---|---|
| Age(mean/median), mon | 36.7/22 (2-131)* | 24.4 (2-106)/19 | 0.005 |
| Hospitalizaton day, d | 4.6 (1-9 ) | 5.7 (2-14) | <0.001 |
| Duration of fever, d | 1.2 (0-8 ) | 2.2 (0-12) | <0.001 |
| Freq. of fever, % | 52.1 | 76.9 | <0.001 |
| Freq. of fever >38.5℃, % | 19 | 46 | <0.001 |
| Duration of diarrhea, d | 3.0 (0-11) | 4.3 (0-20) | <0.001 |
| Max. num of diarrhea/d | 4.5 (0-16) | 6.5 (0-20) | <0.001 |
| Duration of vomiting, d | 2.1 (0-7) | 2.2 (0-12) | 0.684 |
| Max. num of vomiting/d | 3.5 (0-10) | 3.3 (0-12) | 0.557 |
| Freq. of dehydration, % | 35.6 | 43.6 | 0.150 |
| Severity score | 10.16 (3-17) | 11.9 (4-19) | <0.001 |

*Numbers in parentheses, range of values
Statistical method: independent-sample t-test

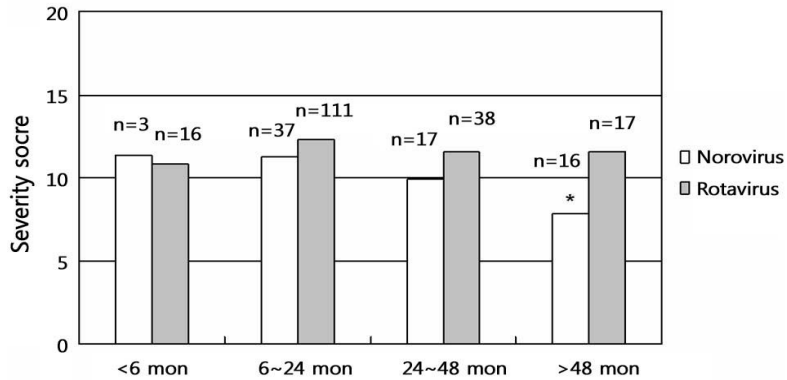


**Fig. 3.** Severity score of patients with norovirus and rotavirus gastroenteritis according to age group. *Statistically significant difference, *P*-value<0.05.

환아들을 6개월 미만(이하 1군), 6개월에서 2세 사이(이하 2군), 2세에서 4세 사이(이하 3군), 4세 이상(이하 4군)의 4군으로 분류하여 각 연령군에서 노로바이러스 양성군과 로타바이러스 양성군의 임상 증상의 중증도를 비교하였다. 1군을 제외한 각 연령군에서 노로바이러스 양성군의 중증도가 로타바이러스 양성군보다 더 낮았고, 4군에서는 유의한 차이를 보였다(Fig. 3).

### 2) 연령군에 따른 중증도 비교

노로바이러스 양성군과 로타바이러스 양성군 각각에서 연령군에 따른 임상 증상의 중증도를 비교하였다.

노로바이러스 양성군에서 설사 기간은 연령이 어릴수록 길어지는 경향을 보였고, 1군과 4군, 2군과 4군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 하루 최대 설사 횟수 또한 연령이 어릴수록 많은 경향을 보였고, 1군과 3군,4군, 2군과 3군,4군에서 유의한 차이를 보였다. 구토 기간은 2군에서 4군에 비해 유의하게 길었으며, 전체적인 Severity score는 1군, 2군에서 4군에 비해 유의하게 높아 2세까지는 전체적인 증상이 심하다가 이후 중증도가 덜 심해지는 것으로 나타났다.

로타바이러스 양성군에서 설사 기간은 연령이 어릴수록 길어지는 경향을 보였고, 1군과 3군, 4군, 2군과 4군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 하루 최대 설사 횟수도 연령이 어릴수록 많은 경향을 보여 1군과 4군에서 유의한 차이를 보였다. 하루 최대 구토 횟수는 통계적으로 유의하지는 않았지만 연령이 어릴수록 오히려 적은 경향을 보였으며, 전체적인 Severity score에서는 연령에 따른 차이를 보이지 않았다(Table 5).

**Table 5.** Comparison of Clinical Features of Patients with Norovirus and Rotavirus Gastroenteritis According to Age Group

| | Norovirus | | | | | Rotavirus | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Group 1 (n=3) | Group 2 (n=37) | Group 3 (n=17) | Group 4 (n=16) | *P* value | Group 1 (n=16) | Group 2 (n=111) | Group 3 (n=38) | Group 4 (n=17) | *P* value |
| Hospitalizaton day, d | 7.3 | 4.5 | 4.5 | 4.2 | 0.062 | 6.1 | 5.8 | 5.7 | 5 | 0.544 |
| Duration of fever, d | 2 | 0.6 | 1.6 | 1.7 | 0.057 | 2.3 | 2.1 | 2.2 | 2.9 | 0.508 |
| Duration of diarrhea, d | 5.7 | 3.8 | 1.9 | 1.4$^{*,\dagger}$ | 0.001 | 5.5 | 4.6 | 3.5$^{*}$ | 2.6$^{*,\dagger}$ | <0.001 |
| Max. num. of diarrhea/d | 9 | 6.1 | 2.1$^{*,\dagger}$ | 2.4$^{*,\dagger}$ | <0.001 | 8.2 | 7.1 | 5.3 | 4.2$^{*}$ | 0.004 |
| Duration of vomiting, d | 1.3 | 2.6 | 2 | 1.1$^{\dagger}$ | 0.006 | 2.1 | 2.3 | 1.8 | 2.3 | 0.497 |
| Max. num. of vomiting/d | 1 | 3.9 | 3.6 | 2.9 | 0.260 | 2.4 | 3.1 | 3.5 | 4.7 | 0.054 |
| Freq. of dehydration, %$^{\ddagger}$ | 0 | 41 | 53 | 13 | 0.114 | 0 | 48$^{*}$ | 55$^{*}$ | 35 | 0.043 |
| Severity score | 11.3 | 11.2 | 9.9 | 7.8$^{*,\dagger}$ | 0.003 | 10.8 | 12.3 | 11.5 | 11.5 | 0.206 |

Group 1: age <6 mon, Group 2: age 6-24 mon, Group 3: age 24-48 mon, Group 4 age >48 mon
$^{*}$compared with Group 1, $^{\dagger}$compared with Group 2. data are given as mean.
$^{*,\dagger}$Statistically significant difference, *P*-value<0.05
Statistical method : ANOVA test, Posthoc test: Turkey (B)
$^{\ddagger}$Chi-square test

노로바이러스 양성군이 로타바이러스 양성군에 비해 연령에 따른 증상의 중증도에서 더 유의한 차이를 보여 어릴수록 중증도가 심했다.

### 3) 단독 감염과 혼합 감염간의 중등도 비교

연구 대상 중 10명은 노로바이러스와 로타바이러스의 혼합 감염이었으며 다른 바이러스나 세균과의 혼합감염은 보이지 않았다. 노로바이러스 단독 감염 63명과 로타바이러스 단독 감염 172명, 그리고 혼합 감염 10명의 Severity score를 비교했을 때, 노로바이러스 단독 감염의 Severity score는 10.0점, 로타바이러스 단독 감염은 12.0점, 이 둘의 혼합 감염은 11.0점을 보여, 노로바이러스 단독 감염과 로타바이러스 단독감염의 Severity score는 유의한 차이가 있었으나($P$<0.001), 노로바이러스 단독 감염과 혼합 감염($P$=0.375), 로타바이러스 단독 감염과 혼합 감염($P$=0.322)간의 Severity score에는 유의한 차이가 없었다.

### 4) 혈액 검사

노로바이러스 양성군은 백혈구 8,760/mm$^6$ (1,700-21,300), 다핵구 52.0% (12.5-93.4), 림프구 37.0% (4.4-76.2), 적혈구 침강 속도 17.0 mm/hr (0-73), C반응 단백 1.4 mg/mL (0-7.8)이었다. 전해질(Na ,K, Cl) 불균형은 16% (11명/68명), 대사성 산증(pH<7.3 and $HCO_3$ <15)은 20% (5명/25명)에서 보였다.

로타바이러스 양성군은 백혈구 9,276/mm$^6$ (2,300-40,900), 다핵구 49.2% (2.0-89.7), 림프구 37.5% (3.7-84.7), 적혈구 침강 속도 16.5 mm/hr (2-117), C반응 단백 1.0 mg/mL (0-8.2)이었다. 전해질 불균형은 17% (31명/180명), 대사성 산증(pH<7.3 and $HCO_3$<15)은 16.4% (11명/67명)에서 보였다.

혈액 검사상 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

## 고 찰

노로 바이러스는 1929년 Zahorsky 등이 winter vomiting disease로 처음 보고한 이래, 1968년 미국의 Ohio주의 Norwalk의 한 초등학교에서 집단 설사를 일으킨 병원체로 알려져 Norwalk virus라 불리며 알려지기 시작했다. 1972년 Kapikian 등은 면역 전자 현미경으로 직접 바이러스를 관찰해 small round virus라고 불렀으며, 2002년 International Committee on Taxonomy of Virology에서 norovirus로 명명하였다[6].

노로바이러스는 Caliciviridae과 Norovirus속에 속하는 27 nm 크기의 피막이 없는 단쇄 RNA바이러스로, 3개의 open reading frames (ORFs)로 구성되어 있으며, 유전자 분석에 의해 5가지 genogroup으로 분류되는데 그 중 I, II, IV형만이

사람에게 감염을 일으키는 것으로 알려져 있다[4, 6].

노로바이러스의 중요한 특징을 살펴 보면, 우선 주로 감염자와의 접촉, 식품이나 물을 통해 대변-구강 경로로 감염되며, 심지어 구토물에 의해 공기중 감염도 가능하다고 보고되고 있고, 대개 음식점, 양로원, 학교, 병원에서 집단 발병되어 문제가 되고 있다. 또한 매우 적은 입자(10-100 virions)로도 감염되며, 증상 호전 후 2-3주까지도 배출이 가능하고, 염소농도 10 ppm, 60℃ 가열 상태에서도 안정적이며, 유전자 다양성이 크고 면역이 단기간만 유지되어 재감염이 잘 일어나 전염력이 매우 높은 반면 백신 개발이 어렵다는 점을 들 수 있다[6]. 또한 증상이 소실된 후에도 바이러스 발산(shedding)이 수주간 지속되기 때문에 다른 원인체보다 더욱 전염력이 높으며, 이에 따라 집단 발생이 빈번하다[7, 8].

선진국형 장염/설사 질환의 원인으로 알려져 있는 노로 바이러스는 미국에서 연간 2천 3백만 건의 급성 위장염을 일으키고, 식중독의 50%의 원인균이 되며, 바이러스성 장염의 42%의 원인체라는 보고가 있다[4]. 국내의 경우 1999년 강원도 원주에서 노로 바이러스에 의한 집단 설사 사례가 최초로 보고되었고, 2000년에서 2006년까지 바이러스성 장염 원인 병원체를 규명한 보고에서 바이러스 검출율은 18.5%, 이 중 로타바이러스가 66.0%, 노로바이러스가 21.9%를 차지하였다[4]. 또한 2003 년과 2006년에 대규모 노로 바이러스 식중독 사례가 있었고 2006년부터 그 발병률이 급증하였으며, 집단 설사 사례의 경우 노로바이러스가 대부분의 원인 병원체로 밝혀진 바 있다. 이 후 노로 바이러스도 신고대상 병원체로 지정 관리되고 있는 한 편, 2000년부터 질병관리본부는 바이러스성 장염 원인 병원체에 대해 전국 17개 시도보건환경 연구원과 연계하여 전국적인 실험실 감시체계를 도입하여 운영해 오고 있다[4, 9].

소아 위장관염의 원인체의 구성 비율에 대해 바이러스가 차지하는 비율은 18.5%에서부터 82%까지 광범위하게 보고되고 있으며, 보고마다 차이를 보이지만 대부분의 연구에서 이 중 로타바이러스가 1위, 노로바이러스가 2위를 차지한다고 보고하였으며, 노로바이러스가 로타바이러스보다 검출률이 높았다고 발표한 보고도 있다[4, 10-22]. 본 연구에서 바이러스가 차지하는 비율은 19%로 확인되었고, 로타바이러스, 노로바이러스 순으로 나타났다.

노로바이러스 감염의 남녀비를 보면, Colomba 등[15]의 연구에서는 남녀비가 1.33:1로 나타났고, Subekti 등[17]의 연구에서는 남녀비가 1.14:1을 보이는 등 대부분의 연구에서 남아에서 호발한다고 보고하고 있다. 로타바이러스 감염 또한 Kang[3]은 남녀비가 1.3-1.5:1로 나타났다고 하는 등 대부분의 연구에서 남아에서 호발한다고 보고하고 있다[15, 17]. 본 연구에서도 마찬가지로 두 가지 바이러스 감염 모두 남아에서 호발하는 것으로 드러났다.

노로바이러스 감염은 모든 연령대에서 일어날 수 있으나, 특히 소아와 노인들에서 호발하는 것으로 알려져 있다[4, 6, 7]. 소아를 대상으로 한 연구에서, Colomba 등[15]은 중간 연령(median age)이 25.1개월, Chen 등[10]은 24개월, Sakai 등[23]은 29.6개월로 보고하여 대부분의 경우 평균 연령이 24개월에서 30개월 사이에 속했다. 로타바이러스 감염의 연령에 대해 Kang[3]은 2세 이내에 가장 흔하다고 보고하는 등 대부분의 보고에서 6개월에서 24개월 사이에 호발한다고 보고하고 있다[11, 14, 16, 20, 21, 23, 24]. 본 연구에서도 비슷한 결과를 보였으며, 노로바이러스 감염이 로타바이러스 감염에 비해 호발 연령대가 높은 것으로 나타났는데, 이는 유전자 다양성이 크고 면역이 단기로만 유지되어 로타바이러스에 비해 재감염이 잦은 노로바이러스의 특징을 반영한다[4].

노로바이러스 감염의 계절별 발생 빈도에 대해서는 아열대에서 열대 지방에서의 보고와 사계절이 비교적 뚜렷한 지방에서의 보고에 차이가 있다[10-12, 14, 17-19, 21, 24-28]. 열대 지방에서는 대개 연중 유행하나, 특히 우기에 좀 더 호발하는 경향이 있고, 우리 나라를 포함한 사계절이 뚜렷한 지방에서는 대개 겨울철, 그 중에서도 11월에서 3월 사이에 호발하는 경향이 있다고 보고되고 있다. 우리 나라 보고에서 Koh 등[29]은 노로바이러스 감염이 뚜렷한 계절적 차이 없이 2월, 6월, 10월에 세 번의 정점을 보였다고 보고하였지만, Jee 등[1, 4, 9]은 겨울철에 정점을 보였고 특히 11월에서 3월 사이에 많이 발생한다고 보고한 바 있다. 로타바이러스 감염의 계절별 발생 빈도에 대해, Kang[3]은 온도가 다소 낮고 건조한 계절에 주로 발생되고 1990년 이후 2월에서 3월 사이에 가장 호발한다고 보고하였고, 비슷한 계절적 특징을 가진 다른 나라들의 보고에서도

1-5월 사이에 호발하는 것으로 나타났다[11, 28]. 본 연구에서도 비슷한 결과를 보여, 노로바이러스 감염이 로타바이러스 감염에 비해 겨울에 더 국한되는 경향을 보였다.

노로바이러스 감염이 되면 십이지장공장 문합 부위에 여러 변화가 일어난다. 장 융모가 넓어지고 상피세포의 정렬이 깨지게 되고 crypt cell의 증식, 고유판에 염증 세포의 침투 등이 일어나며, 표면 상피 세포와 고유판에서는 apoptosis가 증가하게 된다. 이러한 변화들은 증상 유무에 상관 없이 일어나고 소장의 근위부에서 두드러진다. 감염이 증상을 일으키는 기전에 대해서는 아직까지 잘 알려져 있지 않지만, 증상을 보이는 환자에서 소장의 brush border 효소 활성이 감소하고 일시적인 탄수화물 흡수장애와 지방변을 보이고 위 통과시간이 지연된다[6]. 이러한 병리학적 변화들은 로타바이러스 장염과 큰 차이를 보이지 않는 것으로 보인다.

이러한 노로바이러스 감염의 증상의 빈도에 대해 구토가 가장 우세한 증상이라고 기술하는 보고가 많은 반면, 설사가 가장 우세한 증상이라고 기술하는 보고도 있고, 우세하는 증상은 개인에 따라 차이가 있다고 설명하는 보고도 있다[6, 7, 11, 17, 21, 28, 30-32]. 본 연구에서는 구토가 가장 우세했고 다음으로 설사와 발열을 보였다. 또한 노로바이러스 감염이 경련을 일으킨다는 보고도 있는데, 본 연구에서는 경련이 5명에서 관찰되었으며, 경련과 탈수, 구토의 빈도는 로타바이러스 감염과 유의한 차이를 보이지 않았다[33].

노로바이러스 감염의 증상 정도에 대해 로타바이러스 감염과 비교해서 기술한 연구들이 최근 보고되고 있다[10-17, 20, 21, 23, 25, 28, 30]. 전체적인 증상 정도를 평가하기 위해 각 증상을 점수화해서 합한 Severity score를 사용한 보고들이 많으나, 보편적으로 1990년 Ruuska와 Vesikari[5]가 설사의 지속기간, 하루 최대 설사 횟수, 구토의 지속기간, 하루 최대 구토 최대 횟수, 발열과 탈수의 정도, 치료 방법을 기준으로 제안한 20점-Severity score 를 인용하였다. Colomba 등[15]의 연구에서는 노로바이러스 감염의 설사 기간은 3.5일, 구토 기간은 1.0일, 재원기간은 3.0일, 발열의 빈도가 52.4%, 구토의 빈도가 57.1%, 탈수의 빈도가 42.8%, 하루 최대 설사 횟수가 4.5회로 전체적인 Severity score는 로타바이러스 감염 11점에 비해 9.5점으로 낮은 것으로 나타났고, Narkeviciute 등[30]의 연구에서 발열 기간은 2.1일, 구토 기간은 1.9일, 설사 기간은 2.3일이었고, 48%에서 38℃ 이상 발열, 71%에서 하루 4회 이상의 구토, 12%에서 하루 7회 이상의 설사를 보여 로타바이러스 감염에 비해 구토 정도는 더 심하지만, 발열 정도, 설사 정도와 기간, 재원기간은 덜 심한 것으로 나타났다. 국내의 경우 Jee 등[9]의 연구에서 설사 기간은 2일, 하루 최대 설사 횟수는 4회, 구토 기간은 1일, 하루 최대 구토 횟수는 4회, 평균 체온은 39.9℃로, 전체적인 Severity score는 로타바이러스 감염 10점에 비해 8점으로 낮은 것으로 나타나, Severity score를 이용해서 노로바이러스와 로타바이러스 감염의 증상 정도를 비교한 여러 연구에서 노로바이러스 감염의 Severity score는 8-12점, 로타바이러스 감염은 10-14점 정도로 확인된 바 있다[10, 15, 20, 24]. 본 연구에서도 노로바이러스 감염이 로타바이러스 감염보다 Ruuska와 Vesikari의 Severity score가 1.74점 더 낮았고, 특히 설사의 지속기간과 정도, 발열의 지속기간과 정도가 유의하게 더 낮았으나, 구토와 탈수 정도는 유의한 차이를 보이지는 않았다. 같은 연령대별로 제한시켜 비교한 노로바이러스 감염과 로타바이러스 감염의 전반적인 중증도에서도 '6개월 이하군'을 제외한 모든 군에서 노로바이러스 감염이 로타바이러스 감염보다 더 낮은 중증도를 보였다.

노로바이러스 감염은 연령에 따라 중증도에 차이가 있다는 보고가 있다. Rockx 등[7]은 증상의 지속기간이 1세 이하에서 6일, 1세에서 11세 사이에서 4-5일, 12세 이상에서 3일로 어릴수록 증상이 더 오래 지속된다고 보고한 바 있고, Murata 등[8]은 2세 이하군에서 2세에서 5세 사이군보다 증상의 지속기간(7일:3.5일), 하루 최대 설사 횟수(7회:3회), Severity score(11점:8점)가 더 높았다고 보고한 바 있다. 로타바이러스 감염의 연령에 따른 중증도의 차이에 대해, Kang 등[34]은 3개월 미만 영아에서 중증도 점수가 가장 낮았고, 6개월 이상 12개월 미만의 연령에서 가장 높았다고 보고한 바 있다. 연령에 따른 중증도의 차이에 대한 설명으로 Rockx 등[7]은 증상 지속기간이 연령이 높을수록 감소하는 것은 잘 발달된 면역 체계와 더불어 부분 면역과 관련되어 보인다고 하였다. 본 연구에서는 노로바이러스 감염은 타 연구와 마찬가지로 연령이 어릴수록 증상의 기간이나 정도가 심했지만, 로타

바이러스 감염은 전체적인 중증도에서 연령에 따른 차이를 보이지 않았다.

여러 연구에서, 바이러스의 혼합 감염률은 2%에서 많게는 21%까지 차지하고 있으며, 대부분 로타바이러스와 노로바이러스의 혼합감염률이 가장 높았다[10-13, 16, 20, 27]. Colomba 등[20]은 Severity score가 노로바이러스 감염 8점, 로타바이러스 감염 10점에 비해 혼합 감염시 10.5점으로 혼합감염시 단독감염보다 증상의 중증도가 다소 심했다고 보고한 바 있으나, 본 연구에서는 단독 감염과 혼합 감염의 중증도에 차이가 없었다.

혈액검사 소견에 대한 연구 결과는 미흡한데, Chen 등[10]의 보고에서 C반응 단백(median)이 노로바이러스 감염에서는 2 mg/L, 로타바이러스 감염에서는 4.5 mg/L로 확인되었으며, 전해질 이상 등의 합병증 빈도는 비슷했다. 본 연구에서는 두 감염 간 유의한 차이는 없었으나, 두 바이러스 감염 모두 C반응 단백의 상승, 전해질 불균형, 대사성 산증의 빈도가 비슷하게 높다는 것은 주목할 만하다.

노로바이러스 감염의 진단 방법에는 ELISA, 전자 현미경, 혈청학적 방법(항체가 조사) 등이 있으나, 환자의 분변으로부터 바이러스 유전자를 직접 증폭하여 검출하는 RT-PCR방법이 아직까지 가장 널리 사용되고 있다[4, 6]. 로타바이러스처럼 간편하게 진단하는 항원 검출용 EIA 진단 kit가 개발되어 있긴 하지만, 항원성이 다양하여 민감도가 낮아 일반화되지는 못했으며, RT-PCR 방법도 고가인 데다가 검사 방법도 어렵고 무엇보다 그 동안 임상적 필요성이 저조하여 임상적 진단 목적으로 사용되는 경우는 드물어 노로바이러스를 검출하는데 한계가 있는 실정이다.

노로바이러스 장염은 대개 증상이 경미하고, 자연 치유되기 때문에 대부분의 경우 보존적 치료로 충분하지만, 간혹 수액과 전해질 보충을 위해 입원치료가 필요할 때도 있다[6, 9]. 증상이 심한 경우 간혹 체액이 고갈되며 저칼륨혈증, 신부전, 파종혈관내 응고 증후군까지 초래하는 경우도 있으며, 구토물의 흡인으로 사망까지 초래했다는 보고도 있으나, 전체적인 사망률은 극히 낮은 편이다[6]. 본 연구는 입원 환아를 대상으로 하였고 모두 경정맥 수액 공급 치료를 받았으며, 모두 증상 호전 보여 건강하게 퇴원하였다.

노로바이러스 감염을 예방하기 위해 오염된 물과 음식의 섭취를 피해야 하며 특히 생굴, 샐러드 등 익히지 않은 음식 섭취시 주의해야 하고, 음식 조리 전, 화장실 사용 후, 기저귀 교환 후 및 귀가 후에 손을 씻는 것이 중요하며, 특히 조리자의 경우 노로 바이러스 감염자로 확인된 경우 바이러스 shedding이 수 주간 지속된다는 점을 감안하여 증상이 소실 된 후에도 수 주간 음식 조리를 금해야 한다. 노로바이러스는 열이나 염분, 알코올과 같은 여러 표준 소독제에 대해 안정적이기 때문에 바이러스 불활성화를 위해 sodium hypochlorite를 사용하는 게 효과적이다[4, 6, 9].

본 연구의 한계점으로 첫째, 입원 환아만을 대상으로 시행했기 때문에 증상이 없었거나 좀 더 경한 증상을 보이는 범위까지 광범위하게 포함시키지 못했고, 이에 따라 외래 환아까지를 대상으로 한 다른 논문들에 비해 Severity score가 다소 높게 나왔다는 점과, 집단 발병은 포함되지 않은 산발적 발병만을 연구 대상으로 삼았다는 점을 들 수 있다. 둘째, Genogrouping에 대한 연구가 정확히 이루어지지 않아, Genogroup과 발병율과 증상 사이의 상관 관계에 대해 정보가 미흡했다는 점과 셋째, 의무 기록을 후향적으로 연구하였기 때문에 바이러스 shedding에 대한 추적 연구가 이루어지지 않았다는 점을 들 수 있다.

결론적으로 노로바이러스는 로타바이러스와 더불어 소아 급성 위장관염의 중요한 원인 병원체로서 남아에서, 연령적으로 7개월에서 2세 사이, 계절적으로 늦가을과 겨울에 호발하였다. 구토, 설사, 발열 순의 임상 증상을 보이고, 로타 바이러스 감염에 비해 증상의 중증도는 다소 낮았으나, 연령이 어릴수록 중증도가 심해지는 특징을 가졌다. 단독감염과 로타바이러스와의 혼합 감염 간 중증도의 차이는 없었다. 앞으로 지속적인 문제가 되고 있는 소아 노로바이러스 장염의 역학, 임상증상의 연구 뿐만 아니라 치료나 예방법, 특히 백신의 개발에 대해 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 요 약

**목 적:** 저자들은 입원 중인 환아들을 대상으로 노로바이러스 장염의 임상 특징을 로타바이러스 장염과 비교하여 조사하

였다.

**방 법 :** 2005년부터 2006년까지 한 소아과에 입원 중인, 위장관염 증세를 보여 대변 검사를 시행했던 3,261 검체의 원인체를 검출하였다. 노로바이러스 양성인 266개와 로타바이러스 양성인 303개의 검체 중, 비교적 순수하게 장염 증세만 보였던 노로바이러스 감염 73명과 로타바이러스 감염 182명의 검체를 선별하여 환아들의 임상 기록을 후향적으로 분석했다.

**결 과 :** 노로바이러스 양성군의 남녀비는 1.43:1, 로타바이러스 양성군은 1.56:1로 두 군 모두 남아에서 검출률이 높았다. 평균(중간)연령은 각각 36.7 (22)개월과 24.4 (19)개월로 노로바이러스 양성군의 호발 연령이 더 많았다. 계절적으로 노로바이러스 양성군이 겨울에 국한되어 발생했다. 노로바이러스 양성군의 임상 증상은 구토, 설사, 발열 순이었고, 평균 구토기간은 2.1일, 설사기간은 1.2일, 발열기간은 1.2일, 하루 최대 구토 횟수는 3.5회, 설사 횟수는 4.5회로 전체적인 Severity score는 10.16점이었으며, 로타바이러스 양성군은 설사, 구토, 발열 순이었고, 평균 설사기간은 4.3일, 구토기간은 2.2일, 발열기간은 2.2일, 하루 최대 설사 횟수는 6.5회, 하루 최대 구토 횟수는 3.3회로 전체적인 Severity score는 11.9으로 나타나 노로바이러스 양성군이 증상의 중증도가 다소 낮았다. 노로바이러스 양성군은 어릴수록 증상의 중증도가 심하게 나타났으나, 로타바이러스 양성군은 연령에 따른 중증도의 차이를 보이지 않았다. 단독감염과 혼합감염의 중증도는 차이를 보이지 않았다. 혈액 검사 상 두 군 간에 유의한 차이는 없었다.

**결 론 :** 소아 노로바이러스 장염의 역학, 임상 증상 뿐만 아니라 예방에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

## References


1) Jee YM. Epidemiology of viral diarrheal disease in Korea. Korean J Pediatr Infect Dis 2003;10:26-31.
2) Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. Curr Opin Infect Dis 2004;17:461-9.
3) Kang JH. Clinical epidemiologic profile of rotavirus infections in Korea. Korean J Pediatr Infect Dis 2008;15:5-11.
4) Jee YM. Epidemiology of norovirus infection in Korea. Korean J Pediatr Infect Dis 2007;14:17-24.
5) Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish Children: Use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. Scand J Infect Dis 1990;22:259-67.
6) Atmar RL, Estes MK. The epidemiologic and clinical importance of norovirus infection. Gastroenterol Clin North Am 2006;35:275-90.
7) Rockx B, De Wit M, Vennema H, Vinje J, De Bruin E, Van Duynhoven Y et al. Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. Clin Infect Dis 2002;35:246-53.
8) Murata T, Katsushima N, Mizuta K, Muraki Y, Hongo S, Matsuzaki Y. Prolonged norovirus shedding in infants < or=6months of age with gastroenteritis. Pediatr Infect Dis J 2007;26:46-9.
9) Jee YM, Ahn JB, Cheon DS, Choi WY, Kim WH, Lee JS, et al. Epidemiology of viral gastroenteritis in Korea. Korean J Pediatr Infect Dis 2004;11:7-19.
10) Chen SY, Chang YC, Lee YS, Chao HC, Tsao KC, Lin TY, et al. Molecular epidemiology and clinical manifestations of viral gastroenteritis in hospitalized pediatirc patients in Northern Taiwan. J Clin Microbiol 2007;45:2054-7.
11) Olesen B, Neimann J, Bottiger B, Ethelberg S, Schiellerup P, Jensen C, et al. Etiology of diarrhea in young children in Denmark; a case-control study. J Clin Microbiol 2005;43:3636-41.
12) Phan TG, Nguyen TA, Kuroiwa T, Kaneshi K, Ueda Y, Nakaya S, et al. Viral diarrhea in Japanese children: results from a one-year epidemiologic study. Clin Lab 2005;51:183-91.
13) Oh DY, Gaedicke G, Schreier E. Viral agents of acute gastroenteritis in German children: prevalence and molecular diversity. J Med Virol 2003;71:82-93.
14) Nakagomi T, Correia JB, Nakagomi O, Montenegro FM, Cuevas LE, Cunliffe NA, et al. Norovirus infection among children with acute gastroenteritis in Recife, Brazil: disease severity is comparable to rotavirus gastroenteritis. Arch Virol 2008;153:957-60.
15) Colomba C, De Grazia S, Giammanco GM, Saporito L, Scarlata F, Titone L, et al. Viral gastroenteritis in children hospitalised in Sicily, Italy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;25:570-5.
16) Al-Mashhadani MN, Nakagomi O, Dove W, Ahmed H, Nakagomi T, Hart CA, et al. Norovirus gastroenteritis among children in Iraqi Kurdistan. J Med Virol 2008;80:506-9.
17) Subekti D, Lesmana M, Tjaniadi P, Safari N, Frazier E, Simanjuntak C, et al. Incidence of Norwalk-like viruses,

rotavirus and adenovirus infection in patients with acute gastroenteritis in Jakarta, Indonesia. FEMS Immunol and Med Mirobiol 2002;33:27-33.
18) Froggatt PC, Barry Vipond I, Ashley CR, Lambden PR, Clarke IN, Caul EO. Surveillance of norovirus infection in a study of sporadic childhood gastroenteritis in South West England and South Wales, during one winter season (1999-2000). J Med Virol 2004;72:307-11.
19) Tayeb HT, Dela Cruz DM, Al-Qahtani A, Al-Ahdal MN, Carter MJ. Enteric viruses in pediatric diarrhea in Saudi Arabia. J Med Virol 2008;80:1919-29.
20) Colomba C, Saporito L, Giammanco GM, De Grazia S, Ramirez S, Arista S, et al. Norovirus and gastroenteritis in hospitalized children, Italy. Emerg Infect Dis 2007;13:1389-91.
21) Ribeiro LR, Giuberti RS, Barreira DM, Saick KW, Leite JP, Miagostovich MP, et al. Hospitalization due to norovirus and genotypes of rotavirus in pediatric patients, state of Espirito Santo. Mem Inst Oswaldo Cruz Rio de Janeiro 2008;103:201-6.
22) Waters A, Dunford L, Tuite G, Connell J, Dooley S, Foley B, et al. Significant prevalence and genetic diversity of norovirus infection in Irish children. Pediatr Res 2008;64:312-6.
23) Sakai Y, Nakata S, Honma S, Tatsumi M, Numata-Kinoshita K, Chiba S. Clinical severity of Norwalk virus and Sapporovirus gastroenteritis in children in Hokkaido, Japan. Pediatr Infect Dis J 2001;20:849-53.
24) Dove W, Cunliffe NA, Gondwe JS, Broadhead RL, Molyneux ME, Nakagomi O, at al. Detection and characterization of human caliciviruses in hospitalized children with acute gastroenteritis in Blantyre, Malawi. J Med Virol 2005;77:522-7.
25) Victoria M, Carvalho-Costa FA, Heinemann MB, Leite JP, Miagostovich M. Prevalence and molecular epidemiology of noroviruses in hospitalized children with acute gastroenteritis in Rio de Janeiro, Brazil, 2004. Pediatr Infect Dis J 2007;26:602-6.
26) Soares CC, Santos N, Beard RS, Albuquerque MC, Maranhao AG, Rocha LN, et al. Norovirus detection and genotyping for children with gastroenteritis, Brazil. Emerg Infect Dis 2007;13:1244-6.
27) Nguyen TA, Yagyu F, Okame M, Phan TG, Trinh QD, Yan H, et al. Diversity of viruses associated with acute gastroenteritis in children hospitalized with diarrhea in Ho Chi Minh City, Vietnam. J Med Virol 2007;79:582-90.
28) Pang XL, Honma S, Nakata S, Vesikari T. Human caliciviruses in acute gastroenteritis of young children in the community. J Infect Dis 2000;181 Suppl 2:S288-94.
29) Koh H, Baek SY, Shin JI, Chung KS, Jee YM. Coinfection of viral agents in Korean children with acute watery diarrhea. J Korean Med Sci 2008;23:937-40.
30) Narkeviciute I, Tamusauskaite I. Peculiarities of norovirus and rotavirus infections in hospitalised young children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;46:289-92.
31) Lopman BA, Reacher MH, Vipond IB, Sarangi J, Brown DW. Clinical manifestation of norovirus gastroenteritis in health care settings. Clin Infect Dis 2004;39:318-24.
32) Graham DY, Jiang X, Tanaka T, Opekun AR, Madore HP, Estes MK. Norwalk virus infection of volunteers: new insights based on improved assays. J Infect Dis 1994;170:34-43.
33) Abe T, Kobayashi M, Araki K, Kodama H, Fujita Y, Shinozaki T et al. Infantile convulsions with mild gastroenteritis. Brain and Development 2000;22:301-6.
34) Kang JH. Clinical epidemiologic profile of rotavirus infections in Korea. Korean J Pediatr Infect Dis 2008;15:5-11
35) Im IJ, Lee MK, Chung EH, Yu JS, Chang YP, Park WS, et al. Etiology and Clinical Manifestation of acute gastroenteritis in Children. Korea J Pediatr Infect Dis 2006;13:147-54.
36) Estes MK, Ball JM, Guerrero RA, Opekun AR, Gilger MA, Pacheco SS, et al. Norwalk virus vaccines: challenges and progress. J Infect Dis 2000;181 Suppl 2:S367-73.
37) Albano F, Bruzzese E, Bella A, Cascio A, Titone L, Arista S, et al. Rotavirus and not age determines gastroenteritis severity in children: a hospital-based study. Eur J Pediatr 2007;166:241-7.
38) Phan TG, Yagyu F, Kozlov V, Kozlov A, Okitsu S, Muller WE, et al. Viral gastroenteritis and genetic characterization of recombinant norovirus circulating in Eastern Russia. Clin Lab 2006;52:247-53.
39) Lyman WH, Walsh JF, Kotch JB, Weber DJ, Gunn E, Vinje J. Prospective study of etiologic agents of acute gastroenteritis outbreaks in child care centers. J Pediatr 2009;154:253-7.
40) Chung JK, Song HJ, Kim SH, Seo JJ, Kee HY, Kim ES, et al. Epidemiological study of viral diarrhea in Gwangju area during 2000-2002. J Bacteriol Virol 2006;36:195-203.