

Original Article



OPEN ACCESS

Received: Mar 9, 2020

Revised: Jun 29, 2020

Accepted: Jul 5, 2020

Correspondence to

Ju Young Chung

Department of Pediatrics, Sanggye Paik Hospital, Inje University School of Medicine, 1342 Dongil-ro, Nowon-gu, Seoul 01757, the Republic of Korea.

E-mail: chungjy@paik.ac.kr

Copyright © 2020 The Korean Society of

Pediatric Infectious Diseases

This is an Open Access article distributed

under the terms of the Creative Commons

Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

which permits unrestricted non-commercial

use, distribution, and reproduction in any

medium, provided the original work is properly

cited.

ORCID iDs

Young Sang Kim

<https://orcid.org/0000-0003-3248-214X>

Ju Young Chung

<https://orcid.org/0000-0003-4162-5317>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Author Contributions

Conceptualization: Kim YS; Data curation:

Kim YS; Formal analysis: Kim YS; Investigation:

Kim YS; Methodology: Kim YS; Project

administration: Kim YS; Supervision: Chung

JY; Visualization: Kim YS; Writing - original

draft: Kim YS; Writing - review & editing: Kim

YS, Chung JY.

<https://piv.or.kr>

2015년부터 2018년까지 일개 이차병원에서 동정된 소아 급성 위장염 원인 병원체의 분자진단과 역학의 임상적 연구

김영상 , 정주영

인제대학교 상계백병원 소아청소년과

Molecular Detection and Epidemiology of Etiologic Agents among Children with Acute Gastroenteritis at a Secondary Hospital from 2015 to 2018

Young Sang Kim , Ju Young Chung

Department of Pediatrics, Sanggye Paik Hospital, Inje University School of Medicine, Seoul, the Republic of Korea

ABSTRACT

Purpose: The multiplex reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) test developed recently can help detect enteric pathogens of acute gastroenteritis (AGE). This study aimed to investigate the epidemiology of pathogens in children with AGE using the multiplex RT-PCR.

Methods: From May 2015 to June 2018, multiplex RT-PCR tests were performed to identify pathogens in the feces of pediatric patients diagnosed with AGE at a secondary hospital in Seoul, Korea.

Results: Of the 1,366 stool samples examined for viral pathogens, 483 (35.3%) tested positive for ≥ 1 pathogen. Group A rotavirus (RV) was detected in 106 cases (7.8%). The positivity rate increased annually from 3.0% (8/263) to 16.7% (48/288) and surged in 2018 ($P < 0.001$). Norovirus (NoV) GII was the most common viral pathogen (263/1,366, 19.3%), and the positivity rate did not increase during the 3 years. Of the 304 stool samples tested for bacterial pathogens, *Campylobacter* spp. was the most common bacterial pathogen (32/304, 10.5%), followed by *Clostridium difficile* (22/304, 7.2%) and *Salmonella* spp. (17/304, 5.6%). The positivity rate of these bacterial pathogens did not change significantly during the study period.

Conclusions: NoV GII is the main pathogen in childhood AGE since the introduction of RV vaccine, yet the number of rotavirus-infected patients increased during our study, especially in 2018. Therefore, further research is needed including the possibility of emergence of novel RV strains. *Campylobacter* spp. is the predominant cause of bacterial AGE in children. For proper treatment, the clinical characteristics of the bacteria should be taken into consideration, and continuous monitoring is necessary.

Keywords: Gastroenteritis; Rotavirus; Norovirus; Campylobacter; Epidemiology

서론

급성 위장염은 소아청소년기에 흔한 질환으로 구토, 설사, 발열, 식이 감소와 같은 다양한 임상증상을 보이며 일부에서는 입원 치료가 필요할 수도 있다.¹⁾ 이전에는 원인 병원체가 확인되지 않는 경우가 2/3 정도에 달했으나,²⁾ 현재는 분자 생물학적 진단 기법의 발달로 기존에 알고 있던 병원체의 역학 평가, 새로운 병원체의 발견 등이 수월해졌다.

대표적인 바이러스성 병원체는 노로바이러스, A군 로타바이러스, 장 아데노바이러스, 아스트로바이러스, 사포바이러스이며 시기적 차이는 있으나 A군 로타바이러스, 노로바이러스가 원인의 대부분을 차지한다. 로타바이러스는 세계적으로 영유아에 심각한 설사질환을 일으키는 중요한 병원체로, 표면을 구성하고 있는 항원에 따라 A-J의 10 가지 그룹으로 분류한다.³⁾ 이 중 A, B, C만 사람을 숙주로 하며, 소아 장염에서는 A군 로타바이러스가 주요 원인 병원체이다.⁴⁾ A군 로타바이러스에 의한 장염은 5세 이전에 한차례 이상 경험할 정도로 흔하며, 5세 미만 영유아에서 장염으로 인한 사망의 주요한 원인이었다.⁵⁾

2006년 2세대 로타바이러스 백신인 RotaTeq® (Merck & Co., Inc, Kenilworth, NJ, USA), Rotarix® (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium)가 미국 Food and Drug Administration의 승인 및 세계 각국에서 사용 허가를 받았으며, 일부 국가에서는 로타바이러스 백신을 소아의 기본 접종에 포함시켰다. 백신 도입 이후 로타바이러스로 인한 입원율이 극적으로 감소하였으며,^{6,7)} 바이러스 병원체에 대한 역학 변화를 가져왔다.

미국에서는 2006년 로타바이러스 백신 도입 이후 2010년에서 2012년까지의 기간 동안 5세 미만 소아에서 격년으로 로타바이러스 유행 패턴을 보였으며, 계절적으로 최고조에 이르는 시기 역시 지연되는 양상이었다.^{8,9)} 국내에서는 2007년 로타바이러스 백신 도입^{6,10)} 이후 2010년부터 급격히 로타바이러스 감염률이 감소하는 추세이지만^{11,12)} 지역적 유행이 관찰되기도 하며, 로타바이러스와는 달리 백신이 없는 노로바이러스 장염 환자의 입원율이 상대적으로 증가하는 양상을 보이기도 한다.¹³⁾

급성 세균성 장염의 역학에서도 변화가 있었다. 서유럽, 미국, 일본 등의 선진국에서는 식품 매개 설사질환의 흔한 세균성 병원체로 캄필로박터, 살모넬라가 알려져 있는데, 이는 조리되지 않은 닭고기와 돼지고기 섭취를 통해 감염이 되며, 5세 이하 어린이에서 가장 유병률이 높은 것으로 알려져 있다.¹⁴⁾ 국내에서는 2000년대 초반까지 살모넬라, 이질균, *Escherichia coli*가 세균성 장염의 주 원인으로 알려져 있었으나,^{15,16)} 소아청소년기의 급식 기회 증가, 외식의 증가, 해외 여행 증가와 같은 생활 환경변화나 기후 변화와 같은 환경적 요인으로 인해 세균성 병원체의 역학 변화가 생겼으며, 최근 분자 생물학적 방법의 발전으로 이전까지 분리 및 동정에 어려움이 있었던 캄필로박터균의 진단율이 증가하고 있어^{17,18)} 이러한 역학 변화를 확인하는데 일조하고 있다.

본 연구는 서울 북부에 위치한 단일 의료기관에서 급성 위장염으로 치료를 받은 소아 환자의 분변을 수집하였으며, 분자생물학적 방법으로 세균성 및 바이러스성 장염 병원체를 검출, 후향적 조사를 통해 원인 병원체의 역학과 임상적 특징에 대해 알아보고자 하였다.

방법

1. 대상

2015년 5월 1일부터 2018년 6월 30일까지, 구토나 설사 증상으로 인제대학교 상계백병원 소아청소년과에 입원하거나 외래로 내원하여 급성 위장염을 의심한 만 19세 이하 환자들 중, 원인 병원체 확인을 위해 분변 검사를 시행한 1,263명을 대상으로 하였다.

2. 자료수집

분변검사를 시행한 1,263명에게서 1,670개의 분변 검체를 수집하였으며, 급성 설사 원인 바이러스 검사를 위한 분변 검체는 1,366개였다. 혈변, 고열 등의 증상을 동반하여 임상적으로 세균성 위장염을 의심한 환자 301명에 대해서는 추가적으로 급성 설사 원인 세균 검사를 시행하였으며, 304개의 검체를 수집하였다. 대변 검체는 5.0 g 이상 채취하여 냉장 보관하였으며, 1일 이내에 multiplex polymerase chain reaction (PCR) 검사를 시행하였다. 급성 설사 원인 바이러스 검사는 Allplex™ GI-Virus Assay (Seegene, Seoul, Korea)를 이용하여 6종류의 바이러스성 병원체 - 노로바이러스(group I, II), A군 로타바이러스, 아스트로바이러스, 사포바이러스, 장 아데노바이러스의 검출 여부를 보았다. 급성 설사 원인 세균 검사는 Seeplex® Diarrhea-V ACE Detection (Seegene)을 이용하여 10종류의 세균성 병원체 - 캄필로박터, 살모넬라, *Vibrio* spp., *Shigella* spp., *Clostridium difficile* (toxin B), *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas* spp., *E. coli* (O157:H7), Verotoxin-producing *E. coli*, *Clostridium perfringens*의 검출 여부를 보았다.

사포바이러스는 2017년 이후 추가된 연구검사 항목으로 급성 설사 원인 바이러스 검사를 시행한 1,366개의 검체 중 505개의 검체에서만 결과를 확인할 수 있었다. 바이러스나 세균 병원체가 확인된 환자들은 연도별, 월별로 분류하였다.

3. 비교분석

현재까지 알려진 급성 감염성 설사의 가장 흔한 바이러스성 원인인 로타바이러스, 노로바이러스 group II와 세균성 원인인 살모넬라, 캄필로박터에 대하여 급성 설사 원인 바이러스 및 세균 검사 결과 양성을 보인 환자에서 의무기록 자료를 수집하였다. 공통적으로는 성별, 나이, 입원기간과 C-반응 단백(C-reactive protein, CRP), 백혈구, 중성구 수치에 대한 혈액검사 결과를 조사하였고, 추가 항목으로 로타바이러스 양성 환자에서는 로타바이러스 백신 접종력, 살모넬라와 캄필로박터 양성 환자에서는 육안적 혈변이나 두통과 같은 임상증상 여부를 조사하였다. 본 연구는 기관 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 획득하였다(IRB File number: 2020-04-030).

4. 통계분석

통계는 IBM SPSS version 25.0 (IBM, New York, NY, USA)을 사용하였고, 연도별 추이분석에서는 선형 대 선형 결합을, 로타바이러스 양성군과 노로바이러스 group II 양성군 간의 비교, 캄필로박터 양성군과 살모넬라 양성군 간의 비교는 독립표본 T 검정과 카이 제곱 검정을 하였다. *P*값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

결과

1. 바이러스 병원체의 검출

1,366개의 분변 검체를 시험한 결과, A군 로타바이러스가 검출된 건수는 106건(7.8%)이었다. 1월에 10건(9.4%), 2월에 17건(16.0%), 3월에 27건(25.5%), 4월에 23건(21.7%), 5월에서 12월 까지 29건(27.4%)으로 로타바이러스는 1-4월 사이에 호발하는 것으로 나타났다(Fig. 1). 연도 별 추이에서는 2015년에 3.0% (8/263), 2016년에 4.5% (15/331), 2017년에 7.2% (35/484) 그리고 2018년에는 16.7% (48/288)로 양성건수와 양성률 모두 증가했다. 1-4월 기간이 반영되지 않은 2015년은 제외하더라도, 이후의 3년 동안(2016-2018) 로타바이러스 장염 환자는 해마다 증가했다($P < 0.001$) (Table 1).

가장 많은 검체에서 확인된 바이러스 병원체는 노로바이러스였다. 노로바이러스의 genogroup 중에서 group I (GI)은 13건(1.0%) 검출되었으며, group II (GII)는 263건(19.3%) 검출되어 GI가 바이러스성 위장염의 주요한 병원체임을 확인하였다. 계절별 분포에서 GI은 큰 변화가 없었으며, 연도별 추이에서도 큰 변화가 없었다(Fig. 1).

노로바이러스 GI는 11월부터 4월까지 221건(221/263, 84.0%) 검출되어 주로 겨울에서 초봄 까지 유행하는 양상을 보였다. 노로바이러스 GI는 2015년부터 2017년까지 매년 증가하는 듯 보였으나($P = 0.04$), 2015년 1-4월이 연구기간에 반영되지 않았다. 본 연구에서 노로바이러스 GI는 11월에서 이듬해 4월까지 주로 검출되었으므로, 11월에서 이듬해 4월까지를 한

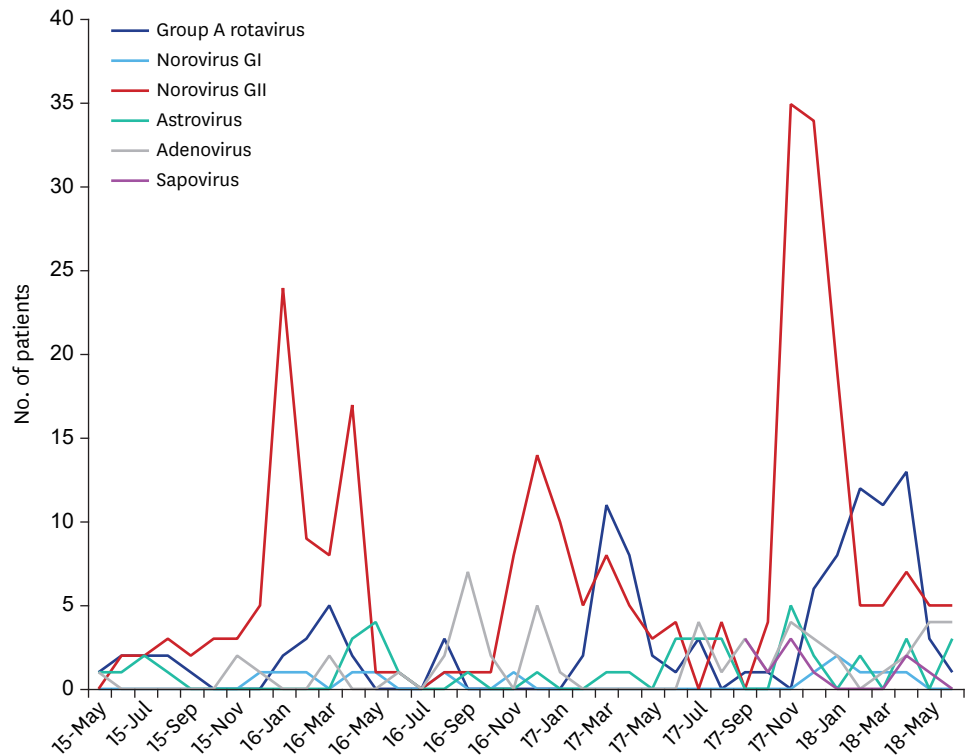


Fig. 1. Monthly and yearly distribution of viral pathogens isolated from children with acute gastroenteritis between May 2015 and June 2018. Abbreviation: GI, genogroup I; GII, genogroup II.

Table 1. Yearly distribution of viral pathogens isolated from children with acute gastroenteritis between 2015 and 2018

Variable	Year (2015–2018)				P-value
	2015 (n=263) May–Dec	2016 (n=331) Jan–Dec	2017 (n=484) Jan–Dec	2018 (n=288) Jan–Jun	
Astrovirus (n=41)	5 (1.9)	10 (3.0)	18 (3.7)	8 (2.8)	0.430
Enteric adenovirus (n=53)	4 (1.5)	19 (5.7)	17 (3.5)	13 (4.5)	0.268
Group A rotavirus (n=106)	8 (3.0)	15 (4.5)	35 (7.2)	48 (16.7)	<0.001
Norovirus GI (n=13)	1 (0.4)	6 (1.8)	1 (0.2)	5 (1.7)	0.510
Norovirus GII (n=263)	20 (7.6)	85 (25.7)	112 (23.1)	46 (16.0)	0.040
Sapovirus (n=11)	NA*	NA*	8 (1.7)	3 (1.0)	0.042
Total No. of isolates (n=488)	38 (14.4)	135 (40.8)	191 (39.5)	123 (42.7)	

Values are presented as number (%).

*Sapovirus was included in the panel from 2017.

Abbreviation: GI, genogroup I; GII, genogroup II; NA, not applicable.

시즌으로 정하고, 2015–2016, 2016–2017, 2017–2018의 세 시즌으로 나누어 재분석하였다. 각각, 2015–2016년에는 의뢰 검체 165건 중 66건(40%), 2016–2017년에는 187건 중 50건(26%), 2017–2018년에는 340건 중 105건(30%)의 노로바이러스 GII 양성 검체가 확인되었다. 결과적으로, 노로바이러스 집중 분포 기간만 반영한 분석에서는 노로바이러스 GII가 매해 증가하는 양상은 아니었다($P=0.092$). 바이러스성 병원체의 주요 원인인 A군 로타바이러스와 노로바이러스 GII를 연도별로 월별 분석했을 때, 연도별 유행시기에서 큰 차이가 없었다.

아스트로바이러스는 연구기간 동안 계절별, 연도별 추이에서 큰 변화가 없었다. 장 아데노바이러스는 연도별 추이에선 큰 변화가 없었으나, 계절적으로는 9월에 10건(18.9%) 검출되어 다른 계절에 비해 상대적으로 검출 빈도가 높았다.

A군 로타바이러스와 노로바이러스 GII 두 군으로 나누어 임상적 비교를 하였는데, 양성환자 369명 중 48명은 다른 질환으로 입원하였으며, 입원 당시 구토, 설사 등의 장염 의심 증상이 없었고 입원 중 구토나 설사 증상이 발생하였던 환자로, 원내감염 가능성이 높기 때문에 임상적 비교에서 제외하였다. 이들을 제외한 노로바이러스 GII 양성 환자군은 230명, 로타바이러스 양성 환자군은 91명이었다. 나이는 로타바이러스군이 평균 4.51±8.29세로 노로바이러스 GII군의 평균 2.07±2.76세에 비해 높았다. 남녀 성비는 로타바이러스군은 50:41, 노로바이러스 GII군은 129:101로 두 군 간의 유의한 차이가 없었다. 혈액검사에서는 노로바이러스 양성군에서 백혈구 수치가 유의하게 높았으며, 백혈구에서 차지하는 중성구 비율은 로타바이러스 양성군에서, 림프구 비율은 노로바이러스 양성군에서 더 높았다. CRP는 두 군에서 유의한 차이가 없었으며, 입원기간도 두 군 모두 약 4일로 큰 차이가 없었다(**Table 2**).

Table 2. Clinical characteristics of children with acute gastroenteritis due to rotavirus or norovirus GII mono-infection

Characteristics	Rotavirus (n=91)	Norovirus GII (n=230)	P-value
Subjects			
Age (yr)*	4.51±8.29	2.07±2.76	<0.001
Sex (male)	50 (54.9)	129 (56.1)	0.853
Laboratory data			
CRP (mg/dL)	1.87±2.23	1.42±1.95	0.076
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	9.03±3.35	11.09±6.84	0.006
Neutrophil (%)	67.18±19.16	55.08±21.44	<0.001
Lymphocyte (%)	23.82±16.75	35.35±19.06	<0.001
Hospital day	3.79±1.5	4.08±1.88	0.148

Values are presented as number (%), mean±standard deviation.

*At admission.

Abbreviation: GII, genogroup II; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cell.

원내감염을 제외한 로타바이러스 양성 환자군 91명에서 로타바이러스 백신 접종력이 확보된 89명 중 81명의 환자들은 백신 접종을 하였으며, 8명은 접종을 하지 않았다. 연령은 접종군이 4.68±8.66세, 비접종군이 3.63±4.68세였으며, 입원기간은 접종군에서 3.70±1.45일, 비접종군에서 4.75±1.90일로 연령과 입원기간 두 항목에서 유의한 차이가 없었다. 혈액검사에서도 CRP는 접종군에서 1.90±2.22 mg/dL, 비접종군에서 1.82±2.65 mg/dL, WBC는 각각 9.19±3.48×10³/μL, 8.04±1.43×10³/μL, 중성구는 67.13%±19.18%, 74.71%±14.07%, 림프구는 23.86%±16.72%, 16.58%±10.40%로 혈액검사 항목에서는 접종군과 비접종군의 임상적 차이를 확인할 수 없었다.

2. 세균성 병원체의 검출

급성 설사 원인 세균 검사에서는 304건 중 86건의 검체에서 1개 이상의 병원균이 검출되었으며, 218건은 음성이었다. 병원체가 검출된 검체 중, 캄필로박터 양성 검체는 32건(10.5%), 살모넬라 양성 검체는 17건(5.6%)이었다. *C. difficile* toxin B는 22건(7.2%) 확인되었는데, 그 중 2건은 한 환자가 장기 입원 중 2차례 검사한 결과였다. 그 외에 *C. perfringens* 11건(3.6%), *Y. enterocolitica* 4건(1.3%), *Shigella* spp. 3건, *Aeromonas* spp. 2건이었다. 5명에서 2개의 병원체가 확인되었는데, *C. difficile* toxin B와 *C. perfringens*의 중복감염 2건, *C. perfringens*와 캄필로박터의 중복감염 2건이 있었으며, 1건은 세균성 이질(shigellosis) 진단 후 퇴원하였다가, 증상 호전 후 살모넬라감염증으로 재입원하였던 환자였다. 캄필로박터와 살모넬라가 동시에 감염된 경우는 없었다(Table 3).

계절별 분포에서 캄필로박터는 연중 지속적으로 검출되었고, 56.2% (18/32)가 5-8월에 검출되어 주로 봄, 여름에 유행하였으며, 5월과 8월 두차례 정점에 달하는 양상이었다. 살모넬라 양성 검체 17건은 4-11월까지의 기간 동안만 검출되었으며, 이 중 11건(64.7%)이 5-8월 중에 검출되었다. 12월부터 이듬해 3월까지의 기간은 3년간 한 건도 검출되지 않았다. 연도별 추이에서는 캄필로박터 양성 건수는 2015년 2건에서부터 2016년 6건, 2017년 10건, 2018년 14건으로 매해 양성 건수가 증가했으나, 양성률은 3년간 큰 변화가 없었다(*P*=0.698) (Fig. 2).

계절적으로 비슷한 시기에 유행하며, 식품매개 설사질환의 주 병원균인 캄필로박터와 살모넬라 양성 환자군 간의 임상적 비교를 하였는데, 캄필로박터 양성 검체 32건 중 1건은 외래에서 검체 수집을 하였으며 이 환자에서는 혈액검사를 시행하지 않아 살모넬라 양성군과의 임상 양상 비교에서 제외하였다.

Table 3. Yearly distribution of bacterial pathogens isolated from children with acute gastroenteritis between 2015 and 2018

Variable	Year (2015-2018)				P-value
	2015 (n=5) May-Dec	2016 (n=40) Jan-Dec	2017 (n=157) Jan-Dec	2018 (n=102) Jan-Jun	
<i>Salmonella</i> spp. (n=17)	0	2 (5.0)	9 (5.7)	6 (5.9)	0.701
<i>Shigella</i> (n=3)	0	0	2 (1.3)	0	0.675
<i>Clostridium difficile</i> (n=22)	0	3 (7.5)	8 (5.1)	11 (10.8)	0.187
<i>Clostridium perfringens</i> (n=11)	0	3 (7.5)	6 (3.9)	2 (2)	0.213
<i>Campylobacter</i> spp. (n=32)	2 (40.0)	6 (15)	10 (6.4)	14 (13.7)	0.698
<i>Yersinia enterocolitica</i> (n=4)	0	0	1 (0.7)	3 (2.9)	0.101
<i>Aeromonas</i> (n=2)	0	2 (5.0)	0	0	0.019
EHEC O157 (n=0)	0	0	0	0	
<i>Vibrio</i> (n=0)	0	0	0	0	
Total No. of isolates (n=91)	2 (40.0)	16 (40.0)	36 (22.9)	36 (35.3)	

Values are presented as number (%).

Abbreviation: EHEC, Enterohemorrhagic *Escherichia coli*.

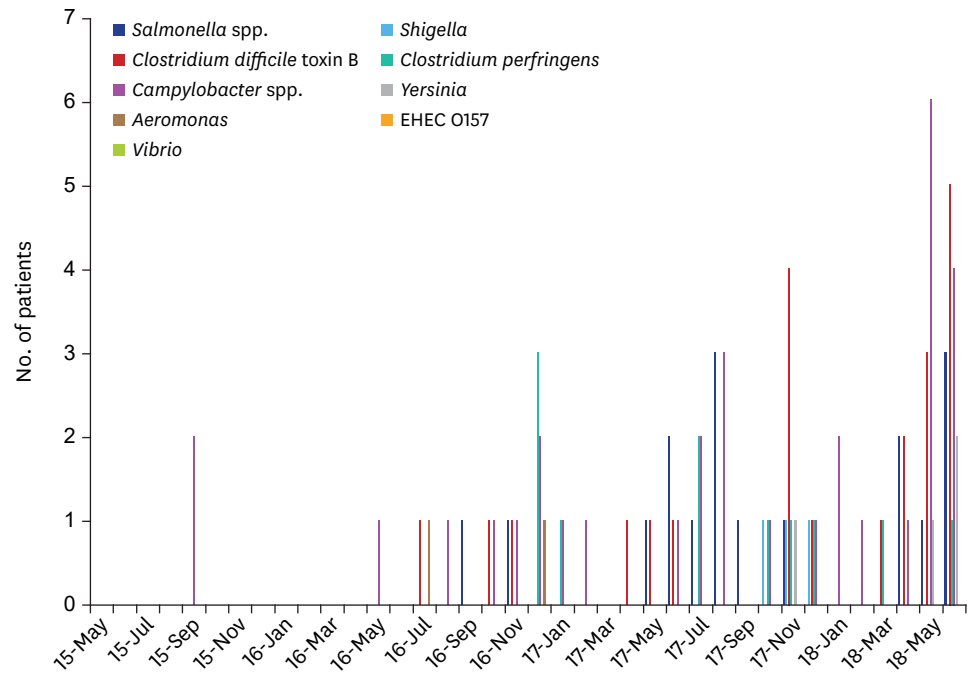


Fig. 2. Monthly and yearly distribution of bacterial pathogens isolated from children with acute gastroenteritis between May 2015 and June 2018. Abbreviation: EHEC, Enterohemorrhagic *Escherichia coli*.

환자 나이는 캄필로박터균이 평균 11.19±4.17세로 살모넬라균의 평균 4.76±3.07세에 비하여 평균연령이 높았다. 남성 비율에서 캄필로박터균은 59.3% (19/31), 살모넬라균은 58.8% (10/17)로 큰 차이가 없었다.

혈액검사서 CRP는 캄필로박터균이 8.2±5.42 mg/dL로 살모넬라균의 5.1±3.35 mg/dL보다 더 높았는데, 백혈구 수치나, 중성구 수치에서는 두 균에서 큰 차이가 없었다. 임상증상으로 혈변은 살모넬라균에서 76.4% (13/17)로 캄필로박터균 21.8% (7/31)보다 유의하게 높았다 ($P<0.001$). 두통 증상은 캄필로박터균에서는 21.8% (7/31)에서 호소하였으나, 살모넬라균에서는 호소하는 환자가 없었다. 입원기간은 캄필로박터균 3.22±1.24일, 살모넬라균 3.0±1.69일로 유의한 차이가 없었다(Table 4).

고찰

본 연구는 2015년 5월부터 2018년 6월까지 소아 위장염 환자들의 대변 검체 속 병원체를 multiplex PCR을 이용하여 분석하였으며, 국내 소아 위장염의 주요 병원체에 따른 임상적 특징과 역학변화를 확인하였고, 역학 변화와 새로운 유전형의 등장과의 관련 가능성을 유추해보았다.

전연령층에서 식품매개 장염 병원체의 주요 원인으로 알려진 노로바이러스는 로타바이러스 백신 도입 이후의 소아 위장염에서 가장 흔한 병원체로 여러 연구를 통해 확인되었으며,^{13,19,20} 본 연구에서도 연구기간 동안 노로바이러스의 검체 양성률이 가장 높았다.

Table 4. Clinical characteristics of children with acute gastroenteritis due to *Campylobacter* spp. or *Salmonella* spp. infection

Characteristics	<i>Campylobacter</i> spp. (n=31)	<i>Salmonella</i> spp. (n=17)	P-value
Subjects			
Age (yr)*	11.19±4.17	4.76±3.07	<0.001
Sex (male)	19 (59.3)	10 (58.8)	0.836
Laboratory data			
CRP (mg/dL)	8.2±5.42	5.1±3.35	0.043
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	9.32±3.72	10.0±5.45	0.584
Neutrophil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.70±0.14	5.28±19.12	0.185
Clinical symptoms			
Gross hematochezia	7 (21.8)	13 (76.4)	<0.001
Headache	7 (21.8)	0 (0)	0.043
Hospital day	3.22±1.24	3.0±1.69	0.455

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

*At admission.

Abbreviation: CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cell.

인체감염을 유발하는 노로바이러스의 유전자군(genogroup)은 3종류(GI, GII, GIV)가 있으며, GII가 많은 비중을 차지한다. GI은 바이러스의 캡시드(capsid)가 안정적 형태를 유지하여 변이가 잘 일어나지 않는 반면, GII는 변이될 가능성이 높아 2-3년에 한 번씩 주요한 유전자형(genotype)의 변화가 생길 수 있으며, 이로 인해 GII가 유행병과 관련이 있다고 알려져 있다.^{19,21,22)}

노로바이러스 GI이 검출된 환자는 13건으로, 전체 장염 환자 중 1% 미만이었으며, 노로바이러스 장염 환자 중에서도 4.7% (13/276)에 불과했다. 한 달에 검출되는 건 수가 1-2건 정도로 계절이나 연도에 따라 큰 차이가 없었다. 반면, 노로바이러스 GII는 7월과 10월을 제외하면 바이러스성 병원체 중에서 매월 검체 양성률이 가장 높았고, 연중 지속적으로 검출되었다. 겨울철 장염의 주요 원인인 노로바이러스가 여름에도 산발적으로 발생하는 기전은 아직까지 명확히 밝혀지지 않았으나, 전염력이 높고 증상 호전 후에도 최대 4주까지 전염력이 있다는 특징을 비롯해 기온, 습도, 숙주의 행동양식 변화 등과 관계 있을 것이라고 추정하고 있다.²³⁾ 또한 노로바이러스 GII는 주로 11월부터 이듬해 4월까지 분포하였으며, 특히 12월과 1월에는 양성 건수가 급격히 증가하여 계절적으로 겨울과 봄에 유행하는 양상이었다. 이는 국내 타병원에서 시행한 2014-2016년 연구와 비슷한 결과였으나,²⁴⁾ 2009년 독일의 한 연구에서는 노로바이러스 GII가 10월부터 4월까지 주로 유행하고, 2-3월에 정점에 달하는 양상을 보여²⁵⁾ 본 연구와는 정점에 달하는 시기에서 약간의 차이가 있었다.

연간 추이에서 노로바이러스 GII의 증가는 없었으나, 2017/2018 겨울 시즌에는 양성 건수가 105건으로 이전 시즌들에 비해 두 배 가까이 증가했으며, 이 시기에 A군 로타바이러스 역시 급증하였다. 따라서, 노로바이러스 GII의 양성 건수 증가에도 불구하고 검체 양성률이 증가하지 않았을 가능성이 있다.

노로바이러스 GII 중에서도 유전형 GII.4가 현재까지는 노로바이러스 장염의 가장 흔한 유전자형이며, GII.4 변종을 만들면서 진화해왔지만, 2014년 겨울부터 새로운 GII.17 유전형이 등장하였으며, 이유는 알 수 없으나 GII.4를 대체하고 있다. 2014/2015 겨울 시즌에 국내를 포함한 아시아권, 유럽, 북미에서도 유행했다.^{21,25-33)} 본원에서 급증한 노로바이러스 GII가 이 유전형과 관련이 있는지는 알 수 없다.

A군 로타바이러스는 2015년 1-4월이 연구기간에 포함되지 않아 2015년 양성 검체 수가 적었다고 할 수 있으나, 2016년부터 2018년까지는 양성 검체 수가 매년 증가하였으며, 이 기간 동안 로타바이러스를 포함한 바이러스성 병원체 양성률이 약 40%로 일정한 결과를 보였다. 계절적으로는 3, 4월에 양성 검체가 가장 많이 확인되었으며, 이는 2014년에서 2015년까지 서울 소재 타병원에서 시행했던 연구에서 로타바이러스 장염이 1월에 정점에 도달했다는¹²⁾ 결과와는 차이가 있었다. 2005년 일본의 한 연구에서는 로타바이러스의 유행시기는 주로 2, 3월이었다.¹⁹⁾

A군 로타바이러스의 유전자형을 보면, 본원에서 발표한 연구에서 2010/2011년에 서울에서 G9P가 우세했으나,³⁴⁾ 국내 타병원연구에서 그 다음 시즌부터는 G1P[8]이 우세해졌고, 2013-2015년 사이에는 G2P[4]-G1P[8] 순으로 우세했다.³⁵⁾ 해외 연구에서는 2013-2014, 2014-2015 두 시즌을 연구했을 때, G1P[8]-G2P[4] 순으로 우세했다.

접종하는 백신의 종류에 따라 유행하는 로타바이러스의 유전형이 달라질 수 있다는 연구가 있으며, 로타텍 접종 시 G12P[8], 로타릭스 접종 시 G3P[8], G2P[4] 혈청형이 우세하였다고 발표하였다.³⁶⁾ 본원에서 로타바이러스 예방접종 도입 후 시행한 유전형 분석연구에서는 G9[8]이 증가했다.³⁴⁾ 노로바이러스와 마찬가지로 로타바이러스는 RNA 바이러스이며, 유전자변이가 쉬워 변종이 발생할 가능성이 높다.

바이러스는 지역, 시기에 따라 유행하는 유전형이 차이 날 수 있다. 하지만, NoV GII.17 Kawasaki 2014와 같은 새로운 유전형의 등장, 로타바이러스 백신 도입 이후 감염률의 재증가, 유행 시기의 변화와 같은 이전과 다른 양상이 관찰될 경우, 변종의 가능성을 염두해야 한다. 이를 위해 유전형의 분포에 대한 지속적 관찰이 필요하다.

혈변을 동반한 장염 환자에서는 세균성 병원체 확인을 위해 multiplex PCR 검사를 하였으며, 검출된 병원체들은 시기별 분포를 분석하였다. 최근 식품매개 설사질환 주요 원인인 캄필로박터와 살모넬라에서 많은 양성 건수를 보여 이들의 역학과 임상적 차이를 비교하였다.

연구기간 동안 캄필로박터속와 살모넬라가 주로 유행하는 시기는 5월에서 8월까지 주로 여름으로 계절적으로는 큰 차이가 없었고, 캄필로박터의 양성 건수는 매해 증가했으나 양성률은 큰 변화가 없었다. 살모넬라의 경우 2018년 7-12월의 자료는 부족하나, 2015년에서 2017년까지는 살모넬라에서도 양성 건수가 증가하는 양상이었다. 이는 균 동정 기술의 발달과^{17,37)} 식생활을 포함한 생활 환경 전반에 걸친 변화가 서구화되고 있음이 원인으로 보인다.

캄필로박터 양성군과 살모넬라 양성군 간의 임상적 비교에서는 캄필로박터 양성군에서 두통, CRP 상승이 유의하게 높은 결과를 보였다. 반면, 육안적 혈변은 살모넬라 양성군에서 더 많았다. 육안적 혈변을 동반한 장염 환자에 대한 분석에서 같은 지역에 있는 다른 이차병원에서 했던 Kim 등의 연구³⁸⁾는 본 연구와 비슷한 결과를 보였으나, 두 군의 차이가 없다는 Bae 등의 연구³⁹⁾에서는 캄필로박터 양성군에서 살모넬라 양성군보다 육안적 혈변 환자가 많아 본 연구와는 차이를 보였다. 환자군의 나이는 캄필로박터 양성군에서 높았는데, 이는 Shim 등의 연구⁴⁰⁾와 같은 결과였다.

이 연구의 제한점으로 첫째, 단일기관 환자군을 대상으로 하여 국내의 소아 위장관염 역학을 대표할 수 있는가에 대한 한계가 있고, 둘째, 후향적 의무기록 분석을 바탕으로 하여 임상양상 자료에 대한 정확성이 미흡할 수 있다. 셋째, 임상적 비교는 검체 채취를 한 환자만을 대상으로 하였기 때문에, 외래에서 분변 검사만 시행한 환자들은 임상 비교에서 제외되었다. 급성 설사 원인 세균 검사의 경우는 육안적 혈변이나 점액변이 관찰될 경우, 혈액검사에서 CRP의 현저한 상승이 있을 경우 시행하기 때문에 검체 수집군에 대한 명확한 기준이 없었으며, 검체 수가 적다는 한계가 있다. 이러한 점을 보완하기 위해 다기관에서 진행되는 전향적인 연구가 필요할 것이다.

요약하면, 이 연구는 로타바이러스 백신 도입 이후 소아에서는 노로바이러스가 주요 바이러스성 장염 병원체였으나, 현저히 감소했던 로타바이러스 장염의 빈도가 국내에서 다시 증가하고 있으며, 세계적인 추세로 봤을 때 이는 새로운 유전형의 등장으로 인한 가능성을 시사하고 있다. 따라서 새로운 유전형의 등장과 역학 변화의 관련 여부에 대한 보다 심도있는 연구가 필요하다. 또한 국내에서도 캄필로박터가 소아에서 주요한 세균성 장염 병원체로 확인이 되어 선진국과 같은 양상을 보이는데, 일반적인 세균성 장염의 경우 항생제 치료가 필요하지 않으나 면역저하자, 영아의 경우는 장외합병증으로 인해 항생제 치료를 필요로 할 수도 있으므로, 연령, 임상증상, 염증 지표를 고려하고 지속적 역학 감시를 하는 것이 원인균 추정과 적절한 치료에 도움이 될 수 있겠다.

REFERENCES

1. Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Infect Dis* 1998;4:561-70.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
2. Ma SH. Acute infectious diarrhea in pediatric patients. *Korean J Pediatr* 2005;48:235-50.
3. Motayo BO, Adeniji JA, Faneye AO. Species A rotavirus (RVA) isolated from Sewage in Nigeria, 2014: close genetic relatedness of partial G, P, and NSP4 gene sequences encoding G1 with cogent genes of other Asian and African rotaviruses. *J Pathog* 2018;2018:8425621.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Saif LJ. Nongroup A rotaviruses. In: Saif LJ, Theil KW, editors. *Viral diarrheas of man and animals*. Boca Raton: CRC Press, 1990:73-95.
5. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Parashar UD; for the World Health Organization–Coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000–2013. *Clin Infect Dis* 2016;62:S96-105.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Park SE, Kim KH, Kim JH, Shin SH, Oh SH, Lee HJ, et al. Rotavirus vaccine. *Korean J Pediatr* 2007;50:803-10.
7. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006;368:323-32.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. Leshem E, Tate JE, Steiner CA, Curns AT, Lopman BA, Parashar UD. Acute gastroenteritis hospitalizations among US children following implementation of the rotavirus vaccine. *JAMA* 2015;313:2282-4.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
9. Shah MP, Dahl RM, Parashar UD, Lopman BA. Annual changes in rotavirus hospitalization rates before and after rotavirus vaccine implementation in the United States. *PLoS One* 2018;13:e0191429.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Sohn TY, Lee CJ, Kim YJ, Kang MJ, Kim SH, Lee SY, et al. Clinical and epidemiological study of 1,165 hospitalized cases of rotaviral gastroenteritis before and after the introduction of rotavirus vaccine, 2006–2013. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2014;21:174-80.
[CROSSREF](#)

11. Park DK, Chung JY. The changes in the outbreak of rotavirus gastroenteritis in children after introduction of rotavirus vaccines: a retrospective study at a tertiary hospital. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2014;21:167-73.
[CROSSREF](#)
12. Yoon JM, Han TH, Yoon SW, Kim YJ, Oh SH. Changes in the occurrence of rotavirus gastroenteritis before and after the introduction of rotavirus vaccine among hospitalized pediatric patients and estimates of rotavirus vaccine effectiveness. *Pediatr Infect Vaccine* 2018;25:26-34.
[CROSSREF](#)
13. Jin HI, Lee YM, Choi YJ, Jeong SJ. Recent viral pathogen in acute gastroenteritis: a retrospective study at a tertiary hospital for 1 year. *Korean J Pediatr* 2016;59:120-5.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Barrett J, Fhogartaigh CN. Bacterial gastroenteritis. *Medicine* 2017;45:683-9.
[CROSSREF](#)
15. Kim NO, Cha I, Kim JS, Chung GT, Kang YH, Hong S. The prevalence and characteristics of bacteria causing acute diarrhea in Korea, 2012. *Ann Clin Microbiol* 2013;16:174-81.
[CROSSREF](#)
16. Pai H. Acute infectious diarrhea. *Korean J Med* 2007;73:114-8.
17. Van Lint P, De Witte E, De Henau H, De Muynck A, Verstraeten L, Van Herendael B, et al. Evaluation of a real-time multiplex PCR for the simultaneous detection of *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp./EIEC, and *Yersinia enterocolitica* in fecal samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:535-42.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Ricke SC, Feye KM, Chaney WE, Shi Z, Pavlidis H, Yang Y. Developments in rapid detection methods for the detection of foodborne *Campylobacter* in the United States. *Front Microbiol* 2019;9:3280.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Thongprachum A, Khamrin P, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H. Epidemiology of gastroenteritis viruses in Japan: prevalence, seasonality, and outbreak. *J Med Virol* 2016;88:551-70.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. Nicholson MR, Van Horn GT, Tang YW, Vinjé J, Payne DC, Edwards KM, et al. Using multiplex molecular testing to determine the etiology of acute gastroenteritis in children. *J Pediatr* 2016;176:50-56.e2.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. Lu J, Sun L, Fang L, Yang F, Mo Y, Lao J, et al. Gastroenteritis outbreaks caused by norovirus GII.17, Guangdong province, China, 2014–2015. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1240-2.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
22. Chen CJ, Wu FT, Huang YC, Chang WC, Wu HS, Wu CY, et al. Clinical and epidemiologic features of severe viral gastroenteritis in children: a 3-year surveillance, multicentered study in Taiwan with partial rotavirus immunization. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1372.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
23. Rohayem J. Norovirus seasonality and the potential impact of climate change. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:524-7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
24. Kim YE, Song M, Lee J, Seung HJ, Kwon EY, Yu J, et al. Phylogenetic characterization of norovirus strains detected from sporadic gastroenteritis in Seoul during 2014–2016. *Gut Pathog* 2018;10:36.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
25. Chan MC, Hu Y, Chen H, Podkolzin AT, Zaytseva EV, Komano J, et al. Global spread of norovirus GII.17 Kawasaki 308, 2014–2016. *Emerg Infect Dis* 2017;23:1350-4.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
26. Chan MC, Lee N, Hung TN, Kwok K, Cheung K, Tin EK, et al. Rapid emergence and predominance of a broadly recognizing and fast-evolving norovirus GII.17 variant in late 2014. *Nat Commun* 2015;6:10061.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
27. de Graaf M, van Beek J, Vennema H, Podkolzin AT, Hewitt J, Bucardo F, et al. Emergence of a novel GII.17 norovirus – end of the GII.4 era? *Euro Surveill* 2015;20:21178.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
28. Fu J, Ai J, Jin M, Jiang C, Zhang J, Shi C, et al. Emergence of a new GII.17 norovirus variant in patients with acute gastroenteritis in Jiangsu, China, September 2014 to March 2015. *Euro Surveill* 2015;20:21157.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
29. Gao Z, Liu B, Huo D, Yan H, Jia L, Du Y, et al. Increased norovirus activity was associated with a novel norovirus GII.17 variant in Beijing, China during winter 2014–2015. *BMC Infect Dis* 2015;15:574.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
30. Han J, Ji L, Shen Y, Wu X, Xu D, Chen L. Emergence and predominance of norovirus GII.17 in Huzhou, China, 2014–2015. *Virol J* 2015;12:139.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

31. Lee CC, Feng Y, Chen SY, Tsai CN, Lai MW, Chiu CH. Emerging norovirus GII.17 in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2015;61:1762-4.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
32. Matsushima Y, Ishikawa M, Shimizu T, Komane A, Kasuo S, Shinohara M, et al. Genetic analyses of GII.17 norovirus strains in diarrheal disease outbreaks from December 2014 to March 2015 in Japan reveal a novel polymerase sequence and amino acid substitutions in the capsid region. *Euro Surveill* 2015;20:21173.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
33. Parra GI, Green KY. Genome of emerging norovirus GII.17, United States, 2014. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1477-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
34. Han TH, Park SH, Chung JY, Hwang ES. Distribution of human rotavirus genotypes in a tertiary hospital, Seoul, Korea during 2009–2013. *Pediatr Infect Vaccine* 2015;22:81-90.
[CROSSREF](#)
35. Thanh HD, Tran VT, Lim I, Kim W. Emergence of human G2P[4] rotaviruses in the post-vaccination era in South Korea: footprints of multiple interspecies re-assortment events. *Sci Rep* 2018;8:6011.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
36. Roczo-Farkas S, Kirkwood CD, Cowley D, Barnes GL, Bishop RF, Bogdanovic-Sakran N, et al. The impact of rotavirus vaccines on genotype diversity: a comprehensive analysis of 2 decades of Australian surveillance data. *J Infect Dis* 2018;218:546-54.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
37. Onori M, Coltella L, Mancinelli L, Argentieri M, Menichella D, Villani A, et al. Evaluation of a multiplex PCR assay for simultaneous detection of bacterial and viral enteropathogens in stool samples of paediatric patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;79:149-54.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
38. Kim SY, Kim HJ, Shin EH, Eun BW, Ahn YM, Song MO. Etiology and clinical features of acute bacterial gastroenteritis in children managed at a secondary hospital. *Pediatr Infect Vaccine* 2017;24:95-101.
[CROSSREF](#)
39. Bae JY, Lee DH, Ko KO, Lim JW, Cheon EJ, Song YH, et al. Clinical manifestation of *Campylobacter* enteritis in children. *Korean J Pediatr* 2018;61:84-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
40. Shim JO, Chang JY, Kim A, Shin S. Different age distribution between campylobacteriosis and nontyphoidal salmonellosis in hospitalized Korean children with acute inflammatory diarrhea. *J Korean Med Sci* 2017;32:1202-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

요약

목적: 급성 위장염의 대부분의 경우 원인 병원체가 확인되지 않는다. 최근 들어 발달한 multiplex reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) 검사는 장염 병원체 검출에 도움을 줄 수 있다. 이 연구는 multiplex RT-PCR을 이용해, 소아 장염환자에서 병원체의 역학을 조사하고자 하였다.

방법: 2015년 5월부터 2018년 6월까지 대한민국 서울의 2차병원에서 급성 위장염으로 진단받은 소아 환자의 대변에서 병원체를 확인하기 위해 multiplex RT-PCR 검사를 시행하였다.

결과: 바이러스 병원체에 대한 1,366개의 대변 검체 중, 483개(35.3%)에서 1개 이상의 병원체가 분리되었다. A군 로타바이러스는 106건(7.8%)에서 확인되었으며, 양성률은 3.0% (8/263)에서 16.7% (48/288)까지 매년 증가했다($P < 0.001$). 노로바이러스 GII는 가장 흔한 바이러스성 병원체였고(263/1366, 19.3%), 3년간 양성률은 증가하지 않았다. 세균성 병원체에 대한 304개의 대변 검체 중 캄필로박터(32/304, 10.5%)는 가장 흔한 세균성 병원체였으며, 그 다음으로 *Clostridium difficile* (toxin B) (22/304, 7.2%), 살모넬라균(17/304, 5.6%)이었다. 이 균들의 양성률은 연구기간 동안 증가하지 않았다.

결론: 로타바이러스 백신 도입 이후 노로바이러스 GII가 소아 장염에서 주요한 병원체였지만, 연구기간 동안 로타바이러스 감염 환자가 증가했고, 특히 2018년에는 급증했다. 따라서 새로운 로타바이러스 균주의 등장 가능성을 포함한 추가 연구가 필요하다. 캄필로박터는 소아 세균성 장염의 주요 원인이며, 적절한 치료를 위해 이 균의 임상적 특성을 고려하고 지속적 감시가 필요하겠다.