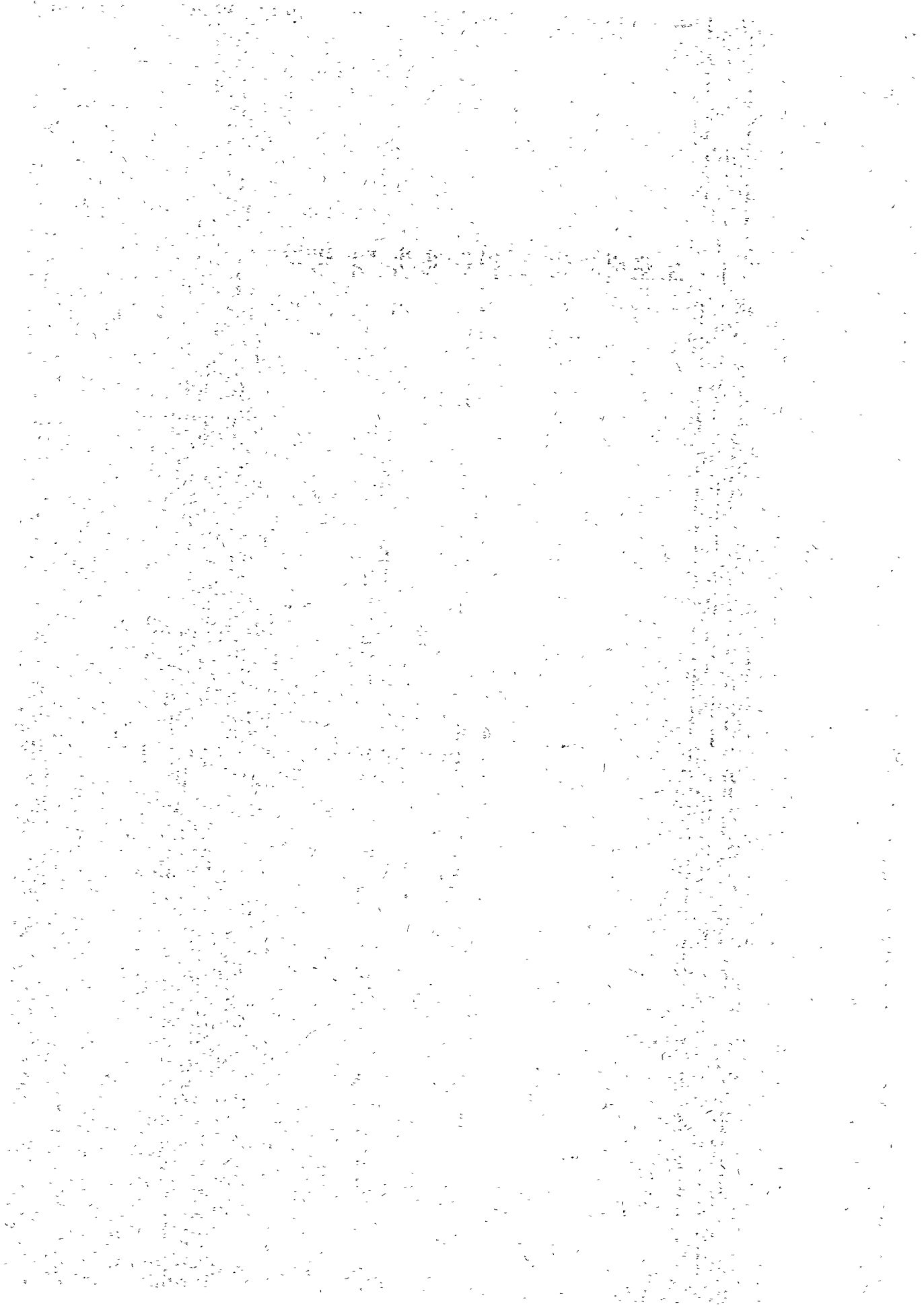


노로바이러스 진단체계 및 역학



노로바이러스 진단체계 및 역학

질병관리본부 소화기바이러스과 지영미

Human norovirus는 바이러스성 설사 질환의 주요 원인병원체로 국내에서 발생하는 바이러스성 설사질환의 약 10%를 차지하고 있으며 특히 집단으로 발생하는 바이러스성 식중독의 경우 대부분 norovirus가 원인 병원체임이 확인되고 있다. Human norovirus는 비교적 최근에 확인된 신종바이러스로 과거에는 그 원인병원체가 밝혀지지 않아 비세균성 장염을 유발하는 winter vomiting disease라는 병명으로 불리우기도 했다. 1968년 미국의 Norwalk 지역에서 발생한 비세균성 설사의 원인 병원체가 1972년 면역전자현미경 관찰을 통해 27nm 정도 크기의 구형의 바이러스였음이 밝혀지면서 Norwalk virus로 명명되었으며 이 후 이와 유사한 바이러스가 전자현미경 관찰에 의해 규명되었다. 이후 Norwalk-like virus, Human calicivirus, small round structured virus 등 다양한 명칭으로 불렸으나 최근 Norovirus로 공식적으로 불리우게 되었다. 이들 바이러스는 감염이 발생한 장소를 기준으로 Hawaii, Mexico, Southampton virus 등으로 명명되어 사용되고 있다.

바이러스학적으로 Human norovirus는 *family Caliciviridae*에 속하는 27nm 크기의 바이러스로 7.7kb의 positive sense single-stranded RNA genome을 가지고 유전자의 다양성이 매우 심하며 Genogroup I, II와 Sapporo-like virus (Sapovirus)로 구분된다. 대개 식품 및 음수 등을 통해 전파가 이루어지며 매우 강력한 감염력을 가져 집단설사를 유발할 수 있는 원인병원체로 알려져 있다. 전 세계적으로 소아에서 성인에 이르기까지 설사를 유발하는 Norovirus는 특히 선진국형 장염/설사 질환의 원인으로 국내에서도 겨울철 설사환자에서 많이 검출되며 90년대에 서울지역에서 genogroup I 과 II 모두 유행하였던 것으로 보고된 바 있다. 미국의 경우에는 바이러스성 장염/설사의 약 42%, 네덜란드의 경우에는 90% 이상이 Norovirus에 의한 것으로 알려져 있어 선진국에서도 흔히 발견되는 설사의 원인병원체로 국내에서는 전체 바이러스성 설사질환의 약 10%를 차지한다. 일본이나 영국의 경우 norovirus에 대한 항체가 5세 이상의 경우 70% 이상에서 검출되는 것으로 알려져 있다.

Human norovirus는 3개의 open reading frame을 가지며 이 중 polymerase를 coding하는 ORF 1의 conserved region 유래 primer와 capsid primer를 사용한 유전자 검출에 의해 바이러스를 확인한다. 이 바이러스는 capsid region과

polymerase region의 다양성으로 인해 최소 두 종류의 유전자형 (Genogroup I, Genogroup II)으로 나뉜다. Norovirus 크게 **Genogroup I**(Norwalk, Southhampton, Desert Shieldvirus 등)과 **Genogroup II**(Snow Mountain, Toronto, Bristol, Hawaii virus 등)로 구분하며 genogroup I과 II 내에 각각 7개와 10개의 유전자형이 있으며 이들간의 변이가 상당히 심하여 항원성에서도 상당한 차이를 나타내는 것으로 알려져 있다. Sapovirus는 과거에는 Norovirus의 세 번째 유전자형 (genogroup III)으로 분류하기도 하였으나 최근에는 Norovirus와 별 개의 새로운 genus로 구분하며 이 Sapovirus도 다시 두 가지 유전자형으로 분류된다. Sapovirus도 norovirus와 유사하게 바이러스성 장염을 유발하나 유전자 구조에서 Norovirus와는 달리 두 개의 open reading frame을 가져 capsid를 coding하고 있는 reading frame이 ORF 1과 연속하여 같은 reading frame에 위치하고 있다. Norovirus와 같은 *family caliciviridae*에 속하는 Sapovirus(Sapporo-like virus)는 1977년 일본 Sapporo 지역의 바이러스성 장염 증세를 보이는 영아에서 최초로 발견되었으며 이후 미국, 영국, 캐나다, 중국, 케냐 등 전세계적인 분포가 확인된 5세 이하 영유아 집단설사의 주요 원 인병원체이다. 감염연령 분포 상 Rotavirus와 비슷한 감염 양상을 보이며 Norovirus보다 음식과 관련 집단설사와는 덜 연관되어 있다. Sapovirus는 다른 human calicivirus보다 동물 calicivirus에 가까우며 Norovirus와는 달리 비구조 단백질과 capsid 단백질이 한 개의 open reading frame으로 되어 있다. 상용화된 진단방법은 없으며 RT-PCR 방법을 사용하여 진단한다.

Norovirus는 *in vitro* 상에서 세포배양이 불가능하기 때문에 진단을 위해서는 환자의 분변으로부터 바이러스 유전자(RNA-dependent RNA polymerase 또는 capsid)를 직접 증폭하여 진단하는 RT-PCR법이 널리 사용되고 있다. 최근 genogroup I과 II를 검색할 수 있는 EIA kit가 개발되어 국내에서도 사용하고 있으나 바이러스의 심한 항원성 변이로 인하여 일부 아형의 바이러스에만 높은 검출율을 보이고 국내에 유행하는 바이러스주 중 일본 및 유럽 등지에서 유행하지 않는 아형의 바이러스에 대해서는 RT-PCR에 비해 검출율이 매우 낮은 것으로 확인되는 등 민감도가 RT-PCR에 비해 많이 떨어진다. 따라서 2004년부터는 one step RT-PCR 방법으로 대체하여 사용하고 있으며 산발적인 사례에 대한 검사를 위해서는 RT-PCR 방법을 사용하고 집단발생 등 검체수가 많은 경우에는 EIA kit 사용에 의한 신속한 검사를 수행하는 것을 고려해 볼 수 있을 것으로 사료된다.

바이러스성 설사는 영국이나 프랑스의 경우 National notifiable disease 중

food poisoning이 포함되어 바이러스성 병원체까지 포함하여 관리되고 있으나 국내에서는 norovirus, rotavirus에 의한 바이러스성 설사가 법정전염병으로 지정되어 있지는 않다. 그러나 최근 학교급식 또는 수학여행 등 집단 설사 사례가 노로바이러스성 설사임이 밝혀지면서 바이러스성 설사의 중요성이 재인식되고 있다. 실제로 노로바이러스성 설사는 전파력이 매우 높아 특히 학교, 양로원, 호텔, 크루즈 여행 등 단체생활을 하는 집단에서 잘 발생한다. 특히 노로바이러스의 경우 굴에 바이러스가 축적될 수 있으므로 생굴을 섭취할 경우 굴에 축적된 바이러스를 섭취하게 되며 그 외에도 샐러드 등 익히지 않은 음식 조리 및 섭취 시 주의가 요망된다. 노로바이러스의 경우 백신이 개발되어 있지 않아 일반적인 주의 이외에 특별한 예방책이 없는 실정이다. 2003년 3월 중 광주지역의 한 고등학교에서 발생한 집단설사사례에서는 학생은 물론 음식을 조리했던 조리자로부터 99-100%의 homology를 가진 Norovirus가 검출됨으로써 집단급식에서 조리자의 위생상태 점검이 중요함이 확인되었다. 그러나 실제로 섭취한 음식으로부터 바이러스가 확인되지 않아 어떤음식의 섭취와 연관되었는 지 정확한 인과관계가 규명되지 못했다. 또한 5월에도 제주도 수학여행 이후 광주와 청주에서 발생한 집단설사 환자로부터 검출된 바이러스의 유전자 분석 결과 공통 감염원에 의한 것으로 추정되었으나 마찬가지로 공통의 원인이 되는 음식이나 식수 섭취에 의한 것임이 확인되지 못하였다.

2002년 유럽 여러 국가에서 집단 설사를 일으킨 Norovirus는 Genogroup II4 Norovirus 중 RNA-dependent RNA polymerase region 4820 C->T 변이를 일으킨 strain 유행에 의한 것으로 보고된 바 있다. 따라서 현재 이러한 variant에 대한 전파방식 변화나 virulence 강화 등에 대한 연구 및 동물 reservoir로부터 사람으로의 유행주 전파 가능성에 대한 연구도 진행 중이다. 한편 국내에서는 2002년, 2003년 광주, 대구, 서울 등 전국에서 발생한 집단 설사 환자에서도 genogroup I, II에 속하는 바이러스가 검출되는 등 집단 급식의 보급과 함께 발생이 급격히 증가하고 있다. 국내에서도 겨울철 설사환자에서 많이 검출되며 서울지역에서 genogroup I 과 II 모두 유행하였던 것으로 보고된 바 있고 2002년, 2003년 광주 지역에서 발생한 집단 설사 환자에서도 genogroup I, II에 속하는 바이러스가 모두 검출되었다. 2003년 광주지역에서 검출된 바이러스 중에서는 유럽지역에서 집단 설사를 일으킨 Norovirus genogroup II4 변이주가 한 주 검출된 바 있다.

이와 같이 국내에서도 norovirus에 의한 집단발병사례가 최근 들어 증가하는 추세에 있으며 국내 환자에서 검출되는 유전자 분석결과 I형과 II형 유전자

형의 바이러스들이 다양하게 존재하며 같은 유전자형 내에서도 80%이하의 유전자적 상동성을 보일 정도로 유전자적 변이가 심하고 지역적으로도 상당히 많은 변이를 보여 다양한 아형의 norovirus가 국내에서도 감염을 유발하고 있음이 확인되고 있다. 그러나 현재까지의 국내 검출 norovirus에 대한 유전자 분석은 polymerase 일부에 국한되어 capsid region 등 다양한 유전자 분석 및 이를 바탕으로 한 분자역학적 특성 분석과 신속정확한 진단법 확립이 절실히 요망된다. 향후 Norovirus에 대한 지속적인 실험실 감시를 통해 국내 genogroup II4 variant 등 새로운 변이주 분석 및 변이주 전파방식 변화나 virulence 강화 등에 대한 연구를 위해 국내에서 유행하는 type을 계속 확인하고 분석할 계획이다.

연구실적

1. Jeongmi Kim, Sung Wook Yoon, Youngmee Jee, Jaeduk Yoon and Yong Seok Jeong. 2002. Enteric Virus detection from Environmental Sample by oligonucleotide DNA chip. *Kor. J. Microbiol.* 38 (3) 186-191.
2. Soo-Youn Shin, Ki-Soon Kim, Yoon-Sung Lee, Yoon-Seok Chung, Kwi-Sung Park, Doo-Sung Cheon, Byoung-Kuk Na, Yoonsung Kang, Hyang-Min Cheong, Youngjoon Moon, Jee-Hye Choi, Hang-Eui Cho, Na-Young Min, Jin-Sook Son, Young-Hoon Park, Youngmee Jee, Jae-Deuk Yoon, Chul-Yong Song, and Kwang-Ho Lee. 2003. Identification of Enteroviruses by Using Monoclonal Antibodies against a Putative Common Epitope. *J. Clin. Microbiol.* 41 (7) 3028-3034
3. Y.H. Kang, Y.K. Park, J.B. Ahn, J.D. Yoon and Y.M. Jee. 2002. Identification of human astrovirus infections from stool samples with diarrhea in Korea. *Arch Virol.* (147) 1821-1827.
4. Y.M. Jee, D.S. Cheon, K.S. Kim, S.H. Lee, J.D. Yoon, S.W. Lee, U. Go, B.K. Yang, M.R. Ki, B.Y. Choi, H.W. Cho. 2004. A seroprevalence study of poliovirus antibody among primary school children in Korea. *Epidemiol. Infect.* 132(2), 351-355.
5. Youngmee Jee, Doo-Sung Cheon, Kisoan Kim, Jeongho Cho, Yoon-Seok Chung, Jiwon Lee, Sunwha Lee, Kwi-Sung Park, Jeong-Hee Lee, Eui-Chong Kim, Hee Jung Chung, Dong-Soo Kim, Jae-Deuk Yoon Hae-Wol Cho. 2003. Genetic Analysis of the VP1 region of Enterovirus 71 strains isolated in Korea during 2000. *Arch. Virol.* 148: 1735-1746
6. Y.S. Lee, K.S. Kim, Y.S. Chung, D.S. Cheon, S.K. Jung, K.S. Park, B.K. Na, Y.M. Jee, D.S. Kim, J.D. Yoon, C.Y. Song, and K.H. Lee. 2002. PCR-RFLP based molecular typing of enteroviruses isolated from patients with aseptic meningitis in Korea. *Arch. Virol.* (147) 1711-1720.