

서울지역 집단식중독 환자에서 검출된 노로바이러스의 유행양상

김은정^{1*} · 김무상¹ · 채영주¹ · 천두성²

¹서울시보건환경연구원, ²질병관리본부 간염 폴리오티

Prevalence of Human Noroviruses Detected from Outbreaks of Gastroenteritis Patients in Seoul, Korea

Eun-Jeung Kim^{1*}, Moo-Sang Kim¹, Young-zoo Chae¹, and Doo-Sung Cheon²

¹Seoul Metropolitan Government Research Institute of Public Health and Environment,
Seoul 137-734, Republic of Korea

²Center for Infectious Diseases, Korea National Institute of Health,
Division of Enteric and Hepatitis Viruses, Chungbuk, 363-951, Republic of Korea

(Received February 28, 2012 / Accepted April 30, 2012)

Fecal specimens from acute gastroenteritis in Seoul from 2003 to 2007 were collected and then tested for the presence of Norovirus by RT-PCR. Among a total of 4,685 samples investigated, 383 samples (8.2%) were positive. The analysis of outbreaks related norovirus contamination occurred from 2003 to 2007 in Seoul revealed 57 cases happened during investigated period. Seasonal prevalence showed winter season predominant characteristics of pattern of epidemics by long term investigation for norovirus infections. The incidence of norovirus infection in the case of acute gastroenteritis by catering food in school were 32%, by food in general restaurant were 29%. This epidemiological investigation in Seoul was strongly needed for control and prevention of outbreaks related with norovirus by forecasting disease epidemics.

Keywords: norovirus, prevalence, RT-PCR

노로바이러스는 소아뿐만 아니라 청소년과 성인에 이르기까지 설사를 유발하는 바이러스로 특히 선진국형 장염 및 설사 질환의 주요 원인으로 알려져 있으며 최근 스위스(Samuel *et al.*, 2007), 일본(Takaya and Shunkichi, 2007), 네덜란드(De Wit *et al.*, 2007), 홍콩(Ho *et al.*, 2007) 등 여러나라에서 노로바이러스에 의한 식중독 발생이 보고되고 있어 전세계적으로 문제가 되고 있다. 네덜란드의 경우 1994년부터 2005년까지 노로바이러스에 의한 식중독이 전체의 78%라는 보고가 있으며(Siebenga *et al.*, 2007), 브라질에서도 급성 위장관염으로 입원한 환자에서 노로바이러스 감염증의 중요성을 보고한 바 있다(Victoria *et al.*, 2007).

노로바이러스는 식중독과 관련하여 특히 오염된 식수와 굴 등 어패류의 생식을 통한 감염 사례가 많이 보고되고 있을 뿐 아니라 사람 간 전파도 흔히 일어나는 전염력이 매우 높은 바이러스로서 국내에서는 1999년 이후 보고가 되고 있으며 집단 급식과 관련된 대형 식중독 사례들이 보고되면서 사회적인 이슈로 대두되어 왔다(Beller *et al.*, 1997; Brugha *et al.*, 1999; Anderson

et al., 2001; Parshionikar *et al.*, 2003).

그러나 전국에서 가장 많은 인구가 밀집되어 있는 서울지역의 노로바이러스성 집단 식중독 유행 양상에 대한 연구 보고는 아직까지 없는 실정이다.

따라서 서울지역내 25개 보건소를 통하여 확보된 설사환자 검체에서 최근 급성위장관염 및 집단 발병의 주요 원인 바이러스로 알려져 있는 노로바이러스를 검출하고 검출된 노로 바이러스의 서울지역내 감염실태를 조사함과 동시에 유행양상을 파악하여 식중독의 사전차단 및 확산방지 등 전염병 예방 대책 수립을 위한 기초자료를 제공하기 위하여 본 연구를 수행하였다.

재료 및 방법

환자검체 수집 및 검체 처리

본 연구에서는 2003년부터 2007년까지 서울지역에서 집단 식중독 발생시 25개 보건소로부터 의뢰된 설사환자 분변가검물을 사용하였다. 분변 1 g을 멸균된 0.1 M PBS (phosphate buffered saline, pH 7.2, Sigma, USA) 9 ml에 넣어 3분간 vortex 한 후 4°C, 3,000 rpm에서 30분간 원심분리(Eppendorf, Germany) 하여 상층액 500 µl을 취해 새로운 튜브에 옮겨 소분한 뒤 노로 바이러스 검출에 사용할 때까지 -70°C에서 보관하였다.

*For correspondence. E-mail: ejvet@seoul.go.kr; Tel.: +82-10-2558-8931

Table 1. Oligonucleotide primers used in this study

Genotype	Primer	Sequence (5'→3')	Position	Application
I	GI-F1M	CTGCCCGAATTYGTAATGA	5342	Onestep RT PCR
	GI-R1M	CCAACCCARCCATTRTACA	5671	Onestep RT PCR/ Semಿನested PCR
	GI-F2	ATGATGATGGCGTCTAAGGACGC	5357	Seminested PCR
II	GII-F1M	CNTGCGAGGGCGATCGCAA	5058	Onestep RT PCR
	GII-R1M	CCRCCNGCATRHCCRTRTA	5401	Onestep RT PCR/ Semಿನested PCR
	GII-F3	TTGTGAATGAAGATGGCGTCGART	5088	Seminested PCR

노로바이러스의 RNA 추출

분변 부유액 200 µl에 Trizol (Invitrogen, USA) 600 µl를 첨가하여 30초간 vortex 한 후, 5분 동안 실온에서 방치한 다음, chloroform 200 µl를 첨가하고 30초 vortex하였다. 10분 동안 실온에서 방치한 후 14,000 rpm으로 4°C에서 15분간 원심분리하였다. 상층액을 취하여 동량의 isopropyl alcohol을 넣고 혼합한 후 -20°C에서 하루 동안 방치하였다. 14,000 rpm으로 4°C에서 30분간 원심분리하여 상층액을 제거한 다음 70% 에탄올을 800 µl 첨가하여 10분간 방치한 후 4°C에서 14,000 rpm으로 원심분리하여 세척하였다.

상층액을 제거하고 20분 동안 실온에서 건조시킨 후 Diethyl pyrocarbonate distilled water (DEPC-DW)를 30 µl 첨가하여 RNA를 용출시키고, 이를 RT-PCR 단계를 위한 주형으로 사용하였다.

Onestep RT-PCR

질병관리본부 국립보건연구원에서 개발한 primers 검출조건에 따라 노로바이러스 유전자 검출을 수행하였다(Table 1).

Onestep RT-PCR를 위해 2× RT-PCR Master mix (Bioneer, Korea) 12.5 µl, 10 pM sense primers와 antisense primers 각각 2 µl, DW 6 µl, RNA 2 µl를 포함한 25 µl 반응액을 사용하였다. 유전자 증폭을 위해 thermocycler (GeneAmp PCR system 2700, Perkin-Elmer, USA)를 이용하여 48°C에서 40분간 reverse

transcription을 수행하고, 94°C 3분 동안 반응시킨 뒤 94°C 30초, 54°C 30초, 72°C 45초로 35 cycles를 반복한 후 72°C에서 7분간 extension 하였다.

Seminested PCR

RT-PCR이 종료된 산물 2 µl를 이용하여 seminested PCR을 수행하였으며 10× PCR re-action buffer, 2.5 mM dNTP, 20 pM primer, 1 U Taq polymerase (Bioneer)를 넣어서 50 µl 반응액을 제조한 후 실험에 사용하였다. 반응조건은 94°C에서 3분 동안 반응시킨 후 94°C 30초, 56°C 30초, 72°C 45초로 25 cycles를 반복한 후 72°C에서 7분간 extension하였다. PCR 산물은 1% LE agarose gel (Gibco, USA)에 전기영동 한 후, ethidium bromide (Bioneer)에 염색하여 UV하에서 관찰하였으며 특이적인 크기의 유전자 산물을 확인하였다.

결과

노로바이러스의 검출

급성위장관염 증상을 보이는 환자로부터 추출한 RNA를 이용하여 RT-PCR과 seminested PCR을 수행하였고 genogroup I과 genogroup II에 특이적인 크기(GI: 314 bp, GII: 313 bp)의 노로바이러스 유전자를 확인하였다(Fig. 1). 결과는 genogroup I이 15.6%로 나타났으며 genogroup II가 84.4%로 나타났다.

연도별 서울지역 집단식중독에서 노로바이러스의 발생양상

2003년부터 2007년까지 서울지역에서 노로바이러스에 의한 집단식중독 발생양상 중 발생 연도와 발생월, 양성건수, 검사건수, 분리율 등은 Table 2와 같았다. 2003년에는 2사례 발생, 2004년에는 2사례, 2005년에는 3사례, 2006년에는 23사례, 2007년에는 27사례가 발생하였고 점차 증가하는 양상을 나타내었으며 특히 2006년 이후 증가하였다.

월별 발생양상을 살펴보면, 12월에 16사례로 가장 많이 발생하였으며 1월에 6사례 발생하였고 2월과 11월에 각 5사례 발생하여 겨울철에 가장 많이 발생하였다. 그러나 5월에도 6사례가 발생하였는데, 2007년에는 3월에도 3사례, 4월에도 4사례 등 겨울에서 늦봄까지 계속 발생하였다. 또한 2007년에는 27사례로 2006년 23사례에 비해 증가하였다.

서울지역에서 검출된 노로바이러스 양성건수를 연도별로 비교해 보면, 2003년도에는 노로 바이러스 양성건이 23건, 2004년도에는 53건, 2005년도에는 70건, 2006년도에는 256건으로 점차

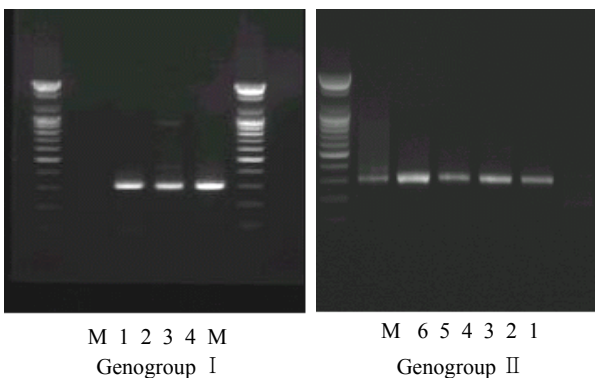


Fig. 1. Detection of norovirus capsid gene from stool out of patients of gastroenteritis. PCR products for analysis of sequencing were electrophoresed in 1% agarose gel in 0.5× TAE buffer (Bioneer, Daejeon, Korea) at 100 V. Lanes: M, 1 kb DNA Ladder; 1, Negative RT-PCR Control; 2, Capsid Region Norovirus Positive Control; 3, 4, 5, 6, Capsid Region Norovirus Positive Sample.

Table 2. The list of outbreaks related to norovirus infection in Seoul from 2003 to 2007

Year/Month	Areas	No. of isolated	No. of tested	Detection rates (%)
2003-1/March	Gangnam	1	8	12.5
	Gangbuk	3	12	25.0
	Gwanak	6	184	3.3
	Dongjak	3	11	27.3
	Yongsan	6	24	25.0
	Jungrang	4	20	20.0
2003-2/November	Guro	-	-	-
2004-1/May	Gangseo	48	258	18.6
2004-2/June	Seongbuk	5	16	31.3
2005-1/September	Dongjak	13	135	9.6
2005-2/October	Nowon	11	146	7.5
2005-3/December	Gangbuk	46	97	47.4
2006-1/January	Geumcheon	2	3	66.7
2006-2/May	Gangseo	4	530	0.75
	Dongjak	1	155	0.65
	Gangseo	61	679	9.0
	Dongjak	1	20	5.0
	Secho	18	136	13.2
	Gangnam	1	46	2.2
	Seodaemun	5	143	3.5
	Junggu	1	53	1.9
	Jungnang	1	194	0.5
	Gangseo	4	44	9.1
2006-4/August	Geumcheon	6	129	4.7
2006-5/August	Gangseo	2	55	3.6
2006-6/September	Yangcheon	2	16	12.5
2006-7/September	Nowon	18	56	32.1
2006-8/October	Songpa	4	7	57.1
2006-9/November	Junggu	3	5	60.0
2006-10/November	Gangnam	13	107	12.1
2006-11/November	Gwanak	8	12	66.7
2006-12/November	Yongsan	2	2	100
2006-13/December	Gangnam	3	6	50.0
2006-14/December	Yongsan	4	9	44.4
2006-15/December	Seongdong	5	6	83.3
2006-16/December	Gangseo	4	7	57.1
2006-17/December	Gangdong	2	4	50.0
2006-18/December	yeongdeungpo	15	35	42.9
2006-19/December	Gangbuk	43	409	10.5
2006-20/December	Songpa	2	12	16.7
2006-21/December	Gwanggin	10	12	83.3
2006-22/December	Geumcheon	5	16	31.3
2006-23/December	Yongsan	6	51	11.8
2007-1/January	yeongdeungpo	2	23	8.7
2007-2/January	Gangnam	7	18	38.9
2007-3/January	mapo	4	39	10.3
2007-4/January	mapo	4	5	80.0
2007-5/January	Dongjak	6	6	100

Table 2. continued

Year/Month	Areas	No. of isolated	No. of tested	Detection rates (%)
2007-6/February	Dongdaemun	1	5	20.0
2007-7/February	Junggu	4	25	16.0
2007-8/February	Songpa	7	11	63.6
2007-9/February	Gangnam	3	6	50.0
2007-10/February	Jongno	5	21	23.8
2007-11/March	Gangdong	2	2	100
2007-12/March	Seongdong	6	21	28.6
2007-13/March	Songpa	2	32	6.3
2007-14/April	Yangcheon	4	50	8.0
2007-15/April	Gangdong	7	60	11.7
2007-16/April	Dongjak	3	15	20.0
2007-17/April	Dongjak	13	63	20.6
2007-18/May	Seodaemun	4	69	5.8
2007-19/May	Songpa	18	70	25.7
2007-20/May	Nowon	11	33	33.3
2007-21/May	Nowon	29	64	45.3
2007-22/July	Seodaemun	3	26	11.5
2007-23/July	Gangdong	2	45	4.4
2007-24/ December	Guro	10	14	71.4
2007-25/ December	Gwanak	11	41	26.8
2007-26/ December	Dongjak	24	45	53.3
2007-27/ December	Gangbuk	1	6	16.7

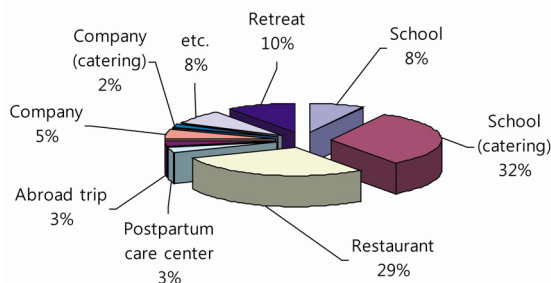


Fig. 2. Areal incidence of Norovirus infections in outbreak from 2003 to 2007 in Seoul.

증가하는 양상을 나타내었다. 2007년도 노로바이러스의 양성은 383건이었으며 2006년 256건에 비해 2007년에 증가하였다고 볼 수 있다.

서울지역 식중독 발생시 노로바이러스가 검출된 사례에서 25개 보건소로부터 의뢰된 검사 건수를 연도별로 살펴보면, 2003년 358건, 2004년 274건, 2005년 378건, 2006년 2,959건으로 2006년에 급증하였다. 반면 노로바이러스 분리율은 2003년 19%, 2004년 25%, 2005년 22%, 2006년 30%, 2007년 32%로 연도별로 큰 차이를 나타내지 않았다.

섭취장소별 집단식중독 발생양상

섭취장소로는 40%가 학교급식 장소였으며 학교 급식 중 위탁

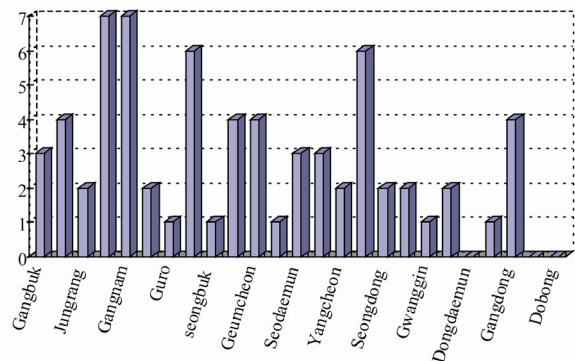


Fig. 3. The number of patients who has norovirus infection in food poisoning related outbreaks from 2003 to 2007 in Seoul by administrative districts.

경영에 의한 발생이 32%로 직영급식 8%보다 4배나 많았다. 그 다음으로는 일반음식점에서의 발생률이 29%로 많았으며 최근 2007년 봄에는 학교나 단체에서 지방에서 실시하는 각종 수련회 참석으로 인한 발생률이 증가하였다(Fig. 2).

지역별 노로바이러스성 집단식중독 발생양상

2003년부터 2007년까지 서울지역에서 발생한 노로바이러스 양성 건수를 각 구별로 분석한 결과는 Fig. 3과 같았다.

고찰

미국에서 2005년 FoodNet (Foodborne Diseases Active Surveillance Network) site를 통해 보고된 205건의 식중독 사례 중 59%가 음식점과 연관된 사례였으며 78%에서 원인 병원체가 규명되었고 이 중 노로바이러스가 49%로 가장 많이 검출된 원인 병원체로 알려졌다(Widdowson *et al.*, 2004, 2005). 서울지역에서 2003년부터 2007년까지 식중독 발생의 주요 원인 병원체는 노로바이러스였다. Grieg 등(2007)에 의하면 캐나다에서는 1927년부터 2006년 3월까지 보고된 식중독은 80,682건, 816사례이며 14가지의 원인체가 검출되었고 이 중 노로바이러스가 가장 많았으며 살모넬라, A형간염바이러스, 황색포도상구균, 슈겔라순으로 보고한 바 있으며 노로바이러스가 가장 많았던 점은 일치하였다.

사람에 감염되어 급성 위장관염을 유발하는 노로바이러스는 유전적으로 두 개의 그룹(GI, GII)으로 분류되며, 각 유전자형은 변이 정도에 따라 GI은 14종, GII는 17종의 유전자 아형으로 분류된다(Guntapong *et al.*, 2004; Kageyama *et al.*, 2004). 이러한 다양한 유전자를 검출하기 위해서 1992년 RT-PCR법이 개발되어 세계적으로 노로바이러스에 대한 진단 및 연구 목적으로 소개된 이후 이 방법은 신속하고 민감도가 높아 바이러스 원인으로 추정되는 위장관염 집단발생을 역학적으로 조사하는데 널리 사용되고 있다(Kaplan *et al.*, 1982; De Leon *et al.*, 1992; Jiang *et al.*, 1992; Kukkula *et al.*, 1999; Burton-Macleoad *et al.*, 2004).

본 실험을 통해 ORF1과 ORF 2 인접부위에 반응하는 primers를 사용한 RT-PCR 및 nested-PCR을 통해 서울지역내 병의원에 내원한 급성 위장관염 환자에서의 노로바이러스 감염양상을 조사하였으며 그 결과 8.2%(383/4,685)의 양성률을 나타내었다. 이는 일본에서 급성 위장관염의 원인체로 노로바이러스가 28.9%로 검출되었다고 보고한 것 보다 낮은 결과이다(Phan *et al.*, 2005). 또한 1999년부터 2005년 사이 13개 병원에서 수집한 급성 설사 환자의 분변을 대상으로 노로바이러스를 검사한 결과 9.6%가 양성이었다는 보고(Fang *et al.*, 2007)와는 비슷한 결과를 나타내었다.

본 연구결과 노로바이러스 감염에 의한 집단 식중독은 2003년 2사례, 2004년 2사례, 2005년 3사례, 2006년 23사례, 2007년 27사례였으며, 2006년 이후 급증한 것으로 나타났다. 특히 2006년 11월과 12월에 발생빈도가 증가하였는데 이는 일본의 경우(Yo *et al.*, 2007)와 비슷한 결과였으며, 미국에서도 유사한 결과로써 2006년 10월과 12월 사이에 2005년의 같은 기간에 비해 7배가 많은 20사례의 발생을 보고한 바 있다(Morbidity and Mortality Weekly Report, 2007).

계절별로 분석한 결과 겨울철에 노로바이러스가 유행하는 것을 확인하였다. 이는 계절적으로 유행시기가 11월에서 12월이라는 연구보고와 유사한 결과이며(Papaventsis *et al.*, 2007), 11월에서 1월까지 가장 유행하였다고 보고한 결과와도 유사하였다(Phan *et al.*, 2005).

서울지역에서 발생한 대규모 집단식중독 사례를 살펴보면, 서울지역에서 최초로 집단 식중독이 발생한 시점은 2003년 3월

이었으며 서울지역 13개 중·고등학교에서 발생한 식중독으로서 총 급식인원은 13,967명, 유증상자는 1,115명이고, 동일한 식재료 공급업체로부터 공급받아 동시다발적으로 발생하였다. 집단 설사 환자에 대한 역학조사의 일환으로 환자의 채변 및 보존식에서 원인병원체 검사를 실시하였다. 원인병원체는 노로바이러스로 판명 되었다. 이 사례는 서울지역 학교급식에서 최초로 위탁영양에 의한 대규모 발생 사례였다.

2004년도에는 서울시 소재 고등학교에서 발생한 사례가 있었으며, 총 258건의 채변검체를 검사한 결과 노로바이러스는 48건이 검출되었다. 2005년에는 서울시 소재 초등학교에서 341명의 환자가 발생한 사례가 있었으며 주요 원인병원체는 노로바이러스로 판명되었다. 서울지역에서 학교급식 대규모 집단 식중독 사례로서 두번째로 발생한 사례를 살펴보면, 2006년 6월 1,470명을 검사한 결과 93명이 노로바이러스로 검출되었다. 이 사례는 서울지역뿐만 아니라 수도권인 서울, 경기, 인천지역에서 동시다발적으로 발생한 사례였다.

노로바이러스의 유전자 및 항원의 다양성으로 인해 급성 위장관염 바이러스와는 다르게 영·유아에서 뿐만 아니라 성인인 된 이후에도 많은 감염을 유발하여 식품 및 식수의 노로바이러스 오염을 통한 집단 식중독을 유발할 수 있는 것으로 보고되어 있다(Lambden *et al.*, 1993). 캐나다에서 2004년 굴 섭취 후 노로바이러스 식중독이 발생한 사례가 보고된 바 있으나(David *et al.*, 2007) 본 연구에서는 원인 식품을 규명하지 못하였으므로 향후 식품에서 노로바이러스를 검출할 수 있는 연구가 더욱 필요하다.

2007년도에는 예년과 달리 지방에 위치한 수련원에 갔다가 집단으로 노로바이러스에 감염된 사례가 많이 발생하였으며, 2007년 5월 청소년 수련원에 참석했던 서울시 소재 중학교에서 노로바이러스가 검출된 사례도 있었다. 검사 결과 노로바이러스와 캄필로박테에 의한 감염으로 밝혀졌다. 이는 노로바이러스와 세균이 중복 감염되어 발생한 사례로서 해외에서 노로바이러스와 캄필로박테의 중복감염으로 발생한 사례로는 2006년 미국 와이오밍주 여름 캠프에서 노로바이러스와 캄필로박테에 의한 중복 감염으로 발생한 양상과 2004년 오하이오주에서 발생한 사례가 있었다(O'Reilly, 2004; Morbidity and Mortality Weekly Report, 2007). 지방에 위치한 대부분의 수련원은 상수도보다는 지하수를 식수로 사용하기 때문에 적절한 지하수 위생관리 등 집단 수련원 활동에 따른 예방대책이 요구된다.

섭취장소로는 위탁업체에 의한 학교 급식이 전체의 약 32%로 가장 많은 비중을 차지하며 한곳의 대형 위탁업체에 의한 대규모 식중독 발생도 2003년에 이어 2006년에도 발생하였으므로 이에 대한 예방관리가 절실히 요구된다. 일반음식점에서의 발생도 29%로 서울시에서 두번째로 많은 비중을 차지하며 외식산업이 증가함에 따라 일반 식당에서의 위생관리도 중요하다고 생각된다.

지역별 노로바이러스성 집단식중독 발생 양상을 살펴보면 2003년부터 2007년까지 서울시 거의 모든 지역에 노로바이러스성 질환이 만연되어 있어 자치구별 지역적 특성은 존재하지 않음을 알 수 있었다.

특이한 것은 해외 여행 후 발생한 사례가 있었는데 2006년 12월 서울시 소재한 고등학교에서 일본 수학 여행을 다녀온 후 유증상자와 무증상자 총 409명에 대한 검사를 실시한 결과 43명에서 노로바이러스가 검출되었다. 남인도에서 무증상자 7.5%가 노로바이러스 양성으로 검출되었음을 보고한 바 있다(Monica *et al.*, 2007). 일본에서도 무증상의 조리 종사자가 노로바이러스에 감염되어 있었고 무증상 전파경로를 통해 감염은 증가할 수 있음을 시사한 보고가 있었다(Kazuhiro *et al.*, 2007). 이로써 국내에서도 무증상자에서 노로바이러스가 검출되었으므로 무증상자에 의한 전파를 배제할 수 없으며 이에 대한 대책이 필요하다고 생각된다.

이에 본 연구는 서울지역에서 유행하는 노로바이러스의 발생 빈도와 감염실태를 파악함으로써, 예방대책 및 서울지역에서 발생하는 바이러스성 식중독 관리를 위한 기초 자료로 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

적요

2003년부터 2007년까지 서울지역 집단식중독 환자에 대하여 RT-PCR을 이용하여 노로바이러스를 검출하였으며, 총 4,685건 중 노로바이러스가 383건(8.2%)이 검출되었다. 식중독 발생 사례는 2003년부터 2007년까지 57사례가 발생하였다. 계절별 유행양상은 겨울철에 가장 많이 검출되었다. 섭취장소별 유행양상은 학교급식 중 위탁경영에 의한 발생이 32%로 나타났으며, 일반음식점에 의한 발생이 29%로 나타났다. 본 연구는 서울지역 노로바이러스성 식중독 관리를 위한 기초자료로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

- Anderson, A.D., Heryford, A.G., Sarisky, J.P., Higgins, C., Monroe, S.S., and Beard, S. 2001. A waterborne outbreak of Norwalk-like virus among snowmobilers - Wyoming, 2001. *J. Infect. Dis.* **187**, 303-306.
- Beller, M., Ellis, A., Lee, S.H., Drebot, M.A., Jenkerson, S.A., and Funk, E. 1997. Outbreak of viral gastroenteritis due to a contaminated well. *JAMA.* **278**, 563-568.
- Brugha, R., Vipond, I.B., Evans, M.R., Sandifer, Q.D., Roberts, R.J., and Salmon, R.L. 1999. A community outbreak of food-borne small round-structured virus gastroenteritis caused by a contaminated water supply. *Epidemiol. Infect.* **122**, 145-154.
- Burton-MacLeod, J.A., Kane, E.M., Beard, R.S., Hadley, L.A., Glass, R.I., and Ando, T. 2004. Evaluation and comparison of two commercial enzyme-linked immunosorbent assay kits for detection of antigenically diverse human noroviruses in stool samples. *J. Clin. Microbiol.* **42**, 2587-2595.
- David, S.T., McIntyre, L., Macdougall, L., Kelly, D., Liem, S., Schallie, K., Mcnebb, A., Mueller, A.P., Ward, P., Trotter, Y.L., and Brassard, J. 2007. An outbreak of norovirus caused by consumption of oysters from geographically dispersed harvest sites, british columbia, Canada, 2004. *Foodborne Pathog. Dis.* **4**, 349-358.
- De Leon, R., Matsui, S.M., Baric, R.S., Hermann, J.E., Blacklow, N.R., Greenberg, H.B., and Sobsey, M.D. 1992. Detection of Norwalk virus in stool specimens by reverse transcriptase-polymerase chain reaction and nonradioactive oligoprobes. *J. Clin. Microbiol.* **30**, 3151-3157.
- De Wit, M.A., Koopmans, M.P., Kortbeek, L.M., Wannet, W.J., Vinjée, J., van Leusden, F., Bartelds, A.I., and van Duynhoven, Y.T. 2007. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. *Am. J. Epidemiol.* **154**, 666-667.
- Fang, Z.Y., Xie, H.P., Lv, H.X., Zhang, Q., Duan, Z.J., Steele, D., Jiang, B., and Jiang, X. 2007. Investigation of human calicivirus (HuCV) diarrhea among infantile and young children in China, 1999-2005. *Bing Du Xue Bao.* **23**, 5-9.
- Greig, J.D., Todd, E.C., Bartleson, C.A., and Michaels, B.S. 2007. Outbreaks where food workers have been implicated in the spread of foodborne disease. Part 1. Description of the problem methods, and agents involved. *J. Food. Prot.* **70**, 1752-1761.
- Guntapong, R., Hansman, G.S., Oka, T., Ogawa, S., Kageyama, T., Pongsuwanna, Y., and Katayama, K. 2004. Norovirus and sapovirus infections in Thailand. *Jpn. J. Infect. Dis.* **57**, 276-278.
- Ho, E.C., Cheng, P.K., Lau, A.W., Wong, A.H., and Lim, W.W. 2007. Atypical norovirus epidemic in Hong Kong during summer of 2006 caused by a new genogroup II/4 variant. *J. Clin. Microbiol.* **45**, 2205-2211.
- Jiang, X., Wang, J., Graham, D.Y., and Estes, M.K. 1992. Detection of norwalk virus in stool by polymerase chain reaction. *J. Clin. Microbiol.* **30**, 2529-2534.
- Kageyama, T., Shinohara, M., Uchida, K., Fukushi, S., Hoshino, F.B., Kojima, S., Takai, R., Oka, T., Takeda, N., and Katayama, K. 2004. Coexistence of multiple genotypes, including newly identified genotypes, in outbreaks of gastroenteritis due to Norovirus in Japan. *J. Clin. Microbiol.* **42**, 2988-2995.
- Kaplan, J.E., Feldman, R., Campbell, D.S., Lookabaugh, C., and Gary, G.W. 1982. The frequency of a Norwalk-like pattern of illness in outbreaks of acute gastroenteritis. *Am. J. Public Health* **72**, 1329-1332.
- Kazuhiro, O., Tomoichiro, O., Naokazu, T., and Grant, S.H. 2007. Norovirus infections in symptomatic and asymptomatic food-handlers in Japan. *J. Clin. Microbiol.* **45**, 3996-4005.
- Kukkula, M., Maunula, L., Silvennoinen, E., and von Bonsdorff, C.H. 1999. Outbreak of viral gastroenteritis due to drinking water contaminated by Norwalk-like viruses. *J. Infect. Dis.* **180**, 1771-1776.
- Lambden, P.R., Caul, E.O., Ashley, C.R., and Clarke, I.N. 1993. Sequence and genome organization of a human small round-structured virus. *Science* **259**, 516-519.
- Morbidity and Mortality Weekly Report. 2007. Multistate outbreak of norovirus gastroenteritis among attendees at a family reunion Grant country, West virginia, October 2006. CDC. July 13.
- Monica, B., Ramani, B., Banerjee, I., Primrose, B., Ituriza-Gomara, M., Gallimore, C.I., Brown, D.W., Moses, P.D., Gray, J.J., and Kang, G. 2007. Human caliciviruses in symptomatic and asymptomatic infection in children in Vellore, South India. *J. Med. Virol.* **79**, 544-551.
- O'Reilly, C.E. 2004. A waterborne outbreak of gastroenteritis with multiple etiologies among resort island visitors and residents: Ohio. *Clin. Infect. Dis.* **44**, 506-512.
- Papaventsis, D.C., Dove, W., Cunliffe, N.A., Nakagomi, O., Combe, P., Grosjean, P., and Hart, C.A. 2007. Norovirus infection in children

- with acute gastroenteritis, Madagascar, 2004-2005. *Emerg. Infect. Dis.* **13**, 908–911.
- Parshionikar, S.U., Willian-True, S., Fout, G.S., Robbins, D.E., Seys, S.A., and Cassady, J.D.** 2003. Waterborne outbreak of gastroenteritis associated with a norovirus. *Appl. Environ. Microbiol.* **69**, 5263–5268.
- Phan, T.G., Nguyen, T.A., Nishimura, S., Nishimura, T., Yamamoto, A., Okitsu, S., and Ushijima, H.** 2005. Etiologic agents of acute gastroenteritis among Japanese infants and children: virus diversity and genetic analysis of sapovirus. *Arch. Virol.* **150**, 1415–1424.
- Samuel, L., Marc, W., Jonas, F., Richard, E., and Rolf, S.** 2007. Norovirus outbreak in a district general hospital - new strain identified. *Swiss Med. Wkly* **137**, 57–61.
- Siebenga, J.J., Vennema, H., Duizer, E., and Koopmans, M.P.** 2007. Gastroenteritis caused by norovirus GGII.4, The Netherlands, 1994-2005. *Emerg. Infect. Dis.* **13**, 144–146.
- Takaya, Y. and Shunkichi, H.** 2007. Outbreak of norovirus gastroenteritis involving multiple institutions. *Jpn. J. Infect. Dis.* **60**, 146–147.
- Victoria, M., Carvalho-Costa, F.A., Heinemann, M.B., Leite, J.P., and Miagostovich, M.** 2007. Prevalence and molecular epidemiology of noroviruses in hospitalized Children with acute gastroenteritis in Rio de Janeiro, Brazil, 2004. *Pediatr. Infect. Dis.* **26**, 602–606.
- Widdowson, M.A., Cramer, E.H., Hadley, L., Bresee, J.S., Beard, R.S., and Bulens, S.N.** 2004. Outbreaks of acute gastroenteritis on cruise ships and on land: Identification of a predominant circulating strain of norovirus - United States, 2002. *J. Infect. Dis.* **190**, 27–36.
- Widdowson, M.A., Sulka, A., Bulens, S.N., Beard, S., Chaves, S.S., and Hammond, R.** 2005. Norovirus and foodborne disease, United States, 1991-2000. *Emerg. Infect. Dis.* **11**, 95–102.
- Yo, U., Mika, S., Chizuko, S., Yuki, S., Yoco, O., Noriyuki, S., Hiromi, O., and Hitoshi, O.** 2007. Norovirus GII/4 variants observed in outbreaks of gastroenteritis in Miyagi prefecture between November and December of 2006. *Jpn. J. Infect. Dis.* **60**, 240–241.