출혈성 설사증을 보인 astrovirus 감염증의 신생아실 집단발생

이종윤[1], 이재규[1], 정은희[2], 조동희[3], 김의종[1]

서울대학교 의과대학 진단검사의학과[1], 단국대학교 의과대학 소아과[2],
성균관대학교 의과대학 진단검사의학과[3]

An Outbreak of Astrovirus Infection of Newborns with Hemorrhagic Diarrhea in a Neonatal Unit

Jongyoun Yi[1], Jae-Kyoo Lee[1], Eun-Hee Chung[2], Dong Hee Cho[3], and Eui-Chong Kim[1]

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University College of Medicine[1], Department of Pediatrics, Dankook University College of Medicine[2], Department of Laboratory Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine[3], Republic of Korea

Background : We investigated the causative agents of hemorrhagic diarrhea which occurred in newborn babies in a hospital nursery in July, 2002. Rotavirus was not confirmed as the cause because only a few patients were positive for rotavirus test while most others with hemorrhagic diarrhea were negative. Therefore, patients with bloody stool were tested for *Salmonella, Shigella*, rotavirus, adenovirus, enterovirus, astrovirus, and enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC).

Methods : Bloody stools from 12 newborns with hemorrhagic diarrhea were tested. Polymerase chain reaction (PCR) of shiga-toxin gene was performed for EHEC. Rotavirus and adenovirus were tested with latex agglutination kit (Orion Diagnostica). Reverse transcription (RT)-PCR was performed for enterovirus. To detect astrovirus, RNA was extracted with Viral RNA Mini Kit (QIAGEN), reverse-transcribed with random hexamer, and PCR-amplified with specific primers.

Results : Of the 12 patients tested, seven (58%) were positive for astrovirus RT-PCR while all were negative for *Salmonella, Shigella*, EHEC, rotavirus, adenovirus, and enterovirus.

Conclusions : Although diarrhea caused by astrovirus is known to be milder than that caused by rotavirus, our cases showed that astrovirus could cause serious bloody diarrhea in newborn babies.

(Korean J Clin Microbiol 2004;7(1):55-58)

Key words : Astrovirus, Nosocomial infection, Hemorrhagic diarrhea

서 론

2001년 10월 일산 소재 산후조리원 신생아들에서 집단 설사증이 발생하여 3명이 사망하였으며, 그 원인은 rotavirus인 것으로 보고되었다[1]. 그 후 신생아들에서 집단 설사증이 발생하면 원인으로 rotavirus를 주목하게 되었다. 2002년 7월 서울시내 모 종합병원 신생아실에서 혈변을 보이는 환아가 다수 발생함에 따라 원인을 조사하였다. 설사증을 보인 환자 중 일부는 rotavirus 양성이었으나, 출혈성 설사증을 보인 환아의 경우 대부분 rotavirus 음성이었으므로, 혈변 집단발생의 원인이 rotavirus라고 단정지을 수 없었다. 따라서 혈변을 보인 환아를 대상으로 원인 병원균을 규명하기 위하여 rotavirus, adenovirus. enterovirus 및 astrovirus에 대한 검사를 실시하였고, 혈변이 주증상이었으므로 장출혈성 대장균에 대하여도 검사하게 되었다.

접수번호 : CM7-1-13
교신저자 : 김의종
(110-744) 서울시 종로구 연건동 28
서울대학교병원 진단검사의학과
TEL : 02) 760 - 3500 FAX : 02) 764 - 3698
E-mail : euichong@snu.ac.kr

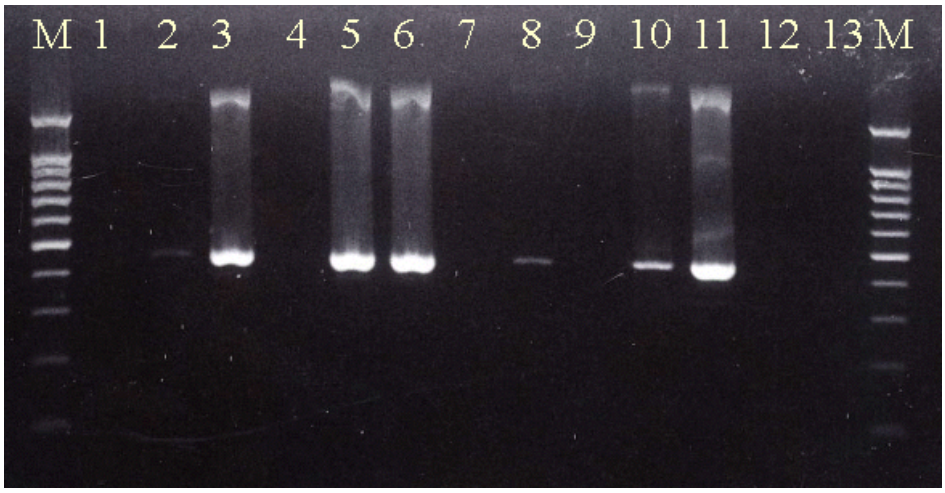

Fig. 1. RT-PCR for the detection of astrovirus from stool specimens of neonatal patients with hemorrhagic diarrhea. Among 12 patients, seven (58%) were positive showing 449-bp products (lanes 2, 3, 5, 6, 8, 10, and 11). Lane 13, negative control; M, 100-bp DNA ladder

재료 및 방법

출혈성 설사증을 보이는 12명의 신생아 혈변을 대상으로 하였다. *Salmonella*와 *Shigella*를 검출하기 위하여 MacConkey 배지, SS 배지와 XLD 배지를 사용하였다. 장출혈성 대장균에 대한 검사를 위하여 shiga toxin 유전자 PCR을 실시하였다[2]. Rotavirus와 adenovirus는 라텍스 응집검사(Orion Diagnostica, Espoo, Finland)로 검사하였다. Enterovirus는 RT-PCR로 검사하였다. Astrovirus에 대한 검사를 위하여 QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN Inc., Valencia, USA)을 사용하여 RNA를 추출하고, random hexamer로 역전사효소반응을 시행한 다음 Noel 등의 방법[3]에 따라 primer Mon 269 (5′-CAA CTC AGG AAA CAG GGT GT-3′)와 Mon 270 (5′-TCA GAT GCA TTG TCA TTG GT-3′)으로 PCR을 실시하였다.

결 과

Astrovirus에 대한 RT-PCR 결과, 12 명 중 7명(58%)에서 449-bp 크기의 밴드가 관찰되어, astrovirus 양성이었다 (Fig. 1). *Salmonella, Shigella,* 장출혈성 대장균, rotavirus, adenovirus와 enterovirus는 모두 음성이었다.

고 찰

Astrovirus는 1975년 Madeley와 Cosgrove가 신생아실에서 집단발생한 설사증 환아의 대변에서 직경 28-nm 크기의 작은 구형 바이러스가 전자현미경에서 별모양으로 관찰되어 지어진 이름이다[4]. Astrovirus는 양성의 6.8-kb 크기의 단선 RNA 지놈을 갖고 있으며, 외피가 없다. 현재까지 인간 astrovirus에는 8개의 혈청형이 있다고 보고되었다. 고양이, 사슴, 소, 개, 돼지, 양, 마우스, 칠면조, 오리, 닭에서도 인간 astrovirus와 동일한 모양의 바이러스가 관찰되었으나, 동물에서 검출된 astrovirus는 항원성이 인간 astrovirus와 전혀 다르다. 또한 astrovirus는 종특이적(species-specific) 감염을 일으키기 때문에, 동물의 astrovirus가 사람에게 감염되지 않으며, 인간 astrovirus도 동물을 감염시키지 않는다[5].

Astrovirus는 rotavirus에 이어 두 번째로 많은 영유아 바이러스 위장관염의 원인이며, 병원 내에서 유행이 발생하기 쉬운 바이러스이다[6]. 2001년 10월 일산 소재 2개 산후조리원에서 신생아 3명이 설사와 구토 증세를 호소하다가 사망하였다. 그 중 2명의 사망아는 rotavirus 양성(astrovirus를 검사했다는 기록이 없음)이었으며 이들이 출생한 병원에 재원 중인 신생아 21명과 신생아실 간호사 12명에 대한 검사를 실시하였다. 신생아 1명은 astrovirus PCR 검사에 양성이었으며, 1명은 roatvirus 효소면역법 양성이었고, 신생아실 간호사 1명은 astrovirus PCR 검사에 양성이었으며, 다른 1명은 rotavirus 효소면역법 양성이었다. 그당시 사망한 환아들과 유사한 설사증으로 입원치료를 받은 15명에 대한 검사결과 astrovirus PCR 양성자는 5명(33.3%)이었으며, rotavirus PCR 양성자는 4명(26.7%)이었다. 이 중 2명은 astrovirus와 rotavirus에 둘 다 양성이었다[1]. 따라서 그 당시 신생아에서 집단으로 발생한 설사증의 원인은 astrovirus와 rotavirus일 것으로 추정된다. 일반적으로 astrovirus의 감염증상은 약하여 입원할 정도로 심한 경우는 적다고 믿고 있었기 때문에 astrovirus보다 rotavirus에 무게를 더 둔 것이라고 생각한다. 본 연구와 2001년 일산지역 집단발생을 검토하면 신생아 위장관염의 원인이 rotavirus 한가지가 아니라 astrovirus도

함께 유행하였음을 알 수 있다.

2003년 4월초 경기도 고양시 덕양구 소재 산후조리원에서 설사 증세를 보이는 신생아가 발생하여 이 신생아와 산후조리원내 다른 신생아 4명으로부터 검체를 채취하여 바이러스 검사를 수행한 결과 증세를 보이는 신생아 1명과 조리원 내 다른 신생아 1명으로부터 rotavirus 가 검출되었다. 검출된 바이러스에 대한 유전자 분석 결과 P2[6]G1형으로 확인되었다. 이 유전자형은 2001년 일산지역 신생아에서 유행을 일으켰던 rotavirus 와 같은 유전자형이라는 점에서 주의가 요망된다고 국립보건원 소화기바이러스과에서 보고한 바 있다[7]. 그러나 이 경우에도 astrovirus에 대한 검사를 실시하고 동시감염의 유무를 밝혀야 했을 것으로 생각한다.

Astrovirus에 의한 위장관염은 rotavirus와 마찬가지로 겨울철에 주로 유행하는 것으로 알려졌다. 그러나 강 등의 보고에 의하면 일부 병원에서 여름철에 높은 rotavirus의 양성률이 관찰되어, 우리나라에서는 여름철에도 rotavirus에 의한 위장관염의 유행이 발생할 수 있음을 시사하였다[8]. Astrovirus의 경우에도 계절에 따른 유행양상을 다시 조사할 필요가 있다.

Astrovirus 감염증은 잠복기가 3-4일이며, 통상적으로 질병기간은 1-4일이다. 건강한 사람은 자연 치유되지만, 면역능이 감소된 환자의 경우 질병기간이 오래 지속될 수 있다. 일반적으로 식욕부진, 고열, 구토, 또는 복통을 동반한 경증의 수양성 설사가 2-3일간 지속된다. 우리 나라에서는 1987년부터 1989년까지 위장관염 증상으로 한양대학교병원에 내원한 2세 미만의 소아 105명 중 2명(1.9%)에서 효소면역법으로 astrovirus를 검출하였다[9]. 그 후 astrovirus의 양성률이 증가하는 경향을 보이고 있다. 박 등은 1996년 1월부터 1997년 3월까지 중증 위장관염 소아의 대변검체에서 PCR을 실시하여 총 61명 중 18명(29.5%)에서 astrovirus를 검출한 바 있으며, 이들의 보고에 의하면 rotavirus와 동시감염을 보인 경우가 16명(26.2%)이었다[10].

Noel 등이 astrovirus를 검출하기 위한 PCR의 primer로 제안한 Mon269와 Mon270은 다른 primer에 비하여 감도가 높은 것으로 보고되었다[3]. Medina 등은 이 primer를 사용하여 콜롬비아와 베네수엘라에서 소아 위장관염의 원인을 연구한 결과 콜롬비아 보고타에서 5%, 베네스웰라 카라카스에서 10%의 astrovirus 양성률을 보고하였다[11].

신생아들의 집단 설사증의 원인으로 rotavirus 뿐만 아니라 astrovirus도 고려해야 하며, astrovirus에 의한 설사증은 rotavirus 보다 경증인 것으로 알려졌으나, 이번 집단발생은 장출혈성 대장균 감염증을 의심했을 정도로 혈변이 뚜렷하였으므로, 앞으로 출혈성 설사증을 보이는 신생아에서 astrovirus 감염증을 고려해야 한다.

병원이나 산후조리원에서 astrovirus 위장관염의 집단발생을 예방하려면 근본적으로 사람간의 전파를 차단하는 것이 가장 중요하므로 손을 자주 씻는 것과 같은 개인위생을 철저히 지켜야 한다. Astrovirus는 알콜에 대해 내성이 있어 잘 죽지 않지만, 에타놀과 아이소프로필알콜보다 메타놀의 소독효과가 더 좋다고 알려져 있다. 따라서 astrovirus에 의한 감염증이 집단발생한 병실이나 산후조리원에서는 환자 침대 난간 등 환자 또는 의료진이 손으로 만질 수 있는 환경표면은 70% 메타놀 용액으로 소독하는 것이 좋다[12].

요 약

배 경 : 2002년 7월 서울시내 모 종합병원 신생아실에서 혈변을 보이는 환아가 다수 발생함에 따라 원인을 조사하였다. 설사증을 보인 환자 중 출혈성 설사증을 보인 환아의 경우 대부분 rotavirus 음성이었으므로, 혈변 집단발생의 원인이 rotavirus라고 단정지을 수 없었다. 따라서 혈변을 보인 환아를 대상으로 *Salmonella, Shigella*, rotavirus, adenovirus. enterovirus 및 astrovirus에 대한 검사를 실시하였고, 혈변이 주증상이었으므로 장출혈성 대장균에 대한 검사를 추가하였다.

방 법 : 출혈성 설사증을 보이는 12명의 신생아 혈변을 대상으로 하였다. 장출혈성 대장균에 대한 검사를 위하여 shiga toxin 유전자 PCR을 실시하였다. Rotavirus와 adenovirus는 라텍스 응집검사(Orion Diagnostica)로 검사하였다. Enterovirus는 RT-PCR로 검사하였다. Astrovirus에 대한 검사를 위하여 QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN)을 사용하여 RNA를 추출하고, random hexamer로 역전사효소반응을 시행한 다음 Noel 등의 방법에 따라 PCR을 실시하였다.

결 과 : Astrovirus에 대한 RT-PCR 결과, 12 명 중 7명(58%)에서 449-bp 크기의 밴드가 관찰되어, astrovirus 양성이었다. *Salmonella, Shigella*, 장출혈성 대장균, rotavirus, adenovirus와 enterovirus는 모두 음성이었다.

결 론 : Astrovirus에 의한 설사증은 rotavirus 보다 경증인 것으로 알려졌으나, 이번 집단발생에서는 심한 혈변성 설사증을 나타내었으므로 향후 출혈성 설사증을 보이는 신생아에서 astrovirus 감염증도 고려해야 한다.

참 고 문 헌

1. 국립보건원. 일산 지역 신생아에서 발생한 바이러스성 설사증. 감염병발생정보 2001;12:136-8.
2. 김의종, 오준호, 이환종. 환자 대변에서 중합효소연쇄반응을 이용한 *E. coli* O157:H7의 검출. 감염 1999;31:420-4.
3. Noel JS, Lee TW, Kurtz JB, Glass RI, Monroe SS. Typing of human asroviruses from clinical isolates by enzyme immunoassay and nucleotide sequencing. J Clin Microbiol 1995;33:797-801.
4. Madeley CR, Cosgrove BP. 28 nm particles in faeces in

infantile gastroenteritis. Lancet 1975;2:451-2.
5. Matsui SM, Kiang D. Astroviruses. In : Blaser MJ, Smith PD, et al. eds. Infections of the gastrointestinal tract. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 927-40.
6. 국립보건원. 소아의 위장관염 바이러스 감염증. 감염병발생정보 2001;12:129-33.
7. 국립보건원. 산후조리원 신생아, 로타바이러스검출-경기도 고양시. 감염병발생정보 2003;14:284.
8. 강정옥, 김미나, 김정욱, 서헌석, 윤여민, 장숙진 등. 국내 8개 병원을 대상으로 1999-2002년도의 로타바이러스 유행 양상 분석. 대한진단검사의학회지 2003;23: 382-7.
9. Moe CL, Allen JR, Monroe SS, Gary HE, Humphrey CD, Herrmann JE, et al. Detection of astrovirus in pediatric stool samples by immunoassay and RNA probe. J Cin Microbiol 1991;29:2390-5.
10. 박혜경, 우소연, 서주영, 정영해, 서정완. 중증 위장관염 소아의 대변검체에서 역전사-중합효소 연쇄반응을 이용한 astrovirus 검출. 대한미생물학회지 1999;34: 453-60.
11. Medina SM, Gutierrez MF, Liprandi F, Ludert JE. Identification and type distribution of astroviruses among children with gastroenteritis in Colombia and Venezuela. J Clin Microbiol 2000;38:3481-3.
12. Matsui SM, Greenberg HB. Astroviruses. In : Knipe DM, Howley PM, et al. eds. Fields Virology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:875-93.