

로타바이러스 백신 도입 후 소아 입원 환자에서의 로타바이러스 위장관염 발생 변화 및 로타바이러스 백신 효과 추정

윤정민 · 한태환 · 윤소원 · 김용주 · 오성희

한양대학교병원 소아청소년과

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

Jung Min Yoon, Tae Hwan Han, So Won Yoon, Yong Joo Kim, Sung Hee Oh

Department of Pediatrics, Hanyang University Seoul Hospital, Hanyang University College of Medicine, Seoul, the Republic of Korea

Purpose: This study aimed to investigate the changes in the occurrence of rotavirus gastroenteritis (RGE) after the introduction of rotavirus vaccine and estimate rotavirus vaccine effectiveness in hospitalized children.

Methods: We compared the retrospective data of 671 patients with acute gastroenteritis (AGE) admitted to the Department of Pediatrics, Hanyang University Seoul Hospital from January 1, 2014, to December 31, 2015, with retrospective data of 1,243 patients admitted to the same institution with AGE from January 1, 2004, to December 31, 2005. The vaccine effectiveness was estimated using a case-positive control test-negative study.

Results: The proportion of RGE in AGE was significantly lower in 2014 to 2015 (9.0%, 48/531) than in 2004 to 2005 (22.7%, 282/1,243) ($P<0.001$). In particular, there was a significant decrease in the 6- to 11-, 12- to 23-, and 24- to 35-month-old groups ($P<0.001$), whose rotavirus vaccination rates were higher than the remaining age groups. The monthly distribution of patients with RGE in 2004 to 2005 was higher from November to May, peaked in January, followed by December and February. In 2014 to 2015, the monthly distribution of patients with RGE slightly peaked in January. In 2014 to 2015 study, the complete rotavirus vaccination rate was 66.0% (332/503) and incomplete vaccination rate was 6.2% (31/503). Presumed rotavirus vaccine effectiveness was 83.3% (95% confidence interval [CI], 60.5% to 92.9%) in the complete vaccination group and 27.4% (95% CI, -163.7% to 80.0%) in the incomplete group.

Conclusions: The proportion of RGE in AGE has markedly decreased since the introduction of rotavirus vaccines, and improving vaccination coverage will further reduce the burden of RGE in Korea.

Key Words: Rotavirus; Gastroenteritis; Child; Vaccines; Vaccination

접수: 2017년 8월 26일

수정: 2017년 10월 16일

승인: 2017년 10월 28일

책임저자: 오성희

한양대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 02)2290-8380, Fax: 02)2297-2380

E-mail: sungheeo@hanyang.ac.kr

서론

로타바이러스 감염은 전 세계적으로 5세 미만의 소아에서 중증 탈수를 초래하는 설사의 가장 흔한 원인이다¹⁾. World Health Organization 조사에 따르면, 로타바이러스

감염으로 사망한 5세 미만의 환자 수는 세계적으로 2004년에는 527,000명(475,000 – 580,000명)이었고, 2013년에는 215,000명(197,000 – 233,000)이었다^{1,2)}. 로타바이러스 백신이 2006년에 미국에서 처음으로 인가 사용되기 시작하면서, 지금까지 90개국에서 기본예방접종에 포함시키고 있으며³⁾, 로타바이러스 감염으로 인한 입원을 및 중증 로타바이러스 감염률을 감소시키며 그 효과를 인정받고 있다⁴⁻¹¹⁾.

국내에서는 2007년 6월에 RotaTeq[®] (Merck and Company, Whitehouse Station, NJ, USA)이, 2008년 3월에 Rotarix[®] (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium)가 도입되어 선별접종으로 사용되고 있는데¹²⁾, 지금까지 보고된 로타바이러스 위장관염에 대한 국내 문헌들은 주로 백신 도입 전후의 임상 양상, 역학, 및 바이러스 유전자형의 변화에 대하여 보고하여왔다¹³⁻¹⁵⁾. 본 연구는 로타바이러스 백신이 도입된 이후 시기인 2014-2015년에 단일 기관에서 급성 위장관염으로 내원했던 18세 이하 소아 환자들의 자료를 후향적으로 취합한 자료를, 로타바이러스 백신 도입 이전 시기인 2004-2005년에 동일 기관에서 진행했던 로타바이러스 위장관염의 임상 양상에 대한 연구 결과¹⁶⁾와 비교 분석하였으며, 또한 로타바이러스 백신의 로타바이러스 위장관염에 대한 예방효과를 분석함으로써, 향후 로타바이러스 백신의 유용성 연구에 도움이 되고자 하였다.

방법

1. 대상

2014년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지, 한양대학교 서울병원 소아청소년과에 입원한 만 18세 이하의 급성 위장관염 증상을 가진 환자의 대변 검체물에서 로타바이러스 항원검사(monoclonal antibody-based enzyme immunoassay), 세균배양검사를 시행 받았던 환자를 대상으로 하였다. 처음 확보된 환자 수는 총 841명이었는데, 이들 중 신생아중환자실 입원 환자 162명과 예방접종력을 확인할 수 없는 외국인 환자 8명을 제외한 671명을 대상으로 분석하였다. 로타바이러스 위장관염의 정의는 급성 위장관염 환자 중 로타바이러스 대변 항원검사 양성을 보인 경우로 하였다.

2. 자료 수집

연구에 포함된 671명에 대하여 의무기록실 자료에 근거

하여 성별, 연령, 입원 시기, 입원 기간, 대변검사 결과, 로타바이러스 백신 접종력, 발열, 구토, 일일 최대 설사 횟수를 확보하였다. 로타바이러스 백신 접종력에 대해서는 추가로 질병관리본부 예방접종등록사업을 통해 백신 종류, 접종 날짜를 조사하였다. 로타바이러스 백신 접종력이 불완전접종이거나, 미접종으로 조회된 경우, 추후 전화 설문지 조사를 시행하여 보호자 동의를 확보한 후 백신 접종력(백신 종류, 접종 날짜)을 확인하였으며, 보호자 설문조사 거절은 없었다.

2014년 1월 1일부터 2015년 12월 31일 사이에 등록된 급성 위장관염 환자 671명 중, 2007년 이전에 출생(78명)하였거나, 연구 기간 당시 생후 2개월 미만으로 로타바이러스 예방접종의 적응증에 해당되지 않는 환자들(90명)을 제외한 503명에서 로타바이러스 접종력을 의무기록 자료와 예방접종 정보검색사이트(질병관리본부)를 통하여 확보하였다. 완전접종으로 확인된 315명(RotaTeq[®] 3회 접종 216명, Rotarix[®] 2회 접종 99명)을 제외하고, 불완전접종 및 미접종으로 확인된 188명에 대해서는 추후 보호자 전화 설문을 실시하였고, 수첩 확인(102명) 또는 보호자 기억(86명)을 바탕으로 예방접종력을 확인하였다.

3. 비교 분석

2014-2015년 로타바이러스 위장관염의 역학 자료를 로타바이러스 백신 도입 전의 자료와 비교하기 위해, 백신이 도입되기 전인 2004년 1월 1일부터 2005년 12월 31일까지 급성 위장관염으로 한양대학교 서울병원 소아청소년과(신생아중환자실 제외)에 입원치료를 받았던 환자들을 대상으로 연구 보고한 자료¹⁶⁾를 사용하였다. 2004-2005년 자료와 2014-2015년 자료에서 비교한 내용은, 전체 급성 위장관염 환자들에서의 대변 세균배양검사 결과, 로타바이러스 대변 항원검사 양성률이며, 급성 위장관염 환자들과 로타바이러스 위장관염 입원 환자들에서의 평균연령 및 남녀 비, 재원일수, 발현 증상 등의 임상적 특성 및 유행 시기를 비교 분석하였다. 본 연구는 기관 임상시험심사위원회(Institutional Review Board [IRB])의 승인을 획득하였다(IRB number: HYUH 2016-09-026).

4. 통계분석

자료의 통계분석은 상용 프로그램 SPSS version 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 각 군의 비교를 위해 명목 변수에 대해서는 chi-square test 또는 Fisher exact test를 시행하였고, 연속 변수에 대해서는 t-test로 분석하였다. $P < 0.05$ 인 경우를 통계적 유의성이 있

다고 판정하였다.

백신 효과를 추정하기 위해, 로타바이러스 항원검사 양성인 위장관염 환자를 환자군으로, 로타바이러스 항원검사 음성인 위장관염 환자를 대조군으로 설정하는 환자 검사-음성 대조군 연구(case-positive control test-negative study)를 시행하였다¹⁷⁻²²⁾. 무조건 로지스틱 회귀모델(unconditional logistic regression model)을 이용하여 완전 접종 환자군과 대조군, 불완전접종 환자군과 대조군 간의 백신접종의 교차비(odds ratio; 95% confidence interval [CI])를 각각 계산하였다. 잠재적 혼란인자(potential confounders)는 교차비를 10% 이상 변화시킨 변수로 정의되었다. 최종 모델에는 예방접종 상태를 비롯하여 성별, 입원 당시 연령(개월), 출생연도와 월(month)이 포함되었다. 백신 효과는 $(1 - \text{교차비}) \times 100\%$ 로 계산하였다.

결과

1. 급성 위장관염 환자의 연령, 성별 및 계절 분포

먼저, 백신 도입 이전인 2004-2005년 연구에서는 1,243건의 대변검사가 시행되었고, 남녀 비는 1.5:1로 남자가 많았으며, 평균 연령은 23.5 ± 29.9 개월이었다. 5세 미만의 학동 전 연령군이 전체 대상 환자의 93.7% (1,165건)를 차지하였고, 1세 미만은 43.8% (544건), 6개월 미만은 22.4% (278건)이었다(Table 1).

백신 도입 이후 시기인 2014-2015년 연구에서는 671건의 대변검사가 시행되었고, 남녀 비는 1.3:1로 남자가 약간 더 많았으며, 평균 연령은 38.3 ± 48.0 개월로 2004-2005년 연구에 비해 평균 연령이 통계학적으로 유의하게

증가하였다($P < 0.001$). 5세 미만의 학동 전 연령군이 전체 대상 환자의 74.7% (501건)로 가장 많은 부분을 차지하였으나, 2004-2005년의 93.7%에 비해 감소를 보였고, 1세 미만은 34.3% (230건), 6개월 미만은 22.7% (152건)로 6개월 미만에서는 로타바이러스 백신 도입 이전 시기와 비슷하였다(Table 1).

급성 위장관염은 2004-2005년 연구에서는 11월부터 4월에 발생빈도가 높았고, 이 기간의 월 평균 발생 건수는 61.8건이었던 반면, 7월에서 9월까지의 월 평균 32.2건으로 유행기와 비유행기 사이의 차이가 컸고, 2014-2015년 연구에서는 급성 위장관염이 가장 많이 발생하였던 달(7월, 37.5건)과 가장 적게 발생했던 달(2월, 21.5건)과의 차이가 감소하였다(Fig. 1).

2. 급성 위장관염의 원인

2004-2005년 연구에서 대변검사가 시행된 1,243건 중 원인이 밝혀진 경우는 295건(rotavirus 282건, *Salmonella* 10건, *Campylobacter jejuni* 3건)이었다. 로타바이러스 대변 항원검사 양성률은 22.7% (282/1,243건)로, 원인이 밝혀진 295건 중 대부분(95.6%)을 차지하였다.

로타바이러스 백신 도입 시기 이후인 2014-2015년 연구에서는 전체 대변검사(671건) 중 원인이 밝혀진 경우는 81건(rotavirus 48건, *Salmonella* 10건, *C. jejuni* 22건, *Yersinia enterocolitica* 1건)이었다. 로타바이러스 대변 항원검사 양성률은 9.0% (48/531건)이었다. 이는 원인이 밝혀진 81건 중 59.3% (48/81건)로, 밝혀진 원인 중 여전히 가장 많은 비율을 차지하였으나, 2004-2005년에 비해 통계학적으로 유의하게 감소하였다($P < 0.001$).

Table 1. Age Distribution of Patients with Acute Gastroenteritis and Rotavirus Gastroenteritis

| Age group | 2004-2005 | | | 2014-2015 | | | P-value* |
|-------------|-------------|------------|-------------|------------|-----------|-------------|----------|
| | AGE | RGE | RGE/AGE (%) | AGE | RGE | RGE/AGE (%) | |
| 0-5 mo | 278 (22.4) | 39 (13.9) | 14.0 | 152 (22.7) | 20 (41.7) | 13.2 | 1.000 |
| 6-11 mo | 266 (21.4) | 48 (17.0) | 18.0 | 78 (11.6) | 0 | 0 | <0.001 |
| 12-23 mo | 322 (25.9) | 112 (39.7) | 34.8 | 127 (18.9) | 12 (25.0) | 9.4 | <0.001 |
| 24-35 mo | 142 (11.4) | 46 (16.3) | 32.4 | 67 (10.0) | 4 (8.4) | 6.0 | <0.001 |
| 36-47 mo | 89 (7.2) | 19 (6.8) | 21.3 | 42 (6.3) | 5 (10.4) | 12.0 | 0.332 |
| 48-59 mo | 68 (5.5) | 13 (4.6) | 19.1 | 35 (5.2) | 1 (2.1) | 2.9 | 1.000 |
| 60 mo-18 yr | 78 (6.3) | 5 (1.8) | 6.4 | 170 (25.3) | 6 (12.6) | 3.5 | 0.546 |
| Total | 1,243 (100) | 282 (100) | 22.7 | 671 (100) | 48 (100) | 7.2 | <0.001 |

Values are presented as number (%).

*P-value was obtained by the chi-square test comparing the ratio of RGE to AGE in each age group between the two study periods.

Abbreviations: AGE, acute gastroenteritis; RGE, rotavirus gastroenteritis.

3. 로타바이러스 감염

2004-2005년 연구에서 로타바이러스 대변 항원검사 양성을 보인 282건을 살펴보면, 남녀 비는 1.6:1로 남자가 많았고, 평균 연령은 19.5 ± 17.3 개월이었다. 5세 미만의 소아가 98.2% (277/282건)로 대부분을 차지하였고, 2세 미만에서 70.6% (199/282건), 1세 미만에서 30.9% (87/282건)로 나타났다. 연령에 따른 남녀 간의 차이는 없었다(Table 1).

로타바이러스 백신 도입 시기 이후인 2014-2015년 연구에서의 로타바이러스 대변 항원검사 양성을 보인 48건을 살펴보면, 남녀 비는 1.8:1로 나타났으나, 2004-2005년 연구와 비교하여 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 평균 연령은 22.9 ± 38.1 개월로 2004-2005년보다 통계학적으로 유의하게 증가하였다($P=0.01$). 로타바이러스 위장관염은 대부분 여전히 5세 미만의 소아에서 87.5% (42/48건) 검출되었으나, 2004-2005년 연구에서의 98.2% (277/282건)에 비해서는 통계학적으로 유의한 감소를 보였다($P=0.002$). 2세 미만에서는 66.7% (32/48건), 1세 미만에서는 41.7% (20/48건)으로 나타났고, 2004-2005년 연구와 비교하였을 때 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

백신 도입 이전 시기인 2004-2005년 연구와 도입 이후 시기인 2014-2015년 연구에서, 급성 위장관염 환자

들에서 로타바이러스 위장관염 환자들이 차지하는 연령군별 비율을 비교해보면, 생후 6-11개월군, 생후 12-23개월군, 생후 24-35개월군에서 통계학적으로 유의하게 감소하였다($P<0.001$) (Table 1).

로타바이러스 위장관염 환자들의 월별 분포는, 2004-2005년 연구에서는 주로 11월에서 5월까지 분포(90.1%, 254/282건)하였고 12월에서 2월까지의 유행 정점을 보였다. 2014-2015년 연구에서는 로타바이러스 위장관염 환자 수가 크게 감소하였으나, 주로 1월에서 4월까지 분포(62.5%, 30/48건)하였고, 1월에 유행 정점을 보였다(Fig. 1).

4. 로타바이러스 백신의 접종률 및 예방 효과(vaccine effectiveness)

2014-2015년 연구에서 급성 위장관염 환자 중 로타바이러스 예방접종의 적응증에 해당되는 503명의 예방접종률 조사 결과, RotaTeq[®] 3회 접종 218명, Rotarix[®] 2회 접종 114명, 불완전접종 31명, 미접종 140명으로, 완전예방접종률은 66.0% (332/503건)이었고, 불완전예방접종을 포함한 예방접종률은 72.2% (363/503건)였다(Table 2). 7개 연령군별, 불완전접종을 포함한 예방접종률은 생후 2-5개월, 6-11개월, 12-23개월, 24-35개월, 36-47개월, 48-59개월, 60-96개월에서 각각 78.5%, 88.2%,

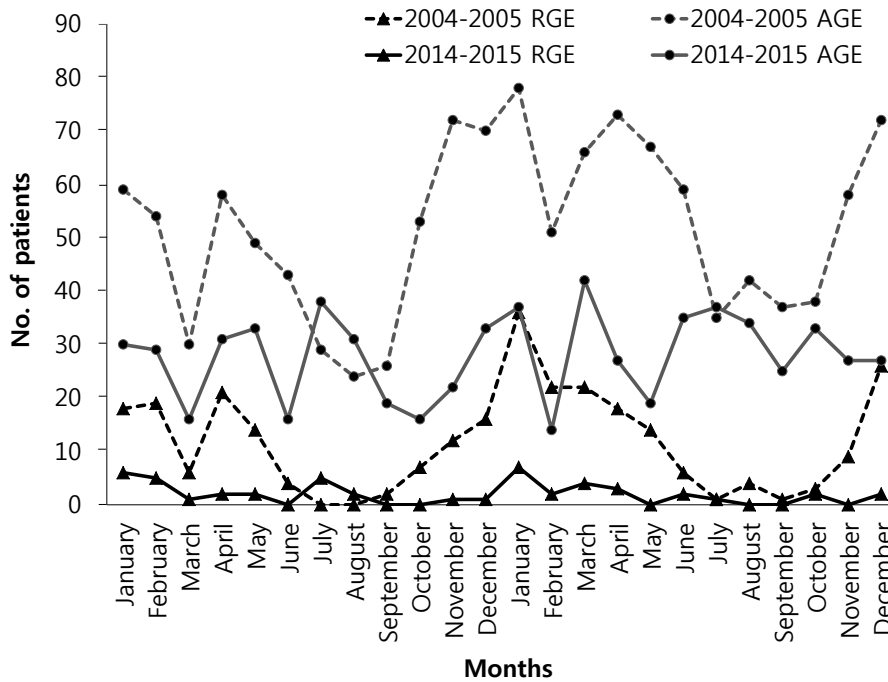


Fig. 1. Monthly distribution of patients with rotavirus gastroenteritis (RGE) and acute gastroenteritis (AGE).

81.1%, 85.1%, 73.8%, 71.4%, 32.6%였다. 출생연도별 불완전접종을 포함한 예방접종률은 2007년 0%에서 2015년 97.0%로 점차 증가하였다(Table 3).

2014-2015년 연구에서 대변 로타바이러스 항원 양성을 보인 48명의 환자 중 로타바이러스 예방접종을 시행한 11명과 예방접종을 시행하지 않은 37명을 비교하였을 때, 나이, 남녀 비, 재원일수, 설사, 구토, 발열, 발열 기간에서

Table 2. Rotavirus Vaccination Status in Patients with Acute Gastroenteritis in 2014 to 2015 Study

| Vaccination status | Rotavirus (+) patients (n=29) | Rotavirus (+) patients/ total AGE patients | P-value* |
|-----------------------|-------------------------------|--|----------|
| Received completely | 8 (27.6) | 8/332 (2.4) | <0.001 |
| Received incompletely | 3 (10.3) | 3/31 (9.7) | |
| Not received | 18 (62.1) | 18/140 (12.9) | |
| Total | 29 (100.0) | 29/503 (5.8) [†] | |

Values are presented as number (%).

*The association between the status of rotavirus vaccination and the rate of positive stool rotavirus antigen test was analyzed by the Fisher exact test.

[†]One hundred and sixty-eight patients with acute gastroenteritis and 19 patients with rotavirus gastroenteritis were excluded because they were not eligible for rotavirus vaccination since they were born before 2007 or under 2 months of age on study enrollment. The age of vaccinated children is between 2 and 93 months. Abbreviation: AGE, acute gastroenteritis.

Table 3. Rotavirus Vaccination Rate by Birth Year in 2014 to 2015 Study

| Birth year | Vaccination rate | | |
|------------|------------------|--------------|----------------|
| | Complete | Incomplete | Total |
| 2007 | 0/7 (0) | 0/7 (0) | 0/7 (0) |
| 2008 | 5/34 (14.7) | 1/34 (2.9) | 6/34 (17.6) |
| 2009 | 12/33 (36.4) | 3/33 (9.1) | 15/33 (45.5) |
| 2010 | 24/41 (58.5) | 1/41 (2.4) | 25/41 (60.9) |
| 2011 | 22/36 (61.1) | 6/36 (16.7) | 28/36 (77.8) |
| 2012 | 55/79 (69.6) | 5/79 (6.3) | 60/79 (75.9) |
| 2013 | 106/131 (80.9) | 4/131 (3.1) | 110/131 (84.0) |
| 2014 | 81/106 (76.4) | 5/106 (4.7) | 86/106 (81.1) |
| 2015 | 27/34 (79.4) | 6/34 (17.6) | 33/34 (97.0) |
| Total | 332/501 (66.3) | 31/501 (6.2) | 363/501 (72.5) |

Values are presented as number (%).

Table 5. Rotavirus Vaccine Effectiveness in 2014 to 2015 Study

| Vaccination status | Rotavirus-positive patients (n=29) | Rotavirus-negative control patients (n=474) | VE (95% CI) (%) [*] |
|------------------------|------------------------------------|---|------------------------------|
| Not received | 18 (62.1) | 122 (25.7) | Reference |
| Incomplete vaccination | 3 (10.3) | 28 (5.9) | 27.4 (-163.7 to 80.0) |
| Complete vaccination | 8 (27.6) | 324 (68.4) | 83.3 (60.5 to 92.9) |

Values are presented as number (%).

*Adjusted for age at hospitalization, month/year of birth, and sex.

Abbreviations: VE, vaccine effectiveness; CI, confidence interval.

통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 4).

급성 위장관염 환자 중 대변 로타바이러스 항원 양성률은 로타바이러스 백신 완전접종군에서는 2.4% (8/332건), 불완전접종군에서는 9.7% (3/31건), 미접종군 12.9% (18/140건)로, 통계학적으로 유의한 차이를 보였고($P<0.001$) (Table 2), 환자 검사-음성 대조군 연구를 사용하여 추정된 백신의 예방 효과는 완전접종자들에서는 83.3% (95% CI, 60.5% - 92.9%), 불완전접종자들에서는 27.4% (95% CI, -163.7% - 80.0%)였다(Table 5).

로타바이러스 백신의 종류를 파악할 수 있었던 급성 위장관염 환자 363명에서 접종한 로타바이러스 백신의 종류에 따른 로타바이러스 감염률을 비교해보았을 때, Rotarix[®] 완전접종자 114명 중 로타바이러스 양성 반응을 보인 환자 수는 4명(3.5%)이었고, RotaTeq[®] 완전접종자 218명 중 로타바이러스 양성 반응을 보인 환자 수는 4명(1.8%)으로, 두 군의 로타바이러스 위장관염 발병률은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 불완전접종한 환자 31명 중, Rotarix[®]를 접종한 7명 중 로타바이러스 양성 반응을 보인 환자 수는 1명(14.3%)이었고, RotaTeq[®]을 접종한 24명(2회 접종 15명, 1회 접종 9명) 중 로타바이러스 양성 반응을 보인 환자 수는 2명(8.3%)으로, 두 군의 로타바이러스 위장관염 발병률 역시 통계적으로 유의한 차

Table 4. Comparison of Demographic and Clinical Characteristics of Rotavirus Gastroenteritis between Vaccinated Group and Unvaccinated Group (2014 to 2015)

| Characteristic | Vaccinated (n=11) | Unvaccinated (n=37) | P-value |
|-------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|
| Age (mo) | 23.5±23.7 | 22.7±41.7 | 0.111* |
| Sex ratio (male:female) | 8:3 | 23:14 | 0.723 [†] |
| Hospital day | 4.1±2.7 | 4.1±2.0 | 0.345* |
| Fever | 7 (63.6) | 16 (43.2) | 0.311 [†] |
| Duration of fever (day) | 1.3±1.6 | 0.7±0.9 | 0.228* |
| Vomit | 7 (63.6) | 21 (56.8) | 0.741 [†] |
| Diarrhea | 5 (45.6) | 22 (59.5) | 0.498 [†] |

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

*P-value was measured by t-test.

[†]P-value was measured by chi-square test.

이는 없었다.

고찰

본 연구는 국내에 로타바이러스 백신 도입 후 시기인 2014-2015년에 단일기관에 급성 위장관염으로 입원한 만 18세 이하의 소아 환자들의 전체 예방접종력 조사 자료를 확보하였고, 이를 기반으로 백신 도입 전 시기인 2004-2005년에 동일 기관에 급성 위장관염으로 입원한 만 18세 미만의 소아 환자와 비교하였다. 이를 통해 로타바이러스 백신 도입 후, 급성 위장관염 입원 환자 중 로타바이러스 위장관염의 비율 감소를 확인하였고, 로타바이러스 백신의 예방 효과를 추정하였다.

국내에서는 1980년대부터 급성 위장관염으로 입원 치료를 받은 환자들을 대상으로 한 로타바이러스 감염에 대한 연구가 보고되기 시작하였다. 1980-1999년 사이에 보고하였던 국내 로타바이러스 관련 연구 11개를 분석한 연구¹⁴⁾에서는, 급성 위장관염 입원 환자 4,668명 중 46%가 로타바이러스에 의한 위장관염이었다고 보고하였다. 이는 로타바이러스 백신 도입 이전의 미국(50%)과 아시아 국가들(45%)에서 보고된 자료와 유사하다^{23,24)}. 본 연구에서는 급성 위장관염 환자 중 로타바이러스 위장관염의 비율이 백신 도입 이전 시기인 2004-2005년에는 22.7%로 다소 낮았다.

로타바이러스 감염이 온대지방에서는 주로 겨울철에 유행한다고 알려져 있으나²⁵⁾, 로타바이러스 백신 접종률이 높은 지역에서의 연구 보고에서는 유행 정점이 겨울철에서 봄으로의 지연이 뚜렷하여, 백신과 관련이 있다고 보고하였다^{4,13,26)}. 하지만 이러한 유행 시기의 지연 현상은 백신이 개발되기 전부터 국내외의 연구들에서도 보고된바 있다^{14,27-29)}. 본 연구에서는 2004-2005년 자료에서는 주로 11월에서 5월까지의 분포를 보이고 12월에서 2월사이에 뚜렷한 유행 정점을 보였으나, 2014-2015년 연구에서는 로타바이러스 위장관염의 겨울철 집중적 발생 양상이 둔화된 것으로 보인다.

로타바이러스 위장관염을 예방하기 위한 백신이 개발된 후, 미국, 라틴아메리카와 유럽의 국가들에서 로타바이러스 감염에 대한 로타바이러스 백신의 높은 방어 효과(vaccine efficacy, 85%-98%)가 확인되었고^{5,30,31)}, 로타바이러스 백신이 로타바이러스로 인한 입원율과 중증 감염을 감소시키는 효과를 보였다⁴⁻¹¹⁾.

본 연구에서 백신 도입 이전인 2004-2005년 연구에 비

해 도입 이후인 2014-2015년 연구에서 급성 위장관염 환자 중 로타바이러스 위장관염의 비율이 통계학적으로 유의하게 감소한 것으로 나타났으며, Choi 등¹³⁾과 Sohn 등²⁶⁾의 국내 연구 결과를 비롯한 전 세계적인 결과와 일치하였다^{4-6,9-11,23,31-33)}. 두 시기의 연구 대상군을 7개의 세부 연령군별로, 급성 위장관염 환자 중의 로타바이러스 위장관염 비율을 비교해보면, 생후 6-11개월군, 12-23개월군, 24-35개월군에서 유의한 감소를 보였다. 이는 2014-2015년 연구 대상군의 연령별 백신 접종률이 6-11개월군(85.9%), 12-23개월군(81.1%), 24-35개월군(85.1%)이 다른 연령군들에 비해 비교적 높게 나타난 점을 고려해 볼 때, 로타바이러스 백신의 효과를 간접적으로 보여준다고 할 수 있겠다.

로타바이러스 위장관염은 구역, 구토, 수양성 설사와 경도 및 중등도의 발열을 특징으로 하는 질병으로, 바이러스 감염 후 48시간 미만의 잠복기를 지나 대개 미열, 구토의 증상으로 시작해서, 5-7일 정도의 수양성 설사가 뒤따른다. 대표적인 증상들은 감염의 정도에 따라 나타나며, 무증상부터, 발열, 구토, 설사 그리고 탈수까지 다양하다²⁵⁾. 로타바이러스 백신의 사용이 로타바이러스 위장관염 발생 시 증상의 중증도 경감시켰다는 국내외 연구 결과들이 있으나^{26,31,34)}, 본 연구에서는 뚜렷하지 않았다. 이는 후향적으로 의무기록을 이용한 연구이기에 임상 양상이 정확히 파악되지 못했을 가능성을 배제할 수 없으며, 입원 환자만을 대상으로 증상 경감의 효과를 평가했다는 한계점이 있다.

국내에서는 2007년 6월에 5가 백신(RotaTeq[®])이, 2008년 3월에 1가 백신(Rotarix[®])이 도입되어 사용되고 있으나, 국가필수예방접종에 포함되어 있지 않아 예방접종정보 검색사이트(질병관리본부)를 통한 주기적인 예방접종률이 파악되고 있지 않다. 지금까지 보고된 국내 로타바이러스 예방접종률을 보면 Choe 등³⁵⁾이 생후 7-83개월 아동(2005-2010년 출생아) 4,200여 명을 대상으로 2013년 보고된 전국적인 예방접종률 조사에서 30.7%였으며, 질병관리본부에서 만 3세 아동(2009년 출생아)을 대상으로 한 2013년 전국 예방접종률 조사³⁶⁾에서는 34.2%로, 본 연구 2014-2015년 조사에서 66.0%와 차이를 보인다. 이는 앞서 언급한 Choe 등³⁵⁾의 보고와 질병관리본부의 전국 조사³⁶⁾는 2008년 인구 조사 데이터와 예방접종등록사업을 이용하여 무작위 추출한 어린이들을 대상으로 실시한 반면, 본 연구에서는 입원 환자들을 대상으로 조사하였기 때문에 본 연구 대상군의 건강에 대한 관심도가 상대적으로 높아 예방접종률이 높게 나왔을 가능성을 고려해 볼 수 있으나, 출생연도별 예방접종률을 비교하면 전국 조사와

본 연구의 연도별 접종률은 유사했으며, 해가 지날수록 접종률이 높아짐을 관찰할 수 있었다.

백신 효과를 추정하는데 사용하는 전통적인 환자대조군 연구는 대상 백신을 접종받지 않았고 대상 질환을 갖지 않은 대상을 대조군으로 선택하는 방법으로 시간과 비용의 부담이 매우 큰 연구 방법이다. 로타바이러스 백신 효과 연구에서는 로타바이러스 음성 위장염 환자를 대조군으로 하는 연구(환자 검사-음성 대조군 연구)가 사용되어 보고되고 있으며 추정된 백신 효과는 전통적인 환자 대조군 연구조사와 비교하였을 때 유사한 결과를 보여 로타바이러스 백신의 효과를 추정하는데 있어서 검사-음성 대조군 사용이 효과적이며 비용 효율적이라 여겨지고 있다¹⁷⁻²¹⁾. 검사-음성 대조군을 사용하여 로타바이러스 백신 효과를 후향적으로 추정한 본 연구에서, 완전접종군에서는 83.3% (95% CI, 60.5% - 92.9%), 불완전접종군에서는 27.4% (95% CI, -163.7% - 80.0%)로 지금까지 검사-음성 대조군 연구로 보고된 문헌들의 자료와 크게 다르지 않았다.

본 연구의 제한점은 첫째, 단일기관의 환자군을 대상으로 한 본 연구의 결과가 국내 로타바이러스 위장관염 환자를 대표하는지에 대한 제한이 있고, 둘째, 후향적 의무기록 분석을 바탕으로 진행한 연구였기 때문에 환자들의 임상 양상 등 자료의 정확성이 다소 미흡할 수 있으며, 마지막으로, 기존 국내 연구들에서와 마찬가지로 입원 환자를 대상으로 하였기 때문에, 로타바이러스 백신이 입원이 필요할 정도의 중증 로타바이러스 위장관염을 감소시켰는지에 대한 여부를 평가할 수 없었다. 이러한 점을 보완하기 위해 향후 응급실 방문 및 외래 수진 환자들을 포함한 보다 광범위한 전향적 연구가 필요할 것이다.

결론적으로, 로타바이러스 백신 도입 전 시기인 2004 - 2005년 연구에 비해 백신 도입 후인 2014 - 2015년 연구에서 급성 위장관염 환자들 중 로타바이러스 위장관염의 비율이 뚜렷하게 감소하였으나, 여전히 원인이 밝혀진 위장관염 중에서 로타바이러스가 가장 많은 원인을 차지하였으며, 로타바이러스 백신의 예방 효과가 80%를 상회한다는 점을 고려하면, 향후 로타바이러스 백신의 접종률 확대를 통해 로타바이러스 위장관염의 질병 부담을 더욱 낮추는 데 크게 기여할 것으로 생각한다.

References

1. World Health Organization. Rotavirus vaccines: an update. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:533-40.
2. World Health Organization. Estimated rotavirus deaths for children under 5 years of age: 2013, 215,000 [Internet]. Geneva: WHO; c2018 [cited 2018 Mar 14]. Available from: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/rotavirus/en/.
3. World Health Organization. Immunization coverage [Internet]. Geneva: WHO; c2018 [cited 2018 Mar 14]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/>.
4. Safadi MA, Berezin EN, Munford V, Almeida FJ, de Moraes JC, Pinheiro CF, et al. Hospital-based surveillance to evaluate the impact of rotavirus vaccination in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:1019-22.
5. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.
6. Chang HG, Smith PF, Tserenpuntsag B, Markey K, Parashar U, Morse DL. Reduction in hospitalizations for diarrhea and rotavirus infections in New York state following introduction of rotavirus vaccine. *Vaccine* 2010; 28:754-8.
7. Payne DC, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Weinberg GA, Hall CB, et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US counties, 2006-2009. *Clin Infect Dis* 2011;53:245-53.
8. Braeckman T, Van Herck K, Raes M, Vergison A, Sabbe M, Van Damme P. Rotavirus vaccines in Belgium: policy and impact. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(1 Suppl):S21-4.
9. Patel M, Pedreira C, De Oliveira LH, Tate J, Orozco M, Mercado J, et al. Association between pentavalent rotavirus vaccine and severe rotavirus diarrhea among children in Nicaragua. *JAMA* 2009;301:2243-51.
10. Lanzieri TM, Costa I, Shafi FA, Cunha MH, Ortega-Barria E, Linhares AC, et al. Trends in hospitalizations from all-cause gastroenteritis in children younger than 5 years of age in Brazil before and after human rotavirus vaccine introduction, 1998-2007. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:673-5.
11. Yen C, Armero Guardado JA, Alberto P, Rodriguez Araujo DS, Mena C, Cuellar E, et al. Decline in rotavirus hospitalizations and health care visits for childhood

- diarrhea following rotavirus vaccination in El Salvador. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(1 Suppl):S6-10.
12. The Korean Pediatric Society. Rotavirus vaccine, immunization guideline. 8th ed. Seoul: The Korean Pediatric Society, 2015:226-38.
 13. Choi UY, Lee SY, Ma SH, Jang YT, Kim JY, Kim HM, et al. Epidemiological changes in rotavirus gastroenteritis in children under 5 years of age after the introduction of rotavirus vaccines in Korea. *Eur J Pediatr* 2013;172:947-52.
 14. Seo JK, Sim JG. Overview of rotavirus infections in Korea. *Pediatr Int* 2000;42:406-10.
 15. Lee HS, Kim DY, Kim JA, Choi SH. The epidemiological trend of rotavirus gastroenteritis in children in a single center from 2004 to 2012: a retrospective study. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2014;21:181-90.
 16. Yoon SW. Study on nosocomial gastroenteritis in hospitalized children [master's thesis]. Seoul: Department of Medical Science, Hanyang University Graduate School; 2009.
 17. Tate JE, Patel MM, Cortese MM, Payne DC, Lopman BA, Yen C, et al. Use of patients with diarrhea who test negative for rotavirus as controls to estimate rotavirus vaccine effectiveness through case-control studies. *Clin Infect Dis* 2016;62 Suppl 2:S106-14.
 18. Immergluck LC, Parker TC, Jain S, Laghaie E, Spandorfer P, Jerris RC, et al. Sustained effectiveness of monovalent and pentavalent rotavirus vaccines in children. *J Pediatr* 2016;172:116-20.
 19. Boom JA, Tate JE, Sahni LC, Rench MA, Hull JJ, Gentsch JR, et al. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine in a large urban population in the United States. *Pediatrics* 2010;125:e199-207.
 20. Leshem E, Givon-Lavi N, Tate JE, Greenberg D, Parashar UD, Dagan R. Real-world effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine among Bedouin and Jewish children in Southern Israel. *Clin Infect Dis* 2016;62 Suppl 2:S155-60.
 21. Fujii Y, Noguchi A, Miura S, Ishii H, Nakagomi T, Nakagomi O, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines against hospitalisations in Japan. *BMC Pediatr* 2017;17:156.
 22. Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2017;35:4796-800.
 23. El Khoury AC, Mast TC, Ciarlet M, Markson LE, Goveia MG. Projecting the effectiveness of RotaTeq(R) against rotavirus-related hospitalizations and deaths in six Asian countries. *Hum Vaccin* 2011;7:506-10.
 24. Payne DC, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Gentsch JR, Stockman LJ, et al. Active, population-based surveillance for severe rotavirus gastroenteritis in children in the United States. *Pediatrics* 2008;122:1235-43.
 25. Bass DM. Rotaviruses, caliciviruses, and astroviruses. In: Kliegman RM, Nelson WE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016:1616-8.
 26. 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.
 27. Suzuki H, Sakai T, Tanabe N, Okabe N. Peak rotavirus activity shifted from winter to early spring in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:257-60.
 28. Torok TJ, Kilgore PE, Clarke MJ, Holman RC, Bresee JS, Glass RI. Visualizing geographic and temporal trends in rotavirus activity in the United States, 1991 to 1996. National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System Collaborating Laboratories. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:941-6.
 29. Kang JO, Kim MN, Kim J, Suh HS, Yoon Y, Jang S, et al. Epidemiologic trends of rotavirus infection in the Republic of Korea, July 1999 through June 2002. *Korean J Lab Med* 2003;23:382-7.
 30. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.
 31. Dennehy PH, Vesikari T, Matson DO, Itzler RF, Dallas MJ, Goveia MG, et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq(R) (RV5), between doses of a 3-dose series and with less than 3 doses (incomplete regimen). *Hum Vaccin* 2011;7:563-8.
 32. Gurgel RQ, Cuevas LE, Vieira SC, Barros VC, Fontes PB, Salustino EF, et al. Predominance of rotavirus P[4]G2 in a vaccinated population, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1571-3.
 33. de Oliveira LH, Danovaro-Holliday MC, Matus CR, Andrus JK. Rotavirus vaccine introduction in the Americas:

progress and lessons learned. *Expert Rev Vaccines* 2008; 7:345-53.

34. Shim JO, Chang JY, Shin S, Moon JS, Ko JS. Changing distribution of age, clinical severity, and genotypes of rotavirus gastroenteritis in hospitalized children after the introduction of vaccination: a single center study in Seoul between 2011 and 2014. *BMC Infect Dis* 2016;16:287.

35. Choe YJ, Yang JJ, Park SK, Choi EH, Lee HJ. Comparative estimation of coverage between national immunization program vaccines and non-NIP vaccines in Korea. *J Korean Med Sci* 2013;28:1283-8.

36. Korean Centers for Disease Control and Prevention. National immunization survey in South Korea, 2013. *Public Health Wkly Rep* 2014;7:449-54.

요약

목적: 로타바이러스(rotavirus [RV]) 백신 도입에 따른 소아 입원 환자에서의 로타바이러스 장염(rotavirus gastroenteritis [RGE]) 발생 변화와 백신 효과를 추정하였다.

방법: 2014-2015년과 2004-2005년, 두 기간 동안 한양대학교 서울병원 소아청소년과에 급성 장염(acute gastroenteritis [AGE])으로 입원한 환자의 자료를 후향적으로 비교 분석하였다. 백신 효과는 환자 검사-음성 대조군 연구를 통해 추정하였다.

결과: AGE에서의 RGE 비율은 2004-2005년(22.7%)에 비해 2014-2015년(9.0%)에 유의하게 감소하였다($P < 0.001$). 2014-2015년 RV 백신 완전접종률은 66.0%, 불완전접종률은 6.2%로, 백신의 예방 효과는 완전접종자에서 83.3% (95% confidence interval [CI], 60.5% - 92.9%), 불완전접종자에서는 27.4% (95% CI, -163.7% - 80.0%)였다.

결론: RV 백신이 도입된 이후 RGE 발생이 뚜렷이 감소하였다. 백신접종률을 향상시킴으로써 RGE로 인한 질병 부담을 더욱 낮출 수 있을 것으로 기대된다.