

輪狀病毒感染

陳國東^{1,*} 許建邦¹ 陳豪勇²

湯仁彬³ 黃繼慶¹

KOW-TONG CHEN^{1,*}, JEN-PANG HSIU¹, HOUR-YOUNG CHEN²

REN-BIN TANG³, JIH-CHING HUANG¹

¹ 衛生署疾病管制局疫情組，台北市林森南路6號8樓

Division of Surveillance, Center for Disease Control, Department of Health, No. 6, 8 F, Lin-Shen South Road, Taipei, Taiwan, R.O.C.

² 衛生署疾病管制局病毒性疾病組

Division of Virology, Center for Disease Control, Department of Health.

³ 台北榮民總醫院小兒部；國立陽明大學

Department of Pediatrics, Veterans General Hospital-Taipei; National Yung-Ming University.

* 通訊作者Correspondence author. E-mail: fetpnet@msl.hinet.net

輪狀病毒是引起全世界嬰幼兒及小孩嚴重腹瀉的主因。因此，應及早提供疫苗以預防輪狀病毒腸胃炎。因輪狀病毒腸胃炎造成的死亡率低，所以，在決定全面性的推廣疫苗前，必須先評估該疫苗所能減少的罹病率及因該病毒感染後所需要的醫護費用。目前，台灣地區有關輪狀病毒感染的流行病學資料仍然非常缺乏，本文的目的是回顧輪狀病毒腸胃炎流行病學以提供國人預防感染的策略，使輪狀病毒感染的罹病率及死亡率降到最低。(中華衛誌 2000；19(3)：171-179)

關鍵詞：輪狀病毒、疫苗、死亡率、腹瀉。

Rotavirus infection

Rotavirus is the leading cause of severe diarrhea morbidity in infants and children throughout the world. Rotavirus gastroenteritis should soon be a vaccine-preventable disease. Mortality due to rotavirus intestinal infection is very low; therefore, decision on introduction of mass rotavirus vaccination will be based on ability of the vaccine to reduce morbidity and the associated health care cost associated with rotavirus infection. However, information of epidemiology of rotavirus infection is rare in Taiwan. The purpose of this study is to review the epidemiology of rotavirus-associated intestinal infection for prevention and intervention efforts. (*Chin J Public Health. (Taipei): 2000;19(3):171-179*)

Key words: Rotavirus, vaccine, mortality, diarrhea.



前言

不管是已開發或待開發中國家，輪狀病毒是引起幼兒嚴重腸胃炎和脫水的主要原因。在1986年，估計每年約有一億三千萬人因輪狀病毒感染而引起腸胃炎，其中一千八百萬人發生中度及嚴重的脫水，八十七萬三千人死亡[1]。另外由世界衛生組織(WHO)所作的文獻探討，發現因腹瀉而住院及死亡的個案中分別有20-70%及20%可歸因於輪狀病毒所引起[2]。以往的輪狀病毒疫苗效果不理想，經過不斷改進，目前有效的基因重新組合(gene reassortant)疫苗能減少輪狀病毒感染的罹病率和死亡率[3]。在已開發國家中，感染性腸道疾病引起的死亡率很低；因此，在決定是否全面性的推廣輪狀病毒疫苗前，應考慮(1)該疫苗是否能減少罹病率。(2)與輪狀病毒感染相關的醫療照護成本。不過，有關感染輪狀病毒所須的經濟負擔及流行病學資料在台灣仍非常缺乏[4-8]。本篇的目的是要對輪狀病毒引起的腸道疾病作一文獻探討，以提供我國處理輪狀病毒策略的參考。

背景

一、輪狀病毒引起腹瀉的臨床表徵

輪狀病毒感染的疾病特徵是劇烈的腹瀉、發燒及嘔吐[9-12]。腹瀉通常會持續3-8天且會自行痊癒[13-16]。不過，也有腹瀉持續至22天的報導[14]，另外，嬰兒的持續時間可能較年長的小孩久[17]。在剛發生疾病的幾天內，發燒以及嘔吐是最明顯的病徵。與其它常見病原所引起的腹瀉相比較，輪狀病毒感染所產生的腹瀉通常較為嚴重且可能會導致脫水[3,5,13,14]及住院[20]。所以，因腹瀉而住院的小孩中，輪狀病毒感染的比例較社區及門診的腹瀉病人為高[17,21]。大多數的輪狀病毒感染是沒有臨床症狀，特別是小於三個月的嬰兒及年長的成年人[15,16,22-30]。可能因為重複暴露於輪狀病毒所引起的免疫力，因此，年紀較大的小孩及成人有較

高的感染率，但罹病率卻相對較低。新生兒及年紀較小的嬰兒中，為何感染後，無臨床症狀比例相當高，目前仍未有明確的解釋，不過，應與母親殘存的抗體及腸道未完全成熟有關[31]。輪狀病毒感染可導致嚴重的疾病[32-34]而且在免疫失調(immunocompromised)病人，可延長病毒的排出時間[35-38]。

二、輪狀病毒引起的經濟負擔

1986年，醫療單位估計每年約有一億三千萬人因輪狀病毒感染而引起腹瀉；其中一千八百萬人有中度及嚴重脫水的現象，八十七萬三千人死亡[1]。在WHO所作的一篇文獻探討中指出，五歲以下因腹瀉而死亡的小孩中，有20%可歸因於輪狀病毒引起[39]。在台灣及美國，高峰流行季節期間，超過50%的住院腹瀉病人可歸因於該病毒[5,20,40-42]。依據台灣地區86年衛生署全民健康保險局資料，顯示五歲以下兒童腹瀉相關的治療成本約需花費十三億六千萬台幣以上，其中輪狀病毒腹瀉佔分百分之二。美國小孩在五歲時，七十個小孩中有一個會因輪狀病毒感染引起的腹瀉而住院[43]。此外，在英國及芬蘭的發現則分別為1/30及1/40的小孩會因輪狀病毒感染而住院[44]。最近，有關美國在治療輪狀病毒腹瀉相關的成本估計，顯示每年約需花費超過二億四千萬美元以上，社會所須付出的成本約一兆美元[45]。

三、輪狀病毒之流行病學特徵

小孩在出生後幾年內一直受到輪狀病毒感染的威脅。在已開發國家及待開發中國家，輪狀病毒是引起幼兒嚴重腹瀉及脫水的主要原因，20-70%的住院腹瀉病人可歸因於該病毒[2]。在待開發中國家所作的研究，發現幼童因輪狀病毒而引起腹瀉的發生率為每年每位小孩的機率自0.07至0.8，在24個月的年齡內，幾乎所有小孩都曾因輪狀病毒感染而發病[11,16,17,29,30,46-48]。大部份(65-80%)的小孩在出生12個月後對於輪狀病毒即有抗體，幾乎所有(95%)的小孩於48個月時都

投稿日期：88年5月27日

接受日期：89年5月17日

曾感染過。出生三個月後的第一次感染通常會有症狀，而腹瀉的發生率於2-3歲左右開始下降。在已開發國家也有類似的情形，80%的小孩在五歲前發生輪狀病毒腹瀉[49,50]。在美國，因輪狀病毒感染而住院的病例有72%是發生在兩歲以前，而有90%發生在三歲之前[51]。在台灣，因輪狀病毒感染而住院的病例有88%發生在兩歲以前，有95%發生在三歲之前[4,6]。綜上所述，待開發中國家的輪狀病毒疾病發生最高峰為6-11個月的小孩；而在美國及加拿大，疾病發生的最高峰為1-2歲的時候[49,50]。

在某些待開發中國家，院內感染的病患中，新生兒受到輪狀病毒感染是很常見，而且常常是沒有症狀[52-55]。例如，在印度，住院三天或以上的新生兒中有40-50%是輪狀病毒感染[56]。在台灣，1994年10月至1995年5月之間於一育嬰室爆發輪狀病毒感染，有16%的新生兒受到感染(164/1037)[57]。於新生兒時若受過輪狀病毒感染，以後若再感染同病毒，其症狀會較輕微，所以，對於待開發中國家輪狀病毒疫苗效力的研究，會受到該地區新生兒高感染率的影響。

輪狀病毒腹瀉因緯度而有季節性的變動。在溫帶地區，輪狀病毒引起的腹瀉是冬季主要的疾病，在其它季節則幾乎很少或沒有疾病發生[4-7,44,57,58]。在熱帶國家，該疾病在一年四季中皆會發生，沒有或很少有季節性的變動[59]。目前，沒有一完美的假說能解釋上述現象，不過，這現象可應用在疫苗的計畫；從這些差異可以提示該病毒感染可能有不同的傳播方式及危險因子，而且可以闡釋為什麼已開發國家及待開發中國家的疾病發生會有年齡上的差異。之外，在四季分明的國家(大多是已開發國家)，有些嬰兒必須等到下一次流行季節才會得到感染，這也可能是已開發國家受感染年齡較大的原因之一。

四、病毒的特性

輪狀病毒是一直徑70nm的病毒，典型特徵為可看到輪胎狀的外型，該病毒屬呼吸

道與腸道病毒科(Reoviridae)。這病毒外層有一外殼、內有核心，核心內有一可分成11片段的雙股RNA；其中6段可合成病毒的6種結構蛋白(VP1-VP4, VP6, VP7)，另外5段可合成5種非結構蛋白(NSP1-NSP5)。VP7(為一醣蛋白)及VP4(為一經蛋白酶切割蛋白(protease-cleaved protein)或是P蛋白質)兩種結構蛋白構成病毒的外殼而且該部份對發展疫苗非常重要，因為該位置決定病毒的血清型，且在中和病毒時為主要的抗原[60,61,62]。VP6是病毒蛋白最豐富的部份且是最容易測到的抗原標的。在非結構蛋白部份，NSP4(nonstructural protein)被認為是一種與疾病相關的因子[63]。

五、病毒株型的檢測及其特徵

輪狀病毒的臨床以及流行病學研究須要有一敏感的方法，檢測糞便檢體中的輪狀病毒以及追蹤小孩感染過後的免疫反應情形。早期的研究方法是使用電子顯微鏡，隨著免疫分析方法，乳膠凝集檢驗法的進步，使得病毒的診斷較為實際可行。這些分析方法，不但快速、敏感、精確、容易操作，且在最簡單的實驗室配置下亦可進行。病毒可從糞便檢體中培養，在特殊的研究中也可利用分子檢測方法(例如：dot blot hybridization及reverse transcription and polymerase chain reaction, RT-PCR)，不過，這些檢測法是用於較特殊的研究，一般例行的診斷中並不採用。

因為這兩種與中和反應有關的蛋白基因轉譯過程是單獨分開的，因此，VP7(G)以及VP4(P)二套血清分類系統被採用來區分不同血清型的特異性。G血清型的鑑定是採用酵素免疫法(EIA)，該方法是利用單株抗體針對VP7蛋白上含有四個常見的G血清型的特殊血清抗原決定基或表位(epitope)進行，該抗原決定基或表位亦可採用分子方法來偵測；例如聚合酵素連鎖反應(PCR)，寡醣核酸探針結合反應，中和反應，及免疫分析方法。此外，P基因型的決定則是以已確定的氨基酸的差異及與已知的P血清型的株型相比較，作為分型依據。這方法與病毒的中和反應有關，

另外，不同病毒的VP4胺基酸序列有>89%相同時，則血清學不易區分[64]。進一步使用反轉錄聚合酵素連鎖反應(RT-PCR)及雜交方法(hybridization)發展特殊基因型的探針以決定P基因型[65]。

六、輪狀病毒株的盛行率

輪狀病毒的分類是以VP7(G)及VP4(P)外殼蛋白質上的差異為依據。數個研究指出G血清型1-4與P基因型是造成世界上人類發生疾病的主要血清型[66-71]。累積2700個樣本數的研究發現，P[8]基因型幾乎總是與G1，G3或G4有關，另外，P[4]則與G2有關[66]。更進一步的發現指出，96%的病毒株型可以被定型且可以從僅有一單株型的糞便檢體中得到；而該病毒株型僅包含四種常見G-P組合的其中一種。在這些組合中，P[8]G1是主要的株型(佔所有株型的53%)，接著是P[8]G3(佔14%)，P[4]G2(佔11%)，以及P[8]G4(5%)。至於其它較少見的不同株型亦被發現過。雖然個別來說並不多見，在所有株型中均<1%，但這些少見株型總合起來佔所有株型的3%。此外，兩種不常見的P型，P[6]以及P[9]，曾被發現與常見的G型組合，及另一個自然重新組合的株型，P[4]G1，曾於六個國家被報導過，顯示該株型有廣泛的地理分佈。

在巴西，所有單一感染中有三分之一是由不常見的血清型引起，包括P[6]G1，P[6]G3，P[6]G4以及P[3]G1[71]。此外，P[8]G5，佔所有單一感染中的13%，成為第二常見株型[66]。在孟加拉，10%的株型是自然的重新組合(P[3]G1或P[4]G4)或者是不常見的株型(P[6]G1)[72]。在印度，於腹瀉小孩糞便內所發現可定型的株種中，P[6]株與常見的G型組合株型佔43%，而常見的四種株型僅佔全部的33%[73]。在這個研究中，於腹瀉的幼兒中發現，許多過去已確認的或僅在無症狀新生兒中被辨認出來的株型(P[6]G9，P[11]G9，及P[11]G10)。在南非對P型所作的一項研究發現，住院小孩的檢體中，有8%分離出P[6][70]。台灣地區的病毒株主要也是G1-4血清型[74]。

因為不同的病毒株型於各地有不同的盛行率，這會影響到疫苗計畫的成功與否，因此許多國家對於建立輪狀病毒及其病毒株型的監測系統有高度興趣。

七、輪狀病毒疫苗

為了發展輪狀病毒的疫苗，幾項策略目前仍持續進行中。第一個代表性的輪狀病毒疫苗是由牛或恒河猴分離的單價輪狀病毒株。這種疫苗相當安全，但效能(efficacy)卻仍有爭異。最早通過許可及使用的疫苗是將人-動物的病毒經重新組合而製成的多價疫苗。這種疫苗的每個病毒株是由10個取自動物的基因及一個取自人輪狀病毒的基因。理論上，這種新組合的病毒株可維持人體內動物株的減毒性，而且可以中和人體輪狀病毒的G-血清型。在這些研究當中，恆河猴-人類的四價輪狀病毒疫苗(RRV-TV, Wyeth-Lederle Vaccine and Pediatrics)已被廣泛研究，且已於1998年取得美國FDA許可上市[75-81]。疫苗已證明在預防輪狀病毒引起的腹瀉有接近50%的效力，對嚴重輪狀病毒腹瀉更有高達70-90%的保護力。相同的，一多價的人-牛輪狀病毒經重新組合過的疫苗在預防輪狀病毒腸胃炎能產生大約70%的保護作用[82]。不過在10,054位接受RRV-TV疫苗者中，有5位(0.05%)發生腸套症狀者，但與對照組比較，並未具統計學上的差異[83]。目前尚需更多資料來證明這疫苗的安全性，各種不同製造疫苗的方法正被測試著；包括考慮使用活的人類病毒株作為疫苗，不活化的、非經腸胃道的疫苗，次單元的疫苗以及其它。初期配合其它常態實施的疫苗，未來提供的疫苗將是活性口服疫苗。這些疫苗均須要冷藏冷運系統。就像自然感染輪狀病毒一樣，在接種第一劑疫苗後，能產生部份的免疫能力，陸續追加接種後將能產生更大的免疫力。因為小孩子於輪狀病毒第一及第二次感染時最有可能會發生嚴重脫水性的腸胃炎，疫苗將會取代這些早期的感染，之後若再自然的感染到病毒時，可能僅發生無症狀感染或者輕微的疾病。因為接種疫苗是對抗輪狀病毒發生嚴重疾病最有效的方法，因此在監視疫苗計

畫的效力時，應著重在輪狀病毒感染造成之死亡率及住院治療的情況。

結 論

輪狀病毒感染是造成嬰幼兒因腹瀉住院及死亡的重要疾病，爲了有效控制這疾病對人們健康的威脅，未來我們應積極進行以下研究：(1)選擇門診及住院病人，進行輪狀病毒感染之流行病學調查；(2)探討輪狀病毒感染對國人醫療照護的經濟負擔；(3)探討輪狀病毒株在台灣地區的分佈狀況；(4)探討在台灣地區推動輪狀病毒疫苗對預防這疾病的可行性。

誌 謝

本文之完成，非常謝謝衛生署疾病管制局疫情姐唐麗慧小姐協助收集資料。

參考文獻

1. Institute of Medicine. The prospects of immunizing against rotavirus. In: New vaccine development: diseases of importance in developing countries. Volume 2 ed. Washington, D.C.: National Academy Press, 1986.
2. de Zoysa I, Feachem RV. Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: rotavirus and cholera immunization. Bull WHO 1985;**63**:569-83.
3. Centers for Disease Control and Prevention, U.S.A. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. MMWR 1999;**48**:1-20.
4. Lin CL, Huang FY, Chyou SC, Lee HC. Clinical observation of rotavirus gastroenteritis in Children. Acta Paed Sin 1984;**4**:407-11.
5. Chyou SC, Leu YJ, Huang FY, Lee HC, Yang DI. An etiological study of infectious diarrhea in infants and children in Taipei area. Acta Paed Sin 1988;**29**:213-20.
6. Lo YS, Huang BL, Tsai LY, Lu CC, Chen TS. Clinical observations of infants and children with rotavirus gastroenteritis in southern Taiwan. Kaohsiung J Med Sci 1988;**4**:358-63.
7. Chen HJ, Wang SF, Lai MH. Rotavirus gastroenteritis in children: a clinical study of 125 patients in Hsin-Tien area. Acta Paed Sin 1991;**32**:73-8.
8. Tang R B, Wang H C, Soong W J et al. Rotavirus and other viral agents infection in children with diarrhea. Chin Med J 1986;**38**:379-84.
9. Rodriguez WJ, Kim HW, Arrobio JO et al. Clinical features of acute gastroenteritis associated with human reovirus-like agent in infants and young children. J Pediatr 1977;**91**:188-93.
10. Mata L, Simhon A, Padilla R, Gamboa MdM, Vargas G, Hernandez F et al. Diarrhea associated with rotaviruses, enterotoxigenic Escherichia coli, campylobacter, and other agents in Cota Rican children, 1976-1981. Am J Trop Med Hyg 1983;**32**:146-53.
11. Zaki AM, DuPont HL, El Alamy MA et al. The detection of enteropathogens in acute diarrhea in a family cohort population in a rural Egypt. Am J Trop Med Hyg 1986;**35**:1013-22.
12. Linhares AC. Acute diarrhea associated with rotavirus among children in Belem, Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg 1983;**77**:384-90.
13. Bass DM, Greenberg HE. Group A rotaviruses. In: Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, Greenberg HE, Guerrant RL eds. Infections of the Gastrointestinal Tract. New York: Raven Press; 1995. p.967-81.
14. Wyatt RG, Yolken RH, Urmia JJ et al. Diarrhea associated with rotavirus in rural Guatemala: a longitudinal study of 24 infants and young children. Am J Trop Med Hyg 1979;**28**:325-8.
15. Black RE, Lopez de Romana G, Brown KH,

- Brave N, Bazalar OG, Kanashiro HC. Incidence and etiology of infantile diarrhea and major routes of transmission in Huascar, Peru. *Am J Epidemiol* 1989;**129**:785-99.
16. Mata L, Simhon A, Urmia JJ, Kronmal RA, Fernandez R, Garcia B. Epidemiology of rotaviruses in a cohort of 45 Guatemalan Mayan Indian children observed from birth to the age of three years. *J Infect Dis* 1983;**148**:452-61.
17. Black RE, Brown KH, Becker S, Abdul Alim ARM, Hug I. Longitudinal studies of infectious diseases and physical growth of children in rural Bangladesh; II. incidence of diarrhea and association with known pathogens. *Am J Epidemiol* 1982;**115**:15-24.
18. Black RE, Greenberg HE, Kapikian AZ, Brown KH, Becker S. Acquisition of serum antibody to Norwalk virus and rotavirus and relation to diarrhea in a longitudinal study of young children in rural Bangladesh. *J Infect Dis* 1982;**145**:483-9.
19. Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD et al. Fecal adenoviruses from a longitudinal study of families in metropolitan Washington, D.C.: laboratory, clinical, and epidemiologic observations. *J Pediatr* 1985;**107**: 514-20.
20. Brandt CL, Kim HW, Rodriguez JO et al. Pediatric viral gastroenteritis during eight years of study. *J Clin Microbiol* 1983;**18**:71-8.
21. Bhan MK, Raj P, Bhandari N et al. Role of enteric adenoviruses and rotaviruses in mild and severe acute enteritis. *Pediatr Infect Dis J* 1988;**7**:320-3.
22. Abiodun PO, Ihongbe JC, Ogbimi A. Asymptomatic rotavirus infection in Nigerian day-care centres. *Ann Trop Paediatr* 1985;**5**:163-5.
23. Araya M, Figueroa G, Espinoza J, Zarur X, Brunser O. Acute diarrhoea and asymptomatic infection in Chilean preschoolers of low and high socio-economic strata. *Acta Paediatr Scand* 1986;**75**:645-51.
24. Champsaur H, Questiaux E, Prevot J et al. Rotavirus carriage, asymptomatic infection, and disease in the first two years of life I. Virus shedding. *J Infect Dis* 1984;**149**:667-74.
25. Losonsky GA, Reymann M. The immune response in primary asymptomatic and symptomatic rotavirus infection in newborn infants. *J Infect Dis* 1990;**161**:330-2.
26. Schorling JB, Wanke CA, Schorling SK, McAuliffe JF, Auxiliadora de Souza M, Guerrant RL. A prospective study of persistent diarrhea among children in an urban Brazilian slum. *Am J Epidemiol* 1990;**132**: 144-56.
27. Cravioto A, Reyes RE, Trujillo F et al. Risk of diarrhea during the first year of life associated with initial and subsequent colonization by specific enteropathogens. *Am J Epidemiol* 1990;**131**:886-904.
28. Georges-Courbot MC, Monges J, Beraud-Cassel AM, Gouandjika I, Georges kT. Prospective longitudinal study of rotavirus infection in children from birth to two years in Central Africa. *Ann Inst Pasteur Virol* 1988;**139**:421-8.
29. Linhares AC, Gabbay YB, Freitas RE, da Rosa ES, Mascarenhas JD, Loureiro EC. Longitudinal study of rotavirus infections among children from Belem, Brazil. *Epidemiol Infect* 1989;**102**:129-45.
30. Simhon A, Mata L, Vives M et al. Low endemicity and low pathogenicity of rotaviruses among rural children in Costa Rica. *J Infect Dis* 1985;**152**:1134-42.
31. Hoshino Y, Wyatt RG, Flores F, Midthun K, Kapikian AZ. Serotypic characterization of rotaviruses derived from asymptomatic human neonatal infections. *J Clin Microbiol*

- 1985;**21**:425-30.
32. Kapikian AZ, Chanock RM. Rotaviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Chanock RM, Hirsch MS, Melnick JL, Monath TP et al., eds. *Virology*. 2ed. Vol. 2. New York: Raven Press; 1990. p.1353-404.
 33. Wood DJ, David TJ, Chrystie IL, Totterdell B. Chronic enteric virus infection in two T-cell immunodeficient children. *J Med Virol* 1988;**24**:435-44.
 34. Yolken RJ, Bishop CA, Townsend R. Infectious gastroenteritis in bone marrow transplant recipients. *N Engl J Med* 1982;**306**:1009-12.
 35. Eiden J, Lososny GA, Johnson J, Yolken RH. Rotavirus RNA variation during chronic infection of immunocompromised children. *Pediatr Infect Dis J* 1985;**4**:632-7.
 36. Hundley F, McIntyre M, Clark B et al. Heterogeneity of genome rearrangements in rotavirus isolated from a chronically infected immunodeficient child. *J Virol* 1987;**61**:3365-72.
 37. Oishi I, Kimura T, Murakami T et al. Serial observation of chronic rotavirus infection in an immunodeficient child. *Microbiol Immunol* 1991;**35**:953-61.
 38. Pedley S, Hundley F, Chrystie I, McCrae MA, Desselberger U. The genomes of rotaviruses isolated from chronically infected immunodeficient children. *J Gen Virol* 1984;**65**:1141-50.
 39. World Health Organization. Current Status and Future Priorities for Rotavirus Vaccine Development, Evaluation, and Implementation in Developing Countries Background document prepared for the Consensus Workshop on Rotavirus Vaccines for Developing Countries, Geneva, January 9-10, 1997.
 40. Matson DO, Estes MK. Impact of rotavirus infection at a large pediatric hospital. *J Infect Dis* 1990;**162**:598-604.
 41. Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD et al. Rotavirus gastroenteritis in the Washington, DC, area. *Am J Dis Child* 1980;**134**:777-9.
 42. Koopman JS, Turkish VJ, Monto AS, Gouvea V, Srivastava S, Isaacson RE. Patterns and etiology of diarrhea in three clinical settings. *Am J Epidemiol* 1984;**119**:114-23.
 43. Jin S, Kilgore PK, Holman RC, Clarke MJ, Gangarosa EJ, Glass RI. Trends in hospitalizations for diarrhea in the United States 1979-1992: estimates of the morbidity associated with rotavirus. *Pediatr Infect Dis J* 1996;**15**:397-404.
 44. Ryan MJ, Ramsay M, Brown D, Gay NJ, Farrington CP, Wall PG. Hospital admission attributable to rotavirus infection in England and Wales. *J Infect Dis* 1996;**174** (Supple):S12-18.
 45. Tucker AW, Bresee JS, Haddix AC, Holman RC, Parashar UD, Glass RT. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program in the United States. *JAMA* 1998;**279**:1371-6.
 46. Grinstein S, Gomez JA, Bercovich JA, Biscotti EL. Epidemiology of rotavirus infection and gastroenteritis in prospectively monitored Argentine families with young children. *Am J Epidemiol* 1989;**130**:300-8.
 47. Reves RR, Hossain MM, Midthun K et al. An observational study of naturally acquired immunity to rotaviral diarrhea in a cohort of 363 Egyptian children. *Am J Epidemiol* 1989;**130**:981-8.
 48. Velazquez R, Calva JJ, Guerrero ML et al. Cohort study of rotavirus serotype patterns in symptomatic and asymptomatic infections in Mexican children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;**12**:54-61.
 49. Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD et al. Longitudinal study of rotavirus infection and gastroenteritis in families served by a pediatric medical practice: clinical and epide-

- miologic observations. *Pediatr Infect Dis* 1987;**6**:170-6.
50. Gurwith M, Wenman W, Hinde D, Feltham S, Greenberg H. A prospective study of rotavirus infection in infants and young children. *J Infect Dis* 1981;**144**:218-24.
51. Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, Breesee JS, Glass R. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. *J infect Dis* 1997;**177**:13-7.
52. Sukumaran M, Gowda K, Maiya PP et al. Exclusive asymptomatic neonatal infections by human rotavirus strains having subgroup I specificity and "long" RNA electropherotype. *Arch Virol* 1992;**126**:239-51.
53. Omoigberale AI, Abiodun PO. Nosocomial rotavirus infection in newborns. *East Afr Med J* 1995;**72**:220-1.
54. Kilgore PE, Unicom LE, Gentsch JR, Albert MJ, McElroy CA, Glass RI. Neonatal rotavirus infection in Bangladesh: strain characterization and risk factors for nosocomial infection. *Pediatr Infect Dis J* 1996;**15**:72-7.
55. Perez-Schael I, Daoud G, White L et al. Rotavirus shedding by newborn children. *J Med Virol* 1984;**14**:127-36.
56. Cicirello HG, Das BK, Gupta A et al. High prevalence of rotavirus infection among neonates born at hospitals in Dehli, India: predisposition of newborns for infection with unusual rotavirus. *Pediatr Infect Dis J* 1994;**13**:720-4.
57. Chen HN, Dennehy PH, Oh W, Lee CN, Huang ML, Tsao LY. Outbreak and control of a rotaviral infection in a nursery. *J Formos Med Assoc* 1997;**96**:884-9.
58. Ho M-S, Glass RI, Pinsky PF, Anderson LJ. Rotavirus as a cause of diarrheal morbidity and mortality in the United States. *J Infect Dis* 1988;**158**:1112-6.
59. Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, Ho M-S. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull WHO* 1990;**68**:171-7.
60. LeBaron CW, Lew J, Glass RI et al. Annual rotavirus epidemic patterns in North America: Results of a five-year retrospective survey of 88 centers in Canada, Mexico, and the United States. *JAMA* 1990;**264**:983-8.
61. Yeager M, Dryden KA, Olson NH, Greenberg HE, Baker TS. Three dimensional structure of rhesus rotavirus by cryoelectron microscopy and image reconstruction. *J Cell Biology* 1990;**110**:2133-44.
62. Prasad BV, Burns TW, Marietta E, Estes MK, Chiu W. Localization of VP4 Neutralization sites in rotavirus by three-dimensional cryo-electron microscopy. *Nature* 1990;**343**:476-9.
63. Ball M, Tian P, Zeng CQ-Y, Morris AP, Estes MK. Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein. *Science* 1996;**272**:101-4.
64. Gorziglia M, Larralde G, Kapikian AZ, Chanock RM. Antigenic relationships among human rotaviruses as determined by outer capsid protein VP4. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;**87**:7155-9.
65. Gentsch JR, Glass RI, Woods P et al. Identification of group A rotavirus gene 4 types by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:1365-73.
66. Gentsch JR, Woods PA, Ramaschandran M, et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implication for vaccine development. *J Infect Dis* 1996;**174**:S30-36.
67. Gunasena S, Nakagomi O, Isegawa Y et al. Relative frequency of VP4 gene alleles among human rotaviruses recovered over a 10 year period (1982-1991) from Japanese children with diarrhea. *J Clin Microbiol*

- 1993;**31**:2195-7.
68. Steele AD, Garcia D, Sears J, Gema G, Nakagomi O, Flores J. Distribution of VP4 gene alleles in human rotaviruses by using probes to the hyperdivergent region of the VP4 gene. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:1735-40.
 69. Wu H, Taniguchi K, Wakasugi F et al. Survey on the distribution of the gene 4 alleles of human rotaviruses by polymerase chain reaction. *Epidemiol Infect* 1994;**112**: 615-22.
 70. Mphahlele MJ, Steele AD. Relative frequency of human rotavirus VP4 (P) genotypes recovered over a ten-year period from South African children with diarrhea. *J Med Virol* 1995;**47**:1-5.
 71. Timenetsky M do C, Santos N, Gouvea V. Survey of rotavirus G and P types associated with human gastroenteritis in Sao Paulo, Brazil, from 1986 to 1992. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:2622-4.
 72. Bern C, Unicomb L, Gentsch JR et al. Rotavirus diarrhea in Bangladeshi children: correlation of disease severity with serotypes. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:3234-8.
 73. Ramachandran M, Das BK, Vij A et al. Unusual Diversity of human rotavirus G and P genotypes in India. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:436-9.
 74. Lee CN, Kao CL, Ning HC, Fuh HL, Lee CY. Identification of VP7 serotypes of human rotaviruses by enzyme-linked immunosorbent assay and reverse transcription-polymerase chain reaction. *Acta Paed Sin* 1997;**38**:454-62.
 75. Rennels MB, Glass RZ, Dennehy PH et al. Safety and efficacy of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccines-report of the national multicenter trial. *Pediatrics* 1996;**97**:7-13.
 76. Joensuu J, Koskenniemi E, Xiao-Li P, Vesikari T. Randomised placebo-controlled trial of rhesus-reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 1997;**350**:1205-9.
 77. Santosham M, Moulton LH, Reid R et al. Efficacy and safety of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in native American populations. *J Pediatr* 1997;**131**: 632-8.
 78. Linhares AC, Gabbay YB, Mascarenhas JDP et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of tetravalent rhesus-human, reassortant rotavirus vaccine in Belgian, Brazil. *Bull WHO* 1996;**74**:491-500.
 79. Lanata CF, Midthun K, Black RE et al. Safety, immunogenicity, and protective efficacy of one and three doses of the tetravalent rhesus rotavirus vaccine in infants in Lima, Peru. *J Infect Dis* 1996;**174**:268-75.
 80. Perez-Schael I, Guntinas MJ, Perez M et al. Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N Engl J Med* 1997;**337**:1181-7.
 81. Bernstein DI, Glass RI, Rodgers G, Davidson BL, Sack DA. US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. Evaluation of rhesus rotavirus monovalent and tetravalent reassortant vaccine in US children. *JAMA* 1995;**273**: 1191-6.
 82. Clark HF, White CJ, Offit PA et al. Preliminary evaluation of safety and efficacy of quadrivalent human-bovine rotavirus vaccine. *Pediatric Research* 1995;**37**:172A.
 83. U.S. Department of Health and Human Services. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. *MMWR*; 1999;**48(RR-2)**:1-23.

