Original Article

Korean J Pediatr Infect Dis 2014;21:174-180
DOI: http://dx.doi.org/10.14776/kjpid.2014.21.3.174

ISSN 1226-3923 (print)
ISSN 2289-0343 (online)

로타바이러스 백신 도입 전후 입원한 로타바이러스 위장관염 1,165례의 역학 및 임상적 연구, 2006-2013년

한림대학교 의과대학 소아과학교실

손태영 · 이찬재 · 김윤주 · 강민재 · 김성혜 · 이소연 · 이대형 · 이혜란 · 김광남

Clinical and Epidemiological Study of 1,165 Hospitalized Cases of Rotaviral Gastroenteritis Before and After the Introduction of Rotavirus Vaccine, 2006-2013

Tae-Young Sohn, M.D., Chan-Jae Lee, M.D., Yoon-Joo Kim, M.D., Min-Jae Kang, M.D., Sung-Hye Kim, M.D., So-Yeon Lee, M.D., Dae-Hyoung Lee, M.D., Hae-Ran Lee, M.D., and Kwang-Nam Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Hallym University Medical Center, Gyeonggi, Korea

Purpose: This study was performed to assess the clinical and epidemiological changes after the introduction of the rotavirus vaccine in Korea, as well as to determine the efficacy of the rotavirus vaccine among hospitalized rotaviral gastroenteritis patients over the past two years.

Methods: We analyzed yearly and seasonal patterns of 1,165 inpatients who were hospitalized for rotaviral gastroenteritis under the age of 5 years between 2006 and 2013. We also conducted a survey among 460 gastroenteritis patients who were hospitalized between 2012 and 2013 regarding the rotavirus vaccination and the symptoms of gastroenteritis. Among those individuals surveyed, clinical indices were analyzed for 124 patients who were tested positive for the rotavirus antigen.

Results: The incidence of Rotaviral gastroenteritis have decreased significantly by year 2010. After the introduction and widespread dissemination of the rotavirus vaccine, the onset of the disease and the seasonal peak have been delayed. Overall, the vaccinated group showed a lower rate of positivity than the unvaccinated group. Among the hospitalized rotaviral gastroenteritis patients, the vaccinated group had a shorter hospitalization period, less severe clinical symptoms of gastroenteritis, and better laboratory test results.

Conclusions: After introduction of the rotavirus vaccine in Korea, there were two main trends observed: 1) the overall level of disease incidence was reduced; 2) the severity of rotaviral gastroenteritis cases also decreased. Based on this data, more children should receive vaccination in order to prevent the rotavirus infection and decrease the severity of rotaviral gastroenteritis.

Key Words: Rotavirus, Gastroenteritis, Vaccine, Epidemiology

서 론

로타바이러스는 매년 신생아 및 영유아에서 탈수를 유발하는 급성 설사의 원인이 되는 주요한 병원체로, 경구-대변 경로를 통해 감염이 전파되는 것으로 알려져 있다[1,2]. 전 세계적으로 매년 약 2백만명이 이 바이러스에 의한

접수 : 2014년 4월 3일, 수정 : 2014년 7월 11일
승인 : 2014년 7월 14일
책임저자 : 김광남, 한림대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 031)380-3730, Fax : 031)380-1685
E-mail : tsnjs4u@hanmail.net

위장관염으로 입원하고, 352,000명에서 592,000명이 사망한다[3, 4]. 이와 같이 로타바이러스 장염의 유병률 및 사망률이 높음이 확인되고, 손 씻기 등 위생 상태의 개선만으로는 감염 예방 효과가 크지 않다는 것이 알려지면서 세계 보건기구는 로타바이러스 감염에 의한 입원 및 사망을 예방하기 위해 백신 개발을 최우선으로 고려하였고, 생백신 2종류가 개발되어 2006년부터 세계 각국에서 사용 허가를 받아 사용되고 있다[5, 6]. 국내에서도 로타바이러스 백신으로 2007년 9월에 RotaTeq® (Merck), 2008년 6월에 Rotarix® (GlaxoSmithKline)가 식약처로부터 인증받아 예방접종이 시행되고 있다. RotaTeq®은 G1, G2, G3, G4, P1[8] 유전자를 포함하는 소-사람주 유전자 재조합 생백신이고, Rotarix®는 G1P1[8] 유전자를 포함하는 사람주 약독화 생백신으로, 두가지 백신 모두 경구용 약독화 생백신으로서 영아에서 사용되고 있다[7, 8].

이에 저자들은 국내에 로타바이러스 백신 도입 전후 단일기관에서 로타바이러스 위장관염의 역학 및 임상 양상의 변화를 파악하기 위해, 8년간 단일기관에서 로타바이러스 위장관염으로 입원한 환자의 숫자가 어떻게 변하였는지 보았고, 연구의 마지막 2년 동안 위장관염으로 입원한 환자 중에서 로타바이러스 백신 접종군과 비접종군의 역학적, 임상적 특징을 비교하였다.

대상 및 방법

2006년 1월부터 2013년 12월까지 급성 위장관염으로 단일기관에 입원하여 치료받은 2개월 미만의 영아를 제외한 5세 미만의 환아는 총 5,697명이었다. 이들 중 대변에서 효소면역분석법 로타바이러스 항원 검사(Gemini Combo; Stratec Biomedical, Birkenfeld, Germany)에 양성을 보인 환아는 총 1,165명(20.4%)으로, 이들을 대상으로 연도 및 계절별 추이를 분석하였다. 그리고 2011년 12월부터 2013년 12월까지 급성 위장관염으로 입원한 환아들 중 460명을 대상으로 입원 제 2병일에 설문조사를 실시하였다. 설문조사에는 로타바이러스 예방접종을 하였는지, 백신의 종류를 알고 있는지, 접종 횟수를 모두 채웠는지의 항목이 포함되었으며, 아울러 급성 위장관염의 증상 파악을 위해 고막체온계로 38도 이상의 발열이 동반되었는지, 구토 증상이 동반되었는지, 최대 설사 횟수가 하루에 몇 회였는지의 항목이 포함되었다. 이들 중 로타바이러스 항원검사에서 양성이 확인된 124명을 대상으로 예방접종 시행 여부에 따른 로타바이러스 위장관염의 증상 및 검사실 결과를 비교 분석하였다. 통계처리는 SPSS Windows version 21.0 (IBM, New York, NY, USA)을 사용하였고, 연속변수는 독립표본 T검정으로, 명목변수는 교차분석으로 비교하였다. P 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 전체 위장관염 및 로타바이러스 위장관염의 역학적 특성

8년간 단일기관의 소아청소년과에 입원한 2개월 미만의 영아를 제외한 5세 미만의 연도별 환자수는 2006년 3,413명, 2007년 3,317명, 2008년 3,292명, 2009년 3,077명, 2010년 3,206명, 2011년 2,812명, 2012년 3,052명, 2013년 2,689명이었다. 이중 전체 위장관염의 연도별 입원환자수는 2006년 1,050명(30.8%), 2007년 857명(25.8%), 2008년 757명(23.0%), 2009년 612명(20.2%), 2010년 638명(19.9%), 2011년 564명(20.1%), 2012년 657명(21.5%), 2013년 562명(20.9%)이었다. 전체 위장관염 중 로타바이러스 위장관염의 연도별 발생 수는 2006년 228명(21.7%), 2007년 214명(25.0%), 2008년 179명(23.6%), 2009년 189명(30.9%), 2010년 105명(16.5%), 2011년 86명(15.2%), 2012년 87명(13.2%), 2013년 77명(13.7%)으로, 2010년부터 급격히 감소함이 관찰되었다(Fig. 1). 로타바이러스 위장관염의 연도별 월별 분포를 살펴보면, 2006년부터 2008년에는 12월에 발생이 증가하여 2월에 정점을 이루고 이후로는 그 수가 감소하는 경향을 보였고, 2009년에는 3월에 정점을 이루었으며, 2010년부터 2013년에는 1월에 발생이 증가하여 3월에서 4월까지 환자 수가 정점을 이

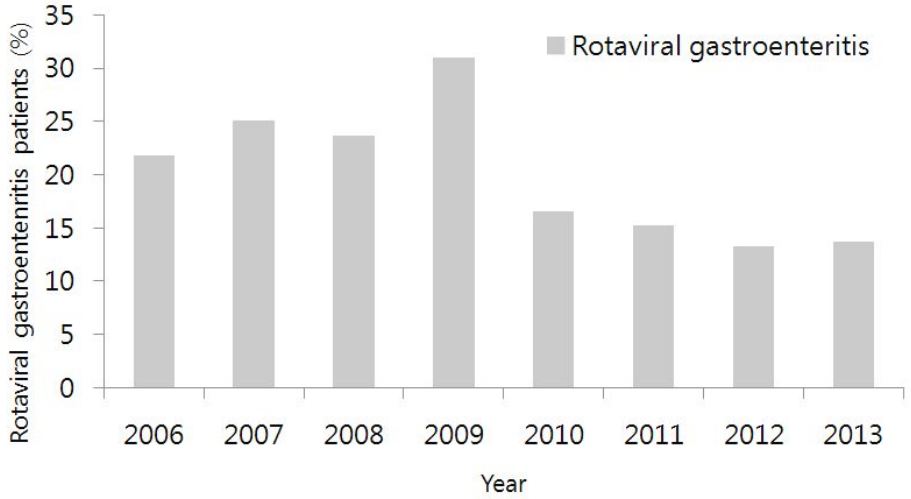


Fig. 1. Annual percentage of rotaviral gastroenteritis patients out of all gastroenteritis patients (2006-2013).

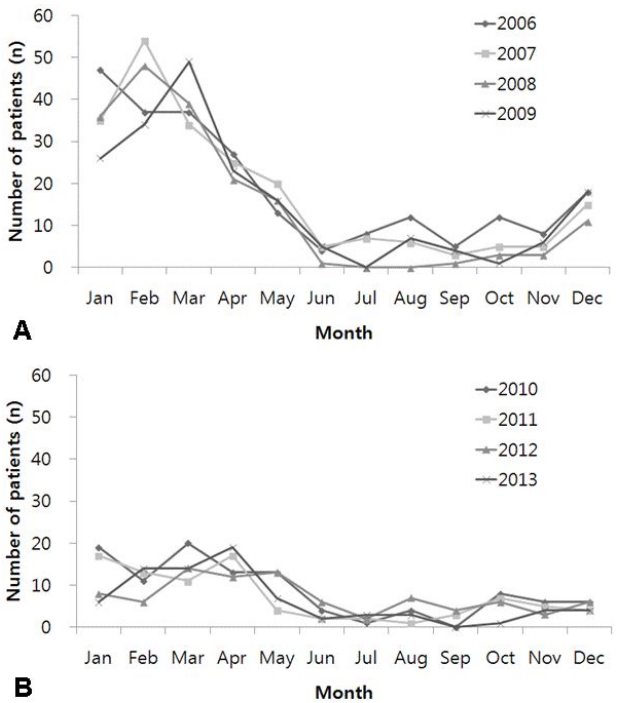


Fig. 2. Monthly incidence rate of rotaviral gastroenteritis: (A) 2006-2009, (B) 2010-2013.

루는 양상을 보였다(Fig. 2). 로타바이러스 위장관염으로 입원한 2개월 미만의 영아를 제외한 5세 미만의 환아 중 남아는 674명, 여아는 491명으로 남녀 비는 1.37:1 이었다. 연령별 분포는 2개월 이상 1세 미만이 295명(25.3%), 1세 457명(39.2%), 2세 200명(17.2%), 3세 122명(10.5%), 4세 91명(7.8%)으로, 2세 미만의 환아가 전체의 64.5%를 차지하였다. 연도별 평균 연령은 2006년 21.1개월, 2007년 19.9개월, 2008년 22.6개월, 2009년 20.8개월, 2010년 21.3개월, 2011년 24.3개월, 2012년 28.6개월, 2013년 25.7개월로, 2010년 이후에 로타바이러스 위장관염으로 입원한 환아의 평균 연령(24.8±14.6개월)이 그 전(21.0±13.6개월)보다 더 증가하였다(P<0.05).

2. 로타바이러스 예방접종 시행에 따른 역학적 특성 비교

2011년 12월부터 2013년 12월까지 설문조사를 시행한 460명의 급성 위장관염 환아 중 로타바이러스 예방접종을 시행한 환아는 322명으로, 예방접종률은 70.0% 이었다. 예방접종을 시행한 322명 중 로타바이러스 양성 반응을 보인 환아 수는 53명(16.5%) 이었으나, 예방접종을 시행하지 않은 138명 중 로타바이러스 양성 반응을 보인 환아 수는 71명(51.4%)으로 확인되어, 예방접종을 시행하지 않은 환자군에서 통계적으로 유의하게 로타바이러스 위장관염 발병률이 높았다(P<0.05). 460명의 급성 위장관염 환아 중 유치원, 어린이집 등의 시설에 다니고 있는 229명 가운데 로타바이러스 양성 반응을 보인 환아는 78명(34.1%) 이었고, 시설에 다니고 있지 않은 환아 231명

중 로타바이러스 양성 반응을 보인 환아는 46명(19.9%)으로, 시설에 다니고 있는 환자군에서 통계적으로 유의하게 로타바이러스 위장관염 발병률이 높았다(P<0.05). 로타바이러스 예방접종을 시행한 급성 위장관염 환아 322명 중에서 예방접종의 종류를 정확히 알고 있으며 접종 횟수를 모두 채운 환아는 258명 이었으며, Rotarix® (2회) 접종을 시행한 104명 중 로타바이러스 양성 반응을 보인 환아 수는 15명(14.4%) 이었고, RotaTeq® (3회) 접종을 시행한 154명 중 로타바이러스 양성 반응을 보인 환아 수는 27명(17.5%)으로, 두 군의 로타바이러스 위장관염 발병률은 유의한 차이를 보이지 않았다(P=0.507).

3. 로타바이러스 예방접종 시행에 따른 임상적 특성 비교

로타바이러스 양성을 보인 124명의 환아 중 로타바이러스 예방접종을 시행한 52명과 예방접종을 시행하지 않은 72명을 비교하였을 때, 예방접종 시행군에서 입원기간이 더 짧았고, 고막체온으로 38도 이상의 발열 증상을 보인 환아가 더 적었으며, 구토 증상을 보인 환아가 더 적었고, 하루 최대 5회 이상의 설사 증상을 보인 환아가 더 많았다(P<0.05) (Table 1). 검사실 소견상에서도 예방접종 시행군에서 혈액요소질소가 더 낮았고, 혈중 요산이 더 높았으며, 소변의 비중이 더 낮았다(P<0.05) (Table 2). 그 외에 백혈구수, 적혈구침강속도, C-반응성 단백, 기타 화학 검사, 대변 잠혈 검사 등에서는 예방접종 시행군과 미시행군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

고 찰

본 연구 결과에 따르면 로타바이러스 위장관염으로 입원한 환자수는 2006년부터 2009년까지 큰 차이를 보이지 않다가, 2010년부터 급격히 그 수가 감소하였다. 이는 국내에 로타바이러스 백신으로 2007년 9월에 RotaTeq®, 2008년 6월에 Rotarix®가 식약청으로부터 인증 받아 본격적으로 예방접종이 시행되기 시작하여 발생한 결과인 것으로 사료된다. 로타바이러스 백신이 도입된 이후 실제로 호주, 미국, 남미 등에서 로타바이러스 위장관염 및 전체 위장관염의 유병률과 사망률이 감소하였다고 보고되고 있는데[9-11], Richardson 등[3, 12]은 멕시코에서 로타바이러스 예방접종을 시행한 환아의 위장관염으로 인한 사망률이 41% 감소되었음을 발표하였고, Lanzieri 등[3, 13, 14]은 브라질에서 로타바이러스 예방접종을 시행한 환아의 위장관염으로 인한 사망률이 30-39% 감소되었고, 입원율이 25-48% 감소되었음을 발표하였다. 또한 Safadi 등[3, 15]은 브라질에서 로타바이러스 예방접종을 시행한 환아의 로타바이러스 위장관염으로 인한 입원율이 73-82% 감소되었음을 발표하였다. 국내에서는 Choi 등[16]이 로타바이러스 백신이 도입된 이후 5세 미만에서 전체 위장관염 중 로타바이러스 위장관염으로 입원하는 환아의 비율 변화를 분석하였는데, 지역별로 서울에서는 34.68%에서 16.14%로, 인천에서는 31.83%에서 17.99%로, 수원에서는 44.10%에서 27.37%로 감소하는 추세임을 보고하였다.

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Comparison between the Vaccinated Group and Unvaccinated Group for Rotaviral Gastroenteritis

	Vaccinated (n=52)	Unvaccinated (n=72)	*P*
Age (months)	23.8±14.4	30.2±16.3	0.03
Sex ratio (M:F)	60:40	56:44	0.65
Hospitalization (d)	4.1±1.2	5.0±1.7	<0.001
Fever (n, %)*	30 (57.7%)	61 (84.7%)	<0.001
Vomit (n, %)	43 (82.7%)	69 (95.8%)	0.02
Diarrhea ≥5 times/d (n, %)†	16 (30.8%)	35 (48.6%)	0.046

*Cases that showed tympanic membrane temperature ≥38℃.
†Cases that had maximum number of diarrhoeic episodes ≥5 times/day.

Table 2. Laboratory Results in the Vaccinated Group and Unvaccinated Group for Rotaviral Gastroenteritis

	Vaccinated (n=52)	Unvaccinated (n=72)	*P*
WBC (/μL)	11,046±5,044	11,969±6,801	0.41
Neutrophil (/μL)	6,482±4,103	8,279±6,094	0.07
Lymphocyte (/μL)	3,407±2,324	2,621±2,606	0.09
ESR (mm/hr)	12.9±9.6	10.2±10.1	0.14
CRP (mg/L)	12.6±25.4	13.4±18.0	0.83
Glucose (mg/dL)	79.1±17.2	75.9±22.3	0.38
Hypoglycemia (n, %)*	6 (11.5%)	18 (25.0%)	0.06
Uric acid (mg/dL)	6.2±2.5	7.3±2.7	0.03
Hyperuricemia (n, %)†	24 (46.2%)	45 (62.5%)	0.07
BUN (mg/dL)	12.4±3.9	14.2±5.6	0.04
>20 mg/dL (n, %)‡	1 (1.9%)	12 (16.7%)	0.01
Creatinine (mg/dL)	0.24±0.06	0.26±0.07	0.12
AST (IU/L)	48.8±34.7	46.1±10.2	0.53
ALT (IU/L)	31.5±39.7	24.9±9.2	0.17
Na (mmol/L)	136.8±2.6	135.9±3.3	0.11
K (mmol/L)	4.3±0.5	4.2±0.4	0.16
Abnormal electrolytes (n, %)∫	9 (17.3%)	23 (31.9%)	0.07
Total CO_2 (mmol/L)	15.9±3.1	14.6±3.1	0.02
Urine specific gravity	1.014±0.010	1.018±0.010	0.02
Stool occult blood (ng/mL)	11.5±73.3	5.4±18.0	0.50

Abbreviations: WBC, white blood cell; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, c-reactive protein; BUN, blood urea nitrogen; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; Na, sodium; K, potassium; CO_2, carbon dioxide.
*Cases that showed glucose <60 mg/dL.
†Cases that showed uric acid >5.8 mg/dL.
‡Cases that showed BUN >20 mg/dL.
∫Cases that showed Na <135 mmol/L, Na >145 mmol/L, K <3.5 mmol/L, K >5.0 mmol/L over 12 months or K >6.0 mmol/L under 12 months.

로타바이러스 백신이 도입되면서 로타바이러스 감염으로 인한 입원율 및 사망률 감소 뿐 아니라, 로타바이러스가 활동하는 계절적 특성도 변화하는 것으로 보고되고 있다. 미국에서는 2006년 2월 RotaTeq®이 FDA 승인을 받아 기본접종에 포함되었는데[17], 2000년 7월부터 2006년 6월까지를 백신 전기, 2007년 7월부터 2008년 6월까지를 백신 후기로 구분하여 비교하였을 때, 로타바이러스 발병의 시작은 15주, 정점은 8주가 각각 지연되었다[18]. 본 연구에서 로타바이러스 감염으로 인한 입원환자가 2009년까지는 12월에 증가하기 시작하였으나, 2010년 이후로는 1-2월에 증가하기 시작하였다. 또 계절적 정점의 변화를 살펴보면, 2008년까지는 로타바이러스 장염 입원 환자 수가 주로 1, 2월에 가장 많았으나, 2009, 2010년에는 3월, 2011년 이후로는 4-5월로 계절적 정점이 늦춰지는 양상을 보였다. 이러한 로타바이러스 활동의 변화는 로타바이러스 예방접종 시행의 증가와 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다[15].

현재 우리나라에서 사용되고 있는 로타바이러스 백신은 RotaTeq®, Rotarix® 총 두 가지이다. RotaTeq®은 사람과 소에서 분리된 로타바이러스를 재배열하여 약독화한 5가 백신으로, 소 로타바이러스주에 사람 로타바이러스 유전자 G1, G2, G3, G4와 P8을 재조합시킨 유전자 재조합 생백신이고[7], Rotarix®는 사람에서 분리된 바이러스 G1P1A[8]를 약독화한 1가 생백신이다[8]. 본 연구에서 이 두 가지 백신 접종 군을 비교하였을 때 두 군의 로타바이러스 위장관염 발병률은 유의한 차이를 보이지 않았다.

본 연구에서 로타바이러스 위장관염으로 입원한 환아들 중 예방접종 시행군과 미시행군을 비교하였을 때, 예방접

종 시행군이 미시행군에 비해 입원기간이 더 짧고, 설사 횟수의 중증도가 더 낮으며, 발열 및 구토 증상이 있는 환아가 더 적은 것으로 확인되었다. 그리고 검사결과 상으로도 예방접종 시행군에서 탈수의 정도가 경미한 것으로 나타났다. 로타바이러스 백신 접종군에서 로타바이러스 감염율이 현저히 떨어지는 것 뿐만 아니라, 로타바이러스 감염에 의한 위장관염이 발병한다 하여도 질병의 중증도는 백신 비접종군에 비해 경한 것을 확인할 수 있다[19]. 실제로 로타바이러스 재감염시 초감염과는 달리 중등도 이상의 증세를 보이는 경우는 거의 없는 것으로 알려져 있는데, 이러한 결과는 자연감염이 발생한 후 방어면역이 형성되었음을 보여주는 것으로, 자연감염과 유사한 로타바이러스 경구용 생백신의 사용이 로타바이러스 위장관염 발생 시 증상의 중증도를 떨어트리는 것으로 볼 수 있다[20].

본 연구는 다음과 같은 제한점을 갖는다. 첫째, 예방접종 수첩을 갖고 있지 않은 경우 접종력을 전적으로 보호자의 기억에 의존하여 연구를 진행하였다. 예방접종의 종류를 모르거나, 접종 횟수를 정확히 기억하지 못하거나, 접종을 모두 채우지 못한 경우는 본 연구에서 제외되었기에, 정확한 접종완결률의 파악이 어려웠다. 둘째, 본 연구는 예방접종 시행군과 미시행군에 대한 전향적 코호트 연구가 아니기에 로타바이러스 백신의 직접적인 효과 파악은 어려우며, 두 백신간의 로타바이러스 위장관염 발병률의 차이를 정확히 비교하기는 힘들다는 제한점이 있다. 셋째, 환자에게 과거에 로타바이러스 감염이 선행되었는지 확인할 수 없었으며, 원내감염 여부를 선별할 수 없었다.

결론적으로, 국내에 로타바이러스 백신이 도입된 이후 로타바이러스 위장관염의 발병률이 감소하는 경향을 보이고 있으며, 질병의 중증도 또한 낮아졌다. 2012년 질병관리본부에서 시행한 전국 예방접종률 조사에 따르면, 로타바이러스 백신의 접종률은 26.1% (±0.7%)로 보고되어, 아직 많은 소아에서 로타바이러스 예방접종이 시행되지 않고 있음을 알 수 있다[21]. 이러한 로타바이러스 예방접종의 효과로 비추어 볼 때, 더 많은 로타바이러스 예방접종의 시행이 이루어지는 것이 로타바이러스 위장관염의 예방 및 질병의 중증도 완화에 도움을 줄 것이다.

요 약

목적: 국내 로타바이러스 백신 도입 전후로 8년간 입원한 로타바이러스 위장관염의 역학 및 임상 양상의 변화를 파악하고자 하였고, 최근 2년간 입원 환자를 대상으로 로타바이러스 예방접종의 효과에 대하여 분석하였다.

방법: 2006년 1월부터 2013년 12월까지 급성 위장관염으로 입원한 5세 미만의 5,697명의 환아 중 로타바이러스 항원 검사에 양성을 보인 1,165명의 연도 및 계절별 추이를 분석하였다. 그리고 2011년 12월부터 2013년 12월까지 급성 위장관염으로 입원한 환아들 중 460명을 대상으로 설문조사를 실시하여 로타바이러스 백신 접종 여부, 접종 횟수, 증상 등에 대하여 파악하였고, 이들 중 로타바이러스 항원검사에서 양성이 확인된 124명을 대상으로 예방접종 시행 여부에 따른 증상 및 검사실 결과를 비교 분석하였다.

결과: 1) 로타바이러스 위장관염의 연령별 분포는 2세 미만의 환아가 전체의 64.5%를 차지하였다. 연도별 로타바이러스 위장관염 발생 수는 2010년부터 급격히 감소하였다. 연도별 월별 분포는 2008년까지는 12월에 발생이 증가하기 시작하여 1-2월에 정점을 이루었으나, 2010년 이후로는 1-2월에 발생이 증가하기 시작하여 3-4월에 정점을 이루는 양상으로, 백신 도입 이후 로타바이러스의 활동의 시작, 계절적 정점이 늦춰지는 양상을 보였다. 2) 로타바이러스 예방접종을 시행하지 않은 환자군에서 로타바이러스 위장관염 발병률이 높았다(P<0.05). Rotarix® 접종군과 RotaTeq®의 로타바이러스 위장관염 발병률은 유의한 차이를 보이지 않았다(P=0.507). 3) 로타바이러스 위장관염 환아 중 예방접종 시행군이 미시행군에 비해 입원기간이 짧았고(P<0.05), 설사, 발열, 구토 등의 증상의 중증도가 더 낮았다(P<0.05). 검사실 소견상 시행군이 미시행군에 비해 혈액 및 소변 검사상 탈수의 정도가 경미하였다(P<0.05).

결론: 국내에 로타바이러스 백신이 도입된 이후 로타바이러스 위장관염의 발병률이 감소하는 경향을 보이고 있

으며, 질병의 중증도 또한 낮아졌다. 더 많은 로타바이러스 예방접종의 시행이 이루어지는 것이 로타바이러스 위장관염의 예방 및 질병의 중증도 완화에 도움을 줄 것이다.

References

1) Bern C, Martines J, Zoysa I, Glass RI. The magnitude of the global problem of diarrheal disease: a ten-year up-date. Bull World Health Organ 1992;70:705-14.
2) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2009; 58:1-25.
3) Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerg Infect Dis. 2003;9:565-72.
4) Ramig RF. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. J Virol 2004;78:10213-20.
5) World Health Organization. Rotavirus vaccines: WHO position Paper. Wkly Epidemiol Rec 1999;74:33-40.
6) Nakagomi O, Cunliffe NA. Rotavirus vaccines: entering a new stage of deployment. Curr Opin Infect Dis 2007; 20:501-7.
7) Heaton PM, Goveia MG, Miller JM, Offit P, Clark HF. Development of a pentavalent rotavirus vaccine against prevalent serotypes of rotavirus gastroenteritis. J Infect Dis 2005;192:S17-21.
8) Park SE. Rotavirus vaccine. J Korean Med Assoc 2008; 51:137-43.
9) Desai R, Oliveira LH, Parashar UD, Lopman B, Tate JE, Patel MM. Reduction in morbidity and mortality from childhood diarrhoeal disease after species A rotavirus vaccine introduction in Latin America - a review. Mem Inst Oswaldo Cruz 2011;106:907-11.
10) Tate JE, Cortese MM, Payne DC, Curns AT, Yen C, Esposito DH, et al. Uptake, impact, and effectiveness of rotavirus vaccination in the United States: review of the first 3 years of postlicensure data. Pediatr Infect Dis J 2011;30:S56-60.
11) Buttery JP, Lambert SB, Grimwood K, Nissen MD, Field EJ, Macartney KK, et al. Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's National Childhood vaccine schedule. Pediatr Infect Dis J 2011;30:S25-9.
12) Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, Esparza-Aguilar M, Johnson B, Gomez-Altamirano CM, et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhoea in Mexico. N Engl J Med 2010;362: 299-305.
13) Lanzieri TM, Costa I, Shafi FA, Cunha MH, Ortega-Barria E, Li-nhares 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.
14) Lanzieri TM, Linhares AC, Costa I, Kolhe DA, Cunha MH, Ortega-Barria E, et al. Impact of rotavirus vaccination on childhood deaths from diarrhea in Brazil. Int J Infect Dis 2011;15:e206-10.
15) Sáfadi 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 São Paulo, Brazil. Pediatr Infect Dis J 2010;29:1019-22.
16) Choi UY, Lee SY, Ma SH, Jang YT, Kim YJ, 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.
17) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006; 55:1-13.
18) Tate JE, Panozzo CA, Payne DC, Patel MM, Cortese MM, Fowlkes AL, et al. Decline and change in seasonality of US rotavirus activity after the introduction of rotavirus vaccine. Pediatrics 2009;124:465-71.
19) Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez 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.
20) Kirkwood CD, Boniface K, Barnes GL, Bishop RF. Distribution of rotavirus genotypes after introduction of rotavirus vaccines, Rotarix® and RotaTeq®, into the National Immunization Program of Australia. Pediatr Infect Dis J 2011;30:S48-53.
21) Korea Centers for Disease Control and Prevention. 2012 Korea national immunization survey. Available at http://www.cdc.go.kr.