

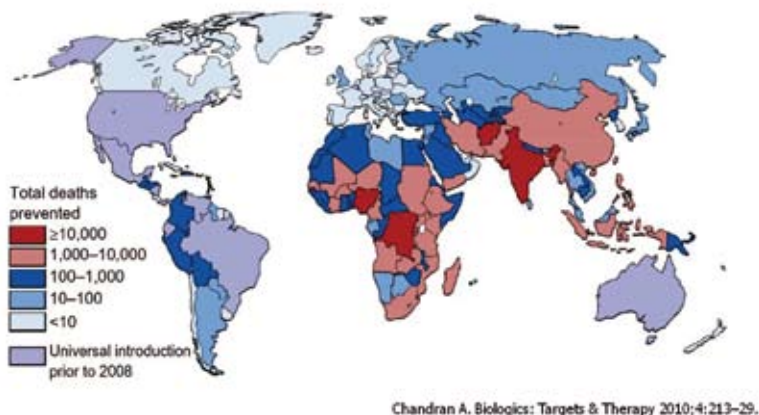
輪狀病毒感染及疫苗

陳伯彥 林捷忠

一、前言

1960年代，輪狀病毒首度由動物中被發現。1973年澳洲的畢夏普（Bishop）女士以電子顯微鏡，從腹瀉的病童的小腸粘膜發現了輪狀病毒，並証實是嬰幼兒腹瀉的最主要病原。研究與分析發現：大部分的學者認為五歲以前兒童，應該都有輪狀病毒感染的腹瀉經驗。在較落後的地區或國家，感染的年齡較早，如南亞的印度、孟加拉、巴基斯坦、印尼、非洲、中南美洲與中國大陸等地區，大部份的幼兒在二歲前即已感染輪狀病毒，而且由於醫療資源的不足與不便，因此常造成嚴重的併發症與死亡。輪狀病毒感染的高峰期為六個月至二歲，第一次的感染通常造成嚴重的腹瀉，併發迅速而嚴重脫水與電解質失衡，因此常有生命危險。依據美國疾病控制與防治中心（CDC）的分析統計：全球每年因而輪狀病毒腹瀉致死的嬰幼童，估計有四十至六十萬人之多〈圖一〉。已開發國家或地區，如歐洲、美國、日本、韓國、新加坡與臺灣等，嬰幼兒感染的年齡較晚，雖然致死的病例很少，但嚴重水瀉，造成脫水而需住院的比率仍然很高，統計發現：25～50%的嬰幼兒腹瀉，住院病因是輪狀病毒所造成。在美國每

圖一、輪狀病毒腹瀉造成的五歲以下幼兒死亡分布圖



年估計約有五萬人感染輪狀病毒腹瀉住院，其中約有20～40名兒童因而死亡[3,4]。環境衛生的進步、飲水資源的改善、母乳哺育的推廣與口服電解質補充液的推廣使用等，並不能遏止輪狀病毒腹瀉的發生與併發症。

二、輪狀病毒的病毒學

輪狀病毒在電子顯微鏡下看起來像一個輪子，大小約70nm，屬於Reoviridae科。不具外膜，因此不容易被一般的清潔劑或酒精所破壞。病毒核心為11段雙股核醣核苷酸（ds-RNA），控制了病毒的六種結構蛋白VP1至VP4、VP6、VP7，與六個非結構蛋白NSP1至NSP6〈表一〉。輪狀病毒的內層為『群』專一性抗原，稱為VP6群抗原，依此分為7種血清群（A群到G群）（常用的糞便快速檢驗試劑，只能偵測到A群的輪狀病毒）。其中只有A、B與C三群可感染人類：大部份幼兒腹瀉是A群的輪狀病毒感染所造成的。A群的輪狀病毒可感染多種動物，除人類外，猿猴、

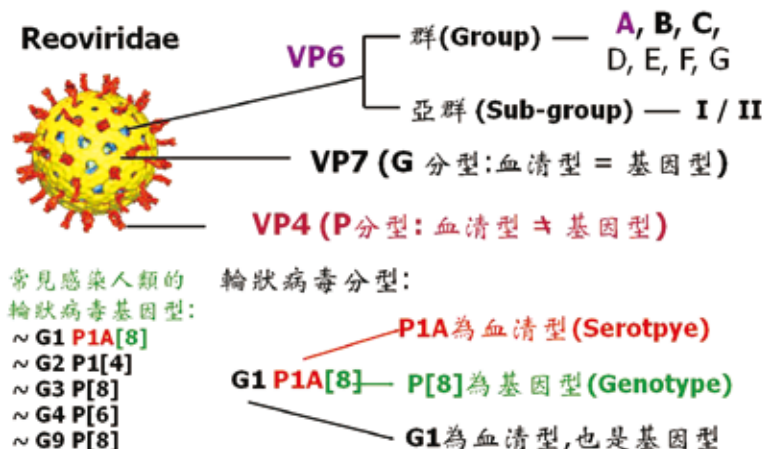
表一、輪狀病毒基因的特性及功能

蛋白	功能
VP1	RNA-dependent RNA polymerase; ssRNA 的結合; 與VP3形成轉錄複合體。
VP2	病毒顆粒內的核心蛋白；VP1複製酶活動時所需。
VP3	與VP1形成複合體，擔任病毒複製過程的角色。
VP4	病毒外層突出狀的結構蛋白，具專一性中和抗原；基因與血清型常不相同；目前已知約二十六型，只有部分型別常見於人類感染，如P4、P6、P8等；負責粘附被感染的腸道細胞，具血球凝聚功能（Hemagglutinin），可被腸道的消化酶～trypsin分解為VP5及VP8，增加感染力。
NSP1	與病毒骨架有關，不同型之間的基因差異大。
VP6	輪狀病毒主要的結構蛋白，位於病毒顆粒的中間層，為群抗原；依此可分為A至G共七群，只有A、B與C群，可感染人類。
NSP3	參與病毒蛋白的轉譯（translation）。
NSP2	為NTPase 及 helicase; dsRNA 形成所必要。
VP7	病毒外層的結構醣蛋白，具專一性中和抗原；基因與血清型相同，目前已知約十五型，只有部分型別常見於人類感染，如G1、G2、G3、G4、G9、G5、G8、G12等。
NSP4	一種醣蛋白，具有腸毒素（enterotoxin）的功能，調節細胞內鈣離子與RNA的複製過程。
NSP5	位於病毒顆粒內，與NSP2及NSP6共同作用，形成複合體;參與醣化與磷酸化的過程，為病毒的複製過程。
NSP6	位於病毒顆粒內，與NSP5共同作用。

各種牲畜（馬、豬、牛、狗、貓、兔子與鼠類等）及鳥禽類動物也會被感染。在較落後的地區與國家，動物來源的A型輪狀病毒比例偏高，常因兩種輪狀病毒同時感染，導致基因重組的發生；此基因重組型的現象，是未來潛在的新型輪狀病毒流行的重要原因。B群的輪狀病毒的感染多為零散性，曾在中國、印度與孟加拉等地以群聚感染出現。C群的輪狀病毒感染通常症狀輕微或無症狀。輪狀病毒的糞便篩檢試劑只能檢驗A群輪狀病毒（可感染

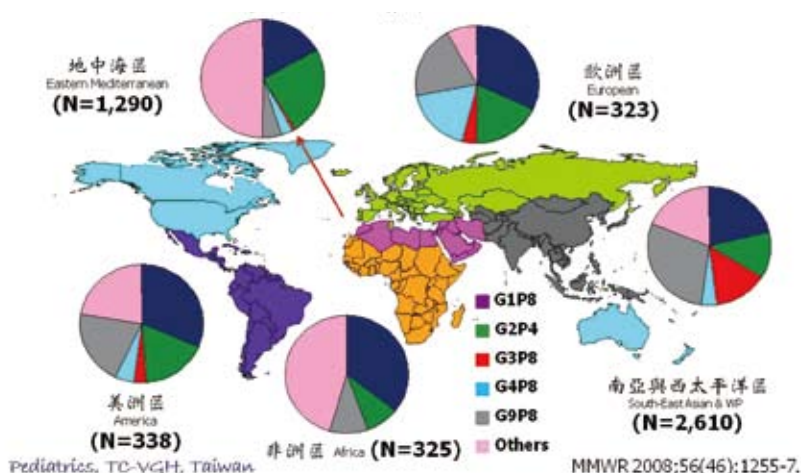
人的B群與C群的輪狀病毒無法檢驗出來），其敏感度為每毫升十萬個輪狀病毒量（100,000/ml）。急性水瀉期的輪狀病毒感染，糞便中的病毒量高達每毫升含十億隻以上；所以很容易檢測出來。約五至七天後，腸道抗體產生，輪狀病毒的排泄量就快速減少，而不易檢測出來。病毒最外層的二個結構分別為P抗原（一種蛋白質-Protease sensitive protein，由VP4結構基因負責，已知至少有26型）與G抗原（代表醣蛋白-Glycoprotein，由VP7結構基因負責，已知至少有15型），二者與VP6蛋白（中間層，為群抗原，分A, B, C, D, E, F共六群，但只有A, B, C三群可以感染人類）都具有專一性的抗原性，可誘發人體的免疫反應。G抗原的基因型（以分子生物學RT-PCR方法鑑定）與血清抗體反應通常一致，而P抗原的基因型與血清抗體反應通常並不一致，因此在區分輪狀病毒的型別上便有特定的區分方式，如G1P1A[8]所代表的意義是A群輪狀病毒G抗原第一型的基因型（也是血清型）及P抗原1A型的血清型（但基因型則是第8型〈圖二〉）。

圖二、輪狀病毒的分類與命名



只有少數特定組合的P抗原與G抗原輪狀病毒會流行及感染幼童，而非每一種都會感染人類。全球性的輪狀病毒監測與研究發現G1P1A[8]是全世界共同的主要流行型別（Santos N, 2005），在歐美與澳洲的比例可以超過七成；中南美洲與亞洲略低，約佔六成；而非洲地區最低，只佔約四成。G2P1B[4]、G3P1A[8]與G4P1A[8]則是次要的流行型別，然而後續的監測發現（如Asian Rotavirus Surveillance Network, ARSN），輪狀病毒流行的型別常常每年都會有所差異，常常G1、G2、G3與G4等交差流行。值得住注意的是：2000年以來G1P9[8]的基因型，在全世界各地都逐漸增多，臺灣三分之一的病例都是此基因型所造成。總而言之，較進步的已開發國家與地區，輪狀病毒流行的型別比較單純，而且以G1P1A[8]為主；而開發中國家與地區，幼童多、接觸環境中參養的動物多，輪狀病毒流行的型別也較繁多，因此常有動物與人的基因重組型（Reassortant）輪狀病毒出現，如G5P[8]與G12P[6]

圖三、人類A群輪狀病毒基因型監測統計分析



等。〈圖三〉為2000年至2008年間CDC/WHO輪狀病毒監測系統的統計分析結果；不過隨著疫苗的使用普及性及區域的特性，會影響與改變。

三、致病機轉及免疫學

輪狀病毒由口腔進入人體，並感染小腸的最表層的絨毛細胞，在Trypsin消化酶的協助下，藉由外殼的VP4蛋白附著到細胞上，造成小腸細胞破壞。輪狀病毒嚴重水瀉的原因，除了感染後的腸黏膜細胞損傷，造成的鈉、醣、水份的吸收降低，及乳糖酶及蔗糖酶的量減少外；NSP4醣蛋白，亦證實具有腸毒素（enterotoxin）的功能。

輪狀病毒感染後可以引起體液性及細胞性免疫反應。感染時的血清及十二指腸液中都可以測得到輪狀病毒的IgM、IgG及IgA抗體，但只有腸道的輪狀病毒IgA抗體具有保護性，血液中的IgG及IgA抗體僅能反應出感染過的狀況。嬰幼兒感染過輪狀病毒腸胃炎的人體免疫反應並不健全，所以以後再接觸時，仍然可以被感染，並出現腸胃炎的症狀，只是其症狀通常輕微或無症狀。再感染如為同型（Homotypic）的輪狀病毒（亦即同一G型或同一P型），有較好的保護效果；但不可否認的，不同型（Heterotypic）的輪狀病毒感染，雖然亦有不等程度的保護效果，但一般來說，保護效果較差。

四、臺灣地區輪狀病毒的流行病學

臺灣地屬亞熱帶地區，腹瀉或胃腸炎是常見的疾病。1961年彭瑞雲等曾估計，北臺灣約三分之二的兒童每二個月有一次腹瀉經驗。從1939至1948年，大約8~10%的住院兒童是腹瀉導致的，而且死亡率為12~15%，夏季的死亡率高於冬季的死亡率，分別

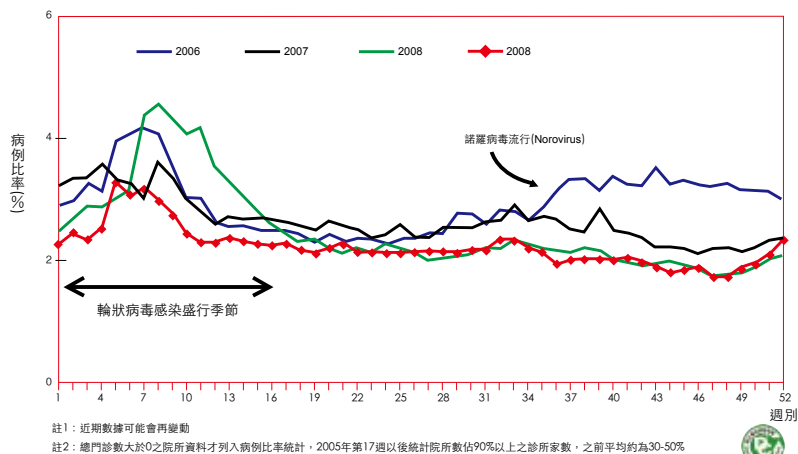
爲10~24%和0~9%。在這期間共收集了623份糞便標本，病原檢測顯示細菌是腹瀉的主要病原（主要是志賀氏菌和沙門氏菌）。1984年，臺北馬偕醫院包括3,634名腹瀉病童的研究顯示：沙門氏菌、曲狀桿菌和志賀氏菌等細菌性腹瀉比病毒性腹瀉常見。但是，隨著臺灣地區衛生條件的改善，在過去20年中細菌性腹瀉正在逐漸減少。另一方面，病毒性腹瀉尤其是輪狀病毒，已成為臺灣小於5歲兒童季節性腹瀉的主要原因。

一般認為，無論是開發中或已開發國家，大部分的兒童在5歲以前多已經被輪狀病毒感染過。新生兒有來自母親的抗體，加上母乳哺育及與環境的接觸較少，因此嬰兒在六個月大之前較少受到感染。6~24個月大的嬰幼兒是輪狀病毒感染的高峰期。

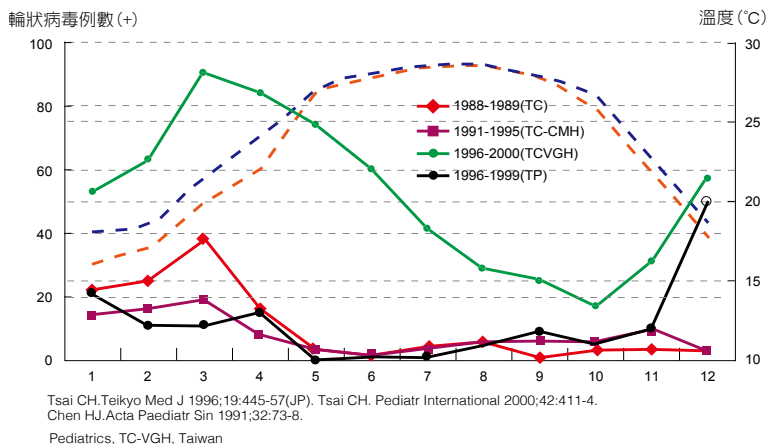
臺灣輪狀病毒感染的季節性：輪狀病毒通常在主要一年中的寒冷季節發生，而且感染率每年也各不相同。輪狀病毒在溫帶地區主要發生在冬季，所以稱爲冬季腹瀉，但在熱帶地區則無明顯季節性。1984年再臺灣北部以醫院爲基礎的研究，共調查3,634各住院病人，結果顯示輪狀病毒腸胃炎以1至3月份的冬季最常見。臺北縣某醫院1988至1989年間的統計研究，包括125名病人，輪狀病毒腹瀉的冬季聚集性並不明顯。2001至2003年臺灣疾病管制局的全省性調查研究顯示：臺灣地區的輪狀病毒腹瀉全年都有，不過冬天仍然最多（陳國東等，JID 2006）。最近的持續性監測研究（包括臺灣疾病管制局、臺灣大學附設醫院與臺中榮民總醫院）也顯示，臺灣全年皆有輪狀病毒的感染，不過冬天及早春仍然是病例最多的季節；此結果與疾病管制局的定點醫師腹瀉通報系統資料相吻合（如〈圖四〉）。近年來全球氣候的不穩定改變可能是一個影響因素，而托嬰中心、幼兒照護中心與幼稚園數量的增加，人們在擁擠的大購物中心停留時間過長，也是重要的影響。

1984年研究曾試圖評估臺北地區輪狀病毒感染與氣象因素之

圖四、臺灣定點醫師通報腹瀉病例比率圖



圖五、臺灣地區季節性輪狀病毒腸胃炎與氣候（溫度）的相關性

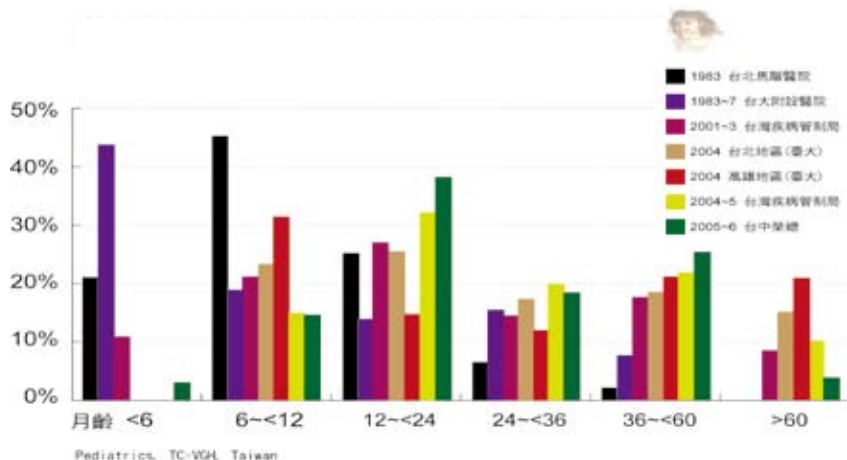


間的關係：結果發現溫度明顯影響輪狀病毒的活動，但是溼度和降雨量似乎對輪狀病毒的活動沒有影響。在臺中地區的研究也發現相似的結果，即溫度影響輪狀病毒活動〈圖五〉。

輪狀病毒腹瀉發生的年齡：多數的學者專家認為大多數的兒童在5歲以前都曾經被輪狀病毒感染過（多數都有症狀）。在發展中國家，90%的兒童到2歲時都曾感染輪狀病毒。1980年代，臺灣北部地區（馬偕醫院）的醫院統計顯示，約七成至九成的輪狀病毒病腹瀉病患，年齡在2歲以下。1990年代，馬偕醫院（1991～1995）與臺灣大學附設醫院（1993～1997）的回顧性研究顯示：輪狀病毒腹瀉主要仍然感染2歲以下的嬰幼兒，而且其中超過半數為6個月以下的嬰兒。2001年開始，亞洲輪狀病毒監測網啓動（ARSN），加上臺灣參與了輪狀病毒疫苗的全球性研究，因此輪狀病毒的監測由醫院回溯性的統計分析，逐漸變成前瞻性與主動性監測統計；配合了『定點醫師腹瀉通報系統』與『學校傳染病監視通報』資料，使我們對於臺灣輪狀病毒的流行狀況，得以更加的清楚明朗。目前臺灣地區兒童感染輪狀病毒的年齡層已逐漸增高，6個月以前感染的機率大大減少至不及一成，6個月至1歲感染的比率約一成至二成，感染的高峰期在1歲至2歲之間，在2歲前，大約只有60%感染，不少病例在2歲以後才感染；此情況類似於香港與新加坡（2007年曼谷的世界小兒感染醫學會議～WSPID資料）。〈圖六〉顯示臺灣地區不同年代輪狀病毒腸胃炎的年齡分布比較。

輪狀病毒傳播途徑：輪狀病毒主要的經由糞一口傳染途徑傳播；但是經由病童糞便中大量排泄出來的輪狀病毒，常常會污染環境的介面（如地面、桌面、玩具或醫療器具等）以及照護者（包括醫護人員與親人），所以在幼稚園、醫院等場所都可以傳播，因此常常引起院內感染與群突發。一般相信輪狀病毒在幼童較多的場所，如托兒所、幼稚園，甚至醫院裡的門、急診或病房裡，群突發感染應該相當常見，不過常被忽略。因為腹瀉時輪狀病毒的排放量多、不易清潔消毒（無法以快乾酒精性洗手劑破

圖六、臺灣地區不同年代兒童感染輪狀病毒的年齡層分布比較



壞）、容易經由照護者（父母親）及醫護人員的醫療過程散播，而且若未適當隔離，空氣也可能傳播病毒。1994年10月至1995年5月間，中臺灣某醫學中心的育嬰室就曾爆發新生嬰兒的輪狀病毒群聚感染，包括16%的新生兒受到感染。北部二家醫學中心亦曾報告兒童群聚感染，其中以兒科急診室及病嬰室為主要場所。一般的清潔劑、洗手液無法消滅輪狀病毒，含氯的清潔劑才可以用來消毒。紫外線燈或較高的溫度，是病房與幼童衣物可以用來消毒輪狀病毒的可用方法。

輪狀病毒感染的臨床表現和併發症：輪狀病毒的潛伏期短，約二天，傳染途徑為糞一口傳染，病毒可以在大便中排泄達10天之久，免疫功能差的嬰兒或病患可以持續更久。輪狀病毒腹瀉的症狀通常為突發性的水瀉（次數多，可以高達一、二十次以上）、嘔吐、發燒、食慾差和煩躁性哭鬧，短者三至五天，長則七至十天以上。部分病人有呼吸道症狀，有些研究發現呼吸道分泌物亦可檢驗出輪狀病毒，所以飛沫傳染也可能是傳播途徑。不

等程度的脫水（通常迅速且嚴重）、電解質失衡、胃腸脹氣，甚至脫水性休克是常見的併發症；抽筋或驚厥可以是病毒侵犯中樞神經、電解質失衡、低血醣或高燒等因素造成，通常為自限性，無後遺症。2001至2003年臺灣的監測統計2,600名小於5歲腹瀉住院病童的要症狀發現：腹瀉（94.3%）、發熱（63.3%）、嘔吐（57.9%）、脫水（51%）、血樣便（23.1%）和驚厥（2.6%），沒有發現腸梗阻或腸套疊。平均住院天數為 5.2 ± 5.6 天。少部分幼童合併腸道腺病毒或細菌性感染（*Salmonella* spp.）。臺灣地區的醫療服務便利，因此麻痺性的腸阻塞、嚴重的脫水、休克等嚴重併發症和死亡在臺灣地區很少發生。

輪狀病毒的院內感染：兒科病房中輪狀病毒腹瀉的醫院內感染率為2~70%。一項為期10年的回顧性研究估計每年約有1.1~6.7%的兒科住院病患，於住院中罹患院內感染性腹瀉；而輪狀病毒腹瀉是這些醫院內感染性腹瀉的最主要原因，平均佔了63.1%（23.1~81.5%）。1991~1995年間臺灣北部某醫學中心統計發現，1167名院內感染者中，輪狀病毒佔了10.5%。輪狀病毒院內感染的高峰期與社區輪狀病毒感染的高峰期是一致的；但是統計發現前者容易侵犯影響年齡小的幼兒。地點以新生兒加護病房、嬰兒室、病嬰室及兒科急診室的發生率最高。1994年10月至1995年5月的輪狀病毒流行季節期間，臺灣中部的一所醫學中心的嬰兒室曾爆發一起輪狀病毒院內群聚腹瀉，累積共有81名新生嬰兒受感染；基因分析證實是G1P6型輪狀病毒所引起。進一步的核苷酸序列分析顯示，檢出的G1P6型輪狀病毒與社區中流行的輪狀病毒株是不同的。Sung YL等報導在臺灣南部的兒科院內感染性腹瀉中的92%為輪狀病毒所引起。很多因素會導致院內感染：包括醫護人員或護理人員的無症狀帶原、病房擁擠、病人的未作適當的隔離，以及洗手與環境的消毒不正確等〈圖七〉。

圖七、文獻報告有關評估輪狀病毒院內感染的研究

Location	Citation	Time frame	Age range	Study site	Study design	Nosocomial case definition	Method of RV antigen detection	% of nosocomially acquired RV among total RV cases	*Incidence of nosocomial rotavirus infection
Turin, Italy	¹ Gianino et al. 2002	12/1999-5/2000	1-18 mo	Pediatrics ward	Prospective, 6 mo of active surveillance	>24 h after admission through<72 h after discharge	EIA	32.6% (61 of 187)	27.7% (61 of 220)
Stanford, California	² Rodriguez-Baez et al. 2002	1998-2000	<5 y	Pediatric general and organ transplant wards	Prospective, 2 y of active and passive surveillance	>72 h after admission	EIA	*14.3% (3 of 21)	+0.97% (3 of 309)
Amsterdam, the Netherlands	³ Widdowson et al. 2002	10/1999-2/2000	Neonates	Neonatal Medium Care Unit	Outbreak	>48 h after admission	RT-PCR	100%	39.8% (47 of 118)
Austria, Germany, Switzerland	⁴ Fruhwith et al. 2001	12/1997-5/1998	≤4 y	Pediatric ward or Pediatric GI clinic	Cohort study	≤48 h after admission	EIA	24.3% (159 of 653)	1.0-2.3 cases per 1000 hospital d
Freiburg, Germany	⁵ Berner et al. 1999	1/1987-12/1996	<15 y	General pediatric ward	Retrospective	>72 h after admission	Chart review	50.8% (453 of 892)	+12.5% (453 of 3618)
Belem, Brazil	⁶ Gusmao et al. 1999	11/1992-11/1994	<5 y	General pediatric ward	Prospective, 2 y, case-controlled study	>72 h after admission	EIA and PAGE	*30% (18 of 60)	+5.8% (18 of 310)
Poland	⁷ Mrukowicz et al. 1999	1994-1996	<60 mo	Pediatric ward	Retrospective	>72 h after admission	Lab logs	+38.7% (196 of 506)	+14.6% (196 of 1342 GI admissions)
New Delhi, India	⁸ Bhan et al. 1993	11/1986-10/1988	Neonates	Maternity unit	Prospective, 2 y cohort study	Birth through 4 d after discharge	EIA and PAGE	100%	73% (148 of 204)
Ga-Rankuwa, South Africa	⁹ Steele et al. 1993	1/1989-12/1989	>6 mo-<12 y	Pediatrics ward	Prospective, 1 y surveillance of children with diarrhea	>72 h after admissions through<48 h after discharge	Rotavirus EIA	43% (37 of 86)	+6.1% (37 of 605 GI admissions)

J Pediatr 2006;149:441-7.

五、輪狀病毒臨床診斷

病毒性的腹瀉，小腸細胞為主要病毒感染的部位，因此水性、不含血絲與沒有白血球的腹瀉為主要的特徵，與沙門氏菌、志賀氏痢疾、曲狀桿菌等細菌性腸胃炎的腹瀉，糞便中常出現黏液與血絲的狀況不同。除了輪狀病毒以外，其他病毒性腸胃炎的病原，還包括星狀病毒（Astrovirus）、腸道腺病毒（Enteric adenovirus）第40及41型、杯狀病毒（Calicivirus：包括Norovirus與 Sapovirus）與冠狀病毒（Coronavirus）等〈表二〉。

表二、常見的病毒性腹瀉比率、腹瀉持續時間及病毒大小比較

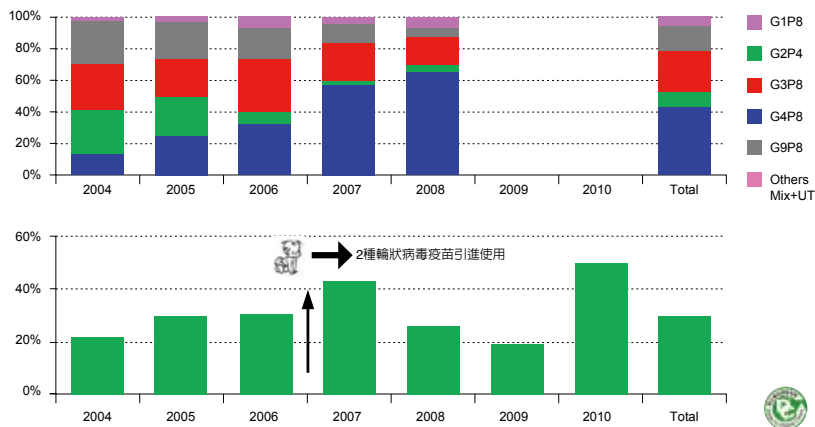
病原體	數目	比率（%）	平均腹瀉時間（天）	病毒大小
輪狀病毒	600	42.3	5.9	1～50
腺病毒40/41	182	12.8	6.8	2～19
星狀病毒	155	10.9	6.1	2～18
杯狀病毒	74	5.2	4.7	2～20
冠狀病毒	2	-	-	-
				80～180 nm

六、實驗室診斷

最常用的診斷方法是偵測糞便中的輪狀病毒抗原，所用的測試方法包括乳凝膠凝集（latex agglutination）與酵素免疫測定法（Enzyme-linked immunoassay），相較於電子顯微鏡檢查，其敏感度大約可達90%左右，在臨床應用上是較適合的檢驗方法。其他的實驗室檢查方法，包括電子顯微鏡、聚合酵素連鎖反應、核酸雜交技術、病毒培養等，都只應用於研究。

輪狀病毒的基因診斷：輪狀病毒最表層的G蛋白與P蛋白，具型專一性的免疫反應，因此以分子生物學的方式區分型別，可以評估輪狀病毒疫苗的有效性與流行病學的趨勢。目前大多參照美國疾病管制與預防中心的檢驗模式，進行輪狀病毒的基因分型。亞洲地區自2000年以來，在世界衛生組織及其子機構的資助下，亦有常態性的監測系統，亦即『亞洲輪狀病毒監測網』（ARSN）。臺灣地區目前以疾病管制局、臺灣大學附設醫院及臺中榮民總醫院有常態性的基因檢測。輪狀病毒有很多的基因或血清型別，但仍然以G1、G2、G3、G4及G9最常見，但每年及每個地區都會不同。2000年以前，大部份的輪狀病毒分子研究都是臺大醫學院附設醫院所貢獻的，G1型一直是主要流行病毒株，某些年份，G2、G3或G4型病毒株可以檢測到。G9型病毒株在2001年開始與G1型二者成為主要流行株，而G2與G3也會間歇性的流行（如〈圖八〉）。在2001年4月至2003年3月期間，臺灣疾病管制局主導的一項全臺灣的輪狀病毒監測結果發現，在391件糞便病毒株中，G1型31.5%、G2型9.7%、G3型7.7%、G4型4.1%、G9型32.2%，而未分型或陰性結果的占13.9%。不同的區域或醫院之間（臺灣北部、中部和南部）的輪狀毒株分布，並沒有顯著性的差異。2003年以來，臺灣疾病管制局與臺中榮民總醫院也加入了輪狀病毒的監測研究，G1、G2、G3與G9型目前仍然為間插流行的

圖八、臺灣地區兒童腹瀉病原監測：輪狀病毒比例與基因型別分析
Rotavirus detection rate and the distribution of G/P in Taiwan



狀態。必須注意的是近年來曾被檢驗出來的G5、G12與其它未分型的輪狀病毒未來的趨勢，這些可能是來自其他動物或基因重組型輪狀病毒。

七、輪狀病毒的治療

病毒性腸胃炎的治療主要是預防與治療脫水，以及維持充足的營養。脫水的治療可以使用口服電解質補充液，一般的運動飲料與米湯也稍微有些幫助，但是並非理想的補充液，至於汽水、水果汁等液體則不宜使用。如果出現嚴重的脫水或是進食困難，就需要使用靜脈注射液，來補充水份與電解質。

母乳含有特異性的少量抗體及非特異性的酵素或蛋白，可以減輕腹瀉的嚴重度，因此可以繼續哺育母乳。餵食配方奶的嬰兒可以適當的調整稀釋配方奶濃度繼續餵食；不含乳糖的奶粉對於大多數的腹瀉兒童並非必要，這種特殊奶粉對於慢性腹瀉的治療才屬必要。最近有些研究顯示口服益生菌可能可以縮短病程，但

其效果有待進一步確認。止瀉藥一般幫助有限，並不建議常態性使用。

八、輪狀病毒疫苗

流行病學調查發現，在公共衛生良好的國家或地區，細菌性腸胃炎的發生率明顯減少，但是輪狀病毒腸胃炎的發生率則不大受到影響。在醫藥衛生進步的國家或地區，輪狀病毒腸胃炎很少引起死亡，但是嚴重脫水等需要住院醫療的情形還是常常發生，造成社會經濟相當大的負擔。另外研究證實輪狀病毒感染雖然不能完全保證不會再度感染，但是確實可以有減輕症狀的效果，所以值得嘗試用疫苗來取代自然感染。臨床的觀察也發現：幼童第一次感染輪狀病毒腹瀉，臨床症狀通常相當嚴重，不過即使往後仍然會再度被感染，腹瀉的程度通常輕微（Velazquez FR. 1996）。因此輪狀病毒疫苗的發展主要是使用減毒的活性口服方式，來修飾或減輕自然感染的嚴重性。〈表三〉顯示目前輪狀病毒疫苗發展的近況。

九、輪狀病毒疫苗發展三大類

第一類為以動物型輪狀病毒為基礎所發展的疫苗（如〈表三〉）：早期輪狀病毒疫苗的研發，利用猴類與牛的輪狀病毒做成活性減毒疫苗，但通常為單一血清型。研究的結果雖然大多是有效的，但是研究的成效差異性很大。動物型輪狀病毒進到嬰幼兒體內，通常不易繁殖，因此病毒量少，多為無症狀的感染；但是如果病毒量夠多，仍然可以誘發抗體反應。此類疫苗利用牛、羊、豬或猴的輪狀病毒，經過處理與減毒而製成。動物的研究發現，除了相同G/P血清型（或基因型）的型專一性抗體外（相同血清型抗體—homotypic），不同G/P血清型（或基因型）的輪

表三、輪狀病毒疫苗發展現況（Kang G. 2006）

輪狀病毒疫苗名稱	輪狀病毒疫苗分類與組成	發展公司/單位	說明
BIOVIRx (RotaShield)	四價人—牛基因重組疫苗： RRV x D (P5[3], G1) RRV x DS1 (P5[3], G2) RRV (P5[3], G3) RRV x ST3 (P5[3], G4)	BIOVIRx, US (Wyeth-Ayerst)	1998美國FDA核准上市並納入常規疫苗接種時程,1999因腸套疊的疑慮而移除。目前尚未再生產。
RotaTeq	五價人—牛基因重組疫苗： WC3 x W179 (P7[5], G1) WC3 x SC2 (P7[5], G2) WC3 x W178 (P7[5], G3) WC3 x BrB (P7[5], G4) WC3 x W179 (P1A[8], G1)	MSD, US	2006年FDA核准，臺灣也核准上市。已在>100個國家申請上市(>30個國家使用)
Rotarix	單價人輪狀病毒減毒疫苗： 89-12 (P1A[8], G1)	GSK, 比利時	2004年首先在墨西哥及多明尼加上市。臺灣於2006年核准上市。目前已在>70個國家上市使用
LLR	羊輪狀病毒減毒疫苗： LLR (P[12], G10)	CDC, 中國	2000年中國大陸上市。只有部份省份使用
UK	四價人—牛基因重組疫苗： UK x Wa (P7[5], G1) UK x DS1 (P7[5], G2) UK x P (P7[5], G3) UK x ST3 (P7[5], G4)	NIH, 美國	預計直接與中國印度及巴西等國合作疫苗生產
UK	六價人—牛基因重組疫苗： UK x D (P7[5], G1) UK x DS1 (P7[5], G2) UK x P (P7[5], G3) UK x ST3 (P7[5], G4) UK x 1290 (G8) UK x AU32 (G9)	NIH, 美國	研發中
RV3	單價新生兒輪狀病毒減毒疫苗： P2A[6], G3	澳洲墨爾本大學, Biopharma, 印尼	抗原性不佳
116E I321	單價新生兒輪狀病毒減毒疫苗： 116E: P8[11], G9 I321: P[11], G10	Bharat/印度-美國 consortium	116E的VP4基因來自牛；而I321為牛輪狀病毒，但其中二段基因來自人輪狀病毒
VLP	類病毒顆粒的非活性成份型疫苗	美國baylor醫學院	研發中：動物研究成果不錯
DNA	結構蛋白基因	美國麻州醫學院	研發中：動物研究成果不錯

狀病毒間，也有不同效果的交叉保護效果（異型血清型抗體—heterotypic）。此類型的疫苗於人體試驗的效果並不理想，因此發展受阻。目前僅蘭州疫苗（羊的輪狀病毒LLR～G10P[12]）屬於動物型的減毒輪狀病毒疫苗；此疫苗於2000年在中國大陸上市，使用於六個月至三歲大嬰幼兒，但僅於部份省份使用。研究顯示此疫苗對G1, G2, G3與G4有60%～80%的交差保護性（Heterotypic）效果，且副作用少。然而對其真正的免疫效果、安全性與有效性等詳細資料並未發表，因此普遍受到質疑。

第二類為以人輪狀病毒為基礎的單價減毒疫苗：早在1980年代初期，葛蘭素史克公司（GSK）即開始輪狀病毒疫苗的研發（如〈表三〉）。最後以幼兒的輪狀病毒株89-12（G1P1A[8]）為基礎，經過多次的繼代培養與減毒，製作而成輪狀病毒疫苗—Rotarix。此疫苗建議於使用於嬰兒6周至6個月大之間的嬰兒，共口服2劑，間隔至少一個月。此疫苗的研究發展，由於受到1998年美國上市的RotaShield（Wyeth）可能導致腸套疊疑慮的影響，因此與另一個輪狀病毒疫苗—RotaTeq（MSD）一樣，對於疫苗安全性的要求（尤其是與腸套疊相關的安全性），都特別的嚴謹。因此，Rotarix與RotaTeq兩種疫苗都羅致了至少七萬名以上的嬰幼兒來參與研究。Rotarix疫苗主要在中南美洲進行，少部份在芬蘭；對於任何嚴重度的輪狀病毒腹瀉的效果為70～72%；對於嚴重的輪狀病毒腹瀉效果則為85%。但在歐洲的後續研究，效果更好（可能是較進步的國家，G1比例高，homotypic的保護更顯著）。在此疫苗於2004年率先在墨西哥與多明尼加上市使用，隨後在中南美洲、歐盟、亞洲、非洲與澳洲等數十個國家也陸續上市使用。

南亞的印度，新生兒感染輪狀病毒嚴重腹瀉與相關是嬰幼兒生命健康上的嚴重威脅。印度的116E輪狀病毒於1985年於New Delhi的群聚感染中被分離出來，其基因型為G9P8[11]，是人與牛

自然基因重組型的輪狀病毒，但只有VP4基因（P8[11]）來自牛，其餘基因片段都來自人的輪狀病毒。同樣由印度發現的另一株新生兒輪狀病毒株—I321（基因型為G10P8[11]），也是人與牛自然基因重組型的輪狀病毒，但9段基因屬於牛輪狀病毒，另2段基因則來自人輪狀病毒。目前以這二種單價人與牛基因重組型的輪狀病毒發展而成的疫苗，單次口服的動物實驗已有不錯的效果。澳洲墨爾本兒童醫院發現的輪狀病毒株—RV3（G3P2A[6]）感染嬰兒，通常並不會腹瀉，但卻可以保護嬰幼兒免於再被感染；單次口服的副作用少，但血清抗體反應不佳。目前以三劑方式投予，免疫反應可提高至54%，而且保護效果不錯。印尼的Bandung公司嘗試提高此疫苗的病毒含量，以進一步改善其效果。

第三類為人與動物輪狀病毒的基因重組型多價輪狀病毒疫苗：包括RotaShield（Wyeth），RotaTeq（MSD）與BRV-TV（NIH, US）三種。1998年8月31日美國FDA通過了惠氏公司的四價人與猴基因重組型輪狀病毒疫苗RotaShield（Wyeth），並納入美國嬰幼兒的常規疫苗接種時程，於二、四與六個月的嬰兒共服用三劑。RotaShield疫苗的病毒株以含有G3血清型的恆河猴輪狀病毒（rhesus rotavirus）為骨幹，然後將G1、G2、與G4血清型的人類輪狀病毒基因，經由病毒培養篩選出基因重組的四價疫苗。RotaShield在美國與芬蘭的研究，對於嚴重腹瀉的保護效果超過九成，但在委內瑞拉則只有七成的效果。1999年，即使已施用了三百萬劑，因為第一劑使用後所發現的腸套疊（Intussusception）的疑慮無法立即釐清，而自動自市場撤回。後續的大規模研究嘗試釐清輪狀病毒（疫苗）與腸套疊的關係，並排除其相關性：首先，輪狀病毒季節性明顯，而腸套疊的病例並未在流行病學上發現有任何的正相關。其次，腸套疊的致病機轉通常是腸道的淋巴結或其它腫塊所形成誘發點，導致腸套疊的發生。已知的呼

吸道腺病毒，其關聯性還高一些。第三，由不同國家腸套疊病例，所切除下來的組織，並未發現輪狀病毒的蹤跡。最後，服用RotaShield併發腸套疊的嬰兒，八成的病例都是在三個月大以後才服用第一劑，而此時腸套疊的自然發生率已開使增加（可以是時間上的巧合，剛好碰在一起）；因此如果第一劑的RotaShield都在出生後的第六週至三個月之間服用，腸套疊發生的機會將大大的減少。基於上述原因RotaShield由BIOVIRx接收後，目前正積極佈局再上市。基於RotaShield的經驗，MSD的RotaTeq疫苗建議第一劑的輪狀病毒疫苗應在出生後的第六週至三個月之間服用，以降低湊巧碰到腸套疊的風險。

表四、輪狀病毒疫苗的比較

動物型的輪狀病毒疫苗		動物與人的輪狀病毒基因重組型疫苗	
代表性疫苗	蘭州疫苗 （中國大陸）	RotaShield（Wyeth, BIOVIRx）	BRV-TV
輪狀病毒來源與基因型	羊: LLR— G10P12	人:G1,G2,G4,P[8] 猴:RRV-G3P[3]	人:G1,G2,G3,G4 牛:P7[5]
接種時程	每年1劑共3劑（6月～3歲）	3劑（2, 4, 6月）	2劑（2, 4月）
疫苗效果 ～任何RV腹瀉 ～嚴重RV腹瀉	NM NM	70% 70～100%	>80%
腸胃道繁殖	很少	很少	很少
病毒排泄	少	少	少
腸套疊危險性	無資料	新研究顯示：三個月大前給予第一劑時，風險降低	未分析
疫苗副作用 ～發燒 ～腹瀉	1.13% 0.33%	<10%	32.4%（vs. 51.6%） 34.7%（vs.47.8%）
小兒麻痺疫苗的影響	無資料	IPV不影響 OPV主要干擾第一劑輪狀病毒疫苗的效果	可能不受影響

1980年代默克公司（MSD）即開始以牛輪狀病毒（WC3）為基礎參與研發輪狀病毒疫苗（如〈表四〉）。2006年美國與歐盟分別通過默克公司（MSD）的五價輪狀病毒疫苗RotaTeq（G1—4P[8]）使用於2、4與6個月大時的嬰兒，共需口服3劑；但目前由於安全性的資料不足，因此尚不建議於八個月以後的幼兒接種使用。RotaTeq可預防或減輕74%的任何程度的輪狀病毒腹瀉，對於嚴重輪狀病毒腹瀉的效果更可以高達98%。而副作用輕微，對於腸套疊的安全性也已証實。

輪狀病毒疫苗的使用：嬰幼兒在4～5個月大後，來自母親抗體的保護力減少、嬰兒本身的免疫功能還在成長中，尚未成熟，

人輪狀病毒減毒的基因重組型疫苗		
	RotaTeq（MSD）	Rotarix（GSK）
	人:G1,G2,G3,G4,P[8] 牛:WC3—G6P7[5]	人:89-12—G1P1A[8]
	3劑（2, 4, 6月） 首劑6～12週,間隔至少4週, 最後一劑需在8個月大前給予	2劑（2, 4月） 首劑6～14週,間隔至少4週, 第二劑需在8個月大前給予
	74% 98%	70～72% 85%
	很少	可
	少（<10%）	部份（～50%）
	與對照組比較，並無增加的危險性 （RR=1.6）	與對照組比較，並無增加的危險性 （RR=0.85）
	（42天內） 19.7%（vs. 19.1%） 40.9%（vs. 43%）	（15天內） 12%（vs.7%） 39%（vs.36%）
	IPV不影響 有些國家已核准可與OPV同時服用	IPV不影響 OPV輕微影響第一劑輪狀病毒疫苗的效果，但建議間隔二週

此時抵抗力弱，加上嬰幼兒在6個月大以後，與外界頻繁接觸，且在地上探索時間長，較易遭受感染，而且通常是初次感染，症狀明顯而且較嚴重。因此如同其它常規疫苗接種一樣，在6個月大至2歲感染的高峰期前接種此疫苗。臺灣已上市的Rotarix（GSK）與RotaTeq（MSD）輪狀病毒疫苗，目前核准使用於嬰兒6週至6個月或8個月大的嬰幼兒。對於年齡符合但特殊情況的接種考慮，美國疫苗接種委員會（ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices）建議如下：

（一）建議接種

1. 餵食母乳不會干擾接種效果
2. 可同時與目前使用的常規疫苗同時接種，而不會相互干擾（DTaP, b型嗜血桿菌疫苗、注射型小兒麻痺疫苗、B型肝炎疫苗、肺炎疫苗等）
3. 輕微疾病不會影響疫苗效果

（二）接種禁忌：

1. 對疫苗成份過敏者或先前口服此疫苗曾有不良反應者

（三）接種時應注意的情況

1. 免疫功能有障礙或不全的病童
2. 中重度疾病時（包括急性腸胃炎）
3. 慢性腸胃道疾病
4. 曾罹患腸套疊的嬰幼兒

（四）接種時應考量或注意的情況

1. 小於37週的早產兒
2. 嬰幼兒家中有同住的免疫功能不全的病患
3. 嬰幼兒家中有同住的孕婦
4. 口服疫苗後容易嘔吐的嬰兒

5. 嬰幼兒接受疫苗後曾住院者

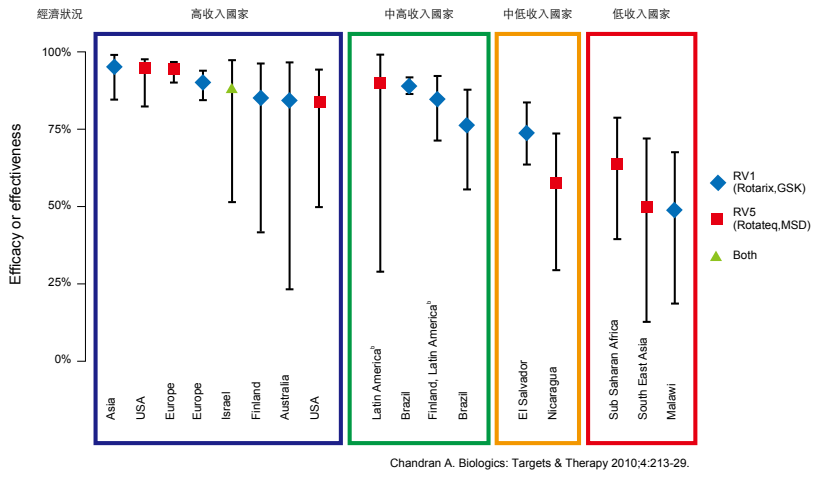
對於白血病及癌症病童、免疫抑制劑治療中的病童、免疫力功能不全的幼兒（包括AIDS）與42天內曾接受血液製劑者（包括免疫球蛋白）等，因安全性資料不足，目前尚不建議接種。因此小朋友若抵抗力不佳、發育不良或免疫力功能障礙的幼兒，使用輪狀病毒疫苗前應該審慎評估。

雖然輪狀病毒在國內的致死率相當低，但是小寶寶生病住院的醫療花費與其他父母請假照顧所需的社會成本，實在難以估計。目前北部地區依據健保局資料庫與醫院腸胃炎的醫療進行研究分析，臺灣中部地區也對幼童輪狀病毒腸胃炎的疾病負擔、醫療花費與流行型別監測進行研究分析，相信能提供臺灣地區使用輪狀病毒疫苗的合理性適當參考。

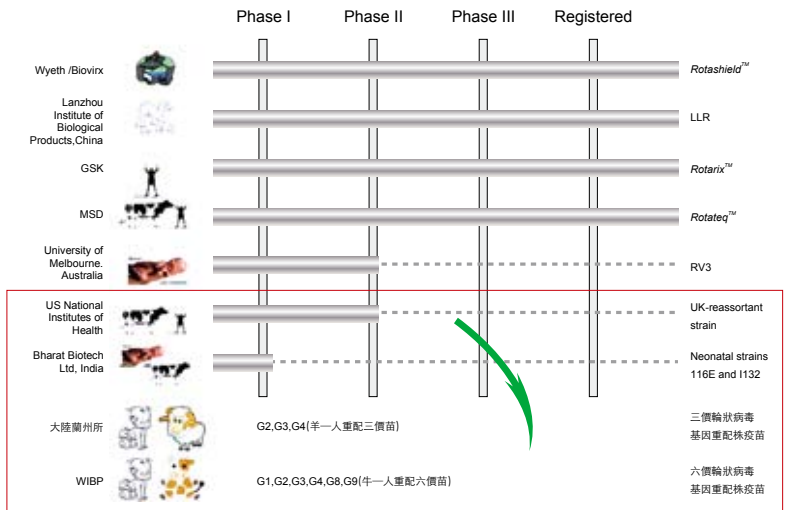
輪狀病毒疫苗未來的挑戰與問題：輪狀病毒疫苗可以降低開發中國家的幼兒被感染的死亡，減少已開發國家醫療的負擔。一旦此疫苗大量使用，後續可能衍生的問題仍需持續的去追蹤與探討：

- （1）輪狀病毒疫苗只能預防眾多腹瀉原因中的其中一種，接種了輪狀病毒疫苗，還是有很多種常見病因的腹瀉，父母會接受嗎？會不會有疫苗效果不好的爭議與困擾？
- （2）Rotarix（GSK）輪狀病毒疫苗的研究著重於開發中國家；而RotaTeq（MSD）輪狀病毒疫苗的研究著重於歐美先進國家，使用於開發中國家是否一樣有效？一旦此二種疫苗大量使用，是否會有輪狀病毒型別改變的問題？〈圖九〉表列不同國家使用輪狀病毒疫苗後的效果比較。
- （3）輪狀病毒疫苗對目前流行的輪狀病毒基因型與新浮現的輪狀病毒基因型別的預防效果？單一效價的Rotarix在此情況是否仍然可以維持良好的保護效果？而五效價的RotaTeq又如何呢？是否需增加為六或七個效價？〈圖十〉表列新的輪狀病

圖九、二種輪狀病毒疫苗在世界不同國家使用的效益評估與比較



圖十、輪狀病毒疫苗的發展與效果比較



毒疫苗發展現況（中國）。

- （4）輪狀病毒感染的年齡層有延後至二至五歲的趨勢，如臺灣、香港與新加坡等。服用此二種輪狀病毒疫苗，即使到4歲的幼兒仍然有不錯的效果（對於嚴重的腹瀉：RotaTeq第一年的保護效果為98%，第二年為88%，第三年又回升至95%）。目前對於八個月大以後的幼兒仍無使用的研究建議。
- （5）輪狀病毒疫苗在世界各國使用至今的監視通報情形顯示，此疫苗仍是安全的（尤其是腸套疊）。

【作者簡介】

陳伯彥

◎現職

臺中榮民總醫院兒童醫學部兒童感染科主任
中華民國小兒科專科醫師
中華民國新生兒科專科醫師
中華民國感染症專科醫師



◎學歷

東海大學生物系畢業
陽明大學學士後醫學系畢業
衛生署感染症研究及訓練計劃班第二期畢業

◎經歷

臺中榮民總醫院兒童醫學部住院醫師
臺北榮民總醫院兒童醫學部與微生物科進修
臺中榮民總醫院兒童醫學部兒童感染科主任
美國亞特蘭大疾病管制及預防中心腸道病毒實驗室研究

【作者簡介】

林捷忠

◎現職

臺中榮民總醫院兒童醫學部兒童腸胃科主任
中華民國小兒科專科醫師
中華民國腸胃科專科醫師

◎學歷

中國醫藥學院醫學系畢業

◎經歷

臺中榮民總醫院兒童醫學部住院醫師
臺北榮民總醫院兒童醫學部進修
美國芝加哥大學附設醫院進修



【參考文獻】

1. Glass RI. New hope for defeating rotavirus. Scientific American 2006;4: 47~55.
2. 彭瑞雲、陳德三、陳炯霖等。母親對嬰兒下痢症處理之實態調查。中兒醫誌 1961;2:289-93.
3. 許瑞雲。臺灣地區小兒下痢症之回顧。中兒醫誌1985;26（6）:492-502.
4. 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（4）:213-20.
5. Lin CL, Huang FY, Chyou SC, Lee HC. Clinical observation of rotavirus gastroenteritis in Children. Acta Paed Sin 1984; 4:407-11.

6. Lo YS, Huang BL, Tsai LY, Lu CC, Chen TS. Clinical observations of infants and children with rotavirus gastroenteritis in southern Taiwan. *J Med Sci* 1988;4 (6) :358-63.
7. 賴玫娟、邱南昌、李聰明、黃富源。兒科輪狀病毒腸胃道感染調查：社區與院內感染之比較，院內感控雜誌1997;7:141-6.
8. 黃秀梅、孫春轉、張瑛瑛、王麗華、楊麗瑟、張上淳、李慶雲。某醫學中心小兒科院內輪狀病毒腸胃炎之十年回顧。院內感控雜誌1997;7:277-84.
9. 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;96:884-889.
10. Chiu TF, Lee CN, Lee PI, Kao CL, Lin HC, Lu CY, Tseng HY, Hsu HL, Lee CY, Huang LM. Rotavirus gastroenteritis in children: 5-year experience in a medical center. *J Microbiol Immunol Infect* 2000;33 (3) :181-6.
11. Tsai CH, Chiu HH, Abe T. Epidemiologic features of rotavirus infection in Taiwan: a review. *Pediatr Int* 2000;42 (4) :411-4.
12. Lee CN, Lin CC, Kao CL, Zao CL, Shih MC, Chen HN. Genetic characterization of the rotaviruses associated with a nursery outbreak. *J Med Virol* 2001;63 (4) :311-20.
13. 李君男。急性腸胃炎致病病毒性因子之探討。行政院衛生署疾病管制局九十二年度科技研究發展計畫（計畫編號：DOH92-DC-1047）
14. 李君男、黃琬婷、急性腸胃炎致病病毒性因子之探討。行政院衛生署疾病管制局九十三年度科技研究發展計畫（計畫編號：DOH93-DC-1009）
15. 吳芳姿、梁淑媛、王明琴。病毒性腹瀉症候群分子檢測監測系統之發展及流行病學研究。行政院衛生署疾病管制局九十四年度科技研究計畫（計畫編號：DOH94-DC-2006）
16. 陳伯彥、李君男、黃立民。臺灣輪狀病毒研究。中國計劃免疫2005年12月第11卷增刊：20～9.
17. Chen Kow-Tong, Chen PY, Tang RB, Huang YF, Lee PI, Yang JY, Chen HY, Bresee J, Erik Hummelman E, Glass RI. Sentinel Hospital Surveillance for Rotavirus Diarrhea in Taiwan, 2001–2003. *J Infect Dis* 2005; 192:S44–8.

18. Podewils LJ, Antil L, Hummelman E, Bresee J, Parashar UD, Rheingans R. Projected cost-effectiveness of rotavirus vaccination for children in Asia. *J Infect Dis* 2005;192:S133~45.
19. Nelson EAS, Tam JS, Yu LM, Ng YC, Bresee JS, Poon KH, Ng CH, Ip KS, Mast TC, Chan KS, Parashar UD, Fok TF, Glass RI. Hospital-based study of the economic burden associated with rotavirus diarrhea in Hong Kong. *J Infect Dis* 2005;192:S64~70.
20. Chen KT, Fan SF, Tang RB, Huang YF, Lee PI, Chen PY, Tang CW, Chen HC. Hospital-based study of the economic burden associated with rotavirus diarrhea in Taiwan. *Vaccine* 2007;25:4266~72. (前瞻性研究)
21. Lu CY, Lauderdale TL, Fang YH, Wang CY, Ho YH, Hung CL, Chang LY, Lee CY, Huang LM. Disease burden and related medical costs of rotavirus infections in Taiwan. *BMC Infect Dis* 2006;6:176~.
22. O' Ryan M, Matson DO. New rotavirus vaccines: renewed optimism. *J Pediatr* 2006;149:448-51.
23. Angel J, Franco MA, Greenberg HB. Rotavirus vaccines: Recent developments and future considerations. *Nature Reviews - Microbiology* 2007;5 (7) :529-39.
24. Kang G. Rotavirus vaccines. *Indian J Med Microbiol* 2006;24 (4) :252-7.
25. The American Academy of Pediatrics. Prevention of Rotavirus Disease: Guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 2007;119:171-82.
26. CDC. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2006;55 (RR-12) .
27. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Jiang B, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, Jiang B, Gentsch J. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006;368: 323-32.
28. Dennehy PH. Rotavirus vaccines—An update. *Vaccine* 2007;25:3137-41.
29. Dennehy PH. Rotavirus Vaccines: An Update. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:839-40.

30. Nakagomi O, Cunliffe NA. Rotavirus vaccines: entering a new stage of deployment. *Current Opinion in Infect Dis* 2007;20:501–7.
31. Buttery JP, Kirkwood C. Rotavirus vaccines in developed countries. *Current Opinion in Infect Dis* 2007, 20:253–8.
32. Kapikian AZ, Simonsen L, Vesikari T, Hoshino Y, Morens DM, Chanock RM, La Montagne JR, Murphy BR. A hexavalent human rotavirus-bovine rotavirus (UK) reassortant vaccine designed for use in developing countries and delivered in a schedule with the potential to eliminate the risk of intussusception. *J Infect Dis* 2005;192:S22–9.
33. Glass RI, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus Vaccines: Targeting the Developing World. *J Infect Dis* 2005; 192:S160–6.
34. Chandran A, Fitzwater S, Zhen A, Santosham M. Prevention of rotavirus gastroenteritis in infants and children: rotavirus vaccine safety, efficacy, and potential impact of vaccines. *Biologics: Targets & Therapy* 2010;4:213–29.
35. Rotavirus Surveillance-Worldwide, 2001–2008. *MMWR* 2008;56 (46) :1255–7.
36. Chandran A, Heinzen RR, Santosham M, Siberry GK. Noscomial rotavirus infection: A systemic review. *Pediatr* 2006;149:441–7.
37. Global networks for surveillance of rotavirus gastroenteritis, 2001–2008 *Weekly Epidemiolo Record* 2008;47 (21) :421–8.