

2008~2009 年 北台灣幼兒的腸病毒 71 型發生率

羅淑婷¹ 江百善¹ 黃美棕¹ 劉冠嫻¹ 曹國倩² 林奏廷² 李敏西²

¹國家衛生研究院 ²長庚兒童醫院

前 言

腸病毒 71 型於 1969 年在美國加州首次被分離出來，自此，全世界陸續傳出感染個案。感染腸病毒 71 型的幼兒大部分呈現輕微症狀，如手足口症，少數有神經與心肺器官的併發症[1,2]。近期的研究結果指出腸病毒 71 型感染引發的中樞神經系統併發症會造成運動統合及智能障礙[3,4]。全世界腸病毒 71 型有兩種流行型態：(1) 輕度流行伴隨少數中樞神經病變的病例與低致死率；(2) 重度流行伴隨多數中樞神經病變的病例與高致死率[1]。腸病毒 71 型重度流行的事件有：1975 年的保加利亞大流行伴隨 44 例死亡[5]、1978 年的匈牙利大流行伴隨 45 例死亡[6]、1997 年的馬來西亞大流行伴隨 29 例死亡[7]、1998 年的台灣大流行伴隨 78 例死亡[8]、2000 年的新加坡大流行伴隨 5 例死亡

[9]，在 2007~2009 年間，中國更發生了超過 100 例死亡的流行疫情[10-12]。台灣自 1998 年發生嚴重的全國性腸病毒 71 型疫情以來，又分別於 2000~2001 年、2004~2005 年和 2008~2009 年持續發生大流行[12-22]。

目前尚未有抗腸病毒 71 型的藥物，所以研發腸病毒 71 型疫苗成為台灣及中國的重點衛生政策，目前已有數個機構正在亞洲進行腸病毒 71 型疫苗臨床試驗[12]。為了設計腸病毒 71 型疫苗臨床試驗，腸病毒 71 型年齡別發生率的資料是必需的，此資料可以確認施打疫苗的年齡層、估算感染腸病毒的醫療負擔、選擇臨床試驗的評估指標 (endpoints) 及估算臨床試驗樣本數目。自 1998 年腸病毒在台灣造成大流行後，行政院衛生署疾病管制局 (CDC) 隨即建立腸病毒偵測系統，當年，感染腸病毒 71 型重症

年齡別發生率在 0~6 個月大、7~12 個月大、13~24 個月大及 25~36 個月大分別為每 10 萬人口 27.3、37.1、30.0、23.1 [23]，此結果顯示，腸病毒 71 型重症的幼兒年齡別發生率太低，不適合作為臨床試驗的評估指標。因此，感染腸病毒 71 型的輕度症狀 (包括疱疹性咽峽炎與手足口症) 可能較為適合，但至今台灣仍無腸病毒 71 型輕度症狀的年齡別發生率，因此，本研究自 2006 年開始執行前瞻性世代研究，評估北台灣幼兒感染腸病毒 71 型的年齡別發生率。

研究方法

根據赫爾辛基宣言，本計畫通過長庚人體試驗委員會的審查，由研究團隊向每位參與新生兒的母親解釋計畫內容、目的、方法及參與者的隱私與保護權益，再由參與者的母親親自填妥知情同意書。

研究族群

自 2006 年，本研究邀請在長庚醫院接受產前檢查的孕婦參與，收集產婦靜脈血與新生兒臍帶血，並於幼兒 6 個月、12 個月、24 個月、36 個月及 48 個月大時，定期採集靜脈血，以測量母親及新生兒血清中腸病毒 71 型中和抗體的變化。研究期間，每月有 20~30 位幼兒定期回診，

同時衛教幼兒父母，當幼兒身體出現疑似腸病毒感染症狀時 (疱疹性咽峽炎或手足口症)，請父母聯絡研究團隊。腸病毒流行期間，研究團隊主動以電訪、手機簡訊及 e-mail 聯絡幼兒父母，若幼兒身體出現疑似腸病毒感染的症狀，即採集幼兒的喉頭拭子，以進行病毒分離。先前的研究證實，喉頭拭子的病毒分離率比從直腸或糞便檢體敏感度更佳[12]，因此，本研究採集喉頭拭子進行病毒分離。本研究著重在幼兒 3 歲前的腸病毒 71 型發生率。

統計分析

本研究在 2006 至 2007 年間沒有發現腸病毒 71 型感染病例[22]，故以 2008 與 2009 年的觀察為基礎 (時間：以人月為單位)，統計方法採 Poisson distribution 估算年齡別發生率之 95% 信賴區間[27]。以二項式精確分佈 (binominal exact distribution) 計算參與者腸病毒 71 型累積發生率之 95% 信賴區間。中和抗體效價在對數轉換 (log-transformed) 後，計算其幾何平均效價 (GMT) 和 95% 信賴區間。對於類別或序位變項，以卡方檢定，Fisher's exact test 或是 Mantel-Haenszel 卡方趨勢檢定法檢定之。以上使用 Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA) 或是 SAS (SAS Institutes, Cary, NC, USA) 執行統計分析。

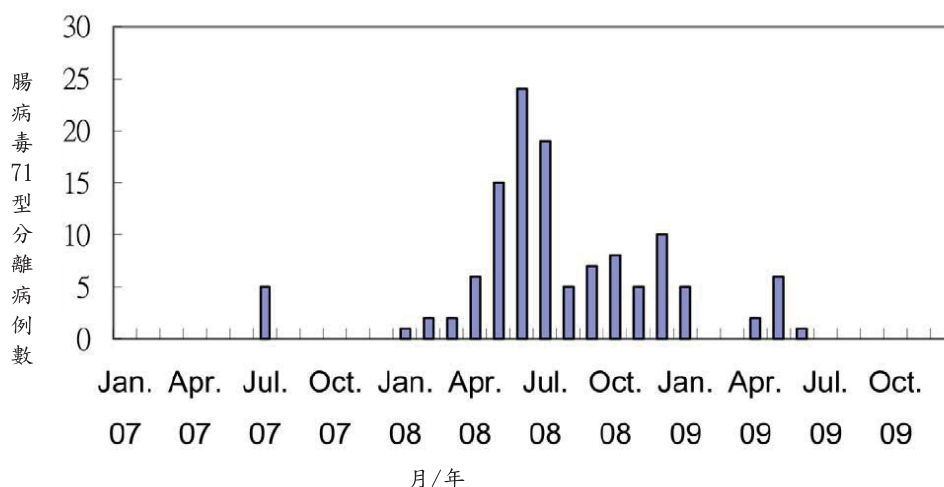
研究結果

腸病毒監測系統-長庚醫院住院病例

從 2007 至 2009 年，長庚醫院例行收集疑似感染腸病毒而住院的幼兒檢體。對 4,691 位住院幼兒檢體進行腸病毒培養，三年間，腸病毒分離率每年依序為 14% (207/1,475)、21% (420/1,969) 和 15% (181/1,247)。從 2007 年住院幼童分離出腸病毒 71 型有 5 位，2008 年有 140 位，2009 年有 14 位。於 2007 年，只在 7 月偵測到 5 位散發性病例，直至 2008 年 1 月，感染腸病毒 71 型的住院幼童人數開始增加，接著病例數在 6 月份達到高峰，該波流行持續到 2009 年 7 月才消失 (圖一)。整體來看，流行趨勢與本研究團隊於同期間所執行的世代研究結果是一致。

世代研究的實驗診斷

自 2006 年 6 月至 2009 年 1 月總共招募 749 位新生兒，在 2008~2009 年期間，經臨床診斷發現 124 位疱疹性咽峽炎和 9 位手足口症，其中 128 位幼兒採集喉頭拭子或血清檢體進行實驗室診斷。另外，20 位幼兒只有發燒、上呼吸道疾病和病毒疹，我們也採集檢體做病毒分離或血清學診斷。在 118 位疑似感染腸病毒的幼兒中，40 位 (34%) 分離出腸病毒，其中 5 位是腸病毒 71 型。20 位感染腸病毒 71 型的幼兒中，包括 5 位疱疹性咽峽炎，6 位手足口症及 9 位是非特異性症狀 (表一)，感染的幼兒皆沒有併發症。20 位感染腸病毒 71 型的幼兒，血清中和抗體皆呈現陽轉，有 9 位幼兒在急性期採集喉頭拭子，5 位經由病毒分離確定是腸病毒 71 型感染，2 位則是巨細胞病毒感染，就偵測腸病



圖一 2007~2009 年長庚紀念醫院住院幼兒腸病毒 71 型分離病例數

表一 2008~2009 年北台灣幼兒感染腸病毒 71 型的實驗室診斷結果

| 臨床症狀 | 個案數 | 感染腸病毒 71 型診斷分析 | | |
|--------|-----|----------------|-------------|-------------|
| | | 病毒分離 n/N (%) | 血清 n/N (%) | 混和 n/N (%) |
| 疱疹性咽峽炎 | 124 | 2/100 (2.0) | 5/93 (5.4) | 5/119 (4.2) |
| 手足口症 | 9 | 3/6 (50) | 6/9 (67) | 6/9 (67) |
| 其他* | 20 | 0/12 (0) | 9/18 (50) | 9/20 (50) |
| 總數 | 153 | 5/118 (4.2) | 20/120 (17) | 20/148 (16) |

*發燒、上呼吸道疾病和病毒疹

毒 71 型感染的敏感度來說，腸病毒分離率是明顯低於血清陽轉率 (4.2% 和 16.7%, $P < 0.01$, Fisher's exact test)。另外，有 8 位無症狀的幼兒被偵測出血清抗體陽轉。

腸病毒 71 型發生率

在 2008 年 1 月至 2009 年 12 月追蹤期間，回診個案數在 6 個月大、12 個月大、24 個月大、36 個月大分別有 307 位、391 位、294 位及 66 位幼兒回診。各年齡層追蹤率分別為 73%、67%、55% 及 51%。本計畫追蹤漏失的主因為參與幼兒害怕抽血而拒絕。如表二結果顯示，幼兒感染腸病毒 71 型年齡別發生率隨著年齡增加而上升，腸病毒 71 型年齡別發生率在 0~6 個月大、7~12 個月大、13~24 個月大及 25~36 個月大依序為每 100 人年 1.71、4.09、5.74 及 4.97。表三為腸病毒 71 型累積感染率在 6 個月大、12 個月大、24 個月大及 36 個月大分別為每 100 人 0.65、2.05、6.46 及 15.15。7 位幼童感染腸病毒 71 型的年齡是在 7~12 個月之間，當中 2 位幼兒

無腸病毒的臨床症狀，另 5 位則有。這 2 位無腸病毒症狀的幼兒，臍帶血與母體靜脈血皆呈現腸病毒 71 型中和抗體陽性，但 6 個月大時即已衰退至無法偵測。相對的，5 位有症狀的幼兒中，只有 2 位偵測到臍帶血呈現腸病毒 71 型中和抗體陽性反應，但同樣在 6 個月大時，抗體效價衰退至無法偵測。2 位有症狀的幼童，腸病毒 71 型感染的時間分別為 7 個月與 9 個月齡，另 3 位幼兒感染的時間分別為 7 個月、8 個月與 9 個月齡。

討 論

腸病毒 71 型仍持續威脅亞洲地區幼兒的健康，基於公共衛生上的重要性，研發腸病毒 71 型疫苗已成為台灣與中國大陸的首要衛生政策。設計腸病毒 71 型疫苗的臨床試驗，必須以年齡別發生率確認施打對象與選擇臨床試驗的評估指標，本研究發現，在腸病毒流行期間，腸病毒 71 型感染的機率於 6 個月大以後開始有顯著增加，該情況與 6 個月大幼兒體內的腸

表二 2008~2009 年北台灣幼兒感染腸病毒 71 型的年齡別發生率

| 年齡(月) | 追蹤人數(人月) | 感染人數 | | | 發生率* (95% 信賴區間 [§]) |
|-------|------------|------|------|----|----------------------------------|
| | | 有症狀 | 無症狀* | 總數 | |
| 0~6 | 307 (1407) | 0 | 2 | 2 | 1.71 (0.21, 6.16) |
| 7~12 | 391 (2052) | 5 | 2 | 7 | 4.09 (1.65, 8.43) |
| 13~24 | 294 (3343) | 13 | 3 | 16 | 5.74 (3.28, 9.33) |
| 26~36 | 66 (724) | 2 | 1 | 3 | 4.97 (1.03, 14.53) |
| 總數 | | 20 | 8 | 28 | |

* 無症狀感染定義為未呈現臨床症狀者且腸病毒 71 型血清中和抗體陽轉

每 100 人年

§ 95% 信賴區間是以 Poisson distribution 計算

表三 2008~2009 年北台灣幼兒感染腸病毒 71 型的累積發生率

| 採血年齡(月) | 幼兒追蹤人數 | 各年齡層感染人數(月) | | | | | 發生率* (95% 信賴區間 [#]) |
|---------|--------|-------------|------|-------|-------|----|----------------------------------|
| | | 0~6 | 7~12 | 13~24 | 25~36 | 總數 | |
| 6 | 307 | 2 | | | | 2 | 0.65 (0.08,2.33) |
| 12 | 391 | 1 | 7 | | | 8 | 2.05 (0.89,3.99) |
| 24 | 294 | | 3 | 16 | | 19 | 6.46 (3.94,9.91) |
| 36 | 66 | | | 7 | 3 | 10 | 15.15 (7.51, 26.10) |

* 每 100 人

95% 信賴區間是以二項式精確分佈計算

病毒 71 型母體抗體衰退及疾病管制局的全國性監測資料是一致[23-24]。本計畫追蹤新生兒 3 年後，36 個月大的幼兒腸病毒 71 型累積感染率為 15%，這樣的結果與 1998 年台灣流行後的血清盛行率一致[23,28]。在我們的追蹤研究中，36 個月大幼兒追蹤率為 51%，漏失追蹤率的主要因為幼兒拒絕提供血液檢體。在偵測嬰幼兒腸病毒感染症狀上總共有 28 位個案感染腸病毒 71 型，有 17 位 (61%) 持續回診追蹤，整體而言，感染腸病毒 71 型之追蹤率與未感染的幼兒僅有些微

不同。因此，漏失追蹤在我們的研究不太可能造成顯著的偏差。然而，本研究在 2008~2009 年間的北台灣進行，但南台灣腸病毒 71 型重症個案比北台灣多，因此將研究結果推估至全台灣時需要更加謹慎。

在所有感染腸病毒 71 型的嬰幼兒中，29% 的幼兒是沒有明顯症狀的，32% 出現非特異性症狀，39% 則出現疱疹性咽峽炎或是手足口症。張鑾英等人在 1999 年的研究結果指出，484 位小於 6 歲且腸病毒 71 型血清中和抗體呈現陽性的幼兒中，29% 呈

現疱疹性咽峽炎或是手足口症，71%則是無症狀[23]。根據 2001~2002 年間以醫院為基礎的個案發現 (case finding) 研究，在 183 位感染腸病毒 71 型且年齡小於 18 歲的幼兒中，6% 是無症狀的、13% 呈現非特異性的臨床症狀、71% 有疱疹性咽峽炎或是手足口症[14]。由於不同的研究設計，年齡族群，實驗室診斷與研究期間的腸病毒 71 型流行株基因型，我們很難將本研究與前兩個研究一併比較。然而，回溯性研究不能區別非特異性症狀之腸病毒 71 型感染者與無症狀感染者，在醫院尋找個案的研究，更可能低估無症狀感染的比例。因此本前瞻性追蹤研究的結果應較能反應社區幼兒感染腸病毒 71 型的情況。由於樣本數少，我們的前瞻性世代追蹤研究未觀察到腸病毒 71 型併發症的個案。在以醫院為基礎的個案發現研究，在 183 位感染腸病毒 71 型且小於 18 歲的幼兒中，21% 的病例發生併發像是腦膜炎和腦炎的神經性合併症[14]。1998 年呂氏等人的橫斷性血清調查指出，台灣 130,617 幼童裡，年紀小於 3 歲且感染腸病毒 71 型者中，有 273 位 (0.21%) 發生中樞神經合併症[28]。整體來說，在以醫院為基礎的個案發現研究中可能會高估腸病毒 71 型有中樞神經合併症的比例。值得注意的是，我們發現 2 位 6 個月大以前的幼兒感染腸病毒 71 型且未出現症狀，其中一位在出生時、6 個月大和 12 個月大時的腸病毒 71

型血清中和抗體效價分別是 16、256 和 32，而另一位雖在 12 個月大時未收集到血清檢體，其出生時及 6 個月大的效價是小於 8 與 128，但。張氏[23]也發現幼兒年齡小於 6 個月時，腸病毒 71 型無症狀感染的機率較年齡大於 6 個月者多。即使來自母體的中和抗體在 6 個月大時已衰退到檢測不到的濃度，但這樣的觀察結果，暗示著母體抗體或許能提供幼兒保護力，避免感染所引發的臨床症狀。

目前實驗室診斷腸病毒 71 型感染的標準方法包含病毒分離和血清中和抗體檢驗，以醫院為基礎的研究指出，就偵測腸病毒 71 型感染而言，血清中和抗體檢測 (效價 4 倍上升) 較病毒分離敏感[12]，此與我們研究結果一致。然而，血清中和抗體試驗需要收集配對血清，實不容易取得。很多研究結果發現，在偵測腸病毒 71 型感染時，單一血清檢體之 IgM 檢測比病毒分離有更高的敏感性，但主要的缺點是有很高的偽陽性，尤其易受感染克沙奇病毒 A16 型的干擾[29,30]。除此之外，分子檢驗也比病毒分離有更高的敏感度，但成本相對的更高[31-33]。我們的研究是藉由收集血清檢體來偵測有無腸病毒 71 型感染，此方法的敏感度優於分子檢測。整體而言，僅使用病毒分離來檢測腸病毒 71 型感染的腸病毒監測系統會顯著低估腸病毒 71 型之疾病負擔[7-9]。然而，幼兒接種疫苗所誘發的腸病毒 71 型抗體勢必混淆血清學

診斷，因此，病毒分離與分子檢測在腸病毒檢測與分型上，仍屬必要。總而言之，整合性的實驗室診斷對全國性腸病毒監測系統實為必要，才能使各實驗室間的診斷資料可以相互比較[12]。

如同小兒麻痺病毒，對於流行疫區或國家在防治腸病毒 71 型的相關疫情上，疫苗預防接種是最符合經濟效益的衛生介入手段。在台灣，腸病毒 71 型疫苗接種對象將是 6 個月以下的幼兒較為恰當[23,24]。本前瞻性世代追蹤研究發現，疱疹性咽峽炎/手足口症對腸病毒 71 型疫苗臨床試驗是評估的指標。在腸病毒流行期間，腸病毒 71 型在 36 個月大的累積發生率為 15%，無症狀的比率為 29%，該數值對疫苗臨床試驗設計相當重要。許多機構正在亞洲執行腸病毒 71 型疫苗臨床試驗，幼兒的腸病毒 71 型疫苗預防接種已在不遠的未來[12]。為了將腸病毒 71 型疫苗成功引進流行地區，實需釐清各國腸病毒 71 型的流行病學[34,35]，本前瞻性研究將有助於其他國家設計相關研究與臨床試驗。

致 謝

感謝參與本計畫的嬰幼兒與母親，林口長庚醫院產科與小兒科醫療團隊的協助，以及台灣疾病管制局提供腸病毒病毒株。

參考文獻

1. Bible JM, Pantelidis P, Chan PK, et al: Genetic evolution of enterovirus 71: epidemiological and pathological implications. *Rev Med Virol* 2007;17:371-9.
2. Schmidt NJ, Lennette EH, Ho HH: An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system. *J Infect Dis* 1974;129:304-9.
3. Huang MC, Wang SM, Hsu YW, et al: Long-term cognitive and motor deficits after enterovirus 71 brainstem encephalitis in children. *Pediatrics* 2006;118:1785-8.
4. Chang LY, Huang LM, Gau SS, et al: Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* 2007;356:1226-34.
5. Shindarov LM, Chumakov MP, Voroshilova MK, et al: Epidemiological, clinical, and pathomorphological characteristics of epidemic poliomyelitis-like disease caused by enterovirus 71. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1979;23:284-95.
6. Nagy G, Takatsy S, Kukan E, et al: Virological diagnosis of enterovirus type 71 infections: experiences gained during an epidemic of acute CNS diseases in Hungary in 1978. *Arch Virol* 1982;71:217-27.
7. Chan LG, Parashar UD, Lye MS, et al: Deaths of children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in sarawak, malaysia: clinical and pathological characteristics of the disease. For the Outbreak Study Group. *Clin Infect Dis* 2000;31:678-83.
8. Ho M, Chen ER, Hsu KH, et al: An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. *N Engl J Med* 1999;341:929-35.
9. Chan KP, Goh KT, Chong CY, et al: Epidemic hand, foot and mouth disease caused by human enterovirus 71, Singapore. *Emerg Infect Dis* 2003;9:78-85.
10. Zhang Y, Tan XJ, Wang HY, et al: An outbreak of hand, foot, and mouth disease associated with subgenotype C4 of human enterovirus 71 in Shandong, China. *J Clin Virol* 2009;44:262-7.

11. World Health Organization: Outbreak news. Enterovirus, China. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;83:169-70.
12. Lee MS, Chang LY: Development of enterovirus 71 vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2010;9:149-56.
13. Lin TY, Twu SJ, Ho MS, et al: Enterovirus 71 outbreaks, Taiwan: occurrence and recognition. *Emerg Infect Dis* 2003;9:291-3.
14. Chang LY, Tsao KC, Hsia SH, et al: Transmission and clinical features of enterovirus 71 infections in household contacts in Taiwan. *JAMA* 2004;291:222-7.
15. Chen SC, Chang HL, Yan TR, et al: An eight-year study of epidemiologic features of enterovirus 71 infection in Taiwan. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:188-91.
16. Kung SH, Wang SF, Huang CW, et al: Genetic and antigenic analyses of enterovirus 71 isolates in Taiwan during 1998-2005. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:782-7.
17. Tseng FC, Huang HC, Chi CY, et al: Epidemiological survey of enterovirus infections occurring in Taiwan between 2000 and 2005: analysis of sentinel physician surveillance data. *J Med Virol* 2007;79:1850-60.
18. Huang SC, Hsu YW, Wang HC, et al: Appearance of intratypic recombination of enterovirus 71 in Taiwan from 2002 to 2005. *Virus Res* 2008;131:250-9.
19. Huang YP, Lin TL, Kuo CY, et al: The circulation of subgenogroups B5 and C5 of enterovirus 71 in Taiwan from 2006 to 2007. *Virus Res* 2008;137:206-12.
20. Lin KH, Hwang KP, Ke GM, et al: Evolution of EV71 genogroup in Taiwan from 1998 to 2005: an emerging of subgenogroup C4 of EV71. *J Med Virol* 2006;78:254-62.
21. Huang SW, Hsu YW, Smith DJ, et al: Reemergence of enterovirus 71 in 2008 in Taiwan: dynamics of genetic and antigenic evolution from 1998 to 2008. *J Clin Microbiol* 2009;47:3653-62.
22. Lee MS, Lin TY, Chiang PS, et al: An investigation of epidemic enterovirus 71 infection in Taiwan, 2008: clinical, virologic, and serologic features. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:1030-4.
23. Chang LY, King CC, Hsu KH, et al: Risk factors of nterovirus 71 infection and associated hand, foot, and mouth disease/herpangina in children during an epidemic in Taiwan. *Pediatrics* 2002;109:88.
24. Luo ST, Chiang PS, Chao AS, et al: Enterovirus 71 maternal antibodies in infants, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2009;15:581-4.
25. Tsao KC, Huang CG, Huang YL, et al: Epidemiologic features and virus isolation of enteroviruses in Northern Taiwan during 2000-2008. *J Virol Methods* 2010;165:330-2.
26. Huang ML, Chiang PS, Luo ST, et al: Development of a high-throughput assay for measuring serum neutralizing antibody against enterovirus 71. *J Virol Methods* 2010;165:42-5.
27. Greenland S, Rothman KJ: Introduction to categorical statistics. In: Rothman KJ, Greenland S, eds. *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1998:231-52.
28. Lu CY, Lee CY, Kao CL, et al: Incidence and casefatality rates resulting from the 1998 enterovirus 71 outbreak in Taiwan. *J Med Virol* 2002;67:217-23.
29. Tsao KC, Chan EC, Chang LY, et al: Responses of IgM for enterovirus 71 infection. *J Med Virol* 2002;68:574-80.
30. Wang SY, Lin TL, Chen HY, et al: Early and rapid detection of enterovirus 71 infection by an IgM-capture ELISA. *J Virol Methods* 2004;119:37-43.
31. Singh S, Chow VT, Phoon MC, et al: Direct detection of enterovirus 71 (EV71) in clinical specimens from a hand, foot, and mouth disease outbreak in Singapore by reverse transcription-PCR with universal enterovirus and EV71-specific primers. *J Clin Microbiol* 2002;40:2823-7.
32. Tsao LY, Lin CY, Yu YY, et al: Microchip, reverse transcriptionpolymerase chain reaction and culture methods to detect enterovirus infection in pediatric patients. *Pediatr Int* 2006;48:5-10.
33. Perez-Velez CM, Anderson MS, Robinson CC, et al: Outbreak of neurologic enterovirus type 71 disease: a diagnostic challenge. *Clin Infect Dis* 2007;45:950-7.
34. Hadler SC, Cochi SL, Bilous J, et al: Vaccination in developing countries. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co. 2004:1407-41.
35. Lee MS, Walker RE, Mendelman PM: Medical burden of respiratory syncytial virus and parainfluenza virus type 3 infection among US children. Implications for design of vaccine trials. *Hum Vaccine* 2005;1:6-11.