

## 신생아에서 로타바이러스 위장관염의 임상양상에 대한 고찰

포천중문의과대학교 소아과학교실

박신이 · 권혜옥 · 이준호 · 정수진

### Clinical Features of Rotaviral Gastroenteritis in Neonates

Shin-I Park, M.D., Hae Oak Kwon, M.D., Jun Ho Lee, M.D. and Su Jin Jung, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Pochon CHA University, Sunghnam, Korea

**Purpose :** Rotavirus is the main cause of infantile diarrheal disease worldwide, especially in patients 3-24 months of age. Infants younger than 3 months of age are relatively protected by transplacental antibody. So the purpose of this study is to evaluate the clinical features and severity of neonatal rotaviral gastroenteritis less than 1 month of age.

**Methods :** A retrospective chart review was established of 62 neonates less than 1 month of age and with a diagnosis of rotaviral gastroenteritis who had been admitted to Pochon CHA University between June 2002 through July 2004. The rotavirus was examined by stool latex agglutination.

**Results :** During 2 years, the total number of admitted patients for rotaviral gastroenteritis was 688 and among these, less than 1 month of age accounted for 9%(62). The occurrence was generally even distribution from January to July( $7.14 \pm 1.0$ ) but since then decreased( $2.4 \pm 1.8$ ). The most common chief complaint was mild fever(46%) when admitted which subsided within 1 hospital day in most patients. 4 patients had seizure and cyanosis with no typical symptoms of rotaviral gastroenteritis. During admission, all the patients had diarrhea. 17% of the patients had leukocytosis and positive C-reactive protein. In one patient, stool occult blood test was positive but there was no necrotizing gastroenteritis evidence. The mean period of hospital day was  $5.8 \pm 2.5$  and breast-milk feeding was 62.9%.

**Conclusion :** Neonatal rotaviral gastroenteritis is not a rare disease. Most patients have fever and diarrhea and improve through conservative therapy but a few patients may have severe complications so we must be more cautious about the hygiene for prevention.

(Korean J Pediatr 2005;48:1121-1125)

**Key Words :** Rotavirus, Neonates

### 서 론

로타바이러스 위장관염(rotaviral gastroenteritis)은 소아에서 설사를 일으키는 가장 흔한 질환<sup>1)</sup>이다. 수양성 설사가 개발 도상국에서는 소아 사망의 주요 인자임에도 불구하고 그 원인 규명이 만족스럽지 못하다가 1970년 초반, 전자 현미경이 설사증환아의 대변 검사에 도입되면서 바이러스가 위장관염의 중요한 원인이라는 사실이 밝혀졌으며<sup>2)</sup> Flewett 등<sup>3)</sup>은 그 모양이 수레

바퀴 같아서 라틴어를 사용하여 로타바이러스라 명명하였다. 오늘날 로타바이러스는 세계 도처에서 급성 위장관염으로 입원한 영유아에게 가장 흔한 원인이 증명되었으며<sup>4)</sup> 주 연령층은 3개월에서 24개월 사이의 영아들에게 가장 호발하며 상기도 증상 및 중등도의 발열과 구토로 증상이 시작되며 이어서 수양성 설사가 5-7일간 지속되나 대부분 보존적 치료로 호전되는 양상을 보인다. 우리나라를 비롯한 온대 지방에서는 가을에 발생하여 겨울까지 그 정점에 달하며<sup>5, 6)</sup> 급성기에는 물론 회복이 지연되는 경우 어린이의 영양 및 성장 발육에 영향을 가져 올 수 있으므로 소아의 보건학적 측면에서 중요한 질병이다<sup>7)</sup>. 신생아에서의 감염은 1975년에 Chrystie 등<sup>8)</sup>에 의해 처음 보고된 후 원내 감염의 주요한 원인균으로 알려졌고, 특히 온도와 습도가 일정한 신생아실에서도 연중 일정하게 감염이 보고되고 있다<sup>9)</sup>. 신생아는 소아에 비해 감염 빈도가 낮고 경미한 경과를 취하나 드물게

본 논문의 요지는 2004년 제54차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연 발표하였음.

접수 : 2005년 6월 1일, 승인 : 2005년 8월 2일

책임저자 : 정수진, 포천중문의과대 분당 차병원 소아과

Correspondence : Su Jin Jung, M.D.

Tel : 031)780-5224 Fax : 031)780-5239

E-mail : jinped@hanmail.net

괴사성 장염과 같은 심각한 합병증 등을 일으킬 수 있다<sup>10)</sup>. 따라서 저자들은 로타바이러스 위장관염에 이환된 1개월 미만 신생아군이 나타내는 다양한 임상 양상 및 질병의 심각도를 알아보고자 본 연구를 계획하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2002년 6월부터 2004년 7월까지 포천중문의과대학교 분당 차병원 소아과 외래를 통해 로타바이러스 위장관염으로 입원한 1개월 미만의 신생아 62명을 대상으로 하였다. 신생아실과 신생아 중환자실내에서 대변 검사로 확인된 환아는 제외하였으며 외래를 통해 입원한 경우만을 대상으로 하였다. 패혈증 소견(혈액 배양 검사 양성), 대변 배양 검사 양성 소견을 보인 환아는 대상에서 제외하였다.

### 2. 방법

모든 환아에서 입원 2일 이내에 로타바이러스 항원 검사 및 대변내 세균 배양 검사를 시행하였고 로타바이러스 위장관염은 Group A VP6 Protein Ag을 이용한 In Vitro immunochromatographic test(주식회사 에스디, 검체 희석액내 로타바이러스 농도가  $3.9 \times 10^{2.0}$  TCID<sub>50</sub>/mL 이상인 경우 검출 될 수 있음)를 통하여 진단하였고 임상 기록지는 후향적으로 분석하였다.

## 결 과

### 1. 로타바이러스 위장관염으로 입원한 1개월 미만 환아수

전체 로타바이러스 위장관염으로 입원한 환아수는 688명이었으며 그 중 1개월 미만의 환아수는 62명(9.0%)이었다. 최소 발병 연령은 생후 4일된 신생아였으며 대부분의 환아는 생후 5일에서 20일 사이에 발병하였다.

### 2. 성별분포

남아는 38명(61.3%), 여아는 24명(38.7%)으로 남아에서 더 많은 수를 보였다.

### 3. 평균 재원 일수

$5.8 \pm 2.5$ 일(3-15일)로 대부분의 환아에서 보존적인 치료만으로 잘 반응하여 3-5일 이내에 증상이 호전되어 퇴원하였고 10일 이상 입원 기간이 길었던 환아는 4명으로 설사와 수유량 감소 등의 증상 지속으로 인하여 재원 기간이 연장되었다.

### 4. 입원 당시 주증상

입원 당시의 주증상은 원인을 알 수 없는 발열이 가장 많았으며(29명, 49%) 이때 체온은 37.5-38°C 사이의 미열을 보였으며 대부분 환아에서 내원 당일을 기점으로 발열 증상은 호전이

되어 다른 패혈증의 진단 검사는 불필요하였다. 3명의 환아에서는 입원 3일째까지 발열이 지속되어 패혈증에 대한 검사와 치료를 시행하였으나 검사 결과는 모두 음성이었다. 그 다음으로 위장관염의 주증상인 설사(28명, 45%)와 구토(19명, 30%) 소견을 보였다. 그러나 내원 당시에는 설사나 구토의 증상 없이 수유량 감소나 복부 팽만 소견만을 보인 경우도 각각 8명(13%), 4명(6%)씩 존재하였다. 소화 기계 외의 비특이적 증상으로는 경련과 청색증을 주소로 외래를 내원한 경우가 각각 2명씩 존재하였다. 경련 증상을 동반한 생후 30일과 20일된 남아에서는 내원 당일 한차례씩의 전신성 강직 간대 발작이 1-5분 정도 지속되었으며 특별히 발열 증상이나 기타 특이 증상은 동반하지 않았고 내원 후 주증상은 설사였다. 환아들 모두 출산력이나 산모력 그리고 가족력은 특이 소견 없었으며 자기 공명 영상 검사, 뇌파 및 뇌 척수액 검사 모두 정상 소견을 보였다. 한편 청색증 소견을 나타낸 각각 생후 4일된 남아와 여아에서는 수유시에 전신 또는 입술에서 청색증 소견을 보였으며 입원 후 주증상은 역시 설사였고 환아들의 뇌 초음파, 심 초음파, 배양 검사상 모두 특이 소견 나타나지 않았다(Table 1).

### 5. 입원 후 나타난 주증상

입원한 모든 환아에서 설사 소견을 보였으며 이와 함께 구토가 가장 흔하게 동반되었고(10명, 16%) 발열이 12%(8명)에서 동반되었으나 대부분 입원 이틀째에 호전되었다. 내원 3일 후까지 지속된 경우가 3명(4.8%) 있었으며 이 환아들에서 특별히 배양 검사 양성 소견이나 다른 동반 증상의 악화 보이지 않았으며 내원 3일 이내에는 모든 환아에서 발열 증상의 호전을 보였다. 수유량의 감소(5명, 8%)는 입원 이틀째에 대부분 호전되었다. 복부 팽만을 보인 환아는 2명이었으며 복부 초음파 검사는 시행하지 않았다.

### 6. 기타 혈액학적 소견에 따른 결과

백혈구 수치가 증가( $15,000/\mu\text{L}$  이상)된 경우와 C-reactive protein이 양성(0.3 mg/dL 이상)인 경우가 각각 10명(17%)씩 존재하였으나 이 환아들에서 더 심한 임상 증세를 보이지는 않았으며 재원일에서도 유의한 차이는 없었다. 간기능 이상 소견(AST/ALT 98/102 IU/L)이 한 명에서 존재하였고 이 환아에서

**Table 1.** Chief Complaint before Admission

Clinical symptom	Number of the patients(%)
Fever	29(46)
Diarrhea	28(45)
Vomiting	19(30)
Poor oral intake	8(13)
Abdominal distension	4( 6)
Seizure	2(3.2)
Cyanosis	2(3.2)
Total number	62

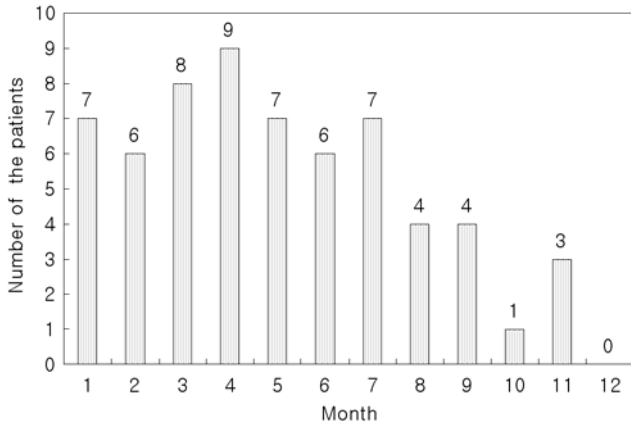


Fig. 1. Distribution of the occurrence in rotaviral gastroenteritis.

간비대 소견은 보이지 않았다. 그 외에 대변 잠혈 반응 검사에서 1명의 환아가 양성이었으나 임상적으로 괴사성 장염 증세를 보이지는 않았다.

7. 연중 로타바이러스 위장관염의 발생 빈도

로타바이러스 위장관염의 발생 빈도는 1-7월까지의 비교적 고른 양상(7.14±1.0명)을 보이다가 8-9월에 각각 4명씩, 10-12월 사이에는 0-3명으로 더 감소하는 양상(2.4±1.8)을 보였다 (Fig. 1).

8. 수유 방법에 따른 결과

모유 수유 환아는 39명(62.9%), 분유 수유 환아는 23명(37%) 그리고 혼합 수유 환아는 16명(25.8%)의 분포를 보였다.

고 찰

로타바이러스는 1973년 Bishop 등<sup>1)</sup>이 설사증을 지닌 어린이의 십이지장 생검에서 처음으로 발견한 이래 영유아 위장관염에 있어 중요한 원인으로 주목되고 있다. 신생아는 소아에 비해 로타바이러스의 감염 빈도가 낮고 경미한 경과를 취하며<sup>10)</sup> 감염 발생시에도 불현성 감염이 현성 감염보다 더 많이 발생된다고 보고되고 있다<sup>13)</sup>. 그 원인은 태반을 통해 모체로부터 태아에게 전해지는 항 바이러스성 IgG와 초유, 모유, 생우유 및 저살균 우유에 존재하는 항체(IgM, IgG, IgA), 특히 분비성 IgA를 통한 면역 방어 기전 때문으로 생각되고 있다. 본 연구에서는 전체 로타바이러스 입원 환자 중 9.0%(62명)가 1개월 미만의 신생아로 적지 않은 수에서 현성 감염을 나타냈다. 감염시 증상으로는 상기도 감염 후 수양성 설사, 구토, 발열이 나타나는 것으로 잘 알려져 있으나<sup>9-17)</sup> 신생아를 대상으로 한 본 연구에서는 동반되는 상기도 질환이나 구토 없이 발열과 설사만을 주증상으로 하는 경우가 많았다. 그 외 수유량 감소나 복부 팽만 등의 비특이적인 소화기 증상 또는 경련, 청색증 등의 전신 증상을 보이

는 경우도 있었다. 그 외에 다른 연구에서 보고된 합병증으로 장천공<sup>18)</sup>, Reye 증후군<sup>19)</sup>, 장중첩증<sup>20)</sup>, 뇌염<sup>19)</sup>, 무균성 뇌막염, 용혈성 요독증, 영아 돌연사 증후군, 무호흡<sup>21)</sup>, 돌발진, 폐렴, 만성 설사증, 직장 출혈<sup>22)</sup>, 울혈성 심근증<sup>10, 12, 23)</sup> 등이 있다. Delage 등<sup>22)</sup>은 anaphylactoid성 자만증 1례도 보고한 바 있다. 계절별로 온대 지방에서는 주로 추운 계절에 많이 발생하고, 열대 지방에서는 계절에 따른 발생률의 변화는 거의 없는 것으로 보고되고 있다. 따라서 온도와 습도가 일정하게 유지되는 신생아실에서 로타바이러스 감염 빈도는 거의 계절에 따른 변화가 없다<sup>9)</sup>. 본 연구에서 로타바이러스 위장관염의 연중 유행률은 대체로 고른 계절적 분포를 보였으며 주로 3-4월에 좀더 많은 분포를 보였다. 대부분의 경우 보존적인 치료만으로도 증세가 호전되고 자연 치유에 이르게 되므로 감염시 수액 요법으로 전해질 및 탈수를 교정해주게 되는데<sup>2, 5, 12, 13)</sup> Nalin 등<sup>24)</sup>과 Sack 등<sup>25)</sup>은 구토증이 심하지 않은 경우 경구 수액 요법으로도 좋은 효과를 보인 것으로 보고하였고 Brown과 MacLean<sup>26)</sup>은 설사 중에도 계속 수유를 시키는 것이 좋다고 보고하였다. 항 바이러스 제제는 치료에 도움을 주지 못하며<sup>2)</sup> 세균성 감염증이 동반되지 않는 한 항생제는 효과가 없다. 바이러스 배설은 증상 발현 수 일 전부터 시작하여 증상 발현 후 7-10일간 지속되는데 설사 발병 후 3-4일 동안에 전염성이 가장 높으며<sup>27)</sup> 신생아에서 로타바이러스가 처음 배설되는 시기는 9%에서 생후 24-48시간내에, 50% 이상이 생후 72시간 후 대변에서 바이러스가 배설되는 것으로 보고되고 있다<sup>16)</sup>. 전파 경로는 주로 분변-경구로 바이러스를 배설하는 신생아에서 부모나 간호인의 손을 통해 다른 신생아에게로 옮기게 된다<sup>16, 17)</sup>. 그러므로 신생아실에서 격리에 각별한 주의를 기울여 집단 발병을 방지해야 할 것이다. 이러한 경로 외에 로타바이러스가 물 속에서 수 주간, 사람의 손에서 4시간 이상 생존할 수 있으며, 상대 습도가 50% 이하인 경우 공기 중에서도 감염성을 수 일 동안 보유하는 것으로 밝혀져 분유나 기구를 통한 전파와 호흡기를 통한 공기 전파도 가능한 것으로 밝혀졌다<sup>2, 9)</sup>. 그러므로 모유 수유아에서 모체를 통한 감염 또는 분유 수유아에서 젖병을 통한 감염도 염두하여 수유시 청결에 더 세심한 주의를 기울여야 할 것이다. 일반적으로 초유내에는 분비성 IgA가 다량 존재하므로 초유 수유를 권장하고 있으며<sup>14)</sup> 모유 영양아는 인공 영양아에 비해 로타바이러스 감염증의 빈도가 낮고 발병하더라도 임상 증상이 경하다고 하나 수유 방법에 따른 차이는 없었다는 보고도 있으며<sup>4)</sup> 본 연구 결과에서도 역시 수유 방법에 따른 차이는 보이지 않았다. Weinberg 등<sup>17)</sup>은 로타바이러스 위장관염 환자에서 모유 영양이 그 질병 경과에 별 영향을 주지 못했다고 보고하였으나 그들의 연구에서 모유 영양인 경우 구토 증상은 인공 영양에 비해 현저히 낮아서 모유 영양시 14%에서 볼 수 있었음에 비해 인공 영양시는 67%에서 구토가 있었다고 보고하였다<sup>18)</sup>.

예방은 능동 면역과 수동 면역을 시행하는 것으로 알려져 있으며<sup>13)</sup> 먼저 능동 면역으로써 현재 통용 되고있는 로타바이러스

예방 백신은 없는 상태이며 과거 미국에서는 로타바이러스 4종류에 원숭이 로타바이러스 한 종류를 섞어 만든 경구용 약독화 생백신인 로타실드(Rotashield)가 1998년에 허가되었다가 접종 후 2-3주 이내에 급격한 장중첩증의 발병률 증가로 인하여 모두 시장 회수되었으며 다시 과거 백신과 달리 인우(人牛) 유전자 재배열을 사용한 새로운 백신에 대한 연구가 진행되고 있다<sup>28)</sup>. 그러나 현재까지 로타바이러스의 감염을 예방할 수 있는 효과적인 백신은 없는 상태이며 따라서 위생 상태 및 손씻기의 중요성이 더욱 강조된다고 하겠다. Hjelt 등<sup>5)</sup>은 비누만으로 손을 씻는 것은 병원내 감염 예방에 충분치 않으며 비누와 함께 에탄올로 씻는 것이 효과적이라고 언급하였다.

위에서 언급한 바와 같이 신생아에서의 로타바이러스 위장관염은 구토, 설사와 같은 특징적인 소화 기계의 증상 없이 비특이적인 증상만을 보일 수가 있으므로 오히려 진단이 늦어지거나 가벼운 증상으로 간과되어 질 수 있다. 그러나 신생아에서 수유량의 감소 및 지속되는 설사는 신생아 탈수의 위험 뿐 아니라 이차적인 세균 감염에도 노출될 수 있음을 명심해야 할 것이다. 따라서 신생아를 돌보는 보호자들 뿐 아니라 병원내 의료인들도 신생아 로타바이러스 감염에 대한 정확한 이해 및 인지가 중요하며 항상 위생에 대한 세심한 주의와 경각심이 필요할 것이다.

## 요 약

**목 적 :** 로타바이러스 위장관염은 3개월에서 24개월 사이의 영아들에게 가장 흔하게 발생하는 질환으로 1개월 미만의 신생아에서는 모체에서 태반을 통해 넘어간 IgG의 영향으로 바이러스에 잘 이환되지 않는 것으로 알려져 있다. 그러나 신생아에서 로타바이러스 위장관염에 이환시 괴사성 장염 등의 합병증도 보고된 예가 있다. 이에 저자들은 로타바이러스 위장관염에 이환된 1개월 미만 신생아군이 나타내는 다양한 임상 양상 및 질병의 심각도를 알아보려고 본 연구를 계획하였다.

**방 법 :** 2002년 6월부터 2004년 7월까지 포천중문의과대학교 분당 차병원에 로타바이러스 위장관염으로 외래를 통해 입원한 1개월 미만 환아 62명을 대상으로 임상 기록지를 후향적으로 분석하였다. 로타바이러스 검사는 stool latex 응집법을 채택하였다.

**결 과 :** 2년간 로타바이러스 위장관염으로 입원한 환아는 전체 688명이었으며 1개월 미만 환아는 62명(9%)에 해당하였다. 대상 환아의 성별비는 각각 남아 38명(61.3%), 여아 24명(38.7%)이었다. 발생 빈도는 비교적 계절에 관계없이 일정한 발생을 보였으며 특히 3-4월(17명, 27.4%)에 가장 많은 분포를 보였다. 내원 당시 주증상은 원인을 알 수 없는 발열이 가장 많았으며(29명, 49%) 그 다음으로 설사(28명, 45%)와 구토(19명, 30%) 소견을 보였다. 소수의 환아에서는 복부 팽만(4명), 청색증(2명), 경련(2명)을 주소로 내원하였다. 혈액 검사 소견에서는 각각 10명(17%)의 환아들에서 백혈구 수치의 증가와 CRP 양성 소견을

보였으나 이들 환아들에서 더 심한 임상 증세를 보이지는 않았다. 한 명의 환아에서 대변 잠혈 검사 양성 반응을 보였으나 임상적으로 괴사성 장염 증세를 보인 환아는 없었으며 간기능 이상 소견이 한 명에서 보였으나 간비대 소견은 없었다. 입원 환아의 평균 재원 일수는 평균  $5.8 \pm 2.5$ 일이었다. 환아들의 수유 형태는 39명(62.9%)에서 모유 수유였다.

**결 론 :** 로타바이러스 위장관염에 이환된 환아 중 1개월 미만 신생아는 9%를 차지하며 동반되는 상기도 질환이나 구토없이 발열과 설사만을 주증상으로 하는 경우가 많고 대부분의 경우 보존적인 치료만으로도 증세가 호전된다. 그러나 호발 연령인 3개월에서 24개월 사이의 영아와는 달리 수유량의 감소나 복부 팽만 등 비특이적인 증상만을 보이는 경우가 있으므로 이에 대한 더욱 세심한 관찰과 치료가 필요하다. 또한 분변-경구 경로로 바이러스가 전파되기 때문에 신생아 집단 발병의 위험에 대한 철저한 위생 관리 또한 필요할 것으로 사료된다.

## References

- 1) Bishop PF, Davidwon GP, Homes IH, Ruck BJ. Virus particle in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute nonbacterial gastroenteritis. *Lancet* 1973;2:1281-3.
- 2) Steinhoff MC. Virus and diarrhea—a review. *Am J Dis Child* 1978;132:302-7.
- 3) Flewett TH, Bryden AS, Davies H. Virus particles in gastroenteritis. *Lancet* 1973;2:1497.
- 4) 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.
- 5) Hjelt K, Krasilnikoff PA, Grauballe PC, Rasmussen SW. Clinical features in hospitalized children with acute gastroenteritis. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:89-101.
- 6) Ralph DF, Janmes DC. Textbook of pediatric infectious disease 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1987:699-708.
- 7) Chang HK, Kim CY, Oh SH, Lee HB, Lee KS. A clinical and epidemiological study of rotavirus gastroenteritis in children. *Korean J Pediatr Soc* 1988;31:961-6.
- 8) Chrystie IL, Totterdell BM, Banatvala JE. Rotavirus infection in a maternity unit. *Arch Dis Child* 1976;51:924-8.
- 9) Murphy AM, Albrey MB, Crewe EB. Rotavirus infections of neonates. *Lancet* 1977;1:1149-50.
- 10) Remington JS, Klein JO. Infectious diseases of the fetus newborn infant. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1995: 1187-95.
- 11) Steinhoff MC. Rotavirus: the first five years. *J Pediatr* 1980;96:611-22.
- 12) Feigin RD, Cherry JD. Textbook of pediatric infectious disease. 2nd ed. Philadelphia: WB Saundes Co, 1981:490-8.
- 13) Jung HL, Yoo BH, Shim TS. Asymptomatic human rotavirus infections during infancy and preschool period. *Korean J Pediatr Soc* 1989;32:1482-8.
- 14) Yolken RH, Losonsky GA, Vonderfecht S, Leister F, Wee

- SB. Antibody to human rotavirus in cow's milk. *N Engl J Med* 1985;312:605-10.
- 15) Lewis HM, Parry JV, Davies HA, Parry RP, Mott A, Dourmashkin RR, et al. A year's experience of the rotavirus syndrome and its association with respiratory illness. *Arch Dis Child* 1979;54:339-46.
  - 16) Morris CA, Flewett TH, Bryden AS, Davies H. Epidemic viral enteritis in a long-stay childrens ward. *Lancet* 1975; 1:4-6.
  - 17) Weinberg RJ, Tipton G, Klish WJ, Brown MR. Effect of breast-feeding on morbidity in rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics* 1984;74:250-3.
  - 18) Dearlove J, Latham P, Dearlove B, Pearl K, Thomson A, Lewis IG. Clinical range of neonatal rotavirus gastroenteritis. *Br Med J* 1983;286:1473-5.
  - 19) Salmi TT, Arstila P, Koivikko A. Central nervous system involvement in patient with rotavirus gastroenteritis. *Scand J Infect Dis* 1978;10:29-31.
  - 20) Konno T, Suzuki H, Kutsuzawa T, Imai A, Katsushima N, Sakamoto M, et al. Human rotavirus and intussusception. *N Engl J Med* 1977;297:945.
  - 21) Riedel F, Kroener T, Stein K. Rotavirus infection and bradycardia-apnea-episodes in the neonate. *Eur J Pediatr* 1996;155:36-40.
  - 22) Delage G, McLaughlin B, Berthiaume L. A clinical study of rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr* 1978;93:455-7.
  - 23) Carlson JAK, Meddleton PJ, Szymanski MT, Huber J, Petric M. Fatal rotavirus gastroenteritis. *Am J Dis Child* 1978;132:477-9.
  - 24) Nalin DR, Levine MM, Mata L, Cespedes C, William V, Lizano C, et al. Comparison of sucrose with glucose in oral therapy of infant diarrhea. *Lancet* 1978;2:279.
  - 25) Sack DA, Chowdhury AM, Eusof L, Ali MA, Merson MH, Islan S, et al. Oral rehydration in rotavirus diarrhea: a double blind comparison of sucrose with glucose electrolyte solution. *Lancet* 1978;2:280-3.
  - 26) Brown KH, MacLean WC. Nutritional management of acute diarrhea: Ann appraisal of the alternatives. *Pediatrics* 1984; 73:119-25.
  - 27) Blacklow NR, Greenberg HB. Viral gastroenteritis. *N Engl J Med* 1991;325:252-64.
  - 28) Clark HF, Bernstein DI, Dennehy PH, Dallas MJ, Eiden JJ, Ivanoff N, et al. Safety, efficacy and immunogenicity of a live quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine in healthy infants. *J Pediatr* 2004;144:184-90.