

# 로타바이러스 백신 도입 후 로타바이러스 위장관염의 추이: 일개 3차 병원의 후향적 연구

인제대학교 의과대학 상계백병원 소아과학교실

박 동 규 · 정 주 영

## The Changes in the Outbreak of Rotavirus Gastroenteritis in Children after Introduction of Rotavirus Vaccines: A Retrospective Study at a Tertiary Hospital

Dong Kyu Park, M.D., and Ju-Young Chung, M.D.

*Department of Pediatrics, Sanggye Paik Hospital, Inje University, College of Medicine*

**Purpose:** This study aimed to examine the changes in the outbreak of acute gastroenteritis, rotavirus gastroenteritis after the introduction of the rotavirus vaccine in Korea.

**Methods:** The current study investigated the number of inpatients in the pediatric ward of Inje University Sanggye Paik Hospital during the periods of 2005–2006 and 2011–2012. A retrospective analysis was conducted on the medical records of 2,840 patients (<5 years of age who were hospitalized at Inje University Sanggye Paik Hospital in these time periods.

**Results:** When we compared 2 separate sets of data from before (2005–2006) and after (2011–2012) vaccine introduction, there were statistically significant decreases in the number of patients who were hospitalized for acute gastroenteritis across all of the groups of patients (<5 years of age except those <2 months of age. The number of patients with rotavirus gastroenteritis in all age groups declined except for children <2 months of age and those 2–5 months of age.

**Conclusion:** These results show that after the introduction of a rotavirus vaccine in Korea, the incidence of rotavirus gastroenteritis decreased in 6–59-month-old patients hospitalized for acute gastroenteritis.

**Key Words :** Rotavirus, Vaccination, Gastroenteritis

## 서 론

로타바이러스는 전세계적으로 소아에서 입원을 요하는 급성위장관염을 유발하는 가장 중요한 바이러스 원인 병원체 중의 하나이며<sup>1)</sup>, 캡시드 단백을 구성하는 VP7과 VP4 유전자를 바탕으로 27개의 G유전형과 37개의 P 유전형이 알려져 있다<sup>2)</sup>. 1989–2009년 국내의 로타바이러스

스 유전자형에 대한 데이터를 분석한 결과에 따르면 가장 흔한 로타바이러스 유전형의 조합은 G1P[8], G2P[4], G3P[8]과 G4P[8]이었으며 2000년대 이후에 G9[8]이 중요한 유전형으로 자리 잡았다<sup>3)</sup>. 1999년–2002년까지 국내 8개 병원에서 로타바이러스 양성률이 22.3–25.0%였으며<sup>4)</sup>, 2006년 질병관리본부 보고에서는 급성위장관염 환자 대변 검체의 바이러스 양성률이 21.6%이었고 이 중에서 로타바이러스는 53.6%였다<sup>5)</sup>. 로타바이러스 백신은 1998년 4가 백신인 RRV-TV (RotaShield<sup>TM</sup>, Wyeth-Lederle Vaccine and Pediatrics)가 처음으로 미국에서 시판 허가되었으나 장중첩증 발생이 증가하여 접종이 중

접수 : 2014년 9월 8일, 수정 : 2014년 10월 23일

승인 : 2014년 10월 24일

책임저자 : 정주영, 인제대학교 의과대학 상계백병원 소아과학교실

Tel : 02)950-1071, Fax : 02)950-8884

E-mail : chungjy@paik.ac.kr

단되었다<sup>6)</sup>. 최근 개발된 2세대 백신인 인형-우형 재조합 5가 로타바이러스 A형 백신 로타텍(RotaTeq<sup>TM</sup>, Merk& Co Inc, USA)와 약독화 인형 1가 로타바이러스 A형 백신 로타릭스(Rotarix<sup>TM</sup>, Glaxo Smith Kline Biologicals, Belgium)는 시판 전 임상연구들에서 중증 로타바이러스 위장관염의 발생이 의미 있게 감소하는 것이 확인되어<sup>6-9)</sup> 전세계적으로 접종이 시행되었으며 시판 후 연구들에서도 급성위장관염의 발생률, 급성위장관염으로 인한 사망률 및 의료비용의 감소 등의 백신 효용성이 입증되었다<sup>10-13)</sup>.

장중첩증은 소아에서 가장 흔한 복부 응급질환 중 질환 중의 하나이며 장의 일부가 원위부 대장으로 밀려 들어가 장벽 부종과 정맥출혈 등이 발생하고 진단이 늦어지면 심각한 합병증이 발생할 수 있다. 대부분 1세 이하의 소아에서 진단되며 생후 6주 미만이나 연장아 및 성인에서는 드물게 발생한다. 원인은 명확하지 않지만 아데노바이러스, 장바이러스 및 아스트로바이러스 등의 바이러스 감염에 의한 장간압박의 비후와 관련될 가능성이 제기되었다<sup>14-16)</sup>. 로타바이러스 감염과 장중첩증 발생의 연관성은 확실하지 않은 것으로 보이지만<sup>16-18)</sup>, 일부에서는 장중첩증 발생이 증가한다고 보고하였다<sup>19)</sup>. 1998년 처음 도입되었던 1세대 로타바이러스 백신인 RRV-TV (Rota-Shield<sup>TM</sup>, Wyeth-Lederle Vaccine and Pediatrics)가 장중첩증 발생과의 연관성 때문에 철회되었던 경험 때문에 새로 도입된 2세대 로타바이러스 백신들에서도 안전성이 중요한 문제로 여겨지게 되었다. 현재 세계적으로 접종이 시행되고 있는 2세대 로타바이러스 백신들은 초기 임상 연구에서 로타바이러스 위장관염 예방효과가 명확하고 장중첩증 발생의 위험성이 없는 것으로 알려졌다<sup>7, 8, 20, 21)</sup>. 이후 연구들에서 장중첩증 발생의 위험성이 약간 증가하지만 대규모 접종에 의한 집단면역의 이점을 고려하여 접종 시행이 권장되고 있다<sup>22-25)</sup>.

국내에서 5가 백신 로타텍은 2007년 6월, 그리고 로타릭스는 2008년 3월에 사용이 허가되었지만, 로타바이러스 백신이 도입된 이후의 국내 로타바이러스 위장관염의 발생률에 대한 연구 자료가 부족한 실정이다. 이에 저자들

은 일개 대학병원에서 로타바이러스 백신 도입 전후하여 로타바이러스 위장염의 발생 추이를 파악하고자 하였다.

## 대상 및 방법

2005-2006년, 2011-2012년을 연구 대상 기간으로 정하였으며 2005-2006년을 백신 도입 이전, 2011-2012년을 백신 도입 이후로 분류하였다. 로타바이러스 백신이 2007-2008년에 국내에 도입되었으나, 2009년까지는 로타바이러스 백신 접종률이 50%를 넘지 않은 것을 고려하여 2007-2010년을 연구 대상 기간에서 제외하였다.

연구 대상 기간동안 인제대학교 상계백병원 소아청소년과 실입원환자수를 조사하였으며 급성위장관염으로 입원한 5세 미만 소아환자 2,840명을 대상으로 하였다. 의무기록 데이터베이스에서 연구기간 동안 급성위장관염 병명 코드(A09.9, A09.0, A08.0, A08.3 및 A08.4)로 입원한 5세 미만 소아 환자의 자료를 추출한 후 로타바이러스 백신 국내 도입 이전군(2005-2006년)과 도입 이후군(2011-2012년)으로 구분하여 분석하였다. 급성 위장관염으로 입원한 환자들은 ELISA kit (Rotaclone; Meridian Bioscience, Cincinnati, OH, USA)를 이용하여 로타바이러스 양성 여부가 확인되었다. 비율에 대한 유의성 검정을 위하여 카이제곱 검정을 이용하였으며

$P < 0.05$ 일 때 유의한 차이가 있다고 판정하였다. 백신 국내 도입 이전군과 이후군의 실입원환자수, 급성위장관염 환자 중 로타바이러스 양성률의 차이를 분석하기 위해 독립표본 T검정을 이용하였다. 모든 통계적 분석은 IBM SPSS ver.12.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 사용하였다.

로타바이러스 도입 이후군(2011-2012년) 환자 중 로타바이러스 백신의 접종 가능 연령이 아니거나 접종을 완료하지 못했을 가능성이 높은 6개월 미만 환자를 제외하고 나머지 환자들의 로타바이러스 백신 접종율(2회의 로타릭스 접종 혹은 3회의 로타텍 접종을 완료)을 예방접종 등록사업을 통해 조사하였다.

## 결 과

인제대학교 상계백병원 소아청소년과 실입원환자수는 매년 4,753-5,872명이었으며, 이중 급성위장관염 환자수는 매년 359-1,093명이었다. 백신 도입 이전군과 이후군에서 실입원환자수의 유의한 차이는 없었다( $P=0.195$ ).

백신 도입 이전(2005-2006년)군의 급성위장관염 환자수는 2005년에 751명, 2006년에 1093명 이었다. 도입 이후(2011-2012년)군의 급성위장관염 환자수는 2011년에 637명, 2012년에 359명이었다. 도입 이후 군에서 유의한 환자수의 감소를 보였다( $P=0.000$ ). 생후 2개월 미만, 생후 2-5개월, 생후 6-11개월, 생후 12-23개월, 생후 24-59개월로 구분하였을 때 생후 2개월 미만 군을 제외한 모든 월령군에서 유의한 환자수의 감소를 보였다(Table 1).

백신 도입 이전(2005-2006년)군의 로타바이러스 위장관염 환자수는 매년 291-372명, 도입 이후(2011-2012년)군의 로타바이러스 위장관염 환자수는 매년 98-167명이었으며 도입 이후 군에서 유의한 환자수의 감소를 보였다( $P=0.000$ ). 같은 방법으로 월령별 구분을 하였을 때 생후 2개월 미만 군과 생후 2-5개월 월령군을

제외한 월령군에서 유의한 환자수의 감소를 보였다.

연구 기간 동안에 급성위장관염으로 입원한 환자 중 로타바이러스 양성률은 매년 26%-39% 범위였다. 백신 도입 이전(2005-2006년)군에서 34-39%의 양성률을 보였으며 도입 이후(2011-2012년)군에서 26-27%의 양성률을 보였다(Fig. 1). 백신 도입 이전군과 이후군에서 양성률의 차이는 유의하지 않았다( $P=0.144$ ).

6개월 이상의 로타바이러스 양성 환자는 2011년에 91명, 2012년에 31명이었으며 그 중 4명, 7명이 로타바이러스 접종을 완료하여 각각 약 4%, 약 23%의 접종률을 보였다. 6개월 이상의 로타바이러스 음성 환자는 2011년

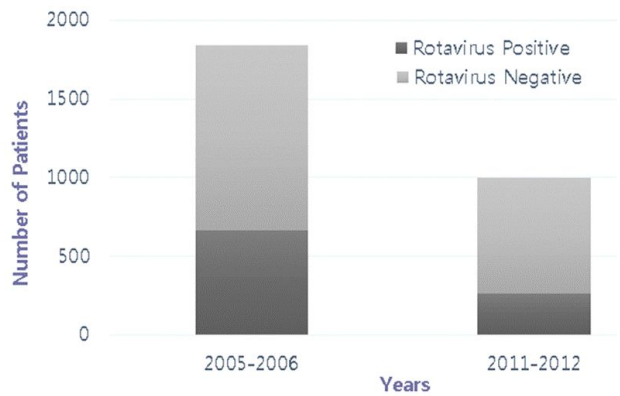


Fig. 1. Acute gastroenteritis-related hospitalization.

Table 1. Acute Gastroenteritis-related Hospitalization and Rotavirus Gastroenteritis-related Hospitalization by Age Group

	Pre-introduction group (2005-2006)		Post-introduction group (2011-2012)		P value	
	2005	2006	2011	2012		
Hospitalization	5,318	5,872	5,031	4,753	0.195	
Acute gastroenteritis	<2 months	163	156	190	123	0.141
	2-5 months	67	106	51	34	0.000
	6-11 months	163	253	110	68	0.000
	12-23 months	199	343	140	59	0.000
	24-59 months	159	235	146	75	0.000
	Total	751	1,093	637	359	0.000
Rotavirus gastroenteritis	<2 months	20	63	66	63	0.037
	2-5 months	13	16	10	4	0.064
	6-11 months	57	60	9	5	0.000
	12-23 months	96	145	30	8	0.000
	24-59 months	75	88	52	18	0.000
	Total	291	372	167	98	0.000

에 305명, 2012년에 171명이었으며 그 중 103명, 73명이 로타바이러스 접종을 완료하여 각각 약 34%, 약 43%의 접종률을 보였다(Table 2, 3).

로타바이러스 감염의 호발 시기는 2005년, 2006년, 2011년에는 초겨울(11-12월)부터 환자가 증가하기 시작하여 초봄(3월)에 환자수가 정점에 달했으나 2012년

에는 이례적으로 6월에 환자수가 정점에 달했다가 이후 점차 감소하는 양상을 보였다(Fig. 2).

로타바이러스 감염의 호발 연령은 백신 접종 이전에는 11-23개월령에서 가장 많은 환자수를 보였으나 백신 접종 이후에는 2개월 미만 군에서 가장 많은 환자수를 보였고 이후 연령군에서는 감소하였다가 24-59개월령에서 다시 증가하는 모습을 보였다.

**Table 2.** Rotavirus Vaccination Coverage among Rotavirus Negative Gastroenteritis

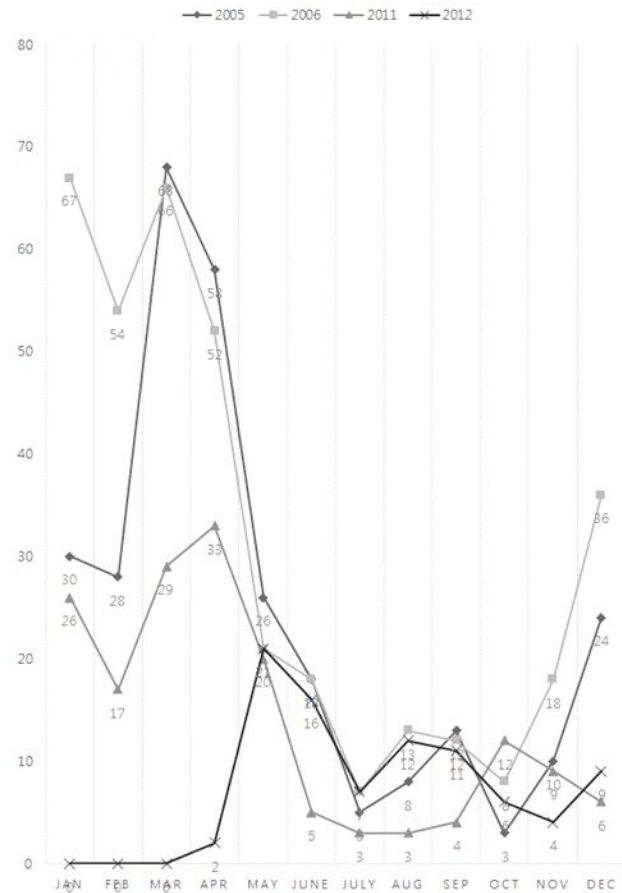
Year	Age Group	Number of Patients	Vaccination coverage	
			Number of Vaccinated Patients	%
2011	<2 months	124	0	0
	2-5 months	41	1	2
	6-11 months	101	56	55
	12-23 months	110	37	34
	24-59 months	94	10	11
	6-59 months	305	103	34
2012	<2 months	60	0	0
	2-5 months	30	3	10
	6-11 months	63	44	70
	12-23 months	51	18	35
	24-59 months	57	11	19
	6-59 months	171	73	43

**Table 3.** Rotavirus Vaccination Coverage among Rotavirus Positive Gastroenteritis

Year	Age Group	Number of Patients	Vaccination coverage	
			Number of Vaccinated Patients	%
2011	<2 months	66	0	0
	2-5 months	10	0	0
	6-11 months	9	1	11
	12-23 months	30	0	0
	24-59 months	52	3	6
	6-59 months	91	4	4
2012	<2 months	63	0	0
	2-5 months	4	0	0
	6-11 months	5	2	40
	12-23 months	8	4	0
	24-59 months	18	1	6
	6-59 months	31	7	23

## 고 찰

본 연구에 의하면 국내에 로타바이러스 백신이 도입된 이후 상계백병원에 급성 위장관염으로 입원한 5세 미만의 소아 환자 및 로타바이러스 양성 환자가 의미 있게 감소하였다. Desai 등<sup>26)</sup>에 의하면 미국에서 로타바이러스 백신 접종이 시작된 이후 2000-2009년까지 5세 미만



**Fig. 2.** Monthly distributions of rotavirus gastroenteritis.

어린이에서 설사 관련 입원 및 의료 비용이 뚜렷하게 감소하였으며, 역시 미국에서 시행된 다른 연구에서도 로타바이러스 백신접종 전 3년(2003-2006년)과 접종 후 2년(2007-2008년) 동안 5세 미만에서 설사와 관련된 입원이 감소하였다<sup>25)</sup>. 전 세계적으로 시행된 다른 나라의 연구들에서도 설사 관련 사망률 및 입원이 로타바이러스 백신 도입 이후에 감소한 것으로 보고되었다<sup>6-8, 10-13, 24)</sup>.

최근 발표된 국내 연구에 의하면 2007-2010년까지 8개 병원에 급성 위장관염으로 입원한 5세 미만의 환자 11,199명 중에서 로타바이러스 위장관염 환자가 26.42%였으며, 백신이 도입된 이후에 로타바이러스 위장관염 환자의 비율이 의미 있게 감소하였다<sup>27)</sup>. 본 연구에서도 로타바이러스 백신 도입 이후에 생후 6-59개월 환자군에서 로타바이러스 위장관염 환자가 뚜렷하게 감소하였으며 이는 Choi 등의 연구결과와 일치한다<sup>27)</sup>. 생후 2개월 미만 군과 생후 2-5개월 월령군에서 로타바이러스 감염의 환자수가 감소하지 않은 것은 생후 2개월 미만은 로타바이러스 백신의 접종 대상이 아니며, 생후 2-5개월 월령군은 총 2-3회의 로타바이러스 접종 스케줄을 완료하지 못한 상태인 점이 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

국내 로타바이러스 백신 접종률(2회의 로타릭스 접종 혹은 3회의 로타택 접종을 완료)은 2012년 기준으로 전국적으로 약 30%로<sup>28)</sup> 로타바이러스 백신이 아직 국가필수접종에 포함되어 있지 않아 국내 접종률이 낮았지만 점차 증가하고 있으며 현재의 접종률만으로도 로타바이러스 위장관염 발생의 감소에 영향을 주고 있음을 알 수 있다.

로타바이러스와 노로바이러스는 histo-blood group type (HBGAs)의 다형 글리칸(polymorphic glycans)에 부착한다<sup>29)</sup>. 로타바이러스와 노로바이러스가 일정 부분에서 공통의 병리학적 기전을 가진다는 것은 로타바이러스 백신이 로타바이러스 외 다른 바이러스에도 간접적인 예방 효과가 있을 수 있다는 것을 말한다. 이는 낮은 접종률에도 불구하고 전체 위장관염 환자 및 로타바이러스 위장관염 환자가 감소하는 이유를 설명해 줄 수 있을 것으로 생각한다.

본 연구에서는 로타바이러스 음성 환자는 기존 발표와

비슷한 수준의 접종률을 보인 반면, 양성환자는 이보다 훨씬 낮은 접종률을 보였다. 이는 로타바이러스 접종 효과의 간접적으로 보여주는 결과라 할 수 있겠다.

본 연구의 제한점은 첫째, 일개 대학병원에 입원한 소아 환자를 대상으로 시행되었기 때문에 상대적으로 환자수가 많지 않아 전체 환자를 대표할 수 없다는 점이며 둘째, 로타바이러스 백신 도입 이전군의 로타바이러스 백신 접종률에 대한 자료를 확보할 수 없었기 때문에 백신 접종과 로타바이러스 위장관염 발생과의 직접적 연관성 입증에 한계가 있으며, 마지막으로 입원 환자만 연구 대상에 포함되었고 외래나 응급실을 방문한 환자들은 제외된 점이 연구결과에 영향을 미칠 수 있다는 점을 들 수 있다. 향후 로타바이러스 감염의 임상적 역학연구와 로타바이러스 백신 접종 효과성 및 이상반응에 대한 대규모, 전향적인 연구가 지속적으로 이루어져야 할 것이다. 또한 로타바이러스의 유전형 감시를 지속적으로 시행하는 것이 로타바이러스 백신의 효과를 연구함에 있어 도움이 될 것이다.

## 요 약

**목적:** 최근 로타바이러스 백신의 효과 및 안정성에 대한 연구 결과를 바탕으로 전세계적으로 접종이 시행되고 있다. 국내에도 로타바이러스 백신 도입 후 5년이 경과되었지만 백신효과에 대한 국내 자료가 매우 드문 실정이다. 로타바이러스 백신 도입을 전후하여 급성위장관염 및 로타바이러스 위장관염 환자의 발생 추이를 알아보고자 하였다.

**방법:** 2005-2006년, 2011-2012년의 인제대학교 상계백병원 소아청소년과 실입원환자수를 조사하였으며 같은 기간동안 급성위장관염으로 진단되어 인제대학교 상계백병원에 입원한 5세 미만 소아환자 2,840명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 2005-2006년을 백신 도입 이전, 2011-2012년을 백신 도입 이후로 분류하여 5세 미만 소아 연령에서 급성위장관염 환자와 대변 로타항원 검사 결과로 확인된 로타바이러스 급성위장관염 환자의 입원 양상의 변화를 파악하였다.

**결과:** 로타바이러스 백신 도입 이전군(2005-2006년)에 비해 이후군(2011-2012년)에서 급성위장관염으로 입원한 5세 미만 환자는 생후 2개월 미만 군을 제외한 모든 월령군에서 유의한 환자수의 감소를 보였다. 로타바이러스 급성위장관염 환자는 생후 2개월 미만 군과 생후 2-5개월 월령군을 제외한 월령군에서 유의한 환자수의 감소를 보였다.

**결론:** 로타바이러스 백신이 국내에 도입된 이후에 도입 이전에 비해 생후 6-59개월군의 급성위장관염 입원 환자에서 로타바이러스 위장관염이 감소하였다. 향후에도 로타바이러스 백신의 효과 및 안정성에 대한 지속적인 관심과 연구가 필요할 것으로 보인다.

## References

- 1) 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.
- 2) Matthijnssens J, Ciarlet M, McDonald SM, Attoui H, Banyai K, Brister JR, et al. Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG). *Arch Virol* 2011; 156:1397-413.
- 3) ThanVT, Kim W. Prevalence of rotavirus genotypes in South Korea in 1989-2009: implications for a nationwide rotavirus vaccine program. *Korean J Pediatr* 2013;56:465-73.
- 4) Kang JO, Kim MN, Kim J, Suh HS, Yoon Y, Jang S, et al. Epidemiologic trends of rotavirus infection in the Republic of Korea, July 1999 through June 2002. *Korean J Lab Med* 2003;23:382-7.
- 5) Jeong HS, Lee KB, Jeong AY, Jo MY, Jung SY, Ahn JH, et al. Genotypes of the circulating rotavirus strains in the seven prevaccine seasons from September 2000 to August 2007 in South Korea. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:232-5.
- 6) Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez 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.
- 7) Linhares AC, Velazquez FR, Perez-Schael I, Saez-Llorens X, Abate H, Espinoza F, et al: Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet* 2008;371:1181-9.
- 8) Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez A, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.
- 9) 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.
- 10) Gastanaduy PA, Curns AT, Parashar UD, Lopman BA. Gastroenteritis hospitalizations in older children and adults in the United States before and after implementation of infant rotavirus vaccination. *JAMA* 2014;310:851-3.
- 11) Desai R, Curns AT, Steiner CA, Tate JE, Patel MM, Parashar UD. All-cause gastroenteritis and rotavirus-coded hospitalizations among US children, 2000-2009. *Clin Infect Dis* 2012;55:e28-e34.
- 12) Yen C, Tate JE, Wenk JD, Harris JM, Parashar UD. Diarrhea-associated hospitalizations among US children over 2 rotavirus seasons after vaccine introduction. *Pediatrics* 2011;127:e9-e15.
- 13) do Carmo GM, Yen C, Cortes J, Siqueira AA, de Oliveira WK, Cortez-Escalante JJ, et al. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PLoS Med* 2011;8:e10011024.
- 14) Lappalainen S, Ylitalo S, Arola A, Halkosalo A, Rasanen S, Vesikari T. Simultaneous presence of human herpesvirus 6 and adenovirus infections in intestinal intussusception of young children. *Acta Paediatr* 2012;101:663-70.
- 15) Aminu M, Ameh EA, Geyer A, Esona MD, Taylor MB, Steele AD. Role of astrovirus in intussusception in Nigerian infants. *J Trop Pediatr* 2009;55:192-4.
- 16) Velazquez FR, Luna G, Cedillo R, Torres J, Munoz O. Natural rotavirus infection is not associated to intussusception in Mexican children. *Pediatr Infect Dis* 2004; 23:S173-8.
- 17) Chang EJ, Zangwill KM, Lee H, Ward JL. Lack of association between rotavirus infection and intussusception: implications for use of attenuated rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:97-102.
- 18) Bahl R, Saxena M, Bhandari N, Taneja S, Mathur M, Parashar UD, et al. Population-based incidence of intussusception and a case-control study to examine the association of intussusception with natural rotavirus infection

- among Indian children. *J Infect Dis* 2009;200:277-81.
- 19) Robinson CG, Hernanz-Schulman M, Zhu Y, Griffin MR, Gruber W, Edwards KM. Evaluation of anatomic changes in young children with natural rotavirus infection: is intussusception biologically plausible? *J Infect Dis* 2004; 189:1382-7.
  - 20) Belongia EA, Irving SA, Shui IM, Kulldorff M, Lewis E, Yin R, et al. Real-time surveillance to assess risk of intussusception and other adverse events after pentavalent, bovine-derived rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:1-5.
  - 21) Shui IM, Baggs J, Patel M, Parashar UD, Rett M, Belongia EA, et al. Risk of intussusception following administration of a pentavalent rotavirus vaccine in US infants. *JAMA* 2012;307:598-604.
  - 22) Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, Martin D, McMahon-Walraven CN, Platt R, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med* 2014; 370:503-12.
  - 23) Haber P, Patel M, Pan Y, Baggs J, Haber M, Museru O, et al. Intussusception after rotavirus vaccines reported to US VAERS, 2006-2012. *Pediatrics* 2013;131:1042-9.
  - 24) Patel MM, Lopez-Collada VR, Bulhoes MM, De Oliveira LH, Bautista Marquez A, Flannery B, et al. Intussuscep-  
tion risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med* 2011;364:2283-92.
  - 25) Yen C, Tate JE, Steiner CA, Cortese MM, Patel MM, Parashar UD. Trends in intussusception hospitalizations among US infants before and after implementation of the rotavirus vaccination program, 2000-2009. *J Infect Dis* 2012;206:41-8.
  - 26) Desai R, Curns AT, Steiner CA, Tate JE, Patel MM, Parashar UD. All-cause gastroenteritis and rotavirus-coded hospitalizations among US children, 2000-2009. *Clin Infect Dis* 2012;55:e28-34.
  - 27) Choi UY, Lee SY, Ma SH, Lee SY, Jang YT, Kim JY, 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.
  - 28) Choe YJ, Yang JJ, Park SK, Choi EH, Lee HJ. Comparative estimation of coverage between national immunization program vaccines and non-NIP vaccines in Korea. *J Korean Med Sci* 2013;1283-8.
  - 29) Jacques LP, Kristina N, Nathalie RC. Host-pathogen co-evolution and glycan interactions. *Curr Opin Virol* 2014;7:88-94.