□ 워저 : 임상 □

신경학적 이상이 동반된 로타바이러스 위장관염 환아에서의 로타바이러스 유전형

한양대학교 의과대학 소아과학교실, 임상병리학교실*

최재형 · 김정미 · 김용주 · 오재원 · 김창렬 · 염명걸 · 설인준 · 강정옥*

Genotype of rotavirus isolated from patients with rotaviral enteritis and neurological complications

Jae Hyung Choi, M.D., Yong Joo Kim, M.D., Jae Won Oh, M.D., Chang Lyul Kim, M.D. Myung Kul Yum, M.D., In Joon Sul, M.D. and Jung Oak Kang, M.D.*

Department of Pediatrics and Laboratory Medicine*, Hospital of Han Yang University, Guri, Korea

Purpose: This study was undertaken to determine the differences in genotypes of rotavirus and their incidence between patients with acute rotaviral enteritis who suffered neurologic complications and those who did not suffer neurologic complications.

Methods: Among the 82 patients with rotaviral enteritis whose genotype was analyzed, 71 patients were not associated with neurologic complications(neurology(-) group), and eleven patients were associated with neurologic complications(neurology(+) group). Four G genotypes and four P genotypes were determined by reverse trans cription and multiplex polymerase chain reaction.

Results: In the neurology(-) group, the number of G4, G3, G2 and G1 was 24(35.3 percent), 23 (33.8 percent), 17(25.0 percent) and 4(5.6 percent), respectively and the number of P6, P4, P8 and P9 was 26(36.1 percent), 23(31.9 percent), 22(30.6 percent) and 1(1.4 percent), respectively. G2P4, and G4P6 were the most frequently found com bination genotypes, respectively. In the neurology(+) group, the number of G2, G3 and G4 was 9(75.0 percent), 2(16.7 percent) and 1(8.3 percent), respectively and the number of P4, P6, P8 and P9 was 8(66.7 percent), 2(16.7 percent), 1(8.3 percent) and 1(8.3 percent), respectively. G2P4 was the most frequently found combination genotype. The incidence of each of the G2, P4 and G2P4 was significantly higher in the neurology(+) group when compared to that of each of the G2, P4, and G2P4 in the neurology(-) group.

Conclusion: In the patients with acute rotavirus gastroenteritis associated with neurologic complications, the G1 genotype was not found and genotypes of the G2, P4, and G2P4 were more frequently found. (Korean J Pediatr 2006;49:513–518)

Key Words: Rotavirus, G type, P type, Seizure, Encephalopathy, Neurologic abnormality

서 론

로타바이러스는 심한 탈수증을 유발하여 생명을 위협하는 영·유아 설사에서의 가장 중요한 병원체로¹⁾ 전 세계적으로는 매년 1억명 이상이 감염되어 영·유아 60여만 명의 사망을 초래하며 ^{2,3)}, 국내 종합병원에 입원한 2세 미만 소아군의 약 70%에

접수: 2005년 11월 4일, 승인: 2006년 1월 12일 책임저자: 염명걸, 한양대학교 구리병원 소아과 Correspondence: Myung Kul Yum, M.D. Tel: 031)560-2252 Fax: 031)557-6564 E-mail: mkyumm@hanyang.ac.kr 있는 소아의 소장 융모 상피세포에서 처음 발견된 수레바퀴 모양의 바이러스로서 Reovir idae과에 속하는 60-80 nm의 구형의 이중나선 RNA 바이러스로 outer cap sid에는 glycoprotein인 VP7(G형, 현재 14가지)과 trypsin에 의하여 활성화되는 VP4(P형, 현재 20가지)으로 구성되어 있으며 이 두 가지 단백질은 중화 항체를 생산하여 바이러스의 중요한 면역형성에 관여한다^{5, 13)}.

서 감염 원인체로 보고 있다^{4,5)}. 또한 단순 위장 관염에 연관되어 경련, 뇌증 등 신경학적 증상들에 대한 연구들이 보고되고 있으며^{6,7)}, 특히 로타바이러스 감염에 연관된 신경학적 증상에 대해 많은 연구들이 보고되고 있다⁸⁻¹²⁾.

로타바이러스는 1973년 Bishop 등¹³⁾에 의해 위장염을 앓고

Inner capsid는 group 및 subgroup의 공통항원을 소유하는 VP6 단백이며 core 에는 VP1, VP2, VP3 단백과 11개의 genome segment가 분포되어 있고^{14, 15)}, 유전자 재조합 및 재구성를 통한 RNA 분절의 잦은 교환으로 다양성을 보이게 된다^{16, 17)}.

로타바이러스는 VP6 단백의 항원형에 따라서 A군에서 G군까지 분류되고 있으며, 전세계적으로 영·유아에서의 장염의 주된 원인체는 A군으로 알려져 있다. A군은 다시 VP7과 VP4에의해 G형(glycoprotein type)과 P형(prot-ease sensitive type)으로 분류되고 있으며, 현재 14종의 G형과 20종의 P형이 사람과 동물에 분포되어 있는 것으로 보고되고 있으며 사람에서는 주로 G1, G2, G3, G4와 P8, P4가 분리되고 있다^{18, 19)}.

물과 음식 등 주변 위생관리를 위한 노력이 로타바이러스 감염의 발생을 줄이기는 충분하지 않아 예방을 위한 방법으로 백신을 개발하려는 노력이 지속되어 왔으며 최초의 로타바이러스 백신이 1998년 미국과 유럽에서 개발되었다²⁰⁾. 그러나 로타바이러스의 RNA 분절의 잦은 교환으로 변이형 로타바이러스가 생성되어 백신 개발과 효과가 어려운 상태이며¹⁷⁾ 현재의 백신은 가장 유행하는 G형(G1-4)을 포함하여 설계되어 있으나 장중첩등 그 부작용으로 사용이 중지되었으며 보편적으로 확립되지 않은 상태이다^{21,22)}. 이 연구에서는 한양대학교 구리병원에서 진단된 로타바이러스 감염 환아에서의 혈청학적 검사와 더불어 신경학적 증상을 나타낸 환아에서의 로타바이러스 유전형을 조사하여 그 분포도의 차이를 분석하고 향후 연구와 예방에 있어서의자료로 도움이 되고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 분류

본 조사는 2001년 3월부터 2002년 12월까지 한양대학교 구리병원 소아과에서 설사를 주소로 대변 로타바이러스 검사(ELISA)를 시행 받은 549명을 대상으로 하였으며 그 중 대변 로타바이러스 양성인 환아들을 골라 신경학적 이상을 보인 군과 그렇지않은 군으로 나누어 두 군에서 대변 로타바이러스의 유전형을비교하였다.

본 검사에서 로타바이러스 양성인 소아는 207명이었으며, 이중 신경학적 이상을 보인 환아는 31명이었다. 유전자형을 분석한 대상은 무작위로 선별하였으며, 신경학적 이상을 보인 환아중 유전자형을 분석한 경우는 11명(36.6%)이었고 신경학적 이상을 보이지 않은 환아의 경우에는 178명 중 71명(39.9%)에서 유전자형을 분석하였다(Table 1).

평균 연령은 1.12세(0-15세)였으며 성별 비율을 남녀가 비슷하였다. 본 연구의 대상인 신경학적 이상이 있었던 환아는 의식 변화와 근긴장도저하 등 신경학적 이상이 탈수에 의하지 않았던 경우만을 대상으로 하였다.

신경학적이상은 경련 21명, 의식변화 5명, 근긴장도 저하 4명, 그리고 감각저하 1명이었다. 감각저하는 의식이 명료하고 탈수가 심하지 않은데도 통증에 대한 반응이 저하되어 있었던 경우였다.

2. 가검물의 RNA 추출 및 cDNA의 합성

임상 양상은 의무 기록을 통해 후향적으로 조사하였으며 입원한 환자의 분변을 대상으로 ELISA를 통해 로타바이러스 항원의 존재 유무를 조사하였으며, 로타바이러스 양성으로 나타난 분변시료로부터 TRI Reagent(Molecular Research Center)를 사용하여 바이러스 RNA를 분리하였다. 분리한 RNA는 DEPC water에 용해하여 -20℃에 보관하면서 실험에 사용하였다. 추출된 RNA를 denaturation 시킨 후 reverse transcription을 수행하여 cDNA를 합성하였다.

3. P형 결정을 위한 PCR

로타바이러스 P형의 분석은 Gentsch 등^{19, 23)}의 방법에 따랐다. 합성된 cDNA를 con2 primer와 con3 primer를 사용하여 증폭하고 각각의 P type-specific primer(1T1, 2T1, 3T1, 4T1)를 사용하여 변성(denaturation), 확장(extension)시킨 다음 전기영동으로 PCR 산물을 확인하여 P type을 결정하였다. P8은 345 bp(primer 1T1), P4은 483 bp(primer 2T1), P6은 267 bp (primer 3T1), P9은 391 bp(primer 4T1)의 증폭산물을 각각형성함으로써 형이 결정된다(Table 2).

4. G형 결정을 위한 PCR

로타바이러스 G형의 분석은 Gouvea 등²⁴⁾의 방법에 따랐다. 합성된 cDNA를 End9 primer와 Beg9 primer를 사용하여 증폭한 후 각각의 P type-spec ific primer(aBT1, aCT2, aET3, aDT4)를 사용하여 변성, 확장시킨 다음 전기영동으로 PCR 산물을 확인하여 G type을 결정하였다. G1은 749 bp(primer aBT1), G2은 652 bp(primer aCT2), G3은 374 bp(primer aET3), G4는 583 bp(primer aDT4)의 증폭산물을 각각 형성함으로써 형이 결정된다(Table 2).

5. 통계적 검정

두 군에서 각각의 형에 대해 통계적 검정은 Fisher's exact test를 통해 분석하였다.

Table 1. Genotyping Rate in Rotaviral Enteritis(n=208)

	Total	Genotyping	%
Neurology(-) group* Neurology(+) group†	178 31	71 11	39.9 36.6
Total	208	82	39.4

^{*} the rotavital enteritis group without neurologic complications † the rotavital enteritis group with neurologic complications

Table 2. The Sequence of the Type-specific Primers to Differ the Rotaviral Genotype

	Primer	Sequence(5'-3')	Target	
P typing	con3	TGGCTTCGCCATTTTATAGACA		
	con2	ATTTCGGACCATTTATAACC		
	1T1	TCTACTTGGATAACGTGC	P8	
	2T1	CTATTGTTAGAGGTTAGAGTC	P4	
	3T1	TGTTGATTAGTTGGATTCAA	P6	
	4T1	TGAGACATGCAATTGGAC	P9	
G typing	Beg9	GGCTTTAAAAGAGAGAATTTCCGTCTGG		
	End9	GGTCACATCATACAATTCTAATCTAAG		
	aBT1	CAAGTACTCAAATCAATGATGG	G1	
	aCT2	CAATGATATTAACATTTTCTGTG	G2	
	aET3	CGTTTGAAGAAGTTGCAACAG	G3	
	aDT4	CGTTTCTGGTGAGGAGTTG	G4	

Table 3. The Difference of G Genotype

G type	G1	G2	G3	G4	Total
Neurology(-) group* Neurology(+) group†	4(5.6%) 0(0.0%)	17(25.0%) 9(75.0%) [‡]	23(33.8%) 2(16.7%)	24(35.3%) 1(8.3%)	68(85.0%) 12(15.0%)
Total	4(5.0%)	26(32.5%)	25(31.3%)	25(31.3%)	80(100.0%)

^{*}The rotavital enteritis group without neurologic complications, [†]The rotavital enteritis group with neurologic complications, [†]P< 0.005; compared with Neurology(-) group

Table 4. The Difference of P Genotype

P type	P4	P6	P8	P9	Total
Neurology(-) group* Neurology(+) group†	23(31.9%) 8(66.7%) [‡]	26(36.1%) 2(16.7%)	22(30.6%) 1(8.3%)	1(1.4%) 1(8.3%)	72(85.7%) 12(14.3%)
Total	31(36.9%)	28(33.3%)	23(27.4%)	2(2.4%)	84(100.0%)

^{*}The rotavital enteritis group without neurologic complications, [†]The rotavital enteritis group with neurologic complications, [†]P< 0.05; compared with Neurology(-) group

결 과

1. G형(VP7)의 분포

G형의 분포는 총 72례가 조사되었으며(이 중 조합형이 8례), 그 분포는 Table 3과 같았다. 신경학적 이상이 동반되지 않은 군의 경우 G4형이 가장 많이 분포하였으나 G3, G2형과 비교적비슷하였다. 반면에 신경학적 이상이 동반된 군에서는 G1형이 관찰되지 않았으며, G2형이 가장 많이 분포하였고 집중되어 있었다. 두 군의 분포상 신경학적 이상이 동반된 군에서 G2형의 빈도가 의미있게 높았다(P=0.0014).

2. P형(VP4)의 분포

P형의 분포는 총 80례가 조사되었으며(조합형이 4례), 분포는 Table 4와 같았다. 신경학적 이상이 동반되지 않은 군에서는 P6 형이 가장 많은 분포를 보였고 P4, P8형과 비교적 고른 분포를 보였으나, 신경학적 이상이 동반된 군에서는 P4형이 가장 많았

으며 집중되어 있었다. 두 군의 분포상 신경학적 이상이 동반된 군에서 P4형의 빈도가 의미있게 높았다(P=0.025).

3. G형(VP7) 및 P형(VP4) 조합형에 대한 분포

G형(VP7) 및 P형(VP4) 조합형에 대한 분포는 Table 5와 같았다. 신경학적 이상이 동반되지 않은 군에서는 G2P4, G4P6형이 가장 많은 분포를 보였고 G3P8, G3P4형 등 비교적 다양하게 관찰되었다. 신경학적 이상이 동반된 군에서는 G2P4형이 가장 많았으며, 두 군의 분포상 신경학적 이상이 동반된 군에서 G2P4 type의 빈도가 의미있게 높았다(P=0.016).

고 2

로타바이러스는 1973년 Bishop 등¹³⁾에 의해 그 존재가 처음 밝혀진 이후, 많은 연구가 수행되어 왔으며 각 유전형의 분포와 변이성을 조사한 여러 자료들이 발표되고 있다. 최근에는 국가간 surveillance network(WHO, the Children's Vaccine Initia-

Table 5. The Incidence of Genotype Combination in Rotavirus

Genotype	G1P8	G2P4	G2P6	G2P8	G3P4	G3P6	G3P8	G3P9	G4P4	G4P6	G4P8	Others	Total
Neurology(-)	2	13	4	0	5	2	8	1	1	13	2	20	71
group	(2.8%)	(18.3%)	(5.6%)		(7.0%)	(2.8%)	(11.3%)	(1.4%)	(1.4%)	(18.3%)	(2.8%)	(28.2%)	(86.6%)
Neurology(+)	0	6 [‡]	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	11
group [†]		(54.5%)	(9.0%)	(9.0%)	(9.0%)					(9.0%)		(9.0%)	(13.4%)
Total	2	19	5	1	6	2	8	1	1	14	2	21	82
	(2.4%)	(23.1%)	(6.1%)	(1.2%)	(7.3%)	(2.4%)	(9.8%)	(1.2%)	(1.2%)	(17.1%)	(2.4%)	(25.6%)	(100.0%)

Others: G1,3/P8, G2,3/P4,9, G3,4/P4, G3,4/P6, G3,4/P8, G4/P4,6, G4/P4,6, G4/P4,6, G8/P3,4, unknown(not determine either G type or P type): 12 case

*The rotavital enteritis group without neurologic complications, † The rotavital enteritis group with neurologic complications, $^{\dagger}P$ < 0.05; compared with Neurology(-) group

tive, Global Alliance of Vaccination and Immunization)를 구축하여 자국에서 유행하는 로타바이러스 유전형을 규명하고 이를 기초로 한 백신 개발에 많은 노력을 하고 있다^{6,25}.

로타바이러스는 위장관염을 흔하게 일으키지만 중추신경계도 침범할 수 있는 균으로 로타바이러스 감염에 연관되어 뇌수막염, 뇌증, 경련 등이 나타날 수 있으며^{7,8)}, 2003년 Hung 등¹²⁾의 연구에서는 로타바이러스 양성군에서 2.06%에서 경련을 보였고, 2001년 Wong 등²⁶⁾이 발표한 보고에 따르면 급성위장관염 1,936명 중 3.5%(68명)에서 경련을 나타내었고 이 중 로타바이러스 양성군이 44%였으며, 로타바이러스 위장관염과 그 이외의 위장관염과 비교결과 로타바이러스 감염시 뇌증의 상대적 위험률이 더 높음을 보고하였다.

현재까지 보여진 범유행 유전형의 조사에 따르면 1997년까지 국내 로타바이러스는 G1-4가 대부분으로 G1이 가장 많은 부분 을 차지한다고 알려졌으나^{5, 27-29)}. 1998-1999년의 조사에서는 G4 가 58%로 G1 23%보다 많이 검출되었으며⁵⁾, 또한 1998-2000년 에 수도권에서 시행된 일련의 조사에서는 G4(24.1%)가 G1(16.1 %)보다 많이 검출되었고30) 같은 시기에 충청북도에서 시행된 일련의 조사에서도 같은 결과를 보여⁵⁾ 로타바이러스의 유행형이 G1에서 G4로 변화되었음을 추정하였다. 그러나 이후 2001년 3 월부터 2002년 12월까지 본 교실에서 시행한 본 연구의 분포에 서 G2가 32.5%로 가장 많은 분포를 차지하였으며 G3가 31.3%. G4가 31.3%를 보였으며 G1은 5.0%에 불과하였다. 이는 비슷한 시기에 시행된 2001년 12월-2002년 5월까지의 수도권 지역의 시료를 대상으로 한 조사³¹⁾와 2000년 9월-2001년 4월까지의 경 상남도에서의 조사³²⁾에서와 비슷한 결과로 이 기간의 로타바이 러스의 유행형이 G4에서 G2로 다시 변화되고 있음을 시사하고 있다. 또한 본 조사에서 신경학적 이상이 동반된 군에서 두 군 을 합한 전체 분포와 마찬가지로 G2 tvpe의 빈도가 가장 많았 으나 두 군의 분포도를 비교해보면 신경학적 이상이 동반되지 않은 군에서는 G2, G3, G4가 비교적 고른 분포였으며 G4 가 가장 높았으나, 신경학적 이상이 동반된 경우에서는 G2의 빈도 가 의미있게 높았다(P=0.0014).

로타바이러스 양성 검체에 대한 P형의 분석 결과에서는 1997

년 국내 보고에서 P8이 우세하다는 보고가 나왔으나(91%)³³, 2000년, 2001년에 걸친 국내 보고에서는 P4가 가장 많이 나타남을 보고하였다(57%, 75%)³¹.

2001년 3월부터 2002년 12월까지 시행된 본 교실에서의 조사에서도 P4가 36.9%로 가장 많은 분포를 차지하였으며 로타바이러스 유행형이 P8에서 P4로 변화되었음을 추정할 수 있다. 또한본 조사에서 신경학적 이상이 동반된 군에서도 전체적인 분포에서와 마찬가지로 P4의 빈도가 가장 많았으며, 두 군의 분포를비교해보면 신경학적 이상이 동반되지 않은 군에서는 P4, P6, P8가 비교적 고른 분포였으며 P6 가장 많은 분포를 보였으나, 신경학적 이상이 동반된 군에서는 P4가 66.7%로 집중되어 있었으며 P4의 빈도가 의미있게 높았다(P=0.025).

조합형의 경우 세계 각 국의 보고에 따르면 G1P8, G3P8, G4P8 및 G2P4가 가장 우세한 것으로 보고되고 있다. 국내 보고에서도 과거 G1P8, G4P8이 주요 조합형으로 보고되었으나³⁰⁾, 2001년 일련의 보고에서는 G2P4가 가장 흔한 조합형으로 보고 하고 있다^{31, 32)}. 본 조사에서도 전체적으로 G2P4가 가장 많은 빈도를 보이고 있었으며(23.1%), 신경학적 이상이 동반된 군에서도 G2P4가 6례(54.5%)로 가장 흔한 빈도를 보이고 있었고 의미있게 높은 빈도를 보이고 있었다(P=0.016).

본 조사에서 한가지 이상의 유전형이 동시에 분리되는 례도 관찰되었다. 전체적으로 10.9%(9례/82례)의 빈도를 보이고 있었으며, 신경학적 이상이 동반된 군에서는 G2, 3 P4, 9가 보고되었다(9%). 이러한 경우는 바이러스의 유전자 재조합의 상태를 의미하며 로타바이러스 장염 유행의 경우의 일본의 $0.6-3.5\%^{34}$, 중국의 $3\%^{35}$, 베트남의 $9\%^{36}$ 등 다른 중복감염의 비율과 큰 차이는 없었다.

이 연구에서 조사한 자료들은 2001년 3월부터 2002년 12월까지 한양대학교 구리병원을 방문한 환자에 국한되어 지역적, 시기적인 한계로 국내 역학적인 예로 설명하기에는 부족한 점이 있다. 그러나 비슷한 시기에 시행한 다른 지역의 로타바이러스 위장관염의 환자의 분포도와 비교적 일치하는 결과를 보이고 있으며 이는 다른 지역에서도 신경학적인 증상을 일으키는 환자의로타바이러스 유전형을 연구하는데 유용한 자료가 될 것으로 생

각된다.

로타바이러스 유전형에 대한 연구는 세계 각 국에서 이루어지고 있으나 위장관염에 국한되어 있다. 최근 급성위장관염 환아에서 경련 등 신경학적 증상이 나타나는 경우가 보고되고 있고 이중 로타바이러스 감염과 연관된 군에서의 빈도가 더 높음이 보고되고 있는 현 시점에서 신경학적 증상을 나타내는 군에서의 로타바이러스 유전형의 분포에 대한 조사는 그 관리와 치료, 예방의 기초자료로 유용한 자료가 될 것으로 생각되며 특히 유전형에 따른 특이 백신 등의 연구에 또 다른 초점을 제시할 수 있을 것이다. 현재 국내 보고는 미흡하지만 전세계적으로 G9형의발현이 계속 보고되고 있다^{37,389}. 국내에서도 지속적인 유전형의발현과 변이를 추적해야 할 것이며, 또한 더 많은 수의 지속적인 연구를 통해 로타바이러스 변이와 지역에 따른 신경학적인증상을 일으키는 경우의 유전형의 변화를 보는 것도 유전형과신경학적 증상의 연관성을 밝히는데 필요할 것이다.

유 <u>0</u>

목 적: 본 연구에서는 로타바이러스 위장관염 환아에서 신경 학적 이상이 동반된 경우와 그렇지 않은 경우를 비교하여 로타 바이러스 유전형의 분포와 빈도를 조사하고자 하였다.

방법: 로타바이러스 위장관염 환아에서 로타바이러스 유전형을 밝힌 82례 중 71례는 신경학적 이상이 동반되지 않았으며 11 례에서 신경학적 이상이 동반되었다. 4군의 G형과 4군의 P형이 reverse transcription, multiplex polymerase chain reaction을 통해 분석되었다.

결 과: 신경학적 이상이 동반되지 않은 군에서는 G4, G3, G2, G1형이 각각 24(35.3%), 23(33.8%), 17(25.0%), 4(5.6%)로, P6, P4, P8, P9형이 각각 26(36.1%), 23(31.9%), 22(30.6%), 1(1.4%)로 보고되었다. 또한 조합형으로 G2P4, G4P6이 가장 흔하게 관찰되었다. 신경학적 이상이 동반된 군에서는 G2, G3, G4형이 각각 9(75.0%), 2(16.7%), 1(8.3%)로, P4, P6, P8, P9형이 각각 8(66.7%), 2(16.7%), 1(8.3%)로 보고되었다. 또한조합형으로 G2P4가 가장 흔하게 관찰되었다. 신경학적 이상이 있는 군에서 G2, P4, G2P4의 빈도는 신경학적 이상이 없는 군에 비해 그 빈도가 의미있게 높았다.

결 론: 로타바이러스 위장관염 환아에서 신경학적 이상이 동반된 경우, 신경학적 이상이 동반되지 않은 경우에 비교하여 G1형이 관찰되지 않았으며, G2, P4, G2P4형이 더 흔하게 관찰되었다.

References

 Kaplklan AZ, Flores J, Midthun K, Gorgllia M, Nisikawa K, Chanock RM, et al. Strategies for the development of a rotavirus vaccine against infantile diarrhea with an update

- on clinical tials of rotavirus vaccines. Adv Exp Med Biol 1990;257:7.
- Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerg Infect Dis 2003;9:65-72.
- Bresee J, Fang ZY, Wang B, Nelson EA, Tam J, Soenarto Y, et al. First report from the Asian Rotavirus Surveillance Network. Emerg Infect Dis 2004;10:988-95.
- Kim K, Yang J, Joo S, Cho Y, Glass RI, Cho Y. Importance of rotavirus and adenovirus type 41 and acute gastroenteritis in Korea children. J Clin Microbiol 1990;28:279

 84.
- Seo JK, Sim JG. Overview of rotavirus infection in Korea. Pediatr Int 2000;42:6-10.
- Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotype/genotype and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. Rev Med Virol 2005;15:29–56.
- Narchi H. Benign afebrile cluster convulsions with gastroenteritis. BMC Pediatr 2004;5;4:2.
- 8) Kang YD, Yum MG, Kim YJ, Oh JW, Kim CR, Sul IJ, et al. A clinical study of neurologic abnormalities associated with rotavirus gastroenteritis. Korean J Pediatr 2004;47: 751-5.
- 9) Contino MF, Lebby T, Arcinue EL. Rotaviral gastrointestinal infection causing afebrile seizures in infancy and childhood. Am J Emerg Med 1994;12:94-5.
- 10) Schumacher RF, Forster J. The CNS symptoms of rotavirus infections under the age of two. Klin Padiatr 1999; 211:61-4.
- 11) Hongou K, Konishi T, Yagi S, Araki K, Miyawaki T. Rotavirus encephalitis mimicking afebrile benign convulsions in infants. Pediatr Neurol 1998;18:354-7.
- 12) Hung JJ, Wen HY, Yen MH, Chen HW, Yan DC, Lin KL, et al. Rotavirus gastroenteritis associated with afebrile convulsion in children: clinical analysis of 40 cases. Chang Gung Med J 2003;26:654-9.
- 13) Gault E. Genetique des rotavirus. Virol 1998;2:139-48.
- 14) Prasad BV, Crawford S, Lawton JA. Structural studies on gastroenteritis viruses. Novartis Found Symp 2001;238:26– 37.
- Prasad BV, Wang GJ, Clerx JPM, Chiu W. Three demensional structure of rotavirus. J Mol Biol 1988;199:269-75.
- Desselberger U, McCrae MA. The rotavirus genome. Curr Microbiol Immunol 1994;185:31–66.
- 17) Ituriza Gomara M, Desselberger U, Gray J. Molecular epidemiology of rotaviruses: genetic mechanisms associated with diversity. Viral gastro enteritis 2003:317-44.
- 18) Estes MK, Cohen J. Rotavirus gene structure and function. Microbiol Rev 1989;53:410-49.
- 19) Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, Das BK, Leite JP, Alfieri A, et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strain: implications for vaccine development. J Infect Dis 1996;174:30-6.
- 20) Conn AJ. Diarroea Viruses; Astroviruses; Caliciviruses; Reoviruses(Rotaviruses) from our own course and tutorial 1999. available from:URL://http://www.virology.net.
- 21) Kramarz P, France EK, Destefano F, Black SB, Shinefield

- H, Ward JI, et al. population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. Pediatr Infect Dis J 2001;20: 410-6
- 22) Murphy TV, Smith PJ, Gargiullo PM, Schwarz P. The first rotavirus vaccine and intussusception: epidemiological studies and policy de cisions. J Infect Dis 2003;187:1309–13.
- 23) Gentsch JR, Glass RL, Woods P, Gouvea V, Gorziglia M, Flores J, et al. Identification of group A rovavirus gene 4 types by PCR. J Clin Microbiol 1992;30:1365-73.
- 24) Gouvea V. PCR detection of rotaviruses. Molecular methods for virus detection 1995;383–7.
- 25) Fischer TK, Gentsch JR. Rotavirus typing methods and algorithms. Rev Med Virol 2004;14:71-82.
- 26) Wong V. Acute gastroenteritis-related encephalopathy. J Child Neurol 2001;16:906-10.
- 27) Kim KH, Yang JM, Loo S, Cho Y, Glass RI. Importance of rotavirus and adenovirus 41 and 41 acute gastroenteritis in Korea children. J Clin Microbiol 1990;28:2279–84.
- 28) Kim KH. Gene 4 type of human group A rotavirus in Korea. J Korean Soc Virol 1992;22:61-7.
- 29) Kim DS, Park BS, Jung DH, Ann JM, Kim CJ, Kang SY. Epidemiology and distribution of human rotavirus in Korea. J Korean Pediatr Soc 1999;42:501-9.
- 30) Song MO, Kim KJ, Chung SI, Lim I, Kang SY, An CN, et al. Distribut-ion of human group a rotavirus VP7 and VP4 types circulationg in Seoul, Korea between 1998 and 2000. J Med Virol 2003;70:324-8.

- 31) Kim YJ, Seo BT, Park SK, Lee JJ. Genotype of human group A rota-virus VP7 and VP4 types in Seoul, Korea by multiplex PCR. J Bacteriol Virol 2002;32:291-7.
- 32) So KJ, Lee MH, Ma SH, Kim BC, Yang JM. Genotype of rotavirus cir culating in Kuyng Sang Do, Korea from 2000 to 2001. J Infect Dis 2004;11:59–72.
- 33) Cha KY, Song JY, Jo HC, Kim YH, Yoo DY, Lee JB, et al. Analysis of the genotype of human group A rotavirus in Korea. J Korean Soc Virol 1999;29:75-86.
- 34) Zhou Y, Li L, Okitsu S, Maneekarn N, Ushijima H. Distribution of hum an rotaviruses, especially G9 strains, in Japan from 1996 to 2000. Microbiol Immunol 2003;47:591–9.
- 35) Fang ZY, Yang H, Qi J, Zhang J, Sun LW. Diversity of rotavirus strain among children with acute diarrhea in China: 1998–2000 surveillance study. J Clin Microbiol 2002;40: 1878–87.
- 36) Nguyen VM, Nguyen VT, Huynh PL, Dang DT. The epidemiology and disease burden of rotavirus in Vietnam: sentinel surveillance at 6 hos pitals. J Infect Dis 2001;183: 1707–12.
- 37) Cunliffe NA, Dove W, Bunn JE. Expanding global distribution of rotav irus serotype G9: detection in Libya, Kenya, and Cuba. Emerg Infect Dis 2001;7:890-92.
- 38) Ramachandran M, Kirkwood CD, Unicomb L. Molecular characterization of serotype G9 rotavirus strains from a global collection. Virology 2000;278:436-44.