인천지역 입원환자의 신경학적 질환의 엔테로바이러스 혈청형과 엔테로바이러스 혈청형에 따른 신경학적 임상양상

인하대학교 의과대학 소아과학교실¹, 인천광역시 보건환경연구원²

김근영¹ · 박지선¹ · 권문주² · 김경선² · 권영세¹

Neurologic Manifestations according to Serotypes of Enterovirus in Pediatric Inpatient in Incheon

Purpose: Enterovirus infection in children can manifest various disease and enterovirus have many serotypes. This study was aimed to investigate neurologic manifestations according to serotypes of enterovirus in pediatric inpatients in Incheon.

Methods: We collected the stool samples from the admitted pediatric patients in Inha University Hospital from January 2015 to September 2016. Enterovirus detection and serotypes identification were performed by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) and semi-nested RT-PCR.

Results: A total of 527 samples were collected during study period and 170 patients (32.2%) were diagnosed with enterovirus infections. Genetic sequences of enteroviruses were identified: echovirus 18 (50, 40.5%), enterovirus 71 (12, 9.6%), coxsackievirus A10 (10, 8.0%), echovirus 6 (7, 5.6%). Virus in patient with meningitis were identified: echovirus 18 (15, 75%), coxsackievirus B5 (2, 10%), enterovirus 71 (2, 10%), and echovirus 6 (1, 5%). Neurologic manifestations of echovirus 18 are headache (15, 30%), vomiting (17, 34%), meningeal irritation sign (10, 20.0%). And enterovirus 71 have headache (3, 25%), vomiting (3, 25%), meningeal irritation sign (2, 16.0%), seizure (1, 8.3%), neurologic sequelae (1, 8.3%). Echovirus 18 and neurologic manifestation have a statistically significant correlation with other serotypes ($r=0.701$, $P<0.01$).

Conclusion: Echovirus 18 infection was more prominent in neurological symptoms than in other serotypes. The major serotype of meningitis was echovirus 18 but there was no reported neurologic sequelae. Enterovirus infection has different neurological symptoms, depending on the serotypes.

Key Words: Enterovirus, Echovirus, Neurologic manifestation, Meningitis

Keun Young Kim, MD¹, Ji Sun Park, MD¹, Mun Ju Kwon², Kyung Seon Kim², Young Se Kwon, MD, PhD¹

¹Department of Pediatrics, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea, ²Incheon Research Institute of Public Health and Environment, Incheon, Korea

This report was presented at the 66th Annual Autumn Meeting of Korean Pediatric Society, 2016.

Submitted: 30 August, 2017

Revised: 28 September, 2017

Accepted: 28 September, 2017

Correspondence to Young Se Kwon, MD, PhD
 Department of Pediatrics, Inha University School of Medicine, Inhang-ro, Jung-gu,
 Incheon 22332, Korea
 Tel: +82-32-890-3579, Fax: +82-32-890-2844
 E-mail: ysped@inha.ac.kr

서론

엔테로바이러스(Enterovirus, EV)는 최근 10년간 국내에서 지속적으로 발생이 확인되었고, 2009년 5월 수족구를 동반한 신경계 합병증으로 인한 첫 사망사례 보고 후 2009년 6월부터 법정감염병으로 지정되었다¹⁾. 엔테로바이러스는 rhinovirus, hepatitis A virus, parechovirus와 함께 picornaviridae과에 속하는 양성 단일가닥의 RNA 바이러스이다²⁾. 엔테로바이러스는 호흡기계 및 소화기계를 통해 전파되며, 인후부나 소장

림프기관에서 증식한 후 중추신경계, 심장, 간, 폐, 피부 등으로 이동하여 증상을 나타낸다²⁾. 엔테로바이러스 감염은 주로 여름철에 호발하며, 유행하는 혈청형은 지역과 시기에 따라 다르다³⁾. 감염은 대부분 비특이적 증상의 발열이 특징적이나, 그 외에도 호흡기, 신경계 등 다양한 증상을 보일 수 있고 무균성 뇌수막염, 뇌염, 급성 이완성 마비 등의 신경학적 질환을 동반하는 경우도 있다^{4,5)}.

엔테로바이러스는 혈청형에 따라 주된 임상양상이 다르다. 포진성 구협염과 수족구병은 coxsackievirus A16 (CA16)과 enterovirus 71 (EV71), 수막염은 coxsackievirus B (CB)와 echovirus, 국소 뇌염은 coxsackievirus A (CA), 마비성 신경 질환은 EV71이 주요한 혈청형으로 알려져 있다. 출혈성 결막염은 coxsackievirus A24 (CA24)와 enterovirus 70 (EV70)이 주로 일으키는 것으로 알려져 있다⁶⁾. 특히, EV71은 전세계적으로 심각한 신경계 질환을 일으키는 것으로 보고되고 있다. 급성 이완성 마비, 뇌염 등을 일으키고 사망에 이르는 경우도 보고되어 있다^{7,8)}.

우리나라에서는 Yang 등⁹⁾이 엔테로바이러스 수막염의 연령별, 바이러스 혈청형별 임상양상에 대한 연구를 하였다. 두통 및 보챌이 연령군이 증가할수록 흔하고 호흡기 증상과 신경학적 증상은 영아기와 유아기에 빈번하다고 보고하였다. 발열은 echovirus군에서 두통 및 보챌 증상은 CB군과 EV71, 구토는 CB군에서 엔테로바이러스 수막염 평균보다 빈도가 낮았고, 신경학적 증상은 EV71에서 빈번하다고 보고하며 엔테로바이러스 수막염이 연령 및 혈청형에 따라 임상양상에 차이가 있음을 보고하였다.

본원에서는 2014년부터 엔테로바이러스 감시사업에 참여하였으며 인천지역 엔테로바이러스 감염의 역학 및 임상양상을 2015년에 처음 보고하였다. 그러나 신경학적 질환에 대한 엔테로바이러스 혈청형 및 혈청형에 따른 신경학적 증상, 징후에 대한 연구가 없어 이에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 기관(인하대학교부속병원)은 2014년부터 질병관리본부의 엔테로바이러스 실험실 감시체계 사업에 참여하였다. 2015년 1월부터 2016년 9월까지 본 기관에 방문한 생후 29일부터 만 17세의 소아청소년 입원 환자들 중 엔테로바이러스 의심환자 527명을 대상으로 하였으며 대변 검체를 인천광역시 보건환경연구원으로 의뢰하였다. 엔테로바이러스 의심환자는 비특이적 증상의 발열, 수족구, 포진성 구협염, 급성 인두염, 결막염, 호흡기 바이러스 PCR에서 엔테로바이러스가 확인된 환자를 대상으로 하였으며 신경학적 질환군은 뇌수막염, 뇌염, 열성경련 세가지 질환을 대상으로 하였다. 뇌수막염, 뇌염, 열성경련 외에 급성 이완성 마비 등 다른 신경학적 질환으로 입원한 환자는 없었다. 뇌수막염은 열을 동반하고 척수액에서 백혈구수가 5개/mm³ 이상 증가되어 있는 환자로 정의하였다. 뇌염은 의식저하 및 무기력을 보이는 환자에서 경련, 열, 뇌척수액에서의 백혈구수가 5개/mm³ 이상 증가, 뇌자기공명영상(brain magnetic resonance

imaging)에서 뇌실질에 이상소견, 뇌파이상소견 중 2가지 이상을 보이는 환자를 대상으로 하였다¹⁰⁾. 열성경련은 신경계 감염이나 다른 원인이 없이 열과 함께 한 차례 이상의 경련을 동반한 환자를 대상으로 하였으며 이 세 가지 질환을 가진 환자에서 무작위로 엔테로바이러스 검사를 의뢰하였다.

2. 검체 채취, 보관 및 운반

입원 환자들 중 연구대상으로 선정된 환자에 대하여 입원 즉시 대변을 채취하였으며 검체는 4℃로 유지되는 냉장고에 보관하였고 주 1회 드라이 아이스를 이용한 운반용기를 사용하여 본 기관에서 인천광역시 보건환경연구원으로 검사를 의뢰하였다.

3. 검사방법

인천광역시 보건환경연구원으로 의뢰된 검체는 엔테로바이러스 검출을 위하여 VP1 부위 및 5'-noncoding region 부위를 표적으로 하는 real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)을 수행하였으며 혈청형 확인을 위해서는 엔테로바이러스 VP1 부위를 표적으로 하는 semi-nested RT-PCR을 수행한 후 추가로 염기서열을 분석하였다.

4. 엔테로바이러스 양성 환자의 임상적 특징 조사

엔테로바이러스 양성인 환아에서 후향적으로 의무기록을 검토하여 발열기간, 수막 자극징후, 두통, 어지러움증, 구역, 구토, 신경학적 후유증에 대하여 조사하였다.

발열은 고막체온계로 환자의 양측 고막에서 측정하여 얻은 값 중 높은 값이 38℃ 이상인 경우로 하였다. 구역, 구토 증상은 소화기와 상관없이 발생하는 증상을 기준으로 하였다. 수막 자극징후는 의무기록상에 경부강직, Kernig 징후, Brudzinski 징후 기록을 확인하였다. 신경학적 후유증의 유무는 후유증으로 인해 재활치료의 시행 유무를 대상으로 하였다.

뇌수막염, 뇌염, 열성경련 세 질환군과 엔테로바이러스의 빈도별 연관성에 대해서는 피어슨 카이제곱검정(Pearson's chi square test)을 시행하였으며 엔테로바이러스 혈청형에 따른 신경학적 증상 빈도수는 피어슨 상관분석을 시행하였으며 상관계수는 r값으로 표시하였으며 P-value는 0.05 미만으로 정의하였다. 모든 통계수치들은 SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석하였다.

결과

1. 엔테로바이러스 양성을 및 신경학적 질환의 엔테로바이러스 양성을

연구 대상은 총 527명으로 연령분포는 생후 29일부터 만 17세까지의 기저 질환이 없는 소아청소년 입원환자를 대상으로 하였고 평균 연령은 2.99±3.94세였다.

엔테로바이러스 감염이 의심되는 총 527명의 환아들의 대변 검체

에서 엔테로바이러스 양성이 보고된 환아는 170명(32.2%)이었다. 평균연령은 평균연령은 2.45 ± 3.07 세이었으며 이들 중 4세 미만의 환아는 117명(68.8%)이었다. 성별분포는 남자 96명(56.4%) 여자 74명(43.5%)으로 남녀구성비는 1.29:1이었다. 2015-2016년 동안 월별 엔테로바이러스 양성환자수는 6월(51명, 30.0%), 7월(31명, 18.2%), 8월(25명, 14.7%), 9월(22명, 12.9%) 순이었으며, 양성률은 6월부터 9월까지가 높았다(Fig. 1).

연구대상 527명 중 뇌수막염 62명(11.7%), 뇌염은 9명(1.7%), 열성경련은 29명(5.5%)이었다. 뇌수막염 62명 중 42명(67.7%)에서 엔테로바이러스 양성이 확인되었고 뇌염은 9명 중 2명(22.2%), 열성 경련은 29명 중 9명(31.0%)이 양성으로 확인되었다.

엔테로바이러스 감염과 뇌수막염, 뇌염, 열성경련 각 세질환의 연관성을 보았는데 뇌수막염만 엔테로바이러스 감염과 통계학적 유의성

($P<0.01$)을 보였고 엔테로바이러스 양성 환자의 월별 분포와 뇌수막염 양성 환자의 월별 분포가 일치하는 경향을 보였다(Fig. 2, 3).

2. 엔테로바이러스 혈청형별 분포와 신경학적 질환 및 증상

엔테로바이러스 양성 170명 중 124명에서 엔테로바이러스 혈청형이 확인되었다. 검체에서 분리된 혈청형은 echovirus 18 (E18) (50명, 40.3%), EV71 (12명, 9.6%), coxsackievirus A10 (CA10) (10명, 8.0%), echovirus 6 (E6) (7명, 5.6%) 순으로 높았고 분류되지 않은 혈청형(untypable) 17례가 전체의 13.7% 차지하였다. 신경학적 질환에서 엔테로바이러스 양성이 확인된 뇌수막염 42명 중 20명, 뇌염 2명 중 2명, 열성경련 9명 중 7명에서 혈청형이 확인되었다. 뇌수막염 환자에서는 E18 (15명, 75.0%), CB5 (2명, 10.0%), EV71 (2명, 10.0%), E6 (1명, 5.0%) 확인되었다(Table 1). 열성경련 환자에서는 E11 2명, E6 1

Table 1. The Number and Distribution of Serotypes of Enteroviruses in Incheon, 2015-2016

Serotypes of Enterovirus	Enterovirus Infection	%	Meningitis	%
Echovirus 18	50	40.3	15	75.0
Untypeable	17	13.7	0	0
Enterovirus 71	12	9.6	2	10.0
Coxsackievirus A10	10	8.0	0	0
Echovirus 6	7	5.6	1	5.0
Coxsackievirus B5	5	4.0	2	10.0
Echovirus 11	5	4.0	0	0
Echovirus 16	4	3.2	0	0
Coxsackievirus A4	4	3.2	0	0
Coxsackievirus A2	2	1.6	0	0
Coxsackievirus A5	2	1.6	0	0
Coxsackievirus A6	2	1.6	0	0
Coxsackievirus A16	2	1.6	0	0
Coxsackievirus A9	1	0.8	0	0
Coxsackievirus B3	1	0.8	0	0
Total	124	100	20	100

Fig. 2. Correlation of enterovirus infection with neurologic disease.

Fig. 1. Monthly distribution of number of enterovirus positive patients in Incheon, between 2015 and 2016.

명, E16 1명, EV71 1명, 분류되지 않은 혈청형이 1명 검출되었다. 뇌염에서는 EV71 1명이 확인되었고 나머지 1명은 분류되지 않은 혈청형이 검출되었다.

주로 검출된 혈청형에 따른 신경학적 임상양상 및 징후는 E18는 두통(15명, 30%), 구토(17명, 34%), 수막자극징후(10명, 20%), 경련(2명, 4%), 어지러움증(2명, 4%) 증상들을 보였다. EV71는 두통(3명, 25%), 구토(3명, 25%), 수막자극징후(2명, 16%), 경련(1명, 8%), 신경학적 후유증(1명, 8%)의 증상들을 보였다. CA10는 구토 증상이 동반된 환자만 7명(70%)이었다(Table 2).

고찰

본 연구는 2015년 1월부터 2016년 9월까지 단일기관에서 분자유전학으로 확진된 엔테로바이러스로 인한 뇌수막염, 뇌염, 열성경련의 혈청형과 혈청형에 따른 신경학적 임상양상에 대하여 조사하였다. 연도별 엔테로바이러스 양성률은 1991년 41%, 2003년 31%, 2005년 43% 및

2008년 56%로 이를 통해 국내에서 엔테로바이러스에 의한 감염이 3-4년의 주기로 유행하는 양상을 보였고 2008년에는 엔테로바이러스에 의한 무균성뇌수막염의 유행이 전국적으로 발생하였으며 이 또한 엔테로바이러스 유행주기와 일치하는 양상을 보였다¹¹⁾. 본 연구에서도 뇌수막염의 유행시기와 엔테로바이러스 검출률이 높은 시기가 일치함을 확인하여 뇌수막염의 주요원인은 엔테로바이러스임을 확인할 수 있었다. 열성경련과 엔테로바이러스 감염시기가 일치하지 않음을 확인하였으나 뇌염은 본원에서는 환자가 9명으로 제한적이어서 엔테로바이러스와의 연관성을 명확히 규정하기 어려웠다는 것이 한계점으로 남는다. 또한 우리 연구에서는 신경학적 질환 입원환자가 뇌수막염, 뇌염, 열성 경련으로 제한적이어서 급성 이완성 마비 질환과 같은 다른 신경학적 질환과 엔테로바이러스의 연관성 및 혈청형 확인이 어려웠다는 것이 아쉬움으로 남는다. 분류되지 않은 혈청형도 17례가 있었는데 이는 분자유전학적으로 아직 명명되지 않은 혈청형을 의미하며 이에 대해서는 지속적인 연구가 필요하다.

EV71 감염에 의한 수족구병은 영유아에서 높은 비율로 신경계 합병증을 일으키는 것으로 알려져 있고, 경우에 따라서 뇌간 뇌염 (brain

Fig. 3. Monthly distribution of number of enterovirus positive patients and meningitis, between 2015 and 2016.

Table 2. Comparison with Neurologic Symptoms and Signs of Common Serotypes

Clinical symptoms	E18	EV71	CA10	E6	CB5	E11
	Isolated Numbers (Percentage of subtotal,%)					
Headache	15 (30%)	3 (25%)	0 (0%)	1 (14%)	3 (60%)	1 (20%)
Dizziness	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Vomiting	17 (34%)	3 (25%)	7 (70%)	2 (28%)	0 (0%)	1 (20%)
Meningeal						
Irritation sign	10 (20%)	2 (16%)	0 (0%)	1 (14%)	1 (20%)	1 (20%)
Seizure	2 (4%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
Neurologic sequela	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
r	0.701*	0.310*	0.228*	0.147*	0.189*	0.189*

E, Echovirus; EV, Enterovirus; CA, Coxsackievirus A; CB, Coxsackievirus B.

*P<0.01

stem encephalitis), 신경인성 폐부종(neurogenic pulmonary edema), 폐출혈, 쇼크(shock) 등의 합병증을 동반하며, 이로 인해 사망에 이를 수 있는 것으로 알려져 있다^{12,13}. 본원에서도 EV71에 감염된 뇌염 1예가 있었는데 감염 후 왼쪽 편마비로 재활치료가 필요하였다.

본원에서 엔테로바이러스 감시사업이 시행된 이후 엔테로바이러스 혈청형에 따른 신경학적 증상에 대해 보고된 연구는 없어 이번 연구를 통해 엔테로바이러스 혈청형에 따른 신경학적 증상을 보고하고자 하였으며 본 연구에서 주로 발견된 혈청형인 E18에서는 다른 혈청형에 비해 두통(15명, 30%), 구토(17명, 34%) 등의 신경학적 증상이 뚜렷하였고($r=0.701, P<0.01$) 발열기간은 평균 3일 정도였으며 신경학적 후유증을 남긴 사례는 없었다. E18에 대해 현재까지 국내외적으로 많이 연구가 되어 있지는 않다. 2016년에는 2009년부터 수족구가 지정 감염병으로 지정된 이후로 가장 많은 빈도의 엔테로바이러스 감염이 전국적으로 보고 되었고 이 중 E18이 65.7%로 가장 높은 빈도로 확인되었다. 이를 통해 E18이 2016년 엔테로바이러스 대유행의 주요 혈청형임을 알 수 있었고 이는 본원에서 시행한 검사에서도 동일한 결과가 확인되었다. 하지만 E18은 2014년과 2015년 인천 지역에서는 출현하지 않았다. 우리나라에서 E18의 보고는 과거 Park 등¹⁴이 발표한, 2005년부터 2009년까지 충남지역에서 동정된 엔테로바이러스의 혈청형 경향에서 2005년의 우세 혈청형으로 보고되었으며 무균성수막염이 급증한 시기와 일치한다. 미국에서 1986년에서 1987년, 1995년에서 2005년까지 E18 대유행이 두 차례 있었다. 그러나 1983년에서 2005년까지 엔테로바이러스에 대한 사망률은 1.8%정도 었다¹⁵. 2006년 4월에서 8월까지 타이완에서 무균성 수막염이 유행하였을 때 주된 혈청형은 E18 이었다. E18이 확진된 93명의 환자들은 무균성 수막염(44.1%), 바이러스성 발진(23.6%), 급성 편도염(15.1%), 급성 인두염(14.0%), 급성 위장관염(11.8%), 포진성 구협염(7.5%)과 기관지폐렴(5.3%) 순으로 진단되었고 이들 중 뇌수막염의 후유증으로 인한 사망자가 한 명 보고되었다¹⁶. 우리나라와 다른 나라의 분석 결과를 통해 E18은 다양한 임상 양상을 일으키며 주로는 뇌수막염을 발생시키는 혈청형으로 판단된다. E18의 치사율은 10-25.7%까지 보고되는 EV71의 치사율과 비교하면 낮다.

결론적으로 엔테로바이러스의 감염은 혈청혈별로 임상양상에 차이를 보이며 매년 유행하는 혈청형이 달라짐을 알 수 있다. 바이러스 진단 검사 능력이 발전함에 따라 엔테로바이러스 혈청형에 따른 임상양상의 파악이 가능해졌다. 혈청형에 따른 임상양상에 대한 연구가 더욱 활발해진다면 혈청형을 알기 이전에 임상양상으로 혈청형을 보다 빠르게 예측할 수 있게 되고 신경학적 질환에서도 혈청형에 따라 환자의 예후를 판단하는데 도움이 될 수 있으므로 향후 엔테로바이러스 유행양상에 관한 지속적인 관심과 관리가 필요하다.

요약

목적: 엔테로바이러스 감염은 무균성 뇌수막염을 포함하여 다양한 신경학적 질환을 일으킬 수 있다. 본 연구에서는 2015년부터 2016년까지 엔테로바이러스 감염에 의한 신경학적 질환의 엔테로바이러스 혈청형과 혈청형에 따른 신경학적 증상 및 징후에 대해 알아보고자

하였다.

방법: 2015년 1월부터 2016년 9월까지 인하대병원에 입원한 생후 29일부터 만 17세까지 입원환아들 중 엔테로바이러스 감염이 의심되는 환아들의 대변 검체를 질병관리본부에 의뢰해 바이러스 혈청형을 분석하였고 신경학적 질환의 혈청형을 알아보고 혈청형에 따른 신경학적 임상양상을 의무기록을 통해 후향적으로 검토하였다.

결과: 170명의 환자에서 엔테로바이러스 양성이 확인되었으며 124개의 검체에서 혈청형이 확인되었다. E18이 가장 우세한 혈청형이었으며 두통, 구토, 수막 자극징후 등 신경학적 증상이 다른 혈청형에 비해 뚜렷하였다. 뇌수막염에서도 E18 혈청형이 우세하였으며 엔테로바이러스 유행시기와 뇌수막염의 유행시기 일치함을 확인하였다.

결론: 엔테로바이러스 감염은 혈청형에 따라 임상양상이 다르며 신경학적 증상 역시 혈청형에 따라 임상양상이 다양하게 나타났으며 E18 감염환자는 양성의 경과를 보였다. 본 연구를 통해 환자의 임상양상에 따라 엔테로바이러스의 혈청형이 예측 가능해질 수 있고 이를 통해 환자 질병의 경과를 예측함에 도움이 될 것이다.

References

- 1) Baek K, Park K, Jung E, Chung E, Park J, Choi H, et al. Molecular and epidemiological characterization of enteroviruses isolated in Chungnam, Korea from 2005 to 2006. *J Microbiol Biotechnol* 2009;19:1055-64.
- 2) Abzg MJ. Nonpolio enteroviruses. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme III JW, Behrman RE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier saunders, 2011:1088-94.
- 3) Park KS, Choi YJ, Park JS. Enterovirus infection in Korean children and anti-enteroviral potential candidate agents. *Korean J Pediatr* 2012;55:359-66.
- 4) Tseng FC, Huang HC, Chi CY, Lin TL, Liu CC, Jian JW, 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.
- 5) Hyypää T, Hovi T, Knowles NJ, Stanway G. Classification of enteroviruses based on molecular and biological properties. *J Gen Virol* 1997;78:1-11.
- 6) Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ. Enteroviruses, parechoviruses, and saffold viruses. In: Cherry JD, Krogstad P, editors. *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier saunders, 2014:2051-108.
- 7) Oberste MS, Maher K, Schnurr D, Flemister MR, Lovchik JC, Peters H, et al. Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enteroviruses and the rhinoviruses. *J Gen Virol* 2004;85:2577-84.
- 8) Chen SP, Huang YC, Li WC, Chiu CH, Huang CG, Tsao KC, et al. Comparison of clinical features between coxsackievirus A2 and

- enterovirus 71 during the enterovirus outbreak in Taiwan, 2008: a children's hospital experience. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43:99-104.
- 9) Yang JH, Song JH, Cheon KR, Chung JK, Song ES, Choi YY, et al. Clinical characteristics of childhood enteroviral meningitis according to age and viral serotype. *J Korean Child Neurol Soc* 2016;24:1-7.
- 10) A Venkatesan, A. R. Tunkel, K. C Bloch, A. S. Luring, J Sejvar, A Bitnun, J-P Stahl, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis. *Clin Infect Dis* 2013;57:1114-28
- 11) Korea Centers for Disease Control and Prevention. National laboratory surveillance for enterovirus. *Public Health Wkly Rep* 2008;1:617-21.
- 12) Liu W, Wu S, Xiong Y, Li T, Wen Z, Yan M, et al. Co-circulation and genomic recombination of coxsackievirus A16 and enterovirus 71 during a large outbreak of hand, foot, and mouth disease in Central China. *PLoS One* 2014;9:e96051.
- 13) Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, Cardoso MJ, Solomon T. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol* 2010;9:1097-105.
- 14) Park KS, Choi YJ, Park JS. Enterovirus infection in Korean children and anti-enteroviral potential candidate agents. *Korean J Pediatr* 2012;55:359-66.
- 15) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Enterovirus surveillance -- United States, 2000-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:1047-9.
- 16) Tsai HP, Huang SW, Wu FL, Kuo PH, Wang SM, Liu CC, et al. An echovirus 18-associated outbreak of aseptic meningitis in Taiwan: epidemiology and diagnostic and genetic aspects. *J Med Microbiol* 2011; 60:1360-5.
- 17) Wong SS, Yip CC, Lau SK, Yuen KY. Human enterovirus 71 and hand, foot and mouth disease. *Epidemiol Infect* 2010;138:1071-89.
- 18) Ho M. Enterovirus 71: the virus, its infections and outbreaks. *J Microbiol Immunol Infect* 2000;33:205-16.