

腸病毒臨床醫療及流行病
學研究期末報告

計畫主持人：劉宇倫

摘要

腸病毒 71 型會造成手足口症及疱疹性咽峽炎，並且有少數受感染的病患會進展到腦炎，造成心臟衰竭、肺部出血、肢體麻痺等。台灣在 1998 年發生腸病毒 71 型大流行，造成數十位兒童死亡。政府與醫界投入大量的人力物力進行腸病毒 71 型感染的防治與醫療。

本研究以台灣 2008 年腸病毒 71 型大流行的資料為基礎，以疾病管制署當年度的重症個案串連當年度的健保資料庫中的手足口症及疱疹性咽峽炎個案，分析該年度的腸病毒感染危險因子。納入研究的可能危險因子包含以條件式邏輯迴歸分析腸病毒 71 型感染重症的危險因子。另分析台灣 1999 年至 2012 年腸病毒重症的流行病學與治療情況。

2008 年共有 518 例通報病例，經病歷查閱後，261 例研判為符合重症條件。在健保資料庫中可以串連到相同身分證號且在重症發病前後腸病毒感染診斷碼者有 232 人，這 232 人中有 15 人死亡，217 人存活。依多變項條件式邏輯迴歸統計結果，年齡越小者，其感染腸病毒 71 型後，進展為重症的機率越高，男性相對於女性，感染腸病毒 71 型後的重症機率更高(1.35 (1.03-1.76), $p=0.03$)。在多變項分析中，居住於醫療資源不足地區或是家中第二位感染腸病毒者都不是危險因子。自 1999 年至 2012 年，總共 1802 例腸病毒重症確定個案。在這 1802 例重症確定個案中，共 197 例(10.9%)死亡。自 1999 年以降，腸病毒重症死亡率有呈現逐年下降的趨勢。

我們的研究發現在校正了各地區醫療資源等變項後，年齡及年齡較低是腸病毒 71 型感染者的危險因子。在 1999 到 2012 年間，腸病毒感染者的死亡率呈現下降的趨勢。

關鍵字: 腸病毒，發生率，危險因子

Abstract

Enterovirus 71 causes hand foot mouth disease and herpangina in children. Enterovirus 71 may also cause central nervous system infection, presenting with heart failure, pulmonary hemorrhage, and limb paralysis. An epidemic of enterovirus 71 infection occurred in Taiwan in 1998, resulting in significant children morbidity and mortality. Children enterovirus 71 infection prevention and management is a major issue in Taiwan.

We combined the severe enterovirus71 infection data base in 2008 which was maintained by Taiwan Centers for Disease Control (TCDC) and the enterovirus infection data base from the claim data in the National Health Insurance (NHI) to analysis the risk factor for severe enterovirus 71 infection. Conditional logistic regression was applied to evaluate the potential risk factor for severe enterovirus 71 infection. We also analyze the severe enterovirus infection cases to evaluate the epidemiological characteristic and management between 1999 and 2012.

Of the 518 cases reported to TCDC in 2008, 261 were confirmed as severe enterovirus infection. Among the 261 cases, 232 was caused by enterovirus 71 and had claim data in NHI data base, including 15 fatal cases. Young age and male were significant risk factor for severe enterovirus 71 infection. A total of 1802 cases were confirmed as severe enterovirus 71 infection between 1999 and 2012, including 197 (10.9%) fatal cases. The mortality rate was decreasing during the past years.

Our study showed young age and male were significant risk factors for severe enterovirus 71 infection. The mortality rate of severe enterovirus infection showed a decreased trend during the past years.

Key words: enterovirus, incidence, risk factors.

一、前言

A. 腸病毒感染

腸病毒 71 型是眾多腸病毒型別中之一，屬於 Picornaviridae 科。會感染人類的腸病毒另包含 Poliovirus, Echovirus, Coxsackie virus A 和 B 等。腸病毒 71 型在人類主要造成疱疹性咽峽炎(herpangina)、手足口病(hand foot mouth disease)等。除了腸病毒 71 型外，某些其它型別的腸病毒如 echovirus、coxsackie virus 亦會造成疱疹性咽峽炎、手足口病等感染。腸病毒 71 型與其它型別造成之疱疹性咽峽炎、手足口病無法由臨床症狀作明確區分。

腸病毒在 1969 年首度在人類身上分離出來。¹ 腸病毒 71 型造成中樞神經感染最早的文獻為 1974 年加州群聚的報告。¹ 此後全球的群聚皆曾報告中樞神經感染案例。自當時分離出來後，全球曾出現數次重大的腸病毒感染疫情：美國 (1969, 1972, 1987)，澳洲(1972, 1986)，瑞典(1973)，日本(1973)，保加利亞(1975)，匈牙利(1978)，香港(1985)，馬來西亞(1997)，台灣(1998)，中國(2008)。²⁻¹⁰ 這些疫情造成了相當的死亡個案及神經發展後遺症。在小兒麻痺日漸根除的今日，腸病毒 71 型已被視為是最重要的嗜神經性病毒(neuro-tropic virus)了。¹¹

腸病毒 71 型感染可能造成重症病例，甚至死亡。這些重症病例大部分皆為兒童，罹患腸病毒 71 型重症的兒童，最嚴重時將導致肺水腫、肺出血和心臟衰竭等而死亡。由病例解剖的報告，發現這些心肺疾病表現可能和神經系統的感染有關。¹² 然而，神經系統與心肺功能惡化的關聯性，至今仍未完全瞭解。

B. 腸病毒 71 型重症的危險因子分析

我們在 2011-12 年分析全民健保資料庫、病毒合約實驗室資料及本署腸病毒重症個案資料，推估各年齡的腸病毒 71 型感染人數。當時的研究發現，以重症確定人數計算，男性的發生率為 3.6/1000，女性則為 2.6/1000，兩者有統計上顯著的差異。不同年齡層嬰幼兒或兒童，感染腸病毒 71 型後，演變為重症的機率也有顯著的差異。一歲以下嬰幼兒重症的機率最高，感染腸病毒 71 型後，演變為重症的機率是 8.9/1000，一歲與二歲的兒童次之。

然而，我們的初步研究，所得的結果是單變項的發生率估計，無法評估各可能的危險因子間的關聯性。為了瞭解腸病毒感染後變為重症的發生率，我們需要將所有相關的因素一併納入分析，以求進一步的瞭解腸病毒重症的危險因子。手足口症及疱疹性咽峽炎的感染者可能由不同的腸病毒型別所引起，三個月以上嬰幼兒腸病毒重症主要由 71 型感染造成，但不同的地區，不同的月分，腸病毒 71 型的比例佔所有腸病毒感染導致的手足口症及疱疹性咽峽炎比例不同。因此，為瞭解腸病毒 71 型造成的重症風險，可能須要以不同月分及不同地區分別考量。

C. 腸病毒重症的治療模式分析

自 1998 年的腸病毒大流行後，台灣已發展出完整的腸病毒重症治療綱要。東南亞各國及中國大陸治療腸病毒重症個案時，亦常參考台灣已發展的治療綱要。¹³⁻¹⁵ 然

而，關於腸病毒重症的致病機轉及治療的策略，迄今仍有不同的爭論。¹³有學者認為腸病毒重症的病理機轉是病毒感染腦幹，造成交感神經興奮。強烈的交感神經興奮造成了心肌長時間而強烈的收縮，最後導致肺動脈高壓及破裂(肺出血)、心肌衰竭及心因性休克。^{16,17}針對心肌衰竭及心因性休克發展出的治療模式，重點在心肌衰竭的早期介入，以體外循環支持循環功能，待心肌恢復後再移除體外循環。然而也有學者認為腸病毒重症的病理機轉中，心因性休克並未扮演重要的角色。¹⁸加上體外循環有高度的技術門檻和可能的併發症，因此對於體外循環術抱持較為保守的觀念。

在台灣的腸病毒重症的治療指引中，納入了 Intravenous immunoglobulin(IVIG)的使用。然而，自 1998 年起腸病毒重症使用 IVIG 並沒有明確的理論基礎，IVIG 的療效也仍有許多爭論。有學者認為 IVIG 是有治療上的角色。¹⁹然而也有學者認為在肺浸潤及心因性休克下，IVIG 的使用將伴隨著大量的輸液，造成病患的水分給予太多而加速病況的惡化。

本署的資料發現即使在治療的策略上有不同的看法，台灣地區的腸病毒重症治療，自 1998 年迄今，死亡率呈現下降的趨勢。腸病毒重症的病程變化非常快速，因此，重症的治療需要仰賴高度的醫療人力，專業而豐富的經驗，才能面對重症的挑戰，觀察快速的變化並立即作正確的決定。過去的腸病毒防疫工作重點之一，是建立腸病毒的醫療能量，希望強化各地區腸病毒的治療能力，減少因醫療能量的缺乏造成的不良結果。

二、方法

A. 2008 年腸病毒 71 型重症危險因子分析

將本署 2008 年腸病毒 71 型重症個案的名單，串連全民健保資料庫中，門急診及住院之處方及治療明細檔(CD 檔，DD 檔)，ICD-9 診斷碼為 074.0(疱疹性咽峽炎)及 074.3(手足口症)的個案。

2008 年的腸病毒重症研判標準，包含三個階段：第一階段年度初始的重症研判，是在醫院通報後由專家進行審查，第二階段改由通報醫師勾選重症條件，在實驗室檢驗腸病毒陽性後，資訊系統自動研判為腸病毒重症；第三階段時，臨床醫師通報後，由疾病管制局防疫醫師進行病歷審查。為了避免不同階段的審查標準不一，在當年度疫情結束後，疾病管制局組成了一個小組，進行所有通報病例的病歷查閱工作。我們以當時這分重症個案病歷查閱的資料作為認定重症個案的根據，並整理病歷查閱資料，以瞭解腸病毒重症的臨床表現。

腸病毒重症可能的危險因子擬納入年齡、性別、同一健保納保戶中是否曾有其它在個案之前發病的腸病毒個案，居住地區是否為醫療資源不足地區等變項。由以往疾病管制署防疫的實務經驗，年齡可能是腸病毒重症的顯著危險因子，且集中於 3 歲以下。因此，本研究分析中的年齡變項，擬以不同的年齡分層模式納入 model 分析。「同一健保納保戶」的其它腸病毒個案變項，擬自全民健保承保檔(ID 檔)分析同一保險人下的被保險人，於 2008 年時是否有同時感染腸病毒現象。居住地區以全民健保承保檔中的居住地認定，符合健保署「全民健康保險醫療資源不足地區之醫療服務提升計畫」之地區，或是「山地鄉」設定為醫療資源不足地區。

年齡分為<1 歲，1 歲，2 歲，3 歲和≥4 歲。是否為家庭中第二個感染腸病毒患者的定義是同一個健保要保人的被保險人中，第一個被保險人出現腸病毒感染，在第一次就醫後 7 日內，出現的第二個被保險人也因為腸病毒感染而就醫。醫療資源不足地區的定義是被保險人居住的地區是健保局認定的山地鄉或是醫療資源缺乏地區。

我們擬以 SAS9.4 作為處理健保資料使用的軟體，以 Stata 13.1 作為統計分析使用的軟體。類別變項的統計以 Chi square 或 Fisher exact test 進行檢定。造成手足口症或疱疹性咽峽炎的腸病毒型別眾多，但只有腸病毒 71 型可能造成典型的腦幹感染及交感神經興奮，也是本研究探討的感染型別。不同的地區在不同的季節可能有不同的 EV71 盛行的比率，因此，將所有地區、全年的時間皆納入比較，可能造成分析上的誤差。我們擬以本署的六個區管中心所轄範圍將台灣分為六個地理區，另以兩個月為一個期間，將 2008 年分為 6 個期間。總共可以分為 36 個時地的組合，設為 dummy variables，以條件式邏輯迴歸法(conditional logistic regression)進行分析。

B. 腸病毒臨床治療概況

分析本署 1999 至 2012 年的腸病毒重症確定病例，以描述性統計，分析研究腸病毒的流行趨勢，包含個案數變化，存活及死亡個案，死亡率等。

三、結果

I. 2008 年腸病毒 71 型重症危險因子分析

A. 當年度共通報 518 例腸病毒重症個案，疾病管制局的資訊系統內共有 373 例重症確定個案，經病歷查閱後，261 例研判為符合重症條件。這 261 例中，有 242 例由腸病毒 71 型引起。這 242 例腸病毒 71 型個案，在健保資料庫中可以串連到相同身分證號且在重症發病前後有 074.0 或 074.3 診斷碼者有 232 人，這 232 人中有 15 人死亡，217 人存活，其基本資料如下表一所示：

Table 1 Demographic and clinical information of 232 severe enterovirus 71 infection

| | Patients who survived (n=217) | Patients who died (n=15) |
|-------------|-------------------------------|--------------------------|
| Age (years) | | |
| 0 | 38 | 4 |
| 1 | 59 | 3 |
| 2 | 60 | 4 |
| 3 | 22 | 3 |
| >=4 | 38 | 1 |
| Sex (male) | 127 | 13 |

B. 腸病毒 71 型重症臨床表現。這 232 人的腸病毒 71 型重症個案，在進展至重症階段前的臨床表現如下表二所示。17 人在重症前的診斷為 Herpangina，210 人的診斷為 Hand foot mouth disease，另有 5 人在發展為重症前無 Herpangina 或是 Hand foot mouth disease 的疹子。

Table 1 Demographic and clinical information of 232 severe enterovirus 71 infection

| | Patients who survived (n=217) | Patients who died (n=15) |
|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Underlying diseases | 5 | 0 |
| Contact history before the episode | 109 | 10 |
| Skin an mucosa manifestation | | |
| Hand foot mouth disease | 197 | 13 |
| Herpangina | 15 | 2 |
| No skin or mucosa manifestation | 5 | 0 |
| Fever | 208 | 14 |
| Myoclonic jerk | 166 | 12 |
| Vomiting | 83 | 8 |
| Ataxia/unsteady gait | 58 | 0 |
| Involuntary eye movement | 19 | 1 |
| Convulsion | 23 | 5 |
| Lethargy | 91 | 7 |
| Limb weakness | 61 | 3 |
| Laboratory tests | | |
| Virus isolation | | |
| EV71 | 105 | 10 |
| Non-EV71 virus | 10 | 0 |
| Negative results | 101 | 5 |
| Not performed | 1 | 0 |
| Serological test (IgM for EV71) | | |
| Positive for EV71 IgM | 196 | 11 |
| Negative for EV71 IgM | 8 | 3 |
| Not performed | 13 | 1 |
| PCR for EV71 | | |
| Positive for EV71 | 171 | 14 |
| Positive for non-EV71 virus | 10 | 0 |

| | | |
|------------------|----|---|
| Negative results | 34 | 1 |
| Not performed | 2 | 0 |

C. 2008 年時，台灣共有 369 鄉鎮，共 150 個鄉鎮經認定為醫療資源不足區域。包含 99 鄉鎮經健保局認定為醫療資源不足區域，另有 51 鄉鎮經認定為山地鄉。經分析年齡，性別，居住於醫療資源不足地區，家中第二個腸病毒感染者資料後，我們進行多變項的危險因子分析，結果如下表所示。依多變項條件式邏輯回歸統計結果，年齡越小者，其感染腸病毒 71 型後，進展為重症的機率越高，男性相對於女性，感染腸病毒 71 型後的重症機率更高(1.35 (1.03-1.76), $p=0.03$)。在多變項分析中，居住於醫療資源不足地區或是家中第二位感染腸病毒者都不是危險因子。

Risk factor analysis for severe enterovirus 71 infection

| | Severe EV71 infection episodes (n=225) | Non-severe EV71 infection episodes (n=291,357) | Adjusted OR | p |
|--|---|---|-------------------|-----------|
| Age (year) | | | | |
| 0 | 41 | 18,427 | 8.47 (2.58-13.22) | <0.001 |
| 1 | 62 | 49,834 | 4.98 (3.33-7.44) | <0.001 |
| 2 | 61 | 45,227 | 4.95 (3.30-7.44) | <0.001 |
| 3 | 23 | 37,515 | 2.11 (1.26-3.55) | 0.005 |
| >=4 | 38 | 138,354 | Reference | Reference |
| Sex (male) | 136 | 151,443 | 1.35 (1.03-1.76) | 0.03 |
| Living in IMR* areas | 35 | 30,224 | 1.27 (0.88-1.83) | 0.20 |
| The 2 nd case of enterovirus infection in the family | 39 | 35,814 | 1.38 (0.97-1.95) | 0.07 |

IMR indicates inappropriate medical resource

II. 腸病毒臨床治療概況

A. 1999-2012 腸病毒重症病例

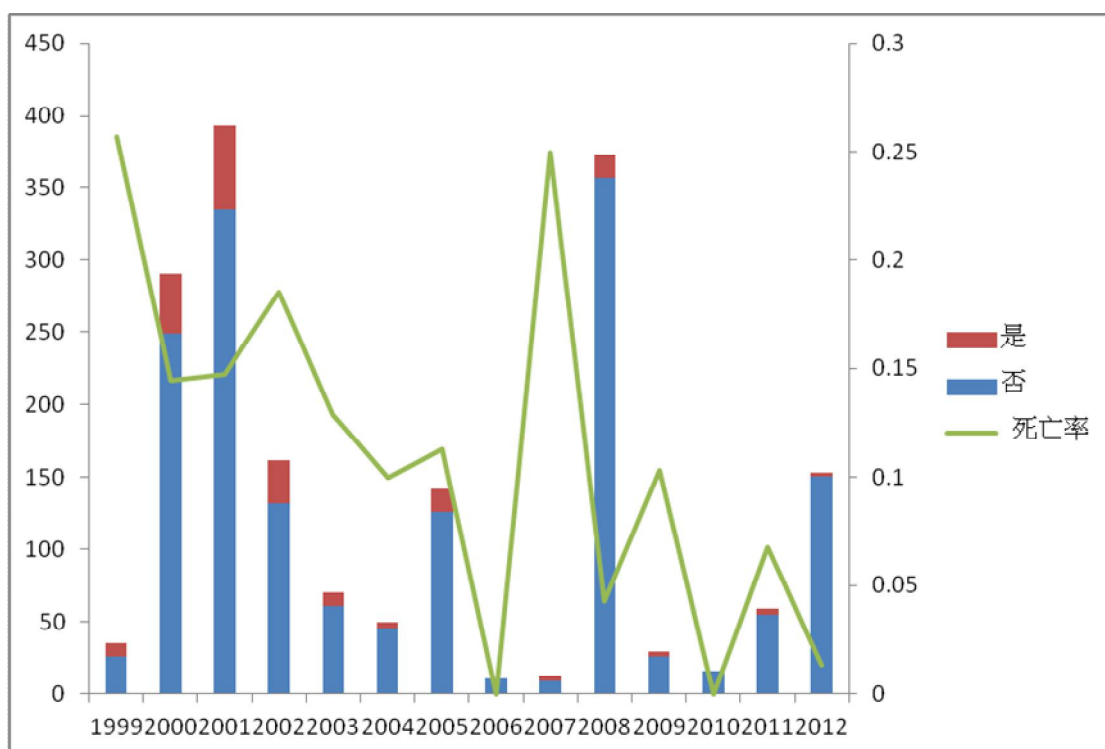
自 1999 年迄 2012 年，總共 1802 例腸病毒重症確定個案。這些腸病毒重症個案的基本資料如下表三所示：

表四、腸病毒重症確定個案基本資料，1999-2012

| | 存活 | 死亡 | p |
|---------|-----|-----|--------|
| 性別 | | | |
| 男性 | 990 | 121 | 0.01 |
| 女性 | 615 | 76 | |
| 年齡 | | | <0.001 |
| <1 | 390 | 75 | |
| 1 | 439 | 65 | |
| 2 | 329 | 30 | |
| 3 | 185 | 14 | |
| 4-5 | 177 | 9 | |
| >5 | 85 | 4 | |
| 區別 | | | 0.418 |
| 台北區 | 313 | 34 | |
| 北區 | 181 | 21 | |
| 中區 | 399 | 39 | |
| 南區 | 402 | 56 | |
| 高屏區 | 277 | 42 | |
| 東區 | 33 | 5 | |
| 發病月分 | | | 0.239 |
| 1-2 月 | 101 | 14 | |
| 3-4 月 | 193 | 18 | |
| 5-6 月 | 621 | 70 | |
| 7-8 月 | 302 | 40 | |
| 9-10 月 | 218 | 38 | |
| 11-12 月 | 170 | 17 | |

在這 1802 例重症確定個案中，共 197 例(10.9%)死亡。各年度重症確定病例數、死亡病例數及死亡率如下圖一所示。

圖一、腸病毒重症確定病例、死亡病例及死亡率，1999-2012。



自 1999 年以降，腸病毒重症死亡率有呈現逐年下降的趨勢。如以 2005 年為分點，1999 年到 2005 年中，974 位腸病毒重症個案中，有 169 位(17%)死亡，但 2006 年到 2012 年中，有 625 例腸病毒重症中，只有 28 例(4.5%)死亡，兩個時期的死亡率呈現顯著差異。

四、討論

這個研究預計透過健保資料庫分析，瞭解腸病毒重症的危險因子和過去十餘年來的治療概況。我們在 2011 年的計畫，利用健保資料庫，疾病管制局合約實驗室的資料庫和重症通報資料庫，推估 2008 年腸病毒 71 型感染後的重症機率。其中，男性的發生率為 3.6/1000，女性則為 2.6/1000，兩者有統計上顯著的差異。不同年齡層嬰幼兒或兒童，感染腸病毒 71 型後，演變為重症的機率也有顯著的差異。但這些資料，未能估計性別和年齡間的交互影響對於感染腸病毒 71 型後的重症危險性，我們在本研究中，進一步串聯我們的重症個案資料和健保資料庫，將全國分為 36 個時間，空間的組合，以條件式邏輯式回歸，再納入居住地的醫療資源和是否為家中第二個感染腸病毒者等變項，所得的結果同樣顯示年齡越小，腸病毒重症機率越高，男性相較於女性，感染腸病毒後進展為重症的機率較高。

我們的研究發現感染者年紀小是腸病毒重症重要的危險因子，這樣的研究，和先前其它的研究結論相近。²⁰⁻²³ 中國大陸將腸病毒感染視為法定傳染病，他們整理 2010-12 年間，共 720 萬例的腸病毒感染資料，發現感染後重症的機率最高的年齡層是 12-23 個月大幼兒(38.2/1000 person-year)。²¹ 腸病毒 71 型重症患者，可能和腦幹感染有關。¹⁴ 我們的研究暗示，年紀小的感染者可能因為不具有腸病毒 71 型的抗體或是免疫系統發展尚未臻成熟，以致於較可能進展為腦幹感染，導致後續嚴重的臨床表現。

我們的研究發現男孩感染腸病毒後腸病毒重症的機會高於女孩，這樣的結

果也與部分其它大型的研究一致。^{20,21} 目前仍無對此流行病學現象的病理機轉研究。但先前的研究曾指出，腸病毒 71 型感染腦幹後，可能導致交感神經過度興奮，接著造成心臟衰竭及肺水腫。¹⁷ 會不會因為男孩相較於女孩，交感神經更易過度興奮，無法調節，導致更常見發展出重症，需要未來更多的研究加以探討。

我們的研究顯示病患居住地區是否為醫療資源不足地區和病患發展為重症並無顯著相關。這樣的研究和以往一些研究的結論不一致。^{21,24} 我們推測這可能是因為台灣的醫療水準在所謂的醫療資源不足地區並未和都會醫療資源充足區有顯著差異，此外，台灣的交通便利，在醫療資源不足地區的醫師，如果診療對象有進一步檢驗或治療的需求，可以在不影響病情的情況下，立刻轉診到醫療資源足夠的醫院接受診療。

我們的初步分析發現腸病毒重症的死亡自 1999 年迄今，有下降的趨勢，這是先前的文獻研究未曾報告的。死亡率的下降可能至少和下列因素相關：

- 一、公衛單位的教育宣導，民眾發現有腸病毒的重症徵兆，盡早就醫治療。
- 二、臨床醫師對於腸病毒的致病機轉瞭解在過去十餘年來逐漸增加，並依致病機轉修改治療的策略。^{16,17,25-28} 然而這些治療策略的效果，部分已有臨床試驗的證實，部分則仍待未來更多的研究以證明療效。¹⁹⁻²²

五、重要參考文獻：依一般科學論文之參考文獻撰寫方式，列出所引用之參考文獻，並於計畫內容引用處標註之。

1. 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.
2. Melnick JL. Enterovirus type 71 infections: a varied clinical pattern sometimes mimicking paralytic poliomyelitis. *Rev Infect Dis* 1984;6 Suppl 2:S387-90.
3. Brown BA, Oberste MS, Alexander JP, Jr., Kennett ML, Pallansch MA. Molecular epidemiology and evolution of enterovirus 71 strains isolated from 1970 to 1998. *J Virol* 1999;73:9969-75.
4. 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.
5. Koroleva GA, Gracheva LA, Voroshilova MK. [Isolation of type 71 enterovirus from patients with a poliomyelitis-like disease during an outbreak in Bulgaria]. *Vopr Virusol* 1978:611-8.
6. Nagy G, Takatsy S, Kukan E, Mihaly I, Domok I. 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. Samuda GM, Chang WK, Yeung CY, Tang PS. Monoplegia caused by Enterovirus 71: an outbreak in Hong Kong. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:206-8.
8. Shimizu H, Utama A, Yoshii K, et al. Enterovirus 71 from fatal and nonfatal cases of hand, foot and mouth disease epidemics in Malaysia, Japan and Taiwan in 1997-1998. *Jpn J Infect Dis* 1999;52:12-5.
9. 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.
10. Yang F, Ren L, Xiong Z, et al. Enterovirus 71 outbreak in the People's Republic of China in 2008. *J Clin Microbiol* 2009;47:2351-2.
11. Weng KF, Chen LL, Huang PN, Shih SR. Neural pathogenesis of enterovirus 71 infection. *Microbes Infect* 2010.
12. Lum LC, Wong KT, Lam SK, et al. Fatal enterovirus 71 encephalomyelitis. *J Pediatr* 1998;133:795-8.
13. Chang LY, Lin TY, Hsu KH, et al. Clinical features and risk factors of pulmonary oedema after enterovirus-71-related hand, foot, and mouth disease. *Lancet* 1999;354:1682-6.
14. Huang CC, Liu CC, Chang YC, Chen CY, Wang ST, Yeh TF. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med*

1999;341:936-42.

15. Lin TY, Chang LY, Hsia SH, et al. The 1998 enterovirus 71 outbreak in Taiwan: pathogenesis and management. *Clin Infect Dis* 2002;34 Suppl 2:S52-7.
16. Huang FL, Jan SL, Chen PY, et al. Left ventricular dysfunction in children with fulminant enterovirus 71 infection: an evaluation of the clinical course. *Clin Infect Dis* 2002;34:1020-4.
17. Fu YC, Chi CS, Jan SL, et al. Pulmonary edema of enterovirus 71 encephalomyelitis is associated with left ventricular failure: implications for treatment. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:263-8.
18. Chang LY, Hsia SH, Huang YC, Lin TY. Left ventricular dysfunction and treatment of fulminant enterovirus 71 infection. *Clin Infect Dis* 2002;35:1444; author reply -5.
19. Wang SM, Lei HY, Huang MC, et al. Modulation of cytokine production by intravenous immunoglobulin in patients with enterovirus 71-associated brainstem encephalitis. *J Clin Virol* 2006;37:47-52.
20. Wang Y, Feng Z, Yang Y, et al. Hand, foot, and mouth disease in China: patterns of spread and transmissibility. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2011;22:781-92.
21. Xing W, Liao Q, Viboud C, et al. Hand, foot, and mouth disease in China, 2008-12: an epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:308-18.
22. He Y, Yang J, Zeng G, et al. Risk factors for critical disease and death from hand, foot and mouth disease. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:966-70.
23. 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.
24. Li Y, Dang S, Deng H, et al. Breastfeeding, previous Epstein-Barr virus infection, Enterovirus 71 infection, and rural residence are associated with the severity of hand, foot, and mouth disease. *Eur J Pediatr* 2013;172:661-6.
25. Wang SM, Lei HY, Huang MC, et al. Therapeutic efficacy of milrinone in the management of enterovirus 71-induced pulmonary edema. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:219-23.
26. Jan SL, Lin SJ, Fu YC, et al. Extracorporeal life support for treatment of children with enterovirus 71 infection-related cardiopulmonary failure. *Intensive care medicine* 2010;36:520-7.
27. Lee HF, Chi CS, Jan SL, et al. Extracorporeal life support for critical enterovirus 71 rhombencephalomyelitis: long-term neurologic follow-up. *Pediatric neurology* 2012;46:225-30.
28. Chi CY, Khanh TH, Thoa LP, et al. Milrinone Therapy for Enterovirus 71-Induced Pulmonary Edema and/or Neurogenic Shock in Children: A Randomized Controlled Trial*. *Critical care medicine* 2013;41:1754-60.