

## 인플루엔자 관련 뇌증 1례

분당제생병원 소아과, 진단검사의학과\*, 국립보건원 호흡기 바이러스과†, 국립보건원 역학조사과‡

송연이 · 최창환 · 최종운 · 김세영 · 김현수\* · 김 열† · 임동진‡

### **A Case of Influenza-associated Encephalopathy**

Yeoni Song, M.D., Chang Hwan Choi, M.D., Jong Woon Choi, M.D., Se Young Kim, M.D.  
Hyun Soo Kim, M.D.\*; Yeol Kim, M.D.† and Dong Jin Im, M.D.‡

*Department of Pediatrics and Laboratory Medicine\*, Bundang Jesaeng Hospital, Seongnam,  
Laboratory of Respiratory Virus†, Department of Virus, National Institution of Health,  
Division of Epidemiologic Investigation‡, Department of Infectious Disease Control,  
National Institution of Health, Seoul, Korea*

Influenza-associated encephalopathy is regarded as one of the major neurologic disease entities along with those of Reye syndrome, acute necrotizing encephalopathy, and myelitis which are known to be related to influenza virus, mostly type A. And it is being actively researched in Japan as it has caused a tremendous increase in the number of deaths from 1997 to 2002, but it has not been yet reported in the Korean pediatric medical community. It attacks those previously healthy children, who have not been vaccinated. Patients start with such symptoms as fever and common respiratory problems, but within 24 to 48 hours they suffer from seizures with acute mental deterioration, become worse, and suffer multiple organ failures including marked elevated transaminase levels as well as coagulopathy. It induces deaths in a couple of days after the symptoms appear or remains a serious neurologic sequelae. Confirmative diagnosis is used to demonstrate influenza viral infection. We report here a 37 month aged boy who was admitted to our hospital during the last influenza season under the diagnosis of influenza associated encephalopathy on the basis of serologic testing by hemagglutinin inhibition(HI). This is the first report confirmed by increased antibody titer of the influenza A virus in Korea. (*J Korean Pediatr Soc 2003;46:1024-1028*)

**Key Words :** Influenza associated encephalopathy, Influenza virus, Multiple organ failure

### 서 론

인플루엔자 관련 뇌증(influenza-associated encephalopathy)은 1997년부터 2002년까지 일본에서 인플루엔자 유행과 동시에 급성 뇌증으로 사망하는 사례가 증가함<sup>1, 2)</sup>에 따라, 인플루엔자 관련 신경계 질환인 라이 증후군, 급성 괴사성 뇌증, 척수염 등과 구별되는 하나의 질환군으로 여겨지고 있다. 현재 일본에서는 이에 대한 연구가 활발히 진행 중이나 아직 국내에 보고된 예는 없다. 해열제 복용과의 뚜렷한 연관성은 밝혀진 바 없으나, 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 이전에 건강했던 환아에서 발열과 경미한 호흡계 증상 발현 24시간 이내에 경련과 급격한 의식 악화로 시작되어 간 효소치의 상승, 혈액 응고 장애를 보이며 발

병 수 일내 사망하거나 심각한 신경계 후유증을 남기는 경과를 나타낸다<sup>1, 2)</sup>. 인플루엔자 감염에 대한 진단은 혈청 검사상 HI(hemagglutinin inhibition) 항체가 상승, 이후 도말의 바이러스 배양 및 항원 검출, 또는 바이러스 RNA에 대한 reverse transcription polymerase chain reaction(RT-PCR)에 의한다. 대부분 A형 인플루엔자 바이러스 감염으로 밝혀져 있다<sup>2)</sup>. 인플루엔자 바이러스는 단선 RNA로 이루어진 8개의 분절로 구성된 게놈을 가지고 있으며 lipid를 함유하는 외피에 싸여있다. 항원형에 따라 A, B, C형이 있으며 표면항원에 혈청형을 결정하는 hemagglutinin과 neuraminidase가 포함되어 있으며 C형에는 neuraminidase가 없다. A형은 표면 항원의 항원형에 따라 다시 A형으로 분류된다(H3N2, H1N1 등). 혈청 암모니아, 포도당, 뇌척수액 검사로 다른 대사성 질환, 라이 증후군, 감염성 뇌 수막염 등과 구별한다. 저자들은 인플루엔자 유행 시기에, 발열이 시작된지 24시간 이내에 경련과 의식 장애를 주소로 내원한 3년 1개월된 남아에서 인플루엔자 관련 뇌증 1례를 경험하였기에 문

접수: 2003년 3월 14일, 승인: 2003년 6월 23일

책임저자: 김세영, 분당제생병원 소아과

Tel : 031)779-0273 Fax : 031)779-0894

E-mail : odajulia@dmc.or.kr

현 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

**환아 :** 백○환, 3년 1개월, 남아

**주소 :** 내원 2시간 전부터 지속된 의식 장애를 동반한 경련 발작

**현병력 :** 환아는 평소 건강하게 지내던 중 내원 1일 전부터 발열(38°C 이상)과 기침, 콧물이 나타났고, 내원 2시간 전부터 지속되는 전신성 강직성(generalized tonic type) 경련 발작으로 개인 병원 경유하여 의식 장애와 앙구 회전이 있는 상태로 본원으로 이송되었다.

**과거력 및 가족력 :** 출생 체중 3,100 g, 재태 기간 38주만에 출생하였고 주산기 문제는 없었으며 기타 입원 병력은 없었다. 예정대로 예방접종을 하였으나 독감 예방접종은 시행받지 않았다. 가족력상 특이 소견은 없었으며 발달 지연은 없었고, 아스피린 복용력도 없었으며 해열제는 내원 전날 ibuprofen과 acetaminophen을 복용하였다.

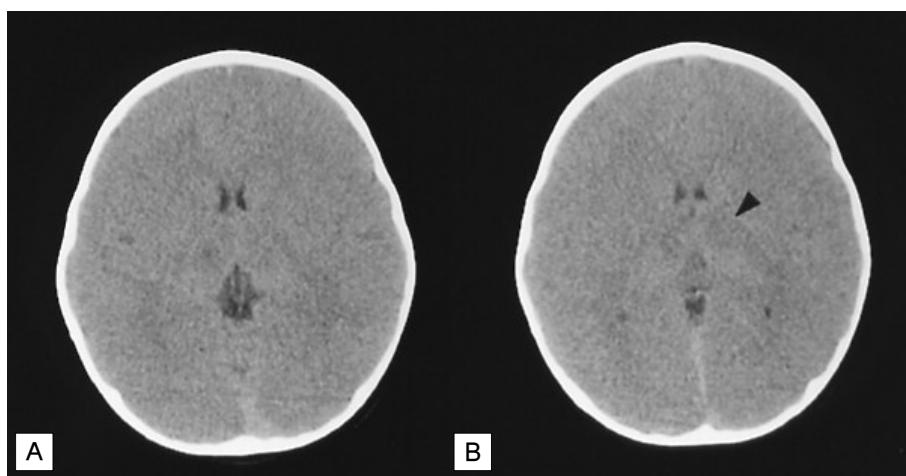
**진찰 소견 :** 입원 당시 혈압 90/40 mmHg, 맥박수 157회/분, 호흡수 35회/분, 체온 39.6°C였으며 체중은 17 kg(90-97 백분위 수)이었다. 전신 소견상 환아는 심하게 아파 보였으며 인두 발적과 편도 비대가 관찰되었고, 흉부 청진상 호흡음은 깨끗하였으며 심박동은 규칙적이고 심잡음은 청진되지 않았다. 복부 진찰상 간비종대는 없었다. 의식은 혼수상태로 양안 동공의 크기는 같았으나 1 mm 크기로 고정되어 대광 반사는 없었다. 안면은 대칭적으로 보였고 목젖은 중앙에 위치하였지만 구역반사는 없었다. 양측 상지의 근 긴장도가 감소되어 있었고 하지의 근 긴장도는 증가되어 있었으며, 심부건 반사는 양 하지에서 무릎과 발목반사가 모두 0/0으로 관찰되지 않았다. 양측 Babinski 증후는 양성이었으며 발목 클로누스(ankle clonus)는 보이지 않았으며 뇌막자극

증상은 없었다.

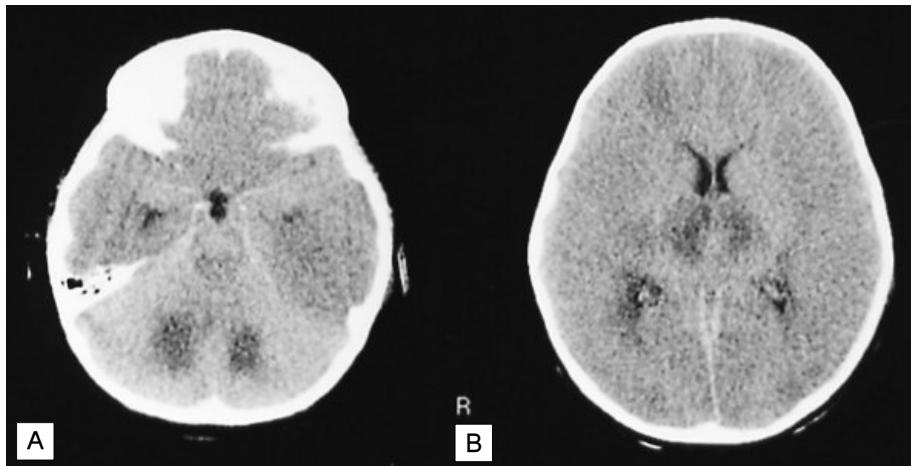
**검사 소견 :** 입원 당시 말초 혈액 검사 소견은 혈색소 13.4 mg/dL, 헤마토크리트 39%, 백혈구수 7,300/mm<sup>3</sup>(중성다핵구 71%, 림프구 25%, 단핵구 2%), 혈소판수 197,000/mm<sup>3</sup>이었고 동맥혈 검사상 pH 7.00, pCO<sub>2</sub> 100 mmHg, pO<sub>2</sub> 80 mmHg, 산소 포화도 90%이었다. 생화학적 검사상 AST 253 U/L, ALT 122 U/L, albumin 3.8 g/L, bilirubin 1.2 mg/dL, glucose 214 mmol/dL, BUN/Creatinine 37/1.2 mg/dL, 혈중 전해질은 K 5.4 mmol/L, Cl 111 mmol/L, HCO<sub>3</sub> 12 mEq/L였으며 LDH 8,340 U/L였다. 혈청 암모니아는 44 ug/dL이었고, CRP는 2.23 mg/dL로 증가되어 있었다. 혈액 배양, 소변 배양 검사상 세균은 자라지 않았다. 국립보건원에 의뢰한 말초 혈액내 influenza virus에 대한 HI 항체가는 A/H1N1에 대하여 1:20이었고 5일 뒤 추적 검사상 1:160으로 4배 이상 상승하였으며 A/H3N2는 음성이었다. 이후도말로 시행한 바이러스 배양 검사와 인플루엔자 바이러스에 대한 항원은 모두 음성이었다.

**방사선학적 소견 :** 흉부 방사선학적 소견상 특이 소견은 없었고 입원 당일 시행한 뇌 전산화 단층 촬영상 양측 시상의 대칭적인 음영감소와 전반적인 뇌 부종이 관찰되었다(Fig. 1A, 1B).

**치료 및 경과 :** 내원당시 항경련제는 lorazepam을 3회, midazolam을 2회 투여하였고 경련이 지속되어 phenobarbital로 조절하였다. 초기 수액요법 후 10% 포도당용액으로 수액치료를 유지량의 80%로 제한함과 동시에 mannitol 투여를 하였다. 해열제로는 ibuprofen을 사용하였다. 내원 2시간 후부터 무호흡과 제피질 자세를 보여 시행한 CT상 뇌부종이 관찰되어 인공호흡기 치료(hyperventilation)를 시작하였고 acyclovir(30 mg/kg/day)와 함께 ampicillin(200 mg/kg/day), cefotaxime(200 mg/kg/day)의 항생제 치료와 dexamethasone(0.6 mg/kg/day) 투여를 병행하였다. 내원 1일 후부터 위장관 출혈이 보여 제산제 투여와 식염수로 위세척을 시행하였다. 3병일째 양측 대광 반사



**Fig. 1.** Brain CT(A, B) images taken on admission. Diffuse brain swelling and bilateral low densities in basal ganglia can be seen.



**Fig. 2.** Brain CT(A, B) images taken on 4days after admission. In addition to diffuse brain swelling, bilateral symmetric necrotic lesions are observed in both cerebellum, both cerebral peduncle, both thalamus, basal ganglia and both frontal lobe.

가 나타나기 시작했으나 의식상태의 변화는 없었다. 혈액 검사 결과는 AST 8,840 U/L, ALT 6,084 U/L로 간기능 수치가 현저히 상승하였고 BUN/Creatinine 31/2.8 mg/dL 혈소판수치 43,000/mm<sup>3</sup>, PT/aPTT 30/51 sec, FDP 40 소견을 보여 신선 동결 혈장 수혈과 비타민 K를 투여하였다. 4병일째에 양측 동공 확장과 대광 반사의 완전 소실을 보여 재 시행한 뇌 전산화 단층 촬영상에서 양측 대뇌 기저핵과 시상, 전두부, 소뇌부에 걸친 대칭적인 음영감소와 전반적인 뇌 부종 소견을 관찰할 수 있었으며(Fig. 2A, 2B) 뇌파 검사상 30분 이상 지속되는 평탄 뇌파를 보였다. 환자는 의식상태의 변화 없이 6병일째에 사망하였다.

## 고 칠

1918-1919년에 걸친 동절기 동안 인플루엔자 A 바이러스에 의한 스페인 독감의 대유행으로 약 2천만명의 사망이 보고된 바 있으며 신경계 감염성 질환도 동시에 다발적으로 증가되어 인플루엔자 바이러스와 중증 신경계 감염간의 관련성이 제기된 이래 인플루엔자의 유행 시기마다 급성 뇌증에 대한 꾸준한 보고들이 있어왔다<sup>3-5)</sup>. 아스피린 복용과 관련하여 간의 광범위한 지방변성과 급성 뇌증을 유발하는 라이 증후군이나, 1995년 Mizuguchi에 의해 새로운 질환의 하나로 확립된 양측 시상, 뇌간, 소뇌를 침범하는 방사선적 특이 소견을 보이는 급성 뇌증인 급성 괴사성 뇌증<sup>6, 7)</sup> 또한 인플루엔자 바이러스에 의한다고 알려져 있다. 라이 증후군은 이밖에도 수두 바이러스가 중요한 원인으로 밝혀져 있고, 급성 괴사성 뇌증의 경우 인플루엔자 A와 B 바이러스 외에 varicella, rubella, human herpes virus 6, measles와의 연관성도 제기되고 있다<sup>8)</sup>. 1997년에서 2002년까지 일본에서 인플루엔자 유행과 동시에 급성 뇌증으로 연간 100명 이상의 사망이 보고됨에 따라 이러한 질환들과 달리 인플루엔자 바이러스가 급성 뇌증을 초래하는 단일 원인으로 의심되어, 일본에서는 인플루엔

자 관련 뇌증을 하나의 질환군으로 정하여 1998년부터 전국적인 역학 조사를 시행하였고 활발한 연구가 이루어지고 있다<sup>1, 2, 11, 12)</sup>.

인플루엔자 관련 뇌증의 원인은 주로 A형 인플루엔자 바이러스(87.8%)로 알려져 있으며<sup>2)</sup> 일부는 A/H1N1형이 관찰되나 대부분에서는 A/H3N2형과 관련이 높았고<sup>2, 9-12)</sup>, B형 인플루엔자 바이러스에 의한 경우는 드물다<sup>2, 13, 14)</sup>. 그러나 본 증례는 A/H1N1의 역가가 상승이 관찰되었다. A/H3N2에 대한 역가는 초회 1:20 추적 검사상 1:20으로 음성이었으며, A/H1N1에 대해서는 초회 1:20이었고 5일 뒤 추적 검사상 1:160으로 4배 이상 상승하였다. 해열제 투여와의 관련성에 대한 조사에서는 뚜렷한 인과 관계가 밝혀진 바는 없었다. 지금까지 보고된 모든 증례에서 인플루엔자 백신을 접종한 환자는 없었다<sup>1, 2)</sup>.

인플루엔자 관련 뇌증의 정확한 발병 기전에 대해서는 밝혀지지 않았으며, Fujimoto 등<sup>9)</sup>과 Sugaya 등<sup>15)</sup>은 바이러스의 직접적인 뇌조직 침투가 뇌척수액의 RT-PCR 검사상 드물지 않게 확인된다는 것을 보고하였다. Ito 등<sup>16)</sup>에 의하면 그들의 뇌척수액 PCR연구를 근거하여 바이러스의 직접적 침투가 보편적으로 관찰되지 않으므로 주요 발병 기전이 될 수 없다고 하였다. 호흡기 증세와 발열 24시간 이내에 급성 뇌증의 증후가 보이는 것으로 보아 직접적인 뇌 조직 침투에 의한 가능성은 낮을 것으로 사료되며, 최근 들어 IL-6를 비롯한 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  등의 일부 세포 매개체가 혈중 또는 뇌척수액 내에 높은 농도로 관찰되어 cytokine과 그에 의한 혈관내피 손상이 발병 기전에 관여하고 있을 가능성이 제시되었다<sup>16, 19)</sup>.

임상 증상은 다른 원인으로 인한 급성 뇌증과 유사하나, 건강 하던 5세 미만의 환아에서 갑작스런 고열과 경미한 호흡기 증세가 발생한지 24시간 이내에 나타나는 경련과 의식장애가 주 증상이다. Morishima 등<sup>2)</sup>에 의하면, 이밖에 구토(25%), 설사(12.8%), 두통(8.8%)이 동반되는 경우도 있었으며, 약 40%의 환아에서 신경학적 증상이 발현된지 2일 내에 다발성 장기 손상 및 기

능 부전을 보였으며 32%에서 사망하였고 28%에서 심각한 신경 계 후유증을 남겼다 하였다. Togashi 등<sup>11)</sup>은 사망률을 43.7%로 보고하였다.

혈액 검사상 AST/ALT의 현저한 상승과 혈청 LDH의 증가, 혈소판 감소 및 혈액 응고 장애 또는 범발성 혈관내 응고증 등이 관찰된다. 본 증례에서는 내원 당시부터 CT스캔상 심한 뇌 부종이 있어 뇌척수액 검사를 실시하지는 못하였으나, 뇌척수액 검사상 이상이 있는 경우는 비교적 드물기 때문에 급성 뇌증을 초래하는 감염성 뇌수막염과의 감별이 용이하며, 혈당 및 혈중 암모니아는 정상인 경우가 대부분이고 산혈증이 동반되는 경우도 드물어 라이 증후군이나 대사성 질환과도 감별이 가능하다. 라이 증후군은 이러한 검사상의 차이점 외에도 아스피린의 복용력이 있으며 주로 인플루엔자 B형에 의한다는 점과 발병 연령이 좀더 높다는 점 등이 인플루엔자 관련 뇌증과 다르다고 하겠다. 확진은 이미 언급된 임상 증상과 검사 소견을 보이는 환아에서 혈청 검사상 HI 항체가 상승, 인후 도말의 바이러스 배양 및 항원 검출 또는 바이러스 RNA에 대한 RT-PCR로 바이러스 감염을 증명하는 것이다<sup>2)</sup>. 본 증례에서는 환아의 임상 증상이 급격히 악화되어 HI 항체에 대한 초회 검사와 추적 검사간의 시간 간격을 5일로 설정 할 수밖에 없었으나, 최소 1주 이상의 간격으로 급성기와 회복기의 항체 역가를 비교해 보아야 더욱 의미가 있다. 인후 도말 검사에서 바이러스가 배양되지 않았고 항원이 검출되지는 않았으나 혈청학적 검사상 뚜렷한 항체의 상승이 관찰되었으므로, 잘못된 검체 채취나 위음성일 가능성을 생각해볼 수 있다. Morishima 등<sup>2)</sup>의 연구에 의하면 A형 인플루엔자 바이러스에 의한 급성 뇌증으로 밝혀진 130명의 환아 중 37명은 혈청학적 검사결과만으로 진단되었으며 바이러스 배양은 86명에서, 항원 검출은 7명에서 양성을 나타내었고 RT-PCR으로 진단된 경우는 없었다.

방사선 소견상 CT스캔이나 MRI 검사 결과로부터 Kimura 등<sup>17)</sup>은 그 소견을 정상, 대뇌 피질의 전반적인 침범, 전반적 뇌 부종, 시상의 대칭적 침범, 감염후 국소적인 뇌염의 5가지 유형으로 분류하기도 하였다. Sugaya 등<sup>15)</sup>은 양측 시상에 대칭적으로 보이는 괴사성 병변을 방사선학적 특징으로 제시하였다. 그러나 양측 시상, 뇌간, 소뇌를 대칭적으로 침범하는 방사선적 특이 소견을 보이는 급성 괴사성 뇌증<sup>6, 7)</sup>과 뚜렷한 방사선학적 감별점을 제시하기 힘들며 이밖에도 일본 뇌염을 비롯한 다른 바이러스성 뇌염, 저산소증, 급성 파종성 뇌척수염(acute disseminating encephalomyelitis, ADEM), neuro-Bechet's syndrome, Wernike's encephalopathy 등에서도 대칭적인 시상의 침범을 관찰할 수 있다<sup>18)</sup>. 언급된 급성 괴사성 뇌증과는 방사선적 유사점이외에 바이러스 감염 후 단시일 내에 급격한 의식장애와 경련을 주소로 내원 한다는 점, transaminase와 LDH의 증가가 관찰된다는 점의 유사점이 있다. 반면, 급성 괴사성 뇌증과는 달리 인플루엔자 관련 뇌증에서는 인플루엔자 유행시기에 폭발적인 증가를 보인다는 점, 혈소판 감소와 혈액응고인자 감소 등의

coagulopathy를 동반한다는 차이점이 있으므로 이러한 차이점들과 더불어 인플루엔자 바이러스에 대한 검사상 감염의 증거가 있다면 인플루엔자 관련 뇌증으로 진단하는 것이 타당하다 하겠다.

치료는 우선 인플루엔자 백신을 접종하여 일차적인 예방을 하는 것이 중요하며 이미 알려진 바와 같이 만 6개월 미만에서는 접종이 금기로 되어 있다. 인플루엔자 감염시 투여 가능한 항바이러스제 가운데 M2 억제제로 amantadine과 rimantadine이 있지만 국내엔 rimantadine은 없으며 neuraminidase 억제제로는 zanamivir와 oseltamivir가 있다. 증상 발현 2일 이내에 투여했을 경우 증상의 중증도와 기간을 단축시킬 수 있으며, 1세 미만의 환아에서 항 바이러스제의 투여는 아직 자료가 충분하지 않다. M2억제제는 M2단백이 있는 A형에만 효과가 있으며 치료와 예방적 목적으로 쓴다. 치료 기간은 3~5일 투여하거나 증상 소실 1일 후에 중단하도록 한다. Neuraminidase 억제제는 A형에 더욱 효과적이지만 B형 인플루엔자 감염에 대한 치료제로도 쓸 수 있으며<sup>14)</sup>, 5일 치료를 권장한다. zanamivir는 흡입제로 7세 이상에서만 사용 가능하며 천식환자에게 사용해서는 안되고 이를 제외한 amantadine, rimantadine, oseltamivir는 모두 경구로 복용한다. Sugaya 등<sup>15)</sup>은 A형 인플루엔자 관련 급성 뇌증에 amantadine을 사용(6 mg/kg/day 7일간 사용)하여 회복된 증례를 보고하였고, 허르페스 바이러스에 대한 뇌증의 소견이 보이지 않더라도 acyclovir를 치료에 포함시키는 것을 권장하였다. Straumanis 등<sup>14)</sup>은 B형 인플루엔자 관련 급성 뇌증에 oseltamivir를 사용(75 mg/dose로 1일 2회씩 5.5일간 사용)하여 회복되었던 증례를 보고하였다. 인플루엔자 관련 급성 뇌증에 대한 이런 항바이러스제의 치료 효과 및 적정 용량과 투여 기간 등에 대해서는 보다 많은 검증이 필요하다 하겠다. 세포 매개물질과 혈관 내피 손상이 발병기전의 하나로 제시되면서, 자체온법과 methylprednisolone 등의 세포매개체를 억제하는(anticytokine agents) 치료에 대한 가설 및 치료 효과가 보고되기도 하였다<sup>19, 20)</sup>. 통상적으로 바이러스 감염을 증명하기 위한 검사들은 그 결과를 확인하는데 최소 2~3주 이상의 시간이 소요되므로, 본 증례에서는 acyclivir 외의 항바이러스제를 치료에 포함시키지 못하였으나 일단 임상증상으로 인플루엔자 관련 뇌증이 의심되는 경우, 정확도가 다소 떨어지지만 급속 항원 검출 시약을 이용한 검사를 시행하여 인플루엔자에 대한 항 바이러스제를 신속하게 투여해야 할 것으로 사료된다.

예후는 혈소판 수치가 낮을수록, 간기능 부전이 심할수록(transaminase 증가), CT 스캔이나 MRI상 이상이 있는 경우 등이 나쁜 예후와 관련이 있었으며 사망률도 증가하는 것으로 알려져 있다<sup>1, 2)</sup>. 본 증례에서도 이러한 소견이 모두 관찰되었으며, 환아는 결국 사망하는 경과를 밟았다.

결론적으로 인플루엔자 유행시기에, 발열과 호흡기 증상이 나타난 지 1~2일 이내에 급격한 의식 저하와 경련을 보이는 급성 뇌증의 환자에서 검사상 뚜렷한 원인을 찾을 수 없다면 반드시

인플루엔자 관련 급성 뇌증의 가능성을 의심해야 하며, 인플루엔자 감염에 대한 검사와 치료를 시행해야 할 것이다.

## 요 약

저자들은 인플루엔자 유행시기에, 생후 3년 1개월 환아에서 갑작스런 고열을 동반한 경련 발작과 의식소실을 주소로, 6일간 입원 치료에도 불구하고 급격한 급성 뇌증의 악화와 간기능수치 증가 및 신장기능 부진, 범발성 혈관내 응고증으로 사망한 남아에서 인플루엔자 바이러스 항체 검사상 A/H1N1에 대한 HI titer가 초 회 항체 역가의 4배 이상 증가됨을 관찰하여 국내에는 보고된 예가 없는 급성 인플루엔자 뇌증으로 진단한 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 감사의 글

항체 검사 결과와 본 증례에 대한 조언을 주신 국립보건원과 관계자 여러분께 깊이 감사드립니다.

## 참 고 문 헌

- 1) Yoshikawa H, Yamazaki S, Watanabe T, Abe T. Study of Influenza-Associated Encephalitis/Encephalopathy in Children During the 1997 to 2001 Influenza Seasons. *J Child Neurol* 2001;16:885-90.
- 2) Morishima T, Togashi T, Yokota S, Okuno Y, Miyazaki C, Tashiro M, et al. Encephalitis and Encephalopathy Associated with Influenza Epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 2002;35:512-7.
- 3) Scholtissek C. Source for influenza pandemics. *Eur J Epidemiol* 1994;10:455-8.
- 4) Maurizi CP. Influenza caused epidemic encephalitis(encephalitis lethargica): the circumstantial evidence and a challenge to the naysayers. *Med Hypothesis* 1989;28:139-42.
- 5) Oxford JS. Influenza A pandemics of the 20th century with special reference to 1918: virology, pathology and epidemiology. *Rev Med Virol* 2000;10:119-33.
- 6) Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, Noma S, Yoshida K, Yamanaka T, et al. Acute Necrotizing Encephalopathy in Childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:555-61.
- 7) 김자형, 윤혜진, 김덕수, 고태성, 최충곤. 소아에서 발생한 급성 괴사성 뇌증 1례. *대한소아신경학회지* 2001;9:134-9.
- 8) Ruggieri M, Polizzi A, Pavone L, Musumeci S. Thalamic syndrome in Children With Measles Infection and Selective, Reversible Thalamic Involvement. *Pediatrics* 1998;101:112-9.
- 9) Fujimoto S, Kobayashi M, Uemura O, Iwasa M, Ando T, Katoh T, et al. PCR on cerebrospinal fluid to show influenza-associated acute encephalopathy or encephalitis. *Lancet* 1998;352:873-5.
- 10) Mori SI, Nagashima M, Sasaki Y, Mori K, Tabei Y, Yoshida Y, et al. A novel amino acid substitution at the receptor-binding site on the hemagglutinin of H3N2 influenza A virus isolated from 6 cases with acute encephalopathy during the 1997-1998 season in Tokyo. *Arch Virol* 1999;144:147-55.
- 11) Togashi T, Matsuzuno Y, Narita M. Epidemiology of influenza-associated encephalitis-encephalopathy in Hokkaido, the northernmost island of Japan. *Pediatr Int* 2000;42:192-6.
- 12) Kasai T, Togashi T, Morishima T. Encephalopathy associated with influenza epidemics. *Lancet* 2000;355:1558-9.
- 13) Jonathan A, McCullers, Sergio Facchini. Influenza A encephalitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:898-900.
- 14) Straumanis J, Tapia M, King J. Influenza B infection associated with encephalitis: treatment with oseltamivir. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:173-5.
- 15) Sugaya N. Influenza-associated encephalopathy in Japan: Pathogenesis and treatment. *Pediatr Int* 2000;42:215-8.
- 16) Ito Y, Ichiyama T, Kimura H, Shibata M, Ishiwada N, Kuroki H, et al. Detection of influenza virus RNA by reverse transcription-PCR and proinflammatory cytokines in influenza-virus associated encephalopathy. *J Med Virol* 1999;58:420-5.
- 17) Kimura S, Ohtuki N, Nezu A, Tanaka M, Takeshita S. Clinical and radiological variability of influenza-related encephalopathy or encephalitis. *Acta Paediatr Jpn* 1998;40:64-70.
- 18) Shoji H, Kida H, Hino H, Matsuura S, Kojima K, Abe T, et al. Magnetic resonance imaging findings in Japanese encephalitis: white matter lesions. *J Neuroimaging* 1994;4:6-11.
- 19) Munakata M, Kato R, Yokoyama H, Haginiwa K, Tanaka Y, Kayaba J, et al. Combined therapy with hypothermia and anticytokine agents in influenza A encephalopathy. *Brain Dev* 2000;22:373-7.
- 20) Yokota S, Imagawa T, Miyamae T, Ito S, Nakajima S, Nezu A, et al. Hypothetical pathophysiology of acute encephalopathy encephalitis related to influenza virus infection and hypothermia therapy. *Pediatr Int* 2000;42:197-203.
- 21) Sugaya N, Miura M. Amantadine therapy for influenza type A-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 1999;8:734.