2010년에서 2015년까지 소아에서 발생한 계절성 인플루엔자와 관련된 신경학적 합병증

광주기독병원 소아청소년과

윤희정 · 남명수 · 김용욱 · 김경심 · 조형민 · 김 령 · 김은영

Seasonal Influenza-Related Neurologic Complications in Children from 2010 to 2015

Purpose: Influenza-associated neurologic complications in children are diverse. But there has been little long-term and large-scale research about neurologic complications of seasonal influenza. This study aimed to identify the incidence, characteristics, and risk factors for neurologic complications in children hospitalized with influenza.

Methods: Retrospective analysis was conducted on the clinical data of 940 children hospitalized with confirmed influenza infection from Oct, 2010 to May, 2016 in Kwangju Christian Hospital.

Results: A total of 940 children with influenza were hospitalized, of whom 96 (10.2%) had neurologic complications: 81 children presented febrile seizures (8.6%) and some included 12 other seizures (1.3%), 1 encephalitis (0.1%), 1 Guillain-Barré syndrome (0.1%), 1 aseptic meningitis (0.1%). They had good prognosis except the encephalitis child. The incidence of neurologic complications was significantly higher in influenza A than in influenza B (11.9% vs. 7.0%, $P=0.036$). The incidence of influenza A was highest in February, while that of influenza B was highest in March and April. The monthly distribution of neurological complications reflected the influenza incidence. The risk factors for influenza-associated neurologic complications were underlying neurologic disease and young age. No significant clinical differences were observed between influenza A and B in febrile seizure.

Conclusion: Febrile seizures are the most common neurologic complication with good prognosis. Although encephalitis/encephalopathy is rare, it can be severe with sequelae, so prompt diagnosis and treatment should be initiated. And influenza vaccine should be encouraged to children with underlying neurologic disease.

Key Words: Influenza A virus, Influenza B virus, Seizures, Febrile, Child, Risk Factors

Hui Jeong Yun, MD, Myoung Soo Nam, MD, Yong Wook Kim, MD, Kyoung Sim Kim, MD, Hyung Min Cho, MD, Young Kim, MD, Eun Young Kim, MD

Department of Pediatrics, Kwangju Christian Hospital, Gwangju, Korea

We announced this report as a poster in the 45th symposium of the Korean Child Neurology Society, 2017.

Submitted: 23 April, 2017

Revised: 27 April, 2017

Accepted: 1 June, 2017

Correspondence to Eun Young Kim, MD
Department of Pediatrics, Kwangju Christian Hospital,
Yangnim-ro 37, Namgu, Gwangju, 61661, Korea
Tel: +82-62-650-5045, Fax: +82-62-650-5040
E-mail: eykim_kook@yahoo.com

서론

인플루엔자(influenza)는 인플루엔자 바이러스(influenza virus)감염에 의한 급성 호흡기질환으로, 유행성으로 발생하며 거의 매년 유행한다¹⁾. 국내 계절 인플루엔자는 주로 겨울에서 이른 봄까지 유행하며 갑작스러운 발열과 함께 인후통, 기침, 가래, 근육통 등의 증상을 일으킨다. 건강한 성인에서 대부분 후유증 없이 저절로 회복되지만, 5세 미만의 소아, 만성 질환자 그리고 면역 저하자 등의 고위험군에서는 중증 합병증이

발생하거나 사망에 이를 수 있다²⁾. 호흡기 질환 외에도, 인플루엔자 바이러스 감염은 경련, 급성 뇌증 및 뇌염, 길랭-바레 증후군, 급성 전격성 뇌척수염(Acute disseminated encephalomyelitis), 횡단성 척수염 등 다양한 신경학적 합병증을 발생시킬 수 있다³⁻⁵⁾. 신경학적 합병증은 계절성 인플루엔자와 관련하여 매년 소아 10만명 당 4명에서 보일 정도로 드물다고 보고되고 있지만⁵⁾, 2009년 신종 인플루엔자 A(H1N1pdm) 대유행 당시 인플루엔자 신경계 합병증은 인플루엔자 감염으로 입원한 소아 환자의 4-19%⁶⁻¹⁰⁾까지 발생하였고, 일부에서는 그 증상이 심각했던 것으로 알려지면서 인플루엔자와 관련된 신경학적 합병증에 대한 관심이 대두되기 시작하였다. 하지만, 우리나라 뿐 만 아니라 전 세계적으로 2009년 신종 인플루엔자 A(H1N1pdm) 대유행 이후 발생한 계절성 인플루엔자와 관련된 신경학적 합병증에 대한 장기간 및 대규모의 연구가 부족한 실정이다. 그래서 저자들은 단일기관에서 2010년부터 2015년까지 6년간 계절성 인플루엔자 감염으로 입원 치료한 소아에서 발생한 신경학적 합병증에 대해 후향적으로 분석하였다. 이를 통하여 인플루엔자 바이러스 감염과 관련된 신경학적 합병증의 발생 빈도를 조사하고, 신경학적 합병증 발생과 관련된 인자를 찾아, 진단과 치료에 도움이 되는 자료를 얻고자 하였다.

대상 및 방법

2010년 10월부터 2016년 5월까지 인플루엔자 A 또는 B로 광주기독병원 소아청소년과로 입원한 만 18세 이하의 환자에 대해 의무 기록을 중심으로 후향적으로 조사 분석하였다. 인플루엔자 감염이 시작되는 매년 10월부터 이듬해 5월까지를 해당 연도별 계절성 인플루엔자 유행 시기로 정하였다. 조사 내용은 환자의 성별, 연령, 입원 시 임상증상, 검사실(인플루엔자 바이러스 항원형, 혈액 및 뇌척수액) 소견, 신경영상 및 뇌파검사 결과, 신경학적 기저질환, 경과 및 월별 발생 시기 등을 포함하였다.

인플루엔자 감염에 대한 진단은 비인두 분비물을 통한 신속 항원

검사(rapid influenza A/B antigen test) 또는 중합 효소 연쇄반응 검사를 통하여 진단하였다. 타 병원에서 인플루엔자 양성으로 진단받은 경우도 연구에 포함하였다. 신경학적 합병증은 경련, 의식변화, 두통 또는 국소 신경증상 등을 보이는 환자에서, 임상경과 및 뇌척수액검사, 신경영상, 뇌파 소견 등을 참고하여 열성경련, 또는 기타 경련, 급성 뇌증, 뇌염, 수막염 및 길랭-바레 증후군 등으로 구분하였다¹¹⁾. 이 연구는 광주기독병원 생명윤리 위원회에서 승인을 받고 진행되었다(KCH-M-2017-01-002).

모든 통계분석은 SPSS ver. 14.0 Korean version (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, 두 군 간의 비교를 위해 Chi-square test, Student's *t*-test를 시행하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미 있다고 판정하였다.

결과

1. 신경학적 합병증의 종류와 빈도

2010년 10월부터 2016년 5월까지 6년간 광주기독병원에서 인플루엔자 진단으로 입원치료한 소아청소년은 940명이었고, 신경학적 합병증을 동반한 환자는 96명(10.2%)이었다. 신경학적 합병증으로는 경련이 93명(9.9%)으로 가장 많았다. 그중 6개월-5세에 발생한 열성경련이 81명(8.6%)으로 대다수를 차지하며, 기타 경련(6개월 미만이나 6세 이상에서 발생한 경련 8명, 뇌전증 환아에서 발생한 경련 4명)이 12명(1.3%)으로 모두 열을 동반하였다. 그 밖의 신경학적 합병증으로는 뇌염 1명(0.1%), 길랭-바레 증후군 1명(0.1%) 그리고 무균성 뇌수막염 1명(0.1%)이 있었다(Fig. 1).

2. 항원형에 따른 신경학적 합병증의 발생률

인플루엔자 감염으로 입원한 940명의 환자 중에서 A형 인플루엔자(이하 A형)는 580명(61.7%), B형 인플루엔자(이하 B형)는 299명(31.8%), 타 병원 진단으로 인플루엔자 항원형을 알 수 없었던 환자

Fig. 1. Frequency of neurological complications in patients with laboratory-confirmed influenza. Values are expressed as numbers of cases (%).

는 53명(5.6%), A형과 B형이 중복으로 감염된 환자는 8명(0.9%)이었다. 항원형에 따른 신경학적 합병증의 발생률은 A형에서 11.9%(69/580), B형에서 7.0%(21/299)로 A형에서 더 높았다($P=0.036$)(Fig. 2).

3. 항원형에 따른 신경학적 합병증의 월별 발생률

6년간의 누적된 자료를 토대로, 항원형에 따른 월별 발생률을 조사하였다. A형의 월별 발생률은 11월에 0.2%(1/580), 12월에 2.9%(17/580), 1월에 11.6%(67/580), 2월에 64.3%(373/580), 3월에 17.8%(103/580), 4월에 2.2%(13/580) 그리고 5월에 1%(6/580)를 보였다. A형에서 월별 신경학적 합병증 발생률은 2월(13.9%; 52/373)과 3월(11.7%; 12/103)에 비교적 높았다. B형의 월별 발생률은 11월에 0.3%(1/299), 12월에 0.7%(2/299), 1월에 12.4%(37/299), 2월에 19.4%(58/299), 3월에 30.4%(91/299), 4월에 30.1%(90/299) 그리고

5월에 6.7%(20/299)를 보였으며, 월별 신경학적 합병증 발생률은 4월(10.0%; 9/90)과 5월(10.0%; 2/20)에 비교적 높았다. A형과 B형 모두 6년 동안 10월에 입원환자는 없었다. A형은 겨울(2월)에, B형은 초봄(3-4월)에 유행을 보였으며, 신경학적 합병증의 발생도 함께 증가하였다(Fig. 3).

4. 신경학적 합병증 발생과 관련된 인자분석(Table 1)

인플루엔자 감염으로 입원한 환자 중에서 신경학적 합병증을 동반한 환자군과 동반하지 않는 대조군으로 나누어 성별, 나이, 초기 혈액 검사 소견 등의 차이점을 분석하였다. 성별에 대해 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다($P=0.285$). 신경학적 합병증을 동반한 환자군에서의 평균 나이는 3.1세로 대조군의 4.4세보다 어렸으며($P<0.0001$), 환자군 96명 중 78명(81.3%)이 1-5세에서 발생하였다. 신경학적 합병증이 발생했던 환자군에서 신경계 기저질환을 가지고 있는 경우가 더 많았다(7.3% vs. 0.1%, $P<0.0001$). 양군 모두에서 혈색소, 백혈구 수 및 림프구 분획, 혈소판 수, 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate) 및 C-반응성 단백질(C-reactive protein)은 정상범위였다.

5. 열성경련 환자에서 항원형에 따른 임상 양상의 비교(Table 2)

신경학적 합병증의 대부분을 차지하는 열성경련에 대해 인플루엔자 항원형에 따른 임상적 특징을 비교 분석하였다. 열성경련 81명 중 A형 인플루엔자(A군)는 59명(72.8%), B형 인플루엔자(B군)는 16명(19.8%), 그리고 항원형을 모르는 경우는 6명(7.4%)이었다. 성별, 열성경련의 과거력, 열성경련의 가족력 및 열성경련 발생의 평균 연령은 두 군에서 의미 있는 차이가 없었다. 두 군 모두에서 절반 이상이 열 발생 후 24시간 이내에 경련을 보였으며(A군-61%, B군-75%), 대부분 전신 발작 형태의 경련으로(A군-98.3%, B군-100%), 5분 이내에 중

Fig. 2. Distribution of influenza-related neurologic complications in influenza A and B. (* $P=0.036$)

Fig. 3. Monthly distribution of patients with seasonal influenza-related neurologic complications from 2010 to 2015.

Table 1. Comparison of Clinical Characteristics between Groups of Patients with and without Neurologic Complications in Influenza

Characteristics	With neurologic complications (n=96)	Without neurologic complications (n=844)	P-value
Sex			
Male : Female	55 : 41 (57.3 : 42.7)	435 : 409 (51.5 : 48.5)	0.285
Age			
Mean age (years)	3.1±2.6	4.4±3.8	<0.0001
≤ 1	6 (6.3)	162 (19.2)	0.002
1 < and ≤ 5	78 (81.3)	399 (47.3)	<0.0001
5 <	12 (12.5)	283 (33.5)	<0.0001
Initial laboratory findings			
Hgb (g/dL)	11.9±1.0	11.8±1.9	0.656
WBC count (/mm ³)	10,034.4±5,258.8	8,249.2±4,075.5	0.002
Lymphocytes (%)	28.4±16.4	35.1±18.7	<0.001
Lymphopenia, N (%)	15 (15.6)	97 (11.5)	0.236
Platelet count (1x10 ³ /mm ³)	258.0±74.7	252.8±100.0	0.539
CRP (mm/hr)	1.0±1.1	1.4±2.2	<0.001
ESR (mg/dL)	12.2±9.0	15.8±14.1	<0.001
Underlying neurologic disease	7 (7.3)	1 (0.1)	<0.0001

Values are expressed as numbers of cases (%) or mean±standard deviation.

Hgb, Hemoglobin; WBC, White Blood Cell; Lymphopenia is defined by relative lymphocytes as < 13% of WBC; CRP, C-Reactive Protein; ESR, Erythrocyte Sedimentation rate.

표되었다(A군-84.7%, B군-100.0%). 24시간 이내 재발한 경우는 A군과 B군에서 각각 13명(22.0%), 4명(25.0%)으로 의미 있는 차이가 없었다.

고찰

광주기독병원에서 최근 6년간 계절성 인플루엔자로 입원한 940명 중 신경학적 합병증을 동반한 환자는 96명(10.2%)이었다. 경련이 93명(9.9%)으로 대부분을 차지하였고, 뇌염, 길랑-바레 증후군, 뇌수막염 등이 각각 1례 있었다. 경련 대부분은 열성경련으로(81명, 8.6%), 양호한 임상경과를 보였고, 뇌염 1례를 제외하고는 신경학적 후유증은 남지 않았다. 입원환자를 대상으로 시행한 연구에서, 인플루엔자 후 발생한 신경학적 합병증의 발생률은 2009년 A(H1N1pdm) 대유행 이전은 8.2%⁵⁾, 2009년 대유행 시에는 8.3-10%¹¹⁻¹²⁾의 결과로, 신경학적 합병증 중 경련이 가장 많았으며(63-87%)^{5,8,11-13)}, 그중 열성경련이 47-82%¹²⁻¹⁴⁾로 절반 이상을 차지하였다.

급성 뇌증/뇌염은 인플루엔자와 관련된 두 번째로 흔한 신경학적 합병증으로 보고되고 있으나^{4,7,11,15,16)}, 저자들은 인플루엔자 뇌염 1례(1%; 1/96)만 경험하였으며, 그 환자의 경우는 운동 마비의 후유증이 남았다. 급성 괴사성 뇌증은 수일 내에 혼수로 진행되어, 사망 및 장기적인 후유증이 30-40%에 이르는 가장 치명적인 형태로, 뇌 자기공명 영상에서 양측시상의 괴사를 보이는 게 특징이다. 뇌증/뇌염의 보고가 많은 일본이나 대만에 비해^{17,18)}, 국내의 경우는 10% 미만으로 드물게 보고되며, 예후도 더 양호하다^{13,19)}.

저자들의 연구에서 인플루엔자 감염으로 입원한 940명의 환자 중

Table 2. Comparison of Clinical Characteristics between Patients with Influenza A and B in Febrile Seizure

Characteristics	Influenza A (n=59)	Influenza B (n=16)	P-value
Sex			
Male : Female	35 : 24 (59.3 : 40.7)	10 : 6 (62.5 : 37.5)	0.818
Age			
Mean age (years)	2.3 ± 1.0	2.6 ± 1.3	0.351
History of FS	22 (37.3)	8 (50.0)	0.358
Family history of FS	14 (23.7)	4 (25.0)	0.916
Fever to seizure			
< 24 hours	36 (61.0)	12 (75.0)	0.301
≥ 24 hours	23 (39.0)	4 (25.0)	0.301
Seizure type			
GTC	43 (72.9)	11 (68.8)	0.744
GT	10 (16.9)	4 (25.0)	0.464
Atonic	5 (8.5)	1 (6.2)	0.771
Focal	1 (1.7)	0 (0.0)	0.600
Duration of seizure			
< 5 min	50 (84.7)	16 (100.0)	0.096
5-10 min	6 (10.2)	0 (0.0)	0.183
10-15 min	2 (3.4)	0 (0.0)	0.456
≥ 15 min	1 (1.7)	0 (0.0)	0.600
Repeated seizures	13 (22.0)	4 (25.0)	0.802

Values are expressed as numbers of cases (%) or mean±standard deviation.

FS, febrile seizure; GTC, generalized tonic clonic; GT, generalized tonic.

A형 인플루엔자는 580명(61.7%), B형 인플루엔자는 299명(31.9%)의 분포를 보였으며, 항원별 신경학적 합병증의 발생률(A:B=11.9%:7.0%)은 A형 인플루엔자에서 의미 있게 더 높았다($P=0.036$). 2009년 A(H1N1pdm) 대유행 시기까지도 신경학적 합병증과 관련하여 A형 인플루엔자에 대해 집중적으로 연구되었고, 주로 A형 인플루엔자에 의해 발생하는 것으로 알려졌다^{4,8,20-22)}. 하지만 최근 B형 인플루엔자에 대한 연구가 진행되면서 B형 또한 신경학적 합병증과 관련됨이 밝혀졌다^{15,23,24)}. 계절성 인플루엔자의 경우 A형이 약 73-80%로 대부분을 차지하며^{5,25)}, 신경학적 합병증 발생도 B형보다 더 많은 것으로 보고되고 있으나^{4,26)}, B형 인플루엔자에 의해서도 신경학적 합병증이 상당수 발생하므로 지속적인 관심을 가지고 장기적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

인플루엔자 항원형에 따른 월별 입원환자의 분포는, 2월에 A형 인플루엔자가(64.3%), 3-4월에 B형 인플루엔자가 많은 경향을 보였다(60.5%). 신경학적 합병증 발생률도 A형 인플루엔자는 2월(13.9%)에, B형 인플루엔자는 4월(10.0%)에 함께 증가하였다. 국내질병관리본부의 최근 5년간 자료에 따르면, A형 인플루엔자는 겨울에, B형 인플루엔자는 초봄에 분리가 많아지고 있으며, 인플루엔자 유행양상이 2월에 정점을 보인 후 감소하고, 일부 절기에는 3월 말과 4월 초에 B형 인플루엔자에 의해 일시적으로 다시 증가하는 양상을 보인다^{27,28)}. 이는 본 연구의 인플루엔자 감염환자의 월별 분포양상과 일치한다.

인플루엔자에서 신경학적 합병증 발생 위험인자로 어린 나이(<5세), 기저 신경질환, 림프구 감소증 등이 보고되어^{11,25,29,30)}, 저자들도 연구를 시행하였다. 신경학적 합병증을 동반한 환자군의 평균연령(3.1세)이 대조군의 평균연령(4.4세)보다 의미 있게($P<0.0001$) 낮았다.

Newland 등⁵⁾의 연구에서는, 6개월에서 4세 사이의 연령대의 환자군이 다른 연령대에 비교하여 인플루엔자와 관련된 신경학적 합병증의 위험이 높다고 제시하며, 이는 열성경련의 빈도와 관련 있다고 설명하였다. 실제로 본 연구에서도 열성경련이 인플루엔자와 관련된 신경학적 합병증의 84%를 차지하였고, 열성경련이 주로 발생하는 1-5세 사이의 연령대에 81.3%의 환자가 분포하는 것을 확인하였다. 신경학적 합병증 군에서 기저 신경질환이나 신경 근육질환의 빈도가 높음을 Khandaker 등¹¹⁾, Bhat 등³¹⁾이 보고하였는데, 저자들의 연구에서도 기저 신경질환은 신경학적 합병증 발생의 의미 있는 위험인자로 확인되었다. 신경학적 합병증을 동반한 환자군의 7.3%(7명)가 신경계 기저질환을 지니고 있었는데, 뇌성마비 1례, 발달지연과 뇌전증 2례, 뇌전증 2례, 언어지연 1례, 그리고 양성 뇌종양 1례 등이었다. 림프구 분획과 림프구 감소증의 빈도는 두 군 간에 차이가 없었다.

저자들은 신경학적 합병증의 대부분을 차지했던 열성경련 환자들을 인플루엔자 A군과 B군으로 나누어 임상적 특징을 비교 분석해 보았다. 열성경련 환자 75명 중 48명(64%)이 열 발생 후 24시간 이내에 경련을 보였으며, 대부분(74명, 98.7%)이 전신 발작 형태의 경련으로, 5분 이내(66명, 88%)에 종료되었다. 기존에 알려진 일반 열성경련의 특징과 차이가 없었으며^{32,33)}, 항원형에 따라 임상적 특징을 분석한 경우에도 의미 있는 차이는 없었다.

본 연구에서는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 2차 단일의료기관에 입원한 환자를 대상으로 자료를 수집하였기 때문에 그에 따른 신경학적 합병증의 빈도, 범위와 정도에서 선택적 편향(bias)이 있을 수 있다. 둘째, 본 연구에서는 인플루엔자 예방접종 여부가 신경학적 합병증의 발생에 미칠 잠재적인 영향에 대해서는 조사하지 못하였다. 그럼에도, 이 연구는 2009년 신종플루 A(H1N1)pdm 이후 6년 동안의 계절성 인플루엔자와 관련된 소아에서의 신경학적 합병증에 대해 역학적으로 유용한 정보를 제공한다.

결론적으로, 인플루엔자 감염에 의한 신경학적 합병증은 대부분이 열성경련으로 예후가 양호하나, 뇌증/뇌염의 경우 심각한 후유증을 남길 수도 있기에, 신속한 인플루엔자 감염의 진단과 치료가 필요하다. 또한, 인플루엔자의 유행 시기에 따라 겨울에는 A형, 이른 봄에는 B형에 의한 신경학적 합병증의 발생률이 증가하므로, 의심되는 경우 적극적인 인플루엔자 검사가 필요하다. 또한, 뇌전증, 발달지연 및 선천성 뇌 기형 등을 가진 소아들에서 신경학적 합병증 발생의 위험이 증가되므로, 이들에게 적극적인 인플루엔자 예방접종을 독려해야 한다.

요약

목적: 소아에서의 인플루엔자 신경계 합병증은 다양하며, 드물게 심각한 후유증을 남기는 것으로 보고되고 있으나, 이에 대한 장기간 및 대규모 연구가 부족한 실정이다. 저자들은 인플루엔자 바이러스 감염과 관련된 신경학적 합병증의 발생 빈도를 조사하고, 신경학적 합병증 발생과 관련된 인자를 찾아, 진단과 치료에 도움이 되는 자료를 얻고자 하였다.

방법: 2010년 10월부터 2016년 5월까지 6년간 계절성 인플루엔자로 광주기독병원 소아청소년과에 입원한 만 18세 이하의 환자를 대상으로 후향적으로 의무기록을 분석하였다.

결과: 1. 인플루엔자 감염으로 입원한 940명의 소아 중 96명(10.2%)에서 신경학적 합병증이 동반되었다. 열성경련이 81명(8.6%)으로 대부분을 차지하였고, 기타 경련 12명(1.3%), 뇌염, 길랭-바레 증후군, 무균성 뇌수막염이 1명씩(0.1%) 포함되었다. 뇌염 1례를 제외하고는 양호한 경과를 보였다. 2. A형 인플루엔자에서 B형 인플루엔자보다 신경학적 합병증 발생률이 더 의미 있게 높았다(11.9% vs. 7.0%, $P=0.036$). 3. A형 인플루엔자는 2월에, B형 인플루엔자는 3, 4월에 분리되는 경향을 보이며, 월별 신경학적 합병증 발생률도 인플루엔자 유행 시기를 반영하였다. 4. 인플루엔자와 관련된 신경학적 합병증 발생의 위험 인자로는 신경계 기저질환, 어린 나이가 관련되었다. 5. 신경학적 합병증의 대부분을 차지했던 열성경련에서 인플루엔자 A형과 B형으로 나누어 임상적 특징을 비교했을 때, 두 군 간에 의미 있는 차이는 없었다.

결론: 인플루엔자 감염에 의한 신경학적 합병증은 대부분이 열성경련으로 예후가 양호하다. 그러나 뇌증/뇌염의 경우 드물게 발생하지만 심각한 후유증을 남길 수도 있기에, 신속한 진단과 치료가 필요하다. 또한, 뇌전증, 발달 지연 및 선천성 뇌 기형 등을 가진 소아들에서 신경학적 합병증 발생의 위험이 증가하므로, 이들에게 적극적인 인플루엔자 예방접종을 독려해야 한다.

References

- 1) Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med* 2008;121:258-64.
- 2) Uyeki TM. Influenza viruses. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, editors. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2014:2326-59.
- 3) Togashi T, Matsuzono Y, Narita M, Morishima T. Influenza-associated acute encephalopathy in Japanese children in 1994-2002. *Virus Res* 2004;103:75-8.
- 4) Maricich SM, Neul JL, Lotze TE, Cazacu AC, Uyeki TM, Demmler GJ, et al. Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003-2004 influenza season in Houston, Texas. *Pediatrics* 2004;114:e626-33.
- 5) Newland JG, Laurich VM, Rosenquist AW, Heydon K, Licht DJ, Keren R, et al. Neurologic complications in children hospitalized with influenza: characteristics, incidence, and risk factors. *J Pediatr* 2007;150:306-10.
- 6) Surana P, Tang S, McDougall M, Tong CY, Menson E, Lim M. Neurological complications of pandemic influenza A H1N1 2009 infection: European case series and review. *Eur J Pediatr* 2011;170:1007-15.
- 7) Glaser CA, Winter K, DuBray K, Harriman K, Uyeki TM, Sejvar J, et al. A population-based study of neurologic manifestations of

- severe influenza A (H1N1) pdm09 in California. *Clin Infect Dis* 2012;55:514-20.
- 8) Landau YE, Grisaru-Soen G, Reif S, Fattal-Valevski A. Pediatric neurologic complications associated with influenza A H1N1. *Pediatr Neurol* 2011;44:47-51.
- 9) Ekstrand JJ, Herbener A, Rawlings J, Turney B, Ampofo K, Korgenski EK, et al. Heightened neurologic complications in children with pandemic H1N1 influenza. *Ann Neurol* 2010;68:762-6.
- 10) Calitri C, Gabiano C, Garazzino S, Pinon M, Zoppo M, Cuozzo M, et al. Clinical features of hospitalised children with 2009 H1N1 influenza virus infection. *Eur J Pediatr* 2010;169:1511-5.
- 11) Khandaker G, Zurynski Y, Buttery J, Marshall H, Richmond PC, Dale RC, et al. Neurologic complications of influenza A (H1N1) pdm09 surveillance in 6 pediatric hospitals. *Neurology* 2012;79:1474-81.
- 12) Muhammad Ismail HI, Teh CM, Lee YL; National Paediatric H1N1 Study Group. Neurologic manifestations and complications of pandemic influenza A H1N1 in Malaysian children: What have we learnt from the ordeal? *Brain Dev* 2015;37:120-9.
- 13) Kwon S, Kim S, Cho MH, Seo H. Neurologic complications and outcomes of pandemic (H1N1) 2009 in Korean children. *J Korean Med Sci* 2012;27:402-7.
- 14) Choi JS, Kim HJ. Neurologic and neuromuscular complications of seasonal influenza in children. *J Korean Child Neurol Soc* 2016;24:240-5.
- 15) Lin CH, Huang YC, Chiu CH, Huang CG, Tsao KC, Lin TY. Neurologic manifestations in children with influenza B virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1081-3.
- 16) Ekstrand JJ. Neurologic complications of influenza. *Semin Pediatr Neurol* 2012;19:96-100.
- 17) Nagao T, Morishima T, Kimura H, Yokota S, Yamashita N, Ichiyama T, et al. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:384-9.
- 18) Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev* 1997;19:81-92.
- 19) Kim RH, Kim YM, Park SE, Kim HY, Lee YJ, Kim TH, et al. Neurologic complications of novel influenza A (H1N1) virus infection from 2009-2011. *J Korean Child Neurol Soc* 2011;19:54-60.
- 20) Chiu SS, Tse CY, Lau YL, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics* 2001;108:e63.
- 21) Kedia S, Stroud B, Parsons J, Schreiner T, Curtis DJ, Bagdure D, et al. Pediatric neurological complications of 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Arch Neurol* 2011;68:455-62.
- 22) 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.
- 23) Sazgar M, Robinson JL, Chan AK, Sinclair DB. Influenza B acute necrotizing encephalopathy: a case report and literature review. *Pediatr Neurol* 2003;28:396-9.
- 24) Moon JH, Na JY, Kim JH, Yum MK, Oh JW, Kim CR, et al. Neurological and muscular manifestations associated with influenza B infection in children. *Pediatr Neurol* 2013;49:97-101.
- 25) Park YM, Lee HE, Kim SY, Kim HJ, Kang JH, Lee SJ, et al. Clinical characteristics of influenza-associated seizure in children. *J Korean Child Neurol Soc* 2015;23:99-103.
- 26) Morishima T, Togashi T, Yokota S, Okuno Y, Miyazaki C, Tashiro M, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 2002;35:512-7.
- 27) Korean Center for Disease Control and Prevention. Public health weekly report 2016;9:627-39.
- 28) Korean Center for Disease Control and Prevention. Influenza weekly report(week20, 2013). Available from: URL://<http://www.cdc.go.kr/CDC/info/CdcKrInfo0402.jsp?menuIds=HOME001-MNU0003-MNU0727-MNU0045>.
- 29) Havers F, Fry AM, Chen J, Christensen D, Moore C, Peacock G, et al. Hospitalizations attributable to respiratory infections among children with neurologic disorders. *J Pediatr* 2016;170:135-41.
- 30) Chun JK, Cha BH, Uh Y, Kim HY, Kim YK, Kwon W, et al. The association of lymphopenia with the clinical severity in the Korean children admitted to the hospital with pandemic (H1N1) 2009 infection. *Infect Chemother* 2011;43:36-41.
- 31) Bhat N, Wright JG, Broder KR, Murray EL, Greenberg ME, Glover MJ, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med* 2005;353:2559-67.
- 32) Hesdorffer DC, Benn EK, Bagiella E, Nordli D, Pellock J, Hinton V, et al. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann Neurol* 2011;70:93-100.
- 33) Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996;37:126-33.