

바이러스뇌염

경상대학교 의학전문대학원 신경과학교실, 건강과학연구원

정희정 · 김수경

Viral Encephalitis

Heejeong Jeong, MD, and Soo-Kyoung Kim, MD

Department of Neurology, Institute of Health Science, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Viral encephalitis refers to acute inflammatory process of brain parenchyma caused by viral agents. Viruses are known to be the most common infectious agents associated with acute encephalitis. Acute neurologic manifestations in viral encephalitis are diverse, including fever, headache, abnormal behaviors, altered consciousness, seizure, and focal or multifocal neurological deficits. A diagnosis of viral encephalitis can be challenging. Real-time polymerase chain reaction test of cerebrospinal fluid is useful in establishing immediate diagnosis and prognosis of the disease. Prognosis differs from the type of viral agent. Prompt diagnosis and management include antiviral treatment and control of elevated intracranial pressure.

J Neurocrit Care 2014;7(2):86-96

Key Words: Encephalitis; Viral; Intensive care units

서 론

뇌염은 뇌실질을 침범하는 염증 질환이다. 그 중 바이러스뇌염은 감염성 뇌염의 가장 흔한 원인으로 사망률은 20%에 이르며, 생존 후에도 인지장애를 비롯한 심각한 신경학적 후유증을 초래할 수 있는 중요한 질환이다.¹ 매년 100,000명당 3.5-7.5명 이상의 바이러스뇌염 환자가 발생한다고 알려져 있으며,^{2,3} 그중 단순헤르페스바이러스(herpes simplex virus, HSV)는 전체 바이러스 뇌염의 10-20%를 차지하는 가장 흔한 원인균이다.^{2,4} 급성 바이러스뇌염의 대표적인 증상 및 징후는 침범되는 부위 및 원인균에 따라 발열, 두통, 의식저하, 국소 신경학적 결손, 경련 등 매우 다양하다.⁵ 그러나 원인 바이러

스를 밝혀내지 못하는 바이러스뇌염이 70%에 달하며, 검사실 소견만으로는 진단이 어려운 경우가 많다.⁶ 또한 원인바이러스를 알더라도 발병기전에 맞는 치료제는 여전히 제한적이다. 하지만 바이러스뇌염의 진단과 치료 시작 시기는 환자의 생존율과 영구적인 뇌손상의 범위를 결정하는데 중요한 영향을 미치는 만큼, 뇌염이 의심되는 경우 자세한 병력청취, 신경학적 진찰, 임상양상 등을 통한 즉각적인 진단과 치료가 중요하다. 본문에서는 몇 가지 대표적인 바이러스뇌염의 역학, 증상, 진단 및 치료에 대해서 좀 더 자세히 알아보도록 하겠다.

본 론

감염 경로와 기전

바이러스가 체내로 유입되는 경로는 여러 가지이다. Polio-virus를 비롯한 enterovirus는 위장관, HSV는 구강이나 생식기, mumps virus, measles virus, varicella zoster virus (VZV)는 호흡계를 통하여 체내로 침투하며, 광견병(rabies)은 동물, arbovirus는 모기와 같은 곤충에 의해 직접 유입되기도 한다. Mumps virus, cytomegalovirus (CMV), 사람면역결핍바이러스(human

Received: November 10, 2014 / **Revised:** December 4, 2014

Accepted: December 4, 2014

Address for correspondence: Soo-Kyoung Kim, MD
Department of Neurology, Institute of Health Science, Gyeongsang National University School of Medicine, 79 Gangnam-ro, Jinju 660-702, Korea
Tel: +82-55-750-8077, Fax: +82-55-755-1709
E-mail: skkim.stroke@gmail.com

immunodeficiency virus, HIV) 등은 태반을 통해서도 감염된다.¹

여러 가지 경로로 체내에 유입된 바이러스는 일반적으로 이차적인 장소에서 국소증식 후 바이러스혈증을 일으키는데, 이때 신경계 모세혈관이나, 맥락얼기(choroids plexus)의 혈관으로부터 직접 뇌척수액으로 전파되는 혈행성(hematogenous) 경로가 신경계 침범에 가장 중요하다.⁷ 광견병의 경우 말초신경을 따라 바이러스가 역행성 축삭형질전파(retrograde axoplasmic transport) 형태로 중추 신경계에 유입되는데 HSV, VZV의 일부에서도 이와 같은 경로를 보이기도 한다.¹

임상양상

바이러스에 의한 염증성 반응이 수막에 국한되는 수막염(meningitis)에 비해 바이러스 뇌염은 뇌실질을 침범한다. 초기에 임상 증상으로 수막염과 뇌염을 구분하기는 쉽지 않다.¹ 24 시간 지속되는 의식저하를 비롯한 뇌병증이 있으면서 다음의 최소 2가지 이상(고열 또는 고열의 과거력, 경련 또는 국소적

인 신경학적 이상, 뇌척수액세포증가증, 뇌염에 준하는 뇌파 소견, 뇌염에 특징적인 뇌영상 소견)을 만족하는 경우 뇌염으로 진단할 수 있다.³ 대개 많은 뇌염 환자가 수막을 동시에 침범하는 수막뇌염(meningoencephalitis) 형태로 발현하며, 척수나 신경뿌리를 동시에 침범하여 수막척수염(meningomyelitis), 뇌척수신경뿌리염(encephalomyeloradiculitis) 양상으로 나타날 수도 있다.⁸

진단을 위한 검사

뇌염을 유발하는 바이러스 종류는 매우 다양하며, 바이러스 뇌염의 원인을 정확히 밝히는 데는 많은 어려움이 따른다(Table 1). 우선 원인 바이러스를 확인하기 위해서는 세포 배양 및 동물 실험 등 그 과정이 매우 복잡하고 많은 시간을 요하며 값비싼 비용을 지불하여야 한다. 혈청학적으로도 원인 바이러스의 종류가 너무 많아 모두 시행하기에는 한계가 있다. 또한 일부 바이러스 경우 뇌조직 등 특정 장기 내에서만 발견될 수 있고, 어느 일정 시기에만 검출되기도 한다(Table 2).⁹ 이러한 경우 뇌생검을 통한 조직학적 소견과 뇌조직에서 바이러스를 직접 배양하여 확진할 수 있다. 하지만 개방형 뇌생검을 모든 바이러스 뇌염 환자에게 실제 적용하기에는 현실적인 제약

Table 1. Causes of viral encephalitis

Herpes viruses
Herpes simplex virus type 1 & 2
Varicella zoster virus
Cytomegalovirus
Epstein-Barr virus
Human herpes virus type 6 & 7 & 8
Arboviruses
West Nile virus
Japanese-B virus
Dengue virus
Yellow fever
St. Louis virus
Colorado tick fever
Enterovirus
Coxsackie virus
Echovirus
Enterovirus 70 & 71
Parechovirus
Poliovirus
Arenavirus
Lymphocytic choriomeningitis virus
Mumps virus
Measle virus
Rubella virus
Influenza virus
Rabies virus

Table 2. Laboratory diagnosis

HSV, EBV, or VZV
Identification of virus in CSF by
PCR
Culture
IgM or IgG antibody
Arbovirus
One or more If the following:
Fourfold increase in antibody titer between acute and convalescent sera
Viral isolation from tissue, blood, of CSF
Viral-specific IgM antibody in CSF
Stable increased antibody titer to arbovirus
≥320 by hemagglutination inhibition
≥128 by complement fixation
≥256 by immunofluorescent
≥160 by plaque-reduction neutralization test
Positive serum IgM capture enzyme immunoassay

HSV, herpes simplex virus; EBV, epstein-barr virus; VZV, varicella zoster virus; CSF, cerebrospinal fluid; PCR, polymerase chain reaction; IgM, Immunoglobulin M; IgG, Immunoglobulin G.

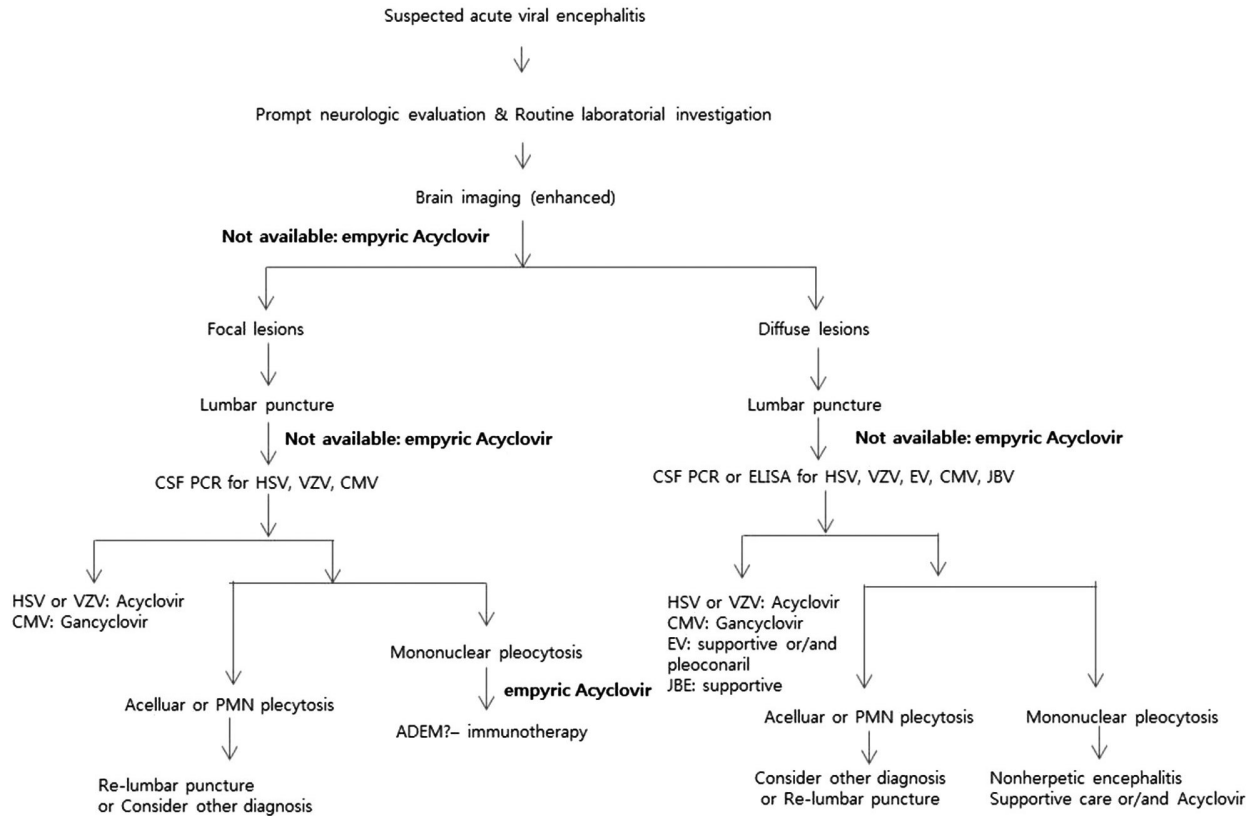


Figure 1. Dignosis and treatment to evaluate suspected viral encephalitis. LP, lumbar puncture; CSF, cerebrospinal fluid; PCR, polymerase chain reaction; HSV, herpes simplex virus; VZV, varicella zoster virus; CMV, cytomegalovirus; EV, Enterovirus; JEV, Japaneses encephalitis virus; JE, Japanese encephalitis; PMN, polymorphonuclear leukocytes.

이 많다. 따라서 전형적인 바이러스뇌염과는 다른 임상 경과와 드문 자기공명영상 소견, 항바이러스 치료에도 호전이 없는 경우 등 일부 제한적인 경우에만 뇌생검을 적극적으로 고려할 수 있다.¹⁰

감별진단

바이러스뇌염의 감별 진단에는 leptospirosis, cryptococcus 수막염, Lyme 병, 용혈요독증후군(hemolytic uremic syndrome), 고혈압뇌병증, 뇌종양, 뇌혈관질환, 외상, 아급성 세균성 수막염 등이 있으며, 감염증으로는 불완전 치료된 세균성 수막염, 결핵성 수막염, 뇌농양, mycoplasma pneumoniae의 중추신경계 합병증, 아메바수막뇌염 등이 있다. 그 외 뇌정맥혈전증(cerebral venous thrombosis), 고립성 육아종혈관염(isolated granulomatous angitis), 급성 출혈성백질뇌염(acute hemorrhagic leukoencephalitis), 진행다초점백질뇌염증(progressive multifocal leukoencephalitis) 그리고 신경매독 등이 드물지만 급격히 진행되는 형태로 바이러스 뇌염과 유사하게 나타날 수 있으므로 조기에 위의 질환들을 감별한 후 적절한 치료를 신속히 시행하는 것이 중요하다.¹⁰

치료

바이러스뇌염이 의심되면 기도유지, 뇌관류유지, 경련조절, 의식저하 및 혼수상태에 대한 처치 등의 대증요법이 우선 시행되어야 하며 대사성 뇌증과 독성 뇌증의 병발 가능성도 염두에 두어야 한다.⁶ 특히 기도내 흡인(aspiration)은 폐렴 등의 치명적인 호흡기 합병증이 되므로 기계환기와 더불어 진정요법을 시행하는 것이 효과적이다.¹⁰ 수액요법은 매일 0.5-1 L의 불감상실(insensible loss)을 고려하여 일반적으로 등장성 용액을 통해 2 L 정도를 유지하는데 고열이 있는 경우 추가로 더 공급할 수 있다. 면역력을 회복하고 감염의 영향을 최소화하기 위해 단백질을 포함한 적절한 영양공급을 유지하는 것도 중요하다.

바이러스뇌염 환자의 경우 전신폐혈증과 흡인성 폐렴으로 인한 호흡부전의 발생의 위험이 높고, 드물지 않게 항이뇨호르몬부절분비증후군(SIADH)를 동반한 저나트륨혈증과 같은 내과적 합병증으로 급격히 악화될 수 있으므로 초기 경과 관찰에 주의를 요한다.

바이러스뇌염의 대표적인 치료 약제는 acyclovir로 HSV 외 다른 바이러스 뇌염에서는 그 효과가 명확하게 밝혀지지 않았

Table 3. Available antiviral therapy for viral encephalitis in immunocompetent adults

Virus	antiviral	Dose	Duration	Evidence [*]
HSV-1,2	Acyclovir	10–(15) mg/kg tid [†]	14–(21)	AI
VZV	Acyclovir	10–15 mg/kg tid [†]	7–21	AIII
CMV	Ganciclovir Foscarnet	5 mg/kg bid ^{†,‡} 60 mg/kg tid ^{†,‡,¶}	10 [§]	BIII
HHV-6	Ganciclovir Foscarnet	5 mg/kg bid ^{†,‡} 60 mg/kg tid ^{†,‡,¶}	Unknown	CIII
Influenza	Oseltamivir	75–150 mg bid [#]	Unknown	CIII

^{*}The American recommendations using the IDSA grading system.⁵⁸

[†]Dose should be adjusted to renal function.

[‡]Reported mainly in immunocompromised patients.

[§]Minimum duration.

[¶]In cases of therapeutic failure.

[#]The higher dose has been used in critically ill patients.

bid, twice daily; CMV, cytomegalovirus; HHV, human herpes virus; HSV, herpes simplex virus; IDSA, Infectious Diseases Society of America; tid, three times daily; VZV, varicella zoster virus.

으나, 원인균이 확인되기 전 경험적으로 우선 시작하는 것을 권장한다(Fig. 1). 대개 acyclovir 치료에 저항성을 보이는 환자들은 HSV와 VZV 계통의 TK 유도 부위에서 관찰되는 유전자 변이와 주로 관련이 있었다. 하지만 이러한 변이는 전체 HSV 균주의 0.3% 미만에 불과하므로, 바이러스뇌염 치료에서 일차적인 acyclovir 사용을 주저할 필요는 없다.

Ganciclovir는 in vitro에서 acyclovir보다 10배 이상 CMV와 EBV에 효과적이었고, HSV-1, HSV-2, VZV에서는 acyclovir와 동등한 정도의 치료 효과를 보였다. 그러나 임상 연구는 대부분 면역저하 환자를 대상으로 하여 현실적인 사용은 제한적이다. 가장 흔한 부작용은 골수억제 및 신 독성이며, 그 외 전신 발진, 소화기계 증상, 간수치 상승 등이 나타날 수 있다. 이전에 건강하였던 성인의 경우 acyclovir 치료에 반응이 없는 심한 CMV나 HHV-6 뇌염의 경우 약물 부작용과 이득을 판단하여 사용을 고려한다.

Foscarnet은 바이러스의 DNA polymerase를 직접 억제하는 비 nucleoside pyrophosphate 유사체로서, 모든 herpes 바이러스 복제를 억제하며, 정맥주사치료로만 사용이 가능하다. 신 독성 부작용이 ganciclovir보다 더 흔히 심하게 나타난다. 이전에 건강하였던 acyclovir나 ganciclovir 치료에 반응이 없거나 과민반응을 보이는 herpes 뇌염 환자에게 고려한다. CMV 뇌염이 동반된 면역억제제 환자라면 ganciclovir 치료와 동시에 foscarnet을 추가할 수 있다(Table 3).

그 외 cidofovir와 pleconaril을 enterovirus 등으로 인한 뇌염 치료에 고려해 볼 수 있으나 아직 근거가 부족하다.

스테로이드는 뇌압 상승을 동반한 바이러스뇌염이나 척수염이 동반된 경우 임상적 경험을 바탕으로 사용되고 있다. 일반적으로 부작용을 피하기 위해 3–5일 이내의 단기간 사용이

추천된다.

예후

바이러스뇌염은 비교적 경미한 경과를 보이거나 저절로 증상이 소멸되기도 한다. 반면 일부에서는 매우 치명적이며 심각한 신경학적 후유증을 초래하기도 하는데 원인 바이러스의 독성, 발생 당시 30세 이상, 항바이러스 치료 시작 지연(대개 4일 이상), 회복 시까지 기간(3일 이상), 의식 변화, 발현 시 뇌 전증지속상태, 뇌부종, 국소 신경학적 이상 의 정도가 장기적인 나쁜 예후에 영향을 미친다.¹⁰ 무엇보다 이러한 바이러스 뇌염의 가장 중요한 예후인자는 바이러스 감염원의 종류이다.

따라서 대표적인 바이러스뇌염의 역학 및 임상적인 특징을 파악하여 의심되는 바이러스를 좀 더 세분화한다면 보다 정확한 진단과 신속한 치료가 가능해 질 수 있을 것이다.

1. Herpes virus

1) Herpes Simplex Virus

단순헤르페스뇌염(Herpes simplex encephalitis, HSV)은 연간 발생률이 백만 명당 2.2명 정도로, 바이러스뇌염 중에서 가장 흔하고 위중한 급성 뇌염으로 알려져 있다.⁴ 적절한 치료를 하지 않을 경우 사망률은 70%에 이르며, 생존한 환자 역시 심각한 후유증을 보인다. 이 뇌염은 전세계적으로 유일하게 계절, 지역, 연령에 관계 없이 산발적으로 발생한다.¹ 대부분 HSV-1에 의해 발생하며, 약 10%가 HSV-2에 의한 감염으로 보고되고 있다.⁴

HSV의 일차감염 또는 잠복해 있던 바이러스의 재활성화에 의해 발현되는데 HSV-1의 흔한 일차감염은 입술헤르페스(herpes labialis)로서, 전체 단순 헤르페스 뇌염의 약 30%를 차

지하며 주로 18세 이하 소아에서 잘 발생한다. HSV-1 뇌염 환자의 70%는 이미 항체를 갖고 있으며 이는 HSV-1의 재활성화에 의한 것으로 판단된다.¹¹ HSV-2 뇌염의 흔한 형태는 생식헤르페스(genital herpes)로서 주로 신생아에게 산모의 생식기감염과 연관하여 급성뇌염을 유발한다.¹

면역억제 환자들은 피부에 전신대상포진이 있을 때 HSV 뇌염의 위험이 있다.

증상은 대부분 다른 급성 뇌염과 같이 수일에 걸쳐서 열과 두통을 동반하며, 2/3의 환자에서 경련이 발생한다.¹² 일부 환자는 내하부 이마엽과 관자엽이 파괴되어 행동장애, 기억력장애 및 언어장애와 같은 국소 신경학적 결손이 선행되어 나타나기도 한다. 또한 일부 환자의 경우 뇌실질의 천막탈출로 인해 초기에 깊은 혼수나 호흡정지를 보일 수 있다.

뇌척수액검사 상 두개내압은 상승하고, 백혈구 증가 (40–150 WBCs/mm³, <200 mm³) 및 단백질 증가(median of 70 mg/dL)가 관찰된다.¹³ 관자엽의 광범위한 부종이 동반되는 경우 심한 두개내압 상승을 초래할 수 있으므로 뇌척수액검사 전 뇌컴퓨터단층촬영(computed tomography) 등의 영상을 미리 확인하는 것이 안전하다. 백혈구는 대부분 림프구이나, 가끔 호중구가 많을 때도 있다. 당은 대부분 정상수준을 유지하나 드물게 40 mg/dL 이하로 감소하는 경우도 있어 주의를 요한다. 일부(3–5%)에서 발병 첫날 Cerebrospinal fluid (CSF)는 정상일 수 있다.¹ CSF, polymerase chain reaction (PCR)이 HSV 뇌염을 진단하는데 중요하며, 발병 첫 3주 이내에 검사하면 민감도와

특이도가 95%를 넘는다. 위음성으로 나오는 경우는 바이러스 유전체의 초기 청소에 의해서 뇌척수액 내 바이러스가 없는 경우, HSV 균주의 증폭으로 인한 변이 등을 고려할 수 있다.¹⁴ ‘nested PCR’은 다른 균주의 오염을 감소시키고 특정 바이러스의 증폭을 더욱 민감하게 검출하는 방법으로 시도되고 있으나 검사 방법이 어려워 임상적으로 널리 적용하기에는 한계가 있다.¹⁵ 항바이러스제 치료 이후, 특히 치료 1주일 이후부터는 HSV PCR의 양성률은 점차 낮아진다.¹⁶ PCR 음성의 HSV 뇌염의 경우 화학발광실험(chemiluminescence assay)이나 효소결합면역흡착측정법을 추가적으로 시행하면 도움이 된다는 보고도 있다.¹⁷

뇌파검사서 편측성 관자엽 부위의 간헐적인 큰 예파(sharp wave)와 동반된 서파복합체(slow-wave complexes)가 2–3초 간격으로 나타나거나 주기성 편측화뇌전증모양파(periodic lateralized epileptiform discharges)가 보이면 진단가치가 있는 것으로 알려져 있으나 진단 특이적인 것은 아니다.

대부분(90%) 환자에서 뇌자기공명영상(MRI) 검사의 이상 소견이 나타난다. 액체감쇄역전회복 영상에서 주로 관자엽과 안와이마엽의 고신호 강도를 보이며, 뇌섬엽과 띠다발이랑(cingulate gyrus) 역시 잘 침범한다. 내하부 관자엽과 눈운동과 관련된 이마엽에도 괴사가 있을 수 있으며, 뇌간까지 침범할 수 있다. 양측성으로 침범되기도 하나 꼭 대칭적으로 침범되지는 않는다. 확산강조영상은 민감하게 세포독성부종을 더 나타내며, 이는 대개 가역적이다.¹⁸ 단일광자방출컴퓨터단층촬영

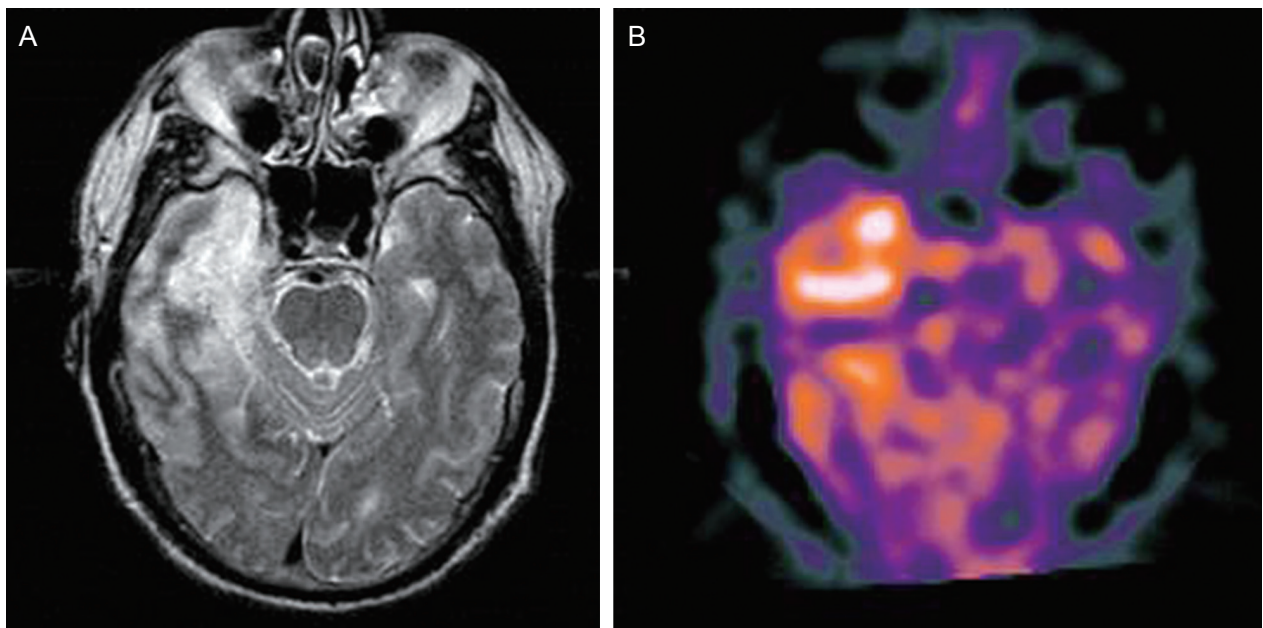


Figure 2. MRI and SPECT finding of HSV-1 encephalitis. (A) T2 hyperintensities within the right temporopolar and temporomesial region. (B) Single-photon emission computed tomography(SPECT) with m99-Tc HMPAO image shows increased radiotracer uptake right temporal lobes.

영법(single-photon emission computed tomography, SPECT)은 다른 뇌염에서는 진단적 가치가 낮지만, 일부 HSV 뇌염에서 관자엽의 관류 이상이 발견되었다(Fig. 2).¹⁹

주된 치료는 정맥 내 acyclovir 주사이다. 치료 이후 사망률을 70% 이상 낮출 수 있으며, 치료받은 환자의 40%가 회복 또는 최소장애만 있었다.²⁰ Acyclovir는 바이러스 복제를 직접 억제하기 때문에 임상적으로 의심되는 경우 최대한 빨리 시작하는 것이 좋다. 현재까지 가이드라인에 의하면, 성인은 10 mg/kg acyclovir를 8시간마다 투여하고, 경우에 따라 14일에서 21일까지 투여한다.²¹ 주요 부작용으로는 발열, 주입부 정맥염증, 간효소치 상승(3%), 혈소판감소증(6%), 일시적인 신장기능 이상 등이다. 대부분은 가역적이며 드물게 백혈구감소증과 떨림(1%)이 보고되었다. 그러나 고용량 사용하는 경우 신장세뇨관에 acyclovir crystals이 침전되면서 폐쇄성 신장병증을 유발할 수 있으므로 사용 중 지속적인 크레아티닌청소율(creatinine clearance) 확인을 통한 신장기능에 대한 평가를 요한다. 만약 신장기능이 악화될 때에는 acyclovir 용량을 조정해야 한다. 또한 전신 발열과 탈수로 인한 신장기능부전이 흔히 동반되므로 이를 예방하기 위해서는 적절한 수분보충과 acyclovir를 천천히 정주하는 것이 필요하다.²²

뇌조직이 침범되면서 출혈괴사와 주위부종으로 인한 뇌압이 상승된 경우 효과적인 치료법들은 현재까지 그 근거가 부족하다. 뇌압 조절을 위해서는 우선 머리 위치를 심장보다 높게 상승시키고, 만니톨(mannitol)과 같은 고장성 용액을 시도한다. 임상적 근거는 부족하나 호전이 없는 경우 barbiturates와 propofol, 스테로이드 치료는 절대적인 금기가 없다면 상황에 따라 고려할 수 있겠다. 생존율을 높이기 위해 비우성 반구의 일측성 부종은 감압적 두개절제술(craniectomy)을 시행하기도 한다.²³

치료가 빨리 시작되고, 30세 이하로 나이가 어린 경우, Glasgow Coma Scale이 6점 이하인 경우, 뇌척수액검사에서 바이러스의 양이 적은 경우가 좋은 예후를 시사한다.^{4,21} 하지만 적절한 치료에도 불구하고 사망률은 여전히 20%에 달하며, 생존자 중 10% 이하만이 장기적인 신경학적 혹은 인지기능 장애의 후유증 없이 회복이 가능하다.

2) Varicella-Zoster Virus

수두대상포진바이러스(Varicella-Zoster Virus, VZV)는 고령, 사람면역결핍바이러스감염 환자, 조혈모세포 자가이식 환자, 스테로이드 혹은 면역억제제를 사용하는 환자와 같이 면역이 저하된 환자에서 가장 호발하는 뇌염의 원인균이다.^{24,25} 단순 헤르페스 바이러스에 이어 산발성 뇌염의 두 번째로 흔한 원인 균이며, 면역력이 정상인 사람에서 발생하기도 한다. 대개

겨울에 발생하기 시작하여 봄철에 가장 많고 여름과 가을엔 발생률이 적어진다.⁸

수두에 일차 감염된 뒤 신경절의 신경세포에 잠복해 있던 VZV의 자발적인 재활성에 의해 발생한다. 대부분 특히 고령의 VZV뇌염은 대상포진 이후에 발생한다. VZV는 피부 수포 병터에서 감각신경을 따라서 신경절로 이동하여 잠복해 있다 재활성화 되면 신경축돌기를 타고 다시 피부로 이동하게 된다. 이때 VZV 뇌혈관 내피세포(endothelium)와 맥락막세포 염증반응의 이차적인 결과를 초래하는 경우 중추신경계 감염으로 나타나므로 VZV혈관병증으로 불리기도 한다. VZV혈관병증이 발생하는 경우 허혈성 뇌졸중, 뇌농양 또는 혈관박리 등이 발생하며 의식수준 변화 및 국소 신경학적 결손이 나타날 수 있다.^{26,27} 따라서 다른 바이러스뇌염에 비하여 열과 경련의 발생 빈도는 낮은 편이나, 국소 신경학적 결손은 흔하다. 어린이와 젊은 성인의 경우 상당수 환자에서 급성 수두와 연관되어 발생하기도 한다.²⁸

뇌척수액검사에서는 림프구 비율이 높은 백혈구증가증($7-260$ WBCs/mm³)과 높은 단백질농도(maximum 76 mg/dL)를 보인다. 대부분의 경우 당 농도는 정상이다. CSF PCR이 음성인 경우, 바이러스 항원에 대한 항체검사(anti-VZV IgG antibodies)가 VZV 혈관병증 확진에 더 민감하게 도움이 될 수 있다.²⁹ 반수 이상 환자에게 자기공명영상 소견상 이상을 보이며, 발생한 혈관병증 위치에 따라 그 위치 및 양상은 다양하게 나타날 수 있다.

현재까지 VZV뇌염에 항바이러스 치료에 대한 대규모 임상 연구는 없다. 다만 급성수두와 대상포진감염에 acyclovir가 효과적인 만큼, VZV뇌염이 의심되는 경우에도 PCR 결과가 나오기 전부터 우선적으로 acyclovir를 사용할 수 있다. 권고용량은 10-15 mg/kg을 하루 3회 투여하고, 2주간 유지한다.^{5,21} 유럽판 진료지침에서는 3주간 사용을 추천하기도 한다.⁵ VZV혈관병증이 의심되는 경우 acyclovir와 corticosteroid를 함께 사용하기도 한다.

3) Other herpes viruses (Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Human herpesvirus-6)

그 외 다른 헤르페스 바이러스뇌염은 아주 드물게 발생한다. Cytomegalovirus (CMV)는 면역력이 정상인 사람에서는 거의 발생하지 않고,³⁰ 사람면역결핍바이러스감염 환자나 골수 이식을 받은 환자와 같이 면역력이 저하된 사람에서 주로 발생한다. 반면, Epstein-Barr virus (EBV)와 human herpes virus (HHV)-6는 면역 약화 또는 면역력이 정상인 사람에서도 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다. 간혹 무증상 정상 성인에서도 척수액 내 EBV 또는 HHV-6 DNA가 PCR로 검출될 수 있으며

로 그 진단에 유의하여야 한다.

CMV뇌염 및 EBV뇌염은 발진과 경부 림프절병증(cervical lymphadenopathy), 비장비대, 삼출성 인두염을 흔히 동반하기도 하며, 의식저하, 혼수, 경련, 국소 신경학적 결손과 같은 전형적인 열성 뇌증의 양상을 나타낸다. 대개 CMV의 신증상은 부신염(adrenitis)으로 유래한 저나트륨혈증과 연관되고, 과반수의 환자에서 뇌염 이전에 CMV 망막염(retinitis)으로 치료 받은 과거력이 있다. CMV 뇌염환자의 25%에서는 뇌간이 침범되어 수평 혹은 수직 주시유발안진, 뇌신경병증 등이 초기에 나타날 수 있다.³¹

HHV-6뇌염은 증상 및 영상학적 소견이 변연뇌염(limbic encephalitis)과 유사하여 행동장애, 기억력장애 및 초조함이 주로 나타난다.

CMV뇌염 치료는 foscarnet과 ganciclovir (5 mg/kg every 8 hours)를 함께 사용하는 것이 추천된다.^{5,21} 투여용량은 매 12시간마다 10mg/kg를 투여한다. Ganciclovir는 acyclovir보다 독성이 강하고 골수기능 저하, 오심, 구토의 부작용이 나타난다. 이전부터 CMV와 관련된 망막염을 치료하기 위해 ganciclovir를 유지용량으로 복용해 오던 CMV뇌염 환자들은 정맥경로로 변경하여 다시 투여를 시작하거나 foscarnet을 매 8시간마다 1시간 이상 40 mg/kg의 용량으로 병용투여를 한다. Foscarnet 투여 시 전해질 이상과 신부전이 발생할 수 있으므로 주의가 요한다.¹⁰

EBV뇌염은 아직까지 확립된 치료방법은 없다. 다만, 골수 이식 이후 발생한 EBV수막뇌염의 환자에서 ganciclovir 치료가 효과적이라는 보고가 있었다. HHV-6뇌염 역시 확립된 치료지침은 없다. 다만 이전 보고에서 ganciclovir, valganciclovir, cidofovir 및 foscarnet을 사용할 수 있는 것으로 알려져 있지만, 독성과 부작용을 고려한다면 임상적으로 약제 선택에 주의가 필요하다.³²

2. Enterovirus

Enterovirus (EV)는 바이러스수막염의 가장 흔한 원인이며, 뇌염 역시 드물지 않게 유발한다. 원인균이 확인된 바이러스 뇌염 중, EV뇌염은 약 2% 정도를 차지한다고 알려져 있다.¹³ 대개 위장관을 통해 체내에 유입되어 장에서 자라고, 대변을 통하여 입으로 전파되므로 가족적으로 발생하기 쉬우며 특히 어린이에게서 잘 발생한다.⁸ 주로 여름과 가을에 발생하며 건 강한 성인에게 산발성 뇌염의 원인이 되기도 한다. 특히 EV 71은 동남아시아에서 호발하며, 높은 심폐 부작용과 사망률을 보인다.³³

임상 양상은 단순헤르페스뇌염과 같은 일반적인 뇌염 양상으로 주로 발현한다. 다만 EV71에 의한 뇌염의 경우 일부 뇌

간을 침범하여 국소적인 뇌간 기능저하 증상을 나타낸다.

자기공명영상은 전체 환자의 50% 정도가 비정상소견을 보이나, EV뇌염의 특징적인 호발위치는 알려지지 않았다.³⁴ 뇌척수액검사에서는 주로 림프구 우세 세포증가증(median 100 WBCs/mm³), 단백질증가(median 54 mg/dL), 정상 당 소견을 보인다.

현재까지 EV뇌염에 효과적인 약물은 알려지지 않았다. Pleconaril (inhibitor of viral replication)이 무균수막염에 효과가 있다는 보고가 있었고,³⁵ 영국치료지침에 의하면 심한 EV 감염에서 immunoglobulin 치료와 함께 선택적으로 사용해 볼 수 있다.²¹ Ribavirin이 동물실험에서 일부 효과가 있었으나 현재로서는 임상적 경험이 부족하다. 현재 EV 71백신에 대한 임상연구가 진행 중이다.

3. Arboviruses

Arbovirus는 절지동물 매개 질병으로, 주로 모기나 진드기와 같은 곤충에 의해 사람으로 전염된다. Arbovirus는 flaviviruses, reoviruses, bunyaviruses로 구성된다. Flavivirus에는 West Nile, Japanese, tick-borne, St. Louis, dengue 또는 yellow fever virus 등이 속해 있다. West Nile virus (WNV)와 Japanese encephalitis virus (JEV)가 뇌염을 일으키는 중요한 arbovirus이며, 우리나라는 JEV의 호발 지역이다. Dengue 또는 yellow fever과 같은 flavivirus들은 전신질환을 일으킬 수는 있으나, 뇌염은 거의 일으키지 않는 것으로 알려져 있다.^{36,37} 감염되지 않은 모기가 말이나 새의 피로부터 바이러스를 취하고, 이 모기가 숙주인 사람을 물어서 전염시킨다.¹ 소아 혹은 고령에서 흔히 발생하고, 남자에게 약간 더 호발한다. 발생 분포는 주로 여름에 시작하여 가을에 소실된다.

1) West Nile Virus

West Nile Virus (WNV)는 감염된 새에서 Culex 또는 Aedes 모기를 통해 인간에 전염되며 주로 아프리카, 중동부 및 남동부 유럽에서 호발한다. 2011년 세계질병관리본부에 따르면, WNV가 전체 arbovirus 감염의 80% 이상을 차지한다고 한다.³⁸

WNV뇌염의 대부분은 고열을 동반하나, HSV뇌염에 비하여 혼수 및 경련은 발생빈도가 낮다.^{39,40} 발병 초기에 호흡부전, 떨림, 파킨슨증이 나타날 수 있다. 대개 감각은 정상이나 전신 근육통, 이완마비, 저긴장, 심부건반사의 소실을 보이며 특히 근위부 근육의 위약감이 심하게 나타난다. 이는 WNV가 전각 세포(anterior horn cell)를 침범하여 나타나는 증상으로, 전기생리검사에서 대개 축삭신경병증 소견을 보인다. 하지만, 드물지 않게 탈수초신경병증이 보고되기도 한다.⁴¹

자기공명영상은 환자의 18-30%에서 이상소견을 보이며, 연

수막의 조영증강을 동반하는 시상, 기저핵, 소뇌, 뇌간 및 뇌실 주위로 T2 고신호병변을 보인다.^{42,43}

WNV뇌염 환자는 무균수막염과 유사하게 뇌척수액내 백혈구수가 51-500 WBCs/mm³ (mean: 227 cells/mm³)를 보일 수 있으나, 반수 이상의 환자에서 중성구 우세 소견 및 단백질 상승 (protein >100 mg/dL)이 나타날 수 있으므로 세균성 수막염과 감별에 주의를 요한다.

병리소견은 광범위한 신경세포변성(neuronal degeneration)과 국소염증괴사가 회질과 백질에 나타나고 뇌간은 비교적 침범되지 않는다.¹

현재까지는 WNV를 포함하여 arboviruses에 대한 특정 치료법은 없는 상태이다.

2) Japanese Encephalitis Virus

Japanese Encephalitis Virus (JEV)는 중국과 동남아시아에 주로 발생하며, 모기를 매개로 감염된다. 자연적으로 면역력을 획득한 사람에서는 감염이 발생하지 않고, 호발하는 지역으로 여행을 오는 사람들에서 뇌염이 발생할 수 있다. 대개 일본뇌염 백신 접종을 한 나라에서는 발병률이 감소하는 추세이다.⁴⁴ 증상 및 고혈압뇌병증 소견은 WNV뇌염과 유사하며(Fig. 3), SPECT에서 전형적인 시상의 저관류(hypoperfusion)와 드물게

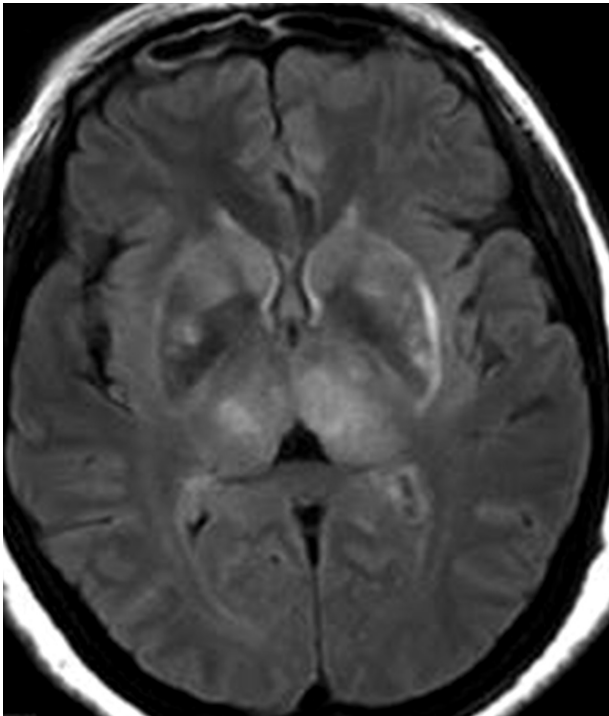


Figure 3. Fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging sequence of the brain in a patient with Japanese B encephalitis shows involvement of bilateral basal ganglia thalamic lesions.

이마엽의 저관류가 진단에 도움이 될 수 있다.⁴⁵ 아직까지 확립된 효과적인 치료방법은 없다. 다만 몇몇 연구에서 바이러스 증식을 억제 유도하는 ribavirin, 항염증 효과가 있는 aspirin 및 minocycline, 그리고 면역유도제인 interferon-alpha 등이 효과가 있다는 보고가 있다.^{46,47} 50세 이후 JEV 예방접종은 항체 생성반응이 낮다고 알려져 있으므로, 가능한 조기에 시행을 고려한다.

4. Influenza

인플루엔자(Influenza)바이러스의 신경계 합병증으로 뇌염 또는 뇌병증이 발생하는 경우는 매우 드물다.⁴⁸ 하지만 influenza 발병이 매우 흔하고 계절성을 띄면서 폭발적으로 발생하기 때문에 인플루엔자 바이러스와 관련된 신경계 합병증에 대한 관심이 필요하다. 2009년 influenza A (H1N1)가 전세계적으로 유행했을 당시 인플루엔자 신경계 합병증은 4-19%까지 보고되었고, 일부에서는 그 증상이 심각했던 것으로 알려졌다.^{49,50}

증상은 일반적인 바이러스뇌염의 특징이 나타나며, 자기 공명영상에서는 띠구조(splenium)의 T2 고신호강도, 국소적 혹은 전반적 뇌부종, 가역적후뇌병증(posterior reversible encephalopathy) 등이 관찰될 수 있다.⁵¹ 뇌척수액검사는 대부분 정상으로 나타나지만, 일부에서는 경도의 뇌척수액 세포증가증과 단백질 농도의 증가를 보일 수 있다.

현재까지 대부분의 인플루엔자 바이러스의 치료제는 neuraminidase (NA)와 membrane channel protein (M2)와 같은 바이러스의 수용체 단백질에 직접 작용하여 바이러스 복제와 숙주의 염증 반응을 억제한다. 하지만 NA 억제제인 oseltamivir 또는 zanamivir는 실제 투여 후 뇌척수액에서 약제 농도가 매우 낮아 뇌염 치료에 효과적인지 근거가 희박하다. 반면 M2 억제제인 amantadine과 rimantadine는 뇌 척수액 통과는 잘하지만 초기 저항성 등의 이유로 뇌염 치료에 제한적으로 사용되고 있다. 일반적인 인플루엔자 백신의 뇌염 등 신경학적 합병증 감소 효과에 대한 자료 역시 매우 제한적이지만 일본에서는 어린이들을 대상으로 한 연구를 바탕으로 조기 백신을 권장하고 있다.

5. Rabies

광견병(rabies)은 다른 바이러스뇌염과는 달리 임상증세가 나타나면 치명적이고, 임상증세가 나타나기 전에 전문적인 치료를 하는 것이 생존율을 높인다. 모든 광견병은 동물에 물린 뒤 피부를 통해 바이러스가 침투하면서 발병한다. 대표적인 매개 동물은 개와 고양이 같은 애완동물과 박쥐, 너구리, 스컹크, 여우, 코요테와 같은 야생 동물이다.

잠복기는 대개 20-60일 정도로 얼굴이나 목 주위를 깊게 자

주 물린 경우는 2주 이내로 더 짧다. 발열, 두통, 전신위약감이 발생한 후 4-5일 이내 신경계를 침범하여 불안, 구음장애, 흥분, 삼킴곤란이 나타날 수 있다. 특히 물을 마실 때 인후연축(spasm)이 유발되므로 물공포증(hydrophobia)이 동반되거나 안면 경련도 관찰된다.

Rabies의 흔한 침범 부위는 뒤판숨뇌핵(tegmental medullary nuclei)이고, Negri body라는 세포질내호산포함물(cytoplasmic eosinophilic inclusions)이 해마의 피라미드 세포와 Purkinje 세포에서 주로 발견된다. 대개 뇌간에서 광범위한 혈관주위 세포침윤, 림프구와 단핵구의 수막침윤, 그리고 염증괴사를 볼 수 있다. 박쥐에 물리거나 광견병 예방접종 후에 잘 나타나는 척추 침범 형태인 마비형은 상대적으로 그 빈도가 낮다. 급성 뇌염증세 후 혼수가 발생하면 10일 이내에 사망하며, 마비형은 비교적 경과가 오래 지속된다.

진단은 의심 환자의 혈청을 통한 광견병 특이형광항체법으로 이루어진다.

치료는 물린 자리를 잘 닦아내고, benzyl ammonium chloride로 바이러스를 제거한다. 상해를 입힌 동물이 건강한 경우 10일 이상 관찰해야 하며, 광견병이 의심되는 경우 뇌를 동결하여 검사하여야 한다. 무엇보다 파상풍 예방 접종을 통한 예방이 중요하며, 물린 이후 예방 접종도 가능하다. 인간광견면역글로불린(HRIG) 20 IU/kg을 받은 물린 부위에 주사하고, 받은 근육주사함으로써 능동면역이 형성되기 10-20일 이내 수동 면역을 유지할 수 있게 한다.⁴³

6. Postinfectious encephalitis

앞서 서술한 여러 가지 바이러스들은 드물게 postinfectious encephalitis로 발병하기도 한다. 대표적으로 급성파종뇌척수염(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM), 급성출혈백질뇌염(acute hemorrhagic leukoencephalitis, AHLE), Bickerstaff's 뇌간뇌염(Bickerstaff's brainstem encephalitis)이 있다.

그 중에서 신경계 침범으로 가장 흔한 형태는 ADEM이다. ADEM은 바이러스에 감염된 시점으로 수일에서 늦게는 30일 이후에 발생하는 염증탈수초 질환이다.⁵² 기전은 면역매개(immune-mediated) 질환으로 알려져 있다. AHLE는 ADEM에 비하여 좀 더 급격하게 발생하며 전격적으로 백질의 염증 출혈성탈수초화를 일으키는 질환으로 알려져 있고, 사망률이 다소 높다.⁵³ Bickerstaff's 뇌간뇌염은 뇌간을 흔히 침범하며, 항GQ1b항체가 동반되는 경우가 보고된 바 있다.⁵⁴

ADEM의 가장 흔한 증상은 역시 열과 의식저하이다. 경련 발작이 30%에서 동반되며, 이는 나쁜 예후를 시사한다. 국소 신경학적 결손과 뇌신경병증이 동반되기도 한다. 자기공명영상에서는 주로 천막위백질을 침범하는 다초점 또는 광범위한

T2 고신호강도를 보인다. 일부에서는 천막하백질, 피질, 척수를 침범하기도 한다. 뇌척수액검사에서는 림프구가 우세한 세포증가증(median of 90 WBCs/mm³)과 단백질농도의 증가를 보인다.⁵⁵

현재까지 ADEM의 치료에 대한 뚜렷한 치료지침은 없지만, 경험적으로는 주로 고용량의 corticosteroid를 사용한다. 흔히 첫 3-5일 동안 methylprednisolone (20 mg/kg, maximum 1000 mg/d)을 사용하고, 이후 prednisone (1 mg/kg/d)를 투여하여 4-6주 간에 걸쳐 천천히 줄여 나간다. ADEM이 일종의 면역매개 질환으로 생각되므로, corticosteroid 치료에 효과가 없었던 경우에 면역글로불린 정맥내 투여나 혈장교환술을 사용하여 효과를 경험한 보고도 있다.^{56,57}

결론

바이러스뇌염 환자들은 발병 당시 의식 저하, 뇌전증지속상태, 이상행동 등을 동반하는 경우가 많으므로 기계적 환기를 통한 기도 유지와 뇌압조절을 위해 신경계 중환자실로 입원치료를 고려한다. 바이러스뇌염의 원인바이러스는 매우 다양하며 확진을 위해 뇌생검을 모든 환자에게 시행하기에는 무리가 있다. 따라서 다양한 바이러스뇌염의 임상 특징과 경과를 숙지하고 이에 합당한 진단방법을 신속히 고려하여 적절한 치료를 가능한 빨리 진행하는 것이 생존율을 높이고 장기적인 환자의 신경학적 예후를 호전시킬 수 있다.

REFERENCES

1. Korean Neurological Association. *Textbook of Neurology*. 2nd ed. Seoul: Panmun Education 2012;548-52
2. Khetsuriani N, Holman RC, Lamonte-Fowlkes AC, Selik RM, Anderson LJ. Trends in encephalitis-associated deaths in the United States. *Epidemiol Infect* 2007;135:583-91.
3. Granerod J, Crowcroft NS. The epidemiology of acute encephalitis. *Neuropsychol Rehabil* 2007;17:406-28.
4. Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res* 2006;71:141-8.
5. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2010;17:999-e57.
6. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, et al. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2005;12:331-43.
7. DeBiasi RL, Tyler KL. Viral meningitis and encephalitis. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology* 2006;12:58-94.
8. Lee KW. *Textbook of Neurology*. 2nd ed. Seoul: Panmun Books 2005;430-7.

9. Aslanzadeh J. Preventing PCR amplification carryover contamination in a clinical laboratory. *Ann Clin Lab Sci* 2004;34:389-96.
10. Kim OJ. Acute Viral Encephalitis. *J Neurocrit Care* 2008;1 Suppl 1:S69-S77.
11. Nahmias AJ, Whitley RJ, Visintine AN, Takei Y, Alford CA, Jr. Herpes simplex virus encephalitis: laboratory evaluations and their diagnostic significance. *J Infect Dis* 1982;145:829-36.
12. Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C, Jr., Liu C, Pazin G, Alford CA. Herpes simplex encephalitis. Clinical Assessment. *JAMA* 1982;247:317-20.
13. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, Cossen CK, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2006;43:1565-77.
14. Aslanzadeh J, Garner JG, Feder HM, Ryan RW. Use of polymerase chain reaction for laboratory diagnosis of herpes simplex virus encephalitis. *Ann Clin Lab Sci* 1993;23:196-202.
15. Weil AA, Glaser CA, Amad Z, Forghani B. Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. *Clin Infect Dis* 2002;34:1154-7.
16. Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 1995;171:857-63.
17. Kamei S, Takasu T, Morishima T, Yoshihara T, Tetsuka T. Comparative study between chemiluminescence assay and two different sensitive polymerase chain reactions on the diagnosis of serial herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:596-601.
18. Sawlani V. Diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient evaluation of herpes simplex encephalitis and Japanese encephalitis. *J Neurol Sci* 2009;287:221-6.
19. Tajima Y, Isonishi K, Kashiwaba T, Tashiro K. [Serial MRI, SPECT and 1H-MRS findings in a case of herpes simplex encephalitis]. *No To Shinkei* 1998;50:1023-7.
20. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, Schooley RT, Luby JP, Aoki FY, et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 1986;314:144-9.
21. Solomon T, Michael BD, Smith PE, Sanderson F, Davies NW, Hart IJ, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults--Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect* 2012;64:347-73.
22. Sawyer MH, Webb DE, Balow JE, Straus SE. Acyclovir-induced renal failure. Clinical course and histology. *Am J Med* 1988;84:1067-71.
23. Yan HJ. Herpes simplex encephalitis: the role of surgical decompression. *Surg Neurol* 2002;57:20-4.
24. Hackanson B, Zeiser R, Bley TA, Pantazis G, Huzly D, Bertz H, et al. Fatal varicella zoster virus encephalitis in two patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:566-70.
25. De Broucker T, Mailles A, Chabrier S, Morand P, Stahl JP, steering c, et al. Acute varicella zoster encephalitis without evidence of primary vasculopathy in a case-series of 20 patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:808-19.
26. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, Wellish MC, Forghani B, Schiller A, et al. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology* 2008;70:853-60.
27. Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:731-40.
28. Persson A, Bergstrom T, Lindh M, Namvar L, Studahl M. Varicella-zoster virus CNS disease--viral load, clinical manifestations and sequels. *J Clin Virol* 2009;46:249-53.
29. Nagel MA, Forghani B, Mahalingam R, Wellish MC, Cohrs RJ, Russman AN, et al. The value of detecting anti-VZV IgG antibody in CSF to diagnose VZV vasculopathy. *Neurology* 2007;68:1069-73.
30. Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, Tselis AC. Cytomegalovirus encephalitis. *Ann Intern Med* 1996;125:577-87.
31. Griffiths P. Cytomegalovirus infection of the central nervous system. *Herpes: the journal of the IHMF* 2004;11:95A-104A.
32. Bhanushali MJ, Kranick SM, Freeman AF, Cuellar-Rodriguez JM, Battiwalla M, Gea-Banacloche JC, et al. Human herpes 6 virus encephalitis complicating allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Neurology* 2013;80:1494-500.
33. Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, Cardosa MJ, Solomon T. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol* 2010;9:1097-105.
34. Kim KW, Ahn SW, Park KY, Youn YC, Shin HW. Enteroviral encephalitis presenting as rapidly progressive aphasia. *J Neurol Sci* 2012;319:156-7.
35. Desmond RA, Accortt NA, Talley L, Villano SA, Soong SJ, Whitley RJ. Enteroviral meningitis: natural history and outcome of pleconaril therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2409-14.
36. Turtle L, Griffiths MJ, Solomon T. Encephalitis caused by flaviviruses. *QJM* 2012;105:219-23.
37. Gould EA, Solomon T. Pathogenic flaviviruses. *Lancet* 2008;371:500-9.
38. Centers for Disease C, Prevention. West nile virus disease and other arboviral diseases - United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:510-4.
39. Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, Campbell GL, Marfin AA, Van Gerpen JA, et al. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA* 2003;290:511-5.
40. Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'Leary D, Murray K, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med* 2001;344:1807-14.
41. Burton JM, Kern RZ, Halliday W, Mikulis D, Brunton J,

- Fearon M, et al. Neurological manifestations of West Nile virus infection. *Can J Neurol Sci* 2004;31:185-93.
42. Brilla R, Block M, Geremia G, Wichter M. Clinical and neuroradiologic features of 39 consecutive cases of West Nile Virus meningoencephalitis. *J Neurol Sci* 2004;220:37-40.
43. Handique SK. Viral infections of the central nervous system. *Neuroimaging Clin N Am* 2011;21:777-94, vii.
44. Campbell GL, Hills SL, Fischer M, Jacobson JA, Hoke CH, Hombach JM, et al. Estimated global incidence of Japanese encephalitis: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2011;89:766-74, 74A-74E.
45. Kalita J, Das BK, Misra UK. SPECT studies of regional cerebral blood flow in 8 patients with Japanese encephalitis in subacute and chronic stage. *Acta Neurol Scand* 1999;99:213-8.
46. Dutta K, Nazmi A, Basu A. Chemotherapy in Japanese encephalitis: are we there yet? *Infect Disord Drug Targets* 2011;11:300-14.
47. Dutta P, Khan SA, Khan AM, Borah J, Sarmah CK, Mahanta J. The effect of insecticide-treated mosquito nets (ITMNs) on Japanese encephalitis virus seroconversion in pigs and humans. *Am J Trop Med Hyg* 2011;84:466-72.
48. 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.
49. 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.
50. 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. *Clinical Infectious Diseases* 2012;55:514-20.
51. 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.
52. Sonnevile R, Klein I, de Broucker T, Wolff M. Post-infectious encephalitis in adults: diagnosis and management. *J Infect* 2009;58:321-8.
53. Kuperan S, Ostrow P, Landi MK, Bakshi R. Acute hemorrhagic leukoencephalitis vs ADEM: FLAIR MRI and neuropathology findings. *Neurology* 2003;60:721-2.
54. Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, Takemi T, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2003;126:2279-90.
55. Sonnevile R, Demeret S, Klein I, Bouadma L, Mourvillier B, Audibert J, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in the intensive care unit: clinical features and outcome of 20 adults. *Intensive Care Medicine* 2008;34:528-32.
56. Sahlas DJ, Miller SP, Guerin M, Veilleux M, Francis G. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 2000;54:1370-2.
57. Khurana DS, Melvin JJ, Kothare SV, Valencia I, Hardison HH, Yum S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: discordant neurologic and neuroimaging abnormalities and response to plasmapheresis. *Pediatrics* 2005;116:431-6.
58. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;47:303-27.