



뇌염, 척수염, 및 급성파종뇌척수염 (ADEM): 사례정의 및 예방접종 안전성 데이터의 수집, 분석 및 발표 가이드라인

James J. Sejvar^a, Katrin S. Kohl^b, Roman Bilynsky^c, Dean Blumberg^d,
Therese Cvetkovich^e,
Jochem Galama^f, Jane Gidudu^b, Lakshmi Katikaneni^g, Najwa Khuri-Bulos^h, James Oleskeⁱ,
Terhi Tapiainen^{j, k}, Max Wiznitzer,

The Brighton Collaboration Encephalitis Working Group^{*}

^a Division of Viral and Rickettsial Diseases and Division of Vector-Borne Infectious Diseases, National Center for Zoonotic, Vector-Borne, and Enteric Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

^b Immunization Safety Office, Office of the Chief Science Officer, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

^c Department of Pediatrics, Wake Forest University Medical School, Winston-Salem, NC, USA

^d Department of Pediatrics, UC Davis Medical Center, Sacramento, CA, USA

^e Division of Vaccines and Related Products, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA

^f Department of Medical Microbiology, University Medical Center Nijmegen, Nijmegen, Netherlands

^g Department of Pediatrics, University of South Carolina, Charleston, SC, USA

^h Pediatric Infectious Diseases, Jordan University Hospital, Jordan

ⁱ Division of Pulmonary, Allergy, Immunology & Infectious Diseases, New Jersey Medical School, NJ, USA

^j University Children's Hospital Basel, Switzerland

^k Department of Pediatrics, University of Oulu, Finland

^l Department of Neurology, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, OH, USA

Available online 11 May 2007

키워드: 뇌염; ADEM; 척수염; 뇌척수염; 이상반응; 예방접종; 가이드라인; 증례정의

본 논문에 담긴 조사결과, 의견, 결론 및 주장은 실무위원회 개별구성원들 의견을 참조하였다. 서술된 주장들이 반드시 각 참가자들의 소속기관(예, 정부, 대학 또는 기업)의 공식입장을 대변하는 함은 아니다. 본 논문의 조사결과 및 결론은 저자들의 개인의 의견이며 미국 질병통제예방센터나 미국 식품의약국을 공식적으로 대변하지 않는다.

* 교신저자 전화: +1 404 639 8073.

이메일 주소: secretariat@brightoncollaboration.org (K.S. Kohl).

브라이트 협력기구 홈페이지: <http://www.brightoncollaboration.org>

1. 서론

1.1. 예방접종 후 이상반응으로서의 뇌염/급성파종뇌척수염에 대한 표준화된 사례정의 및 가이드라인 개발 필요성

예방접종 후 이상반응(AEFI)으로 보고된 다양한 반응들 중, 예방접종 후 신경학적 이상반응은 아마도 가장 심각하고, 또한 다루기 까다로운 반응이다. 신경 질환의 다면적 발현양상, 그리고 많은 임상들이 신경 질환에 대한 접근법 및 진단법에 대해 익숙하지 않기 때문에 신경계의 AEFI는 임상 백신학에서 가장 어려운 문제 중 하나이다. 게다가, 종종 그러한 문제가 중증의 중추신경계와 말초신경계 반응이라면 몇몇 환자에서 발생한 문제가 선행 백신접종과 연관이 있다고 알려진 질환들에 대한 우려를 더욱 높인다.

백신 안전성 데이터의 비교 가능성을 높이기 위해, 브라이언 협력기구 뇌척수염/ADEM 실무위원회는, 뇌염, 척수염 및 급성파종뇌척수염(ADEM)에 대한 사례정의 및 가이드라인을 개발하여, 자원 가용성이 서로 다른 연구환경, 의료진 및 의뢰서비스에 대한 접근성이 다른 여러 의료환경, 그리고 여러 다른 지역에서 사용할 수 있게 하였다.

뇌염의 추정 발생률은 일반적으로 다양하며, 연령, 인구통계, 계절, 원인물질 및 전염성 질병의 발생 여부에 따라 달라진다. 뇌염에 대한 거의 모든 이전 연구는 병원 기반으로 수행되었다. 바이러스성 뇌염의 추정 발생률은, 국가적으로 이루어진 수동적 감시연구의 경우에서는 0.08/100,000 명[1]부터 병원 기반 연구에서는 100,000 명당 1~6 건[2-4], 그리고 일부 인구기반 연구에서의 10 만명당 7.4 건에 이르기까지 다양하다. 뇌염의 발생률은 무균성 수막염보다 낮으며, 아동의 위험도는 성인보다 높다. 중증 신경학적 후유증의 치명률 및 발생률도 연구 방법 및 기저 병인학적 제재에 따라 다양하다. 신경계 후유증의 집단 기반 및 병원 기반 추정치는 100,000 건당 0.35 ~ 2.7 명 범위이고, 환자 치명률은 1~10%정도[2-5]이며, 특정 병원균들이 더 높은 수준의 치명률과 관련되어 나타난다. 예를 들어 단순헤르페스뇌염의 경우 최대 33%의 사망률과 관련이 있다는 보고가 있다[6].

급성 뇌염/골수염의 근본적인 원인은 다양하며, 그 예로는 감염성, 독성, 신생물성, 자가면역 및 대사적 병인 등이 있다[7-13]. 대부분의 뇌염 사례는 특성상 감염성으로 생각되며, 여러 바이러스, 세균, 진균 및 기생충에 기인할 수 있다[7-10]. 독성 및 대사적 병원체는 화학 뇌염[10,11]을, 그리고 신생물/종양은 신생물성 또는 신생물발달 뇌염을 유발할 수 있다[6]. 마지막으로, 다양한 자가면역 질환은 급성 뇌염으로 이어질 수 있다[10]. 예방접종, 특히 약독화 생바이러스 백신이 급성 뇌염을 유발하는 경우는 매우 드물다[14-16]. 하지만, 예방접종 도입은 여러 바이러스 및 세균 감염이 발생한 경우에서의 뇌염 합병증의 발생을 감소시키는데 도움이 되어왔다[17-20]. 그러나, 급성 뇌염 환자의 70% 이상의 경우, 입증 가능한 병인을 확인할 수 없는데[13], 이는 아마도 가능한 병인의 범위가 넓다는 점과 현재 진단 검사의 한계 때문일 것이다.

여러 가지 다른 선행 바이러스 감염이나 백신접종이 ADEM의 형태로 면역학적 반응을 야기하는 항원일 가능성이 제시된 바 있다. 홍역 바이러스, 볼거리 바이러스, 풍진 바이러스, 수두 바이러스, Epstein-Barr 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 헤르페스 바이러스, A형 간염바이러스 및 콕사키 바이러스 등의 다수의 여러 바이러스 감염증은 ADEM과 함께 발생되었다고 보고되었는데, 홍역 및 수두 바이러스의 경우 감염 1000 건당 1 건의 ADEM 발생률[21-23], 풍진 바이러스의 경우에는 감염 5000 건당 1 건의 ADEM 발생률을 보였다. 또한, 많은 박테리아 감염시 이후에 일시적으로 ADEM이 발생하였다[24,25].

일본뇌염, 황열병, 홍역, 인플루엔자, 천연두, 탄저병 등 다양한 예방접종 이후에 ADEM이 일시적으로 함께 발생하였다[21,26,27]. 그러나, 선행 백신접종과 역학적 병리학적 연관성이 입증된 경우는 샘플 광견병 백신(양/마우스 뇌로부터 유래된 백신)을 이용한 광견병 예방접종에서의 경우가 해당된다. 그러나 이들의 연관성은 최신 광견병 백신제형에서는 관찰되지 않고 있다[28].

ADEM으로 이어지는 정확한 병리생리학은 알려지지 않았지만, ADEM으로 인한 탈수초화 및 면역원성 병인을 설명하기 위한 다수의

매커니즘이 제시되어 왔다. 바이러스 또는 바이러스 산물, 또는 백신 관련 산물들은 이론적으로 수초막을 직접 손상시킬 수 있다[29]. 바이러스가 주변 수초보조세포(myelin-supporting cells)를 감염시키게 되면 바이러스만의 폴리펩타이드가 숙주 세포막 내로 삽입되고 이로 인해 감염세포의 체액성 또는 세포성 자가면역반응을 유도할 수 있다. 또는, 수초보조세포가 감염되면 불활성화되어 있던 수초 항원이 순환계로 유입되어 자가면역을 유발할 수 있다[30]. 분자모방은 바이러스나 백신의 폴리펩타이드가 중추신경계나 말초신경계와 공통 항원결정인자를 공유하는 상태를 의미하는데, 이는 원격 자가면역 반응을 초래할 수 있다 [31]. 마지막으로, 감염이나 예방접종은 면역조절 기전의 교란을 초래하여, 숙주 수초 단백질의 자가 내성을 방해할 수 있다[32].

현재까지 감시, 뇌염/척수염 및 ADEM의 특징을 정리하여 임상 시험 및 진단에서 널리 사용할 수 있도록 표준화시킨 사례정의는 개발된 바 없다. 이전 문헌에서 다양한 연구에 사용된 뇌염 관련 연구용 사례정의는 대부분 발열 또는 다른 엄중 지표가 있는 상태에서 정신 상태 변화를 입증하는 것에 중점을 두고 있다[7-13]. 미국백신손상 보상프로그램 (<http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/>)에 사용하기 위해 Ball 등이 발표한 정의[33]는 미국 질병통제예방센터(CDC)와 미국식품의약국(FDA)이 공동으로 운영하는 수동적 백신안전성 감시시스템 (VAERS)에 제출된 뇌염 의심사례보고를 평가하는데 사용되었다[34]. 이 정의는 잠재적인 사례보고들을 분류하고 누락된 정보의 주요 항목들을 확인하도록 설계되었으며, 우리가 제안하는 사례정의가 이전의 사례정의와 다른 주요 차이점은 뇌염과 ADEM에 대한 높은 등급(예, 1 등급)의 기준이 높은 특이도를 보이도록 설계되었다는 점이다. 이러한 더 높은 등급의 진단 확실성은 3차 의뢰기관이나 진단수단이 풍부한 환경에서 가장 유용할 것이다. 그러나, 더 낮은 등급의 진단 확실성도 자원이 많이 필요한 진단방법이 없더라도 충분한 특이성을 보이도록 설계되었다.

1.2. 예방접종 후 이상반응으로서의 뇌염/ADEM에 대한 사례정의 및 가이드라인 개발 방법

개관논문에 기술된 절차를 따라[35], 2003년 10월에 브라이언 협력기구 뇌염/ADEM 실무위원회가 설립되었고, 이는 공중 보건, 규제, 임상 및 학술 및 산업계의 14명의 위원으로 구성되었다. 실무위원회는 뇌염, 척수염 및 ADEM의 사례정의에 필요한 주요 임상 및 역학적 특징을 확인했다. 뇌염/ADEM의 분류에 필요한 기준의 측면은 각 지점에 대한 그룹 논의와 합의를 기반으로 결정되었으며, 이러한 결정은 가능한 발표논문 및 최초 연구논문으로부터 증거에 근거하여 내려졌다. 위원구성 및 참조군이 완료된 웹기반 설문조사 결과와 이후의 실무위원회의 논의내용은 다음 웹사이트에서 확인할 수 있다.

(http://www.brightoncollaboration.org/internet/en/index/working_groups.html)

사례정의 및 가이드라인에 관한 의사결정을 돕기 위해 코크란 연합(Cochrane Collaboration)의 검색담당자가 예방접종과 연관된 부어오름을 포함한 전반적인 국소반응에 관한 문헌을 검색하였다 (MEDLINE 1976-2004; 검색용어는 “뇌염”, “척수염”, “뇌척수염/급성 파종성”, “ADEM”, “뇌병증”, “수막뇌염”, “백신” 및 “예방접종” 등이다). 검색에는 교과서 및 임상시험계획서에 대한 리뷰들도 포함되었다. 3000건이 넘는 참고문헌들의 제목과 초록에 대한 검토를 바탕으로 220건 이상의 잠재적으로 연관성이 있는 논문들을 검토했다. 실무위원회는 각 정의에서 뇌염/ADEM에 대한 사례정의의 중심 또는 핵심으로 간주되었던 주요한 부분들을 통합하였다.

1.3. 뇌염 및 ADEM 사례정의 결정의 이론적 근거

뇌염은 뇌실질의 염증으로 정의된다. 엄밀히 말해, 뇌염은 염증, 부종 및 신경세포포식(신경세포사)의 존재가 조직병리학적 방법으로 입증되는 병리학적 진단명이다. 이는 일반적으로 염증세포의 침투 및 혈관주위 세포의 침윤과 함께 나타난다. 척수염은 척추에서의 척수

실질의 염증으로 정의된다. 뇌와 척수 둘 다를 포함하는 염증 과정은 “뇌척수염”으로 지칭될 수 있다. 기저원인과 무관하게 이러한 염증이 있다면 뇌염/척수염이 확진된 것으로 간주된다.

뇌염에 대한 이전 정의는 뇌병증 또는 전반적 뇌기능 장애에 관한 다소 구체적이지 않은 설명 때문에 그 의미에 있어 다소 한계점이 있었다. 뇌병증이라는 용어가 여러 집단과 서로 다른 맥락에서 의미론적 차이를 가질 수 있음을 실무위원회는 인정하지만, 이들의 정의를 내리기 위한 목적상, “뇌병증”이라는 용어는 의식 또는 정신 상태가 변경되는 상태를 지칭하기 위해 사용되는 반면, “뇌염”이라는 용어는 여기에서 정의하고 있는 대뇌 실질 염증의 특정 신경병리학적 상태를 지칭하기 위해 사용될 것이다. 다수의 관찰자가 의식의 전반적 손상에 대해 안정적으로 기록할 수 있는 객관적 기준을 제공하기 위해, 우리는 이러한 전반적 장애를 나타내는 구체적 기준을 제공한다. 이러한 기준에 근거하여 뇌병증 증거에 대하여 구체적으로 기록할 수 있고, 정신 상태에 대한 해석에서 관찰자간 차이를 최소화할 수 있다. 발작은 대뇌 염증 및 그로 인한 피질 자극에 기인할 수 있고, 종종 뇌염환자에게서도 나타날 수 있기 때문에[36], 의식 상실과 동반된 발작이 전체 대뇌 기능 장애의 특징으로서 포함되어 왔다.

언급된 바와 같이, 뇌염의 경우 조직병리학적 방법을 통해 실질 뇌 염증을 확인할 수 있고, 실제로 이를 통해 최종적으로 확진할 수 있다. 그러나 대부분의 경우, 그러한 조직병리학적 확진은 불가능하다. 뇌염 실무위원회는 특정 임상 및 신경진단적 방법을 통해 급성 뇌염을 확인할 수 있고, 조직 병리학적 방법이 없는 상황에서도 임상적 진단이 가능함을 인정하며, 이러한 임상적 진단에서 본 정의를 활용하는 대다수의 상황에서 사용될 것으로 예상된다.

뇌염의 임상적 진단은 염증 과정의 증거가 있는 경우 뇌 기능장애를 입증할 수 있는가에 따라 달라진다. 이러한 기능장애는 피질 장애 또는 피질하 장애(예. 심회색핵, 뇌간), 또는 양쪽 모두 장애가 있을 수 있다. 대뇌 또는 피질/피질하 기능장애의 경우 일반적으로 (a) 확산성 또는 전체 피질 기능 장애로 인한 의식의 변화 및 정신장애 또는 사람의 정상 행동의 급격한 변경을 초래하거나, (b) 국소적인 피질/피질하 기능 장애로 인한 소위 국소적 신경학적 결손, 또는 (c) 전반적인 기능장애와 국소적 결손 모두가 나타난다. 기능 및 국소 손상 모두 뇌염의 징후로서 나타난다. 국소적 신경학적 손상은 일반적으로 신경계의 특정 위치에 국한된 장애로 정의할 수 있는데 이는 일부 신경부위나 특정 기능의 신경 장애를 초래한다. 이러한 손상은 일반적으로 피질, 일반 운동, 일반 감각, 자율, 소뇌, 반사, 또는 뇌신경계 같은 주요 신경활동 범주 중 하나에 해당한다. 국소 신경학적 손상 및 대뇌 기능의 변화로서 가능한 많은 징후가 있다. 생체검사를 통해 확인된 뇌염환자에서 보여지는 특정 신경학적 징후 및 특징에 대한 데이터는 제한적이지만[37], 이러한 데이터는 신경축의 거의 모든 측면에 관한 징후가 뇌염/척수염에서도 관찰될 수 있음을 시사한다. 따라서, 실무위원회는 피질, 피질하, 운동, 감각, 소뇌 및 뇌 신경계의 기능장애에서 나타나는 다양한 징후의 종합목록을 정의 초안에서 모두 담아내는 시도를 했다. 그러나, 실무위원회는 뇌염과 관련된 소건의 상대적 민감도 및/또는 특이성을 알지 못하며, 뇌염 진단 반응에 있어서 이러한 소건이 동등한 가중치를 갖지 않을 수 있다는 것도 인정하고 있다. 또한, 정의에 제공된 목록에 반드시 포함되지는 않는 손상들도 존재할 수 있다. 이러한 예로서는 국소의 비 경련성 발작을 들 수 있다.

임상 뇌염의 두 번째 측면은 급성 염증 과정의 증거를 입증하는 것이다. 발열은 일반적으로 염증의 전반적인 지표로 간주되지만 특이적이지는 않다. 조직 병리학적 결과가 없는 경우 중추신경계(CNS) 염증의 가장 신뢰할 수 있는 지표는 뇌척수액(CSF)에 백혈구가 존재하는 백혈구 증가증(pleocytosis)이다. 또한, 신경영상(컴퓨터 단층촬영 [CT] 또는 자기공명영상 [MRI])에서 실질 염증을 암시하거나 나타내는 다양한 소견이 있으며, 뇌파검사(EEG)에서 염증성 중추신경계 과정을 암시할 수 있는 패턴과 파형이 나타날 수 있다. 위의 모든 사항이 척수염 진단에 적용될 수 있지만, 가장 큰 차이점은 척수염의 임상적 특징이 척수가 반영하는 국소 신경학적 증상을 발생시키지만, 척수염만으로는 대뇌피질에 영향을 주지 않으므로 전반적인 뇌 기능 장애는 나타나지 않는다는 점이다. 이러한 염증 지표와 관련하여 실무위원회는 기준 목록을 최대한 간결하고 구체적으로 작성하기

위해 노력하였다. 고열(브라이트 협력기구가 체온 > 38°C로 정의함 <http://www.brightoncollaboration.org/internet/en/index/definitionguideline.html>)은 특이적이지는 않지만, 염증 과정을 쉽게 측정할 수 있고 신뢰할 수 있는 지표이다. 신경계 기능 장애에 대한 다양한 추가 기준이 있는 경우, 지나치게 구체적이지는 않으면서도 뇌염 가능 환자를 구분할 수 있다. 제한적이기는 하지만 기존 데이터는 생체검사로 확인한 단순헤르페스뇌염 환자의 90% 이상이 고열과 동반됨을 시사하고 있다 [37].

위에 언급된 바와 같이, CNS 염증의 가장 신뢰할 수 있는 지표는 백혈구 증가증이다. 뇌염 진단에 있어서 절대적인 요건은 아니지만, 요추천자(LP)는 종종 자원이 부족한 의료환경 등을 비롯한 대부분의 환경에서 중추신경계 염증 유무를 평가하는 가장 실용적인 방법이다. 두개내의 고혈압과 같은 금기사항이 없는 경우, 뇌염이 의심되는 환자에 대해 LP 및 CSF 분석은 가장 유용한 진단 검사법이다. 일부 뇌염 환자들 경우에는 백혈구 증가증을 보이지 않을 것이며, 이러한 비율은 작을 것으로 예상되지만, 이러한 발생 가능성은 인지하고 있어야 한다[38]. 많은 교과서에서 백혈구 증가증을 진단하는 컷오프 값으로 백혈구세포 5 개/uL 를 사용하는데, 이는 건강한 성인과 어린이의 백혈구 정규 분포에 대한 데이터를 기반으로 한다[39-42]. 여러 연구[39-46]에 따르면, 생후 2 개월 미만 영아의 백혈구 기준치는 상당히 높다. 생후 2 개월 미만의 영아에서 백혈구 세포 15 개/uL 라는 컷오프 값은 건강한 영아 또는 중추신경계 감염이 없는 영아를 대상으로 한 여러 연구에 근거하여 선정되었다[39-42]. 이보다 더 높은 기준치를 제시한 다른 연구에서는 중추신경계 감염이 의심되는 영아에서 바이러스 원인을 배제하기 위한 PCR 또는 바이러스 분리법을 사용하지 않았다. 이러한 컷오프를 사용하여 성인의 경우 0-2%[40-42], 신생아의 경우 0-5%[39-42]의 위양성률을 추정했다. CSF 의 바이러스 감염이 확진된 어린이의 5%에서 백혈구 수가 10 개/uL 미만인 경우가 있기 때문에 컷오프 값이 높을수록 민감도가 낮아질 가능성이 높다(따라서 뇌염이든 뇌염으로 판단하지 않을 위험이 높아진다).

외상성 LP 는 CSF 채취에 사용되는 척추 바늘이 혈관 경막의 공간을 관통하여 CSF 샘플을 혈액으로 오염시킬 때 발생한다. 혈액 오염에 대한 시각적 임계값은 사용되는 대략 400 개의 적혈구 세포수(RBC)/uL 이고 이는 종종 외상성 LP 에 대한 실무적 정의로서 사용된다. 외상성 LP 는 혈액의 말초 백혈구가 CSF 로 유입될 가능성이 높아 백혈구의 존재가 척수강 내 생성으로 인한 것인지 침윤으로 인한 것인지 구별하기 어려우므로 CSF 샘플 내 백혈구(WBC) 개수 해석을 어렵게 만든다. 외상 LP 에 따른 CSF 매개변수의 여러 해석 방법이 제안되기도 하였다 [47-51]. 말초 혈구 수와 CSF RBC 를 기준으로 예상 CSF WBC 수를 추정할 수 있다. 예상 CSF WBC 수가 관찰된 수를 초과하면 실제 CSF 백혈구 증가증이 있는 것이다. 또는, 단순히 CSF 내 1:100 의 백혈구:적혈구 비율은 CSF 내 적혈구 세포수 500 개/uL 를 초과하는 뇌수막염 환자를 진단하는 데 있어 매우 민감하고 특이적이다[52].

발작 후 CSF 의 백혈구 증가에 대한 증거는 상충하지만 최근 연구에 따르면 발작의 원인이 되는 기저 질환이 이러한 환자들에서 이전에 보고된 백혈구 증가증의 원인일 가능성이 더 높다고 밝혀졌다[53]. 그러므로, 해당 하위군에서 동일한 컷오프 값이 사용되었다. 데이터에 따르면 다형핵 백혈구는 건강한 성인 CSF 의 세포 수 감별을 위한 세포 원심분리시 발견 빈도가 낮으며 적은 혈액 오염으로도 종종 발생할 수 있기 때문에 CSF 내 다형 핵 백혈구 존재 여부는 기준으로 사용되지 않았다 [54].

백혈구 증가증 이외에, CNS 염증을 의미하는 신경진단 기준이 뇌염의 지표로서 포함되었다. 여기에는 두부 CT 또는 뇌 MRI 스캐닝에서 실질 염증의 입증, 그리고 미만성 또는 국소 피질 기능장애 및 염증을 암시하는 EEG 패턴이 포함된다. 이러한 연구에서 “뇌염을 나타내는” 특징에 대한 구체적 기준은 뇌염을 나타내는 잠재적 특징들이 다양하고 뇌염을 나타내는 모든 소견을 구체적으로 기록하는 것은 실제로 가능하지 않기 때문에 의도적으로 명시하지 않고 해석의 여지를 남겨두었다. 이 정의를 이용하는 사람들은 이 기준을 적용할 때 신경방사선전문의 또는 신경과전문의와 의 상담이 권장된다.

중추 수막의 염증은 뇌염과 함께 발생하기 때문에 뇌염은 종종

뇌수막염과 함께 동반된다[1]. 그러나 임상적 관점에서 볼 때 뇌수막염의 임상적 특징(예: 후경부 경직, 음/광 공포증 등)은 대부분의 경우 중증 뇌병증 환자에서는 식별하기 어렵거나 불가능하며, 뇌병증의 임상 양상만이 가장 두드러지게 나타난다. 진단시, 실질 염증은 신경영상 또는 뇌파 영상에서 뇌수막염의 특징을 발견하는데 어려움을 주는 요소가 되고는 한다. 그러나, 뇌염 환자의 경우 무균성 수막염에 대한 기준을 충족하는 경우가 많을 수 있다. 대부분의 무균성 수막염 환자는 양호한 결과를 보이고 후유증이 거의 없지만[1], 뇌염 환자의 경우에는 중증 신경질환, 심각한 장기 신경 후유증 및 사망이 발생할 수 있다. 수막염과 실질염 모두에 대한 임상적과 진단적 증거가 있고, 환자가 뇌염 및 무균성 수막염 [55] 양쪽의 사례정의를 충족하는 경우, 이는 뇌염으로 보고해야 한다. 용어 “수막뇌염”은 문헌 및 임상에서 빈번하게 사용되며, 뇌염과 무균성 수막염의 사례정의가 모두 충족되는 경우에 허용되는 용어이다.

ADEM 은 의례적으로 감염이나 예방접종 같은 선행 면역학적 자극과 시간적으로 연관되어 발생하는 뇌염증 및 탈수초화의 단상중후군으로서 설명된다. 일반적으로 ADEM 은 (a) 세포 독성 손상보다는 탈수초화 현상이 먼저 나타나고, (b) 특정 면역원성 자극과 시간적 연관성이 있다는 점에서 급성 뇌염과 구별된다 [21,56,57].

ADEM 의 진단의 특징은 대뇌의 피질 및 심피질 백질 내에 염증과 탈수초화가 산발적, 국소적 또는 다초점(확산) 부위로 나타나는 것이다. 회복질 침범도 볼 수 있지만 (특히 시상에서) 일반적으로 백질 질환에 비해 중요하지 않은 요소이다[58]. 이들 병변은 조직병리학적으로 입증될 수 있지만, MRI 가 실제 진단시 사용되는 방법일 가능성이 훨씬 더 높고, 실제 ADEM 의 백질 병변을 구별하는 데 도움이 되는 여러 MRI 상 특징이 있다.

위에서 설명한 뇌염의 대부분의 특징과 기준은 ADEM 에 대해서도 동일하게 적용된다. 특히, ADEM 과 급성 뇌염의 임상 증상(전신 뇌기능 장애, 다발성 신경학적 소견, 수막증)은 동일할 수 있으며, 특히 질병 초기에는 임상적 근거만으로는 구별하기 어려울 수 있다는 점에 유의해야 한다[21,56]. 또한 이 두 중후군은 뇌병증 또는 국소 신경학적 손상 및 CNS 염증이 있다는 공통점으로 연결된다. 이 둘을 서로 구별하는 데 도움이 되는 주요 특징은 ADEM 에서는 급성 탈수초화가 나타난다는 점이다. 이러한 탈수초화는 주로 MRI 소견에서 나타난다. 탈수초화는 급성 바이러스성 뇌염의 경우에 확실히 나타날 수 있지만, 임상에서는 일반적으로 부종, 세포독성 변화 및 출혈이 대부분 나타나고 MRI 또한 정상일 수 있다.

ADEM 은 다발성 경화증(MS), 급성 출혈성 백혈구 뇌염, 횡단척수염, 시신경 염을 포함하는 CNS 탈수초화 질환의 연속선상으로 간주할 수 있다. 그러나 일부 ADEM 환자의 경우, 치료(예. 코르티코스테로이드)를 조기 중단하거나 감소시키면 이 증상이 재발하게 될 수 있다. 이러한 이유로, ADEM 의 단상적 성질은 치료를 받지 않거나 적절한 치료를 받는 동안 재발(3 개월 이내)하지 않는 경우로 정의된다. 치료를 중단하거나 감소하는 동안 재발한 경우 하나의 단상반응에 속하는 것으로 간주되어야 한다. 이는 코르티코스테로이드 치료를 받더라도, ADEM 의 의심 환자들 중 일부는 MS 로 진행될 수 있음을 인정하는 것이다. ADEM 으로 추정되는 경우, 초기 신경학적 증상으로부터 완전히 회복된 상황에서도, 가능하다면 3 개월 이상 추적관찰을 계속해야 한다.

그러나 ADEM 에서의 CNS 염증 표지자(예: 백혈구 증가증, 신경영상 특징, EEG 특징)는 급성 뇌염에 대해 설명한 바와 같으므로 여기에서 다시 언급되지 않는다. ADEM 환자에서는 고열이 동반되지 않는 경우가 많으며[59], 고열은 ADEM 의 염증 증거 기준이 되지 않는다는 점을 기억해야 할 필요성이 있다.

비활성과 성분 또는 생백신 접종 후 뇌척수염 또는 ADEM 또는 기타 이상반응은 일시적으로 동반되어 나타날 수 있지만 반드시 백신 접종의 결과인 것은 아니라는 점을 뇌염/ADEM 실무위원회는 인정하고 있고 또한 부모, 환자, 의료진 및 예방접종 안전성에 관심이 있는 모든 사람에게 이를 강조해야 한다. 특히, 백신 이 외의 선행 면역인자로 추정되는 사안이 많았던 것은 이전 ADEM 의 사례정의 및 분류 체계에서 중요한 측면이었다. 그러나, 본 논문의 정의 자체는 특정 노출과의 인과관계를 추론하지 않고 임상 실체를 정의하기

때문에 예방접종 후 반응이 나타날 때까지의 시간 간격은 정의 자체의 일부가 될 수 없으며 가이드라인에 기술된 대로 평가해야 한다. 개요문에서 언급한 바와 같이, 사례정의는 세 가지 다른 등급의 진단의 확실성으로 구성된다. 뇌염의 진단의 확실성 2 등급과 3 등급으로 판단하는 경로는 각각 두 가지이며, 2 등급과 3 등급은 2 등급에 필요한 CNS 염증 지표의 개수만 3 등급과 차이가 있다는 점을 기억해야 한다. 유사하게, 척수염의 2 등급과 3 등급은 척수 염증을 암시하는 지표의 수에 따라 차이가 있을 뿐이다. ADEM 1 등급으로 판단하기 위한 두 가지 경로가 있다. 또한 뇌염과 ADEM 을 구별할 수 있는 정보가 부족한 경우를 위해 3A 등급이 만들어졌다. 일반적으로, 영유아는 좀 더 나이가 많은 어린이나 성인과 동일한 수준으로 신경계가 발달하지 않기 때문에 뇌염의 다른 증상들과 뇌병증의 존재를 정의하는 데 사용되는 다양한 신경학적 기준과 실험실 기준은 서로 다르다는 점을 기억해야 할 필요가 있다 [60,61]. 만 2 세가 되면 뇌염 진단과 관련된 대부분의 신경학적 검사부위가 성숙하게 되므로 만 2 세 이후에는 이러한 신경학적 검사의 특징이 크게 변하지 않는다.

신경학적 검사, CSF 프로파일, 뇌파 및 신경영상 패턴은 출생 후 지속적으로 발달하며, 특히 생후 첫 몇 주와 몇 달 동안 가장 빠르게 변화한다. 뇌병증을 정의하는 다양한 특징은 아동의 특정 연령과 발달 정도에 따라 달라질 수 있다. 진단 확실성 1 등급은 병리학적 진단이며 연령에 관계없이 받을 수 있다. 그러나, 성인과 2 세 이상 어린이의 뇌염을 정의하는 임상, 뇌파 및 신경영상학적 특징을 포함하는 진단의 확실성 2 등급 및 3 등급에 해당하는 현재의 증례정의는 영유아, 특히 신생아의 경우 크게 다를 수 있다. 임신 후 연령과 아이의 발달 수준에 따라 나열된 기준 중 일부가 적용될 수도 있고 반대의 경우도 있다. 2 세 미만의 영유아의 경우, 연령에 맞는 기준을 사용하여 뇌병증 및 뇌염을 진단해야 한다. 가능하다면 세부 신경 소아과 전공 또는 발달 및 행동 소아과 전문 지식을 갖춘 개인이 평가하면 이러한 연령 관련 기준을 더 잘 적용하고 해석할 수 있다. 따라서, 영아 및 2 세 미만 어린이의 진단 확실성 2 등급 또는 3 등급 판단에 대한 신뢰도는 성인 및 2 세 이상 어린이의 판단 신뢰도보다 낮을 수도 있다. 그래서 2 세 미만 소아 뇌염에 대한 본 증례정의의 적용 가능성을 평가하려는 목적으로 1991 년부터 2006 년까지 뇌염/뇌병증으로 VAERS 에 접수된 2 세 이상 환자의 209 건의 보고와 2 세 미만 소아에 대한 244 건의 보고에 적용해 보았다. 그 결과, 동일하게 적용 가능하다는 것을 확인했다(데이터 미공개).

또한 정의 및 가이드라인에 나열된 임상 징후와 증상 중 일부는 주관적이고 문화적인 영향을 받을 수 있지만, 이는 표준의료에 있어서 불가피한 부분임을 인식해야 한다.

가이드라인은 데이터 수집, 분석, 발표 등 연구 수행 단계에 따라 구성되어 있다. 또한 모든 브라이언 헬력기구의 증례정의 및 가이드라인과 마찬가지로, 가이드라인의 정의에 대한 검토는 정기적으로(즉, 3~5 년마다) 또는 필요한 경우 검토 횟수가 빈번해질 계획이다.

2. 사례정의 : 뇌염 , 척수염 , ADEM¹

¹확진 사례정의의 가장 낮은 등급(즉, 3 등급, 단 3A 등급은 제외)의 진단의 확실성이 충족되고 그 상위의 진단의 확실성 등급(2 등급)의 기준을 충족한다는 증거가 있는 경우, 해당 반응은 그 상위 카테고리 분류해야 한다. 이 접근 방식은 특정 반응에 대한 최고 진단의 확실성 등급을 판단할 수 있을 때까지 계속해야 한다. 따라서 어떤 환자가 두 카테고리(뇌염과 ADEM)의 진단 기준에 모두 부합하지만 한 카테고리에서 더 높은 등급의 진단의 확실성에 도달하면 그 더 높은 등급이 우선하며, 환자는 더 높은 진단 확실성등급에 따라 분류해야 한다. 실무위원회는 이 패러다임 하에서 ADEM 이 뇌염에 비해 덜 엄격한 기준으로 더 높은 진단 확실성 등급으로 분류될 수 있음을 인정한다(예: 뇌염에 대한 1 단계 진단 확실성에는 조직병리학적 진단이 필요하지만 ADEM 1 단계에는 이를 필요로 하지 않음). 그러나 생물학적 마커가 없는 경우, ADEM 의 진단은 해당 임상적 맥락에서 관련된 신경영상 소견에 따르며, 적절한 신경영상과 질병의 단상패턴을 병행하는 방식은 임상 실체를 판단하는 최선의 표준에 가깝다. 따라서 다른 생물학적 데이터가 없는 경우 뇌염보다 ADEM 의 진단 확실성이 더 높을 수 있다. 1 등급 ADEM 과 2 등급 뇌염, 또는 2 등급 ADEM 과 3 등급 뇌염이 충족되는 경우, 선택할 수 있는 가장 좋은 카테고리는 ADEM 이다.

2.1. 뇌염

1 등급 진단의 확실성²: 뇌염

(a) 조직병리학적 방법에 의한 중추신경계 실질(±수막)의 급성 염증의 입증.

2 등급 진단의 확실성^{3,4}: 뇌염

(a) 뇌병증 (예: 우울증 또는 의식수준의 변화, 무기력 또는 24 시간 이상 지속되는 성격 변화),

그리고 다음을 포함한다.

(b) 다음 중 하나 이상 :

1. 시끄러운 소리나 고통스러운 자극에 대한 반응으로 정의되는 환경에 대한 반응의 감소 또는 결여,
2. 눈맞춤의 감소 또는 부재,
3. 외부 자극에 대한 일관성 없는 반응 또는 반응의 부재,
4. 각성 감소,
5. 의식 상실과 동반된 발작 [62].

또는

(c) 중추신경계와 관련된 국소 또는 다초점 소견. 다음 중 한 가지 이상 포함:

1. 국소 피질 징후 (실어증, 실독증, 실서증, 피질 실명 포함),
2. 뇌신경 이상⁵
3. 시야결손,
4. 원시 반사 (바빈스키 징후, 미간반사, 입술반사/흡입반사)의 존재,
5. 운동 약화 (확산성 또는 국소성; 국소성인 경우가 더 많음)⁵
6. 감각 이상 (양성 또는 음성; 감각 수준),
7. 심건반사 변화 (저반사 또는 과반사, 반사 비대칭),
8. 운동 실조증, 운동 측정장애, 소뇌 안진을 포함한 소뇌 기능 장애.

그리고 (두 경우 모두 2등급이 될 수 있음)

(d) 다음 CNS 염증 지표 중 2가지 이상⁶:

1. 고열(체온 > 38 °C),
2. CSF 백혈구 증가증 (2개월령 이상의 아동에서 > 5 WBC/mm³; 2개월령 미만의 아동에서 > 15 WBC/mm³),
3. 뇌염과 일치하는 EEG 소견⁷
4. 뇌염과 일치하는 신경영상.⁸

2뇌염/ADEM 실무 위원회는 대부분의 경우 조직 병리학적 검사가 진단 방법으로 실용적이지 않다는 점을 인식하고 있으며, 특히 개발도상국에서는 이러한 경우가 더 많을 수 있다. 그러나 뇌 염증의 조직병리학적 소견은 여전히 뇌염 진단의 '최선의 표준'이며, 따라서 실무위원회는 이를 뇌염 1등급으로 정의했다.

3 진단 확실성 2등급 및 3등급은 성인과 2세 이상의 어린이를 위해 특별히 설계되었다. 2세 미만의 어린이(특히 생후6개월 미만의 어린이)의 경우 신경계와 신경학적 검사 결과는 매우 유용적이다(특히 생후 28일 된 어린이에게 정상인 것이 2개월 된 어린이에게 반드시 정상인 것은 아니다). 영유아의 뇌병증 및 신경학적 손상에 대한 평가는 아이의 연령과 발달 수준을 고려하여 연령에 적합한 방식으로 이루어져야 한다.

4 각 등급의 기준(a + b + d) 또는 (c + d) 이 충족되고, 배제기준에 해당되지 않는 경우 뇌염 2등급 또는 3등급이 충족된다.

5 2년 기준과 5년 기준만이 모든 연령대에 적용될 수 있고, 기타 국소/다초점 신경학적 징후에 대한 기타 기준들은 연령에 따라 달라지고 전체 연령대 적용은 어렵다.

6 2등급의 진단의 확실성은 나열된 염증에 대한 기준 중 최소 2가지를 충족해야 하고, 3등급은 1가지 기준만 충족하면 된다는 점을 기억해야 한다. 이는 일부 뇌염 환자의 경우 나열된 모든 기준에 해당되지 않거나 해당 데이터를 사용할 수 없는 경우가 있다는 점을 고려한 것이다. 따라서, 뇌염은 임상적으로 진단할 수 있지만, 충분한 기준이 존재하는 경우보다 진단의 확실성이 떨어질 수 있다. 7 뇌염과 일치하는 뇌파검사 (EEG) 소견. 뇌염과 일치하는 EEG 소견은 다음과 같다: 확산성 또는 다초점의 비특이적 (비생리학적) 배경 둔화 그리고 주기적 방전 또는 기타 뇌파학적 이상은 가변적 이다.

8 뇌염과 일치하는 신경영상 소견: 뇌염과 일치하는 신경영상 소견의 예로서는 저밀도 부위를 보여주는 두부 컴퓨터 단층촬영(CT); 뇌수막 및 실질 염증을

3 등급 진단의 확실성^{3,4}: 뇌염

(a) 뇌병증 (예: 우울증 또는 의식수준의 변화, 무기력 또는 24 시간 이상 지속되는 성격 변화),

그리고 다음을 포함한다.

(b) 다음 중 하나 이상 :

1. 시끄러운 소리나 고통스러운 자극에 대한 반응으로 정의되는 환경에 대한 반응의 감소 또는 결여.
2. 눈맞춤의 감소 또는 부재,
3. 외부 자극에 대한 일관성 없는 반응 또는 부재,
4. 각성 감소, 또는
5. 의식 상실과 동반된 발작 [62].

또는

(c) 중추신경계와 관련된 확산성 또는 다초점 소견. 다음 중 한 가지 이상 포함:

1. 국소 피질 징후 (실어증, 실독증, 실서증, 피질 실명 포함),
2. 뇌신경 이상,⁵
3. 시야결손,
4. 원시 반사(바빈스키 징후, 미간반사, 입술반사/흡입반사)의 존재,
5. 운동 약화 (확산성 또는 국소성; 국소성인 경우가 더 많음),⁵
6. 감각 이상 (양성 또는 음성; 감각 수준),
7. 심건반사 변화 (저반사 또는 과반사, 반사 비대칭), 또는
8. 운동 실조증, 운동 측정장애, 소뇌 안진을 포함한 소뇌 기능 장애

그리고 (두 경우 모두 3등급이 될 수 있음)

(d) 다음 CNS 염증 지표 중 1 가지⁶:

1. 고열(체온 > 38 °C),
2. CSF 백혈구 증가증 (2개월령 미만의 아동에서(> 5 WBC/mm³; 2개월령 미만의 아동에서 > 15 WBC/mm³)
3. 뇌염과 일치하는 EEG 소견⁷ 또는
4. 뇌염과 일치하는 신경영상.⁸

3A 등급 진단의 확실성^{5,9}

(a) 환자를 급성 뇌염 또는 ADEM 으로 구분할 수 있는 정보가 충분하지 않음, 증례를 명확하게 분류 할 수 없음.

2 등급 및 3 등급 진단의 확실성 제외기준

(a) 다른 질병 진단명 있음.¹⁰

2.2. 척수염

1 등급 진단의 확실성 : 척수염

(a) 조직병리학적 방법에 의한 급성 척수 염증 (±수막)의 입증.

2 등급 진단의 확실성¹¹: 척수염

(a) 척수병증 (상부 및/또는 하부 운동 뉴런 약화, 감각 수준, 장 및/또는 방광 기능 장애, 발기 부전 기능 장애 등 척수로 인한 감각, 운동 또는 자율 기능 장애).

나타내는 뇌수막 및 실질 조영증강 또는 회백질 조영증강 영상; 확산 또는 다초점 신호 영역이 나타나는 뇌/척추 자기공명영상(MR)에서 염증 또는 탈수조화를 시사하는 T2 강조, 확산 강조 영상 또는 유체 감쇠 역전 회복(FLAIR) 시퀀스 등이 있다.

⁹ 특정 상황에서, 급성 뇌염 및 ADEM을 확실하게 구별하는데 정보가 불충분할 수 있고 그러한 경우에, 3A등급의 진단의 확실성으로 지정해야 한다. 그리고 환자의 추가적 분류를 위한 추가 정보를 획득하기 위해 모든 시도를 해야 한다.

¹⁰ 예를 들어, 신생물, 독성/대사성 뇌병증, 혈관 장애, 외상 등

¹¹ 각 등급의 기준(a + b + d) 또는 (c + d) 이 충족되고, 배제기준에 해당되지 않는 경우 척수염 2등급 또는 3등급이 충족된다.

그리고

(b) 다음 척수염증 압시 지표들 중 두 가지 이상¹²:

1. 고열(체온 > 38 °C)
2. CSF 백혈구 증가증 (2 개월령 미만의 아동에서(> 5 WBC/mm³; 2 개월령 미만의 아동에서 > 15WBC/mm³).
3. 급성 염증(±수막) 또는 척수의 탈수초화를 입증하는 신경영상 소견.

3 등급 진단의 확실성¹¹: 척수염

(a) 척수병증 (상부 및/또는 하부 운동 뉴런 약화, 감각 수준, 장 및/또는 방광 기능 장애, 발기 부전 기능 장애 등 척수로 인한 감각, 운동 또는 자율 기능 장애).

그리고

(b) 척수 염증을 압시하는 다음 지표 중 하나¹²:

1. 고열(체온 > 38 °C)
2. CSF 다세포증 (2 개월령 미만 아동에서 > 5 WBC/mm³; 2 개월령 미만 아동에서 > 15WBC/mm³),
3. 급성 염증(±수막) 또는 척수의 탈수초화를 입증하는 신경영상 소견.

2 등급 및 3 등급 진단의 확실성 예외기준

(a) 다른 질병 진단명 있음¹⁰. 어떤 카테고리에서든 뇌염과 골수염의 기준을 모두 충족하는 경우 뇌척수염으로 분류된다.

2.3. ADEM

1 등급 진단의 확실성¹³: ADEM

(a) 조직병리학적 방법에 의한 확산성 또는 다초점성 탈수초화 부분 입증.

또는

(b) 중추신경계와 관련된 확산성 또는 다초점 소견. 다음 중 한 가지 이상 포함:

1. 뇌병증 (뇌염 및 뇌병증에 대한 구체적인 사항은 증례정의 참조),
2. 국소 피질 징후 (실어증, 실독증, 실서증, 피질 실명 포함),
3. 뇌신경 이상,
4. 시야결손,
5. 원시 반사(바빈스키 징후, 미간반사, 입술반사/흡입반사)의 존재,
6. 운동 약화 (확산성 또는 국소성; 국소성인 경우가 더 많음),
7. 감각 이상 (양성 또는 음성; 감각 수준),
8. 심전율 변화 (저반사 또는 과반사, 반사의 비대칭), 또는
9. 운동 실조증, 운동 측정장애, 소뇌 안진을 포함한 소뇌 기능 장애,

그리고

(c) T2 가중, 확산 가중(DWI) 또는 유체 감쇠 역전 회복(FLAIR) 시퀀스에서 확산 또는 다초점 백질 병변을 나타내는 자기공명영상(MRI) 소견(T1 시퀀스에서 소가돌리늄 강화),

그리고

(d) 질병에 대한 단상적 패턴(즉, 증상이 정점을 찍은 후 최소 3 개월

¹² 2등급의 진단 확실성은 염증에 대한 기준 중 최소 2가지를 충족해야 하고, 3등급은 1가지 기준만 충족하면 된다는 점을 기억해야 한다. 이는 일부 척수염의 경우 나열된 모든 기준에 해당되지 않거나 해당 데이터를 사용할 수 없는 경우가 있다는 점을 고려한 것이다. 따라서 뇌염은 임상적으로 진단할 수 있지만 충분한 기준이 있는 존재하는 경우보다 진단의 확실성이 떨어질 수 있다.

¹³ ADEM의 1등급은 기준 (a)가 충족되거나 기준 (b + c + d)가 충족되고 배제기준에 해당되지 않는 경우이다.

이내에 재발하지 않음^{14, 15, 16}).

2 등급 진단의 확실성^{3,17}: ADEM

(a) 중추신경계와 관련된 확산성 또는 다초점 소견. 다음 중 한 가지 이상 포함:

10. 뇌병증(뇌염 및 뇌병증에 대한 구체적인 사항은 증례정의 참조),
11. 국소 피질 징후 (다음에 포함하나 이에 국한되지 않음: 실어증, 무력증, 무력증, 피질 실명),
12. 뇌신경 이상,
13. 시야결손,
14. 원시 반사(바빈스키 징후, 미간반사, 입술반사/흡입반사)의 존재,
15. 운동 약화 (확산성 또는 국소성; 국소성인 경우가 더 많음),
16. 감각 이상 (양성 또는 음성; 감각 수준),
17. 알더데프트텐던반사 (저반사, 반사의 비대칭), 또는
18. 운동 실조증, 운동 측정장애, 소뇌 안진을 포함한 소뇌 기능 장애,

그리고

(b) T2 가중, 확산 가중(DWI) 또는 유체 감쇠 역전 복구(FLAIR) 시퀀스에서 확산 또는 다초점 백질 병변을 나타내는 자기공명영상(MRI) 소견(T1 시퀀스에서 소가돌리늄 강화),

그리고

(c) 증상이 정점에 도달한 후 최소 3 개월 이내에 재발하지 않았음을 입증할 수 있는 충분한 추적 관찰 기간이 확보되지 않았음.^{14,15,16}

3 등급 진단의 확실성³: ADEM

(a) 중추신경계와 관련된 확산성 또는 다초점 소견. 다음 중 한 가지 이상 포함:

19. 뇌병증 (뇌염 및 뇌병증에 대한 구체적인 사항은 증례정의 참조),
20. 국소 피질 징후 (다음에 포함하나 이에 국한되지 않음: 실어증, 무력증, 무력증, 피질 실명),
21. 뇌신경 이상,
22. 시야결손,
23. 원시 반사(바빈스키 징후, 미간반사, 입술반사/흡입반사)의 존재,
24. 운동 약화 (확산성 또는 국소성; 국소성인 경우가 더 많음),
25. 감각 이상 (양성 또는 음성; 감각 수준),
26. 알더데프트텐던반사 (저반사, 반사의 비대칭), 또는

¹⁴ 재발하지 않는지 여부는 장기적인 추적조사 평가를 통해서만 확인될 수 있다. 첫 번째 에피소드의 3개월 기간 내에 신경 증상의 재발이 없는 경우 단상성 질환으로 간주될 것이다. 그러나, 일정 비율의 환자들은 나중에 다발성 경화증으로 분류될 가능성이 높다. 진단의 확실성은 추적조사 중 질병 재발이 없었던 기간과의 직접적 상관관계에 따라 증가된다.

¹⁵ 증상 최정점은 임상증상이 임상적으로 최약이라고 느껴지는 시점으로 정의된다. 이 최정점은 환자별로 의사가 정의하고 식별해야 하며 질병 발병과 증상 최정점 사이의 간격을 기록해야 한다.

¹⁶ ADEM이 재발이 없고 단상적 특징이 있다는 점은 ADEM을 다발성 경화증으로부터 구별하는 데 유용한 특징이다. 그러나, 일부 기관에서는 MS와 별개의 병리생리학적 실체를 나타낼 수 있는 "재발성 ADEM"의 실체를 인정하는 경우도 있다. 그러나 실무위원회는 3개월 간격의 질병 재발이 MS를 나타낼 가능성이 더 높고, 이 정의의 적용 목적상, 이러한 재발은 MS로 간주되며, 따라서 ADEM의 "사례가 아니다"라고 결정하였다. 추가적으로, MS병력이 있는 사람에게서 급성 탈수초화 질환이 발생하는 경우 ADEM 또는 MS의 악화로 분류하기 어려울 수 있지만, 대부분의 기관은 그러한 구분이 불안전하고 불확실할 수 있다는 점을 이해하며, 이러한 반응을 MS 악화로 분류될 가능성이 높다.

¹⁷ ADEM의 1등급은 기준 (a + b + c)이 충족되고 배제기준에 해당되지 않는 경우이다.

27. 운동 실조증, 운동 측정장애, 소뇌 안진을 포함한 소뇌 기능 장애,

3A 등급 5.9

- 환자를 급성 뇌염 또는 ADEM 으로 구분할 수 있는 정보가 충분하지 않음, 증례를 명확하게 분류 할 수 없음.

모든 등급의 진단의 확실성 제외 기준

- 명확한 기타 급성 감염성 또는 기타 질병 진단명이 있는 경우,
- 증상이 정점에 도달한 후 3개월간의 임상적으로 호전된 후 어느 시점에서든 질병의 재발, 또는
- 알려진 경우, MRI 소견 또는 조직병리학적 데이터가 ADEM 진단과 불일치하는 경우.

3. 예방접종 후 이상반응으로서 뇌염/급성 파종성의 데이터 수집, 분석 및 발표 가이드라인

뇌염/ADEM 실무위원회는 뇌척수염/ADEM 에 대한 정보의 의미있고 표준화된 수집, 분석 및 발표를 위하여 다음 가이드라인을 추천하도록 합의하였다¹⁸. 그러나, 실무위원회는 모든 환경에 전체 가이드라인을 적용하는 것이 가능하지는 않을 수 있음을 인정하였다. 정보의 가용성은 자원, 지역, 정보의 출처가 전향적으로 설계된 임상 시험인지, 시판 후 감시 또는 역학 연구인지 또는 개별 증례 보고서인지에 따라 달라질 수 있다. 또한, 개요논문에서 자세히 설명되어 있는 바와 같이[35], 이 가이드라인은 실무위원회가 지침의 목적으로만 개발하였으며, 데이터 수집, 분석 및 발표시 필수 요건으로 요구되지는 않는다.

3.1. 데이터 수집

이 가이드라인은 뇌염/ADEM 데이터를 비교 가능하게 하기 위한 바람직한 데이터 수집 표준이고, 특정 연구 질문 및 환경에 대해 수집 데이터에 추가하여 사용할 것이 권장된다. 이 가이드라인은 뇌염/ADEM 을 감시시스템 또는 연구 모니터링 기관에 1 차적으로 보고하도록 돕기 위한 것은 아니다. 이 데이터 수집 가이드라인에 기반하여 데이터 수집 도구를 개발하는 연구자는 증례의 기준도 참조할 필요가 있는데 이는 본 가이드라인에서는 다루지 않는다.

아래의 가이드라인 2, 4, 10, 11, 15, 17-21 은 의약품국제협력조화회의 (ICH)의 일반의약품 안전성 가이드라인에 명시된 이상반응 정보 수집시 데이터 요소들과 국제의학기구협회 (CIOMS) 약물 이상반응 보고서식을 다루기 위해 개발되었다 [63,64]. 이 데이터 요소에는 확인가능한 보고자 및 환자, 하나 이상의 이전 예방접종 및 이상반응으로서의 뇌염/ADEM 에 대한 상세한 설명이 포함된다. 이들 요소들을 AEFI로서 더 종합적으로 이해할 수 있도록 하기 위한 추가정보 수집을 돕고자 추가 가이드라인이 개발되었다.

3.1.1. 정보 출처/보고자

모든 환자 및/또는 모든 연구 참여자에 대해, 해당여부에 따라서 다음 정보를 기록해야 한다:

- 보고 날짜
- 국가별 보호법에 따라 반응을 보고, 진단 및/또는 관찰한 사람의 이름과 연락처,
- 환자와의 관계 (예. 접촉시행자 [임상의, 간호사], 가족 구성원 [관계 표시], 기타).

3.1.2. 백신/대조군

모든 환자 및/또는 모든 연구 참여자에 대해, 해당여부에 따라서 다음 정보를 기록해야 한다:

¹⁸ 본문에서 달리 명시되지 않는 한, 뇌염이라는 용어는 급성 뇌염 및/또는 척수염 둘 다를 지칭할 것이고 척수염, ADEM 이라는 용어는 횡단척수염 동반 ADEM 또는 횡단척수염이 동반되지 않은 ADEM 의 경우를 지칭할 것이다.

3.1.2.1. 인구 통계학적 정보

- 환자/연구 참여자 식별자 (예. 성과 이름 각각의 첫번째 글자), 또는 코드 (또는 국가별 데이터 보호법에 명시된 방식을 따름).
- 생년월일, 연령, 성별, 인종/민족 (해당되는 경우).
- 영아의 경우: 임신 연령 및 출생 체중.

3.1.2.2. 임상 및 예방접종력

- 뇌염을 AEFI 로서 평가하는 데 영향을 미칠 수 있는 모든 예방접종 이전의 병력 (특히, 기존 신경 질환).
- 예방접종 전, 접종 중 또는 접종 후에 어떠한 투여경로로 투여한 모든 약물, 생물학적 제제, 처방 및 비처방 약물 또는 반감기가 긴 치료(예: 면역글로불린 및 수혈, AEFI 치료를 위해 특별히 투여한 약물). 어떤 약물이 반응을 치료하기 위해 투여되었는지도 표시한다. 또한 이상반응과 관련하여 약물을 투여한 구체적인 시기를 기록한다.
- 예방접종력 (예: 이전 예방접종 기록 뿐만 아니라 예방접종 이후의 모든 이상반응을 표기), 특히 예방접종 이전이나 또는 그 이전의 예방접종 이후 유사한 반응이 있었는지를 기록.

3.1.3. 예방접종의 세부정보

모든 환자 및/또는 모든 연구 참여자에 대해, 해당되는 대로 다음 정보를 기록해야 한다:

- 예방접종 날짜 및 시간.
- 백신에 대한 설명 (백신의 명칭, 제조사, 로트 번호, 용량, 부피 [예. 0.25mL, 0.5 ml 등] 및 투여 횟수)
- 백신접종이 실시된 지리적 위치 (예. 국가 및 시/도, 해당하는 경우).
- 투여경로 및 투여방법 (예. 경구, 근육내, 피내, 피하, 및 무바늘 또는 다른 주사 장치). 바늘 길이/굵기 및 투여 기기의 유형 포함.
- 주사의 경우, 해부학적 부위 (왼쪽 또는 오른쪽 포함) 및 각 주입의 정확한 위치 (예. 백신 A 는 좌측대퇴부 주변, 백신 B 는 좌측 삼각근).

3.1.4. 이상반응

모든 환자 및/또는 모든 연구 참여자에 대해, 해당되는 대로 다음 정보를 기록해야 한다:

- 어느 한 등급의 진단의 확실성을 보이는 모든 환자와 증거가 불충분한 상태로 보고된 반응에 대하여, 증례정의에 해당된다고 판단했던 기준 및 뇌염/ ADEM 을 의미하는 기타 징후나 증상을 기록해야 한다. 구체적으로, 임상 징후 및 과정에 대한 설명으로, 다음 사항을 자세히 기록한다:
 - 뇌염/ADEM 환자의 분류에 영향을 미친 신경영상 또는 조직병리학적 특징 및/또는 중추신경계와 관련된 구체적인 임상 소견
 - 정신 상태 변화, 발작, 운동실조 등과 같은 다수의 신경학적 반응 현상이 서로 다른 시간에 발생하는 경우, 초기 신경학적 발견은 뇌염/ADEM 증례정의 기준을 처음으로 만족시킨 초기 신경학적 소견과 이후 신경학적 징후를 기록. 이상적으로는 각각의 시작 및 종료 날짜를 함께 기록.
 - 뇌병증 발병의 특징(급성 [예. 수분 수시간에서 수시간 또는 수일에 걸친 발달], 아급성 [예. 수시간 수일에서 수일 수주에 걸쳐 발달]).
 - 임상적 최정점에서의 의식 수준. 이는 글래스고 혼수 척도 [5 세 미만 아동의 경우 연령에 맞는 소아 혼수 척도]를 사용하여 기록할 수 있다 (부록 A.1 참조).
 - 추가 신경학적 징후에 대한 구체적 설명 (예. 운동실조, 발작, 운동장애).
 - 모든 신경영상 검사 결과 (예. 컴퓨터 단층촬영 [CT] 또는 자기공명영상[MRI]), 검사날짜 포함. [ADEM 의 백질 병변을 구분하는 데 도움이 되는 여러 MRI 특징이 있다.

부록 A.2 참조].

- 추가 전기진단 검사 결과 (예. 뇌파검사[EEG], 근전도/신경전도 속도 검사 [EMG/NCS]) 검사날짜 포함).
- 백혈구 수(WBC, 세포수/mm³), 적혈구수(RBC, 세포수/mm³), 감별 백혈구 세포수(해당시), 단백질 농도(mg/dL), 포도당 농도(mg/dL), 동반 혈청 포도당 농도(mg/dL)를 포함한 뇌척수액(CSF) 검사 결과 및 검사 날짜.
- 뇌염/ADEM 이외의 뇌병증/척수병증의 병인을 확인하는 데 유용할 수 있는 추가 실험실 검사 결과 (부록 A.6 참조).

(16) 기록된 반응 이외에 동시에 나타난 징후, 증상, 및 질환.

(17) 다음에 해당하는 날짜 및 시간

- 발병¹⁹
- 첫 번째 관찰¹⁹
- 진단²⁰
- 제 1 전구 증상 및 제 1 신경학적 증상 날짜
- 모든 CT, MRI, EEG, EMG/NCS, CSF 검사.

(18) 측정 방법 (각 검사환경에 적용 가능)

- A. 가능하면 신경과 상담을 받아야 한다. 아래 19B에 열거된 점수 이외에, 신경학적 검사결과에 대한 상세한 기록.
- B. 다음 모든 해당 매개변수를 사용하여 신경학적 상태기록
 - 글래스고 혼수 척도/소아 혼수 척도 (부록 A.1 참조)
 - 미니 정신 상태 검사 (해당시) (부록 A.3 참조)
 - 바르텔 지수 (부록 A.4 참조)
 - 수정 랭킨 기능 점수 (부록 A.5 참조)
 - 신경학적 검사 기록 (신경과 상담 기록)

(19) 측정 빈도

- A. 다음과 같은 간격의 신경학적 검사.
 - 의료진의 처음 관찰시
 - 임상적 최정점²¹
 - 임상 종료까지의 모든 후속 시점에서 신경학적 상태의 유의한 변화시 (회복, 사망 또는 추적관찰의 종료), 가능하다면 적어도 1 주 간격
 - 추가 측정은 임상 과정에 따라 결정된다.
- B. 아래 시점에 신경학적 지수 검사결과 보고
 - 의료진의 처음 관찰시
 - 입원 첫 주 동안 매일 그리고 입원기간이 1 주 미만인 경우에도 매일
 - 입원 첫 주 후 여전히 입원한 경우에는 3 일마다,
 - 급성 치료 후 퇴원시
 - 급성 치료 후 퇴원으로부터 3 ~ 6 개월 동안 1 개월 마다 (집으로 돌아온 경우 또는 의료 시설에서 보조를 받는 경우에 해당).

(20) 모니터링 기간: 뇌염 또는 ADEM 환자의 최종 결과는 다양하다. 모니터링 기간은 명백한 단기 및 장기 이환을 및 사망률, 초기 신경질환의 중증도 및 장기 모니터링의 현실적 가능성을 포함한 여러 요인에 따라 달라진다.

3.1.4.1. 뇌염 뇌염 발병 환자의 최종결과는 완전 회복에서 지속적인 혼수상태 및 사망에 이르기까지 광범위할 수 있다. 일부 뇌염환자들은 수개월, 수년 또는 무기한 지속되는 지속적인 신경학적, 기능적 및 인지적 후유증을 경험하게 될 것이다. 이상적으로, 사망할

¹⁹ 발병 날짜 및/또는 시간은 예방접종 후 환자 또는 대리인이 스스로 보고하거나 의료진의 문서 또는 관찰을 통해 신경계 질환을 암시하는 징후 또는 증상이 처음 경험 및/또는 설명된 시점으로 정의된다. 발병 날짜/시간은 진단 날짜보다 유효성이 떨어질 수 있다.

²⁰ 발병 진단일은 반응이 증례정의에 부합하는 날로서 연구 담당자 또는 의료 전문가가 판단한다.

²¹ 임상적 최정점은 임상증상이 임상적 효과가 전무한 시점으로 정의된다. 이 최정점은 환자별로 의사가 정의하고 식별해야 하며 질병 발병과 증상 최정점 사이의 간격을 기록해야 한다.

때까지 (급성인 경우) 또는 완전히 회복될 때까지 환자에게 대한 추적관찰을 실시해야 한다. 손상이 회복되지 않고 지속되는 사람들의 경우, 장기간 모니터링은 현실적이지 않거나 불가능할 수 있으며, 가능한 오랫동안 모니터링해야 하고, 추적관찰에서 놓친 경우에는 감시 기간 동안의 기록을 문서화해야 한다.

3.1.4.2. ADEM. ADEM 이 단상 질병으로 정의됨에 따라, 단상특징이 질병으로 진행될 가능성은 모니터링 기간과 직접적인 상관관계가 있다. ADEM 에 대한 1 등급 진단 기준을 충족하기 위해서는 임상적 정점 이후 최소 3 개월 동안 모니터링을 실시해야 한다. 그러나 가능하다면 더 긴 기간 동안 모니터링을 실시해야 한다. 3 개월 이상 모니터링이 불가능한 환자는 2 등급 또는 3 등급으로만 분류할 수 있다.

(21) 뇌염/ADEM 의 결과 및 예방접종으로부터의 시간과 신경증후군 발달의 시간별 진행과정 (최종 결과 또는 최종 관찰 날짜 포함). 다음과 같은 권장 용어를 사용하여 결과에 대한 다음의 상세 정보:

- A. 신경적/기능적 결과
 - 회복, 후유증 없음, 질병전 베이스라인 상태로 회복.
 - 회복됨, 최종 추적관찰시 신경학적 후유증 있음.
 - 사망
 - 결과를 알 수 없음
 - 다른 결과 (설명)
- B. 퇴원
 - 집으로 퇴원, 독립된 생활
 - 집으로 퇴원, 가족에 의존하는 생활
 - 집 이외의 발병전 거주지로 퇴원 (요양원, 전문시설 등), 독립적인 생활 또는 발병전 베이스라인 상태
 - 보조 시설 또는 재활시설로 퇴원
 - 사망
 - 퇴원여부 알 수 없음
 - 기타 퇴원 (설명).
- C. 치료
 - 치료 (항바이러스제, 코르티코스테로이드, 정맥내 면역 글로불린, 혈장분리 교환술 등)
 - 치료하지 않음.

3.1.5. 기타

- (22) 임상시험에서 미리 지정된 이상반응으로서 뇌염을 감시하는 기간은 어느 정도 임의적이며 다음 사항에 따라 달라진다.
 - 백신의 생물학적 특성 (예. 약독화 생백신 대 비활성화 성분 백신)
 - 백신이 표적으로 하는 질병의 생물학적 특성
 - 급성 뇌염과 ADEM 둘 다의 패턴을 포함한 생물학적 특성
 - 이전 임상시험에서 확인됨 (예. 초기 단계 시험)
 - 백신의 생물학적 특성.

(23) 검증된 신경학적 지수 사용법 및 신경학적 검사법 기록을 포함한 데이터 수집 방법은 가능한 한 연구집단 내외 연구 집단 사이에서 일관성을 유지해야 한다.

(24) 환자의 추적조사는 가이드라인 1-21 에 설명된 바와 같이 정보를 확인하고 완료하는 것을 목표로 해야한다.

3.2. 데이터 분석

이 가이드라인은 예방접종 후 뇌염/ADEM 에 대한 데이터를

분석할 때 데이터를 서로 비교 가능하도록 하는 좋은 표준이다. 특정 연구 질문 및 환경에 맞게 분석데이터에 추가할 것을 권장한다.

- (25) 보고된 반응은 다음 다섯 가지 카테고리 중 하나로 분류되어야 한다. 증례정의에 명시된 바와 같이 진단의 확실성의 3 가지 등급에 따라 증례정의를 충족하는 반응을 분류해야 한다. 사례정의의 충족하지 않는 반응은 분석을 위해 추가 카테고리로 분류되어야 한다. 가능한 최고 등급에 해당되는지를 확인해야 한다. 예를 들어 2 등급이 충족되는 경우 1 등급도 충족되는지 확인한다.

5 가지 카테고리의 반응 분류
반응이 사례정의의 충족한다.
*하위 카테고리*와 *주요 카테고리*

- (1) 1 등급: 뇌염/척수염 또는 ADEM 에 대한 사례정의에 명시된 기준.
(2) 2 등급: 뇌염/척수염 또는 ADEM 에 대한 사례정의에 명시된 기준.
(3) 3 등급: 뇌염/척수염 또는 ADEM 에 대한 사례정의에 명시된 기준.
• 3 A 등급: 3 등급 /뇌염/척수염과 3 등급 ADEM 을 구별하기에 충분하지 않은 데이터가 제공됨.

반응이 사례정의의 충족하지 않음
분석에 대한 추가 카테고리

- (4) 뇌염/ADEM 의 사례정의의 충족시키기에 증거가 충분하지 않게 보고된 반응.^{22, 23}
(5) 뇌염/ADEM 의 사례가 아님.²⁴
• 적절한 카테고리를 결정하기 위해 사용자는 먼저 보고된 반응이 적용 가능한 가장 낮은 진단의 확실성 수준(즉, 3A 등급)의 기준을 충족하는지 여부를 확인해야 한다. 3 등급 뇌염/척수염과 3 등급 ADEM 을 구분할 수 있는 충분한 데이터가 제공된 경우, 구분 카테고리를 평가해야 한다. 그리고 진단 확실성의 다음 상위 수준(2 등급)의 기준을 충족한다는 증거가 있는 경우, 해당 반응은 그 상위 카테고리로 분류해야 한다. 이 접근법은 해당 반응에 대한 최고 등급의 진단의 확실성을 결정할 수 있을 때까지 지속되어야 한다. 가장 낮은 등급의 사례정의도 충족되지 않는 경우, 동일하게 해당 상위 등급의 진단 확실성 중 하나도 충족되지 않는 것으로 판단하고 이에 대한 반응을 4 등급 또는 5 등급으로 분류한다.
• 어떤 반응이 뇌염/척수염과 ADEM 모두에 대한 진단 기준(3A 등급 이상)을 충족하지만 둘 중 하나에 대한 진단의 확실성이 더 높은 경우, 그 더 높은 수준의 진단의 확실성이 우선하며, 그 반응은 이 더 높은 수준의 진단 확실성에 따라 분류되어야 한다.
• 임상적 또는 진단적으로 뇌수막염 및 실질 염증의 증거가 있고 뇌염과 무균성 뇌수막염[55] 사례정의의 모두 충족하는 경우 뇌염으로 분류해야 한다.

- (26) 예방접종과 뇌염/ADEM 발병¹⁹ 사이의 간격은 예방접종일과 발병 날짜/시간, 또는 첫 관찰¹⁹ 또는 진단²⁰ 중 정보가 있는 날짜를 기준으로 결정해야 한다. 어떤 날짜를 사용하든

22 반응에 대한 근거가 불충분하여 어떤 수준의 진단의 확실성으로도 분류할 수 없는 경우(예: 정보 누락으로 인해), 해당 반응은 "증례정의에 부합하는 증거가 충분하지 않게 보고된 뇌염/ADEM"으로 분류해야 한다. 어떤 증거가 누락되었는지 명시해야 한다.

23 조사 결과 필수 기준에 대한 음성 소견이 있거나 배제 기준에 해당하는 경우 해당 반응은 증례정의에 부합하지 않다고 판단한다. 이러한 반응은 각각 "뇌염/ADEM 사례가 아님"으로 분류해야 한다.

24 예를 들어, 2000명의 연구 참여자 중 총 10건의 뇌염/ADEM 환자가 있다.

시험집단 내 또는 시험집단 간에 일관되게 사용해야 한다. 환자 수가 제한적인 경우, 각 환자에 대해 정확한 시간 경과를 평가해야 한다. 대규모 환자집단 또는 데이터 세트의 경우, 총 대상자 수 대비 총 뇌염/ADEM 발병자 수를 보고해야 한다. 모든 시간간격은 날짜별로 분석하고 분류화해야 한다(예: 예방접종 후 X 일의 분자/분모 [%]).

- (27) 개별 사례 요약 또는 사례 보고서는 소수의 뇌염/ADEM 환자 각각에 대한 이상적인 평가 방법이다.
(28) 환자들 간에 다음 시간 간격을 비교해야 한다 (평균, 중앙값 및 범위 사용):
• 예방접종과 전구증상 발병 사이의 간격 (일)
• 예방접종과 신경학적 징후 발병 사이의 간격 (일)
• 신경학적 징후의 발병과 임상 정점(연구자가 판단) 사이의 간격(일)
• 글래스고 혼수 척도 점수가 10 미만 일수
• 신경학적 징후의 발병과 CSF 수집 사이의 간격 (다중 CSF 표본이 수집된 경우 모든 해당 간격을 기록).
(29) 뇌염/ADEM 의 사례보고서에서 분석할 가장 중요한 항목에는 다음과 같은 내용 등이 포함된다.
• 발병일(아는 경우)¹⁹이나 최초 관찰일¹⁹ 또는 진단일과 최종 추적관찰 간 간격 (평균, 중앙값, 범위)
• 다음 시점을 포함한 지정 시간간격에서 신경학적 지수 점수 (부록 A) (평균, 중앙값, 범위)
◦ 발병일
◦ 임상적 최정점
◦ 입원기간 1 주 미만인 경우 1 일에서 7 일차
◦ 급성 치료 후 퇴원시. 입원일부터 치료 후 퇴원일까지의 날짜수를 기록
◦ 급성 치료시 입원 첫 주 후에는 10 일차, 13 일, 16 일차, 그 후에는 퇴원일까지 매 3 일마다
◦ 급성 치료 퇴원 후 6 개월 동안 매 1 개월 간격.
• CSF 프로파일의 하기 매개변수에 대한 평균, 중앙값 및 범위를 분석해야 한다:
◦ WBC (mm³)
◦ RBC(μL⁻¹)
◦ 단백질 (mg/dL)
◦ 포도당 (mg/dL).
(30) 가능한 한 환자들 간에 다음 데이터를 비교할 수 있다:
• 뇌염/ADEM 증례정의의 충족하며 질병의 어떤 시점에 다음의 추가 신경학적 징후를 보이는 환자 수
◦ 혼수
◦ 발작
◦ 국소쇠약
◦ 떨림
◦ 간대성근경련
◦ 운동실조
◦ 조음장애/연하곤란
◦ 뇌신경 이상.
• 다음과 관련된 환자수
◦ CT 이상소견
◦ MRI 이상소견
◦ EEG 이상소견
◦ EMG/NCS 이상소견
◦ CSF 이상 프로파일.
• 다음과 관련된 환자수
◦ 항간질제 약물 투여
◦ 코르티코스테로이드 투여
◦ 정맥내 면역 글로불린 투여
◦ 혈장분리용해제 투여
◦ 항균제/항바이러스 약물 투여
• 임상적 및 기능적 결과
◦ 사망환자수, 집으로 퇴원한 환자수, 장기요양시설로 장기요양시설로 퇴원한 환자수(퇴원은 (21B)에 기술됨)

- 생존환자수 (신경학적 후유증 동반여부 표시), 사망환자수, 그리고 다른 결과를 보인 환자 수 [기능적 결과는 (21A) 에 기술됨]

(31) 뇌염/ADEM 에 대한 데이터는 적절하게 선택된 하나 이상의 대조군에서 얻은 데이터와 비교해야 하며, 해당되는 경우 시험군 및 용량별로 분석해야 한다.

3.3. 데이터 발표

본 가이드라인은 뇌염/ADEM 데이터의 발표 및 출간에 대한 권장표준으로서 데이터를 비교 가능하게 하며, 연구 질문 및 환경에 따라, 데이터에 추가하도록 권장된다. 또한, 다음과 같이 발표 및 출간에 관한 기존 가이드라인을 참고하도록 권장한다. 즉, 무작위배정 대조군 임상시험의 경우, CONSORT (임상시험보고 통합기준)를 참고하고, 체계적 리뷰의 경우, QUORUM (무작위배정 대조군 임상시험 메타분석 보고서의 품질개선 지침)을 참고하고, 그리고 역학관찰연구의 메타분석의 경우, MOOSE (역학분야 관찰연구에 관한 메타분석 지침)를 참고한다[65-67]

- (32) 뇌염 /ADEM 에 대해 보고된 모든 반응은 가능하면 증례보고 방식으로 제시되어야 한다. 충분한 수의 반응/환자가 표 또는 대조형식으로 존재하는 경우, 이 발표 형식을 사용할 수 있다.
- (33) 뇌염 /ADEM 의 모든 보고된 사례에는 위의 "데이터 분석에 요약된 변수의 계산결과를 가급적이면 표로 기술해야 한다.
- (34) 뇌염 /ADEM 데이터는 데이터 수집 가이드라인 1-21 과 데이터 분석 가이드라인 25-31 을 따라 제시되어야 한다.
- (35) 데이터는 분자와 분모(n/N)로 제시해야 하며 백분율로 제시해서는 안 된다.

예방접종 안전성 감시 시스템에서 분모는 일반적으로 쉽게 구할 수 없지만, 근사 분모를 확인하기 위해 노력해야 한다. 분모 데이터의 출처를 보고하고 추정치 계산에 관해 기술해야 한다 (예. 해당시 제조업자로부터 확보, 보건부 및 의료보험/모집단 기반으로 배포된 용량 데이터). 제한조건을 포함하여 사용된 분자와 분모를 자세히 설명한다.

- (36) 데이터의 분포가 편향된 경우, 중앙값과 범위는 평균보다 더 적절한 통계값이다. 다만, 평균과 표준편차도 제시해야 한다.
- (37) 연구 모집단에서 증례의 발생률²⁴ 및 유병률²⁵을 제시하고 본문에서와 같이 명확하게 표시해야 한다.
- (38) 뇌염/ADEM 데이터의 모든 간행물은 데이터 수집 및 분석에 사용된 방법에 대한 상세한 설명을 포함해야 한다. 다음 내용을 구체적으로 명시해야 한다.
 - 임상 시험의 연구 설계
 - 감시시스템:
 - 감시시스템의 유형 (예. 수동적 감시, 능동적 감시)
 - 감시시스템의 특성 (예. 모집단, 보고서 요청방식)
 - 감시 데이터 베이스의 검색 전략
 - 분석에 사용되는 경우 대조군
 - 예방접종 날짜가 분석에서 "제 1 일"인지 아니면 "제 0 일"인지
 - 발병날짜¹⁹ 및/또는 첫 관찰 날짜¹⁹ 및/또는 진단 날짜가 분석에 사용되었는지 여부.
 사용된 사례정의에 대한 참조문헌을 초록이나 방법부분의 연구모집단 부분에 표시 (브라이트 협력기구 또는 기타).²⁶

²⁵ 예를 들어, 뇌염/ADEM 환자의 수: 1일차 2명, 2일차 10명, 3일차 3명 등.
²⁶ 본 문서의 사용시 링크의 브라이트 협력기구 웹사이트를 참고하여 인용해야 한다.

Acknowledgements

The authors are grateful for the support and helpful comments by members of the Brighton Collaboration Steering Committee active during the development of this document (Miles Braun, Robert T. Chen, Philippe Duclos, Ulrich Heininger, Brigitte Keller Stanislawski, Elisabeth Loupi, S. Michael Marcy), additional Working Group members Sid W. Atkinson, Ralph Feigin, Arnie Gale, Mamodikoe Makhene, Hernan Sanabria, Robert Schechter, and the Reference Group (Maria Jose Alvarez-Pasquin, Ron Dagan, Delia A. Enria, Laura Leidel, Enrico Marchioni, Patricia Nell, Gabriele Poerschke, Heikki Rantala, Ines Schoendorf, Jakub Simon), and to the Brighton Collaboration General Managers Bakary Drammeh, and Erik Hummelman, and to Anne Eisinga for the systematic literature search. Finally, we would like to thank the members of the WHO/CIOMS Working Group on Vaccine Pharmacovigilance ([http://www.cioms.ch/frame current programme.htm](http://www.cioms.ch/frame_current_programme.htm)) for the review of, constructive comments on, and endorsement of this document.

부록 A

본 부록에 있는 검증되어진 도구들은 제안된 사례정의를 이용하는 사용자들이 임상평가시 사용할 만한 도구를 찾는 데 도움을 주고자 실무위원회가 제안하는 도구들이다. 이 도구들은 광범위하게 사용되어지고 있거나 선행연구에서 사용된 경험이 있는 도구들이고, 여러 시험에서 동일한 도구를 사용하면 데이터의 비교성을 더 높일 수 있기 때문에 이를 제안한다. 이러한 도구를 제안하였다고 해서 미국 질병통제예방센터의 독점제품에 대한 공식적인 지지를 의미하는 것은 아니다.

A.1. 글래스고 혼수 점수, 소아 혼수 척도 [68,69]

글래스고 혼수 점수(GCS)

GCS 는 3 점에서 15 점의 범위로 구성되며, 3 점이 가장 나쁜 상태이고, 15 점이 최선의 상태를 의미한다. 아래와 같이 최고의 눈 반응, 최고의 언어반응, 최고의 운동반응의 세 가지 매개 변수로 구성된다.

최고의 눈 반응. (4)

1. 눈 뜨지 않음
2. 통증으로 인해 눈 뜨기
3. 구두 명령에 대해 눈 뜨기
4. 자연스럽게 눈 뜨기.

최고의 언어 반응. (5)

1. 언어적 반응 없음
2. 이해할 수 없는 소리
3. 부적절한 단어
4. 혼란스러운 반응
5. 방향성 있는 반응

최고의 운동 반응. (6)

1. 운동반응 없음
2. 통증으로 인해 퍼짐
3. 통증으로 인해 굽혀짐
4. 통증으로 인해 움츠림
5. 국소 통증
6. 명령 준수

E3V3M5 = GCS 11 과 같이 수치들을 구성요소로 세분화하는 것이 중요하다.

13 점 이상의 혼수 점수는 경증 뇌손상과 상관관계가 있고, 9-12 점은 중등도 뇌손상, 8 점이하는 중증 뇌 손상이다.

소아 혼수 점수

| 눈뜨기 | 최고의 언어 반응 | 최고의 운동 반응 |
|---------|-----------|-------------|
| 자발적 (4) | 방향성있음(5) | 명령복종(5) |
| 명령시 (3) | 단어(4) | 통증부위 찾아냄(4) |
| 통증시(2) | 목소리(3) | 통증시 굽혀짐(3) |
| 반응없음(1) | 울음(2) | 통증시 퍼짐(2) |
| | 반응없음(1) | 반응없음(1) |

합계 =

연령별 보정

- 생후 첫 6 개월
 - 최고의 언어적 반응은 보통 울음이지만, 일부 유아는 이 기간 동안 언어 반응을 보이기도 한다. 정상 언어점수는 2 점으로 예상된다.
 - 최고의 운동 반응은 보통 굽힘이다. 정상 운동점수는 3 점이다.
- 6~12 개월
 - 정상 유아는 소리를 낸다. 정상 언어 점수는 3 점으로 예상된다.
 - 유아는 일반적으로 통증 부위를 찾아내지만 명령에 복종하지는 않는다. 정상 운동 점수는 4 점으로 예상된다.
- 12 개월 ~ 2 세
 - 인식 가능한 단어 사용이 예상된다. 정상 언어 점수는 4 점으로 예상된다.
 - 유아는 일반적으로 통증 부위를 찾아내지만 명령에 복종하지는 않는다. 정상 운동 점수는 4 점으로 예상된다.
- 2~5 세
 - 인식 가능한 단어 사용이 예상된다. 정상 언어 점수는 4 점으로 예상된다.
 - 유아는 일반적으로 명령에 복종한다. 정상 운동 점수는 5 점으로 예상된다.
- 5 세 후
 - 환자의 방향성은 병원에 있다는 것을 인지하는 것으로 정의된다. 정상 언어 점수는 5 점으로 예상된다.

| 정상 집계 점수 | |
|----------|----|
| 0-6 개월 | 9 |
| >6-12 개월 | 11 |
| >1-2 세 | 12 |
| >2-5 세 | 13 |
| >5 세 | 14 |

A.2. 실무위원회가 제안하는 급성파종뇌척수염 (ADEM) 과 다발성 경화증을 구별하는 데 도움이 될 수 있는 특징

| | ADEM | 다발성 경화증 |
|---------|------------------|------------|
| 전구성 열병 | 일반적 | 흔하지 않음 |
| 정후 및 증상 | 빈번하고 광범위한 CNS 장애 | 많은 경우 단일증상 |
| | 혼수상태/졸음 | |

| | 일반적 | |
|------------|---|---|
| 질병의 시간적 패턴 | 단상 | 재발 및 사라짐 |
| 신경영상 특징 | 높은 병변 부하 큰 양측성 백질 병변 때때로 시상침범 병변의 나이가 같음 | 낮은 병변 부하(일반적) 심부백질의 작은 반점 시상이나 기타 심부 회백질 침범은 흔하지 않음 병변의 나이가 다름 |
| 뇌척수액 | 올리고클론 띠가 자주 없음 | 올리고클론 띠가 자주 있음 |

A.3. 미니 정신 상태 검사(MMSE) [70]

A.3.1 문항 (총 30 점)

- A. 방향성(10 점)
 1. 연도, 계절, 날짜, 요일, 월
 2. 주, 군, 읍 또는 면
 3. 병원 또는 의원, 층
- B. 등록 (3 점)
 1. 세 가지 사물의 이름을 말하게 한다. 예. 사과, 탁자, 동전
 2. 각각을 뚜렷하게 말하고 잠시 멈춘다.
 3. 환자는 세 가지 이름을 모두 반복한다 (각각 1 점).
 4. 세 가지 사물을 모두 학습될 때까지 과정을 반복한다.
 5. 세 가지 사물을 모두 학습하는 데 필요한 반복 횟수를 기록한다.
- C. 집중 및 계산 (5 점)
 1. 세계(WORLD)라는 단어를 거꾸로 쓴다: DLROW
 2. 자리를 바꾸어 쓴 첫번째 알파벳 문자까지 점수를 준다.
 3. 예: DLORW 는 2 점을 얻는다.
- D. 기억 (3 점)
 1. 위의 등록에서 암기한 3 개의 대상을 암송한다.
- E. 언어 (9 점)
 1. 두개의 사물이 앞에 보여지면 환자는 그 이름을 말한다.
 - a. 예: 연필과 시계 (각 1 점)
 2. 문장을 반복한다: '가정이나 단서 없음(No ifs ands or buts)'
 3. 3 단계 명령 따르기
 - a. 오른손에 종이를 집어주세요.
 - b. 반으로 접으세요.
 - c. 바닥에 내려놓으세요.
 4. 다음 사항을 읽고 따른다.
 - a. 눈을 감으세요
 - b. 문장 하나를 쓰세요
 - c. 형태를 그대로 그리세요 (2 개의 중첩된 5 각형 사진)

A. 3.2. 미니 정신 상태 점수의 해석 (최대: 30 점)

- A. 정상 점수: 24 점 이상
- B. 학력 및 연령 기준
 1. 4 학년 교육
 - a. 18 ~ 69 세: MMSE 점수 중앙값 22 ~ 25 점
 - b. 70-79 세: MMSE 점수 중앙값 21-22 점
 - c. 79 세 이상: MMSE 점수 중앙값 19-20 점
 2. 8 학년 교육

- a. 18-69 세: MMSE 점수 중앙값 26-27 점
 - b. 70-79 세: MMSE 점수 중앙값 25 점
 - c. 79 세 이상: MMSE 점수 중앙값 23-25 점
3. 고등학교 교육
- a. 18-69 세: MMSE 점수 중앙값 28-29 점
 - b. 70-79 세: MMSE 점수 중앙값 27 점
 - c. 79 세 이상: MMSE 점수 중앙값 25-26 점
4. 대학 교육
- a. 18 ~ 69 세: MMSE 점수 중앙값 29 점
 - b. 70-79 세: MMSE 점수 중앙값 28 점
 - c. 79 세 이상: MMSE 점수 중앙값 27 점

A.4. *바르텔 지수 [71]*

활동점수

식사

- 0 = 불가능
- 5 = 버터등을 자르고 바르는데 도움이 필요하거나
식단조정이 필요하다
- 10 = 독립적

0 5 10

목욕

- 0 = 도움필요
- 5 = 독립적 (또는 샤워시 독립적)
- 0 5

단장하기

- 0 = 개인 관리에 도움이 필요함
- 5 = 독립적. 세안/머리감기/양치/면도 (용품 제공)
- 0 5

옷입기

- 0 = 도움필요
- 5 = 도움이 필요하지만 도움 없이 절반 정도 할 수 있음
- 10 = 독립적 (단추잠그기, 지퍼올리기, 끈으로 묶기 등 포함)

0 5 10

대변

- 0 = 조절 안 됨 (또는 관장을 받아야 함)
- 5 = 간헐적 사고
- 10 = 조절 가능

0 5 10

소변

- 0 = 요실금, 또는 도뇨관 삽입 후 혼자서 관리 불가
- 5 = 간헐적 사고
- 10 = 조절 가능

0 5 10

화장실 사용

0 = 도움 필요
 5 = 도움이 필요하지만 일부는 혼자서 할 수 있음
 10 = 독립적 (옷 내리고 올리기, 옷입기, 빗치리)
 0 5 10

자리옮기기 (침대에서 의자와 등받이까지)

0 = 할 수 없음, 균형잡고 앉을 수 없음
 5 = 대부분 도움 필요 (한 명 또는 두 명의 신체적 도움), 앉을 수 있음
 10 = 약간의 도움 (언어적 또는 신체적 도움)
 15 = 독립적
 0 5 10 15

이동 (수평면에서)

0 = 움직일 수 없음. 또는 50 야드 미만
 5 = 모서리를 포함한 휠체어 이용. 독립적. 50 야드 이상
 10 = 한 사람의 도움으로 걷기 50 야드 이상
 15 = 독립적 (그러나 보조장치 필요할 수 있음. 예. 지팡이) 50 야드 이상
 0 5 10 15

계단

0 = 불가능
 5 = 도움이 필요함 (언어적 신체적, 이동보조장치)
 10 = 독립적
 0 5 10

합계 (0-100 점)

환자 이름: _____ 평가자: _____ 날짜: //:

바르텔 ADL 지표: 가이드라인

1. 이 지표는 환자가 할 수 있었던 것에 대한 기록이 아니라 환자가 하고 있는 것에 대한 기록용으로 사용되어야 한다.
2. 주요 목적은 모든 도움, 신체적 또는 언어적 도움이 필요없을 정도의 독립성 그리고 어떠한 이유로든 어떠한 사소한 도움도 필요없을 정도의 독립성을 확립하는 것이다.
3. 환자가 감독을 요구하면 환자가 독립적이지 못하게 된다.
4. 환자의 성적은 가능한 최선의 증거를 이용하여 평가해야 한다. 환자, 친구/친척 및 간호사는 일반적으로 증거를 얻기에 좋은 정보원이지만, 직접 관찰 및 상식도 중요하다. 그러나 직접 검사가 필요하지는 않다.
5. 일반적으로 지난 24-48 시간 동안의 환자의 성적이 중요하지만 때로는 더 긴 시간이 필요할 수도 있다.
6. 중간 카테고리들은 환자가 노력의 50% 이상을 수행함을 의미한다.
7. 독립적이기 위한 보조기구 사용은 허용된다.

A.5. 수정 랭크인 척도 (MRS) [72]

| | |
|----------|---|
| 점수 | 설명 |
| 0 | 증상 없음 |
| 1 | 증상이 있지만 심각한 장애없음. 일상 활동을 할 수 있음 |
| 2 | 약간의 장애. 이전 활동 전부를 할 수는 없지만, 개인적인 업무는 보조없이 수행할 수 있음 |
| 3 | 중등도 장애. 약간의 도움이 필요하지만 보조없이 걸을 수 있음 |
| 4 | 중등도보다 약간 심한 장애. 보조없이 걸을 수 없고 보조없이 자신의 신체적 필요 행위를 할 수 없음 |
| 5 | 중증 장애. 병상생활, 요실금 및 지속적인 간호와 관심이 요구됨 |
| 6 | 사망 |
| 점수 (0~6) | |
| 환자이름 | |
| 평가자 | 날짜 |

A.6. 본 실무위원회가 권장하는 급성뇌염의 감염원에 대한 선별 검사법 (참고: 모든 기관에서 이 전체 검사법을 실시할 수 있는 것은 아니다)

| 발병원 | 표본 | 검사 | 약어 |
|---|-------------------------|--|--|
| | | A/C 혈청 CSF NP 면봉 Wh 혈 PCR IFA | 급성기 및 회복기 혈청 뇌척수액 비인두면봉 전혈 중합효소 연쇄반응 면역형광검사 |
| I 등급 병원체: 세계적인 급성 또는 감염 후 뇌척수염의 공통병인 | | | |
| <i>Bartonella hensellae</i> | CSF A/C 혈청 | PCR, 혈청학, 배양 PCR, 혈청학, 배양 | “고양이 스크래치 질환” |
| CMV | CSF A/C 혈청 | PCR, 혈청학, 배양 PCR, 혈청학, 배양 | 사이토메갈로 바이러스 |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | CSF | PCR, 항원 검출, 인디아 잉크염색법에 의한 효모 확인, | 면역억제/HIV+ 에서 더 흔함 |
| EBV | A/C 혈청 CSF A/C 혈청 | 배양 혈청학 PCR, 혈청학, 배양 PCR, 혈청학, 배양 | 엡스타인 바 바이러스 |
| 엔테로바이러스 (다양한 균주) | 대변/직장 검체 | 배양 | |
| HHV-6 | CSF CSF A/C 혈청 | PCR, 혈청학, 배양 PCR, 혈청학, 배양 PCR, 혈청학, 배양 | 인간 헤르페스 바이러스 6 |
| HIV | 혈청 CSF | 신속항체검사, PCR PCR | 인간 면역결핍 바이러스 |

부록 A.6 (계속)

| | | | |
|--|---------------------------|---|-------------------------------------|
| HSV1 | CSF A/C 혈청 | PCR, 혈청학, 배양 | 헤르페스 바이러스 1 |
| HSV2 | CSF A/C 혈청 | PCR, 혈청학, 배양 | 헤르페스 바이러스 2 |
| JC 바이러스 | CSF | PCR, 혈청학, 배양 | 진행성 다초점 백질뇌병증; 면역억제/HIV+ 에서 더 흔함 |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | CSF 혈청 | 항산성 바실러스균 확인 ; 배양 항산성 바실러스균 확인 ; 배양 | |
| 광견병 바이러스 | CSF/뇌생검 타액 목덜미 피부생검 | PCR, IFA, 배양, 혈청학 PCR, IFA, 배양 PCR, IFA | |
| <i>Treponema pallidum</i> | CSF | 신속 플라스미노겐 반응 (RPR), VDRL, 면역조직화학, 배양; 이후 트레포네마 항원 이용 검사법으로 확진(FTA-Abs, MHA-TP, TPHA)*; 면역조직화학, 배양 | Neurosyphilis |
| FTA-Abs = 형광 트레포네마 항원 부착 MHA-TP = 미세혈구응집 트레포네마 팔리둠 분석 TPHA = <i>T. pallidum</i> 혈구응집항원 | | | |
| | A/C 혈청 | | |
| <i>Tropheryma whippelli</i> | CSF A/C 혈청 장 또는 뇌조직 | RPR, VDRL; 이후 트레포네마 항원 이용 면역조직화학 검사 PCR, 혈청학 PCR, 혈청학 PCR | 휘플스 병 |
| VZV | CSF A/C 혈청 | PCR, 혈청학, 배양 PCR, 혈청학, 배양 | 수두 대상포진 바이러스 |
| 2 등급: 급성 뇌척수염의 공통병인, 지리적으로 한정된 지역 | | | |
| 아르보바이러스 | | | |
| <i>Alphaviridae^a</i> | CSF A/C 혈청 | PCR, 혈청학 PCR, 혈청학 | |
| <i>Bunyaviridae^b</i> | CSF A/C 혈청 | PCR, 혈청학 PCR, 혈청학 | |
| <i>Flaviviridae^c</i> | CSF A/C 혈청 | PCR, 혈청학 PCR, 혈청학 | |
| <i>Borrelia burgdorferi</i> | CSF A/C 혈청 | PCR, 혈청학 PCR, 혈청학 | Lyme disease |
| <i>Leptospira</i> spp. | CSF A/C 혈청 | PCR, 혈청학, 미세혈구응집 검사 PCR, 혈청학, 미세혈구응집 검사 | |
| <i>Plasmodium</i> spp. (Malaria) | Wh 혈 | 혈액도말 | |

부록 A.6 (계속)

3 등급: 흔하지 않은 병원, 급성 뇌척수염과 동반되는 경우가 적음

| | | | |
|-------------------------------------|------------------|--|---|
| 아데노바이러스 | NP/목 도말 | PCR, 배양 | |
| <i>Angiostrongylus cantonensis</i> | CSF, 뇌조직 | 기생충 분리 (CSF 내 호산구 증가증 존재가 이 바이러스를 암시) | 호산구성 수막염 |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> | A/C 혈청 | 혈청학 | |
| <i>Ehrlichia chaffeensis</i> | A/C 혈청 | 혈청학, PCR | |
| | A/C 혈청 | IFA 에 의한 항원확인, 혈청학, PCR, 배양 | |
| | CSF | PCR, 혈청학, 배양 | |
| | Wh blood | PCR (백혈구내 핵산 검출) | |
| <i>Entamoeba histolytica</i> | CSF, 뇌조직 | 현미경을 통한 원생동물 확인 | 아메바증 |
| | 분변 검체, 흡인물 도말 검사 | 현미경을 통한 원생동물 확인 | |
| <i>Gnathostoma spinigerum</i> | CSF | 기생충 분리 | 나토스토미아증 |
| | 피부생검 | 기생충 분리 | |
| 인플루엔자 A&B 바이러스 | NP/목 도말 | 항원 검출, PCR, 배양 | |
| | A/C 혈청 | 혈청학 | |
| 홍역바이러스 | CSF | PCR, 혈청학, 배양 | |
| | A/C 혈청 | PCR, 혈청학, 배양 | |
| 유행성 이하선염 바이러스 | CSF | PCR, 혈청학, 배양 | |
| | A/C 혈청 | PCR, 혈청학, 배양 | |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | A/C 혈청 | 혈청학, PCR, 배양 | |
| | CSF | 혈청학, PCR, 배양 | |
| 파라인플루엔자 바이러스 | NP/목 도말 | 항원 검출, PCR, 배양 | |
| | A/C 혈청 | 혈청학, PCR | |
| 파코바이러스 B-19 | A/C 혈청 | 혈청학, PCR | |
| 원발성 아메바성 뇌수막염 | CSF | 막 추출한 CSF 내 또는 염색한 CSF 샘플 내 운동성 아메바 확인; 배양 | <i>Naegleria fowleri</i> , 일부 <i>Acanthamoeba</i> , 및 <i>Balamuthia mandrillaris</i> 중 포함 |
| <i>Rickettsia rickettsii</i> (RMSF) | A/C 혈청 | 혈청학, IF 에 의한 항원 검출 | |
| | 피부생검 | IF 에 의한 항원 검출 | |

[§]수집할 검체 목록과 진단 분석법은 반드시 진단 선호도나 유용성 순서에 따라 배치된 것은 아니다. 실험실 진단 테스트의 방법은 환경마다 다를 수 있다. 일반적으로 뇌척수액 또는 뇌조직을 이용한 검사가 중추신경계 감염과정을 입증하는 가장 확실한 방법이지만, 뇌척수액/뇌조직을 이용한 검사가 항상 다양한 병원체에 대해 가장 민감(또는 특이)한 것은 아니다.[^] 이 목록에는 주로 세균성 뇌수막염을 일으키는 병원체(나이세리아 메닝티디스, 폐렴구균 등)는 의도적으로 제외했다. 이러한 원인균은 임상적으로 급성 뇌염으로 나타날 수 있지만, 중추신경계 감염이 명백한 거의 모든 상황에서는 이러한 원인균에 대한 검사가 반드시 이루어질 것으로 추정된다. 마찬가지로, 이 목록에서는 대부분의 진균성 중추신경계 감염은 의도적으로 제외했는데, 이는 진균성 중추신경계 질환이 더 장기적이고 만성적인 경과를 보이는 경향이 있으며 일반적으로 급성 뇌염과 임상적으로 다르기 때문이다. 임상 소견 및 역학에 의해 그러한 약제가 제안되는 경우 해당 약제도 제외해야 한다. ~이 표는 임상시험 의사결정에 도움을 주기 위해 급성 또는 감염 후 뇌척수염을 유발하는 약제 중 가장 흔한 약제를 포함하려고 노력했다. 이 표는 완전한 목록이 아니며 임상적 특징, 지역 또는 역학에 따라 제외해야 할 추가 약제가 있을 수도 있다.

^a동부 말 뇌염 바이러스(EEEV), 서부 말 뇌염 바이러스(WEEV), 베네수엘라 말 뇌염 바이러스(VEEV)를 포함.

^b라크로스 바이러스(LACV), 제임스타운 캐년 바이러스(JCV), 스노우슈 토끼 바이러스, 캐시 밸리 바이러스, 기타 캘리포니아 혈청 그룹 바이러스 포함.

^c세인트루이스 뇌염 바이러스(SLEV), 웨스트나일 바이러스(WNV), 일본 뇌염 바이러스(JEV), 진드기 매개 뇌염 바이러스(TBEV), 뎅기 바이러스(DENV), 머레이벨리 뇌염 바이러스(MVEV), 로시오 바이러스, 기타 인간 질병과 관련이 드문 바이러스를 포함.

A.7. 급성 뇌염/ADEM 에 대하여 본 실무위원회가 권장하는 추가검사법(참고: 모든 기관에서 이 전체 검사법을 실시할 수 있는 것은 아니다)

검사법

혈청

전혈구수(CBC)
 백혈구 감별
 적혈구 침강률 (ESR)
 알라닌 아미노전달효소 (ALT)
 총 단백질 Total protein
 알칼리성 포스파타제
 전해질
 갈슘
 포도당
 갑상선 자극 호르몬
 비타민 B12 농도
 엽산수치
 독성학 검사
 혈청 단백질 전기영동 (SPEP)
 항핵항체 (ANA)
 류마티스 인자 (RF)
 항 이중가닥 DNA 항체
 SS-A (Ro), SS-B (La)
 항 카디오표면 항체
 안지오텐신 전환효소
 루푸스 항응고제

CSF

IgG 지수
 IgG 합성 속도
 올리고클론 밴드
 수초 염기성 단백질
 성병 연구 실험실검사(VDRL), 빠른 혈장 회복(RPR)

배양 (비인두 또는 직장도말 검체)

플레이트 카운트 모넨신 KCl (PMK) 배양 배지
 MRC-5 인간 이배체세포
 A-549 폐암세포주
 로타바이러스 항원검사
 인간 태아 이배체 신장세포 (HFDK)
 인간 태아 이배체 폐세포 (HFDL)

References

- [1] Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT, Mulder DW, Hauser WA, Shuster L. Encephalitis and aseptic meningitis, Olmsted County, Minnesota, 1950-1981. *Ann Neurol* 1984;16:283-94.
- [2] Klemola E, Kaeeriaeinen L, Ollila O, Pettersson T, Jansson E, Haapanen L, et al. Studies on viral encephalitis. *Acta Med Scand* 1965;177:707-16.
- [3] Ponka A, Pettersson T. The incidence and etiology of central nervous system infections in Helsinki in 1980. *Acta Neurol Scand* 1982;66: 529-35.
- [4] Rantala H, Uhari M. Occurrence of childhood encephalitis: a population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:426-30.
- [5] Koskiniemi M, Rautonen J, Lehtokolski-Lehtiniemi E, Vaheri A. Epidemiology of encephalitis in children. A prospective multicentre study. *Eur J Pediatr* 1997;156:541-5.
- [6] Skoldenberg B, Forsgren M, Alestig K, Bergstrom T, Burman L, Dahlqvist E, et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomized multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 1984;2:707-11.
- [7] Johnson R. Acute encephalitis. *Clin Infect Dis* 1996;23:219-26.
- [8] Scheld W, Whitley R, Durack D. *Infections of the Central Nervous System*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincot-Raven; 1997.
- [9] Cizman M, Jazbec J. Etiology of acute encephalitis in childhood in Slovenia. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:903-8.
- [10] Silverstein B, Christensen P. Acute encephalitis. *Acta Neurol Scand* 1996;93:56-9.
- [11] DeMarcaida J, Reik L. Disorders that mimic central nervous system infections. *Neurol Clin* 1999;17:901-39.
- [12] Khetsuriani N, Holman R, Anderson L. Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States 1988-1997. *Clin Infect Dis* 2002;35:175-82.
- [13] Hajjeh RA, Relman D, Cieslak PR, Sofair AN, Passaro D, Flood J, et al. Surveillance for unexplained deaths and critical illness due to possibly infectious causes, United States, 1995-1998. *Emerg Infect Dis* 2002;8:145-52.
- [14] Plesner A, Arlien-Soborg P, Herning M. Neurological complications to vaccination against Japanese encephalitis. *Eur J Neurol* 1998;5: 479-85.
- [15] Johnson R, Griffin D. Postinfectious encephalomyelitis. In: Kennedy P, Johnson R, editors. *Infections of the nervous system*. London: Butterworth; 1987. p. 209-26.
- [16] Miller H, Stanton JB, Gibbons JL. Parainfectious encephalomyelitis and related syndromes. *Neurol Clin* 1984;2:341-53.
- [17] American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Measles: Reassessment of the current immunization policy. *Pediatrics* 1989;84:1110-3.
- [18] Peltola H, Heinonen O. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. *Lancet* 1986;i:939-42.
- [19] Kim-Farley RJ, Bart KJ, Schonberger LB, Orenstein WA, Nkowane BM, Hinman AR, et al. Poliomyelitis in the USA: virtual elimination of disease caused by wild virus. *Lancet* 1984;ii:1315-7.
- [20] De Wals P, Deceuninck G, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of a mass immunization campaign using serogroup C meningococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2004;292:2491-4.
- [21] Johnson RT. Postinfectious demyelinating disease. In: Johnson RT, editor. *Viral infections of the nervous system*. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven; 1998. p. 181-211.
- [22] Poser S, Luer W, Bruhn H, Frahm J, Bruck Y, Felgenheuer K. Acute demyelinating disease. Classification and non-invasive diagnosis. *Acta Neurol Scand* 1992;86:579-85.
- [23] Dale R. Acute disseminated encephalomyelitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14:90-5.
- [24] Proulx N, Freedman M, Chan J, Toye B, Code C. Acute disseminated encephalomyelitis associated with *Pasteurella multocida* meningitis. *Can J Neurol Sci* 2003;30:155-8.
- [25] Heick A, Skriver E. Chlamydia pneumoniae-induced ADEM. *Eur J Neurol* 2000;7:435-8.
- [26] Ohtaki E, Murakami Y, Komori H, Yamashita Y, Matsuishi T. Acute disseminated encephalomyelitis after Japanese B encephalitis vaccination. *Pediatr Neurol* 1992;8:137-9.
- [27] Ohtaki E, Matsuishi T, Hirano Y, Maekawa K. Acute disseminated encephalomyelitis after treatment with Japanese B encephalitis vaccine (Nakayama-Yoken and Beijing strains). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:316-7.
- [28] Hemachudha T, Phanuphak P, Johnson R. Neurologic complications of Semple type rabies vaccine: clinical and immunological studies. *Neurology* 1987;37:550-6.
- [29] Harter DH, Choppin PW. Possible mechanisms in the pathogenesis of

- “post-infectious” encephalomyelitis. *Res Publ Assoc Nerv Ment Dis* 1971;49:343-55.
- [30] Miller SD, McRae BL, Vanderlugt CL, Nikcevic KM, Pope JG, Pope L, et al. Evolution of the T-cell repertoire during the course of experimental immune-mediated demyelinating diseases. *Immunol Rev* 1995;144:225-44.
- [31] Evans CF, Horowitz MS, Hobbs MV, Oldstone MB. Viral infection of transgenic mice expressing a viral protein in oligodendrocytes leads to chronic central nervous system autoimmune disease. *J Exp Med* 1996;184:2371-84.
- [32] Paterson PY. Neuroimmunologic diseases of animals and humans. *Rev Infect Dis* 1979;1:468-72.
- [33] Ball R, Halsey N, Braun MM, Moulton LH, Gale AD, Rammohan K, et al. Development of case definitions for acute encephalopathy, encephalitis, and multiple sclerosis reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System. *J Clin Epidemiol* 2002;55:819-24.
- [34] Singleton JA, Lloyd JL, Mootrey GL, Salive ME, Chen RT. An overview of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) as a surveillance system. *Vaccine* 1999;17:2908-17.
- [35] Kohl KS, Gidudu J, Bonhoeffer J, Braun MM, Michael Buettcher M, Chen RT, et al. The Development of Standardized Case Definitions and Guidelines for Adverse Events Following Immunization. *Vaccine* 2007;25:5671-4.
- [36] Davis L. Diagnosis and treatment of acute encephalitis. *Neurologist* 2000;6:145-59.
- [37] Whitley RJ, Soong SJ, Linneman Jr C, Liu C, Pazin G, Alford CA. Herpes simplex encephalitis. Clinical assessment. *JAMA* 1982;247:317-20.
- [38] Kennard C, Swash M. Acute viral encephalitis. Its diagnosis and outcome. *Brain* 1981;104:129-48.
- [39] Widell S. On the cerebrospinal fluid in normal children and in patients with acute abacterial meningo-encephalitis. *Acta Paediatr* 1958;47(Suppl 115):1-102.
- [40] Sornas R. The cytology of the normal cerebrospinal fluid. *Acta Neurol Scand* 1972;48:313-20.
- [41] Svenningsson A, Andersen O, Edsbacke M, Stemme S. Lymphocyte phenotype and subset distribution in normal cerebrospinal fluid. *J Neuroimmunol* 1995;63:39-46.
- [42] Davis LE. Normal laboratory values of CSF during pregnancy. *Arch Neurol* 1979;36:443.
- [43] Ahmed A, Hickey SM, Ehrett S, Trujillo M, Brito F, Goto C, et al. Cerebrospinal fluid values in the term neonate. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:298-303.
- [44] Portnoy JM, Olson LC. Normal cerebrospinal fluid values in children: another look. *Pediatrics* 1985;75:484-7.
- [45] Carraccio C, Blotny K, Fisher MC. Cerebrospinal fluid analysis in systemically ill children without central nervous system disease. *Pediatrics* 1995;96(1 Pt 1):48-51.
- [46] Bonadio WA, Stanco L, Bruce R, Barry D, Smith D. Reference values of normal cerebrospinal fluid composition in infants ages 0-8 weeks. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:589-91.
- [47] Osbourne JP, Pizer B. Effects on the white blood cell count of contaminating cerebrospinal fluid with blood. *Arch Dis Child* 1981;56:400-1.
- [48] Novak RW. Lack of validity of standard corrections for white blood cell counts of blood-contaminated cerebrospinal fluid in infants. *Am J Clin Pathol* 1984;82:95-7.
- [49] Rubenstein JS, Yogev R. What represents pleocytosis in blood-contaminated (“traumatic tap”) cerebrospinal fluid in children? *J Pediatr* 1985;107:249-51.
- [50] Mayefsky JH, Roghmann KJ. Determination of leukocytosis in traumatic spinal tap specimens. *Am J Med* 1987;82:1175-81.
- [51] Bonadio WA, Smith DS, Goddard S, Burroughs J, Khaja G. Distinguishing cerebrospinal fluid abnormalities in children with bacterial meningitis and traumatic lumbar puncture. *J Infect Dis* 1990;162:251-4.
- [52] Mazor SS, McNulty JE, Roosevelt GE. Interpretation of traumatic lumbar punctures: who can go home? *Pediatrics* 2003;111:525-8.
- [53] Wong M, Schlaggar BL, Landt M. Postictal cerebrospinal fluid abnormalities in children. *J Pediatr* 2001;138:373-7.
- [54] Simon RP, Koerper MA. PMNs in normal spinal fluid examined by the cytocentrifuge technique. *Ann Neurol* 1980;7:380-1.
- [55] Tapiainen T, Prevots R, Izurieta HS, Abramson J, Bilynsky R, Bonhoeffer J, et al. Aseptic Meningitis: Case Definition and Guidelines for Collection, Analysis and Presentation of Immunization Safety Data. *Vaccine* 2007;25:5793-802.
- [56] Storch-Hagenlocher B, Griffin D. Acute disseminated encephalomyelitis (parainfectious and postvaccinal encephalitis). In: Hacke W, Hanley D, Bleck T, Diringer M, editors. *Neurocritical care*. Berlin: Springer; 1994. p. 493-9.
- [57] Tselis A. Acute disseminated encephalomyelitis. *Curr Treat Options Neurol* 2001;3:537-42.
- [58] Singh S, Alexander M, Korah I. Acute disseminated encephalomyelitis: MR imaging features. *Am J Roentgenol* 1999;173:1101-7.
- [59] Leake JA, Albani S, Kao AS, Senac MO, Billman GF, Nespeca MP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiology, clinical, and laboratory features. *Ped Infect Dis J* 2004;23:756-65.
- [60] Zuckermann BS, Frank DA, Augustya M. Infancy and toddler years. In: Levine MD, Carey WB, Crocker AC, editors. *Developmental-behavioural pediatrics*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 24-37.
- [61] Haslan RH. Neurologic evaluation. In: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 1973-9183.
- [62] Bonhoeffer J, Gold MS, Heijbel H, Vermeer P, Blumberg D, Braun M, et al. Generalized convulsive seizure as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine* 2004; 22:557-62. Available on the World Wide Web at: http://www.brightoncollaboration.org/internet/en/index/definition_guidelines.html (last accessed August 15, 2006).
- [63] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Guidelines for Clinical Safety assessment (E2a-e). Available on the world wide web: <http://www.ich.org/> (last accessed February 9, 2006).
- [64] Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Reporting form for International Reporting of Adverse Drug Reactions. Available on the world wide web: http://www.cioms.ch/frame_what_is_cioms.htm (last accessed February 9, 2006).
- [65] The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001; 285(15):1987-91. Available on the world wide web: <http://www.consort-statement.org/Statement/revisedstatement.htm> (last accessed February 9, 2006).
- [66] Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999 Nov 27;354(9193):1896-900. Available on the world wide web: <http://www.consort-statement.org/Initiatives/complements.htm> (last accessed February 9, 2006).
- [67] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283(15):2008-12. Available on the world wide web: <http://www.consort-statement.org/Initiatives/complements.htm> (last accessed February 9, 2006).
- [68] Simpson D, Reilly P. Paediatric Coma Scale. *Lancet* 1982;2:450.
- [69] Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness.

ness. *Lancet* 1974;II:81-4.

- [70] Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-mental state—a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 1975;12:189-98.
- [71] Mahoney FT, Barthel D. Functional evaluation: Barthel index. *MdState Med J* 1965;14:61-5.
- [72] Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: prognosis. *Scott Med J* 1957;2:200-15.