

신생아기 장염에 의하여 발병된 Reye 증후군

한림대학교 의과대학 춘천성심병원 소아과, 인제대학교 의과대학 상계백병원 소아과*,
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과[†], 연세대학교 의과대학 원주기독병원 소아과[‡]

방준석 · 남상정 · 이경화 · 배은주 · 박원일 · 이현숙* · 손배영[†] · 최환석[‡] · 이홍진

Reye syndrome after acute enteritis during the neonatal period

Jun Suck Bang, M.D., Sang Jung Nam, M.D., Kyung Hwa Lee, M.D., Eun Joo Bae, M.D.
Won Il Park, M.D., Hyun Sook Lee, M.D.*, Bae Young Son, M.D.[†]
Hwan Suck Choi, M.D.[‡] and Hong Jin Lee, M.D.

*Department of Pediatrics, Chuncheon Sacred Heart Hospital, College of Medicine, Hallym University,
Department of Pediatrics*, Sanggye Paik Hospital, College of Medicine, Inje University,
Department of Pediatrics[†], Seoul Samsung Medical Center,
College of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul,
Department of Pediatrics[‡], Wonju Christian Hospital,
College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea*

Purpose : The prevalence of Reye syndrome has decreased since late 1980's. But we report that recently there were concentrative attacks of Reye syndrome after acute enteritis during the neonatal period.

Methods : Clinical symptoms and laboratory results(quantitative organic acid analysis, routine chemistry, arterial blood gas analysis, serum ammonia) of seven patients admitted at the Samsung Medical Center, Sanggye Paik Hospital, Wonju Christian Hospital and Chuncheon Sacred Heart Hospital, referred from Jan. 2005 to Apr. 2005, were analysed retrospectively. The major clinical symptoms were derived from the patients' clinical records sended with urine samples and quantification of organic acids were done with gas chromatography and mass spectrometry.

Results : The mean age of seven cases is 18 days and the major preceding symptoms were gastrointestinal symptoms(vomiting, diarrhea, refusal to feeding). The major clinical symptoms were clouded conciousness, respiratory difficulty, vomiting, seizures, and diarrhea. One patient died; that patient's serum ammonia was twenty times higher than normal.

Conclusion : The seven patients were neonates. Reye syndrome has been known to be closely related with upper respiratory infections as a preceding disease and to internal use of aspirin, but in our study, the major preceding disease of the seven cases was gastrointestinal infection and none of these used aspirin. (*Korean J Pediatr* 2006;49:273-277)

Key Words : Organic acids, Serum ammonia, Aspirin

서 론

Reye 증후군은 1963년 Reye 등¹⁾이 21례를 처음 보고한 이후 Reye 증후군으로 명명되었고 국내에서는 1970년 Shin 등²⁾이 처음 증례 보고한 후 Chung 등³⁾, Kim 등⁴⁾, Chun 등⁵⁾의 보고가

있었다. Reye 증후군에 동반되는 대사 이상은 미토콘드리아의 손상에 의해 초래되는 것으로 알려져 있으며 산염기 대사, 탄수화물, 지방산, 단백질 대사 이상 등을 동반하여 대사성 산혈증, 저혈당, 여러 유기산 및 유리 지방산의 혈중 농도 상승, 고암모니아혈증, 특정한 유리 아미노산의 상승 및 저하 등을 보이는 것으로 알려져 있다. 이 중 특징적 임상 증상 중 하나인 고암모니아혈증은 미토콘드리아 효소인 ornithine transcarbamylase나 carbamylphosphate synthetase 등의 활성도 저하와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 요소 회로의 여러 효소들의 부분적 결핍, 선천성 유기산 혈증 등은 임상적, 병리적 소견만으

접수 : 2005년 9월 5일, 승인 : 2005년 10월 28일
책임저자 : 이홍진, 한림의대 춘천성심병원 소아과
Correspondence : Hong Jin Lee, M.D.
Tel : 033)252-9970 Fax : 033)256-6244
E-mail : hongjlee@hallym.ac.kr

Table 1. Age, Gender, Major Clinical Symptom, Laboratory Findings of 7 Patients

Pt No	Age(day)	Gender	Major clinical symptom	Serum ammonia (mmol/L)	AST ALT (IU/L)	Urine organic acid	Serum glucose (mg/dL)	pH
1	34	F	Seizure Diarrhea	195	1,340 1,760	Lactic aciduria, ketonuria	33	6.98
2	29	M	Vomiting Diarrhea	286	94 17	Lactic aciduria, ketonuria	827	7.01
3	13	M	Diarrhea	1,163	102 32	Lactic aciduria, ketonuria	119	6.7
4	16	M	Diarrhea	745	36 23	Lactic aciduria, ketonuria	345	6.47
5	11	F	Diarrhea	77	35 28	Lactic aciduria, ketonuria	152	6.99
6	16	F	Diarrhea	53	26 16	Lactic aciduria, ketonuria	266	6.80
7	8	M	Feeding refuse Vomiting Diarrhea	173	61 19	Lactic aciduria, ketonuria	178	6.93

Abbreviations : AST, aspartate aminotransferase ; ALT, alanine aminotransferase

Reye 증후군과 구별하기 힘들어, 결국 소변 및 혈액에서의 여러 대사 산물의 생화학적 분석 검사에 의존해야 되는 경우가 흔하다.

Reye 증후군이 아스피린과 관계가 있다고 밝혀진 후 아스피린 사용을 자제하면서 최근 그 유병률이 현저히 줄었으나 저자는 최근 2004년 12월부터 2005년 3월 사이 국내 4개 대학 병원에 근긴장 저하와 기면으로 입원하였으며 심한 대사성 산혈증과 고암모니아혈증을 보였던 신생아 환자들이 집중적으로 발생하여 Reye 증후군이라 결론 짓고 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 1월부터 2005년 4월까지 약 4개월간 삼성서울병원, 상계백병원, 원주기독병원, 춘천성심병원 등 4개 종합 병원에 근긴장 저하와 기면으로 입원하였으며 심한 대사성 산혈증과 고암모니아혈증을 보였던 환자 7례의 검사소견을 분석하였다.

2. 방법

환자 7례의 임상 소견, 검사 소견(유기산 대사 분석, 일반 화학 검사, 동맥혈 가스 검사, 혈청 암모니아)을 분석하였다. 임상 소견은 환자들의 증상 및 기본 검사 소견을 검체와 함께 보내온 환자 정보지를 분석하여 얻었고, 유기산 분석은 gas chromatography(Hewlett-Packard 5972)와 mass spectrometry(Hewlett-Packard 5890)를 이용하여 정량 분석하였다.

결 과

7명의 환자 중 남아는 4명, 여아 3명이었으며, 발병 당시 연령은 8-34일이었으며 평균 연령은 약 18일이었다.

Table 2. Urine Organic Acid Analysis of 7 Patients

Pt No	Lactic acid (mmol/mol cr)	Pyruvic acid (mmol/mol cr)	3-Hydroxy butylic acid (mmol/mol cr)	Acetoacetic acid (mmol/mol cr)
1	35,929	468	0	198
2	7,357	47	31,621	6,781
3	48,205	6,482	9,869	859
4	302	48	32	9
5	205	50	83	25
6	402	36	89	18
7	806	285	187	82

*Reference range

Lactic acid 12-150, Pyruvic acid 0-20, 3-Hydroxy butylic acid 2-75, Acetoacetic acid 0-10

7명 환자 모두에서 주요 임상 증상으로 위장관 증상을 나타냈고, 그 중 특히 설사는 모든 환자에서 공통적인 증상이었다. 그밖에 경련, 음식 거부, 구토 등의 증상을 나타냈다. 초회 동맥혈 가스 검사에서 심한 대사성 산증을 나타내 모두 pH가 7.0 이하를 나타냈고, 혈중 암모니아 수치는 대부분에서 정상치를 크게 초과하는 수치(53-1,163 mmol/L)를 나타냈으나, 6번 레에서는 정상 소견을 보였고 이들의 평균치는 384.57 mmol/L였다. 혈중 혈당 수치는 저혈당(33 mg/dL)에서 고혈당(827 mg/dL)까지 매우 다양한 범위에 분포하고 있었다. AST 수치는 26 IU/L에서 1,340 IU/L까지 분포하여 혈당치와 마찬가지로 다양한 범위에 분포하고 있었고 평균치는 242 IU/L였다. ALT 수치는 16 IU/L에서 1,760 IU/L까지 분포하였으며 이들의 평균치는 270 IU/L였다. 소변 유기산분석에서는 7명의 환자 모두에서 젓산뇨증, 케톤뇨를 보였다(Table 2).

젓산은 7명 환자 모두에서 정상 범위(12-150 mmol/mol cr)를 크게 벗어나는 결과(205-48,205 mmol/mol cr)를 보였다. 평

Table 3. Disease Mimick Reye Syndrome

Disorders of ureagenesis
Partial OTC deficiency*
Partial carbamoylphosphate synthase deficiency
Triple H syndrome(hyperammonemia, hyperornithinemia, homocitrullinuria)
Arginase deficiency
Transient hyperammonemia of newborn
Arginosuccinic acid synthase deficiency/citrullinemia
Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation and ketogenesis
Carnitine transport defect
CPT deficiency [†]
Translocase deficiency
Long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
3-OH-LCAD deficiency
Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
3-OH-glutaryl-CoA lyase deficiency
beta-Ketothiolase deficiency
Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
Organic acidurias
Adipic aciduria
3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency
Glutaric aciduria, type I and II
Respiratory chain disorders
Methylmalonic aciduria
Propionic aciduria
Isovaleric aciduria
beta-Methylglutaconic aciduria
Biotinidase deficiency
2-Methyl-3-OH-butyric aciduria
Methylmalonyl-CoA mutase deficiency
Glycogen storage I
Carbohydrate metabolism
Fructose intolerance
Fructose diphosphatase deficiency
Pyruvate carboxylase deficiency
Maple syrup urine disease
Miscellaneous
Alpha-1-Antitrypsin deficiency
Delta-Aminolevulinic acid
Ketotic hyperglycemia and diabetes mellitus
Autoimmune hemolytic anemia

*OTC : ornithine transcarbamylase, [†]CPT : carnithine palmitoyltransferase, [‡]LCAD : long chain acyl-CoA dehydrogenase

균치는 13,315.14 mmol/mol cr이었다. 피브루산 역시 정상 범위(0-20 mmol/mol cr)를 모두 초과하는 양상(36-6,482 mmol/mol cr)이었고 이들의 평균치는 1,059.43 mmol/mol cr이었다. 3-Hydroxybutyric acid는 2명의 환자에서는 정상 범위(2-75 mmol/mol cr)에 있었으나 나머지 5명의 환자는 정상 범위를 벗어나는 수치를 나타냈고 이들의 평균치는 5,983 mmol/mol cr이었다. Acetoacetic acid는 1명 환자를 제외하고는 모두 정상치(0-10 mmol/mol cr)를 벗어났다. 7명의 acetoacetic acid의 평균 수치는 1,138.86 mmol/mol cr)이었다.

7명의 환자 모두에서 특정한 유기산 혈증(예. 메틸말론산혈증, 프로피온산혈증, 아이소길초산혈증, 3-methyl glutaconic aciduria, glutaric aciduria 등)이나 요소 회로의 이상을 암시하는 소견은 보이지 않고 있었다. 이와 같은 양상은 Reye 증후군에 합당한 소견이다.

고 찰

본 연구에서처럼 신생아기에 급성 위장관 증상을 일으키며 근긴장 저하, 기면, 의식 변화 등의 증상을 동반하고 검사에서는 심한 대사성 산증과 고암모니아혈증, 저혈당증 혹은 고혈당증을 보이는 환자에서 감별하여야 할 질환들이 몇 가지가 있다.

첫째, 요소 회로계 이상 질환으로 이 경우에는 검사에서 심한 고암모니아혈증과 호흡성 알칼리증을 주로 나타내나, 대사성 산증, 젖산뇨증, 오르트산뇨증 등을 나타낼 수 있다. 둘째, 유기산뇨증으로 중증도의 고암모니아혈증과 대사성 산증, 저혈당증 혹은 고혈당증, 젖산뇨증과 함께 특정한 유기산뇨증이 나타난다. 이에 해당하는 질환으로는 메틸말론산뇨증, 프로피온산뇨증, 아이소길초산뇨증 등이 있다. 셋째, 사립체이상 질환으로 중증도의 고암모니아혈증, 저혈당증, 젖산혈증, TCA 회로 중간대사산물의 혈중 농도 상승이 특징이다. 넷째, Reye 증후군으로 대사성 산증, 중증도의 고암모니아혈증, 저혈당증, 간기능 이상과 함께 소변 유기산 분석에서는 젖산혈증과 케톤혈증 외엔 특정한 유기산은 뇨중에서 검출되지 않는다.

본 연구에서 7례의 신생아기 환자들은 모두 심한 대사성 산증과 함께 중증도의 고암모니아혈증, 저혈당 혹은 고혈당, 간기능의 이상을 보였고 소변 유기산 분석에서는 젖산혈증과 케톤혈증 외엔 특정 유기산이 검출되지 않았고, 이러한 소견은 Reye 증후군에 합당한 소견이라고 판단된다.

1963년 최초로 호주의 병리학자인 Reye 등¹⁾이 간기능 장애를 동반한 급성뇌증 21례 중 17례에서 부검상 뇌부종과 장기의 지방 침윤을 관찰한 후 경한 바이러스 질환으로 시작되어 선행 질환 회복기⁶⁾에 갑작스런 구토, 의식 장애, 발열, 과호흡, 경련 후 사망에 이르는 원인 불명의 임상 질병으로 이 증후군을 보고하였다.

이 증후군의 정확한 원인은 불분명하지만 바이러스의 상기도 및 위장관 감염과 이에 따른 아스피린 복용과 관련이 있을 것으로 생각되어지고 있다⁷⁻⁹⁾. Devivo 등¹⁰⁾, Huttenlocher 등¹¹⁾은 상기도염, 위장 장애를 선행 질환으로 보고했고, Corey 등¹²⁾의 보고에서는 상기도 감염 89%, 수두 7%, 위장염 4%의 순으로 발생한다고 보고되었다. Olson 등¹³⁾은 Reye 증후군은 아플라톡신이 많이 관여한다고 했으며, 덜 성숙된 acknee 과일에서 발견된 저글라이신(hypoglycin)이 원인이 된다는 보고¹⁴⁾도 있고, 그 외 진토제, 아스피린 같은 약물 복용도 관련이 있다고 보고하였다.

Corey 등¹⁵⁾은 influenza B, varicella-zoster, coxsackie A9, B1, B4, Epstein Barr virus, echo 8, 11, polio type I, para-

influenza, reo virus, rubella, herpes simplex, measles, influenza A이 관련된다고 보고하였다. 또한 Linneman 등¹⁶⁾은 influenza B, influenza A, parainfluenza, adeno virus, varicella-zoster 등이 관련된다고 보고하였다. 특히 influenza B 및 varicella-zoster가 가장 흔한 감염원으로 알려져 있다^{17, 18)}. 본 연구의 경우에는 7례의 환자가 모두 신생아였고 이들 모두에서 위장관 증상으로 설사, 구토, 음식 거부 등을 나타냈으나 상기도 감염 증상은 없었다. 본 연구 대상 환자 중엔 아스피린을 포함한 약물 복용 사실은 없었다. 7명의 환자 모두 바이러스 배양을 시행하지는 못하였다.

Reye 증후군 시에 미토콘드리아에 존재하는 여러 효소, 특히 효소 회로계의 ornithine transcarbamylase, carbamyl phosphate synthetase 등의 활성의 감소와 pyruvate carboxylase, pyruvate dehydrogenase, cytochrome oxidase, hydroxymethyl glutaryl CoA lyase, monoamine oxidase 등의 활성 감소가 알려져 있다¹⁹⁻²¹⁾. 즉 암모니아를 carbamylphosphate로 변화시키는데 관여하는 carbamyl-phosphate synthetase 활성의 감소와 carbamyl phosphate와 오르니틴이 시트룰린으로 되는데 관여하는 ornithine transcarbamylase 활성의 감소로 암모니아가 증가하게 되며, 오르트산이 형성되어 지질단백질 합성에 장애를 일으켜서 지방간을 형성한다. Reye 증후군은 위와 같이 효소의 활성도 이상에 의해 발병하는 질환이므로 반드시 선천성 대사 장애와의 감별을 요한다(Table 3). 특징적인 병리학적 소견은 간조직이 육안적으로, 황갈색으로, 간세포 내에 소수포성의 지방침착이 보이며 때로는 염증성 소견, 괴사도 나타날 수 있다. 이의 전자현미경 소견은 미토콘드리아의 다형성과 기질의 팽대, 소포체의 증가, 미소체의 증가, 글리코젠 소실 등을 보인다.

임상 소견은 Huttenlocher 등²²⁾의 보고에서는 의식 장애, 구토, 호흡 장애, 간비대, 경련, 발열이 나타났으며, Bourgeois 등²³⁾은 경련, 혼미, 호흡 잡음, 발열, 호흡 곤란, 구토, 간비대 등이 나타난다고 했으며, Reye 등¹⁾은 정신 상태의 악화와 구토는 90.5%에서 나타나며 그 중 57.9%에서 검거나 검붉은 색깔의 구토를 관찰하였다고 보고했다.

계절적 분포는 겨울 및 봄에 많이 발생한다¹³⁾고 보고되었고 저자들의 경우에도 모두 겨울과 이른봄에 걸쳐 모두 발생하였다.

발생 연령을 살펴보면 외국의 경우와 차이가 있다. 미국²⁴⁾의 경우 4세 이하의 연령층이 36%, 5세부터 14세가 56%이며 그 나머지가 14세 이상인 반면, 국내 보고에서는 Park 등²⁵⁾은 2세 이하가 73%, Lee 등²⁶⁾은 4세 이하가 77.3%이었으나, 저자들의 경우에는 7례 모두에서 신생아시기의 환자들(8일에서 2개월)로서 평균 연령은 18일이었다. 영국의 보고²⁷⁾도 평균 10세인 것으로 보아 서양의 경우는 발병 연령층이 한국보다 높은 것을 알 수 있었다. 연령에 따르는 사망률도 미국의 보고²⁸⁾는 어린 연령층이 높았고, 영국의 보고는 그와 반대 의견을 보이고 있으며 본 조사에서의 사망률은 14%이었다. 국내에서 Um 등²⁹⁾의 보고는 어린 연령층이 사망률이 높은 것으로 나타나고 있다.

성별 분포는 Reye 등¹⁾, Bourgeois 등¹⁹⁾의 보고에서는 1:1.2로 여아가 많고 Huttenlocher 등¹²⁾은 2.3:1로 남아가 많고 Bradford 등³⁰⁾은 성별의 차이가 없다고 보고하였으나 저자들의 경우에는 성별의 차이가 거의 없었다(남녀비 4:3).

임상 병리 검사소견에서 Reye 증후군의 예후와 혈중 암모니아 수치와의 관계에 대하여 많은 보고가 있었다. Shaywitz 등³¹⁾은 혈중 암모니아의 최대 농도치는 뇌압 측정(직접적 방법)의 기간 및 만니톨의 사용 용량과도 관계가 있으며 Reye 증후군의 심한 정도와도 관계가 있다고 하였다. 또한 AST, LDH, CPK의 최대 농도는 서로 관계가 있으나 최대 암모니아치와는 관계가 없다고 하였다. Fitzgerald와 Clark³²⁾은 암모니아 농도가 정상보다 5배 이상일 때 사망률과 관계가 있으며 그 이하일 때는 관계가 적다고 하였다. Corey 등¹³⁾은 248명의 환자에서 암모니아 농도가 300 g/dL 이상일 때에 사망률이 증가한다고 하였다. 저자의 보고에도 암모니아 농도가 300 g/dL 이상인 경우가 두 명의 환자에서 있었고 이 중 한 명이 사망하였다.

뇌척추액 소견은 무색, 청결, 무세포이며 정상 단백 농도를 보이고, 뇌압은 증가될 수도 있으나 대부분 정상이다. 뇌척추액내 당량은 정상이거나 또는 저혈당증인 경우에는 낮아질 수도 있다.

감별 진단으로는 약물 중독 특히 살리실산, 저혈당성 뇌병증, 급성간염으로 인한 간성 혼수, 급성 수분 중독 등이 있다.

치료는 아직도 원인이 확실치 않아서 대중적인 치료를 하는 것이 대부분이다. Shaywitz 등³¹⁾에 의하면 두개 내압 감시가 Reye 증후군 치료에 많은 도움을 준다고 하며 교환 수혈, 복막 투석, 지속적인 뇌압 측정 등이 있으나 아직 그 효과는 확실치 않다.

요 약

목 적 : Reye 증후군의 유병률은 1980년 후반 이후 급격히 감소하였으나 최근 Reye 증후군이 신생아 시기에 급성 장염 후에 집중적으로 발병되어 보고하는 바이다.

방 법 : 2005년 1월부터 2005년 4월까지 4개월간 삼성서울병원, 상계백병원, 원주기독병원, 춘천성심병원 등 4개 종합병원에서 분원 임상유전학 연구실로 분석이 의뢰되었던 환자 7례의 임상 소견, 검사 소견(유기산 대사분석, 일반 화학 검사, 동맥혈 가스검사, 혈청 암모니아)을 분석하였다. 임상 소견은 환자들의 증상 및 기본 검사 소견을 검체와 함께 보내온 환자 정보지를 분석하여 얻었고 유기산 분석은 gas chromatography와 mass spectrometry를 이용하여 정량 분석하였다.

결 과 : 7명의 환자들의 평균 연령은 18일이었으며 이들의 주요 선행 증상은 위장관 증상(구토, 설사, 음식 거부)이었으며 임상 증상으로는 의식 장애, 호흡 곤란, 구토, 경련, 설사 등이었다. 사망은 1례에서 발생하였고 사망 환자의 암모니아 수치는 정상 암모니아 수치의 20배 이상 높은 수치를 나타냈다.

결 론 : 7례 모두 신생아 시기의 환자들이었다. Reye 증후군은 선행 질환으로 상기도 감염과 아스피린 복용이 밀접한 관련

이 있는 것으로 알려져 있으나 본 연구에서는 주요 선행 질환이 위장관 감염이었고 아스피린 복용력은 없었다.

References

- 1) Reye RDK, Morgan G, Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: A disease entity in childhood. *Lancet* 1963;2:749-52.
- 2) Shin AL, Choi JY, Kim SH, Lee GJ. Reye syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1970;13:105-9.
- 3) Chung HW, Hwang HK, Kim WC, Kim BK, Noh JY. Reye syndrome 2 cases. *Chungang Med Science* 1972;22:79-83.
- 4) Kim SH, Jung KS, Ko CJ, Jin DS. A clinical study on Reye syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1977;20:685-93.
- 5) Chun JI, Lee KY. One case of Reye syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1978;19:75-8.
- 6) Feign, RD, Cherry JD. Textbook of pediatric infectious diseases, Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1981:1408-11.
- 7) Waldman RJ, Hall WN, McGee H, Van Amburg G. Aspirin as a risk factor in Reye syndrome. *JAMA* 1982;247:3089-94.
- 8) Wilson JT, Brown RD. Reye syndrome and aspirin use: The role of the prodromal illness severity in the assessment of relative risk. *J Pediatr* 1982;69:822-5.
- 9) Halpin TJ, Holtzhauer FJ, Campbell RJ, Hall LJ, Correa-Villaseñor A, Lanese R, et al. Reye syndrome and medication use. *JAMA* 1982;248:687-91.
- 10) DeVivo DC, Keating JP, Haymond MW. Reye syndrome: Results of intensive supportive care. *J Pediatr* 1975;87:875-80.
- 11) Huttenlocher PR. Reye syndrome: Relation of outcome to the therapy. *J Pediatr* 1975;80:845-50.
- 12) Corey L, Rubin RJ, Bregman D, Gregg MB. Diagnostic criteria for influenza B-associated Reye's syndrome: Clinical vs. pathologic criteria. *Pediatrics* 1977;60:702-8.
- 13) Olson LC. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera in Tai Children *Am J Dis Child* 1970;120:1-2.
- 14) Silverman A, Roy CC. Reye syndrome: Pediatric clinical gastroenterology. St. Louis, C.V. Mosby Co, 1983:630-54.
- 15) Corey L, Rubin RJ, Hattwick MA, Noble GR, Cassidy E. A nation wide out break of Reye syndrome: Its epidemiologic relationship to influenza B. *Am J Med* 1976;61:615-25.
- 16) Linnemann CC Jr, Shea L, Kauffman CA, Schiff GM, Partin JC, Schubert WK. Association of Reye syndrome with viral infection. *Lancet* 1974;2:179-82.
- 17) Starko KM, Ray CG, Dominguez LB, Stromberg WL, Woodall DF. Reye syndrome and salicylate use. *Pediatrics* 1980;66:859-64.
- 18) Trauner DA. Reye syndrome. *Curr Probl Pediatr* 1982;12:1-31.
- 19) Brown T, Brown H, Lansky L, Hug G. Carbamyl phosphate synthetase and ornithine transcarbamylase in liver of Reye syndrome. *N Engl J Med* 1974;291:797-8.
- 20) Robinson BH, Gall DG, Cutz E. Deficient activity of hepatic pyruvate dehydrogenase and pyruvate carboxylase in Reye's syndrome. *Pediatr Res* 1977;11:279-81.
- 21) Sullivan-Bolyai JZ, Nelson DB, Morens DM, Schonberger LB. Reye syndrome in children less than one year old: Some epidemiological observations. *Pediatrics* 1980;65:627-9.
- 22) Huttenlocher PR, Trauner DA. Reye syndrome in infancy. *Pediatrics* 1978;62:84-90.
- 23) Bourgeois C, Olson L, Comer D, Evans H, Keschamras N, Cotton R, et al. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: A clinicopathologic analysis of 40 cases. *Am J Clin Pathol* 1971;56:558-71.
- 24) La Montagne JR. Summary of a workshop on disease mechanisms and prospects for prevention of Reye's syndrome. *J Infect Dis* 1983;148:943-50.
- 25) Park YS, Lee HJ, Suk SP, Suh JK, Ko KW. A clinical study of Reye's syndrome *J Korean Pediatr Soc* 1984;27:1088-96.
- 26) Lee DJ, Lee SH, Koo JH, Ahn DH. Reye's syndrome in children. *J Korean Pediatr Soc* 1984;27:457-66.
- 27) Dezateux CA, Dinwiddie R, Helms P, Matthew DJ. Recognition and early management of Reye's syndrome. *Arch Dis Child* 1986;61:647-51.
- 28) Luscombe FA, Monto AS, Baublis JV. Mortality due to Reye's syndrome in Michigan: Distribution and longitudinal trends. *J Infect Dis* 1980;142:363-71.
- 29) Um SH, Kim SK, Bae JW, Jung SJ, Ahn CI. The prognostic criteria influencing the course and outcome of Reye's syndrome. *Kyung Hee Med* 1986;2:458-65.
- 30) Bradford WD, Latham WC. Acute encephalopathy and fatty hepatomegaly. *Am J Dis Child* 1967;114:152-6.
- 31) Shaywitz BA, Rothstein P, Venes JL. Monitoring and management of increased intracranial pressure in Reye syndrome: Results in 29 children. *Pediatrics* 1980;66:198-204.
- 32) Fitzgerald JF, Clark JH, Angelides AG, Wyllie R. The prognostic significance of peak ammonia levels in Reye syndrome. *Pediatrics* 1982;70:997-1000.