

단순 열성 경련에서 interleukin-1 β promoter 유전자의 다형성

건양대학교 의과대학 소아과학교실

윤장원 □ 천은정 □ 이영혁

= Abstract =

Polymorphisms of interleukin-1 β promoter in simple febrile seizures

Jang Won Yoon, M.D., Eun Jung Choen, M.D. and Young Hyuk Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Konyang University, Taejeon, Korea

Purpose : Febrile seizure (FS) is the most common type of seizure. The role of genetic factors in FSs has long been recognized. A positive family history can be elicited in 25-40% of patients with FSs; nonetheless, the genes responsible for FSs in the majority of the population remain unknown. Interleukin-1 β (IL-1 β) is a pro-inflammatory cytokine that acts as an endogenous pyrogen. Thus, IL-1 β could be involved in the pathophysiology of FSs.

Methods : To determine whether or not single nucleotide polymorphisms of the IL-1 β gene are associated with susceptibility to simple FSs, IL-1 β promoter -31 and -511 genotyping was performed by means of polymerase chain reaction-restriction fragment (PCR-RF) length polymorphism in 40 FS patients (20 sporadic and 20 familial FS patients) and 33 controls.

Results : There were no significant differences in the frequencies of -31 C/T and -511 C/T in the IL-1 β promoter gene, between simple FS patients and controls.

Conclusion : The frequency of CT/CT increased relatively in familial FS patients. A study examining a larger number of FS patients is needed. (Korean J Pediatr 2008;51:1007-1011)

Key Words : Simple febrile seizures, Interleukin-1 β

서 론

열성 경련은 소아에서 경험하는 가장 흔한 경련의 하나로 생 후 6개월에서 5세 사이 영유아의 3-4%가 적어도 한 번이상의 열성 경련을 경험하며 일본이나 우리나라의 경우 발생율은 6-9%로 높다¹⁾. 병인론은 아직 밝혀지지 않은 바가 많지만 유전적인 소인이 중요한 것으로 생각되고 있다. 열성 경련의 유전적인 소인은 대가족, 쌍생아 연구를 통해 오래 전부터 알려져 왔다. 열성 경련에 대한 가족력은 열성경련을 지닌 환아들의 25-40%에서 발견되며²⁾, 열성경련을 가진 환아의 형제에서 9-22%의 열성경련이 발생한다고 보고되었다³⁾. 쌍생아 연구에서는 열성경련이 함께 발생하는 확률이 이란성보다 일란성 쌍생아에서 더 높았다⁴⁾.

열성 경련의 분자 유전학적인 병인론은 아직 알려지지 않은

바가 많지만 대가족 연구에서는 상염색체 우성의 유전 경향을 보이며⁵⁾ 열성경련과 관계된 유전자좌로 2, 5, 8, 19p and 19q 등이 연관이 있을 것으로 보이지만 아직까지 열성경련과 관련한 정확한 유전자는 밝혀지지 않았다¹⁾. 최근에는 열성경련과 관계된 유전자를 찾기 위해 유전자의 단일 염기 다형성에 관한 연구가 활발하게 이루어지고 있다.

Interleukin (IL)은 pro-inflammatory 사이토카인으로 발열을 조절하는 내인성 사이토카인이다. 특히 IL-1은 발열뿐만 아니라 백혈구 증가나 급성기 단백을 유도하는 사이토카인이다. 처음에 발열물질로 알려졌던 IL-1은 단핵구의 활성화 분비되는 염증 반응 물질 중 중요한 위치를 차지하고 있다⁶⁾. 이 중 IL-1 β 는 세포와 막에 주로 존재하는 IL-1 α 와 달리 주로 분비형으로 존재하며 면역 반응 단계의 초기에 단핵세포에서 합성되며 면역반응 및 염증반응의 여러 작동세포들을 활성화시키고 발열, 악액질 등도 초래할 수 있다. 이것은 시상하부 전부 중추(anterior hypothalamic center)에서 prostaglandin의 급작스런 증가를 가져와 체온의 set-point를 올려줌으로서 열 반응을 유발한다. 저자들은 발열을 조절하는 pro-inflammatory 사이토카인인 interleukin (IL)이 열성 경련의 발병에 중요한 역할을 할 것으로 생각한다. 최근 IL-1 β 를 투여한 미성숙한 쥐에게서 열성경련이 발생한 보

Received : 16 June 2007, Revised : 14 August 2007

Accepted : 19 October 2007

Address for correspondence : Eun Jung Choen, M.D

Department of Pediatrics, College of Medicine, Konyang University, 685, Gasoowon-dong, Seo-gu, Deajeon, 302-718, Korea

Tel : +82.42-600-9230, Fax : +82.42-600-9090

E-mail : koojook@medimail.co.kr

This study was presented at the 56th annual fall meeting of the Korean pediatrics society, 2006

고가 있으며⁷⁾, 열성경련 환아의 백혈구에서 더 많은 IL-1β가 분비되었다고 한다⁸⁾.

저자들은 본 연구에서 IL-1β gene의 -31과 -511 위치의 promoter region에서 C/T biallelic polymorphism이 단순 열성 경련(가족형과 산발형)과 정상 대조군에서 빈도 차이가 있는지를 조사하여 IL-1β의 유전자 단일 염기 다형성이 열성경련의 발생과 관련이 있는지를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 3월부터 6월까지 열성 경련으로 건양대학교 병원 소아과를 방문한 환아 중 단순 열성 경련의 기준을 만족하는 40명을 대상으로 하였으며 동일한 시기에 다른 질환으로 소아과에 입원하였으며 경련이나 중추 신경계 질환의 기왕력이 없는 환아 33명을 대조군으로 하였다. 단순 열성 경련은 38도 이상의 발열을 동반하며 두개강내 감염이나 뇌수막염, 전해질 불균형의 경우는 제외하며 다음의 조건을 만족하는 경우이다. 1) 간질의 가족력이 없는 경우, 2) 뇌손상을 일으킬 만한 과거력이 없는 경우, 3) 첫 열성 경련의 나이가 6개월에서 6세 사이, 4) 경련의 기간이 15분 미만, 5) 경련의 양상이 전진성 근간대성 발작으로 국소적인 신경학적 징후가 없음, 6) 짧은 기간 내에 경련이 반복되지 않는 경우, 7) 경련 후 후유증 없이 완전한 회복을 보임, 그리고 8) 신경학적으로나 정신적인 결함을 보이지 않는 경우의 기준을 모두 만족하는 환아를 대상으로 하였다.

2. 가족력 조사

열성 경련 환아들의 보호자와 면담을 통해 열성 경련의 가족력을 조사하였다. 부모, 형제자매, 삼촌, 고모, 이모, 그리고 조부모에 대한 가족력을 조사하였다.

3. 분자 유전학적 검사 방법

1) 혈액 채취 및 DNA 추출

각각의 대조군과 환자군의 혈액 0.5 cc를 채혈하여 EDTA 튜브에 넣어 응고를 방지한 다음 DNA를 추출하기 전까지 -26°C에 보관하며 DNA추출은 GenomiPhi DNA Amplification Kit (Amersham Biosciences, Piscatway, NJ, USA)을 이용하였다.

2) DNA 중합효소반응(polymerase chain reaction, PCR)

IL-1β promoter region을 증폭하여 31, 511 위치의 C/T 다형성을 확인하기 위해 primer 5' -AGAAGCTTCCACCAATA CTC-3' and 5' -AGCACCTAGTTGTAAGGAAG-3'를 이용하였으며 PCR 반응은 다음과 같은 조건으로 수행하였다. 94°C에서 10분간 pre-denaturation, 94°C에서 45초간 denaturation, 60°C에서 30초간 annealing, 72°C에서 45초간 extension하고 이

것을 30회 반복한 다음 72°C에서 10분간 last extension을 시행하였다. 이것을 전기영동하여 745 bp임을 확인한 후 exo-nuclease I과 shrimp alkaline phosphatase 처리를 하여 PCR 산물을 정제하였다.

3) 염기서열 분석

PCR로 증폭한 DNA 절편을 Big Dye Sequencing chemistry Kit (Amersham Biosciences, Piscatway, NJ, USA)내의 방법에 따라 혼합액을 만든 후 다음의 방법에 따라 반응을 시켰다. Denaturation은 96°C에서 10초, annealing은 50°C에서 5초, extension은 60°C에서 4분으로 25회 반복하였다. 이것을 microcentrifuge tube에 10 μL을 담고 95% 에탄올 40 μL을 첨가하여 실온에서 원심분리 하였다(13,000 rpm, 10분). 피펫으로 상층액을 버리고 침전물을 70% 에탄올 75 μL로 세척한 후 원심분리(13,000 rpm, 5분) 하였다. 다시 피펫으로 상층액을 버리고 침전물을 1-2분간 90-95°C에서 건조시킨다. Blue dextran과 formamide를 1:5로 혼합하여 만든 loading buffer를 1.5 μL씩 넣고 이것을 90-95°C에서 2분간 열을 가한 후 ABI Prism 377 DNA sequencer (Applied Biosystems, Fostercity, CA, USA)을 이용하여 염기서열 분석으로 확인하였다.

4. 자료 분석

단순 열성 경련(가족형, 산발형), 정상 대조군으로 나누어 IL-1β promoter -31 C/T, -511 C/T genotyping과의 상관 관계를 알아보았다. 통계 분석으로는 SPSS version 12.0을 사용하여 chi-square test를 실시하였고, P<0.05인 경우 통계학적인 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

전체 열성 경련 군(n=40), 가족력이 있는 군(n=20)과 없는 군(n=20) 각각의 성별과 나이, 첫 경련을 시작한 나이에 대해 Table 1에 나타냈다. 각 군의 나이는 전체 열성경련 군이 33.7±17.1개월, 가족력이 있는 열성경련 군이 36±18.7개월, 가족력이 없는 열성 경련 군이 31.3±15.4개월 이었으며 각 군간 통계학적 차이는 없었다. 처음 경련을 시작한 나이도 전체 열성 경련 군이 21.2±10.8개월, 가족력이 있는 열성경련 군이 18.2±9.4개월, 가족력이 없는 열성경련 군이 24.3±11.4개월 이었고, 역시 각 군간 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 1. Clinical Datas of Simple Febrile Seizure Group

FS	All (n=40)	Familial (n=20)	Sporadic (n=20)
Sex (M/F)	27/13	13/7	14/6
Age, month	33.7±17.1	36±18.7	31.3±15.4
Age at initial FS, month	21.2±10.8	18.2±9.4	24.3±11.4

Abbreviations : FS, febrile seizure

Table 2. Genotype of IL-1 β Promoter Polymorphisms Febrile Seizure in Patients and Controls

Genotype	Control (n=33)	Simple FS (n=40)		
		All (n=40)	Familial (n=20)	Sporadic (n=20)
-31 C/T	-511 C/T			
TT	CC	12 (36.4%)	8 (20.0%)	3 (15.0%)
CT	CT	15 (45.4%)	23 (57.5%)	14 (70.0%)
CC	TT	6 (18.2%)	9 (22.5%)	3 (15.0%)
				5 (25.0%)
				9 (45.0%)
				6 (30.0%)

Abbreviation : FS, febrile seizure

열성경련 전체와 가족력이 있는 군과 없는 군에 대해 대조군과 IL-1 β promoter 유전자의 다형성의 빈도를 비교하여 Table 2에 나타냈다. IL-1 β promoter 유전자 -31 C/T, -511 C/T의 다형성은 CC/TT, CT/CT, TT/CC를 보였다. 각 빈도는 대조군(n=33)이 각각 TT/CC 12 (36.4%), CT/CT 15 (45.4%), CC/TT 6 (18.2%)를 보였으며, 전체 열성 경련군(n=40)은 TT/CC 8 (20.0%), CT/CT 23 (57.5%), CC/TT 9 (22.5%)을 보였다. 가족력이 있는 열성경련 군과 가족력이 없는 열성경련 군을 구분하여 보았을 때, 가족력이 있는 군은 TT/CC 3 (15.0%), CT/CT 14 (70.0%), CC/TT 3 (15.0%)의 빈도를 보였으며 가족력이 없는 군은 TT/CC 5 (25.0%), CT/CT 9 (45.0%), CC/TT 6 (30.0%)의 빈도를 보였다. 대조군과 전체 열성경련 군의 다형성 빈도를 비교했을 때 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 가족력이 있는 군과 없는 군에 대해서도 각각 대조군과 비교했을 때 통계학적인 차이는 없었다. 따라서, 본 실험에서 열성경련의 발생과 IL-1 β 유전자와의 직접적인 관련성을 찾을 수는 없었다. 하지만, 통계학적 유의성은 없었으나, 가족력이 있는 군에서의 CT/CT의 다형성의 빈도가 다른 군(전체 57.5%, 가족력이 없는 군 45.0%)에 비해 70.0%로 높아보였다.

고 찰

열성 경련은 소아에서 가장 흔한 경련성 질환으로 생후 6개월에서 5세 사이의 비열성 경련의 경험이 없는 영유아에서 중추 신경계의 감염이 아닌 다른 원인에 의한 열과 동반되어 발생하는 경련으로 정의될 수 있다. 열성 경련의 유병률은 인종 및 지역에 따라 달라 유럽이나 미국에서는 5세 이하 소아의 3-4%가 적어도 한 번 이상의 열성 경련을 경험한다¹¹. 경련 후 사망이나 운동 결손, 정신지체 등의 후유증을 초래하지 않는 양성 질환이지만 열성 경련을 경험하는 가족은 심리적으로 큰 충격을 받게 되며 드물지만 열성경련이 지속성으로 발생하는 경우 중요한 합병증을 남길 수도 있다.

열성 경련의 원인은 아직 모르나 발생 빈도가 연령과 밀접한 관계가 있는 것으로 보아서 뇌발육의 미숙으로 인한 유수화(myelination)의 결핍으로 열성 경련이 발생할 수 있으며, 뇌세포가 성장함에 따라서 유수화가 완전하게 되면 열성 경련은 감소 내지는 일어나지 않게 된다고 알려져 있다⁹.

대부분의 열성 경련 환아에서 바이러스나 세균성 감염이 확인되지만 이러한 병원체가 직접적인 원인을 하기보다는 유전적 감수성이 있는 개체에서 발열을 매개하는 역할을 할 것으로 추측되며 유전적인 소인이 중요할 것으로 생각되고 있다. 유전양식에 대해서는 상염색체 우성, 상염색체 열성 등의 여러 설이 있으며, 유전좌로는 8번과 19번, 2번과 5번 염색체가 주목받고 있다¹¹. 단순 열성 경련은 임상 증상이 비교적 균일하며 복합 열성 경련보다 더 다인자 유전 이론을 따른다.

열성 경련의 분자 유전학적인 병인론은 아직 알려지지 않은 바가 많지만 발병에서 분명하게 가족적인 경향을 띄는 것으로 보아 유전학적 연관성은 분명한 것으로 보인다⁵. 최근에는 특정 유전좌의 다형성(polymorphism)이 중요한 역할을 할 것이라는 견해가 많으며 이에 관한 연구 성과들이 나오고 있다. 특히 SNP(single nucleotide polymorphisms)이 단순 열성경련의 유전학적 연구의 중요한 도구로 이용되고 있다. SNP는 인간유전자(human genome)의 변이 중 가장 다양하고 흔한 변이로서 DNA의 특정 부위의 염기 서열이 사람마다 다양하게 존재하는 것이다. 후보 유전자(candidate gene)는 발열과 대뇌의 흥분성을 조절하는 SCN1, SCN1와 GABRA1, GABRA5, GABRG2 and GABRD receptor genes, HCN2 등이 있다¹⁰. 연구자들마다 다양한 유전자에 대한 연구 결과를 보고하고 있는데 Tsai 등¹¹은 IL-1 receptor antagonist gene과 열성경련과의 연관성($P=0.03$)을 보고했으며, 또한, 중국인에서 Neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit gene과 열성경련이 연관성이 있는 것으로 보고하였다¹².

감염 시에 중요한 염증성 사이토카인으로 IL-1, Tumor necrosis factor- α , IL-6가 있다¹³. 이러한 사이토카인은 정상 뇌의 신경조절기능과도 연관이 있는 것처럼 보이며, 수면을 유도하거나 감염시에 불면증을 유발하기도 한다¹⁴. 이 중에서 IL-1 β 는 가장 강력한 내인성 발열인자이다. 말초혈액의 백혈구에서 생성된 IL-1 β 는 시상하부에 작용하여 열을 발생시킨다¹⁵. 감염에 의한 갑작스런 체온의 상승은 열성경련 환아에서 경련을 유발한다. 따라서, 열성경련의 발생에 있어 IL-1 β 가 중요한 역할을 한다고 생각할 수 있으며, 여러 연구에서 열성경련과 IL-1 β 의 연관관계에 관한 실험을 하였다. Tutuncoglu¹⁶의 연구에 의하면, 열성 경련 환아의 급성 발열기에 혈중 IL-1 β 의 농도가 증가한다고 하였고, Haspolat¹⁷의 실험에서는 급성 발열기의 열성경련 환아

의 뇌척수액에서 IL-1β의 농도가 정상인보다 높다고 하였다. 또한, 열성경련 환자의 혈액에서 채취한 백혈구를 자극하였을 때 정상군보다 더 높은 농도의 IL-1β를 생산했다는 보고도 있다¹⁸⁾.

그러나 Lahat 등¹⁹⁾은 실험에서 열성경련군 환아와 대조군 환아를 대상으로 혈액과 뇌척수액의 IL-1β의 농도를 비교했더니 유의한 차이가 없었다고 하였다. Virta²⁰⁾ 또한 열성경련 환아와 정상아의 혈중 IL-1β의 농도를 비교했을 때 차이가 없다고 했다. 그리고 열성경련 환아와 감염이 없는 정상아의 백혈구를 자극했을 때 IL-1β의 분비에 차이가 없다는 연구 결과도 있다²¹⁾.

최근 열성경련과 IL-1β와의 관련을 입증하기 위해 IL-1β의 생산과 관계된 promotor 유전자의 다형성에 관한 몇몇 연구 결과가 있는데, Virta²²⁾는 35명의 열성경련 환아(가족력이 있는 군 9명, 가족력이 없는 군 26명)를 대상으로 IL-1β promoter 유전자 -511의 단일 염기서열 T와 열성경련과의 관련성에 대해 보고했으며, 400명의 정상군과 비교했을 때 T의 빈도가 높을수록 IL-1β의 분비가 증가하여 열성경련이 더 잘 발생한다고 하였다. Kira 등²³⁾은 108명의 단순 열성경련 환아를 대상으로 한 실험에서 IL-1β 유전자 -511의 다형성과 열성경련과의 양의 상관관계를 입증하였다. 하지만, IL-1β 유전자 -511의 다형성에 대한 99명의 독일 환아(가족력이 있는 군 43명, 가족력이 없는 군 56명)²⁴⁾와 54명의 대만 환아들을 대상으로 한 연구²⁵⁾에서는 유의한 상관관계가 없었다.

본 연구에서는 열성경련과 IL-1β 유전자의 다형성이 통계학적으로 유의한 수준은 아니지만 가족력이 있는 군에서 CT/CT의 빈도가 70%로 가족력이 없는 군의 45%보다 높게 나타나 많은 수의 환아를 대상으로 한다면 유의한 차이가 있을 것으로 생각되므로 향후 지속적인 연구가 필요하리라고 본다.

요 약

목 적 : 열성 경련은 소아에서 가장 흔한 경련의 원인으로 우리나라의 경우 6-9%의 발생율을 보인다. 열성 경련의 원인으로 유전적인 소인이 중요한 것으로 생각되고 있지만 아직까지 열성 경련과 관련된 정확한 유전자는 밝혀지지 않았다. IL-1β은 내인성 발열인자로서 열성 경련의 발병에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

방 법 : 40명의 열성경련 환아(가족형 20명, 산발형 20명)와 33명의 대조군을 대상으로 하여 말초혈액에서 DNA를 추출했으며 PCR을 통해 분석하였다. IL-1β gene의 -31, -511 promoter region에서 C/T biallelic polymorphism의 빈도를 대조군과 단순 열성경련 군(가족형과 산발형)으로 나누어 각각 비교해 보았다.

결 과 : 두 군간 다형성의 빈도는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

결 론 : 통계학적 의의는 없으나 가족력이 있는 열성경련 군에서 CT/CT의 빈도가 상대적으로 높게(70.0%) 측정되어 많은 수

의 환아를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 보인다.

References

- Greenberg DA, Holmes GL. The genetics of febrile seizures. In: Baram TZ, Shinnar S, editors. Febrile seizures. San Diego: Elsevier, 2002:249-62.
- Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE, Kurland LT. The risk of seizure disorders among relatives of children with febrile convulsions. Neurology 1985;35:1268-73.
- Coreym LA, Berg K, Pellock JM, Solaas MH, Nance WE, DeLorenzo RJ. The occurrence of epilepsy ad febrile siezures in Virginian and Norwegian twins. Neurology 1991;41:1433-36.
- Tsuboi T, Endo S. Genetic studies of febrile convulsions : analysis of twin and family data. Epilepsy Res 1991 Suppl 1:119-28.
- Johnson WG, Kugler SL, Stenroos ES, Meulerner MC, Rangwalla I, Johnson TW, et al. Pedigree analysis in families with febrile seizures. Am J Med Genet 1996;61:345-52.
- Rothwell NJ, Luheshi GN. Interleukin 1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target. Trends Neurosci 2000;23: 618-25.
- Dube C, Vezzani A, Behrens M, Bartfai T, Baram TZ. Interleukin-1β contributes to the geeration of experimental febrile seizures. Ann Neurol 2005;57:152-5.
- Munneaki M, Kazuya S. Increased IL-1β production from dsRNA-stimulated leukocytes in febrile seizures. Pediatr Neurol 2006;36:102-6.
- Jensen FE, Sanchez RM. Why does the developing brain demonstrate heightened susceptibility to febrile and other provoked seizures? In: Baram TZ, Shinnar S, editors. Febrile seizures. Academic Press; 2002; San Diego. 2002:153-68.
- Chou IC, Peng CT, Huang CC, Tsai JJ, Tsai FJ, Tsai CH. Association analysis of gamma 2 subunit of gammaaminobutyric acid type A receptor polymorphisms with febrile seizures. Pediatr Res 2003;54:26-9.
- Tsai FJ, Hsieh YY, Chang CC, Lin CC, Tsai CH. Polymorphisms for interleukin 1 beta exon 5 and interleukin 1 receptor antagonist in Taiwanese children with febrile convulsions. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156:545-8.
- Chou IC, Lee CC, Huang CC, Wu JY, Tsai JJ, Tsai CH, et al. Association of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha4 polymorphisms with febrile convulsions. Epilepsia 2003;44:1089-93.
- Dinarelo CA. Biologic base for interleukin-1 in disease. Blood 1996;87:2095-147.
- Vitkovic L, Bockaert J, Jacque C. Inflammatory cytokines: Neuromodulators in normal brain. J Neurochem 2000;74:457-71.
- Mackowiak PA. Concepts of fever. Arch Intern Med 1998; 158:1870-81.
- Tüncüo lu S, Kökküçler N, Kepe L, Coker C, Berdeli A, Tekgul H. Proinflammatory cytokines, prostaglandins and zinc in febrile convulsions. Pediatr Int 2001;43:235-9.
- Haspolat S, Mihci E, Coskun M. Interleukin-1β, tumor necrosis factor-α, and nitrite levels in febrile siezures. J Child

- Neurol 2002;17:749–51.
- 18) Helminen M, Vesikari T. Increased interleukin-1 production from LPS-stimulated peripheral blood monocytes in children with febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:810–6.
 - 19) Lahat E, Livne M, Barr K, Katz Y. Interleukin-1 β levels in serum and cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. *Pediatr Neurol* 1997;17:34–6.
 - 20) Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia* 2002;43:920–3.
 - 21) Straussberg R, Amir K, Harel L, Punskey I, Bessler H. Pro- and anti-inflammatory cytokines in children with febrile convulsions. *Pediatr Neurol* 2001;24:49–53.
 - 22) Madkowiak PA, Bartlett JG, Borden EC. Concepts of fever: Recent advantages and lingering dogma. *Clin Infect Dis* 1997;25:119–38.
 - 23) Kira R, Torisu H, Takemoto M, Nomura A, Sakai Y, Sane-fuji M, et al. Genetic susceptibility to simple febrile seizures: interleukin-1 β promoter polymorphisms are associated with sporadic cases. *Neurosci Lett* 2005;384:239–44.
 - 24) Tilgen N, Pfeiffer H, Cobilanschi J, Rau B, Horvath S, Elger CE, et al. Association analysis between the human interleukin-1 β (-511) gene polymorphism and susceptibility to febrile convulsions. *Neurosci Lett* 2002;334:68–70.
 - 25) Chou IC, Tsai CH, Hsieh YY, Peng CT, Tsai FJ. Association between polymorphism of interleukin-1 β -511 promoter and susceptibility to febrile convulsions in Taiwanese children. *Acta Paediatr* 2003;92:1356.