

## 2002년 부산 지역에서 유행한 무균성 뇌막염에 대한 임상적 고찰

메리놀병원 소아과, 부산광역시 보건환경연구원\*

박지현 · 이나영 · 김길현 · 정진화 · 조경순\* · 김성미

## A Clinical Study of Aseptic Meningitis in the Busan Area in 2002

Ji Hyun Park, M.D., Na Young Lee, M.D., Gil Hyun Kim, M.D.  
Jin Hwa Jung, M.D., Kyung Soon Cho, Ph.D.\* and Sung Mi Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Maryknoll Hospital, Institute of Health &amp; Environment\*, Busan, Korea

**Purpose :** There was an outbreak of aseptic meningitis in Busan, 2002. We report the clinical features and causative viruses.**Methods :** Two hundred seventy six children with aseptic meningitis who were admitted to the Department of Pediatrics, Maryknoll Hospital between January and December, 2002 were included. CSF, stool and throat swab viral cultures were done in 244 of these children.**Results :** The male to female ratio was 1.4:1. Age of patients varied from five months to fourteen years old. Average age was  $5.7 \pm 6.2$  years old and mostly between one and four years (41.3%). Monthly distribution revealed that the number of patients increased from May to July. The main symptoms were fever, headache and vomiting in this order. Respiratory tract infection symptom was associated from June to July and headache and nausea without fever were characteristically observed in children more than 10 years old from November to December. In peripheral blood examination, leukocytosis ( $WBC > 10,000/mm^3$ ) showed in 34.8%, ESR was increased in 56.1%, and CRP was positive value in 61%. Therefore differential diagnosis was difficult through peripheral blood examination. CSF findings revealed mean leukocyte count  $86.5 \pm 180.2/mm^3$ , protein  $41.7 \pm 32.9$  mg/dL, glucose  $56.4 \pm 9.9$  mg/dL. Median hospitalized period was  $4.7 \pm 7.2$  days and compared with non-tapping group, hospitalized period was shorter and subsidence of symptoms was faster, therefore antibiotics injection period was shorter in the spinal tapping group. Virus was isolated in 31 cases of 244. The causative agents were echovirus 6, echovirus 9, echovirus 25, coxsackie virus B3, B4.**Conclusion :** There was an epidemics of aseptic meningitis in Busan, 2002; the causative agent was echovirus 6, 9, 25, coxsackie virus B3, B4. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:858-864)**Key Words :** Aseptic meningitis, Echovirus, Coxsackie virus

## 서 론

무균성 뇌막염은 뇌막에 발생하는 급성 염증으로 뇌척수액내 세포수의 증가가 있으며 배양 검사에서 세균이 검출되지 않는 경우으로 정의할 수 있다. 85% 이상이 장관 바이러스인 echovirus나 coxsackie virus, polio virus 등에 의하여 발병하며<sup>1,17)</sup> 분변-경구 또는 경구-경구 경로를 통해 사람에서 사람으로 전파되므로 위생학적으로 문제가 되는 모든 경로에서 감염 경로를 차단하는 것이 쉽지는 않으며 면역력이 약하거나 바이러스에 전

혀 노출된 적이 없는 소아에서 쉽게 감염이 일어나고 그 분포도 세계적이다. 우리나라에서도 1990년대에 이르러 무균성 뇌막염 환자 발생 사례가 빈번해지고 있으며, 2002년에도 무균성 뇌막염이 다발적으로 발생하였다. 본원에서도 2002년 한 해 동안 276명이 무균성 뇌막염으로 입원하였으며, 이 중 244명에서 바이러스 동정 검사를 시행하였다.

이에 저자 등은 2002년도에 발생하였던 무균성 뇌막염의 특징을 알아보고 이를 1993년, 1996년의 무균성 뇌막염과 비교 분석하고자 본 연구를 시행하였다.

접수 : 2003년 3월 15일, 승인 : 2003년 6월 30일

책임저자 : 김성미, 메리놀병원 소아과

Tel : 051)461-2343 Fax : 051)464-9115

E-mail : ksm7090@hanmail.net

**대상 및 방법**

**1. 대상**

2002년 1월부터 12월까지 부산 메리놀병원 소아과에 입원하여 무균성 뇌수막염으로 진단 받았던 환자 276명을 대상으로 병력지를 통한 후향적 방법으로 발생 시기와 연령, 임상 증상과 증후, 병의 경과, 뇌척수액의 검사 소견 등을 분석하였고, 바이러스 배양 검사는 부산광역시 보건 환경 연구원에 의뢰하여 시행하였다. 진단은 임상 증상과 이학적 소견상 뇌막염이 의심되고 뇌척수액 검사상 세포수가 정상보다 증가되어 있으면서 뇌척수액 도말 검사 및 배양 검사에서 세균이 검출되지 않는 경우를 기준으로 하였다.

**2. 방법**

바이러스의 분리를 위해 임상적으로 무균성 뇌막염이 의심되는 경우는 뇌척수액, 대변, 인후 도말 등으로 검체를 채취하여 즉시 냉동 보관하였고, 이를 부산광역시 보건 환경 연구원 역학 조사과로 냉장 운반하여 바이러스 분리를 위한 시료로 사용하였다. 대변은 complete PBS(NaCl 8.0 g, KCl 0.2 g, Na<sub>3</sub>HPO<sub>4</sub> 1.15 g, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.2 g, 800 mL DDW, pH 7.2-7.4, MgCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O 0.1 g in 100 mL, CaCl<sub>2</sub> 0.1 g in 100 mL)에 10% 농도로 넣고 총량을 10 mL로 한 다음 잘 흔들고 원심분리하여 상층액만 회수하고 상층액의 1/10의 chloroform을 첨가하고 잘 섞은 후 다시 원심 분리하여 상층액을 6-7 mL만 회수하여 다음 실험 과정에 사용하고 나머지는 -70℃에 보관하여 사용하였다. 인후분비물은 인후부 도말을 넣은 수송용 배지 tube를 진탕한 다음 멸균된 핀셋을 이용하여 면봉을 짚 후 면봉은 버리고 항생물질과 nystatin을 첨가하여 잘 혼합한 다음 4℃에서 1시간 방치하였다. 이를 4℃에서 원심 분리한 후 상층액을 2개의 tube에 분주하고 그 중 하나만을 세포에 접종하고 나머지는 -70℃에 보관하였다. 임상 가검물로부터 바이러스 분리를 위하여 전통적인 방법인 세포 배양법을 사용하였으며, 사용 세포는 국립보건원으로부터 분양 받은 Vero cell, HEp-2, RD 세포주이었다. 분양 받은 세포주를 5% 우태아 혈청이 함유된 DMEM 배지를 사용하여 24 well plate에 단층 배양시킨 후 처리된 가검물을 3 well씩 다중접종하고 34℃, 5-7% CO<sub>2</sub> 항온기내에서 1-10일 동안 배양하면서 세포병변을 관찰하였다. 세포 병변을 나타내는 검체는 2-3회 연속 계대 배양으로 역가를 증가시킨 후 바이러스를 분리하였고, 동정을 위하여 사용하였다. 분리된 바이러스를 연속적으로 계대하여 4% uranyl acetate에 약 1분간 negative 염색한 다음 전자현미경으로 80 KV에서 관찰하였다. 분리한 바이러스의 동정은 국립 보건원 소화기계 바이러스과에 의뢰하여 중화항체 시험(neutralization test)으로 행하였으며, 중화항체반응 시험용으로는 coxsackie virus 확인용으로는 Denka Seiken CB 항혈청을 사용하였으며, echovirus 확인용으로는 WHO/RIVM 항

혈청을 사용하였다. 중화 항체 반응에는 50 μL의 단계별 희석 바이러스 가검물과, 2% 우태아혈청이 함유된 DMEM으로 20배 희석된 각각의 항혈청 50 μL을 1분간 혼합하여 36℃에서 1시간 반응시켰다. 그 후에 100 μL의 RD 세포를 섞어 34℃, CO<sub>2</sub> 항온기에 넣어 세포병변을 관찰하고 crystal violet으로 염색한 후 증류수로 씻은 후 물기를 제거하고 염색의 결과를 관찰하여 보라색의 양성 반응을 나타내는 것으로 바이러스형을 결정하였다.

그리고 이를 1993년, 1996년 무균성 뇌수막염과 비교 분석하기 위해 1996년 부산 성분도 병원 소아과에서 발표한 논문과 부산광역시 보건 환경연구원 역학 조사과에서 발표한 논문을 참조하였다.

**결 과**

**1. 대상자의 성별 및 나이 분포**

대상 환자 276명 중 남아 160례, 여아 116례로 남녀비는 1.4:1로 남아에서 호발하는 경향을 보였고, 연령별로는 1세 이하가 14례(5.0%), 1-4세가 114례(41.3%), 5-9세가 101례(36.5%), 10세 이상이 45례(16.3%)로 1-4세군에서 가장 많이 발생하였고, 평균 연령은 5.7±6.2세였다(Table 1).

**2. 무균성 뇌막염의 발병 시기**

월별 분포는 1월(3례), 3월(2례), 4월(4례), 5월(41례), 6월(87례), 7월(77례), 8월(36례), 9월(18례), 10월(2례), 11월(1례), 12월(5례)로 주로 5-7월에 집중 발생하였다(Fig. 1).

**3. 임상 증상 및 이학적 소견**

증상은 발열(77.0%), 두통(70.4%), 구토(65.1%), 복통(21.3%), 기침(18.8%), 경부 강직(18.0%), 인후통(15.5%), 설사(3.6%) 순으로 높게 나타났고, 그 외에도 발진, 경련, 요통, 안구통 등의 증상을 보인 예도 있었다(Table 2).

**4. 말초 혈액 검사 소견**

말초 혈액 검사상 백혈구수는 5,000/mm<sup>3</sup> 이하는 1.6%, 5,000-10,000/mm<sup>3</sup>는 63.5%, 10,000/mm<sup>3</sup> 이상이 34.8%로 5,000-10,000/mm<sup>3</sup>에 많이 분포하였고, ESR은 20 mm/hr 이상 증가된 경우가 56.1%이었다. CRP는 5 μg/mL 미만을 (-), 5

**Table 1.** Age and Sex Distribution of Patients with Aseptic Meningitis

Age(year)	No. of patients(%)				Total(%)
	<1	1-4	5-9	≥10	
Male					
'02	8(2.8)	68(24.6)	57(20.6)	27(9.7)	160(57.9)
Female					
'02	6(2.1)	46(16.6)	43(15.5)	21(7.6)	116(42.0)

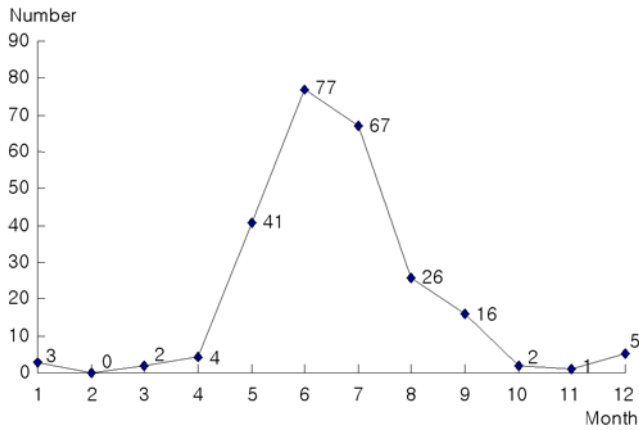


Fig. 1. Monthly distribution of patients with aseptic meningitis.

Table 2. Clinical Manifestation of Patients with Aseptic Meningitis

Symptom & sign	Incidence(%)
Fever	77.0
Headache	70.4
Vomiting	65.1
Abdominal pain	21.3
Cough	18.8
Neck stiffness	18.0
Sore throat	15.5
Diarrhea	3.6
Seizure	2.0

μg/mL-15 μg/mL를 (+), 15 μg/mL-25 μg/mL를 (++), 25 μg/mL 이상을 (+++)로 분류하였으며, CRP가 (-)인 경우가 38.9%, (+)-(++)이 47.1%, (+++) 이상이 13.9%로 나타났다. 따라서 말초 혈액 검사로는 세균성 뇌막염과 감별 진단에 어려운 경우가 많았다(Table 3).

5. 뇌척수액 소견

뇌척수액 검사상 백혈구수의 평균은 86.5±180.2/mm<sup>3</sup>(범위 6-1,176), 다핵구 평균 28.8±31.5%(범위 0-95%), 림프구49.4±37.9%(범위 5-100%)로 넓은 범위를 보이고 있었고, 단백질도 평균 41.7±32.9 mg/dL(범위 12-300 mg/dL)로 나타나 범위가 넓었다. 그러나 당은 56.4±9.9 mg/dL, 범위는 43-86 mg/dL로 전례에서 정상 범위에 있었다(Table 4).

6. 바이러스 검사

대상 환자 276명 중 244명에서 echovirus, coxsakie virus A, coxsakie virus B 등 enterovirus에 대한 배양 검사를 시행하였으며, 뇌척수액(142례), 인후 도말(198례), 대변(43례)을 검체로 검사를 시행하였다. 총 244명 중 31명(12.7%)에서 바이러스가 분리되었고, 뇌척수액 8례(5.6%), 인후 도말 18례(9.0%),

Table 3. Peripheral Blood Findings of the Patients with Aseptic Meningitis

	'02(%)
WBC(/mm <sup>3</sup> )	
<5,000	1.6
5,000-10,000	63.5
>10,000	34.8
ESR(mm/hr)	
≤20	43.9
>20	56.1
CRP	
(-)	38.9
(+)-(++)	47.1
(+++)	13.9

Table 4. Cerebrospinal Fluid Findings of the Patients with Aseptic Meningitis

CSF finding	'02
WBC count(/mm <sup>3</sup> )	86.5±180.2
Neutrophil(%)	28.8±31.5
Lymphocyte(%)	49.4±37.9
protein(mg/dL)	41.7±32.9
glucose(mg/dL)	56.4±9.9
chloride(mg/dL)	105.4±6.3
LDH(mg/dL)	109.7±58.5

대변 8례(18.6%)에서 바이러스가 분리되었다. 이 중 1례는 뇌척수액과 대변, 또 다른 1례는 인후 도말과 대변에서 같은 바이러스가 분리되었고, 나머지 1례에서는 뇌척수액과 대변에서 각각 다른 바이러스가 분리되었다. Echovirus 6(14례), Echovirus 9(8례), Coxsakie B3(4례), Echovirus 25(1례), Coxsakie B4(1례) 순으로 동정되었고, 규명되지 않은(untypable) 바이러스가 4례에서 분리되었다. 월별 바이러스 분리 결과 6월부터 9월까지는 echovirus 6과 echovirus 9가 많이 분리되었고, coxsakie B3 virus가 5월부터 11월까지 꾸준히 동정되었다(Table 5).

7. 무균성 뇌막염의 증상 발현부터 진단까지 걸린 시간에 따른 비교

본 조사에서 전체 대상 276례를 증상 발현부터 진단까지의 기간이 3일 이내인 군과 4일 이상인 군으로 분류<sup>4)</sup>한 결과 3일 이내의 군이 196례(이하 빠른 진단군), 4일 이상인 군이 80례(이하 늦은 진단군)로 분류되었다. 연령, 남녀비, 임상증상, 말초 혈액 소견, 뇌척수액 백혈구수 등에서 양 군간에 유의한 차이는 없었다. 빠른 진단군의 평균 진단 시기는 평균 1.8±0.8일, 늦은 진단군은 평균 6.8±3.7일었다. 뇌척수액 검사 후 증상 소실 시기는 빠른 진단군에서 4.6±1.2일, 늦은 진단군에서 6.1±2.9일이었고, 증상 발현으로부터 임상 증상 소실 기간이 빠른 진단군이 7.1±3.1일, 늦은 진단군이 12.9±4.1일로 빠른 진단군이 유의하게 짧았다(P<0.01).

**Table 5.** Positive Virus Study of the Patients with Aseptic Meningitis

Month	Virus type(No.)	Specimen
Jan	Echovirus 25(1)	CSF
Feb	0	
Mar	0	
Apr	Echovirus 9(1)	Throat
May	Echovirus 6(1)	Throat
	Coxsackie b3(1)	Throat
	Untypable(1)	Throat
Jun	Echovirus 6(5)	Throat, stool
	Echovirus 9(2)	CSF, stool
Jul	Echovirus 6(7)	CSF, throat, stool
	Echovirus 9(3)	CSF, throat, stool
	Coxsackie b3(1)	Stool
	Untypable(3)	Throat, CSF
Aug	Echovirus 9(1)	Throat
	Coxsackie b3(1)	CSF
Sep	Echovirus 6(1)	Stool
	Echovirus 9(1)	CSF
Oct	Coxsackie b3(1)	Throat
Nov	Coxsackie b3(1)	Throat
Dec	0	

**Table 6.** Comparison of Aseptic Meningitis patients' Age & Sex Distribution between 1993, 1996, 2002

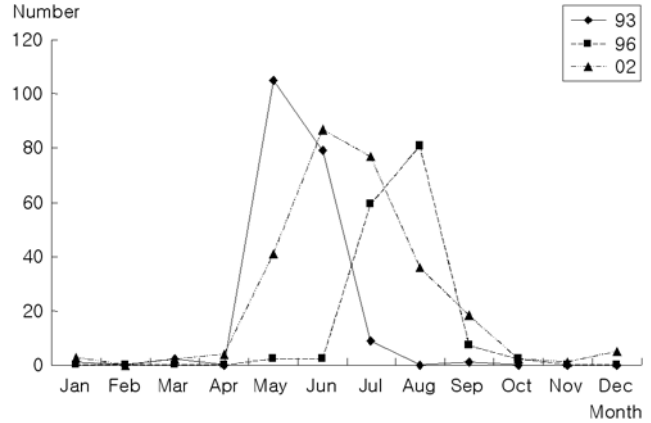
Age(year)	No. of patients(%)				Total(%)
	<1	1-4	5-9	≥10	
<b>Male</b>					
'93	0(0.0)	53(27.5)	61(31.6)	4(2.0)	118(61.1)
'96	5(3.3)	67(43.8)	26(16.9)	9(5.9)	107(69.9)
'02	8(2.8)	68(24.6)	57(20.6)	27(9.7)	160(57.9)
<b>Female</b>					
'93	0(0.0)	39(20.2)	30(15.5)	6(3.1)	75(38.9)
'96	1(0.7)	34(22.2)	11(7.2)	0(0.0)	46(30.1)
'02	6(2.1)	46(16.6)	43(15.5)	21(7.6)	116(42.0)

### 8. 임상 경과

총 276례의 환자 중 요추 천자 후 생긴 경막하혈종(subdural hematoma)을 보인 1례를 제외한 모든 환자에서 합병증이나 후유증 없이 회복되었다.

### 고 찰

무균성 뇌막염은 뇌막의 염증성 반응으로 뇌척수액에서 세포수의 증가, 단백질의 증가를 보이면서 균염색이나 배양 검사에서 세균을 볼 수 없는 것을 특징으로 한다. 여러 가지 원인으로 올 수 있지만 대부분이 바이러스에 의한 것으로 이 중에 picornaviridae에 속하는 장바이러스는 소아에서 빈발하는 무균성 뇌막염의 중요한 원인체로 85% 이상을 차지하고 있다<sup>1)</sup>.



**Fig. 2.** Comparison of aseptic meningitis patients' monthly distribution between 1993, 1996, 2002.

**Table 7.** Comparison of Aseptic Meningitis Patient' Peripheral Blood Finding between 1993, 1996, 2002

	'93(%)	'96(%)	'02(%)
<b>WBC(/mm<sup>3</sup>)</b>			
<5,000	4	3.9	1.6
5,000-10,000	54	68.0	63.5
>10,000	81	28.1	34.8
<b>ESR(mm/hr)</b>			
≤20	40	32.7	43.9
>20	60	67.3	56.1
<b>CRP</b>			
(-)	60	51.6	38.9
(+)-(++)	25	39.5	47.1
(+++)	15	8.9	13.9

무균성 뇌막염은 어느 연령에서나 발생할 수 있으나 10세 미만의 소아에서 다른 연령군보다 2 내지 10배 많이 발생한다고 한다<sup>2)</sup>. Chonmaitree 등<sup>3)</sup>이 1983년부터 1987년까지 보고한 바에 의하면 1세 이하에서 발생률이 69%라고 하였으나 우리나라의 경우는 1996년 부산 지역 허 등<sup>4)</sup>은 1-4세, 1993년 부산 지역 정 등<sup>5)</sup>은 3-7세 군에서 가장 많은 발생률을 보인다고 보고하였으며, 김 등<sup>6)</sup>은 학동기전이 47.5%, 류 등<sup>7)</sup>은 6-10세가 40.5%, 기 등<sup>8)</sup>은 4-12세가 43.7%로 각각 가장 많은 발생률을 보인다고 하였다. 저자들의 경우에는 1-4세가 41.3%로 가장 많은 발생률을 보였고 평균 연령은 5.7±6.2세였다(Table 6).

성별 발생 빈도는 1998년 부산 지역 허 등<sup>4)</sup>은 남녀비가 2.3:1, 1993년 부산 지역 정 등<sup>5)</sup>은 1.6:1, 김 등<sup>6)</sup>은 약 2:1, 류 등<sup>7)</sup>은 2.3:1로 저자에 따라 다양하게 보고하였으며, 본 조사에서는 1.4:1로 남아에서 호발하였다(Table 6).

무균성 뇌막염의 유행 시기는 온대 지방에서는 여름 및 가을이며, 장관 바이러스는 유행 시기가 Nelson 등<sup>9)</sup>에 의하면 80%가 6월과 10월 사이에, Wilfert 등<sup>10)</sup>은 대부분이 6월과 10월 사이에 발생한다고 보고하였고, 같은 시기에 무균성 뇌막염이 유행한다고 하였다. 국내 보고에서 1998년 부산 지역 허 등<sup>4)</sup>은 7-9

월, 1993년 부산 지역 정 등<sup>5)</sup>은 5월과 7월, 1990년 부산 지역 박 등<sup>11)</sup>은 4월에서 7월 사이에 집중 발생하였으며, 본 조사에서는 5-7월에 집중 발생하였다(Fig. 2).

말초 혈액검사상 백혈구수는 1993년 부산 지역 정 등<sup>5)</sup>은 10,000/mm<sup>3</sup> 미만인 71.9%, 류 등<sup>7)</sup>은 10,000/mm<sup>3</sup> 미만인 46.5%, 10,000-15,000/mm<sup>3</sup>이 28.0%, 기 등<sup>8)</sup>은 10,000/mm<sup>3</sup> 미만과 10,000-20,000/mm<sup>3</sup>이 각각 40-50%였다고 보고하였으며, 저자들의 경우는 10,000/mm<sup>3</sup> 미만이 65.1%로 나타났다. ESR이 20 mm/hr 이상으로 증가된 경우는 1998년 부산 지역 허 등<sup>4)</sup>은 67.3%, 1993년 부산 지역 정 등<sup>5)</sup>은 60%로 보고하였고, 본 저자들의 경우는 56.1%였다(Table 7).

뇌척수액 검사상 백혈구 수는 mm<sup>3</sup>당 수개에서 수천개로 다양하며 초기에는 다핵구가 증가하고 후기에는 주로 단핵구가 증가하게 되며, 단백은 정상이거나 경미하게 증가하고<sup>14)</sup>, 당량은 대개 정상이다. 본 조사에서도 뇌척수액 검사상 백혈구 수는 평균 86.5±180.2/mm<sup>3</sup>(범위 6-1,176)로 증가되어 있었으며 다핵구 평균 28.8±31.5%(범위 0-95%) 림프구 49.4±37.9%(범위 5-100%)로 림프구가 우세하였고 단백은 평균 41.7±32.9 mg/dL(범위 12-300 mg/dL)로 약간 증가된 소견을 보였고 당량은 56.4±9.9 mg/dL(범위 43-86 mg/dL)로 정상 범위에 속했다.

CRP는 폐렴 균균의 체벽 C-다당질과 반응하여 침전되는 성질이 있는 혈청의 한 성분으로 염증과 조직 손상시 비특이적으로 증가하는데, Peltola<sup>12)</sup>는 혈청 CRP가 세균성 뇌막염에서는 100%에서 증가되었고 무균성 뇌막염에서는 6%에서 증가되어 의의가 있다고 하였고, Corral 등<sup>13)</sup>은 뇌척수액 CRP가 세균성 뇌막염에서 100% 무균성 뇌막염에서 6%에서 양성을 나타내 감별진단에 도움이 된다고 하였다. 그러나 저자 등의 경우에는 말초 혈액 검사상 백혈구 수가 10,000/mm<sup>3</sup> 이상으로 증가된 경우가 65.1%, ESR의 증가가 56.1%였고, CRP 양성이 61.0%, 뇌척수액 백혈구 수도 6-1,176/mm<sup>3</sup>로 말초 혈액검사와 뇌척수액 검사로 무균성 뇌막염과 세균성 뇌막염을 감별하는 것은 여러 가지 문제가 있음을 보여주었다.

따라서 본 조사에서는 뇌막염이 의심되는 모든 환자들에게 요추 천자를 시행하도록 권유하였으며, 이 중 검사를 시행하지 못했던 경우는 보호자의 검사 거부, 환자의 비협조로 인한 실패 등이 가장 큰 원인이었다. 세균성 뇌막염의 가능성을 고려하여 항생제는 전례에서 입원 즉시 일차적으로 ampicillin을 사용하였고, 말초 혈액 소견과 뇌척수액 소견상 세균성 뇌막염이 의심되는 경우는 cefotaxime을 추가로 사용하였다. 뇌척수액 세균 배양 검사는 만 2일의 시간이 소요되었고 요추 천자 시행군에 있어서 뇌척수액 배양 검사상 세균이 검출되지 않으면 임상증상을 관찰하면서 항생제 사용을 중단하고 기타 대증요법을 시행하였다. 그러나 요추 천자 검사를 시행하지 않은 군에서는 혈액 검사와 증상 모두가 호전되었을 때 항생제 사용을 중단할 수 있었다.

본 조사에서는 평균 재원기간이 4.7±7.2일이었으나 이를 요추 천자 시행 유무에 따라 비교했을 때, 검사를 시행한 군에서

재원일수가 3일 이내였던 군이 56.7%, 시행하지 않은 군에서 26.2%로 재원일수가 차이가 있었으며, 5일 이상의 장기 입원환자도 검사 시행군에서는 13.0%, 시행하지 않은 군에서는 22.9%로 그 비율이 월등히 낮았다. 또한 검사 불이행시의 입원 장기화의 원인은 전례에서 발열과 두통이었으며, 세균성 뇌막염에 대한 감별이 필요하여 입원기간 동안 지속적인 항생제 사용이 요구되었다. 실제로 요추 천자를 시행하지 않았던 군 중 3명의 환자가 증상의 지속으로 재입원하였고 증상 호전시까지 항생제를 계속해서 사용하였다. 하지만 검사를 시행한 경우 일반적으로 알려진 검사 부작용으로 인한 입원의 장기화는 그 수가 많지 않았고, 오히려 검사 시행에 따른 뇌압 감소의 효과로 두통 등의 증상이 호전된 경우가 많았으며, 경막하 혈종이 생겼던 1례를 제외하고는 그 경과 또한 양호하였다. 최근 항생제 남용으로 인한 내성 균주가 증가하고 있어 정확한 검사에 따른 항생제 사용이 요구되고 있으나, 뇌막염의 경우 세균성 뇌막염시의 높은 사망률과 후유증으로 인해 검사 불이행시에는 항생제 사용이 장기화될 수밖에 없었다. 따라서 입원기간 단축과 항생제 남용 방지를 위해 뇌수막염 의심시 반드시 요추 천자 검사가 필요하며 검사 시행시 항생제 사용 기간을 줄이고 입원 기간 또한 단축될 수 있을 것으로 사료된다.

임상 증상은 무균성 뇌막염의 원인에 관계없이 주로 연령에 따라 차이가 있다. 대개 급성 경과를 밟으며 고열이 나고 소아에서는 두통, 경부강직, 구토 등의 뇌막 자극 증상이 나타나나 영아에서는 증상이 비특이적이어서 폐혈증과 감별하기 어려운 경우가 많다고 알려져 있다<sup>15, 16)</sup>. 특히 장관 바이러스 유행시의 신경계 증상은 무균성 뇌막염을 비롯해서 뇌염, 마비, Guillain-Barre 증후군, 횡단성 척수염, 운동실조, 말단 신경염 등을 나타낼 수 있다<sup>17)</sup>. 본 조사에서는 발열, 두통, 구토 순으로 임상 증상이 나타났으며, 영아에서는 뇌막염의 특이한 증상보다는 고열, 보챔 등의 비특이적인 증상이 주로 나타났다. 또한 6-7월에는 기침 등의 호흡기 증상이 있고, 흉부 X선 사진상 이상 소견을 나타내는 등 호흡기계 감염이 동반되는 경우가 많았으며, 11-12월에는 발열 없이 두통과 오심만 증상으로 나타나고 주로 10세 이상의 큰 소아에서 발병하는 특징을 보였다. 그러나 임상 증상과 관련되어 특징적인 바이러스가 동정되지는 않았다.

무균성 뇌막염의 진단에 가장 확실한 방법은 바이러스의 분리인데, 빠른 진단을 위한 여러 가지 방법들이 시행되고 있다. 감염이후 바이러스가 인후나 직장까지 퍼지는데 각각 1주에서 몇 주 정도가 걸리므로 무균성 뇌막염 환자의 인후도말이나 분변을 배양했을 경우에도 바이러스가 검출 될 수 있다. 그러나 이러한 이유로 바이러스가 특이적으로 뇌척수액이나 혈액에서 배양되지 않은 한 과거 감염을 배제 할 수 없다<sup>18)</sup>. 무균성 뇌막염 환자의 뇌척수액에서 장 바이러스의 titer는 10-1000TCID<sub>50</sub>(median tissue culture infective dose)/mL로 낮아서 인후나 직장을 통한 검체에서보다 자라는 속도가 훨씬 느려 평균 3.7-8.2일 정도가 걸리므로 유용하지 못한 경우가 많다<sup>19, 20)</sup>. 검체에 따른 바이

러스 배양률은 분변은 86.0% 인후부 검체는 57.0%, 뇌척수액은 39.0%, 혈액은 3.3%로 분변의 배양률이 가장 높은 것으로 알려져 있다<sup>21)</sup>. 저자들의 경우에도 바이러스 배양률이 분변은 18.6%, 인후도말은 9.0%, 뇌척수액은 5.6%로 이와 동일한 순서로 나타났다. 최근 중합효소 연쇄 반응으로 장 바이러스 감염을 보다 신속하고 정확하게 확인할 수 있게 되어, 장 바이러스 감염의 정확한 진단을 1일 이내에 할 수 있게 되었고, 높은 민감도 및 특이도를 보였다<sup>22)</sup>. 여러 보고에 의하면 빠르고 정확한 바이러스의 분리는 항생제 사용의 감소, 입원 기간의 감소, 불필요한 검사의 감소 등 비용의 절감과 환자 치료에 도움을 줄 수 있고, 또한 유행 질병의 원인을 알 수 있다. 특히 후유증을 남길 수 있는 영아와 면역 기능이 감소 되어있는 환아에서는 뇌척수액 세포의 증가가 없을 수도 있는데 이런 경우에 원인 및 예후 예측에 큰 도움이 될 수 있다<sup>23)</sup>.

국내에서는 최근에 들어서야 무균성 뇌막염의 원인을 찾기 위해 여러 시도들이 이루어져 왔다. 마 등<sup>24)</sup>은 1996년 echovirus 9를 규명하였고, 조 등<sup>25)</sup>은 1998년 echovirus 6, 25, 30, coxsakievirus B2, B3, B4, B6를 규명하였으며, 이 등<sup>26)</sup>은 2002년 상반기 부산 경남 지역을 대상으로 echovirus 6, 9, 13, 25, 30을 보고하였다. 본 조사에서는 뇌막염이 의심되는 경우 입원 즉시 뇌척수액 또는 인후 도말, 대변을 채취해서 냉동 보관 후 부산광역시 보건환경연구원으로 냉장 운반하여 중화 항체 검사로 바이러스 동정을 시행하였으며 echovirus 6, 9, 25, coxsakievirus B3, B4가 동정되었다. 바이러스 검사를 시행한 244례 중 총 31례에서 바이러스가 동정되어 12.7%의 양성률을 보였으며 대변이 18.6%, 인후도말이 9.0%, 뇌척수액이 5.6%의 양성률을 나타내었다. 또한 부산광역시 보건환경 연구원의 조사에 따르면 본원을 포함한 부산 시내 12개 병원에서 보내진 703개의 검체를 가지고 시행한 바이러스 검사상 98례에서 echovirus 2, 3, 7, 6, 9, 13, 25, 30, coxsakie virus B3, B4, A24, poliovirus 2가 동정되었으며 양성률은 13.9%였고 특히 echovirus 6, 9가 가장 많이 검출되었다.

문헌상의 보고보다 민감도가 낮았던 것은 검체 채취 및 보관이나 수송과정상의 문제로, 검체 채취 즉시 -70℃에서 얼려야 하는데 이것이 잘 시행되지 않았기 때문으로 생각되며 앞으로 해결되어야 할 문제라고 사료된다. 본 조사에서 뇌척수액과 대변, 뇌척수액과 인후 도말에서 동일한 바이러스가 분리된 예가 있었으며, 대변 및 인후 도말 검체의 양성률이 뇌척수액 검체의 양성률보다 더 높았던 점을 가지고 볼 때, 뇌척수액 검사가 되지 않는 경우에는 대변, 인후 도말 검체를 가지고 검사를 시행하는 것이 검출률을 높일 수 있는 방법이라 하겠다. 또한 본원에서 검체채취 즉시 바이러스를 동정하는 것이 아니라 검체를 모아두었다가 1주일 에 1-2회 보건환경연구원으로 수송해서 검사를 시행하므로 동정된 결과가 나오는 데에는 많은 시간이 소요되었다. 따라서 현재는 바이러스 동정 검사가 임상적으로 진단이나 치료에 유용하게 사용되지 못하고 유행 바이러스의 규명 및

유행 예측 조사, 후향적 연구에만 국한되어 사용되어지지만, 검사실과의 긴밀한 협조 등으로 이런 문제점을 해결한다면, 좀더 임상적으로 유용하게 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

**요 약**

**목 적** : 2002년 부산 지역에서 집중 발생한 무균성 뇌막염의 임상 양상 및 원인 바이러스를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

**방 법** : 2002년 1월부터 12월까지 부산 메리놀병원에 무균성 뇌막염으로 입원하였던 276명의 환아를 대상으로 임상 소견을 조사하였고, 이 중 244명은 뇌척수액, 대변, 인후 도말 검체로 바이러스 배양 검사를 실시하였다.

**결 과**

- 1) 성별 분포는 남아 160례, 여아 116례로 남녀비는 1.4 : 1이었다.
  - 2) 연령별 분포는 5개월에서 14세까지였으며, 평균 연령은 5.7±6.2세였고, 1-4세에서 114례(41.3%)로 호발하였다.
  - 3) 환자의 발생 시기는 5-7월에 집중 발생하였다.
  - 4) 임상 증상은 발열, 두통, 구토 순으로 나타났고, 6-7월에는 호흡기계 감염 증상이 동반되었으며, 11-12월에는 10세 이상의 소아에서 발열 없이 두통 및 오심이 특징적으로 나타났다.
  - 5) 말초 혈액 소견상 10,000/mm<sup>3</sup> 이상이 34.8%, ESR 20 mm/hr 이상이 56.1%, CRP 양성인 61.0%로 말초 혈액 검사로는 세균성 감염과 감별 진단이 어려웠다.
  - 6) 뇌척수액 검사상 백혈구수는 86.5±180.2/mm<sup>3</sup>, 단백질은 평균 41.7±32.9 mg/dL, 당은 평균 56.4±9.9 mg/dL이었다.
  - 7) 재원 기간은 평균 4.7±7.2일이었고, 이 중 요추 천자를 시행한 군이 시행하지 않은 군에 비해 재원 기간이 훨씬 짧고 증상 소실도 빨랐으며, 항생제 사용 기간도 짧았다.
  - 8) 뇌척수액 바이러스 배양 검사상 echovirus 6이 14례, echovirus 9가 8례, coxsakie virus B3가 4례, echovirus 25가 1례, coxsakie virus B4가 1례, untypable virus가 4례에서 검출되었다.
- 결 론** : 2002년도에 부산 지역에서 무균성 뇌막염의 대유행이 있었으며, 원인 바이러스는 echovirus 6, 9, 25, coxsakie virus B3, B4이었다.

**감사의 글**

장내바이러스 확인 및 동정시험에 도움을 주신 국립보건원 소화기계바이러스과 선생님들께 감사드립니다.

**참 고 문 헌**

1) Ratzan K. Viral meningitis. Med Clin North Am 1985;69:

- 399-413.
- 2) Abraham M. Rudolph : Rudolph's Pediatrics. California, Prentice-Hall International Inc. 1991, p1817-8.
  - 3) Chonmaitree T, Baldwin CD, Lucia HL. Role of virology laboratory in diagnosis and management if patients with central nervous system disease. Clin Micro Biol Rev 1989; 2:1-14.
  - 4) 허지연, 김탁수, 조우제, 김성원. 1996년 부산지역에서 유행한 무균성 뇌막염에 대한 임상적 검토. 소아과 1998;41:38-46.
  - 5) 정성욱, 김재영, 김은희, 김원희, 김성원. 유행성 무균성 뇌막염에 대한 임상 및 바이러스에 관한 연구. 부산소아과지 1995;8: 25-32.
  - 6) 김원철, 이용재, 진동식, 윤덕진. 무균성 뇌막염의 임상적 고찰. 소아과 1966;9:165-9.
  - 7) 류승하, 박순복, 임백근, 김종수. 무균성 뇌막염의 임상적 고찰. 소아과 1984;25:1167-83.
  - 8) 기복근, 최근철, 이명호. 소아 뇌막염의 임상적 고찰. 소아과 1982;25:153-61.
  - 9) Nelson P, Hiemstra H, Minor T, D'Alessio D. Nonpolio enterovirus activity in Wisconsin based on a 20-year experience in a diagnostic virology laboratory. Am J Epidemiol 1979;109:352-61.
  - 10) Wilfert C, Lehrman S, Katz S. Entero viruses and meningitis. Pediatr Infect Dis J 1983;2:333-41.
  - 11) 박강우, 최대영, 김성원. 1990년도 상반기에 부산지역에서 유행한 무균성 뇌막염의 임상적 고찰. 소아과 1991;34:1400-8.
  - 12) Peltola HO. C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. Lancet 1982;1:980-3.
  - 13) Corral CT, Pepple JM, Moxon ER, Hghes WT. C-reactive protein in spinal fluid of children with meningitis. J Pediatr 1981;99:365-9.
  - 14) 지승현, 이명익, 김순화, 송근천. 무균성 뇌막염의 임상 및 척수액 단백질에 대한 고찰. 소아과 1987;30:1107-14.
  - 15) Lake AM, Lauer BA, Clark JC. Enterovirus infections in neonates. J Pediatr 1976;89:787-91.
  - 16) Singer JI, Maur PR, Riley JD, Smith PB. Management of central nervous system infections during epidemic of enteroviral aseptic meningitis. J Pediatr 1980;96:559-63.
  - 17) Feigin RD, Chemy JD. Textbook of pediatric infectious disease. 2nd ed. Philadelphia : WB saunders Co. 1987, p1729-90.
  - 18) Johnson GM, Mc Abee GA, Seaton ED, Lipson SM. Suspect value of non-CSF viral cultures in the diagnosis of enteroviral CNS infection in young infants. Dev Med Child Neurol 1992;34:876-84.
  - 19) Wilfert CM, Zeller J. Enterovirus diagnosis In : de la Maza L, Peterson EM, eds. Medical Virology IV : Proceedings of the 1984 International Symposium on Medical Virology. London : Lawrence Erlbaum Associates, 1985:85-107.
  - 20) Rotbart HA. Enzymatic RNA amplification of the enteroviruses. J Clin Micorbiol 1990;28:438-42.
  - 21) Dagan R, Jenista JA, Menegus MA. Association of clinical presentation, laboratory findings, and virus serotypes with the presence of meningitis in hospitalized infants with enterovirus infection. J Pediatr 1998;113:975-8.
  - 22) Rotbart HA, Sawyer MH, Fast S. Diagnosis of enteroviral meningitis using the polymerase chain reaction with a colorimetric microwell detection assay. J Clin Microbiol 1994;32:2590-2.
  - 23) Wildin S, Chonmaitree T. The importance of the virology laboratory in the diagnosis and management of viral meningitis. Am J Dis Child 1987;141:454-7.
  - 24) 마상혁, 권오수, 이경립, 김원엽, 정원조, 이규만. 96년도 상반기에 경상남도 중부 지방에서 유행한 무균성 뇌막염에 대한 고찰. 제45차 대한 소아과학회 추계학술대회; 1996년 10월 18-19일; 서울 : 대한소아과학회, 1996:110.
  - 25) 조경순, 진성현, 이주현, 이채남, 손정원. 1998년 부산지역 무균성 뇌막염 원인 바이러스의 분리. 부산지역 바이러스성 전염병 최근 동향(1997-2001).부산광역시 보건환경연구원 역학조사과 2001:82-7.
  - 26) 이경화, 손영호, 정영희, 김철호, 황태규. 2002년 상반기 부산, 경남지역에서 유행한 무균성 뇌막염에 대한 임상적 고찰. 대한소아 신경학회지 2002;10:273-80.