

서울의 한 대학병원에서 경험한 소아의 세균성 수막염: 1993-2006

이화여자대학교 의학전문대학원 소아과학교실

조성윤 · 김태연 · 이현주 · 김경호 · 유은선 · 김혜순 · 박은애 · 유경하 · 손세정 · 서정완 · 이승주

= Abstract =

Bacterial meningitis in children experienced at a university hospital, 1993-2006

Sung Yoon Cho, M.D., Tae Yeon Kim, M.D., Hyunju Lee, M.D., Kyung Hyo Kim, M.D.

Eun Sun Yoo, M.D., Hae Soon Kim, M.D., Eun Ae Park, M.D., Kyung Ha Ryu, M.D.

Jeong Wan Seo, M.D., Sejung Sohn, M.D., and Seung Joo Lee, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Purpose : Despite the seriousness of bacterial meningitis in children, there is little information on the incidence, causative organisms, mortality rate and age distribution. We studied the frequency by age group and causal pathogens, and clinical characteristics in children with bacterial meningitis in the private sector in Korea.

Methods : The medical records containing the data on bacterial meningitis patients under 18 years of age confirmed by cerebrospinal fluid (CSF) findings were retrospectively analyzed from September, 1993 to August, 2006 at Ewha Womans University Mokdong Hospital.

Results : Eighty-one cases of bacterial meningitis were observed. Overall the most common organism was *Streptococcus agalactiae* (group B streptococcus, GBS) (30 cases, 37.0%) followed by *Haemophilus influenzae* (22 cases, 27.2%), *Streptococcus pneumoniae* (12 cases, 14.8%), *Escherichia coli* (3 cases, 3.7%), *Neisseria meningitidis* (1 case, 1.2%) and others (13 cases, 16.0%). In neonates and young infants under 2 months, the most common organism was GBS. In children between 3 months, and 5 years, the most common organism was *H. influenzae*. *S. pneumoniae* was the most common organism in children over 5 years of age. Thirty-one patients (38.3%) had complications. Of all ages, the mortality rate of bacterial meningitis markedly decreased compared with the previously reported rate.

Conclusion : In neonates, GBS meningitis was most common. The frequency of *H. influenzae* meningitis decreased after the introduction of *H. influenzae* type b vaccination. A strategy for the prevention of GBS meningitis in neonates should be established. The influence of the pneumococcal conjugate vaccine on *S. pneumoniae* meningitis should be studied. (Korean J Pediatr 2008 51:1077-1084)

Key Words : Bacterial meningitis, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*

서론

세균성 수막염은 항생제 사용에도 불구하고 사망률이 6-16%나 되는¹⁾ 소아의 심각한 급성 감염 질환이다. 또한 청력 소실, 시력 소실, 경련, 수두증, 발달 지연, 운동 기능 저하 등의 후유증이 남게 된다. 2005년에 세계 보건 기구는 전 세계적으로 세균성 수막염 환자가 매년 1,200,000명 발생하고 이 중 135,000명이 사망

한다고 보고하였다²⁾. 세균성 수막염의 원인균과 역학에 대한 조사 결과는 인종, 지역마다 매년 다양한 결과를 보여주었다. 세균성 수막염의 흔한 원인균으로는 *Streptococcus agalactiae* (group B streptococcus, GBS), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*가 있으며 *H. influenzae* type b (Hib) 에 대한 예방접종이 보편화되면서 *H. influenzae*에 의한 수막염의 빈도는 많이 감소되었다³⁾.

1986년부터 1995년까지 우리나라 소아의 세균성 수막염에 대한 연구에서 *S. pneumoniae*가 35.0%를 차지하였으며 *H. influenzae*가 34.3%, GBS가 7.8%, *N. meningitidis*가 6.4%를 차지하였다⁴⁾. 최근 10년간 예방접종의 도입에 따라 우리나라 소아의 세균성 수막염의 원인균에 따른 역학이 변화하였다. 본 연구에서는 1993년 9월부터 2006년 8월까지 13년 동안 서울 소재 한 대

Received : 6 May 2008, Revised : 23 July 2008

Accepted : 17 August 2008

Correspondence : Kyung Hyo Kim, M.D.

911-1 Mokdong, Yangchon-gu, Seoul, 158-710 Korea

Department of Pediatrics, Ewha Womans University Mokdong Hospital

Tel : +82-2-2650-2857, Fax : +82-2-2653-3178

Email : kaykim@ewha.ac.kr

학병원에서 경험한 세균성 수막염을 토대로 세균성 수막염의 연령별, 원인균 별 빈도와 임상 양상, 그리고 사망률에 대해 알아보고 Hib 예방접종의 도입에 따른 변화에 대해 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 이화여자대학교 목동 병원이 개원한 1993년 9월부터 최근 2006년 8월까지 13년간 본 병원에서 경험한 세균성 수막염 사례들을 의무기록을 통해 후향적으로 분석하였다. 신생아를 포함한 18세 이하의 소아를 대상으로 하였으며 기저 질환이 있거나 신경학적 처치를 시행한 경우, 미숙아는 제외하였다. 세균성 수막염의 정의는 첫째, 뇌척수액에서 세균이 분리 배양되었거나, 둘째, 뇌척수액에서 세균은 배양되지 않았으나 뇌막 자극 증상이 있고 뇌척수액에 백혈구수의 증가가 있으며, 혈액에서 세균이 배양되어 배양된 세균이 수막염의 원인으로 추정되는 경우로 하였다. 총 81례 중 80례에서 뇌척수액에서 세균이 배양되었으며 1례에서는 혈액에서만 세균이 배양되었다. 원인균은 그람 염색, 항원 응집검사(latex agglutinin test), 배양검사를 통해 확인했으며 각 분리된 균의 혈청형 검사는 시행하지 않았다. 세균성 수막염 소아에서 연령별 원인균, 연도별 분포를 알아보았으며, 뇌척수액 소견, 입원기간, 합병증 및 사망률에 대해 조사하였다.

결 과

13년 동안 이화여자대학교 목동 병원에 입원한 세균성 수막염 환아는 총 81례이었으며 남녀 비율은 45명(55.6%) 대 36명(44.4%)으로 1.2:1이었고 나이 분포는 0세에서 13세까지이었다.

1. 나이에 따른 원인균의 분포

신생아, 1개월에서 2개월, 3개월에서 11개월, 12개월에서 23개월, 24개월에서 35개월, 36개월에서 59개월, 5세에서 18세의 나이 군에 따른 원인균들의 분포는 다음과 같다(Table 1). 가장 흔한 원인균은 GBS로 30례(37.0%)이었으며 다음으로 *H. influenzae*가 22례(27.2%), *S. pneumoniae*가 12례(14.8%)이었고 *E. coli*가 3례(3.7%), *N. meningitidis*가 1례(1.2%), 기타 균이 13례(16.0%)이었다. 기타 균에는 *Staphylococcus haemolyticus* 3례, *Enterobacter cloacae* 2례, *Klebsiella pneumoniae* 2례가 있었고, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus fecalis*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus mitis*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*가 각각 1례씩 있었다. 뇌척수액 배양 검사에서 기타 균이 자란 환아는 *S. aureus*가 원인균인 3개월 환아와 *A. baumannii*가 원인균인 1개월 환아를 제외한 11례에서 모두 30일 미만의 신생아이었다. *A. baumannii*가 원인균인 환아 1례를 제외한 12례에서 모두 발열을 동반하였고, 뇌척수액의 단백량, 당량은 대부분 정상 범위이었다.

1개월 미만의 신생아에서 원인균은 전체 29례 중 GBS가 19례

(65.5%)로 가장 많았다. 이 중 조발형이 2례이었다. 기타 균은 총 10례(34.5%)이었으며, coagulase negative staphylococcus가 2례, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*가 각각 2례이었고, *P. aeruginosa*, *E. fecalis*, *P. mirabilis*, *S. mitis*가 각각 1례씩 있었다.

1개월에서 2개월의 영아는 전체 15례 중 GBS가 7례(48.7%)로 가장 많았으며 *H. influenzae*가 3례(20.0%), *E. coli*가 2례(13.3%), *S. pneumoniae*가 1례(6.7%)이었고 기타 균으로 *A. baumannii* 1례(6.7%), coagulase negative staphylococcus 1례(6.7%)가 있었다.

3개월 이상 소아는 총 37례로, 이 중 가장 흔한 원인균은 *H. influenzae*로 19례(51.4%)이었으며 다음으로 *S. pneumoniae*가 11례(29.7%), GBS가 4례(10.8%)이었으며, *E. coli*, *N. meningitidis*, *S. aureus*가 각각 1례(2.7%)이었다. 이 중 59개월 이하의 환아는 31명으로 *H. influenzae*가 19례(61.3%)를 차지하였고 *S. pneumoniae*가 6례(19.4%)이었던 반면 5세 이상에서는 전체 6례 중 *S. pneumoniae*가 5례(83.3%)이었고 *N. meningitidis*가 1례(16.6%)이었으며 *H. influenzae*는 없었다.

2. 나이 분포

세균성 수막염 환아들의 나이는 0세에서 13세까지 분포되어 있었고 평균(mean) 나이는 14개월이었으며 11개월 이하가 66례(81.5%)로 거의 대부분을 차지하고 있었다. 이 중에서 1개월 미만의 신생아가 29례(35.8%)로 가장 많았으며, 29례 중 65.5%인 19례가 GBS이었다. 이는 1세 미만이 대부분인 본 연구에서 GBS가 가장 많은 결과에 부합한다. 다음으로는 3개월에서 11개월이 22례(27.2%)로 많았다. 1개월에서 2개월이 15례(18.5%)이었고, 12개월에서 23개월이 5례(6.2%), 24개월에서 35개월이 3례(3.7%)이었다. 3세 이상은 7례(8.6%)이었다.

3. 연도별 분포

본원에 입원한 세균성 수막염 환아의 수는 1993년에서 2006년까지 매년 2명에서 13명으로 다양했다(Fig. 1). 1995년, 1997년, 1998년에는 한해에 10명 이상의 환아가 있었다.

4. 원인균에 따른 연도별 분포

GBS로 인한 수막염은 1993년에서 2006년까지 꾸준히 있었다. *S. pneumoniae*로 인한 수막염은 1993년에서 2006까지 지속적으로 환자가 있었던 반면, *H. influenzae*로 인한 수막염은 1993년에서 2001년까지는 환자가 있었으며 그 이후에는 환자가 없었다(Fig. 1).

H. influenzae 수막염의 경우에는 Hib 백신이 우리나라에 도입되기 전인 1993년에서 1996년까지와 우리나라에 백신이 도입되어 사용되기 시작한 1997년 이후로 나누어 비교하였다. 1993년에서 1996년까지는 환자가 9례 있었고 1997년 이후에는 13례가 있었으나 이들 13례 중 11례는 백신을 접종하지 않았고 2례는 백신 접종력에 대한 정보가 없었다.

H. influenzae 수막염은 총 22례로 2개월부터 36개월까지 환자가 분포하였다. 2개월은 3명, 3개월에서 5개월은 1명, 6개월에서 11개월은 10명이었으며, 12개월에서 23개월은 5명, 24개월 이상은 3명이었다.

5. 임상적 증상

발열이 80례(98.8%)로 거의 대부분 있었고 늘어짐이 50례(61.7%), 식욕부진이 44례(54.3%), 대천문 팽대가 41례(50.6%)이었다. 보챔이 34례(42.0%), 구토가 34례(42.0%), 상기도 감염 증상이 29례(35.8%) 있었고, 경련이 20례(24.7%), 의식저하가 11례(13.6%), 두통이 9례(11.1%) 있었다

6. 뇌척수액 소견

뇌척수액의 백혈구 수는 신생아에서 0에서 22,000/mm³로 평균 2,325/mm³이었으며 다형핵 세포는 평균 54%이었다. 신생아기 이후에서는 뇌척수액의 백혈구 수가 0에서 16,650/mm³로 평균 610/mm³이었으며 다형핵 세포는 평균 68%이었다. 모든 연령에서 뇌척수액의 백혈구 수는 0에서 22,000/mm³으로 평균 276/mm³이었으며 다형핵 세포는 평균 62%이었다. 뇌척수액의 백혈구수는 전체적으로 100-199/mm³가 39.2%로 가장 많았고 1,000-1,999/mm³가 32.9%, 0-99/mm³가 25.3%, 10,000/mm³ 이상이

2.5%이었다. 뇌척수액에서 백혈구 수가 5/mm³ 미만으로 나온 3례는 3개월 이하이었으며, 원인균은 *S. haemolyticus*, *S. aureus*, *A. baumannii*이었다. 뇌척수액의 당량과 단백량은 정상 범위에서 크게 벗어나지 않은 소견을 보였으나, 2례에서 발열, 식욕부진, 늘어짐 등의 증상이 확실히 있었고, 발열이 없었던 1례에서도 식욕부진, 늘어짐 등, 수막염에서 볼 수 있는 비특이적인 증상이 있었다. 신생아에서 뇌척수액 내 당량은 평균 42 mg/dL이었고 뇌척수액 대 혈액의 당 비율은 평균 0.44이었으며 신생아기 이후에서 뇌척수액 내 당량은 평균 35 mg/dL, 뇌척수액 대 혈액의 당 비율은 평균 0.28이었다. 모든 연령에서 뇌척수액 내 당량은 평균 38 mg/dL이었으며 뇌척수액 대 혈액의 당 비율은 평균 0.35이었다. 전체적으로 10-49 mg/dL가 40.5%로 가장 많았으며, 50 mg/dL 이상은 34.2%, 0-9 mg/dL는 25.3%이었다. 신생아에서 뇌척수액 내 단백량은 43에서 1,096 mg/dL로 평균 304 mg/dL이었으며 신생아기 이후에서는 22에서 960 mg/dL로 평균 223 mg/dL이었다. 모든 연령에서 뇌척수액 내 단백량은 22에서 1,096 mg/dL로 평균 259 mg/dL이었다. 전체적으로 100-499 mg/dL가 59.5%로 가장 많았으며 50-199 mg/dL가 21.5%, 500 mg/dL 이상이 15.2%, 45 mg/dL 미만이 3.8%이었다(Table 2).

Table 1. Etiology of Bacterial Meningitis

Age	GBS	<i>E. coli</i>	Hi	<i>S pneumo</i>	Meningo	Others*	Total
<1 mo	19	0	0	0	0	10	29 (35.8) [†]
1-2 mo	7	2	3	1	0	2	15 (18.5)
3-11 mo	4	1	11	5	0	1	22 (27.2)
12-23 mo	0	0	5	0	0	0	5 (6.2)
24-35 mo	0	0	2	1	0	0	3 (3.7)
36-59 mo	0	0	1	0	0	0	1 (1.2)
5-18 yr	0	0	0	5	1	0	6 (7.4)
Total	30 (37.0)	3 (3.7)	22 (27.2)	12 (14.8)	1 (1.2)	13 (16.0)	81 (100)

**Staphylococcus haemolyticus*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus fecalis*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus mitis*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*

[†]Number (%)

Abbreviations : GBS, group B streptococcus; *S pneumo*, *Streptococcus pneumoniae*; Hi, *Haemophilus influenzae*; Meningo, *Neisseria meningitidis*; mo, month(s); yr, years

Table 2. Cerebrospinal Fluid Findings in Patients with Bacterial Meningitis

	Neonate	Beyond Neonate	Total
Leukocytes			
Total (/mm ³)	2,325 (0-22,000)*	610 (12-16,650)	2,076 (0-22,000)
PMN (%)	54 (0-100)	68 (0-100)	62 (0-100)
Glucose (mg/dL)	42 (0-114)	35 (0-115)	38 (0-125)
Glucose (CSF/blood)	0.44 (0.01-1.29)	0.28 (0-0.96)	0.35 (0-1.29)
Protein (mg/dL)	304 (43-1,096)	223 (22-960)	259 (22-1,096)

*Mean (range)

Abbreviation : PMN, polymorphonuclear leukocyte

7. 뇌척수액 항원응집검사(latex agglutinin test)

GBS는 80.0% (24/30)에서 뇌척수액 항원 응집 검사가 양성 이었고 *E. coli*는 33.3% (1/3), *H. influenzae*는 95.5% (21/22), *S. pneumoniae*는 75.0% (9/12), *N. meningitidis*는 100% (1/1)에서 양성이었다. 전체적으로 항원응집검사의 양성률은 80% (24/81)이었다. 뇌척수액 배양검사 결과 음성이 나왔으나 혈액배양 검사에서 GBS가 자란 1례에서 뇌척수액 항원응집검사는 양성이었다.

8. 뇌척수액 이외의 체액에서 균배양 양성률

전체 81례 중 50례(61.7%)에서 뇌척수액 이외의 다른 체액에서 균이 자랐으며 31례(38.3%)에서 다른 체액에서는 균이 자라지 않았다. GBS는 63.3%, *E. coli*는 100%, *H. influenzae*는 59.1%, *S. pneumoniae*는 50.0%에서 혈액에서 뇌척수액과 같은 균이 자랐다. 13례(16.0%)에서는 소변에서 뇌척수액과 같은 균이 자랐다 (Table 3).

9. 뇌 영상촬영 소견

전체 81례 중 73례(90.1%)에서 초음파, 전산화단층촬영, 자기공명단층촬영 등 뇌영상 촬영을 한 종류 이상 시행하였다. 정상 소견은 35례(43.2%)이었고 비정상 소견은 38례(46.9%)이었다. 비정상 소견으로는 뇌위축, 경막하 삼출, 수두증, 뇌경색, 뇌수종, 뇌연화증 및 뇌부종이 있었다.

10. Dexamethasone의 투여

H. influenzae 22례 중 20례(90.9%)에서 투여하였고 2례(9.1%)에서는 투여하지 않았다. 이 중 17례(77.3%)에서 항생제를 주

기 전 혹은 동시에 dexamethasone을 투여하였다. *S. pneumoniae*의 경우 총 12례 중 9례(75.0%)에서 투여하였고 3례(25.0%)에서는 투여하지 않았는데 투여한 환자 중 4례(33.3%)에서 항생제를 주기 전 혹은 동시에 dexamethasone을 투여하였다.

11. 입원기간

세균성 수막염의 입원기간은 7일 이하에서 50일 이상까지 다양하였으나 15일에서 21일이 30례(37.0%)로 가장 많았고 8일에서 14일이 14례(17.3%), 22일에서 28일이 13례(16.0%)이었다.

12. 합병증과 사망률

전체 81명 중 31례(38.3%)에서 합병증이 있었으며 50례(61.7%)에서 합병증이 없었다. 합병증으로는 경막하 삼출이 15례(18.5%)로 가장 많았으며 다음으로 부적절한 항이노 호르몬의 분비가 13례(16.0%), 수두증이 8례(9.9%), 청력 장애가 2례(2.5%), 뇌경색이 2례(2.5%), 경련이 1례(1.2%)이었다. 사지마비, 언어장애, 뇌신경마비, 지능지연 등의 합병증을 가진 경우는 없었다.

원인균 별로 합병증 발생을 보면 GBS에 의한 수막염 환자에서 합병증이 있었던 19례 중에 경막하 삼출이 6례, 부적절한 항이노 호르몬의 분비와 수두증이 각각 5례이었고, 청력 장애, 뇌경색이 각각 2례, 경련이 1례이었다. *E. coli*에 의한 수막염 1례에서 경막하 삼출, 부적절한 항이노 호르몬의 분비, 경련이 있었으며 *H. influenzae*에 의한 수막염 환자 7례에서 경막하 삼출이 6례, 부적절한 항이노 호르몬의 분비가 4례, 수두증이 2례 있었다. *S. pneumoniae*에 의한 수막염 환자 4례에서 부적절한 항이노 호르몬의 분비가 3례, 경막하 삼출이 2례, 수두증이 1례 있었다(Table 4).

나이별 합병증은 신생아에서 11례(37.9%), 1개월에서 2개월의 영아에서 8례(53.3%), 3개월 이상에서 12례(32.4%)가 발생하였

Table 3. Culture Positivity of Other Body Fluids

Culture	Bacteria	Age			Total
		<1month	1-2 months	≥3 months	
No growth		11 (37.9)*	4 (26.7)	16 (43.2)	31 (38.3)
Growth		18 (62.1)	11 (73.3)	21 (56.8)	50 (61.7)
Blood	GBS	12	4	3	19 (63.3)
	<i>E. coli</i>	0	2	1	3 (100)
	Hi	0	2	11	13 (59.1)
	<i>S pneumo</i>	0	1	5	6 (50.0)
	Meningo	0	0	0	0 (0)
	Others	6	1	0	7 (53.8)
Urine	GBS	2	1	0	3 (10.0)
	<i>E. coli</i>	0	1	0	1 (33.3)
	Hi	0	2	6	8 (36.4)
	Others	0	0	1	1 (7.7)

*Number (%)
Abbreviations : GBS, group B streptococcus; *S pneumo*, *Streptococcus pneumoniae*; *Hi*, *Haemophilus influenzae*; *Meningo*, *Neisseria meningitidis*

Table 4. Complications of Bacterial Meningitis

	GBS (N=30)	<i>E. coli</i> (N=3)	Hi (N=22)	<i>S. pneumo</i> (N=12)	Others (N=14)	Total (N=81)
No complication	11 (13.6)*	2 (2.5)	15 (18.5)	8 (9.9)	14 (17.3)	50 (61.7)
Any complication	19 (23.5)	1 (1.2)	7 (8.6)	7 (8.6)	0 (0)	31 (38.3)
Subdural effusion	6	1	6	2	0	14 (17.3)
SIADH	5	1	4	3	0	9 (11.1)
Hydrocephalus	5	0	2	1	0	8 (9.9)
Hearing impairment	2	0	0	0	0	2 (2.5)
Infarct	2	0	0	0	0	2 (2.5)
Convulsion	1	1	0	0	0	1 (1.2)

*Number (%)

Abbreviations : GBS, group B Streptococcus, *Hi*, *Haemophilus influenzae*; *S pneumo*, *Streptococcus pneumoniae*; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone

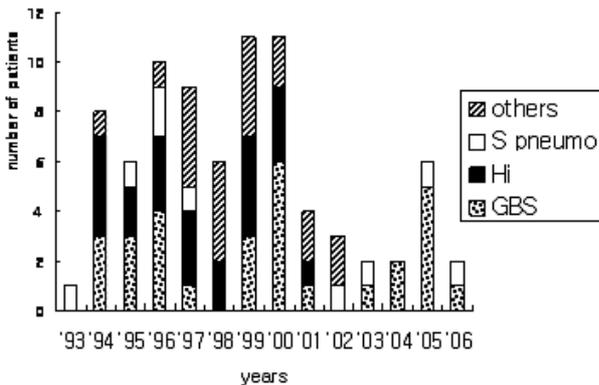


Fig. 1. Yearly distribution of bacterial meningitis. Abbreviations : Hi, *Haemophilus influenzae*; S pneumo, *Streptococcus pneumoniae*; GBS, group B streptococcus.

다.

병원에서 사망한 환자의 원인균을 보면 1개월 미만에서 GBS 1례이었으며, 회복 가능성이 없어 퇴원한 환자의 원인균은 1개월 미만에서 GBS 1례, 1개월에서 2개월 사이에서 GBS 2례, 6개월 S. pneumoniae 1례로 모두 4례이었다. 가망이 없어 퇴원한 환자 까지 사망한 것으로 간주하면 GBS는 4례(13.3%), S. pneumoniae 1례(8.3%)로 전체적으로 6.2%의 사망률을 보였다.

고 찰

1993년부터 2006년까지 13년간 이대목동병원에서 경험한 소아 세균성 수막염의 가장 흔한 원인균은 GBS이었고 다음으로 *H. influenzae*, *S. pneumoniae*의 순서로 나타났다. *H. influenzae*가 3개월 이상 소아 37례 중에서는 19례(51.4%)로 가장 흔한 균이었지만 Hib 백신이 도입된 이후인 2001년 이후에는 한 명도 발생하지 않은 것으로 보아 그 빈도가 현저히 감소하였다는 것을 알 수 있었다. *H. influenzae*의 혈청형을 확인하지 않아서 *H. in-*

fluenzae 수막염의 감소가 Hib 수막염의 감소를 직접적으로 의미한다고 할 수는 없으나 *H. influenzae*에 의한 침습적 질환의 95%가 Hib에 의한 것임을 고려할 때⁵⁾ 예방접종의 효과를 크게 평가할 수 있다. *H. influenzae* 수막염과 달리 *S. pneumoniae* 수막염은 꾸준히 발생되고 있었다. 5세 이상의 소아에서 *S. pneumoniae*가 6례 중 5례(83.8%)로 가장 흔한 균이었고 *N. meningitidis*는 1례로 빈도가 매우 적었다. 이것은 *N. meningitidis*가 가장 흔한 균인 미국과 서부유럽, 아프리카 등과는 대조적인 결과이다. 이 연구에서 특이할 만한 것은 소아의 세균성 수막염의 원인으로 GBS가 가장 흔하여 30례(37.0%)를 차지했다는 것이다.

Hib 백신이 도입되기 전에 소아의 세균성 수막염에서 가장 흔한 원인균은 *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*의 순이었으며^{1, 6-8)}, *H. influenzae*에 의한 수막염은 발생률이 매우 높아 Hib 백신 도입 이전에는 전 세계적으로 매년 20,000례 이상 보고되었다⁹⁾. *H. influenzae* 수막염은 생애 첫 해에 가장 빈도가 높으며 대부분이 3개월에서 3세 사이이다⁶⁾. 이것은 생후 첫 수개월은 대부분 모성 항체에 의해 보호가 되며 3세 이후에는 자연적으로 면역 능력이 획득되기 때문이다⁶⁾. 1990년대 초 Hib 예방접종의 보편화로 인해 Hib가 비인두에 집락화하는 것을 감소시킴으로써 *H. influenzae* 수막염이 현저히 줄어들었다^{2, 3, 7, 8, 10-13)}. 국내에서 Hib 질환의 발생 빈도는 외국에 비해 낮아서 1999-2001년 진라북도에서의 연구에 의하면 10만명당 6명이었다¹⁴⁾. 그러나 심한 합병증이 올 수 있고 치명률도 높은 질환이라는 점과⁵⁾ 이미 다른 국가들에서 보여준 대로 Hib 백신의 효력이 아주 우수하며 중증 이상 반응을 보이지 않는 안전한 백신임을 고려할 때⁵⁾, 그동안 선별 백신으로 접종하였던 Hib 백신을 기본 예방접종에 포함시키는 것이 필요하다.

미국과 서부유럽에서는 *H. influenzae*로 인한 수막염이 감소 추세로 접어들면서 *S. pneumoniae*와 *N. meningitidis*로 인한 수막염이 상대적으로 증가하고 있으며¹⁵⁾ 7가 폐구균 단백 결합 백신의 개발로 *S. pneumoniae*로 인한 수막염의 감소 효과를 보았다고 보고되고 있다¹⁶⁾. 현재 국내에서 접종되고 있는 7가의 폐구균 단백 결합 백신은 혈청형 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F를 포함

하며 우리나라에 흔한 혈청형인 6B, 19F, 23F가 포함되어 있다¹⁷⁾. 본 연구에서는 폐구균 백신의 도입이 2003년 말 이후인 점과 후향적으로 자료 분석을 한 관계로 폐구균 접종력에 대한 정보가 부족해서 백신 접종과 관련된 감염률의 변화를 알 수는 없었다. *S. pneumoniae*는 1974년 이후부터 전 세계적으로 다양한 항생제에 대한 내성이 발생되기 시작하여 점차 증가하고 있으며 최근에는 고도 내성균에 의한 중증 감염이 임상적 문제로 대두되고 있다¹⁷⁾. 항생제에 내성이 있는 *S. pneumoniae*의 경우 고용량의 penicilline과 표준용량의 cephalosporin에 반응하지 않기 때문에¹⁸⁾ 미국 소아과학회에서는 1개월 이상의 모든 소아에서 세균성 수막염 의심시 vancomycin과 cefotaxime이나 ceftriaxone을 병합해서 쓰도록 권고한다¹⁸⁾. 이와 같은 *S. pneumoniae*의 내성문제는 치료 항생제의 신중한 선택적 사용을 통해 항생제 남용을 최대한 줄이고, 우리나라 혈청형에 유용한 *S. pneumoniae* 백신의 접종을 통해 해결해야 할 것이다.

과거 신생아 수막염에서 대부분을 차지하던 *E. coli*는 3례(3.7%)뿐이었다. 1970년대까지는 신생아시기에 *E. coli*가 주된 원인균으로 알려져 있었으나, 구미에서 GBS가 보고된 이후 근래에는 GBS가 신생아 시기에 패혈증과 수막염을 일으키는 가장 흔한 균으로 고려되고 있으며¹⁹⁻²¹⁾, 많은 나라에서 3개월 미만의 세균성 수막염에서 GBS가 가장 흔하다⁶⁾. 국내에서도 1960-80년대에 보고된 신생아 수막염의 원인 균주는 *E. coli*를 주로 한 음성 균주가 더 많았고, 그람 양성 균주에서도 GBS가 분리된 경우는 거의 없었으나 1980년대 중반부터 GBS가 보고되기 시작하고, 지역에 따라서는 GBS가 상당한 비율을 차지하고 있는 것으로 나타나고 있다²¹⁾. 한 연구에서는 1989년에서 1992년까지 신생아 세균성 수막염 21례 중 12례(57.1%)에서 GBS가 배양되었음을 보고한 바 있다^{19, 21)}. 본 연구에서 11개월 이하가 81.5%로 대부분이었고 그 중에서도 1개월 미만이 35.8%로 가장 많았기 때문에 GBS가 가장 많았으며 이것은 선진국에서 보이는 변화 추세와 같은 양상이다. 본 연구에서는 조발형이 2례이었고 후발형이 28례로 대부분을 차지하고 있었다. 후발형의 경우 조발형과는 달리 산과적인 위험 요소와 관계없이 수평 감염에 의한^{19, 22)} 예방적 항생제에 의한 예방 전략이 개발되었지만 신생아 수막염의 주된 원인 후발형의 감소에는 크게 기여하지 않는 것으로 보아^{6, 19, 23, 24)} GBS 수막염의 대부분을 차지하는 후발형에 대한 예방 전략이 필요하다. 세균성 수막염은 어릴수록 호발하며 1세 이하의 대부분을 차지하던 *H. influenzae* 수막염이 감소되고 있으므로 앞으로 GBS의 발생률은 특별한 조치가 없을 때 더욱 증가하게 될 것으로 보인다.

세균성 수막염의 원인균은 그람 염색, 항원응집검사, 궁극적으로는 세균의 배양을 통해 확인 할 수 있고 내성 패턴으로 항생제에 대한 감수성을 판단할 수 있다^{7, 9)}. 그람 염색은 원인균의 숫자에 상관있으며⁶⁾, 한 연구에서 그람 염색의 양성율은 *S. pneumoniae*가 90%, *H. influenzae*가 86%, *N. meningitidis*가 75%, 그람 음성 균주는 50%, *Listeria monocytogenes*는 50% 미만이었으나 이전에 항생제 치료를 받은 경우 양성률이 20% 미만으로

저조했다¹⁾. 본 연구에서 그람 염색에서 양성이 나온 경우는 61례(75.3%)이었다. 검사 이전에 항생제를 투여한 경우 원인균의 그람 염색과 배양검사가 음성이라도 세균 항원이 검출될 수 있기 때문에 항생제 복용력이 있는 세균성 수막염 환자에서 유용하다¹⁾. 본 연구에서도 유일하게 뇌척수액 배양 검사가 음성이 나온 20일 여아의 경우 발열, 식욕 부진, 보챔, 늘어짐, 대천문 팽대를 주소로 내원하여 뇌척수액에서 백혈구 7,400/mm³에 다핵핵 백혈구 72%, CRP 36 mg/dL이었다. 그람 염색에서 그람 양성 구균이 확인되었고 항원응집검사에서 GBS 양성이었으며 혈액 배양 검사에서 GBS가 동정되었다. 내원 전 항생제 복용에 대한 과거력은 분명하지 않았으며 항원응집검사와 혈액 배양 검사로 미루어 보아 GBS로 인한 수막염을 진단 할 수 있었다. 그람 염색은 내원 4일째 시행 시 음성이었으나 항원응집검사는 내원 19일째까지 양성이다가 33일째 되어서야 음성이 되었다. 한 연구에서 항원응집검사는 *N. meningitidis*에 대한 민감도와 특이도가 각각 95.7%와 100%이었고, Hib에 대해서 95.2%와 100%, *S. pneumoniae*에 대해서 93%와 100%, 그리고 위의 세 가지 균 모두에 대해서는 93.0%와 100%이었다²⁵⁾.

세균성 수막염으로 인해 전 세계적으로 연간 171,000명이 사망한다⁸⁾. 미국에서 세균성 수막염의 연간 빈도는 100,000명당 3-5명이며 사망률은 6-16%이다¹⁾. 본 연구에서는 가망이 없어 퇴원한 환자까지 사망한 것으로 간주했을 때 6.2%의 사망률을 보여 1986-1995의 연구의 12.1%⁴⁾보다 감소하였음을 알 수 있었다.

세균성 수막염의 후유증에 대한 평가가 연구마다 다른 것은 퇴원 후 나중에 나타나는 경우가 많고 분류 기준이 연구마다 다르기 때문이다²⁶⁾. 전 세계적인 신경학적 후유증은 10-50%이며 정신 지체는 5-24%, 청각 소실은 5.6-23%이다²⁶⁾. 본 연구에서는 경막하 삼출이 14례(18.4%)로 가장 많았으며 다음으로 부적절한 항이뇨 호르몬의 분비가 9례(11.8%), 수두증이 8례(10.5%), 청력 장애가 2례(2.6%), 뇌경색이 2례(2.5%), 경련이 1례(1.3%)로 나타났다. 이것은 입원 기간 동안 보인 급성기 합병증으로 뇌영상촬영 소견과 혈액 검사, 임상 증상 등을 통해 분석하였다. 퇴원 당시 확인되지 못하고 나중에 나타나는 언어장애, 지능지연, 마비 등 장기적 후유증에 대해서는 지속적인 추적 관찰을 통해 평가되어야 한다. 본 연구에서는 장기적 후유증에 대한 분석은 부족했고 따라서 원인균과 합병증 정도에 대한 상관관계를 비교해 볼 수는 없었다.

결론적으로 소아의 급성 감염 질환에서 사망률이 높은 세균성 수막염에 대한 역학조사는 예방과 조절을 위한 중요한 주제로, 경험적 항생제 사용과 백신 개발의 근간이 될 수 있다¹²⁾. 세균성 수막염의 역학은 예방 접종 효과, 내성균의 출현, 혈청형의 변이 등으로 인해 시대와 지역에 따라 변화를 보인다. 본 연구에서 13년간 이대목동병원에서 발생한 소아 세균성 수막염의 가장 흔한 원인균은 GBS이었고 다음으로 *H. influenzae*, *S. pneumoniae*의 순서로 나타났다. Hib 백신의 보편화로 *H. influenzae* 수막염이 현저히 감소하는 것을 통해 Hib 백신의 효능을 확인할 수 있으며

로 Hib 백신을 기본 예방 접종으로 지정하여 접종률을 더 높이는 것이 필요하다. 폐구균 백신으로 인한 효과에 대해서는 더 많은 평가가 시행되어야 한다. 또한 가장 많은 빈도를 보인 GBS에 대한 예방 전략으로는 새로운 백신의 개발 등 많은 연구가 필요할 것이다.

요 약

목적 : 세균성 수막염은 소아에서 심각한 감염 질환이지만 우리나라에서 그 빈도와 원인균, 사망률, 나이별 분포에 대한 연구가 많지 않다. 본 연구에서는 서울의 한 대학 병원에서 세균성 수막염의 연령별, 원인균 별 빈도와 임상 양상에 대해 알아보았다.

방법 : 1993년 9월부터 최근 2006년 8월까지 13년간 이화여자대학교 목동 병원에 세균성 수막염으로 입원한 신생아에서 18세까지의 소아를 대상으로 하여 연령별 원인균 및 발생 빈도와 역학을 후향적으로 분석하였다. 세균성 수막염의 정의는 첫째로 뇌척수액에서 세균이 분리 배양되었거나, 둘째로 뇌척수액에서 세균은 배양되지 않았지만 뇌막 자극 증상이 있고 뇌척수액에 백혈구수의 증가가 있으며 혈액에서 세균이 배양되어 배양된 세균이 수막염의 원인으로 추정되는 경우로 하였다.

결과 : 총 81례 중 GBS가 30례(37.0%)로 가장 흔한 원인균이었고 이어서 *H. influenzae*가 22례(27.2%), *S. pneumoniae*가 12례(14.8%), *E. coli*가 3례(3.7%), *N. meningitidis*가 1례(1.2%), 기타균이 13례(16.0%)이었다. 신생아와 2개월 이하의 수막염에서 GBS가 가장 흔한 균이었다. 3개월에서 5세에서는 *H. influenzae*가 가장 흔한 균이었으며 5세 이상에서는 *S. pneumoniae*가 가장 흔했다. 31례에서 합병증이 있었으며 사망률은 과거에 비해 감소하였다.

결론 : 신생아에서 세균성 수막염의 원인으로 GBS가 가장 많았다. Hib 백신의 도입 이후 *H. influenzae*에 의한 수막염의 빈도가 감소하는 추세였다. 단백결합 폐구균 백신의 효과에 대한 연구가 필요하며 GBS에 대한 예방전략을 세워야 한다.

References

- Narkevičiute I, Bernatoniene J, Mikelionyte A, Bernatoniene G, Baliukynaitė V, Eidukevičius R. Aetiological diagnostics of acute bacterial meningitis in children. *Scand J Infect Dis* 2006;38:782-7.
- Dickinson FO, Pérez AE. Bacterial meningitis in children and adolescents: an observational study based on the national surveillance system. *BMC Infect Dis* 2005;5:103-9.
- Theodoridou MN, Vasilopoulou VA, Atsali EE, Pangalis AM, Mostrou GJ, Syriopoulou VP, et al. Meningitis registry of hospitalized cases in children: epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout a 32-year period. *BMC Infect Dis* 2007;7:101-12.
- Kim KH, Sohn YM, Kang JH, Kim KN, Kim DS, Kim JH, et al. The causative organisms of bacterial meningitis in Korean children, 1986-1995. *J Korean Med Sci* 1998;13:60-4.
- Kim KH. Present status and prospects of Haemophilus influenzae type b (Hib) immunization. *Korean J Pediatr* 2006;49:242-50.
- Sáez-Llrens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003;361:2139-48.
- Chang CJ, Chang WN, Huang LT, Huang SC, Chang YC, Hung PL, et al. Bacterial meningitis in infants: the epidemiology, clinical features, and prognostic factors. *Brain Dev* 2004;26:168-75.
- Tzanakaki G, Mastrantonio P. Aetiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:621-9.
- Wenger JD. Epidemiology of Haemophilus influenzae type b disease and impact of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines in the United States and Canada. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:S132-6.
- Husain EH, Al-Shawaf F, Bahbahani E, El-Nabi MH, Al-Fotooh KA, Shafiq MH, et al. Epidemiology of childhood meningitis in Kuwait. *Med Sci Monit* 2007;13:220-3.
- Neuman HB, Wald ER. Bacterial meningitis in childhood at the children's hospital of Pittsburgh: 1988-1998. *Clin Pediatr* 2001;40:595-600.
- Bingen E, Levy C, de la Rocque F, Boucherat M, Varon E, Alonso JM, et al. Bacterial meningitis in children: a French prospective study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1059-63.
- Chaudhuri A. Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis. *Lancet Neurol* 2004;3:54-62.
- Kim JS, Jang YT, Kim JD, Park TH, Park JM, Kilgore PE, et al. Incidence of Haemophilus influenzae type b and other invasive diseases in South Korean children. *Vaccine* 2004;22:3952-62.
- Lee YJ, Lee SJ, Park HJ, Lee YH, Kang SY, Kim YC, et al. A clinical study of child bacterial meningitis in Daejeon and Chungcheong area: 2001-2005. *Korean J Pediatr* 2007;50:157-62.
- Albrich WC, Baughman W, Schmotzer B, Farley MM. Changing characteristics of invasive pneumococcal disease in Metropolitan Atlanta, Georgia, after introduction of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2007;44:1569-76.
- Kim SM, Hur JK, Lee KY, Shin YK, Park SE, Ma SH, et al. Epidemiological study of pneumococcal nasal carriage and serotypes among Korean children. *Korean J Pediatr* 2004;47:611-6.
- Bashir H, Laundry M, Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 2003;88:615-20.
- Lee SY, You SJ, Kim DS, Ko TS. Clinical study of group B β -hemolytic streptococcal meningitis. *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:1224-9.
- Kim WJ, Lee SW, Lee SL, Kim MS, Kamg CM. Clinical study on 12 cases of neonatal group B β -hemolytic streptococcal meningitis. *J Korean Pediatr Soc* 1993;36:1507-15.
- Kim HJ, Lee JW, Lee KY, Lee HS, Hong JH, Hahn SH, et al. Causative organisms in children with bacterial meningitis (1992-2002). *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:1085-8.
- Chung YC, Kim MW, Lee YK, Kang YJ, Seo JW, Ghang

- JK. Clinical observation of neonatal group B β -hemolytic streptococcal meningitis. *J Korean Pediatr Soc* 1994;37:347-55.
- 23) Paoletti LC, Madoff LC. Vaccines to prevent neonatal GBS infection. *Semin Neonatol* 2002;7:315-23.
- 24) Berardi A, Lugli L, Baronciani D, Creti R, Rossi K, Cicca M, et al. Group b streptococcal infections in a Northern region of Italy. *Pediatrics* 2007;120:e487-93.
- 25) Lee SJ, Ahn SH, Cho SJ, Kim HS, Lee SJ. Prognostic value of repeated cerebrospinal latex agglutination testing in bacterial meningitis. *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:345-50.
- 26) Singhi P, Bansal A, Geeta P, Singhi S. Predictors of long term neurological outcome in bacterial meningitis. *Indian J Pediatr* 2007;74:369-74.