

뇌수막염의 진단에서 뇨검사 시험지를 이용한 뇌척수액 검사의 유용성

정진영·박상규

울산대학교 의과대학 소아과학교실

〈한글 요약〉

목적 : 뇌수막염은 소아기에 비교적 자주보는 감염병중의 하나이며 조속한 진단과 치료가 중요하다. 진단에는 뇌척수액의 화학적, 생물학적 검사가 필요하다. 그러나 그 결과를 알기까지 시간이 소요되며 또 검사시설을 이용할수 없는 지역도 있다.

저자들은 뇨검사 시험지로 뇌척수액의 백혈구수, 당량 및 단백량을 측정하고 결과를 분석하여 그 유용성을 알아보았다.

대상 : 1997년 4월 1일부터 1997년 7월 31일까지 울산대학교병원 소아과에 뇌수막염을 의심하여 입원한 69명을 대상으로 하였다.

방법 : 환아들의 뇌척수액을 채취하여 두부분으로 나누었다. 일부는 즉시 뇨검사 시험지(Combur-10 Test M)로 척수액의 당량, 단백량과 백혈구수를 측정하였고, 다른 일부는 실험실에서 현미경을 이용한 세포수를 측정하고 당과 단백질에 대한 생화학적 검사를 하여 두 결과를 비교하였다.

결과 : 무균성 뇌막염으로 진단된 69명의 환자에서, 1) 뇌척수액내 백혈구수의 뇨검사 시험지를 이용한 검사결과는 음성, 10~25, 75, 500개/ μ L로 구분되었으며 각군들은 20명, 34명, 14명, 1명이었고, 이들군에 해당되는 현미경을 이용한 실제 뇌척수액내 백혈구수는 각각 18.4 ± 25.4 개/ μ L, 50.5 ± 68.5 개/ μ L, 163.8 ± 132.2 개/ μ L, 240개/ μ L이었다. 2) 단백질에 대한 뇨검사 시험지는 음성, 30, 100mg/dL로 구분되었으며 각군들은 각각 8명, 58명, 3명이었고, 이군들에 해당되는 환아들의 생화학적 검사방법에 의한 측정치는 각각 14.0 ± 5.5 mg/dL, 31.3 ± 11.5 mg/dL, 66 ± 27.2 mg/dL이었다. 3) 당에 대한 뇨검사 시험지는 정상, 50, 100, 300mg/dL로 구분되었으며 각군들은 각각 2명, 62명, 4명, 1명이었고 이들군에 해당되는 생화학적 검사 방법에 의한 측정치는 각각 76.5 ± 10.6 mg/dL, 58.2 ± 8.8 mg/dL, 70.5 ± 10.8 mg/dL, 70mg/dL이었다.

결론 : 뇨검사 시험지(Combur¹⁰ test strip)를 이용하여 뇌척수액의 단백질, 당 및 백혈구수를 간단하게 측정하여 조기에 뇌수막염을 진단할 수 있고, 무균성 뇌막염과 세균성 뇌막염을 감별하여 초기에 항생제를 쓸것인지 보류할 것인지를 판단하는데 도움을 줄 수 있으며, 시행하기가 간편하고 시간이 소요되지 않으며 특히 검사시설이 갖추어 있지 않은 곳에서 일하는 의료인들에게 유용하리라 생각된다.

서론

뇌수막염은 조속한 진단과 치료가 중요하며, 뇌

척수액내 백혈구 세포수, 단백량, 당량 및 미생물에 대한 검사가 정확한 진단에 필요하다. 그러나 세계적으로 많은 지역에서는 이러한 검사를 하는 시설이 미비되어 있다. 소변이나 혈액의 당과 단백

을 측정하는 시험지를 이용하여 뇌척수액을 검사하는 방법이 시도된 바 있으나 그 결과는 다양하였다¹⁻⁴⁾. 뇨검사 시험지, Combur 10 Test[®](Boehringer Mannheim)은 소변의 비중, pH, 백혈구, 아질산염, 단백, 당, 키톤체, 유로빌리노전, 빌리루빈 그리로 혈액을 제작사의 표준색과 비교하여 측정한다. 저자들은 이 검사지를 이용하여 뇌척수액내 당량, 단백량 그리고 백혈구 세포수를 측정함으로써 정상과 감염된 척수액을 구별할 수 있는지 또한 뇌수막염을 진단하는데 유용한지를 알아 보았다.

대상 및 방법

1997년 4월 1일부터 1997년 7월 31일까지 울산 대학교병원 소아과에 뇌수막염을 의심하여 입원한 69명을 대상으로 하였다. 환자들의 뇌척수액을 채취하여 각 검체의 일부는 즉시 뇨검사 시험지를 이용하여 뇌척수액내의 백혈구 세포수, 당량 및 단백량을 측정하였고, 일부는 실험실에서 현미경을 이용한 세포수 측정 및 단백질과 당에 대한 생화학적 검사를 시행하였다.

뇌척수액의 양이 충분하면 검사 시험지를 직접 시험관속에 담고, 그렇지 않은 경우는 뇌척수액을 피펫으로 빨아들여 1~2방울을 뇨검사 시험지의 당, 단백질 및 백혈구 세포수를 측정하는 부분에 떨어뜨린다. 60초 후에 뇌척수액을 씻어내고 각각의 색깔의 변화를 제작사 표준색과 비색하여 판독한다. 백혈구수는 음성, 10~25, 75, 500개/ μ L로 구분되고, 단백량은 음성, 30, 100mg/mL로 구분되며, 당량은 정상, 50, 100, 300mg/mL으로 구분된다.

실험실에서 일반적인 방법으로 구한 뇌척수액의 백혈구수, 단백량 및 당량의 검사수치를 뇨검사 시험지로 측정한 검사수치와 좌표상에서 대비하여 표시하였다.

결 과

환이는 69명 모두 무균성 뇌막염으로 진단되었다.

- 1) 뇌척수액내 백혈구 세포수의 뇨검사 시험지를

이용한 검사 결과는 음성, 10-25, 75, 500개/ μ L로 표시 되었으며 각군들은 20명, 34명, 14명, 1명 이

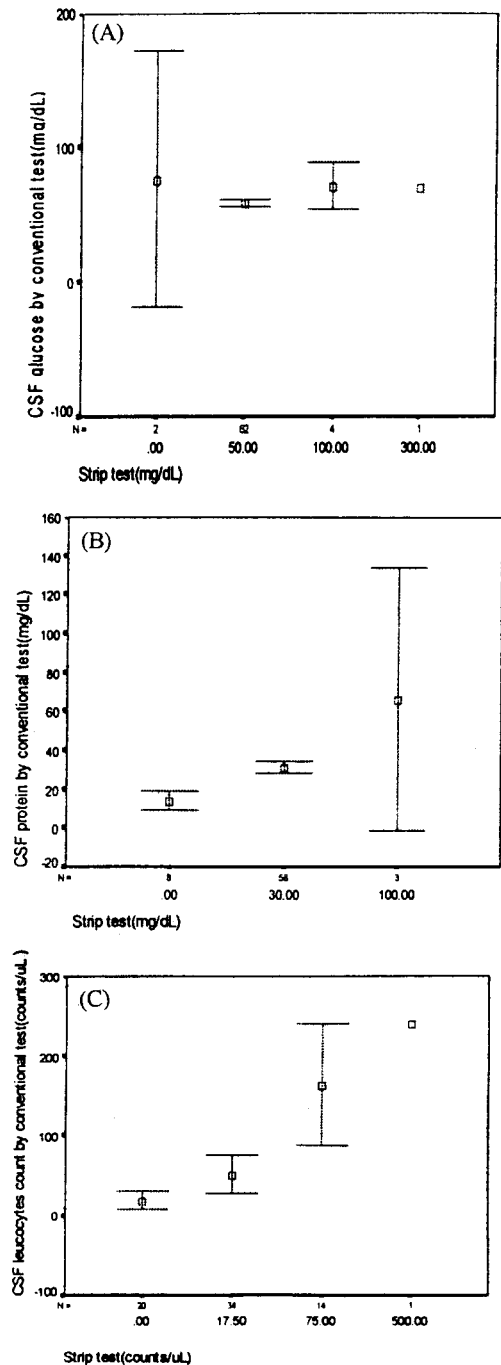


Fig. 1. Relation between conventional test values and strip test values on CSF glucose(A), protein(B), and leukocytes(C).

었고, 이들군에 해당하는 현미경을 통한 실제 뇌척수액 백혈구 세포수는 각각 18.4 ± 25.4 , 50.5 ± 68.5 , 163.8 ± 132.2 , 240 개/ μL 이었다.

2) 단백질에 대한 뇨검사 시험지는 음성, 30, 100mg/dL로 표시 되었으며 각군들은 8명, 58명, 3명 이었고, 이들군에 해당하는 환아들의 생화학적 검사 방법에 의한 측정치는 각각 14.0 ± 5.5 , 31.3 ± 11.5 , 66.0 ± 27.2 mg/dL이었다.

3) 당에 대한 뇨검사 시험지는 정상, 50, 100, 300mg/dL로 표시되었으며 각군들은 2명, 62명, 4명, 1명이었고 이들군에 해당하는 환아들의 생화학적 검사 방법에 의한 측정치는 각각 76.5 ± 10.6 , 58.2 ± 8.8 , 70.5 ± 10.8 , 70mg/dL이었다.

고 찰

실제 임상에서 세균성 뇌막염, 부분치료성 뇌막염, 결핵성 뇌막염, 진균성 뇌막염 및 바이러스성 뇌막염을 감별하는 것이 매우 중요하다. 뇌수막염이 의심되는 환아에서 발열, 두통, 경부강직, 오심, 구토 등의 병력과 함께 뇌척수액 검사조건 그리고 여러 가지 검사로서 진단적인 접근을 할 수 있다⁵⁻⁷⁾.

세균성 뇌막염은 뇌척수액의 그람염색법과 배양 검사에서 세균을 보이며, 호중구성세포증가, 단백량 증가와 당량감소의 소견을 나타낸다⁵⁾. 세균성 뇌막염에서 뇌척수액내의 백혈구수는 대개 1000개/ μL 이상 증가하지만 급성으로 진행되는 감염초기에서는 백혈구수가 적거나 없을 수도 있다. 백혈구의 75~95%는 다형핵백혈구(PMN)이며 미숙한 백혈구가 있을때는 세균감염을 의미한다⁶⁾. 신생아에서는 뇌척수액내 백혈구수의 정상치가 큰아이들에 비하여 높고 다형핵백혈구가 존재할 수도 있다^{7, 8)}. 6개월 이상된 정상소아에서 뇌척수액의 백혈구수는 6개/ μL 이하이며 다형핵백혈구가 보이면 비정상이라고 생각해야 된다^{9, 10)}. 세균성 뇌막염에서 뇌척수액내 단백질은 상승한다(평균 100~200mg/dL). 그러나 30mg/dL 이하로 낮거나 1000mg/dL 이상 높을 수도 있다⁷⁾. 뇌척수액 당농도는 바이러스성 뇌막염 일때는 대부분 정상이나 세균성 뇌막염, 부분치료성 뇌막염, 결핵성 뇌막염은 대부분 감소되어 있고,

혈당치에 비해 60% 이하로 저하되며 감소의 정도는 감염균과 감염기간에 따라 다르다. 뇌척수액의 그람염색 도말검사에서 B군 연쇄구균 뇌막염인 경우 83%, 그람 음성인 경우 78%까지 균을 발견하였다는 보고가 있다¹¹⁾. 적절한 항생제를 사용하였을 때 그람양성균은 뇌척수액에서 조기에 없어지지만, 그람음성 장 간균은 수일간 지속된다¹²⁾. 라텍스 응집반응에 의한 뇌척수액내 세균항원 검출법이 많이 사용되고 있으며 *H. influenza* type b는 85~95%, *S. pneumoniae*는 50~75%, *N. meningitidis*는 30~50% 검출할 수 있다¹³⁾. 뇌수막염이 의심되는 환아 특히 뇌척수액검사 전에 항생제를 경험적으로 사용한 경우는 혈액세균배양검사를 해야한다. 혈액배양검사를 함으로서 소아뇌수막염환아의 80~90%에서 원인균을 발견할 수 있다. 뇌척수액내 유산과 CRP 검사는 세균성 뇌막염과 다른 뇌신경중추의 감염을 감별하는데 도움이 된다.

연구자들이 뇌척수액내에서 세균성 뇌막염을 알아낼수 있는 여러 가지 예민하고 특이적인 대사물질들을 찾고 있으며 여기에는 gamma-aminobutyric acid¹⁴⁾, lactate dehydrogenase¹⁵⁾, creatine kinase brain isoenzyme 등¹⁶⁾이 있으나 성공적이지 못하였다. Cyclic-3', 5'-adenosine monophosphate은 정상이나 비세균성 뇌막염에서보다 세균성 뇌막염때 증가 하였다¹⁷⁾. 최근에는 tumor necrosis factor와 interleukin 1 β 를 포함하여 염증반응과 관계되는 cytokine들을 평가하고 있다¹⁸⁾.

무균성 뇌막염의 원인으로는 바이러스가 대부분을 차지하는데 세균성 뇌막염과는 달리 고열, 오한, 경기, 면역저하 등이 비교적 가볍고 유행성이 있다¹⁹⁾. 무균성 뇌막염에서 뇌압은 정상이거나 약간 상승하며, 뇌척수액내 백혈구수는 처음 24시간에는 20~1000/ μL 로 상승하며 호중구가 많다. 2일째에는 호중구의 비율이 감소한다²⁰⁾. 무균성 뇌막염에서 뇌척수액내 단백질은 정상이거나 약간 상승하며 (30~200mg/dL), 당은 대개 정상이지만 유행성 이하선염이나 단순포진성 뇌막염때는 초기에 약간 감소할 수 있다^{21, 22)}. 그러나 당수치가 25mg/dL 이하로 떨어지는 것은 드물고 이때는 바이러스 이외의 감염을 생각해야 한다. 바이러스성 뇌막염의 원인

병원체를 알아내는 것은 이하선염이나 포진성 수포 등이 발견될 때, 뇌척수액 대변 인두분비물 등에서 바이러스가 동정될 때, 급성기와 회복기 사이에 4 배 이상 특정한 바이러스에 대한 항체가 증가할 때 가능하다. 뇌척수액에서 바이러스를 배양할 경우 증상이 나타나기 12~24시간 이내에 척수천자를 하였을 때 가장 동정이 잘된다^{23, 24}. 뇌척수액의 유산은 바이러스성 뇌막염에는 감소하고, 세균성 뇌막염에는 증가하는 경우가 있다. CRP는 바이러스성 뇌막염에는 대개 정상이지만 세균성 뇌막염에서는 증가한다. 무균성 뇌막염에서는 Interleukin-1 β 는 검출되지만 tumor necrosis factor- α 는 검출되지 않고, 세균성 뇌막염에서는 두가지가 다 검출된다²⁵. 무균성 뇌막염에서 혈청 뿐만 아니라 척수액의 interleukin-6가 의미있게 증가되고, 이러한 증가가 환자에서 염증 반응의 정도와 비례함이 관찰되었다. 무균성 뇌막염의 경우, 척수액의 백혈구 수치나 단백질 농도보다 interleukin-6가 염증의 정도를 잘 나타내는 것으로 생각되고, interleukin-6의 생성은 척수액내의 백혈구 이외에도 다른 세포가 관여할 것으로 생각된다. Interleukin-6는 B세포의 분화, 간세포에서 CRP와 같은 급성기 반응 물질의 생성, 신장의 mesangial cell의 성장유도, 각질세포의 성장촉진 등 여러 가지 작용이 있다. 뇌막염과 같은 감염성 질환에서도 Interleukin-6는 증가되어 있으며 특히 무균성 뇌막염의 경우, 뇌조직은 Blood-brain Barrier로 분리되어 있기 때문에 중추 신경계 내에서 생성되는 Interleukin-6의 역할과 의의에 대하여 연구가 계속 진행되어 왔다²⁶. 뇌척수액내에서 바이러스 또는 세균의 핵산을 검출하기 위하여 역전사 중합효소 연쇄반응을 이용한 검사가 시도되고 있다^{27, 28}. 근래에 국내에서는 1993년 5월부터 8월까지 무균성 뇌막염이 전국적으로 대유행하였고, 그 후에도 해마다 유행하였다. 무균성 뇌막염의 주된 원인은 바이러스이며 이 중 80%정도가 장관 바이러스로 알려져 있다⁶. 장관 바이러스는 Picornaviridae family에 속하는 RNA 바이러스로 소아감염의 중요한 원인을 차지하고 있다.

무균성 뇌막염이 장관 바이러스에 의한 것인지를 진단하기 위하여는 가검물로부터 세포배양을 통

하여 바이러스 검출이 필요하며 중화항체를 이용한 분리과정을 거쳐 혈청형을 알아내어야 한다. 그러나 이러한 과정은 상당한 시간과 비용이 들며 또한 세포배양중 mutable genome에 의해 중화항체의 분리가 안되는 경우도 있어서 임상에서 신속하게 장관 바이러스에 의한 뇌막염을 진단하기 어렵다²⁹. 장관 바이러스는 5'-noncoding region에 충분한 유전자 배열의 동질성이 있어 한가지 장관 바이러스 genome으로 만든 probe로 많은 다른 장관 바이러스 RNA를 밝혀낼 수 있음이 hybridization study에 의해 밝혀진 바 있다³⁰. 무균성 뇌막염의 다른 원인이 의심될 때는 뇌 또는 척추 CT 또는 MRI가 진단적 가치가 있다.

약제에 의한 뇌막염 환자에서는 39 $^{\circ}$ C 이상의 고열과 함께 상당히 중증이며, 뇌척수액은 주로 호중구의 백혈구 증가, 단백량은 150mg/dL이고, 당량은 정상, 그람염색 및 세균배양검사는 음성소견을 보인다³¹

노검사 시험지(Combur10 test strip)를 이용하여 뇌척수액의 단백질 당 및 백혈구수를 간단하게 측정하여 조기에 뇌수막염을 진단할 수 있고, 초기에 항생제를 쓸것인지 보류할것인지 판단하는데 도움을 줄수 있으며, 시행하기가 간편하고 시간이 소요되지 않으며 특히 검사시설이 갖추어 있지 않은 곳에서 진료하는 사람들에게 유용하리라 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Feinboom RI, Alpert JJ: An evaluation of screening methods for cerebrospinal fluid glucose. *J Paediatr* 74:615-618, 1969
- 2) Schwartz RP, Parke JL: Rapid screening test for protein and glucose in cerebrospinal fluid. *J Paediatr* 78:677-680, 1971
- 3) Muller PD, Donald PR: Reagent strip in the evaluation of cerebrospinal fluid glucose level. *Ann Trop Paed* 7:287-289, 1987
- 4) Moosa AA, Quortum HA, Ibrahim MD: Rapid diagnosis of bacterial meningitis with Reagent strips. *Lancet* 345:1290-1291, 1995
- 5) Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM: *Nelson*

- Textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia, WB Saunders Co. 1996, p710*
- 6) Long SS, Pickering LK, Preber CG : *Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease. 1st ed, New York, Churchill Livingstone Inc. 1997, p309*
 - 7) Remington JS, Klein JO : *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 4th ed. Philadelphia, W.B. Saunders co. 1995, p866*
 - 8) Bonadio WA, Stanco L, Bruce R : *Reference values of normal CSF composition in infants ages 0 to 8 weeks. Pediatr Infect Dis J 11:589, 1992*
 - 9) Portmoy JM, Olson LC : *Normal cerebrospinal fluid values in children: another look. Pediatrics 75:484-487, 1985*
 - 10) Rodewald LE, Woodin KA, Szilagyi PG : *Relevance of common tests of cerebrospinal fluid in screening for bacterial meningitis. J Pediatr 119: 363-369, 1991*
 - 11) Sarff LD, Platt LH, McCracken GH Jr : *Cerebrospinal fluid evaluation in neonates: comparison of high-risk infants with and without meningitis. J Pediatr 88:473-477, 1976*
 - 12) McCracken GH Jr : *The rate of bacteriologic response to antimicrobial therapy in neonatal meningitis. Am J Dis Child 123:547-553, 1972*
 - 13) Kaplan SL, Feigin RD : *Clinical presentations, prognostic factors and diagnosis of bacterial meningitis. p.83. In Sande M, Smith AL, Root RK (eds): Bacterial Meningitis. Churchill Livingstone, New York, 1985*
 - 14) Hedner T, Iversen K, Lundborg P : *Gamma-Aminobutyric acid concentrations in the CSF of newborn infants. Early Hum Dev 7:53-58, 1982*
 - 15) Engelke S, Bridgers S, Saldanha RL : *Cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase in neonatal intracranial hemorrhage. Am J Med Sci 291:391-395, 1986*
 - 16) Worley G, Lipman B, Gewolb IH : *Creatine Kinase brain isoenzyme: relationship of CSF concentration to the neurologic condition of newborns and cellular localization in the human brain. Pediatrics 76:15-21, 1985*
 - 17) Lin CY, Ishida M : *Elevation of cAMP level in CSF of patients with neonatal meningitis. Pediatrics 71:932-934, 1983*
 - 18) Roine I, Foncea LM, Cofre J : *Serum C-reactive protein vs. tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta of the CSF in diagnosis of bacterial meningitis with low CSF cell count. Pediatr Infect Dis J 11:1057-1058, 1992*
 - 19) Berlin LE, Rorabaugh ML, Heldrich F : *Aseptic meningitis in infants <2 years of age: diagnosis and etiology. J Infect Dis 168:888-892, 1993*
 - 20) Varki AP, Puthuran P : *Value of second lumbar puncture in confirming a diagnosis of aseptic meningitis. Arch Neurol 36:581-582, 1979*
 - 21) Wilfret CM : *Mumps meningoencephalitis with low cerebrospinal fluid glucose, prolonged pleocytosis, and elevation of protein. N Engl J Med 280:855-859, 1969*
 - 22) Wolf SM : *Decreased cerebrospinal fluid glucose level in herpes zoster meningitis. Arch Neurol 30: 109, 1974.*
 - 23) Sullivan RJ, Davis LE, Jones VA : *Viral aseptic meningitis: 12 years experience. Missouri Med 68: 693-697, 1971*
 - 24) 김동윤, 정구봉, 오홍근, 소창욱, 정진영 : 1993년 상반기에 유행한 무균성 뇌막염에 대한 임상적 고찰. 소아과 37:1420-1426, 1994
 - 25) Ramilo O, Mustafa MM, Portter J : *Detection of interleukin 1- β but not tumor necrosis factor- α in cerebrospinal fluid of children with aseptic meningitis. Am J Dis Child 144:349-352, 1990*
 - 26) 김문규, 김동수 : 무균성 뇌막염 환자에서 interleukin-6의 변동에 대한 연구. 소아과 38:625-632, 1995
 - 27) 윤석중, 홍성진, 이영혁, 김민희, 김교순, 박규현, 이재면, 이원영 : 역전사 중합효소 연쇄반응을 이용한 무균성 뇌막염 바이러스 진단. 소아과 37:1226-1233, 1994
 - 28) Rotbart HA : *Diagnosis of enteroviral meningitis with the polymerase chain reaction. J Pediatr 117:85-89, 1990*
 - 29) Chapman NM, Tracy S, Gauntt CJ, Fortmueller U : *Molecular detection and identification of enteroviruses using enzymatic amplification and nucleic*

acid hybridization. J Clin Microbiol 28:843-850, 1990

- 30) Zhang HY, Yousef GE, Bowles NE, Archard LC, Mann GF, Mowbray JF: *Detection of enterovirus RNA in experimentally infected mice by molecular hybridization: Specificity of subgenomic probes in*

quantitative slot blot and in situ hybridization. J Med Virol 26:375-386, 1988

- 31) Marinac JS: *Drug and chemical induced aseptic meningitis: a review of the literature. Ann Pharmacother* 26:813-822, 1992

= Abstract =

Usability of Urinary Reagent Strips in Diagnosis of Meningitis

Jin Yeong Jeong, M.D. and Sang Kyu Park, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine Ulsan University Hospital, Ulsan, Korea

Purpose : Rapid diagnosis and prompt treatment remain the cornerstone of management of patients with meningitis. Examination of cerebrospinal fluid(CSF) for glucose, protein, cells, and organisms is necessary for accurate diagnosis, but in many parts of the world facilities do not exist to do so. We tested CSF samples from 69 children with suspected meningitis with urinary reagent strips and analyzed the results to know the usability of urinary reagent strips in diagnosis of meningitis.

Methods : 69 CSF samples obtained from children with suspected meningitis were analysed. Each sample was divided into two; one was sent to the laboratory for routine diagnostic evaluation, and the other was tested with the reagent strip(Combur10 Test M).

Laboratory values of CSF glucose, protein, and leucocytes for each CSF sample were plotted against the corresponding reagent-strip category.

Results : There was good agreement between the dipstick and laboratory values for CSF protein and cell count but not for glucose.

Conclusion : Rapid diagnosis of meningitis could be made with three component of the Combur10 test strip. It is easy to do and would be of particular value to those working in parts of the world where no laboratory facilities exist.

Key Words : Meningitis, Diagnosis, Reagent strip