

## 소아 세균성 수막염에서 원인균에 관한 고찰(1992-2002)

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

김현정 · 이지원 · 이경일 · 이형신 · 홍자현 · 한승훈 · 황경태

### Causative Organisms in Children with Bacterial Meningitis(1992-2002)

Hyun-Jung Kim, M.D., Ji-Won Lee, M.D., Kyung-Yil Lee, M.D., Hyung-Shin Lee, M.D.,  
Ja-Hyun Hong, M.D., Seung-Hoon Hahn, M.D. and Kyung-Tai Whang, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

**Purpose :** This study was performed to assess the difference of organisms causing bacterial meningitis according to time.

**Methods :** We analyzed retrospectively 40 medical records of bacteriologically proven meningitis from 1992 to 2002. We divided them into two groups; neonate's group(14 cases), and children's group(26 cases). The results of the neonate's group were compared with those of previously reported articles in Korea, in 1970s-1980s. The causative agents of the children's group were analyzed according to the stage before and after the introduction of *H. influenzae* type b(Hib) vaccine.

**Results :** In neonates, Group B streptococci(GBS) was the most common cause of bacterial meningitis. There was a trend in Korea that major causative agents of neonatal bacterial meningitis have changed from gram negative bacteria including *E. coli* to gram positive bacteria including GBS. In children, *H. influenzae* was isolated in six out of 11 cases(55%) in 1992-95, before the introduction of Hib vaccine, while two out of seven(29%) were isolated in 1999-2002, after the introduction of the Hib vaccine.

**Conclusion :** Our study showed that the most common agent of neonatal bacterial meningitis was GBS. There was a trend that after the introduction of Hib vaccine, the incidence of *H. influenzae* meningitis decreased in children. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:1085-1088)

**Key Words :** Bacterial meningitis, *H. influenzae* type b vaccine, Neonate, Children

### 서 론

소아 세균성 수막염의 원인 균주는 연령에 따라 다른 것으로 알려져 있으며, 신생아 시기와 그 이후의 균주 사이에는 많은 차이를 보인다. 신생아기의 원인 균주로 과거 1950-70년대에는 *E. coli*를 주로 하는 그람 음성 균주가 많았으나<sup>1, 2)</sup>, 1980년대에는 Group B streptococcus(GBS)가 주된 균주로 보고되고 있다<sup>3-5)</sup>. 한편 신생아 시기 이후의 원인 균주는 *H. influenzae*, *S. pneumoniae* 및 *N. meningitidis*가 대부분으로 1970-80년대에는 *H. influenzae*가 가장 많은 것으로 보고되었으나<sup>4, 6)</sup>, *H. influenzae* type b 백신(Hib 백신)이 개발된 이후 *H. influenzae*가 비인두에 집락화하는 것이 감소됨으로써 이 균주에 의한 소아

세균성 수막염의 빈도가 많이 감소하고 있다<sup>5)</sup>. 미국에서 Hib 백신이 1987년에 처음 도입되었고, 1990년대에 접종이 일반적으로 시행되면서 이 균주에 의한 수막염의 빈도가 1986년도 47%에서(5세 미만의 소아에서 70%) 1995년도에는 7%로 현저히 감소하였다<sup>5)</sup>. 국내에서도 1996년 경 Hib 백신이 도입되어 접종하기 시작했으므로, 이 균주에 의한 수막염의 빈도가 감소하는 추세에 있을 것으로 사료된다. 이에 저자들은 신생아 수막염의 균주의 변화와 소아에서 Hib 백신이 도입되기 이전과 이후의 이 균주에 의한 수막염의 빈도에 변화가 있는지 알아보하고자 1992년부터 2002년까지 가톨릭대학교 대전성모병원 소아과에 입원한 세균성 수막염으로 진단된 40례를 문헌 고찰과 함께 분석하였다.

### 대상 및 방법

1992년 1월부터 2002년 12월까지 11년간 대전성모병원 소아과 병동과 신생아 중환자실(NICU)에 입원했던 환자 40례를 대

접수 : 2003년 7월 3일, 승인 : 2003년 9월 8일  
책임저자 : 이경일, 가톨릭대 대전성모병원 소아과  
Tel : 042)220-9541 Fax : 042)221-2925  
E-mail : leekyungyil@catholic.ac.kr

**Table 1.** Causative Organisms of Neonatal Bacterial Meningitis

Organism	1970-1978 <sup>7)</sup> (n=24)	1975-1982 <sup>8)</sup> (n=80)	1986-1990 <sup>9)</sup> (n=12)	1992-2002 <sup>*</sup> (n=14)
CSF culture(+)(%)	11(46)	29(36)	12(100)	12(80)
Gram(+)(%)	5(45)	12(41)	4(33)	8(67)
<i>S.pyogenes</i> (Group A)	1( 9)	8(28)	1( 8)	2(14)
<i>S.aureus</i>	1( 9)	2( 7)	1( 8)	0( 0)
CONS <sup>†</sup>	1( 9)	1( 3)	2(17)	1( 7)
GBS <sup>‡</sup>	0( 0)	0( 0)	0( 0)	4(33)
Others	2(18)	1( 3)	0( 0)	1( 7)
Gram(-)(%)	6(55)	17(59)	8(67)	4(33)
<i>E.coli</i>	2(18.1)	10(35)	4(33)	2(14)
<i>Acinetobacter</i>	2(18.1)	0( 0)	0( 0)	0( 0)
<i>Proteus mirabilis</i>	0( 0)	2( 7)	1( 8)	1( 7)
<i>N.meningitidis</i>	0( 0)	1( 3)	1( 8)	1( 7)
Others	2(18.1)	4( 7)	2(17)	0( 0)

\*Present study, †Coagulase-Negative Staphylococcus, ‡Group B streptococcus

상으로 후향적 방법으로 병록지를 분석하였다. 대상 환자 40례를 14례의 신생아군과 그 이후 15세까지의 26례의 소아군으로 나눈 후 원인 균주, 입원 연도, 연령, 성별, 합병증을 포함한 임상 양상 및 입원 당시의 뇌척수액 소견을 포함한 검사 소견을 조사 분석하였다. 신생아군의 균주 비교는 과거 국내에서 보고된 1970년대<sup>7, 8)</sup>와 1980년대<sup>9)</sup>의 신생아 세균성 뇌수막염의 결과들과 비교하였고 소아군의 균주 비교는 국내에서 1996년경 Hib 백신이 도입된 것을 기준으로 하여 1992-95년, 1996-98년, 및 1999-2002년의 3시기로 구분하여 비교하였다.

## 결 과

### 1. 연도별, 연령별 및 성별 발생 빈도

1992년부터 2003년까지 12년간 전체 환자 40명 중 신생아는 14명, 1개월 이상 15세까지의 소아는 26명이었다. 전체 환자의 연평균 발생 환자 수는 3.3±1.8명으로 신생아군은 1.1±1.3명, 소아군은 2.1±1.5명이었다. 환자들의 연령은 생후 4일에서 14세까지 분포하였으며, 신생아군에서 1주 이내에 발생한 조기 뇌막염은 3례, 그 후 발생한 만기 뇌막염은 11례를 보였다. 소아군 26명에서 1세 미만은 14명, 1-5세는 5명, 6-10세 3명, 11세 이상이 3명이었다. 전체 환자 중 남아 23명(57.5%), 여아 17명(42.5%)으로 남녀비는 1.3:1이었고, 신생아군에서는 1.8:1, 소아군에서는 1.3:1을 보였다.

### 2. 신생아군의 원인 균주 비교

신생아 14례 중 7례는 본 병원에서 출산된 신생아들이었고 전 예 중 미숙아는 없었으며 모두 정상 만삭아였다. 14명의 신생아군의 원인 균주는 12례에서 배양되었는데, 그람 양성균은 8례(67%)로 GBS 4례(33%), *S. pyogenes* 2례, *S. pneumoniae* 1례, coagulase 음성 포도상 구균 1례이었으며, 그람 음성균은 4례(33%)로 *E. coli* 2례, *P. mirabilis* 1례, *N. meningitidis* 1례

**Table 2.** Etiology of Bacterial Meningitis in Children Group

	<i>H. influ</i> (n=12)	<i>S. pneum</i> (n=8)	<i>N. mening</i> (n=4)	Others (n=2)	Total (n=26)(%)
1992-1995	6(55)	4(36)	1( 9)	0( 0)	11(100)
1996-1998	4(50)	2(25)	1(13)	1(13)	8(100)
1999-2003	2(29)	2(29)	2(29)	1(14)	7(100)

로 나타났다. 한편 국내 1970년대 및 1980년대에 보고된 연구 결과와 비교하였을 경우, 이번 연구에서 그람 양성균과 GBS의 비율이 높아진 경향을 보였다(Table 1).

### 3. 소아군의 원인 균주 비교

1개월 이상의 환자 26례 모두에서 뇌척수액에서 균이 배양되었으며, 원인 균주로는 *H. influenzae*가 12례(46%)로 가장 많았으며, *S. pneumoniae* 8례, *N. meningitidis* 4례, *S. pyogenes* 1례, *E. coli* 1례이었다. Hib 백신이 사용되기 이전의 시기인 1992년부터 1995년까지의 총 11례의 세균성 뇌수막염 중 6례(55%), Hib 백신이 일반화되는 이행기인 1996-1998년에 8례의 환자 중 4례(50%), Hib 백신이 일반화된 시기인 1999-2002년에 7명 중 2명(29%)으로 *H. influenzae meningitis* 비율이 감소하였으나 증례 수가 적어서 통계학적으로 유의하지 않았다( $P=0.36$ ) (Table 2).

### 4. 입원시의 임상 및 검사 소견

이번 연구에서는 신생아군과 소아군간의 검사 및 일부 임상 소견을 비교해 보았다. 입원 당시의 백혈구 수는 신생아군 13,500±10,600/mm<sup>3</sup>, 소아군 17,400±9,600/mm<sup>3</sup>로, CRP 치는 신생아군은 11±7 mg/dL, 소아군 21±14 mg/dL로 소아군에서 더 높았으나 통계학적으로는 유의하지 않았다. 뇌척수액의 백혈구 수, 단백 및 당에서도 유의한 차이를 보이지 않았다. 뇌척수액 외 혈액 배양에서 양성을 보인 경우는 9례(23.6%)이었으며 신생아군은 4례, 소아군은 5례였다(Table 3).

**Table 3.** Comparison of Clinical and Laboratory Data between Neonates and Children Groups

Characteristics	Neonates group(n=14)	Children group(n=26)	P
<b>Laboratory data</b>			
CBC(/mm <sup>3</sup> )	13,500±10,600	17,400±9,600	0.24
CRP(mg/dL)	11±7	21±14	0.13
<b>CSF</b>			
WBC(/mm <sup>3</sup> )	2,800±3,000	5,900±12,200	0.23
Protein(mg/dL)	266±271	188±120	0.32
Sugar(mg/dL)	21±16	28±26	0.33
Blood culture(+)(%)	4(44.4)	5(55.5)	0.49
<b>Clinical features</b>			
Fever(%)	13(93)	26(100)	0.35
Complications(%)	9(64)	14( 54)	0.42
Subdural effusion	4	7	
Hydrocephalus	4	3	
Cerebral infarction	1	4	
Ventriculitis	1	0	
Cerebritis	0	2	
Death(%)	2(14)	1( 4)	0.27

**5. 임상 경과, 합병증 및 사망률 비교**

입원 시 발열을 보인 경우는 신생아군에서 13례, 소아군은 모 든 예에서 발열을 보였다. 입원시 실시한 뇌초음파 검사, 뇌전산화 단층 촬영 또는 자기공명영상에서 23명의 환자(57.5%)에서 이상 소견이 관찰되었다. 신생아군 14례 중 9례(64.3%), 소아군은 26 례 중 14례(53.8%)를 보였다(P=0.42). 진단된 합병증으로는 경막 하 삼출이 11례로 가장 많았으며, 뇌수종이 7례, 뇌경색이 5례 순이었다. 40명의 환자 중 3명(7.5%)이 사망하였다. 신생아군에서 2명, 소아군은 1명이었으며(P=0.27), 모두 그람 음성균의 경우 였다(*H. influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis* 각 1례)(Table 3).

**고 찰**

소아의 세균성 수막염의 원인균이 연령에 따라 다른 것은 잘 알려져 있다. 정상 신생아의 경우 외부 항원에 대해 정상적인 면역 반응을 보이는 것으로 알려져 있다. 한편 산모로부터의 전 달된 IgG 항체는 일부 그람 양성균과 바이러스에 대한 저항력 이 있으나, polysaccharide 항원에 관여하는 IgG2 항체는 상대 적으로 저하되어 있다. 따라서 *E. coli*를 포함한 그람 음성균에 대한 항체 매개성 면역 능력이 떨어져 있으며, GBS의 식작용에 있어서도 탐식을 돕는 작용을 하는 보체계의 전형적 경로와 부 경로 모두 저하되어 있어 이런 균주에 대해 쉽게 감염이 일어난 다<sup>10</sup>. 신생아 세균성 수막염의 원인균으로 과거 그람 음성 균주 가 많았으나, 최근에는 그람 양성 균주가 더 많아 GBS가 44-49%로 가장 빈도가 높고, *E. coli* K1이 18-26%, *Listeria monocytogenes*가 7% 등으로 알려져 있다<sup>11</sup>.

국내에서도 1960-80년대에 보고된 신생아 수막염의 원인 균

주는 *E. coli*를 주로 한 음성 균주가 더 많았고, 그람 양성 균주 에서도 GBS가 분리된 경우는 거의 없었으나<sup>7, 8, 12</sup>(Table 1), 1980년대 중반부터 GBS가 보고되기 시작하고, 지역에 따라서는 GBS가 상당한 비율을 차지하고 있는 것으로 나타나고 있다<sup>13-15</sup>. 김 등<sup>15</sup>은 1989-1992년간 신생아 세균성 뇌막염 21례 중 12례(57.1%)에서 GBS가 배양되었음을 보고한 바 있다. GBS는 정상 산모의 질내 배양에서 20% 정도까지 검출되며, 산도 내의 균 집락 양성 산모에서 출생한 신생아의 40-60% 균집락이 나타 나나, 수막염에로의 이환은 GBS의 type III polysacchride에 대 한 항체가가 중요한 인자로 작용하는 것으로 알려져 있다<sup>16, 17</sup>. 따라서 양수 조기 파수와 같은 산과적 질환이나 미숙아 등이 위 험 인자로 알려져 있다. 그러나 이번 연구에서 4례의 GBS 환자 모두 만삭아였으며 생후 1주 후에 발생한 지발형 감염이었다.

신생아 시기 이후의 세균성 수막염의 균주도 시대에 따라 변 화가 있어왔다. 미국에서 1950-60년대에 수막염의 주된 균주는 *S. pneumoniae*와 *N. meningitidis*였으며<sup>18, 19</sup>, Hib 백신이 일 반화되기 이전인 1978-1981년 사이의 세균성 수막염의 원인 균 주는 1세 미만의 영아의 50%, 2세 미만의 85%가 *H. influ- enzae*로 보고되었다<sup>6, 20</sup>. 한편 1987년에 18개월 이상의 소아에 대해 Hib 백신이 승인되고, 1990년부터 2개월 이상의 영아에서 Hib 백신 접종이 일반화되면서 *H. influenzae*에 의한 수막염은 10년간 90% 이상 감소하였다<sup>5</sup>. 국내의 연구로 1986-1995년간 서울 지역 11개 병원들에서 신생아를 제외한 소아 세균성 수막 염의 원인 균주를 조사한 김 등<sup>21</sup>은 *S. pneumoniae* 35.0%, *H. influenzae* 34.3%, *S. agalactiae* 11.0%, *N. meningitidis* 6.4% 로 보고하였다. 이번 연구에서는 Hib 백신의 사용 전 시기인 1992-1996년과 일반화된 시기인 1999-2002년에서 *H. influ- enzae*가 차지하는 비율이 55%에서 29%로 감소한 것으로 나타 났으나 증례의 수가 적어 통계학적인 차이는 보이지 않았다. 김 등<sup>21</sup>의 연구와 같이 다기관 연구를 국내 여러 지역에서 시행할 경우 정확한 결과를 얻을 수 있을 것으로 사료된다.

이번 연구에서는 신생아군과 소아군간의 검사실 및 임상 양상 의 일부를 비교해 보았다. 소아에서 연령에 따라 백혈구 수를 포함한 검사실 지표들의 정상치가 다른 것은 잘 알려져 있는 사 실이지만 이번 연구에서는 백혈구 수, CSF 검사의 백혈구 수, 단백, 당, 혈액 배양 양성률, CRP 치는 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

세균성 수막염의 합병증과 이에 따른 예후 및 사망률은 연령 에 따라 다르며, 6개월 미만의 영아, 특히 신생아의 경우에서 높 은 것으로 알려져 있다. 신생아기의 합병증, 예후 및 사망률에 대한 연구로 외국의 경우 사망률은 20-50% 정도로 만삭아보다 미숙아에서, 만기 뇌막염보다 조기 뇌막염에서 더 높다고 하며, 생존한 경우에도 32-63%에서 지능 및 운동 장애, 경련성 질환, 뇌수종, 청력 및 언어 장애 등을 남길 수 있다<sup>22</sup>. 국내의 연구로 는 박 등<sup>9</sup>은 그람 양성균에 의한 경우는 예후가 모두 양호하였 으며, 반면 그람 음성균에 의한 경우 57.1%에서 불량하였다고

보고하였다. 한편 김 등<sup>23)</sup>은 그람 양성균과 그람 음성균의 두 군간에 뇌초음파상 비정상 소견의 빈도와 예후에 있어서 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다.

소아기 수막염의 사망률은 원인 균주에 따라 예후에 차이가 있는 것으로 알려져 있으며 Baraff 등<sup>24)</sup>은 *S. pneumoniae* 15.3%, *N. meningitidis* 7.5%, *H. influenzae* 3.8%로 보고하였다. 이번 연구에서는 *H. influenzae* 수막염 환자 12명 중 1명이 사망하여 8.3%의 사망률을 나타내었다.

이번 연구에서 경막하삼출, 수두증, 뇌경색, 뇌실염 등의 합병증에서 전체적으로 57.5%를 보였으며, 신생아 군과 소아 군에서 사망률과 합병증 발생률의 차이를 보이지 않았는데(Table 3), 이는 증례 수가 적은 것에 기인할 것으로 보인다.

결론적으로 이번 연구에서 신생아 세균성 수막염의 균주는 1960-80년대의 *E. coli*를 주로 하는 그람 음성 균주에서 GBS를 주로 하는 그람 양성 균주로 변화한 경향을 보였다. 또한 소아 군에서는 Hib 백신이 일반화된 후에는 *H. influenzae*에 의한 수막염은 감소하는 경향을 보였다.

## 요 약

**목적** : 국내 소아 세균성 수막염의 원인 균주가 시대적으로 차이가 있는지 알아보려고 하였다.

**방법** : 1992년 1월부터 2002년 12월까지 가톨릭대학교 대전 성모병원에 세균성 수막염으로 입원한 40례(신생아군 14례, 소아군 26례)를 대상으로 하여 신생아군은 1970-80년대의 국내 보고와 비교하였고, 소아군은 Hib 백신이 도입되기 전후 시기의 *H. influenzae* 수막염의 발생 빈도를 비교하였다.

**결과** : 신생아군에서 GBS(33.3%)가 가장 흔한 원인 균주였으며 국내에서도 그람 음성균에서 GBS를 주로 하는 그람 양성 균주로의 변화 양상을 보였다. 소아군에서는 Hib 백신이 도입되기 이전인 1992년-1995년 사이에는 11례의 세균성 수막염 중 6례(55%)가 *H. influenzae*에 의한 수막염이었다. Hib 백신이 일반화된 시기인 1999-2002년에 7명의 세균성 수막염 환자 중 2명(29%)으로 *H. influenzae* 수막염이 감소하는 추세를 보였지만 통계학적으로 유의하지는 않았다( $P=0.36$ ).

**결론** : 신생아 수막염에서 GBS가 주된 원인 균주로 나타났으며, 이후 연령에서는 Hib 백신이 도입된 이후 *H. influenzae*에 의한 수막염은 감소하는 경향을 보였다.

## 참 고 문 헌

- Berman PH, Banker BQ. Neonatal meningitis. A clinical and pathologic study of 29 cases. *Pediatrics* 1966;38:6-24.
- Overall JC Jr. Neonatal bacterial meningitis. Analysis of predisposing factors and outcome compared with matched control subjects. *J Pediatr* 1970;76:499-511.
- Tessin I, Trollfors B, Thiringer K. Incidence and etiology of neonatal septicemia and meningitis in western Sweden 1975-1986. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:1023-30.
- Wenger JD, Hightower AW, Fraklam RR, Gaventa S, Broome CV: Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multi-state surveillance study. The Bacterial Meningitis Study Group. *J Infect Dis* 1990;162:1316-23.
- Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AI, et al.: Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med* 1997;337:970-6.
- Schlech WF III, Ward JI, Band JD, Hightower A, Fraser DW, Brppme CV, Bacterial meningitis in the United States. 1978 through 1981: the National Bacterial Meningitis Surveillance Study. *JAMA* 1985;253:1749-54.
- 조성숙, 성 호, 안돈희, 손근찬. 신생아 뇌막염의 임상적 고찰. *소아과* 1980;23:287-93.
- 이영주, 정부권, 변순옥, 신명희. 신생아 뇌막염의 임상적 고찰. *소아과* 1983;26:872-82.
- 박용원, 최중환, 윤종구. 신생아 세균성 뇌막염의 임상적 연구. *소아과* 1991;34:763-70.
- Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 2000:595-633.
- Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1995:730-66.
- 김교순, 이기영, 김길영, 윤덕진: 신생아 뇌막염의 임상적 고찰. *소아과* 1981;24:709-22.
- 윤현길, 송필준, 최규철, 주정혜, 조병수, 정사준. Group B streptococcus에 의한 신생아 뇌막염 1례. *소아과* 1984;27:1011-7.
- 김영란, 남궁란, 이 철, 한동관. B군 연쇄상구균에 의한 폐혈증 및 뇌막염 7례. *소아과* 1988;31:873-80.
- 김원진, 이상욱, 이상락, 김명성, 강진두. B군  $\beta$ -용혈성 연쇄상구균에 의한 신생아 뇌막염 12례의 임상적 고찰. *소아과* 1993;36:1507-14.
- Yow MD, Leeds LJ, Thompson PK, Mason EO Jr, Clark DJ, Beachler CW. The natural history of group B streptococcal colonization in the pregnant woman and her offspring. I. Colonization studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:34-8.
- Baker CJ, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med* 1976;294:753-6.
- Carpenter RR, Petersdorf RG. The clinical spectrum of bacterial meningitis. *Am J Med* 1962;33:262-75.
- Swartz MN, Dodge PR. Bacterial meningitis: a review of selected aspects. I. General clinical features, special problems and unusual meningeal reactions mimicking bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1965;272:725-31.
- Quagliarello VJ, Scheld WM. New perspectives on bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1993;17:603-10.
- Kim KH, Sohn YM, Kang JH, Kim KN, Kin JH, Kin CH, et al. The causative organisms of bacterial meningitis in Korean children, 1986-1995. *J Korean Med Sci* 1998;13:60-4.
- Gandy G, Rennie J. Antibiotic treatment of suspected neonatal meningitis. *Arch Dis Child* 1990;65:1-2.
- 김동준, 이광훈, 이형원, 김길현, 이학수. 신생아 세균성 뇌막염의 원인균에 따른 치료와 예후. *소아감염* 1997;4:79-89.
- Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:389-94.