

단일기관에서의 소아 세균성 수막염 원인균 분포 (1996~2005)

이택진 · 전진경 · 김동수

연세대학교 의과대학 소아과학교실

= Abstract =

The Causative Organisms of Pediatric Bacterial Meningitis: A Single Center Experience from 1996 to 2005

Taek Jin Lee, M.D., Jin Kyong Chun, M.D. and Dong Soo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Purpose : We investigated the causative organisms of bacterial meningitis by age distribution from 1996 to 2005.

Methods : Retrospective data were obtained from the medical records with diagnosis of bacterial meningitis or neonatal meningitis from 1996 through 2005. A case was defined by isolation of organism or detection of its antigen by latex agglutination from cerebrospinal fluid.

Results : A total of 46 cases(27 neonates and 19 children) were identified. 15 of 27 episodes(55.6%) of neonatal meningitis had a concomitant-positive blood culture. Group B streptococci were the most common bacterial causes of neonatal meningitis(44.4%). Nine of 12 episodes(75.0%) were late-onset infections in neonatal meningitis caused by group B streptococci. 16 of 19 children(84.2%) with bacterial meningitis beyond the neonatal period were younger than 5 years of age(median age, 23 months). Of 19 cases, 8 infections were with *Streptococcus pneumoniae*, 8 were with *Haemophilus influenzae* and 3 were with *Neisseria meningitidis*. Since 2001 there was no case of meningococcal meningitis in this study.

Conclusion : In neonates group B streptococci are the most common causative organisms of bacterial meningitis, especially late-onset infections. In infants and young children, the predominant causes of bacterial meningitis are *H. influenzae* and *S. pneumoniae*; meningitis caused by the former are likely to decrease after the introduction of the conjugate vaccine for *H. influenzae* type b.

Key Words : Bacterial meningitis, neonatal meningitis, *Haemophilus influenzae*, group B streptococci, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*

료와 보조요법으로 이로 인한 사망이 크게 감소하였지만 아직도 높은 사망률과 심각한 신경학적 합병증을 보이는 질환이다. 미국을 비롯한 여러 국가들에서 세균성 수막염의 주요 원인균인 b형 인플루엔자균과 폐구균에 대한 단백결합 백신들의 효과에 대한 연구들이 잇따르면서 최근 이들 백신을 도입한 국내에서도 침습적 감염질환에 미치는 영향에 대한 관심이 높아지고 있다. 국내의 세균성 수막염의 원인균에 대한 역학적 조사들로는 1986년부터 1995년까지 10년 간 서울 경기지역의 13개 대학병원에서 뇌척수액 배양검사 상 세균이 배양된 생후 3개월에서 15세까지의 환자 140명을 대상으로 한 후향적 연구가 이루어졌으며¹⁾, 현재 그 이후의 연구가 진행 중에 있다. 신생아에서의 경우 1997년 전국 55개 병원에서 신생아 패혈증으로 진단된 신생아 1,116명에 대한 원인균에 대한 조사가 이루어진 바 있다²⁾. 이에 저자들은 최근 10년간 단일기관에서 경험한 소아 세균성 수막염의 원인균 분포에 대해 알아보았다.

대상 및 방법

1996년 1월부터 2005년 12월까지 세브란스병원 소아과에 내원하여 신생아 수막염(neonatal meningitis)이나 세균성 수막염으로 진단된 환자 191명 중 뇌척수액 배양검사서 원인균이 동정되었거나 폐구균(*Streptococcus pneumoniae*), b형 인플루엔자균(*Haemophilus influenzae* type b, Hib), 수막구균(*Neisseria meningitidis*), B군 연쇄상 구균(group B streptococci, GBS) 등에 대한 라텍스응집반응검사(latex agglutination test)에서 양성인 증례에 대해 후향적으로 이들의 의무기록을 검토하였다. 뇌실 복강간 단락(ventriculoperitoneal shunts)이나 뇌실천자(ventriculopuncture)에서 균이 동정된 경우는 제외하였다. 또한 같은 환자에서 원인균이 여러 번 동정된 경우는 한 건으로 간주하여 조사하였다. 발병연령이 2개월 미만인 경우를 신생아 수막염으로 분류하였고, 이를 다시 생후 7일을 기준으로 조발형(early-onset) 수막염과 지발형(late-onset) 수막염으로 구분하여 조사하였다.

결 과

1. 신생아기 세균성 수막염

뇌척수액 배양검사서 원인균이 확인된 46명 중 신생아 수막염은 미숙아 4명을 포함하여 27례였으며, 이 중 조발형이 10례(37.0%)였고 지발형은 17례였다. 수막염의 원인균이 혈액배양검사서도 동정된 경우는 모두 15례(55.6%)였다. 조발형 수막염에서는 B군 연쇄상 구균 3례, coagulase 음성 포도상 구균 2례, 그람 음성 간균 3례 등이 검출되었으며, 지발형 수막염에서는 B군 연쇄상 구균 9례(52.9%)와 대장균 2례를 포함한 그람 음성균 5례 등이 검출되어 B군 연쇄상 구균이 신생아 수막염의 가장 흔한 원인균이었다. 또한 B군 연쇄상 구균에 의한 수막염의 75.0%가 지발형 감염이었다 (Table 1).

2. 신생아기 이후 세균성 수막염

신생아기 이후의 세균성 수막염은 모두 19례였으며, 발병연령의 중앙값은 23개월으로 5세 미만인 경우가 전체 환자의 84.2%를 차지하였고 남녀비는

Table 1. Bacterial Causes of Neonatal Meningitis(1996-2005)

Bacteria	Early-onset	Late-onset	Total
	0~7 days	8~60 days	
Gram-positive			
Group B streptococcus			
streptococcus	3	9	12
Enterococci	1	2	3
Other streptococci	1	1	2
Staphylococcus, coagulase-negative	2	0	2
Gram-negative			
<i>Escherichia coli</i>	0	2	2
<i>Klebsiella</i>	0	1	1
<i>Enterobacter</i>	1	0	1
<i>Salmonella</i>	0	1	1
<i>Pseudomonas</i>	1	0	1
<i>Acinebacter</i>	1	1	2
Total	10	17	27

Table 2. Age Distribution of Bacterial Meningitis beyond the Neonatal Period(1996~2005)

Age(month)	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	Total
2~23	4	6	0	10
24~35	3	1	0	4
36~59	1	1	0	2
60~180	0	0	3	3
Total	8	8	3	19

1.1:1이었다. 수막염의 원인균으로는 폐구균 8례(48.1%), 인플루엔자균 8례, 수막구균 3례 등이 있었으며(Table 2), 이 중 인플루엔자균은 2001년 이후 최근 5년간 검출되지 않았다. 대상 화아 중 면역억제요법 중이거나 선천성 또는 후천성 무비증(asplenia), 선천성 면역 결핍증 등을 앓고 있는 화아는 없었다.

고 찰

세균성 수막염의 원인균은 주로 환자의 연령에 따라 달라진다. 특히 신생아 수막염에서는 발병시기가 가능성이 높은 원인균과 감염경로를 암시해준다. 주로 생후 첫 72시간 이내의 조발형 수막염은 수직 전파에 의한 감염이고 그 이후에는 병원 내 감염이나 지역감염이 흔하다. 조발형 감염은 대부분 B군 연쇄상 구균, 대장균, *Listeria monocytogenes* 등에 의하며 그 이후의 지발형 감염은 포도상 구균(staphylococci)과 다른 그람 음성 장내 간균(gram-negative enteric bacilli)에 의한 경우가 흔하다. 선진국에서는 B군 연쇄상 구균과 그람 음성 장내 간균에 의한 감염이 전체 신생아 수막염의 약 3분의 2 이상을 차지한다. *Listeria monocytogenes*에 의한 감염은 가끔씩 나타나는데 대개 균에 오염된 유제품을 섭취하여 감염된 산모와 관련된다. 개발도상국에서는 주로 그람 음성 간균에 의한 신생아 수막염이 흔하지만 점차 B군 연쇄상 구균과 *Listeria monocytogenes*에 의한 감염이 증가하고 있다³⁾. 대부분 수직 전파에 의한 감염이지만 병원 내 감염도 중요한 경로가 되는데 특히 오랜 기간의 입원치료가 필요한 미숙아의 경우 더욱 그렇다. 그 밖에 Viridans streptococci, 장내구균(enterococci), 포도상 구균, 비피막형 인플루엔자균 등이 신생아 수막염

의 원인균이 될 수 있다.

미국에서는 B군 연쇄상 구균에 의한 신생아 감염이 2002년 개정된 질병관리본부(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)와 미국산부인과 학회(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)의 권고에 따라 고위험 산모에게 출산 시 예방적 항생제를 사용한 결과 조발형에서 약 3분의 2 정도 감소하였다^{4, 5)}. 하지만 지발형 신생아 감염에서는 여전히 중요한 원인균으로 자리 잡고 있다. 국내 B군 연쇄상 구균에 의한 신생아 감염은 그동안 미국 등에서 보고된 것보다 그 빈도가 낮은 것으로 알려져 있는데²⁾, 이는 국내 산모들의 B군 연쇄상 구균 집락률이 2~5% 정도로 상대적으로 낮은 이유에서 기인한 것으로 보인다^{6, 7)}. 또한 전체 B군 연쇄상 구균에 의한 감염 중 지발형이 차지하는 비율은 매우 높아 약 84~93%까지도 보고되고 있다^{8, 9)}. 본 조사에서도 B군 연쇄상 구균에 의한 신생아 수막염의 75%가 지발형이었다. 지발형 B군 연쇄상 구균의 감염경로는 정확하게 알려지지 않았으나, 균의 수직 혹은 수평 전파로 조기에 집락이 형성된 후 감염증으로 이어지는 것으로 생각된다. 최근 국내의 어느 한 산부인과 병원에서 출생한 신생아들에서 지발형 B군 연쇄상 구균 감염이 비슷한 시기에 집단 발생했다는 보고가 있었는데¹⁰⁾, 이는 분만실이나 신생아실에서 의료진들에 의한 수평 전파 가능성을 시사하고 있다.

전 세계적으로 영유아기의 세균성 수막염의 원인균은 대부분 폐구균, b형 인플루엔자균, 수막구균 등이다. b형 인플루엔자균에 의한 감염은 주로 영아기에 발생하는데, 1세경에 가장 빈도가 높고 대부분의 경우 생후 3개월에서 3세 사이에 발생한다. 인플루엔자균에 의한 수막염은 단백결합 백신의 도입으로 인해 크게 줄고 있으며¹¹⁾, b형 인플루엔자

단백결합 백신의 광범위한 접종 후에 a형, c형 등 나머지 혈청형들에 의한 대치 현상은 아직까지 보고되고 있지 않다¹²⁾. b형 인플루엔자균 단백질결합 백신의 광범위한 접종으로 b형 인플루엔자균에 의한 침습적 감염이 감소하면서 폐구균이 가장 흔한 원인균이 되었는데, 미국의 경우 폐구균에 대한 단백질결합 백신의 도입 이전인 1995년 2세 미만의 소아에서 폐구균에 의한 수막염은 10만 명 당 20례 이상 발생하였다¹³⁾. 폐구균의 의한 침습적 감염은 주로 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F 등의 7가지 혈청형에 의한 것이다¹⁴⁾. 2000년부터 이 7가지 혈청형에 대한 단백질결합 백신(heptavalent pneumococcal conjugate vaccine, PCV7)이 도입되면서 미국 내 수막염을 포함한 폐구균에 의한 침습적 감염의 90% 이상 감소되었다¹⁵⁾. 특히 항생제 내성 폐구균에 의한 침습적 감염도 감소시키는 효과를 보였다. 수막구균에 의한 침습적 감염 대부분이 혈청군 B, C, Y, W-135 등에 의해 발생한다¹⁶⁾. 혈청군 A는 사하라 사막 이남의 아프리카에서 흔하고 혈청군 C는 영국에서 흔하다¹⁷⁾. 수막구균의 의한 수막염은 1세 미만의 영아에서 가장 많이 발생하고 그 다음 15~17세에 두 번째로 많이 발생한다^{18, 19)}. 영국에서는 1999년부터 혈청군 C 수막구균에 대한 단백질결합 백신이 기본접종에 포함되어 시행 2년 만에 전체 혈청군 C에 의한 세균성 수막염의 81%를 감소시킨 것으로 보고되었으며²⁰⁾, 6개월 이전의 영아들을 대상으로 한 수막구균 백신 접종의 장기적인 예방 효과에 대해 관심이 쏠리고 있다²¹⁾.

소아에서의 세균성 수막염의 원인균에 대한 국내의 연구를 보면, 1986년부터 1995년까지 10년 간 서울 경기지역의 13개 대학병원에서 수막염의 원인균이 분리된 140명을 대상으로 폐구균(35.0%), 인플루엔자균(34.3%), 수막구균(6.4%) 등의 순이었으며 신생아를 제외한 5세 이하의 영유아에서 전체 세균성 수막염의 81.4%가 발생했다고 보고하였다¹⁾. 본 연구에서도 이와 유사한 결과를 보여주었지만, 특기할 만한 결과는 2001년 이후 최근 5년 간의 조사 중 뇌척수액 배양검사서 인플루엔자균이 분리되지 않았다는 점이다. 국내에서의 인플루엔자균에 의한 수막염의 발생빈도는 미국의 경우보다 낮은 것으로 알려져 있으며, 부분적이거나 b형 인플

루엔자 단백질결합 백신의 도입과도 관련이 있을 것으로 추정된다^{22, 23)}. 아직 국내에서 인플루엔자균 단백질결합 백신의 전국적인 접종실태나 백신 도입 전후의 b형 인플루엔자균에 의한 침습적 질환의 발생빈도의 변화가 보고되고 있지는 않다. 하지만 백신의 면역원성(immunogenicity)에 관한 연구는 다수 보고된 바 있으며 항체 양진률이 다른 나라에서 비해 대체로 높게 나타나는 것으로 미루어 볼 때 국내에서도 앞으로 백신의 예방효과가 크게 기대된다²⁴⁻²⁶⁾. 비록 본 조사가 단일기관에서의 후향적 연구라는 한계가 있으나, 앞으로 이에 대한 전국적인 조사가 계속 진행된다면 좀 더 정확한 정보를 얻을 수 있을 것으로 기대된다. 또한 이보다 늦게 도입된 7가 단백질결합 폐구균 백신이 수막염을 포함한 침습적 질환들의 발생빈도에 미친 영향도 평가해 볼 수 있을 것이다.

결론적으로 세균성 수막염의 발생빈도를 낮추기 위해서 폐구균과 b형 인플루엔자균에 대한 보다 광범위한 예방접종의 확대와 B군 연쇄상 구균의 전파를 줄이기 위한 병원 내 감염관리에 대한 재정비가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목 적 : 1996년부터 2005년까지 단일기관에서 발생한 세균성 수막염의 주요 원인균의 연령별 분포를 조사하였다.

방 법 : 1996년 1월부터 2005년 12월까지 세브란스병원 소아과에 입원하여 세균성 수막염이나 신생아 수막염으로 진단받은 환아들 중 뇌척수액 배양 검사 및 라텍스응집반응검사서 원인균이 확인된 증례들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

결 과 : 원인균이 확인된 46례 중 신생아 수막염은 미숙아 4례를 포함하여 27례였고 신생아기 이후의 세균성 수막염은 19례였다. 신생아 수막염 환아 중 원인균이 혈액배양검사에서도 동정된 경우는 모두 15례(55.6%)였다. 신생아 수막염의 가장 흔한 원인균은 B군 연쇄상 구균이었다(44.4%). 또한 B군 연쇄상 구균에 의한 수막염의 75.0%가 지발형 감염이었다. 신생아기 이후의 세균성 수막염 환아들의 84.2%가 5세 미만에서 발생하여, 이들의 연령

중양값은 23개월이었다. 신생아기 이후의 세균성 수막염의 원인균으로는 폐구균 8례(42.1%), 인플루엔자균 8례, 수막구균 3례 등이 있었으며, 이 중 인플루엔자균은 2001년 이후 최근 5년간 검출되지 않았다.

결론 : 신생아 수막염의 가장 흔한 원인균은 B군 연쇄상 구균이고 신생아기 이후에는 폐구균과 인플루엔자균이 세균성 수막염의 가장 흔한 원인균이었다. 이 중 단백결합 백신의 도입으로 인플루엔자균에 의한 세균성 수막염은 감소되는 경향을 보였다.

참 고 문 헌

- 1) 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.
- 2) 김경아, 신순문, 최중환. 신생아 패혈증의 원인균에 대한 전국 조사. *소아과* 2002;45:55-63.
- 3) Moreno MT, Vargas S, Poveda R, Saez-Llorens X. Neonatal sepsis and meningitis in a developing Latin American country. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:516-20.
- 4) Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1-22.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention. Diminishing racial disparities in early-onset neonatal group B streptococcal disease-United States, 2000-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:502-5.
- 6) 김민우, 장현오, 장두영, 조종래, 김영아, 최형민 등. 우리나라 임신부에서의 B군 사슬알균의 집락화에 대한 연구. *대한산부인과학회지* 2006; 49:337-44.
- 7) 최길웅, 고승권, 이지영, 박지현, 황성욱, 이병익 등. 임신부에서 group B streptococci 감염의 임상적 의의. *대한산부인과학회지* 2002;45:811-5.
- 8) 이서영, 유수정, 김덕수, 고태성. B군 연쇄상구균 뇌막염에 대한 임상적 고찰. *소아과* 2003; 46:1224-9.
- 9) 이정현, 김선미, 이형신, 김소영, 최성동, 성인경 등. B형 연쇄구균 감염의 임상적 고찰: 5년간의 사례 조사. *대한신생아학회지* 2003;10: 226-34.
- 10) Kim HJ, Kim SY, Seo WH, Choi BM, Yoo Y, Lee KH, et al. Outbreak of late-onset group B streptococcal infections in healthy newborn infants after discharge from a maternity hospital: a case report. *J Korean Med Sci* 2006; 21:347-50.
- 11) Martin M, Casellas JM, Madhi SA, Urquhart TJ, Delpont SD, Ferrero F, et al. Impact of haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in South Africa and Argentina. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:842-7.
- 12) Kelly DF, Moxon ER, Pollard AJ. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *Immunology* 2004;113:163-74.
- 13) Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med* 1997;337: 970-6.
- 14) Feikin DR, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2002;35:547-55.
- 15) Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:485-9.
- 16) Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001;344:1378-88.
- 17) Robbins JB, Schneerson R, Gotschlich EC, Mohammed I, Nasidi A, Chippaux JP, et al. Meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa: the case for mass and routine vaccination with available polysaccharide vaccines. *Bull World Health Organ* 2003;81:745-55.
- 18) Neuman HB, Wald ER. Bacterial meningitis in

- childhood at the Children's Hospital of Pittsburgh: 1988-1998. *Clin Pediatr(Phila)* 2001;40:595-600.
- 19) Pollard AJ. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:S274-9.
 - 20) Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine* 2001;20(Suppl 1):S58-67.
 - 21) Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004;364:365-7.
 - 22) Lee HJ. Epidemiology of systemic *Haemophilus influenzae* disease in Korean children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:S185-9.
 - 23) 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.
 - 24) 유은선, 박은애, 김경희. 소아에서의 *Haemophilus influenzae* b형에 대한 능동항체가 및 Hib 예방접종후 항체가 변화에 대한 연구. *소아과* 1995;36:1201-9.
 - 25) 최수영, 김희택, 김연우, 강윤중, 정연정, 장진근 등. 영아에서의 *Haemophilus influenzae* (PRP-D) 백신의 면역원성에 관한 연구. *소아과* 1999;42:771-7.
 - 26) 김경효. *Haemophilus influenzae* type b(Hib) 백신 접종중의 현황과 전망. *소아과* 2006;49:242-50.