

신생아 뇌막염에서 Dexamethasone의 치료효과

연세대학교 의과대학 소아과학교실

이은경 · 박국인 · 박민수 · 박문성 · 남궁란 · 이 철 · 한동관

〈한글 요약〉

목 적 : 소아연령에 있어서 세균성 뇌막염은 그동안 집중치료술의 발달과 새로운 항생제의 개발에도 불구하고 사망율과 유병율에 큰 변화를 보이지 않고 있으며, 특히 신생아의 경우에는 높은 사망율과 중증의 신경학적 휴유증을 초래한다.

최근에는 세균성 뇌막염의 분자생물학적 병태기전이 밝혀짐에 따라 영유아에서 발생하는 뇌막염에 있어서 항염증제인 dexamethasone을 항생제와 함께 사용할 경우 양호한 임상적 결과가 나타남이 보고되고 있다. 이에 본 연구자들은 신생아 뇌막염에 있어서 dexamethasone의 치료효과를 알아보기 위하여 본 연구를 실시하였다.

방 법 : 1991년 6월부터 1993년 6월까지 연세의료원 세브란스병원 신생아실에 입원한 환아 중 뇌척수액 배양 및 화학적 검사상 세균성 뇌막염이 의심되어 제3세대 cephalosporin 및 aminoglycoside계통의 항생제와 함께 dexamethasone을 투여한 10명을 실험군으로 하였으며, dexamethasone을 사용하지 않았던 1988년 1월부터 1991년 5월까지 본원에 입원한 환아 중 생후 2개월 미만의 세균성 뇌막염 환아 20명을 대조군으로 하여 대상 환아의 병력지를 분석하여 임상경과, 뇌척수액의 화학적 검사소견, 뇌영상소견 및 예후 등을 비교 분석하였다.

결 과 :

1) 치료전 두 집단의 임상적 증상의 정도, 폐혈증의 빈도 및 뇌척수액에서 균 발견율은 유사하였으며, 평균 항생제 투여기간도 대조군 및 실험군에서 각각 23.9, 23.8일로 차이가 없었으나, 치료 시작 후 평균 발열 지속기간은 각각 5.3, 2.5일로 실험군이 더 짧았으며, 2차 발열 발생의 빈도는 각각 25%, 70%로 실험군에서 유의하게 높았다.

2) 입원 첫날 뇌척수액 검사와 비교하여 치료 시작 72시간 후 시행한 척수 검사상 뇌척수액의 당농도는 실험군에서 대조군에 비해 의의있게 증가하였고(뇌척수액 당농도 차이; +2.8mg/dl vs. +20.8mg/dl), 단백농도는 실험군에서 대조군에 비해 의의있게 감소하였다(뇌척수액 단백농도 차이; -46.1mg/dl vs. -126.0mg/dl).

3) 전산화 뇌단층촬영 및 뇌초음파검사상 이상소견을 보인 경우는 대조군은 18례 중 8례(44%)였고, 실험군은 10례 중 3례였으며, 대조군에서는 2례에서 뇌성마비 및 발달지연 등의 운동발달장애를 보였으나, 실험군에서는 관찰되지 않았다.

4) Dexamethasone 투여에 따른 합병증은 특별히 관찰되지 않았다.

결 론 : 이상으로 신생아 세균성 뇌막염에서 항생제와 더불어 dexamethasone을 함께 투여하면 임상적으로 secondary fever 발생은 증가하였으나, 뇌척수액 검사상 치료초기에 의의있게 단백질농도는 감소하고, 포도당 농도는 증가하여 뇌막에서의 염증반응이 급격히 감소함을 보였으며, 향후 뇌막염에 동반된 신경발달학적 후유증 발생의 감소를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

서 론

세균성 뇌막염은 미국에서만 한 해 약 15,000명의 소아와 영아에서 발생하고 있는데¹⁾, 그 사망율은 5~10%이고, 생존자중 25~50%에서 장기적으로 후유증을 나타낸다고 하며²⁾, 근래에 뇌척수액의 감염균에 대한 우수한 살균효과를 가진 새로운 항생제가 개발되었음에도 불구하고 그 유병률과 사망율의 실제적 감소는 가져오지 못하고 있다³⁾.

그러므로 세균성 뇌막염의 병태기전을 규명하고 치료에 따른 예후를 향상시키기 위하여 최근에는 분자생물학적 방법을 이용한 연구가 많이 진행되어져 왔는데, cytokine의 하나인 interleukin-1 β (IL-1 β)와 tumor necrosis factor α (TNF- α)가 세균성 뇌막염증시 일련의 사건을 유발하여 뇌혈관장벽(blood-brain barrier), 뇌혈관 자율조절기능(cerebrovascular autoregulation), 뇌척수액의 역동(cerebrospinal fluid dynamics) 및 뇌대사(brain metabolism)에 변화를 초래한다고 한다^{4~6)}. 따라서 세균성 뇌막염시 뇌대사 및 뇌생리 변화에 큰 영향을 미치는 cytokine의 생성 조절의 변화가 뇌막염 치료에 미치는 영향을 평가하기 위하여 실험적으로 뇌막염을 유발시킨 동물에 dexamethasone등의 항염제(antiinflammatory agents)를 투여하는 실험들이 시행되었으며^{7~9)}, 소아연령의 세균성 뇌막염에서 항생제와 더불어 dexamethasone의 보조적 투여가 치료 경과에 미치는 영향을 평가한 임상연구^{10~14)}가 보고되었다.

최근 생후 2개월 이상의 영유아에서 발생한 세균성 뇌막염의 치료로 항생제와 더불어 dexamethasone을 사용할 경우 임상적 결과가 양호함이 보고되었으나^{10~12)} 현재까지 생후 2개월 이내, 특히 생후 1개월 이내의 신생아 뇌막염에서 dexamethasone의 치료 효과에 관해서는 보고된 바가 없다. 이에 본 연구자들은 생후 2개월 이내의 신생아에 있어서 세균성 뇌막염 치료로 dexamethasone을 투여할 경우 그 치료 효과를 알아보기 위하여 본 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

1991년 6월부터 1993년 6월까지 연세의료원 세브

란스병원 신생아실에 입원한 환아중 뇌척수액 배양 및 도말검사 그리고 화학적 검사상 세균성 뇌막염으로 진단받아 제 3세대 cephalosporin 계 및 aminoglycoside 계통의 항생제와 함께 dexamethasone을 투여 받은 생후 2개월 미만의 환아 10명을 실험군으로 하였고, 1988년 1월부터 1991년 5월까지 본원 신생아실에 입원한 환아중 역시 세균성 뇌막염으로 진단받아 제 3세대 cephalosporin 계 및 aminoglycoside 계통의 항생제만 투여받은 생후 2개월 미만의 환아 20명을 대조군으로 하였다. 실험군의 평균 재태주령은 37.5 ± 4.5 주(mean \pm SD), 만삭아 9례, 미숙아가 1례였고, 평균 출생체중은 3.2 ± 0.7 kg, 남녀비는 4:6, 진단당시 평균 연령은 23.6 ± 11.6 일 이었으나 10례 전원 생후 1달 이내였으며, 입원 전 평균 뇌막염 증상 발현기간은 1.5 ± 1.0 일 이었다. 대조군의 평균 재태주령은 37.0 ± 4.0 주(mean \pm SD), 평균 출생체중은 3.4 ± 0.5 kg, 남녀비는 15:5, 진단당시 평균 연령은 23.7 ± 11.6 일, 입원 전 평균 뇌막염 증상 발현기간은 2.1 ± 2.1 일로 양 군간에 임상적 특징의 차이는 보이지 않았다 (Table 1A). 실험군 10례 중 내원 전 경련 발작을 보였던 경우가 3례(30%), 대조군은 4례(20%), 입원 당시 패혈증이 동반된 경우는 실험군에서 5례(50%), 대조군에서 4례(20%), 입원 당시 요로감염이 동반된 경우는 실험군에서 1례(10%), 대조군에서 3례

Table 1A. Clinical Features of Study Populations

Features	Control* (n=20)	Dexamethasone(n=10)
Gestational age(wk)	$37.0 \pm 4.0^{**}$	37.5 ± 4.5
Full-term	19	9
Preterm	1	1
Birth weight(kg)	3.4 ± 0.5	3.2 ± 0.7
Sex		
Male	15	4
Female	5	6
Age at onset(day)	23.7 ± 16.0	23.6 ± 11.6
< 1 month	11	10
> 1 month	9	0
Duration of symptom before adm.(day)	2.1 ± 2.1	1.5 ± 1.0

* Not significant difference in clinical features between two group by Mann-Whitney test of Fisher's exact test

** Data are expressed mean \pm SD

Table 1B. Characteristics of the Study Populations

Features	No. of Infants(%)	
	Control(n=20)*	Dexamethasone(n=10)
Occurrence of seizure before admission	4(20%)	3(30%)
Occurrence of bacteremia on admission	4(20%)	5(50%)
Occurrence of UTI on admission	3(15%)	1(10%)
Isolation of bacteria in CSF	3(15%)	4(40%)
GBBS	1	3
Staph. epidermidis	1	1
E. Coli	1	0

Abbreviations: UTI: urinary tract infection, CSF: cerebrospinal fluid, GBBS: Group B β -hemolytic Streptococcus

* Not significant difference in clinical features between two groups by Fisher's exact test

(15%), 뇌척수액에서 세균이 배양되었던 경우는 실험군에서 4례(40%)(Group B β -hemolytic streptococci; 3례, Staphylococcus epidermidis; 1례), 대조군에서 3례(15%)(Group B β -hemolytic streptococci; 1례, Staphylococcus epidermidis; 1례, Escherichia coli; 1례)로 역시 양군에서 의미있는 차이는 없었다(Table 1B).

세균성 뇌막염은 뇌척수액 도말 및 배양검사에서 균주를 확인하였거나 뇌척수액 화학검사상 주로 호중구·백혈구와 단백질의 상승 및 당농도의 감소를 보일 경우 진단하였는데, 기준이 되는 정상 신생아의 뇌척수액 소견은 단백량[만삭아; 90mg/dl(범주; 20~170), 미숙아; 115mg/dl(범주; 65~150)], 당량[만삭아; 52mg/dl(범주; 34~119)], 미숙아; 50mg/dl(범주; 24~63), 뇌척수액 대 혈당비(만삭아; 51%, 미숙아; 75%), 및 백혈구[만삭아; 7/ μ L(범주; 0~32, 미숙아; 8/ μ L(범주; 0~29)]로 정의하였다¹⁵⁾. 실험군에서의 dexamethasone 투여시각은 1례에서는 항생제 투여전 20분에 사용하였으며, 2례에서는 항생제와 동시에 투여하였고, 나머지 7례는 항생제 사용후 3시간 이내에 투여하기 시작하였다. 투여용량은 첫 3일간은 0.5mg/kg 용량을 4회 분할 정주하였고, 그 다음 2일간은 0.25mg/kg 용량을 투여하였으며, 6일째는 0.1mg/kg 으로 감량하여 정주한 후 투여를 중단하였다.

대상 환아의 병력지를 후향적으로 분석하여 그 임상 경과, 뇌척수액의 화학적 검사소견, 뇌영상소견, 신경 발달학적 후유증의 발생여부를 비교하였는데 dexamethasone을 사용한 실험군과 대조군에서 통계학적 차이를 확인하기 위하여 Mann-Whitney test와 Fisc-

her's exact test를 이용하였으며 통계학적 유의수준은 P value<0.05로 정의하였다.

결 과

실험군과 대조군에서 뇌막염의 임상적 경과를 비교하여 보았는데, 평균 항생제의 사용 기간은 23.9 ± 8.7 일(mean \pm SD), 실험군 23.9 ± 8.8 일로 유사하였으며, 치료 시작 전 뇌척수액 배양검사에서 균주가 확인된 경우 치료 시작 72시간후 재차 뇌척수액 배양검사를 시행하였는데, 양군에서 모두 균주가 자라지 않아 100% 음성 전환율을 보였다. 치료 시작후 발열이 소실되기까지의 평균기간은 대조군 3.5 ± 2.9 일, 실험군 2.5 ± 1.4 일 이었고, 발열이 있었던 평균 총기간은 각각 5.3 ± 3.4 일, 4.0 ± 1.6 일로 양 군간의 의미있는 차이가 없었다. 그러나 24시간 이상 직장으로 측정한 체온이 37.9°C 이하였다가 다시 적어도 38°C 이상으로 직장체온이 증가하는 이차열(secondary fever)을 보이는 빈도는 양군에서 각각 5례(25%), 7례(70%)로 실험군에서 의미있게 많이 발생하였다(Table 2).

양 군에서 내원 당시와 치료 시작 72시간 후에 실시한 척수 검사상 뇌척수액의 화학적 성분의 변화를 보면, 치료전 뇌척수액의 평균 당농도는 대조군 34.3 ± 14.4 mg/dl, 실험군 33.9 ± 15.4 mg/dl로 양군간에 의미있는 차이가 없었으나, 치료후 72시간째는 각각 37.9 ± 10.9 , 54.7 ± 11.1 mg/dl로 실험군에서의 당농도가 대조군에 비하여 더 높았으며, 양 군에서 치료전에 비하여 치료후 당농도의 평균증가치는 각각 2.8 ± 15.2 , 20.8 ± 16.4 mg/dl로 실험군에서 의미있는 당농도의

Table 2. Clinical Course of Meningitis during Hospitalization

Course	Control(n=20)	Dexamethasone(n=10)
Duration of antibiotics therapy(day)	23.9±8.7*	23.9±8.8
Negative conversion rate of CSF culture at 72h	100%	100%
Days to resolution of fever	3.5±2.9	2.5±1.4
Total days of fever	5.3±3.4	4.0±1.6
No. of secondary fever(%) ⁺	5(25%)**	7(70%)

⁺ Secondary fever means a rectal temperature of at least 38.0°C after at least 24h of maximal daily temperature of 37.9°C

* Data are expressed mean±SD

** p<0.05 vs Dexamethasone by Fisher's exact test

Table 3. Findings of Chemical Analysis of Cerebrospinal Fluid⁺

Index	Control(n=20)	Dexamethasone(n=10)
Glucose(mg/dl) Before therapy	34.3±14.4	33.9±15.4
	37.0±10.9*	54.7±11.1
	2.8±15.2*	20.8±16.4
Protein(mg/dl) Before therapy	272.9±206.9	266.6±157.9
	226.8±165.5	140.5±67.4
	46.1±78.7*	126.1±103.3
WBC(/min ³) Before therapy	1321.6±1026.0	3616.2±4905.4
	439.7±781.4	285.5±275.5
	881.9±1162.7	3330.7±4997.9

⁺ Data are expressed mean ± SD

* p<0.05 vs Dexamethasone group by Mann-Whitney test and t-test

증가를 보였다. 치료전 뇌척수액의 평균 단백질 농도는 대조군 272.9 ± 206.9 mg/dl, 실험군 266.6 ± 157.9 mg/dl로 양 군에서 차이가 없었으나, 치료후 농도는 각각 226.8 ± 165.5 mg/dl, 140 ± 67.4 mg/dl로 치료후 실험군에서 대조군에 비하여 단백질 농도가 더 감소하였으나 통계적 의의는 없었고, 치료전에 비하여 치료 후 단백질 농도의 변화는 실험군과 대조군에서 각각 평균 46.1 ± 78.7 , 126 ± 103.3 mg/dl로 실험군에서 대조군에 비하여 의의있게 감소하였다. 치료전 뇌척수액 1mm^3 당 평균 백혈구의 숫자는 대조군 $1322 \pm 1026/\text{mm}^3$, 실험군 $3616 \pm 4905/\text{mm}^3$ 였고 치료후에는 각각 440, $286/\text{mm}^3$ 으로 평균 882, $3332/\text{mm}^3$ 로 백혈구 수의 감소를 보였으나 양군에서 의의있는 차이는 없었다(Table 3). 대조군과 실험군에서 치료전 뇌척수액의 포도당 및 단백질 농도와 백혈구 수에 비하여 치료 시작하여 72시간이 경과한 후 뇌척수액의 포도당 및 단백질 농도와 백혈구 수의 변화를 백분율로 환산하여 '% change'로 나타내 보았는데, 당농도는 실험군에서

대조군에 비하여 치료전보다 치료후 의의있게 증가하였고(대조군;8%, 실험군;61%), 단백질 농도는 의의있게 감소하였으며(대조군;-17%, 실험군;-47%), 백혈구 수는 실험군에서 대조군에 비해 더 많이 감소하였으나(대조군;-67%, 실험군;-92%)통계적 차이는 없었다(Fig. 1).

실험군과 대조군에서 사망율과 유병율을 비교하여 보았는데 양 군에서 사망한 환자는 없었으며, 실험군에서 dexamethasone 사용에 따른 고혈압, 고혈당증, 감염증의 악화, 위장출혈 등의 합병증은 관찰되지 않았고, 치료중 경련발작을 보였던 경우는 대조군이 4례, 실험군이 1례였으며, 추적 검사상 뇌성마비 및 운동발달 지연(delayed development)을 보인 경우가 대조군에서 각각 1례씩 있었으나 실험군에서는 없었으며, 전산화뇌단층촬영 및 뇌초음파검사상 이상 소견을 보였던 경우가 대조군에서는 18례중 8례(44%) (미만성 허혈성 뇌손상 5례, 뇌실종대 1례, 경막하 수낭종 2례)였고, 실험군에서는 3례(30%) (미만성 허

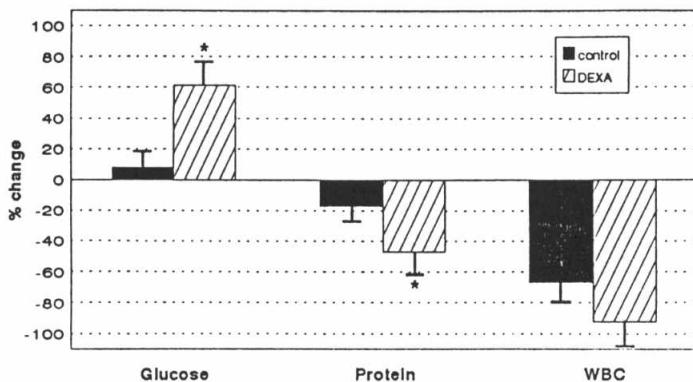


Fig. 1. Comparison of the change(% change) of WBC count, glucose and protein concentrations in CSF between control and dexamethasone(DEXA) treated groups

% change was calculated as follow(WBC count, concentration of glucose and protein at 72 hours posttherapy—count or concentration before therapy)/count or conentration before therapy

* p<0.05 vs control by Mann-Whitney test.

Table 4. Adverse Outcome of Study Population

Outcome	Control(n=20) ⁺	Experimental(n=10)
Death	0	0
Complications of* dexamethasone therapy	—	0
Seizure	4	1
Cerebral palsy	1	0
Delayed development	1	0
Abnormal brain imaging study	8/18	3/10
Ischemic damage	5	1
Ventriculomegaly	1	0
Subdural hygroma	2	1
Focal infarction	0	1
Abnormal BSAEP**	1/8	0/3

⁺ Not significant difference in adverse outcome vs Experimental group by Fisher's exact test

* Hypertension, G-I bleeding, Hyperglycemia et. al.

** BSAEP means brain stem auditory evoked potential

혈성 뇌손상 1례, 경막하 수낭종 1례, 촛점성 뇌경색 증 1례)를 보여, 사망율과 유병율에 있어서 양군은 통계적으로 의의있는 차이는 보이지 않았으나, 대조군에 비하여 실험군에서 임상적 경과가 양호함을 시사하였다(Table 4).

고 찰

집중치료술의 발달과 새로운 항생제의 개발에도 불

구하고 세균성 뇌막염에 의한 사망율과 장기적인 신경학적 후유증 발생율은 감소되지 않았다. 최근 세균성 뇌막염의 병태생리기전에 대한 많은 동물실험과 임상 연구등을 통하여 뇌막염을 유발시키는 세균 성분(bacterial components), 뇌막 염증반응을 일으키는 매개체들과 뇌의 생리적 변화를 포함하는 복합적 과정이 밝혀짐으로써 새로운 치료 방법이 모색되고 있다⁴⁾.

Haemophilus influenzae type b(*H. influenzae* b), *Streptococcus pneumoniae*(*S. pneumoniae*), *Neisseria*

meningitidis(*N. meningitidis*), *Escherichia coli*(*E. coli*)K1 등의 여러 세균들을 이용하여 실험적인 뇌막 염을 유발시켰는데 세균 성분중에서는 피막(capsule), 세포벽(cell wall), 그리고 리포다당질(lipopolysaccharide)등이 뇌막염을 일으키는 원인균들의 독력(virulence)에 영향을 끼치게 된다. 피막은 세포를 둘러싸는 다당질 세포외층으로 균주의 침투를 가능하게 하고, 세포벽 성분은 그람염색 양성과 음성균에서 주요한 차이를 보여주고 있는데, 그람 양성균의 세포벽은 다수의 peptidoglycan층으로 구성되어 있고, 이 peptidoglycan이 뇌막염증을 일으키며, 또 그람 양성균의 세포벽은 많은 양의 Teichoic acid로 구성되어 있는데 역시 강력한 염증 유발물질임이 관찰되었다. 리포다당질은 그람 음성균의 세포표면에 존재하는 물질로써 이는 세포용해때 유리되며, 뇌막 염증반응을 유발시켜 대장균에 의한 뇌막염시 예후에 관계하게 된다¹⁶⁾.

세균성 뇌막염의 염증 유발에 여러 종류의 cytokine이 작용하는데, 그 중 가장 대표적인 것으로는 tumor necrosis factor α 와 interleukin-1이 있다. 두 성분은 혈관 내막세포를 자극하여 중성구가 혈관 내막 세포를 통과하며 중추신경계로의 유도와 통과를 유발시켜 염증과정을 촉진한다. TNF α 는 단핵구와 대식세포에서 분비되는데 뇌에서는 성상세포(astrocyte)와 미세아교세포(microglial cell)에서 분비된다. TNF α 는 생리적 농도에서는 면역기능에 참여하게 되며 조직 치유에 관여하나 병적 농도에서는 치명적 내독소혈증에서 근본역할을 담당한다. 동물실험에서 내독소 투입 후 TNF가 먼저 검출된 후 뇌척수액내 세포증가증이 유발되는 것이 관찰되었다¹⁷⁾. IL-1은 세균침입에 대한 체내 반응의 주요 매개체의 하나로서 열발생, 백혈구의 변화, 급성기 반응성단백의 합성에 관계한다. 이는 세균과 내독소, 외독소, peptidoglycans, teichoic acid등에 의한 자극으로 활성화된 단핵구 대식세포에서 분비된다. 대식세포의 관절강내 섬유모세포(fibroblast), 혈관 내막세포, 중성구 그리고 뇌의 성상세포와 미세아교세포에서도 IL-1을 생성한다. 여러 종류의 원인균에 의한 세균성 뇌막염때 뇌척수액내 IL-1의 활성도는 뇌막 염증의 정도, TNF 농도와 후유증과도 밀접한 연관성을 보여 뇌막염증의 초기에 중요한 역할을 담당함을 나타낸다¹⁸⁾. TNF α 와 IL-1은 또한 phospholipase A₂를 활성화시켜 세포막 인지질에서

glycerophosphocholine경로를 통한 혈소판 활성인자(platelet activating factor)와 arachidonic acid경로에 의한 prostaglandin, thromboxane, leukotriens등의 지질성 염증전구물질을 생성하여 염증반응을 촉진한다¹⁹⁾.

다형핵 중성구는 세균에 대한 숙주방어의 중심역할을 담당할 뿐 아니라, 많은 염증반응에서 조직파괴의 매개체로서도 작용한다. 중성구는 숙주와 침입세균을 구별할 수 있는 자체 능력이 없어 항체, 보체, 그리고 cytokine등에 의해 도움을 받아 공격할 대상을 선택하게 되는데 뇌척수액에서는 opsonin 작용과 보체 활성화의 부족으로 식작용(phagocytosis)이 미약하여 감염체의 역할은 거의 수행하지 못하고, 세균성 뇌막염의 예후에 치명적 결과를 일으키게 된다²⁰⁾.

세균성 뇌막염 병태생리기전의 최근 개념은 원인균인 *H. influenza b*, *S. pneumoniae*, 그리고 *N. meningitidis*가 비인두의 점막표면에 집락형성을 한 후 드물게 혈행을 타게 되는데, 이 때 다당질 피막(poly-saccharide capsule)에 대한 충분한 항체가 없는 경우 대식작용을 피하게 된다^{21~23)}. 이러한 혈행 세균은 뇌 혈관 장벽의 취약 지역인 맥락총(choroid plexus)이나 뇌미세혈관을 통하여 뇌척수액에 도달하게 된다²⁴⁾. 뇌척수액 내에선 체액성 면역(humoral immunity)과 대식능력이 불충분하여 세균이 빠른 증식을 하게되며 세포막 또는 세포막과 관련된 성분인 내독소(endotoxin)와 teichoic acid을 유리하게 된다. 이때 항생제를 투여하게 되면 더욱 빠른 세균의 분해로 더 많은 양의 세포막 관련 성분이 성상세포(astrocyte)와 미세아교세포(microglia cell)를 자극하여 TNF α , IL-1등의 cytokine을 생성하게 되며, 이러한 cytokine에 의하여 내막세포와 백혈구간의 상호작용이 일어나게 된다^{25,26)}. 동시에 cytokine은 phospholipase A₂를 활성화시켜 내막세포와 다핵세포막의 인지질로부터 platelet activating factor(PAF)와 arachidonic acid 대사산물들을 생성하게 된다. 이상과 같은 일련의 염증 반응에 의하여 뇌혈관 장벽의 투과성이 증가하여 혈장내 단백질등의 고분자물질들의 침투로 인하여 혈관성 부종(vasogenic edema)이 나타나게 되며^{27,28)}, 많은 백혈구들에 의한 독성물질(oxidizing chemical들과 과립내의 물질들)의 유리로 세포성 부종(cytotoxic edema)도 초래하게 된다²⁹⁾. 이와 같은 염증에

의한 뇌척수액의 역동(dynamics), 뇌대사 및 뇌혈관 자율조절기능의 변화로 심한 뇌부종과 뇌압의 상승, 뇌 혈류의 감소가 나타나게 되어 세균성 뇌막염에 동반된 뇌세포의 손상과 비가역적인 뇌손상이 나타나게 된다.

이상과 같은 세균성 뇌막염의 분자생물학적 병태기 전이 밝혀짐으로써 새로운 치료방법이 모색되어지고 있는데 세포막과 내독소등의 세균의 분해산물, 염증 매개체들($\text{TNF}\alpha$, IL-1, PAF, arachidonic acid 대사 산물들), 백혈구, 또는 뇌의 생리적 변화에 대한 여러 치료방법들이 제시되고 있다.

Indomethacin으로 대표되는 비스테로이드성 항염제는 동물실험에서 cyclooxygenase 활성을 억제함으로써 PGE_2 (prostaglandin E₂)의 생성, 뇌부종 발생, 사망율, 그리고 신경학적 후유증을 감소시키는 것이 관찰되었으며³⁰⁾, 임상적으로 사용되기 위하여서는 추가적인 연구가 요구되고 있다. Pentoxifylline은 phosphodiesterase 억제제로서 그 항염작용의 정확한 기전은 알려져 있지 않지만 세포내 cyclic adenosine monophosphate 농도를 증가시킴으로써 세포내 칼슘의 축적의 감소와 다형핵백혈구의 활성을 감소시킴이 관찰되었다³¹⁾. 항백혈구 CD18수용체 항체는 백혈구의 내막세포로의 부착과 혈관외로의 이동에 필수적인 CD18수용체를 봉쇄함으로써 화학주성자극(chemotactic stimuli)에 대한 백혈구의 유주(emigration)를 억제시키는데³²⁾, 이의 치료효과와 안정성을 평가하기 위하여 계속적인 연구가 필요하다.

Corticosteroid는 그 항염증 효과를 이용하여 많은 염증성 질환에 사용되어 왔다. Tauber Sande 등³³⁾이 시행한 동물실험에서 *pneumococcus*에 의한 뇌막염에서 dexamethasone만 투여한 경우 뇌압, 뇌의 수분 함유량, 그리고 뇌척수액의 유산 농도의 감소를 관찰하였으며 methylprednisolone의 경우 뇌부종 발생에만 영향이 있음을 관찰하였다. Kadurugamura 등⁹⁾은 같은 model에서 dexamethasone이 뇌척수액의 PGE_2 농도와 혈장에서 뇌척수액으로의 단백의 투과도를 감소시킴을 관찰하였다. Syrigiannopoulos 등⁷⁾은 *H. influenza b*에 의한 뇌막염에서 dexamethasone만 사용한 경우 또는 ceftriaxone과 dexamethasone을 같이 사용한 경우에서 뇌부종, 뇌압, 그리고 유산 농도의 감소를 관찰하였다. 실험관내에서 dexamethasone은 TNF messenger RNA의 양을 감소시키고, 이의 번역

(translation)을 방해함으로써 TNF 생성을 감소시키는 것이 관찰되었다³⁴⁾. Dexamethasone은 또한 IL-1 유전자의 복사(transcription)와 IL-1 messenger RNA의 번역을 감소시킴으로서 IL-1의 생성을 감소시킨다^{35, 36)}.

세균성 뇌막염 치료에서 steroid의 사용에 관한 여러 임상 연구들이 발표되어 왔는데, DeLemos 등¹³⁾과, Belsey 등¹⁴⁾은 steroid 사용에 의한 임상적 유효성을 관찰할 수 없었다 하였고, 위약 대조군을 이용한 이중 맹검법으로 시행한 임상 연구¹⁰⁻¹²⁾에서는 dexamethasone을 사용한 군에서 치료 시작 24시간 후 시행한 뇌척수액 검사 소견상 위약 대조군에 비하여 의미있게 유산 및 단백량 농도는 감소하였고, 당량은 증가하였으며, 발열기간은 감소하였으며, 그리고 청력소실 발생율은 감소함을 관찰할 수 있었다. 본 연구에서도 치료 시작 72시간 후 시행한 뇌척수액 검사상 의미있게 단백질 농도는 대조군에 비하여 감소하였고, 포도당 농도는 증가하여 뇌막에서의 염증 반응이 급격히 감소함을 보였다.

Waagner 등³⁷⁾은 뇌막염에서 dexamethasone 치료 시 cefotaxime의 첫 주입직전에 투입하였을 경우 항생제 투여 8시간 후에 dexamethasone을 투여하였을 때에 비하여 뇌척수액에서 더 낮은 농도의 $\text{TNF}\alpha$, 백혈구수, 그리고 단백량이 관찰됨을 보고하였다. 또한 Mustafa 등³⁸⁾은 *H. influenza b*를 이용한 동물실험에서 내독소 투여전에 dexamethasone이 주어지는 경우 대식세포등에 의한 TNF생합성이 감소됨을 관찰하였다. 본 연구에서는 1례에서는 항생제 투여전, 2례에서는 항생제 투여와 동시에, 7례에서는 항생제 사용후 dexamethasone이 투여되었으며, 실험군의 수가 적어 투여시각에 따른 차이는 비교하지 못하였다.

Dexamethasone 치료에 따른 합병증으로는 패혈증, 고혈압증, 고혈당증, 장천공 등을 들 수가 있으며 뇌막염의 재발은 Lebel¹⁰⁾, McCracken 등¹¹⁾의 경우 *H. influenza b*뇌막염 환자 1례(0.96%)에서 관찰되었는데, 이는 Schaad 등³⁹⁾이 발표한 steroid 치료를 받지 않은 뇌막염의 경우(0.8%)와 재발 빈도에 있어서 차이를 보이지 않았다. 장출혈의 생긴 경우가 2례^{10, 11)}에서 관찰되었으나 이것이 dexamethasone치료에 의한 것인지 다른 원인에 의한 것인지는 확인되지 않았다. 본 연구에서는 dexamethasone 사용에 따르는 특별한

부작용은 관찰되지 않았다.

본 연구에서는 대상 환아들에 대하여 장기간후 청력검사를 실시하지 않아 청력소실 발생율은 비교관찰할 수 없었지만 입원시 시행하였던 전산화 뇌단층촬영 및 뇌초음파 검사상 이상소견을 보였던 경우가 항생제 치료만 받은 경우 44%, dexamethasone을 투여받은 경우 30%에서 관찰되어 뇌막염에 동반된 신경발달학적 후유증 발생도 감소하리라 기대된다.

결론적으로 최근 2개월 이상의 영아와 소아연령의 세균성 뇌막염에 있어 항생제와 함께 dexamethasone을 사용하면 뇌막 염증반응의 빠른 감소와 신경학적 후유증이 감소함이 여러 임상연구에 의하여 밝혀졌는데, 2개월 미만 특히, 1개월 이하의 신생아 세균성 뇌막염에 있어서 dexamethasone의 치료효과에 관하여 보고된 바가 없었다. 본 연구에서는 2개월 미만의 신생아 세균성 뇌막염 환아에서도 항생제와 더불어 dexamethasone을 사용할 경우 뇌막 염증의 급속한 감소가 발생하였고 향후 신경학적 후유증 발생도 감소할 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

- 1) Stutman HR, Marks MI: *Bacterial meningitis in children: Diagnosis and therapy: A review of recent development.* Clin Pediatr (phila) 26:431-438, 1987
- 2) Klein JO, Feigin RD, McCracken GH Jr: *Report of the Task Force on Diagnosis and Management of Meningitis.* Pediatrics 78:959-982, 1986
- 3) McCracken GH Jr: *Management of bacterial meningitis in infants and children: Current status and future prospects.* Am J Med 76(5A):215-223, 1984
- 4) Saez-Llorens X, Ramilo O, Mustafa M, Mertsola J, McCracken GH Jr: *Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: Current concepts and therapeutic implications.* J Pediatr 116:671-684, 1990
- 5) Tunkle AR, Wispelway B, Scheld WM: *Bacterial meningitis: Recent advances in pathophysiology and treatment.* Ann Intern Med 112:610-623, 1990
- 6) Ramilo O, Saez-Llorens X, Mertsola J: *Tumor necrosis factor α /cachetin and interleukin 1 β initi-*
ate meningeal inflammation. J Exp Med 172:497-507, 1990
- 7) Syrogiannopoulos G, Olsen KD, Reisch JS, McCracken GH Jr: *Dexamethasone in the treatment of experimental Haemophilus influenza type b meningitis.* Infect Dis 155:213-219, 1987
- 8) Tauber MG, Khayam-Bashi H, Sande MA: *Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure, and cerebrospinal fluid lactate levels in experimental pneumococcal meningitis.* J Infect Dis 151:528-534, 1985
- 9) Kadurugamuwa JL, Hengstler B, Zak O: *Cerebrospinal fluid protein profile in experimental pneumococcal meningitis and its alteration by ampicillin and anti-inflammatory agents.* J Infect Dis 159:26-34, 1989
- 10) Level MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA: *Dexamethasone therapy for bacterial meningitis: Results of two double-blind, placebo-controlled trials.* N Engl J Med 319:964-971, 1988
- 11) McCracken GH Jr, Lebel MH: *Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in infants and children.* Am J Dis Child 143:287-289, 1989
- 12) Odio CM, Faingezicht I, Paris M, Nassar M: *The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis.* N Engl J Med 324:1525-1531, 1991
- 13) DeLemos RA, Haggerty RJ: *Corticosteroids as an adjunct to treatment in bacterial meningitis: A controlled clinical trial.* Pediatrics 44:30-34, 1969
- 14) Belsey MA, Hoffpauir CW, Smith MH: *Dexamethasone in the treatment of acute bacterial meningitis: The effect of study design on the interpretation of results.* Pediatrics 44:503-513, 1969
- 15) Sarff LD, Platt LH, McCracken GH: *Cerebrospinal fluid evaluation in neonates: Comparison of high risk infants with and without meningitis.* J Pediatr 88:473, 1976
- 16) Syrogiannopoulos GA, Hansen EJ, Erwin AL: *Haemophilus influenzae type b lipooligosaccharide induces meningeal inflammation.* J Infect Dis 157: 237-244, 1988
- 17) Mustafa MM, Ramilo O, Olsen KD: *Tumor necrosis factor in mediating experimental Haemophilus influenzae type b meningitis.* J Clin Invest 84: 1253-1259, 1989
- 18) McCracken GH Jr, Mustafa MM, Ramilo O,

- Olsen KD, Risser RC: *Cerebrospinal fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor concentrations and outcome from neonatal gram-negative enteric bacillary meningitis*. *J Pediatr* 115:208-213, 1989
- 19) Pinckard RN, Ludwig JC, McManus LM: *Platelet-activating factors*. In: Gallin JJ, Goldstein JM, Snyderman R: *Inflammation: Basic principles and clinical correlates*. New York: Raven Press, 1988
- 20) Ernst JD, Decazes JM, Sande MA: *Experimental pneumococcal meningitis: Role of leukocytes in pathogenesis*. *Infect Immun* 41:275-279, 1983
- 21) Loda FA, Collier AM, Clezen WP: *Occurrence of Diplococcus pneumoniae in the upper respiratory tract of children*. *J Pediatr* 87:1087-1091, 1975
- 22) Robbins JB, Schneerson R, Argamann M, Handzel ZT: *Haemophilus influenzae type b: Disease and immunity in humans*. *Ann Intern Med* 78:259-265, 1973
- 23) Klein JO, Feigin RD, McCracken GH Jr: *Report of the task force on diagnosis and management of meningitis*. *Pediatrics* 78(S):959-982, 1986
- 24) Moxon ER, Ostrow PT: *Haemophilus influenzae meningitis in infant rats: Role of bacteremia in pathogenesis of age-dependent inflammatory responses in cerebrospinal fluid*. *J Infect Dis* 135:303-308, 1977
- 25) Movat HZ, Burrowes CE, Cybulsky MI, Dinallo CA: *Acute inflammation and a Shwartzman-like reaction induced by interleukin-1 and tumor necrosis factor*. *Am J Pathol* 129:463-476, 1987
- 26) Harlan JM, Harber LA, Striker SE, Weaver LT: *Effect of lipopolysaccharide on human endothelial cells in culture*. *Thromb Res* 29:15-26, 1983
- 27) Scheld WM, Long WJ Jr, Brodeur JP: *Effect of experimental E. coli meningitis on the blood-brain barrier: In vitro and in vivo studies*[Abstract]. *Clin Res* 30:877A, 1983
- 28) Cserr HF: *Physiology of the choroid plexus*. *Physiol Rev* 51:273-279, 1971
- 29) Fishman RA, Sligar K, Hake RB: *Effects of leukocytes on brain metabolism in granulocytic brain edema*. *Ann Neurol* 2:89-94, 1978
- 30) Kadurugamura JI, Hengster B, Zak O: *Effects of antiinflammatory drugs on arachidonic acid metabolites and cerebrospinal fluid proteins during infectious pneumococcal meningitis in rabbits*. *Pediatr Infect Dis* 6:1153-1154, 1987
- 31) Strieter RM, Resnick DG, Ward PA: *Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor-alpha production by pentoxifylline*. *Biochem Biophys Res Commun* 155:1230-1236, 1988
- 32) Wright SD, Detmers PA: *Adhesion-promoting receptors on phagocytes*. *J Cell Sci* 9(S):99-103, 1988
- 33) Tauber MG, Sande MA: *Pathogenesis of bacterial meningitis: Contributions by experimental models in rabbits*. *Infection* 12(5):3-10, 1984
- 34) Beutler B, Krochin N, Milsark IW, Luedke C, Cerami A: *Control of cachectin(tumor necrosis factor) synthesis: Mechanisms of endotoxin resistance*. *Science* 232:977-980, 1986
- 35) Kern JA, Lamb RJ, Reed JC, Daniele RP, Nowell PC: *Dexamethasone inhibition of interleukin-1 beta production by human monocytes*. *J Clin Invest* 81:237-244, 1988
- 36) Lee SW, Tsou AP, Chan H: *Glucocorticoids selectively inhibit the transcription of the interleukin-1 beta mRNA*. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:1204-1208, 1988
- 37) Wagner DC, Hoyt MJ, Finitzo T, McCracken GH Jr: *Administration of dexamethasone before antibiotic therapy for bacterial meningitis*[Abstract No. 1]. Presented to the 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Houston, Tex., Sept 1989
- 38) Mustafa MM, Ramilo O, Mertsola J: *Modulation of inflammation and cachectin activity in relation to treatment of experimental Haemophilus influenzae type b meningitis*. *J Infect Dis* 160:818-825, 1989
- 39) Schaad VB, Nelson JD, McCracken GH Jr: *Recrudescence and relapse in bacterial meningitis of childhood*. *Pediatrics* 67:188-195, 1981

= Abstract =

**The Therapeutic Effects of Dexamethasone Therapy
in Neonate with Bacterial Meningitis**

Eun Gyung Lee, M.D., Kook In Park, M.D., Min Soo Park, M.D., Moon Sung Park, M.D.,
Ran Namgung, M.D., Chul Lee, M.D. and Dong Kwan Han, M.D.

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

Purpose : In experimental models of meningitis and in children with meningitis, dexamethasone has been shown to reduce meningeal inflammation and to improve the outcome of disease. We studied the effects of dexamethasone administration in neonates(<2 month-old) with bacterial meningitis.

Methods : We retrospectively reviewed the medical records of 30 neonates admitted to the nursery, the Yonsei University College of Medicine who had findings characteristic of bacterial infection on examination of cerebrospinal fluid. Twenty neonates were received antibiotics only(grp I : n=20, Jan 1988-May 1991) and ten neonates were administered dexamethasone with antibiotics(grp II : n=10, Jun 1991-Jun 1993).

Results :

- 1) The demographic, clinical, and laboratory profiles were similar for the patients in the two treatment groups.
- 2) The mean increase in the cerebrospinal fluid concentration of glucose and the decrease in protein levels after 72 hours of therapy were significantly greater in grp II patients than Grp I (glucos 2.8 vs 20.8mg/dl, p<0.05). Secondary fever, defined as a rectal temperature 38.0°C or more after at least 24 hours of maximal daily temperature of 37.9°C, occurred more frequently in grp II (25% vs 70%, p<0.05).
- 3) Abnormal brain imaging studies were observed in more frequently in grp I (8/18, 44%) than those in grp II (3/10, 30%).
- 4) There was no side effect of dexamethasone therapy.

Conclusions : We conclude that dexamethasone is beneficial in the treatment of neonates with bacterial meningitis and is expected to prevent neurologic sequelae.

Key Words:

Bacterial meningitis, Dexamethasone, Neonate