세균성 뇌수막염과 장바이러스 뇌수막염에 대한 세균성 뇌수막염 점수의 적용

진주 경상대학교병원 소아청소년과

박민환·김신재·염정숙·박지숙·박은실·서지현·임재영·우향옥·윤희상

The Application of Bacterial Meningitis Score for Bacterial Meningitis and Enteroviral Meningitis in Pediatric Patients

Purpose: Bacterial meningitis score (BMS) has been introduced as a clinical predictive parameter for diagnosing cerebrospinal fluid (CSF) pleocytosis in children at very low risk of bacterial meningitis in the postconjugate vaccine era. This study aimed to examine the usefulness of the BMS and to identify an additional index to distinguish between enteroviral meningitis and bacterial meningitis.

Methods: We retrospectively included 289 patients with enteroviral meningitis and 10 patients with bacterial meningitis between the aged 2 months to 16 years. We applied the BMS to all the included patients, and compared the initial laboratory and clinical characteristics between the two groups.

Results: Of the 210 patients categorized as having a very low risk of bacterial meningitis based on BMS, 2 (1%) had bacterial meningitis, both of whom were younger than 3 months. The sensitivity, specificity, and negative predictive value of the BMS for bacterial meningitis were 80%, 72%, and 99%, respectively. Compared with patients with enteroviral meningitis, those with bacterial meningitis were younger (0.3 years vs. 5.0 years, $P<0.01$), had higher leukocyte count ($530/\text{mm}^3$ vs. $43/\text{mm}^3$, $P=0.04$), neutrophil count ($490/\text{mm}^3$ vs. $20/\text{mm}^3$, $P<0.01$), and protein level (106 mg/dL vs. 30 mg/dL , $P<0.01$) in the CSF, and increased serum C-reactive protein (CRP) level (79 mg/L vs. 4.5 mg/L , $P<0.01$).

Conclusion: Although the BMS is a useful clinical predictive parameter for identifying children with CSF pleocytosis who are at very low risk of bacterial meningitis, it should be applied with caution in young infants. In addition to applying BMS, clinical parameters such as CSF profiles and serum CRP levels are useful in clinical decision making for the management of children with CSF pleocytosis.

Key Words: Bacterial meningitis, Aseptic meningitis, Bacterial meningitis score

Minhwan Park, MD, Sinjae kim, MD, Jung Sook Yeom, MD, PhD, Ji Sook Park, MD, PhD, Eun Sil Park, MD, PhD, Ji-Hyun Seo, MD, PhD, Jae-Young Lim, MD, PhD, Hyang-Ok Woo, MD, PhD, Hee-Shang Youn, MD, PhD,

Department of Pediatrics, Gyeongsang National University School of Medicine, Gyeongsang Institute of Health Science, Jinju, Korea

Submitted: 28 February, 2017

Revised: 19 March, 2017

Accepted: 26 March, 2017

Correspondence to Jung Sook Yeom, MD, PhD
Department of Pediatrics, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang Institute of Health Science, 79 Gangnam-ro, Gyeongsangnam-do, Jinju 52727, Korea

Tel: +82-55-750-8161, Fax: +82-55-752-9339

E-mail: polo96@daum.net

서론

발열을 동반한 뇌척수액 백혈구증가증 환자를 치료하는데 있어서 임상적으로 가장 중요한 것은 세균성 뇌수막염과 무균성 뇌수막염을 감별하는 것이다. 무균성 뇌수막염의 가장 흔한 원인인 장바이러스에 의한 뇌수막염의 경우 대부분 예후가 양호하고 특별한 치료가 필요 없다^{1,2)}. 반면 세균성 뇌수막염은 합병증 및 장기적 후유증이 흔히 동반

되며 즉각적인 항생제 치료가 필요하다³⁾. *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) 및 *Haemophilus influenzae* type b (Hib)에 대한 백신이 도입되면서 세균성 뇌수막염은 현저히 감소되고 있는 추세이며⁴⁾, 이러한 백신이 도입된 지역에서는 뇌척수액 백혈구증가증 환자의 0.4-3.7% 정도가 세균성 뇌수막염으로 진단되고 있다^{5,6)}. 하지만 초기 증상 및 검사실 소견만으로 두 질환을 감별하는 것은 쉽지 않기 때문에 원인에 대한 분석 결과가 나올 때까지 광범위 항생제를 우선적으로 투여하게 된다.

불필요한 항생제 사용 기간을 줄이기 위한 노력으로 임상 증상 발현 초기에 두 질환을 감별하는 임상예측지표(clinical prediction rules)에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 많은 연구들 중 Nigrovic 등⁵⁻⁸⁾에 의해 제시된 bacterial meningitis score (BMS)는 *S. pneumoniae* 및 Hib에 대한 백신이 도입된 지역의 소아 연령을 대상으로 적용된 모델로 여러 지역의 많은 환자들을 대상으로 유효성이 검증되었다. BMS는 5개 항목으로 구성되어 있으며(Table 1) 이 항목들 중 어떤 것도 만족하지 않는 0점을 세균성 뇌수막염에 대한 '위험도가 매우 낮음'(very low risk), 1점 이상을 '위험도가 있음'(not very low risk)으로 정의하고 있다⁷⁾. 최근 보고된 메타분석에 따르면 BMS 적용 시 세균성 뇌수막염의 위험도가 매우 낮았던 환자들의 0.4%가 실제로는 세균성 뇌수막염으로 진단되어 세균성 뇌수막염의 위험도가 낮은 환자들을 감별하는데 유용하다고 하였다⁷⁾. 하지만 '위험도가 있음'에 해당하는 대부분의 환자가 무균성 뇌수막으로 진단되었고^{5,6)}, '위험도가 매우 낮음' 극히 일부 환자가 세균성 뇌수막염으로 진단되기도 하였다. 이에 저자들은 원인체가 뇌척수액에서 규명된 뇌수막염 환자군에 BMS를 적용하여 임상예측지표로서의 유용성을 분석하고, 두 환자군의 초기 임상적인 특징을 비교하여 감별 진단에 도움이 되는 추가적인 임상 지표를 찾고자 하였다.

대상 및 방법

2010년 1월부터 2016년 7월까지 진주 경상대학교병원 소아청소년과에서 뇌수막염으로 입원치료를 한 2개월 이상 16세 미만의 입원 환자를 대상으로 후향적인 의무기록 분석을 시행하였다. 뇌수막염은 뇌척수액 백혈구증가증($\geq 5/\text{mm}^3$)이 있으면서 뇌척수액에서 균이나 바이러스가 동정된 경우로 정의하였다. 뇌척수액 연쇄반응중합검사에서 장바이러스가 검출되었으나 혈액 및 뇌척수액 배양검사에서 세균이 배양되지 않은 경우를 장바이러스 뇌수막염으로 정의하였다. 오염

균(e.g. *Staphylococcus epidermidis*)이 아닌 것으로 판단되는 세균이 배양된 경우를 세균성 뇌수막염으로 정의하였다. 진단 기준을 만족한 경우라도 뇌척수액 검사 시 외상성 천자(뇌척수액 적혈구 $\geq 500/\text{mm}^3$)가 발생하였거나 BMS를 계산할 수 없는 경우는 제외하였다.

BMS는 Nigrovic 등⁶⁾에 의해 제시된 뇌척수액의 그람염색양성 소견, 뇌척수액에서 중성구 수, 뇌척수액 단백질 수치, 말초혈액 중성구 수, 증상 발생 시 경련 동반의 항목을 포함하였다. 뇌척수액 그람 양성 소견이 있는 경우만 2점이며 이외의 항목을 만족하는 경우는 각각 1점으로 계산하였다. 모든 항목을 만족하지 않는 BMS 0점을 세균성 뇌수막염에 대한 '위험도가 매우 낮음'으로 정의하였고 1점 이상인 경우를 '위험도가 있음'으로 정의하였다(Table 1).

장바이러스 뇌수막염 환자군과 세균성 뇌수막염 환자군간에 임상 및 초기 검사실 소견을 비교하기 위해 두 환자군의 진단 시 나이, 성별, 증상발생부터 요추 천자 검사까지 걸린 시간, 발열 기간 및 입원 기간, 경련 발생 유무, 말초 혈액의 백혈구, 중성구, 나트륨 농도, C-반응단백, 뇌척수액의 백혈구 수 및 중성구 수, 단백질, 포도당 농도, BMS 점수를 비교하였다. 통계 분석은 IBM SPSS 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여, 연속형 변수는 Mann-Whitney *U* test를 범주형 변수는 Fisher exact test 검정을 통하여 $P<0.05$ 인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다. Bayes' theorem을 이용하여 BMS의 양성 예측도와 음성 예측도를 계산하였다.

결과

연구 기간 동안 336명의 소아 환자가 뇌척수액 연쇄반응중합검사에서 장바이러스가 검출되었으며 이 중 혈액 및 뇌척수액 배양 검사에서 세균이 동정된 3명, 외상성 천자(적혈구 $>500/\text{mm}^3$) 18명, 뇌척수액 백혈구증가증이 없는 26명을 제외한 289명이 장바이러스 뇌수막염 환자군에 포함되었다. 동일한 연구기간 동안 10명의 환자가 세균성 뇌수막염의 진단 기준을 만족하였으며 원인균은 *Escherichia coli* (*E. coli*) 3명, group B streptococcus (GBS) 4명, *Streptococcus pneumoniae* 2명, *Listeria monocytogenes* 1명 이었다. 장바이러스 환자군 중 사망한 환자는 없었으나 세균성 뇌수막염 환자군 중 1명이 사망하였다.

1. 장바이러스 뇌수막염 환자군과 세균성 뇌수막염 환자군 비교

세균성 뇌수막염 환자는 장바이러스 뇌수막염 환자에 비하여 나이가 어렸고(0.3세 vs. 5.0세, $P<0.01$) 발열 기간이 길었다(6일 vs. 2일, $P<0.01$) (Table 2). 뇌척수액 내 백혈구 수($530/\text{mm}^3$ vs. $43/\text{mm}^3$, $P=0.04$) 및 절대중성구 수($490/\text{mm}^3$ vs. $20/\text{mm}^3$, $P<0.01$), 단백질 농도(106 mg/dL vs. 30 mg/dL , $P<0.01$), 및 C-반응단백의 농도(79 mg/L vs. 4.5 mg/L , $P<0.01$)가 세균성 뇌수막염 환자에서 증가된 소견을 보였다. 장바이러스 환자군은 세균성 뇌수막염에 비해 낮은 BMS 값을 보였다(0.0 vs. 1.5 , $P<0.01$). 성별, 증상발생부터 요추 천자 검사까지 걸린 시간, 뇌척수액 내 포도당 농도, 말초 혈액의 백혈구 수, 절대중성

Table 1. Bacterial Meningitis Score (BMS)^{a)}

BMS predictors	Criteria
CSF Gram stain	Positive results
CSF ANC	$\geq 1,000/\text{mm}^3$
CSF protein	$\geq 80 \text{ mg/dL}$
Peripheral blood ANC	$\geq 10,000/\text{mm}^3$
History of Seizure	Before or at the time of presentation

CSF, cerebrospinal fluid; ANC, absolute neutrophil count.

A positive CSF Gram stain attributes to 2 points and each of the remaining variables correspond to 1 point. Thus, the BMS ranges from 0 to 6 points.

구 수는 두 군에서 차이가 없었다.

2. Bacterial meningitis score (BMS) 분석

장바이러스 뇌수막염 환자군의 72%인 208명이 BMS 0점으로 분석되었다. BMS ≥ 1 으로 세균성 뇌수막염에 대한 '위험도가 있음'으로 해석될 수 있는 장바이러스 뇌수막염 환자는 81명(28%)으로 이들 중 78명이 1점, 2명이 2점, 1명이 3점이었다. BMS 1점인 장바이러스 뇌수막염 환자의 대부분은 말초혈액의 절대중성구 수가 $10,000/\text{mm}^3$ 이상으로 분석되었다(Table 3).

세균성 뇌수막염 환자군의 경우 10명 중 2명(20%)이 BMS 0점으로 임상예측지표에서 세균성 뇌수막염의 '위험도가 매우 낮음'에 해당하였다. 이들 모두 3개월 이하의 어린 영아로 뇌척수액에서 경한 백혈구증가증을 보였으며 각각 GBS와 *E. coli*가 원인균으로 동정되었다. 이 환자들은 BMS에 해당하는 지표에는 어느 것도 만족하지 않았으나 입원 당시 저나트륨혈증을 보였으며 C-반응단백이 증가해 있는 특징을 보였다(Table 4). 나머지 80%는 BMS 1점 이상으로, 1점 3명(30%), 2점 1명(10%), 3점 1명(10%), 4점 3명(30%)였다. 세균성 뇌수막염 환자군에서 BMS 점수에 가장 많은 영향을 미친 지표는 뇌척수액 단백질 $\geq 80 \text{ mg/dL}$ (5명)이었으며 다음으로는 그람염색양성 소견(4명)이었다. 세균성 뇌수막염 환자군에서 말초혈액의 절대중성구 수 $\geq 10,000/\text{mm}^3$ 은 2명에서만 관찰되었다.

Table 2. Demographic Data and Clinical Findings of all Included Patients (n=299)

	Enteroviral meningitis N=289	Bacterial meningitis N=10	P
Age (Years)	5.0 (2.0-7.0)	0.3 (0.1-0.5)	<0.01
Sex (Male)	187 (64.7%)	6 (60.0%)	0.74
Lumbar puncture timing (days)	2 (1-3)	1 (1-2)	0.19
Fever duration (days)	2 (1-3)	6 (4-9)	<0.01
Seizure occurrence		2 (0.2%)	
CSF			
WBC ($/\text{mm}^3$)	43 (17-129)	530 (17-1831)	0.04
ANC ($/\text{mm}^3$)	20 (7-66)	490 (118-1208)	<0.01
PMN (%)	37 (14-69)	49 (26-91)	0.32
RBC ($/\text{mm}^3$)	2 (0-9)	45 (8-99)	<0.01
Protein (mg/dL)	30 (22-43)	106 (50-216)	<0.01
Glucose (mg/dL)	63 (58-70)	56 (25-67)	0.06
Positive gram stain	0 (0%)	4 (40%)	<0.01
Peripheral blood			
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	10.5 (8.2-13.2)	12.2 (4.5-15.5)	0.91
ANC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	7.2 (4.7-9.9)	5.2 (2.6-10.4)	0.30
Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	313 (264-374)	371 (258-455)	0.20
Sodium (mEq/L)	138 (136-139)	134 (132-136)	<0.01
CRP (mg/L)	4.5 (1.5-10.0)	79 (35-153)	<0.01
BMS	0.0 (0.0-1.0)	1.5 (0.8-4.0)	<0.01

CSF, cerebrospinal fluid; WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count; PMN, polymorphonuclear neutrophil; RBC, red blood cell; CRP, c-reactive protein; BMS, Bacterial meningitis score.

Data are presented as median (interquartile range).

A reference value of CRP: $<5 \text{ mg/dL}$.

3. BMS 의 효용성

BMS 0점으로 임상예측지표상 세균성 뇌수막염에 대해 '위험도가 매우 낮음'에 해당하는 환자 210명 중 2명(1%)이 세균성 뇌수막염으로 확인되며 'BMS 0점'의 음성예측도는 99.0%로 분석되었다. 본 연구에서 10명의 세균성 환자군 중 8명이 BMS ≥ 1 으로 임상예측지표상 세균성 뇌수막염 '위험도가 있음'에 해당하였으므로 BMS ≥ 1 의 세균성 뇌수막염 예측에 대한 민감도는 80%였다. 장바이러스 뇌수막염으로 진단된 환자 289명 환자 중 208명이 BMS 0점으로 임상예측지표상 세균성 뇌수막염에 대한 '위험도가 매우 낮음'에 해당하였으므로 특이도는 72%였다.

고찰

이번 연구는 항생제를 이미 사용한 세균성 뇌수막염 환자가 무균

Table 3. Analysis of Bacterial Meningitis Score

BMS	Enteroviral meningitis (N=289)		Bacterial meningitis (N=10)	
	No. of patients (%)	Details	No. of patients (%)	Details
0	208 (72%)		2 (20.0%)	
1	78 (27.0%)	PB ANC: 68 patients, CSF protein: 10 patients	3 (30%)	PB ANC: 1 patient, CSF protein: 1 patient, seizure: 1 patient
2	2 (0.7%)	CSF ANC+CSF protein: 2 patients	1 (10%)	CSF ANC+CSF protein: 1 patient
3	1 (0.3%)	PB ANC+CSF ANC+CSF protein: 1 patients	1 (10%)	PB ANC+gram stain: 1 patient
4	0 (0%)		3 (30%)	CSF ANC+CSF protein+gram stain: 2 patients, CSF protein+gram stain+seizure: 1 patient

BMS, bacterial meningitis score; PB, peripheral blood; ANC, absolute neutrophil count; CSF, cerebrospinal fluid.

Table 4. Characteristics of the 2 Patients with Bacterial Meningitis Misclassified by the Bacterial Meningitis Score

Characteristics	Patient 1	Patient 2
Patient age, months	3	2
Peripheral blood, cells/ mm^3		
WBC	15,470	14,390
ANC	9,510	5,320
Cerebrospinal fluid		
WBC ($/\text{mm}^3$)	5	20
ANC ($/\text{mm}^3$)		
Glucose (mg/dL)	65	52
Protein (mg/dL)	36	36
Gram stain	Negative	Negative
History of seizure before or at the time of presentation	None	None
Bacterial pathogen isolated	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Escherichia coli</i>
Serum Sodium (mEq/L)	134	133
C-reactive protein (mg/L)	116	46

WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count.

성 뇌수막염 환자로 분류되는 등의 진단편향(diagnostic bias)을 최소화하기 위해 뇌척수액에서 원인균이나 바이러스가 동정된 뇌수막염 환자들만을 대상으로 하여 BMS를 적용하였다. 이러한 적용의 결과, 세균성 뇌수막염 환자 10명 중 2명(20%)이 BMS 0점으로 임상예측지표에서 세균성 뇌수막염의 '위험도가 매우 낮음'에 해당하였다. 반면 장바이러스 뇌수막염 환자군의 28%는 BMS 1점 이상으로 세균성 뇌수막염의 '위험도가 있음'으로 분류되어 BMS의 세균성 뇌수막염에 대한 민감도는 80%, 특이도는 72%로 분석되었다. 특히 BMS 0점으로 세균성 뇌수막염에 대한 '위험도가 매우 낮음'으로 분류된 환자의 1%는 실제로는 세균성 뇌수막염 환자로 분석되었다. BMS를 보다 엄격히 적용한 우리 연구는 타 연구들에 비해 효용성이 비교적 낮게 분석되었다.

BMS 0점인 경우를 세균성 뇌수막염의 '위험도가 매우 낮음'으로 정의하여 적용하여 분석한 메타분석에서 BMS가 0점으로 분류된 환자의 0.4%정도가 실제로는 세균성 뇌수막염 환자였다고 보고하였다⁷⁾. 또한 BMS 1점 이상인 경우를 세균성 뇌수막염의 '위험도 있음'으로 정의하여 적용하였을 때 세균성 뇌수막염 예측에 대한 민감도는 99.3%, 특이도는 62.1%라고 분석하였다⁷⁾. 메타분석 연구에 포함된 환자들은 뇌척수액 배양검사서 세균이 동정된 경우, 뇌척수액 배양검사에서는 음성이었으나 뇌척수액 백혈구증가증과 함께 혈액 배양검사서 세균이 동정된 경우를 모두 세균성 뇌수막염으로 정의하였다⁷⁾. 무균성 뇌수막염은 바이러스 동정 유무에 상관없이 세균이 동정되지 않은 경우를 모두 포함하였다⁷⁾. 뇌척수액 검사가 시행되기 전에 항생제 투여가 된 경우는 제외 하았다고는 하지만 진단편향을 완전히 배제할 수 없다는 한계점이 있다⁷⁾. 국내 단일 기관 연구에서는 1,063명의 18세 이하의 환자를 대상으로 뇌수막염이나 뇌염으로 진단된 환자에서 BMS 1점 이상을 세균성 뇌수막염의 '위험도가 있음'으로 정의하여 후향적으로 적용하였을 때 BMS의 민감도는 100%, 음성 예측도는 100%라고 보고하였다⁵⁾. 하지만 이전의 항생제 사용 여부와는 상관 없이 백혈구증가증이 있으나 뇌척수액 배양검사나 라텍스 응집시험 음성인 경우를 무균성 뇌수막염으로 정의하였으며 1,063명의 환자 중 0.4%인 4명만이 세균성 뇌수막염 환자군에 포함되어 분석된 제한점이 있다⁵⁾.

본 연구에서 세균성 뇌수막염 환자군의 경우 10명 중 2명(20%)이 BMS 0점으로 임상예측지표에서 세균성 뇌수막염의 위험도가 매우 낮다고 해석되었다. 이들은 3개월, 2개월 영아로 각각 GBS와 *E. coli*가 원인균으로 동정되었다. BMS에 해당하는 지표에는 어느 것도 만족하지 않았으나 입원 당시 검사 결과 뇌척수액에서 경한 백혈구증가증을 보였으며 2명 모두 혈액검사에서 저나트륨혈증과 함께 C-반응단백의 증가를 보였다. Nigrovic 등⁷⁾에 의한 메타 분석 연구 결과에서도 세균성 뇌수막염으로 진단된 환자 1,233명 중 9명(0.7%)이 BMS 0점으로 이들 9명 중 3명은 2개월 이하의 영아였으며, 다른 3명은 자반이나 점상 출혈이 동반되었다. 이에 저자들은 아파 보이는 환자, 2개월 또는 그보다 어린 환자, 신체 진찰에서 자반이나 점상 출혈 같은 침습성 세균감염이 의심되는 환자에서는 BMS를 단독으로 적용해서는 안 된다고 주장하였다⁷⁾. 우리 연구에서도 BMS를 나이 어린 영아에게 적용하는 데는 임상적 주의가 필요하다는 것을 확인할 수 있었

다. 3개월 이하 영아의 뇌척수액 백혈구증가증은 이러한 임상예측지표를 이용하여 치료를 결정하기보다는 예방적인 항생제 투여의 중요성이 강조된다고 하겠다.

장바이러스 뇌수막염 환자군 289명 중 BMS 1점 이상에 해당하는 환자는 81명(28%)으로 이들 중 78명이 1점, 2명이 2점, 1명이 3점이었다. 장바이러스 뇌수막염 환자군 중 세균성 뇌수막염에 대한 '위험이 있음'으로 분류된 대부분의 환자가 BMS 1점이었으며 이들 78명 중 68명(87.1%)이 말초혈액의 절대중성구 수가 $10,000/\text{mm}^3$ 이상으로 분석되었다. 반면 세균성 뇌수막염 환자 중 말초혈액의 절대중성구 수가 $10,000/\text{mm}^3$ 이상인 경우는 총 10명 중 2명(10%)에 불과하였다(Table 3). 이는 BMS의 효용성을 낮추는 요인으로 말초혈액의 절대중성구 수가 높게 기여함을 보여준다. 우리 연구에서 세균성 뇌수막염 환자군은 장바이러스 뇌수막염 환자군에 비해서 나이가 어리고, 뇌척수액 백혈구, 절대중성구 수, 및 단백질 농도, 혈청 C-반응단백의 농도가 유의하게 높았다. 이러한 결과는 뇌척수액의 백혈구 수 및 중성구 수, 단백질 농도와 같은 뇌척수액 소견 및 혈청 C-반응단백등이 세균성 뇌수막염을 예측하는 데 중요한 지표가 된다고 하는 이전의 연구 결과들과 일치한다¹⁰⁻¹³⁾. 특히 C-반응단백을 감별지표로 한 연구에서 발열 12시간 이후의 혈청의 C-반응단백의 수치가 2 mg/dL 이하라면 세균성 뇌수막염의 가능성은 희박하다고 보고 하였다¹²⁾. 따라서 BMS와 더불어 연령, 뇌척수액 소견 및 혈청 C-반응단백등과 같은 임상 소견을 고려하여 적용한다면 세균성 뇌수막염을 초기에 보다 정확하게 감별하는 데 도움이 될 것으로 판단된다.

이 연구의 제한점은 후향적이었다는 점과 연구에 포함된 대상 환자가 적었다는 점, 그리고 대상 환자군간의 환자 수 및 연령 분포에 차이가 많았다는 것이다. 이러한 제한점에도 불구하고 BMS를 적용할 때 임상적인 요건들에 대한 고려가 필요하다는 대단위 연구에서와 같은 결론을 얻을 수 있었다⁹⁾. BMS는 소아 환자에서 가장 먼저, 광범위한 지역에서 그 효용성이 검증된 세균성 뇌수막염의 임상예측지표이지만 환자의 나이, 뇌척수액 소견 및 혈청 C-반응단백등의 소견을 고려하여 적용할 필요가 있다. 특히 3개월 미만의 영아들의 경우 이러한 임상예측지표를 이용하기 보다는 경험적 항생제 투약을 먼저 고려해야 할 것이다.

요약

목적: 발열을 동반한 뇌척수액 백혈구증가증 환자를 치료하는데 있어 임상적으로 가장 중요한 것은 세균성 뇌수막염과 무균성 뇌수막염을 감별하는 것이지만 초기 증상 및 검사실 소견 만으로 두 질환을 감별하는 것은 쉽지 않다. 불필요한 항생제 사용 기간을 줄이기 위한 노력으로 최근 개발된 Bacterial Meningitis Score (BMS)는 여러 연구를 통해 세균성 뇌수막염의 가능성이 낮은 환자군을 초기에 감별할 수 있는 유용한 임상예측지표로 검증되어 왔다. 우리 연구는 뇌척수액에서 원인균이나 장바이러스가 동정된 뇌수막염 환자에 BMS를 후향적으로 적용하여 그 효용성을 분석하고 두 환자군의 초기 혈액학적, 임상적 특징을 비교하여 추가적인 임상 지표를 찾고자 하였다.

방법: 2010년 1월부터 2016년 7월까지 장바이러스성 뇌수막염이나 세균성 뇌수막염으로 진단된 2개월 이상에서 16세 미만의 입원 환자를 대상으로 후향적인 의무기록 분석을 시행하였다.

결과: 장바이러스성 뇌수막염 환자 289명, 세균성 뇌수막염 환자 10명이 분석에 포함되었다. 연구에 포함된 두 환자군의 BMS의 세균성 뇌수막염 예측에 대한 민감도는 80%, 특이도는 72%, 음성 예측도는 99.0%로 분석되었다. BMS에서 세균성 뇌수막염의 위험도가 매우 낮다고 분류된 환자 210명 중 2명(1%)이 세균성 뇌수막염 환자였으며 모두 3개월 미만의 영아였다. 세균성 뇌수막염 환자는 장바이러스 뇌수막염 환자에 나이가 어렸으며(0.3세 vs. 5.0세, $P<0.01$) 발열 기간이 길었다(6일 vs. 2일, $P<0.01$). 뇌척수액 내 백혈구 수($530/\text{mm}^3$ vs. $43/\text{mm}^3$, $P=0.04$) 및 절대중성구 수($490/\text{mm}^3$ vs. $20/\text{mm}^3$, $P<0.01$), 단백질 농도(106 mg/dL vs. 30 mg/dL , $P<0.01$) 및 혈장 C-반응단백 농도(79 mg/L vs. 4.5 mg/L , $P<0.01$)가 세균성 뇌수막염 환자에서 증가된 소견을 보였다.

결론: BMS가 세균성 뇌수막염의 위험도가 매우 낮은 환자들을 찾아내는 좋은 임상예측지표이지만 나이 어린 영아에 적용하는 데는 임상적인 한계가 있었다. BMS 적용 시 주의가 필요하며 환자의 나이, 뇌척수액 소견, C-반응단백 농도등의 임상적인 소견을 고려하여 적용해야 할 것이다.

References

- Kim CK, Ha TY, Lee JH, Yoon JD, Kim YD, Jee YM, et al. A clinical study of aseptic meningitis in Ulsan from May to July, 2002. *J Korean Child Neurol Soc* 2003;11:328-34.
- Choi DY, Kim JY, Kim JP, Yu CY, and Park HJ. Clinical studies of aseptic meningitis in Daejeon area between 2000 and 2003. *J Korean Child Neurol Soc* 2004;12:187-95.
- Køster-Rasmussen R, Korshin A, and Meyer CN. Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. *J Infect* 2008;57:449-54.
- Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med* 2011;364:2016-25.
- Lee J, Kwon H, Lee JS, Kim HD, Kang HC. Applying the bacterial meningitis score in children with cerebrospinal fluid pleocytosis: a single center's experience. *Korean J Pediatr* 2015;58:251-5.
- Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, Cannavino CR, Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, et al. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA* 2007;297:52-60.
- Nigrovic LE, Malley R, Kuppermann N. Meta-analysis of bacterial meningitis score validation studies. *Arch Dis Child* 2012;97:799-805.
- Mekitarian Filho E, Horita SM, Gilio AE, Alves AC, Nigrovic LE. The bacterial meningitis score to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children from sao paulo, brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1026-9.
- Dubos F, De la Rocque F, Levy C, Bingen E, Aujard Y, Cohen R, et al. Sensitivity of the bacterial meningitis score in 889 children with bacterial meningitis. *J Pediatr* 2008;152:378-82.
- Bonsu BK, Harper MB. Differentiating acute bacterial meningitis from acute viral meningitis among children with cerebrospinal fluid pleocytosis: a multivariable regression model. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:511-7.
- Oostenbrink R, Moons KG, Twijnstra MJ, Grobbee DE, Moll HA. Children with meningeal signs: predicting who needs empiric antibiotic treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1189-94.
- Tatara R, Imai H. Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of childhood meningitis. *Pediatr Int* 2000;42:541-6.
- Prasad PL, Nair M, Kalghatgi AT. Childhood bacterial meningitis and usefulness of c-reactive protein. *Med J Armed Forces India* 2005;61:13-5.