엔테로바이러스의 유무에 따른 수막염의 특성

원주세브란스기독병원 소아청소년과

조원제 · 권예림 · 차병호

Characteristics of Meningitis with or without Enterovirus

Won Je Cho, MD, Ye Rim Kwon, MD, Byung Ho Cha, MD, PhD

Department of Pediatrics, Yonsei Wonju Severance Christian Hospital, Wonju, Korea

Purpose: Meningitis is an acute childhood infection caused by viral or bacterial infection. The purpose of the present study is to analyze the differences between enteroviral meningitis and non-enteroviral aseptic meningitis.

Methods: From January 2013 to December 2016, we retrospectively reviewed the medical records of a total of 303 aseptic meningitis patients who visited Wonju Severance Christian Hospital. We examined demographics of all patients and analyzed serologic and cerebrospinal fluid tests, clinical symptoms, and outcomes.

Results: Of a total of 303 patients, 197(65.0%) were male, and the most cases occurred from June to November (91.8%). The most common pathogen of meningitis was found to be enterovirus (65.0%). According to the etiology, the enteroviral meningitis group had significantly more headache and enteric symptoms ($P=0.0003$ and $P=0.0013$, respectively). Furthermore, the non-enteroviral meningitis group showed pleocytosis in the cerebrospinal fluid and a significantly higher rate of seizure at 1 to 4 years ($P=0.0360$ and $P=0.0002$, respectively).

Conclusion: In this study, enteroviral meningitis was the most common and the prognosis was good. When compared between two groups, neurological symptoms were frequent in patients with non-enteroviral meningitis in groups 1 to 4 years.

Key Words: Aseptic meningitis, Children, Enterovirus

서론

뇌수막염은 급성 중추신경계 감염의 한 종류로 발열과 두통, 구토와 같은 수막 자극 징후를 보이며 다양한 병원체에 의해 발생한다^{1,2)}. 가장 흔한 원인은 바이러스에 의한 무균성 수막염으로 알려져 있으며 엔테로바이러스가 주된 원인이다^{3,4)}. 엔테로바이러스에 의한 수막염은 일반적으로 양호한 경과를 보이나 일부에서는 경련, 마비, 뇌염으로 진행을 보이며 휴유증을 남기기도 한다^{1,5)}. 이 외에도 콕사키바이러스, 에코바이러스, 일본뇌염바이러스 등에 의해 발생할 수 있으며 세균, 진균, 기생충 또한 원인이 될 수 있다⁶⁻⁸⁾. 세균에 의한 뇌수막염은 연령에 따라 다양한 원인을 가지며 신생아를 제외한 소아에서는 폐렴사슬알균, 인플루엔자균, 수막구균 등이 주된 원인이다^{1,9)}. 세균성 뇌수막염의 경우 신경학적 응급 질환으로 무균성 뇌수막염에 비해 높은 사망률 및 장기적인 휴유증이 남는 경우가 많다^{10,11)}. 원인을 감별하기 위해 혈청학적 검사와 요추 천자를 통한 뇌척수액 분석 및 배양검사, 역전사 중합효소 연쇄반응(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)법 등을 시행할 수 있으며 진단에 중요한

Submitted: 17 September, 2018

Revised: 10 October, 2018

Accepted: 10 October, 2018

Correspondence to Byung Ho Cha, MD, PhD
Department of Pediatrics, Yonsei Wonju Severance Christian Hospital, 20, Ilsan-ro, Wonju 26426, Korea
Tel: +82-33-741-0114, Fax: +82-33-741-0114
E-mail: cha12bho@yonsei.ac.kr

단서가 된다^{1,2,11)}.

소아 무균성 뇌수막염 환자의 특성 등에 대해 지금까지 많은 연구가 진행되어 왔으나 검사 등의 한계로 원인을 밝히지 못한 수막염 또한 많은 경우가 보고되고 있으며 이는 환자를 진단함에 있어 어려움을 준다^{12,13)}. 본 저자들은 원주 세브란스 기독병원에 내원하여 무균성 뇌수막염을 진단받은 소아 환자를 대상으로 임상적 특성을 분석하고 원인으로 가장 흔히 검출된 엔테로바이러스 수막염과 원인이 명확히 밝혀지지 않은 비엔테로바이러스 수막염 환자에 대해 분석하여 일차적으로 환자를 진단하고 치료하는 임상 의에게 도움이 되고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 2013년 1월부터 2016년 12월까지 원주세브란스기독병원에 입원한 13,519명의 환자들 중 뇌수막염으로 진단받은 1개월 이상부터 만 15세 미만의 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 총 375명(2.8%)의 환자 중 기저 신경학적 질환을 진단받은 10명, 검사 결과가 불충분하거나 신뢰할 수 없는 환자 37명, 외상성 요추 천자 22명은 연구 대상에서 제외하였다. 비교 대상 중 표본수가 적은 엔테로바이러스, 단순헤르페스바이러스 동시감염 1례와 세균성 수막염으로 진단받은 폐렴사슬알균 감염 2례를 제외한 총 303명의 환자를 대상으로 연구를 시행하였다(Fig. 1). 전체적인 임상적 특성을 분석하였고 엔테로바이러스 수막염 그룹과 검사에서 원인이 검출되지 않은 비엔테로바이러스 수막염 그룹을 1개월에서 11개월, 1세부터 4세, 5세부터 15세까지 세 그룹으로 나누어 비교 분석하였다. 뇌수막염의 진단은 발열과 구토, 두통, 경부 강직 등 수막자극징후를 보인 경우나 경련 등 신경학적 증상으로 내원한 환자들 중 임상상의 판단 하에 급성 중추신경계 감염이 의심되는 환자를 대상으로 검사를 시행하였다. 말초 혈액에서 백혈구, 호중구, C-reactive protein (CRP)검사를 실시하였고 요추천자를 통한 뇌척수액 내 백혈구, 단백질, 당, 세균 및 진균 염색, 배양검사를 시행하였고 단순헤르페스바이러스와 거대세포바이러스, 엔테로바이러스, 엡스타인바 바이러스 등에 대한 역전

사 중합효소 연쇄반응 검사를 시행하였다. 환자의 인구학적 자료와 호흡기, 소화기 등의 임상 증상, 치료 결과와 외래 추적관찰 기록을 분석하였다. 무균성 뇌수막염의 확진은 뇌척수액 검사에서 세균이 동정되지 않은 환자들 중 백혈구 증가증이 보이는 경우(5개/ μ L 초과) 혹은 역전사 중합효소 연쇄반응 검사 결과에서 원인 바이러스가 검출이 되는 경우로 정의하였으며 외상성 요추 천자(뇌척수액 mm^3 당 적혈구 500개 이상)의 경우는 제외하였다. 통계학적 분석은 IBM SPSS ver. 23.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하여 피어슨 카이제곱 검정(Pearson's chi-square test), 독립표본 T 검정, 피셔의 정확한 검정(Fisher's exact test)을 시행하였고 *P*-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결과

남아는 197명(65.0%)이었고 여아는 106명(35.0%)이었으며 발열이 288명(95.0%), 두통이 262명(86.1%), 구토가 257명(83.8%), 호흡기 증상이 44명(13.9%)에게서 보였다. 요추천자를 통한 뇌척수액 검사 결과 원인 병원체로는 엔테로바이러스가 197명(65.0%)에서 검출되었으며 특정 원인이 검출되지 않은 경우가 106명(35.0%)이었다(Table 1). 월별 빈도로는 봄(3-5월)이 14명(4.6%), 여름(6-8월)이 178명(58.8%), 가을(9-11월) 100명(33.0%), 겨울(12-2월) 11명(3.6%)으로 전체 무균성 뇌수막염 환자의 91.8%가 여름에서 가을까지의 기간에 진단받았으며 특히 여름과 가을철에는 278명 중 191명(68.7%)의 환자가 엔테로바이러스에 의한 수막염을 진단받았다(Fig. 2).

1. 원인 검출에 따른 특성

성비는 각각 남아 137명(69.5%), 59명(55.7%)로 두 그룹 모두 남아

Fig. 1. Study enrolment flowchart. Total 303 patients enrolled. CNS, central nervous system; HSV, human herpes virus.

Fig. 2. Seasonal distribution of enteroviral meningitis and non-enteroviral meningitis. Spring (march to may): 14 (4.6%), Summer (june to august): 178 (58.8%), Autumn (september to november): 100 (33.0%), Winter (december to february): 11 (3.6%).

가 더 많았다($P=0.0160$). 평균 연령과 혈청 검사 결과에서는 그룹간 차이가 보이지 않았으나 뇌척수액 검사 결과에서 백혈구 수치는 엔테로바이러스 수막염 그룹이 $77.2/\mu\text{L}$, 비엔테로바이러스 수막염 그룹이 $124.0/\mu\text{L}$ 로 의미 있는 차이를 보였다($P=0.0360$). 단백질 수치 또한 각각 34.2 mg/dL , 41.0 mg/dL 로 차이를 보였으나($P=0.0020$) 당수치는 그룹간 유의한 차이가 없었다. 두통과 위장관 증상은 엔테로바이러스 수막염 그룹에서 각각 180명(91.4%), 175명(88.8%)이 발생하였고 비엔테로바이러스 수막염 그룹에서는 각각 81명(76.4%), 79명(74.5%)으로 엔테로바이러스 수막염 그룹에서 더 빈번하게 발생하였고($P=0.0003$, $P=0.0013$) 경련은 비엔테로바이러스 수막염 그룹에서 더 많이 발생하였다($P=0.0002$). 추후 뇌전증을 진단받은 환자는 비엔테로바이러스 수막염 그룹에서만 3례(2.8%) 있었으며 의미 있는 결과를 보였다($P=0.0420$) (Table 1).

2. 연령별 특성

환자들을 1개월에서 11개월, 1세에서 4세, 5세에서 15세까지 세 그룹으로 분류해 보았을 때 각각 18명(6.0%), 145명(47.8%), 140명(46.2%)이었다. 그룹군에서 성별에 따른 차이는 보이지 않았으며 1세 이상에서는 비엔테로바이러스 수막염 그룹에서 입원 기간이 유의하게 더 길었다($P=0.0201$, $P=0.0105$). 혈청검사에서는 세 그룹에서 모두 통계적으로 의미 있는 결과를 보이지 않았으며 뇌척수액 검사에서는 5세에서 15세 그룹에서 비엔테로바이러스 수막염 그룹의 단백질 수치가 46.9 mg/dL 로 엔테로바이러스 수막염 그룹의 단백질 수치 38.0 mg/dL 보다 유의하게 높았다($P=0.0098$). 임상 증상에 따라 비교 분석을

해 보았을 때 1세에서 4세 그룹에서 엔테로바이러스 수막염 그룹이 비엔테로바이러스 수막염 그룹보다 두통 및 위장관 증상이 더 빈번히 나타났다($P=0.0114$, $P=0.0114$) 그러나 경련의 경우 1세에서 4세 그룹, 5세에서 15세 그룹 모두 비엔테로바이러스 수막염 그룹이 유의하게 더 많이 나타났다($P=0.0055$, $P=0.0362$) (Table 2).

고찰

본 연구는 2013년부터 2016년까지 강원도 지역 단일 기관에 내원하여 뇌수막염으로 진단받은 303명을 대상으로 연구를 수행하였다. 뇌수막염은 여아보다 남아에서 1.5–2배 높은 발생률을 보이며^{1,14,15,16)} 본 연구에서도 뇌수막염을 진단받은 전체 환자들 중 197명(65%)이 남자였고 엔테로바이러스 수막염 그룹에서는 137명(69.5%)이 남자였

Table 1. Comparison between Enterovirus Group and no Pathogen Detected Group (Overall)

Variables	Enterovirus (n=197)	Non-enterovirus (n=106)	P-value
Age, mean (SD)	5.9 (3.1)	5.4 (3.8)	0.322
Male gender (%)	137 (69.5)	59 (55.7)	0.016
Admission day, mean (SD)	4.1 (1.4)	5.5 (3.6)	0.0002
Serum analysis			
WBC (SD)	10,159 (3,429)	10,744 (4,634)	0.2545
ANC (SD)	7,624 (3,402)	3,441 (334)	0.2061
CRP (SD)	0.97 (1.8)	1.23 (2.2)	0.2935
CSF analysis			
WBC (SD)	77.2 (138.1)	124.0 (204.2)	0.036
Protein (SD)	34.2 (15.6)	41.0 (18.8)	0.002
Glucose (SD)	58.3 (10.7)	57.4 (9.4)	0.431
Symptoms			
Fever (%)	188 (95.4)	100 (94.3)	0.676
Headache (%)	180 (91.4)	81 (76.4)	0.0003
Seizure (%)	1 (0.5)	9 (8.5)	0.0002
Respiratory symptoms* (%)	23 (11.7)	19 (17.9)	0.1332
Enteric symptoms† (%)	175 (88.8)	79 (74.5)	0.0013
Prognosis			
No complication (%)	197 (100)	103 (97.2)	0.042
Epilepsy (%)	0	3 (2.8)	

WBC, whole blood cell; ANC, absolute neutrophil count; CRP, c-reactive protein; CSF, cerebrospinal fluid.

*Respiratory symptoms included cough, sputum, and rhinorrhea.

†Enteric symptoms included nausea, vomiting, diarrhea, and abdominal pain.

Table 2. Comparison between Enterovirus Group and no Pathogen Detected Group (Age)

1-11 months			
Variables	Enterovirus (n=7)	Non-enterovirus (n=11)	P-value
CSF analysis			
WBC (SD)	143.4 (168.2)	108.5 (148.5)	0.6495
Protein (SD)	53.2 (20.1)	55.5 (21.5)	0.8201
Glucose (SD)	52.7 (5.6)	50.2 (9.1)	0.5185
Symptoms			
Fever (%)	7 (100)	11 (100)	
Headache (%)	0 (0)	0 (0)	
Seizure (%)	0 (0)	0 (0)	
Respiratory symptoms (%)	1 (14.3)	3 (27.3)	1.0
Enteric symptoms (%)	1 (14.3)	1 (9.1)	1.0
1-4 years			
Variables	Enterovirus (n=97)	Non-enterovirus (n=48)	P-value
CSF analysis			
WBC (SD)	57.2 (96.2)	87.6 (185.7)	0.2921
Protein (SD)	29.1 (8.3)	31.9 (12.7)	0.1777
Glucose (SD)	58.4 (8.9)	60.1 (10.6)	0.3048
Symptoms			
Fever (%)	94 (96.9)	46 (95.8)	1.0
Headache (%)	88 (90.7)	36 (75.0)	0.0114
Seizure (%)	1 (1.0)	6 (12.5)	0.0055
Respiratory symptoms (%)	12 (12.4)	8 (16.7)	0.4803
Enteric symptoms (%)	88 (90.7)	36 (75.0)	0.0114
5-15 years			
Variables	Enterovirus (n=93)	Non-enterovirus (n=47)	P-value
CSF analysis			
WBC (SD)	93.1 (167.6)	164.9 (227.9)	0.0597
Protein (SD)	38.0 (18.8)	46.9 (19.1)	0.0098
Glucose (SD)	58.7 (12.5)	56.2 (6.7)	0.1304
Symptoms			
Fever (%)	87 (93.5)	43 (91.5)	0.7322
Headache (%)	92 (98.9)	45 (95.7)	0.2608
Seizure (%)	0 (0)	3 (6.4)	0.0362
Respiratory symptoms (%)	10 (10.8)	8 (17.0)	0.2954
Enteric symptoms (%)	86 (95.5)	42 (89.4)	0.5368

으며 비엔테로바이러스 수막염 그룹에서는 59명(55.7%)이 남자로 두 그룹 모두 남자 환자가 더 많았다. 소아기 환자에서 감염성 질환은 일반적으로 남자에게 더 자주 호발하는 것으로 알려져 있다. 이에 대해서 Muenchhoff 등¹⁷⁾은 여자에게서 면역에 관여하는 T-helper 2 사이토카인이 남성호르몬 보다 여성호르몬의 영향을 더 많이 받아 활성화가 증가한다는 가설을 제시하고 있다. 또한 Klein 등¹⁸⁾은 성 호르몬이 직접적으로 유전자에 작용하여 감염에 대한 감수성에 영향을 끼치거나 스트레스에서 대한 저항성, 행동 자체에 영향을 주는 것으로 설명하고 있다. 그룹간 차이를 보았을 때는 엔테로바이러스 수막염 그룹에서 남자의 발생 비율이 유의하게 더 높았다($P=0.0160$). 이는 비엔테로바이러스 수막염의 경우 소아에게서는 드물다고 알려진 자가면역성 혹은 특정 약물에 의한 수막염이 일부 포함되었을 가능성이 있으나¹⁹⁾ 단일 기관에서 수행된 연구로 인한 통계상의 오류일 수 있어 추후 연구가 더 필요한 부분이다.

바이러스에 의한 무균성 수막염의 원인이 되는 병원체는 지정학적 위치에 따른 차이가 있는 것으로 알려져 있으며¹⁹⁾ 미국에서는 바이러스로 인한 소아 뇌수막염의 85%가 엔테로바이러스에 의한 것으로 알려져 있다²⁰⁾. 본 연구에서는 197명(65.0%)의 환자가 엔테로바이러스에 의한 수막염을 진단받았으며 이전에 서술된 연구보다는 낮지만 가장 흔하게 검출되었다. 이는 본 연구의 경우 강원도 지역의 단일 기관에서 환자군을 대상으로 연구를 진행하였고 포함된 환자에서 엔테로바이러스 검출이 가능한 코인두 분비물 및 대변 등의 검체를 통한 역전사 중합효소 연쇄반응 검사를 시행하지 못한 이유로 생각된다.

소아의 수막염은 유행성 호발을 보이며 이 중 엔테로바이러스에 의한 수막염은 흔히 여름과 가을에 발생하며 60-90%까지의 비율로 보고되고 있다^{1,13,20)}. 본 연구에서는 6월부터 11월까지 278명(91.7%)이 무균성 뇌수막염으로 진단받았으며 이 중 엔테로바이러스 양성인 환자들의 경우 191명(68.7%)이었다. 11월부터 5월까지 기간 동안 무균성 수막염으로 진단받은 환자는 24명으로 이 중 엔테로바이러스 양성인 환자들은 6명(25.0%)이었다. 빈도의 차이는 있으나 여름부터 가을까지의 계절에서는 엔테로바이러스가 가장 흔한 원인인 것으로 이 다른 연구 결과와 비슷한 양상을 보였다.

본 저자들은 무균성 뇌수막염 중 엔테로바이러스 수막염 그룹과 비엔테로바이러스 수막염 그룹 간에 비교를 시행하였다. 혈청학적 검사에서는 두 그룹간 유의한 차이는 없었으나 뇌척수액 검사 결과에서 백혈구 수와 단백질 수치 모두 비엔테로바이러스 수막염 그룹이 더 높았다($P=0.0360$, $P=0.0020$). 또한 비엔테로바이러스 수막염 그룹에서 1세에서 4세 환자 그룹 중 6명, 5세에서 15세 환자 그룹 중 3명으로 경련이 총 9명(8.5%) 발생하였고 엔테로바이러스 수막염 그룹에서는 1세에서 4세까지 환자군 중 1명(0.5%)으로 비엔테로바이러스 수막염 그룹에서 경련이 더 빈번하였고($P=0.0002$) 외래 추적관찰에서 엔테로바이러스 수막염 그룹에서는 모든 환자에서 후유증이 발생하지 않았으나 1세에서 4세 그룹에서 경련을 보였던 환자 중 3명이 추후 외래 추적관찰에서 뇌전증으로 진단을 받았다. Rothrock 등²¹⁾은 이미 치료를 받은 환자군과 치료를 받지 않은 환자군 등 두 그룹을 비교했을 때 그람 염색이나 뇌척수액 배양 검사 등에서 양성 결과를 나타낼 확률이 치료를 받지 않은 환자군에서 유의하게 높음을 보고하였다.

El Bashir 등²²⁾은 일차기관에서의 경구 항생제 투여로 인해 세균성 수막염의 진단에 어려움이 있을 수 있다고 하였다. 본원에 내원한 환자들 중에서도 일부는 초기 임상 증상 발현 시 우선적으로 일차 의료기관을 방문하여 경구 항생제 치료 등을 이미 받아서 뇌척수액 배양 검사에서 균이 동정되지 않은 세균성 뇌수막염이 가려진 경우가 포함되었을 가능성이 있을 것으로 생각된다. 세균이 동정되지 않았다고 해서 세균성 수막염의 가능성을 완전히 배제할 수 없으며 예후가 좋지 않을 가능성 또한 충분히 있기 때문에 항상 항생제 치료가 선행된 세균성 뇌수막염의 가능성을 생각해 보아야 한다.

저자들의 연구에서는 엔테로바이러스 수막염과 비엔테로바이러스 수막염의 두 그룹간에 발열은 188명(95.4%), 100명(94.3%)으로 대다수의 환자가 증상을 나타냈으며 그룹간 차이는 보이지 않았다. 일반적으로 수막염의 경우 원인에 따른 증상의 차이는 비특이적이며¹⁾ 엔테로바이러스에 의한 중추신경계 감염이 있는 경우 80% 이상에서 발열 증상이 나타나며 식욕부진, 구토, 복통과 같은 위장관 증상이 다른 수막염에 비해 빈번하게 나타난다^{1,23)}. 본 연구에서도 위장관 증상의 경우 175명(88.8%), 79명(74.5%)으로 엔테로바이러스 수막염을 진단 받은 그룹이 더 빈번하게 나타났다($P=0.0013$).

본 연구는 국내 연구 중 상대적으로 부족한 강원도 지역의 무균성 뇌수막염 환자들에 대한 인구학적, 임상적 특성을 분석하였으며 최근의 동향을 보고하였다. 그러나 한계점으로는 한 개 대학병원의 자료를 바탕으로 연구를 수행하였기 때문에 무균성 수막염으로 진단받은 소아 환자의 전체 특성을 대변하지 못하는 점, 의무기록을 후향적으로 분석한 점, 비용 등의 문제로 진단에 도움이 될 수 있는 호흡기와 분변 등의 검체를 이용한 검사를 모든 환자에서 시행하지 못한 점 등이 있다. 원인을 검출하지 못한 수막염 환자들의 상당한 수가 호흡기 증상 또는 위장관 증상을 나타낸 점을 고려했을 때 다른 호흡기나 위장관 바이러스에 의한 뇌수막염 또한 많은 부분을 차지했을 것으로 생각되며 이는 추후 연구해 볼 만한 가치가 있는 것으로 생각된다.

결론적으로 저자들은 최근 소아의 무균성 뇌수막염이 남자에게서 더 흔하고 주로 여름, 가을철에 유행성으로 호발하며 원인으로는 엔테로바이러스가 가장 빈도가 높았음을 알 수 있었다. 원인과 연령별로 그룹간 비교를 해 보았을 때 엔테로바이러스 수막염은 위장관 증상이 더 두드러지게 나타났고 비엔테로바이러스 수막염의 경우 1세에서 4세까지의 나이에서 경련을 더 보였으며 추후 뇌전증의 빈도 또한 더 높았다.

요약

목적: 뇌수막염은 소아기 급성 감염의 일종으로 바이러스나 세균 감염에 의해 발생한다. 본 연구의 목적은 엔테로바이러스 수막염과 비엔테로바이러스 수막염의 차이를 분석하여 임상적 특성 및 예후를 알아보고자 하였다.

방법: 2013년 1월부터 2016년 12월까지 원주세브란스기독병원에 내원한 303명의 무균성 수막염으로 진단받은 환자를 대상으로 후향적으로 연구를 진행하였다. 전체 환자의 일반적인 특성을 조사하고

혈청학적 검사 및 뇌척수액 검사, 임상 양상과 예후를 분석하였으며 원인에 따라 두 그룹으로 나누고 연령별 비교 분석을 시행하였다.

결과: 총 303명의 환자 중 남환은 197명(65.0%)이었고 여름, 가을 기간 동안 가장 많은 환자가 발생하였으며 빈도는 엔테로바이러스에 의한 수막염(65.0%)이 가장 많았다. 원인에 따라서는 엔테로바이러스 수막염 그룹에서 두통 및 위장관 증상이 더 많았으며 비엔테로바이러스 수막염 그룹에서 뇌척수액 내 백혈구 수치가 높고 1세에서 4세 그룹에서 경련이 많이 나타났으며 추후 뇌전증으로 진단받은 환자도 있었다.

결론: 이번 연구에서는 본 기관에 내원한 환자에서 엔테로바이러스에 의한 수막염이 가장 흔하며 예후는 양호하였고 그룹간 비교를 해 보았을 때 1세에서 4세 그룹에서 비엔테로바이러스 수막염 환자에게서 신경학적 증상이 빈번하고 예후가 좋지 않음을 알 수 있었다.

References

- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2016:2936-48.
- Bartt R. Acute bacterial and viral meningitis. Continuum (Minneapolis Minn) 2012;18:1255-70.
- Kim HJ, Cheong HK, Jung C, Lee KM, Jee YM, Kim WD, et al. Clinical and virologic study of aseptic meningitis. Korean J Pediatr 2004;47:392-8.
- Sawyer MH. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. Semin Pediatr Infect Dis 2002;13:40-7.
- Lee KY, Lee YJ, Kim TH, Cheon DS, Nam SO. Clinico-radiological spectrum in enterovirus 71 infection involving the central nervous system in children. J Clin Neurosci 2014;21:416-20.
- McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. Lancet 2012;380:1703-11.
- Richardson A, Morris DE, Clarke SC. Vaccination in Southeast Asia-reducing meningitis, sepsis and pneumonia with new and existing vaccines. Vaccine 2014;32:4119-23.
- WHO. Japanese encephalitis vaccines: WHO position paper, february 2015-recommendations. Vaccine 2016;34:302-3.
- Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev 2010;23:467-92.
- 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.
- Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. Lancet Infect Dis 2010;10:32-42.
- Berlin LE, Rorabaugh ML, Heldrich F, Roberts K, Doran T, Modlin JF. Aseptic meningitis in infants <2 years of age: diagnosis and etiology. J Infect Dis 1993;168:888-92.
- Shukla B, Aguilera EA, Salazar L, Wootton SH, Kaewpoowat Q, Hasbun R. Aseptic meningitis in adults and children: diagnostic and management challenges. J Clin Virol 2017;94:110-14.
- Dalton M, Newton RW. Aseptic meningitis. Dev Med Child Neuro 1991;33:446-51.
- Green MS. The male predominance in the incidence of infectious diseases in children: a postulated explanation for disparities in the literature. Int J Epidemiol 1992;21:381-6.
- Hviid A, Melbye M. The epidemiology of viral meningitis hospitalization in childhood. Epidemiology 2007;18:695-701.
- Muenchhoff M, Goulder PJ. Sex differences in pediatric infectious diseases. J Infect Dis 2014;209 Suppl 3:S120-6.
- Klein SL. The effects of hormones on sex differences in infection: from genes to behavior. Neurosci Biobehav Rev 2000;24:627-38.
- Jolles S, Sewell WA, Leighton C. Drug-induced aseptic meningitis: diagnosis and management. Drug Saf 2000;22:215-26.
- Park SK, Park B, Ki M, Kim H, Lee K, Jung C, et al. Transmission of seasonal outbreak of childhood enteroviral aseptic meningitis and hand-foot-mouth disease. J Korean Med Sci 2010;25:677-83.
- Rothrock SG, Green SM, Wren J, Letai D, Daniel-Underwood L, Pillar E. Pediatric bacterial meningitis: is prior antibiotic therapy associated with an altered clinical presentation? Ann Emerg Med 1992;21:146-52.
- El Bashir H, Laundry M, Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. Arch Dis Child 2003;88:615-20.
- Yun KW, Choi EH, Cheon DS, Lee J, Choi CW, Hwang H, et al. Enteroviral meningitis without pleocytosis in children. Arch Dis Child 2012;97:874-8.