

세균성 뇌수막염



김 영 수

경상대학교병원 신경과

Bacterial Meningoencephalitis

Young-Soo Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Gyeongsang National University Hospital, Jinju, Korea

Bacterial meningoencephalitis is a medical emergency requiring prompt recognition and evaluation and urgent institution of appropriate antibacterial therapy. Examination of cerebrospinal fluid by lumbar puncture is an indisputable part of assessment for patients who present with symptoms and signs of meningoencephalitis unless the procedure is contraindicated by reasons of clinical safety. Gram-stain, culture, rapid diagnostic test, and polymerase chain reaction are important tests for detecting causative microorganism. However, it takes time to reveal the causative organisms of the infection. One should start antimicrobial treatment empirically as soon as possible after collecting the specimens from the patient. Many factors influence the choice of antimicrobial agents in the treatment of the infection which include microorganisms, environmental factors, and host factors such as age, sex, site of infection, and the underlying disease of the patient. Especially, in CNS infections, the efficacy of an antimicrobial agent depends upon its ability to sterilize bacteria and penetrate the blood-brain barrier. The aim of this lecture is to learn the clinical findings, diagnostic methods, initial therapeutic principles, and prognosis for bacterial infections in the central nervous system.

Key Words: Bacterial, Meningoencephalitis, Antimicrobial

서론

뇌는 정상적으로 무균(sterile)의 장소이고, 두개골과 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)이라는 특별한 구조가 있어 감염으로부터 보호된다. 따라서 중추신경계 감염은 다른 장기와 비교해서 특히 드물다.¹ 뇌염(encephalitis)은 뇌 실질의 염증을 의미한다. 임상적으로 뇌염 환자는 주로 발열과 두통, 의식의 변화를 보인다. 발작과 국소 신경학적 결손을 동반하기도 한다. 반면, 수막염(meningitis)은 뇌와 척수를 싸고 있는 조직인 연수막(leptomeninges)의 염증 질환으로 신경학적 결손 없이 발열과 두통, 목경축(nuchal rigidity)을 주 증상으로 한다. 이론적으로 의식의 변화 여부는 뇌염과 수막염을 나누는 임상적 기준이 되겠다.

Young-Soo Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Gyeongsang National University Hospital
90, Chilam-dong, Jinju 660-702, Korea

Tel: +82-55-750-9876 Fax: +82-55-755-1709

E-mail: youngsookim0127@gmail.com

하지만 실제 임상에서 두 질환의 나뉘는 명확하지 않은 경우가 많아 흔히 뇌염과 뇌수막염(meningoencephalitis)은 함께 통용된다. 세균이 원인이 되는 중추신경계 감염인 세균성 뇌수막염(bacterial meningoencephalitis)은 내과적으로 응급질환이며 원인이 되는 특정 균을 확인하는 검사와 효과적인 초기 치료가 즉각적으로 이루어져야 한다. 치료하지 않을 경우 사망률은 100%에 가깝고, 적절한 치료에도 높은 치료 실패 가능성이 있다. 이번 강의는 세균성 뇌수막염의 임상증상과 진단, 초기 치료 원칙 및 예후를 정리하였다.

본론

1. 임상적 소견

세균성 뇌수막염 환자의 특징적인 경과에는 초기 증상 발생 후 악화의 속도가 빠르다는 것이다. 한 연구에서 증상 발생 후 입원까지 시간을 확인한 결과 평균 24시간 (범위 1시간에서 14일)이 걸린 것으로 확인되었다.²

1) 증상 발현

세균성 뇌수막염의 전통적인 세가지 증상(classical triad)은 발열, 목경직, 의식 변화이다. 발열의 경우 대부분 38°C 이상 확인되고,³ 드물게 저체온을 동반하는 경우도 있다. 정상 체온을 유지하는 경우는 거의 없는 것으로 알려져 있다.⁴ 두통은 항상 동반되는데 전형적으로 극심한 통증이 머리 전체에 나타나 일차성 두통과 혼동되는 경우는 드물다. 사회집단감염(community-acquired)에 의한 뇌수막염 환자를 대상으로 한 연구 결과 초기 증상 발생 당시 발열은 95%에서 나타났고, 목경직은 초기 검진 당시 88%에서 확인 되었으며, 의식 변화는 78%에서 나타났다. 의식 변화는 대부분 혼동(confusion)과 기면(lethargy) 상태였고, 6%에서는 모든 자극에 반응하지 않는 정도의 심한 의식 저하를 보였다.⁵ 많은 경우 세가지 증상 모두를 동반하지 않는 것으로 알려져 있다.^{5,6} 2004년 지역사회에서 감염된 세균성 뇌수막염 환자의 임상 증상을 분석한 연구 결과 44%에서 전통적인 세가지 증상이 모두 관찰되었다.⁶ 하지만, 두통을 포함한 네 가지 주 증상으로 봤을 때 95% 이상에서 최소 2가지 이상의 증상이 동반되는 것으로 확인되었다. 또 하나의 중요한 결과는 환자의 연령이 고령일수록 기면과 둔감(obtundation)이 서서히 나타나고 발열과 수막자극 징후(meningeal irritation sign)가 없을 가능성이 높다는 것이다.⁷ 하지만, 99% 이상의 환자에서 전통적인 세 가지 증상 중 최소 한가지는 동반했다.^{6,8} 즉, 두통과 목경직, 의식변화 세가지 모두 없는 경우 세균성 뇌수막염은 배제할 수 있다. 세균성 뇌수막염의 전통적 세가지 증상 외 동반될 수 있는 합병증으로 발작, 뇌신경마비, 청력소실, 시신경유두부종(papilledema) 등이 있다.^{3,5,8} 발작의 경우 15-30%에서 동반되고, 뇌신경마비 등 국소신경학적장애도 10-35%에서 확인되었다.^{2,6,8,9} 청력소실의 경우 후기 합병증으로 알려져 있고, 시신경유두부종은 5%에서 초기 증상으로 나타난다. 사회집단감염에 의한 뇌수막염 환자의 관찰연구 결과 폐렴구균수막염(pneumococcal meningitis)의 36%에서 뇌경색이 확인되었다.¹⁰ Listeria 수막염 환자의 경우 감염 초기 발작과 국소신경학적결손을 동반할 가능성이 높고, 특히 실조, 뇌신경마비, 안진을 보이는 뇌간뇌염(rhombencephalitis)의 형태로 발병하는 경우가 있었다. L. monocytogenes에 의한 중추신경계감염의 임상양상을 분석한 연구에서 환자의 65%가 초기 증상으로 감각소실을 동반한다고 보고하였다.¹¹ N. meningitidis에 의한 뇌수막염은 특징적인 피부 소견을 동반하는 경우가 많은데 점상출

혈(petechiae)과 만져지는 자반(purpura)의 형태로 나타난다. 사회집단감염으로 N. meningitidis 수막염이 발병한 환자의 연구에서 75-92%의 발진을 확인하였다.^{5,6} 다른 유사 연구에서도 64%의 발진과 91%의 점상출혈이 동반되는 것으로 보고하였다.¹² 세균성 뇌수막염 환자의 일부에서 관절염이 동반되는 경우도 있다. 696명 사회집단감염 세균성 뇌수막염 환자의 7%에서 관절염이 나타났고, N. meningitidis가 원인인 경우 3분의2에서 관절 감염이 동반되었다.¹³ 관절 감염 동반이 있을 경우 항생제 사용 기간의 연장이 필요하므로 확인이 중요하다.

2) 목경직 검사

환자가 주관적으로 목의 뻣뻣함을 호소하지 않아도 목경직 여부를 쉽게 확인할 수 있다. 목경직이 있는 경우 수동적 혹은 능동적 경부 굽힘(flexion)으로 턱이 가슴에 닿지 못한다. 목의 측면 운동으로 목경직 여부를 판단하는 것은 신뢰도가 낮다. 중증의 말기 결핵성 수막염(tuberculous meningitis) 환자의 검진에서 처음 시작된 수막증(meningismus) 확인 검사로 Brudzinski 징후(Brudzinski sign)와 Kernig 징후(Kernig sign)가 있다. Brudzinski 징후는 경부의 수동적 굽힘 동안 고관절의 자동적인 굽힘이 동반되는 경우를 말하고, Kernig 징후는 고관절을 90도로 굽힌 상태에서 무릎의 완전한 신전에 저항이 생기는 경우로 주로 바로 누운 자세에서 검사 한다. 목경직을 포함한 Brudzinski 징후와 Kernig 징후는 100년 이상 알려진 검사 방법이지만 결과의 정확도에 대한 잘 정립된 연구는 없었다. 2002년 297명의 수막염 의심환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 각 검사의 민감도(sensitivity)를 확인했고 결과적으로 Kernig 징후 5%, brudzinski 징후 5%, 경부경직(nuchal rigidity) 30%로 진단적 가치가 비교적 낮다는 것을 확인하였다.¹⁴ Jolt두통항진검사(Jolt accentuation of headache)는 수막염 진단 시 더 높은 민감도를 보인다. 머리를 일 초에 2-3회 수평 회전 시켰을 때 두통의 악화가 나타나면 양성으로 간주한다. 진단적 가치에 대한 연구 결과 34명의 발열과 두통을 동반한 수막염 환자에서 97% 민감도와 60% 특이도(specificity)를 확인하였다.¹⁵ 하지만 최근 다른 두 연구에서는 이전 보다 낮은 민감도와 특이도 결과를 보여 결과 해석에 주의가 필요하겠다.^{16,17}

2. 검사소견

1) 기본혈액검사

기본혈액검사는 뚜렷한 이상이 없는 경우가 많다. 백혈구 수치는 일반적으로 상승 하지만 중증 감염의 경우 백혈구감소증(leucopenia)을 동반할 수도 있다. 혈소판 수치는 흔히 감소한다. 백혈구감소증과 혈소판감소증(thrombocytopenia)은 세균성 뇌수막염 환자의 나쁜 예후와 연관이 있는 것으로 알려져 있다.^{18,19} 혈액응고검사 결과는 파종성혈관내응고증후군(disseminated intravascular coagulation)의 소견과 유사하다. 일반화학검사 결과는 뇌수막염의 전체적인 심각도와 연관이 있겠으나 대사성산증(metabolic acidosis)과 저나트륨혈증(hyponatremia)을 흔히 동반한다. 한 연구에서는 저나트륨혈증이 뇌수막염 환자의 30%에서 확인되었고 대부분 경미 하였으며 교정을 위한 다른 처치는 필요하지 않은 것으로 보고하였다.²⁰

2) 혈액배양검사

혈액배양검사는 흔히 양성을 보이고, 항생제 투여 전에 뇌척수액을 확보하지 못한 경우 유용하다. 대략적으로 50-90%의 세균성 뇌수막염 환자의 혈액 배양검사서 양성을 보인다는 보고가 있고,^{2,3,6} N. meningitidis 감염의 경우는 더 낮은 양성율을 보인다는 보고도 있다.²¹ 항생제 투여 후 시행한 배양검사는 양성일 가능성이 더 낮아지기 때문에 항생제 투여 전 두 세트의 혈액배양검사를 의뢰하도록 권유하고 있다.

3) 요추천자

뇌척수액 검사는 세균성 뇌수막염의 진단과 원인균 동정 및 생체 외 약제 감수성 검사를 위해 가장 필수적이다.

(1) 요추천자 전 CT 검사 적응증

뇌수막염이 의심되는 환자는 금기가 아니라면 모두 뇌척수액을 확보해야 한다. 하지만 뇌압상승과 종괴병변(mass lesion) 여부 등을 감별하기 위한 CT 검사로 요추천자가 지연되는 경우는 드물지 않게 경험한다. 이러한 문제를 확인하지 않고 요추천자를 통해 상당량의 뇌척수액을 뽑을 경우 뇌탈출증(cerebral herniation)을 동반할 수 있기 때문에 검사의 지연을 감수한 뇌척수액검사 전 CT 확인의 필요성에 대한 고민이 있게 된다. 301명의 수막염 의심환자가 대상인 전향적 연구에서 78% 환자에게 요추천자 전 CT검사를 시행했고, 24%에서 이상소견이 확인되었으며 종괴효과(mass effect)를 보인 경우는 5%였다. CT 검사에서 이상소견이 확인된 경우는 면역저하 상태가

나 중추신경계질환의 과거력, 발작, 의식저하나 뇌신경 혹은 운동기능 장애 등의 국소신경학적 장애를 동반한 환자에서 의미 있게 많았다. 위 요인이 없는 96명 환자 중 3명에서만 CT 이상소견이 동반되었다.²² 유사한 다른 연구에서도 유두부종, 국소신경학적 장애, 의식 변화 등이 동반되었을 경우 CT 이상소견이 나타날 가능성이 높았다.²³ 이 연구들을 바탕으로 2004년 미국감염학회(Infectious Diseases Society of America, IDSA)에서는 세균성 뇌수막염의 치료 지침을 발표했고,²⁴ 요추천자 전 CT 촬영이 필요한 경우는 다음 위험인자가 한 가지 이상일 경우로 명시하였다. 제시된 인자는 (1) 면역기능저하상태 (예들 들어, HIV 감염, 면역억제치료, 고형장기 혹은 조형모세포줄기(hematopoietic stem cell) 이식), (2) 중추신경계질환력(종괴병변, 뇌졸중 혹은 국소 감염), (3) 새로 발병한 발작(증상 발생 1주 이내), (4) 유두부종, (5) 의식수준의 변화, (5) 국소신경학적 장애이다.

(2) 요추천자의 상대적 금기(Relative contraindications)

요추천자의 절대적 금기(absolute contraindication)는 없지만 뇌압상승을 시사하는 증거가 있거나 (뇌영상의 종괴효과, 뇌탈출증의 임상적 가능성), 혈소판 감소증 혹은 다른 출혈성 체질, 그리고 척수경막외농양(spinal epidural abscess)의 경우 주의를 요한다.

(3) 개방뇌척수액압력(Opening pressure)

세균성 뇌수막염 환자의 경우 개방뇌척수액압력은 전형적으로 상승된다. 한 연구 결과 세균성 뇌수막염 환자의 평균 개방뇌척수액압력은 대략 350 mmH₂O (정상 기준 200 mmH₂O) 였다.² 하지만 결과를 해석할 때 일반적으로 정상 결과치의 범위가 크고 측정할 때 자세는 옆으로 누는 자세(lateral decubitus position)에서 진행해야 한다는 점 등을 알아두자.

4) 척수액검사

임상적으로 뇌수막염이 강하게 의심되는 상황에서 뇌척수액의 그람염색(Gram stain)과 배양검사의 양성 소견은 원인 인자로 세균 혹은 바이러스 감염을 감별하는데 중요하다. 정상 뇌척수액의 경우 단백질 50 mg/dL 이하, 척수액과 혈청의 포도당 비율은 0.6 이상, 백혈구는 5/microL 이하, 젖산농도(lactate concentration)는 3.5 mEq/L 이하이다. 적절한 임상 소견을 바탕으로 세균성 뇌수막염을 강하게 의심할 수 있는 뇌척수액 결과는 백혈구 1000-5000/microL와 호

중구(neutrophil) 80% 이상, 단백질 200 mg/dL 이상, 그리고 포도당 40 mg/dL 이하 (척수액과 혈청의 포도당 비율은 0.4 이하)이다. 한 관찰연구는 다음 중 하나 이상의 뇌척수액 소견을 보이면 세균성 뇌수막염이 99% 이상 진단된다는 것을 보고 하였다.²⁵ 제시된 소견은 (1) 포도당 34 mg/dL 이하, (2) 단백질 220 mg/dL 이상, (3) 백혈구 2000/microL 이상 혹은 호중구 1180/microL 이상이다.

하지만 임상적 뇌척수액 검사 결과 많은 예외가 존재할 수 있다는 것을 인식하고 뇌척수액검사가 충분히 진단적이지 않아도 임상적으로 세균성 뇌수막염이 의심되면 경험적 항생제 치료를 시도해야 한다. 뇌척수액의 젖산농도 결과도 세균성 뇌수막염과 바이러스성 뇌수막염의 감별에 유용하다. 두 메타분석 결과 뇌척수액의 젖산 수치는 세균성과 바이러스성 수막염의 감별 측면에서 백혈구, 단백질, 포도당 농도와 비교해서 진단적 가치는 더 우월했다.^{26,27} 하지만, 뇌척수액 획득 전에 항생제를 사용한 경우 민감도가 급격히 낮아졌고, 다른 중추신경계질환에서 뇌척수액의 젖산 수치가 상승할 수 있다는 점은 염두에 두어야 하겠다.

(1) 백혈구증가증(Pleocytosis)

뇌척수액에서 백혈구의 증가는 감염성 질환 외에도 외상성요추천자(traumatic lumbar puncture)에서 보일 수 있고, 뇌내(intracerebral) 혹은 지주막하성출혈(subarachnoid hemorrhage)에서도 적혈구와 함께 확인될 수 있다. 만약 외상성요추천자가 의심될 경우 말초 혈액의 백혈구 수치에 이상이 없다면 확인된 적혈구 1000개마다 하나의 백혈구를 빼는 계산법으로 조정한 후 의미 있는 백혈구 증가를 추정할 수 있다. 전신발작도 경미한 뇌척수액 백혈구증가를 유발할 수 있다. 잘 연구된 결과는 없으나 이 경우 체액이 깨끗하고 무색이며 개방뇌척수액압력과 포도당 수치가 정상이고, 그 외 그람 염색이나 혈액배양에서 이상소견이 확인되지 않아야 하겠다. 세균성 뇌수막염을 시사하는 전형적인 뇌척수액소견이 있음에도 불구하고 항상 기준에 근접한 소견만 있는 것은 아니며 드물지 않게 실제 나타나는 결과도 수준이 광범위하다. 한 연구결과 사회집단감염에 의한 세균성 뇌수막염 환자에서 뇌척수액의 포도당이 40 mg/dL 이상인 경우가 50%였고, 44%에서 뇌척수액 단백질이 200 mg/dL 이하였으며, 13%에서 백혈구가 100/microL 아래였다.⁵ 왜 일부 환자에서 비교적 경미한 뇌척수액 소견이 확인되는지 특정하기는 어려우나 추

정 가능한 원인으로 발병 초기에 확보된 검체거나 최근 사용한 항생제의 영향 등이 거론된다.

(2) 그람염색

뇌척수액을 이용한 그람염색은 세균성 뇌수막염이 의심된다면 항상 확인해야 한다. 배양검사가 나오기 전 세균 감염의 가능성을 제시한다는 장점이 있다. 임상에서 흔하게 접하는 결과로 그람-양성 쌍구균(diplococci)은 폐렴구균(pneumococcal) 감염을, 그람-음성 쌍구균은 *N. meningitidis* 감염을, 작은 다형태(pleomorphic) 그람-음성 구형간균(coccobacilli)은 *Haemophilus influenzae* 감염을, 그람-양성 막대모양(rods)과 구형간균은 *Listeria* 감염을 시사한다. 세균성 뇌수막염에서 보고된 그람염색의 민감도는 다양하지만 대략 60-90%로 보고 있고, 특이도는 100%에 가깝다.⁶ 관련된 연구 결과 사회집단감염 세균성 뇌수막염의 그람염색결과 80% 민감도와 97% 특이도를 확인했고,⁶ 배양검사를 포함한 연구에서 74%에서 그람염색 양성과 78% 뇌척수액배양 양성을 보였다.² 뇌척수액 배양 음성인 환자의 경우 10-15%만 그람염색 양성을 보인다는 결과도 있었고,⁵ 그람염색과 배양 검사의 결과치는 항생제 사용으로 감소된다는 것도 알려져 있다.²¹

(3) 신속진단검사(Rapid diagnostic tests)

세균성 뇌수막염을 진단하기 위한 몇 가지 신속진단검사가 개발되었다. 대표적으로 라텍스응집검사(Latex agglutination tests)는 뇌척수액에서 뇌수막염의 일반적인 원인 항원을 검출하지만 위양성 결과의 보고도 있고 치료 항생제 결정을 변경하는데 영향을 미치지 않아 임상적으로 시행을 권유하지는 않는다.²⁴ 뇌척수액에서 *S. pneumoniae* 검출을 위한 면역크로마토그래피법(immunochromatographic test)은 *S. pneumoniae* 뇌수막염의 진단 시 100%의 민감도와 특이도가 확인되었다. 하지만, 이 검사들이 일반적으로 권장되기 위해서는 더 많은 연구가 필요하겠다.

(4) 중합효소연쇄반응검사(Polymerase chain reaction, PCR)

핵산증폭검사(nucleic acid amplification tests)인 중합효소연쇄반응검사의 세균성 뇌수막염에 대한 평가 결과 *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*의 검출률에서 전체적으로 특이도와 양성예측도(positive predictive value) 모두 100% 였다. 음성예측도(negative predictive value)도 99% 이상 이었다.²⁸ *S. pneumoniae* 뇌수막염 진단을 위한 중합효소연쇄반응검사 결과도 92-100% 민감도

와 100% 특이도를 보였다.²⁸ 일부에서 위양성의 결과도 보고 되었으나 검사 방법의 세밀한 개선으로 그림염색과 배양에서 음성인 세균성 뇌수막염 환자의 진단과 원인균 감별에 유용하게 사용될 것으로 생각된다.

3. 치료

1) 치료의 일반적인 원칙

세균성 뇌수막염의 치료 원칙에서 가장 중요한 것은 적절한 약제를 선택해서 초기 투여가 지연되지 않아야 한다는 것이다.

(1) 치료 지연의 결과

세균성 뇌수막염 환자에게 치료의 지연이 어떤 영향을 미치는지를 확인한 여러 후향적 연구가 있다. 사회집단감염 세균성 뇌수막염 환자 286명의 후향적 코호트 연구에서 초기에 충분한 항생제의 투여는 경미한 장애 혹은 장애가 없는 양호한 예후와 연관된 독립인자임이 확인되었다.²⁹ 또 다른 세균성 뇌수막염 환자 269명을 대상으로 한 후향적 연구에서 불량한 예후의 의미 있는 예측 인자로 저혈압, 의식 변화, 발작을 언급했고, 응급실에서 초기 항생제 치료의 지연 (평균 4시간)은 15%에서 이러한 예측인자의 악화를 초래하는 것으로 나타났다.⁵

(2) 치료 지연의 원인

치료가 늦어지는 가장 중요한 원인은 비전형적인 임상양상과 뇌 영상 촬영의 지연이다. 세균성 뇌수막염 환자의 후향적 연구 결과 사망의 예측 인자 중 가장 극적인 결과를 보인 것은 증상 발병 당시 발열이 없다는 것이었다.³⁰ 그 외 두통이 없거나 목경직이 뚜렷하지 않는 경우와 같이 비전형적인 양상을 동반할 경우 진단과 초기 치료의 결정이 지연된다고 설명한다. 확실한 진단을 위해서 요추천자라는 비교적 침습적인 검사가 이루어져야 하기 때문에 임상적으로 뇌수막염이 의심되지 않을 경우 빠른 진단과 치료의 결정이 어려울 가능성은 있으며, 또한 치료 지연을 이유로 불필요하고 과도한 항생제 사용 또한 경계해야 할 부분이다. 하지만, 이런 상황에 대한 명확한 지침은 없다. 임상적으로 요추천자 전에 뇌영상을 확인할 필요가 있다고 판단될 경우는 지연을 감수하더라도 검사 전 영상은 촬영해야 한다. 이 결정을 위해서 2004년 미국감염학회(Infectious Diseases Society of America, IDSA)의 세균성 뇌수막염의 치료 지침에 언급한 요추천자 전 CT 촬영이 필요한 경우를 숙지해야 한다.

2) 항생제 요법

세균성 뇌수막염에 대한 항균요법(antimicrobial therapy)은 몇 가지 일반적인 요구 사항이 있다. 감염균에 대해 살균(bactericidal) 효과가 있는 약제를 사용해야 한다. 혈관뇌장벽은 고분자 물질이 중추신경계로 들어가는 것을 막고 있기 때문에 약제는 이를 통과할 수 있어야 한다. 또한 각 항균제의 약동학적(pharmacodynamics) 특성에 근거하여 적절한 조합을 구성하고 살균 효과를 최적화해야 한다.

(1) 살균 약제

뇌척수액은 체액성면역(humoral immunity)이 없는 곳이기 때문에 세균성 뇌수막염 치료의 기본 원리는 약 자체만으로 뇌척수액공간에서 살균이 완료되어야 한다. 세균성 뇌수막염 동물 모델을 통해 살균성 항균제 치료가 *S. pneumoniae* 뇌수막염 동물의 완치와 생존을 가져올 수 있다는 것을 확인했다. 또한 세균성 뇌수막염 환자의 임상 관찰연구 결과 정균(bacteriostatic) 치료는 불량한 예후를 보인다는 것 또한 이 논리의 근거가 되겠다.

(2) 뇌척수액으로 약제 유입

뇌척수액 공간으로 항균제가 들어가는 것은 혈관뇌장벽의 상태에 크게 좌우된다. 혈관뇌장벽이 정상일 때 페니실린과 같은 베타-락탐(beta-lactam)제제의 침투 정도는 좋지 않다. 그러나 수막에 염증이 있는 상태에서는 대뇌미세혈관내피세포(cerebral microvascular endothelial cells)에서 세포흡수성소포(pinocytotic vesicles) 수가 증가하고, 세포간밀착연접(intracellular tight junctions)이 분리되어 약제의 투과 정도가 증가하게 된다. 그리고, 염증이 조절되면 언급한 변화에 따라 약제 투과 정도가 감소하게 되므로 치료의 전 과정 동안 충분한 뇌척수액공간 약제 농도를 유지하기 위해서는 최대 비경구 투여량을 지속해야 한다. 또한 항생제의 유입은 높은 지질용해도(lipid solubility), 낮은 분자량, 낮은 단백질 결합, 그리고 생리적 산도에서 낮은 이온화 등의 조건을 가질 때 증가된다. 이러한 이론적 근거를 바탕으로 세균성 뇌수막염을 치료하기 위해 권유되고 있는 각 항생제의 적정 용량에 대한 숙지는 필요하다.

(3) 약제선택

항균제는 뇌척수액을 확보했거나, 요추천자가 지연될 경우 검사 전 주사가 필요하다고 판단되면 지연 없이 바로

주사해야 하기 때문에 경험적(empiric)으로 선택된다. 이 경우 환자의 연령과 기저 질환을 고려하여 가장 가능성이 높은 세균을 대상으로 경험적 약제는 선택 된다. 따라서, 세균성 뇌수막염 치료를 위해 제시하고 있는 경험적 항생제 조합에 대한 숙지는 필요하다. 초기 경험적 치료를 유지한 상태에서 진단이 세균성 뇌수막염에 해당하고 그람염색이 음성이 경우는 초기 치료를 지속한다. 하지만 뇌척수액 배양 및 감수성(susceptibility)검사 결과가 확인되었다면 그 결과에 따른 추가 교정이 이루어져야 한다.

(4) 투여경로와 투여기간

뇌척수액 공간으로 항균제의 투입에는 일반적인 제한이 있기 때문에 모든 환자는 정맥주사를 통해 약제 투여가 이루어져야 한다. 경구약제의 사용은 정맥주사에 비해 가능 복용 용량과 조직 농도 상승에서 일관되게 낮기 때문에 권유되지 않는다. 예외적으로 리팜핀(rifampin)은 베타-락탐 내성 *S. pneumoniae* 혹은 응고효소음성(coagulase-negative) *Staphylococcus*에 의한 뇌수막염 치료제의 상승작용제로 사용할 경우 경구 투여가 권유된다. 경험적 치료를 지속할 경우 치료 기간에 대한 엄격한 규정은 없으며 원인균에 따라 제시된 내용을 참고하고 환자의 임상증상과 치료 반응 및 경과를 바탕으로 결정한다. *N. meningitidis* 수막염과 *Haemophilus influenzae* 수막염의 경우 7일 치료를 권장하고 있다. 성인 *S. pneumoniae* 뇌수막염 환자의 경우 7일 치료에 대한 연구결과가 거의 없기 때문에 7-10일을 권하고 있다.^{31,32} *L. monocytogenes* 뇌수막염의 치료는 2주 이하 치료에서 재발 가능성이 높다는 보고가 있어 일반적으로 21일을 권장한다.¹¹ 그람음성균 뇌수막염은 사회집단감염에서 드물고, 치료기간에 대한 연구도 거의 없어 21-28일 치료를 권장한다.³⁴

(5) 스테로이드 보조요법

청력 소실과 국소적 신경학적 결손과 같은 영구적인 후유 장애는 뇌수막염 치료 후 생존한 환자, 특히 *S. pneumoniae* 뇌수막염 환자에게 드물지 않다. 따라서 초기 정맥을 통한 스테로이드 투여는 청력 소실, 다른 신경학적 결손과 사망률을 줄이기 위한 보조적인 치료로 평가된다. 유럽에서 진행된 임상 결과에 따르면 성인 뇌수막염 환자에게 덱사메사손(dexamethasone)을 사용하는 경우는 *S. pneumoniae* 뇌수막염이 진단되었거나 의심되는 경우로 제한했다. 하지만 초기 치료를 결정하는 시점에서는 원인균을 알 수 없기 때문에 덱사메사손의 사용은 일반적으로 받아들여지

고 있다. 하지만 그람염색이나 혈액 및 뇌척수액 배양 결과가 나오면 *S. pneumoniae*에 해당한 경우에만 지속해야 한다.

4. 예후

세균성 뇌수막염의 경우 적절한 항생제를 충분한 용량과 기간 동안 사용하여도 연관된 사망률은 높은 것으로 알려져 있다.

1) 사망률

세균성 뇌수막염의 사망률은 환자 연령이 증가함에 따라 비례하여 선형적으로 증가한다. 2003년에서 2007년까지 시행된 세균성 뇌수막염 환자의 사망률은 전체적으로 성인의 경우 16.4%였다. 18세에서 34세 연령의 경우 8.9%인데 반해 65세 이상 환자의 경우 22.7%였다.¹ 전체 증례에서 보인 사망률은 1990년대 후반과 2000년 중반에서 유의미한 차이는 없었다. 사망률은 또한 원인균에 따라 달라진다. 1962년에서 1988년까지 미국 한 센터에서 치료 받은 445명의 세균성 뇌수막염 환자의 연구에서 전체 사망률은 25%였고, *S. pneumoniae* (28%)와 *L. monocytogenes* (32%)에 의한 뇌수막염이 *N. meningitidis* (10%)에 비해 월등하게 높다는 것을 확인 하였다.⁵ 네덜란드에서 진행된 연구는 1998년부터 2002년까지 사회집단감염으로 발병한 세균성 뇌수막염 환자 696명의 대상으로 하였고, *S. pneumoniae* 뇌수막염의 사망률이(30%)이 *N. meningitidis* 뇌수막염의 사망률(7%)에 비해 의미 있게 증가된 결과를 확인 하였다.⁶

2) 신경학적 합병증(Neurologic complications)

세균성 뇌수막염 환자에게 치료 후 신경학적 합병증이 남는 경우는 드물지 않다. 493명의 사회집단감염 성인 세균성 뇌수막염 환자를 검토한 결과 28%에서 한가지 이상의 신경학적 합병증이 확인되었다.⁵ 의식장애, 뇌압의 상승과 뇌 부종, 발작, 뇌신경마비 혹은 편측 위약감, 뇌혈관 장애, 청력소실, 인지기능장애 등이 확인된 신경학적 합병증이다.

결론

본 강의를 통해 세균성 뇌수막염이 의심되는 임상증상과 진단, 초기 치료 원칙 및 예후를 간단하게 정리하였다. 비교적 임상에서 경험하기 어려운 질환이고 치료 실패 가능성도

높아 초기에 적절한 진단과 빠른 치료 결정을 위한 기본적인 지식은 숙지해야 하겠다. 특히, 환자 증상이 전형적이지 않거나 권유되지 않는 상황에서 뇌 영상 촬영을 기다리느라 진단이 늦어지고 초기 치료가 지연되는 일은 피하고, 빠른 항생제 투여가 예후 결정에 중요한 인자임을 기억하는 것이 중요하다. 또한, 경험적 항생제의 조합과 중추신경계감염 시 사용되는 항생제의 용량에 대한 지식도 진료 시 필요할 것으로 생각한다.

References

1. Thigpen MC, et al. Bacterial Meningitis in the United States, 1998-2007. *NEJM* 2011;364:2016-25.
2. De Gans J, van de Beek D, European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *NEJM* 2002;347:1549-55.
3. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med* 1998;129:862-869.
4. Domingo P, Mancebo J, Blanch L, et al. Fever in adult patients with acute bacterial meningitis. *J Infect Dis* 1988; 158:496-502.
5. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *NEJM* 1993;328:21-29.
6. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *NEJM* 2004;351:1849-55.
7. Choi C. Bacterial meningitis in aging adults. *Clin Infect Dis* 2001;33:1380-88.
8. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? *JAMA* 1999;282:175-183.
9. Zoons E, Weisfelt M, de Gans J, et al. Seizures in adults with bacterial meningitis. *Neurology* 2008;70:2109-15.
10. Schut ES, Lucas MJ, Brouwer MC, et al. Cerebral infarction in adults with bacterial meningitis. *Neurocrit Care* 2012; 16:421-428.
11. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine* 1998;77:313-320.
12. Heckenberg SG, de Gans J, Brouwer MC, et al. Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study. *Medicine* 2008;87:185-192.
13. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, de Gans J. Arthritis in adults with community-acquired bacterial meningitis: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2006;6:64-72.
14. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35:46-55.
15. Uchihara T, Tsukagoshi H. Jolt accentuation of headache: the most sensitive sign of CSF pleocytosis. *Headache* 1991;31:167-173.
16. Nakao JH, Jafri FN, Shah K, Newman DH. Jolt accentuation of headache and other clinical signs: poor predictors of meningitis in adults. *Am J Emerg Med* 2014;32:24-31.
17. Tamune H, Takeya H, Suzuki W, et al. Absence of jolt accentuation of headache cannot accurately rule out meningitis in adults. *Am J Emerg Med* 2013;31:1601-10.
18. Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:579-583.
19. Komelisse RF, Westerbeek CM, Spoor AB, et al. Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis* 1995;21:1390-1398.
20. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, et al. Hyponatraemia in adults with community-acquired bacterial meningitis. *QJM* 2007;100:37-45.
21. Geiseler PJ, Nelson KE, Levin S, et al. Community-acquired purulent meningitis: a review of 1,316 cases during the antibiotic era, 1954-1976. *Rev Infect Dis* 1980; 2:725-731.
22. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *NEJM* 2001;345:1727-1732.
23. Gopal AK, Whitehouse JD, Simel DL, Corey GR. Cranial computed tomography before lumbar puncture: a prospective clinical evaluation. *Arch Intern Med* 1999;159:2681-2687.
24. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-1271.
25. Spanos A, Harrell FE Jr, Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA* 1989;262:2700-2707.
26. Huy NT, Thao NT, Diep DT, et al. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care* 2010;14:240-248.
27. Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. *J Infect* 2011;62:255-261.
28. Tzanakaki G, Tsopanomialou M, Kesanopoulos K, et al. Simultaneous single-tube PCR assay for the detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:386-391.
29. Lepur D, Barsić B. Community-acquired bacterial meningitis in adults: antibiotic timing in disease course and outcome.

- Infection* 2007;35:225-231.
30. Proulx N, Fréchette D, Toye B, et al. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM* 2005;98:291-297.
31. Peltola H, Anttila M, Renkonen OV. Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. *Lancet* 1989;333:1281-7.
32. Marks WA, Stutman HR, Marks MI, Abramson JS, Ayoub EM, Chartrand SA, et al. Cefuroxime versus ampicillin plus chloramphenicol in childhood bacterial meningitis: a multicenter randomized controlled trial. *J Pediatr* 1986; 109:123-30.
34. Harder E, Møller K, Skinhøj P. Enterobacteriaceae meningitis in adults: a review of 20 consecutive cases 1977-97. *Scand J Infect Dis* 1999;31:287-91.