

생후 43일 영아에서 발생한 A군 β 용혈성 연구균에 의한 뇌수막염 1례

조상민 · 박소영 · 이수영 · 최상림 · 정대철 · 정승연 · 강진한

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

= Abstract =

Group A Streptococcal Meningitis Occurring in a Healthy 43-day-old Infant

Sang Min Cho, M.D., So Young Park, M.D., Soo Young Lee, M.D.
Sang Rhim Choi, M.D., Dae Chul Jeong, M.D.
Seung Yun Chung, M.D. and Jin Han Kang, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Group A Streptococcus(GAS) is one of the most common cause of pediatric infection. Although known invasive GAS infections such as, meningitis, pneumonia and osteomyelitis are rare, there has been an increasing incidence of invasive GAS infections recently. Invasive GAS infections, including GAS meningitis can be easily treated if diagnosed early. However, delayed diagnosis and treatment may be fatal. We experienced one case of GAS meningitis. Although a few cases of GAS meningitis have been reported worldwide, it seems to be the first report from Korea.

Key Words : Invasive group A streptococcus infections, Bacterial meningitis, Infant

서 론

연구균은 영유아 및 소아기에 발생하는 흔한 세균감염의 원인 중 하나이다. A군 β 용혈성 연구균은 15~20%의 정상 소아에서 비인두부위에 집락화되어 있으며 영아기에는 모체 내 항체의 태반 전달과 비인두부위에 연구균에 대한 수용체의 결여로 연구균의 감염의 빈도가 낮다. 연구균에 의한 피부감염은 6세 이하, 인두염은 5~15세에 흔하다. 3세 미만에는 연구균 감염이 흔하지 않고, 일어나는 경우에도 상기도 감염, 중이염의 형태로 나타난다.

A군 β 용혈성 연구균은 주로 호흡기, 피부 및

연조직 감염과 혈류 감염이 흔하며, 뇌수막염은 드물어 모든 뇌수막염의 1% 미만을 차지한다. 1980년대 중반 이후로 A군 β 용혈성 연구균에 의한 균혈증과 뇌수막염, 폐렴, 골수염과 같은 침습성 감염의 빈도가 증가하는 추세이다.

현재 A군 β 용혈성 연구균에 의한 뇌수막염의 발생은 성인보다 신생아 및 소아에서는 매우 드문 경우로, 저자들은 건강하던 생후 43일된 남아에서 발생한 A군 β 용혈성 연구균에 의한 뇌수막염 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 박○○, 43일, 남아

주 소 : 하루 동안의 발열과 약 10분간 지속된 경련

과거력 및 가족력 : 특이소견 없음.

출생력 : 출생시 재태 기간 40주, 체중 3.58 kg의 제왕 절개 분만아로 출생하였고 BCG와 B형 간염 예방접종 시행하였으며, 형제는 없었다.

현병력 : 평소 건강히 지내던 환아로 내원 전날 저녁부터 38℃까지의 간헐적일 발열이 있으면서 내원 당일 약 10분간 지속되는 양측 안구의 위측편 위 동반한 경련이 있었고 활동력이 현저히 감소되어 본원 응급실에 내원하였다.

진찰 소견 및 신경학적 소견 : 입원 당시 체중은 5.6 kg(90~97 백분위수), 두위는 39 cm(25~50 백분위수), 신장은 56 cm(10~25 백분위수)이었고, 발육과 영양 상태는 양호하였다. 응급실 내원시 급성 병색을 띠고 있었고, 활력 징후는 체온 38.3℃, 호흡수는 36회/분, 맥박수 156회/분, 혈압은 70/40 mmHg이었다. 두부 및 경부 검사에서 대천문 약간 팽윤되어 있었다. 흉부와 복부 진찰소견은 정상이었고 피부에서도 발진이나 특이소견은 없었다. 신경학적 검사에서 의식 상태는 명료하였으며, 동공 대광반사, 안구 운동, 구역 반사 등은 정상이었고, 심부진반사의 증가는 무릎에서 보이고 있었고 병적 반사는 없었으며 모로 반사는 생리적이었고 대칭적이었다.

검사 소견 : 일반 혈액검사에서 혈색소 9.6 g/dL, 헤마토크리트 29.3%, 백혈구 3,900/mm³(호중구 54.9%, 림프구 33.7%, 단핵구 11%), 혈소판 502,000/mm³, C-반응단백 162 mg/L(정상 5 mg/L 이하)이었다. 혈액 화학 검사, 혈액 응고검사, 동맥혈 가스검사, 소변검사는 정상범주이었다. 혈액, 소변과 대변 배양검사는 모두 음성이었다.

뇌 척수액 검사 소견 : 백혈구 15,300개/μL(호중구 88%, 림프구 12%), 적혈구 150개/μL(100% fresh form), 당 19 mg/dL, 단백 301 mg/dL이었다. B군 연구균과 대장균을 포함한 라텍스 응집반응 검사는 음성이었고, 그람염색, 항산균 염색, 먹물 경검법(India ink method) 모두 음성이었다. 입원 당시 시행한 뇌척수액 배양 검사에서 A군 β 용혈성 연구균이 분리 동정되었다(Table 1).

흉부 방사선 소견 : 특이소견 없음.

뇌 자기공명영상 소견 : 양측 대뇌반구에 뇌막조영 증강이 관찰되었고 축농 소견과 비정상적인 종괴는 없었다(Fig. 1).

뇌파 소견 : 이상소견 없음.

치료 및 경과 : 입원 당시 원인균에 대한 정확한 검사 소견은 없었으나 임상경과 및 뇌척수액 검사 소견을 토대로 세균성 뇌수막염 진단 하에 cefotaxime, ampicillin, amikacin의 항생제 병합요법을 실시하였고 입원 4일째부터 발열은 소실되었으며

Table 1. The Result of Antibiotic Susceptibility Test Against Isolated Organism(Group A β-hemolytic Streptococcus) from the Case

Group A β-hemolytic streptococcus	
Susceptibility test(disk method)	
Ampicillin	S(<0.12)
Chloramphenicol	S(4)
Clindamycin	R(>8)
Erythromycin	R(4)
Gentamycin	S(<1)
Imipenem	S(<32)
Nitrofuration	S(<0.03)
Teicoplanin	S(<4)
Tetracycline	R(>16)
Vancomycin	S(<0.5)

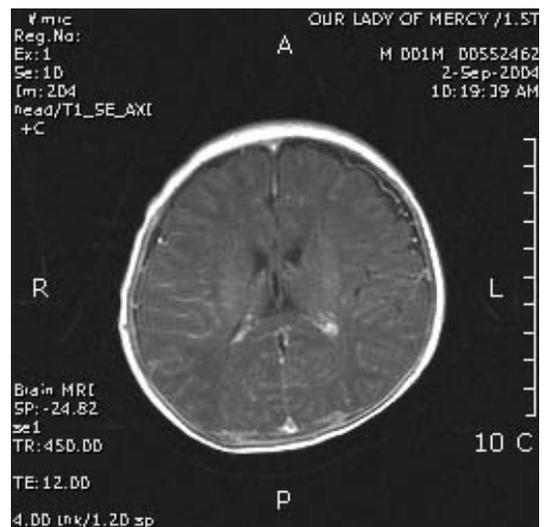


Fig. 1. Brain MRI shows meningeal enhancement on bilateral cerebral hemisphere. There is no abnormal mass and empyema.

활동성과 전신상태는 호전되었다. 입원 5일째에 손발 까막거리는 양상으로 약 10초간 지속되는 경련을 세 번 보였으나 그 후 추가적인 경련 없었다. 입원 16일째 추적 뇌척수액 검사에서는 백혈구 70개/ μ L(다핵구 35%, 단핵구 65%), 적혈구 12개/ μ L, 당 41 mg/dL, 단백 97.7 mg/dL로 호전된 양상이었고 라텍스 응집반응, 그람염색, 항산균 염색, 먹물경검법도 모두 음성이었다. 입원 당시 시행한 뇌척수액 배양 검사에서 분리 동정된 A군 β 용혈성 연구균은 두 번째에서 네 번째까지의 뇌척수액 연속 배양검사서 모두 음성이었다. 청력검사서 좌측 감각신경성 난청이 있었으나 시각 유발전위 검사에서는 정상소견이었다. 환아는 입원 21일째 퇴원하였고 퇴원 20일 후 한차례 경련이 있었으나 그 후 추가적인 경련 없이 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

일부 국가에서 시행된 역학연구에 의하면 1980년대 중반 이후로 A군 β 용혈성 연구균에 의한 균혈증과 침습성 감염은 점차 증가하고 있으며, 또한 전 세계적으로도 그 보고가 증가되고 있는 추세로서¹⁻³⁾, 최근 연구에 의하면 A군 연구균의 침습성 감염의 연발생률은 10만명당 1.5~5.4명으로 알려져 있다²⁾. 심한 A군 연구균 감염으로는 쇼크, 급성 호흡곤란 증후군, 신부전, 괴사성 연부조직 감염과 연관된 균혈증이 있다. 그러나 연구균의 침습성 감염 질환 중 A군 β 용혈성 연구균에 의한 화농성 뇌수막염은 가장 드문 국소감염 중의 하나로서¹⁻³⁾, A군 연구균이 주로 연부조직을 침범하긴 하지만 중추신경계감염은 드물게 발생하며 전체 세균성 수막염의 0.2% 정도를 차지하며^{3, 4)}, 소수의 발표된 사례의 경우 A군 β 용혈성 연구균에 의한 뇌수막염은 다른 침습성 감염들과 같이 증가하는 것은 아닌 것으로 알려져 있다. 다른 침습성 감염이 증가하는 것과는 달리 A군 연구균 뇌수막염은 아직 드물게 보고되는 것은 A군 연구균이 뇌막에 낮은 친화력을 가지기 때문으로 설명되고 있다^{1, 2)}. 또한 유전적으로도 A군 연구균의 *speB* 유전자와 *speC* 유전자가 뇌수막염 병인에 관여하는 것으로 알려져 *speA* 유전자에 의한 일반 침습성 A군 연구균 감염

과 차이가 있다⁵⁾. 대부분의 A군 β 용혈성 연구균에 의한 뇌수막염은 내과적 또는 외과적 상황과 연관되어 나타났다. 특히, 중이염, 인두염, 두부손상과 동반되는 경우가 많은 것으로 알려져 있다⁶⁾. 모든 연령에서 감염될 수 있지만 기저질환을 가지고 있는 경우 잘 발생하며, 건강하던 사람에게 발병할 수도 있다³⁾. 국내에서도 본 환자의 보고 이전에 소아 및 신생아에서 A군 연구균 감염에 의한 뇌수막염 보고 예는 저자들은 확인할 수 없었다.

1940년대까지 A군 연구균 감염은 신생아 중증 세균성 감염의 주된 원인이었으나 항생제 사용에 따라 현저히 감소하게 되었다⁷⁾. 소아와 성인에서 A군 연구균 감염에 중증 감염이 점차 증가하는 추세에 있다고 하나 신생아에서는 A군 연구균 중증 감염의 발생은 매우 드문 것으로 알려져 있다. 신생아 A군 연구균 감염은 조기 감염과 후기 감염으로 분류된다. 조기 감염 질환 양상은 폐렴 또는 폐농양, 연조직 감염, 독성쇼크증후군으로 나타나며 빠른 진행과 높은 사망률을 보이는 특성이 있으며 모체 수직감염이 주된 원인인 것으로 알려져 있다⁸⁾. 후기 감염의 임상 양상은 뇌수막염 및 연조직 감염으로 조기 감염과 달리 발열이 높고 림프구 증가를 보이는 특성이 있으며 아직 정확한 원인은 규명되지 않았으나 소량의 A군 연구균에 의한 수직감염이나 국소감염으로 추정하고 있다. 본 환자의 경우는 임상 증상과 검사 소견 상 신생아 후기 연구균 감염에 의한 뇌수막염으로 규정지을 수 있으나 연구균과 연관된 환자의 모체에 대한 진료나 검사가 이루어지지 않아 모체감염과의 연관성은 규명할 수 없었다.

A군 연구균에 의한 뇌수막염은 뇌척수액 배양 검사에서 균을 분리 동정하여 확진할 수 있다. 뇌척수액 검사상 그람 염색은 70%인 반면 배양 검사에서는 97% 정도로 높은 것으로 알려져 있다. 혈액 배양에서 양성을 보이는 경우는 59% 정도로 알려져 있다⁹⁾. 그러나 초기단계 세균성 뇌수막염의 뇌척수액 소견인 염증세포 증가, 증가된 단백 및 감소된 당 소견이 없는 경우도 있어 조기 진단이 어려울 수 있는 특성이 있어 임상적 판단이 중요하다. 본 환자의 경우 입원 당시 시행한 뇌척수액 배양 검사에서 베타 용혈성 A군 연구균이 분리 동정

되었다.

항생제 사용이 없었던 과거에는 A군 연구군 감염에 의한 뇌수막염의 발병률은 매우 높았고 사망률도 95% 정도로 매우 높았다¹⁰⁾. 그러나 항생제의 개발과 사용에 따라 이 군에 의한 뇌수막염의 치효율은 매우 호전되었다. 특히, 다른 다제약제내성이 있는 균들과는 달리 대부분의 A군 연구군 수막염 치료에 penicillin에 감수성이 있고 효과적이다²⁾. 항생제 치료 기간은 대개 10일에서 14일 정도이고 페니실린과 베타락탐계 항생제에 잘 반응하는 것으로 알려져 있다. 그러나 A군 연구군은 폐구균과 비교할 때 세균성 수막염의 드문 원인균이므로, 세균성 뇌수막염 초기 치료는 폐구균을 고려하여 ceftriaxone과 vancomycin으로 치료하는 것이 추천된다³⁾. 특히, 신생아의 경우에는 B군 연구군 감염에 의한 뇌수막염이 흔하므로 고용량 ampicillin의 초기 사용도 고려하여야 한다. 괴사성 근막염이나 독성쇼크증후군이 동반된 경우에는 penicillin에 clindamycin을 병행하는 것이 치료에 도움을 줄 수 있는데¹¹⁾ 이는 clindamycin이 exotoxin 생성을 억제할 수 있기 때문이다. 그리고 독성쇼크증후군이 동반된 경우에는 초기에 정맥 내 면역글로불린을 투여할 경우 치료가 효과적일 수 있는데 이는 면역글로불린이 시토키인 유발 염증을 악화시켜주고 또한 독소 또는 초항원(super-antigen)을 중화시킬 수 있기 때문이다¹²⁾. 본 환자의 경우 A군 연구군이 분리 동정되기 전까지는 임상적으로 신생아 세균성 뇌수막염을 추정하여 해당 연령에서 호발하는 B군 연구군, 대장균, 리스테리아에 대하여 고용량 ampicillin, cefotaxime, amikacin을 병합하여 투여하였다. 일반적으로 폐구균에 의한 수막염의 높은 치사율에 비해, A군 연구군 수막염은 치료를 신속히 시행할 경우 치사율이 낮다. 하지만 치료가 늦어질 경우 치명적이고 소아에서는 성인에 비해 적합한 항생제 치료를 하여도 다기관장애나 신경손상이 흔히 발생하는 것으로 알려져 있다^{13, 14)}. 소아에서 발생하는 신경학적 후유증들로는 정신지체, 경련, 시각/청력 소실, 혼수, 국소적 신경학적 징후 등이다. 그 외 합병증으로는 쇼크, 급성 호흡부전, 급성신부전, 범발성 혈관내 응고부전, 내분비장애 등이다¹⁵⁾. 본 환아는 다행히도 좌측 감각신경성 난청외 신경손상은

현재까지 관찰되지 않았다. 신생아 A군 연구군 감염은 아직 신생아 B군 연구군 감염 때와 같은 산모 및 신생아에 대한 예방적 치료 지침은 없다. 그러나 소아에서 비인두에 A군 연구군을 가지고 있는 환아에게 시술을 시행하는 것이 수막염의 위험 인자가 될 수 있으므로 이런 경우 수술 전 예방적 항생제 요법을 시행하기도 한다¹⁶⁾.

요 약

저자들은 건강하던 43일된 영아에서 신경학적 후유증으로 좌측 감각신경성 난청과 경련이 발생한 A군 β 용혈성 연구군에 의한 뇌수막염 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Asnis DS, Knez T. Group A streptococcal meningitis. Arch Intern Med 1998;158:813-4.
- 2) Baraldes MA, Domingo P, Mauri A, Monmany J, Castellanos M, Pericas R, et al. Group A streptococcal meningitis in the Antibiotic Era. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:572-8.
- 3) Avinash KS, Lorry RF, Yvonne M, Daniel AF, David BL. Group A streptococcal meningitis: Report of a case and review of literature since 1976. Pediatrics Emergency Care 2001;17:430-4.
- 4) Mathur P, Arora NK, Kapil A, Das BK. *Streptococcus pyogenes* meningitis. Indian J of Pediatr 2004;71:423-6.
- 5) Sommer R, Rohner P, Garbino J, Auckenthaler R, Malinverni R, Lew D, et al. Group A beta-hemolytic streptococcus meningitis: clinical and microbiological features of nine cases. Clin Infect Dis 1999;29:929-31.
- 6) Lin HH, Liu YC, Chiou CC, Cheng DL. Group A streptococcal meningitis. J Formos Med Assoc 1996;95:802-3.
- 7) Freedman RM, Ingram DL, Gross I, Ehrenkranz RA, Warshaw JB, Baltimore RS. A half century of neonatal sepsis at Yale. Am J Dis Child 1981;135:140-4.

- 8) Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Eng J Med* 1986;314:1665.
- 9) Marshall GS, Patel CC, Buck G. meningitis caused by toxigenic group A beta-hemolytic streptococcus in a pediatric patient with AIDS. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:339-40.
- 10) Berk M. Traumatic streptococci meningitis. *Am J Med Sci* 1946;212:18-20.
- 11) Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Eng J Med* 1996; 334:240-5.
- 12) Norrby-Teglund A, Stevens DL. Novel therapies in streptococcal toxic shock syndrome : attenuation of virulence factor expression and modulation of the host response. *Curr Opin Infect Dis* 1998;11:285-91.
- 13) Murphy DJ. Group A streptococcal meningitis. *Pediatrics* 1983;71:1-5.
- 14) Gertner M, Rodriquez L, Barnett SH, Shah K. Group A beta-hemolytic streptococcus and Waterhouse-Friderichsen syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:595-6.
- 15) Greenberg D, Leibovitz E, Shimmwell ES, Yagupsky P, Dagan R. Neonatal sepsis caused by streptococcus pyogenes : resurgence of old etiology? *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:479-81.
- 16) Nigrovic LE, Kuppermann N, McAdam AJ, Malley R. Cerebrospinal latex agglutination fails to contribute to the microbiologic diagnosis of pretreated children with meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:786-8.