

열이 있는 3개월 이하의 영아에서 수막염의 예측에 대한 연구

전주 예수병원 소아청소년과
송향순 · 김은옥 · 장영택

Predictors of Meningitis in Febrile Infants Aged 3 Months or Younger

Hyang Soon Song, M.D., Eun Ok Kim, M.D., and Young Taek Jang, M.D.

Department of Pediatrics, Presbyterian Medical Center, Jeonju, Korea

Purpose : The purpose of this study was to identify useful predictors for diagnosing bacterial meningitis and performing CSF studies in febrile infants three months or younger.

Methods : Six hundred and fifty two febrile infants with a rectal temperature $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ presented from January 2003 to April 2008 and were retrospectively studied. The total white blood cell count (WBC), band count, absolute neutrophil count (ANC), quantitative C-reactive protein (CRP) and blood cultures were performed on admission. The clinical variables associated with bacterial meningitis were analyzed.

Results : In patients with bacterial meningitis, the clinical variables including CRP ($P=0.036$), band count ($P=0.037$), ANC ($P=0.036$) and age ($P=0.001$) were significantly different. The area under the receiver-operating characteristic curve was 0.969 for CRP, 0.946 for the band count, 0.765 for the ANC and 0.235 for age. A CRP cutoff point of 8 mg/dL was determined to maximize both the sensitivity and specificity (sensitivity 83%, specificity 95%, likelihood ratio 16.6). A CRP concentration of < 7 mg/dL "ruled-out" bacterial meningitis, with a likelihood ratio of 0.17, a posttest probability of $< 0.1\%$ and negative predictive value 91%. A CRP concentration greater than 9 mg/dL had a much higher likelihood ratio (20.1) than the band count (16.6) and ANC (2.2).

Conclusion : The CRP concentration was a useful laboratory test for the differential diagnosis of bacterial meningitis among febrile infants three months of age or younger. A CRP concentration of < 7 mg/dL effectively ruled out bacterial meningitis; a value ≥ 9 mg/dL increased the clinical suspicion of bacterial meningitis and the need for CSF evaluation. (Korean J Pediatr Infect Dis 2009;16:40-46)

Key Words : Fever, Bacterial meningitis, C-reactive protein

서 론

3개월 이하의 영아에게서 열이 있는 경우에, 열의 원인이 바이러스 질환에 의한 것인지, 아니면 수막염이나 요로감염, 패혈증 등 심한 세균성 질환에 의한 것인지, 증상이나 이학적 소견을 통하여 구별하기 어려운 경우가 많이 있다. 따라서 열

의 원인을 찾기 위해서 여러 가지 검사를 하게 되는데, 처음부터 모든 검사를 하기에는 여러 가지 부담이 될 수 있기 때문에, 아주 민감도가 높고, 비용이 적게 들고, 고통이 적은 검사를 선택하게 된다. 그런데 수막염은 어린 아기일수록 신경학적 증상이 잘 나타나지 않고, 뇌척수액 검사도 부작용이 생길 수 있는 침습적 방법이기 때문에, 수막염에 대한 검사를 진행해야 할지 여부를 놓고 여러 가지 고민을 하게 된다^{1, 2)}. 이에 저자들은 3개월 이하의 아이가 열을 주소로 내원하였을 때, 세균성 수막염과 관련된 인자가 무엇인지 살펴보고, 뇌척수액 검사를 반드시 시행해야 하는 경우를 알아보기 위하여 연구를 시작하였다.

접수 : 2009년 1월 23일, 수정 : 2009년 2월 2일
승인 : 2009년 2월 5일
책임저자 : 장영택, 전주 예수병원 소아청소년과
Tel : 063)230-8923, Fax : 063)230-8926
E-mail : godlove@hitel.net

대상 및 방법

2003년 1월부터 2008년 4월까지 전주예수병원에 직장 체온으로 38°C 이상의 발열을 주소로 내원한 3개월 이하의 영아 652명을 대상으로 하였다. 미숙아, 만성 질환 및 중이염, 국소적 염증 질환, 48시간 이내에 예방접종을 한 경우는 제외하였다. 발열이 있는 경우 입원 치료를 원칙으로 하였으며, 내원 당시 체온을 측정하였고, 말초 혈액에서 총백혈구수, 대호중구수, 절대호중구수, C-반응 단백질, 흉부사진, 그리고 혈액, 소변, 대변 및 뇌척수액의 배양검사를 시행하였다. 무균성 수막염은 뇌척수액 검사에서 세포수가 10/μL 이상이면서 균이 배양되지 않은 경우로 하였으며, 뇌척수액에서 세균이 배양된 경우 세균성 수막염으로 진단하였다. 소변검사 양성은 고배율 시야에서 5개 이상의 백혈구가 관찰되는 경우로 정의하였다. 요로감염은 무균 채뇨액 또는 치골상 흡인 혹은 방광 카테터 등의 방법으로 소변 검체를 받은 경우에 각각 mL 당 단일 세균이 10만개 이상, 1,000개 이상, 10,000개 이상 군집락을 형성하고 소변검사의 이상 소견이 함께 있는 경우로 하였다. 심각한 세균성 질환은 뇌척수액, 혈액, 소변, 대변 배양검사서 균이 배양된 것으로 하였다. 바이러스 감염은 뇌척수액, 혈액, 소변 및 대변 배양검사 등에서 균이 배양되지 않고, 흉부사진이 정상이며 다른 발열의 원인이 확실히 밝혀지지 않은 단순 열성 질환으로, 바이러스 감염증이 추정 또는 의심된 경우로 하였으며, 바이러스 진단에 대한 검사는 하지 못했다.

통계는 SPSS window version 11.0을 사용하였고, 연속변수는 t-test를, 범주형 변수의 비교에는 Chi-square test를 이용하였다. ROC 곡선을 이용하여 최대치의 민감도와 특이도를 보이는 차단점을 구했고, 다단계 우도비(multilevel likelihood ratio)와 사후확률(posttest probability)을 계

산하였다. 모든 통계에서 $P < 0.05$ 인 경우 통계적으로 유의한 것으로 보았다.

결 과

1. 연령 분포 및 검사율

총 652명중 1개월 이하는 199명(30.5%), 1개월에서 2개월 이하는 203명(31.2%), 2개월에서 3개월 이하는 250명(38.3%)이었다. 말초 혈액검사는 100% 실시하였으며, 혈액 배양검사는 626명(96.0%), 소변검사는 650명(99.7%), 소변 배양검사는 648명(99.3%), C-반응 단백질은 646명(99.1%), 뇌척수액 검사와 배양검사는 469명(71.9%)에게서 실시하였다(Table 1).

2. 발열의 원인

원인 질환으로는 바이러스 감염으로 추정되는 경우가 307명(47.1%)으로 가장 많았으며, 요로감염 138명(21.2%), 무균성 수막염 111명(17.0%), 모세기관지염 39명(6.0%), 비세균성 장염 25명(3.8%), 폐렴 14명(2.1%), 균혈증 7명(1.1%), 세균성 수막염 6명(0.9%), 세균성 관절염 1명(0.2%), 기타 4명(0.6%)이었다(Table 2).

3. 세균성 질환

세균성 질환은 요로감염 138명(21.2%), 세균성 수막염 6명(0.9%), 균혈증 7명(1.1%), 세균성 관절염 1명(0.2%)이었으며, 심각한 세균성 질환은 152명으로 발생률은 23.4% 이었다. 원인균은 *Escherichia coli* 113명(17.3%), *Klebsiella pneumoniae* 11명(1.7%), *Staphylococcus aureus* 7명(1.1%), *Enterococcus faecalis* 7명(1.1%), *Streptococcus agalactiae* 5

Table 1. Testing and Cultures by Patient Age

Age (month)	No.	CBC	Blood culture	UA	Urine culture	CRP	CSF study	CSF culture
0-1	199 (30.5%)	100.0%	98.9%	100.0%	99.5%	99.5%	82.4%	82.4%
1-2	203 (31.2%)	100.0%	96.5%	99.0%	98.5%	98.5%	72.4%	72.4%
2-3	250 (38.3%)	100.0%	93.2%	100.0%	100.0%	99.2%	63.2%	63.2%
Total	652 (100.0%)	100.0%	96.0%	99.7%	99.3%	99.1%	71.9%	71.9%

Abbreviations : CBC, complete blood cell count; UA, urinalysis; CRP, C-reactive protein; CSF, cerebrospinal fluid

명(0.8%), *Enterobacter aerogenes* 3명(0.4%), *Streptococcus constellatus* 2명(0.3%), *Pseudomonas aeruginosa* 2명(0.3%), *Corynebacterium species* 1명(0.2%), *Streptococcus pneumoniae* 1명(0.2%)이었다(Table 3).

4. 수막염

무균성 수막염은 111명으로 발생률은 17.0%이었으며, 세균성 수막염은 6명으로 발생률은 0.9%이었다.

Table 2. Final Diagnosis for the 652 Febrile Infants

Diagnosis	No. (%)
Viral infection	307 (47.1)
UTI	138 (21.2)
Aseptic meningitis	111 (17.0)
Bronchiolitis	39 (6.0)
Non-bacterial gastroenteritis	25 (3.8)
Pneumonia	14 (2.1)
Bacteremia	7 (1.1)
Bacterial meningitis	6 (0.9)
Septic arthritis	1 (0.2)
Others	4 (0.6)

Abbreviation : UTI, urinary tract infection

Table 3. Causes of Bacterial Disease

Disease	No.(%)
UTI	138 (21.2)
<i>Escherichia coli</i>	108 (16.6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (1.5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	7 (1.1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (0.8)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5 (0.8)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3 (0.4)
Bacterial meningitis	6 (0.9)
<i>Escherichia coli</i>	2 (0.3)
<i>Streptococcus constellatus</i>	2 (0.3)
<i>Corynebacterium species</i>	1 (0.2)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (0.2)
Bacteremia	7 (1.1)
<i>Escherichia coli</i>	3 (0.4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (0.3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (0.2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (0.2)
Pyogenic arthritis	1 (0.2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (0.2)
Total	152 (23.4)

Abbreviation : UTI, urinary tract infection

5. 수막염 질환과 관련인자

수막염과 연령, 발열정도, 백혈구수, 대호중구수, 절대호중구수, C-반응 단백은 *P* value가 각각 0.075, 0.990, 0.892, 0.364, 0.101, 0.603으로 모두 통계학적으로 의의는 없었다(Table 4).

6. 세균성 수막염의 예측인자와 C-반응 단백질의 다단계 우도비

세균성 수막염과 관련된 인자로는 C-반응 단백, 대호중구수, 절대호중구수, 연령의 *P* value가 각각 0.036, 0.037, 0.036, 0.001로 모두 통계학적인 의의가 있었다(Table 5).

세균성 수막염에서 C-반응 단백, 대호중구수, 절대호중구수, 연령의 곡선하면적(area under the curve, AUC)은

Table 4. Characteristics of Children with and without Meningitis

Characteristic	Patient with meningitis (N=117)	Patient without meningitis (N=535)	<i>P</i> value
Age (day)	41	49	0.075
Fever (°C)	38.6	38.6	0.990
WBC (mm ³)	11,002	11,073	0.892
Band count (mm ³)	966	824	0.364
ANC (mm ³)	4,489	5,089	0.101
CRP (mg/dL)	2.04	2.23	0.603

Abbreviations : WBC, white blood cell count; ANC, absolute neutrophil count; CRP, C-reactive protein

Table 5. Characteristics of Children with and without Bacterial Meningitis

Characteristic	Patient with bacterial meningitis (N=6)	Patient without bacterial meningitis (N=646)	<i>P</i> value
Age (day)	13	48	0.001
Fever (°C)	38.9	38.6	0.124
WBC (mm ³)	17,800	10,997	0.160
Band count (mm ³)	4,629	796	0.037
ANC (mm ³)	10,169	4,931	0.036
CRP (mg/dL)	17.46	2.05	0.036

Abbreviations : WBC, white blood cell count; ANC : absolute neutrophil count; CRP, C-reactive protein

Table 6. Predictors of Bacterial Meningitis

	Cutoff point	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Likelihood ratio (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
Band count (/mm ³)	2,500	83 (48.2, 95.0)	95 (78.3, 96.5)	16.6 (8.8, 26.7)	17 (9.1, 24.3)	99 (83.5, 99.5)
ANC (/mm ³)	5,100	83 (48.2, 95.0)	62 (33.6, 81.5)	2.2 (1.2, 3.3)	12 (6.7, 18.0)	99 (83.5, 99.5)
CRP (mg/dL)	8	83 (48.2, 95.0)	96 (78.3, 96.5)	16.6 (8.8, 26.7)	21 (12.5, 31.1)	99 (83.5, 99.5)
Age (day)	15	50 (27.7, 70.5)	17 (9.4, 24.1)	0.61 (0.34, 0.91)	3 (1.6, 4.7)	98 (83.0, 99.5)

Abbreviations : PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; ANC, absolute neutrophil count; CRP, C-reactive protein

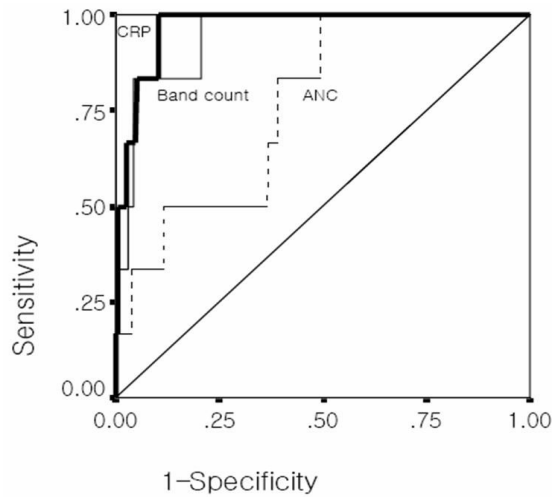


Fig. 1. ROC for variables associated with bacterial meningitis. Area under the curve for CRP 0.969; for band count 0.946; for the ANC 0.765.

0.969, 0.946, 0.765, 0.235이었다(Fig. 1). C-반응 단백질의 민감도, 특이도 및 차단점은 각각 83%, 96%, 8 mg/dL이었으며, 대호중구수는 각각 83%, 95%, 2,500/mm³, 절대호중구수는 각각 83%, 62%, 5,100/mm³, 연령은 각각 50%, 17%, 15일이었다(Table 6). 원인균은 *Escherichia coli* 2명, *Streptococcus constellatus* 2명, *Corynebacterium species* 1명, *Streptococcus pneumoniae* 1명이었다(Table 3).

세균성 수막염에서 C-반응 단백질이 7 mg/dL 미만에서는 우도가 0.17이고, 사후확률은 0.1%, 음성예측도가 91%이었으며, C-반응 단백질이 9 mg/dL 이상인 경우는 우도 20.1, 사후확률은 19%로서, 대호중구수의 우도 16.6, 절대호중구수의 우도 2.2, 연령의 우도 0.61보다 높았다(Table 6, 7).

고 찰

Table 7. Multilevel Likelihood Ratios for CRP Concentration in the Differential Diagnosis of Bacterial Meningitis

CRP concentration (mg/dL)	Likelihood ratio (95% CI)	Posttest probability of bacterial meningitis
<7	0.17 (0.04, 0.64)	0.1%
7-9	4.15 (1.32, 17.25)	3.9%
>9	20.1 (4.71, 76.5)	19.0%

Abbreviation : CRP, C-reactive protein

3개월 이하의 아기들이 발열이 있어 병원을 방문하였을 때 대부분 임상증상은 비특이적이고 국소 감염증의 증상이 없어 열의 원인을 찾기가 상당히 어렵다. 이 연령층에서는 심한 세균성 감염증의 빈도가 높기 때문에, 28일 이하의 신생아인 경우는 일반적으로 입원을 시킨 후 뇌척수액 검사를 포함하여 혈액 및 소변 배양검사 등을 반드시 실시하도록 하고 있으며, 2개월 이하의 영아도 대부분의 병원에서 입원을 시킨 후 혈액과 소변을 포함하여 뇌척수액 배양검사를 하도록 권고하고 있다^{2, 3)}. 특히 첫 3개월까지는 중추신경계 증상이 뚜렷하게 나타나지 않기 때문에, 수막염에 의한 전형적인 증상이나 소견이 없다고 하여도, 열, 기면, 보챔 등이 있을 때 뇌척수액 검사를 하는 경우가 많다. 그러나 뇌척수액 검사는 침습적 검사 방법으로 보호자들의 거부감이 아주 심하며, 감염, 척수의 유표피종(epidermoid tumor), 뇌간 탈출, 골수 세포에서 뇌척수액으로 오염 등의 부작용이 나타날 수 있기 때문에²⁾, 보호자나 의사 모두 뇌척수액 검사에 대한 부담을 가지게 된다. 그렇다고 뇌척수액 검사 없이 항생제를 투여하는 것은 세균성 수막염의 부분치료가 될 수 있어서, 나중에 뇌척수액 검사를 하게 되면 판독하는데 여러 가지 혼동을 가져올 수 있다⁴⁾.

일반적으로 3개월 이하의 영아에게 발열이 있는 경우에 심한 세균성 질환의 발생률은, 7-18%로 보고되고 있는데²⁾, 본 연구에서는 652명중 심각한 세균성 질환은 152명인 23.4%로 조금 높게 나타났다. 이는 요로감염이 138명으로 전체 세균성 질환의 21.2%를 차지하였는데, 요로감염 중에서 일반소변검사가 정상인데 소변 배양검사에서 양성인 경우가 7.6%로 나타났다, 채뇨백으로 채취한 소변 검사율이 43.4%로 나타나, 무증상 세균뇨와 일부 오염균이 포함되었을 것으로 판단된다.

3개월 이하의 영아에게 열이 있을 때, 처음부터 패혈증이나 수막염 등에 대한 전문적인 검사를 하는 경우도 있지만, 고위험군과 저위험군을 분류하여, 저위험군은 외래 진료실에서 추적관찰을 하면서 경험적인 항생제를 사용하기도 한다^{1, 2)}. Bachur 등¹⁾은 소변검사가 양성, 말초 혈액 백혈구가 20,000/mm³ 이상 또는 4,100/mm³ 미만, 체온이 39.6°C 이상, 연령이 13일 미만을 고위험군으로 분류하여, 뇌척수액 검사를 포함한 패혈증 검사가 필요하다고 하였으며, Brik 등²⁾은 말초혈액 백혈구가 5,000-10,000/mm³, 소변에서 백혈구수가 10/HPF 이하, 흉부사진이 정상, 관찰 점수표(Yale scale)가 10점 이하, 이학적 검사에서 세균감염 증거가 없는 경우를 저위험군으로 하여, 중추신경계 감염에 대한 특별한 증상이 없으면 신생아를 제외하고 뇌척수액 검사를 할 필요가 없다고 하였고, Dagan 등^{5, 6)}은 연조직이나 골 감염, 급성 중이염이 없으며, 소변검사가 정상, 대변에서 백혈구수가 25/HPF 이하, 말초혈액 백혈구가 5,000-10,000/mm³, 대호중구수 1500/mm³ 이하인 경우를 저위험군으로 분류하여 뇌척수액 검사를 할 필요가 없다고 하였다.

그러나 고위험군과 저위험군을 분류하는 방법이 아주 다양하고, 대상의 연령, 발열의 기준, 검사실 소견의 선택 및 기준, 치료의 방침 등이 달라서 논란이 되기도 한다^{1, 7)}.

세균성 수막염은 신생아에서는 0.02-1%, 3개월 이하의 발열이 있는 경우 0.0-1.2%로 보고되고 있는데⁸⁾, 우리나라에서도 Hib (*Hemophilus influenzae* type b) 백신과 폐구균 백신이 도입되면서 전체적인 세균성 수막염이 감소하였으며⁹⁾, Hib 질환의 역학 연구에서는 10만명당 4-5명 내외의 수막염 발생빈도가 보고되었다¹⁰⁾. 무균성 수막염은 어린 영아에서 급성 합병증으로 경련, 뇌압증상, 혼수 등이 나타날 수 있으며,

장기적인 합병증으로 신경근육, 학습, 청력, 언어발달 장애도 있는 것으로 보고되고 있기 때문에, 빠른 진단과 치료 및 향후 추적관찰을 필요로 하며^{9, 11, 12)}, 처음 뇌척수액 검사 소견으로 세균성 여부를 구분하기 어려운 경우도 있어서, 뇌척수액 배양검사로 확인할 때까지 항생제를 투여하기도 한다⁸⁾.

혈청 C-반응 단백질은 세균성 질환의 예측인자로 연구되어 왔는데, 열이 있는 소아에서 C-반응 단백질은 말초 백혈구수나 절대호중구수보다 세균성 수막염을 포함한 심각한 세균성 질환을 진단하는데 민감하고 특이도가 높은 검사로 알려져 있으며^{13, 14)}, 세균성 수막염을 진단하는데도 유용하게 이용하고 있다. 혈청 C-반응 단백질이 5 mg/dL 미만인 경우 심각한 질환을 배제할 수 있었고, 7 mg/dL 이상일 때 더 관련이 있다고 하였다¹⁴⁾. 그러나 한번 측정된 것보다 여러 번 측정하는 것이 중요하고, 처음 측정한 결과치가 매우 높을 때 중요하며¹⁵⁾, C-반응 단백질은 열의 발생기간과 관계가 있기 때문에, 열이 12시간 이상 지속된 경우에 세균성 감염을 감별하는데 의의가 있다고 하였다⁷⁾. 또한 무균성 수막염에서는 대부분 음성이거나 약 양성을 보이므로, 뇌척수액내 백혈구수가 적게 나온 경우의 세균성 수막염 진단에 유용하게 사용될 수 있다¹⁶⁾.

본 연구에서는 심각한 세균성 수막염과 관련된 것으로 연령이나 발열 정도는 의의가 없었으며, 말초혈액 백혈구수, 대호중구수, 절대호중구수, C-반응 단백질에서 P value가 각각 0.001, 0.015, 0.001, 0.001로 통계학적으로 의의가 있었다. 본 병원에서는 3개월 이하의 아이가 발열이 있는 경우에 입원해서 검사 및 치료를 하는 것을 원칙으로 하기 때문에, 상기 검사를 진행하는 데는 큰 어려움이 없었다. 그러나 수막염을 진단하기 위해서는 뇌척수액 천자를 해야 하는데, 보호자들이 뇌척수액 천자에 대한 거부감이 많아서 검사를 할 때 어려움을 느끼게 된다. 본 연구에서는 뇌척수액 검사를 모두 하는 것을 원칙으로 하였으나, 보호자가 거부하는 경우에는 검사를 진행할 수 없어서, 총 652명 중 469명에서 뇌척수액 검사를 실시하여 71.9% 검사율을 보였다. 이중 무균성 수막염은 111명으로 17.0%이었으며, 세균성 수막염은 6명으로 0.9%이었다.

수막염과 관련된 인자로는 어느 것도 통계학적으로 의의가 있는 것은 없었다. 따라서 단순히 수막염을 진단하기 위해서 여러 가지 관련된 인자를 살펴보고 뇌척수액 검사를 판단하는

것은 의미가 없는 것으로 나타났다.

그러나 세균성 수막염은 C-반응 단백, 대호중구수, 절대호중구수, 연령의 *P* value가 각각 0.036, 0.037, 0.036, 0.001로 통계학적인 의의가 있었다(Table 5). 그러나 ROC 곡선에서 C-반응 단백, 대호중구수, 절대호중구수, 연령의 곡선하 면적(AUC)은 0.969, 0.946, 0.765, 0.235이었다(Fig. 1). C-반응 단백의 민감도, 특이도 및 차단점은 각각 83%, 96%, 8 mg/dL이었으며, 대호중구수는 각각 83%, 95%, 2,500/mm³, 절대호중구수는 각각 83%, 62%, 5,100/mm³, 연령은 각각 50%, 17%, 15일이었다(Table 6). 본 연구에서 연령은 *t*-test상 *P* value가 0.001로 통계학적인 의의가 있었으나 세균성 수막염으로 진단된 환자의 수가 적어 ROC 곡선상에서의 진단력은 없는 것으로 나타났다. 따라서 세균성 수막염을 예측하는데 관련된 인자로는 대호중구수, 절대호중구수, C-반응 단백으로 판단되었다.

특히 혈청 C-반응 단백은 세균성 수막염을 예측하는데 8 mg/dL에서 감수성과 특이성이 높았으나, 임상적으로 적용할 때는 과잉치료와 과소치료 사이에서 임상적인 상황을 고려해서 수치를 선택해야 하는데, C-반응 단백이 7 mg/dL 미만에서는 우도가 0.17, 사후확률은 0.1%이며, 음성예측도가 91% 이어서 세균성 수막염을 배제하는데 도움이 되었다. 그러나 C-반응 단백의 농도가 5 mg/dL 미만인 경우에 심각한 세균성 질환을 배제할 수 있었다는 보고도 있다¹⁴⁾. C-반응 단백이 9 mg/dL 이상에서는 우도가 20.1로 대호중구수의 16.6, 절대호중구수의 2.2 보다 높아서, 세균성 수막염을 예측하는데 가장 유용한 것으로 판단되었다. 그러나 C-반응 단백, 백혈구수, 적혈구 침강속도 등 어느 검사실 소견도 단독으로는 세균성 수막염 등 심각한 세균성 질환을 배제하는데 유용한 것은 없다는 보고도 있기 때문에, 여러 인자를 종합적으로 고려해야 할 것으로 사료된다¹⁷⁾.

본 연구에서 세균성 수막염을 의심하는 고 위험 인자로 C-반응 단백이 9 mg/dL 이상, 대호중구수 2,500/mm³ 이상, 절대호중구수 5,100/mm³ 이상이 있는데, 실제 세균성 수막염으로 판명된 환자 중에서 C-반응 단백이 7 mg/dL 미만(6.85 mg/dL)인 경우는 1명 있었으나 나머지 인자가 모두 세균성 수막염의 고위험인자에 속해 있었으며, 절대호중구수는

5,100/mm³ 미만(4,424/mm³)이 1명 있었고, 대호중구수는 2,500/mm³ 미만(1,218/mm³)이 1명 있었으나, 다른 인자가 세균성 수막염의 고위험 인자에 해당되어 세균성 수막염을 모두 진단할 수 있었다. 처음 뇌척수액 검사를 실시하지 않은 환자 중에서 C-반응 단백이 9 mg/dL 이상인 환아는 없었으며, 대호중구수가 2,500/mm³ 이상인 환아가 11명, 절대호중구수가 5,100/mm³ 이상인 환아가 23명 있었고, 이중 요로감염 25명, 비세균성 장염 4명, 균혈증 2명, 폐렴 2명, 기타 1명이었으며 모두 부작용이나 합병증 없이 치료되었다.

따라서 3개월 이하의 영아에게 열이 있는 경우, 세균성 수막염을 진단하기 위하여 여러 임상적인 증상과 함께 대호중구수와 절대호중구수, C-반응 단백을 고려해야 하며, 특히 혈청 C-반응 단백이 9 mg/dL 이상인 경우에는 뇌척수액 검사를 적극적으로 고려해 보아야 할 것으로 생각된다. 그러나 C-반응 단백의 농도가 세균 감염 종류에 따라 다를 수 있고, 발열이 12시간 이상 지속된 경우에만 백혈구수, 절대호중구수 보다 C-반응 단백이 더 좋다는 보고가 있기 때문에⁷⁾, 향후 발열의 시간 및 세균 질환 등을 포함한 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료되었다.

요 약

목적: 3개월 이하의 열이 있는 영아에서 세균성 수막염의 진단에 도움이 되는 유용한 예측인자를 알아보고자 연구를 시작하였다.

방법: 2003년 1월부터 2008년 4월까지 전주예수병원에 직장 체온으로 38°C 이상의 발열을 주소로 내원한 3개월 이하의 영아 652명을 대상으로, 내원 당시 체온, 말초 혈액에서 총 백혈구수, 대호중구수, 절대호중구수, C-반응 단백, 혈액 배양검사를 하였고, 세균성 수막염과 연관있는 인자를 분석하였다.

결과: 세균성 수막염과 관련된 인자로는 C-반응 단백, 대호중구수, 절대호중구수, 연령의 *P* value가 각각 0.036, 0.037, 0.036, 0.001로 모두 통계학적인 의의가 있었다. C-반응 단백, 대호중구수, 절대호중구수, 연령의 곡선하 면적은 각각 0.969, 0.946, 0.765, 0.235이었으며, C-반응 단백의

민감도, 특이도 및 차단점은 각각 83%, 96%, 8 mg/dL, 대호중구수는 각각 83%, 95%, 2,500/mm³, 절대호중구수는 각각 83%, 62%, 5,100/mm³이었다. C-반응 단백질이 7 mg/dL 미만에서는 우도가 0.17이고, 사후확률은 0.1%, 음성예측도가 91% 이어서 세균성 수막염을 배제할 수 있었으며, C-반응 단백질이 9 mg/dL 이상인 경우 우도는 20.1로, 대호중구수의 16.6, 절대호중구수의 2.18, 연령의 0.61보다 높아서, 혈청 C-반응 단백질이 세균성 수막염을 예측하는데 가장 유용한 것으로 판단되었다.

결론: 3개월 이하의 영아가 발열이 있는 경우 C-반응 단백질, 대호중구수, 절대호중구수가 높은 경우에는 세균성 수막염과 관련이 더 많았으며, 특히 혈청 C-반응 단백질이 가장 유용한 인자로, 7 mg/dL 미만인 경우는 세균성 수막염을 배제하는데 도움이 되었고, 9 mg/dL 이상인 경우에는 세균성 수막염의 강한 예측인자가 되어 뇌척수액 검사를 적극적으로 고려해야 할 것으로 사료되었다.

References

- 1) Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics* 2001;108:311-6.
- 2) Brik R, Hamissah R, Shehada N, Berant M. Evaluation of febrile infants under 3 months of age: is routine lumbar puncture warranted? *Isr J Med Sci* 1997;33:93-7.
- 3) Mintegui Raso S, Benito Fernandez J, Sanchez Echaniz J, Rubio Fernandez G, Vazquez Ronco MA, Navarro de Prado MM, et al. Lumbar puncture in a pediatric emergency department: something more than a diagnostic technic. *An Esp Pediatr* 1999;50:25-8.
- 4) Meehan WP, Bachur RG. Predictors of cerebrospinal fluid pleocytosis in febrile infants aged 0 to 90 days. *Pediatr Emerg Care* 2008;24:287-93.
- 5) Dagan R, Powell KR, Hall CB, Menegus MA. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr* 1985;107:855-60.
- 6) Dagan R, Sofer S, Phillip M, Shachak E. Ambulatory care of febrile infants younger than 2 months of age classified as being at low risk for having serious bacterial infections. *J Pediatr* 1988;112:355-60.
- 7) Baker MD, Avner JR, Bell LM. Failure of infant observation scales in detecting serious illness in febrile, 4- to 8-week-old infants. *Pediatrics* 1990;85:1040-3.
- 8) Norris CM, Danis PG, Gardner TD. Aseptic meningitis in the newborn and young infant. *Am Fam Physician* 1999;59:2761-70.
- 9) Jeon YS, Lee SY, Mok HR, Lee JH, Kim JH, Hur JK, et al. The causative organisms of neonatal and pediatric bacterial meningitis in Korea (2000-2005). *Korean J Pediatr Infect Dis* 2006;13:130-6.
- 10) Kim JS, Jang YT, Kim JD, Park TH, Park JM, Kilgore PE, et al. Incidence of Haemophilus influenzae type b and other invasive diseases in South Korean children. *Vaccine* 2004;22:3952-62.
- 11) Rorabaugh ML, Berlin LE, Heldrich F, Roberts K, Rosenberg LA, Doran T, et al. Aseptic meningitis in infants younger than 2 years of age: acute illness and neurologic complications. *Pediatrics* 1993;92:206-11.
- 12) Baker RC, Kummer AW, Schultz JR, Ho M, Gonzalez del Rey J. Neurodevelopmental outcome of infants with viral meningitis in the first three months of life. *Clin Pediatr* 1996;35:295-301.
- 13) Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 2001;108:1275-9.
- 14) Diculencu D, Miftode E, Turcu T, Buiuc D. The value of C-reactive protein for the differentiation of bacterial meningitis from viral meningitis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 1995;99:144-50.
- 15) Maheshwari N. How useful is C-reactive protein in detecting occult bacterial infection in young children with fever without apparent focus? *Arch Dis Child* 2006;91:533-5.
- 16) The Korean Child Neurology Society. *Pediatric neurology*. 1st ed. Seoul : Koonja, 2007;331-2.
- 17) Cuello Garca CA, Tamez Gmez L, Valdez Ceballos. Total white blood cell count, erythrocytation rate and C-reactive protein for the detection of serious bacterial infections in 0- to 90-day-old infants with fever without a source. *An Pediatr (Barc)* 2008;68:103-9.