

## 소아의 세균성 수막염

오지은 · 장지연 · 권영세 · 김순기 · 손병관 · 홍영진

인하대학교 의과대학 소아과학교실

= Abstract =

### Bacterial Meningitis in Children in One Tertiary Hospital

Ji Eun Oh, M.D., Ji Yeon Chang, M.D., Young Se Kwon, M.D.  
Soon Ki Kim, M.D., Byong Kwan Son, M.D. and Young Jin Hong, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

**Purpose :** We performed a retrospective study on bacterial meningitis in children, pertaining to the causative organisms, bacterial resistance to antibiotics and the effect of recent introduction of *Haemophilus influenzae* type b(Hib) vaccine.

**Methods :** We analysed the forty-three cases of bacterial meningitis which had been treated at the Inha University Hospital from June 1996 to June 2003.

**Results :** Nineteen cases(44.2%) of them were infants younger than 2 months of age, and 29 cases(67.5%) younger than 1 year of age. The common causative organisms under 2 months of age were group B streptococcus(GBS)(47.4%), *E. coli*(21.1%), and *Klebsiella pneumoniae*(21.1%). In the age group beyond 2 months of age, *S. pneumoniae* were seen in 50%, *H. influenzae* in 16.7% and *N. meningitidis* in 16.7%. All of the five cases of Hib meningitis had not been vaccinated for Hib. There has been no Hib meningitis cases since 2001. Overall fatality rate was 4.5%, and complication occurred in 39%. Complications was significantly less frequent in patients resumed to be treated within 48 hours after onset compared to after 48 hours after onset. Penicillin resistance of *S. pneumoniae* and GBS isolated among bacterial meningitis cases was high.

**Conclusion :** Timing of treatment after the onset of the disease appeared the most important factor for prognosis of bacterial meningitis. The cases of *H. influenzae* meningitis have decreased probably due to Hib vaccination.

**Key Words :** Acute bacterial meningitis, Resistant pathogens, Hib meningitis

### 서 론

소아에서의 세균성 수막염은 최근 항생제의 급진적인 발달에도 불구하고 다른 감염성 질환에 비하여 높은 사망률과 합병증을 보이고 있어 많은 소

아 질환 중에서도 중요한 위치를 차지하고 있다. 세균성 수막염은 시대에 따라 원인균의 변화가 있어 왔는데, 특히 b형 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae* type b)는 1985년에 Hib 백신이 미국에서 인가되고 1988년에 기본접종에 포함시키기 전까지<sup>1)</sup> 여러 개발도상국과 북아메리카에서도 가장 중요하고 위험한 원인균이었다<sup>2)</sup>. 그러나 효과적인 백신의 도입으로 전 세계적으로 접종이 잘된

책임저자 : 홍영진, 인하대학교병원 소아과  
Tel : 032)890-3520, Fax : 032)885-6782  
E-mail : hongyjin@inha.ac.kr

지역에서는 Hib 수막염이 99% 이상 감소하였다<sup>3)</sup>. 그러나 일반적으로는 세균성 수막염의 원인 균주로 *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *H. influenzae* 빈도로 보고하고 있다<sup>4)</sup>. 1997년 국내 발표에서도 *S. pneumoniae*(35%)가 수막염의 가장 흔한 균주이고, *H. influenzae*(34.3%), *N. meningitidis*(6.4%)가 그 다음으로 보고하고 있다<sup>5)</sup>.

수막염을 치료하는데 있어서 원외 및 원내 감염에서 내성균주에 의한 감염이 증가되고 기존 항생제에 대한 내성이 강한 균주의 출현, 특히 pneumococci에서의  $\beta$ -lactams과 staphylococci에서의 vancomycin에 대한 감수성의 감소가 문제가 되고 있다<sup>6)</sup>. 그러므로 우리나라에서도 최근 Hib 백신의 보급으로 호발 원인균의 변화가 예상되고, 기존 항생제에 대한 내성균의 출현으로 항생제 치료효과의 변화가 예상되고 있다.

세균성 수막염의 예후와 관련된 인자로는 환자의 나이, 효과적인 치료까지의 시간과 환자의 상태, 균주의 종류, 진단 당시의 뇌척수액 소견, 환자의 면역상태, 뇌척수액 배양검사서 무균화될 때까지의 시간 등 여러 인자가 있다<sup>7)</sup>. 물론 즉각적이고 적절한 항생제와 보조적인 치료가 특히 영아와 소아에 있어서 생존의 기회를 높였으며 치명률을 10% 이하로 낮추었다는 보고<sup>7)</sup>도 있고, 치료되기까지의 시간과 예후에 관한 상이한 견해<sup>8)</sup>도 있으나, 세균성 수막염에서는 조기치료가 중요한 것으로 되어 있다.

이에 최근 7년간 인하대 병원에 입원하여 세균성 수막염으로 진단 받은 환아를 대상으로 원인균주와 빈도, Hib 수막염의 상대적 빈도와 백신 접종력, 합병률과 사망률, 치료시기와 예후, 원인균에 따른 내성률 등을 조사하였다.

## 대상 및 방법

1996년 6월부터 2003년 6월까지 7년간 인하대학교병원 소아과에 입원하여 수막염으로 진단받은 1,445명 중 임상양상 및 경과, 뇌척수액의 생화학적 소견과 그람염색 및 배양검사 등에 의해 세균성 수막염으로 진단받은 43명(3%)을 후향적으로 조사하였다. 이들은 뇌척수액 세균배양 검사에서 균이

배양된 31명과 뇌척수액의 생화학적 소견이 세균성 수막염에 해당하고 뇌척수액 latex 응집검사에서 균이 밝혀진 7명, 그리고 뇌척수액 생화학적 소견이 세균성 수막염에 해당하면서 뇌척수액 세균배양검사에서는 균이 배양되지 않았지만 혈액배양검사에서 균이 배양된 5명이었다.

사용된 배지는 뇌척수액의 경우 blood agar plate, chocolate agar plate와 thioglycollate broth에서 동정하였고, 혈액배양검사는 Bactec system을 사용하였고, 소변배양검사는 MacConkey agar를 사용하였다.

원인균주와 빈도, 합병률과 사망률, 치료시작까지의 시간과 예후, Hib 수막염과 백신 접종력, 원인균에 따른 내성률 등을 분석하였다. 통계학적방법으로는 SPSS 1.0의  $\chi^2$ 을 사용하였고,  $P < 0.05$ 인 경우를 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 연령 및 성별 분포

2개월 미만은 19례(44.2%), 2개월 이상 1세 미만은 10례(23.3%)로 1세 미만이 29례(67.5%)로 대부분을 차지하였다. 1세에서 5세 미만은 4명(9.3%), 5세 이상은 10명(23.3%)이었다(Table 1). 연령분포는 생후 3일부터 13세까지였고 남녀 성비는 2.6 : 1이었다.

### 2. 연령에 따른 원인 균주의 분포

2개월 미만은 19례로 group B streptococcus(GBS) 9례(47.4%), *Escherichia coli* 4례(21.1%), *Klebsiella pneumoniae* 4례(21.1%)였고, 2개월 이상은 24례로 *S. pneumoniae* 12례(50%), *H. influenzae* 4례(16.7%), *N. meningitidis* 4례(16.7%)였다(Table 1).

### 3. *H. influenzae* type b(Hib) 수막염과 백신 접종력

Hib 수막염은 총 5례로 1례는 신생아였고, 4례는 각각 9개월(1례), 12개월(2례) 21개월(1례)로 모두 Hib 백신을 접종받지 않은 환아였다. 발생년도는 1997년 1례, 1999년 2례, 2000년도 2례로 2001년 이후로는 발생이 없었다.

Table 1. Age Distribution of Bacterial Meningitis Cases According to Causative Organism, 1996~2003

Age	No.(%)					Total
	<i>H. influenzae</i>	<i>S. pneumouniae</i>	<i>N. meningitidis</i>	GBS*	Other bacteria	
<2 m	1	0	0	9	9	19
2 m~1 yr	2	5	0	1	2	10
1~5 yr	2	2	0	0	0	4
5~13 yr	0	5	4	0	1	10
Total	5(11.6%)	12(27.9%)	4(9.3%)	10(23.3%)	12(27.9%)	43(100%)

The category "other bacteria" includes *E. coli*(33.3%), *Klebsiella pneumoniae*(33.3%), *Bacillus* species, *Listeria*, and *Salmonella*, *Pseudomonas*(7.7%)

\*Group B streptococcus

Table 2. Outcome and Duration of Therapy

Duration (days)	Improved		Expired	Total(No.)
	Without complication	With complication		
<7	0	0	0	0
8~14	6	1	0	7
15~21	6	2	2	10
22~28	11	4	0	15
>29	2	9	0	11
Total	26	16	2	43

#### 4. 사망 및 합병증 발생빈도

항생제는 2개월 미만의 신생아에서 ampicillin과 cefotaxime을 병용하여 사용하였고, 2개월 이후에서는 vancomycin과 ceftriaxone을 사용하였다. 원인균이 발견된 경우에는 감수성이 있는 항생제로 바꾸어 치료하였는데 치료기간은 임상양상, 원인균주와 합병증의 유무에 따라 각각 달리하였고 보조요법으로 뇌압 조절제(mannitol), 스테로이드, 항경련제 등을 필요에 따라 사용하였다.

##### 1) 사망률

사망한 경우는 2례(4.5%)로 치료 시작 15일, 18일에 사망하였고 균주는 *H. influenzae*와 *K. pneumoniae*였다. *H. influenzae*의 경우 교통성 수두증 합병증으로 수술한 경우였고, *K. pneumoniae*의 경우는 뇌량 무형성증이 동반된 경우였다.

##### 2) 합병증의 발생률

생존한 41례 중 16례(39%)에서 뇌실염 및 수두

증, 경막하 삼출, 간질, 뇌경색 등의 합병증을 남겼다. 평균입원 기간은 26일이었으나, 합병증이 동반된 경우에서 4주 이상(37일) 입원하였다(Table 2).

##### 3) 원인 균주에 따른 예후

GBS 10례와 *S. pneumoniae* 12례는 사망은 없었으나 각각 50%, 54.5%에서 합병증을 초래하였다. *E. coli* 4례 중 1례(25%)에서 합병증을 초래하였으나 사망은 없었고, *H. influenzae* 5례 중 1례는 사망, 2례는 합병증을 초래하였고 2례에서는 완치되었다(Table 3).

##### 5. 치료시작과 합병증과의 관계

사망 2명을 제외한 전체 41명에서 합병증이 없었던 25례 중 18례(72%)에서 증상이 시작되기 48시간 이전에 치료를 시작한 경우였고, 합병증이 있었던 16례 중 2례(12.5%)만이 48시간 이전에 치료를 시작한 경우로, 48시간 이전에 치료를 한 경우에서 합병률의 발생이 현저히 낮았다(Table 4)( $P <$

Table 3. Relation Between Outcome and Etiologic Agents

	<i>H. influenzae</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>N. meningitidis</i>	GBS	<i>E. coli</i>	Other
Improved						
without complication	2	5	4	5	3	6
with complication	2	6	0	5	1	2
Expired	1	0	0	0	0	1
Total(No)	5	11	4	10	4	9

The category "other" includes *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus* species, *Listeria*, *Salmonella*, and *Pseudomonas*

Table 4. Relation Between Outcome and Onset of Treatment

Duration*(days)	Improved		Expired	Total No.(%)
	Without complication	With complication		
≤24 hr	14	1	0	15( 34.9)
>24~48 hr	4	1	0	5( 11.6)
>48 hr	7	14 <sup>†</sup>	2	23( 53.5)
Total	25	16	2	43(100.0)

\*Duration means the interval between the onset of symptom to the start of treatment

<sup>†</sup> P<0.05

0.05).

#### 6. 균주와 항생제 감수성과의 관계

*S. pneumoniae* 12례 중 latex 응집검사에서 균이 증명된 2례를 제외한 10례 모두에서 penicillin에 내성을 보였으며, 5례(50%)에서 ceftriaxone에 민감성을 보였다. Vancomycin에 대한 항생제 감수성 검사가 시행된 것은 4례 뿐이었고 4례 모두에서 민감성을 보였다. GBS 10례 중 latex 응집검사에서 균이 증명된 1례를 제외한 9례 모두에서 ceftriaxone에 민감성을 보였고, penicillin에 대해서는 4례(44.4%)에서 민감성을 보였다.

#### 고찰

세균성 수막염은 소아에 있어 가장 심각한 감염 중의 하나이며, 급성 합병률이 높고 또한 장기간 이환상태를 초래할 수 있는 중요한 질환이다<sup>9)</sup>. 최근 내성균의 증가 및 Hib 백신의 보급으로 항생제 치료효과와 호발 원인균의 변화가 예상되고 있다. 이에 최근 7년간 인하대 병원에서 세균성 수막염으

로 진단받은 환아를 분석하여 세균성 수막염 환아의 발생 현황의 파악 및 치료에 도움이 되고자 하였다.

연령별 발생빈도는 1세 이하에서 이 등<sup>10)</sup>은 58.3%, 다른 이 등<sup>11)</sup>은 62.7%라고 보고하였고, 본 연구에서도 1세 이하가 67.5%로 대부분을 차지하였다.

신생아 세균성 수막염의 원인균으로 구미에서는 GBS가 가장 높은 빈도를 보인다<sup>12)</sup>고 하나 국내에서는 그람양성균과 그람음성균의 빈도는 연구자마다 차이가 있어 어느 균주의 빈도가 높다고는 말할 수는 없고 단일 균주로는 *E. coli* 빈도가 가장 높다는 보고<sup>13, 14)</sup>가 있으나, GBS가 가장 많은 빈도를 차지한다는 보고도 있다<sup>15)</sup>. 본 연구에서는 2개월 미만의 원인 균주로 GBS(47.4%), *E. coli*(21.1%), *Klebsiella pneumoniae*(21.1%)로 GBS가 가장 많은 빈도를 차지하였다. 신생아학회에서 1997년에 시행한 전국 조사 결과에 의하면 신생아 패혈증의 원인균으로 GBS는 0.4%로 발생빈도가 적었는데<sup>16)</sup> 저자들의 경우 GBS가 많은 이유는 지역별 산모의 GBS의 산도 집락율이 다르기 때문인지, 그 외의 다른 요인이 작용하였는지에 대해서는 좀 더 연구가 필

요하다고 판단된다.

신생아기 이후 소아 수막염의 원인균주로 국내에서는 *S. pneumoniae*(35%), *H. influenzae*(34.3%), *N. meningitidis*(6.4%) 순이고<sup>5)</sup>, 다른 국내 연구에서도 17) *S. pneumoniae*(44.2%)가 가장 흔한 균주였고, *H. influenzae*(16.3%), *Streptococcus*(9.3%), *N. meningitidis*(8.1%) 순이었다. 본 연구에서도 생후 2개월 이상은 전체 43례 중 24(55.8%)로 *S. pneumoniae*(50%), *H. influenzae*(16.7%), *N. meningitidis*(16.7%)가 흔한 균주였다.

그러나 1993년 미국에서 발표된 바<sup>18~20)</sup>에 의하면 *H. influenzae*에 의한 수막염은 Hib 백신 접종이 시행된 이후에는 현격히 감소하였고, 1989년부터 1997년까지 5세 이하의 소아에서 침습적인 b형 헤모필루스 인플루엔자균에 의한 질병의 발생률이 99%, 100,000명당 34례에서 0.4례로 감소하였다고 보고하고 있다<sup>21)</sup>.

우리나라에서는 Hib 감염의 역학적 자료가 부족하여 그 발생 실태가 잘 알려져 있지 않다.

본 연구에서는 *H. influenzae* 총 5례 중 1례는 신생아였고, 4례는 각각 9개월(1례), 12개월(2례), 21개월(1례) 환아로 모두 Hib 접종을 안한 환아였다. 5례 모두 1997년부터 2000년 사이에 발생한 환아였고 이후에 발생한 *H. influenzae* 수막염의 발생은 없었다. 비록 기본접종에 포함되어 있지는 않지만 Hib 백신의 광범위한 사용으로 발생이 감소한 것으로 판단된다. 국내 전체적으로도 Hib 백신의 사용으로 *H. influenzae*에 의한 수막염은 발생 빈도가 높지 않을 것으로 추측되나 정확한 내용을 알기 위해서는 국내 전체적인 역학조사가 필요하다. Hib 세균성 수막염의 발생률은 세계적으로 접종이 잘된 지역에서는 99% 이상 감소하였다고 보고하고 있고, 우리나라에서도 적극 맞추어야 할 백신으로 적극 권장되고 있으나<sup>22)</sup> 앞으로는 기본접종으로 변경할 필요가 있다고 생각되며, 원인균을 판단하는 데 있어서 Hib 백신의 접종력을 확인하는 것이 중요하다고 생각된다.

세균성 수막염의 치료는 항생제 및 보조요법으로 뇌압 조절제(mannitol), 스테로이드, 항경련제 등이 있으며 물론 세균성 뇌막염의 조기 진단 및 항생제의 조기 투여가 사망률 및 합병증을 줄일 수

있는 것<sup>7)</sup>으로 알려져 있다.

사망률은 장 등<sup>23)</sup>은 11.9%, 박 등<sup>24)</sup>은 32.8%, 이 등<sup>11)</sup>은 11.8%로 보고하였는데, 본 연구에서는 4.5% 이었고, 합병증의 발생은 연령 분포에 따라 다양하며 신생아기를 대상으로 한 김 등<sup>13)</sup>의 보고에 의하면 70.8%에 달하며, 본 연구에서도 뇌실염 및 수두증, 경막하삼출, 간질, 뇌경색 등이 생긴 경우가 38%였다.

균주별 사망률을 보면 William 등<sup>25)</sup>에 의하면 *E. coli*는 20~50%, GBS는 20%, *H. influenzae*는 5~10%, *S. pneumoniae*는 10~30%라고 하였는데, 본 연구에서는 *H. influenzae*는 20%, *K. pneumoniae*가 25%를 차지하였고 *E. coli*, GBS, *S. pneumoniae*로 사망한 예는 없었다.

원인 균주에 따른 예후를 보면 이 등<sup>11)</sup>은 *E. coli* 60%, GBS 25%, *H. influenzae* 33.3%, *S. pneumoniae* 100%에서 합병증이 있었다고 보고하였으나 본 연구에서는 *E. coli* 25%, GBS 50%, *H. influenzae* 50%, *S. pneumoniae* 54.5%에서 합병증이 있었다. 또한 증상발현부터 치료 시작까지의 기간과 합병증과의 관계를 보면 합병증이 없었던 25례 중 48시간 이전에 치료를 시작한 경우가 18례(72%)였고, 합병증이 있었던 16례 중 2례(12.5%)만이 48시간 이전에 치료를 시작한 경우로 48시간 이전에 치료를 시작한 경우에서 합병률의 발생이 현저히 낮았다( $P < 0.05$ ). 치료시작까지의 시간과 질병의 예후에 관한 상이한 의견<sup>8)</sup>도 있으나 즉각적이고 적절한 항생제의 치료가 특히 소아에 있어 치명률을 10% 이하로 낮추었고 특히 수막알균 수막염 환아에서는 5% 이하로 낮출 수 있었다고 보고<sup>7)</sup>하고 있다. 세균성 수막염의 예후에는 환자의 나이, 치료 시작까지의 시간, 원인균주의 종류, 진단 당시 뇌척수액의 소견 등, 많은 인자들이 있지만, 본 연구에서는 48시간 이전에 치료를 시작한 경우에서 합병률의 발생이 현저히 낮았다.

본 연구에서 *S. pneumoniae*가 신생아기 이후의 가장 흔한 균주로 penicillin에 100% 내성을 보였고 ceftriaxone에는 50%의 민감성을 보였다. *S. pneumoniae*가 penicillin 및 3세대 cephalosporin 계열에도 내성 균주가 증가<sup>26, 27)</sup>하고, vancomycin에도 내성을 보인다는 보고<sup>28, 29)</sup>가 있으나, 본 연구에서는

vancomycin과 ceftriaxone의 병용치료로 좋은 치료 효과를 보였다. GBS에서는 ceftriaxone에는 100%의 민감성을 보이고, penicillin에는 44.4%의 민감성을 보였으나, 3세대 cephalosporin과 penicillin이나 ampicillin과 비교한 연구 결과는 없으며 여전히 좁은 범위의 항생제인 penicillin이 선호되며<sup>30)</sup> 본 연구에서도 ampicillin과 cefotaxime의 병합요법으로 치료를 할 수 있었다.

## 요 약

**목 적 :** 소아에서의 세균성 수막염은 아직도 높은 사망률과 합병증을 나타내는 질환으로, 최근에 내성균의 증가 및 Hib 백신의 보급으로 항생제 치료 효과와 호발 원인균의 변화가 예상되고 있다. 이에 저자들은 최근 7년간 인하대학교병원에 입원하여 세균성 수막염으로 진단 받은 환아를 조사하여 세균성 수막염 환아의 역학 및 동향을 이해하는데 도움이 되고자 한다.

**방 법 :** 1996년 6월부터 2003년 6월까지 인하대학교병원 소아과에 입원하여 세균성 수막염으로 진단된 43명을 대상으로 하였다. 이들은 뇌척수액 세균배양 검사에서 양성인 31명과 뇌척수액 latex 응집검사로 세균 항원을 진단한 7명, 그리고 뇌척수액 생화학적 소견 및 혈액배양검사서 양성인 5명이었다.

### 결 과 :

1) 2개월 미만은 19례(44.2%), 2개월 이상 1세 미만은 10례(23.3%), 1세 이상 15세 미만은 14례(32.5%)로 1세 미만이 67.5%로 대부분을 차지하였고, 남녀 성비는 2.6 : 1이었다.

2) 2개월 미만의 원인균주는 19례로 GBS 9례(47.4%), *E. coli* 4례(21.1%), *Klebsiella pneumoniae* 4례(21.1%)의 빈도였고, 2개월 이상은 24례로 *S. pneumoniae* 12례(50%), *H. influenzae* 4례(16.7%), *N. meningitidis* 4례(16.7%)가 흔한 균주였다.

3) *H. influenzae* 뇌막염은 5례로 모두 Hib 접종을 안한 환아였고, 2001년도 이후에는 발생이 없었다.

4) 사망한 경우는 2례(4.5%)로 *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*였으며, 생존한 41례 중 16례

(39%)에서 뇌실염 및 수두증, 경막하 삼출, 간질, 뇌경색 등의 합병증을 남겼다.

5) 합병증이 없었던 25례 중 48시간 이전에 치료를 한 경우가 18례(72%)였고, 합병증이 있었던 16례 중 14례(87.5%)에서 모두 48시간 이후에 치료를 한 경우였다.

6) *S. pneumoniae* 전례에서 penicillin에 내성을 보였으며, ceftriaxone에는 50%의 민감성을 보였다. GBS에서는 ceftriaxone에는 100%의 민감성을, penicillin에서는 44.4%의 민감성을 보였으나 전례에서 penicillin에 반응을 보였다.

**결 론 :** 세균성 수막염의 예후인자로 치료시기가 중요한 결정인자였고, Hib 백신이 보급되기 시작한 이후 *H. influenzae*에 의한 수막염의 발생이 감소하였다.

## 참 고 문 헌

- 1) Murphy TV, White KE, Pastor P, Gabriel L, Medley F, Granoff DM, Osterholm MT. Declining incidence of *H. influenzae* type b disease since introduction of vaccination. *JAMA* 1993; 269:246-8.
- 2) Shapiro ED, Ward JI. The epidemiology of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b. *Epidemiol Rev* 1991;13:113-42.
- 3) CDC. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease among infants and children: United States, 1998~2000.
- 4) Sarah S, Long Larry K., Pickering Charies G, Prober. Principles and Practice of pediatric infectious diseases. In: Xavier Saez-Liorens, George H McCracken Jr, editors: Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period. 2th ed. Churchill Livingstone, 2003:264-70.
- 5) Kim KH, Sohn YM, Kang JH, Kim KN, Kim DS, Kim JH, et al. The causative organisms of bacterial meningitis in Korean children, 1986~1995. *J Korean Med Sci* 1998;13:60-4.
- 6) Fred C. Tenover, Development and Spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: An overview. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:

- S108-S115.
- 7) Xavier Saez-Liorens, George H McCracken Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003; 361:2139-48.
  - 8) Kilpi T, Anttila M, Kallio MJ, Peltola H. Length of pediatric history related to the course and sequelae of childhood bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(3):184-8.
  - 9) Charles G. Prober, Central nervous system infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 2000: 751-9.
  - 10) 이병훈, 남혁근, 이명익, 손근찬. 뇌막염 환아에 대한 임상적 고찰. *소아과* 1989;32:180-90.
  - 11) 이윤주, 이원성, 김경심, 김기복. 뇌척수액 균배양 유무에 따른 세균성 뇌막염의 예후에 대한 고찰. *소아과* 1998;41:614-21.
  - 12) Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1995, p730-66.
  - 13) 김동준, 이광훈, 이형원, 김길현, 이학수. 신생아 세균성 뇌막염의 원인균에 따른 치료와 예후. *소아감염* 1997;4:79-89.
  - 14) 박용원, 최중환, 윤종구. 신생아 세균성 수막염의 임상적 연구. *소아과* 1991;34:763-70.
  - 15) 김원진, 이상욱, 이상락, 김명성, 강진무.  $\beta$ -용혈성 연쇄상 구균에 의한 신생아 뇌막염 12례의 임상적 고찰. *소아과* 1993;36:1507-15.
  - 16) 김경아, 신순문, 최중환. 신생아 패혈증의 원인균에 대한 전국 조사. *소아과* 2002;45:55-63.
  - 17) 박동철, 최일성, 허지희, 이경원. 급성 세균성 수막염의 원인균, 임상 양상과 예후 분석. *대한신경과학회지* 2000;18:556-61.
  - 18) Peltola H, Kilpi T, Anttila M. Rapid disappearance of H. influenzae type b meningitis after routine childhood immunization with conjugate vaccines. *Lanset* 1992;340:592.
  - 19) Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, Plikaytis BD, Zell ER, Broome CV, Wenger JD, Haemophilus influenzae study group. Decline of childhood H. influenzae type b(Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA* 1993;269:221-6.
  - 20) Murphy TV, White KE, Pastor P, Gabriel L, Medley F, Granoff DM, Osterholm MT. Declining incidence of H. influenzae type b disease since introduction of vaccination. *JAMA* 1993; 269:246-8.
  - 21) Daum RS. Haemophilus influenzae. In: Behrman RE, Kliegman R M, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 2000:833-7.
  - 22) 대한소아과학회 감염위원회. b형 헤모필루스 인플루엔자(히브). 예방접종지침서 제4판. 서울: 대한소아과학회 1997:125-38.
  - 23) 장성호, 김연진, 임백근, 김동수. 소아 화농성 뇌막염의 임상적 고찰. *소아과* 1983;26:6-16.
  - 24) 박진규, 김의형, 황태주. 소아 뇌막염의 임상적 고찰. *소아과* 1984;27:24-32.
  - 25) Paul GM, Alan GS. Neurologic and muscular disorders. In: William WH, Jessie RG, Anthony RH, Myron JL, editors: *Current pediatric diagnosis and treatment*. 13th ed. Stanford: Appleton and Lange, 1997:683-5.
  - 26) Arditi M, Mason EO, Bradley JS, et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics* 1998;102: 1087-97..
  - 27) Cartwright K. Pneumococcal disease in western Europe: burden of disease, antibiotic resistance and management. *Eur J pediatr* 2002;161:188-95.
  - 28) Novak R, Henriques B, Charpentier E, Normark S, Tuomanen E. Emergence of vancomycin tolerant in Streptococcus pneumoniae. *Nature* 1999;399:590-3.
  - 29) Mitchell L, Tuomanen EI. Vancomycin-tolerant Streptococcus pneumoniae and its clinical significance. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:531-3.
  - 30) Health PT, Nik Yosff NK, Baker CJ. Neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(3):F173-8.