

중추신경계 감염에서의 스테로이드 치료

신동훈

가천대 길병원 신경과

Corticosteroid Treatment for Central Nervous System Infections

Dong Hoon Shin, MD

Department of Neurology, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

Infectious diseases of the central nervous system (CNS) cause inflammatory processes within the brain and spinal cord that can lead to morbidity and mortality in a high proportion of patients. Pharmacological strategies to dampen inflammation have been investigated, and steroids are one of the adjunctive treatments for bacterial meningitis, tuberculous meningitis, and herpes simplex virus encephalitis. In this paper, we review the recent literature that provides guidelines for the use of steroids in combination with appropriate antimicrobial therapy, and we discuss how systemic steroid treatment is an important aspect of treatment regimens for CNS infectious diseases.

J Neurocrit Care 2017;10(2):69-75

Key words: Steroids; Meningitis; Bacterial; Tuberculosis; Encephalitis

Received October 14, 2017

Revised December 5, 2017

Accepted December 6, 2017

Corresponding Author:

Dong Hoon Shin, MD

Department of Neurology, Gachon

University Gil Medical Center, 21

Namdong-daero 774beon-gil,

Namdong-gu, Incheon 21565, Korea

Tel: +82-32-460-3346

Fax: +82-32-460-3344

E-mail: dr.donghoon.shin@gmail.com

Copyright © 2017 The Korean Neurocritical
Care Society

서론

스테로이드는 굉장히 다양한 작용 효과를 가진 부신피질에서 생성되는 호르몬이다. 특히 글루코코르티코이드는 정상적인 하루 생성량을 초과하는 용량에서는 강력한 항염증 및 면역억제 효과를 보여 다양한 질병에서 활용되고 있다. 중추신경계에서의 감염으로 뇌척수액에서의 세균, 바이러스 혹은 결핵균의 감염에 대한 면역반응이 발생하면, 염증에 취약한 뇌와 척수에 손상을 유발하여 상당한 장애나 사망으로 이어지게 된다.¹⁻³ 최근의 연구들에서 세균수막염은 적절한 항생제가 투여됨에도 13-27%의 사망률을 보이고 생존자들의 상당수에서 신경학적 후유증이 남는다고 보고되었다.^{4,5} 결핵은

여전히 많은 국가에서 심각한 공공의료 문제로 남아 있으며 결핵수막염은 이환된 환자의 절반에서 장애나 사망을 유발한다.⁶ 단순헤르페스바이러스에 의한 뇌염은 심각한 괴사성 뇌염증을 유발하며 이로 인해 치료하지 않으면 70%에서 사망하게 되며 생존자들도 높은 확률로 중등도 이상의 장애를 갖게 된다.⁷ 따라서 스테로이드를 사용하여 중추신경계에서 감염에 의해 유발된 염증반응을 줄여주는 치료는 이러한 질병에 이환된 환자들에 유익한 보조요법이 될 수 있다.⁸⁻¹⁰

본 종설에서는 세균수막염, 결핵수막염 그리고 단순헤르페스바이러스 뇌염에서 적절한 감염원에 대한 치료에 추가하는 보조적인 스테로이드 사용이 도움이 된다는 근거들을 고찰해보고자 한다.

본 론

1. 세균수막염(bacterial meningitis)

세균수막염의 국내 발생빈도는 성인 수막염 중 20%를 차지하는 것으로 보고된 바 있고 무균성과 결핵수막염에 이어 세 번째로 흔한 원인이다.^{11,12} 선진국에서 10만 명당 1.2-6명/년에서 발생하며 개도국의 일부 지역에서는 10배 이상의 유병률을 보이기도 한다.^{13,14} 미국에서 조사된 1997년부터 2010년까지의 역학조사에서 세균수막염의 가장 흔한 원인균으로 *Streptococcus pneumoniae*가 가장 흔한 원인균이었고 *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus pneumonia*, 그람음성균이 그 다음 높은 유병률을 보였고 *Haemophilus influenzae*는 가장 낮은 유병률을 보였다.¹⁵ 국내 성인 환자를 대상으로 한 다기관 연구 결과에 따르면 세균수막염으로 인한 사망률은 20%에 이르고, 신경학적 후유증이 16%에 달하는 것으로 보고되기도 할 정도로 세균수막염은 높은 사망률과 심각한 신경학적 합병증을 초래하므로 빠른 진단과 치료는 매우 중요하다.^{11,16-18}

1950년대부터 세균수막염에서의 스테로이드 보조요법은 항생제 단독요법과 부신피질자극호르몬과 히드로코티손을 추가한 병합요법의 비교에서 환자들의 치료 결과를 향상시킨다는 여러 개의 증례보고나 소규모 증례 시리즈 형태로 보고되었다.¹⁹ 120명의 환자들의 후향적 분석에서 항생제 단독요법에 비해 항생제에 스테로이드를 내원 12-24시간 이내에 같이 투여할 경우 더 좋은 치료효과를 보였고 스테로이드 보조요법을 내원 5일 이후까지 지연시킬 경우 이러한 이득은 보이지 않았다.²⁰ 이러한 보고들을 토대로 시행된 세균성 뇌막염의 동물 모델에서도 스테로이드의 효과가 입증되었다. 지주막하 공간에서 항생제에 의해 발생된 세균의 분해물에 의해 염증이 유발되며 스테로이드 치료는 이런 염증반응을 감소시키고 증상의 호전을 가져왔다.²¹ 실험 연구에서의 결과를 토대로 세균수막염에서의 임상연구들이 진행되었고 텍사메타손은 이런 연구들에서 가장 많이 사용된 스테로이드 제제였다. B형 헤모필루스 인플루엔자로 인한 세균수막염이 발생한 소아를 대상으로 한 초기 연구들에서 스테로이드 보조요법은 심각한 청력 손실의 발생을 줄여주었다.²² 1988-1997년까지 진행된 임상연구들을 메타분석하였을 때 스테로이드 보조요법은 항생제 단독요법에 비해 B형 헤모필루스 인플루엔자로 인한 세균수막염으로 인한 소아에서의 청력 손실의 발생을 줄였으며 폐렴구균 수막염에서도 보호 효과를 보였다.²³

성인에서의 스테로이드 보조요법의 사용 근거는 2002년 발표된 301명의 세균수막염 환자를 대상으로 한 전향적 다

관 무작위 이중맹검 위약-대조군 연구에서 보여주었다.²⁴ 텍사메타손 10 mg을 첫 항생제를 시작하기 전이나 시작과 동시에 투여한 뒤 4일간 6시간 간격으로 투여한 경우, 8주 후 글라스고 평가 척도를 사용하여 좋은 예후를 뜻하는 5점과 나쁜 예후를 뜻하는 1-4점에 속하는 군으로 나누어 비교하였을 때, 나쁜 예후의 위험도를 41% (relative risk [RR] 0.59, 95% confidence interval [CI] 0.37-0.94), 사망률을 52% (RR 0.48, 95% CI 0.24-0.96) 감소시켰다. 또한 폐렴구균 수막염에서도 사망률을 34%에서 14%로 감소시켰다. 2007년 발표된 베트남에서 진행된 전향적 다기관 무작위 이중맹검 위약-대조군 연구는 435명의 세균수막염 의심 성인 환자를 대상으로 하였고 세균수막염으로 확진된 환자는 69%였고 스테로이드 사용 전 항생제가 투여된 환자는 63%였으며 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus) 양성은 1% 미만이었다.²⁵ 가장 흔한 원인균은 *Streptococcus suis* (26.7%)와 폐렴구균(12.7%)이었으며 세균수막염으로 확진된 환자군에서 사망률을 57% (RR 0.43, 95% CI 0.20-0.94) 감소시켰고 그중 그람양성균이 원인일 때, 특히 폐렴구균에 의한 세균수막염에서 생존율을 향상시키는 것으로 조사되었다($P=0.03$). 623명의 세균수막염 성인 환자를 대상으로 하는 메타분석에서도 스테로이드 보조요법을 추가한 환자군에서 사망률과 신경학적 후유증상을 감소시켰다.²⁶ 2,750명의 소아 성인 환자군을 대상으로 한 2007년 Cochrane 분석에서 역시 스테로이드 보조요법은 대조군에 비해 사망률(overall RR 0.83; RR for adults 0.57), 청력 손실(RR 0.65), 신경학적 후유증상(RR 0.67)을 감소시켰다.¹⁸ 반면, 2007년 발표된 아프리카의 말라위에서 진행된 전향적 다기관 무작위 이중맹검 위약-대조군 연구는 465명의 세균수막염 성인 환자를 대상으로 하였고 스테로이드 사용 전 항생제가 투여된 환자는 40%였으며 사람면역결핍바이러스 양성은 90% 이상이었다.²⁷ 가장 흔한 원인균은 폐렴구균(55%)이었으며 54%의 높은 사망률을 보였고 스테로이드 보조요법은 사망률을 감소시키지 못하였다. 이는 사람면역결핍바이러스 유병률이 높으면 스테로이드 보조요법이 세균수막염에서 효과가 없을 수도 있음을 의미한다.

스테로이드 보조요법을 모든 세균수막염 환자에서 사용할지 폐렴연쇄구균에 의한 세균수막염 같은 스테로이드 보조요법의 효과가 가장 큰 환자군에서만 사용해야 할지에 대한 논란이 있다. 2007년까지의 메타분석연구들에서 적어도 스테로이드 보조요법에 의한 중대한 부작용은 증가하지 않았으므로 원인균에 관계 없이 패혈성 쇼크가 동반되지 않은 모든 지역사회 획득 세균수막염 환자에서 사용하는 것이 좋

은 것으로 보고되었다.^{18,24,26} 하지만 가장 최근의 Cochrane 분석에서는 스테로이드 보조요법은 모든 원인에서 청력 손실과 단기간의 신경학적 합병증을 줄여주었지만 사망률의 감소는 폐렴연쇄구균에 의한 세균수막염에서만 보였으며 다른 원인에 의한 세균수막염에서는 그렇지 않았다.²⁸⁻³⁰ 이러한 연구 결과들을 근거로 2016년 발표된 영국 지침에서는 처음 세균수막염이 의심될 때는 스테로이드 보조요법을 사용하다가 폐렴연쇄구균에 의한 세균수막염으로 확정이 나거나 임상적으로 계속 의심이 되면 4일간 사용을 지속해야 하지만, 다른 원인균이 나온 경우에는 스테로이드 사용을 중단하라고 권고하고 있다.³¹ 또한 최근 2016년 개정된 European Society for Clinical Microbiology and Infectious Disease guideline committee에서는 주로 소아에서 B형 헤모필루스 인플루엔자로 인한 세균수막염일 때 스테로이드의 사용이 청력 손실의 빈도를 줄여주는 것을 근거로 세균수막염이 의심되는 경우 초기부터 스테로이드를 보조요법으로 함께 치료하되 B형 헤모필루스 인플루엔자 혹은 폐렴연쇄구균이 아닌 경우 텍사메타손 사용을 중단하기를 권하고 있다.³²

패혈증이 있는 환자에서의 스테로이드 사용은 아직 논란의 여지가 있지만, 많은 분석들에서 고용량의 스테로이드를 단기간 사용하는 것은 패혈성 쇼크가 동반된 환자에서 이득도 없지만 해롭지도 않다고 보고되고 있다.^{33,34} 최근 연구들에서는 승압제에 효과가 없는 저혈압에 저용량의 하이드로코티손과 플루드로코티손의 병합요법을 사용하는 것이 도움이 된다고 보고하기도 하여 세균수막염과 패혈성 쇼크가 동반된 환자에서 패혈성 쇼크에서의 스테로이드 병합요법을 사용해 보는 것도 고려해 볼 수 있겠다.³⁵⁻³⁷

세균수막염에서의 스테로이드 보조요법의 사용 시기는 항생제가 투여되기 전이나 투여시 같이 투여되는 것이 원칙이나 이미 항생제가 투여된 경우에 대한 논란이 있을 수 있다. 120명의 환자들을 후향적으로 분석한 연구에서 스테로이드를 내원 12-24시간 이내에 투여한 경우 더 좋은 치료효과를 보였고 스테로이드 보조요법을 내원 5일 이후까지 지연시킬 경우 이런 이득은 보이지 않았다고 보고되었으며²⁰ 2007년 발표된 Cochrane 연구에서 항생제 투여 전 스테로이드가 투여된 경우 청력 손실의 발생을 18% 감소시켰고 항생제 투여 후 스테로이드를 사용한 군에서도 28%의 청력 손실 발생률 감소를 보여¹⁸ 항생제 투여 후라 하더라도 12-24시간 이내라면 스테로이드 보조요법을 사용하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

종합해보면, 세균수막염이 의심되는 환자에서 항생제 시작

전이나 항생제를 이미 시작하였다면 12시간 이내에 스테로이드를 보조요법으로 함께 치료하되, 추후 균동정에서 B형 헤모필루스 인플루엔자 혹은 폐렴연쇄구균이 아닌 경우 텍사메타손 사용을 중단하도록 한다.³¹ 이때 용법은 성인의 경우 텍사메타손 10 mg을 매 6시간마다 4일간 사용하고 소아의 경우 텍사메타손을 0.4-0.6 mg/kg/day를 4번에 나누어 4일간 투여하도록 한다.^{14,38}

2. 결핵수막염(tuberculous meningitis)

우리나라는 아주 높은 결핵 유병률을 보여 2012년 World Health Organization 자료에 따르면 우리나라 결핵발생률은 인구 10만 명당 108명으로 타이완 10만 명당 68명, 일본 10만 명당 19명보다 높으며, 미국 10만 명당 3.6명에 비해서 약 30배 높은 유병률을 보이고 있다.³⁹ 결핵수막염은 전체 결핵 중에서도 가장 진단이 어렵고 예후가 좋지 않다. 결핵수막염은 치료하지 않는 경우 대부분 4-6주 내에 사망하게 되므로 적절한 진단과 치료가 매우 중요하다. 결핵수막염은 중추신경계에 심각한 염증반응을 야기하여 이차 손상을 일으키고 50%의 사망률이 보고되기도 하였다.⁴⁰ 최근 65명의 결핵수막염 환자에 대한 보고에서 생존 환자의 21.5%에서만 완벽한 신경학적 회복을 보였으며 흔한 신경학적 후유증은 인지기능 장애, 운동결손, 시신경위축 및 다른 뇌신경 마비 등이었다.⁶

결핵수막염의 치료에서 스테로이드의 사용은 1950년대 초에 보고되었다. 7명의 환자들에서 스트렙토마이신과 코티손의 병합요법은 불량한 예후를 보이던 그 당시 치료결과를 향상시켰다.⁴¹ 12명을 대상으로 하는 소규모 임상연구에서 스트렙토마이신과 이소니아지드만 사용한 군에 비해 코티손을 같이 사용하였을 때 더 빠른 호전과 양호한 신경학적 예후를 보였다.⁴² 이후 연구들에서도 뇌부종의 감소와 현격한 사망률 감소 효과를 보여 결핵수막염에서 스테로이드 사용의 유용성을 입증하였다. 208명을 대상으로 한 전향적 연구에서 텍사메타손 보조요법은 사망률을 감소시키고 신경학적 합병증을 줄여주었고,⁴³ 47명의 환자를 대상으로 한 무작위 위약 대조군연구에서 항결핵제에 텍사메타손 보조요법을 사용하면 빠른 회복과 양호한 신경학적 예후를 보였다.⁴⁴ 141명의 결핵수막염 소아 환자들을 대상으로 한 대규모 무작위 전향적 위약-대조군연구에서도 프레드니손의 추가 사용은 생존율과 인지기능 예후를 향상시켰고 이런 이점은 뇌기저의 삼출물과 결핵종의 관해와 연관되어 있음을 보여주었다.⁴⁵ 545명을 대상으로 하는 무작위 이중맹검 위약-대조군연구에서 텍사메타손 사용은 임상 증상의 정도에 상관없이 사망률을 감

소시켰으나(RR 0.69) 심각한 장애의 발생률의 감소를 보여주지는 못하였다.⁴⁶

대규모의 무작위연구들에서 사용된 덱사메타손 치료요법은 글라스고운수척도가 15점 미만이거나 국소 신경학적 결손을 보일 시 덱사메타손을 4주에 걸쳐 0.4 mg/kg per day in week 1 → 0.3 mg/kg per day in week 2 → 0.2 mg/kg per day in week 3 → 0.1 mg/kg per day in week 4 순으로 정주하고 이후 1주마다 4 mg/day → 3 mg/day → 2 mg/day → 1 mg/day 순으로 감량해서 복용하도록 하고, 의식이 정상이거나 국소 신경학적 결손이 없는 경우는 2주에 걸쳐 0.2 mg/kg per day in week 1 → 0.1 mg/kg per day in week 2 순으로 정주한 뒤 이후 1주마다 4 mg/day → 3 mg/day → 2 mg/day → 1 mg/day 순으로 감량해서 복용하도록 한다.^{46,47} 이러한 스테로이드 보조요법은 항결핵제 사용 후 가능한 빨리 시작하도록 추천된다.

3. Herpes simplex encephalitis

단순헤르페스바이러스는 자발성 뇌염을 일으키는 가장 흔한 원인이다. 인도에서의 한 역학연구에서 소아에서의 바이러스성 뇌염의 가장 흔한 원인은 31.5%로 단순헤르페스바이러스-1이 가장 흔한 원인 바이러스였고 그 뒤를 아데노바이러스(10.95%), 파보바이러스(2.73%), JE 바이러스(1.36%), 엔테로바이러스(1.36%), 엡스테인바바이러스(1.36%)가 차지하였다.⁴⁸ 또한 단순헤르페스바이러스는 북아메리카에서도 가장 흔한 뇌염의 원인으로 보고되었다.⁴⁹ 단순헤르페스바이러스 뇌염의 90% 이상이 단순헤르페스바이러스-1 감염에 의해 발생하고 나머지는 단순헤르페스바이러스-2에 의해 발생한다.⁵⁰

단순헤르페스바이러스에 의한 수막염은 다른 바이러스 수막염과 마찬가지로 양호한 경과를 보여 대중적 요법으로 치료하면 되지만⁵¹ 단순헤르페스바이러스에 의한 뇌염은 치료하지 않으면 70%의 사망률을 보이고 항바이러스제 치료에도 불구하고 15%에 달하는 사망률과 40%의 장애 발생률을 보이는 치명적인 병이다.^{49,52-54} 단순헤르페스바이러스 뇌염은 바이러스가 신경세포에 침범하여 사멸시키고 급성기 염증반응의 침윤을 유발하여 전두엽기저와 내측 측두엽에 출혈, 부종, 괴사를 초래한다.⁵⁵ 이러한 단순헤르페스바이러스 뇌염의 출혈성 괴사성 양상은 환자의 척수액에서 적혈구가 흔히 발견되는 것과도 관련되어 있다.⁴⁹ 단순헤르페스바이러스 뇌염에서는 뇌실질 내에서 매우 심한 염증이 일어나므로 항염증작용을 가진 스테로이드의 사용이 단순헤르페스바이러스 뇌염을 가진 환자에서 효과가 있다고 추정할 수 있다.

단순헤르페스바이러스 뇌염에서 스테로이드 사용에 대한 근거는 단순헤르페스바이러스-1 감염 쥐 모델을 사용한 동물 모델에서 아시클로버 단독요법과 비교시 메틸프레드니손 병합요법을 사용한 군에서 뇌자기공명영상 검사에서의 만성적으로 진행되는 뇌의 비정상적인 변화가 감소됨을 보고하면서 시작되었다.⁹ 또 다른 단순헤르페스바이러스 뇌염 쥐 모델 연구에서 바이러스 감염될 때 적당한 시점에 덱사메타손을 투여하면 바이러스 복제를 조절하고 신경세포 사멸을 줄여 신경보호 효과를 보인다는 결과를 발표하였다.⁵⁶ 스테로이드 사용이 염증반응을 조절하여 치료효과를 보이지만 NK세포와 CD8 T세포의 억제제로 인한 바이러스 청소율 감소로 감염기간을 연장시킬 수 있다는 이론적인 문제가 있을 수 있다.^{54,57} 하지만 단순헤르페스바이러스의 동물연구에서는 메틸프레드니솔론의 사용이 감염과정에 해로운 영향을 주지 않으며 바이러스 청소율을 약간 늦추기는 하지만 염증반응을 상당히 많이 감소시켰고⁵⁴ 메틸프레드니솔론과 아시클로버를 병합하였을 때 단순헤르페스바이러스-1의 양이 증가되지 않음을 보여주었다.⁹ 아시클로버의 사용은 급성 감염기에 바이러스 양을 줄여주며 스테로이드는 이런 항바이러스 작용을 억제하지 않아 병합요법이 해롭지 않았다.⁵⁶

실제로 5명의 단순헤르페스바이러스 뇌염 환자에서 발병 5일 이내에 스테로이드 펄스요법을 시행한 3명에서 급격한 의식 회복을 보이고 점차 신경학적 결손이 호전되었으며 발병 3주 이후에 2주 간격으로 스테로이드 펄스 요법을 시행한 2명은 빨리 시작한 환자들보다는 느렸지만 호전을 보여주었다는 보고⁵⁸와 스테로이드 투여 후 임상 증상의 호전을 보인 많은 증례보고들이 있다.^{59,60} 비록 규모는 작아 근거가 제한적이지만, 46명의 환자를 대상으로 예후를 예측하는 다항 로지스틱 회귀분석에서 단순헤르페스바이러스 뇌염에서의 스테로이드 사용에 대한 근거를 제시하였다.⁶¹ 즉 급성기에서의 스테로이드 사용은 예후를 향상시키는 인자였으며 치료 프로토콜 중에서는 유일한 독립인자였다. 2014년도의 기초실험들과 증례보고를 포함하여 단순헤르페스바이러스 뇌염에 대한 임상연구들을 분석한 연구에서 스테로이드 보조요법은 확고한 증거가 마련된 것은 아니지만 임상적으로 도움이 될 수 있는 것으로 보고하였다.⁵²

이를 종합해볼 때, 단순헤르페스바이러스 뇌염에 대한 대규모 코호트연구나 무작위 임상연구가 진행되지 않아 단순헤르페스바이러스 뇌염에서의 스테로이드 보조요법이 표준 치료는 아니지만, 현재까지 보고된 기초실험이나 증례보고, 임상연구 등을 기초로 스테로이드 보조요법은 잠정적으로

효과가 있을 것으로 추정되어 사용을 추천할 수 있겠다.

결론

세균수막염을 가진 환자에서의 텍사메타손의 사용은 사망률과 장애율을 감소시키므로 반드시 사용해야 한다. 결핵수막염에서의 제시된 용법대로 텍사메타손을 사용하는 것은 사망률을 줄여주므로 스테로이드 보조요법을 사용하도록 한다. 단순헤르페스바이러스 뇌염에서의 항바이러스제 치료와 같이 사용된다면 이로운 효과가 있을 것으로 보이며 스테로이드 역할에 대해 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Fitch MT, Doller C, Combs CK, Landreth GE, Silver J. Cellular and molecular mechanisms of glial scarring and progressive cavitation: in vivo and in vitro analysis of inflammation-induced secondary injury after CNS trauma. *J Neurosci* 1999;19:8182-98.
2. Fitch MT, Silver J. CNS injury, glial scars, and inflammation: inhibitory extracellular matrices and regeneration failure. *Exp Neurol* 2008;209:294-301.
3. Koedel U, Scheld WM, Pfister HW. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis* 2002;2:721-36.
4. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351:1849-59.
5. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. *Lancet Neurol* 2006;5:123-9.
6. Kalita J, Misra UK, Ranjan P. Predictors of long-term neurological sequelae of tuberculous meningitis: a multivariate analysis. *Eur J Neurol* 2007;14:33-7.
7. Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res* 2006;71:141-8.
8. van de Beek D, de Gans J. Dexamethasone in adults with community-acquired bacterial meningitis. *Drugs* 2006;66:415-27.
9. Meyding-Lamadé UK, Oberlinner C, Rau PR, Seyfer S, Heiland S, Sellner J, et al. Experimental herpes simplex virus encephalitis: a combination therapy of acyclovir and glucocorticoids reduces long-term magnetic resonance imaging abnormalities. *J Neurovirol* 2003;9:118-25.
10. Jubelt B. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6:451-2.
11. Moon SY, Chung DR, Kim SW, Chang HH, Lee H, Jung DS, et al. Changing etiology of community-acquired bacterial meningitis in adults: a nationwide multicenter study in Korea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:793-800.
12. Shin DH, Sung YH. Management for bacterial meningitis in adults. *J Neurocrit Care* 2014;7:71-7.
13. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 1997;337:970-6.
14. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006;354:44-53.
15. Castelblanco RL, Lee M, Hasbun R. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:813-9.
16. Fitch MT, van de Beek D. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:191-200.
17. Weisfelt M, Hoogman M, van de Beek D, de Gans J, Dreschler WA, Schmand BA. Dexamethasone and long-term outcome in adults with bacterial meningitis. *Ann Neurol* 2006;60:456-68.
18. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD004405.
19. Ribble JC, Braude AI. ACTH and adrenal steroids in the treatment of pneumococcal meningitis in adults. *Am J Med* 1958;24:68-79.
20. Tan KH, Chen TM. The treatment of purulent meningitis with adrenal corticosteroids. *Singapore Med J* 1962;3:73-7.
21. Scheld WM, Koedel U, Nathan B, Pfister HW. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury. *J Infect Dis* 2002;186:S225-33.
22. Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997;336:708-16.
23. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since

1988. *JAMA* 1997;278:925-31.
24. de Gans J, Van de Beek D; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549-56.
25. Nguyen TH, Tran TH, Thwaites G, Ly VC, Dinh XS, Ho Dang TN, et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2007;357:2431-40.
26. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:139-43.
27. Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJ, French N, Njalale Y, Chitani A, et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2007;357:2441-50.
28. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD004405.
29. Borchorst S, Møller K. The role of dexamethasone in the treatment of bacterial meningitis - a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:1210-21.
30. Assiri AM, Alasmari FA, Zimmerman VA, Baddour LM, Erwin PJ, Tleyjeh IM. Corticosteroid administration and outcome of adolescents and adults with acute bacterial meningitis: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2009;84:403-9.
31. McGill F, Heyderman RS, Michael BD, Defres S, Beeching NJ, Borrow R, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect* 2016;72:405-38.
32. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016;22 Suppl 3:S37-62.
33. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995;23:1294-303.
34. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2004;329:480.
35. Annane D, S  bille V, Charpentier C, Bollaert P-E, Fran  ois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
36. Thomas Z, Fraser GL. An update on the diagnosis of adrenal insufficiency and the use of corticotherapy in critical illness. *Ann Pharmacother* 2007;41:1456-65.
37. C  nel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:345-52.
38. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-84.
39. Kim SH. Diagnosis and treatment of tuberculous meningitis. *J Neurocrit Care* 2014;7:78-85.
40. Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol* 2005;4:160-70.
41. Shane SJ, Riley C. Tuberculous meningitis: combined therapy with cortisone and antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1953;249:829-34.
42. Ashby M, Grant H. Tuberculous meningitis treated with cortisone. *Lancet* 1955;265:65-6.
43. Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, Sultan Y, Mikhail IA. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:179-83.
44. Kumarvelu S, Prasad K, Khosla A, Behari M, Ahuja G. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. *Tuber Lung Dis* 1994;75:203-7.
45. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics* 1997;99:226-31.
46. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351:1741-51.
47. Thwaites GE, Macmullen-Price J, Tran TH, Pham PM, Nguyen TD, Simmons CP, et al. Serial MRI to determine the effect of dexamethasone on the cerebral pathology of tuberculous meningitis: an observational study. *Lancet Neurol* 2007;6:230-6.
48. Kumar R, Kumar P, Singh MK, Agarwal D, Jamir B, Khare S, et al. Epidemiological profile of acute viral encephalitis. *Indian J Pediatr* 2017. [Epub ahead of print]
49. Eisenstein LE, Calio AJ, Cunha BA. Herpes simplex (HSV-1) aseptic meningitis. *Heart Lung* 2004;33:196-7.
50. Aurelius E, Johansson B, Sk  ldenberg B, Forsgren M. Encephalitis in immunocompetent patients due to herpes simplex virus type 1 or 2 as determined by type-specific polymerase chain reaction and antibody assays of cerebrospinal fluid. *J*

Med Virol 1993;39:179-86.

51. Schmutzhard E. Viral infections of the CNS with special emphasis on herpes simplex infections. *J Neurol* 2001;248:469-77.
52. Ramos-Estebanez C, Lizarraga KJ, Merenda A. A systematic review on the role of adjunctive corticosteroids in herpes simplex virus encephalitis: is timing critical for safety and efficacy? *Antivir Ther* 2014;19:133-9.
53. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 2004;11 Suppl:57A-64.
54. Baringer JR, Klassen T, Grumm F. Experimental herpes simplex virus encephalitis. Effect of corticosteroids and pyrimidine nucleoside. *Arch Neurol* 1976;33:442-6.
55. Cinque P, Cleator GM, Weber T, Monteyne P, Sindic CJ, van Loon A. The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. The EU Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:339-45.
56. Sergerie Y, Boivin G, Gosselin D, Rivest S. Delayed but not early glucocorticoid treatment protects the host during experimental herpes simplex virus encephalitis in mice. *J Infect Dis* 2007;195:817-25.
57. Ashcraft KA, Hunzeker J, Bonneau RH. Psychological stress impairs the local CD8+ T cell response to mucosal HSV-1 infection and allows for increased pathogenicity via a glucocorticoid receptor-mediated mechanism. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:951-63.
58. Nakano A, Yamasaki R, Miyazaki S, Horiuchi N, Kunishige M, Mitsui T. Beneficial effect of steroid pulse therapy on acute viral encephalitis. *Eur Neurol* 2003;50:225-9.
59. Musallam B, Matoth I, Wolf DG, Engelhard D, Averbuch D. Steroids for deteriorating herpes simplex virus encephalitis. *Pediatr Neurol* 2007;37:229-32.
60. Mesker AJ, Bon GG, de Gans J, de Kruijk JR. Case report: a pregnant woman with herpes simplex encephalitis successfully treated with dexamethasone. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;154:231-2.
61. Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, Mizutani T, Itoyama Y, Takasu T, et al. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1544-9.