

신경계 중환자실에서 병원 내 감염질환의 진단과 치료

중앙대학교 의과대학 내과학교실, 감염내과

최 성 호

Diagnosis and Treatment of Nosocomial Infections in Neurological Intensive Care Units

Seong-Ho Choi, MD

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Patients admitted to neurological intensive care units are at increased risk for nosocomial infection, which may result in increased morbidity, mortality and financial costs. Altered mental status and mechanical ventilation predisposes patients to pneumonia. Early diagnosis and introduction of appropriate antimicrobial therapy may prevent a fatal outcome in patients with bacterial pneumonia. Modification of the initial antimicrobial therapy after several days, based on microbiologic culture results, prevents inappropriate therapy and selection of multi-drug resistant bacteria. Excessive and inadequate use of urinary catheter and central venous catheter (CVC) may result in catheter-associated urinary tract infection and CVC-related bloodstream infection. Early removal of catheters when no longer required may be the most important preventive measure. Postoperative bacterial meningitis (PBM) may occur in patients receiving brain surgery. Although PBM may not be easily differentiated from postoperative aseptic meningitis, early introduction of broad-spectrum antimicrobial agents may be required. Blood culture provides valuable information on the causative pathogen and its antimicrobial resistance to patients with serious nosocomial infection. Adherence to core principles of blood culture testing improves diagnosis and treatment of serious nosocomial infection.

J Neurocrit Care 2014;7(2):63-70

Key Words: Nosocomial infection; Pneumonia; Urinary tract infections; Meningitis; Blood culture

서 론

중환자실 입원 환자에서는 일반 병실 입원 환자에 비해 다양한 병원 내 감염(nosocomial infection)이 발생할 수 있고, 병원 내 감염은 이환율과 사망률 증가, 추가적인 비용 부담으로 이어진다.¹ 뇌경색, 뇌출혈, 뇌외상 등 다양한 신경계 질환으로 중환자실, 신경과 중환자실, 혹은 신경외과 중환자실에 입원하는 환자들의 경우에도 병원 내 감염의 발생에서 자유로울 수 없다. 신경계 중환자실 입원 환자를 대상으로 한 병원

내 감염 발생의 역학은 잘 알려져 있지 않으나 국내의 전국병원감염감시체계(Korean Nosocomial Infection Surveillance System)자료나 미국의 Nosocomial Infection Surveillance System 자료를 보면 요로감염, 혈류 감염, 폐렴을 중환자실 입원 환자에서 가장 빈번하게 발생하는 병원 내 감염으로 공통적으로 언급하고 있어 신경계 중환자실 입원 환자에서도 세 가지 감염이 흔히 발생할 것으로 예상된다.²⁻⁴ 특히 뇌졸중 환자의 경우 폐렴과 요로감염이 내과적 합병증 중 가장 빈번하게 발생한다는 보고들이 많으며,⁵ 신경외과 중환자실 자료에서도 폐렴, 혈류 감염 등을 흔히 언급하고 있다.⁶ 따라서 이들 세 가지 감염을 예방하고, 신속히 진단, 치료하는 것은 매우 중요한 일이 아닐 수 없다. 더불어 신경계 질환으로 뇌수술을 받는 환자에서 수술 후 발생하는 감염성 합병증도 중환자실 환경에서 발견하거나 치료하게 되는 경우가 많은데 대표적으로는 수술 후 세균수막염(postoperative bacterial meningitis)을 들 수 있다.⁷ 따라서 본 지면을 통해 신경계 중환자실 환자에서 문제가 되

Received: November 9, 2014 / **Revised:** November 22, 2014

Accepted: November 22, 2014

Address for correspondence: Seong-Ho Choi, MD

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Hospital, 102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-755, Korea.

Tel: +82-2-6299-3142, Fax: +82-2-6299-2017

E-mail: tobserve@gmail.com

는 폐렴, 요로감염, 카테터 관련 혈류 감염과 수술 후 세균수막염에 대해 소개하고, 중증 감염에서 가장 중요한 진단 검사인 혈액배양의 올바른 시행 방법을 덧붙여 소개하고자 한다.

본 론

폐렴의 진단과 치료

폐렴은 중환자실 입원 환자, 뇌졸중 환자, 신경외과 중환자실 입원 환자 등 다양한 군에서 가장 흔히 발생하는 병원 내 감염 중 하나로 알려져 있다.²⁻⁶

폐는 인체 외부에서 들어오는 공기 중 미생물, 미세흡인(microaspiration)을 통해 들어오는 구강 내 미생물에 지속적으로 노출되어 있으나, 호흡기의 다양한 면역기전에 의해 무균 상태를 유지하고 있다. 그러나 호흡기 면역기전에 문제가 발생하거나, 높은 병독성을 지닌 미생물이 유입되거나, 다량의 미생물이 유입될 때는 미생물에 의한 감염이 유발될 수 있다. 신경계 중환자실에 입원하는 환자들은 다음과 같은 폐렴 발생의 위험 조건을 가지고 있다.⁸ 첫째, 의식 저하는 후두덮개의 폐쇄(epiglottic closure) 기능을 저하시켜 구인두 집락균들(oro-pharyngeal colonizers)이 하부기도로 미세흡인(microaspiration)되는 빌미가 된다.⁸ 둘째, 뇌출혈 혹은 뇌경색 환자에서 동반되는 연하기능 장애(swallowing difficulty)도 같은 결과를 초래할 수 있다.^{8,9} 셋째, 중환자실에서 흔히 시행되는 기관내삽관(endotracheal intubation) 및 인공호흡기 사용도 정상 상기도의 각종 면역기전을 방해하여 폐렴 유발의 위험 요인이 될 수 있다.⁸ 특히 기관내 튜브(endotracheal tube)내로 세균의 균막(biofilm)이 형성되었다가 점차 큰 덩어리를 이루어 폐로 떨어져 내려가거나, 기관내 튜브를 고정하는 풍선(cuff) 주위로 상기도 분비물이 누출(leakage)되어 폐로 유입되는 경우 폐렴으로 이어질 수 있다.¹⁰ 이러한 문제 때문에 실제 중환자실 입원 환자에서 발생하는 폐렴의 대부분은 기관내삽관 혹은 인공호흡기 사용과 연관되어 있다.¹¹ 넷째, 뇌졸중 환자에서 뇌졸중에 의한 면역 저하 현상이 폐렴을 일으키는 기전의 하나로 알려져 있다.⁹

폐렴의 진단은 흉부 영상 검사에서 새로 발생한 폐 침윤(pulmonary infiltration)과 감염증의 발생을 시사하는 다음 세 가지 조건(발열, 백혈구 증가 혹은 감소, 화농성 객담) 중 두 가지 이상을 만족하는 경우 내릴 수 있으며 이를 임상적 진단(clinical diagnostic strategy)이라고 한다.¹⁰ 임상적 진단의 문제는 심부전에 의한 폐부종, 무기폐, 폐색전증, 폐출혈 등 감염증이 아닌 경우에도 진단의 조건에는 합당하여 폐렴으로 오진되고 불필요한 항생제 사용으로 이어질 수 있다는 것이다. 또 임상적 진단을 하는 경우 대개 원인 미생물의 확인은 기관

내 흡인물(기관내 삽관 튜브가 있는 경우)이나 배출된 객담(expectorated sputum)을 통해 이루어지는데 검체에서 상기도 집락균이 같이 배양될 가능성이 있어 역시 과잉치료와 광범위 항생제 사용으로 이어질 우려가 있다.¹⁰ 그러나 임상적 진단으로 폐렴 발생의 가능성이 있는 대부분의 환자에게 항생제가 신속히 투여될 수 있다는 것은 장점이기도 하다. 또 최근 72시간 내에 항생제를 사용한 적이 없거나 같은 항생제를 계속 사용해 오던 중 악화된 경우 그람염색을 통해 다형핵백혈구, 탐식세포가 많이 관찰되면서 그람양성균 혹은 그람음성균이 보인다면 초기 경험적 항생제 선택에 도움을 줄 수 있고, 반대로 염증세포나 세균이 보이지 않으면 폐렴을 배제하는데 음성예측도가 높은 점 등이 알려져 있다.¹⁰ 임상적 진단을 통해 폐렴을 진단하고 그람염색을 통해 경험적 항생제를 사용하기 시작한 환자는 대개 3일 후에 배양 검사 결과와 항생제에 대한 초기 임상 반응을 평가하여 항생제를 조정하게 된다. 이때 배양된 세균 속에는 상기도 집락균이 포함되어 있을 수 있으나 상기도 집락균의 흡인 혹은 미세흡인이 대부분 폐렴 발생의 기전이기도 하므로 배양된 세균 속에 실제 원인균도 포함되어 있을 가능성이 있고, 표적 치료(targeted therapy)는 아니더라도 감수성 없는 항생제의 사용은 피할 수 있을 것으로 사료된다. 미생물학적 진단(microbiologic diagnostic strategy)은 상기도 집락균이 배양되지 않도록 기관지 내시경을 통해 감염이 발생한 폐 실질과 가장 인접한 위치에서 객담을 얻어 배양을 시행하는 것을 의미하며 기관지 폐포 세척(bronchoalveolar lavage, BAL) 혹은 protected specimen brush(PSB) 등의 방법을 사용한다. 최근 72시간 동안 항생제를 사용하지 않았거나 변경하지 않았던 환자에서 검체를 얻을 때 BAL 검체의 경우 정량 배양으로 10^4 CFU/mL 이상, PSB 검체의 경우 10^3 CFU/mL 이상 세균이 자랄 경우 의미 있는 폐렴의 병원균으로 판단한다.¹⁰ 미생물학적 진단은 임상적 진단에 비해 정확한 원인균을 찾을 수 있고 무분별한 광범위 항생제 사용을 줄일 수 있는 장점이 있으나, 침습적인 기관지 내시경을 시행해야 하는 부담이 있고, 항생제 변경이 빈번한 상황에서는 위음성 결과가 가능하며, 배양 결과까지 시간도 소요되어 신속한 진단은 어렵다. 또 정량 배양이 가능한 검사실이 있어야 하는 점도 단점이다.¹⁰ 실제 국내 환경에서 미생물학적 진단은 널리 활용되지 못하고 대개 임상적 진단기준과 기관지 흡인액/배출된 객담의 반정량(semiquantitative) 배양(대개 세균이 자라는 정도를 light, moderate, heavy 처럼 3단계로 흔히 보고함)을 사용하거나, 병원에 따라서는 BAL이나 PSB를 통해 얻은 검체 대신 기관지 흡인 검체의 정량배양을 시행하는 경우도 있다.

폐렴 환자의 진단을 위해서는 적절한 흉부 영상 검사가 필수적이다.¹⁰ 신경계 중환자실 입원 환자들은 이동식 기기로 단

순 흉부 방사선 사진을 촬영(portable chest X-ray)하게 되는 경우가 흔한데 환자가 앉은 상태로 흡기 시에 촬영하는 것이 가장 좋은 방법이다. 주의할 점은 폐침윤이나 종괴, 흉수 등이 검사에서 보이지 않아도 폐렴, 농양, 농흉 등을 완전히 배제하기 어렵다는 점이다. 특히 신경계 환자에서는 흡인 기전을 통해 폐렴이 발생하기 때문에 폐의 하부 혹은 후부에 발생한 폐침윤은 단순 흉부 방사선 사진으로 확인하기 어려운 경우가 있다. 이때는 흉부 CT를 시행하는 것이 도움이 되기 때문에, 폐렴이 의심되나 진단이 불명확한 경우에는 흉부 CT 검사 시행을 고려할 수 있다.¹¹ 흉부 CT는 면역저하 환자에서 작은 결절이나 공동의 형태로 발생하는 다양한 원인균에 의한 폐렴을 진단하는 데에도 도움이 될 수 있다.¹¹

폐렴 환자의 원인균 진단을 위해 호흡기 검체 뿐 아니라 혈액배양 검사, 흉수 배양 검사 등이 필요하며 항산균 도말 검사, 결핵균 PCR 검사, 결핵균 배양 검사, *Streptococcus pneumoniae* 혹은 *Legionella pneumophila*를 진단하기 위한 소변 항원 검사, *Mycoplasma pneumoniae* 혹은 *Chlamydophila pneumoniae*에 대한 유전자 증폭 검사 혹은 혈청 검사, 면역저하 환자에서는 invasive pulmonary aspergillosis를 진단하기 위한 진균 배양과 혈액 galactomannan 검사, *Pneumocystis jirovecii*를 검출하기 위한 직접 면역형광 항체 검사와 핵산증폭 검사, cytomegalovirus (CMV)를 확인하기 위한 CMV DNA PCR이나 CMV antigenemia 검사 등이 환자 상태에 따라 필요할 수 있고, 인플루엔자 유행시기에는 비인두 도말 검체를 통한 인플루엔자 신속항원 검사나 호흡기 검체를 이용한 호흡기 바이러스 PCR 검사, 원인을 알 수 없는 폐렴의 경우 각종 호흡기 바이러스에 대한 multiplex PCR 검사가 필요할 수 있다.¹²

폐렴을 일으키는 원인 미생물 특히 세균을 확인하기 위해서는 대개 3일 이상의 시간이 소요된다. 심각한 폐렴일 경우 3일 사이에 환자의 예후가 결정될 수 있어 폐렴 치료에 있어서 원인 미생물을 적절히 예측하고 검사 결과가 보고되기 전에 치료를 시작하는 경험적 항생제 치료(empirical antimicrobial therapy)는 매우 중요하다. 폐렴에 대한 경험적 항생제 치료는 외국과 국내의 다양한 진료 지침을 통해 이미 잘 알려져 있다.¹⁰ 경험적 항생제 진료 지침의 핵심은 폐렴 발생의 시간/장소, 중증도를 고려해 경험적 항생제를 신속히 선택하고 투여하는 것이다. 폐렴은 발생 시점이 병원 입원 후 48시간 이전인지 이후인지에 따라 지역사회 획득 폐렴(community-acquired pneumonia, CAP)과 병원 획득 폐렴(hospital-acquired pneumonia, HAP)으로 분류할 수 있으며 HAP의 경우 항생제 내성 세균을 고려한 치료가 필요하다. 최근 언급되고 있는 의료 관련 폐렴(healthcare-associated pneumonia, HCAP)은 발병 시기로는 CAP에 해당되나 다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우

로(폐렴 발생 전 90일 이내에 2일 이상 입원한 병력이 있거나, 요양 병원과 같은 장기 요양 시설에 입원해 있었거나, 폐렴 발생 전 30일 이내에 정맥 항생제 주사, 항암제 주사, 상처 치료 등을 받았거나, 투석을 받고 있는 환자) 시간적으로는 CAP이지만 최근 병원 접촉이 많아 역시 내성 세균을 고려해야 하는 경우이다.¹⁰ CAP의 경험적 항생제 선택은 *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* 등의 흔한 원인균을 고려하여 사용되는데 국내 지침에서는 일반 병동 입원 환자의 경우 1) ampicillin/sulbactam 혹은 3세대 cephalosporin 같은 베타락탐계 항생제에 macrolide (azithromycin, clarithromycin, erythromycin, roxithromycin)를 병합하거나 2) 호흡기 fluoroquinolone으로 불리는 levofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin을 단독 사용할 것을 권고하고 있다.¹³ 중환자실로 입원하는 CAP 환자의 경우 *Pseudomonas aeruginosa*가 의심되지 않는 경우는 베타락탐계 항생제(ampicillin/sulbactam 혹은 3세대 cephalosporin)에 azithromycin 혹은 호흡기 fluoroquinolone 병합 요법을 추천하며, *P. aeruginosa*가 의심되는 경우(음주, 기관지확장증 등 폐의 구조적 질환, 반복되는 만성폐쇄성호흡기 질환 악화로 항생제와 스테로이드제를 자주 투여한 병력, 최근 3개월 이내 항생제 투여 기왕력)에는 antipseudomonal 베타락탐계 항생제(cefepime, piperacillin/tazobactam, imipenem, meropenem)에 fluoroquinolone (ciprofloxacin, levofloxacin)을 병합/ antipseudomonal 베타락탐에 aminoglycoside, azithromycin을 병합/ antipseudomonal 베타락탐에 호흡기 fluoroquinolone, aminoglycoside를 병합하는 등의 조합을 권장하고 있다.¹³ HAP, HCAP에 대한 항생제 사용 지침은 미국진료 지침이 잘 알려져 있는데, 다제내성균(multidrug-resistant pathogen) 위험 요인을 제시하면서 (90일 내 항생제 사용, 5일 이상 입원, 내성균이 빈번한 지역이나 병원에 있는 경우, HCAP로 분류되는 경우, 면역억제 치료를 받는 경우) 위험 요인이 없고 입원 후 4일이 경과하지 않은 경우 ampicillin/ sulbactam, ceftriaxone, levofloxacin, moxifloxacin, ciprofloxacin, ertapenem 등을 단독 사용할 수 있고, 위험 요인이 있고 입원 후 4일이 경과한 경우에는 1) antipseudomonal cephalosporin (cefepime, ceftazidime), antipseudomonal carbapenem (imipenem, meropenem), piperacillin/tazobactam 중 한 가지와 2) antipseudomonal fluoroquinolone (ciprofloxacin, levofloxacin), aminoglycoside (amikacin, gentamicin, tobramycin) 중 한 가지와 3) vancomycin, linezolid 중 한 가지, 총 3가지 약제를 병합할 것을 추천하였다.¹⁰ 이러한 진료 지침은 진료 지침 간 폐렴의 분류와 위험 요인들이 겹치거나 차이가 있는 경우가 있고, 기저 질환이나 중증도에 대한 고려가 불충분하여 개별화되지 못하는 등 단점이 있으며,

병원마다 흔한 내성 세균이 다를 수 있어 적용에 한계가 있다. 또 다양한 항생제를 초기에 병합 사용하는 것이 감수성 없는 항생제를 초기에 잘못 사용하는 빈도를 줄일 수 있어 유리하다고 하나 병합 사용이 단독 사용에 비해 사망률을 개선시키는 지에 대해 아직은 근거가 충분치 않다. 신경계 중환자실 환자에게도 이러한 지침의 핵심적인 내용을 적용할 수 있을 것으로 사료되며, 필요한 경우 병원에 따라 주로 입원하는 환자의 특성이나 병원 내 주요 분리세균의 내성 상황에 따라 지침의 변형은 필요할 수 있다. 저자의 경우 이전에 건강하게 지내던 환자에서 발생한 CAP이면서 구조적 폐질환이나 다제내성 세균의 위험 요인이 없고 기관 삽관, 고농도의 산소 투여, 승압제의 사용 등이 없는 경우 ceftriaxone, cefotaxime과 같은 3세대 cephalosporin 단독 혹은 호흡기 fluoroquinolone 단독 치료를 권하고 있으며, 구조적 폐질환 혹은 다제내성 세균의 위험 요인이 있는 CAP 환자로 기관 삽관, 고농도 산소 투여, 승압제 사용은 없는 경우 cefepime, piperacillin/tazobactam 등을 단독 사용을 권하고 있다. 만약 CAP 환자에서 다제내성균의 위험도 있고 중증도도 심각할 경우 cefepime, piperacillin/tazobactam, meropenem, imipenem, doripenem 중 한 가지와 호흡기 fluoroquinolone의 병합 요법을 권장하고 있다. HAP의 경우 최근 환자에서 분리된 세균과 항생제 감수성 패턴을 반드시 확인하고, 중증도가 심각한 경우에는 원내 유행하고 있는 모든 다제내성균을 염두에 둔 병합 요법을 선택하나 그 외 경우에는 최근 분리된 세균, 환자의 신기능, 간기능, 항생제 부작용 등을 고려한 선택을 하고 있으며 중증도에 따라 차이가 있겠으나 항균 스펙트럼이 비교적 좁은 항생제부터 사용하기 위해 노력하고 있다.

진료 지침에 따른 경험적 항생제를 사용하다가 이후 배양 검사에서 원인균이 확인되면 적절한 항생제를 사용하는 것을 확정적 항생제 치료(definitive antimicrobial therapy)라고 부르며 이때 과도하게 사용된 항생제는 중단하고 좁은 항균 스펙트럼을 가진 적절한 항생제로 변경해 볼 수 있으나(이를 de-escalation strategy라고 한다) 실제 임상에서는 원인균이 확인되지 않는 경우도 발생하며 한 번 사용한 광범위 항생제를 끝까지 사용하려는 경향도 있어 광범위 항생제가 남용되고 고도의 항생제 내성균이 중환자실 내에서 발생할 가능성이 높아진다. 따라서 적절한 검체를 얻고 배양 검사 결과에 따른 적절한 항생제를 선택하는 원칙은 중환자실 환경에서는 반드시 지킬 필요가 있다. 폐렴의 치료에서 항생제의 선택과 마찬가지로 매우 중요한 것은 환자를 반복적으로 추적 관찰하면서 변화하는 상황을 매번 새롭게 판단하고 적절한 대처를 하는 노력이다. 최근 국내 중환자실 환경은 각종 다제내성세균들이 빠르게 증가하고 있어 과거에 비해 광범위 항생제의 사용이 더

빈번하게 필요하다. 특히 *Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii* (CRAB), carbapenem-resistant *P. aeruginosa* (CRPA), carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 등 슈퍼박테리아로 불리는 내성균이 HAP의 원인으로 등장하고 있기 때문에 적절한 항생제의 사용을 위해 지속적으로 항생제 사용에 대한 연구 결과를 고찰하고 병원의 역학을 모니터하여 조언해 줄 수 있는 감염전문가와 연계한 치료가 필요하다.

중환자실 환자의 폐렴 예방을 위해 제시되는 방법들로는 다음과 같은 것들이 있다.¹⁰ 1) 기관내 삽관을 여러 번 시행하거나, 오랜 기간 유지하는 것을 피하고, 성문하(subglottic) 분비물을 지속적으로 흡인/제거해 주고, 기관내 삽관 튜브의 풍선 압력(cuff pressure)을 20 cmH₂O 이상으로 해 주어 구강 분비물의 누출을 억제한다. 2) 환자의 체위를 30-45°로 유지하여 흡인을 방지한다. 3) 장관 영양을 시행하여 장점막의 위축에 따른 세균 전위(bacterial translocation)를 방지한다. 4) 진정제(sedative drug)를 매일 중단하거나 줄여 나가면서 의식 회복을 돕고 근육이완제(paralytic agent)는 기침 억제로 인한 폐렴 발생의 위험을 높일 수 있어 피해야 한다. 뇌졸중 환자의 폐렴 예방을 위해서는 뇌졸중 급성기에 금식을 하는 방법이 널리 받아들여지고 있으며, 이는 연하기능의 회복이 확인될 때까지 일시적으로 시행하지만, 이후에도 연하기능이 회복되지 않는 경우에는 경피적 위조루 튜브(percutaneous gastrostomy tube) 혹은 비위관 튜브를 통한 경관 영양(enteral feeding) 시행을 고려해야 한다. 이러한 방법을 사용하더라도 구강내 분비물의 흡인은 가능하여 흡인성 폐렴의 위험은 남아 있다.⁹ 최근 뇌졸중 환자의 급성기에 예방적으로 mezlocillin과 sulbactam을 4일 사용하면 항생제를 사용하지 않은 군에 비해 발열과 감염 발생이 감소한다는 보고가 있어, 뇌졸중 급성기에 예방적 항생제 사용에 대한 관심이 높다.¹⁴ 예방적 항생제 사용은 내성균 증가로 이어질 수 있어 효과 및 부작용에 대한 추가적인 연구 결과가 나오기 전까진 실제 적용하기 어렵다. 최근 이 주제에 대해 3천명 이상의 환자를 모집하여 ceftriaxone 2 g을 4일간 급성기에 투여하는 군과 그렇지 않은 군의 결과를 비교하는 대규모 임상 연구가 외국에서 시작되었다. 이외에도 다양한 예방법들이 연구되고 있으나 아직 뚜렷한 효과를 보지는 못하였다.

요로 감염의 진단과 치료

요로 감염은 의료 관련 감염(health care-associated infection) 중 가장 흔한 감염으로 입원 중 발생하는 감염의 3분의 1을 차지하며,¹⁵ 뇌졸중 환자의 내과적 합병증 중 폐렴과 함께 가장 흔히 보고되어 중환자실에 입원한 신경계 환자에서도 가장 흔

히 볼 수 있는 감염 중 하나이다.⁵ 요로감염이 발생하면 입원 기간, 치료 비용, 균혈증 발생 위험 등이 증가하는데, 뇌졸중 환자에서는 의식 상태 저하, 3개월 내 사망/장애의 위험 증가까지 보고되어 있다.¹⁶

요로감염이 중환자실에 입원한 신경계 환자에서 흔히 발생하는 이유는 Foley 카테터와 같은 유치 도뇨관(indwelling urinary catheter)이 빈번하게 사용되기 때문이다. 의식 저하 혹은 언어 장애가 발생한 환자는 배뇨 의사를 밝히기 어렵고, 신경계 장애로 방광 기능 이상까지 발생하면 배뇨 조절이 어려워지며, 거동할 수 없어 도뇨관을 사용하게 되는 경우가 많다.¹⁶ 유치 도뇨관은 삽입 후 매일 3-10%의 감염 위험이 증가하고 삽입 후 30일이 경과하면 위험이 100%에 이른다는 보고들이 있을 정도로 요로감염의 중요한 원인이 된다.¹⁷ 도뇨관의 외강을 통해 세균이 요로로 유입되거나(extraluminal route) 소변 수집백(urine collection bag)이나 튜브 연결 부위에서 유입된 세균이 내강을 통해 요로로 유입될 수도 있다(endoluminal route). 도뇨관 삽입 후 하루만 지나도 도뇨관의 외경, 내경에 균막(biofilm)이 형성되어 세균이 부착하고 집락화되며, 부착된 세균은 24-48시간 내에 1 CFU/mL에서 10⁵ CFU/mL까지 수가 급속도로 증가한다.^{17,18} 유치 도뇨관은 급성요정체(acute urinary retention), 급성요로폐쇄(acute urinary obstruction), 중증 환자에서 소변량의 확인이 필요한 경우, 장기간 전혀 움직이지 못하는 경우 등 꼭 필요한 경우에만 사용해야 하나 필수적이지 않은 소변량 측정이나 요실금, 간호 인력의 편의 등을 위해 무분별하게 시행되는 경우가 많아 병원에서 발생하는 요로감염의 17-69%가 예방 가능하다는 보고도 있다.¹⁹

요로감염, 특히 카테터 관련 요로감염(catheter-associated urinary tract infection, CA-UTI)의 진단은 유치 도뇨관, 치골상 도뇨관(suprapubic catheterization), 간헐적 도뇨관(intermittent catheterization)을 사용하는 환자에서 다른 부위 감염은 없으면서 합당한 증상이나 징후가 있고 카테터로 얻은 소변 검체 혹은 중간 뇨 검체에서 10³ CFU/mL 이상 세균이 배양되는 경우이다.²⁰ CA-UTI에 합당한 증상으로는 다른 감염 없이 새로 생긴 발열 혹은 발열의 악화, 오한, 의식 변화, 권태, 기면 등이 있거나, 옆구리 통증, 늑척추각 압통, 급성 혈뇨, 골반 불편감 등을 들 수 있다. 척수손상이 있는 환자의 경우 요로 감염과 관련된 증상이 느껴지지 않을 수 있으나 다른 설명할 만한 이유 없이 강직의 증가, 자율신경 반사기능장애(autonomic dysreflexia), 전신 불편감 등이 있을 때에도 CA-UTI를 의심해 볼 수 있다.²⁰ 유치 도뇨관을 가진 환자에서는 농뇨가 CA-UTI 없이 동반될 수 있어 농뇨로 CA-UTI를 진단할 수 없다. 그러나 농뇨가 없는 경우는 UTI의 가능성이 낮으므로 다른 감염을 우선적으로 의심해야 한다. 유치 도뇨관을 가진 환자에서 소

변이 냄새가 나거나 탁하게 보인다는 것만으로 CA-UTI를 진단할 수 없다.²⁰

CA-UTI의 치료는 증상과 징후가 뚜렷한 경우에 국한되며 경험적 항생제 사용은 병원의 항균제 내성 패턴에 따라 광범위 항생제를 사용하고 이후 배양 검사 결과에 따라 조정한다.²⁰ CA-UTI의 경우 병원균이 다양하고 다제내성균의 가능성이 높으므로 항생제 사용 전에 반드시 소변배양 검사를 시행해야 한다.²⁰ 카테터를 2주 이상 사용한 시점에 CA-UTI가 발생하였다면 CA-UTI의 호전을 돕기 위해 카테터를 교체하는 것이 추천된다.^{16,20} CA-UTI의 미국 진료 지침에는 항생제 치료 후 호전이 빠른 경우 7일을, 더딘 경우에는 10-14일 간 항생제를 사용할 것을 추천하고 있다.²⁰

요로 감염의 예방을 위해 가장 좋은 방법은 유치 도뇨관의 부적절한 사용을 줄이는 것으로 사용이 반드시 필요하지 않은 경우 삽입하지 말고, 삽입했다라도 더 이상 필요 없다면 빨리 제거한다.¹⁶ 외국 연구에서 의료인 교육을 통해 부적절한 유치 도뇨관 사용을 줄일 수 있다고 하였고, 유치 도뇨관을 가진 환자에게 의사오더 입력 시 도뇨관을 유지할지 매일 응답해야 하는 프로그램을 만들고 의사 지시 없이 간호사 단독으로 도뇨관을 제거하도록 하는 등의 방법으로 CA-UTI를 줄일 수 있다고 보고하였다.²¹ 국가나 병원 환경에 따라 방법은 다를 수 있으나 불필요한 도뇨관 사용을 줄이기 위한 병원 전반의 노력이 필요하다고 생각된다. 요 정체(urinary retention)가 없는 남자에게 Foley 카테터 대신 condom 카테터 사용, 소독제가 발린 카테터(antiseptic-coated catheter) 혹은 항생제가 발린 카테터(antibiotic-impregnated catheter)를 사용, 예방적 항생제 투여, 카테터 세척(catheter irrigation), 소변 백에 소독제 추가, 2-4주 간격으로 카테터를 교환 등 다양한 방법들이 시도되고 있으나 효과가 뚜렷하게 증명된 것은 없다. 유치 도뇨관이 장기간 필요한 경우에는 청결 간헐 도뇨(clean intermittent catheterization)가 세균뇨와 CA-UTI를 줄이는 데 도움이 될 수 있다는 보고들이 있으며, 치골상 도뇨관(suprapubic catheterization) 사용은 유치 도뇨관 사용이나 간헐 도뇨 대신 추천할 만한 근거 자료가 충분치 않다.²⁰

카테터 관련 혈류 감염증

중심정맥 카테터(central venous catheter, CVC)는 중환자실 치료를 받는 환자에서 생체 징후의 유지에 필수적인 수액과 약제를 심장까지 안정적으로 전달하며 유효순환혈류량을 간접적으로 측정할 수 있는 중요한 치료 도구이다. 그러나 CVC를 삽입하는 과정이나 CVC의 hub를 통해 각종 약제를 주입하는 과정 중에 세균이 유입되어 CVC의 안과 밖 표면에 생체막을 형성하고 증식하게 되면 CVC 출구 감염, CVC 터널 감염과

같은 주위 조직의 감염과 혈류로 세균이 떨어져 나가는 CVC 관련 혈류 감염(CVC-related bloodstream infection, CRBSI) 등이 발생할 수 있다.⁸ CRBSI의 발생은 카테터 1,000일 동안 2-5 건 정도의 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있고, 이는 동맥 카테터(arterial catheter), peripherally inserted central catheter (PICC) (2-3건/카테터 1,000일)보다 조금 더 높으며, 수술적으로 삽입한 포트(chemoport 등) (0.2-1건/카테터 1,000일)나 말초정맥카테터(< 0.1건/카테터 1,000일)보다는 발생 빈도가 훨씬 높다.¹¹ 특히 대퇴정맥으로 삽입한 CVC의 경우 감염 발생 빈도가 높은 것은 알려져 있어 이 부위로의 삽입은 가급적 피하는 것이 좋다.²² CRBSI는 혈액배양에서 균혈증이 확인되고 다른 부위에는 균혈증을 설명할 만한 감염병소가 없으면서 균혈증과 카테터의 연관성이 확인된 경우 진단한다. 카테터와의 연관성은 다음과 같은 방법으로 확인할 수 있다.⁸ 1) 혈액배양 양성 시간(time to blood culture positivity): 병을 배양기에 넣어서 양성 신호가 나올 때까지의 시간을 말하는 것으로, 혈액배양의 판독을 위해 자동화시스템을 이용하는 병원에서 얻을 수 있다. 혈액배양병을 배양기에 넣은 뒤 점차 세균이 자라면서 배양병 내의 밀도나 공기 조성이 변하고 이를 인지한 시스템이 양성 신호를 보내게 된다. 이 시간이 짧을수록 혈액배양병 내에 많은 수의 세균이 존재하는 것을 의미한다. 혈액을 카테터와 말초정맥혈관을 통해 각각 얻어 혈액배양을 시행하고 양쪽 모두 세균이 자라는 경우 혈액배양 양성 시간을 비교한다. 카테터에서 얻은 혈액배양병에서 2시간 이상 일찍 혈액배양 양성신호가 보고될 경우 CRBSI의 가능성이 높다고 알려져 있다. 2) 카테터 말단 배양: Maki 등¹²에 의해 보고된 카테터 말단의 반정량배양은 감염이 의심되는 카테터를 제거하고 그 말단을 5 cm 정도 잘라 배지 위에 굴리고 배지에서 자라는 균의 집락 수를 측정하는 방법으로 집락 수가 15개를 초과하는 경우에 의미 있는 것으로 판정한다. 말초 정맥혈에서 배양된 세균과 카테터 말단 배양에서 분리된 세균이 같다면 CRBSI를 진단할 수 있다. 그러나 이 방법으로는 카테터 외경에 있는 세균만을 찾아낼 수 있으므로 최근에는 내경에 있는 세균까지 배양하기 위해 카테터 말단을 vortexing하여 배양하거나, 정량 배양 하는 방법도 소개되었으나 흔히 이용되지는 않고 있다. CRBSI가 의심될 때마다 카테터를 제거하기 어려운 경우에는 혈액배양 양성 시간을 측정하는 방법을 사용할 수 있고 카테터 출구를 면봉 배양(swab culture)하여 균이 자라지 않으면 CRBSI의 음성 예측도가 높다는 점도 도움이 될 수 있다.⁸

CRBSI의 치료는 원인균이 coagulase-negative staphylococci처럼 병독성이 낮은 경우이거나 임상 양상이 위중하지 않은 경우에 카테터를 제거하지 않고 항생제만으로도 치료해 볼 수 있다. 그러나 임상 양상이 위중하거나, 패혈성 혈전정맥염

(septic thrombophlebitis), 감염심내막염(infective endocarditis), 감염성 혈전에 의한 감염의 파급(septic embolization) 등 합병증이 발생하거나, *S. aureus*, *Candida*가 원인균으로 분리되는 경우에는 카테터를 반드시 제거해야 한다.⁸

CRBSI의 예방을 위해서는 카테터 삽입 시 손 씻기와 소독 장갑, 수술모자, 수술마스크, 수술복 착용과 함께, 소독된 대방포로 환자의 전신을 덮는 maximal sterile barrier precaution을 시행하고, >0.5% chlorhexidine과 알코올을 이용하여 시술 부위를 소독한 뒤 삽입하도록 한다. 이후 카테터 삽입 부위를 주기적으로 소독 관찰하여야 한다. 이러한 방법들로도 CRBSI의 발생이 줄지 않는 경우는 항생제가 발린 카테터(antibiotic-impregnated catheter) 사용을 고려할 수 있다. 예방적 항생제 치료는 권장되지 않으며 CRBSI의 예방을 위해 문제 없이 잘 사용 중인 카테터를 일부러 제거하거나 뚜렷한 증거 없이 단순한 발열로 카테터를 제거하지 말 것을 권고하고 있다.^{8,22}

수술 후 세균수막염

뇌 수술 후 발생하는 세균수막염은 0.3-8.9%로 다양하게 보고되고 있으며 craniotomy의 경우 0.8-1.5%, cerebrospinal fluid (CSF) shunt 수술은 4-7%, external ventricular drainage 수술은 약 8%, external lumbar drainage의 경우 5% 정도로 알려져 있다.^{23,24}

세균수막염의 증상으로 발열과 의식저하가 가장 흔하나 뇌 수술을 시행한 환자의 경우 의식저하 여부를 알기가 어려워 진단이 쉽지 않다.²⁴ CSF shunt와 관련된 감염일 경우에는 미열과 전신 위약감 등 비특이적인 증상이 나타나며 수막 자극 징후도 50% 미만에서 나타나 역시 진단이 어렵고 shunt의 원위부가 위치한 부위에서 복막염이 발생하거나 균혈증이 발생하면서 증상이 나타나는 경우가 있을 수 있다.²⁴ 진단을 위해서는 우선 영상 검사를 통해 CSF shunt의 기능이 문제가 없는지 뇌실의 크기를 볼 수 있고, 고해상도 CT 촬영은 CSF의 누출을 확인하는데 도움을 줄 수 있다.²⁴ CSF 검체를 얻어 그람 염색과 배양, CSF의 세포 수, 단백과 포도당 농도 등을 검사한다. 수술 후 발생하는 무균수막염은 혈액 파괴 성분에 대한 염증 반응의 결과로 발생하는데 세균수막염과 감별이 쉽지 않고 CSF 배양 검사로 최종 감별하게 된다. CSF의 백혈구 수는 민감도와 특이도가 낮은 것으로 알려지며 뇌실 내 출혈이 있는 경우 정확한 판단이 어렵다.²⁴ Lactate dehydrogenase가 증가된 소견이 감별에 도움이 될 수 있다는 보고가 있었으나 다른 연구에선 입증되지 못하였고 C-reactive protein, procalcitonin 등의 유용성도 아직은 미지수이다. 핵산증폭 검사는 오염된 세균의 유전자까지 찾아낼 수 있다는 염려 때문에 추가적인 연구 자료를 통한 진단 효과의 입증이 필요하다.²⁴ 수술 후 세균

수막염과 무균수막염의 감별이 어렵기 때문에 British Society for American Chemotherapy에서는 수술 후 수막염 발생시 첫 72시간은 항생제를 모든 경우에 사용하고 이후 배양 결과에 따라 중단하거나 유지할 것을 권고하고 있으나 개별 환자에 일률적으로 적용할 수 있는지에 대해 이견이 있다.^{24,25}

뇌 수술 이후 발생한 수막염의 원인은 MRSA를 포함한 그람양성균과 병원 내 환경에 존재하는 비발효성 그람음성균 (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*)까지 고려하여 경험적 항생제로 vancomycin과 cefepime, ceftazidime, meropenem 중 한 가지의 병합 사용을 권고한다. 이후 배양 검사 결과를 토대로 항생제를 조정할 수 있다.²⁴ Vancomycin의 혈뇌장벽 통과 문제 때문에 linezolid나 daptomycin과 같은 항생제의 효과에 대한 관심이 크지만 보험 적용 등의 문제로 국내에서 일차적인 사용은 어렵고 임상 자료의 축적 또한 vancomycin처럼 많지 않다. Vancomycin의 trough level을 15-20 microgram/mL로 유지할 수 있도록 용량을 조정하여 사용해야 하는 것이 현재로서는 일차적인 방법이다.²⁴ Meropenem의 경우 경련 발작의 위험이 다른 carbapenem에 비해 낮은 것으로 알려져 있어 수막염에 사용할 수 있는 carbapenem계 항생제이며, 각종 그람음성균의 내성을 거의 극복할 수 있는 매우 좋은 약제이다.²⁴ 그러나 중증 패혈증이나 패혈증에 이 항생제가 무분별하게 사용되면서 CRPA, CRAB, CRE처럼 meropenem에 듣지 않는 세균들이 국내 중환자실에 등장하여 colistin과 같이 신독성과 신경독성이 높은 약제만 사용 가능한 증례들이 늘고 있다. CRAB 수막염의 경우 colistin을 정맥으로 주입할 뿐 아니라 경막 내로 투여하여 효과적이었다는 보고들이 있어 실제 임상에서 많이 시도되고 있으나 적절한 용량과 투여법 등이 아직은 잘 알려지지 않았고 임상 자료의 축적이 더 필요하며 colistin의 내성이 발생할 경우 사용할 수 있는 다른 항생제에 대한 대비가 필요하다.^{24,26}

패혈증 진단을 위한 혈액배양

패혈증(sepsis) 진단의 gold standard는 혈액배양 검사이다.^{8,11,12} 중증 감염일수록 혈류 감염을 동반하는 경우가 많기 때문에 적절한 혈액배양 검사는 중증 감염 환자의 원인균과 사용 가능한 항균제에 대한 귀중한 정보를 제공해 준다. 적절한 혈액배양 검사를 위해 중요한 것은 충분한 양의 혈액을 얻는 것인데, 성인에서는 산소성/무산소성 배양병 각 한 병씩 한 쌍을 기준으로 20-30 mL의 혈액을 채혈하도록 권고하며 또 전체 2-4쌍을 시행하도록 권고하고 있다. 충분한 양의 혈액을 통해 혈액배양 양성률을 높일 수 있다.¹² 채혈 시간은 30분 간격을 두고 시행할 것을 권하였던 과거와 달리 항생제 사용이 속히 필요한 상황이라면 2쌍 이상을 연달아 시행하고 항생제를 투여하도록 권하고 있으며, 급박한 상황이 아니라면

수 시간 이상 지난 후 다음 쌍의 혈액배양을 시행할 수도 있다. 혈액배양은 피부 상재균의 오염을 최소화하도록 주의 깊은 처치 과정이 필요하며, 여러 연구를 통해 항균 효과를 발휘하기 위해 1.5-2분의 시간이 필요한 povidone-iodine 용액보다는 iodine tincture, chlorine peroxide, chlorhexidine gluconate와 같이 30초 내로 효과를 발휘하는 소독제들이 더 적절한 것으로 조사되었다.¹² 채혈은 정맥을 통해 시행하며 동맥을 통해 시행하는 것은 일반적으로 권장되지 않으나 채혈 부위가 없어서 부득이한 경우에는 사용할 수 있다. 카테터를 통해 혈액을 얻어 배양을 하게 되면 오염의 가능성이 높기 때문에 카테터 관련 혈류 감염을 의심하여 시행하는 특별한 경우가 아니라면 해석에 주의를 요한다.¹² 혈액 배양 오염은 대개 3% 미만으로 일어나는데 coagulase-negative staphylococci, viridians group streptococci, diphtheroids, *Bacillus anthracis*를 제외한 *Bacillus species*, *Propionibacterium acnes* 등이 흔한 오염균이며, 2쌍 이상에서 이들 세균이 모두 검출될 경우에는 실제 균혈증의 원인은 아닌지 임상 정황을 충분히 고려해 보아야 한다.¹² 실제 임상에서는 *Candida*나 *S. aureus*와 같은 병독성이 높은 세균들이 혈액에서 분리된 경우에도 오염균으로 착각하여 적절한 항생제 치료가 늦어지는 경우가 많아 이에 대한 주의가 필요하다. 혈액배양에서 미생물이 배양되는 경우 치명적인 감염증을 의미하는 경우가 많으므로 실험실에서는 다양한 방법을 통해 담당의사에게 결과를 실시간으로 알려주는 것이 환자의 신속하고 적절한 치료를 위해 바람직하다.¹²

결론

신경계 중환자실 환자의 병원 내 감염은 환자의 전반적인 경과와 예후를 결정하는 중요한 요소로 임상 의사는 발생 가능한 감염의 위험을 예견하고 감염 발생이 의심될 경우 신속한 진단과 치료를 제공할 수 있도록 노력해야 한다. 중환자실에 각종 내성 세균이 증가하고 있는 국내 현실을 고려할 때 적절한 치료를 위해 감염 전문가와의 협진이 필요할 것이다. 감염 전문가는 중환자실에서 발생 가능한 병원 내 감염을 예방할 수 있도록 병원 전반의 감염 관리에 대한 관심과 노력을 쏟을 필요가 있다.

REFERENCES

1. Weinstein RA. Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units. *Am J Med* 1991;91:179S-84S.
2. Jeon MH, Park WB, Kim SR, Chun HK, Han SH, Bang JH, et al. Korean nosocomial infections surveillance system, intensive care unit module report: data summary from July

- 2010 through June 2011. *Korean J Nosocomial Infect Control* 2012;17:28-39.
3. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National nosocomial infections surveillance system. *Crit Care Med* 1999;27:887-92.
4. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:510-5.
5. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:105-18.
6. Dettenkofer M, Ebner W, Hans FJ, Forster D, Babikir R, Zentner J, et al. Nosocomial infections in a neurosurgery intensive care unit. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141:1303-8.
7. McClelland S 3rd, Hall WA. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. *Clin Infect Dis* 2007;45:55-9.
8. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier 2009.
9. Hannawi Y, Hannawi B, Rao CPV, Suarez JI, Bershad EM. Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:430-43.
10. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
11. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008;36:1330-49.
12. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB Jr, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis* 2013;57:e22-121.
13. Song JH, Jung KS, Kang MW, Kim DJ, Pai H, Suh GY, et al. Treatment guidelines for community-acquired pneumonia in Korea: an evidence-based approach to appropriate antimicrobial therapy. *Infect Chemother* 2009;41:133-53.
14. Schwarz S, Al-Shajlawi F, Sick C, Meairs S, Hennerici MG. Effects of prophylactic antibiotic therapy with mezlocillin plus sulbactam on the incidence and height of fever after severe acute ischemic stroke: the Mannheim infection in stroke study (MISS). *Stroke* 2008;39:1220-7.
15. Eriksen HM, Iversen BG, Aavitsland P. Prevalence of nosocomial infections in hospitals in Norway, 2002 and 2003. *J Hosp Infect* 2005;60:40-5.
16. Poisson SN, Johnston SC, Josephson SA. Urinary tract infections complicating stroke: mechanisms, consequences, and possible solutions. *Stroke* 2010;41:e180-4.
17. Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis* 2001;7:342-7.
18. Stark RP, Maki DG. Bacteriuria in the catheterized patient. What quantitative level of bacteriuria is relevant? *N Engl J Med* 1984;311:560-4.
19. Munasinghe RL, Yazdani H, Siddique M, Hafeez W. Appropriateness of use of indwelling urinary catheters in patients admitted to the medical service. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:647-9.
20. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:625-63.
21. Topal J, Conklin S, Camp K, Morris V, Balcezak T, Herbert P. Prevention of nosocomial catheter-associated urinary tract infections through computerized feedback to physicians and a nurse-directed protocol. *Am J Med Qual* 2005;20:121-6.
22. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control* 2011;39(4 Suppl 1):S1-34.
23. Chen C, Zhang B, Yu S, Sun F, Ruan Q, Zhang W, et al. The incidence and risk factors of meningitis after major craniotomy in China: a retrospective cohort study. *PLoS one* 2014;9:e101961.
24. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2010;362:146-54.
25. De Louvois BJ, Bayston R, Lees D, Pople IK, E.M. The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis. *Br J Neurosurg* 2000;14:7-12.
26. Kim BN, Peleg AY, Lodise TP, Lipman J, Li J, Nation R, et al. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infect Dis* 2009;9:245-55.