결핵성뇌막염의 임상적 고찰과 Tryptophan 검사의 진단적 의의

한림대학부속 한강성심병원 내과학교실

양 석 원 · 박 재 응 · 박 정 근
홍 정 곤 · 김 예 원 · 임 종 윤

= Abstract =

A Clinical Study of Tuberculous Meningitis and Diagnostic Significance of Tryptophan Test

Seog Won Yang, M.D., Jae Woong Park, M.D., Jeong Kun Park, M.D.

Jung Kon Hong, M.D., Ye Won Kim, M.D. and Jong Yoon Lim, M.D.

Department of Internal Medicine, Hangang Sacred Heart Hospital, Hallym College, Seoul, Korea

We analyzed the clinical and laboratory findings of 474 patients with tuberculous meningitis (including pediatric subjects) to evaluate the usefulness of tryptophan test and identify important factors influencing the outcome of tuberculous meningitis seen between January 1974 and August 1983 at the Hangang Sacred Heart Hospital, Hallym college.

1) The highest incidence by age was noted as 48.3% under the age of 5 years, but highest incidence of adult were noted among second decade(16.7%). Male to female ratio was 1.16 : 1.

2) The annual and seasonal incidences were not statistically significant, but showed a trend of decrement after 1981.

3) The tryptophan test was done on 28 cases of tuberculous meningitis on admission. Of these 28 cases, 23 cases(82.1%) gave positive results.

4) The chief complaints on admission were in the order of headache, fever, vomiting, neck stiffness and mental disturbance. On neurological examination, Kernig's sign were positive in 24.9%, Brudzinski's sign in 17.1%, Babinski's sign in 13.5% and knee jerk abnormality in 27.9%.

5) The duration from onset to admission was within 2 weeks in 77.1% of the cases. Stages were classified by clinical criterions at admission to 1, 2, and 3. And these stages occupied by 60.1%, 27% and 10.9% respectively.

6) The concomittent extrameningeal tuberculosis was found in 42% of all cases and pulmonary tuberculosis was the commonest lesion(24.9%).

7) The CSF analysis on admission revealed increased CSF pressure(75.1%), leukocytosis(100%), increased protein(89.6%), decreased sugar(41.4%) and only 2% of positive AFB smear of CSF.

8) The overall mortality was 19.7% and stage 1, 2, and 3 showed each mortality rate of 7.8%, 23.2% and 76.2% respectively.

9) The late sequelae was found by 32 patients among the 155 survivors, including blurred vision, hemiparesis, dysarthria and mental disturbance.

* 본 논문의 요지는 1983년 제57차 추계 결핵학술대회 석상에서 발표하였음.

I. 서 론

항결핵제의 개발과 정부의 꾸준한 노력 그리고 사회경제적인 여건의 개선으로 결핵유병율은 1965년의 5.1%¹⁾에서 1980년에는 2.5%²⁾로 현저하게 감소되는 성과를 거두었다. 이와 더불어 결핵성 뇌막염도 발생빈도의 감소 및 치유율에 있어서 상당한 개선을 이룩해 왔다. 그러나 우리나라는 결핵성 뇌막염의 과반수 이상이 성인에서 발생하는^{3,4)} 구미선진국과는 달리 아직도 소아에서 뿐만 아니라 성인에 있어서도 높은 발생빈도^{5~16)}를 보이고 있으며 아직까지도 타 뇌막염과 감별진단의 어려움^{3,17)} 및 치료시기의 지연 그리고 부적절한 화학요법으로 인하여 치료가 용이하지 않고 신경학적인 후유증이 남는 예가^{17~19,21)} 허다하다.

저자들은 1974년 1월부터 1983년 8월까지 10년간 한림대학부속 한강성심병원 내과와 소아과 병동에 입원한 환자중 결핵성 뇌막염으로 진단한 474예(15세 이하의 소아는 281예)에 대하여 임상적 고찰을 하고(일부 항목은 15세 이하는 제외) 1982년부터 1983년 사이에 입원한 결핵성 뇌막염 환자 28예와 대조군 151예에서 Tryptophan 검사^{20,21)}를 시행하여 다음과 같은 성적을 얻었기에 문헌고찰과 더불어 보고하는 바이다.

II. 관찰대상 및 방법

1974년 1월부터 1983년 8월까지 10년간 입원한 환자 474예를 대상으로 하였으며 진단기준으로는 임상에서 이용되고 있는 Stegen²²⁾ 및 신⁶⁾등이 정한 기준을 참고로 하여 다음과 같은 사항들을 고려하였다.

① 뇌척수액내에서 도말검사 및 배양에 의한 항산균의 발견여부

② 특징적인 결핵성 뇌막염의 수액소견 즉, 뇌척수액의 상승, 임파구자의 증가, 단백량의 증가 및 당량의 감소

③ 항결핵치료에 대한 효과

④ 병의 경과 즉 발병, 기간, 이학적 소견

⑤ 뇌막외의 병발결핵 유무

⑥ 소아의 경우 Mantoux 반응 판정과, 결핵의 가족력 및 활동성 결핵환자와의 접촉여부

환자의 입원시 임상상태는 Gordon과 Parsons의 분류법²³⁾에 의해 다음의 3가지로 분류하였다.

Stage 1: 의식이 명료하며 약간의 뇌막 자극(meningism)을 가지나 국소적인 병소의 신경학적 및 수두증

의 소견이 없을 때

Stage 2: 의식이 혼미하거나 사시나 편측부전마비 등의 국소적인 병소의 신경학적 흔적이 있을 때

Stage 3: 섬망이나 혼수상태에 이르는 심한 의식장애가 있거나 완전한 반신불수가 있을 때

환자들은 치료후 퇴원시의 임상적 상태에 기초를 두어 Smith의 분류법²⁴⁾에 의해 4분류하였다.

즉, Category 1: 완전히 육체적으로 회복되거나 또는 일상생활에 지장을 받지 않을 정도의 가벼운 육체적 결함이 있을 때

Category 2: 가벼운 의식장애를 갖거나 편측부전마비, 간질, 청력장애 및 정서장애 등의 증후도의 후유증을 가질 때

Category 3: 수두증이나 반신불수 등을 동반한 중증도의 의식장애를 갖거나 현저한 의식장애를 가질 때

Category 4: 입원도중 사망시

1982년부터 1983년까지 입원한 환자중 28예의 결핵성 뇌막염과 151예의 대조군에서 Stephen의 방법²⁰⁾에 의해서 tryptophan 검사를 시행하였다.

III. 관 찰 성 적

1) 발생빈도

결핵성 뇌막염 474예에서 연도별 발생빈도와 내과와 소아과의 전체 입원환자에 대한 대비는 1978년도 이후 감소되는 경향을 보였다(Table 1). 계절적으로는 봄 150예(31.6%), 여름 134예(28.3%), 가을 85예(17.9%), 겨울 105예(22.2%)였으며 소아와 성인 모두 봄, 여름, 겨울, 가을의 순서로 호발하였으나 계절별 발생빈도에서는 큰 차이가 없었다(Table 2).

2) 성별 및 연령별 분포

남자 255예(53.8%), 여자 219예(46.2%)로 남녀의 비는 1.16:1이었고 연령별로는 5세 이하의 소아가 229예(48.3%)로서 가장 많았고 15세 이상의 성인에선 20대가 79예(16.7%)로 가장 많았다(Table 3).

3) Tryptophan 검사 결과

입원후 첫번째 요추천자에서 시행한 결핵성 뇌막염과 대조군에서의 양성율은 다음과 같았다. 결핵성 뇌막염은 28예중 23예(82.1%)에서, 세균성 뇌막염은 6예중 1예(16.7%)에서 그리고 바이러스성 뇌막염은 23예중 1예(4.3%)에서 양성 반응을 보였다. 일산화탄소중독 11예와 뇌전산화촬영으로 확진된 뇌경색 20예, 소아열성

Table 1. Annual Distribution(under 15 Years Old Age)

Year	Sex		Total	%	% Ratio**
	Male	Female			
1974	19(14)	19(12)	38(26)	8.0(5.5)	1.56(2.69)
1975	21(15)	23(17)	44(32)	9.3(6.8)	1.52(3.04)
1976	42(34)	26(20)	68(54)	14.3(11.4)	2.03(4.09)
1977	36(22)	32(16)	68(38)	14.3(8.0)	1.58(1.98)
1978	25(12)	24(14)	49(26)	10.3(5.5)	1.91(1.02)
1979	26(15)	30(15)	56(30)	11.8(6.3)	0.96(1.04)
1980	29(13)	27(15)	56(28)	11.8(5.9)	1.03(0.98)
1981	16(10)	17(8)	33(18)	7.0(3.8)	0.66(0.66)
1982	26(13)	12(4)	38(17)	8.0(3.6)	0.78(0.70)
1983*	15(9)	9(3)	24(12)	5.1(2.5)	—
Total	255(157)	219(124)	474(281)	100.0(59.3)	

* Includes from January to August

** Total No. of tuberculous meningitis patients/total No. of admission patients in pediatric and internal medicine department.

Table 2. Seasonal Occurrence(under 15 Years Old Age)

Month	No. of cases monthly	No. of cases, seasonal	
		No.	%
Mar.	33(19)		
Apr.	61(37)	150(87)	31.6(31.8)
May	56(31)		
June	42(22)		
July	52(34)	134(84)	8.3(29.9)
Aug.	40(28)		
Sept.	37(9)		
Oct.	23(19)	85(49)	17.9(17.4)
Nov.	25(21)		
Dec.	37(17)		
Jan.	39(28)	105(61)	22.2(21.7)
Feb.	29(16)		
Total	474(281)		100.0(100)

경련 7예, 추가판탈출 5예 그리고 뇌종양 4예에선 각 기 전예에서 음성반응을 보였다. 뇌출혈환자 15예중 척수액 소견상 RBC>500/cumm 인 8예에선 5예(92.5%)에서 양성반응이었으며 RBC<500/cumm 인 7예에

Table 3. Age and Sex Distribution

Age(yrs)	Sex		Total(%)
	Male	Female	
0~ 5	125(26.4)	104(21.9)	229(48.3)
6~14	32(6.8)	20(4.2)	52(11.0)
15~19	16(3.4)	20(4.2)	36(7.6)
20~29	41(8.6)	38(8.1)	79(16.7)
30~39	15(3.2)	17(3.6)	32(6.8)
40~49	11(2.3)	10(2.1)	21(4.4)
50~59	8(1.7)	2(0.4)	10(2.1)
60~	7(1.4)	8(1.8)	15(3.2)
Total	255(53.8)	219(46.2)	474(100)

선 2예(28.6%)에서 양성반응을 나타냈다. 특별한 처리없이 호전된 비특이적 두통을 호소한 47명의 환자에선 3예(6.4%)에서만이 양성반응을 보였다(Table 4, Fig. 1).

4) 임상상(15세 이하의 소아는 제외)

입원시 주요 증상 및 증후는 두통이 167예(86.5%), 발열이 148예(76.7%), 구토가 145예(75.1%), 경부강직이 134예(69.4%), 의식장애가 68예(35.2%), 오한이

Table 4. Tryptophan Test Results of CSF from Patients with Tuberculous Meningitis and Control Groups in 1982~1983

	No. of cases	Positive	%
Tuberculous meningitis	28	23	82.1
Bacterial meningitis	6	1	16.7
Viral meningitis	23	1	4.3
Carbon monoxide intoxication	11	0	0
Cerebral infarction	20	0	0
Pediatric febrile convulsion	7	0	0
Herniated nucleus pulposus	5	0	0
Traumatic tap or SAH	13	10	76.9
Intracerebral hemorrhage			
over RBC 500/cumm	8	5	62.5
under RBC 500/cumm	7	2	28.6
Brain tumor	4	0	0
Non-specific headache	47	3	6.4
Total	179	45	

All Tryptophan tests were done with in 30 minutes after tapping
SAH; subarachnoid hemorrhage

Fig. 1. Example of Tryptophan test results. A tube represents positive test and B,C,D tubes are negative test.

60예 (31.1%), 그리고 오심 등의 순이었다 (Table 5).

신경학적 반사소견으로는 Kernig's sign 양성이 48예 (24.9%), Brudzinski's sign 양성이 33예 (17.1%), Babinski's sign 양성이 26예 (13.5%) 그리고 슬개반사 이상은 54예 (27.9%)이었다 (Table 6).

그리고 입원시 stage 1이 116예 (60.1%), stage 2가 56예 (29%), 그리고 stage 3이 21예 (10.9%)이었다 (Table 7).

5) 발병부터 입원까지의 기간 및 의식장애의 정도 (15세 이하의 소아는 제외)

초기증상이 출현한 후 입원까지의 기간은 총 193예 중 1주 이내 106예 (54.9%), 2주 이내 43예 (22.2%), 3주 이내 26예 (13.5%), 4주 이내 9예 (4.7%) 였으며 6주 이후에 입원한 환자는 9예 (4.7%)이었다. 한편 입원 당시 의식장애는 정상인 125예 (64.8%), 기면군이 49예 (25.4%), 반혼수가 14예 (7.2%), 그리고 혼수가 5예

Table 5. Clinical Features of Patients with Tuberculous Meningitis Over 15 Years Old Age on Admission

Symptoms and signs	No. of cases	%
Headache	167	86.5
Neck stiffness	134	69.4
Vomiting	145	75.1
Fever	148	76.7
Mental disturbance	68	35.2
Chill	60	31.1
Nausea	51	26.4
Eye sign	7	3.6
Convulsion	5	2.6
Others	8	4.1

(2.6%)를 차지했다(Table 8).

6) 병발 결핵병변(15세 이하의 소아는 제외)

입원당시 뇌막외에 다른 장기에 병발결핵을 동반한 환자가 81예(42%)였으며 병변별로는 폐결핵이 48예(24.9%), 속립성 결핵이 8예(4.1%), 흉막삼출액이 13

Table 6. Neurological Findings of Patients with Tuberculous Meningitis Over 15 Years Old Age on Admission

Findings	No. of cases	%
Kerning's sign	48	24.9
Babinski's sign	26	13.5
Brudzinski's sign	33	17.1
Kee jerk		
Accentuated	30	15.5
Diminished	24	12.4

예(6.7%), 장결핵이 5예(2.6%), 신결핵과 심낭염이 각기 3예(1.6%) 그리고 관절염이 1예(0.5%)이었다(Table 9).

7) 뇌척수액의 검사소견(15세 이하의 소아는 제외)

입원당시 시행한 뇌척수액 검사소견에서 뇌척수액은 145예(75.1%)에서 상승되었고 뇌척수압이 높을 수록 사망율이 높은 경향을 보였다. 백혈구는 전예에서 증가되었으며 백혈구가 증가할 수록 사망율이 높은 경향을 보였다. 단백량은 173예(89.6%)에서 상승하였고

Table 7. Clinical Stage on Admission

Stage	At Admission	Category of Outcome			
		1	2	3	4
1	116	98	5	4	9
2	56	35	5	3	13
3	21	2	1	2	16
Total	193	135	11	9	38

Table 8. Relationship Between Duration of Illness and Mentality Over 15 Years Old Age Patients on Admission

Duration	Clear	Dull & Drowsy	Semicoma	Coma	Total(%)
1 week	68	28	8	2	106(54.9)
2 week	26	13	3	1	43(22.2)
3 week	20	3	2	1	26(13.5)
4 week	5	2	1	1	9(4.7)
6 week ↑	6	3	0	0	9(4.7)
Total(%)	125(64.8)	49(25.4)	14(7.2)	5(2.6)	193(100)

단백량이 높을수록 높은 사망율을 보였으며 당량은 80 예(41.4%)에서 감소를 보였으나 당량과 사망율간에는 일정한 연관성이 없었다(Table 10).

Table 9. Associated Tuberculous Lesions of Patients with Tuberculous Meningitis Over 15 Years Old Age on Admission

Lesion	No. of cases	%
Pulmonary tuberculosis	48	24.9
Active	32	16.6
Inactive	16	8.3
Miliary Tuberculosis	8	4.1
Pleural effusion	13	6.7
Intestinal tuberculosis	5	2.6
Renal tuberculosis	3	1.6
Tuberculous pericarditis	3	1.6
Tuberculous arthritis	1	0.5
Total	81	42

Table 10. Initial Cerebrospinal Fluid Findings and Mortality with Tuberculous Meningitis Over 15 Years Old Age

	Findings	No. of cases(%)	No. of death	Mortality(%)
Pressure(mmH ₂ O)	under 200	48(24.9)	3	6.3
	200~300	84(43.5)	14	16.7
	300~500	45(23.3)	13	28.9
	over 500	16(8.3)	8	50
No. of WBC(/cu. mm)	under 50	27(14)	3	11.1
	50~200	73(37.8)	11	15.1
	200~500	61(31.6)	15	24.6
	over 500	32(16.6)	9	28.1
Protein(mg/dl)	under 50	20(10.4)	2	10
	50~100	42(21.8)	6	14.3
	100~200	77(39.9)	17	22.1
	over 200	54(28.0)	13	24.1
Sugar(mg/dl)	under 20	39(20.2)	6	15.4
	20~ 40	41(21.2)	11	26.8
	40~ 60	70(36.3)	13	18.6
	over 60	43(22.3)	8	18.6
Chloride(mEq/L)	under 80	12(6.2)	4	33.3
	80~100	36(18.7)	7	19.4
	100~120	101(52.3)	20	19.8
	over 120	44(22.8)	7	15.9

8) 치료성적(15세 이하의 소아는 제외)

주로 사용한 약제는 INH, SM 그리고 Rifampin 이었고 그외에 Ethambutol, Pyrazinamide를 추가 사용하였으며 뇌척수압이 300 mmH₂O 이상이거나 치료도중 합병증이나 후유증이 발생한 예 그리고 의식상태가 불량한 146예(75.6%)에서 steroid hormone을 병용사용하였다. Steroid 사용여부와 예후와의 관계를 관찰하였던 바 steroid hormone 비사용군 47예중 6예(12.8%)에서 사망하였고 steroid hormone 사용군에서는 146예중 32예(21.9%)에서 사망하였다(Table 11).

9) 예 후(15세 이하의 소아는 제외)

관찰한 193예중 38예(19.7%)가 사망했으며 연령별로는 10대가 5예(13.9%), 20대가 17예(21.5%), 30대가 4예(12.5%), 그리고 40대가 5예(23.8%), 50대가 2예(20%), 그리고 60대 이상이 5예(33.3%)의 치명율을 보였다(Table 12).

Stage 1은 전체가 116예(60.1%)로서 퇴원시 cate-

Table 11. Relationship Between 2 Regimens and Mortality Over 15 Years Old Age Patients

	No. of cases(%)	Death(%)	Survivor(%)
Anti-tuberculous drug	47(24.4)	6(12.8)	41(87.2)
Anti-tuberculous drug with steroid	146(75.6)	32(21.9)	114(78.1)
Total	193	38	155

Table 12. Sequelae in 155 Survivors Over 15 Years Old Age Patients

Sequelae	No. of cases	%
Blurred vision	10	5.2
Hemiparesis	6	3.1
Dysarthria	6	3.1
Aphasia	3	1.6
Mental deficiency	4	2.1
Others	3	1.6
Total	32	20.6

gory 1, 2, 3, 4는 각각 98예(84.5%), 5예(4.3%), 4예(3.4%) 및 9예(7.8%)로서 7.8%의 사망율을 나타냈으며 stage 2는 56예(29%)로서 category 1, 2, 3, 4는 각각 35예(62.5%), 5예(8.9%), 3예(5.4%) 그리고 13예(23.2%)로서 23.2%의 사망율을 나타냈다. Stage 3은 21예(10.9%)로서 category 1, 2, 3, 4 각각에 대해서 각각 2예(9.5%), 1예(4.8%), 2예(9.5%) 및 16예(76.2%)로서 76.2%의 사망율을 나타냈다(Table 7).

10) 후유증(15세 이하의 소아는 제외)

생존자 155예중 32예(20.6%)에서 관찰되었는데 시신경장애가 10예(5.2%), 편측부전마비와 구음장애가 각기 6예(3.1%)이었으며 지능이상이 4예(2.1%), 실어증이 3예(1.6%), 기타 3예(1.6%)이었다(Table 13).

VI. 고 찰

결핵성뇌막염은 독립성결핵의 일부분으로 혹은 두내강내의 병소로부터 감염의 전파에 의해서 뇌수막을 침범하는 질환으로²⁵⁾ INH를 비롯한 각종 항결핵제의 개발 이후 발생빈도의 감소 및 치유율에 급격한 개선을 이룩해 왔음이 보고^{17, 18, 26, 27)}되고 있으나 아직도 조기 진단 및 적절한 화학요법만이 만족할 만한 결과^{17, 28, 29)}를 가져 올 수 있다.

본 질환을 과거 10년간 관찰한 474예의 년도별 발생빈도는 일정한 증감 경향을 볼 수 없어 타보고^{10, 12~16)}와 비슷하였으나 1978년도 이후엔 연도별 발생빈도와, 내과와 소아과의 전체 입원환자에 대한 대비는 다소 감소하는 경향을 보였으며 우리나라의 폐결핵의 감소경향과^{1, 2)}는 다소 차이가 있었는데 이에 대한 적절한 연

Table 13. Mortality in Each Age Groups with Tuberculous Meningitis Over 15 Years Old Age

Age	Male		Female		Total	
	No. of cases	Death(%)	No. of cases	Death(%)	No. of cases	Death(%)
15~19	16	2(12.5)	20	3(15)	36	5(13.9)
20~29	41	9(22)	38	8(21.1)	79	17(21.5)
30~39	15	2(13.3)	17	2(11.8)	32	4(12.5)
40~49	11	3(27.3)	10	2(20)	21	5(23.8)
50~59	8	2(25)	2	0(0)	10	2(20)
60↓	7	3(42.9)	8	2(25)	15	5(33.3)
Total	98	21(21.4)	95	17(17.9)	193	38(19.7)

구가 필요하리라 생각된다.

최근 10년간 저자들의 예에서는 281예(59.3%)가 15세 이하의 연령이었으며 이중 229예(48.3%)가 5세 미만의 연령이었으며 15세 이상의 성인에선 20대가 79예(16.7%)로 가장 많았으며 이는 청장년층에서 발생빈도가 높다는 타보고^{7,9,12,13,15,16,27,30)}와 일치하였다.

성별 발생빈도에 대해서는 남녀의 비는 1.16:1로 국내의 여러 보고^{9,12,13,16)}와 마찬가지로 발생빈도의 차이는 없는 것으로 사료된다.

계절별 발생빈도는 봄과 여름에 많이 발생한다는 보고^{9,10,12,18,31,32)}가 있으나 본예에선 봄 31.6%, 여름 28.3%, 겨울 22.2%, 가을 17.9%의 순으로 본 관찰에서는 일정한 증감의 경향을 볼 수 없어 박¹³⁾, 국¹⁵⁾, 이등¹⁶⁾의 보고와 유사하였다.

결핵성 뇌막염은 결핵균이 대뇌피질, 수막, 맥락종 특히 뇌기저부에 이식하여 발생하는 육아종성 질병으로 뇌척수액에서의 결핵균의 배양시간이 오래 걸리며 또한 도말표본에서 Koch 균의 발견이 어렵기에 진단하기가 반드시 용이하지가 않다²²⁾. 이러한 진단적 어려움을 해결하기 위한 하나의 방편^{20,21)}으로 본 저자들은 1982년도부터 tryptophan 검사를 시행하여 양성인 환자에서 결핵성 뇌막염으로 추정적인 조기진단²⁵⁾을 하여 항결핵제의 투여를 시작하는데 있어서 참고로 하였는데 28예의 환자중 23예(82.1%)에서 양성반응을 보였다. 결핵성 뇌막염에 대한 예민도^{20~21)}는 91.3~100%이며 가양성율은 뇌척수액이 투명시엔 거의 0%이고 화농성이거나 혈성의 뇌척수액시엔 8.9%~100%의 가양성을 보인다고 보고되고 있다. 이후로도 frequency-pulsed modulated electron capture gas liquid 색층 분석과 분광측정법을 같이 사용하면 바이리시성 또는 기타 세균성 뇌막염과의 감별진단^{33~35)}에 있어서 많은 도움을 얻을 수 있는 새로운 연구분야라고 생각된다.

최근에는 전산화단층촬영술을 이용하여 대뇌병변의 진단 및 치료관정에 상당히 도움을 얻게 되었다. 국내외적으로 결핵성 뇌막염의 전산화단층촬영의 소견에 대한 많은 보고^{36~43)}가 되고 있는데 이를 통해 뇌경색, 수두증, 석회화, 결핵종 등의 유무를 자세히 알 수 있게 되었다.

입원당시 임상증상 및 이학적 소견은 본 관찰에서 두통, 발열, 구토, 경부강직, 의식장애, 오한, 오심 등이 주증상으로 국내의 여러 보고^{7,9,12,13,16,17,44,45)}와 비슷하였고 그외의 소견으로 안구증상, 경련등이 있었다.

신경학적인 반사소견은 Kernig's sign 24.9%, Brudzinski's sign 양성 17.1%, Babinski's sign 13.5%

그리고 슬개반사 이상이 27.9%로서 국내의 여러 보고^{11~13,15,16)}와 큰 차이가 없었다.

발병때부터 입원까지의 기간은 77.1%가 2주이내로 내원하였으며 이는 Steiner⁴⁶⁾의 48%, Idriss 등³¹⁾의 9.3%나 국내의 여러 보고^{7,12)} 보다는 많은 편이었다.

뇌막의 타장기의 병발결핵병소는 결핵성 뇌막염의 진단과 예후관정에 도움을 준다고 하며^{13,30,47)} 뇌막의 결핵의 병발율에 관해서는 보고자에 따라 차이가 많으나 본 관찰에서는 42%로서 Falk³⁰⁾, Steiner 등⁴⁶⁾의 국내의 타보고 보다는 낮았고 Anastasatu⁴⁸⁾의 38.3%와 비슷하였다.

입원시 뇌척수액 검사소견은 뇌척수압상승 75.1%, 백혈구증가 100%, 단백량증가 89.6%로서 타보고^{7,9,12,13,15~17,49)}와 큰 차이가 없었으나 당량감소는 41.4%로 김¹²⁾과 비슷하였으나 타 보고^{7~8,17,27,49)} 보다는 낮았다. 뇌척수액 내에서 세균학적으로 결핵균을 검출하는데 있어서 박동¹³⁾은 전예에서 발견할 수 없었다고 보고하고 있으며 이등¹⁶⁾은 8.6%의 균양성율을 보고하였고 1980년도 대한소아과학회¹⁴⁾에선 89예중 2예(2.6%)에서만 결핵균이 검출되었다고 보고하고 있다. 저자들의 경우 도말표본과 배양을 시행한 150예중 3예(2%)에서만 양성을 보였다. 국외의 여러 보고자^{3,17,30,32)}의 도말 및 배양결과에 의하면 20~95%의 높은 검출률을 보인다고 하나 국내의 경우 현저히 낮음은 아마도 이전의 뇌막의 타장기의 병발결핵병소의 치료유무, 발병기간, 배양방법 및 기술 그리고 관심도 등 여러 요인에 의한 것으로 사료되나¹⁶⁾ 정확한 원인은 아직 확실치 않다.

결핵성 뇌막염의 치료에 있어서는 항결핵단독요법과 steroid hormone 병용요법이 있다. 1951년 Kinsell⁵⁰⁾이 결핵성 뇌막염 치료시 steroid를 처음 소개한 이래 여러 보고^{50~56)}가 나왔으며 중증군에서 사용하면 치료 효과가 기대되고 후유증 발생을 경감시킨다고 하나 아직까지 확실히 일치된 견해는 없는 것으로 되어 있다. 그러나 Escobar⁵²⁾는 특히 소아에서 1 mg/kg의 소량의 prednisone을 날마다 사용하면 부작용도 감소시키고 10 mg/kg와 동일하게 사망율을 감소시킬 수 있으니 일괄적으로 steroid를 결핵성 뇌막염에서 1개월간 사용하기를 권하고 있다. 저자들의 경우 steroid hormone을 병용한 경우 사망율이 21.9%로 항결핵제 단독사용군의 12.8%보다 오히려 치명율이 높았는데 이는 steroid를 의식장애가 심한 경우에 사용하였으므로 큰 의의가 없는 것으로 사료되며 이후 steroid의 장기적인 사용에 의한 후유증을 연관시켜 보다 장기적인 연구가

필요하리라 여겨진다.

본 질환의 치명율에 관해서는 보고자^{3~32)}에 따라 차이가 현저한데 이는 관찰시간, 관찰대상, 사용약제, 타 질환의 병합유무 등의 기타 여러가지 인자들의 차이에 의한 것이라 사료되며 저자들의 경우 stage가 증가함에 따라 사망율도 증가하였고 전체사망율은 저자들의 경우 19.7%로 박¹³⁾, 이¹⁶⁾, 보다는 높았으나 김¹²⁾보다는 낮았고 국등¹⁵⁾의 17.8%와는 비슷하였다.

결핵성뇌막염의 예후에 영향을 미치는 인자에 관하여 Voljavec 등¹⁸⁾은 연령, 의식장애의 정도, 발병기간, 뇌척수액내의 고단백 및 저당량등을 주장하였으나 Weiss 등¹⁹⁾은 발병기간이나 입원시 의식상태등은 의의 있는 인자가 될 수 없다고 하였다. 저자들의 경우 60대 이상에서 가장 높은 33.3%의 치명율을 보였으나 연령증가에 따른 일정한 치명율의 증가는 인정하기가 곤란하였다.

의식장애의 정도와 예후에 관하여 Weiss 등¹⁹⁾은 별로 의의있는 인자가 될 수 없다고 하였으나 Hass 등³⁾은 의식장애가 심할 수록 치명율이 높다고 하였다.

Stage에 따른 결핵성뇌막염 환자의 예후는 Idriss 등에 의하면 stage 2와 stage 3에 갈수록 사망율이 높아지고 예후가 나쁜 것으로 보고^{8,17,23)}되었으며 황등⁸⁾은 stage 1의 사망율은 2.9%, stage 2는 18.8%, stage 3의 사망율은 31.8%였으며 전체 사망율은 15.7%라고 보고 했으며 Kennedy¹⁷⁾는 stage 1,2,3에 대해서 각기 0%, 10% 및 46%의 사망율을 나타냈으며 저자들의 경우 stage 1,2,3에 대해서 각기 7.8%, 23.2% 및 76.2%의 사망율을 나타냈다.

뇌척수액 검사소견과 치명율과의 관계를 보면 뇌척수압이 상승된 군에서 치명율이 높아 Wyngaarden³²⁾를 비롯한 타보고^{7,9~16)}와 일치하였으며 뇌척수액의 세포수와 사망율은 무관하다는 주장도¹⁸⁾ 있으나 Hinman 등²⁷⁾의 경우와 마찬가지로 세포수가 증가할 수록 치명율이 높았다. 또 단백질량 상승이 예후에 나쁜 것이라는 Haas 등³⁾의 보고와 일치했으나 Hinman²⁷⁾을 비롯한 타보고^{7,9,12,13,15,16,27,30,31)}와 일치했다. 뇌척수액의 염소량감소는 Gierson⁵⁷⁾은 감소가 심할수록 치명율이 높다고 하였으나 본 관찰에서는 국내외의 여러보고^{7,9,19,49)}와 마찬가지로 치명율과 무관하였다. 이상의 관찰로 미루어 의식장애의 정도, 뇌척수액의 압력상승, 뇌척수액의 세포수 및 단백질상승 및 조기진

단과 치료가 예후와 밀접한 관련이 있는 것으로 사료된다.

진단을 어렵게하는 요소로는 Haas³⁾는 입원시의 수막층의 결여, 특징적인 뇌척수액소견의 결핍 그리고 결핵균의 노출에 대한 기왕력의 불확실을 주장했으나 발열이 없거나 결핵균에 대한 피내반응의 음성소견, 항생제의 이전사용, 그리고 정상적인 흉부 X선 소견은 진단을 지연시키는 인자가 아니라고 하였다. 이외에도 결핵균 검출율의 낮은 빈도뿐 아니라 증상을 혼동시키는 다른 신경학적 소견등도 진단을 어렵게 하는 요소^{17,28,58)}가 된다.

후유증에 관해서는 보고자^{3~32)}에 따라 상당히 차이가 많다. 저자들의 경우 20.6%로서 김¹²⁾ 및 Falk³⁰⁾의 보고와 유사하였다.

V. 결 론

1974년 1월부터 1983년 8월까지 10년간 한림대학부속 한강성심병원 내과 및 소아과에 입원치료한 결핵성뇌막염환자 474예에 대하여 임상적 관찰을 하고 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) 연령별, 성별 빈도는 5세 미만이 48.3%였으며 15세 이상에선 20대가 16.7%를 차지하였다. 남녀의 비는 1.16 : 1이었다.

2) 연도별 및 계절별 발생빈도는 별 차이가 없었으나 1981년도 이후 감소되는 경향을 보였다.

3) 입원당시 28명의 결핵성뇌막염 환자에서 시행한 뇌척수액의 tryptophan 검사는 23예에서 양성반응을 보여 82.1%의 양성율을 보였다.

4) 입원당시 주요증상은 두통, 발열, 구토, 경부강직, 의식장애 등의 준이었으며 신경학적 반사소견은 Kernig's sign 양성 24.9%, Brudzinski's sign 양성 17.1%, Babinski' sign 양성 13.5%였으며 슬개반사 이상이 27.9%였다.

5) 발병부터 입원까지의 기간은 77.1%가 2주 이내로 조기내원하였고 입원시 stage 1은 60.1%, stage 2는 29% 그리고 stage 3은 10.9%로 분류되었다.

6) 뇌막외의 부위에서 결핵성 병변을 동반한 환자가 42%이었고 병변별로는 폐결핵이 24.9%로 가장 많았다.

7) 뇌척수액 검사소견에서는 뇌척수압상승 75.1%, 백혈구증가 100%, 단백질증가 89.6%, 당량감소는 41.4%였으며 결핵균 검출율은 2%에 불과하였다.

8) 치명율은 19.7%였으며 입원시 stage 1,2,3에서

는 각기 7.8%, 23.2% 및 76.2%의 사망율을 보였다.

9) 후유증은 생존자 155예중 32예(20.6%)에서 관찰되었으며 시신경장애, 편측부전마비, 구음장애, 지능이상 등이 있었다.

REFERENCES

- 1) 보건사회부, 대한결핵협회 : 제 1 차 결핵실태 조사 결과 보고, 1965.
- 2) 보건사회부, 대한결핵협회 : 제 4 차 결핵실태 조사 결과보고. 1980.
- 3) Hass, E.J., Maahavan T., Quinn E.L., Cox F., Fisher E. and Burch K.: Tuberculous meningitis in an urban general hospital, Arch Intern Med., 137:1518-1521, 1977.
- 4) Beeson, P.B., McDermott, Wyngaarden, J.B.: Textbook of Medicine, 15th Ed., W.B. Saunders Company, p.491-498, 1979.
- 5) 김경식, 민덕성 : 결핵성 뇌막염에 대한 치료성적. 결핵 및 호흡기질환, 10:94, 1961.
- 6) 신영식, 김병태, 김임동, 한동섭 : 소아결핵성 뇌막염의 임상적 관찰. 결핵 및 호흡기질환, 18:5, 1964.
- 7) 정종화, 양정규, 이태웅, 이동구, 허진득 : 성인결핵성뇌막염의 임상적 관찰. 대한내과학회잡지, 17: 664, 1974.
- 8) 황용승, 윤종구, 고광욱 : 결핵성 뇌막염에 관한 임상적 관찰. 소아과, 20:13, 1977.
- 9) 朴煥圭, 許潤, 劉邦鉉 : 결핵성뇌막염의 임상적 관찰. 대한내과학회잡지, 18:719, 1975.
- 10) 韓基昌, 徐相夏, 鄭力容, 安斗洪 : 소아결핵성 뇌막염의 임상적 관찰. 소아과, 17(11):32, 1974.
- 11) 金敬植, 閔德成 : 결핵성뇌막염의 치료성적. 결핵 및 호흡기질환, 10:94, 1961.
- 12) 金澄賢, 李泰百, 孫炳旭, 蔡永錫, 都四金 : 결핵성 뇌막염의 임상적관찰. 대한내과학회잡지, 21:483, 1978.
- 13) 박희령, 이병구, 최길광, 허갑도 : 결핵성뇌막염의 임상적 관찰. 대한내과학회잡지, 9:761, 1979.
- 14) 都光燦, 崔鏞, 鄭騏燮, 琴東燮, 金晟澤, 孫權贊 : 소아 결핵성뇌막염의 임상적 검토. 결핵 및 호흡기질환, 1:9, 1980.
- 15) 鞠承鉉, 扈喜男, 李聖鎭, 金承原, 李根培, 宋昌燮 : 결핵성뇌막염에 대한 임상적 관찰. 대한내과학회잡지, 24:502, 1981.
- 16) 李在東, 李美蕙, 高丞錫, 李敬元 : 결핵성뇌막염의 임상적 관찰. 대한내과학회잡지, 26:77, 1983.
- 17) Kennedy, D.H. and Fallen, R.J.: Tuberculous meningitis, J.A.M.A., 241(3):264-268, 1979.
- 18) Voljavec, B.F., Orton, S.P. and Corpe, R.F.: Tuberculous meningitis, Amer. Rev. Dis. 80: 388, 1959.
- 19) Weiss, W. and Flippin, H.F.: The prognosis of tuberculous meningitis in the INH era. Amer. J. Med. Sci. 242:423, 1961.
- 20) Stephen Gradus, R.M.: The Tryptophan test as a rapid aid in the presumptive diagnosis for tuberculous meningitis. J. Ark. Med. Society., 76:96, 1979.
- 21) 양석원, 이원태, 박재영, 배용표, 이수양, 임종윤, 이영, 김교명 : 결핵성뇌막염의 조기진단에 있어서 Tryptophan검사의 유용성에 관한 연구. 대한내과학회잡지, 26:794, 1983.
- 22) Stegen, G., Jones, K. and Kaplan, P.: Criteria for the guidance of the diagnosis of tuberculosis. Pediat. 43:2, 1969.
- 23) Gordon A, Parsons M: The place of corticosteroids in the management of tuberculous meningitis. Br. J. Hosp. Med. 7:651-655, 1972.
- 24) Smith AL: Tuberculous meningitis in childhood. Med. J. Aust. 1:57-60, 1975.
- 25) Stead, W.W. and Bates, J.H.: Harrison's principles of internal medicine 9th Ed., McGraw-Hill New York p.706, 1980.
- 26) Sumaya, C.V., Simek M., Smith M.H.D., Seidemmann M.F., Ferriss G.S. and Rubin W.: Tuberculous meningitis in children during the isoniazid era. J. Pediatrics. 87:43-49, 1975.
- 27) Hinman, A.R.: Tuberculous meningitis at Cleveland Metropolitan general hospital 1959 to 1963. Amer. Rev. Dis. 95:670, 1967.
- 28) Roberts, F.J.: Problems in the diagnosis of tuberculous meningitis. Arch Neurol. 38(5): 319, 1981.
- 29) Kennedy, D.H.: Tuberculous meningitis(letter), The Lancet, 261 Aug. 1, 1981.
- 30) Falk, A.: U.S. veterans administration-armed forces cooperative study on the chemotherapy

- of tuberculosis, XIII. Tuberculous meningitis in adults, Especial reference to survival, neurologic residuals, and work status, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, **91**:823, 1965.
- 31) Idriss, Z.H., Sinne, A.A. and Kronfel, N.H.: Tuberculous meningitis in childhood. *Amer. J. Dis. Child.*, **130**:364, 1976.
 - 32) Wyngaarden, J.D. and Smith, Jr., L.H.: *Cecil Textbook of Medicine* 16th Ed., W.D. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, p.1550, 1982.
 - 33) Brooks, J.B., Choudhory, G., Craven, R.B., Alley, C.S., Riddle, J.A., Edman, B.C., and Converse, J.D.: Electron capture gas chromatography detection and mass spectrum identification of (3-2-ketohexyl) indoline in spinal fluid of patients with tuberculous meningitis. *J. Clin. Micro.* **5**:625, 1977.
 - 34) Craven, R.B., et al: Rapid diagnosis of lymphocytic meningitis by frequency pulsed electron capture gas-liquid chromatography: Differentiation of tuberculous, cryptococcal, and viral meningitis. *J. Clin. Micro.* **6**:27, 1977.
 - 35) Edman, D.C., et al: Hemophilus influenzae meningitis: Gas liquid chromatographic demonstration of a novel indoline in patients cerebrospinal fluid. Abstracts of the Annual Meeting of the American Society for Microbiology, **155**:303, 1978.
 - 36) Price H.I., Danziger A: Computed tomography in cranial tuberculosis. *Am. J. Roentgenol.*, **130**:769-781, 1978.
 - 37) Arimitsu T., Jabbari B., Buckler R.E., and Chiro G.D.: Computed tomography in a verified case of tuberculous meningitis. *Neurology.* **29**:384-386, 1979.
 - 38) Rovira M., Romero F., Torrent O., and Ibarra B.: Study of tuberculous meningitis by computed tomography. *Neuroradiology*, **19**:137-141, 1980.
 - 39) 김연중, 함창국, 김정진 : 전산화 단층촬영술을 이용한 두개강내 결핵의 진단. *대한방사선의학회지*, **77**:411-422, 1981.
 - 40) 박용란, 이중석, 은충기, 김순용 : 뇌결핵의 전산화 단층촬영소견. *대한방사선의학회지*, **17**:209-215, 1981.
 - 41) 김영근, 백태원, 권태찬, 권영대, 강진무 : 중추신경계 이상을 동반한 환아의 뇌전산화 단층촬영술의 진단적 의의. *소아과*, **26**:57-65, 1983.
 - 42) 신희영, 최중환, 서정기, 고광욱, 최한웅 : 결핵성 뇌막염 환아의 신경학적 병소에 관한 고찰. *소아과*, **26**:213-219, 1983.
 - 43) 정혜영, 김귀자, 권태찬, 권영대, 강진무 : 결핵성 뇌막염의 뇌전산화단층촬영소견. *소아과*, **26**:675-679, 1983.
 - 44) Nickerson, G., Morgante, O., MacDermot, P.N. and Ross, S.G.: Tuberculous meningitis, *Amer. Rev. Tuberc.* **76**:832, 1957.
 - 45) Crocco, J.A., Blecker, M.J., Rooney J.J., Kramer S. and Lyons H.A.: Tuberculous meningitis in adults, Clinical analysis, N.Y. State of J. of Medicine, **80**(8):1234, 1981.
 - 46) Steiner, P. and Portugaleza, C.: Tuberculous meningitis in children. *Amer. Rev. Resp. Dis.* **107**:22, 1973.
 - 47) Riley, E.A.: Tuberculous meningitis in the adult. *Amer. Rev. Dis.* **67**:613, 1953.
 - 48) Anastasatu, C.: Neurologic, therapeutic and epidemiologic aspects of tuberculous meningitis in adult, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, **105**:345, 1972.
 - 49) Harvey, R.W.S.: Observations on the laboratory diagnosis of tuberculous meningitis, *Brit. Med. J.* **2**:360, 1953.
 - 50) Kinsell, L.W. The clinical application of pituitary adrenocorticotrophic and adrenal steroid hormones, *Ann. Int. Med.*, **35**:615, 1951.
 - 51) O'toole, R.D., Thorton, G.F., Mukherjee, M.K. and Nath, R.L.: Dexamethasone in tuberculous meningitis, *Ann. Int. Med.*, **70**:39, 1969.
 - 52) Escobar J.A., Belsey M.A., Duenas A., Media P.: Mortality from tuberculous meningitis reduced by steroid therapy. *Ped.*, **56**:1050-1055, 1975.
 - 53) Lepper, M.H. and Spies, H.W.: The present status of the treatment of tuberculosis of the CNS, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **106**:106-123, 1963.
 - 54) Meade, R.H. III.: Treatment of meningitis, *JAMA.* **185**:1023, 1969.
 - 55) Bulkeley, W.C.M.: Tuberculous meningitis

- treated with ACTH and isoniazid, Brit. Med. J. 2:1127, 1953.
- 56) Voljavec, B.F. and Corpe, R.F.: The influence of corticosteroid hormones in the treatment of tuberculous meningitis in negroes. Amer. Rev. Resp. Dis. 81:539, 1960.
- 57) Gierson, H.W. and Max. J.I.: Tuberculous meningitis. The diagnostic and prognostic significance of spinal fluid sugar and chloride. Ann. Int. Med. 42:902, 1955.
- 58) Mandal, B.K., Evans, D.I.K., Ironside, A.G. and Pullan, B.R.: Radioactive bromide partition test in differential diagnosis of tuberculous meningitis. Br. Med. J., 4:413, 1972.
-