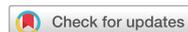


Original Article



# BioFire<sup>®</sup> Meningitis/Encephalitis Panel 의 진단적 유용성 평가: 90일 미만 발열 영아에서의 예비 연구

김경민 ,<sup>1</sup> 박지영 ,<sup>1,2</sup> 박경운 ,<sup>3</sup> 손영주 ,<sup>4</sup> 최윤영 ,<sup>4</sup> 한미선 ,<sup>5</sup> 최은화 ,<sup>4,6</sup>

<sup>1</sup>분당서울대학교병원 소아청소년과  
<sup>2</sup>중앙대학교병원 소아청소년과  
<sup>3</sup>분당서울대학교병원 진단검사의학과  
<sup>4</sup>서울대학교 어린이병원 소아청소년과  
<sup>5</sup>서울특별시 보라매병원 소아청소년과  
<sup>6</sup>서울대학교 의과대학 소아과학교실

OPEN ACCESS

Received: Jan 28, 2021  
Revised: Aug 6, 2021  
Accepted: Aug 7, 2021

Correspondence to

Eun Hwa Choi

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, the Republic of Korea.  
E-mail: eunchoi@snu.ac.kr

Copyright © 2021 The Korean Society of Pediatric Infectious Diseases

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID iDs

Kyung Min Kim   
<https://orcid.org/0000-0002-7888-2459>  
Ji Young Park   
<https://orcid.org/0000-0002-6777-0494>  
Kyoung Un Park   
<https://orcid.org/0000-0002-2402-7633>  
Young Joo Sohn   
<https://orcid.org/0000-0003-1017-3274>  
Youn Young Choi   
<https://orcid.org/0000-0001-8749-0951>  
Mi Seon Han   
<https://orcid.org/0000-0002-3896-1400>  
Eun Hwa Choi   
<https://orcid.org/0000-0002-5857-0749>

## Diagnostic Evaluation of the BioFire<sup>®</sup> Meningitis/Encephalitis Panel: A Pilot Study Including Febrile Infants Younger than 90 Days

Kyung Min Kim ,<sup>1</sup> Ji Young Park ,<sup>1,2</sup> Kyoung Un Park ,<sup>3</sup> Young Joo Sohn ,<sup>4</sup> Youn Young Choi ,<sup>4</sup> Mi Seon Han ,<sup>5</sup> Eun Hwa Choi ,<sup>4,6</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, the Republic of Korea  
<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Chung-Ang University Hospital, Seoul, the Republic of Korea  
<sup>3</sup>Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, the Republic of Korea  
<sup>4</sup>Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, the Republic of Korea  
<sup>5</sup>Department of Pediatrics, Seoul Metropolitan Government-Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul, the Republic of Korea  
<sup>6</sup>Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, the Republic of Korea

### ABSTRACT

**Purpose:** Rapid detection of etiologic organisms is crucial for initiating appropriate therapy in patients with central nervous system (CNS) infection. This study aimed to evaluate the diagnostic value of the BioFire<sup>®</sup> Meningitis/Encephalitis (ME) panel in detecting etiologic organisms in cerebrospinal fluid (CSF) samples from febrile infants.

**Methods:** CSF samples from infants aged <90 days who were evaluated for fever were collected between January 2016 and July 2019 at the Seoul National University Children's Hospital. We performed BioFire<sup>®</sup> ME panel testing of CSF samples that had been used for CSF analysis and conventional tests (bacterial culture, Xpert<sup>®</sup> enterovirus assay, and herpes simplex virus-1 and -2 polymerase chain reaction) and stored at -70°C until further use.

**Results:** In total, 72 (24 pathogen-identified and 48 pathogen-unidentified) CSF samples were included. Using BioFire<sup>®</sup> ME panel testing, 41 (85.4%) of the 48 pathogen-unidentified

### Funding

This study was supported by a 2019 grant from the Korean Society of Pediatric Infectious Diseases.

### Conflict of Interest

BioFire® ME panel testing kit was provided by bioMérieux SA.

### Author Contributions

Conceptualization: Han MS, Choi EH; Data curation: Kim KM, Choi YY, Sohn YJ, Han MS, Park JY, Park KU, Choi EH; Formal analysis: Kim KM, Choi YY, Sohn YJ, Han MS, Park JY, Park KU, Choi EH; Investigation: Kim KM, Han MS, Park JY, Choi EH; Methodology: Kim KM, Park KU, Choi EH; Supervision: Choi EH; Validation: Kim KM, Choi EH; Writing - original draft preparation: Kim KM; Writing - review & editing: Han MS, Park JY, Choi EH.

CSF samples yielded negative results and 22 (91.7%) of the 24 pathogen-identified CSF samples yielded the same results (enterovirus in 19, *Streptococcus agalactiae* in 2, and *Streptococcus pneumoniae* in 1) as those obtained using the conventional tests, thereby resulting in an overall agreement of 87.5% (63/72). Six of the 7 pathogen-unidentified samples were positive for human parechovirus (HPEV) via BioFire® ME panel testing.

**Conclusions:** Compared with the currently available etiologic tests for CNS infection, BioFire® ME panel testing demonstrated a high agreement score for pathogen-identified samples and enabled HPEV detection in young infants. The clinical utility and cost-effectiveness of BioFire® ME panel testing in children must be evaluated for its wider application.

**Keywords:** Enterovirus; Parechovirus; Meningitis; Multiplex polymerase chain reaction

## 서론

감염성 수막염은 바이러스, 세균, 기생충, 그리고 진균 감염으로 인해 뇌와 척수를 둘러싸고 있는 막에 염증 및 부종을 일으키는 매우 심각한 중추신경계 질환이다. 치사율은 영아와 소아에서는 2%, 신생아와 성인에서는 20–35% 정도이며 전 세계적으로 14세 미만 소아 사망의 원인 중 12%를 차지한다. 특히 90일 미만의 발열을 동반한 영아는 주산기 병원균의 노출, 미숙한 면역력 및 불충분한 예방접종으로 인해 세균 감염에 취약하다.<sup>1)</sup> 세균 수막염은 응급질환으로 원인균에 따른 신속한 항생제 치료가 필요하고 치료하지 않으면 100%에 가까운 치사율을 보이며 치료를 하더라도 생존자의 1/3에서는 경련, 청각장애, 신경학적 결손, 그리고 지능저하가 동반될 수 있다.<sup>2)</sup> 따라서 영아에서 세균 수막염의 빠른 진단이 중요하다.

소아의 세균 수막염은 연령에 따라 주요 원인균이 다르다. 3개월 미만의 신생아 및 영아에서는 group B streptococci, *Escherichia coli*, 그리고 *Listeria monocytogenes* 가 주요 원인균이고<sup>3)</sup> 어린 소아에서는 *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, 그리고 *Haemophilus influenzae type b*가 가장 흔하며 5세 이상의 소아에서는 *S. pneumoniae*, 그리고 *N. meningitidis*가 주된 원인균이다.<sup>4-6)</sup>

Enterovirus (EV)와 human parechovirus (HPEV)는 90일 미만 영아의 바이러스 수막염의 흔한 원인이며 herpes simplex virus (HSV)는 드문 원인이지만 중증 경과를 보일 수 있어 항바이러스제의 신속한 투여가 필요하므로 원인 진단이 중요하다.<sup>7,8)</sup> 비교적 최근에 밝혀진 HPEV는 주로 1세 미만 어린 연령에서 패혈증 유사 질환과 수막염으로 발병한다.<sup>9)</sup> 90일 미만의 영아에서는 수막염을 임상적 소견만으로는 정확히 진단하기 어려우므로 대부분 뇌척수액 검사를 통해 진단하며<sup>10)</sup> 배양검사결과가 확인될 때까지 경험적 항생제 치료를 하면서 약 72시간 동안 입원한다.<sup>11)</sup> 신속한 분자 진단적 방법을 이용하면 중추신경계 감염의 원인을 빠르게 진단할 수 있어서 입원기간의 단축과 특히 치료의 신속한 투여가 가능하다.<sup>12)</sup>

본 연구는 90일 미만 영아에서의 수막염의 원인 진단에 사용되는 BioFire® Meningitis/Encephalitis (ME) panel (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France)을 기존 진단법과 비교하여 진단적 유용성을 평가하고자 수행되었다.

## 방법

### 1. 대상

2016년 1월부터 2019년 7월까지 발열을 동반한 중추신경계 감염이 의심되는 증상 및 징후로 서울대학교 어린이병원 응급실 또는 입원 치료를 받은 생후 90일 미만의 영아로부터 보호자가 동의하는 경우에 한하여 뇌척수액을 채취하여 뇌척수액 분석검사와 원인 병원체 진단을 위한 기존검사(그람 염색 및 배양검사, Xpert® EV assay (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA), HSV-1, HSV-2 중합효소 연쇄반응 검사(polymerase chain reaction; PCR)를 시행한 후 -70°C의 초저온 냉동고에 보관 중이던 여분의 검체를 대상으로 연구를 시행하였다. 뇌척수액 검체 중 BioFire® ME panel 검사를 수행하기에 충분한 양이 있는 검체를 연구 대상에 포함하였다. 의무기록을 후향적으로 분석하여 37주 미만 미숙아, 선천 심장질환, 선천 소화기질환, 유전대사질환 등의 기저질환이 있거나 혈액종양분과 또는 신경외과에 입원 중이던 환자들의 검체를 제외하였다. 이 연구는 서울대학교병원 기관윤리심의위원회의 승인을 받아 수행한 연구로 연구참여동의서 획득을 면제받았다(IRB No. 1910-166-1074).

### 2. BioFire® ME panel 검사

BioFire® ME panel 검사는 제조사의 사용 설명문에 준하여 시행하였다. 초저온 냉동고에 보관중이던 여분의 뇌척수액 검체를 실온에서 해동한 후 200 µL를 채취하여 추출용 시약이 들어있는 추출액 튜브에 넣고 섞은 뒤 진공포장이 잘 되어있는 BioFire® ME pouch에 주입하고 이를 기기에 장착시켜 소프트웨어를 이용하여 검사를 하였다. 검사소요시간은 약 1시간 이내였다. BioFire® ME panel은 총 14개의 원인 병원체 검사가 가능하며 *E. coli* K1, *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae*, cytomegalovirus (CMV), EV, human herpesvirus 6 (HHV-6), HPeV, HSV-1, HSV-2, varicella zoster virus, *Cryptococcus neoformans/gattii*가 포함된다.

### 3. 불일치 결과 검체의 확인 검사

기존검사 결과와 BioFire® ME panel 검사 결과가 불일치한 검체에 대해서 원인 병원체에 대하여 PCR을 시행하였다. QIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen, Valencia, CA, USA)를 이용하여 바이러스 RNA를 추출하여 cDNA를 합성하였다. HPeV에 대한 확인 검사는 5' untranslated region (UTR)에 대한 전사체 5'-AGC CAT CCT CTA GTA AGT TTG-3', 5'-GGT ACC TTC TGG GCA TCC TTC-3<sup>(13)</sup>를 이용하여 2 µL cDNA template, 2 µL 10× PCR buffer (Takara, Shiga, Japan), 2 µL 25 mM MgCl<sub>2</sub>, 1.6 µL 2.5 mM dNTP, 0.4 µL 10 pM each primer, 11.4 µL water, 0.2 µL TaKaRa Taq polymerase를 섞어 총 20 µL를 95°C 5분, 35 amplification cycles (95°C 30초, 53.5°C 40초, 72°C 40초), 72°C 7분으로 PCR을 시행하였다. EV에 대한 확인 검사는 VP1 region을 증폭하는 연구방법을 사용하였다.<sup>14)</sup> 최종 PCR생산물은 1.5% agarose gel에서 확인하였다.

### 4. 통계분석

기존검사로 원인 병원체가 확인된 군(pathogen-identified group)과 확인되지 않은 군(pathogen-unidentified group)에 대하여 각 집단간 연령 비교는 독립 표본 t-검정을 시행하였으며 뇌척수액 분석 결과 비교는 카이 제곱 검정을 시행하였다. 기존검사 결과를 기준으로 하여 BioFire® ME panel 검사의 일치도를 계산하였다. 통계적 분석은 SPSS 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하였다. P값은 0.05 미만을 통계적으로 유의한 경우로 정의하였다.

## 결과

### 1. 대상 환자의 임상적 특징

2016년 1월부터 2019년 7월까지 90일 미만의 영아로부터 수집된 뇌척수액은 167개였다. 이 중 감염이 아닌 다른 원인이 규명된 81명, 만성 질환이 있는 7명, 선천 기형이 있는 5명, 그리고 발열이 없는 2명을 제외하여 총 72명의 뇌척수액 검체가 분석에 포함되었다. 이 중 24명은 기존 검사에서 원인 병원체가 확인되었고 나머지 48명은 원인 병원체가 확인되지 않았다(Fig. 1). 원인 병원체가 확인된 24명의 원인은 EV 21명, *S. agalactiae* 2명, *S. pneumoniae* 1명이었다. 원인 병원체가 확인된 군과 확인되지 않은 군 간의 성별 분포( $P=0.868$ )와 연령 분포( $P=0.853$ )는 유의미한 차이가 없었다. 뇌척수액 분석 결과에서 백혈구, 호중구, 림프구, 단백 및 당비율의 중앙값에서도 두 군 간의 차이는 보이지 않았다(Table 1).

### 2. 기존검사와 BioFire® ME panel 검사결과의 일치도

기존검사서 원인 병원체가 밝혀진 24개 검체의 BioFire® ME panel 검사 결과는 91.7% (22/24)의 일치도를 보였으며, 원인 병원체가 밝혀지지 않은 48개 검체의 BioFire® ME panel 검사 결과는 85.4% (41/48)의 일치도를 보여, 전체 일치도는 87.5% (63/72)였다(Table 2).

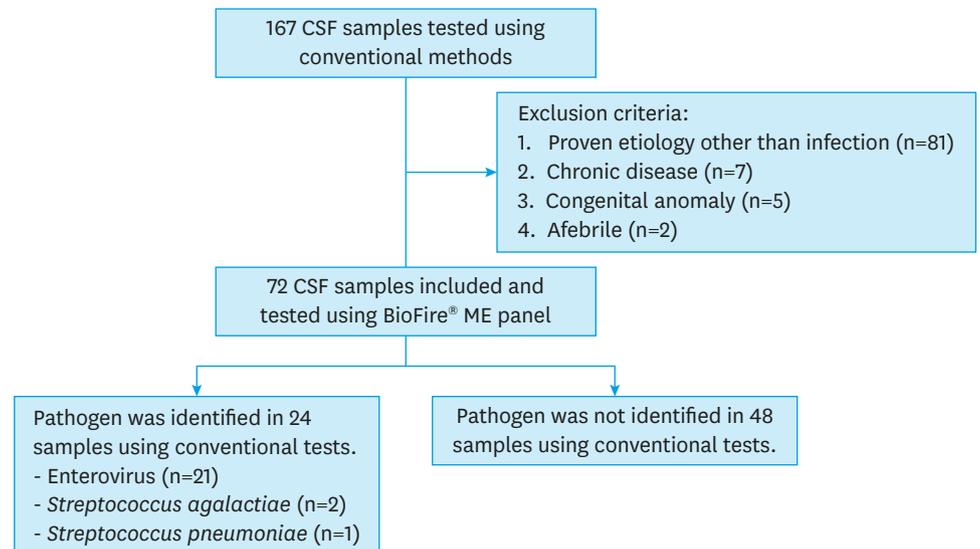


Fig. 1. Flow chart of patients whose CSF samples were tested using BioFire® ME panel. Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; ME, Meningitis/Encephalitis.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients (n=72)

Characteristics	Pathogen-identified (n=24)	Pathogen-unidentified (n=48)	P-value
Male	12 (50)	25 (52)	0.868
Age (days)	30 (13-79)	30 (9-82)	0.853
CSF analysis			
WBCs (cells/mm <sup>3</sup> )	10 (0-5,800)	6 (0-709)	0.145
Neutrophils (×10 <sup>6</sup> /L)	0 (0-3,384)	0 (0-41)	0.264
Lymphocytes (×10 <sup>6</sup> /L)	0 (0-26)	0 (0-81)	0.667
Protein (mg/dL)	75 (42-466)	72 (34-508)	0.177
Ratio of CSF/serum glucose	0.56 (0.04-0.74)	0.57 (0.43-1.03)	0.348

Values are presented as number (%) or mean (range).

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; WBCs, white blood cells.

**Table 2.** Comparison of results between BioFire® ME panel testing and conventional tests

Conventional test results	BioFire® ME panel test results		Total
	Detected	Not detected	
Identified	22*	2†	24
Unidentified	7‡	41	48
Total	29	43	72

Abbreviations: ME, Meningitis/Encephalitis.

\*Enterovirus (n=19), *Streptococcus agalactiae* (n=2), *Streptococcus pneumoniae* (n=1); †Enterovirus (n=2);

‡Enterovirus (n=1), human parechovirus (n=6).

**Table 3.** Comparison of pathogens detected via the BioFire® ME panel testing with those detected via conventional tests

Method	No. of samples				
	Pathogen-identified by conventional tests (n=24)			Pathogen-unidentified by conventional tests (n=48)	
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Enterovirus	Human parechovirus	Enterovirus
Conventional tests	2	1	21	0	0
BioFire® ME panel testing	2	1	19	6	1

Abbreviations: ME, Meningitis/Encephalitis.

원인 병원체가 밝혀진 24개 검체의 BioFire® ME panel 결과에서 *S. agalactiae* 2개, *S. pneumoniae* 1개, EV 19개가 일치하였으나 기존검사서 EV가 검출된 2개의 검체가 음성이었다. 원인 병원체가 밝혀지지 않은 48개 검체 중 6개 검체에서 기존검사서 검사항목이 아니었던 HPeV가 검출되었고, 1개 검체에서 EV가 검출되었다(Table 3).

### 3. 불일치 결과 검체의 확인 검사

불일치 검사결과를 보인 9개의 검체 중 6개는 기존검사 항목에 포함되지 않은 HPeV가 검출되었고 3개는 EV 결과가 불일치하였다. 검체량이 부족한 3개 검체를 제외하고 나머지 6개 검체에서 PCR로 확인 검사를 시행하였다. BioFire® ME panel 결과에서 HPeV가 검출된 4개는 확인 검사 PCR에서 모두 검출되었다. 기존검사서 EV가 검출되었고 BioFire® ME panel에서 검출되지 않은 검체 1개와 기존검사서 EV가 검출되지 않았고 BioFire® ME panel에서 검출된 검체 1개는 EV 확인 검사 PCR에서 모두 검출되었다(Table 4).

## 고찰

본 연구에서는 수막염/뇌염 감염의 신속 검사인 BioFire® ME panel 검사 방법의 진단적 유용성을 평가하기 위해 열이 있었던 90일 미만의 영아에서 채취하여 -70°C에 보관되었던 뇌척

**Table 4.** Summary of discrepant results between BioFire® ME panel testing and conventional tests

	Conventional tests	BioFire® ME panel testing	Discrepancy follow-up tests via PCR
1	Enterovirus	Negative	Enterovirus
2	Enterovirus	Negative	NA*
3	Negative	Enterovirus	Enterovirus
4	HPeV not tested	HPeV	HPeV
5	HPeV not tested	HPeV	NA*
6	HPeV not tested	HPeV	HPeV
7	HPeV not tested	HPeV	NA*
8	HPeV not tested	HPeV	HPeV
9	HPeV not tested	HPeV	HPeV

Abbreviations: ME, Meningitis/Encephalitis; PCR, polymerase chain reaction; HPeV, human parechovirus; NA, not applicable.

\*Insufficient cerebrospinal fluid volume for testing.

수액 검체 72개를 대상으로 기존검사 결과와 비교하였다. 기존검사(세균배양검사, Xpert® EV assay, HSV-1, HSV-2 PCR) 결과와 비교 평가한 BioFire® ME panel 검사 결과의 일치도는 원인 병원체가 확인된 24개에서 91.7%, 확인되지 않았던 48개에서 85.4%, 총 72개 검체에 대한 일치도는 87.5%였다. BioFire® ME panel 검사를 통해 기존검사에서 진단하기 어려웠던 HPeV를 진단할 수 있었다(12.5%, 6/48).

90일 미만의 영아에서는 임상증상이나 징후로 중추신경계 감염의 여부를 예측하기 어렵기 때문에 정확한 진단을 위해서 뇌척수액 검사가 필요하다.<sup>15)</sup> 뇌척수액 배양 검사는 세균 수막염 진단의 가장 정확한 방법이나 균 동정까지 약 72시간 소요되어 결과를 알기 전까지 광범위 항생제로 경험적 항균요법을 하여야 한다.<sup>15,16)</sup> 기존검사에서 사용되었던 바이러스 PCR은 수행기관에 따라 검사 결과 환류시간에 큰 차이를 보여 3일 이상 걸리는 경우도 드물지 않다. 따라서 수막염 원인의 신속한 진단은 90일 미만의 영아에서 불필요한 항생제 사용을 줄이고 입원기간을 단축시키는데 필요하다.

2015년 식품의약품안전처의 사용 승인을 받은 BioFire® ME panel 검사는 뇌척수액에서 세균, 바이러스, 진균 등 총 14종을 동시에 신속하게 검출하는 분자진단 검사법으로 수막염 및 뇌염의 가장 흔한 원인 병원체의 90% 이상을 동정할 수 있는 검사 방법이다.<sup>17)</sup> 기존검사법과 비교하여 90% 이상의 높은 민감도와 특이도를 나타내며 양성 예측도는 85.1%, 음성 예측도는 98.7%이고 검사 시간은 약 1시간 정도 소요되며 검체 채취부터 검사결과 보고까지 대략 3시간 정도 걸린다.<sup>12)</sup>

무균성 수막염의 주된 원인은 바이러스 감염으로 대부분 EV와 HPeV가 차지한다. HPeV는 유형에 따라서 가벼운 호흡기 증상 또는 소화기 증상을 나타내기도 하지만 3개월 미만에서 바이러스 패혈증과 중추신경계 감염을 유발하는 중요한 원인 바이러스로 EV와 유사한 계절에 나타나며 지난 10년간 HPeV에 의한 패혈증 유사 증상과 중추신경계 감염의 대유행이 있었다.<sup>18)</sup> 우리나라에서도 지난 2011년에서 2014년 사이에 HPeV에 대한 보고가 있었고 수막염 및 패혈증 유사 증상을 보이는 90일 미만의 영아 뇌척수액에서 HPeV-3가 검출되었으며 비특이적이고 EV와 유사한 임상증상을 보였다. 따라서 HPeV는 90일 미만에서는 매우 중요한 병원체로서 검사에 추가될 필요가 있다.<sup>19,20)</sup>

본 연구에서 불일치 검체의 확인 검사 결과 EV는 모두 검출되어 BioFire® ME panel의 EV 검사 결과 중 한 개는 위음성, 다른 한 개는 양성으로 해석할 수 있으며, HPeV의 경우 기존검사법에 포함되지 않았지만 PCR 확인 검사에서 모두 검출되어 양성으로 해석할 수 있겠다. 불일치 검사 결과의 원인은 여러가지로 생각해 볼 수 있지만 그 중에서도 가장 가능성이 있는 원인은 검사방법에 따른 서로 다른 region의 primer set이다. EV의 경우 Xpert® EV assay에서는 5' UTR region, nested PCR에서는 VP1 region의 primer를 사용하였으며 BioFire® ME panel의 primer region은 아직 알려지지 않았다.

본 연구에서 원인 병원체가 확인되지 않은 48개 검체에서 6개의 HPeV를 검출하였고 BioFire® ME panel 이외의 현재 식품의약품안전처의 허가를 받은 상용화된 검사방법이 없으므로 BioFire® ME panel의 검사법은 90일 미만의 영아에서 HPeV로 인한 수막염의 원인을 밝히는데 매우 유용하며, 드물기는 하지만 HSV에 의한 수막뇌염의 진단을 신속하게 할 수 있으므로,

acyclovir의 조기 투여로 환자의 예후를 호전시키거나 acyclovir의 경험적 사용기간을 단축함으로써 항바이러스제의 장기간 사용으로 인한 부작용을 감소시킬 수 있다. 하지만, BioFire® ME panel 사용에 있어서 몇 가지 고려해야 할 부분이 있다. 검사 결과 위양성, 위음성이 나올 수 있으며 CMV, HHV-6의 잠재적 감염의 재활성으로 인한 양성 결과가 급성감염으로 해석될 수 있으므로 환자의 면역상태 확인이 필요하다. 또한 BioFire® ME panel에 포함되지 않은 수막염은 진단할 수 없으며 90일 미만에서 흔한 원인이 아닌 병원체들까지 검사하게 되므로 비용-효과적인 측면에서 불리할 수 있다. 따라서 면역이 정상인 소아나 90일 미만에서 BioFire® ME panel을 통상적으로 사용하는 것에 대해서는 논의가 필요하다.<sup>17,21,22)</sup>

본 연구에서는 제한점이 있다. 뇌척수액 검체를 장기간 초저온 냉동고에 보관하였다가 후향적으로 실험을 진행하였기 때문에 보관 검체로 시행한 검사 결과가 검체 채취 직후에 시행하였을 때의 검사 결과와는 차이가 있을 수 있다. 또, 일부 검체량이 부족한 불일치 검체에 대해 확인 검사를 위한 PCR이 불가능하여 BioFire® ME panel의 진단적 유용성을 부분적으로만 평가하였던 제한점이 있었다. 그럼에도 불구하고, 본 연구 결과는 소아청소년과 영역 중 이전에 건강하던 90일 미만의 영아에서 BioFire® ME panel을 사용하였을 때의 유용성을 예비적으로 평가함으로써 향후 사용지침에 대하여 고려할 점들을 제시한 가치가 있다고 생각된다.

결론적으로, 열이 있는 90일 미만 영아에서 BioFire® ME panel 검사법은 기존검사로 원인 병원체가 밝혀진 검체 결과와는 비교적 높은 일치도를 보이며, 기존검사 결과가 모두 음성인 검체에서는 HPeV를 추가적으로 진단할 수 있었다. 향후 어린 영아뿐만 아니라 소아청소년 진료 영역에서 BioFire® ME panel 검사법을 적용할 근거를 마련하기 위한 연구가 진행됨과 동시에 비용-효과적인 측면에 대한 평가가 필요하다.

## REFERENCES

1. Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in neonates and children. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4:623-44.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
2. Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003;361:2139-48.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. Moreno MT, Vargas S, Poveda R, Sáez-Llorens X. Neonatal sepsis and meningitis in a developing Latin American country. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:516-20.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Kessler SL, Dajani AS. Listeria meningitis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:61-3.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. Meirovitch J, Kitai-Cohen Y, Keren G, Fiendler G, Rubinstein E. Cerebrospinal fluid shunt infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:921-4.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med* 2011;364:2016-25.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Tan NW, Lee EY, Khoo GM, Tee NW, Krishnamoorthy S, Choong CT. Cerebrospinal fluid white cell count: discriminatory or otherwise for enteroviral meningitis in infants and young children? *J Neurovirol* 2016;22:213-7.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection. *Infect Dis Clin North Am* 2015;29:391-400.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

9. Renaud C, Harrison CJ. Human parechovirus 3: the most common viral cause of meningoencephalitis in young infants. *Infect Dis Clin North Am* 2015;29:415-28.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Dorsett M, Liang SY. Diagnosis and treatment of central nervous system infections in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2016;34:917-42.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
11. 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.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Messacar K, Breazeale G, Robinson CC, Dominguez SR. Potential clinical impact of the film array meningitis encephalitis panel in children with suspected central nervous system infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016;86:118-20.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Oberste MS, Maher K, Pallansch MA. Specific detection of echoviruses 22 and 23 in cell culture supernatants by RT-PCR. *J Med Virol* 1999;58:178-81.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Kabuga AI, Nejati A, Soheili P, Yousefipoor S, Yousefi M, Mollaiey Y, et al. Cell culture demonstrates superior sensitivity over one step real time RT PCR and nested VP1 amplification for Enteroviruses. *J Virol Methods* 2021;287:113994.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Biondi EA, Byington CL. Evaluation and management of febrile, well-appearing young infants. *Infect Dis Clin North Am* 2015;29:575-85.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Shukla B, Aguilera EA, Salazar L, Wootton SH, Kaewpoowat Q, Hasbun R. Aseptic meningitis in adults and children: diagnostic and management challenges. *J Clin Virol* 2017;94:110-4.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, Cullison J, Daly J, Holt S, et al. Multicenter evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel for detection of bacteria, viruses and yeast in cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol* 2016;54:2251-61.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Jung HJ, Choi EH, Lee HJ. Human parechovirus as an important cause of central nervous system infection in childhood. *Pediatr Infect Vaccine* 2016;23:165-71.  
[CROSSREF](#)
19. Han TH, Chung JY, You SJ, Youn JL, Shim GH. Human parechovirus-3 infection in children, South Korea. *J Clin Virol* 2013;58:194-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. Seo JH, Yeom JS, Youn HS, Han TH, Chung JY. Prevalence of human parechovirus and enterovirus in cerebrospinal fluid samples in children in Jinju, Korea. *Korean J Pediatr* 2015;58:102-7.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. Dien Bard J, Alby K. Point-counterpoint: meningitis/encephalitis syndromic testing in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol* 2018;56:e00018-18.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
22. Soucek DK, Dumkow LE, VanLangen KM, Jameson AP. Cost justification of the Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel versus standard of care for diagnosing meningitis in a community hospital. *J Pharm Pract* 2019;32:36-40.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

## 요약

**목적:** 중추신경계 감염의 적절한 치료를 위해서 신속한 원인 병원체의 확인이 중요하다. 본 연구는 열이 있는 영아의 뇌척수액 검체에서 원인 병원체 검출을 위한 BioFire® Meningitis/Encephalitis (ME) panel 검사 방법의 진단적 가치를 평가하고자 수행되었다.

**방법:** 2016년 1월부터 2019년 7월까지 발열을 주소로 서울대학교 어린이병원에 내원한 90일 미만의 영아로부터 채취한 뇌척수액으로 기존검사(세균 배양, Xpert® enterovirus assay, herpes simplex virus-1 and -2 중합효소 연쇄반응 검사)를 시행한 후 -70°C 초저온 냉동고에 보관된 검체를 대상으로 BioFire® ME panel 검사를 시행하였다.

**결과:** 총 72개 검체(원인 병원체가 검출된 24개와 검출되지 않은 48개)가 포함되었다. BioFire® ME panel 검사 결과, 기존검사로 원인 병원체가 검출되지 않은 48개의 검체 중 41개(85.4%)는 음성이었고 원인 병원체가 검출된 24개 검체 중 22개(91.7%)가 동일한 결과(enterovirus 19개, *Streptococcus agalactiae* 2개, *Streptococcus pneumoniae* 1개)를 보여 전체 일치율은 87.5% (63/72)였다. 병원체가 기존검사서 검출되지 않았으나 BioFire® ME panel에서 검출된 7개의 검체 중 6개에서 human parechovirus (HPeV)가 검출되었다.

**결론:** 열이 있는 90일 미만 영아에서 BioFire® ME panel 검사법은 원인 병원체가 밝혀진 기존검사 결과와는 비교적 높은 일치도를 보이며, HPeV를 추가적으로 진단할 수 있었다. 향후, 소아청소년 진료 영역에서 BioFire® ME panel 검사법을 적용할 근거를 마련하기 위한 임상적 유용성과 비용 효과에 대한 연구가 필요하다.