

Detrimental Neurological Outcome caused by *Bacillus cereus* Meningoencephalitis in an Extremely Low Birth Weight Infant

Hyun-Ju Cho, M.D., Mi Hyun Bae, M.D.*, Byong Sop Lee, M.D., Ki-Soo Kim, M.D., Mi-Na Kim, M.D.*, and Ellen Ai-Rhan Kim, M.D.

Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital, Department of Laboratory Medicine*, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Advances in neonatal intensive care have improved the chances for survival of extremely low birth weight (ELBW) infants. However, ELBW infants are at high risk of meningitis and resulting neurologic complications. The most common organisms associated with neonatal bacterial meningitis include *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, and Group B *Streptococcus*. *Bacillus cereus* (*B. cereus*), an organism commonly found in soil, vegetation, and daily products, can sometimes cause meningitis owing to preformed toxins. We report a rare case of meningoencephalitis caused by *B. cereus* that resulted in a detrimental neurological outcome in an ELBW infant.

Key Words: Infant, Extremely low birth weight, *Bacillus cereus*, Meningoencephalitis

Received: 2 July 2014

Revised: 18 July 2014

Accepted: 28 July 2014

Correspondence to:

Ellen Ai-Rhan Kim, M.D.

Division of Neonatology, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3382

Fax: +82-2-3010-6978

E-mail: arkim@amc.seoul.kr

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

신생아 세균성 뇌수막염은 10-15% 정도의 사망률을 보이는 심각한 감염 질환이며 특히 미숙아일 경우 사망률이 2배 더 높은 것으로 보고된다¹⁾. 이러한 뇌수막염을 일으키는 매우 드문 원인균으로서 *Bacillus cereus* (*B. cereus*)는 그람 양성 또는 그람 부정, 호기성, 포자 형성, 간균으로서 의료 시설 등을 포함하는 환경 어디에서나 존재하는 세균이다²⁾. 따라서 이 세균은 미생물학 실험실에서 동정되더라도 흔히 오염 물질로 간주되며 임상가와 미생물학자에 의해 무시되기도 한다²⁾. 그러나 최근 몇 년 동안 *B. cereus*는 면역저하자, 중환자, 기관 내 튜브 및 중심정맥관 같은 이물질을 삽입한 환자 또는 정맥주사 약물 남용자에서 기회 병원균으로 관심이 증대되고 있다³⁾. *B. cereus*에 의한 중추신경계 감염은 주로 혈행성이고, 또한 감염의 결과로서 신경학적으로 침윤적인 시술을 야기하며⁴⁾, 신생아에서는 드물지만 사망률이 매우 높다고 알려져 있다^{5,6)}. 특히 미숙아의 *B. cereus* 뇌수막염에서 적극적인 약물치료에도

불구하고 감염이 조절되지 않아 측두엽 개두술을 통해 수술적 배액술을 시행한 사례도 보고 되고 있다⁷⁾. 이에 저자들은 국내에서는 첫 보고인 초극소 저체중 출생아에서 급격한 뇌 액화 괴사를 초래하여 심한 신경학적 후유증을 남긴 *B. cereus*에 의한 급성 수막뇌염(meningoencephalitis) 사례를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

1. 산전경과 및 분만 과정

환아모는 특별한 기저 질환이 없는 G1P0 24세의 건강한 산모로 자연임신 후 자궁경관무력증으로 재태 기간 19주 6일 자궁목

원형결찰술을 시행 받았으며, 당시 시행한 산모의 질 배양 검사에서 B군 사슬알균이 동정되어 항생제를 투여 받은 후 퇴원하였다. 이후 조기 진통으로 응급실로 내원하였고 내원당일 진통 조절되지 않아 응급 제왕 절개술로 세쌍둥이를 분만하였다. 환아는 세쌍둥이 중 세 번째 여아로 재태 기간 25주 4일, 출생 체중 750 g 이었고, 아프가 점수는 1분 4점, 5분 7점 이었다. 아기는 출생 당시 자발 호흡이 없고 서맥을 보여 분만장에서 기관 삽관하여 폐 표면 활성제를 투여 받은 후 신생아 중환자실에 입원하였다. 조기 진통으로 응급실 내원 당시 시행한 산모 질 배양 검사에서 B군 사슬알균이 다시 동정되어 항생제 투여를 시작하였다. 이후 보고된 산모 태반 조직 검사결과는 급성 용모양막염의 소견을 보였다.

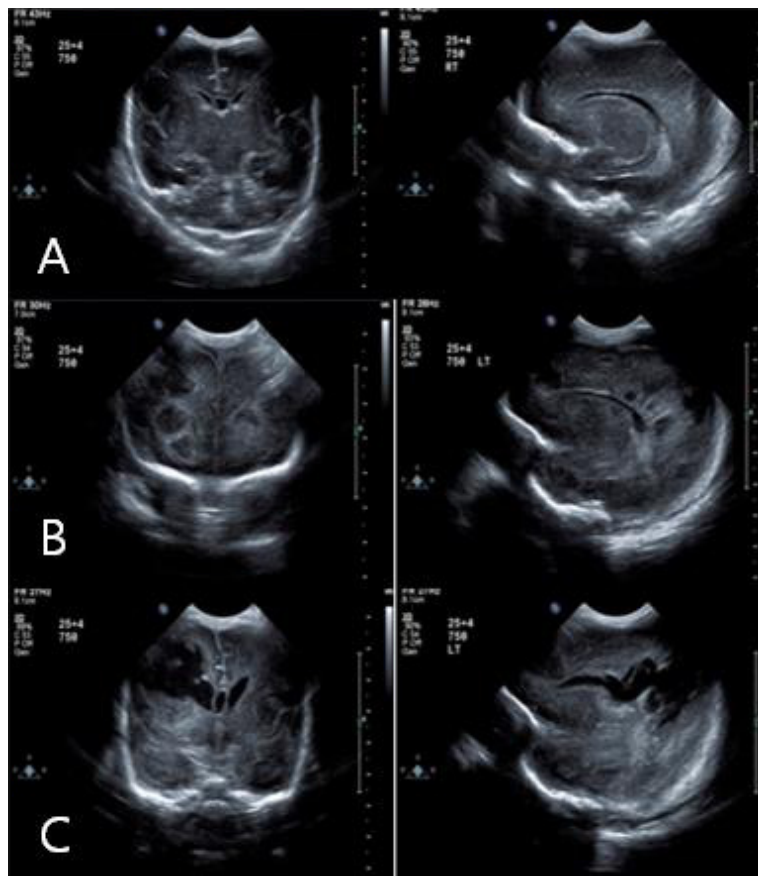


Figure 1. Ultrasonography findings. (A) Grade I germinal matrix hemorrhage, as observed on the 29th day of life, (B) impending cystic cavity formations on both right and left sides, with rim-like hyperechogenicity suggesting massive meningoencephalitis with abscess formation, as observed on the 40th day of life (3 days after symptom onset), (C) extensive cystic encephalomalacia with porencephalic cysts on both right and left sides, as observed on the 47th day of life (10 days after symptom onset).

2. 신체검사 및 입원경과

대천문은 편평하였으며 외관상의 기형은 없는 정상 미숙아의 모습이였다. 환아는 신생아 중환자실 입원 후 기계호흡을 시작하였고 제대동정맥관을 삽입하였으며 생후 8일째 제거 후 말초 삽입형 중심 정맥관을 삽입하였다. 패혈증 의심되어 경험적 항생제인 ampicillin, gentamicin을 투여하였다. 환아는 최종 혈액 배양 검사 결과 동정된 균 없어 생후 7일째 ampicillin, gentamicin을 중단하였다. 생후 1일째 시행한 뇌 초음파 소견은 정상이었고, 이후 생후 5, 8, 12, 19, 29일 뇌 초음파 추적 검사 결과 배아 기질 출혈(germinal matrix hemorrhage) 소견 외에 특이 소견은 없었다(Figure 1A). 동맥관 개존증으로 생후 2일째 정맥 내 ibuprofen 투여하였고, 동맥관 개존증 단함을 확인하였다. 생후 7일째부터 모유 수유 진행 시작 후 생후 9일째 장천공이 발생하여 빈창자 창냄술(jejunostomy)을 시행하였고, 생후 28일째 기관 발관 하였다. 이후 생후 30일째 무호흡 및 서맥 반복되어 시행한 심초음파상 동맥관 개존증이 다시 열려 생후 32일째 정맥 내 ibuprofen을 재투여 후 단함을 확인하였다. 그러나 생후 37일째 무호흡 및 서맥 빈도가 현저히 증가하여 다시 기관 삽관 시행하였고, 당시 시행한 일반 혈액 검사상 백혈구 $2,500/\text{mm}^3$ (호중구 29.9%, 림프구 57.1%, 단핵구 1.6%, 호산구 11%), 혈색소 12.9 g/dL, 적혈구 용적률 38.3%, 혈소판 $151,000/\text{mm}^3$ 이었고 C-반응 단백질은 음성이었지만 10시간 후 추적 검사에서 6.1 mg/dL로 증가하였다. 패혈증이 의심되어 혈액, 소변 배양 검사 시행 및 뇌척수액 검사 시행 후 vancomycin과 amikacin 투여를 시작 하였다. 당시 시행한 뇌척수액 검사상 색깔은 약간 탁하였고, 백혈구 $1,400/\text{mm}^3$ (호중구 90%, 림프구 1%, 단핵구 9%), 적혈구 $160/\text{mm}^3$, 단백 279.7 mg/dL, 당 107 mg/dL으로 세균성 뇌수막염 소견을 보였으며, 뇌척수액 그람 염색에서 그람 양성 간균 소견을(Figure 2)

보여 vancomycin, meropenem으로 변경하였다. 뇌척수액 배양 검사에서는 배양 하루 만에 초콜릿 한천배지와 혈액 한천배지에서 동일한 집락이 관찰되었다(Figure 3). 4일 후 보고된 최종 뇌척수액 배양검사서 *B. cereus*가 동정됨을 확인하였고 항생제 감수성 결과는 vancomycin, ciprofloxacin, erythromycin에 민감하고 penicillin, ceftriaxone에 내성이었다. 당시 말초 혈액 배양 검사에서는 동정된 균은 없었고 중심 정맥관에서 나간 혈액배양에서 *Staphylococcus capitis*가 동정되었다. 이후 환아의 신경학적 소견은 급격히 악화되어 증상 발현 3일째 시행한 뇌 초음파에서 이미 뇌 실질 전체에 수막뇌염, 뇌 농양이 형성되어 있었다(Figure 1B). 증상 발현 4일째 시행한 뇌파 검사는 정상소견을 보였으나, 임상적으로 전신 간대성 경련을 보여 phenobarbital 치료를 시작하였다. 환아는 4주간의 vancomycin과 2주간의 meropenem 투여 후 뇌수막염 증상, 징후는 완전히 호전되었으며, 뇌척수액 배양 검사에서도 항생제 치료 4일째 음전되었음을 확인하였고 추가적인 혈액 배양도 음전됨을 확인하였다. 그러나 증상 발현 10일째 시행한 뇌 초음파 추적 검사상 광범위한 양측 뇌구멍증을 동반한 낭성 뇌연화증, 중등도의 뇌실확장증 소견을 보였다(Figure 1C). 이후 환아는 생후 65일째 빈창자 내립술을 시행받았고, 수유 진행 양호하여 생후 79일째 재삽입된 중심정맥관을 제거하였고, 생후 74일(월경 후 주령 36주) 중증 기관지폐 형성 이상 보인 상태로 생후 103일째 산소 투여를 중단 하였다. 생후 89일째 시행한 뇌 MRI에서 양측 대뇌 반구에 다발성 뇌구멍증과 뇌실 확장증 소견을 보이면서 그 내부에는 다발성 사이막이 있었다(Figure 4). 이는 뇌수막 뇌염의 후유증에 의한 소견으로 특히 우반구에서 기저핵, 시상하부, 그리고 대뇌 반구의 손상이 좌반구보다 심하였다. 이후 생후 131일째 뇌 초음파 추적 관찰을 하였으며, 더 진행하여 중증의 뇌실 확장증과 뇌구멍증 소견 보인 상태로 생후 141일째 퇴원하였



Figure 2. Cerebrospinal fluid culture growing gram-negative organisms on a blood agar medium.

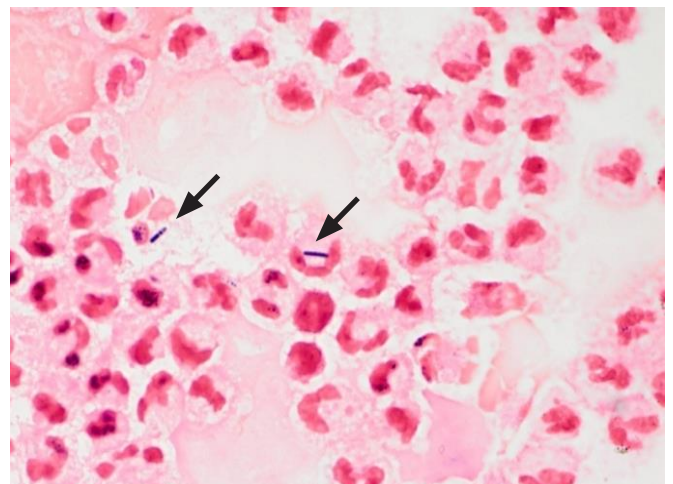


Figure 3. Gram staining of the cerebrospinal fluid showing gram-positive organisms (arrow headed) ($\times 1,000$).

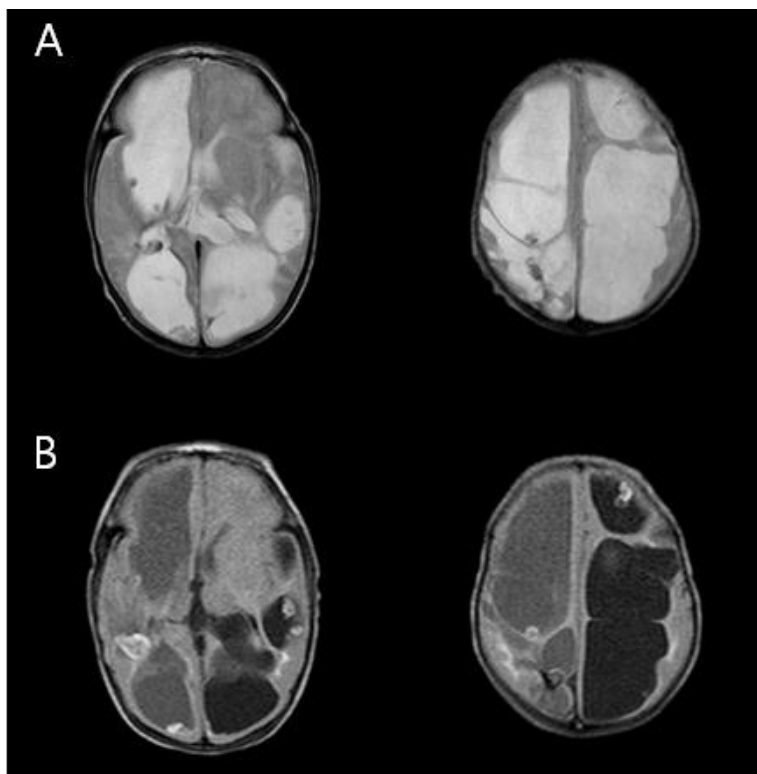


Figure 4. Magnetic resonance images. (A) Axial T2-weighted MR images taken on the 89th day of life shows multiple porencephalic cysts and ventricular dilatation in both cerebral hemispheres, (B) axial FLAIR image shows inflammatory effusion in the cystic cavity.

다. 생후 5개월 경 진행되는 뇌실 확장증에 대해 뇌실 내 복강 단락술을 시행하였고, 이후 단락의 감염으로 생후 15개월, 생후 16개월째 입원하여 항생제 투여 및 교정술 시행 후 퇴원하였다. 이때 시행한 뇌척수액 및 혈액 배양에서 동정된 균은 없었다. 현재 환아는 1세 10개월로 경직형 뇌성마비 상태로 외래 경과 관찰 하며 재활치료 중이다.

고찰

신생아 집중치료의 발전은 초극소 저체중 출생아 생존을 개선시켰지만, 미숙아들의 미성숙한 면역체계⁸⁾와 더불어 장기간의 기계환기 요법, 혈관 내 카테터 사용 등으로 세균에 의한 초극소 저체중 출생아의 감염 발생 빈도는 패혈증 32%, 뇌수막염 3% 정도로 보고되고 있다⁹⁾. 이중 신경발달에 영향을 미칠 수 있는 세균성 뇌수막염의 흔한 원인균으로는 *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*), *Escherichia coli*, Group B *Streptococcus* 있다¹⁰⁾. 본 환아와 같이 뇌수막염의 매우 드문 원인균인 *B. cereus*는 의료종사자의 유니폼 또는 손, 환자의 드레싱, 기계환기 장비, 기

관 내 삽관 튜브, 혈관 내 카테터, 린넨 등의 병원 환경 어디에서나 존재하며 이를 통해 쉽게 오염시킬 수 있는 세균이다. 그러나 최근 이 세균은 주로 면역 저하 환자, 기관 내 삽관 튜브 및 중심 정맥관 같은 침윤성 장비를 가진 환자들에게서 감염의 원인으로 잠재적인 역할의 중요성이 증가하고 있다¹¹⁾. 현재까지 국내에서 발표된 *B. cereus*에 의한 신생아 뇌수막염 또는 뇌염 사례는 보고된 바가 없으나 국외에서 *B. cereus*에 의한 신생아 뇌수막염 또는 뇌염 사례는 약 15건이 문헌에 보고되었다¹²⁻¹⁹⁾. 이들 환아들은 재태 기간 26주에서 37주까지, 출생 체중 830 g에서 2,780 g까지의 미숙아들로 이 중 11명(73%)이 사망하였으며, 그 대부분은 발병 3일 이내 사망한 것으로 보고하였다. 이는 7년 동안 발생한 444례의 신생아 뇌수막염의 사망률 중 미숙아의 세균성 뇌수막염에 의한 사망률 24%에 비하여 높은 사망률을 보이는 것으로 생각된다¹⁾.

이 중 Lequin 등¹⁴⁾이 보고한 3명 환아들의 임상경과를 살펴보면 이들은 모두 미숙아로 (각각 재태 기간 29주, 31주, 34주) 분만 당시 특이 사건 없이 출생하였으며 초기 뇌 초음파 소견은 정상이었다. 선형 요인으로 앞서 언급한 미숙아들의 미성숙한 면역체계와 더불어 첫 번째 환아는 신생아 호흡곤란 증후군으로 기계환기 요법, 세 번째 환아는 중심정맥관 삽입의 침윤성 장비를 가지

고 있었다. 이후 첫 번째, 두 번째 환아는 생후 5일째, 세 번째 환아는 생후 13일째 갑자기 저혈압, 경련을 보였으며 시행한 검사에서 혈소판 감소증, C-반응 단백 증가를 보였고 뇌척수액 검사에서 백혈구 증가, 당 감소, 단백질 상승의 뇌수막염 징후를 보였다. 추적 관찰한 뇌 초음파에서 모두 심각한 출혈성 수막염을 보인 상태로 최종 뇌척수액 배양검사서 *B. cereus*가 동정됨을 확인하였다. 이에 따라 2명은 vancomycin, amikacin 병합 요법 시행 및 1명은 vancomycin, clindamycin 병합 요법의 적절한 항생제 치료에도 불구하고 모두 5일 이내 사망하였다. 본 사례에서는 미숙아로 출생하여 28일간 장기간의 기계환기 요법, 중심정맥관과 같은 침윤성 장비 삽입, 장천공으로 인한 빈창자 창념술 시행술 등으로 불충분한 영양 공급이 동반되어 있으며 생후 37일째 갑자기 악화된 무호흡, 서맥으로 시행한 검사에서 뇌수막염 소견 보여 항생제 치료를 시작하였으나, 증상 발현 3일째 시행한 뇌 초음파에서 이미 뇌 실질 전체에 수막염, 뇌 농양이 형성되어 있었다. 급격히 진행된 임상경과 및 치명적인 뇌 초음파 소견이 이전 사례들과 동일하다고 생각되며, 본 사례에서는 뇌실 내 복강 단락술 시행후 경직형 뇌성마비로 외래 경과관찰 중이다. 앞서 언급한 약 15건의 국외 보고에서 생존한 환아 4명중 1명은 뇌성마비로 치료 중이며, 나머지 3명만 후유증이 없는 상태로 치유되었다.

많은 경우에 항생제의 적절한 시기 및 용량의 투여에도 불구하고 질병은 빠르게 진행한다고 보고되었고, 본 증례도 마찬가지로 *B. cereus*가 분비하는 necrotizing enterotoxin, emetic toxin, lecithinase, phospholipase, protease, hemolysin 등 다양한 독소들이 세균의 조직 침윤을 용이하게 하여 감염된 조직의 광범위한 손상과 액화괴사를 초래하였으리라고 추측된다^{13,20}. 이와 같은 현상은 초음파와 CT 소견에 의해 입증되었고¹⁴, 부검 결과도 이러한 영상학적 특성과 일치한 출혈성 괴사 및 뇌조직의 액화가 초래됨을 보고하였다¹⁶. 일반적으로 뇌막 또는 뇌실 벽의 조영 증강은 신생아 뇌수막염 또는 뇌실염에서 흔히 볼 수 있으나, 급격히 액화괴사는 신생아 뇌수막염에서 흔히 볼 수 없는 소견으로 알려져 있다.

혈액 또는 뇌척수액과 같은 살균된 곳에서 *B. cereus*가 동정될 경우 이를 오염 물질로 오인할 가능성도 있겠고, 뇌수막염이 의심되는 임상적 상황에서 그람 도말 검사상 그람 양성 간균이 동정될 경우에 *L. monocytogens* 감염을 우선적으로 생각할 수도 있겠다. *L. monocytogens*의 감염일 경우 고용량의 ampicillin, cefotaxime으로 신생아 수막염에 대한 경험적 치료를 시작하게 되는 반면, 대부분의 *B. cereus*는 aminoglycosides, clindamycin, vancomycin, carbapenem, chloramphenicol, erythromycin에 민감하지만 penicillin, cephalosporin과 같은 항생제에는 내성을 가지고 있기 때문에²¹, 혈액이나 뇌척수액의 그람 도말 검사상 그람 양성 간균이 동정될 시에 최종 배양검사와 항생제 감수성 결과를

기다리는 동안 드물지만 *B. cereus* 치료를 포함한 vancomycin, aminoglycoside 병합 요법의 적절한 항생제로 가능한 한 빨리 변경함을 추천한다^{3,22}. 또한 혈관 내 카테터 등과 같은 오염된 이물질의 제거는 효과적인 치료 및 지속적인 또는 재발 감염을 피하기 위해 중요하겠다.

결론적으로 혈액 또는 뇌척수액에서 그람 양성 간균이 발견되는 경우 장기간 중심 정맥 카테터, 기관 내 삽관 튜브 등의 침윤성 시술 등의 취약한 요인을 지닌 초극소 저체중 출생아 일 경우 매우 드물지만 *B. cereus*에 의한 감염 가능성을 조기에 의심하여 항생제를 선택하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Gaschignard J, Levy C, Romain O, Cohen R, Bingen E, Aujard Y, et al. Neonatal bacterial meningitis: 444 cases in 7 years. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:212-7.
- 2) Chu WP, Que TL, Lee WK, Wong SN. Meningoencephalitis caused by *Bacillus cereus* in a neonate. *Hong Kong Med J* 2001;7:89-92.
- 3) Gaur AH, Shenep JL. The expanding spectrum of disease caused by *Bacillus cereus*. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:533-4.
- 4) Marshman LA, Hardwidge C, Donaldson PM. *Bacillus cereus* meningitis complicating cerebrospinal fluid fistula repair and spinal drainage. *Br J Neurosurg* 2000;14:580-2.
- 5) Lebessi E, Dellagrammaticas HD, Antonaki G, Foustoukou M, Iacovidou N. *Bacillus cereus* meningitis in a term neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:458-61.
- 6) Manickam N, Knorr A, Muldrew KL. Neonatal meningoencephalitis caused by *Bacillus cereus*. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:843-6.
- 7) Drazin D, Lehman D, Danielpour M. Successful surgical drainage and aggressive medical therapy in a preterm neonate with *Bacillus cereus* meningitis. *Pediatr Neurosurg* 2010;46:466-71.
- 8) Schelonka RL, Infante AJ. Neonatal immunology. *Semin Perinatol* 1998;22:2-14.
- 9) Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357-65.
- 10) Lee JH, Kim SM, Lee HS, Kim SY, Choi SD, Sung IK, et al. A clinical study of group B streptococcal infection: five years experience. *J Korean Soc Neonatol* 2003;10:226-34.
- 11) Barrie D, Wilson JA, Hoffman PN, Kramer JM. *Bacillus cereus* meningitis in two neurosurgical patients: an investigation into the source of the organism. *J Infect* 1992;25:291-7.

- 12) Jevon GP, Dunne WM, Jr., Hicks MJ, Langston C. *Bacillus cereus* pneumonia in premature neonates: a report of two cases. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:251-3.
- 13) Turnbull PC, Jorgensen K, Kramer JM, Gilbert RJ, Parry JM. Severe clinical conditions associated with *Bacillus cereus* and the apparent involvement of exotoxins. *J Clin Pathol* 1979;32: 289-93.
- 14) Lequin MH, Vermeulen JR, Van Elburg RM, Barkhof F, Kornelisse RF, Swarte R, et al. *Bacillus cereus* meningoencephalitis in preterm infants: neuroimaging characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:2137-43.
- 15) Patrick CC, Langston C, Baker CJ. *Bacillus* species infections in neonates. *Rev Infect Dis* 1989;11:612-5.
- 16) Hendrickx B, Azou M, Vandepitte J, Jaeken J, Eggermont E. *Bacillus cereus* meningo-encephalitis in a pre-term baby. *Acta Paediatr Belg* 1981;34:107-12.
- 17) Tokieda K, Morikawa Y, Maeyama K, Mori K, Ikeda K. Clinical manifestations of *Bacillus cereus* meningitis in newborn infants. *J Paediatr Child Health* 1999;35:582-4.
- 18) Van Der Zwet WC, Parlevliet GA, Savelkoul PH, Stoof J, Kaiser AM, Van Furth AM, et al. Outbreak of *Bacillus cereus* infections in a neonatal intensive care unit traced to balloons used in manual ventilation. *J Clin Microbiol* 2000;38:4131-6.
- 19) Weisse ME, Bass JW, Jarrett RV, Vincent JM. Nonanthrax *Bacillus* infections of the central nervous system. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:243-6.
- 20) Kotiranta A, Lounatmaa K, Haapasalo M. Epidemiology and pathogenesis of *Bacillus cereus* infections. *Microbes Infect* 2000;2:189-98.
- 21) Coonrod JD, Leadley PJ, Eickhoff TC. Antibiotic susceptibility of *Bacillus* species. *J Infect Dis* 1971;123:102-5.
- 22) Drobniowski FA. *Bacillus cereus* and related species. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:324-38.