

소아 세균성 뇌수막염의 신경학적 합병증

서울대학교 의과대학 소아청소년과, 제주대학교 의과대학 소아청소년과*
순천향대학교 의과대학 소아청소년과†

두기현 · 류혜원 · 김승효* · 김승수† · 임병찬
황 희 · 채종희 · 김기중 · 황용승

= Abstract =

Neurologic Complications of Bacterial Meningitis in Children

Ki Hyun Doo, M.D., Hye Won Ryu, M.D., Seung Hyo Kim, M.D.*
Seung Soo Kim, M.D.†, Byung Chan Lim, M.D., Hui Hwang, M.D.
Jong Hee Chae, M.D., Ki Joong Kim, M.D. and Yong Seung Hwang, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea
Department of pediatrics*, College of Medicine, Jeju National University, Jeju, Korea
Department of Pediatrics†, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, Korea

Purpose : This study was performed to investigate clinical findings of acute neurologic complications and risk factors for chronic neurologic complications of bacterial meningitis in children.

Methods : Pediatric patients with community acquired bacterial meningitis diagnosed at Seoul National University Children's Hospital and Bundang Seoul National University Hospital were included. We investigated the relative frequency of neurologic complications and distribution of causative organisms. Chronic neurologic complication was defined as persistent neurologic deficit including recurrent seizures 6 months from the diagnosis. Multiple logistic regression analysis was used to identify risk factors for epilepsy and motor deficits, which were the most frequently reported chronic neurologic complications.

Results : A total of 90 cases were included in the study. Thirteen cases with less than 6 months follow-up duration were excluded from the analysis of risk factors for chronic neurologic complications. The mean age at diagnosis was 15.6 months. *Streptococcus agalactiae* was the most common pathogen accounting for 27 cases, followed by *Streptococcus pneumoniae* (19 cases), *Hemophilus influenzae* type b (13 cases), and *Neisseria meningitidis* (12 cases). Acute neurologic complications were found in 28 cases (31%): cerebral infarction in 16 cases, subdural effusion in 15 cases, and hydrocephalus in 9 cases. Chronic neurologic complications were found in 41 (53%) cases: epilepsy in 28 cases, motor deficit in 16 cases, hearing loss in 6 cases, and cognitive impairment in 4 cases. Cerebral infarction and *S. pneumoniae* infection were identified as risk factors for epilepsy. Cerebral infarction was a unique risk factor for motor deficit.

Conclusion : Cerebral infarction is the important risk factor for the development of

접수 : 2011년 7월 4일, 수정 : 2011년 8월 3일, 승인 : 2011년 8월 11일
책임저자 : 임병찬, 서울대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)2072-2364, Fax : 02)2072-3917,
Email : prabbit7@snu.ac.kr

chronic neurologic complications including epilepsy and motor deficit in pediatric patients with bacterial meningitis.

Key Words : Bacterial meningitis complication, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* type b, *Neisseria meningitidis*

서 론

소아기 세균성 뇌수막염은 장기적인 신경학적 합병증과 연관되어 이환 후의 삶의 질에 영향을 미치는 것으로 잘 알려져 있다¹⁾. 최근 외국의 연구에서는 *H. influenzae* type b 백신의 도입 후 *H. influenzae* type b 뇌수막염 이환률이 90-95% 이상 감소하였다고 보고한 바 있으며²⁾ 국내 연구에서도 1996년경 *H. influenzae* type b 백신의 도입 전후로 해당 균주가 차지하는 비율이 55%에서 29%로 감소했음을 보고하였다³⁾. 그리고, 폐구균 7가백신의 도입 이후 *S. pneumoniae* 뇌수막염이 59% 감소한 연구결과도 있었다⁴⁾. 또한, 발전된 영상 의료 기술과 새로 도입된 효과적인 경험적 항생제를 세균성 뇌수막염의 치료에 사용하고 있다⁵⁾. 그러나, 아직도 전체 환자의 20% 내외에서 세균성 뇌수막염에 의한 만성적인 신경학적 합병증에 이환되어 다양한 장애를 겪고 있다¹⁾. 혈관 협착에 의한 뇌경색, 수막의 화농성 경막하 삼출, 지주막 용모 비대에 의한 교통성 수두증 등이 급성기에 흔하게 발생하는 신경학적 합병증이다⁶⁾. 난청, 정신 지체, 간질, 시력 저하, 행동장애 등이 치료 후에도 지속적으로 장애가 남을 수 있는 만성 신경학적 합병증의 증상들이고, 현재까지 만성 신경학적 합병증의 발생에 영향을 미치는 인자로는 원인균의 종류, 발병 연령, 뇌경색이나 수두증의 존재여부 등이 알려져 있다⁷⁻¹⁰⁾.

이에 저자들은 서울대학교 어린이 병원 및 분당 서울대학교 병원에서 세균성 뇌수막염으로 입원치료를 시행한 환자를 대상으로 급성 합병증의 발생빈도 및 임상양상을 분석하였고 만성 신경학적 합병증의 양상 및 진행에 영향을 미치는 인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1991년 3월부터 2010년 3월까지 서울대학교 어린이병원 및 2003년 12월부터 2010년 3월까지 분당 서울대병원 소아청소년과에 입원한 환자 중 세균성 뇌수막염으로 진단된 환자를 대상으로 하였으며, 면역저하 환자와 뇌신경계 수술이나 손상의 경력이 있는 환자는 제외하였다. 세균성 뇌수막염은 발열, 두통, 수막 자극 증상 등의 뇌수막염의 증상이 있으면서 뇌척수액 배양검사 또는 라텍스 결과가 양성인 경우로 정의하였다.

총 90례의 소아 환자들을 대상으로 후향적 방법으로 의무기록 조사를 통해 원인균, 초기 증상 및 치료 시작 시점, 항생제 감수성, 급성 신경학적 합병증의 발생 및 만성 신경학적 합병증 이환 여부를 중심으로 조사하였다. 급성 신경학적 합병증은 세균성 뇌수막염에 대한 치료 도중 뇌 영상의학 검사에서 구조적 이상과 함께 발작, 운동결손, 의식저하 등의 증상이 동반된 경우로 정의하였고, 구조적 이상소견 없이 발작만 있었던 경우는 제외하였다. 만성 신경학적 합병증은 초기 증상 발생에서 6개월이 경과한 후에도 운동결손, 난청, 인지장애, 시각장애 등의 신경학적 장애가 남아 있거나 간질발작이 조절되지 않아 항간질제의 조절이 필요하였던 간질의 경우로 정의하였다. 만성 신경학적 합병증의 예후인자를 평가하기 위하여 통계적 분석을 시행하였고, 분율 비교 시 카이제곱 검정, 평균 비교 시 T 검정, 다변량 분석 시 다중회귀분석을 시행하였다. 통계 프로그램은 SPSS 17.0을 이용하였다.

결 과

1. 급성 및 만성 신경학적 합병증의 특성

해당 연구기간 동안 서울대학교어린이병원 및 분당 서울대학교병원에서 세균성 뇌수막염으로 진단받고 치료받은 소아 환자는 총 181례였으며 이중 91례의 환자는 면역저하 환자, 뇌신경계 수술이나 손상의 경력이 있었다. 지역사회 감염 세균성 뇌수막염에 이환된 환자는 총 90명으로 이들 중 13례의 환자는 퇴원 후 6개월 이상 경과관찰이 이루어지지 못하여 만성 신경학적 합병증의 위험인자 분석에는 포함하지 않았다. 성별 분포는 남자가 54명 여자가 36명 이었고, 평균 이환연령은 15.6 (± 4.1)개월이었다. 전체 90례 중 *S. agalactiae*가 27례(30%)로 가장 많았고, *S. pneumoniae* 19례(21%), *H. influenzae* type b 13례(14%), *N. meningitidis* 12례(13%), *Escherichia coli* 5례(6%) 순이었다(Fig. 1). 초기 발생한 임상 증상으로는 발열이 82례(91%)로 가장 많았고, 구토 32례(36%), 발작 27례(30%) 순으로 발생하였으며 이외 의식 변화 15례(17%), 국소 신경학적 장애 6례(7%), 두통 6례(7%)가 있었다. 초기 증상 발생시점으로부터 치료 시작까지는 평균 2.2 (± 0.3)일이 소요되었다. 급성 신경학적 합병증은 뇌경색 16례(18%), 경막하 삼출 15례(17%), 수두증 9례(10%) 순이었고, 이외 경

막하 출혈 2례(2%), 두개내 출혈 1례(1%) 등이 있었다. 뇌경색은 초기 증상 발생 후 평균 8.1 (± 1.5)일이 경과하여 의식저하, 국소 신경장애, 발작으로 발현하였다. 수두증은 초기 증상 발생 후 11.1 (± 2.4)일이 경과하여 발작, 의식저하로 발현하였다. 경막하 삼출은 초기 증상 발생 후 13.5 (± 1.9)일이 경과하여 발작, 의식저하, 발열 지속, 국소 신경 결손으로 발현하였다. 다수의 급성 신경학적 합병증에 이환된 예는 19례(21%)로 수두증 및 뇌경색 6례(7%), 수두증 및 경막하 삼출 6례(7%)가 가장 흔한 조합이었고 수두증, 뇌경색 및 경막하 삼출 3례(3%), 뇌경색 및 경막하삼출 3례(3%) 순이었다. 급성 합병증이 발생한 환자에서 급성 합병증이 발생하지 않은 환자보다 긴 기간동안 항생제를 사용하였다(34.1일 vs. 15.6일). 만성 신경학적 합병증은 총 41례(53%, 41/77)에서 발생하였고, 간질 28례(36%), 운동결손 16례(21%), 난청 6례(8%), 인지장애 4례(5%), 시각장애 2례(3%) 순으로 발생하였다. 다수의 만성 신경학적 합병증에 이환된 예는 13례(17%)로 간질 및 운동결손이 8례(10%)로 가장 흔한 조합이었고, 간질 및 인지장애 3례(4%), 간질 및 시각장애 2례(3%) 순이었다. 가장 흔하게 발생하였던 뇌경색, 경막하삼출, 수두증의 임상양상 및 동반된 만성 신경학적 합병증의 종류를 Table 1에 정리하였다. 급성 및 만성 신경학적 합병증의 발생양상을 군주에 따라 분류하였을 때, *S. agalactiae*가 원인균이었을 경우 *S. pneumoniae*, *H. influenzae* type b, *N. meningitidis*가 원인균이었을 때에 비해 급성 신경학적 합병증의 발생빈도가 적은 경향을 보였다. 만성 신경학적 합병증의 발생빈도는 *S. pneumoniae* 및 *H. influenzae* type b가 원인균이었을 경우에 타 군주보다 높은 경향을 보였다(Table 2).

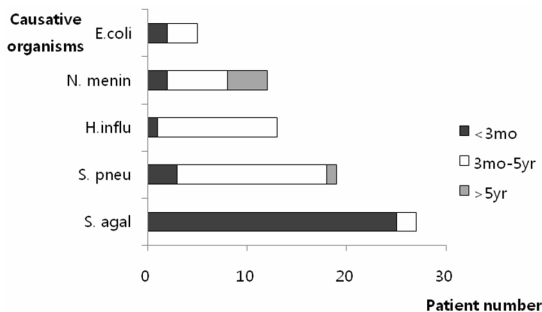


Fig. 1. Causative organisms of bacterial meningitis according to onset. Abbreviations : S. agal, *S. agalactiae*; S. pneu, *S. pneumoniae*; H. influ, *H. influenzae* type b; N. mening, *N. meningitidis*.

2. 간질 및 운동결손의 위험인자 분석

간질 발생의 위험인자에 대해 단변량 분석을 시행하였을 때, 발병연령이 낮을수록, 원인균이 *S. pneumoniae*인 경우, 수두증과 뇌경색이 동반되었을 경우가 통계적으로 유의한 위험인자로 밝혀졌다(Table 3). 다변량 분석을 시행하였을 때에는 원인균이 *S.*

Table 1. Characteristics of Acute Neurologic Complications

	Cerebral infarction	Hydrocephalus	Subdural effusion
Number of patients	16	9	15
Number of patients with other acute neurologic complications	12 (75%)	9 (100%)	12 (80%)
Mean onset age (months)	22.6	8.1	9.5
Mean onset time from diagnosis (days)	8.1	11.1	13.5
Associated chronic neurologic complications	12 (75%)	6 (67%)	10 (67%)
Epilepsy	9 (56%)	5 (56%)	8 (53%)
Motor deficit	9 (56%)	2 (22%)	3 (20%)
Cognitive impairment	1 (6%)	1 (11%)	3 (20%)
Visual disturbance	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
Hearing loss	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)

Table 2. Acute and Chronic Neurologic Complications according to Pathogen

	S. agal	S. pneu	H. influ	N. Menin
Number of patients	27	19	13	10
Mean onset age (months)	1.7	16.2	13.5	47.1
Onset to treatment (days)	0.7	2.8	4.6	1.3
Acute neurologic complications	3 (11%)	7 (37%)	9 (70%)	4 (33%)
Cerebral infarction	0 (0%)	4 (21%)	5 (38%)	4 (33%)
Subdural effusion	3 (11%)	1 (5%)	7 (54%)	2 (17%)
Hydrocephalus	0 (0%)	6 (32%)	1 (8%)	0 (0%)
Chronic neurologic complications	9 (39%)*	13 (76%)+	9 (82%)+	4 (40%)§
Epilepsy	7 (30%)*	10 (59%)+	6 (55%)+	2 (20%)§
Motor deficit	3 (13%)*	5 (29%)+	3 (27%)+	2 (20%)§
Cognitive impairment	1 (4%)*	0 (0%)+	1 (9%)+	1 (10%)§
Visual disturbance	0 (0%)*	1 (6%)+	0 (0%)+	1 (10%)§
Hearing loss	1 (4%)*	2 (12%)+	1 (9%)+	1 (10%)§
Mortality	1 (4%)*	0 (0%)+	1 (9%)+	1 (10%)§

* (N=23), + (N=17), † (N=11), § (N=10)

Abbreviations : S. agal, *S. agalactiae*; S. pneu, *S. pneumoniae*; H. influ, *H. influenzae* type b; N. menin, *N. meningitidis*

*pneumoniae*인 경우($P=0.045$)와 뇌경색이 동반된 경우($P=0.006$)만이 유의한 위험인자로 밝혀졌다.

운동결손에 대해서는 뇌경색이 동반된 경우($P=0.002$)가 단변량 분석에서 유의한 위험인자였다 (Table 4).

고 찰

소아기 세균성 뇌수막염의 치료과정 중 발생하는

여러가지 합병증 중 뇌경색, 수두증, 경막하 삼출과 같은 구조적 이상을 동반한 신경계 합병증은 만성 신경학적 장애가 발생하는 주요한 위험인자로 작용할 수 있을 뿐만 아니라 급성기의 치료에도 미치는 영향이 크기 때문에, 시기 적절한 진단 및 치료가 이루어 질 수 있도록 노력하여야 할 것이다¹⁰⁻¹⁴. 뇌막 및 지주막하 공간의 염증반응에 수반하는 뇌압상승, 혈관염증 및 대뇌혈류의 변화와 함께 신경세포 자체의 손상에 의해서 상기 합병증 들이 발생하는 것으

Table 3. Risk Factors for Epilepsy

	Epilepsy (+) N=28	Epilepsy (-) N=49	P-value
Sex (M:F)	14:14	32:17	0.188
Onset age (months)	5.6	20.3	0.017
Onset to treatment (days)	1.8	2.4	0.428
<i>S. agalactiae</i>	7 (25%)	16 (33%)	0.480
<i>S. pneumoniae</i>	10 (36%)	7 (14%)	0.029
<i>H. influenzae</i> type b	6 (21%)	5 (10%)	0.194
<i>N. meningitidis</i>	2 (7%)	8 (16%)	0.312
Subdural effusion	15 (31%)	14 (50%)	0.091
Hydrocephalus	12 (43%)	9 (18%)	0.020
Cerebral infarction	13 (46%)	9 (18%)	0.009

Table 4. Risk Factor for Motor Deficit

	Motor deficit (+) N=16	Motor deficit (-) N=61	P-value
Sex (M:F)	11:5	35:26	0.409
Onset age (months)	13.5	15.3	0.854
Onset to treatment (days)	1.7	2.3	0.493
<i>S. agalactiae</i>	3 (19%)	20 (33%)	0.366
<i>S. pneumoniae</i>	5 (31%)	12 (20%)	0.320
<i>H. influenzae</i> type b	3 (19%)	8 (13%)	0.689
<i>N. meningitidis</i>	2 (13%)	8 (13%)	1.000
Subdural effusion	8 (50%)	21 (34%)	0.252
Hydrocephalus	3 (19%)	18 (30%)	0.534
Cerebral infarction	10 (63%)	12 (20%)	0.002

로 알려져 있다¹⁵⁾. 이러한 합병증의 발생빈도를 포함한 임상양상에 대해 군주별 차이를 분석한 연구는 많지 않다. 그 이유는 많은 국가에서 예방접종에 의해서 *S. pneumoniae* 및 *H. influenzae* type b에 의한 뇌수막염이 극적으로 감소하는 추세에 있어²⁻⁴⁾ 모든 군주를 함께 비교하기 어려운 측면이 있기 때문일 것으로 생각해 볼 수 있다. 이번 연구에서 뇌경색, 수두증, 경막하 삼출의 발생빈도를 군주별로 비교하여 보았을 때 *S. agalactiae*가 원인균인 경우 타 군주에 비하여 합병증의 빈도가 낮은 경향을 보였으나 전체적으로는 31%의 높은 비율의 환자에서 상기 합병증이 발생하였다. 이는 연구기관이 3차 병원으로서 타 병원으로 부터 치료 기간 중 전원된 환자를 포함하였기 때문에 중증도가 높은 환자군이 선택되었을 가능성을 우선적으로 생각하여 볼 수 있지만,

과거에 비해 영상검사를 적극적으로 시행하여 구조적 이상을 발견하기 용이해진 환경도 영향을 미쳤을 것으로 보인다. 실제로 이번 연구결과에서 다수의 급성 신경학적 합병증이 발견된 환자가 19례 였는데, 운동마비 증상을 제외하면 발작, 의식저하, 발열 지속 등의 비특이적인 증상으로 발현하는 경우가 많아 영상검사를 통해서만 복수의 진단이 가능한 경우가 많았다. 발병시점으로부터 합병증이 진단되었던 시기도 뇌경색(8.1일), 수두증(11.1일), 경막하 삼출(13.5일)별로 차이를 보여 실제 치료 과정에 참고해야 할 것으로 보인다.

만성 신경학적 합병증은 전체 환자의 53%에서 발생하였다. 최근의 메타분석 연구에서는 만성 신경학적 합병증의 이환율을 12-35%로 보고하고 있어 본 연구의 만성 신경학적 합병증의 이환율이 현

저히 높았다¹⁾. 이에 대해서는 급성 신경학적 합병증에서 추론 하였던 중증의 환자가 선택되었을 가능성이외에 이번 연구에 포함된 환자군의 특성에 대해 추가적으로 고찰해 볼 필요가 있다. 본 연구에서는 *S. pneumoniae*가 원인균 이었던 환자군이 22%로 비교가 되는 메타분석 연구의 15%에 비해 높았고, 평균 발병연령도 14.9개월로 27.1개월 보다 낮았다. 만성 합병증의 주요한 위험인자로 독성이 강한 *S. pneumoniae*가 원인균인 경우^{6, 14, 16, 17)}와 발병연령이 어린 경우^{15, 16, 18)}가 그 동안의 연구에서 제시된 바 있어 이번 연구에서의 높은 만성신경학적 합병증의 빈도를 설명할 수 있을 것으로 보인다. 또한, 이번 연구에서는 만성 신경학적 합병증의 판단 시기를 6개월 이후로 정하였기 때문에 간질환자(28례)가 운동결손(16례) 및 난청(6례)에 비해 상대적으로 많이 포함되었다고 볼 수 있다. 만성 신경학적 합병증의 발생빈도를 보다 장기간의 추적 관찰 이후에 판단하면 간질환자는 상대적으로 감소하고, 인지 및 행동장애를 나타내는 환자의 비율이 상승할 것으로 예상된다. 하지만, 이번 연구에서는 다수의 환자를 분석에 포함하기 위하여 짧은 추적관찰기간을 사용하였다.

본 연구에서는 만성 신경학적 합병증 중 가장 빈도가 높은 간질 및 운동결손 환자를 대상으로 위험인자 분석을 시행하였다. 이른 발병연령, *S. pneumoniae* 원인균주, 치료기간 중 수두증 및 뇌경색의 병력 등이 간질 발병의 위험인자로 분석되었고, 다변량 분석을 시행하였을 때 *S. pneumoniae* 원인균주와 뇌경색의 병력만이 유의한 인자로 밝혀졌다. 과거 연구에서는 현재와 같이 영상검사를 적극적으로 시행하지 않아 지속되는 간질발작의 위험인자로 운동결손 등의 신경학적 장애가 있는 경우로 분석하였으나¹⁹⁾, 운동결손 환자의 대부분이 뇌경색이 동반되었던 환자로 추측하여 볼 수 있다. 또한 세균성 뇌수막염에 동반된 뇌경색의 위험인자를 분석한 연구에서는 *S. pneumoniae*가 원인균주인 경우, 나이가 어린 경우, 수두증이 존재하였던 경우를 유의한 위험인자로 보고하였다¹⁹⁾. 이상의 과거 연구를 종합하여보면 뇌경색과 관련된 대뇌피질의 병적상태가 다

른 위험인자 보다 간질발생에 중요한 역할을 하는 것으로 추론해 볼 수 있다. 뇌경색은 운동결손을 보이는 환자군에서도 유일한 위험인자로 분석되었다.

이번 연구에서는 몇가지 제한점에도 불구하고 만성 신경학적 합병증의 위험인자를 지금까지 알려진 발병연령, 급성 신경학적 합병증, 원인균 등을 모두 고려하여 분석하였다는데 의의를 찾을 수 있을 것이다. 대체적으로 이전 연구와 비슷한 결과를 보였으나, 뇌경색이 간질 및 운동결손에 공통으로 영향을 미치는 중요한 위험인자로 밝혀졌다. 영상진단 기술이 보편화 되면서 이전보다 대뇌 피질의 이상소견 평가가 용이해진 만큼 뇌경색을 포함한 대뇌피질 손상이 만성 신경학적 합병증에 미치는 영향에 대해 전향적으로 보다 구체적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목 적: 소아기 세균성 뇌수막염에 동반된 급성 신경학적 합병증의 임상양상 및 만성 합병증의 위험인자를 분석해보고자 하였다.

방 법: 서울대학교 어린이병원 및 분당 서울대학교 병원에 지역사회 감염 세균성 뇌수막염으로 입원한 소아를 대상으로 하여 후향적 분석을 하였고 각각의 합병증의 상대 빈도 및 군주별 합병증의 분포를 조사하였다. 세균성 뇌수막염은 뇌수막염의 증상이 있으면서 뇌척수액에서 균주가 증명된 환자로 정의하였다. 90명의 환자 중 13명은 퇴원 후 경과관찰기간이 6개월 미만으로 만성 신경학적 합병증의 분석대상에서 제외되었다. 만성 신경학적 합병증은 초기 증상 발생에서 6개월이 경과한 후에도 신경학적 장애가 있거나 항간질제의 조절이 필요하였던 경우로 정의하였다. 다변량 분석을 시행하여 만성 신경학적 합병증의 위험 인자를 도출하였다.

결 과: 총 90례의 환자를 분석하였고 평균 연령은 15.6 개월이었다. *S. agalactiae*가 27례로 가장 많았고, *S. pneumoniae* 19례, *H. influenzae* type b 13례, *N. meningitidis* 12례 순이었다. 급성 신경학적 합병증은 총 28례(31%)에서 발생하였고, 뇌

경색 16례, 경막하삼출 15례, 수두증 9례 순이었다. 만성 신경학적 합병증의 분석은 퇴원 후 6개월까지 추적관찰을 시행하지 못한 13명을 제외한 77명에서 시행하였다. 만성 신경학적 합병증은 총 41례(53%)에서 발생하였고, 간질 28례, 운동결손 16례, 난청 6례, 인지장애 4례 순이었다. 뇌경색과 *S. pneumoniae* 원인균주는 간질의 위험인자로 확인되었다. 또한 뇌경색은 운동결손의 위험인자로도 밝혀졌다.

결론: 소아 세균성 뇌수막염의 만성 신경학적 합병증 중 다수를 차지하는 간질과 운동결손의 중요한 위험인자로 뇌경색이 확인 되었으며, 대상 환자 수를 늘리고 장기적인 추적관찰을 시행하여 인지기능 장애 등의 다른 합병증과의 연관성에 대한 연구도 필요할 것으로 사료된다.

References

- Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:317-28.
- Matthijs CB, Allan RT, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical Microbiology Reviews* 2010;7:467-92.
- Kim HJ, Lee JIW, Lee KY, Lee HS, Hong JH, Hahn SH, et al. Causative organisms in children with bacterial meningitis (1992-2002). *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:1085-88.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-46.
- Xavier SL, McCracken Jr GH. Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003;361:2139-48.
- Prober CG. Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Robert MK, Richard EB, Hal BJ, Bonita FS, editors. *Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Saunders, 2007: 2513-20.
- Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:389-94.
- Hoogman M, van de Beek D, Weisfelt M, Gans J, Schmand B. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1092-6.
- Kutz JW, Simon LM, Chennupati SK, Giannoni CM, Manolidis S. Clinical predictors for hearing loss in children with bacterial meningitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:941-5.
- Singhi P, Bansal A, Geeta P, Singhi S. Predictors of long term neurological outcome in bacterial meningitis. *Indian J Pediatr* 2007;74:369-74.
- Chang CJ, Chang WN, Huang LT, Chang YC, Huang SC, Hung PL, Ho HH, et al. Cerebral infarction in perinatal and childhood bacterial meningitis. *Q J Med* 2003;96:755-62.
- Kaplan SL. Clinical manifestations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:579-90.
- Sell SH. Long term sequelae of bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis* 1983;2: 90-3.
- Snyder RD, Stovring J, Cushing AH. Cerebral infarction in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:581-85.
- Holt DE, Halket S, de Louvois J, Harvey D. Neonatal meningitis in England and Wales: 10 years on. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:85-89.
- Carter JA, Neville BG, Newton CR. Neurocognitive impairment following acquired central nervous system infections in childhood: a systematic review. *Brain Res Rev* 2003;43:57-69.
- Saha SK, Khan NZ, Ahmed AS. Neurodevelopmental sequelae in pneumococcal meningitis cases in Bangladesh: a comprehensive follow-up study. *Clin Infect Dis* 2009;48 Suppl 2:S90-96.
- Bedford H, de Louvois J, Halket S, Peckham C, Hurley R, Harvey D. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years. *BMJ* 2001;323:533-6.
- Scott LP, Sandra JH, Philip RD, Ralph DF. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990;24: 1651-8.