

세균수막염에서 덱사메타손과 장기생존

Dexamethasone and long-term survival in bacterial meningitis

Daan Fritz, MSc
Matthijs C. Brouwer, MD, PhD
Diederik van de Beek, MD, PhD

배경: 세균수막염의 생존에 덱사메타손이 미치는 장기적 효과에 대한 자료는 부족하다.

방법: 유럽의 성인 세균수막염에서 덱사메타손 연구(European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study)에서 장기 추적관찰연구를 수행하였다. 이 연구는 1993년 6월부터 2001년 12월 사이 시행된 이중맹검, 무작위배정 임상연구로 301명의 환자가 보조적 덱사메타손(n=157)이나 위약(n=144)군으로 배정되었다. Dutch Municipal Population Register를 이용하여 환자의 생존자료를 획득하였다.

결과: 무작위배정 8주 뒤 일차 결과평가에서 301명 중 32명이 사망하였다(11%). 246명 중 228명(93%)의 환자를 중앙값 13년 동안 추적관찰 하였다. 전체적으로 덱사메타손 투여군 환자 144명 중 31명(22%)이 사망하였고 위약 투여군의 134명 중 44명(33%)이 사망하였다(log-rank $p=0.029$). 8주의 일차 결과평가 이후, 덱사메타손군에서 20명이 사망하고 위약군에서 23명이 사망하였으며(log-rank $p=0.27$), 나이가 사망의 예측인자였다($p<0.001$).

결론: 성인 지역사회 세균수막염 환자에서 보조적인 덱사메타손 치료는 급성기와 이후 수년 동안 생존에 이로운 효과를 미친다.

근거의 분류: 네덜란드 환자를 대상으로 한 이 연구는 덱사메타손 치료가 세균수막염 환자의 생존을 증가시키며, 이러한 생존효과는 20년에 달한다는 근거(Class III)를 제공한다.

Neurology® 2012;79:2177-2179

중추신경계의 감염성질환은 뇌와 척수에 강력한 염증과정을 일으키고 이것은 환자의 이환율과 사망률에 상당한 기여를 한다.¹ 염증을 조절하는 여러 약물치료에 대한 연구가 이루어졌고 스테로이드가 세균수막염과 결핵수막염, 그리고 단순헤르페스바이러스뇌염의 보조적 치료로 제시되었다.¹ 세균과 결핵수막염의 보조적 치료로서 그 효과와 안전성에 대한 무작위배정 임상연구가 수행되었고 그 결과들은 모순되게 나타났다.^{1,2} 최근, 결핵수막염 환자를 대상으로 장기 추적관찰을 시행한 무작위배정 임상연구에서 덱사메타손의 초기 유익한 효과가 5년 이내 자연성 사망률로 인해 소실되는 것으로 나타났다.³ 세균수막염에서 덱사메타손의 장기효과에 대한 자료는 부족하다. 2002년에 성인의 급성 세균수막염에서 초기에 덱사메타손 치료가 예후를 개선시킨다는 무작위배정 임상연구 결과를 발표하였다.⁴ 이 유럽 연구는 보조적 덱사메타손 치료가 성인 세균수막염 환자의 나쁜 예후를 25%에서 15% (RR 0.59, 95% CI 0.37~0.94, $p=0.03$)로 감소시키는 것을 보여주었다. 우리는 성인 세균수막염 환자에서 덱사메타손이 장기적 생존에 미치는 영향을 알아보았다.

방 법

유럽의 성인 세균수막염에서 덱사메타손 연구에서 1993년 6월부터 2001년 12월 사이 301명의 지역사회 세균수막염 환자가 무작위로 배정되었다: 157명은 덱사메타손 치료군으로 배정되었고 144명은 위약 치료군으로 배정되었다.⁴ 두 그룹의 임상적 특징은 유사하였다. 덱사메타손(10 mg) 또는 위약을 항생제가 처음 들어가기 15분에서 20분 전이나 항생제와 같이 투여하여 매 6시간 간격으로 4일간 투여하였다. 일차 결과평가는 8주째 Glasgow Outcome Scale (5점은 좋은 예후를 뜻하며 1-4점은 나쁜 예후를 뜻함)로 평가하였다. 이 관찰연구에서 Dutch Municipal Population Register를 이용하여 환자의 생존자료를 획득하였다. 네덜란드 이외 지역에 등록된 환자는 제외하였다. 생존자료는 Kaplan-Meier curves를 이용하여 나타내었고, 자료는 log-rank test와 Cox regression을 이용하여 분석하였다. 원인이 되는 세균에 대하여 하위분석을 시행하였다. 일차적인 연구의 의문점은 덱사메타손이 세균수막염에서 생존을 연장하는 이점을 가지느냐 하는 것이다. 이 연구의 디자인은 Class III의 근거를 제공한다.

결 과

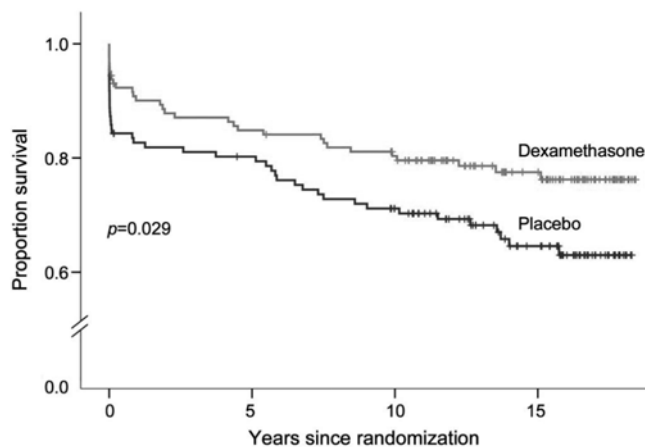
등록 후 8주째 301명 중 32명(11%)이 사망하였다. 텍사메타손 그룹의 157명 중 11명(7%)과 위약 그룹 144명 중 21명(15%) (RR 0.48, 95% CI 0.24~0.96, $p=0.04$). 폐렴구균수막염 환자 중에서, 텍사메타손 치료를 받은 14%와 위약치료를 받은 34%가 사망하였다.

네덜란드 외부의 23명의 환자가 등록되었으나 이 추적연구에서는 제외하였다. 등록 후 8주째 246명의 생존환자가 남았고, 228명(93%)이 Dutch Municipal Population Register를 이용하여 확인 가능하였다. 확인되지 않은 환자는 등록 후 8주째 일차 결과평가에서 검열하였다($n=18$). 네덜란드에서 다른 나라에 정착하여 남겨진 환자들은 이주한 날짜에 검열하였다($n=7$). 278명 환자의 추적관찰기간 중앙값은 13년이였다(range 0~18년). 원인이 되는

균은 폐렴연쇄구균(*Streptococcus pneumoniae*)이 104명(37%)이었고 수막염균(*Neisseria meningitidis*)이 92명(33%), 그리고 다른 균이거나 CSF 배양에서 음성이 나온 경우가 82명(29%)이었다.

2011년 10월 31일까지 144명의 텍사메타손 투여군에서 31명(22%)이 사망하였고 134명의 위약 투여군에서 44명(33%)이 사망하였다(Figure; log-rank $p=0.029$). 성인 세균수막염 환자의 치료군에 따른 장기생존에 대해서는 표에 나타내었다. 폐렴구균수막염 환자에서 유의한 효과가 가장 뚜렷하였다($p=0.009$). 일차 결과평가 후 20명의 텍사메타손 투여군 환자가 사망하였고 23명의 위약 투여군 환자가 사망하였다(log-rank $p=0.27$). 8주째의 일차 결과평가 후 생존곡선의 기울기는 두 그룹간이나 원인균에 대해서 차이가 없었고 나이가 사망의 유일한 예측인자였다(log-rank $p<0.001$). 일차 결과평가 후 생존은 등록 8주째에 평가한 Glasgow Outcome Scale 점수와는 독립적이었다.

Figure Kaplan-Meier survival estimates according to study group (adjunctive dexamethasone therapy vs placebo) for adult patients with community-acquired bacterial meningitis.



고 찰

우리의 연구는 급성기의 보조적 텍사메타손 치료의 생존에 대한 유의한 효과가 수년간 지속되는 것을 보여주었다. 텍사메타손 투여군의 사망률이 낮기 때문에 일차 결과평가에서 이 그룹의 중증도 신경학적 후유증의 비율이 증가하는 것은 아니다.⁴ 장기 추적관찰에서 나이는 사망의 유일한 예측인자였다.

2002년 우리 연구결과가 발표된 후, Malawi, South America, Vietnam에서의 연구는 세균수막염에서 텍사메타손이 유의한 효과가 없음을 보여주었다.⁵ 5개의 큰 연구에서 2,029명 환자를 메타분석한 결과 세균수막염 환자에서 보조적 텍사메타손 치료가 사망률과 신경학적 장애나 중증의 청력소실을 유의하게 감소시키지 못하였다.⁵ 그럼에도 불구하고 현재의 가이드라인에서는 세균수막염이 의심되거나 증명된 환자에서 보조적으로 텍사메타손을 사용하기를 권고하는데 이는 소득이 높은 나라에 국한된다.¹ 네덜란드의 전국적인 관찰 코호트 연구에서 2006년에서 2009년 사이 수막염의 92%에 약물이 투여되었다.⁶ 이 관찰연구에서는 보조적 텍사메타손 치료가 도입된 후 사망률이 30%에서 20%로 감소하였다고 보고하였다(absolute risk difference 10%, 95% CI 4%~17%, $p=0.001$).

우리는 이미 보조적 텍사메타손 치료가 인지장애의 위험도를 증가시키는 것과 관계가 없다는 것

Table Long-time survival in adults with bacterial meningitis according to treatment group (adjunctive dexamethasone therapy vs placebo)

Follow-up time	Deaths in dexamethasone group (n = 144)	Deaths in placebo group (n = 134)
Primary outcome time point at 8 wk after enrollment	11/144 (8%) ^a	21/134 (16%)
1 y	14/135 (10%)	23/124 (19%)
2 y	17/135 (13%)	24/124 (19%)
3 y	18/135 (13%)	25/124 (20%)
5 y	21/135 (16%)	26/123 (21%)
10 y	27/131 (21%)	37/119 (31%)
15 y ^b	30/91 (33%)	43/91 (47%)

^aData are deaths/total number of patients evaluated (%).

^bTwo patients died after >15 years: 1 in the dexamethasone group and 1 in the placebo group.

을 보여주었다.⁷ 장기생존에 대한 추적관찰연구에서 발견한 것은 텍사메타손의 유익한 효과는 텍사메타손의 장기적 합병증이나 일차 결과평가 시점 이후 지연성 사망률로 인해 소실되는 것은 아니며, 소득이 높은 나라에서의 텍사메타손의 사용이 이를 더 지지해 준다는 것이다.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Daan Fritz, Matthijs Brouwer, and Diederik van de Beek performed the data analyses and wrote the manuscript. Diederik van de Beek was the principal investigator of the study and provided funding.

DISCLOSURE

The authors report no disclosures relevant to the manuscript. **Go to Neurology.org for full disclosures.**

Received March 30, 2012. Accepted in final form August 6, 2012.

REFERENCES

1. Fitch MT, van de Beek D. Drug insight: steroids in CNS

infectious diseases—new indications for an old therapy. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:97–104.

2. Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD004405.
3. Török ME, Nguyen DB, Tran TH, et al. Dexamethasone and long-term outcome of tuberculous meningitis in Vietnamese adults and adolescents. *PLoS One* 2011;6:e27821.
4. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549–1556.
5. van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2010;9:254–263.
6. Brouwer MC, Heckenberg SG, de Gans J, Spanjaard L, Reitsma JB, van de Beek D. Nationwide implementation of adjunctive dexamethasone therapy for pneumococcal meningitis. *Neurology* 2010;75:1533–1539.
7. Weisfelt M, Hoogman M, van de Beek D, de Gans J, Dreschler WA, Schmand BA. Dexamethasone and long-term outcome in adults with bacterial meningitis. *Ann Neurol* 2006;60:456–468.