

단일기관에서 시행한 생후 100일 미만 영아에서 발생한 국소 증상 없는 발열에 대한 임상적인 특징에 관한 연구

이현석 · 이계향

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

Clinical Characteristics of Fever without Localizing Sign in Infants Younger than 100 Days of Age in a Single Center

Hyun Suk Lee, Kye Hyang Lee

Department of Pediatrics, School of Medicine, Catholic University of Daegu

Purpose: This study was done to define clinical characteristics of fever without localizing signs (FWLS) in infants younger than 100 days of age with a goal of providing baseline data to establish a new diagnostic paradigm in the future.

Methods: We reviewed medical records of 183 patients who admitted to Daegu Catholic University Medical Center for FWLS younger than 100 days of age from January 2013 to September 2015 retrospectively. Demographic, clinical features and laboratory findings were analyzed. Patients were divided into serious bacterial infection (SBI) and non-SBI groups, and then were compared between two groups to find risk factors for SBI.

Results: Among 183 patients, lumbar puncture was performed in 98.9% and CSF pleocytosis was present in 35.9%. Sterile CSF pleocytosis was found in 43% of urinary tract infection (UTI) patients. None had concomitant bacterial meningitis in patients with UTI. As final diagnosis, febrile syndrome without source (25.7%) was most common. Among SBI, UTI was most common (99%). Birth weight, ESR, and CRP were significantly higher in SBI group compared to non-SBI group. Male sex (OR 4.93, 95% CI 1.60-15.24) and pyuria (OR 18.88, 95% CI 6.76-52.76) were identified as risk factors for SBI. Presence of sibling (OR 0.30, 95% CI 0.11-0.83) was significantly lower in SBI group.

Conclusions: Our results showed UTI was the most common SBI in young infants with FWLS. Though aseptic meningitis can be coexisting with UTI, lumbar puncture may not be necessary in all patients having UTI.

Key Words: Fever, Infant, Bacterial infection, Urinary tract infection

접수: 2016년 4월 1일

수정: 2016년 5월 5일

승인: 2016년 6월 8일

책임저자: 이계향

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 053)650-4242 Fax: 050)4372-6951

E-mail: rosalia@cu.ac.kr

서론

어린 영아에서 발생하는 국소 증상 없는 발열은 소아청소년과 의사들에게 진단적 접근이 어려운 문제이다. 병력 및 신체 진찰을 통해서 원인을 찾아내지 못하는 국소 증상 없는 발열은 열이 나는 소아 환자의 약 20%를 차지한다¹⁾. 특히 생후 첫 3개월 이내 영아에서는 대식세포 및 호

중구 활동성의 감소에 의한 미성숙한 면역체계로 발열에 대한 평가가 더욱 어렵다²⁾. 일반적으로 열이 나서 병원을 방문하는 생후 3개월 이내 어린 영아들은 다음과 같은 과정으로 진료하게 된다. 임상 증상 및 진찰 소견을 통해 발열의 원인을 찾을 수 없다면 혈액, 소변 및 뇌척수액 검사 등의 범위를 정해야 한다. 즉시 진단을 알 수 있는 경우가 아니면 배양 검사 결과를 기다리면서 항생제 투약을 위해 수일간 입원해야 한다^{1,3)}. 하지만, 최근 들어 세균과 바이러스에 대한 유전학적 진단 기술의 발전으로 인해 소아 감염성 질환의 진단이 쉬워짐에 따라 전반적인 진료 양상이 바뀌고 있다. 또한, 세균성 백신인 b형 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae* type b, Hib) 백신과 폐구균 단백질 결합 백신(Pneumococcal protein conjugate vaccine, PCV)의 개발로 인해 이들에 의한 세균성 질환의 발생률이 감소하였다²⁾. 국내에서는 Hib 백신을 2002년에 대한소아과학회 선택접종으로 선정하였고, 2008년부터 기본접종에 포함하였다. 또한, PCV7은 2003년에 국내에도 도입되었고, 2015년부터 기본접종에 포함되었다⁴⁾. 이에 본 저자들은 세균성 백신과 감염성 질환에 대한 진단 기술이 발전된 오늘날에 국소 증상 없는 발열을 주소로 내원한 생후 100일 미만 환자들의 임상적인 특징을 살펴봄으로써 향후 이들 환자에 대한 합리적인 진단적 접근 방법을 제시하고자 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

생후 100일 미만의 국소 증상 없는 발열을 주소로 2013년 1월부터 2015년 9월까지 대구가톨릭 병원 소아청소년과에 입원한 환자 183명의 의무 기록을 후향적으로 조사하였다. 발열은 고막 체온계로 측정된 체온이 37.8°C 이상인 경우로 정의하였고, 최초 진료에서 임상증상 및 진찰에서 발열의 병소를 찾을 수 없는 경우를 국소 증상 없는 발열로 정의하였다. 제태주수 37주 미만의 미숙아, 이전의 신생아중환자실 입원력 등의 특이 병력이 있는 환자들은 연구 대상에서 제외하였다. 본 연구는 대구가톨릭대학교 병원 생명윤리위원회의 승인을 받고 시행하였다(CR-16-036-L).

2. 방법

발열을 주소로 내원한 어린 영아들의 병력 및 신체 진찰을 시행하고, 말초 혈액 검사, 적혈구 침강속도, C-반응 단백, 소변검사, 혈액과 소변 배양 검사, 흉부 X-선 검사는 모든 환자에게 시행하였고, 요추 천자는 기본 검사에 포함하되, 보호자의 동의 하에 시행하였다. 비인두 흡인물 및 대변 바이러스 검사와 영상 검사는 초기 임상 증상 및 검사 결과에 따라 선택적으로 시행하였다. 영상 검사는 비뇨기과적 검사로 신초음파, 신스캔, 배뇨 방광 요도 검사를 포함하고, 기타 뇌초음파, 복부 초음파, 심초음파를 시행하였다. 일차적인 진단에 따라 경험적 항생제를 선택하여 치료하였다. 대상 환자들의 의무 기록을 통해 내원 시 나이, 성별, 출생 시 체중, 형제의 유무, 상기도 감염의 가족력 유무, 계절, 백신 접종력(Hib 백신과 PCV 접종 여부)을 인구학적 변수로 조사하였다. 임상적인 특징으로는 내원 시의 체온, 내원 시점까지 지속한 발열 시간, 전신 증상과 입원 기간 동안 발생한 동반 증상, 경험적 항생제 종류, 입원 기간을 조사하였다. 검사 결과로는 말초 혈액 백혈구 수, 호중구 분획, 혈소판, 적혈구 침강속도, C-반응 단백, 혈청 나트륨, 혈액 배양, 농뇨 유무, 소변 배양, 비인두 흡인물 호흡기 바이러스 중합 효소 연쇄 반응, 비인두 흡인물 바이러스 항원 검사, 대변 바이러스 항원 검사를 알아보고, 영상 검사의 시행 여부 및 항목을 알아보았다. 뇌척수액 검사 항목에서 백혈구, 다형핵 백혈구 분획, 단백, 포도당, 세균 배양 검사, 장바이러스 중합 효소 연쇄 반응을 조사하고, 뇌척수액 백혈구 증가증을 보이는 경우를 분석하였다. 국소 증상 없는 발열 증후군(febrile syndrome without source)은 검사상 세균 또는 바이러스가 검출되지 않고, 특정 장기에 염증의 소견을 보이지 않는 경우로 정의하였고⁵⁾, 요로 감염은 농뇨의 유무와 관계없이 요카테터 삽입술을 통해 채취한 소변 배양 검사상 단일 세균이 10⁵ 집락 형성단위/mL 이상 동정되는 경우로 하였다⁶⁾. 뇌척수액의 백혈구 수가 신생아에서 15/μL 이상, 신생아 이후에 5/μL 이상이면 백혈구 증가증으로 정의하였고, 외상성 천자면 적혈구 700개당 백혈구 1개로 계산하여 교정하였다⁷⁾. 뇌척수액 백혈구 증가증이 있으면서 동정균이 없는 경우와 뇌척수액에서 바이러스가 검출될 경우 무균성 수막염, 세균이 동정된 경우 세균성 수막염으로 정의하였다⁸⁾. 상기도 감염은 호흡기 증상이 있거나 호흡기 바이러스 검사상 검출된 바이러스가 있는 경우로 하였고, 바이러스성 위장관염은 대변 바이러스 검사상 검출된 바이러스가 있는 경우로 하였다. 심각한 세균감염(serious bacterial infection,

SBI)는 혈액, 소변 및 뇌척수액에서 병원성 세균이 자라는 경우로 정의하며⁹⁾, 요로 감염, 균혈증 및 세균성 수막염은 SBI로, 그 외 바이러스성 감염 질환이나 국소 증상 없는 발열 증후군은 non-SBI로 나누어 양 군간에 임상 및 검사 조건을 비교하고 SBI의 위험 인자를 알아보았다.

3. 통계학적 방법

통계학적 분석은 GraphPad prism 6.0 (GraphPad Software, San Diego)을 이용하여, 연속형 변수는 Mann-Whitney U test 또는 student t-test를, 범주형 변수는 Chi-square 검정을 통해 $P < 0.05$ 인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다. 위험 인자 분석은 이분형 로지스틱 회귀분석을 시행하였다.

결과

1. 인구학적 및 임상적인 특징

총 183명의 환자 나이의 중앙값은 60일이었고, 생후 30일 이하가 21명, 31일부터 100일 미만은 162명이었다. 남자 118명, 여자 65명으로 남녀 비는 1.8:1이었다. Hib 백신과 PCV를 한 번이라도 접종한 경우는 60명(32.8%)이었다. 입원 시기를 계절별로 분류한 결과, 봄(3-5월) 65명(35.5%), 여름(6-8월) 59명(32.4%), 가을(9-11월) 22명(12.0%), 겨울(12-2월) 37명(20.2%)이었다. 임상 증상으로는 발열 외 전신 증상이 양호한 경우가 62명(33.8%), 아파 보이는 경우가 82명(44.8%), 호흡기 증상 18명(9.8%), 위장관 증상 12명(6.5%), 발작 2명(1.0%), 호흡기와 위장관 증상이 함께 있는 경우 4명(5.0%), 기타 3명(1.6%)으로 입원 후 구강 내 궤양이 발생한 1명과 눈곱이 발생한 2명이었다(Table 1).

2. 뇌척수액 검사

요추 천자는 181명(98.9%)에서 시행하였다. 뇌척수액 백혈구 증가증이 관찰된 경우는 65명(35.9%)이었고, 이중, 요로 감염에서 동반된 경우 28명(43%), 바이러스성 위장관염에 동반된 경우 2명(3%), 상기도 감염에서 동반된 경우 1명(2%)이었다(Table 2).

3. 바이러스 검사와 세균 검사

바이러스 검사는 전체 183명 환자들 중에 179명(98.0%)

Table 1. Demographic Characteristics of 183 Patients

Variables	
Age (days)	60 (3-98)
M:F	118:65
Siblings	105 (57.3)
Vaccine*	60 (32.8)
Family Hx of URI	20 (10.9)
Birth weight (gram)	3,232±396.7 (2,180-4,420)
Body temperature (°C)	38.5 (37.8-41.0)
Duration of fever (hours)	18 (1-140)
WBC (/μL)	12,300 (2,700-28,700)
Segmented neutrophil (%)	39.3±16.1 (7.9-81)
Platelet (X10 ³ /μL)	360±110.7 (81-712)
ESR (mm/hr)	11 (2-99)
CRP (mg/dL)	11 (0-277)
Serum sodium (mmol/L)	136.5±2.1 (129-142)
Pyuria	62 (32.7)
Lumbar puncture performed	181 (98.9)
Viral study done	
CSF enterovirus	105 (58.0)
Others (Respiratory, Stool)	74 (40.4)
Imaging [†]	88 (48.0)
Empirical antibiotics	
Cefotaxime+ampicillin	132 (72.1)
Cefotaxime+aminoglycoside	32 (17.4)
Hospital days (days)	6 (2-30)

Values are expressed as median (range) or mean±SD (range), number (%).

*Vaccine includes *Haemophilus influenzae* type b vaccine and Pneumococcal protein conjugate vaccine.

[†]Imaging includes kidney and bladder ultrasound, renal scan, voiding cystourethrography, cranial ultrasound, abdominal ultrasound, and echocardiogram which were performed according to individual diagnosis of patient.

Abbreviations: Hx, history; URI, upper respiratory infection; WBC, white blood cells; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; CSF, cerebrospinal fluid.

Table 2. Cerebrospinal Fluid Pleocytosis in Febrile Infants Younger than 100 Days

Diagnosis	No. of Cases (%)
Bacterial meningitis	1 (2)
Aseptic meningitis	33 (51)
Urinary tract infection	28 (43)
Acute gastroenteritis	2 (3)
Upper respiratory infection	1 (2)
Total	65 (100)

에서 시행하였고, 그 중 43명(24.0%)에서 검출되었다. 뇌척수액 장바이러스는 13명/105명(12.3%)에서 검출되었고, 이들 중 7명에서 백혈구 수가 정상이었다. 그 중 2명은 요로 감염, 1명은 바이러스성 위장관염과 중복 감염되었다. 장바이러스는 검출된 바이러스 가운데 가장 많았고(30%), 여름(6-8월)에 9명으로 가장 많이 검출되었다(Table 3). 혈액에서 세균이 배양된 경우는 6명(3.3%)이었으며, 진성 균혈증은 2명(1.1%)으로, B군 사슬알균(Group B streptococcus, GBS) 세균성 수막염에서 1명, *Staphylococcus aureus* 요로 감염에서 1명이었다. 기타 4명(2.2%)에서는 *Staphylococcus epidermidis*와 *Staphylococcus hominis*가 각각 2명에서 배양되어 피부 상처균에 의한 오염으로 진단되었다. 소변 배양 검사상 균이 동정된 경우는 76명(41.5%)이었고, *Escherichia coli* 53명(70%), *Enterococcus faecalis* 9명(12%), *Klebsiella species* 6명(8%), 기타 각 1명(1%)에서 *Serratia marcescens*와 *Citrobacter youngae*가 검출되었다.

4. 기타 검사 및 치료

영상 검사는 88명(48.0%)에서 시행하였고, 비뇨기과적 검사는 67명(76%), 뇌 초음파는 11명(13%), 비뇨기과적 검사와 뇌 초음파를 병행한 경우 4명(5%), 기타 부위 초음파(심장, 복부, 경부)는 6명(7%)에서 시행하였다. 초기

Table 3. Viral Pathogens Isolated from Patients with Fever without Localizing Signs

Virus	No. of Cases (%)	Coinfection (n)
CSF		
Enterovirus	13 (30)	UTI (2), AGE (1)
Nasopharyngeal swab		
Rhinovirus	6 (14)	
Influenza	6 (14)	UTI (2)
Parainfluenza 3	1 (2)	
Parainfluenza 3 + Bocavirus	1 (2)	
RSV	1 (2)	
RSV + Rhinovirus	1 (2)	
Coronavirus	1 (2)	
Stool		
Rotavirus	11 (26)	UTI (4)
Norovirus	2 (5)	Enteroviral meningitis (1)
Total	43 (100)	8

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; RSV, respiratory syncytial virus; UTI, urinary tract infection; AGE, acute gastroenteritis.

경험적 항생제로는 cefotaxime과 ampicillin 병합투여가 132명(72.1%)으로 가장 많았고, cefotaxime, ampicillin과 vancomycin이 12명(6.5%), cefotaxime과 aminoglycoside 32명(17.4%), cefotaxime과 vancomycin 또는 teicoplanin 4명(2.2%), cefotaxime 단독 3명(1.6%)이었다.

5. 최종 진단명

전체 183명 환자의 최종 진단명을 단일 진단명으로 분류하면, 국소 증상 없는 발열 증후군이 47명(25.7%)으로 가장 많았고, 요로 감염 41명(22.4%), 무균성 수막염 37명(20.2%) 순이었다. 39명(21.3%)에서는 중복 진단이었던 바 요로 감염과 무균성 수막염의 조합이 25명(13.7%)으로 가장 많았다. 이들 중 2명은 뇌척수액 백혈구 증가증 없이 장바이러스가 검출된 바이러스성 수막염이었고, 최종적으로 무균성 수막염으로 분류하였다. 즉, 바이러스 수막염은 2명/76명(2.6%)에서 중복 감염 되었으나 세균성 수막염이 동반된 경우는 없었다. 감염 원인에 따라 분류하면, SBI는 77명(42.1%)이었고, 이 중 요로 감염이 76명(99%)이었다. 바이러스성 감염은 43명(23.5%), SBI와 바이러스 중복 감염은 8명(4.4%)이었다(Table 4).

6. SBI와 non-SBI 비교

전체 환자 가운데 가와사키병 1명, 중복 감염 39명을 제외한 143명을 대상으로 SBI와 non-SBI의 임상 및 검사소견을 비교하였다. 남녀 비(5.0:0.9, $P < 0.0001$), 출생 체중($3,308 \pm 369.7$ g vs. $3,159 \pm 382.6$ g, $P = 0.0335$), 말초 혈액 백혈구 수($13,700/\mu\text{L}$ vs. $11,600/\mu\text{L}$, $P = 0.0024$), 적혈구 침강속도(19 mm/hr vs. 7 mm/hr, $P < 0.0001$), C-반응단백(22.2 mg/dL vs. 6.7 mg/dL, $P < 0.0001$), 농뇨(71.4% vs. 9.9%, $P < 0.0001$) 및 입원 기간(7일 vs 5일, $P < 0.0001$)이 SBI 군에서 non-SBI 군보다 유의하게 높았다. 반면에, 형제가 있는 경우는 SBI 군에서 non-SBI 군에 비해 유의하게 낮았다(33.3% vs. 71.3%, $P < 0.0001$). 단변량 분석에서 남자(OR 5.75, 95% CI 2.33-14.14)와 농뇨(OR 22.75, 95% CI 8.93-57.97)가 SBI의 위험 인자로 나타났고, 형제가 있는 경우는 SBI에 대한 위험이 낮았다(OR 0.20, 95% CI 0.09-0.43). 이분형 로지스틱 회귀분석에서도 남자(OR 4.93, 95% CI 1.60-15.24)와 농뇨(OR 18.88, 95% CI 6.76-52.76)가 위험 인자로 확인되었고, 형제가 있는 경우(OR 0.30, 95% CI 0.11-0.83)는 SBI에 대한 위험이 낮았다(Table 5).

고찰

본 연구는 국소 증상 없는 발열을 주소로 내원한 생후 100일 미만 환자들의 임상적인 특징을 통해 향후 이들 환자에 대한 실용적인 진단적 접근 방법을 제시하고자 하였다. 3개월 이하 영아가 발열로 내원하게 되면, 원인을 찾아내기 위해 침습적인 요추 천자를 포함한 여러 가지 검사를 시행하게 된다²⁾. 비록 세균성 백신으로 인해 폐구균과 Hib에 의한 감염은 감소하였지만, 3개월 이하에서 잘 발생하는 B군 사슬알균, 그람 음성 간균 및 *Listeria monocytogenes* 균의 감염을 예방할 수 있는 백신은 아직 개발

되어 있지 않은 상태이며 그로 인한 위험은 여전하다¹⁻³⁾. 이러한 이유로 뇌척수액 검사에 대한 유용성은 중요하게 평가되어야 한다. 어린 영아에서 발생하는 발열의 원인을 분석한 결과, 무균성 수막염은 12-13.4%를 차지하고, 요로 감염 환자의 5.1-18%에서 동반된다¹⁰⁻¹³⁾. 요로 감염에서 무균성 수막염이 발생하는 원인으로는 전신적인 염증 매개물의 증가, 또는 바이러스성 수막염의 중복 감염 가능성을 들 수 있지만, 아직 정확한 원인은 밝혀지지 않고 있다^{13,14)}. 본 연구에서는 요로 감염 환자 76명 가운데 뇌척수액 백혈구 증가증 없이 바이러스가 검출된 바이러스 수막염 2명을 포함하여, 무균성 수막염이 30명(40%)에서 동반되어 기존 연구들보다 발생률이 높았다. 이는 신생아기 이후에 뇌척수액 백혈구 증가증을 백혈구 수 5/ μ L 이상으로 타 논문에 비해 낮게 정의한 탓으로 생각된다. 한편 3개월 이하 영아에서 요로 감염과 세균성 수막염이 동반되는 경우는 1% 이내로 보고되었다^{15,16)}. 본 연구에서도 요로 감염에서 세균성 수막염이 동반된 경우는 없었다. 따라서 몇몇 연구들에서 발열을 보이는 어린 영아에서 요 분석 검사상 이상이 있고 전신 상태가 양호한 영아에 대해서는 뇌척수액 검사를 반드시 시행할 필요는 없다고 제안하였다^{8,15)}.

3개월 이하 영아에서 발열의 원인을 분석한 결과 non-SBI의 발생률은 76.9-90.6%로 일정하게 높지만^{9,17,18)}, SBI의 발생률은 연구에 따라 2.1-30.7%까지 다양하게 보고되고 있다^{3,5,8,9,18-20)}. SBI 가운데 요로 감염의 비율이 80-86.9%로 가장 높고^{5,9,18,21)}, 병원체로는 *E. coli*와 *Streptococcus agalactiae*가 가장 많았다^{1,3)}. 본 연구에서도 이와 유사한 결과를 보였다. 하지만, 요로 감염의 진단을 소변 배양 검사상 단일 세균이 10⁵ 집락 형성단위/mL 이상 동정 되는 경우로 하여 오염 및 무증상 세균뇨의 가능성을 완전히 배제할 수 없다는 한계가 있다. 바이러스 감염에 대한 진단 기법의 발전으로 이전보다 원인 바이러스를 쉽게 찾아낼 수 있게 되었고, non-SBI의 높은 유병률은 바이러스 감염에 대한 적극적인 검사의 필요성을 시사한다. Seok 등³⁾에 따르면, 원인 병원체를 찾았을 때 바이러스 감염은 69.3%를 차지하였고, 장바이러스가 33.7%, 호흡기 세포융합 바이러스 19.8%, 리노바이러스 18.8%의 순으로 많았다. 계절별 차이가 있어 장바이러스는 여름 가을인 6-9월, 호흡기 세포융합 바이러스와 인플루엔자는 겨울인 11-1월에 가장 흔하게 나타났다. 본 연구에서도 장바이러스가 30%로 가장 많았고, 6-8월에 가장 많이 검출되어 계절적 차이를 보였다. 바이러스를 검출한 경우 불필요한 검사나 치료를 줄일 수 있다는 것은 몇몇 연구들

Table 4. Final Diagnosis of 183 Patients with Fever without Localizing Signs Categorized by Isolated or Combined Infection Groups

Diagnosis	No. of Cases (%)
Single*	144 (78.6)
Febrile syndrome without source	47 (25.7)
URI	11 (6.0)
AM	37 (20.2)
BM	1 (0.5)
UTI	41 (22.4)
AGE	6 (3.3)
Kawasaki disease	1 (0.5)
Multiple†	39 (21.3)
URI+AM	1 (0.5)
AM+AGE	3 (1.6)
UTI+AM	25 (13.7)
UTI+URI	3 (1.6)
UTI+AGE	2 (1.1)
UTI+AM+URI	3 (1.6)
UTI+AM+AGE	2 (1.1)
Single plus Multiple‡	
Febrile syndrome without source	47 (25.7)
URI	18 (9.8)
AM	71 (38.8)
BM	1 (0.5)
UTI	76 (41.5)
AGE	13 (7.1)
Kawasaki disease	1 (0.5)
Total	183 (100)

*Single means isolated condition as a final diagnosis.

†Multiple means combined conditions as a final diagnosis.

‡Single and Multiple represents prevalence of individual diagnosis in total whether the patient has isolated or combined conditions.

Abbreviations: URI, upper respiratory infection; AM, aseptic meningitis; BM, bacterial meningitis; UTI, urinary tract infection; AGE, acute gastroenteritis.

Table 5. Comparison between Serious Bacterial Infection (SBI) and Non-SBI Groups in Clinical and Laboratory Findings

	SBI (n=42)	Non-SBI (n=101)	P value	Adjusted OR (95% CI)
Age (days)	60 (12-98)	60 (3-96)	0.4830	
M:F	35:7	47:54	<0.0001	4.93 (1.60-15.24)
Sibling	14 (33.3)	72 (71.3)	<0.0001	0.30 (0.11-0.83)
Vaccine	13 (30.9)	33 (32.7)	1.0000	
Family Hx of URI	2 (4.8)	16 (15.8)	0.0960	
Birth weight (gram)	3,308±369.7 (2,600-4,300)	3,159±382.6 (2,180-4,110)	0.0335	
Body temperature (°C)	38.5 (37.8-40.0)	38.4 (37.8-41.0)	0.6026	
Duration of fever (hours)	12 (2-48)	20 (2-140)	0.1407	
WBC (μL)	13,700 (2,700-23,500)	11,600 (3,200-28,700)	0.0024	
Segmented neutrophil (%)	40.8±14.3 (8.7-68.8)	36.3±15.8 (10.0-76.9)	0.1171	
Platelet (X10 ³ /μL)	351.4±91.4 (161-582)	364.2±116.1 (81-712)	0.5269	
ESR (mm/hr)	19 (2-78)	7 (2-68)	<0.0001	
CRP (mg/dL)	22.2 (<0.6-277.1)	6.7 (<0.6-197.3)	<0.0001	
Serum sodium (mmol/L)	136.5±2.1 (132-142)	136.7±2.0 (131-142)	0.6175	
Pyuria	30 (71.4)	10 (9.9)	<0.0001	18.88 (6.76-52.76)
Hospital days	7 (5-30)	5 (2-17)	<0.0001	

Values are expressed as median (range) or mean±SD (range), number (%).

Abbreviations: Hx, history; URI, upper respiratory infection; WBC, white blood cells; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; CSF, cerebrospinal fluid; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

을 통해서 뒷받침된다^{5,22-24}. SBI는 인플루엔자 양성인 환자에서 음성인 환자보다 낮았고(2.65% vs. 17.5%), 장바 이러스 감염 군에서 그렇지 않은 군보다 낮았다(1.6% vs. 25.2%)^{5,22}. 신속 항원검사로 인플루엔자를 조기에 진단한 경우, 검사 및 치료 등에 따른 비용이 적었고²³, 뇌척수액 장바이러스 양성 군에서 그렇지 않은 군보다 입원일수가 1.5일 감소하고, 항생제 치료 기간이 단축되었다고 보고하였다²⁴. 본 연구에서는 혈액, 소변, 뇌척수액에 대한 세균 배양 검사는 요추 천자를 하지 않은 2명을 제외하고 전례에서 시행되었으나, 바이러스에 대한 검사는 검사 항목 및 대상 환자 선정에 있어 선별적으로 이루어졌다. 따라서 국 소 증상 없는 발열 환자 가운데 진단되지 못한 바이러스 성 감염이 포함되어 있을 수 있고, 세균과의 중복 감염 환자에서도 바이러스성 감염의 추가 진단이 빠졌을 가능성이 크다.

백신의 도입과 바이러스 진단법의 발전으로 인해 어린 영아의 발열 진료에 변화가 생기고 있지만, 가장 핵심적인 과정은 SBI를 진단하고 치료하는 것이다. 이에 SBI의 위험 인자를 찾아내고자 하는 노력이 여러 연구를 통해 이루어 지고 있다. 임상적인 위험 인자로는 남자, 신경학적 증상이 있는 경우, 가족 구성원 중 호흡기 증상이 없는 경우, 체온 이 38.9°C 이상, 많이 아파 보이는 경우이며^{3,19,21}, 반면에 24시간 이내 예방접종을 한 병력이 있는 경우는 위험이

낮다고 하였다¹⁹. 검사실 소견으로는 말초 혈액 총 백혈 구 수, C-반응 단백질이 유용하다고 하였으나^{1,3,17,21,25}, 최근 의 연구들 에서는 procalcitonin (PCT)가 가장 믿을 만한 지표이며, 차단점 >0.5 ng/mL에서 독립적인 위험 인자(OR 21.69)라고 하였다^{2,20,24,26}. 국내에서는 아직 PCT를 이용한 SBI 위험 인자에 관한 연구가 없으므로 이에 관한 향후 연구가 필요하다. 이외에, 농뇨나 질산뇨가 있는 경우 균혈 증에 대한 검사가 필요하다고 하였다¹⁸. 본 연구에서는 출 생 체중, 말초 혈액 백혈구 수, 적혈구 침강속도, C-반응 단백질 및 입원 기간이 SBI 군에서 non-SBI 군에 비해 유의 하게 높았다. 남자와 농뇨가 SBI의 위험 인자로 나타났는데, 세균성 수막염 1명을 제외한 SBI가 모두 요로 감염이 기 때문에 이의 역학적, 임상적 특징을 반영한 것으로 생각된다⁶. 이는 본 연구의 가장 큰 한계점이었다. SBI 대부분이 요로 감염이며^{18,21,24}, 이와 동반된 수막염이 무균성 수막염 혹은 무균성 뇌척수액 백혈구 증가증이라는 연구 들은 소변 검사의 중요성과 함께, 이를 통해 요로 감염이 의심되는 경우 반드시 요추 천자를 할 필요가 없다는 주 장을 뒷받침한다^{8,15}. 즉, 어린 영아에서 동반 증상이나 진찰, 소변 검사와 같은 비침습적 검사를 통해 발열의 원인을 뚜렷하게 찾을 수 있는 경우에는 요추 천자를 시행하 지 않고 진료할 수 있으리라 생각한다. 그러나, 신생아는 SBI에 있어 고위험군에 해당되기 때문에 일괄적으로 적용

하는데 주의를 요한다^{8,15)}. 반면에 non-SBI 군에서 SBI 군에 비해 형제가 있는 경우가 유의하게 많았다. 이는 가족 중 호흡기 증상이 없는 경우를 SBI의 위험 인자로 보고한 연구와 유사한 결과이다³⁾.

본 연구는 후향적 연구이며, 요로 감염이 심각한 세균 감염의 대부분을 이루고 있다는 점, 대상에 신생아가 포함되어 있고, 바이러스 검사가 선택적으로 이루어져 최종 진단명이 정확하지 않을 수 있다는 한계를 가지고 있다. 여러 가지 한계에도 불구하고 저자들은 본 연구를 통해 국소 증상 없는 발열이 있는 생후 100일 미만 영아에서 요로 감염이 SBI의 대부분을 차지하며, 이와 동반되는 세균성 수막염이 없었다는 결과를 보여줌으로써, 요로 감염으로 진단된 영아에서 전신 상태가 양호한 경우 요추 천자를 반드시 시행하지 않아도 된다고 생각한다. 하지만, 이 제안을 임상에서 진료 지침으로 이용하기 위해서 이를 뒷받침할 수 있는 전향적인 연구들이 필요하다고 생각한다.

References

1. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med* 2000;36:602-14.
2. Mekitarian Filho E, de Carvalho WB. Current management of occult bacteremia in infants. *J Pediatr (Rio J)* 2015;91(6 Suppl 1): S61-6.
3. Seok JY, Kang JE, Cho EY, Choi EH, Lee HJ. Etiology and clinical manifestations of fever in infants younger than 3 months old: a single institution study, 2008-2010. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2012;19:121-30.
4. The Korean Pediatric Society. Appendix. In: Kim KH, et al. editors. *Immunization guideline*. 8th ed. Seoul: The Korean Pediatric Society, 2015:314-21.
5. Martínez Planas A, Muñoz Almagro C, Luaces Cubells C, Noguera Julián A, Selva L, Fernández JP, et al. Low prevalence of invasive bacterial infection in febrile infants under 3 months of age with enterovirus infection. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:856-61.
6. Sastre JB, Aparicio AR, Cotallo GD, Colomer BF, Hernández MC. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1735-41.
7. Lehman RK, Schor NF. Neurologic evaluation. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011:1998.
8. Mintegi S, Benito J, Astobiza E, Capapé S, Gomez B, Eguireun A. Well appearing young infants with fever without known source in the emergency department: are lumbar punctures always necessary? *Eur J Emerg Med*. 2010;17:167-9.
9. Ashkenazi-Hoffnung L, Livni G, Amir J, Bilavsky E. Serious bacterial infections in hospitalized febrile infants aged 90 days or younger: the traditional combination of ampicillin and gentamicin is still appropriate. *Scand J Infect Dis* 2011; 43:489-94.
10. Adler-Shohet FC, Cheung MM, Hill M, Lieberman JM. Aseptic meningitis in infants younger than six months of age hospitalized with urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:1039-42.
11. Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Anastassiou ED, Triga MG, Dimitracopoulos GO, Beratis NG. Sterile cerebrospinal fluid pleocytosis in young infants with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:927-30.
12. Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, Freedman SB, Baskin MN, Ishimine P, et al. Sterile cerebrospinal fluid pleocytosis in young febrile infants with urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:635-41.
13. Shah SS, Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, Kuppermann N. Sterile cerebrospinal fluid pleocytosis in young infants with urinary tract infections. *J Pediatr* 2008;153:290-2.
14. Doby EH, Stockmann C, Korgenski EK, Blaschke AJ, Byington CL. Cerebrospinal fluid pleocytosis in febrile infants 1-90 days with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1024-6.
15. Paquette K, Cheng MP, McGillivray D, Lam C, Quach C. Is a lumbar puncture necessary when evaluating febrile infants (30 to 90 days of age) with an abnormal urinalysis? *Pediatr Emerg Care* 2011;27:1057-61.
16. Tebruegge M, Pantazidou A, Curtis N. Question 1. How common is co-existing meningitis in infants with urinary tract infection? *Arch Dis Child* 2011;96:602-6.
17. Shin SH, Choi CW, Lee JA, Kim EK, Choi EH, Kim HS, et al. Risk factors for serious bacterial infection in febrile young infants in a community referral hospital. *J Korean Med Sci* 2009;24:844-8.
18. Gómez B, Mintegi S, Benito J, Egireun A, Garcia D, Astobiza E. Blood culture and bacteremia predictors in infants less than three months of age with fever without source. *Pediatr*

- Infect Dis J 2010;29:43-7.
19. Wolff M, Bachur R. Serious bacterial infection in recently immunized young febrile infants. Acad Emerg Med 2009;16: 1284-9.
 20. Olaciregui I, Hernández U, Muñoz JA, Emparanza JI, Landa JJ. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. Arch Dis Child 2009;94:501-5.
 21. Cho EY, Song H, Kim AS, Lee SJ, Lee DS, Kim DK, et al. Predictive factors for severe infection among febrile infants younger than three months of age. Korean J Pediatr 2009;52: 898-903.
 22. Mintegi S, Garcia-Garcia JJ, Benito J, Carrasco-Colom J, Gomez B, Hernández-Bou S, et al. Rapid influenza test in young febrile infants for the identification of low-risk patients. Pediatr Infect Dis J 2009;28:1026-8.
 23. Abanses JC, Dowd MD, Simon SD, Sharma V. Impact of rapid influenza testing at triage on management of febrile infants and young children. Pediatr Emerg Care 2006;22: 145-9.
 24. Antonyrajah B, Mukundan D. Fever without apparent source on clinical examination. Curr Opin Pediatr 2008;20:96-102.
 25. Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-*Haemophilus influenzae* type b era. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152:624-8.
 26. Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. Pediatrics 2012;130:815-22.

요약

목적: 세균성 백신의 도입으로 인해 세균성 감염의 빈도가 감소하고, 바이러스 질환의 진단법이 발달함에 따라 어린 영아에서 발생하는 발열의 원인에 대한 진단적 패러다임의 변화가 요구되고 있다. 본 연구는 생후 100일 미만의 원인 불명 발열 환자들의 임상적인 특징을 조사하여 향후 대상 질환의 새로운 지침 수립을 위한 기초적인 국내 자료를 제공하고자 하였다.

방법: 2013년 1월부터 2015년 9월 사이 대구가톨릭병원 소아청소년과에 발열로 입원한 생후 100일 미만 영아 183명의 의무 기록을 후향적으로 조사하였다. 체온이 37.8℃ 이상이며, 병력 및 신체 진찰에서 원인 병소가 뚜렷하지 않고, 이전에 특이병력 없이 건강한 만삭아를 선정 기준으로 하였다. 분석 변수로는 대상 환자들의 인구학적 특징, 임상 증상, 검사 결과 및 치료를 조사하였다. 심각한 세균감염(serious bacterial infection, SBI) 군과 바이러스 감염 및 국소 증상 없는 발열 증후군을 non-SBI 군으로 분류하여 양군을 비교하고 SBI의 위험 인자를 알아보았다.

결과: 총 183명의 환자들 가운데 뇌척수액 검사는 181명(98.9%)에서 시행되었고, 뇌척수액 백혈구 증가증은 65명(35.9%)에서 관찰되었다. 이 중 28명(43%)은 요로 감염에서 동반되었다. 바이러스가 원인인 경우에는 장바이러스가 13명(30%)으로 가장 많았고, 계절적으로 여름에 호발하였다. 세균 중에서는 *Escherichia coli*가 53명(70%)으로 가장 많았다. 진성 균혈증은 2명(1.1%)으로 각각 B군 사슬알균 수막염과 *Staphylococcus aureus* 요로 감염 1명에서 세균이 검출되었다. 초기 경험적 항생제는 cefotaxime과 ampicillin 병합투여가 132명(72.1%)로 가장 많았다. 최종 진단명은 국소 증상 없는 발열 증후군이 47명(25.7%)으로 가장 많았고, 요로 감염 41명(22.4%), 무균성 수막염 37명(20.2%) 순이었다. 39명(21.3%)에서는 중복 진단이었던 바 요로 감염과 무균성 수막염의 조합이 25명(13.7%)으로 가장 많았다. SBI는 77명(42.1%)으로, 세균성 수막염 1명을 제외하고 요로 감염이 76명(99%)를 차지하였다. 출생 체중, 말초 혈액 백혈구 수, 적혈구 침강속도, C-반응 단백 및 입원기간은 SBI군에서 non-SBI군보다 유의하게 높았다. 남자(OR 4.93, 95% CI 1.60-15.24)와 농뇨(OR 18.88, 95% CI 6.76-52.76)가 SBI의 위험 인자로 나타났고, 형제가 있는 경우(OR 0.30, 95% CI 0.11-0.83)는 SBI의 위험이 낮았다.

결론: 본 연구에서 어린 영아의 심각한 세균 감염은 대부분 요로 감염이었고, 무균성 수막염이 동반되는 경우는 흔하지만, 세균성 수막염은 없었다. 이러한 결과를 바탕으로 소변 검사를 통해 요로감염이 의심되는 어린 영아에서 요추 천자는 시행하지 않을 수 있다고 생각한다.