

# 3개월 미만 영아의 발열에 대한 원인 및 임상양상에 대한 단일기관 연구; 2008-2010

서울대학교병원 소아청소년과\*, 서울대학교 의과대학 소아과학교실†

석준영\* · 강지은\* · 조은영\*, † · 최은화\*, † · 이환종\*, †

## Etiology and Clinical Manifestations of Fever in Infants Younger than 3 Months Old: A Single Institution Study, 2008-2010

Joon Young Seok, M.D.\*, Ji Eun Kang, M.D.\*, Eun Young Cho, M.D.\*, †, Eun Hwa Choi, M.D.\*, † and Hoan Jong Lee, M.D.\*, †

Department of Pediatrics\*, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, Korea

Department of Pediatrics†, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose :** The purpose of this study is to investigate clinical features and causative organisms in febrile infants younger than three months, to help identification of high risk patients for serious bacterial infection (SBI).

**Methods :** A total of 313 febrile infants younger than three months, who had visited Seoul National University Children's Hospital from January 2008 to December 2010 were included. Clinical features, laboratory findings, causative organisms, and risk factors of SBI were analyzed by retrospective chart review. Causative bacterial or viral pathogens were identified by gram stain and cultures, rapid antigen tests, or the polymerase chain reaction from clinically reliable sources.

**Results :** Among 313 infants, etiologic organisms were identified in 127 cases (40.6%). Among 39 cases of bacterial infections, *Escherichia coli* (66.7%) and *Streptococcus agalactiae* (12.8%) were common. Enterovirus (33.7%), respiratory syncytial virus (19.8%), and rhinovirus (18.8%) were frequently detected in 88 cases of viral infection. Patients with SBI (39 cases) showed significantly higher values of the white blood cell count ( $14,473 \pm 6,824/\text{mm}^3$  vs.  $11,254 \pm 5,775/\text{mm}^3$ ,  $P=0.002$ ) and the C-reactive protein ( $6.32 \pm 8.51$  mg/L vs.  $1.28 \pm 2.35$  mg/L,  $P<0.001$ ) than those without SBI (274 cases). The clinical risk factors for SBI were the male (OR 3.7, 95% CI 1.5–8.9), the presence of neurologic symptoms (OR 4.8, 95% CI 1.4–16.8), and the absence of family members with respiratory symptoms (OR 3.6, 95% CI 1.2–11.3).

**Conclusion :** This study identified common pathogens and risk factors for SBI in febrile infants younger than three months. These findings may be useful to guide management of febrile young infants. (Korean J Pediatr Infect Dis 2012;19:121–130)

**Key Words :** Fever, Infant, Newborn, Bacterial infections, Sepsis

## 서 론

발열은 3개월 미만의 영아가 응급실로 내원하게 되는 가장 흔한 이유이다<sup>1)</sup>. 3개월 미만의 영아는 발열 외에

특별한 증상을 동반하지 않는 경우가 많아 임상적으로 발열의 원인을 추정하기 힘들다. 발열의 원인은 대부분 바이러스 감염이지만, 10–15%에서는 심각한 세균 감염이 원인이 된다<sup>2)</sup>. 따라서, 3개월 미만의 영아가 발열로 내원한 경우에는 혈액, 뇌척수액, 소변 배양 검사를 시행한 후에 경험적 정맥 내 항생제 치료를 시작하는 것이 일반적이다. 하지만 실제로는 영아의 경우에도 바이러스 감염이 차지하는 비율이 상대적으로 더 높기 때문에 급성 병색을 보이지 않고 세균 감염의 증거가 명확히 없는 영

접수 : 2012년 6월 29일, 수정 : 2012년 9월 5일

승인 : 2012년 9월 10일

책임저자: 최은화, 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 02)2072-3624, Fax : 02)766-7283

E-mail : eunchoi@snu.ac.kr

아에 대해서도 확립화된 원칙을 적용하여 치료를 하는 것에 대해 논란이 있어 왔다<sup>3-6)</sup>. 최근에는 바이러스의 검출을 위하여 중합효소연쇄반응 검사가 널리 이용됨에 따라 바이러스의 검출률이 증가하고, 3개월 미만 영아에게 발생하는 세균 감염의 원인균의 분포가 변화하는 추세를 보이고 있어서<sup>7)</sup> 발열로 내원한 영아의 발열의 원인과 임상 양상에 대한 최근 자료가 필요한 실정이다.

이에 본 연구는 발열을 주소로 내원한 3개월 미만 영아에서의 임상 진단 및 원인 미생물의 변화를 확인하고, 심각한 세균 감염(Serious bacterial infection, SBI)과 심각한 세균 감염이 아닌 경우(non-SBI)의 임상 양상을 비교하여 심각한 세균 감염의 위험 요인을 파악하고 검사 및 치료 방침 결정에 도움을 주고자 시행되었다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2008년 1월부터 2010년 12월까지 3년간 발열을 주소로 서울대학교 어린이병원 응급실에 내원하거나 입원 치료를 받았던 생후 3개월 미만의 영아 313명을 대상으로 하였다. 발열은 내원 전에 체온계로 측정한 액와 또는 고막 체온이 38℃ 이상이거나 내원 후 측정한 액와 체온이 38℃ 이상인 경우로 정의하였다. 신생아중환자실에 입원 중 열이 발생한 환자, 선천성 면역결핍질환이 있거나 면역저하 치료를 받는 환자, 또는 감염에 영향을 미칠 수 있는 해부학적 문제가 있는 환자(예, 비뇨기계 기형 환자의 요로감염)는 연구 대상에서 제외되었다. 본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회의 승인(H-1104-022-357)을 얻은 후 시행되었다.

### 2. 방 법

모든 환자들의 의무 기록을 후향적으로 검토하여 각 환자의 내원 당시 임상 증상, 병력, 진찰 소견, 검사 결과 및 주 진단 등을 조사하였다. 병력으로는 나이, 성별, 과거력, 가족 중 호흡기 증상 유무 등을 조사하였고 임상 증

상으로는 발열의 기간과 최고 온도, 동반 증상을 조사하였다. 동반 증상으로는 보채, 기면, 끄끙거림(moaning) 등의 전신 증상과 청색증, 빈호흡 등의 중증 소견, 기침, 콧물, 가래 등의 경한 호흡기 증상, 구토, 설사 등 위장관 증상, 경련 등 신경계 증상, 그 외 발진 등의 유무를 조사하였다.

연구 기간 동안 본 기관에서는 3개월 미만의 영아가 발열을 주소로 내원하였을 때 기본적으로 다음과 같은 지침으로 진료를 시행하였다(Fig. 1). 먼저 병력 청취와 신체 검진 후 별다른 병소(focus)가 발견되지 않으면, 말초 혈액 검사(백혈구 수, 절대호중구 수, 혈색소, 혈소판, C-반응 단백, 세균 배양)와 소변 검사(요 분석, 침사, 세균 배양)를 시행하였으며, 환자의 나이가 28일 이하이거나, 아파보이거나, 말초 혈액 검사나 소변 검사 결과에 이상이 있을 시 뇌척수액 검사(세포 수, 화학, 세균 배양, 엔테로바이러스의 중합효소연쇄반응과 배양, 단순헤르페스 바이러스의 중합효소연쇄반응과 배양), 대변/인후도찰 검사(엔테로바이러스의 중합효소연쇄반응과 배양)를 시행하였다. 호흡기 증상이 있는 경우에는 흉부 X-선과 비인두 흡인물로 인플루엔자 바이러스 A형 및 B형, 파라인플루엔자 바이러스 1형, 2형 및 3형, 호흡기 세포융합 바이러스 A형 및 B형, 아데노바이러스, 라이노바이러스, 코로나바이러스 OC43, 229E 및 NL63, 메타뉴모바이러스 등 12종이 포함된 호흡기 바이러스 중합효소연쇄반응 검사를 시행하였다. 위장관 증상이 있는 경우에는 대변에서 세균 배양, 로타바이러스 및 아데노바이러스 항원 검사를 추가로 시행하였다. 주치의가 환자 상태를 판단하여 불필요한 검사는 시행하지 않았으며, 입원 및 항생제 사용 여부 등의 치료 방침도 주치의가 환자의 내원 시까지의 발열 기간, 최고 발열치, 전신 상태, 검사 결과를 참고하여 결정하였으나, 모두 임상 경과에 대한 추적 관찰이 이루어졌다.

수막염은 뇌척수액에서 백혈구 증가증( $\geq 10/\mu\text{L}$ )이 있거나, 뇌척수액에서 세균이나 바이러스가 검출된 경우로 정의하였다. 균혈증은 혈액에서 세균이 동정된 경우로 정의하였고, 요로 감염은 농뇨(백혈구  $\geq 10-19/\text{고배율}$ )가

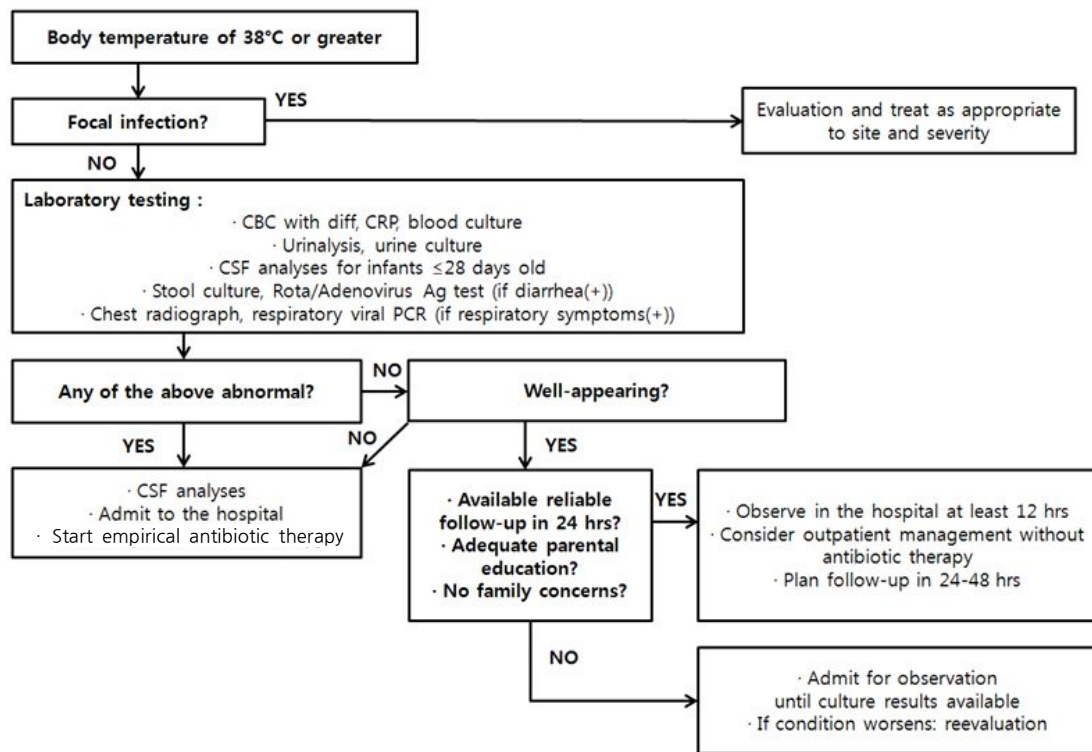


Fig. 1. Algorithm for the management of fever in infants younger than 3 months old

확인되고, 배양 검사상 세균(무균 채뇨백:  $\geq 10^5$  집락형성단위/mL, 요도 카테터:  $\geq 10^4$  집락형성단위/mL)이 동정된 경우로 정의하였다. 하기도 감염(폐렴 또는 세기관지염)은 진찰 또는 흉부 방사선 사진 소견상 합당한 경우로 진단하였고, 상기도 감염은 뚜렷한 호흡기 증상이 있으나 하기도 감염 소견은 없는 경우로 정의하였다. 위장관염은 구토, 설사 등의 위장관 증상을 동반하고 로타바이러스 또는 아데노바이러스 검사 양성인 경우로 하였다. 원인 미상의 발열은 발열 외 상기 기술한 이상 소견이 발견되지 않고 수일 내 합병증 없이 발열이 저절로 호전된 경우로 정의하였다.

또한, 수막염, 균혈증, 폐렴, 요로 감염 등의 중증 감염으로 진단된 환자 중 각각에 합당한 검체(혈액, 소변, 뇌척수액 등)에서 세균이 동정된 경우에 심각한 세균 감염(SBI)으로 정의하였고, 그 외의 경우는 모두 심각한 세균 감염이 아닌 군(non-SBI)으로 분류하였다.

### 3. 통계분석

통계는 SPSS version 19.0 (IBM, Chicago IL, USA)을 사용하였으며, 연속변수는 Mann-Whitney U 분석을, 범주형 변수의 비교에는 chi-square 분석을 이용하였다.  $P$  값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다. 위험인자의 위험도 분석과 검사 결과의 유의한 차단점을 구하기 위해 이분형 로지스틱 회귀분석과 ROC 분석을 시행하였다.

## 결 과

### 1. 인구학적 자료

총 313례의 환자가 포함되었고 대상 환자의 평균 연령은 48일이었다. 생후 28일 이하의 신생아가 86례로 27.5%이었고, 생후 29일 이상은 227례로 72.5%를 차지하였다. 남아 193례로 남녀 성비는 1.61:1 이었다.

## 2. 임상 증상, 진찰 소견 및 진단적 평가

가장 흔히 동반된 증상은 기침, 콧물, 가래 등의 경한 호흡기 증상으로, 313례 중 108례(34.5%)에서 동반되었다. 보챔, 기면, 끄끙거림은 60례(19.2%), 위장관 증상 23례(7.3%), 청색증 또는 빈호흡이 15례(4.8%), 경련 등 신경계 증상 13례(4.2%), 발진 11례(3.5%)가 있었다. 그러나 동반 증상이 없는 경우가 182례(58.1%)로 가장 많았다.

진찰 소견으로는 진찰상 특이 소견이 없는 경우가 244례(78%)로 가장 많았으며, 심잡음 20례(6.4%), 흉부 합몰 16례(5.1%), 수포음 15례(4.8%), 인두 충혈 10례(3.2%), 간비대 10례(3.2%), 천문 돌출 5례(1.6%), 반점양 피부(mottling) 4례(1.3%), 비비대 3례(1.0%), 천명 2례(0.6%), 산소 포화도 저하 2례(0.6%), 점상출혈 1례(0.3%)가 있었다.

기본 검사 중 말초 혈액 검사는 285례(91.1%), 소변 검사는 293례(93.6%)에서 시행하였고 뇌척수액, 혈액, 소변 검사를 모두 시행한 경우는 191례(61.0%)이었다(Table 1).

## 3. 임상 진단 및 원인 균주

임상 진단으로는 임상적으로 원인을 밝힐 수 없었던 발열이 154례(49.2%)로 가장 많았으며, 상기도 감염이 54례(17.3%), 수막염 42례(13.4%), 세균성 6례, 무균성 36례), 요로 감염 26례(8.3%), 하기도 감염 18례(5.8%), 위장관염 9례(2.9%), 균혈증 6례(1.9%), 가와사키병 2례(0.6%), 항문주위 농양 1례(0.3%), 피부 및 연조직 감염이 1례(0.3%)를 차지하였다(Table 2).

이 중 127례(40.6%)에서 미생물학적 원인이 확인되었으며, 확인된 증례 중 세균 감염이 39례(30.7%), 바이러스 감염이 88례(69.3%)를 차지하였다. 연령별로 구분하였을 때, 생후 28일 이하의 30례 중에서는 세균 감염 10례(33.3%), 바이러스 감염 20례(66.7%)이었고 생후 29일 이상의 97례에서는 세균 감염 29례(29.9%), 바이러스 감염 68례(70.1%)로 확인되어 연령별 세균 감염 발생률의 차이는 없었다( $P=0.784$ ).

세균 감염이 확인된 39례는 모두 SBI에 해당하였다. 세균성 수막염의 원인균으로 group B streptococcus (GBS)가 5례, *Haemophilus influenzae* non-type b가 1례를 차지하였고, 이 중 균혈증이 동반된 경우는 GBS가

**Table 1.** Laboratory Studies Performed for 313 Febrile Infants Younger than 3 Months Old

| Laboratory Study                      | No. of cases (%) |                         |
|---------------------------------------|------------------|-------------------------|
|                                       | Tested           | Positivity among tested |
| Bacterial culture                     |                  |                         |
| Blood                                 | 285 (91.1)       | 10 ( 3.5)               |
| Urine                                 | 293 (93.6)       | 28 ( 9.6)               |
| CSF                                   | 191 (61.0)       | 6 ( 3.1)                |
| Stool                                 | 57 (18.2)        | 0 ( 0.0)                |
| Viral PCR/culture                     |                  |                         |
| Nasopharyngeal; respiratory viruses   | 108 (34.5)       | 53 (49.1)               |
| CSF; enterovirus/herpes simplex virus | 174 (55.6)       | 28 (16.1)               |
| Rapid viral tests                     |                  |                         |
| Respiratory syncytial virus           | 92 (29.4)        | 12 (13.0)               |
| Influenza virus                       | 78 (24.9)        | 4 ( 5.1)                |
| Stool antigen tests                   |                  |                         |
| Rotavirus                             | 63 (20.1)        | 7 (11.1)                |
| Adenovirus                            | 59 (18.8)        | 0 ( 0.0)                |

Abbreviation: CSF, cerebrospinal fluid

3례, *H. influenzae* non-type b가 1례 있었다. 균혈증으로 진단된 6례 중 2례는 *Escherichia coli*가 혈액과 소변 배양 검사에서 모두 동정되었고, 이외에 *Staphylococcus aureus*가 3례, *Staphylococcus hominis*가 1례를 차지하였다. 요로 감염의 원인균으로는 *Escherichia coli* 24례, *Klebsiella pneumoniae* 1례, *Enterococcus faecium* 1례가 확인되었다. 항문 주위 농양 1례는 배농액에서 *K. pneumoniae*가 확인되었다(Table 3). 세균 감염 4례에서는 바이러스 동시 감염이 확인되었다(호흡기 세포융합 바이러스 1례, 코로나바이러스와 아데노바이러스 1례, 라이노바이러스 2례).

총 313례 중 원인이 확인된 바이러스 감염은 88례(28.1%)이었고, 중복 감염을 포함하여 101개의 바이러스가 확인되었다. 이 중 엔테로바이러스 34례(33.7%), 호흡기 세포융합 바이러스 20례(19.8%), 라이노바이러스 19례(18.8%), 인플루엔자 바이러스 9례(8.9%), 로타바이러스 7례(6.9%), 파라인플루엔자 바이러스 5례(4.9%), 아데노바이러스 4례(4.0%), 코로나바이러스 2례(2.0%), 메타뉴모바이러스 1례(1.0%)로 흔하게 나타났다. 이 중 2가지 바이러스의 중복 감염이 11례, 3가지 바이러스의 중복 감염이 1례가 있어서 전체 바이러스 감염증의 13.6% (12/88)가 중복 감염인 것으로 확인되었

다(Table 4).

세균 감염은 계절별 발생 빈도의 차이가 없었으나 바이러스 감염은 계절별로 차이가 있어 엔테로바이러스는 여름과 가을(6–9월)에, 호흡기 세포융합 바이러스와 인플

**Table 3.** Bacterial Pathogens Isolated from Febrile Infants Younger than 3 Months Old

| Bacterium                                | No. of cases (%) |
|--|------------------|
| CSF                                      | 6 (15.4)         |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>          | 5*               |
| <i>Haemophilus influenzae</i> non-type b | 1†               |
| Blood                                    | 6 (15.4)         |
| <i>Staphylococcus aureus</i>             | 3                |
| <i>Escherichia coli</i>                  | 2‡               |
| <i>Staphylococcus hominis</i>            | 1                |
| Urine                                    | 26 (66.7)        |
| <i>Escherichia coli</i>                  | 24               |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>             | 1                |
| <i>Enterococcus faecium</i>              | 1                |
| Abscess (perianal)                       | 1 ( 2.5)         |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>             | 1                |
| Total                                    | 39 (100)         |

Abbreviation: CSF, cerebrospinal fluid.

\*3 patients had positive bacterial culture results from both CSF and blood.

†1 patient had positive bacterial culture results from both CSF and blood.

‡2 patients had positive bacterial culture results from both blood and urine.

**Table 2.** Final Diagnosis of 313 Febrile Infants Younger than 3 Months Old

| Diagnosis                                   | No. of cases (%) with |                       |
|---|-----------------------|-----------------------|
|   | Clinical diagnosis    | Identified pathogens* |
| Febrile illness without a documented source | 154 (49.2)            |                       |
| Upper respiratory infection                 | 54 (17.3)             | 34 (10.9)             |
| Meningitis                                  | 42 (13.4)             | 38 (12.1)             |
| Bacterial                                   | 6 ( 1.9)              | 6 ( 1.9)              |
| Aseptic                                     | 36 (11.5)             | 32 (10.2)             |
| Urinary tract infection                     | 26 ( 8.3)             | 26 ( 8.3)             |
| Lower respiratory tract infection           | 18 ( 5.8)             | 15 ( 4.8)             |
| Acute gastroenteritis                       | 9 ( 2.9)              | 7 ( 2.3)              |
| Bacteremia                                  | 6 ( 1.9)              | 6 ( 1.9)              |
| Kawasaki disease                            | 2 ( 0.6)              |                       |
| Perianal abscess                            | 1 ( 0.3)              | 1 ( 0.3)              |
| Skin and soft tissue infection              | 1 ( 0.3)              |                       |
| Total                                       | 313 (100)             | 127 (40.6)            |

\*Identified pathogens include bacteria and/or viruses.

루엔자 바이러스는 겨울(11-1월)에 가장 흔하게 나타났다.

**Table 4.** Viral Pathogens Isolated from Febrile Infants Younger than 3 Months Old

| Virus                       | No. of cases (%) |
|-----------------------------|------------------|
| CSF                         | 28* (27.7)       |
| Enterovirus                 | 28 (27.7)        |
| Nasopharyngeal aspirate     | 60 (59.4)        |
| Respiratory syncytial virus | 20 (19.8)        |
| Rhinovirus                  | 19 (18.8)        |
| Influenza virus             | 9 ( 8.9)         |
| Parainfluenza virus         | 5 ( 4.9)         |
| Adenovirus                  | 4 ( 4.0)         |
| Coronavirus                 | 2 ( 2.0)         |
| Metapneumovirus             | 1 ( 1.0)         |
| Stool                       | 13 (12.9)        |
| Rotavirus                   | 7 ( 6.9)         |
| Enterovirus                 | 6 ( 6.0)         |
| Total                       | 101† (100)       |

Abbreviation: CSF, cerebrospinal fluid.

\*8 patients had positive viral PCR or culture results from both CSF and stool.

†A total of 101 viruses were identified from 88 patients. More than one virus was detected in 12 patients.

#### 4. 검사소견

말초 혈액의 백혈구 수는 SBI 군에서  $14,473 \pm 6,824 /\text{mm}^3$ , non-SBI 군에서  $11,254 \pm 5,775 /\text{mm}^3$ 로 통계적으로 유의한 차이가 있었다( $P=0.002$ ). 절대호중구 수는 SBI 군  $8,406 \pm 6,495 /\text{mm}^3$ , non-SBI 군  $5,502 \pm 4,425 /\text{mm}^3$ 이었으며( $P=0.003$ ), C-반응 단백도 SBI 군  $6.32 \pm 8.51 \text{ mg/L}$ , non-SBI 군  $1.28 \pm 2.35 \text{ mg/L}$ 로 유의한 차이가 있었다( $P<0.001$ ).

#### 5. 위험인자

SBI 군과 non-SBI 군에서 최고 온도는  $38.8 \pm 0.7^\circ\text{C}$ 와  $38.6 \pm 0.6^\circ\text{C}$  ( $P=0.790$ ), 총 발열 기간은  $3.5 \pm 5.2$ 일과  $2.2 \pm 1.6$ 일( $P=0.227$ )이었고 두 군 간에 유의한 차이는 없었다.

단변량 분석에서 남자(OR 3.2, 95% CI 1.4-7.5), 경련 등 신경계 증상이 있는 경우(OR 4.9, 95% CI 1.5-15.8), 기침, 콧물, 가래 등의 호흡기 증상이 없는 경우(OR 2.2, 95% CI 1.0-5.0), 가족 중 호흡기 증상이 없는 경우(OR 4.1, 95% CI 1.4-11.8)가 SBI의 위험 인

**Table 5.** Clinical Characteristics for Serious Bacterial Infections (SBI) and Non-SBI in Febrile Infants Younger than 3 Months Old

| Clinical Findings                                 | No. of cases (%) |                 |                        |          |                      |          |
|---|------------------|-----------------|------------------------|----------|----------------------|----------|
|   | SBI (N=39)       | Non-SBI (N=274) | Unadjusted OR (95% CI) | P-value* | Adjusted OR (95% CI) | P-value† |
| Age $\leq 28$ days                                | 10 (25.6)        | 76 (27.7)       | 0.9 (0.4-1.9)          | 0.784    |                      |          |
| Male  | 32 (82.1)        | 161 (58.8)      | 3.2 (1.4-7.5)          | 0.005    | 3.7 (1.5-8.9)        | 0.004    |
| Underlying disease                                | 8 (20.5)         | 42 (15.3)       | 1.4 (0.6-3.3)          | 0.408    |                      |          |
| Lethargy  | 6 (15.4)         | 24 ( 8.8)       | 1.9 (0.7-5.0)          | 0.238    |                      |          |
| Irritability                                      | 3 ( 7.7)         | 19 ( 6.9)       | 1.1 (0.3-4.0)          | 0.745    |                      |          |
| Poor oral intake                                  | 10 (25.6)        | 64 (23.4)       | 1.1 (0.5-2.4)          | 0.754    |                      |          |
| Tachypnea   | 2 ( 5.1)         | 6 ( 2.2)        | 2.4 (0.5-12.4)         | 0.262    |                      |          |
| Cyanosis  | 2 ( 5.1)         | 5 ( 1.8)        | 2.9 (0.5-15.5)         | 0.212    |                      |          |
| Absence of respiratory symptoms                   | 31 (79.5)        | 174 (63.5)      | 2.2 (1.0-5.0)          | 0.049    | 1.3 (0.5-3.1)        | 0.565    |
| Gastrointestinal symptoms                         | 3 ( 7.7)         | 20 ( 7.3)       | 1.1 (0.3-3.7)          | 1.000    |                      |          |
| Neurologic symptoms                               | 5 (12.8)         | 8 ( 2.9)        | 4.9 (1.5-15.8)         | 0.014    | 4.8 (1.4-16.8)       | 0.015    |
| Absence of respiratory symptoms of family members | 35 (89.7)        | 187 (68.2)      | 4.1 (1.4-11.8)         | 0.006    | 3.6 (1.2-11.3)       | 0.025    |

Abbreviation: OR, odds ratio.

\*Statistical significance was checked by chi-square test.

†Statistical significance was checked by binary logistic regression.

자로 나타났으나, 이분형 로지스틱 회귀분석에서는 남자 (OR 3.7, 95% CI 1.5-8.9), 신경계 증상이 있는 경우 (OR 4.8, 95% CI 1.4-16.8), 가족 중 호흡기 증상이 없는 경우 (OR 3.6, 95% CI 1.2-11.3)는 위험 인자로 확인되었고, 호흡기 증상이 없는 경우는 OR 1.3 (95% CI 0.5-3.1,  $P=0.565$ )로 유의하지 않았다 (Table 5).

말초혈액의 백혈구 수, 절대호중구 수, C-반응 단백 수치치는 유의한 차이가 있었으나 ROC 곡선에서 민감도와 특이도 모두 80% 이상을 만족하는 차단점 (cut-off point) 을 구할 수는 없었다.

## 고 찰

본 연구는 2008년 1월부터 2010년 12월까지 단일 기관에서 발열을 주소로 내원한 3개월 미만 영아 313례의 임상 진단, 원인균 및 심각한 세균 감염에 대한 위험 인자를 분석한 것으로, 미생물학적 원인이 확인된 세균 감염이 12.5%, 바이러스 감염이 28.1%로 나타났다. 세균 감염 중 요로 감염이 가장 흔하였고, 세균 원인으로는 *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*의 순으로 흔하였으며, 바이러스 원인으로는 엔테로바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스 순으로 흔하게 진단되었다.

본 연구 결과의 원인 세균으로 *E. coli*, *S. agalactiae*, *S. aureus* 등이 흔한 것은 3개월 미만 영아의 세균 감염에 대한 미국, 유럽 등의 선진국에서의 연구 결과와 유사하다<sup>8-10</sup>. 반면 아프리카, 필리핀 등의 개발 도상국에서는 심각한 세균 감염의 원인균으로 *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* 등이 가장 많은 것으로 나타났다<sup>11</sup>. 이러한 결과는 위생 상태와 예방 접종 등 지역의 경제 상태에 따라 원인균의 분포가 변화한다는 점을 시사한다.

바이러스 감염은 영아 발열의 원인으로 중요하며 특히 엔테로바이러스와 호흡기 세포융합 바이러스는 3개월 미만 영아에서 발열을 일으키는 대표적으로 중요한 원인이 된다<sup>12</sup>. 우리 나라에서는 매년 여름에는 엔테로바이러스, 겨울에는 호흡기 세포융합 바이러스와 인플루엔자 바이

러스가 유행하는 경향을 보이며<sup>13-15</sup>, 본 연구에서도 이와 비슷한 결과가 확인되었다. 연구 기간 중 2009년 겨울에 신종 인플루엔자 바이러스의 유행이 있었으나 본 연구에서는 단 2례가 확인되어 다른 해와 비교하여 발생률의 유의한 증가는 없었다. 이와 같이 발열로 내원한 영아에서 바이러스 감염이 확인된 경우 세균 감염에 대한 위험성이 감소한다는 연구 결과들이 보고된 바 있다<sup>8, 16-18</sup>. 그러나 본 연구에서 세균과 바이러스 감염이 중복된 경우가 4례에서 관찰되었고, 3개월 미만의 영아를 대상으로 했던 다른 연구들에서도 바이러스 감염군의 약 4% 정도에서 세균과 중복 감염을 보인 바 있어<sup>17, 18</sup>, 3개월 미만 영아에서 바이러스 감염이 확인되었다 하더라도 동반된 세균 감염을 배제하기 위한 노력이 필요하다.

1985년 Dagan 등<sup>4</sup>은 발열을 보인 236명의 3개월 미만 영아들을 대상으로 시행한 연구에서 국소 감염의 증거가 없으면서 정상 소변 검사, 정상 말초 혈액 백혈구 수와 백분율을 보이는 148명의 환자를 저위험군으로 분류하고 이 중 중증 세균 감염으로 판명된 환자가 단 1명이었음을 보고하였다. 이후에 발열로 내원한 영아에 대해 경험적 항생제 없이 전향적으로 시행되었던 5개의 연구를 메타분석한 결과에 따르면, 저위험군의 영아에서 심각한 세균 감염의 발생률이 0.67%이었던 것에 비해 고위험군으로 분류되었던 영아에서는 20.6%이었다<sup>19</sup>. 그러나 연구들마다 고위험군과 저위험군을 분류하는 방법이 다양하고<sup>4, 20-24</sup>, 대상 연령, 발열 기준, 검사 소견의 선택 및 기준, 치료 방침 등이 달라서, 현재까지도 하나의 일치된 기준을 정립하지 못하고 의료 기관에 따라 역학과 임상 현실을 반영하여 진료가 이루어지고 있다.

발열로 내원한 영아에 있어서 심각한 세균 감염의 저위험군과 고위험군을 나누는 기준을 제시했던 초기의 연구들에서는 말초혈액의 총 백혈구 수 및 중성구 수를 사용하였고, 이후 C-반응단백이 민감도와 특이도가 더 높은 것이 확인되었다<sup>25-28</sup>. 본 연구에서는 말초혈액의 백혈구 수, 절대호중구 수 및 C-반응단백이 SBI 군에서 non-SBI 군에 비해 유의하게 높은 결과를 보였으나 ROC 곡선에서 우수한 차단점을 구할 수는 없었다. Bressan

등<sup>10)</sup>의 연구에서는 발열의 기간이 12시간 이상일 경우에 백혈구 수, 절대호중구 수, C-반응단백의 검사 결과가 더 정확하고 신뢰할 만한 예측인자가 된다고 보고하였는데, 본 연구에서는 발열이 시작된 지 12시간 내에 내원한 환자도 상당수 포함하고 있어 검사 결과에서 유의한 차단점이 구해지지 않았을 가능성이 있다.

본 연구 결과 남아인 경우, 신경계 증상이 있는 경우, 가족 중 호흡기 증상이 없는 경우가 심각한 세균 감염의 위험 인자로 나타났는데, 그 중 남아가 위험 요인인 것은 심각한 세균 감염 중 가장 높은 빈도를 보인 요로 감염(39례 중 28례)에서 남아가 차지하는 비율이 92.9%(26/28)로 높기 때문으로 생각된다. 요로 감염군만을 대상으로 하였을 때 남아인 경우 OR 9.2 (95% CI 2.1-39.5,  $P<0.001$ )로 나타났으며, 이것은 기존에 1세 미만에서의 요로 감염이 남아에서 호발하는 것으로 알려진 사실<sup>29)</sup>에 부합하는 결과라고 하겠다. 또한 요로 감염에서 가장 흔한 원인균인 *E. coli*가 세균성 감염의 가장 흔한 원인균으로 확인된 것도 전체 세균 감염 중 요로 감염의 비율이 높았던 것과 연관이 있을 수 있으며, 요로 감염을 제외한 세균 감염에서는 *S. agalactiae*가 가장 흔하였다.

본 연구는 의무 기록을 통한 후향적 분석으로 이루어졌고, 환자의 상태에 따라 발열의 원인을 밝히기 위한 검사가 상이하였으므로, 세균 및 바이러스 감염의 원인 진단률이 아주 정확하다고 볼 수는 없다. 또한 감염 질환에 영향을 미치는 요인으로 알려진 산후 조리원 등의 집단 시설 거주 및 모유 수유 여부<sup>30)</sup> 등에 대한 자료가 부족하였다. 하지만, 단일 기관에서 통일된 진료 지침으로 환자를 진단하고 치료하였기 때문에 단일 기관에서의 향후 치료 지침을 보완하는 데 유용한 자료로 사용될 수 있을 것으로 보인다. 앞으로 이를 기반으로, 더 많은 환자들을 대상으로 한 전향적 연구가 이루어져야 할 것이다.

## 요 약

**목 적:** 본 연구는 발열로 내원한 3개월 미만 영아에서, 그 임상 양상과 원인균을 확인함으로써 심각한 세균

감염의 고위험군을 구분하는 데 도움이 되고자 하였다.

**방 법:** 2008년 1월부터 2010년 12월까지 발열을 주소로 서울대학교병원 응급실에 내원하거나 입원치료 받았던 3개월 미만 영아 313명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 대상 환자들의 임상 양상, 검사 결과 및 원인 균주 등의 자료를 수집하였으며, 심각한 세균 감염의 위험 요인을 평가하였다. 그람 염색과 세균 배양, 바이러스 배양, 항원 검사, 또는 중합효소연쇄반응 검사를 시행하였을 때 임상적으로 의미 있는 검체에서 양성으로 확인된 경우 원인 균주로 채택하였다.

**결 과:** 전체 313례 중 127례(40.6%)에서 미생물학적 원인이 확인되었으며, 세균 감염이 39례, 바이러스 감염이 88례를 차지하였다. 세균 감염의 원인 균주로는 *Escherichia coli* (66.7%)와 *Streptococcus agalactiae* (12.8%)가 가장 많았고, 바이러스 감염은 엔테로바이러스(33.7%), 호흡기 세포융합 바이러스(19.8%), 라이노바이러스(18.8%) 순으로 흔하게 나타났다. 심각한 세균 감염군(39례)은 심각한 세균 감염이 아닌 군(274례)에 비하여 백혈구 수( $14,473 \pm 6,824/\text{mm}^3$  vs.  $11,254 \pm 5,775/\text{mm}^3$ ,  $P=0.002$ )와 C-반응단백( $6.32 \pm 8.51 \text{ mg/L}$  vs.  $1.28 \pm 2.35 \text{ mg/L}$ ,  $P<0.001$ )이 유의하게 높게 나타났다. 심각한 세균 감염의 위험 인자로는 남자(OR 3.7, 95% CI 1.5-8.9), 신경계 증상이 있는 경우(OR 4.8, 95% CI 1.4-16.8), 가족 중 호흡기 증상이 없는 경우(OR 3.6, 95% CI 1.2-11.3) 등이 있었다.

**결 론:** 본 연구를 통해 발열로 내원한 3개월 미만 영아에서의 흔한 원인 균주 및 심각한 세균 감염의 위험 인자를 확인할 수 있었다. 이것은 향후 발열로 내원한 영아에 대한 치료 방침의 결정에 기초적인 자료가 될 것으로 생각된다.

## References

- 1) Nelson DS, Walsh K, Fleisher GR. Spectrum and frequency of pediatric illness presenting to a general community hospital emergency department. *Pediatrics* 1992; 90:5-10.



- 2) Baskin MN. The prevalence of serious bacterial infections by age in febrile infants during the first 3 months of life. *Pediatr Ann* 1993;22:462-6.
- 3) DeAngelis C, Joffe A, Wilson M, Willis E. Iatrogenic risks and financial costs of hospitalizing febrile infants. *Am J Dis Child* 1983;137:1146-9.
- 4) 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.
- 5) Dagan R, Sofer S, Phillip M, Shachak E. Ambulatory care of febrile infants younger than 2 months of age classified as being at low risk for having serious bacterial infections. *J Pediatr* 1988;112:355-60.
- 6) Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Eng J Med* 1993;329:1437-41.
- 7) Lee JH, Cho HK, Kim KH, Kim CH, Kim DS, Kim KN, et al. Etiology of invasive bacterial infections in immunocompetent children in Korea (1996-2005): a retrospective multicenter study. *J Korean Med Sci* 2011;26:174-83.
- 8) Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2004;113:1728-34.
- 9) 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.
- 10) Bressan S, Andreola B, Cattelan F, Zangardi T, Perilongo G, Da Dalt L. Predicting severe bacterial infections in well-appearing febrile neonates: laboratory markers accuracy and duration of fever. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:227-32.
- 11) The WHO Young Infants Study Group. Bacterial etiology of serious infections in young infants in developing countries: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:S17-22.
- 12) Dagan R, Hall CB, Powell KR, Menegus MA. Epidemiology and laboratory diagnosis of infection with viral and bacterial pathogens in infants hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr* 1989;115:351-6.
- 13) 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.
- 14) Nah SY, Hong JY, Choi EH, Yoon BY, Lee HJ. Etiology and clinical features of acute viral lower respiratory tract infection in apparently healthy children. *Korean J Pediatr* 1996;39:1690-9.
- 15) Kwon JH, Chung YH, Lee NY, Chung EH, Ahn KM, Lee SI. An epidemiological study of acute viral lower respiratory tract infections in hospitalized children from 2002 to 2006 in Seoul, Korea. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2008;18:26-36.
- 16) Byington CL, Enriquez FR, Hoff C, Tuohy R, Taggart EW, Hillyard DR, et al. Serious bacterial infections in febrile infants 1 to 90 days old with and without viral infections. *Pediatrics* 2004;113:1662-6.
- 17) Titus MO, Wright SW. Prevalence of serious bacterial infections in febrile infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2003;112:282-4.
- 18) Yarden-Bilavsky H, Ashkenazi-Hoffnung L, Livni G, Amir J, Bilavsky E. Month-by-month age analysis of the risk for serious bacterial infections in febrile infants with bronchiolitis. *Clin Pediatr* 2011;50:1052-6.
- 19) Huppler AR, Eickhoff JC, Wald ER. Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: review of the literature. *Pediatrics* 2010;125:228-33.
- 20) Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr* 1992;120:22-7.
- 21) Baker MD, Bell LM, Avner JR. The efficacy of routine outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *Pediatrics* 1999;103:627-31.
- 22) Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics* 2001;108:311-6.
- 23) Kourtis A, Sullivan DT, Sathian U. Practice guidelines for the management of febrile infants less than 90 days of age at the ambulatory network of a large pediatric health care system in the United States: summary of new evidence. *Clin Pediatr* 2004;43:11-6.
- 24) Baraff LJ. Management of infants and young children with fever without source. *Pediatr Ann* 2008;37:673-9.
- 25) Putto A, Ruuskanen O, Meurman O, Ekblad H, Korvenranta H, Mertsola J, et al. C reactive protein in the evaluation of febrile illness. *Arch Dis Child* 1986;61:24-9.
- 26) Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 2001;108:1275-9.
- 27) Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH, Powell KR, et al. Practice guideline for the manage-

- ment of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Ann Emerg Med* 1993;22:1198–210.
- 28) Baker MD. Evaluation and management of infants with fever. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:1061–72.
- 29) Elder JS. Urinary tract infections. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2011:1829.
- 30) Libster R, Hortonedá JB, Laham FR, Casellas JM, Israele V, Polack NR, et al. Breastfeeding prevents severe disease in full term female infants with acute respiratory infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:131–4.