

Original Article



30일 이상 90일 미만의 발열 영아에서 경험적 항생제 사용에 영향을 미치는 요소

변정희, 송보경, 김영아, 고훈, 유석동 , 임택진, 박수은

부산대학교 어린이병원 소아청소년과

The Factors Affecting the Use of Empirical Antibiotics in Febrile Infants from 1 Month to Less than 3 Months

Joung-Hee Byun, Bo Kyung Song, Young A Kim, Hoon Ko, Suk dong Yoo ,
Taek Jin Lim, Su Eun Park

Department of Pediatrics, Pusan National University Children's Hospital, Yangsan, the Republic of Korea

OPEN ACCESS

Received: Sep 12, 2017

Revised: Jan 11, 2018

Accepted: Jan 17, 2018

Correspondence to

Su Eun Park

Department of Pediatrics, Pusan National
University Children's Hospital, 20 Geumo-ro,
Yangsan 50612, the Republic of Korea.
E-mail: psepse@naver.com

Copyright © 2018 The Korean Society of
Pediatric Infectious Diseases

This is an Open Access article distributed
under the terms of the Creative Commons
Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)
which permits unrestricted non-commercial
use, distribution, and reproduction in any
medium, provided the original work is properly
cited.

ORCID iDs

Suk dong Yoo

<https://orcid.org/0000-0003-2365-9134>

Su Eun Park

<https://orcid.org/0000-0001-5860-821X>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this
article was reported.

ABSTRACT

Purpose: This study investigated the factors affecting the use of empirical antibiotics in febrile infants from 1 month to less than 3 months.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of hospitalized previously healthy infants with fever in Pusan National University Children's Hospital from January 2010 to December 2016. Clinical features, laboratory findings and antibiotic therapy were analyzed. Respiratory viruses were identified by multiplex reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) and were reported after 1–3 days. Enterovirus were identified by real time polymerase chain reaction (PCR) and were reported in several hours.

Results: The 129 of 366 subjects used empirical antibiotics and 237 patients didn't used empirical antibiotics. Empirical antibiotics were used more frequently when the fever was longer before admission, respiratory symptoms and ill being appearances were present and C-reactive protein was elevated. The rate of readmission was low in the group not used empirical antibiotics. Most of the patients detected by enterovirus PCR in cerebrospinal fluid didn't used empirical antibiotics. The results of respiratory virus multiplex RT-PCR showed no difference in the use of empirical antibiotics.

Conclusions: In our study, empirical antibiotic prescriptions were affected not respiratory virus multiplex RT-PCR but enterovirus PCR. If multiplex RT-PCR were reported more rapid turn around time, it will affect antibiotic use.

Keywords: Fever; Infant; Anti-bacterial agents

Author Contributions

Conceptualization: Park SE; Data curation: Byun JH; Formal analysis: Yoo SD, Kim YA; Investigation: Byun JH; Methodology: Lim TJ; Project administr: Park SE; Resources: Park SE; Software: Song BK; Supervision: Park SE; Validation: Ko H; Visualization: Byun JH; Writing - original draft: Byun JH; Writing - review & editing: Byun JH, Park SE.

서론

소아에서 발열은 매우 흔한 증상이다. 3개월 미만의 발열이 있는 영아에서 세균 감염은 8-10% 정도로, 대부분의 경우에 뇌척수액 배양검사 등과 같은 침습적 검사와 항생제 투여가 필요하지 않지만,¹⁾ 발열만 있는 상태로 병원 또는 응급실을 방문하였을 때 균혈증, 세균 수막염, 요로 감염 등과 같은 심각한 세균 감염과의 구별이 쉽지 않고 세균 감염에 의한 합병증을 우려하여 어린 영아에게 침습적 검사를 시행하고 경험적 항생제를 투여하게 된다.²⁾ 이와 같은 진단 및 치료적 접근 방법은 약 25년 전에 몇몇 전문가 단체가 제안하였던 것으로 최근에도 이를 따르는 경우가 많다. 그 중에서도 발열이 있는 생후 1개월 이내 신생아는 세균감염과 바이러스 감염의 구분이 임상적으로 어려워 혈액, 소변, 뇌척수액 배양을 시행하고 대부분 경험적 항생제를 사용한다. 그러나 국소 증상이 없는 1-3개월 발열이 있는 영아 중 많은 수는 바이러스 질환이고, 최근에는 세균 백신인 b형 헤모필루스 인플루엔자 백신과 폐구균 단백결합 백신의 사용으로 세균 감염의 빈도가 감소하여 영아의 발열에 바이러스가 차지하는 비율이 더 높아졌고 급성 호흡기 감염 영아에서는 90%까지 바이러스 원인으로 보고 된다.³⁻⁵⁾ 최근 바이러스 진단법이 향상되어 진료 현장에서 보다 빠르고 정확하게 바이러스 감염을 진단할 수 있게 되었고,⁶⁾ 어린 영아에게 시행되는 침습적 검사의 부정적 영향과 불필요한 항생제 사용으로 인한 문제점도 고려하여야 한다.⁷⁾ 발열로 병원을 방문한 영아에서 조기에 바이러스 감염을 진단할 수 있다면 침습 검사의 시행을 줄일 수 있고 항생제 사용도 감소시킬 수 있다는 국외 보고가 있다.⁸⁾

본 연구는 부산대학교 어린이병원에 발열을 주소로 입원한 생후 30일 이상 90일 미만의 영아에서 입원 시 경험적 항생제를 사용한 군과 사용하지 않은 군을 나누어 임상양상과 검사소견을 조사하였고, 경험적 항생제 사용 결과와 중단에 영향을 미치는 요인을 분석하였다.

방법

1. 대상

2010년 1월부터 2016년 12월까지 발열을 주소로 부산대학교 어린이병원에 입원한 생후 30일 이상 90일 미만의 영아를 대상으로 하였다. 발열은 체온계로 측정한 액와 또는 고막 체온이 38.0°C 이상인 경우로 정의하였다. 미숙아, 선천 심장질환, 선천 소화기질환, 유전대사질환 환자와 처음부터 중환자실로 입원한 환자 및 가와사키병 의심환자는 연구대상에서 제외하였다. 연구대상 환자 중에서 심각한 세균감염일 가능성이 높은 고위험군을 분류하기 위하여 Philadelphia criteria를 사용하였으며⁴⁾, 처음 소변검사서 백혈구 >10개/HPE, 뇌척수액검사에서 백혈구 >8개/mm³, 또는 단순 흉부방사선사진에서 침윤이 있는 환자는 대상에서 제외하였다.

본 연구는 양산부산대학교병원 임상시험심사위원회(Institutional Review Board [IRB])에서 심의면제 받았다(IRB No. 05-2018-004).

2. 방법

의무기록을 후향적으로 검토하여 입원 시 경험적 항생제를 사용한 군과 사용하지 않은 두 군으로 분류하였고, 연령, 성별, 발열기간, 동반증상, 입원기간, 진찰소견, 검사결과, 항생제 사용 변경시 이유, 최종 진단 및 퇴원 후 2주 이내 재입원율을 분석하였다. 경험적 항생제의 사용 결정은 환자를 직접 진료한 의사의 판단에 따랐다.

대상환자들은 모두 단순흉부방사선사진, 혈액검사, 소변검사를 시행하였고 뇌척수액천자는 모든 환자에게 권유하였고 보호자가 동의하는 경우에 시행하였으며 뇌척수액천자를 시행하였을 경우 뇌척수액 분석검사, 배양검사, enterovirus polymerase chain reaction (PCR) 등을 시행하였다. 뇌척수액으로 시행한 enterovirus PCR 검사는 4-6시간 후 보고되었다. 입원 24시간 이내에 비강인두도말 검체를 채취하여 다중 역전사 중합효소 연쇄반응검사 (multiplex reverse transcriptase polymerase chain reaction [RT-PCR])를 시행하였다. 2010년 1월부터 2013년 5월까지 Seeplex™ RV 7 kit (Seegen Inc., Seoul, Korea)를 사용하여 바이러스 7종, 즉 adenovirus (ADV), human metapneumovirus (hMPV), respiratory syncytial virus (RSV), influenza virus type A and B, parainfluenza virus (PIV), rhinovirus (RV)을 검사하였고, 2013년 6월부터 2016년 12월까지는 AdvanSure™ RV real-time RT-PCR kit (LG Life Sciences, Seoul, Korea)를 사용하여 바이러스 13종, 즉 ADV, hMPV, RSV type A, B, influenza virus type A and B, PIV type 1, 2, 3, RV A, B, C, coronavirus 229E/NL63, OC43, bocavirus (hBoV)를 검사하였다. 본 기관에서 검사결과는 주 3회 보고되며, 검체 접수에서 결과 보고까지 1-3일 소요되었다.

혈액배양에서 균이 동정되면 균혈증으로 진단하였고 1회 혈액 배양에서 coagulase-negative *Staphylococcus*가 동정된 경우는 오염균으로 간주하였다.⁹⁾ 소변검사는 모두 도뇨관으로 채취하였고 단일세균이 50,000 colony forming unit (CFU)/mL 이상 배양된 경우 요로감염으로 진단하였다.¹⁰⁾ 본 기관에서는 혈액배양 검사는 48시간 배양 후 균 동정이 되지 않으면 2일간 음성으로 중간 보고되며 5일 배양 후 최종 결과 보고되고, 소변배양 검사는 24시간 배양 후 균 동정되지 않으면 음성으로 보고되고, 뇌척수액 배양검사는 48시간 배양 후까지 세균이 자라지 않으면 음성으로 보고된다.

최종 진단명을 분류할 때 상기도 감염에는 감기, 비인두염, 편도선염을 포함하였고^{11,12)} 하기도 감염은 기관지염, 급성 세기관지염 및 폐렴을 포함하였다.¹³⁾ 급성 상기도 감염과 하기도 감염에서 급성 중이염이 합병된 경우 진단명은 급성 중이염으로 분류하였다. 요로감염과 균혈증이 다른 질환(상기도 감염, 하기도 감염, 장바이러스수막염 등)과 동반되었을 경우 요로감염과 균혈증으로 분류하였다. 1주일 미만 발열이 있으면서 병력 청취와 신체 진찰을 하여도 발열을 설명할 수 없는 경우 국소 증상 없는 발열(fever without localizing signs)로 분류하였다.³⁾

퇴원 2주 이내 재입원한 환자는 선행질환의 악화, 치료 실패 여부, 치료에 따른 합병증이 있는지 분석하였다.

3. 통계

통계분석은 SPSS version 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였고 범주형 변수 비교는 Pearson's χ^2 test를 사용하였고, 연속형 변수의 평균 비교는 Student's *t*-test를 사용하였으며 *P*-value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 해석하였다.

결과

1. 연구대상자 특징

연구대상자는 총 366명으로 남자는 205명(56.0%), 여자는 158명(43.2%)이고 남녀비는 1.3:1이었으며, 입원 시 경험적 항생제를 사용한 환자는 129명(35.2%), 사용하지 않은 환자는 237명(64.8%)으로 경험적 항생제를 사용하지 않은 환자가 많았다.

뇌척수액검사는 보호자가 검사를 동의하지 않은 68명을 제외한 298명(81.4%)에서 시행되었고 respiratory virus multiplex RT-PCR은 316명(86.3%)에서 시행되었다.

2. 경험적 항생제를 사용한 군과 사용하지 않은 군의 임상양상 비교

경험적 항생제를 사용한 군과 사용하지 않은 군의 평균 나이는 각각 61.44 ± 15.4 일, 60.59 ± 17.9 일로 두 군간 유의한 차이가 없고 성별 역시 차이가 없었다. 입원 전 발열기간은 각각 2.5 ± 1.5 일, 1.9 ± 1.2 일로 경험적 항생제를 사용한 군이 길었으며 ($P \leq 0.001$), 입원기간 역시 각각 6.1 ± 2.5 일, 4.7 ± 1.7 일로 경험적 항생제를 사용한 군이 길었다 ($P \leq 0.001$).

경험적 항생제를 사용한 군에서 사용하지 않은 군에 비해 호흡기 증상 있는 환자(79명, 61.2%)와 아파 보이는 환자(46명, 35.7%)가 많았으며 통계적으로 유의하였다 ($P \leq 0.001$ and < 0.001 , respectively). 소화기 증상을 보이는 환자는 두 군간 의미 있는 차이가 없었다 (Table 1).

3. 경험적 항생제를 사용한 군과 사용하지 않은 군의 검사소견 비교

두 군의 검사소견을 비교하였고, 백혈구수, 분획 백혈구비율, 혈색소, 혈소판수는 유의한 차이가 없었으며, C-반응 단백질은 경험적 항생제를 사용한 군에서 2.6 ± 3.1 mg/dL, 항생제를 사용하지 않은 군에서 0.8 ± 0.9 mg/dL로 경험적 항생제를 사용한 군에서 유의하게 높았다 ($P \leq 0.001$).

뇌척수액검사를 시행한 298명 중 84명에서 enterovirus PCR 검사가 양성이었으며 그 중 경험적 항생제를 사용한 환자수는 2명, 항생제를 사용하지 않은 환자수는 82명으로 대부분 항생제를 사용하지 않았고 통계적으로 유의하였다 ($P \leq 0.001$).

Respiratory virus multiplex RT-PCR 검사를 시행한 316명 중 218명에서 바이러스가 검출되었고, 경험적 항생제를 사용한 군 78명(60.5%), 항생제를 사용하지 않은 군 140명(59.1%)으로 유의한 차이가 없었다 ($P = 0.084$; Table 2).

Table 1. Comparison of characteristics and clinical manifestation of febrile infants by classification group

| Characteristics | Empirical antibiotic use (n=129) | No empirical antibiotic use (n=237) | P-value |
|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-----------|
| Age (day) | 61.44 ± 15.8 | 60.59 ± 17.9 | 0.029 |
| Male:female ratio (Male %) | 80:49 (62.0) | 125:112 (52.7) | 0.088 |
| Clinical symptoms | | | |
| Days of fever (day) | 2.5 ± 1.5 | 1.9 ± 1.2 | < 0.001 |
| Respiratory symptoms | 79 (61.2) | 86 (36.3) | < 0.001 |
| GI symptoms | 9 (7.0) | 16 (6.8) | 0.935 |
| Ill being appearance | 46 (35.7) | 17 (5.9) | < 0.001 |
| Duration of hospitalization (day) | 6.1 ± 2.5 | 4.1 ± 1.7 | < 0.001 |

Data are presented as median \pm standard deviation or number (%).

Abbreviations: GI, gastrointestinal.

Table 2. Comparison of initial laboratory values of febrile infants by classification group

| Values | Empirical antibiotic use (n=129) | No empirical antibiotic use (n=237) | P-value |
|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------|
| WBC count (/μL) | 10,657.3±4,792.0 | 9,753.5±3,862.2 | 0.080 |
| Segmented neutrophil (%) | 38.6±19.3 | 34.9±15.5 | 0.055 |
| Lymphocyte (%) | 46.2±16.7 | 48.4±15.5 | 0.242 |
| Hemoglobin (g/dL) | 18.4±94.2 | 10.4±1.0 | 0.328 |
| Platelet counts (10 ³ /μL) | 380.6±117.1 | 388.5±112.3 | 0.557 |
| C-reactive protein (mg/dL) | 2.6±3.1 | 0.8±0.9 | <0.001 |
| Enterovirus PCR (CSF) detected | 2 (1.6) | 82 (34.6) | <0.001 |
| Multiplex RT-PCR detected | 78 (60.5) | 140 (59.1) | 0.084 |
| Respiratory syncytial virus | 26 (52.9) | 25 (24.4) | |
| Rhinovirus | 15 (22.1) | 47 (43.3) | |
| Parainfluenza virus | 6 (8.8) | 18 (17.8) | |
| Human metapneumovirus | 13 (19.1) | 5 (5.6) | |
| Adenovirus | 3 (4.4) | 4 (4.4) | |
| Influenza virus type A | 4 (5.9) | 8 (8.9) | |
| Influenza virus type B | 0 (0) | 3 (3.3) | |
| Coronavirus | 0 (0) | 6 (6.7) | |
| Human bocavirus | 1 (1.5) | 7 (7.8) | |
| Coinfection | 10 (14.7) | 17 (18.9) | |

Data are presented as median±standard deviation or number (%).

Abbreviations: WBC, white blood cell; PCR, polymerase chain reaction; CSF, cerebrospinal fluid; RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction.

4. 경험적 항생제를 사용한 군과 사용하지 않은 군의 최종 진단명과 재입원을 비교

혈액배양검사에서 *Streptococcus agalactiae*가 2명의 환자에서 동정되어 균혈증으로 최종 진단되었고 2명 모두 경험적 항생제를 사용하였고 두 명 모두 진찰시 아파보이고, C-반응 단백 상승이 있어 균 동정 되기 전에 경험적 항생제를 시작하였다.

5명의 환자에서 *Staphylococcus epidermidis*가 동정되었으나 C-반응 단백 상승도 없고 아파보이지 않아 경험적 항생제를 사용하지 않은 군이었고 혈액배양검사를 다시 시행하였고 두번째 혈액배양검사서 균이 동정되지 않아 오염균으로 간주하였다.

처음 소변검사서 백혈구 >10개/HPF인 경우는 연구대상에서 제외하였고 입원 당시 소변검사는 이상이 없었으나, 소변 배양검사서 균이 동정되어 요로감염으로 진단된 환자가 19명 있었다. 19명 모두 단일세균이 100,000 CFU/mL 이상 배양 되었고, *Escherichia coli*가 12명, *Enterococcus faecalis*와 *Klebsiella pneumoniae*가 각각 3명, *Klebsiella oxytoca*가 1명에서 배양되었다. 경험적 항생제를 사용한 군에서 요로감염이 15명(11.6%)으로 사용하지 않은 군의 4명(1.8%) 보다 유의하게 많았다($P \leq 0.001$).

뇌척수액으로 시행한 enterovirus PCR 검사서 양성으로 검출된 84명의 환자 중 2명은 소변 배양검사서 균이 동정되어 요로감염으로 최종 진단하였고 뇌척수액 배양검사서 세균이 동정되어 세균 수막염으로 진단된 환자는 없었다.

상기도 감염은 경험적 항생제를 사용한 군 30명(23.3%), 항생제를 사용하지 않은 군 77명(32.5%), 하기도 감염은 경험적 항생제를 사용한 군 14명(10.9%), 항생제를 사용하지 않은 군 18명(7.6%)로 상기도 감염과 하기도 감염 모두 두 군 사이 유의한 차이는 없었다.

Table 3. Comparison of final diagnosis and readmissions of febrile infants by classification group

| Characteristics | Empirical antibiotic use (n=129) | No empirical antibiotic use (n=237) | P-value |
|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------|
| Bacteremia | 2 (1.6) | 0 (0) | 0.055 |
| Urinary tract infection | 15 (11.6) | 4 (1.7) | <0.001 |
| Bacterial meningitis | 0 | 0 | |
| Enterovirus meningitis | 2 (1.6) | 80 (33.7) | <0.001 |
| URI* | 30 (23.3) | 77 (32.5) | 0.064 |
| LRI† | 14 (10.9) | 18 (7.6) | 0.292 |
| Acute otitis media | 18 (14) | 3 (1.3) | <0.001 |
| Fever without localizing sign | 38 (29.5) | 57 (24.1) | 0.260 |
| Change the use of antibiotics‡ | 78 (60.5) | 2 (0.8) | |
| Readmissions <2 wk | 6 (4.7) | 2 (0.8) | 0.017 |

Data are presented as number (%).

*Upper respiratory infection included common cold, nasopharyngitis, tonsillitis, pharyngotonsillitis; †Lower respiratory infection included pneumonia, acute bronchiolitis;

‡The 78 patients stopped the antibiotics after confirmation of culture results and 2 patients discontinued the antibiotics after breathing sound improvement in group of empirical antibiotic use. The 2 patients started antibiotics because urine cultures showed bacterial growth in group of no empirical antibiotic use.

Abbreviations: URI, upper respiratory infection; LRI, lower respiratory infection.

급성 중이염은 경험적 항생제를 사용한 군 18명(14%), 항생제를 사용하지 않은 군 3명(1.3%)으로 경험적 항생제를 사용한 군에서 많았다($P \leq 0.001$).

국소 증상 없는 발열은 경험적 항생제를 사용한 군 38명(29.5%), 항생제를 사용하지 않은 군 57명(24.1%)으로 유의한 차이가 없었다($P=0.260$) (Table 3).

경험적 항생제를 사용한 군 129명에서 78명(60.5%)은 입원 중에 항생제를 중단한 것으로 조사되었다. 항생제 중단 시기와 이유를 분석하였을 때, 76명은 혈액배양, 소변배양, 뇌척수액배양 결과를 확인 후 중단하였고 2명은 청진소견 호전 후 중단하였다. 항생제를 중단한 78명의 환자에서 배양 검사가 모두 음성인 것이 확인되는 평균 보고 시간은 31.5 ± 17.5 시간이었고, respiratory virus multiplex RT-PCR의 평균 보고 시간은 54.5 ± 10.5 시간이었으며, 항생제 평균 사용일은 3.5 ± 1.2 일이었다. 배양검사 결과 확인 후 항생제를 중단한 76명의 환자 중에서 61명은 respiratory virus multiplex RT-PCR 결과 보고가 배양검사 보고보다 빨리 되었고, 17명은 배양검사 음성 확인 후 respiratory virus PCR 결과가 보고되었다.

2주 이내 재입원한 환자는 경험적 항생제를 사용한 군 6명(4.7%), 경험적 항생제를 사용하지 않은 군 2명(0.8%)으로 항생제를 사용한 군에서 유의하게 많았고($P \leq 0.017$), 3명은 호흡기 증상 악화로 3명은 항생제 사용 후 설사로 재입원하였다. 경험적 항생제를 사용하지 않은 군에서 재입원한 환자는 2명 이었고, 1명은 호흡기 증상 악화로 입원하였고, 1명은 enterovirus 수막염 진단 후 소변배양에서 *E. coli* 100,000 CFU/mL 동정 되었는데 입원 후 발열이 없어 무증상 세균뇨로 항생제 사용하지 않고 퇴원 후 다시 발열 있어 재입원하여 요로감염으로 항생제 치료를 받았다. 경험적 항생제를 사용하지 않은 환자군은 항생제를 처음부터 사용한 군과 비교하여 질병의 재발 또는 악화로 다시 입원하는 비율이 낮았다.

고찰

본 연구는 발열을 주소로 입원한 생후 30일 이상 90일 미만의 영아를 대상으로 항생제 투여 결정에 영향을 주는 요인을 알아보고자, 항생제를 사용해야 할 이유가 명확한 증상 또는

징후가 있거나 소변 검사와 뇌척수액검사에서 세균 감염의 가능성이 있는 영아를 제외하
후, 경험적 항생제를 사용한 군과 사용하지 않은 군으로 나누어 비교분석 하였다. 경험적
항생제를 사용한 군이 호흡기 증상이 있는 환자와 아파 보이는 환자의 비율이 높았으며,
발열기간과 입원기간이 길었다.

경험적 항생제를 사용한 환자군에서 최종 진단에서 요로감염, 균혈증 등 심각한 세균
감염으로 확인된 환자수가 많았는데, 이 환자들의 평균 백혈구수는 $12,292.5 \pm 5,171.3/\mu\text{L}$
으로 백혈구 상승이 있었고 평균 C-반응 단백이 $4.78 \pm 8.41 \text{ mg/dL}$ 으로 상승되어 있었다.
경험적 항생제를 사용하지 않은 환자에서 균혈증, 세균 수막염 환자는 없었고 요로감염이
4명 진단되었다. 그 중 1명은 입원 중 항생제 치료를 시작하였고 3명은 입원 후 발열이 없어
무증상 세균뇨 가능성을 고려하여 항생제 사용하지 않고 퇴원하였으며 그 중 1명만 다시
발열이 있어 재입원하여 항생제 치료를 하였고 4명 중 위중한 합병증이 생긴 환자는 없었다.

경험적 항생제를 사용하지 않은 군에서 재입원한 환자가 유의하게 더 적었으며 균혈증,
세균 수막염 등 위중한 세균 감염 환자도 없었다. 예방적 항생제를 사용하고 퇴원 후
재입원한 6명의 환자 중 3명은 기존 질환의 악화로 입원하였지만 3명은 항생제 사용으로
인한 합병증으로 입원하였다. 1-3개월 발열있는 영아의 많은 수는 바이러스 질환이고 세균
감염은 8-10% 정도로 적으며 대부분의 경우에 뇌척수액검사 등과 같은 침습적 검사와
항생제 투여가 필요하지 않다는 보고가 있는데¹⁾ 본 연구에서는 경험적 항생제가 129명
(35.2%)으로 높은 비율의 환자에서 사용되었고 이들 중 78명(60.5%)의 환자는 항생제 사용이
필요없다고 판단되어 입원 중 항생제를 중단하였다. 예방적 항생제를 사용하지 않은 환자
중 치료 실패로 인한 재입원하는 경우도 유의하게 적었고, 치료 실패로 인한 합병증이 보고
되지 않은 점들은 종합하여, 1-3개월 발열이 있는 영아에서 아파 보이지 않고 진찰소견과
검사소견에 특이소견이 없을 때 항생제 사용을 하지 않고 배양검사를 기다릴 수 있다.

본 연구에서 뇌척수액검사는 298명(81.4%)으로 많은 수의 환자에서 시행되었고 세균
수막염으로 진단된 환자는 없었다. 다른 연구에서 아파 보이지 않는 영아의 바이러스
질환에서 세균 수막염의 빈도는 매우 드물다 보고되고^{14,15)} Mintegi 등의 연구에서¹⁶⁾ 척수
천자와 항생제 처방 없이 응급실에서 진료 후 외래에서 추적 관찰한 환자들을 분석하였고
0.1%가 세균 감염이고 세균 수막염 환자는 없었다. 어린 영아에게 침습적인 검사를 시행하고
경험적 항생제 투여를 권고하던 진단 및 치료적 접근 방법은 약 25년 전에 권고된 것으로²⁾
고전적인 criteria의 변화가 필요하며 침습적인 검사를 줄일 필요가 있다.¹⁾

입원시 검사에서 농도가 없는 환자만 연구대상에 포함하였는데 배양검사 결과 요로감염으로
진단된 환자가 19명이었다. 이는 농도가 없다고 요로 감염을 완전히 배제할 수 없다는 다른
연구 결과와 일치한다.¹⁷⁾ 그람 음성 간균 등의 감염을 예방할 수 있는 백신은 아직 개발되지
않았고 영아의 세균 감염에서 많은 비중을 요로감염이 차지하며 소아의 바이러스 질환 환자
중 2%에서 요로 감염이 동반되었다는 보고도 있으므로¹⁸⁾ 발열있는 영아에서 소변검사와
소변배양검사는 필요하다.

본 연구의 검사소견에서 C-반응 단백 상승이 있을 때 항생제 사용이 많았고 뇌척수액검사에서
enterovirus PCR이 검출된 84명 중 요로감염이 동반된 2명을 제외한 82명은 경험적 항생제를

사용하지 않았다. 국내 연구에서 수막염에서 enterovirus PCR을 검출한 결과 항생제 사용과 입원기간이 감소했다는 보고가 있는데¹⁹⁾ enterovirus PCR은 수시간 내 보고되는 장점이 있고 그로 인해 항생제 사용을 줄이는데 도움이 된다.

그에 반해 respiratory virus multiplex RT-PCR를 통해 바이러스가 검출된 것은 경험적 항생제를 사용한 군과 사용하지 않은 두 군간 유의한 차이가 없었고 호흡기 바이러스 종류에 따라서도 두 군간 차이가 없었다. Respiratory Multiplex RT-PCR은 의료기관 별로 차이는 있으나 통상적으로 결과 보고되는데 1-3일 걸리고, 본 연구에서 결과가 보고되는 평균 시간은 52.5 ± 12.5 시간이었다. Brittain-Long 등²⁰⁾은 multiplex RT-PCR 결과를 하루 이내로 빨리 보고 받는 군과 8-12일로 지연 보고받는 군으로 나누어 두 군간의 항생제 처방 비율을 비교하는 무작위 대조군 연구를 하였는데, RT-PCR 결과를 하루 이내에 빨리 보고 받는 군에서 첫 방문시 항생제 시작하는 비율이 적었다. Burstein 등²¹⁾은 캐나다의 16개 의료기관 소아과 의사에게 시나리오를 짜서 설문조사를 하였는데 3주와 5주의 어린 영아가 무병소 발열로 방문하였을 때 바이러스 검사 결과가 보고되는 경우와 바이러스 검사를 시행하지 않았을 경우로 나눠 입원치료 여부, 경험적 항생제의 사용 여부, 입원 기간 등의 답변을 분석하였다. 바이러스 검사를 시행하였고 바이러스가 검출된 경우 항생제 처방을 적게 하겠다는 답변 비율이 높았다. 그리고 바이러스 검사 결과 보고 시간에 따른 검사 시행 여부를 물었을 때 6시간 이내 보고된다면 59%에서 검사를 시행할 것이라 하였고 24시간 이상 소요된다면 32%에서 시행할 것이라 하여 검사 보고 시간이 짧을수록 검사 시행률이 높을 것임을 시사하였다.

위의 연구들을 종합하고 인플루엔자 신속 항원 검사가 응급실을 방문한 소아의 항생제 사용과 입원율을 감소 시켰다는 국외연구와^{22,23)} enterovirus PCR이 경험적 항생제 사용 결정에 영향을 주는 점을 볼 때 respiratory virus multiplex RT-PCR 결과를 더 신속하게 보고 받는다면 항생제 사용을 줄이는데 도움이 될 것으로 판단된다.

본 연구의 제한점으로는 외래나 응급실 방문 후 진찰소견과 검사 소견이 양호하여 항생제를 사용하지 않고 외래 추적 관찰한 영아를 포함하지 않아 항생제 사용률이 실제보다 높게 평가 되었을 가능성이 있다. 또한 단일기관 조사로 대상 환자수가 많지 않고 후향적 연구로, 경험적 항생제를 시작하거나 중단하는데 정해진 규정이 없고 진찰한 의사 주관에 따라 이뤄졌다는 한계점이 있다. 외래를 재방문하지 않은 환자와 퇴원 후 합병증으로 타 병원에 방문한 환자는 포함시키지 않아 재입원을 분석에도 제한점이 있다. 그러나 이번 연구는 30일 이상 90일 미만의 발열이 있는 어린 영아를 대상으로 의사의 경험적 항생제의 사용 결정에 영향을 끼치는 요인을 분석하였다는 것에 의의가 있다. 앞으로 전향적 연구가 필요하며, 항생제 사용에 영향을 주는 요소에 대해 인과 관계를 분명하게 밝힐 수 있을 것이다. Respiratory virus multiplex RT-PCR결과 보고가 더 신속하게 보고되는 전향적 연구를 한다면 바이러스 질환이 의심되는 아파 보이지 않는 영아에서 항생제 사용을 줄이는데 도움이 될 것이다.

REFERENCES

- DePorre AG, Aronson PL, McCulloh RJ. Facing the ongoing challenge of the febrile young infant. Crit Care 2017;21:68.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

2. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH Jr, Powell KR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Ann Emerg Med* 1993;22:1198-210.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. Nield LS, Kamat D. Fever without focus. In: Kilegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelsons textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016:1280-7.
4. Filho EM, de Carvalho WB. Current management of occult bacteremia in infants. *J Pediatr (Rio J)* 2015;91:S61-6.
[CROSSREF](#)
5. Park JS. Acute viral lower respiratory tract infections in children. *Korean J Pediatr* 2009;52:269-76.
[CROSSREF](#)
6. Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, Eun BW, Kim NH, Lee JA, et al. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000–2005. *Clin Infect Dis* 2006;43:585-92.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Shah SS, Volk J, Mohamad Z, Hodinka RL, Zorc JJ. Herpes simplex virus testing and hospital length of stay in neonates and young infants. *J Pediatr* 2010;156:738-43.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. Templeton KE. Why diagnose respiratory viral infection? *J Clin Virol* 2007;40 Suppl 1:S2-4.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
9. Rahkonen M, Luttinen S, Koskela M, Hautala T. True bacteremias caused by coagulase negative *Staphylococcus* are difficult to distinguish from blood culture contaminants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:2639-44.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Elder JS. Urinary tract infections. In: Kilegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelsons textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016:2556-60.
11. Cherry JD, Nieves DJ. The common cold. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, editors. *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2009:138-49.
12. Cherry JD. Pharyngitis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, editors. *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2009:160-9.
13. Denny FW, Clyde WA Jr. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr* 1986;108:635-46.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. 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.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Melendez E, Harper MB. Utility of sepsis evaluation in infants 90 days of age or younger with fever and clinical bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:1053-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Mintegi S, Gomez B, Martinez-Virumbrales L, Morientes O, Benito J. Outpatient management of selected young febrile infants without antibiotics. *Arch Dis Child* 2017;102:244-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Kim SH, Lyu SY, Kim HY, Park SE, Kim SY. Can absence of pyuria exclude urinary tract infection in febrile infants? About 2011 AAP guidelines on UTI. *Pediatr Int* 2016;58:472-5.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Greenhow TL, Hung YY, Herz AM, Losada E, Pantell RH. The changing epidemiology of serious bacterial infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:595-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Jin D, Heo TH, Byeon JH, Kim GH, Kim MK, Eun SH, et al. Analysis of clinical information and reverse transcriptase-polymerase chain reaction for early diagnosis of enteroviral meningitis. *Korean J Pediatr* 2015;58:446-50.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. Brittain-Long R, Westin J, Olofsson S, Lindh M, Andersson LM. Access to a polymerase chain reaction assay method targeting 13 respiratory viruses can reduce antibiotics: a randomised, controlled trial. *BMC Med* 2011;9:44.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. Burstein B, Dubrovsky AS, Greene AW, Quach C. National survey on the impact of viral testing for the ED and inpatient management of febrile young infants. *Hosp Pediatr* 2016;6:226-33.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

22. Noyola DE, Demmler GJ. Effect of rapid diagnosis on management of influenza A infections. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:303-7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
23. Poehling KA, Zhu Y, Tang YW, Edwards K. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:713-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

요약

목적: 본 연구는 30일 이상 90일 미만의 발열이 있는 영아에서 경험적 항생제 사용에 미치는 요소를 조사하였다.

방법: 2010년 1월부터 2016년 12월까지 부산대학교 어린이병원에 발열이 있는 이전에 건강했던 영아를 대상으로 임상양상, 검사소견, 항생제 사용에 대해 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 호흡기 바이러스는 다중 역전사 중합 연쇄반응검사로 검출하여 1-3일 후 보고되었고, enterovirus는 중합 연쇄반응검사로 검출하여 수시간 만에 보고되었다.

결과: 366명의 대상자 중 129명은 경험적 항생제를 사용하였고 237명은 경험적 항생제를 사용하지 않았다. 입원 전 발열기간이 긴 경우와 호흡기 증상이 있을 때, 아파보일 때, CRP 상승 시 경험적 항생제 사용이 많았다. 경험적 항생제를 사용하지 않은 환자의 재입원율이 낮았다. Enterovirus polymerase chain reaction (PCR)이 검출된 대부분의 환자는 경험적 항생제를 사용하지 않았다. Respiratory virus multiplex reverse transcriptase (RT)-PCR 결과는 경험적 항생제 사용에 차이를 보이지 않았다.

결론: 본 연구에서 respiratory virus multiplex RT-PCR은 항생제 처방에 영향을 주지 않았고 enterovirus PCR은 항생제 처방에 영향을 주었다. Respiratory virus multiplex RT-PCR 결과가 신속하게 보고된다면 항생제 사용에 영향을 줄 것이다.