

발열환자의 진료

서 론



金 俊 明

延世醫大
세브란스病院 內科

발열의 원인에는 감염성 질환뿐만 아니라 수많은 비감염성 질환들이 포함된다. 따라서 감염학을 전문으로 하는 의사들은 비감염성 질환들에 대해서도 어느 정도의 지식을 갖고 있어야 이들의 감별에 도움이 될 수 있다. 그 외에 사용하던 약제에 의해서도 과민반응으로 인한 약열이 발생할 수 있으며 몇가지 원인이 복합적으로 작용해서 발열을 일으키는 경우도 있으므로 발열의 원인을 감별해내는 일이 쉬운 일만은 아니다. 그러나 대부분의 발열의 원인은 희귀한 질환보다는 흔히 볼 수 있는 질환들이 비전형적인 증상으로 나타나는 경우가 많으므로 흔한 질환들에 대한 검사가 먼저 선행되어야 한다(1). 특히 불명열 환자의 경우에는 그 원인을 알아내기 위해 많은 검사 방법들이 동원되는데 이들 검사 결과를 어떻게 해석하느냐에 따라 원인 질환의 진단이 빨라질 수도, 늦어질 수도 있으며 잘못된 진단으로 말미암아 환자에게 치명적인 결과를 초래할 수 있으므로 올바른 검사와 검사결과의 해석에 각별히 주의를 해야 한다. 따라서 여기서는 발열환자를 진료하는데 있어서 필요한 검사항목과 각 검사 결과의 의의 및 해석에 대하여 간단히 논하고자 한다.

진단적 접근



宋 英 求

延世醫大
세브란스病院 內科

발열환자, 특히 불명열환자의 진단적 접근을 위한 정형화된 형식은 없다. 그러나 기본적으로 자세한 병력청취, 신체 검진, 기본적인 검사와 방사선검사 등을 시행하여 환자의 진단에 대한 판단뿐만 아니라 다음에 시행해야 할 보다 정밀한 검사의 항목과 방법을 선택할 수 있는 지표로 삼아 이들 검사의 양성률

□ 핵심용어 : 발열, 불명열, 발열환자의 진료

을 증가시키는 것이 하나의 원칙이라 할 수 있다
(2). 이들 각각에 대하여 하나씩 알아보기로 하겠다.

1. 문 진

자세한 문진은 진단을 위한 정보를 얻는 가장 중요하고 유용한 방법 중의 하나이다. 환자의 임상증상은 물론, 환자에 관련된 역학적 요인도 자세히 조사해야 한다. 그 밖에 발열의 형태, 약물복용 여부, 술 섭취, 직업, 여행 경력, 동물접촉 여부, 수술 여부, 이전의 병력, 그리고 가족력 등도 알아야 한다. 필요에 따라서는 이와 같은 문진을 반복할 수도 있다. 표 1은 발열환자의 문진을 통해 추정할 수 있는 진단들이다(3). 문진을 통해 추정되는 진단에 대하여 특히 주의를 기울이며 다음 신체 검진을 진행한다.

표 1. 발열환자의 문진을 통한 진단적 단서

병 력	추정 진단 및 방향
Medication or Toxic Substances	Drug fever, Fume fever 약물 중단 7일후에도 지속되면 약열 가능성은 희박
Foreign travel	Malaria, Protozoal infection (Amebiasis)
Animal contact	Psittacosis, Leptospirosis, Brucellosis, Q-fever, Toxoplasmosis
IV Drug abuser	AIDS, Infective endocarditis
Previous primary cancer	Cancer recur, Metastatic cancer
Post-op.	Pulmonary thromboembolism
Intra-abdominal surgery, Trauma	Intra-abdominal abscess

2. 신체검진

신체검진시 가장 먼저 해야할 일은 직접 열을 측정하여 실제로 열이 있는지 여부를 확인하는 것이다. 한 조사에 의하면 장기간의 열을 주소로 내원한 환자의 35% 정도는 실제로 열이 없거나 인위적인 열이 있었던 것으로 나타났다(4). 실제로 열이 있는

지 확인이 된 후 문진에서 얻어진 정보를 토대로 의심되는 부위부터 신체검진을 할 수 있는데, 이와 같은 방법으로 진단시간을 단축할 수도 있다. 그러나 신체검진의 기본적인 원칙은 가능하면 머리부터 발끝까지 전신을 빼놓지 않고 검진하는 것이다. 특히 불명열 환자의 경우에는 처음 신체검진에서 단서를 찾지 못했더라도 일정한 간격을 두고 반복해서 신체검진을 하는 것이 필요하다. 대부분의 불명열 환자에서 신체검진이 어느정도의 양성률을 보이는지는 보고되어 있지 않지만 다음으로 시행해야 할 검사 방법의 선택을 위한 지표가 될 수 있어 매우 중요한 역할을 한다고 할 수 있다. 실제로 신체검진을 기준으로 선택한 다음 검사에서 이상 소견이 나타날 확률은 약 60% 정도로 양성률이 높은 것으로 되어 있고, 단순히 일정한 간격을 두고 반복 시행한 신체검진에서도 약 반수 정도에서는 이상소견을 발견할 수 있다고 한다(5). 또한 눈(포도막, 망막 등)이나 직장 및 외부 생식기 등 놓치기 쉬운 부분까지도 필수적으로 검진을 해야 한다. 림프선 비대는 매우 중요한 소견이며 특히 목 주위의 림프절 유무를 주의깊게 진찰해야 한다. 대부분의 경우에서 발열의 형태, 정도, 기간 등이 진단에 직접적인 도움을 주지는 못하지만 삼일열 혹은 사일열 말라리아나 림프종에서의 Pel-Ebstein fever같은 경우에는 그 특징적인 발열 형태로도 어느정도 진단을 추정할 수가 있다(6). 표 2는 신체 검진상 나타난 이상소견에 대한 가능한 진단들이다(3).

3. 우선 시행해야 할 screening test

대부분의 경우 발열환자에서 우선적으로 시행하는 screening test로는 정확한 진단을 할 수는 없지만 많은 정보를 얻을 수 있으며 확진이 가능한 경우도 있다. 표 3은 발열환자에서의 기본적인 screening test 항목들이다(5).

백혈구는 질환에 따라서 수뿐만 아니라 분획에도 차이가 있으므로 이를 토대로 진단의 방향을 잡을 수 있다. 혈소판의 감소는 DIC를 반영하며 특히 패

표 2. 발열환자의 신체 검진을 통한 진단적 단서

검진 소견	추정 진단
Skin Hyperpigmentation	Whipple's disease, Hypersensitivity vasculitis
Eye	
Band keratopathy	Adult Still's disease
Dry eyes	Rheumatoid arthritis, SLE, Sjogren's syndrome
Watery eyes	Polyarteritis nodosa
Conjunctivitis	Tuberculosis, Cat-scratch fever, SLE
Conjunctival suffusion	Leptospirosis, HFRS
Subconjunctival hemorrhage	SBE, Trichinosis
Uveitis	Adult Still's disease, Sarcoidosis, SLE, Tuberculosis
Lymphadenopathy	Lymphoma, Tuberculosis, EBV mononucleosis, Toxoplasmosis, CMV, HIV, Brucellosis, Kikuchi's disease, SLE
Sternal tenderness	Metastatic carcinoma, Pre-leukemia
Heart murmur	SBE, Atrial myxoma
Hepatomegaly	Hepatoma, Lymphoma, Metastatic carcinoma, Typhoid fever
Splenomegaly	Leukemia, Lymphoma, Tuberculosis, Brucellosis, SBE, CMV, EBV, RA, Sarcoidosis, Typhoid fever, Kikuchi's disease, Malaria, Alcoholic liver disease
Relative bradycardia	Typhoid fever, Malaria, Leptospirosis, Drug fever, Psittacosis, Central fever, Brucellosis, Legionnaire's disease, neoplasm, Factitious fever, Kikuchi's disease
Arthritis/Joint pain	RA, SLE, Gout, Pseudogout, Infectious arthritis
CVA tenderness	Pyelonephritis, Perinephric abscess, HFRS

표 3. 발열환자에서의 screening tests

Complete blood count, including differential and platelet count
Erythrocyte sedimentation rate(ESR)
Urinalysis, including microscopic examination
Routine blood chemistry, including LDH, CK
Chest radiography
Serologic test : specific antibody tests for suspected organisms(e.g. CMV, EBV)
Antinuclear antibodies
Rheumatoid factor
Microbiologic test : Blood(x3), Urine, Sputum, Body fluid direct smear and culture

혈증의 경우 경험적으로 볼 때 병의 진행에 따라 매우 예민하게 수치가 변하는 것을 볼 수 있으므로 주의깊게 추적 관찰해야 한다. ESR은 삼내막염과 같은 감염성 질환에서도 증가할 수 있으나 요독증이나 림프종, 측두 동맥염 등에서도 증가할 수 있으며 drug fever에서도 증가할 수 있으므로 감별진단에 주의를 요한다. 따라서 ESR은 어떤 질환의 진단보다는 특정 질환의 경과를 추적하는데 더 도움이 된다(4). 소변검사에서는 백혈구, 적혈구, 세균뇨 등을 확인함으로써 요로계 감염증을 추정할 수 있으며 전신 감염증 진단의 보조적인 방법으로도 유용하게 이용될 수 있다. 표 4는 검사실 결과에 따른 가능한 추정진단 들이다(3).

흉부 단순X선 검사는 호흡기계 질환(폐렴, 폐농양, 늑막삼출 등)을 확인하는데 가장 기본적인 검사 중의 하나이며 증상이 오래된 경우에는 이전에 촬영한 사진과 비교해서 변화하는 양상을 파악하는 것이 중요하다. 또 처음 사진에서 이상소견이 관찰되지 않는 경우에도 발열의 원인이 확실하지 않은 경우에는 일정한 간격을 두고 추적 촬영하는 것이 필요하다. 예를 들어 속립 결핵의 경우 흉부 X선 검사에서 이상 소견이 나타날 때까지 약 4주 정도가 걸리므로 일정한 간격을 두고 반복해서 촬영해야 이상소견을

표 4. 검사결과에 따른 추정진단

검사실 결과	추정 진단
Monocytosis	Tuberculosis, PAN, Temporal arteritis, CMV, Sarcoidosis, SBE, Myeloproliferative disease, Brucellosis, SLE
Eosinophilia	Drug fever, Addison's disease, Lymphoma, Trichinosis, PAN, Parasite infestation, Hypersensitivity vasculitis, Hypernephroma
Leukopenia	Miliary tuberculosis, Brucellosis, SLE, Typhoid fever, Lymphoma, Kikuchi's disease, Pre-leukemia, Viral illness
Basophilia	Carcinoma, Lymphoma, Pre-leukemia, Myeloproliferative disease
Lymphocytosis	Tuberculosis, EBV mononucleosis, CMV, Toxoplasmosis, NHL
Lymphocytopenia	HIV, Tuberculosis, SLE, Sarcoidosis, Whipple's disease
Atypical lymphocytosis	EBV mononucleosis, CMV, Brucellosis, Toxoplasmosis, Drug fever
Thrombocytosis	Myeloproliferative diseases, Tuberculosis, Lymphomas, Sarcoidosis, Vasculitis, Temporal arteritis, Hypernephroma
Thrombocytopenia	Leukemia, Lymphoma, EBV, Drug fever, SLE, HIV, Malaria
Rheumatoid Factor	SBE, CAH, RA, Malaria, Hypersensitivity vasculitis
ESR (>100mm/hr)	Adult Still's disease, Temporal arteritis, SBE, Drug fever, Abscesses, Polymyositis, Carcinoma, Lymphoma, etc.
Alkaline Phosphatase	Hepatoma, Miliary tuberculosis, Lymphoma, EBV mononucleosis, CMV, Adult Still's disease, Temporal arteritis, Hypernephroma, PAN, Liver metastases, Granulomatous hepatitis, etc.
Increased Serum Transaminases	EBV mononucleosis, CMV, Q fever, Drug fever, Leptospirosis, Kikuchi's disease, Psittacosis, Toxoplasmosis, Brucellosis, etc.
Abnormal Renal Tests	SBE, Renal tuberculosis, PAN, Leptospirosis, Brucellosis, SLE, Lymphoma, HIV, HFRS, etc.

발견할 수 있게 된다.

혈청학적 검사로는 의심되는 특정 병원체에 대한 항체를 측정하는데 2~4주 간격을 두고 다시 추적 검사를 시행하여 역가의 변화를 확인하는 것이 더욱 도움이 된다. 류마티스성 질환이 의심될 경우에는 ANA나 Anti-DNA 등으로 선별검사를 시행할 수 있다.

발열환자에서 가장 중요한 필수적인 검사 중의 하나가 미생물학적 검사이다. 단순히 도말검사를 통해서도 확진이 되는 경우가 있는데, 예를 들어 객담 도말검사에서의 결핵균의 발견과 말초혈액 도말검사를 통한 말라리아의 진단이다. 특히 미생물의 배양 성적을 좌우하는 가장 중요한 것은 적절한 검체인데, 가능하면 감염이 있는 바로 그 부위에서 채취해야 하며, 가장 적절한 시기에 채취해야 하고, 충분한 양의 검체를 채취해야 진단율을 높힐 수 있다. 또한 적절한 채취기구, 용기 및 배지를 사용해야 하며 가능하면 항균제를 투여하기 전에 검체를 채취해야 한다. 혈액을 검체로 이용할 경우에는 채혈시기도 매우 중요한데, 심내막염같은 지속적인 균혈증이 아닌 경우에는 열이 나기 직전에 채혈하는 것이 가장 좋다. 대부분의 균혈증은 3회의 채혈로 진단되며 그 이상의 채혈은 특별한 경우를 제외하고는 필요하지 않다.

4. 비관혈적 검사(Non-invasive procedure)

비관혈적인 검사에는 CT, MRI, 초음파검사(심초음파, 복부 초음파), 핵의학적 검사(bone scan, gallium scan, indium scan, lung perfusion scan 등), 위장관 검사(UGI, Barium enema), 그리고 기타 IVP나 lymphangiography 등이 포함된다. 문진과 신체검진 및 기본적인 검사에서 단서가 잡히지 않으면 우선 이와 같은 비관혈적 방법에 의한 정밀 검사를 시행해야 하는데, 일반적으로 특별한 단서나 의심없이 맹목적으로 시행하는 검사에서의 양성률이나 진단적 공헌도가 매우 낮기 때문에 선택적으로 시행하는 것이 바람직하다(4). 복부 초음파검사는

주로 간담도계 이상과 비장 및 신장의 이상유무를 비교적 간단하고 쉽게 진단할 수 있는 검사로 기본적인 screening검사에 포함시키기도 한다. CT나 MRI를 통해 간과하기 쉬운 부위, 특히 복부-골반 부위를 자세히 관찰하는 것이 중요하다. 심초음파 검사는 감염성 심내막염이 의심되는 경우, 폐관류 스캔은 폐전색이 의심되는 경우 진단의 확장이나 배제에 도움이 된다. Gallium scan, Indium leukocyte scan 등은 국소 감염이나 종양의 발견과 병변 부위 결정에 도움이 되므로 시행이 필요한 경우에는 다른 검사들에 선행하여 실시하는 것이 좋을 것이다. 만일 여기서 어느 부위에 의심되는 양성소견이 나오면 CT나 MRI 등을 비롯한 장기별 검사를 통하여 확인할 수 있다. 그러나 이 검사들은 위양성이 많은 것이 결점이며, 비장농양의 경우에는 비장 자체의 음영이 진하게 나타나기 때문에 음성으로 잘못 판단하기 쉬우므로 주의해야 한다(5). 위장관 검사의 경우는 대개는 복통, 설사, 위장관 출혈 등의 증상이 있는 경우에 시행하는 것이 원칙이나 특이적 증상이 없는 경우에도 발열의 원인을 찾기 위해 시행할 수 있다(4).

5. 관혈적 검사(Invasive procedure)

위에서 시행한 과정이나 검사로 방향이나 의심되는 부위가 결정되면 그 부분에 대한 관혈적 검사를 시행하여 조직을 얻어 진단을 확정하도록 한다. 위장관 내시경, 대장 내시경, 기관지 내시경 등을 통하여 병변의 소견을 관찰하고 필요한 조직을 얻을 수 있으며, 골수, 림프절, 간, 피부, 근육, 소장 등이 조직검사의 대상이 된다. 골수검사는 비교적 쉽고 안전하게 시행할 수 있고, 골수자체의 병이나 전이성 암은 물론 속립성 결핵이나 장티푸스 등의 진단에도 도움이 된다. 림프절이 곁에서 축지되는 경우에는 일단 조직검사를 시행하는 것이 원칙인데, 가능하면 목이나 겨드랑이 부위에서 시행하도록 하고 서혜부는 피하는 것이 좋다. 간의 조직검사는 간기능검사상 이상소견이 있는 경우에 양성결과 진단적 기여도

가 크므로 이럴 때 시행하는 것이 원칙이다. 그러나 출혈성 소인이 있거나 심한 간기능 이상이 있는 경우에는 합병증이 발생할 위험이 크므로 가능하면 시행하지 않는 것이 좋겠다. 이들 생검 조직은 병리 소견을 관찰하는 것은 물론 반드시 결핵균을 위시한 세균, 진균에 대한 검사를 동시에 시행하여야 한다. 피부 및 근육생검은 혈관염이나 근염의 진단에 도움이 될 수 있으며, 측두동맥염이 의심되는 경우에는 반드시 양측 측두동맥을 모두 조직검사하여야 한다(4, 5). 시험적 개복술은 과거에 좋은 영상진단법이 없던 때에 종종 사용되었으나 최근에는 CT, MRI 및 초음파 등 매우 정교하고 편리한 영상기법이 보편화되어 시험적 개복술은 거의 시행되지 않는다. 그러나 위의 여러가지 방법들로도 해결하기 어려운 경우나 복강내 조직을 얻기위한 마지막 수단으로 시험적 개복술을 시행할 수도 있다. 개복술을 대신하여 복강경검사를 통하여 간이나 복막 등의 조직검사를 시행할 수도 있다(4).

6. 시험적 치료(Therapeutic trial)

만약 여러가지 진단적 방법을 모두 동원하였음에도 불구하고 발열의 원인이 밝혀지지 않는 경우에는 백지상태에서 처음부터 다시 위의 과정들을 반복할 수 있다. 그렇게 하더라도 5~15% 정도에서는 원인을 알 수가 없는데(4, 7), 이럴 경우 환자의 상태가 안정되어 있다면 추가적인 검사를 진행하는 것보다는 주의깊게 환자상태의 변화를 관찰만 하는 것이 더 좋다. 어떤 경우에는 아무런 치료 없이도 저절로 좋아지는 경우도 있으며, 환자상태가 악화되는 소견이 관찰되면 그때 다시 진단 작업을 되풀이 하는 것이 진단율을 높힐 수 있기 때문이다. 안정된 환자에서 시험적 치료를 시행하게 되면 환자가 열이 떨어지더라도 치료에 대한 반응으로 좋아졌는지, 저절로 좋아졌는지 확인하기 곤란하며 따라서 이미 시작한 시험적 치료제(예, 항결핵제 등)를 언제까지 사용해야 하는지도 막연하게 된다. 게다가 배양음성 심내막염의 시험적 치료를 위한 aminoglycoside제제

같은 경우에는 항결핵 효과도 있으므로 혼돈이 올 수가 있으며, 실제 심내막염이 있는 경우에도 시험적 치료에 대한 반응은 평균 10일 정도가 소요된다고 하며 길게는 3주 이상까지도 발열이 지속될 수도 있다고 한다. 결핵에 대한 시험적 치료도 마찬가지로 실제 결핵이 있는 경우에도 40% 정도는 2주 이상 계속 발열이 지속된다고 한다. 따라서 시험적 치료에 대한 반응은 예측하기가 곤란하고 눈에 띄게 반응을 보이는 경우가 드물기 때문에 임상적으로 안정된 환자인 경우에는 시험적 치료를 시행하는 것보다는 아무런 치료없이 상태의 변화를 주의깊게 관찰만 하는 것이 오히려 더 좋은 방법이 된다(4). 그러나 환자의 상태가 위독하고 급격히 악화되고 있는 상태라면 시험적 치료를 고려해야 한다. 시험적 치료의 대상이 되는 경우는 결핵(특히 폐외결핵), 배양음성 감염성 심내막염, 혈관염, 폐전색 등이 해당된다. 시험적으로 사용하는 항균제의 경우 가능하면 좁은 영역의 항균범위를 갖는 제제를 사용하는 것이 진단을 추정하는데 도움이 될 수 있는데, 예를 들어 시험적으로 사용하는 항결핵 치료인 경우에는 일반 항균작용이 있는 rifampin이나 streptomycin 등은 배제하고 INH, EMB, PZA 등을 우선 사용하고 만일 치료에 반응이 나타나면 그때 표준적 요법으로 들어가는 것이 좋다. 그러나 환자의 상태가 매우 위중하여 진단을 고려할만한 여유가 없는 경우에는 환자의 예후를 고려하여 광범위 영역의 항균제를 먼저 사용하는 것이 좋겠다. 악성 고형종양 환자의 경우에는 naproxen을 투여하면 발열반응이 소실되므로 naproxen의 투여로 다른 원인에 의한 발열과 어느 정도 감별할 수도 있다(8).

결 론

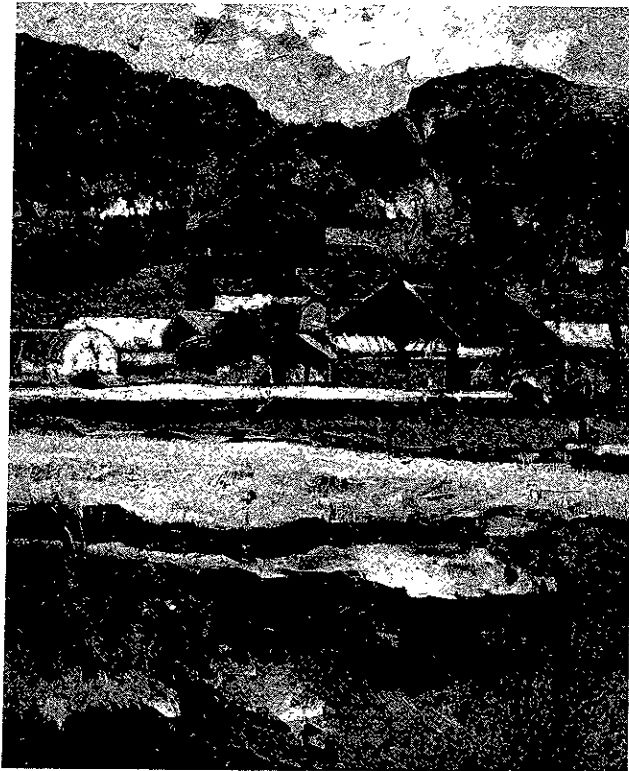
발열, 특히 불명열은 정의상 1주 이상의 충분한 검사를 통해서도 원인을 찾지 못하는 경우이므로 늘 우리가 도전해야 할 문제이다. 따라서 감염을 전문으로 하는 의사들은 마치 형사처럼 발열의 추정되는

원인들을 수사선상에 올려놓고 하나씩 수사해 나가면서 범인을 잡아내야 한다. 우리가 필요로 하는 모든 단서들은 환자가 갖고 있으므로 이 단서들을 어떻게 환자로부터 얻어내는가가 범인을 얼마나 빨리 찾아낼 수 있는가의 첩경이 된다. 따라서 우리가 시행하는 검사 및 결과 하나하나에 모든 촉각을 곤두세워 단 하나의 단서라도 놓치지 않도록 주의를 해야 한다. 그러기 위해서는 반복적인 문진 및 신체검진으로 환자의 상태변화를 신속하게 파악해야 하며 이미 확인하였던 검사 결과들도 혹시 간과한 부분들이 있는지 반복해서 검토하여야 할 것이다. 또 희귀한 질병보다는 흔히 볼 수 있는 질환들부터 하나씩 배제해 나가는 것이 원칙이며, 끝까지 원인을 찾지 못한 경우에는 환자상태에 따라 시험적인 치료보다는 주의깊게 상태의 변화를 경과 관찰만 하는 것이 환자에게 약에 대한 부담을 줄일 수 있으면서 발열의 원인을 찾는 데도 오히려 도움이 될 수 있다. 그러나 환자의 상태가 위중하여 발열의 원인을 찾을 여유가 없는 경우에는 우선 환자의 예후를 생각하여 시험적인 치료가 선행될 수도 있다. 발열환자에의 접근 방법이나 치료에 있어서 이와 같은 모든 과정들이 정해진 공식은 없으며 결국 환자를 진료하는 주치의의 판단하에 각 환자에 따라 가장 좋은 방법으로 진행되어야 할 것이다.

참고문헌

1. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ : Fever of unknown origin in the 1980s : An update of the diagnostic spectrum. Arch Intern Med 1992 ; 152 : 51-55
2. Kazanjian PH : Fever of unknown origin : Review of 86 patients treated in community hospitals. Clin Infect Dis 1992 ; 15 : 968-973
3. Cunha BA : Fever of unknown origin. Infect Dis Clin N Am 1996 ; 10 : 111-127
4. Hirschmann JV : Fever of unknown origin in adults. Clin Infect Dis 1997 ; 24 : 291-302

5. Arnow PM, Flaherty JP : Fever of unknown origin. Lancet 1997 ; 350 : 575-580
6. Cunha BA : The clinical significance of fever patterns. Infect Dis Clin N Am 1996 ; 10 : 33-44
7. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ : Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. Arch Intern Med 1996 ; 156 : 618-620
8. 송시영, 김준명, 김주향, 김웅, 홍천수 : 악성고형종양 환자에 있어서 neoplastic fever와 infectious fever의 감별을 위한 naproxen의 투여. 대한내과학회지 1989 ; 37 : 477-484



鄭慶淑 作(영등포구 여의도동 44-35 정경속산부인과의원)