

발 열

연세대학교 의과대학 소아과학교실

이택진·김동수

Fever

Taek Jin Lee, M.D. and Dong Soo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Severance Children's Hospital, Seoul, Korea

Fever has been recognized as a cardinal feature of disease since antiquity, but only recently has the pathophysiology of fever come to be understood. It became clear that the ultimate cause of fever is not a bacterial product (a so-called exogenous pyrogen) but a product of host inflammatory cells (i.e., an endogenous pyrogen). Many studies have demonstrated that mononuclear phagocytes are the principal source of endogenous pyrogen and that a variety of mononuclear cell products can mediate the febrile response. Cytokines are also important as mediators of the acute-phase response to infection and inflammation. (*Korean J Pediatr* 2007;50:121-126)

Key Words : Fever

서 론

일반적으로 정상적인 체온은 직장 온도를 기준으로 36.1-37.8℃이며, 발열이란 이보다 높은 체온 상태를 의미한다. 하지만 대개 소아가 성인보다 높은 체온을 가지고 있으며, 정상적인 소아의 직장 온도는 늦은 오후나 신체활동 직후 38.5℃까지도 상승한다. 따라서 체온이 37.8℃를 넘는다고 모두 병적인 상태를 의미하는 것은 아니다. 또한 발열은 단순한 생물학적 반응이기보다는 신체의 중요한 방어기전의 일부이므로 무조건 발열을 감소시키기보다는 환자의 임상적 상태에 따라 결정해야한다.

체온의 측정

체온계는 정상 상태와 병적 상태를 구별하고 질병의 경과를 살피는 데 매우 중요한 임상적 도구로 사용되어 왔다. 체온을 측정하는 과정 중에 숙주의 여러 가지 인자들에 의해 영향 받을 수 있지만 대부분 이러한 사실을 간과하게 된다. 보통 신체의 일 부분에서 측정한 온도를 체온으로 생각하게 되지만 신체 부위마다 온도가 모두 다르기 때문에 진정한 의미의 중심 체온을 대표

한다고 할 수 없다. 그럼에도 불구하고 오랜 기간 동안 중심 체온을 추정하기 위해 직장 온도(rectal temperature)를 이용해왔다. 실제로 직장 온도는 대개 다른 어떤 부위에서 측정된 온도보다 높게 유지된다. 하지만 직장 내에는 체온조절 시스템이 존재하지 않으며¹⁾, 쇼크 상태에서는 직장온도의 혈류량이 감소하면서 중심 체온의 상승 혹은 하강을 바로 반영하지 못하게 된다²⁾. 그러므로 직장 온도는 체온이 안정된 상태에서만 중심 체온과 일치하게 된다. 신생아의 경우는 쇼크가 없어도 직장 온도가 중심 체온과 잘 일치하지 않는다. 더구나 신생아나 어린 영아에서는 직장에 체온계 삽입하는 과정에서 천공이나 감염의 위험이 적게나마 존재하게 된다. 구강 내 혀 밑에는 외경동맥(external carotid artery)의 분지가 분포하기 때문에 구강 온도(oral temperature)가 중심 체온을 바로 반영한다고 할 수 있을 것이다. 하지만 어린 소아나 인공 삽관상태 등 협조가 어려운 경우 적용이 제한되는 단점이 있다. 수은 체온계를 이용하여 액와부 온도(axillary temperature)를 측정해보면 신생아에서는 직장 온도와 잘 일치하지만 연장아나 성인의 경우 구강 온도나 직장 온도와 잘 일치하지 않는다고 한다³⁾.

심장의 우심방은 신체의 각 부위로부터의 정맥혈이 모이는 곳이기 때문에 중심 체온을 측정하는데 가장 이상적인 부위로 여겨지지만 접근하기 어렵기 때문에 실제로 이 부위에서 체온을 측정하지는 않는다. 사람의 고막(tympanic membrane)에는 체온 조절 중추에 혈액을 공급하는 동맥의 분지가 관류하기 때문에 고막 온도는 중심 체온을 비교적 잘 반영한다고 할 수 있다⁴⁾. 또

접수 : 2006년 12월 13일, 승인 : 2007년 1월 18일
 책임저자 : 김동수, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
 Correspondence : Dong Soo Kim, M.D.
 Tel: 02)2228-2050, Fax: 02)393-9118
 E-mail : dskim6634@yumc.yonsei.ac.kr

한 적외선 고막 체온계는 신속한 측정이 가능하고 사용이 간편하여 여러 의료기관 뿐만 아니라 가정에서도 널리 사용되고 있다. 이러한 적외선 고막 체온계는 두 가지 형태가 있는데 하나는 고막과 외이도에서 방출되는 열을 측정하여 보정 없이 표시하는 방식이고⁵⁾, 다른 하나는 측정된 값을 보정하여 중심 체온의 근사치를 표시하는 방식이다. 전자의 경우 구강 온도보다 낮고 후자의 경우는 구강 온도보다 높게 측정되는 경향이 있다⁴⁾. 이러한 적외선 고막 체온계의 편리함에도 불구하고 체온계마다 측정값이 일정하지 않고 구강이나 직장 온도와 잘 일치하지 않는다는 보고들도 있다^{5,6)}. 하지만 지금까지의 심한 외상, 호중구감소증, 직장 부위 염증 등과 같이 직장 온도 측정이 어렵거나 금기시되는 경우 적외선 고막 체온 측정법이 가장 이상적인 방법이 될 것이다. 보통 직장 온도는 구강온도 보다 0.4℃ 높고 고막 체온(비보정 방식)보다는 0.8℃ 높다고 한다⁷⁾. 하지만 이러한 관계는 절대적인 것이 아니며 따라서 이를 임상적으로 적용할 때는 항상 주의해야 한다.

체온은 대부분의 생리기능과 같이 매일 주기적인 변화(circadian rhythm)를 보인다⁸⁾. 정상적으로 밤에 자고 낮에 깨어있는 경우 체온은 늦은 오후나 이른 저녁에 가장 높고 이른 아침에 가장 낮다. 따라서 임상적으로 측정된 체온을 해석하는데 있어 측정 부위 뿐만 아니라 측정 시간도 고려해야 한다. 이러한 생리적인 변화 이외에도 운동, 소화 및 기저 질환들(예를 들어 만성 신부전, 쇼크, 체온 측정부위의 국소적 염증 등)이 체온 조절 시스템이나 국소적인 체온에 영향을 줄 수 있다. 가령 취침 시와 지속적인 심한 운동 시 중심 체온은 3℃까지도 차이가 날 수 있다⁹⁾.

정상 체온 범위

건강한 18세 이상 40세 이하의 남녀 148명의 구강 온도를 측정한 결과(Fig. 1) 평균 온도는 36.4±0.4℃였으며 오전 6시 경에 가장 낮고 오후 4-6시 경에 가장 높았다¹⁰⁾. 정상 체온의 최고치(99백분위수)는 오전 6시 경에 37.2℃였고 오후 4-6시 경에 37.7℃였다. 이 결과에 따르면 오전 6시 경에는 37.2℃보다, 오후 4-6시 경에는 37.7℃보다 높을 경우 발열 상태로 간주할 수 있다. 소아의 정상 체온은 성인보다 약간 높은 것으로 알려져 있으며 1세경부터 점차 낮아지는데 여자는 13-14세, 남자는 17-18세부터 성인의 체온 범위를 갖는다¹¹⁾. 신생아는 처음 생후 몇 개월 동안은 뚜렷한 체온 변화의 주기를 보이지 않다가 2세경부터 확실해진다. Table 1은 정상 소아에서 만 3세를 기준으로 한 직장과 구강 온도의 상한치를 보여준다.

체온 조절 기전

인간은 주위 온도의 변화에도 체온이 항상 일정하게 유지되는 항온성(homeothermic)을 지닌다. 신체의 중심 체온은 정교한 체

온 조절 시스템에 의해 항상 일정하게 유지되는데, 이러한 체온 조절 시스템의 중추는 시상하부의 시각교차 앞 부위(preoptic region of the anterior hypothalamus, POAH)에 위치하고 있다¹²⁾(Fig. 2). 이 체온 조절 중추는 담당하는 역할에 따라 그 해부학적 위치가 구분되는데, 즉 중심 체온을 감지하는 부위(thermostat), 정상 체온의 기준치를 제공하는 부위(set-point), 체열의 생산(heat gain center)과 방출(heat loss center)을 조절하는 부위 등으로 나뉜다. 체온 조절 중추는 중심 체온을 감지하여 항상 일정한 범위 안에서 유지할 수 있도록 체열의 생산과 방출을 조절하는 기능을 담당한다.

근 수축과 대사과정에서 생산되는 열과 피부와 폐를 통해 유실되는 열 사이에서 균형을 맞춰 체온을 일정하게 유지한다. 체열의 생산은 주로 여러 주요 장기에서의 대사작용과 내부 장기의 활동(예를 들어 연동작용이나 심근 수축 등)에서 이루어진다. 신체 활동 시 골격근 수축작용의 부산물로 열이 발생하게 되는데 떨림(shivering)은 체열 생산을 증대시키는 일차적 수단이다. 신생아의 경우 특별히 사립체(mitochondria)와 지질 공포(lipid vacuoles)가 풍부한 갈색 지방조직(brown adipose tissue)에서 체열을 생산하기도 하는데 이 갈색 지방층의 대사율은 간이나 심장보다 높으며 떨림 없이도 기초대사율(basal metabolic rate)을 두 배까지 증가시킬 수도 있다¹³⁾.

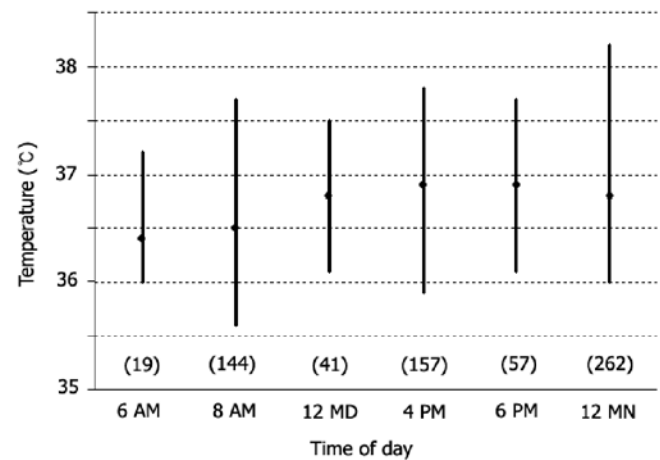


Fig. 1. Mean oral temperatures and temperature ranges in 148 healthy young volunteers according to time of day. The numbers in parentheses indicate the number of observations analyzed at each sample time. Adapted from data in references 10.

Table 1. Upper Limits of Normal Temperatures

| Method | Time | 3 years and under | Over 3 years |
|--------------------|-----------|-------------------|--------------|
| Rectal temperature | 2 minutes | 38℃ | 37.8℃ |
| Oral temperature | 2 minutes | 37.5℃ | 37.2℃ |

From American Society of Pediatrics. Fever. In: Shelov SP, Hannemann RE, editors. Caring for your baby and young child. Birth to age 5. 1st ed. New York, NY: Bantam Co 1994: 583-6

주요 내부 장기에서 생산된 체열은 순환계를 통해 전신으로 분배되는데 신경계로부터의 정보에 따라 순환계는 각 신체 부위의 온도와 외부로 방출되는 속도를 조절한다. 체열은 크게 복사(radiation), 증발(evaporation), 대류(convection), 전도(conduction) 등의 네 가지 기전으로 유실되는데, 일반적으로 유실되는 양의 60%는 복사에 의한다. 복사는 단위 면적 당의 온도의 차이에 따라 그 양이 결정되는데, 신생아는 체중에 비해 체표면적이 가장 넓어 체온이 급격히 떨어지기 쉽다. 가장 중요한 체열 유실 기전 중 또 다른 하나는 증발이며 유실되는 열의 약 4분의 1이 피부와 호흡기 점막을 통한 수분 증발을 통해 일어난다. 운동 시 발생한 체열은 대부분 복사(피부혈관의 확장)와 증발(발한)에 의해 유실된다.

발열의 기전

발열(fever)이란 주로 외부에서 침입하는 미생물이나 병원성 물질에 대한 숙주의 방어기전의 한 부분으로서 중심체온이 상승된 상태를 가리킨다¹⁴⁾. 이러한 열성반응(febrile response)에는 관여하는 물질을 발열원(pyrogens)이라고 하며, 이를 다시 외인성 발열원(exogenous pyrogens)과 내인성 발열원(endogenous pyrogens)으로 나눌 수 있다. 외인성 발열원에는 대부분 미생물 또는 그 미생물에서 파생된 독소 및 부산물 등이 속하며, 내인성 발열원에는 다형핵 백혈구(polymorphonuclear leukocytes) 및 기타 탐식구들에서 분비되는 여러 사이토카인들(cytokines)이 속한다. 과거에는 그 생화학적 성상에 관계없이 외인성 발열원이 체내로 들어와 대식세포(macrophages) 등을 자극하여 내인성 발열원을 분비토록 하면 발열이 일어나는 것으로 알려져 있었다. 하지만 현재 알려진 바로는 항원-항체 복합체(antigen-antibody com-

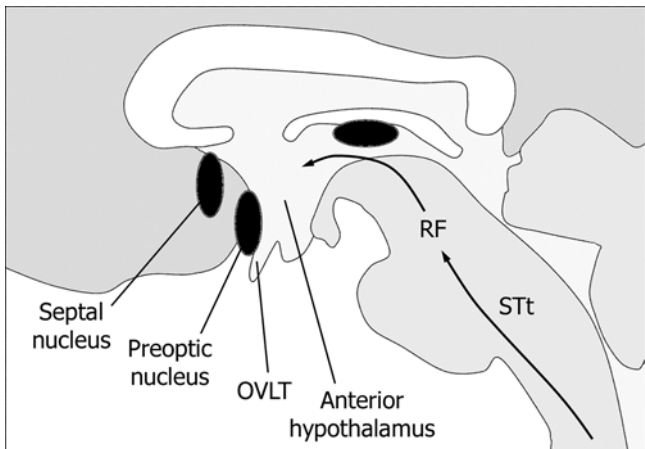


Fig. 2. Sagittal view of the brain and upper spinal cord showing the multisynaptic pathway of skin and spinal thermoreceptors through the spinothalamic tract (STr) and reticular formation (RF) to the anterior hypothalamus, preoptic region, and the septum. OVLt, organum vasculosum of the lamina terminalis. Adapted from Mackowiak PA. Concepts of fever. Arch Intern Med 1998;158:1870-81.

plexes) 등과 같은 체내의 물질들도 내인성 발열원을 유도할 수 있으며¹⁵⁾, 또한 세균성 지질다당질(lipopolysaccharide, LPS) 같은 외인성 발열원은 직접 체온 조절 중추에 작용할 수 있다고 한다¹⁶⁾. 발열성 사이토카인(pyrogenic cytokines)에는 interleukin (IL) 1, IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α), ciliary neurotropic factor(CNTF), interferon(IFN) 등이 속한다¹⁷⁻¹⁹⁾. 이들 발열성 사이토카인은 동물이나 인체에서 발열을 일으키는 것으로 알려져 있다. 단핵구, 중성구, 림프구 등에서 분비된 발열성 사이토카인은 prostaglandin E₂ (PGE₂) 분비를 촉진시킨다(Fig. 3). 이 PGE₂는 신경아교세포(glia cells)의 수용체에 작용하여 cyclic adenosine 5'-monophosphate(cyclic AMP)를 급속하게 분비토록 한다. 증가된 cyclic AMP는 직접적으로 혹은 다른 신경전달물질(neurotransmitters)를 이용하여 간접적으로 시상하부의 set-point를 올려 발열을 일으킨다. 이 시상하부의 내피(endothelium)에는 그람음성균의 내독소(endotoxins)나 그람양성균의 teichoic acids에 대한 Toll-like receptors가 존재하여 발열성 사이토카인 대신 PGE₂ 분비를 촉진하여 발열을 일으킬 수도 있다.

고체온증

발열과 달리 고체온증(hyperthermia)은 체온 조절 기능이 원활하지 못해 체온이 상승하는 경우를 말한다²⁰⁾. 발열과 고체온증을 구별하는 것은 체온 상승의 기전과 치료법이 서로 다르기 때문에 매우 중요하다. 발열 시에는 체온 조절 중추의 기능이 온전하기 때문에 중증 감염에서도 중심 체온이 41.1°C를 넘는 경우가 거의 없으며 그 이상 체온이 상승한 경우는 중추신경계 이상이나 고체온증을 암시한다. 외부의 높은 기온으로 일어나는 열사병은 운동성(exertional)과 비운동성(nonexertional)으로 나눌 수 있는데, 전자는 더운 날씨에 심한 운동을 한 젊은 성인에서 주로 나타나고, 후자는 전열기구 등을 장시간 사용한 어린 소아나 노

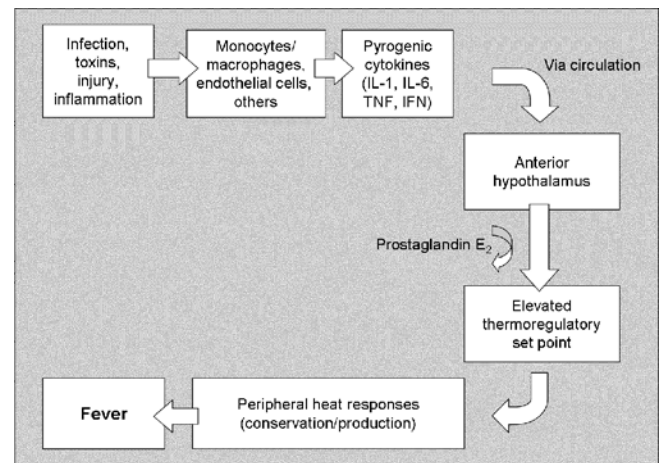


Fig. 3. Mechanisms of fever. Abbreviations: IFN, interferon; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor.

인에서 주로 나타난다. 갑상선기능항진증(hyperthyroidism)이나 악성 고체온증(malignant hyperthermia)에서는 체열의 생산이 비정상적으로 증가되어 고체온증이 나타난다. 악성 고체온증은 근육세포질세망(sarcoplasmic reticulum)의 선천적 이상을 가진 소아가 halothane이나 succinylcholine 등에 노출되었을 경우 근 대사증가, 근육경직, 횡문근융해(rhabdomyolysis) 등이 급속하게 진행되면서 체온이 상승하는 질환이다. 또한 lysergic acid diethylamide(LSD), phencyclidine(PCP) 등의 향정신성 약물의 투여와 관련하여 고체온증이 발생할 수 있다. 고체온증의 특징 중 하나는 체온 조절 중추 중 set-point는 정상이란 점이다. 따라서 이 set-point를 정상화시키는 acetaminophen이나 ibuprofen 같은 약물이 고체온증에서는 도움을 주지 못한다. 조직이나 신경계 손상이 거의 동반되지 않는 발열과는 달리 고체온증은 여러 장기에 손상을 일으킬 수 있으므로 대증적인 치료가 반드시 필요하다. 고체온증의 가장 효과적인 치료법은 즉시 환아를 얼음물에 담거나 얼음물로 마사지하는 동시에 고체온증의 원인을 찾아내 교정해주는 것이다. 열사병이나 악성 고체온증은 치사율이 매우 높은 질환이기 때문에 이에 대한 치료가 가능한 신속하게 이루어져야 한다.

발열의 신체에 미치는 영향

과연 발열을 대증적으로 반드시 치료해야하는지에 대해서는 논란의 여지가 있다. 발열이 단순한 생물학적 반응이기보다는 신체의 중요한 방어기전의 일부임을 증명하는 여러 연구 결과에도 불구하고 발열이 인체에 이로운지 해로운지에 대한 명확한 결론을 아직 내리지 못한 상태다. 발열 시의 높은 체온은 체내 침입한 미생물의 번식 및 생존을 방해한다. 일부 임균(gonococci)과 매독균(treponema)은 40°C 이상에서 생존하지 못한다²¹⁾. 실제로 항생제 사용 이전시기에 신경 매독이나 임균성 요도염에서 발열의 치료적 효과가 보고된 바 있으며, 발열이 일부 폐구균과 바이러스의 성장을 저해할 수 있다는 연구도 있다²²⁾. 많은 수의 병원성 세균들은 온도가 높아질수록 더 많은 철이 필요한데, 발열 시에는 혈청 철은 감소하고 혈청 페리틴(ferritin)이 증가한다. 따라서 일부 학자들은 체온의 증가와 동반된 혈청 철의 감소는 숙주의 방어기전 중 일부라는 의견을 내놓기도 하였다²³⁾. 감염증에서 해열제로 발열을 감소시키면 보다 못한 경과를 보이는 임상 연구들이 있다. 수두를 앓는 환아들 중 acetaminophen을 복용한 군에서 보다 늦게 호전되는 양상을 보였으며²⁴⁾, Graham 등²⁵⁾은 rhinovirus 감염 환자 중 aspirin이나 acetaminophen을 복용한 군에서 중화 항체 반응(neutralizing antibody response)이 억제되고 코 증상 및 징후가 더 오래 지속되었다고 보고하였다.

주요 발열성 사이토카인들이 감염에 대한 면역력을 증강시킨다는 보고들이 있다. IFN, TNF- α , IL-1 등의 사이토카인들이 *Plasmodium*, *Toxoplasma gondii*, *Leishmania major*, *Trypanosoma crizi*, *Cryptosporidium* 등에 대한 체내 방어력을 높여준

다고 한다. 또한 바이러스와 세균 감염에 대한 방어력이 증강된다는 보고들이 있는데, 동물실험에서 세균 감염에 의한 사망이 IL-1 치료에 의해 감소하였다고 한다. 하지만 IL-1 치료는 감염증이 치명적인 경과로 급속하게 진행되기 전에 시작했을 경우에만 효과가 있었다. 이와 같은 결과는 열성 반응의 감염에 대한 면역력 증강 효과는 정도 내지 중등도 감염증에 국한된다는 사실을 보여준다. 일단 쇼크가 발생하면 면역학적 반응보다 심폐기능과 조직의 대사요구량이 예후를 결정하게 된다. 실제로 쇼크에 빠진 환자에서 염증 매개체와 급성기 반응물질의 생성을 증가시켜 면역학적 반응을 증대시키는 것이 오히려 역효과를 나타내는 것을 종종 볼 수 있다. 아직 감염증에서 발열이 임상경과에 나쁜 영향을 미친다는 증거는 없지만, 발열성 사이토카인이 감염증에서 병태생리적으로 부담을 준다면 이러한 염증 매개체뿐만 아니라 열성 반응도 잠재적으로 해로울 수 있다는 것을 암시하고 있는 것이다.

정제된 LPS는 그람음성균에 의한 패혈증 환자에서 보이는 생리적 이상들을 유도할 수 있는데, 동물실험에서 LPS를 투여하면 TNF- α 와 IL-1이 혈류내로 유리되면서 패혈증의 징후들이 나타난다²⁶⁾. 더욱이 패혈증 환자에서 혈청 TNF- α , IL-1, IL-6 등이 증가되며 이들 사이토카인의 농도와 생존율은 반비례한다고 알려져 있다²⁷⁾. 생쥐를 이용한 패혈성 쇼크 모델에서 LPS를 투여하고 4시간 이내에 IFN를 투여하면 치사율이 증가하고 항 IFN 항체로 전처치를 하면 치사율이 유의하게 감소하였으며²⁸⁾, 이 밖에 여러 동물실험들에서 IL-1 길항제²⁹⁾와 항 TNF- α 단클론항체³⁰⁾ 등으로 전처치하여 그람음성균에 의한 패혈증이나 LPS를 투여했을 때 나타나는 임상징후들을 감소시킬 수 있었다. 이상 언급한 동물실험들에서는 과용량의 내독소나 세균을 투여하여 실제 패혈증 환자에서 보이는 발열성 사이토카인 농도보다 훨씬 높게 증가시켜 실험을 하였기 때문에 바로 인간의 경우로 연결시키는 데는 다소 무리가 있어 보인다. 하지만 패혈증에 의한 사망이 사이토카인으로 매개된 면역계의 과충분에서 기인할 수 있다는 사실을 유추해볼 수는 있을 것이다.

발열의 치료

발열을 대증적으로 치료해야할지의 결정은 환자의 특성에 맞춰야 할 것이다. 일반적으로 모든 발열을 감소시키거나 체온을 엄격하게 정상범위로 맞추어야 할 이유는 없어 보인다. 발열로 고통스러워하거나 열성경련의 위험이 있는 환자(과거력이 있거나 호발연령인 경우)에서 해열시키는 것은 도움이 될 수 있다. 패혈증이나 패혈성 쇼크 등의 위중한 환자, 심폐부전의 위험이 있는 경우, 신경계 질환이나 손상 환자, 수분 및 전해질, 대사 이상이 있는 환자에서는 발열을 감소시키는 것이 좋다. 또한 체온이 40°C 이상의 환자의 발열을 감소시키는 것도 타당할 것이다. 발열은 POAH의 set-point의 상승으로 발생하기 때문에 발열을 감소시키기 위해서는 이 set-point를 정상화시켜야 하는데, 이런 약물

Table 2. Acetaminophen and Ibuprofen Dosages for Fever Relief*

| Age | Weight (kg) | Acetaminophen dosage | Ibuprofen dosage | |
|-------------|-------------|----------------------|------------------|----------|
| | | | <39.2°C | 39.2°C ≤ |
| 0-3 mos. | -6 | 40 mg | | |
| 4-11 mos. | 6-8 | 80 mg | 25 mg | 50 mg |
| 12-23 mos. | 8-12 | 120 mg | 50 mg | 100 mg |
| 2-3 yrs. | 12-16 | 160 mg | | 100 mg |
| 4-6 yrs. | 16-20 | 240 mg | | 150 mg |
| 7-8 yrs. | 20-26 | 325 mg | | 200 mg |
| 9-10 yrs. | 26-30 | 325 mg | | 250 mg |
| 11-12 yrs. | 30-40 | 325 mg | | 300 mg |
| Adolescents | | 500 mg | | 400 mg |

*The amounts given here are estimated dosages

들은 corticosteroids, aspirin 및 다른 nonsteroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs), acetaminophen 등이 있다. 해열제로서 corticosteroids는 두 가지 기전으로 작용한다. 한 가지 기전은 prostaglandin 합성에 반드시 필요한 phospholipase A₂의 활성화를 막아 PGE₂의 합성을 감소시키고, 또 다른 기전은 발열성 사이토카인의 mRNA 전사를 막아 발열을 감소시킨다.

Acetaminophen과 aspirin 및 다른 NSAIDs는 모두 대뇌에서 arachidonic acid를 prostaglandin으로 전환시키는 cyclooxygenase (COX)를 방해하여 발열을 감소시킨다. Acetaminophen은 말초 조직에서 cyclooxygenase 억제효과와 항염증작용이 그리 크지 않지만, 대뇌에서는 p450 cytochrome system에 의해 산화되면서 cyclooxygenase 억제효과가 커진다. 더욱이 acetaminophen은 대뇌에만 존재하는 COX-3를 억제하여 해열 작용을 나타내기도 한다. 따라서 acetaminophen을 통상적인 치료용량으로 투여할 경우 체내 다른 조직에서는 거의 부작용이 나타나지 않는다.

Aspirin과 ibuprofen은 중추신경계뿐만 아니라 체내 다른 조직들에서 광범위하게 prostaglandin 합성을 억제하기 때문에 해열 작용 이외에 많은 부작용을 나타낼 수 있다. 통상적인 용량으로 단기간 투여해도 구토, 오심, 위염, 위장관 출혈, 혈소판 응집이상 등을 보일 수 있다. Aspirin은 천식을 앓는 환자의 약 3분의 1에서 기관지 연축(bronchospasm)을 일으킬 수 있는데, 알레르기 반응이라기보다 직접적인 약리학적 효과에 의해 나타난다. Aspirin은 또한 폐모세혈관 삼출을 증가시켜 폐부종을 일으킬 수 있다. Reye 증후군과 연관성이 있어 aspirin은 소아에서 해열제로 권장되지 않는다. Ibuprofen은 이론상으로 Reye 증후군을 제외하곤 거의 모든 aspirin의 부작용들을 가지고 있다. Acetaminophen과 ibuprofen의 효능을 비교한 연구들이 있는데, 두 약제 모두 효과적인 해열작용을 나타낸다. Ibuprofen의 비교적 높은 비용과 잠재적인 독성을 고려한다면 일반적인 해열제를 선택할 경우 acetaminophen이 가장 적당할 것이다. 현 포장단위에서는 과량투여에 의한 중독은 매우 드물겠지만, 간혹 acetaminophen의 고용량 투여 시 급성 간 부전이 올 수 있다.

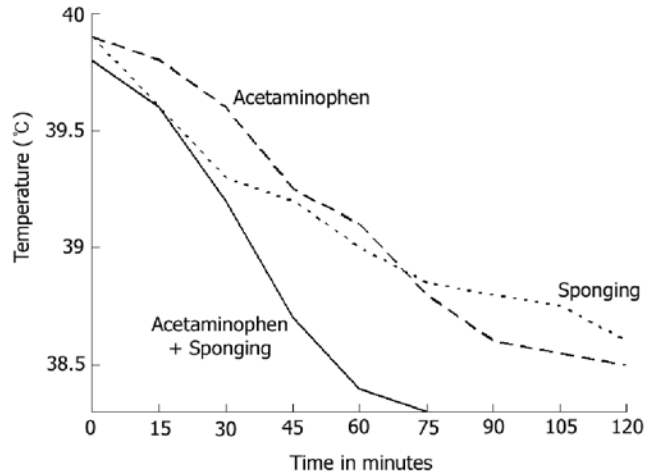


Fig. 4. Additive effects of sponging and acetaminophen. Adapted from Steele RW, Tanaka PT, Lara RP, Bass JW. Evaluation of sponging and of oral antipyretic therapy to reduce fever. J Pediatr 1970;77:824-9.

Acetaminophen의 표준용량은 보통 10 mg/kg이지만, 매 4시간마다 15 mg/kg까지 안전한 것으로 알려져 있다(Table 2). 신생아에서의 투여는 acetaminophen의 반감기가 보다 길고 약동학적 정보가 매우 제한적이므로 주의를 기울여야 한다. Ibuprofen의 권장용량은 매 6시간마다 5-10 mg/kg이며, 문헌정보는 없지만 acetaminophen에 잘 반응하지 않는 환자에서 투여해볼 수 있다.

가장 이상적인 발열을 감소시키는 방법은 시상하부의 set-point를 정상화시키는 약물요법이지만, 얼음물이나 미지근한 물로 외부에서 체온을 떨어뜨릴 수도 있다. 얼음물이 미지근한 물보다 빨리 발열을 감소시키지만 불쾌감 때문에 선호되지 않으며, 보통 30-32°C의 수온이 적당하다. 알코올을 이용하는 것은 피부나 증기흡입을 통한 중추신경계의 억제효과가 나타날 수 있으므로 피한다. 입원환자의 경우 냉각담요(cooling blanket)를 이용하는 것이 편리하다. 특히 영아나 어린 소아는 비교적 체표면적이 넓어 외부 냉각법이 효과적이다. 외부 냉각법만으로는 POAH의 set-point를 정상화시키지 못하기 때문에 acetaminophen과 같이 사용하는 것이 더 효과적이다(Fig. 4). 특히 소아에서 매우 높은 발열 상태를 보이거나 발열을 신속하게 감소시키고자 할 경우 이 두 가지 방법을 동시에 이용하는 것이 적합하다. 외부 냉각법만 이용해야 하는 경우는 드물지만, 매우 어린 영아, 간 부전 환자 및 acetaminophen과 ibuprofen에 대한 알레르기가 있는 환자에서는 외부 냉각법만 이용한다.

References

1) Benzinger M, Benzinger TH. National bureau of standards fifth symposium on temperature. Pittsburgh, PA: Instrument Society of America 1971:2080-102.

- 2) Buck SH, Zaritsky AL. Occult core hyperthermia complicating cardiogenic shock. *Pediatrics* 1989;83:782-3.
- 3) Schiffman RF. Temperature monitoring in the neonate: a comparison of axillary and rectal temperatures. *Nurs Res* 1982;31:274-7.
- 4) Klein DG, Mitchell C, Petrincic A, Monroe MK, Oblak M, Ross B, et al. A comparison of pulmonary artery, rectal, and tympanic membrane temperature measurement in the ICU. *Heart Lung* 1993;22:435-41.
- 5) Erickson RS, Kirklin SK. Comparison of ear-based, bladder, oral, and axillary methods for core temperature measurement. *Crit Care Med* 1993;21:1528-34.
- 6) Modell JG, Katholi CR, Kumaramangalam SM, Hudson EC, Graham D. Unreliability of the infrared tympanic thermometer in clinical practice: a comparative study with oral mercury and oral electronic thermometers. *South Med J* 1998;91:649-54.
- 7) Rabinowitz RP, Cookson ST, Wasserman SS, Mackowiak PA. Effects of anatomic site, oral stimulation, and body position on estimates of body temperature. *Arch Intern Med* 1996;156:777-80.
- 8) Stephenson LA. Circadian timekeeping. In: Mackowiak PA, editor. *Fever, basic mechanisms and management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997:59-77.
- 9) Webb P. Daily activity and body temperature. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1993;66:174-7.
- 10) Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 1992;268:1578-80.
- 11) Lorin MI. Fever: Pathogenesis and treatment. In: Feigin RD, Cherry JD, editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1998:89.
- 12) Boulant JA. Thermoregulation. In: Mackowiak PA, editor. *Fever, basic mechanisms and management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997:35-58.
- 13) Silverman WA, Sinclair JC. Temperature regulation in the newborn infant. *N Engl J Med* 1966;274:92-4.
- 14) IUPS Commission for Thermal Physiology. *Glossary of terms for thermal physiology*. 3rd ed. *Japanese J Physiol* 2001;51:245-80.
- 15) Mickenberg ID, Snyderman R, Root RK, Mergenhagen SE, Wolff SM. The relationship of complement consumption to immune fever. *J Immunol* 1971;107:1466-76.
- 16) Li Z, Blatteis CM. Fever onset is linked to the appearance of lipopolysaccharide in the liver. *J Endotoxin Res* 2004;10:39-53.
- 17) Dinarello CA, Wolff SM. The role of interleukin-1 in disease. *N Engl J Med* 1993;328:106-13.
- 18) Fiers W. Tumor necrosis factor. Characterization at the molecular, cellular and in vivo level. *FEBS Lett* 1991;285:199-212.
- 19) Brach MA, Herrmann F. Interleukin 6: presence and future. *Int J Clin Lab Res* 1992;22:143-51.
- 20) Stitt JT. Fever versus hyperthermia. *Fed Proc* 1979;38:39-43.
- 21) Bennett IL Jr, Nicasri A. Fever as a mechanism of resistance. *Bacteriol Rev* 1960;24:16-34.
- 22) Small PM, Tauber MG, Hackbarth CJ, Sande MA. Influence of body temperature on bacterial growth rates in experimental pneumococcal meningitis in rabbits. *Infect Immun* 1986;52:484-7.
- 23) Kluger MJ, Rothenburg BA. Fever and reduced iron: their interaction as a host defense response to bacterial infection. *Science* 1979;203:374-6.
- 24) Doran TF, De Angelis C, Baumgardner RA, Mellits ED. Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? *J Pediatr* 1989;114:1045-8.
- 25) Graham NM, Burrell CJ, Douglas RM, DeBelle P, Davies L. Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J Infect Dis* 1990;162:1277-82.
- 26) Dinarello CA. The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. *J Infect Dis* 1991;163:1177-84.
- 27) Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993;119:771-8.
- 28) Heinzel FP. The role of IFN-gamma in the pathology of experimental endotoxemia. *J Immunol* 1990;145:2920-4.
- 29) Ohlsson K, Bjork P, Bergenfeldt M, Hageman R, Thompson RC. Interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock. *Nature* 1990;348:550-2.
- 30) Opal SM, Cross AS, Sadoff JC, Collins HH, Kelly NM, Victor GH, et al. Efficacy of antilipopolysaccharide and anti-tumor necrosis factor monoclonal antibodies in a neutropenic rat model of *Pseudomonas* sepsis. *J Clin Invest* 1991;88:885-90.