

■ Core Review

# 불명열

조주연

순천향의대

## 초록

대부분의 불명열은 일반적인 질병의 비특이적인 증상 발현에서 나타나는 것으로 병력 청취, 신체 진찰 그리고 여러 선별 검사들을 통해서 대부분의 경우 원인이 밝혀진다.

이 강좌 시간에는 불명열 환자에 대한 일반적인 원인 검사법, 진단과 치료, 그리고 불명열 환자 접근에 대한 방법과 강조점, 주의점 등에 대해 소개하고 임상경험에 대해 토의할 예정이다.

### 1. 개요

대부분의 불명열 (fever of unknown origin, FUO) 은 일반적인 질병의 비특이적인 증상 발현에서 나타나는 것으로 병력 청취, 신체 진찰 그리고 여러 선별 검사들을 통해서 대부분의 경우 원인이 밝혀진다.

불명열은 1961년 Petersdorf와 Beeson이 정의한 것을 주로 사용하였는데, 성인의 경우 ① 38.3°C 이상의 열이 여러 번 나타나고, ② 발열이 3주 이상 있으며, ③ 1주간의 입원 검사에서 진단이 이루어지지 않을 때로 정의할 수 있다.

소아의 경우 Dechovitz와 Moffer가 발열성 질환이 진단이 이루어지지 않은 상태로 2주 이상 지속되는 경우로 정의하였다.

Durack 과 Street는 불명열의 새로운 분류로 다음과 같이 제안하였다.

#### ① 전형적 불명열 (Classic FUO)

38.3°C 또는 그보다 높게 3주 이상의 발열이 3회의

외래 방문 또는 3일의 입원에도 진단이 이루어지지 않은 경우로 결핵, 단핵구 감염증, 골반/복부 농양, 골수염, 진균 감염, 신생물, 감염성 심내막염 등이 원인이다.

#### ② 병원내 불명열 (Nosocomial FUO)

입원시 균 배양 또는 증상에서 감염의 증후가 없는 급성 질환으로 입원하여 치료를 받는 환자에서 38.3°C 이상의 열이 여러 차례 나타나고 진단을 위해서는 최소 3일간의 검사와 2일의 균 배양이 요구되는 경우로 감염된 주사 부위, 재발된 폐색전증 등이 원인이다.

#### ③ 호중구 감소성 불명열 (Neutropenic FUO)

절대 호중구수가 500개 미만 또는 1~2일 내에 500개 미만으로 떨어질 것으로 예상되는 환자에서 38.3°C 이상의 열이 여러 차례 나타나 진단을 위해서는 최소 3일간의 검사와 2일의 균 배양이 요구되는 경우로 캔디다, 아스페르길루스, 단순포진 바이러스와 거대세포 바이러스 (cytomegalo virus) 등이 원인이다.

표 1. 성인에게 있어서 전형적인 불명열의 원인

연구자	연구기간	대상 환자수	감염 (%)	신생물 (%)	비감염성 질환 (%)	기타 (%)	진단 안됨 (%)
Petersdorf and Beeson (1961)	1952-57	100	36.0	19.0	19*	19.0*	7.0
Knockaert and Vanneste (1992)	1970-80	105	32.0	20.0	16*	11.0*	7.0
Larson and Feathersone (1982)	1980-89	199	22.5	7.0	23*	21.5*	25.5
Deklejin et al (1997, part 1)	1992-94	167	26.0	12.5	24	8.0	30.0

\* 변형된 진단 기준에 따라 연구자의 자료에서 그대로 기록함

④ 인체 면역결핍 바이러스(Human immunodeficiency virus, HIV)와 관련된 FUO

인체 면역결핍 바이러스에 감염된 환자에서 4주 이상의 외래 진료 또는 3일 이상의 입원 기간에서 38.3℃ 이상의 열이 여러 차례 나타난 경우로 결핵, 비호지킨 림프종, 히스토플라스마증 등이 원인이다.

불명열의 원인에 대한 규명은 항생제의 광범위한 사용과 더불어, 비침습적 및 침습적인 방법의 발전을 가져 왔다. 더욱더 새로운 진단 기술의 발전은 질병의 발전 양상을 변화시키고, 과거 불명열의 범주에서 특별한 질환을 가진 많은 환자들을 빼낼 수 있게 되었다.

미생물학적 배양의 일반적인 사용과 잠재적인 광범위 항생제가 널리 사용되어 불명열의 원인이 되는 감염의 수를 감소시킬 수 있었다.

초음파와 컴퓨터단층촬영 그리고 자기공명영상의 사용으로 과거의 불명열로 여겨졌던 잠재성 종양(occult neoplasm)과 림프종 등이 발견되었다. 아주 특별하고 민감한 면역학적 검사가 널리 사용되면서 그동안 발견되지 않던 전신성 홍반성 낭창과 같은 다른 자가 면역성 질환을 발견하였다. 이럼에도 불구하고 감염이 불명열의 가장 흔한 원인으로 남아 있다. 결핵, 특히 폐외 결핵은 가장 중요한 원인으로 남아있으며, Epstein-Barr 바이러스, 거대세포 바이러스, 인체 면역결핍 바이러스에 의해 초래되는 지속적인 단핵구 증후군은 고려되어야 한다. 복강내 농양이나 위치가 확인되지 않는 신장 및 후복강(retroperitoneal cavity) 농양은 진단하기가 어렵다.

표 1을 보면 1980년 이전과 이후에 큰 차이는 없으나 감염은 점차 감소하고 교원병은 증가하는 추세이고 신생물은 연구자에 따라 차이가 있다.

이식된 체내 장치가 있는 경우에는 골수염이나 심

표 2. 우리나라 불명열의 진단 범주

진단\연구 기간(대상 환자 수)	1981-1983(41명)	1987-1992(55명)
감염	29%	24%
류마티스 질환	24%	20%
악성 종양	17%	16%
육아종 질환	3%	4%
기타	5%	5%
진단하지 못함	22%	31%
전체 (%)	100%	100%

내막염을 고려해 보아야 한다. 진정한 배양음성 심내막염은 드물지만 HACEK(*Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella and Kingella spp.*) 그룹과 같이 서서히 배양되는 유기체에 의해, 혹은 곰팡이, 클라미디아에 의해서 오인될 수 있다. 전립선염, 치아 농양, 부비강염, 그리고 담도염은 잠재열(occult fever)의 원인이 되기도 한다. 호지킨 림프종 과 비호지킨 림프종, 백혈병 등의 종양 초기 상태는 감염 다음으로 가장 많은 불명열의 원인이 된다.

우리 나라에서 불명열의 원인에 대한 연구는 많지 않지만 감염이 가장 많았고 교원성 질환, 신생물 순이었다(표 2). 감염 질환에서는 결핵이 가장 흔하고 교원성 질환에서는 피부근염-다발성 근염, 류마티스 양 관절염, 스틸병(Still's disease), 전신성 홍반성 낭창, 베세트 증후군 등으로 다양하였으며 신생물은 림프 망상계의 악성 종양이 대부분을 차지하였다.

결핵은 우리 나라에서 흔한 불명열의 원인 질환으로 결핵균이 간, 심낭, 복막, 복부나 종격동의 림프절 또는 여성 생식기에 침범한 경우에는 발열 이외에는 증세가 없기 때문에 진단하기가 어렵다. 흉부 방사선 검사에 나타나지 않는 폐결핵의 초기 또는 기관지 결

표 3. 불명열의 진단 과정 요약

1단계	병력청취 및 신체 진찰*
2단계	CBC with differential count, renal profile, hepatic profile, urine analysis, urine culture, blood culture, antinuclear antibody, rheumatoid factor, chest radiography, abdominal ultrasound.
3단계	computerized tomography, echocardiography, Magnetic resonance imaging, serology, thyroid function test, sputum culture, suspicious body fluid culture, scintigraphy
4단계	biopsy from suspicious organ, laparoscopic or exploratory laparotomy

\* 매 단계로 진행하면서 병력청취와 신체 진찰을 시행한다.

해도 발열 외에는 뚜렷한 단서가 없어 진단하기가 어려운 경우가 있다. 우리 나라는 결핵의 유병률이 높기 때문에 불명열의 감별진단에 결핵을 반드시 고려해야 한다. 과거에 수인성 질병으로 장티푸스는 최근에 환자의 수가 줄었으나 아직도 발생하고 있고, 청진상 심잡음, 피부점상 출혈반, Osler 결절과 같은 증후와 혈액 배양에서 균이 분리되면 심내막염을 쉽게 의심할 수 있다.

우리 나라 토착병이던 말라리아는 1980년대 이후 자취를 감추었다가 1993년 경기 북부 지역에서 유행하기 시작하였고, 해외 여행의 증가와 유행 지역에서 근무한 경력이 있는 군인들의 사회 유입으로 다시 발생수가 증가하는 추세이다. 에이즈(AIDS) 또한 사회 문화의 서구화, 해외 여행의 증가, 수혈 감염 등의 증가에 따라 기회 감염이 증가하는데, 감염된 후에도 전혀 증상이 없을 수 있기 때문에 불명열 환자에 대해서는 반드시 HIV 항체 검사를 해야 한다.

종괴를 형성하는 악성종양은 진단 기술의 발전으로 불명열이라는 진단이 내려지는 경우가 드물게 되었으나, 종괴를 만들지 않는 질환(T세포 림프암, 혈관염)이나 진단에 특이 검사가 없는 교원성 질환 같은 경우는 여전히 판단하기가 어렵다.

## 2. 진 단

진단에 있어서 먼저 유의해야 할 것은 이 환자의 정상 체온은 얼마이고 정말로 열이 나는가를 확인하는 것이다. 구강 온도는 평균  $36.8^{\circ}\text{C} \pm 0.4^{\circ}\text{C}$ 로 오전 6시가 가장 낮고, 오후 4시에서 6시 사이가 가장 높다.

가장 높은 정상 구강 온도는 오전 6시에서  $37.2^{\circ}\text{C}$ 이고 오후 4시에서  $37.7^{\circ}\text{C}$ 이므로 위의 기준 이상이면 열이 있다고 할 수 있다.

24시간 정상 체온 변화는  $0.5^{\circ}\text{C}$ 인데 열성 질환에서 회복된 사람에서 최대  $1.0^{\circ}\text{C}$ 의 체온 변화가 있을 수 있다. 인위열 (factitious fever) 이 의심된다면 여러 개의 온도계를 사용하거나 여러 부위에서 체온을 측정해 볼 수 있다. 불명열 진단에서 가장 중요한 것은 상세한 병력 청취인데, 과거 피부 질환, 복용 중인 약물, 여행력, 수술 여부 및 체내 이식장치, 가족력 등이 포함되어야 한다. 그리고 철저한 신체 진찰은 그 자체도 중요하지만 세밀한 검사의 지표가 되기에 진단 과정을 통해 반복되어야 한다(표 3).

검사실 검사도 일정한 간격을 두고 반복해야 하는데 검사 초기에는 음성으로 나타날 수 있으나 시간이 경과하면서 양성으로 나올 수 있기 때문이다. 일반 혈액 검사와 소변 검사를 우선적으로 시행하고 감염 질환 여부를 확인하기 위하여 반드시 혈액 배양 검사를 시행한다. 배양 검사는 3회 이상, 경우에 따라서는 6회 이상, HACEK군의 유기체 확인을 위하여 2주 이상의 배양을 요하기도 한다.

높은 적혈구 침강 속도와 만성 질환에서 보이는 빈혈은 거대세포 동맥염, 류마티스성 다발성 근육통에서 종종 나타나며, 50대 이상의 불명열의 흔한 원인과 관련이 있다. 말라리아나 재귀열이 의심될 때는 말초혈액 도말 검사를 시행한다.

우리 나라에서 유병률이 높은 결핵을 진단하기 위하여 객담 도말 검사와 객담 결핵균 배양 검사를 시행하고 필요시 아침 일찍 위세척액의 결핵균 배양 검

사를 할 수 있다. 간기능 검사, 대변 검사, 보체 검사 등을 측정하는 것으로 진단되는 경우는 많지 않지만 질환의 경과 관찰 및 확진을 위한 검사를 추적하는데 도움이 된다.

혈청학적 검사와 면역학적 검사로 진단되지 않은 환자에서 여러 가지 감염 질환들을 감별하여야 한다. 비침습적인 방법에 있어 진단방사선학적 기술의 발달로 불명열로 구분되어 있는 많은 질환을 진단할 수 있게 해 주었는데, 흉부 X-선 검사는 우리 나라에서 결핵을 진단하는 데 대단히 중요하며, 복부 초음파 검사는 간 담도계와 신장, 비장 및 골반의 검사에 유용하며, 심내막염 등에는 심초음파 검사가 유용하다. 그외 다른 방법으로 진단이 어려운 체내의 위치는 컴퓨터단층촬영 그리고 자기공명영상 진단 방법으로 많이 이용된다.

또한 위장관계의 검사 방법으로 과거에는 조영촬영술이 많이 시행되었으나 최근에는 내시경적 접근이 보편화되는 경향이다. 침습적인 방법은 간, 골수 및 림프선 생검이 대표적이고 신체검사에서 이상이 있다고 생각되는 모든 조직이 대상이 된다. 이는 여러 검사실 검사와 비침습적인 검사를 통해 원인을 밝히지 못하거나, 조직 검사를 통해 진단이 가능한 질환의 의심될 때 시행한다.

시험적 개복술은 이상의 모든 검사로 원인을 알 수 없고 환자의 증상이 악화될 때 시행하며, 현대의 영상진단학 기술의 발전으로 시행 빈도가 감소하고 있다.

### 3. 치 료

전형적인 불명열에서 “한 방”에 치료하려는 것을 피하고 지속적인 경과 관찰과 검사가 치료에서 강조된다.

진단된 부분에 따라 국한된 치료를 진행하고 광범위 항생제와 스테로이드제의 사용은 가능한 제한한다. 이는 진단이 확실하지 않은 상태에서 치료를 진행한다면 판단을 흐릴 가능성이 높기 때문이나 환자의 상태가 계속 좋지 않다면 시험적인 치료를 할 수 있다.

해열제로 우선 아스피린, 아세트아미노펜을 사용하고, 효과가 없다면 ibuprofen, indomethacin을 투여한

다. 그래도 효과가 없다면 스테로이드 사용을 고려한다.

항생제의 사용은 면역이 약화된 환자의 발열, 비감염성으로는 설명할 수 없는 혈액학적 불안정 상태, 임상적으로 중요한 세균 감염이 존재하는 경우에 조심스럽게 사용할 수 있다.

광범위 항생제의 사용은 심장 질환이 있는 사람에서 빈맥을 보일 때, 폐질환 환자에서 과호흡을 보이거나 또는 탈수 상태일 때 그리고 소아 열성 경련의 과거력, 신경학적 증후를 동반한 뇌증이 있는 경우에는 피해야 한다. 환자의 상태가 불안정하거나 질환이 급속히 진행되는 경우에 입원하여 항생제와 스테로이드 치료를 고려한다.

스테로이드는 감염의 증거가 배제되는 경우에 한하여 사용하고, 항생제는 여러 가지를 함께 사용하지 않고 적응증에 따라 사용하여야 한다. 6개월 이상 지속적인 관찰 후에 불명열의 원인이 규명되지 않을 때 발열이 환자를 초조하게 할 수 있지만, 예후는 일반적으로 좋다. 주치의에게 있어서 인내심, 동정, 침착성과 지적 유연성은 불명열을 치료하는데 없어서는 안될 요소이다.

### 참 고 문 헌

1. 고원규. 국내 말라리아 현황. 감염. 1997 ; 29 : 525-30.
2. 김준명, 송영구. 발열 환자의 치료. 대한의학협회지 41(1) : 49-55.
3. 박승철. 한국인의 원인불명열. 감염 1979 ; 11 : 14-20.
4. 신완식. 불명열. 대한의학협회지 36(10) : 1222-8.
5. 홍천수. 원인 불명성 열의 진단. 감염 1979 ; 11 : 8-13.
6. Cynthia M. Moore-Sledge. Fever of unknown. Saunder's Manual of medical practice 1108-10.
7. Jeffrey A. Gelfand. Fever of unknown. Harrison's internal medicine 15th edition 804-9.
8. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaer HJ. Fever of unknown origin. Arch Intern Med 1992 ; 152 : 51-5.
9. Larson ED, Feathersone HJ, Petersdorf RG.

조주연: 불명열

Fever of undetermined origin. Diagnosis and follow-up of 105 cases 1970-1980. Medicine 1982 ; 51 : 269-92.

10. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: Report of 100 cases. Medicine 1961 ; 10 : 1-30.