

不明熱을 主訴로 하는 患兒의 臨床例 報告

閔相然 · 金璋顯

東國大學校 韓醫科大學 小兒科敎室

Case reports on children with FUO(Fever unknown origin)

Sang Yun Min · Jang Hyun Kim

Dep. of Pediatrics, College of Oriental Medicine, Dongguk University, Seoul, Korea

Recently, By the climatic change and increased resistance to antibiotics, diseases with atypical fever are increasing. FUO(Fever unknown origin) is defined as fever persisting for 1~3weeks which origins are not found. through the reports of two clinical cases presenting FUO, I pretend to show the orient-medical and west-meical approaches to FUO.

Key word: Fever, FUO

I. 緒論

發熱의 정의는 直腸體溫이 38℃ 이상을 나타낼 때를 말하고 일반적으로 많이 사용하는 腋窩體溫으로는 37.2℃ 또는 4℃ 이상을 말한다.¹⁾ 이러한 發熱은 다양한 感染 및 悲感炎性 原因에 의한 숙주방어 기전의 일환으로 視床下部의 thermoregulatory set-point에 따라 결정되며 cytokine으로 증가되는 炎症反應의 一種이다.²⁾

이러한 發熱증 原因이 밝혀지지 않은 發熱을 不明熱(Fever unknown origin, FUO)라 하는데 일반적인 FUO는 1주일 이상(靑少年의 경우에는 2~3주)의 發

熱의 病歷이 있고, 發熱이 病院에서도 관찰되며, 外來 또는 入院狀態에서 1주간 檢査해도 그 原因이 밝혀지지 않는 發熱로 正義한다. 이러한 不明熱은 原因이 없는 發熱이 아니라 1주일 이상 發熱이 持續되면서도 發熱을 原因을 1주일 이상의 檢査를 통해서도 찾아낼 수 없는 경우로 이러한 不明熱의 原因이 이후 檢査를 통하여 밝혀진 경우에 感染이 50%로 가장 많았으며, 膠原性 疾患 15%, 惡性腫瘍 7%, 炎症性 腸疾患 4%, 其他 12%이었으며 原因을 모르는 경우는 12%정도가 되는 것으로 나타났다.¹⁻²⁾

韓醫學의으로는 發熱의 原因으로 外感 및 內傷으로 나누었는데, 外感으로 六淫邪氣와 疫癘之氣로 나누었고, 內傷으로는 乳食所傷, 驚恐所傷, 陰陽失調, 氣

血虛損, 氣滯血瘀로 보고 이에 따른 辨證으로 治療를 試圖하였다.⁵⁾

이에 著者は 不明熱로 진단된 두 症例를 통하여 漸次로 增加하는 異常 發熱疾患의 올바른 理解 및 管理, 治療에 대하여 接近해 보고자 臨床症例를 報告하는 바이다.

II. 本論

症例1)

患者: 문○진 M/13

主訴症: 發熱

初診日: 1999년 6월 8일

發病日: 1999년 5월 21일

過去歷:

1. 生後 9개월 紅痘으로 治療받음
2. 잦은 扁桃腺炎으로 5才까지 자주 治療받음

家族歷: 없음

現病歷:

滿 13才의 體重 65.7kg 身長 161cm의 건장한 體型의 내성적 성격의 男子 患者로 上記 過去歷이외에는 별다른 疾病없이 지내다가 上記 發病日로부터 外感, 內傷을 시사하는 별다른 증상은 없이 間歇的 發熱狀 狀 發生하여 서울중앙병원소아과, 가정의학과에서 외래진료 받았으나 別無 好轉하여 99-5-31 서울중앙 병원 감염기 내과에 입원하여 치료받았던중 發熱狀 況 緩和되어 99-6-5 退院하였으나 간헐적인 發熱증

상 심화되어 보호자가 韓方治療 願하여 99-6-8 本院 小兒科外來로 內院하여 치료받던중 집중적 漢方治療 願하여 99-6-10 本院에 入院하였다.

診斷名: 不明熱(Fever unknown origin)

檢査所見:

가정의학과에서 99-5-21일 실시한 뇨검사에서 albumin, occult blood가 trace로 나타나고, 일반화학 검사에서 SGOT 161,SGPT 319,ALP(Alkaline phosphatase) 619,glucose 116을 나타내어 급성간염 의심되어 99-5-24일 외래소아과에서 HBS-Ag,Ab, Anti-HCV AB,EBV-VCA IgG,IgM,EBV-EA등의 핵 의학 및 면역혈청검사와 PT,aPTT,APP의 혈액응고 검사, Celuloplasmin 단백면역 화학검사를 실시하였으나 HBS-Ab 양성의 정상범위를 내었다, 99-5-25 Cytomegalovirus IgG,IgM 바이러스 검사에서는 IgG 양성,IgM 음성을 나타내었으며, 99-5-26 재실시한 일반화학검사상 SGOT 54,SGPT 114,ALP 475, glucose 115를 나타내어 SGOT,SGPT 수치의 현저한 저하를 나타내었다. 99-5-29 일반화학검사를 다시 실시하였는데 SGOT 38,SGPT 64,ALP 422로 SGOT,SGPT 수치가 더욱 감소하였다. 99-5-31 면역 혈청검사인 EBV-VCA IgM,IgG에서 IgG에서 양성을 나타내었다. 99-5-31 감염기 내과 입원후 실시한 Blood, Urine culture상 no growth를 나타내었으며, 혈액검사에서는 ESR 15, CRP 1.3정도로 약간의 염 증소견을 나타내었고, PNS series에서 minimal mucoperiosteal thickening both maxillary sinus의 소견을 나타내었으나 Chest X-ray 및 Abd,Pelvic CT 에서는 normal을 나타내었다. 이후 99-6-9 서울대병원 소아과외래에서 결핵검사하였으나 정상을 나타내었다. 본원 입원후 99-6-11 실시한 뇨검사상 glucose에서 trace를 나타내었고 일반화학검사서

SGOT 31, SGPT 29로 정상범위를 나타내었으며, 일반혈액검사상 Hb 12.6의 정상을 나타내었으며, 종양지표검사인 AFP,CEA에서 정상을 나타내었고, Rheumatic fever 및 Typhoid를 감별하기 위한 면역혈청검사인 RA titration, Widal test에서 수치가 모두 정상을 나타내었다. 또한 Malaria를 감별하기 위하여 Blood smear를 실시하였으나 음성을 나타내었으며, 장내기생충 검사인 Stool parasite검사에서 또한 음성을 나타내었다.

臨床經過:

99-6-8일 小兒科外來에서 主證인 간헐적인 發熱症을 半表半裏證으로 보고 小柴胡湯과 平胃散을 合方한 加減柴平湯 1貼씩을 아침저녁으로 하루 2貼씩 服用케하였으나, 99-6-9일 3: 00am 體溫이 39.3℃까지 上昇하였다가 解熱劑 服用후에 36.5℃ 下降하는 등 症狀 別無變化하여 99-6-10일 本院 小兒科에 入院한 후, 治肝熱하는 瀉靑丸을 3貼을 1日 3回로 나누어 2日間 服用케 하였으나 새벽에 발생하였다가 오후에 下降하는 樣狀의 간헐적인 發熱症狀은 變化가 없어, 이후 瀉靑丸의 各 藥物의 量을 4g에서 6g으로 늘려 사용하면서 泄瀉를 하기 시작하였으나 간헐적 發熱症狀은 여전히 持續되었다. 99-6-12일부터 泄瀉가 持續되어 瀉靑丸을 中止하고 加減柴平湯을 2貼을 1日 3回로 나누어 服用케하였으나 症狀 持續되어 99-6-13일 서울대병원으로 轉院하였다. 이후 서울대병원에서 外來로 檢査 받았으나 原因 밝혀지지 않은 채 간헐적인 發熱이 2주간 持續된 후 특별한 治療없이 發熱症狀 好轉되었다. 好轉된 이후에도 發熱原因을 究明하기 위하여 持續적으로 서울대병원 內院하였으나 原因을 밝혀지지 못하였다.

症例2)

患者: 홍○지 F/9

初診主訴症:

1. 間歇的 身痛(右下肢痛, 頭痛, 上肢痛, 腰痛을 呼訴)
2. 發熱 및 惡寒

初診日: 99-7-19

發病日: 99-6-28

過去歷: 98년 넘어져 바닥에 머리를 부딪혀 腦震蕩으로 정형외과에 10일간 入院治療

家族歷: 없음

現病歷:

滿 9才의 體重 31kg의 내성적 성격의 女子 患者로 99-6-28 發熱, 身痛, 右股關節痛 發生하여 99-7-2 분당 차병원 소아과 入院하여 혈액검사, 뇌척수검사 등을 받았으나 이상소견없음 및 右下肢 股關節 X-ray上 關節에 炎症있다는 診斷받고 物理治療 勸誘 받은 후 症狀 好轉되어 退院하였다가 99-7-16日경부터 症狀 다시 甚化되어 보호자가 집중적 韓方治療 願하여 本院 소아과에 入院하였다.

診斷名: 不明熱(Fever unknown origin)

檢査所見:

99-7-22일 본원 가정의학과에서 실시한 일반화학 검사에서는 거의 정상범위를 나타내었고, 일반혈액 검사에서는 Neutrophil seg 77(정상치: 45-60), Lymphocyte 14(정상치: 28-44)로 나타났으며, 면역혈청검사에서는 CRP에서 양성을 나타낸 것 이외에 Anti-DNA-Ab,RA titration,ASO,Widal test,FANA에서 모두 정상치를 나타내었다. Periperal Blood

morphology에서는 Normochromic anemia, Relative neutrophilia with toxic granulation의 소견을 나타내었다. 99-7-24일 퇴원한 후 외래내원중 99-7-29일 실시한 Bone scan상에 Right proximal femur(greater and lesser trochanter area)에 irregular한 margin을 나타내는 hot uptake가 관찰되어 Right proximal femur의 Osteomyelitis 및 Bone tumor 의심소견을 나타내었다.

臨床經過:

99-7-19 本院 소아과에 入院한 후 體溫 38.5°C 나타나고 간헐적 發熱樣狀으로 半表半裏證에 사용하는 加減柴平湯 2貼을 1日 3회로 나누어 服用하던중 體溫 38°C정도에서 身痛(右肩痛) 呼訴하여 Acetaminophen 2T를 사용한후 痛症 緩和되면서 體溫은 37.5°C로 더욱 下降하였다. 그러나 12:00am 경에 體溫이 다시 39.1°C로 上昇하고 身痛이 다시 發하여 Acetaminophen 1T를 服用한후 身痛이 減少하고 體溫은 37.7°C로 下降하였다. 99-7-20부터 發熱時 身痛을 함께 呼訴하여 Acetaminophen 2T씩을 1日 4回 투여하면서 解熱止痛을 목적으로 小柴胡湯과 九味羌活湯의 合方인 柴胡羌活湯 2貼을 1日 3회로 나누어 服用케 하였으나 以後에도 주로 새벽 및 아침의 간헐적인 發熱(38°C정도)과 身痛이 持續되었다. 99-7-22부터 Acetaminophen 2T씩 1日 4回 投藥하면서 頭痛, 發熱, 惡寒, 無汗, 骨節疼痛에 사용하는 九味羌活湯 2貼을 1日 3회로 服用케 하여 身痛을 同伴한 發熱의 樣狀은 減少하던중에 보호자 願하여 九味羌活湯 2貼 1日 3회씩 10貼 및 Acetaminophen 2T 1일 4회씩 5日分の 退院藥을 가지고 退院하여 外來로 內院기로 하였다. 以後 99-7-27 外來內院時에 약간의 高관절痛 및 身痛은 消失되었으나 간헐적인 發熱이 持續되는 狀態였으며 99-7-29 Bone scan상에 Osteomyelitis(骨髓炎) (Right proximal femur) 및

Bone tumor(骨腫瘍) 의심되는 所見을 나타내어 소아정형외과로 轉院하였다.

Ⅲ. 考察

發熱은 어떠한 原因에 의하여 體溫이 正常範圍以上으로 增加하는 것을 말하는데, 小兒에 있어서 正常 體溫이라는 것은 口腔을 基準으로 37.6°C 또는 37.8°C以上, 直腸을 基準으로 38°C以上, 腋窩로는 37.2°C 또는 37.4°C以上의 熱을 말한다. 또한 發熱의 정도에 따라 38~38.5°C의 熱을 微熱이라고하고 40.5°C이상의 熱을 高熱이라고 한다. 그러나 微熱 또는 高熱같은 熱의 높이는 實際로 疾病의 危重度와는 關聯이 없고 오히려 持續되는 時間과 關聯이 있는 경우가 많다.¹⁻³⁾

小兒期の 體溫은 成人보다 덜 安靜되어 있고, 成人보다 0.25~0.5°C정도 더 높으며 晝夜의 體溫變動이 生後 2년까지는 보통 없다가 6세에서 思春期에 걸쳐서 뚜렷해져 成人에서 관찰되는 1°C의 變化보다 커지기도 한다.³⁾

熱의 形態로의 分類로 持續性, 弛張性, 間歇性, 再發性 熱 등으로 나누는데, 持續熱은 熱이 1°~1.5° F의 範圍에서 熱이 오르내리는 것을 말하고, 弛張性 熱은 每日 2° F以上의 變動이 있으면서 熱이 오르내리지만 正常體溫으로 떨어지지 않고 持續되는 熱을 말한다. 또한 間歇性 熱은 體溫이 正常 또는 그 以下로 下降하였다가 내리기 이전 體溫으로 다시 上昇하는 熱을 말하고, 再發性 熱은 有熱期에 이어 數日間 體溫이 正常化되었다가 다시 그전 高熱狀態로 되돌아가는 形態의 熱을 말한다.³⁾

小兒들에서 發熱의 原因들은 大多數가 급성 感染으로 거의가 10日 미만으로 持續하고 90%에서 바이러스 感染에서 起因하게 된다. 이의 膠原病이나 新生物에 의한 發熱이 많은 것으로 報告되고 있다.¹⁾

發熱중 原因을 쉽게 밝힐 수 없는 경우를 不明熱이라 하는데, 不明熱은 1961년에 Petersdorf와 Beeson 등에 의해 수차례에 걸친 38.3°C 이상의 高熱이 3주간以上 持續되고 入院 후 일주일以上的 檢査에도 불구하고 原因이 밝혀지지 않은 경우로 정의하였다.¹⁰⁾ 이러한 不明熱에 대한 正義에 Durack과 Street 등은 새로운 正義와 分類法을 제의하여 典型的 不明熱, 病原性 不明熱, 白血球 減少症에 관련된 不明熱, HIV 聯關 不明熱로 나눌 것을 주장하였다.¹¹⁾ 典型的 不明熱은 以前的 不明熱의 正義와 근접한 不明熱로 Petersdorf와 Beeson에 의한 正義중 入院後 일주일간의 檢査期間이 3차례의 外來訪問이나 3일간의 入院後 檢査로 修訂되었다는 차이가 있었다. 病原性 不明熱은 入院患者나 입원당시에 顯性 感染은 없었으나 潛伏期의 患者로 入院後 수차례 38.3°C 이상의 發熱이 있는 경우라 하였는데 이러한 정의에 따라 이후 3일의 檢査期間동안 發熱의 原因이 밝혀지지 않은 경우를 病原性 不明熱이라 하였다. 白血球 減少性 不明熱은 好中球 減少性 不明熱로 38.3°C 이상의 發熱이 여러번 나타나면서 好中球(Neutrophil)가 감소된 소견을 나타내는 경우로 이러한 경우는 세균 및 진균의 감염인 경우에 나타난다. HIV와 聯關된 不明熱은 HIV 感染이 있는 患者에서 入院後 3일以上 外來에서 4주以上 38.3°C 이상의 熱을 가진 경우라 하였는데 이러한 경우에는 HIV 感染만으로도 發熱의 原因이 될 수 있으며 이외에 다른 感染症을 의심할 수 있다. Durack과 Street의 正義는 臨床的인 觀點에서 不明熱을 分類한 것일 뿐 全體的으로는 Petersdorf와 Beeson의 正義를 기본으로 한 것이라고 할 수 있다.⁴⁾

洋方에서 일반적으로 不明熱을 鑑別診斷하기 위한 檢査에는 CBC with differential count, ESR, Urinalysis, TB skin test, Chest X-ray, SGOT, SGPT, Alkaline phosphatase, Blood culture, stool

culture, Lunbar puncture, Widal test, VDRL, Rheumatic factor, serum complement, Monospot, ANA, bone marrow, Ultrasound, Echocardiogram, Bone scan, CT scan, MRI 등이 사용된다.¹⁾

韓方에서는 洋方과 달리 發熱의 程度보다는 發熱의 樣狀 및 同伴症狀를 중요시하여 全身狀態가 良好하고 其他症狀이 없는 경우에 病態로 간주하지 않았다. 또한 小兒를 "陽常有餘 陰常不足"하다 하여 小兒 發熱을 小兒의 生理的 特徵으로 理解하였다. 이러한 小兒 發熱에 대해 여러 가지 명칭이 사용하였는데 《諸病源候論·小兒雜病諸候》에서는 溫壯候, 傷寒候, 瘧病候, 寒熱往來候 등으로, 《聖濟總錄·小兒門》에서는 小兒溫壯, 小兒壯熱, 小兒潮熱, 小兒風熱, 小兒熱渴 등으로 나누어 기술하였다.⁶⁻⁷⁾ 즉, 發熱에 수반하여 나타나는 증상에 따라 發熱의 原因을 파악하였다. 發熱의 原因을 外感과 內傷으로 나누었는데, 수반증상에 따라 外感發熱에 外感風寒, 外感風熱, 感受暑熱, 感受濕熱, 少陽經熱, 瘧疫發熱로 나누었고, 內傷發熱로 食傷發熱, 驚恐發熱, 氣虛發熱, 陰虛發熱, 血虛發熱, 陰虛發熱, 瘀血發熱, 營衛不和發熱로 나누었다.⁵⁾

위 두 症例는 非典型的인 發熱의 樣狀을 나타내는 發熱로서 不明熱의 正義에 해당되면서, 發熱의 樣狀은 弛張性 熱 혹은 間歇性 熱의 樣狀을 나타내었다. 특히 症例 1의 경우 하루중에 高熱期가 한번씩 나타나는 형태를 나타냈으며 體溫의 變化가 크게는 3°C가 되기도 하였다. 물론 解熱劑投與와 水液製劑로 治療를 하는 중이었지만 變化의 크기만 줄어들 뿐 樣狀의 變化는 크게 일어나지 않아 發熱期에 일시적 解熱作用만 있을 뿐 發熱을 治療하는데는 영향을 주지 못하였다. 또한 發熱外에는 發熱時 한두번의 惡寒症狀 및 약간의 食慾不振症狀를 제외하고는 다른 수반증상을 나타내지 않았다. 病理檢査上 初期에 SGOT, SGPT가 높게 나타나 肝疾患을 의심하였으나

이후 수치는 거의 正常範圍로 떨어진 후에도 發熱은 여전히 發熱과 肝疾患의 직접적인 聯關性을 배제하게 되었다. 韓藥을 투여한 경우에도 증상의 변화는 거의 없었으며 瀉靑丸을 사용한 경우 泄瀉가 시작되었으나 發熱에 영향을 주지는 못하였다. 症例2의 경우 發熱과 함께 身痛을 나타내는 경우였는데 入院前 정형외과에서 X-ray上 右側下肢股關節의 炎症所見을 인지하고 있는 경우였으나 右下肢股關節痛 외에 특히 全身에 流注하는 身痛의 樣狀을 나타내었으며, 痛症은 發生時 極烈하나 오래 지속되지 않는 形態를 보였다. 또한 發熱도 身痛과 同時에 나타났으며 37℃정도의 微熱이 있다가 38-39℃정도의 發熱이 하루에 1회 정도 發生하는 樣狀을 보였다. 水液 및 Acetaminophen을 2T를 하루 네 번을 복용하기 시작하였때에도 전체적인 體溫이 약간 下降하였을 뿐 이러한 發熱의 樣狀은 여전히었다. 入院中 病理檢査上 CRP에서 陽性을 나타내어 炎症所見을 나타냈을 뿐이었고 ESR은 체크되지 않았다. 韓藥을 투여하였으나 發熱 및 身痛의 양상에 변화를 주지는 못하는 것으로 관찰되었다. 發熱의 原因이 밝혀지지 않고 退院한 后 가정의학과 外來에서 실시한 Bone scan에서 大腿骨의 近位部에 Osteomyelitis(骨髓炎)나 Bone tumor(骨腫瘍)를 의심할 수 있는 病巢를 확인할 수 있었다. 骨髓炎은 感染에 의해 骨髓에 炎症이 생긴 것으로 1-3개월 정도 지속되는 모호한 痛症을 가지면서 다양한 形態의 熱을 發生시키는 疾患으로 본 患者의 呼訴症狀과 일치되었다.⁸⁾ 또한, 骨腫瘍은 陽性, 惡性인 경우가 있는데 陽性인 경우 별다른 症狀을 나타내지 않으나, 惡性인 경우 局所疼痛, 熱感, 軟部組織浸潤을 나타내는데 특히 骨肉腫(Osteosarcoma)인 경우 骨成長이 왕성한 사춘기에 好發한다고 하여 이 환자의 경우 惡性인 경우가 의심된다고 하겠다.⁹⁾ 그러나 Bone scan을 통하여 疾患의 可能性을 제시한 것에 지나지 않으므로 보다 확

실한 檢査를 통한 診斷이 필요하다 하겠다.

IV. 結論

1999 6월부터 1999년 7월에 不明熱을 보이는 小兒 入院患者 2例의 臨床經過 및 治療經過를 보고하는 바이다.

1. 不明熱은 一般적으로 1주(靑少年의 경우 2~3주)이상의 發熱이 지속되면서 1주 이상의 檢査를 통하여 原因이 밝혀지지 않은 發熱을 말한다.
2. 不明熱을 일으키는 原因으로는 感染性 疾患 50%로 가장 많고, 膠原性 疾患 15%, 惡性疾患 7%, 炎症性 腸疾患 4%, 其他 12%였으며, 原因이 밝혀지지 않는 경우도 12%가 되었다.
3. 韓醫學으로는 發熱의 原因으로 外感 및 內傷으로 나누었는데, 外感으로 六淫邪氣와 疫癘之氣로 나누었고, 內傷으로는 乳食所傷, 驚恐所傷, 陰陽失調, 氣血虛損, 氣滯血瘀로 나누어 辨證한다.
4. 一般적으로 發熱의 주된 原因은 感染으로, 이 경우에는 보통 檢査上 炎症所見을 확인할 수 있고 洋方의 解熱劑 또는 清熱, 和解之劑에 反應을 나타내지만 위의 두 臨床例 中 한 例는 특정한 疾患을 의심할 만한 臨床所見을 나타내지 않으면서 藥物에 대한 反應을 전혀 나타내지 않았으며, 한 例는 炎症所見을 나타내면서 藥物에 대한 약간의 反應을 나타내었으나 이로 인한 明確한 好轉은 관찰되지 않았다.
5. 위의 두 症例 中 한 例는 本院 入院治療後 原因이 밝혀지지 않은 채 퇴원 후 구체적인 治療를 받지 않았으나 症狀 好轉되었으며, 다른 症例는 退院 후 外來內院中 실시한 Bone scan 檢査상 骨

髓炎이나 骨腫瘍을 의심하는 소견을 나타내었다.

이상으로 대증적 약물에 반응하지 않는 비전형적인 발열을 나타내는 환자를 통하여 불명열에 대한 진단 및 치료적 접근을 도모하였다. 그러나, 두 환자 모두 입원기간이 짧아 한방적 치료에 있어 여러 가지 치료법을 시도하지 못한 限界가 있었다.

參考文獻

1. 홍창의 : 소아과진료, 고려의학, 서울, 1999, pp 198-212
2. 홍창의편 : 소아과학, 대한교과서주식회사, 서울, 1997, pp 325-328
3. 의학교육연수원편 : 가정의학, 서울대출판국, 서울, 1998, pp 93-99
4. 해리슨 내과학 편찬위원회편: 내과학, 정담, 서울, 1997, pp 81-91
5. 江育仁,張奇文주편 : 實用中醫兒科學, 上海科學技術出版社, 上海, 1996 pp 89-95
6. 李鳳教編譯 : 症狀鑑別治療, 成輔社, 서울, 1992, pp 647-652
7. 王伯岳,江育仁主編: 中醫兒科學, 정담, 서울, 1994, pp 109-117
8. 이영진, 강영곤, 이호택, 이석기, 조항준, 김문종, 배철영 편역 : 최신실전임상가이드, 한국의학, 서울, 1998, 699-700
9. 대한정형외과학회, 정형외과학, 최신의학사, 1998, 서울, pp 185-218
10. PETERSDORF RG, BEESON PB: Fever of unexplained origin. Medicine 40:1, 1961
11. DURACK DT. STREET AC: Fever of unknown origin-reexamined and redefined, in Current Clinical Topics in infectious Disease. JS Remington, MN Swartz(eds). Cambridge, MA Blackwell, 1991