

소아 불명열 원인에 대한 고찰

부산대학교 의과대학 소아과학교실

박현석 · 임선주 · 박수은

Investigation of causes of FUO (fever of unknown origin) in children

Hyun Seok Park, M.D., Sun Ju Im, M.D. and Su Eun Park, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

Purpose : The causes of prolonged fever have changed during the years and are influenced by age, geographic location and availability of diagnostic facilities/techniques. The aim of the present study was to determine the causes of prolonged fever, to know the proportion and outcomes of undiagnosed children.

Methods : We reviewed patients with fever persisting for more than 2 weeks in duration, with documented temperatures of 38°C on several occasions, or uncertain diagnosis after intensive study of 1 week duration in other hospitals who were admitted to Pusan National University Hospital during the period from July 1999 to June 2004.

Results : Fifty-four (59.0 percent) were boys and thirty-seven (41 percent) were girls. Forty-six cases were less than 6 years and 45 cases were more than 6 years; the mean age was 6.48 ± 6.56 years. In 62 cases (68.1 percent), the fever had persisted for 2 to 3 weeks before admission and in 26 cases (28.6 percent), had lasted longer than a month. Final diagnosis had been reached in 66 of 91 children (72.5 percent). The most common cause was infection (38/91), followed by collagen vascular disease (12/91), immune deficiency (3/91), neoplasia (2/91), and miscellaneous disease. Tuberculosis was the most common infectious cause. The causes of fever were not revealed in 25 cases. Outcome on discharge were as follows: 77 cases (84.6 percent) were improved, 10 cases (11.0 percent) discharged without improvement and 4 cases (4.4 percent) expired.

Conclusion : The most common cause of prolonged fever in Korean children remains infection, but the incidence of infection was decreased as compared with previous studies. Tuberculosis is the most common among infectious causes. As Kikuchi disease (subacute necrotizing lymphadenitis) represented a significant cause of prolonged fever, it should be considered if a patient has neutropenia with lymphadenopathy. Undiagnosed patients with prolonged fever (27.5 percent) have increased over previous studies. (*Korean J Pediatr* 2006;49:1282-1286)

Key Words : Fever of unknown origin, Child

서 론

발열은 소아가 병원에 오게 되는 가장 흔한 증상 중의 하나이며¹⁾ 명백한 원인이 발견되지 않은 채 장기간 또는 재발하는 발열은 소아에서 가끔 겪게 되는 문제이다. 불명열은 1961년에 Petersdorf와 Beeson²⁾가 처음으로 38.3°C 이상의 발열이 3주 이상 지속되면서 병원에 입원하여 최소 1주간의 조사에도 진단

이 되지 않는 경우로 정의하였다. 최근에 이 정의는 세 번의 외래 방문에도 발열의 원인을 진단할 수 없었던 경우까지 포함하고 있다³⁾.

불명열의 원인에 대한 연구들을 살펴보면 그 원인은 수년 동안 변해오고 있으며 특히 나이, 지역별 특성, 검사의 용이성, 의사의 경험, 조사 방법 및 시기에 따라 영향을 받고 있다⁴⁾. 진단 기술이 발달하고 선진국이 될수록 감염성 질환의 비율은 줄어들고 교원성 질환, 종양이나 기타 질환의 비율은 증가되며, 또한 최근의 연구에서 진단되지 않는 비율이 오히려 증가되고 있는 것이 특이한 점이다^{5, 6)}. 우리나라에서 1970년대, 1980년에 시행된 연구에서 감염성 질환이 차지하는 비율은 약 70-80%였는데^{7, 8)}, 이는 선진국에서 보고된 비율보다는 높았다. 그러나 최근에는

접수 : 2006년 7월 28일, 승인 : 2006년 9월 27일
 책임저자 : 박수은, 부산대학교 의과대학 소아과학교실
 Correspondence : Su Eun Park, M.D.
 Tel : 051)240-7298 Fax : 051)248-6205
 E-mail : pse0731@hanmail.net

우리나라에서도 감염성 질환이 차지하는 비율은 줄어들었을 것이라고 생각된다.

저자들은 장기간의 원인 없는 열로 입원한 환아를 대상으로 그 원인을 조사하여 이전의 연구와 비교하였고, 진단이 되지 않은 환아들의 비율과 예후를 조사하고자 하였다. 또한 과거보다 각종 검사가 용이해짐에 따라 불명열에 대한 접근 방법도 변하고 있어 이런 환아들의 접근 방향에 도움을 얻고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1999년 7월부터 2004년 6월까지 5년 동안 부산대학교 병원에 입원하였던 환아들에서, 38℃ 이상의 발열이 외래에서 2주 이상 지속되거나, 2주 이상의 발열로 다른 병원에 입원해서 1주 이상 관찰되었던 환아가 본원 입원 당시에 그 진단이 확실하지 않았던 91명을 대상으로 하였다. 환아들의 의무기록지를 바탕으로 임상 소견, 각종 검사의 결과, 원인 질환 및 치료 결과를 후향적으로 조사하였다.

결 과

1. 임상적 특징

대상 소아 91명 중 남아가 54명, 여아가 37명이었고 남녀비는 1.5:1이었다. 1-6세 사이가 32예(35.0%)로 가장 많았고, 6세 미만이 약 반수를 차지하였으며, 평균 연령은 6.48±6.56세였다 (Table 1).

입원 전 발열 기간은 3주 이하가 62예(68.1%)였고 4주 이상 발열이 지속된 경우도 26예(28.6%)였다. 입원한 후 약 60%에서 1주 이내 발열이 소실되었고 4주 이상 발열이 관찰된 경우는 4명(4.4%)였다. 진단은 54명(59.3%)에서 입원 2주 이내에 할 수 있었고 7명은 4주가 지나서야 진단되었다.

2. 검사 소견

혈액검사, 소변검사, 각종 배양검사 및 흉부방사선사진 이외에도 특수 검사로서 결핵반응검사는 47예(51.6%), 초음파는 43예(47.2%), 심에코는 34예(37.4%), 동위원소뼈촬영은 22예(24.2%), 전산화단층촬영은 18예(19.8%), 자기공명영상촬영은 8예(8.8%)에서 시행되었다. 림프절이나 골수 또는 피부 등의 조직검사는

Table 1. Age and Sex Distribution of Patients with Prolonged Fever

Age	Male	Female	Total(%)
<1 yr	9	5	14(16.0)
1-<6 yrs	20	12	32(35.0)
6-<10 yrs	13	10	23(25.0)
≥10 yrs	12	10	22(24.0)
Total(%)	54(59.0)	37(41.0)	91(100.0)

29예(31.9%)에서 시행되어 진단에 결정적인 도움을 주었다 (Table 2).

3. 진단 및 예후

총 91명중 66명(72.5%)에서 진단할 수 있었다. 감염성 질환이 38예(41.7%)로 가장 많았고 교원성 질환이 12예(13.2%), 면역 결핍이 3예(3.3%), 악성 종양이 2예(2.2%)였으며, 그 밖의 질환으로 괴사성 림프절염이 5례로 가장 많았고, 약물열이 3례, 가와

Table 2. Diagnostic Tests

	No. of patients	No. of positive	PPV
Urinalysis	91	2	2.2
Cerebrospinal fluid analysis	24	7	29.1
Culture			
Blood	91	4	4.4
Urine	91	2	2.2
Sputum	11	3	27.2
Stool	12	1	8.3
Pleural fluid	2	1	50.0
Cerebrospinal fluid	24	3	12.5
Other	3	3	100.0
Chest X-ray	91	5	5.5
Tuberculin skin test	47	7	14.9
Echocardiography	34	3	8.8
Ultrasonography	43	12	27.9
CT	18	4	22.2
MRI	8	3	37.5
Bone scan	22	4	18.2
Biopsy	29		
Lymph node	10	10	100.0
Bone marrow	15	2	13.3
Skin	5	5	100.0
Other	3	3	100.0
Serology			
Widal	32	2	6.2
Anti-streptolysin-O	25	3	12.0
Mycoplasma	14	2	14.3
Cold agglutinin	2	0	0.0
Viral serologic test			
Ebstein-Barr	33	4	6.1
Cytomegalovirus	12	0	0.0
Hepatitis	22	0	0.0
Herpes simplex	3	0	0.0
Toxoplasma	2	0	0.0
Rubella	2	0	0.0
Human immunodeficiency	1	0	0.0
Immunology			
T cell subset	12	0	0.0
Immunoglobulin	13	3	23.1
Nitroblue tetrazolium	11	0	0.0
Others			
Antinuclear antibody	44	8	18.2
Rheumatoid factor	41	2	4.9
Ferritin	29	6	20.7

Abbreviation : PPV, Positive predictive value

사키 병이 2례였으며, 폐격리, 혈구탐식증후군, Weber-Christians 증후군, DRESS 증후군, 외배엽 이형성증이 각각 1례였다. 25례(27.5%)에서 발열의 원인을 찾을 수 없었다(Table 3).

6세 이하에서 감염의 비율은 47.8%로 6세 이상의 35.5%에 비해 높으며, 교원성 질환은 6세 이하에서 3명, 6세 이상에서 9명으로 다소 차이를 보였다(Table 3).

38례의 감염성 질환 중 세균성 감염은 18례(47.4%)였으며 폐렴이 5례, 요로감염이 3례 있었다. 바이러스성 감염은 12례였는데 Epstein Barr 바이러스 감염이 4례, 거대세포바이러스 감염이 1례 있었으며 아데노바이러스에 의한 폐렴이 1례 있었다. 결핵은 8례에서 진단되어 단일 감염 요인으로 가장 높은 빈도를 보였고, 이 중 7례에서 결핵반응검사에서 양성을 보였다.

46례(50.5%)에서 항생제를 사용하였고 이 중 6례(13.0%)만이 원인균에 따른 항생제 처방을 하였으며, 비스테로이드성 항염증제는 8례(8.8%), 스테로이드는 16례(17.6%)에서 사용하였고 특별한 치료를 하지 않은 예는 36례(39.6%)였다.

77례(84.6%)는 호전되었고 10례(11.0%)는 호전되지 못한 채 퇴원하거나 전원하였으며 4명(4.4%)은 사망하였다. 진단이 된 경우는 90.9%에서 발열이 해소된 반면, 진단되지 못한 경우는 68%에서 발열이 소실되었다. 사망 환자 4례 중에서 아데노바이러스 감염에 의한 급성호흡부전과 혈구탐식증후군에 의한 사망이 있었고 나머지 2례는 진단이 되지 않은 채 패혈증, 혈관내응고장애 등의 증상으로 사망하였다.

Table 3. The Final Diagnoses of Patients with Prolonged Fever

	<6yrs	≥6yrs	Total(%)
Infectious disease	22	16	38(41.7)
Collagen vascular disease	3	9	12(13.2)
Juvenile rheumatoid arthritis	2	2	
Rheumatic fever	0	2	
Systemic lupus erythematosus	1	5	
Immune deficiency	2	1	3(3.3)
Hypogammaglobulinemia	1	1	
Chronic neutropenia	1	0	
Malignancy	2	0	2(2.2)
Leukemia	1	0	
Histiocytosis	1	0	
Miscellaneous	5	10	15(16.5)
Kikuch lymphadenitis	0	5	
Drug fever	1	2	
Kawasaki disease	2	0	
Ectodermal dysplasia	1	0	
Hemophagocytic syndrome	1	0	
Pulmonary sequestration	0	1	
Weber-Christian disease	0	1	
DRESS syndrome	0	1	
Undiagnosed	13	12	25(27.5)
Total(%)	46(47)	45(48)	91(100.0)

Abbreviation : DRESS, Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms

진단되지 않았던 25례의 평균 연령은 6.56±4.34세였으며 남아가 16례, 여아가 9례였다. 진단이 되지 않은 25례 중 20례(80.0%), 입원 중에 17례와 퇴원 후 외래 관찰 중에 3례)에서 발열이 해소되었으며, 이들은 대부분(72.0%) 8주 이내에 열이 소실되었다. 또한 진단이 되지 않은 채 1년 이상 동안 발열이 있었던 4례를 3년 동안 추적 관찰하였을 때, 1례는 연소형 류마치스양 관절염으로 진단되었고, 1례는 구내염, 인두염과 아데노이드염을 동반한 발열로, 나머지 2례는 특별한 증상 없는 발열로 입원을 반복하고 있다(Table 4).

고찰

장기열(prolonged fever)은 Bourrillion 등⁹⁾이 5일 이상의 설명되지 않는 발열로서 정의하였으며, 다른 연구자들은 진단되지 않는 발열이 2주 이내로 지속될 때 장기열이라 하고¹⁰⁾ 2주 이상 지속될 때 불명열(fever of unknown origin)이라고 정의하였다⁴⁾. 최근에는 불명열을 2주 또는 3주 이상 발열이 지속되면서 입원하여 조사하여도 그 원인이 밝혀지지 않았던 경우로 정의하고 있는데²⁾, 입원할 때의 비용을 고려하여 세 번의 외래 방문에도 발열의 원인을 진단을 할 수 없었던 경우까지 포함시키고 있다³⁾. 본 연구에서는 외래에서 2주 이상 발열이 지속되거나, 2주 이상의 발열로 다른 병원에 입원해서 조사하여도 뚜렷한 원인을 알 수 없었던 환아들을 대상으로 하였다.

본 연구에서 72.5%의 환자에서 발열의 원인을 찾을 수 있었고, 감염성 질환의 비율이 41.7%로 가장 높았으며 이것은 최근의 다른 연구들에서 보여진 32-86%와 비슷한 비율이다^{3, 4)}. 감염성 질환은 연령이 감소할수록 그 빈도가 증가하는데¹⁾, 본 연

Table 4. Clinical Characteristics of Undiagnosed 25 Cases in Patients with Prolonged Fever

Treatment	No. of Case	%
Age(year, median)	6.56±4.34	
M/F	16/9	
Duration of fever		
<4 wks	12	48.0
4-<8 wks	6	24.0
8-<12 wks	1	4.0
12 wks-<1 yr	2	8.0
≥1 year	4	16.0
Treatment		
Antibiotics	9	36.0
NSAID	3	12.0
Steroid	3	12.0
No treatment	16	64.0
Outcome		
Improved	17	68.0
Not improved/discharge	6	24.0
Expired	2	4.0

Abbreviation : NSAID, Non-steroidal anti-inflammatory drug

구에서도 6세 이하에서는 47.8%로 6세 이상의 35.5%보다 높은 비율을 보였다. Chiang 등¹¹⁾의 연구에 의하면 감염성 질환은 특히 2.5세 이하의 장기열을 가진 소아에서 가장 높은 비율을 보인다. 또한 나라별로 원인인이 다양하여, 장기열을 진단하는데 있어 환자의 나이뿐만 아니라 지역이 중요한 인자로 보고되고 있다^{1, 3, 12)}. 본 연구에서 결핵이 8례가 있었는데 이는 우리나라의 이전의 연구에서보다 그 빈도가 감소하였지만 단일 감염 요인으로는 가장 높은 빈도를 차지하였다. 여러 연구에서 개발도상국에서는 소아 불명열의 가장 중요한 원인으로 결핵이 알려져 있으며 이는 소아보다 어른에서 그 빈도가 높다고 하였다^{1, 4, 5)}. 또, 결핵을 가진 환자 8례 중 7례가 결핵 반응 검사에서 양성을 보여 현재 우리나라에서 장기열을 가진 소아에서 결핵 반응 검사가 유용한 것으로 생각된다. 감염성 질환을 장기별로 보았을 때 폐렴이 가장 흔하고 요로감염이 두 번째 원인이었으며, 다른 연구에서도²⁾ 비슷한 결과를 얻었다. 다른 연구들과 차이가 나는 것은 세균성 수막염이 1례도 없었는데 장기열의 원인으로 중추신경계 감염을 염두해 두고 뇌척수액 검사를 비교적 빨리 시행했기 때문인 것으로 판단된다. 장기열과 불명열의 진단 기준에 포함되지 않아 제외하였지만 쓰쓰가무시병도 3례 있었는데 가을철에 야외에 다녀온 병력이 있거나 흔히 발생하는 지역에 거주한다면 불명열의 원인으로 생각해야 한다.

장기열의 원인으로 감염성 질환 다음으로 빈도가 높았던 것은 교원성 질환이다. 특히 6세 이하에서 3명, 6세 이상에서 9명으로 나이가 많은 소아들에서 그 빈도가 높았다. 이와 유사하게 일부 연구에서 연장아에서는 불명열의 원인으로 교원성 질환이 75-80%를 차지하는 반면, 어린 소아에서는 감염의 비율이 높다고 보고하였다^{1, 4, 13)}. 교원성 질환 중에서 전신성 홍반성 루푸스와 류마티스관절염의 빈도는 우리나라의 이전의 연구보다 증가하였으나 류마티스 열의 빈도는 감소하였다^{7, 8)}.

면역 결핍은 장기열의 세 번째로 흔한 원인이었다. 반복적인 중증 폐렴과 중이염으로 입원을 반복하다가 범저감마글로불린혈증으로 진단받은 경우가 2례 있었으며 만성 중성구 감소증이 1례 있었다.

중양은 백혈병 1례, 조직구증가증의 1례로 단 2례 밖에 없었는데 이전에 보고된^{7, 8)} 연구에서보다 그 빈도가 감소하였다. 초음파, 컴퓨터 단층 촬영 등의 진단 기술의 발달로 종양성 질환이 빨리 진단되므로 불명열에서 차지하는 비율이 줄어들고 있으며, 다른 보고에서도 비슷한 추세이다^{3, 6, 14)}. 하지만 일부 종양에서는 국소 증상이 거의 없고, 전이 병소가 너무 작거나, 부종양 성 증후군으로서 발열만 있을 때에는 여전히 진단하기가 어렵다¹⁵⁾.

기타 질환 중에서 괴사성 림프절염이 5례로 많았던 점이 특이하다. Kikuchi-Fujimoto 병으로도 불리고 동양의 젊은 여성에게 많은 것으로 알려져 있는 이 질환은 소아에서도 그 보고례가 증가되고 있으며, Paola 등¹⁶⁾은 불명열의 원인으로 고려해야 한다고 하였다. 백혈구 감소증을 동반한 경부 림프절 비대가 있을 때 감별진단에 포함시켜야 하며 림프절 조직 검사가 필요

할 것으로 생각된다.

혈구탐식증후군은 간비장 비대, 혈구감소, 중성지질의 증가와 피브리노겐 감소가 있는 발열이 지속될 때 의심할 수 있으며 골수, 비장, 림프절등의 조직검사에서 혈구 탐식이 관찰되면 진단할 수 있다¹⁷⁾. 빠른 진단과 치료가 요구되므로 임상적으로 의심하는 것이 중요하다고 하겠다.

불명열의 다양한 원인들의 감별진단을 위해 기본적인 검사실 소견과 각종 배양검사를 시행하며 필요에 따라 항핵 항체, 류마티스 인자와 혈청학적 검사들이 필요할 수 있다. 또 앞에서의 언급처럼 우리나라에서는 결핵반응검사가 결핵의 진단에 도움이 된다. 심내막염, 악성 림프종등은 초음파와 전산화 단층 촬영 등으로 이전보다 빠른 진단을 할 수 있다¹⁴⁾. 골수검사는 종양성 질환 뿐 아니라 혈구탐식증후군과 같은 비종양성 질환의 진단에도 도움이 되었다. 또한 임파선이나 피부 등의 조직검사도 진단에 결정적인 도움이 되므로 필요하면 적극적으로 조직검사를 시행할 필요가 있다고 생각된다. Arnow 등¹⁸⁾은 불명열의 원인이 다양하기 때문에 접근 방법의 알고리즘 없이 경험적으로 검사를 시행하게 되는데, 환자의 병력과 신체 검사를 반복해서 하고 검사실 검사와 방사선 사진을 다시 검토하며 불필요한 약들을 중단하고 진단을 위해 조직 검사를 시행할 필요가 있다면 미루지 말고 적극적으로 시행하라고 충고하였다.

본 연구에서 진단되지 않은 비율은 27.5%로 이전의 우리나라의 연구에서 5-15.4%에 비해서 높은 비율이며, 최근의 다른 연구에서도 그 비율이 증가하고 있다^{7, 8)}. Steel 등⁵⁾과 Knockaert 등⁶⁾에 의하면, 진단되지 않는 비율이 점차 증가하는 이유는 진단기술이 발전함에 따라 이전에 불명열이라고 분류되었던 일부 질환이 빨리 진단이 되기 때문이다. 또한 후천성면역결핍증과 같은 새로운 질병이 생겨나고, 크론 병이나 가와사키 병과 같은 잘 알려진 병들의 증상이 발열로만 나타나는 경우가 있어서라고 보고하고 있다^{4, 5)}.

소아 불명열의 예후를 조사한 연구는 많지 않으나, 진단이 되지 않더라도 저절로 소실되는 경우가 많고 양성 경과를 보인다고 알려져 있다^{2, 18-20)}. 본 연구에서 총 84.6%에서 발열이 소실되었고, 발열의 원인을 알 수 없었던 경우도 80%(20/25)에서 열이 저절로 소실되었다. 발열의 원인을 찾지 못한 환자들을 추적한 연구를 살펴보면, Talano 등¹⁹⁾은 처음 입원 당시 진단이 되지 않았던 19례를 3.5년간 관찰하였을 때, 16례에서 진단되지 않은 채 발열이 소실되었고, 2례는 연소성 류마티스관절염으로 1례는 장중첩증으로 진단되었다고 보고하였다. 다른 연구에서는 37명의 장기간의 추적관찰에서 2례는 염증성 장질환, 1례는 포도막염, 6례는 FAPA(Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis) 증후군으로 진단되었다고 보고하고 있다²⁰⁾. 소아 불명열은 장기 관찰에서 좋은 예후를 보이므로 부모를 안심시키는 것이 필요할 수도 있겠다¹⁹⁾. 한편, 다른 연구에서는 재발성 발열이나 6개월 이상 지속되는 발열은 진단될 확률이 매우 낮으므로 이러한 환자에서는 적극적으로 고가의 진단적 접근을 피하

는게 좋다고 하였다¹⁴⁾.

결론적으로, 이번 연구에서 불명열의 가장 흔한 원인은 감염성 질환이었으나 1970년대와 비교하여 그 비율은 감소하였고, 결핵은 단일 감염 요인 중 가장 높은 빈도를 보였다. 기타 질환 중에서 괴사성 림프절염의 빈도가 높아서 백혈구 감소가 있는 림프절 비대가 있을 때 불명열의 원인으로 고려해야 하겠다. 초음파와 전산화 단층 촬영과 같은 진단 기술의 발전은 복부 종양 등의 진단을 빨리 하는데 도움을 주었고, 조직검사는 매우 유용하였다. 이전의 연구에 비해 진단되지 않는 비율은 27.5%로 증가하였으나 추적 관찰에서 양호한 경과를 보였다.

요 약

서론 : 소아 불명열의 원인은 수년 동안 변해 오고 있으며 과거보다 각종 검사가 용이해짐에 따라 불명열에 대한 접근 방법도 다소 변하고 있다. 저자들은 장기간의 원인 없는 열로 입원한 환아를 대상으로 그 원인과 검사 내용 및 결과를 조사하여 이런 환아들의 접근 방향에 도움을 얻고자 하였다.

방법 : 1999년 7월부터 2004년 6월까지 5년 동안 부산대학교 병원에 입원하였던 환아들 중, 38℃ 이상의 발열이 외래에서 2주 이상 지속되거나 다른 병원에 입원해서 1주 이상 관찰되었던 환아가 본원 입원 당시에 그 진단이 확실하지 않았던 91명을 대상으로 하였다. 환아들의 의무기록지를 바탕으로 임상 소견, 각종 검사의 결과, 원인 질환 및 치료 결과를 조사하였다.

결과 : 남아가 54명, 여아가 37명이었고 남녀비는 1.5:1이었다. 1세에서 6세 사이가 32예(35.0%)로 가장 많았고, 6세 미만 이 약 반수를 차지하였으며, 평균 연령은 6.48세였다. 입원 전 발열 기간은 3주 이하가 62례(68.1%)였고 4주 이상 발열이 지속된 경우도 26례(28.6%)였다. 총 91명중 66명(72.5%)에서 진단할 수 있었다. 감염성 질환이 38례(41.7%)로 가장 많았고 교원성 질환이 12례(13.2%), 면역 결핍이 3례(3.3%), 악성 종양이 2례(2.2%)였으며 그 밖의 질환으로 괴사성 림프절염이 5례로 가장 많았으며 단일 감염 요인 중에서는 결핵이 가장 많았다. 명확한 원인을 밝힐 수 없었던 예는 25례로서 27.5%였다. 치료 결과 77례(84.6%)는 호전되었고 10례(11.0%)는 호전되지 못한 채 퇴원하거나 전원하였으며 4명(4.4%)은 사망하였다.

결론 : 불명열의 가장 흔한 원인은 감염성 질환이었으나 1970년대와 비교하여 그 비율은 감소하였고, 결핵은 단일 감염 요인 중 가장 높은 빈도를 보였다. 기타 질환 중에서 괴사성 림프절염의 빈도가 높아서 백혈구 감소가 있는 림프절 비대가 있을 때 고려해야 하겠다. 이전의 연구에 비해 진단되지 않는 비율은 27.5%로 증가하였다.

References

1) Pizzo PA, Lovejoy FH Jr, Smith DH. Prolonged fever in

children: review of 100 cases. *Pediatrics* 1975;55:468-73.

2) Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 1961;40:1-30.

3) Dummer S. The spectrum of FUOs in the '90s. *Antimicrobics infectious Dis. Newsletter* 1997;16:25-7.

4) Akpede GO, Akenzua GI. Management of children with prolonged fever of unknown origin and difficulties in the management of fever of unknown origin in children in developing countries. *Paediatr Drugs* 2001;3:247-62.

5) Steele RW, Jones SM, Lowe BA, Glasier CM. Usefulness of scanning procedures for diagnosis of fever of unknown origin in children. *J Pediatr* 1991;119:526-30.

6) 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;152:51-5.

7) Han KS, Yun DJ. Prolonged fever in children: review of 120 cases. *J Korean Pediatr Soc* 1979;22:931-9.

8) Shin JH, Han JW, Lee SY, Lee WG, Moon SS, Park CM. Prolonged fever in infants and children. *J Korean Pediatr Soc* 1983;26:449-54.

9) Bourrillon A. Management of prolonged fever in infants. *Arch Pediatr* 1999;6:330-5.

10) Miller ML, Szer I, Yogev R, Bernstein B. Fever of unknown origin. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:999-1015.

11) Chiang TM, Chang TY. Clinical observation and analysis of febrile children. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi(Taipei)* 1993;51:431-5.

12) Ponce-de-Leon-Rosales S, Molina-Gamboa J, Rivera-Morales I. The changing spectrum of fever of unknown origin in Mexico. *Clin Infect Dis* 1994;19:353.

13) Cogulu O, Koturoglu G, Kurugol Z, Ozkinay F, Vardar F, Ozkinay C. Evaluation of 80 children with prolonged fever. *Pediatr Int* 2003;45:564-9.

14) De Kleijn EM, Vandembroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin(FUO). I A. prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine* 1997; 76:392-400.

15) Drenth JP, de Kleijn EH, de Mulder PH, van der Meer JW. Metastatic breast cancer presenting as fever, rash, and arthritis. *Cancer* 1995;75:1608-11.

16) Scagni P, Peisino M, Bianchi M, Morello M, Sardi N, Linari A et al. Kikuchi-Fujimoto Disease Is a Rare Cause of Lymphadenopathy and Fever of Unknown Origin in Children: Report of Two Cases and Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27:337-40.

17) McCarthy PL. Fever without apparent source on clinical examination. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16:94-106.

18) Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet.* 1997;350:575-80.

19) Talano JA, Katz BZ. Long-term follow-up of children with fever of unknown origin. *Clin Pediatr* 2000;39:715-7.

20) Miller LC, Sisson BA, Tucker LB, Schaller JG. Prolonged fevers of unknown origin in children: patterns of presentation and outcome. *J Pediatr* 1996;129:419-23.