

## 열나는 환자, 어떻게 접근할까?

### - 급성 발열 외래환자를 중심으로 -

강원대학교 의학전문대학원 내과학교실

## 오 원 섭

발열은 임상외사가 외래나 응급실에서 직면하는 가장 흔한 임상소견 중의 하나로, 의료기관을 방문하는 환자의 약 25%가 발열을 동반한다. 하지만 발열을 동반하는 질환들이 다양하여 발열의 원인을 조기에 정확하게 진단하고 치료하는 것은 어려운 일이다. 따라서 발열 환자에 대한 진단적 접근법은 일률적으로 정할 수 없기 때문에 발열 환자를 진료하는 의사들의 의학적 지식과 경험에 의존할 수밖에 없다. 따라서 발열의 개념과 급성 발열 외래환자에 대한 진단적 접근법에 대해서 살펴보고자 한다.

### 체온조절 및 측정

사람의 체온은 시상하부에 있는 체온조절중추에 의해 일정하게 조절된다. 피부 및 혈액의 냉온감각기에서 체온조절중추로 신호가 전달되면 근육이나 간에서 열생산과 피부나 폐를 통한 열소실의 균형을 조절함으로 일정한 체온( $36.8 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$ )를 유지하게 된다. 또한 사람의 체온은 일주기(diurnal variation)을 보이는데, 오전 6시에 가장 낮고 오후 4-6시에 가장 높으며 폭은  $0.5-1^{\circ}\text{C}$ 이다. 따라서 18-40세 건강한 사람의 대부분의 구강체온은 오전 6시에  $37.2^{\circ}\text{C}$ 를, 오후 4-6시에  $37.7^{\circ}\text{C}$ 를 초과하지 않는다.

사람의 체온은 심부체온(core temperature)과 표면체온(surface temperature)로 나눌 수 있다. 심부체온이란 내부장기나 근육에서의 체온을 말하며 침습적인 방법에 의해서만 측정이 가능하기 때문에 임상에서 쉽게 이용할 수 없다. 표면체온은 피부나 점막에서의 체온을 말하며 비교적 측정이 용이하지만 심부체온과 차이가 있다. 직장체온(rectal temperature)은 심부체온을 비교적 잘 반영하지만 측정 시의 불편함으로 인하여 제한적으로 사용된다. 구강체온(oral temperature)은 직장체온보다 평균  $0.4^{\circ}\text{C}$ 가 낮고 호흡이나 음식물에 의해 영향

을 받을 수 있다. 고막체온(tympanic membrane temperature)은 적외선을 고막으로 쏘 다음 반사되는 적외선을 측정하여 온도로 변환한 것으로, 사용의 편리성으로 인하여 임상에서 흔히 사용되고 있다. 이론적으로 고막은 체온조절중추와 동일한 동맥으로부터 혈액을 공급받기 때문에 고막체온이 심부체온을 잘 반영할 것으로 생각되지만 직장체온이나 구강체온보다 오차가 많다. 따라서 성인에서 고막체온계를 사용하는 경우 귀바퀴를 후상방으로 잡아당기어서 외이도를 일직선으로 만들어 고막 대신 외이도에서 측정되는 것을 방지해야 한다.

### 발열 및 인체반응

발열( fever)은 체온조절중추의 발열점(thermoregulatory set point)의 상승으로 인하여 중심체온이 증가하는 것을 말한다. 따라서 체온조절중추의 발열점이 상승하여 건강한 젊은 성인의 구강체온이 오전 6시에  $37.2^{\circ}\text{C}$ 를, 오후 4-6시에  $37.7^{\circ}\text{C}$ 를 초과하는 경우를 발열이라고 한다. 인체에 감염이나 염증이 발생함으로 생긴 미생물의 독소, 염증매개물질, 면역반응 등이 단핵구, 대식세포, 혈관내피세포로부터 pyrogenic cytokine인 IL-1, IL-6, TNF, interferon 등이 혈액 내로 유리되어 시상하부 혈관내피세포에 작용하여 prostaglandin  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ )를 생성하고 생성된  $\text{PGE}_2$ 가 체온조절중추의 발열점을 상승시키게 된다. 체온조절중추의 발열점이 상승되면 혈관운동중추(vasomotor center)에 의해 사지 혈관이 수축하여 열소실을 줄이게 되고 동시에 오한을 느끼게 되어 근육에서 떨림성 열생산(shivering thermogenesis)이 일어나고 간에서 비떨림성 열생산(non-shivering thermogenesis)이 일어나서 중심체온이 상승하게 된다. 이러한 현상은 중심체온이 체온조절중추의 상승된 발열점에 도달할 때까지 지속된다. 만일 해열제

에 의해 체온조절중추의 발열점을 다시 낮아지게 되면 혈관 확장이 일어나고 땀분비가 증가되어 열소실을 증가시킴으로 중심체온이 하강하게 된다.

체온이 1°C 상승하면 기초대사율이 10-12%, 산소소모율이 13%, 심박수가 분당 15회, 1일 체표면적 당 불감성수분소실(insensible water loss)이 300-500 mL씩 증가한다. 그 외에도 땀분비와 동반된 설사나 구토로 인하여 전해질이 소실되고 영양결핍상태가 초래되며 간기능의 변화와 급성기반응(acute phase reaction)이 나타난다.

### 급성 발열 환자에 대한 진단적 접근

7-14일 미만의 급성 발열은 불명열( fever of unknown origin)과 비슷하게 감염질환, 악성종양, 결체조직질환, 기타질환 등의 다양한 원인에 의해 발생할 수 있다. 하지만 급성 발열의 원인은 대부분 감염질환이며, 이들 중 대다수가 감기와 같은 바이러스성 질환으로 저절로 호전되는 경우가 많다. 또한 급성 발열 환자에서 감염성 원인과 비감염성 원인을 조기에 감별하는 것은 매우 어려운 일이다. 따라서 급성 발열 환자에서 다음의 사항을 고려하여 진단적 접근을 하는 것이 바람직하겠다. 첫째, 급성 발열 환자가 외래를 방문하는 경우 병력청취 및 신체검사에 앞서 환자의 전신상태(general appearance)를 한 눈에 파악하는 것이 중요하다. 급성 발열 환자가 'septic' 또는 'toxic'해 보인다는 경험이 많은 임상 의사의 주관적인 느낌(physician's subjective sense)이 중요한 단초를 제공하는 때가 종종 있는데, 외래에서 이러한 환자들을 진료하기 어려운 상황이라면 응급실로 이송하는 것이 적절하다. 둘째, 급성 발열 환자에서 국소감염(localized infection) 및 감염성 응급질환(infectious disease emergency)의 유무를 파악해야 한다. 폐렴, 요로감염, 피부 및 연조직감염 등과 같은 국소감염이 발견되면 적절한 검체를 채취한 후 경험적 항생제를 투여해야 한다. 중증 패혈증(severe sepsis) 또는 패혈성 쇼크(septic shock), 세균성 수막염(bacterial meningitis), 심내막염(infective endocarditis), 괴사성 연조직감염(necrotizing soft tissue infection), 호중구감소성 발열(neutropenic fever) 등과 같은 감염성 응급질환이 의심되는 경우에도 즉각적인 경험적 항생제 투여 및 조치가 필요하다. 따라서 급성 발열 환자의 초기 병력청취 및 신체검사는 국소감염 또는 감염성 응급질환의 유무에 초점이 맞추어져야 한다. 셋째, 국소감염

이 없는 급성 발열(acute fever without localizing signs or acute undifferentiated fever)인 경우도 감염성 원인이 비감염성 원인보다 훨씬 흔하며, 항생제 치료가 필요한 경우가 약 10-20% 전후이다. 따라서 대부분의 경우 경과관찰만으로 호전되는 경우가 많지만 소수의 환자에서 쪼쪼가무시, 원발성 패혈증, 심내막염 등과 같이 즉각적인 검사 및 항생제 치료가 필요한 경우도 있으므로 세심한 주의가 필요하다. 넷째, 입원이 필요한 경우가 아니라고 판단되면 외래에서 적절한 시간 간격으로 추적하여 발열의 경과를 관찰해야 한다. 외래의 경우 환자나 보호자가 집에서 체온을 정기적으로 측정하고 발열과 동반된 증상을 기록하게 하는 체온일지를 작성하게 하는 것은 발열의 유무 및 경과를 파악하는데 중요한 정보를 제공한다. 또한 다른 질환보다는 짧은 간격으로 외래를 방문하게 하여 환자의 임상적 악화 및 새로운 증상발현의 유무를 파악해야 한다.

급성 발열 환자의 병력청취는 충분한 시간을 가지고 자세히 시행해야 한다. 발열기간, 시간경과에 따른 경과 및 동반 증상의 유무에 대하여 체계적이며 포괄적인 문진을 시행해야 한다. 기저질환 및 과거 병력, 최근 수술이나 시술력, 약물복용력, 예방접종력, 가족력, 직업력, 생활환경, 동·식물접촉력, 야외활동 및 여행력, 성접촉 등을 조사해야 한다. 모든 급성 발열 환자의 신체검사에서 우선적으로 혈압, 맥박, 호흡수, 체온을 측정하면서 동시에 환자의 전신상태 및 의식상태를 파악하는 것이 중요하다. 눈, 코, 귀, 구강, 인후의 국소감염의 유무를 파악하고 경부 강직 및 림프절 종대의 유무도 파악해야 한다. 심음 및 호흡음의 이상조건 유무, 복부의 장기비대 및 국소적 압통이나 늑골촉추각압통 유무를 파악함과 동시에 체간의 발진의 유무도 조사해야 한다. 또한 사지 근육 및 관절의 압통과 종창의 유무를 조사하면서 피부 발진의 유무도 관찰해야 한다. 특히 가을철열성질환에 대한 노출력이 있는 경우에 환자의 옷을 모두 벗겨서 괴사딱지(eschar) 또는 출혈반(petechiae)의 유무를 파악해야 한다.

발열형태( fever pattern)는 시간에 따른 발열의 변화를 의미한다. 간헐열(intermittent fever)는 체온이 0.3-1.4°C 사이에서 변화하다가 최소 하루에 한번 정상체온으로 떨어지는 열을 말하는데, 화농성 농양, 해열제의 불규칙적인 사용, 세균혈증을 동반한 급성신우신염, 파종결핵 등에서 나타난다. 이장열(remittent fever)는 가장 흔한 형태의 발열로, 간헐열에 비해 체온의 변화가 심하지 않으나 정상체온으로 떨어지지

않는 열을 말하는데, 급성 호흡기 바이러스감염, mycoplasma 폐렴 등에서 나타난다. 재귀열(relapsing fever)는 발열이 있는 기간과 발열이 없는 기간이 번갈아 나타나는 열을 말하는데, non-falciparum malaria, 악성 림프종, 뎅기열 등에서 나타난다. 지속열(continuous fever)는 체온의 변화가 거의 없이 지속되는 열을 말하는데, 장티프스, 리케차병, 폐렴알균폐렴, 브루셀라증 등에서 나타난다. 또한 상대적 서맥(relative bradycardia) 또는 체온-맥박 해리(temperature-pulse dissociation)은 체온상승에 비례하여 맥박이 상승하지 않는 경우를 말하는데, 장티프스, 리케차병, 렙토스피라병, 신증후출혈열, 말라리아, 뎅기열, 인위열(factitious fever) 등에서 나타난다. 하지만 발열형태나 상대적 서맥은 질병특유적(pathognomonic)이지 않고 특정 발열질환에 대한 진단적 실마리(diagnostic clue)만 제공할 뿐이다.

중증 질환의 신생아, 고령, 요독증 또는 투석 중인 환자, 간경변 환자, 영양결핍상태, 해열제의 지속적 사용 등에서는 심한 감염증이 있더라도 발열반응이 약화되어 정상체온으로 나타날 수 있기 때문에 주의해야 한다.

고체온(hyperthermia)은 체온조절중추의 발열점의 상승없이 중심체온이 과도하게 상승하는 것을 말한다. 따라서 인체의 열소실능력에 비하여 고온에 장시간 노출되거나 열생산이 과도한 경우에 발생하는데, 즉각적인 조치를 취하지 않으면 사망할 수 있다. 고온에 장시간 노출되거나 원인약제를 사용하는 환자에서 체온의 상승과 함께 섬망이나 환각상태가 나타나고 사지피부가 따뜻하고 건조하며 근육강직이 나타나면 의심해야 한다. 특히, 더운 여름철에 냉방이 안되는 집에 거주하는 노인이나 땀분비를 억제하는 항콜린성 약제 등을 복용하는 사람이 고온에 장시간 노출되는 경우에 발열과 고체온의 감별이 필요하다. 고체온은 해열제에는 반응하기 않기 때문에 즉시 정맥수액을 공급하고 ice pack이나 cooling blanket 등의 물리적 감온(physical cooling)을 시행해야 한다.

급성 발열 환자의 발열의 원인이 저절로 호전되는 바이러스성 질환이 많기 때문에 모든 환자에 대해서 검사가 필요하지는 않다. 따라서 발열 환자의 경중도(severity), 국소감염의 임상소견 유무, 병력청취 및 신체검사에서 의심되는 발열질환 유무 등에 따라서 검사를 시행해야 한다. 일반적으로 CBC, ESR 또는 CRP, chemistry profile, urinalysis, chest X-ray 등을 시행할 수 있으며 의심되는 특정 질환에 대한 검사를

추가할 수 있다. 하지만 발열 환자의 진단 또는 치료에 영향을 줄 수 있는 검사들을 선택적으로 시행하는 것이 바람직하며, 병력청취 및 신체검사에 바탕을 두지 않고 ‘아무런 목적없이 시행하는 발열검사(shotgun evaluation for fever)’는 지양해야 한다. 하지만 원발부위가 불확실한 세균성 감염증이 의심되는 경우 경험적 항생제를 투여하기 전에 최소 혈액배양검사 2쌍을 시행하는 것이 바람직하다.

## 발열의 조절

발열이 미생물의 증식을 억제하고 항생제의 효과를 증가시키며 인체의 면역반응을 증강시킴으로 감염증에 대한 저항력을 높이고 감염증으로부터 회복을 촉진시킨다는 증거는 없다. 하지만 발열이 열성질환의 표식자이고 해열제의 부작용 등을 고려한다면 해열제의 무조건적인 사용은 자제되어야 한다. 반면에 환자의 증상완화를 목적으로 해열제를 사용하는 경우 오히려 환자의 불편감을 증가시킬 수 있고 발열과 동반되는 오한, 두통, 근육통, 관절통 등은 마약성 진통제에 의해서 조절될 수 있다. 하지만 심혈관질환, 심부전, 호흡기질환을 가진 노인이나 섬망이나 독성뇌증이나 이화항진상태(hypercatabolic state)가 있는 경우 발열로 인한 대사율, 산소소모량, 심박수 등의 증가가 기저질환의 악화를 초래할 수 있기 때문에 발열을 조절할 필요가 있다. 또한 열성경련의 병력이 있는 소아나 과체온(hyperpyrexia,  $> 41.5^{\circ}\text{C}$ )이 있는 경우에도 발열의 조절이 필요할 수 있다. 따라서 각 환자에 따라서 발열을 조절해서 얻는 이득이 발열을 조절하지 않아서 생기는 이득보다 크다고 판단될 때 발열을 조절하는 것이 타당하다.

해열제(antipyretics)는  $\text{PGE}_2$ 의 합성경로를 차단하여 체온조절중추의 발열점을 하강시킴으로 해열효과를 나타낸다. 부신피질호르몬제는 phospholipase  $\text{A}_2$ 를 억제하여  $\text{PGE}_2$ 의 생성을 차단하고 또한 pyrogenic cytokine의 전사를 억제함으로써 해열효과를 나타내나 면역저하 등의 부작용으로 인하여 해열제로 흔히 사용되지 않는다. Aspirin이나 NSAIDs (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs)는 cyclooxygenase를 억제하여 해열 및 항염증효과를 나타내지만 위장출혈, 혈소판기능억제, 신기능감소, Reye syndrome 등과 같은 부작용이 있다. 이에 반해 acetaminophen은 뇌에서  $\text{PGE}_2$ 의 생성을 억제하여 해열작용을 나타내지만 그 외 조직에서는 cyclooxygenase를 억

제하지 않기 때문에 항염증효과는 미약하나 부작용은 적다.

발열을 조절하는 경우 물리적 감온보다 해열제를 우선적으로 사용해야 한다. 해열제로 체온조절중추의 발열점을 하강시키지 않은 채 물리적 감온을 시행하면 인체는 상승된 발열점으로 체온을 유지하기 위하여 대사율 및 산소소모량을 증가시키고 기저질환의 악화를 초래할 수 있다. 따라서 해열제를 먼저 투여하여 체온조절중추의 발열점을 하강시킨 후 필요한 경우에 물리적 감온을 병행해야 한다. 또한 해열

제를 사용하는 경우에 일정기간 동안 일정 간격으로 규칙적으로 투여해야 한다. 체온이 상승할 때마다 해열제를 간헐적으로 투여하면 발열과 해열이 반복되면서 환자의 불편함이 증가하고 해열 시 땀의 분비로 인하여 수분소실이 증가할 수 있다. 따라서 해열제를 사용하는 경우에 24-48시간동안 일정 간격으로 규칙적으로 투여한 후 해열제를 중단하여 발열의 유무 및 임상경과를 파악하는 것이 필요하다.