

중환자실에서 발생하는 발열에 대한 평가

조선대학교 의과대학/의학전문대학원 내과학교실 감염내과

윤 나 라

Evaluation of Fever in the Intensive Care Unit

Na Ra Yun

Division of Infectious disease, Department of Internal Medicine, Chosun University School of Medicine, Gwangju, Korea

Fever is a common and serious problem in patients in the intensive care unit (ICU), but its cause is sometimes difficult to determine. Such fevers may be infectious or noninfectious. Infectious causes include ventilator-associated pneumonia, intra-vascular catheter-related infection, surgical site infection, catheter-related urinary tract infection, and *Clostridium difficile* infection. Noninfectious causes include transfusion reaction, drug fever, acute pancreatitis, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, adrenal insufficiency, and hyperthyroidism. The medical history should be reviewed carefully and a physical examination performed whenever fever occurs in patients in the ICU. (Korean J Med 2015;88:658-662)

Keywords: Fever; Intensive care units; Infection; Anti-bacterial agents

서 론

정상 체온과 발열에 대한 정의는 여러 가지 상황이나 기준에 따라 다양하다. 일반적으로 중환자실에 입원 중인 환자에서 액와체온이 38.3°C 이상 상승한 경우 열이 있다고 판단할 수 있다[1]. 중환자실에서 여러 가지 원인에 의해 발열이 발생할 수 있는데, 크게 감염성 원인과 비감염성 원인으로 나누어 볼 수 있다. 감염성 원인에 의한 발열이라면 신속한 진단과 그에 따른 적절한 항생제 투여가 필수적이다[1]. 중환자실에서는 일반병실에서 보다 더 많은 진단적 검사가 시행되며, 내성균에 의한 감염의 위험을 고려하여 경험적으로 광범위 항생제를 투여하게 되는 경우가 많다. 그러나 발열이

반드시 감염을 의미하는 것은 아니고 항생제 투여가 필요하지 않은 비감염성 원인에 의한 발열도 흔하다[2]. 중환자실에서 발열이 발생한 환자에서 발열의 원인이 될 수 있는 감염성 질환과 비감염성 질환에 대해 알아보고 진단을 위한 접근방법에 대해 살펴보겠다.

발열의 여러 가지 원인들

중환자실에서의 발열은 크게 감염성 원인과 비감염성 원인으로 나눌 수 있다(Table 1). 감염성 원인으로 인공호흡기 관련 폐렴(ventilator-associated pneumonia), 혈관 내 카테터 관련 감염(intravascular catheter related infection), 수술 부위 감염

Correspondence to Na Ra Yun, M.D.

Division of Infectious disease, Department of Internal Medicine, Chosun University School of Medicine, 309 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 501-759, Korea

Tel: +82-62-220-3093, Fax: +82-62-234-9653, E-mail: shine@chosun.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Infectious and noninfectious causes of fever in the ICU

Infectious causes	Noninfectious causes
Ventilator-associated pneumonia	Transfusion reaction (non hemolytic, hemolytic)
Intravascular catheter-related infection	Drug fever
Surgical site infection	Acute pancreatitis
Catheter-related urinary tract infection	Acalculous cholecystitis
<i>C. difficile</i> infection	Pulmonary embolism
Sinusitis	Deep vein thrombosis

ICU, intensive care unit.

(surgical site infection), 카테터 관련 요로감염(catheter related urinary tract infection), 클로스트리듐 디피실레 연관 감염(*Clostridium difficile* infection), 부비동염(sinusitis) 등이 있고, 비 감염성 원인으로는 수혈 반응(transfusion reaction), 약열(drug fever), 급성 췌장염(acute pancreatitis), 무결석 담낭염(acalculous cholecystitis), 심부정맥 혈전증(deep vein thrombosis), 폐색전증(pulmonary embolism) 등이 있다[3,4].

감염성 원인

인공호흡기 관련 폐렴(ventilator-associated pneumonia)

폐렴은 중환자실에서 발생하는 감염 중에 두 번째로 흔하고 주로 기계호흡을 하고 있는 환자에서 흔하지만 폐울혈, 무기폐, 성인호흡곤란증후군 등의 다른 질환들과 감별이 어렵다. 중환자실에서 기계호흡 중인 환자가 발열이 발생하였을 때, 흉부 X선 검사에서 새로운 폐침윤 병변이 발생하였는지, 전체혈구계산(complete blood count)에서 백혈구 증가 소견이 보이는지, 화농성의 가래가 늘었는지를 확인하여 이들 중 두 가지 이상의 소견이 보인다면 인공호흡기 관련 폐렴을 진단할 수 있고 보통 이러한 경우 호흡수 증가, 산소 요구량의 증가가 동반된다. 이러한 폐렴을 의심할 만한 증상이 보인다면 하루 호흡기 객담을 채취하여 원인 미생물 동정을 위한 그람염색과 배양검사를 의뢰하고 *Streptococcus pneumoniae*와 *Legionella spp.*에 대한 요항원검사를 시행한다. 흉막삼출이 동반된 경우 흉막삼출을 배액하여 성상을 알아보고 그람염색과 배양검사를 의뢰한다. 인플루엔자 바이러스 등 호흡기 바이러스가 유행하는 시기에는 호흡기 바이러스에 대한 검사도 시행한다. 면역이 저하된 환자에서는 *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.* 등의 균주에 대한 검사도 필요하며 기관지 내시경을 시행하여 얻은 bronchoalveolar lavage 검체로 검사를 시행할 수도 있다. 임상적으로 폐렴이 의심되나 단순 흉부 X선 검사에서 새로운 폐병변이 관찰되지 않거나 다른 질환과의 감별이 어려

운 경우에는 흉부 컴퓨터 단층 촬영을 시행하여 확인한다.

혈관 내 카테터 관련 감염(intravascular catheter related infection)

혈관 내 카테터 관련 감염은 동반되는 증상이나 징후 없이 발열이 발생하는 경우가 많다. 카테터 삽입 주변에 부종이나 발적이 생기거나 고름이 관찰되는지 매일 확인이 필요하며 관찰된다면 검체를 얻어 그람염색과 배양을 의뢰하는 것이 필요하다. 하지만 삽입 부위의 문제없이 혈관 내 카테터를 통한 균혈증이 발생하는 경우가 많아 혈관 내 카테터를 가지고 있는 환자가 발열이 지속된다면 카테터 관련 균혈증을 의심하고 혈액배양검사를 시행해야 한다. 감염이 의심이 되는 카테터를 통한 혈액배양검사와 두 곳 이상의 말초혈관에서 혈액배양검사를 시행한다. 혈관 내 카테터 관련 감염을 예방하기 위해 가장 중요한 일은 혈관 내 카테터가 필요한 상황인지를 매일 판단하여 카테터가 꼭 필요한 상황이 아니라면 제거하는 것이다. 제거한 카테터에 대한 배양검사가 항상 필요하지는 않다. 카테터 관련 감염이 의심되는 환자에서는 카테터 끝을 최소한 5 cm 이상 잘라 배양검사를 의뢰한다. 드물지만 혈관 내 카테터 관련 감염으로 인해 화농성 혈전정맥염, 심내막염 등의 합병증도 발생할 수 있다.

수술 부위 감염(surgical site infection)

수술을 시행 받은 환자가 발열이 발생한다면 일단 수술 부위 감염 여부를 꼭 확인하여야 한다. 하루에 적어도 한 차례 이상 수술 부위의 발적, 고름형성, 압통 여부를 확인해야 하며, 감염이 의심된다면 절개와 배농을 하고 이때 얻은 검체에 대한 배양검사를 시행한다. 감염을 나타내는 징후가 없는 부위에서 swab하여 의뢰한 배양검사서 균이 동정된 경우에는 오염균일 확률이 높고 이에 대한 항생제 투여는 필요하지 않으므로 수술 부위 감염이 의심되는 경우에만 배양검사를 시행하는 것이 필요하다. 대부분의 수술 부위 감염은 수술 후 1주일에서 4주일 사이에 발생을 하고 드물게는 1주일 이내 혹은 4주 이후에 발생하기도 한다. 수술을 시행한 해부학

적 위치에 따라 감염 양상과 원인균이 다른데 주로 *Staphylococcus aureus*, *coagulase negative staphylococci*와 같은 피부상재균이 많고 그람음성균이나 혐기균도 원인이 될 수 있다.

카테터 관련 요로감염(*catheter related urinary tract infection*)

요카테터를 거치 중인 환자에서는 농뇨나 세균뇨가 흔하지만 실제로 요로감염이 동반된 경우는 많지 않다. 무증상 세균뇨와 실제 요로감염과 구분이 어려워 카테터 관련 요로감염의 발생률은 실제보다 높게 나타나 있다. 카테터 관련 요로감염은 호소하는 증상이나 징후 없이 발열만 나타나는 경우가 많고, 치골 상부의 불쾌감이나 통증을 호소하는 경우도 있다. 요카테터를 거치 중인 환자가 다른 감염병소는 관찰되지 않으면서 발열이 발생하고 갑자기 농뇨가 진행되는 검사소견을 보인다면 카테터 관련 요로감염을 의심해 볼 수 있다. 현미경 요검사를 시행하여 농뇨 소견이 보인다면 요에 대한 그람 염색과 배양 검사를 의뢰하여 원인균과 항생제 감수성 여부를 확인한다. 소변주머니에서 채취하는 것이 아니라 카테터의 샘플링 포트에서 채취하고 세균의 증배를 막기 위해 1시간 이내에 검사일로 운반해야 한다. 요카테터를 오랫동안 유지한 경우 새로운 요카테터로 교환하고 이후에 요검사를 시행하는 것이 좋다.

클로스트리듐 디피실레 장염(*Clostridium difficile infection*)

항생제를 사용 중이거나 사용을 하였던 환자에서 설사가 나타나면 *C. difficile* 감염증을 생각해야 한다. 설사 증상이 없이 장마비만 나타나는 경우도 있다. 대변으로 enzyme immunoassay for toxin A and B를 시행하여 진단하는데, 특이도는 높으나 민감도가 낮은 검사로 위음성이 나올 수 있어 임상적으로 의심이 되는 경우에는 음성이더라도 치료를 해볼 수 있다. 구불창자내시경 검사(sigmoidoscopy)를 시행하여 거짓막대장염(pseudomembranous colitis)을 확인하여 진단할 수도 있다.

부비동염(*sinusitis*)

드물지만 얼굴의 부비동들, 특히 상악동의 해부학적인 폐쇄가 생기는 경우 부비동염이 발생할 수 있다. 일반적으로 부비동은 무균 상태이나 매액이 원활하지 못한 경우 세균의 증식이 일어날 수 있고 이로 인해 부비동염이 발생하게 된다. 코경유위삽관(nasogastric intubation)을 장기간 유지하는 환자에서 발열이 발생하면 부비동 압통을 확인하고 부비동염의 가능성을 고려해 단순 방사선 촬영을 해 보고 필요한 경우 컴퓨터 단층촬영(paranasal sinus computed tomography)을 시행

한다. 부비동염으로 진단 후 경험적 항생제 투여를 하였는데 호전이 없는 경우에는 부비동에서 흡인하여 미생물 동정 검사를 의뢰하여 원인균을 확인하는 것이 좋다. 면역저하환자에서 부비동염이 있는 경우에는 침습성 진균 부비동염 여부를 확인하기 위해 부비동 내의 조직검사를 시행하기도 한다.

위에서 언급한 감염성 원인 질환들은 모두 패혈증(sepsis), 중증 패혈증(severe sepsis), 패혈 쇼크(septic shock)를 일으킬 수 있기 때문에 초기에 진단하고 적절한 항생제를 투여하는 것이 중요하다.

비감염성 원인

중환자실 환자 발열의 비감염성 원인은 매우 다양하지만 요약하면 아래와 같다.

수혈 반응(*transfusion reaction*)

발열은 수혈 후 발생하는 증상 중 가장 흔하다. 보통 수혈을 받은 후 1시간에서 6시간 이내에 발열이 발생하고 오한과 경한 호흡곤란을 동반하기도 한다. 용혈성 수혈반응이 일어나는 경우에는 내과적으로 응급 상황이 발생할 수 있으므로 주의 깊게 살펴봐야 한다.

약열(*drug fever*)

발열의 비감염성 원인 중 가장 흔한 약열은 항생제가 가장 흔하고 그중에서도 특히 베타락탐 계열 항생제가 대표적이다. 그러나 항생제뿐만이 아니라 항경련제, 고혈압약제, 이노제, 위장관에 작용하는 약제 등 다양한 약물에 의해서 약열이 발생할 수 있다. 피부의 발진이나 호산구 증가증 등이 동반이 된다면 약열을 진단하기 쉽지만 이러한 소견이 동반되지 않은 경우가 더 많다. 열이 발생하여도 환자가 힘들어 하지 않거나 상대서맥이 있다면 약열을 고려해 볼 수 있고, 약열을 감별하기 위하여 원인으로 추정되는 약물을 중단하고 72시간까지는 발열이 호전되는지 여부를 지켜봐야 한다.

급성 췌장염(*acute pancreatitis*)과 무결석 담낭염(*acalculous cholecystitis*)

복통, 복부 압통, 복부 팽만, 구토 등의 증상이 동반된다면 의심해 봐야 한다.

심부정맥 혈전증(*deep vein thrombosis*)과 폐색전증(*pulmonary embolism*)

심부정맥 혈전증과 폐색전증은 중환자실 환자에서 비교적 흔하게 발생할 수 있어서 예방이 요구되는데 드물게 발열이

동반이 되는 경우가 있다. 비대칭적으로 사지의 부종, 통증, 홍반 등이 발생한다면 심부정맥 혈전증을 생각해봐야 하며, 빈맥, 빈호흡 등의 증상이 있다면 폐색전증을 의심해 볼 수 있다.

발열 환자에 대한 접근

발열환자에 대한 철저한 병력 청취와 신체 진찰을 통해서 감염성 원인인지, 비감염성 원인인지에 대한 임상적 평가가 우선되어야 하고, 감염 부위를 찾는 노력이 중요하다[2,5]. 앞서 언급한 감염성 원인 질환이 동반되어 있는지 평가하기 위하여 기본적으로 혈액배양검사, 흉부 엑스선 검사, 소변검사, 기본적인 혈액검사 등이 도움이 될 수 있겠고, 감염이 의심되는 부위가 있다면 해당하는 부위에서 검체를 얻어 미생물학적 진단을 해야 한다. 예를 들어 폐렴이 의심이 된다면 가래배양검사를 꼭 해야겠지만 기본적인 진찰과 검사에서 폐렴이 의심되지 않는 환자에서도 가래배양검사를 하는 것은 권장되지 않는다. 요로감염이 의심되는 환자에서만 요배양검사를 시행하는 것이 권장되고, 수술 부위 감염이 의심이 되는 경우에 수술 부위의 분비물이나 고름 등의 검체에 대하여 배양검사를 의뢰하는 것이 필요하다(Fig. 1) [2].

발열 환자에 대한 약물 투여

경험적 항생제

경험적 항생제는 신중하게 투여하는 것을 권장한다. 감염성 원인에 의한 발열이라고 판단이 되고, 의심되는 감염 부위가 있다면 병원에서 흔하게 원인이 되는 세균과 그 세균의 내성 정도를 고려하여 경험적 항생제를 선정하여 투여하고, 감염 병소가 명확하지 않다면 경험적 항생제 투여를 보류하는 것을 권장한다. 단, 쇼크가 동반되거나 호흡부전과 같은 면역 저하의 상태, 치료가 지연되었을 때 심각한 문제를 남길 수 있는 경우에는 감염병소가 명확하지 않더라도 경험적 항생제 투여를 해야 한다[4].

해열제

해열제를 사용하면 발열의 양상과 정도를 파악하기 어려워 진단에 어려움을 줄 수 있기 때문에 무분별한 해열제 사용은 바람직하지 않지만 발열로 인해 산소요구량이 증가할 경우 장기기능의 악화를 유발할 수 있는 경우(심부전, 호흡부전, 뇌의 구조적 이상이나 기능저하), 임신부, 열성 경련을 앓은 적이 있는 아이의 경우에는 해열제 투여가 필요할 수 있으니 상황에 맞춰 투여한다. 해열제를 투여하는 경우 열이 날

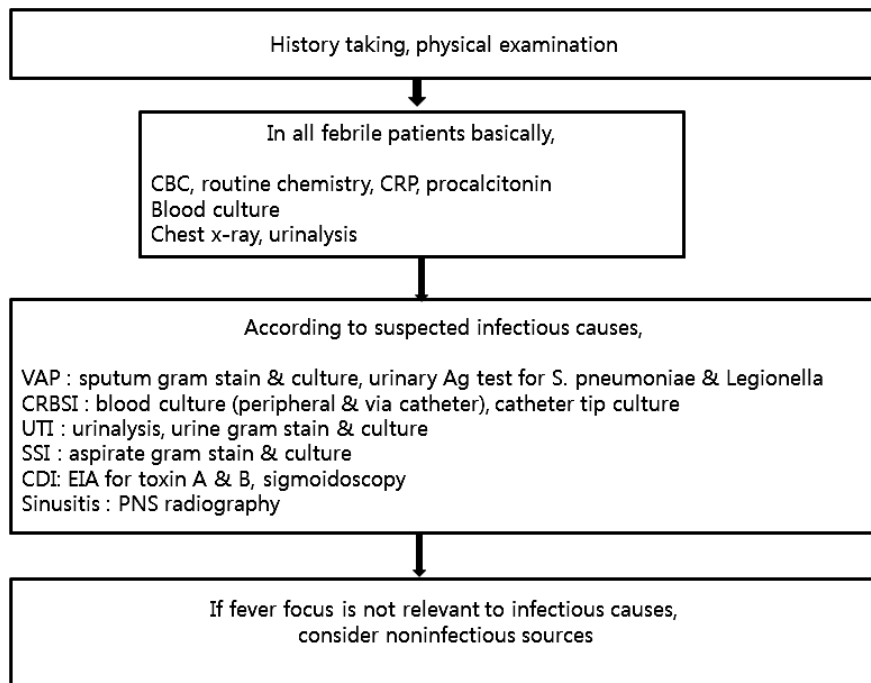


Figure 1. Diagnostic approach to febrile patients in the ICU. ICU, intensive care unit; CBC, complete blood cell count; CRP, C-reactive protein; VAP, ventilator associated pneumonia; CRBSI, catheter related blood stream infection; UTI, urinary tract infection; SSI, surgical site infection; CDI, *C. difficile* infection; PNS, paranasal sinus; Ag, antigen; EIA, enzyme Immunoassay.

때 간헐적으로 투여하는 것보다는 규칙적으로 해열제를 투여하는 것이 권장된다.

결 론

중환자실 환자에서 발열이 발생하는 경우, 자세한 병력청취와 신체검진을 통해 발열이 발생할 수 있는 여러 원인들에 대해 찾아보려고 하는 노력이 중요하다. 감염성 원인에 대한 진단과 치치가 늦어지면 예후가 안 좋을 수 있으니 여러 가지 감염성 원인에 대하여 먼저 살펴보고 감염성 원인이 관찰되지 않으면 비감염성 원인들을 고려한다. 환자에게 의심되는 원인에 대한 검사를 시행하여 확실적으로 불필요한 검사를 하는 것을 줄이고, 감염성 원인을 가진 환자에게만 항생제를 투여하여 항생제 남용을 줄이는 것이 필요하다.

중심 단어: 발열; 중환자실; 감염성; 항생제

REFERENCES

1. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008;36:1330-1349.
2. High KP, Bradley SF, Gravenstein S, et al. Clinical practice guideline for the evaluation of fever and infection in older adult residents of long-term care facilities: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:149-171.
3. Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest* 2001;120:2059-2093.
4. Ryan M, Levy MM. Clinical review: fever in intensive care unit patients. *Crit Care* 2003;7:221-225.
5. Dimopoulos G, Falagas ME. Approach to the febrile patient in the ICU. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:471-484.