

90일 이하 발열 환아에게 중증 세균성 감염의 저위험 예측기준의 유용성

아주대학교 의과대학 응급의학교실, 인제대학교 일산백병원 응급의학교실¹

신연호 · 민영기 · 이지숙 · 전우찬¹

Usefulness of Low-Risk Criteria for Serious Bacterial Infections in Febrile Infants Younger than 90 Days of Age

Yeon Ho Shin, M.D., Young Gi Min, M.D., Ji Sook Lee, M.D., Woo Chan Jeon, M.D.¹

Purpose: To examine the usefulness of simple and quick criteria for identifying febrile infants younger than 90 days with a low risk for serious bacterial infection (SBI).

Methods: We conducted a retrospective study of febrile infants younger than 90 days who visited an emergency department (ED) between July 2010 and June 2011. We reviewed their medical history, physical examination findings, levels of white blood cells (WBC) and C-reactive protein (CRP), blood culture, urinalysis, and an analysis of their cerebrospinal fluid (CSF). Patients who met all the following criteria were considered to have a low risk for SBI: (1) an unremarkable medical history, (2) a good appearance, (3) no focal physical signs of infection, (4) WBC 5,000~15,000/mm³, (5) CRP <2.0 mg/dL, (6) a normal urinalysis, and (7) CSF WBC <25/mm³ for neonate or <10/mm³ for infants between 29 days and 90 days. SBI was defined as a positive culture of bacteria from blood, cerebrospinal fluid, or urine.

Results: Complete data were available for 493 infants. SBI was documented in 62(12.6%) infants, with 54(11.0%) having a urinary tract infection, 3(0.6%) with bacteremia, 1(0.2%) with bacterial meningitis, and 4(0.8%) with co-infections. The sensitivity and negative predictive value for SBI from the combination of low-risk criteria was 98.4% and 99.6%, respectively.

Conclusion: Although low-risk infants must be carefully observed, our criteria for low-risk might be a reliable and useful tool for excluding SBI for febrile young infants in ED.

Key Words: Febrile infants, Serious bacterial infection, Low-risk criteria

Department of Emergency Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea, Department of Emergency Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, Koyang, Korea¹

서론

영아는 임상 증상이나 징후가 모호하거나 비특이적인 경우가 많아 발열의 원인을 찾기가 힘든 반면, 90일 이하의 발열 환아에서 원인이 중증 세균성 감염으로 밝혀진 경우가 10~21%를 차지한다¹⁻⁵⁾. 이는 더 큰 유소아에 비해 상대적으로 높은 빈도로, 이를 감별하기 위해서 어린 영아일수록 혈액, 소변, 뇌척수액 배양검사를 포함한 여러 가지 검사를 시행하고 입원 및 항생제 사용을 적극적으로 고려하게 된다⁶⁻⁸⁾. 만약 안전한 범위 내에서 중증 세균성 감염의 저위험군을 판별할 수 있다면 불필요한 입원과 검사를 최소화할 수 있으므로, 기존 연구자들에 의하여 여러 가지 저위험군 예측 기준이 제안된 바 있다^{3,7-9)}.

1990년대에 국내에 b형 인플루엔자 균(Hemophilus influenzae type B; Hib) 백신이 도입된 이후 세균성 수막염의 원인균 중 Hib의 빈도가 34.3%에서 26.1%로 감소하였고, 그 밖의 침습성 세균 감염의 원인으로서 Hib가 차지하는 비율 또한 20.1%에서 4.5%로 현저히 감소하였다^{10,11)}. 7가 폐구균 단백질결합 백신(pneumococcal 7-valent conjugated vaccine; PCV-7)이 국내에 2003년에 도입된 이후 폐구균에 의한 중증 세균성 감염 발병 빈도의 변화에 대한 자료는 아직 없으나, 해외 연구 결과에 의하면 Hib와 PCV-7 예방접종이 도입된 후 영아 및 유아에게 중증 세균성 감염의 유병률이 감소하고 있다^{12,13)}. 아파 보이지 않는 60일 이하의 영아에서 중증 세균성 감염률은 5% 미만으로 보고되고 있으며 60일 이후의 영아에서 요로 감염

책임저자: 이 지 숙
경기도 수원시 영통구 월드컵로 164
아주대학교 의과대학 응급의학교실
Tel: 031) 219-7756, Fax: 031) 219-7760
E-mail: eesysook@naver.com

접수일: 2012년 10월 30일, 1차 교정일: 2012년 11월 6일
게재승인일: 2012년 12월 5일

의외 세균 감염은 1% 미만으로 추정되고 있다⁴⁾. 따라서 기존의 간단한 지표들을 이용한 중증 세균성 감염을 배제하기 위한 저위험군 예측 기준을 사용하기에 부적절한 측면이 있다. 또한 기존에 사용되던 중증 세균성 감염의 저위험군 예측 기준에서는 혈액학적 검사로 주로 총 백혈구 수와 락타제 양성 비율을 사용하였으나 이러한 검사들의 진단적 가치가 회의적인 보고들도 있다^{6-9,13-16)}. 이를 보완하기 위해 C-반응성 단백질(CRP), 프로칼시토닌, 인터루킨-6(IL-6)을 비롯한 다양한 생화학적 지표들이 중증 세균성 감염의 예측 인자로서 연구되고 있으나, 실제 응급실에서 시행하기 어렵거나 빠른 시간 내에 결과를 확인하기 어려운 항목들이 포함되어 있다¹⁷⁻²¹⁾.

본 저자들은 발열을 주소로 내원한 90일 이하의 영아들 중에서 국소 증상이나 징후가 없는 환아를 대상으로 임상 양상과 응급실에서 쉽게 확인 가능한 초기 검사를 통해 중증 세균성 감염에 대한 저위험군 예측 기준을 설정하고 그 유용성을 평가하고자 하였다.

대상과 방법

1. 연구 대상

2010년 7월부터 2011년 6월까지 아주대 병원 응급의료센터에 발열(고막 또는 액와 체온 $\geq 38^{\circ}\text{C}$)을 주소로 내원한 90일 이하의 영아를 대상으로 하였다. 내원 당시 신체 검진상 국소 감염이 확인된 경우, 진찰 또는 흉부 방사선 사진상 호흡기 질환으로 확인된 경우, 내원 전 항생제 치료를 받았던 경우 또는 항생제 복용 여부가 불확실한 경우는 제외하였다.

2. 연구 방법

각 환아의 내원 기록을 후향적으로 검토하여 과거력, 내원 당시 임상 증상, 진찰 소견, 응급 검사 결과와 입원 후 검사 결과 및 주진단 등을 조사하였다.

중증 세균성 감염은 혈액, 소변, 뇌척수액과 체대나 연부 조직 등의 화농성 분비물을 대상으로 시행한 배양 검사 결과 세균성 병원균이 배양된 경우로 정의하였다. 설사가 있었던 환아의 경우 대변 배양 검사 결과를 확인하였다. 본 연구 기간 동안에는 무균 채뇨백을 사용하였으며 소변 분석 검사가 양성이면서 10^5 colony forming unit (CFU)/mL 이상의 단일 세균이 배양된 경우를 세균성 요로 감염으로 정의하였다.

응급실에서 확인할 수 있는 증상, 병력, 초기 검사 결과를 토대로 중증 세균성 감염에 대한 위험 예측 기준을 설정하였다. 본 연구에서 설정한 저위험군 예측 기준은 Table 1과 같다. 환아의 증상, 병력, 검사 결과를 취합한 저위험군 예측 기준을 하나라도 만족시키지 못하면 고위험군으로 분류하였다. 대상 환아들을 고위험군과 저위험군으로 분류한 후 중증 세균성 감염에 대해 저위험군 예측 기준의 임상적 유용성을 평가하였다.

3. 통계 방법

통계 분석은 SPSS 12.0 프로그램을 사용하였다. 범주형 변수는 빈도와 백분율로 표시하였고, 카이제곱 검정을 사용하여 비교하였다. 연속형 변수는 평균 \pm 표준편차로 표시하였고, Student's *t* test를 사용하여 비교하였다. *p*값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판정하였다.

Table 1. Low risk criteria for SBI

- ① Not so ill-looking appearance
 - Not lethargic state
 - No mottling
- ② Previously healthy
 - Born at term
 - Had not been previously hospitalized (including NICU)
 - No underlying diseases
- ③ Laboratory data:
 - Peripheral blood WBC count 5,000~15,000/mm³
 - CRP <2 mg/dL
 - Urinalysis <5 WBC/HPF
 - Urine chemistry: Leukocyte esterase (-) and Nitrite (-)
 - CSF <25 WBC/HPF (≤ 28 days old) or <10 WBC/HPF (≥ 29 days old)

SBI: serious bacterial infection, WBC: white blood cell, HPF: high power field, CSF: cerebrospinal fluid.

결 과

1. 일반적 특성

연구 기간 동안 발열을 주소로 내원한 90일 이하의 영아는 775명이었다. 이 중 의무기록이나 검사에서 관련 항목이 확인되지 않은 222명과, 내원 전 48시간 내에 항생제 복용을 하였거나 복용여부가 불확실한 60명을 제외한 493명을 대상으로 분석하였다. 연령별 분포는 0~28일 124명(25.1%), 29~60일 171명(34.7%), 61~90일 198명(40.2%)이었다(Fig. 1). 남아가 289명(58.6%), 여아가 204명(41.4%)이었으며 평균 나이는 49.3±25.1일, 평균 체중은 5.5±2.5 kg이었다.

2. 저위험군 예측 기준의 유용성

저자들이 설정한 예측 기준에 따라 고위험군과 저위험군을 나누었을 때 고위험군은 255명(51.7%), 저위험군은 총 238명(48.3%)이었다. 성별은 남아가 고위험군 143명(56.1%), 저위험군 146명(61.3%)으로 모두 여아보다 많

았다. 연령은 고위험군 50.8±24.2일, 저위험군 47.7±25.9일($p=0.13$), 체중은 고위험군 5.4±2.3 kg, 5.6±2.7 kg ($p=0.18$)으로 각각 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

중증 세균성 감염으로 최종 진단된 62명 중 61명이 고위험군으로 분류되어 저위험군 예측 기준의 민감도는 98.4%, 특이도 55.0%, 양성예측치는 23.9%, 음성예측치 99.6%였다(Table 2). 저위험군으로 분류된 1명의 환아는 생후 28일 이하이며 균혈증(Group B Streptococcus)이 진단되었다. 연령에 따라 구분해보았을 때, 28일 이하 신생아군에서 민감도가 90.8%, 음성예측치 98.6%로 가장 낮았다.

3. 중증 세균성 감염의 발생 빈도

혈액, 뇌척수액, 대변, 소변 배양 검사를 통하여 최종적으로 중증 세균성 감염이 진단된 환아는 493명 중 62명(12.6%)이었다. 요로 감염이 54명(11.0%)으로 가장 많았고 균혈증 3명(0.6%), 세균성 뇌수막염 1명(0.2%), 2가지의 감염증이 동시에 진단된 경우는 4명(0.8%)이었다(Table 3). 29일 이후에서는 중증 세균성 감염의 대부분(96%)이 요로 감염으로, 연령별로 상이한 차이를 보였다.

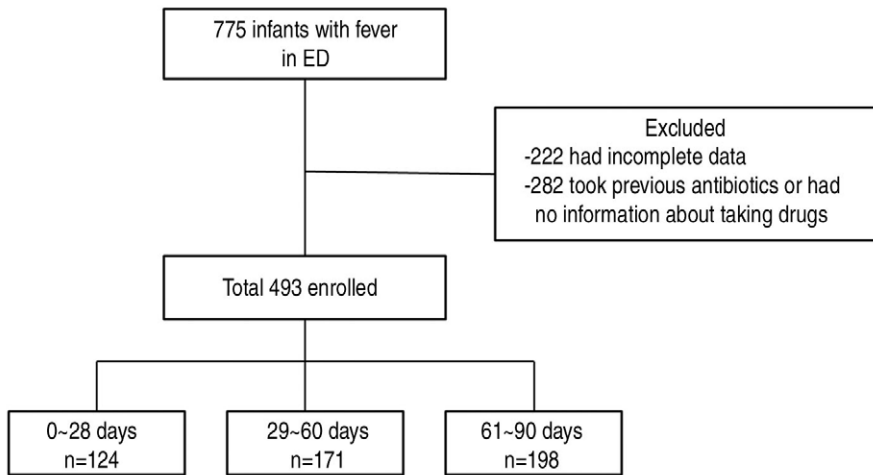


Fig. 1. Enrolled and exclusion of febrile infants between 0 day and 90 days old.

Table 2. Diagnosis of 62 infants with serious bacterial infections

	0~28 days (n=124)	29~60 days (n=171)	61~90 days (n=198)
UTI	5	27	22
Bacteremia	3	0	0
Bacterial meningitis	1	0	0
UTI+Bacteremia	1	1	0
Bacterial meningitis+Bacteremia	1	0	0
Bacterial meningitis+UTI	0	1	0
Total SBI (%)	11 (8.9%)	29 (17.0%)	22 (21.4%)

UTI: urinary tract infection, SBI: serious bacterial infection.

반면 소변의 현미경 검사와 화학 검사에서 양성 소견을 보였으나 배양 검사 결과 오염으로 진단된 경우가 22.7%이었다.

29~90일 환아 369명 중 53명(14.4%)이 뇌척수액 세포 증가증을 보였으나 1명만 세균성 뇌수막염으로 진단되었고 나머지 52명(14.1%)는 무균성 뇌수막염으로 진단되었다 (Table 4).

고 찰

발열은 감염 질환의 흔한 증상으로 90일 이하 영아의 발열 원인은 바이러스에 의한 것이 대부분이다^{22,23}. 그러나 이들 중 13~21%는 심각한 세균성 감염을 보이기 때문에 영아의 경우 즉각적인 배양 검사와 함께 입원 및 경험적 항생제 치료를 시행하는 경향이 있다^{1-3,6}. 어린 유아일수록 검체 채취가 어렵고 침습적 검사와 입원에 대한 보호자들의 거부감이 높으며 의인성 합병증이 생길 위험도 높다. 이러한 점들을 고려해볼 때 많이 아파 보이지 않거나 명백한 세균성 감염이 의심되지 않는 영아의 경우에도 모든 검사와 치료를 해야 하는지에 대해 오랜 기간 동안 논란이 있어 왔다.^{3,4,6,7,9,23-25}.

기존에 중증 세균성 감염을 배제하기 위해 사용되던 저위험군 예측 기준의 경우, 민감도와 음성예측치는 높으나 양성예측치가 낮아 고위험군으로 분류된 환자 중 중증 세균성 감염이 아닌 경우가 많았다. 결과적으로 이런 환자들도 불필요한 입원과 경험적 항생제 치료를 시행하게 되므로, 양성예측치를 더 높이기 위해 새로운 기준과 예측 인자에 대한 연구가 지속되어 왔다.^{8,9}.

최근 중증 세균성 감염의 예측 인자로 연구되고 있는 생화학적 인자들 중 프로칼시토닌과 CRP가 총 백혈구 수와 비슷하거나 더 우월한 유용성을 보인다고 보고되어 있다¹⁹⁻

²¹. 프로칼시토닌의 경우 연구자들 간의 차이가 있기는 하나 바이러스 감염과 세균 감염을 감별하는 지표로 기준값을 1.0 ng/mL로 하였을 때 민감도 96%, 특이도 93%, 기준값을 2.0 ng/mL로 하였을 때 민감도 83%, 특이도 96%로 우수하다^{21,26}. 그러나 연구자들에 따라 기준값의 범위가 넓고 세균 감염이 있었던 영아의 10~20%에서는 프로칼시토닌 수치가 상대적으로 낮았다는 보고도 있어 단일 지표로 위험 예측 기준으로 사용하기에는 적당하지 않다^{21,27}. 또한 국내 대부분의 응급실에서 프로칼시토닌의 결과를 즉각적으로 확인할 수 없는 경우가 많아 초기 진단 검사로 사용하기엔 어렵다. CRP는 염증이 시작된 후 4~6시간 내에 빠르게 상승하므로 조기에 세균성 감염을 인지할 수 있고 프로칼시토닌에 비하여 저렴하며 결과 확인이 상대적으로 단시간에 용이하다는 장점이 있어 1차 진료기관이나 응급실에서 중증 세균성 감염을 감별하기 위한 인자로 적합하다^{20,21}. 세균성 감염을 감별하기 위한 CRP의 기준값에 대해서도 연구자에 따라 1.0 mg/dL에서 14.8 mg/dL까지 범위가 넓고 그에 따라 민감도와 특이도도 다양하게 보고되고 있으나 표준화된 수치는 아직 정해지지 않았다^{17,19,21,23,27}. 이전의 연구 결과들을 토대로 다른 인자들과 연관하여 평가하였을 때 저자들은 2 mg/dL을 기준값으로 적절하다고 판단하였다^{19,21,28}.

과거의 중증 세균성 감염의 저위험군 예측 기준에서 사용되던 인자들에 CRP를 추가하여 저자들의 저위험군 예측 기준을 만들어 적용해 보았다. 그 결과 민감도 98.4%, 음성예측치 99.6%로, 필라델피아 연구 98%, 99.7%, 로체스터 연구 92%, 98.9%와 비교할 때 충분히 안전하게 중증 세균성 감염을 배제하기 위한 저위험군을 예측할 수 있었다^{8,9}. 28일 이하의 신생아 1명이 저위험군으로 예측되었으나 폐혈증으로 진단되었고 처음부터 경험적 항생제 및 입원치료를 시행하였으므로 합병증 없이 퇴원하였다.

Table 3. Performance of risk criteria in identifying serious bacterial infections

	SBI*	Non-SBI	Total
High Risk Group	61 (23.9%)	194 (76.1%)	255
Low Risk Group	1 (0.4%)	237 (99.6%)	238
Total	62 (12.6%)	431 (87.4%)	493

Sensitivity; 61/62=98.4%, Specificity; 237/431=55.0%, Positive Predictive Value; 61/255=23.9%, Negative Predictive Value; 237/238=99.6%.

* SBI: serious bacterial infection.

Table 4. Season and cerebrospinal fluid pleocytosis

	No pleocytosis	Pleocytosis	Total
October-May (Non-Summer)	205 (90.3%)	22 (9.7%)	227
June-September (Summer)	111 (78.7%)	30 (21.3%)	141
Total	316 (85.9%)	52 (14.1%)	368

또한 양성예측치는 23.9%로 필라델피아 연구 14%, 로체스터 연구 12.3%에 비해 높았으나 국내 김 등의 연구 38.3%보다는 낮았다²⁹. 김 등의 연구에서는 치골 상부 방광 천자료를 이용하여 소변 분석 및 배양 검사를 시행하였는데 본 연구에서는 응급실에서 기존에 시행해오던 방법대로 무균 채뇨백을 사용하여 검사를 시행하였다. 소변 분석 검사상 양성이었으나 배양 검사 결과 세균성 요로 감염으로 진단되지 않은 경우가 112건(22.7%)이어서 요로 감염으로 진단된 57건(11.6%)의 두 배에 달하는 오염률을 보였다. 요로 감염이 의심되는 환아의 경우 권장되는 방광 천자료나 도뇨관뇨를 사용하여 소변 검사를 시행한다면 본 연구의 중증 세균성 감염의 저위험군 예측 기준의 양성 예측률과 특이도를 더 높일 수 있을 것으로 생각한다. 특히 29~60일 환아의 경우 세균성 감염으로 밝혀진 29명 중 27명(93.2%), 61~90일 환아의 경우 세균성 감염으로 진단된 22명(100%) 모두 요로 감염이었던 점을 고려해보면 90일 이하의 어린 영아의 소변 검사 시 오염률을 줄이기 위한 검사법 선택에 주의할 필요가 있다.

본 연구에서 29~90일의 발열 환아 전체 369명 중 세균성 뇌수막염은 1명(0.3%), 무균성 뇌수막염이 52명(14.1%)에서 진단되었다. 이전의 연구에서도 열이 나는 어린 영아에서 세균성 뇌수막염은 0.32%~2.4%의 발병률을 보이거나 아파 보이지 않는 영아의 경우 0.24%~0.39%로 발생 빈도가 낮아 29~90일 영아에서 발열 원인을 찾기 위한 초기 검사로 뇌척수액 천자를 일괄적으로 시행해야 하는가에 대해 논란이 지속되고 있다^{24,25,29}. 발열 원인이 명확하지 않은 29~90일 환아의 경우 미숙아가 아니고, 건강해 보이며, 실험실 검사상 특별한 이상 소견이 없을 시에는 요추 천자나 항생제 처방 없이 퇴원한 뒤, 24시간 내 외래 추적 관찰을 권유할 수 있다는 보고들이 있으며 실제 미국의 1차 소아 진료 기관에서도 열이 나는 29~90일 환아의 25.6%만이 요추 천자를 시행하고 있는 것으로 보고하고 있다^{24,25,30}. 본 연구의 결과에서 여름은 다른 계절에 비해 21.3%로 다른 계절 9.7%에 비하여 뇌척수액 세포 증가증의 빈도가 높았다($p=0.002$). 기존의 연구에서도 90일 이하의 발열 영아에서 여름인 경우 뇌척수액 세포 증가증은 다른 계절과 비교하여 5.0%에서 17.4%까지 증가하는 것으로 보고하였다²⁹. 무균성 뇌수막염은 중증 세균성 감염 질환은 아니지만 영아에서는 탈수 및 신경학적, 학습 장애 등 합병증의 발생률이 더 높아 입원 치료를 요하는 비교적 위중한 질병으로 일차 진료 시 진단을 간과해서는 안된다⁴¹. 따라서 기존의 연구들에서 제안한 바와는 달리 외관 및 병력, 혈액 및 소변 검사 결과 세균성 감염이 의심되지 않는 저위험군이라 하더라도 계절적으로 여름이라면 다른 위험 요인과 상관없이 요추 천자 검사를 일괄적으로 시행할 필요가 있겠다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 의무기

록 검토에 의한 후향성 연구이므로 전향적 연구를 통해 저자들의 중증 세균성 감염에 대한 저위험군 예측 기준의 유용성을 평가해볼 필요가 있다. 둘째, 앞서 논의한 바대로 저자들은 무균 채뇨백으로 시행한 소변 분석 검사와 배양 검사 결과를 사용하여 위양성률이 높았다. 방광 천자료나 도뇨관뇨를 통한 소변 검사 결과 자료를 사용하여 저자들의 위험 예측 기준을 평가해 볼 필요가 있다. 셋째, 중증 세균성 감염 중 호흡기계 감염은 바이러스성 호흡기계 감염과 응급실에서 시행하는 흉부 촬영만으로 초기 판단이 어렵기 때문에 본 연구에서는 중증 세균성 감염의 범주에 넣지 않았다. 하지만 많은 수의 영아가 발열과 동반된 호흡기계 증상을 주소로 내원하므로 이에 대한 평가 방법을 고려할 필요가 있겠다. 넷째, 중증 세균성 감염 환자 중 1명이 저위험군으로 분류되었으며 28일 이하의 환아였음을 고려할 때 신생아에게 맞는 또 다른 기준 선정을 위해 추후 연구가 필요하며 저위험군이었던 환아들도 외래에서 면밀한 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

결론

본 저자들의 발열을 주소로 응급실에 내원한 90일 이하 환자들에게 중증 세균성 감염을 배제하기 위한 저위험군 예측 기준은 유용하였다. 어린 영아의 경우 소변 채집 시 권장된 채뇨법으로 오염을 줄이기 위해 노력해야 하며 저위험군도 퇴원 후 24시간 내에 외래에서 추적 관찰이 필요할 것이다.

참고문헌

1. Baker MD, Bell LM. Unpredictability of serious bacterial illness in febrile infants from birth to 1 month of age. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:508-11.
2. Kim SH, Jung JA, Kim HS, Yoo ES, Sohn SJ, Seo JW, et al. Usefulness of low risk criteria for serious bacterial infection among febrile infants younger than three months of age. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:967-72.
3. Kadish HA, Loveridged B, Tobeyt J, Bolte RG, Corneli HM. Applying outpatient protocols in febrile infants 1-28 days of age: can the threshold be lowered? *Clin Pediatr* 2000;39:81-8.
4. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ. Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.p.750-4.
5. Huppler AR, Eickhoff JC, Wald ER. Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: review of the literature. *Pediatrics* 2010;125:228-33.

6. Dagan R, Powell KR, Hall CB, Menegus MA. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr* 1985;107:855-60.
7. Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr* 1992;120:22-7.
8. Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med* 1993;329:1437-41.
9. Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, White KC, Fisher DJ, Powell KR, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection-an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. *Pediatrics* 1994;94:390-6.
10. Kim KH, Sohn Y, Kang J, Kim K, Kim D, Kim J, et al. The causative organisms of bacterial meningitis in Korean children, 1986-1995. *J Korean Med Sci* 1998;13:60-4.
11. Lee JH, Cho HK, Kim KH, Kim CH, Kim DS, Kim KN, et al. Etiology of invasive bacterial infections in immunocompetent children in Korea (1996-2005): A retrospective multicenter study. *J Korean Med Sci* 2011;26:174-83.
12. Carstairs KL, Tanen DA, Johnson AS, Kailes SB, Riffenburgh RH. Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department before and after the introduction of the heptavalent pneumococcal vaccine. *Ann Emerg Med* 2007;49:772-7.
13. Rudinsky SL, Carstairs KL, Reardon JM, Simon LV, Riffenburgh RH, Tanen DA. Serious bacterial infections in febrile infants in the post-pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med* 2009;16:585-90.
14. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics* 2001;108:311-6.
15. Dagan R, Sofer S, Phillip M, Shachak E. Ambulatory care of febrile infants younger than 2 months of age classified as being at low risk for having serious bacterial infections. *J Pediatr* 1988;112:355-60.
16. Brown L, Shaw T, Wittlake W. Does leucocytosis identify bacterial infections in febrile neonates presenting to the emergency department? *Emerg Med J* 2005;22:256-9.
17. Manzano S, Bailey B, Gervais A, Cousineau J, Delvin E, Girodias JB. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* 2011;96:440-6.
18. Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 2001;108:1275-9.
19. Bilavsky E, Yarden-Bilavsky H, Ashkenazi S, Amir J. C-reactive protein as a marker of serious bacterial infections in hospitalized febrile infants. *Acta Paediatr* 2009;98:1776-80.
20. Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, Stevens R, Moll H, Lakhanpaul M, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *Bmj* 2011;342:d3082.
21. Hsiao AL, Baker MD. Fever in the new millennium: a review of recent studies of markers of serious bacterial infection in febrile children. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:56-61.
22. Kliegman RM BR, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders Co; 2007. p.1087-8.
23. Cho EY, Song H, Kim AS, Lee SJ, Lee DS, Kim DK, et al. Predictive factors for severe infection among febrile infants younger than three months of age. *J Korean Med Sci* 2009;24:898-903.
24. Ishimine P. Fever without source in children 0 to 36 months of age. *Pediatr Clin North Am* 2006;53:167-94.
25. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med* 2000;36:602-14.
26. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guerin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:875-81.
27. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* 2003;112:1054-60.
28. Cho JI, Lee SC, Kim HI, Kim CA, Kim KS. Clinical evaluation of diagnostic criteria for early prediction of bacterial infection in febrile neonates. *J Korean Pediatr Soc* 1999;42:1661-7.
29. Meehan III WP, Bachur RG. Predictors of cerebrospinal fluid pleocytosis in febrile infants aged 0 to 90 days. *Pediatr Emerg Care* 2008;24:287-93.
30. Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, Bergman DA, Takayama JI, Segal M, et al. Management and outcomes of care of fever in early infancy. *JAMA* 2004;291:1203-12.