

소아 중환자실에 입원한 혈액-종양 환아에서 발생한 폐 합병증의 원인과 예후에 대한 분석

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과

정진영 · 홍수중 · 안영준* · 김자형 · 서종진 · 문형남 · 김태형

Analysis of Etiology and Prognosis of Pulmonary Complications in Children with Hematological or Oncological Disorders in Pediatric Intensive Care Unit

Jin Young Jung, M.D., Soo-Jong Hong, M.D., Young Jun An, M.D.[†]
Ja Hyung Kim, M.D., Jong Jin Seo, M.D., Hyung Nam Moon, M.D. and Thad Ghim, M.D.

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan, College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : In the course of treatment, patients with hematological or oncological disorders often develop pulmonary complication. The patients who develop a severe pulmonary complication have a poor outlook. The causes of pulmonary complication are either infectious or non-infectious in origin. We have analyzed the etiology and outcome of these patients admitted to the pediatric intensive care unit of Asan Medical Center.

Methods : Medical records of 95 patients on Pediatric oncology service who were admitted to pediatric intensive care unit(PICU) of Asan Medical Center from Jan 1997 to May 2000 were retrospectively reviewed.

Results : The mean age of the patients was 8.5 years(2 months-18 years). The underlying malignancies of these 95 patients were as following; acute lymphoblastic leukemia(31 cases), lymphoma (11 cases), acute myeloid leukemia(nine cases), brain tumor(eight cases) and other solid tumors(25 cases). Pulmonary complications included pneumonia, acute respiratory failure, pneumothorax and pleural effusion. The most common cause of pulmonary complication was infection(88%) in etiology. The overall mortality rate was 56.8%. Pulmonary complications in these patients carried high rates of mortality regardless of whether they were immune compromised(76%) or not(69%). Even without pulmonary complications, the hematological or oncological patients admitted to PICU had high mortality rates of 43%.

Conclusion : Pulmonary complications are frequent finding in the hematological or oncological patients admitted to Intensive Care Unit. The main etiology of these pulmonary complications was infection, which carried a high mortality rate regardless of their immune status at the time when they were admitted to PICU (**J Korean Pediatr Soc 2002;45:1000-1006**)

Key Words : Hematological or oncological malignant patients, Pulmonary complication, Pediatric intensive care unit

* 현주소 : 서남대학교 소아과
접수 : 2002년 4월 6일, 승인 : 2002년 6월 10일
책임저자 : 홍수중, 울산의대 아산병원 소아과
Tel : 02)3010-3379 Fax : 02)437-3725
E-mail : sjhong@amc.seoul.kr

정 중에 중증 폐 질환 합병증이 발생할 수 있다¹⁾. 이들의 경우에 숙주 방어기전이 저하되어 있고, 항암치료, 방사선치료 등에 의한 합병증으로 기회감염의 위험성이 현저하게 높은 상태이며 따라서 폐 합병증이 동반되었을 경우에는 적극적인 원인규명을 위한 검사와 신속하고 적절한 치료를 시작하지만 여전히 높은 사망률을 보이고 있다. 특히 이들 환자에서 항암치료로 인한 면역저하 상태이나 폐 질환 합병증 또는 호흡부전으로 인한 인공환기 치료시에는 더욱 예후가 나쁘다고 알려져 있다²⁻⁴⁾. 이러한 폐 합병증의 원인으로 감염성 또는 비 감염성의 원인들이 알려져 있다^{5,6)}. 중증 폐 합병증의 적절한 진단을 위한 여러 가지 검사방법이 시도되고 있으나 여전히 사망률은 높은 상태로 이는 특히 골수 이식환자에서 더욱 그러하다⁷⁾. 이에 저자들은 본원 소아 중환자실에 입원한 혈액-종양 환자에서 호중구 감소증(절대 호중구수 <1,000/mm³)과 폐 합병증의 유무에 따른 사망률을 분석하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

1997년 1월부터 2001년 5월까지 서울중앙병원 소아 중환자실에 입원한 혈액-종양 환자 95명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

2. 방법

모든 환자의 의무기록을 바탕으로 하여 나이, 성별, 선형질환의 종류, 골수 이식술의 여부, 혈액검사 및 각종 배양검사, 방사선검사, 인공호흡기 사용 여부, 치료 방법 등을 정리하여 분석하였다. 원인이 되는 폐 질환을 감염성, 비 감염성, 구분이 어려운 경우로 각각 분류하였다. 이들의 분류는 호흡기 검체와 비 호흡기 검체의 미생물 배양검사에 근거하여 비 감염성인 경우란 첫째 명확한 감염원인이 없거나, 둘째 감염의 임상양상이나 경과의 증거가 없을 때로 정의하였고 이들의 정의에 적합하지 않을 때를 구분이 어려운 경우로 분류하였다.

결 과

1. 폐 합병증 유무에 따른 성별 및 연령 분포

전체 대상 환자 95명 중 폐 합병증이 있는 경우는 42명(남아 25명, 여아 17명)이고, 폐 합병증이 없는 경우는 53명(남아 30명, 여아 23명)이었다. 연령분포는 폐 합병증이 있는 경우 평균 8.5세(2개월-18세)이고, 폐 합병증이 없는 경우는 평균 9.5세(6개월-15세)로 두 군간에 차이가 없었다(Table 1). 호중구 감소상태로 분류된 환자는 모두 45명으로 이들 중 폐 합병증이 있는 환자는 29명이었고 폐 합병증이 없는 환자는 16명으로 호중구 감소상태의 환자에서 폐 합병증의 빈도가 유의하게 높았다.

2. 선형질환의 분포

혈액-종양 질환은 림프구성 백혈병이 31명(33%)으로 가장 많은 빈도였고, 골수성 백혈병 9명(9.5%), 림프선 종양 11명(11.5%), 뇌종양 8명(8.5%), 고형종양 25명(26%), 그 외의 혈액-종양이 11명(11.5%)이었다(Table 2).

Table 1. Patients' Profile according to Pulmonary Complication

	Pulmonary complication (+)	Pulmonary complication (-)	Total
Number	42	53	95
Mean age (range)	8.5 yr (2 m-18 yr)	9.5 yr (6 m-45 yr)	9 yr
Sex(M/F)	25/17	30/23	55/40
Neutropenic state	29	16	45

Table 2. Distribution of Underlying Malignancy (N=95)

Underlying malignancy	No.(%)
Acute lymphoblastic leukemia	31(33.0)
Solid tumor	25(26.0)
NHL*/HL†	11(11.5)
Acute myeloid leukemia	9(9.5)
Brain tumor	8(8.5)
Others(Hematologic malignancies)	11(11.5)
Total	95(100.0)

*NHL : Non-Hodgkin Lymphoma
†HL : Hodgkin Lymphoma

3. 폐 합병증의 종류와 호중구 감소상태에 따른 폐 합병증의 빈도

폐 합병증을 동반한 42명(100%)의 환아에서 모두 폐렴이 있었고, 늑막삼출 13명(31%), 급성 호흡부전 12명(29%), 기흉 1명(2%)이었다(Fig. 1).

호중구 감소상태(절대 호중구수: 1,000/mm³ 미만)에 따른 빈도로는 호중구 감소상태의 환아 45명 중 폐 합병증이 있는 경우는 29명(64%), 폐 합병증이 없는 경우는 16명(36%)이었고, 호중구 감소상태가 아닌 환아 50명 중 폐 합병증이 있는 경우는 13명(26%), 폐 합병증이 없는 경우는 37명(74%)으로써, 이 두 군간의 비교로 호중구 감소 상태에서 폐 합병증의 발생이 많음을 알 수 있었다(Fig. 2).

4. 폐 합병증의 원인과 원인균의 분포

42명의 폐 합병증이 동반된 환아들 중 원인이 감

염성인 경우는 37명(88%)으로 가장 많았고, 비 감염성인 경우는 2명(5%), 구분이 어려운 경우는 3명(7%)이었다. 감염성의 경우에 동정된 원인 균으로는 진균 12명(48%)으로 이들에게는 *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Aspergillus species* 등이 있었고, 그 외 *Klebsiella pneumoniae* 5명(20%), methicillin resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) 4명(16%), *Pseudomonas aeruginosa* 4명(16%)이었다(Table 3).

5. 예후에 대한 분석

전체 사망률은 56.8%(54명)이었다. 이들 중 폐 합병증이 있고 호중구 감소상태의 환아는 76%(22명), 폐 합병증이 있으나 호중구 감소상태가 아닌 환아는 69%(9명), 폐 합병증이 없으나 호중구 감소상태의 환아는 46%(7명), 폐 합병증이 없고 호중구 감소상태가

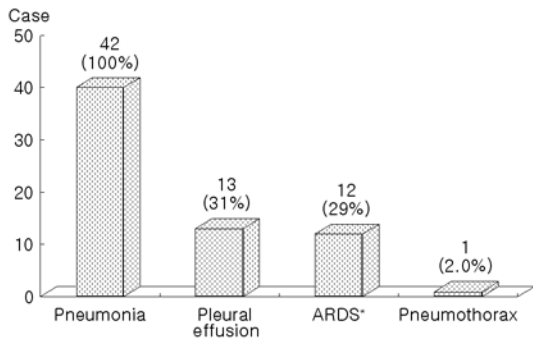


Fig. 1. Types of pulmonary complication(N=42).
*Acute respiratory distress syndrome.

Table 3. Distribution of Identified organism in tients with Pulmonary Complication(N=42)

Aetiology	No.(%)
Infectious	37(88)
Fungus species	12
Klebsiella	5
MRSA*	4
Pseudomonas	4
Others	12
Noninfectious	2(5)
Undetermined	3(7)

*MRSA : methicillin resistant staphylococcus aureus

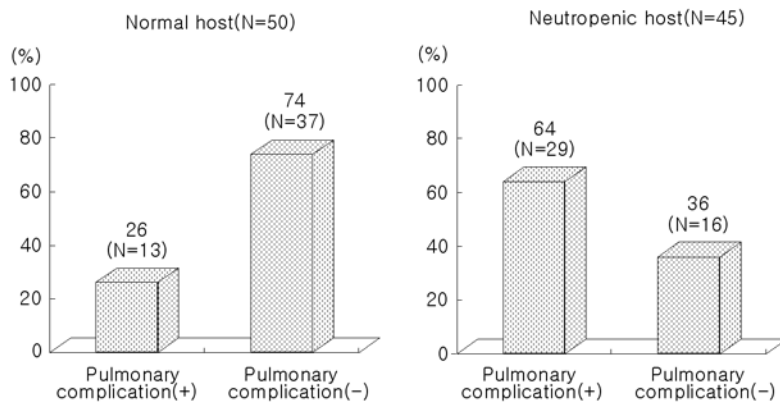


Fig. 2. Frequency of pulmonary complication according to neutropenic status.
Neutropenic host : ANC <1,000 mm³.

아닌 환아는 43%(16명)이었다(Fig. 3).

고 찰

혈액-종양 환아에서 치료과정에 발생하는 다양한 감염성, 비 감염성 질환의 이환 여부가 유병률과 사망률에 크게 영향을 미친다. 그 중에서도 폐 합병증의 발생빈도는 특히 높은 편이며 폐 합병증이 발생하였을 때는 그 예후가 폐 합병증이 없는 환자군에 비하여 현저하게 나쁘며, 특히 면역저하 상태가 지속되는 경우에는 더욱 나쁘다고 알려져 있다¹⁻⁴⁾. 따라서 이들 환자군의 이환률과 사망률의 향상을 위해서 원인규명을 위한 적극적인 검사와 치료가 진행되어야 한다^{8,9)}. 혈액-종양 환아에서 면역저하 상태에서 중증 폐 합병증이 동반되었을 때 적극적인 진단과 치료에도 불구하고 사망률이 45%에서 60%에 이른다고 하였다⁹⁻¹¹⁾. 본 연구에서는 혈액-종양 환아에서 전체 사망률은 56.8%이었고, 폐 합병증을 동반한 군에서 폐 합병증을 동반하지 않은 군에 비하여 사망률이 유의하게 높았고, 특히 호중구 감소상태에서는 폐 합병증을 동반한 경우 사망률이 76%로, 폐 합병증을 동반하지 않은 군 46%보다 높아 호중구 감소상태에서는 폐 합병증 발생에 더욱 관심이 필요함을 시사한다.

면역저하 상태의 혈액-종양 환아에서 폐 침습 질환이 발생시에는 발열이나 호흡기 증상, 단순 흉부방사선검사를 통하여 진단이 되지만 무증상의 발열만 지속되는 경우도 있다. 단순한 발열이 있을 때에도 항상 폐 합병증의 가능성을 의심하고 초기부터 혈액 배양 검사와 단순 흉부방사선검사 등을 시행하고 대개의 경우에 환아의 상태가 급속히 나빠지는 경우가 많으므로 원인이 발견될 때까지 광범위 항생제 치료를 즉시 병행한다¹²⁾. 많은 환아에서 원인균의 동정이 선행되어서 적절한 항생제 치료가 동반된 경우에도 환아의 전신상태와 면역저하 상태의 지속 여부에 따라서 그 예후가 좌우된다.

폐 합병증의 발생 원인으로는 일반적으로 감염성인 경우가 다수를 차지하므로 적절한 치료를 위해서는 즉각적인 원인균의 규명을 위한 검사가 필요한데 이는 호흡기 혹은 비 호흡기를 통한 검체의 배양으로 얻어졌고 적절한 치료를 위한 의미 있는 정보를 제공하였다. 정확한 원인균의 동정을 위해서는 비 침습적 검사법 뿐 아니라 기관지경을 통한 기관지-폐포세척

술 또는 폐조직 검사 등의 침습적 검사를 포함하여 더욱 적극적인 검사방법이 필요하다고 생각된다^{13,14)}.

면역저하 상태의 혈액-종양 환아에서 *Pneumocystis carinii* 감염이 폐 침습의 주요한 원인으로 알려져 있으나¹⁵⁾ 본 연구에서는 동정된 환아가 없었다. 아마도 이는 미리 bactrim을 사용한 경우가 대부분이었을 가능성이 있으며, 또한 *Pneumocystis carinii*의 경우 동정하기 어려운 병원체이기 때문인 것으로 사료된다.

골수이식 환아에서 발생하는 폐 합병증의 주요 원인균은 *Cytomegalovirus*로 알려져 있으나^{16,17)} 역시 본 연구의 환아들에서는 동정되지 않았다. 다수의 연구에서 진균감염은 대부분 장기간의 입원 치료 도중에 발생하며 진균감염의 경우에 세균감염에 비하여 높은 사망률을 보인다¹⁵⁾. 폐 합병증의 경우에도 진균 감염이 원인이 되는 경우에는 그 예후가 훨씬 나쁘기 때문에 빠른 치료가 선행되어야 한다^{18,19)}. 본 연구에서는 원인균이 동정된 경우 진균감염이 제일 많았고 그 중 *Candida species*가 다수를 차지했다. 적절한 항생제를 투여한 환아의 50% 정도에서는 발열이 지속되는 경우에는 진균감염의 가능성을 생각하여야 하고 환아의 임상적 상태에 따라 항 진균제와 항 바이러스제를 적절히 사용해야 한다.

백혈구 수는 폐 침습 질환의 예후와 밀접한 관계가 있는데^{20,21)} 백혈구 수의 저하상태가 오래 지속될수록 적절한 치료에도 불구하고 치료에 실패할 가능성이 높다고 하였다²⁾. 사망률과 면역저하 상태의 연관관계에 대한 연구에서, 중환자실 입원 기간 중에 면역저하 상태였던 환자들 중 사망한 환자들은 사망 당시까지 면역 상태가 호전되지 않았다. 반면에 생존한 환자군에서는 면역 상태가 호전되었던 경우가 대부분이었다^{22,23)}. 본 연구에서 중환자실 입원 당시의 호중구 감소 상태를 비교한 결과 입원 당시 호중구 감소상태의 환아에서 사망률이 유의하게 높았고 대부분의 사망환아에서는 호중구 감소상태가 호전되지 않았다. 면역 상태와 사망률의 연관관계가 보고되면서 호중구 감소상태의 호전을 위해 granulocyte-colony stimulating factor(G-CSF)가 사용되는데 대다수의 임상연구에서 감염에 의한 사망률의 향상에는 유의한 연관이 없다고 보고하였다²⁴⁻²⁶⁾.

그리고 폐 질환 합병증 또는 호흡부전으로 인한 인공환기 치료가 필요한 경우에도 사망률이 높다고 알

려져 있다²⁻⁴⁾. 예후를 예측 할 수 있는 인자로 인공환기요법이 필요한 경우, 간기능 부전, 심기능 부전을 제시하였고 백혈구 수의 저하는 단독으로는 예후를 결정하는데 의미가 없다고 하였다²⁷⁾. 골수 이식환자에서 폐 합병증으로 인한 인공 환기 치료가 필요한 경우 예후에 영향을 미칠 수 있지만 치료기간과는 유의한 연관관계가 없다고 하였다²⁸⁾. 본 연구에서는 대부분의 사망한 환아에서 말기 치료시 인공환기요법이 필요하였지만 이는 인공환기요법이 예후를 결정한다고 보기 어려운 분석의 대상에서 제외하였다.

골수이식술은 혈액-종양 환아에서 효과적인 치료방법의 하나이지만 이식 후의 많은 합병증으로 인해서 제한적으로 시행되고 있다. 최근 국내에서도 소아 혈액-종양 환아에서 골수 이식의 빈도가 증가하고 있고 따라서 합병증의 빈도도 증가할 것으로 생각된다. 그 중에서도 폐 합병증의 빈도는 일반 혈액-종양 환아군에 비하여 높은 편이며, 더불어서 간 기능부전, 이식편대 숙주 반응, 면역억제 상태의 지속 등 불리한 조건을 동반하고 있어서 폐 합병증이 있을 때는 많은 환아에서 치명적이며 골수이식술의 성패를 좌우한다고 할 수 있다. 특히 동종 골수 이식 후 폐 합병증으로 인한 사망률이 전체 사망률의 30%나 된다고 하였다²⁹⁾. 그럼에도 불구하고 효과적인 치료를 위한 침습적인 검사 방법들이 환아의 골수 생착이 안되고 면역저하 상태가 지속될 경우에는 제한될 수밖에 없어 적절한 치료를 하는데 어려움이 있다. 따라서 이들 환아에서 비 침습적이고 효과적인 검사방법에 대한 연구가 있어야 하겠다.

본 연구의 제한점으로는 여러 사항을 고려할 수 있다. 먼저, 폐 합병증의 유무와 호중구 감소상태만으로 혈액종양 환아에서의 사망률을 비교한 것으로 그밖에 사망률에 영향을 미칠 수 있는 인공환기요법의 유무에 따른 예후의 비교, 폐 이외의 간기능부전, 심혈관계 기능부전 등의 영향을 배제한 것을 들 수 있다. 앞에서 언급한 사항 등이 각기 독립적으로 궁극적인 사망률에 영향을 미치는 주요한 원인이 될 가능성이 있기 때문이다²⁷⁾.

또한 후향적으로 의무기록을 분석하였으므로 폐 질환에서 생존한 환아들의 추후 경과에 대한 고찰에 제한점이 있고, 소아 중환자실에 입원한 환아들을 대상으로 하였으므로, 병동에서 치료 중에 폐 합병증이 발생한 환아의 경우가 제외되어 경한 상태의 환아 전체

를 포함하지 못한 아쉬움이 있다.

혈액-종양 환아들의 적극적인 치료로 인한 장기 생존률의 증가와 골수이식 환아들의 수가 늘어감에 따라 이들의 장기적인 예후에 영향을 미치는 폐 합병증의 원인 분석과 효과적인 진단 및 치료를 위한 다양한 시도들이 필요할 것으로 생각한다.

요 약

목적 : 혈액-종양 환아에서 항암화학요법으로 치료하는 과정 중에서 중증 폐 질환 합병증이 발생할 수 있다. 그 원인으로는 감염성 또는 비 감염성의 원인들이 있고 특히 이들 환아에서 폐 질환 합병증 또는 호흡부전으로 인한 인공환기 치료시에는 예후가 나쁘다고 알려져 있다. 저자들은 본원 소아 중환자실에 입원한 혈액-종양 환아에서 면역 저하상태(절대 호중구수 <1,000/mm³)의 지표의 하나인 호중구 감소증과 폐 합병증의 유무에 따른 원인과 예후를 분석하였다.

방법 : 1997년 1월부터 2001년 5월까지 서울중앙병원 소아 중환자실에 입원한 혈액-종양 환아 95명의 의무기록을 후향적으로 분석하여 폐 합병증의 원인과 진단 방법, 호중구 감소상태와 폐 합병증의 유무에 따른 사망률을 분석하였다.

결과 : 연령 분포는 생후 2개월에서 18세까지 평균 8.5세였고, 원인 혈액-종양 질환으로는 급성 림프성 백혈병 31명, 급성 골수성 백혈병 9명, 림프선 종양 11명, 뇌종양 8명, 고형종양 25명, 그 외 혈액질환이 11명이었다. 95명의 환아 중 중환자실 입원당시의 원인으로서는 폐혈증 23명(24%), 폐혈증을 동반한 폐렴 22명(23%), 급성 호흡부전 12명(12.5%), 의식소실 16명(17%), 급성 신부전, 심부전의 기타 질환이 15명(16%)이었다. 이들 중에서 폐 합병증을 동반한 환아는 42명(44%), 동반하지 않은 환아는 53명(56%)이었다. 폐 합병증으로는 폐렴, 늑막삼출, 급성호흡부전, 기흉이 있었다. 폐 합병증이 있는 환아 중 호중구 감소상태의 환아는 29명(69%), 호중구 감소상태가 아닌 환아는 13명(31%)이었다. 원인으로서는 감염성인 경우가 37명(88%), 비 감염성인 경우가 2명(5%)이었고, 구분이 어려운 경우가 3명(7%)이었다. 시행된 각각의 검체에서 균이 검출된 빈도를 비교하면 혈액배양검사는 42명중 15명(36%), 객담검사는 42명 중 7명(16%), 소변 배양검사는 42명 중 3명(7%), 인공환기요법 중

인 환아에서 시행한 기도내 분비물 배양검사는 28명 중 5명(18%)이었다. 주요 원인균으로는 *Candida species* 12명(33%), *MRSA* 6명(17%), *Pseudomonas aeruginosa* 4명(11%), *Klebsiella pneumoniae* 4명(11%)이었다. 골수이식술을 받은 환자는 모두 10명으로 이중 7명에서 폐 합병증이 있었고, 원인균이 동정된 경우는 모두 3명으로 각각 *S.maltophilia*, *K.pneumoniae*, *Parainfluenza virus*이었다. 10명의 환아 중 8명이 사망하였고 사망 원인으로는 폐렴증이 5명, 급성호흡부전 증후군이 2명, 뇌출혈이 1명이었다. 전체 사망률은 56.8%였고, 사망률을 보면 이중 폐 합병증이 있고 호중구 감소상태의 환아는 76%(22명), 폐 합병증이 있으나 호중구 감소상태가 아닌 환아는 69% (9명), 폐 합병증이 없으나 호중구 감소상태의 환아는 46%(7명), 폐 합병증이 없으며 호중구 감소상태가 아닌 환아는 43%(16명)이었다.

결론 : 중환자실에 입원한 혈액-종양 환아에서 폐 합병증의 원인으로 감염성인 경우가 많았다. 사망률은 폐 합병증이 있는 경우가 없는 경우에 비해 높았으며, 특히 폐 합병증이 있는 환아 중 호중구 감소상태의 환아에서 사망률이 높았다. 이 결과로 미루어 폐 합병증이 있는 혈액-종양 환아에서 더 적극적인 원인 규명과 치료를 시도해야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Ewig S, Torres MA, Riquelme R, EI-Ebiary M, Rovira M, Carreras E, et al. Pulmonary complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU. *Eur Respir J* 1998;12:116-22.
- 2) Estopa R, Torres MA, Kastanos N, Rives A, Agusti-Vidal A, Rozman C. Acute respiratory failure in severe hematologic disorders. *Crit Care Med* 1984;12:26-8.
- 3) Peters SG, Meadows JA, Gracey DR. Outcome of respiratory failure in hematologic malignancy. *Chest* 1988;94:99-102.
- 4) Crawford SW, Schwartz DA, Petersen FB, Clark JG. Mechanical ventilation after marrow transplantation. Risk factors and clinical outcome. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:682-7
- 5) Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W, Meyer P, Helmerking M, Eisenmann E, et al. Pulmonary infiltrations in febrile patients with neutropenia. Risk factors and outcome under em-

- pirical antimicrobial therapy in a randomized multicenter study. *Cancer* 1994;73:2296-304.
- 6) Campbell JH, Blessing N, Burnett AK, Stevenson RD. Investigation and management of pulmonary infiltrates following bone marrow transplantation: an eight year review. *Thorax* 1993;48:1248-51.
- 7) Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 1996;109:1066-77.
- 8) Torres MA, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, Gonzalez J, Rodriguez-Roisin R, Jimenez de Anta MT, et al. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:306-10.
- 9) Greenman RL, Goodall PT, King D. Lung biopsy in immunocompromised hosts. *Am J Med* 1975; 59:488-96.
- 10) Singer C, Armstrong D, Rosen PP, Walzer PD, Yu B. Diffuse pulmonary infiltrates in immunosuppressed patients: prospective study of 80 cases. *Am J Med* 1979;66:110-20.
- 11) Pennington JE, Feldman NT. Pulmonary infiltrates and fever in patients with hematologic malignancy. *Am J Med* 1977;62:581-7.
- 12) Sickles EA, Young VM, Greene WH, Wiernik PH. Pneumonia in acute leukemia. *Ann Intern Med* 1973;79:528-34.
- 13) Dunagan DP, Baker AM, Hurd DD, Haponik EF. Bronchoscopic evaluation of pulmonary infiltrates following bone marrow transplantation. *Chest* 1997;111:135-41.
- 14) White P, Bonacum JT, Miller CB. Utility of fiberoptic bronchoscopy in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1997;20: 681-7.
- 15) von Eiff M, Zuhlsdorf M, Roos N, Hesse M, Schulten R, van de Loo J. Pulmonary fungal infections in patients with hematological malignancies-diagnostic approaches. *Ann Hematol* 1995;70:135-41.
- 16) Sable CA, Donowitz GR. Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994; 18:273-81.
- 17) Crawford SW. Bone marrow transplantation and related infection. *Semin Respir Infect* 1993;8: 183-90.
- 18) Anaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center. *Clin Infect Dis* 1992;14:43-53.
- 19) Armstrong D. Problems in management of opportunistic fungal disease. *Rev Infect Dis* 1989;2

- (suppl 7):1591-9.
- 20) Bodey GP. Fungal infection and fever of unknown origin in neutropenic patients. *Am J Med* 1986;80(suppl 5c):112-9.
 - 21) Commers JR, Robichaud KJ, Pizzo PA. New pulmonary infiltrates in granulocytopenic cancer patients being treated with antibiotics. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:423-8.
 - 22) Blot F, Guiguet M, Nitenberg G, Leclercq B, Gachot B, Escudier B. Prognostic factors for neutropenic patients in an intensive care unit: respective roles of underlying malignancies and acute organ failures. *Eur J Cancer* 1997;33:1031-7.
 - 23) Lloyd-Thomas AR, Wright I, Lister TA, Hinds CJ. Prognosis of patients receiving intensive care for life threatening medical complications of hematological malignancy. *Br Med J* 1988;296:1025-9.
 - 24) Biesma B, de Vries EG, Willemse PH, Sluiter WJ, Postmus PE, Limburg PC, et al. Efficacy and tolerability of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related neutropenia and fever. *Eur J Cancer* 199;26:932-6.
 - 25) Dierdorf R, Kreuter U, Jones TC. Use of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in the treatment of prolonged haematopoietic dysfunction after chemotherapy alone or chemotherapy plus bone marrow transplantation. *Med Oncol* 1997;14:91-8.
 - 26) Giles FJ. Monocyte-macrophage, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and prolonged survival among patients with acute myeloid leukemia and stem cell transplants. *Clin Infect Dis* 1998;26:1282-9.
 - 27) Kress JP, Christenson J, Pohlman AS, Linkin DR, Hall JB. Outcomes of critically ill cancer patients in a university hospital setting. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1957-61.
 - 28) Rubenfeld GD, Crawford SW. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Ann Intern Med* 1996;125:625-33
 - 29) Gentile G, Micozzi A, Girmenia C, Iori AP, Donati PP, Capria S, et al. Pneumonia in allogeneic and autologous bone marrow recipients. A retrospective study. *Chest* 1993;104:371-5.