

소아 혈액 종양 환자에서 발생한 균혈증의 원인균(2002-2005년)

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 암연구소*

김소희 · 이영아 · 은병욱 · 김남희 · 이진아 · 강형진* · 최은화 · 신희영* · 이환중 · 안효섭*

Etiological agents isolated from blood in children with hemato-oncologic diseases (2002-2005)

So-Hee Kim, M.D., Young-Ah Lee, M.D., Byung-Wook Eun, M.D., Nam-Hee Kim, M.D., Jin-A Lee, M.D., Hyoung Jin Kang, M.D.*, Eun-Hwa Choi, M.D., Hee Young Shin, M.D.*, Hoan-Jong Lee, M.D. and Hyo Seop Ahn, M.D.*

Departments of Pediatrics, Cancer Research Institute*
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : This study was performed to identify the etiologic agents and antimicrobial susceptibility patterns of organisms responsible for bloodstream infections in pediatric cancer patients for guidance in empiric antimicrobial therapy.

Methods : One hundred and ninety-seven episodes of bloodstream infections that developed in 128 pediatric cancer patients were analyzed, which were identified at the Seoul National University Children's Hospital during a 4 year-period from 2002 to 2005.

Results : A total of 214 pathogens was isolated, of which 64.0 percent were gram-negative, 31.3 percent were gram-positive bacteria, and 4.7 percent were fungi. The most common pathogens were *Klebsiella* spp. (21 percent) and *Escherichia coli* (16.8 percent), and coagulase-negative staphylococci (CNS, 7.9 percent) and viridans streptococci (7.5 percent) emerged as important pathogens. Neutropenic patients were more often associated with gram-negative bacteria than non-neutropenic patients (67.5 percent vs. 51.1%, $P=0.018$) and patients with central venous catheters were more often associated with CNS and viridans streptococci than those without. Resistance rates of gram-positive bacteria to penicillin, oxacillin and vancomycin were 83.3 percent, 48.5 percent and 0.5 percent, respectively, and those of gram-negative bacteria to cefotaxime, piperacillin/tazobactam, imipenem, gentamicin and amikacin were 24.1 percent, 17.2 percent, 6.6 percent, 21.6 percent, and 14.2 percent, respectively. Gram-negative bacteremias were more often associated with intensive care than gram-positive bacteremias (26.5 percent vs. 10.3 percent, $P=0.016$), and patients with catheters were more often associated with intensive care (34.4 percent vs. 10.8 percent, $P<0.001$) and higher fatality rate (16.7 percent vs. 4.8 percent, $P=0.012$) than those without.

Conclusion : This study revealed that gram-negative bacteria are still a dominant organism in bloodstream infections, especially in neutropenic patients, and confirmed that gram-positive bacteria are emerging as important etiologic agents in bloodstream infections of pediatric hemato-oncologic patients. (*Korean J Pediatr* 2007;50:56-64)

Key Words : Bacteremia, Pediatric cancer, Neutropenia

서론

접수 : 2006년 10월 30일, 승인 : 2006년 12월 15일
이 논문은 서울대학교병원 일반연구비(grant no. 04-2002-013)에 의해 이루어진 것임
책임저자 : 이환중, 서울대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Hoan-Jong Lee, M.D.
Tel : (02)2072-3633 Fax : (02)745-4703
E-mail : hoanlee@snu.ac.kr

소아 종양에 대한 새로운 진단법과 항암 치료법의 발달로 소아 종양 환자의 5년 생존율이 1974년, 56%에서 2000년도에는 75% 이상으로 향상되었다¹⁾. 이에 따라 장기간의 항암 치료가 시행되는 환자의 수가 증가하였고, 항암치료 중 면역 체계의 변

화와 방어 기전의 약화로 인한 감염의 예방과 치료가 문제점으로 대두되었다²⁻⁴. 항암 치료를 받고 있는 환자에서 발열이 발생했을 때, 감염증의 원인균을 배양하기까지 일정 시간이 필요하지만, 특히 호중구 감소증이 있는 경우 감염에 대한 약한 저항력으로 인해 감염증에 의한 치명적인 경과가 발생할 수 있기 때문에⁴⁻⁷, 감염에 대한 검사와 경험적 항생제 치료는 즉각적으로 시행되어야 하고, 적절한 경험적 항균제를 선택하기 위해서는 그 지역 사회 또는 해당 병원에서 호발하는 균주와 항생제 감수성 여부에 대한 지속적인 조사가 필요하다.

새로운 항암제의 사용과 중심 정맥관의 사용 증가, 광범위 항생제의 예방적 투여 증가 등에 따라 종양 환자 균혈증(bacteremia)의 원인균과 항생제 감수성에도 변화가 발생하였다. 1970년대에는 그람음성균의 감염이 주된 원인이었으나, 외국의 여러 보고에서 1980년대 이후에는 그람양성균, 특히 coagulase-negative staphylococci(CNS)나 viridans streptococci 등에 의한 감염이 증가하고, 호중구 감소증 기간이 길수록 비세균성 감염, 특히 진균에 의한 감염이 문제점으로 대두 되었고⁸⁻¹⁰, 다시 최근에는 호중구 감소증 환자에서 그람음성균 균혈증의 증가가 보고 되고 있다¹¹. 국내 소아 종양 환자에서의 균혈증 원인 균주에 대한 보고는 1990년대에 다수 있었다^{5, 12-14}. 최근 조혈모세포 이식술이 널리 시행되면서, 고강도의 화학 요법을 받거나 중심 정맥관을 장기간 보유하는 환자의 수가 증가하였고, 이식술 후 이식편대 숙주병을 예방하기 위한 면역 억제 치료를 받게 되는 환아군의 발생 등으로 소아 종양 환자의 균혈증의 양상에도 변화가 예상된다. 이에 따라 새로운 감염의 위험 요소를 파악하고 변화된 여건에서 균혈증을 흔히 일으키는 원인균에 대한 연구가 필요한 시점이라 하겠다.

본 연구는 2002년 1월부터 2005년 12월까지 총 4년간 서울대학교 어린이병원에 입원하였던 소아 종양 환자에서 발생한 균혈증 사례를 모아, 그 원인 균주와 위험 인자에 대해 검토하고 항생제 감수성을 조사하여 향후 종양 환자의 경험적 항생제 선택에 도움을 얻고자 하였다.

대상 및 방법

2002년 1월부터 2005년 12월까지 총 4년간 서울대학교 어린이 병원에 입원한 종양 환자 128명에서 발생한 균혈증 197례에 대하여 의무 기록을 후향적으로 분석하였다. 기저 질환 중 재생 불량성 빈혈이나 골수 형성 이상 증후군은 항암 치료를 시행하지는 않았으나 지속적인 백혈구 수의 이상 소견을 증상으로 보이는 질환이므로 혈액질환군으로 분류하여 본 연구 대상에 포함시켰다.

혈액 배양은 blood heart infusion 배지와 thioglycollate 육즙 배지에 접종한 후 매일 균이 자랐는지 관찰하여, 균이 자랐을 경우에는 blood agar plate 및 MacConkey 배지에 계대 배양하였고, 균이 자라지 않았을 경우에는 검체 채취일로부터 7일

째에 맹목배양(blind culture)을 시행하였다. 항생제 감수성 검사는 미국 Clinical and Laboratory Standard Institute의 지침에 따라 디스크 확산법으로 검사하였다¹⁵. CNS, *Bacillus species*, viridans streptococci는 1개의 말초 혈액 검체에서 채취된 경우는 오염(contamination)으로 간주하여 제외하였고, 24시간 이내에 채취한 2개 이상의 말초 혈액 또는 중심 정맥관을 통해 채취한 혈액 검체에서 동일한 균주가 분리 되었을 때만 포함시켰다.

본 연구에서 각 용어의 정의는 다음과 같았다. 발열(fever)은 액와부에서 측정된 체온이 1시간 이상, 38℃ 이상으로 지속되거나 1회 이상 38.3℃ 이상이 관찰된 경우로 정의하였으며⁷, 균혈증은 혈액 배양 검사에서 균이 분리되는 경우로 정의하였다¹². 절대 호중구 수(absolute neutrophil count, ANC)는 전체 백혈구 수에 밴드형 및 다형핵구가 차지하는 비율을 곱하여 산출하였으며, 호중구 감소증(neutropenia)은 호중구 수가 500/ μ L 미만인 경우로 정의하였다¹². 다균성 균혈증(polymicrobial bacteremia)은 동시에 시행하거나 또는 24시간 이내에 얻어진 다른 혈액 배양 검체에서 두가지 이상의 균이 분리된 경우로¹², 동일한 환자에서 24시간 이상 14일 이내의 간격으로 두가지 이상의 균이 분리된 경우는 중복 감염(superinfection)으로 정의하여 균혈증 1례의 발생으로 분석하였으며, 동일한 환자에서 14일 이상의 간격으로 채취한 검체에서 동일한 균이 분리된 경우에는 두 사건 사이에 배양 검사가 음성으로 확인되어 항생제 치료를 종료하였던 병력이 있으면 각각을 따로 1례의 균혈증으로 분류하였다. 중심 정맥관에는 chemoport(totally implanted venous access system), Hickman catheter(subcutaneously tunneled silastic external catheter), Perm catheter or femoral catheter(percutaneous noncuffed silicone catheter) 등이 포함되었다. 본원에서 시행한 검사상 균혈증이 확인되었으나 치료 도중에 타 병원으로 전원된 환자 17명(18례, 20균주)은 중환자실 치료나 사망한 예의 분석에서는 제외하였다.

진단된 선행 질환은 혈액종양군, 고형종양군, 혈액질환군으로 분류하였고, 조혈모세포 이식과 관련하여 이식 전처치 기간부터 이식 이후 생착이 확인되어 퇴원할 때까지의 기간 중에 발생한 균혈증의 경우는 선행질환의 종류에 관계없이 이식군으로, 항암 치료를 완료하였거나 조혈모세포 이식을 시행 하고 퇴원 후에 경과 관찰 중 발생한 균혈증의 경우는 선행질환의 종류에 관계없이 치료종료군으로 분류하여, 총 5가지의 선행 질환군으로 분류하였다.

각 환아들의 균혈증 발생 당시의 의무기록을 후향적으로 조사하여, 성별, 연령, 진단된 종양, 원인균과 항생제 감수성, 균혈증 발생 당시 호중구 수, 중심 정맥관의 유무, 균혈증 발생 후 경과(다기관 기능 부전 발생이나 중환자실 치료 여부, 사망 여부)에 대하여 수집하여 분석하였다. 이때 사망은 균혈증 의증으로 혈액 배양 검사 시행후 14일 이내에 발생한 경우를 감염과 관련된 것으로 간주하였다.

통계적 분석에는 SPSS(version 12.0)를 사용하여, chi-square

test와 Fisher's exact test를 이용하였고, 통계학적 유의 수준은 P 값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

결 과

1. 선행 질환

연구기간 동안 총 128명의 환자에서 모두 197례의 균혈증이 발생하였다. 균혈증이 발생했던 128명의 환자 중 남아는 91명(71%), 여아는 37명(28.9%) 이었으며, 연령 분포는 4개월에서 24세까지로 중앙 연령은 7.2세였다. 선행 질환군별로 혈액종양군이 69명(53.9%)으로 가장 많았으며, 이중 급성 림프구성 백혈병이 29명(22.7%), 급성 골수성 백혈병이 18명(14.1%)으로 이 두 종양의 환아수는 전체 환자의 36.8%였다(Table 1). 고형종양군은 33명(25.8%), 이식군은 15명(11.7%), 치료종료군은 8명(6.3%), 혈액질환군은 3명(2.3%)이었다.

혈액종양군 69명에서 발생한 균혈증은 117례(59.4%)로 균혈증의 반복 발생이 많았고, 혈액질환군에서도 3명의 환자에서 8례가 발생하였다. 48명의 환자에서 균혈증이 2례 이상 발생하였으며, 이중 2회 발생한 환아가 37명, 3회 발생한 환아가 8명이었고, 균혈증이 5회, 6회, 8회 발생한 환아가 각각 1명씩이었다. 총 197례의 균혈증이 분석에 포함되었으며, 이중 단일균 균혈증

Table 1. Underlying Diseases in 128 Pediatric Cancer Patients with Bloodstream Infections

Underlying disease	No. of patients (%)	No. of episodes (%)
Hematologic neoplasm	69(53.9)	117(59.4)
Acute lymphoblastic leukemia	29(22.7)	41(20.8)
Acute myeloid leukemia	18(14.1)	43(21.8)
Acute biphenotypic leukemia	9(7.0)	14(7.1)
NonHodgkin lymphoma	9(7.0)	12(6.1)
Juvenile myelomonocytic leukemia	3(2.3)	5(2.5)
Infectionassociated hemophagocytic syndrome	1(0.8)	2(1.0)
Nonhematologic neoplasm(solid tumor)	33(25.8)	41(20.8)
Osteosarcoma	6(4.7)	8(4.1)
Retinoblastoma	6(4.7)	7(3.6)
Neuroblastoma	6(4.7)	6(3.0)
Ewing sarcoma	2(1.6)	3(1.5)
Wilms tumor	2(1.6)	2(1.0)
Peripheral neuroectodermal tumor	2(1.6)	3(1.5)
Others*	9(7.0)	12(6.1)
Stem cell transplantation	15(11.7)	19(9.6)
Off-therapy	8(6.3)	12(6.1)
Hematologic disease [†]	3(2.3)	8(4.1)
Total	128(100)	197(100)

*Includes brain tumor(medulloblastoma, germ cell tumor, ependymoma, brain stem tumor), hepatoblastoma, desmoplastic small round cell tumor, atypical teratoid rhabdoid tumor.

[†]includes aplastic anemia (1), myelodysplastic syndrome (2)

은 180례, 2개의 균주가 포함된 다균성 균혈증은 9례, 중복 감염은 8례로 총 214균주가 포함되었다.

2. 원인 균주의 분포

214균주 중, 그람음성균이 137균주(64.0%), 그람양성균은 67균주(31.3%)이었으며, 진균은 10균주(4.7%)였다(Table 2). 가장 많이 분리된 균종은 *Klebsiella species*로서 45균주가 분리되어 전체의 21.0%를 차지하였으며, *Klebsiella ornithinolytica* 1례 외에는 모두 *Klebsiella pneumoniae*이었다. 다음으로 *Escherichia coli*가 36균주로서 전체의 16.8%를 차지하였다.

균혈증 발생 당시 호중구 수가 100/μL 미만인 경우가 138례(70.1%), 100/μL 이상 500/μL 미만인 경우가 17례(8.6%)로서, 총 155례(78.7%)에서 호중구 감소증이 있었으며, 호중구 감소증이 없는 경우는 42례(21.3%)이었다. 호중구 감소증이 없는 환자군에서 발생한 42례에서의 균주 분포는 그람양성균 21균주(46.7%), 그람음성균 23균주(51.1%)이었고, 호중구 감소증이 있는 환자군에서 발생한 155례에서 분리된 균주는 그람양성균 46균주(27.2%), 그람음성균 114균주(67.5%)로서, 호중구 감소증이 있는 경우에 그람음성균이 차지하는 비율이 더욱 높았다($P=0.018$).

다균성 균혈증 9례는 모두 호중구 수가 100/μL 미만인 환자군에서 발생하였고, *E. coli*, *K. pneumoniae*가 각각 6균주씩 가장 많이 분리되었으며 *Staphylococcus epidermidis* 1균주 외에는 모두 그람음성균이었다. 중복감염 균혈증 8례 중 호중구 수가 100/μL 미만인 환아는 4명이었고, 이중 진균 2균주가 분리되었다.

균혈증 발생 당시 중심 정맥관을 보유하고 있던 경우는 107례(54.3%)이었으며, 이들에게서 118균주(55.1%)가 분리되었다. 중심 정맥관을 보유하고 있는 환자군에서 균혈증 원인 균주는 그람양성균이 42균주(35.6%), 그람음성균이 69균주(58.5%), 진균이 7균주(5.9%)이었으며, 중심 정맥관을 보유하고 있지 않은 환자군에서 분리된 96균주 중에는 그람양성균이 25균주(26.0%), 그람음성균이 68균주(70.8%), 진균이 3균주(3.1%)로서, 중심 정맥관 유무에 따른 전체 그람양성균과 음성균의 분포는 통계적으로 유의한 차이가 없었다($P=0.097$). 균종별로 분석 했을 때, CNS와 viridans streptococci에서만 중심정맥관 유무에 따라 각각 12.7%와 2.1%($P=0.004$), 11.0%와 3.1%($P=0.036$)로서 유의한 차이를 보였고, *S. aureus*(5.1%와 11.4%, $P=0.126$)를 포함한 나머지 균주에서는 그 분포에 있어서 중심정맥관 보유에 따른 유의한 차이를 보이지 않았다.

3. 원인균의 항생제 감수성

항생제 감수성 검사 결과는 그람양성균과 그람음성균을 나누어서 분석하였다. 그람양성균에서 penicillin 감수성은 16.7%로 매우 낮았으나, vancomycin에 대해서는 95.5%의 감수성을 보였다(Table 3). *S. aureus*와 CNS에서 조사된 oxacillin 감수성은 각각 76.5%, 23.5%로 CNS의 oxacillin 내성률이 높았다. 그람

Table 2. Organisms in 197 Episodes of Bloodstream Infections Developed in Pediatric Cancer Patients with or without Neutropenia

	With neutropenia			Without neutropenia	Total(%)
	ANC <100/ μ L(%)	100/ μ L \leq ANC <500/ μ L(%)	Subtotal(%)	500/ μ L \leq ANC(%)	
Gram(+)	40(26.3)	6(35.3)	46(27.2)	21(46.7)	67(31.3)
<i>S. aureus</i>	9(5.9)	3(17.6)	12(7.1)	5(11.1)	17(7.9)
CNS	5(3.3)	1(5.9)	6(3.5)	11(24.4)	17(7.9)
viridans streptococci	15(9.9)	0	15(8.9)	1(2.2)	16(7.5)
<i>Bacillus</i> spp.	4(2.6)	0	4(2.4)	1(2.2)	5(2.3)
<i>Enterococcus</i> spp.	3(2.0)	0	3(1.8)	0	3(1.4)
<i>S. pneumoniae</i>	3(2.0)	0	3(1.8)	0	3(1.4)
Others [†]	1(0.7)	2(11.8)	3(1.8)	3(6.7)	6(2.8)
Gram(-)	104(68.4)	10(58.8)	114(67.5)	23(51.1)	137(64.0)
<i>Klebsiella</i> spp.	40(26.3)	2(11.8)	42(24.9)	3(6.7)	45(21.0)
<i>E. coli</i>	25(16.4)	4(23.5)	29(17.1)	7(15.6)	36(16.8)
<i>Enterobacter</i> spp.	15(9.9)	1(5.9)	16(9.5)	2(4.4)	18(8.4)
<i>Pseudomonas</i> spp.	11(7.2)	2(11.8)	13(7.7)	3(6.7)	16(7.5)
<i>S. maltophilia</i>	3(2.0)	0	3(1.8)	2(4.4)	5(2.3)
<i>A. hydrophilia</i> *	2(1.3)	1(5.9)	3(1.8)	0	3(1.4)
<i>Moraxella</i> spp.	3(2.0)	0	3(1.8)	0	3(1.4)
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	0	0	2(4.4)	2(0.9)
<i>H. influenzae</i>	0	0	0	2(4.4)	2(0.9)
Others [†]	5(3.3)	0	5(2.9)	2(4.4)	7(3.3)
Fungus	8(5.3)	1(5.9)	9(5.3)	1(2.2)	10(4.7)
Candida spp.	6(3.9)	1(5.9)	1(2.2)	1(2.2)	8(3.7)
Actinomyces	1(0.7)	0	0	0	1(0.5)
Trichosporon	1(0.7)	0	0	0	1(0.5)
Total	152(100.0)	17(100.0)	169(100.0)	45(100.0)	214(100.0)

Abbreviation : CNS, coagulase-negative staphylococcus; *A. hydrophilia*,

*Includes *Corynebacterium*, *Leuconostoc*, *Brevibacillus* species

[†]Includes *Acinebacter baumannii*, *Chryseobacterium indologenes*, *Campylobacter* species, *Morganella morganii*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Proteus mirabilis*, *Sphingomonas paucimobilis*

Table 3. Antibiotic Susceptibilities of Gram Positive Organisms in Cancer Children

	No. of sensitive organisms/Total no. of organisms tested(%)			
	Penicillin	Oxacillin	Vancomycin	Rifampicin
<i>S. aureus</i>	0/17(0)	13/17(76.5)	17/17(100.0)	17/17(100.0)
Coagulase-negative staphylococci	1/16(5.9)	4/16(23.5)	17/17(100.0)	16/17(94.1)
Viridans streptococci	5/16(31.3)	-	16/16(100.0)	-
<i>Bacillus</i> spp.	1/5 (20.0)	-	5/5 (100.0)	-
<i>Enterococcus</i> spp.	0/3 (0)	-	2/3 (66.7)	-
<i>S. pneumoniae</i>	1/3 (33.3)	-	3/3 (100.0)	-
Others*	3/6 (50.0)	-	4/6 (66.7)	-
Total	11/66(16.7)	17/33(51.5)	64/67(95.5)	33/34(97.1)

*Includes *Corynebacterium*, *Leuconostoc*, *Brevibacillus* species

음성균에서 cefotaxime과 gentamicin 감수성이 각각 75.9%, 78.4%이었으며, *Enterobacter species*는 cefotaxime 내성률이 50%로 다른 균종들에 비해 높았다. 가장 흔한 원인 균종인 *Klebsiella species*와 *E. coli*는 piperacillin/tazobactam에 대한 감수성이 각각 82.2%, 88.9%였고, amikacin에 대한 감수성은 각각 86.7%, 100%이었다(Table 4). Imipenem 감수성은 93.4%이었으며, imipenem에 내성인 9균주는 *Pseudomonas aeruginosa* 3균주, *E. coli* 1균주 및 *Stenotrophomonas maltophilia* 5균주 등이었다.

Table 4. Antibiotic Susceptibilities of Gram Negative Organisms in Cancer Children

	No. of sensitive organisms/Total no. of organisms tested(%)				
	Cefotaxime	Piperacillin/tazobactam	Imipenem	Gentamicin	Amikacin
<i>Klebsiella</i> spp.	36/ 45(80.0)	37/ 45(82.2)	45/ 45(100.0)	36/ 45(80.0)	39/ 45(86.7)
<i>E. coli</i>	29/ 36(80.6)	32/ 36(88.9)	35/ 36(97.2)	27/ 36(75.0)	36/ 36(100.0)
<i>Enterobacter</i> spp.	9/ 18(50.0)	15/ 18(83.3)	18/ 18(100.0)	15/ 18(83.3)	11/ 18(61.1)
<i>Pseudomonas</i> spp.	-	14/ 16(87.5)	13/ 16(81.3)	15/ 16(93.8)	16/ 16(100.0)
<i>S. maltophilia</i>	-	0/ 5 (0)	0/ 5(0)	2/ 5(40.0)	2/ 5(40.0)
Others*	8/ 9(88.9)	13/ 14(92.8)	16/ 16(100.0)	10/ 14(71.4)	11/ 14 (78.6)
Total	82/108(75.9)	111/134(82.8)	127/136(93.4)	105/134(78.4)	115/134(85.8)

*Includes *Acinebacter baumannii*, *Aeromonas*, *Moraxella*, *Burkholderia species*, *Hemophilus influenzae*, *Chryseobacterium indologenum*, *Capnocytophaga species*, *Morganella morganii*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Proteus mirabilis*, *Sphingomonas paucimobilis*

4. 균혈증의 경과

균혈증 경과에 대한 분석에는 197례의 균혈증 중 타병원으로 전원된 18례를 제외한 179례가 포함되었다. 이 중, 특정 기관 기능 부전이 발생하여 혈관 수축제(예; dopamine, epinephrine, norepinephrine 등) 투여, 인공 환기 요법, 지속성 신대체 요법 등을 위한 소아중환자실 치료를 받은 환아가 38명(42례, 48균주)이었으며, 사망한 환아가 20명(20례, 24균주)이었다(Table 5). 단일균 균혈증에서 중환자실 치료를 받은 경우는 그람양성균 감염에서 26.5%(26/98)로서 그람양성균 감염의 10.3%(6/58)에 비하여 높았고($P=0.016$), 사망률은 그람양성균 감염에서 11.2%(11/98), 그람양성균 감염에서 5.2%(3/58)로서 차이가 없었다($P=0.255$). 각 균종별 중환자실 치료율은 *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *E. coli*가 모두 20% 이상이었으며, *S. maltophilia* 균혈증 5례(중복감염 2례 포함)는 모두 중환자실에서 치료를 받던 중 균혈증이 발생하였고, 이 중 4례가 사망하였다. 장구균(*Enterococci* spp.) 감염은 2례 중 1례가 중환자실 치료를 받고 사망하였으나 증례수가 적어서 그 의미를 부여하기는 어렵다.

호중구 감소증이 있었던 총 140례 중 33례(23.6%)가 중환자실 치료를 받았고, 13례(9.3%)는 사망하였으며, 이는 전체 사망 환자 20례의 65.0%이었다. 호중구수 $100/\mu\text{L}$ 미만의 심한 호중구 감소증이 있던 126례 중, 중환자실 치료를 받은 경우는 30례(23.8%)였고, 12례(9.5%)가 사망하였다. 호중구 감소증이 없던 총 39례에서는 9례(23.1%)가 중환자실 치료를 받았으며, 이중 사망은 7례(17.9%)로 치료종료군 1명, 이식군 1명이 포함되어 있었다. 균혈증의 경과 중 중환자실 치료를 받거나 사망이 발생한 예는 균혈증 발생 당시의 호중구 감소증의 유무에 따른 분류에서는 통계적으로 차이가 없었다(각각 $P=0.949$, $P=0.129$). 호중구 수가 $100/\mu\text{L}$ 미만인 환자군의 경우를 호중구 수가 100이상 500 미만인 경우, 호중구 감소증이 없는 경우 등과 비교하여 분석했을 때도 중환자실 치료율 또는 사망률에 있어서 차이를 보이지 않았다.

반면에 중심 정맥관을 보유하고 있던 환자군 96례에서는 중

Table 5. Severe Morbidity and Mortality in Cancer Children with Bloodstream Infections

	No. of episodes evaluated*	No. of ICU care (% in each organism)	No. of death (% in each organism)
Grampositive bacteria	58	6(10.3)	3(5.2)
<i>S.aureus</i>	16(9.8)	1(6.3)	0
CNS	13(7.9)	1(7.7)	1(7.7)
Viridans streptococci	16(9.8)	2(12.5)	1(6.3)
<i>Enterococcus</i> spp.	2(1.2)	1(50.0)	1(50.0)
<i>Bacillus</i> spp.	3(1.8)	0	0
Others†	8(4.9)	1(12.5)	0
Gramnegative bacteria	98	26(26.5)	11(11.2)
<i>Klebsiella</i> spp.	32(19.5)	12(37.5)	5(15.6)
<i>E. coli</i>	23(14.0)	5(21.7)	2(8.7)
<i>Enterobacter</i> spp.	13(7.9)	2(15.4)	1(7.7)
<i>Pseudomonas</i> spp.	15(9.1)	4(26.7)	1(6.7)
<i>S. maltophilia</i>	3(1.8)	3(100.0)	2(66.7)
Others‡	12(7.3)	0	0
Fungus	8	4(50.0)	2(25.0)
Subtotal(single episode)	164	36(22.0)	16(9.8)
Polymicrobial	9	1(11.1)	1(11.1)
Superinfection	6	5(83.3)	3(50.0)
Total	179	42(23.5)	20(11.2)

*Among the 197 episodes of bacteremia included in this study, 19 episodes were excluded in the analysis of morbidity and mortality because the patients were transferred to other hospitals before resolution of the bacteremia.

†Includes *Brevibacillus*, *Corynebacterium*, *Leuconostoc species*, *Streptococcus pneumoniae*.

‡Includes *Aeromonas*, *Burkholderia species*, *Capnocytophaga species*, *Hemophilus influenzae*, *Moraxella*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Proteus mirabilis*

환자실 치료 33례(34.4%), 사망 16례(16.7%)가 발생하였으며, 중심 정맥관을 보유하고 있지 않은 환자군 83례 중에서는 중환자실 치료 9례(10.8%), 사망 4례(4.8%)가 발생하여 중심 정맥관 유무에 따라 중환자실 치료율($P<0.001$) 및 사망률($P=0.012$) 등의 균혈증의 경과에 있어서 통계학적으로 유의한 차이를 보였다.

다균성 균혈증 9례 중 중심 정맥관을 보유하고 있던 경우는 총 7례이었으며, 이중 중환자실 치료를 받은 사례는 1례로 대부분 항생제 치료에 좋은 반응을 보였다. 중복감염 균혈증 8례 중 2례는 타병원으로 전원되어 경과를 확인할 수 없었으며, 5례는 패혈증 쇼크로 인한 다기관 기능 부전으로 중환자실 치료를 받아 이중 3례는 사망하였다.

고 찰

소아 중양 환자에서 1970년대 이전에는 장내세균(*E. coli*, *K. pneumoniae* 등) 또는 *P. aeruginosa* 등의 그람음성 세균이 중앙 환자에서 발생하는 세균성 감염의 가장 흔한 원인균이었다. 외국에서는 1970년대 중반부터 그람양성균이 증가하고 있다는 보고가 발표되었으며, 이는 중심 정맥관의 보유와 예방적 항생제 사용의 증가와 관련이 있을 것으로 추정하고 있다^{4, 7, 10}. 특히 그 전까지 그람양성균 중 가장 흔한 원인균으로 알려진 *S. aureus*의 감소와 *S. epidermidis*를 포함한 CNS와 viridans streptococci의 급격한 증가가 주목을 받게 되었다^{3, 16}. 미국 John Dempsey Hospital에서 1983-88년에 시행한 109건의 패혈증 균주에 대한 조사에서 viridans streptococci가 28.4%로 CNS에 이어서 두번째로 가장 흔한 균종이었으며⁹, Hungary에서도 1998-2001년까지 23례의 균혈증에서 그람양성균의 비율이 70% 이상이었다는 보고와 유럽에서 그람양성균 균혈증의 비율이 60% 이상이었다는 보고가 있었으며¹⁷, 국내 보고에서도 비슷한 경향을 보고하고 있다^{5, 12-14}. *S. epidermidis* 감염의 대부분은 피부 병변, 특히 침습성 기구를 보유하고 있는 환자에서 발생하는 것으로 알려졌으나, 1977년 이후에는 호흡기계와 소화기계(특히 식도, 대장)를 통한 감염이 전체 *S. epidermidis* 감염의 60% 이상을 차지하는 보고가 있었으며^{16, 18}, viridans streptococci 균주는 구인두 내의 상재균으로 구내염 발생시 침범 가능성이 높아지는 것으로 알려져^{2, 9}, 혈액 배양에서 분리되어도 임상적으로 특이사항이 없는 경우에는 오염으로 간주되었던 이러한 상재균에 대한 주의가 필요하게 되었다.

1990년대의 국내 소아 중양 환자의 균혈증 원인균에 대한 보고 중, 본 연구가 시행된 동일한 병원에서 1988-90년과 1991-93년에 2차례에 걸쳐 조사한 바로는^{12, 13}, 그람음성균은 전체의 52-63.6%로 *Klebsiella species*, *E. coli*, *Pseudomonas species* 등이 많이 분리되었고, *S. aureus*, *S. epidermidis* 등의 그람양성균이 24-27%의 비율을 보였다. 반면에 1995년부터 2003년까지의 영남대학교 의과대학 부속병원 소아 중양 환자에서의 균혈증 발생에 대한 58예의 보고에서는¹⁴ 그람양성균이 63.8%이었고, 특히 *S. epidermidis*가 37.9%로 가장 많았으며, *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella spp.* 등의 그람음성균은 36.2%이었다. 2002년부터 2005년까지 발생한 서울대학교 어린이병원 소아 중양 환자에서의 균혈증의 원인을 분석한 본 연구에서는 전체 균주 분포에서 그람음성균의 비율이 64.0%로써 여전히 높은 비

율을 차지하였으며, 특히 균혈증 발병 당시 호중구 감소증이 있는 경우에 그람음성균이 차지하는 비율이 더욱 높았다. 한편, 그람양성균이 차지하는 비율이 31.3%로 이전 연구보다는 다소 증가하였으며, viridans streptococci와 CNS 균주가 오염으로 간주된 상당수의 경우를 제외하고도 그람양성균 중 49%, 전체 균주의 15.4%로 상당한 비율을 차지하여, 이들 균주가 중요한 원인균으로 부각되었다. 특히 CNS와 viridans streptococci가 차지하는 비율은 중심 정맥관을 가진 환아군에서 의미있게 높았다. 조혈모세포 이식술의 증가로 중심 정맥관의 보유가 증가하고 있지만, 경구 예방적 항생제의 사용과 laminar air-flow room에서의 격리가 상재균의 집락률은 줄이지 못하기 때문에 CNS 감염의 위험성은 높아지고 있다⁸. 중심 정맥관 관련 감염 중 CNS가 원인인 경우는 적절한 항생제 사용으로 치료될 수 있어 제거술이 반드시 필요하지는 않으나, 치료 시작 48시간 후에도 균혈증이 지속되면 카테터를 제거해야 한다. 반면에 *Bacillus species*나 *Candida albicans* 등에 의한 카테터 감염은 항생제에 반응이 좋지 않아 대개의 경우 제거술이 필요하다^{7, 8}.

이번 연구에서 그람양성균 전체에서의 penicillin 감수성은 16.7%로 매우 낮았고, 특히 CNS는 oxacillin 감수성도 23.5%로 낮았으나, vancomycin 감수성은 거의 100%로 조사되어, 소아 중양 환자에서 중심 정맥관과 연관된 그람양성균 균혈증이 의심되는 경우에는 vancomycin의 치료를 고려할 수 있을 것으로 판단된다. 이러한 경향은 국내의 이전 연구에서도 1990년대 초에 그람양성균의 oxacillin의 감수성이 75%에서 26%로 크게 감소하였다고 보고된 바 있다¹²⁻¹³. 또한, 외국에서도 1980년대 이후 CNS가 penicillin, oxacillin, cephalothin 등에 50% 이상의 내성률을 보여 CNS에 의한 중심 정맥관 감염시 vancomycin과 rifampin의 병용 요법을 추천하고 있다^{18, 19}. 또, 예방적으로 trimethoprim/sulfamethoxazole을 복용하고 있던 환아군에서 항생제 내성 그람양성균이 선택적으로 과증식하여 viridans streptococci 등의 감염이 증가하는 것으로 보고되어⁹, 그람양성균 감염이 추정되는 경우 적절한 항생제 선택에 주의가 필요하다. 본 연구에서 vancomycin 내성균이 검출된 사례로서는 teicoplanin과 imipenem 병용 요법을 한달간 받고 있던 환아에서 *Enterococcus faecium*이 분리되었고, piperacillin/tazobactam과 amikacin 병용 요법으로 20일간 치료 후 teicoplanin과 meropenem 병용 요법으로 변경하여 두달간 치료 받고 있던 환아에서 *Leuconostoc species*가 분리되어 장기간의 경험적 광범위 항생제 치료가 vancomycin 내성균의 감염 위험 인자가 될 수 있음을 시사해 주었다.

그람음성균의 항생제 감수성에 대하여는 이전 국내 연구에서 gentamicin이나 3세대 cephalosporin계의 내성률이 각각 49%, 24%까지 증가하는 추세를 보고하였으나^{12, 13}, 이번 연구에서는 각각 21.6%, 24.1%로 내성률이 더 증가하지는 않았다. 또한 그람음성균 균혈증에서 가장 흔하게 분리된 *Klebsiella spp.*와 *E. coli*에 대하여 piperacillin/tazobactam과 amikacin에 대한 내성

률은 각각 17.8%, 13.3%와 11.1%, 0%였으나, *Enterobacter* spp.는 cefotaxime 내성률이 50%, amikacin 내성률은 38.9%로 다른 균종들에 비하여 내성률이 높아 그람음성균에 대한 초기 항생제 선택에 있어 *Enterobacter* spp.의 분리 빈도가 항생제 선택에 고려되어야 할 사항으로 생각된다. 그람음성균 중 imipenem 감수성은 93.4%로 내성률이 낮았다. Imipenem 내성균 균혈증 중 3례의 *P. aeruginosa*는 imipenem에 내성이었으나 gentamicin이나 amikacin에 대하여 감수성을 보였고 3례 모두 항생제 치료로 호전되어 다기관 부전이나 사망까지 진행하는 경우는 없었다. 반면에 5례의 *S. maltophilia*의 경우, ciprofloxacin 이외에는 검사한 모든 항생제에 대하여 내성을 보이고 4례가 사망하는 경과를 보였는데, 모든 예에서 중환자실에서 치료를 받던 중 혈액 배양 검사에서 검출되었던 예들로서, 중환자실내 *S. maltophilia*의 토착화되었을 가능성을 시사해 주었다.

성인과 달리 소아에서는 호중구 감소증과 발열이 있는 경우, 심각한 감염 부위를 발견하기 어려우며 심각한 후유증과 사망의 발생이 적다고 보고되고 있다²⁰. 하지만 2003년도 Watson 등⁶의 보고에서 심각한 패혈증이 발생한 소아 환자의 15%정도가 선행 질환으로 종양을 가지고 있었고, 이러한 환자들에서 사망률은 16%정도로 패혈증이 소아 종양 환자에서 중요한 사망 원인이었다²¹. 따라서 발열이 있는 소아 종양 환자에서 패혈증의 증상이나 경과를 예측할 수 있는 요소들을 찾아 보는 것이 필요하다. 그 동안 여러 연구에서 발열과 호중구 감소증이 있을 때 병력상 관해 유도 치료를 하였거나, 종양의 골수 침범이 있거나 고강도 화학 요법 치료를 한 경우와 이완기 저혈압이나 심한 구내염은 패혈증 발생을 예측할 수 있는 의미있는 요소로 밝혀졌으며, 특히 체온 39.5℃ 이상이거나 모세혈관 충만 시간이 3초 이상 지연되는 경우, 추후 중환자실 치료가 필요한 경우가 많다고 보고되었다²⁰⁻²².

균혈증의 경과에 대한 분석에서 그람음성균 균혈증에서 중환자실 치료가 필요했던 경우가 많았다는 결과는 기존 연구들^{3, 23}에서와 일치 하였으나, 최근 국내 성인 급성 백혈병 환자를 대상으로 한 연구에서는²⁴ 사망례에서 그람양성균의 비율이 높았고, 특히 골수 이식 후에 그람양성균 감염증의 비율이 꾸준히 증가한 보고도 있어, 소아 종양 환자에서도 이식군이나 치료종료 군에서 호발 감염 균주와 경과에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

종양 환자에서 호중구 감소증 정도가 심할수록 감염에 대하여 취약하다는 것은 잘 알려져 있다²⁵. 하지만 심한 호중구 감소증이 사망률에 영향을 준다는 결과와 관련이 없다는 결과가 모두 보고 되고 있다²¹. 이는 이전 항암 치료의 기간이나 항암 약제의 종류, 각 환자의 기저 질환에 따라 균혈증 발생 당시의 호중구 수에 차이가 있을 수 있고, 호중구 감소증 정도에 따라 초기 경험적 항생제의 종류가 다를수 있는 등, 호중구 감소증이 있는 환자에서의 균혈증 경과에는 많은 인자들이 관여하기 때문일 것으로 추측된다. 이번 연구에서는 균혈증 발생 당시 호중구 감소

증 유무에 따른 환자군 간에는 균혈증 경과에 차이가 없었다. Viscoli²⁶의 보고에 따르면 1978년부터 1994년까지의 발열과 호중구 감소증이 동반된 환자의 사망률은 21%에서 7%로 크게 감소하였고, 이러한 감소는 그람양성균과 음성균 균혈증 모두에서 관찰되었다. 이러한 괄목할 만한 결과는 초기 광범위 항생제의 치료가 빨리 시작되는 추세가 중요한 요소였다. 본원에서도 발열을 주소로 내원한 환자가 호중구 감소증이 있는 경우에는 초기 광범위 항생제 치료가 빨리 적용될 수 있는 체계가 되어 있는 것이 호중구 감소증 유무가 경과에 영향을 주지 못한 원인이었다고 생각된다. 또, 호중구 감소증 자체보다 호중구 감소증에서 회복되는 시간이 오래 걸리는 요소가 균혈증의 경과에 영향을 준다는 보고²³와 성인 고형 종양 환자에서 호중구 감소증 상태로 발열이 발생한 경우에 혈액 종양 환자에 비해 경과가 좋았다는 결과¹¹도 호중구 감소증이 있는 환자에서 다른 위험 요소들에 의해 균혈증 경과가 다를 수 있다는 것을 뒷받침하였으나, 본 연구에서는 이와 관련된 조사는 이루어지지 못하였다.

중심 정맥관 관련 균혈증은 여러 기관에서 평균적으로 18% 정도로 보고하고 있으며, 특히 도관 보유 기간이 늘어날수록 감염률은 증가한다²⁷. 따라서 중심 정맥관 보유가 감염률 증가에 영향을 줄 수는 있지만 균혈증 경과와의 관련성에 관한 보고는 없다. 본 연구에서는 균혈증 발생 당시 중심 정맥관을 보유하고 있는 환자군에서 중환자실 치료와 사망률이 더 높았다. 하지만 이 결과를 중심 정맥관이라는 단일 요인에 의한 것으로 보기는 어렵다. 호중구 감소증 유무에 따른 경과의 차이에서 논의된 내용과 마찬가지로, 중심 정맥관을 가진 소아의 균혈증의 경과에 중심정맥관 이외의 인자가 영향을 미칠 수 있으며, 특히 치료에 대한 반응이 좋지 않을 경우 중심 정맥관의 제거 여부가 경과에 큰 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

본 연구는 본원 소아 종양 환자에서 발생하는 균혈증의 원인 균주와 관련 요소, 항생제 감수성에 대하여 최근 4년간의 경향을 분석하고 임상적 경과를 분석했다는 데 의의가 있겠다. 하지만 의무 기록의 후향적 분석으로 인해 균혈증과 관련된 증상 및 징후들에 대한 정확한 파악이 어려웠다는 제한점이 있었고, 균혈증이 확인되었으나 환자의 사정에 의해 타병원으로 전원되어 추적 관찰이 안된 경우가 균혈증 경과에 대한 분석에서 제외되었는데, 이에 는 주로 예후가 좋지 않았을 것으로 예상되는 경우가 많았다는 점을 결과 해석시 고려해야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 본원에서 소아 종양 환자에서 균혈증 발생시 호중구 감소증이 동반된 경우가 많고, 이때 그람음성균에 의한 감염이 더 호발하지만 그람양성균에 의한 감염도 증가 추세에 있다는 점을 경험적 항생제 결정시에 고려하여야 할 것으로 생각된다. 또한, 호중구 감소증이나 중심 정맥관 보유 외에 균혈증 경과에 영향을 주는 요소에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목적 : 소아 종양 환자에서 발열이 있는 경우, 즉각적인 경험적 항생제 치료가 필요하기 때문에, 지역이나 병원 내에서 발생한 균혈증의 흔한 원인균과 항생제 감수성에 대한 최근 경향에 대한 정보가 필요하다. 본 연구에서는 4년간 소아 종양 환자에서 분리된 균혈증의 원인균 분포와 이들의 항생제 감수성에 대하여 분석하고자 하였다.

방법 : 2002년 1월부터 2005년 12월까지 서울대학교 어린이 병원 소아 종양 환자 128명 환자에서 발생한 197례의 균혈증과 이들에게서 분리된 214균주에 대하여 분석하였다.

결과 : 총 214균주 중 그람음성균이 64.0%, 그람양성균이 31.3%였으며 진균은 4.7%이었다. 균혈증을 일으킨 가장 흔한 균은 *Klebsiella* species(21%)와 *E. coli*(16.8%)였으며, CNS와 viridans streptococci도 7.9%와 7.5%로 분리율이 높았다. 호중구 감소증이 있는 환자군에서 그람음성균이 차지하는 비율이 감소증이 없는 환자군에 비해 높았고(67.5% vs. 51.1%, $P=0.018$), 균혈증 발생 당시 중심 정맥관을 가진 경우에 CNS(12.7% vs. 2.1%, $P=0.004$)와 viridans streptococci(11.0% vs. 3.1%, $P=0.036$)가 차지하는 비율이 더 높았다. 항생제 감수성 검사에서 그람양성균에서는 penicillin, oxacillin 및 vancomycin 내성률이 각각 83.3%, 48.5% 및 0.5%였으며, 그람음성균에서는 cefotaxime, piperacillin/tazobactam, imipenem, gentamicin 및 amikacin 내성률이 24.1%, 17.2%, 6.6%, 21.6% 및 14.2%이었다. 균혈증의 경과를 알 수 있었던 179례 중 42례(23.5%)가 중환자실 치료를 받았으며, 20례(11.2%)가 사망하였으며, 그람 음성균 감염의 경우 그람 양성균 감염에 비해 중환자실 치료율이 높았으며(26.5% vs. 10.3%, $P=0.016$), 중심 정맥관을 가진 경우에 중환자실 치료 빈도(34.4% vs. 10.8%, $P<0.001$)와 사망률(16.7% vs. 4.8%, $P=0.012$)이 높았다.

결론 : 최근 4년간 소아 종양 환자에서의 균혈증 분석 결과, 아직 그람음성균이 차지하는 빈도가 높으며 특히 호중구 감소증이 동반되었을 때 그람음성균에 대한 적절한 치료가 우선 시행되어야 하겠다. 하지만 그람양성균이 차지하는 비율이 증가하고 있는 것도 경험적 항생제 결정시 고려하여야 할 것으로 판단된다.

References

- 1) Gurney JG, Bondy ML. Epidemiology of childhood and adolescent cancer. In: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Co 2004:1679-81.
- 2) Brown AE. Neutropenia, fever, and infection. Am J Med 1984;76:421-8.
- 3) Brown AE. Management in the febrile, neutropenic patient

- with cancer: Therapeutic considerations. J Pediatr 1985;106:1035-41.
- 4) Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993;328:1323-32.
- 5) Lee SL, Kim JS, Kim HS, Kang JM. A study on infection in childhood acute leukemia. Kor J Infect Dis 1990;22:33-41.
- 6) Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. Am J Respi Crit Care Med 2003;167:695-701.
- 7) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730-51.
- 8) Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. The child with cancer and infection. i. Empiric therapy for fever and neutropenia and preventive strategies. J Pediatr 1991;119:679-94.
- 9) Weisman SJ, Scoopo FJ, Johnson GM, Altman AJ, Quinn JJ. Septicemia in pediatric oncology patients: The significance of viridans streptococcal infections. J Pediatr 1985;106:1035-41.
- 10) Celkan T, Ozkan A, Apak H, Diren S, Can G, Yuksel L, et al. Bacteremia in childhood cancer. J Trop Pediatr 2002;48:373-7.
- 11) Viscoli C, Castagnola E. Prophylaxis and empirical therapy for infection in cancer patients. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennetts principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2006:3442-62.
- 12) Yun BY, Lee HJ. Septicemia in children with neoplastic disease. J Korean Pediatr Soc 1992;35:1481-91.
- 13) Choi EH, Pyo JW, Park JY, Kwon KB, Yun BY, Shin HY, et al. Infections in children with neoplastic disease. J Korean Pediatr Soc 1995;38:366-77.
- 14) Kim YH, Lee HD, Hah JO. Bacteremia in pediatric cancer patients: Causative organisms and antibiotic sensitivities. Korean J Pediatr 2005;48:619-23.
- 15) Mary JF, William AC, Michael ND, Geroge E, David WH, Janet FH, et al. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twelfth international supplement. P66-7, villanova, PA, National Committee for Clinical Laboratory Standards 2002.
- 16) Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, Wiernik PH. Staphylococcus epidermidis: An increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. Ann Intern Med 1982;97:503-8.
- 17) Rokusz L, Laszio L. Infections of febrile neutropenic patients in malignant hematological diseases(second study period). Mil Med 2005;170:653-7.
- 18) Winston DJ, Dudnick DV, Chapin M, Ho WG, Gale RP, Martin WJ. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in patients receiving immunosuppressive therapy. Arch Intern Med 1983;143:32-6.
- 19) West DC, Marcin JP, Mawis R, He J, Nagle A, Dimand R. Children with cancer, fever, and treatment-induced neutropenia. Pediatr Emerg Care 2004;20:79-84.
- 20) Ammann RA, Hirt A, Luthy AR, Aebi C. Predicting bacte-

- remia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:61-7.
- 21) Tamburro R. Pediatric cancer patients in clinical trials of sepsis: Factors that predispose to sepsis and stratify outcome. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(3 Suppl):87S-91S.
- 22) Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Parsons SK. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:38-42.
- 23) Whimbey E, Kiehn TE, Brannon P, Blevins A, Armetrong D. Bacteremia and fungemia in patients with neoplastic disease. *Am J Med* 1987;82:723-30.
- 24) Yoo JH, Choi SM, Lee DG, Choi JH, Shin WS, Min WS, et al. Prognostic factors influencing infection-related mortality in patients with acute leukemia in Korea. *J Korean Med Sci* 2005;20:31-5.
- 25) Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-40.
- 26) Viscoli C. Management of infection in cancer patients: Studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group(IATG). *Eur J Cancer* 2002;38(Suppl):82S-87S.
- 27) Beekmann SE, Henderson DK. Infections caused by percutaneous intravascular devices. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennetts principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2006:3442-62.