영남의대학술지 제27권 제2호
Yeungnam Univ. J. of Med.
Vol.27 No.2 p113-121, Dec. 2010

□ 원저 □

급성 백혈병 환자에서 관해 유도 치료 시 일반 병실과 보호된 환경의 감염률 비교

손세훈 · 이하영 · 김동근 · 박성우 · 김명진 · 오명진 · 우혜덕† · 류헌모 · 배성화* · 이경희 · 김민경 · 현명수

영남대학교 의과대학 내과학교실, 대구 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실*, 영남대학교 의과대학 간호운영실†

Comparative Study on the Infection Rates of Protected Environment versus Non-Protected Environment in Acute Myeloid Leukemia during Remission Induction Chemotherapy

Se Hoon Sohn, Ha-young Lee, Dong Geun Kim, Sung Woo Park, Myung Jin Kim, Myung Jin Oh, Hye Deok Woo†, Hun Mo Ryoo, Sung Hwa Bae*, Kyung Hee Lee, Min Kyoung Kim, and Myung Soo Hyun

Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Dague Catholic University Hospital, Daegu, Department of Nursing†, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea*

－Abstract－

Background and purpose : Patients with acute leukemia experience prolonged periods of neutropenia due to their disease or its treatment. For this reason, they often develop serious infectious complications. Although antibiotic therapy has improved in recent years, the fatality rate from infection remains high. For the control of infection, protected environment was developed. But because of economic issue, most of chemotherapy with acute myeloid leukemia have conducted in non-protected environment. So this study compared the rate of complete remission, days with neutropenia, rate of fever, rate of positive culture, rate of overt infection

책임저자 : 현명수, 대구광역시 남구 대명5동 317-1, 영남대학교 의과대학 내과학교실
Tel: (053) 620-3837, Fax: (053) 654-8386, E-mail: hms@med.yu.ac.kr

and use of antibacterial and antifungal agents with patients within non-protected environment and protected environment, retrospectively. Patients with acute myeloid leukemia during first remission induction chemotherapy were eligible for this study.

Methods : Retrospective analysis was conducted between patients in non-protected (25 patients) and protected environment (14 patients) with acute myeloid leukemia during remission induction chemotherapy

Results : Rate of overt infection, rate of fever, rate of positive culture and rate of use of antibiotics were significantly high in patients within non-protected environment compared with patients within protected environment. There were no differences in rate of complete remission and days of neutropenia

Conclusions : This study suggests protected environment for patients with acute myeloid leukemia during remission induction chemotherapy could reduce rate of overt infection, and rate of use of antibiotics

Key Words : Acute myeloid leukemia, Protected environment, Infection rate

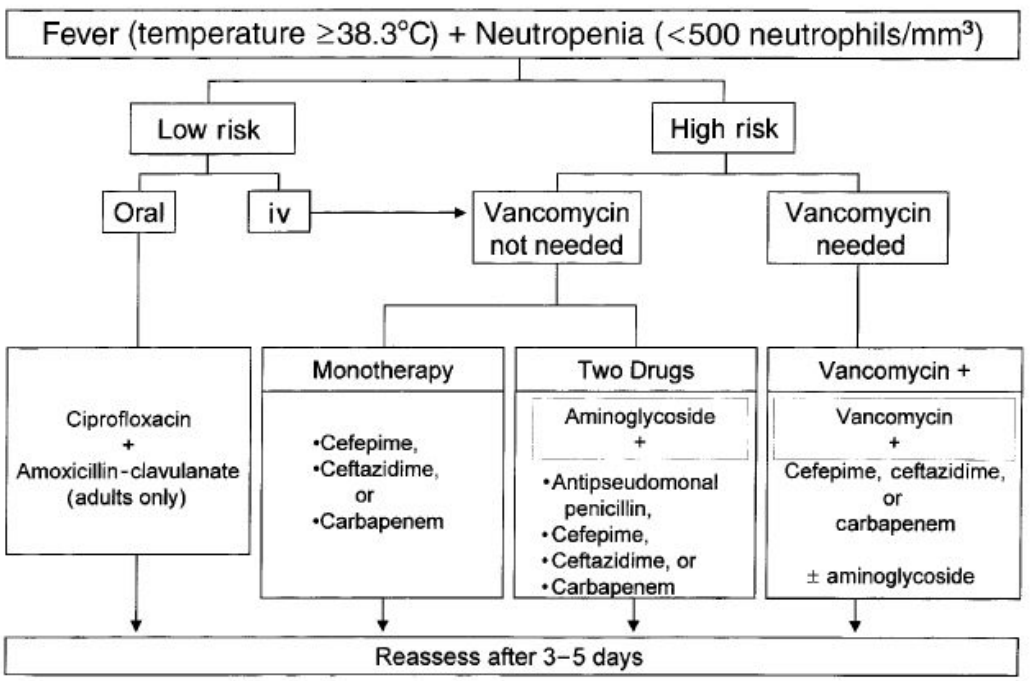
서 론

급성 백혈병 환자들은 병 자체로 인해 또는 치료로 인해 장기간의 호중구 감소 기간을 경험하게 된다.[1] 따라서 급성 백혈병 환자들은 심각한 감염을 경험하게 된다. 최근에 항생제 치료의 발전이 있어 왔으나 여전히 감염이 급성백혈병 환자의 주된 사망 원인이 되고 있으며 감염으로 인한 사망률은 관해 유도치료를 하는 급성백혈병 환자의 2/3에 이른다.[2-4] 수십 년간 감염예방을 위한 여러 연구들이 있어 왔으며 Laminar air flow room (LAFR)과 같은 보호된 환경의 개발로 인해 환자들은 병원의 환경과 사람들로부터의 감염에 대해 보호받게 되었다.[5, 6] 또한 환자 자신의 내인성 균주를 통한 감염을 막기 위하여 예방적 항생제 사용이 소개되어 호중구 감소 기간 동안 감염률을 낮출 수 있게 되었다.[7, 8] Bodey와 Gewertz에 의하면 일반병실에서는 LAFR를 사용하는 보호된 환경에서 보다 500배에 달하는 균주가 검출되며, 병실 바닥에서 병인성이 있는 균주를 동정한 결과 LAFR를 사용한 쪽에서는 1%, 일반병실에서는 59%의 균이 동정되었다고 보고하였다.[9] 하지만 이러한 연구들에도 불구하고 경제적인 여건상 그리고 병원의 LAFR이 갖추어진 격리병실의 부족으로 인해 모든 백혈병 환자의 치료가 보호된 환경에서 시행되고 있지는 못하다. 특히 우리나라의 경우 급성 백혈병 환자의 골수이식에서는 LAFR이 갖추어진 보호된 환경에서 항암치료와 이식이 진행되지만 관해 유도 치료와 공고 요법 치료에 있어서는 일반 병실에서 항암치료가 이루어지고 있는 실정이다. 따라서 환자의 치료 질을 높이기 위해서는 실제 보호된 환경에서의 감염률, 발열률과 보호되지 않은 환경에서의 감염률, 발열률의 차이를 평가하여 설비 보완 등의 필요성을

재고하는 것이 필요한 시점이다. 본 연구는 첫 진단된 급성 골수성 백혈병 환자의 관해 유도 치료를 시행함에 있어서 보호된 환경에서 항암 치료를 시행한 군과 일반 병실에서 항암치료를 시행한 군 간에 완전 관해율, 현성 감염률, 항생제 사용 빈도 등을 비교하여 급성 백혈병 환자의 항암 치료 시에 LAFR이 있는 보호된 환경이 감염률과 발열률, 항생제 사용 빈도를 낮출 수 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

보호된 환경과 일반병실에서 항암치료 시행 시 감염률을 비교하기 위해 2006년부터 2009년까지 첫 진단된 급성 골수성 백혈병 환자를 대상으로 연구를 시행하였다. 진단 후 A대학병원의 보호된 환경에서 관해 유도치료를 시행한 14명의 환자군과 B대학병원 일반병실에서 관해 유도치료를 시행한 25명의 환자군을 후향적으로 분석하였다. 보호된 환경에서 치료를 시행한 환자는 남자 4명, 여자 10명이었고, 평균 나이는 49.14세였다. 일반 병실에서 치료를 시행한 환자는 남자 15명, 여자 10명이었고 평균 나이는 55.44세였다. 환자들은 첫 진단된 급성 골수성 백혈병 환자 중에서 관해유도치료를 시행한 환자를 대상으로 하였으며 따라서 관해 유도치료를 시행하지 못할 정도로 전신상태가 양호하지 못한 환자들은 제외되었다. 그리고 관해 유도치료를 시행했으나 관해가 유도되지 않아 그 결과로 사망한 환자들도 제외 되었다. 모든 환자들은 이전에 항암치료를 경험한 적이 없었으며 두 환자군의 치료 방침은 동일했고,



2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer (Hughes et al.,2002)

Fig. 1. Algorithm for initial management of febrile neutropenic patients.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)에서 권고되는 항암치료 권고안에 따라 시행되었다. 모든 환자들은 FAB 분류법을 따라서 분류했으며, M3를 제외한 모든 환자에서 idarubicin (12 mg/m^2)을 3일 동안 사용하면서 cytosine arabinoside (100 mg/m^2)을 7일 동안 사용 하는 항암치료 요법을 시행했고 M3 환자들에게서는 ATRA (45 mg/m^2)와 함께 idarubicin (12 mg/m^2)을 2, 4, 6일 째 사용하는 항암치료 요법을 시행하였다. 예방적 항생제 사용에 있어서도 동일한 원칙을 따랐으며 항암치료 시행 전에 발열이 없는 경우 경구 quinolone, 경구 fluconazole을 예방적으로 사용하고 관해 유도치료를 시행하였다. 항암치료 이전에 이미 발열이 있는 경우 광범위 항생제를 사용하고 항암치료를 시행하였다. 발열은 수혈과 연관되지 않은 38°C 이상의 액와 또는 고막 체온을 기준으로 하였으며 발열 시에는 기본적인 혈액배양, 소변배양, 객담배양 검사를 시행하였다. 환자 발열 시에는 암환자의 호중구감소 상태 때 권고되는 Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2002년 방침을 따라 치료 했다.[10] 예방적 치료로는 ceftazidime을 사용했고 환자 임상양상, 균동정 여부와 현성감염 (overt infection) 여부에 따라 vancomycin, imipenem 또는 amphotericin-B 로 전환하거나 또는 항균제와 항진균제를 추가하였다 (Fig 1). 현성감염은 발열과 함께 환자의 증상을 통해서 감염이 확인된 경우로 정의하였으며, 단순 호중구 감소성 발열과 구분하기 위해 사용되었다. 보호된 환경에서 치료를 시행한 환자들은 LAFR이 갖추어진 환경에서 관해유도 항암치료를 시행했으며 병실에 들어오는 모든 물품과 식사는 고압멸균 처리 하였고 면회는 엄격히 제한하였다. 일반병실에서 항암치료를 시행한 환자는 다인실에서 다른 일반 환자들과 함께 관해유도 항암치료를 시행 했고 항암치료 시행 후 호중구감소 상태 [Absolute Neutrophil Count (ANC)<500/μL]에 이르면 LAFR이 갖추어 있지 않은 일반 1인실에 역격리 조치하여 호중구감소 상태가 회복될 때까지 치료를 지속하였다.

환자들은 관해 유도치료 시행 후 14일째와 관해 유도치료 후 백혈구 수치가 관해를 판정할 수 있을 정도로 회복된 소견이 보였을 때 골수검사를 시행하여 완전관해 여부를 평가하였으며 granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)는 14일째 시행한 골수 검사가 저세포성 골수로 나타나고 모세포의 비율이 5% 미만인 경우에 사용하기 시작하여 ANC가 1000/μL 이상으로 증가할 때 까지 사용하였다. 치료를 시행하면서 사용한 항생제와 항균제 종류, 호중구 상태가 회복될 때까지의 일 수, 발열일 수와 현성 감염 여부를 평가 하였고 통계방법은 SPSS 프로그램 (version 13.0, Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 연속변수는 Student t-test로 비교하여 p값이 0.05 미만일 때를 통계적으로 유의하다 하였고 비연속변수는 Chi-square test로 비교하여 p값이 0.05 미만일 때를 통계적으로 유의하다 하였다.

결 과

각 환자 군에서 나이와 성별 간에 유의한 차이는 없었다 (Table 1). 일반병실에서 치료를 시행한 군에서 급성백혈병의 FAB 분류에 따라 분류한 결과 M0, M1, M2, M3, M4, M5 그리고 multilineage가 각각 1명, 1명, 10명, 5

Table 1. Comparison of baseline characteristics of patients within non-protected environment and protected environment

Characteristics		Non-protected environment (n=25)	Protected environment (n=14)	P-value
Median age (yr)		55	50	0.206††
Age range (yr)		24-79	26-73	
Sex(n) (male/female)		15/10	4/10	0.096†
FAB Classification(n)	M0	1	2	
	M1	1	1	
	M2	10	6	
	M3	5	0	
	M4	6	2	
	M5	0	1	
	Multilineage	2	2	
Patients who had fever* at diagnosis(n)		16	5	0.108†
Patients who had overt infection at diagnosis(n)		7	3	0.721†

* fever : temperature is over 38℃ at axilla or tympanic membrane.
† *P* calculated by Chi-square test.
†† *P* calculated by Student *t*-test.

명, 6명, 0명 그리고 2명이었으며, 보호된 환경을 사용한 경우에는 각각 2명, 1명, 6명, 0명, 2명, 1명 그리고 2명으로 양군 모두 M2가 가장 많은 수를 차지했다. 진단 당시 발열률은 일반 병실을 사용한 군에서 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았고 (p=0.108), 현성 감염은 일반병실을 사용한 환자군과 보호된 환경을 사용한 환자군 사이에 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

관해 유도치료 결과를 분석한 결과 일반병실에서 관해 유도를 시행한 군에서 완전 관해율이 80%이고 보호된 환경에서 치료를 시행한 군에서 완전 관해율이 85.7%로 양군 간에 유의한 차이는 없었다. 평균 호중구 회복일 수 역시 일반 병실에서 치료를 시행한 군에서 22.48±6.30일, 보호된 환경에서 치료를 시행한 군에서 23.64±9.11일로 양군 간에 유의한 차이를 보이지 않았으며 (p=0.641), 이는 급성 백혈병 환자의 관해유도 치료 시 동일한 항암요법을 사용한 결과로 생각된다 (Table 2). 항암치료 기간 중 발열률은 일반병실을 사용한 군에서 96%, 보호된 환경을 사용한 군에서 71.4%로 보호된 환경을 사용한 군에서 유의하게 낮았다 (p=0.047). 관해 유도 기간 동안 발열 일수도 일반 병실에서 치료를 시행한 군에서 9.08±4.55일과 보호된 환경에서 치료를 시행한

Table 2. Incidence of events in patients of non-protected environment and protected environment

Clinical status	Non-protected environment (n=25)	Protected environment (n=14)	P-value
Complete remission(n)	20 (80.0%)	12 (85.7%)	1.000†
Fever* during Chemotherapy	24 (96.0%)	10 (71.4%)	0.047†
Mean days of fever*	9.08±4.55	2.71±2.84	0.001††
Mean days for recovery of neutropenia	22.48±6.30	23.64±9.11	0.641††
Overt infection during Chemotherapy(n)	15 (60.0%)	2 (14.3%)	0.008†
Positive culture(n)	12 (48.0%)	3 (21.4%)	0.171†
Ceftazidime use(n)	25 (100.0%)	13 (92.9%)	0.359†
Vancomycin use(n)	17 (68.0%)	0 (0.0%)	0.001†
Imipenem use(n)	16 (64.0%)	4 (12.5%)	0.048†
Amphotericin-B use(n)	12(48.0%)	1 (7.1%)	0.013†

* fever : temperature is over 38°C at axilla or tympanic membrane.
† *P* calculated by Chi-square test.
†† *P* calculated by Student *t*-test.

군에서 2.71±2.84일로 보호된 환경에서 치료한 군에서 유의하게 낮게 나타났다 (p=0.001). 항암치료 기간 중 현성 감염률 역시 일반병실을 사용한 군이 60%이고 보호된 환경을 사용한 군이 14.3%로 일반 병실을 사용한 군에서 유의하게 높았다 (p=0.008). 하지만 균 동정률은 일반병실을 사용한 경우가 48%이고 보호된 환경을 사용한 경우가 21.4%로 일반병실 사용군에서 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다 (p=0.171). 항생제 사용에 있어서는 ceftazidime 사용률은 일반병실을 사용한 군이 100%, 보호된 환경을 사용한 군에서 92.9%로 양군 간에 유의한 차이가 없었으나 (p=0.359), vancomycin 사용률은 일반병실을 사용한 군에서 68% 보호된 환경을 사용한 군에서 0%로 일반병실을 사용한 군에서 유의하게 높았다 (p=0.001). Imipenem 사용률도 일반병실을 사용한 군에서 64%로 보호된 환경의 12.5%에 비해 유의하게 높았고 (p=0.048), Amphotericin-B 사용률도 일반 병실을 사용한 군에서 48%, 보호된 환경에서 7.1%로 일반병실에서의 amphoterinic-B 사용률이 의미 있게 높은 수치를 보였다 (p=0.013).

현성 감염을 구체적으로 살펴보면 일반 병실 사용 군에서 13명의 폐렴 환자와 3명의 연부조직 감염 환자, 1명의 장염 환자가 발생하였으며 한 명의 환자에서 폐렴과 연부조직 감염이 함께 발생했다. 보호된 환경을 사용한 군에서는 1명에서 폐렴이 발생하였고 1명에서 연부조직 감염이 발생하였다. 확진된 진균 감염은 양 군 모두 발생하지 않았으며 감염으로 인한 사망도 관찰되지 않았다. 균 동정 부위는

일반병실을 사용한 군에서 혈액배양 양성 2명, 객담배양 양성 6명, 소변배양 양성 2명 그리고 상처부위의 배양 양성이 2명 이었고 보호된 환경을 사용한 군에서는 혈액배양 양성 2명, 객담배양 양성 1명을 나타냈다. 수치에서 보듯이 관해율이나 평균 호중구 수 감소 일수 등과 같이 약물치료 자체로 인한 결과는 양군에서 유의한 차이가 없었으나 감염률과 그로 인한 발열, 그리고 항생제 사용은 일반병실에서 유의하게 높은 것으로 나타났다.

고 찰

급성 골수성 백혈병 환자에 있어서 감염은 호중구 감소 기간에 흔히 발생하며 이는 병원 감염으로 인한 경우가 많다.[11] 장기간 호중구 감소가 예상될 경우 보호된 환경을 사용하고 예방적 항생제를 사용하는 것은 일반적으로 받아들여지고 있는 방법이다.[12-14] 하지만 우리나라의 경우 경제적인 이유로 또는 충분한 보호된 시설의 부족으로 인해 급성 골수성 백혈병의 이식을 제외한 관해 유도 치료와 공고 치료 시에는 일반병실에서 항암치료를 시행하는 경우가 많다. 따라서 본 연구는 첫 진단된 급성 골수성 백혈병의 관해 유도 치료를 시행하는 환자 군에 있어서 일반병실에서 항암치료를 시행한 군과 LAFR을 갖춘 보호된 환경에서 동일한 치료를 시행한 군 간의 완전 관해율, 호중구 감소에서 회복되는데 걸리는 기간, 현성 감염 발생 유무, 균 동정 유무, 항생제 사용 유무 등을 비교하는 것을 통해서 보호된 환경이 환자의 감염률과 발열률 그리고 이로 인한 항생제 사용을 줄이는 지 알아보고자 하였다.

연구 결과 두 군 간의 완전 관해율과 호중구 감소 일수는 유사하게 나타났으며 이는 두 군에서 동일한 항암치료 요법을 사용한 결과로 생각된다. 반면 관해 유도 기간 중 발열 일수 그리고 현성 감염률은 일반 병실을 사용한 군에서 보호된 환경을 사용한 군보다 의미 있게 높은 수치를 나타냈다. 그리고 이에 따라 ceftazidime을 제외한 vancomycin, Imipenem 그리고 amphotericin-B 사용률에 있어서도 일반 병실에서 치료를 시행한 군에서 보호된 환경에서 치료를 시행한 군보다 의미 있게 높은 항균제, 항진균제 사용률을 보였다. 이러한 결과는 급성 골수성 백혈병 환자의 관해 유도 치료에 있어서 보호된 환경을 사용하는 것이 환자의 발열률과 감염률을 낮출 수 있으며 그로 인한 항균제, 항진균제 사용률 또한 낮출 수 있음을 나타내고 있다. 이는 현재 보호된 환경이 급성 백혈병 환자의 이식에 흔히 사용 되고 있으나 이식 뿐 아니라 관해 유도 항암치료에 있어서도 보호된 환경에서 치료를 시행하는 것이 감염률을 낮추고 항생제 사용을 줄이는데 도움이 될 수 있음을 보여주고 있다. 이와 관련된 여러 연구들이 있어 왔는데 Schimpf 등[11]은 그들의 연구에서 LAFR에서 치료를 시행한 군에서 일반병실을 사용한 군보다 유의하게 완전관해율과 생존율이 높다고 보고한 바 있다. 하지만 관해율에 차이가 있었으므로 생존율의 향상이 병의 경과로 인한 것인지 감염률의 감소로 인한 것인지 명확하게 나타내지 못하였다. Bodey 등[12]은 연구에서 LAFR에서 치료를 시행한 군에서 관해율은 일반병실을 사용한 군과 동일했으나 감염률은 유의하게 낮았고 관해 유지 기간은 유의하게 높다고 보고한 바 있다. Lohner 등[15]의 연구에서도 보호된 환경에서 약물치료를 시행한 군에서 더 적극적인 항암치

료를 시행했고 그에 따라 호중구 감소 기간이 길었음에도 불구하고 균 감염률이 낮은 것을 보고한 바 있다. 하지만 이 연구에서도 질병의 예후 차이를 나타내는 것에는 실패했다. 본 연구는 후향적 연구로 양군 간에 상대적으로 적은 환자를 대상으로 진행되었으며 이로 인한 통계적 유의성의 한계를 가지고 있다. 그리고 급성 골수성 백혈병을 분류함에 있어서 최근에 분류기준인 염색체 이상에 따른 예후를 반영한 WHO 분류 기준을 따라 분류하지 않았고, FAB 분류 기준에 따라서 환자를 분류하였다. 그리고 관해 유도 기간에 양 군 간을 비교 한 연구이므로 지속적인 추적 관찰을 통해 생존률과 예후 차이를 비교하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 이전의 여러 연구에서도 보호된 환경에서 백혈병 환자의 항암치료를 시행 했을 때 감염률을 낮출 수 있다는 연구들이 있으나 그에 따른 생존률이나 질병의 예후 차이를 나타내지 못했다. 감염률과 발열률의 차이뿐만 아니라 이에 따른 생존률과 예후 차이에 대한 적극적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 이상의 연구 결과로 보아 급성 백혈병 환자의 관해 유도 치료 시에 보호된 환경이 일반 병실보다 감염률을 낮출 수 있을 것으로 보여 이식에서 뿐만 아니라 관해 유도 치료에도 보호된 환경의 사용을 고려 해 보아야 하겠다.

요 약

급성 백혈병 환자들은 병 자체로 인해 또는 치료로 인해 장기간의 호중구 감소 기간을 경험하게 되며 이로 인한 심각한 감염을 경험하게 된다. 비록 LAFR과 같은 보호된 환경의 개발로 인해 환자들이 병원의 환경과 주위 사람들의 감염으로부터 보호 받을 수 있게 되었으나 경제적 문제로 모든 급성 골수성 백혈병 환자에서 보호된 환경에서 항암치료를 시행하고 있지 못한 실정이다. 따라서 본 연구는 처음 진단되어 관해 유도 항암치료를 시행한 급성 백혈병 환자를 대상으로 보호된 환경과 일반 병실에서의 완전 관해율과 감염률 그리고 항생제 사용 비율을 비교하였다. 결과적으로 두 군 간의 완전 관해율과 호중구 감소 기간에는 차이가 없었으나 관해 유도 기간 중 현성감염률과 vancomycin, Imipenem 그리고 amphotericin-B 사용률에 있어서 유의한 차이를 보였다. 이는 급성 골수성 백혈병의 관해 유도 치료에서 보호된 환경에서 관해 유도 치료를 시행하는 것이 감염률과 이로 인한 항생제 사용률을 낮출 수 있음을 보여주고 있으며 LAFR과 같은 설비를 갖추는 것의 필요성을 나타내고 있다.

중심단어 : 급성 골수성 백혈병, 보호된 환경, 감염률

참 고 문 헌

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966 Feb;64(2):328-40.
2. Chang HY, Rodriguez V, Narrboni G, Bodey GP, Freireich EJ. Causes of death in adults with acute leukemia. Medicine 1976 May;55(3):259-68.
3. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. J. The

multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000 Aug;18(16):3038-51.

4. Madani TA. Clinical infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. Infection 2000 Nov-Dec;28(6):367-73.
5. Yates G, Bodey GP. Laminar air for cancer patients. Contamination Control 1968 Oct;7(10): 20-4.
6. Penland WZ, Jr, Perry S. Portable laminar-air-flow isolator. Lancet 1970 Jan24;1(7639): 174-6.
7. Bodey GP, Hart J, Freireich EJ, Frei E 3rd. Studies of a patient isolator unit and prophylactic antibiotics in cancer chemotherapy. General techniques and preliminary results Cancer 1968 Nov;22(5):1018-26.
8. Bodey GP, Rosenbaum B. Effect of prophylactic measures on the microbial flora of patients in protected environment units. Medicine 1974 May;53(3):209-28.
9. Bodey GP, Gewertz B. Microbiological studies of a laminar air flow unit for patients. Arch Environ Health 1969 Dec;19(6):798-805.
10. 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. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2002 Mar15;34(6):730-51.
11. Schimpf SC, Greene WH, Young VM, Fortner CL, Jepsen L, Cusack NE, et al. Infection prevention in acute nonlymphocytic leukemia. Ann Intern Med 1975 Mar;82(3):351-8.
12. Bodey GP, Gehan EA, Freireich EJ. Protected environment-prophylactic antibiotic program in the chemotherapy of acute leukemia. Am J Med Sci 1971 Sep;262(3):138-51.
13. Yates JW, Holland JF. A controlled study of isolation and endogenous microbial suppression in acute myelocytic leukemia patients. Cancer 1973 Dec;32(6):1490-98.
14. Klastersky J, Debusscher L, Weerts D, Daneau D. Use of oral antibiotics in protected units environment: clinical effectiveness and role in the emergence of antibiotic-resistant strains. Pathol Biol 1974 Jan;22(1):5-12.
15. Lohner D, Debusscher L, Prévost JM, Klastersky J. Comparative randomized study of protected environment plus oral antibiotics versus oral antibiotics alone in neutropenic patients. Cancer Treat Rep 1979 Mar;63(3): 363-8.