



호중구 감소성 발열을 보이는 소아 암 환자에서의 요로감염에 대한 연구

서규현, 박선영, 김세윤, 이재민

영남대학교 의과대학 소아과학교실

Urinary tract infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia

Kyoo Hyun Suh, Sun Young Park, Sae Yoon Kim, Jae Min Lee

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Background: Neutropenic fever is one of the most common and potentially severe complications of chemotherapy in pediatric oncology patients, while urinary tract infection (UTI) is one of the most prevalent bacterial infections in these patients. Therefore, this study was conducted to investigate features of UTI with neutropenic fever in pediatric oncology patients.

Methods: We retrospectively reviewed and analyzed the medical records, laboratory results and image findings of cases of neutropenic fever in the Department of Pediatrics of Yeungnam University Medical Center, South Korea between November 2013 and May 2015. Episodes were divided into two groups, UTI vs. non-UTI group according to the results of urine culture. The results were then compared between groups. The analysis was performed using IBM SPSS 23.0. A p -value <0.05 was considered to indicate a significant difference between groups.

Results: Overall, 112 episodes of neutropenic fever were analyzed, among which 22 episodes (19.6%) showed organisms on urine culture and were classified as UTI. The remaining 90 episodes were classified as non-UTI. Only four episodes (18.2%) of the UTI group showed pyuria on urine analysis. In the UTI group, 76.5% were sensitive to the first line antibiotics and showed higher clinical response than the non-UTI group. Among hematologic malignancy patients, the UTI group revealed higher serum β 2-microglobulin levels than the non-UTI group (1.56 ± 0.43 mg/L vs. 1.2 ± 0.43 mg/L, $p < 0.028$).

Conclusion: UTI in pediatric neutropenic fever responds well to antibiotics. Hematologic malignancy cases with UTI reveal increased serum β 2-microglobulin level. These results will be helpful to early phase diagnosis of UTI.

Keywords: Urinary tract infections; Febrile neutropenia; Pyuria; Serum β 2-microglobulin; Children

Received: August 24, 2016, Revised: October 27, 2016
Accepted: October 28, 2016

Corresponding Author: Jae Min Lee, Department of Pediatrics, Yeungnam University Hospital, College of Medicine, Yeungnam University, 170 Hyeonchungno, Nam-gu, Daegu 42415, Korea
Tel: +82-53-620-3536, Fax: +82-53-629-2252
E-mail: mopic@yu.ac.kr

서론

항암치료를 받고 있는 소아암 환자에게 호중구 감소증과 발열은 가장 흔한 합병증들 중에 하나이다[1]. 소아암 환자들의 사망 중 약 80%가 감염에 의하며, 호중구 감소기간 중 발열이 있는 경우 약 20-30% 정도에서 세균성 감염을 동반하는 것으로 알려져 있다. 강력한 항암제 치료로 인한 호중구

Copyright © 2016 Yeungnam University College of 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/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

감소증이 지속되면, 세균 및 진균 감염의 빈도가 증가하게 되고, 이로 인해 때로는 사망에 이르기도 한다[2].

여러 연구에 따르면, 소아암 환자의 호중구 감소성 발열 중 감염의 병소로 흔하게 보고되는 부위는 호흡기, 소화기, 혈액과 비뇨기이다. 이 중 요로감염의 빈도는 약 10-25% 정도로 보고되고 있다[3,4].

요로감염의 진단에는 소변 배양검사가 확진 방법이지만, 결과 확인까지 최소 48시간 이상 경과해야 하고, 검체를 이송, 보관하는 과정에서 오염이 생길 소지가 있다. 따라서 소변 배양검사 결과를 확인하기 전 소변검사 및 소변 침사 현미경 검사가 요로감염의 추정진단을 위한 선별검사로 사용되고 있다[5]. 하지만 호중구 감소증 기간 중에 발열이 발생하면, 염증반응의 저하로 인하여 증상과 징후가 잘 동반되지 않고 [6] 요로 감염의 경우에도 소변 검사 및 소변 현미경 침사 검사에서 농도가 관찰되지 않는 경우가 많다고 알려져 있다.

소아의 호중구 감소성 발열의 원인들 중 요로감염에 대해서는 연구된 바가 많지 않으며, 임상양상 및 예후에 대한 연구가 일부 보고된 바 있다[7,8]. 이에 저자들은 호중구 감소증이 있는 환자의 요로감염의 진단과 임상증상 및 예후에 대하여 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 환자군

영남대학교병원 소아청소년과에 입원하여 악성종양으로 진단받고 항암제 치료를 받은 18세 미만의 소아 중 2013년 11월에서 2015년 5월까지 호중구 감소가 있는 시기에 발열이 있었던 증례를 대상으로 검사결과 및 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

호중구 감소증은 혈중 호중구 수가 $500/\text{mm}^3$ 미만이거나, $1,000/\text{mm}^3$ 미만이면서 48시간 이내에 $500/\text{mm}^3$ 미만으로 감소할 것이 예측될 경우로 정의하였다[9]. 발열은 고막 체온계로 섭씨 38°C 이상인 경우로 정의하였고, 소변 및 혈액 검체는 내원 후 또는 입원해 있었던 경우에는 발열이 확인된 후 즉시 채취되었으며, 항생제 투여는 소변 검체 채취 이후에 시작되었다. 소변은 청결 중간뇨 또는 무균 채뇨백으로 채취되었다. 농도는 소변 침사 현미경 검사에서 백혈구 수가 고배율 시야당 5개 이상인 경우로 정의하였으며 배양 검사 결과 100,000 colony forming units/mL 이상의 단일 균 집락이 배양될 때 소변 배양검사 양성으로 판단하였다. 소변 배양검사에

서 양성으로 확인된 경우를 요로감염 군으로 분류하였고 균주가 확인되지 않은 경우를 비요로감염군으로 분류하였다.

모든 증례에서 항생제를 투여하기 전 혈액을 채취하여 백혈구 수, 적혈구침강속도, C-반응단백질, 혈액배양을 실시하였고, 소변검사 및 소변 배양도 실시하였다. 또한 요로감염이 반복될 경우에는 신손상 여부를 감별하기 위해 Tc-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA) 스캔 검사를 시행하였다.

호중구 감소성 발열의 경우 모두 광범위 3세대 또는 4세대 cephalosporin (cefepime 또는 ceftazidime)으로 치료를 시작하였으며, 1차 항생제 투여 후 48-72시간이 지나도 발열이 지속되는 경우 항생제 변경 또는 추가를 고려하였다. 또한 배양검사에서 균이 동정되는 경우 항생제 민감도 검사 결과에 따라 항생제를 변경하였다.

본 연구는 영남대학교병원 임상윤리연구위원회의 승인을 받았다(YUMC 2014-01-504-002).

2. 통계분석

IBM SPSS 23.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하여 통계처리 및 자료분석을 하였으며, 결과값은 평균±표준편차로 기술되었다. 얻어진 결과 수치의 통계는 SPSS 통계프로그램으로 Mann Whitney-U test, Chi-square test와 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였으며, $p < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적인 특성

연구기간 동안 영남대학교병원 소아청소년과에 입원한 환자들 중 총 112예의 호중구 감소성 발열이 관찰되었다. 대상 환자들의 임상적 특징은 Table 1과 같다.

요로감염의 빈도는 전체 호중구 감소성 발열 환자 중 19.6% (112예 중 22예)였다. 암 진단 당시 나이는 요로감염군과 비요로감염군에서 각각 $4.47 (\pm 4.68)$ 세 vs. $6.44 (\pm 5.25)$ 세 ($p = 0.041$), 연구의 기준이 되었던, 발열 당시의 나이는 각각 $5.30 (\pm 4.71)$ 세 vs. $7.54 (\pm 5.14)$ 세 ($p = 0.016$)로 요로감염군이 비요로감염군보다 더 어린 것으로 나타났다. 악성종양 진단 후 발열이 있기까지의 기간과 백혈병, 림프종과 같은 혈액암의 비율은 양 그룹간에 유의한 차이가 없었다. 발열기간은 요로감염군과 비요로감염군에서 각각 3.4 ± 2.4 일 vs. 4.7 ± 4.0 일로 비요

로감염군에서 통계적으로 유의하게 길었다($p=0.041$).

2. 검사실 소견 및 영상 검사

두 군간에 호중구, 적혈구침강속도, C-반응단백질, lactate, immunoglobulin G (IgG), IgA, IgM, β 2-microglobulin (B2M), cystatin, 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate)은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 요로감염 군에서 백혈구 수가 유의하게 상승되어 있었고, 혈청 크레아티닌은 요로감염 군에서 유의한 감소를 보였다(Table 2).

112예의 호중구 감소성 발열 중 소변검사에서 농뇨가 있

었던 경우는 모두 4예였으며, 농뇨가 있었던 4예에서는 모두 소변 배양검사에서 균이 검출되어 요로감염으로 진단하였다. 요로감염 군에서 농뇨의 빈도는 18.2% (22예 중 4예)였다.

요로감염 22예 중 요로감염이 반복되었던 11예에서 Tc-99m DMSA 스캔 검사를 시행하였고, 그 중 2예(18.2%)에서 신장에 부분 결손 소견이 관찰되었다.

3. 요로감염의 원인균 분포

요로감염으로 진단된 22예 중 그람음성균과 그람양성균이 각각 17예와 5예에서 동정되었다. 그람음성균 중에서는 *Escherichiae coli* (*E. coli*)가 8예(36.4%)로 가장 많았고, 다음

Table 1. Patient characteristics

| | UTI group | Non-UTI group | p-value |
|--|-----------|---------------|---------|
| Episodes (n) | 22 | 90 | n.a. |
| Male | 9 (40.9) | 53 (58.9) | 0.155 |
| Age at diagnosis of malignancy (years) | 4.47±4.68 | 6.44±5.25 | 0.041 |
| Age at febrile episode (years) | 5.30±4.71 | 7.54±5.14 | 0.016 |
| Time from diagnosis of malignancy to febrile episode (years) | 0.83±1.01 | 1.08±1.01 | 0.22 |
| Fever duration (days) | 3.40±2.40 | 4.70±4.00 | 0.041 |
| Hematologic malignancy ^{a)} | 18 (81.8) | 67 (74.4) | 0.585 |
| Duration of neutropenia (days) | 8.50±6.40 | 8.20±6.50 | 0.572 |

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

n.a., not applicable; UTI, urinary tract infection.

^{a)}Hematologic malignancy: includes diseases of acute lymphoblastic leukemia, acute mixed leukemia, acute myeloblastic leukemia, Burkitt's lymphoma, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma.

Table 2. Laboratory findings of patients

| | UTI (n=22) | Non-UTI (n=90) | p-value |
|------------------------------------|---------------|----------------|---------|
| WBC (cells/mm ³) | 1,271.4±940.0 | 780.0±764.6 | 0.005 |
| ANC (cells/mm ³) | 181.7±232.2 | 105.0±112.0 | 0.174 |
| ESR (mm/h) | 20.5±20.6 | 23±20.1 | 0.483 |
| CRP (mg/dL) | 2.02±2.06 | 3.25±4.40 | 0.51 |
| Lactate (mmol/L) | 1.7±0.9 | 1.4±0.6 | 0.105 |
| IgG (mg/dL) | 707.9±309.9 | 617.4±222.7 | 0.274 |
| IgA (mg/dL) | 83.8±85.7 | 96.4±89.9 | 0.222 |
| IgM (mg/dL) | 50.6±42.5 | 43±36.4 | 0.593 |
| Serum BUN (mg/dL) | 9.34±3.26 | 10.17±4.21 | 0.402 |
| Serum Cr (mg/dL) | 0.47±0.15 | 0.56±0.19 | 0.013 |
| Serum B2M (mg/L) | 1.53±0.67 | 1.33±0.56 | 0.172 |
| Serum cystatin (mg/L) | 0.68±0.21 | 0.64±0.15 | 0.538 |
| eGFR (mL/min/1.73 m ²) | 129.8±29.9 | 124.3±28.2 | 0.473 |
| Pyuria | 4 (18.2) | 0 (0) | 0.001 |

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; IgG, immunoglobulin G; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; B2M, β 2-microglobulin; eGFR, estimated glomerular filtration rate. Pyuria >5 WBC/High power field.

으로 *Klebsiella pneumoniae* 4예, *Pseudomonas aeruginosa* 2예, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* 가 각각 1예에서 동정되었다. 그람양성균은 coagulase negative staphylococcus 3예, *Enterococcus faecalis*가 2예 동정되었다 (Table 3). 그람음성균 17예 중 호중구 감소성 발열에서 1차 항생제로 쓰인 ceftazidime과 cefepime에 감수성이 있었던 경우는 13예(76.5%)였으며, imipenem에 감수성이 있었던 경우는 22예(100%)였다. 또한 extended-spectrum beta-lactamases 생성균주는 3예로 17.6%였다.

4. 혈청 β2-microglobulin과 요로감염

요로감염군과 비요로감염군의 혈청 B2M은 각각 1.53±0.67 mg/L, 1.33±0.56 mg/L로 유의한 차이를 보이지 않았다

Table 3. Pathogens identified in episodes with urinary tract infection

| Pathogen | No | % |
|------------------------------------|----|------|
| Gram-negative | 17 | 77.3 |
| <i>Escherichiae coli</i> | 8 | 36.4 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 4 | 18.2 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2 | 9.1 |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 1 | 4.5 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 1 | 4.5 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 1 | 4.5 |
| Gram-positive | 5 | 22.7 |
| Coagulase negative Staphylococcus | 3 | 13.5 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1 | 4.5 |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 1 | 4.5 |
| <i>Staphylococcus lugdunensis</i> | 1 | 4.5 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 2 | 9.1 |

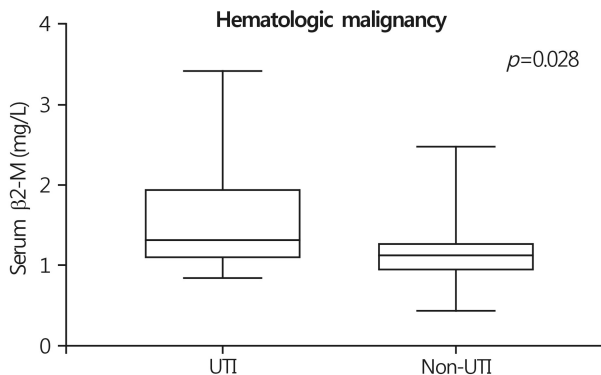


Fig. 1. Comparison of serum β2-microglobulin levels between the UTI and non-UTI group in children with hematologic malignancy. UTI, urinary tract infection.

($p=0.172$) (Table 2). 하지만 혈액암 환자군만 분석하였을 때, 요로감염군이 1.56±0.72 mg/L, 비요로감염군이 1.2±0.43 mg/L로 요로감염군에서 혈청 B2M이 유의하게 높았다(Fig. 1) ($p=0.028$).

5. 치료 및 예후

요로감염 22예 중 16예(72.7%)는 1차 항생제 치료로 발열이 72시간 이내에 호전되었으나, 6예(27.3%)는 발열의 호전이 없어 2차 항생제로 변경하였다. 반면, 비요로감염군은 90예 중 38예(42.2%)에서 1차 항생제 치료로 발열이 72시간 이내에 호전되었으나, 52예(57.8%)는 발열의 호전이 없어 2차 항생제로 변경이 필요하였다($p=0.011$). 연구기간 중 호중구 감소성 발열로 인하여 사망한 예는 없었다.

고 찰

소아의 호중구 감소성 발열 환자에서 요로감염은 비교적 흔하다[10]. 비노기계는 소아암 환자의 세균감염에서 비교적 흔한 감염 병소이다. 본 연구에서 전체 호중구 감소성 발열 환자 중 요로감염의 빈도는 19.6% (112예 중 22예)였다.

Tezcan 등의 연구에 따르면, 전체 소아암 환자의 호중구 감소성 발열 621예 중 345예에서 병소가 확인되었고, 이 중 요로감염의 비중은 26.4%를 차지하여 하부 호흡기계 감염(32.7%) 다음으로 높은 비중을 보였다[3]. 또한 Bakhshi 등의 연구에 따르면, 266명의 소아 급성 림프구성 백혈병 환자 중에 222예의 호중구 감소성 발열이 있었고, 이 중 98예(44%)에서 병소가 확인되었다. 병소가 확인된 98예에서 274건의 다른 감염 병소가 확인되었는데, 이 중 가장 비중이 높았던 부위는 호흡기(22.9%)였고, 소화기(15.3%)와 혈액(15.3%), 비노기계(10.2%)를 차지하였으며, 주로 관해 유도, 강화 단계에 발병하였다[4].

이번 연구에서 소아 호중구 감소성 발열시 요로감염군은 비요로감염군에 비하여 더 어린 나이에 잘 발생하는 것으로 나타났는데, 이는 소아의 요로감염이 비교적 어린 나이에 잘 발생하는 것과 연관이 있을 것으로 추정된다[11]. 본 연구에서 요로감염 군에서 농뇨가 확인된 빈도는 18.2% (22예 중 4예)였다. 요로감염은 소아에서 발생하는 가장 흔한 세균성 질환 중 하나이다. 특히 여아에서는 5세, 남아에서는 1세 이전에 각각 3-5%, 1%의 발병률을 보인다[12]. 요로감염에서 소변 배양검사가 진단에 가장 중요하지만, 소변검사와 소변 침사

현미경 검사가 빠르고 예민한 선별검사로 알려져 있다[11].

Choi 등의 연구에서 발열성 요로감염 소아에서 농뇨가 확인된 환자는 64.5%로 나타났고, 초기 소변의 백혈구 수 증가는 말초혈액의 염증성 표지자 및 급성 신우신염을 예측하는데 도움이 된다고 밝혔다[12]. 하지만 호중구 감소증 환자의 폐렴에서 폐침윤이 거의 잘 동반되지 않는 것처럼[13], 호중구 감소성 발열 환자에서는 염증의 징후와 증상이 매우 경미하거나 없는 경우가 많다[13].

호중구 감소성 발열 환자의 초기 검사에서 일괄적인 소변 검사와 소변 배양검사를 하는 것은 논란의 여지가 있다. 하지만 요로감염과 관련된 호중구 감소성 발열에서는 호중구 감소로 인해 정상적인 면역반응이 저하되어 있기 때문에 전형적인 비뇨기계 증상 및 징후, 농뇨가 없는 경우가 많다. 따라서 비뇨기계 증상이 있거나, 소변검사서 이상이 확인된 환자에서만 소변 배양검사를 하는 것은 타당하지 못하다[1]. Klaassen 등은 소아암 환자의 요로감염에 대한 연구에서 호중구 감소증이 없는 소아암 환자의 요로감염에서는 68%에서 농뇨가 검출되었으나, 호중구 감소증이 동반된 요로감염의 경우 4%에서만 농뇨가 검출되었다고 보고하였다($p < 0.001$) [7]. 아질산염(nitrite) 검사 또한 방광에서의 소변 저류 시간이 짧은 소아에서는 성인에 비하여 그 효용성이 낮다고 한다[14]. 다국적 전문가들이 제시한 소아암 환자의 호중구 감소성 발열에 대한 가이드라인에 따르면, 치료의 지연과 침습적 소변 채취방법으로 인한 부작용을 고려했을 때, 항생제 사용 전에 무균 채뇨백 또는 중간노로 검체를 받을 것을 권고하고 있다[1].

본 연구에서 요로감염군에서 비요로감염군에 비해 혈청 크레아티닌 농도가 유의하게 감소해 있었다(0.47 ± 0.15 vs. 0.56 ± 0.19). 요로감염과 비요로감염군의 나이는 각각 5.30 ± 4.71 과 7.54 ± 5.14 로 유의한 차이를 보였다($p = 0.016$). 소아의 연령이 증가할수록 혈청 크레아티닌 농도가 증가하며, 이는 성장에 따른 근육량 증가로 인해 크레아티닌 생산이 증가하는 것과 관련이 있다[15-16]. 또한 eGFR은 요로감염과 비요로감염군에서 129.8 ± 29.9 와 124.3 ± 28.2 로 유의한 차이를 보이지 않음에도 불구하고, 혈청 크레아티닌의 농도만 유의하게 차이가 있는 것으로 보아 혈청 크레아티닌의 농도의 차이는 신기능의 차이를 반영한다기 보다는 나이에 따른 근육량의 차이라고 보는 것이 적절할 것으로 생각된다.

Cystatin C는 최근에 사용되고 있는 신기능의 지표 중 하나이다. Cystatin C는 초기 신기능 감소를 확인함에 있어 크레아티닌보다 민감하고, 근육량, 성별, 나이, 식품섭취 또는 약

물 등에 의해 혈중농도가 변하는 크레아티닌과 달리 성별, 연령, 근육량 및 영양 상태에 의한 개인차가 없다. 따라서 cystatin C는 크레아티닌에 비하여 소아나 노인의 신기능 평가에 유용하다. 또한 급성 신손상의 조기진단에 있어서 민감도와 특이도 모두 혈청 크레아티닌보다 우월한 것으로 보고된 바 있으며, 만성 신부전 환자뿐 아니라, 정상 사구체 여과율을 가지고 있는 환자에 있어 심혈관계 질환의 예측인자로도 알려져 있다[17-19]. 요로감염과 혈청 cystatin C의 연관성에 대한 Yim 등의 연구에서 하부요로감염 환자에 비하여 급성신우신염 환자에서 유의하게 농도가 증가하여 염증 지표로서의 가능성이 있음을 보고하였다[20]. 또한 Sim 등의 소아 요로감염 연구에서 혈청 cystatin C는 요로감염의 치료 후 의미 있게 상승함으로써 지연 염증 표지자로서의 가능성을 시사하였다. 하지만 cystatin C가 신결손 유무를 진단하는데에는 의미가 없었다고 보고하였다[21].

본 연구에서는 요로감염군과 비요로감염군 간에 혈청 cystatin C는 유의한 차이를 보이지 않았다($p = 0.538$). DMSA 스캔 검사를 통해 확인된 상부요로감염이 2예밖에 없었으며, 이들의 혈청 cystatin C는 전체 환자군의 평균보다 높지 않았다. 이는 모든 환자에 대하여 DMSA 스캔 검사를 시행하지 않았기 때문에, 상부요로감염이 있었던 환자가 빠져있었을 가능성과, 항암치료 중 신독성이 있는 약제로 인하여 발열 전부터 환자의 혈청 cystatin C의 기저치가 높았을 가능성을 고려해 볼 수 있다.

본 연구에서 요로감염군과 비요로감염군 사이에 혈청 B2M은 유의한 차이를 보이지 않았지만(1.53 ± 0.67 mg/L vs. 1.33 ± 0.56 mg/L, $p = 0.172$), 혈액암 환자군만 분석하였을 때, 요로감염군에서 비요로감염군에 비하여 혈청 B2M이 유의하게 높았다($p = 0.028$). 혈중 B2M은 11.8 kDa의 분자량을 지닌 단백질이며, 정상인의 혈액, 노, 수액 및 모유에 미량으로 존재하며 조직적합성 항원(human leucocyte antigens) class I에서 L사슬의 구성성분으로 존재한다. 나이나 성별 및 근육량에 영향을 받지 않으며, 혈청 크레아티닌보다 신기능에 대한 진단적인 의의가 높다고 알려져 있다[19]. Ikezumi 등에 따르면 혈청 B2M은 나이, 성별에 관계없이 신장의 이상을 측정하는데 유용하며, 혈청 크레아티닌과 함께 소아 신기능 평가에서 유용한 표지자로 이용될 수 있을 것으로 생각된다고 하였다[22]. 하지만 B2M은 신기능 저하뿐만 아니라, 감염이나 염증성 질환에서도 상승할 수 있다고 알려져 있기 때문에 임상에서의 활용 시에는 이에 대한 고려가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 요로감염군과 비요로감염군의 혈청 B2M이 혈액암 환자군에서만 유의한 차이를 보였고, 고형암 환자에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(1.40±0.49 vs 1.64±0.68, $p=0.887$). 이는 고형암군의 경우 항암치료의 특성상 platinum 계열의 항암제를 기본으로 사용하는 경우가 많아 요로감염이 오기 전부터 항암약제로 인한 신기능의 손상으로 인하여 B2M의 상승이 있었을 가능성이 있다. 반면에, 혈액암군에서는 신독성을 가진 항암제를 거의 사용하지 않아서 요로감염으로 인한 혈청 B2M의 상승이 발생했다고 추정된다.

요로감염의 원인균으로는 *E. coli*(36.4%)가 가장 많이 검출되었으며, *K. pneumoniae*가 두 번째로 많았다(18.2%). *E. coli*와 *Klebsiella pneumoniae*는 국내에서 발표된 자료들에 의하면 소아 요로감염의 가장 흔한 균주들로 알려져 있으며, 소아 호중구 감소성 발열과 관련된 요로감염 환자에게 가장 많이 동정되는 균이기도 하다[3,4,23].

요로감염군에서 비요로감염군에 비해 발열기간이 짧았다. 이는 요로감염군이 비요로감염군에 비해 2차 항생제로 교체한 비율이 더 낮았던 것과 연관이 있는 것으로 보인다. 소아 호중구 감소성 발열의 치료지침은 우선 *Pseudomonas aeruginosa*에 감수성이 있는 광범위 항생제를 1차 항생제로 사용하며, 발열이 지속될 경우, 그람양성균에 대하여 vancomycin, teicoplanin 등의 glycopeptide 계열의 항생제를, 그람음성균에 대하여 carbarpenem 계열의 항생제를 사용하도록 권고하고 있다[1].

비요로감염군에서 호중구 감소성 발열의 원인이 정확하게 규명되지 않아서 정확한 비교가 어렵다는 한계점이 있다. 호중구 감소성 발열의 원인으로 세균감염뿐만 아니라, 바이러스 감염 및 진균감염 등이 있으나, 이번 연구에서는 세균감염에 대한 후향적 연구를 진행하였다. 따라서 요로감염군보다 비요로감염군에서 발열기간이 짧았던 이유는 요로감염군에서 세균감염이 더 많았기 때문인 것으로 추정된다. 요로감염의 원인균은 그람음성균이 70% 이상을 차지하고 있으며, 항생제 감수성 검사에서 1차 항생제인 ceftazidime과 cefepime에 비교적 감수성이 좋고(76.5%), imipenem에 대한 감수성도 높았던 것이 (100%) 비요로감염군에 비하여 발열기간을 짧게 했을 것으로 추정된다.

본 연구에서 신우신염을 진단하기 위한 영상 검사는 모든 환자에게 시행하지 못하였다. 요로감염 환자의 1차 영상검사 방법으로 비침습적인 신장 초음파검사가 흔히 사용되지만 이 검사는 신우신염보다 수신증, 농신장이나 신농양 등을 진단하기 위하여 이용되고 있다[24]. 최근에는 민감도를 높

인 DMSA 스캔이나 출력 도플러 신장 초음파 같은 검사들로 상부요로감염의 영상진단에 도움이 되고 있다[25]. 소아의 호중구 감소성 발열시 요로감염이 확인되었을 때 영상학적인 검사가 필요한지 여부에 대해서는 아직 연구가 이루어진 바가 없다. 본 연구에서는 요로감염 22예 중 11예에서 DMSA 스캔 검사를 시행하였고, 단지 2예에서만 신장에 부분 결손 소견이 관찰되었다. 신장기능의 저하가 동반되거나, 반복적인 요로감염이 발생하는 경우에 영상학적인 검사가 도움이 될 것으로 보이나, 호중구 감소성 발열 기간 중에 요로감염이 처음으로 확인되었을 때 영상학적인 검사가 필요한지 여부에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구는 소아 호중구 감소성 발열 환자군 내에서 요로감염 환자군의 특성을 후향적으로 분석하였다. 대조군으로 설정한 비요로감염군은 호중구 감소성 발열이라는 공통점을 지니긴 했으나, 발열을 일으키는 원인, 감염된 부위 등에 있어서 이질성이 높은 집단이다. 추후에 전향적 연구로, 호중구 감소성 발열 환자군 내에서 균질성이 높은 작은 집단들을 대조군으로 설정해서 요로감염군의 특성을 연구한다면 의미 있는 결과를 도출할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 요로감염군에 해당하는 모든 증례에서 영상학적 검사를 시행하지 못한 점은 후향적 연구의 한계점이다.

결론적으로 소아 호중구 감소성 발열 환자에서의 요로감염은 그람음성균에 의한 감염이 많으며, 1-2차 항생제에 잘 반응하기 때문에, 다른 병소의 감염에 비하여 발열기간이 짧고, 예후가 양호하다. 혈액암 환자에서 요로감염 시 B2M의 증가 소견이 보이는데, 호중구 감소성 발열의 경우 무증상이거나 농뇨가 없는 경우가 많아서, 초기 진단에 유용한 표지자로 사용될 수 있을 것으로 보인다. 요로감염이 처음으로 확인되었을 때 영상학적인 검사가 필요한지 여부에 대해서는 앞으로 전향적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by the 2015 Yeungnam University Research Grant.

ORCID

Kyoo Hyun Suh, <http://orcid.org/0000-0002-5440-3804>

Jae Min Lee, <http://orcid.org/0000-0001-6822-1051>

Sun Young Park, <http://orcid.org/0000-0001-9245-8307>

REFERENCES

1. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2012; 30:4427-38.
2. Miedema KG, Tissing WJ, Abbink FC, Ball LM, Michiels EM, van Vliet MJ, et al. Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients--a national multicentre study. *Eur J Cancer* 2016;53:16-24.
3. Tezcan G, Kupesiz A, Ozturk F, Ogunc D, Gultekin M, Yesilipek A, et al. Episodes of fever and neutropenia in children with cancer in a tertiary care medical center in Turkey. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23:217-29.
4. Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: an analysis of 222 febrile neutropenic episodes. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25:385-92.
5. Lohr JA, Portilla MG, Geuder TG, Dunn ML, Dudley SM. Making a presumptive diagnosis of urinary tract infection by using a urinalysis performed in an on-site laboratory. *J Pediatr* 1993;122:22-5.
6. Urabe A. Clinical features of the neutropenic host: definitions and initial evaluation. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 1):S53-5.
7. Klaassen IL, de Haas V, van Wijk JA, Kaspers GJ, Bijlsma M, Bökenkamp A. Pyuria is absent during urinary tract infections in neutropenic patients. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56:868-70.
8. Sandoval C, Sinaki B, Weiss R, Munoz J, Ozkaynak MF, Tugal O, et al. Urinary tract infections in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29: 68-72.
9. 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.
10. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Enríquez N, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002;35: 678-83.
11. Wald E. Urinary tract infections in infants and children: a comprehensive overview. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:85-8.
12. Choi L, Cho SE, Yim HE, Yoo KH, Hong YS, Lee JW. Clinical significance of pyuria in pediatric patients with febrile urinary tract infection. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2011;15:66-75. Korean.
13. Mulinde J, Joshi M. The diagnostic and therapeutic approach to lower respiratory tract infections in the neutropenic patient. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(Suppl D):51-5.
14. Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul M. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. *Acta Paediatr* 2010;99:581-4.
15. Savory DJ. Reference ranges for serum creatinine in infants, children and adolescents. *Ann Clin Biochem* 1990;27:99-101.
16. Clark LC Jr, Thompson HL, Beck EI, Jacobson W. Excretion of creatine and creatinine by children. *AMA Am J Dis Child* 1951;81:774-83.
17. Ahlström A, Tallgren M, Peltonen S, Pettilä V. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004;62:344-50.
18. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery--a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009;37:553-60.
19. Herrero-Morín JD, Málaga S, Fernández N, Rey C, Diéguez MA, Solís G, et al. Cystatin C and beta2-microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children. *Crit Care* 2007;11:R59.
20. Yim HE, Yim H, Bae ES, Woo SU, Yoo KH. Predictive value of urinary and serum biomarkers in young children with febrile urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 2014;29:2181-9.
21. Sim JH, Yim HE, Yoo KH. Correlation between serum cystatin c levels and clinical parameters in children with urinary tract infections. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2014;18:85-91. Korean.
22. Ikezumi Y, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, et al. Establishment of a normal reference value for serum β_2 microglobulin in Japanese children: reevaluation of its clinical usefulness. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:99-105.
23. Jo YJ, Lee EJ, Choi KM, Eun YM, Yoo HJ, Kim CH, et al. Causative organisms of community acquired urinary tract infection and their antibiotic susceptibility at a secondary hospital in Korea. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2010;17:30-5. Korean.
24. Johnson JR, Vincent LM, Wang K, Roberts PL, Stamm WE. Renal ultrasonographic correlates of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 1992;14:15-22.
25. Choi JY, Cho JH, Park YH. Power Doppler sonography for the upper urinary tract infection in children. *Yeungnam Univ J Med* 2007;24:179-85. Korean.