

소아 혈액종양 환자에서의 혈행 감염과 관련된 사망 위험인자

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실, ¹진단검사의학교실

박혜원 · 윤희수 · 임호준 · 김미나¹ · 서종진 · 문형남

Risk Factors of Bloodstream Infection Associated Mortality in Pediatric Patients with Hemato-oncologic Disease

Hye Won Park, M.D., Hoi Soo Youn, M.D., Ho Joon Im, M.D.,
Mi-Na Kim, M.D.¹, Jong Jin Seo, M.D. and Hyung Nam Moon, M.D.

Departments of Pediatrics and ¹Laboratory Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Bloodstream infection is one of the important causes of mortality, and morbidity in pediatric patients with hemato-oncologic disease. The purpose of this study was to identify the risk factors related to mortality in patients who suffered from a bloodstream infection.

Methods: We retrospectively reviewed and analyzed the medical records of 133 pediatric patients with hemato-oncologic diseases who had episodes of bloodstream infection documented at Asan Medical Center from June 2002 through May 2005.

Results: A total of 288 pathogens were isolated, and there were 17 episodes of polymicrobial infections. Among the episodes of bloodstream infection, 93.4% were caused by bacteria of which 60.1% were gram-positive bacteria, and 33.3% were gram-negative bacteria. Fungal infections accounted for 6.6% of the infections. The main pathogens included *Staphylococcus epidermidis* (31.3%), *Pseudomonas aeruginosa* (8.3%), and *Klebsiella pneumoniae* (7.3%). Gram-positive organisms were isolated more frequently than gram-negative organisms, and non-albicans *Candida* species were documented more frequently than *C. albicans* in our study. Infection related mortality was 8.3% (11 of 133 patients). The pulmonary infiltration on chest X-ray (CXR) ($P=0.001$), and a low absolute neutrophil count ($\leq 500/\mu\text{L}$) ($P=0.017$) at the time of blood culture were significantly associated with mortality. Gram-negative bacterial infection (especially with *Stenotrophomonas maltophilia*) and fungal infection often progressed to the septic shock or death.

Conclusion: This study revealed that the presence of pulmonary infiltration on a CXR, neutropenia ($\leq 500/\mu\text{L}$), and gram-negative bacterial infection might be important risk factors of mortality in pediatric patients with hemato-oncologic diseases necessitating more aggressive and vigilant supportive care. (*Korean J Hematol* 2007;42:343-352.)

Key Words: Bloodstream infection, Childhood cancer, Risk factors, Mortality

접수 : 2007년 8월 30일, 수정 : 2007년 9월 27일

승인 : 2007년 10월 4일

교신저자 : 서종진, 서울시 송파구 풍납 2동 388-1

☎ 138-736, 서울아산병원 소아과

Tel: 02-3010-3383, Fax: 02-473-3725

E-mail: jjseo@amc.seoul.kr

본 연구는 보건복지부 암정복추진연구개발사업 지원으로 이루어진 것임(과제고유번호: 0520290-3).

Correspondence to : Jong Jin Seo, M.D.

Department of Pediatrics, Asan Medical Center

388-1, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3383, Fax: +82-2-473-3725

E-mail: jjseo@amc.seoul.kr

서론

혈액종양 질환의 치료법과 광범위 항생제의 발전으로 균혈증에 의한 사망률은 감소하였지만,^{1,2)} 소아 혈액종양 환자에서 감염에 의한 이환율 및 사망률은 여전히 높은 편이다. 질환 자체뿐만 아니라, 스테로이드, 강화된 항암화학요법 및 방사선 등의 치료의 결과로 호중구감소증을 보이거나, 면역이 약화된 환자의 수가 증가하고 있으며, 항생제 내성균의 출현과 중심정맥관의 사용 증가로 감염의 빈도가 높아지고 있다.³⁻⁵⁾ 면역력이 약화된 환자에서 세균이나 진균에 의한 혈행 감염은 중요한 사망원인 중 하나로 꼽히고 있다.

저자들은 서울아산병원에서 혈액질환과 고형암으로 진단받은 환아들 중 2002년 6월부터 2005년 5월까지 시행하였던 혈액 배양 검사상 균이 동정된 환아를 대상으로 혈행 감염을 일으키는 원인균의 특성을 살펴보고, 질환의 종류, 균혈증 당시의 흉부 방사선 촬영(chest X-ray, CXR)에서의 폐침윤 유무, 절대 호중구수(absolute neutrophil count, ANC), 혈소판 수, 스테로이드 및 항생제 사용, H₂ 수용체차단제(H₂-blocker), 혈관수축제 사용, 중심정맥관 유무 혹은 총정맥영양 시행 여부 등 감염의 경과에 영향을 미칠 수 있는 요인들 중 감염과 관련된 사망 위험인자를 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

서울아산병원에서 혈액종양 질환으로 진단되어 치료를 받았던 18세 미만의 환아 중 2002년 6월부터 2005년 5월의 기간 내에 시행한 혈액 배양 검사에서, 균이 동정된 133명의 환아, 271회의 배양 검사 결과를 대상으로 하였다. 133명의 의무기록을 통해 균혈증에 의한 사망률과 이와 관련된 인자들을 후향적으로 분석하였다.

24시간 이내 액와 체온이 37.5°C 이상 2회 또는 38.3°C 이상 1회 이상 측정된 경우 혈액 배양 검사를 시행하였다.⁶⁾ 혈액 배양 검사 시행 당시 CXR상 폐침윤 여부, 혈액 검사상 ANC와 혈소판 수, 균혈증의 원인균, 혈당, 중심정맥관 유무, 총정맥영양 시행 여부, 스테로이드 및 H₂-blocker 사용 여부 등을 조사하였다.

2. 검사방법

1) 혈액 배양

24시간 이내 액와 체온이 37.5°C 이상 2회 또는 38.3°C 이상 1회로 발열이 확인된 경우 혈액 배양을 시행하였으며, BACTEC PEDS PLUS/F bottle (Becton Dickinson, Sparks, Maryland, USA)과 적어도 Lytic/10 Anaerobic/F bottle 2쌍 이상에 무균 상태에서 채취한 혈액 0.5~5mL를 접종하고, 채혈한 혈액 배양병은 24시간 내에 검사실에 접수하여 BACTEC 9240 시스템(Becton Dickinson, Sparks, Maryland, USA)에 정착하였고, 35°C에서 4일까지 배양하였다. 호기성, 혐기성, 진균 배양을 같이 시행하였고, 환자가 중심정맥 도관을 가지고 있는 경우는 도관의 모든 내강을 통해 채취한 혈액을 배양하였다. 진균 감염이 의심되는 경우는 배양기간을 10일까지 연장하고, 10일까지 자라는 것이 없는 경우는 Sabouraud dextrose agar에서 맹검 계대 배양하였다. Coagulase negative *Staphylococcus* (CNS)가 혈액 배양에서 검출될 경우 피부 상재균의 오염에 의한 가능성을 배제할 수 없어, 발열이 있을 때 초기부터 최소한 두 쌍 이상의 혈액 배양 검사를 시행하였고, *Corynebacterium species*, *Bacillus species*, *Propionibacterium acnes*, *Streptococcus mitis*가 혈액에서 검출된 경우는 두 쌍 이상에서 동일한 균종이 동정되었을 때 원인균으로 간주하였다.⁷⁾

3. 통계 분석

통계 처리에는 SPSS 12.0 K for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 사용하였고, Chi-square test, Student t-test와 Logistic regression analysis를 시행하고 *P*-value가 0.05 미만인 경우 통계적 유의성이 있는 것으로 해석하였다.

결과

1. 대상 환아들의 특징

대상 환아 133명 중 남자는 81명(60.9%), 여자는 52명(39.1%)이었고, 나이는 평균 5.9세로 범위는 3개월에서 17세 사이였다.

선행 질환은 혈액 질환이 91예(68.42%), 고형암이 42예(31.58%)였으며, 혈액 질환 중 급성림프구성백혈병이 34예로 가장 많았고, 림프종과 급성골수성백혈병이 각각 18예였으며, 그 외의 질환으로 혼합-직계성백혈병(mixed lineage leukemia) 9예, 골수형성이상증후

군 5예 외에 재생불량빈혈 3예, 만성골수성백혈병 2예, 혈구포식조직구증식증이 2예였다. 고형암의 경우에는 신경모세포종이 14예, 수모세포종 7예, 횡문근육종 5예, 간모세포종 4예, 핏지세포종(oligodendrocytoma), 골육종, 생식세포종 등이 각각 2예였다(Table 1).

2. 균혈증의 원인균

271회의 혈액 배양 검사에서 오염에 의한 것으로 생각되는 균을 제외하고 모두 288균주가 배양되었고, 이 중 17예(6.3%)는 한 번의 혈액 배양에서 두 가지의 균주가 배양된 복합 균혈증이었으며, 세 가지 이상의 균주가 배양된 경우는 없었다. 원인균으로는 세균이 269예(93.4%), 진균이 19예(6.6%)였으며, 세균 중에서는 그람 양성균 173예(60.1%), 그람 음성균이 96예(33.3%)였다(Table 2). 그람 양성균 중에서는 CNS인 *Staphylococcus epidermidis*가 90예(31.3%)로 가장 많았고, *En-*

terococcus faecium 14예(4.9%), *Streptococcus hominis* 10예(3.5%), 그 외 *Staphylococcus aureus* 9예, *Enterococcus faecalis* 6예, *Enterobacter cloacae* 6예 등이 검출되었다(Table 2). 그람 음성균으로는 *Pseudomonas aeruginosa*가 24예(8.3%)로 가장 많았고, *Klebsiella pneumoniae* 21예(7.3%), *Stenotrophomonas maltophilia* 14예(4.9%), *Burkholderia cepacia* 12예(4.2%), *Escherichia coli* 11예(3.8%), *Acinetobacter baumannii* 4예(1.4%)였으며, *Klebsiella oxytoca* 3예, 그 외의 그람 음성균이 7

Table 1. Distribution of the underlying diseases of 133 pediatric patients with bloodstream infections

Underlying diseases	No. of patients	Frequency (%)
Hematologic diseases		
Acute lymphocytic leukemia	34	25.56
Lymphoma	18	13.53
Acute myeloid leukemia	18	13.53
Mixed lineaged leukemia	9	6.77
Myelodysplastic syndrome	5	3.76
Aplastic anemia	3	2.26
Chronic myeloid leukemia	2	1.50
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	2	1.50
Total	91	68.42
Solid tumors		
Neuroblastoma	14	10.53
Medulloblastoma	7	5.26
Rhabdomyosarcoma	5	3.76
Hepatoblastoma	4	3.01
Oligodendrocytoma	2	1.50
Osteosarcoma	2	1.50
Germ cell tumor	2	1.50
Others*	6	4.52
Total	42	31.58

*Include PTLT, PNET, Ewing's sarcoma, ganglioneuroma, hepatocellular carcinoma, other carcinoma.
Abbreviations: PTLT, post-transplantation lymphoproliferative disorder; PNET, primitive neuroectodermal tumor.

Table 2. Main pathogens (288 organisms) responsible for 271 episodes of bloodstream infection

Gram (+) bacteria	(n=173)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	90
<i>Enterococcus faecium</i>	14
<i>Staphylococcus hominis</i>	10
<i>Staphylococcus aureus</i>	9
<i>Enterococcus faecalis</i>	6
<i>Enterococcus cloacae</i>	6
<i>Streptococcus mitis</i>	5
<i>Micrococcus</i> spp.	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4
Others*	25
Gram (-) bacteria	(n=96)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	14
<i>Burkholderia cepacia</i>	12
<i>Escherichia coli</i>	11
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3
Others†	7
Fungi	(n=19)
<i>Candida tropicalis</i>	9
<i>Candida parapsilosis</i>	5
<i>Candida albicans</i>	3
<i>Candida krusei</i>	2

**Alcaligenes xylosoxidans* (3), *Corynebacterium* spp. (3), *Staphylococcus capitis* (3), *Streptococcus sanguis* (2), *Staphylococcus warneri* (2), *Bacillus* spp. (2), *Enterococcus aerogenes* (1), *Streptococcus bovis* (1), *Streptococcus constellatus* (1), *Staphylococcus hemolyticus* (1), *Streptococcus mutans* (1), *Streptococcus pyogenes* (1), *Stomatococcus* spp. (1), *Streptococcus viridans* (1), *Corynebacterium* spp. (1), *Clostridium difficile* (1). †*Aeromonas hydrophila* (2), *Moraxella* spp. (2), *Kingella kingae* (1), *Neisseria sicca* (1), *Salmonella* group D (1).

예에서 동정되었다(Table 2). 진균으로는 *Candida tropicalis* 9예(3.1%), *Candida parapsilosis* 5예(1.7%)와 *Candida krusei* 2예(0.7%)로 non-albicans *Candida*가 5.5%, *Candida albicans*는 3예(1.0%)였다.

선행질환에 따른 원인균으로, 혈액질환에서는 *S. epidermidis*가 41예에서 검출되었고, *P. aeruginosa* 18예, *K. pneumoniae* 15예 등의 순이었으며, 고형암 환아에서도 가장 많은 수를 차지하는 균은 *S. epidermidis*로 49예에서 배양되었고, *B. cepacia* 7예, *K. pneumoniae* 6예, *P. aeruginosa*가 6예였으며 그 외의 균이 소수에서 검출되었다.

균이 동정된 133명의 환아 중 감염으로 사망한 11명에서 사망 시 입원기간 동안 시행된 20회의 혈액 배양 중 1예는 복합 균혈증으로 총 21균주가 배양되었고, 원인균으로 *P. aeruginosa* 5예, *C. tropicalis* 5예, *S. maltophilia* 3예, *K. pneumoniae* 3예, *E. faecium* 2예, *C. albicans* 1예, *E. coli* 1예, *Aeromonas hydrophila* 1예로 그람 양성균 2예를 제외한 19예 모두가 그람 음성균과 진균이었다. 이 중 사망 시기에 마지막으로 시행한 혈액 배양 검사에서 검출된 균으로는 *K. pneumoniae*와 *E. coli*가 동시에 검출된 1예의 복합 균혈증을 포함하여 그람 음성균 7예, 그람 양성균이 2예였으며, 진균이 3예였

다. 원인균을 각각 살펴보면 *S. maltophilia* 2예, *K. pneumoniae* 2예, *E. coli* 1예, *P. aeruginosa* 1예, *Aeromonas hydrophila* 1예, *E. faecium* 2예, *C. tropicalis* 2예, *C. albicans*이 1예에서 검출되었다(Table 3). 균혈증에서 저혈압으로 혈관 수축제를 사용한 경우(27예)를 패혈증 쇼크로 간주하였으며, 혈액 배양 검사 결과 2예의 복합 균혈증을 포함하여 총 29균주가 배양되었다. 패혈증 쇼크의 원인균으로 *S. maltophilia*가 5예, *P. aeruginosa* 4예, *K. pneumoniae* 3예, *E. coli* 2예, *A. hydrophila*가 1예로 그람 음성균은 총 15예였으며, 그람 양성균은 *E. faecium* 6예, *S. hominis*, *S. epidermidis*, *S. aureus*가 각각 1예로 총 9예였다. 이 중 2예의 복합 균혈증은 *K. pneumoniae*와 *E. coli*가 동시에 검출된 경우와 *E. faecium*과 *S. maltophilia*가 같이 동정된 경우가 각기 1예였다. 그리고 진균은 *C. tropicalis* 2예, *C. krusei* 2예, *C. albicans*가 1예였다(Table 3).

3. 균혈증에 의한 사망과 관련된 인자 분석

감염의 경과에 영향을 주는 것으로 알려져 있는 인자

Table 3. Documented organisms of bloodstream infections in patients with septic shock and in mortality cases

Documented organisms	No. of mortality cases	No. of septic shock episodes
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	1
<i>Candida albicans</i>	1	1
<i>Candida krusei</i>	0	2
<i>Candida tropicalis</i>	2	2
<i>E. coli</i>	1*	2 [†]
<i>Enterococcus faecium</i>	2	6 [†]
<i>Klebsiella pneumonia</i>	2*	3 [†]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	4
<i>S. aureus</i>	0	1
<i>S. hominis</i>	0	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	5 [†]
Total	12	29

*Include 1 polymicrobial episode: *K. pneumoniae*/*E. coli* (1), [†]Include 2 polymicrobial episodes: *K. pneumoniae*/*E. coli* (1), *Enterococcus faecium*/*Stenotrophomonas maltophilia* (1).

Table 4. Analyzed variables for bloodstream infection-associated mortality

Variables	Episodes	Mortality (%)	P-value
Pulmonary infiltration on CXR			0.001
Yes	73	9 (12.3)	
No	159	2 (1.3)	
Indwelling central line			0.528
Yes	256	11 (4.3)	
No	15	0 (0)	
Total parenteral nutrition			0.326
Yes	61	5 (8.2)	
No	210	6 (2.9)	
Use of steroid			0.219
Yes	74	2 (2.7)	
No	197	9 (4.6)	
Use of antacid			0.161
Yes	71	5 (7.0)	
No	200	6 (3.0)	
Blood glucose level			0.406
≤250mg/dL	168	8 (4.8)	
>250mg/dL	10	1 (10.0)	
Absolute neutrophil count			0.017
≤500/μL	165	12 (7.2)	
>500/μL	84	0 (0)	
Platelet count			0.460
≤20,000/μL	47	3 (6.4)	
>20,000/μL	222	8 (4.5)	

들 중 균혈증이 있을 당시의 CXR상 폐침윤 여부, 배양 검사에서 검출된 균의 종류, 중심정맥관 유무, 총정맥 영양 시행여부, 스테로이드 및 H₂-blocker 사용 여부, 혈당, 혈액 검사상 ANC와 혈소판 수 등을 조사하였고, 각각의 인자와 감염에 의한 사망과의 관련성을 분석한 결과는 Table 4와 같다.

균혈증이 있을 당시 CXR를 촬영한 232예 중 국소적 폐감염의 증거로 폐 침윤이나 흉수의 소견을 보인 경우는 73예(31.5%), 폐침윤이 없는 경우가 159예(68.5%)였다. CXR에서 침윤이 있는 경우 감염에 의한 사망이 9예(12.3%), 침윤이 없는 경우는 사망이 2예(1.3%)로 폐침윤이 있는 경우에서 사망률이 의미 있게 높았다 ($P=0.001$).

혈액 배양 시행 당시 중심정맥관을 가지고 있었던 경우가 256예(94.5%), 중심정맥관을 가지고 있지 않았던 경우는 15예(5.5%)였으며, 중심정맥관을 보유한 경우는 감염 관련 사망이 11예(4.3%), 중심정맥관이 삽입되어 있지 않았던 환자들 중에서는 사망이 1예도 없었으나 중심정맥관 유무와 감염 관련 사망 사이에 유의한 연관성은 없었다($P=0.528$). 말초 혈액에서만 균이 검출된 경우를 제외하고, 중심정맥관에서 균이 검출된 200예(78.1%) 중 그람 음성균이나 진균이 배양된 경우와 그람 양성균이 반복적으로 배양된 19예(7.0%)에서 중심정맥관을 제거하였다.

총정맥영양을 시행한 61예(22.5%)에서 감염으로 사망한 경우는 5예(8.2%), 총정맥영양을 하지 않은 210예(77.5%) 중 사망은 6예(2.9%)로 총정맥영양을 하는 환자에서 감염으로 사망하는 비율이 정맥영양을 하지 않는 군에 비해 높지 않았다($P=0.326$). 약물 사용과 감염에 의한 사망과의 관계에서는 스테로이드($P=0.161$)와 H₂-blocker ($P=0.733$)를 사용한 두 경우 모두에서 통계적 유의성을 보이지 않았다.

혈액 배양 시행 당시의 혈당을 알 수 있었던 178예 중 250mg/dL 이상이었던 10예 중 1예(10%)가 사망하였고, 혈당이 250mg/dL 이하였던 168예 중에서는 사망한 경우가 8예(4.8%)였다. 사망한 나머지 2예에서는 당시의 혈당을 알 수 없었으며, 본 연구에서 250mg/dL 이상의 고혈당과 감염 관련 사망률 사이에 연관성을 보이지 않았다($P=0.406$).

ANC 500/ μ L 이하였던 165예 중 감염과 관련된 사망 건수는 12예(7.2%), ANC 500/ μ L 이상이었던 84예 중에서는 사망이 한 예도 없어, 500/ μ L 이하의 호중구 감소증이 있는 경우 사망률이 의미 있게 높았다($P=0.017$). 혈소판 수 20,000/ μ L 이하에서 감염으로 사망

한 경우는 3예(6.4%)였고, 20,000/ μ L 이상에서는 감염으로 사망한 경우가 8예(4.5%)로 혈소판 수와 감염에 의한 사망은 서로 관련성을 보이지 않았다($P=0.460$).

패혈증에 의한 혈압 강하로 혈관 수축제인 도파민(dopamine), 도부타민(dobutamine) 등을 사용한 패혈증성 쇼크는 감염 관련 사망 11명 중 8명(72.7%), 사용하기 전에 사망한 경우는 3명(27.3%)이었다. 패혈증 쇼크를 보인 27예 중 진균 감염 5예와 그람 양성균과 그람 음성균이 같이 자란 1예를 제외한 21예 중, 그람 음성균에 의한 균혈증이 13예(61.9%)로 그람 양성균에 의한 균혈증 8예(38.1%)보다 패혈증 쇼크의 빈도가 의미 있게 높았다($P=0.001$).

고 찰

혈액종양 환자의 경우 질병뿐만 아니라 치료 과정에서 보일 수 있는 호중구감소증과 면역력의 약화로 감염의 빈도가 높고,^{4,5)} 중심정맥관의 사용으로 감염이 잘 일어나는데,⁵⁾ 혈행 감염은 이런 환자에서 중요한 사망원인으로 알려져 있다.

균혈증의 빈도는 성인이나 소아에서 크게 차이는 없지만, 감염에 의한 사망률은 성인은 4%인데 비해 소아는 1%로 낮아 예후가 좋으며,^{1,2)} 소아에서 발열을 보이는 경우는 원인을 찾지 못하는 경우(fever of unknown origin, FUO)가 많으나, 호중구감소증이 있는 환자에서는 발열을 보이는 경우 약 70~85%에서 세균성 감염이 동반된다는 보고가 있다.⁴⁾ 감염 이외에도 bleomycin, cytosine arabinoside 등 발열을 일으킬 수 있는 약제나 혈액제제, 알레르기 반응, 악성 종양의 악화 등도 발열의 원인이 될 수 있으며,³⁾ 특히 혈액제제 수혈 후 6시간 내 발열을 보이는 경우에는 감염원이 밝혀지지 않는 사례가 많다.⁶⁾ 하지만, 호중구감소증을 보이는 환자에서는 통증, 발적, 팽윤 등 감염의 소견이 뚜렷하지 않고, 발열이 감염의 유일한 소견일 수 있어, 발열이 확인된 환아에서는 감염으로 인한 사망을 줄이기 위해 균이 동정되기 전 경험적 항생제를 사용하는 것이 추천된다.⁴⁾

혈행 감염을 일으키는 원인균은 1960년대 말에서 1970년대 초까지 그람 음성균이 주종을 이루다가, 1980년 중반에 들어서면서 그람 양성균의 빈도가 높아지고 있다.^{5,8,9)} 이런 변화는 환자의 기저질환, 항암제, 항생제 사용, 장기간의 입원치료 등이 복합적으로 작용하여 나타나는 결과이지만, 그람 음성균에 반응하는

항생제의 발달과 중심정맥관 사용의 증가에 따른 CNS 감염 빈도의 증가가 균종 변화의 원인으로 꼽히고 있다.^{5,8,9)} Viscoli 등¹⁰⁾의 보고에서도 전체 균혈증 중 45%가 그람 양성균, 41%가 그람 음성균, 진균 9%, 나머지 5%는 복합 균주에 의한 균혈증으로 그람 음성균에 비해 그람 양성균의 빈도가 높았다. 본 연구에서도 그람 양성균이 60.1%로 그람 음성균 33.3%에 비해 높은 빈도를 보이고 있으며, 3년간의 배양 결과만으로 변화 추세를 알기에는 무리가 있지만, 현재 균혈증의 원인 중 그람 양성균이 높은 비율을 차지하고 있었다.

혈행 감염의 원인균을 빈도별로 살펴보면, 한 연구에서는 그람 양성균이 51.2%, 그람 음성균 29.6%였으며, 균종으로는 CNS가 가장 많았고(16.2%), 뒤를 이어 *S. aureus*, *Streptococcus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* 등의 순으로 보고하고 있다.⁸⁾ 다른 연구에서도 CNS가 가장 많은 빈도를 차지하고 있으며(21%), *P. aeruginosa* (14%), *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* 군이 11%, *Viridans group streptococci*와 *E. coli*가 각각 10%에 해당하였으며, *Staphylococcus*, *Candida*, *Enterococcus*의 빈도 순으로 검출되었다.⁹⁾ 본 연구에서는 CNS인 *S. epidermidis*가 가장 많은 빈도로 배양되어 앞의 보고^{8,9)}들과 비슷한 양상이었으나, 그 외 *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*가 *S. aureus*, *Streptococcus* 균종보다 많은 빈도에서 배양되어 그 순서는 일치하지 않았다.

성인과 소아에서 각각 균혈증을 일으키는 원인균은 보고마다 차이를 보여, Krupova 등¹⁾의 연구에서는 소아 환자에서는 *Staphylococci*와 *S. maltophilia*가, 성인에서는 *P. aeruginosa*와 *Acinetobacter*가 많은 빈도로 검출되었다. Hann 등²⁾은 소아의 경우 성인 환자에 비해 *Streptococcus*에 의한 감염의 빈도가 높으며, 성인에서 *Staphylococcus* 균종에 의한 감염의 빈도가 높은 것으로 보고하고 있다. 본 연구에서는 대상이 18세 이하의 소아 환자군으로 국한되어 있어 성인 환자와의 차이는 비교할 수 없었으나 Krupova 등¹⁾의 보고와 같이 *S. epidermidis* 90예를 포함한 *Staphylococcus* 균종이 총 115예(39.9%)로 가장 많은 빈도로 발견되었다. 환자 중 73%가 중심정맥관을 보유하고 있었던 Hann²⁾의 보고에 비해, 본 연구에서는 중심정맥관을 보유하고 있는 환자의 비율이 94.5%로 높아 CNS를 포함한 *Staphylococcus* 균종의 감염 빈도가 높았을 것으로 추정된다.

균혈증을 일으키는 원인균에 따라 패혈증 쇼크로의 진행도 다르게 나타나, 패혈증 쇼크를 일으키는 원인 균주로 Viscoli 등¹⁰⁾의 보고에서는 *Pseudomonas*가 가장 많았고, 다음으로는 *E. coli*였으며, *Klebsiella*, *Viridans*

Streptococcus, *S. aureus*, CNS와 *Candida* 순으로 검출되었다. Velasco 등⁹⁾은 호중구감소증을 보이는 암환자에서 심하고 지속적인 방어기전 약화로 *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* 등과 같은 그람 음성균의 균혈증이 반복적으로 나타날 수 있음을 보고하고 있다. 패혈증 쇼크를 보이는 환자의 78.3%에서 그람 음성균이 배양되어 그람 양성균에 의한 균혈증에 비해 패혈증 쇼크의 빈도뿐만 아니라,¹¹⁾ 균혈증에 의한 사망률 또한 그람 음성균에서 높았다.³⁾ 본 연구에서도 패혈증 쇼크를 보이는 환자에서 검출된 29균주 중 15예(51.7%)가 그람 음성균으로 Cho 등¹¹⁾의 연구와 비슷한 결과를 보이고 있다. 그람 음성균 중 패혈증 쇼크에서 가장 많은 빈도를 보였던 *S. maltophilia* (Table 3)는 면역이 억제된 환자들에서 주로 감염을 일으키며 심한 점막염, 설사, 여러 가지 항생제를 사용하는 경우나 영양 실조, 만성 폐질환, 선천성 심장병 등이 감염의 위험인자로 알려져 있다.¹²⁾ 그리고, *S. maltophilia*는 다약제 배출(multi-drug efflux system) 등의 기전으로 다약제 내성을 나타내고, 감염시 26.7~40.6%의 높은 사망률을 보인다.¹³⁾ 본 연구에서 *S. maltophilia*가 배양된 예에서 패혈증 쇼크로 진행한 경우가 5예(17.2%), 감염과 관련하여 사망한 경우는 3예(14.3%)로 *S. maltophilia*가 높은 사망률과 치료 실패율과 관련 있다는 다른 보고와 같은 결과를 보였다.¹⁴⁾

진균 감염은 모두 *Candida* 감염으로, 빈도는 19예로 전체 균혈증의 7%를 차지하여 전체 혈행 감염의 8%의 결과를 보였던 Velasco의 연구⁹⁾와 비슷한 결과였다. 1990년대 초에 시행된 다른 연구에서 진균 감염 중 *C. albicans* 감염이 59.4%로 진균 감염의 대부분을 차지하였으나¹³⁾ 2000년에 들어서는 이와 다르게 non-*albicans Candida*가 79%로 증가 추세를 보이고 있다.⁹⁾ 본 연구에서도 *C. tropicalis*와 *C. parapsilosis*, *C. krusei* 등 non-*albicans Candida*가 *C. albicans*에 비해 더 많은 빈도로 배양되었다. Non-*albicans Candida* 균종의 증가는 진균 감염 예방을 위한 fluconazole의 사용으로 *C. krusei*와 *Candida glabrata*의 감염이 증가한 것과,¹⁵⁾ 총정맥영양을 시행하거나 중심정맥관을 가지고 있는 경우 *C. parapsilosis*의 감염과 연관성을 보이고 있어,⁹⁾ 중심정맥관 사용의 증가도 non-*albicans Candida* 감염의 빈도가 증가한 원인으로 생각된다.

*Aspergillus*는 침습적 감염의 경우 사망률이 70~90%에 이르며, 면역 억제 상태에 있거나 혹은 조혈 모세포 이식 이후 감염의 위험성이 높은 것으로 알려져 있으나, 본 연구에서는 *Aspergillus*에 의한 감염의 예가

없었다. *Aspergillus* 감염은 폐나 일부 장기에 국소적인 병변을 보이는 경우가 많으며, 침습적 감염으로 이행하는 경우에도 혈액 배양 검사에서 양성을 보이는 비율은 낮은 것으로 보고되고 있다.^{16,17)} *Aspergillus* 균사(hyphae)가 혈관 내피 세포를 통한 세포내 이입(endocytosis)으로 혈액 내로 유입되는 과정에서 균사의 손상이 일어나 혈액 배양에서 양성을 보이는 빈도가 낮아질 수 있다.¹⁷⁾ 그리고 환자의 혈액 내에 *Aspergillus*의 성장 및 증식을 방해하는 물질이 포함되어 있는 경우 혈액 배양 과정에서 증식이 억제되어 배양 검사에서는 음성으로 나올 수 있는데,¹⁷⁾ 본 연구에서는 시행된 271회의 혈액 배양 중 41례에서 배양 검사 당시 amphotericin B를 사용하고 있어 혈액 내에 포함된 amphotericin B도 *Aspergillus*의 증식을 억제하였을 것으로 추정된다. 최근에는 침습적 *Aspergillus* 감염을 진단하고 모니터링하는 데 있어 배양검사보다 민감도, 특이도 및 음성 예측도가 높은 *Aspergillus* 갈락토만난 항원검사(galactomannan antigen test)가 사용되고 있다.

균혈증에서 패혈증 쇼크로 진행하는 빈도는 발열이나 원인균에 따라 다르며, 감염과 관련하여 사망하는 경우도 원인균이나 환자가 당시 사용하고 있는 약물, 혈당, 중심정맥관 유무, 총정맥영양 시행 여부 등의 여러 가지 요인에 의해 그 빈도가 달라질 수 있다.¹⁰⁾ 강화된 항암화학요법, 장기간의 호중구감소증, 복합 균주 감염(30%)이나 진균 감염(22%)의 경우도 그람 양성균(11%)이나 그람 음성균(6%)의 단일 균주에 의한 감염에 비해 사망률이 의미 있게 높으며,^{8,10)} 나이나 성별 등은 사망률에 크게 영향을 미치지 않았다.⁸⁾ 호중구감소증은 그 기간이 지속되면 사망률이 높아지는데, 보고에 따라 7일 이상, 3일 이상으로 각각 기간은 달랐다.^{8,18)} 본 연구에서는 호중구감소증의 지속 기간이 아닌 호중구감소증의 정도에 따른 사망률을 살펴 보았으며, 절대 호중구 수 $500/\mu\text{L}$ 이하에서 감염 관련 사망률이 의미 있게 높았다. 패혈증 쇼크를 보이는 경우 패혈증에 이어 나타나는 미세혈관 응고병증(DIC)과 소모성 혈액응고 장애로 인해 사망률이 증가하며,^{19,20)} 일부 보고에서는 장기 기능 부전 소견 중 혈액 소견으로 백혈구 수 $3,000/\mu\text{L}$ 이하, 헤모글로빈 5g/dL 이하, 혈소판 수 $20,000/\mu\text{L}$ 이하로 정의하고 있다.¹⁹⁾ 본 연구에서는 혈소판 수 $20,000/\mu\text{L}$ 를 기준으로 하여 $20,000/\mu\text{L}$ 이하인 경우와 감염에 의한 사망과의 관련성을 살펴 보았으나 통계적 유의성을 보이지 않았다. 이는 균혈증과 혈소판감소증이 동반된 경우 패혈증의 결과에 의한 소모성 혈액응고 장애 및 혈액학적 기능부전 이

외에도 항암화학요법 이후 보일 수 있는 범혈구감소증의 일부로 혈소판감소증이 동반되어 있는 경우가 있어 사망률과 관련성을 보이지 않은 것으로 생각된다.

총정맥영양을 하는 환자에서 과산화물(superoxide)의 생성이 감소되어 다형 백혈구의 살균작용과 *C. albicans* 대식 작용 저하를 보이며, 장벽의 방어 작용이 감소하고 장내 세균의 번식으로 세균이 혈액 내로 이동할 수 있어 감염성 합병증의 빈도가 높아진다고 알려져 있다.¹⁵⁾ 그 기전은 총정맥영양으로 인한 면역 글로불린의 비효소적 당화와²¹⁾ 트리글리세라이드(triglyceride) 투여로 인한 세포성 면역의 약화에²²⁾ 의한 것으로, 이러한 면역 작용 감소는 소량의 경구영양만으로도 회복이 가능하다.²³⁾ 본 연구에서는 총정맥영양 여부와 감염 관련 사망률 사이에는 관련성을 보이지 않았으며, 이는 환자들이 소량이지만 경구영양을 시행하고 있어, 총정맥영양만을 시행하고 있는 경우 나타나는 면역력 약화 및 균혈증의 정도가 높지 않은 것으로 추정된다.

최근 중심정맥관의 사용이 증가하고 있으며, 중심정맥관을 가지고 있는 경우 혈행 감염의 빈도가 높고,²²⁾ 중심정맥관이 감염원으로 작용하여 *S. maltophilia*의 감염을 의미 있게 높일 수 있다.¹⁴⁾ 본 연구에서는 장기간 항암화학요법이 필요한 경우 대부분에서 수술적인 중심 정맥관(implanted port system: Chemoport) 삽입술을 시행하고 있어 혈액 배양을 시행할 당시 중심정맥관을 가지고 있었던 경우가 94.5%로 높았다. 하지만, 중심정맥관 사용과 사망률 사이에 관련성은 없었고, 중심정맥관을 통한 총정맥영양이 동시에 이루어지고 있어 중심정맥관 단독으로 감염 관련 인자로 생각하기는 어려울 것으로 생각된다.

환자가 사용하는 약제에 의해서도 감염의 빈도나 균주의 변화가 나타날 수 있으며, 스트레스성 위염이나 스테로이드 사용 시 부작용으로 나타날 수 있는 위염 증상을 완화시키기 위해 cimetidine이나 ranitidine과 같은 H_2 -blocker를 사용하는 경우, 병원 내 감염균에 의한 폐렴이 증가할 수 있다.^{24,25)} H_2 -blocker를 사용하는 경우 위산 약화(hypochlorhydria)를 초래하여 장관 내 감염의 비율이 높아지고, 소장 내 세균 번식으로 균혈증이나 패혈증의 빈도를 높일 수 있으며, 특히 위식도 역류가 있거나 혹은 의식이 저하된 상태로 기계환기요법을 시행한 환자에서 감염의 위험이 높아진다.²⁴⁾ 항암화학요법의 일부로 사용되는 스테로이드의 경우는 그 자체로 면역력을 약화시켜 감염의 위험을 높일 수 있으며, 덱사메타손(dexamethasone) 치료를 받았던 신

생아에서 배양 검사를 시행하여 균이 검출되는 비율과 임상적으로 패혈증을 소견을 보이는 빈도 사이에 연관성을 보였고, 균종에서도 그람 음성균과 진균이 차지하는 비율이 높았다.²⁴⁾ 특히 dexamethasone과 H₂-blocker를 병용한 경우에서 감염의 위험이 높았다고 Stoll 등²⁴⁾은 보고하고 있다. 본 연구에서는 H₂-blocker나 스테로이드 사용과 감염 관련된 사망 사이에 연관성을 보이지 않았으며, 기계환기요법을 시행한 경우(8예)나 위식도역류를 동반하는 경우가 적어 집락화된 균이 흡인되더라도 폐렴을 일으키는 빈도가 낮아 사망에 크게 영향을 미치지 않았을 것으로 추정된다.

패혈증의 경우 스트레스 호르몬 분비에 의해 고혈당이 유발되기도 하지만, 고혈당으로 인해 사망률이 증가하기도 하는데, 이때 고혈당의 기준으로 Black 등²¹⁾은 혈당이 250mg/dL 이상인 경우 면역 글로불린의 비효소적 당화가 진행되며, 5일 이내에 면역글로불린에 관여하는 면역 기능에 장애가 나타날 수 있다고 하였다. 이에 비해 Kutko 등²⁰⁾은 protein kinase C, polyol, 반응성 산화물(reactive oxygen species) 등의 생성이 활성화되어 사망률이 증가할 수 있으며, 이때의 혈당 기준은 최고 혈당수치가 178mg/dL 이상인 경우였다. 본 연구에서는 250mg/dL를 기준으로 혈당을 나누어 사망률과의 관련성을 살펴보았으나, 고혈당에 의해 사망률이 증가하지는 않았다. 하지만 본 연구는 후향적으로 데이터를 수집하는 방법으로 진행되어 균혈증이 확인될 당시의 혈당을 알 수 없었던 경우가 93예로 많아 이후 혈당과의 관련성을 알아보기 위해서는 전향적인 연구가 필요하겠다.

본 연구는 혈액종양 질환으로 진단받고 치료 중인 환아에서 3년간 시행하였던 혈액 배양검사에서 균이 동정된 133명을 대상으로 균혈증에 의한 감염 관련 사망에 영향을 미칠 수 있는 예후 인자에 대해 살펴보았으며, 최근 균혈증의 원인균의 변화를 반영하고 있어 이후 발열을 보이는 환아에서의 경험적 항생제 선택의 근거가 될 수 있을 것으로 생각된다. 균혈증이 있는 경우 흉부 방사선 사진상 폐침윤이 있는 경우와 절대 호중구수 500/ μ L 미만인 경우에서 감염 관련 사망의 위험이 높았으며, *S. maltophilia* 및 *C. tropicalis* 등 그람 음성균과 진균에 의한 균혈증의 경우 패혈증으로의 진행과 사망률이 높았다. 반면 패혈증 및 감염 관련 사망률과 관련이 있는 것으로 알려져 있는 고혈당, 스테로이드 사용, 제산제, 중심정맥관 사용 및 총정맥영양 등은 감염 관련 사망과 유의한 관련성을 보이지 않았다. 하지만 이런 요소들을 위험 인자에서 배제하기 위해서

는 더 많은 수의 환자를 대상으로 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각되며, 발열을 보이는 환아에서 위험 인자를 가진 경우에는 더 신속하고 적극적인 항생제 사용을 포함한 치료가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

배경: 소아 혈액종양 환자에서 치료 중 발생하는 혈행 감염은 사망까지 초래할 수 있어, 이에 대한 적절한 치료는 매우 중요하다. 본 연구는 이들 환아에서 혈행 감염에 의한 사망률과 관련된 인자를 알아보고자 하였다.

방법: 2002년 6월부터 2005년 5월까지 서울아산병원 소아과에서 혈액질환 및 고형암으로 진단되어 치료를 받았던 환아 중 혈액 배양 검사에서 균이 동정된 133명을 대상으로 하여 사망률과 관련된 인자를 후향적으로 분석하였다.

결과: 균이 동정된 271회의 혈액배양 검사에서 복합 균주에 의한 균혈증이 17예로 모두 288균주가 분리되었으며 이 중, 세균이 269예(93.4%), 진균 감염이 19예(6.6%)였으며, 세균 감염에서는 그람 양성균 173예(60.1%), 그람 음성균 96예(33.3%)였다. 균혈증의 원인 균으로는 *S. epidermidis*가 90예(31.3%)로 가장 많았고, *P. aeruginosa* 24예(8.3%), *K. pneumoniae* 21예(7.3%), *Enterococcus faecium* 14예(4.9%), *S. maltophilia* 14예(4.9%)의 순서로 나타났다. 진균으로는 *C. albicans*에 비해 non-albicans *Candida*가 다수를 차지하여 *C. albicans*와 non-albicans *Candida*가 각각 3예, 16예로 나타났다. 혈행 감염에 의한 사망률은 8.3%로 혈행 감염 당시 흉부방사선에서 폐침윤이 보이는 경우($P=0.001$), 절대 호중구수 500/ μ L 이하인 경우($P=0.017$) 사망률과 유의한 연관성이 있었다. 원인 균종별로는 *S. maltophilia* 및 *C. tropicalis* 등 그람 음성균과 진균에서 패혈증의 빈도와 사망률이 높았다. 혈소판수 20,000/ μ L 이하($P=0.460$), 혈당 250mg/dL 이상($P=0.406$), 총정맥영양, 중심정맥관, 스테로이드나 제산제 등의 사용 유무 등은 사망률과 관련성을 보이지 않았다.

결론: 혈액종양 환자의 혈행 감염에서, 감염 당시 폐침윤이 있는 경우와 절대 호중구수 500/ μ L 이하에서 감염 관련 사망 위험성이 높으며, 그람 음성균과 진균에 의한 균혈증의 경우에서도 패혈증 쇼크로의 진행 확률이 높아 신속한 항생제 사용과 적극적인 보조 치료가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Krupova I, Kaiserova E, Foltinova A, et al. Bacteremia and fungemia in pediatric versus adult cancer patients after chemotherapy: comparison of etiology, risk factors and outcome. *J Chemother* 1988;10:236-42.
- 2) Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: result from four EORTC studies. *Br J Haematol* 1997; 99:580-8.
- 3) Alexander S, Walsh T, Freifeld A, Pizzo P. Infectious complications in pediatric cancer patients. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002:1239-83.
- 4) Pizzo PA. Evaluation of fever in the patient with cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:9-16.
- 5) McCullers J, Shenep J. Assessment and management of suspected infection in neutropenic patients. In: Patrick C, ed. *Clinical management of infections in immunocompromised infants and children*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 413-49.
- 6) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Infections diseases society of America. Clin Infect Dis* 1997;25:551-73.
- 7) Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis* 1996;23:40-6.
- 8) El-Mahallawy H, Sidhom I, El-Din NH, Zamzam M, El-Lamie MM. Clinical and microbiologic determinants of serious bloodstream infections in Egyptian pediatric cancer patients: a one-year study. *Int J Infect Dis* 2005;9:43-51.
- 9) Velasco E, Thuler LC, Martins CA, Dias LM, Goncalves VM. Risk factors for bloodstream infections at a cancer center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:587-90.
- 10) Viscoli C, Castagnola E, Giacchino M, et al. Bloodstream infections in children with cancer: a multi-centre surveillance study of the Italian association of pediatric hematology and oncology. Supportive therapy group-infectious disease section. *Eur J Cancer* 1999;35:770-4.
- 11) Cho SM, Lee DG, Choi JM, Yoo JH, Sin WS, Kim CC. Septic shock in hematology oncology patients with neutropenic fever. *Int J Infectious Dis* 2002; 6:531-2.
- 12) Apisarnthanarak A, Mayfield JL, Garison T, et al. Risk factors for *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in oncology patients: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:269-74.
- 13) Velasco E, Byington R, Martins CS, Schirmer M, Dias LC, Goncalves VM. Bloodstream infection surveillance in cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:542-9.
- 14) Wu PS, Lu CY, Chang LY, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in pediatric patients-a 10-year analysis. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39:144-9.
- 15) Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida species*. *Clin Infect Dis* 1997;24:1122-8.
- 16) Simoneau E, Kelly M, Labbe AC, Roy J, Laverdiere M. What is the clinical significance of positive blood cultures with *Aspergillus* sp in hematopoietic stem cell transplant recipients? A 23 year experience. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:85-6.
- 17) Kami M, Murashige N, Fujihara T, Sakagami N, Tanaka Y. The mechanism for low yield of blood culture in invasive aspergillosis; the clinical importance of antigen detection tests revisited. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:303-6.
- 18) Velasco E, Thuler LC, Martins CA, Nucci M, Dias LM, Goncalves VM. Epidemiology of bloodstream infections at a cancer center. *Sao Paulo Med J* 2000; 118:131-8.
- 19) Tsiotou AG, Sakorafas GH, Anagnostopoulos G, Bramis J. Septic shock; Current pathogenic concepts from a clinical perspective. *Med Sci Monit* 2005; 11:RA76-85.
- 20) Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:333-7.
- 21) Black CT, Hennessey PJ, Andrassy RJ. Short-term hyperglycemia depresses immunity through nonenzymatic glycosylation of circulating immunoglobulin. *J Trauma* 1990;30:830-2.
- 22) Palmblad J. Intravenous lipid emulsions and host defense- a critical review. *Clin Nutr* 1991;10:303-8.
- 23) Shou J, Lappin J, Minnard EA, Daly JM. Total parenteral nutrition, bacterial translocation, and host

- immune function. *Am J Surg* 1994;167:145-50.
- 24) Stoll BJ, Temprosa M, Tyson JE, et al. Dexamethasone therapy increases infection in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104:63.
- 25) Barsic B, Beus I, Marton E, Himbele J, Klinar I. Nosocomial infections in critically ill infectious disease patients: results of a 7-year focal surveillance. *Infection* 1999;27:16-22.
-