

소아 혈액 종양 환자에서 발생한 균혈증의 조사

고은영¹ · 강현주¹ · 권효진¹ · 최의윤¹ · 이재욱¹ · 이동건² · 박연준³ · 정낙균¹ · 조빈¹ · 김학기¹ · 강진한¹
가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실¹, 내과학교실², 진단검사의학교실³

Clinical Investigation of Bacteremia in Children with Hemato-Oncologic Diseases

Background: The purpose of this study was to determine the spectrum of locally prevalent pathogens and their susceptibility patterns responsible for bacteremia in pediatric hemato-oncologic patients for empiric antimicrobial therapy.

Materials and Methods: A one-year retrospective study of pediatric hemato-oncologic patients with bacteremia in Seoul St. Mary's Hospital, the Catholic University of Korea, from April 2009 to March 2010 was conducted using previous medical records. The findings were compared with our previous data obtained from 2004 to 2006.

Results: Sixty-five episodes of bacteremia were recorded in 41 patients. Of them, 55 (84.6%) occurred in neutropenic and 10 (15.4%) in non-neutropenic patients. Gram-positive organisms were more commonly isolated than Gram-negative organisms (56.9% vs. 41.5%) in the following order: viridans streptococci (23.1%), *Klebsiella pneumoniae* (21.6%), coagulase-negative staphylococci (12.3%), *Staphylococcus aureus* (7.7%), *Enterococcus faecium* (7.7%). Susceptibility rates of viridans streptococci to penicillin, cefotaxime and vancomycin were 33.3%, 60% and 100%, and those of *Enterobacteriaceae* to amikacin, ceftazidime, piperacillin/tazobactam and meropenem were 94.7%, 73.7%, 78.9%, and 100%, respectively. Compared to our previous data, infection still contributed towards a major fraction of mortality and morbidity in the management of patients with cancer. No differences in mortality rate were observed between isolated organisms from bacteremia.

Conclusions: Gram-positive organisms were more prevalent than Gram-negative organisms in our population. The monitoring of causative agents and antimicrobial resistance should be considered in therapeutic strategies of pediatric hemato-oncologic infection.

Key Words: Bacteremia, Antimicrobial susceptibility, Child, Neutropenia

서론

소아 혈액 종양 환자에서 질환의 치료법과 대증 요법의 발달로 장기간 생존율은 크게 향상되었다[1]. 그러나 항암 치료 중 면역 체계 변화와 방어 기전 악화는 심각한 감염의 위험성을 증가시키며, 감염은 출혈 및 원인 질환의 악화와 함께 여전히 주요한 사

Eun Young Ko¹, Hyun-Ju Kang¹, Hyo Jin Kwon¹, Ui Yoon Choi¹, Jae-Wook Lee¹, Dong-Gun Lee², Yeon-Joon Park³, Nak-Gyun Chung¹, Bin Cho¹, Hack-Ki Kim¹, and Jin Han Kang¹

Departments of ¹Pediatrics, ²Internal Medicine, and ³Laboratory Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: August 16, 2010

Revised: February 23, 2011

Accepted: February 24, 2011

Correspondence to Jin Han Kang, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, 505, Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-2828, Fax: +82-2-537-4544

E-mail: kjhan@catholic.ac.kr

www.icjournal.org

망 원인 중의 하나이다[2, 3]. 또한 감염 질환은 새로운 항생제의 개발, 중심 정맥 도관술의 폭넓은 사용, 예방적 항생제 요법과 광범위 항생제의 조기투여, 감염관리 등 보조요법의 향상과 병원 내 미생물의 변화 및 내성균 출현으로 인하여 그 양상이 변하고 있다. 따라서 감염 질환의 공간적, 시간적 흐름에 따른 양상의 변화를 파악하는 것은 치료 방침을 결정하는 데 있어서 중요하다.

저자들은 2009년 4월부터 혈액 중양 환자 병동을 1,200병상 규모의 서울 소재의 신축 병원으로 옮긴 이후 발생한 균혈증의 역학적, 임상적 양상 및 항생제 감수성 결과 등을 분석하였고, 이 자료들을 병동을 옮기기 이전인 2004-2006년의 결과[4]와 비교·분석하였다. 이를 토대로 균혈증의 변화 추세를 파악하고, 향후 소아 혈액 중양 환자들의 경험적 항생제 치료와 감염 관리 대책의 기초 자료로 삼고자 하였다.

재료 및 방법

2009년 4월부터 2010년 3월까지 1년간 가톨릭대학교 서울성모병원 소아청소년과에 입원 치료받은 혈액 중양 환자에서 발생한 균혈증에 대하여 의무 기록을 후향적으로 분석하였다.

혈액 배양은 BacT/ALERT PF (BioMérieux Inc., Durham, NC, USA) 배지를 사용하였으며 5일 후 균이 자랐을 경우 혈액 우무 배지 및 MacConkey 배지에 계대 배양하였다. 항생제 감수성 검사는 VITEK-2 (BioMérieux Inc., Durham, NC, USA)를 사용하여 검사하였다.

본 연구에서 각 용어의 정의는 다음과 같다. 발열은 액와부에서 측정 한 체온이 1시간 이상 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 로 지속되거나 1회 이상 $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ 인 관찰된 경우로[5], 균혈증은 혈액 배양 검사에서 균이 분리되는 경우로 정의하였다[6]. 절대 중성구 수(absolute neutrophil count, ANC)는 전체 백혈구 수에 미형 및 분엽핵 중성구가 차지하는 분율을 곱하여 산출하였으며, 중성구 감소증(neutropenia)은 중성구 수가 $<500/\mu\text{L}$ 인 경우, 또는 $<1,000/\mu\text{L}$ 이면서 곧 $<500/\mu\text{L}$ 으로 감소할 가능성이 매우 높을 때로 정의하였다[7]. 다균성 균혈증(polymicrobial bacteremia)은 동시에 시행하거나 또는 24시간 이내에 얻어진 다른 혈액 배양 검체에서 두 가지 종류 이상의 균이 분리된 경우로[8], 동일한 환자에서 두 가지 종류 이상의 균이 24시간 이상 14일 미만의 간격으로 따로 분리된 경우는 중복 감염(superinfection)으로 정의하여 균혈증 1례의 발생으로 분석하였다. 동일한 환자에서 14일 이상의 간격으로 채취한 검체에서 동일한 균이 분리된 경우에는 두 사건 사이에 배양 검사가 음성으로 확인되어 항생제 치료를 종료하였던 병력이 있으면 각각을 별도의 균혈증으로 분류하였다. Coagulase-negative staphylococci (CNS)와 그 외의 보통 피부 상재균들은 혈액 배양 검사 1쌍에서만 분리되고, 환자가 혈관 내 도관이나 인공 보형물을 가지고 있지 않으며, 균과 원인 감염질환의 상관관계가 가능성이 없다고 임상가가 판단하였을 경우에는 오염균으로 판단하였다. 하지만 항암치료를 받고 있는 중성구 감소증 환자에서의 균혈증은 심각한 합병증을 초래할 수 있으므로[9], 절대 중성구 수치가 $<500/\mu\text{L}$ 인 환자에서의 균 동정은 임상적인 의미가 있는 것으로 판단하였다. 중심 정맥관에는 피하조직에 중심 정맥관을 완전히 삽입

는 Chemoport 혹은 정맥관의 일부분만 삽입하는 Hickman-Broviac 도관 등이 포함되었다.

진단된 기저 질환은 혈액중양균, 고형중양균, 혈액질환균으로 분류하였고, 조혈모세포이식과 관련하여 이식 전처치 기간부터 이식 이후 생착이 확인되어 퇴원할 때까지의 기간 중에 발생한 균혈증의 경우에는 기저 질환의 종류와 관계없이 이식균으로, 항암 치료를 완료하였거나 조혈모세포 이식을 시행하고 퇴원 후에 경과 관찰 중 발생한 균혈증은 기저 질환의 종류에 관계없이 치료종료균으로 분류하여, 총 5가지의 기저 질환균으로 분류하였다.

각 환자들의 균혈증 발생 당시의 의무기록을 후향적으로 조사하여, 성별, 연령, 진단명, 원인균과 항생제 감수성 양상, 중성구 수, 중심 정맥관의 유무, 경과 및 예후(다기관 기능 부전 발생이나 중환자실 치료 및 사망 여부)에 대한 자료를 수집, 분석하였다. 이 때 사망 레는 균혈증 의심 하에 혈액배양 검사 시행 후 14일 이내에 사망한 경우로 정의하였다.

통계적 분석에는 SPSS for Windows (version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하여, chi-square test와 Fisher's exact test를 시행하였고, 통계학적 유의 수준은 $P<0.05$ 로 정의하였다.

본 연구는 가톨릭대학교 서울성모병원 임상연구심의위원회의 승인 후 진행되었다(KC10RISE0448).

결과

1. 환자군의 특성

연구기간 동안 총 41명의 환자에서 모두 65례의 균혈증이 발생하였다. 41명의 환자 중 남자는 24명(58.5%), 여자는 17명(41.5%)이었으며, 연령 분포는 생후 10개월부터 20세까지로 중앙 연령은 9.2세이었다. 기저 질환으로는 혈액중양균이 28명(68.3%)으로 가장 많았으며, 고형종

Table 1. Characteristics of 41 Pediatric Hemato-Oncologic Patients with Bacteremia

Characteristics	No. (%) of patients	No. (%) of episodes
Sex		
Male	24 (58.5)	42 (64.6)
Female	17 (41.5)	23 (35.4)
Median age (range), years	9.2 (0-20)	
Underlying diseases	41 (100)	65 (100)
Hematologic neoplasms	28 (68.3)	49 (75.5)
Acute myeloid leukemia	19 (46.4)	33 (50.8)
Acute lymphoblastic leukemia	7 (17.1)	13 (20.1)
Chronic myeloid leukemia	1 (2.4)	2 (3.1)
Hemophagocytic lymphohistocytosis	1 (2.4)	1 (1.5)
Nonhematologic neoplasm ^a (solid tumor) ^a	1 (2.4)	1 (1.5)
Stem cell transplantation	5 (12.2)	5 (7.7)
Off-therapy	2 (4.9)	3 (4.6)
Hematologic diseases ^b	5 (12.2)	7 (10.7)
Neutropenia	33 (80.5)	55 (84.6)
Central venous catheter (CVC)	34 (82.9)	56 (86.2)

^aincludes germinoma

^bincludes aplastic anemia, chronic idiopathic thrombocytopenic purpura, Evans syndrome

양균 1명(2.4%), 이식균 5명(12.2%), 치료종료균 2명(4.9%), 혈액질환균 5명(12.2%)이었다. 혈액중양균 중 급성 골수성 백혈병이 19명(46.4%), 급성 림프구성 백혈병이 7명(17.1%)으로 이 두 종양의 환자 수는 전체의 63.5%였다. 균혈증 당시 중성구 감소증이 있었던 경우가 총 55례(84.6%)이었고, 중심 정맥관을 삽입하고 있는 경우는 56례(86.2%)이었다(Table 1).

혈액중양균 28명에서 발생한 균혈증은 49례(75.5%)로 반복 발생이 많았고, 이식균에 비해 유의하게 많이 발생하였다($P=0.0033$). 14명의 환자에서 균혈증이 2회 이상 발생하였으며, 이 중 2회 발생한 환자가 9명, 3회 발생한 환자가 3명이었고, 균혈증이 4회, 7회 발생한 환자도 각각 1명씩이었다. 총 65례의 균혈증이 분석에 포함되었으며, 이 중 단일균 균혈증은 60례, 2개의 균주가 포함된 다균성 균혈증은 2례, 중복 감염은 5례이었다.

2. 균혈증의 원인 균주

총 65균주 중, 그람양성균이 37균주(56.9%)로 가장 많았고, 그람 음성균 27균주(41.6%), 진균 1균주(1.5%)이었다(Table 2). 가장 많이 분리된 균종은 viridans streptococci로서 15균주가 분리되어 전체의 23.1%를 차지하였고, *Klebsiella pneumoniae*가 14균주(21.6%), coagulase-negative staphylococci (CNS) 8균주(12.3%), *Staphylococcus aureus* 5균주(7.7%), *Enterococcus faecium* 5균주(7.7%) 순이었다.

균혈증 발생 당시 중성구 감소증이 있었던 경우가 총 55례(84.6%)

로 모두 $<100/\mu\text{L}$ 에 해당하였다. 중성구 감소증이 없는 경우는 10례(15.4%)이었다. 중성구 감소증이 있는 환자군에서 분리된 균주는 그람 양성균 31균주(56.4%), 그람 음성균 23균주(41.8%)이었으며, 중성구 감소증이 없는 환자군에서는 그람 양성균 6균주(60%), 그람 음성균 4균주(40%)로 중성구 감소증 유무에 따른 차이는 없었다($P=0.879$) (Table 2).

균혈증 발생 당시 중심 정맥관을 보유하고 있던 경우는 56례로 전체의 86.2%를 차지하였는데, Hickman-Broviac 도관이 47례, Chemoport가 9례이었다. 중심 정맥관을 보유하고 있는 환자에서 원인 균주는 그람 양성균 32균주(57.1%), 그람 음성균 23균주(41.1%), 진균 1균주(1.8%)이었다. 그 중 viridans streptococci가 15례로 가장 많았으며 *K. pneumoniae* 12례, CNS 5례, *Enterococcus* species 5례의 순이었다. 중심 정맥관을 보유하고 있지 않은 환자에서 분리된 9균주 중에는 그람 양성균이 5균주(55.6%), 그람 음성균이 4균주(44.4%)로 중심 정맥관 유무에 따른 차이는 없었다($P=0.882$) (Table 3).

3. 원인 균주의 항생제 감수성

항생제 감수성 검사 결과는 그람양성균과 그람음성균을 나누어서 분석하였다. 그람양성균 중 *S. aureus*와 CNS의 oxacillin 감수성은 각각 80%, 12.5%로 CNS에서 더 낮았다. 가장 흔한 원인균인 viridans streptococci의 penicillin, cefotaxime, cefepime에 대한 감수성률은 각각 33.3%, 60%, 53.3%이었고, vancomycin에는 100% 감수성을 보였다(Table 4).

Table 2. Causative Organisms in 65 Episodes of Bacteremia Developed in Pediatric Hemato-Oncologic Patients with or without Neutropenia

	With neutropenia (%)	Without neutropenia (%)	Total (%)
Gram (+)	31 (56.4)	6 (60.0)	37 (56.9)
<i>S. aureus</i>	3	2	5 (7.7)
CNS	6	2	8 (12.3)
Viridans streptococci	15	0	15 (23.1)
<i>Enterococcus</i> spp.	4	1	5 (7.7)
<i>S. pneumoniae</i>	1	0	1 (1.5)
<i>Bacillus</i> spp.	0	1	1 (1.5)
Others ^a	2	0	2 (3.1)
Gram (-)	23 (41.8)	4 (40.0)	27 (41.6)
<i>Klebsiella</i> spp.	12	2	14 (21.6)
<i>E. coli</i>	3	0	3 (4.6)
<i>Enterobacter</i> spp.	1	1	2 (3.1)
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	0	2 (3.1)
<i>Pseudomonas</i> spp.	1	0	1 (1.5)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	0	2 (3.1)
Others ^b	2	1	3 (4.6)
Fungus	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
<i>Candida</i> spp.	1	0	1 (1.5)
Total	55 (100.0)	10 (100.0)	65 (100.0)

^aincludes *Streptococcus pyogenes* and *Corynebacterium*

^bincludes *Raoultella planticola*, *Ralstonia mannitolilytica*, Non-fermenting Gram-negative rods
CNS, Coagulase-negative staphylococci; spp., species

Table 3. Causative Organisms in 65 Episodes of Bacteremia Developed in Pediatric Hemato-Oncologic Patients with or without Catheter

	With catheter (%)	Without catheter (%)	Total (%)
Gram(+)	32 (57.1)	5 (26.3)	37 (56.9)
<i>S. aureus</i>	3	2	5 (7.7)
CNS	5	3	8 (12.3)
Viridans streptococci	15	0	15 (23.1)
<i>Enterococcus</i> spp.	5	0	5 (7.7)
<i>Bacillus</i> spp.	1	0	1 (1.5)
<i>S. pneumoniae</i>	1	0	1 (1.5)
Others ^a	2	0	2 (3.1)
Gram(-)	23 (41.1)	4 (21.1)	27 (41.5)
<i>Klebsiella</i> spp.	12	2	14 (21.6)
<i>E. coli</i>	2	1	3 (4.6)
<i>Enterobacter</i> spp.	2	0	2 (3.1)
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	0	2 (3.1)
<i>Pseudomonas</i> spp.	1	0	1 (1.5)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1	2 (3.1)
Others ^b	3	0	3 (4.6)
Fungus	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
<i>Candida</i> spp.	1	0	1 (1.5)
Total	56 (100.0)	9 (100.0)	65 (100.0)

^aincludes *Streptococcus pyogenes* and *Corynebacterium*

^bincludes *Raoultella planticola*, *Ralstonia mannitolilytica*, Non-fermenting Gram-negative rods
CNS, Coagulase-negative staphylococci; spp., species

Table 4. Antimicrobial Susceptibility Patterns of the Gram-positive Bacterial Isolates

Gram (+) (No.)	Susceptibility Rates (%)					
	Penicillin	Oxacillin	Cefotaxime	Cefepime	Vancomycin	Rifampicin
<i>S. aureus</i> (5)	-	80.0	-	-	100.0	80.0
CNS (8)	-	12.5	-	-	87.5	87.5
Viridans streptococci (15)	33.3	-	60.0	53.3	100.0	-
<i>Enterococcus spp.</i> (5)	0	33.3	-	-	60.0	100.0
<i>S. pneumoniae</i> (1)	0	-	-	-	100.0	-
<i>Bacillus spp.</i> (1)	0	-	-	-	100.0	-
others ^a (2)	50.0	0	-	-	100.0	-

^aincludes *Streptococcus pyogenes* and *Corynebacterium*
CNS, Coagulase-negative staphylococci; *spp.*, species

Table 5. Antimicrobial Susceptibility Patterns of the Gram-negative Bacterial Isolates

Gram (-) (No.)	Susceptibility Rates (%)					
	Amikacin	Ceftazidime	Cefepime	Pip/taz	Meropenem	
<i>K. pneumoniae</i> (14)	92.9	71.4	71.4	71.4	100	
<i>E. coli</i> (3)	100	66.7	66.7	100	100	
<i>Enterobacter spp.</i> (2)	100	100	100	100	100	
<i>A. baumannii</i> (2)	0	0	0	0	0	
<i>P. aeruginosa</i> (1)	100	0	0	100	0	
Others ^a (4)	100	100	100	100	100	

^aincludes *S. malthophilia*, *Raoultella planticola*, *Ralstonia mannitolilytica*, Non-fermenting gram negative rods
Pip/taz, piperacillin/tazobactam; *spp.*, species

Table 6. Severe Morbidity and Mortality in Pediatric Hemato-Oncologic Patients

	No. of ICU care (%)	P-value	No. of death (%)	P-value
Gram (+) bacteria	10 (27.0)	0.394	8 (21.6)	0.085
Gram (-) bacteria	11 (40.7)		11 (40.7)	
Neutropenia (+)	19 (34.5)	0.305	17 (30.9)	0.410
Neutropenia (-)	2 (20.0)		2 (20.0)	
CVC (+)	19 (33.9)	0.390	17 (30.4)	0.476
CVC (-)	2 (22.2)		2 (22.2)	

CVC, central venous catheter; ICU, intensive care unit

그람음성균에서 ceftazidime, cefepime, piperacillin/tazobactam에 대한 감수성은 각각 66.7%, 68%, 76%이었다. Meropenem에는 3례를 제외하고 모두 감수성을 보였는데, 내성인 3균주는 *Acinetobacter baumannii* 2례, *Pseudomonas aeruginosa* 1례로, colistin에는 감수성을 보였다. 그람음성균 중 가장 많이 분리된 *K. pneumoniae*와 *Escherichia coli*는 piperacillin/tazobactam에 대한 감수성이 각각 71.4%, 66.7%이었고, amikacin에 대한 감수성은 92.9%, 100%이었다 (Table 5).

4. 균혈증의 경과

균혈증이 발생한 환자들 중 특정 기관 기능 부전이 발생하여 혈관 수축제 투여, 인공 환기 요법 등을 위한 중환자실 치료를 받은 환자가 10명 (21균주)이었으며, 사망한 환자는 9명 (19균주)이었다. 단일균 균혈증에서 중환자실 치료를 받은 경우는 그람음성균 감염에서 40.7% (11/27)로 그람양성균 감염의 27% (10/37)와 유의한 차이가 없었으며 ($P=$

0.394), 사망률 또한 그람음성균 감염에서 40.7% (11/27), 그람양성균 감염에서 21.6% (8/37)로 차이가 없었다 ($P=0.085$). 중성구 감소증이 있었던 55례 중 감염과 관련된 사망이 17례 (30.9%), 중성구 감소증이 없었던 10례 중 사망이 2례 (20.0%)로, 중성구 감소증과 사망률 사이에는 연관성이 없었다 ($P=0.410$). 혈액 배양 시행 당시 중심 정맥관을 가지고 있었던 경우는 감염 관련 사망이 17례 (30.4%), 중심 정맥관을 가지고 있지 않았던 환자들에서는 사망이 2례 (22.2%)로, 중심 정맥관 유무와 감염 관련 사망 간에는 연관성이 없었다 ($P=0.476$) (Table 6). 그람음성균이 배양된 경우나 그람양성균이 반복적으로 배양된 11례 (16.9%)에서는 중심 정맥관을 제거하였다.

각 군중별로 중환자실 치료가 필요했던 경우는 CNS 62.5%, *Enterococcus* species 40%, *Klebsiella* species 35.7%의 순이었다. 다제 내성인 *A. baumannii*와 *P. aeruginosa*가 분리된 3명의 환자에서는 감수성을 보인 colistin 투여에도 불구하고 패혈증, 폐출혈, 다기관 기능 부전으로 모두 사망하였다.

중환자실 치료를 받던 중 감염으로 사망한 9명 (22.0%)에서 중복 감염은 4례가 발생하였다. 다균성 균혈증은 2례이었는데, 모두 패혈증 쇼크로 인한 다기관 기능 부전으로 사망한 환자로, 그람양성균과 그람음성균의 중복감염이었다.

5. 신축 병원으로 옮기기 이전인 2004-2006년의 결과와의 비교

조사된 균혈증의 양상에 대하여 Lee 등 [4]이 보고한 이전 병원(가톨릭대학교 여의도 성모병원)에서의 2004-2006년의 자료와 비교·분석하였다. 2004-2006년에 균혈증 환자에서 분리된 총 138균주의 분포는 그람양성균 65균주 (47.1%), 그람음성균 63균주 (45.7%), 진균 10균주 (7.2%)로, 신축 병원에서의 분포와 유의한 차이가 없었다 ($P=0.159$, Fig. 1). 반면에 viridans streptococci와 *K. pneumoniae*는 각각 10.8% (7/65)에서 40.5% (15/37) ($P=0.001$), 20.6% (13/63)에서 51.9% (14/27)로 ($P=0.004$) 과거에 비해 의미 있게 증가하였다. 또한 그람양성균 중 이전 병원에서 가장 많이 분리되었던 CNS는 41.5% (27/65)에서 21.6% (8/37)로 감소하였고 ($P=0.033$), 그람음성균 중 *Pseudomonas* species도 38.1% (24/63)에서 3.7% (1/27)로 의미 있게 감소하였다 ($P=0.001$). *Enterococcus* species와 *S. aureus*의 분리빈도는 차이가 없었다 ($P=0.362$, $P=0.521$). 감염과 관련된 사망률은 과거 병원과 신축 병원에서도 각각 12.3%, 22.0%이었다.

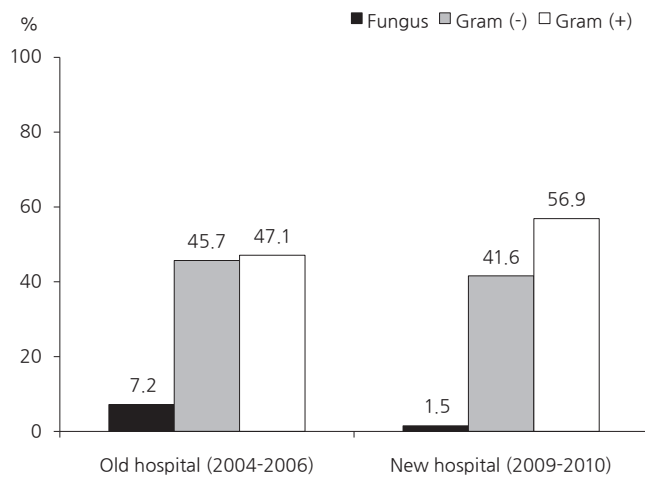


Figure 1. Percentage of Gram-positive, Gram-negative bacteria and fungus isolated from blood stream infections during years of 2004-2006 versus years of 2009-2010.

고찰

소아 혈액 중양 환자에서 세균 감염의 원인균은 1960년대에는 그람 음성균이 가장 많아 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*가 주종을 이루었고 특히, *Pseudomonas* 균혈증은 70% 이상의 사망률을 보였다. 그러나 1970년대 이후로는 그람양성균의 빈도가 점차 높아지고 있는데, 이런 변화는 환자의 기저질환, 항암제, 항생제 사용, 장기간의 입원치료 등이 복합적으로 작용하여 나타나는 결과이지만, 그람양성균에 반응하는 항생제의 발달, 중심 정맥관 사용의 증가, 항암치료의 강화로 인한 점막염의 증가 등이 주 원인으로 알려져 있다[10]. 국내 소아 혈액 중양 환자의 균혈증에 대한 원인균은 1990년대까지는 그람음성균이 52-63.6%로 가장 많은 비율을 차지하였고, *Klebsiella* species, *E. coli*, *Pseudomonas* species 등이 많이 분리되었다[8, 11]. 반면에 2000년대 이후에는 그람양성균이 60.1-63.8%으로, 특히 *S. epidermidis*를 포함한 CNS와 viridans streptococci가 증가되었다[12, 13]. 1년간의 결과만으로 변화 추세를 확인하기에는 무리가 있지만, 본 연구에서도 국내 외 다른 보고들[14, 15]과 유사하게 현재 균혈증의 원인 중 그람양성균의 비율이 56.9%로 그람음성균에 비해 높은 빈도를 보이고 있다.

균종별로 보면 본 연구에서는 viridans streptococci가 전체의 23.1%에서 분리되어 가장 높은 빈도를 차지하였는데, viridans streptococci는 1978년 중성구 감소증이 동반된 암 환자의 혈액 배양 검사에서 처음 동정된 이후, 최근 수 십 년간 중성구 감소증이 있는 암 환자, 고량의 cytosine arabinoside를 투여 받고 구강 내 점막염이 있는 환자에서 균혈증의 주요 원인균으로 대두되고 있다[16, 17]. 본 연구에서도 viridans streptococci가 동정된 환자 모두가 심한 중성구 감소증이 있는 상태이었으며, 1례를 제외하고 모두 급성 골수성 백혈병으로 예방적으로 trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX)을 복용하고 있었다. TMP/SMX의 예방 효과 면을 고려하면 권장할 만하나, 항생

제 내성 그람양성균이 선택적으로 과증식하여 viridans streptococci 등의 감염을 증가시키고 궁극적으로 사망률을 감소시키지 못하기에 예방적 항생제를 무조건 사용하는 것보다는 가능하면 짧은 기간 동안, 고위험군 환자들에게만 투여하는 것이 바람직하다[18]. 본 연구의 viridans streptococci의 penicillin 감수성은 33.3%로 국내의 Uh 등[19]과 Cho 등[20]이 각각 보고한 64.4%, 68.2%보다 낮게 나타났다. 또한 cephalosporin 계통의 약물 감수성에 대해 Uh 등[19]과 Cho 등[20]은 각각 89%, 94.2%로 보고하였으나, 본 연구에서는 cefotaxime, cefepime의 감수성이 각각 60%, 53.3%로 국내 타 기관의 보고보다 낮은 편이었다. 이는 외국의 Marron 등[9]이 보고한 cephalosporin 계통 약물에 대한 내성 증가추세를 반영한 바, 향후 cephalosporin 계통 약물의 내성 증가 양상을 더욱 철저하게 감시하여야 할 것이다. 다행히 아직까지 vancomycin에 내성인 viridans streptococci의 보고는 없으며[20], 본 연구에서도 모든 균주가 vancomycin에 감수성이 있었다. 연구기간 중 viridans streptococci가 배양된 환자에서 패혈증 쇼크로 진행하거나 사망한 경우는 없었으며, 중환자실 치료를 받아야 했던 1례는 *Candida albicans*에 의한 중복 감염 및 폐렴이 동반되었으나 합병증 없이 회복되었다. 외국의 일부 센터에서는 viridans streptococci에 의한 균혈증의 예방법으로 중성구 감소증 환자 중 점막염이 심한 경우는 초기부터 경험적으로 glycopeptide를 투여하기도 하나[16], 이는 vancomycin 내성 장구균의 출현 위험이 있어 신중하게 고려되어야 할 것이다.

그람음성균 중에서는 *K. pneumoniae*가 임상적으로 가장 많은 문제를 일으켰는데, 분리된 균주의 21.6%로 Kim 등[21]이 보고한 21.0%와 비슷한 빈도이었으며, 단일 균주로는 두 번째로 흔한 원인균이었다. 그러나 신축 병원으로 옮기기 이전의 2004-2006년 결과에서는 그람음성균 중 가장 많이 분리된 것은 *Pseudomonas* species로 17.4%를 차지하였는데 이번 연구에서는 1.5%로 감소하였다. *K. pneumoniae*는 중성구 감소증이 동반된 경우에서 가장 빈번히 동정된 그람음성균이었으며, 이 균주에 의한 균혈증이 있었던 14례 중 5례(35.7%)에서 감염과 관련하여 사망하였다. Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 생성 균주는 *K. pneumoniae*에서 4례(28.6%)로 Park 등[22]의 보고에 비해 많지 않았다. *E. coli*는 모두 3례가 분리되었는데 이 중 ESBL을 생성하는 것은 1례(33.3%)이었다. ESBL 생성 균주는 3세대 cephalosporin을 초기 경험적 항균제로 사용하는 것과 관계가 있고, cephalosporin이 실험실 수준에서 적절한 항균력을 나타내더라도 임상적으로 치료에 실패할 수 있으므로[23], 본 연구기관은 초기 항균 치료로 piperacillin/tazobactam과 aminoglycoside의 병합요법을 사용하고 있다[14]. 이러한 치료방침이 타 연구 결과와 비교하여 ESBL 생성 균주가 많지 않은 요인으로 여겨진다.

분리된 전체 그람음성균에 대한 ceftazidime, cefepime, piperacillin/tazobactam에 대한 감수성 비율은 각각 66.7%, 68%, 76%이었다. 그람음성균 중 가장 흔한 원인 균종인 *K. pneumoniae*와 *E. coli*는 piperacillin/tazobactam에 대한 감수성이 각각 71.4%, 66.7%이었고, amikacin에 대한 감수성은 각각 92.9%, 100%로 본 연구기관에서 열이 있는 중성구 감소증 환자의 치료 시 일차 항균제 선택의 근거가

될 수 있다. 3세대 cephalosporin, ciprofloxacin, TMP/SMX에 대한 *K. pneumoniae*의 감수성은 각각 71.4%, 100%, 85.7%, *E. coli*는 각각 66.7%, 100%, 33.3%로 과거 2004-2006년의 결과 [4]와 유사하였다.

또한 최근에는 carbapenemase 내성에 대한 우려가 제기되고 있는 바[24], 본 연구에서도 carbapenemase 내성이 있는 *A. baumannii*와 *P. aeruginosa*에 의한 균혈증 3례가 있었으며, 모두 colistin 투여에도 불구하고 패혈증으로 진행해 사망하였다. 국내외 여러 보고[25-27]에서 carbapenem제 내성 *A. baumannii*와 *P. aeruginosa*가 증가하고 있으며, 이 균주들에 의한 감염증에서 사용 가능한 항균제가 매우 제한적이어서 치료의 어려움을 초래할 뿐 아니라 환자간 또는 의료기구를 포함하는 병원환경 내 내성균 확산의 잠재성을 가지고 있으므로 carbapenem제의 적절한 사용과 항균제 내성 추이에 대한 지속적인 조사가 필요하다.

혈액 중양 질환의 치료과정에서 감염증은 여전히 중요한 사망 원인이다. 본 연구기간 중의 감염 관련 사망률은 22.0%로 최근에 더욱 증가하였다. 기존의 여러 연구들[4, 21, 28]에서는 그람음성균 균혈증의 치사율이 높았으나, 본 연구에서는 그람양성균과 비교했을 때 중환자실 치료가 필요했거나 사망률에서 유의한 차이가 없었다. 국내의 급성 백혈병 성인 환자를 대상으로 한 최근 연구[29]에서도 사망률은 그람양성균에서 더 많았고, 특히 조혈모세포 이식 후에 그람양성균 감염증의 비율이 꾸준히 증가하고 있어, 소아 혈액 중양 환자에서도 이식군을 포함하여 호발 감염 균주와 임상 경과에 대한 추가적인 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

본 연구의 의의는 소아 혈액 중양 환자에서 발생하는 균혈증의 원인 균주와 이의 관련 요소, 항균제 감수성에 대한 최근의 경향을 파악한 것이다. 그러나 의무기록을 후향적으로 조사한 것으로 인해 균혈증과 관련된 증상 및 징후들에 대한 정확한 파악이 어려웠던 점과, 1년이라는 짧은 연구 기간이 제한점이다.

결론적으로 소아 혈액 중양 환자에서는 균혈증 발생 시 심한 중성구 감소증이 동반되는 경우가 많고, 그람양성균에 의한 감염이 높은 빈도를 차지하기 때문에 이런 사실을 경험적 항균제 선택 시에 참고하여야 할 것이며, 또한 기존의 항균제에 내성을 나타내는 균주가 등장하고 있으므로, 균혈증을 일으키는 원인 균주를 주기적으로 파악하고 이의 항균제 감수성 결과를 참조하여 적절한 항균제를 선택해야 할 것이다.

References

- Kaddan-Lottick NS. Epidemiology of childhood and adolescent cancer. In: Kliegman RM, Behman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2007;2097-9.
- Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. Clin Infect Dis 2005;40 (Suppl 4):S240-5.
- Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993;328:1323-32.
- Lee HJ, Lee JW, Kim JH, Lee KH, Chung NG, Lee DG, Lee MJ, Choi SH, Kang JH, Lee SJ, Jeong DC, Cho B, Kim HK. A survey for causative organisms and antimicrobial susceptibilities of bacteremia in a single center children with hemato-oncologic diseases (2004-2006). Clin Pediatr Hematol Oncol 2008;15:65-74.
- 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.
- Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, Craven DE; Infectious Diseases Society of America; American College of Critical Care Medicine; Society for Healthcare Epidemiology of America. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis 2001;32:1249-72.
- Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. Am J Med 1986;80:13-20.
- Yun BY, Lee LH. Septicemia in children with neoplastic disease. J Korean Pediatr Soc 1992;35:1481-92.
- Marron A, Carratalà J, Alcaide F, Fernández-Sevilla A, Gudiol F. High rates of resistance to cephalosporins among viridans-group streptococci causing bacteraemia in neutropenic cancer patients. J Antimicrob Chemother 2001;47:87-91.
- Lee DG, Choi SM, Choi JH, Yoo JH, Park YH, Kim YJ, Lee S, Min CK, Kim HJ, Kim DW, Lee JW, Min WS, Shin WS, Kim CC. Selective bowel decontamination for the prevention of infection in acute myelogenous leukemia: a prospective randomized trial. Korean J Intern Med 2002;17:38-44.
- Choi EH, Pyo JW, Park JY, Kwon KB, Yun BY, Shin HY, Lee HJ, Ahn HS. Infections in children with neoplastic disease. J Korean Pediatr Soc 1995;38:366-77.
- Kim YH, Lee HD, Hah JO. Bacteremia in pediatric cancer patients: causative organisms and antibiotic sensitivities. Korean J Pediatr 2005;48:619-23.
- Park HW, Youn HS, Im HJ, Kim MN, Seo JJ, Moon HN. Risk factors of bloodstream infection associated mortality in pediatric patients with hemato-oncologic disease. Korean J Hematol 2007;42: 343-52.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730-51.
- Celkan T, Ozkan A, Apak H, Diren S, Can G, Yuksel L, Yildiz I. Bacteremia in childhood cancer. J Trop Pediatr 2002;48:373-7.
- Shenep JL. Viridans-group streptococcal infections in immunocompromised hosts. Int J Antimicrob Agents 2000;14:129-35.
- Tunkel AR, Sepkowitz KA. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. Clin Infect Dis 2002;34:1524-9.
- Weisman SJ, Scoopo FJ, Johnson GM, Altman AJ, Quinn JJ. Septicemia in pediatric oncology patients: the significance of viridans streptococcal infections. J Clin Oncol 1990;8:453-9.
- Uh Y, Hwang GY, Jang IH, Yoon KJ, Kim HY. Antimicrobial susceptibilities of viridans streptococci isolated recently. J Lab

- Med Qual Assur 2002;24:225-30.
20. Cho EH, Lee NY. Clinical significance of viridans streptococcal bacteremia. Korean J Lab Med 2003;23:246-50.
 21. Kim SH, Lee YA, Eun BW, Kim NH, Lee JA, Kang HJ, Choi EH, Shin HY, Lee HJ, Ahn HS. Etiological agents isolated from blood in children with hemato-oncologic diseases (2002-2005). Korean J Pediatr 2007;50:56-64.
 22. Park SM, Choe BK, Kim CS, Kim JS, Kim HS, Ryoo NH. Bacteremia in pediatric cancer patients: a single center study. Korean J Pediatr 2006;49:882-8.
 23. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, McCormack JG, Yu VL. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol 2001;39:2206-12.
 24. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, Rossolini GM, Souli M, Giamarellou H. Controlling the spread of carbapenemase-producing gram-negatives: therapeutic approach and infection control. Clin Microbiol Infect 2010;16:102-11.
 25. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Zanazzo G, Manicone R, Livadiotti S, Cellini M, Frenos S, Milano GM, Cappelli B, Licciardello M, Beretta C, Aricò M, Castagnola E; Infection Study Group of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in children undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica 2010;95:1612-5.
 26. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, Ruiz MA, Silla L, Tanaka PY, Simões BP, Trabasso P, Seber A, Lotfi CJ, Zanichelli MA, Araujo VR, Godoy C, Maiolino A, Urakawa P, Cunha CA, de Souza CA, Pasquini R, Nucci M. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2007;39:775-81.
 27. Song JH. Current status and future strategies of antimicrobial resistance in Korea. Korean J Med 2009;77:143-51.
 28. Brown AE. Management in the febrile, neutropenic patient with cancer: therapeutic considerations. J Pediatr 1985;106:1035-42.
 29. Yoo JH, Choi SM, Lee DG, Choi JH, Shin WS, Min WS, Kim CC. Prognostic factors influencing infection-related mortality in patients with acute leukemia in Korea. J Korean Med Sci 2005;20:31-5.