

2005-2008년 단일 기관의 소아 혈액 종양 환자에서의 균혈증 양상: 소아 혈액 종양 환자에서의 균혈증

한양대학교 의과대학 소아과학교실

김지혜 · 김형진 · 임연정 · 이영호 · 오성희

Bloodstream Infections in Children with Cancer between 2005 and 2008 in a Single Center

Ji Hye Kim, M.D., Hyung Jin Kim, M.D., Yeon Jung Lim, M.D., Young Ho Lee, M.D. and Sung Hee Oh, M.D.

Department of Pediatrics, Hanyang University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: In children on anticancer chemotherapy, bloodstream infections (BSIs) are a major cause of morbidity and mortality. We investigated febrile episodes and bloodstream infections in pediatric cancer patients to guide proper selection of empiric antibiotics for febrile pediatric hemato-oncologic patients.

Methods: All febrile episodes treated in the division of hematology-oncology, the department of pediatrics, Hanyang University Hospital, between July 2005 and June 2008 were reviewed. Episodes with and without bloodstream infections were compared.

Results: Forty cases (18.9%, 25 patients) of BSI occurred in 212 febrile episodes (63 patients). Thirty-seven cases (23.6%, 22 patients) of BSI occurred in 157 febrile episodes with neutropenia (54 patients). Microorganisms identified in BSI corresponded to 23 gram-positive bacteria (51.2%), 20 gram-negative bacteria (44.5%), and 2 fungi (4.4%). Rates of BSI between those who had received umbilical cord blood transplantation and those who had received transplantation from other source were significantly different (55.0% vs. 7.7%, $P=0.001$). No differences in mortality rate were observed among organisms in BSI patients. For febrile episodes the rate of BSI was higher among those with Chemoport than those with Hickman catheter ($P=0.029$) and gram-positive pathogens were more likely to be associated with Chemoport ($P=0.001$).

Conclusion: The study showed the rate of BSI, distribution of pathogens with regard to neutropenia, transplantation, central venous catheters, and antimicrobial susceptibility of pathogens in order to help guide in the choice of optimal empiric antibiotics in pediatric febrile neutropenic hemato-oncologic patients. (Korean J Pediatr Infect Dis 2010;17:36-48)

Key Words: Fever, Neutropenia, Neoplasms, Bacteremia, Catheters, Indwelling

서 론

소아 혈액 종양 환자에서의 발열은 주로 항암 화학 요법 및 조혈모세포 이식으로 인한 호중구 감소증에 의한 감염과 연관되어 있으며, 침습적인 세균성 감염 혹은 진균 감염의 위험이 높아 때로는 매우 치명적일 수 있다. 따

라서 환아들은 적절하고 신속한 경험적 항생제 요법과 함께 더욱 세심한 관찰을 위하여 입원을 요하게 된다. 실제로 이들에게 발생하는 발열의 70-80%는 그 감염원이 존재하며, 세균 감염이 가장 흔한 원인이고, 국소 감염의 징후가 없는 경우에도 10-40%에서 균혈증이 동반되므로¹⁾, 감염에 대한 효과적인 치료와 예방적 지침은 이들 환아의 예후를 결정 짓는 중요한 인자이다. 조혈모세포 이식이나 항암 화학 요법 등으로 인한 면역 기능 저하 환자의 증가로 인하여 과거에는 비병원성으로 생각하였던 균종들에 의한 기회 감염 및 패혈증이 발생할 수 있다. 균

접수: 2009년 12월 28일, 수정: 2010년 2월 12일, 승인: 2010년 2월 23일
책임저자: 오성희, 한양대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02)2290-8388, Fax: 02)2297-2380
E-mail: sungheeo@hanyang.ac.kr

혈증을 일으키는 원인균과 항균제 내성 양상은 시기, 지역, 병원 및 대상 환자의 특성과 연령 등에 따라 다를 수 있으므로, 적절한 항생제 요법을 추천할 수 있기 위해서는 그 추이를 주기적으로 관찰하는 작업이 필요하다.

본 후향적 연구는 과거 3년 동안 단일 기관의 소아 혈액 중앙 환자에서의 호중구 감소성 발열과 동반된 균혈증의 빈도, 이식 여부에 따른 차이, 임상 양상, 원인균의 분포 및 항생제 감수성을 조사하여 변화하는 역학적 양상 및 추세를 파악하고, 경험적 항균제 치료와 감염 관리 대책을 수립하기 위한 근거를 마련하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 7월 1일부터 2008년 6월 30일까지 총 3년간 한양대학교 병원 소아 혈액 중앙 분과에 입원 치료를 받았던 환자 중 발열을 나타내었던 경우를 연구 대상으로 하였으며 연구 분석에 포함된 대상자들의 배경은 다음과 같다. 연구기간 동안 한양대학교 병원 소아 혈액 중앙 분과에서 진료를 받은 환자 140명 중 전자 의무 기록 체계 전환 과정 중으로 연구 시행 당시 의무 기록을 찾을 수 없거나(26명), 치료가 종료된 환자이거나(34명), 진단 후 타병원으로 전원된 경우(3명)를 제외하고 남은 환자는 77명이었으며, 이들 중 발열이 발생한 경우는 63명에서 총 212례로 본 연구에서 분석 대상에 포함되었다. 이들 환자들에 대한 정보는 의무 기록을 통하여 후향적으로 확보하였으며, 환자의 성별과 나이, 기저 질환, 조혈모세포 이식 여부, 패혈증 유무, 패혈증의 원인균과 항생제 감수성, 중심 정맥관의 유무와 지속 기간, 발열 당시의 혈액 검사 소견, 호중구 감소증의 정도, 발열 기간, 항생제 투여 기간, 임상 경과 등을 포함하였다.

2. 방법

혈액 배양 검사는 혈액 1-5 mL을 무균적으로 채혈 후, 각각 호기성 혹은 혐기성 BacT/ALERT 혈액 배양

병(Biomerieux, Durham, NC, USA)에 주입하여 37°C의 배양기에서 5일간 배양하였다. 2개 혹은 3개의 lumen을 지닌 중심 정맥관의 경우 각각의 lumen에서 검체를 채혈하였다. 만약 5일 이내에 양성 결과를 보이면, 즉시 배양기에서 감지되어 중간 보고를 시행하였다. 분리된 세균의 항균제 감수성 시험은 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 디스크 확산법을 이용하였고²⁾, VITEC 자동화 장비(Biomerieux, Durham, NC, USA)를 이용하여 균 동정과 항생제 감수성 검사를 동시에 시행하였다.

환자에 사용된 중심 정맥관은 피하 조직에 중심 정맥관을 완전히 삽입하는 Chemoport 형 혹은 정맥관의 일부분만 삽입하는 Hickman/Broviac 형이었다. 도관 삽입 부위는 3일마다 소독을 시행하였으며, 10% povidone-iodine 액으로 소독하여 충분히 말린 후 폐쇄형 거즈로 덮어 반투명 필름형 테이프로 고정하였다. Chemoport의 경우 적어도 7일마다 Huber바늘을 교체하였다.

소아 혈액 중앙 환자에서 *Pneumocystis jiroveci* 폐렴 예방을 위한 저용량 cotrimoxazole을 제외한 다른 예방적 항생제 혹은 항진균제 요법은 시행하지 않았다. 호중구 감소증을 동반한 발열이 발생하였을 때에는 초기에 경험적으로 ceftazidime과 aminoglycoside를 투여하였고, 항생제를 투여 받았음에도 불구하고 5-7일 이상 발열이 지속되는 경우에는 amphotericin B의 추가적인 투여를 고려하였다. 중증 점막염이 동반되거나 중심 정맥관 감염이 의심되는 경우에는 glycopeptide를 병합 투여하였다. 환자의 발열이 지속되는 경우 매 24-72시간 간격으로 혈액 배양을 반복하였다. 항생제는 발열 해소와 함께 호중구 감소증이 회복될 때까지 지속하였다.

3. 정의

발열은 액외부에서 측정된 체온이 38.3°C 이상으로 1회 이상 관찰되거나 38.0°C 이상의 열이 1시간 이상 관찰된 경우로 정의하였다³⁾. 발열 기간은 처음 발열이 발생한 날로부터 시작하여 하루의 최고 온도가 38.0°C 미만으로 측정되는 시기까지의 기간으로 정의하였다. 호중

구 감소증은 절대 호중구 수(absolute neutrophil count, ANC)가 500/μL 미만인 경우로 정의하였다. ANC는 총 백혈구 수에 호중구와 띠호중구의 비율의 합을 곱한 값으로 정의하였다. 균혈증은 혈액 배양 검사에서 균이 분리되는 경우로 정의하였다. Coagulase-negative staphylococcus와 같은 상재균의 오염에 의한 위양성 가능성을 줄이기 위하여, 임상적으로 유의한 균혈증은 중심 정맥관과 정맥 천자에 의해서 얻어진 한 쌍 이상의 혈액 배양으로부터 동시에 같은 균이 분리되었을 때, 또는 각각의 정맥 천자에 의해서 동시에 같은 균이 분리되었을 때로 정의하였다.

4. 통계적 분석

데이터는 Student's t-test를 이용하여 평균±표준 편차를 구하였다. 각 변수 간의 통계 수치의 유의성은 chi-square test와 Fisher's exact test를 이용하였고, P치는 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다. 모든 통계 분석은 SPSS 14.0 software (SPSS version 14.0 Windows, Inc, Chicago, IL)를 이용하였다.

결 과

1. 발열 및 균혈증을 지닌 혈액 종양 환자들의 임상적 특성

연구 대상에 포함된 발열을 가졌던 혈액종양 환자 63명은 남아 39명(61.9%), 여아 24명(38.1%)이었으며, 연령 분포는 4개월에서 22세로 중앙 연령은 7세였다. 기저 질환으로는 혈액종양군 35명(55.6%), 고형종양군

24명(38.1%), 혈액질환군 4명(6.3%) 이었고 발열레는 혈액종양군에서 105례(49.5%), 고형종양군 99례(46.7%), 혈액질환군 8례(3.8%)이었다.

발열이 있었던 63명/212례 중 54명/157례에서는 호중구 감소증이 동반되었으며, 그 중 균혈증은 22명/37례(23.6%)에서 발생하였는데, 혈액종양군에서 고형종양군에 비해 호중구 감소성 발열이 발생한 경우 균혈증이 발생한 경우가 더 많았다(P<0.001). 호중구 감소증이 동반되지 않았던 발열은 32명/55례였으며, 이들 중 균혈증이 동반된 경우는 3명/3례로 모두 혈액 종양군이었으며, 호중구 감소증이 동반된 발열에서 균혈증이 유의하게 많이 발생하였다(P=0.002) (Table 1).

균혈증을 지녔던 25명/40례를 보면, 남아 16명(64%), 여아는 9명(36%)이었으며, 연령 분포는 5개월에서 17세까지로 중앙 연령은 9세였다. 기저 질환으로는 혈액종양군 18명(72%)에서 33례, 고형종양군 7명(28%)에서 7례였고, 급성 림프구성 백혈병이 10명(32.0%)으로 가장 많았으며, 급성 골수성 백혈병이 5명(24.0%)으로 두번째를 차지하였다. 균혈증을 경험하였던 25명 중 균혈증이 2회 이상 반복되었던 환자는 10명(45.4%)이었으며, 이중 2회 발생한 환자가 7명 있었고, 3회(급성 림프구성 백혈병; 1명), 4회(급성 림프구성 백혈병; 1명), 5회(급성 골수성 백혈병; 1명) 씩 발생한 환자는 총 3명이었다.

연구 대상 환자에서 조혈모세포 이식을 받은 환자는 총 19명이었으며, 이들에서는 46례의 발열이 있었고, 이중 9명에서 13례의 균혈증을 동반하였다. 조혈모세포이식을 받지 않은 환자 51명에서 166례의 발열이 있었으

Table 1. Neutropenia and Bacteremia among Febrile Patients with Hemato-oncologic Disorders

	Fever with neutropenia (Patients/Episodes)		Fever without neutropenia (Patients/Episodes)		P value
	Bacteremia (+)	Total	Bacteremia (+)	Total	
Hematologic neoplasm	15/30	32/76	3/3	11/13	0.309
Nonhematologic solid tumor	7/7	22/81	0/0	17/34	0.012
Hematologic disease	0/0	0/0	0/0	4/8	-
Total	22/37	54/157	3/3	32/55	0.002

며 이 중 17명에서 27례의 균혈증을 동반하였다. 전체 환자의 조혈모세포 이식 여부에 따른 발열 시 균혈증 발생률은 각각 28.2% (13례/46례)와 16.3% (27례/166례)로 통계적으로 유의하지 않았으나, 이식 여부에 따른 백혈구감소증이 동반되었던 환자들에서의 균혈증 발생률을 비교해보면 이식을 시행받은 군에서 42.9% (12례/28례)로, 이식을 시행받지 않은 군의 19.4% (25례/129례)에 비하여 유의하게 높았다($P=0.008$) (Table 2).

조혈모세포 이식을 받은 환자에서 이식의 종류별 분포는 자가 조혈모세포 이식 4명(21.1%), 동종 혈연간 골수 이식 4명(21.1%), 동종 비혈연간 골수 이식 2명(1.1%), 동종 비혈연간 제대혈 이식 9명(47.4%) 이었다. 이들 중 균혈증은 동종 비혈연간 제대혈 이식 환자 7명에서 11례, 동종 혈연간 골수 이식 1명에서 1례, 자가 조혈모세포이식 1명에서 1례로, 동종 비혈연간 제대혈 이식을 받았던 환자에서 가장 많았다. 제대혈 이식을 받은 발열례와 제대혈 이식 외의 이식을 받은 발열례에서 균혈증의 발생률은 각각 55.0% (11/20)와 7.7% (2/26)로 ($P=0.001$) 유의한 차이가 있었다(Table 3). 이식을 시행받은 환자 중에서 균혈증이 2회 이상 반복되었던 환자는 9명 중 3명(33.3%)이었다.

균혈증이 동반된 발열례($n=40$)와 균혈증이 동반되지 않았던 발열례 중 임상적 경과 및 기록을 파악할 수 있었던 환자들($n=165$)에 대하여 진단 검사 결과를 비교해보면, 총 백혈구 수($306.32 \pm 276.57/\mu\text{L}$ vs. $440.91 \pm 330.59/\mu\text{L}$, $P=0.073$), hemoglobin (9.30 ± 1.60 g/dL vs. 9.46 ± 1.87 g/dL, $P=0.621$) 및 혈소판 수($95.75 \pm 14.91 \times 10^3/\text{mm}^3$ vs. $112.66 \pm 8.85 \times 10^3/\text{mm}^3$, $P=$

0.401)는 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, 균혈증 유무에 따른 절대 호중구 감소증의 정도는 균혈증이 있었던 군에서 중증($\text{ANC} < 100/\mu\text{L}$), 중등도($100 \leq \text{ANC} < 500/\mu\text{L}$), 및 경증($500 \leq \text{ANC} < 1,000/\mu\text{L}$) 호중구 감소증의 비율은 각각 75.0% (30/40명), 12.5% (5/40명), 5.0% (2/40명)으로, 균혈증이 없었던 군에서 각각 65.7% (113/172명), 3.5% (6/172명), 0.6% (1/172명)에 비하여 중증 및 중등도 호중구 감소증의 비율은 높았지만, 이는 통계적으로 의미는 없었다($P=0.137$). 그러나 각 군 내에서 중증 및 중등도 호중구 감소증의 비율은 호중구 감소증이 동반되지 않거나 경증인 경우에 비하여 유의하게 높았다($P=0.002$). 그러나 C-reactive protein (CRP) (균혈증 동반한 발열; 8.35 ± 1.11 mg/dL vs. 균혈증 동반하지 않은 발열; 4.70 ± 0.50 mg/dL, $P=0.002$)는 균혈증의 유무에 따라 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 한편, 균혈증이 동반되었던 발열례는 균혈증이 동반되지 않았던 발열례에 비하여 호중구 감소증

Table 3. Distribution of Febrile Episodes by Source of Transplantation

Sources of Transplantation	Fever	BSI
Umbilical cord blood	9 (20) [†]	7 (11)
Peripheral blood	4 (12)	1 (1)
Bone Marrow, allogeneic related	4 (8)	1 (1)
Bone Marrow, allogeneic unrelated	2 (6)	-
Total	19 (46)	9 (13)

*Ratios of bacteremia among the umbilical cord blood transplantation group (11/20, 55.0%) and the non-umbilical cord blood transplantation group (2/26, 7.7%) showed significant difference with a P value of 0.001

[†]Number of patients (number of episodes)

Table 2. Distribution of Febrile Episodes and Bacteremia by Transplantation and Presence of Neutropenia*

	Transplantation (+)			Transplantation (-)		
	Neutropenia (+)	Neutropenia (-)	Total	Neutropenia (+)	Neutropenia (-)	Total
Febrile episodes	17/28 [†]	10/18	19/46	42/129	24/37	51/166
Febrile episodes with bacteremia	8/12	1/1	9/13	16/25	2/2	17/27

*Ratios of bacteremia among febrile neutropenia episodes between the transplantation group and the non-transplantation group showed significant difference with a P value of 0.008. [†]Number of patients/number of Episodes

지속 기간(13.09±2.39일 vs. 7.50±0.73일, $P=0.001$)과 발열 일수(9.97±1.76일 vs. 4.96±0.49일, $P=0.021$)에 있어서 유의한 차이가 있었다. 또한, 두 군 간의 평균 입원 기간(114.76±28.45일 vs. 77.52±9.28일, $P=0.173$)은 균혈증이 있었던 군에서 평균값이 더 길었으나, 이는 통계적으로 유의하지 않았으며, 발열 시 최고 온도는 균혈증이 동반된 발열례와 그렇지 않은 발열례에서 각각 39.19±0.13°C, 38.83±0.05°C로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

총 212발열례 중 중심 정맥관을 보유하고 있던 경우는 189례(89.2%)였으며, 균혈증이 발생한 경우와 그렇지 않은 경우의 중심 정맥관 보유율은 각각 100%와 86.6%로 통계적으로 유의한 차이가 없었다($P=0.077$). Hickman catheter를 지닌 환자들의 평균 연령에 비하여 Chemoport를 지닌 환자들의 평균 연령은 유의하게

낮았으며(각각 10.18±0.84세, 1.10±0.27세; $P<0.01$), 두 경우의 발열 발생까지의 평균 중심정맥관 보유 기간(171.71±27.40일 vs 140.2±13.81일, $P=0.294$)은 차이가 없었다. 중심 정맥관의 종류에 따른 발열례 중 균혈증을 동반한 례의 비율을 비교해보면, Chemoport 도관을 보유하고 있을 때(30.9%, 17례/55례)가 Hickman 도관을 보유하고 있을 때(16.6%, 22례/132례)에 비해 유의하게 높았다($P=0.029$) (Table 5).

2. 균혈증의 원인균의 종류 및 항생제 감수성

40례의 균혈증 중 단일균 균혈증은 35례(87.5%)였으며, 여러균 균혈증은 5례(12.5%)로 총 45균주가 분석에 포함되었다. 이 중 그람 양성균은 23균주(51.1%), 그람 음성균은 20균주(44.4%), 진균은 2균주(4.4%)였다. 그람 양성균 중 가장 많이 분리된 균은 Coagulase-

Table 4. Comparison of Laboratory Findings and Clinical Indices in Febrile Episodes with and without Bloodstream Infections

	Fever with bloodstream infection	Fever without bloodstream infection	P value
Laboratory findings			
Total white blood cell count (/μL)	306.32±276.57* (100-28,900) [†]	440.91±330.59 (100-34,800)	0.073
Absolute Neutrophil Count [‡] (ANC, /μL)			
<100	30 (75) [§]	113 (65.7)	
0≤and<500	5 (12.5)	6 (3.5)	
500≤and<1,000	2 (5)	1 (0.6)	
1,000≤	3 (7.5)	52 (30.2)	
Total	40 (100)	172 (100)	
Hemoglobin (g/dL)	9.30±1.60* (5.8-12.5) [†]	9.46±1.87 (5.8-14.8)	0.621
Platelet count (/mm ³ ×10 ³)	95.75±14.91 (11-364)	112.66±8.85 (7-692)	0.401
C-reactive protein (mg/dL)	8.35±1.11 (0.3-24.7)	4.70±0.50 (0.3-31.2)	0.002
Clinical indices			
Duration of neutropenia (days)	13.09±2.39* (0-80) [†]	7.50±0.73 (0-49)	0.001
Duration of fever (days)	9.97±1.76 (1-65)	4.96±0.49 (1-65)	0.021
Peak temperature (°C)	39.19±0.13 (37.9-41.0)	38.83±0.05 (37.8-41.0)	0.155
Duration of hospitalization (days)	114.76±28.45 (5-289)	77.52±9.28 (4-289)	0.173

*Mean±standard deviation

[†]Range

[‡]Ratios of severe (ANC<100/μL), moderate (100≤ANC<500/μL), and mild (500≤ANC<1,000/μL) neutropenia between groups with and without bloodstream infections showed no significant difference ($P=0.137$). Ratios of bloodstream infections among severe or moderate neutropenia compared with mild or no neutropenia were significantly higher ($P=0.002$).

[§]Number of episodes (percent of episodes)

negative Staphylococcus (CNS)로 21균주(46.7%)였으며, *Staphylococcus aureus*는 2균주(4.4%) 분리되었다. 분리된 그람 음성균은 *Acinetobacter* species 7균주(15.6%), *Escherichia coli*, *Klebsiella* species, *Pseudomonas* species, *Enterobacter* species 각각 3균주(6.7%), 그리고 *Stenotrophomonas* species 1균주(2.2%)였다. 진균은 2 균주 모두 *Candida* species였고, 한 균주는 *Candida albicans*, 나머지 한 균주는 *Candida parapsilosis*였다.

이식을 시행받은 환자 중 9명에서 발생한 13례의 균혈증 중에는 여러균 균혈증 1례가 포함되어 총 14균주가 분리되었다. 그람 양성균, 그람 음성균, 진균이 각각 차지하는 비율은 35.7% (5/14), 50.0% (7/14), 14.3% (2/14)였으며, 이 중 가장 흔하게 분리된 균은 CNS로 그람 양성균 5균주가 모두 CNS였다.

중심 정맥관의 종류에 따른 균혈증의 원인으로 여겨지는 동정된 38례의 세균의 분포를 살펴보면, Hickman과 Chemoport 도관의 보유율은 그람 양성균에서 28.6% (6/21례)와 71.4% (15/21례)이며, 그람 음성균에서는 82.4% (14/16례)와 11.8% (2/16례)를 보여 그람 양성균에 의한 균혈증에서는 Chemoport 보유율이, 그람 음성균에 의한 균혈증에서는 Hickman catheter 보유율이 유의하게 높았다($P=0.001$) (Table 6). 이식 시행 여부는 Hickman과 Chemoport 도관 보유에 따른 그람 음성균과 그람 양성균의 균혈증 빈도에 차이를 나타내지는 않았다.

항생제 감수성 검사 결과는 그람 양성균과 그람 음성균으로 나누어 분석하였다. 그람 양성균 중 *Staphylococcus aureus*와 CNS는 모두 penicillin, ampicillin, oxacillin에 내성을 보였고, vancomycin과 teicoplanin

Table 5. Comparison of Type of Central Venous Catheters in Febrile Episodes with and without Bloodstream Infections

	Fever with bloodstream infection	Fever without bloodstream infection	Total episodes	P value
Central venous catheter (CVC)				0.077
present	40 (100)*	149 (86.6)	189 (89.2)	
absent	0 (0)	15 (8.7)	15 (7.1)	
unknown	0 (0)	8 (4.7)	8 (3.8)	
Type of CVC				0.029
Hickman catheter	22 (56.4)	110 (74.3)	132 (70.6)	
Chemoport	17 (43.6)	38 (25.5)	55 (29.4)	
Duration of CVC (days)	171.71±27.40	140.2±13.81		0.294

*Number of episodes (percent of episodes)

Table 6. Causes of Bacteremia Related to Types of Central Venous Catheters

	Type of organism		Total (%)	P value
	Gram negative (%)	Gram positive (%)		
Hickman catheter	14 (82.4)*	6 (28.6)	20 (52.6)	0.001†
Chemoport	2 (11.8)	15 (71.4)	17 (44.7)	
Femoral catheter	1 (5.9)	0 (0)	1 (2.6)	
Total	17 (100)	21 (100)	38 (100)	

*Number of episodes (percent of episodes)

†28.6% (6 of 21 episodes) and 71.4% (15 of 21 episodes) of gram-positive bacteremia episodes occurred in patients with a Hickman catheter and chemoport, respectively. In gram-negative bacteremia, 82.4% (14 of 16 episodes) occurred in patients with a Hickman catheter and 11.8% (2 of 16 episodes) in those with a chemoport. Chemoport was associated with gram-positive bacteremia, whereas Hickman catheter was associated with gram-negative bacteremia ($P=0.001$).

에 대해서는 100% 감수성을 보였다. Cephalosporin 중 2세대 cefuroxime과 3세대 cefotaxime에 대해서도 두 균 모두에서 100% 내성을 보였으나, 같은 3세대인 ceftriaxone에 대해서는 내성률이 각각 50.0%와 10.5%였고, Rifampicin의 경우에는 각각 0%와 21.0%였다. 그람 음성균에서의 항생제 내성은 aminoglycosides 중 gentamicin, amikacin 및 tobramycin에 대한 내성률이 각각 30.0%, 45.0%, 40.0%였으며, 특히 *Acinetobacter* species는 내성률이 amikacin 71.4%, tobramycin 57.1%에 이르러 다른 균종에 비해 높은 것을 알 수 있었다. Piperacillin/tazobactam과 imipenem에 대한 내성률은 두 종류 모두 20.0%로, 이들 약제에 대한 내성을 균주별로 보면 *Pseudomonas* species와 *Acinetobacter* species 가 내성을 보였으며, *Escherichia coli*와 *Enterobacter* species는 모든 균주에서 감수성을 보였다.

3. 발열 및 균혈증을 지닌 혈액 중양 환자들의 임상 경과

호중구 감소성 발열을 보였던 37례 중 30례에서 첫 항생제 조합으로 3세대(ceftazidime) 혹은 4세대(cefepime) cephalosporin 항생제와 aminoglycoside (isepamicin 혹은 amikacin)의 조합을 사용하였다. 이 중 1차 경험적 항생제 요법으로 발열이 해소된 경우는 9례로 30%의 성공률을 보였으며, 나머지 70%의 환자는 모두 glycopeptide 항생제로 교체하거나 추가하였으며, 발열이 5일 이상 지속되어 항진균제를 추가한 경우는 7례(18.9%)였다. 총 항생제 사용기간은 균혈증 레에서는 16.95 ± 11.19 일(범위 5-76일), 균혈증이 동반되지 않았던 발열레에서는 12.04 ± 10.39 일(범위 0-57일)로서 차이를 보였다($P=0.008$).

균혈증 환자에서 각 균에 따른 사망률은 *Acinetobacter* species 7균주 중 3명(42.9%), *Pseudomonas* species 4균주 중 2명(50.0%), *S. aureus* 2균주 중 1명(50.0%), *E. coli* 3균주 중 2명(66.7%), *Candida* 2균주 중 1명(50.0%)으로 균의 종류에 따른 사망률의 차이는 관찰되지 않았다. 그러나 다제내성(multidrug re-

sistant, MDR) 균주가 배양된 경우에는 *Pseudomonas* species 3균주 중 2명(66.7%), *Acinetobacter* species 4균주 중 3명(75.0%)이 사망하여, 그렇지 않은 경우에 비해 높은 사망률을 보였으나, 이는 통계적으로 유의하지는 않았다($P=0.335$). *E. coli* 3균주는 모두 다제 내성균이 아니었으나 2균주에서 사망을 초래하였다. 균혈증이 동반되었던 환자 중 균혈증 이외에 기저 질환의 악화 등 다른 원인으로 사망한 나머지 세 명의 균혈증의 원인균은 *S. aureus* 1균주와 CNS 2균주였다.

고 찰

소아 혈액 중양 환자들의 균혈증 발생률은 11-38%에 이른다⁴⁻⁶. 발열은 소아 항암 요법을 받는 환자들에서 주요한, 혹은 유일한 감염의 증거가 될 수 있으며, 비록 면역 억제 요법 등으로 인하여 감염이 있는 환자의 경우에는 발열이 동반되지 않을 수 있지만, 감염이 있는 경우 거의 대부분은 이러한 약제의 사용에도 불구하고 발열을 동반한다. 따라서 본 연구는 발열이 있는 소아 혈액 중양 환자들의 예후를 결정짓는데 결정적인 역할을 하는 감염의 진단과 처치를 위한 기초 자료로서 발열이 있는 레에서의 균혈증의 빈도와 양상을 파악하고자 하였다.

본 연구에서는 호중구 감소증을 동반한 발열레의 23.6% (37/157례)에서 균혈증이 동반되었으며, 이는 다른 연구에서 관찰한 발열 시 균혈증의 비율인 22-35.4%와 비슷한 양상을 보인다⁷⁻⁹. 호중구 감소증이 혈액 중양 환자에서 동반된 감염 합병증의 가장 중요한 위험 요소가 된다는 사실은 이전의 다른 연구들에서도 잘 알려져 있다¹⁰⁻¹². 호중구 감소증은 그 유무뿐만 아니라 그 중증도가 심할수록 균혈증의 빈도가 높은 경향을 살펴볼 수 있었다. 더불어, 균혈증군에서는 호중구 감소증 기간이 길고, 발열 기간 또한 비균혈증군에 비하여 유의하게 길었는데, 이들 중 호중구 감소증 기간은 균혈증의 위험 인자로서, 그리고 긴 발열 기간은 위험 인자인 동시에 결과로서 나타난 양상으로 해석할 수 있다. 명확한 발열의 원인을 찾지 못한 경우 경험적 항생제를 7일간으로 제한

하지 않고, 호중구 감소증이 사라질 때까지 지속하는 방침 또한 후자에 기준을 두었을 경우 발열이나 감염이 재발하는 확률이 낮다는 사실에 근거한 것이었다¹³⁾.

균혈증의 내재적인 위험 인자로 알려져 있는 빈혈(hemoglobin \leq 9 mg/dL), 중등증 이상의 호중구 감소증(ANC \leq 500/mm³) 및 중증 혈소판 감소증(platelet $<$ 50,000/mm³)¹⁴⁾ 중, 본 연구에서는 호중구 감소증을 제외한 나머지 인자들은 균혈증군과 비균혈증군 간에 차이를 보이지 않았다. 이는 환자들의 혈액 검사 수치의 수집 시점이 균혈증 이전의 상태를 반영하기보다는 혈액 배양된 날을 포함하여 3일 이내의 가장 낮은 수치를 후향적으로 기록하였으므로, 이는 위험 인자라기보다는 균혈증의 결과로서 나타난 수치를 반영하였기 때문으로 생각된다.

호중구 감소증이 있다고 하더라도 이식을 시행받은 경우(42.9%)에 이식을 받지 않은 경우(19.3%)에 비하여 더욱 균혈증이 많이 발생하였고, 이러한 결과는 이식 여부가 균혈증의 위험 인자로 제시될 수 있음을 시사한다. 실제로, 호중구 감소증 기간 동안 도관 연관 감염에의 중요한 위험 인자로서 급성 만성 백혈병과 이식 여부가 언급된 바 있다¹⁵⁾. 이식 시 시행받는 항암화학요법은 일반 화학요법에 비하여 독성이 더 강하므로 점막염과 혈관의 손상을 더욱 심하게 일으키고, 이식 후 면역 저하 기간이 현저히 길기 때문에 균혈증에의 위험을 더욱 증가시키는 것으로 사료된다.

뿐만 아니라, 혈액 증양 환자의 기저 질환에 따라서 균혈증의 빈도가 다르다는 것을 관찰하였는데, 예상한 대로 고형 종양(6.1%, 115례 중 7례)보다는 혈액 증양(37.1%, 89례 중 33례)에서 균혈증이 빈번히 발생하였다. 혈액 증양 환자들은 골수의 이상이 존재하므로 더욱 강한 골수 억제제를 요하는 항암화학요법을 시행받게 되고 따라서 면역 기능의 저하가 더욱 현저하게 되는 게 그 이유 중 하나로 사료된다. 고형 종양보다 혈액 증양에서 균혈증이 더 빈번히 발생한다는 것은 이전의 연구에서도 밝혀진 바 있다^{16, 17)}. 또한 고형 종양은 이식을 시행받을 때 자가 조혈모세포이식을 하는 경우가 많으므로, 상대

적으로 HLA 부적합의 빈도가 높은 동종 체대혈이식이나 골수 이식을 시행받게 되는 혈액 증양에 비하여 거부반응, 이식편대숙주병 등의 합병증이 적고 혈액학적, 면역학적 회복이 빨라 감염의 위험이 감소하였을 것으로 판단된다. 뿐만 아니라, 체대혈에서 유래한 정상 면역을 지닌 세포들은 기능적으로 미숙하고, 생착에의 기간이 더 오래 걸리기 때문에 균혈증에 더 취약할 가능성이 높다¹⁸⁾. 본 연구에서 체대혈 이식과 그 외의 이식, 즉 동종 골수 이식 및 자가조혈모세포 이식을 비교하였을 때 체대혈 이식에서 균혈증이 발생한 비율이 유의하게 높은 이유도 이러한 근거로 설명할 수 있을 것이다(Table 4).

중심 정맥관은 균혈증의 발생과 밀접한 관련이 있는 위험 인자로서 알려져 있으나¹¹⁾, 본 연구에서는 균혈증 유무에 따라 중심 정맥관의 기간이나 유무에 차이가 없는 것을 보였으며, 단지 그 종류에 따른 균의 분포의 차이를 보여주었다. 이는 거의 대부분의 환자에서 중심 정맥관을 지니고 있었을 뿐만 아니라, 장기간 유지하였기 때문에 정확한 평가가 불가능하였다고 볼 수 있다. 한편, 중심 정맥관을 보유하고 있는 환자에서 발열이 발생한 경우 균혈증이 발생하는 빈도를 보면 Chemoport 도관을 보유하고 있을 때에 Hickman 도관을 보유하고 있을 때에 비해 유의하게 높았다. 기존의 연구들에 의하면, Chemoport는 Hickman 도관에 비하여 irrigation의 필요성이 적고, 환경이나 피부를 통한 노출이 적어 오염의 기회가 적으므로 균혈증의 발생 빈도가 적은 안전한 방법으로 보고되었지만^{19, 20)}, 두 종류의 도관을 비교한 한 전향적 무작위 연구에 의하면 감염성 혹은 비감염성 합병증의 빈도에 차이가 없는 것을 관찰하였다²¹⁾. 본 연구 결과에서 균혈증군의 Chemoport 비율이 높은 것은, 원인이 불확실하지만 몇 가지 이유를 생각해 볼 수 있다. 우선, 균혈증군의 환자 수가 적어 상대적 비율을 비교하는 것이 정확하지 않다는 점을 감안하여야 할 것이며, 균혈증 중 도관 감염이 차지하는 비율은 약 25-85% 정도^{22, 23)}이며 이외의 장관 내 세균의 전이에 의한 감염 등 다른 원인에 의한 감염이 존재한다는 점, 그리고 Chemoport는 Hickman과 달리 매번 사용할 때마다 피부 소독 후,

피하의 막을 통하여 Huber 바늘을 삽입하여야 하므로, 장기간 간헐적으로 사용할 경우에는 오히려 피부를 통한 도관내 균 침입에의 기회가 증가한다는 점 등을 고려해 볼 수 있다. 따라서 이러한 도관내 감염의 가능성을 최소화하기 위해서는 바늘 삽입 시의 소독 방법 개선과 무균적 조작성이 가장 중요할 것이다. 또한, Hickman catheter를 지닌 환자들의 평균 연령에 비하여 Chemoport를 지닌 환자들의 평균 연령이 유의하게 낮았다는(각각 10.18 ± 0.84 세, 1.10 ± 0.27 세; $P < 0.01$) 사실 또한 어린 연령에서 중심 정맥관의 철저한 관리가 어렵다는 점을 고려할 때 하나의 이유가 될 수 있을 것이다. 뿐만 아니라 어린 연령은 Chemoport를 지닌 환아에서 도관-관련 감염의 위험 인자로 제시된 바 있다²²⁾.

한편, 그람 양성균에 의한 균혈증에서는 Chemoport 보유율이, 그람 음성균에 의한 균혈증에서는 Hickman catheter 보유율이 유의하게 높았다. 일반적으로 도관 연관 감염을 일으키는 균은 삽입 부위의 피부 혹은 도관 연결 부위의 hub를 통하여 침입한다. 10일 이내로 사용하는 도관의 경우 삽입 부위를 통한 균의 침입이 가장 흔한 감염 경로이지만, 10일 이상 사용하는 도관의 경우 연결 부위의 조작성을 하는 빈도가 증가하게 되어 hub의 오염 가능성이 증가하며, 따라서 hub의 오염에 의한 균의 침입이 가장 흔한 감염 경로로 작용한다²⁴⁾. 따라서, 도관 연관 균혈증의 경우 비교적 도관 교체 주기가 짧은 Chemoport는 삽입 부위의 피부 상재균인 *Staphylococcus epidermidis*나 *Staphylococcus aureus*가 균혈증의 원인으로 작용할 가능성이 높고, 반면 도관 교체 주기가 긴 Hickman catheter의 경우 의료진의 손에 의한 hub의 오염을 일으킬 수 있는 *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* species, *Stenotrophomonas maltophilia* 등^{25, 26)}이 침입할 가능성이 높기 때문으로 추정된다.

본 연구에서는 분리된 총 45균주 중 그람 양성균과 그람 음성균이 차지하는 비율이 각각 51.2%, 44.5%로 약 절반 정도를 차지하였다. 외국의 보고에 의하면, 1970년대에 균혈증의 약 70%는 그람 음성균에 의한 것이었던 데 반하여, 중심 정맥관의 사용, ciprofloxacin과 같은

예방적 항생제 사용 및 고용량 항암 화학 요법에 의한 점막염 등으로 인하여 그람 양성균에 의한 균혈증이 증가하여, 오늘날 대부분의 병원에서는 그람 양성균이 70% 이상을 차지한다^{3, 13)}. 이처럼 다른 보고들에 비하여 그람 음성균의 비율이 높았던 이유는 위장관 정화를 목적으로 본원에서는 모든 환자가 아닌 이식 전 처치를 받는 환자에게만 항생제를 사용하였으며, ciprofloxacin이 아닌 vancomycin을 사용하였다는 점, 그리고 Hickman catheter를 사용하는 환자에서 hub 조작성을 통한 감염이 많이 발생하였을 가능성을 고려해 볼 수 있다. 국내 보고에 의하면, 1990년대까지는 그람 음성균이 차지하는 비율이 48-52%로 가장 많은 비율을 차지하였으나^{27, 28)}, 최근의 보고들에 의하면 본 연구에서와 마찬가지로 그람 양성균이 차지하는 비율이 48.3-63.8%로 높았다²⁹⁻³¹⁾. 한편, 그람 양성균 내에서 CNS가 차지하는 비율은 88.8% (16/18균주)로서 가장 많았다는 점 또한 기존의 연구들과 비슷한 양상을 보여주었다²⁹⁻³⁴⁾. 본원의 경우 CNS는 특히 oxacillin 내성이 100%에 달하고, 3세대 cephalosporin 중 ceftriaxone에는 내성균이 10.5% 였지만, cefotaxime에 대한 내성은 100%에 이르는 것으로 높게 조사되어, 향후 이들에게서 그람 양성균 균혈증이 의심되는 경우에는 3세대 cephalosporins를 사용하는 것에 한계점을 보여주고 있는 것이라 생각되며 vancomycin을 경험적 치료에 포함시키는 것을 고려할 수 있을 것이다. 그러나 일괄적인 방침은 자칫 vancomycin 내성 그람 양성균의 출현을 초래할 수 있어 주의를 요해야 할 것이다.

그람 음성균의 경우, *Escherichia coli*나 *Pseudomonas aeruginosa*가 혈액 중앙 환자들의 그람 음성 균혈증 중 가장 많은 비율을 차지한 이전의 연구들³⁵⁻³⁷⁾과 비교하여 *Acinetobacter* species가 가장 많이 배양되었는데, 이는 특히 *Pseudomonas* species와 함께 aminoglycosides나 ceftriaxone에 대한 내성률이 각각 25.0-71.4%, 50.0-71.4%로서 *E.coli*나 *Enterobacter* species에 대한 내성률 33.3%와 0%에 비하여 높은 양상을 나타내어, 향후 경험적 항생제 선택에 있어서 고려되어

야 할 사항으로 판단된다. *Acinetobacter* species는 분리된 7균주 중 4균주(57.1%)에서 quinolone, carbapenem, cephalosporins 등 기존의 항생제에서 3가지 이상 내성을 보이는 다제 내성을 나타냈으나, colistin을 제외한 모든 약제에 내성을 보이는 panresistance을 나타낸 균주는 없었다. 감염의 분포를 살펴보면, *Acinetobacter* species는 일정 시기에 국한되어 검출되지는 않았으며 연구 기간 동안 어느 정도 간격을 두고 간헐적으로 검출되었고, 항생제 감수성에 있어서도 균 간의 차이를 보여, 역학적으로 서로 연결되어 있다고 간주되지 않았다. 앞에서 언급한 *Acinetobacter* species나 *Pseudomonas* species은 다제 내성을 나타냈으며, 이러한 경우에 예측한 대로 균혈증으로 인한 사망률 또한 증가하는 양상을 보였다. 이외의 *E.coli*, *Klebsiella* species, *Enterobacter* species에서는 다제 내성 균주가 없었으나 균주의 수가 적어 대표성이 다소 부족하다는 점을 고려해야 할 것이다. 또한 기존의 국내 연구^{29, 38)}에서 그람 음성균 전체의 imipenem에 대한 내성률이 0-6.6%였던 것과 비교하여, 본 연구에서는 20.0%에 달하였는데, 이는 내성률이 각각 28.6%와 50.0%에 달하는 *Acinetobacter* species와 *Pseudomonas* species에 기인하였으며, 이들 균은 piperacillin/tazobactam에도 25.0-28.6%의 내성을 보인 것으로 나타났다.

본 연구의 한계점은, quantitative culture 방법 혹은 중심 정맥관과 말초 혈액의 균 배양 간격의 차이를 이용하지 않아 도관 연관 감염과 비도관 연관 감염이 명확히 구분되어지지 않은 이유로 균혈증의 양상을 도관과 연관하여 설명하기에는 부족한 점과, 후향적 연구로 비록 유의한 균혈증의 정의를 적용하려는 노력과 함께 임상 양상이나 혈액 검사 소견 등을 고려하였다 할지라도 피부상재균에 의한 오염균이 포함되었을 가능성이 있다는 점을 들 수 있다. 세균 혹은 진균에 의한 균혈증이 없었던 환자들의 발열의 원인으로 Epstein-Barr virus, 거대세포바이러스, 아데노바이러스 등의 바이러스나 약물과 같은 원인이 있을 수 있지만, 이는 진단적인 어려움으로 인하여 과소평가되었을 수 있다.

결론적으로, 본 연구는 본원에서의 소아 혈액 중앙 환자의 최근 3년 간의 균혈증의 양상과 그에 영향을 줄 것으로 예상되는 위험 인자들, 즉 호중구 감소증 여부, 중증도 및 기간, 이식 여부, 도관의 유무나 종류 및 기간, 기저 질환의 종류, 임상경과 등을 분석함으로써 향후 이들 환자에서의 균혈증 감소를 위한 구체적인 방법을 모색하고, 경험적 항생제 사용의 근거를 마련하고자 하였다는 데 의의가 있다. 소아 혈액 중앙 환자에서의 균혈증은 호중구 감소증 및 조혈모세포 이식과 같은 환자 내적인 인자로 인하여, 중심 정맥관 등의 처치와 관련하여, 그리고 의료인의 감염 관리 방침 준수와 같은 환경적 인자가 복합적으로 작용하여 발생하게 되므로, 이러한 모든 면을 염두에 두어 균혈증을 감소시키기 위한 노력이 강조되어야 하며, 균혈증의 양상에 대한 전향적인 연구의 진행이 필요하다.

요 약

목적: 항암 화학 요법을 받는 소아 혈액 중앙 환자에서의 균혈증은 예후에 큰 영향을 미칠 수 있어 이에 대한 신속한 경험적인 항생제 치료는 매우 중요하다. 이러한 경험적 치료의 근거를 마련하기 위하여 소아 혈액 중앙 환자들의 균혈증의 임상 양상, 검사 소견, 위험 인자, 원인균의 분포 및 임상경과에 대한 최근 경향에 대한 정보를 파악하고자 하였다.

방법: 2005년 7월부터 2008년 6월까지 한양대학교 병원 소아청소년과 혈액 중앙 분과에서 치료받은 환자들에게서 발생한 총 212 발열례의 의무 기록을 후향적으로 분석하였다. 이들을 균혈증이 발생한 군과 균혈증이 발생하지 않은 군으로 나눠서 호중구 감소증 여부 및 정도, 이식 여부 및 종류, 중심 정맥관 유무 및 종류 등을 비교하였고, 원인균의 종류, 항생제 감수성 및 임상경과를 조사하였다.

결과: 3년 동안 총 63명의 소아 혈액 중앙 분과 환자에서 212 발열례가 발생하였으며, 40례(18.9%)에서 균혈증이 발생하였다. 발열례 중 호중구 감소증이 동반된

경우는 157례였고 37례(23.6%)의 균혈증이 발생하였다. 동정된 총 균주는 45균주로 그람 양성균 23균주(51.1%), 그람 음성균 20균주(44.4%), 진균 2균주(4.4%)였다. 그람 양성균 중 가장 흔하게 분리된 균주는 Coagulase-negative Staphylococcus (46.7%)였으며, 그람 음성균 중에는 *Acinetobacter* species (15.6%)가 가장 분리율이 높았다. 호중구 감소증이 있는 환자들에게서 호중구 감소증이 없는 환자들보다 균혈증이 유의하게 많이 발생하였다($P=0.002$). 13례의 균혈증은 이식을 시행받은 환자들에게 발생하였으며, 호중구 감소증을 보인 환자 중에서 이식환자가 이식을 받지 않은 환자보다 균혈증이 많이 발생하였다($P=0.008$). 제대혈이식을 시행받은 군에서 기타 다른 형태의 이식을 받은 군에 비해 균혈증의 발생률이 유의하게 많았다($P=0.001$). 균혈증 환자들의 사망률은 군에 따른 차이를 나타내지 않았다. 하지만 다제내성균의 경우에는 사망률이 상대적으로 높은 경향을 보였지만 이는 통계적 유의성은 없었다($P=0.335$). 중심 정맥관을 지닌 환자에서 발열이 발생한 경우 Chemoport를 지닌 환자에서 Hickman 도관을 지닌 환자에서보다 균혈증의 발생이 많았으며($P=0.029$), Chemoport를 지닌 군에서 그람 양성균이, Hickman 도관을 지닌 군에서는 그람 음성균이 유의하게 많은 비율로 배양되었다($P=0.001$). 항생제 감수성 검사에서 그람 양성균은 모두 penicillin과 oxacillin에 내성을 보였고, vancomycin과 teicoplanin에는 모두 감수성을 나타내었다. 그람 음성균에서는 amikacin, gentamicin, imipenem, piperacillin/tazobactam에 대한 내성률이 각각 45.0%, 30.0%, 20.0% 및 20.0%였다.

결론: 본 연구는 소아 혈액 종양 환자들에서 발열례의 균혈증의 빈도 및 감염원의 분포와 호중구 감소, 이식, 및 중심 정맥관의 종류가 균혈증 발생에 미치는 영향과, 동정된 원인균의 항생제 내성률을 밝혔으며 이러한 자료는 향후 발열을 동반한 호중구 감소증을 가지는 환자에서 적절한 경험적 항생제 선택에 고려되어야 할 것이다.

References

- 1) Pizzo PA. Evaluation of fever in the patient with cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25 Suppl 2:886-90.
- 2) Mary JF, William AC, Michael ND, George 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.
- 3) 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.
- 4) Madani TA. Clinical infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Infection* 2000;28:367-71.
- 5) Gaytan-Martinez J, Mateos-Garcia E, Sanchez-cortes E, Gonzalez-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res* 2000;31:399-94.
- 6) Serody JS. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 2000;342:217-9.
- 7) Elting L, Rubenstein E, Rolston K, Bodey G. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia : Observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997;25:247-59.
- 8) Ariffin H, Navaratnam P, Lin HP. Surveillance study of bacteremic episodes in febrile neutropenic children. *Int J Clin Pract* 2002;56:237-40.
- 9) Ammann RA, Hirt A, Lüthy AR, Aebi C. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:61-7.
- 10) Carlisle PS, Gucalp R, Wiernik PH. Nosocomial infections in neutropenic cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14:320-4.
- 11) Ashkenazi S, Leibovici L, Samra Z, Konisberger H, Drucker M. Risk factors for mortality due to bacteremia and fungemia in childhood. *Clin Infect Dis* 1992;14:949-51.
- 12) Guven GS, Uzun O, Cakir B, Akova M, Unal S. Infectious complications in patients with hematological malignancies consulted by the infectious disease team: a retrospective cohort study (1997-2001). *Support Care Cancer* 2006;14:52-5.
- 13) Pizzo PA. Management of fever in patient with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med*

- 1993;328:1323-32.
- 14) De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg S. Cancer, principles & practice of oncology. 6th edition. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins Publications; 2001.
 - 15) Chaberny IF, Ruseva E, Sohr D, Buchholz S, Ganser A, Mattner F, et al. Surveillance with successful reduction of central line-associated bloodstream infections among neutropenic patients with hematologic or oncologic malignancies. *Ann Hematol* 2009;88:907-12.
 - 16) Viscoli C, Castagnola E, Giacchino M, Cesaro S, Properzi E, Tucci F, et al. Bloodstream infections in children with cancer : a multicentre surveillance study of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology. Supportive Therapy Group-Infectious Diseases Section. *Eur J Cancer* 1999;35:770-4.
 - 17) Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults : results from four EORTC studies. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Br J Haematol* 1997;99:580-8.
 - 18) Marena C, Zecca M, Carenini ML, Bruschi A, Bassi ML, Olivieri P, et al. Incidence of, and risk factors for, nosocomial infections among hematopoietic stem cell transplantation recipients, with impact on procedure-related mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:510-7.
 - 19) Mirro J Jr, Rao BN, Stokes DC, Austin BA, Kumar M, Dahl GV, et al. A prospective study of Hickman/Broviac catheters and implantable ports in pediatric oncology patients. *J Clin Oncol* 1989;7:214-22.
 - 20) Ingram J, Weitzman S, Greenberg ML, Parkin P, Filler R. Complications of indwelling venous access lines in the pediatric hematology patient : a prospective comparison of external venous catheters and subcutaneous ports. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13:130-6.
 - 21) Mueller BU, Skelton J, Callender DP, Marshall D, Gress J, Longo D, et al. A prospective randomized trial comparing the infectious and noninfectious complications of an externalized catheter versus a subcutaneously implanted device in cancer patients. *J Clin Oncol* 1992;12:1943-8.
 - 22) Hengartner H, Berger C, Nadal D, Niggli FK, Grotzer MA. Port-A-Cath infections in children with cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:2452-8.
 - 23) Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial bloodstream infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1997;27:887-92.
 - 24) Raad II. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet* 1998;351:894-98.
 - 25) Raad II, Darouiche RO. Catheter-related septicemia : risk reduction. *Infect Med* 1996;13:807-12.
 - 26) Sheretz RJ, Raad II, Balani A, Koo L, Rand K. Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 1990;28:76-82.
 - 27) 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.
 - 28) Yun BY, Lee HJ. Septicemia in children with neoplastic disease. *J Korean Pediatr Soc* 1992;35:1481-91.
 - 29) Kim YH, Lee HD, Hah JO. Bacteremia in pediatric cancer patients: causative organisms and antibiotic sensitivities. *Korean J Pediatr* 2005;48:619-23.
 - 30) 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.
 - 31) 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.
 - 32) Urrea M, Rives S, Cruz O, Navarro A, Garcia JJ, Estella J. Nosocomial infections among pediatric hematology/oncology patients: Results of a prospective incidence study. *Am J Infect Control* 2004;32:205-8.
 - 33) Simon A, Fleischhack G, Hassan C, Bode U, Engelhart S, Kramer M. Surveillance for nosocomial and central line related infections among pediatric hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:592-6.
 - 34) Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer : emphasis on gram positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999;29:490-4.
 - 35) Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Ramhal R. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:947-53.
 - 36) Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29:239-44.

- 37) Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003;36:1103-10.
- 38) Kim SH, Lee YA, Eun BW, Kim NH, Lee JA, Kang HJ, et al. Etiological agents isolated from blood in children with hemato-oncologic diseases (2002-2005). *Korean J Pediatr* 2007;50:56-64.