

소아 암 환아에서 발생한 균혈증의 분석 : 단일기관 연구

계명대학교 의과대학 소아과학교실, 진단검사의학과교실*

박선미 · 최병규 · 김천수 · 김준식 · 김흥식 · 류남희*

Bacteremia in pediatric cancer patients : A single center study

Sun Mi Park, M.D., Byung Kyu Choe, M.D., Chun Soo Kim, M.D., Joon Sik Kim, M.D.,
Heung Sik Kim, M.D. and Nam-Hee Ryoo, M.D.*

Departments of Pediatrics and Laboratory Medicine*
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose : Bacteremia is one of the major concerns in the treatment of pediatric cancer patients. This study was to determine the etiologic agents and the pattern of antibiotic susceptibilities in a single tertiary medical center.

Methods : We retrospectively reviewed the medical records of the cases of bacteremia in pediatric cancer patients from 1998 to 2005 in Keimyung University Dongsan Medical Center.

Results : There were 62 cases of bacteremia from 44 patients. Gram-positive organisms(48.3%) were more common than gram-negative organisms(38.7%) or fungi(13%). Among gram-positive organisms, *Staphylococcus epidermidis* was the most common etiologic agent(63.3%), followed by *Staphylococcus aureus*(16.7%), α -hemolytic *Streptococcus*(16.7%), and *Streptococcus mitis*(3.3%). Among gram-negative organisms, *Alcaligenes xylosoxidans* was the most common agent(41.7%) and the other organisms were *Klebsiella pneumoniae*(20.8%), *Stenotrophomonas maltophilia*(12.5%), *Acinetobacter baumannii*(8.2%), etc. In febrile neutropenic patients, however, *K. pneumoniae* was the most common cause of gram-negative bacteremia. All of the isolated *K. pneumoniae* in our center produced extended-spectrum beta-lactamase and were related with high mortality. *S. aureus*, *S. epidermidis*, and *Streptococcus* species were all susceptible to vancomycin and teicoplanin. Most staphylococci were resistant to penicillin and oxacillin. Most of the gram-negative organisms were susceptible to imipenem.

Conclusion : Gram-positive organisms were more commonly isolated than gram-negative organisms in pediatric cancer patients like other studies. We could obtained valuable information on the choice of proper antibiotics in our institution. Further studies will be needed to explain the prevalence of *A. xylosoxidans* in our center. (Korean J Pediatr 2006;49:882-888)

Key Words : Bacteremia, Antibiotics, Susceptibility, Child, Cancer

서론

고용량 항암 요법과 대증 요법의 발달로 소아 종양 환자의 장기간 생존률은 크게 향상되었으나, 이에 따른 과립구 감소는 심각한 감염의 위험성을 증가시켰다. 감염은 출혈 및 원인 질환의 악화와 함께 종양 환자의 3대 사망원인의 하나로 환자의 예

후를 결정함에 있어 중요한 요인이 되고 있으며, 감염을 치료하기 위한 고가 항균제의 사용은 치료 비용의 상승이라는 문제를 초래하게 된다¹⁾. 소아 암 환아에서 발생하는 균혈증의 원인균은 시대에 따라 변화하여 왔으며²⁾ 그 양상 역시 각 기관마다 조금씩 차이가 있어³⁻⁵⁾ 그에 따른 개별적인 치료적 접근이 필요할 것으로 보인다. 저자들은 현 시점에서 소아 암 환아에서 발생한 균혈증을 분석하여 앞으로의 치료에 참조하기 위해 이 연구를 시행하였다.

접수 : 2006년 5월 8일, 승인 : 2006년 6월 13일

책임저자 : 김흥식, 계명대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence : Heung Sik Kim, M.D.

Tel : (053)250-7516 Fax : (053)250-7783

E-mail : kimhs@dsmc.or.kr

대상 및 방법

1. 대 상

1998년 2월부터 2005년 5월까지 계명대학교 동산의료원 소아과에 입원하여 항암화학요법을 받은 소아 암 환아를 대상으로 의무 기록을 후향적으로 분석하였다. 입원 당시 감염 소견이 있거나 입원 48시간 이내 발열이 있는 환아들은 대상군에서 제외하였다.

2. 방 법

혈액배양 검사는 단일 측정된 체온이 38.5℃ 이상이거나 두번 이상 측정된 체온이 38℃ 이상이며 발열이 적어도 한시간 이상 지속될때 시행하였다. 균혈증은 발열 당시의 혈액배양 검사에서 균주가 동정되고 혈액에서 측정된 C-reactive protein 값이 0.5 mg/dL 이상이거나 연속적인 혈액배양 검사에서 동일 균주가 배양될 때로 정하였다. 채혈된 혈액은 BACTEC 혈액 배양병(Becton Dickinson, Sparks, MD, USA)에 주입하여 BACTEC 9240 혈액 배양기(Becton Dickinson, Sparks, MD, USA)에서 5일간 배양하였다. 항생제 감수성 검사는 1999년 6월 이전에는 디스크 확산법(Kirby-Bauer method)으로 하였고 그 이후에는 VITEK 자동화 장비(Biomérieux, Durham, NC, USA)를 이용하여 균동정과 항생제 감수성 검사를 동시에 시행하였다. 그람양성균에 대해서는 penicillin, oxacillin, cefotaxime, vancomycin, teicoplanin, 그람음성균에 대해서는 amikacin, aztreonam, ceftazidime, ceftriaxone, tazobactam, imipenem에 대한 항생제 감수성 검사를 비교분석하였다. 호중구감소증은 절대 중성구 수치가 500/mm³ 이하인 것으로 정하였다. 항생제 치료 도중 반복하여 동정된 동일 균주는 연속된 감염으로 간주하였으며 충분한 기간 동안 치료하고 완치된 이후 다시 배양된 동일 균주는 재감염으로 간주하고 별개의 감염으로 분석하였다. 이러한 방법에 따라 소아 암 환아에게 발생된 균혈증의 원인 균주의 종류와 항생제 감수성 결과를 분석하였다.

Table 1. Diagnoses of Pediatric Cancer Patients with Bacteremia

Diseases	Number
Acute lymphocytic leukemia	10
Neuroblastoma	7
Acute mixed leukemia	6
Brain tumor	4
Non-Hodgkin's lymphoma	4
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	3
Langerhans cell histiocytosis	3
Germ cell tumor	3
Acute myelogenous leukemia	2
Ganglioneuroblastoma	2

결 과

총 44명의 환아에서 1,490건의 혈액 배양이 이루어졌고 이 중 62건(4.16%)에서 균주가 배양되었다. 남아가 23례, 여아가 21례이었으며 검사시 연령은 최소 9일에서 최고 16.6세로 중앙 연령은 6.3±5.1세이었다. 질병의 종류는 급성 림프구성 백혈병 10례, 신경모세포종 7례, 급성 혼합형 백혈병 6례, 뇌종양 4례, 비호즈킨 림프종 4례, 혈구탐식 조직구 증식 증후군 3례, 랑게르한스 조직구 증식증 3례, 배아세포종 3례, 급성 골수구성 백혈병 2례, 신경절 신경모세포종 2례이었다(Table 1).

동정된 균주는 그람양성균이 30례(48.3%)로 가장 많았고, 그람음성균은 24례(38.7%), 진균은 8례(13%)이었다. 그람양성균 30례 중에서는 *Staphylococcus epidermidis*가 19례(63.3%)로 가장 많았고, 이외에 *Staphylococcus aureus* 5례(16.7%), α -hemolytic *Streptococcus* 5례(16.7%)이었다. 그람음성균 24례 중 가장 흔한 균은 *Alcaligenes xylosoxidans*로 10례(41.7%)이었고 *Klebsiella pneumoniae*가 5례(20.8%), *Stenotrophomonas maltophilia*가 3례(12.5%), *Acinetobacter baumannii*가 2례(8.2%)이었으며, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Neisseria sicca*가 각 1례(4.2%)이었다(Table 2). 진균은 *Candida species*가 6례로 가장 많았으며 이들은 *Candida parapsilosis* 2례, *Candida famata*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida albicans* 각 1례의 순이었으며 그 외, *Saccharomyces cerevisiae* 1례, *Pichia ohmeri* 1례가 있었다.

절대 호중구 수치가 500/mm³ 이하인 경우는 모두 28례로 균

Table 2. Isolated Organisms in Pediatric Cancer Patients with Bacteremia

Organisms	Cases(%)
Gram Positive organism	30(48.3)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	19(63.3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5(16.7)
α -hemolytic <i>Streptococci</i>	5(16.7)
<i>Streptococcus mitis</i>	1(3.3)
Gram Negative Organisms	24(38.7)
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	10(41.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5(20.8)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3(12.5)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2(8.2)
<i>Escherichia coli</i>	1(4.2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1(4.2)
<i>Serratia marcescens</i>	1(4.2)
<i>Neisseria sicca</i>	1(4.2)
Fungi	8(13)
<i>Candida species</i>	6(75)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1(12.5)
<i>Pichia ohmeri</i>	1(12.5)

혈증이 있었던 62례 중 45.2%를 차지하였다. 이중 그람양성균이 15례(53.6%)를 차지하여 가장 많았으며, 그람음성균이 10례로 35.7%, 진균이 3례로 10.7%이었다. 그람양성균에서는 *S. epidermidis*가 11례로 가장 많았으며 α -hemolytic *Streptococcus* 2례가 있었다. 그람음성균에서는 *K. pneumoniae*가 5례로 가장 많았고 *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans*가 각 2례씩 있었다 (Table 3).

중심 정맥 삽관술을 시행한 경우는 62례 중 40례로 전체의 64.5%를 차지하였다. 그 중 *S. epidermidis*가 15례로 가장 많았으며 *A. xylosoxidans*가 9례, *Candida* species가 5례, *S. aureus*가 4례, *K. pneumoniae*가 3례, *S. maltophilia*가 2례, α -hemolytic *Streptococcus* 2례의 순이었다.

패혈증으로 진행되었던 경우는 총 8례이었으며 원인균의 종류는 *K. pneumoniae* 5례, *S. epidermidis* 2례, *S. maltophilia* 1

례, *A. xylosoxidans* 1례이었다. 이 중 *K. pneumoniae* 4례와 *S. epidermidis* 1례가 패혈증과 관련되어 사망하였는데 이들 모두 중성구 감소증이 있었다.

그람양성균에서 항생제 감수성 검사를 시행하여서는 *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus* species 모두 vancomycin과 teicoplanin에 감수성이 있었다. *Staphylococcus* species는 penicillin에는 대부분 내성을 보였고, methicillin에 내성을 보이는 경우는 *S. epidermidis*에서 61.5%(8/13), *S. aureus*에서 80%(4/5)가 있었다(Table 4).

그람음성균에서의 항생제 감수성 결과, 대부분이 imipenem에 감수성을 보였다. 그러나 *S. maltophilia*의 경우 3례 모두 imipenem에는 내성을 보였고 amikacin, ceftazidime, piperacillin/tazobactam에는 3례 중 2례에서 감수성을 보였다. *E. coli*는 1례이었으나 다섯 약제에 모두 감수성이 있었다(Table 5). *K. pneumoniae*는 모두 2000년 이후 동정되었으며 모든 경우에서 Extended-spectrum beta-lactamase(ESBL)가 양성이었고 imipenem에 대해 감수성이 있었다. 그리고 amikacin과 piperacillin/tazobactam에는 5례 중 4례가 감수성이 있었고 ceftriaxone에는 4례 중 2례가 감수성이 있었다. *K. pneumoniae*에 감염된 환아 5례 중 4례가 패혈증과 관련되어 사망하였는데 이들은 모두 여아들이었다.

고 찰

이 연구의 결과는 소아 암 환아들에게 발생하는 균혈증의 주된 원인 균주가 그람음성균에서 그람양성균으로 변하고 있다는 국내외의 다른 보고들^{2, 3, 5-8)}과도 일치하였다. 소아 암 환아에게서 그람음성균에 의한 균혈증의 빈도가 줄어들고 그람양성균에 의한 균혈증의 빈도가 증가하는 이유에 대해서는 그람음성균에 대한 항균요법과 약제 내성, 중심 정맥 경로의 이용 등으로 설명되고 있다^{2, 10)}. 본원에서도 소아 암 환아들에게 사용하는 경험

Table 3. Isolated Organisms in Febrile Neutropenic* Pediatric Cancer Patients with Bacteremia

Organisms	Cases(%)
Gram Positive Organisms	15(53.6)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11(73.3)
α -hemolytic <i>Streptococcus</i>	2(13.3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1(6.7)
<i>Streptococcus mitis</i>	1(6.7)
Gram Negative Organisms	10(35.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5(50)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2(20)
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	2(20)
<i>Neisseria sicca</i>	1(10)
Fungi	3(10.7)
<i>Candida</i> species	1(33.3)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1(33.3)
<i>Pichia ohmeri</i>	1(33.3)

*Absolute neutrophil count(ANC) <500/mm³

Table 4. Antibiotic Susceptibility of Gram Positive Organisms causing Bacteremia in Pediatric Cancer Patients

Organisms(No.)	Susceptibility(Sensitive/Resistant)				
	Penicillin	Oxacillin	Cefotaxime	Vancomycin	Teicoplanin
<i>S. epidermidis</i> (13)	1/13	5/13	-	13/0	13/0
<i>S. aureus</i> (5)	0/5	1/5	-	5/0	5/0
α -hemolytic <i>Streptococci</i> (5)	2/2	2/2	2/2	5/0	5/0

Table 5. Antibiotic Susceptibility of Gram Negative Organisms causing Bacteremia in Pediatric Cancer Patients

Organisms(No.)	Susceptibility(Sensitive/Resistant)					
	Amikacin	Aztreonam	Ceftazidime	Ceftriaxone	Tazobactam	Imipenem
<i>A. xylosoxidans</i> (10)	6/2	0/7	4/2	0/7	6/1	10/0
<i>K. pneumonia</i> (5)	4/1	0/4	-	2/2	4/1	5/0
<i>S. maltophilia</i> (3)	2/1	0/3	2/1	-	2/1	0/3
<i>E. coli</i> (1)	1/0	1/0	-	1/0	1/0	1/0

적 항생제로 그 동안 3세대 세팔로스포린을 사용하였으며 che-moport와 같이 장기간 사용하는 중심 정맥 경로를 보편적으로 이용하였다는 점들이 그람양성균의 비율이 높고 그람 음성균의 비율이 줄어든 원인으로 보인다. 1990년 Lee 등⁹⁾이 1984년 1월부터 1988년 12월까지 본원에 입원한 급성 백혈병 환자의 감염 양상을 분석한 결과에서는 총 128례의 감염 중 폐렴과 요로 감염이 가장 흔하였고 8례가 패혈증이었으며 이 중 그람양성균에 의한 것이 5례, 그람음성균에 의한 것이 3례로 그 당시에도 패혈증의 원인으로 그람양성균이 그람음성균보다 더 많았으나 증례수가 적어서 결론을 내리기는 힘들었다. 최근 같은 지역의 3차 의료기관에서 Kim 등⁶⁾이 발표한 바에 의하면 소아 암 환자에서 발생한 58례의 균혈증에서 그람양성균이 원인이었던 경우가 전체 균혈증의 63.8%를 차지하여 36.2%를 차지한 그람음성균보다 더 빈도가 높았다. 그 연구에서는 진균에 대해서는 따로 언급하지 않아 그 양상을 알 수는 없었다. 본 연구도 진균혈증을 제외하면 그람양성균의 빈도는 58.2%, 그람음성균의 빈도는 41.8%로 그 연구와 비슷한 결과를 얻었다. 호중구감소증이 있었던 경우 발생한 균혈증을 분석한 결과 그람양성균이 전체 원인 균주의 56.7%를 차지하였고, 그람음성균이 33%, 진균이 10%를 차지하여 다른 보고들^{1, 2, 8)}과 마찬가지로 그람양성균의 비율이 높았고, 구성 비율에 있어서도 전체 환자군에서와 비슷한 결과를 얻었다. 특이한 점은 호중구감소성 발열이 있었을 때 가장 흔한 그람양성균은 *S. epidermidis*로 전체 환자에서와 균주가 같았지만, 가장 흔한 그람음성균은 *K. pneumoniae*로 전체 환자에서 가장 흔한 그람음성균인 *A. xylosoxidans*와 균주가 달랐다.

*A. xylosoxidans*는 병원내 기회감염을 일으키는 원인균의 하나로 투석액, 소독액, 인공호흡기, 정맥 주입, 보육기, 의료 행위자의 손에서 흔히 검출되나 이 균주에 의한 균혈증은 매우 드물다고 알려져 있다^{11, 12)}. 이 균에 의한 균혈증의 증가 위험 요인 중 환자의 면역 상태와 중심정맥 삽관의 여부가 가장 중요하다^{13, 14)}. 다른 보고들처럼 본원에서도 이 균의 증가는 중심정맥 삽입술과 밀접한 연관이 있는 것으로 보인다. *A. xylosoxidans*가 동정된 10명의 환자 중 확인된 9명이 중심정맥관 시술을 받았다. 본 연구에서 확인된 *A. xylosoxidans* 균혈증은 2001년 3월에 2례, 8월에 2례, 2004년 6월에 3례, 2005년 4월에 3례로 비슷한 시기에 밀집하여 발생하였다. 본 연구가 의무기록을 통한 후향적 연구이므로, 그 당시 사용한 소독액, 의료인의 손, 정맥 주입의 오염 등 감염의 매개체에 대한 적절한 분석은 할 수 없었다. 소독제로 피부를 소독한 후 정맥천자를 하고 있는 현재의 혈액배양 검사방법을 감안한다면 진성 균혈증이 아닌 오염의 가능성도 고려해야 할 것이다. *A. xylosoxidans* 균혈증이 호중구감소증이 있을 때 발생한 경우는 매우 드물게 보고되고 있으며¹⁵⁾ 본 연구에서도 호중구감소증이 있을 때 *A. xylosoxidans*가 그람음성균혈증의 원인이 되었던 경우는 총 10례 중 2례에 불과하여, 호중구감소증이 있을 때 *A. xylosoxidans* 균혈증이 상대적으로 드물었다는 것을 알 수 있었다. 하지만 면역 저하자에서

이 균에 의한 패혈증으로 사망한 경우가 보고 된 바도 있었고¹⁶⁾ 본원에서도 이 균에 의한 감염으로 결국 중심 정맥관을 제거한 경험도 있어(미발표) *A. xylosoxidans*에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

*K. pneumoniae*는 본원에서 배양된 그람음성균 중 임상적으로 가장 많은 문제를 일으켰다. 1990년 본원에서 발표한 보고⁹⁾에는 동정되지 않았던 *K. pneumoniae*가 이번 연구에서 2000년대 이후부터 동정되기 시작하여 그람음성 균혈증의 17.2%를 차지하여 두 번째로 흔한 원인균이었다. 특히 이 균주는 호중구감소증이 동반된 경우 가장 빈번히 동정된 그람음성균이었으며 모두 ESBL을 생성하였고 이 균주에 의한 균혈증이 있었던 5례 중 4례(80%)가 감염과 관련하여 사망하였다. 3세대 세팔로스포린의 사용이 ESBL 생성 균주의 증가와 관련이 있다고 알려져 있고¹⁷⁾ 본 연구에서 밝혀진 것처럼 본원에 ESBL을 생성하는 균주가 등장하고 있는 것은 지금까지 3세대 세팔로스포린을 초기 경험적 항생제로 사용한 것과 관계 있을 것으로 생각된다. 뿐만 아니라 세팔로스포린 항생제가 실험실 수준에서 적절한 항균력이 있는 것으로 나타났던 경우라 할지라도 임상적으로는 치료에 실패할 수 있다는 보고도 있어¹⁸⁾ 본 연구에 대한 기본조사를 마치는 시점인 2005년 초기부터 본원에서 혈액중양질환으로 치료받는 환자에서 균혈증이 의심되어 항생제를 사용하는 경우 Infectious Diseases Society of America(IDSA)에서 제시한 지침⁹⁾을 참고하여 초기 항균치료로 piperacillin/tazobactam과 aminoglycoside를 병합한 요법을 쓰기 시작하였다. 본 연구 결과 ESBL을 생성하는 *K. pneumoniae*가 최근 증가되고 있고 이 균주는 높은 사망률과 연관되어 있으나 imipenem에 감수성을 보이고 있다. 그러므로 원인 균주가 밝혀지지 않고 초기 항생제 치료에 반응이 없는 균혈증 의심 환자, 특히 호중구감소증이 있는 환자에서는 imipenem을 치료 초기에 사용하는 것을 적극적으로 고려해야 할 것으로 보인다. ESBL을 생성하는 균주의 치료에 carbapenem 이외의 항생제를 사용하였을 때 사망률이 높았다는 보고들^{18, 19)} 역시 이러한 방침을 뒷받침 할 수 있을 것이다. 하지만 단순히 3세대 세팔로스포린을 다른 계열의 항생제로 교체한다고 모든 문제들이 해결될 수는 없을 것으로 보인다. 사용한 항생제의 종류가 아니라 항생제를 사용한 기간이 ESBL을 생성하는 균주의 등장에 영향을 미친다는 보고가 있으며²⁰⁾ 아직 심각한 수준은 아니지만 carbapenemase에 대한 내성의 우려도 제기되고 있는 실정이다²¹⁾. 또한 ESBL을 생성하는 *E. coli*나 *K. pneumoniae* 감염증의 치료에서 항생제 감수성 검사에 의거하여 항생제 선택을 다소 미루고 처음부터 carbapenem 계열의 항생제가 사용되지 않더라도 사망률이 의미 있게 높지 않았다는 결과를 바탕으로, carbapenem에 의한 항생제를 처음부터 선택하는 것에 이익을 제기하는 보고도 있다²²⁾. 이러한 점들을 보았을 때, 3세대 세팔로스포린을 초기 항생제 선택에서 제외하는 것 자체는 문제가 없을지라도 carbapenem 계열 등 다른 항생제들을 사용함에 있어서는 그 사용 여부에 신중을 기해야 할 필요

가 있을 것으로 생각된다. 본원에서 *K. pneumoniae* 균혈증으로 사망한 예는 모두 여아들이었는데, 한 보고¹⁷⁾에서도 여성이 ESB�를 생성하는 균주의 발현에 있어 하나의 위험인자가 될 수 있다고 하였다. 그러나 국내의 다른 기관에서 나온 보고²²⁾와 외국의 보고²⁰⁾에서는 성별은 ESB� 생성균주 등장자의 위험요소는 아니라고 밝혀 이와는 상반된 결과를 보였다. 하지만 본 연구의 결과는 증례수가 적기 때문에 성별이 어떠한 영향을 미쳤는지에 대해서는 추가적인 조사가 필요하다고 사료된다.

Vancomycin에 내성을 보이는 *Staphylococci*에 대해서는 2002년 이후부터 전 세계적으로 몇 개의 보고만 있을 뿐인데²³⁻²⁵⁾ 본원의 연구 결과 vancomycin과 teicoplanin에 대한 내성균은 없었다. *S. epidermidis*와 *S. aureus*는 penicillin에 대해서는 대부분 내성을 보였고 methicillin에 대해서도 각각 61.5%, 80%의 내성을 보였다. 이는 다른 보고들^{26, 27)}에서 보여준 결과들과 비슷하였다.

그 외에 호중구감소증을 동반한 균혈증의 원인으로 비교적 드물다고 알려진 균 및 진균들로서 *Neisseria sicca*, *Pichia ohmeri* 그리고 *Saccharomyces cerevisiae*가 있었다. *N. sicca*는 호흡기 점막에서 발견되는 정상 균종의 하나로 정상인에서는 병원체로 작용하는 경우가 거의 없으나 면역저하자에서는 감염의 원인이 된 경우가 다수 보고 되고 있다^{28, 29)}. 특히 불결한 구강 위생과 충치가 감염 위험요인의 하나로 본 연구에서 *N. sicca*가 동정되었던 환아는 호중구감소증과 함께 심한 점막염이 있었다. *P. ohmeri*는 피클 같은 발효식품에서 발견되는 진균으로 정상인에서 감염을 일으키는 경우는 거의 없다. 그러나 오랜 기간 광범위 항생제 치료를 받은 환자, 당뇨 환자, 호중구감소증이 있는 환아들에서는 병원체로 작용하여 진균혈증을 일으킨 경우가 다수 보고 되고 있다^{30, 31)}. *Saccharomyces cerevisiae*는 로타 바이러스 장염, 항생제 연관성 설사, 여행자 설사병, *Clostridium difficile* 연관성 설사 등에 probiotics로 비교적 안전하다고 알려져 있으며 임상에서 흔히 쓰이고 있다³²⁾. 그러나 HIV 감염환자, 이식환자, 스테로이드 복용자, 호중구감소증이 있는 환자, 신생아 등의 면역 저하자에서는 병원균으로 작용하여 진균혈증을 일으켰다고 보고 된 바 있다³²⁻³⁵⁾. 본 연구에서 이 진균에 의한 감염이 있었던 환아의 경우에도 항암제 연관성 설사로 인해 *Saccharomyces cerevisiae*의 한 종류인 *Saccharomyces boulardii* capsule(bioflor[®])을 1주일 이상 복용하던 중이었다. 항암 치료를 받는 소아 혈액종양 환아에서 probiotics의 사용은 환아의 상태를 고려해 신중을 기할 필요가 있을 것으로 생각된다. 그러나 이와 같이 흔하지 않은 균주들로 인한 균혈증을 가졌던 환아들 모두 발열과 CRP 증가 등 감염의 뚜렷한 징후가 있었다. 면역이 저하된 상황에서는 이러한 균들도 문제가 될 수 있다는 것을 감안하면, 추가 검사를 통해 결과를 확인하는 것이 필요하겠으나 당시 PCR 등의 추가 검사를 통한 정확한 균동정이 이루어지지지는 못하였다.

이상에서 살펴본 바와 같이 소아 암 환아들에게 발생하는 균

혈증을 일으키는 균주의 종류는 다른 보고들과 같이 그람양성균이 그람음성균보다 더 많았고 이는 현재 사용하고 있는 항생제의 종류와도 관계가 있는 것으로 보인다. 또한 기존의 항생제에 내성을 보이는 균주가 등장하고 있어, 주기적으로 균혈증을 일으키는 원인 균주를 분석하고 그 균주에 대한 각 항생제의 감수성을 참조하여 적절한 항생제를 선택할 수 있도록 하여야 할 것이다. 흔하지 않은 균주가 항암치료를 받고 있는 소아 암 환아에서는 균혈증의 원인이 될 수 있으며, 원인균주를 확인하기 위한 노력이 필요할 것으로 보인다.

요 약

목 적 : 소아 종양 환아 치료에서 감염은 사망까지 초래할 수 있어, 균혈증에 적절히 대처하는 것은 매우 중요하다. 이에 저자들은 현 시점에서 소아 암 환아에서 발생한 균혈증을 분석하여 앞으로의 치료에 참조하기 위해 이 연구를 시행하였다.

방 법 : 1998년 2월부터 2005년 5월 까지 계명대학교 동산의료원 소아과 병동에서 총 44명의 소아 종양 환아에서 발생되었던 62건의 균혈증을 후향적으로 분석하였다. 입원 당시 감염 소견이 있거나 입원 48시간 이내 발열이 있었던 환아들은 대장균에서 제외하였다.

결 과 : 그람양성균에 의한 균혈증은 30례, 그람음성균에 의한 균혈증은 24례, 진균혈증은 8례로 그람양성균의 빈도가 가장 높았다. 그람양성균 중에서는 *Staphylococcus epidermidis* 19례, *Staphylococcus aureus* 5례, alpha-hemolytic *Streptococcus* 5례의 순으로 빈도가 높았으며, 그람음성균에서는 *Alcaligenes xylosoxidans* 10례, *Klebsiella pneumoniae* 5례, *Stenotrophomonas maltophilia* 3례의 순으로 빈도가 높았다. 절대 호중구 수치가 500/mm³ 이하인 경우는 모두 28례(45.2 %)였으며 그람양성균에서는 *S. epidermidis*가, 그람음성균에서는 *K. pneumoniae*가 가장 많았다. 항생제 감수성 검사를 시행하여서는 그람양성균 모두가 vancomycin과 teicoplanin에 감수성이 있었으나 methicillin에 내성을 보이는 경우가 *S. epidermidis*에서 61.5%(8/13), *S. aureus*에서 80%(4/5)이었다. 그람음성균에서의 감수성 결과, 대부분이 imipenem에 감수성을 보였다. *K. pneumoniae*는 모든 경우에서 extended-spectrum beta-lactamase(ESBL)가 양성이었고 *K. pneumoniae*에 감염된 환아 5례 중 4례가 패혈증과 관련되어 사망하였다.

결 론 : 본원에서도 다른 기관과 마찬가지로 균혈증의 원인으로 그람양성균이 많았다. 앞으로 주기적으로 균혈증의 원인균주를 분석하고 그 균주에 대한 항생제의 감수성을 참조하여 적절한 항생제를 선택할 수 있도록 하여야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Corapcioglu F, Sarialioglu F, Olgun N, Uysal KM. Analysis

- of 136 febrile neutropenic episodes in children with cancer: Evaluation of treatment effectiveness and cost. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21:533-41.
- 2) Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;39:S25-31.
 - 3) 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.
 - 4) Lai HP, Hsueh PR, Chen YC, Lee PI, Lu CY, Lu MY, et al. Bacteremia in hematological and oncological children with febrile neutropenia: experience in a tertiary medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:197-202.
 - 5) Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, Granena A, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:291-6.
 - 6) Kim YH, Lee HD, Hah JO. Bacteremia in pediatric cancer patients: Causative organisms and antibiotic sensitivities. *Korean J Pediatr* 2005;48:619-23.
 - 7) Wang FD, Lin ML, Liu CY. Bacteremia in patients with hematological malignancies. *Chemotherapy* 2005;51:147-53.
 - 8) 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.
 - 9) Lee SL, Kim JS, Kim HS, Kang CM. A study on infection in childhood acute leukemia. *Korean J Infect Dis* 1990;22:33-41.
 - 10) Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:S7-11.
 - 11) Duggan JM, Goldstein SJ, Chenoweth CE, Kauffman CA, Bradley SF. *Achromobacter xylosoxidans* bacteremia: report of four cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996;23:569-76.
 - 12) Oie S, Kamiya A. Microbial contamination of antiseptic-soaked cotton balls. *Biol Pharm Bull* 1997;20:667-9.
 - 13) Aisenberg G, Rolston KV, Safdar A. Bacteremia caused by *Achromobacter* and *Alcaligenes* species in 46 patients with cancer(1989-2003). *Cancer* 2004;101:2134-40.
 - 14) Gomez-Cerezo J, Suarez I, Rios JJ, Pena P, Garcia de Miguel MJ, de Jose M, et al. *Achromobacter xylosoxidans* bacteremia: a 10-year analysis of 54 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:360-3.
 - 15) Martino R, Martinez C, Pericas R, Salazar R, Sola C, Brunet S, et al. Bacteremia due to glucose non-fermenting Gram-negative bacilli in patients with hematological neoplasias and solid tumors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;610-5.
 - 16) Tsay RW, Lin LC, Chiou CS, Liao JC, Chen CH, Liu CE, et al. *Alcaligenes xylosoxidans* bacteremia: clinical features and microbiological characteristics of isolates. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;194-9.
 - 17) Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, Coffin SE, Bell LM, Nachamkin I, et al. Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics* 2005;115:942-9.
 - 18) Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001;39:2206-12.
 - 19) Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG, Hashemi FN, Sullivan J, Smith KY, et al. Cefazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation. *J Infect Dis* 1996;174:529-36.
 - 20) Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;32:1162-71.
 - 21) Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:321-31.
 - 22) Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4574-81.
 - 23) Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. *N Engl J Med* 2003;348:1342-7.
 - 24) Kacica M, McDonald LC. Brief report: vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*-New York, 2004. *MMWR* 2004; 53:322-3.
 - 25) Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, McDougal LK, Chaitram J, McAllister S, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:275-80.
 - 26) Streit JM, Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program(North America, 2001). *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:111-8.
 - 27) Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Volturo GA. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3:7.
 - 28) Gilrane T, Tracy JD, Greenlee RM, Schelpert JW 3rd, Brandstetter RD. *Neisseria sicca* pneumonia. Report of two cases and review of the literature. *Am J Med* 1985;78: 1038-40.
 - 29) Chao HC, Chiu CH, Huang YC, Lin TY, Su WJ. Endocarditis due to *Neisseria sicca*: report of one case. *Chung-Hua Min Kuo Hsiao Ko I Hsueh Hui Tsa Chih* 1997;38: 229-31.
 - 30) Berman MM, Gagnon D, Doern GV. *Pichia ohmeri* fungemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:229-31.

- 31) Otag F, Kuyucu N, Erturan Z, Sen S, Emekdas G, Sugita T. Outbreak of *Pichia ohmeri* infection in the paediatric intensive care unit : case reports and review of the literature. *Mycoses* 2005;48:265-9.
- 32) Riquelme AJ, Calvo MA, Guzman AM, Depix MS, Garcia P, Perez C, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:41-3.
- 33) Lherm T, Monet C, Nougere B, Soulier M, Larbi D, Le Gall C, et al. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; 28:797-801.
- 34) Cesaro S, Chinello P, Rossi L, Zanesco L. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a neutropenic patient treated with *Saccharomyces boulardii*. *Support Care Cancer* 2000;8:504-5.
- 35) Fiore NF, Conway JH, West KW, Kleiman MB. *Saccharomyces cerevisiae* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1177-9.