

소아 백혈병에서의 감염 양상

계명대학교 의과대학 소아과학교실

조윤정 · 김흥식 · 강진무

Infectious Manifestations in Childhood Leukemia

Yoon Jung Cho, M.D., Heung Sik Kim, M.D. and Chin Moo Kang, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea

Purpose : Infection is one of the major causes of morbidity and mortality in children during chemotherapy for leukemia and the development of fever in neutropenic cancer patients frequently indicates infection. The purpose of the present study is to evaluate infectious manifestations during the course of leukemia.

Methods : Seventy eight leukemic children who had one or more occasions of infection during hospitalization from January 1993 to December 1999 at Dong San Hospital, Keimyung University were analyzed. Infection was defined clinically as a single oral temperature of 38.5°C or higher or as three consequent oral temperature 38°C in a day.

Results : Two-hundred and four febrile episodes were studied. The cause of infection was detected in 136 episodes while in 68 episodes the cause was not detected. The causes of infection were: 31 pneumonia, 24 sepsis, 16 urinary tract infections, 15 mucositis, and 14 wound infections. The etiologic pathogens were identified in 53 episodes. Sixty percent of the pathogens were gram negative organisms such as *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella*. Both gram positive and fungal infections were 17.0%. Most sensitive antibiotics were vancomycin for gram positive organisms and ceftazidime and amikacin for gram negative organisms. Twenty-one patients died due to FUOs, sepsis, pneumonia and severe mucositis.

Conclusion : Infection was the most frequent cause of death in leukemic patients and fungal infections have increased recently. The risk of infection was higher in patients with severe and prolonged neutropenia. Therefore immediate application of antibiotics and antifungal agents will be needed in the leukemic patient with neutropenia. (J Korean Pediatr Soc 2001;44:1019-1030)

Key Words : Infection, Leukemia, Childhood

서 론

백혈병으로 항암 치료를 받는 소아들에게 있어 감염은 이환률과 사망률의 주요 원인이 되고 다양한 기술의 발전에도 불구하고 감염의 진단은 가장 중요한

증상인 발열로 이루어지는 경우가 많다¹⁾. 암 환자에게서 발열은 감염 뿐만 아니라 항암 치료로 인한 중성구 감소, 수혈, 약제로도 일어날 수 있으며 림프종, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병 같은 암에서는 자체에서 interleukin-6, interleukin-1 α , β , tumor necrosis factor, interferon α , β , γ , ciliary neurotropic factor 같은 pyrogenic cytokines을 분비하여 발열이 초래되기도 한다^{2,3)}. 새로운 항암제의 개발과 골

접수 : 2001년 5월 8일, 승인 : 2001년 6월 25일
책임저자 : 김흥식, 계명대 동산의료원 소아과
Tel : (053)250-7516 Fax : (053)250-7783

수 이식, 조혈 성장 인자의 사용 등을 통한 백혈병 치료의 비약적인 발전으로 인해 백혈병 환자들의 생존율이 많이 향상되었으나 그만큼 감염의 빈도 또한 증가되었다. 항생제의 개발과 여러 보조 치료의 발전에도 불구하고 강한 항암제 치료에 의한 구강내 점막염이 증가되고 중심 정맥 카테타 사용의 일반화로 인한 카테타 감염의 증가, 그람 음성균에 대한 예방적 항생제 사용으로 인한 상대적인 그람 양성균의 빈도 증가 등 발열을 동반하는 중성구 감소 환자에게서 배양되는 균도 변화하는 양상을 보이고 있으며^{4,6)}, 비세균성 감염 즉 바이러스나 진균 감염의 빈도도 증가하고 있다⁷⁾. 외국에서는 소아 중앙 환자에서의 감염에 대한 연구가 많이 보고 되었으나 국내에서는 소아 암 및 백혈병에서의 감염 양상에 대한 연구가 흔하지 않다⁸⁻¹⁰⁾. 저자들은 근래에 치료하였던 백혈병 환자들에서 발열의 빈도, 항암 치료와의 관계, 절대 중성구 수와의 관계, 감염의 종류와 양상, 항생제 사용, 사망률 등을 분석하여 향후 백혈병 환자의 감염 치료에 도움을 주고자 하였다.

대상 및 방법

1993년 1월부터 1999년 12월까지 계명대학교 동산의료원에서 백혈병으로 진단되어 항암 치료를 받았던 환자 중 1회 이상의 감염 소견을 보였던 환자 78명을 대상으로 하였다. 감염의 추정 진단 기준은 약물이나 수혈과 관계없이 체온이 하루에 38도 이상이 3회 이상 또는 38.5도 이상의 발열이 1회 이상 관찰되는 경우로 정의하였다^{6, 11-13)}.

발열이 있을 때 모든 환자들은 병력 청취, 숨은 감염 부위를 찾기 위해 구강내와 항문주위를 포함한 전반적인 이학적 검사, 말초 혈액 검사, 혈액, 소변, 대변 배양검사를 시행하였고, 상기도 감염의 증상이 있으면 흉부 방사선 촬영을 실시하였고 그 외 증상예 따라 뇌척수액 검사, 바이러스 혈청 검사를 하였다. *Staphylococcus epidermidis* 감염은 2번 이상 같은 균이 동정될 때로 정의하였고 결핵은 혈액이나 객담 등에서 AFB 양성 또는 *Mycobacterium tuberculosis* 가 배양되거나 polymerase chain reaction(PCR)로 확인된 경우에 진단하였다.

폐렴은 증상과 함께 방사선으로 확인된 병소를 가진 경우로 하였고, 요로 감염은 단일균 집락이 100,000

이상 동정될 때로 정의하였다. 중이염은 발열, 이통, 고막의 팽윤이나 발적을 보이는 경우로 정의하였고¹⁴⁾ 단순한 상기도 감염이나 바이러스성 장염은 연구대상에서 제외하였다. 구내 점막염과 아구창은 KOH가 양성으로 나오거나 균 배양에서 진균이 나온 경우만 포함시켰으며 염색이나 배양에서 음성이 나오면서 발열의 직접적인 원인으로 보기 어려운 경우는 국소 감염에 포함시켰다.

감염이 의심되면 정맥으로 광범위 항생제 치료를 시작하였고 초기 항생제로는 cefamandol과 amikin이나 ampicillin-sulbactam과 cefotaxime을 사용하였고 감염원이 확인되면 항생제 감수성에 따라 항생제를 교체하였다. 치료 3-7일 후에도 중성구 감소를 동반한 발열이 지속되거나 진균감염을 의심할 만한 소견이 있을 때에는 항진균제를 첨가하였으며 병소가 구강내의 국소일 경우는 fluconazole(diflucan[®])을 일차 약으로 사용하였으며 전신 진균 감염이 의심될 때에는 amphotericin B를 사용하였다.

항 바이러스 제제로 acyclovir를 대상 포진 등 바이러스 감염이 확진되거나 의심이 되는 경우에 사용하였다. 모든 환자들은 경구로 trimethoprim-sulfamethoxazole(TMP-SMZ, bactrim[®])을 kg당 5 mg씩을 매일 2 분복하여 예방적으로 사용하였다. 절대 중성구수는 전체 백혈구수에 밴드형 및 다형핵구가 차지하는 비율을 곱하여 구하였고 1,000/mm³ 미만인 경우를 중성구 감소가 있다고 정의하였다. 중성구 감소가 있을 때에는 granulocyte or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(G- or GM-CSF)를 사용하였다. 그람 양성균은 적어도 7일 이상, 그람 음성균은 적어도 10일 이상의 항생제 치료를 하였고 중성구 감소가 계속될 때에는 혈액학적 소견이 호전될 때까지 계속 사용하였다.

통계처리는 SPSS의 independent samples t-test를 이용하였으며 P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 감염의 빈도

남녀의 비는 남아 42례 여아 36례이었고, 이중 급성 림프구성 백혈병(acute lymphocytic leukemia, 이하 ALL) 40례, 급성 골수성 백혈병(acute myelogen-

Table 1. Age and Sex Distribution of 78 Children with Leukemia

		ALL(n=40)		AML(n=24)		Mixed(n=11)		CML(n=3)		Total(n=78)	
		M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Age(years)	<1	1	0	1	1	0	0	1	0	3	1
	1-10	17	11	5	8	6	4	0	2	28	25
	>10	9	2	2	7	0	1	0	0	11	10
Total		27	13	8	16	6	5	1	2	42	36

M : male, F : female

Table 2. Frequency of Infection according to the Phase of Therapy

	ALL	AML	Mixed	CML	Total(%)
Diagnosis	7	10	3	2	22(10.8)
Induction	27	26	9	1	63(30.9)
Consolidation	59	14	21	0	94(46.1)
Maintenance	11	7	3	1	22(10.8)
Relapse	0	1	1	1	3(1.5)
Total number(%)	104(51.0)	58(28.4)	37(18.1)	5(2.5)	204(100.0)
Episode of infection per patient	2.6	2.4	3.4	1.7	2.6

ous leukemia, 이하 AML) 23례, mixed type and biphenotypic leukemia(이하 mixed leukemia) 12례, 만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemia, 이하 CML) 3례이었다. 진단 당시의 나이는 4개월에서 18세로 평균 6년 10개월이었다(Table 1).

질환별 감염의 빈도를 보면 ALL에서 총 104회(51.0%), AML에서 58회(28.4%), Mixed leukemia에서 37회(18.1%), CML에서 5회(2.5%)로 총 204회의 감염이 있었다. 환자 당 감염의 빈도는 1회에서 최고 12회까지의 빈도로 있었으며 종류별 평균 빈도를 보면 ALL 2.6회, AML 2.4회, Mixed leukemia 3.4회, CML 1.7회로 환자 한명당 평균 2.6회의 감염이 있었다.

환아의 치료 기간에 따른 감염의 빈도를 보면 진단 당시 감염이 있었던 경우는 22회(10.8%), 관해유도 요법시 63회(30.9%), 강화요법시 94회(46.1%), 관해유지시 22회(10.8%), 재발시 3회(1.5%)이었다(Table 2).

2. 발열 기간

백혈병 종류별 1회 감염당 평균 발열의 기간은 ALL 5.3일, AML 9.7일, Mixed leukemia 6.1일, CML 13일로 평균 6.8일이었다. CML에서 발열 기간이 가장 길었으나 CML은 증례 수가 많지 않아 통계의 유의성은 없었고, ALL과 Mixed leukemia는 기간이 비

Table 3. Duration of Fever in Leukemia

Duration of fever(day)	ALL	AML	Mixed	CML	Total(%)
1-3	54	14	13	1	82(40.2)
4-7	28	21	15	1	65(31.9)
8-14	15	11	6	1	33(16.2)
15-21	6	9	2	1	18(8.8)
>22	1	3	1	1	6(2.9)
Mean	5.3	9.7*	6.1	13	6.8

*P<0.05 vs ALL

슷하였으나(P=0.46), ALL과 AML의 비교에서는 AML에서 발열기간이 더 길었다(P=0.03)(Table 3).

3. 감염의 원인

감염의 원인을 밝힐 수 있었던 경우는 총 204례 중 136회로 66.7%이었고 원인을 알 수 없었던 경우가 68례로 33.3%이었다. 감염의 원인을 밝힐 수 있었던 경우 중 원인균이 밝혀진 경우는 53례로 26.0%이었고 감염의 원인을 임상적으로 추정할 수 있었던 경우는 83례로 40.7%이었다. 미생물학적으로 균이 밝혀진 53례 중 혈액이 24례(45.3%)로 가장 많았다. 다음이 소변 16례(30.2%) 이었고 기타 피부, 대변, 객담, 귀, 조직, 근육 조직 검사 등에서도 균이 동정되었다(Table 4).

Table 4. Identified Organisms according to the Cultured Specimen

	Blood	Urine	Skin	Stool	Other	Total(%)
Gram positive						9(17.0)
<i>Streptococcus</i>	2					
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	2		1	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			1			
<i>Enterococcus</i>		1				
Gram negative						32(60.4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3*					
<i>Escherichia coli</i>	2	6				
<i>Escherichia fergusonii</i>	1	1	1			
<i>Enterobacter</i>	1	5	1			
<i>Moraxella</i>	1					
<i>Aeromonas</i>	1					
<i>Flavobacterium</i>	1					
<i>Serratia</i>	1					
<i>Achromobacter</i>	1					
<i>Morganella morgani</i>		1	1			
Fungus						9(17.0)
<i>Candida</i>	3 ^{†, ‡}	1		1		
<i>Aspergillois</i>			1		2	
<i>Mucormycosis</i>					1	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2 ^{§, ¶}				1	3(5.7)
Total	24(45.3)	16(30.2)	7(13.2)	1(1.9)	5(9.4)	53(100.0)

Organisms were identified to multiple sites in 5 cases. *blood and wound, †blood and catheter tip, ‡blood and wound, §blood and sputum, ¶blood and pleural fluid

균의 종류로는 *E. coli*가 가장 많았고 다음이 *Enterobacter*, *S. aureus*, *Candida* 순이었다. 그람 양성균이 총 9례로 17.0%를 차지하였고, 그람 음성균으로는 *E. coli* 8례, *Enterobacter* 7례, *Pseudomonas aeruginosa* 4례, *Klebsiella pneumoniae* 3례 등 총 32례(60.4%)로 그람 양성균 보다 많았고 *Candida*, *Aseprgillois*, *Mucormycosis* 등의 진균감염이 9례(17.0%) 이었으며 *Mycobacterium tuberculosis*도 3례에서 PCR로 증명되었다. 혈액에서 증명된 균으로는 *Pseudomonas*가 4례로 가장 많았고 *Klebsiella pneumoniae*, *Candida*, *Mycobacterium tuberculosis*가 각각 3례, *E. coli* 2례이었고, 소변 배양균으로는 *E. coli*가 6례로 가장 많았고 그 다음이 *Enterobacter*가 5례이었으며, 피부 감염으로는 *S. aureus* 등을 포함한 다양한 균주가 있었으며 그 외 귀, 근육, 조직 검사에서 *Aspergillois*, *Mucormycosis* 등의 진균 감염이 있었다

병소별로는 불분명한 경우가 68례로 가장 많았고

다음이 폐렴으로 31례였고 패혈증 24례, 요로 감염 16례, 구내 점막염 15례, 피부 감염 14례 순이었다. 병소가 밝혀진 경우에 ALL에서는 폐렴이 가장 많은 원인을 차지하여 총 104회 중 23례로 전체 감염의 22.1%를 차지하였고 패혈증이 11례로 10.6%, 구내 점막염이 8례로 7.7%를 차지하였으며 그 외 요로 감염, 피부 감염의 순이었다. AML에서는 패혈증이 7례로 전체 58례 중 12.1%를 차지하여 가장 많은 빈도를 보였고 그 외 폐렴, 요로 감염, 구내 점막염, 피부 감염 등이 있었고, mixed leukemia에서도 패혈증이 전체 37례중 6례로 16.5%를 보여 가장 많은 빈도를 보였으며 그 외 요로 감염, 구내 점막염, 피부 감염 순이었다(Table 5). 치료 단계별 감염의 종류를 보면 진단 당시는 요로 감염이 많았고 관해 유도시에는 패혈증, 폐렴, 피부 감염 등이 많았으며, 강화 요법시에는 폐렴, 패혈증, 구내 점막염, 요로 감염 등이 많았다. 유지 요법 때에는 폐렴과 대상 포진이 각각 4례씩이었다(Table 6).

Table 5. Type of Infection in Leukemia

	ALL	AML	Mixed	CML	Total
Undetermined focus	25	26	14	3	68
Pneumonia	23	6	2		31
Sepsis	11	7	6		24
Urinary tract infection	7	4	4	1	16
Mucositis	8	4	3		15
Skin infection	6	4	3	1	14
Herpes zoster	2	3	1		6
Meningitis	3	1	2		6
Tonsillitis	3		1		4
Tuberculosis	4				4
Granuloma	3	1			4
Phlebitis	2	1			4
Otitis media	3				3
Abscess	1	1			2
Sinusitis	1				1
Pancreatitis	1				1
Hepatitis	1				1
Total(%)	104(51.0)	58(28.4)	37(18.1)	5(2.5)	204(100.0)

Table 6. Type of Infection according to Phase of Therapy

	Dx	Ind	Con	Main	Rel	Total
Undetermined focus	12	21	24	8	3	68
Pneumonia	1	9	17	4		31
Sepsis	1	11	11	1		24
Urinary tract infection	3	5	8			16
Mucositis	2	3	9	1		15
Skin infection	2	7	5			14
Herpes zoster			2	4		6
Meningitis		1	4	1		6
Tonsillitis		1	2	1		4
Tuberculosis		1	1	2		4
Granuloma		1	3			4
Phlebitis		1	3			4
Otitis media	1		2			3
Abscess		1	1			2
Sinusitis			1			1
Pancreatitis		1				1
Hepatitis			1			1
Total(%)	22(10.8)	63(30.9)	94(46.1)	22(10.8)	3(1.5)	204(100.0)

Dx : diagnosis, Ind : induction, Con : consolidation, Main : maintenance, Rel : relapse

4. 중성구 수와 기간

전체 감염 예 중 감염 당시 절대 중성구 수 1,000/mm³ 이하의 중성구 감소가 있었던 경우가 149례로 73%를 차지하였고 중성구 감소가 없었던 경우가 55

례(27.0%)이었다. 중성구 500-1,000/mm³의 경한 중성구 감소가 28회, 200-499, 100-199/mm³ 개의 중등도의 중성구 감소가 각각 48회, 19회이었고 100/mm³ 미만의 심한 중성구 감소가 있었던 경우는 54례(26.5%)이었다(Table 7). 중성구 감소의 기간은 진단 당시

Table 7. Neutrophil Count During Febrile Episodes according to the Phase of Treatment

ANC	No. of febrile episodes					Total(%)
	Dx	Ind	Con	Main	Rel	
>1,000	19(5)	5(0)	20(3)	10(0)	1	55(27.0)
500-1,000	2(0)	11(2)	12(3)	3(1)	0	28(13.7)
200-499	1(1)	15(4)	27(7)	4(0)	1	48(23.5)
100-199	0	8(3)	9(5)	2(1)	0	19(9.3)
<100	0	24(10)	26(8)	3	1	54(26.5)
Total	22(6)	63(19)	94(26)	22(2)	3	204(100.0)

Dx : diagnosis, Ind : induction, Con : consolidation, Main : maintenance, Rel : relapse
() is microbiologically determined infection

Table 8. Duration of Neutropenia during Febrile Episodes according to the Phase of Treatment

Duration of neutropenia(day)	No. of febrile episodes					Total(%)
	Dx	Ind	Con	Main	Rel	
0	19(5)	5(0)	20(3)	10(0)	1	55(27.0)
1-3	2(1)	7(1)	16(5)	4(0)		29(14.2)
4-7	1	7(2)	17(4)	2		27(13.2)
8-14		15(4)	24(7)	1	2	42(20.6)
15-21		15(4)	10(3)	1	3	26(12.7)
22-28		5(3)	2(2)	4(2)		11(5.4)
>28		9(5)	5(2)			14(6.9)
Total	22(6)	63(19)	94(26)	22(2)		204(100.0)
Mean	0.4	16.7	8.2	7.0	8.7	9.8

Dx : diagnosis, Ind : induction, Con : consolidation, Main : maintenance, Rel : relapse
() is microbiologically determined infection

Table 9. Antimicrobial Susceptibilities Among Tested Samples of Gram Positive Organisms

	VAN	TEI	CHP	CPFX	CLOT	AMX CCV	AMC	EM	OXAC	IMIP	SXT
<i>S. aureus</i>	3/3 (100)	2/2 (100)	3/4 (75.0)	2/3 (60.0)	3/5 (60.0)	2/3 (66.7)	0/3 (0)	1/5 (20.0)	2/3 (66.7)		2/2 (100)
<i>Streptococcus</i>	2/2 (100)	1/1 (100)		1/1 (100)			2/2 (100)	1/2 (50.0)		2/2 (100)	
<i>S.epidermidis</i>	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)		1/1 (100)	0/1 (0.0)		0/1 (0)
<i>Enterococcus</i>	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)				1/1 (100)		0/1 (0.0)		
Total	7/7 (100)	5/5 (100)	4/6 (66.7)	4/5 (80.0)	4/4 (100)	3/3 (100)	3/6 (50.0)	3/8 (37.5)	2/5 (40.0)	2/2 (100)	2/3 (66.7)

Number means susceptible antibiotics per tested samples, () is percent of susceptibilities, VAN : vancomycin, TEI : teicoplanin, CLOT : cephalothin, CHP : chloramphenicol, CPFX : Ciprofloxacin, AMXCCV : amoxicillin-clavulinate, AMC : ampicillin, EM : erythromycin, OXAC : oxacillin, IMIP : imipenem, SXT : trimethoprim-sulfamethoxazole

0.4일, 관해유도시는 16.7일, 강화요법시는 8.2일, 관해 유지시에는 7.0일 재발시에는 8.7일로 평균 9.8일이었다(Table 8).

5. 사용한 항생제

사용한 항생제 조합은 ampicillin-sulbactam(una-syn[®])과 cefotaxime(claforan[®])이 71례(34.8%)로 가장 많이 사용되었고 cefamandol과 amikacin이 30례(14.7%), vancomycin과 cefotaxime이 26례(12.7%), ampicillin-sulbactam, cefotaxime에서 ampicillin-sulbactam을 vancomycin을 바꾼 경우가 15례(7.3%)이었고 ampicillin-sulbactam 단독 치료가 14례(6.9%), cefotaxime 단독 치료가 8례(3.9%)이었고, vancomycin, imipenem 조합이 7례이었으며 그 외 다양한 항생제가 사용되었다(33례).

6. 항생제 감수성 검사

그람 양성균과 음성균의 항생제 감수성은 Table 9, 10과 같다. *S. aureus*는 vancomycin, teicoplanin에 100%의 감수성을 나타내었고 ampicillin, erythromycin에는 각각 0%, 20%로 높은 내성률을 보였으며, *Enterococcus*는 vancomycin, teicoplanin, ampicillin에 감수성을 보였다. 가장 흔한 균주인 *E. coli*는 amikacin, ciprofloxacin, cefoperazone/sulbactam에 62.5, 57.1, 60%의 감수성을 보였고 *Enterobacter*는 amikacin, ciprofloxacin, cefoperazone/sulbactam, *Klebsiella*는 amikacin과 ciprofloxacin에 감수성이 높았고, *Pseudomonas*는 gentamicin, ceftazidime, ciprofloxacin에 감수성이 높았다. 전체 항생제를 통틀어 그람 양성균에는 vancomycin과 teicoplanin이, 그람 음성균에는 amikacin, imipenem이 각각 가장 높은 감수성을 나타내었다.

Table 10. Antimicrobial Susceptibilities Among Tested Samples of Gram Negative Organisms

	AMK	CPFX	CPZSB	GM	IMPM	CAZ	TOB	CHP	CFOX
<i>E. coli</i>	5/8 (62.5)	4/7 (57.1)	4/6 (60.0)	3/7 (42.9)	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)	0/4 (0)	1/3 (33.3)	1/6 (16.7)
<i>Enterobacter</i>	4/6 (66.7)	3/5 (60.0)	3/4 (75.0)	2/6 (33.3)	1/1 (100)	3/4 (75.0)	1/5 (20.0)	1/6 (16.7)	1/6 (16.7)
<i>Pseudomonas</i>	2/4 (75.0)	4/4 (100)	2/3 (66.7)	4/4 (100)	3/3 (100)	2/3 (66.7)	2/2 (100)	0/1 (0)	
<i>E.fergusoni</i>	2/3 (66.7)	0/2 (0)	2/3 (66.7)	0/3 (0)	2/3 (66.7)			2/2 (100)	0/1 (0)
<i>Klebsiella</i>	3/3 (100)	2/2 (100)	1/3 (33.3)	2/3 (66.7)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)
<i>Achromobacter</i>	1/1 (100)	0/1 (0)	1/1 (100)				1/1 (100)		
<i>Aeromonas</i>	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)			1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
<i>Serratia</i>		1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)			0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)
<i>Moraxella</i>	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	1/1 (100)	1/1 (100)		1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)
<i>M.morgagnii</i>	1/1 (100)			0/1 (0)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)		0/1 (0)
<i>Flavobacterium</i>	0/1 (0)	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)
Overall	20/29 (68.9)	16/25 (64.0)	15/24 (62.5)	13/28 (46.4)	9/13 (69.2)	9/12 (75.0)	7/18 (38.9)	6/13 (46.2)	4/20 (20.0)

Number means susceptible antibiotics per tested samples, () is percent of susceptibilities, AMK : amikacin, CPZSB : cefoperazone/sulbactam, CPFX : ciprofloxacin, GM : gentamicin, IMPM : imipenem, CAZ : ceftazidime, TOB : tobramycin, CHP : chloramphenicol, CFOX : cefoxitin

Table 11. Number of Infection Resulting in Death

	Dx	Ind	Con	Main	Rel	Total
ALL(n=40)	1	2	2			5
AML(n=21)	3	9		1	1	14
Mixed(n=11)			2			2
CML(n=3)						0
Total	4	11	4	1	1	21

7. 사망 원인

전체 78례 중 21례가 사망하였다. ALL 총 40명 중 5명이 감염으로 사망하였고 mixed leukemia는 총 11명 중 2명, AML은 총 21명중 14명이 감염으로 사망하였다. 항암 치료 단계별 사망을 보면 ALL은 관해유도시 2례, 강화요법시 2례, 1례는 진단 후 항암 치료 전 사망하였다. Mixed leukemia는 강화요법시 2례가 사망하였고, AML은 항암 치료 전 3례, 관해유도시 9례, 관해유지시 1례, 재발시 1례로 전체 21례의 사망 중 11례가 관해유도시 사망하였다(Table 11). 사망의 원인은 균이 증명된 경우가 9례로 전체 사망 21례 중 43%에 해당하였고 원인 균주로는 *Staphylococcus aureus* 2례, *Klebsiella*, *Candida*, *E. fergusonii*, *Flavobacterium*, *Aspergillosis*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*가 1례씩으로 피부 감염 부위에서 자랐던 *S. aureus* 1례를 제외하고는 모두 혈액에서 균이 배양되었다. 이외 폐렴과 심한 점막염이 각각 1례이었고 특별한 감염의 부위를 찾을 수 없었던 경우가 10례이었다.

고 찰

치료의 발전에도 불구하고 감염은 백혈병 사망의 가장 중요한 원인으로 발열은 감염을 시사하는 가장 으뜸 증상이다. 특히 절대 중성구 수의 감소는 감염의 주된 위험 요인이며 중성구 감소의 심한 정도와 기간 또한 감염 발생에 중요한 역할을 한다⁶⁾. 특히 대개의 사망이 중성구 감소가 10일 또는 14일 이상 지속될 때 주로 일어나므로 중성구 감소를 동반한 발열의 경우 신속한 원인 규명과 적절한 항생제 치료로 사망률을 약 5-10% 낮출 수 있다고 보고되고 있다^{6, 15-17)}.

저자들의 경우 백혈병 종류에 따른 발열의 빈도는 림프구성 백혈병이 2.6회이었고 골수구성 백혈병이

Table 12. Number and Site of Infection in Leukemic Patients of Neighboring Hospitals in Taegu City

Duration(1990.1-1999.12)	Number(n=69)		
Age(years)	< 1	1	
	2-10	54	
	>10	14	
Sex	Male	42	
	Female	27	
Type	ALL	57	
	AML	7	
	Mixed	5	
	Infection type	MDI	22
	CDI	47	
Site	Blood	9	
	Lung	17	
	Skin	5	
	Ear	3	
	Oropharynx	4	
	Urinary tract	7	
	GIT	4	
	CNS	3	
	No. of neutrophils	>1,000	28
		500-1,000	10
200-499		18	
100-199		5	
<100		8	

MDI: microbiologically determined infection, CDI: Clinically determined infection

2.4회로 비슷하였고 mixed leukemia는 3.4회로 다소 높은 감염율을 보였으며 CML은 평균 1.7회로 전체 환자 한명당 평균 2.6회로 다른 보고의 2.3-4.2회와 비슷한 빈도를 보였다^{5, 14, 18, 19)}. 저자들의 결과로 보아 림프구성과 골수구성 백혈병의 감염율이 비슷하지만 골수구성 백혈병 환자들의 경우 중증 감염에 의한 조기 사망이 많아 그만큼 감염의 기회가 적게 나타났을 것으로 생각할 수도 있다. Mixed leukemia가 감염율이 높은 것은 양쪽 성향을 다 띄고 있는 백혈병 세포 자체가 원인일 수도 있고 관해 유도 기간이 상대적으로 길기 때문일 수도 있으나 추후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

항암 치료 단계별 감염 빈도를 보면 강화 요법 때가 94례로 전체의 46.1%로 가장 높은 빈도를 나타내었다. 보고에 따라 관해유도, 재발시 또는 유지요법시 감염의 빈도가 비슷하다는 보고도 있으나^{20, 21)}, 대개 약 두달이 걸리는 관해유도 기간과 상대적으로 더 많

은 기간이 걸리는 강화요법 기간을 비교해 볼 때 같은 기간별 빈도를 보면 관해유도시 감염의 빈도가 가장 높다고 할 수 있다. 이는 관해유도시 가장 강력한 항암제가 사용되므로 골수가 억제되어 중성구 감소의 빈도가 높고 중성구의 기능도 억제되며 면역이 저하됨으로 인하여 감염의 기회가 증가되기 때문일 것이나 강화 요법 기간에는 항암 요법으로 골수 기능이 더 저하된 상태일 것이므로 이로 인한 감염의 기회가 더 증가될 수 있을 것으로 생각된다.

감염시 평균 발열의 기간은 CML에서 13일로 가장 길었으나 증례 수가 많지 않아 의미를 둘 수는 없으며 ALL과 AML 중에서는 AML에서 일 회 감염시 평균 발열의 기간이 길었다.

발열의 원인을 찾을 수 없었던 경우는 33.3%이었고 이는 연구자에 따라 28.4-63%로 다양하게 보고되고 있다²¹⁻²³. 감염의 원인을 찾을 수 없었던 경우에는 신속한 항생제 사용으로 인한 균의 미검출, 환아가 어려 자신의 증상을 제대로 표현할 수 없는 경우, 방어력이 저하되어 감염의 임상 증상이 나타나지 않는 경우, 암세포 자체의 pyrogenic toxin에 의한 발열을 감염과 구별할 수 없었던 경우 등이 있을 것으로 생각되며 상당수 바이러스 감염도 포함되어 있을 것으로 생각할 수 있다²⁴.

미생물학적으로 감염이 확인된 경우 혈액에서 균이 검출된 경우가 가장 많아 24례로 전체 감염의 11.8%를 차지해 다른 보고와 비슷한 수치였다²⁵. 동정균은 그람 음성균이 가장 많아 여러 보고들^{1, 24, 26, 27}과 비슷하였으며, 특히 *Pseudomonas*, *Flavobacterium*, *Acinetobacter*, *Moraxella*, *Achromobacter* 등 정상 균총에 의한 그람 음성균의 비율이 높았다. 다른 보고들^{6, 8, 25, 28, 29}과 마찬가지로 이 연구에서도 *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*가 빈도가 높은 원인균이었다.

최근 진균 감염에 대한 보고가 증가하고 있으며^{7, 19} 이 연구에서도 진균에 의한 감염이 그람 양성균에 의한 감염과 같은 수를 보여 상대적으로 높은 감염률을 보였다. 진균 감염은 T세포 매개 면역의 저하로 인해 주로 관해유도기간에 가장 많은 빈도를 보인다고 하며¹⁹, 이외 광범위한 항생제의 사용, 중성구 감소 및 기능 저하, 장기간의 입원, 카테타 사용, 스테로이드 사용 등이 원인이 되므로^{7, 30} 항생제 사용을 되도록 제한하고 항진균제를 예방적으로 사용하는 것이 도움

이 된다고 한다. 발열이 지속되면서 진균 감염이 의심 될 때에는 조기에 항진균제를 사용해야 할 것으로 생각된다^{7, 13} 저자들의 예에서 그람 양성균이 다소 적은 것은 본원에서 중심 정맥 카테타 사용이 적어서 일수도 있으며 감염의 양상을 임상적으로 일찍 판단하여 vancomycin을 조기에 사용한 것도 원인이 될 수 있을 것 같다²⁰. *Staphylococcus*는 피부나 상처 감염에서 그리고 *E. coli*, *Enterobacter*는 소변에서의 주된 원인균 이었다. 혈액 배양군에서는 주로 그람 음성균이 많았고 그 중에서도 *Pseudomonas*가 가장 많았다. *Mycobacterium tuberculosis*에 의한 감염이 3례 있었고 이는 주로 강한 항암제 사용 후 골수 억제가 심한 상태에서 발병되었으며 이 외 1례는 흉부 X선과 CT상 전형적인 속립성 결핵의 양상을 띄고 있었으나 혈액, 객담 등의 배양 검사에는 균이 검출되지 않았으며 결핵 치료 후 호전되었다.

감염의 병소 중 가장 많은 것은 폐렴으로 15.3%에서 폐렴이 있었으며 이는 다른 보고와도 비슷하였다^{1, 20, 22-24}. *Pneumocystis carinii* pneumonia는 없었는데 이는 전예에서 bactrim을 예방적으로 사용하였기 때문이라 생각된다. 대상 포진과 수두가 면역억제 환자에게 흔히 올 수 있는 바이러스 감염으로^{22, 31, 32} 특히 관해 유지 항암 치료시 그 빈도가 많다고 하며³³ 이 연구에서도 전체 6례 중 4례에서 관해 유지시 발병하였다. 따라서 관해 유지 항암치료가 시작되기 바로 전이나 치료 전반기에 수두 예방 접종을 하는 것이 권장되기도 한다. 저자들의 경우 non-A non-B hepatitis나 CMV, EBV에 의한 감염은 없었다. 대개 관해 유도시에는 세균성 감염이 더 많고 관해유도 후에는 바이러스 감염이 더 많다고¹⁴ 알려져 있으며 이 연구에서는 관해 유도시 미생물학적으로 균이 동정된 경우는 30%이고 강화요법, 관해 유지시에는 24%로 관해 유도시에 세균의 동정율이 약간 높았다.

중성구 감소가 있을 때 감염의 기회가 그만큼 많고^{1, 20, 28, 34} 중성구 감소 기간과 발열의 기간은 감염의 이환률 및 사망률과 비례한다고 하며³⁵ 그 중에서도 감염의 가장 중요한 위험 요인은 중성구 감소 기간이다. 저자들의 경우에도 사망한 경우 진단 당시 감염으로 사망한 경우를 제외하고는 모두 중성구 감소를 보이는 환자 이었다. 또한 패혈증이 있는 경우는 21-73%의 사망률이 보고되고 있으며^{24, 29, 36, 37}, 이 연구에서도 패혈증이 있는 경우는 33.3%의 사망률을 보였

다. 또한 미생물학적으로 균이 밝혀진 경우는 사망률이 높으며 저자들의 경우 전체 사망의 42.9%에서 균이 동정되었다. 혈액에서 균이 동정된 경우 24례 중 19례에서 중성구수가 $500/\text{mm}^3$ 이하였으며 이 중에서도 15례는 중성구 200 이하의 심한 중성구 감소를 보였다.

그람 양성균의 경우 *S. aureus*에 의한 감염의 빈도가 낮고 사망률도 4% 정도로 비교적 낮은 편이며 *Streptococcus*의 경우 methotrexate가 streptococcal colonization을 예방하는 효과가 있어 감염이 드물다고 한다^{14, 38, 39}. 저자들의 경우도 *Streptococcus*의 colonization은 2례 밖에 뿐이었다.

그람 양성균의 경우 vancomycin과 teicoplanin이 가장 높은 감수성을 보였고 ampicillin은 *Staphylococcus*를 제외한 균주에서는 감수성이 높았으나 *S. aureus*에는 100%의 내성을 보였다. 그람 음성균에 대해서는 전체적으로 ceftazidime과 imipenem이 75%와 69.2%로 높은 감수성을 나타내었고 다음 amikacin이 68.9%, quinolone 제제인 cirprofloxacin과 cefoperazone/sulbactam으로 각각 64%, 62.5%이었다. *Klebsiella*와 *Enterobacter*는 내성률이 높아 44-77%가 2, 3세대 cephalosporin에 내성을 보이고 amikacin에는 약 18%의 내성을 보인다고 하며⁶, 저자들의 경우에도 그람 음성균에 2세대 cephalosporin은 80%의 높은 내성률을 보여 일차 선택약으로는 부적합하리라 생각되었다. 그람 음성균으로는 ciprofloxacin과 imipenem이 감수성이 높은 편이나 부작용과 경제적인 면을 고려할 때 일차 선택약으로는 부적합하리라 생각되며 저자들의 경우 다행히 *Staphylococcus* 감염시 vancomycin 내성을 보인 경우가 없었다. 따라서 감염이 의심될 때 우선 사용하는 항생제로 ampicillin과 aminoglycoside, ampicillin과 3세대 cephalosporin의 조합이 적절할 것으로 생각되며, *Staphylococcus*가 의심될 시에는 vancomycin이나 teicoplanin을, *Pseudomonas*에는 ceftazidime이나 gentamicin이 적절하리라 생각된다.

감염으로 인한 사망률은 7-13%로 다양하게 보고되고 있으며^{14, 22} 이 연구에서 사망은 전체 감염 204례 중 21례로 10.3%의 사망률을 나타내었다. 특히 AML의 경우 23례 중 14례가 사망하여 60.8%의 높은 사망률을 보였다. 아직도 AML에서 감염으로 인한 사망률은 높은 편이며 특히 관해 유도시에 흔하다. 이는

아마도 강력한 항암 요법에 의해 골수가 억제되고 이차적 감염의 기회도 그만큼 커지기 때문으로 사료된다. 항암 치료 단계별 사망을 보면 13례(61.9%)가 관해 유도 기간에 사망하였고 진단 후 항암 치료 전에 사망한 경우가 3례, 강화요법시 3례, 관해 유지시 1례, 재발시 1례이었다. 추적 관찰상 감염외의 원인으로 사망한 경우는 1례 밖에 없어 최근 출혈이나 백혈병 자체에 의한 사망은 줄어들고 있으나 감염에 의한 사망은 오히려 증가하는 것을 알 수 있었다.

대구시내 인근 타병원의 백혈병 환자의 감염에 대한 간단한 설문 조사에서 총 69회의 감염이 조사되었다(Table 12). 감염의 연령이나 성별 뿐 아니라 감염의 양상 또한 미생물학적으로 원인균을 확인할 수 있었던 경우보다 임상적으로 추정할 수 있는 감염이 많았다. 감염 부위로는 폐가 가장 많았고 그 다음이 혈액, 요로감염, 피부 순이었으며 41례(59%)에서 감염당시 절대 중성구수가 1,000 이하로 중성구 감소가 동반되는 경우가 많았으며 타병원의 소아 백혈병 감염 양상 또한 저자들의 예와 비슷함을 알 수 있었다.

백혈병 치료와 보조 치료의 발전 및 수혈 요법의 개발 등으로 출혈과 백혈병 자체에 의한 사망은 줄고 있으나 감염은 아직도 사망률의 가장 많은 원인이 되고 있으며 따라서 감염의 극복이 백혈병 사망을 줄일 수 있는 가장 큰 관건이라고 할 수 있을 것이다.

요 약

목적 : 백혈병으로 항암 치료를 받는 소아들에게 있어 감염은 이환률과 사망률의 주요 원인이 되며 발열을 동반하는 중성구 감소 환아들의 감염 양상도 최근 변화하는 양상을 보이고 있다. 저자들은 근래에 경험한 백혈병 환아들의 감염 양상을 분석하여 향후 백혈병 환아의 감염 치료에 도움을 주고자 하였다.

방법 : 1993년 1월에서 1999년 12월까지 계명외대 동산병원에서 백혈병으로 진단되어 항암 치료를 받았던 환아 중 1회 이상의 감염 소견을 보였던 환아 78명을 대상으로 하였다. 감염의 진단 기준은 약물이나 수혈과 관계없이 체온이 하루에 38도 이상이 3회 이상 또는 38.5도 이상의 발열이 1회 이상 관찰되는 경우로 정의하였다. 감염의 양상에 따라 정맥으로 항생제 치료를 하였고 진균 감염이 의심되면 병소 정도에 따라 항진균제를 사용하였다. 모든 환아는 경구로

TMP-SMZ를 예방적으로 사용하였으며 절대 중성구 수는 1,000/mm³ 미만인 경우를 중성구 감소가 있다고 정의하였다.

결 과 :

1) ALL 104회(51.0%), AML 58회(28.4%), Mixed leukemia 37회(18.1%), CML 5회(2.5%)로 총 204회의 감염이 있었다. 환자 한명당 감염의 빈도는 평균 2.6회이었다.

2) 1회 감염당 평균 6.8일의 발열이 있었으며 감염 당시 전체의 73%에서 중성구 감소를 동반하여 평균 9.8일의 중성구 감소가 있었고 관해 유도시 중성구 감소 기간이 길었다.

3) 감염의 원인을 밝힐 수 있었던 경우가 136회(66.7%)로 원인균이 밝혀진 경우는 53례(26.0%)이었고 감염의 원인을 임상적으로 추정할 수 있었던 감염은 83례(40.7%)이었다.

4) 원인균으로는 그람 음성균이 32례(60.4%)로 가장 많았고 그람 양성균과 진균감염도 9례(17.0%)씩이었으며 *Mycobacterium tuberculosis*도 3례 있었다.

5) 병소별로는 병소가 불분명한 경우가 68례, 폐렴 31례, 폐혈증 24례, 요로 감염 16례, 구내 점막염 15례, 피부 감염이 14례 순이었다.

6) 항생제 감수성 검사에서 전체 항생제 중 그람 양성균에는 vancomycin과 teicoplanin이, 그람 음성균에는 imipenem, amikacin, ceftazidime이 높은 감수성을 보였다.

7) ALL 5례, Mixed leukemia 1례, AML 15례가 감염으로 사망하여 총 21례 이었다. 사망 원인은 병소를 밝히지 못한 경우가 10례, 폐혈증 9례, 폐렴 1례, 심한 점막염 1례였으며 균주로는 *Staphylococcus aureus* 2례이었고, 이외 *Klebsiella*, *Candida*, *E. fergusonii* 등이었다.

결 론 : 백혈병에서 가장 흔한 사망 원인은 감염으로 특히 AML에서 관해 유도시 사망률이 높고 진균 감염이 증가하고 있으므로 중성구 감소를 동반한 발열 환자에서 초기에 적절한 항생제 투여 및 항진균제의 사용이 고려되어야 할 것으로 생각된다.

감사드립니다.

참 고 문 헌

- 1) Nachman JB, Honig GR. Fever and neutropenia in children with neoplastic disease: an analysis of 158 episodes. *Cancer* 1980;45:407-12.
- 2) Dinarello CA, Bunn PA Jr. Fever. *Semin Oncol* 1997;24:288-98.
- 3) Ishii E, Ohga S, Ueda K, Akazawa K. Serum interleukin-1 and tumor necrosis factor activities in febrile children with acute leukemia. *Int J Hematol* 1991;54:79-84.
- 4) Rackoff WR, Ge J, Sather HN, Cooper HA, Hutchinson RJ, Lange BJ. Central venous catheter use and the risk of infection in children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:260-7.
- 5) Rahiala J, Perkkio M, Riikonen P. Infections occurring during the courses of anticancer chemotherapy in children with ALL: A retrospective analysis of 59 patients. *Pediatr Hematol Oncol* 1998;15:165-74.
- 6) Chanock SJ, Pizzo PA. Infectious complications of patients undergoing therapy for acute leukemia: Current status and future prospects. *Semin Oncol* 1997;24:132-40.
- 7) Gozdasoglu S, Ertem M, Buyukkececi Z, Yuvuzdemir S, Bengisun S, Ozenci H, et al. Fungal colonization and infection in children with acute leukemia and lymphoma during induction therapy. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:344-8.
- 8) 이정희, 김광현, 설인준, 이홍재, 이 항, 박종무. 소아 백혈병 환자의 감염증에 관한 임상적 고찰. *소아과* 1986;29:699-709.
- 9) 이상락, 김준식, 김홍식, 강진무. 소아 급성백혈병의 감염양상. *감염* 1990;22:33-41.
- 10) 최은화, 표진원, 박진영, 권경배, 윤보영, 신희영 등. 소아 종양 환자에서의 감염. *소아과* 1995;38:366-77.
- 11) Kovatch AL, Wald ER, Albo VC, Prin W, Orlando SJ, Wollman MR, et al. Oral trimethoprim/sulfamethoxazole for prevention of bacterial infection during the induction phase of cancer chemotherapy in children. *Pediatrics* 1985;76:754-60.
- 12) Pizzo PA. Infectious complications in the child with cancer. I. Pathophysiology of the compromised host and the initial evaluation and management of the febrile cancer patient. *J Pediatr* 1981;98:341-54.
- 13) Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for can-

감사의 글

본 연구에 도움을 주신 경북대학교병원 이진수, 영남대학교병원 하정옥, 파타마병원의 강임주 선생님께

- cer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-11.
- 14) Kosmidis HV, Lusher JM, Shope TC, Ravindranath Y, Dajani AS. Infections in leukemic children: A prospective analysis. *J Pediatr* 1980;96:814-9.
 - 15) De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, Donnelly JP. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. The Intercontinental Antimicrobial Study Group. *Ann Intern Med* 1994;120:834-44.
 - 16) Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, Gress J, Steinberg SM, Hathorn J, et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: A randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995;13:165-76.
 - 17) Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, Browne M, Commers J, Cotton D, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986;315:552-8.
 - 18) Wiernik PH. The management of infection in the cancer patient. *JAMA* 1980;244:185-7.
 - 19) Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. The child with cancer and infection. II. Nonbacterial infections. *J Pediatr* 1991;119:845-57.
 - 20) Peng LH, Keng TC, Sinniah D. Fever in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1981;47:583-7.
 - 21) Wolk JA, Stuart MJ, Stockman JA 3rd, Oski FA. Neutropenia, fever and infection in children with acute lymphoblastic leukemia. *Am J Dis Child* 1977;131:157-8.
 - 22) Lopez E, Fernandez Perona L, Rocco R, dell Valle M, Estevez RH, Braier JL, et al. Infections in children with malignant disease in Argentina. *Cancer* 1981;47:1023-30.
 - 23) Atkinson K, Kay HE, McElwain TJ. Fever in the neutropenic patient. *Br Med J* 1974;3:160-1.
 - 24) Bodey GP, Rodriguez V, Chang HY, Narboni. Fever and infection in leukaemic patients: a study of 494 consecutive patients. *Cancer* 1978;41:1610-22.
 - 25) Rougin A, Kasis I, Ben-Arush MW, Sharon R, Berant M. Fever and neutropenia in children with malignant disease. *Pediatr Hematol Oncol* 1996;13: 503-10.
 - 26) Riben PD, Louie TJ, Lank BA, Kornachuk E, Gurwith MJ, Harding GK, et al. Reduction in mortality from gram-negative sepsis in neutropenic patients receiving trimethoprim/sulfamethoxazole therapy. *Cancer* 1983;51:1587-92
 - 27) Levy I, Leibovici L, Drucker M, Samra Z, Konisberger H, Ashkenazi S. A prospective study of Gram-negative bacteremia in children. *Pediatr Infect Dis* 1996;15:117-22.
 - 28) Hughes WT. Fatal infections in childhood leukemia. *Am J Dis Child* 1971;122:283-7.
 - 29) Saarinen UM. Severe infections in childhood leukemia. A follow-up study of 100 consecutive ALL patients. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:515-22.
 - 30) Krcmery V, Krupova I, Denning DW. Invasive yeast infections other than *Candida* spp. in acute leukemia. *J Hosp Infect* 1999;41:181-94.
 - 31) Feldman S, Hughes WT, Kim HY. Herpes zoster in children with cancer. *Am J Dis Child* 1973;126:178-84.
 - 32) Freeman AI, Pantazopoulos N, DeCastro L, Sinks LF. Infections in children with acute leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1975;1:67-73.
 - 33) Buda K, Tubergen DG, Levin MJ. The frequency and consequences of varicella exposure and varicella infection in children receiving maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:106-12.
 - 34) Pizzo PA. Infectious complications in the child with cancer. III. Prevention. *J Pediatr* 1981;98:524-30.
 - 34) Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireichi EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-40.
 - 35) Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996;77:791-8.
 - 36) Burgess MA, De Gruchy GC. Septicaemia in acute leukemia. *Med J Aust* 1969;1:1113-7.
 - 37) Brown AE. Neutropenia, fever and infection. *Am J Med* 1984;76:421-8.
 - 38) Metcalfe D, Hughes WT. Effects of methotrexate on group A beta hemolytic streptococci and streptococcal infection. *Cancer* 1972;30:588-93.
 - 39) Pizzo PA. Infectious complications in the child with cancer. II. Management of specific infectious organisms. *J Pediatr* 1981;98:513-23.