

# 항암 화학요법중인 급성 골수성 백혈병 환자의 구강내 세균변화에 관한 연구

연세대학교 치과대학 구강진단·구강내과학교실

이 별 희·김 중 열

## 목 차

- I. 서 론
- II. 연구대상 및 연구방법
- III. 연구성적
- IV. 총괄 및 고찰
- V. 결 론
- 참 고 문 헌
- 영 문 초 록

## I. 서 론

최근 항암 화학 요법의 발달로 인하여 과거에는 치명적이라 여겨졌던 많은 악성 질환들이 치유 내지는 개선되고 있어 환자의 수명이 연장되고 있다. 따라서 항암 화학요법을 받고 있는 환자들의 감염 및 합병증에 대한 관심이 고조되고 있다.

혈액 질환의 하나인 백혈병은 조혈간 세포(stem cell)의 이상으로 인하여 골수내에서 비정상적인 세포의 증식을 일으켜 빈혈, 출혈, 감염 및 조직 침윤등을 특징으로 하는 악성 종양으로서 우리나라에서는 위암, 자궁암, 다음으로 그 발생 빈도가 높으며 그 중 성인에서는 급성 골수성 백혈병이 약 절반을 차지하고 있는 실정이다.<sup>35, 36)</sup>

급성 골수성 백혈병은 복합 화학요법과 보조요법인 골수이식, 항생제 요법, 혈소판 수혈등의 발전에 의하여 완전 관해율(remission rate)이 약 60~80%로 현저히 향상되었으나 감염은 아직도 사망의 주된 원인의 하나로 남아 있다.<sup>10, 14, 15, 40)</sup> 이러한 감염에 대한 감수성의 증가는 질병의 진행과정 자체와 화학요법에 따른

이차적인 골수 억제에 의한 백혈구 감소의 정도가 주로 관계되며 항암 화학요법을 받은 환자의 약 40%에서 구강병변을 보이는데 이러한 구강내 합병증은 약제가 구강내 상피 세포의 분화에 영향을 미쳐 구강 궤양, 점막 발적들과 면역 방어 기전의 저하로 인한 치은 종창 및 비대, 구순염, 치주염 및 치수염과 같은 만성 구강염의 악화 그리고 혈소판 감소로 인한 치은 출혈 및 점막의 피하 출혈이 초래된다.<sup>15, 18, 21)</sup> 때로는 출혈과 궤사된 구강 조직내에 세균, 진균, 바이러스 등의 이차적인 국소 감염을 통하여 환자에게 위중한 전신 감염이 유도될 수가 있다. 따라서 치과 임상에서도 백혈병 환자의 내원이 점증하고 있는 실정이며 이에 항암 화학요법전부터 백혈병 환자를 집중적으로 계속적인 구강 관리 및 예방 치과적인 처치를 시행해 줌으로써 대부분의 백혈병 환자에서 질병의 진행과정 자체와 화학요법 등으로 인하여 더욱 위증할 수 있는 감염을 예방하는데 의의를 둘 수가 있다.

백혈병 환자의 구강내 세균에 관한 연구로는 1973년 Brown 등<sup>8)</sup>이 급성 백혈병 환자의 구강내에 다수의 Enterobacteria와 Candida가 존재하여 패혈증을 일으키는 세균의 온상이 될 수 있다고 하였고, Johanson 등<sup>19)</sup>은 구강내 Enterobacteria의 증가된 집락이 심한 병증을 초래한다고 하였으며, 최근 Bergmann 등<sup>2, 3, 4)</sup>은 혈액 질환 환자의 세균 감염 중 85%가 구강내 상주하는 Enterobacteria, Staphylococci, Enterococci, Candida, Pseudomonas 등에 의해 일어난다고 하였다. 그외에도 많은 학자들에 의해 백혈병 환자의 구강내 세균에 대한 연구가 여러차례 보고되어 왔다.

한편 국내에서는 1989년 이등<sup>38)</sup>이 백혈병 환자 56명을 대상으로 구강변변을 조사한 바 있으며, 혈액내과학 분야와 임상 병리학 분야에서 본질환에 대한 연구가 계속 발표되고 있다. 즉 홍등<sup>44)</sup>, 한등<sup>43)</sup>, 김등<sup>36)</sup>에 의하여 한국에서 백혈병의 통계적 관찰이 이루어져왔고 채등<sup>38)</sup>이 백혈병의 임상적 고찰을, 김등<sup>35)</sup>이 백혈병에 대한 역학 및 혈액학적 연구를, 한등<sup>42)</sup>이 백혈병 환자에서의 수술시행 예에 대한 고찰을 각각 연구한 바 있으며, 그 외에도 여러 학자들에 의한 백혈병에 관한 혈액학적, 병리학적, 임상적 연구가 있으나<sup>37,40,42)</sup> 구강내 세균 변화에 대한 구체적인 치의학적 관찰은 아직 없는 실정이다.

이에 저자는 성인 급성 골수성 백혈병 환자의 화학요법을 시행하는 동안 구강내 정상 균주의 질적 및 양적인 변화와 타액의 분비량을 조사하여 다소의 지견을 얻었기에 보고하고자 한다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

1992년 6월부터 1992년 10월에 걸쳐 연세대학교 의과대학 부속병원 혈액종양 내과에 항암 화학요법을 받기 위하여 입원한 급성 골수성 백혈병 환자 10명을 대상으로 하였다. 이들의 평균 연령은 35.7세였으며 성별은 남자 6명 여자 4명이었다.

연구대상 백혈병 환자들은 최근 급성 골수성 백혈병으로 진단 받았거나 재발된 환자들로서 모두 관해 유도 항암 화학요법을 약 7일간 TAD 요법(Thioguanine, Cytosine Arabinoside, Daunorubicin)으로 치료 받았다.

연구 대상 모든 환자가 예방적 항생제 투여를 받았으며 경과중 9명의 환자에서 한차례 이상 38.3°C 이상의 발열이 있었고 사용된 항생제는 Polypeptide계로는 Vancomycin을, Aminoglycoside계로는 Amikin, Tobramycin, Cephalosporin계로는 Cefotaxim, Clafran, Sulperazon을, Quinolone계로는 Cephalosporin계로는 Cefotaxim, Clafran, Sulperazon을, Quinolone계로는 Ciprobay을, Antifungal agent로는

Mycostatin, Amphotericin B, Diflucan, Sporanox 등을 사용하고 있었다.

환자의 구강 관리는 모든 환자가 10% Betadine 함취액을 사용하였으며 혈소판수가 100,000/mm<sup>3</sup>이하에서는 칫솔질을 하지 않도록 하였다.

## 2. 연구 방법

### 1) 임상적 관찰

구강내 감염 여부를 파악하기 위해 화학요법의 하루 전날, 2일째, 4일째, 7일째, 14일째, 21일째, 28일째에 구강 검진을 하여 환자의 치료 병력과 함께 구강내 연조직의 변화를 관찰 하였다.

### 2) 타액 채취 및 균 분주, 배양

화학요법 하루전, 화학요법 시작 후 2일, 4일, 7일, 14일, 21일, 28일째 되는 날에 오전 8시경 식후 10% Betadine 용액으로 입안을 양치시킨 다음 약 3시간동안 간식을 피하게 하였다.

오전 11시경 소독된 1g의 Paraffin wax를 썬어 가면서 약 2분간 자극성 타액을 소독된 vial에 채취하여 즉시 실험실로 옮겨 20초간 vortex mixer로 혼합한 후 5ml pipette으로 총 타액의 양을 측정하고 시험관 내에 타액을 10<sup>-1</sup> 10<sup>-2</sup> 10<sup>-3</sup> 배수로 희석하였다. 희석된 타액은 비선택 배지인 Blood agar 배지 및 선택 배지인 Mannitol salt agar배지, Sabouroud dextrose agar배지, MacConkey agar배지, SF배지에 옮겨 심은 후 37°C 배양기 내에서 48시간동안 배양하여 타액 1ml당 세균수를 측정하였다(Table 1).

### 3) 통계 처리

타액 분비량의 변화 및 타액내 총 세균 수의 변화, 각 세균별 변화는 Frieddman Tow-way ANOVA test를 하였으며, 항암 화학요법 전과 항암 화학요법 14일째 사이의 타액 분비량, 총 세균수, 세균별에 따른 변화는 Wilcoxon Matched-pairs Signed-ranks test를 하였다.

구강궤양이 있는 환자와 없는 환자사이의 각 세균에 따른 변화는 Mann-Whitney U-

Wilcoxon Rank test를 하였다.

Table 1. Microorganisms studied and identified, media, dilutions, and incubation times

Medium	Organism	Dilution	Incubation(day)
Blood agar	Total number of bacteria	$0, 10^{-2}, 10^{-3}$	2
Mannitol salt agar	Staphylococci	$0, 10^{-1}, 10^{-2}$	2
Sabouroud dextrose agar	Candida	$0, 10^{-1}, 10^{-2}$	2
Mac Conkey agar	Enterobacteria	$0, 10^{-1}, 10^{-2}$	2
SF medium	Enterococci	$0, 10^{-1}, 10^{-2}$	3

### III. 연구성적

#### 1) 구강내 연조직의 변화

대상 환자의 구강 임상 소견을 보면, 본 연구기간 중 모두 5명의 환자에서 구강병변을 보였으며 4명의 초진 환자 중 3명에서 치은 출혈을 주소로 내원하였고 그중 1명은 치은 종창

과 발적을 동반 하였다. 구순염은 화학요법 2일째 1명에서 나타나 4일째까지 지속되었으며 화학요법 7일째에 2명에서 혀와 구개 부위에서 구강 궤양이 형성되었고 제3대구치 치관주위염 및 치은발적과 종창이 화학요법 7일째에 1명에서 나타났다. 화학요법 14일째는 3명의 환자에서 구강궤양을 보였다(Table 2).

Table 2. Intraoral lesions during chemotherapy period

Type of oral lesion	0	2	4	7	14	21	28(day)
oral ulcer	—	—	—	2	3	—	—
gingival bleeding	3	1	—	—	—	—	—
herpes labialis	—	1	1	—	—	—	—
gingival swelling & redness	1	—	—	1	—	—	—
pericoronitis	—	—	—	1	—	—	—

The cumulative incidence of various type of intraoral lesion on different days from the start of remission—induction therapy in 10 patients with acute myeloid leukemia.

#### 2) 타액의 분비량

타액의 분비량의 변화를 보면 항암 화학요법 전날 평균값 5.38ml/2min에서 항암 화학요법 2일후 평균값 1.81ml/2min으로 약 66% 정도 감소 하였으며( $p < 0.05$ ), 그 이후는 약간씩 증가하여 항암 화학요법 후 28일에는 거의 회복되는 경향을 보였다 ( $p < 0.05$ ) (Fig. 1).

#### 3) 타액내 총 세균수

타액내 총 세균수의 변화를 보면 항암 화학요법 전날 평균값  $4.88 \times 10^5$ /ml에서 항암 화학요법 2일후 평균값  $6.00 \times 10^5$ /ml로 약 22% 정

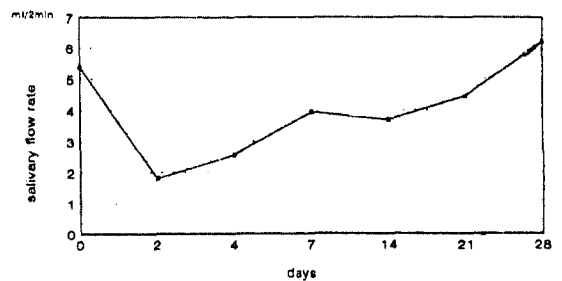


Fig 1. The salivary flow rate on different days from the start of remission—induction therapy in 10 patients with acute myeloid leukemia.

도 증가하였다( $p < 0.05$ ). 타액의 분비량과 총 세균수 사이는 반비례하는 경향을 보였으며 화학요법 후 21일째가 지나면서 다소 증가하여 항암 화학요법 후 28일에는 회복되는 경향을 보였다( $p < 0.05$ )(Fig. 2)

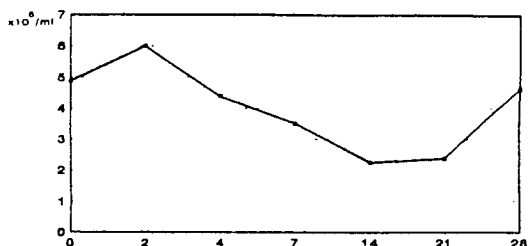


Fig 2. The total no. of colony forming units(CFU) per 1ml saliva on different days from the start of remission-induction therapy in 10 patients with acute myeloid leukemia.

#### 4) Staphylococci

Staphylococci는 8명의 환자에서 1회 이상 관찰되었으며, 그중 1명에서는  $10^5/ml$  이상으로 많았다. 그러나 각 날짜별로 Staphylococci의 양적 변화에 통계적 유의차는 없었다(Fig. 3).

#### 5) Candida

Candida는 7명의 환자에서 1회 이상 관찰되었으며 양적으로 많이 분포한 환자는 없었고 항암 화학요법 전, 중, 후에 따른 양적인 변화에서 통계적 유의차도 없었다(Fig. 3).

#### 6) Enterobacteria

Enterobacteria는 모든 환자에서 1회 이상 관찰되었으며, 7명은 화학요법 전날에도 관찰

되었고 5명에는  $10^3/ml$  이상이 관찰되었다. 그러나 날짜별로 양적인 변화에서 통계적 유의차는 없었다(Fig. 3).

#### 7) Enterococci

Enterococci는 8명에서 관찰 되었으며, 항암 화학요법 전날보다 14일, 21일에서 양적으로 증가하였으나( $p < 0.05$ ), 항암 화학요법 전, 중, 후에 따른 양적인 변화에서 통계적 유의차는 없었다(Fig. 3).

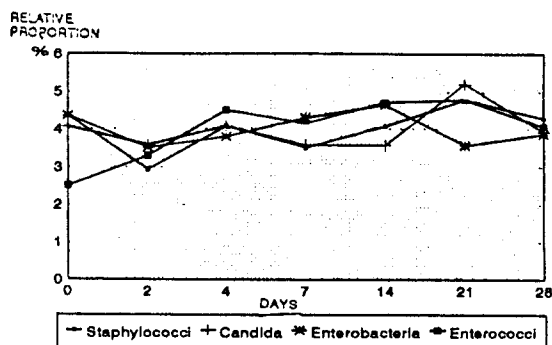


Fig 3. The quantitative composition of the aerobic and facultatively anaerobic oral microflora on different days during remission-induction therapy of 10 patients with acute myeloid leukemia.

#### 8) 구강궤양과 타액내 세균의 연관성

항암 화학요법 후 14일째 구강궤양을 보이는 환자와 보이지 않는 다른 환자사이에 각 세균별 분포를 비교해보면, Enterobacteria가 구강 궤양을 보이는 환자에서 특히 많았으며 ( $p < 0.05$ ), 그외 Staphylococci, Candida, Enterococci는 통계적 유의차가 없었다(Table 3).

Table 3. Salivary microorganism\* and oral ulcer in patient with AML.

	Enterobacteria	Staphylococci	Candida	Enterococci
AML with ulcer(n=3)	0.5(0.13-2.8)	0(0-30)	0	0.07(0-0.1)
AML without ulcer(n=7)	0.04(0-0.01)	0(0-0.09)	0	0.038(0-1.7)

\* : % of total CFU per 1 ml saliva ( $p < 0.05$ )

#### IV. 총괄 및 고찰

백혈병 환자에서 볼 수 있는 구강내 병변은 다양하나 대부분의 환자에서 공통적으로 볼 수 있는 것으로서는 출혈, 염증 및 궤양 등으로써 이는 백혈병에만 특이하게 나타나는 것은 아니며, 면역억제요법이나 항암 화학요법이 필요한 각종 질환의 환자에서도 이들 중 몇가지의 소견을 보일 수 있다. 그러나 이들 구강내 소견이 백혈병의 진단에 전신적인 소견과 더불어 응용가치가 높다. 그 이유는 다른 혈액 질환과 더불어 백혈병에서 흔히 볼 수 있는 구강소견이어서 백혈병 진단에 보조적인 진단수단으로 응용가능성이 있기 때문이다. 류등<sup>37)</sup>은 급성 전골수성 백혈병의 임상 혈액학적 관찰에서 임상증상은 출혈이 가장 많았으며, 출혈증상의 빈도는 치은출혈이 가장 많다고 보고하였다. 본 연구의 3예에서도 치은 출혈을 주소로 하였으며, 치은 부종 및 발적으로 치과에서 치석 제거술을 받다가 계속되는 출혈로 인하여 내과적 검진을 통하여 급성 골수성 백혈병의 진단을 받았다. 그러므로 전신적인 권태나 창백함, 체중감소, 입과선 증대 등 기타의 백혈병 증상이 구강내 소견과 함께 나타나면 백혈병을 의심하여 환자의 과거 병력과 혈액검사등을 통하여 내과적 검진을 받아보도록 하는 조치가 필요하겠다.

타액내 세균의 총수는 정상인에서 약  $1 \times 10^8$  /ml로서 본 연구에서는 항암 화학요법 전  $4.88 \times 10^5$ /ml, 항암 화학요법 2일 후  $6 \times 10^5$ /ml, 4일 후  $4.38 \times 10^5$ /ml, 7일 후  $3.5 \times 10^5$ /ml, 14일 후  $2.25 \times 10^5$ /ml, 21일 후  $2.38 \times 10^5$ /ml, 28일 후  $4.63 \times 10^5$ /ml로 정상인보다 낮았다. 이는 혐기성균을 제외한 호기성 및 통성 혐기성균을 배양하였으며, 예방적 항생제의 사용때문으로 사료된다. 항암 화학요법 기간중의 타액의 분비량의 변화를 보면 항암 화학요법 전 5.38ml/2min에서 항암 화학요법 시작 후 2일만에 1.81ml/2min으로 약 66% 감소하였으나, 타액내 총세균수는 항암 화학요법 전  $4.88 \times 10^5$ /ml에서 항암 화학요법 시작 후 2일만에  $6 \times 10^5$ /ml로 약 22%정도 증가하였다. 이러한 변화는 항암 화학요법의 약제에 의해 유도된 타액의 감소로 인한 구강내 타액의 자정 작용이 저하되어 세

균의 집락 형성이 증가된 것으로 볼 수가 있겠다. Brown 등<sup>7)</sup>은 6명의 급성 백혈병 환자를 대상으로 연구하여 항암요법동안 타액내 세균의 농도가 증가한다고 하였으며 이런 변화를 항암 화학요법에 의한 면역저하의 효과로 설명하였으나 그의 연구에서 이런 세균의 증가는 이미 항암 화학요법 첫날부터 일어났으므로 시기가 잘 맞지 않다고 보여지고, Fainstein 등<sup>13)</sup>은 급성 백혈병 환자에서 항암 화학요법동안 세균의 농도가 변화하지 않았다고 하였는데 이들의 연구는 타액의 분비량을 고려하지 않았으며 또한 소득된 0.9% NaCl 용액을 함유하여 표본을 얻었기 때문에 타액량의 감소에 영향이 있었을 것으로 생각된다. Main 등<sup>23)</sup>은 항암 화학요법에 의하여 총 타액내의  $\alpha$ -amylase의 감소로 미루어 타액선 분비세포가 영향을 받아 타액의 분비량이 감소한다고 하였으며 Bergmann 등<sup>4)</sup>은 급성 골수성 백혈병 환자에서 타액내 세균의 농도가 항암 화학요법 시작 후 2일만에 2배로 증가하였고 반대로 타액의 분비량은 64%로 감소한다고 하여, 본연구의 결과와 타액의 분비량의 감소는 거의 일치하며 타액내 총 세균수의 증가도 비슷한 경향을 보였다.

Enterobacteria는 구강내 정상세균은 아니나 환경의 변화에 의해 일시적으로 증가하는 세균으로서 정상인의 타액표본 중 약 57%에서 나타난다고 하며<sup>33)</sup> 심한 병증이 있는 환자에서 Enterobacteria의 집락이 많이 보여진다.<sup>17)</sup> Wahlin 등<sup>32)</sup>은 항생제 치료를 받고있는 백혈병 환자가 관해유도요법 기간동안 타액내 Enterobacteria의 수가 증가하였으며 이는 항생제나 입원 등의 조건이 백혈병 질환 자체나 항암 화학요법보다 Enterobacteria에 더 좋은 구강 환경을 유도해준다고 하였다. Dreizen 등<sup>12)</sup>은 치료 기간동안 성인급성 백혈병 환자 3명 중 1명에서 구강감염이 일어나며 이중 23%가 Enterobacteria에 의해 일어난다고 하였는데, 본 연구에서는 모든 환자에서 1회 이상 Enterobacteria가 관찰되었고, 항암 화학요법 전·중·후의 날짜에 따른 변화는 통계적으로 유의성이 없었으나, 구강궤양을 보이는 환자에서 Enterobacteria는 궤양을 보이지 않는 다른 환자에 비해 많이 분포하였다.

Enterobacteria는 1명을 제외한 모든 환자에서 나타났으며 화학요법 전날에 비하여 항암 화학요법후 14일 되는 날에 많이 분포하여 정상인의 경우 10% 미만에서 타액내 Enterococci가 존재하는 것보다 많이 분포하였다. 이는 Brown<sup>8)</sup>, Fainstein<sup>13)</sup>, Minah 등<sup>26)</sup>의 연구 결과와 일치한다고 볼 수 있으며 Campbell 등<sup>9)</sup>은 정상인의 치태내에서는 Enterococci를 볼 수 없으나 만성신장투석환자의 38% 그리고 만성심질환자의 25%에서 치태내에 Enterococci 나타났다고 한다.

광범위 항생제 및 Penicillinase resistant penicillin이 소개되기 전에는 Staphylococci가 항암 화학요법을 받는 환자의 세균감염의 대부분을 차지하였으나<sup>18)</sup> 최근의 연구는 백혈병 환자의 구강내 Staphylococci가 그다지 많은 수를 차지하지 않는다고 한다.<sup>32)</sup> 본 연구에서도 Staphylococci는 7명의 환자에서 발견되었으며 그 중 1명에서는  $10^5$ /ml 이상으로 많이 존재하여 정상인의 약 30%에서 보다 더 많은 분포를 보였으나, 각 날짜별로 양적인 변화에서 통계적 유의차는 없었다.

Samaranayake<sup>27)</sup>, Bergmann 등<sup>4)</sup>의 연구에 의하면 Candida는 건강한 사람의 40% 정도에서 구강내에 보이며 항암 화학요법을 받은 환자의 75%에서 구강내에 높은 수치를 보인다고 하였으나 본 연구에서는 5명에서만 타액내 Candida가 존재하여 정상인의 타액내 Candida의 분포와 거의 유사하였는데, 이는 보편적으로 항진균제의 예방적 사용을 하였기 때문이라 사료된다.

항암 화학요법 전·중·후에서 Staphylococci, Enterobacteria, Candida, Enterococci등의 잠재적인 병원균의 양적인 변화는 통계적 유의성이 없었던 바, 이는 암 환자에서 Gram-negative bacilli를 연구한 Minah 등<sup>26)</sup>과 백혈병 환자 20명을 대상으로 세포독성 화학요법의 경과에 따른 구강내 세균의 변화를 조사한 Wahlin 등<sup>32)</sup>의 연구결과와 일치하며, Bergmann 등<sup>3)</sup>은 혈액질환을 지닌 면역 저하 환자의 발열시 구강내 잠재성 병원균에 대한 연구에서 항생제 투여로 Candida는 92%로, Staphylococci는 49%로 증가하였으며, Enterobacteria와 Pseudomonas는 차이가 없었다고 한다. 또한 구강내

에서 발견된 세균이 패혈증에서도 같은 균종이 발견되어 구강내가 혈액중양환자의 패혈증의 중요한 유입구가 될 수 있다고 하였다.<sup>16,17)</sup> 그러므로 급성 백혈병 환자에서 화학요법전에 필요한 치과 치료를 함으로써 패혈증 예방에 도움을 줄 것으로 기대되며 구내감염 뿐만아니라 전신감염으로 진행될 수 있는 모든 구강내 소인을 가능한 제거하는 것이 바람직하다고 할 수 있다.

한편 방사선요법을 받은 환자에서 타액의 분비량이 감소되었고 그 기간내에 구강내 세균의 집락은 증가되었다고 하며<sup>28)</sup>, 타액의 분비량이 감소된 Sjogren's syndrome 환자에서도 유사한 관찰이 보고된 바 있다.<sup>22, 31)</sup> 그러므로 비록 각각의 균주의 중요성이 확립되지 않는다고 해도 항암 화학요법 또는 방사선 요법을 받은 환자의 구강내가 기회감염의 잠재적인 온상이 될 수 있다. 즉, 항암 화학요법에 의해 유도된 일시적인 구강 건조증이 구강감염을 유도할 가능성이 있다고 볼 수 있겠다.

따라서 타액 대체제의 사용과 치료기간동안 구강내를 자주 양치시켜 줌으로써 항암 화학요법 환자의 구강감염을 감소시킬 수 있으며 환자의 상태가 호전된 관해시기에 구강검진 및 치과 치료를 통한 지속적인 구강관리가 필요하다고 사료된다.

## V. 결 론

급성 골수성 백혈병 환자의 항암 화학요법동안 구강내 세균의 변화를 조사하여 구강위생관리 및 구강내 감염의 원인을 제거하고자 본 연구를 시도하였다. 이에 연세대학교 의과대학 부속병원 혈액종양 내과에 입원한 급성 골수성 백혈병 환자 10명을 대상으로 기록검토 및 구강검진, 타액채취, 타액내 세균배양을 실시하고 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 타액의 분비량은 항암 화학요법 전 5.38ml/2min에서 항암 화학요법 시작 후 2일만에 1.81ml/2min으로 66% 감소하였다.
2. 타액내 총세균수는 항암 화학요법 전  $4.88 \times 10^5$ /ml에서 항암 화학요법 시작 후 2일만에  $6 \times 10^5$ /ml으로 22% 증가하였다.

3. 항암화학요법 후 28일째에 타액분비량 및 총 세균수는 다시 원상태로 회복하였다.
4. 항암 화학요법 기간동안 구강내 Enterobacteria, Enterococci, Staphylococci, Candida 등의 변화는 통계적 유의차가 없었다.
5. 구강궤양을 가진 급성 골수성 백혈병 환자에서 Enterobacteria가 많이 분포하였다.

이상의 결과를 볼 때 급성 골수성 백혈병 환자에서 항암 화학요법의 약제에 의한 구강건조증이 구강감염의 악화에 영향을 미친다 하겠으며, 잠재적인 병원균의 전이를 예방하기 위해 항암 화학요법전 구강내 병소의 제거 및 구강관리 등의 보다 적절한 조치가 고려되어야 할 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Anderson, R.J., Schafer, L.A., Olin, D.B., Eickhoff, T.C. : Infectious risk factors in the immunosuppressed host. *The American Journal of Medicine*, 54, 453-60, April, 1973.
2. Bergmann, O.J. : Oral infections and septicemia in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol.*, 25, 2105-09, 1988.
3. Bergmann, O.J. : Alterations in oral microflora and pathogenesis of acute oral infections during remission-induction therapy in patients with acute myeloid leukemia. *Scand. J. Infect. dis.*, 23, 355-66, 1991.
4. Bergmann, O.J. and et al : Potentially pathogenic microorganisms in the oral cavity during febrile episodes in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Scand. J. Infet. Dis.*, 21, 43-51, 1989.
5. Bodey, G.P., Nies, B.A., Freireich, E.J., : Multiple organism septicemia in acute leukemia. *Arch. Intern. Med.*, 116, 266-72, August, 1965.
6. Bodey, G.P., Rodriguez, V., Chang, H.Y., Naroni, G. : Fever and infection in leukemia patients. *Cancer*, 41, 1610-22, 1978.
7. Brown, L.E. : Interrelations of oral microorganisms, immunoglobulins, and dental caries following radiotherapy. *J. Dent. Res.*, 57, 882-93, 1978.
8. Brown, L.R., Dreizen, S., Bodey, G.P. : Effect of immunosuppression on the human oral flora. In Mergenhagen SE, scherp HW, eds. *Comparative immunology of the oral cavity*. Bethesda, U.S. Department of Health, Education and Welfare, 204-10, 1973.
9. Campbell, J., McGowan, D.A., MacFarlane, T.W. : The prevalence of enterococci in the dental plaque of chronic hospital patients. *Br. J. Oral. Surg.*, 21, 171-4, 1983.
10. Champlin, R., Gole, R.P. : Acute myelogenous leukemia; Recent advances in therapy. *Blood*, 69, 1551-62, 1987.
11. Chang, H.Y., Rodriguez, V., Naroni, G., Bodey, G.P., Luna, M.A. : Cause of death in adults with acute leukemia. *Medicine*, 55, 259-68, 1976.
12. Driezen, S., Bodey, G.P., Brown, L.R. : Opportunistic gram-negative bacillary infections in leukemia. Oral manifestation during myelosuppression. *Postgraduate Medicine*, 55, 138-42, 1974.
13. Fainstein, V., Rodriguez, V., Herman, G., Rosenbaum, B., Bodey, G.P. : Patterns of oropharyngeal and fecal flora in patients with acute leukemia. *J. Oral Pathol.*, 13, 390-93, 1984.
14. Gole, R.P., Foon, K.A. and Cline, M.J. : Intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Ann. Int. Med.*, 94, 753, 1981.
15. Guggenheimer, J., Verbin, R.S., Appel, B.N., Schmutz, J. : Clinicopathologic effects of cancer chemotherapeutic agents on human bucal mucosa. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 44, 58-63, 1977.
16. Heimdahl, A. : Oral infections in

- immunocompromised patients. *J. Clin. Periodontol.*, 17, 501-3, 1990.
17. Heimdahl, A., Mattsson, T., Dahllöf, G., Lonnquist, B., Ringden, O. : The oral cavity as a port of entry for early infections in patients treated with bone marrow transplantation. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 68, 711-6, 1989.
  18. Hersh, E.M., Bodey, G.P., Nies, B.A., Freireich, E.J. : Causes of death in acute leukemia. *JAMA.*, 193, 99-103, 1965.
  19. Johanson, W.G., Woods, D.E. and Chaudhuri, T. : Association of respiratory tract colonization with adherence of gram-negative bacilli to epithelial cells. *J. Infect. Dis.*, 139, 667-73, 1979.
  20. John, P.U., Frei, E., Norman, B. : Fever, infection and host resistance in acute leukemia. *American Journal of Medicine*, 25-39, 1958.
  21. Lockhart, P.B. and Sonis, S.T. : Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study. *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 7, 1019-25, 1981.
  22. Macfarlane, T.W. and Mason, D.K. : Changes in the oral flora of Sjogren's syndrome. *J. Clin. Pathol.*, 27, 416-21, 1974.
  23. Main, B.E., Calman, K.C., Ferguson, M.M. : The effect of cytotoxic therapy on saliva and oral flora. *Oral Surg.*, 58, 545-48, 1984.
  24. Martin, M.V. : Yeast flora of the mouth and skin during and after irradiation for oral and laryngeal cancer. *J. Med. Microbiol.*, 14, 475-61, 1981.
  25. Martin, S.G., Cohen, S.G., Mckitrick, J.C., Cassileth, P.A. : The oral flora as a source of septicemia in patients with acute leukemia. *Oral Surg.* 32-36, 1982.
  26. Minah, G.E., Rednor, J.L., Peterson, D.E. : Oral succession of gramnegative bacilli in myelosuppressed cancer patients. *J. Clin. Microbiol.*, 24, 210-13, 1986.
  27. Peterson, D.E., Minah, G.E., Reynolds, M.A., Depaola, L.G., Weikel, D.S. : Effect of granulocytopenia on oral microbial relationships in patients with acute leukemia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 170, 720-23, 1990.
  28. Tapper, J.E. : Prevalence and intraoral distribution of candida albicans in Sjogren's syndrome. *J. Clin. Pathol.*, 33, 282-87, 1980.
  29. Rosenthal, L.E. and Wilkie, B. : The effects of radiotherapy on oral tissue. *J. Prosthe. Dent.*, 15, 153-56, 1965.
  30. Samaranayake, L.P., Calman, K.C., Ferguson, M.M. : The oral carriage of yeasts and coliforms in patients on cytotoxic therapy. *J. Oral. Pathol.*, 13, 390-93, 1984.
  31. Sonis, S.T. : Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. *J. Amer. Dent. Asso.*, 97, 468-72, 1978.
  32. Wahlin, Y.B. and Holm, A.K. : Changes in the oral microflora in patients with acute leukemia and related disorders during the period of induction therapy. *Oral Surg.*, 4, 411-17, 1988.
  33. Williams, H.N., Schneider, L.E. : An analysis of aerobic gramnegative bacilli in human saliva. *J. Dent. Res.*, 52, 1973.
  34. Woods, D.E., Straus, D.C., Johanson, J.W. : Role of salivary protease activity in adherence of gramnegative bacilli to mammalian buccal epithelial cells in vivo. *J. Clin. Invest.*, 68, 1435-40, 1981.
  35. 김상인, 이제구 : 한국에 있어서의 백혈병 601예에 대한 역학 및 혈액학적 검색. 대한민국의학원 논문집, 제11권, 제197호, 1972.
  36. 김상인, 한규섭, 조한익 외 : 한국에 있어서의 백혈병. 대한혈액학회지 제14권, 제79호, 1979.
  37. 류만준, 구분환, 이규보 : 급성 전골수성 백혈병의 임상혈액학적 관찰. 대한혈액학회



- 지, 제21권, 제169호, 1986.
38. 이별희, 고윤용, 김종열 : 백혈병의 구강병변에 관한 연구. 대한 구강 내과 학회지. 14, 105-12, 1989.
  39. 정성창, 이승우, 김영구 : 구강 내과학. 고문사, 219, 1986.
  40. 진종률, 엄현석, 전두수의 : 성인 급성 골수성 백혈병에서 Idarubicin과 Arc-c 복합화학요법. 대한혈액학회지. 제26권, 제2호, 1991.
  41. 채웅석, 이주형, 이수익 : 백혈병 55예의 임상적 고찰. 대한혈액학회지. 9, 271, 1962.
  42. 한지숙, 김도영, 이선주의 : 백혈병 환자에서의 수술시행예에 관한 고찰. 대한혈액학회지. 제23권, 제1호, 1988.
  43. 한지숙, 고윤용, 이삼열외 : 한국에 있어서의 백혈병의 통계적 관찰. 대한혈액학회지, 2,1, 1978.
  44. 홍창의, 이문호, 김상인의 : 한국에 있어서의 백혈병의 통계적 관찰. 대한혈액학회지. 2,1, 1967.
  45. 황태수, 국훈, 박기원의 : 급성 백혈병에서의 감염증 치료에 관한 고찰. 대한혈액학회지. 제25권, 제1호, 1990.

# Changes in the oral microflora in patients with acute myeloid leukemia during the period of induction therapy

Byul-Hee Lee, D.D.S., M.S.D., Chong-Youl Kim, D.D.S., M.S.D., Ph.D.

Department of Oral Medicine and Diagnosis,  
The Graduate School, Yonsei University

## [ABSTRACT]

To investigate the changes in aerobic and facultative anaerobic oral microflora during remission-induction chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia, 10 consecutive patients were studied during a period of 28 days. One day before, during and after the induction therapy, patients were given 10% Betadine solution for mouthrinses after breakfast and kept from eating and drinking. After 3 hours, paraffin-stimulated whole saliva was obtained for 2 minutes and transported to the laboratory. The samples were dispersed and homogenized by use of vortex mixer for 20 seconds. From these samples 10-fold serial dilutions (from 10<sup>-1</sup> through 10<sup>-3</sup>) were prepared.

Each dilution of 0.1 ml was plated on duplicate set of one nonselective medium (Blood agar) and four selective media (Sabourauds dextrose agar, Mannitol salt agar, Mac-Conkey agar, SF medium) using applicator woods. All agar plates were incubated at 37° C for 48 hours.

The total number of microorganisms was calculated and the percentage distribution of the various microorganisms from each specimen was drawn.

1. The salivary flow rate decreased by 66%, going from 5.38 ml/2min to 1.81 ml/2min over two days during the chemotherapy.
2. The total number of microorganisms in saliva increased by 22%, going from 4.88 × 10<sup>5</sup>/ml to 6.00 × 10<sup>5</sup>/ml over two days during the chemotherapy.
3. The salivary flow rate and the total number of microorganisms in saliva were recovered within 28 days after the chemotherapy.
4. The quantitative alteration in oral Enterobacteria, Enterococci, Staphylococci, Candida during the chemotherapy had no statistical significance.
5. In saliva of the patients with acute myeloid leukemia who had intraoral ulcer, Enterobacteria was quantitatively predominant.

Our study suggests that chemotherapy-induced transient xerostomia may induce acute oral infection. Consequently, the use of saliva substitute, the removal of intraoral infection source and the consistent oral hygiene care seem to be required to avoid the transmission of potential pathogens in this group of patients.

---

Key word; remission induction chemotherapy, salivary flow rate, total number of microorganisms in saliva, acute myeloid leukemia