

단일기관에서 소아암 환자에서 화학요법 중 발생한 균혈증의 임상 양상

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과학교실

장미선 · 성기웅 · 김예진

Clinical Characteristics of Bacteremia in Children with Cancer

Mi Sun Chang, M.D., Ki Woong Sung, M.D. and Yae Jean Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Bacteremia is one of the most common causes of morbidity and mortality in children with cancer. The aim of this study was to evaluate the clinical features of bacteremia in pediatric cancer patients.

Methods: We retrospectively analyzed bacteremia episodes occurred in pediatric cancer patients at Samsung Medical Center from January 2008 to December 2010. We excluded bacteremia episodes after hematopoietic stem cell transplantation.

Results: A total of 141 blood cultures were positive in 121 patients. Thirteen cultures due to contamination were excluded. For analysis, 128 bacteremia episodes in 108 children were included. Gram-positive organisms accounted for 46.9% (60/128) and gram-negative organisms for 53.1% (68/128). The source of bacteremia was identified in 21.1% of episodes. Bacteremia due to catheter related infection was observed in 9.4% of episodes (12/128 episodes) and gram-positive organisms were isolated in 75% of episodes (9/12). There were 10 cases (7.8%) of bacteremia associated with septic shock and gram-negative organisms were isolated in 80% of episodes (8/10). Relapses were documented within 30 days in 2 patients who cleared bacteremia which was confirmed after negative blood cultures. Mortality associated with bacteremia was not observed.

Conclusion: Continuous monitoring is needed to maintain the tailored strategies to manage pediatric cancer patients with neutropenic fever who are at high risk of developing bacteremia in each institution. (Korean J Pediatr Infect Dis 2011;18:201-206)

Key Words: Neutropenic fever, Bacteremia, Children

서 론

소아암 환자에서 고용량 항암요법, 수술적 치료, 방사선 치료의 발전은 환자의 장기 생존률의 향상을 가져 왔다^{1, 2)}. 반면 항암 화학 요법에 따른 호중구 감소와 같은 숙주 방어체계의 저하³⁾ 및 장기간의 중심정맥관 사용은 감염, 특히 균혈증의 소인이 되고, 균혈증은 이환율과 사망률의 중요한 원인이다^{1, 3, 4)}. 뚜렷한 감염원이 없는 호중구 감소증 발열 환자에서의 균혈증의 빈도는 11-38

%으로 보고된 바 있다²⁾. 항암 화학 요법으로 인한 균혈증의 양상은 단순한 균혈증에서부터 패혈증까지 다양하며²⁾ 특히, 중성구 감소증의 정도와 지속 기간, 항암 화학 요법 일수, 인체 내의 점막 체계의 변화, 중심정맥관의 유무는 패혈증의 중요 위험 인자이다⁵⁾.

균혈증의 원인균은 내성을 보이는 균주의 빈도의 증가와 더불어 시간적 변화를 보이고 있으므로^{2, 5, 6)} 효과적인 균혈증의 치료를 위해서는 이러한 변화를 파악하는 것 역시 치료의 예후에 중요한 인자가 된다.

소아암 환자에서 항암 치료기간 중 균혈증으로 치료를 받은 군은 대조군과 비교하여 입원 기간, 중심정맥관의 수술적 제거와 같은 처치의 빈도의 유의한 차이를 보였으며 비용 측면에 있어서도 균혈증이 있었던 군에서 유의하게 높았다¹⁾. 또한 균혈증으로 인하여 적절한 시기에

접수: 2011년 12월 20일, 수정: 2011년 12월 20일

승인: 2011년 12월 20일

책임저자: 김예진, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과학교실

Tel : 02)3410-3539, Fax : 02)3410-0043

E-mail : yaejeankim@skku.edu

항암 치료를 받지 못하는 것은 장기간의 질병의 예후에도 영향을 미치게 된다¹⁾.

그러므로 소아암 환자의 치료 중 발생하는 균혈증의 양상의 이해와 적절한 치료 방침의 제시는 환자의 기저 질환의 예후 및 이환율, 사망률의 감소와 더불어 비용 절감의 효과도 기대할 수 있을 것으로 생각된다. 따라서 본 연구에서는 소아암 환자에서 화학 요법 시행 중 발생한 균혈증의 임상 양상, 미생물 역학, 치료에 대하여 분석하여 적절한 균혈증 치료 지침을 세우는 데 도움이 되고자 하였다.

대상 및 방법

2008년 1월부터 2010년 12월까지 삼성서울병원 소아청소년과에서 항암 치료를 받은 소아 환자들 중 혈액 배양 검사에서 균이 동정되어 항생제 치료를 받은 예를 연구대상으로 선정하여 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 각 환자의 나이, 성별, 진단명, 중심정맥관 유무, 동정된 균의 종류, 사용한 항생제의 종류와 감수성, 항생제 치료의 기간, 항생제 치료 후 30일 이내 동일한 균으로 인한 재감염의 유무 등에 대하여 분석하였다.

조혈모세포 이식과 관련하여 발생한 균혈증은 분석에서 제외하였다. 중심정맥관 관련 균혈증의 정의는 중심정맥관을 통해 채취한 혈액과 말초 혈액에서 동일균이 배양되고, 중심정맥관에서 채취한 혈액 배양 양성 결과 보고 시간이 말초 혈액에서보다 120분 이상 먼저 동정된 경우로 정의하였다⁷⁾.

통계 분석은 GraphPad InStat[®] 3.06을 사용하였고, *P* 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 환자의 특성

연구 기간 동안 121명의 환자에서 시행한 141예에서

혈액 배양이 양성이었다. 13예는 오염으로 판명되어 제외되었다. 최종적으로 108명의 환자가 128예의 균혈증으로 치료 받았으며 19명(17.5%, 19/108)의 환자에서 2회 이상의 균혈증이 있었다. 환자들의 진단 당시 정중 연령은 6.05세(1.2개월-21.4세)이었다. 균혈증 발생 당시 진단명은 급성림프구성백혈병이 31예로 가장 많았으며, 신경모세포종(23예), 림프종(13예), 뇌종양(13예) 순이었다. 균혈증이 있었던 예의 71.9% (92/128예)가 중심정맥관을 가지고 있는 환자에서 발생하였으며, 항암 화학요법 기간 중 정중 12일째 균혈증이 발생하였다. 최초의 균혈증 발생 시 절대 중성구 수는 78.9% (101/128예)의 균혈증에서 100/ μ L 미만이었다(Table 1). 균혈증이 발생한 예에서 원발 질환 진단일로부터 균혈증이 발생하기까지의 기간의 정중값은 그람 양성균이 배양된 군에서 그람 음성균이 배양된 군보다 더 짧았다(86일 vs. 162일, *P*=0.020).

2. 혈액 배양 검사에서 동정된 균의 특성

총 128예의 균혈증에서 동정된 128균주에 대한 자료를 분석하였다. 동정된 총 128균주 중 그람 양성균은 60예(46.9%)이었으며, 그람 음성균은 68예(53.1%)이었다. 그람 양성균은 *S. aureus* (16.4%), Coagulase negative Staphylococcus (CoNS) (10.9%)의 순으로 흔했고 그람 음성균은 *E. coli* (25.0%), *P. aeruginosa* (9.4%), *Klebsiella* species (7.8%) 순이었다. *S. aureus* 중 28.6%가 Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 균주이었고, *E. coli*와 *Klebsiella* species 중 21.4%가 extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) 양성 균주들이었다(Table 2).

3. 균혈증과 관련된 임상 양상

균혈증 당시 감염원이 있었던 경우는 27예(21.1%)이었으며, 감염원은 피부/연부조직 12예(44.5%), 위장관계 7예(25.9%), 구내염 3예(11.1%) 순으로 흔했다. 균혈증 발생 당시 쇼크가 동반된 경우는 10예(7.8%)이었으며, 쇼크가 발생한 10예에서 동정된 균은 *E.coli*가 5

예(50.0%), *P. aeruginosa* 2예(20.0%), *K. Pneumoniae* 1예(10.0%), MR CoNS 1예(10.0%) 순이었고, 이 중 ESBL 양성 *E.coli*는 2예에서 보고되었다. 쇼크가 발생

한 환자의 80% (8/10)에서 그람 음성균이 배양되었으나 통계학적으로 의미 있게 높지는 않았다($P=0.103$).

중심정맥관 연관 균혈증이 확인된 경우는 12예(9.4%)였고 그람 양성균이 75%(9/12)로서 주로 배양되는 추세였다($P=0.065$). 원인균은 *S. aureus* 4예(33.3%), CoNS 2예(16.7%), *B. cereus* 2예(16.7%)의 순이었으며, 중심정맥관을 제거한 경우는 7예(58.3%)이었다. 이 중, 감수성 항생제를 48시간 이상 사용했음에도 불구하고 지속적 균혈증이 있었던 경우가 4예로 *B. cereus*, MRSA (n=2), CoNS에 의한 감염이었다. 균혈증이 조절되지 않아 사망한 경우는 없었다(Table 1).

Table 1. Characteristics of 128 Cases with Bacteremia

| Characteristics | No. (%) |
|---------------------------------|-------------|
| Sex | |
| Male | 74 (57.8) |
| Female | 54 (42.2) |
| Age | |
| Median | 6.05 |
| Range | 0.1-21.4 |
| Underlying disease | |
| ALL | 31 (24.2) |
| Neuroblastoma | 23 (18.0) |
| Lymphoma | 13 (10.2) |
| Brain tumor | 13 (10.2) |
| AML | 10 (7.8) |
| Others | 38 (29.6) |
| Presence of central line | |
| Yes | 92 (71.9) |
| No | 36 (28.1) |
| Chemotherapy day | |
| Median | 12 |
| Range | 1-52 |
| Absolute neutrophil count (/uL) | |
| <100 | 101 (78.9) |
| 100-500 | 9 (7.0) |
| >500 | 18 (14.1) |
| Presence of a source for fever | |
| No | 101 (78.9) |
| Yes | 27 (21.1) |
| Skin/soft tissue | 12 (44.5) |
| Gastro-intestinal tract | 7 (25.9) |
| Oral mucosa | 3 (11.1) |
| Others | 5 (18.5) |
| Incidence of shock | |
| No | 118 (92.2) |
| Yes | 10 (7.8) |
| Catheter related bacteremia | |
| No | 54 (42.2) |
| Yes | 12 (9.4) |
| Unknown | 62 (48.4) |
| Death | |
| No | 128 (100.0) |
| Yes | 0 (0.0) |

Abbreviations : ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myelogenous leukemia

4. 항생제 치료와 관련된 분석 결과

1차 항생제는 cefepime을 가장 흔히 사용하였으며(82.8%), cefotaxime (7.0%), 기타(10.2%) 항생제가 사용되었고, 동정된 균의 77.3%에서 1차 항생제에 감수성을 보였다(Table 3). 1차 항생제에 대한 저항성(22.7%)을 가진 경우를 살펴보면, ESBL 양성 *E.coli*, ESBL 양성 *Klebsiella* spp, MRSA, MR CoNS가 동정되었다.

Table 2. Isolated Organisms from 128 Bacteremia Episodes

| | No. (%) |
|------------------------------|-----------|
| Gram-negative organisms | 68 (53.1) |
| <i>Escherichia coli</i> | 32 (25.0) |
| ESBL (-) | 25 (19.5) |
| ESBL (+) | 7 (5.5) |
| <i>Klebsiella</i> species | 10 (7.8) |
| ESBL (-) | 8 (6.2) |
| ESBL (+) | 2 (1.6) |
| <i>P. aeruginosa</i> | 12 (9.4) |
| Others | 14 (10.9) |
| Gram-positive organisms | 60 (46.9) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 21 (16.4) |
| Methicillin sensitive | 15 (11.7) |
| Methicillin resistant | 6 (4.7) |
| CoNS | 14 (10.9) |
| Methicillin sensitive | 1 (0.8) |
| Methicillin resistant | 13 (10.1) |
| <i>Streptococcus</i> species | 18 (14.1) |
| Others | 7 (5.5) |

Abbreviations : ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; CoNS, coagulase-negative staphylococcus

Table 3. Antibiotic Treatment

| Antibiotic treatment | No. (%) |
|--|------------|
| 1 st line antibiotics | |
| Cefepime | 106 (82.8) |
| Cefotaxime | 9 (7.0) |
| Others | 13 (10.2) |
| 1 st line antimicrobial susceptibility | |
| Yes | 99 (77.3) |
| No | 29 (22.7) |
| Median duration of total antimicrobial therapy (days, range) | 12 (4-37) |
| Duration of sensitive antimicrobial therapy (days, range) | 11 (4-46) |
| Duration of sensitive antimicrobial therapy after negative blood culture (days, range) | 10 (3-31) |
| Duration of sensitive antimicrobial therapy after ANC>500/mL (days, range) | 5 (0-35) |

Abbreviation : ANC, absolute neutrophil count.

총 항생제의 사용 기간은 정중 12일, 감수성 항생제 사용 기간은 정중 11일이었다. 감수성 항생제는 배양 검사가 음전된 이후 정중 10일, 절대 중성구 수가 500/uL 이상으로 도달한 후 정중 5일간 사용하였다(Table 3). 감수성 있는 항생제 사용 후 균혈증이 진행하여 사망한 경우는 없었으나, 2예(1.5%)에서 항생제 중단 후 30일 이내에 같은 균이 동정되었다. 첫 번째 예는 대장염을 동반한 ESBL 음성 *E.coli* 균혈증이 발생한 환자로서 감수성 있는 항생제를 총 17일간(혈액 배양 음전 후 16일간) 사용하였고, 항생제 중단 4일 후에 항암치료를 다시 시작하였으며, 항암 치료 시작 4일 만에 발열과 함께 대장염이 재발하고 동일균이 배양되었다. 다른 1예는 MR CoNS가 중심정맥관에서 반복적으로 배양되었으나, 감수성에 맞는 항생제 사용 없이 재검한 혈액 배양 검사 상 균혈증 지속되지 않아, 오염균으로 잘못 판단하였던 경우로서 결국 vancomycin locking therapy와 vancomycin 정맥 주사 치료 후 음전되었다.

고 찰

본 연구는 단일 기관에서 조혈모세포이식을 받지 않은 단순 항암 소아 환자에서 발생한 균혈증의 임상 양상과 치료에 대한 반응을 본 것으로서 동정된 균의 역학, 항생제 감수성, 임상 경과 등을 보여주었다. 또한, 이들 환자

들에서 호중구 감소증과 관련된 발열 발생시 본 기관에서 진료 지침 상 일차적으로 사용하는 경험적 항생제 사용의 유효성을 평가하였으며, 동정된 균의 77.3%에서 효과가 있었다.

호중구 감소성 발열 환자에서 세균 감염은 10-40%로 알려져 있고, 이전의 보고에 따르면 균혈증 발생 30일 이내의 사망률은 24%으로, 균혈증 발현 당시 쇼크의 동반 유무는 사망률에 중요한 예후 인자이며 그람 음성 균 감염과 밀접한 연관이 있다⁸⁾. 암환자에서의 균혈증의 원인균은 시기에 따른 변화가 있었으며, 그 양상을 살펴보면 1960년대 후반과 1970년대 초반까지는 그람 음성 균이 우세하였으며, 1980년대 이후부터는 그람 양성균의 중요성이 강조되었다^{2, 9)}. 그람 양성균의 빈도가 증가하게 된 가능성 있는 원인으로는 중심정맥관 사용의 증가, 고용량 항암요법으로 인한 구내염, 귀농론 예방적 항생제의 사용, H₂ receptor blocker의 사용 등을 들 수 있다⁵⁾. 또한 암환자에서 호중구 감소증 발열의 치료에 대한 여러 지침이 있지만, 균혈증의 원인균, 항생제 저항성 정도가 지역에 따라 차이를 보이므로 적절한 치료 지침의 적용이 중요하고 또한 주기적인 원인균의 분석은 치료 지침의 평가와 적용에 도움이 된다¹⁰⁾.

본 연구 결과에서 동정된 균을 살펴보면, *E. coli* (25.0%), *S. aureus* (16.4%), *Streptococcus* species (14.1%), CoNS (10.9%), *P. aeruginosa* (9.4%), *Klebsiella*

species (7.8%) 순으로, 그람 음성균의 검출률은 53.1%였고 그람 양성균의 검출률은 46.9%였다. 본 연구에서는 균혈증 증례의 71.9%의 환자가 중심정맥관을 보유하고 있었고, 그람 양성균의 검출률이 46.9%였으나 중심정맥관 관련 균혈증은 9.4%인 12예에서만 확인이 되었다. 이는 중심정맥혈과 말초혈액에서 동시에 배양검사를 시행하지 않은 상황이 62예나 되어 중심정맥관 관련 여부를 판단할 수 없어 중심정맥관 관련 균혈증이 실제보다 적게 관찰되었을 가능성이 있다.

쇼크가 발생한 10예 중, 그람 음성균이 80.0%에서 배양되었으며, 이는 이전의 타 연구 보고와 유사한 결과를 보였다⁸⁾. 그러나, 본 연구에서는 쇼크가 발생한 환자의 수가 적어서 그람 음성균의 빈도가 통계학적으로 의미를 보이지는 못하였다. 호중구 감소 환자에서 쇼크의 동반 여부 등 임상적으로 중증 감염을 시사하는 소견이 있는 경우에는 혈액 배양검사 결과 보고 이전에 광범위 항생제를 1차 항생제로 사용하는 것을 고려하여야 한다. 본 연구에서 쇼크가 발생한 환자들은 10예 중 3예에서 cefepime에 감수성이 없는 균에 의한 균혈증이였다. 그러나 쇼크가 발생한 환자에서는 경험적 1차 항생제로 meropenem과 teicoplanin이 사용되었으므로 모든 환자에서 치료가 성공적으로 시행되었다.

본 연구 결과에서 감수성 있는 항생제의 총 사용기간은 정중 11일이었으며, 혈액 배양 음전 이후 사용한 항생제의 정중 기간이 10일이었던 것을 고려할 때 항생제의 기간이 6일간이었던 경우에는 항생제 사용 기간의 재검토가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 단일 기관에서 시행하였고, 연구 대상이 많지 않은 점과 의무기록을 후향적으로 분석하였기에 결과 분석이 보편적이지 못하고 제한적일 수 있다는 점에서 한계가 있다. 또한, 앞서 언급한 바와 같이 62예에서는 중심정맥관 관련 여부를 판단할 수 없어 중심정맥관 관련 균혈증에 대한 정확한 판단이 이루어지지 못하였다. 그러나 본 기관에서 발생한 소아암 환자의 균혈증의 임상적 특징의 이해와 현재 사용하고 있는 치료 지침의 적정성을 평가하기 위한 참고자료로 의의가 있다.

소아암 환자의 균혈증 치료에 있어서, 시간과 지역에 따른 원인균, 항생제 저항성의 차이, 임상 양상을 고려한 초기 항생제의 선택과 혈액 배양 음전 이후 적절한 감수성 항생제의 사용 기간의 정립에 대해서는 후속 연구가 필요하리라 사료된다.

요 약

목 적: 본 연구는 균혈증이 발생한 소아암 환자의 임상 양상을 분석하고자 실시하였다.

방 법: 2008년 1월부터 2010년 10월까지 삼성서울병원에 입원한 소아암 환자에서 발생한 균혈증 예를 후향적으로 분석하였다. 조혈모세포 이식 환자는 제외하였다.

결 과: 총 141예의 양성 혈액 배양 검사 중 오염균을 제외한 108명의 환자 128예의 혈액 배양 양성 결과를 분석하였다. 그람 양성균은 60예, 그람 음성균은 68예에서 동정되었고 균혈증의 원인은 21.1%에서 확인되었다. 중심정맥관 연관 균혈증은 9.4% (12/128예)에서 발생하였고, 그람 양성균의 빈도가 75% (9/12회)로 관찰되었다. 쇼크가 10예(7.8%)에서 발생하였으며 그람 음성균의 빈도가 80% (8/10회)였다. 균이 음전된 후 30일 내에 균혈증이 재발한 환자가 2명 있었고 균혈증 관련 사망에는 없었다.

결 론: 소아암 환자의 균혈증 치료에 있어서 알맞은 치료 지침을 위하여 지속적인 모니터링이 필요하다.

References

- 1) Biwersi C, Hepping N, Bode U, Fleischhack G, von Renesse A, Exner M, et al. Bloodstream infections in a German paediatric oncology unit: prolongation of inpatient treatment and additional costs. *Int J Hyg Environ Health* 2009;212:541-6.
- 2) 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.

- 3) Robinson JL, Rennie RP. Outcome of bacteremia and fungemia in paediatric oncology patients. *Can J Infect Dis* 2002;13:375-81.
- 4) Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31:623-9.
- 5) Swati M, Gita N, Sujata B, Farah J, Preeti M. Microbial etiology of febrile neutropenia. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2010;26:49-55.
- 6) Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004;39:S7-S10.
- 7) Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, Tancrede C, Leclercq B, Laplanche A, et al. Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998;36:105-9.
- 8) Celkan T, Ozkan A, Apak H, Diren S, Can G, Yuksel L, et al. Bacteremia in childhood cancer. *J Trop Pediatr* 2002;48:373-7.
- 9) Velasco E, Byington R, Martins CS, Schirmer M, Dias LC, Goncalves VM. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:542-9.
- 10) Chen CY, Tsay W, Tang JL, Tien HF, Chen YC, Chang SC, et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia. *Epidemiol Infect* 2010;138:1044-51.