

최근 5년(2006-2010)간 소아 혈액 종양 환자에서 발생한 균혈증의 원인균 및 임상 양상: 단일기관 연구

서울대학교 어린이병원 소아청소년과

강지은 · 석준영 · 윤기욱 · 강형진 · 최은화 · 박경덕 · 신희영 · 이환종 · 안효섭

Etiological Agents in Bacteremia of Children with Hemato-oncologic Diseases (2006-2010): A Single Center Study

Ji Eun Kang, M.D.^{*}, Joon Young Seok, M.D.^{*}, Ki Wook Yun, M.D.^{*,†}, Hyoung Jin Kang, M.D.^{*,†}
 Eun Hwa Choi, M.D.^{*,†}, Kyung Duk Park, M.D.^{*,†}, Hee Young Shin, M.D.^{*,†}, Hoan Jong Lee, M.D.^{*,†}
 and Hyo Seop Ahn, M.D.^{*,†}

Department of Pediatrics^{*}, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, Korea

Department of Pediatrics[†], Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: This study was performed to identify the etiologic agents and antimicrobial susceptibility patterns of organisms responsible for bloodstream infections in pediatric cancer patients for guidance in empiric antimicrobial therapy.

Methods: A 5-year retrospective study of pediatric hemato-oncologic patients with bacteremia in Seoul National University Children's Hospital, from 2006 to 2010 was conducted.

Results: A total of 246 pathogens were isolated, of which 63.4% (n=156) were gram-negative, bacteria 34.6% (n=85) were gram-positive bacteria, and 2.0% (n=5) were fungi. The most common pathogens were *Klebsiella* spp. (n=61, 24.8%) followed by *Escherichia coli* (n=31, 12.6%), coagulase-negative staphylococci (n=23, 9.3%), and *Staphylococcus aureus* (n=22, 8.9%). Resistance rates of gram-positive bacteria to penicillin, oxacillin, and vancomycin were 85.7%, 65.9%, and 9.5%, respectively. Resistance rates of gram-negative bacteria to cefotaxime, piperacillin/tazobactam, imipenem, gentamicin, and amikacin were 37.2%, 17.1%, 6.2%, 32.2%, and 13.7%, respectively. Overall fatality rate was 12.7%. Gram-negative bacteremia was more often associated with shock (48.4% vs. 11.9%, $P<0.01$) and had higher fatality rate than gram-positive bacteremia (12.1% vs. 3.0%, $P=0.03$). Neutropenic patients were more often associated with shock than non-neutropenic patients (39.6% vs. 22.0%, $P=0.04$).

Conclusion: This study revealed that gram-negative bacteria were still dominant organisms of bloodstream infections in children with hemato-oncologic diseases, and patients with gram-negative bacteremia showed fatal course more frequently than those with gram-positive bacteremia. (Korean J Pediatr Infect Dis 2012;19:131-140)

Key Words: Bacteremia, Pediatric cancer, Neutropenia, Fever

서 론

혈액종양의 병태생리에 대한 광범위한 이해를 통해 그

접수: 2012년 4월 23일, 수정: 2012년 7월 17일

승인: 2012년 7월 24일

책임저자: 최은화, 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 02)2072-3624, Fax : 02)766-7283

E-mail : eunchoi@snu.ac.kr

치료법 및 지지요법 등이 크게 발전하면서 환자들의 장기 생존율은 점차 향상되고 있으나, 장기간의 항암 치료 중 유발되는 면역 체계의 변화와 방어 기전의 약화로 인한 감염의 위험은 증가하고 있다^{1, 2)}. 감염은 출혈 및 원 인 질환의 악화와 함께 여전히 소아 종양 환자의 주요 사망 원인 중 하나이므로¹⁾, 특히 호중구 감소증이 동반되어 있는 환자가 발열이 발생하였을 경우 즉각적인 검사

및 경험적 항생제 치료가 시행되어야 한다^{2, 3)}.

소아 중양 환자에서 발생하는 균혈증의 원인균은 시대에 따라 변해 왔다⁴⁾. 국내외적으로 1960년대에는 그람 음성균이 주를 이루어오다가⁵⁾, 1970년대 이후로는 그람 양성균의 빈도가 점차적으로 높아지고 있음은 이미 잘 알려져 있다. 이러한 변화는 환자의 기저질환, 예방적 항생제 사용, 장기간의 입원치료, 그람 음성균에 반응하는 항생제의 발달, 중심 정맥관 사용의 증가, 강한 항암치료로 인한 점막염의 증가 등이 주 원인으로 알려져 있다⁶⁾. 본 연구가 시행된 동일한 병원에서 2002-2005년에 걸쳐 균혈증의 원인균에 대한 연구가 이루어졌고, 당시 그람 음성균과 그람 양성균이 각 64.0%, 31.3%로 이전 1990년대의 연구에 비해 그람 양성균의 비율이 다소 증가하였으며, 특히 *Staphylococcus epidermidis*를 포함한 coagulase-negative staphylococci (CoNS) (7.9%)와 viridans streptococci (7.5%)가 높은 빈도로 분리되었다⁷⁾. 2000년대에 이루어진 다른 국내 보고들에도 이와 같은 그람 양성균의 증가 경향이 관찰되었으나^{8, 9)} 균주 분포 및 항생제 감수성에 있어서는 국내외 각 기관마다 차이가 있었다¹⁰⁻¹²⁾.

소아 중양 환자의 균혈증 발생시 적절한 경험적 항생제를 선택하기 위해서는 각 지역 사회 또는 병원에서 발생하는 균혈증의 원인균과 항생제 감수성에 대한 최신 정보가 지속적으로 필요한 바, 본 연구는 2006년부터 2010년까지 최근 5년간 서울대학교 어린이 병원에 입원하였던 소아 중양 환자에서 발생한 균혈증의 원인균 분포 및 임상 양상 등을 기존의 보고들과 비교 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 1월부터 2010년 12월까지 총 5년간 서울대학교 어린이 병원에 입원하였던 소아 중양 환자 176명에게 발생한 균혈증 226례에 대하여 의무 기록을 후향적으로 분석하였다. 진단된 선행 질환은 우선 혈액 중양

균과 비혈액 중양균으로 분류하였고, 재생 불량성 빈혈이나 골수 형성 이상 증후군은 항암 치료를 시행하지는 않았으나 지속적인 백혈구 수의 이상 소견을 보이는 질환이므로 혈액질환군으로 분류하여 본 연구 대상에 포함시켰다. 한편, 조혈모세포 이식과 관련하여 이식 전처치 기간부터 이식 이후 생착이 확인되어 퇴원할 때까지의 기간 중에 발생한 균혈증의 경우는 선행 질환의 종류에 관계없이 이식균으로 정의하였고, 항암 치료를 완료하였거나 조혈모세포 이식을 시행하고 퇴원 후에 경과 관찰 중 발생한 균혈증의 경우는 치료종료균으로 정의하였다. 의무 기록 분석 시 균혈증의 원인균 및 그 항생제 감수성 이외에, 선행 질환, 호중구 수, 치료 경과 등을 조사하였고, 균혈증의 예후 인자에 대한 분석을 함께 시행하였다. 아울러 이 연구의 결과들을 2002-2005년에 동일 병원에서 이루어진 연구의 결과들⁷⁾과 비교, 분석하였다. 균혈증과 연관된 사망례는 다른 원인이 없이 균혈증이 발병한 시점으로부터 14일 이내에 사망한 경우로 정의하였다.

2. 방법

혈액은 BACTEC 혈액 배양병(Becton Dickinson, Sparks, USA)에 주입하여 BACTEC 9240 혈액 배양기(Becton Dickinson, Sparks, USA)에서 5일간 배양하였다. 항생제 감수성 검사는 2006년까지는 디스크 확산 법과 E-test를, 2007년부터는 Vitek-2, MicroScan 등의 자동화 장비를 이용하여 최소 억제 농도를 측정하였다. CoNS, *Bacillus* species, viridians streptococci, *Micrococcus* species는 1개의 말초 혈액 검체에서 채취된 경우는 오염으로 간주하여 제외하였고, 24시간 이내에 채취한 2개 이상의 말초 혈액 또는 중심 정맥관을 통해 채취한 혈액 검체에서 동일한 균주가 분리 되었을 때만 포함시켰다.

본 연구에서 각 용어를 다음과 같이 정의하였다. 발열은 액외부에서 측정된 체온이 38.0°C 이상으로 1시간 이상 지속되거나 1회 이상 38.3°C 이상이 관찰된 경우로 정의하였으며, 균혈증은 혈액 배양 검사에서 균이 분리되는 경우로 정의하였다. 호중구 감소증은 호중구 수가

500/μL 미만인 경우로 정의하였다. 다균성 균혈증(poly-microbial bacteremia)은 동시 혹은 24시간 이내 얻어진 다른 혈액 배양 검체에서 두 가지 이상의 균이 분리된 경우로, 중복 감염(superinfection)은 24시간 이상 14일 이내의 간격으로 두 가지 이상의 균이 분리된 경우로 정의하였다. 동일한 환자에서 14일 이상의 간격으로 채취한 검체에서 동일한 균이 분리된 경우에는 두 검체 채취 사이에 배양 검사가 음성으로 확인되어 항생제 치료를 종료하였던 병력이 있으면 각각을 따로 1례의 균혈증으로 분류하였다. 본원에서 시행한 검사상 균혈증이 확인되었으나 치료 도중에 타병원으로 전원된 소아 환자 12명(13례, 14균주)은 균혈증의 경과 분석 시에는 제외하였다.

통계 분석은 SPSS (version 19.0)를 이용하였고, 인구학적 특징, 원인 균주의 분포, 항생제 내성률, 쇼크 발생률, 소아 중환자실 치료율, 치사율에 대한 빈도 분석 및 교차 분석을 시행하였다. 호중구 감소증 유무, 중심 정맥관 유무에 따른 균 검출률의 차이 및 균의 종류에 따른 균혈증의 경과에 대해서 교차 분석을 실시하였다. Chi-square test와 Fisher's exact test를 사용하였으며 통계학적 유의 수준은 P 값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

결 과

1. 인구학적 특징

5년의 연구 기간 동안 총 176명의 소아 환자에게서 226례의 균혈증이 확인되었으며, 총 246균주가 분리되었다. 이 중 단일균 균혈증은 207례(91.6%), 다균성 균혈증은 9례(4.0%), 중복 감염은 10례(4.4%)였다. 176명의 소아 환자 중 남아가 104명(59.1%)이었으며, 연령 분포는 5개월부터 23세까지로 중앙 연령은 9.2세였다. 선형 질환별로는 혈액중양균이 70명(39.8%), 비혈액중양균이 64명(36.4%), 혈액질환균이 9명(5.1%)으로 나타났다(Table 1).

2. 원인 균주의 분포

총 246균주 중, 그람 음성균이 156균주(63.4%), 그람 양성균은 85균주(34.6%)였으며, 진균은 5균주(2.0%)였다(Table 2). 가장 높은 빈도로 분리된 균종은 *Klebsiella* species로서 61균주가 분리되어 전체의 24.8%를 차지하였으며, *K. oxytoca* 4례 외에는 모두 *K. pneumoniae*였다. 다음으로 *Escherichia coli*가 31균주로서 전체의 12.6%를 차지하였고, CoNS가 23균주(9.3%), *Staphylococcus aureus*가 22균주(8.9%)로 검출되었다(Fig. 1).

균혈증 발생 당시 호중구 감소증이 동반되었던 경우는 181례(80.1%, 197균주)였다. 호중구 수가 0/μL인 경우가 142례(62.8%), 0/μL 이상 100/μL 미만인 경우가 25례(11.1%), 100/μL 이상 500/μL 미만인 경우가 14례(6.2%)였다. 호중구 감소증이 동반된 181례에서 분리된 197균주 중에는 그람 음성균이 63.8% (127균주), 그람 양성균이 32.7% (65균주)였고, 호중구 감소증이 동반되지 않은 45례에서 분리된 49균주 중에는 그람 음성균이 58.0% (29균주), 그람 양성균이 40.0% (20균주)로서, 호중구 감소증이 있는 경우 그람 음성균이 차지하는 비율이 그람 양성균에 비해 다소 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다($P=0.36$). 한편 균종별로 보았을 때 호중구 감소증이 있는 경우에는 *Klebsiella* species, *E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas* species의 순서로 흔히 검출되었고, 호중구 감소증이 없는 경우에는 *S. aureus*, *K. pneumoniae*, CoNS의 순서로 검출되었다.

다균성 균혈증 9례 중 8례가 호중구 감소증이 동반된 경우에서 발생하였다. 다균성 균혈증 9례에서 총 18균주가 분리되었고, 이 중 12균주(66.7%)가 그람 음성균, 6균주(33.4%)가 그람 양성균이었다. 한편 중복 감염 균혈증 10례 중 7례(70%)가 호중구 감소증이 동반된 경우에서 발생하였고, 분리된 21균주 중 12균주(57.1%)가 그람 양성균, 9균주(42.9%)가 그람 음성균, 1균주가 진균이었다.

균혈증 발생 당시 중심 정맥관을 보유하고 있던 경우는 162례(71.7%, 182균주)였다. 중심 정맥관을 보유하고 있던 환자군에서 균혈증의 원인 균주는 그람 음성균이 113균주(62.1%), 그람 양성균이 66균주(36.3%), 진균이 3균주(1.6%)였다. 중심 정맥관을 보유하고 있지 않은 환자군에서 분리된 64균주 중에는 그람 음성균이 43균주(62.7%), 그람 양성균이 19균주(29.7%), 진균이 2균주(3.1%)로서, 중심 정맥관 유무에 따른 그람 양성균과 그람 음성균의 분포에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.52$). 그러나 중심 정맥관이 있는 군에서의 CoNS 검출률은 중심 정맥관이 없는 군에 비해 유의하게

높았다(11.5% vs. 3.1%, $P=0.048$). 균혈증 발생 당시 중심 정맥관을 보유하고 있던 경우(162례, 71.7%)에서 9례의 다균성 균혈증과 10례의 중복 감염이 발생하여 총 182균주(74.0%)가 분리되었다. 중심 정맥관을 보유하고 있지 않은 경우(64례, 28.3%)는 다균성 균혈증이나 중복 감염이 한 건도 발생하지 않았다.

3. 원인균의 항생제 감수성

그람 양성균의 penicillin, oxacillin, vancomycin의 항생제 감수성은 각각 14.3%, 34.1%, 90.5%였다(Table 3). 그람 음성균의 항생제 감수성은 cefotaxime 62.8%,

Table 1. Characteristics of 176 Pediatric Cancer Patients with Bloodstream Infection

Characteristics	No. of patients (%)	No. of episodes (%)
Sex		
Male	104 (59.1)	133 (58.8)
Female	72 (40.9)	93 (41.2)
Median age (range), years	9.2 (5–23)	
Underlying disease	176 (100.0)	226 (100.0)
Hematologic neoplasm	70 (39.8)	87 (38.5)
Acute lymphoblastic leukemia	34 (19.3)	44 (19.5)
Non-Hodgkin lymphoma	18 (10.2)	19 (8.4)
Acute myeloid leukemia	12 (6.8)	13 (5.8)
Acute biphenotypic leukemia	4 (2.3)	7 (3.1)
Infection associated hemophagocytic syndrome	4 (2.3)	4 (1.8)
Non-hematologic neoplasm	64 (36.4)	86 (38.1)
Medulloblastoma	13 (7.4)	19 (8.4)
Osteosarcoma	8 (4.5)	8 (3.5)
Neuroblastoma	7 (4.0)	9 (4.0)
Peripheral neuroectodermal tumor	5 (2.8)	9 (4.0)
Retinoblastoma	5 (2.8)	6 (2.7)
Hepatoblastoma	4 (2.3)	6 (2.7)
Intracranial germinoma	3 (1.7)	3 (1.3)
Atypical teratoid rhabdoid tumor	2 (1.1)	3 (1.3)
Embryonal rhabdomyosarcoma	2 (1.1)	2 (0.9)
Nasopharyngeal carcinoma	2 (1.1)	2 (0.9)
Pineoblastoma	2 (1.1)	2 (0.9)
Others*	11 (6.3)	17 (7.5)
Stem cell transplantation	20 (11.4)	22 (9.7)
Off-therapy	15 (8.5)	17 (7.5)
Hematologic disease [†]	9 (5.1)	14 (6.2)

*Includes Ewing sarcoma, Wilms tumor, yolk sac tumor of testis, rhabdoid tumor of kidney, mixed germ cell tumor, malignant germ cell tumor, extragonadal germ cell tumor, diffuse astrocytoma, desmoplastic small round cell tumor, clear cell sarcoma of kidney, brainstem glioma

[†]Includes aplastic anemia, myelodysplastic syndrome

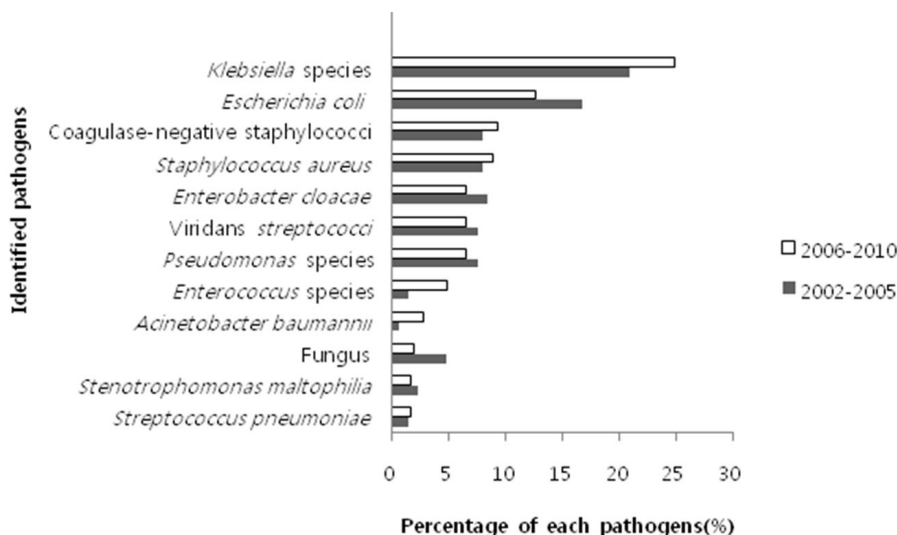


Fig. 1. Percentage of each pathogens during years of 2002-2005 versus years of 2006-2010.

Table 2. Causative Organisms in 226 Episodes of Bloodstream Infections Developed in Pediatric Cancer Patients with or without Neutropenia

	With neutropenia (%)	Without neutropenia (%)	Total (%)
Gram-positive	65 (32.7)	20 (40.0)	85 (34.6)
Coagulase-negative staphylococci	17 (8.5)	6 (12.0)	23 (9.3)
Viridans streptococci	16 (8.0)	0 (0.0)	16 (6.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	13 (6.5)	9 (18.0)	22 (8.9)
<i>Enterococcus species</i>	11 (5.5)	1 (2.0)	12 (4.9)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (1.0)	2 (4.0)	4 (1.6)
Others*	6 (3.0)	2 (2.0)	8 (3.3)
Gram-negative	127 (63.8)	29 (58.0)	156 (63.4)
<i>Klebsiella species</i>	55 (27.6)	6 (12.0)	61 (24.8)
<i>Escherichia coli</i>	28 (14.1)	3 (6.0)	31 (12.6)
<i>Pseudomonas species</i>	15 (7.5)	1 (2.0)	16 (6.5)
<i>Enterobacter cloacae</i>	14 (7.0)	2 (4.0)	16 (6.5)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4 (2.0)	3 (6.0)	7 (2.8)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4 (2.0)	0 (0.0)	4 (1.6)
Others†	7 (3.5)	14 (2.8)	21 (8.5)
Fungus	5 (2.5)	0 (0.0)	5 (2.0)
<i>Candida species</i>	5 (2.5)	0 (0.0)	5 (2.0)
Total	197 (100.0)	49 (100.0)	246 (100.0)

*Includes *Corynebacterium species*, *Lactobacillus species*, *Streptococcus dysagalactiae*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus species* group G, *Bacillus species*

†Includes *Citrobacter freundii*, *Kluyvera ascorbata*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria species*, *Raoultella ornithologica*, *Serratia marcescens*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia*, *Elizabethkingia meningosepticum*, *Hemophilus species*, *Hafnia alvei*, *Salmonella species*

piperacillin/tazobactam 82.9%, imipenem 93.8%, gentamicin 67.8%, amikacin 86.3%였다(Table 4). 가장 흔한 그람 음성 균종인 *Klebsiella species*와 *E. coli*

의 piperacillin/tazobactam에 대한 감수성은 각각 88.3%, 87.1%였고, amikacin에 대한 감수성은 각각 90.0%, 93.5%였다. 그람 음성균 전체의 imipenem 감수성은

93.8%였고, imipenem에 내성인 9균주는 *A. baumannii* 5균주, *P. aeruginosa* 2균주, *K. pneumoniae* 2균주였다. Extended spectrum β -actamase (ESBL) 생성 균주는 *Klebsiella* species의 14.8%, *E. coli*의 19.4%였다.

4. 균혈증의 경과

타병원으로 전원된 13례를 제외한 213례에 대하여 임상 경과를 분석하였다. 쇼크가 발생하였던 경우가 70명(81례, 38.0%), 중환자실 치료를 받은 환자가 46명(46례, 21.6%)이었으며, 균혈증과 연관되어 사망한 환자가

27명(27례, 12.7%)이었다.

단일균 균혈증 195례 중(Table 5) 쇼크 발생률은 그람 음성균 감염례의 48.4% (60/124), 그람 양성균 감염례의 11.9% (8/67)로 그람 음성균 감염군에서 유의하게 높았으며($P < 0.01$), 감염에 의한 치사율 또한 그람 음성균 감염군이 더 높았다(12.1% vs. 3.0%, $P = 0.03$).

다균성 균혈증 9례 중에서는 4례(44.4%)가 사망하였다. 중복 감염 균혈증 9례 중 5례(55.6%, 5명)가 중환자실 치료를 받았고, 4례(44.4%, 4명)가 사망하였다.

호중구 감소증이 있었던 총 181례에서 중복 감염, 다균성 균혈증, 전원된 증례를 제외한 154례 중 61례(39.6

Table 3. Antibiotic Susceptibilities of Gram-Positive Bacterial Isolates from Bloodstream Infections

	Susceptibility Rates (%) (No. of sensitive organisms/Total no. of organisms tested)			
	Penicillin	Oxacillin	Vancomycin	Rifampicin
Coagulase-negative staphylococci	8.7 (2/23)	13.0 (3/23)	91.3 (21/23)	65.2 (15/23)
Viridans streptococci	31.3 (5/16)	-	100.0 (16/16)	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.0 (0/21)	57.1 (12/21)	100.0 (21/21)	90.5 (19/21)
<i>Enterococcus</i> species	8.3 (1/12)	-	58.3 (7/12)	25 (3/12)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	25.0 (1/4)	-	100.0 (4/4)	-
Others*	37.5 (3/8)	-	87.5 (7/8)	-
Total	14.3 (12/84)	34.1 (15/44)	90.5 (76/84)	66.1 (37/56)

*Includes *Bacillus* species, *Corynebacterium* species, *Lactobacillus* species, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus* Group G

Table 4. Antibiotic Susceptibilities of Gram-Negative Bacterial Isolates from Bloodstream Infections

	Susceptibility Rates (%) (No. of sensitive organisms/Total no. of organisms tested)				
	Cefotaxime	Piperacillin/Tazobactam	Imipenem	Gentamicin	Amikacin
<i>Klebsiella</i> spp.	75.0 (45/60)	88.3 (53/60)	96.7 (58/60)	71.7 (43/60)	90.0 (54/60)
<i>E. coli</i>	67.8 (21/31)	87.1 (27/31)	100.0 (31/31)	71.0 (22/31)	93.5 (29/31)
<i>E. cloacae</i>	56.3 (9/16)	87.5 (14/16)	100.0 (16/16)	62.5 (10/16)	87.5 (14/16)
<i>Pseudomonas</i> spp.	-	87.5 (14/16)	87.5 (14/16)	68.8 (11/16)	93.8 (15/16)
<i>A. baumannii</i>	0.0 (0/7)	0.0 (0/7)	28.6 (2/7)	14.3 (1/7)	28.6 (2/7)
<i>S. maltophilia</i>	-	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)
Others*	40.0 (6/15)	80.0 (12/15)	100.0 (15/15)	73.3 (11/15)	73.3 (11/15)
Total	62.8 (81/129)	82.9 (121/146)	93.8 (137/146)	67.8 (99/146)	86.3 (126/146)

*Includes *Citrobacter freundii*, *Kluyvera ascorbata*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria* species, *Raoultella ornithologica*, *Serratia marcescens*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia*, *Elizabethkingia meningosepticum*, *Hemophilus* species, *Hafnia alvei*, *Salmonella* species

Abbreviations: spp., species; *E. coli*, *Escherichia coli*; *E. cloacae*, *Enterobacter cloacae*; *A. baumannii*, *Acinetobacter baumannii*; *S. maltophilia*, *Stenotrophomonas maltophilia*

Table 5. Severe Morbidity and Mortality in Pediatric Cancer Patients with Bloodstream Infections

	No. of episodes evaluated	No. of Shock (%)	No. of ICU care (%)	No. of Death (%)
Gram-positive	67	8 (11.9)	8 (11.9)	2 (4.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	3 (15.0)	3 (15.0)	0 (0.0)
CoNS	16	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Viridans streptococci	11	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Enterococcus species	10	2 (20.0)	4 (40.0)	2 (20.0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Others*	6	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
Gram-negative	124	60 (48.4)	28 (22.6)	15 (12.1)
<i>Klebsiella</i> species	50	29 (58.0)	11 (22.0)	5 (10.0)
<i>Escherichia coli</i>	24	8 (33.3)	2 (8.3)	0 (0.0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	13	9 (69.2)	4 (30.8)	2 (15.4)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (66.7)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)
<i>Pseudomonas</i> species	13	4 (30.8)	2 (15.4)	1 (7.7)
Others†	15	5 (33.3)	4 (26.7)	1 (6.7)
Fungus	4	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)
Total (single episodes)	195	70 (35.9)	38 (19.5)	19 (9.7)

*Includes *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium* species, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus* species Group G

†Includes *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter freundii*, *Haemophilus influenzae*, *Hafnia alvei*, *Kluyvera ascorbata*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria* species, *Raoultella ornitholytica*, *Salmonella* species, *Serratia marcescens*, *Sphingomonas paucimobilis*

Abbreviations: CoNS, Coagulase-negative staphylococci

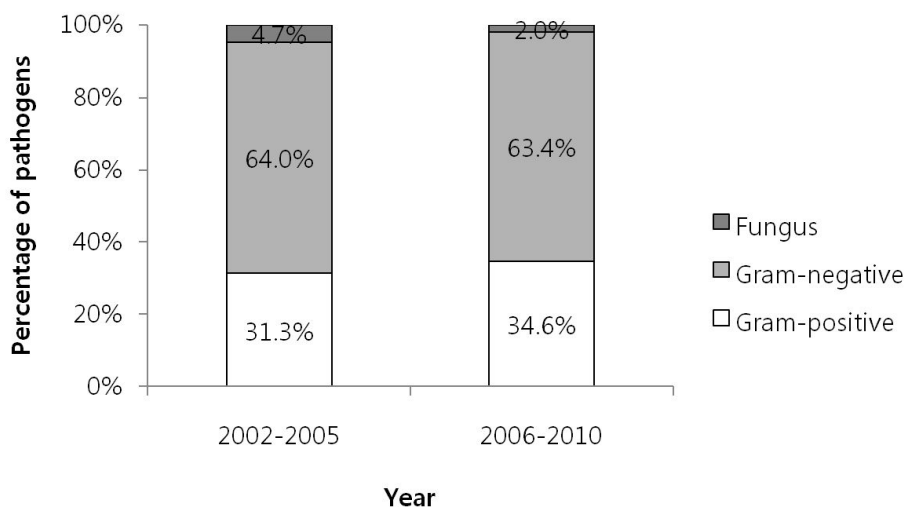


Fig. 2. Proportion of gram-positive, gram-negative bacteria and fungus isolated from bloodstream infections during years of 2002-2005 versus years of 2006-2010.

%)가 쇼크가 발생하였고, 30례(19.5%)가 중환자실 치료를 받았으며, 15례(9.7%)는 사망하였다. 호중구 감소증이 없었던 41례 중에서는 9례(22.0%)가 쇼크가 발생하였고, 8례(19.5%)가 중환자실 치료를 받았으며, 4례

(9.8%)가 사망하였다. 호중구 감소증이 있었던 경우가 없었던 경우에 비하여 쇼크 발생률이 유의하게 높았으나 ($P=0.04$), 중환자실 치료율이나 치사율은 호중구 감소증의 유무에 따른 차이는 없었다.

고 찰

본 연구는 2006년 1월부터 2010년 12월까지 5년 동안 서울대학교 어린이병원에 입원하였던 소아 중양 환자들에게 발생한 균혈증 226례의 자료를 통해 원인균의 분포와 항생제 감수성 및 예후와 관련된 인자들을 분석하여 향후 경험적 항균요법의 지침으로 삼고자 하였다.

그 결과 전체 균주 분포는 그람 음성균과 그람 양성균, 진균의 비율이 각 63.4%, 34.6%, 2.0%로, 이전 2002-2005년에 본 연구 기관에서 시행되었던 연구⁷⁾와 유사한 분포를 보였다(Fig. 2).

균종별로 보았을 때, *Klebsiella* species가 전체의 24.8%에서 분리되어 가장 높은 빈도를 차지하였고, 이는 호중구 감소증이 동반된 군에서도 마찬가지로 가장 높은 빈도를 차지하였다. *Klebsiella* species는 전체 그람 음성균과 비슷한 항생제 내성률을 보였고, 치사율도 10.0%로 전체 환자군과 비슷한 정도였다.

분리된 전체 그람 양성균에 대한 항생제 내성률은 이전 2002-2005년 본 연구기관에서 시행되었던 연구 결과와 비교하여 유의한 차이가 없었다. Vancomycin에 대하여 *S. aureus*와 viridians streptococci는 0%의 내성률을 보였으나, CoNS와 *Enterococcus* species는 각각 8.7%, 41.7%의 내성률을 보였다.

그람 음성균의 항생제 내성률의 경우, 1990-2000년대까지 3차례에 걸쳐 이루어진 본 기관의 연구에서 gentamicin과 3세대 cephalosporin의 내성률이 각각 49%, 24%까지 증가하는 추세를 보이다가 2002-2005년에는 내성률이 더 증가하지는 않았었다^{5, 7, 13)}. 본 연구에서는 cefotaxime과 gentamicin의 내성률이 각각 37.2%, 32.2%로, 2002-2005년에 비하여 유의하게 증가한 것으로 나타났다($P=0.03$, $P=0.04$). 그러나 piperacillin/tazobactam과 amikacin은 유의한 내성률의 증가는 없었다. 현재 본 연구 기관에서는 소아 중양 환자의 균혈증이 의심될 시 경험적 항생제로 piperacillin/tazobactam 단독 요법 또는 piperacillin/tazobactam과 amikacin의 병합

요법을 사용하고 있는데, 이상의 연구 결과들을 바탕으로 현재의 치료 원칙을 유지하는 것이 타당할 것으로 생각된다.

전체 그람 음성균에 대한 imipenem의 감수성은 이전 연구에 비하여 증가하지는 않았으나, *A. baumannii*는 28.6%의 낮은 감수성을 보였다. 이는 국내외 여러 보고에서 carbapenem 내성 *A. baumannii*가 증가하고 있다는 결과와 일치한다^{14, 15)}. *Acinetobacter* species는 국내에서 ceftazidime과 fluoroquinolone에 대한 내성률이 10년 전부터 이미 50% 이상이었고, imipenem에 대한 내성률도 2008년에 36%에 이르고 있어 매우 빠른 증가 속도를 보이고 있다¹⁶⁾. 특히, carbapenem 내성 균주의 치료에 사용할 수 있는 항생제는 colistin이 추천되지만, colistin 사용과 관련되어 30% 이상의 환자에게 신독성이 발생하였다는 보고¹⁷⁾도 있어 *A. baumannii* 감염증의 치료에 적당한 항생제를 찾기 위한 더 많은 노력이 필요할 것으로 생각된다.

그람 음성균에 의한 단일균 균혈증에서 쇼크 발생률 및 치사율이 그람 양성균에서보다 유의하게 높게 나온 결과는 그람 음성균 감염이 좀 더 불량한 예후를 갖는다는 것을 시사하며, 이는 이전의 여러 국내외 연구 결과들^{7, 18)}과 일치한다.

균종별로 보았을 때, *E. cloacae*의 쇼크 발생률이 69.2%로 타 균종에 비해 유의하게 높았고($P=0.04$), *Stenotrophomonas maltophilia*와 *A. baumannii*, *Candida* species는 쇼크 발생률, 중환자실 치료율, 치사율이 모두 50% 이상이었으나 증례수가 적어 그 의미를 부여하기는 어려웠다.

중양 환자에서 호중구 감소증 정도가 심할수록 감염에 취약하다는 것은 잘 알려져 있으나³⁾, 호중구 감소증의 정도와 치사율 간에는 관련성이 없다는 연구 결과 역시 보고되어 있다¹⁹⁾. 이번 연구에서는 호중구 감소증 환자군의 쇼크 발생률만이 통계적으로 유의한 정도로 높게 확인되었고, 치사율은 통계적 유의성을 갖지 못하였다. 이는 호중구 감소증 환자의 균혈증의 경과에 또 다른 많은 인자들이 관여함은 물론이고, 점차 광범위 항생제 요법이 빨

리 시작되는 추세이며, 발열과 호중구 감소증이 동반된 환자의 치사율이 감소 추세인 것^{19, 20)} 등이 영향을 주었기 때문일 것으로 생각된다.

본 연구는 지역 사회 내에서 소아 중양 환자들에게 발생한 균혈증의 치료에 도움을 얻고자, 균혈증의 원인 균주 및 관련 요소, 항생제 감수성에 대하여 최근 5년간의 경향을 확인하고, 임상 경과를 분석했다는 데 의의가 있겠다. 그러나 의무 기록의 후향적 분석으로 연구가 진행된 바, 균혈증과 관련된 증상 및 징후들에 대한 정확한 파악이 어려웠다는 제한점이 있다.

결론적으로 소아 중양 환자들에게 발생한 균혈증의 원인으로 그람 음성균이 여전히 높은 빈도를 차지하고 있는 점과 그람 음성균에 의한 균혈증의 예후가 더 불량한 점은 기존 연구들과 일치하였다. 또한 그람 양성균에 의한 감염에서 vancomycin에 내성인 CoNS와 *Enterococcus* species가 증가하는 추세이므로, 현재의 치료 원칙과 같이 vancomycin을 예방적으로 사용하지 않고 methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)나 MR CoNS 균주가 확인된 경우에만 사용하는 치료 원칙을 유지하는 것이 바람직할 것으로 판단된다. 더불어 향후 원인 균주의 분포와 항생제 내성률의 변화에 대한 지속적인 모니터링이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 소아 중양 환자의 균혈증의 원인균과 위험 인자에 대한 지속적인 감시 및 조사를 통해 적절한 치료와 생존율 향상에 기여하고자, 2006년부터 2010년의 최근 5년간 서울대학교 어린이 병원 소아 중양 환자에게 발생했던 균혈증의 원인균 분포와 이들의 항생제 감수성을 분석하여 항생제 선택에 실제적인 도움을 얻고자 하였다.

방법: 2006년 1월부터 2010년 12월까지 5년간 서울대학교 어린이병원에서 입원 치료를 받은 소아 중양 환자들에게 발생한 균혈증에 대하여, 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 의무기록 분석 시, 선행 질환 및 호중구 수치, 치료 경과 등을 조사하였고, 호중구 감소증, 중

심 정맥관 등 균혈증의 예후 인자에 대한 분석을 함께 시행하였다.

결과: 총 176명의 소아 중양 환자에게 226례의 균혈증이 발생하였고, 246균주가 분리되었다. 이 중 그람 음성균, 그람 양성균, 진균이 각각 63.4%, 34.6%, 2.0%이었다. 그람 음성균 중에는 *Klebsiella* species, *E. coli*, 그람 양성균 중에는 coagulase-negative staphylococci, *S. aureus* 등이 높은 비율로 분리되었다. 그람 양성균의 penicillin, oxacillin, vancomycin 내성률은 각각 85.7%, 65.9%, 9.5%이었으며, 그람 음성균의 cefotaxime, piperacillin/tazobactam, imipenem, gentamicin, amikacin 내성률은 각각 37.2%, 17.1%, 6.2%, 32.2%, 13.7%이었다. 전체 환자에서 치사율은 12.7%였다. 그람 음성균 균혈증의 쇼크 발생률이 그람 양성균 균혈증보다 유의하게 높았고(48.4% vs. 11.9%, $P<0.01$), 치사율 역시 그람 음성균이 더 높았다(12.1% vs. 3.0%, $P=0.03$). 쇼크 발생률은 호중구 감소증을 동반한 환자군에서 호중구 감소증을 동반하지 않은 환자군에서보다 유의하게 높았다(39.6% vs. 22.0%, $P=0.04$).

결론: 그람 음성균이 소아 중양 환자의 균혈증의 흔한 원인균이며, 불량한 예후와도 관련성이 높은 점들은 기존 연구결과들과 일치하였다. 향후 원인 균주의 분포와 항생제 내성률의 변화에 대한 지속적인 모니터링이 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005;40:S240-5.
- 2) Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328:1323-32.
- 3) Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64:328-40.
- 4) 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.
- 5) Yun BY, Lee HJ. Septicemia in children with neoplastic disease. *J Korean Pediatr Soc* 1992;35:1481-92.
 - 6) Lee DG, Yoon JM, Cho JH, Choi SM, Park YH, Kim YJ, et al. Selective bowel decontamination for the prevention of infection in acute myelogenous leukemia: a prospective randomized trial. *Korean J Med* 2001;60:167-74.
 - 7) Kim SH, Lee YA, Eun BY, 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.
 - 8) Kim YH, Lee HD, Hah JO. Bacteremia in pediatric cancer patients: causative organisms and antibiotic sensitivities. *J Korean Pediatric Soc* 2005;48:619-23.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratala J, Graña 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.
 - 12) Chang MS, Sung KW, Kim YJ. Clinical characteristics of bacteremia in children with cancer. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2011;18:201-6.
 - 13) 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.
 - 14) Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VMH, Ruiz MA, Silla L, Tanaka PY, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2007;39: 775-81.
 - 15) Song JH, Joo EJ. The crisis of antimicrobial resistance: current status and future strategies. *J Korean Med Assoc* 2010;53:999-1005.
 - 16) Lee HM, Kim CK, Lee JW, Lee SH, Ahn JY, Hong SG, et al. Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from 12 hospitals in Korea in 2005 and 2006. *Korean J Clin Microbiol* 2007;10:59-67.
 - 17) Paul M, Bishara J, Levkovich A, Chowders M, Goldberg E, Singer P, et al. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1019-27.
 - 18) Whimbey E, Kiehn TE, Brannon P, Blevins A, Armstrong D. Bacteremia and fungemia in patients with neoplastic disease. *Am J Med* 1987;82:723-30.
 - 19) Tamburro R. Pediatric cancer patients in clinical trials of sepsis: factors that predispose to sepsis and stratify outcome. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:S87-91.
 - 20) Viscoli C. Management of infection in cancer patients: studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur J Cancer* 2002;38:S82-7.