

이차 면역결핍 환자의 세균혈증
실태 분석

연세대학교 대학원

의학과

김 효 선

이차 면역결핍 환자의 세균혈증
실태 분석

지도교수 김 동 수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2008 년 12 월

연세대학교 대학원

의학과

김 효 선

김효선의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2008 년 12 월

감사의 글

많은 시행착오를 겪으면서 논문을 완성하고 석사과정을 마무리 하고 있습니다. 그 단계 단계마다 늘 부족하고 모자란 저를 항상 따뜻하게 감싸주시고 바르게 지도해주신 김동수 교수님께 늘 무한한 감사를 드립니다. 그리고 바쁘신 중에도 시간을 내어 주셔서 논문의 올바른 길을 제시해 주신 이경원 교수님과 최인홍 교수님께도 감사의 말씀을 올립니다. 또한 제가 나태해지지 않도록 채찍질 해주시고 많은 충고를 해주신 김기환 선생님 감사합니다.

마지막으로 항상 곁에서 정서적인 지지를 해주고 정신적인 버팀목이 되어준 소아과 동기들과 내 인생에 산소 같은 존재로 늘 함께 해주시는 부모님께 이 루 말로 다할 수 없는 마음을 전합니다.

저자 씀

<차례>

국문요약	1
I. 서론	4
II. 대상 및 방법	7
III. 결과	9
1. 대상 환자	9
2. 전체 세균 배양 결과	9
3. 시기에 따른 세균 배양 결과의 분류	12
가. A군 ; 2001년 1월 ~ 2005년 12월	12
나. B군 ; 2006년 1월 ~ 2008년 1월	17
IV. 고찰	24
V. 결론	31
참고문헌	32
영문요약	36

Figure 차례

Figure 1. The Survival Curve According to Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients with Secondary Immunodeficiency from 2001 to 2005	16
Figure 2. The Survival Curve According to Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients with Secondary Immunodeficiency from 2006 to 2008	22
Figure 3. The Survival Rate According to Absolute Neutrophil Count at Initial Diagnosis of Bacteremia Between Group A and B	23
Figure 4. The Survival Rate According to C-Reactive Protein at Initial Diagnosis of Bacteremia Between Group A and B	23

Table 차례

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Pediatric Patients with Secondary Immunodeficiency	10
Table 2. Isolated Microorganisms Causing Bacteremia in Pediatric Patients with Secondary Immunodeficiency	11
Table 3. Isolated Microorganisms Causing Bacteremia in Pediatric Patients with Secondary Immunodeficiency from 2001 to 2005	13
Table 4. Gram-positive Organisms and Their Resistance to the Antibiotics in Pediatric Patients with Secondary Immunodeficiency from 2001 to 2005	15
Table 5. Gram-negative Organisms and Their Resistance to the Antibiotics in Pediatric Patients with Secondary Immunodeficiency from 2001 to 2005	15
Table 6. Isolated Microorganisms Causing Bacteremia in Pediatric Patients with Secondary Immunodeficiency from 2006 to 2008	18

Table 7. Gram-positive Organisms and Their Resistance to the Antibiotics in Pediatric Patients with Secondary Immunodeficiency from 2006 to 2008..... 19

Table 8. Gram-negative Organisms and Their Resistance to the Antibiotics in Pediatric Patients with Secondary Immunodeficiency from 2006 to 2008..... 20

<국문요약>

이차 면역결핍 환자의 세균혈증 실태 분석

목적: 항암치료 및 조혈모세포이식 등을 받고 이차적으로 면역결핍 상태에 있는 소아 환자들은 세균감염에 감수성이 높다. 세균의 다약제 내성이 증가하고, 의료의 발달에 따라 암환자의 장기 생존률이 증가되고 있는 시기에 균혈증의 원인균 동정과 내성균의 파악은 중요하다. 이에 본 연구는 단일기관 내 이차 면역결핍증 환자에서 균혈증을 일으키는 균주들과 그들의 항생제 내성에 대한 경향을 분석하고, 이러한 환자들에서 균혈증의 위험 요소를 규명하고자 하였다.

방법: 2001년 1월부터 2008년 1월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 어린이 병원에서 균혈증이 확인된 환자 중 이차 면역결핍증에 해당하는 164명을 대상으로 후향적으로 의무기록을 검토하였다.

결과: 164명의 이차 면역결핍 환자들에게서 균혈증을 일으킨 총 180주 중에서 그람양성균, 그람음성균 및 진균의 비율은 각각 52.2%(94), 39.4%(71) 및 8.3%(15)이었다. 그 중 *Staphylococcus epidermidis*가 가장 흔한 균종이었으며, 그람음성균 중에서는 *Pseudomonas spp.*가 가장 많은 부분을 차지하였다. 그람양성균의

39.4%(37/94)가 ciprofloxacin에 내성이었고, erythromycin에는 77.7%(73/94), clindamycin에는 55.3%(52/94)의 내성률을 보였다. Vancomycin에 내성을 보인 균주는 *Enterococcus faecium*이 2주 있었으나 teicoplanin에 내성인 균주는 없었고, methicillin에 내성인 *Staphylococcus*는 88.3%(53/60)였다. 그람음성균 중 *E. coli*는 71.4%(10/14)에서 ampicillin에 내성을 보였으며, *Pseudomonas spp.*는 imipenem에는 33.3%(8/24), ceftazidime에는 16.7%(4/24), cefepime에는 25.0%(6/24)의 내성률을 보였다. 또한, 중심정맥관을 가진 환아들에게서 중심정맥관이 없는 군에서보다 그람양성균과 진균의 분리가 많았으며($p=0.02$), 다균성 균혈증의 81.3%가 중심정맥관과 관련 있음을 확인하였다. 중증 호중구 감소증에서는 그람음성균에 의한 균혈증의 빈도가 의미있게 많았고($p=0.003$) 그에 따른 생존률의 차이에도 통계학적 유의성을 보였다($p=0.01$). 균혈증 발생 당시 혈청 C 반응 단백질이 높을수록 균혈증에 대한 생존률이 의미있게 감소하였다($p=0.003$).

결론: 중심정맥관의 사용이 균혈증의 중요한 위험인자이므로 면역 결핍 환아에서 장기간 치료로 인해 중심정맥관을 삽입을 하여야 하는 경우 신중히 결정하여야 하며, 중심정맥관을 삽입한 환아에서 발열이 있을 경우 그람양성균에 의한 균혈증을 감안하여 항생

제를 선택하고 반드시 항진균제의 투여도 고려하여야 한다. 특히 다균성 및 다약제 내성균에 의한 감염의 가능성도 항상 염두에 두어야 할 것으로 생각된다. 또한 증상 발현 당시 절대 호중구 수와 혈청 C 반응 단백을 예후 인자로 반영하여 균혈증을 미리 진단하고 집중 치료를 하는 것이 생존률을 향상시키는 데에 기여할 것으로 판단된다.

핵심되는 말: 균혈증, 면역결핍증, 패혈증, 소아

이차 면역결핍 환자의 세균혈증 실태 분석

지도교수 김 동 수

연세대학교 대학원 의학과

김 효 선

I. 서 론

면역결핍증은 일차 면역결핍증(primary immune deficiency)과 이차 면역결핍증(secondary immune deficiency)으로 구분할 수 있다. 일차 면역결핍증은 선천적으로 면역 체계의 구성 성분이 결핍되거나 기능에 이상이 생기는 경우로, 범저감마글로불린혈증(congenital agammaglobulinemia), 분류 불능형 면역 부전증(common variable immunodeficiency), 선택적 Ig A 결핍증(selective Ig A deficiency), 중증 복합 면역결핍증(severe combined immunodeficiency), Wiskott-Aldrich 증후군, 고 Ig E 증후군(hyper Ig E syndrome), 만성 육아종 질환(chronic granulomatous disease) 등이 있다. 이에 반해 이차 면역결핍증은 면역 기능이 정상이었던 사람이 어떤 감염이나 악성 종양 및 그 질환의 치료 과정에 있어서 면역 기능에 결함이 생긴 경우를 말하며, human immunodeficiency virus(HIV) 감염, 무비증의 환자나 스테로이드 치료, 항암 치료, 조혈모세포 및 장기 이식을 받은 환자가 이에 포함된다.¹

일차 면역결핍증 환자와 마찬가지로 이차 면역결핍 상태에 있는 환아들에게도 나타나는 가장 흔한 합병증은 감염으로, 이는 다발 기관 부전이나 패혈증과 같은 치명적인 경과로 진행하여 사망하는 경우가 약 2-6%에 이

른다.²⁻⁶ 이들에게 주로 감염을 일으키는 병원체로는 정상인에서 흔히 감염을 일으킬 수 있는 균주 뿐만 아니라 면역 기능 정상인 사람에게는 감염을 일으키지 않는 독성이 낮은 세균 및 진균 등이 있을 수 있으며, 정상 면역을 가진 사람에서는 경미한 증상만을 일으키는 바이러스에 의해서도 중증 질환을 초래할 수 있다.⁷⁻⁹ 과거에는 그람음성균이 주된 원인이었으나, 새로운 항암제의 도입과 중심정맥관의 사용 증가 및 광범위 항생제의 예방적 투여에 따라 최근 20여년 동안 그람양성균의 증가가 두드러진다는 연구들이 보고되고 있다.¹⁰⁻¹³ *Oppenheim*¹⁴ 등이 1973년부터 1994년까지 총 20년간 항암 치료로 인해 면역결핍 상태에 있는 환자들을 대상으로 균혈증을 일으키는 세균의 변화에 대해 보고한 바에 따르면, 1973년부터 1976년사이에는 그람양성균이 29%, 그람음성균이 71% 인데 반해, 1993년부터 1994년사이의 통계에서는 그람양성균이 69%, 그람음성균이 31% 로 그람양성균의 현저한 증가를 보고하였다.

국내에서도 소아 혈액 종양 환자를 대상으로 균혈증에 대해 보고된 바가 있으며, 1988-90년과 1991-93년 두 차례에 걸쳐 타기관에서 시행된 연구^{15, 16}에 따르면 그람음성균이 52-64%로 주로 *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Pseudomonas* spp. 등이었으며 그람양성균은 24-27%로 주로 *S. aureus*, *S. epidermidis* 등이었다. 또한 최근 2002년부터 2005년까지 128명을 대상으로 위와 같은 기관에서 조사한 연구¹⁷에서도 그람음성균이 64.0%, 그람양성균은 31.3%로 이전 연구와 비교하여 그람양성균의 비율이 증가하기는 하였으나, 여전히 그람음성균이 높은 비율을 차지하고 있는 것으로 보고되었다.

반면에 1995년부터 2003년까지 타기관에서 소아 중양 환자를 대상으로 균혈증 발생에 대한 58례의 보고¹⁸에서는 그람양성균이 63.8%로 높았으며, 그 중 *S. epidermidis*가 37.9%로 가장 많았고, 그람음성균은 36.2%를 차지하였다.

현대 의학이 발전하고 의료 기술이 발달하면서 이차 면역결핍 환아들의 장기 생존율이 증가되고 있으며, 이에 따라 그들이 감염에 노출될 기회도 많아지고 있다. 또한 항생제의 사용이 증가하면서 다약제 내성 균주의 발현이 증가하고 있어 감염에 따른 균혈증의 위험성이 더욱 문제가 되고 있으며, 이는 사망률과 직결되기 때문에 균혈증의 원인균 및 항생제 내성 균주의 정도를 파악하여 이에 대한 적절한 치료를 하는 것이 더욱 중요해지고 있다.¹⁹⁻²¹ 이에 본 연구는 단일 기관 내 이차 면역결핍 환아에서 균혈증을 일으키는 병원체들을 파악하고, 그들의 항생제 내성 정도 및 이들 환아에서 균혈증의 위험요소를 분석하고자 하였다.

II. 대상 및 방법

2001년 1월부터 2008년 1월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 어린이 병원에서 균혈증이 확인된 환자 중 이차 면역결핍에 해당하는 164명을 대상으로 후향적으로 의무기록을 검토하였다.

대상환자는 나이, 성별, 진단명, 항암 치료 여부, 조혈모세포 이식 여부에 따라 분류를 하였다. 증상이 발현되었을 당시의 장소에 따라 원내감염과 원외감염으로 나누어 각각의 군에 따른 원인균 및 항생제 감수성을 조사하였으며, 원인균 및 항생제 감수성의 변화 추세를 알아보기 위해 2001년 1월부터 2005년 12월까지(이하 A군)와 2006년 1월부터 2008년 1월까지(이하 B군)의 두 군으로 분류하여 분석하였다. 각각의 군에 따라 원인균과 항생제 감수성, 균혈증 발생 당시 절대 호중구 수 및 혈청 C 반응 단백(C-reactive protein), 중심정맥관의 유무, 생존률 등을 분석하여 각 항목간의 연관성을 알아보았다.

균혈증(bacteremia)은 혈액 배양에서 1종 이상의 세균 또는 진균이 배양된 경우로 정의하였으며, 동시에 시행한 혈액 배양에서 2종 이상의 세균 또는 진균이 배양된 경우는 다균성 균혈증(polymicrobial bacteremia)으로 정의하였다. 혈액 배양은 발열 환자의 말초 혈액 또는 중심정맥관에서 채혈하였으며, 한 군데에서만 세균 또는 진균이 배양되었다더라도 발열 또는 저혈압, 빈맥, 빈호흡 등의 불안정한 활력징후, 의식 변화 등의 임상 증상이 동반된 경우는 균혈증으로 간주하였다. 발열은 액와부에서 측정된 체온이 1회 이상 38.3° C 이상으로 측정되거나 한시간 동안 연속적으로 또는 12

시간 간격으로 2회 이상 38° C 이상의 액와체온이 측정된 경우로 정의하였다. 적어도 하루 이상 입원해 있는 상태에서 임상 증상이 발현된 경우를 원내감염으로, 증상 발현시 병원 외의 다른 장소에 있었거나 입원 기간이 하루 미만인 경우는 원외감염으로 분류하였다. 호중구 감소증(neutropenia)은 절대 호중구 수(absolute neutrophil count, ANC)가 1,000/ μ l 미만인 경우로 정의하였으며, 특히 절대 호중구 수가 500/ μ l 미만인 경우는 중증 호중구 감소증(severe neutropenia)으로 정의하였다.⁴ 본 연구에서는 정확한 결과의 도출을 위해 Coagulase-negative *Staphylococcus*(CoNS) 중에서 *Staphylococcus epidermidis*는 따로 분류하였고, *Bacillus*와 diphtheroids는 오염균주로 간주하여 결과에서 배제하였다.

통계적 분석에는 SPSS(version 13.0)를 사용하여 피어슨 카이스퀘어법 (Pearson X^2 method)과 Fisher's exact test를 이용하였고, 생존률은 카플란-메이어 생존률(Kaplan-Meier survival)을 통해 분석하였다. p 값이 0.05이하인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

III. 결과

1. 대상 환자

총 대상 군은 164명으로 진단 당시 나이의 중위값은 7.65세(범위: 6개월~35세)이었고, 남아가 95명(57.9%), 여아가 69명(42.1%)이었다. 기저 질환군 별로는 급성 림프구성 백혈병(acute lymphocytic leukemia, ALL)이 51명(31.1%)으로 가장 많았고, 그 다음으로는 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia, AML)이 23명(14.0%) 그 외 림프종(lymphoma) 11명(6.4%), 신경모세포종(neuroblastoma) 19명(11.0%), 뇌종양(brain tumor) 16명(9.3%) 등이 있었다. 이들 중 156명(95.1%)이 항암치료를 받았으며 41명(25.0%)이 조혈모세포 이식을 받았다(Table 1).

2. 전체 세균 배양 결과

총 164명의 환아에게서 180주의 병원균이 배양되었다. 이 중 원내감염을 일으킨 병원균이 58.3%(105주)였으며 원외감염의 경우는 41.7%(75주)이었다. 중심정맥관을 가진 환아에서 배양된 병원균은 129주로 71.7%를 차지하였고, 원내감염 중 중심정맥관을 가진 경우가 77주로 원내감염 중에서 73.3%를 차지하였으며, 원외감염에서는 69.3%(52주)를 차지하였다.

균혈증의 원인균으로는 그람양성균이 52.2%(94주), 그람음성균이 39.4%(71주), 진균이 8.3%(15주)였다. 그람양성균 중 *S. epidermidis*가 42.6%(40주)로 가장 많았고, 그 다음으로 *Streptococcus* spp.(30.9%), *S. epidermidis*를 제외한 CoNS(13.8%) 순이었으며, 그람음성균은

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Pediatric Patients with Secondary Immunodeficiency

Parameter	Number(%) of patients
Total	164
Age (year)	7.7 (0.5~35)
Sex	
Male	95 (57.9)
Female	69 (42.1)
Underlying disease	
Acute lymphocytic leukemia	51 (31.1)
Acute myeloid leukemia	23 (14.0)
Lymphoma	11 (6.7)
Aplastic anemia	4 (2.4)
Neuroblastoma	17 (10.4)
Rhabdomyosarcoma	9 (5.5)
Wilms' tumor	7 (4.3)
Retinoblastoma	1 (0.6)
Brain tumor	16 (9.8)
Langerhans cell histiocytosis	5 (3.0)
Ewing's sarcoma	2 (1.2)
Hepatoblastoma	4 (2.4)
Osteopetrosis	5 (3.0)
Others*	9 (5.5)
Chemotherapy	
Yes	156 (95.1)
No	8 (4.9)
Transplantation	
Yes	41 (25.0)
No	123 (75.0)

* Includes idiopathic thrombocytic purpura, pancytopenia, embryonal sarcoma, nasopharyngeal cancer, myelodysplastic syndrome, germinoma, germ cell tumor

Pseudomonas spp.(33.8%), *Klebsiella* spp.(25.3%), *Escherichia coli* (9.7%) 순이었다(Table 2). 중심정맥관의 유무에 따른 세균별 분포를 보면, 중심정맥관을 가진 경우 그람양성균이 52.7%(68주)로 많았으며 그람음성균이 35.7%(46주), 진균이 11.6%(15주)의 비율을 보였고, 중심정맥관이 없는 환아들에게서는 그람양성균이 51.0%(26주), 그람음성균이 49.0%(25주)였다.

Table 2. Isolated Microorganisms Causing Bacteremia in Pediatric Patients with Secondary Immunodeficiency

Microorganism	Community acquired infection		Nosocomial infection	
	Without catheter	With catheter	Without catheter	With catheter
<i>S. epidermidis</i>	4	11	3	22
<i>S. aureus</i>	0	3	2	2
<i>Streptococcus</i> spp.	7	6	4	12
CoNS	1	4	3	5
<i>Enterococcus</i> spp.	0	2	2	1
<i>Pseudomonas</i> spp.	2	8	5	9
<i>Klebsiella</i> spp.	3	6	4	5
<i>E. coli</i>	5	6	3	0
<i>Enterobacter</i> spp.	0	0	1	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	1	0	3
<i>Candida</i>	0	3	0	12
others*	1	2	1	4
Total	23	52	28	77

S. epidermidis, *Staphylococcus epidermidis*; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; CoNS, Coagulase negative *Staphylococcus*; *E. coli*, *Escherichia coli*

*Includes *Citrobacter freundii*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Serratia marcescens*, Nontyphoidal *Salmonella* serogroup D, *Morganella morganii*

다균성 균혈증은 총 164명 중 16명(9.8%)에서 발생하였으며, 원인균으로는 그람양성균이 19주(59.4%), 그람음성균이 10주(31.3%), 진균이 3주(9.4%) 등의 분포를 보였다.

또한 절대 호중구 수가 $100/\mu\text{l}$ 미만인 환자에서 발생한 균혈증 중 그람 음성균이 54.2%, 그람양성균이 39.8%에서 배양되었고, 절대 호중구 수가 $1,000/\mu\text{l}$ 이상인 환자에서는 그람양성균이 62.9%, 그람음성균이 25.8%에서 배양되어 절대 호중구 수에 따른 세균 분포에 차이를 보였다($p=0.003$).

3. 시기에 따른 세균 배양 결과의 분류

시기별로 분류하였을 때, A군은 65명의 환자에게 71주의 병원균이 배양되었으며 B군은 99명의 환자에게 109주의 병원균이 배양되었다.

가. A군 ; 2001년 1월 ~ 2005년 12월

A군에서는 원외감염이 33.8%(24례), 원내감염이 66.2%(47례)로 원내감염의 빈도가 더 많았고, 중심정맥관을 가진 환자에서 감염이 있었던 경우가 50.7%(36례)로 그렇지 않은 경우(49.3%, 35례)와 큰 차이가 없었다. 중심정맥관의 종류에는 Hickman catheter (subcutaneously tunneled silastic external catheter)가 23례(63.9%), chemoport (totally implanted venous access system)가 8례(22.2%), temporary arrow catheter 5례(13.9%) 등이 있었다. 혈액 배양에서는 그람양성균이 50.7%(36주), 그람음성균이 45.1%(32주), 진균이 4.2%(3주)

배양되었다. 그람양성균 중에서는 *Streptococcus* spp.와 *S. epidermidis*가 33.3%(12주)와 30.6%(11주)의 근소한 차이로 가장 많았고, CoNS가 16.7%(6주), *Staphylococcus aureus* 11.1%(4주)의 빈도를 보였다. 그람음성균 중에서는 *Pseudomonas* spp.가 28.1%(9주)로 가장 많은 부분을 차지하였고, 그 다음으로는 *Klebsiella* spp.와 *E. coli*로 각각 18.8%(6주)씩 배양되었고 그 외 *Acinetobacter* spp.와 *Enterobacter* spp.가 6.2%(2주)씩 배양되었다(Table 3).

Table 3. Isolated Microorganisms Causing Bacteremia in Pediatric Patients with Secondary Immunodeficiency from 2001 to 2005

Microorganism	Community acquired infection		Nosocomial infection	
	Without catheter	With catheter	Without catheter	With catheter
<i>S. epidermidis</i>	2	2	2	5
<i>S. aureus</i>	0	1	2	1
<i>Streptococcus</i> spp.	5	0	2	5
CoNS	1	2	2	1
<i>Enterococcus</i> spp.	0	1	2	0
<i>Pseudomonas</i> spp.	1	1	3	4
<i>Klebsiella</i> spp.	0	1	4	1
<i>E. coli</i>	3	0	3	0
<i>Enterobacter</i> spp.	0	0	1	1
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	1	0	1
<i>Candida</i>	0	0	0	3
others*	1	2	1	3
Total	13	11	22	25

S. epidermidis, *Staphylococcus epidermidis*; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; CoNS, Coagulase negative *Staphylococcus*; *E. coli*, *Escherichia coli*

*Includes *Citrobacter freundii*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Serratia marcescens*, Nontyphoidal *Salmonella* serogroup D, *Morganella morganii*

A군에서의 다균성 균혈증은 6명에게서 발생하였고, 총 12주 중 4주의 균주가 그람음성균, 나머지 8주는 그람양성균이었다. 또한, 6명 중 5명이 원내에서 감염되었고, 4명은 중심정맥관을 가지고 있었으며, 2명이 사망하였다.

각각의 세균에 대한 항생제 내성률을 살펴보면, 총 36주의 그람양성균 중에서 ciprofloxacin에 대한 내성을 보인 균주는 11주로 30.6%의 내성률을 보였고, erythromycin에 대해서는 28주(77.8%), clindamycin에 대해서는 21주(58.3%)에서 내성을 보였다. 또한 총 21주의 *Staphylococcus* 중 18주(85.7%)에서 methicillin에 내성을 보였다. 모든 그람양성균은 glycopeptide인 teicoplanin에 감수성이 있었고, vancomycin에 대한 내성은 *Enterococcus faecium* 1주(2.7%)에서 관찰되었다(Table 4).

Imipenem에 대한 그람음성균의 내성률은 12.5%(4/32)로 낮은 통계를 보였으며, *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp. 모두 imipenem에 감수성을 보였다. 3세대 cephalosporin인 cefotaxime에 대한 그람음성균의 내성률은 43.5%(10/23)였고, ceftazidime에 대한 내성률은 25.0%(8/32)였다. 그 외에도 aminoglycoside인 amikacin과 gentamicin은 각각 46.9%(15/32)와 53.1%(17/32)의 내성률을 보였다(Table 5).

A군을 원내감염과 원외감염으로 나누어 그 각각의 균을 중심정맥관을 가진 균과 중심정맥관이 없는 균으로 분류하여 각각의 균에서 배양된 세균의 종류를 분석하였다. 원내감염과 원외감염 간의 세균의 분포에는 큰 차이가 없었으며 중심정맥관이 있는 경우와 그렇지 않은 균간의 세균분포

Table 4. Gram-positive Organisms and Their Resistance to the Antibiotics in Pediatric Patients with Secondary Immunodeficiency from 2001 to 2005

Microorganism (number)	Number of resistant organisms					
	Clindamycin	Erythromycin	Ciprofloxacin	Methicillin	Teicoplanin	Vancomycin
<i>S. epidermidis</i> (11)	9	10	6	10	0	0
<i>S. aureus</i> (4)	1	2	0	2	0	0
<i>Streptococcus</i> spp. (12)	8	9	0	NA	0	0
CoNS (6)	3	5	2	6	0	0
<i>Enterococcus</i> spp. (3)	0	2	3	NA	0	1
Total (36)	21	28	11	18	0	1

S. epidermidis, *Staphylococcus epidermidis*; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; CoNS, Coagulase negative *Staphylococcus*; NA, not applied

Table 5. Gram-negative Organisms and Their Resistance to the Antibiotics in Pediatric Patients with Secondary Immunodeficiency from 2001 to 2005

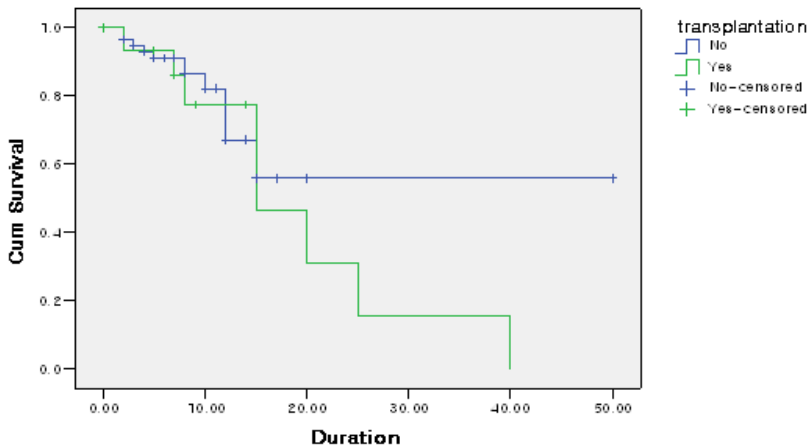
Microorganism (number)	Number of resistant organisms							
	Ampicillin	Cefotaxime	Imipenem	Cefepime	Meropenem	Ceftazidime	Amikacin	Gentamicin
<i>Pseudomonas</i> spp. (9)	NA	NA	2	4	3	2	4	4
<i>Klebsiella</i> spp. (6)	NA	2	0	0	0	0	4	5
<i>E. coli</i> (6)	4	1	0	0	0	1	2	3
<i>Enterobacter</i> spp. (2)	NA	1	0	1	0	1	1	1
<i>Acinetobacter</i> spp. (2)	NA	2	0	0	0	1	0	0
others* (7)	NA	4	2	1	2	3	4	4
Total (32)	4	10	4	6	5	8	15	17

E. coli, *Escherichia coli*; NA, not applied *Includes *Citrobacter freundii*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Serratia marcescens*, Nontyphoidal *Salmonella* serogroup D, *Morganella morganii*

에도 의미있는 차이는 없었다(Table 3). 다만, 진균의 경우는 3주 모두 원내 감염 중 중심정맥관을 가지고 있는 경우에서만 배양되었다.

A군의 총 65명 중 패혈증 또는 다발 기관 부전으로 인해 사망한 경우는 18명으로 생존률은 72.3%이었으며, 임상 증상의 발현으로부터 사망까지의 평균 치료기간은 9.8일이었다(Figure 1). 각각의 군주에 의한 감염 환자의 생존률에는 큰 차이가 없었다. 원내 감염(63.8%)의 경우 원외 감염(95.8%)에 비해 생존률이 현저히 낮았으나($p=0.002$), 중심정맥관 유무와 종류에 따른 생존률에는 통계학적 유의성이 없었다. 또한 균혈증 발생 당시 절대 호중구 수에 따라 균혈증을 일으키는 균주의 차이는 없었으나, 절대 호중구 수가 100/uL 미만인 심한 중증 호중구 감소증 환자에서는 생존률이 62.9%로 낮아 통계학적 유의성을 보였다($p=0.024$). 조혈모세포 이식을 받은 군과 그렇지 않은 군에서의 균혈증 발생시 생존률은 각각 46.7%와 82.1%로 의미 있는 차이를 보였다($p=0.017$).

Figure 1. The Survival Curve According to Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients with Secondary Immunodeficiency from 2001 to 2005



나. B군 ; 2006년 1월 ~ 2008년 1월

B군에서는 원외감염이 46.8%(51례), 원내감염이 53.2%(58례)를 차지하였으며, 중심정맥관을 가진 경우는 85.3%(93례)로 그렇지 않은 경우(14.7%, 16례)에 비해 의미있는 증가를 보였다($p<0.001$). 중심정맥관으로는 Hickman catheter가 58.1%(54례)로 A군과 마찬가지로 가장 많은 부분을 차지했고, 그 다음으로 chemoport가 31.2%(29례), temporary arrow catheter는 10.8%(10례)로 A군과 비교하여 chemoport의 분포가 증가하였으나 통계학적으로 의미는 없었다. 배양된 병원균의 분포를 살펴보면, 그람양성균이 53.2%(58주), 그람음성균이 35.8%(39주), 진균이 11.0%(12주)를 차지하였다. 그람양성균 중에서는 *S. epidermidis*가 50.0%(29주)로 가장 많았으며, *Streptococcus* spp.가 29.3%(17주)로 두 번째였다. 그 외 CoNS가 12.1%(7주), *S. aureus* 5.2%(3주), *Enterococcus* spp. 3.4%(2주)의 빈도를 보였다. 그람음성균 중에서는 *Pseudomonas* spp.가 38.5%(15주)로 가장 많았고, 그 다음으로 *Klebsiella* spp.가 30.8%(12주), *E. coli* 20.5%(8주)의 순서였으며, 그 외에 *Acinetobacter* spp.와 *Enterobacter* spp.가 각각 2주, 1주씩 배양되었다(Table 6).

B군에서의 다균성 균혈증은 10명에게서 있어 A군에 비해 증가하였으며 이 중 7명이 원내에서 감염되었다. 총 20주 중에서 12주가 그람양성균 이었고, 5주가 그람음성균, 그리고 3주가 진균이었다. 1명을 제외하고는 모두 중심정맥관을 가지고 있었으며 총 2명이 사망하였다.

Table 6. Isolated Microorganisms Causing Bacteremia in Pediatric Patients with Secondary Immunodeficiency from 2006 to 2008

Microorganism	Community acquired infection		Nosocomial infection	
	Without catheter	With catheter	Without catheter	With catheter
<i>S. epidermidis</i>	2	9	1	17
<i>S. aureus</i>	0	2	0	1
<i>Streptococcus</i> spp.	2	6	2	7
CoNS	0	2	1	4
<i>Enterococcus</i> spp.	0	1	0	1
<i>Pseudomonas</i> spp.	1	7	2	5
<i>Klebsiella</i> spp.	3	5	0	4
<i>E. coli</i>	2	6	0	0
<i>Enterobacter</i> spp.	0	0	0	1
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	0	0	2
<i>Candida</i>	0	3	0	9
<i>Citrobacter freundii</i>	0	0	0	1
Total	10	41	6	52

S. epidermidis, *Staphylococcus epidermidis*; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; CoNS, Coagulase negative *Staphylococcus*; *E. coli*, *Escherichia coli*

B군에서의 항생제 내성률은 총 61주의 그람양성균 중 26주(42.6%)의 균주에서 ciprofloxacin에 내성을 보였고, erythromycin에 대해서는 45주(73.8%), clindamycin에 대해서는 31주(50.8%)에서 내성을 보였다. 또한 총 39주의 *Staphylococcus* 중 35주(89.7%)에서 methicillin에 내성을 보였다. A군에서와 마찬가지로 B군에서도 teicoplanin에 내성을 보이는 균주는 없었으며, vancomycin에 대한 내성은 *Enterococcus faecium*에서 1주(1.6%)가 있었다 (Table 7).

총 39주의 그람음성균 중 ceftazidime과 imipenem에 대한 내성률은 각각 33.3%(13주), 20.5%(8주)를 보였고, amikacin과 gentamicin에 대한 내성률

Table 7. Gram-positive Organisms and Their Resistance to the Antibiotics in Pediatric Patients with Secondary Immunodeficiency from 2006 to 2008

Microorganism (number)	Number of resistant organisms						
	Arbekacin	Clindamycin	Erythromycin	Ciprofloxacin	Methicillin	Teicoplanin	Vancomycin
<i>S. epidermidis</i> (29)	0	22	26	21	28	0	0
<i>S. aureus</i> (3)	0	1	1	1	1	0	0
<i>Streptococcus</i> spp. (17)	NA	6	10	0	NA	0	0
CoNS (7)	0	2	6	1	6	0	0
<i>Enterococcus</i> spp. (2)	NA	0	2	2	NA	0	1
Total (61)	0	31	45	26	35	0	1

S. epidermidis, *Staphylococcus epidermidis*; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; CoNS, Coagulase negative *Staphylococcus*; NA, not applicated

Table 8. Gram-negative Organisms and Their Resistance to the Antibiotics in Pediatric Patients with Secondary Immunodeficiency from 2006 to 2008

Microorganism (number)	Number of resistant organisms								
	Amoxicillin /Clavulanate	Ampicillin	Cefotaxime	Imipenem	Cefepime	Meropenem	Ceftazidime	Amikacin	Gentamicin
<i>Pseudomonas</i> spp. (15)	NA	NA	NA	6	2	6	2	4	5
<i>Klebsiella</i> spp. (12)	8	NA	5	0	2	0	7	4	7
<i>E. coli</i> (8)	1	6	2	0	1	0	1	0	2
<i>Enterobacter</i> spp. (1)	1	NA	0	0	0	0	0	0	0
<i>Acinetobacter</i> spp. (2)	1	NA	2	2	2	2	2	2	2
<i>Citrobacter freundii</i> (1)	1	NA	1	0	0	0	1	1	1
Total (39)	12	6	10	8	7	8	13	11	17

E. coli, *Escherichia coli*; NA, not applicated

28.2%(11주)와 43.6%(17주)를 보였다. *E. coli*는 총 8주 중 6주(75.0%)에서 ampicillin의 내성을 보였다(Table 8).

원외감염에서 그람양성균, 그람음성균의 빈도는 같으나, 원내감염에서는 그람양성균이 58.6%(34주), 그람음성균이 25.9%(15주)의 분포를 보였으며, 진균도 15.5%(9주)로 원외 감염에서의 빈도수(5.9%, 3주)와 비교할 때 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.047$). 반면 중심정맥관을 가진 경우와 중심정맥관이 없는 군간의 세균 분포에는 의미 있는 차이가 없었다. B군의 경우에도 12주의 진균은 모두 중심정맥관을 가진 경우에서만 동정되었다(Table 6).

B군에서의 생존률은 86.2%로 총 109명 중에서 15명이 사망하였다(Figure 2). 평균 치료기간은 9.2일이었고, A군에서와는 달리 B군에서는 원내감염(82.8%)과 원외감염(90.2%)에 따른 생존률에 큰 차이는 없었다. 중심정맥관 유무에 따른 생존률에도 차이는 없었으나, 중심정맥관을 가진 군에서 중심정맥관의 종류에 따른 생존률에는 유의한 차이가 있어($p<0.001$), Hickman catheter의 경우 85.2%, chemoport의 경우 100%의 생존률을 보이는데 비해, temporary arrow catheter의 경우에는 50.0%의 생존률을 보였다. B군에서는 균혈증 발생 당시의 절대 호중구 수가 낮을수록 그람음성균의 감염 빈도가 높았으며, 절대 호중구 수가 감소할수록 생존률이 감소하였으나, 통계학적 유의성을 보이지는 않았다($p=0.39$). 조혈모세포 이식을 받은 군에서의 생존률은 83.3%, 그렇지 않은 군에서의 생존률은 87.3%를 보였다.

Figure 2. The Survival Curve According to Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients with Secondary Immunodeficiency from 2006 to 2008

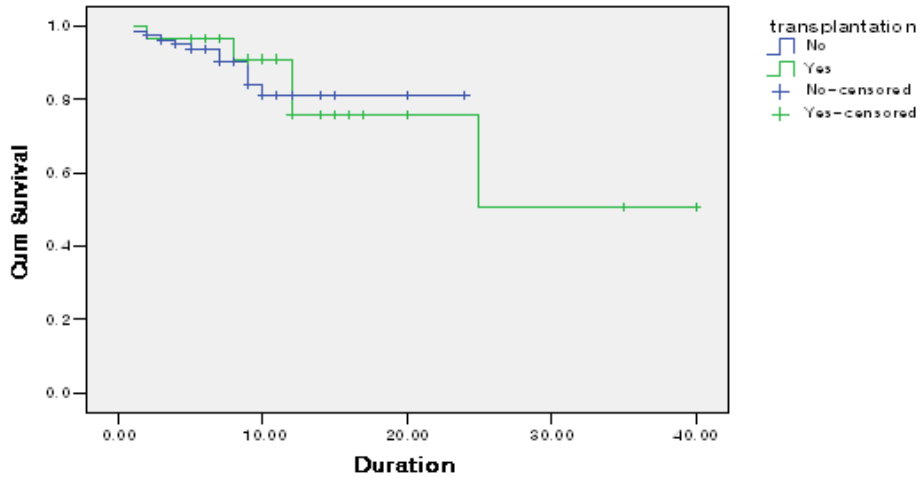


Figure 3. The Survival Rate According to Absolute Neutrophil Count at Initial Diagnosis of Bacteremia Between Group A and B

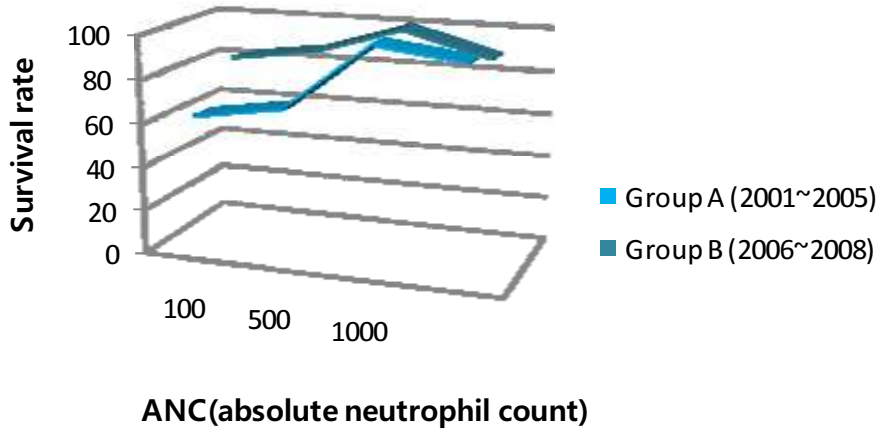
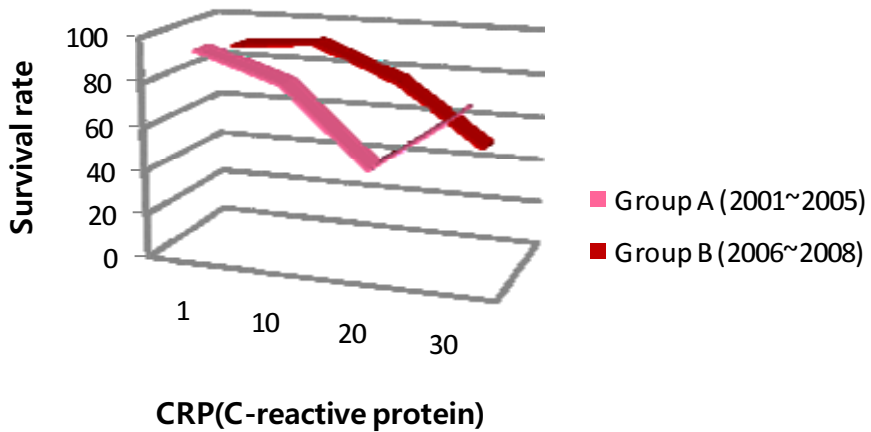


Figure 4. The Survival Rate According to C-Reactive Protein at Initial Diagnosis of Bacteremia Between Group A and B



IV. 고찰

지난 수십년간에 걸쳐 발열이 동반된 호중구 감소증 환아에게 균혈증을 일으키는 균주가 변화하고 있다. 1950년대에는 *S. aureus*에 의한 균혈증이 많았으나 methicillin의 도입으로 감소하였고, 이후 그람음성균, 특히 *E. coli*와 *P. aeruginosa*가 우세하였으며 1990년대에 이르러서는 다시 CoNS와 같은 그람양성균이 주된 원인으로 보고되고 있다.^{11, 12, 14} 이러한 변화 추세에는 여러 요인들이 작용하고 있을 것으로 생각되며⁹, 주로 중심정맥관의 사용이 증가하면서 피부 상재균의 대다수인 그람양성균에 의한 집락화와 감염으로 인한 원인이 주된 것으로 생각된다. 항암치료로 인해 발생한 이차적 면역결핍증 환아에 있어서는 항암제의 변화가 균혈증의 원인균에 영향을 줄 수 있다.¹² 일반적인 세포 독성 효과가 적으면서 항암효과를 더욱 향상시키는 약제를 사용하면서 점막에 미치는 독성이 감소하였고 그에 따라 장관 내 그람음성균이나 viridians *Streptococcus*, *Enterococcus* spp.로 인한 감염이 줄어들었다. 예방적 항생제의 투여함에 따라서도 균혈증을 일으키는 균주에 변화가 발생하였다²²⁻²⁵. 또한 지역적인 기후나 환경적인 조건도 균혈증의 원인균의 변화에 관여하고 있을 것으로 추정되고 있다. 예를 들면, *P. aeruginosa* 감염은 온대기후에서 주로 발생하며, 인도지역에서는 발열이 동반된 호중구 감소증 환아의 27%에서 *P. aeruginosa*가 동정된 보고가 있다.^{11, 26}

본 연구는 2001년 1월부터 2008년 1월까지 총 164명의 이차 면역결핍 환아를 대상으로 180주의 병원균에 대한 분석을 시행하였다. 전체 균혈증

의 원인균 중 그람양성균이 52.2%(94주)로 우세하였고, 그람음성균이 39.4%(71주), 진균이 8.3%(15주)였다. 시기별로 비교하였을 때 A군에 비해 B군에서 그람양성균의 발생이 50.7%에서 53.2%로 증가하고 그람음성균의 발생은 45.1%에서 35.8%로 감소하였으며, 진균의 경우 4.2%에서 11.0%로 2배 이상 증가하였다.

다균성 균혈증은 총 164명 중 16명(9.8%)에서 발생하였고, A군에서 6명(9.2%), B군에서 10명(10.1%)로 B군에서 다소 증가하였다. 다균성 균혈증의 원인균으로는 그람양성균이 19주(59.4%)로 우세하였고 그람음성균이 10주(31.3%), 진균이 3주(9.4%) 등의 분포를 보였다. 다균성 균혈증의 16명 중 원내감염이 12명으로 75.0%를 차지하였고, 중심정맥관을 가진 경우가 13명으로 81.3%를 차지하여 다균성 균혈증이 원내감염과 중심정맥관의 삽입과 밀접한 관련이 있음을 시사하였다.

시기별 분포로 보면, A군과 비교하여 B군에서 원외감염의 빈도가 33.8%에서 46.8%로 증가함을 확인할 수 있는데, 이는 원외감염 중에서 그람양성균의 빈도가 증가하는 것으로 보아 중심정맥관의 사용이 증가하면서 중심정맥관을 원외에서 관리하는 일이 많아지면서 감염의 위험에 더 노출되기 때문일 것으로 생각된다.

항생제의 내성률을 살펴보면, 그람양성균 중 *Staphylococcus*의 penicillin에 대한 내성률은 이미 널리 알려져 있어 의미를 두지 않았으나, methicillin에 대한 내성률도 88.3%로 압도적으로 높았고 그 빈도도 85.7%에서 89.7%로 증가 추세를 보이고 있다. 최근 들어 ciprofloxacin에 대한 내성률도 29.7%

에서 42.6%로 함께 증가하고 있음을 확인하였으며, Blahova²⁷ 등의 연구에서도 그람양성균의 fluoroquinolone에 대한 내성률이 증가한다는 보고가 있다. 본 연구 결과 혈액 배양에서 vancomycin 내성 균주는 2주 모두 *Enterococcus faecium*이었으며 있어, 최근 대변 배양 검사상에서 vancomycin 내성 균주의 배양이 증가하는 것에 비해 아직까지 균혈증의 발생률은 증가하지 않는 것으로 보이나, 본 연구에서 배양된 2주의 경우가 모두 원내 감염에서 배양되었으며 이전에 항생제를 오래 투여받았던 환아에게서 발생하였던 점, 그리고 2명 모두 사망하였다는 점에서 관심을 가져야 할 것으로 생각된다. 그러므로 과도한 항생제의 사용은 향후 vancomycin 내성 균주의 균혈증 발생률을 증가시킬 수 있고, 이는 치명적인 사망률로 직결될 수 있으므로^{28,29} 항생제의 올바른 사용과 적절한 선택이 중요하다.

그람음성균의 항생제 내성률 변화에서 주목할 점은 *Pseudomonas spp.*의 항생제 내성률 변화라 할 수 있다. *Pseudomonas spp.*는 면역력이 떨어져 있는 환아에게서 생기기 쉬운 원내 중증 감염 균주 중 하나로서, 높은 사망률을 보이는 균주로 알려져 있다.³⁰ 본 연구 결과에서 그람음성균 중 가장 많은 부분을 차지하는 것이 바로 이 *Pseudomonas spp.*로 A군에서의 *Pseudomonas spp.*의 내성률을 살펴보면 A군에서는 imipenem과 ceftazidime에 대한 내성률은 22.2%(2/9), meropenem의 내성률은 33.3%(3/9), cefepime에 대한 내성률은 44.4%(4/9)이었으나, B군에서는 imipenem과 meropenem에 대한 내성률이 40.0%(6/15)로 증가한 데에 비해 cefepime과 ceftazidime에 대한 내성률은 13.3%(2/15)로 크게 감소하였다. 이는 imipenem과 meropenem의 투

여가 증가함에 따라 이에 대한 내성률이 증가한 것으로 생각되나, 균주의 수가 적기 때문에 그 유의성을 언급하기에는 어려움이 있다. *Pseudomonas* spp.의 imipenem에 대한 내성률은 증가하고 있지만, *Pseudomonas* spp.를 제외한 그람음성균에서 imipenem에 대한 내성률은 낮은 편이며, aminoglycoside 계열인 amikacin과 gentamicin에 대한 내성률은 A군과 비교하면 B군에서 오히려 감소하고 있다.

중심정맥관의 유무에 따른 분포를 살펴보면, 중심정맥관을 가진 군(52.7%)에서 중심정맥관이 없는 군(51.0%)에 비해 그람양성균의 빈도가 높게 나타났다. 본 연구의 결과에서 그람양성균이 우세하게 나온 것은 중심정맥관을 가지고 있던 경우가 71.7%로 높은 것과 관련이 있을 것으로 예상하였고 이에 대한 구체적인 변화 추세를 알아보기 위해 시기별 두 군으로 나누어서 분석하였다. A군에서는 총 71례 중 중심정맥관을 가진 경우가 50.7%(36례)였고, 배양된 균의 분포는 그람양성균이 50.7%(36주), 그람음성균이 45.1%(32주)를 차지하였으며, B군에서는 총 109례 중 중심정맥관을 삽입한 경우가 85.3%(93례)로 현저히 증가하였고, 그에 따라 그람양성균이 53.2%(58주), 그람음성균이 35.8%(39주)로 그람양성균의 비율도 증가하였음을 확인할 수 있었다. 그람양성균에서의 분포를 살펴보면, A군에서는 *S. epidermidis*가 *Streptococcus* spp. 다음으로 30.6%를 차지한 반면, B군에서는 *S. epidermidis*의 비율이 50.0%로 높아져 그람양성균의 증가가 중심정맥관의 사용 증가와 밀접한 관련이 있음을 시사하였다. 또한 진균 감염이 4.2%(3주)에서 11.0%(12주)로 현저히 증가하였으며, 진균은 모두 중심정맥관을 가

지고 있는 경우에서만 배양되어 중심정맥관의 삽입이 이들 감염에 중요한 위험 요소로 작용함을 알 수 있다.

절대 호중구 수가 감소할수록 그람음성균의 빈도가 증가하는 것은 면역결핍이 심한 상태일수록 그람음성균에 대한 균혈증의 위험성이 증가함을 시사하며, 이는 국내 다른 보고¹⁷에서도 비슷한 결과가 나온 바 있다. 그러므로 중증 면역결핍 환아에게 발열이 있을 경우 그람양성균 뿐만 아니라 그람음성균에 대한 감염도 고려하여 항생제를 선택하여야 할 것이다.

본 연구에서 이차 면역결핍 환아들의 균혈증에 대한 생존률은 A군에서 72.3%, B군에서 86.2%로 증가하고 있다. 특히, 조혈모세포 이식을 받은 환아의 경우 A군에서는 균혈증에 대한 생존률이 46.7%로 이식을 받지 않은 환아의 균혈증에 대한 생존률(82.1%)에 비해 월등히 낮아 조혈모세포 이식 유무가 균혈증의 나쁜 예후 인자로 인식이 되었으나, B군에서는 이식을 받은 환아에게서도 균혈증에 대한 생존률이 83.3%로 이식을 받지 않은 환아의 경우(87.3%)와 크게 차이가 없어졌다(Figure 1,2). 또한 중증 면역결핍 상태의 환아에서의 생존률도 A군에서 62.9%였으나 B군에서는 81.3%로 의미 있게 증가된 것을 볼 수 있다($p=0.04$). 이는 새로운 항생제가 개발되고 의학이 발전함에 따른 균혈증에 대한 빠른 진단과 적절한 항생제의 투여로 인한 것으로 생각된다.

본 연구 결과에 따르면, 균혈증 발생 당시 절대 호중구 수와 생존률은 비례하고($p=0.003$) 혈청 C 반응 단백(CRP)과 생존률은 반비례하여($p<0.001$), 균혈증 발생 당시 절대 호중구 수가 높을수록, 혈청 C 반응 단백질이 낮을

수록 예후가 좋은 것으로 나타났다(Figure 3,4). 이는 면역결핍 환자에게 발열이 동반된 경우 발열 당시 절대 호중구 수와 혈청 C 반응 단백을 예후 인자로 반영하여 균혈증을 예상하고 그 예후를 짐작할 수 있음을 시사한다. 중심정맥관의 삽입 유무에 따른 생존률에는 큰 차이는 없었으나, 중심정맥관의 사용이 증가한 B군에서 영구적으로 사용할 수 있는 중심정맥관에 비해 temporary arrow catheter를 삽입한 환자에게서 생존률이 유의있게 감소하는 것을 볼 수 있었으며($p<0.001$), 이는 활력징후가 불안정한 중환자실 치료를 받고 있는 환자에게 temporary arrow catheter를 삽입하는 경우가 많은 것도 영향이 있을 수 있으나, 영구적으로 사용할 수 있는 중심정맥관에 비해 temporary arrow catheter가 도관과 관련된 균혈증에 더 취약함을 생각해 볼 수 있다. 생존률은 균혈증 발생 당시 장소에 따라 차이를 보여, 원외에서 감염된 경우 생존률이 92.0%로 높은데 반해, 원내감염의 경우 74.3%로 의미있게 낮은 것으로 나타났다($p=0.003$) 이는 원내감염의 경우 원외감염에 비해 다약제 내성이 있는 균주에 의한 감염의 가능성이 높기 때문일 것으로 추측된다.

본 연구는 균혈증이 진단된 이차 면역결핍 환자를 대상으로 원인균의 분포 및 변화, 그에 대한 항생제 내성률을 조사하였다. 하지만 균혈증의 발생률과 균혈증에 대한 위험 요소 및 예후 인자를 좀 더 정확히 이해하기 위해서는 발열은 있었으나 혈액 배양에서 음성이 나온 면역결핍 환자를 대조군으로 하여 이 두 그룹간의 비교가 필요할 것으로 생각된다. 또한 원외감염과 원내감염의 병원균주에 따른 항생제 내성률을 비교하여 최근

문제가 되고 있는 병원내에서의 다약제 내성 균주 증가에 대한 실태를 파악하고 항생제 내성에 따른 생존률의 차이를 분석하는 것도 향후 항생제 치료 방침에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

V. 결론

최근 중심정맥관의 사용이 증가하면서 그람양성균과 진균에 의한 균혈증도 증가하고 있어 중심정맥관의 삽입이 균혈증의 중요한 위험 인자로 작용함을 알 수 있다. 그러므로 장기간의 치료를 필요로 하는 이차 면역결핍 환자에서 중심정맥관을 삽입하는 경우 균혈증의 위험성을 감안하여 신중하게 결정하여야 하며, 중심정맥관을 삽입한 환자에서 발열이 있을 경우 그람양성균에 의한 균혈증을 고려하여 항생제를 선택하고 반드시 항진균제의 투여도 고려하여야 한다. 특히 다균성 및 다약제 내성균에 의한 감염의 가능성을 항상 염두에 두어야 하며, 항생제 내성률 또한 경험적 항생제 결정시 고려하여야 할 것이다. 마지막으로, 면역결핍 환자에서 발열이 있을 시 절대 호중구 수와 혈청 C 반응 단백을 예후 인자로 반영하여, 절대 호중구 수가 낮거나 혈청 C 반응 단백질이 높을 경우 미리 균혈증에 대한 진단을 내리고 집중 치료를 시작하는 것이 생존률을 향상시키는 데에 기여할 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. Kesson AM, Kakakios A. Immunocompromised children: conditions and infectious agents. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:231-9.
2. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD003038.
3. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:176-89.
4. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, Mosso C, O'Ryan M, et al. Admission clinical and laboratory factors associated with death in children with cancer during a febrile neutropenic episode. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:794-8.
5. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofre J, Enriquez N, O'Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol* 2001;19:3415-21.
6. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7958-66.
7. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323-32.
8. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus

- DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:695-701.
9. 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.
 10. Kanafani ZA, Dakdouki GK, El-Chammas KI, Eid S, Araj GF, Kanj SS. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients at a tertiary care center in Lebanon: a view of the past decade. *Int J Infect Dis* 2007;11:450-3.
 11. 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 Suppl 1:S25-31.
 12. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999;29:490-4.
 13. Safdar A, Rodriguez GH, Balakrishnan M, Tarrand JJ, Rolston KV. Changing trends in etiology of bacteremia in patients with cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:522-6.
 14. Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1998;41 Suppl D:7-11.
 15. Yun BY, Lee HJ. Septicemia in children with neoplastic disease. *J Korean Pediatr Soc* 1992;35:1481-91.
 16. Choi EH, Pyo JW, Park JY, Kwon KB, Yun BY, Shin HY. Infections in children with neoplastic disease. *J Korean Pediatr Soc* 1995;38:366-77.

17. Kim SH, Lee YA, Eun BW, 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.
18. Kim YH, Lee HD, Hah JO. Bacteremia in pediatric cancer patients: Causative organisms and antibiotic sensitivities. *Korean J Pediatr* 2005;48:619-23.
19. Brown AE. Neutropenia, fever, and infection. *Am J Med* 1984;76:421-8.
20. Brown AE. Management in the febrile, neutropenic patient with cancer: therapeutic considerations. *J Pediatr* 1985;106:1035-42.
21. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997;25:551-73.
22. Winston DJ, Lazarus HM, Beveridge RA, Hathorn JW, Gucalp R, Ramphal R, et al. Randomized, double-blind, multicenter trial comparing clinafloxacin with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 2001;32:381-90.
23. Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000;18:3690-8.
24. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for

- febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2001;33:1295-301.
25. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, et al. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. Clin Infect Dis 2003;36:149-58.
 26. Raje NS, Rao SR, Iyer RS, Kelkar RS, Pai SK, Nair CN, et al. Infection analysis in acute lymphoblastic leukemia: a report of 499 consecutive episodes in India. Pediatr Hematol Oncol 1994;11:271-80.
 27. Blahova J, Kralikova K, Krcmery V, Sr., Babalova M, Menkyna R, Glosova L, et al. Four years of monitoring antibiotic resistance in microorganisms from bacteremic patients. J Chemother 2007;19:665-9.
 28. Schmidt-Hieber M, Blau IW, Schwartz S, Uharek L, Weist K, Eckmanns T, et al. Intensified strategies to control vancomycin-resistant enterococci in immunocompromised patients. Int J Hematol 2007;86:158-62.
 29. Kritsotakis EI, Christidou A, Roubelaki M, Tselentis Y, Gikas A. The dynamic relationship between antibiotic use and the incidence of vancomycin-resistant *Enterococcus*: time-series modelling of 7-year surveillance data in a tertiary-care hospital. Clin Microbiol Infect 2008;14:747-54.
 30. Bassetti M, Righi E, Viscoli C. *Pseudomonas aeruginosa* serious infections: mono or combination antimicrobial therapy? Curr Med Chem 2008;15:517-22.

Abstract

Analysis of Bacteremia in Pediatric Patients with Secondary Immunodeficiency

Hyo Sun Kim

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Dong Soo Kim)

Purpose: Pediatric patients with secondary immunodeficiency receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation are more sensitive to bacterial infection. The aims of this study are to analyze the current pathogens causing bacteremia and their antimicrobial resistance patterns in pediatric patients with secondary immunodeficiency receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation and to understand the risk factors of bacteremia in these patients.

Method: A retrospective medical records review of 180 episodes of bacteremia in 164 pediatric patients with secondary immunodeficiency between January 2001 and January 2008 was conducted at Yonsei University Severence Children's Hospital.

Results: Among the 180 episodes noted in 164 pediatric patients with secondary immunodeficiency, the incidence rate of gram-positive organisms was 52.2% (94/180), of gram-negative organisms was 39.4%

(71/180) and of fungus was 8.3% (15/180). *Staphylococcus epidermidis* was the most common pathogen and *Pseudomonas* spp. was the most common among gram-negative organisms. Gram-positive organisms were found to be resistant to ciprofloxacin 39.4% (37/94), erythromycin 77.7% (73/94), and clindamycin 55.3% (52/94). Two organisms were resistant to vancomycin and all gram-positive organisms were susceptible to teicoplanin. Among the antimicrobial patterns of gram-negative organisms, it was found that *E. coli* was resistant to ampicillin 71.4% (10/14), *Pseudomonas* spp. was resistant to imipenem 33.3% (8/24), ceftazidime 16.7% (4/24), and cefepime 25.0% (6/24). A higher incidence rate of gram-positive organisms and fungus in patients with central venous catheters was reported than in patients without central venous catheters ($p=0.02$). The polymicrobial bacteremia was associated with central venous catheters in 81.3%. The incidence of gram-negative bacteremia was significantly increased in severe neutropenic patients ($p=0.003$), and the survival rate was also distinctly different ($p=0.01$). The serum C-reactive protein level at initial diagnosis of bacteremia was higher, and the survival rate of bacteremia decreased ($p=0.003$).

Conclusion: We should decide to carefully insert a central venous catheter because that is an important risk factor of bacteremia in immunodeficiency patients. If the patient with a central venous catheter is febrile, antibiotics

should be selected to be efficacious against gram-positive organisms and the addition of an antifungal drug should be considered. Especially, we always reflect on the possibility of polymicrobial sepsis or multi-drug resistance organisms. It will contribute to improving the survival rate that we consider the serum C-reactive protein level and absolute neutrophil count when symptoms are revealed as prognostic factors and give a diagnosis of bacteremia early and intensive treatment.

Key Words : Bacteremia, Immunodeficiency, Sepsis, Children

