

이식형 피하 중심정맥 카테터와 관련되어 발생한 것으로 추정되는 사상균 형태의 진균혈증 4예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 세브란스병원 감염관리실*

조영준 · 류동렬 · 장경희 · 최영화 · 송영구 · 박은숙* · 김준명

Four Cases of Mold-Form Fungemia Related to Implantable Subcutaneous Central Venous Catheter

Young Jun Cho, M.D., Dong Ryeol Ryu, M.D., Kyung Hee Chang, M.D., Young Hwa Choi, M.D.
Young Gu Song, M.D., Eun Suk Park, R.N.* and June Myung Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine and
Infection Control Office, Severance Hospital*, Seoul, Korea

Mold form fungi such as *Fusarium*, *Acremonium*, and *Sporothrix species* are thought to represent contamination or harmless colonization when isolated from immunocompromised patients. More recently, the pathogenic role of these fungi has been clearly established. The role of implantable subcutaneous central catheters as potential portals of entry for mold form fungus has been underestimated. We describe four cases of implantable subcutaneous central catheter-

related mold form fungemia in patients with cancer. One patient responded well only after removal of the implantable subcutaneous central catheter, two patients responded after catheter-removal and IV fluconazole but one patient did not in spite of catheter-removal and amphotericin B.

Key Words : *Fungemia*, *Fusarium*, *Sporothrix*, *Acremonium*, Implantable Catheter

서 론

병원감염 중 치명적인 것으로 알려진 진균혈증은 최근 광범위 항생제의 오용 및 남용, 항암제와 면역 억제제의 사용 증가, 개심술 및 카테터 삽입술 등의 침습적 조작이 빈번히 시행됨에 따라서 그 발생빈도가 점차 증가하고 있다^{1), 2)}. 이러한 면역억제 환자에 있어서 카테터 연관 진균감염증 원인균의 대부분은 *Candida albicans*였다³⁾. 그러나 최근들어 면역억제 환자에서 오염균이거나 무해한 상재균으로 생각되어지던 사상균(mold) 형태의 진균감염 즉 *Fusarium species*, *Acremonium species*, *Sporothrix species*, *Curvularia species* 그리고 *Alternaria species* 등에 대한 병원

성 역할이 규명되어졌다^{4~7)}. 이러한 진균은 호흡기계 감염, 피부감염 등의 경로를 통해서 침투할 수 있으나 최근들어 중심정맥 카테터를 통한 감염 가능성에 대한 보고들이 제시되고 있다⁸⁾. 이에 저자들은 이식형 피하 중심정맥 카테터(Implantable subcutaneous central catheter, 일명 chemoport)를 삽입하고 있는 악성 종양환자에서 항암 화학요법 중 카테터와 관련된 것으로 추정되는 사상균 형태의 진균혈증을 나타낸 4예의 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

증례 1

환자는 15세 남자로 수술전 3번째 항암 화학요법 치료 위하여 입원하였다. 과거력상 내원 3개월전 골육종을 진단받

접수 : 1998년 7월 20일, 승인 : 1998년 9월 28일

교신저자 : 조영준. 서울시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 02)361-7740, Fax : 02)363-7690

고 내원 2개월전 이식형 피하 중심정맥 카테터를 삽입하였고 수술전 두 번째 항암치료시 백혈구 감소증과 동반된 발열 소견이 있었으며 말초혈액 배양검사에서 *Sporothrix schenkii*에 의한 사상균 형태의 진균혈증을 진단 받았으나 항진균제 치료없이 증상이 호전되어 퇴원하였다. 내원시 환자는 건강한 모습을 보였으며 병변 부위인 우측 무릎의 압통, 발적이나 운동제한은 없었고 말초혈액 검사와 전해질 검사 및 생화학 검사상 특이소견 없었다. 환자는 내원 4일째 항암 화학요법 중 체온이 39.2 °C로 증가하였으며 이식형 중심정맥 카테터를 통하여 30분 간격으로 시행한 두 번의 혈액배양 검사에서 사상균 형태의 진균이 동정되었으나 말초혈액 배양검사는 음성이었다. 내원 12일째 부터 백혈구 감소 소견 보여 G-CSF를 투여하였고 내원 13일째 다시 체온 38.4 °C 측정되어 경험적으로 3세대 cephalosporin과 amikacin을 투여하기 시작하였으나 발열과 백혈구 감소증 소견은 계속 진행되었다. 내원 14일째 시행한 말초 혈액배양 세 번 모두에서 사상균 형태의 진균이 동정되었고, 아구창 소견 등으로 진균감염 의심되어 내원 17일째부터 fluconazole을 정맥주사 하였으며 이식형 피하 중심정맥 카테터를 제거하였다. 환자는 카테터 제거후 백혈구 감소증이 호전되면서 발열은 점차 호전되었고 전신적인 영양상태가 호전되어 내원 25일째 퇴원하였다.

증례 2

환자는 42세 남자로 내원 2일전 부터의 비출혈을 주소로 입원하였다. 환자는 과거력상 내원 6개월전 좌 원위 대퇴부에 악성 섭유성 조직구증으로 진단받았으며 내원 5개월전 이식형 피하 중심정맥 카테터를 삽입하고 수술전 3회의 전신적 ifosfamide, etoposide 항암 화학요법과 동맥내 cisplatin 주입술 후 내원 4개월전 광범위 절제술 및 종양 대치술 시행 받았다. 이후 adriamycin과 methotrexate로 5회 항암 화학요법 받았으며 세번째 항암 화학요법시부터 백혈구 감소증과 폐혈증으로 항생제 치료 및 혈소판 보충수혈 받았다. 환자는 내원시 이학적 소견상 혈압 100/70 mmHg, 체온 36.5 °C로 만성 병색을 보였으며 이식형 중심정맥 카테터는 깨끗하고 발적이나 압통은 없었다. 내원 당시 말초혈액 검사상 백혈구 710/mm³ (호중구 19%, 임파구 74%, 단핵구 5%), 혈소판 25,000/mm³였으며 전해질 검사 및 생화학 검사상 특이소견은 없었다. 환자는 혈소판 수혈 및 G-CSF를 투여하며 보존적 치료중 내원 3일째 체온 39 °C로 증가하여 경험적 3세대 cephalosporin과 amikacin 투여 시작하였고 발열 감소 소견 있었으나 내원 5일째 다시 체온

이 39 °C로 증가하여 30분 간격으로 3회 시행한 말초혈액 배양검사상 사상균 형태의 진균이 동정되었으며 이식형 피하 중심정맥 카테터를 통하여 30분 간격으로 시행한 두번의 혈액배양 검사상 사상균 형태의 진균이 동정되어 내원 7일째 부터 fluconazole 투여하였고 빈번한 이식형 피하 중심정맥 카테터의 폐쇄로 내원 15일째 카테터를 제거하였다. 환자는 점차적으로 전신상태가 호전되고 감염소견 없어 내원 16일째 adriamycin과 methotrexate로 6번째 항암치료 후 내원 22일째 퇴원하였다.

증례 3

환자는 44세 남자로 6번째 항암 화학요법위해 입원하였다. 환자는 과거력상 내원 7개월전 우측 원위 대퇴부에 악성 섭유성 조직구증 진단받고 내원 6개월전 이식형 피하 중심정맥 카테터를 삽입후 수술전 3회 전신적 ifosfamide, etoposide 항암 화학요법과 동맥내 cisplatin 주입술 시행하였고, 내원 4개월전 광범위 절제술 및 종양 대치술 시행 후 adriamycin과 methotrexate로 5회 항암 화학요법을 시행하였다. 환자는 내원시 이학적 검사상 혈압 110/70 mmHg, 체온 36 °C였으며 우측 원위 대퇴부에 경도의 압통이 있었으나 발적, 부종 등의 특이 소견은 없었다. 내원시 말초혈액 검사상 백혈구 20,300/mm³ (호중구 88%, 림프구 8%, 단핵구 4%), 혈소판 124,000/mm³, 혈청 생화학 검사상 AST 63 IU/L, ALT 125 IU/L였다. 항암 화학요법 2일째 체온이 38.4 °C로 증가하였고, 말초혈액 검사상 백혈구 1,400/mm³ (호중구 86.8%, 림프구 9.3%, 단핵구 1%), 혈소판 124,000/mm³로 백혈구 감소증이 있어 경험적으로 3세대 cephalosporin과 amikacin을 투여하기 시작하였으며 점차적으로 증상이 호전 되었으나 내원 12일째 다시 39 °C로 발열소견이 있어 30분 간격으로 3회 시행한 말초혈액 배양검사상 두 개의 검체에서 *Fusarium species*, 한개의 검체에서 *Acremonium species*이 동정되어 내원 16일째 이식형 피하 중심정맥 카테터를 제거하였다. 이후 백혈구 감소증 소견없이 환자의 전신상태 호전되어 항진균제의 투여없이 내원 20일째 퇴원하였다.

증례 4

환자는 25세 여자로 내원 3일전부터의 발열을 주소로 입원하였다. 환자는 내원 1년전 골육종으로 진단받고 수술전 3회 동맥내 cisplatin 주입술과 전신적 adriamycin으로 항암 화학요법을 시행한 후 내원 2개월전 광범위 절제술 및 종양 대치술을 시행받았으며 내원 3개월전 이식형 피하 중심정맥

Table 1. Characteristics, Risk Factors, Therapy and Outcome of Four Patients with Implantable Subcutaneous Central Catheter-Related Mold Form Fungemia

Patient number	Sex/age	Underlying disease	Broad spectrum antibiotics	Neutropenia length (d)/nadir (/mm ³)	Duration of catheter indwelling	No. of blood cultures	
						catheter-drawn	peripheral
1	M/15	osteosarcoma	+	6/ 400	69	2X	2X
2	M/42	malignant fibro-histiocytoma	+	4/ 490	186	2X	3X
3	M/44	malignant fibro-histiocytoma	+	1/1200	375	—	3X
4	F/25	osteosarcoma	+	5/ 500	89	—	10X

Patient number	Etiology	Therapy dose/length	Outcome
1	mold form Sporothrix spp.	ISCC* extraction fluconazole 0.8g/8d	recovery
2	mold form	ISCC* extraction fluconazole 1g/10d	recovery
3	Acremonium spp. Fusarium spp.	ISCC* extraction	recovery
4	mold form CSF: Sporothrix spp.	ISCC* extraction flucytosine 1 g/13d amphotericin B 0.5 mg/kg/51d (1020 mg)	moribund discharge

* : ISCC = Implantable subcutaneous central catheter

카테터를 통한 혈액배양 검사에서 효모양 진균 (yeast)이 동정되어 카테터 교환 후 항진균제의 치료없이 전신증세 호전되어 수술전 세번째 항암 화학요법 시행하였다. 환자는 내원시 이학적 검사상 혈압 110/70 mmHg, 체온 38.4°C였으며 급성 병색을 보였고 이학적 검사 및 신경학적 검사상 특이 소견은 없었으며 말초 혈액 검사상 백혈구 780/mm³ (호중구 8.4%, 림프구 84.6%, 단핵구 3%) 혈소판 16,000/mm³로 3세대 cephalosporin과 amikacin으로 경험적 항생제 투여하였고 혈소판 수혈을 시행하였다. 내원 2일째 대뇌 출혈에 의한 갑작스러운 의식변화 있어 뇌 척수액 배액술을 시행하였고 경험적 항생제의 투여에도 발열은 감소하지 않았으며 발열의 원인이 밝혀지지 않은 상태에서 vancomycin을 추가 사용하기 시작하였다. 내원 17일째 시행한 말초혈액 배양검사상 두 개의 검체에서 사상균 형태의 진균이 배양되고 뇌척수액 배양 검사에서 사상균 형태의 소수의 *Sporothrix species*가 배양되어 뇌 척수액 배액도관을 제거하고 Amphotericin B (0.5 mg/kg/d)를 정맥 투여하기 시작하였으나 발열이 계속되고 Amphotericin B에 의한 발열의 소견의 심되어 8일간 총 160 mg 투여 후 중단하고 이식형 피하 중심정맥 카테터를 제거하였다. 이후 발열은 감소하였으며

백혈구 감소증이 회복되었으나 천골의 육창과 폐렴이 진행되어 발열이 지속되었고 말초혈액 배양검사에서 사상균 형태의 진균이 배양되어 Amphotericin B를 정맥 투여하기 시작 하였으나 폐렴증 소견이 지속되다가 갑작스러운 호흡곤란과 빈맥이 있어 시행한 심초음파 검사상 anterior mitral leaflet에 1.96×0.72 cm의 거대한 우증과 승모판 폐쇄 부전증 (G II)이 있어 진균성 심내막염 의심되어 4주 동안 Amphotericin B와 flucytosine을 투여하며 G-CSF를 투여하며 보존적인 치료하였으나 심초음파 검사상 우증의 크기가 감소되지 않고 말초혈액 배양 검사상 사상균 형태의 진균이 계속 동정되어 심내막염에 대한 수술을 고려하였으나 전신적인 상태가 불량하고 수술의 위험성이 높아서 수술을 시행하지 못하고 보존적 치료중 증상 호전없이 퇴원하였다.

고찰

병원감염 중 치명적인 것으로 알려진 진균혈증은 최근 광범위 항생제의 오용 및 남용, 항암제와 면역 억제제의 사용증가, 수술 및 카테터 삽입술 등의 침습적 조작이 빈번하면서 그 발생빈도가 증가되고 있다^{1,2)}. 이러한 진균 감염

증 원인균의 대부분은 *Candida*와 *Aspergillus*였으나 최근들어 진균감염의 원인에 있어서 점차적으로 중요한 변화들이 보고되고 있다. 예를 들면 *C. albicans*의 숫자가 현저히 감소되었다는 것인데 Perfect JR 등⁶⁾에 의하면 *C. albicans*를 제외한 다른 진균들의 분포가 57%를 넘었으며 진균혈증을 일으키는 종류도 10가지가 된다고 보고하였다. 또한 면역 억제 환자에서 동정시 오염균 이거나 무해한 상재균으로 생각되어지던 *Fusarium species*, *Acremonium species*, *Sporothrix species*, *Curvularia species* 그리고 *Alternaria species* 등이 면역 억제 환자에서 감염의 원인균으로 규명되어졌다^{4,7)}. 이러한 진균들이 의미있는 병원체로 나타나게 된 요소에는 광범위한 세포독성 항암제의 사용과 동반된 백혈구 감소증과 광범위 항생제 및 항균제의 예방적 사용을 들 수 있으며 HIV 감염의 확산과 카테터의 삽입도 연관을 가지고 있다²⁾. 본 증례에서도 이식형 중심정맥 카테터 삽입 상태에서 세포독성 항암제의 사용과 동반된 백혈구 감소증 그리고 광범위 항생제의 사용 등과 같은 위험요소를 가지고 있었다. 본 증례들의 병원성 진균의 동정은 대부분의 경우 사상균류까지 밝혔으며 일부에서는 균종을 동정할 수 있었으나 배양된 모든 진균을 동정하지 못하였고 균주로는 *Fusarium species*, *Acremonium species*, *Sporothrix species*에 의한 진균혈증이 발생되었다.

카테터와 연관된 진균 감염은 면역 억제 환자에서 그 빈도가 점차 증가되고 있으며 Leccions 등³⁾의 보고에 의하면 *C. albicans*가 카테터와 연관된 진균 감염증에서 가장 흔하게 발견되고 있으나 그 병인론은 아직 잘 설명되고 있지 않다. 면역 억제 환자에서 카테터와 연관된 *Fusarium* 감염은 1985년 Kiehn TE 등⁹⁾에 의하여 보고된 이후로 카테터를 통한 혈액 배양의 정량 분석과 카테터 배양검사 등을 통하여 점차 보고되는 수가 증가하고 있으나 감염의 경로에 대한 카테터의 역할에 대해 명백히 밝혀진 것은 없다. Mackowiak 등¹⁰⁾은 상피에 의한 한쪽 방향으로의 액체흐름이나 섬모운동이 장애를 받을 때, 면역 억제제, 항암제, 광범위 항생제 등을 사용할 때 정상 상주균총이 변하여 진균의 증식이 일어날 수 있다고 하였다. 또한 진균은 fibronectin, platelet, fibrin clot, 손상된 혈관 내피 및 플라스틱 등에 잘 접착하고 증식하기 때문에 정맥주사나 foley 카테터 등의 삽입으로 혈관내피나 피부 및 점막 상피 세포층에 손상이 생기면 그 부위에 진균의 증식이 일어나 진균혈증으로 진행될 수 있다고 보고 하였다¹¹⁾. 본 증례에서는 진균혈증의 침입경로가 명확하지 않았으나 진균에 의한 호흡기계나 피부의 감염 없이 장기간의 이식형 중심정맥 카테터 삽입 상태에서 잦은

카테터 조작과 카테터 제거시 감염에서 회복되는 상황 등을 고려할때 카테터를 통한 진균혈증이 의심되나 혈액배양 검사시 정량적인 동정을 시행하지 못하였고 적절한 카테터의 동정이 이루어지지 않아 카테터를 통한 진균감염을 증명할 수는 없다.

이러한 새로운 진균 기회감염에 있어서 도움이 되는 원칙은 첫째, 카테터와 연관이 있는 사상균 형태의 진균 감염은 카테터를 제거해야 한다. 예를들면 *Fusarium species* 등은 카테터 접착(attach)이나 침습(invasion)을 통해 감염을 일으킬 수 있고 카테터의 제거없이 항 진균제의 치료는 성공적이지 못하다. 둘째는 면역 억제 환자에 있어서 진균의 감염은 단지 하나의 진균에 의한 것으로 추정하여서는 안된다. 만약 임상적으로 침범 부위가 두개의 다른 진균감염에 의한 것으로 의심되면 침범 부위에 대한 조직검사나 배양검사를 시행해야 하며 동정된 진균의 종류에 따라서 그에 따른 선택적인 항진균제 치료를 시행해야 한다. 셋째는 새로운 진균 기회감염-*Fusarium*, *Paecilomyces*, *Acremonium*-들은 조직에서 형태학적으로 우발성(adventitious) 양상을 나타내어 세포학적 혹은 조직학적 검사에서 *Candida species* 같은 효모양 진균으로 혼동되어 질 수 있으므로 병리학자나 진균 검사자들의 주의를 요한다. 또한 조직에서 단세포 형태로 존재하여 균사(hyphae) 구조보다 혈류를 통해 들어가서 순환하기 쉬우므로 *Fusarium*이나 다른 사상균 형태의 진균이 혈액 배양 검사에서 자주 발견 될수 있으며, 죽은 조직에서 포자형성을 할 수 있게하므로 상처나 피부 병변의 범연절제술 시행시 재감염이나 상처에 대한 재접종을 예방하기 위해서는 새심한 주의와 항균제의 사용이 필요하다.

이러한 새롭게 문제가 되어지고 있는 파종성 진균 감염의 치료와 효과는 환자의 면역 정도와 감염의 정도에 따라 다르며 만약 환자의 호중구 숫자가 증가하지 않는다면 항진균제의 치료만으로는 대개 감염을 조절할 정도로 충분하지 못하다. 그러므로 치료의 초점은 환자의 면역 체계를 향상시키기 것에 있다. 일반적으로 amphotericin B가 진균의 종류가 확인되기 전까지는 선택적인 치료제이며 적당한 치료를 위해서는 0.6~1 mg/kg를 최소 7일 투여하며, 카테터를 제거하고 감염의 증상 증후가 없어지고 호중구 감소증이 회복된 후 2주간 사용해야 한다¹³⁾. *Acremonium*에 의한 진균 혈증의 경우 이러한 감염의 빈도가 높지않아 적당한 치료 방침이 정립되어 있지는 않으나 Fincher 등¹⁴⁾에 의하면 초기에 고용량의 Amphotericin B 와 추가적으로 fluconazole이나 ketoconazole의 사용을 추천하고 있다. *Fusarium*에 의한 진균혈증의 경우도 치료에 있어서 치료 방침이

정립된 것은 아니나 이러한 감염은 예후가 불량하며 사망률이 높은 것으로 알려져 있으므로 *Fusarium*에 의한 진균혈증시 비록 과종성 감염의 증거가 없더라도 즉각적으로 카테터를 제거하고 적극적인 치료를 해야 할 것이다. 또한 항진균제의 치료외에 추가적으로 육안적 소견상 진균 감염이 의심되는 조직은 가능한 한 외과적인 절제를 시행해야 하며, 장기간의 호중구 감소증 환자에 있어서 효과가 입증되지는 않았으나 백혈구 수혈을 시행할 수 있고 이러한 호중구 감소증 환자에게 CSF의 투여가 호중구의 숫자를 증가시키는 것 외에 대식세포의 증식과 호중구의 탐식작용의 활성화를 통해 진균감염의 치료에 도움이 될 수 있다¹⁵⁾. 그러나 새로운 사상균 형태의 진균감염은 적절한 치료가 진행되었어도 대부분의 항진균제에 감수성이 낮아 높은 사망율과 치명적인 예후를 나타내고 세포독성 항암제의 재 투여시 재 감염의 가능성이 높으며 이러한 재 감염의 예방을 위해 유용한 항진균제는 아직 보고되지 않았다. 본 증례들에서는 사상균 형태의 진균혈증에 대해 적절한 항진균제의 치료없이 환자의 면역 체계가 항상됨에 따라 증례 4를 제외하고는 좋은 성적을 나타내었으나 국내에서는 임상적으로 경험이 적은 이러한 사상균 형태의 진균감염시 유의해야 할 점은 면역 억제제 사용 등과 같은 위험요소를 가지고 있는 환자에게서 사상균 형태의 진균이 동정되면 오염균이거나 무해한 상재균으로 무시하기보다는 병원균으로서의 가능성을 고려해야 한다. 또한 사상균 형태의 진균 감염에 의해 치명적인 결과를 초래할 수 있으므로 적극적인 치료를 시행해야 하며 사상균 형태의 진균에 대한 체계적인 치료방침의 정립과 감수성이 높은 항진균제의 개발이 필요한 상황이다.

요약

면역 억제 환자에서 동정시 오염이거나 무해한 군락으로 여겨지던 사상균 형태의 진균들이 감염의 원인으로 규명되고 있다. 이는 광범위한 세포독성 항암제의 사용과 동반된 백혈구 감소증과 광범위 항생제의 사용, 수술과 카테터의 삽입 등과 연관을 가지고 있다. 이에 저자들은 이식형 피하 중심정맥 카테터를 삽입하고 있는 악성 종양환자에서 항암화학요법 중 카테터와 관련된 것으로 추정되는 사상균 형태의 진균혈증을 나타낸 4예를 보고하는 바이다.

참고문헌

- Meunier-Carpentier F, Kiehn TE, Armstrong D : *Fungemia in the immunocompromised host. Am J Med* 71:363-370, 1981
- Horn R, Wong B, Kiehn TE, Armstrong D : *Fungemia in a cancer hospital: changing, frequency, earlier onset, and results of therapy. Rev Infect Dis* 7:646-655, 1985
- Lecciones JA, Lee JW, Navarro EE, Witebsky FG, Marshall D, Steinberg SM et al. : *Vascular catheters-associated fungemia in patient with cancer. Clin Infect Dis* 14:875-883, 1992
- Bodey GP : *The emergence of fungi as major hospital pathogens. J Hosp Infect* 11(supplA):411-426, 1988
- Meunier F : *Fungal infection in the compromised host. In : Rubin RH, Young LS: Clinical approach to infection in the compromised host. 2nd ed, P193-220, New York, Plenum Publishing, 1989*
- Guarro J, Gams W, Pujol I, Gene J : *Acremonium Species : New emerging fungal opportunists-in vitro anti-fungal susceptibilities and review. Clin Infect Dis* 25: 1222-1229, 1997
- Carrada-Bravo T : *Update on Sporotrichosis. Australian Family Physician* 24:1070-1074, 1995
- Velasco E, Martins CA, Mucci M : *Successful treatment of catheter-related Fusarial infection in immunocompromised children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14:697-699, 1995
- Kiehn TE, Nelson PE, Bernard EM, Edwards FF, Koziner B, Armstrong D : *Catheter-associated fungemia caused by Fusarium chlamydosporum in a patient with lymphocytic lymphoma. J Clin Microb* 21:501-504, 1985
- Mackowiak PA : *The normal microbial flora. N Engl J Med* 307:83-93, 1982
- Rotrosen D, Gibson TR, Edwards JE, Moore JC, Cohen AH, Green I : *Adherence of candida to cultured vascular endothelial cells : mechanisms of attachment and endothelial cell penetration. J Infect Dis* 147:594, 1985
- Burnie JP, Odds FC, Lee W, Webster C, Williams JD : *Outbreak of systemic candida albicans in intensive care unit caused by cross infection. Brit Med J* 290:746-748, 1985
- Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian G, Ro J, Vartivarian SE, Hopfer R et al. : *New spectrum of fungal infections in patient with cancer. Rev Inf Dis* 11:369-378, 1989
- Fincher R-ME, Fisher JF, Lovell RD, Newman CL, Espinel-Ingroff A, Shadomy HJ : *Infection due to the fungus Acremonium. Medicine (Baltimore)* 70:398-409, 1991
- Clark SC, Kamen R : *The human hematopoietic colony stimulating factors. Science* 236:1229-1237, 1987