

## 동종골수이식 후의 초기 감염양상 : 감시배양의 유용성

연세대학교 의과대학 내과학교실

이승태 · 한지숙 · 정소영 · 김성철 · 민유홍 · 고윤웅

= Abstract =

### Early Infectious Complications in Allogeneic Bone Marrow Transplantation : Role of Surveillance Culture

Seung Tae Lee, Jee Sook Hahn, So Yong Chong,  
Seong Chul Kim, Yoo Hong Min and Yun Woong Ko

*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background:** Infectious complications are responsible for the majority of early treatment-associated mortality after allogeneic bone marrow transplantation, and in early recovery phase, proper prophylaxis and treatment of infection are recognized as a pivotal point for better results of allogeneic bone marrow transplantation. The causative agents of infection in the early recovery phase are bacteria and fungus, most of which can be isolated from the patient's own flora. Serial surveillance culture performed in order to identify a specific pathogen during the colonization phase may provide a guidance for earlier use of appropriate antimicrobial therapy at the first sign of infection. The author reported here, the clinical characteristics, risk factors of the early infectious complications in allogeneic bone marrow transplantation and clinical significance of surveillance culture.

**Methods:** We reviewed the medical records of the 45 consecutive patients received allogeneic bone marrow transplantation from November 1991 to December 1997 at Severance hospital and analyzed clinical features of infectious complications during the first 30 days after marrow transplantation

**Results:**

1) Time and duration of infectious fever: Febrile episodes associated with infection were developed in 15 cases (33.3%) of a total 45 cases, 9 cases (20%) were MDI, 6 cases (13.3%) were CDI. All the episodes were developed before engraftment, and the median day of the first fever was day 10 (2-23) posttransplant, median duration was 7 days (2-24 days).

2) Sites of infection and causative organisms: The most common site of infection was oro-

---

연락처: 이승태, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134번지, 연세의료원 내과학교실  
Tel: (02) 361-5438, Fax: (02) 393-6884

pharynx (7 cases (46.7%), MDI 4 cases, CDI 3 cases), followed by lung (3 cases (20.0%), MDI 2 cases, CDI 1 cases), anus (MDI 2 cases (13.3%)), skin (CDI 2 cases (13.3%)), GI tract (MDI 1 case (6.7%)). Among 9 cases of MDI, gram negative bacilli is the most common causative organism (5 cases, 55.5%), followed by fungus 3 cases (33.3%), and gram positive cocci 1 case (11.1%). Among 6 cases of CDI, 5 cases were suspected of gram positive infection (mucositis in 3 cases, skin furuncle in 2 cases), and 1 case pulmonary aspergillosis.

3) Risk factors of infection: Incidences of high risk status of underlying disease and decontamination failure were significantly higher in cases with infection compared to cases with no infection (60% vs 30%,  $p=0.04$ ; 46.6% vs 3.3%,  $p<0.01$ ) and duration of neutrophil count below 1,000/ $\mu$ L was also more prolonged (19.8 days vs 15 days,  $p<0.01$ ).

4) Correlation between decontamination failure and infection: Decontamination failure was observed in 8 cases (17.8%) of the total 45 cases, and 7 (46.6%) of 15 cases with infection. The primary sites of infection in these 7 cases were revealed as the same sites where the organisms detected by surveillance culture.

**Conclusion:** The risk factors of infection in the early posttransplant period were revealed as high risk status of underlying disease, prolonged duration of neutropenia, and decontamination failure, and the last finging may suggest possible infection predictability of surveillance culture results.

**Key Words:** Allogeneic BMT, Infection, Surveillance culture

## 서 론

동종골수이식은 중증재생불량성빈혈, 급성백혈병과 만성골수성백혈병 등의 혈액질환에서 장기무병생존 및 완치를 가능케 하는 치료법으로 알려져 있다<sup>1-4)</sup>. 그러나 보존적 치료의 발전에도 불구하고 치료관련 조기사망률은 5-20%에 달하며 이중 감염에 의한 경우가 대부분을 차지한다<sup>5-7)</sup>. 이식 후 30일 이내의 초기회복기의 감염에 있어서 가장 중요한 요인은 중증의 과립구감소증이며, 이와 더불어 전치치과정에서 병발된 점막방어 기전의 파괴, 이식편대숙주질환 및 생착거부 등에 대한 예방목적으로 투여되는 각종 면역억제제 등에 의해 환자의 면역기능은 극도로 저하되어 감염은 필연적이라 할 수 있다. 따라서 이러한 감염의 예방 및 치료는 동종골수이식의 성적을 향상시키기 위한 중요한 관건으로 인식되고 있다<sup>8,9)</sup>.

동종골수이식 후 초기회복기에 주된 감염의 원인균주는 세균 및 진균이며 외부로부터 균주가 유입되는 경

우보다는 환자의 체내에 이미 집락을 형성하고 있던 균주에 의한 내재성 감염이 더욱 빈번하고<sup>10)</sup>, 예방적 항생제 및 항진균제의 사용으로 이러한 감염증의 발생빈도를 감소시킬 수 있음이 증명된 바 있다<sup>11-13)</sup>. 집락형성 균주를 미리 알고 있으면 최초의 감염의 징후가 나타났을 때 적절한 항생제의 선택에 도움을 줄 수 있리라는 논리하에 과립구 감소환자에서 연속적인 감시배양이 시행되었으나 이의 임상적 유용성에 대해서는 논란이 있다<sup>14,15)</sup>.

저자 등은 동종골수이식 후 초기 회복기의 감염양상과 이의 위험인자 및 감시배양과 감염의 연관성에 대하여 검토하였기에 보고하는 바이다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1991년 11월부터 1997년 12월까지 연세의대 세브

란스병원에서 동종골수이식을 시행 받은 45예의 환자를 대상으로 이식 후 30일까지의 초기회복기에 발생한 감염의 임상양상을 후향적으로 분석하였다(Table 1). 대상환자의 중앙연령은 27.5세(17-44세)이었고 남녀비는 1.2:1이었으며 질환별로는 급성 골수성백혈병 17예, 급성 림프성백혈병 10예, 중증재생불량성빈혈 13예, 만성 골수성백혈병 5예이었다. 백혈병의 전처치로는 cyclophosphamide와 전신방사선조사를 시행하였고 이식당시의 질환의 상태에 따라 VP-16을 병용하였으며, 이중 만성골수성백혈병 2예에서는 busulphan과 cyclophosphamide를 투여하였다. 재생불량성빈혈의 전처치로는 cyclophosphamide와 ATG (anti-thymocyte globulin)를 투여하였다. 이식 전의 기저질환의 상태에 따라 고위험군과 표준위험군으로 분류하였으며, 고위험군은 급성백혈병의 경우 일차완전관해 이외의 경우를, 만성골수성백혈병은 급성기 혹은 아세포성발증기인 경우를, 재생불량성빈혈은 면역억제요법을 시행받은 기왕력이 있는 경우로 하였다.

모든 환자는 HEPA 여과기가 작동되는 class 100 청정도의 laminar air flow room에서 이식술을 시행 받았으며 예방적 항생제로는 장내균제거(decontamination) 목적으로 tobramycin, vancomycin 및 fluconazole을, 그리고 이에 대한 약물 유순도(compliance)가 저조한 환자에서는 ciprofloxacin, vancomycin, itraconazole을 전처치 시작 4일 전부터 시작하여 과립구 수치가 500/ $\mu$ L 이상으로 회복될 때까지 경구 투여하였고 단순 포진 감염예방을 위하여 acyclovir를 전처치일로부터 정주하였다. 급성이식편대숙주질환의 예방법으로 cyclosporin A와 단기 methotrexate 병용요법을 시행하였다. 인형제조합 과립구 집락촉진인자 (granulocyte colony-stimulating factor;G-CSF)를 300  $\mu$ g/ $m^2$ 의 용량으로 이식 후 3일째부터 시작하여 과립구 수치가 1,000/ $\mu$ L 이상 3일간 지속적으로 회복될 때까지 투여하였다.

## 2. 방 법

발열은 환자의 구강 혹은 액와에서 측정된 체온이 39℃ 이상으로 1회, 혹은 38℃ 이상이면서 1시간 이상의 간격으로 2회 이상 측정되는 경우로 정의하였고, 발

열시 혈액, 소변, 대변, 인후부, 객담 및 감염이 의심되는 부위에서 세균 및 진균에 대한 배양검사와 흉부 X-선 촬영을 시행 후 경험적 항생제를 투여하였다. 감시배양은 이식 전 9일, 3일 및 이식당일, 이식 후 5일, 12일, 19일에 머리, 코, 귀, 액와부, 서혜부, 제대부, 발바닥, 중심정맥도관 삽입부위, 구강, 객담, 소변, 항문 주위에서 시행하였으며, 장내균제거 실패(decontamination failure)는 과립구 감소기간 중에 시행한 감시배양에서 2회 이상 연속적으로 동일한 균주가 동정되는 경우로 정의하였다.

감염의 정의는 단일 혹은 복합균주에 의한 균혈증이 있거나, 균혈증 유무와 상관없이 미생물학적으로 균주가 증명된 감염부위가 있는 경우(microbiologically documented infection; 이하 MDI), 그리고 감염증상 및 증후가 있으나 미생물학적으로 원인 균주가 동정되지 않은 경우(clinically documented infection; 이하 CDI)로 분류하였다.

## 3. 통계 분석

통계분석은 SPSS를 이용한 Mann-Whitney 비모수 검정과  $\chi^2$  검정을 시행하였고 95%의 신뢰간격으로 통계적 유의성을 평가하였다.

Table 1. Clinical Characteristics of Patients

No. of patients	45
Age (year)	27.5(17-44)
Sex (Male : Female)	24:21
Diagnosis	
AML/ALL	17(37.8%)/10(22.2%)
SAA	13(28.9%)
CML	5(11.1%)
Pre-BMT status	
Standard-risk	27(60%)
High-risk	18(40%)
Conditioning regimen	
TBI + Cy/TBI + Cy + VP-16	22(48.9%)/8(17.8%)
Cy + ATG	13(28.9%)
Bu + Cy	2( 4.4%)

결 과

1. 발열의 빈도 및 시기

감염과 연관된 발열은 전체 환자 45예 중 15예 (33.3%)에서 발생하였으며 이중 MDI는 9예 (20%), CDI는 6예(13.3%)이었다. 발열 시기의 중앙일은 이식

Table 2. Frequency of Fever and Infection

Infectious fever	15 (33.3%)
Microbiologically documented	9 (20.0%)
Clinically diagnosed	6 (13.3%)
Onset day after BMT (days)	10 (2-23)
Duration (days)	7 (2-14)

Table 3. Sites of Infection

	MDI (n=9)	CDI (n=6)	Total (n=15)(%)
Oropharynx	4	3	7 (46.7)
GI tract	1	0	1 ( 6.7)
Anorectal	2	0	2 (13.3)
Skin	0	2	2 (13.3)
Lung	2	1	3 (20.0)
Blood	0	0	0

MDI, microbiologically documented infection; CDI, clinically documented infection

후 10일(2-23일)로 모두 생착 이전의 과립구감소기간에 발생하였으며 발열기간의 중앙치는 7일(2-14일)이었다(Table 2).

2. 감염부위 및 균주

감염부위는 구인두가 MDI 4예, CDI 3예, 총 7예 (46.7%)로 가장 빈번하였으며, 폐 MDI 및 CDI 각각 2예, 1예로 총 3예(20.0%), 항문주위 MDI 2예(13.3%), 피부 CDI 2예(13.3%), 위장관 MDI 1예(6.7%)의 순이었다(Table 3).

MDI 9예 중 그람 음성 균주가 5예(55.5%)로 가장 많았으며, 그람 양성균주 1예(11.1%), 진균 3예(33.3%)이었다. CDI 6예 중 2예는 전처치 후 WHO grade III의 구내염이 발열과 동반되어 나타났고 3예는 피부에 furuncle의 발생과 동반된 발열반응을 보였으며 vancomycin투여 후 모두 발열이 소실되어 그람 양성균주에 의한 감염으로 생각되었다. 나머지 1예는 흉부 X-선상 결절성 폐침윤이 발생하였고 항생제에 반응이 없어 amphotericin-B를 투여하였으며 생착 후 과립구가 증가하면서 발열 등의 임상양상이 호전되었고 이후에도 폐병변은 천천히 호전되면서 경계가 뚜렷한 폐결절의 양상을 보여 aspergillus에 의한 진균성 폐렴으로 판단되었다(Table 4).

3. 감염의 위험인자

감염이 발생하지 않았던 30예를 대조군으로 하여 감

Table 4. Documented/Highly-suspected Organisms

	MDI (n=9)	CDI (n=6)	Total (n=15)(%)
Gram (-) bacteria	5	0	5(33.3)
Klebsiella	1		
Pseudomonas	2		
Enterobacter	2		
Gram (+) bacteria	1	5	6 (40.0)
Coagulase (-) staphylococci	-		
Enterococcus spp	1		
Fungus	3	1	4 (26.7)
Candida	3		
Aspergillus	-		

**Table 5.** Risk Factors for Infection

Risk factor	Infection (+) (n=15)	Infection (-)(n=30)	p-value
Age (year)	29.1 (19-44)	26.6 (17-43)	NS
Pre-BMT status			0.04
Standard risk	6	21	
High-risk	9	9	
Conditioning regimen			NS
TBI	10	20	
Non-TBI	5	10	
Decontamination failure			p<0.01
Yes	7	1	
No	8	29	
Acute GVHD			NS
Yes	8	12	
No	7	18	
Hepatic VOD			NS
Yes	3	2	
No	12	28	
Neutropenic period			
ANC 500/ $\mu$ L	13.0 (10-18)	12.9 ( 9-21)	NS
ANC1,000/ $\mu$ L	19.8 (12-40)	15.0 (11-33)	<0.01

GVHD, graft-versus-host disease; VOD, veno-occlusive disease; ANC, absolute neutrophil count.

**Table 6.** Correlation between Decontamination Failure and Infection

UPN	Dx (risk factor)	Organism	Site of infection
9	SAA (S)	E. cloacae	Lung
17	AML (S)	K. pneumoniae	Lung
22	SAA (H)	E. faecalis	Oropharynx
34	CML (S)	Yeast	Anus
43	ALL (H)	Candida	Anus
44	CML (S)	P. aeruginosa	Oropharynx
45	AML (H)	E. cloacae	Oropharynx
31	AML (H)	E.faecalis	—

SAA, severe aplastic anemia; AML, acute myelogenous leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; S, standard risk group; H, high risk group

염이 있었던 15예와의 임상양상에서의 차이를 비교하여 감염발생의 위험인자를 분석하였다(Table 5).

감염이 발생한 군에서 이식당시의 질환의 상태에 따른 고위험군에 속하는 환자들이 유의하게 많았으며 (60% vs 30%, p=0.04), 장내균제거 실패의 발생빈도

도 유의하게 높았고(46.6% vs 3.3%, p<0.01), 절대과립구수 1,000/ $\mu$ L 미만의 과립구 감소기간이 유의하게 연장된 소견을 보였다(19.8일 vs 15일, p<0.01). 이 외에 중앙연령, 전처치의 종류, 급성이식편대속주반응과 간정맥폐쇄질환 및 절대과립구수 500/ $\mu$ L 미만의 과립

구 감소기간 등은 양군간에 유의한 차이가 없었다.

#### 4. 장내균제거 실패와 감염과의 관계

전체 환자에서 장내균제거실패가 발생했던 경우는 8예(17.8%)이었으며, 감염이 발생하였던 환자 중에서는 7예(46.6%)이었고 이 경우 모두 균이 검출되었던 장소가 감염의 원발병소로 평가되었다(Table 6). 객담에서 균이 검출된 2예에서는 이후 발열과 함께 임상적으로 폐렴소견을 보였으며 구인두에서 검출된 환자 3예도 모두 구내염 및 이와 관련된 감염소견을 보였고 항문주위 균배양에서 *candida spp.*가 검출된 2예의 환자에서는 항문주위염이 발생하였다.

### 고 찰

동종골수이식 후의 감염은 환자의 기저질환, 선행된 치료, 전처치방법, 이식편대숙주질환의 발생여부, 환자 및 골수이식병동내의 역학적 환경 등의 다양한 요인에 의하여 결정된다고 할 수 있으며, 특히 이식 초기의 감염증은 과립구감소, T/B 세포기능 저하, 해부학적 방어 기전의 손상, 여러가지 면역억제제의 투여 등의 요인에 의하여 유발된다<sup>8,9</sup>. 이식 후 시기별로 면역결핍의 양상에 차이가 있으며 이에 따라 호발 균주도 상이하여 일반적으로 초기 회복기, 중기회복기 및 후기회복기의 3 단계로 분류되고 있다. 초기 회복기는 이식 후 3-4주 내의 과립구감소 기간으로 이 시기의 발열은 대부분 감염을 의미하며 이 중 90%가 세균성 감염이다<sup>16</sup>. 세균 감염 이외에 바이러스 및 진균 감염은 대개 herpes simplex virus와 *candida spp.*에 의하며 과립구감소기간이 연장되거나, 혹은 스테로이드제제를 투여받는 환자에서는 *aspergillus*에 의한 호흡기계 감염의 빈도가 증가하게 된다<sup>8,9</sup>. 본 연구에서 동종골수이식 후 초기회복기의 감염률은 33.3%로 동일한 시기를 대상으로 한 다른 기관의 60%에 비하여 비교적 낮은 감염률을 보였으며<sup>17,18</sup>, 균주가 동정된 감염은 20%로 전체 감염예의 66%이었고 감염에 의한 조기사망은 없었다.

골수이식 후 감염의 예방은 감염자체에 의한 조기사망률의 감소 뿐 아니라 이식관련 사망률에 중요한 부분을 차지하고 있는 이식편대숙주질환의 발생 및 중증도

를 감소시키고 이에 따라 생존율이 향상되는 부수적인 효과를 얻을 수 있다는 사실은 재생불량성빈혈의 동종골수 이식에서 방어환경(protective environment)을 도입함으로써 증명된 바 있으나<sup>19</sup>, 이외의 질환에서는 그 효과가 입증되지 못하였다<sup>20</sup>. 이는 감염시 세균 및 이의 생성물에 의한 공여자 유래 면역세포의 활성화과정에서 세균의 항원과 수여자의 항원간의 교차 항원성(cross antigenicity)에 의하여 이식편대숙주질환이 조장되는 것으로 설명되고 있으며<sup>21</sup>, 효과적으로 장내균 제거가 될 경우 이식편대숙주질환의 발생률을 감소시킬 수 있음은 동물실험을 통해서도 예측된 사항이다<sup>22</sup>. 이식편대숙주질환은 동종골수이식의 주요 합병증이므로 사람에서도 장내균제거 및 감염 발생률의 감소를 통해 이러한 효과를 얻을 수 있다면 동종골수이식술의 성공에 중요한 영향을 미칠 수 있을 것이다<sup>9</sup>. 일반적으로 HLA-일치 혈연동종골수이식 후 급성 이식편대숙주질환의 발생률은 30-60%로 보고되고 있으며<sup>23,25</sup>, 본 연구에서의 이식편대숙주질환의 발생률은 44.4%로 이와 유사한 결과를 보였으며 감염이 있었던 환자군은 53%, 대조군은 40%로 유의한 차이가 관찰되지는 않았으나, 감염이 있었던 환자군에서 높은 경향을 보여 보다 적극적인 감염예방을 통한 이식편대숙주질환 발생률 감소 효과의 가능성에 대한 검토가 필요하리라 생각된다.

과립구감소기간에 발생하는 발열의 원인 중 감염에 의한 경우는 약 60%이며, 이중 1/3이 균혈증에 의한 것으로 알려져 있다<sup>26</sup>. 예방적 항생제의 투여로 이식 초기의 그람 음성균주에 의한 균혈증의 빈도는 현저히 감소하여, 1970년대의 골수이식에서 균혈증의 주된 원인균주는 *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* 등이었으나, 1980년대 후반부터 그람 양성균주가 증가하여 현재 대부분의 골수이식기관에서 균혈증의 원인균주로서 그람 양성균주가 60%를 차지하고 있는 것으로 보고되고 있으며<sup>8,27-29</sup>, 빈번한 중심정맥도관 삽입과 더불어 더욱 강력한 화학요법 및 방사선치료가 도입됨으로써 이로 인한 점막 방어막의 파괴, 그리고 그람 음성균주를 겨냥한 quinolone 제제 등의 예방적 투여 등이 주된 원인으로 생각되고 있다<sup>8</sup>. 가장 흔한 감염부위는 구내염 및 위장관 점막염, 그리고 이에 속발되는 균혈증으로 알려져 있으며<sup>30</sup>, 본 연구에서도 가장

흔한 감염부위가 구내염과 이에 따른 구인두의 감염이었으나 균혈증이 발생한 예는 없었으며, 그람 양성균주에 의한 감염이 40%, 그람 음성균주가 33.3%, 진균증이 26.7%의 순으로 역시 그람 양성 균주에 의한 감염이 가장 빈번하였고, 감염 부위는 모두 구인두이었으며 중심정맥도관과 연관된 감염은 관찰되지 않았다.

진균에 의한 침습적 감염의 고위험 인자는 지연 생착 및 이식된 거부 등에 의한 지속적인 과립구감소증 및 중증재생불량성빈혈 등과 같이 이식 전부터 심한 과립구감소증이 지속되었던 경우, 이식 후 면역억제제의 일환으로 스테로이드제제를 투여한 경우, 광범위 항생제의 장기간 투여, 급성백혈병의 재발상태 등이 중요한 인자로 알려져 있다<sup>8,31)</sup>. 이외에 환자의 연령, 공여자와의 조직적합성일치도, 급성이식편대숙주질환의 발생여부 등이 언급된 바 있으며<sup>8)</sup>, 구인두 및 위장관 등에 *candida spp.*의 지속적인 집락형성도 추후 이에 의한 침습적 감염을 초래한다는 보고도 있다<sup>32-34)</sup>. 이식 초기의 진균증의 가장 흔한 원인 균주는 *candida spp.*로 이식후 100일 이내에 11.4%의 환자에서 발생하여 39%의 치명률을 보였고<sup>35)</sup>, 침습성 *aspergillosis*는 3.6-7%에서 발생하여 94%의 치명률을 보이는 것으로 보고되었다<sup>36)</sup>. 이후 효과적인 예방적 항균제의 사용으로 진균 감염증의 빈도 및 이에 따른 치명률은 감소하였으나 침습성 *aspergillosis*는 여전히 골수이식 환자에서 감염에 의한 사망의 가장 흔한 원인으로 자리잡고 있다<sup>8)</sup>. 본 연구에서는 3예의 진균증이 관찰되었으며 2예에서는 *candida*의 집락형성이 예방적 항균제 투여에도 불구하고 지속되던 중 감염이 발생하였고, 1예는 중증재생불량성빈혈 환자로 이식 후 40일째 과립구가 1,000/ $\mu$ L 이상으로 회복되는 등 진균증의 위험인자가 있었다. 균주가 동정되지는 않았으나 흉부 X-선 사진상 폐 결절이 발생하였고 항생제에 무반응소견 보여 amphotericin-B를 투여하였으며 과립구가 회복되면서 폐결절의 회복양상을 보여 임상적으로 *aspergillosis*로 판단하였다.

초기 회복기의 또 하나의 중요한 감염은 herpes simplex virus에 의한 감염으로 대부분의 경우 혈청내 항체양성 환자에서 재활성화에 의하여 발생하여 이식후 70-80%의 환자에서 재활성화되는 것으로 알려져 있으

며<sup>37)</sup>, 감염부위는 대개 구인두에서 심한 국소감염의 양상을 보이며 이차적 세균감염을 유발시키거나 식도염 및 폐렴의 양상을 보이기도 한다. 이식초기에 acyclovir를 예방목적으로 투여하여 이러한 재활성화를 현저히 감소시키는 것으로 보고되었으며<sup>38,39)</sup>, 본 연구에서도 acyclovir 예방적 투여로 herpes simplex virus의 재활성화에는 관찰되지 않았다.

과립구 감소증 다음으로 중요한 초기회복기의 감염의 요인은 전처치 독성에 의한 점막 방어막의 파괴이며 구인두("구내염")에서 가장 현저하나 이외에 위장관도 역시 손상을 입게 되어 연하관란 및 연하통, 설사 등의 증상이 나타나며 전처치의 강도가 높을수록 점막층의 파괴는 현저해진다. 장기간 유지 중심정맥도관의 삽입은 이러한 해부학적 방어층 파괴의 또 하나의 주요한 원인이다<sup>9)</sup>. 이외에 생착 후 감염의 위험인자에는 이식편내의 총 유효세포수, CMV감염여부, 급성 및 만성 이식편대숙주질환, 환자의 연령, 혈액형 일치여부, 장내균제거 여부 등이 있으며<sup>40)</sup>, 생착 이전의 위험인자로 전처치의 강도와 이에 따른 여러 가지 장기독성 및 기저질환의 상태 등이 중요한 것으로 보고되었다<sup>41)</sup>. 고위험군의 경우 이식 전 다량의 항암제가 투여되고 또한 더욱 강화된 전처치요법을 사용하기 때문에 표준 위험군에 비하여 면역기능의 저하가 현저하게 되며, 이에 따른 감염률의 증가를 초래하게 된다<sup>42)</sup>. 본 연구에서는 고위험군의 기저질환, 1,000/ $\mu$ L 미만의 과립구 감소기간, 장내균제거 실패 등이 감염과 연관된 유의한 위험인자로 나타났으며, 과립구 감소기간을 살펴보면 과립구수 500/ $\mu$ L 미만의 기간은 감염군과 대조군에서 각각 13일, 12.9일로 차이가 없었다. 이는 일반적으로 조혈촉진인자를 사용하지 않은 동종골수 이식 후의 500/ $\mu$ L 미만의 과립구 감소기간이 20일 이상임을 감안하면<sup>41)</sup> 그 기간이 매우 단축된 결과임을 알 수 있었는데 이는 이식 후 투여한 G-CSF의 효과로 생각되며 동종골수 이식에서도 자가골수 이식에서와 마찬가지로 조혈촉진인자의 사용이 과립구 감소기간을 단축시키고 발열 및 감염률, 항생제의 사용 및 입원기간을 단축시킬 수 있음이 보고되었고<sup>41,42)</sup>, 본 연구에서도 과립구 감소기간의 단축과 낮은 감염률 등 유사한 결과를 관찰할 수 있었다. 또한 최근에는 골수 이식에서 조혈촉진인자의 일

상적 사용이 권장되고 있는 바<sup>43,44</sup>), 이러한 효과가 이식 후 조기 사망률을 감소시키고 나아가 생존율에 영향을 미칠 수 있는지의 여부에 대한 검토가 필요하며 특히 기저질환이 고위험군으로 분류되는 환자에 있어서 감염률이 증가함을 고려할 때 이러한 환자들에서 조혈 촉진인자의 투여를 적극 고려해야 될 것으로 생각된다<sup>41</sup>).

동종골수 이식 후 과립구 감소기에 치명적인 감염의 원인균주는 호기성 그람 음성균주 및 그람 양성균주이며 이러한 균주들은 환자가 입원할 때부터 피부, 구강, 그리고 위장관에 집락을 형성하여 존재하고 전처치 후 과립구 감소기에 이러한 균주들에 의한 내재성 감염이 발생하게 되는 것이다<sup>10</sup>). 과립구감소증 환자에서 감염 유발이 가능한 장내 집락균주를 제거함으로써 그람 음성균주에 의한 감염발생을 극소화시킬 수 있음이 보고된 바 있고<sup>11-13</sup>), 이러한 장내 균제거 목적으로 예방적 경구용 비흡수성 혹은 흡수성 항생제를 장내균제거 목적으로 사용하고 있으나<sup>13,45</sup>) 일반적으로 감시배양에서 균동정률이 0%인 경우를 의미하는 완전한 장내 균제거가 이루어지는 경우는 흔치 않다<sup>6,46</sup>). 장내균제거상태는 항생제 투여 후 3-4일의 기간이 지난 후에 이루어지므로 과립구 감소증의 발생이 예측되는 시점보다 최소한 3일 이전부터 시작해야 하며<sup>47</sup>), 장내균제거의 성공에 가장 중요한 요인은 내성균주의 출현여부와 더불어 환자의 완전한 약제복용 여부 등이다<sup>10</sup>). 이러한 관점에서 환자가 약제를 충분히 복용할 수 있는 시기에 투여를 시작하는 것이 바람직하며 따라서 일반적으로 전처치가 시작되기 3-4일 전부터 예방적 항생제의 투여를 시작하게 된다<sup>9</sup>). 경구용fluoroquinolone 제제는 환자의 약제에 대한 유순도(compliance)면에서 비흡수성 항생제보다 우수하고 pseudomonas spp. 등의 그람 음성균주에 대한 광범위한 항균범위를 보이며 골수이식에서 예방적 항생제로서의 효과가 입증되었으나<sup>48-50</sup>), streptococci 및 coagulase (-) staphylococci에 대한 항균력의 결핍으로 인해 이 균주들의 장내 집락형성이 초래되어 이에 의한 감염의 위험도가 증가하는 결과를 초래한다고 보고되고 있다<sup>51</sup>). 본 연구에서도 비흡수성인 tobramycin에 적응치 못하는 환자에서는 ciprofloxacin으로 대체하였으며, 그람 양성균주에 의한 균혈증

등의 심각한 감염은 발생하지 않았다.

감염 발생 전에 집락형성 균주를 미리 알고 있으면 최초의 감염의 징후가 나타났을 때 적절한 항생제의 선택에 도움을 줄 수 있으리라는 논리 하에 과립구감소증 환자에서 연속적인 감시배양이 시행되었으며<sup>14</sup>) 장기간 지속되는 과립구감소기간중의 세균을 밝히고, 병원감염균주, LAF 입원환자에서 세균획득여부 등을 밝히기 위한 역학적 방법으로 사용되었고, 이를 통해 비흡수성 항생제에 대한 환자의 유순도를 평가하였다<sup>15</sup>). 감시배양을 통해서 *Pseudomonas aeruginosa* 등의 감염성 균주 및 이외 다수의 항생제 내성 균주와 *aspergillus*의 존재여부를 밝히고, 이에 따라 추후 치료방침의 설정에 도움을 줄 수 있으며, 감시배양 결과의 높은 특이도와 민감도가 보고된 바 있고<sup>53-55</sup>), 특히 3-4주 이상의 지속적인 과립구감소증 소견을 보이는 경우나 약제내성을 보이면서 매우 유독한 특정 균주의 발생빈도가 높은 기관에서 유용한 것으로 생각된다<sup>14</sup>). 그러나 감염을 유발시킨 균주 이외의 다른 균주가 동시에 검출되는 경우가 많고, 인체 어느 부위에서 감시배양상 균주가 검출되었을 때 추후 감염발생의 가능성이 높을 것인가 하는 점 등에 대한 의문이 제시되는 등, 이의 임상적 유용성 및 비용-효과 측면에서 논란이 있다<sup>14,15,52</sup>). 본 연구에서는 감시배양에서 장내균제거 실패로 평가된 8예 중 7예에서 감염이 발생하였으며 감염 발생군에서는 46.7%의 장내균제거 실패율을 보인 반면 대조군에서는 3.3%만을 보여 현저한 차이가 관찰된 바, 감시배양의 임상적 유용성을 시사하는 결과를 나타내었다. 감시배양의 결과를 더욱 효과적으로 이용하기 위해서는 각 균주별로 검출시의 positive predictive value 및 검출부위에 따른 감염의 발생률을 정확히 예측할 수 있는 자료가 필요한 바<sup>15,32</sup>), 추후 더욱 많은 예를 대상으로 감시배양의 결과와 이에 따른 감염양상을 분석함으로써 감시배양의 임상적 유용성을 더욱 높일 수 있을 것으로 기대된다.

## 결 론

이식 당시의 고위험군의 기저질환 상태 및 이식 후 장내균제거 실패와 과립구감소기간의 연장은 동종골수 이식 후 초기 감염의 발생률을 증가시키는 요인으로 나



타났으며, 장내균제거 실패와 감염과의 연관성은 감시 배양을 통해 초기감염 발생의 예측이 가능함을 시사하는 소견으로 생각된다.

## 요 약

**연구배경:** 동종골수 이식 후 발생하는 감염은 치료 관련 조기사망률의 대부분을 차지하며, 이식 후 30일 이내의 초기회복기에 과립구감소증, 점막방어기전의 파괴, 각종 면역억제제 등에 의한 면역기능 저하로 발생하는 감염의 예방 및 치료는 동종골수 이식의 성적을 향상시키기 위한 중요한 관건으로 인식되고 있다. 초기 회복기에 주된 감염의 원인균주는 세균 및 진균이며 환자의 체내에 이미 집락을 형성하고 있던 균주에 의한 내재성 감염이 더욱 빈번하고, 따라서 예방적 항생제 및 항진균제의 사용으로 감염증의 발생빈도를 감소시킬 수 있음이 증명된 바 있다. 이러한 집락형성 균주의 양상을 파악하고 감염 발생시 적절한 치료방침의 설정에 이용하려는 목적으로 감시배양이 시행되었다. 저자들은 동종골수 이식 후 초기 회복기의 감염양상과 이의 위험인자 및 감시배양과 감염의 연관성에 대하여 검토하였다.

**방 법:** 1991년 11월부터 1997년 12월까지 연세의대 세브란스병원에서 동종골수 이식을 시행 받은 45예의 환자를 대상으로 이식 후 30일까지의 초기회복기에 발생한 감염의 임상양상을 후향적으로 분석하였다.

### 결 과

#### 1) 발열의 빈도 및 시기

감염과 연관된 발열은 전체 환자 45예 중 15예(33.3%)에서 발생하였으며 이중 MDI는 9예(20%), CDI는 6예(13.3%)이었다. 발열 시기의 중앙일은 이식 후 10일(2-23일)로 모두 생착 이전의 과립구감소기간에 발생하였으며 발열기간의 중앙치는 7일(2-14일)이었다.

#### 2) 감염부위 및 균주

감염부위는 구인두가 MDI 4예, CDI 3예, 총 7예(46.7%)로 가장 빈번하였으며, 폐 MDI 및 CDI 각각 2예, 1예로 총 3예(20.0%), 항문주위 MDI 2예(13.3%), 피부 CDI 2예(13.3%), 위장관 MDI 1예(6.7%)의 순이

었다. MDI 9예 중 그람 음성 균주가 5예(55.5%)로 가장 많았으며, 그람 양성균주 1예(11.1%), 진균 3예(33.3%)이었다. CDI 6예 중 3예는 구내염, 2예는 피부에 발생한 furuncle과 동반된 그람 양성균주에 의한 감염으로, 1예는 aspergillus에 의한 진균성 폐렴으로 판단되었다.

#### 3) 감염의 위험인자

감염이 발생한 군에서 이식 당시의 질환의 상태에 따른 고위험군에 속하는 환자들이 유의하게 많았으며(60% vs 30%,  $p=0.04$ ), 장내균제거 실패의 발생빈도도 유의하게 높았고(46.6% vs 3.3%,  $p<0.01$ ), 절대과립구수 1,000/L 미만의 과립구 감소기간이 유의하게 연장된 소견을 보였다(19.8일 vs 15일,  $p<0.01$ ).

#### 4) 장내균제거 실패와 감염과의 관계

전체환자에서 장내균제거 실패가 발생했던 경우는 8예(17.8%)이었으며, 감염이 발생하였던 환자 중에서는 7예(46.6%)이었고 이 경우 모두 균이 검출되었던 장소가 감염의 원발병소로 평가되었다.

**결 론:** 이식당시의 고위험군의 기저질환 상태 및 이식 후 장내균제거 실패와 과립구감소기간의 연장은 동종골수 이식 후 초기 감염의 발생률을 증가시키는 요인으로 나타났으며, 장내균제거 실패와 감염과의 연관성은 감시배양을 통해 초기감염 발생의 예측이 가능함을 시사하는 소견으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Thomas ED, Storb R, Cliff RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, Lerner KG, Glucksberg H, Buckner CD: Bone marrow transplantation. N Eng J Med 292:832, 1975
- 2) O'Reilly RJ: Allogeneic bone marrow transplantation: current status and future directions. Blood 62:941-945, 1983
- 3) Santos G: Marrow transplantation in acute non-lymphocytic leukemia. Blood 74:901-909, 1989
- 4) Thomas ED, Clift RA: Indications for marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia. Blood 73:861-864, 1989

- 5) Winston DJ, Ho WG, Champlin RE, Gale RP: Infectious complications of bone marrow transplantation. *Exp Hematol* 12:205-215, 1984
- 6) Buckner CD, Clift RA, Thomas ED: Early infectious complications in allogeneic marrow transplant recipients with acute leukemia: effects of prophylactic measures. *Infection* 11:243-252, 1980
- 7) Clift RA: Candidiasis in the transplant patient. *Am J Med* 77(suppl4D):34-38, 1984
- 8) Walter EA, Bowden RA: Infection in the bone marrow transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am* 9:823-847, 1995
- 9) Meyers JD: Infection in Bone Marrow Transplant Recipients. *Am J Med* 81(suppl 1A):27-38, 1986
- 10) Momin F, Chandrasekar PH: Antimicrobial prophylaxis in bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 123:205-215, 1995
- 11) Schimpff SC, Greene WH, Young VM, Fortner CL, Cusak N, Block JB, et al: Infection prevention in acute nonlymphocytic leukemia. Laminar air flow room reverse isolation with oral, nonabsorbable antibiotic prophylaxis. *Ann Intern Med* 82:351-358, 1975
- 12) Dietrich M: Reverse isolation and gut decontamination in the management of cancer patients. *Eur J Cancer* 15:45-49, 1979
- 13) Guiot HF, van den Broek PJ, van der Meer JW, van Furth R: Selective antimicrobial modulation of the intestinal flora of patients with acute nonlymphocytic leukemia: a double-blind placebo controlled study. *J Infect Dis* 147:615-623, 1983
- 14) Sloas M, Rubin M, Walsh TJ, Pizzo PA: Clinical approach to infections in the compromised host. In: Hoffman R, eds. *Hematology; basic principles and practice*, 2<sup>nd</sup> Ed. New York, Churchill Livingstone Inc., 1995, pp1414-1472
- 15) Riley DK, Pavia AT, Beatty PG, Denton D, Carroll KC: Surveillance cultures in bone marrow transplant recipients: worthwhile or wasteful? *Bone Marrow Transplant* 15:469-473, 1995
- 16) Wingard JR: Prevention and treatment of bacterial and fungal infections. In: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, eds. *Bone Marrow Transplantation*. 1st Ed. Boston, Blackwell Scientific Publications, 1995, pp363-375
- 17) Winston DJ, Gale RP, Meyer DV, Young LS, and the UCLA Bone Marrow Transplantation Group. Infectious complications of human bone marrow transplantation. *Medicine* 58:1-31, 1979
- 18) Kirk JL, Greenfield RA, Slease RB, Epstein RB: Analysis of early infectious complications after autologous bone marrow transplantation. *Cancer* 62:2445-2450, 1988
- 19) Storb R, Prentice RL, Buckner CD, et al: Graft-versus-host disease and survival in patients with aplastic anemia treated by marrow grafts from HLA-identical siblings. Beneficial effect of a protective environment. *N Engl J Med* 308:302-307, 1983
- 20) Guiot HFL, van der Meer JWM, Fibbe WE, de Planque MM, Zwaan FE, Biemond I: The effects of the intestinal microflora of selectively decontaminated patients on the severity of acute graft-versus-host disease of the gut. A comparative study on selective and total decontamination in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Exp Hematol* 13:108-109, 1985
- 21) Vossen JM, Heidt PJ, van den Berg H, Gerritsen EJA, Hermans J, Dooren LJ: Prevention of infection and graft-versus-host disease by suppression of intestinal microflora in children treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9:14-23, 1990
- 22) van Bekkum DW, Roodenberg J, Heidt PJ, et al; Mitigation of secondary disease of allogeneic mouse radiation chimeras by modification of the

- intestinal microflora. *J Natl Cancer Inst* 52: 401-404, 1974
- 23) Wagner JE Jr, Vogelsang GB, Beschoner WE: Pathogenesis and pathology of graft-versus-host disease. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 11:196-212, 1989
- 24) Bortin MM, Rimm AA: Treatment of 144 patients with severe aplastic anemia using immunosuppression and allogeneic marrow transplantation. A report from the International Bone Marrow Transplantation Registry. *Transplant Proc* 13:227-229, 1981
- 25) Weisdorf D, Haake R, Blazar B, et al: Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome. *Blood* 75:1024-1030, 1990
- 26) Schimpff SC: Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 80:13, 1986
- 27) De Pauw BE, Donnelly JP, De Witte T, et al: Options and limitations of long-term oral ciprofloxacin as antibacterial prophylaxis in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 5:179, 1990
- 28) The Gimema Infection Program: Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Ann Intern Med* 115: 7, 1991
- 29) Winston DJ: Prophylaxis and treatment of infection in the bone marrow transplant recipients. *Curr Clin Top Infect Dis* 13:293, 1993
- 30) Donnelly JP: Bacterial complications of transplantation: diagnosis and treatment. *J Antimicrobial Chemotherapy* 36(suppl B): 59-72, 1995
- 31) Meyers JD, Thomas ED: Infection complicating bone marrow transplantation. In: Rubin RH, Young LS, eds. *Clinical approach to infection in the immunocompromised host*. New York, Plenum Press, 1982, pp507-551
- 32) Sandford GR, Merz WG, Wingard JR, Charache P, Saral R: The value of fungal surveillance cultures as predictors of systemic fungal infections. *J Infect Dis* 142:503-509, 1980
- 33) Tashjian LS, Abramson JS, Peacock JE Jr : Focal hepatic candidiasis: a distinct clinical variant of candidiasis in immunocompromised patients. *Rev Infect Dis* 6:689-703, 1984
- 34) Verfaillie C, Weisdorf R, Haake M, Hostetter NKC, McGlave R & P: Candida infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 8:177-184, 1991
- 35) Goodrich JM, Reed EC, Mori M, et al: Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after marrow transplantation. *J Infect Dis* 164:731, 1991
- 36) McWhinney PHM, Kibbler CC, Hamon MD, et al: Progress in the diagnosis and management of aspergillosis in bone marrow transplantation: 13 years' experience. *Clin Infect Dis* 17:397, 1993
- 37) Meyers JD, Floumoy N, Thomas ED: Infection with herpes simplex virus and cell-mediated immunity after marrow transplantation. *J Infect Dis* 142:338-346, 1980
- 38) Saral R, Burns WH, Laskin OL, Santos GW, Lietman PS: Acyclovir prophylaxis of herpes-simplex virus infections. A randomized, double-blind, controlled trial in bone marrow transplant recipients. *N Engl J Med* 305:63-67, 1981
- 39) Wade JC, Newton B, Flourmoy N, Meyers JD: Oral acyclovir for prevention of herpes simplex virus reactivation after marrow transplant. *Ann Intern Med* 100:823-828, 1984
- 40) Paulin T, Ringden O, Nilsson B, Lonnqvist B, Gahrton G: Variables predicting bacterial and fungal infections after allogeneic marrow engraftment. *Transplantation* 43:393-398, 1987
- 41) Yuen KY, Woo PCY, Hyi CH, Luk WK, Chen

- FE, Lie AKW, Liang R: Unique risk factors for bacteremia in allogeneic bone marrow transplant recipients before and after engraftment. *Bone Marrow Transplant* 21:1137-1143, 1998
- 42) Gisselbrecht C, Prentice HG, Bacigalupo A et al: Placebo-controlled phase III trial of lenograstim in bone marrow transplantation. *Lancet* 343: 696-700, 1994
- 43) American Society of Clinical Oncology: Update of recommendations for the use of hemopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 14:1957-1960, 1996
- 44) Byrne JL, Hayne AP, Russell NH: Use of hemopoietic growth factors: commentary on the ASCO/ECOG guidelines. *Blood Rev* 11:16-27, 1997
- 45) Pizzo PA: Consideration for the prevention of infectious complications in immunosuppressed patients with cancer. *Rev Infect Dis* 11:1551-1563, 1989
- 46) Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, Meyers JD, Counts GW, Farewell VT, Thomas ED: Protective environment for marrow transplant recipients. A prospective study. *Ann Intern Med* 89: 893-901, 1978
- 47) Wimperis JZ, Baglin TP, Marcus RE, Warren RE: An assessment of the efficacy of antimicrobial prophylaxis in bone marrow autografts. *Bone Marrow Transplant* 8:363-367, 1991
- 48) Lew MA, Kehoe K, Ritz J, Antman KH, Nadler L, Takvorian T: Prophylaxis of bacterial infections with ciprofloxacin in patients undergoing bone marrow transplantation. *Transplantation* 51: 630-636, 1991
- 49) Menichetti F, Felicini R, Bucaneve G, Aversa F, Pasquarella C, Moretti MV: Norfloxacin prophylaxis for neutropenic patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 4:489-492, 1989
- 50) Schmeisser T, Kurrie E, Arnold R, Weisneth M, Hempel DB: Norfloxacin for the prevention of bacterial infection during severe granulocytopenia after bone marrow transplantation. *Scand J Infect Dis* 20:625-31, 1988
- 51) Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, Lazzarini L, Todeschini G, Messori A, Concia E: Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 23:795-805, 1996
- 52) Kramer BJ, Pizzo PA, Robichaud KJ: Role of serial microbiological surveillance and clinical evaluation in the management of cancer patients with fever and granulocytopenia. *Am J Med* 72:561, 1982
- 53) Daw MA, MacMahon E, Keane CT: Surveillance cultures in the neutropenic patients. *J Hosp Infect* 12:251-261, 1988
- 54) Pfaller M, Cabezudo I, Koontz F, Bale M, Gingrich R: Predictive value of surveillance cultures for systemic infection due to *Candida* species. *Eur J Clin Microbiol* 6:628-633, 1987
- 55) Daw MA, Munnely P, McCann SR, Daly PA, Falkiner FR, Keane CT: Value of surveillance cultures in the management of neutropenic patients. *Eur J Microbiol Infect Dis* 7:742-747, 1988