

성인 급성 백혈병에 있어서 감염증에 관한 고찰

연세대학교 의과대학 내과학교실

김성철 · 민유홍 · 이 석 · 정소영 · 이승태 · 한지숙 · 고윤웅

서 론

성인 급성 백혈병의 치료성적은 관해 유도요법 및 공고요법 등의 관해후 항암요법으로 장기간의 무병생존율을 보이며, 특히 1년 무병생존율은 50% 이상을 나타내고 있다¹⁾. 그러나 항암요법 후 골수억제에 의해 3~4주 이상 과립구 감소증이 지속되고, 항암요법시 발생하는 점막손상으로 인한 방어기전 결손 및 정착균교대 등 감염증 위험소인이 매우 높아²⁾, 급성 백혈병에 있어서 감염증은 가장 많은 조기 사망원인이 되고 있으며 따라서 감염증에 대한 효과적인 대책을 세우는 것이 급성 백혈병 치료에 중요한 관건이 될 수 있다. 과립구 감소증이 현저하고, 장기화된 급성 백혈병 환자에서 일단 감염증이 병발되면 균형증 속발 등 임상경과가 급속히 악화될 수 있으며, 특히 현저한 과립구 감소증시에는 발열을 제외한 일반적인 감염증의 증상 및 소견이 나타나지 않는 경우가 있어 즉각적인 경험적 항생제 투여가 요구된다³⁾. 또한 장기간의 과립구 감소기간 및 광범위 항생제 투여로 인한 침습성 진균감염증은 빈번한 사망 및 이환의 원인이 되고 있으나, 진균 감염의 진단의 어려움 및 항진균제 자체의 부작용 때문에 어느 시기에 항진균제를 사용할지에 대한 논란이 있다^{4,5)}. 이에 저자들은 최근 4년 6개월간 연세대학교 세브란스병원에 항암요법 혹은 보존적 치료를 위해 입원한 성인 급성 백혈병환자를 대상으로 감염증 빈도 및 양상을 분석하고, 경험적 항균요법의 치료반응을 평가하였기에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대상

1990년 1월부터 1994년 7월까지 연세 의대 세브란스병원 내과에서 성인 급성 백혈병으로 진단받은 172명의 350회 입원치료를 대상으로 하였다. 이중 309회에서 항암화학요법을 시행하였고, 41회에서는 보존적 치료만 시행하였다. 평균연령은 41세(15~93세)였으며 급성 골수성 백혈병(AML)은 113예, 급성 램프구성 백혈병(ALL)은 59예였다.

2. 방법

발열은 액화체온이 38.3°C 이상이거나, 38°C 이상으로 1시간 이상 지속된 경우로 정의하였으며, 과립구 감소는 과립구수 500/mm³이하로 정의하였다³⁾. 발열시 혈액, 소변, 대변, 인후부, 객담 및 의심되는 기타 부위에서 세균 및 진균에 대한 배양검사를 최소한 2회 이상 시행하였으며, 중심 정맥 카테터가 삽입된 환자에 있어서는 중심 정맥으로부터 혈액 배양검사를 병행하였다. 기초검사로서 흉부 X선 촬영, 부비동 방사선 촬영을 시행하였으며, 필요한 경우 병변에서 세침흡인생검 및 조직생검 등을 실시하였다.

3. 경험적 항균요법 방침^{3,6)}

초기 발열시 β -lactam계의 항생제 및 aminoglycoside 병용요법을 시작하였으며, 치료 개시후 72시간 내에 반응을 보이지 않을 경우 vancomycin 혹은 teicoplanin을 추가하였다. 초기 발열 7일까지 반응이 없는 경우 amphotericin-B를 추가하였고, 균주가 동정된 경우에는 항생제 감수성 검사에 따라 그람음성계 항생제를 변경하였다.

MDI : Microbiologically defined infection

CDI : Clinically defined infection

UF : Unexplained fever

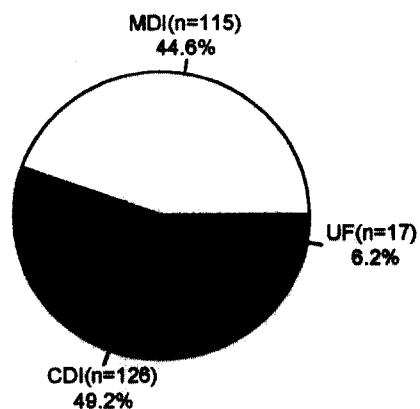


Fig. 1. Causes of febrile episodes.

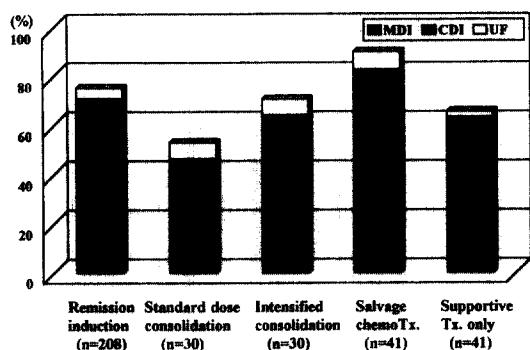


Fig. 2. Frequency of febrile episodes according to the type of chemotherapy.

4. 정의^{4, 5, 7, 8)}

1) Microbiologically defined infection(MDI)

단일 혹은 복합균주에 의한 균혈증이 있으나 비혈행성 감염부위가 없는 경우와 균혈증 유무와 상관없이 미생물학적으로 균주가 증명된 감염부위가 있는 경우

2) Clinically defined infection(CDI)

감염 증상 및 징후가 있으나, 미생물학적으로 원인균주를 증명치 못한 감염

3) Unexplained fever(UF)

임상적 혹은 미생물학적으로 감염의 증거가 동반되지 않은 발열

4) Documented fungal infection(DFI)

미생물학적으로 진균이 증명된 감염

5) Probable fungal infection(PFI)

항생제에 반응을 보이지 않으며, 임상적 혹은 방사선학적으로 진균 감염이 의심되는 발열

6) Suspected fungal infection(SFI)

항생제에 반응을 보이지 않으며, 임상적 혹은 방사선학적으로 진균 감염의 증거가 없는 발열

7) Previous fungal infection

과거 진균 감염의 병력이 있는 경우

8) Initial response(초기반응)

항생제나 amphotericin-B 투여 72시간내에 발열이 소실되고, 감염의 증상 및 징후가 호전되며, 이러한 상태가 최소 72시간 이상 지속되는 경우

9) Overall response(전체반응)

임상적, 방사선학적 그리고 미생물학적으로 감염의 증거가 소실되는 경우

5. 통계분석

통계적인 분석은 SPSS/WINDOW를 이용한 Student's t-test, 카이제곱(χ^2)검정, ANOVA를 시행하였고 p-value가 0.05 미만일 때 통계적 유의성이 있는 것으로 하였다.

결과

1. 발열의 빈도

총 350회의 입원횟수 중 258회(73.7%)에서 발열을 보였으며, 평균 발열기간은 9.5 ± 6.4 일이었다. 258회의 발열반응 중 MDI는 44.6%, CDI는 49.2%였다(Fig.

1). 관해 유도요법시 발열은 75%에서 병발되었으며, 고식적 용량의 공고요법시 53%, 강화된 공고요법시 70% 그리고 구제(salvage)화학요법에서는 92%였다(Fig 2). 다른 화학요법보다 고식적 용량의 공고요법시 CDI가 차지하는 비율이 MDI보다 높았으나, 통계적 유의성은 없었다(MDI 4례, CDI 9례).

2. 감염부위 및 균주

폐가 120(36.1%)례로 가장 많았으며, 60(18%)례에서 균혈증이 병발되었다. 그 다음으로는 구강내, 소

Table 1. Site of Infection

	MDI	CDI	Total(%)
Lung	54	66	120(36.1)
Blood	60	-	60(18.0)
Oral cavity	24	28	52(15.6)
GI tract	3	16	19(5.7)
Pharynx	11	6	17(5.1)
Skin & SQ	8	5	13(3.9)
Anorectal	9	3	12(3.6)
Catheter-related	5	4	9(2.7)
PNS	3	5	8(2.4)
Urinary tract	3	0	3(0.9)
CNS	1	0	1(0.3)
Other	0	18	18(5.4)

ef) SQ : Subcutaneous

PNS : Paranasal sinus

CNS : Central nervous system

Table 3. Prophylactic Antibiotics

	Ciprofloxacin (n=136)	TMP-SMX (n=89)
No. of febrile episode(%)	96(70.6)	59(66.3)
G (+)/G (-) in MDI(%) / (%)	65.8/34.2	39.2/60.8
Bacteremia(%)	32(23.5)	23(25.8)
Duration of AGC<500/ul(d)	20.4±1.1	22.6±2.2
Overall response(%)		
Cured or improved	80(83.3)	45(76.2)
Failure	11(11.4)	9(15.2)
Not evaluable	5(5.3)	5(8.6)

ef) TMP-SMX : Trimethoprim-sulfamethoxazole

번히 검출되었으며, 그람음성균주에서는 *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* 순이었으며(Table 2), 균혈증의 원발병소로 가장 빈번한 부위는 폐였으며(26회), 그 다음으로는 구강내 점막이었다(8회).

Table 2. Microorganism in MDI

	Bacteraemia	Non-bacteremic	Total(%)
G(-) organism	27	56	83(45.8)
<i>E. coli</i>	12	11	23(12.7)
<i>Klebsiella</i>	5	18	23(12.7)
<i>P. aeruginosa</i>	3	11	14(7.7)
<i>Enterobacter</i>	2	10	12(6.6)
Other G(-)	2	9	11(6.1)
G(+) organism	27	39	66(36.5)
Coag(-) Staph.	21	23	44(24.3)
<i>S. aureus</i>	2	6	8(4.4)
<i>Streptococcus</i>	3	0	3(1.6)
<i>Enterococcus</i>	1	14	15(8.2)
Fungi	5	21	26(14.4)
<i>Candida</i>	5	11	16(8.8)
<i>Aspergillus</i>	0	10	10(5.5)
Anaerobes	1	5	6(3.3)
	60	121	181(100)

ef) Coag(-)Staph. : Coagulase-negative staphylococci

화기관, 인후부 순이었다(Table 1). MDI의 원인 균주로는 그람음성균이 83(45.8%)례, 그람양성균이 66(36.5%)례였으며, 단일 균주로는 coagulase-negative staphylococci가 24.3%로 가장 많았다. 진균 감염증은 14.4%에서 관찰되었는바, *Candida*가 16(8.8%)례, *Aspergillus*가 10(5.5%)례였다. 균혈증의 원인 균주로는 coagulase-negative staphylococci가 가장 빈

3. 예방적 항생제

Ciprofloxacin 혹은 trimethoprim-sulfamethoxazole(TMP-SMX)이 예방적 항생제로 사용되었으며, 발열빈도는 각각 70.6%, 66.3%로 양자간의 유의한 차이는 없었으나, MDI중 ciprofloxacin 사용군에서는 그람음성균주에 의한 발열반응이 65.8%로 더 높은 경향을 보였으며, TMP-SMX 사용군에서는 60.8%로 그람양성균주의 빈도가 더 높은 경향을 보였다. 양자간에 균혈증, 과립구 감소기간 및 감염증 병발시 치료반응률의 유의한 차이는 없었다(Table 3).

4. 감염증 치료반응률

전체적으로 72.9%에서 반응을 보였으며, MDI시 70%, CDI시 72%에서 반응을 보여 양자간의 차이는 없었다(Fig. 3). 강화된 공고요법, 고식적 용량의 공고요법, 관해 유도화학요법시 전체반응률은 각각 90.5%, 87.6%, 79.6%로 모두 75%이상의 반응률을 나타냈으며, 각 화학요법간의 전체반응률에는 유의한 차이가 없었으나, 지지요법만을 시행받은 경우(25.9%)에 비해 유의하게 반응률이 높았다($p<0.01$)(Fig. 4).

5. 항생제 사용 및 단계별 초기반응률

258회의 일차 경험적 항생제 사용과 480회의 항생제 변경 및 추가가 있었으며, 258회의 발열증 45

Table 4. Modification of Antimicrobials

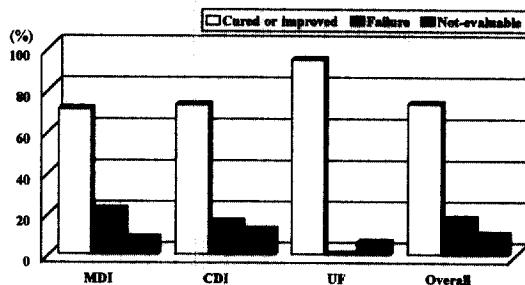


Fig. 3. Overall response to antimicrobial therapy according to the cause of febrile episode.

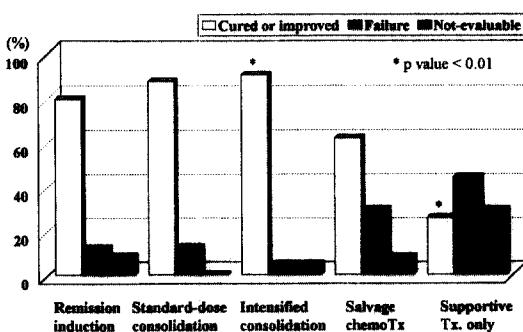


Fig. 4. Overall response to antimicrobial therapy according to the type of chemotherapy.

(17.4%) 회에서만 항생제 변경 및 추가없이 일차 경험적 항생제로만 치료가 가능하였다. 미생물이 확인되어 그 감수성 결과에 따라 항생제를 변경 혹은 추가한 경우는 258회의 발열중 단지 36(13.9%)회였다(Table 4). 일차 경험적 항생제의 초기반응률은 23.6%, vancomycin 혹은 teicoplanin 추가에 의한 초기반응률은 21.7%이고, amphotericin-B 추가에 의한 초기반응률은 15.2%였으며, 위 세단계의 누적 초기반응률은 60.5%였다. 각 단계별 항생제에서 MDI, CDI간의 치료반응률의 유의한 차이는 없었다(Table 5).

6. Amphotericin-B 사용

Amphotericin-B를 사용하였던 대상례 중 사용시 작시 23.7%가 PFI, 61%가 SFI였으며, DFI는 2례에 불과하였다. 과거력상 침습성 진균 감염증 병력이 있어 항암화학요법시 amphotericin-B를 사용하였던 경우가 6례였다. DFI, PFI에서 더 장기간, 더 많은 양의 amphotericin-B를 사용하였다(Table 6). Am-

	By microbial documentation	By clinical background	Total
No	-	-	45
Glycopeptide	15	160	175
Amphotericin-B	12	120	132
2nd-line antibiotics	8	47	55
3rd-line antibiotics	1	117	118
Total	36	444	480

cf) 45 events : Not modified

Glycopeptide : Vancomycin or teicoplanin

Table 5. Initial Clinical Response Rate to the Antimicrobials

	MDI	CDI	UF	Total
1st-line antibiotics(%)	19.1	22.8	58.8	23.6
Glycopeptide	27.7	9.4	37.5	21.7
Amphotericin-B	9.3	18.6	40.0	15.2
2nd-line antibiotics	8.6	8.6	25.0	9.1
3rd-line antibiotics	16.0	31.5	100	18.2
No response(%)	18.3	12.6	-	14.3
Not-evaluable(%)	29.6	37.8	-	31.8

Table 6. Use of Amphotericin-B

	No. (%)	Duration of use (day)	Total dose used (mg)
DFI	2(1.6)	48±8	2000±500
PFI	28(23.7)	36±4	1537±165
SFI	72(61.0)	16±1	522± 49
Prev.DFI	6(5.0)	25±2	783±147
UF	9(7.6)	17±2	576±127
Other	1(0.8)	10	300

DFI : Documented fungal infection

PFI : Probable fungal infection

SFI : Suspected fungal infection

Prev.DFI : Previously documented fungal infection

UF : Unexplained fever

photericin-B에 의한 치료반응률을 보았을 때 PFI시 71%, UF시 78%였으며, SFI시 54%였다(Table 7).

고찰

급성 백혈병환자에서 발열은 감염증의 가장 중요한

Table 7. Clinical Response to Amphotericin-B

	Overall response(%)
DFI (n=2)	1(50.0)
PFI (n=28)	20(71.0)
SFI (n=72)	39(54.0)
Prev. DFI (n=6)	4(67.0)
UF (n=9)	7(78.0)
Other(n=1)	1(100)

초기 증상으로, 이러한 발열은 75%이상에서 감염증에 기인한다고 한다⁹⁾. 발열을 동반한 감염증을 임상경과 및 균주 동정 여부에 따라 MDI 혹은 CDI로 구분할 때, 한 연구기관에서는 MDI가 50%, CDI가 36%를 차지하였으나¹⁰⁾, 본 연구에서는 MDI가 44.6%, CDI가 49.2%로 상대적으로 CDI가 많은 경향을 보였으며, 여기에는 감염증의 정의 및 동정 균주의 임상적 의의에 대한 해석의 차이도 일부 있다고 생각된다. 항암화학요법별로는 화학요법시 환자의 전신상태가 불량하고, 상대적으로 정상적인 골수기능 회복을 기대하기 어려운 구제 화학요법시 대부분의 경우(92%)에서 발열이 병발하였으나, 관해상태에서 항암화학요법을 시행하는 공고요법시에는 이보다 적어, 고식적 용량의 공고요법시 53%, 강화된 용량의 공고요법시 70%에서 발열 혹은 감염증이 병발되었다. 강화된 공고요법은 급성 백혈병환자에서 무병생존율을 높힐수 있으나, 본 연구에서처럼 70%에서 발열 혹은 감염증이 병발되기 때문에, 특히 감염증에 대한 지지요법의 강화가 요구된다고 생각된다. 관해 유도요법은 75%에서 발열을 보였는데, 진단 당시 이미 감염증이 동반되어 내원한 경우가 많았으며, 실제로 한 연구에서는 관해 유도요법을 시행한 AML 환자의 49%, ALL 환자의 69%에서 내원 당시부터 이미 발열이 있어 즉각 항생제를 투여하였다고 한다¹⁰⁾.

급성 백혈병환자의 감염부위 중 폐는 빈번한 호발장기로서, 본 연구에서는 36%를 차지하였으며, 이는 다른 연구기관의 34%-49.6%와 유사한 빈도수이다¹¹⁻¹³⁾. 균혈증은 과립구 감소환자의 감염증시 10-20%에서 병발되는데³⁾, 본 연구에서는 18%에서 관찰되었다.

감염증의 원인균주는 초기 감염균주와 이차적 감염균주로 나눌수 있다¹⁶⁾, 초기 감염균주에는 세균 및 바이러스가 속하는데, 최근들어 중심 정맥 카테터삽입

등으로 그람양성균주, 특히 coagulase-negative staphylococci가 증가하는 경향으로¹⁷⁾, 한 기관에서는 모든 MDI의 35%가 그람양성균주에 의한 것으로 관찰되었으며¹⁶⁾, 다른 연구에서는 coagulase-negative staphylococci가 균혈증 원인균주의 53%를 차지하였다고 보고하였다¹⁸⁾. 본 연구에서는 MDI의 36.5%가 그람양성균에 기인하였으며, coagulase-negative staphylococci가 균혈증의 35%를 차지하여, 균혈증의 가장 빈번히 검출되는 원인균주로 관찰되었다. 그람음성 균주에 의한 균혈증은 과거 수년동안 *P. aeruginosa* 가 가장 빈번한 원인균주로 알려져 왔는데^{14, 15)}, 본 연구에서는 *E. coli*(12 예), *Klebsiella*(5 예), *P. aeruginosa*(3 예) 순으로, 이러한 *Pseudomonas* 균혈증의 감소는 최근 들어 초기 그람음성균주에 대한 경험적 항생제로 anti-pseudomonal β-lactam이 일차 항생제로 투여된 결과로 해석되며, 실제로 다른 기관의 연구에서도 이와 유사한 결과를 보고하고 있다^{12, 19)}.

과립구 감소환자의 감염에 있어서 원인균주의 약 85%는 내인성 균주에 의하기 때문에, 항암화학요법시 과립구 감소 기간동안 장관 정균(decontamination) 목적으로 흡수성 항생제를 사용하여 감염증 병발율을 낮출수 있을것으로 기대될 수 있다¹⁶⁾. 본 연구에서는 이러한 목적으로 quinolone제제인 ciprofloxacin과 TMP-SMX이 무작위로 경구 투여되었는데, ciprofloxacin 사용군에서는 MDI의 65.8%가 그람양성균주에 의한 감염증이었으며, TMP-SMX 사용군에서 MDI의 60.8%가 그람음성균주에 의한 감염증으로 양 자간에 다소 차이를 보였으며, 이는 다른 연구결과와 일부 일치하는 결과이다³¹⁻³³⁾. TMP-SMX 투여시 과립구 회복이 지연되었다는 보고도 있으나¹⁶⁾, 본 연구에서는 확인되지 않았다(각각 20.4일, 22.6일).

감염증의 치료반응률을 보았을때 전체적으로 72.9%의 반응률을 보였으며 MDI(70%)와 CDI(72.0%) 간의 치료반응률의 차이는 없었다. 이는 균주 동정 및 항생제 감수성 결과 뿐만 아니라, 환자의 임상적 경과 및 발열전 감시성 배양결과의 변화에 따른 체계화된 경험적 항생제 요법이 이에 뜻지않게 매우 중요함을 시사하는 결과이다. 항암화학요법별로 감염증 치료반응률을 보았을때, 항암화학요법을 받지않아 골수기능 회복 가능성이 없는 지지요법군에서 치료반응률이 가장 낮았으며(25.9%), 이는 화학요법군(>75%)보다 통

계학적으로 유의하게 낮았다($p<0.01$).

발열시 항생제 사용은 258회의 일차 경험적 항생제 사용과 480회의 항생제 변경 및 추가가 있었으며, 258 회의 발열중 45회에서만 항생제의 변경없이 일차 경험적 항생제만으로 치료가 가능하였으며, 나머지에서는 일차 경험적 항생제에 반응을 보이지 않아 항생제 추가 혹은 변경이 필요하였다. 또한 258회의 발열중 단지 36회(14%)에서만 세균학적 동정 및 항생제 감수성 검사후 항생제를 변경하여, 대부분의 항생제 변경 및 추가는 감수성 균주의 동정보다는 지속적이며 재발되는 발열 등 임상경과의 면밀한 추적에 의해 변경하였음을 보여주고 있다. 일차 경험적 항생제에 대한 반응률은 23.6%였으며, 특히 MDI와 CDI는 각각 19.1%, 22.8%의 낮은 반응률을 보였는데 치명적 폐 혈증 등의 합병증을 고려해 보았을 때, 이러한 감염의 증거가 있는 발열에 있어서 추가의 항생제가 요구되는 경우 즉각적인 항생제 변경 및 추가가 필요함을 보여 주고 있다.

이차적 감염균주는 진단하기 어렵고, 대부분의 치료에 저항성을 보이며 높은 사망률을 나타내는 것으로, 특히 장기간의 과립구 감소증, 인후부 및 소화기관 점막손상, 중심 정맥 카테터삽입 그리고 장기간의 광범위 항생제 사용 등의 원인으로 진균 감염이 문제되는 데²⁰⁻²⁹⁾, 한 연구 결과에 의하면 일주일간의 항생제치료에 반응하지 않는 발열 환자중 33%는 진균에 의한 감염증으로 확인되었다⁶⁾. 진균 감염증 중 특히 침습성 진균성 폐렴은 일단 항진균요법에 반응을 보이더라도 공고요법 등 화학요법으로 재차 과립구 감소증이 유도될 경우 52%에서 재발되는 것으로 보고되고 있어, 계속적인 강력한 항암화학요법이 요구되는 급성 백혈병 환자 치료에 큰 장애요인이 되고 있다^{5, 30)}. 본 연구에서는 MDI 중 진균 감염증이 14.4%를 차지하였는데, 배양검사상 진균의 동정이 어렵고, 급성 백혈병환자에서 침습적 진단 방법의 어려운 점 등을 고려해 볼 때, CDI의 상당 부분이 진균에 의한 감염증으로 사료된다. 이러한 진균 감염증의 조기진단의 어려움, 부적절한 치료시 심한 조직파괴 및 높은 사망률을 고려하여^{4, 5)}, 항생제에 반응을 보이지 않는 발열시 조기에 amphotericin-B를 사용하여 잠재적 진균 감염의 치료 및 이차적 진균 감염을 예방하는 것이 치료원칙으로 되어 있으며⁶⁾, 실제로 European Organization for

Research and Treatment of Cancer(EORTC) 연구에 의하면 특정한 감염 증상 및 징후가 있으나, 군주 확인이 되지 않는 감염에 있어서, 경험적 amphotericin-B 투여시 투여하지 않는 군보다 DFI가 적었으며, 진균 감염에 의한 사망도 관찰되지 않았다고 보고하였다³⁵⁾. University of Maryland Cancer Center (UMCC)의 조사에 의하면 급성 백혈병에서 관례 유도요법을 받는 환자의 56%에서 amphotericin-B가 사용되었으며¹⁶⁾, 다른 연구에서는 190회의 항암화학요법 중 48%에서 amphotericin-B를 사용하였다고 한다¹⁸⁾. 본 연구에서는 118회(45.7%)에서 amphotericin-B가 사용되었는데, 진균이 확인되어 amphotericin-B를 시작한 경우보다는, 대부분이 PFI(23.7%), SFI (61%)에서 사용되어, 초기 항균제 투여에 반응을 하지 않는 경우에서 경험적으로 사용하였음을 보여주고 있다. 치료반응률에 있어서도 한 보고에 의하면 PFI 와 PFI의 증거는 없으나 항생제에 반응하지 않는 발열에서 amphotericin-B를 사용한 경우 각각 74%, 71%로, 진균 감염의 확진이 없더라도 항생제에 반응하지 않는 발열에 있어 조기에 amphotericin-B를 사용해야한다고 보고하였다⁴⁾. 본 연구에서는 PFI와 UF 군에서 70%이상의 치료반응률을 보여 다른 연구와 비슷한 결과를 나타냈으며³⁾, SFI에서는 54%로 이러한 군에서 치료반응률을 높히기 위해 좀더 조기에, 적극적인 amphotericin-B의 투여가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 성인 급성 백혈병환자의 감염증 중 폐렴이 가장 혼란 감염증이었으며, coagulase-negative staphylococci가 균혈증의 가장 빈번한 원인균주로 확인되었다. 일차 경험적 항생제의 변경은 원인 균주의 동정보다는 임상적 경과의 변화 등에 따라 시행되었으며, 초기 그람음성균에 대한 일차 경험적 항생제의 낮은 반응률을 높히기 위해서는, 새로이 개발된 항생제등을 대상으로 더 많은 비교연구가 필요할 것으로 생각된다. 본 연구 결과를 토대로 하여 볼 때 조기에 항진균제 사용은 필연적이며, amphotericin-B의 독성을 고려할 때 새로운, 효과적인 항진균제, 특히 *aspergillus*에 대한 진균 예방대책이 절실하다고 사료된다. 또한 백혈병환자의 감염에 있어서 가장 중요한 위험요소인 과립구 감소기간 단축을 위한 조혈촉진 인자의 사용 등이 적극적으로 검토되어야 할 것이다³⁶⁻³⁸⁾.

요 약

배경 : 급성 백혈병은 최근 항암화학요법의 발달로 장기간의 무병생존율을 나타내고 있다. 하지만 감염증은 가장 중요한 사망 및 이환의 원인이며, 특히 화학요법 후 조기 사망을 야기하는 가장 빈번한 합병증이다. 그러므로 감염증의 효과적인 치료와 예방대책은 백혈병환자에 있어서 관해유도 및 장기간의 무병생존율 위해서는 필수적이며, 이에 저자들은 이러한 급성 백혈병환자의 감염 양상을 검토하고, 경험적 항생제 및 항진균제의 치료반응을 분석하였기에 보고하는 바이다.

방법 : 1990년 1월부터 1994년 7월까지 성인 급성 백혈병으로 진단받은 172명의 350회 입원치료를 대상으로 하여 감염의 빈도, 원인균주 및 감염증 치료 반응률에 대하여 살펴보았다.

결과 :

1) 총 350회의 입원횟수 중 258회에서 발열을 보였으며, microbiologically defined infection(MDI)가 44.6%, clinically defined infection(CDI)가 49.2%였다. 관해 유도요법시 발열은 75%, 고식적 용량의 공고요법시 53%, 강화된 용량의 공고요법시 70%, 구제 화학요법시 92%였다.

2) 감염부위중 폐가 36.1%로 가장 빈번하였으며, MDI의 원인균주로는 그람음성균이 45.8%, 그람양성균이 36.5%였으며, 단일균주로는 coagulase-negative staphylococci가 MDI 및 균혈증에서 가장 빈번히 검출되는 원인 균주였다.

3) 예방적 항생제로 ciprofloxacin과 trimethoprim-sulfamethoxazole(TMP-SMX)이 무작위로 사용되었는 바, ciprofloxacin 사용군에서는 그람양성균 주에 의한 감염증이 65.8%였으며, 반면 TMP-SMX 사용군에서는 그람음성균주에 의한 감염증이 60.8%로 더 높은 경향을 보였다.

4) 발열 및 감염증 치료시 전체적으로 72.9%에서 치료반응을 보였으며, 강화된 용량의 공고요법, 고식적 용량의 공고요법, 관해 유도요법시 치료반응률은 각각 90.5%, 87.6%, 79.6%로 모두 75%이상이었으며, 지치료만을 시행받은 경우(25.9%)에 비해 유의하게 반응률이 높았다($p<0.01$).

5) 258회의 발열중 45회에서만 항생제 변경 및 추

가없이 초기 경험적 항생제로만 치료가 가능하였고, 36회에서 균주동정 및 감수성 결과에 따라 항생제를 변경 혹은 추가하였다. 그람음성균주에 대한 초기 경험적 항생제의 초기반응률은 23.6%, vancomycin 혹은 teicoplanin 추가에 의한 반응률은 21.7%였고, amphotericin-B 추가에 의한 반응률은 15.2%였으며, 위 세단계의 누적 초기반응률은 60.5%였다.

6) Amphotericin-B를 사용하였던 대상례 중 사용 시작시 23.7%가 probable fungal infection(PFI), 61%가 suspected fungal infection(SFI)였다. Documented fungal infection(DFI), PFI에서 더 장기간, 더 많은 양의 amphotericin-B를 사용하였으며, 각 군의 치료반응률은 각각 PFI 71%, unexplained fever(UF) 78%, SFI 54%였다.

결론 : 이상의 결과에서 성인 급성 백혈병환자의 감염은 폐렴이 가장 많았으며, coagulase-negative staphylococci가 균혈증의 가장 빈번한 원인균주였다. 초기 그람음성균주에 대한 일차 경험적 항생제의 반응률을 높히기 위해서는, 새로이 개발된 항생제 등을 대상으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각되며, 새로운, 효과적인 항진균제, 특히 *aspergillus*에 대한 진균 예방대책이 요구된다. 또한 향후 감염증에 있어서 가장 중요한 위험요소인 과립구 감소기간 단축을 위한 조혈 촉진인자의 사용 등이 적극적으로 검토되어야 할것이다.

= Abstract =

Analysis of the Infection in the Adults with Acute Leukemia

Seong Cheol Kim, M.D., Yoo Hong Min, M.D.
Seok Lee, M.D., So Young Chong, M.D.
Seung Tae Lee, M.D., Jee Sook Hahn, M.D.
and Yun Woong Ko, M.D.

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

Objectives : Patients with acute leukemia have a long-term disease free survival due to improvement of chemotherapy. But the infection is the most important morbidity and mortality and is the single commonest complication resulting in an early death after chemotherapy. Therefore the effective treatment and preventive strategies of these infection is essential in order that more patients may achieve a complete remission and long-term disease free sur-

vival. The purpose of this study was to determine the recent incidence of fever/infection and to evaluate antimicrobial usage among adult acute leukemic patients.

Methods : The records of 172 patients from a consecutive series of 350 admission episode between January 1990 to July 1994 were reviewed retrospectively. Datas were analyzed to compare the infectious disease complications and antimicrobial usage for patients receiving various chemotherapy for a specific phase of leukemia treatment.

Results :

1) Febrile episodes were developed in 258 of 350 admission session. The microbiologically defined infection(MDI) & clinically defined infection(CDI) were developed in 44.8% and 49.2% of episodes, respectively. There was a 92% rate of febrile episodes among the patients receiving salvage chemotherapy. Fever was developed in 75%, 53%, and 70% in cases receiving remission induction chemotherapy, consolidation therapy, and intensified consolidation therapy, respectively.

2) The most frequent site of infection was lung (36%). Coagulase-negative staphylococci was the most common causative organism of MDI and bacteremia.

3) The rate of overall response to antimicrobial therapy was 72.9%. The rate of overall response to antimicrobial therapy during the intensified consolidation, consolidation therapy, and induction chemotherapy was over than 75%(90.5%, 87.6%, 79.6% respectively).

4) The initial antimicrobial therapy was not modified in 45 of 258 febrile episodes. Modification of antibiotics was carried out in only 36 cases according to the results of primary bacterial culture and sensitivity tests. The initial response of initial empiric antimicrobials was 23.6%. The initial response rate of the addition of vancomycin/teicoplanin, and amphotericin-B was 21.7% and 15.2%, respectively. The cumulative rate of initial response for antimicrobials described above was 60.5%. Among the cases receiving amphotericin-B, probable fungal infection was 23.7%, while the suspected fungal infection was 61%.

Conclusion : The development of intensive treatment modalities for acute leukemia has altered the encountered infectious disease problem. Although our management guidelines for infections were of relevant, more effective approaches should be evaluated by considering the changing spectrum of microbials

and by using more effective prophylactic and treatment modalities including new antimicrobials.

REFERENCES

- 1) 이 석, 민유홍, 이승태, 이정운, 권오현, 한지숙, 고윤웅: 급성백혈병에서 CD34 세포면역표지자의 임상적 의의. 대한혈액학회지 29(3):277, 1994
- 2) Buchanan GR: Approach to treatment of the febrile cancer patient with low-risk neutropenia. Hematology/oncology clinics of North America 7:919, 1993
- 3) Hughes WT, Bodey GP, Feld R, Mandell GL: Guideline for the use of antimicrobial agents in the neutropenic patients with unexplained fever. J Infect Dis 161:381, 1990
- 4) Karp JE, Merz WG: Response to empiric Amphotericin-B during antileukemic therapy-induced granulocytopenia. Rev I Dis, 13:592, 1991
- 5) Robertson MJ, Larson RA: Recurrent fungal pneumonias in patients with acute nonlymphocytic leukemia undergoing multiple courses of intensive chemotherapy. The American J of Med. 84:233, 1988
- 6) Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG: Empiric antibiotics and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. The American J of Med. 72:101, 1982
- 7) The design, Analysis and Reporting of Clinical Trials on the Empirical Antibiotic Management of the Neutropenic Patient: Report of a consensus panel. J Infect Dis 161:397, 1990
- 8) McGeer A, Campbell B, Emori TG, Hierholzer WJ, Jackson MM, Nicolle LE: Definition of infection for surveillance in long term care facilities. Am J Inf Control, 19:1, 1991
- 9) Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, Commers JR: Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes. Medicine 61:153, 1982
- 10) Klastersky J, Zinner SH, Calandra T, Gaya H, Glauser MP: Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients: Lesson from four EORTC trials. Eur J Clin Oncol 24 suppl 1:S35, 1988
- 11) 최황, 유진홍, 신완식, 김양리, 강문원, 김동욱, 이종욱, 박종원, 김춘추, 김동집: 급성 백혈병 환자에서의 감염양상. 대한내과학회지 46:496, 1994
- 12) Bodey GP, Rodriguez V, Chang HY: Fever and infection in leukemic patients. Cancer 41:1610,

1978

- 13) 윤명진, 유덕기, 홍영선, 박석영, 신완식, 강문원, 김춘추, 김동집, 정희영: 급성 백혈병환자의 감염 양상. *감염* 17:45, 1985
- 14) Chang HY, Rodriguez V, Narboni G: *Causes of death in adults with acute leukemia*. *Medicine* 55:259, 1976
- 15) Hersh EM, Bodey GP, Nies BA: *Causes of death in acute leukemia, a ten year study of 414 patients from 1954-1963*. *JAMA* 193:99, 1965
- 16) Wade JC: *Management of infection in patients with acute leukemia*. *Hematology/oncology clinics of North America* 7:293, 1993
- 17) 김진엽, 송재훈, 서울주, 정재심, 배직현: 중심정맥관의 감염증-중환자실에서의 빈도 및 연관인자. *감염* 24:328, 1992
- 18) Hanley PO, Easaw J, Rugo H, Easaw S: *Infectious disease management of adult leukemic patients undergoing chemotherapy: 1982 to 1986 experience at Stanford University Hospital*. *The American J of Med.* 87:605, 1989
- 19) 최재경, 김석현, 신완식, 강문원, 한경자, 심상인: 최근 2년반 동안의 *pseudomonas* 감염증의 임상적 고찰 및 항균제 내성 양상. *대한화학요법학회지* 9:86, 1991
- 20) 신완식: 암 및 면역결핍 질환 감염의 경험적 항생제 요법. *대한내과학회지* 45(Suppl 2):146, 1993
- 21) Donehower RC, Karp JE, Burke PJ: *Pharmacology and toxicity of high dose cytarabine by 72-hour continuous infusion*. *Cancer Treat Reports*. 70:1059, 1986
- 22) Dosik GM, Luna M, Valdivieso M, McCredie KB, Gehan EA, Gilextrema B, Smith TL: *Necrotizing colitis in patients with cancer*. *The American J of Med.* 67:646, 1979
- 23) Proll JC, Kirsner JB: *The gastrointestinal lesions and complications of the leukemias*. *Ann Intern Med.* 61:1084, 1964
- 24) Slavin RE, Dias MA, Saral R: *Cytosine arabinoside induced gastrointestinal toxic alterations in sequential chemotherapeutic protocols: A clinical-pathologic study of 33 patients*. *Cancer* 42:1747, 1978
- 25) Wingard JR, Dick JD, Merz WG, Sandford GR, Saral G, Burns WH: *Pathogenicity of Candida tropicalis and Candida albicans after gastrointestinal inoculation in mice*. *Infect Immun* 29: 808, 1980
- 26) Horn R, Wong B, Kiehn TE, Armstrong D: *Fungemia in a cancer hospital: Changing frequency, early onset, and results of therapy*. *Rev Infect Dis.* 7:646, 1985

- 27) Lower JN, Lazarus HM, Herzig RH: *Bacteremia and fungemia in oncologic patients with central venous catheters: changing spectrum of infection*. *Arch Intern Med*, 142:1456, 1982
- 28) Meunier-Carpentier F, Kiehn TE, Armstrong D: *Fungemia in the immunocompromised host: Changing patterns, antigenemia, high mortality*. *Am J Med*, 71:363, 1981
- 29) Holleran WM, Wilbur JR, DeGregorio MW: *Empiric Amphotericin-B therapy in patients with acute leukemia*. *Rev Infect Dis.* 7:619, 1985
- 30) Karp JF, Burch PA, Merz WG: *An approach to intensive antileukemia therapy in patients with previous invasive aspergillosis*. *Am J Med*, 85: 203, 1988
- 31) Bow EJ, Rayner E, Louie TJ: *Comparison of norfloxacin with cotrimoxazole for infectious prophylaxis in acute leukemia*. *Am J Med*, 84:847, 1988
- 32) Dekker A, Rozenberg-Arsk M, Verhoef J: *Infection prophylaxis in acute leukemia: A comparison of ciprofloxacin with trimethoprim-sulfamethoxazole and colistin*. *Ann Intern Med*, 106:7, 1987
- 33) Denning D, Fulle HH, Hellriegel KP: *Chemoprophylaxis of bacterial infection in granulocytopenic patients with ciprofloxacin*. *Onkologie*, 10: 57, 1987
- 34) Lee JM, Pizzo PA: *Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia*. *Hematology/oncology clinics of North America* 7:937, 1993
- 35) EORTC international antimicrobial therapy cooperative group: *Empic antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients*. *Am J Med*, 86:668, 1989
- 36) Groopman JE, Molina JM, Scadden DT: *Hematopoietic growth factor: Biology and clinical application*. *N Eng J Med*, 321:1449, 1989
- 37) Brandt SJ, Peters WT, Atwater SK, Kurtzberg JK: *Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on hematopoietic reconstruction after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation*. *N Eng J Med*, 318:869, 1988
- 38) Anaissie E, Wong E, Rodey GP, et al: *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus amphotericin-B for disseminated mycoses in neutropenic cancer patients*. *29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Abstract 73)*, p 13, Houston, TX,