

단일 기관에서의 소아 혈액종양 환자에서 발생한 균혈증의 원인균 및 임상 양상: 2011 – 2015년

박지영¹ · 윤기욱^{1,2} · 강형진^{1,2} · 박경덕^{1,2} · 신희영^{1,2} · 이환중^{1,2} · 최은화^{1,2}

서울대학교 어린이병원 소아청소년과¹, 서울대학교 의과대학 소아과학교실²

Etiology of Bacteremia in Children with Hemato-oncologic Diseases from a Single Center from 2011 to 2015

Ji Young Park¹, Ki Wook Yun^{1,2}, Hyoung Jin Kang^{1,2}, Kyung Duk Park^{1,2}, Hee Young Shin^{1,2}, Hoan Jong Lee^{1,2}, Eun Hwa Choi^{1,2}

¹Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ²Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, the Republic of Korea

Purpose: The aim of this study was to identify the pathogens of blood stream infection (BSI) in children with hemato-oncologic disorders, to analyze susceptibility patterns of microorganisms to guide empirical antimicrobial therapy, and to compare temporal trends of the pathogen and antimicrobial susceptibility with those of previous studies.

Methods: We retrospectively analyzed the medical records of children with hemato-oncologic disorders whose blood culture grew pathogens at the Seoul National University Children's Hospital between 2011 and 2015.

Results: A total of 167 patients developed 221 episodes of bacteremia. Among 229 pathogens, gram-negative bacteria (GNB) accounted for 69.0% (64.0% in 2002 to 2005, 63.4% in 2006 to 2010); gram-positive bacteria (GPB) accounted for 28.8% (31.3% in 2002 to 2005, 34.6% in 2006 to 2010); and fungus accounted for 2.2%. Among GNB, *Klebsiella* species (53.2%, 84/158) and *Escherichia coli* (19.6%, 31/158) were common. *Staphylococcus aureus* (48.5%, 32/66) and viridans streptococci (21.2%, 14/66) were frequently isolated among GPB. The susceptibilities of oxacillin and vancomycin in GPB were 54.8% and 96.9% (51.5% and 95.5% in 2002 to 2005; 34.1% and 90.5% in 2006 to 2010), respectively, whereas in GNB, the susceptibilities of cefotaxime, piperacillin/tazobactam, and imipenem were 73.2%, 77.2%, and 92.6% (75.9%, 82.8%, and 93.4% in 2002 to 2005; 62.8%, 82.9%, 93.8% and in 2006 to 2010), respectively. There were no significant differences in the proportion of etiologic agents or the antimicrobial susceptibilities between the current study and that of the previous two studies from 2002 to 2010. Overall fatality rate was 13.1%.

Conclusions: GNB predominated in BSI among children with hemato-oncologic disorders. The etiology of bacteremia and antimicrobial susceptibility were comparable to those of the previous studies. Thus, piperacillin/tazobactam can be used as the initial empirical antimicrobial agent in febrile neutropenia.

Key Words: Bacteremia; Child; Neoplasms; Korea

접수: 2016년 12월 7일

수정: 2017년 3월 13일

승인: 2017년 3월 15일

책임저자: 최은화

서울대학교 의과대학 소아과학교실

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

E-mail: eunchoi@snu.ac.kr

서론

최근 진단법과 치료법의 발달로 소아 종양 환자에서의 장기 생존율은 점차 높아지고 있으나, 항암 치료 중 면역체계의 변화와 방어기전의 약화로 인해 감염의 위험이 증가

하고 있다^{1,2)}. 그중에서도 혈액종양 환자에게 발병하는 균혈증은 치사율이 높은 합병증이다³⁻⁵⁾.

혈액종양 환자에게 발병하는 균혈증의 원인균은 시대에 따라 차이가 있는바, 1960년대와 1970년대에는 그람음성균이 균혈증의 흔한 원인균이었다. 1980년대부터 점차 시토신 아라비노사이드(cytosine arabinoside)와 같은 항암제의 사용으로 인해 구강 내 점막염의 증가, 지속하는 호중구 감소증, 중심정맥관 사용의 증가, trimethoprim-sulfamethoxazole과 fluoroquinolone과 같은 항생제 예방 요법 등으로 인해 그람양성균에 의한 균혈증이 증가하는 추세이다⁶⁻¹²⁾.

본 연구 기관은 2002-2005년, 2006-2010년에 걸쳐 소아 혈액종양 환자에게 발생한 균혈증의 원인균과 항생제감수성에 대한 연구를 발표한 바 있다^{13,14)}. 본 연구는 소아 종양 환자의 균혈증의 원인 분포 및 항생제감수성 양상의 추이를 지속해서 분석함으로써 경험적 항생제 선택에 실제적인 도움을 얻기 위하여 2011년부터 2015년까지 5년간 단일 기관에서 소아 혈액종양 환자에서 진단된 균혈증 원인균의 분포와 항생제감수성 양상을 분석하였으며, 이를 이전에 수행한 연구의 결과들과 비교하였다.

방법

1. 연구 대상

2011년 1월부터 2015년 12월까지 총 5년간 서울대학교 어린이병원의 혈액 배양검사 데이터베이스와 전자 의무기록의 진단명을 검색하여, 기저 질환이 혈액종양 질환이면서 혈액 배양검사가 양성인 환자를 대상으로 하였다. 균혈증의 원인균 및 항생제감수성, 선행 질환, 호중구 감소증 여부, 치료 경과 등의 의무기록을 후향적으로 분석하였다 (IRB No. H-1002-083-353).

2. 정의

균혈증은 혈액 배양검사서 균이 분리된 경우로 정의하였으며, 단 coagulase negative staphylococcus (CoNS), *Bacillus* species, viridans streptococci, *Micrococcus* species의 경우에는 다른 부위에서 채혈한 2개 이상의 혈액 배양검사서 분리된 경우만 포함하였다. 다균성 균혈증은 동시 혹은 24시간 이내 얻어진 다른 혈액 배양 검체에서 두 가지 이상의 균이 분리된 경우로, 중복 감염은 24시간 이상 14일 이내의 간격으로 두 가지 이상의 균이 분리된 경우로 정의하였다¹⁴⁾.

발열은 액와부에서 측정된 체온이 38.0℃ 이상으로 1시간 이상 지속하거나 1회 이상 38.3℃ 이상이 관찰된 경우로 정의하였다. 호중구 감소증은 절대 호중구 수가 500/ μ L 미만인 경우로 정의하였다. 중심정맥관 연관 균혈증은 적어도 1쌍의 말초 혈액 배양과 중심정맥관 팁 배양 또는 중심정맥관 허브를 통해 채혈한 혈액 배양에서 같은 균이 동정된 경우로 정의하였다. 단, 중심정맥관 허브를 통해 채혈한 혈액 배양에서 적어도 2시간 이상 말초 혈액 배양보다 먼저 미생물 배양이 보고된 경우로 한정하였다¹⁵⁾. 치료 경과 분석 시에 쇼크는 American Heart Association 2010 가이드라인에서 제시한 연령군에 따른 수축기 혈압 5% 미만 저혈압을 보인 경우로 정의하였다¹⁶⁾. 균혈증과 연관된 사망은 다른 원인 없이 균혈증이 발병한 후 14일 이내에 사망한 경우만으로 정의하였다. 같은 환자에서 혈액 배양검사서 음전되었음을 확인 후 2주간 항생제 치료를 종료한 후 균이 분리된 경우는 별도의 감염으로 분류하였다.

선행 질환은 우선 혈액종양군과 비혈액종양군으로 분류하였고, 재생불량빈혈, 골수 섬유화증은 항암 치료를 시행하지는 않았으나 지속적인 백혈구 수의 이상 소견을 보이는 질환이므로 혈액 질환군으로 분류하여 본 연구 대상에 포함시켰다. 한편, 조혈세포이식과 관련하여 이식 전 처치 기간부터 이식 이후 재발 이전 또는 면역억제제 치료 중에 발생한 경우는 이식군으로 정의하였고, 항암 치료를 완료하였거나 조혈세포이식 후 면역억제제 치료를 중단한 경우는 치료 종료군으로 정의하였다.

3. 자료분석 및 통계분석

Bactec 혈액 배양병(Becton Dickinson, Sparks, MD, USA)에 혈액을 수집하여 Bactec 9240 혈액 배양기(Becton Dickinson)에서 5일간 배양하였다. 항생제감수성검사는 Vitek-2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France), Microscan (Siemens Healthcare, Sacramento, CA, USA) 등의 자동화 장비를 이용하여 최소 억제 농도를 측정하였다.

통계분석은 SPSS version 23.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였고, 범주형 변수는 빈도 분석, chi-square test 및 Fisher exact test를 시행하였고, 연속변수는 logistic regression model을 시행하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우에 유의한 것으로 해석하였다.

결과

1. 대상 환자의 임상적 특징

2011년부터 2015년까지 총 5년간 소아 중양 환자 167명에서 221예의 균혈증이 확인되었으며, 총 229 균주가 분리되었다. 이 중 단일균 균혈증은 214예(96.8%), 다균성 균혈증은 5예(2.3%)이었으며, 중복 감염은 2예(0.9%)이었다.

총 167명 중 남자가 81명(48.5%)이었으며, 연령의 분포는 1개월부터 18.9세까지로 중양 연령은 9.8세였다. 동일 환자에서 2회 이상의 균혈증이 발생한 경우는 38명이었는데, 이 중 2회 발생한 경우는 26명, 3회는 9명, 4회는 2명, 5회 1명이었다.

총 167명의 환자에서 진단 당시 선행 질환군은 혈액종양군이 130예(58.8%)로 가장 많았으며, 이 중 급성 림프구성 백혈병이 62예(28.1%), 급성 골수성 백혈병이 32예(14.5%)였다. 고형 종양군은 62예(28.1%), 혈액 질환군은 5예(2.3%)이었다(Table 1).

2. 균혈증 원인균의 분포

총 229 균주 중, 그람양성균은 66 균주(28.8%), 그람음성균은 158 균주(69.0%), 진균은 5 균주(2.2%)였다. 이전에 수행된 2002 - 2005년과 2006 - 2010년의 연구와 비교하면^{13,14)} 연구 시기에 따른 그람양성균(2002 - 2005년 31.3%, 2006 - 2010년 34.6%)과 그람음성균(2002 - 2005년 64.0%, 2006 - 2010년 63.4%) 분포에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($P=0.407$) (Fig. 1).

가장 높은 빈도를 차지한 균종은 *Klebsiella species*로 84 균주(36.7%)였으며, 그 다음으로 *Staphylococcus aureus* 32 균주(14.0%), *Escherichia coli* 31 균주(13.5%), viridans streptococci 14 균주(6.1%)의 순이었다.

균혈증 발생 당시 호중구 감소증이 동반되었던 경우는 196예(88.7%)였다. 절대 호중구 수가 0인 경우는 169예(76.5%), 100 미만인 경우는 18예(8.1%), 100 이상 500 미만인 경우는 9예(4.1%), 500 이상인 경우는 25예(11.3%)였다. 호중구 감소증이 동반된 196예에서 분리된 204 균주에서 그람양성균은 47 균주(23.0%), 그람음성균은 153 균주(75.0%)를 차지하였다. 호중구 감소증이 없는 25예에서 분리된 25 균주는 그람양성균이 19 균주(76.0%), 그람음성균이 5 균주(20.0%)를 차지하여 호중구 감소증 여부에 따른 그람양성균과 그람음성균의 분포에 차이가 있었다($P<0.001$) (Table 2). 호중구 감소증이 있는 경우에는 *Klebsiella species*, *E. coli*, *S. aureus* 등이 흔한 원인

균이었으며, 호중구 감소증이 없는 경우에는 *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*가 흔히 분리되었다(Table 2).

단일균 균혈증 214예 중 그람양성균 감염은 62예(29.0%), 그람음성균 감염은 149예(69.6%), 진균 감염은 3예(1.4%)였다. 다균성 균혈증은 총 5예로, 10 균주가 분리되었다. 중복 감염은 총 2예였으며, 1예는 3 균주, 나머지 1예는 2 균주에 의해 균혈증이 발생하였다.

총 30예의 중심정맥관 연관 균혈증이 발생하였으며 총 30 균주가 분리되었다. 그 중 21예(70%)는 장기 중심정맥관을 가지고 있었으며, 9예(30%)는 단기 중심정맥관을

Table 1. Clinical Characteristics of Pediatric Hemato-oncological Patients with Bacteremia

Characteristic	No. of episodes (%)
Sex	221
Male	102 (46.2)
Female	119 (53.8)
Median age (yr) (range)	9.8 (0.1-18.9)
Underlying disease	
Hematologic malignancy	130 (58.8)
Acute lymphoblastic leukemia	62 (28.1)
Acute myeloid leukemia	32 (14.5)
Non-Hodgkin lymphoma	24 (10.9)
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	5 (2.3)
Acute biphenotypic leukemia	3 (1.4)
Hodgkin's disease	2 (0.9)
Acute unspecified leukemia	2 (0.9)
Non-hematologic malignancy	62 (28.1)
Medulloblastoma	15 (6.8)
Neuroblastoma	9 (4.1)
Ewing sarcoma	8 (3.6)
Atypical teratoid rhabdoid tumor	5 (2.3)
Hepatoblastoma	5 (2.3)
Osteosarcoma	4 (1.8)
Rhabdomyosarcoma	3 (1.4)
Retinoblastoma	3 (1.4)
Others*	10 (4.5)
Stem cell transplantation	23 (10.4)
Off therapy	1 (0.5)
Non-malignant hematologic disease	5 (2.3)
Aplastic anemia	4 (1.8)
Myelofibrosis	1 (0.5)

*Chondrosarcoma, desmoplastic small round cell tumor, extrarenal malignant rhabdoid tumor, germ cell tumor, nasopharyngeal carcinoma, primitive neuroectodermal tumor, Wilm's tumor, yolk sac tumor.

가진 환자에서 발생하였다. 균혈증 당시 장기 중심정맥관을 가지고 있는 경우는 121예(54.8%)였으며 총 123 균주가 분리되었다. 그 중 장기 중심정맥관을 가진 17.4%에서 중심정맥관 연관 균혈증이 발생하였다. 주요 원인균은 *Klebsiella* species 30%, *S. aureus* 13.3%, *A. baumannii*, *E. coli*, 그리고 viridans streptococci 각 10%, CoNS 6.7% 이었다.

3. 균혈증의 원인균의 항생제감수성

그람양성균 64 균주의 페니실린(penicillin), 옥사실린(oxacillin), 반코마이신(vancomycin)의 항생제감수성은 13.8%, 54.8%, 96.9% (2002-2005년 16.7%, 51.5%, 95.5%; 2006-2010년 14.3%, 34.1%, 90.5%)이었다(Fig. 2). 반코마이신에 내성을 보인 2 균주는 *Enterococcus*

*faecium*이었으며, 나머지 62 균주는 모두 반코마이신에 감수성을 보였다(Table 3).

그람음성균 148 균주의 세포탁심(cefotaxime), 피페라실린/타조박탐(piperacillin/tazobactam), 이미페넴(meropenem), 겐타마이신(gentamicin), 아미카신(amikacin)의 항생제감수성은 73.2%, 77.2%, 92.6%, 71.0%, 95.2% (2002-2005년 75.9%, 82.8%, 93.4%, 78.4%, 85.8%; 2006-2010년 62.8%, 82.9%, 93.8%, 67.8%, 86.3%)이었다(Fig. 3). 가장 흔한 *Klebsiella* species와 *E. coli*는 세

Table 2. Pathogens in 221 Episodes of Bacteremia from Pediatric Hemato-oncological Patients with or without Neutropenia

Variable	No. of pathogens (%)			P-value
	Neutropenia	Without neutropenia	Total	
Gram positives	47 (23.0)	19 (76.0)	66 (28.8)	<0.001
<i>Staphylococcus aureus</i>	17 (8.3)	15 (60.0)	32 (14.0)	
Viridans streptococci	14 (6.9)	0	14 (6.1)	
Coagulase negative staphylococci	9 (4.4)	1 (4.0)	10 (4.4)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (1.0)	2 (8.0)	4 (1.7)	
<i>Enterococcus faecium</i>	5 (2.5)	0	5 (2.2)	
Others	0	1 (4.0)	1 (0.4)	
Gram negatives	153 (75.0)	5 (20.0)	158 (69.0)	<0.001
<i>Klebsiella</i> species	83 (40.7)	1 (4.0)	84 (36.7)	
<i>Escherichia coli</i>	30 (14.7)	1 (4.0)	31 (13.5)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (4.9)	0	10 (4.4)	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8 (3.9)	0	8 (3.5)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8 (3.9)	2 (8.0)	10 (4.4)	
Others	14 (6.9)	1 (4.0)	15 (6.6)	
Fungus	4 (2.0)	1 (4.0)	5 (2.2)	<0.001
<i>Fusarium</i> species	2 (1.0)	0	2 (0.9)	
<i>Candida</i> species	2 (1.0)	0	2 (0.9)	
Others	0	1 (4.0)	1 (0.4)	
Total	204 (100)	25 (100)	229 (100)	

Table 3. Antimicrobial Susceptibilities of Gram-Positive Bacteria Causing Blood Stream Infection

Variable	No. of strains susceptible to (%)		
	Penicillin	Oxacillin	Vancomycin
<i>Staphylococcus aureus</i>	3/32 (9.4)	23/32 (71.9)	32/32 (100)
Coagulase negative staphylococci	0/10 (0)	0/10 (0)	10/10 (100)
Viridans streptococci	4/14 (28.6)	-	14/14 (100)
<i>Enterococcus faecium</i>	0/5 (0)	-	3/5 (60.0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2/4 (50.0)	-	4/4 (100)
Total	9/65 (13.8)	23/42 (54.8)	63/65 (96.9)

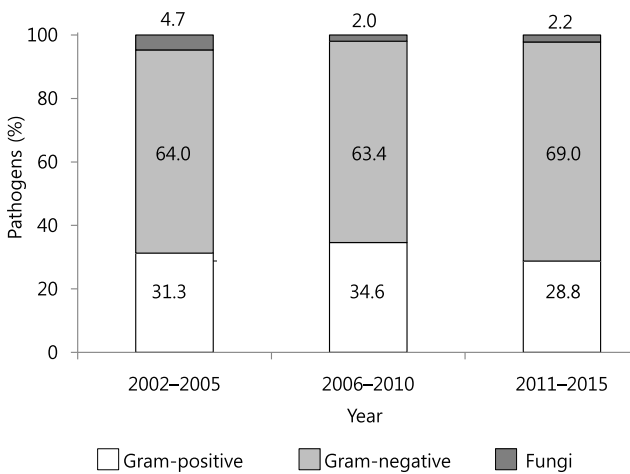


Fig. 1. Proportion of gram-positive, gram-negative bacteria, and fungus isolated from bacteremia, 2002 to 2015^{13,14}.

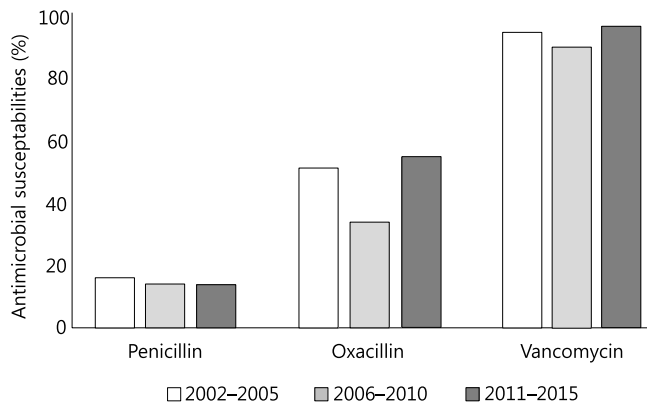


Fig. 2. Antibiotic susceptibilities of gram-positive bacterial isolates from bacteremia, 2002 to 2015.

포탁심에 71.4%, 83.9%의 감수성을 보였으며, 피페라실린/타조박탐에 84.7%, 85.7%, 아미카신에 95.2%, 100%의 감수성을 보였다(Table 4). 이미페넴에 대한 감수성은 92.6%로 총 148 균주 중 11 균주에서 내성을 보였으며, 그 중 9 균주는 *A. baumannii*, 1 균주는 *Klebsiella pneumoniae*, 1 균주는 *Enterobacter cloacae*이었다. Extended spectrum β -lactamase (ESBL)을 생성하는 균주는 총 27 균주로, *Klebsiella* species는 23 균주, *E. coli*는 4 균주였으며, *Klebsiella* species의 27.4%, *E. coli*의 12.9%를 차지하였다.

4. 균혈증의 임상 경과

총 221예의 임상 경과를 분석하였다. 쇼크가 발생하였던 경우는 58예(26.2%)이었으며, 그 중 17예는 중환자실 치료를 받았다. 균혈증과 관련하여 사망한 경우는 28예

(12.7%)이었다.

다균성 균혈증 5예 중 3예(60.0%)가 사망하였으며, 중복 감염 2예 모두 사망하였다. 단일균 균혈증에서의 쇼크 발생률은 그람양성균 감염은 13예(21.0%), 그람음성균 감염은 44예(29.5%)이었으며 그람음성균과 그람양성균 간 쇼크 발생률의 유의한 차이는 없었다($P=0.130$). 중환자실 치료를 받은 17예 중 그람양성균 감염은 5예(8.1%), 그람음성균 감염은 12예(8.1%)이었으며, 그람양성균과 음성균의 중환자실 입원율의 차이는 없었다($P=0.716$). 단일균 균혈증에 의해 사망한 23예 중 그람양성균 감염은 4예, 그람음성균 감염은 17예로, 그람음성균 감염과 그람양성균 감염 간에 균혈증에 의한 치사율의 유의한 차이가 없었다(11.4% vs. 6.5%, $P=0.323$).

쇼크 발생률은 비이식군에서 8.7%, 이식군에서 28.3%로 이식군에서 쇼크 발생률이 높았으나, 두 군 간에 유의한 차이가 없었다($P=0.155$). 균혈증으로 인한 치사율은 비이식군 10.6%, 이식군 30.4%로 이식군의 치사율이 더 높았다($P=0.007$). 호중구 감소증의 여부에 따른 쇼크 발생률은 호중구 감소증이 있는 군에서 26.0%, 없는 군에서 28.0%로 차이가 없었다($P=0.848$). 또한, 호중구 감소증의 여부에 따른 치사율은 호중구 감소증이 있는 군에서 12.8%, 없는 군에서 12.0%로 차이를 보이지 않았다($P=0.915$).

Table 4. Antimicrobial Susceptibilities of Gram-Negative Bacteria Causing Blood Stream Infection

Variable	No. of strains susceptible to (%)				
	Cefotaxime	Piperacillin/tazobactam	Imipenem	Gentamicin	Amikacin
<i>Klebsiella</i> species	60/84 (71.4)	61/72 (84.7)	83/84 (98.8)	69/84 (82.1)	80/84 (95.2)
<i>Escherichia coli</i>	26/31 (83.9)	12/14 (85.7)	31/31 (100)	17/31 (54.8)	31/31 (100)
<i>Enterobacter</i> species	6/11 (54.5)	9/11 (81.8)	10/11 (90.9)	9/11 (81.8)	11/11 (100)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	2/4 (50.0)	10/10 (100)	-	10/10 (100)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	1/10 (10.0)	1/10 (10.0)	0/10 (0)	3/7 (42.9)
Total	93/127 (73.2)	88/114 (77.2)	137/148 (92.6)	98/138 (71.0)	138/145 (95.2)

고찰

본 연구는 2011년 1월부터 2015년 12월까지 최근 5년 동안 서울대학교 어린이병원에 입원하였던 소아 혈액종양 환자들에게 발생한 균혈증 221예를 통해 원인균의 분포,

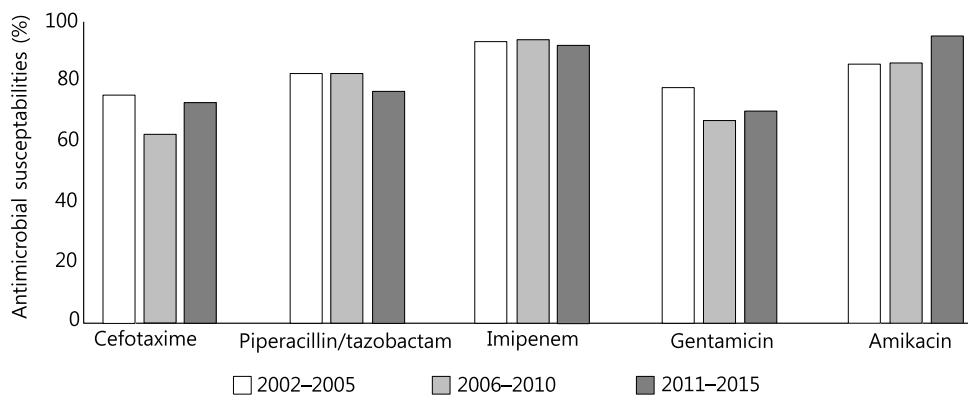


Fig. 3. Antibiotic susceptibilities of gram-negative bacterial isolates from bacteremia, 2002 to 2015.

항생제감수성, 임상 경과 및 예후에 영향을 미치는 인자들을 분석하여 향후 본 기관에서 소아 혈액종양 환자들에게 발생한 균혈증의 경험적 항생제 선택에 실제적인 도움을 얻고자 하였다.

본 연구 기관에서는 소아 혈액종양 환자에서 발열 발생 시 혈액 배양검사 시행 후 경험적 항생제로 2002년부터 피페라실린/타조박탐을 투여하고 있다. 원인균의 종류별로 보았을 때, 본 기관에서 2002-2005년, 2006-2010년에 두 차례에 걸쳐 시행된 조사한 바와 같이^{13,14)} 그람음성균이 그람양성균보다 더 높은 빈도를 차지하였으며(Fig. 1), 그 중 *Klebsiella species*가 가장 흔하였다. 2006-2010년과 비교하여 CoNS 균주가 감소하였고($P=0.042$) *S. aureus*는 2005년과 2006-2010년에 비하여 의미 있게 증가하였다($P=0.012$).

그람양성균의 페니실린 감수성은 과거의 연구에서와 마찬가지로 13.8%로 낮았으며, 옥사실린 및 반코마이신의 감수성도 비슷하게 유지되었다(Fig. 2).

본 연구에서는 중심정맥관 연관 균혈증이 30예 중 CoNS가 원인균인 경우는 2예(6.7%)이었다. 2% 클로르헥시딘 글루코네이트 스펀지로 중심정맥관을 소독하는 경우 중심정맥관 연관 균혈증 및 집락률을 감소시킬 수 있었다는 연구가 있으며^{17,18)} 또한 메타 분석에서도 중심정맥관 연관 균혈증이 감소하였다는 보고가 있었다^{19,20)}. 따라서 본 기관에서는 2014년 2월부터 소아 혈액종양 환자의 중심정맥관을 유지 관리할 때 2% 클로르헥시딘 글루코네이트를 사용하여 소독하도록 변경하여 적용하였다. 2002-2005년의 CoNS 분리율 7.9% (17건)와 2006-2010년 분리율 9.3% (23건)에 비해서 2011-2015년의 CoNS 분리율은 4.3% (10건)으로 의미 있게 감소하였다. 장기 중심정맥관을 가지고 있는 경우에 CoNS 분리율이 2002-2005년에는 12.7% (장기 중심정맥관이 없는 경우 3.1%), 2006-2010년에는 12.7% (장기 중심정맥관이 없는 경우 2.1%)로 높았으나 2011-2015년 4.0% (장기 중심정맥관이 없는 경우 4.7%)로 의미 있게 감소하였다. 2% 클로르헥시딘 글루코네이트를 사용한 후 CoNS 균혈증 빈도의 지속적인 모니터링이 필요할 것으로 생각된다.

Viridans streptococci는 구강 내 상재균으로 고용량의 항암 치료로 인한 심한 구강 내 점막염이 있는 경우 viridans streptococci 균혈증이 증가하는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. 2009-2012년에 국내에서 시행된 한 연구에서 소아 혈액종양 환자에서 발생한 viridans streptococci 균혈증을 보고한 바에 따르면, 균혈증이 발생한 환자의 71.9%에서 고용량 시토신 아라비노사이드를 투여받고 있었다²¹⁾. 본 연

구에서는 14명의 viridans streptococci 균혈증 소아가 포함되었으며, 이 중 시토신 아라비노사이드를 투여받은 환자는 12명(85.7%)이었다. 그 중 고용량 시토신 아라비노사이드를 투여받은 경우는 6명(42.9%)으로 viridans streptococci 균혈증 발생에 기여하였다.

그람음성균의 항생제감수성은 과거 연구에 비하여 아미카신의 감수성이 증가하였으며($P=0.009$), 세포탁심, 피페라실린/타조박탐, 이미페넴, 겐타마이신의 감수성은 유의한 변화가 없었다($P=0.074$, $P=0.252$, $P=0.666$, $P=0.558$) (Fig. 2). 이는 아마도 본 연구 기관에서 아미카신의 사용량이 적기 때문이라고 생각된다. 본 연구 기간동안 소아의 항생제 사용량을 사용일수/1,000 환자일수로 계산하였을 때, 3세대 세팔로스포린(cephalosporin)은 63.8일/1,000 환자일수, 페니실린/ β -lactamase inhibitor 151.3일/1,000 환자일수, 아미노글리코시드(aminoglycoside) 43.7일/1,000 환자일수인데, 아미노글리코시드 사용량의 대부분은 신생아 발열에 처방하는 겐타마이신이 대부분을 차지하였다.

2006-2010년 소아 혈액종양 환자에서 발생한 균혈증 연구 결과에서 그람음성균 중 ESBL 생성 균주의 분포는 *Klebsiella species*의 14.8%, *E. coli*의 19.4%이었다¹⁴⁾. 2011-2015년 ESBL 생성 균주는 *Klebsiella species*가 27.4%, *E. coli*가 12.9%이었으며 2006-2010년과의 차이가 없었지만($P=0.07$, $P=0.731$), 향후 ESBL 생성 균주의 발생 현황에 대한 모니터링이 지속적으로 필요하다.

결론적으로 2011년부터 2015년까지 5년 동안 소아 종양 환자에서 발생한 균혈증의 원인균은 여전히 그람음성균이 높은 빈도를 보였으며, 그람음성균에 의한 균혈증에서 쇼크 발생률, 치사율은 그람양성균에 의한 균혈증과의 차이를 확인할 수 없었다. 그람음성균에서는 ESBL 생성 균주의 비율 및 그람음성균의 치료 항생제의 내성률이 이전 연구와 비교하여 변화가 없었으므로 기존의 경험적 항생제 치료 원칙을 유지 가능할 것이다.

References

1. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. Clin Infect Dis 2005;40 Suppl 4:S240-5.
2. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993;328: 1323-32.

3. Klustersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30 Suppl 1:S51-9.
4. Norgaard M, Larsson H, Pedersen G, Schonheyder HC, Sorensen HT. Risk of bacteraemia and mortality in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:217-23.
5. Aust C, Tolfvenstam T, Broliden K, Ljungman P, Kalin M, Giske CG, et al. Bacteremia in Swedish hematological patients with febrile neutropenia: bacterial spectrum and antimicrobial resistance patterns. *Scand J Infect Dis* 2013;45:285-91.
6. Singer C, Kaplan MH, Armstrong D. Bacteremia and fungemia complicating neoplastic disease. A study of 364 cases. *Am J Med* 1977;62:731-42.
7. 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.
8. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003;36:1103-10.
9. 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.
10. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, Gonzalez-Barca E, Cisnal M, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19:474-9.
11. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992;14:1201-7.
12. 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.
13. 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.
14. Kang JE, Seok JY, Yun KW, Kang HJ, Choi EH, Park KD, et al. Etiological agents in bacteremia of children with hemato-oncologic diseases (2006-2010): a single center study. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2012;19:131-40.
15. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45.
16. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, Samson RA, Hazinski MF, Atkins DL, et al. Pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics* 2010;126:e1361-99.
17. Maki DG, Mermel LA, Kluger D, Narans L, Knasinski V, Parenteau S, et al. The efficacy of a chlorhexidine-impregnated sponge (biopatch) for the prevention of intravascular catheter-related infection: a prospective, randomized, controlled, multicenter study. Present at the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000 Sep 17-20; Toronto, Canada.
18. Levy I, Katz J, Solter E, Samra Z, Vidne B, Birk E, et al. Chlorhexidine-impregnated dressing for prevention of colonization of central venous catheters in infants and children: a randomized controlled study. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:676-9.
19. Ho KM, Litton E. Use of chlorhexidine-impregnated dressing to prevent vascular and epidural catheter colonization and infection: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2006;58: 281-7.
20. Rivas-Ruiz R, Villasis-Keever MA, Miranda-Novales MG, Castelan-Martinez D, Vivanco-Munoz N, Chico-Barba G, et al. Efficacy of a chlorhexidine-gluconate impregnated patch for prevention of catheter-related infections in pediatric patients: systematic review and meta-analysis. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68:349-55.
21. Han SB, Bae EY, Lee JW, Lee DG, Chung NG, Jeong DC, et al. Clinical characteristics and antibiotic susceptibility of viridans streptococcal bacteremia in children with febrile neutropenia. *Infection* 2013;41:917-24.

요약

목적: 2011년부터 2015년까지 최근 5년간 서울대학교 어린이병원 소아 혈액종양 환자에게 발생한 균혈증의 원인균 분포와 이들의 항생제감수성을 분석하여 경험적 항생제 선택에 실제적인 도움을 얻고자 하였으며 원인균의 분포와 항생제감수성에서 이전 연구와 경향성을 비교하고자 하였다.

방법: 2011년부터 2015년 12월까지 서울대학교 어린이병원에서 입원 치료를 받은 소아 혈액종양 환자들에게 발생한 균혈증에 대하여 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

결과: 총 167명의 소아 종양 환자에게 221예의 균혈증이 발생하였고, 229 균주가 분리되었다. 이 중 그람음성균, 그람양성균, 진균이 각각 69.0% (2002-2005년 64.0%, 2006-2010년 63.4%), 28.8% (2002-2005년 31.3%, 2006-2010년 34.6%), 2.2% (2002-2005년 4.7%, 2006-2010년 2.0%)의 분포를 보였다. 그람음성균 중에는 *Klebsiella species* (53.2%, 84/158), *Escherichia coli* (19.6%, 31/158), 그람양성균 중에는 *Staphylococcus aureus* (48.5%, 32/66), viridans streptococci (21.2%, 14/66)가 높은 비율로 분리되었다. 그람양성균의 페니실린, 옥사실린, 반코마이신 감수성률은 각각 13.8%, 54.8%, 96.9% (2002-2005년 16.7%, 51.5%, 95.5%; 2006-2010년 14.3%, 34.1%, 90.5%)이었고, 그람음성균의 세포탁심(cefotaxime), 피페라실린/타조박탐(piperacillin/tazobactam), 이미페넴(imipenem), 겐타마이신(gentamicin), 아미카신(amikacin) 감수성률은 각각 73.2%, 77.2%, 92.6%, 71.0%, 95.2% (2002-2005년 75.9%, 82.8%, 93.4%, 78.4%, 85.8%; 2006-2010년 62.8%, 82.9%, 93.8%, 67.8%, 86.3%)이었다. 본 연구의 원인균 분포 및 항생제감수성률은 과거 연구와 비교하여 차이가 없었다. 전체 환자에서 치사율은 13.1%이었다.

결론: 그람음성균은 소아 혈액종양 환자의 균혈증의 가장 흔한 원인균이다. 균혈증의 원인균과 항생제 감수성은 이전 연구들과 다르지 않았다. 연구 결과에 따라 본 연구 기관에서는 예년과 같이 발열을 동반하는 소아 혈액종양 환자에서의 경험적 항생제를 피페라실린/타조박탐으로 투여할 수 있을 것이다.