

급성 백혈병 환자에서 발생한 감염 양상의 분석(1986~1992)

서울대학교 의과대학 내과학교실

백경란 · 김성민 · 김양수 · 오명돈
박 선 양 · 김 병 국 · 최 강 원

= Abstract =

Infections in Patients with Acute Leukemia (1986~1992)

Kyong-Ran Peck, M.D., Seong-Min Kim, M.D., Yang-Soo Kim, M.D., Myoung-Don Oh, M.D.
Seon-Yang Park, M.D., Byung-Kook Kim, M.D., and Kang-Won Choe, M.D.

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

Infection is a major complication and potentially life-threatening in patients with acute leukemia. The patients require prompt broad-spectrum antibiotics therapy when fever develops. One of the keys to successful patient management is the recognition of institutional trends of the spectrum of infections and infecting microorganisms. So we evaluated 138 patients with acute leukemia and blastic crisis of chronic myelogenous leukemia admitted to Seoul National University Hospital from July 1986 to June 1992.

The results are following:

- 1) Total number of febrile episodes was 224 and 60% of them occurred after chemotherapy.
- 2) Microbiologically-defined infection, clinically-defined infection, and unexplained fever accounted for 28%, 45%, 27% of the febrile episodes respectively.
- 3) Fifty-eight percent of microbiologically-defined infections were caused by gram-negative bacteria, and 36% were gram-positive bacteria. There was a tendency to a greater proportion of gram (+) organisms than that of the last study ($p > 0.1$). *Escherichia coli* was the most common organism, and coagulase-negative staphylococci, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* were common in decreasing order.
- 4) Pneumonia was the most common type of infection, followed by skin and soft tissue infection, perianal infection, gingivitis and primary septicemia.
- 5) Seventy-two percent of total infections improved with therapy and this success rate was higher than that of the last study ($p < 0.001$).

서 론

백혈병의 치료에 있어서 적극적인 항암 화학 요법이 발달하면서 이에 따르는 골수 기능의 억제와 호중구의

이 연구는 서울대학교 병원 임상연구비(01-92-014)의 일부 지원으로 이루어진 것임.

감소로 인한 감염증이 중요한 합병증과 사망원인이 되고 있다. 호중구 감소 환자의 감염은 국소염증반응이 결여되고 임상적 증상이 뚜렷하지 않으면서 발열만이 유일한 징후가 되는 경우가 많으므로 조기 진단 및 치료에 어려움이 있고, 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 따라서 조기에 적절한 경험적 항균제를 투여하는 것이 치료에 있어서 가장 중요하고, 경험적 항균제의 선택과 성공적인

치료를 위해서는 그 병원의 감염 양상 및 원인균의 분포 양상 등에 대한 기초 자료가 필요하다^{1,2)}.

서울대학교병원에서는 이 등³⁾이 1981년부터 1984년까지의 급성 백혈병환자에서의 감염 양상에 대해 보고한 바 있으나, 이 후 항암제와 항생제의 발달, 중심정맥 카테타의 사용, 예방적 항생제의 사용 등으로 감염 양상과 원인균이 변하여 왔을 것으로 추정된다. 저자들은 백혈병환자에서의 감염증의 임상상에 대한 최근의 자료를 얻고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1986년 7월 부터 1992년 6월까지 서울대학교병원 내과에 입원하였던 급성백혈병과 만성골수성백혈병의 아구성발증 환자 중 감염이 있었던 환자를 대상으로 병력을 조사하는 후향적 연구를 시행하였다.

감염은 경구 체온으로 38.0°C 이상의 열이 4시간 이상의 간격으로 2회 연속 관찰되거나, 38.5°C 이상의 열이 1회 이상 관찰되고 수혈, 약물 등의 다른 발열의 원인이 없는 경우로 정의하였고, 감염의 치유는 경구 체온이 37.5°C 이하로 안정되고 감염의 국소 병변이 소실된 때로 하였다⁴⁾. 감염은 1) 혈액이나 소변 등의 신뢰할 수 있는 검체의 배양에서 의미있는 균이 증명된 '미생물학적으로 확인된 감염 (Microbiologically Defined Infection, MDI)', 2) 배양 검사에서 균이 증명되지는 않았으나 임상적인 감염병소가 뚜렷한 '임상적으로 확인된 감염 (Clinically Defined Infection, CDI)', 3) 그 외 발열만이 유일한 징후인 '원인불명의 발열 (Unexplained Fever, UF)로 분류하였다⁵⁾.

말초혈액의 호중구 수가 500/mm³ 미만인 경우로 호중구 감소증으로 정의 하였고, 호중구 감소증에서 호중구수가 500/mm³ 이상인 것이 2회 이상 연속으로 관찰될 때 골수기능이 회복된 것으로 정의 하였다.

결 과

본 연구에 포함된 환자는 총 138명이었고 남자 77명, 여자 61명이었으며 연령의 중앙값은 34세 (16~80세)였다. 백혈병의 종류별로는 급성골수성백혈병이 97예, 급성림프구성백혈병이 32예, 만성골수성백혈병의 아구성발증이 6예, 기타 급성백혈병이 3예이었다.

총 감염 횟수는 224회였고 감염증이 발생한 당시 호중구수는 중앙값이 162 (0~45000)/mm³였고, 호중구 감소증 기간은 중앙값이 18 (0~102)일이었으며, 감염증 기간의 중앙값은 11 (1~123)일이었다. 화학요법과 관계되어 감염이 발생한 예 중 관해유도요법 이후에 생긴 경우가 93회 (42%), 재관해유도요법 이후에 생긴 경우가 32회 (14%), 공고요법 후에 생긴 경우가 8회 (3.6%), 유지요법후에 생긴 경우가 1회 (0.4%)이었고, 90회 (40%)는 항암요법과 관계없이 발생하였다.

감염의 분류별로는 MDI가 63회 (28%), CDI가 100회 (45%), UF가 61회 (27%)이었다 (Table 1). 이 중 MDI와 CDI에서 감염병소별로는 폐렴이 46예 (28.2%)로 가장 많았고, 인두 편도염이 33예 (20.2%), 피부 및 연조직 감염이 17예 (10.4%), 항문 주위감염이 16예 (9.8%), 치은염이 15예 (9.2%) 이었고, 그 외 요로감염, Hickman 카테타 연관성 감염, 부비동염, 폐 결핵 등이 관찰되었다. 원발 감염 병소가 확실하지 않은 패혈증은 12예 (7.4%) 이었다 (Table 2). 구순 포진 (herpes

Table 1. Classification of Infection

	Number (%)
Microbiologically defined infection	63 (28)
Clinically defined infection	100 (45)
Unexplained fever	61 (27)
Total	224 (100)

Table 2. Types of Infection by Infection Focus

Type of Infection	Number	%
Primary septicemia	12	7.4
Pneumonia	46	28.2
Pharyngotonsillitis	33	20.2
Skin & soft tissue infection	17	10.4
Perianal lesion	16	9.8
Gingivostomatitis	15	9.2
Urinary tract infection	7	4.3
Hickman site infection	4	2.5
PNS*	4	2.5
Pulmonary tuberculosis	2	1.2
Others	7	4.3
Total	163	100

* PNS : Paranasal sinus.

Table 3. Etiologic Organisms of Microbiologically Defined Infection

Organism	Number (%)
Gram-negative Organism	39 (58.2)
<i>E. coli</i>	15
<i>P. aeruginosa</i>	9
<i>K. pneumoniae</i>	6
<i>X. maltophilia</i>	2
<i>E. cloacae</i>	2
<i>Serratia</i> spp.	2
<i>C. freundii</i>	1
<i>C. fetus</i>	1
<i>S. typhi</i>	1
Gram-positive Organism	24 (35.8)
CNS*	10
<i>S. aureus</i>	4
<i>S. viridans</i>	3
Enterococcus	3
<i>S. pneumoniae</i>	1
GABHS*	1
<i>Bacillus</i> spp.	2
<i>Candida</i> spp.	4 (6.0)
Total	67 (100)

* Coagulase-negative staphylococci.

* Group A β -hemolytic streptococci.

labialis)은 6예에서 관찰되었다.

미생물 배양검사 검체 중 혈액 55개, 소변 9개, 폐쇄성 농양 3개에서 총 67개의 균주가 분리되었고, 이 중 그람음성균이 39균주(58.2%), 그람양성균이 24균주(35.8%), 진균이 4균주(6%)이었다. 균주별로는 *E. coli*(15주), coagulase-negative staphylococci(10주), *P. aeruginosa* (9주), *K. pneumoniae* (6주) 순으로 많았고, 그외 *S. aureus*, Streptococci, Enterobacter, *Serratia* 등이 분리되었으며, 분리된 진균 4균주는 모두 *Candida* 였다(Table 3). 분리된 균주의 항생제 감수성 결과는 Table 4, 5와 같다.

224회의 감염예 중 162예(72.3%)는 감염에서 회복되었고, 16예(7.1%)는 감염으로 사망하였고, 6예(2.7%)는 감염이외의 원인으로 사망하였고, 40예(17.9%)는 발열이 있는 상태에서 퇴원하였고 이 중 23예는 백혈병이 지속된 상태이었으며 8예는 골수기능이 회복되지 않은 상태이었다. (Table 6). 골수 기능이 회

복된 176예에서는 145예(82.4%)가 감염에서 회복되었고, 골수 기능이 회복되지 않은 48예에서는 17예(35.4%)가 감염에서 회복되어, 골수기능의 회복이 감염의 치유와 통계학적으로 유의한 관계가 있었다($p < 0.001$) (Table 7). 감염증 발생 당시 호중구 감소증의 유무나 격리병동에서 항암화학요법 실시 여부 등은 감염의 치유와 유의한 상관관계가 없었다.

고 찰

백혈병 환자는 백혈구의 기능적인 결함이 있어서 치료를 받기 전에도 감염에 대한 감수성이 증가하지만⁶⁾, 항암화학요법으로 호중구감소증이 발생하면 그 기간이 증가함에 따라 거의 모든 환자에서 감염증이 발생한다⁷⁾. 호중구 감소증 환자에서 발생한 발열은 감염 이외의 원인에 의한 것일 수도 있으나, 60% 이상이 감염이 원인이고, 약 20%가 균혈증과 관계가 있다^{7,8)}. 따라서 발열이 발생하면 경험적 항생제를 바로 투여해야 이환율과 사망율을 줄일 수 있다.

본 연구 결과는 미생물학적으로 확인된 감염이 28%, 임상적으로 확인된 감염이 45%, 원인불명의 발열이 27%로, 이 등³⁾이 발표한 1981년부터 1984년의 각각 18%, 47%, 34%에 비해 MDI의 빈도가 증가한 양상이다($p > 0.05$). 이는 원인균을 찾으려는 적극적인 노력과 균의 배양 및 동정방법의 발달에 기인한 것으로 추정된다. 최 등⁹⁾의 연구에서는 MDI가 46.9%로 저자들의 결과보다 높았는데, 최 등은 객담 등의 검체에서 분리된 균도 포함시켰기 때문으로 생각된다.

감염병소별로는 과거에는 인두염이 가장 많았으나, 본 연구에서는 폐렴이 가장 많았고, 최근의 다른 연구⁹⁻¹¹⁾에서도 25~50%로 폐렴이 가장 많았다. 실제로 폐렴의 빈도가 증가했을 가능성도 있지만 흉부 진찰과 흉부 X선 검사를 자주 시행하여 폐렴의 발견율이 높아졌기 때문일 수도 있겠다. 본 연구는 후향적 연구로서 병록지에 기록이 되지 않은 경우는 감염 병소를 확인할 수 없는 단점이 있으므로 실제 병소별 감염 빈도와는 차이가 있을 수도 있을 것으로 사료된다.

최근에 중심정맥 카테타의 사용이 증가하고 ciprofloxacin 같은 약제를 예방적으로 투여함에 따라서 그람양성균에 의한 감염의 빈도가 증가하고 이 균주의 대부분이 penicillin이나 cephalosporin에 내성이 있으므로

Table 4. Antibigram of Gram-Negative Organisms Isolated from Patients with Acute Leukemia

Antibiotics		CM	Amp	Cep	Pip	GM	Ctx	Sxt	Amk	Tob	Cip	Ctz	Azt	Imp
E. coli	S	4	5	5	3	10	6	5	8	10	3	1		3
	R	3	7	3	5	1	0	3	0	1	1	0		0
	N	7	12	8	8	11	6	8	8	11	4	1		3
P. aeruginosa	S	0	0	0	8	7	6	2	8	10	2	3	2	1
	I	0	0	0	1	1	0	0	2	0	1	0	0	0
	R	6	7	6	0	1	1	5	0	0	0	1	1	1
	N	6	7	6	9	9	7	7	10	10	3	4	3	2
K. pneumoniae	S	5	2	3	3	6	3	3	6	6		1		
	R	1	3	3	1	0	0	1	0	0		0		
	N	6	5	6	4	6	3	4	6	6		1		
X. maltophilia	S	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0			
	R	1	1	2	1	1	1	1	0	1	1			
	N	1	2	2	2	2	2	1	1	2	1			
E. cloacae	S	1	0	0	2	2	1	0	2	2				
	R	1	2	2	0	0	0	1	0	0				
	N	2	2	2	2	2	1	1	2	2				
Overall G (-)	S	10	8	8	17	26	17	10	25	29	5	5	2	4
	I	0	0	0	1	1	0	0	2	0	1	0	0	0
	R	12	20	16	7	3	2	11	0	2	2	1	1	1
	N	22	28	24	25	30	19	21	27	31	8	6	3	5
	%	45	28	33	68	86	89	47	92	93	62	83	66	80
		CM	Amp	Cep	Pip	GM	Ctx	Sxt	Amk	Tob	Cip	Ctz	Azt	Imp

CM : chloramphenicol, Amp : ampicillin, Cep : cefazoline, Pip : piperacillin, GM : gentamicin, Ctx : cefotaxime, Sxt : bactrim, Amk : amikacin, Tob : tobramycin, Cip : ciprofloxacin, Ctz : ceftazidime, Azt : aztreonam, Imp : imipenem,

S : number of organisms, sensitive to the corresponding antibiotics,

I : number of organisms, intermediately resistant to the corresponding antibiotics,

R : number of organisms, resistant to the corresponding antibiotics,

N : total number of tested samples, % : $S/N \times 100$ (percentage of sensitive organisms).

초기 경험적 항생제에 vancomycin 또는 teicoplanin을 포함하자는 의견도 있다¹²⁾. 본 연구에서 분리된 균주별 분포 양상을 보면, 그람 음성균이 58%로 여전히 그람 양성균보다 많았으나, 과거³⁾에 비하여 그람 양성균의 비율이 25%에서 36%로 증가하는 양상(Table 8) 이지만 외국의 60~63%^{13,14)} 보다는 낮은 비율이었다. 본 병원에서는 아직 항암요법을 받는 백혈병환자에 예방적 항생제를 투여하지 않기 때문에 그람 양성균의 비율이 외국보다 낮은 것으로 생각된다. 항생제 감수성 검사에서 coagulase 음성 포도상구균 8균주 중 5균주가 oxacillin

에 내성을 보였고, *S. aureus* 4균주 중 2균주가 내성을 보였다. 내성 균주는 많지만 아직 그람 양성균주의 비율이 많지 않으므로, 초기 항생제 투여시 모든 예에서 vancomycin을 투여할 필요는 없고, methicillin 내성 *S. aureus*에 의한 감염이 의심되거나 중심정맥 카테타 감염의 가능성이 있는 환자에서만 초기 항생제 투여에 vancomycin을 포함하고¹¹⁾ 다른 환자에서는 상황에 따라 경험적 항생제를 선택해야 하겠다. 그러나 vancomycin의 초기 투여 효과에 대해서는 향후 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다. Rubin 등은 그람 양성균의 비율이

Table 5. Antibigram of Gram-Positive Organisms Isolated from Patients with Acute Leukemia

Antibiotics		Pe	Me	Cli	CM	Amp	Cep	GM	Ctx	EM	VA	Cip	Tei
CNS*	S	0	3	4	3	0	6	2	4	3	2	1	
	I	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
	R	8	5	4	3	9	3	4	0	3	0	1	
	N	8	8	8	6	9	9	6	4	7	3	2	
S. aureus	S	0	2	1	3	0	2	1	1	1	2		1
	R	4	2	2	1	4	2	3	2	3	0		0
	N	4	4	3	4	4	4	4	3	4	2		1
Streptococcus	S	4	3	4	6	4	6	3	5	3			
	R	2	3	1	0	2	0	3	0	2			
	N	6	6	5	6	6	6	6	5	5			
Enterococcus	S		2								1		1
	R		1								0		0
	N		3								1		1
Bacillus	S	1	1	2	2	1	1	2		2			
	R	1	1	0	0	1	1	0		0			
	N	2	2	2	2	2	2	2		2			
Overall G (+)	S	5	11	11	14	5	15	8	10	9	5	1	2
	I	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
	R	15	12	7	4	16	6	10	2	8	0	1	0
	N	20	23	18	18	21	21	18	12	18	6	2	2
	%	25	47	61	77	23	71	44	83	50	83	50	100
		Pe	Me	Cli	CM	Amp	Cep	GM	Ctx	EM	VA	Cip	Tei

* coagulase-negative staphylococci.

Pe : penicillin, Me : methicillin, Cli : clindamycin, EM : erythromycin, VA : vancomycin, Tei : teicoplanin.

S : number of organisms, sensitive to the corresponding antibiotics,

I : number of organisms, intermediately resistant to the corresponding antibiotics,

R : number of organisms, resistant to the corresponding antibiotics,

N : total number of tested samples, % : $S/N \times 100$ (percentage of sensitive organisms).

Table 6. Outcome of Infection

	Number (%)
Controlled	162 (72.3)
Death d/t infection	16 (7.1)
Death d/t other causes	6 (2.7)
Discharge with fever	40 (17.9)
Total	224 (100)

63%인 환자들을 대상으로 한 연구에서도 초기 경험적 항생제에 vancomycin을 포함할 필요는 없고 환자의 상

태에 따라서 추가하면 된다고 하였다¹³⁾.

본 연구에서는 구순 포진이 6예에서만 관찰되었지만, 이는 모두 입주위의 수포성 병변이었다. 최근에 본 병원 에서 바이러스 배양 검사를 시행한 이후 구강내 궤양이 있는 환자의 많은 수에서 단순포진 바이러스가 분리되고 있는 것으로 보아서 실제 단순포진 바이러스의 감염 빈도는 이 보다 더 많을 것으로 생각하여 전향적 연구를 시행할 계획이다. 보고에 의하면 호중구 감소증 환자에서 단순 포진의 재발율(reactivation)은 40%에 이르며¹⁵⁾, 병변이 직접적인 발열의 원인은 아니더라도 다른 감염의 침입경로가 될 수 있으므로 피부나 점막에서 단순포진

Table 7. Outcome of Infection According to the Recovery from Neutropenia

	Recovery (+)	Recovery (-)
Infection, controlled	145 (82.4)	17 (35.4)
Infection, not controlled	31 (17.6)	31 (64.6)
Total	176 (100)	48 (100)

($p < 0.001$)

Table 8. Comparison of Etiologic Organisms with Previous Study at Seoul National University Hospital (Number, %)

	1981-84 ³⁾	1986-92
G (-)	20 (71.4)	39 (58.2)
G (+)	7 (25.0)	24 (35.8)*
Others	1 (3.6)	4 (6.0)
Total	28 (100)	68 (100)

(* $p > 0.1$)

바이러스나 대상포진 바이러스에 의한 병변이 관찰되면 acyclovir로 치료할 것을 추천한다¹⁾.

전체 감염 환자 중 72.3%가 감염에서 회복된 것은 과거³⁾의 51%에 비해 의미있게 예후가 호전된 것으로 ($p < 0.001$), Bodey¹⁶⁾와 Rubin¹⁷⁾의 연구에서 65~75%의 호전율을 보인 결과와 유사하다. 이 등³⁾, 그리고 Bodey¹⁶⁾의 연구 결과와 같이, 골수 기능의 회복 여부가 예후에 영향을 미치는 가장 중요한 인자였다.

요 약

급성백혈병환자의 치료에서 흔히 병발하는 감염의 임상상 및 원인 균주 분포에 대한 자료를 얻고자, 1986년 7월 부터 1992년 6월까지 서울대학교병원 내과에 입원한 급성백혈병 및 만성골수성 백혈병의 야구성발증 환자 138명을 대상으로 연구를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 총 감염 횟수는 224회였으며, 관해유도, 재관해 유도 및 공고 요법과 관련되어 발생한 감염의 비율은 각각 42%, 14%, 3.6%였고, 나머지 40%는 항암 화학요법과 관계없이 발생하였다.

2) 전체 감염의 72.3%는 감염으로부터 회복되었으며, 7.1%는 감염으로 사망하였고, 2.7%는 감염이외의 원인으로 사망하였고, 17.9%는 결과를 확인할 수 없었다. 골수기능이 회복된 경우는 82.4%에서 감염이 회복되었고, 회복되지 않은 경우에는 35.4%에서 감염이 회복되어 골수 기능의 회복이 감염의 치유와 통계학적으로 유의한 관계가 있었다 ($p < 0.001$).

3) 전체 감염중 미생물학적으로 확인된 감염이 63예 (28%), 임상적으로 확인된 감염이 100예 (45%), 원인 불명의 발열이 61예 (27%) 이었으나, 각각의 군에서 감염의 회복과 사망율에 유의한 차이는 없었다.

4) 감염 부위별로 폐렴이 46예 (28%), 인두 편도염이 33예 (20.2%)로 가장 많았고, 피부 및 연조직 감염, 항문 주위 감염, 치은염, 원발성 패혈증 순으로 많았다.

5) 분리된 병원균 67균주 중 그람 음성균이 39주 (58.2%), 그람 양성균이 24주 (35.8%), 진균 (칸디다) 이 4주였으며, 1981년부터 1984년의 연구에 비해 그람 양성균이 증가하였다 ($p > 0.1$).

균주별로는 *E. coli* (15주), Coagulase-negative staphylococcus (10주), *P. aeruginosa* (9주), *K. pneumoniae* (6주), *S. aureus* (4주)가 많이 분리되었다.

REFERENCES

- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, Mandell GL, Meyers JD, et al: *Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. J Infect Dis* 161:381-396, 1990
- de Pauw BE: *Treatment of infection in neutropenia. Current Opinion Infect Dis* 4:364-369, 1991
- 이명식, 오명돈, 이종석, 박선양, 김병국, 최장원 : 급성 백혈병에서의 감염에 대한 연구, 대한내과학회 잡지 29:477-483, 1985
- Pizzø PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG: *Empiric antibiotics and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med* 72:101, 1992
- Immunocompromised host society: *The design, analysis and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of neutropenic patients. J Infect Dis* 161:397-401, 1990
- Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC: *Textbook of medicine. 19th ed. pp1573-1584, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992*

- 7) Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ: *Quantitative relationships between circulating leukocytes and infections in patients with acute leukemia. Ann Intern Med* 64:328-340, 1966
- 8) Schimpff SC: *Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. Am J Med* 80 (Suppl 5c):13-20, 1986
- 9) 최황, 신환식, 김양리, 강문원, 민우성, 박종원 등 : 급성 백혈병환자에서의 감염 양상-1981년 부터 1984년과 1987년부터 1991년의 비교, 제 44 차 대한내과 학회 추계학술대회초록집 부록 1:81, 1992
- 10) 황정실, 장선호, 원중호, 우준희, 홍대식, 박희숙, 염 윤기 : 발열성 호중구 감소증 환자에서 *Aztreonam*, *Vancomycin*의 병합 치료에 대한 고찰, 대한화학요법 학회지 9:40-44, 1991
- 11) 송재훈, 최승원, 박수길, 고윤석, 서철원, 이규형 등 : 과립구 감소 환자의 감염시 *Imipenem/cilastatin* 단독요법의 치료 효과-*Piperacillin*, *amikacin* 병합요 법과의 부작용 비교, 대한화학요법학회지 9:116-122, 1991
- 12) Karp JE, Dick JD, Angelopoulos C, Charache P, Green L, Burke PJ, Saral R: *Empiric use of vancomycin during prolonged treatment-induced granulocytopenia-randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with acute leukemia. Am J Med* 81:237-242, 1986
- 13) Rubin M, Hathorn JW, Marshall D, Gress J, Steinberg SM, Pizzo PA: *Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. Ann Intern Med* 108:30-35, 1988
- 14) Martino P, Micozzi A, Gentile G, Raccach R, Girmenia C, Mandelli F: *Piperacillin plus amikacin vs. piperacillin plus amikacin plus teicoplanin for empirical treatment of febrile episodes in neutropenic patients receiving quinolone prophylaxis. Clinical Infect Dis* 15:290-294, 1992
- 15) Baglin TP, Gray JJ, Marcus RE, Wreghitt TG: *Antibiotic resistant fever associated with herpes simplex virus infection in neutropenic patients with hematological malignancy. J Clin Pathol* 42:1255-1258, 1989
- 16) Bodey GP: *Infection in cancer patients. Am J Med* 81 (Suppl 1A):11-26, 1986
- 17) Rubin RH: *Empiric antimicrobial therapy in granulocytopenia induced by cancer chemotherapy. Ann Intern Med* 108:134-136, 1988