감 염 : 제25권 제 3 호 1993
Vol. 25, No. 3, 231 ~ 237

과립구감소증을 동반한 발열 환자에서 Teicoplanin, Aminoglycoside 병용 요법

경희대학교 의과대학 내과학교실

김 정 희·김 준 식·어 완 규
김 시 영·윤 휘 중·조 경 삼

= Abstract =

Teicoplanin Plus Aminoglycoside Therapy in Febrile Granulocytopenic Patients

Jeong Hee Kim, M.D., **Joon Sik Kim**, M.D., **Wan Gyu Uh**, M.D., **Si Young Kim**, M.D.
Hwi Joong Yoon, M.D. and **Kyung Sam Cho**, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Infections with Gram-positive micro-orgamisms are an increasing cause of morbidity and mortality in granulocytopenic patients. Teicoplanin is a new glycopeptide antibiotic, chemically related to vancomycin. Teicoplanin has the same antibacterial spectrum of vancomycin with the added advantage of a long half-life, allowing once-a-day administration.

The clinical efficacy of teicoplanin and aminoglycoside combination as initial empiric antibiotic therapy was evaluated in 20 febrile granulocytopenic patients. Clinical response rate was 70% (14/20). Microbiologically documented infections accounte for 40% (8/20). Microbiologic response rate was 67% for G (+) and 40% for G (−) infection. No severe side effects were documented in any patient.

In conclusion, Teicoplanin is a safe and effective anti-gram-positive agent as an empiric therapy in febrile granulocytopenic patients.

서 론

항암화학요법을 받는 종양 환자나 혈액질환 환자에서 발생하는 과립구감소증에서의 감염은 사망율이 높아 조기에 항생제를 투여하는 것을 원칙으로 한다. 과립구감소증환자에서 발생한 감염증의 가장 흔한 균주는 pseudomonas나 그람 음성 Enterobacteriaceae로 알려졌고[1], 따라서 aminoglycoside와 antipseudomonal penicillin의 병용요법이 추천되었다[2,3]. 그러나 최근의 연구에 의하면 감염의 균주가 그람 음성균에서 그람 양성균으로 변하는 경향이며 실제로 많은 암센터에서 coagulase negative staphylococci와 streptococcus viridans가 과립구감소증환자에서의 패혈증의 가장 흔한 균주임을 보고했다[4~7].

Vancomycin은 최초의 glycopeptide 항균제로서 그람 양성균 특히 병원 감염시 문제가 되는 methicillin resistant staphylococcus aureus(이하 MRSA로 약함)를 치료하는데 유일한 약제로 알려져 왔다. 하지만 vancomycin은 근육 주사시 통증이 심하고 신독성 등의 부작용, 짧은 반감기등 투약성의 제약이 있다[8]. 최근 개발된 teicoplanin은 Actinoplanes teicomyceticus의 발효산물로서 vancomycin과 같은 계열의 glycopeptide 항균제로 세포벽 합성을 차단함으로서 살균작용을 나타낸다[9]. Teicoplanin은 staphylococci(특히 MRSA), streptococci (enterococci, pneumococcus), Corynebacterium jeikeium, Clostrium difficile를 포함한 거의 모든 그람 양성균에 항균력을 가지고 있다[10]. 또한 특징적으로 매우 긴 반감기를 가지고 있어 일일 1회 투여만으로 높은 혈중농도를 유지할 수 있으며

vancomycin과 달리 근육주사가 가능하고 신독성이 없다.

이 연구에서는 발열을 동반한 과립구감소증환자에서 경험적 항균제로 투여한 teicoplanin의 임상적, 미생물학적 치료효과를 판정하고 teicoplanin의 안정성 및 부작용을 관찰하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1992년 3월부터 1992년 8월까지 경희의료원 내과에 입원한 환자로서 1) 과립구 500/mm³, 또는 백혈구 1,000/mm³이하의 과립구 감소증이 7일 이상 지속될것이 예상되는 자로, 2) 38.5℃ 이상의 발열이 1회 있거나 혹은 38℃ 이상의 발열이 4시간간격으로 3번 이상 있어 감염이 강력히 의심되는 경우로 하였다.

예방적 항진균제, 항결핵제, co-trimoxazole을 제외한 항생제를 48시간내에 사용한 경우는 원칙적으로 제외하였으며 teicoplanin에 알러지가 있는 경우도 제외하였다. 골수 회복이 불가능한 말기환자, 혈청 creatinin 3 mg/dl 이상의 신기능 장애가 있는 경우도 제외하였다.

2. 치료 방법

1) 약제 투여 방법

Teicoplanin은 첫날 6 mg/kg(최고 400 mg)을 12시간간격으로 2회 투여하고 이틀 째부터 같은 용량을 1일 1회 정맥 주사했다. 신부전 환자에서는 투여 4일째 부터 감량하였으며 creatinin clearence를 기준으로 40-60 ml/min시 50%, 40 ml/min미만시는 초기용량의 3분의 1로 감량했다. 병용하는 aminoglycoside계 항생제로는 micronomicin (Sagacin)을 120 mg 1일 2회 정맥주사하고 신부전 환자에서는 감량했다.

2) 치료 기간

과립구수가 500/mm³ 이상 증가한 경우는 모든 감염의 임상증상이 정상화된 후 5일까지 투여하고, 과립구수가 500/mm³ 이하인 경우는 7일까지 투여했다. 발열의 완전완화는 체온이 8시간 간격으로 3회 이상 37℃ 이하인 경우로 했다.

3. 검사 방법

1) 일반 검사

간기능 검사, BUN, creatinine, creatinine clearence, calcium, phosphorus, Na, K, Cl, Mg, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, 요 검사를 투약직전과 투약후 72시간에, 이후 매주 1회씩 투약이 끝날 때까지, 그리고 투약 중단후 7일째 시행했다.

2) 미생물학적 검사

투약전에 혈액 균배양검사(3회) 및 그 밖의 균배양검사를 실시했으며 투약 72시간째에 투약전에 실시한 균배양검사를 다시 실시했다. 균배양검사 양성인 경우는 투약완료 직후에 같은 균배양검사를 실시했다. 치료방법의 변경시에는 모든 균배양 검사를 재차 실시했다. 동정된 균에 대하여는 균배양 검사시 teicoplanin, aminoglycoside를 포함한 일반 항생제에 대한 감수성검사를 실시했다.

4. 치료방법 변경

약제투여 후 발열이 72시간 계속되거나 국소감염이 72시간후에도 진행될 경우 metronidazole이나 clindamycin, 3세대 cephalosporin을 추가하거나 다른 aminoglycoside 혹은 aztreonam으로 변경했다. 임상증상의 급격한 악화가 있는 경우 72시간이내라해도 다른 항생제를 추가하거나 aminoglycoside를 변경했다. 균배양검사 결과 그람 양성균이 teicoplanin에 내성이 있고 발열이 계속될 경우 항생제를 변경했고 발열이 완화된 경우는 변경하지 않았다. 72시간째 혈액균배양검사에서 양성인 경우는 발열유무에 관계없이 항생제를 변경했다. 진균감염 혹은 Pneumocystis carinii가 의심되는 경우 항진균제 또는 co-trimoxazole을 추가했다.

5. 치료 효과의 판정

1) 임상적 판정

치료 효과의 판정은 1990년 Immunocompromised Host Society에서 정한 기준에 따라 다음의 3단계로 나누었다[26]. Success는 모든 감염의 증상 및 증후가 없어지고 약제의 중단후 1주일까지 재발이 없는 경우로 하였고, Initial response but regimen modified는 일차 감염은 성공적으로 소멸되었으나 다른 약제의 추가나 변경

이 필요한 이차 감염이 발생한 경우로 하였다. Failure는 일차감염의 치료를 위해 다른 약재의 추가나 변경이 필요한 경우나 감염으로 인하여 환자가 사망한 경우로 하였다.

2) 미생물학적 판정

다음의 6가지 기준에 따라 판정하였다. Eliminated는 모든 균배양검사상 음성인 경우, Elimination with recurrence는 치료종결후 14일 이내에 동일균에 의한 균배양이 양성인 경우, Eliminated with re-infection는 치료종결후 14일이내 다른 균에 의한 균배양이 양성인 경우로 하였다. Persistence는 계속 균배양검사상 양성인 경우, Superinfection은 치료기간중 균배양검사에서 새로운 균이 자라는 경우, Indeterminate는 균배양검사가 불가능했던 경우로 하였다.

6. 약제의 부작용 판정

치료전과 치료중, 치료후에 환자의 증상과 이학적 소견의 변화, 일반혈액 및 간기능, 신기능검사의 이상소견이 생기면 이와 약재와의 관계를 확인했다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특징

Teicoplanin투여와 효과판정이 끝난 환자는 20명을 이중 선정기준을 만족하는 환자는 15명이었다. 선정기준에 맞지 않는 5명의 환자는 모두 48시간 이전에 다른 항생재를 사용했던 환자로 teicoplanin을 투여한 이유는 중심정맥도관감염의심 2명, 그람음성균에대한 항생제 치료에 반응이 없어 그람양성균 감염이 의심된 2명, 균배양검사시 coagulase negative staphylococci 분리된 1명이었다.

이들의 연령분포는 12~64세(평균치 : 32세), 성별분포는 남자가 11예, 여자가 9예였다. 환자들이 원래 갖고 있던 질환은 급성백혈병이 14예로 가장 많았고, 재생불량성 빈혈 2예, 골육종 2예, 악성임파종 1예, 위암 1예이었다. Teicoplanin 투여 시작때 과립구 감소증은 18예에서 있었으며 2예는 항암제 투여로 인해 과립구 감소증이 예상되는 환자였다. 과립구 감소증의 원인을 보면 14예는 항암제 투여와 관련된 골수억제에 의한 것이었고, 6예는 혈액질환에 의한 것으로 재생불량성 빈혈 2예, 치료전 급성 백혈병 4예였다(Table 1).

Table 1. Patient Characteristics

No. of patients	20
Mean age (range)	32 (12 – 64)
Sex (male : female)	11 : 9
Underlying disease	
acute leukemia	14
aplastic anemia	2
osteosarcoma	2
malignant lymphoma	1
stomach cancer	1
Cause of neutropenia	
chemotherapy induced	14
aplastic anemia	2
acute leukemia	4

2. 치료 결과

감염의 임상적인 진단은 Table 2와 같다. 인후두염이 7예로 가장 많았고, 폐렴 3예, 정맥도관감염 3예, 상기도감염 2예, 요로감염 2예였고 감염성 장염, 치근막염(periodontitis), 항문주위농양이 각각 1예씩이었다. 정맥도관감염 3예중 2예에서는 도관제거를 시행했다.

임상적 치료결과를 보면 전체 20예중 Success 9예(45%), Initial response but regimen modified 5예

Table 2. Clinical Diagnosis of Main Infection

Acute pharyngotonsillitis	7
Pneumonia	3
Subclavian catheter infection	3
Upper respiratory tract infection	2
Urinary tract infection	2
Infectious enterocolitis	1
Periodontitis	1
Perianal abscess	1

Table 3. Clinical Response

Clinical response	No. of case	%
Success	9	45
Initial response but regimen modified	5	25
Failure	6	30
Total	20	

Table 4. Isolation of Microorganism

Culture site	Microorganism	Sensitivity*	Clinical response
Blood	coagulase (−) staphylococci	sensitive	Success
Oral cavity	coagulase (−) staphylococci	sensitive	S. but modification**
Throat	coagulase (−) staphylococci	not done	Failure
Oral cavity	Klebsiella pneumoniae	resistant	Failure
Urine	Enterobacter aerogenes	resistant	Success
Blood	Pseudomonas putida	resistant	Success
Oral cavity	Enterobacter cloacae	not done	Failure
Catheter tip	Pseudomonas cepacia	not done	Failure

* in vitro susceptibility of the organism to teicoplanin.
** Initial response but regimen modified.

(25%), Failure 6예(30%)였다(Table 3). 일차 감염은 초기에 반응하였으나 이차 감염으로 약제의 변경이 필요했던 경우는 5예로 4예는 그람음성균감염이 의심되어 3세대 cephalosporin과 metronidazloe을 추가하고 aminoglycoside를 amikacin으로 변경하였으며, 1예는 진균감염이 의심되어 amphotericin B를 투여하였다. 항진균제인 fluconazole의 예방적 투여를 병행했던 환자는 4명이었다. Teicoplanin의 투여 일수는 6일에서 20일로 평균 9.8일이었다.

전체 20예중 배양검사상 균이 확인된 예는 8예였는데 배양된 검체는 구강 및 편도선 4예, 혈액 2예, 정맥도관 1예, 뇨가 1예였다. 동정된 균의 종류를 보면 coagulase negative staphylococci 3예, Klebsiella pneumoniae 1예, Enterobacter aerogenes 1예, Enterobacter cloacae 1예, Pseudomonas putida 1예, Pseudomonas cepacia 1예였다. Teicoplanin에 대한 감수성은 sensitive 2예, resistant 3예였으며, sensitive한 균주는 모두 cogulase negative staphylococci였다. 이들의 임상적 반응을 보면 그람양성균이 동정된 3예 중 Success 1예, Initial response but regimen modified 1예, Failure 1예였으며, 그람음성균이 동정된 5예중 Success 2예, Failure 3예였다. 즉 그람양성균에서는 67%, 그람음성균에서는 40%의 반응율을 보였다(Table 4).

미생물학적 판정은 균동정이 이루어진 8예에서 가능하였는데 결과를 보면 elimination 3예, persistance 4예, superinfection 1예였다. superinfection은 Serratia marscences, Pseudomonas aeruginosa에 의한 경우였다(Table 5).

Table 5. Microbiologic Response

	Total	G (+) infection	G (−) infection
Elimination	3	1	2
Superinfection	1	1	0
Perisistence	4	1	3

3. 부작용

생화학검사상 부작용을 보인 3예외의 다른 부작용은 없었다. 1예는 alkaline phosphatase가 약간 증가한 경우였고, 2예는 transaminase가 증가한 경우였는데 모두 경미한 정도로 약제 투여에 영향을 주지는 않았으며 약제의 중단과 함께 정상화 되었다.

고 찰

최근 수년간 항암화학요법이나 혈액질환에의해 과립구감소증이 있는 환자에 있어서 감염균주는 그람 음성균에서 그람 양성균으로 변하였다. Menchetti 등[11]은 발열이 있는 과립구감소증 환자에서 발견된 균주중 75%가 그람 양성균이라 하였고, 다른 암센타에서도 그람 양성균 특히 coagulase negative staphylococci와 streptococcus viridans가 가장 흔한 균주로 보고하였다[4~7]. 그람 양성균의 증가의 원인은 첫째 종양환자의 치료 및 처치에 있어서 중심정맥도관의 사용이 광범위하게 이용된것이고, 둘째 고용량 항암화학요법에 의한 구강, 호흡

기, 위장 점막의 파괴 및 염증이며, 세째 종양환자의 감염예방을 위한 새로운 quinolone제재의 사용이다[12]. 본 연구에서는 균주가 확인된 경우는 전체 20예중 8예로서 이중 그람양성균이 3예, 그람음성균이 5예였으며 동정된 그람양성균은 모두 coagulase negative staphylococci였다.

그람 양성균 자체에서도 임상적, 미생물학적 변화가 있었는데 많은 staphylococci균주가 베타락탐항생제 및 aminoglycoside에 저항성을 갖게되었으며, 특히 병원감염이나 면역억제환자에서는 MRSA가 임상적으로 큰 문제가 되고 있다[13]. MRSA 감염의 경우 치료 약제로서 vancomycin이 유일한 것으로 알려져 왔으며, 신독성, 이독성, red-man's syndrome, 정맥염 등 중독한 부작용이 있음에도 불구하고 다른 대안이 없었던 것이 사실이었다[8,14].

Teicoplanin은 vancomycin이나 ristocetin과 그 화학구조가 비슷한 glycopeptide계 항생제로 그람 양성균의 세포벽 합성과정 중 peptidoglycan 중합과정을 차단하여 살균작용을 나타낸다. vancomycin보다 지용성이 높아 조직에 잘 들어가고 조직에서 천천히 분리되어 나오며, 정맥에 주사하면 반감기가 40-70시간이다. 따라서 일일 1회 투여만으로도 지속적인 높은 혈중농도를 유지 할 수 있다는 장점이 있으며 근육 주사도 가능하다[8,14].

Teicoplanin은 MRSA, streptococci, corynebacterium jeikeium, clostrium difficile을 포함한 모든 그람 양성균에 vancomycin과 대등한 항균력이 입증되었다[10]. 그러나 vancomycin에 듣지 않는 S. epidermidis나 enterococci에는 teicoplanin 역시 듣지 않는다. S. hemolyticus는 teicoplanin에 내성이 있다[8]. 본 연구에서는 coagulase negative staphylococci가 배양검사에서 확인된 경우가 3예에서 있었는데, 항생제 감수성 검사가 시행되지 않은 1예를 제외한 2예 모두 Teicoplanin에 감수성을 보였다.

과립구감소증이 있는 환자에서 그람 양성균 감염의 증가는 고식적으로 사용해오던 항생제의 변화를 요구하였고 vancomycin 및 그와 유사한 항생제의 추가적인 치료가 필요하게 되었다. 따라서 vancomycin과 항균력은 대등하면서 부작용이 적어 안정성이 높은 Teicoplanin을 사용하려는 연구가 진행되었다[16,24].

Favero 등[16]은 발열과 과립구 감소증이 있는 급성백혈병환자 47예에서 teicoplanin, amikacin, ceftazimine 요법과 amikacin, ceftazimine 요법을 비교하였는데 각각 82%, 52%의 호전을 보여 teicoplanin 포함요법이 더 우월하다고 보고하였다. Menichetti 등[11]도 백혈병환자와 골수이식환자 129명을 대상으로 Teicoplanin, amikacin, ceftazimine요법을 시행하였는데 88%에서 호전을 보였으며, 그람 양성균혈증환자에서도 88%의 호전을 보고했다. Spencer 등[17]은 패혈증이 진단된 59예의 혈액종양 환자에서 teicoplanin, aztreonam 요법과 piperacillin, gentamicin 요법을 비교하였는데 효과와 안전성에서 대등하다고 보고했다. Kelsey 등[18]은 80예의 발열이 있는 과립구감소증 환자에서 teicoplanin, ciprofloxacin 요법과 piperacillin, gentamicin 요법을 비교하였는데 각각 74%, 49%의 호전율을 보여 teicoplanin 포함요법이 더 우월하다고 하였고 특히 그람 양성균 감염의 경우 효과가 탁월하다고 보고했다. Smith 등[19]은 98예의 과립구감소증환자에서 piperacillin, gentamicin요법에 teicoplanin 혹은 flucloxacillin을 추가하여 그 효과를 비교하였는데 teicoplanin 포함요법군과 flucloxacillin 포함요법군 사이에 효과와 부작용면에서 비슷한 결과를 보고하였다. 본연구에서는 20예의 과립구감소증 환자에서 teicoplanin과 micronomicin 병용요법을 시행하여 임상적으로 70%의 호전율을 보여 80% 이상의 호전율을 보인 다른 보고들에 비하여 약간 낮은 호전율을 나타내었는데 이는 다른 보고들이 teicoplanin과 3세대 cephalosporin이나 antipseudomonal penicillin, quinolone 병용요법에 의한 결과이므로 다른 항생제와의 병용요법에 대한 연구가 차후 이루어져야 할것이다.

부작용면에서는 모든 보고에서 vancomycin에 비하여 안정성이 인정되었는데[8,16~25] 오 등[8]은 24예의 teicoplanin 투여군에서 피부발진 1예와 혈청 transaminase 상승 1예가 발견되었으나 모두 경미하였고 24예의 vancomycin 투여군에서는 급성신부전이 2예 있었다고 보고하였다. 본 연구에서는 20예중 3예에서 부작용이 발생하였는데 1예는 alkaline phosphatase 상승, 2예는 transaminase 상승이었으며 모두 가역적이었고 치료에 영향을 주지 않았다.

결 론

과립구감소증을 동반한 발열환자 20명에서 teicoplanin과 aminoglycoside 병용요법으로 치료하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 임상적 치료효과에서 총 20예중 Success 9예(45%), Initial response but regimen modified 5예(25%), Failure 6예(30%)였다. 미생물학적으로 균동정이 된 경우는 8예였는데 이중 3예가 coagulase negative staphylococci였고 이중 2예가 teicoplanin에 감수성을 보였고, 1예는 감수성 검사를 시행하지 않았다. 미생물학적 치료판정이 가능했던 8예중 elimination 3예, persistence 4예, superinfection 1예였다.

2) 부작용은 20예중 3예에서 발생했다. 1예는 alkaline phosphatase 상승, 2예는 transaminase 상승이었으며 모두 가역적이었고 치료에 영향을 주지 않았다.

결론적으로 70%의 반응율은 그람 음성균에는 감수성이 없는 것으로 알려진 약제의 특성을 고려할 때 합당한 결과로 생각된다. Teicoplanin은 vancomycin에 비하여 부작용이 경미하므로 우수하다고 생각하며 다른 항생제와의 병용요법에 대한 연구가 이루어져야 될 것으로 사료된다.

REFERENCES

1) Levine AS, Schimpff SC, Graw RG, Young RC: *Haematologic malignancies and other marrow failure states, progress in the management of complicating infections. Seminars in Haematology 11:141. 1974*

2) Wade JC, Schimpff SC, Newman KA: *Potential of mezlocillin as empiric single agent therapy in febrile granulolcytopenic cancer patients. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 18:299, 1980*

3) Schimpff SC, Satterice W, Young YM, Serpik A: *Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. NEJM 284:1061, 1971*

4) Kilton LJ, Fossiek BE, Cohen MH, Parker RH: *Bacteremia due to gram positive cocci in patients with neoplastic disease. American Journal of Medicine 66:596, 1979*

5) Winston DJ, Dudnick DW, Chapin M: *Coagulase negative staphylococci bacteremia in patients receiving immunosuppressive therapy. Archives of Internal Medicine 143:32, 1983*

6) Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, Wiemik PH: *Staphylococcus epidermidis, an increasing cause of infection in patients with granuloscytopenia. Annals of Internal Medicine 134:503, 1982*

7) Pizzo PA, Ladisch S: *Alpha-hemolytic streptococci, clinical significance in the cancer patient. Medical and Pediatric oncology 4:367, 1978*

8) 오명돈, 배현주, 최강원 : *Teicoplanin*의 임상적 연구, 그람 양성균중에서 *vancomycin*과 *Low-dose Teicoplanin*의 임상효과의 비교. 대한화학요법학회지 *10:97, 1992*

9) William AH, Gruneberg RN: *Teicoplanin, J Antimicrobial Chemotherapy 14:441, 1984*

10) Palnaza R: *Teicoplanin in vitro and in vivo evaluation in comparison with other antibiotics. J Antimicrobial Chemotherapy 11:49, 1983*

11) Menichetti F, Favero AD, Bucaneve G, Aversa F, Fiorio M: *Using teicoplanin for empirical therapy of febrile neutropenic patients with haematological malignancies. Br J Haematology 76:45, 1990*

12) Viscoli C, Meunier F: *Gram positive infections in granulocytopenic patients, an important issue. J Antimicrobial Chemotherapy 21:149, 1988*

13) Bodey GP: *Infection in cancer patients, a countinuing association. Am J Med 81:11, 1986*

14) Garrelts JL, Peterie JD: *Vancomycin amd the "red man's syndrom". NEJM 321:245, 1985*

15) Favero AD, Menichetti F, Guerciolini R, Bucaneve B: *Prospective randomized clinical trial of teicoplanin for empiric combined antibiotic therapy in febrile. granulocytopenic acute leukemia patients. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 31:1126, 1987*

16) Spencer RC, Taylor AKM, Winfield DA: *A comparative efficacy and safety study of teicoplanin plus aztreonam versus gentamicin plus piperacillin in haematology oncology patients with clinically diagnosed septicemia. Br J Haematology 76:30, 1990*

17) Kelsey SM, Collins PW, Delord C, Weinhard B: *A randomized study of teicoplanin plus ciprofloxacin versus gentamicin plus piperacillin for the empirical treatment of fever in neutropenic patients. Br J Haematology 76:10, 1990*

18) Smith CL, Milliken S, Powles R, Costa D, Gore M:

Teicoplanin compared to flucloxacillin for antibiotic treatment of neutropenic patients. Br J Haematology 76:6, 1990

19) Lang E, Schmid J, Fauser AA: *A clinical trial of efficacy and safety of teicoplanin in combination with beta-lactams and aminoglycosides in the treatment of severe sepsis of patients undergoing allogenic/autologous bone marrow transplantation. Br J Haematology 76:14, 1990*

20) Orani A, Fossati M, Castelli N, Sala A: *Evaluation of teicoplanin's therapeutic efficacy in immunocompromised patients with staphylococci sepsis. J Chemother 1:716, 1989*

21) Orani A, Castelli N, Sala A: *Evaluation of teicoplanin during insertion of hickmancatheters. Br J Chemother 1:716, 1989*

22) Micozzi A, Venditti M, Amadori S, Pulsoni A, Tirindelli C, Martine P: *Teicoplanin in the treatment of gram positive bacteremia in neutropenic patients. Br J Haematology 76:19, 1990*

23) De Pauw BE, Novakova I: *Options and limitations of teicoplanin in febrile granjlocytopenic patients. Br J Haematology 76:1, 1990*

24) 박명문 : 관절 및 연부조직 감염증에 대한 *Teicoplanin* 의 치료 효과. 최신의학 *35:82, 1992*

25) Immunocompromised Host Society: *The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiltic management of the neutropenic patient. J Infectious Disease 161:397, 1990*