대한의진균학회
제4차 심포지움 초록

◐ 일 시 : 2001년 10월 26일 (금)

◐ 장 소 : 서울대학교병원 삼성암연구소 강당

▶주제 : Aspergillosis의 진단과 치료◀

◈ 대한진균학회 제4차 심포지움 진행계획표 ◈

시 간		내 용
13 : 00 – 14 : 00		등 록
14 : 00 – 14 : 30	SP1	류지소 교수 (울산의대 감염내과)
14 : 30 – 15 : 00	SP2	최강원 교수 (서울의대 감염내과)
15 : 00 – 15 : 20		Coffee break
15 : 20 – 15 : 50	SP3	노병인 교수 (중앙의대 피부과)
15 : 50 – 16 : 20	SP4	김유영 교수 (서울의대 알레르기내과)
16 : 20 – 17 : 10	SL1	Hideyo Yamaguchi 교수 (Teikyo Univ.)
17 : 10 – 18 : 00		간친회

Invasive Aspergillosis

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 감염내과

강 재 명 · 류 지 소

침입성 아스페르길루스증 (invasive aspergillosis)은 공기, 토양 등 주거환경에 상존하는 *Aspergillus*속 진균에 의해 유발되며 주로 면역력이 저하된 환자에게서 발생한다. 1953년에 침입성 아스페르길루스증이 처음으로 기술된 이후로 부검을 통해 증명되는 침입성 아스페르길루스증은 점차적으로 증가되어 왔다. 침입성 아스페르길루스증이 증가되는 것은 최근 장기이식, 종양환자의 항암치료, 면역성질환에 대한 면역억제치료, AIDS 환자 등의 증가로 인해 면역력이 억제된 환자가 급증하였기 때문이다. 그러나, 침입성 아스페르길루스증은 특이한 임상증상이 없고 확진을 위한 간단한 검사방법이 없어 진단을 내리기가 어려울 뿐만 아니라 치료를 하더라도 사망률이 매우 높아 문제가 되고 있다.

1. 원인균

꽃, 공기, 흙 등의 자연계에는 약 200여종의 *Aspergillus* spp.가 존재하지만 *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A terreus*, *A nidulans* 등이 인간에게 질병을 유발하고 이중 *A. fumigatus*가 침입성 아스페르길루스증의 90%를 유발한다.

2. 병 인

Aspergillus spp.의 포자 (2~5 μm)는 건조한 환경에서도 수개월간 생존이 가능하고 공기 중에 떠다니다가 주로 호흡기를 통해 인체로 유입되고 손상된 피부나 수술한 상처, 각막이나 귀를 통해 인체로 들어오게 된다. 면역기전이 정상인 사람에서는 알레르기나 아스페르길루스종 (aspergilloma)을 일으키고 면역기능이 저하된 환자에게는 치명적인 침입성 감염을 일으킨다.

3. 발생률 및 사망률

침입성 아스페르길루스증은 지역과 병원에 따라 발생률이 차이가 있다. 기저질환별 발생률과 침습부위에 따른 발생률, 사망률은 Table 1, Table 2와 같다.

4. 침입성 아스페르길루스증의 분류

침입성 아스페르길루스증의 약 80~90%는 폐를 침범하지만 그 외의 다른 부위를 침범하기도 한다 (Table 3).

Table 1. Incidence of invasive aspergillosis in different host groups

Underlying disease	Patterson TF n (%), N=595 (%)	Denning DW (%)
Leukemia/Lymphoma	169 (29)	5~24
Bone marrow transplant	194 (32)	4~ 9
HIV/AIDS	48 (8)	0~12
Solid organ transplant	52 (9)	
Kidney		0.5~10
Liver		1.5~10
Lung/Heart-Lung		19~26
Chronic granulomatous dis	9 (2)	25~40

Table 2. Crude mortality associated with invasive aspergillosis

Patient group	No. of cases	Crude mortality rate (%), range (mean)
Pulmonary aspergillosis		
BMT	254	33~100 (90)
Leukemia, neutropenia	407	13~100 (77)
Renal transplantation	63	0~100 (70)
Heart transplantaion	64	11~ 78 (50)
Lung transplantation	13	50~100 (77)
Liver transplantation	61	57~100 (93)
AIDS	115	36~100 (81)
Aspergillus rhinosinusitis		
Leukemia, neutropenia	90	17~ 85 (66)
Cerebral aspergillosis		
Immunocompromised	141	86~100 (99)
Nonimmunocompromised	15	0~ 17 (13)

5. 임상양상

1) 호흡기 아스페르길루스증 (Invasive pulmonary aspergillosis)

환자군에 따라 침입성 호흡기 아스페르길루스증의 임상양상은 차이가 있다. 면역력이 저하되어 있을수록 증상은 거의 없고 급격히 악화되어 7~14일만에 사망하게 된다.

급성 감염의 경우에는 환자의 약 25~33%에서 초기에는 특이한 증상이 없고 질병이 진행하면서 증상이 나타난다. 발열, 기침, 흉통, 객혈, 호흡곤란 등의 증상이 나타날 수 있다. 호중구 감소증 환자에서는 기흉으로 발현할 수 있다. 흉부방사선 소견은 다양하게 나타날 수 있다. 공동 (cavitation)과 흉막에

Table 3. Classification of invasive aspergillus infection

Infection associated with tissue damage, surgery, or a foreign body
◆ Keratitis and/or endophthalmitis
◆ Cutaneous infection (e.g. burn-associated aspergillosis)
◆ Operative site infection (e.g. prosthetic valve endocarditis)
◆ foreign body associated (e.g. Hickman catheter or other iv line or CAPD catheter)
Infection predominantly in immunocompromised hosts
◆ Primary cutaneous aspergillosis, especially in leukemic children
◆ Pulmonary aspergillosis (acute invasive, chronic necrotizing aspergillosis)
◆ Airway aspergillosis (invasive aspergillus tracheobronchitis)
◆ Rhinosinusitis
◆ Disseminated aspergillosis, especially cerebral aspergillosis

연한 쐐기모양 (pleural-based wedge-shaped lesion)의 병변은 특징적인 소견이다. 결절성 음영 (nodular shadow), 공동형성 (cavitation), 폐포성 경화 (alveolar consolidation)에서 시간이 지남에 따라 작은 결절들을 형성하는 병변은 전형적인 소견이다. 질병의 초기에는 흉부방사선 사진에서 정상처럼 나타날 수도 있다. 그러나 high-quality CT를 통해 'halo sign' (small nodules and/or small pleural-based lesions with straight edges and surrounding low attenuation)을 발견하면 조기에 진단을 내릴 수 있다. 시간이 지남에 따라 결절들은 공동을 형성하고 'air crescent sign'을 보일 수 있다. Halo sign과 air crescent sign은 침입성 아스페르길루스증의 특징적인 소견이지만 Mucorales, Trichosporon, Blastoschizomyces, Fusarium 등에서도 나타날 수 있다.

만성 감염은 드물게 발생하고 AIDS, chronic granulomatous disease, 당뇨병, 알코올 중독, 스테로이드를 사용하는 환자에서 발생할 수 있다.

2) 침입성 아스페르길루스 부비강염 (Invasive aspergillus sinusitis)

급성 부비강염은 호중구 감소증이나 골수이식 환자에서 주로 발생하고 실질장기이식 환자에서는 드물게 발생한다. 만성 부비강염은 약간의 면역저하가 있거나 건강한 사람에서도 발생할 수 있다. 아스페르길루스 부비강염의 가장 많은 원인은 *A. flavus*이다. 급성 침입성 아스페르길루스 부비강염의 초기 증상은 비특이적이고 많은 경우 세균성 감염으로 생각하게 된다. 발열, 두통, 비출혈 등이 흔한 증상이고 콧물, 부비강 동통, 인후통이 동반될 수 있다. 이학적 소견으로는 가피형성이나 궤양 등의 소견을 보일 수 있다. 침입성 부비강염은 구개 (palate), 안와, 뇌 등으로 병변이 확장될 수 있지만 부비강염만 동반하는 경우도 많다. 단순 방사선 소견으로는 세균성 감염과 감별이 어렵다. CT 소견으로는 뼈의 파손 (bony destruction)과 주위조직으로 침범이 특징적이고 MRI 소견은 T1-weighted scan에서는 세균성 부비강염과 비슷한 소견이지만 T2-weighted scan에서는 세균성 부비강염에 비해 감소된 signal intensity를 볼 수 있다.

6. 진 단

침입성 아스페르길루스증은 특징적인 임상증상이 없고 빠르고 정확한 검사방법이 없어 진단이 매우 어렵다. 확진을 위해서는 조직검사가 필요하지만 면역력이 억제되어 있고 환자의 상태가 위독한 경우가 많아 시행하기가 어려운 경우가 많다. 따라서, EORTC-IFICG (Invasive Fungal Infections Co-

Table 4. Proven invasive fungal infections (Moulds)

Deep Tissue Infections
Histo/cytopathology showing hyphae or spherule (filamentous fungi without yeast forms) from a needle aspiration or biopsy with evidence of associated tissue damage (either microscopically or unequivocally by imaging)
OR Positive culture obtained by a sterile procedure from a normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with infection.
Fungemia

Table 5. Probable invasive fungal infections

Defined as at least one criterion from host section
AND one microbiological criterion
AND one major (**or** two minor) clinical criteria from an abnormal site consistent with infection.

Table 6. Possible invasive fungal infections

Defined as at least one criterion from host section
AND one microbiological
OR one major (**or** two minor) clinical criteria from an abnormal site consistent with infection

Table 7. Host Factors

1. Neutropenia: PMN<500/mm^3 for more than 10 days.
2. Persistent fever for >96 hrs refractory to appropriate broad spectrum antibacterial treatment.
3. Body temperature either >38°C or <36°C AND any of the following predisposing conditions:
a. Prolonged neutropenia (>10 days) in the previous 60 days,
b. Recent or current use of significant immunosuppressive agents in the previous 30 days,
c. Invasive fungal infection in a previous episode,
d. Co-existence of AIDS
4. Signs and symptoms indicating GVHD
5. Prolonged use of corticosteroids (>3 weeks)

operative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer)에서는 "Proposed definitions of invasive fungal infections"를 제시하였고 확진 (Proven), 추정 (Probable), 가능 (Possible)의 3종류로 나누었다 (Table 4, Table 5, Table 6, Table 7, Table 8, Table 9).

침입성 아스페르길루스증의 효과적인 치료를 위해서는 조기진단에 의한 조기치료가 중요하다. 조기진단을 위해서 진균감염의 위험도가 높은 환자를 대상으로 진균감염의 표지자에 대한 선별검사가 도움이 될 것이다. 이러한 검사에는 galactomannan, PCR, CT 등이 포함된다. 최근 아스페르길루스증의 위험성이 있는 환자들을 대상으로 galactomannan을 정기적으로 검사하는 것이 조기진단에 도움이 된다는 보고들이 있다. Galactomannan은 침입성 아스페르길루스증시 분비되는 *Aspergillus* 세포벽 성분으로 sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)로 발견할 수 있다. 혈액암의 환자를 대상으로 한 연구에서 민감도 92.6%, 특이도 95.4%로 유용한 검사로 보고하고 있다.

7. 예 방

침입성 아스페르길루스증에 감염될 위험이 있는 환자들은 화분이나 관목, 소독되지 않은 후추나 향료를 피하는 것이 좋다. 골수이식이나 간이식 또는 심하게 호중구가 감소된 환자들이 건설현장에 노출되는 것은 중요한 감염의 원인이 된다. Hyperfiltration의 사용, 특히 laminar air flow는 침입성 아스페르길루스증의 위험을 감소시킬 수 있다.

호중구가 감소된 환자들에게 지난 20년간 항진균제 예방요법이 사용되었지만 예방적 치료에는 아직도 많은 논쟁이 있다. Bow 등이 6000명의 환자를 포함하는 30개의 연구를 meta-analysis를 시행한 결과 azole계 항진균제로 예방요법을 시행한 경우에 amphotericin B의 사용이 감소하였고 진균감염과 이로 인한 사망이 감소하였다고 보고하였다. 진균감염의 위험정도에 따라 고위험군에서는 예방요법을 시행하는 것이 추천되고 있다 (Table 10, Table 11).

Table 8. Microbiological Criteria

1. Positive culture of a mould (including *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., Zygomycetes, *Scedosporium* spp.), *C. neoformans* from sputum, BAL.
2. Positive culture or cytology/direct microscopy for moulds from sinus aspirate.
3. Positive cytology/direct microscopy for a mould or *Cryptococcus* from sputum, BAL.
4. Positive aspergillus antigen in BAL, CSF or ≥ 2 blood samples.
5. Positive cryptococcal antigen in blood.
6. Positive cytology/direct -microscopy for fungal elements other than *Cryptococcus* in sterile body fluids.
7. Two positive urine culture of yeasts in the absence of urinary catheter.
8. *Candida* casts in urine in the absence of urinary catheter.
9. Positive blood culture of *Candida* spp.
10. Pulmonary abnormality and negative bacterial cultures of any possible bacteria from any specimen related to the lower respiratory tract infection including blood, sputum, BAL, etc.

Table 9. Clinical Criteria

Major	Minor
Lower Respiratory Tract Infection	
Any of the following new infiltrates on CT imaging: halo sign, air-crescent sign or cavity within an area of consolidation.	1. Symptoms of LRTI (cough, chest pain, hemoptysis, dyspnea) 2. Physical finding of pleural rub 3. Any new infiltrate not fulfilling major criterion
Sinonasal Infection	
Suggestive radiological evidence of invasive infection in the sinuses (i.e. erosion of sinus walls or extension of infection to neighboring structures, extensive skull base destruction).	1. Upper respiratory symptoms (nasal discharge, stuffiness etc) 2. Nose ulceration or eschar of nasal mucosa or epistaxis 3. Periorbital swelling 4. Maxillary tenderness 5. Black necrotic lesions or perforation of the hard-palate
Central Nervous System Infection	
Suggestive radiological evidence of CNS infection (i.e. meningitis extending from a perinasal, auricular or vertebral processes; intracerebral abscesses or infarcts).	1. Focal neurological symptoms and signs (including focal seizures, hemiparesis and cranial nerve palsies) 2. Mental changes 3. Meningeal irritation findings 4. Abnormalities in CSF biochemistry and cell count
Disseminated Fungal Infection	
1. Papular or nodular skin lesions without any other explanation. 2. Intraocular findings suggestive of hematogenous fungal chorioretinitis or endophthalmitis.	

8. 치 료

침입성 아스페르길루스증은 치료를 하지 않으면 거의 100%에서 사망하게 된다. 현재 침입성 아스페르길루스증의 치료는 Amphotericin B와 Itraconazole이 사용되고 있다. Amphotericin B의 치료 성공률은 대략 34% 정도이고 itraconazole도 유사하다. Amphotericin B의 부작용을 감소시키기 위해 Lipid formulations of amphotericin B이 개발되었으나 가격이 비싸고 치료효과도 비슷하다. 중증의 전신 진균 감염증 치료의 선택적 약제는 amphotericin B이다. 보통 1일에 0.8~1.0 mg/kg로 치료하고 호중구 감소증 환자에서는 1~1.25 mg/kg로 치료한다. 신독성이 문제가 되지만 식염수 주입이 도움이 된다. 적절한 총 치료용량은 아직 정립되지 않았으나 임상경과에 따라 2~2.5 g의 amphotericin B를 투여하기도 한다. Amphotericin B의 치료 후에 itraconazole 경화요법 (concolidation)이 시도되기도 한다. 경구투여가 가능하고 장기능에 문제가 없으며 cytochrome P-450의 대사에 장애를 주는 약제 (e.g. rifampin, phenytoin, Phenobarbital, carbamazepine)를 투여받고 있지 않다면 itraconazole로 치료를 시도할 수도 있다. 성인은 itraconazole 400 mg t.i.d.로 4일간 투여 후 200 mg b.i.d.로 치료할 수 있다. 음식과 함께 섭취하고 치료

Table 10. Categories of risk groups for systemic fungal infection

Low-risk patients
PBSC autologous BMT
childhood ALL
Intermediate: low-risk patients
moderate neutropenia 0.1~0.5´10^9/L <3 weeks
Lymphocytes <0.5 ´10^9/L + antibiotics, e.g. co-trimoxazole
Older age/central venous catheter
Intermediated: high-risk patients
colonized in >1 site or heavily colonized at 1 site
AML/total body irradiation
Allogenic matched sibling donor BMT
High-risk patients
neutorpenia <0.1´10^9/L > 5 weeks
colonized with *C. tropicalis*
Allogenic unrelated or mismatched donor BMT
GVHD
High dose cytosine arabinoside
allogenic untreated BMT
steroids >2 mg/kg for 2 months or 1 mg/kg + neutropenia

Table 11. An initial antifungal strategy

Risk group	Prophylaxis	Pre-emptive therapy	Empirical treatment	Targeted treatment
Low	No	Yes	?	Yes
Intermediate				
Low/not colonized				
HEPA filtered	No	Yes	?	Yes
High/colonized	Yes	Not relevant	Yes	Yes
High	Yes	Not relevant	Yes	Yes

를 시작하고 5~10일 후에 혈청 농도를 확인해 보는 것이 좋다.

몇몇 새로운 약제들이 개발되어 치료효과에 대한 임상연구가 진행되고 있는데 Liposomal nystatin (Nyotran), Voriconazole, Posaconazole, Terbinafine, Caspofungin 등이 있다.

Table 12. Factors predicting a poor response to therapy

Leukemic relapse
Persistent neutropenia
No reduction in immunosuppression
Diffuse pulmonary disease
Major hemoptysis
Delayed therapy
Low doses of amphotericin B, especially during neutropenia
Undetectable or very low serum itraconazole concentrations
Lack of secondary prophylaxis during another episode of neutropenia
Histological evidence of angioinvasion

9. 예 후

침입성 아스페르길루스증의 예후는 환자의 면역상태와 기저질환의 상태가 가장 중요하다. 예를 들면 간이식이나 골수이식을 시행한 환자에서 침입성 아스페를길루스증이 있으면 예후가 매우 나쁘고 호중구의 수가 회복되거나 백혈병이 완치되면 예후가 좋다. 뇌의 침입성 아스페르길루스증은 면역이 저하되어 있는 환자에서 사망률은 95%가 넘는다. 또한, 조기에 진단하여 치료하는 것이 매우 중요하다. 나쁜 예후를 나타내는 요소는 Table 12와 같다.

참 고 문 헌

1. Patterson TF, et al. Invasive aspergillosis. Medicine 2000; 79: 250-260
2. Denning DW. Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998; 26: 781-805
3. Denning DW. Therapuetic outcome in invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 23: 608-615
4. Prentice HG, et al. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. Br J Haematol 2000; 110: 273-284
5. Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, et al. 41st ASH Meeting. December 1999

원내 발생 아스페르길루스증

서울대학교 의과대학 내과학교실

최 강 원

아스페루길루스증의 원인은 *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*가 가장 흔하며, *A. niger*, *A. terreus*도 원인이다. Aspergillus는 썩은 잎, 저장해 둔 곡식, 건초더미 같은 것에 많으며, 사람의 환경 (가습기, 에어컨의 duct)에도 있다. 공기 중에 포자가 떠다닌다. 사람들이 공기중의 포자를 흡입하는 경우는 매우 흔하다. 그러나, 과립구 감소증 (항암 화학 요법), 스테로이드 복용의 위험 인자가 있는 환자만 전신 감염증이 생긴다.

병원에서 발생하는 아스페루길루스증은 병원을 개보수하는 과정에서 호중구 감소증 환자나 장기 이식을 받은 환자가 아스페루길루스에 노출되어 발생한다. 이 경우에 개보수 공사장에서 나온 아스페루길루스 먼지가 가까운 곳에 위치한 백혈 병동으로 날라 와서 환자가 발생하거나, 공사장의 공기가 환기 시설을 통해서 백혈 병동으로 전파되기도 한다.

아스페루길루스는 진정한 의미의 기회 감염균이므로 숙주의 면역능에 따라서 임상상이 다르다. 침습 감염은 면역능이 떨어진 환자에게 발생하는데, 혈관에 침입하여 균사가 혈전을 만들면 괴사, 출혈, 경색이 생긴다. 전신 장기에 퍼질 수 있다. 특히, 호중구 감소증이 2주 이상 지속되는 환자는 아스페루길루스에 의한 침습 감염의 위험성이 높으며, 골수 이식 환자의 경우에는 T-세포의 결손이나 숙주편대 이식병이 침습성 아스페루길루스증의 위험인자가 된다.

침습성 아스페루길루스증은 호흡기로 침입한 진균이 급성 침습성 폐 아스페르길루스증, rhinocerebral aspergillosis, ocular aspergillosis 등을 일으키며, 진행하면 전신에 퍼져서 뇌, 신장, 간장, 피부에 병변을 만든다.

흉부 X선 사진 또는 CT 사진에서 가운데에 괴사를 동반한 결절을 볼 수 있으며, 때로는 결절의 주위에 air-meniscus sign을 볼 수 있다. 그러나 미만성으로 폐를 침범한 경우에는 방사선학적 검사만으로는 진단하기 어렵다. 조직학적 진단은 폐, 부비동의 병변을 생검하여 조직 침범을 일으킨 균사를 증명한다. 그러나, 이 균사는 *Pseudoallescheria boydii*, fusarium, alternaria와 모양이 비슷하여 조직학적인 검사만으로는 감별이 어렵다.

침습성 아스페루길루스증은 amphotericin-B (1.0~1.5 mg/kg/day)로 치료한다. 최근에는 amphotericin의 독성을 줄일 수 있는 lipid complex amphotericin (1.0~4.0 mg/kg/day)가 시판되고 있다. Amphotericin치료로 환자가 안정된 다음에는 itraconazole (200 mg, 2 times/day)로 치료할 수 있다.

피부 아스페르길루스증 (Cutaneous Aspergillosis)

중앙대학교 의과대학 피부과학교실

노 병 인

아스페르길루스증은 aspergillus 속의 진균의 감염에 의한 질환을 말하며, 보통 인간에게서는 균을 흡입하여 발생하는 알레르기성 증상, 체내의 일정부위에서 증상없이 성장하는 경우, 진균이 생체를 침범하여 증상을 나타내는 경우 등이 있다. Aspergillus 속의 진균은 지금까지 900여종이 발견되었으나, 인체에 감염을 일으키는 것은 *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. glaucus*, *A. chevalieri*, *A. ustus*, *A. nidulans*의 8종이다. 이중 특히 *A. fumigatus*는 전신감염에서, *A. flavus*는 원발성 피부 병변에서 흔한 균종으로 알려졌다.

피부 아스페르길루스증 (cutaneous aspergillosis)은 특히 aspergilus 속의 진균이 피부에 감염되어 나타나는 경우를 말하며, 원발성과 속발성으로 나눌 수 있다. 원발성 피부 아스페르길루스증의 경우 흔히 외상을 받거나 또는 혈관도관의 주위에서 발생하고, 속발성 피부 아스페르길루스증은 aspergillus에 감염된 주변 장기로부터 직접 전염되거나 또는 혈관을 통해 피부로 전염되게 된다. 최근에는 human immunodeficiency virus (HIV)에 감염된 환자에게서 기회감염으로 흔히 나타나게 됨에 따라 HIVinfected cutaneous aspergillosis와 non-HIV related cutaneous aspergillosis로 나누기도 한다. HIV-infected cutaneous aspergillosis의 위험인자로서 adhesive tape dressing을 들 수 있는데, 이는 혈관도관을 한 부위에 소독을 교체함으로서 테이프의 접착력에 의해 피부의 각질층이 벗겨지거나 또는 테이프에 의해 asper- gillus 진균이 부착되어 피부에 감염을 일으키게 된다. Non-HIV related cutaneous aspergillosis로는 화상환자, 신생아, 암환자, 골수 또는 장기 이식환자들이 위험군에 속하게 된다.

피부에 감염을 일으켰을 때 그 증상으로는 피부와 피하조직의 만성 육아종성 감염으로 다발성 종창성 자색 결절 또는 홍반, 구진을 형성하거나, 또는 피부의 급성 내지 아급성 화농성 감염 또는 소수포-농포성 발진을 보이는 표재성 병소를 형성한다. 혈행성 전파의 경우는 다발성의 피부괴사와 궤양을 보일 수 있다.

병리조직학적으로 다른 심재성 피부진균감염과는 달리 가성상피종성 표피증식이 특징적이지는 않다. 선행질환이 없는 원발성 피부 아스페르길루스증의 경우 균사의 수가 상대적으로 적고, 잘 발달된 육아종성 반응이 있을 수 있으며, 정도가 심하거나 또는 파종형에서는 무수히 많은 aspergillus 균사를 관찰할 수 있다. Gomori methenamine silver stain 상 검게 염색되는 예각의 분지와 격벽을 갖는 균사를 관찰할 수 있으며, 드물게 aspergillus의 fruiting body (자실체)를 관찰할 수도 있다. 괴사성 판을 형성하는 mucormycosis, cryptococcosis, phaeophyphomycosis, ecthyma gangrenosum 등의 다른 질환들과 감별이 필요하며, 진단은 진균의 배양과 조직검사로 할 수 있다.

치료로는 기존에 갖고 있던 병변에 따라 약간의 차이는 있지만, 외과적 절제와 항진균제의 사용을 할 수 있다. 항진균제로는 amphotericin B 정맥주사가 기본이며, 그 외에 flucytocin과 amphotericin B의 병용, nystatin 분무제와 amphotericin B 및 rifampin의 병용이 유효할 수 있다. 최근 itraconazole로 성공

적으로 치료한 예가 보고되고 있지만 amphotericin B를 대체하는데는 보다 많은 연구가 필요하다.

피부 아스페르길루스증의 국내 보고는 대한피부과학회지와 대한의진균학회지에 9예가 보고되어 있다.

참 고 문 헌

1. Hunt SJ, Nagi C, Gross KG, Wong DS, Mathews WC. Primary cutaneous aspergillosis near central venous catheters in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Arch Dermatol 1992; 128: 1229-1232
2. Mowad CM, Nguyen TV, Jaworsky C, honig PJ. Primary cutaneous aspergillosis in an immunocompetent child. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 136-137
3. Isaac M. Cutaneous aspergillosis. Dermatol Clin 1996; 14: 137-140
4. Burik JH, Colven R, Spach DH. Cutaneous aspergillosis. J Clin Microbiol 1998; 36: 3115-3121
5. Murakawa GJ, Harvell JD, Lubitz P, Schnoll S, Berger T. Cutaneous aspergillosis and acquired immunodeficiency syndrome. Arch Dermatol 2000; 136: 365-369
6. 이민수, 김기호, 이영길. 독창 양상을 보이는 원발성 피부 아스페르길루스증 1예. 대한의진균학회지 1996; 1: 107-112
7. 이지범, 이승철, 원영호, 전인기. 당뇨병 환자의 화상 창상에서 발생한 원발성 피부 아스페르길루스증 1예. 대한피부과학회지 1996; 34: 350-354

호흡기 아스페르길루스증 (Pulmonary Aspergillosis)
-알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증을 중심으로-

서울대학교 의과대학 내과학교실

김 유 영

아스페르길루스는 흙, 퇴비더미 뿐만 아니라 공기 중에도 분포하며, 특히 *A. fumigatus*는 공기 중에 1~20개/m^3의 분리배양이 가능한 포자가 있을 정도로 우리 생활 주변에서 흔히 발견되는 균이다[1]. 대부분의 질환은 공기를 통해 흡입하여 발생하며, 포자의 크기는 2~3.5 μm으로 소기도로 들어갈 수 있다. *A. fumigatus*가 가장 흔한 원인 균종이며, *A. flavus, A. niger* 및 *A. nidulans* 등도 간혹 사람에 병을 일으킨다.

아스페르길루스에 의한 호흡기 질환은 환자의 면역기능 및 감수성에 따라 결정되며, 정상인이 아스페르길루스를 흡입하는 경우, 일시적인 집락을 형성하여 질병은 일으키지 않고 수일간 객담에서 진균이 배출될 수 있다. 만약 결핵을 앓고 공동이 생긴 환자가 흡입을 한다면 집락을 이루어 아스페르길루스종 (aspergilloma)이 생길 수 있다. 반면에 면역기능이 저하된 환자에서는 침습성 아스페르길루스증 (invasive aspergillosis)이나 만성 괴사성 폐렴이 발생할 수 있다. 또한 흡입한 아스페르길루스에 대한 과민 반응의 형태로 기관지천식 (IgE-mediated asthma), 과민성 폐장염 (hypersensitivity pneumonitis, extrinsic allergic alveolitis), 알레르기성 아스페르길루스 부비동염 (allergic *Aspergillus* sinusitis), 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증 (Allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)이 나타나기도 한다[2,3].

이 글에서는 이들을 간략히 소개하고 그 중에서 대표적인 알레르기 질환인 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증 (ABPA)을 중심으로 기술하려 한다.

1. 아스페르길루스종

결핵, 폐암, 히스토플라즈마증 (histoplasmosis), 낭성 섬유증 (cystic fibrosis), 유육종증, 반복적인 폐렴, ABPA에 의해 공동 (cavity)이 생긴 경우에, 아스페르길루스가 그 공동에서 자랄 수 있으며 살아있는 진균과 죽은 진균이 엉켜 진균 덩어리 (fungus ball)를 형성한다. 집락을 형성할 뿐 침윤성 병변은 아니다. 객혈이 흔한 증상이다.

2. 침습성 아스페르길루스증

대부분 흡입에 의해 발생하며, 부비동의 진균 감염에 의한 2차적인 감염이 일부 보고되어 있다[4]. 호중구 감소증과 같은 면역기능 저하 환자에서 일어나며, 아스페르길루스가 기관지벽을 침윤하여 폐렴, 폐농양, 전격성 중추신경계 감염, 패혈증 등을 일으킨다. 반면에 ABPA와 알레르기성 아스페르길루스 부비동염에서는 조직에 대한 침윤이나 패혈증은 일어나지 않는다.

3. 만성 괴사성 폐렴

매우 드문 형태의 폐렴으로 당뇨, 알코올 중독 등 면역 저하 환자나 만성 폐쇄성 폐질환, 유육종증, 진폐증, 방사선 폐섬유증 등에서 발생할 수 있다. 서서히 진행하며 공동성 병변을 형성한다. 발열, 체중감소, 기침, 화농성 객담, 객혈 등의 증상이 있다. 흉부 방사선 검사에서 만성적인 폐침윤이 있으며 진행하여 아스페르길루스종을 형성할 수 있다. 또한 아스페르길루스종에서 시작하여 국소적으로 침윤하는 형태로도 나타날 수 있다. 공동성 병변의 벽에서 아스페르길루스의 조직 침윤, 섬유화, 육아종성 반응을 관찰할 수 있다. Amphotericin B에 반응하는 경우도 있으나 일반적으로 치료에 대한 반응은 좋지 않다. 면역 저하를 일으키는 인자를 제거하는 것이 중요하며 항진균제에 반응이 없거나 병변이 잘 국재화 되어 있는 경우에는 수술적인 제거를 고려할 수 있다[3].

4. 아스페르길루스에 의한 기관지천식

기관지천식 환자의 최대 25%에서 4가지 아스페르길루스의 혼합 항원에 대한 피부단자시험에 양성을 보인다[5]. 이렇게 기관지천식 환자의 피부단자시험에서 아스페르길루스에 감작된 것으로 판명되는 경우에는 ABPA를 감별진단에 반드시 포함시키는 것이 중요하다. ABPA는 적절한 치료로 폐 손상의 발생을 최소화 시킬 수 있는 질환이기에 조기 진단이 매우 중요하기 때문이다.

아스페르길루스에 의한 천식 환자에서 보다 흔히 분포하는 진균인 *Alternaria*나 *Cladosporium* 등에 대해 IgE 반응을 보이는 경우도 많다.

5. 과민성 폐장염

싹이 돋아나는 보리에 오염된 *A. fumigatus*나 *A. clavatus*에 의한 malt worker's lung이 대표적인 예이다. 맥아로 이용하기 위해 보리에 싹이 나게끔 축여주는 물에 진균이 자라고 그 포자를 흡입하여 발생한다. 제3형과 제4형 과민 반응이 복합되어 일어나는 알레르기 질환이다.

6. 알레르기성 아스페르길루스 부비동염

ABPA와 유사한 면을 지닌 비부비동 질환으로 비용종과 가피 (crust)가 형성되고 부비동 배양 검사에서 아스페르길루스가 동정되며, 점액에서 호산구, Charcot-Leyden crystal, *A. fumigatus*의 균사 등이 관찰된다. 알레르기성 진균 비부비동염 (allergic fungal rhinosinusitis)이라고도 하며, *Alternaria, Helminothosporium, Rhizomucor* 등과 같은 다른 진균에 의해서도 발생된다.

알레르기성 점액이 서서히 축적되며 점액종 (mucocele)과 같은 양상을 띄게 되고 크기가 커짐에 따라 인접한 부비동을 '침범'하게 되어 안구 돌출, 급성 시력 저하, 안면 변형, 코막힘, 광범위한 비용종 등의 증상이 나타난다. 증상이 심하지만 진균이 직접 조직을 침윤하는 증거는 없다.

총 혈청 IgE와 혈청 진균 특이 IgE가 증가되어 있으며, 진균 또는 비진균성 항원에 대한 피부단자시험에 양성인 아토피가 동반된 경우가 많다.

Table 1. Features of five stages of allergic bronchopulmonary aspergillosis

Stage	I (acute)	II (remission)	III (exacerbation)	IV (steroid dependent asthma)	V (fibrotic)
Total serum IgE	+++	+	+++	++	+
Precipitins	+	+/−	+	+/−	+/−
Peripheral blood eosinopilia	+	−	+	−	−
Chest X-ray abnormalities	+	−	+	+	+
Serum IgE-Af	+	+/−	+	+/−	+/−
Serum IgG-Af	+	+/−	+	+/−	+/−

From Greenberger PA, Patterson R. Ann Allergy 1986; 57: 444-452

이 질환은 안면 부종이나 안구 돌출 등의 증상을 초래하는 국소적 침윤성 아스페르길루스 부비동염이나 세균 감염과 같은 염증성 부비동 조직에 의한 만성 부비동염과 감별진단의 대상이 된다[6].

7. 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증

1) 역 학

1952년 Hinson 등에 의해 최초로 보고된 이후 많은 증례가 보고되었으며 만성 기관지천식 환자의 1~2%, 스테로이드 의존성 천식 환자의 경우 많게는 약 10% 내외로 보고되어 있다[5,7]. 국내에서는 1983년에 최초로 보고되었고, 아스페르길루스에 감작된 천식 환자의 약 6.7% 정도에서 발생한다는 보고가 있다[8,9].

남녀의 비는 같고, 어느 연령에서든지 발생할 수 있으나, 대개 청소년기말이나 성인에서 발병하며 40~50대의 아토피 환자에서 진단되는 경우가 많고, ABPA로 진단 받기 전 5~10년 정도의 기관지천식 병력이 있는 것이 보통이다[10]. 일부 가족성 발현의 경향이 알려져 있으므로 환자가 발생한 경우 다른 가족 구성원도 검사를 해 보아야 한다[11].

2) 임상상

기침, 천명음, 호흡곤란을 동반하는 급성 또는 재발성 천식 악화의 증상, 흉부 방사선 검사에서 폐침윤, 발열, 식욕부진, 두통, 권태감 등의 증상이 있다. 반 수 이상의 환자에서 객담이 있으며 상당량의 지저분한 녹색 또는 갈색의 객담이 배출된다.

ABPA에 특징적인 진찰 소견은 없으며 정상에서 말기 폐질환의 소견까지 볼 수 있다. 점액성 객담으로 기도가 일부 막히면서 나는 천명음, 기관지확장증과 연관된 곤봉지를 관찰할 수 있고, 말기에는 폐섬유화로 인한 악설음과 폐성심의 소견을 관찰할 수 있다. Patterson 등은 임상 양상에 따라 5단계로 구분하기도 하였다 (Table 1)[12]. 그러나 단계에 따라 연속적으로 진행하는 것은 아니며 임상상, 면역학적 특성, 치료에 대한 반응이 시간에 따라 변할 수 있다.

3) 방사선 소견과 조직 소견

단순 흉부 방사선 소견은 일시적인 폐침윤, 중심성의 기관지확장증, 확장된 기관지벽의 부종에 의한 tram-line shadow, 확장된 기관지내에 분비물이 찬 경우에 보이는 gloved finger 또는 toothpaste 음영 등을 들 수 있다. 고해상도 전산화 단층 촬영에서는 상기한 소견 외에 중심소엽성 (centrilobular) 결절과 나뭇가지 모양의 음영 등의 세기관지염 소견도 관찰된다.

ABPA에서 보이는 기관지확장증은 다른 원인으로 인한 기관지확장증보다 광범위하고 폐의 상부에 많으며 중심성이라는 특징이 있으나 방사선 소견만으로는 다른 원인에 의한 기관지확장증을 완전히 배제할 수 없다.

대개 폐침윤이 동반하는 경우에는 임상상이 악화되지만, 무증상인 환자의 33%에서 폐침윤이 있음이 보고되었다. 기관지천식 환자에서 이와 같은 주로 상부와 중심성 기관지확장증이 동반된 경우에는 ABPA를 의심하고 피부단자시험 등 추가적인 검사를 시행하는 것이 필요하다.

거의 모든 환자의 말초혈액에서 호산구증다증 (1000 /mm^3 이상)이 관찰되며, 폐조직 소견으로는 점액성 매복 (impaction), 폐쇄성 세기관지염, 육아종, 호산구의 침윤, 폐실질의 섬유화 등이 관찰된다. 기관지는 끈적끈적한 점액으로 덮혀 있고 fibrin, 호산구, Charcot-Leyden crystal, *A. fumigatus*의 균사 등이 관찰된다. 그러나 많은 균사가 기관지에서 자라고 있다고 해도 기관지벽을 침윤하지는 않는다.

4) 면역학적 특성

ABPA의 면역병리학적 기전에 대하여 완전하게 알려지지는 않았으나, 체액성 및 세포성 면역 반응이 모두 관여하는 것으로 생각한다. *A. fumigatus*를 기관지에 심으면 적어도 15~20가지의 항원을 계속적으로 생산하며 IgE 매개성 (제1형) 또는 IgG 매개성 (제3형) 과민반응을 일으키고 Th2 세포성 면역반응 (제4형)이 유도된다. IL-10, 계면 활성 단백, CFTR (cytic fibrosis transmembrane regulator) 유전자 돌연변이, HLA-DR 다형성이 ABPA의 발생에 관여하는 것으로 보고되고 있다[13,14].

(1) 혈청 특이 IgE와 IgG

*A. fumigatus*에 대한 특이 항체가 증가된 것은 이 질환에서 가장 큰 특징의 하나이며 면역형광효소측정법이나 ELISA 방법으로 측정할 수 있다. ABPA가 있는 기관지천식 환자에서 ABPA가 없는 환자보다 혈청 특이 IgE 농도가 2배 정도 높아 이들의 감별에 ELISA를 이용한 혈청 특이 IgE 측정법이 유용하다.

(2) 혈청 침강 항체

침강 항체는 double gel diffusion 법을 이용해서 증명할 수 있다. 침강 항체가 양성인 경우에는 기관지나 체조직에서 진균이 자라고 있다는 것을 뜻하며, ABPA의 60~70%에서 양성이고 혈청을 농축한 경우에는 90% 이상에서 양성이다. 그러나 침강 항체는 정상인, 입원 환자, 과민성 폐장염 환자에서도 비특이적으로 1~10% 가량 나타날 수 있어 진단에 있어 보조적인 증거로 쓰인다.

(3) 피부단자시험

*A. fumigatus*에 대한 특이 IgE 반응은 혈청에서 뿐만 아니라 피부시험에서도 확인할 수 있다. ABPA의 거의 모든 환자에서 'wheal and flare'의 즉시형 반응이 나타난다. 상기한 바와 같이 ABPA가 아닌 기관지천식 환자에서 약 25%까지 *A. fumigatus*에 대해 양성이 나타날 수 있다는 점을 알고 있어야 한다.

Table 2. Diagnostic criteria of allergic bronchopulmonary aspergillosis*

Clinical or Laboratory features	Essentiality for Diagnosis	Comment
1. Asthma	Yes	Severity variable
2. Chest X-ray infiltrate	No	Often in upper lobes simulating tuberculosis; may be present historically; may be absent at time of evaluation, possibly from prednisone therapy
3. Immediate cutaneous reactivity to Aspergillus	Yes	Prick or intracutaneous test
4. Elevated total serum IgE	Yes, > 1000 mg/ml	Total IgE may be suppressed by steroids used for asthma therapy
5. Precipitins to Af	Yes	Unless suppressed by steroid therapy, sera may require 5-fold concentration
6. Peripheral blood eosinophilia	No	May be absent in receiving steroids
7. Elevated serum IgE-Af & IgG-Af	Yes	IgE-Af should be at least twice the pool of sera from Af prick (+) asthmatics with no ABPA; IgG-Af may not be twice control
8. Central bronchiecatsis		In absence of cystic fibrosis, a sine qua non of "classic" ABPA

From Greenberger PA, Patterson R. Ann Allergy 1986; 57: 444-452
*Criteria 1 to 7 = ABPA-S (seropositive) and criteria 1 to 8 = ABPA-CB (central bronchiectasis)

(4) 총 혈청 IgE

ABPA의 진단을 위해서는 총 혈청 IgE가 1000 ng/mL 이상이어야 하며 수만 ng/mL 정도로 증가하는 경우도 있다. 이러한 수치는 대개의 기관지천식 환자보다 높으며 임상적으로 악화가 되는 경우에 더 증가하고 호전되는 경우에 감소하는 경향이 있다. 따라서 총 혈청 IgE를 추적 관찰하여 경과 관찰에 도움을 받을 수 있다. 증상이 있으면서 치료 받지 않은 환자에서 총 혈청 IgE가 정상이라면 ABPA의 가능성은 거의 없다.

(5) 말초혈액 호산구증다증

스테로이드를 투여하는 경우에는 억제되지만, 1000 /mm^3 이상의 말초혈액 호산구증다증이 있으며 질환의 정도를 반영하는 비특이적 표지이기도 하다.

(6) 객담 배양

객담에서 *A. fumigatus*가 배양되는 것은 진단의 보조적인 수단으로는 사용될 수 있으나 확실한 증거는 아니다. 그러나 만약 장기간 지속되는 난치성의 스테로이드 의존성 기관지천식 환자의 객담 배양에서 나왔다면 ABPA를 배제하기 위한 진단적 검사가 더 필요하다.

5) 진단 기준

임상 양상에 의한 8가지 진단 기준이 가장 널리 사용되고 있다 (Table 2)[11]. 그러나 임상 양상에 따른 5단계에서 볼 수 있듯이, 한 시점에서 모든 범주를 만족시키지 않을 수 있으며, 수개월 또는 수년간 추적하여야 진단을 내릴 수 있는 경우도 많이 있다.

이 진단 기준 중 가장 특이도가 높은 것은 혈청내 아스페르길루스에 대한 특이적 항체 (IgE 또는 IgG)의 존재와 흉부 방사선 소견에서 중심성의 기관지확장증 (central bronchiectasis)이 관찰되는 것이다.

Table 3. Differential diagnostic considerations in patients suspected of having allergic bronchopulmonary aspergillosis

Diseases associated with brochiectasis	Diseases associated with eosinophilia
Ashma without ABPA	Ashma without ABPA
Cystic fibrosis with ABPA	Allergic rhinitis
After infection (mycobacteria, pertussis, adenovirus)	Eosinophilic pneumonia, acute or chronic
Syndromes of immunodeficiency	Drug hypersensitivity
Immotile cilia syndrome	Connective tissue disease
Yellow nail syndrome	Churg-Strauss syndrome
Tracheobronchomegaly (Mounier-Kuhn syndrome)	Hypersensitivity pneumonitis
Connective tissue disease (eg, rheumatoid arthritis, Sjogren disease)	Malignancy, primary or secondary
	Granulomatous lung disease
	Helminthic/ parasitic infection

From Vlahakis NE, Aksamit TR. Mayo Clin Proc 2001; 76(9): 930-938

근위부 또는 중심성 기관지확장증이 있으면 ABPA-CB라고 하며, 다른 모든 기준은 만족하지만 중심성 기관지확장증이 없는 경우에는 ABPA-S라고 칭하기도 한다. ABPA-S에서 중심성 기관지확장증이 없는 이유는 호산구성 폐침윤이 처음 발생하였거나 몇 번 발생하지 않은 경우를 생각할 수 있으며 ABPA-S로 진단된 뒤 5년이 지나서야 ABPA-CB로 진단된 경우도 있다[2].

6) 감별진단

감별진단할 대상은 크게 기관지확장증이 동반된 질환과 말초혈액에서 호산구증다증이 있는 경우의 두 가지로 나누어 볼 수 있다 (Table 3)[10]. 진단 초기에 이러한 질환을 감별하는 것이 중요하다.

우리나라에서는 ABPA 환자를 종종 결핵으로 오진하여 항결핵 치료를 하는 경우가 있다. 오랜 천식의 병력이 있는 환자에서 말초혈액 호산구증다증이 있으면서 폐침윤이 있으면 ABPA를 의심하고 *Aspergillus*에 대한 피부단자시험을 시행하여야 한다.

7) 치 료

ABPA는 제1형, 3형, 4형 과민 반응에 의해 나타나는 질환으로 염증과 면역학적 활동성을 조절하는 스테로이드 치료가 근간을 이루고 있으며, prednisone 0.5 mg/kg를 2~4주간 매일 투여한 뒤 3~6개월간 격일로 투여하며 이후 천천히 감량한다. Prednisone 투여를 시작한 이후 매달 총 혈청 IgE 농도를 측정하며, 2배 이상 상승하는 경우에는 ABPA의 재발을 의심하여 흉부 방사선 검사를 시행한다. 스테로이드 의존성 환자인 경우에는 *Pneumocystis carinii* 감염과 골다공증에 대한 예방적인 조치가 필요하다.

스테로이드 흡입제나 지속성 베타2 항진제 등을 사용하여 기저에 있는 기관지천식에 대한 최적의 치료를 하는 것 또한 중요하며, 기관지확장증이 있는 경우는 흉부 물리 치료와 기관지 위생 관리를 잘 하는 것이 좋다.

8) 결 어

ABPA는 기존에 생각했던 것보다 흔한 질병이며 기관지천식 환자에서 폐침윤을 동반하거나 기관지확장증이 있는 경우, 피부단자시험에서 아스페르길루스에 양성 반응을 보이는 경우에 그리고 낭성 섬

유증 환자에서 반드시 의심해 보아야 한다. ABPA는 거의 증상이 없이 수년간 진행할 수 있으며 말기 폐 섬유증과 공동성 폐질환으로 발현할 수도 있다. 일부 가족성 발현의 경향이 알려져 있으므로 환자가 발생한 경우 다른 가족 구성원도 검사를 해 보아야 하며, 조기 진단하여 치료하면 말기 폐 섬유증으로 진행하는 것을 막을 수 있다는 점에서 진단에 대한 노력이 필요하다.

참 고 문 헌

1. 대한미생물학회 편. 기회감염 진균증. In: 의학미생물학. 여문각; 1991: 695-696
2. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, eds. Allergy: Principles & Practice. Vol 2. 5th ed. St Louis, Mo: Mosby. 1998: 981-993
3. Sugar AM, Olek EA. Aspergillus syndromes, mucormycosis, and pulmonary candidiasis. In: Fishman AP, Elias JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM eds: Fishman's pulmonary diseases and disorders. Vol. 2. 3rd ed. McGraw-Hill. 1998: 2265-2287
4. McGill TJ, Simpson G, Healy GB. Fulminant aspergillosis of the nose and paranasal siuses: a new clinical symdrome. Laryngoscope 1980; 90: 748-754
5. Greenberger PA, Patterson R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and the evaluation of the patient with asthma. J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 646-650
6. Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: current theories and management strategies. Laryngoscope 2001; 111: 1006-1019
7. Baisch JE, Graves TS, Baz MN, Scanlon G, Hoffmann RG, Patterson R, Fink JN. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in corticosteroid dependent asthmatics. J Allergy Clin Immuno 1981; 68: 98-102
8. 김유영, 문희범, 김용훈, 김상재, 강석영. 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증의 1례. 알레르기 1984; 4(2): 148-155
9. 박중원, 김희선, 변주원, 고시환, 홍용국, 김철우, 최규옥, 홍천수. 알레르기 피부 반응 시험상 아스페르길루스 항원에 양성 반응을 보인 천식 환자에서 알레르기성 기관지-폐 아스페르길루스증의 유병률. 알레르기 1997; 17(4): 510-521
10. Vlahakis NE, Aksamit TR. Diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Mayo Clin Proc 2001; 76(9): 930-938.
11. Graves TS, et al. A familial occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Ann Intern Med 1978; 91: 378-382
12. Greenberger PA, Patterson R. Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Ann Allergy 1986; 56: 444-452
13. Cockrill BA, Hales CA. allergic bronchopulmonary aspergillosis. Annu Rev Med 1999; 50: 303-316
14. Aron Y, Bienvenu T, Hubert D, Dusser D, Dall'Ava J, Polla BS. HLA-DR polymorphism in allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immuno 1999; 104 (4, pt 1): 891-892

Emerging Antifungal Agents

Hideyo Yamaguchi, M. D.

Teikyo University Institute of Medical Mycology, Tokyo, Japan

The challenge of treatment and prevention of invasive fungal infections is underscored by their high incidence in immunocompromised hosts, as well as by their formidable morbidity and mortality. Five to 10 percent of blood-stream infections are caused by *Candida* spp. in Japan. *Aspergillus* spp. are currently the leading cause of fungal infections detected in the autopsy cases in our country. These infections are difficult to diagnose during lifetime, and, when diagnosed, often refractory to treatment with existing therapy. In comparison to antibacterial chemotherapy, our currently therapeutic armamentarium against invasive fungal infections is limited to a paucity of compounds that are often ineffective and/or toxic. In fact, there is a persisting need for the discovery and development of new antifungal agents, which should ideally be superior or at least complementary to existing therapies.

In order to develop new approaches to antifungal therapy, innovative delivery systems for approved compounds, new compounds of existing classes, and novel targets are required. In Japan there are several antifungal agents of the respective categories currently at different stages in the clinical development pipeline: (1) lipid formulations of amphotericin B and hydroxypropyl-β-cyclodextrin formulations of itraconazole; (2) new generation triazoles; and (3) echinocandins.

Novel delivery systems utilized for new formulations of amphotericin B or itraconazole substantially modulate the pharmacokinetics of the existing compounds, and may also be useful to enhance their delivery to infection sites. Three new generation triazoles, *viz.*, voriconazole, posaconazole and ravuconazole, in advanced clinical development displayed increased activity and expanded spectrum as compared with fluconazole, and in general demonstrate good pharmacological properties and low toxicity.

Echinocandins (candins), which are cyclic heptapeptides containing fatty acyl or other lipophilic side chains, represent a novel class of antifungal compound. They have been shown to interfere effectively with fungal cell wall biosynthesis by selective inhibition of (1,3)-β-D-glucagon synthase, a fungus-specific enzyme. What is especially attractive about this lipopeptide class of antifungal compounds is: (1) their target, (1,3)-β-D-glucan synthase is present in most pathogenic fungi but absent in mammalian cells; (2) their potential to curb infection with several major opportunistic fungal pathogens, in particular *Candida* spp. and *Aspergillus* spp.; (3) no cross-resistance to azoles; and (4) excellent pharmacokinetics and low toxicity. Three candidates for parenteral clinical use have emerged from a large number of semi-synthesized derivatives: VER-002 (anidulafungin), MK0991 (caspofungin) and FK463 (micafungin).

Micafungin was discovered by a research group of Fujisawa Pharm. Co. in Japan and its preclinical and clinical evaluations have also been most extensively made in this country. I will focus on the current development status

and provide an outlook on the potential of this promising agent with emphasis on candidiasis and aspergillosis.

REFERENCES

1. Georgopapadakou NK, Walsh TJ. Antifungal agents: chemotherapeutic targets and immunologic strategies. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 279-291
2. Kurtz MB, Douglas CM. Lipopeptide inhibitors of fungal glucan synthase. J Med Vet Mycol 1997; 35: 79-86
3. Turner WW, Current WL. Echinocandin antifungal agents. In Biotechnology of Antibiotic, 2nd ed (Strohl WR ed), p.315-334, Mercel Dekker, New York, 1997.
4. Viviani MA, DeMarie S, Graybill JR, et al. New approaches to antifungal chemotherapy. Med Mycol 1998; 36 (suppl. 1): 194-206
5. St Georgiev V. Fungal cell envelope and mode of action of antimycotic agents. In Infectious Diseases in Immunocompromised Hosts, p.741-761, CRC Press, Boca Raton, 1998.
6. Slain D. Lipid-based amphotericin B for the treatments of fungal infections. Pharmacotherapy 1999; 19: 306-323
7. Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley PM. Current and emerging azole antifungal agents. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 40-79
8. Lucca AJ, Walsh TJ. Antifungal peptides: novel therapeutic compounds against emerging pathogens. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1-11
9. Bryskier A. Novelties in the field of anti-infectives in 1998. Clin Infect Dis 1999; 29: 632-658
10. Yamaguchi H. New developments of therapy of deep mycoses. Jpn J Med Mycol 2000; 41: 221-228
11. Maertens JA, Boogaerts MA. Fungal cell wall inhibitors: emphasis on clinical aspects. Curr Pharm Design 2000; 6: 225-239
12. Walsh TJ, Viviani MA, Aratoon E, et al. New targets and delivery systems for antifungal therapy. Med 2000; 38 (suppl. 1): 335-347
13. DePauw BE. New antifungal agents and preparations. Int J Antimicrob Agents 2000; 16: 147-150
14. Andriole VT. Current and future antifungal therapy: new targets for antifungal therapy. Int J Antimicrob Agents 2000; 16: 317-321
15. Dodds ES, Drew RH, Perfect JR. Antifungal pharmacodynamics: review of the literature and clinical applications. 2000; 20: 1335-1355
16. Hossain MA, Ghannoum MA. New investigational antifungal agents for treating invasive fungal infections. Exp Opin Invest Drugs 2000; 9: 1797-1813
17. Yamaguchi H. New antifungal agents currently under clinical development. Jpn J Med Mycol (in press).

대한의진균학회지 총목차

제6권 제1호, 2001년 ~ 제6권 제4호, 2001년

Contents of Korean Journal of Medical Mycology

Vol. 6, No. 1, 2001 to Vol. 6, No. 4, 2001