



침습성 폐 아스페르길루스증의 역학과 임상상: 전국 다기관 연구

김성한¹ · 문송미¹ · 한상훈² · 정진원³ · 문수연⁴ · 이미숙⁴ · 추은주⁵ · 최영화⁶ · 김신우⁷ · 배인규⁸ · 권현희⁹ · 백경란¹⁰ · 김양수¹

울산대학교 의과대학 서울아산병원 감염내과¹, 연세대학교 의과대학 내과학교실², 중앙대학교 의과대학 내과학교실³, 경희대학교 의과대학 내과학교실⁴, 순천향대학교 부천병원 감염내과⁵, 아주대학교 의과대학 내과학교실⁶, 경북대학교 의학전문대학원 내과학교실⁷, 경상대학교 의학전문대학원 내과학교실⁸, 대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실⁹, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과학교실¹⁰

Epidemiology and Clinical outcomes of Invasive Pulmonary Aspergillosis: A Nationwide Multicenter Study in Korea

Background: Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is an important cause of morbidity and mortality in immunocompromised patients. However, few data on clinical characteristics and outcomes of IPA in Korea have been reported. We conducted a nationwide multicenter study in Korea for evaluation of the epidemiology and clinical outcomes of invasive pulmonary aspergillosis.

Materials and Methods: A retrospective cohort study was conducted in 10 hospitals in Korea. We reviewed all adult patients who met the revised EORTC/MSG definitions between 2008 and 2010.

Results: A total of 334 cases, which included proven (26, 8%), probable (159, 48%), or possible (149, 44%) IPA, were identified. Patients with proven or probable IPA were evaluated, and, of these 185 IPA patients, 105 (57%) had neutropenia, 30 (16%) underwent hematopoietic stem cell transplantation, 25 (14%) underwent solid organ transplantation, and 32 (17%) without neutropenia and transplantation received immunosuppressive agents or corticosteroid. *Aspergillus* spp. were isolated from 42 patients (23%), and positive fungal culture rates from sterile fluid, sputum, and bronchoalveolar lavage fluid (BAL) were 67% (6/9), 21% (32/150), and 20% (9/44), respectively. Results of assays for sensitivity of serum and BAL galactomannan were 84% (155/184) and 89% (25/28), respectively. Amphotericin-B deoxycholate and itraconazole were most commonly administered as a primary therapy in 107 (58%) and 34 (19%) patients, respectively. Of 133 patients (73%) who received salvage therapy after primary antifungal therapy for a median period of six days (IQR 3-12), 82 (62%) patients were treated with voriconazole. Of 185 patients, 82 (44%) died within three months after diagnosis of IPA. CT findings, including small airway lesions and micronodules, ground glass opacities, and pleural effusion and persistent positive galactomannan status showed an independent association with worse outcome, while proven diagnosis of IPA showed an independent association with better outcome.

Conclusions: Microbiologic confirmation of IPA was low in Korea; therefore, many Korean physicians were dependent on the galactomannan assay for microbiologic diagnosis. Primary therapy with Amphotericin-B deoxycholate followed by salvage therapy with voriconazole was the most common antifungal strategy for treatment of patients with IPA in Korea. Overall mortality and IPA-related mortality were comparable with data from Western clinical trials.

Key Words: Invasive pulmonary aspergillosis, Epidemiology, Outcome

Sung-Han Kim¹, Song Mi Moon¹, Sang Hoon Han², Jin-Won Chung³, Soo-youn Moon⁴, Mi Suk Lee⁴, Eun Ju Choo⁵, Young Hwa Choi⁵, Shin Woo Kim⁶, In-Gyu Bae⁷, Hyun Hee Kwon⁹, Kyong Ran Peck¹⁰, and Yang Soo Kim¹

¹Department of Infectious Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ²Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ³Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul; ⁴Department of Internal Medicine, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul; ⁵Department of Infectious Diseases, Soon Chun Hyang University Hospital Bucheon, Bucheon; ⁶Department of Internal Medicine, Ajou University College of Medicine, Suwon; ⁷Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu; ⁸Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju; ⁹Department of Internal Medicine, Daegu Catholic University Medical Center, Daegu; ¹⁰Division of Infectious Diseases, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: April 2, 2012

Revised: May 16, 2012

Accepted: May 29, 2012

Correspondence to Yang Soo Kim, MD, PhD.

Department of Infectious Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan, College of Medicine, 388-1, Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3303, Fax: +82-2-3010-6970

E-mail: yskim@amc.seoul.kr

www.icjournal.org

서론

침습성 폐 아스페르길루스증(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)은 면역저하 환자에서 심각한 합병증과 사망에 이르게 할 수 있는 중요한 감염질환이다[1]. 특히 최근 면역억제제 사용이 증가하면서 IPA의 역학이 변하고 있고, 새로운 진단법과 새로운 항진균제의 개발로 IPA 진단과 치료에도 많은 변화가 있었다. 그러나, IPA 역학과 관련된 연구는 단일기관에서 시행한, 제한된 환자 숫자로 분석한 경우가 많아서 연구결과 해석에 어려움이 있었다[2, 3]. 하지만, 최근에 환자의 기저 질환, 미생물학적 요인, 임상상 등을 고려한 진단기준이 발표되면서 여러 기관에서 다양한 IPA 환자를 포함하여 연구하는 것이 가능하게 되었다[1]. 미국에서는 2010년도에 TRANSNET (Transplant Recipient Infection Surveillance Network)과 같은 23개의 이식 전문병원 네트워크를 구성하여 전국적인 IPA의 역학에 대한 데이터를 발표하였다[2, 3]. 그러나, 우리나라에서 다기관이 참여한 IPA 역학에 대한 연구는 제한적으로 보고되고 있어 여기에 대한 연구가 절실히 필요한 상황이다. 본 연구는 전국의 10개 병원에서 2008년에 새롭게 개정된 European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) 기준을 적용한 IPA 환자를 후향적으로 분석하여 우리나라 IPA의 역학과 임상상에 대한 자료를 제공하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상

전국의 10개의 3차 병원을 대상으로 2008년 1월부터 2010년 12월 까지 IPA가 의심되는 환자를 EORTC/MSG 기준에 따라 분류하여 후향적으로 분석하였다. 연구에 참여한 병원의 병상 수의 중앙값은 925 (interquartile range [IQR] 852-1,970) 이었다. 본 연구는 후향적 관찰연구로 각 기관별로 IPA 의심되는 환자에 galactomannan (GM) assay와 전산화 단층촬영(computed tomography, CT)을 시행하는 시기 및 항진균제 선택 등에 대해서 표준화된 프로토콜을 사용하지 않았다. 각 병원 별로 Institutional Review Board 심사를 통과 후에 차트에서 데이터를 수집하였다.

2. 용어의 정의

EORTC/MSG 기준은 2008년 발표된 기준을 바탕으로 가능성 높은(possible), 거의 확실한(probable), 확진된(confirmed) IPA 환자로 분류하였다[1]. 확진된 IPA는 무균적 검체에서 진균 배양 양성이거나 병리학적으로 조직 침윤 소견이 있으면서 예각으로 나누어지는 격막을 가진 균사 모양을 보이고 배양에서 양성이거나 GM assay 양성인 경우로 정의하였다. 거의 확실한 IPA는 숙주요인을 만족하면서 임상요인을 만족하고 진균 감염의 증거가 있는 경우로 정의하였다. 가능성이 높은 IPA는 숙주요인을 만족하면서 임상요인을 만족하지만 진균감염

의 객관적인 증거는 없는 경우로 정의하였다. 최종 분석은 가능성이 높은 IPA는 제외하고 확진된 IPA와 거의 확실한 IPA 환자를 대상으로 하였다. Neutropenia의 정의는 500 neutrophil/mm³으로 10일 이상 유지된 경우로 정의하였고, 스테로이드 사용은 prednisolone 0.3 mg/kg/day를 3주 이상 사용한 양과 동등한 용량을 사용한 경우로 정의하였다.

1차 치료는 IPA 진단 당시에 사용한 항진균제로 정의하였고, 구제 치료는 1차적으로 사용한 항진균제에서 약제 불내성(intolerance)이나 치료실패 등의 이유로 순차적으로 사용한 항진균제로 정의하였다. 사망률은 IPA 진단 후 3개월째 사망률로 정의하였고, IPA 관련 사망과 IPA와 관련 없는 사망으로 세분하여 분석하였다.

3. 통계 분석

통계분석은 SPSS version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석하였다. 비연속변수는 Fisher's exact test 또는 Person Chi-square test를 이용하였고, 연속변수는 Student t test 또는 Mann-Whitney U test를 이용하였다. 모든 검정은 2-tail로 하였고, P-value가 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 다변량분석은 logistic regression 모델을 이용하여 분석하였다. Pvalue 0.2 이하인 변수를 backward stepwise selection으로 최종적으로 P value 0.05 이하의 변수를 최종 모델에 포함하였다.

결과

1. 환자의 특성

연구기간 동안 총 380명의 IPA가 의심되는 환자가 포함되었다. 이 중 46명의 환자는 EORTC/MSG 기준에서 부합하지 않아 제외되었다. 나머지 334명의 환자 중에서 26명의 환자는 확진된 IPA, 159명의 환자는 거의 확실한 IPA, 149명의 환자는 가능성이 높은 IPA로 분류되었다. 이 중 가능성이 높은 149명의 IPA는 제외한 총 185명의 환자가 최종적으로 분석되었으며, 이들의 기본적인 임상정보는 Table 1에 요약하였다.

2. IPA 진단

185명의 환자 중에서 42 (23%)명에서만 최종적으로 진균 배양 양성으로 확인되었다(Table 1). 배양 양성 환자 중 균종이 확인된 경우는 17례였고, *A. fumigatus* (14), *A. flavus* (1), *A. niger* (1), *A. terreus* (1)순이었다. 검체별 배양 양성률은 무균적 검체는 67% (6/9), 객담은 21% (32/150), 기관지 세척액은 21% (9/44)으로 나타났다.

혈액에서 galactomannan (GM) 검사의 양성률은 84% (155/184)로 진균 배양 양성률 23% (42/185)에 비해서 통계적으로 유의하게 높게 나타났다($P < 0.001$). 혈액에서 시행한 GM 양성률(84%, 155/184)은 기관지 세척액에서 시행한 GM 양성률(89%, 25/28)에 비해서 약간 낮은 경향이 있었지만 통계적으로 유의하지는 않았다($P = 0.78$). 그러나, 혈액과 기관지 세척액에서 GM 검사를 모두 시행한 28명을 대상으로 분석했을 때, 혈액 GM 양성률(61% [17/28])은 기관지 세척액 GM

양성률(89% [25/28])에 비해서 유의하게 낮게 나타났다($P=0.04$). 혈액 GM 검사는 총 155명 (84%)에서 추적 검사를 시행하였다. 이 중 74명(48%)은 음성으로 전환되었고, 음성으로 전환되기까지 중앙값 8일 (IQR 4-14일)이었다. 나머지 81명(52%)은 지속적으로 양성으로 확인되었다(Table 1).

3. IPA 치료

185명의 환자 중에서 98명(53%)에서 IPA 진단 전에 항진균제를 사용한 것으로 나타났다. 이 중 amphotericin B deoxycholate가 45% (46/98)로 가장 많았고, itraconazole 37% (36/98), fluconazole 30% (29/98)순이었다. IPA 진단 후 사용한 1차 항진균제와 구제 요

Table 1. Baseline Characteristics of Patients with Invasive Pulmonary Aspergillosis

Characteristics	Confirmed IPA (n=26) ^a	Probable IPA (n=159) ^b	Possible IPA (n=149)	P-value ^c
Age, median years (IQR)	53 (46-61)	54 (43-66)	51 (39-60)	0.551
Male gender	14 (54)	107 (67)	98 (66)	0.181
Underlying diseases				
Hematologic malignancies	4 (15)	113 (71)	119 (80)	0.000
AML	0 (0)	63 (56)	68 (57)	
ALL	2 (50)	14 (12)	15 (13)	
AML & ALL	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
ABL	0 (0)	0 (0)	2 (2)	
NK cell Leukemia	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
CML	1 (25)	3 (3)	1 (1)	
Others	1 (25)	33 (29)	31 (26)	
Aplastic anemia	0 (0)	7 (4)	10 (7)	0.596
Other underlying diseases	11 (42)	39 (25)	20 (13)	0.058
None	11 (42)	0 (0)	0 (0)	0.000
Predisposing factor				
Neutropenia	3 (12)	102 (64)	116 (78)	0.000
Hematopoietic stem cell transplant ^d	0 (0)	13 (8)	8 (5)	0.220
Solid organ transplant ^e	5 (19)	19 (12)	15 (10)	0.343
Liver	3 (12)	13 (8)	10 (7)	
Kidney	1 (4)	5 (3)	5 (3)	0.566
Heart	1 (4)	1 (1)	0 (0)	
Use of immunosuppressant ^f	0 (0)	0 (0)	1 (1)	-
Use of immunosuppressant & corticosteroid ^f	4 (15)	11 (7)	3 (2)	0.234
Use of corticosteroid ^f	3 (12)	14 (9)	6 (4)	0.712
None	11 (42)	0 (0)	0 (0)	0.000
Identification of <i>Aspergillus</i> spp.	12 (46)	30 (19)	-	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	4 (15)	10 (6)	-	0.114
<i>Aspergillus flavus</i>	0 (0)	1 (1)	-	1.000
<i>Aspergillus niger</i>	0 (0)	1 (1)	-	1.000
<i>Aspergillus terreus</i>	0 (0)	1 (1)	-	1.000
<i>Aspergillus</i> spp.	8 (31)	17 (11)	-	0.011
Mycologic culture yield				
Sterile fluid, positive	6/8 (75)	0/1 (0)	0/3 (0)	0.333
Sputum, positive	7/23 (30)	25/127 (20)	0/123 (0)	0.272
BAL, positive	2/10 (20)	7/34 (21)	0/20 (0)	1.000
Serum GM assay				
Serum GM, positive	18/25 (72)	137/159 (86)	17/146 (12)	0.081
Median serum GM value (IQR)	1.28 (0.68-2.75)	1.02 (0.69-2.16)	0.78 (0.63-1.13)	0.667
BAL GM assay				
BAL GM, positive	3/4(75)	22/24 (92)	4/10 (40)	0.382
Median BAL GM value (IQR)	-	2.15 (0.66-4.42)	0.98	0.099
Kinetics of serum GM assay				
Persistent positive status	13/18(72)	68/137 (50)	12/17(71)	0.071
Median GM follow-up days (IQR)	14.0 (8.0-19.0)	14.0 (7.0-21.0)	7.0 (5.5-42.0)	0.985
Negative conversion	5/18(28)	69/137 (50)	5/17(29)	0.071
Median GM follow-up days (IQR)	11.0 (2.50-27.5)	9.0 (5.0-14.0)	13.0 (7.0-45.5)	0.948

Table 1. Baseline Characteristics of Patients with Invasion Pulmonary Aspergillosis (Continued)

Characteristics	Confirmed IPA (n=26) ^a	Probable IPA (n=159) ^b	Possible IPA (n=149)	P-value ^c
CT findings				
Consolidation or mass	21 (81)	138 (87)	118 (79)	0.376
Ground glass opacity	10 (38)	85 (53)	90 (60)	0.156
Cavity or air-crescent sign	12 (46)	29 (18)	15 (10)	0.001
Pleural effusion	9 (35)	58 (36)	66 (44)	0.855
Macronodules	6 (23)	34 (21)	36 (24)	0.846
Micronodules	5 (19)	34 (21)	34 (23)	0.803
Halo sign	1 (4)	16 (10)	32 (22)	0.474
Branching linear opacity	1 (4)	4 (3)	2 (1)	0.535

Data indicate proportion (%) of patients or patients tested.

IPA, invasive pulmonary aspergillosis; BAL, bronchoalveolar lavage; GM, galactomannan; IQR, inter-quartile range; CT, computed tomography.

^aOf 26 patients with confirmed IPA, five showed positive results of sterile culture and the remaining 21 showed histologic findings compatible with IPA. Of these 21 patients, 11 showed a positive result for the serum or BAL GM assay and six patients showed positive results for sterile or non-sterile culture, four showed positive results for the serum or BAL GM assay and for sterile or non-sterile culture.

^bOf 159 patients with probable IPA, 126 showed a positive result for the serum or BAL GM assay, 13 showed positive results for non-sterile culture, and 20 showed positive results for both the serum or BAL GM assays and for non-sterile culture.

^cP values for Confirmed IPA vs Probable IPA.

^dOf 30 hematopoietic stem cell transplant recipients with confirmed and probable IPA, 17 (57%) with neutropenia were classified as the neutropenia group. Of 21 with possible IPA, 13 (62%) with neutropenia were classified as the neutropenia group.

^eOf 25 solid organ transplant recipients with confirmed and probable IPA, one (4%) with neutropenia was classified as the neutropenia group.

^fPatients without neutropenia and transplantation who received immunosuppressive agents or corticosteroid were classified as each respective category.

Table 2. Antifungal Treatment in Patients with Invasive Pulmonary Aspergillosis

Therapy administered	Total (n=185)	Confirmed IPA (n=26)	Probable IPA (n=159)	P-value
Antifungal therapy before IPA diagnosis ^a				
None	87/185 (47)	16/26 (62)	71/159 (45)	0.110
Amphotericin B deoxycholate	46/98 (47)	4/10(40)	42/88 (48)	0.746
Itraconazole	36/98 (37)	2/10 (20)	34/88 (39)	0.317
Fluconazole	29/98 (30)	5/10 (50)	24/88 (28)	0.156
Others	3/98 (3)	0/10 (0)	3/88 (3)	1.000
Primary antifungal therapy ^a				
Amphotericin B deoxycholate	107/183 (58)	19/26 (73)	88/157(56)	0.103
Itraconazole	34/183 (19)	3/26 (12)	31/157 (20)	0.421
Voriconazole	34/183 (19)	3/26 (12)	31/157 (20)	0.421
Liposomal amphotericin-B	8/183 (4)	1/26 (4)	7/157 (4)	1.000
Others	3/183 (2)	0/26 (0)	3/157 (2)	1.000
Salvage antifungal therapy ^a				
Voriconazole	82/133 (62)	15/24 (63)	67/109(61)	0.925
Amphotericin-B deoxycholate	18/133 (14)	3/24 (13)	15/109 (14)	1.000
Itraconazole	14/133 (11)	3/24 (13)	11/109 (10)	0.717
Liposomal amphotericin-B	14/133 (11)	3/24 (13)	11/109 (10)	0.717
Caspofungin	5/133 (4)	0/24 (0)	5/109 (5)	0.585
Others	2/133 (2)	0/24 (0)	2/109 (2)	1.000

Data indicate proportion (%) of patients administered.

^aCombination therapy was counted as individual monotherapy.

범으로 사용한 항진균제는 Table 2에 요약하였다. 1차 항진균제는 amphotericin B deoxycholate과 itraconazole이 약 79%를 차지하였고, voriconazole은 19%에서 사용되었다. 구제 요법으로 1차 항진균제를 중앙값 6일(IQR 3-12일)정도 사용하다가 다른 항진균제로 교체하였고, voriconazole 62%, amphotericin B deoxycholate 14%, itraconazole 11%, liposomal amphotericin B 11%, caspofungin 4%로 나타났다.

4. IPA 사망

185명의 환자 중에서 82명(44%)이 IPA 진단 3개월째 사망하였다. 이 중 68% (56/82)는 IPA 관련 사망이었고, 32% (26/82)는 IPA와 관련 없는 사망이었다. IPA 환자에서 사망과 관련된 위험인자에 대한 분석은 표 3에 제시하였다. 특정 CT 소견[미세 결절 및 세기도 병변(small airway lesions and micronodules), 간유리 음영(ground glass opacity), 흉수]과 지속적인 GM 양성 소견은 사망에 독립적인 위험인

Table 3. Risk Factors for Mortality in Patients with Invasive Pulmonary Aspergillosis

Factors	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Age	1.014 (0.994-1.034)	0.164		
Underlying disease				
Hematologic malignancies	1.990 (1.071-3.698)	0.029		
Neutropenia	1.792 (0.989-3.25)	0.055		
CT finding				
Small airway lesions and micronodules	0.483 (0.227-1.025)	0.058	0.377 (0.161-0.884)	0.025
Cavity	0.274 (0.122-0.614)	0.002	0.458 (0.185-1.135)	0.092
Ground-glass opacity	2.206 (1.219-3.992)	0.009	2.233 (1.148-4.346)	0.018
Pleural effusion	2.429 (1.316-4.486)	0.005	2.429 (1.203-4.903)	0.013
Pericardial effusion	2.632 (0.638-10.861)	0.181		
Persistent positive status of GM assay	2.025 (1.044-3.925)	0.037	2.162 (1.018-4.591)	0.045
Diagnosis				
Proven (reference)				
Probable	0.132 (0.038-0.458)	0.001	7.934 (2.085-30.183)	0.002

자료 확인되었다. 그러나, 확진된 IPA는 생존과 관련된 독립적인 위험인자로 확인되었다.

고찰

본 연구는 우리나라 10개 대형병원에서 IPA 환자에 대한 다기관 연구로 우리나라의 대략적인 IPA의 역학과 임상상에 대한 중요한 자료를 제시한다고 생각한다. 우리나라에서 시행된 대부분의 IPA에 대한 연구는 단일 연구기관에서 시행한 연구이거나 증례 보고에 대한 내용으로 우리나라에서 IPA의 역학을 이해하는데 어려움이 있었다[4-7]. 또한, 과거의 연구는 본 연구와 같이 EORTC/MSG와 같은 표준화된 임상적 진단 기준을 사용하지 않고 IPA 진단을 배양 검사나 조직 검사에 의존한 경우가 많았다[4, 5]. 즉, 진균 배양 양성률은 본 연구 결과와 이전의 연구 보고에서와 같이 50%이하로 낮기 때문에[8, 9] 배양 결과에만 의존하는 경우 실제 많은 IPA 환자가 연구에서 누락되면서 실제 IPA 역학을 왜곡되게 나타낼 수 있다. 또한, 조직 검사의 경우 IPA가 의심되는 환자에서 실제로 조직검사를 시행하지 않는 경우가 많이 있고, 조직에서 IPA를 시사하는 소견이 있다고 하더라도 다른 진균에 의한 감염일 수도 있어, 이러한 조직 검사에 의존한 IPA 연구는 실제 IPA의 역학을 이해하는데 제한점이 있다. 그러므로, 최근에 널리 사용되고 있는 GM assay와 같은 비침습적인 검사를 포함하는 EORTC/MSG 기준과 같은 객관적 임상적 기준을 적용한, 다기관 IPA 연구는 우리나라 전체 IPA 역학을 이해하는데 도움을 줄 것이라고 생각한다.

이 연구에서 IPA의 호중구 감소증 환자 또는 혈액 질환이 전체 IPA 환자의 약 3/4을 차지하여 가장 흔한 기저질환인 것으로 나타났다. 그러나, 호중구 감소증 없는 장기이식 환자나 면역억제제를 사용하는 환자도 전체 IPA 환자의 약 1/4을 차지하는 것으로 나타났다. 이렇게 호중구 감소증이 없는 환자에서 발생하는 IPA의 임상상에 대한 연구는 호중구 감소증 환자에서 IPA 연구에 비해서 비교적 제한적으로 보고되고 있다. 저자들이 시행한 최근 연구에서는 호중구 감소증이 없는 환자

에서 CT 소견은 비특이한 경우가 많다는 것을 보고하였다[10]. 이러한 점을 고려한다면 호중구 감소증이 없는 환자에서 비특이적인 CT 소견을 나타낼 경우 EORTC/MSG 기준에서 임상적 요인(clinical factor) 만족시키지 않아서 거의 틀림없는 IPA로 분류되지 못하여 본 연구에서 제외되었을 가능성이 있다. 그러므로, 호중구 감소증이 없는 환자에서 IPA는 본 연구에서 실제보다 더 적게 포함되었을 가능성이 있으므로 연구 결과 해석에 주의가 필요하다고 생각한다.

혈액에서 시행한 GM assay는 최근 메타분석에서 민감도가 71%, 특이도가 89%로 보고 되었다[11]. 그러므로, 본 연구에서 확인된 혈액에서 시행한 GM assay의 민감도는 이러한 메타분석 결과와 일치하는 소견이다. 그러나, 실제 환자 진료에서 GM assay의 민감도를 보고한 논문에서는 이 보다 민감도가 낮아서 38-50%로 보고하고 있고[12, 13], 이렇게 임상에서 민감도가 낮은 단점을 극복하기 위해서 BAL에서 GM assay를 시행하는 경우가 있다. 최근 본 연구진이 시행한 연구에서 혈액에서 시행한 GM assay보다 민감도가 더 높은 것으로 보고하였다[12]. 본 연구에서도 혈액과 BAL을 모두 시행한 환자에서 BAL에서 시행한 GM assay의 민감도가 더 높은 것으로 나타나서 이전 연구와 일치하는 결과를 보여주었다. 그러므로, IPA의 민감도를 높이기 위해서 BAL을 시행한 경우 혈액과 함께 BAL에서도 GM assay를 시행한다면 IPA 진단에 추가적인 도움이 될 것으로 생각한다.

최근 미국감염학회 지침에서는 IPA의 1차 치료로 voriconazole을 추천하고 있지만[14], 본 연구에서는 약 80%에서 amphotericin B deoxycholate 또는 itraconazole을 1차 항진균제로 사용하였고, 단지 18%에서만 voriconazole을 1차 치료제로 사용하였다. 이는 아마도 국내 보험기준에서 voriconazole을 1차 치료제로 사용하는 것에 제한을 두고 있어서 생기는 현상으로 생각한다. 또한, 1차 요법에서 구제 요법으로 교체하기까지 약 6일 정도 소요되는 것으로 나타나는 점도 항진균제 선택에 우리나라 보험 기준의 영향을 많이 받는 것으로 추측한다.

IPA의 사망률은 외국에서 보고한 연구결과와 유사한 것으로 나타났고[15], 사망과 관련된 위험인자로 특정 CT 소견(미세결절 및 소기도

음영, 간유리 음영, 흉수), 지속적인 GM 양성 소견 등이 확인되었다. 이중 특정 CT 소견이 IPA의 예후와 관련이 있다는 점은 본 연구진이 이전에 보고한 연구 결과와 일치하는 소견이다[10]. 지속적인 GM 양성 소견은 이전의 연구[7, 16, 17]와 비슷하게 나쁜 예후와 연관이 있는 것으로 확인되었다. GM assay는 진단적 가치뿐만 아니라 추적 검사를 시행하여 환자의 예후를 예측하는 것에도 유용하게 활용될 수 있지만, 항진균제 사용에 따른 GM 반응은 일관되게 나타나지 않는 경우가 있는 것[18]으로 알려져 있으므로 여기에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다고 생각한다. 그리고, 확진된 IPA 환자에서 예후가 좋게 나타나는 소견은 흥미로운 점이라고 생각한다. 이러한 연구 결과는 이전에 연구에서는 보고되지 않은 내용이다. 아마도 조직검사를 시행할 정도로 전신상태가 좋은 환자가 선택되어서 발생할 수 있는 뼈뿔립이나 확진된 환자에서 보다 적극적으로 항진균제 치료를 받았을 가능성 등이 이러한 현상을 설명할 수 있는 이유라고 생각한다.

본 연구는 몇몇 제한 점이 있다. 첫째, 후향적으로 시행한 연구이므로 환자기록지에 기록되지 않은 변수는 조사할 수 없어서 생기는 문제가 있다고 생각한다. 둘째, 각 병원 별로 IPA 기저질환 분포가 다르고, IPA 환자를 진단, 치료하는 방법이 다양하여 일관되지 않은 접근을 하는 문제가 있다. 특히, IPA 진단하기 위해서 CT를 촬영하는 시기가 각 병원별로 다를 수가 있으므로, 본 연구에서 확인된 CT 소견에 대한 결과는 뼈뿔립이 있을 수 있다. 그러나, 이렇게 병원 별로 다양한 IPA의 접근 방법 때문에 본 연구와 같은 다기관 연구가 더욱더 필요한 이유가 될 수 있다고 생각한다.

결론적으로 우리나라에서 진균 배양으로 확진되는 IPA 환자는 적었고, 미생물학적 진단으로 galactomannan 검사를 의존하였다. Amphotericin B deoxycholate를 1차 항진균제를 사용하다가 voriconazole로 구제요법을 하는 경우가 가장 많았고, IPA의 사망률은 서구의 연구와 유사하였다.

감사의 글

This study was sponsored by Pfizer Pharmaceuticals Korea Ltd.

본 연구를 위해서 큰 도움을 주신 한국화이자제약 Outcomes Research 팀 이상민, (주)프라임코어컨설팅(PrimeCore Consulting Limited) 함경례, 안제나 선생님께 감사드립니다.

References

- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
- Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, Ito J, Andes DR, Baddley JW, Brown JM, Brumble LM, Freifeld AG, Hadley S, Herwaldt LA, Kauffman CA, Knapp K, Lyon GM, Morrison VA, Papanicolaou G, Patterson TF, Perl TM, Schuster MG, Walker R, Wannemuehler KA, Wingard JR, Chiller TM, Pappas PG. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010;50:1091-100.
- Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, Anaissie EJ, Brumble LM, Herwaldt L, Ito J, Kontoyiannis DP, Lyon GM, Marr KA, Morrison VA, Park BJ, Patterson TF, Perl TM, Oster RA, Schuster MG, Walker R, Walsh TJ, Wannemuehler KA, Chiller TM. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 2010;50:1101-1111.
- Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Park SW, Choe YJ, Oh MD, Choe KW. Clinical manifestations and treatment outcome of invasive aspergillosis. *Korean J Infect Dis* 2002; 34:160-6.
- Kim JM, Kwon CH, Joh JW, Song S, Shin M, Kim SJ, Hong SH, Kim BN, Lee SK. Aspergillosis in liver transplant recipients: a single center experience. *J Korean Surg Soc* 2010;79:267-74.
- Yoo JH, Choi JH, Lee DG, Choi S, Shin WS, Kim CC. Analysis of invasive fungal infection after hematopoietic stem cell transplantation or chemotherapy in patients with hematologic disease. *Infect Chemother* 2004;36:40-5.
- Park SY, Kim SH, Choi SH, Sung H, Kim MN, Woo JH, Kim YS, Park SK, Lee JH, Lee KH, Lee SG, Han DJ, Lee SO. Clinical and radiological features of invasive pulmonary aspergillosis in transplant recipients and neutropenic patients. *Transpl Infect Dis* 2010;12:309-15.
- Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2005;5:609-22.
- Kim SH, Kim MN, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Lim CM, Koh Y, Hong SB. Fatal pandemic influenza A/H1N1 infection complicated by probable invasive pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2012;55:189-92.

10. Park SY, Lim C, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Song JW, Kim MY, Chae EJ, Do KH, Song KS, Seo JB, Kim SH. Computed tomography findings in invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic transplant recipients and neutropenic patients, and their prognostic value. *J Infect* 2011;63:447-56.
11. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;42:1417-27.
12. Park SY, Lee SO, Choi SH, Sung H, Kim MN, Choi CM, Hong SB, Oh YM, Shim TS, Koh Y, Kim YS, Woo JH, Kim SH. *Aspergillus galactomannan* antigen assay in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Infect* 2010;61:492-8.
13. Hachem RY, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Reitzel R, Raad I. Utility of galactomannan enzyme immunoassay and (1,3) beta-D-glucan in diagnosis of invasive fungal infections: low sensitivity for *Aspergillus fumigatus* infection in hematologic malignancy patients. *J Clin Microbiol* 2009;47:129-33.
14. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, Patterson TF; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
15. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillet D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
16. Woods G, Miceli MH, Graziutti ML, Zhao W, Barlogie B, Anaissie E. Serum *Aspergillus galactomannan* antigen values strongly correlate with outcome of invasive aspergillosis: a study of 56 patients with hematologic cancer. *Cancer* 2007; 110:830-4.
17. Maertens J, Buve K, Theunissen K, et al. Galactomannan serves as surrogate endpoint for outcome of pulmonary aspergillosis in neutropenic hematologic patients. *Cancer* 2009; 115:355-62.
18. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:349-57.