

## 침습성 아스페르길루스증 진단을 위한 *Platelia Aspergillus* 항원 검사법의 평가

성흥섭, 정희정, 표연정, 남궁승, 김미나\*

울산의대 서울아산병원 진단검사의학과

**배 경** : 침습성 아스페르길루스증(invasive aspergillosis, IA)은 치명율이 50%가 넘기 때문에 조기 진단과 적절한 치료가 예후에 결정적인 영향을 준다. 최근 *Aspergillus galactomannan* 항원(AG) 검사가 IA를 진단하고 모니터링하는 방법으로 인정받고 있어서, IA 진단을 위해 AG 검사를 도입하고 그 유용성을 평가하고자 하였다.

**방 법** : 2004년 9월부터 2005년 5월까지 AG 검사를 의뢰한 149명의 175검체를 대상으로 후향적으로 평가하였다. IA의 정의는 European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG)의 진단기준을 적용해서 ‘증명된’, ‘거의 확실한’, ‘가능성 있는’ IA로 구분하였다. AG는 *Platelia Aspergillus* (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) 항원 면역검사법으로 검사하였으며, 두 개의 cut-off 대조군의 평균으로 나눈 cut-off 비가 1.5 이상은 양성, 1.0-1.5는 불확실로 해석하였다. 검사를 의뢰한 환자들의 항진균제, 항균제 투여력 등의 전산의무기록을 검토하였다.

**결 과** : 175검체 중 양성은 19검체 (10.9%), 불확실은 14검체 (8.0%), 음성은 142검체 (81.1%)였다. 환자의 병력을 검토한 결과 ‘증명된’, ‘거의 확실한’, ‘가능성 있는’ IA 환자는 각각 2명 (1.3%), 15명 (10.1%), 28명 (18.8%)이었다. 위음성인 5명 중 항원 검사 전에 항진균제 치료를 받은 4명을 제외하면 검사의 예민도, 특이도, 양성예측도 및 음성예측도는 cut-off 비 1.5일 때 각각 76.9%, 94.7%, 58.8% 및 97.7%였다.

**결 론** : *Platelia Aspergillus* 항원 면역검사법은 IA 진단을 위한 예민도, 특이도 및 음성예측도가 우수하였다. IA 진단을 위해 미생물학적 검사, 임상 평가 등과 함께 혈청 *Aspergillus* 항원을 측정하면 IA 진단에 유용할 것으로 판단하였다.

### 서 론

침습성 아스페르길루스증(invasive aspergillosis, IA)은 면역이 억제된 환자에서 발병하는 심각한 기회감염으로 최근 그 발생 빈도가 증가하고 있다[1]. IA는 동종골수이식을 받은 환자의 5-20%에서 발생하며, 고형장기이식을 받은 환자의 경우 그 보다 낮은 빈도로 발생한다[2-5]. IA의 사망률은 매우 높아 약 50% 정도이며[2], 이는 환자들의 기저 질환이 심각하기 때문이기도 하지만 IA 진단이 늦어지는 것도 중요한 원인이 된다.

아직까지 IA 진단은 매우 힘들다[6]. 폐 일반 방사선 사진이나 전산화단층촬영에서 air-crescent 징후나 달무

리 징후가 보이면 IA를 의심할 수 있지만 예민도와 특이도가 낮다[7,8]. 생검에 의한 확진이 가장 이상적인 진단 방법이지만 환자가 기존에 가지고 있는 응고 장애 때문에 생검이 불가능한 경우가 많다. 이런 환자에서 기관지 흡인액에서 세포 병리 검사를 하거나 배양 검사를 할 수 있지만 IA를 진단하기 위한 예민도가 약 25%에 불과하다[9]. 침습성 진균감염이 의심될 경우 경험적으로 항진균제 치료를 시작할 수 있기 때문에 확진되지 않은 채 회복되기도 한다. 이런 진단적인 어려움 때문에 IA를 신속하고 특이하며 비침습적으로 진단할 수 있는 검사가 요구되었다.

IA 진단에 *Aspergillus* 항원을 검출하는 방법은 1970년대에 처음 소개되었고, 1990년대 초에는 효소면역법인 *Platelia Aspergillus* (Bio-Rad, Hercules, CA, USA)가 개발되었다[10]. 혈액 중앙 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 *Aspergillus* 항원 검사의 예민도와 특이도가 90% 이상이며 IA의 조기 진단에 도움이 된다고 보고되어[11], European Organization for Research and Treatment of

접 수 일: 05/7/20 게재승인일: 05/8/19

교신저자: 김미나

(138-736) 서울 송파구 풍납동 388-1

울산의대 서울아산병원 진단검사의학과

TEL: (02)3010-4511 FAX: (02)478-0884

E-mail: mnkim@amc.seoul.kr

Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG)는 *Aspergillus* 항원 검사를 IA의 진단 기준에 포함시켰다[1,12]. 이 검사는 혈청의 galactomannan을 단클론항체인 EB-A2를 이용하여 1 ng/mL까지 검출하는 샌드위치 효소면역검사법으로[10,13], 2003년 5월 조혈모세포 이식환자에서 IA 진단을 위한 검사로 미국식품의약품안전청(Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 받았다.

본원 미생물 검사실에서는 2004년 9월 *Aspergillus* 항원 검사를 도입한 이후 9개월간 검사한 결과를 후향적으로 검토하여, IA 진단을 위한 *Aspergillus* 항원 검사의 성능을 평가하고 임상적 유용성을 평가하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2004년 9월부터 2005년 5월까지 149명의 환자에서 의뢰된 175검체를 대상으로 하였다.

### 2. IA의 정의

IA는 EORTC/MSG의 정의에 따라 ‘증명된(proven)’,

‘거의 확실한(probable)’, ‘가능성 있는(possible)’ IA로 분류하였다[12]. ‘증명된’ IA는 정상적으로 무균 검체에서 *Aspergillus* 종이 배양되거나 생검 조직의 병리 검사에서 균사가 관찰되면서 조직 손상이 동반된 경우로 진단하였다. ‘거의 확실한’ IA는 숙주 인자 기준 1개 이상, 미생물학적 기준 1개 이상, 주 임상 기준 1개 이상 또는 부 임상 기준 2개 이상이 동반된 경우로 진단하였다. 1개 이상의 숙주 인자 기준이 있으면서 미생물학적 기준 또는 임상 기준 중 하나만 있는 경우는 ‘가능성 있는’ IA로 진단하였다. 숙주 인자 기준, 미생물학적 기준, 임상적 기준 등은 Table 1에 정리하였다. ‘증명된’ IA 환자와 ‘거의 확실한’ IA 환자는 IA 환자군으로, ‘가능성 있는’ IA 환자와 그 외의 환자들은 non-IA 환자군으로 구분하였다[12].

### 3. *Aspergillus* 항원 면역검사

Platelia *Aspergillus* EIA (Bio-Rad, Hercules, CA, USA)로 시약 설명서에 따라 다음과 같이 검사하였다. 300  $\mu$ L의 환자 혈청에 100  $\mu$ L의 4% EDTA 용액을 첨가하였다. 잘 섞은 후 100  $^{\circ}$ C에서 3분간 끓인 후 10,000 rpm에서 10분간 원침하였다. 상층액 5  $\mu$ L와 50  $\mu$ L의 horseradish peroxidase-labeled monoclonal antibody를 EBA-2로 코팅된 microplate

Table 1. Host factor, microbiological, and clinical criteria for invasive aspergillosis.

Type of criteria	Criteria
Host factors	Neutropenia (<500/ $\mu$ L for 10 days) Persistent fever for >96 h refractory to appropriate broad-spectrum antibiotics Body temperature either >38 $^{\circ}$ C or <36 $^{\circ}$ C and any of the following predisposing conditions: prolonged neutropenia in previous 60 days, recent or current use of significant immunosuppressive agents in previous 30 days, proven or probable invasive fungal infection during previous episode of neutropenia, or coexistence of symptomatic AIDS Signs and symptoms indicating graft-versus-host disease, particularly severe (grade $\geq$ 2) or chronic extensive disease Prolonged ( $\geq$ 3 weeks) use of corticosteroids in previous 60 day
Microbiological	Positive result of culture for <i>Aspergillus</i> spp. from sputum or bronchoalveolar lavage (BAL) fluid samples Positive findings of cytologic/direct microscopic evaluation for mold with branching septated hyphae from sputum or BAL fluid samples Positive result for <i>Aspergillus</i> antigen in specimen of BAL fluid, CSF, or $\geq$ 2 blood samples
Clinical	
Lung	
Major	Any of the following new infiltrates on CT imaging: halo sign, air-crescent sign, or cavity within area of consolidation
Minor	Symptoms of lower respiratory tract infection (cough, chest pain, hemoptysis, dyspnea); physical findings of pleural rub; any new infiltrate not fulfilling major criterion; pleural effusion
CNS	
Major	Radiologic evidence suggesting CNS infection
Minor	Focal neurological symptoms and signs; mental changes; meningeal irritation findings; abnormalities in CSF biochemistry and cell count

Adapted from Ascoglu S, et al. [12]

에 분주하고 37°C 에서 90분간 반응시켰다. 5회 세척한 후 200  $\mu$ L의 발색 기질을 넣어 주고 18-25°C에서 30분간 반응시켰다. 1.5 N 황산을 넣어 반응을 정지시키고 620 nm 필터를 이용하여 450 nm에서 흡광도(optical density, OD)값을 측정하였다. 각 검사마다 양성 대조, 음성 대조, 2개의 cut-off 대조를 동시에 검사하였다. 두 개의 cut-off 대조의 OD값의 평균으로 환자의 OD값을 나누어 얻은 OD비를 항원값으로 하였다. 항원값 1.0 미만은 음성, 1.0 이상 1.5 미만은 불확실(equivocal), 1.5 이상은 양성으로 판정하였다.

#### 4. 전산의무기록 검토

환자의 나이, 성별 등의 기본정보, 진단명, 문제 목록, 경과기록지, 생체활력지수, 미생물학적 검사력, 일반혈액검사, 부신피질호르몬, 항균제 및 항진균제 투여력, 병리 및 방사선 검사 결과 등을 검토하였다.

#### 5. 결과분석 및 통계

예민도와 특이도는 EORTC/MSG 진단 기준에 의한 IA 진단에 따라 구하였다. 항원값 1.5 이상을 양성으로 판정할 때와 항원값 1.0 이상을 양성으로 판정할 때의 *Aspergillus* 항원 검사의 예민도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도 등을 구하였다. 범주형 자료는 Chi-square 또는 Fisher's exact test로 비교하였으며  $P < 0.05$ 를 통계적으로 의미 있는 결과로 판단하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자

환자들의 나이는  $55.3 \pm 21.3$  (4-91)세였으며, 남자가 99명(66.4%), 여자가 50명(33.6%)이었다. 기저 질환은 동종 골수이식 환자를 포함한 혈액암 28명(18.8%), 고형암 22명(14.8%), 만성폐쇄성폐질환 17명(11.4%), 폐결핵 17명, 특발성 폐섬유증을 포함한 만성 폐질환 13명(8.7%), 고형 장기이식 7명(4.7%), 간경화 6명(4.0%), 합병증을 동반한 당뇨 6명, 아스페르길루스종 3명 및 기타 30명(20.1%)이었다. 환자의 병력을 검토한 결과 '증명된', '거의 확실한' 및 '가능성 있는' IA 환자는 각각 2명(1.3%), 15명(10.1%) 및 28명(18.8%)이었다. IA 환자군의 기저 질환은 혈액암 4명(14.3%, 4/28), 만성폐쇄성폐질환 3명(17.6%), 고형 장기이식 4명(57.1%, 4/7), 고형암 2명(9.1%), 기타 4명이었다. IA 환자군과 non-IA 환자군의 임상적 특징은 Table 2에 정리하였다. IA 환자군은 non-IA 환자군보다 부신피질호르몬제의 장기 투여, 적절한 항균제 사용에도 발열의 지속 등이 유의하게 높은 빈도로 있었으며( $P < 0.01$ ), non-IA 환자군은 29.5%가 사망했는데 비해 IA 환자군은 64.7%가 사망하였다( $P < 0.01$ ).

### 2. *Platelia Aspergillus* 항원 면역검사 결과

149명, 175검체 중 항원 검사 양성은 17명(11.4%), 19검체(10.9%), 불확실은 13명(8.7%), 14검체(8.0%), 음성은

Table 2. Demographic and clinical characteristics of the study patients.

	IA group (No. = 17)	Non-IA group (No. = 132)
Age, median (range)	57 (4-83)	59 (4-91)
Sex (male/female)	12/5	87/45
Underlying diseases (%)		
Hematologic malignancies*	4 (23.5)	24 (18.2)
Solid organ malignancies	2 (11.8)	20 (15.2)
COPD	3 (17.6)	14 (10.6)
Pulmonary Tbc	1 (5.8)	16 (12.1)
Solid organ transplantation	4 (23.5)	3 (2.3)
LC	1 (5.8)	5 (3.8)
Others	2 (11.8)	50 (37.9)
Persistent fever <sup>†</sup>	13 (76.5)	33 (25.0)
Steroid treatment <sup>†</sup>	12 (70.6)	36 (27.3)
Neutropenia	7 (41.2)	28 (21.2)
Infiltrate visible on chest x-ray	17 (100)	118 (89.4)
Clinical outcome		
Death (%) <sup>†</sup>	11 (64.7)	39 (29.5)

\*Patients with hematologic malignancies include patients with hematopoietic stem cell transplantation.

<sup>†</sup>Statistically significant differences between IA group and non-IA group,  $P < 0.01$ .

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; Tbc, tuberculosis; LC, liver cirrhosis.

**Table 3.** Results of Platelia Aspergillus antigen immunoassay of patients with invasive aspergillosis ('proven' and 'probable' IA) and non-IA ('possible' IA and IA not retained).

		No. (%) of patients for Aspergillus antigen				Antigen value (mean $\pm$ 2SD)
		Positive	Equivocal	Negative	Total	
IA	Proven IA		1 (0.7)	1 (0.7)	2* (1.3)	2.15 $\pm$ 1.83
	Probable IA	10 (6.7)	1 (0.7)	4* (2.7)	15 (10.1)	
Non-IA	Possible IA	4 (2.7)	5 (3.4)	19 (12.8)	28 (18.8)	0.78 $\pm$ 1.16
	IA not retained	3 (2.0)	6 (4.0)	95 (63.8)	114 (76.5)	
		17 (11.4)	13 (8.7)	119 (79.9)	149 (100.0)	$P < 0.01^\dagger$

\*Two 'proven' IA patients and 3 of 4 'probable' IA patients showing negative antigen result were treated with amphotericin B before *Aspergillus* antigen test.

†The difference between initial antigen values of IA group and those of non-IA group was statistically significant ( $P < 0.01$ ).

119명(79.9%), 142검체(81.1%)였다. IA 환자군 17명에서 처음 측정된 혈청 항원값의 평균은  $2.15 \pm 1.83$ , non-IA 환자군 132명에서 처음 측정된 혈청 항원값의 평균은  $0.78 \pm 1.83$ 이었다( $P < 0.01$ ) (Table 3).

2명의 '증명된' IA 환자는 모두 심장 이식을 받은 환자로 전산화단층촬영에서 air-crescent 징후가 있어 시행한 경피적 폐 세침흡인 검체에서 *Aspergillus* spp.가 배양되었다. 두 환자 중 IA 진단 후 10일간 항진균제로 치료하였던 환자의 항원값은 0.48로 음성이었으며, 3일간 항진균제로 치료하였던 환자의 항원값은 1.26으로 불확실했다(Table 3).

15명의 '거의 확실한' IA 환자들 중 13명은 호흡기 검체에서 *Aspergillus* spp.가 배양되어 IA를 진단할 수 있었으며, 나머지 2명은 2회 연속 *Aspergillus* 항원 검사가 양성으로 나와 IA를 진단할 수 있었다. 15명의 '거의 확실한' IA 환자 중 4명은 항원 검사 음성이었다. 이 중 3명은 항원 검사 2-13일 전에 항진균제 치료를 받았다. 나머지 한명은 72세 만성폐쇄성폐질환 환자로 방사선 소견상 폐침윤이 있어 시행한 항원 검사에서 항원값 0.27로 음성이었으며, 2주 뒤 시행한 항원 검사의 항원값은 0.77로 상승하였다. 환자의 객담 배양에서 연속적으로 *Aspergillus* spp.가 배양되었으며, 적절한 항균제 투여에도 96시간 이상 지속되는 발열, 3주 이상 부신피질호르몬의 투약력, 폐침윤 부위의 공동화 등으로 IA를 진단할 수 있었다. 항진균제 치료 3일 후 시행한 항원값은 0.54로 감소하였다.

IA로 진단되었으나 항원 검사에서 음성을 보인 5명 중 항진균제 치료 후 항원 검사를 시행한 4명을 제외하면 검사의 예민도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 cut-off 기준을 항원값 1.5로 판정할 경우 각각 76.9%, 94.7%, 58.8%, 97.7%였으며, 항원값 1.0으로 판정할 경우 각각 92.3%, 86.4%, 40.0%, 99.1%였다.

'가능성 있는' IA 환자 중 *Aspergillus* 항원 양성은 4명, 불확실은 5명이었다. *Aspergillus* 항원 양성인 4명의 항원값은 2.32-10.76이었으며, 항원값이 10.76이었던 환자는 piperacillin-tazobactam 치료를 받고 있었던 환자였다. 항

원값이 불확실인 5명 중 3명은 아스페르길루증이 있는 환자로 2명은 폐결핵에 합병되었고, 1명은 악성림프종 환자에서 다발성 폐침윤과 공동화가 진행되어 itraconazole 치료를 하는 도중 아스페르길루증이 합병되었다. 나머지 불확실인 2명 중 1명은 piperacillin-tazobactam 치료를 받고 있었다.

IA를 의심할 수 없는 104명 중 *Aspergillus* 항원 양성은 3명, 불확실은 6명이었다. 항원 양성인 3명의 항원값은 2.22-7.06이었으며, 위양성의 원인을 찾을 수 없었다. 불확실 6명 중 1명은 piperacillin-tazobactam 치료를 받고 있었고, 다른 한 명은 폐결핵에 아스페르길루스증이 합병된 경우였으며 다른 두 명은 추적관찰한 항원 검사 결과가 음성으로 전환되었다.

## 고 찰

본 연구에서 항진균제 치료 후 *Aspergillus* 항원 검사를 시행한 IA 환자 4명을 제외하면 Platelia *Aspergillus* 항원 검사법의 예민도는 항원값 1.5를 양성으로 판정할 경우 76.9%였다. Platelia *Aspergillus* 항원 검사법의 예민도는 29-100%로 연구마다 많은 차이가 있는데, 이는 연구마다 진단 기준의 적용, 항원값의 양성 기준, 연구 대상 등이 달랐기 때문이다[1]. Maertens 등[8]은 동종조혈모세포 이식을 받은 환자들을 대상으로 1주일에 2번씩 *Aspergillus* 항원을 추적 관찰한 결과 항원값 1.5를 양성으로 판정할 경우 예민도 94%, 특이도 99%라고 보고하였다. Sanguinetti 등[14]은 '증명된' IA와 '거의 확실한' IA 환자 20명과 대조군 24명의 폐포세척액에서 실시간중합효소연쇄반응법, 이중중합효소연쇄반응법 및 *Aspergillus* 항원 검사를 실시한 결과 예민도가 각각 90%, 90% 및 100%라고 보고하였다. *Aspergillus* 항원 검사는 분자생물학적 검사법과 비교하여도 예민도가 떨어지지 않으면서 면역 검사법이기에 때문에 임상검사실에서 비교적 손쉽게 실시할 수 있는 장점이 있다.

본 연구에서 IA 진단에 있어 Platelia *Aspergillus* 항원 검

사법의 특이도, 양성예측도 및 음성예측도는 항원값 1.5를 양성으로 판정할 경우 94.7%, 58.8% 및 97.7%였다. 특이도와 음성예측도는 이전의 보고들과 비슷하였지만 양성예측도는 이전의 보고들에 비해 낮았다[1,8,15]. 후향적인 연구로 IA의 위험 인자가 없는 환자에서도 항원 검사를 실시하였기 때문에 양성예측도가 낮게 측정된 것으로 판단되었다. 그럼에도 불구하고 높은 특이도를 보여 조혈모세포이식 환자나 고형장기이식 환자 외에서도 신뢰할만한 특이도를 가졌음을 알 수 있었다.

IA 감염의 고위험군은 고농도 세포독성 화학요법 치료, 고형장기이식, 후천성면역결핍증, 고농도 면역억제 치료를 받는 자가면역 질환 등으로 알려져 있지만, 만성 폐쇄성폐질환에서도 치명적인 IA 발생이 보고되고 있다[16,17]. 본 연구에서도 17명의 만성폐쇄성폐질환 환자 중 3명(17.6%)이 IA에 이환되었다. 만성폐쇄성폐질환에서 IA 감염이 높은 이유는 폐질환으로 인한 폐 구조의 변화, 부신피질호르몬의 혼한 사용, 빈번한 입원과 항균제 치료 등으로 알려져 있다[17].

IA 환자군에서 non-IA 환자군보다 부신피질호르몬 사용의 빈도가 더 높았다. 부신피질호르몬은 조직 대식세포의 분생포자에 대한 살균능을 감소시키며[18], 단구의 진균 균사에 대한 손상능을 감소시킨다고 알려져 있다[19]. 장기간의 부신피질호르몬을 투여 받은 33명의 추적 관찰에서 *Aspergillus* spp.와 포도알균에 의한 폐침윤이 가장 흔하며 감염에 대한 국소 및 전신 염증 반응이 감소된다는 보고[20]가 있어 장기간의 부신피질호르몬 투여 환자에서 폐침윤이 관찰되면 IA 가능성을 염두에 두어야 한다. 위험 인자인 호중성백혈구감소증의 빈도는 IA 환자군과 non-IA 환자군에서 차이가 없었으며, 환자들은 대개 폐침윤에 대한 검사로서 *Aspergillus* 항원 검사를 의뢰하기 때문에 IA 환자군과 non-IA 환자군에서 폐침윤의 빈도도 차이가 없었다. 두 군의 나이와 성별은 유사하였으며, 기저 질환의 차이를 보정하지 않아서 직접적인 비교가 힘들지만 IA 환자군에서 치명율이 non-IA 환자군보다 유의하게 높았다. IA 감염으로 인한 치명율은 동종골수이식 환자에서는 80% 이상, 평균적으로는 58% 정도로 보고되었다[2].

IA 환자 중 *Platelia Aspergillus* 항원 검사에 음성인 5명의 환자 중 4명이 항원 검사 전 항진균제 치료를 받고 있었다. 호중성백혈구감소증이 있는 토끼 폐의 아스페르길루스증 모델에서 amphotericin B 치료는 galactomannan 항원혈증을 억제한다고 알려져 있다[21]. Amphotericin B의 이런 효과는 galactomannan의 혈중 유리에 대한 약제의 직접적인 작용보다는, 균사의 성장을 감소시키기 때문으로 알려져 있다[22]. Marr 등[23]은 조혈모세포이식 환자를 대상으로 항원값 0.5를 양성으로 판정할 경우 항진균제를 투여 받지 않은 환자에서의 예민도가 89%인데 비해 항진균제를 투여 받은 환자에서는 52%였으며, 항원값 1.5를 양성으로 판정할 경우 예민도가 각각의 환자군에

서 56%와 23%였다고 보고하였다. *Platelia Aspergillus* 항원 검사의 예민도를 유지하기 위해서는 반드시 항진균제 치료 전에 검사를 시행해야 할 것이다.

Non-IA 환자군 중 18명이 *Platelia Aspergillus* 항원 검사에서 위양성 또는 불확실 검사 결과를 보였다. 지금까지 알려진 위양성의 원인들로는 이식편대숙주병, 동종조혈모세포이식, 소아, 미숙아, *Penicillium* spp. 또는 *Paecilomyces* spp. 감염, 세포독성 화학요법, 진균 유래 항균제의 사용 등이 있다[1,22]. 본 연구에서도 위양성 또는 불확실 결과인 환자 중 piperacillin-tazobactam을 투여 받은 환자 3명이 있었다. Piperacillin-tazobactam은 세포벽에 galactomannan을 가진 *Penicillium* spp.에서 추출한 성분이 들어 있는 반합성 항균제로 조혈모세포이식 환자에서 경험적 항균제로 흔히 선택된다[24]. 체내 piperacillin-tazobactam의 최저 농도에서는 위양성이 없었다는 보고가 있으므로[25], 이 약제를 사용하고 있는 환자의 경우 *Aspergillus* 항원 검사를 위한 혈액을 약제 투여 직전에 채취하는 것이 바람직하다. 아스페르길루스증이 있는 4명의 환자에서 *Aspergillus* 항원 검사 결과가 양성 또는 불확실을 나타내었다. 아스페르길루스증은 기도 내에 한정되어 폐포의 기저막이나 혈관을 침범하지 않는 것으로 되어 있어 *Aspergillus* 항원이 검출되지 않아야 되지만, 환자의 기저 질환에 의한 면역 상태나 폐조직의 파괴 정도에 따라 *Aspergillus* 균사 성분이 혈액으로 방출되었을 가능성이 있다[22]. 결핵성 폐 공동에 아스페르길루스증이 생긴 후 16년 동안 추적관찰한 결과 아스페르길루스증의 크기가 서서히 커지면서 그 가장자리가 불분명해진 증례[26]의 경우 *Aspergillus* 항원 검사가 양성이었다. 본 연구의 *Aspergillus* 항원 검사 양성 또는 불확실 결과를 보인 아스페르길루스증 환자 4명 중 3명은 폐결핵으로 인해 폐 공동화 등 폐구조 손상을 동반하였다.

*Platelia Aspergillus* 항원 검사법의 양성 기준을 항원값 1.0으로 적용하였을 때는 1.5로 적용하였을 때보다 예민도는 76.9%에서 92.3%로 증가하였고, 특이도는 94.7%에서 86.4%로 감소하였다. 환자의 추적관찰에서 항원값의 변화가 양성 기준보다 중요하다고 알려져 있지만, 여러 연구들에서 항원값 1.5가 너무 높다는 지적이 있었다[22]. 호중성백혈구감소증이 있는 환자들에서는 항원값 1.0을 기준으로 한 연구들도 있어[13,22], 환자군에 따라 양성 기준을 재평가하는 것이 필요하겠다.

이상에서 *Aspergillus* 항원 검사를 면역억제 환자에 적용할 때는 위양성과 위음성의 가능성이 있으므로 반드시 환자의 임상 소견과 다른 미생물학적 검사 결과 등을 함께 고려해야 할 것이며, 혈청에서 1회 양성일 경우 진양성을 확인하기 위해 새로운 검체로 재검해야 하겠다[1]. *Aspergillus* 항원 검사는 항진균제 치료를 받기 전에 실시해야 되며, 항진균제 투여 후 치료 반응을 보기 위해 추적 관찰하는 것이 도움이 되겠다[1]. *Platelia Aspergillus* 항원 면역검사법은 IA 진단을 위한 예민도, 특이도 및 음성예

측도가 우수하였다. IA 진단을 위해 미생물학적 검사, 임상 평가 등과 함께 혈청 *Aspergillus* 항원을 측정하면 IA 진단에 유용할 것으로 판단하였다.

### 참 고 문 헌

1. Wheat LJ. Rapid diagnosis of invasive aspergillosis by antigen detection. *Transpl Infect Dis* 2003;5:158-66.
2. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:358-66.
3. Singh N. The changing face of invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2002;8:1071-2.
4. Marr KA, Patterson T, Denning D. Aspergillosis. Pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:875-94.
5. Singh N and Husain S. *Aspergillus* infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:258-66.
6. Denning DW, Kibbler CC, Barnes RA. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis* 2003;3:230-40.
7. Gotway MB, Dawn SK, Caoili EM, Reddy GP, Araoz PA, Webb WR. The radiologic spectrum of pulmonary *Aspergillus* infections. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:159-73.
8. Maertens J, van Eldere J, Verhaegen J, Verbeken E, Verschakelen J, Boogaerts M. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2002;186:1297-306.
9. Reichenberger F, Habicht J, Matt P, Frei R, Soler M, Bolliger CT, et al. Diagnostic yield of bronchoscopy in histologically proven invasive pulmonary aspergillosis. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1195-9.
10. Stynen D, Goris A, Sarfati J, Latge JP. A new sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay to detect galactofuran in patients with invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1995;33:497-500.
11. Maertens J, Verhaegen J, Demuyneck H, Brock P, Verhoef G, Vandenberghe P, et al. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999;37:3223-8.
12. Asciglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
13. Pinel C, Fricker-Hidalgo H, Lebeau B, Garban F, Hamidfar R, Ambroise-Thomas P, et al. Detection of circulating *Aspergillus fumigatus* galactomannan: value and limits of the Platelia test for diagnosing invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2003;41:2184-6.
14. Sanguinetti M, Posteraro B, Pagano L, Pagliari G, Fianchi L, Mele L, et al. Comparison of real-time PCR, conventional PCR, and galactomannan antigen detection by enzyme-linked immunosorbent assay using bronchoalveolar lavage fluid samples from hematology patients for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2003;41:3922-5.
15. Husain S, Kwak EJ, Obman A, Wagener MM, Kusne S, Stout JE, et al. Prospective assessment of Platelia *Aspergillus* galactomannan antigen for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4:796-802.
16. McEvoy CE and Niewoehner DE. Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD. A critical review. *Chest* 1997;111:732-43.
17. Ader F, Nseir S, Le Berre R, Leroy S, Tillie-Leblond I, Marquette CH, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:427-9.
18. Schaffner A. Therapeutic concentrations of glucocorticoids suppress the antimicrobial activity of human macrophages without impairing their responsiveness to gamma interferon. *J Clin Invest* 1985;76:1755-64.
19. Diamond RD. Inhibition of monocyte-mediated damage to fungal hyphae by steroid hormones. *J Infect Dis* 1983;147:160.
20. Agusti C, Rano A, Filella X, Gonzalez J, Moreno A, Xaubet A, et al. Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment: etiology, prognostic factors, and associated inflammatory response. *Chest* 2003;123:488-98.
21. Francis P, Lee JW, Hoffman A, Peter J, Francesconi A, Bacher J, et al. Efficacy of unilamellar liposomal amphotericin B in treatment of pulmonary aspergillosis in persistently granulocytopenic rabbits: the potential role of bronchoalveolar D-mannitol and serum galactomannan as markers of infection. *J Infect Dis* 1994;169:356-68.
22. 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.
23. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. Clin Infect Dis 2005;40:1762-9.
24. Viscoli C, Machetti M, Cappellano P, Bucci B, Bruzzi P, Van Lint MT, et al. False-positive galactomannan platelet *Aspergillus* test results for patients receiving piperacillin-tazobactam. Clin Infect Dis 2004;38:913-6.
25. Singh N, Obman A, Husain S, Aspinall S, Mietzner S, Stout JE. Reactivity of platelet *Aspergillus* galactomannan antigen with piperacillin-tazobactam: clinical implications based on achievable concentrations in serum. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:1989-92.
26. Nakagawa Y, Shimazu K, Ebihara M, Aman K. A case of expanding pulmonary aspergilloma. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1997;35:1430-3.

## The Evaluation of Clinical Utility of *Platelia Aspergillus* Antigen Immunoassay for Diagnosis of Invasive Aspergillosis

Heungsup Sung, Hee Jung Chung, Yeon Jung Pyo, Seung Namgoong, and Mi-Na Kim\*

*Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea*

---

**Background:** Because the mortality rate of invasive aspergillosis (IA) is more than 50%, an early diagnosis and appropriate management are important to achieve a favorable outcome. *Aspergillus* galactomannan (AG) antigen test has recently been introduced for diagnosis and monitoring of IA. This study was to evaluate the clinical utility of AG detection in diagnosis of IA.

**Methods:** One hundred and seventy-five samples from 149 patients were tested for AG during the period from September 2004 to May 2005 and the results were evaluated retrospectively. IA was diagnosed into 'proven', 'probable' and 'possible', groups based on patients' clinical laboratory findings as per European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group. AG was tested using a *Platelia Aspergillus* antigen ELISA (Bio-Rad, Hercules, CA, USA); the optical density (OD) of the test specimen was divided by the mean OD of two cut-off controls. The test was classified as positive when the OD ratio was  $\geq 1.5$ ; ratios 1-1.5 were classified as equivocal. Clinical Information was obtained from the electronic medical records of the patients.

**Results:** Of the 175 samples tested, 19 were positive, 14 equivocal, and 142 negative for AG. A number of the 'proven', 'probable', and 'possible' IA patients were 2, 15, and 28, respectively. At the OD ratio of 1.5, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were 76.9%, 94.7%, 58.8%, and 97.7%, respectively, when 4 false-negative patients treated with amphotericin B before *Aspergillus* antigen test were excluded.

**Conclusion:** The *Platelia Aspergillus* ELISA demonstrated an excellent sensitivity, specificity and NPV for the diagnosis of IA. A combined use of the antigen test with microbiological and clinical evaluation might facilitate the early diagnosis of IA and, consequently, improve its clinical outcome.

*(Korean J Clin Microbiol 2005;8(2):113-120)*

**Keywords:** Invasive aspergillosis, Galactomannan, *Platelia Aspergillus* antigen, Optical density ratio

---

**Address reprint requests to :** Mi-Na Kim, M.D., Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, 388-1 Pungnap-dong, Songpa-ku, Seoul 138-736, Korea.  
Tel. +82-2-3010-4511 Fax. +82-2-478-0884 E-mail: mnkim@amc.seoul.kr