대한의진균학회지 제 1권 제 1호 1996
Kor J Med Mycol Vol. 1, No. 1, 1996

■ 초청원고 ■

Aspergilli에 의한 진균증의 실험실 진단

대한결핵협회 결핵연구원

김 상 재

=Abstract=

Laboratory Diagnosis of Aspergillosis

Sang Jae Kim

Korean Insititute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association, Seoul, Korea

Aspergilli comprising less than 200 taxons are ubiquitous in the environment so that they cause a variety of illness in the susceptible individuals. The incidence of aspergillosis is rising with the increased use of antimicrobial agents and immunosuppressive drugs for treatment of malignant diseases or organ transplant recipients. Most of aspergillosis have been caused by *Aspergillus fumigatus* and less commonly by the other 15 species and 2 varieties.

Aspergilli cause allergic disease most often in atopic individuals, charecterizing by asthma, by immediate skin reactivity against the corresponding fungal antigens, and by elevated level of total and specific IgE antibody and of specific IgG antibody. The various serological methods are useful for the diagnosis of those cases. Air space is vulnerable to the colonization of aspergilli forming fungus ball (aspergilloma), which hardly invade healthy tissue unless patients are immunosuppressive. They usually produce high level of specific antibody that can be easily detected by a simple immunodiffusion test.

Invasive aspergillosis (IA) may develop in the immunocompromised hosts, who have had systemic corticosteroid therapy, are receiving cytotoxic drugs or have had a prolonged neutropenia. Organ transplantation, implantation of prosthetic devices or physiologic disorders also predispose patients to IA. Diagnosis of IA largely depends on demonstration of invading fungus in the clinical specimens derived from the affected lesions. While demonstration of specific antibody is rather disappointing for the diagnosis of IA, the various serological attempts to detect fungal antigen in serum or urine specimens of patients have shown a various degree of success.

Key Words: Aspergillosis, Laboratory diagnosis.

서 론

Aspergilli는 세계 도처에 분포하고 있는 곰팡이 이지만 penicilli와는 달리 열대 및 아열대 지방에 더 많이 腐生하고 있다[1,2]. 고분자 유기물을 분해하여 化學元素 再循環에 기여 할 뿐 아니라 그러한 기능을 산업에 이용하여 유용한 화합물을 생산하거나 발효식품을 생산하는 등 인류생활에 유익한 면이 많다[2,3]. 그러나 부패로 인한 경제적 손실을 비롯해서 독소를 생산하여 피해를 입히거나 조류와 사람을 포함한 포유동물에 병

*본 논문의 요지는 1996년 5월 10일 대한의진균학회 제3차 학술대회에서 특별강연으로 발표되었음.
†별책요청 저자: 김상재, 서울특별시 서초구 우면동 대한결핵협회 결핵연구원, 우편번호 137-140

을 일으키는 유해한 면도 적지 않다[1-3,4,5,6]. 노령 인구의 증가로 인해 aspergilli와 같은 기회 감염균에 비정상적 감수성을 가진 개체가 늘어나고 있어서 그들에 의한 감염예는 증가하고 있다[4-6].

Raper와 Fennell[2]이 정리해 분류한 *Aspergillus*屬의 균종은 132종 18변종에 불과 하지만 그 후 1984년까지 추가된 균종을 합하면 276종[7] 이고 지금은 그 보다도 더 많은 균종이 기술되어 있을 것으로 본다. 그러나 사람에 병을 일으키는 것으로 보고된 균종은 그리 많지 않다.

본 논문은 aspergilli에 의해 발생하는 진균증을 환자의 감수성 양상에 따라 살펴보고 그에 따른 적절한 실험실 진단 방법을 槪觀하고자 한다.

Aspergillus屬의 특성

*Aspergillus*屬名은 1729년에 Micheli가 균의 分生子頭 모양이 聖水 살포용구(aspergillum)과 비슷하다고 해서 그렇게 命名했는데 이 균군의 특징을 的確하게 나타낸 속명이다[2,3,7]. Raper와 Fennell[2]은 1965년에 출간한 책에서 132종 18變種을 기술하고 有性世代가 밝혀져 있는 균종도 편의상 동일 속명을 쓰고 있다. 그 후 1984년까지 80여종이 추가되었지만 공인되고 있는 분류군은 185종 정도로 보고있다. 유성세대가 알려진 균종도 동일 속명을 쓰게되면 國際 命名規約에 위반되므로 옳지 않다고 생각하는 학자들이 많아서 유성세대 속명을 별도로 쓰고 있는데 표1에서 보는 바와같이 子囊菌門에 속하는 aspergilli의 유성세대 속명은 10개이다[1,3,5,7].

Aspergilli는 분생자두의 모양과 색깔, 頂囊의 모양, 分生子柄의 표면 형태와 색깔, 梗子(基低梗子와 小瓶子), 분생자, 假殼細胞(hülle cell), 菌核, 子囊 胞子 및 子囊殼 등의 형태에 기초하여 분류 同定한다.

지금까지 사람에 병을 일으킨 것으로 알려진 aspergilli는 16종 2변종이다. 그 중 가장 흔하게 관련된 균종은 *A. fumigatus*이며 그 다음으로는 *A. flavus*와 *A. niger*이다. *A.nidulans, nidulans var. echinulatus, nidulans var latus, oryzae, restrictus, sydowi, terreus, A. ustus, versicolor, caesiellus, deflectus, clavatus* 및 *avenaceus* 등이 사람에 병을 일으키는 것으로 보고된 바 있다[1,3,5,8].

병 원 성

Aspergilli가 사람에 병을 일으키려면 균이 체온에서 증식 할 수 있어야 하고 (피부감염 예외), 노출 기회가 많아야 하며, 숙주조직을 침범하는데 필요한 대사기능을 갖추어야 하고, 숙주 방어기전을 극복 할 수 있는 능력을 가지고 있어야 한다. 포유동물 조직을 침범하여 나타나는 대표적 임상증상은 組織壞死, 혈관침범 및 혈행전파이다. 따라서 균이 탄력조직을 돌파 할 수 있고 補體界 활성화에 의해 발현되는 숙주의 방어기전을 피할 수 있는 능력을 가지고 있어야 한다[2,5,9].

명확하게 발병력 인자로 밝혀진 것은 없으나 aspergilli가 (1) 硬蛋白 분해효소로 알려진 serine proteinase를 생산하고[10,11], (2) 별도경로에 의한 보체 활성화를 억제하는 수용성 지방화합물을 생산하고[12,13], (3) 숙주의 食菌作用 억제와 免疫 억제 효과를 나타내는 독소(aflatoxin, gliotoxin)을 생산하며[9,14,15] (4) 포유동물 조직내에서 생존하는데 필요한 철분을 얻기위해 hydroxymate siderophores를 생산한다는[9,16] 점들이 균이 병원성을 나타내는데 관련이 있을 것으로 추정하고 있다. *A. fumigatus*가 생산하는 fumagillin[17] 은 혈관형성을 억제하는 효과를 가지고 있다는 보고가 있고, elastase를 생산하는 균주가 侵襲性 진균증(invasive aspergillosis, IA) 환자로부터 분리된 균주 가운데서 유의하게 더 많다는 사실이 이 효소가 조직침범에 중요한 역할을 할 것으로 본다.

臨 床 相

Aspergilli에 의해 발생하는 질환을 보면 감수성 양상에 따라 다양하게 나타난다 (표 2). Atopy성 개체에서는 喘息으로부터 allergy성 氣管枝肺 aspergillosis (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)가 호발하며, 副鼻洞이나 肺空洞 또는 氣管枝 擴張症이 있는 환자에서 菌腫(aspergilloma, M)이 발생한다[5,6,18]. 균은 숙주의 면역력이 저하되어 있지 않으므로 숙주 조직실질을 침범하는 예는 극히 드물다. 그러나 중성구 감소처럼 환자의 면역력이 억제되어있는 환자에서는 肺膿瘍, 국소 또는 혈행전파를 수반한 肺炎 등 침습성 진균증(invasive aspergillosis, IA)이 발생한다[5,6,19]. 면역 억제상태에 있지 않은 당뇨, 알코홀 중독, 암과 같은 만성병을 앓고 있는 환자에서도 IA가 발생 할 수 있고 상처나 수술후 또는 항생제 치료후 중감염이 일어날 수 있고 인공 心臟瓣膜이나 내재하는 catheters를 통해서 감염되어 IA가 발생 할 수도 있다[5,6,19].

표 1. Aspergillus屬의 분류

Teleomorph(有性世代)	Anamorph(無性世代)
Ascomycota (子囊菌)門	Deuteromycota (二重菌)門
Ascomycetes(子囊菌)綱	Hyphomycetes (絲狀菌)綱
Protunicatae(原被囊菌)類	
Eurotiales 目	Moniliales 目
Trichocomaceae科	Moniliaceae科
	*Aspergillus*屬
*Chaetosartorya*屬	*Aspergillus cremeus* group
*Dichlaena*屬	*A. ornatus* group
*Hemicarpenteles*屬	*A. ornatus* group
*Sclerocleista*屬	*A. ornatus* group
*Edyuilla*屬	*A. glaucus* group
*Eurotium*屬	*A. glaucus* group
*Emericella*屬	*A. nidulans* group
*Fennellia*屬	*A. flavipes* group
*Neosartorya*屬	*A. fumigatus* group
*Petromyces*屬	*A. ochraceus* group

표 2. Aspergillosis의 분류

Ⅰ. 건강인에 발생하는 진균증
1. 眞菌毒 中毒症(mycotoxicosis): 독소 섭취에 의한 중독증
2. Allergy성 기관지폐 진균증
3. 체내 공간 또는 표재성 감염: 耳眞菌症, 기관지내 증식, 부비동 또는 폐공동내 균괴(fungus ball) 형성(aspergilloma)

Ⅱ. 조직 손상이나 조직내 異物과 연관된 감염
1. 角膜진균증, 內眼球炎: 상처 또는 수술후
2. 火傷 감염
3. 인공심장판막으로 인한 心內膜炎
4. 脈管移植 감염
5. 膿胸 또는 胸膜 진균증
6. 피부감염
7. 혈관내 오염된 약물 주입으로 인한 감염

Ⅲ. 면역억제 환자에서의 감염
1. 폐농양
2. 국소 또는 혈행 전파를 수반한 폐렴
3. 위장관 감염
4. 부비동 眼窩 감염
5. 피부감염

만성 파괴성 폐질환, 광범위 항생제 장기사용, 영양실조 및 쇠약한 개체에 기관지폐내 균증식(bronchopulmonary colonization)이 발생하고, 배액이 잘 안되는 기존 폐내 공간에 균이 증식해 M을 일으킨다[5,18,20,21]. 주증상은 각혈이며 그 정확한 원인은 밝혀져 있지 않으나 菌塊가 움직임에 따른 마찰과 균이 생산하는 trypsin같은 단백분해효소로 인해 생기는 것으로 추정한다.

Atopy성 개체에 호발하는 allergy성 천식은 균항원에 감작된 개체가 포자 흡입으로 처음에는 감기증상으로 나타나고 이어 기침과 喘鳴이 생기면서 서서히 천식이 나타난다[5,18,22,23,24,25]. 그리고 종종 allergy성 비염 및 부비동염이 발생한다. 간혹 많은 양의 포자흡입후 4-6시간에 특징적 증상이 나타나서 12시간까지 지속되는 過敏性 肺炎 또는 외인성 allergy성 肺胞炎이 발생하고 반복해서 노출되면 폐에 돌이킬 수 없는 손상을 입히게 된다. ABPA는 대개 atopy성 개체에 발생하고 기관지 喘息歷이 있다. 급성인 경우 심한 천식과 천명을 비롯하여 발열, 권태감, 체중감소, 흉통 및 血痰을 수반하는 기침 등의 증상이 타나난다.

IA는 간혹 뚜렷한 면역억제가 없는 환자에서도 발생하지만 주로 방어기전에 이상이 있는 개체에서 발생한다[5,6,26,27,28,29]. 밝혀진 IA의 52-72%가 급.만성 백혈병 환자에서 발생했고 그외 림프종이나 장기이식 환자에서 발생한다. 감염 부위도 폐가 94-97%로 가장 많고, 그 외 위장관(10-21%), 뇌(10-13%), 간(5-12%), 신장(8-12%)등에 발생한다[28,29]. 90%이상의 IA환자가 (1) 副腎 皮質홀몬 치료를 받거나[27], (2) 好中球 감소가 오래 지속되었거나[26,30], (3) 세포독성 화학요법을 받고있는 환자라는 보고가 있다[28,29]. 특히 면역억제 상태에 있는 환자의 환경이 문제가 되는데 골수이식 환자에 발생한 원내 감염 폐렴의 36%가 aspergilli에 의해 발생했다는 보고[31] 가 있고 그러한 환자들의 사망률이 95%로 매우 높다. 대체로 호중구 감소상태가 경감되지 않으면 2-3주내에 사망한다. 과립구 감소로 염증반응은 약하지만 균은 혈관을 잘 침범하여 혈전, 경색 및 조직괴사 등이 일어나 흉막 동통, 폐 출혈, 각혈 및 공동형성 등의 임상 증상이 나타난다[5]. 폐침윤이 있는 환자의 과립구 감소증이 경감되면 염증반응이 증가하면서 감염조직 괴사가 진행되어 공동이 형성된다. IA환자의 ⅓은 혈행 전파로 다른 장기에 병변을 형성한다. 이러한 환자들의 신속한 진단은 매우 중요하다[29]. 대체로 顆粒球 감소상태에서 열이 나고 1-2일후 폐렴 음영이 나타나

면 IA를 의심 할 수 있고, 그와 같은 肺浸潤은 균이 혈관을 침범하므로써 말단 조직에 梗塞症이 생긴 탓이다. 그와 같은 경우에 호흡기 분비물로부터 aspergilli가 분리배양되면 IA일 가능성이 매우 높다.

검사실 진단

(1) Allergy성 기관지폐 aspergillosis (ABPA)

주된 원인균은 *A. fumigatus*이나 그외 *A. terreus, flavus, nidulans, oryzae* 및 *niger* 등에 의해서도 ABPA가 간혹 발생한다. 진단은 ABPA의 특징적 증상을 감안하여 다음의 기준에 따라 진단한다[18,21-25]. 즉 흉부 엑스선상에 침윤이 있건 없건 ① 천식이 있고, ② 말초혈액 eosinophilia가 있고(>1000/mm^3), ③ *A. fumigatus*항원에 대한 즉시형 피부반응을 나타내고, ④ *A. fumigatus* 항원에 대한 침강항체 반응을 나타내며, ⑤ 총IgE항체가 증가되어 있고 (>1000ng/ml), ⑥近胃 기관지 확장증이 있고, ⑦ *A. fumigatus*항원에 대한 IgE 및 IgG항체가 증가되어 있다. 간혹 진단을 위해 *A. fumigatus*항원으로 유발시험을 실시하기도 한다. 그리고 환자가 喀出한 plug나 객담에서 균을 검출 할 수 있고 약83%에서 원인균이 분리배양된다[32]. 정상인의 객담으로부터는 5%미만에서 균이 분리배양되므로 진단에 도움이 된다. 그러나 보다 유용한 검사실 진단법은 각종 혈청학적 방법으로 균항원에 대한 항체를 검출하는 것이다[18,33,34]. 총IgE항체나 균항원에 대한 특이 IgE 또는 IgG항체를 효소결합면역분석법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)이나 방사성 동위원소를 이용한 방법(radioimmunoassay, RIA)에 의해 검출하는 방법이다. 균항원에 반복해서 노출되거나 병변내 균이 오래동안 존재하면 대부분의 환자가 많은 양의 IgG항체를 생산하므로 50-70%의 ABPA환자 혈청에서 면역확산법(immunodiffusion, ID)으로 침강항체를 검출 할 수 있다[18,34,35].

(2) *Aspergillus*균종(aspergilloma)

거의 대부분 *A. fumigatus*에 의해 발생하지만 간혹 *A. flavus*와 *niger*가 원인이 되기도 한다. Aspergilli에 의해 균종이 발생한 환자의 90%이상의 객담으로부터 원인균이 분리 배양되므로 균분리 배양검사가 진단에 도움이 된다[32,33].

거의 모든 환자가 원인균에 대해 많은 양의 항체를 생산하므로 간단한 ID로도 98% 이상의 환자 혈청에서 침강항체를 검출 할 수 있다[5,18,33,36,37]. ID에 양성반응을 나타내는 건강인이나 타 흉부질환 환자는 매우 드물며, 음성인 경우 객담으로부터 분리된 균으로 항원을 제조하여 ID를 실시할 필요가 있다. 항체 검출을 위한 혈청학적 검사법은 그 외에도 여러가지가 있다.

폐진균증이 의심이 되어 대한결핵협회 결핵연구원으로 검사의뢰한 2,427명의 혈청으로 표 3에 표기된 균종의 항원에 대해 면역확산법으로 침강항체 검출을 실시한 결과 840명이 하나 또는

표 3. 진균 항원에 대한 면역확산법(ID) 상에서의 침강항체 반응 양상

	A. fumigatus (FUM)	*A. flavus* (FLA)	*A. nidulans* (NID)	*A. niger* (NIG)	*C. albicans* (CAB)	*P. boydii* (PBO)	*Mucor/ Rhizopus* (ZYG)
						5(0.6)	2(0.2)
FUM	491(58.4)	34(4.0)	4(0.5)	1(0.1)	42(5.0)	4(0.5)	
FLA			21(2.5)	1(0.1)	3(0.4)	3(0.4)	
NIG				5(0.6)	2(0.2)		
NID			5(0.6)				1(0.1)
CAB						203(24.1)	1(0.1)
FUM+FLA			2(0.2)		5(0.6)		
FUM+NID					2(0.2)		
FUM+NIG					1(0.1)		
FUM+ZYG					1(0.1)		
FLA+NIG					1(0.1)		

( ) = %

그 이상의 진균 항원에 대해 양성반응을 나타내었다[37]. 침강항체는 검출되지 않았으나 동일 균이 되풀이 해서 객담으로부터 분리되거나 생검조직으로부터 분리되므로써 감염이 확인된 3명의 환자를 포함하면 843명으로 밝혀졌다. 이들 가운데서 *C. albicans*항원에만 양성반응을 나타낸 203명을 제외하면 640명이 사상균에 감염된 것으로 추정되며 그 중 8명을 제외한 632명이 aspergilli에 감염되었다. Aspergilli에 감염된 환자 중 93%가 *A. fumigatus*에 의해 감염된 것으로 추정되었다. 그리고 96명의 환자 혈청은 다른 균항원에 대해서도 교차반응을 했는데 그 중 적어도 17명은 중감염으로 인한 교차반응이었다. 진균항원에 대해 양성 침강항체 반응을 나타낸 환자로서 결핵병력이 있었던 환자 231명의 흉부 엑스선 사진 결과를 보면 84.4%의 환자가 공동을 가지고 있었고 공동내에 뚜렷한 균괴 음영을 가지고 있었던 환자는 73명(31.6%)이었다(표4). 73명 중 71명은 *A. fumigatus*에 의해 형성된 균괴이었고 1명은 *A. flavus*, 다른 1명은 *A. niger*에 의해 균괴가 형성되었다. 결핵병력과 M 발생에는 뚜렷한 상관관계가 없으나 6년이상 앓은 환자가 대부분이었다. 결국 폐에 결핵으로 손상된 반흔이나 공동이 얼마나 오래동안 남아 있느냐가 M 발생에 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 그리고 결핵균과 함께 분리 되는 경우는 없는 것으로 보아 두 질환이 공존하는 경우는 매우 드물다.

*A. fumigatus*항원에 대해 양성반응을 나타낸 환자의 객담으로 균 분리배양을 실시한 결과 표 5에서 보는 바와같이 62.2%에서 *A. fumigatus*가 분리 배양되었다. 그러나 A. fumigatus에 대해 침강항체를 가지고 있지 않은 298명 중에서는 2.7%에서 *A. fumigatus* 가 분리`배양되었고 그들 대부분이 균집락수가 객담 1ml당 11개 미만으로 검출되었다. 그러나 *A. fumigatus* 가 분리된 침강항체 양성반응 환자(97명)의 객담에서는 균집락이

표 4. 진균항원에 대해 양성 침강항체 반응을 나타낸 환자의 흉부 엑스선 사진 소견 분석

結核病歷 (연)	조사 환자수	空洞 有無: 없음	있음 / 眞菌塊 有無: 없음	있음 / 眞菌塊 有無: 의심	있음 / 眞菌塊 有無: 있음
< 3	18(100)	4(22)	7(39)	3(17)	4(22)
3 – 5	42(100)	9(21)	17(41)	5(12)	11(26)
6 – 10	68(100)	8(12)	25(37)	9(13)	26(38)
11 – 15	53(100)	4 (8)	27(51)	4 (8)	18(34)
16 – 20	22(100)	5(23)	10(46)	2 (9)	5(23)
> 20	28(100)	6(21)	12(43)	1 (4)	9(32)
계	231(100)	36(16)	98(42)	24(10)	73(32)

( ) = %

표 5. *A. fumigatus*항원에 대한 침강항체 반응과 객담으로 부터의 균분리 관계

菌 分離培養 (菌集落數/ml)	免疫擴散檢査에서 *A. fumigatus*에 대한 沈降抗體 反應: 陽性反應 患者	陰性反應 患者
0	59 (37.8)	290(97.3)
< 11	29 (18.6)	5 (1.7)
11 – 50	30 (19.2)	2 (0.7)
51 – 100	26 (16.7)	
101 – 200	6 (3.8)	1 (0.3)
>200	6 (3.8)	
계	156(100.0)	298(100.0)

( ) = %

표 6. 침습성aspergillosis에 있어서 항원혈증 및 항원뇨증의 혈청학적 진단

血淸學的 檢査法	抗原	可檢物	陽性者數/受檢患者數	參考文獻
RIA	Galactomannans	血淸	3 / 3	Shaeffer et al, 1979[38]
Inhibition ELISA	Carbohydrates	혈청	11 / 19	Sabetta et al, 1985[39]
ELISA	Carbohydrates	혈청	8 / 9	Wilson et al, 1987[40]
RIA / ELISA	Galactomannans	혈청	2 / 12	Dupont et al, 1987[41]
		尿	7 / 13	
RIA	Carbohydrates	혈청	17 / 22	Talbot et al, 1987[42]
Inhibition BALISA	Glycoproteins	혈청	18 / 19	Rogers et al, 1990[43]
		요	16 / 19	
Western blotting	Galactomannans	요	10 / 10	Haynes et al, 1990[44]

RIA=radioimmunoassay, ELISA=enzyme linked immunosorbent assay, BALISA=biotin-avidin-linked immunosorbent assay.

11개 이상 분리된 환자가 70.1%이었다.

(3) 침습성 aspergillosis (IA)

IA에 가장 흔하게 관련되고 있는 균종은 *A. fumigatus*(69%이상)이고 그 다음은 *A. flavus, glaucus, niger, nidulans, terreus* 등이 원인이 되고 있다. IA진단에는 혈청학적 검사가 큰 도움이 되지 않는다. 왜냐하면 면역억제 상태에서 항체생산이 잘 안될 뿐 아니라 검출 가능한 양의 항체를 생산하려면 어느 정도의 기간이 필요하므로 항체검출이 진단에 큰 도움을 주지 못한다. 따라서 병변유래 가검물이나 생검조직으로부터 균을 검출하여 진단 할 수 밖에 없다. 기관지 폐포 洗淨液으로부터 균 검출이 안되면 經氣管枝 生檢을 겸한 기관지경 검사와 開胸 생검도 실시 할 필요가 있다.

그러나 생검조직을 채취하기가 어려운 경우가 많기 때문에 환자혈청이나 기타 체액으로부터 균항원을 혈청학적 방법으로 검출하는 방법을 시도하고 있다. 대체로 galactomannan이나 균의 다당류를 ELISA나 RIA로 검출하는 방법이 많이 시도되었고 방법에 따라 17-100%로 다양한 결과를 보여주고 있다(표6). 대체로 약70%의 환자 혈청으로부터 균항원이 검출된다고 보고하고 있다. 일부 보고에서는 혈청 보다는 尿가 농축 할 수 있어서 민감도를 높힐 수 있다고 한다 (54-100%).

혈청학적 진단용 항원

Allergy성 aspergillosis와 aspergilli에 의한 菌腫의 진단에 이용되는 항원은 장시간의 靜置培養을 통해 균이 분비하는 항원과 自家融解에 의해 유리된 항원을 배양여액으로부터 추출한 제제이거나 4일이내의 배양균을 破碎하여 추출한 제제이다[34,45,46,47]. 파쇄한 균사로부터 추출한 항원 제제가 단백 또는 당단백의 함량이 높고 다양하지만 제조과정이 번거로워 배양 여액 유래 항원이 많이 이용되고 있다. 항원제제들의 조성이 균주와 생산 방법에 따라 매우 다양하고, 공유 항원 결정기 때문에 균종 또는 균군간 교차반응을 일으키는 항원들이 많고, 신뢰 할 수 있는 혈청학적 검사법이 없으며, 항원 제제에 독소나 효소가 있을 수 있어서 표준제품을 생산하기가 어렵다. 일반적으로 생산 방법과 균주에 따라 항원 조성이 다양한 것은 항원 성분들의 양적 다양성 때문인 것으로 보고있다. 파쇄 균사로부터 추출한 항원을 75% 황산 암모늄으로 침전시켜 정제한 항원이 가장 많은 종류의 항원 성분을 함유하고 있다[45,46].

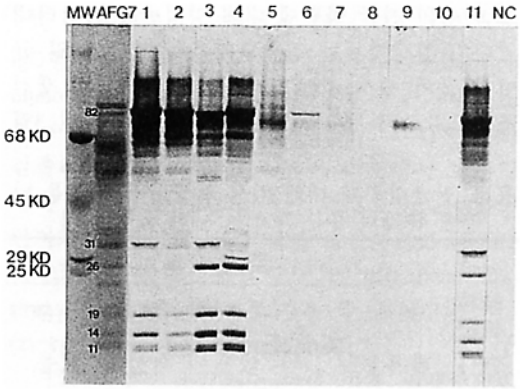

그림 1. *Aspergillus fumigatus* (AF7)항원에 대한 환자 혈청의 반응을 immunoblotting으로 분석한 결과. 1,2 = *A. fumigatus*에 양성 침강항체 반응을 나타낸 혈청, 3,4 = *A.fumigatus*와 *A. flavus*에 대한 양성 반응 혈청, 5 = *A. fumigatus*와 *A. niger*에 대한 양성 반응 혈청, 6,7 = *A. flavus*에 대한 양성 반응 혈청, 8,9 = *C. albicans*에 대한 양성 반응 혈청, 10 = *P. boydii*에 대한 양성 반응 혈청, 11 = *A. fumigatus* 와 *P. boydii*에 대한 양성 반응 혈청, NC = 건강 정상인 혈청.

배양여액을 황산 암모늄으로 정제한 *A.fumigatus*항원을 전기영동(SDS-PAGE)으로 구성성분들을 분리시킨 후 진균 감염 환자의 혈청과 반응시켜 immunoblotting으로 분석한 결과를 보면 82 kDa 위치에 있는 항원성분이 가장 반응력이 강하고 특이도가 높은 것을 알 수 있었다 (그림 1). 그 외에도 11 kDa, 26 kDa, 30 kDa, 31 kDa 항원도 비교적 높은 반응력과 특이도를 나타내고 있다.

결 론

Aspergilli는 자연환경에 널리 분포하고 있어서 감수성 양상에 따라 사람에 다양한 진균증을 일으킨다. 악성 종양이나 장기 이식 환자의 치료에 항세균제 및 면역억제제 사용이 증가함에 따라 aspergillosis의 발생빈도도 증가하고 있다. 감염균의 대부분은 *A. fumigatus*이고 그 외에 15종 2변종이 드물게 나마 사람에 병을 일으키는 것으로 보고되어 있다.

Atopy성 개체에 호발하는 allergy성 진균증은 특징적 증상인 천식을 동반하고 관련 진균항원에 대해 즉시형 피부반응을 나타내며 총IgE 및 특이 IgE 와 특이 IgG생산량이 증가하여 각종 혈청학적 검사가 진단에 유용하다. 排液이 잘 안되

는 부비동이나 확장된 기관지 또는 폐공동에 aspergilli가 증식하여 형성된 균종은 환자의 방어기전에 이상이 없으면 조직실질을 침범하는 일이 없고 ID로도 쉽게 검출 할 수 있는 균항원에 대한 침강항체를 많이 생산한다. 면역억제 상태에 있는 환자에 발생하는 침습성 진균증은 항체검출법이 진단에 도움이 되지 않아 병변으로부터 유래한 임상 가검물로부터 균을 검출하여 진단 할 수 밖에 없다. 혈청 또는 尿로 부터 균 다당류를 검출하는 혈청학적 방법이 유용하게 이용될 것으로 판단되나 아직 민감도가 만족스럽지 못하다.

참 고 문 헌

1. Pitt JI. The current role of *Aspergillus* and *Penicillium* in human animal health. J Med Vet Mycol 1994;32(Supp. 1):17-32
2. Raper KB, Fennell DI. The genus *Aspergillus*. Baltimore: The Williams & Wilkins Co. 1965
3. Kwon-Chung KJ. *Aspergillus*: diagnosis and description of the genus. In: Bossche HV et al., eds. *Aspergillus* and aspergillosis, New York: Plenum Press, 1988: 11-21
4. Fox JL. Fungal infection rates are increasing. ASM News 1993; 59: 515-518
5. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical Mycology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992
6. Kennedy MJ, Sigler L. *Aspergillus, Fusarium,* and other opportunistic moniliaceous fungi. In: Murray PR et al., eds. Manual of clinical microbiology, 6th ed. Washington, DC: ASM Press, 1995
7. Samson RA, Pitt JI. Advances in *Penicillium* and *Aspergillus* systematics. New York: Plenum Press, 1985
8. 김상재, 홍영표, 윤영자, 김성진. 폐 진균종을 의심하게 하는 환자의 객담으로부터 분리된 *Emericella nidulans* var. *latus(Aspergillus nidulans* var. *latus*). 결핵 및 호흡기 질환 1981; 28(3): 116-120
9. Rhodes JC, Jensen HE, Nilius AM et al. *Aspergillus* and aspergillosis. J Med Vet Mycol 1992;30(Supp. 1): 51-57
10. Rheichard U et al. Purification and characterization of an extracellular serine proteinase from *aspergillus fumigatus* and its detection in tisssue. J Medical Microbiol 1990; 33: 243-251
11. Kothary MH, Chase T, Macmillan JD. Correlation of elastase production by some strains of *Aspergillus fumigatus* with ability to cause pulmonary invasive aspergillosis in mice. Infect Immun 1984; 43: 320-325
12. Mold C. Effect of membrane phospholipids on activation of the alternative complement pathway. J Immunol 1989; 143: 1663-1668
13. Washburn RG, Dehart DJ, Agwu DE, Bryant-Verela BJ, Julian NC. *Aspergillus fumigatus* complement inhibitor: production, characterization, and purification by the hydrophobic interaction and thin-layer chromatography. Infect Immun 1990; 58: 3508-3515
14. Mullbacher A, Eichner RD. Immunosuppression in vitro by a metabolite of a human pathogenic fungus. Proc Nat Acad Sci USA 1984; 81: 3835-3837
15. Richard JL, Thurston JR. Effect of aflatoxin on phagocytosis of *Aspergillus fumigatus* spores by rabbit alveolar macrophages. Appl Microbiol 1975; 30: 44-47
16. Nilius AM, Farmer SG. Identification of extracellular siderophores of pathogenic strains of *Aspergillus fumigatus.* J Med Vet Mycol 1990; 28: 395-403
17. Inger D et al. Synthetic analogues of fumagillin that inhibit angiogenesis and suppress tumor growth. Nature 1990; 348: 555-557
18. Kurup VP, Kumar A. Immunodiagnosis of aspergillosis. Clin Microbiol Rev 1991; 4: 439-456
19. Musial CE, Cockerill III FR, Roberts GD. Fungal infections of immunocompromised host: clinical and laboratory aspect. Clin Microbiol Rev 1988; 1: 349-364
20. British Tuberculosis Asociation. *Aspergillus* in persistent lung cavities after tuberculosis. Tubercle 1968; 49: 1-11
21. Campbell MJ, Clayton YM. Bronchopulmonary aspergillosis: a correlation of the clinical and laboratory findings in 272 patients investigated

for bronchopulmonary aspergillosis. Am Rev Respir Dis 1964; 89: 186-196

22. Brummund W, Kurup VP, Harris CJ, Duncavage JA, Arkins JA. Allergic sinorbital mycoses. JAMA 1986; 256: 3249-3253
23. Bruge HA. Airborne-allergenic fungi. Allergy Clin North Am 1989; 9: 307-319
24. Kurup VP, Barboriak JJ, Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis. In: Al-Doory Y, Domson JF, eds. Mould Allegy. Philadelphia: Lea & Febiger, 1984: 216-243
25. Greenberger PA, Patterson R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and the evaluation of the patient with asthma. J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 646-650
26. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive aspergillosis in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1984; 100: 345-351
27. Gustafson TL, Schaffner W, Lavely GB, Stratton CW, Johnson HK, Hutche RH. Invasive aspergillosis in renal transplant recipients: correlation with corticosteroid therapy. J Infect Dis 1983; 148: 230-238
28. Meyer RD, Young LS, Armstrong D, Yu B. Aspergillosis complicating disease. Am J Med 1973; 54: 6-15
29. Young RC, Bennett JE, Vogel CL, Carbone PP, De Vita VT. Aspergillosis. The spectrum of the disease in 98 patients. Medicine; 49: 147-173
30. Walsh TJ, De Pauw B, Anaissie E, Martino P. Recent advances in the epidemiology, prevention and treatment of invasive fungal infections in neutropenic patients. J Med Vet Mycol 1994;32(Suppl. 1): 33-51
31. Pannuti CS, Gingrich RD, Pfaller MA, Wenzel RP. Nosocomial pneumonia in adult patients undergoing bone marrow transplantation: a 9-year study. J Clin Oncol 1991; 9: 77-84
32. Pepys J, Riddell RW, Citron KM, Clayton YM, Short EI. Clinical and immunological significans of *Aspergillus fumigatus* in the sputum. Am Rev Respir Dis 1959; 80: 167-180
33. Longbottom JL, Pepys J. Pulmonary aspergillosis: diagnosis and immunological significance of antigens and C-substances in *Aspergillus fumigatus*. J Pathol Bacteriol 1964; 88: 141-151
34. Turner-Warwick M et al. Immunologic lung disease due to aspergillus. Chest 1975; 68: 346-355
35. Chaparas SD, Kaufman L, Kim SJ, McLaughlin. Characterization of antigens from *Aspergillus fumigatus*. V. Reactivity in immunodiffusion tests with serums from patients with aspergillosis caused by *Aspergillus flavus, Aspergillus niger*, and *Aspergillus fumigatus*. Am Rev Respir Dis 1980; 122: 647-650
36. Kim SJ, Chaparas SD, Buckley HR. Characterization of antigens form *Aspergillus fumigatus*. IV. Evaluation of commercial and experimental preparations and fractions in the detection of antibody in aspergillosis. Am Rev Respir Dis 1979; 120: 1305-1311
37. Kim SJ, Kim SO, Hong YP. Fungal complications in patients with pulmonary tuberculosis or other lung diseases in Korea. Proc Asian Mycol Sump, Seoul, Korea 1992: 304-311
38. Shaffer PJ, Kobayashi GS, Medoff G. Demonstraion of antigenemia in patients with invasive aspergillosis by solid phase(protein A-rich *Staphylococcus aureus*) radioimmunoassay. Am J Med 1979; 67: 627-630
39. Sabetta JR, Miniter P, Andrile VT. The diagnosis of invasive aspergillosis by an enzyme-linked immunosorbent assay for circulating antigen. J Infect Dis 1985; 152: 946-953
40. Wilson EV, Hearn VM, Mackenzie DWR. Evaluation of a test to detect circulating *Aspergillus fumigatus* antigen in a survey of immunocompromised patients with proven or suspected invasive disease. J Med Vet Mycol 1987; 25: 365-374
41. Dupont B, Huber M, Kim SJ, Bennett JE. Galactomannan antigenemia and antigenuria in aspergillosis: studies in patients and experimentally infected rabbits. J Infect Dis 1987; 155: 1-11
42. Talbot GM, Weiner MH, Gerson SL, Provencher M, Hurwitz S. Serodiagnosis of invasive aspe-

rgillosis in patients with hematologic malignancy: validation of *Aspergillus fumigatus* antigen radioimmunoassay. 1987; 155: 12-27

43. Rogers TR, Haynes KA, Barnes RA. Value of detection in predicting invasive aspergillosis. Lancet 1990; 336: 1210-1213
44. Haynes KY, Latge JP, Rogers TR. Detection of *Aspergillus* antigens associated with invasive infection. J Clin Microbiol 1990; 28: 2040-2044
45. Kim SJ, Chaparas SD. Characterization of antigens from *Aspergillus fumigatus*. I. Preparation of antigens from organisms grown in completely synthetic medium. Am Rev Respir Dis 1978; 118: 547-551
46. Kim SJ, Chaparas SD, Brown TM, Anderson MC. Characterization of antigens form *Aspergillus fumigatus*. II. Fractionation and electrophorectic, immunologic, and biologic activity. Am Rev Respir Dis 1978; 118: 553-560
47. Kurup VP, Fink JN, Scribner, Falk MJ. Antigenic variability of *Aspergillus fumigatus* strains. Microbios 1977; 19: 191-204