

## 침입성 아스페르길루스증

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실

강재명 · 우준희 · 류지소

=Abstract=

### Invasive Aspergillosis and the Clinical Management

Jae Myung Kang, Jun Hee Woo and Ji So Ryu

Division of Infectious Diseases, Asan Medical Center,  
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Invasive aspergillosis remains a major cause of morbidity and mortality in immunocompromised patients. And there has been substantial increase in the number of cases documented at autopsy in all developed nations. There are probably many factors responsible for this substantial increase, but they include the following: greater numbers of transplantation patients; more aggressive chemotherapy for such conditions as myeloma, breast cancer, and certain lymphomas; more aggressive immunosuppressive regimens for patients with autoimmune disease; and the emergence of AIDS. The use of hepafiltration and, in particular, laminar air flow reduces the risk of invasive aspergillosis. The portal of entry for *Aspergillus* include the respiratory tract, damaged skin or other operative wounds, the cornea, and the ear. The majority of patients (80~90%) have pulmonary disease, but some have other manifestations of disease, including aspergillus rhinosinusitis. Prognosis of invasive aspergillosis has in general relied on making a prompt diagnosis of infection, and early treatment. Unfortunately, the rapid diagnosis of invasive aspergillosis is difficult, as no rapid methods to establish definitely the diagnosis of infection are available in most clinical settings. An ELISA for detecting *Aspergillus* galactomannan is used to establish an early diagnosis in Western Europe. Invasive aspergillosis carries a nearly 100% mortality if untreated. There are currently two antifungal agents with activity against *Aspergillus*-amphotericin B and itraconazole. Several novel agents are under investigation, including Liposomal nystatin (Nyotran), Voriconazole, Posaconazole, Caspofungin. The most advanced azole is the voriconazole, which has shown good clinical efficacy and tolerability among immunocompromised patients with invasive aspergillosis. [Kor J Med Mycol 7(1): 14-21]

**Key Words:** Invasive aspergillosis

### 서 론

침입성 아스페르길루스증 (invasive aspergillosis)은

†별책 요청 저자: 우준희, 138-736 서울시 송파구 풍납동 388-1, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 감염내과  
전화: (02) 3010-3300, Fax: (02) 3010-6970  
e-mail: junheewoo@amc.seoul.kr

공기, 토양 등 주거환경에 상존하는 *Aspergillus* 속 진균에 의해 유발되며 주로 면역력이 저하된 환자에게서 발생한다. 1950년대 이후에 침입성 아스페르길루스증이 감염질환으로 주목 받기 시작하였고 부검을 통해 증명되는 침입성 아스페르길루스증은 점차적으로 증가되어 왔다<sup>1-6</sup>. 침입성 아스페르길루스증이 증가되는 것은 최근 장기이식, 중앙환자의

**Table 1.** Incidence of invasive aspergillosis in different host groups

Underlying diseases	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 disease	9 (2)	25~40

항암치료, 면역성 질환에 대한 면역억제치료, AIDS 환자 등의 증가로 인해 면역력이 억제된 환자가 급증하였기 때문이다<sup>7-12</sup>. 그러나, 침입성 아스페르길루스증은 특이한 임상증상이 없고 확진을 위한 간단한 검사방법이 없어 진단을 내리기가 어려울 뿐만 아니라 치료를 하더라도 사망률이 매우 높아 문제가 되고 있다<sup>13-15</sup>.

### 원 인 균

꽃, 공기, 흙 등의 자연계에는 약 300여종의 *Aspergillus spp.*가 존재하지만 *Aspergillus (A.) fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans* 등이 인간에게 질병을 유발하고 이중 *A. fumigatus*가 침입성 아스페르길루스증의 90%를 유발한다<sup>1,6,8</sup>.

### 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<sup>1,6,8</sup>. 면역기전이 정상인 사람에서는 알레르기나 아스페르길루스종 (*aspergilloma*)을 일으키고 면역기능이 저하된 환자에게는 치명적인 침입성 감염을 일으킨다<sup>5,14,16</sup>.

**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)

### 발생률 및 사망률

침입성 아스페르길루스증은 지역과 병원에 따라 발생률이 차이가 있다. 기저질환별 발생률과 침습 부위에 따른 발생률, 사망률은 Table 1, 2와 같다<sup>6,8,14</sup>.

### 침입성 아스페르길루스증의 분류

침입성 아스페르길루스증의 약 80~90%는 폐를 침범하지만 그 외의 다른 부위를 침범하기도 한다<sup>6,8,14,16</sup> (Table 3).

### 임 상 양 상

#### 1. 호흡기 아스페르길루스증 (Invasive pulmonary aspergillosis)

환자군에 따라 침입성 호흡기 아스페르길루스증의 임상양상은 차이가 있다. 면역력이 저하되어 있을수록 증상은 거의 없고 급격히 악화되어 7~14일 만에 사망하게 된다<sup>1,2,6,8</sup>.

급성 감염의 경우에는 환자의 약 25~33%에서 초

**Table 3.** Classification of invasive *Aspergillus* infection

Infection associated with tissue damage, surgery, or a foreign body
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keratitis and/or endophthalmitis</li> <li>• Cutaneous infection (e.g. burn-associated aspergillosis)</li> <li>• Operative site infection (e.g. prosthetic valve endocarditis)</li> <li>• Foreign body associated (e.g. Hickman catheter or other iv line or CAPD catheter)</li> </ul>
Infection predominantly in immunocompromised hosts
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primary cutaneous aspergillosis, especially in leukemic children</li> <li>• Pulmonary aspergillosis (acute invasive, chronic necrotizing aspergillosis)</li> <li>• Airway aspergillosis (invasive aspergillus tracheobronchitis)</li> <li>• Rhinosinusitis</li> <li>• Disseminated aspergillosis, especially cerebral aspergillosis</li> </ul>

**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

기에는 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<sup>12,17,18</sup>. 공동 (cavitation)과 흉막에 의한 썰기모양 (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

**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.

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<sup>1,2,7,11</sup>.

만성 감염은 드물게 발생하고 AIDS, chronic granulomatous disease, 당뇨병, 알코올 중독, 스테로이드를 사용하는 환자에서 발생할 수 있다<sup>5,8,12,19,20</sup>.

2. 침입성 아스페르길루스 부비강염 (Invasive aspergillus sinusitis)

급성 부비강염은 호중구 감소증이나 골수이식 환자에서 주로 발생하고 실질장기이식 환자에서는 드물게 발생한다<sup>7,21,22</sup>. 만성 부비강염은 약간의 면역 저하가 있거나 건강한 사람에서도 발생할 수 있다.

**Table 7.** Host factors

---

1. Neutropenia: PMN<500/mm<sup>3</sup> for more than 10 days.
2. Persistent fever for >96 hrs refractory to appropriate broad spectrum antibacterial treatment.
3. Body temperature either >38℃ or <36℃ 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)

---

**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 mold 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.

---

아스페르길루스 부비강염의 가장 많은 원인은 *A. flavus*이다. 급성 침입성 아스페르길루스 부비강염의 초기증상은 비특이적이고 많은 경우 세균성 감염으로 생각하게 된다<sup>7,21,22</sup>. 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<sup>6,8</sup>.

## 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-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<sup>15,23</sup> (Table 4~9).

침입성 아스페르길루스증의 효과적인 치료를 위

**Table 9.** Clinical criteria

Major	Minor
<b>Lower respiratory tract infection</b>	
Any of the following new infiltrates on CT imaging: halo sign, air-crescent sign or cavity within an area of consolidation.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Symptoms of LRTI (cough, chest pain, hemoptysis, dyspnea)</li> <li>2. Physical finding of pleural rub</li> <li>3. Any new infiltrate not fulfilling major criterion</li> </ol>
<b>Sinonasal infection</b>	
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).	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Upper respiratory symptoms (nasal discharge, stuffiness etc)</li> <li>2. Nose ulceration or eschar of nasal mucosa or epistaxis</li> <li>3. Periorbital swelling</li> <li>4. Maxillary tenderness</li> <li>5. Black necrotic lesions or perforation of the hard-palate</li> </ol>
<b>Central nervous system infection</b>	
Suggestive radiological evidence of CNS infection (i.e. meningitis extending from a perinasal, auricular or vertebral processes; intracerebral abscesses or infarcts).	<p>(CSF negative for other pathogens by culture, microscopy and malignant cells)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Focal neurological symptoms and signs (including focal seizures, hemiparesis and cranial nerve palsies)</li> <li>2. Mental changes</li> <li>3. Meningeal irritation findings</li> <li>4. Abnormalities in CSF biochemistry and cell count</li> </ol>
<b>Disseminated fungal infection</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Papular or nodular skin lesions without any other explanation.</li> <li>2. Intraocular findings suggestive of hematogenous fungal chorioretinitis or endophthalmitis.</li> </ol>	

해서는 조기진단에 의한 조기치료가 중요하다<sup>18</sup>. 조기진단을 위해서 진균감염의 위험도가 높은 환자를 대상으로 진균감염의 표지자에 대한 선별검사가 도움이 될 것이다. 이러한 검사에는 galactomannan, PCR, CT 등이 포함된다<sup>24-27</sup>. 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.

심하게 호중구가 감소된 환자들이 건설현장에 노출되는 것은 중요한 감염의 원인이 된다<sup>7,28</sup>. Hyperfiltration의 사용, 특히 laminar air flow는 침입성 아스페르길루스증의 위험을 감소시킬 수 있다<sup>28,29</sup>.

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<sup>30</sup>. 진균감염의 위험 정도에 따라 고위험군에서는 예방요법을 시행하는 것이 추천되고 있다<sup>15,31</sup> (Table 10, 11).

## 예 방

침입성 아스페르길루스증에 감염될 위험이 있는 환자들은 화분이나 관목, 소독되지 않은 후추나 향료를 피하는 것이 좋다. 골수이식이나 간이식 또는

## 치 료

침입성 아스페르길루스증은 치료를 하지 않으면 거의 100%에서 사망하게 된다<sup>32-34</sup>. 현재 침입성 아스페르길루스증의 치료는 amphotericin B와 itracona-

zole이 사용되고 있다. Amphotericin B의 치료 성공률은 대략 34% 정도이고 itraconazole도 유사하다<sup>6,14,35</sup>. Amphotericin B의 부작용을 감소시키기 위해 Lipid formulations of amphotericin B이 개발되었으나 치료 효과는 비슷하면서 가격은 저렴하지 않다. 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.

**Table 10.** Categories of risk groups for systemic fungal infection

Low-risk patients
PBSC autologous BMT
childhood ALL
Intermediate: low-risk patients
moderate neutropenia $0.1 \sim 0.5 \times 10^9/L < 3$ weeks
Lymphocytes $< 0.5 \times 10^9/L$ + 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
neutropenia $< 0.1 \times 10^9/L > 5$ weeks
colonized with <i>C. tropicalis</i>
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 treatment	Prophylaxis	Pre-emptive	Empirical therapy	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

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 (conolidation)이 시도되기도 한다<sup>36,37</sup>. 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 치료를 시작하고 5~10일 후에 혈청 농도를 확인해 보는 것이 좋다.

몇몇 새로운 약제들이 개발되어 치료효과에 대한 임상연구가 진행되고 있는데 liposomal nystatin (Nyotran), voriconazole, posaconazole, caspofungin 등이 있다<sup>38-41</sup>.

**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

## 예 후

침입성 아스페르길루스증의 예후는 환자의 면역 상태와 기저질환의 상태가 가장 중요하다<sup>1,6,8,14</sup>. 예를들면 간이식이나 골수이식을 시행한 환자에서 침입성 아스페르길루스증이 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<sup>14</sup>.

## 참 고 문 헌

1. 우준희. 폐렴의 이해. 울산대학교출판부 1998
2. 김양수, 김성민, 백경란, 신형식, 조성욱, 배현주, 우준희, 송영욱, 최강원. 침습성 aspergillosis의 임상적 고찰. 대한내과학회잡지 1990; 38: 526
3. Ziskind J, Pizzolato P, Buff EE. Aspergillosis of the brain. Am J Clin Pathol 1958; 29:554
4. Mershon JC, Salmuelson DR, Layman TE. Left ventricular "fibrosis body" aneurysm caused by Aspergillus endocarditis. Am J Cardiol 1971; 22: 281
5. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, et al. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. J Infect 1996; 33: 23-32
6. Denning DW. Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998; 26: 781-805
7. Marjolein FQ VandenBergh, Paul EV, Andreas Voss. Epidemiology of nosocomial fungal infections: invasive aspergillosis and the environment. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 34: 221-227
8. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices and outcomes. Medicine 2000; 79: 250-260
9. Singh N, Arnow PM, Bonham A, et al. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients in the 1990s. Transplantation 1997; 64: 716-720
10. Kaiser L, Huguenin T, Lew PD, Chapuis B, Pittet D. Invasive aspergillosis: clinical features of 35 proven cases at a single institution. Medicine 1998; 77: 188
11. Pagano L, Ricci P, Montillo M, et al. Localization of aspergillosis to the central nervous system among patients with acute leukemia: report of 14 cases. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto Infection Program. Clin Infect Dis 1996; 23: 628-630
12. Staples CA, Kang EY, Wright JL, Phillips P, Muller NL. Invasive pulmonary aspergillosis in AIDS: radiographic, CT, and pathologic findings. Radiology 1995; 196: 409-414
13. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. Clin Infect Dis 2001; 32: 358-366
14. Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1996; 23: 608-615
15. Denning DW, Marinus A, Cohen J, et al., and the EORTC Invasive Fungal Infections Cooperative Group. An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in cancer patients: diagnosis and therapeutic outcome. J Infect 1998; 37: 173-180
16. 우준희, 윤광선, 공현호, 심영수, 최강원, 김건열, 한용철, 안공환. 기관지 중심성 육아종증 (증례 보고). 대한내과학회잡지 1984; 27: 224-229
17. Miller WT. Aspergillosis: a disease with many faces. Seminars in Roentgenology 1996; 31(1): 52-66
18. von Eiff M, Roos N, Schulten R, Hesse M, Zuhlsdorf M, van de Loo J. Pulmonary aspergillosis: early diagnosis improves survival. Respiration 1995; 62: 3417
19. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus. Clin Infect Dis 2000; 30: 696-709
20. Brown E, Freedman S, Arbeit R, Come S. Invasive pulmonary aspergillosis in an apparently non-immunocompromised host. Am J Med 1980; 69: 624-627
21. Talbot GH, et al: Invasive *Aspergillus* rhinosinusitis in patients with acute leukemia. Rev Infect Dis 1991; 13: 219
22. Iwen PC, Rupp ME, Hinrichs SH. Invasive mold

- sinusitis: 17 cases in immunocompromised patients and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 117884
23. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, et al. NIAID Mycoses Study Group multicenter trial of oral itraconazole therapy of invasive aspergillosis. *Am J Med* 1994; 97: 135-144
  24. Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 1996; 100: 1718
  25. Patterson TF, Minitier P, Patterson JE, et al. *Aspergillus* antigen detection in the diagnosis of invasive aspergillosis. *J Infect Dis* 1995; 171: 1553-1558
  26. Jones ME, Fox AJ, Barnes AJ, et al. PCR-ELISA for the early diagnosis of invasive pulmonary *Aspergillus* infection in neutropenic patients. *J Clin Pathol* 1998; 51: 6526
  27. Einsele H, Hebart H, Roller G, et al. Detection and identification of fungal pathogens in blood by using molecular probes. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1353-1360
  28. Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L, et al. Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 8018
  29. Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997; 175: 1459-1466
  30. Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, et al. 41<sup>st</sup> ASH Meeting. December 1999
  31. Prentice HG, et al. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2000; 110: 273-284
  32. Ribaud P, Chastang C, Latge JP, et al. Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 322-330
  33. Salerno CT, Ouyang DW, Pederson TS, et al. Surgical therapy for pulmonary aspergillosis in immunocompromised patients. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 14159
  34. Janssen JJ, Strack van Schijndel RJ, van der Poest Clement EH, Ossenkoppele GJ, Thijs LG, Huijgens PC. Outcome of ICU treatment in invasive aspergillosis. *Intensive Care Med* 1996; 22: 1315
  35. Oakley KL, Moore CB, Denning DW. Comparison of in vitro activity of liposomal nystatin against *Aspergillus* species with those of nystatin, amphotericin B (AB) deoxycholate, AB colloidal dispersion, liposomal AB, AB lipid complex, and itraconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1264-1266
  36. Stevens DA, Lee JY. Analysis of compassionate use itraconazole therapy for invasive aspergillosis by the NIAID Mycoses Study Group criteria. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1857-1862
  37. Denning DW, Venkateswarlu K, Oakley KL, et al. Itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1364-1368
  38. Petraitiene R, Petraitis V, Groll AH, et al. Antifungal activity and pharmacokinetics of posaconazole (SCH 56592) in treatment and prevention of experimental invasive pulmonary aspergillosis: correlation with galactomannan antigenemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 857-869
  39. Walsh TJ, Viviani MA, Arathoon E, et al. New targets and delivery systems for antifungal therapy. *Medical Mycology* 2000; 38 Suppl 1: 335-347
  40. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 Apr; 46: 1032-1037
  41. Rubin MA, Carroll KC, Cahill BC. Caspofungin in combination with itraconazole for the treatment of invasive aspergillosis in humans. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1160-1161