

# Voriconazole로 치료한 침습성 아스페르길루스부비동염 1예

고려대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 병리학교실<sup>2</sup>

은채령<sup>1</sup> · 허중연<sup>1</sup> · 노지윤<sup>1</sup> · 윤영경<sup>1</sup> · 이현주<sup>1</sup> · 신봉경<sup>2</sup> · 이재갑<sup>1</sup> · 송준영<sup>1</sup> · 정희진<sup>1</sup> · 김우주<sup>1</sup>

## Invasive Aspergillosis of the Paranasal Sinuses Invading Skull Base : Successful Treatment with Voriconazole

Chai Ryoung Eun, M.D.<sup>1</sup>, Jung Yeon Heo, M.D.<sup>1</sup>, Ji Yun Noh, M.D.<sup>1</sup>, Young Kyung Youn, M.D.<sup>1</sup>  
Hyun Joo Lee, M.D.<sup>2</sup>, Bong Kyung Shin, M.D.<sup>2</sup>, Jacob Lee, M.D.<sup>1</sup>, Joon Young Song, M.D.<sup>1</sup>  
Hee Jin Cheong, M.D.<sup>1</sup> and Woo Joo Kim, M.D.<sup>1</sup>

Department of Internal Medicine<sup>1</sup>, Pathology<sup>2</sup>, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Skull base-invading, invasive aspergillosis is rare, but it is a potentially life-threatening disease. Nevertheless, the standard method and the optimal duration of treatment are not known yet. A 52-year-old female diabetic patient complained of ophthalmalgia and decreased visual acuity. MRI and CT scan revealed an enhancing mass in the right orbital fissure and showed an infiltrating process in the skull base around the right orbit apex and paranasal sinuses. The histological investigation revealed invasive aspergillosis of paranasal sinuses and the skull base. Clinical improvement occurred after marsupialization and post-operative systemic antifungal therapy with voriconazole for 14 weeks. We suggest that voriconazole treatment could show effective results for invasive aspergillosis of skull base and paranasal sinuses.

**Key Words :** Invasive aspergillosis, Skull base, Voriconazole

### 서론

아스페르길루스 종은 자연수, 공기, 토양 등의 주변 자연 환경에 널리 퍼져서 존재하며, 그 포자가 포자를 흡입한 사람에서 면역기능 및 감수성에 따라 감염증이 병발한다. *Aspergillus fumigatus*가 감염의 95% 이상 대부분을 차지하고 *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans* 등도 질병을 일으킨다(1). 아스페르길루스 종에 의한 감염증은 균주의 집락 형성에서부터 아스페르길루스에 대한 알러지 반응, 조직에 대한 침습성 아스페르길루스증까지 다양한 감염 형태를 보인다. 침습성 아스페르길루스증은 급성 전격성 감염과 만성 침습성 감염으로 분류할 수 있으며, 만성

침습성 감염의 경우에는 심각한 면역저하 환자가 아니더라도 발생할 수 있다(2). 아스페르길루스 감염이 부비동에서 시작된다면 두개저와 혈관들을 침범하는 두개내 침습적 아스페르길루스 감염증을 일으킬 수 있고 혈관 침범 및 괴사를 유발하게 되어 치명적인 결과를 가져올 수 있다. 그러나 두개저를 침범한 침습성 아스페르길루스증은 비교적 드문 질환으로 임상적 경험이 부족하여 치료 기간 및 치료 반응 평가에 대한 명확한 지침이 없는 실정이다(3).

저자들은 제 2형 당뇨병력이 있는 환자에 있어서 부비동-안와를 포함하여 두개저까지 침범한 침습성 아스페르길루스증을 진단하였고, 진단 및 치료적 수술을 시행한 후에 총 14주간에 걸쳐 voriconazole (Vfend<sup>®</sup>, Pfizer, Seoul, Korea)을 투약하여 성공적으로 치료하였음을 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Submitted 28 November 2007, Accepted 11 February, 2008

Correspondence : Hee Jin Cheong, M.D.

Division of Infections Disease, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, 37, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea

Tel : 82-2-2626-3050, Fax : 82-2-837-1966

E-mail : heejinmd@medimail.co.kr

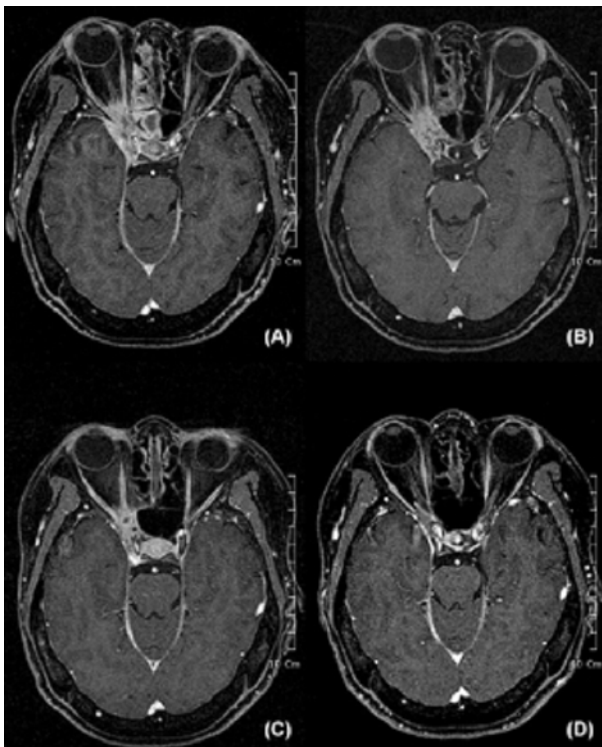
## 증 례

52세 여자 환자로 우안 시력 저하 및 우측 안구통 주소로 내원하였다. 합병증을 동반하지 않은 제 2형 당뇨병력이 있었고, 내원 4개월 전부터 두통과 우측 안구통이 발생하였고, 내원 1개월 전에는 타병원 입원하여 가성 종양에 의한 우안 시력 저하를 의심하여 스테로이드 치료를 받았으나 호전이 없어 전원 되었다.

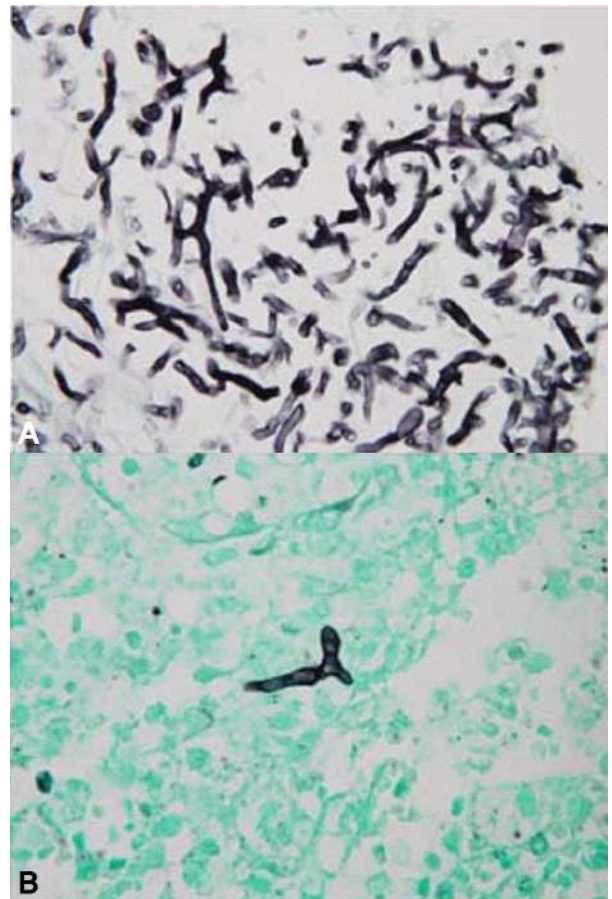
내원시 혈압은 140/100 mmHg, 맥박수는 72회/분, 호흡수 20회/분이었고, 발열이나 오한은 없었다. 신경학적 검사상 다른 이상 소견은 없었으나 우안 시력 상실 상태였으며 우측 안구 운동 제한이 관찰되었다. 혈액학적 검사상 백혈구 18,300/ $\mu$ L, 혈색소 14.3 g/dL, 혈소판 244,000/ $\mu$ L, ESR 34 mm/시간, HbA1c 7.6% 이었다. 그 밖의 혈액 검사 소견 및 흉부 X-선 촬영 결과는 정상이었다. 뇌 자기공명영상 및 부비동 전산화단층촬영검사서 우측 안와 침부에서부터 우측 사골동, 접형동에 걸쳐 경계가 불분명한 종괴가 관

찰되었다. 부비동 전산화단층촬영검사에서는 우측 안와 내측 벽에 골침범 소견이 관찰되었다. 뇌 자기공명영상에서의 종괴는 T1WI, T2WI에서 저 신호강도를 보이고, 조영 증강 T1WI에서는 조영 증강 상태를 보였다. 또한 주변에 있는 시신경초, 익구개와, 중두개와에 조영 증강을 보여 동반된 염증이 있음을 시사하였다(Fig. 1).

진단 및 치료 목적으로 종괴에 대한 조대술(marsupialization) 시행하였으며 수술 시 시행한 조직 생검에서 아스페르길루스 균사가 관찰되어 침습성 아스페르길루스증을 진단하였다(Fig. 2). 진균 배양 검사 결과 상 균주가 확인되지는 않았다. 수술 후에 amphotericin B (총 투여량 473 mg)를 2 주간 정맥 투여 하였으나 임상적 호전 보이지 않았으며, 추적 검사로 시행한 뇌 자기공명영상 촬영 소견 또한 변화가 없었다. 따라서, 항진균제를 voriconazole로 바꾸었으며 voriconazole은 1일 2회에 300 mg (5.5 mg/kg)씩 2회 부하 용량으로 정맥 투여한 후, 총 7주간 200 mg (3.6 mg/kg)씩 1일 2회 정맥 투여 하고, 이어서 총 7주간 200



**Fig. 1.** Posterior Fossa MRI T1WI image shows an enhancing mass like lesion in the right skull base around the superior orbital fissure, anterior middle cranial fossa, around the lateral wall of the right sphenoid sinus, right orbital apex and around the right cavernous sinus: (A) before voriconazole treatment, (B) 4 weeks following voriconazole treatment, (C) at the time of discontinuation of treatment for 14 weeks, and (D) 9 months later from treatment completion.



**Fig. 2.** (A) Specimen from mass of right nasal cavity showing Aspergillosis in Gomori's methenamine-silver (GMS) stain,  $\times$  1,000, (B) Slide showing Aspergillus hyphae invading tissue in GMS stain,  $\times$ 1,000.

mg씩 1일 2회 경구 투여하였다.

항진균제 치료 2-3주 후부터 환자의 안구 운동 장애가 호전되었으며, 환자의 ESR 수치는 내원시 34 mm/시간 및 항진균제 치료 전 85 mm/시간과 비교하여 치료 종료 후 28 mm/시간으로 감소하였다. 뇌 자기공명영상을 치료 전, voriconazole 치료 1개월 후, 치료 종료 시, 그리고 치료 종료 9개월 쯤 추적 검사로 시행하였다(Fig. 1). 뇌 자기공명영상 결과 조영 증강 T1WI에서 관찰되었던 안와 침부 및 우측 사골동, 우측 접형동, 중두개와를 포함하여 두개저까지 관찰되던 조영 증강 정도는 현저히 감소하였다. 치료 종료 후 시행한 HbA1c 또한 5.4%로 호전된 소견을 보였다.

환자의 임상경과는 호전되었으며, 치료 종결 후 외래에서 현재까지 총 1년 이상 경과 관찰 중에 있으나, 재발의 소견은 보이지 않고 있다.

## 고 찰

아스페르길루스 종(*Aspergillus species*)은 다양한 감염 형태를 보인다. 균주의 집락 형성으로 나타나거나, 아스페르길루스에 대한 알러지 반응, 조직에 대한 침습성 아스페르길루스증으로 나타날 수 있다. 이 중 침습성 아스페르길루스증은 흔히 폐를 침범하는 것으로 알려져 있으며, 두개저를 침범하는 것은 우리나라뿐 아니라 세계적으로도 소수의 보고만 있을 뿐이다(4-6). 특히 본 증례 환자에서와 같이 부비동-안와에서 시작하여 두개저 전반을 침범한 침습성 아스페르길루스증에 대하여 voriconazole을 투여, 치료에 성공한 예는 매우 드물다(7, 8). 본 증례는 제 2형 당뇨병이 있는 환자에서 두개내 중앙 의식 병변에 대하여 진단 및 치료적 수술을 시행하였고, 수술 시 조직 생검을 통하여 침습성 아스페르길루스증을 진단하였던 경우로, 이후 장기간 항진균제를 투여하면서 뇌 자기공명영상으로 추적 검사하여 치료 반응을 확인하였다.

침습성 아스페르길루스증은 호중구 감소증, 혈액암, 골수나 장기이식을 받은 환자, 장기간 스테로이드를 투여 받은 환자, HIV 감염자, 면역억제제를 투여 받은 환자 등 심각한 면역저하자에서 발생한다. 그러나 만성 침습성 아스페르길루스증의 경우에는 당뇨병자뿐 아니라 면역 기능이 정상인 환자에서도 발생할 수 있다. 침습성 아스페르길루스증은 대부분에서 예후가 불량하나, 특히 두개내에 발생한 경우는 사망률이 90% 이상으로 알려져 있다(9). 그러나 본 증례에서 볼 수 있듯이 부비동의 침습성 아스페르길루스는 임상 양상이 특징적이지 않아서 심각한 면역저하 상태가 아닌 당뇨 환자에서 침습성 아스페르길루스증을 의심

하기가 쉽지 않다. 또한, 뇌 자기공명영상 촬영 결과에서 두개내 병변이 있을 경우 영상 결과만으로 진단하기는 더욱 어렵다.

면역저하자에게 호발하는 진균 감염증에는 아스페르길루스증, *Fusarium* 감염증, 접합균증(zygomycosis) 등이 있고 이들을 감별하는 것이 중요하다. 판별하는 가장 좋은 방법은 균동정을 확인하는 것이나, 본 증례에서는 시행되지 않았기 때문에 임상 소견과 조직학적 소견을 종합해서 판단해야 하겠다. *Fusarium* 감염은 아스페르길루스증에 비하여 피부 병변이 동반된 경우가 흔하고(50-70%), 균혈증이 동반된 경우가 흔하다(60-70%)(10). 조직학적 소견은 거의 비슷하기는 하나, *Fusarium* 감염의 경우 주위 피사 조직을 동반한 경우가 많고, 균사의 길이가 다양하며, 분지각이 45도인 경우와 90도인 경우가 모두 나타난다는 특징이 있다. 접합균증은 균사의 분지각이 넓은 것이 특징이다. 이에 비하여 아스페르길루스증은 균사가 예각으로 분지하는 것이 특징이다. 본 증례에서는 다른 진균증도 완전히 배제할 수는 없겠으나, 피부 병변이나 균혈증이 동반되지 않았으며, 조직 소견상 균사가 예각으로 분지하고 있으므로 아스페르길루스증일 가능성이 가장 높다고 생각된다. 또한, 아스페르길루스는 각각의 종에 따라 항진균제에 대한 감수성이 다르기 때문에 종을 판별하는 것이 중요하다. 아스페르길루스 종 중에서 *Aspergillus terreus*는 amphotericin에 선천적으로 내성을 보이고 있으며, 새로운 azole계 약제에 감수성이 있는 것으로 알려져 있다(11). 본 증례에서는 조직학적 소견만으로 아스페르길루스에 의한 감염을 진단하였기 때문에 원인 균종이 *A.terreus*가 아니라는 것을 완전히 배제할 수는 없겠다. 그러나 조직 소견에서 *A.terreus*의 특징인 구형 부대 분생자(globus accessory conidia)가 관찰되지 않았으므로 가능성은 다소 떨어질 것으로 생각된다.

침습성 아스페르길루스증의 일반적인 치료 원칙은 면역저하, 당뇨 등 기저 질환치료와 함께 외과적 수술을 시행한 후 항진균제를 투여하는 것인데, 항진균제의 선택은 voriconazole을 사용했을 경우 치료 반응율은 52.8%, amphotericin B deoxycholate를 사용했을 경우 치료 반응율은 31.6%라는 보고가 있어 voriconazole이 1차 선택 치료제로 권장되고 있다(12). Voriconazole의 사용 용량은 1일 2회에 정맥 주사로 6 mg/kg씩 2회 부하 용량을 투여한 후, 2일째부터는 1일 2회 4 mg/kg씩 유지 용량을 적어도 7일간 투여하고, 이어서 경구제제로 200 mg씩 1일 2회 투여하도록 권고하고 있다. 두개저를 침범한 부비동의 아스페르길루스증에 대해서는 증례가 많지 않아 전향적인 연구를 하기가 어려운 실정으로 치료 약제 선정, 치료 기간 및 치료

**Table 1. Summary of Documented Cases of Invasive Aspergillosis Involving Paranasal Sinus and/or Skull Base: Cases of the Republic of Korea**

Author/yr (reference No.)	Sex/Age	Disease extension	Antifungal agent	Dose & duration	Outcome	Operation	Side effect	Comorbidity
Joo et al. (2005) (13)	M/50	paranasal sinuses cerebrum	ampB liposomal ampB	total 3.242 g total 2.7 g	stopped died	yes	renal toxicity	aplastic anemia
Song et al. (2005) (14)	M/44	occipitotemporal gyrus	ampB	total 0.72 g	died	yes	not described	AML (CR state)
Lee et al. (2003) (4)	F/55	sphenoid sinuse, skull base	ampB+ itraconazole	total 3.3 g 200 mg/day (12 weeks)	cured	yes	not described	type II diabetes
Rhu et al. (2000) (5)	F/78	ethmoid sinus, frontal lobe	ampB+ itraconazole	1 mg/kg/day (37days) 400 mg/day (37days)	died	yes	not described	type II diabetes
Ahn et al. (1999) (15)	F/66	maxillary sinus, skull base	ampB	total 2.0g	cured	yes	not described	none
Our case	F/52	paranasal sinuses skull base	ampB voriconazole	total 473 mg 200 mg bid (14 weeks)	no response cured	yes	none	type II diabetes

Abbreviations: ampB, amphotericin B deoxycholate; liposomal ampB, liposomal amphotericin B; AML, acute myelogenous leukemia; CR, complete remission

반응 평가에 대한 명확한 지침이 제시된 바 없다.

기존에 발표된 문헌 보고들을 살펴보면, 본 증례를 포함하여 국내 6개의 증례를 확인하였고(Table 1), 외국에서 발표된 9개의 논문에서 17례를 확인하였다(Table 2). 이 중 amphotericin B deoxycholate를 투여한 증례는 총 13례였고, 이중 완치가 2례, 사망이 5례, 약제에 대한 반응이 좋지 않아 타약제로 바꾼 것이 2례, 신독성으로 약제를 중단하고 타약제로 바꾼 것이 4례이었다. Liposomal amphotericin B를 사용한 것은 총 5례였으며, 그 중에 완치가 4례, 사망이 1례이었다. Voriconazole을 치료 약제로 선택한 증례는 6례였으며, 모두 완치되었다. 이외에 itraconazole, fluconazole, caspofungin은 대개 병합 용법으로 사용되었으나, itraconazole을 단독으로 투여하여 완치된 것이 2례, caspofungin을 단독으로 투여하여 사망한 것이 1례 보고되었다. 기존에 발표된 연구 결과를 종합하면, amphotericin B deoxycholate를 사용하여 완치된 것은 13례 중 2례로 15.4%였으며 그중에 한례는 itraconazole과 병합 치료로 완치되었다. Liposomal amphotericin B를 사용하여 완치된 것은 5례 중 4례로 80%이었고, voriconazole을 사용한 경우는 6례에서 완치율 100%로 보고되었다. 따라서, amphotericin B deoxycholate 단독으로는 완치를 이루기 어려우며, 치료 반응 불량 또는 신독성 등으로 투여를 중단해야 하는 사례가 많음을 알 수 있었다. 이에 반하여 voriconazole의 경우 완치율이 높을 뿐 아니라, 부작용도 일시적인 시각 장애, 경증의 구역 등이 나타나는 것을 알 수 있

었다. 기존의 증례에서 voriconazole의 투여 용량 및 투여 기간을 살펴보면, 200 mg씩 혹은 4 mg/kg씩 1일 2회 투여하는 것을 원칙으로 하여 짧게는 3개월(4례), 길게는 2년(1례)까지 투여하고 있었으며, 수술적 치료를 병행하고 있었다.

두개저를 침범하는 침습성 아스페르길루스증에 대해서 실제 임상에서는 혈액학적, 방사선학적 소견을 바탕으로 치료 반응을 평가하고 치료 종료 시점을 결정하여 왔다. 본 증례에서는 voriconazole을 총 7주간 정맥 투여한 후, 다시 총 7주간 경구 투여하였다. 치료 결과 임상적 증상이 호전되었으며, ESR 수치가 감소하였다. 뇌 자기공명영상에서 보이던 병변의 범위는 현저하게 줄었는데, 치료 종료 9개월 후에도 지속적으로 감소하는 소견을 보였다.

저자들은 당뇨 환자에서 안와, 부비동을 포함하여 두개저에 발생한 침습성 아스페르길루스증을 진단하였으며, 외과적 수술 시행 후 항진균제로 치료하였고, 뇌 자기공명영상 촬영으로 추적 검사를 실시하였다. 침습성 아스페르길루스증은 증상이 비특이적이며, 심각한 면역억제 상태가 아니라도 당뇨가 기저 질환으로 있다면 발생 가능성이 있다는 것을 염두에 두고 초기에 정확한 진단을 해야 할 것이다. 두개저를 침범한 침습성 아스페르길루스증에 대해서 voriconazole로 치료했을 경우 amphotericin B로 치료할 경우보다 더 나은 치료 효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다. 적절한 치료기간, 용법에 대해서는 추후 연구가 더 필요하겠다.

**Table 2. Summary of Documented Cases of Invasive Aspergillosis Involving Paranasal Sinus and/or Skull Base: Cases of Foreign Countries**

Author/yr (reference No.)	Sex/Age	Disease extension	Antifungal agent	Dose & Duration	Outcome	Operation	Side effect	Comorbidity
Knipping et al. (2007) (6)	M/60	sphenoid bone, skull base	liposomal ampB +itraconazole	5 mg/kg/day 200-600 mg/day (≥3 months)	cured	yes	not described	none
	F/74	orbit apex, skull base	liposomal ampB +itraconazole	not described	cured	yes	not described	type II diabetes
	M/64	orbit, cavernous sinus	casposfungin	not described	died	yes	not described	kidney transplantation
	M/62	orbit apex, skull base, cavernous sinus	liposomal ampB +itraconazole	not described	died	yes	not described	endometrial carcinoma
Baumann et al. (2007) (8)	patient 1	cavernous sinus	ampB	50 mg/day (12 days)	stopped	yes	renal toxicity	none
	patient 2	sphenoidal bone	voriconazole	200 mg bid (3 months)	cured	yes	visual disturbances	none
	patient 3	cavernous sinus, letomeninges, clivus	voriconazole	200 mg bid (3 months)	cured	yes	visual disturbances	none
	patient 4	cavernous sinus, clivus, cavernous sinus	voriconazole	4 mg/kg (6 mg/kg at 1 <sup>st</sup> day) i.v. every 12h→200 mg p.o. bid (3 months) Same as patient 3	cured	yes	nausea, weight loss	none
Pradhan et al. (2007) (16)	M/43	sphenoid sinus, frontal & parietal lobe	ampB	2 courses of 6-weeks	no reponse	yes	not described	mitral stenosis
	M/43	tentorium	liposomal ampB itraconazole capofungin + voriconazole	5 mg/kg/day (6 weeks) 200 mg/day (22 weeks)	cured	yes	not described	alcoholic LC steroid user
Chopra et al. (2006) (18)	F/66	sphenoid sinus, cavernous sinus	ampB	total 2 g	died	yes	not described	none
	F/17	sphenoid sinus	itraconazole	200 mg bid (2 months)	died	yes	not described	none
	F/19	sphenoid sinus	ampB	total 500 mg	died	yes	not described	none
Agarwal et al. (2005) (19)	F/28	maxillary bone, orbit	itraconazole	200mg bid (2 months)	cured	yes	not described	none
	M/64	orbit, cavernous sinus, sphenoidal bone	itraconazole	400 mg/day	cured	yes	not described	none
Kusaka et al. (2003) (20)	F/64	orbit, cavernous sinus, sphenoidal bone	fluconazole	400-800 mg/day	cured	yes	not described	type II diabetes
	M/62	paranasal sinuses, orbit	itraconazole	200 mg/day	cured	yes	not described	none
Nakamaru et al. (2002) (21)	M/62	paranasal sinuses, orbit	fluconazole + ampB	not described	died	yes	not described	none
	F/50	paranasal sinuses, skull base	ampB	1 mg/kg/day	stopped	yes	renal toxicity	none
Streppel et al. (1999) (22)	F/50	paranasal sinuses, skull base	liposomal ampB	3 mg/kg/day	cured	yes	renal toxicity	none
	F/50	paranasal sinuses, skull base	liposomal ampB +itraconazole	200 mg qid	cured	yes	renal toxicity	none

Abbreviations : ampB, amphotericin B deoxylate; liposomal ampB, liposomal amphotericin B

## 요 약

두개저를 침범한 침습성 아스페르길루스증은 드물지만 이환되었을 경우 사망률이 높은 심각한 질환이다. 하지만, 임상양상이 비 특이적이기 때문에 진단이 쉽지 않고, 치료 방법이 명확하게 확립되어 있지 않다. 제 2형 당뇨병력이 있는 52세 여자 환자가 우안 시력 저하 및 우측 안구통 주 소로 내원하였다. 뇌 자기공명영상 촬영에서 부비동-안와를 포함하고 두개저까지 침범한 병변을 확인하였고 치료 및 진단적 수술을 통해서 침습성 아스페르길루스증을 진단하였다. 진단 후 amphotericin B로 치료를 시작하였으나

치료 반응이 좋지 않아 voriconazole로 치료 약제를 변경하였다. Voriconazole은 1일 2회에 300 mg씩 2회 부하 용량으로 정맥 투여한 후, 총 7주간 200 mg씩 1일 2회 정맥 투여하고, 이어서 총 7주간 200 mg씩 1일 2회 경구 투여하였다. 뇌 자기공명영상으로 치료 반응을 추적 관찰하였으며, 치료 종료 1년 후까지 추적한 결과 임상 소견 및 영상 검사 결과 모두 호전된 것을 확인하였다. 당뇨 환자에서 발생한 두개저를 침범한 침습성 아스페르길루스증에 대해서 종괴에 대한 조대술(marsupialization) 후 voriconazole 3개월 치료로 완치를 보인 증례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Rinaldi MG: *Invasive aspergillosis*. *Rev Infect Dis* 5:1061-77, 1983
- 2) deShazo RD, Chapkin K, Swain RE: *Fungal sinusitis*. *N Engl J Med* 337:254-9, 1997
- 3) Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, Bennett JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA: *Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus*. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 30:696-709, 2000
- 4) Lee JY, Kim SB, Kim YH, Kim JH, Yu SK, Kim HY, Jung YK, Park SC, Jung HH, Choi JG, Lee JS, Kim MJ: *A Case of invasive aspergillosis of skull base in a diabetic patient*. *Infect Chemother* 35:310-4, 2003
- 5) Ryu SY, Chung TI, Han SY, Kim YI, Kim BK: *Two cases of invasive aspergillosis of sino-nasal origin*. *J Korean Neurol Assoc* 18:368-71, 2000
- 6) Knipping S, Holzhausen HJ, Koesling S, Bloching M: *Invasive aspergillosis of the paranasal sinuses and the skull base*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264:1163-9, 2007
- 7) Kuga A, Oishi K, Ishida H, Kanda F: *A case of orbital apex syndrome caused by localized invasive aspergillosis successfully treated with voriconazole*. *Rinsho Shinkeigaku* 47:207-10, 2007
- 8) Baumann A, Zimmerli S, Huäsler R, Caversaccio M: *Invasive Sphenoidal aspergillosis: successful treatment with sphenoidotomy and voriconazole*. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 69:121-6, 2007
- 9) Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM: *Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature*. *Clin Infect Dis* 32:358-66, 2001
- 10) Lionakis MS, Kontoyiannis DP: *Fusarium infections in critically ill patients*. *Semin Respir Crit Care Med* 25:159-69, 2004
- 11) Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, DuPont B, de la Torre-Cisneros J, Just-Nübling G, Schlamm HT, Lutsar I, Espinel-Ingroff A, Johnson E: *Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections*. *Clin Infect Dis* 36:1122-31, 2003
- 12) 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, Caillot 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* 347:408-15, 2002
- 13) Joo YD, Lee WS, Kim JL, Yang JW, Kim HW, Park SK, Sohn CH: *A Case of Invasive Maxillary and Orbital Aspergillosis Inhematopoietic Stem Cell Transplantation Recipient with Severe Aplastic Anemia*. *Korean J Hematol* 40:205-9, 2005
- 14) Song MJ, Lee DG, Seo SM, Kim WC, Bin HG, Woo HY, Jeon YJ, Cho SG, Son BC, Lee HK: *A Case of Fatal Multiple Cerebral Aspergillosis in a Patient with Acute Promyelocytic Leukemia during Complete Remission*. *Korean J Hematol* 40:167-71, 2005
- 15) Ahn JH, Kim YJ: *Invasive Aspergillosis of the Maxillary Sinus Invading Skull Base : Report of a Case*. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 42:652-5, 1999
- 16) Pradhan S, Yadav R: *Invasive aspergillosis of the brain: Improvement with lyposomal amphoterecin B and itraconazole*. *Neurol India* 55:309-10, 2007
- 17) Gubler C, Wildi SM, Imhof A, Schneemann M, Müllhaupt B: *Disseminated invasive aspergillosis with cerebral involvement successfully treated with caspofungin and voriconazole*. *Infection* 35:364-6, 2007
- 18) Chopra H, Dua K, Malhotra V, Gupta RP, Puri H: *Invasive fungal sinusitis of isolated sphenoid sinus in immunocompetent subjects*. *Mycoses* 49:30-6, 2006
- 19) Agarwal S, Kanga A, Sharma V, Sharma DR, Sharma ML: *Invasive aspergillosis involving multiple paranasal sinuses: a case report*. *Indian J Med Microbiol* 23:195-197, 2005
- 20) Kusaka K, Shimamura I, Ohashi Y, Ota S: *Long term survival of patient with invasive aspergillosis involving orbit, paranasal sinus, and central nervous system*. *Br J Ophthalmol* 87:791-2, 2003
- 21) Nakamaru Y, Fukuda S, Maguchi S, Takagi D, Inuyama Y: *A case of invasive aspergillosis of the paranasal sinuses with a feature of allergic Aspergillus sinusitis*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 126:204-5, 2002
- 22) Streppel M, Bachmann G, Arnold G, Damm M, Stenert E: *Successful treatment of an invasive aspergillosis of the skull base and paranasal sinuses with liposomal amphotericin B and itraconazole*. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 108:205-7, 1999