

A Case of Invasive Aspergillosis of the Paranasal Sinuses Treated with Surgery and Voriconazole after Kidney Transplantation

Ho Sik Shin, M.D., Sin Jun Lee, M.D., Yeon Soon Jung, M.D, Hark Rim, M.D.

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

신장 이식 후 발생한 침습성 아스페르길루스 부비동염을 수술과 Voriconazole로 치료한 1예

신호식·이신준·정연순·임 학

고신대학교 의과대학 내과학교실

Invasive fungal sinusitis is a rare, severe disease, most commonly presenting in immunocompromised patients who have impaired neutrophil function or who have received long term immunosuppressive therapy. The gold standard for treatment has been wide surgical debridement, intravenous administration of antifungal agents such as amphotericin B (AMB), and correction of the underlying immunocompromised state. A 51-year-old female was admitted to our hospital with fever and headache who had received renal transplantation 14 years ago in the other hospital. Paranasal sinus CT scan revealed hyperplasia and soft tissue density of the left maxillary sinus. Histological examination of the fungus ball and edematous mucosa of the left maxillary sinus revealed suspicious invasion of *Aspergillus* in the mucosa. Clinical improvement occurred after a combination of surgery and post-operative systemic antifungal therapy with voriconazole. We think that voriconazole as initial treatment may be initiated for invasive sinonasal aspergillosis, if the infection is known to be due to *Aspergillus* species.

Key Words: Aspergillosis, Kidney transplantation, Sinusitis, Voriconazole

신장 이식 환자에서 면역 억제제 사용으로 인해 질병의 이환과 사망에 있어서 감염이 주원인이 되고 있으며 진균 감염의 경우에는 발생률은 적지만 모호한 증상과 이로 인해 진단이 늦어져 높은 사망률을 보이므로 임상적으로 매우 중요하다.^{1,2} 침습성 진균성 부비동염은 건강한 정상 인에서도 드물게 발생할 수 있으나 중성구 기능 이상이 있는 상태(혈액암, 재생불량성 빈혈, hemochromatosis, 당뇨, 에이즈, 장기 이식), 전신적인 스테로이드 또는 항암제 사용에 따른 면역억제증인 상태에서 전형적으로 발생한다.³

침습성 진균성 부비동염은 육아종성, 급성 전격성, 만성 침습성으로 분류하며 급성 전격성 형태의 경우에는 면역 억제 환자에서 주로 발생한다.⁴ 치료는 과사조직 절제술과 amphotericin B (AMB) 등과 같은 항진균제의 전신적 사용 그리고 기저 면역억제 상태를 교정하는 것이다.⁵ 최근 침습성 아스페르길루스증(aspergillosis)에 대한 초기 치료시 AMB보다 voriconazole을 사용한 군의 생존율이 더 좋다는 무작위 연구가 보고되었고⁶ 침습성 아스페르길루스 부비동염이 확실할 경우에는 voriconazole을 1차 치료 약제로 사용해야 한다는 권고안도 최근에 발표되었

Corresponding Author: Hark Rim, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 34 Amnam-dong, Seo-gu, Busan 602-702, Korea
TEL: 051) 990-6108 FAX: 051) 990-3048 E-mail: rimhark@hanmail.net

Received: September 30, 2011
Revised: November 20, 2011
Accepted: November 30, 2011

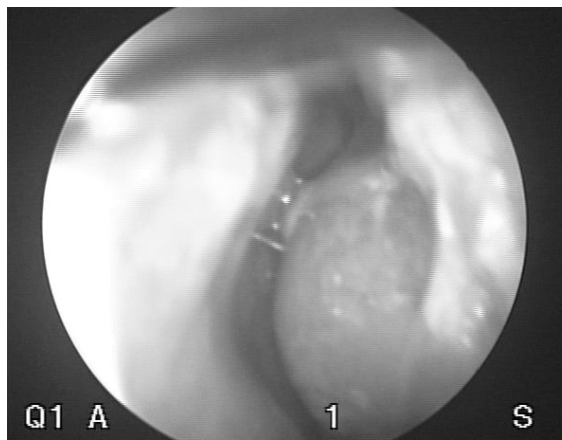


Fig. 1. Nasal endoscopic exam revealed discoloration and hypertrophy of left turbinate.

다.⁷ 국내에서는 신장이식 환자에서 발생한 침습성 아스페르길루스 부비동염에 대해 voriconazole을 투여한 증례가 일부 보고되어 있으나⁸ 국제적 권고 기준에 따른 voriconazole의 사용 및 치료약제로서의 효과에 대해 기술한 보고는 찾기 어려웠다. 이에 저자들은 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 51세, 여자

주소: 두통, 발열

현병력: 상기 환자는 내원 17년 전 만성 사구체신염에 의한 말기신부전 진단하에 복막 투석을 시작하였고 내원 14년 전 타 병원에서 신장이식수술을 시행 받았다. 내원 당시 유지 면역 억제제로 cyclosporine 한번에 50 mg씩 하루 2번, mycophenolate sodium 한번에 360 mg씩 하루 2번, deflazacort 한번에 6 mg씩 하루 한번 사용 중이었다.

환자는 내원 나흘전부터 심한 두통이 발생하였고 평소 진료받던 병원을 방문하여 시행한 부비동 전산화 단층 촬영상 좌측 전구성 부비동염 의심소견 보여 수술을 위해 본원 이비인후과 외래로 전원되었다. 수술일전까지 이비인후과 외래에서 처방한 3세대 세파 항생제를 복용하던 중에 두통, 고열이 발생하여 신장내과를 통하여 입원하였다.

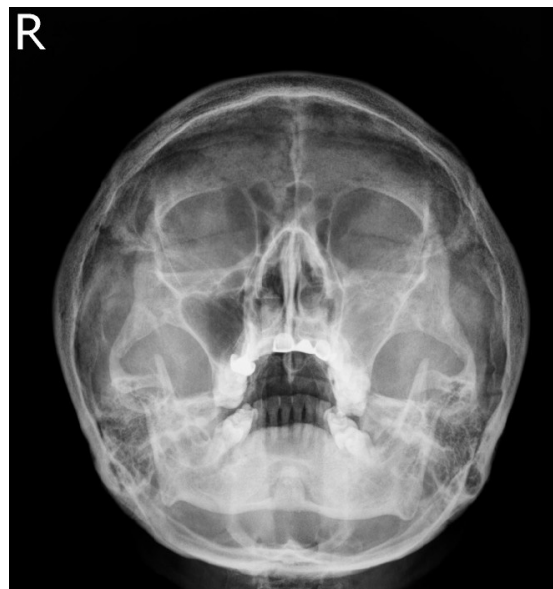


Fig. 2. Paranasal sinus X-ray showed haziness of left maxillary sinus.

과거력: 고혈압, 당뇨병, 간염, 결핵 등의 내과적 질환은 없었으며 내원전 특이한 약물 복용력은 없으나 반코마이신에 알러지 반응이 있었다. 평소 꽃 가꾸기를 좋아해서 집안에 화분이 많다.

가족력: 특이사항 없음

진찰 소견: 내원 당시 의식은 명료하였으나 급성 병색을 보였으며 신체검사상에서 혈압은 120/80 mmHg, 체온은 37.2도, 맥박수 72회/분, 호흡수 20회/분이었다. 두경부 소견에서 좌측 상악동 부위에 압통 소견이 관찰되었다. 흉부 진찰 소견상 호흡음은 정상이고, 심음은 규칙적이었으며, 심잡음은 들리지 않았다. 비내시경 검사상 좌측 비갑개 비대 및 탈색 소견이 관찰되었다(Fig. 1).

검사 소견: 입원 당시 말초혈액 검사에서 혈색소 10.0 g/dL, 헤마토크리트 28.9 %, 혈소판 200,000/mm³, 백혈구 7,100/mm³이었다. 혈청 생화학 검사에서 공복혈당 125 mg/dL, 혈액요소질소 13.0 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, AST 20 IU/L, ALT 14 IU/L, 나트륨 133 mEq/L, 칼륨 3.0 mEq/L, 칼슘 8.7 mg/dL, 인 3.5 mg/dL, 총단백 6.3 g/dL, 알부민 4.0 g/dL, 총빌리루빈 0.9 mg/dL, 총콜레스테롤 112 mg/dL, 저밀도 콜레스테롤 67 mg/dL, 중성지방 84 mg/dL이었다. 요검사에서 비중 1.009, pH 6.5,

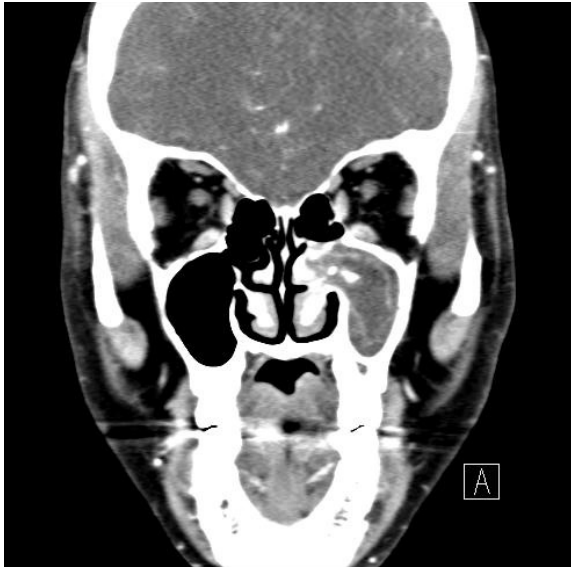


Fig. 3. Coronal computer tomography scan of the paranasal sinuses showed that hyperplasia and soft tissue density of the left maxillary sinus.

단백(-), 적혈구 0-4개/HPF, 백혈구 0-1개/HPF 이었다. Cyclosporine의 혈중 농도는 14.5 ng/mL이었다. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)식으로 적용한 사구체 여과율은 62 mL/min이었다.

방사선 소견: 흉부 및 복부 X-선 검사에서는 특이소견이 없었다. 단순 부비동 엑스선 촬영에서는 좌측 상악동에 부비동염이 의심되는 소견이 보였고(Fig. 2), 부비동 전산화 단층 촬영상 좌측 부비동에 연부조직 음영이 증가된 소견이 관찰되었다(Fig. 3).

조직검사 소견: 내시경 부비동 수술을 통해 진균종을 제거하였고 조직 검사상 점막 조직 내로의 분명한 침윤 병소는 관찰되지 않으나 점막 조직 주변으로 호염기성 괴사 조직파편이 관찰되고 이와 유사하게 보이는 괴사 조직파편이 진균종 주변으로 관찰되는 점으로 보아 침윤 가능성을 완전히 배제하기는 어려운 소견을 보였다(Fig. 4).

치료 및 경과: 입원시부터 cefoperazone/sulbactam 2 g을 하루 2번 정주하였고 내시경적 부비동 박리수술을 시행 받았다. 조직 검사상 아스페르길루스에 의한 침습성 부비동염의 가능성이 있다는 결과가 나왔고 감염내과 협진상 아스페르길루스에 의한 침습성 부비동염에 준해서

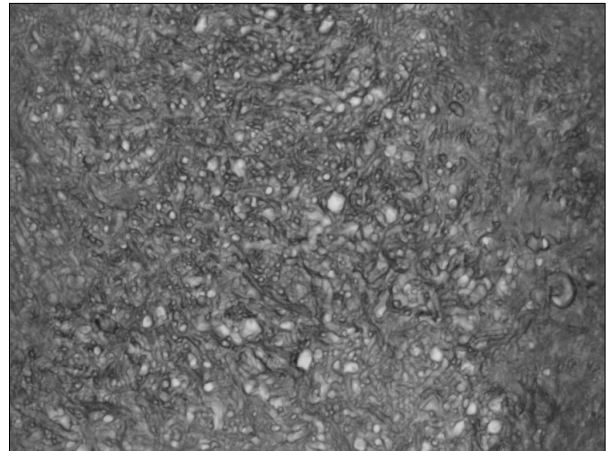


Fig. 4. Section shows aggregates of fungal hyphae having branching septa and basophilic necrotic debris around mucosa and fungal ball (PAS, x400).

치료가 필요하다는 소견을 확인후에 AMB 50 mg을 하루 한번 정주(1 mg/kg)하였다. 술후에 면역 억제제는 cyclosporine 한번에 50 mg씩 하루 2번, deflazacort 한번에 6 mg씩 하루 한번 복용을 유지하였고 mycophenolate sodium은 한번에 180 mg씩 하루 2번으로 감량하였다. AMB를 5일 사용하고 나서, 혈액요소질소/크레아티닌 수치가 13/0.8 mg/dL에서 21/1.6 mg/dL로 상승되어 voriconazole로 약제를 변경하였다. 용량은 6 mg/kg을 1일 2회 부하용량으로 정주후에 다음날은 4 mg/kg을 1일 2회 정주하였고 사흘째부터는 200 mg 1일 2회 경구로 12일간 투여하였다. voriconazole처방 후 5일째(술후 11일째) cyclosporine의 혈중 농도가 293 ng/mL로 증가하여 cyclosporine 용량을 아침에 50 mg, 저녁에 25 mg으로 감량하였고 이후 cyclosporine 혈중 농도는 200에서 240 ng/mL 수준으로 유지되었다. Voriconazole 사용후 이틀째부터 7일째까지(술후 8일째부터 6일간) AMB를 생리 식염수에 섞어서 수술 시행부위에 세척을 시행하였다. voriconazole 사용 8일째 고열이 발생하여 시행한 소변 배양 검사상 ESBL (Extended spectrum Beta lactamase) 생성세균이 관찰되어 meropenem 1 g을 10일간 하루 2번 정주하였고 약제를 사용한지 닷새가 지나면서 고열이 사라지고 임상증상도 호전되었다. 퇴원시 혈액요소질소 /크레아티닌 수치가 25/1.2 mg/dL로 호전되었고 술후 1개월

뒤 이비인후과 진찰상 국소적인 재발 소견은 관찰되지 않았다.

고 찰

신장 이식을 받은 환자에서 면역억제제 사용은 반드시 필요하나 이로 인한 감염 질환 발생이 문제되고 있고 특히 진균에 의한 감염이 증가하고 있다. 그 중에 아스페르길루스증은 신장이식 환자에서 면역억제제를 복용해야 함으로 심각한 병원균으로 작용하여 이식신의 생존율을 감소시키고 환자의 사망률을 증가시킨다.^{1,2}

진균성 부비동염은 1791년 Plaignaud가 만성 부비동염의 원인균으로서 진균의 가능성이 있음을 보고하고,⁹ 1885년 Schubert가 아스페르길루스 부비동염을 처음으로 보고하였다.¹⁰ 진균성 부비동염의 원인 중 아스페르길루스가 가장 흔한 균주이며 아스페르길루스 부비동염은 주로 면역기능이 저하된 환자들에게 나타나는 비교적 드문 질환이다. 그 중에서 침습성 진균성 부비동염은 McGill 등이¹¹ 최초로 보고하였는데 광범위한 수술적 절제와 장기간 항균제 투여와 같은 적극적인 치료가 필요함을 기술하였다.

침습성 진균 질환으로 진단하기 위해서는 혈관 침범 유무와 상관없이 점막하에 균사가 있어야 하고 미세한 숙주 염증 세포 침윤이 동반된 조직 괴사가 관찰되어야 한다.¹² 침습성 진균성 부비동염의 진단에서도 비강 점막, 점막하, 혈관 또는 뼈 등의 비강 조직으로 침습하는 진균의 조직병리적 증거가 있어야 한다.⁴ 본 증례에서는 아스페르길루스에 합당한 소견인 많은 격벽과 분지된 균사가 약 45도로 배열된 소견이 관찰되었고 균사의 점막 조직 내로의 분명한 침윤 병소는 관찰되지 않으나 점막 조직 주변으로 호염기성 괴사 조직괴편이 관찰되고 이와 유사하게 보이는 괴사 조직괴편이 진균종 주변으로 관찰되는 점으로 보아 침습성 진균성 부비동염으로 진단하기에 무리가 없는 것으로 판단되었다.

침습성 진균성 부비동염의 효과적인 치료를 위해서는 신속한 진단 및 수술, 전신적 항진균제 사용 등의 적극적

인 치료가 매우 중요하다. 일반적으로 질환의 발생양상은 미미하고 더디게 나타나며 고열의 유무와 상관없이 얼굴에 부기나 통증이 있을 경우에는 침습성 부비동염 징후로 반드시 고려하여야 한다. 면역억제 환자에서 광범위 주사 항생제를 사용했지 48시간이 지나도 불명열이 있거나 국소적인 부비강 증상이 있는 경우에는 영상의학적 검사와 비강 내시경을 반드시 시행해야 한다.³ 침습성 진균성 부비동염의 비강 진찰 소견 중 가장 일관되게 나타나는 것은 비강 점막의 탈색, 과립화, 궤양형성 등의 형태적 변화이다. 본 증례의 환자는 신장이식 후에 면역억제제를 복용하던 중이었고 심한 두통 발생후 촬영한 부비동 CT상 좌측 상악동염 소견을 보였고 본원에서 수술을 시행하기 전에 처방한 3세대 항생제 복용 중에 고열이 발생하여 진균성 부비동염이 의심되는 상태였다. 비내시경 검사에서는 좌측 비갑개 비대 및 탈색 소견이 관찰되었다.

고형장기를 이식받은 환자에서 이식 3개월 이후에 발생하는 후기 침습성 아스페르길루스증이 증가하고 있고 이 경우에는 면역억제제의 강도와 연관이 있다고 한다.¹³ 중성구 기능이 손상된 질환(예를 들면 혈액종양, 재생불량성 빈혈, 혈액소침착증, 당뇨, 에이즈, 장기이식 등)이나 전신적인 스테로이드 사용을 통해 면역억제를 시행 중이거나 항암치료를 받는 환자에서 전형적으로 침습성 진균성 부비동염이 발생한다.³ 본 증례의 환자에서는 이식 후 면역억제제 복용이 중요한 위험인자로 생각된다.

부비강 CT는 고열이나 부비강 증상이 있는 면역 억제된 환자의 검사 진행시 이비인후과에 협진되기전에 보통 촬영한다. 조영제의 경우에는 두개내 또는 안와내 침범이 의심되는 경우에 사용하며 대부분의 초기 검사에는 필요로 하지 않는다. 부비강 CT상 비강내 점막이 일측성으로 심하게 두터워져 있는 것은 침습성 진균성 부비동염을 시사한다고 알려져 있다.¹⁴ 본 증례에서는 부비동 전산화 단층 촬영상 좌측 비강 점막이 일측성으로 두터워져 있었고 좌측 부비동에 연부조직 음영이 증가된 소견이 관찰되었다. 부비동 내에 연부조직 음영이 증가되어 보이는 이유는 아스페르길루스 균종 내의 칼슘 향산염과 칼슘 인산염의 결집 때문에 나타난다.¹⁵

침습성 진균성 부비동염의 치료로는 면역저하, 당뇨 등 기저 질환치료와 함께 수술을 통한 괴사조직제거, 적절한 전신적 항진균제를 사용하는 것이다.³ 조직검사를 통해서 진단되었거나 침습성이 강하게 의심되는 경우에는 초기에 적극적인 내시경적 비강 괴사조직 절제술을 시행해야만 한다. 이렇게 절제술을 시행하게 되면 질환의 진행 속도를 느리게 하고 진균의 전체량을 줄여주며 배양과 병리조직 진단을 위한 검사물을 제공하는 이점이 있다.¹⁶ 본 증례에서 부비동 CT상에서는 침습성을 의심할 만한 소견은 관찰되지 않아 단순 진균종으로 판단하여 내시경적 부비동 수술을 통한 진균종 제거술만을 시행하였다. 그러나 진균종에 대한 병리조직검사상점막 조직 주변으로 호염기성 괴사 조직파편이 관찰되고 이와 유사하게 보이는 괴사 조직파편이 진균종 주변으로 관찰되는 점으로 보아 침습성이 있는 것으로 판단하고 전신적 항진균제 치료를 시행하였다.

AMB의 하루 용량은 0.25에서 1.0 mg/kg이며 6주에서 8주간 동안 전체 2 g에서 4 g을 투여하게 된다. 면역억제 환자에서 AMB 사용후 신독성이 발생한 경우(혈청 크레아틴 > 2.5 mg/dL)나 최대 용량의 AMB를 사용한 뒤에는 이차약제로 고가의 liposomal AMB (용량: 3 to 5 mg/kg/day)를 사용하게 된다.³ 본 증례에서는 AMB 50 mg을 하루 한번 정주(1 mg/kg) 하였다.

술후에 전신적 항진균제 치료에 대한 보조요법으로 AMB를 사용하여 병소부위 세척을 시행하는 경우도 있으나 그 효과는 불분명하다.⁷ 본 증례에서는 voriconazole 사용후 이틀째부터 7일째까지(술후 8일째부터 6일간) AMB를 생리 식염수에 섞어서 수술 시행부위에 세척을 시행하였다.

최근 침습성 아스페르길루스증 초기 치료제 선택시 voriconazole의 효과에 대한 무작위 연구가 보고되었는데 치료기간의 중앙값이 AMB 10일, voriconazole 77일로 현저한 차이가 있었지만 항진균제 치료 반응률은 voriconazole 사용군에서 53%, AMB 사용군에서 32%였고 약제 사용 12주째의 생존율은 voriconazole 사용군에서 71%, AMB 사용군에서 58% 소견을 보여 침습성 아스

페르길루스증 초기 치료제 선택에 있어서 voriconazole을 고려할 만 하다고 생각된다.⁶ 최근 미국 감염병 학회의 침습성 진균성 부비동염에 대한 치료 가이드 라인에서는 원인 진균이 아스페르길루스종일 경우에는 voriconazole을 1차 치료 약제로 사용할 것을 권고하고 있다.⁷ 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 투여한다. 본 증례에서는 건강보험 약제 사용 기준을 따라서 AMB를 초기 치료로 투여하였고 투여 5일째에 혈액요소질소/크레아티닌 수치가 13/0.8 mg/dL에서 21/1.6 mg/dL로 상승되어 voriconazole로 약제를 변경하였다. Voriconazole 6 mg/kg을 1일 2회 부하용량으로 정주 후에 다음날은 4 mg/kg을 1일 2회 정주하였고 사흘째부터는 경구로 200 mg씩 1일 2회 12일간 투여하였다. 그러나, 침습성 진균성 부비동염 치료제로서 voriconazole 사용에 대한 많은 연구가 항암 치료 후 혹은 호중구 감소 등의 위험인자를 가진 환자에서 이루어졌으므로 장기이식환자에서 침습성 부비동염 치료제로서 voriconazole의 선택은 매우 신중해야 할 것으로 생각된다.³ 또한, 형태적으로 비슷하게 생긴 접합균증(zygomycosis) 중에서 털곰팡이증(mucormycosis) 등은 아졸계 항진균제(특히 voriconazole)에 효과가 없으므로 초기 voriconazole의 선택은 매우 신중해야 하며 원인균이 진균이지만 확실하지 않는 경우 접합균증을 고려하여 오히려 AMB를 시작하도록 권고하고 있다.⁷ 본 증례는 아스페르길루스가 조직 배양검사에서 증명된 것이 아니고 병리학적 소견으로 진단한 것으로서 다른 실모양 진균을 완전히 감별을 위해 조직 배양 결과에 따라서 voriconazole 사용여부를 결정하는 것이 좋았을 것으로 생각된다.

침습성 진균성 부비동염의 적절한 치료 기간은 확립되어 있지 않으며 질환의 심각한 정도와 환자의 면역상태에 달려 있다.¹⁷ 미국 감염병 학회 가이드 라인에서 폐 아스페르길루스증은 최소 6주에서 12주간의 치료기간을 제시하고 있고 면역억제 환자에서는 병소가 소실될 때까지 치료

할 것을 권고하고 있다. 본 증례에서는 진균증 조직검사 및 감염내과 협진 결과상 경도의 침습성 아스페르길루스 부비동염으로 판단하여 AMB 사용후 신기능 감소로 인해서 5일만 사용하였으며 이후에는 2주동안 voriconazole을 사용하였다. 퇴원시 혈액요소질소/크레아티닌 수치가 25/1.2 mg/dL로 호전되었고 술후 1개월 뒤 이비인후과 진찰상 국소적인 재발 소견은 관찰되지 않았다.

Voriconazole은 tacrolimus, cyclosporine 등과 같은 약물의 대사효소인 CYP3A4와 CYP2C9를 억제하여 이 약물의 혈중농도를 독성을 유발할 수 있으므로 용량을 줄이는 것이 필요하다.¹⁸ 본 증례에서는 voriconazole 처방 후 5일째(술후 11일째) cyclosporine의 혈중 농도가 293 ng/mL로 증가하여 cyclosporine 용량을 아침에 50 mg, 저녁에 25 mg으로 감량하였고 이후 cyclosporine 혈중 농도는 200에서 240 ng/mL 수준으로 유지되었다.

가장 흔한 부작용은 일시적인 시각장애(광시증, photopsia)로 높게는 30%의 환자에서 나타나지만 대부분 이것 때문에 약을 중단하는 경우는 없다. 주로 투여 1주일 내에 발생하고 계속 투여해도 대부분 증상이 호전된다. 증상이 심한 경우에는 약을 중단하면 정상화되고 망막의 영구적 손상은 없다. 피부발진이 두 번째로 흔한 부작용이다. 대부분은 경미한 부작용이지만 드물게 Stevens-Johnson syndrome이나 toxic epidermal necrolysis와 같은 중증 부작용도 보고되었다. 광과민반응이 생길 수 있으므로 직접적인 햇빛 노출은 피해야 한다. 이런 부작용은 투여를 중지하면 사라진다. 용량에 비례해서 간기능 이상이 발생하지만 대부분 무증상이고 드물게 치명적인 간손상이 올 수 있다. Voriconazole 투여 환자는 2-4주간격으로 간기능 검사를 시행한다. 드물게 두통이나 구역질, 구토, 설사, 복통, 환시 등이 올 수 있다.¹⁹ 본 증례에서는 voriconazole 사용후 8일째 경도의 간기능 이상 소견(AST/ALT 129/143)이 발생하였으나 퇴원시에는 정상화되었고 그외 특별한 합병증이 발생하지 않았다.

침습성 아스페르길루스증에 감염될 위험이 있는 환자들은 화분이나 관목, 소독되지 않은 후추나 향료를 피하는 것이 좋다.²⁰ 본 증례의 경우 환자가 평소 꽃 가꾸기를

좋아해서 집안에 화분이 많았고 아스페르길루스에 노출될 위험이 높았던 것으로 생각된다.

신장 이식 후 침습성 아스페르길루스 부비동염이 발생한 경우 수술 시행 후 초기 치료제 선택에 있어서 voriconazole을 고려할 수 있을 것으로 생각된다. 저자들은 신장이식 환자에서 침습성 아스페르길루스 부비동염의 진단 및 치료적 수술을 시행한 후 국제적 권고 기준에 따른 voriconazole 사용량을 2주일간 투약하여 침습성 Aspergillus 부비동염의 치료약제로서의 효과를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Poe RH, Wahl GW, Qazi R, Kallay MC, Utell MJ, Morrow GR. Predictors of mortality in the immunocompromised patient with pulmonary infiltrates. *Arch Intern Med* 1986;146:1304-8.
2. Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996;23:608-15.
3. Epstein VA, Kern RC. Invasive fungal sinusitis and complications of rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41:497-524.
4. deShazo RD, O'Brien M, Chapin K, Soto-Aguilar M, Gardner L, Swain R. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:1181-8.
5. Schubert MS. Fungal rhinosinusitis: diagnosis and therapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001;1:268-76.
6. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
7. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
8. Kim NS, Yun SH, Lee SE, O HJ, Son YK, Sin YH, et al. A case of invasive fungal sinusitis after kidney transplantation. *Kor J Nephrol* 2009;28:370-4.
9. Schbert J. Um Kasuistik des Aspergillus-mykosen. *Dtsch Arch Klin Med* 1885;36:162.
10. A.T. Sandison JCG, C.M. Davidson and M. Branko. Aspergil-

- loma of paranasal sinuses and orbit in Northern Sudanese, vol. 6; 1968.
11. McGill TJ, Simpson G, Healy GB. Fulminant aspergillosis of the nose and paranasal sinuses: a new clinical entity. *Laryngoscope* 1980;90:748-54.
12. DeShazo RD. Fungal sinusitis. *Am J Med Sci* 1998;316:39-45.
13. Gavalda J, Len O, San Juan R, Aguado JM, Fortun J, Lumberras C, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2005;41:52-9.
14. DelGaudio JM, Swain RE, Jr., Kingdom TT, Muller S, Hudgins PA. Computed tomographic findings in patients with invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129: 236-40.
15. Corey JP, Romberger CF, Shaw GY. Fungal diseases of the sinuses. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;103:1012-5.
16. Gillespie MB, O'Malley BW. An algorithmic approach to the diagnosis and management of invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromised patient. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:323-34.
17. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009;360:1870-84.
18. Jo Y. Systemic New Antifungal Agents. *Kor J Med Mycol* 2003;8:147-56.
19. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs* 2004;64:1997-2020.
20. Kang JM, Woo JH, Ryu JS. Invasive Aspergillosis and the Clinical Management. *Kor J Med Mycol* 2002;7:14-21.