

진균성 부비동염의 병리학적 유형에 따른 치료 효과 및 임상 양상

연세대학교 의과대학 내과학교실, 아주대학교 의과대학 내과학교실*

김유미 · 허애정 · 임홍석* · 허규연 · 장경희 · 홍성관 · 김창오
염준섭 · 최영화* · 송영구 · 김준명

=Abstract=

Efficacy of Various Treatment Modalities and Clinical Characteristics of Invasive and Noninvasive Fungal Sinusitis

Yoo Mee Kim, Ae Jung Huh, Hong Suk Im*, Kyu Yun Huh, Kyung Hee Chang, Sung Kwan Hong,
Chang Oh Kim, Joon Sup Yeom, Young Hwa Choi*, Young Ku Song and June Myung Kim

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine,
and Ah-Joo University College of Medicine*

Background: There are three basic types of fungal sinusitis: noninvasive, invasive, and allergic. Both noninvasive and invasive fungal sinusitis necessarily require surgery with or without antifungal treatment. This study was performed to evaluate the efficacy of treatment modalities and clinical characteristics between pathologically proven noninvasive and invasive fungal sinusitis.

Methods: 40 patients pathologically proven to have fungal sinusitis from July, 1990 to January, 2000 were enrolled in this study. This retrospective study was performed in Severance Hospital, Yong-Dong Severance Hospital and Ah-Joo University Hospital. The efficacy of treatment modalities and prognosis between pathologically proven noninvasive group (group A) and invasive group (group B) were evaluated.

Results: Of the total 40 patients, 13 were male and 27 were female, and the mean age was 51.6±14.2 years. 32 patients belonged to noninvasive group and 8 patients belonged to invasive group. Of the total 40 patients, 20 (50%) patients had underlying diseases, such as 8 cases of Diabetes Mellitus, 3 cases of hematologic malignancy, 2 cases of solid cancer, 1 case of steroid overuse, and the others 6 cases. In group A, only 12 patients (37.5%) had underlying diseases, however, all 8 patients (100%) in group B had underlying diseases. All 32 patients of group A went chronic course but in group B, all 8 patients appeared to be acute in course. The pathogens were classified to 36 cases of *Aspergillus* spp. (69.2%), 3 cases of *Rhizopus* spp. (5.8%), and 1 case of *Candida* spp. (1.9%). As for the treatment modalities, in group A, 30 cases had surgery only and 2 cases performed surgery and antifungal treatment. Both showed 100% of treatment efficacy. In group B, 5 cases were treated with antifungal therapy only and 2 cases performed surgery and antifungal treatment. The former showed 20% and the latter, 33% of treatment efficacy. Noninvasive fungal sinusitis revealed good results even in surgery

†별책 요청 저자: 김준명, 120-752 서울특별시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 내과학교실
전화: (02) 361-5431, Fax: (02) 393-6884, e-mail: jmkim@yumc.yonsei.ac.kr

only therapy, but invasive fungal sinusitis tended to reveal better results in both surgery and antifungal treatment.

Conclusion: The pathologic type of fungal sinusitis is now thought to be very important for the choice of treatment modalities and efficacy of treatment. Also the type of pathogens, immunologic state of patients, and early diagnosis of fungal sinusitis attribute to the treatment efficacy of fungal sinusitis.

[Kor J Med Mycol 6(3): 167-173]

Key Words: Fungal sinusitis, Fungal infection, Sinusitis

서 론

최근 진균성 부비동염은 면역 저하 상태의 환자가 늘어나면서 그 발생률이 증가하는 경향을 보이고 있다. 진균성 부비동염은 크게 비침습적 진균종 (noninvasive fungal sinusitis), 침습적 진균성 부비동염 (invasive fungal sinusitis), 알러지성 진균성 부비동염 (allergic fungal sinusitis)으로 나눌 수 있다. 이러한 진균성 부비동염의 병리학적 분류는 임상 양상이나 효과적인 치료 방법 및 예후에 영향을 줄 뿐만 아니라 환자의 진균에 대한 면역학적 상태와도 관련이 있는 것으로 보고되고 있어 그 중요성이 더욱 강조되고 있다¹. 특히 이중 비침습적 진균종 및 침습적 진균성 부비동염은 수술 또는 항진균제 치료가 필수적이며, 침습적 진균성 부비동염의 경우에는 매우 적극적인 항진균 치료가 요구된다². 최근 연구들에 의하면 비침습적 진균종의 경우 수술 이외의 항진균 치료가 불필요한 것으로 보고하였으며, 침습적 진균성 부비동염의 경우에는 광범위한 수술 및 항진균 치료로도 약 3분의 2에서 사망하는 것으로 보고하였다^{2,3}.

이에 저자들은 국내에서 진균성 부비동염으로 입원한 환자를 대상으로 병리학적 소견(비침습적, 침습적)을 분류하고, 그에 따른 임상 양상 및 치료 효과, 예후 등을 알아 보고자 하였다.

재료 및 방법

1990년 7월부터 2000년 1월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 및 영동세브란스병원, 아주대학교 병원에 내원하여 조직 생검이나 수술 후 조직학적 소견에 따라 병리학적으로 비침습적 진균종 (A군) 또는 침습적 진균성 부비동염 (B군)으로 입증된 환자

40명을 대상으로 하였다. 알러지성 부비동염은 면역학적 상태에 따른 독특한 유형으로 치료 방법 및 예후에 차이가 있어 본 연구에서는 제외되었다.

대상 환자의 의무기록지를 근거로 원인 진균, 기저 질환, 방사선학적 소견, 조직학적 소견, 치료 방법 및 효과를 후향적으로 조사하였다. 방사선학적 소견으로는 단측성 또는 양측성, 골조직 파괴, 석회화, 부비동충만, 그리고 진균종 등을 조사하였으며 그 외의 조직 침범여부를 확인하였다. 치료 방법은 항진균제만 사용한 경우와 수술만 시행한 경우, 또는 항진균제 및 수술을 같이 시행한 경우로 나누어 조사하였다.

통계처리는 non-paired Student's t-test와 Chi square test를 적용하였으며 유의성 검정은 *p* 값을 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 병리학적 유형에 따른 역학 및 임상 양상

대상 환자 40명중 남자 13명 (32.5%), 여자 27명 (67.5%)이었으며, 평균 연령은 51.5±14.2세이었다. 비침습적 진균종 (A군)은 32명 (80%)으로 남자 8명 (25%), 여자 24명 (75%)이었고, 평균 연령은 51.0±13.5세이었다. 침습적 진균성 부비동염 (B군)은 8명 (20%)이었으며, 남자 5명 (62.5%), 여자 3명 (37.5%)이었고, 평균 연령은 53.8±17.4세이었다. A군중 기저 질환이 있었던 경우는 32명중 12명 (37.5%)이었고, B군에서는 8명 (100%) 모두에서 기저 질환이 관찰되었다. A군에서는 기저 질환으로 당뇨병 4예, 악성 종양 2예, 그외 만성 폐질환, 결핵, 세균성 뇌막염, 베체트 병, 고혈압, 외상 등이 각각 1예이었으며, B군에서는 당뇨병 4예, 혈액암 3예, 스테로이드 복용 1예로 A군에 비해 면역 저하 상태에서 더 빈번한 것으로 나타났다. 원인 진균으로는 A군 32명에서 모두 *Aspergillus*

Table 1. Clinical characteristics of fungal sinusitis according to the pathologic type

	Pathologic Type			
	Noninvasive		Invasive	
No. of patients (%)	32 (80.0)		8 (20.0)	
Age (years)	51.0±13.5		53.8±17.4	
Male (%) : Female (%)	8 (25.0) : 24 (75.0)		5 (62.5) : 3 (37.5)	
Pathogens	<i>Aspergillus</i> spp.	32	<i>Aspergillus</i> spp.	4
			<i>Rhizopus</i> spp.	3
			<i>Candida</i> spp.	1
Underlying diseases	Diabetes mellitus	4	Diabetes mellitus	4
	Solid cancers	2	Hematologic malignancies	3
	Chronic lung diseases	1	Steroid treatment	1
	Pulmonary tuberculosis	1		
	Bacterial meningitis	1		
	Behcet's disease	1		
	Hypertension	1		
	Trauma	1		

spp.가 관찰되었으며 B군에서는 4명에서 *Aspergillus* spp., 3명에서 *Rhizopus* spp., 1명에서 *Candida* spp.가 동정되었다 (Table 1).

2. 병리학적 유형의 조직학적 소견 및 조직 침범 정도

A군의 조직학적 소견은 균사에 의한 주위 점막의 침윤이 없고 진균종의 형태로 관찰되었으며, B군에서는 균사의 주위 점막 및 조직 침윤이나 골조직의 파괴, 괴사 등의 소견으로 관찰되었다. B군에서의 조직 침범 정도는 조직학적 소견과 방사선학적 소견을 종합하여 진단하였으며, 8예중 3예에서 안구 침범이 관찰되었고, 2예에서 안구 및 뇌조직 침범, 다른 2예에서 안구 및 폐 침범, 그리고 1예에서 경구개 침범이 관찰되었다.

3. 병리학적 유형에 따른 치료 방법 및 효과

A군 32명중 30명의 환자에서는 수술만 시행받았으며, 2명의 환자에서는 수술 후 항진균제 치료를 시행받았다. 수술만 한 경우나 수술 후 항진균제 치료를 한 경우 모두 100%의 치료 효과를 보였다. B군 8명중

3명의 환자에서는 수술 및 항진균제 치료를 병행하였으며, 5명의 환자에서는 수술하지 않고 항진균제 치료만 시행하였다. 수술 및 항진균제 치료를 병행한 경우에는 33%, 항진균제 치료만 한 경우에서 20%의 치료 효과를 보였다. 치료 후 재발은 A군 32명중 2명 (6.3%)에서 관찰되었는데 2명 모두 수술만 시행한 경우이었으며, B군에서는 6명에서 완치가 되지 않았고 (5명은 사망, 1명은 추적 관찰 되지 않음), 2명에서는 완치되었으나 이후 추적 관찰이 되지 않아 재발 여부를 알 수 없었다. 치료 중 기저 질환에 의한 사망이 A군에서 1명, B군에서는 5명이 관찰되었다 (Table 2). A군에서 사망한 1예는 *Aspergillus* spp.에 의한 진균종으로 수술만 시행받았으며 악성 종양으로 사망하였다. B군에서는 당뇨병으로 3명이, 혈액암으로 2명이 사망하였으며, 당뇨병 3예 중 2예에서는 *Aspergillus* spp.가 동정되었고 1예에서는 *Rhizopus* spp.가 동정되었으며, 이 중 *Aspergillus* spp. 1예에서만 수술 및 항진균제 치료를 병행하였고 그외는 항진균제 치료만 시행받았다. 혈액암으로 사망한 2예에서는 모두 *Aspergillus* spp.가 동정되었고, 항진균제 치료만 시행한 경우이었다.

Table 2. Efficacy of various treatment modalities of fungal sinusitis according to the pathologic type

Pathologic Type	No. of Pts. (%)	Treatment Modalities (No.)	Success (%)	Failure (%)
Noninvasive	32 (80.0)	Operation only (30)	Cure 30 (100.0)	Recur 2 (6.7) Mortality 1 (3.3)
		Operation + Antifungal treatment (2)	Cure 2 (100.0)	Recur 0 Mortality 0
Invasive*	8 (20.0)	Antifungal treatment (5)	Cure 1 (20.0)	Mortality 4 (80.0)
		Operation + Antifungal treatment (3)	Cure 1 (33.3)	Mortality 1 (33.3)

*In invasive fungal sinusitis (B group), even though 2 cases were cured, the recur evidence couldn't be observed due to follow up loss

고 찰

진균성 부비동염은 만성 부비동염 환자에서 고려되어야 할 중요한 질환이다. 최근 면역 저하 환자가 늘어나면서 진균성 부비동염 특히 침습적 진균성 부비동염의 발생이 증가하는 추세이다⁴⁻⁹. 한편 최근에 진균성 부비동염의 병리학적 분류가 더욱 중요시 되고 있는데 이는 이러한 분류가 임상 양상, 치료 방법의 선택, 치료 효과 및 예후에 영향을 주는 것으로 보고되고 있기 때문이다¹². 특히 진균성 부비동염의 병리학적 분류중 비침습적 진균종 및 침습적 진균성 부비동염은 그 분류가 치료 효과 및 예후에 밀접한 연관성이 있는 것으로 나타났다. deShazo 등²은 비침습적 진균종의 경우 수술 이외의 항진균 치료가 불필요한 것으로 보고하였으며 Kennedy 등³은 침습적 진균성 부비동염의 경우에 광범위한 수술 및 항진균 치료로도 평균 66%의 사망률을 보인다고 보고하였다. 그러나 보고된 많은 증례에서는 병리학적으로 비침습적 진균종과 침습적 진균성 부비동염의 분류가 되어 있지 않아 병리학적 분류에 따른 치료 결과에 있어서 제한적인 정보만을 주고 있다. 이러한 문제점을 보완하여 최근 논문들에서는 병리학적 분류를 제시하고 새로운 수술 방법과 치료 방법의 제시로 진균성 부비동염 환자의 예후가 점차 호전되고 있다¹⁰⁻²⁴.

진균성 부비동염의 치료에는 병리학적 분류 외에 환자의 면역학적 상태 및 기저 질환의 유무도 중요한 것으로 나타났는데 이는 면역 기능이 정상인 환자에서 비침습적 진균종이 주로 발생하나, 면역 저하 환자

에서는 침습적 진균성 부비동염의 발생률이 높고 최근 면역 저하 환자가 늘어나고 있기 때문이다. 비침습적 진균종은 기저 질환의 유무에 상관없이 항진균제의 사용과 무관하게 수술만으로도 좋은 치료 효과를 보인 반면, 침습적 진균성 부비동염은 우선적으로 면역 저하 환자의 면역 기능을 향상시키고 수술과 함께 항진균제를 충분히 사용한 경우에서 치료 효과가 높은 경향을 보였다¹². 본 연구에서도 비침습적 진균종의 경우에는 수술만 시행한 군이나 수술 후 항진균제 치료를 한 군에서 모두 높은 치료 효과를 보였지만, 침습적 진균성 부비동염의 경우에는 비록 증례수가 적었지만 수술 후 항진균제를 사용한 군에서 더 치료 효과가 높음을 알 수 있었다. 그러나 침습적 진균성 부비동염은 적극적인 항진균 치료 및 수술적 처치에도 전반적인 사망률은 30~100%로 추정되며 평균적으로는 66%로 보고되고 있다^{3,25}. 침습적 진균성 부비동염의 치료 효과를 높이기 위해 각 진균별 치료 방법 및 항진균제의 적정 투여 용량에 대하여 많은 연구가 진행되고 있다. 진균성 부비동염의 각 진균별 치료로는 *Aspergillus* spp. 및 *Rhizopus* spp.의 경우 수술 및 amphotericin B 투여가 권장되며, *Candida* spp.의 경우에는 수술 및 amphotericin B 또는 azole계 항진균제 투여가 권장되고 있다^{4,6}. 또한 항진균제의 적정 용량에 대해서도 많은 연구가 있었는데, 현재까지 가장 효과적인 항진균제로 알려진 amphotericin B의 경우 하루에 1.25 mg/kg 이상의 용량으로 총 2 g 이상의 용량을 권장하고 있으나 amphotericin B의 신장 독성 때문에 제한적인 사용이 문제시 되고 있다^{9,22}. 이에 새로운 분자 구조의 liposomal amphotericin이

보급되고 있으며 신장 독성 및 치료 효과가 우월한 반면, 비용면에서 사용이 제한적이다^{4,9,22}. 그러므로 여러 가지 항진균제의 혼합 투여의 치료 효과에 대해서도 활발히 연구중이다. 예를 들어 flucytosine과 amphotericin B의 혼합 투여 또는 flucytosine과 azole계 항진균제의 혼합 투여, azole계 항진균제와 terbinafine의 혼합 투여 등도 검토되고 있다^{6,23}. 본 연구에서는 침습적 진균성 부비동염 환자에서 *Rhizopus* spp.가 동정된 혈액 중앙 1예에서 수술 후 총 1 g의 amphotericin B와 azole계 항진균제 4주 투여로 완치되었으며 *Candida* spp.가 동정된 스테로이드를 과용한 1예에서 azole계 항진균제로 완치됨이 관찰되었다. 그 외 수술하지 않고 항진균제만 사용한 모든 예에서 치료 성적이 좋지 않았으며 이중에는 amphotericin B의 투여 용량이 총 120 mg부터 800 mg까지 다양하였고 적정 용량을 투여하기 전에 사망한 경우가 많았던 것으로 조사되었다.

진균성 부비동염의 치료에 있어서 병리학적 분류와 더불어 조기 진단이 필수적이라 할 수 있다. 비침습적 진균종의 조기 진단은 반복적인 수술을 예방할 수 있으며 적절한 치료를 조기에 시작할 수 있다. 또한 면역 저하 환자에서 급성 부비동염, 코점막의 염증, 불명열, 만성 기침 등의 증상이 있을 때는 침습적 진균성 부비동염을 의심해 보아야 하며 침습적 진균성 부비동염도 조기 진단시 적극적인 치료로 치료 효과를 기대해 볼 수 있다. 하지만 침습적 진균성 부비동염은 조기에 적극적인 치료를 하더라도 사망률이 높기 때문에 가능하면 예방할 수 있는 것이 가장 효과적이다. 조기 진단에 필요한 위험 인자에는 항생제의 장기간 사용, 기도 삽관, 면역억제제의 사용, 스테로이드의 장기 사용, 대사성 이상, 장기 입원, 당뇨병, 장기간 호중구 감소증 등을 들 수 있다²⁴. Andriole⁴은 침습적 진균성 부비동염의 소인으로 악성 종양, 특히 혈액 중앙, 당뇨병, 항암 치료 후 백혈구 저하증, 장기 이식 후 면역 저하 상태, 스테로이드 장기 복용, 후천성 면역 결핍증 등을 제시하였다. 이러한 위험 인자나 침습적 진균성 부비동염의 소인이 있는 환자들에서 진균성 부비동염에 대한 예방 및 조기 진단을 하는 것은 환자의 예후에 큰 영향을 미칠 것으로 예상된다.

진균성 부비동염의 원인 진균으로는 가장 대표적으로 *Aspergillus* spp.를 들 수 있다. 원인 진균의 종

류는 진균성 부비동염의 병리학적 분류 및 환자의 면역학적 상태, 즉 기저 질환의 종류와 연관성이 있는 것으로 보고되고 있다. deShazo 등²은 *Aspergillus* spp. 특히 *Aspergillus fumigatus*를 비침습적 진균종의 가장 주된 원인 진균으로 보고하였으며, 본 연구에서도 32명 모두에서 *Aspergillus* spp.가 동정되었으며, 비침습적 진균종의 원인 진균의 종류는 기저 질환의 유무와 크게 연관성이 없었다. 이에 비하여 침습적 진균성 부비동염의 원인 진균의 종류로 deShazo² 등의 연구에서는 *Aspergillus* spp., *Rhizopus* spp.순으로 보고하였고, 17명의 침습적 진균성 부비동염의 환자를 대상으로 한 Iwen 등²⁶의 연구에서는 *Aspergillus* spp., *Rhizopus* spp., *Fusarium* spp., *Alternaria* spp., *Candida* spp.의 순으로 보고하였다. 본 연구에서는 *Aspergillus* spp. 4예, *Rhizopus* spp. 3예, *Candida* spp. 1예로 기존의 연구들과 유사한 결과를 보였다. 또한 최근 논문들에서 환자의 면역학적 상태, 즉 기저 질환의 종류에 따라 동정되는 원인 진균의 종류가 달라질 수 있다고 발표하고 있는데 예를 들어 당뇨병에서는 *Aspergillus* spp.와 *Mucorales* (*Rhizopus* spp.) 등이 진균성 부비동염을 잘 유발하며 혈액 중앙에서는 *Aspergillus* spp.가, 그리고 후천성 면역 결핍증에서는 *Candida* spp.가 진균성 부비동염을 일으킨다고 보고하고 있다^{1,28,26}. 본 연구 결과로는 침습적 진균성 부비동염에서 혈액 중앙 3예중 2예에서는 *Aspergillus* spp., 1예에서는 *Rhizopus* spp.가 동정되었으며, 당뇨병 4예중 2예에서 *Aspergillus* spp., 다른 2예에서 *Rhizopus* spp.가 동정되었고, 스테로이드를 과용한 1예에서는 *Candida* spp.가 동정되었다.

결론적으로 최근 면역 저하 환자가 늘어나면서 그 발생률이 증가하고 있는 진균성 부비동염의 치료에 있어서 병리학적 유형은 치료 방법의 선택 및 치료 효과에 큰 영향을 주며, 또한 원인 진균의 종류, 환자의 면역학적 상태, 조기 진단 등도 진균성 부비동염의 치료 결과에 매우 중요한 것으로 생각되었다. 본 연구에서는 증례수가 많지 않아 병리학적 유형별 치료 효과를 규명하는 데에 제한점이 있으나, 보다 정확한 결과를 위해서 향후 더 많은 환자를 대상으로 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

진균성 부비동염은 크게 비침습적 진균종, 침습적 진균성 부비동염, 알려지지진 진균성 부비동염으로 나눌 수 있다. 최근 진균성 부비동염의 병리학적 유형에 따라 치료 방법 및 치료 효과에 차이가 있는 것으로 알려지고 있다. 이에 본 저자들은 진균성 부비동염으로 입원한 환자를 대상으로 병리학적 소견을 분석하고 그에 따른 임상 양상, 치료 방법, 치료 효과 및 예후를 알아보려고 하였다.

1990년 7월부터 2000년 1월까지 병리학적으로 입증된 진균성 부비동염 환자 40명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 병리학적 소견에 따른 비침습적 진균종과 침습적 진균성 부비동염에 있어서 각군의 치료 효과 및 임상 양상을 비교하였다.

전체 환자 40명중 비침습적 진균종은 32명, 침습적 진균성 부비동염은 8명이었으며, 기저 질환이 있었던 환자는 20명으로 비침습적 진균종에서는 12명 (37.5%), 침습적 진균성 부비동염에서는 8명 (100%)이었다. 치료에 있어서 비침습적 진균종 32명 중 수술만 한 경우가 30예, 수술 후 항진균제를 사용한 경우가 2예이었으며, 두 경우 모두에서 100%의 치료 효과를 보였다. 침습적 진균성 부비동염 8명중 5예에서 항진균제만 사용하였으며, 3예에서는 수술 후 항진균제를 사용하였는데, 각각 20%, 33%의 치료 효과를 보였다. 따라서 비침습적 진균종에서는 수술만으로도 좋은 치료 효과를 보였으나 침습적 진균성 부비동염은 수술과 함께 항진균제를 사용한 경우에서 치료 효과가 높은 경향을 보였다.

결론적으로 진균성 부비동염의 치료에 있어서 병리학적 유형은 치료 방법의 선택 및 치료 효과에 큰 영향을 주며, 원인 진균의 종류, 환자의 면역학적 상태, 조기 진단 등도 치료 결과에 매우 중요함을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Ferguson BJ. Definitions of fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 227-235
2. deShazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal sinusitis.

- N Eng J Med 1997; 337: 254-259
3. Kennedy CA, Adams GL, Neglia JP, Giebink GS. Impact of surgical treatment on paranasal fungal infections in bone marrow transplant patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116: 610-616
4. Andriole VT. Current and future antifungal therapy: new targets for antifungal agents. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 151-162
5. Malani PN, Kauffman CA. Prevention and prophylaxis of invasive fungal sinusitis in the immunocompromised patient. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 301-312
6. Luna B, Drew RH, Perfect JR. Agents for treatment of invasive fungal infections. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 277-299
7. Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haemat* 2000; 110: 273-284
8. Rizk SS, Kraus DH, Gerresheim G, Mudan S. Aggressive combination treatment for invasive fungal sinusitis in immunocompromised patients. *Ear, Nose Throat J* 2000; 79: 278-280
9. Dunn DL. Diagnosis and treatment of opportunistic infections in immunocompromised surgical patients. *Am Surgeon* 2000; 66: 117-125
10. Cody DT II, Neel HB III, Ferreiro JA, Robers GD. Allergic fungal sinusitis: the Mayo Clinic experience. *Laryngoscope* 1994; 104: 1074-1079
11. deShazo RD, Swain RE. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 24-35
12. Bent JP III, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111: 580-588
13. deShazo RD, O'Brien M, Chapin K, et al. Criteiria for diagnosis of sinus mycetoma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 475-485
14. Blitzer A, Lawson W. Fungal infections of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26: 1007-1035
15. Loftus BC. General principles of management of

- fungal infections of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26: 1115-1121
16. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, et al. NIAID Mycoses Study Group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis. *Am J Med* 1994; 97: 135-144
 17. 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
 18. Georgopapadakou NH, Walsh TJ. Antifungal agents: chemotherapeutic targets and immunologic strategies. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 279-291
 19. Viviani MA, Marie SD, Graybill JR, et al. New approaches to antifungal chemotherapy. *Med Mycol* 1998; 36: Suppl 1: 194-206
 20. Ferreiro JA, Carlson BA, Cody DT. Paranasal sinus fungus balls. *Head Neck* 1997; 19: 481-486
 21. Lortholary O, Denning DW, Dupont B. Endemic mycoses: a treatment update. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 321-331
 22. Gillespie MB, O'Malley BW. An algorithmic approach to the diagnosis and management of invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromised patient. *Otolaryngol Clin Nor Am* 2000; 33: 323-334
 23. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 171-179
 24. Mirza N, Montone KT, Stadtmuer EA, Lanza DC. A schematic approach to preexisting sinus disease for the immunocompromised individual. *Am J Rhinol* 1998; 12: 93-98
 25. Gillespie MB, O'Malley BW II, Francis HW. An approach to fulminant invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromised host. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 520-526
 26. Iwen PC, Rupp ME, Hinrichs SH. Invasive mold sinusitis: 17 cases in immunocompromised patients and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1178-1184
-