成人白血病患者における口腔原発アスペルギルス症

——化学療法後に生じた日和見感染——

菅田辰海・明見能成・茅田義明

許 泰一*・藤原 恵**

Primary oral aspergillosis in adults with leukemia —Opportunistic infection associated with chemotherapy—

Tatsumi SUGATA・Yoshinari MYOKEN・Yoshiaki KAYADA

Tai-ichi Kyo*・Megumu FUJIHARA**

Abstract: We examined 13 cases of primary oral aspergillosis in adult leukemia patients.

Although the patients received systemic and local antifungal treatment in laminar air-flow rooms, primary oral aspergillosis generally developed in about 20 days in association with a drop in leukocyte count to under 1,000/mm³ after chemotherapy. The initially involved area was the marginal gingiva which was associated with necrosis and severe pain. At the same time, spiking fever of about 39°C was observed. Necrotic changes of the gingiva progressed rapidly and invasively extended from the mucosa to muscle and bone. Local aspergillosis basically disappeared when the hematologic status of the patients returned to normal levels under antifungal treatment. The prognosis of primary oral aspergillosis was relatively good. However, damaged oral tissues were easily reinfected with aspergillus during chemotherapy.

These findings suggest that oral hygiene plays an important role in the development of oral aspergillosis in adult leukemia patients.

Key words: primary oral aspergillosis (原発性口腔アスペルギルス症), leukemia (白血病), opportunistic infection (日和見感染)

緒 言

白血病患者に合併する口腔粘膜の壊死性病変について、その原因がつかめず、以前より対応に苦慮していたが、症例を重ねるうちに、アスペルギルスが大きく関与していることが判明した。

白血病や悪性リンパ腫などで、免疫不全状態にある患者においては、しばしば肺や消化管などにアスペルギル

スが感染し、短期間のうちに組織破壊性の強い病変を形成する。これらは診断や治療の困難さから極めて高い死亡率を示す¹⁻⁹⁾が、無菌室(laminar airflow room)の充実や積極的な抗真菌剤の投与などを講じることで、当院血液内科は一定の成果を得ている。しかし一方で、口腔内における壊死性病変にアスペルギルスが関与していると判明し、問題となっている。

白血病患者に合併した口腔内原発のアスペルギルス症は、報告が非常に少なく¹⁰⁻¹³⁾、病態や治療法などについ

広島赤十字・原爆病院歯科口腔外科
(部長：菅田辰海)

* 広島赤十字・原爆病院血液内科
(部長：土肥博雄)

** 広島赤十字・原爆病院病理部
(部長：藤原 恵)
Hiroshima Red Cross・Atomic Bomb Survivors
Hospital. Department of Oral and Maxillo-

facial Surgery (Chief: Tatsumi Sugata)

* Hiroshima Red Cross・Atomic Bomb Survivors
Hospital. Department of Internal Medicine
(Chief: Hiroo Dohi)

** Hiroshima Red Cross・Atomic Bomb Survivors
Hospital. Department of Pathology (Chief:
Megumu Fujihara)

受付日：平成4年11月13日

表 1 口腔アスペルギルス症がみられた白血病患者の一覧

症例	性別	年齢	基礎疾患	発症部位	白血球数 1,000 以下より 症状発現までの期間	病理組織 学的検査	細菌学 的検査
1	男	31歳	CML	I, M	約20日	○	○
2	男	32歳	AML	M	約15日	○	未
3	女	37歳	ALL	M	約31日	○	未
4	男	55歳	AML	M	約15日	○	未
5	男	65歳	AML	PM	約12日	○	未
6	男	42歳	AML	I, M	約15日	○	○
7	男	51歳	AML	M, I	約19日	○	○
8	男	78歳	AML	M, 舌, PM	約19日	○	○
9	男	24歳	AML	I	約20日	○	未
10	女	68歳	AML	M (無歯顎)	約16日	○	○
11	男	61歳	AML	I	約65日	○	○
12	女	47歳	AML	PM	約15日	○	○
13	男	54歳	AML	M	約14日	○	○

I: 前歯部, PM: 小臼歯部, M: 大臼歯部, 未: 未提出
CML: 慢性骨髄性白血病, AML: 急性骨髄性白血病, ALL: 急性リンパ性白血病

写真 1 右下顎第2小臼歯の舌側辺縁歯肉の壊死

写真 2 右下顎犬歯から小臼歯部にかけて頬側歯肉の壊死

て不明な点が少なくない。本論文では、当科において経験し、検索しえた白血病患者の口腔原発アスペルギルス症13例について、その特徴的な病態を報告するとともに、進行した3症例を供覧する。

対 象 症 例

症例は、1990年1月から92年の2月までに当院血液内科入院中の血液疾患患者において、組織学的もしくは細菌学的検査によって口腔アスペルギルスが確認された13症例である。患者は、24歳から78歳にわたる男性10名、女性3名で、30歳代、50歳代、60歳代がそれぞれ3例、40歳代が2例、20歳代と70歳代がそれぞれ1例であった。すべてが白血病患者であり、その内訳は急性骨髄性白血病11例、慢性骨髄性白血病1例、急性リンパ性白血

点状出血斑を伴っている。

病1例であった(表1)。

研 究 項 目

1. 初発症状ならびに初発時期
13例は、いずれも化学療法後の白血球減少時期に、連日にわたって続く39℃前後の弛張熱(spike fever)と激しい歯肉痛を訴えた。歯肉は歯間乳頭部や辺縁部から壊死に陥り(写真1)、壊死部の点状出血斑と周囲歯肉の強い発赤を伴いながら、1～2週間のうちに周囲の粘膜や骨、筋組織に同心円状に拡大した(写真2)。その後、炎症の寛解に伴い壊死に陥った歯肉や粘膜は脱落

写真3 壊死歯肉の脱落后
歯槽骨が露出し、窩骨となる。

写真4 壊死歯肉の病理組織像（強拡大）
隔壁を有し、Y字状に分岐する真菌の繁殖をみる。

し、顎骨が露出した（写真3）。

発症時の白血球数は $100/\text{mm}^3$ から $600/\text{mm}^3$ と、極度の減少を呈しており、白血球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以下に減少してから症状発現までの期間は、10日から20日が11例と最も多かった。

2. 発症部位

ほとんどが残存する歯牙の歯間乳頭部や辺縁歯肉から発症した。例外的に、歯牙欠損部や粘膜部に初発した2例では、同部に長期にわたる口内炎や潰瘍がみられた。13例のうち、単独部位に発症した症例が9例で、4例が複数部位であった。部位別には、上顎前歯部3例、小白歯部1例、臼歯部4例、下顎前歯部1例、小白歯部2例、大臼歯部5例であり、特に一定の傾向は認められなかった（表1）。

3. 検査ならびに診断

診断は、壊死に陥った歯肉や粘膜の組織学的検査と培養検査にて行ったが、一部は生検材料の不足から組織学的検査のみとした。組織学的検査では壊死巣中に、細菌の繁殖とともに、隔壁を有しY字状に分岐する真菌の繁殖を全例に認め、真菌は血管内にも増生し血栓を形成し

写真5 壊死歯肉の培養検査結果
初め黄白色で時間経過とともに黄緑色に変化する綿毛状のコロニーを形成。

写真6 壊死歯肉より培養された真菌の強拡大像
球形の頂囊を有する分生子柄によって構成され、頂囊には短円柱状の分生子頭が放射状に広がる。

ていた（写真4）。細菌学的検査では、真菌の検出に特別の工夫が必要であった。内科で2、3日おきに行われた咽頭ぬぐい液や尿、便の培養検査では真菌は検出されず、また壊死部ぬぐい液でも陽性に出ることは少なかった。壊死歯肉を細切し、培地中に埋め込む形で培養したところ、初め黄白色で時間経過とともに黄緑色に変化する綿毛状のコロニー（写真5）が、全例に形成された。コロニーは顕微鏡下で、周囲に分生子頭が放射状に広がる球形の頂囊を有する分生子柄によって構成されていた（写真6）。

以上の所見より、真菌がアスペルギルスと判明し、こ

写真 7 症例 1

右側上顎の歯肉ならびに口蓋粘膜が広範囲に壊死脱落し、骨が露出している。

写真 8 症例 2

左側上顎前歯部ならびに右側臼歯部歯肉が壊死に陥り、骨が露出している。

これらの病変が日和見感染による口腔アスペルギルス症と結論された。しかしながら、アスペルギルスの種の同定までは検索しえなかった。

4. 治療ならびに症状経過

治療として、内科では基本的に白血球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以下になる頃より無菌室に収容し、ナイスチンの内服やアムホテリシンBのシロップによる含嗽を行った。さらに白血球数が $500/\text{mm}^3$ 前後よりアムホテリシンBの静注投与（ $0.6\sim 1.0\text{ mg/kg/隔日}$ ）を開始し、口腔症状の発現によって投与量を増加した。局所的には、病変の拡大を止めるべく、イソジン溶液による洗浄や抗真菌剤の局所塗布、それに壊死組織の除去などを行った。しかし、これらの治療にもかかわらず、壊死は隣接組織へ拡大し、白血球数の回復とともに炎症が寛解した。病変の拡大が停止すると、壊死に陥った歯肉や粘膜が脱落傾向を示し疼痛が消失した。

壊死に陥った歯肉や粘膜の脱落后には歯槽骨や顎骨が露出したが、これら露出した骨は腐骨となり、小範囲の場合には時間経過とともに分離排除されたが、顎骨まで及ぶ場合には外科的除去が必要であった。

5. 予 後

12例が約1か月前後で、白血球数の回復とともに症状が寛解し、一般病室に収容されたり、一時退院した。しかし、1例は白血球減少が回復せず、口腔内の壊死が顔面半側の壊死へと進行し、重篤な全身症状を呈し死亡した。再発に関して、残存する腐骨部分がその後の化学療法で、しばしば再発の原因となった。腐骨が分離排除されたり、外科的に除去し、骨面が上皮によって被覆されれば、再発する傾向はみられなかった。

症 例

症例1：患者は55歳の男性で、平成3年1月に上腕部

や背部に紫斑が出現し、血液検査の結果、急性骨髄性白血病と判明し、1月■日当院血液内科に入院した。初回のB-DOMP化学療法（塩酸ダウノルビシン計 360 mg 、エノシタビン計 4.2 g 、硫酸ビンクリスチン計 2.5 mg 、メルカプトプリン計 1.4 g ）の後、5月■日より再び同療法が行われた。白血球減少のため■日より無菌室で加療されていたが、■日頃から 39°C 近くの弛張熱が続き（白血球数 $200/\text{mm}^3$ ）、6月■日口腔内の疼痛を主訴に当科を紹介された。診査の結果、右上顎小白歯部辺縁歯肉が約 5 mm 幅で壊死に陥っているのを認め、連日、局所の洗浄や抗真菌剤の塗布を行うも病変は拡大傾向を示し、6月の中旬に辺縁から約 10 mm 幅ほど壊死に陥ったところで、病変の拡大が停止した。アムホテリシンBの静注（ $10\sim 40\text{ mg/日}$ ）は6月■日から■日まで行われ（計 480 mg ）、■日頃から白血球数の回復がみられた。除去した壊死歯肉の組織検査よりアスペルギルスが確認され、6月■日に退院した（写真7）。

症例2：患者は31歳の男性で、平成元年7月頃より下痢が続き、近医での血液検査で白血球増加を指摘される。8月より当院で経過観察を受けていたが、平成2年1月頃より疼痛、不眠による体重減少と左頸部の腫瘤形成が認められ、精査の結果、慢性骨髄性白血病と判明した。2月■日入院し、塩酸アクリルビシン計 160 mg 、エノシタビン計 $2,250\text{ mg}$ 、VP-16計 400 mg 、アドリアン計 120 mg 、VDS計 10 mg が投与された。その間患者は、無菌室に入り、2月■日よりアムホテリシンBの静注（ 50 mg/隔日 ）を受けていたが、3月■日頃より、発熱、咳、左上顎前歯部の歯肉の変色がみられ、3月■日口腔内の疼痛を主訴に当科紹介された。診査の結果、右上顎臼歯部、左上顎前歯部の歯肉が壊死に陥っていた（白血球数 $500/\text{mm}^3$ ）。3月■日より顆粒球コロニー刺激因子製剤（以下G-CSF）が投与されていた（ $250\mu\text{g/日}$ ）が、壊死は拡大を続け、下旬頃より白血球が増加し病変

考 察

アスペルギルス属は麹菌科の真菌で、広く自然界に分布し、空气中に芽胞が無数に存在している。主に肺や副鼻腔に感染し、口腔外科領域でも多く報告されている¹⁴⁻¹⁸⁾が、その病原性は健康なヒトにはきわめて弱い。しかし、血液悪性腫瘍患者や抗腫瘍剤、抗生物質、副腎皮質ホルモンなどを大量に投与されている患者^{1-4,9)}、あるいは骨髄や臓器移植後に免疫抑制剤の投与を受けている患者^{6,7)}など、免疫不全状態の患者にアスペルギルスが感染すると、菌は組織や血管へ浸潤し、塞栓や梗塞、出血を生じ^{12,13,19,20)}、非常に致死性の高い病変を形成する。病変は肺や副鼻腔²¹⁻²³⁾のみならず腎臓、肝臓、食道、甲状腺、脳などいたるところに形成され、口腔領域も例外ではない。

白血病あるいは種々の原因による無顆粒球症の場合に、口腔粘膜の非特異性炎症として壊死性潰瘍性口内炎や壊疽性口内炎が発生し、その臨床症状は本報告例と同様の所見を呈するが、本報告例では発症初期の段階からすでにアスペルギルスが確認されているため、壊死性潰瘍性口内炎が進行した段階でアスペルギルスが二次的に感染したものではなく、アスペルギルスの一次感染によって壊死性の病変がもたらされたと考えられる。

口腔原発アスペルギルス症の報告は非常に少なく^{10-13,22)}、ほとんどが白血病患者に合併している。本論文の口腔原発アスペルギルス症も、成人白血病患者の化学療法後に日和見感染で発症したものであるが、その初発部位や発症時期、病状経過などで、他家の報告にはみられない一定の傾向が認められた。

初発部位では、ほとんどが歯牙辺縁の歯肉に初発しており、そして、口腔衛生状態の不良な患者に発生頻度が高いことや、無歯顎患者での発症がまれであったことを考え合わせると、アスペルギルス症成立の因子として歯周疾患が強く示唆される。化学療法後の白血球減少に対して、早くから抗真菌剤の投与を行うことで内臓真菌症の発生を減少できたにもかかわらず、辺縁歯肉において原発性のアスペルギルス症が好発したことは、歯周ポケットや歯垢の深部が真菌の定着、増殖、浸潤に好都合な環境にあると推測される。

病状経過について、Dreizen は鼻腔や副鼻腔のアルベルギルス症が前方への拡大を示すのに対して、口腔アスペルギルス症は舌根や下咽頭など、後方への感染波及を特徴的所見とすると述べている¹¹⁾。しかし、われわれの観察では浸潤方向に特徴的な傾向は認めず、どの方向にも拡大を示した。ただ皮膚組織は感染に対し抵抗性を示し、腫脹、発赤までは示すが、破壊されることは少なく、われわれの症例において、口腔内原発から皮膚が壊死に陥ったのは13例中1例のみであった。

写真 9 症例 3

左側顔面が広範囲に壊死に陥っており、上下顎骨が露出している。

の拡大が停止した（アムホテリシン B 計 900 mg, G-CSF 計 7.5 mg）。脱落した壊死歯肉、粘膜の病理および培養検査よりアスペルギルスが確認された。その後数回にわたり化学療法がくり返され、そのつど腐骨周囲より再発をみ、口蓋粘膜の大部分が壊死に陥り（写真 8）、間質性肺炎の悪化によって 7 月死亡した。

症例 3：患者は 32 歳の男性で、平成元年 12 月より頭痛、心悸亢進を自覚し、平成 2 年 1 月に近医を受診した。血液検査で著しい貧血を認め、骨髄穿刺の結果、急性骨髄性白血病と判明し、2 月 10 日当院血液内科に入院した。2 月 15 日より B-DOMP 療法（塩酸ダウノルビシン計 300 mg、エノシタビン計 4.2 g、硫酸ビンクリスチン計 2.5 mg、メルカプトプリン計 1.4 g）が行われ、2 月 25 日頃より白血球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以下となった。2 月下旬頃より、上顎智歯による咬傷が原因で左側臼後三角部に潰瘍をみ、局所の消炎処置を開始した。同時期よりアムホテリシン B の静注が開始された（50 mg/隔日）が、潰瘍は拡大傾向を示し、3 月中旬から病変部の色調が暗紫色となり壊死性変化を呈し始めた（白血球数 $300/\text{mm}^3$ ）。また 3 月 10 日より G-CSF が投与された（計 10.25 mg）が効果なく、壊死は左側下顎歯肉全域から左頬部皮膚まで広がり、組織検査にてアスペルギルスが確認された。その後も白血球数は回復せず壊死病変は拡大し、4 月中旬には左側上顎歯肉、左側口蓋粘膜・軟口蓋、左舌半側と左顔面が壊死に陥った（写真 9）。5 月 10 日頃より右半身麻痺が出現し、肺炎により 5 月 20 日死亡した。

内臓におけるアスペルギルス症は検出率が極度に低い
ため、診断が非常に困難であるといわれる^{2-5,9,12)}。当院
の最近10年間の剖検例 963 例でも、内臓真菌症が確認さ
れた 110 例中、血液培養から真菌が確認されたのはわず
か 7 例で、ほとんどが死亡直前に検出されており、早期に
尿、便、痰などの培養で陽性にてたのは著しく少なかっ
た^{24,25)}。われわれの13例も尿や便からは検出されず、検
出される可能性が高いと予想される咽頭ぬぐい液でも陰
性であった。アスペルギルス症では、早期の診断、治療
が予後を大きく左右する^{2-4,23)}ので、肺における気管支
肺胞洗浄や気管枝鏡による肺生検⁹⁾、また上顎洞の開洞
による検査^{12,21)}などと同様に、口腔領域においても早く
確実な診断を得るための積極的な検査を躊躇すべきでは
ないだろう。

治療法ではアムホテリシン B に代表される抗真菌剤の
全身投与と局所塗布、洗浄、タンポナーデなどに加えて、
壊死組織除去などの外科的処置があげられる^{12,21-23)}。し
かし、白血球や血小板が極度に減少し、連日 39°C 近く
の発熱が続く患者の全身状態で、しかも顎骨や筋組織を
含めた広範な壊死病巣の場合、外科的処置が困難なこと
が多かった。近年、顆粒球の減少に対し G-CSF が使用
され、白血病患者の化学療法後においても一定の効果が
得られ、その有用性が期待されている⁹⁾が、今回の検索
では反応がみられなかった症例もあり、今後の研究が待
たれる。

予後では、ほとんどの症例が局所症状にとどまり、重
篤な全身症状を招いた症例は少なかった。これは口腔原
発アスペルギルス症が制御されやすいということではなく、
積極的な抗真菌剤の投与が奏功し、全身症状を生じ
る前に患者の血液データが改善することが多かったため
と考えている。そして、症例 3 のように化学療法後の血
液データが全く回復を示さない場合には、炎症が拡大し
重篤な全身症状を引き起こすため、治療には細心の注意
が必要であろう。

白血病の治療では長期にわたって、くり返し化学療法
が行われるため、再発の観点から腐骨の処理がしばしば
問題となった。血液学的データが問題なく、白血病治療
にも差し支えない場合には腐骨除去や抜歯を行ったが、
このような症例は少なく、多くは退院後の外来通院
中に可及的に少しずつ腐骨を削除し、内科での治療に支
障が出ないように苦慮しているのが現状である。いった
ん発症すれば、患者の被る苦痛はもちろんのこと、治療
計画の面からも大きな制約を受ける。治療面で効果的な
方法がみられない現状では、予防に取り組むことが重要
であろう。今回の研究から、口腔アスペルギルス症の成
立には局所的な要因が強く働いていると考えられるので、
化学療法中の口腔衛生状態を良好に保つことで、発
症を制御できるのではないかと考えている。

結 語

白血病患者に合併した13例の口腔原発アスペルギルス
症を経験し、以下のことが認められた。

1. いずれも化学療法後の白血球減少時期に、抗真菌
剤の予防的投与を受けていたにもかかわらず、発症をみ
た。
2. 初発部位は、残存する歯牙の歯間乳頭部あるいは
辺縁歯肉がほとんどで、歯牙欠損部や粘膜部での発症は
まれであった。
3. 病変は壊死性歯肉炎の様相を呈し、39°C 前後の
弛張熱に伴って口腔内に激しい疼痛を生じた。
4. 病変は短期間のうちに同心円状に拡大し、歯肉や
粘膜のみならず、歯槽骨や顎骨、場合によっては顔面皮
膚までが壊死に陥った。
5. 白血球数の回復とともに病変の拡大が停止し、壊
死組織の脱落をみた。
6. その後の化学療法において、壊死組織脱落后の腐
骨に接する粘膜から、アスペルギルス症が再発する傾向
が認められた。
7. 以上のことから、口腔原発アスペルギルス症の感
染成立に、歯周疾患が重要な役割をはたしていることが
示唆された。

本論文の要旨は、第46回日本口腔科学会総会（1992年
4月18日、名古屋）において発表した。

引 用 文 献

- 1) Zimmerman, L.E.: Fatal fungus infections
complicating other diseases. *Am J Clin Pathol*
25: 46-65 1955.
- 2) Young, R.C. and Bennett, J.E.: Aspergillosis:
The spectrum of the disease in 98 patients.
Medicine 49: 147-173 1970.
- 3) Levine, A.S., Schimpff, S.C., et al.: Hemato-
logic malignancies and other marrow failure
states: Progress in the management of com-
plicating infections. *Semin Hematol* 11: 141-
202 1974.
- 4) Aisner, J., Schimpff, S.C., et al.: Treatment
of invasive aspergillosis: Relation of early
diagnosis and treatment to response. *Ann*
Intern Med 86: 539-543 1977.
- 5) Aisner, J., Murillo, J., et al.: Invasive asper-
gillosis in acute leukemia: Correlation with
nose cultures and antibiotic use. *Ann Intern*
Med 90: 4-9 1979.
- 6) Meyers, J.D. and Atkinson, K.: Infection in
bone marrow transplantation. *Clinics Hematol*
12: 791-811 1983.

- 7) Peterson, P.K., McGlave, P., et al.: A prospective study of infectious disease following bone marrow transplantation: Emergence of aspergillus and cytomegalovirus as the major causes of mortality. *Infect Control* 4: 81-89 1983.
- 8) 奥平雅彦: 病理解剖からみた真菌症の現況. *医学のあゆみ* 154: 283-287 1990.
- 9) 正岡 徹: 血液疾患に伴う真菌症. *医学のあゆみ* 154: 329-333 1990.
- 10) Dreizen, S., McCredie, K.B., et al.: Oral infections associated with chemotherapy in adults with acute leukemia. *Postgrad Med* 71: 133-146 1982.
- 11) Dreizen, S., Bodey, G.P., et al.: Orofacial aspergillosis in acute leukemia. *Oral Surg* 59: 499-504 1985.
- 12) Schubert, M.M., Peterson, D.E., et al.: Head and neck aspergillosis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer* 57: 1092-1096 1986.
- 13) Napoli, J.A. and Donegan, J.O.: Aspergillosis and necrosis of the maxilla; A case report. *J Oral Maxillofac Surg* 49: 532-534 1991.
- 14) 橋本賢二, 杉原一正, 他: 副鼻腔アスペルギルス症一症例報告ならびに文献的考察. *口科誌* 27: 202-212 1978.
- 15) 岩崎浩二郎, 佐藤 充, 他: 上顎洞アスペルギルス症の1例. *日口外誌* 35: 444-449 1989.
- 16) 古森孝英, 草間幹夫, 他: 上顎洞アスペルギルス症の2例. *日口外誌* 34: 920-926 1988.
- 17) 五十嵐 隆, 猪狩俊郎, 他: 真菌性上顎洞炎の1例. *口科誌* 36: 779-784 1987.
- 18) 林田賢一, 水城晴美, 他: 上顎洞アスペルギルス症の1例. *口科誌* 37: 993-997 1988.
- 19) Mielke, B., Weir, B., et al.: Fungal aneurysm: Case report and review of the literature. *Neurosurgery* 9: 578-582 1981.
- 20) Bolender, N.F., Bassett, M.R., et al.: Mycotic aneurysm of the internal carotid artery: A surgical emergency. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 93: 273-276 1984.
- 21) McGill, T.J., Simpson, G., et al.: Fulminant aspergillosis of the nose and paranasal sinuses: a new clinical entity. *Laryngoscope* 90: 748-754 1980.
- 22) Coleman, M.F.: Invasive aspergillosis of the head and neck. *Laryngoscope* 95: 898-899 1985.
- 23) Weingarten, J.S., Crockett, D.M., et al.: Fulminant aspergillosis: Early cutaneous manifestations and the disease process in the immunocompromised host. *Otolaryngol Head Neck Surg* 97: 495-499 1987.
- 24) 有田健一, 大道和宏, 他: 最近10年間に経験した内臓真菌症の臨床病理学的検討. *臨床と研究* 68: 3735-3738 1991.
- 25) 有田健一, 大道和宏, 他: 剖検で確認した内臓真菌症例の生前の培養成績に関する検討. *広島医学* 45: 74-76 1992.