

原 著

顔面に生じた *Paecilomyces lilacinus* 感染症の 1 例

北 見 由 季 香 川 三 郎 飯 島 正 文

昭和大学医学部皮膚科学教室

〔受付 3 月 15 日, 2005 年, 受理 6 月 27 日, 2005 年〕

要 旨

74 歳女性の顔面に生じた *Paecilomyces lilacinus* 感染症の 1 例を経験した。初診の約 1 年 8 か月前より自己免疫性溶血性貧血があり、プレドニゾロン、アザチオプリンを内服中である。約 1 年半前に右外眼角に褐色小局面が出現し、徐々に増大し、圧痛も伴ってきた。3 か月前、通院中の病院の皮膚科を受診。日光角化症の疑いで生検を施行し、その結果深在性真菌症が考えられ、当科を紹介受診した。

現症：右外眼角から頬部にかけて、表面凹凸不整のわずかに隆起した褐色局面と、周囲に半米粒大の丘疹が散在。右頬部に小指頭大までの膿瘍が散在、軽度圧痛あり。菌学的検索より原因菌を *P. lilacinus* と同定した。治療はまずグリセオフルビン 500 mg/日を 3 週間投与したが無効。次にイトラコナゾール 200 mg/日～300 mg/日の連続投与を行い、最終的に 400 mg/日を 1 週間投与、3 週間休薬するパルス療法を 3 クール行い皮疹は軽快し、現在経過観察中である。

Key words: *Paecilomyces lilacinus* 感染症 (*Paecilomyces lilacinus* infection), イトラコナゾール (itraconazole), パルス療法 (pulse therapy)

はじめに

Paecilomyces は世界中に広く分布する室内雑菌であり、土壌中にも存在する。現在 *P. lilacinus*, *P. variotii*, *P. fumosoroseus*, *P. viridis* の 4 種類が病原菌として報告がされている¹⁾ が、本菌による感染症の報告は非常に稀である。今回我々は 74 歳女性の顔面に生じた *P. lilacinus* 感染症の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者：74 歳, 女性。

初 診：2003 年 4 月 28 日

主 訴：右外眼角から頬部にかけての皮疹

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：自己免疫性溶血性貧血（2001 年 8 月より治療開始—プレドニゾロン 12.5 mg/日, アザチオプリン 2 錠/日を内服中）

現病歴：初診の約 1 年半前に右外眼角下方に小丘疹が出現したが放置していた。徐々に増大し圧痛を伴ってきたため、2003 年 1 月 28 日通院中の病院の皮膚科を受診した。日光角化症の疑診で生検したところ、組織所見より深在性真菌症が考えられた。テルビナフィン 125 mg/日の内服を 2 週間行ったが軽快せず当科を紹介受診した。

現 症：右外眼角から上頬部にかけてわずかに隆起し、

表面凹凸不整な暗紅褐色局面を認めた。右頬部には小豆大までの軽度圧痛を伴う膿瘍が散在していた (Fig. 1)。臨床検査所見：WBC 4400/ μ l, RBC 336 $\times$ 10⁴/ μ l, Hb 12.9 g/dl, Ht 36.9%, PLT 11.5 $\times$ 10⁴/ μ l。生化学的には異常所見なく、CRP は陰性だった。

病理組織学的所見：臨床診断は皮膚ノカルジア症、非結核性抗酸菌症、クロモミコーシス、スポロトリコーシスを疑い右頬部の膿瘍を生検した。HE 染色の弱拡大像では表皮は軽度肥厚し、表皮突起は消失・平坦化していた。真皮上層は solar elastosis がみられ、主に真皮中層から下層にかけて密な炎症細胞浸潤を認めた。強拡大像では浸潤細胞は、一部好中球を混じり、リンパ球、組織球、異物巨細胞からなる非特異的炎症性肉芽腫像を呈していた。PAS 染色、グロコット染色像 (Fig. 2) では、いずれも真皮に菌糸を多数認めた。

真菌学的検査所見：膿のパーカー KOH による直接鏡検では隔壁があり分岐する菌糸を多数認めた (Fig. 3)。また膿、組織片を Sabouraud 培地と Czapeck-Dox 培地で培養したところ扁平、綿毛状で赤紫色の集落を認め (Fig. 4)、この菌は 40°C で発育が抑制された。スライドカルチャーでは先端で分岐した分生子柄にフィアライドがついており、一部では分生子が連鎖を形成していた (Fig. 5-a)。フィアライドは基部が膨らみ先端が細く、卵円形の分生子を認めた (Fig. 5-b)。菌糸の幅は 0.8～3.2 μ m, フィアライドの長さは 5～12.7 μ m, フィアライドの基部の幅は 1～1.6 μ m, 分生子は 1.1～1.9 $\times$ 0.8～1.4 μ m であった。以上より本菌を *P. lilacinus* と同定した。

また各種抗真菌剤の MIC を測定した。イトラコナ

別刷請求先：北見 由季

〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8

昭和大学医学部皮膚科学教室



Fig. 1. Dark reddish or brownish plaque, papules, and small cutaneous nodules were observed on the right side of her face.

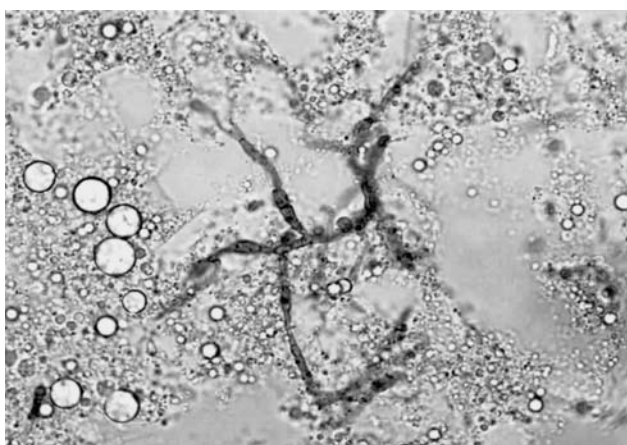


Fig. 2. Fungal hyphae in pus from nodule on right cheek (Parker KOH stain $\times 400$)

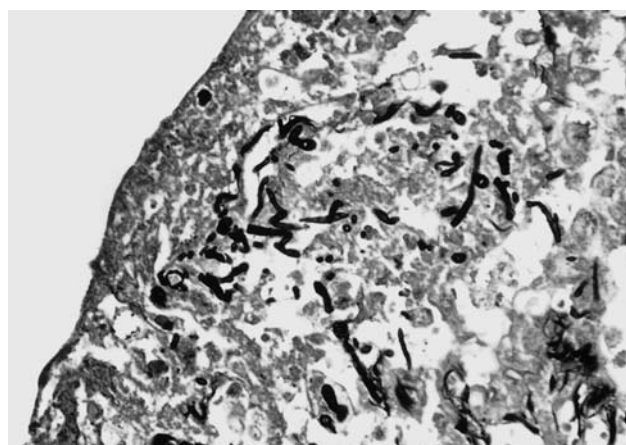


Fig. 3. Fungal hyphae in the middle layer of the dermis (Grocott stain $\times 400$)

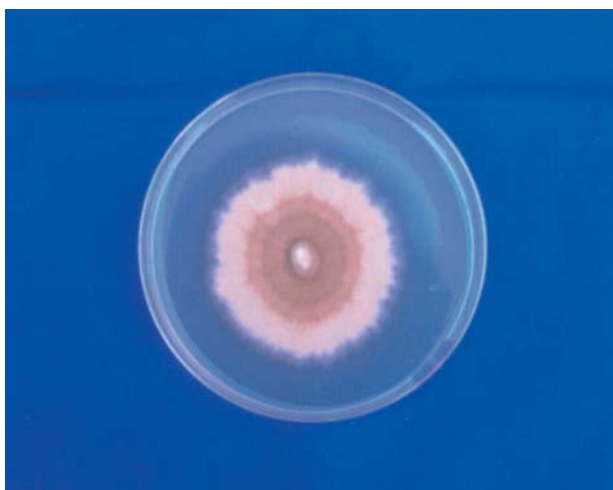


Fig. 4. On Czapek-Dox agar at 25°C, the colony was a lilac shade.

ゾールの投与前に患者の膿から培養し、得られた菌株を用いて2回測定した結果、イトラコナゾールとミカファンギンのMICが低値で感受性があると判断した (Table 1).

治療および経過：自己免疫性溶血性貧血の経過は良好であるため、初診10日後より内科でプレドニゾロンが1日10mg、アザチオプリンは1日1錠に減量された。しかし初診から2週間には、右頬部と上眼瞼の膿瘍が増加し、まずグリセオフルビン1日500mgの内服を開始した。内服3週間には右頬部の膿瘍はやや縮小傾向があったが、右上眼瞼に小結節の新生がみられた。この時、本菌に対するイトラコナゾールのMICが判明したためイトラコナゾール1日200mg内服に変更した。内服4週間後、膿の培養が陰性化しないためにイトラコナゾール1日300mgに増量した。またこの時期よりプレドニゾロ

ンが1日7.5 mgに減量, アザチオプリンの内服は中止になった. 内服7週後には膿瘍はほとんどが平坦化し, 穿刺により排膿もなくなり, 培養も陰性化したため一旦

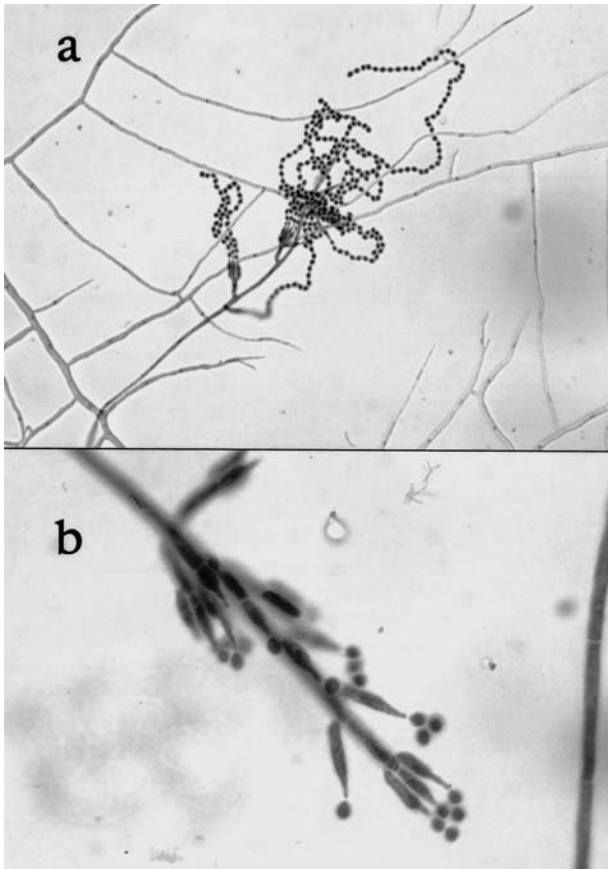


Fig. 5. Slide culture shows hyphae and long tapering flask-shaped phialides with extended chains of oval conidia (lactophenol cotton blue stain a- $\times 200$, b- $\times 1000$)

内服を終了した. しかし内服を中止して2週後も右上眼瞼の小結節が縮小しないため, 9月9日イトラコナゾール1日400 mgを1週間投与するパルス療法を開始した. その後9月中旬に突然左下腿が発赤, 腫脹し蜂窩織炎の診断で9月30日通院中の内科に入院することになり, パルス療法は中断した. 主治医に連絡をとると抗生剤投与で軽快しないとのことで, 当科での経過や原因菌の情報を提供したところ, 内科でミカファンギン1日100 mgの点滴を1週間投与された. 下肢の症状は速やかに軽快し, 10月24日退院したが, 蜂窩織炎の原因菌および *Paecilomyces* 感染症との関連は不明である. 退院後, プレドニゾロンは3日に1回5 mgの内服に減量され, また内科より処方されたイトラコナゾール1日150 mgを2週間連続内服していた. 退院2か月後に当科を受診されたが, 顔面の膿瘍, 結節は著明に縮小および平坦化し圧痛もなかったので未治療で経過観察とした. しかし約半年後の2004年5月に右上眼瞼と右頬部に圧痛を伴う膿瘍が再燃したため再受診した. 膿の培養では, やはり *P. lilacinus* を検出した. 治療はイトラコナゾール1日400 mgを1週間投与, 3週間休薬のパルス療法を再開し

Table 1. Antifungal susceptibility of *P. lilacinus* isolate

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
	2004.5.27~7.18 (before ITCZ pulse therapy)
ITCZ	0.125~0.25
FLCZ	4.0
MCZ	0.5~1.0
5-FC	>64
AMPH	>16~16
MCFG	≤ 0.03



Fig. 6. After three cycles of itraconazole pulse therapy, papules and nodules were cleared.

た。パルス療法3クール終了後、皮疹は著明に軽快した (Fig. 6)。以後、未治療で経過観察しているが、現在のところ再燃はみられない。

考 察

P. lilacinus は世界中に広く分布する室内雑菌であり、土壌中にも存在する。この菌は1974年 Samson によって *Penicillium* 属から *Paecilomyces* 属に移された真菌である²⁾。*Paecilomyces* の発育は速く、扁平、フェルト状、綿毛状であり、*P. lilacinus* では赤紫色の集落を形成する。顕微鏡的には分生子柄は先端で分岐し、フィアライドをつける。フィアライドは基部が膨らみ、先端に向かって細くなる点で *Penicillium* と鑑別される。分生子は卵円形から紡錘形で分生子鎖を形成する¹⁾。*Paecilomyces* 感染症の報告は非常に稀で、医学中央雑誌で検索したところ本邦では1976年 Takayasu ら³⁾ が20歳女性の左頬部に生じた1例を報告してから自験例も含めわずか18例にすぎない。皮膚科領域では10例³⁻¹¹⁾、眼炎や角膜真菌症が7例¹²⁻¹⁷⁾、膿瘍が1例¹⁸⁾ 報告されている (Table 2)。イトラコナゾールの使用例は自験例を含め3例^{9, 10)} で1例は効果がなくグリセオフルビンに変更され軽快している¹⁰⁾。

海外では MEDLINE で検索を行ったが、*P. lilacinus* による皮膚の感染症は1984年の Cho らの報告¹⁹⁾ 以来37例あった。男性に多く、平均年齢は47歳で、発症部位は下肢、上肢がほとんどだった。臨床症状は紅色丘疹、結節、膿瘍が多くみられていた。基礎疾患としては腎²⁰⁻²⁴⁾ や心^{21, 22, 25)}、肝移植後²⁶⁾ に免疫抑制剤を使用している

例や白血病^{22, 27, 28)} など免疫不全状態の患者に発症する例が多く見られた。

治療については様々な抗真菌剤が使われており、治療に苦慮したとする報告が多かった。イトラコナゾールは8例^{24-26, 29-32)} に使用されており、そのうち5例^{26, 29-32)} が有効例だった。有効例での投与法は1日200~400mgの連続投与であり、投与期間は4週から7か月であった。自験例でもイトラコナゾールは有効であったと判断した。はじめは1日200mgの連続投与から開始したが、臨床的には1日300mgに増量してから症状が軽減したと考える。同時期にブレドニゾロンが漸減され、アザチオプリンも中止になったことも皮疹の軽快につながったと考える。また再燃時にはイトラコナゾール1日400mgを1週間投与するパルス療法を試み、3クール施行し臨床的、菌学的にも軽快した。本来この投与法はイトラコナゾールが投与終了後も爪甲内に長期間貯留することから爪白癬の治療に用いられる方法である。今回自験例に対しパルス療法を試みた理由は内科での内服中の薬剤に併用注意薬 (ファモチジン) があり、イトラコナゾールの内服期間をできるだけ短くしたいということである。皮膚深在性真菌症にパルス療法を試みた症例の報告はなく、また皮膚内の貯留期間も明確な報告がないので、効果に対する機序は不明であるが、臨床および培養の結果からも自験例に対してパルス療法は有効であったと考える。投与量や投与法、投与期間などは患者の状態により検討の余地がある。また今回経過中に他院でミカファンギンを投与されたが、臨床的に顔面の皮疹は著明

Table 2. Reported cases of *Paecilomyces* sp. infection in Japan

Year	Authors	Age/sex	Site of infection	Species	Predisposing factors	Treatment
1 1976	Takayasu <i>et al.</i> ³⁾	20 F	Left cheek, chin	<i>P. lilacinus</i>	None	Griseofulvin
2 1976	Arai and Endo ⁴⁾	28 F	Right hand, forearm	<i>P. lilacinus</i>	Renal transplant	Disinfection with iodine, Amphotericin B
3 1979	Okabe <i>et al.</i> ⁵⁾	50 M	Right thumb	<i>P. lilacinus</i>	None	Griseofulvin
4 1979	Ando <i>et al.</i> ¹²⁾	45 F	Oculomycosis	<i>P. lilacinus</i>	Injury	Thimerosal, Pimaricin 5FC, Griseofulvin
5 1981	Kawaguchi <i>et al.</i> ⁶⁾	27 F	Right cheek	<i>P. lilacinus</i>	SLE Diabetes mellitus	Griseofulvin
6 1983	Seki <i>et al.</i> ¹⁸⁾	29 M	Mycotic pyothorax	<i>P. lilacinus</i>	None	Operation
7 1984	Takatsuki <i>et al.</i> ¹³⁾	70 M	Oculomycosis	<i>P. lilacinus</i>	Diabetes mellitus	Thimerosal
8 1985	Watanabe <i>et al.</i> ¹⁴⁾	52 M	Endophthalmitis	<i>P. lilacinus</i>	Corneoscleral trephining surgery	Amphotericin B
9 1986	Nakama <i>et al.</i> ⁷⁾	53 M	Left sole	<i>P. variotii</i>	None	NR
10 1986	Odashima <i>et al.</i> ⁸⁾	46 M	Left forearm	<i>P. lilacinus</i>	IgA nephropathy Predonine therapy	Thermotherapy
11 1990	Yokoyama <i>et al.</i> ¹⁵⁾	90 F	Keratomycosis	<i>P. lilacinus</i>	Diabetes mellitus	Anti-fungal drugs were not effective
12 1994	Ohkubo <i>et al.</i> ¹⁶⁾	84 F	Endophthalmitis	<i>P. lilacinus</i>	Diabetes mellitus	Econazole, Thimerosal, Miconazole
13 1996	Tanaka <i>et al.</i> ⁹⁾	40 F	Leg	<i>Paecilomyces</i> sp.	Evans syndrome	Amphotericin B, Itraconazole, Surgical excision
14 1998	Hosoe <i>et al.</i> ¹⁰⁾	64 M	Right forearm	<i>P. lilacinus</i>	Diabetes mellitus	Griseofulvin
15 1999	Shirai <i>et al.</i> ¹¹⁾	NR	Left leg	<i>P. lilacinus</i>	MDS	Polymyxin B
16 2003	Suzuki <i>et al.</i> ¹⁷⁾	81 M	Keratomycosis	<i>Paecilomyces</i> sp.	Injury	NR
17 2003	Suzuki <i>et al.</i> ¹⁷⁾	83 M	Keratomycosis	<i>Paecilomyces</i> sp.	Surgery	NR
18 2004	PR	74 F	Right cheek	<i>P. lilacinus</i>	Autoimmune hemolytic anemia	Itraconazole pulse therapy

PR: present report NR: not reported

に縮小していた。MIC から考えるとミカファンギンの有効性も期待できるのではないかと考える。今後、皮疹の再燃は十分に考えられるため注意深く経過をみていきたい。

終わりに、菌の同定にあたりご助言を賜りました西村和子先生に深謝致します。

本論文の要旨は第48回日本医真菌学会総会（横浜）にて発表した。

文 献

- 1) 山口英世, 宮治 誠, 西村和子: 稀な真菌症. 病原真菌学 (山口英世, 宮治 誠, 西村和子編), pp.297-299, 南山堂, 東京, 1987.
- 2) Samson RA: *Paecilomyces* and some allied hyphomycetes. Studies in mycology. No.6. pp.1-119, Centraalbureau voor Schimmelcultures, Baarn, The Netherlands, 1974.
- 3) Takayasu S, Akagi M, Shimizu Y: Cutaneous mycosis caused by *Paecilomyces lilacinus*. Arch Dermatol **113**: 1687-1690, 1977.
- 4) 新井春枝, 遠藤忠雄: 腎移植後にみられた深在性真菌症 (*Fonsecaea pedrosoi* と *Paecilomyces lilacinus*) の1例. 臨皮 **31**: 481-487, 1977.
- 5) 岡部知洋, 田中隆光, 田代正昭: *Paecilomyces* 属による皮膚真菌症の1例. 真菌誌 **20**: 60, 1979.
- 6) 川口俊夫, 神戸直登, 島雄周平, 渡部 章, 戸矢崎紀紘: SLE に生じた *Paecilomyces lilacinus* による皮膚深在性真菌症の1例. 真菌誌 **22**: 50, 1981.
- 7) 名嘉真武男, 細川 篤, 真栄平房裕, 大見 尚, 一戸正勝: 皮膚浅在性ペシロミセス症. 真菌誌 **27**: 51, 1986.
- 8) 小田島陽子, 石井康子, 大城戸宗男, 町田 暁: *Paecilomyces lilacinus* による皮膚深在性真菌症の1例. 真菌誌 **27**: 30, 1986.
- 9) 田中久美子, 市毛志保, 池田成昭, 志田幹雄, 市ノ澤英光, 石川 皓, 斎藤憲治: 各種日和見感染症 (*Cryptococcus* 髄膜炎, *Paecilomyces* 皮膚膿瘍など) を合併した Evans 症候群の一症例. 医療 **50**増: 7, 1996.
- 10) 細江正哉, 池谷敏彦, 田中健治: *Paecilomyces* 感染症と考えられた一例. 日皮会誌 **108**: 588, 1998.
- 11) 白井滋子, 坂本泰子, 鈴木陽子, 古川福実, 瀧川雅浩: *Paecilomyces lilacinus* による皮下膿瘍. 真菌誌 **40**(suppl. 1): 95, 1999.
- 12) 安藤展代, 山本倬司, 中嶋英子, 加藤 進, 一戸正勝, 高鳥浩介, 吉田寛子: *Paecilomyces lilacinus* による眼炎の1例. 臨眼 **33**: 217-223, 1979.
- 13) 高槻玲子, 内堀 環, 富吉幸徳, 中島裕子, 藤之原仁美, 戸矢先紀紘: *Paecilomyces lilacinus* による角膜真菌症の1例. 臨眼 **38**: 561-564, 1984.
- 14) 渡辺圭子, 山名敏子, 猪俣 猛, 松田哲男, 松本忠彦: 虹彩面上白色塊を呈した真菌性眼内炎. 臨眼 **39**: 1141-1144, 1985.
- 15) 横山利幸, 小澤佳良子, 佐久間敦之, 小林千博, 金井 淳, 森 健, 山口達夫, 一戸正勝: ソフトコンタクトレンズ連続装用中に *Paecilomyces lilacinus* による重篤な角膜真菌症を生じた1症例. 日コレ誌 **32**: 231-237, 1990.
- 16) 大久保真司, 島崎真人, 東出朋己, 望月清文, 石橋康久: 白内障手術後に生じた *Paecilomyces lilacinus* による眼内

- 炎の1例. 日眼会誌 **98**: 103-110, 1994.
- 17) 鈴木 崇, 宇野敏彦, 宇田高弘, 宮本仁志, 砂田淳子, 浅利誠志, 大橋裕一: 糸状菌による角膜真菌症13例の臨床的検討. 眼科 **45**: 1183-1188, 2003.
- 18) 関 久友, 会川尚志, 矢内 勝, 加賀谷豊, 多田為久子, 裕川博康, 沢口常康, 斎藤公男, 林 雅人, 渡辺公伸, 松岡富男, 一戸正勝: *Paecilomyces lilacinus* による真菌性膿胸の1例. 呼吸 **2**: 276-281, 1983.
- 19) Cho GY, Choo EH, Choi GJ, Hong NS, Houh W: Facial cutaneous mycosis by *Paecilomyces lilacinus*. Korean J Dermatol **22**: 89-93, 1984.
- 20) Castro LGM, Salebian A, Sotto MN: Hyalohyphomycosis by *Paecilomyces lilacinus* in a renal transplant patient and a review of human *Paecilomyces* species infections. J Med Vet Mycol **28**: 15-26, 1990.
- 21) Heinz T, Perfect J, Schell W, Ritter E, Ruff G, Serafin D: Soft-tissue fungal infections: surgical management of 12 immunocompromised patients. Plast Reconstr Surg **97**: 1391-1399, 1996.
- 22) Liu K, Howell DN, Perfect JR, Schell WA: Morphologic criteria for the preliminary identification of *Fusarium*, *Paecilomyces*, and *Acremonium* species by histopathology. Am J Clin Pathol **109**: 45-54, 1998.
- 23) Blackwell V, Ahmed K, O'Docherty C, Hay RJ: Cutaneous hyalohyphomycosis caused by *Paecilomyces lilacinus* in a renal transplant patient. Br J Dermatol **143**: 873-875, 2000.
- 24) Hilmarsson I, Thorsteinsson SB, Asmundsson P, Bodvarsson M, Arnadottir M: Cutaneous infection caused by *Paecilomyces lilacinus* in a renal transplant patient: treatment with voriconazole. Scand J Infect Dis **32**: 331-332, 2000.
- 25) Clark NM: *Paecilomyces lilacinus* infection in a heart transplant recipient and successful treatment with terbinafine. Clin Infect Dis **28**: 1169-1170, 1999.
- 26) Hecker MS, Weinberg JM, Bagheri B, Tangoren IA, Rudikoff D, Bottne E, Bilodeau-McCarthy E, Rudolph RI, Phelps RG: Cutaneous *Paecilomyces lilacinus* infection: report of two novel cases. J Am Acad Dermatol **37**: 270-271, 1997.
- 27) Jade KB, Lyons MF, Gnann JW: *Paecilomyces lilacinus* cellulitis in an immunocompromised patient. Arch Dermatol **122**: 1169-1170, 1986.
- 28) Murciano A, Damer J, Cohen I: *Paecilomyces lilacinus* infection in an immunocompromised patient. J La State Med Soc **142**: 35-37, 1990.
- 29) Marchese SM, Smoller BR: Cutaneous *Paecilomyces lilacinus* infection in a hospitalized patient taking corticosteroids. Int J Dermatol **37**: 433-453, 1998.
- 30) Gutierrez-Rodero F, Moragon M, Ortiz de la Tabla V, Mayol MJ, Martin C: Cutaneous hyalohyphomycosis caused by *Paecilomyces lilacinus* in an immunocompetent host successfully treated with itraconazole: case report and review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis **18**: 814-818, 1999.
- 31) Gottlieb T, Atkins BL: Case report. Successful treatment of cutaneous *Paecilomyces lilacinus* infection with oral itraconazole in an immune competent host. Mycoses **44**: 513-515, 2001.
- 32) Safdar A: Progressive cutaneous hyalohyphomycosis

due to *Paecilomyces lilacinus*: Rapid response to treatment with caspofungin and itraconazole. Clin Infect Dis **34**: 1415-1417, 2002.

A Case of Cutaneous *Paecilomyces lilacinus* Infection on the Face

Yuki Kitami, Saburo Kagawa, Masafumi Iijima

Department of Dermatology, Showa University School of Medicine,
1-5-8 Hatanodai, Shinagawa, Tokyo 142-8666, Japan

A 74-year-old woman presented in April, 2003, with cutaneous lesions of the face by *Paecilomyces lilacinus* infection. The patient had received predonisolone and azathioprine for 20 months for treatment of autoimmune hemolytic anemia. The lesion first developed on the right lateral eyelid 1.5 years earlier, and gradually enlarged. Physical examination revealed a dark reddish or brownish plaque and scattered papules and abscesses around the plaque on right lateral and lower eyelids, and the cheek. She noted mild tenderness on pressure. Cultures obtained from pus and biopsy specimen showed moulds, and those were identified as *Paecilomyces lilacinus*. Griseofulvin, 500 mg per day, was not effective for the lesion, so itraconazole, 200-300 mg per day, was administered orally for 11 weeks. Since culture from pus still yielded *P. lilacinus* despite clinical effectiveness, itraconazole pulse therapy (400 mg daily, 7 days a month) was started. The lesion cleared after three cycles of the pulse therapy.
