

# 先天性全身性カンジダ感染症 — 出生時に著明な白血球増多を認めた超低出生体重児 —

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学小児科学雑誌編集部 公開日: 2021-03-15 キーワード (Ja): 先天性全身性カンジダ症, 深在性真菌感染症, 超低出生体重児, 白血球数異常高値 キーワード (En): 作成者: 大石, 彰, 近藤, 実由樹, 藤田, 智香, 瀬川, 祐貴, 馬場, 徹, 飯嶋, 重雄 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00003795">http://hdl.handle.net/10271/00003795</a>

症例報告

先天性全身性カンジダ感染症

— 出生時に著明な白血球増多を認めた超低出生体重児 —  
**Congenital Systemic Candidiasis  
in an Extremely Low Birth Weight Infant**

浜松医科大学 1)小児科学教室 2)地域周産期医療学講座

大石 彰<sup>1</sup>, 近藤 実由樹<sup>1</sup>, 藤田 智香<sup>1</sup>, 瀬川 祐貴<sup>1</sup>, 馬場 徹<sup>2</sup>, 飯嶋 重雄<sup>2</sup>

1) Department of Pediatrics,

2) Department of Regional Neonatal-Perinatal Medicine

Hamamatsu University School of Medicine

Akira OHISHI<sup>1</sup>, Miyuki KONDO<sup>1</sup>, Tomoka FUJITA<sup>1</sup>, Yuki SEGAWA<sup>1</sup>,  
Toru BABA<sup>2</sup>, Shigeo IIJIMA<sup>2</sup>

キーワード：先天性全身性カンジダ症、深在性真菌感染症、超低出生体重児、白血球数異常高値

---

2021年1月4日 受付 2021年2月15日 受理

Corresponding Author: 大石 彰

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

TEL 053-435-2312 FAX 053-435-2311

E-mail: a-ohishi@hama-med.ac.jp

## 〈概要〉

著明な白血球数高値のみを認めた早産・超低出生体重児の先天性全身性カンジダ症を経験した。在胎 26 週 6 日、体重 999 g で出生、入院時には呼吸障害と白血球数 85,240 /mm<sup>3</sup> 以外に症状を認めず、カンジダ感染を鑑別に挙げる事ができなかった。日齢 2 に血液培養から *Candida albicans* が検出され、 $\beta$ -D グルカン 600 pg/mL 以上から確定診断に至った。Liposomal Amphotericin B を投与することで神経学的後遺症なく退院することが出来た。

カンジダ症では、斑状丘疹あるいは水疱・膿疱が特徴的であるが、経過が速い早産児の場合認めないこともある。その場合、発症時には白血球数異常高値が唯一の所見であることもある。また、早産児の肺カンジダ症では呼吸障害を認めるが、胸部 X 線写真は呼吸窮迫症候群と区別が困難である。カンジダは卵膜を通過して胎児に感染するため、破水していない児・経膈分娩でない児でも胎内で既にカンジダに感染している可能性がある。

白血球数異常高値の場合には、真菌感染症を鑑別に挙げる必要がある。特に超出生体重児においては、カンジダ肺炎と呼吸窮迫症候群の区別は困難なため、抗真菌薬予防投与が奨められる。

## 〈緒言〉

先天性全身性カンジダ症は、超低出生体重児での死亡率 90%とする報告もあり、かつ生存例の約半数に神経学的後遺症を残す、非常に予後不良な感染症である<sup>1),2)</sup>。症状として皮膚表面広範囲の斑状紅斑が挙げられるが、皮疹を伴わない場合には早期診断が困難である。白血球数異常高値が検査上の特徴であるため、血液検査結果と母体の感染症情報から疑い、速やかに診断・治療を行うことが求められる。

今回我々は、呼吸障害と著明な白血球数高値のみを認めた早産・超低出生体重児の先天性全身性カンジダ症を経験し、早期治療介入にて良好な経過をたどることができたので報告する。

## 〈症例〉

## 【母体の妊娠分娩経過】

母 38 才、2 経妊 1 経産（帝王切開）。妊娠 26 週 4 日、帯下が緑色であることを主訴に受診し、子宮頸管長が短縮していたため入院した。切迫早産の診断で Betamethasone を 2 日にわたり筋注投与され、肛門周囲皮膚の B 群  $\beta$  溶血性連鎖球菌（GBS）スクリーニング検査陽性のため Ampicillin (ABPC) を静注投与された。発熱は認めないものの白血球数 17,300 /mm<sup>3</sup>、CRP 10.6 mg/dL と感染徴候を認めたため、妊娠 26 週 6 日

に緊急帝王切開でとなった。

## 【出生時の記録】

自発呼吸は乏しく、マスクバッグで人工呼吸を開始した。徐脈と全身チアノーゼを認め高濃度酸素での人工呼吸を実施したが、心拍数 70~80 /分から改善乏しく、生後 5 分で気管挿管した。Apgar score は 1 分 3 点 5 分 3 点であった。酸素化不良に対して Surfactant を投与したところ酸素濃度を 30% まで下げることができ、新生児集中治療室へ入室した。

## 【入院時現症】

体重 999 g、体温 37.7°C、心拍数 186 /分、呼吸数 58 /分、血圧 44 / 14 mmHg、SpO<sub>2</sub> 93% (FiO<sub>2</sub> 0.30)。大泉門：平坦、胸部：両側で狭窄音聴取・胸壁の動き左右差なし・心雑音聴取せず、腹部：膨満・軟、四肢：筋緊張良好、外性器：正常男性型、皮膚：皮疹なし、その他明らかな外表異常なし。

## 【検査結果】

<血液検査> 白血球数 85,240 /mm<sup>3</sup>、Hb 13.3 g/dL、血小板数 31.6 万/mm<sup>3</sup>、CRP 0.50 mg/dL、総タンパク 3.9 g/dL、アルブミン 2.3 g/dL、BUN 11.3 mg/dL、クレアチニン 0.43 mg/dL、Na 141 mEq/L、K 4.6 mEq/L、CL 108 mEq/L、P 5.8 mg/dL、Ca 8.7 mg/dL、総ビリルビン 1.9 mg/dL、LD 547 U/L、AST 34 U/L、ALT 6 U/L、CK 58 U/L。  
<血液ガス分析（静脈血）> pH 7.260、pCO<sub>2</sub> 56.1 mmHg、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 21.8 mmHg、B.E. -2.6 mEq/L、lactate 3.1 mmol/L、glucose 30 mg/dL。

超音波検査では、心臓で動脈管開存を、腹部で左腎盂の軽度拡大を認めた。胸部 X 線写真は（Surfactant 投与後）では網状顆粒状陰影や心陰影の不明瞭化は認めなかった（図 1）。Surfactant 投与前に採取した胃液のマイクロバブルテストは strong であった。

## 【経過】

Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation + Pressure Support の人工呼吸管理で酸素化は安定していた。日齢 1、両下肺野に透過性低下残存して気管支透亮像も認めたため（図 1）Surfactant を再投与したが、CO<sub>2</sub> が貯留することとなり一時的に呼吸器のモードを高頻度振動換気（HFO）に切り替えた。日齢 7 にも肺野の透過性低下あり FiO<sub>2</sub> 0.35 から投与酸素濃度下げられないことから Surfactant を再々投与した。その後長期にわたり人工呼吸と酸素投与を継続し、日齢 34 に Caffeine 内服・Dexamethasone 筋注をしながら気管チューブを抜去した。持続陽圧呼吸（CPAP）装着の後、高流量経鼻カニューラ酸素療法（HFNC）と移行した。

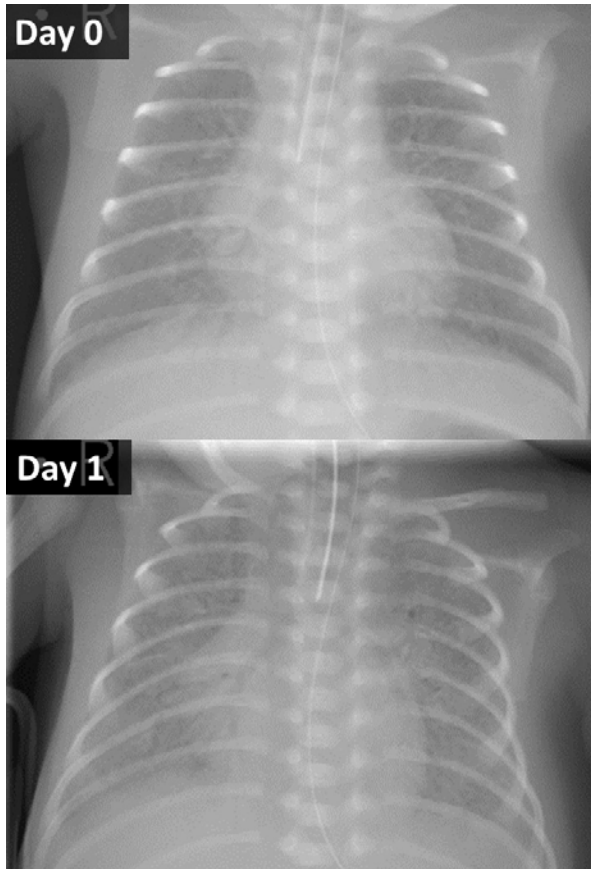


図1：胸部X線写真の経過

Day 0 の入院時にも網状顆粒状陰影や心陰影の不明瞭化は認めない（ただし蘇生時に Surfactant 投与後）。Day 1 になっても肺野の透過性は低く、下肺野を中心に気管支透亮像を認める。

分娩直前に母体に強い炎症反応を認めたため、子宮内感染を疑って ABPC 100 mg/kg/day と Amikacin (AMK) 10 mg/kg/day の静注投与を開始した。早産・超低出生体重児であり母体膈分泌物培養でカンジダ陽性でもあるため、Micafungin (MCFG) 5.3 mg/kg/day の投与も開始した。

白血球数は日齢 1 に 113,470/mm<sup>3</sup> と著明高値を示し、その後低下した。日齢 2 の末梢血液像では幼若顆粒球の出現を認めた。日齢 2 には入院時に採取した検体の検査結果の報告があり、血清 IgM は 268 mg/dL と著明高値であり、血液培養と咽頭・耳・便から *Candida albicans* が検出された。β-D グルカン (BDG) が 600 pg/mL 以上（基準値：20 pg/mL 以下）であったことから、真菌感染症が白血球高値の原因と診断した。超低出生体重児のしかも全身性カンジダ症であるため、Liposomal Amphotericin B (L-AMB) 4.8 mg/kg/day に変更した。血液培養で検出された *Candida albicans* の薬剤感受性は、MCFG・AMPH を含む抗真菌薬に対して感性であった。髄液検査は全身状態と超低出生体重児であった

ことから実施できなかった。CRP は入院時が最高値でその後漸減し、血液培養から細菌は検出されなかったことより、ABPC・AMK は日齢 4 に中止した。

BDG は検査会社に外注した検査で日齢 24 に 2420 pg/mL であった。血液培養陰性を 2 回と尿培養陰性を確認し、日齢 38 に BDG の低下傾向と白血球数の正常化をもって L-AMB の投与を終了した。その後 BDG は徐々に低下し日齢 87 には 629 pg/mL まで低下、L-AMB 中止後も白血球数が再び上昇することはなかった。L-AMB の投与に伴う腎機能障害・肝機能障害・低カリウム血症は認めなかった。

入院時 30 mg/dL の低血糖は輸液により改善したが、日齢 2 から日齢 12 頃までは血糖値 160~180 mg/dL の高値で推移した。動脈管開存に対し、日齢 1 に Indomethacin 2 mg/kg/dose を 1 回投与し、日齢 4 までに閉鎖した。日齢 1 から経腸栄養を開始したが消化が悪く、経静脈栄養を日齢 20 まで併用した。

退院時の生後 2 ヶ月に撮影した胸部 CT 肺野条件を図 2 に示す。虚脱した肺と放射状の間質影の増強を認め、気管支肺異形成と診断して在宅酸素療法を導入した。



図2：肺CT

無気肺と放射状間質影が混在しており気管支肺異形成と診断した。

ウイルス感染による細気管支炎に罹患するよう  
なこともなく、半年後に再検した胸部 CT で著明  
な改善を認めたことから、在宅酸素療法を終了す  
ることが出来た。

経過中実施した眼底検査では、カンジダ眼炎の  
所見なく、また未熟児網膜症は Stage 1 without  
plus disease までの進行で自然消退した。退院前  
に撮影した頭部 MRI では、脳室周囲白質軟化症  
を含む明らかな虚血性変化を認めなかった。

胎盤病理を図 3 に示す。肉眼的に胎盤の羊膜  
面・臍帯に白斑を認め、Grocott 染色切片では酵  
母様真菌を多数認めた。

〈考察〉

妊娠中の女性の腔内カンジダ検出率は 20～  
30%と非妊娠時より高く、エストロゲンの影響で  
カンジダ腔炎になりやすい<sup>2),4)</sup>。母体腔内カンジ  
ダ陽性例のうち児に感染症を起こすものは稀で  
あるが、早産児においては敗血症や多臓器への侵  
襲性カンジダ症を併発する深在性真菌症を引き  
起こす可能性がある<sup>5)</sup>。生後 1 週以内に発症する  
ものを先天性カンジダ症といい、カンジダによる  
子宮内感染か母体産道のカンジダに出生時に曝

露されることにより生後 24 時間以内に発症する<sup>2)</sup>。これが深在性感染症に進展している場合、先天  
性全身性カンジダ症といい、絨毛膜羊膜・臍帯炎・  
早産・母体の子宮内避妊具使用・産道からのカン  
ジダ検出がリスク因子である。

本症例では、入院時の白血球数異常高値からカ  
ンジダ感染症を疑うことが出来なかった。その理  
由として、細菌感染症は念頭に置いて抗菌薬の投  
与を開始していたものの、休日のため白血球分画  
の検査ができず先天性白血病や一過性骨髄異常増  
殖等も鑑別しておく必要があったことと、呼吸  
障害と白血球数異常高値以外の所見を認めなかつ  
たことが挙げられる。文献的には、先天性カンジ  
ダ感染症は生後早期に斑状丘疹が広範囲に出現し、  
その後水疱あるいは膿疱を認めるとされているが、  
特に早産児で進行が急激な場合には皮疹を伴わな  
いこともあるとされている<sup>2),6)</sup>。CRP の大きな  
上昇を伴わない白血球数異常高値を見た場合には、  
カンジダ感染症を鑑別に挙げるべきであった。

超低出生体重児・早産児であるため、当初呼吸  
障害の原因は呼吸窮迫症候群(RDS)であると考え  
Surfactant を投与した。しかし治療反応性は乏し

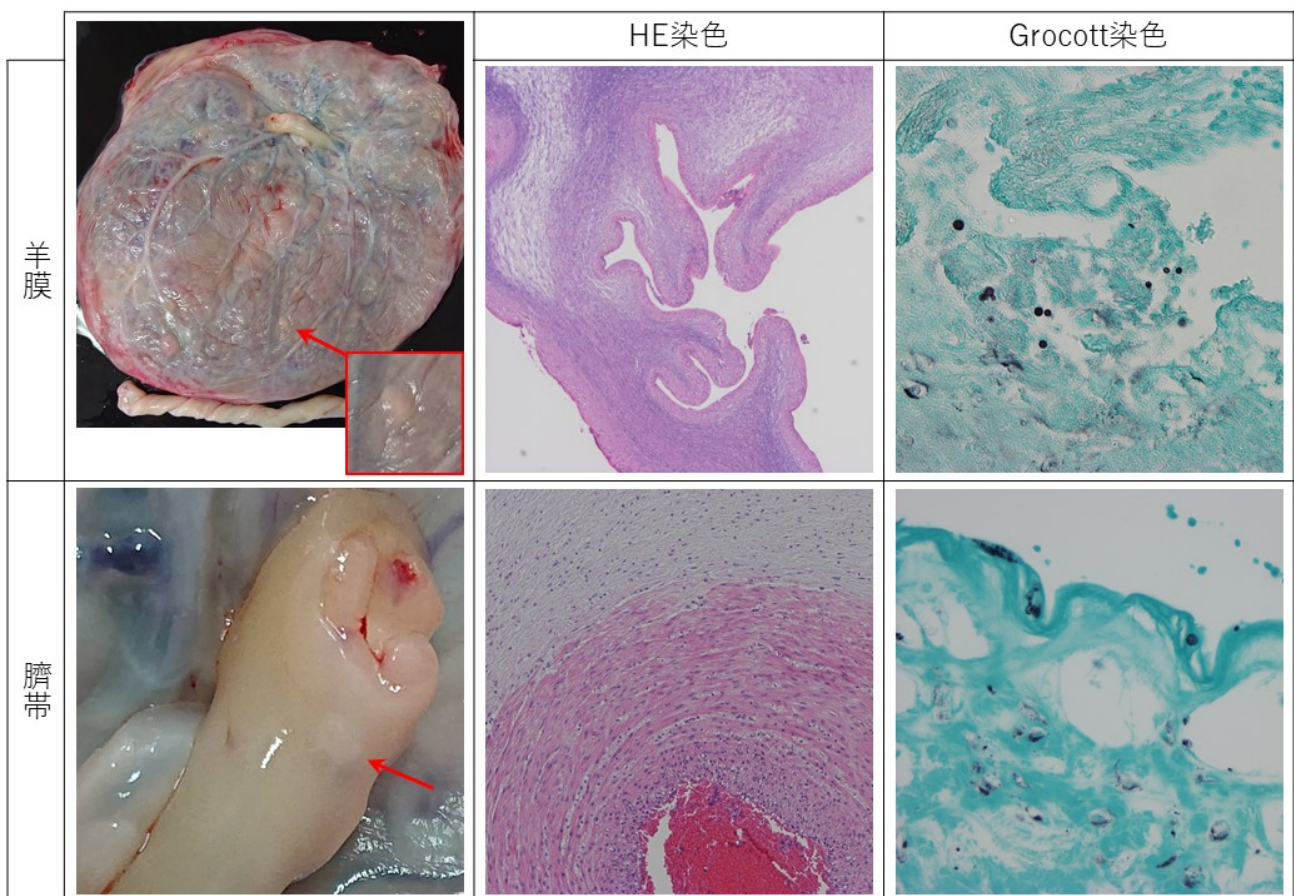


図 3 : 胎盤病理

胎盤の羊膜面・臍帯 (赤矢印) に白斑を認める。

HE 染色では好中球の浸潤を認めるため臍帯炎 3 度・絨毛膜羊膜炎 3 度。

Grocott 染色切片では臍帯・卵膜に酵母様真菌を認める。

く、肺野の透過性が完全に良くなることはなかった。肺カンジダ症の低出生体重児は、高率に呼吸障害を呈すると言われているが<sup>2),6)</sup>、胸部X線写真の所見を記載している文献は少ない。検索しえた範囲では、高度浸潤影やRDS Bomsel分類IV度との記載があり、RDSとの区別は難しくSurfactant反復投与で効果が乏しくその後慢性肺疾患に移行したという点は本症例の経過と一致する<sup>7),8)</sup>。以上のことから本症例の呼吸障害は肺カンジダ症によるものであったと考えられた。

母体腔内に存在するカンジダが本児に感染していることを鑑別に挙げられなかった理由として、未破水かつ帝王切開での出生であったこともある。本児は出生時すでに白血球数異常高値と高IgM血症を示し呼吸器症状も認めたことから、胎内でカンジダ感染が成立し発症していたと考えた。カンジダは経胎盤的には感染しないが、膨隆した胎胞の卵膜を直接通過することで羊水・絨毛膜羊膜に感染が成立すると考えられているため<sup>9)</sup>、未破水であっても胎内感染が成立しうる。本症例では、肉眼的に胎盤の羊膜面と臍帯に白斑を認め、Grocott染色切片では酵母様真菌を多数認めたことから、羊膜・絨毛膜に対して胎内ですでにカンジダの感染が成立していたことが証明された。細菌感染に起因する絨毛膜羊膜炎に比べ、真菌によるそれは臨床症状に乏しいと言われているため<sup>9)</sup>、母体への感染症治療介入・娩出時期決定の遅れにつながることで、出生後の児への対応の遅れにつながることを危惧される。

極低出生体重児の全身性カンジダ症では50%に脳髄膜炎を合併し、死亡率は50%に及ぶとされている。また慢性肺疾患は全例に合併し未熟児網膜症や脳室周囲白質軟化症の合併も多くなると言われている<sup>2)</sup>。しかし、上記のように特に早産児では早期診断は困難な例もあるため、超低出生体重児を中心とした真菌感染の危険性が高い児への抗真菌薬予防投与が勧められている<sup>6)</sup>。例として、在胎28週未満・極低出生体重児・経膈分娩・挿管管理・中心静脈カテーテル留置・長期の抗菌剤投与・ステロイド剤使用などのリスク因子をもつ児、特に超低出生体重児へは、Fluconazole (FLCZ)あるいはMCFGを4~6週間投与することとされている<sup>2)</sup>。

女性の腔内カンジダは、検出したのみで帯下や掻痒感などの症状を認めない場合には治療をしないことが一般的である。しかし早産での出生が懸念されるときや妊娠36週以降で腔内に多量のカンジダを認めるときには、症状がなくとも分娩時の産道感染を予防する意味で治療を心がけるとの推奨もある<sup>10)</sup>。また、早産で出生した場合に

は白血球数高値に注目し、先天性カンジダ症の可能性を念頭に置いた新生児集中治療をすることが求められる。

#### 〈結論〉

先天性全身性カンジダ症の超低出生体重児を、出生時から抗真菌薬を投与することで大きな後遺症を残さず救命する事が出来た。しかし、入院時には呼吸障害と白血球数異常高値以外に皮疹などの症状を認めず、肺カンジダ症はRDSと区別が困難で、早期診断は困難であった。

白血球数異常高値の場合には、真菌感染症を鑑別に挙げる必要がある。特に超出生体重児においては、カンジダ肺炎と呼吸窮迫症候群の区別は困難なため、抗真菌薬予防投与が奨められる。

#### 〈利益相反の開示〉

本論文の執筆に関し、開示すべき利益相反はありません。

#### 〈参考文献〉

- Berry DL, Olson GL, Wen TS, et al. Candida chorioamnionitis: a report of two cases. *J Matern Fetal Med.* 1997; 6(3):151-154.
- 菅野啓一, 水野正樹. 新生児・未熟児の真菌感染症 真菌感染症—カビを見極める. *小児内科.* 2014; 46(12): 1788-1793.
- 大石昌典. 真菌感染症—深在性真菌症について 新生児から見た周産期感染症. *周産期医学.* 2014; 44(Suppl.): 489-494.
- 内藤喜樹. 真菌感染症. *周産期医学.* 2016; 46(suppl): 650-652.
- 和田美智子, 多賀敦子, 川口洋子ら. 先天性全身性カンジダ症の1例. *産婦の進歩.* 2014; 66(4): 349-355.
- 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014. 34-35, 192-194, 258-259.
- 本田茂, 塚田知代, 大野敏行. 胎便吸引症候群に合併したカンジダ肺炎の1例. *周産期新生児誌.* 2015; 51(1): 267-271.
- 橋本武夫. 新生児カンジダ感染症. *Neonatal Care.* 2006; 19(10): 926-927.
- 平野秀人, 真田広行, 小原幹隆ら. 【妊婦スクリーニング検査】感染症の検査 真菌検査, トリコモナス検査. *産科と婦人科.* 2002; 69(Suppl): 133-138.
- 久保田武美, 田嶋敦. 妊娠時感染症の取り扱い—トリコモナス・カンジダ— 妊娠時感染症の Clinical Point. *産婦人科の実践.* 2001; 50(9): 1167-117