

## 原著

生下時の皮疹が診断の契機となった  
先天性カンジダ症の2例太田 栄治<sup>1,2)</sup> 西間 大祐<sup>1,2)</sup> 瀬戸上 貴資<sup>1,2)</sup>  
木下 竜太郎<sup>1,2)</sup> 廣瀬 伸一<sup>1,2)</sup>

**要旨** 症例1は、日齢4の男児。在胎39週1日に緊急帝王切開で出生した。出生体重4,022g。出生直後からみられた全身の紅色小丘疹が次第に増強したため、日齢4に当センターへ新生児搬送となった。皮膚所見と母体の *Candida albicans* 保菌歴から先天カンジダ症が疑われたが、血液検査や胸部X線に異常所見はなかった。成熟児であり、口腔および皮膚のみで *Candida albicans* が検出されたことから、先天性皮膚カンジダ症と診断し、抗真菌薬の局所塗布により軽快した。

症例2は、日齢0の女児。在胎30週6日に経膈分娩で出生した。出生体重1,782g。出生直後の皮膚所見と母体のカンジダ膈炎治療歴から先天カンジダ症が疑われ、血液検査で著明な白血球増多と胸部X線で肺炎像がみられた。早産児であり、気管分泌物から *Candida albicans* が検出されたことから、先天性全身性カンジダ症と診断し、抗真菌薬の経静脈投与により軽快した。

## はじめに

*Candida albicans* (*C. albicans*) は20~25%の妊婦の膈から検出される<sup>1)</sup>。一般に、本菌による垂直感染の経路は、分娩時の産道感染が主体であり、子宮内感染はまれである<sup>1)</sup>。子宮内感染による先天性カンジダ症(以下、本症)は、病変が皮膚・粘膜に限局する先天性皮膚カンジダ症(congenital cutaneous candidiasis: CCC)、内臓病変やカンジダ血症を合併する先天性全身性カンジダ症(congenital systemic candidiasis: CSC)に分けられる<sup>2)</sup>。成熟児では前者が多く、一般に軽症であるが、呼吸障害などを伴う場合は重篤化しやすい。

一方、早産児では後者がほとんどであり、極めて予後不良である<sup>3)</sup>。

今回われわれは、出下時からみられた皮疹が契機となって診断に至った先天性カンジダ症の2例を経験したので報告する。

## I. 症 例

**症例1:** 日齢4, 男児。

**主訴:** 発熱, 発疹。

**妊娠・分娩歴:** 母体は34歳の初産婦。妊娠中、膈に *C. albicans* を保菌しており、分娩時に39°C台の発熱がみられた。遷延分娩のため、在胎39週1日に近医産科で緊急帝王切開にて出生した。羊

**Key words:** 真菌, 低出生体重児, 好酸球増多, ホスフルコナゾール

1) 福岡大学病院総合周産期母子医療センター新生児部門

2) 福岡大学医学部小児科

[〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1]

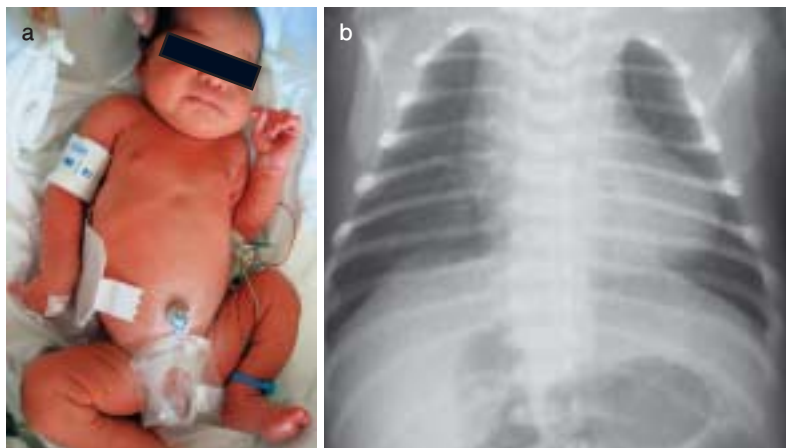


図 1

日齢	4	7	11	14	16
<b>&lt;治療&gt;</b>					
Amphotericin B Syr.		外用			
Bifonazole Cream		外用			
亜鉛華単軟膏					
<b>&lt;症状&gt;</b>					
驚口瘡					
紅色小丘疹					
頸部膿疱・びらん					
おむつ皮膚炎					
<b>&lt;検査データ&gt;</b>					
WBC	9,700	18,900			12,700
(Eosin)	194	387			1,016
CRP	0.3	0.0			0.0
培養	<i>C. albicans</i> (+)	(-)	(-)		(-)

図 2

水の混濁と悪臭があった。胎盤および臍帯に肉眼的な異常所見なし。出生体重 4,022 g, Apgar score 9 点 (1 分), 9 点 (5 分)。児は出生後より全身に紅色小丘疹が散在していたが、哺乳は良好であった。日齢 3 に 38°C 台の発熱がみられ、次第に発疹が増強していたため、日齢 4 に当センターへ新生児搬送となった。

**入院時現症：**体温 37.0°C, 脈拍数 120/分, 呼吸数 40/分, 血圧 82/40 mmHg。入院時はすでに解熱していたが、全身に紅色小丘疹が散在しており (図 1 a), 頬粘膜に驚口瘡がみられた。活動性は

良好であり、大泉門の膨隆はなく、呼吸音の減弱や陥没呼吸もなかった。

**入院時検査所見：**血液検査では、WBC 9,700/ $\mu$ l (Neut 37.5%, Lym 39.5%, Eos 2%) と白血球増多はなく、CRP 0.3 mg/dl, IgM 15 mg/dl といずれも軽度上昇していた。動脈血ガスと胸部 X 線 (図 1 b) には異常所見はなかった。発疹部皮膚の直接顕鏡 (KOH 法) で菌糸を確認でき、培養検査では、口腔粘膜と皮膚、尿から *C. albicans* が検出されたが、血液からは検出されなかった。

**入院後経過 (図 2)：**以上より本症と診断し、病

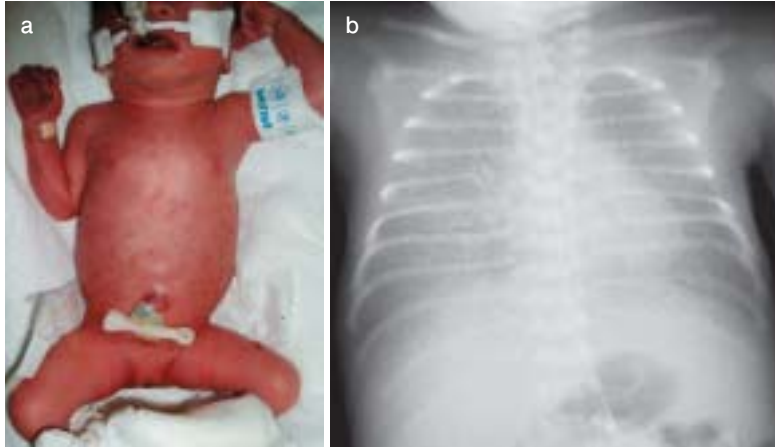


図 3

変が皮膚および粘膜に限局していたことから、CCC と判断した。治療として、アンホテリシン B シロップの口腔内塗布とビフォナゾールクリームの患部塗布を開始したところ、日齢 7 には鷲口瘡は軽快した。しかし、全身の発疹は小水疱・小膿疱へと進展し、頸部では大きな皮膚剥離にまで至った。日齢 10 をピークに皮疹は次第に痂皮化、落屑して日齢 12 にほぼ消失した。経過を通して児の全身状態は良好で、哺乳も問題なく可能であった。検査所見に関しては、経過中に著明な白血球増多はなかったものの、日齢 14 に好酸球増多 ( $1,016/\mu\text{l}$ ) がみられ、日齢 34 に正常範囲となった。入院時以外の培養検査で *C. albicans* が検出されることはなかった。

#### 症例 2：日齢 0，女児

主訴：発熱，呼吸障害。

妊娠・分娩歴：母体は 30 歳の経産婦（1 回経妊，1 回経産）。切迫早産の診断で妊娠 26 週に当院産科へ緊急母体搬送となった。妊娠 30 週 0 日より外陰部の掻痒感が出現し、腔培養で *C. albicans* を検出、Oxiconazole 腔錠を投与された。次第に子宮収縮が増強し、妊娠 30 週 6 日に経腔分娩で出生した。羊水混濁あり、羊水から *C. albicans* が検出されたが、臍帯および胎盤に肉眼的な異常所見なし。出生体重 1,782 g，Apgar score 2 点（1 分），6 点（5 分）。用手換気による蘇生後に

NICU へ搬入した。

入院時現症：体温  $37.4^{\circ}\text{C}$ ，脈拍数 148/分，呼吸数 80/分，血圧 56/26 mmHg。体幹を中心に紅色小丘疹が散在していた（図 3 a）。大泉門の膨隆はなかったが、呼吸音はやや減弱しており、軽度の陥没呼吸がみられた。

入院時検査所見：血液検査では、WBC  $29,300/\mu\text{l}$ （Neut 63.5%，Lym 20.5%，Eos 1%）と著明な白血球増多がみられ、CRP 0.6 mg/dl，IgM 20 mg/dl といずれも軽度上昇していた。動脈血ガス（保育器内酸素 30%）は、pH 7.272， $\text{PaCO}_2$  54 mmHg， $\text{PaO}_2$  91 mmHg， $\text{SaO}_2$  98% と高  $\text{CO}_2$  血症を呈しており、胸部 X 線（図 3 b）は hazy infiltrates の所見であった。培養検査では、胃液および気管分泌物、皮膚から *C. albicans* が検出されたが、血液および髄液からは検出されなかった。また、胎盤病理では、絨毛膜羊膜炎（CAM）の Blanc II 度の所見であった。

入院後経過（図 4）：以上より本症と診断し、病変が肺に及んでいたことから、CSC と判断した。治療として、入院後より保育器内酸素（30%）投与を開始し、PI カテーテル留置後直ちに fosfluconazole（F-FLCZ）8 mg/kg/day の点滴静注を開始した。次第に多呼吸と陥没呼吸が悪化したため、気管挿管後に人工呼吸管理とした。胸部 X 線所見では呼吸窮迫症候群（RDS）の存在や合併が否定できなかったが、S-TA（人工肺サーファクタント）

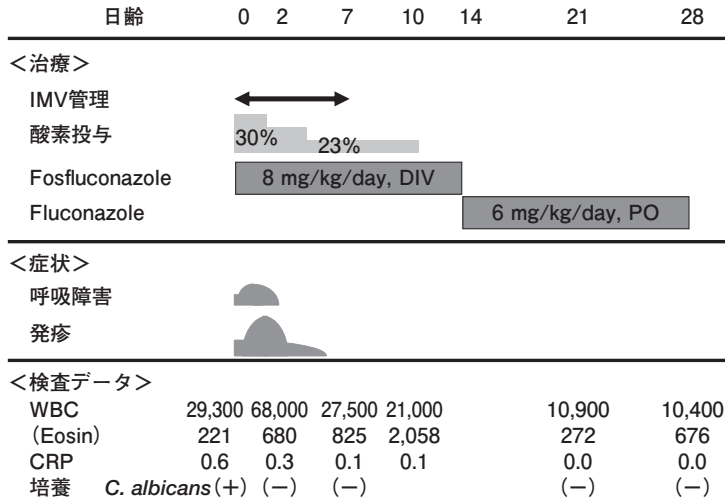


図 4

の投与を要することなく、呼吸状態は徐々に改善傾向となった。日齢7に抜管可能となり、日齢10には酸素投与を中止できた。また、出生直後に採取した胃液中のSP-A値は3,300 ng/mlとサーファクタントの産生は十分であったと考えられ、呼吸障害の主な原因はカンジダ肺炎と判断した。発疹に関しては、生後2～12時間頃に最も増強したが、小水疱や小膿疱へは進展せず、次第に落屑して日齢6にはほとんどが消失した。また、日齢4頃からミルク消化が良好となり、日齢14には点滴管理を終了できた。日齢14からfluconazole (FLCZ)内服に変更して、日齢28まで継続した。検査所見に関しては、WBCが日齢2の68,000/ $\mu$ lをピークとして日齢21に正常範囲となったのに対し、CRPは出生時の0.6 mg/dlがピークで日齢3には陰性化した。また、日齢2より好酸球増多が出現し、日齢10の2,058/ $\mu$ lをピークとして日齢43ようやく正常範囲となった。入院時以外の培養検査で*C. albicans*が検出されることはなかった。

## II. 考 察

*C. albicans*の子宮内感染によって発症する本症の感染経路は、胎盤からの血行性感染ではなく、腔からの上行性感染の経路が一般的であるといわれる<sup>4)</sup>。カンジダは、羊膜の微小な傷を通過して

子宮内に侵入すると考えられているが、正常な羊膜をも通過し得ることが示唆されている<sup>5)</sup>。このため、妊娠中の腔カンジダ症に対しては、本症の発症を考慮して分娩前に治療し完治させておくことが推奨されている<sup>4)</sup>。今回の症例においても、どちらの母体とも腔の*C. albicans*保菌あるいはカンジダ腔炎治療の既往があり、明らかな前期破水はなかったにもかかわらず、本症を発症している。また、2例とも胎盤および臍帯の肉眼的所見では、白斑や結節などの異常を指摘できなかった。胎盤病理が得られた症例2では、羊水感染があったにもかかわらず、炎症細胞は羊膜までは達しておらず(CAM Blanc II度)、組織内にカンジダを証明できなかった。このことは、カンジダが正常な羊膜を通過することを裏付けているのかもしれない。今回、生下時の発疹から本症を疑って、詳細な産科歴を聴取したことで診断に至ったが、事前に母体のカンジダ保菌に関する産科情報を入手しておくことが極めて重要であり、本症を早期診断するための手がかりと考える。

本症は、病変が皮膚・粘膜に局限するCCCと、内臓病変やカンジダ血症を合併するCSCに分けられる<sup>2)</sup>。CCCは成熟児に多く、通常は抗真菌薬の外用のみで軽快するとされるが<sup>4,6)</sup>、 $\beta$ -Dグルカン値の上昇や白血球増多がみられる場合には、抗真菌薬の全身投与を推奨する報告もある<sup>2)</sup>。表

在性真菌感染（鵝口瘡）の1/3の症例で $\beta$ -D グルカン値が高値を示したという報告<sup>7)</sup>を考慮して、われわれの施設では、本症が疑われる成熟児の場合、著明な白血球増多や皮膚所見以外の臨床症状がある症例に対して抗真菌薬の全身投与を選択する方針としている。今回の症例1は成熟児であり、白血球増多も呼吸障害などの症状もなかったため、抗真菌薬の外用のみで治療を行ったが、全身感染に進行することなく軽快した。また、血液検査所見に関して、白血球増加がなかったにもかかわらず、日齢14に好酸球増多(1,016/ $\mu$ l)が出現した。同様に、白血球増加がみられた症例2でも、日齢10に好酸球数が2,058/ $\mu$ lとピークを示し、2例とも基準値と考えられる450/ $\mu$ lを下回るまでに4~6週を要した。われわれは以前に、深在性カンジダ症の経過中に好酸球増多がみられることを報告しているが<sup>8)</sup>、今回、表在性カンジダ症であるCCCでも好酸球増多をきたしたことから、好酸球増多は重症度を反映するものではないことが示唆された。また、FLCZの副作用でも好酸球増多が生じるが、症例1にはFLCZを使用していないため、やはり真菌感染自体が好酸球増多に影響しているものと考えられる。

一方、CSCは早産児に多く、抗真菌薬の全身投与を行っても予後不良な症例が多いとされる<sup>3,6)</sup>。さらにCSCは、特徴的な臨床症状に乏しく、血液培養の陽性率も低いことから、診断自体が容易ではないことが多い<sup>1)</sup>。それゆえ、常にCSCを疑って早期治療を開始することが最も肝要と考える。CSCの診断のための参考所見として、母体のカンジダ腔炎の既往、患児の皮疹や著明な白血球増多、胸部X線でのhazy infiltratesの所見があげられる<sup>6)</sup>。われわれの施設では、本症が疑われる早産児の場合、妊娠経過中の母体に一度でも*C. albicans*保菌の既往があり、児に著明な白血球増多(特に25,000/ $\mu$ l以上)がみられる症例に対して、抗真菌薬の全身投与を選択する方針としている。今回の早産児例では、母体の既往と児の皮疹、白血球増多、胸部X線所見のすべてが合致したため、本症を疑って直ちに抗真菌薬の経静脈投与を開始し、後遺症を残すことなく軽快した。

本症に対する抗真菌薬の経静脈投与法に関して

は、いまだ確立されたものはない。われわれは深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007を参考に<sup>9)</sup>、本症でもFLCZを第一選択として使用している<sup>8)</sup>。新生児に対するFLCZの投与量に関して、成書には、6~12 mg/kgを生後6日までは72時間ごと、7~14日までは48時間ごと、15日以降は24時間ごとと記載されている<sup>6)</sup>。しかしながら、Takahashiらは、VLBWI 23例に対してFLCZのプロドラッグであるF-FLCZ 6 mg/kgの連日投与を生後48時間以内に開始して、全例で重篤な副作用がなかったことを報告している<sup>10)</sup>。今回われわれは、症例2に対してF-FLCZ 8 mg/kgの連日投与で開始し、投与期間はFLCZ内服を含めて感染徴候の改善後21日まで継続した。本症例でも肝障害や腎障害などの副作用はみられなかったものの、血中濃度の測定を実施しておらず、早期新生児期でのF-FLCZ連日投与が有効かつ安全な方法であると断言するには至らなかった。今後、症例を集積して新生児、特に早産児に対するF-FLCZを含めた抗真菌薬の適切な使用量を検討のうえ、本症の治療戦略を確立する必要があると考える。

なお、本論文の要旨は第42回日本小児感染症学会(平成22年11月、仙台市)において発表した。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

## 文 献

- 1) 山田恭聖, 他: *Candida albicans* 絨毛膜羊膜炎より先天性カンジダ感染症に至り、救命し得た超低出生体重児の1症例. 日新生児会誌 39: 78-83, 2003
- 2) 凌 太郎, 他:  $\beta$ -D グルカン値の軽度上昇を伴った先天性皮膚カンジダ症の1例. 西日本皮膚科 67: 38-41, 2005
- 3) Johnson DE, et al: Systemic candidiasis in very low-birth-weight infants (less than 1,500 grams). *Pediatrics* 73: 138-143, 1984
- 4) 福田直純, 他: 先天性皮膚カンジダ症. 小児科 45: 1313-1317, 2004
- 5) Hayashi S, et al: Infection of human fetal mem-

- branes in vitro with *Candida albicans*. *Mycoses* 32 : 119-122, 1989
- 6) Remington JS, et al : *Candidiasis. Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed (Bendel CM, eds.). Elsevier Saunders, Philadelphia, 2011, 1062-1069
- 7) 安積明子, 他 : 新生児における  $\beta$ -D-グルカン値の検討. 周産期新生児医学会誌 41 : 291, 2005
- 8) 太田栄治, 他 : 過去 8 年間の当院 NICU における 深在性カンジダ症の検討. 周産期新生児医学会誌 45 : 1361-1365, 2009
- 9) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会 : 小児科領域フローチャート. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007. 協和企画, 東京, 2007, 24-25
- 10) Takahashi D, et al : Fosfluconazole for antifungal prophylaxis in very low birth weight infants. *Int J Pediatr* 2009 : 274768, 2009

### Using skin eruptions at birth to diagnose two neonates with congenital candidiasis

Eiji OHTA<sup>1,2)</sup>, Daisuke NISHIMA<sup>1,2)</sup>, Takashi SETOUE<sup>1,2)</sup>,  
Ryutarou KINOSHITA<sup>1,2)</sup>, Shinichi HIROSE<sup>1,2)</sup>

- 1) *Divisions of Neonatology, Center for Maternal, Fetal and Neonatal Medicine, Fukuoka University Hospital*
- 2) *Departments of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University*

CASE 1 : A male infant with a birth weight of 4,022 g born by cesarean section at 39 weeks and one day presented at birth with generalized skin eruptions and was hospitalized four days after birth when the eruptions evolved into vesicles or pustules. Since he presented at birth with generalized skin eruptions and his mother had vaginal colonization with *Candida albicans* (*C. albicans*) during labor, congenital candidiasis was suspected. Values for all other examinations (including blood examinations and chest X-rays) were within normal limits. Since he was a term infant, congenital cutaneous candidiasis was suspected and confirmed by cultures from oral mucosa and scales. He was given topical antifungal therapy and recovered completely.

CASE 2 : A female infant with a birth weight of 1,782 g born by vaginal delivery at 30 weeks and six days presented at birth with generalized skin eruptions and showed severe respiratory distress. Since he presented at birth with generalized skin eruptions and his mother had candidal vaginitis during labor, congenital candidiasis was suspected. She showed prominent leukocytosis and a chest X-ray with atypical findings (hazy infiltrates). Since she was a preterm infant, congenital systemic candidiasis was suspected and confirmed by cultures from her tracheal secretions. She was given intravenous systemic antifungal therapy and recovered completely.

(受付 : 2012 年 3 月 6 日, 受理 : 2012 年 7 月 2 日)

\* \* \*