

小児科領域における真菌症の検討

秋田 博伸

大和市立病院小児科*

佐藤 吉壯

富士重工総合太田病院小児科

川沢 真理

日本钢管病院小児科

岩田 敏

国立霞ヶ浦病院小児科

加藤 誠

佐野厚生総合病院小児科

砂川 慶介

国立東京第二病院小児科

(平成2年3月23日受付・平成2年5月24日受理)

小児科領域においても近年増加傾向にあり、死亡率が高い真菌症に注目し、新生児の真菌による敗血症3症例を含めた臨床例5例について発症前の使用抗生素の種類、背景因子、臨床経過などを検討し、真菌症の発症の早期診断、治療さらにはその予防について検討した。新生児例は、3例中2例が生下時体重1,500g以下の極小未熟児で、3例すべてが気管内挿管されていた。まだ5例全例で、広域スペクトルを有する抗生素が前投与され、さらに臍カテーテル、静脈内カテーテル(IVH)などの留置カテーテルが5例中4例に挿入され、従来の背景因子の報告と一致する結果であった。

真菌症の発症は、使用抗生素により正常の腸内細菌叢が変動し、真菌が最優勢菌となり腸管で増殖し、真菌症へと発展することが予測されたため、便培養を定期的に行い優勢菌の変動を検討した。その結果、尿や血液培養で真菌が検出されるより早い時期に、便培養で真菌が検出される傾向が認められ、定期的便培養は真菌症の早期診断として有用と思われた。また抗生素は腸内細菌叢への影響のできるだけ少ない薬剤を選択することが、菌交代による真菌症を予防する方法の一つとして重要であることが再認識された。

新たに開発された抗真菌薬であるイミダゾール系のmiconazole(MCZ)を5例中4例に使用し、全例が有効であり、副作用は認められなかった。特にAMPH-Bと5FC併用投与で、副作用が発現した未熟児例にMCZを使用し有効であったことは、MCZが小児科領域でも安全に使用でき、有用な薬剤であると思われた。

Key words : 真菌、小児科、腸内細菌叢、Miconazole

我々は各種抗生素の腸内細菌叢への影響について検討し、腸内細菌叢への影響が大きい抗生素の使用は菌交代症を容易に引き起こし、その起炎菌は腸管内の最優勢菌であることが多いことを経験している。今回、小児科領域においても近年増加傾向にあり、発症すると治療に抵抗して、死亡率が

高い真菌症に注目し、菌交代としての面から我々が経験した臨床例について発症前の使用抗生素の種類、背景因子、臨床経過などを検討し、真菌症の発症の早期診断、治療さらにはその予防について若干の知見を得たので報告する。

I 対 象

昭和59年1月より平成元年1月までの5年間で我々の関連病院で経験した新生児の真菌による敗血症3症例を含めた真菌症5症例を対象とした。

II. 方 法

基礎疾患を有し、抗生素投与により菌交代症出現が高い頻度で予測される小児科入院患者に対して、少なくとも1週間に1回便培養を施行し、最優勢菌の推移を検討した。その結果、糞便1g中真菌が 10^4 個以上と優勢菌または最優勢菌となった場合 amphotericin B (AMPH B) 0.25~1 mg/kg/日点滴静注と5-flucytosine (5 FC) 100~200 mg/kg/日(分4、内服)の併用、または miconazole (MCZ、フロリード[®]) 4~20 mg/kg、1日2回分割投与を開始することを原則とした。

III. 結 果

1) 患者背景

内訳は(Table 1) 年齢が生後2週から9歳、性別は男児2例、女児3例である。新生児例は、3例中2例が生下時体重1,500 g以下の極小未熟児で、他の1例は肺炎のため生直後チアノーゼ、心停止を認めた症例である。また3例すべてが気管内挿管されていた。5例全例で、cephem系薬剤を中心とした広域スペクトルを

有する抗生素が前投与され、さらに臍カテーテル(intravenous hyperalimentation, IVH)などの留置カテーテルが5例中4例に挿入されていた。また新生児以外の症例のうち1例は短腸症候群で腸管を広範囲切除され、経静脈内栄養を受けて入退院を繰り返している症例である。

2) 臨床結果

5例中4例で血液から *Candida* が検出され、3例は *Candida albicans* と同定された。治療は5例中4例に MCZ が投与され、1日投与量は 8~33 mg/kg、4例全例が2回分割投与であった。AMPH B と 5 FC の併用は2例で投与され、1例は詳細を後述するが副作用のため投与を中止し、薬剤を MCZ へ変更した。臨床効果は AMPH B と 5 FC の併用例が2例中1例、MCZ 投与例は4例中全例が有効であった。また MCZ 投与例では副作用、臨床検査値異常は認めなかった。

以下に症例を示した。

症例1 (Fig. 1)

生下時体重1,040 g、在胎週数28週例で、生直後より呼吸窮迫症候群のため気管内挿管、臍カテーテルが挿入され、経過中感染症が疑われて、cefotaxime (CTX)、cefmetazole (CMZ)、cefsulodin (CFS) と種々の抗生素が投与されていたが、定期的に施行していた便培

Table 1. Background of cases

Case no.	Sex	Age	Disease	Antibiotics used	Catheterization	Intubation
1	M	6 W	RDS* low birth weight infant	CTX, CMZ, CFS	umbilical catheter	-
2	F	2 W	pneumonia	CTX, LMOX, AZT	IVH**	+
3	F	2 W	RDS low birth weight infant	CTX, ABPC, CEZ, AMK	umbilical catheter	+
4	F	9 Y	sepsis UTI***	ABPC, LMOX, CTX, TOB, PIPC	non catherized	-
5	M	5 Y	SCS****	CMZ, PIPC, GM	IVH	-

*RDS: respiratory distress syndrome. **IVH: intravenous hyperalimentation. ***UTI: urinary tract infection.

****SCS: short colon syndrome

CTX: cefotaxime, CMZ: cefmetazole, CFS: cefsulodin, LMOX: latamoxef, AZT: aztreonam,

ABPC: ampicillin, CEZ: cefazolin, AMK: amikacin, TOB: tobramycin, PIPC: piperacillin,

GM: gentamicin

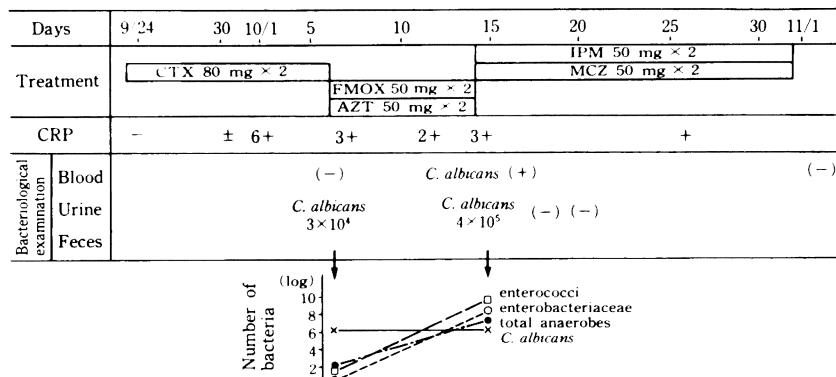
Days	3/7	4/2	3	16	18	20	5/1	10	20	30	6/1		
Treatment	— CTX — CMZ — CFS —				CTX			AMPH B		CTX			
						GM			5 FC				
CRP							3+	4+	4+	2+	1+	+	±
Blood						(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Urine							<u>C. albicans</u>						
Feces					<u>P. aeruginosa</u>	(+)	<u>C. albicans</u>	(+)	<u>P. aeruginosa</u>	(+)	<u>Klebsiella</u>		
Umbilical catheter					(-)			(+)	<u>C. albicans</u>				
Intubation tube								(+)	<u>C. albicans</u>				

CTX: cefotaxime, CMZ: cefmetazole, CFS: cefsulodin, GM: gentamicin,

AMPH-B: amphotericin B, 5 FC: 5-fluorocytosine

C. albicans: *Candida albicans*, P. aeruginosa: *Pseudomonas aeruginosa*

Fig. 1. Clinical course (case 1)



CTX: cefotaxime, AZT: aztreonam, FMOX: flomoxef sodium,

MCZ: miconazole, IPM: imipenem

C. albicans: *Candida albicans*

Fig. 2. Clinical course (case 2)

養で *C. albicans* が優勢菌となり、CRP の悪化とともに、血液、気管チューブ、臍カテーテルでも *C. albicans* が陽性となった。そのため抗真菌剤として AMPH-B と 5 FC の併用投与を開始したところ、各培養が陰性となり、CRP も改善し以後順調な経過をたどった。

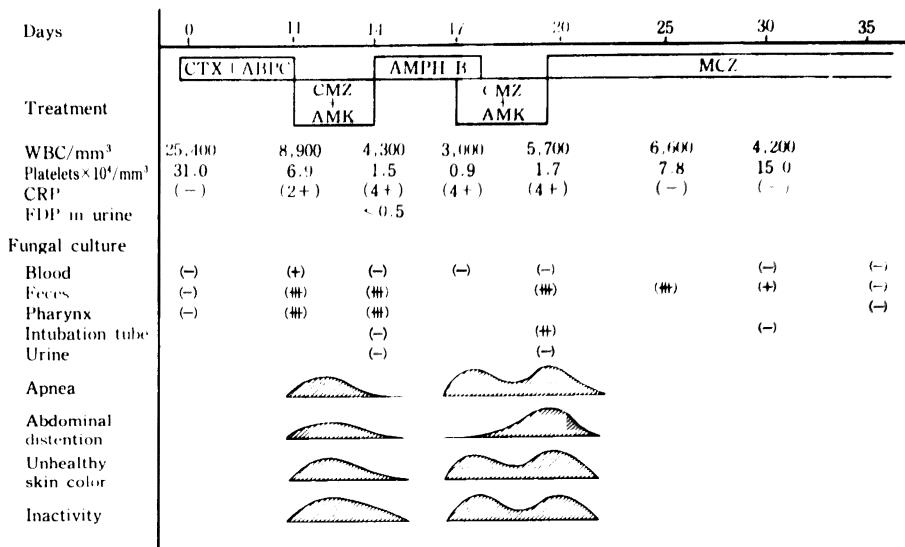
症例 2 (Fig. 2)

生下時体重 2,625 g, 在胎週数 37 週例で、生直後、チアノーゼ、心停止を認め気管内挿管、中心静脈カテーテルが挿入された症例である。胸部 X-P にて肺炎像を認めるため CTX 投与を開始したが、経過中 CRP の悪化があり、便培養で *C. albicans* が糞便 1 g 中 10⁶ 個と最優勢菌となり、それと同時に尿培養でも *C. al-*

bicans が検出され、さらには血液培養でも陽性となつたので、MCZ 100 mg/日、分 2 で投与開始した。投与後すぐに尿培養は陰性化し、便培養でも *C. albicans* に代って腸内細菌叢群が優勢菌となり、ひきつづき血液培養も陰性化した。

症例 3 (Fig. 3)

生下時体重 1,040 g, 在胎週数 27 週例の呼吸窮迫症候群で、気管内挿管、臍カテーテルが挿入された症例である。感染症治療のために、CTX と ampicillin (ABPC) 併用さらに cefazolin (CEZ) と amikacin (AMK) 併用へ変更したが、無呼吸、腹部膨満、不活発などの症状が出現し、便培養で真菌が優勢菌となると同時に、血



CTX: cefotaxime, ABPC: ampicillin, CMZ: cefmetazole,
AMPH: amphotericin, AMK: amikacin, MCZ: miconazole

Fig. 3. Clinical course (case 3)

液でも真菌が検出された。そのため AMPH-B と 5 FC併用を開始したが、AMPH-B の静脈内投与中に毎回、無呼吸、顔色不良となる副作用を認めた。そのため MCZ 30 mg/日に変更したところ副作用も認めず、臨床症状も著明に改善し、その後の経過は順調であった。

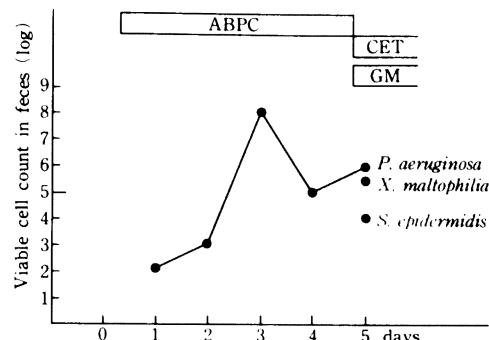
IV. 考 案

近年、抗生剤の進歩にかわらず、いわゆる compromised host の感染症は耐性菌の出現、菌交代などが生じやすいうことから難治とされている。そのなかでも真菌症は増加傾向にあり、高い死亡率のため注目されている。小児科領域でも、未熟児医療や血液疾患治療において真菌症を経験する機会が増加している。特に未熟児医療は急速に進歩し、生下時体重が 1,000 g 以下の症例でも生存するようになってきているが、全身の真菌症の死亡率は 40~50 % と現在でも高率である。これは真菌症の臨床症状が Table 2 で示したように無呼吸、腹部膨満など特異的でなく、さらに真菌の培養同定結果が判明するのが遅延することなどは、早期診断、治療の障壁となる主要因の 1 つと思われる。また抗真菌剤は副作用が強いため、小児科領域ではその使用開始時期を遅らせてしまうことも一要因として考えられる。そこで、真菌症を早期診断、治療を行うための第一歩として、真菌症患者の背景因子を検討した。今回の検討では 1,500 g 以下の極小未熟児や新生児期に仮死などの異常がある場合、さらに臍カテーテル、IVH などの留置カテーテル、気管内チューブなどが使

Table 2 Features of systemic fungal infection

Inactivity
Cyanosis
Temperature instability
Hyperglycemia
Apnea / bradycardia
Respiratory deterioration
Abdominal distention
Guaiac positive stool
Hypotension

用されている症例に対して、広域スペクトルを有する抗生剤を使用する時に真菌症の出現の可能性が高いことが示唆された。この結果は従来の報告^{1,2)}と一致しており、このような症例の場合、常に真菌症の発現の可能性を考えおかなければならない。また一方では早期診断方法の確立と、より安全で有効な薬剤の開発が待望されているが、早期診断法については種々の報告がなされている。その中では ELISA などによる血清中カンジダ抗原検出³⁾や、尿中の真菌の発芽、菌糸の存在、末梢血中の Phagocytized 白血球内の真菌の存在が真菌症の診断を早期に知ることにおいて比較的評価された方法である⁴⁾。しかし、腸内細菌叢に注目し便



ABPC: ampicillin, CET: cephalothin, GM: gentamicin
P. aeruginosa: *Pseudomonas aeruginosa*,
X. maltophilia: *Xanthomonas maltophilia*,
S. epidermidis: *Staphylococcus epidermidis*

Fig. 4. Clinical case (26 W, ♀, 760 g)

培養を早期診断に使用した報告は、調べた限りではないが、以前より我々は抗生素使用による腸内細胞叢の変動により、最優勢となった菌により菌交代症が発現する可能性を考慮し便培養の重要性を発表してきている。Fig. 4は、生下時体重760gの超未熟児に感染治療のため出生直後よりABPCを使用した時の便培養を経日的にみたものであるが、日齢3日には*Pseudomonas aeruginosa*が糞便1g中純培養状に10⁸個検出され、数日後*P. aeruginosa*の敗血症で死亡した症例である⁵⁾。他の1例は11歳急性骨髄性白血病患者で、*C. albicans*の敗血症で死亡した症例では、死亡前早くから*C. albicans*が便培養で有意に検出され、死亡直前には*C. albicans*が最優勢菌となっていた。これらの症例の経験から、真菌症の発症はさきに使用された抗生素により正常の腸内細胞菌叢が変動し、真菌が最優勢菌となり腸管で増殖し、真菌症へと発展することが予測された。そのため基礎疾患のため免疫低下が認められる症例や、生下時体重が1,500g以下の未熟児などに抗生素を使用する場合は真菌症が発現しやす

いため便培養を定期的に行い優勢菌の変動をモニターすることが重要と思われた。その結果、今回の検討で示したように、尿や血液培養で真菌が検出されるより早い時期に、便培養で真菌が検出される傾向が認められた。このことより、この方法は真菌症の早期診断として有用と思われた。また抗生素は腸内細胞叢への影響のできるだけ少ない薬剤を選択することが、菌交代による真菌症を予防する方法の一つとして重要であることが再認識された。また近年真菌症の治療薬として、新たに開発されたイミダゾール系のMCZは未熟児などに使用し、安全で有用であったとの報告^{6,7)}が散見されているが今回5例中4例に本剤を使用し、全例が有効であり、副作用は認められなかった。特に従来から使用されているAMPH-Bと5FC併用で、副作用が発現した未熟児例にMCZを使用し有効であったことは、MCZが小児科領域で安全に使用でき、有用な薬剤であり、報告と一致する結果であった。

文 献

- Smith H, Congdon P: Neonatal systemic candidiasis. Arch Dis Child 60: 365~369, 1985
- Baley J E, Kliegman R M, Boxerbaum B, Fanaroff A A: Fungal colonization in the very low birth weight infant. Pediatrics 78: 225~232, 1986
- 山崎 勉, 他: カンジダ抗原陽性であった未熟児・新生児カンジダ感染症。日新生児会誌 22: 975~979, 1986
- Cattermole H E J, Rivers R P A: Neonatal candida septicaemia: diagnosis on buffy smear. Arch Dis Child 62: 302~304, 1987
- 堀田昌宏: 新生児の腸内細胞叢と感染。感染症誌 57: 405~418, 1983
- Tuck S: Neonatal systemic candidiasis treated with miconazole. Arch Dis Child 55: 907~908, 1980
- 日野利治, 谷口賢蔵, 神谷 孝, 石藏裕子: 極小未熟児における全身性カンジダ症の臨床的検討。日小児会誌 92: 2355~2360, 1988

SYSTEMIC CANDIDIASIS IN THE PEDIATRIC FIELD

Hironobu Akita

Department of Pediatrics, Yamato City Hospital, 8-3-6, Fukami-nishi, Yamato, Kanagawa, Japan

Yoshitake Sato

Department of Pediatrics, Ohta General Hospital

Mari Nirasawa

Department of Pediatrics, Nihon Kohkan Hospital

Makoto Kato

Department of Pediatrics, Sano Kosei General Hospital

Satoshi Iwata

Department of Pediatrics, Kasumigaura National Hospital

Keisuke Sunakawa

Department of Pediatrics, Second National Hospital

We studied 5 clinical cases, including 3 infants with sepsis due to mycetes with respect to antibiotics used prior to the onset of the disease, background factors and clinical course. We also discuss the early diagnosis, treatment and prevention of mycosis. Two of three infants were minimal premature infants weighing 1,500 g or less at birth, and all three cases had received intratracheal intubation. Some broad spectrum antibiotics had been administered in all the cases and an indwelling catheter (e.g. umbilical or intravenous) was used in 4 of the 5 cases. Our results agreed with previous reports on the background factors of this disease. As to the pathogenic mechanism of mycosis, it is thought that, due to the changes in bacterial flora during administration of antibiotics, mycetes proliferate in the intestinal canal, eventually leading to the development of mycosis. Consequently, mycetes tend to be found earlier in fecal than in urine and blood cultures. Hence the fecal culture is useful in the early diagnosis of mycosis. Furthermore, as a method of preventing mycosis due to a change in intestinal flora, it is necessary to select antibiotics with the least influence on this flora.

Miconazole (MCZ), a new anti-mycotic agent which is an imidazole derivative, was used in 4 of 5 cases, all of which responded well without adverse reactions. Especially the fact that MCZ was effective in premature infants suffering from side effects due to combination therapy with amphotericin B and 5-fluorocytosine suggests that MCZ is a safe and useful drug in pediatrics.