



2018年8月8日放送

「糖尿病と感染症」

奈良県立医科大学 感染症センター准教授 笠原 敬

はじめに

厚生労働省が2016年に実施した国民健康・栄養調査では、糖尿病が疑われる成人の推計がはじめて1000万人を超えました。糖尿病の三大合併症といえば、腎症、網膜症、神経障害ですが、糖尿病では、様々な感染症の罹患リスクや死亡リスクが上昇することも報告されています。従って、糖尿病患者で注意が必要な感染症とそのマネジメントを知っておくことは、糖尿病患者の管理の上で重要です。

糖尿病性足病変に伴う感染症

糖尿病患者の特徴に、血流障害と神経障害がありますが、この二つが原因となる糖尿病患者の重要な感染症に、diabetic foot、いわゆる糖尿病性足病変に伴う感染症があります。感覚神経障害が存在すると、痛覚や温覚が低下し、足先の外傷や熱傷に気付にくくなります。また自律神経障害により、発汗が低下し、皮膚が乾燥することによって、小さな傷ができやすくなります。これに血流障害が加わることによって、外傷の治癒が遅延し、感染を起こしやすくなるのです。高血糖に伴う好中球の貪食能や走化能の低下も感染を悪化させる要因となります。糖尿病性足病変は予防が極めて重要であり、常日頃から頻回に足を観察し、清潔を保ち、適切なサイズの靴を履く、靴下をはく、深爪に注意するなど、外傷や熱傷を避ける習慣が重要です(エラー! 参照元が見つかりません。)。また足白癬が菌の侵入門戸となることもあり、早期からの管理が必要です。

表1 フットケアの実際

- 毎日足を観察する(見えにくければ鏡を使用する、視力障害があれば他の人に観察してもらう)
- 足の清潔を保つ(毎日石けんと微温湯で洗浄し、乾燥させる。ローションやクリームをしようしても良い)
- 足の外傷に注意する(深爪しない、タコやウオノメを自己処理しない、裸足で歩かない)
- 綿製の靴下をはき、自分の足に合った靴をはく
- 火傷に注意する(温覚が低下しているため、電気あんかやコタツを使用する際や、入浴時には特に注意)
喫煙している人は禁煙する

糖尿病性足病変の感染症は、臨床的には局所の発赤、熱感、疼痛、腫脹、硬結や膿性分泌物を認めることによって診断しますが、患者は感覚神経障害のために疼痛を訴えないこともしばしばあります。治療の上では病変が骨髓炎にまで進展しているかどうかの判断が重要であり、骨髓炎の確定診断は骨生検の病理所見で行います。骨髓炎を疑う所見として、骨が露出している、ゾンデが骨まで容易に到達する、2 cm²以上の皮膚潰瘍、数週間以上の経過で治癒しない、血沈が 70 mm/h 以上、といったものがあり、これらを 1 つ以上満たす場合は MRI などの画像診断が推奨されます[1]。

抗菌薬の選択には原因微生物の評価が重要です。適切な検体を得る条件としては、まず抗菌薬開始前の検体であること、そして表面の壊死組織を十分にデブリドマンしたあとに、深部の膿瘍や組織を穿刺吸引、あるいは切除したものを得ることが重要です。創部表面をスワブで拭った検体の微生物検査結果は、深部の組織の微生物検査結果としばしば食い違ふことが報告されており、適切な検体とはいえず、時には間違った抗菌薬選択につながることもあります。慢性骨髓炎になっている場合は嫌気性菌を含む複数菌種が原因菌になることも多いため、症例によっては嫌気培養も行います。Diabetic foot、特に骨髓炎を合併している場合は抗菌薬の投与期間は最低 6~8 週間が必要になるため、安易に広域抗菌薬を開始してしまうことは控え、なるべく微生物検査結果の同定および薬剤感受性をみて選択するのが良いでしょう。

適切なタイミングでの外科的処置や血行再建術も重要です。早期にデブリドマンを行う方が、その後の足切断のリスクが低下したという報告もあります。もちろん血糖のコントロールも重要です。抗菌薬治療にこだわらず、集学的治療が重要な感染症といえるでしょう。

壊死性筋膜炎

皮膚軟部組織感染症の中でも最も重症型のものが壊死性筋膜炎です。糖尿病患者における壊死性筋膜炎では、主として鼠径部や下腹部、体幹などに発症し、バクテロイデス属やクロストリジウム属などの嫌気性菌と、大腸菌やクレブシエラなどの腸内細菌科細菌の混合感染が典型的です。特に鼠径部に病変を認めるものをフルニエ壊疽と呼びます。壊死性筋膜炎の特徴として、血圧の低下や呼吸数の増加などのバイタルサインの異常、紫斑や水疱の存在、皮膚所見が見られる範囲外の激しい疼痛などがあります。LRINEC score などの臨床診断スコアも有用とされています（

表 2 LRINEC score

- 血清CRP \geq 150 mg/L(4点)
- 白血球数15,000~25,000/ μ L(1点), >25,000/ μ L(2点)
- ヘモグロビン11.0~13.5 g/dL(1点), <11 g/dL(2点)
- 血清ナトリウム<135 mEq/L(2点)
- 血清クレアチニン>1.58 mg/dL(2点)
- 血清ブドウ糖値>180 mg/dL(1点)

6~7点で中等度リスク(50~75%), 8点以上で高リスク(>75%)

) [2]。治療では嫌気性菌と腸内細菌科細菌の両方をカバーできる抗菌薬、例えば基質

特異性拡張型β-ラクタマーゼ、すなわちESBL産生菌までカバーするのであればカルバペネム系薬などを投与し、同時にデブリドマンなどの外科的処置の必要性を評価しなければなりません。

尿路感染症も糖尿病患者でしばしば問題になる感染症の一つです。特に糖尿病患者では頻尿や排尿時痛、残尿感といった膀胱炎症状がないにも関わらず、尿中に一定量以上の細菌が存在する無症候性細菌尿が高頻度に見られることが報告されています。これらは尿中に糖が存在することや、自律神経障害のための神経因性膀胱に起因する残尿が原因とされています。しかし糖尿病患者の無症候性細菌尿に対して抗菌薬を処方しても、その後の膀胱炎や腎盂腎炎などの尿路感染症の発生率を低下させず、むしろ耐性菌の保有率を上昇させることが分かっていますので、糖尿病患者の無症候性細菌尿には抗菌薬は原則として投与しません。また無症候性細菌尿の有無についてスクリーニング検査を行う必要もないとされています。

気腫性腎盂腎炎

糖尿病患者は稀に致死的な尿路感染症を発症することがあります。これが気腫性腎盂腎炎です。気腫性腎盂腎炎ではガスが腎盂・腎杯内に留まるか、あるいは腎周囲や腎周囲腔へ進展するかによって病期分類を行い、進行した気腫性腎盂腎炎の場合は経皮的ドレナージや腎摘除術が必要になることもあります[3]。原因微生物としては大腸菌や *Klebsiella pneumoniae* などの腸内細菌科細菌が多いことが分かっています。近年、これらの腸内細菌科細菌ではESBLを産生する菌が増加しているので、重症患者の経験的抗菌薬としては、カルバペネム系薬やセフメタゾールを選択します。

表 3 気腫性腎盂腎炎の病期分類

クラス1	集合管のみにガスを認める
クラス2	腎実質内のみにガスを認める
クラス3A	腎周囲組織にガスと膿瘍が進展
クラス3B	腎周囲の隣接する臓器(腸腰筋など)にガスと膿瘍が進展
クラス4	両側の気腫性腎盂腎炎, または残腎機能を有する片腎患者の気腫性腎盂腎炎

SGLT2 阻害薬は腎近位尿細管の SGLT2 を介したグルコース再吸収を阻害して尿糖を排泄させる新しい経口血糖降下薬ですが、その副作用の1つとして尿路・性器感染症が報告されています。特に女性においては膣カンジダ症が2~4倍増加し、また膀胱炎などの尿路感染症も罹患率が上昇するとされています。

このほかに糖尿病患者に特徴的な感染症がいくつかあります。気腫性膀胱炎と同様に、ガス産生が特徴的な感染症として気腫性胆嚢炎があります。気腫性胆嚢炎は、腹腔内膿瘍や汎発性腹膜炎、敗血症など致死的な合併症を伴う危険性が高く、抗菌薬の投与だけでなく、全身状態の管理と胆嚢摘出術や腹腔ドレナージ術などの外科的処置の必要性の

評価を行う必要があります。アスペルギルス属による侵襲性副鼻腔炎は軽症の糖尿病患者でも稀に見られる感染症で、慢性的に進行し、時には骨破壊なども伴うため、悪性腫瘍と間違えられることもあります。悪性外耳道炎は糖尿病患者にまれに見られる侵襲性の高い感染症で、骨髄炎や脳神経浸潤が見られることもあり、予後不良の疾患です。原因菌の95%以上が緑膿菌とされています。その他にも糖尿病は結核や肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、レンサ球菌、なかでもB群溶血性レンサ球菌と呼ばれる *Streptococcus agalactiae* などによる菌血症の危険因子としても報告されています。GBSによる菌血症では44%に糖尿病を認めたという報告もあり、また感染性心内膜炎や眼内炎を合併することがあり、速やかな対応が必要です、抗菌薬は原則としてペニシリン系薬が第一選択ですが、近年ペニシリン低感受性のGBSの増加が報告されていますし、マクロライド系薬やキノロン系薬の耐性菌が10~30%に報告されています。

おわりに

最後に、糖尿病はインフルエンザの重症化因子の1つでもあります。従って、インフルエンザワクチンを毎年接種することが重要です。また肺炎球菌ワクチンの接種もあわせて行うと良いでしょう。患者を支援する周囲の人間がインフルエンザワクチンを接種し、糖尿病患者に移さないような努力も必要です。

本日は、糖尿病患者の感染症についてお話ししました。一般的な呼吸器感染症や尿路感染症のマネジメントに加え、糖尿病性足病変の感染症や壊死性筋膜炎、気腫性腎盂腎炎、気腫性胆嚢炎など糖尿病患者に特徴的な感染症を早期に診断し、治療することで糖尿病患者の予後の改善が期待できます。

表 4 糖尿病性足病変の予防と管理

足の清潔を保つ。
自分の足に合った靴をはく。
靴下をはいて、素足を避ける。
温覚が低下しているため、不慮のやけどに注意する。
傷の有無や色調の変化など、毎日自分で足を観察する。
深爪に注意し、切りすぎない。巻き爪などで切りにくい場合は、自分で無理に切らない。

1. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis. 2012;54(12):e132-73. Epub 2012/05/24. doi: cis346 [pii] 10.1093/cid/cis346. PubMed PMID: 22619242.
2. Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. Crit Care Med. 2004;32(7):1535-41. PubMed PMID: 15241098.
3. Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. Arch Intern Med.

2000;160(6):797-805. Epub 2000/03/29. PubMed PMID: 10737279.