



2020年3月2日放送

「糖尿病患者の感染症」

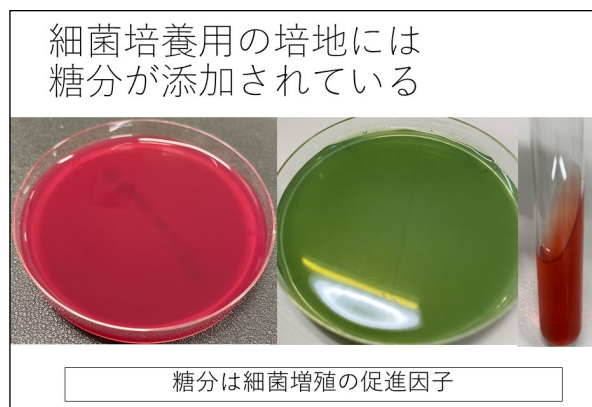
東京医科大学病院 感染制御部副部長 中村 造

はじめに

糖尿病はエネルギー過多により発症する現代人の代謝性疾患で、血液中に過剰な糖が利用されずに貯留する病態です。神経障害や腎不全、網膜症などを多用な合併症を引き起こす全身病の一つです。感染症の視点からみると、糖尿病では血液内の糖分が細菌の増殖促進因子となるため、細菌感染症の合併には好条件と言えます。また糖尿病による末梢神経障害により知覚力が低下するため、感染局所の炎症に気づきにくいことも加わります。同時に、糖尿病では各臓器に血流不良を起こすため、細菌に対し抗菌薬治療を行っても、その局所に抗菌薬が届きにくい特徴がありますし、その血流障害により酸素が末端臓器に届きにくいことから組織がぜい弱となり、回復もしにくい状況となります。この様に、糖尿病では、①微生物が増殖しやすい体内環境にあること、②それを認識する力が弱くなること、そして、③治療薬が局所に届きにくく自然治癒力が低いこと、の3点が問題となりますので、整理しながらお話しします。

糖尿病患者で合併しやすい感染性疾患

まず微生物が増殖しやすい体内環境であることを説明しようと思います。糖尿病で罹患しやすい感染症として、第一に、細菌感染症が挙げられます。糖尿病は体内に過剰になったエネルギーが糖質として溢れている状態であるため、この糖の成分が多ければ多いほど細菌の増殖には有利な環境となっています。医療施設内などにある細菌検査室で、細菌を増殖させる手段として、細菌用の培地を利用して細菌を培養しますが、実は一般的にこ



これらの培地には糖が含まれており、細菌を増殖させるポイントとなる成分です。つまり、糖尿病の状態は、生体内で培地を形成していることに類似した状態となります。その結果、体外から侵入した細菌は、時に容易に増殖し、その菌量に応じて重症な細菌感染症を来すこととなります。

糖尿病患者では肺炎や尿路感染、皮膚軟部組織感染症などが合併しやすい感染性疾患です。これらの原因となる原因微生物・起原菌は、糖尿病以外の患者群と、おおかた類似しているものの、糖尿病患者では、グラム陰性桿菌の腸内細菌科細菌や緑膿菌などが原因となる頻度が比較的多いとされています。また糖尿病患者に特徴的とされる感染症として、気腫性腎盂腎炎が挙げられます。これは尿路系の臓器に、腸内細菌の大量の増殖によって発生したガスが多量に貯留する重症の尿路感染症です。大量のガス産生は、細菌増殖のスピードが速いことも意味しますし、ガスで充満した場所は緊満した空間となり、細菌が血管に押し込まれ容易に菌血症を合併します。糖尿病患者における気腫性感染症は、致命的病態であり、通常はドレナージ術や腎臓摘出などの外科的治療が必要とされています。

また、微生物が増殖しやすい体内環境のその他の要因として、糖尿病患者の好中球やリンパ球は、活性が低下していることが唆されている点です。微生物が体内で増殖すると糖尿病では、細菌感染症以外にも、ウイルスに対しても抵抗力が弱く、例えばインフルエンザも健常な方に比較し重症化しやすいことが指摘されています。リンパ球活性の低下は、細胞性免疫不全に関連するため、結核性疾患の発症にも影響し、糖尿病は結核感染のリスクとされています。そのため、糖尿病症例で、長引く咳などの気道症状や不明熱を認める場合には、結核性疾患も鑑別に挙げるようにしたいところです。

また同様に細胞性免疫不全に合併しやすい感染症として粘膜カンジダ症が挙げられます。これは抗真菌薬の使用により改善するため、重篤な疾患ではありませんが、粘膜カンジダを認めた場合には、その背景にある細胞性免疫不全の存在や、コントロール不良な糖尿病の存在を想起する必要がありますと言えます。

頻度はまれであるものの、真菌感染症としてムコール症が血糖コントロールが悪い糖尿病患者に特徴的とされ、特に目の周囲、眼力内で発生し、急速進行性で致死的事であることが報告されています。

糖尿病患者で合併しやすい感染症

- 肺炎
- 尿路感染症
 - 気腫性腎盂腎炎は特徴的で致死性疾患
- 皮膚軟部組織感染症
 - など
- インフルエンザ
- 結核
- ムコール症（眼・副鼻腔）

四肢の細菌感染症

次に四肢の細菌感染症のお話しにうつります
(神経障害との関連)

感染症は、通常、強い局所の炎症を引き起こすため、痛覚への刺激が強く、生体は感染症という危機的状态を、局所の疼痛という形で認識します。糖尿病では末梢神経障害を合併することが多く、自覚症状で糖尿病に気づくよりもずっと早期に、多かれ少なかれ末梢神経障害が出現しています。糖尿病性末梢神経障害のある患者のうち50%以上は、その存在に気付いていないともされています。これにより、知覚神経障害が主体であるため、例えば体のどこかに傷が出来てもその痛みを感じにくいとされています。それゆえ、細菌感染症が発生しても、本来、強い疼痛刺激となるはずが、感じる事が出来ず、それに気づくまでに時間がかかる。そして、進行してから発見されることが多くなります。

感染症が発生していることを認識しにくい

- 生体は感染局所を「疼痛」という形で認識する
- 糖尿病性末梢神経障害では「疼痛」を自覚しづらい

進行してから存在に気づく

特に足の末端の感染症の頻度が高く、爪切りによる深爪などの日常的な行動が原因で、足趾が感染し足が壊死するまで気づかないことも少なくありません。これを糖尿病足壊疽・DM foot と呼び、緊急性が高く、治療が困難になり切断術を必要とすることの多い感染性疾患として認識されています。

糖尿病性足壊疽は、足趾だけの場合もあれば、膝や大腿部までに達するものまで様々です。また、会陰部の傷などから同様の細菌感染が起こると致死的となりやすく、フルニエ壊疽と呼ぶこともあります。

その他、末梢神経障害の一つとして、膀胱直腸障害が原因となり、無症候性細菌尿の頻度が増加します。これは、膀胱内に尿がある程度貯留しても、それに気づきにくくなることや、末梢神経障害による括約筋の運動不全から、尿が完全に排出されていない状態で排尿が止まってしまうことが原因となります。常時、膀胱内に細菌が定着していることは、膀胱から腎盂、腎臓へと逆行性に尿路実質臓器への感染が合併しやすくなります。

治療上の問題点

次は治療上の問題点です。

(抗菌薬が届きにくい)

糖尿病では微小な血管から大きな血管まで幅広く血流障害を合併しているため、局所への治療薬の到達が悪くなります。抗菌薬は特に局所濃度がその作用に大切であり、細菌増殖している局所への到達が不十分な状態では、細菌感染症が改善しにくい状態となることは想像に容易だと思います。

(治癒しづらい)

また、この血流障害は同様に治癒するために必要な酸素も不足する事態となり得ます

し、また治癒するための治癒細胞の到達にも不利な条件となります。糖尿病患者では、この有効な薬剤が局所に届きにくいことと、そもそも治癒するための環境が悪いことが重複し、治療が奏功しないことを良く経験します。

その他、腎疾患など臓器不全が多い点も問題となります。糖尿病では感染症の治療上、問題となる腎疾患などの多臓器障害を合併していることが多いとされています。腎障害を合併し

ている場合には、抗菌薬の至適濃度が維持しにくくなり、時に低濃度に、時に高濃度になる危険性があります。また腎障害がある症例では、この腎障害の程度が、全身状態により多く変化するため、抗菌薬の濃度も不安定となることがあります。

また、糖尿病患者では薬剤耐性菌のリスクが高いと考えられています。糖尿病患者では、長いライフタイムのうち、感染症を発症する頻度が高いゆえに、抗菌薬暴露の機会が増え、薬剤耐性菌の選択が起こりやすいとされています。加えて、糖尿病患者では感染性疾患、非感染性疾患を問わず、入院治療を経験する頻度も増加します。抗菌薬暴露の機会以外にも、医療施設への暴露、入院環境への暴露は、総じて薬剤耐性菌のリスクとなります。

その他には、ポリファーマシーの問題があります。糖尿病患者は、多くの場合、高血圧や高脂血症などの他疾患を合併していることも多く、それぞれの疾患に対して治療が行われます。使用される薬剤が多ければ多いほど、副作用が出現する頻度は上昇しますし、薬物が相互に濃度を変化させる薬物相互作用も起こりやすくなります。この薬物相互作用により、感染症治療の抗菌薬選択が制限されることもありますし、投与した抗菌薬の体内濃度が予測と異なる濃度となってしまうこともあります。このポリファーマシーの問題も糖尿病において感染症治療を難しくする要因の一つです。

感染症薬の局所到達が悪い

- 血流障害による抗菌薬の到達不良
- 濃度の不安定さ、高すぎる濃度、低すぎる濃度

感染症からの治癒が遅い

- 低酸素
- 治癒細胞の遊走障害

薬剤耐性菌リスク

- 抗菌薬暴露歴が多い
- 入院歴・医療暴露歴が多い

結果として、薬剤耐性菌による感染症

解決すべきスティグマ

今日は、糖尿病患者の感染症の臨床的な特徴についてまとめましたが、最後に、異なる視点の問題点をお話して最後としようと思います。近年、糖尿病患者に対するスティグマ・糖尿病であるという烙印、が問題として認識されてきています。つまり「糖尿病」というレッテルが、意識的にも無意識的にも、社会や医療現場で患者が差別されてしまうことを意味しています。これにより、糖尿病患者自身が後ろめたい気持ちを感じながら生活することとなり、時にそれが医療受診の遅れにつながるかもしれません。ま

た医療を提供する側も、糖尿病だからこんな合併症が起きたのだ、予後が望めない、などと治療を制限してしまうかもしれません。糖尿病患者において、感染症は大きな問題の一つですが、治療が不可能な合併症ではありませんし、また血糖コントロールをすることで予防も可能です。糖尿病の治療の進歩により糖尿病患者の予後が改善してきている今だからこそ、医療者や患者の意識の変化が求められるようになってきていると言えます。

解決すべきスティグマStigma

- 糖尿病というレッテル
「糖尿病だから〇〇〇」
- 患者自身も医療受診が億劫になる
- 医療者も医療提供について制限

Stigmaを取り払ってこそ
糖尿病患者の感染症の予後が改善する