

透析患者における呼吸器感染症

原田孝司*1 古巢 朗*2 関 雅文*2 河野 茂*1,2

長崎大学医学部・歯学部附属病院 *1 血液浄化療法部 *2 第2内科

key words：肺炎球菌，MRSA 肺炎，インフルエンザ肺炎，成人市中肺炎，成人院内肺炎

要 旨

最近，透析患者における死亡原因の中で感染症が重要な位置を占めるようになってきた。特に肺炎を中心とした呼吸器感染症の適切な診断と治療は透析患者の生命予後に大いに関わっている。日本呼吸器学会は，呼吸器感染症に関して成人市中肺炎および院内肺炎のガイドラインを提唱している。外来透析患者においてはペニシリン耐性肺炎球菌やインフルエンザ肺炎が問題となり，院内肺炎ではグラム陰性桿菌やMRSA肺炎が問題である。肺炎球菌に対しては肺炎球菌ワクチンが有用であり，耐性菌に対する新しい抗菌薬が使用されうようになった。院内肺炎患者のエンピリック治療における抗菌薬の選択は肺炎重症度，危険因子の有無，肺炎の群別に，当初から広域で強力な抗菌薬をできるだけ偏りのない多様なものが推奨されている。原因が判明したら肺炎重症度に応じて抗菌薬を選択して使用する。

はじめに

透析患者の死亡原因では，日本透析医学会の統計調査によると導入患者においては2006年度末には感染症は26.4%であり，心不全と並び重要な死亡原因である¹⁾。最近は透析患者も高齢化し，また糖尿病由来患者が増加していることより，compromised host と

しての感染症，特に肺炎の罹患は生命予後に与える影響も大きい。したがって感染症の中でも特に，適切かつ迅速な診断と治療が要求される。

日本呼吸器学会から呼吸器感染症に関するガイドラインとして成人市中肺炎および院内肺炎診療の基本的考え方が提唱され^{2,3)}，さらに日本感染症学会と日本化学療法学会による抗菌薬の適正使用に関するガイドラインも作成された⁴⁾。日常診療で重要な市中肺炎および院内肺炎の診断と治療について解説し，ガイドラインについても紹介する。

1 透析患者における感染症

関連病院おいての，透析患者における発熱原因の調査によると，一番多いのは肺炎（17%）であり，次に肺血症（13%），およびカテーテル感染（12%）であった。したがって呼吸器感染症を早期に診断し適切な治療を行うことが，透析患者の生命予後にとって大切であると考えられる。

2 呼吸器感染症の病原微生物検査

呼吸器学会から呼吸器感染症に関するガイドラインが出版されており，成人市中肺炎における病原微生物の検査のためのフローチャートが提案されている。図1にそのフローチャートを示す²⁾。

血液や血清，気道分泌物，肺生検，胸水や膿汁，尿

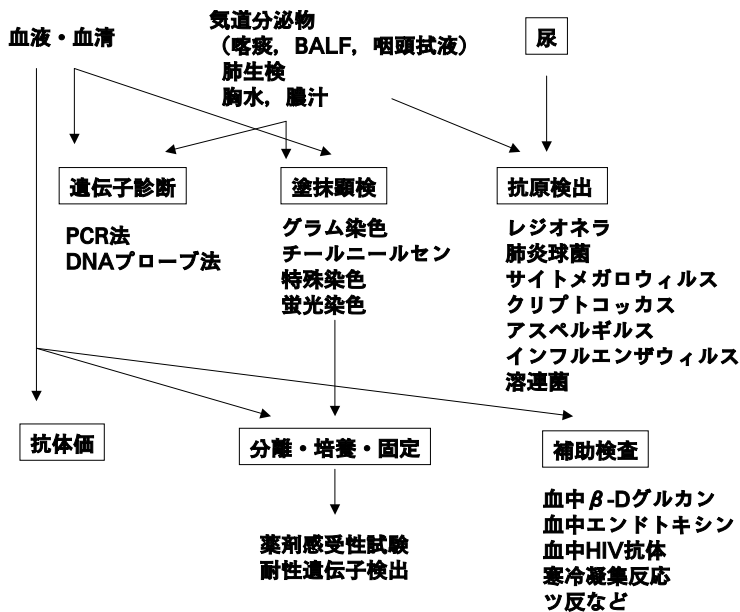


図1 原因微生物検査のためのフローチャート
(呼吸器感染症に関するガイドライン) (文献2より引用)

などから抗体価の測定，塗抹顕鏡および分離・培養・同定，抗原検出，遺伝子診断などが推奨されている。塗抹顕鏡にはグラム染色をルーチンに施行し，チールニールセン染色，ヒメネス染色，グロコット染色，蛍光染色などの特殊染色を行う。抗体価測定ができる微生物があり，またレジオネラ，肺炎球菌，サイトメガロウイルス，クリプトコッカス，アスペルギルス，インフルエンザウイルス，溶連菌などは抗原検出が可能である。

培養同定では薬剤感受性試験や耐性遺伝子の検出を行うが，特殊な培養には結核菌の小川培地，MGTT法，レジオネラのBCYE培地，マイコプラズマのPPLO培地などがある。遺伝子診断はPCR法やDNAプローブ法などが用いられている。その他，補助診断として血中β-Dグルカン，血中エンドトキシン，ツ反などが参考になる。

3 市中肺炎の原因病原体

最近の市中肺炎起炎菌の分離頻度は，一番多いのが肺炎球菌であり次にインフルエンザ菌，マイコプラズマ・ニューモニエ，クラミジアニューモニエ，ストレプトコッカス，嫌気性菌，クレブジエラ・ニューモフィラ，黄色ブドウ球菌，緑膿菌，モラクセラ・カタラーリス，クラミジア，レジオネラ菌などである。ウイルス性肺炎としてインフルエンザウイルスがある²⁾。したがって市中肺炎には細菌性肺炎群とマイコプラズ

マ，クラミジアおよびレジオネラのような非定型肺炎群ウイルス性肺炎がある。今回はその中で肺炎球菌性肺炎，市中MRSA肺炎，インフルエンザウイルス肺炎，および院内肺炎を取り上げて解説する。

4 肺炎球菌性肺炎

肺炎球菌は連鎖を形成して成長するグラム陽性球菌である。ニューモリシンというヘモグロビンを緑色に変性分解する毒素を産生し，α溶血を起こす。肺炎球菌の臨床分離株は，多糖体夾膜（ポリサッカライド）を有しており，約90種類の血清型が同定されている。市中肺炎の約2/3は肺炎球菌性肺炎である。また死亡症例の約60%が肺炎球菌によるものであった。肺炎球菌の薬剤感受性は，図2に示すように約60%はペニシリン低感受性および耐性菌であり⁵⁾，マクロライド耐性菌やニューキノロン耐性菌の問題である。

5 肺炎球菌ワクチン

肺炎球菌は夾膜により体内での貪食作用に抵抗性を示す。したがって，肺炎球菌夾膜の構成成分ポリサッカライド（多糖体）に対する抗体は，菌体夾膜と結合し，貪食作用を著しく増強して菌は貪食される。このような薬効薬理作用機序を有する肺炎球菌ワクチンは，23種類の肺炎球菌夾膜ポリサッカライドを含むワクチンである⁶⁾。

表1に示すように慢性腎不全および透析患者におけ

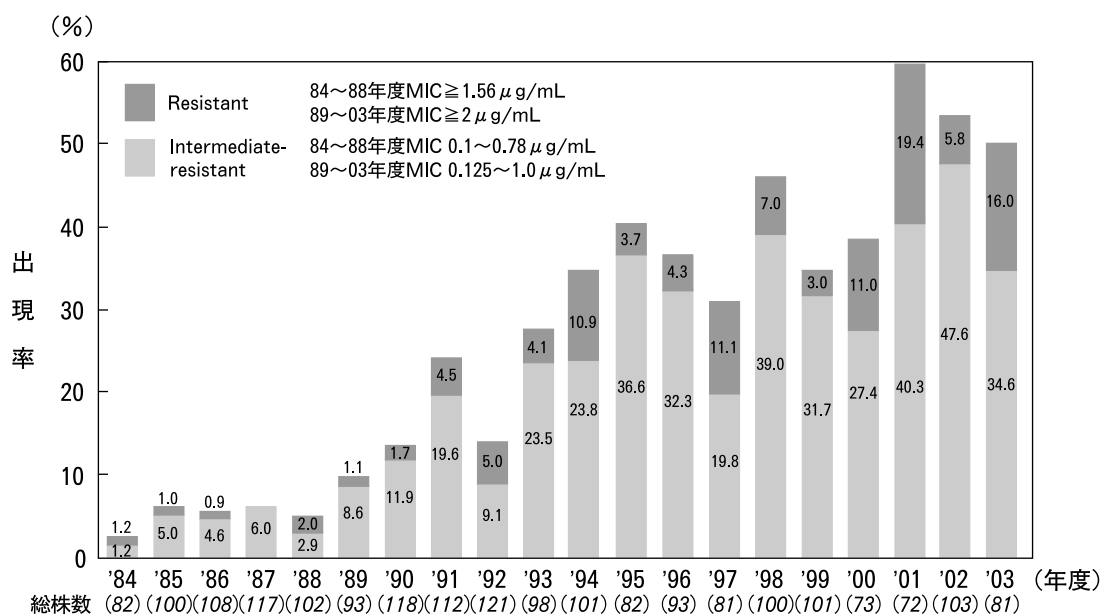


図2 ベニシリン耐性肺炎球菌の分離頻度 (1984~2003年度) (文献5より引用)

表1 健康人, 慢性腎不全, 血液透析を受けている患者, 腎移植を受けた患者における肺炎球菌ワクチンの抗体反応

患者グループ (症例数)	幾何平均抗体価 (ngN/ml)		上昇をみた者 (%)
	接種前	接種後	
健康人 (14)	313	1,113	93
慢性腎不全 (7)	328	664	43
血液透析 (14)	252	754	79
腎移植 (脾摘+) (14)	158	557	78
腎移植 (脾摘-) (11)	67	370	55

(文献7より引用)

表2 肺炎球菌多糖体ワクチンの使用に関する勧告 (米国疾病管理センター (CDC)・予防接種諮問委員会 (ACIP))

ワクチン接種が推奨される集団	推奨度
免疫能正常者	
65歳以上の人	A
2~64歳の人	
慢性心血管系疾患, 慢性肺疾患, または糖尿病を有する人	A
機能的または解剖学的無脾症の人	A
アルコール依存症, 慢性肝疾患, または脳脊髄液漏を有する人	B
特殊な環境または社会状況で生活している人	C
免疫能低下者	
HIV感染, 白血病, 慢性腎不全など免疫能が低下した2歳以上の人	C

A: ワクチン使用の推奨を裏付ける強力な疫学的知見と相当な臨床的利益がある。
 B: ワクチン使用の推奨を裏付けるある程度の知見がある。
 C: ワクチン接種の有効性は証明されていないが, 疾患発症のリスクが高く, ワクチン接種により利益が得られると考えられ, しかもワクチン接種が安全であることから, ワクチン接種の妥当性が示される。
 (文献9より引用)

る肺炎球菌ワクチンの抗体反応は健康人に比し, 上昇率は低値であるとの報告がある⁷⁾。しかしながら, 3~4週後は低値でも接種6週後には健康人とおなじ

ように上昇したとの報告もある⁸⁾。

表2のようにCDC予防接種諮問委員会はワクチン接種に関する勧告を出している。免疫能正常の人で

65歳以上の人、65歳以下でも慢性の心血管疾患および肺疾患を有する人、糖尿病の人、機能的または解剖学的無脾の人、アルコール依存者、慢性肝疾患、脳脊髄液漏を有する人などの推奨度が高い。HIV患者、白血病、慢性腎不全など免疫能が低下した2歳以上の人の有効性は証明されていないが、疾患発症のリスクが高くワクチン使用が推奨されている⁹⁾。

6 MRSA 肺炎

多くの施設で入院患者においては黄色ブドウ球菌の60~70%がMRSAであるが、MRSAのサーベイランスを入院時に行うと、黄色ブドウ球菌の保有者は25.3%であり、その内MRSAの割合は52.9%であった。入院48時間以内に観察されるMRSA感染などで定義される市中感染型MRSAが、人工透析患者やカテ

ーテル留置患者などMRSA感染のリスク因子を有する患者に見られる。関連病院において透析患者における発熱の起炎菌を調査した時に一番多かったのはMRSA感染症であった¹⁰⁾。

MRSA検出者における診断は敗血症が一番で、次に肺炎、腸炎、創部感染であった。グラム染色でのグラム陽性球菌の存在および好中球による貪食像は喀痰中のMRSAの起炎性を示す。MRSA肺炎の症状と診断に関して表3に示す。MRSA陽性であるが明らかな上気道症状・所見を示さないものはMRSA保菌者であり、抗MRSA薬の全身投与やバンコマイシンの吸入は術前などを除き行わないで、標準予防策と接触予防策で周辺の患者および医療従事者への拡散防止に努める。

表3 MRSA肺炎の症状と診断

1. 黄色ブドウ球菌感染に伴う明確な感染症状の存在
● 臨床症状の存在 (咳, 膿性痰, 発熱など)
● 検査所見 (白血球数増加, 核左方移動, 血沈亢進など)
● 菌量, 喀痰炎症細胞診, その経時的変化と病態との関連
2. 宿主側因子
● 患者の易感染性 (手術侵襲, 基礎疾患など)
● 薬剤使用歴 (特に第三世代セフェムなどの長期使用歴)
● 医原的要因の有無 (各種カテーテル留置など)
● 患者の全身状態
3. X線写真像
● 黄色ブドウ球菌のみによる感染は通常, 化膿性炎症で, 組織壊死と膿瘍形成が特徴である。したがって, 一般的な肺胞性陰影に膿瘍または空洞形成をみるのが少なくない。
● MRSAは定着性が強く, 宿主に易感染性があると感染に至る。したがって, 肺癌の抗癌剤治療後や緑膿菌感染症の, 第三世代セフェムでの治療後にMRSA肺炎に移行したりする。その場合, 複雑なX線像を示す。

表4 インフルエンザウイルス肺炎の主な病型

	原発性インフルエンザウイルス肺炎	インフルエンザウイルス関連細菌性肺炎	
		2次的細菌感染型	細菌同時感染型
病態	純粹にウイルス感染のみによる肺炎	先行したウイルス感染が軽快した後, 2次的な細菌感染によっておこった肺炎	ウイルス感染に細菌感染が重複し, 重篤化した肺炎
血液検査	白血球, 好中球の増多は少ない	白血球増多あり	白血球増多あり
喀痰	少ない, 原因菌も(-)	多い, 原因菌の検出も多い	多い, 原因菌の検出も多い
ウイルス分離	分離されることが多い	ほとんどなし	分離されることが多い
胸部レントゲン所見	網状影など間質性陰影が多い	浸潤影が多い	浸潤影が多い
治療	抗菌薬不応, ステロイドや対症療法など	抗菌薬治療が第一	抗菌薬治療が第一
予後	きわめて不良, 短期間での死亡も	重篤化あり	重篤化することが多い

(文献2より引用)

7 インフルエンザウイルス肺炎

インフルエンザウイルス肺炎には原発性インフルエンザ肺炎と2次の細菌感染型、および細菌同時感染型のインフルエンザウイルス関連細菌性肺炎の病型がある。表4に病型による病態、血液検査、喀痰の性状、ウイルス分離、胸部X線写真、治療、予後などの違いを示す¹¹⁾。

原発性インフルエンザ肺炎はきわめて重篤で、胸部

陰影は網状影など間質性陰影で抗菌薬が不応、短期間に死亡する。インフルエンザ感染症の診断は鼻腔拭液の迅速診断キットにより迅速になされるようになった。治療に関しても抗インフルエンザ薬（オセルタミビル、塩酸アマンタジン）を発症から48時間以内に単回投与する。感染予防としてワクチン接種は透析患者においては抗体上昇率が低いために2回接種が推奨されている¹²⁾。

表5 起炎菌からの主な選択薬

病原体	抗菌薬
肺炎球菌	ペニシリン系（高用量）、カルバペネム系、ニューキノロン系、ケトライド系
MSSA	第1世代セフェム系、βラクタマーゼ阻害薬合剤ペニシリン系
MRSA	グリコペプチド系、アルベカシン、リネゾリド
腸球菌	アンピシリン、グリコペプチド系
インフルエンザ菌	セフェム系、βラクタマーゼ阻害薬合剤ペニシリン系、ニューキノロン系
腸内細菌属	第3世代セフェム系、モノバクタム系、カルバペネム系、ニューキノロン系
緑膿菌	第3、4世代セフェム系、カルバペネム系、モノバクタム系、抗緑膿菌性アミノグリコシド系、ニューキノロン系
嫌気性菌	βラクタマーゼ阻害薬合剤ペニシリン系、カルバペネム系、クリンダマイシン

重症度、基礎疾患、感受性結果により使用薬剤は異なる。
(文献12より引用)

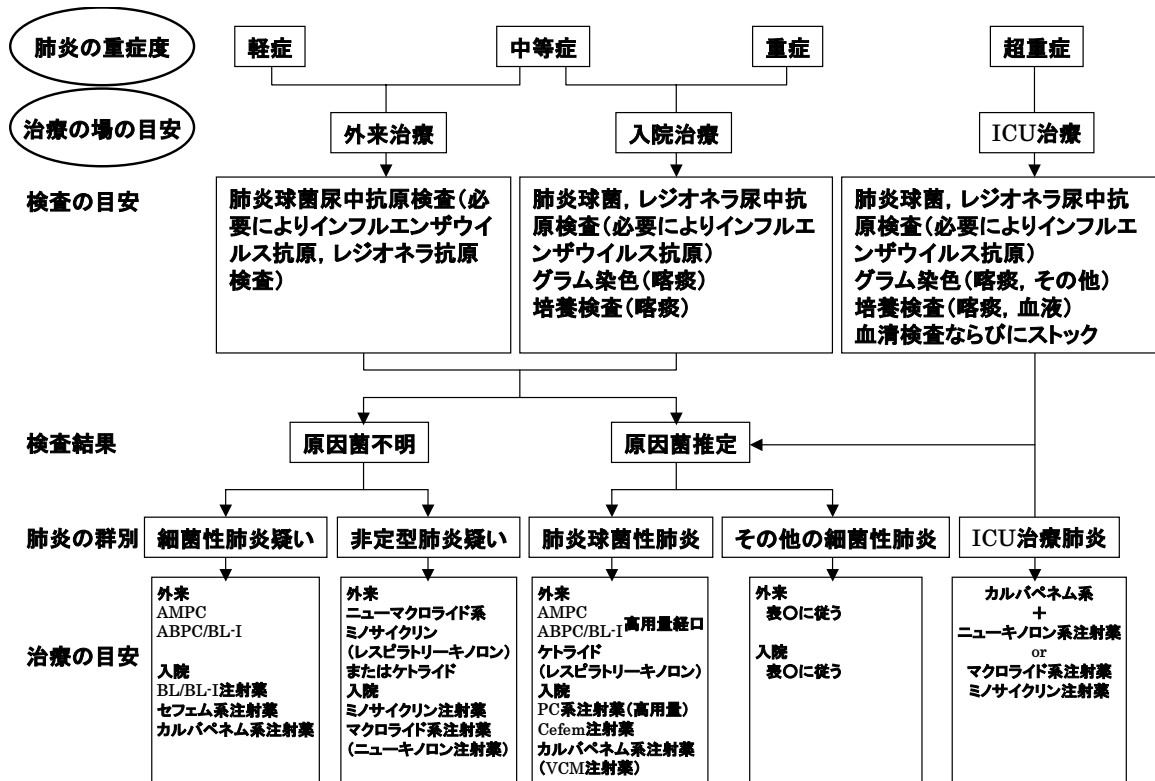


図3 成人市中肺炎初期治療の基本フローチャート (2007)
(文献2より引用)

8 起炎菌から選択される主な抗菌薬

表 5 に起炎菌から選択される主な抗菌薬を示す¹³⁾。

最近耐性菌に対して新しい抗菌薬および抗菌作用を強くした抗菌薬が望まれており、新しい抗菌薬が使用されるようになった。耐性グラム陽性球菌に対してオキサゾリジノン系のリゾネリド、耐性肺炎球菌に対してケトライド系のテリスロマイシン、肺炎球菌に対して抗菌力を高めたニューキノロン系モキシフロキサシンとカルバペネム系ドリベネムなどが使用されるようになった。

9 成人市中肺炎初期治療

2007 年に日本呼吸器学会から成人市中肺炎診療ガイドラインが出された。初期治療に関して図 3 に示すような基本フローチャートが示されている²⁾。肺炎の重症度により、治療の目安の場を外来、入院および ICU 治療に分け、対象となる検査の目安があり、検査結果に従い肺炎の群別に治療の目安が示されている。

10 成人院内肺炎

入院 48 時間以降に胸部 X 線写真で新しく出現した、

表 6 成人院内肺炎の診断基準

入院 48 時間以降に胸部 X 線写真で新しく出現した、あるいは進行性の浸潤影を認め、下記の 1 つ以上を有するもの
<ul style="list-style-type: none"> ● 症状 (発熱, 胸痛など), 検査所見 (CRP, WBC, ESR) が合致する ● 喀痰, 血液, 経気管支洗浄液, 経気管支擦過物, 生検材料から病原菌を分離 ● 気道分泌物からウイルスを分離するか, ウイルス抗原を検出 (ただし, 混合感染も考慮) ● 血清抗体価の有意の上昇 (ただし, 混合感染も考慮) ● 病理組織学的に肺炎を証明
院内感染の立場から, 肺結核の早期診断は重要である。閉塞性肺炎, 無気肺, 肺癌など, 他の疾患との鑑別が必要である。
重症度, 基礎疾患, 感受性結果により使用薬剤は異なる。(文献 3 より引用)

表 7 院内肺炎の主な原因微生物

病原微生物	頻度	主な感染源
入院早期の細菌性肺炎		
肺炎球菌	5~20%	内因性あるいは他の患者
インフルエンザ菌	<5~15%	気道分泌物
入院晚期の細菌性肺炎		
好気性グラム陰性桿菌	≥20~60%	内因性
緑膿菌		他の患者, 環境
Enterbactor 属		経管栄養
Acinetobactor 属		ヘルスケアワーカー, 医療器具
肺炎桿菌		
セラチア		
大腸菌		
グラム陰性球菌		
黄色ブドウ球菌	20~40%	内因性, 環境, ヘルスケアワーカー
入院早期から晩期にかけての肺炎		
嫌気球菌	0~35%	内因性
レジオネラ	0~10%	給湯, シャワー, 蛇口, 給水塔
結核菌	<1%	内因性, 他患者/スタッフ
ウイルス		
インフルエンザ A,B	<1%	他の患者/スタッフ
RS ウイルス	<1%	他の患者/スタッフ
真菌, 原虫		
アスペルギルス	<1%	空気, 建造物
カンジダ族	<1%	内因性, 他患者/スタッフ
ニューモシスチス・カリニ	<1%	内因性, 他の患者

(文献 14 より引用)

あるいは進行性の浸潤影を認める場合を院内肺炎と診断する。表6のように診断基準が示されている³⁾。症状、病原菌の分離、血清抗体価の上昇、病理学組織学的証明などである。院内肺炎患者は危険因子を有する患者で肺炎の重症度により群別されている。免疫機能低下者や人口呼吸管理患者は特殊病態下の患者として取り扱う。

院内肺炎の病原菌は、市中肺炎と頻度を異にする表7のような主な原因微生物が見られる¹⁴⁾。特に入院晚期には緑膿菌、Enterobacta 属、Acinetobacta 属、セラチア、大腸菌、グラム陰性桿菌やMRSAの割合が多くなっている。院内肺炎患者のエンピリック治療における抗菌薬の選択は肺炎重症度、危険因子の有無、肺炎の群別に当初から広域で強力な抗菌薬をできるだけ偏りのない多様なものが推奨されている。原因が判明したら肺炎重症度に応じて抗菌薬を選択して使用する。日本呼吸器学会が院内肺炎ガイドラインを現在改訂中である。

おわりに

透析患者における呼吸器感染症は、感染症による死亡原因で重要な位置を占めており、市中肺炎としての病原菌および院内肺炎としての病原菌を考慮してそれぞれ治療にあたる必要がある。患者が有する危険因子と肺炎の重症度を考慮し抗菌薬の選択も重要である。

日本呼吸器学会から出されている市中肺炎および院内肺炎の診療ガイドラインを中心に解説した。

文 献

1) 日本透析医学会統計調査委員会：図説わが国の慢性透析療

法の現況 2006年12月31日現在；日本透析医学会，p. 18, 2007.

- 2) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会編：「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療ガイドライン，日本呼吸器学会，2007.
- 3) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会編：「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人院内肺炎診療の基本的考え方，日本呼吸器学会，2002.
- 4) 日本感染症学会，日本化学療法学会編：抗真菌薬使用のガイドライン，日本感染症学会，2005.
- 5) 呼吸器感染症分離菌感受性細菌研究会編：2001年度調査研究資料，2002.
- 6) 松本慶蔵：肺炎球菌夾膜多糖体ワクチン．化学療法の領域，19；1941-1948，2003.
- 7) Casio FG, Giebink GS, Le CT, et al.: Pneumococcal vaccination in patients with chronic renal disease and renal allograft recipients. *Kidney Int*, 20; 254-258, 1981.
- 8) Simberkoff MS, Schiffman G, Katz LA, et al.: Pneumococcal capsular polysaccharide vaccination in adult chronic hemodialysis patients, *J Lab Clin Med*, 96; 363-370, 1980.
- 9) Center for Disease Control and Prevention: Prevention and Control of influenza of recommendations of the Immunization Practices. *MMWR*, 46; 1-24, 1997.
- 10) 原田孝司，錦戸雅春，河野 茂：感染症．臨牀透析，22；159-170，2006.
- 11) 藤倉雄二，川名明彦：日常診療においてよくみられる肺炎 5. インフルエンザ肺炎．日内会誌，94；2281-2287，2005.
- 12) 前田貞亮，村上辰和嘉，東海林里御，他：血液透析患者のインフルエンザ対策．日透医誌，20；96-106，2005.
- 13) 平松和史，門田淳一：化学療法の基礎 4. 薬物の特性から見た第一選択薬．日内科誌，95；2188-2192，2006.
- 14) Craven DE, Steger KA: Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology and prevention in 1996. *Semin Respir Infect*, 11; 1135-1153, 1996.