トピックス

I. 病態解明・診断・治療

4. 感染症

藤田 次郎 比嘉 太

要 旨

糖尿病と感染症の合併という観点から、まず糖尿病発症の危険因子としての感染症の可能性が示唆されている。また一般的に糖尿病には様々な感染症が合併し、また血糖のコントロールが悪い症例においては、感染症が重症化しやすいことも事実である。糖尿病患者における易感染性、また糖尿病に特有とされる稀な感染症について紹介する。特に糖尿病患者における肺炎、糖尿病と肺結核との合併要因を示すとともに、糖尿病患者を介した肺結核の院内感染事例からの教訓について触れた。

〔日内会誌 102：856～861, 2013〕

Key words 糖尿病, 感染症, 肺炎, 結核

はじめに

糖尿病患者が易感染性であることはよく知られている。しかしながらその病態については不明な部分も多い。本稿では糖尿病患者における易感染性、予後、病態などについて概説する。糖尿病には様々な感染症が合併し、また血糖のコントロールが悪い症例においては、感染症が重症化しやすいことも事実である。糖尿病に合併しやすい感染症は多いが、本稿では特に呼吸器感染症（肺炎、結核など）についてこれまで蓄積された治験を紹介したい。また糖尿病患者において感染症が重症化する病態についても示したい。

1. 糖尿病発症の危険因子としての感染症

まず糖尿病の発症に感染症が関与しているか、という点について触れる。1型糖尿病の原因としてコクサッキーウイルスBの感染があげられているが¹⁾、わが国でも増加している1型糖尿病の原因としてウイルス感染がどの程度の意義をもつのかについてはいまだに不明な点が多い。

また最近、C型肝炎ウイルス感染が2型糖尿病の危険因子として注目されるようになってきた²⁾。いくつかの疫学研究が慢性C型肝炎ウイルス感染がインスリンの細胞内情報伝達系においてIRS-1 (insulin receptor substrate-1, インスリン受容体基質) のリン酸化および、その下方のPI3 キナー

琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学（第一内科）

Diabetes Mellitus Related Common Medical Disorders: Recent Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: I Pathophysiology, Diagnosis and Treatment; 4. Diabetes mellitus and infectious diseases.

Jiro Fujita and Futoshi Higa: Department of Infections, Respiratory, and Digestive Medicine, University of the Ryukyus, Japan.

表 1. 糖尿病/高血糖の自然免疫、獲得免疫などへの影響（文献 3 より引用、改変）

システム	障害された臓器/細胞	主要な影響
自然免疫 細胞性	好中球, 単球, マクロファージ	接着, 遊走, 走化, 貪食, 殺菌能, アポトーシス, および抗原提示能の障害
液性	補体 サイトカイン	様々な補体成分の低下, または上昇 TNF- α , IL-6 の基礎値の上昇 TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-6, IFN- γ (基礎値, およびLPS刺激下において増加, または減少) の細胞からの産生障害 (<i>in vitro</i>) サイトカイン産生の連鎖パターンの障害 局所のサイトカイン産生の障害
獲得免疫 細胞性	T細胞	異種抗原に対する反応性の障害
液性	免疫グロブリン	量的障害: 全体, および特異抗体産生の減弱 質的障害: 抗体のglycosylation, および体液性反応の障害
血管内皮		血管拡張反応の減弱, 炎症による血管内皮細胞の活性化, 接着分子 (VCAM-1, ICAM-1, E-Selectin) の発現の亢進
凝固		凝固促進状態への誘導: TFP活性, FVIIa, FVIII, thrombin-anti-thrombin complexes, von Willebrand factor, TFPI活性の上昇, およびPAI-1 活性の減弱
その他	細菌のコロナイゼーション 他の臓器システム	病原性細菌の定着の増加 (黄色ブドウ球菌の鼻腔への定着, グラム陰性桿菌の咽頭への定着, 真菌) 糖尿病胃腸症, 膀胱機能障害, 気道の反応性の低下, 気管支拡張作用の減弱

ICAM: intercellular adhesion molecule, LPS: lipopolysaccharide, PAI: plasminogen activator inhibitor, TFP: tissue factor procoagulant, TFPI: tissue factor procoagulant inhibitor, VCAM: vascular cell adhesion molecule. IL: interleukin, IFN: interferon, TNF: transforming growth factor

ぜ, Aktの活性化を抑制し, インスリン抵抗性をもたらすことが報告されている²⁾.

2. 糖尿病患者における易感染性

糖尿病患者は, 易感染性であるといわれ, 感染症が重症化しやすく, また感染症により血糖コントロールが増悪し, ひいては糖尿病性昏睡の原因となることもある. 糖尿病患者の易感染性に関与する因子としては, ①好中球をはじめとする貪食細胞機能低下, ②免疫担当細胞機能低下, ③血行障害, ④神経障害, などが挙げられる. 一般に血糖のコントロールが不良なほど易感染性が増悪する傾向にあり, たとえば好中球貪食能は, 血糖値が 250 mg/dl以上になると急速に低下する.

糖尿病/高血糖が自然免疫, 獲得免疫などに与える影響⁴⁾を表 1 に, また糖尿病患者における易感染性の機序⁵⁾を図に示す.

糖尿病になると感染症にかかりやすくなるかという疑問に対し, これまでに様々な報告³⁾がある. Shahらは, 24 の感染症について, 糖尿病患者と非糖尿病患者とを比較したところ, 糖尿病患者において 21 の感染症 (肺炎も) にかかりやすい, という結果が得られたと報告している⁴⁾.

糖尿病を 1 型, または 2 型に分類して検討したMullerらの報告⁵⁾では, 米国における 1 年間の前向き臨床試験において, 対象は成人 1 型糖尿病 705 人, 成人 2 型糖尿病 6,721 人, 糖尿病でない人 18,911 人を比較し, 様々な感染症に頻度を比較している (表 2). 表 2 に示されるようにいずれの感染症においても, 1 型糖尿病患者, およ

トピックス

図. 糖尿病患者における易感染性

表 2. 糖尿病と感染症の頻度

感染症の発症部位	感染症の種類	1 型糖尿病	2 型糖尿病
呼吸器	急性気管支炎, 肺炎, 慢性閉塞性肺疾患, または喘息の悪化, インフルエンザ, 胸膜炎	1.42	1.32
泌尿器	膀胱炎, 前立腺炎, 急性腎盂炎, 非特異的尿道炎	1.96	1.24
皮膚 (細菌)	外耳炎, 蜂窩織炎, とびひ, 局所感染症, 膿瘍, その他皮膚感染症	1.59	1.33
皮膚 (真菌)	真菌性皮膚疾患, 皮膚カンジダ症, 泌尿器系カンジダ症	1.34	1.44

米国における 1 年間の前向き臨床試験：対象は成人 1 型糖尿病 705 人, 成人 2 型糖尿病 6,721 人, 糖尿病でない人 18,911 人とを比較 (文献 5 から引用, 改変)

び 2 型糖尿病患者において, 非糖尿病患者と比較して頻度が上昇する。

手術後の感染症に関して, 人工関節置換術と感染症に関する報告がある⁶⁾。コントロールされた糖尿病患者 (n = 105,485) とコントロールされていない糖尿病患者 (n = 3,973) とを比較したところ, 脳血管障害 (adjusted odds ratio = 3.42 : p < 0.001), 尿路感染症 (adjusted odds ratio = 1.97 : p < 0.001), イレウス (adjusted odds ratio = 2.47 : p < 0.001), 術後出血 (adjusted odds ratio = 1.99 : p < 0.001), 輸血 (adjusted odds ratio = 1.19 : p = 0.011), 創感染 (adjusted odds ratio =

2.28 : p = 0.002), 術死 (adjusted odds ratio = 3.23 : p < 0.001), 入院期間の延長 (p < 0.0001) などが示されている⁶⁾。

ただし糖尿病患者の感染症の予後の良否は不明であり賛否両論である。予後が悪いという報告⁷⁾がある一方で, 糖尿病患者の感染症の死亡率は低い³⁾という報告がある。また強力な抗菌薬などを用いた治療法の進歩により, 重症感染症の予後は, 糖尿病患者と非糖尿病患者で差がない, という報告⁸⁾がある。

3. 糖尿病に特有とされるまれな感染症⁹⁾

感染症の種類は病原体により、また宿主の免疫能により多様である。ただし糖尿病患者に合併しやすい特有の感染症を以下に列記する。

1) 悪性外耳道炎

外耳道の総合織炎からはじまり、外耳の軟骨床を介して側頭骨に浸潤して骨髓炎を生じるもので、病変が頭蓋底の破壊からクモ膜下腔に及ぶと髄膜炎を起こす。必ずしもすべてではないが、多くは緑膿菌の感染によるものである。

2) 気腫性腎盂腎炎

腎実質あるいは腎周囲組織にガスが存在する重篤腎盂腎炎で、この疾患も患者の85%~90%は糖尿病である。起炎菌は通常の尿路感染で見られる大腸菌や肺炎桿菌、*Enterobacter aerogenes*などで、嫌気性菌が原因となることはほとんどないと言われている。

3) 気腫性胆嚢炎

胆嚢内腔や胆嚢壁にガスがみられる急性胆嚢炎で、通常の胆嚢炎に比し穿孔の危険が数十倍高く、したがって死亡率も10倍近いと言われている。やはり糖尿病患者に合併することが多く、通常の胆嚢炎と逆に男性に多い。

4) 鼻・脳ムーコル症

ケカビ科の真菌胞子を吸いこむことによって起こる全身の真菌症で、鼻と脳を侵す鼻・脳ムーコル症がもっとも典型的であるが、鼻・脳ムーコル症は、痛み、発熱、眼窩蜂巣炎による眼球突出などが急速に進行するため早期の抗真菌薬による治療が必要である。

4. 糖尿病患者における肺炎

糖尿病患者に合併する肺炎の起炎菌として、肺炎球菌、およびクレブシエラが示唆されている。ただし肺炎球菌は市中肺炎の起炎菌として、

最も多いので糖尿病患者に特有とはいえず、グラム陰性桿菌であるクレブシエラが重要である。また糖尿病患者に合併した肺炎の長期予後が不良であるという報告があり、その理由として、心血管系の合併症、または腎障害によることが報告されている¹⁰⁾。

*Klebsiella pneumoniae*による敗血症47例の臨床像を解析したところ、その基礎疾患として、アルコール多飲14例、悪性腫瘍8例、糖尿病7例、肝硬変4例、火傷4例、心不全3例、慢性腎疾患3例、その他2例であった。感染のフォーカスとして、肺炎59.6%、皮膚感染症10.6%、尿路感染症17.0%、腹腔感染4.3%、髄膜炎4.3%、肝膿瘍4.3%、原因不明4.3%であった¹¹⁾。別の報告では、*Klebsiella*属による敗血症101例の臨床像の解析では、死亡率は26%であり、その基礎疾患として、糖尿病36%、および悪性腫瘍27%などであった。感染のフォーカスとしては、原因不明32.7%、尿路感染症28.7%、肝膿瘍16.8%、肺8.9%、肝臓以外の膿瘍9.9%、胆管感染症3%などであった¹²⁾。これらの結果からもクレブシエラ感染症の基礎疾患として、糖尿病が重要であることが示唆されている。

糖尿病とブドウ球菌感染症に関して、糖尿病患者の皮膚には、黄色ブドウ球菌、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌が細菌叢を作りやすい。創傷部の化膿や菌血症の原因となる。空腹時血糖値が200 mg/dlを超える患者からの顆粒球は、ブドウ球菌食菌後の殺菌作用が低下している。厳格な血糖コントロールを行うとその殺菌力は回復する。

5. 糖尿病と肺結核との合併要因

肺結核と糖尿病とが合併しやすい病態として、①空腹時血糖値が200 mg/dlを超える患者の顆粒球の殺菌能は低下、②好中球および肺胞マクロファージの貪食能、および殺菌能が低下、③末

トピックス

表 3. 糖尿病と肺結核との合併頻度（文献 13 より引用，改変）

年齢	男性			女性		
	肺結核	糖尿病	合併頻度	肺結核	糖尿病	合併頻度
～ 19	61	0	0.0%	50	1	2.1%
20～	293	12	4.1	200	1	0.5
30～	286	29	10.1	97	5	5.2
40～	549	117	21.3	97	6	6.2
50～	706	165	23.4	122	16	13.1
60～	566	100	17.7	173	32	18.5
70～	471	64	13.6	205	16	7.8
80～	195	14	7.2	98	10	10.2
計	3127	501	16.0%	1042	87	8.3%

表 4. 糖尿病合併結核と糖尿病非合併結核の臨床像の差異（文献 14 より引用，改変）

	with diabetes	without diabetes	p value
Subject (n)	10	30	
Sex (M/F)	8/2	24/6	1.00 ^{b)}
Age (y)	66.8±12.6*	62.0±16.4*	0.35 ^{a)}
75-years-old or more	5 (50.0%)	7 (23.3%)	0.13 ^{b)}
BMI (kg/m ²)	19.2±2.9*	21.4±3.0*	0.06 ^{a)}
HbA1c (%，JDS)	7.3%±1.2*	—	—
Underlying diseases			
CRF	6 (60%)	7 (23%)	0.05 ^{b)}
HD	5 (50%)	6 (20%)	0.10 ^{b)}
Corticosteroid	1 (10%)	6 (20%)	0.66 ^{b)}
Malignancy	3 (30%)	8 (27%)	1.00 ^{b)}
CHF	4 (40%)	3 (10%)	0.06 ^{b)}

a) Unpaired t test with Welch's correction, b) Fischer's exact test, *: mean±SD
 BMI : body mass index, HD : hemodialysis, CRF : chronic renal failure,
 CHF : chronic heart failure

梢血中の単球の貪食能の低下，④細胞性免疫能の低下，⑤末梢白血球のBCG貪食作用が損なわれる，などが報告されている^{3,9)}。

またわが国における疫学調査において，糖尿病と肺結核の合併頻度は，男性では16%，女性では8.3%であるとの報告¹³⁾がある（表3）。

また我々の検討において，糖尿病患者に合併した肺結核患者においては，様々な合併症が多く¹⁴⁾（表4），また予後の悪い傾向が示唆されてい

る¹⁴⁾。

6. 肺結核の院内感染事例からの教訓

仙台市の総合病院で，1995年2月看護師22人，事務職員1人の結核集団発生があった。この事例では，看護師2人の結核発病が発端になった。仙台市では感染ルートを突き止めようと懸命の努力をし，看護師が勤務していた2年強に

おける入院例、400人ほどを調べ、ある糖尿病患者に行き当たった。仙台市は、この糖尿病患者から喀痰を採取、結核菌を同定した。発病していた若い看護師2人から得られた結核菌を合わせ、DNA (deoxyribonucleic acid) 分析を行ったところ、同一の結核菌であることが判明し、感染ルートが解明された。

この事例のように肺結核による院内感染を防止するために、①不審な胸部X線所見においては、結核の除外を怠らない、②咳嗽が続く高齢者、高齢者の肺炎像においては結核の鑑別を、③糖尿病、免疫不全を有する場合は、常に結核を考慮に入れる、④結核対策は先手必勝：疑わしきは結核であるとの姿勢で臨む、ことが重要である。

おわりに

糖尿病と感染症に関して概説した。糖尿病患者が急増しているわが国において、糖尿病患者の感染症をコントロールすることは重要な課題である。ただし最も重要なことは良好な血糖コントロールを行うという糖尿病の治療を適格にすることで、糖尿病に合併する感染症も克服できると考える。糖尿病と感染症の合併する病態に関して、今後の研究が求められる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Hober D, et al: Immunology in the clinic review series: focus on type 1 diabetes and viruses: role of antibodies enhancing the infection with *Coxsackievirus-B* in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 168: 47-51, 2012.
- 2) Negro F, Alaei M: Hepatitis C virus and type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* 15: 1537-1547, 2009.
- 3) Shuetz P, et al: Diabetes and sepsis: preclinical findings and clinical relevance. *Diabetes Care* 34: 771-778, 2011.
- 4) Shah BR, Hux JE: Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 26: 510-513, 2003.
- 5) Muller LM, et al: Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 41: 281-288, 2005.
- 6) Marchant MH Jr, et al: The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 91: 1621-1629, 2009.
- 7) Bertoni AG, et al: Diabetes and the risk of infection-related mortality in the US. *Diabetes Care* 24: 1044-1049, 2001.
- 8) Haug JB, et al: Bloodstream infections at a Norwegian University Hospital, 1974-1979 and 1988-1989: changing etiology, clinical features, and outcome. *Clin Infect Dis* 19: 246-256, 1994.
- 9) 川上正舒：糖尿病と感染症. 化学療法の領域 28: 1518-1523, 2012.
- 10) Yende S, et al: The influence of pre-existing diabetes mellitus on the host immune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicentre cohort studies. *Thorax* 65: 870-877, 2010.
- 11) Feldman C, et al: *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia at an urban general hospital. *J Infect* 20: 21-31, 1990.
- 12) Lee KH, et al: *Klebsiella* bacteraemia: a report of 101 cases from National University Hospital, Singapore. *J Hosp Infect* 27: 299-305, 1994.
- 13) 山岸文雄, 他: 肺結核患者における糖尿病合併頻度の検討. 結核 71: 569-572, 1996.
- 14) 砂川智子, 他: 大学病院の結核病棟に入院した糖尿病合併肺結核患者の臨床的検討. 結核 87: 453-459, 2012.