

第40回城東腎不全研究会

腎不全患者の感染症 ～呼吸器感染症を中心に～

神戸大学大学院医学研究科微生物感染症学講座感染治療学分野
神戸大学医学部附属病院臨床検査部
神戸大学都市安全研究センター

Goh Ohji MD, PhD, DTM & H

透析患者の発熱

現病歴:

ADL自立した74歳の男性。糖尿病性腎症による慢性腎不全にて左前腕内シャント作成の上、週3回血液透析中。入院前日に透析施行。帰宅後から悪寒戦慄を伴っている。40°Cの高熱を認めたためER受診。

ROS: 頭痛、呼吸苦、咳嗽、腹痛、関節痛(-)。

PMH: 糖尿病、高血圧。

内服: アスピリン、シロスタゾール、シメチジン、
アムロジピン、ビタミンD、カルシウム製剤。

次に何をするか？

診断をすすめる流れ

まず、“主訴”から鑑別を考える



“病歴”を聞き、さらに鑑別を考える



“身体所見”をとり、鑑別を増減させる



“臨床検査、画像検査”で最終的に
rule in、rule outしていく

内科の診療のトライアングル

病歴
自覚症状

身体所見
(PE)

臨床検査
画像検査

バイタルサイン=身体所見の王様

Vital sign = 生命維持に最低必要な機能のサイン

- 血圧 循環
- 脈拍 循環
- 呼吸回数(+酸素飽和度) 呼吸
- 体温 呼吸

- 意識状態 中枢神経

Vital Signs

- 循環と呼吸は人間の生命を維持する機能の最低限のチェック機構。
- これがおかしくなっているとすぐ動く必要あり
→BLS、ACLS
- 体温の異常(発熱、低体温)は急を要さないが放置すると、循環と呼吸が狂う可能性大。

身体所見

BP:100/60、心拍数120、体温39.5℃、
呼吸数30、O2saturation96% (Ambient air)
意識状態:清明

- 血圧低下、酸素化の著明な低下、
意識レベルの低下は無し
- 超緊急で動かなければいけない状態でない
ことを確認
- かつ、自覚症状がはっきりとしない

“透析患者の発熱”

- 感染症以外の原因も考える
- 感染症であっても……系統だって考える

鑑別をまれなく上げる方法例

V: vascular

I: infection

N: neoplasm

D: degenerative

I: intoxication

C: congenital

A: autoimmune

T: trauma

E: endocrinology

PP: psychology & pregnant

どのような病歴を

追加で聞くか？

基本の忘れたくない病歴聴取を！

- 動物曝露歴は？→猫関係、鳥関係
- 野外活動歴は？→リケッチア、レプト
- 国外渡航歴は？→輸入感染症

- 周囲で流行している疾患は？
→インフルエンザ、麻疹、風疹、ムンプス
ノロウイルスなど

鑑別診断

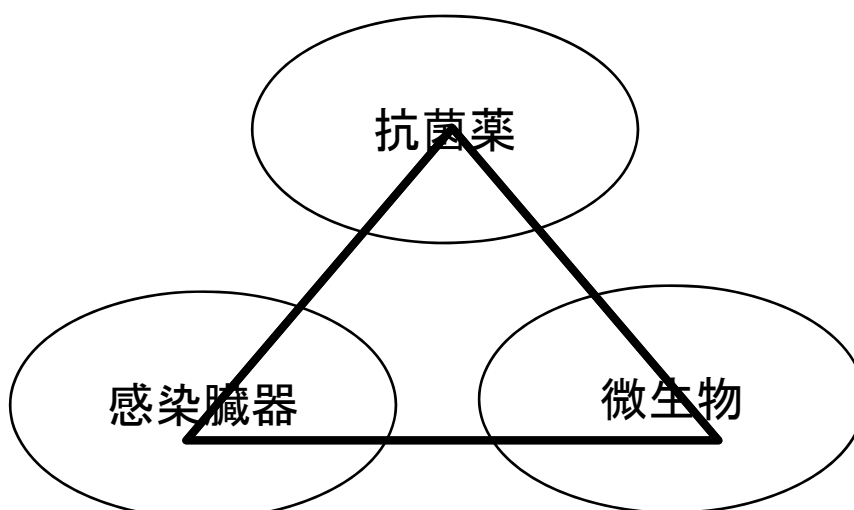
- 1、感染症なら→後述

- 2、膠原病血管炎症候群
ANCA関連血管炎など原疾患の増悪
また、新規発症のPMRなども
薬剤熱
結晶性関節炎(痛風、偽痛風)

- 3、悪性腫瘍→悪性リンパ腫、白血病くらい？

感染症の鑑別

感染症診療のトライアングル



人間のバリア機能の破綻から鑑別する

見えるバリアの破綻

→感染臓器探しにはここに注目

見えないバリアの破綻

→特定の免疫破壊で特定の病原微生物

感染臓器の探し方＝物理的バリア破綻

1、先天的にバリアが弱い臓器

- ・肺炎:呼吸の入り口
- ・尿路感染症(+前立腺炎)(+子宮留膿腫):尿の出口
- ・胆管炎(+胆嚢炎):便の出口
- ・軟部組織感染症
- ・虫垂炎や憩室炎など腹腔内感染症:細菌が多い

2、後天的に“物理的バリア”が壊れたところ

- ・バリアが強い穴に“異物”が入る:性行為でPID、直腸炎
- ・手術後:浅部～深部SSI、・脳外術後:シャント感染、
- ・血管ライン挿入、透析→血流感染、・抗菌薬投与でCDI
- ・肺癌の気管支閉塞→肺炎、胆管での胆管閉塞→胆管炎

感染臓器のチェックの仕方その1

- 1、尿路感染+できれば前立腺炎
→尿沈渣と前立腺触診。
- 2、肺炎
→胸部画像検査+喀痰グラム+酸素化
- 3、胆管炎→AST,ALTの動き
胆嚢炎→Murphy確認
- 4、軟部組織感染症→身体所見
- 5、腹腔内感染症→身体所見

感染臓器のチェックの仕方その2

- 6、CDIはCDトキシンや内視鏡や“病歴”
- 7、CRBSI、血流感染症→血培ととく
- 8、SSI: 身体所見や画像
- 9、脳外シャント髄膜炎は髄液所見

感染臓器チェック(基本バリア版)

	病歴+自覚症状	身体所見	臨床検査+画像検査
肺炎	咳	肺のラ音	★胸部画像検査
尿路感染症			★尿沈渣 (尿路閉塞無しが条件)
前立腺炎		★前立腺の圧痛	
胆管炎	右季肋部痛 (胆石性のみ)	右季肋部圧痛胆石性 のみ)	★AST・ALT正常がr/oに 有用
胆嚢炎	右季肋部痛	Murphy兆候	★腹部エコー
軟部組織感染症	局所の疼痛	★局所の腫脹発赤	
虫垂炎や憩室炎	腹痛	局所の圧痛	★腹部造影CT

感染臓器チェック(院内版)

	病歴+自覚症状	身体所見	臨床検査+画像検査
CRBSI	ラインが入っている事	局所の発赤(10%程 度)	★血液培養
手術部位感染			
浅い部位	表面の疼痛	★表面の発赤	
胸骨	切開部の圧痛	★改善しない切開 部の圧痛	★造影CT(ただし、術 後変化に影響される)
縦隔	疼痛	縦隔の同様性	★造影CT
腹腔内	腹痛	局所の圧痛	★造影CT
腸管内部			★造影CT

免疫のバリア破綻

～見えないバリア破綻～

免疫のバリア

- 3つのバリアに分ける(好中球、細胞性、液性)
- バリアが壊れると感染臓器を問わず、バリアごとに特定の微生物に弱くなる
- 細菌→急速に進行する全身感染症
抗酸菌→ややゆっくり
真菌→ややゆっくり
ウイルス→ゆっくり
原虫→ややゆっくり、蠕虫→ややゆっくり
- 病状の進行速度は
細菌>>>>抗酸菌、真菌、寄生虫>ウイルスといった感じ

免疫バリア崩壊の原因

- 1、好中球減少
 (医原性)化学療法、薬剤性、HSCT
 (病気)MDS、Aplastic anemia、骨髄癌浸潤
- 2、細胞性免疫崩壊
 (医原性)ステロイド、TNF α 阻害薬、HSCT
 (病気)HIV、妊婦、SCID
- 3、液性免疫が崩壊
 (医原性)脾摘、Eculizumab投与、HSCT
 (病気)MM、肝硬変など低アルブミン、小児、無脾症

免疫バリア崩壊と病原微生物

- 1、好中球減少
 - ・細菌:緑膿菌→あらゆる臓器 or OS
 - ・真菌:アスペルギルス、ムコール→ほとんど肺
- 2、細胞性免疫崩壊→いろいろ
 - ・細菌:リステリア、サルモネラ属
 - ・抗酸菌:結核>>MAC、ノカルジア
 - ・真菌:*Pneumocystis jierovecci* (PCP)、クリプトコッカス
 - ・ウイルス:ヘルペス属(CMVやEBV)、HBV
 - ・寄生虫:糞線虫(HTLV1)、トキソプラズマ、クリプトスポリジウム
- 3、液性免疫が崩壊→臓器を問わない
 - ・肺炎球菌→OS (Overwhelming sepsis)
 - ・インフルエンザ桿菌b (Hib) →OS
 - ・髄膜炎菌→OS

腎不全・透析患者の免疫抑制

- 免疫不全の分類としては細胞性免疫不全。
- ただ、TNF- α 阻害薬やステロイドほどではない
- 最もリスクが上がるのは活動性結核
- 透析患者では、年齢(70歳より高齢)、糖尿病、透析開始後12か月以内、透析開始時肺の陳旧性病変などが発症リスクがより高い。
- Hibのリスクも上がる(液性免疫不全? 2)
- VZVのリスクが上がるかも? という報告も3)

Ref)

1)Christopoulos AI et.al. BMC Nephrol. 2009 Nov 7;10:36. Risk factors for tuberculosis in dialysis patients: a prospective multi-center clinical trial. PMI 19895701

2) Nix EB et.al.; Risk of invasive Haemophilus influenzae type b (Hib) disease in adults with secondary immunodeficiency in the post-Hib vaccine era. Clin Vaccine Immunol. 2012 May;19(5):766-71

3) Kuo CC, Lee CT, Lee IM, Ho SC, Yang CY. Risk of herpes zoster in patients treated with long-term hemodialysis: a matched cohort study. Am J Kidney Dis. 2012; 59(3): 428-33.

感染臓器は？

- 病歴としては、特段、リケッチア感染症や渡航後感染症は鑑別に上げなくてよいとします。
- 身体所見で蜂窩織炎、腹腔内感染症、胆嚢炎、前立腺炎などを示す所見はなし
- 肺炎、尿路感染症、胆管炎、などを除外するなら
→CXR、尿沈渣(自尿があれば)、AST/ALTは見ておく
→やはり、血流感染は絶対に考えるため血培2セット

見えないバリア

- 活動性結核は必ず、考える。
- この症例では病歴からは急激な発症であるのでless likelyだろう。

症例に必要な臨床検査は

- 臨床検査は
 - ①診断のために測定するもの、
 - ②疾患治療のパラメーターとして必要なもの、
 - ③薬剤の副作用の前値を見るために測定するものに分けて考える。
- この症例では、CBC, AST/ALT, BUN, CRE, Na, K, CL, CPK程度でしょうか？

症例の患者さんの病歴からは

- はっきりとした温泉曝露歴、動物曝露歴はなし
- 自覚症状はなし
- ROSでも呼吸苦、咳嗽は認められない

身体所見

BP:100/60、心拍数120、体温39.5℃、
呼吸数30、O₂saturation96% (Ambient air)
意識状態:清明
肺野に雑音なし、心雑音:なし
腹部:圧痛なし、椎体叩打痛なし
関節:腫脹などなし
軟部組織に発赤腫脹なし

症例の患者さんの身体所見からは

- 頻呼吸のわりに酸素飽和度が低いかもしれない？
が、もともと肺気腫などがあればこれくらいだろう
- 聴診では明らかな肺野、心雑音は聞こえない
- 腹部の圧痛、椎体叩打痛、関節腫脹(結晶性関節炎)なども認めない

臨床検査

- インフルエンザ流行期でもあり、インフルエンザ迅速検査を施行→(-)。
(感度は40%~程度で否定はできないが)
- 胸部レントゲン写真撮影→右下肺野に浸潤影
- どうも肺炎らしいと判明！！

肺炎らしいと分かれば

- 喀痰が少し出たので喀痰培養と喀痰グラム染色に提出しておいた。
- ここで抗酸菌染色もオーダー
- 尿中レジオネラ抗原も提出。
- 肺炎球菌尿中抗原は悩ましい……

腎不全患者の肺炎治療

腎不全患者の肺炎の原因微生物

- 透析患者では幾分か緑膿菌肺炎を考慮してもよいかもしれない？
- *S. pneumoniae* (18.7%), *P. aeruginosa* (15.4%),
- *Klebsiella* species (8.8%), and *H. influenzae* (8.2%). Despite
- high rates of colonization with MRSA in the dialysis population,
- *Staphylococcus* species were infrequently the causative pathogen
- (2.2%)
- Ref) Slinin Y et. al. “Clinical epidemiology of pneumonia in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study.” *Kidney Int.* 2006 Sep;70(6):1135-41. Epub 2006 Jul 26.

透析患者の血流感染症

- 透析患者は頻繁に穿刺するため、
血流感染症のハイリスク
- 発熱があれば、当然、疑うが、発熱が無く、血液低下のみのこともあり、この場合は予後が悪いとされる。また持続菌血症でも予後は悪い1)
- 透析患者での感染症ではまっさきに注意が必要であり、診断時点でベースの心雑音と眼瞼結膜などの塞栓症状は確認しておいた方がよいかもしれない

Ref)

1) Rojas L et.al.; Bloodstream infections in patients with kidney disease: risk factors for poor outcome and mortality. *J Hosp Infect.* 2013 Nov;85(3):196-205

透析患者の血流感染症の原因微生物

- 原因微生物は *Staphylococcus aureus*, 次に CNS1)
- GNRと真菌はそれほど原因微生物として上がっていない。
- 従って、バンコマイシンなどグリコペプチドをエンピリックに使用すべき。
- リネゾリド、ダプトマイシンをエンピリックに使用すべき必然性は少ないのでバンコマイシン低感受性の *S. aureus*などが想定される場合以外は使用する必要はない。

Ref)

- 1) Vandecasteele, S. J., Boelaert, J. R. & De Vriese, A. S. *Staphylococcus aureus* infections in hemodialysis: what a nephrologist should know. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 4:1388-1400 (2009).
- 2) Philip Kam-Tao Li et. al. : **Nat Rev Nephrol.** Infectious complications in dialysis—epidemiology and outcomes. 2011 Dec 20;8(2):77-88

血液培養で *S. aureus* が生えれば・・・

- 持続菌血症の否定を忘れずに
→ 血液培養再検
- CNSでも *S. lugdunensis* ではできれば陰性化を確認

カテーテル挿入部位による原因菌の違い

- HDカテーテルからの透析では最多の原因微生物はやはり *S. aureus*
- が、やはりGNRとカンジダ属も増加中で大腿部からの挿入カテーテルではGNRとCandidaが頻度が増えるとする報告も1)

Ref)

1. Microorganisms responsible for intravascular catheter-related bloodstream infection according to the catheter site. Crit Care Med. 35:2424-2427 2007

透析患者の治療についての小ネタ

MSSA菌血症の治療

- バンコマイシンを透析後に投与すると週3回（月、水、金）の投与でMSSAの血流感染症が治療できそうかも？？？
- が、やはり1世代セフェムとバンコマイシン Thrice/W投与では後者が死亡率が高い1)

Ref)

1) Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. Stryjewski ME et. al. Clin Infect Dis. 2007 Jan 15;44(2):190-6. Epub 2006 Dec 8.

Cefepimeの使用

- 腎不全患者でのセフェピム使用は脳症発症リスクがあると考えられている1), 2)
- HD患者ではセフェピム使用を避けるべきか否かは結論はまだ出ていないが、使用はためられる？
- Doseを適正に合わせた症例でも15症例中4症例で認められたという報告も3)

Ref)

1) Ugai T1. Scand J Infect Dis. 2014 Apr;46(4):272-9. 10.3109/00365548.2013.878032. Epub 2014 Feb 10. Cefepime-induced encephalopathy in patients with haematological malignancies: clinical features and risk factors.

2) Garces EO et.al. J Nephrol. 2008 Jul-Aug;21(4):526-34.

Renal failure is a risk factor for cefepime-induced encephalopathy.

3) Jennifer E Fugate Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy Critical Care 2013, 17:R264

透析患者のワクチン

ワクチンを考慮するもの

- インフルエンザ
- 破傷風ブースター:10年ごと
- B型肝炎ワクチン:特に血液曝露のリスクが高いため
- 水痘帯状疱疹ウイルス?
- 肺炎球菌ワクチン

肺炎球菌ワクチン

1、肺炎球菌莢膜抗原を利用したワクチン

Pneumococcal polysaccharide vaccine: PPSVと呼称される。いわゆる“成人型肺炎球菌ワクチン”

→免疫が特に小児ではつきにくい

2、1の免疫原性を高める目的で、タンパク質を結合させているワクチン。“小児用肺炎球菌ワクチン”

→免疫がつきやすい。

Pneumococcal conjugate vaccine: PCVと呼称。

PCVについて

- PCV10(10価)、PCV13(13価)とカバーする血清型が増加してきている。
- 日本でもPCV13が認可された。
- 小児の肺炎球菌性髄膜炎、侵襲性感染症を減少
- 社会全体の肺炎球菌性肺炎の発症も抑制

PPSV23単独接種

- 1、23種類の血清型に有効とされるものが市販
- 2、ACIPでは19歳から64歳の以下の群に推奨
 - 喫煙者
 - 慢性の心疾患(心不全など)
 - 糖尿病
 - アルコール中毒
- 3、日本で補助が出ているもの

PPSV単独接種の効果

証明されているメリット??

- 1、PPSV接種者では未接種者に比べ死亡率とICU入室率が低下した?1)
- 2、特別養護老人ホームなどで肺炎球菌性肺炎と死亡を減らした2)

証明できなかったメリット

- 1、心筋梗塞は減らさない3)
- 2、入院や肺炎による死亡は減らさない?4)

1) Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. Johnstone J1, Marrie TJ, Eurich DT, Majumdar SR. Arch Intern Med. 2007 Oct 8;167(18):1938-43.

2) Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T, D'Alessandro-Gabazza C, Nakayama S, Nishikubo K, Noguchi T, Takei Y, Gabazza EC. BMJ. 2010 Mar 8;340:c1004. doi: 10.1136/bmj.c1004.

3) Evaluating the clinical effectiveness of pneumococcal vaccination in preventing myocardial infarction: The CAPAMIS study, three-year follow-up. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, de Diego-Gabanes C, Hospital-Guardiola I, Jarrod-Pamies M; EPIVAC Research Group. Vaccine. 2014 Jan 3;32(2):252-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.017. Epub 2013 Nov 18.

4) Impact of the pneumococcal vaccine on long-term morbidity and mortality of adults at high risk for pneumonia. Johnstone J1, Eurich DT, Minhas JK, Marrie TJ, Majumdar SR. Clin Infect Dis. 2010 Jul 1;51(1):15-22.

PCVとPPSVの連続接種

- 抗体価が付きやすいPCVと血清型が多いPPSV23の連続接種が2014年北米では推奨されてきている。
- 両者の間隔は通常のワクチンスケジュールと異なり副反応が強くなることから間隔をあげた方が良いとされている

PCVとPPSV連続接種

- 1、65歳以上(50歳を境に肺炎球菌性肺炎死亡率が変わるため)
- 2、髄液漏
- 3、人工内耳
- 4、補体異常、先天性B細胞系、T細胞系の異常
- 5、HIV感染症
- 6、慢性腎不全
- 7、ネフローゼ
- 8、白血病、ホジキン病、多発性骨髄腫、悪性腫瘍
- 9、免疫抑制薬投与中
- 10、固形臓器移植

PCVとPPSVの連続接種間隔

- 65歳未満でリスクのある人でPCVもPPSVも接種したことの無い人
→PCV13接種後8週間以上あけてPPSV23接種
- 65歳以上
→PCV13接種後6~12ヶ月開けてPPSV23接種。
- PPSV23接種したことのがある人
→PCV13を1年以上あけて追加接種。
- 65歳未満でPPSV23追加接種が必要な場合: PCV13と8週間、PPSV23とは5年は空けること
- 65歳以上ではPPSV23追加接種時は
 - ①PCV13接種後6-12ヶ月空けてPPSV23
 - ②PPSV23からは5年開ける

腎不全とPCVとPPSV連続接種

- 慢性腎不全、透析患者ではPCV13とPPSV23の連続接種が望ましいかもしれない。
- 日本感染症学会・呼吸器学会ワクチン合同委員会では併用はまだ積極的には推奨しない立場が接種可と2015年末の段階ではしている。
- PCV13－PPSV23は8週間空けること
- PPSV23－PCV13は1年間空けること

Ref) <http://www.kansensho.or.jp/guidelines/o65haienV.html#05>

人にうつす結核とうつらない結核

結核の病歴＋自覚症状

- 体重減少や寝汗はどここの部位の活動性結核でも共通
- 肺結核では“しつこい咳”。
- 結核性髄膜炎では“錯乱”など高次脳機能障害や“頭痛”など。
- 腸結核では“下血”や“治癒しない再発する輪状潰瘍”
- 肺結核は他者への感染が問題となるので早めにチェック

慢性の咳嗽の鑑別

- 後鼻漏：副鼻腔炎などが原因。咽頭所見で
- 気管支喘息の始まり：呼吸機能検査など
- GERD：内視鏡所見で異常なくともあり
- 百日咳：連続性咳嗽が特徴。PT-IgGのペア血清
- 慢性の気道の炎症：肺結核、肺癌

人に感染しやすい結核とは？

- 排菌のある肺結核
- 抗酸菌を含んだ喀痰がaerosol化した場合
(i.e. 熱で白金耳をあぶった際など)
- 同様に結核の膿瘍をシリンジで吸って空気中にばらまいた場合など。
- 通常の腸結核、結核性髄膜炎などでは大丈夫

人にうつす結核を除外するには？

➤3回別々の日の喀痰抗酸菌染色が陰性

➤気管支鏡でのBALでの抗酸菌染色が陰性が条件です。

喀痰塗沫3回陰性＋喀痰Tb培養陽性→隔離不要

喀痰塗沫3回陰性＋喀痰TbPCR陽性→隔離不要

です。

人にうつす結核を早期発見するために

➤しつこい咳をする患者

→喀痰抗酸菌3回陰性確認＋胸部レントゲン

➤理由のない体重減少や寝汗は要注意

→胸部レントゲンと喀痰抗酸菌3回陰性確認

➤結核発症リスクの高い患者に注意

1、HIV患者

2、癌患者

3、ステロイド内服

4、免疫抑制剤内服中 などなど

まとめ

- 透析患者でも基本の発熱アプローチを。
- 循環、呼吸、意識がくるっていたらまずそちらに注意
- 発熱のみの呼吸器感染症は珍しくない
- 透析患者ならではの感染症としては
 - 1、血流感染
 - 2、CAPD患者ではCAPD腹膜炎
 - 3、結核、特に排菌肺結核に注意