

感染症

(2) 日和見感染症（免疫抑制剤）・院内感染

順天堂大学医学部総合診療科
東京女子医科大学感染症科，血液内科
東京都保健医療公社多摩北部医療センター内科

ヒライ ユウジ
平井 由児

(受理 平成28年4月2日)

Infectious Diseases

(2) Opportunistic Infection, Immunosuppressive Agents, Nosocomial Infection

Yuji HIRAI

Juntendo University Faculty of Medicine Department of General Medicine
Department of Infectious Diseases, Department of Hematology, Tokyo Women's Medical University
Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation,
Tama-Hokubu Medical Center

'Immunosuppression', which is caused by a complex relationship between a host and its specific pathogen, is a medical emergency. The causes of cellular immunodeficiency include age, malnutrition, overwork, underlying disease (i.e. cancer and hemodialysis), steroids, immunosuppressive agents, and biological agents. Of note, *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PCP) and tuberculosis (TB) are important infections among patients with cellular immunodeficiency and in the case of the latter, care should be taken to distinguish active disease from *Mycobacterium tuberculosis* infection. Febrile neutropenia (FN) following chemotherapy, with or without radiotherapy, is a clinical emergency in internal medicine. However, incidences of FN vary according to the cancer type and chemotherapeutic regimen. Important components of immunodeficiency include splenic status, and whether the skin or mucous barriers have been breached. Clinicians should be aware of which arm of the immune system is suppressed (cellular, humoral, neutropenia, etc.) and of the potential pathogens according to the specific immunodeficiency. The physical symptoms of specific infections among patients with immunosuppression may be difficult to discern due to their clinical manifestation. Clinical image findings and results of blood tests, including those for testing serum inflammatory markers, may not reflect the actual severity of their condition. Thus, evaluating vital and physical sign (i.e. anal, GI-tract, eye, oral, skin, sinus) are diagnostic cues. Clinical assessments such as blood cultures should be encouraged. Most admitted patients present with many components of immunodeficiency. The five most common nosocomial infection are pneumonia, surgical site infection, *Clostridium difficile* colitis, urinary tract infections, and blood stream infections. To determine the presence and identity of a blood-borne pathogen it is necessary to take a minimum of two blood samples via direct puncture for culture. In summary, the following steps are required to make a diagnosis of infectious disease in immunosuppressed patients: (1) evaluate the underlying disease and type of immunosuppression, (2) determine the infected organ, and (3) identify the causative pathogen and infected organ should be identified according to the type of immunosuppression.

Key Words: opportunistic infection, immunosuppression, nosocomial infection, blood culture, tuberculosis

はじめに

日和見感染症 (Opportunistic Infection : OI) は宿主の感染に対する防御能が様々な原因によって低下し、通常、健常人では問題とならないような病原体 (弱毒微生物など) によって引き起こされる感染症のことを示す。いわゆる「免疫不全」とは極めて漠然としたものであり、その要因に応じて異なった「免疫不全」が存在し、関与する病原体も異なっている。これらの病態を区別して理解することが免疫不全患者の診療においては極めて重要である。医原性には化学療法、ステロイド、生物学的製剤 (TNF α 阻害薬など) の免疫抑制作用がある薬剤は免疫不全の要因である。また血管内カテーテルなどの解剖学的異常をもたらす医療器材が使用される状況も俯瞰的に捉えれば免疫不全の原因である。

本編では、免疫不全を病態別に解釈し、その原因と感染症に、また院内で発症する感染症についての over view を記載した。「免疫不全」と「院内感染症」の体系的な理解に加え、鑑別診断とマネジメントの要約を示す。

免疫不全

免疫不全には様々な要因があり、これらを体系的に理解することが感染症を診断する上で重要である。免疫不全の要因には好中球やリンパ網内系、補体が関与するものと、皮膚バリアの破綻などの解剖学的異常に分類できる。免疫不全の種類と病原体、

感染臓器の関係を Table 1 に示した。特に細胞性免疫不全は、結核を含む抗酸菌やノカルジア属、リステリア属、サルモネラ属、レジオネラ属などの一部は細胞内寄生菌となる病原体は必ず鑑別に含める必要がある。これらは高齢者、Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染者、ステロイド投与、リンパ系悪性腫瘍、臓器移植に伴う免疫抑制剤投与など多彩な原因によりもたらされる (Table 1)¹⁾。熱傷患者・術後の患者・中心静脈カテーテルを使用している患者は、皮膚バリアの破綻という免疫不全が存在している。漠然とした「免疫不全」という理解は重要な疾患を見逃す要因といえる。また、ステロイド、化学療法、放射線療法に加え、生物学的製剤をはじめとする薬剤と感染症は複雑化している (Table 2)²⁾。

このような状況に加え、外来化学療法適応の拡大、臓器移植患者の増加、生物学的製剤の出現という背景より、以前よりも高率に市中 (= 院外) で生活する免疫抑制状態にある患者は増加し様々な機序の免疫抑制剤が承認されている。その抜粋を (Table 3)²⁾ に示す。その生活形態も多様化し、旅行を含む人々の移動、食生活などからの暴露歴や家族歴 (Sick contact を含む) などの病歴聴取は感染症を診断する上で重要である (Table 4)。

Table 1 Cause of immunodeficiency and important pathogen

	Bacteria	Fungi	Virus	Others	Cause
Neutropenia	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. aureus</i> , CNS <i>Streptococcus</i> spp.	<i>Candida</i> spp. <i>Aspergillus</i> spp.	HSV		Cancer chemotherapy, radiotherapy, steroids
Cellular immunodeficiency	<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Mycobacteria</i> <i>Nocardia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.	<i>Candida</i> spp. <i>Cryptococcus</i> spp. <i>Pneumocystis jiroveci</i> <i>Aspergillus</i> spp. Endemic fungi	CMV HSV VZV Respiratory viruses Influenza Parainfluenza EBV HHV-6, 7	<i>Toxoplasma</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Cyclospora</i> <i>Microsporidium</i> <i>Strongyloides</i>	Steroids, cancer chemotherapy (fludarabine, cladribine), azathioprine, cyclophosphamide, Mycophenolate mofetil, tacrolimus, lymphoma, ATG, MoAb (ex. Rituximab), HSCT
Humoral immunodeficiency	Dysfunction of spleen Dysfunction of compliments and globulin	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>N. meningitidis</i>		Giardia	Multiple myeloma, CLL, splenectomy, splenic dysfunction, radiotherapy

CNS, coagulase-negative staphylococci; ATG, anti-thymocyte globulin; MoAb, monoclonal antibody; HSCT, hematopoietic stem cell transplant. (Modified from reference 1)

Table 2 Reported serious infections with biologics by etiologic agent

Etiologic agent or disease	Therapeutic agent associated with serious infection	Etiologic agent or disease	Therapeutic agent associated with serious infection	
Bacteria	Adalimumab	Viruses	Adalimumab	
	Infliximab		Infliximab	
	Certolizumab pegol		Certolizumab pegol	
	Etanercept		Etanercept	
	Abatacept		Abatacept	
	Anakinra		Alefacept	
	Rilonacept		Alemtuzamab	
	Efalizumab		⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan	
	Alefacept		Rituximab	
	Alemtuzamab		¹³¹ I-tositumomab	
	⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan		Gemtuzumab ozogamicin	
	Rituximab		Basiliximab	
	¹³¹ I-tositumomab		Daclizumab	
	Gemtuzumab ozogamicin		Muromonab	
	Bevacizumab		Natalizumab	
	Cetuximab		Progressive Multifocal Leuko-encephalopathy (PML)	Alemtuzamab
	Panitumumab			Rituximab
	Trastuzumab			Natalizumab
	Basiliximab		Fungi	Adalimumab
	Daclizumab			Infliximab
	Muromonab			Etanercept
	Abciximab			Abatacept
	Natalizumab			Anakinra
Palivizumab	Alemtuzamab			
<i>M. tuberculosis</i> (TB)	Adalimumab	Bevacizumab		
	Infliximab	Basiliximab		
	Certolizumab pegol	Daclizumab		
	Etanercept	Muromonab		
	Abatacept	Natalizumab		
	Anakinra	Parasites	Adalimumab	
	Efalizumab		Infliximab	
Alemtuzamab	Etanercept			
Daclizumab	Anakinra			
Mycobacterium species other than <i>M. tuberculosis</i>	Infliximab		Alemtuzamab	
	Etanercept		Basiliximab	
	Certolizumab pegol		Muromonab	
	Anakinra	Natalizumab		
	Rilonacept			
	Alefacept			
	Alemtuzamab			
	Daclizumab			
	Muromonab			
	Natalizumab			

(Modified from reference 2)

免疫不全各論

1. 細胞性免疫不全症

化学療法に伴う好中球減少症を除けば，一般内科外来においても診療する機会が多い免疫不全の代表は細胞性免疫不全症である。

結核は過労や低栄養（これらも細胞性免疫不全の原因ではある）も引き金となり健常人にも発症する。細胞性免疫不全（前述した過労や低栄養，高齢も細胞性免疫不全のひとつである）が発症に関与する病原因子である。また，腎移植をはじめとする臓器移植に伴う免疫抑制剤の使用や膠原病の治療で用いら

れる TNF α 阻害薬では細胞性免疫を低下させる。WHO Global Facts によれば，そもそも地球人口の約 2/3 は結核菌に「感染」しており，免疫不全症がない状況であれば，一生で抗結核薬による治療の絶対適応となる「活動性結核」を発症するのは 10% である。とはいえ細胞性免疫不全状態にある患者では，活動性結核を発症する可能性は健常人に比較して高く，活動性結核を適切なタイミングかつ適切な方法で診断することは予後の改善だけでなく，公衆衛生的な意義がある。

活動性結核における確定診断方法は結核菌自体を

Table 3 Excerpt summary of FDA-approved monoclonal antibodies and selected small molecules and their risks of infection

Drug name	Target	Indication	Serious infections
Adalimumab, Infliximab, Certolizumab pegol, Etanercept	TNF- α	RA, JRA, AS, PA, PP, CD, UC	Pneumonia, sepsis, TB, mycobacterium infection, listeriosis, histoplasmosis, candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, salmonellosis, toxoplasmosis, brucellosis, bartonellosis, leishmaniasis, coccidiomycoses, leprosy, CMV, VZV infection, HBV reactivation
Abatacept	T-cell-co-stimulation inhibitor	RA, JRA	Pneumonia, sepsis, aspergillosis, sinusitis, candidiasis, bronchitis, skin and soft tissue infections, viral infections with HSV and VZV
Anakinra, Riloncept	IL-1	RA	Pneumonia, cellulitis, TB, mycobacterial and fungal infections
Efalizumab	CD11a	PP	Pneumonia, cellulitis, abscess, sepsis, Legionella pneumonia, necrotizing fasciitis, TB, PML
Alefacept	Inhibits T-cell Activation	PP	Cellulitis, abscess, wound infections, toxic shock, pneumonia, appendicitis, cholecystitis, gastroenteritis, MOTT infection, influenza virus, HCV, and herpesvirus infections
Alemtuzumab	CD52	CLL, TPL, NHL	Overwhelming bacteremia, pneumonia, meningitis, CMV, VZV, and HSV infections, PCP, PML, adenovirus infection, acanthamebiasis, toxoplasmosis, histoplasmosis, cryptococcosis, aspergillosis, Fusarium infection, Scedosporium infection, BK virus infection, HHV-6 infection, candidiasis, parvovirus infection, mucormycosis, TB, <i>Balamuthia mandrillaris</i> infection, MOTT infection, BCGosis, Rhodococcus infection, HBV reactivation
⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan, ¹³¹ I-tositumomab, Rituximab	CD20	NHL, RA	Pneumonia, sepsis, cellulitis, colitis, diarrhea, empyema, osteomyelitis, pericarditis, viral pneumonia and viral hepatitis
Gemtuzumab	CD33	AML	Sepsis, pneumonia, HSV infection, usual opportunistic infections with neutropenia, unusual pathogens include Staphylococcus hominis, Agrobacterium radiobacter, Acinetobacter lwoffii, Rhodococcus, and Pantoea agglomerans
Bevacizumab	VEGF	CRCa, NSCLCa, BrCa	Sepsis, anaerobic liver abscess with Bacteroides fragilis, Fusarium nasal septal infection, endophthalmitis, intraocular injection including Bacillus cereus and coagulase-negative Staphylococcus
Cetuximab, Panitumumab	ErbB1	CRCs, HNCa, CRCa	Paronychia caused by <i>Staphylococcus aureus</i> , abscess, sepsis
Trastuzumab	HER2	BrCa	Febrile neutropenia
Basiliximab, Daclizumab	CD25	Renal transplant rejection prophylaxis	Febrile neutropenia, Nocardiosis, legionellosis, MOTT infection, TB, viral infection with CMV, BK virus, adenovirus, HSV, RSV, or influenza virus, fungal infections with Aspergillus, Scedosporium
Muromonab	CD3	Solid organ transplant rejection	Bacterial infections, including Listeria, Nocardia, and MOTT infections; infections with Aspergillus, Candida, Cryptococcus, or dermatophytes; PCP; infections with Toxoplasma gondii, CMV, EBV, HSV, hepatitis viruses, VZV, adenovirus, enterovirus, RSV, and parainfluenza virus
Abciximab	GPIIb/IIIa	Adjunct for PCI	Pneumonia
Natalizumab	α 4-Integrin	MS, CD	PML, herpesvirus infections, influenza, Cryptosporidium diarrhea, bacterial pneumonias and UTIs, PCP, Mycobacterium avium-intracellulare infection, Aspergillus and <i>Burkholderia cepacia</i> infections

TNF- α , tumor necrosis factor alpha; RA, rheumatoid arthritis; JRA, juvenile rheumatoid arthritis; AS, ankylosing spondylitis; PA, psoriatic arthritis; PP, plaque psoriasis; CD, Crohn's disease; CMV, cytomegalovirus; UC, ulcerative colitis; MOTT, Mycobacterium species other than M. tuberculosis; HBV, hepatitis B virus; IL-1, interleukin-1; HSV, herpes simplex virus; VZV, varicella zoster virus; CAPS, cryopyrin-associated periodic syndrome; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; HCV, hepatitis C virus; CLL, B-cell chronic lymphocytic leukemia; TPL, T-cell prolymphocytic leukemia; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; PCP, Pneumocystis jirovecii pneumonia; AML, acute myelogenous leukemia; VEGF, vascular endothelial growth factor; CRCa, colorectal cancer; NSCLCa, non-small-cell lung cancer; BrCa, breast cancer; HNCa, head-and-neck cancer; RSV, respiratory syncytial virus; EBV, Epstein-Barr virus; PCI, percutaneous coronary intervention; MS, multiple sclerosis. (Modified from reference 2)

Table 4 Taking history/physical evaluation for immunosuppressed patients

Taking history and information	Infectious diseases, causable pathogen	Cause, symptoms, diagnostic cue
Medical device	CLABSI, PLABSI, HAP/VAP, CAUTI	Exist of medical device, duration, complication, indication
Skin, Mucous, Eyes	Disseminated VZV infection, Measles, Rubella, Erythema infectiosum, HSV, SSI, oral candidiasis, IE, skin nocardiosis, CMV retinitis (HIV)	Cellular immunodeficiency, sick contact, time from operation, sexual intercourse, suspicious of IVDU, visual disturbance, pain of eye
Pulmonary, Respiratory tract	CAP, pulmonary TB, PCP, HAP/VAP, Cryptococcus pneumonia, IPA	Respiratory rate, general symptoms (fatigue, fever, appetite loss), duration of symptoms
Cardiology	IE, infective pericarditis, TB pericarditis	HF, arrhythmia, adopt for modified Duke criteria (IE)
Intestinal tract	CDI, perianal abscess, perianal herpes, TB enterocolitis, ameba, CMV colitis, etc.	Abdominal pain, diarrhea, nausea/vomit, abdominal lymphadenopathy, colono-scopic evaluation
Urinary/Genital tracts	Urinary tract infection, prostatitis, renal tuberculosis, gonorrhea, chlamydial urethritis, genital herpes	Pollakiuria, painful urination, CVA tenderness, abdominal pain, diarrhea, sexual intercourse, medical device (ex. Urinary catheter)
Bone and joints	Osteomyelitis, septic arthritis, purulent spondylitis, pseudo goat	Arthralgia, percussion tenderness
Past history of severe infectious diseases	Tuberculosis, infective endocarditis, osteomyelitis	History taking
Family history, Exposure to communicable diseases	Influenza, Measles, Rubella, Erythema infectiosum, HSV, VZV, Mycoplasma infection, Pertussis, RS-virus infection	Sick contact, vaccination history
Lifestyle, Behavior, Travel history	Aeromonas spp, Vibrio spp, Edwardsiella spp, Pseudomonas spp., Dengue fever, Malaria, Typhoid fever, Aspergillus infection, Cryptococcosis, Histoplasmosis, etc.	Occupation, exposure of water or soil, insect/animal bite, pet (traditional/non-traditional), travel history (travel area, activities, etc.)
Food consumption	Campylobacter, Salmonella, Vibrio, Yersinia, Listeria infection, traveler's diarrhea, calicivirus (ex. norovirus)	Raw food (fish, shellfish, meat), cold meats, unpasteurized cheese/milk, delicatessen

CLABSI, central line associated blood stream infection; PLABSI, peripheral line associated blood stream infection; HAP/VAP, hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia; CAUTI, catheter associated urinary tract infection; VZV, varicella-zoster-virus; IVDU, intravenous drug user; HSV, herpes simplex virus; SSI, surgical site infection; IE, infective endocarditis; CMV, cytomegalovirus; TB, tuberculosis; PCP, Pneumocystis pneumonia; IPA, invasive pulmonary aspergilosis; CDI, clostridium difficile infection; HF, heart failure.

捉えることに他ならない。肺結核であれば喀痰（もしくは胃液）での塗抹検査（チールネルゼン染色）、結核菌 PCR、抗酸菌培養は必須である。検査感度からは 8 時間以上間隔をあけて計 3 回の塗抹検査（実際には 3 日連続）を行う必要がある。

疫学的には結核性リンパ節炎をはじめとする肺外結核が健常人でも増加し、近隣アジア諸国からの腎移植患者を対象とした報告では 60%前後が肺外結核である。健常人と異なる免疫状態において活動性結核は非典型的な臨床像を呈することがある。

T-SPOT をはじめとする IGRAs (Interferon-Gamma Release Assays) は、「結核菌に感染している」可能性を評価する検査であり、活動性結核と診断できず、あくまでも補助診断方法のひとつではない。Interferon (IFN) 産生が低下している状況（高齢（ ≥ 75 歳という報告もある）、糖尿病、血液透析、悪性腫瘍、免疫抑制剤投与）では偽陰性を示す可能性があり、検査を行う意義や結果の解釈を慎重

に行う必要がある。ガイドラインなどでの規定を除けば、喀痰や胃液、リンパ節といった検体採取や臨床経過の検討を行わず、IGRAs の結果のみを用いて活動性結核と診断・治療を行う行為は典型的な誤ったプラクティスである。また、先行するニューキノロン系抗菌薬投与は、肺結核の適切な治療開始を 41 日遅らせることが知られており、少なくとも結核を鑑別診断に含める必要のある患者では、慎重な検討が必要である。

Cytomegalovirus (CMV) 感染症は、臓器特異的に病理所見を認める CMV diseases と、血清などから CMV (白血球中の CMV pp65; アンチゲネミア) を検出する CMV infection に区分される。CMV 感染症の確定診断は病理学的に CMV を確認することであり、臓器特異的な CMV 感染症は HIV では網膜炎が代表的であるが、肺炎、消化管、肝臓など様々な標的臓器がある。つまり CMV diseases は臓器名や病理学的診断が必ず伴っている必要がある。CMV

Table 5 Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk-Index Score; MASCC score

Characteristic	Weight
-Burden of febrile neutropenia with <u>no</u> symptoms	5
-Burden of febrile neutropenia with <u>mild</u> symptoms	5
-Burden of febrile neutropenia with <u>moderate</u> symptoms	3
No hypotension (systolic blood pressure >90 mmHg)	5
No chronic obstructive pulmonary diseases (COPD)	4
Solid tumor Or hematologic malignancy with no previous fungal infection	4
No dehydration requiring parenteral fluids	3
Outpatient status	3
Age <60 years	2

High-Risk patients, MASCC score < 21. (Modified from reference 3)

アンチゲネミアのみで抗ウイルス薬による治療を行わなければならない対象疾患は限定的であり、特に造血幹細胞移植後の患者では、CMV アンチゲネミア (C7HRP など) をもって抗ウイルス療法を開始する pre-emptive therapy が行われる。また固形臓器移植患者や高度の免疫抑制状態にある膠原病においても同様のマネージメントが行われることがある(現状では様々な議論がある)。その一方で、CMV アンチゲネミアは、免疫不全のない健常人でも陽性結果を示し、本検査のみで抗ウイルス薬による治療適応のある CMV 感染症と判断できない。これらの基礎疾患を持たない患者に対して、CMV アンチゲネミア検査を行う意義については、検査を行う前に検査結果に応じたマネージメントを十分に検討する必要がある。

結核と並び、(細胞性)免疫不全患者においては、ニューモシスチス肺炎(PCP)は極めて重要な疾患である。CD4<200/ μ L の HIV 感染者、固形臓器移植患者、リンパ系悪性腫瘍だけでなく、TNF α 阻害薬をはじめとする新たな細胞性免疫抑制をもたらす治療薬の影響もあり、免疫抑制作用のある薬剤を投与される膠原病や炎症性腸疾患患者も PCP を発症し得る基礎疾患である。PCP の多くは、咳嗽などのいわゆる呼吸器症状に先行して倦怠感や微熱といった非特異的症状を認めることがある。また、単純胸部レントゲン写真と胸部 CT での画像所見が解離し、血清 β d グルカン値での評価についても一定したコンセンサスはない現状にある。また、これまでの steroid 投与量を指標に PCP 予防の適応 (Prednisolone (PSL) 換算で 20 mg/day で \geq 30 日投与, PSL 10 mg/day で総 PSL 投与量 \geq 700 mg) が示されている。

2. 好中球減少症 (特に発熱性好中球減少症)

好中球減少症の原因は、化学療法、再生不良性貧血などの血液疾患、Systemic Lupus Erythematosus などの自己免疫疾患、薬剤性造血障害、肝硬変など様々である。化学療法に伴う「発熱性好中球減少症」(Febrile Neutropenia: FN) は口腔温 \geq 38.3 $^{\circ}$ C もしくは、体温 \geq 38 $^{\circ}$ C で 1 時間以上持続かつ、好中球数 < 500 cell/ μ L, 好中球数 < 1,000 cell/ μ L で好中球数 < 500 cell/ μ L への移行が予測される状況を示し、この中から軽症例を評価する MASCC スコアがある (Table 5)³⁾。FN では臓器特異的症状に乏しい場合があり、皮膚や直腸・肛門所見も含む全身の診察と抗菌薬投与前の 2 セット以上の直接穿刺による血液培養を含んだ fever workup は必須である。FN では AIUEOSS で示される(肛門: Anal, 血管内カテーテル: Intravascular Catheter, 上部消化管: Upper GI, 眼: Eye, 口腔: Oral, 皮膚: Skin, 副鼻腔: Sinus) が重要な感染源である。FN において血液培養で起病菌が検出できるのは 45% 前後とされ、血液培養の結果にかかわらず血流感染症を想定した先行治療が必要となる。施設のアンチバイオグラムを参考に、抗緑膿菌作用のある抗菌薬 (CFPM や PIPC/TAZ など) を腎機能に応じた最大量での投与が必要である。対象となる疾患により FN の頻度は異なり、膀胱癌 2~21%, 乳癌 2~23.8%, 頭頸部癌 6~19% であるのに対し、悪性リンパ腫では 48%, 急性骨髄性白血病においては 90% 以上と隔たりがある。FN は代表的な内科的緊急疾患であり、化学療法を行う診療科全体で同一のクオリティで FN の基礎的なマネージメントが行われる必要がある。

3. 補体機能障害

自己免疫性疾患や脾摘後・機能的無脾が主な原因

Table 6 Distribution of 504 health care-associated infections

Type of infection	Rank	No. of infections	Percentage of all health care-associated infections (95% CI)
Pneumonia	1 (tie)	110	21.8 (18.4-25.6)
Surgical-site infection	1 (tie)	110	21.8 (18.4-25.6)
Gastrointestinal infection	3	86	17.1 (14.0-20.5)
Urinary tract infection	4	65	12.9 (10.2-16.0)
Primary blood stream infection	5	50	9.9 (7.5-12.8)
Eye, ear, nose, throat, or mouth infection	6	28	5.6 (3.8-7.8)
Lower respiratory infection	7	20	4.0 (2.5-6.0)
Skin and soft tissue infection	8	16	3.2 (1.9-5.0)
Cardiovascular system infection	9	6	1.2 (0.4-2.2)
Bone and joint infection	10	5	1.0 (0.4-2.2)
Central nervous system infection	11	4	0.8 (0.3-1.9)
Reproductive tract infection	12	3	0.6 (0.2-1.6)
Systemic infection	13	1	0.2 (0.01-1.0)

(Adopted from reference 4)

Table 7 Associated mortality in episodes of bacteremia and fungemia, as related to appropriateness of antimicrobial therapy at different time points septicemia

Initial empirical therapy	After culture reported positive	After susceptibility results available	Associated mortality (%): no. of deaths per no. of patients	Risk Ratio (RR)
A	A	A	10.5%	1.0
I	A	A	13.3%	1.27
A	I	A	20.0%	1.91
A	A	I	20.0%	1.91
I	I	A	25.6%	2.46
A	I	I	28.6%	2.73
I	I	I	33.3%	3.18

*A, appropriate; I, inappropriate. (Modified from reference 5)

である。脾摘患者では、肺炎球菌やインフルエンザ桿菌などの有荚膜菌の感染リスクが高く、脾臓摘出に際しては肺炎球菌ワクチンの接種が必要である。また、発作性夜間血色素尿症 (PNH) の治療薬であるエクリズマブは補体 (C5) を抑制し髄膜炎菌感染症のリスクが高まることから髄膜炎菌ワクチン接種が必要である。

逆に上記の病原体による感染症を発症、もしくは繰り返す患者では、何らかの免疫不全 (補体や液性免疫の異常) が存在している可能性を推測する必要がある。筆者は、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) による髄膜炎が発端となり先天性補体 (C7) 欠損症と診断した成人例 (これまでに重篤な感染症の罹患歴なし) や、肺炎球菌による市中肺炎を発端に IgA 欠損症が判明した成人例を経験している。

皮膚バリアの破綻

皮膚や口腔・腸管粘膜は外界と体内とを区別する重要な臓器であり、皮膚や粘膜の解剖学的破綻は免疫不全のひとつである。術後の創部感染症を例に挙

げると、最も頻度の高い黄色ブドウ球菌 (MSSA, MRSA) による創部感染症は、術後 10~14 日が発症のタイミングとされている。

入院環境では、中心静脈・抹消ラインは医原性に皮膚バリアを破綻させ、閉鎖空間である血流と外界を交通することでカテーテル関連血流感染症を発症する。腸管の穿孔や憩室炎などの構造上の破綻に加え、抗がん剤 (シタラビン (AraC) など) では口腔~腸管粘膜障害が顕著で口腔粘膜の常在菌 (主に *Streptococcus* 属) による感染症の頻度が高いことが知られている。

院内感染症

院内感染症とは院内での医療行為に伴って発症した感染症である。「入院後 48 時間以降に発症した感染症」と定義されているものの、血管内カテーテルなど医療器材に関与した感染症であれば院内でおきた医療行為に伴う感染症であることにはかわりはない。筆者のことで表現するならば、院内感染症とは「その医療機関で外来・入院にかかわらず、その

医療行為を受けなければ発症することがなかった感染症」である。外科手術後の創部感染症，カテーテル関連血流感染症，尿路感染症，院内肺炎，偽膜性腸炎，医療スタッフや他患者からのインフルエンザ伝播など多岐にわたっている。そもそも院内感染の対象となる入院中の患者の多くは，外科的手術や中心静脈カテーテルなど侵襲的医療行為を受けており，上記の免疫不全に該当する患者がその多くを占めているのは事実である（Table 6）⁴⁾。

院内感染症の予防においては，手指衛生を含む標準予防策，病原体に適した感染対策の徹底に他ならない。手指衛生の励行の結果，カテーテル関連血流

感染症やカテーテル由来尿路感染症の発症頻度が減少したことはこれまでも報告されている。すなわち，手指衛生を怠ることは，院内感染をおこしやすい医療環境を作っていることに他ならない。

医療器材関連感染症

カテーテル関連血流感染症

カテーテル関連血流感染症は，代表的な院内で診療する可能性の高い医療器材感染症である。カテーテル関連血流感染症では，末梢ライン関連と中心静脈ライン関連由来で予後（死亡率）に差がないことが示されており，末梢ライン由来のカテーテル関連血流感染症は十分な内科的緊急疾患である。診断においては刺入部の発赤を認めるのは全体の10～20%前後との報告もあり，刺入部に異常を認めないことを理由にカテーテル関連血流感染症は否定できない。刺入部局所に発赤や腫脹を認めれば，早急にカテーテル関連感染症としての対応（2セットの血液培養・カテーテル先端培養・カテーテル抜去・empiric な抗菌薬投与）を開始する適応である。血液培養を省略した抗菌薬投与は，適切な対応を行った場合と比較し最大で3.2倍のオッズで死亡に関与する（Table 7）⁵⁾。

最も頻度の高いコアグララーゼ陰性ブドウ球菌の約90%はメチシリン耐性，黄色ブドウ球菌の約60%

Table 8 Most common pathogens isolated from bloodstream infections

Pathogen	%
Coagulase Negative Staphylococci	37
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA, MSSA)	23
Enterococcus species	13
Gram-Negative Rods	14
<i>E. coli</i>	2
Enterobacter species	5
<i>P. aeruginosa</i>	4
<i>K. pneumoniae</i>	3
Candida species	8

(Modified from reference 6)

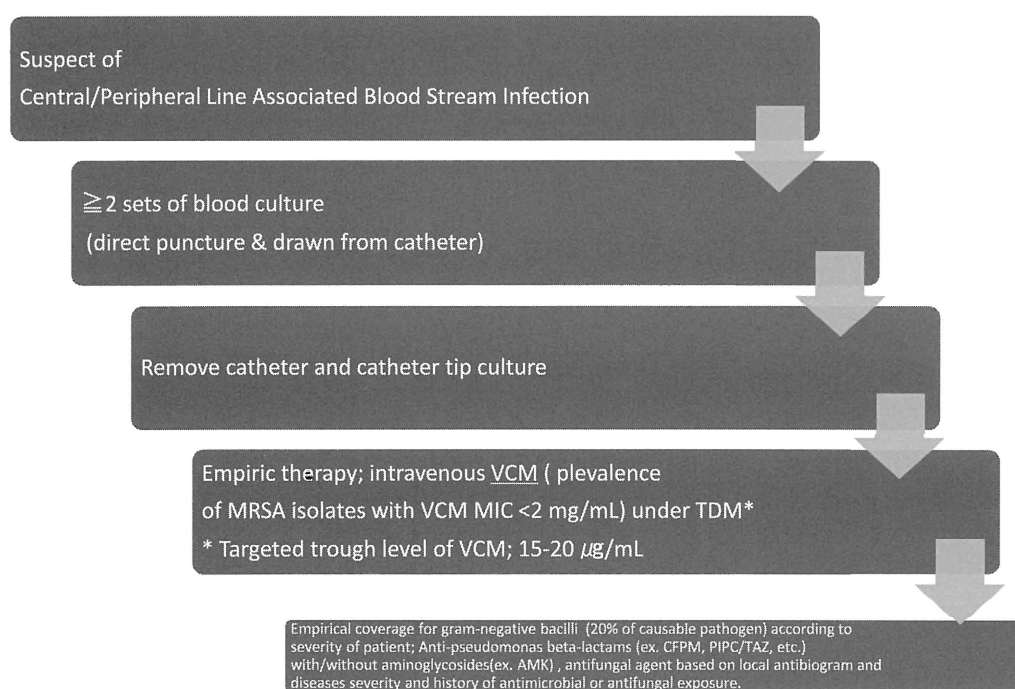


Fig. 1 At a glance; initial management of central/peripheral line associated blood stream infection

Based on recommendation from IDSA guideline. (Modified from reference 7)

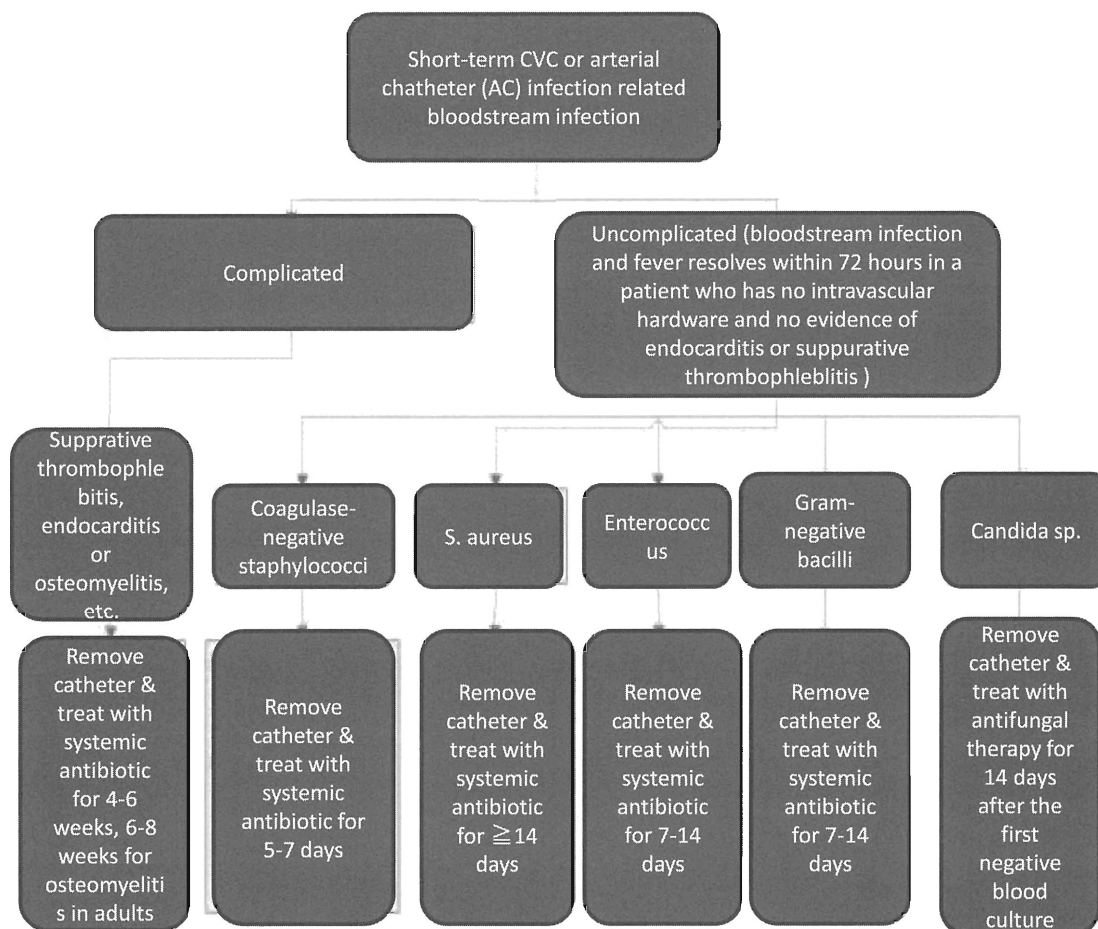


Fig. 2 Management of catheter related blood stream infection (Modified from reference 7)

は MRSA との報告もあり、さらに腸球菌の 30~40% を占める *E. faecium* はペニシリン耐性（治療は VCM）である。一般的なガイドラインでも示されるとおり、カテーテル関連血流感染症の empiric therapy にバンコマイシン（もしくはテイコプラニン）が選択されることが必要最低条件 (Table 8)⁶⁾、Fig. 1⁷⁾ であり、本疾患を想定しながらグリコペプチド系抗菌薬（バンコマイシン、テイコプラニン）が選択されていないのはむしろ問題といえる。起因为菌が同定された後も合併症（感染性心内膜炎、膿瘍、化膿性脊椎炎など）の評価や、起因为菌に応じた第一選択薬への de-escalation、適切な治療期間での治療を行う必要がある (Fig. 2)⁷⁾。特に黄色ブドウ球菌 (MRSA, MSSA) は最低限度の治療期間である 2 週間の治療適応は限定的であり、膿瘍や血栓性静脈炎などの積極的に 4 週間以上の治療期間を要する基礎疾患を検索する必要がある。

まとめ

免疫不全に関する感染症と院内感染症

感染症を診断する上で、最も重要な点は感染症が

存在している臓器を同定することにある。①患者背景（免疫不全の病態も含む）、②臓器（肺？血流？尿路？）、③つじつまの合う起因为菌の推測の三角形が完成してはじめて感染症は診断される。臓器評価を省略し、白血球数の変化 (SIRS の指標としては重要ではある) や炎症反応上昇、プロカルシトニン値をもつての確定診断や、臓器所見を評価せず、これらで感染症の治療効果を判定するプラクティスは存在していないことを改めて認識する必要がある。市中・院内・ICU を問わず、新しい敗血症の定義とともに、簡便なベッドサイドの臨床スコアである quick SOFA (qSOFA) と呼ばれる臨床診断基準（呼吸数 22 回/分以上、精神状態の変化、収縮期血圧 100 mmHg 未満）で少なくとも 2 項目以上を満たせば、予後不良な敗血症の可能性がある。免疫不全と院内感染症の多くは薬剤を含む様々な医療行為の結果もたらされるものである。このような状況で発症する感染症は、診断が困難かつ予後不良である。今回対象とした免疫不全状態にある患者さん、かつ院内感染症が疑われる状況においては、身体所見と十分な

計画性のあるアセスメント，適切な検体採取は必須である。すくなくとも高度医療機関においては炎症反応や白血球増加などを理由に臓器診断名の伴わない漫然とした抗菌薬投与が行われることのないよう，施設ごとのクオリティ維持が必要であり，余裕を持った業務内容や簡便に専門家に相談できる環境も併せた診療体制の構築が求められる。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) 青木 眞：「レジデントのための感染症診療マニュアル第3版」，医学書院，東京（2015）
- 2) **Salvina EM, Salata RA**: Infectious complications associated with monoclonal antibodies and related small molecules. *Clin Microbiol Rev* **22** (2): 274-290, 2009
- 3) **Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB et al**: The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* **18** (16): 3038-3051, 2002
- 4) **Magill SS, Edwards JR, Bamberg W et al**: Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* **370** (13): 1198-1208, 2014
- 5) **Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM et al**: The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* **24** (4): 584-602, 1997
- 6) **O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP et al**: Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *Clin Infect Dis* **35** (11): 1281-1307, 2002
- 7) **Mermel LA, Allon M, Bouza E et al**: Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **49**: 1-45, 2009

感染症—掲載予定—

執筆者	所属	テーマ	掲載号
早野真史	国際環境・熱帯医学	1. 新しい輸入感染症（エボラ，デング熱など）	86 (1)
平井由児	順天堂大学医学部総合診療科	2. 日和見感染（免疫抑制剤など）・院内感染	86 (2)
江川裕人	消化器外科学	3. 移植に対する感染症	86 (3)
橋本和法	産婦人科学	4. 性感染症（HIV，HPV など）	86 (4)
岡部信彦	川崎市健康安全研究所	5. 国・自治体の感染対策	86 (5)
菊池 賢	感染症科	6. まとめ	86 (6)