

# 呼吸器感染症：肺炎とインフルエンザ

石田 直

倉敷中央病院呼吸器内科

key words：透析患者，肺炎，インフルエンザ，ワクチン

## 要 旨

透析患者の肺炎は医療・介護関連肺炎に分類されるが、重要な死因の一つである。原因菌として薬剤耐性菌の頻度が上がるが、過剰な抗菌薬投与にならないように注意する必要がある。透析患者は、インフルエンザによる重症化のハイリスクグループであり、新型インフルエンザの動向に留意するとともに施設内感染防止を含めた対策が必要である。透析患者の感染症予防には、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの両方の接種が重要である。

## はじめに

日本は世界に例を見ない速度で高齢化社会が進行しているが、それを背景として、肺炎は2011年に死亡順位の第3位となったが、その死亡例の97%は65歳以上の高齢者である<sup>1)</sup>。透析患者の死亡原因として、一般に感染症は心不全に次ぐものであるが、高齢になるにつれてやはり肺炎の死亡率が増加する。透析患者において、肺炎の年間死亡率は一般成人の16倍以上と言われている<sup>1)</sup>。また、肺炎を続発する疾患としてインフルエンザは重要であり、近年、新型インフルエンザの発生も危惧されている。

本講演では、透析患者における肺炎とインフルエンザの状況と、その治療・予防について概説してみたい。

## 1 透析患者の肺炎

透析患者の死因では、60歳を超えると肺炎が増加し、心不全に次いで第2位となっている。透析患者に発症した肺炎は、日本呼吸器学会のガイドライン<sup>2)</sup>では、医療・介護関連肺炎のうちに分類され、市中肺炎と院内肺炎の中間に位置づけられている。重症度や薬剤耐性菌の頻度も、市中肺炎より高く院内肺炎より低いものとされている。

原因微生物についても同様の事が観察され、一般に医療・介護関連肺炎の原因微生物では、肺炎球菌が最も多いものの、グラム陰性桿菌やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）など院内肺炎で多くみられる菌種も混在する<sup>3)</sup>。

表1は筆者らの病院と、ある透析専門病院における血液透析患者の肺炎の原因菌を比較したものである。

表1 血液透析患者の肺炎の原因微生物  
(原因判明例における割合)

	倉敷中央病院	透析専門病院
肺炎球菌	18.1%	14.6%
MSSA	4.5%	14.6%
MRSA	—	39.6%
モラクセラ・カラタラーリス	9.1%	—
インフルエンザ菌	9.1%	10.4%
肺炎桿菌	9.1%	12.5%
大腸菌	4.5%	—
緑膿菌	9.1%	4.2%
肺炎クラミジア	13.6%	—
レジオネラ属	4.5%	—

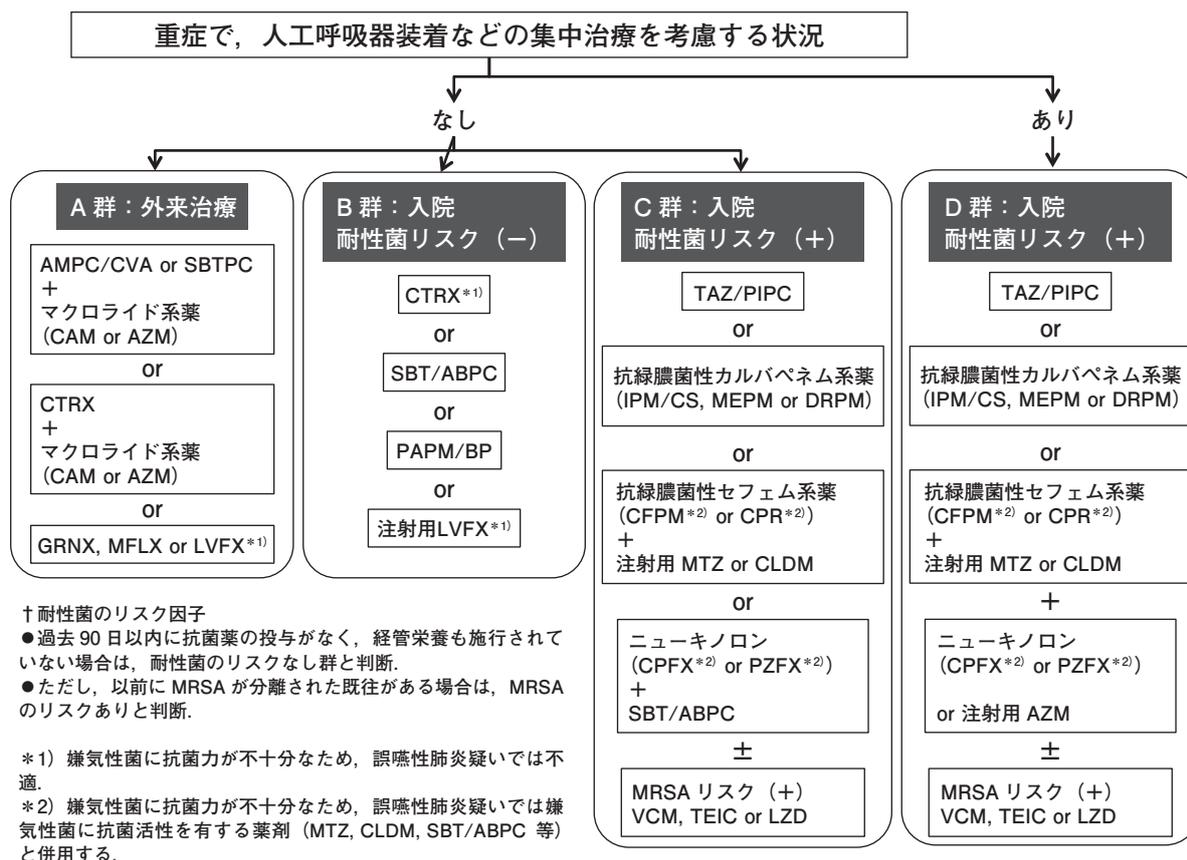


図 1 医療・介護関連肺炎の各群におけるエンピリック治療の推奨抗菌薬 (日本呼吸器学会医療・介護関連肺炎ガイドラインより)

筆者らの病院では、市中肺炎同様肺炎球菌が最も多く、非定型病原体も多く認められている一方で、緑膿菌や肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌もかなりみられている。透析専門病院では MRSA が最も多く、グラム陰性桿菌が続いており、院内肺炎に近い内容となっている。これはそれぞれの病院の性格を反映したものであると思われる。

日本呼吸器学会のガイドラインでは、医療・介護関連肺炎を、外来で治療可能な軽症群、入院が必要であるが薬剤耐性菌のリスクがない群、薬剤耐性菌のリスクがある入院群、重症で人工呼吸器装着等の集中治療を行う群の 4 群に分類し、それぞれの群に対してエンピリックセラピーに用いる抗菌薬を推奨している (図 1)。原因菌が判明すれば、それを標的とした抗菌薬へ変更 (de-escalation) することとなっている。

しかしながら、臨床検体より検出された MRSA や緑膿菌が必ずしも原因菌であるとは限らず、その判定には留意を要する。医療・介護関連肺炎において耐性菌をカバーしてもしなくても入院死亡率や治療失敗率は変わらなかったとする報告<sup>4)</sup>や、耐性菌をカバーし

て多くの抗菌薬を使用したほうが予後不良であったとする報告<sup>5)</sup>もみられているため、過剰な抗菌薬使用は慎むべきである。

透析患者に抗菌薬を投与する場合は、当然ながら、薬物に腎毒性がないか、薬物が腎排泄か肝排泄か、透析による除去率はどのくらいであるか、代謝物が蓄積しないか等を考慮して選択を行うことになる。

## 2 透析患者のインフルエンザ

表 2 は、米国 Centers of Disease Control and Preven-

表 2 季節性インフルエンザのハイリスクグループ

- 65 歳以上の年齢
- 慢性呼吸器疾患 (喘息や COPD)
- 心血管疾患 (高血圧単独を除く)
- 慢性腎、肝、血液、代謝 (糖尿病など) 疾患
- 神経筋疾患 (運動麻痺、痙攣、嚥下障害)
- 免疫抑制状態 (HIV 感染や、薬物によるものを含む)
- 妊婦
- 長期療養施設の入所者
- 著しい肥満
- アスピリンの長期投与を受けている者
- 担癌患者

tion (CDC) が出している、季節性インフルエンザに罹患した場合に重症となるリスクグループである。慢性腎疾患を有する患者がこの中に含まれており、透析患者もリスクグループと考えられている。実際、2009年のインフルエンザ A (H1N1) のパンデミック時に、透析クリニックのサーベイランスでは、インフルエンザに罹患した透析患者のうち、34% が入院し、22.5% が肺炎を併発し、5% が死亡したと報告されている<sup>6)</sup>。また、新型インフルエンザにより入院を要した透析患者がオセルタミビルによる治療を行っていたにもかかわらず、呼吸不全を呈するなど一般人より重症傾向で、

ウイルス陽性期間が平均 12 日間と長かった<sup>7)</sup>。

抗インフルエンザ薬の投与については、議論のあるところであったが、近年二つの興味深いメタアナリシス<sup>8,9)</sup>が発表された。オセルタミビルを中心としたノイラミニダーゼ阻害薬を投与された患者は、投与されなかった患者に比して、有意に有熱期間が短縮し、下

表 3 透析患者での抗インフルエンザ薬の用量

用 量	
オセルタミビル	1 回 75 mg を単回投与, 5 日後に症状が残っていればさらに 1 回  予防投与の場合は、1 回 75 mg 投与し, 5 日後に再度 75 mg 投与
ザナミビル	1 回 10 mg を 1 日 2 回 5 日間吸入
ラニナミビル	40 mg を単回吸入
ペラミビル	50~100 mg を 1 回点滴静注

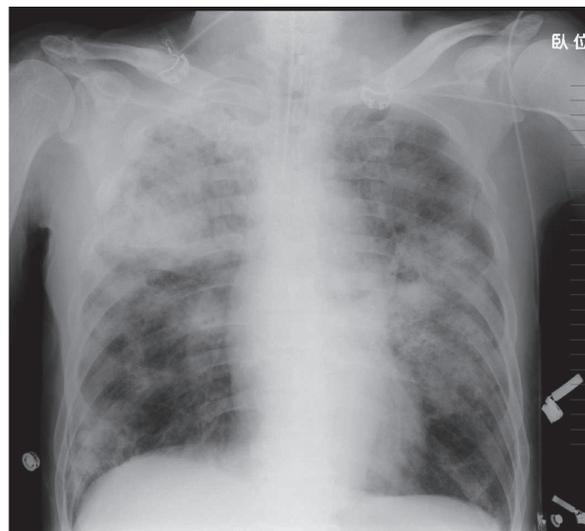


図 2 インフルエンザ罹患後にみられた、黄色ブドウ球菌による重症肺炎

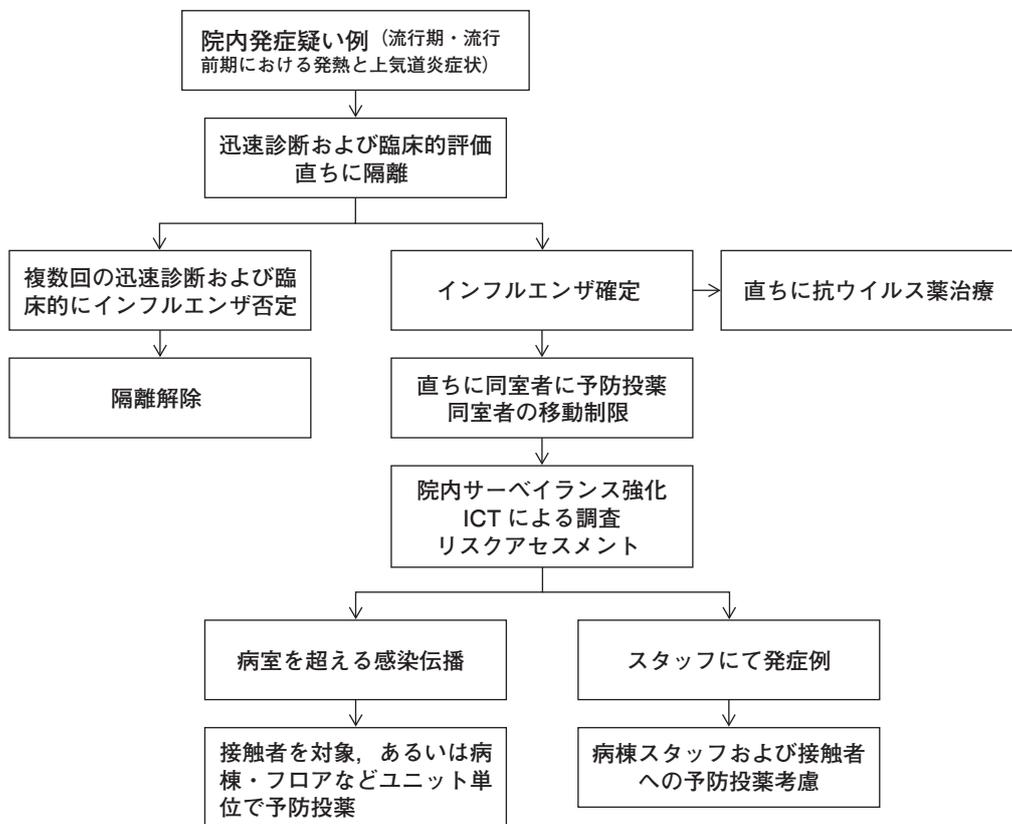


図 3 インフルエンザ院内感染対策のフローチャート (日本感染症学会提言より)

気道合併症や入院が減少したこと、および症状発現から2日以内の早期にノイラミニダーゼ阻害薬を投与した群が予後良好であったことが示された。米国CDCでは、リスクある患者や重症例、早期進行例では、インフルエンザが確定あるいは疑われた時点で、可及的早期に抗ウイルス薬を投与することを推奨している。特に、新型インフルエンザのパンデミック時には、

- ① ワクチンは間に合わないこと
- ② 若年者や健常者でも重症化の可能性があること
- ③ 高齢者や合併症のある人は、罹患すれば当然重症化の恐れがあること
- ④ 誰が重症化のリスクを有するかは不明であること

より、医療資源があれば、広く抗ウイルス薬による早期治療が望ましいと思われる。透析患者における抗インフルエンザ薬の用量は、表3に示すとおりである。

インフルエンザ罹患後に続発する細菌性肺炎は、高齢者の超過死亡の大きな原因であり、肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌等が原因菌となりやすい(図2)。また、成人においてもインフルエンザ脳症の発症をみることがあるので注意すべきである。

透析施設を含めた、医療機関内におけるインフルエンザの伝播を防止することは重要である。日本感染症学会では「インフルエンザ病院内感染対策の考え方について」と題した提言を発表<sup>2)</sup>し、入院患者においてインフルエンザが発症した場合の対応をフローチャートで示している(図3)。入院患者において流行期に発熱と上気道炎症状を呈した患者が出現したならば、直ちに患者の隔離を行い、迅速診断や臨床的評価を行いインフルエンザか否かの判断を行う。インフルエンザの診断が確定すれば、当該患者に対しては早急に抗ウイルス薬の投与を開始し、同室患者に対して予防投与を行う。それとともに、院内の感染制御室、ICT等が中心となって院内のサーベイランス、監視を行うことが望ましい。もし、病室を超えて発症者が出ようであれば、接触者すべてを対象とし、場合によっては病棟やフロア単位での予防投与も考慮する。

### 3 新型インフルエンザ

現在、新型インフルエンザになる可能性が高いといわれているのは、鳥インフルエンザのA(H7N9)である。水禽類の体内のウイルスが家禽類に感染し、接

触等によりまれにヒトに感染、あるいはブタに感染してブタ体内でヒト型のインフルエンザウイルスと混じることにより、ヒトに対して強い感染力を有するウイルスへと変異する可能性が示されている。

2009年のA(H1N1)によるパンデミックのときは、若年者に発症例が多く、季節性インフルエンザにみられるような高齢者の発症は少なかった。これは、高齢者が過去にH1型のインフルエンザに曝露をうけてきた可能性が高かったことを示している。一方、人類は、H7型によるパンデミックを未だ経験していない。したがって、H7N9によるパンデミックが起こった時には、高齢者にも多くの発症者がでることが予想される。実際、中国における111例のH7N9のヒト発症例の検討では、40%以上が65歳以上の高齢者であった<sup>10)</sup>。

日本透析医会、日本透析医学会は「透析施設における新型インフルエンザ対策ガイドライン」<sup>3)</sup>を発表している。これによると、

- ① 患者未発生期～海外発生期では、患者・スタッフへの教育、封じ込めの時期に患者を入院させる地域の指定医療機関の確認、個人予防具(PPE)の用意と装着訓練
- ② 国内発生早期～感染拡大期には、透析患者が発症した場合の対応、疑似患者が来院した場合の対応、指定医療機関での隔離透析、透析施設スタッフへの対応(予防投与)、環境整備について
- ③ 蔓延期～回復期には、患者・スタッフ連絡網の確立、有症状者への対応と受診勧奨、新型インフルエンザ感染者に対する透析

について述べられている。

### 4 ワクチン

ワクチンは感染症を予防する有効な手段である。透析患者におけるインフルエンザワクチンの検討は種々行われてきているが、インフルエンザワクチンの接種を受けた透析患者の80%で抗体産生が認められ、免疫反応はhealthy volunteersと不変であったとする報告<sup>11)</sup>、インフルエンザワクチンを接種した慢性透析患者では、インフルエンザ様症状の発症を約60%抑制することができたとする報告<sup>12)</sup>がある。一方で、2009 H1N1パンデミックインフルエンザのワクチン接種を受けた透析患者では、seroconversionは64%にしか見られず、コントロール群(93.8%)に比して明らか

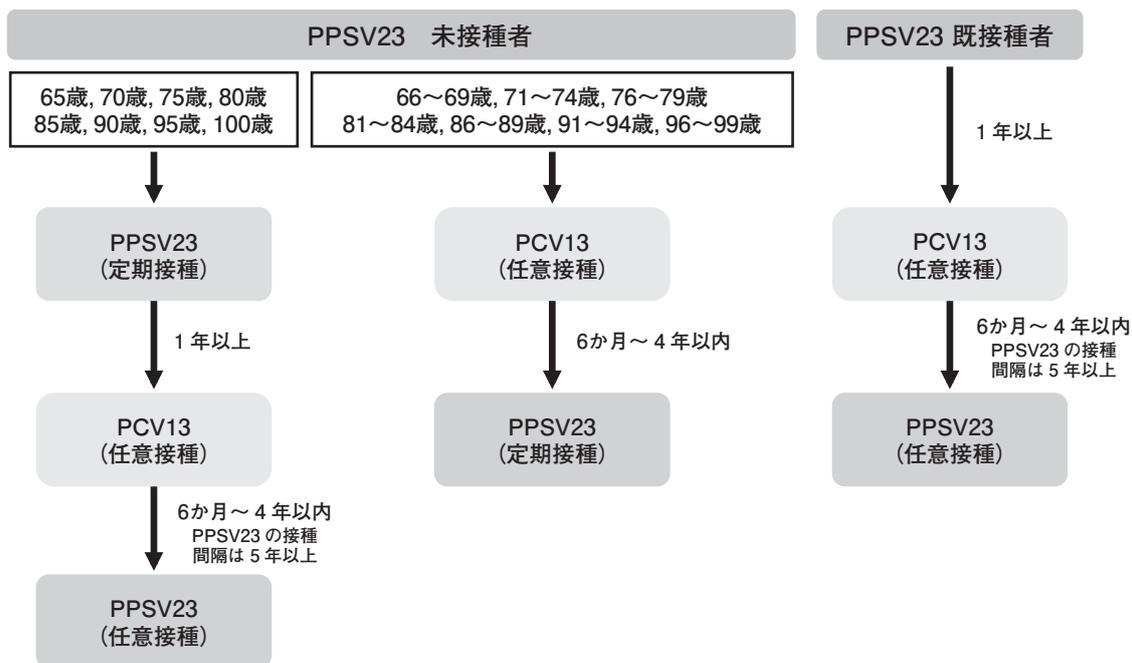


図4 定期接種を活かした両ワクチン接種方法の考え方

に低率であり、また titer も低値であったという報告<sup>13)</sup>もみられる。

前述したように、肺炎球菌は市中肺炎の原因として最も頻度の高いものであり、致死的な重症肺炎の原因にもなりうる。また、髄膜炎や敗血症等の重篤な合併症を起こすこともある。肺炎球菌のワクチンの効果については長年多くの研究が行われてきており、透析患者についての報告も多い。肺炎球菌ワクチンを受けた透析患者は、有意に mortality の低下 (HR : 0.94), cardiac death の低下 (HR : 0.91), 敗血症、菌血症による入院の減少 (HR : 0.95) を認め、肺炎球菌とインフルエンザワクチンの両者を受けた透析患者では、mortality がさらに低下した (HR : 0.73) とする文献がある<sup>14)</sup>。また、肺炎球菌とインフルエンザの両方のワクチンの接種を受けた透析患者では、一方のみを受けた患者よりも、mortality が低下していた<sup>15)</sup>。これらのことより、日本腎臓学会では、慢性腎臓病の患者に対してインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン両者の接種を推奨している<sup>16)</sup>。透析患者を含めた慢性腎疾患患者では、通常 23 価肺炎球菌ワクチン接種に対して十分な抗体反応を示す<sup>17)</sup>が、多くの患者でその抗体価は急速に低下するといわれている。

肺炎球菌ワクチンには、23 価の多糖体ワクチンと 13 価の結合型ワクチンの両者がある。23 価ワクチンのほうがカバーする血清型は多いが、結合型ワクチン

のほうが理論上は免疫応答を起こしやすい。現在、23 価多糖体ワクチンのみが定期接種の対象となっていて、65 歳以上の高齢者で 5 歳刻みに、初回接種の場合にのみ国からの補助が出される。この定期接種を利用して両者のワクチンを併用して使用することが考えられる (図 4)。

肺炎球菌ワクチンを接種すると、ワクチンに含まれている血清型による肺炎球菌感染症は減少するが、ワクチンに含まれていない血清型による感染症が増加する現象が起こり、serotype replacement と呼ばれている。現実には臨床より分離された肺炎球菌株の血清型を調べると、ワクチンに含まれている血清型のカバー率は経年的に下がってきており、今後の大きな問題となっている。

#### おわりに

透析患者における肺炎とインフルエンザについて概説した。透析患者は感染症に罹患するリスクが高く、その管理と予防は重要である。特にインフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンの積極的な接種が推奨される。

#### 文 献

- 1) Sarnak MJ, Jaber BL : Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. Chest 2001; 120 :

- 1883-1887.
- 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：医療・介護関連肺炎診療ガイドライン。日本呼吸器学会，2011.
  - 3) Ishida T, Tachibana Y, Ito A, et al. : Clinical characteristics of nursing and healthcare-associated pneumonia: a Japanese variant of healthcare-associated pneumonia. *Intern Med* 2012; 51: 2537-2544.
  - 4) 中塚賀也, 森本千絵, 安田一行, 他 : 医療・介護関連肺炎ガイドラインに沿った耐性菌カバーと治療アウトカムの関連についての検討. *感染症誌* 2013; 87 : 739-745.
  - 5) Kett DH, Cano E, Quartin AA, et al. : Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11 : 181-189.
  - 6) Marcelli D, Marcelli C, Richards N : Influenza A (H1N1) pandemic in the dialysis population : first wave results from an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 : 3566-3572.
  - 7) Li H, Wang SX : Clinical features of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2010; 30 : 172-177.
  - 8) Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. : Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection : a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Dis* 2014; 2 : 395-404.
  - 9) Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, et al. : Oseltamivir treatment for influenza in adults : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2015; 385 : 1729-1737.
  - 10) Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al. : Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. *N Engl J Med* 2013; 368 : 2277-2285.
  - 11) Scharpé J, Peetermans WE, Vanwalleghem J, et al. : Immunogenicity of a standard trivalent influenza vaccine in patients on long-term hemodialysis : an open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54 : 77-85.
  - 12) Washio M, Higashi H, Sugawara K, et al. : Influenza Vaccination and Other Factors Related to the Development of Influenza-Like Illness Among Patients on Chronic Hemodialysis in a Japanese Dialysis Facility. *Ther Apher Dial* 2016; 20 : 122-126.
  - 13) Labriola L, Hombrouck, Marechal XC, et al. : Immunogenicity of an adjuvanted 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine in haemodialysed patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 : 1424-1428.
  - 14) Gilbertson DT, Guo H, Arneson TJ, et al. : The association of pneumococcal vaccination with hospitalization and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 : 2934-2939.
  - 15) Bond TC, Spaulding AC, Krishner J, et al. : Mortality of dialysis patients according to influenza and pneumococcal vaccination status. *Am J Kidney Dis* 2012; 60 : 959-965.
  - 16) 日本腎臓学会編 : CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社, 2012; 55.
  - 17) Fuchshuber A, Kühnemund O, Keuth B, et al. : Pneumococcal vaccine in children and young adults with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 : 468-473.

#### 参考 URL

- ‡1) 厚生労働省「平成 24 年人口動態統計概数の状況」<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai12/index.html>
- ‡2) 日本感染症学会インフルエンザ委員会「社団法人日本感染症学会提言 2012 : インフルエンザ病院内感染対策の考え方について (高齢者施設も含めて)」[http://www.kansensho.or.jp/influenza/1208\\_teigen.html](http://www.kansensho.or.jp/influenza/1208_teigen.html)
- ‡3) 日本透析医会・日本透析医学会「透析施設における新型インフルエンザ対策ガイドライン」[http://www.touseki-ikai.or.jp/htm/07\\_manual/doc/20081208\\_influenza.pdf](http://www.touseki-ikai.or.jp/htm/07_manual/doc/20081208_influenza.pdf)