

原 著

## 慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) 患者における 細菌感染症入院に関わるリスクの検討

佐藤 貴彦\*, 井上 勉, 鈴木 洋通

埼玉医科大学 医学部 腎臓内科

### Risk factors for bacterial infection-related hospitalization in chronic kidney disease (CKD) patients

Takahiko Sato\*, Tsutomu Inoue, and Hiromichi Suzuki

Department of Nephrology, Faculty of Medicine, Saitama Medical University,  
38 Morohongo, Moroyama, Iruma-gun, Saitama, 350-0495, Japan

**【Background】** To date, it is unknown whether renal insufficiency is associated with increased morbidity from bacterial infections. The aim of this study is to evaluate the relationship between renal insufficiency and bacterial infection-related hospitalization.

**【Method】** This study is an observational, retrospective cohort study at our center. Nominal logistic regression analysis was used for multivariate analysis. The event investigated was “bacterial infection making hospitalization necessary”, and the investigation items were gender, age, diabetes mellitus, presence of cancer, use of statins and immunosuppressive agents, and several laboratory values, including albumin levels and total cholesterol.

**【Subjects】** All patients visiting our outpatient clinic between January and December 2005, and for whom complete medical records were available for at least 3 years from 2005, were enrolled. Patients who received renal replacement therapy, peritoneal dialysis (PD), or hemodialysis (HD), were excluded.

**【Results】** A total of 836 patients were surveyed (466 males; 370 females). The mean period of observation was  $4.87 \pm 1.39$  years. A total of 61 patients had at least one episode of hospitalization and were categorized as the “infected group”. The mean estimated glomerular filtration rate (eGFR) was  $56.3 \pm 36.8$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> in the infected group and  $64.3 \pm 35.4$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> in the non-infected group. The percentages of chronic kidney disease (CKD) stage 3 or more were 63.9% in the infected group and 45.1% in the non-infected group, with more patients with advanced renal insufficiency observed in the infected group than in the non-infected group. In a multivariate logistic regression analysis, a CKD stage of 3 or more, immunosuppressive agents, and diabetes mellitus were statistically significant risk factors for bacterial infection-related hospitalization; the adjusted odds ratio were 2.177, 2.443, and 2.140 respectively.

**【Conclusion】** Renal insufficiency, immunosuppressive agents, and diabetes mellitus are important risk factors for bacterial infection-related hospitalization.

*J Saitama Medical University 2014; 40(2): 123-130*

(Received November 13, 2013 / Accepted February 4, 2014)

**Key words:** chronic kidney disease, bacterial infection, risk factor, diabetes mellitus

緒 言

2012年の日本腎臓学会の報告では、成人人口における chronic kidney disease (CKD) 患者数は1,330万人

であり、年々増加傾向にある<sup>1,2)</sup>。末期腎不全 (end-stage renal disease: ESRD) 患者の死因は、心不全 (27.2%)、感染症 (20.4%)、悪性腫瘍 (9.1%)、脳血管疾患 (7.5%) の順であるが、心不全や脳血管疾患

\* 著者：埼玉医科大学 医学部 腎臓内科 〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38 Tel: 049-276-1612 Fax: 049-295-7338

E-mail: t\_inoue@saitama-med.ac.jp [平成25年11月13日受付 / 平成26年2月4日受理]

○著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

による死亡が経年的には減少している一方で、感染症による死亡の割合は1993年以後徐々に増加傾向にある<sup>2)</sup>。感染症管理は、CKD診療において重要な課題である。

腎不全保存期において、腎機能障害の程度が細菌感染症に対してどの程度リスクとなりうるかを検討した報告はほとんど見られない。USRDS (United States Renal Data System) 2007年版によると、CKD患者の肺炎および菌血症・敗血症の罹患率は、非CKD患者に比して有意に多い<sup>3)</sup>。我々は2009年にCKD stageの進行に伴い帯状疱疹の発症頻度が増すことを報告した<sup>4)</sup>。本研究において我々は、CKD患者の細菌感染症に起因する入院に関わるリスク因子、特に腎機能低下の程度が入院のリスクとなるのかを検討した。また、細菌感染症を契機とした急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) の発症率、および細菌感染症がCKDの進行に及ぼす影響についても検討を行った。

## I. 対象と方法

### I-i. 対象と調査項目

2005年1月1日から同年12月31日の期間にCKDの診断で当科(埼玉医科大学病院, 腎臓内科)外来を受診した全1,820症例の中で、2004年1月1日から2010年10月31日の間で3年以上継続的に経過観察が可能であり、かつ腎代替療法導入に至らなかった計836例を対象とし、細菌感染症による入院をエンドポイントとする過去起点前向きコホート研究を行った (Fig. 1)。統計方法は、観察期間中に一度以上の細菌感染症に

起因する入院歴がある事を従属変数とする多重ロジスティック回帰分析を用いた。独立変数とした項目は、年齢、性別、eGFR、血清アルブミン濃度、血清総コレステロール濃度、悪性腫瘍罹患の有無(観察期間内に担癌状態の場合で、外科的治療や化学療法、放射線療法などで完治したものは除外)、免疫抑制剤使用の有無(副腎皮質ステロイド剤および抗リウマチ薬-免疫調節薬、免疫抑制剤、生物学的製剤-について、観察期間内に6ヵ月以上の使用歴がある場合)、スタチン使用の有無(観察期間内に6ヵ月以上の使用歴がある場合)、糖尿病罹患の有無(過去に診断されている症例および観察期間内に新規発症した症例)とした。年齢や検査値は観察開始時点のものを使用した。CKDの進行を評価する目的で、イベント発生後eGFRを調査し、入院した症例に関しては入院前(感染兆候が無く、入院日に最も近い来院日)と入院直後のeGFRを調査しAKIの有無を判断した。

なおCKDの各stageは、日本腎臓学会によるeGFRによる分類<sup>1)</sup>を採用した(stage 1: eGFR  $\geq$  90, stage 2: eGFR 60 ~ 89, stage 3: eGFR 30 ~ 59, stage 4: eGFR 15 ~ 29, stage 5: eGFR < 15, 単位は ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)。

本研究は埼玉医科大学病院アイ・アール・ビーに申請をし承認を得ている(申請番号 12-083)。

### I-ii. 細菌感染症, 入院の判断基準

細菌感染症の定義は、原則として「感染臓器が明らかで起炎菌が分離同定された場合」とした。起炎菌が分離同定されず、抗菌薬の投与で炎症が軽快した場合も細菌感染症と判断した。結核菌が同定

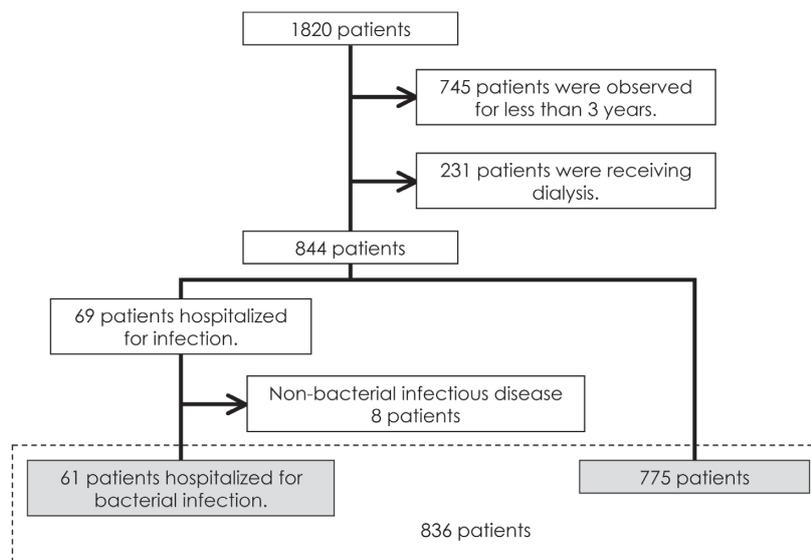


Fig. 1. Study flow diagram.

された場合、鼻腔、咽頭を問わずインフルエンザ抗原の簡易検査が陽性であった場合は、細菌の混合感染が明らかであっても対象症例より除外した。入院対象は、①急性腎盂腎炎、急性胆嚢炎・胆管炎、急性腹膜炎、中枢神経感染症の全例、②肺炎重症度分類A-DROP<sup>5)</sup>に準じて2点以上、あるいは1点に加えて免疫抑制剤の使用や過去に肺炎によるAKIの既往がある症例、③3日間以上の摂食障害を認める感染性腸炎、④38℃以上の発熱を伴う蜂窩織炎、あるいは下肢壊疽などの皮膚感染症、⑤細菌感染症が原因で全身性炎症反応症候群(SIRS: systemic inflammatory response syndrome)の病態を呈した症例、すなわちsepsis、⑥AKIのRIFLE分類<sup>6)</sup>でR以上の急性腎障害を認める細菌感染症の症例とした。記録上の入院歴を有しても、前記の細菌感染症および入院基準に当てはまらない場合、社会的入院については除外した。

### I-iii. 統計

二群間の平均値の差の検定にはunpaired t-test、割合の差の検定にはFisher's exact test、細菌感染症に起因する入院と関連する要因については多重ロジスティック回帰分析を用いた。表中の値は、平均値および標準偏差とした。統計ソフトはJMP ver. 10 Statistical software (JMP Japan, 東京)を用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

## II. 結果

### II-i. 調査対象のまとめ

調査対象となった計836例の性別は男性466例(55.7%)、女性370例(44.3%)、平均年齢は52.7 ± 16.7歳、観察期間は4.87 ± 1.39年であった(Table 1: 観察開始時点のデータ)。観察期間中に本研究の要件を満たす入院を要する細菌感染症に罹患した症例(以下、「感染症あり」群とする)は61症例で、男性34症例(55.7%)、女性27症例(44.3%)、年齢は56.6 ± 18.2歳であった。「感染症なし」群と比較して高齢であったが統計学的に有意差はなかった。感染部位は呼吸器感染症(気道感染症、肺炎)が48%、尿路感染症21%、腸管感染症10%、皮膚感染症9%であった(Fig. 2)。

各調査項目について「感染症あり」群、「感染症なし」群の比較を行った。「感染症なし」群と比較して、「感染症あり」群では有意に糖尿病症例の割合が多く、スタチン使用の割合が少なかった。血清アルブミン濃度や総コレステロール濃度、免疫抑制剤の使用割合は両群間で有意差を認めなかった。観察開始時のeGFRの値は、「感染症あり」群で56.3 ± 36.8 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>、「感染症なし」群で64.3 ± 35.4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>であったが、統計学的に有意差は認めなかった( $p = 0.090$ )。CKD stage別の検討において、「感染症なし」群ではstage 3-5の割合が45.1%

**Table 1.** Description of clinical characteristics of all subjects

	Entirety	Patients With at Least 1 Bacterial Infection-Related Hospitalization	Patients Without Infection-Related Hospitalization	p value
No. of Cases	836	61	775	
Age, mean (SD), year	52.7 (16.7)	56.6 (18.2)	52.4 (16.6)	0.057
Men, No. (%)	466 (55.7)	34 (55.7)	432 (55.7)	1.000
eGFR, mean (SD), ml/min/1.73m <sup>2</sup>	63.7 (35.5)	56.3 (36.8)	64.3 (35.4)	0.090
CKD stage, No (%)				
Stage 1	163 (19.5)	8 (13.1)	155 (20.0)	
Stage 2	285 (34.1)	14 (23.0)	271 (34.9)	
Stage 3	214 (25.6)	22 (36.0)	192 (24.8)	
Stage 4	114 (13.6)	12 (19.7)	102 (13.2)	
Stage 5	60 (7.2)	5 (8.2)	55 (7.1)	
Stage 1 - 2	448 (53.6)	22 (36.1)	426 (54.9)	
Stage 3 - 5	388 (46.4)	39 (63.9)	349 (45.1)	<b>0.005*</b>
Serum Alb, mean (SD), g/dl	4.11 (0.60)	4.00 (0.63)	4.12 (0.60)	0.131
Total Cho, mean (SD), mg/dl	211.1 (57.6)	203.5 (65.3)	211.8 (56.9)	0.302
Diabetes Mellitus, No. (%)	191 (22.8)	22 (36.1)	169 (21.8)	<b>0.017*</b>
Malignant Disease, No. (%)	54 (6.5)	8 (13.1)	46 (5.9)	0.050
Immunosuppressive Drug, No. (%)	141 (16.9)	15 (24.6)	126 (16.3)	0.109
Statin, No. (%)	283 (33.9)	13 (21.3)	270 (34.8)	<b>0.035*</b>
Δ eGFR, mean (SD), ml/year	-1.67 (3.98)	-0.92 (4.93)	-1.73 (3.90)	0.166
Introduction of RRT, No. (%)	136 (16.3)	11 (18.0)	125 (16.1)	0.718

Asterisk indicates  $p < 0.05$ .

「感染症あり」群では63.9%と、「感染症あり」群において中等度以上の有意な腎機能低下を示す症例の割合が多いと考えられた。stage 1, 2およびstage 3-5の二群にFisher's exact test検定を施行したところ統計学的に有意差を認められた ( $p = 0.005$ , Table 1)。細菌感染症発症時のデータは、血清クレアチニン値  $1.86 \pm 1.42 \text{ mg/dl}$ , eGFR  $48.7 \pm 35.5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ であった。

### II-ii. AKIの発症状況, CKD進行速度

CKD進行速度に関しては、eGFR換算で「感染症あり」群が  $-0.92 \pm 4.93 \text{ ml/年}$ 、「感染症なし」群  $-1.73 \pm 3.90 \text{ ml/年}$ であり、標準偏差が大きく両群間に有意差を認めなかった。腎代替療法が必要となった症例は、「感染症あり」群18.0%、「感染症なし」群16.1%で有意差を認めず、両群とも観察期間中のCKD進行速度はほぼ同程度であった。

入院時、細菌感染症を契機に腎機能が低下しAKIと判断された症例は、61症例中16症例(26.2%)であり、ESRD 1症例, Failure 1症例, Injury 3症例, Risk 11症例であった (Table 2: AKIのRIFLE分類<sup>6)</sup>)。ESRDの1症例は、69歳の男性で糖尿病腎症を原疾患とし、入院前eGFR  $9.11 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , 呼吸器感染症を契機に入院となり、血液透析を導入し、3ヵ月以上透析から離脱出来なかった。他の15症例に関しては、細菌感染症の軽快に伴い腎機能は改善し、それ以降のeGFRの低下速度も「感染症あり」群の非AKI症例と有意差は無かった。

### II-iii. 多重ロジスティック回帰分析結果

多重ロジスティック回帰分析の結果をTable 3に示す。用いた独立変数に関する多重共線性は統計学的に問題とならないことを確認した。細菌感染症による入院に寄与する因子は、リスクを増加する因子

としてCKD stage 3以上(調整オッズ比 adjusted odds ratio: aOR = 2.177), 免疫抑制剤の使用 (aOR = 2.443), 糖尿病 (aOR = 2.140)であり、リスクを減少する因子としてスタチンの使用 (aOR = 0.449)が有意なものとして検出された。担癌状態, 年齢, 血清アルブミン濃度および総コレステロール濃度に関しては統計学的な有意差を認めなかった。

### III. 考察

本研究で我々は、腎機能低下が細菌感染症に起因する入院に関与するかを検討した。調査項目の中ではCKD stage 3以上が、糖尿病や免疫抑制剤の使用と並ぶリスク因子であり、CKDはeGFR  $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 未満という早期の段階から、細菌感染症発症リスクが生じている可能性が示唆された。

### III-i. 腎機能低下と感染症発症リスク

我々は、腎機能低下が感染症発症リスクを増大させると考える。USRDS (2007年)によれば、CKD症例の肺炎罹患率, 菌血症・敗血症による入院割合は、同年齢の非CKD症例より高率の傾向にある<sup>3)</sup>。しかし、この報告では他の患者背景や検査値, CKD stageなどは考慮されていないため、腎機能低下自体が、肺炎罹患率等を増加させているのか不明な点が残されている。米国CDC (Center for Disease Control and Prevention)は、慢性腎不全とネフローゼ症候群の患者にも肺炎球菌ワクチンの接種を推奨している<sup>7)</sup>。透析患者は腎機能正常者と比較して6-25倍も結核症の罹患率が高いと報告<sup>8-10)</sup>されており、带状疱疹は加齢や免疫抑制状態, 例えば悪性腫瘍や免疫抑制剤投与中, 自己免疫疾患などにおいて発症頻度が増加すると考えられている<sup>11-13)</sup>。我々は带状疱疹の罹患率について、保存期腎不全患者・透析患者を含め

Table 2. The RIFLE criteria for acute kidney injury

	GFR criteria	Urine output criteria
Risk	Increased creatinine $\times 1.5$ or GFR decrease $> 25\%$	UO $< 0.5 \text{ ml/kg/h} \times 6\text{h}$
Injury	Increased creatinine $\times 2$ or GFR decrease $> 50\%$	UO $< 0.5 \text{ ml/kg/h} \times 12\text{h}$
Failure	Increased creatinine $\times 3$ or GFR decrease $> 75\%$ or creatinine $> 4 \text{ mg per } 100\text{ml}$ (acute rise of $> 0.5 \text{ mg per } 100\text{ml}$ )	UO $< 0.3 \text{ ml/kg/h} \times 24\text{h}$ or anuria $\times 12\text{h}$
Loss	Persistent acute renal failure = complete loss of renal function $\geq 4$ weeks	
ESRD	End-stage renal disease $> 3$ months	

GFR: glomerular filtration rate, UO: urine output.

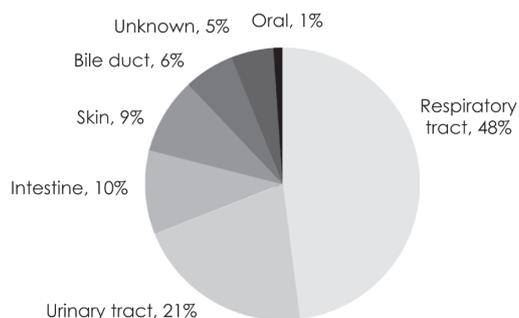


Fig. 2. The details of infected organs.

検討した<sup>4)</sup>。当院の腎臓内科外来と透析外来に通院中の70歳代の患者全例を対象として、CKD stage 1-3, 4-5, 5Dの3群に分けて帯状疱疹の発症率を検討したところ、腎機能が低下するにつれて明らかに発症率が上昇することを報告した。

本研究では、細菌感染症に起因する入院と腎機能低下との関連を調査した。多重ロジスティック回帰分析の結果では調査項目の中でCKD stage 3以上が、糖尿病および免疫抑制剤の使用と並ぶaORで、細菌感染症による入院のリスク因子と同定した。一方、血清アルブミン濃度や総コレステロール濃度には有意差がなかった。年齢に関しては「感染症あり」群と「感染症なし」群の単純な比較では、「感染症あり」群が高齢の傾向(p = 0.057)にあるものの、多重ロジスティック回帰分析では有意差がなかった。また、免疫抑制剤の使用割合については群間比較で有意差を認めなかった。いずれも症例数の不足が原因である可能性が否定できない。血清アルブミン濃度や総コレステロール濃度は一般的に栄養状態を反映するものと考えられているが、本研究においてはCKD患者が対象であり、尿蛋白の多寡と合わせて評価すべきである。しかし、尿蛋白の定量検査は対象の50%未満にしか施行されておらず検討項目より除外した。

腎機能の低下と免疫能の臨床的検討はESRD / 透析患者を対象に報告されている<sup>14)</sup>。透析患者において多段階の免疫応答に関わる細胞に関して、単球および抗原提示細胞<sup>15-17)</sup>、好中球<sup>18, 19)</sup>、およびT-, B-リンパ球<sup>20-22)</sup>の機能異常(例: 遊走能, 貪食能, 細胞表面受容体の機能異常, 液性因子の分泌異常)が報告されている。血液透析に

おける頻回穿刺や体外循環, 腹膜透析における留置カテーテルといった外的な要因も, 透析患者の感染症リスクであると考えられている。しかし, 多くの報告は*in vitro*の検討であり, 臨床的に腎機能低下の程度と感染症リスクの関連は不明な点が残されている。本研究は透析導入前の腎機能低下患者を対象とした腎機能障害と細菌感染症に起因する入院のリスクを臨床的に検討した。

### III-ii. スタチンおよび糖尿病と細菌感染症

CKD患者における免疫抑制剤投与の有無は、細菌感染症発症に対して有意なリスクとして検出され、aORはCKD stage 3以上とほぼ同程度であった。スタチンはCKD患者における敗血症のリスクを減少することが報告されており<sup>23)</sup>、low density lipoprotein (LDL)の低下に非依存的な多面作用と考えられている<sup>24)</sup>。本研究においてスタチンが投与されていた患者では、細菌感染症に起因する入院のリスクが有意に減少した。総コレステロール濃度は群間比較において有意差を認めず、スタチン使用により血清総コレステロール濃度は基準値内となっていた。つまりスタチン投与群は非投与群に比して栄養状態が優れており、細菌感染症に起因する入院のリスクが低下した可能性は否定できない。本研究においてスタチンのpleiotropic effectsについて論じることは困難と考えるが、臨床研究を行う際の調査項目の一つにスタチンの使用を考慮する必要があると考える。

本研究では、糖尿病が細菌感染症に起因する入院のリスク因子となった。研究室レベルで高血糖状態や糖尿病患者の免疫異常が報告されており、

**Table 3.** Multiple logistic regression analysis of determinants of bacterial infection-related hospitalization.

	Crude Odds Ratio	95% C.I.			p value	Adjusted Odds Ratio	95% C.I.			Adjusted <sup>#</sup> Odds Ratio	95% C.I.			p value
		Lower	Upper				Lower	Upper			Lower	Upper		
Age, per year	1.016	1.000	1.034		0.052	1.008	0.987	1.029		0.474				
Gender, Man	1.000	0.593	1.702		1.000	0.899	0.497	1.644		0.726				
Serum Alb, per 1.0 g/dl	0.742	0.511	1.117		0.147	1.024	0.631	1.716		0.925				
Total Cho, per 10.0 mg/dl	0.972	0.919	1.022		0.283	0.980	0.927	1.032		0.451				
Diabetes Mellitus, yes	2.023	1.151	3.475		<b>0.015*</b>	2.326	1.232	4.335		<b>0.010*</b>	2.140	1.184	3.802	<b>0.012*</b>
Malignant Disease, yes	2.392	1.003	5.081		<b>0.049*</b>	1.643	0.646	3.768		0.281				
Immunosuppressive Drug, yes	1.680	0.883	3.035		0.111	2.547	1.180	5.271		<b>0.018*</b>	2.443	1.241	4.628	<b>0.011*</b>
Statin, yes	0.507	0.259	0.924		<b>0.026*</b>	0.470	0.229	0.907		<b>0.024*</b>	0.449	0.227	0.830	<b>0.010*</b>
CKD stage 3 or more	2.164	1.271	3.774		<b>0.004*</b>	2.621	1.321	5.394		<b>0.006*</b>	2.177	1.235	3.926	<b>0.007*</b>

• P values were estimated with the likelihood ratio test. P < 0.05 was considered statistically significant.

• Whole model (diabetes mellitus, immunosuppressive drug, statin, and CKD stage) P value was < 0.001.

# Variables were selected according to regression significance (p < 0.05).

Crude/adjusted odds ratio and 95% Confidence intervals (C.I.), asterisk indicates p < 0.05.

呼吸器感染症や尿路感染症の罹患率が健常者より高い<sup>25-27</sup>。一方, Joshi Nらは, 糖尿病が感染症のリスク因子となる事に対して現状では結論づけられないものと判断している<sup>28</sup>。本研究の結果より, 糖尿病の免疫異常にCKDが相乗的に作用した可能性が示唆された。

### III-iii. 細菌感染症が腎機能障害の進行に及ぼす影響

細菌感染症が腎機能障害の進行に及ぼす影響を検討するために, 腎機能の年次変化とイベント発生について調査した。「感染症あり」「感染症なし」両群でeGFRの年間低下率には有意差を認めず, 期間中の腎代替療法導入率もほぼ同様であった。我々は, 細菌感染症の合併は腎機能障害の進行への影響は少ないものと判断している。複数の大規模臨床研究よりAKIはCKDの進行やESRDの発生に影響することが, 明らかとされている<sup>29, 30</sup>。しかし, それらの報告においてはAKI発症時に一時的な腎代替療法を必要とした症例や<sup>30</sup>, 高齢者(平均年齢が79.2歳)を対象とし2年間に約3割が個体死に陥る重症患者の登用など<sup>29</sup>, 本研究の対象とは大きく内容が異なっている。本研究において, イベント発生後に一時的な腎機能障害の進行はみられたものの, 恒久的に腎代替療法を要する症例は, ごく一部であった。感染症に対する適切な治療により, 感染症の合併による腎機能障害の進行は, ある程度予防できるものと判断している。

### III-iv. 研究方法の妥当性と限界

本研究を始めるに当たって, 対象の偏りを最小にする目的で, 2005年の1年間に当科外来を受診したCKD患者全例を対象とした。当科は大学病院の中の単科ではあるが, 周辺地域に腎臓内科を有する総合病院を欠くため, 比較的軽度のCKDからESRDに至るまで幅広い症例が受診する。また, 院内他科で診療中の場合も, 腎機能の低下がある症例は当科に紹介される場合が多い。「感染症あり」の基準は, 発熱や自覚症状のカルテ記載を根拠にしたのでは不正確になる恐れがあるため, 細菌感染症に起因する入院歴を有する事とした。さらに, 細菌感染症のみを対象とし, ウイルス感染症, 抗酸菌感染症を除外した。細菌感染症の実態を正確に把握する様, 学校検尿等の二次検診や, 一時的な通院患者は除外し, 3年以上連続して当科に診療歴がある症例のみを対象とした。最終的には836例(対象の45.9%)を対象とし, インフルエンザ3症例, 帯状疱疹, リンパ節結核, 肺結核, ウイルス性脳炎, 社会的入院各1症例を除く61症例を「感染症あり」群とし, 過去起点前向きコホート研究を行った。

調査項目は, 慢性透析症例の生命予後関連

因子<sup>2)</sup>に準じ, 「対象症例数の約1/10」を目安に計9項目を選定した。対象症例のCKD stage別割合は, 全国成人人口より重症者の割合が高く<sup>31</sup>, 過去起点前向きコホート研究としては対象数も十分とは言い難い。当院の属する川越比企医療圏から, 当大学の付属医療機関がある川越市を除くと, 当院の医療圏の成人人口は約36万人であり, CKD stage 3以上の割合を約10%<sup>32</sup>と仮定すれば, 本研究は約1.1%の標本の実調査に相当すると判断している。

肺炎罹患率に注目すると, USRDS(2007年)によれば, 66歳以上のCKD患者の肺炎罹患率は約100/1,000 patient yearsであり, 非CKD症例より高率である。我々の検討では肺炎罹患に起因する「入院」は4.87年の観察期間中に836症例中で29症例であり, 7.12/1,000 patient yearsとなった。2011年の日本の報告では市中肺炎でA-DROP 2点以上は約56%<sup>31</sup>であり, USRDSの報告とは平均年齢が10歳下回るとはいえ, 当科外来患者の肺炎罹患率は米国より低い結果となっている。調査した範囲において, 対象者836例に関して他院への入院記録は無い。我々は胸部レントゲンで肺野に浸潤影を認めた場合, 高齢者ではBUN(blood urea nitrogen)の1点を含めA-DROPで計2点に相当するため原則入院を勧めている。しかし, 同意を得られない場合や, そもそも入院が検討されないまま外来で加療されている症例が少なからず存在した。本研究では単一診療科における診療で外来担当医も8人で固定されているため, 「感染症あり」「感染症なし」両群間の比較に判断誤差が少ないものと判断する。またUSRDSの調査は保険病名を基にした調査であり, 実態を過大評価している可能性が否定できない。本研究において尿路感染症, 腸炎, 皮膚感染症や胆道感染症は, 厳格な入院基準が適応されており, バイアスは少ないものと考える。

## 結 論

CKD stage 3以上の腎機能障害を有する事は, 免疫抑制剤の使用と同様に細菌感染症に起因する入院のリスク因子である。また, CKD患者に於いては, 糖尿病の合併は細菌感染症に起因する入院のリスクを増加させ, スタチンの使用はリスクを低下させる可能性がある。CKDと細菌感染症の発症リスクに対して, より規模の大きい長期観察の臨床検討が望まれる。

## 謝 辞

本研究に際し多大な御指導頂いた埼玉医科大学地域医学医療センター大野洋一先生(腎臓内科兼任), 荒木隆一郎先生に深謝する。なお本研究の一部は第56回日本透析医学会学術総会のシンポジウムに於いて発表した。

## 引用文献

- 1) 今井圓裕, 井関邦敏, 新田孝作, 深川雅史, 安田宜成, 山縣邦弘, 横山仁, 他. CKD 診療ガイド2012. 日本腎臓学会誌 2012;54:1031-191.
- 2) 中井滋, 渡邊有三, 政金生人, 和田篤志, 庄司哲雄, 長谷川毅, 他. わが国の慢性透析療法の現況 (2011年12月31日現在). 日本透析医学会雑誌 2013;46:1-76.
- 3) Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chavers B, Foley R, Gilbertson D, et al. Excerpts from the United States renal data system 2006 annual data report. *Am J Kidney Dis* 2007;49:A6-7, S1-296.
- 4) Sato T, Inoue T, Endo K, Watanabe Y, Kikuta T, Tsuda M, et al. End-stage renal disease (ESRD) contributes to the increasing prevalence of herpes zoster. *NDT plus* 2009;2:263-4.
- 5) 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. 成人市中肺炎診療ガイドライン. 東京: 日本呼吸器学会; 2008.
- 6) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12.
- 7) Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997;46:1-24.
- 8) Wauters A, Peetermans WE, Van den Brande P, De Moor B, Evenepoel P, Keuleers H, et al. The value of tuberculin skin testing in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:433-8.
- 9) Habesoglu MA, Torun D, Demiroglu YZ, Karatasli M, Sen N, Ermis H, et al. Value of the tuberculin skin test in screening for tuberculosis in dialysis patients. *Transplant Proc* 2007;39:883-6.
- 10) Passalent L, Khan K, Richardson R, Wang J, Dedier H, Gardam M. Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a head-to-head comparison of the T-SPOT.TB test, tuberculin skin test, and an expert physician panel. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:68-73.
- 11) Buchbinder SP, Katz MH, Hessol NA, Liu JY, O'Malley PM, Underwood R, et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992;166:1153-6.
- 12) Miller GG, Dummer JS. Herpes simplex and varicella zoster viruses: forgotten but not gone. *Am J Transplant* 2007;7:741-7.
- 13) Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1341-9.
- 14) Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1526-33.
- 15) Ando M, Shibuya A, Yasuda M, Azuma N, Tsuchiya K, Akiba T, et al. Impairment of innate cellular response to in vitro stimuli in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2497-503.
- 16) Lim WH, Kireta S, Russ GR, Coates PT. Uremia impairs blood dendritic cell function in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:1122-31.
- 17) Verkade MA, van Druningen CJ, Vaessen LM, Hesselink DA, Weimar W, Betjes MG. Functional impairment of monocyte-derived dendritic cells in patients with severe chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:128-38.
- 18) Anding K, Gross P, Rost JM, Allgaier D, Jacobs E. The influence of uraemia and haemodialysis on neutrophil phagocytosis and antimicrobial killing. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2067-73.
- 19) Cendoroglo M, Jaber BL, Balakrishnan VS, Perianayagam M, King AJ, Pereira BJ. Neutrophil apoptosis and dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:93-100.
- 20) Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, Kartsios C, Stefanidis I. Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2007;20:440-51.
- 21) Stachowski J, Pollok M, Burrichter H, Spithaler C, Baldamus CA. Signalling via the TCR/CD3 antigen receptor complex in uremia is limited by the receptors number. *Nephron* 1993;64:369-75.
- 22) Fernandez-Fresnedo G, Ramos MA, Gonzalez-Pardo MC, de Francisco AL, Lopez-Hoyos M, Arias M. B lymphopenia in uremia is related to an accelerated in vitro apoptosis and dysregulation of Bcl-2. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:502-10.
- 23) Chenaud C, Merlani P. Statin use and sepsis in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2007;298:284; author reply-5.

- 24) Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000;6:1399-402.
- 25) Koziel H, Koziel MJ. Pulmonary complications of diabetes mellitus. *Pneumonia. Infect Dis Clin North Am* 1995;9:65-96.
- 26) McMahon MM, Bistrrian BR. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:1-9.
- 27) Chen SL, Jackson SL, Boyko EJ. Diabetes mellitus and urinary tract infection: epidemiology, pathogenesis and proposed studies in animal models. *J Urol* 2009;182:S51-6.
- 28) Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1906-12.
- 29) Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:223-8.
- 30) Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 2009;302:1179-85.
- 31) 健山正男, 新里敬, 原永修作, 比嘉太, 那覇唯, 仲村秀太, 他. A-DROPに基礎疾患と呼吸数を追加したシステムの30日死亡予測の検討. *日本呼吸器学会雑誌* 2011;49:343-8.
- 32) 松尾清一, 飯野靖彦, 内田俊也, 井関邦敏, 今井圓裕, 木村健二郎, 他. CKD診療ガイド. *日本腎臓学会誌* 2007;49:755-870.