

〈総説〉

糖尿病に伴う皮膚感染症と足病変

宮垣 朝光

Skin Infections Complicated with Diabetes Mellitus and Diabetic Foot

Tomomitsu MIYAGAKI

Department of Dermatology, The University of Tokyo Graduate School of Medicine

(2017年8月8日受付・2017年8月28日受理)

要 旨

糖尿病は、血糖値が高い状態が持続することで、さまざまな合併症を引き起こし、患者のQOLの低下、寿命の短縮に至る慢性全身性疾患である。患者数、医療費は増加の一途を辿っており、その多彩な合併症のコントロールは非常に重要な命題となっている。皮膚科で主に遭遇する合併症は皮膚感染症と糖尿病性足病変である。ともに、患者の命を脅かすことがあり、生命の危機に陥らない場合であっても、患肢の切断などにより患者のQOLの低下につながる重要な合併症と考えられている。このような皮膚の合併症は、皮膚科医のみならず、糖尿病診療に携わる医療関係者は避けて通ることのできない領域と考えられる。本稿では、糖尿病性足病変および糖尿病に合併する皮膚感染症およびその対策について概説する。

Key words : 糖尿病性足病変, 足白癬, 壊死性筋膜炎, フットケア, 患者教育

はじめに

糖尿病は、血糖値が高い状態が持続することで、さまざまな合併症を引き起こし、患者のQOLの低下、寿命の短縮に至る慢性全身性疾患である。患者数は極めて多く、2010年の時点で、世界中で約3億8000万人の患者がいると推定されており、2035年には約6億人に達すると試算されている^{1,2)}。本邦においても、糖尿病患者は増加の一途を辿っており、厚生労働省の国民健康・栄養調査によると「糖尿病が強く疑われる人（糖尿病患者を含む）」は、1997年に690万人であったが、2007年には890万人に、2012年には950万人に増加している³⁾。このような患者の増加に加え、多数の合併症を伴うこともあり、糖尿病は患者の健康面という視点のみならず、医療経済という視点からも社会的な問題となっている。実際に、大多数の国で総医療費の約5-20%が糖尿病及びその合併症のコントロールに費やされている⁴⁾。

糖尿病の合併症として、従来からいわれている網膜症、腎症、神経障害の三大合併症に加え、動脈硬化系疾患(心筋梗塞、脳梗塞など)、感染症、糖尿病性足病変、認知

症、歯周病などが重要な合併症であると認識されるようになってきている。このうち、皮膚科で主に遭遇する合併症は皮膚感染症と糖尿病性足病変である。糖尿病性足病変は、WHOにより「神経障害や末梢血管障害を有する糖尿病患者の下肢に生じる、感染、潰瘍、深部組織の破壊性病変」と定義されており、生命を脅かすことのある重大な病態と考えられる。また、生命の危機に陥らない場合であっても、感染が重症化した際には、患肢の切断が必要となることもあり、患者のQOLの低下につながることも珍しくない。このような糖尿病性足病変およびそのベースとなりうる皮膚感染症は、皮膚科医のみならず、糖尿病診療に携わる医療関係者は避けて通ることのできない領域と考えられる。本稿では、糖尿病性足病変を中心に、糖尿病に合併する皮膚感染症およびその対策について概説する。

糖尿病に合併しやすい代表的な皮膚感染症

1. 帯状疱疹

帯状疱疹は、潜伏感染した水痘帯状疱疹ウイルスの再活性化によるウイルス感染症であり、一定の神経支配領域に一致した部位に帯状に紅暈を伴う水疱を形成し(図



図1 右後頸部～上背部の帯状疱疹



図3 足白癬



図2 顔面白癬



図4 足爪白癬

1), 神経に沿った疼痛を伴うことが特徴である。水痘帯状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫が低下した際に発症すると言われており、後述するように細胞性免疫を含めたさまざまな免疫細胞に障害のある糖尿病患者では、健常人と比較して発症リスクが高いとの報告がなされている^{5,6)}。さらに、皮疹消失後も神経痛が持続する帯状疱疹後神経痛に関して、糖尿病患者では発症リスクが高くなることが報告されている⁷⁾。ただし、糖尿病の有無で治療反応性が大きく変わることはなく、下肢に発症したとしても糖尿病性足病変につながることは稀であり、その対応は糖尿病患者と非糖尿病患者で変える必要はない。診断がついた際には、抗ウイルス薬の内服あるいは点滴静注にて加療する。

2. 足白癬

白癬は、皮膚糸状菌による感染症で、白癬菌が角層、

毛、爪に留まる浅在性白癬と白癬菌が真皮内あるいは皮下組織内に寄生・増殖する稀な病型である深在性白癬に分類される。全身のどの部位にも生じるが、圧倒的に足に多い（いわゆる「みずむし」）。典型的には辺縁あるいは内部に小膿疱、小水疱を伴う落屑性紅斑局面を呈するが（図2）、足では趾間や足底の落屑や爪の黄濁、肥厚、粗造のみを呈することが多い（図3, 4）。帯状疱疹と同様に、糖尿病の有無によって治療方針が大きく変わることはないが、糖尿病患者では足爪白癬の発症リスクが高いこと⁸⁾、糖尿病患者の中でも糖尿病のコントロールが悪いほど足白癬、足爪白癬のリスクが高いこと⁹⁾、その存在が足潰瘍のリスク因子となることが知られており¹⁰⁾、糖尿病性足病変の誘因として極めて重要な位置を占める疾患である。足白癬、足爪白癬の診断がなされた際には、抗真菌薬の外用を行うことが一般的で、角質が増生する角化型や爪病変に対しては抗真菌薬の内服も検討される。

3. 蜂窩織炎

蜂窩織炎は、主にコアグラゼ陽性の病原性ブドウ球菌や連鎖球菌による真皮深層から皮下組織にかけての細菌性感染症で、身体のどの部位にも発症しうるが、比較

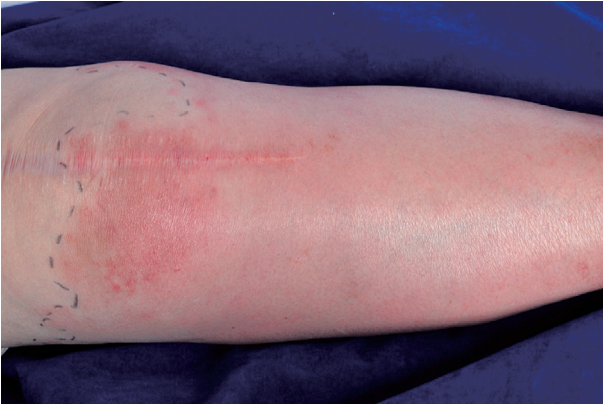


図5 膝～下肢にかけての蜂窩織炎



図6 下肢の壊死性筋膜炎

的下肢に多い。小外傷から直接菌が真皮内に侵入するとされているが、実際には創は目立たないことも多い。臨床的には、限局性の浮腫性紅斑が生じ、徐々に硬く浸潤を触れるようになり（図5）、局所熱感、圧痛、潮紅が増大してくるという経過をたどる。帯状疱疹、白癬と同様に、蜂窩織炎も糖尿病患者で発症リスクが高く¹¹⁾、健常人に生じた蜂窩織炎と異なり、ブドウ球菌、連鎖球菌以外に腸球菌、グラム陰性桿菌、嫌気性菌などが起炎菌となることが多い¹²⁾。治療は抗菌薬の投与であるが、糖尿病患者では起炎菌の菌種が広範囲にわたること、さらには複数の菌種が混合感染していることが多いことより、培養検査にて起炎菌が同定されるまでは、広範囲の菌種をカバーできるように抗菌スペクトラムの広い抗菌薬あるいは複数の抗菌薬が用いられる。

4. 壊死性筋膜炎

壊死性筋膜炎は、A群溶連菌や混合感染による皮膚軟部組織の感染症で、その主たる病変は皮下組織から浅層筋膜であり、筋膜に沿って水平方向に急速に拡大していく致死の疾患である。前述の蜂窩織炎から移行することが多いが、他の感染部位から血行性に菌が侵入し、発症することもある。初期には蜂窩織炎に類似した臨床像を呈し、び慢性の潮紅、腫脹、浮腫が認められ、その後、急速に水疱、血疱、紫斑、点状出血、表皮剥離、壊死などの多彩な皮膚症状を呈する（図6）。また、嫌気性菌や一部のグラム陰性桿菌では皮下にガスを発生し触診にて捻髪音あるいは握雪感が生ずることがある。速やかにデブリードマンを行い、抗菌スペクトラムの広い抗菌薬の投与と注意深い全身管理を行う必要があるが、急速にショックや多臓器不全に進行し、死に至ることもしばしばである。壊死性筋膜炎の45-72%に糖尿病を合併していると言われており、圧倒的に糖尿病患者でリスクが高い^{11,13)}。また、糖尿病患者では神経障害により圧痛が乏しく、受診が遅れることが多く、足切断に至る頻度が高いと報告されている¹⁴⁾。このように糖尿病患者の下肢に

生じた蜂窩織炎やそれに続発する壊死性筋膜炎は、まさに糖尿病性足病変に含まれる状態であり、糖尿病患者の生命、QOLを左右しうる極めて重要な合併症である。

糖尿病では、なぜ皮膚感染症、特に下肢の感染症が合併しやすいのか？（図7）

1. 免疫担当細胞の機能低下

糖尿病患者、あるいは高血糖状態ではさまざまな免疫担当細胞の機能が低下することが報告されている。例えば、病原体に対する初期の防御反応の主役を担う好中球に関しては、高血糖状態の患者では脱顆粒能が低下していること¹⁵⁾、高糖濃度溶液中では貪食能が低下していることが報告されている¹⁶⁾。同様に自然免疫系に属する単球の貪食能も血中HbA1c値と逆相関することが知られており¹⁷⁾、糖尿病患者では単球の機能も低下していると考えられる。また、NK細胞の活性化マーカーであるNKG2Dの発現は、糖尿病患者で低下しており、やはりHbA1c値と逆相関するとの報告があり¹⁸⁾、糖尿病患者では自然免疫系の免疫担当細胞全般の機能低下が想定されている。さらには、糖尿病患者では、獲得免疫系に属するCD8陽性の細胞傷害性T細胞の細胞傷害性分子の発現が低下していることが報告されており¹⁹⁾、免疫担当細胞の機能低下は自然免疫系のみには止まらないと考えられている。当然ながら、このようなさまざまな免疫担当細胞の機能低下は感染症の発症につながっている。対策としては、血糖コントロールが最も重要である。

2. 血管障害

皮膚、特に末端部の皮膚は血管障害の影響を受けやすい臓器である。末梢血管障害は、その部位の阻血性の潰瘍形成を引き起こし、病原体の体内への侵入が促進されることで感染症が起りやすくなる（図8）。このような潰瘍形成は下肢、特に趾先、外顆、踵などに多く、いわゆる糖尿病性足病変と呼ばれるものの一部を構成している。さらに、末梢血管障害があると、創の治療に必要

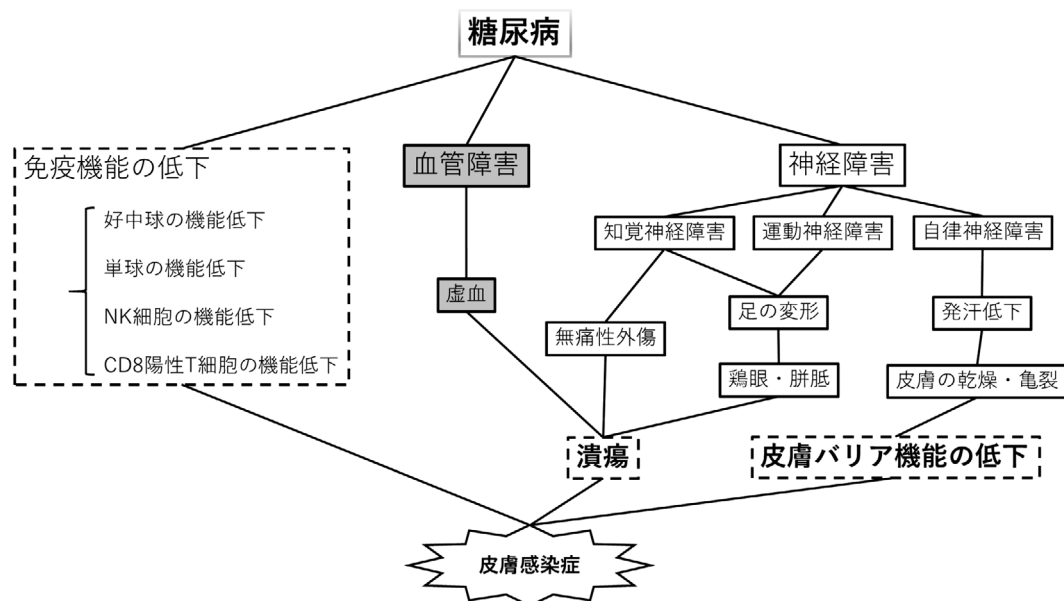


図7 糖尿病で皮膚感染症が多い機序



図8 糖尿病性血管障害に伴う皮膚潰瘍とそれに続発する蜂窩織炎

な栄養や病原体に対抗するための免疫担当細胞や抗生物質が病変局所に届かず、創傷治癒遅延や感染症の悪化が起こりやすいと考えられている（図9）。血管障害があると判断された場合には、血管拡張薬、抗血小板薬、低分子ヘパリンなどの抗血栓薬を用いる。全身状態、血管の状態が許せば、経皮的末梢血管インターベンション、外科的バイパス術も検討される。

3. 神経障害

糖尿病に伴う末梢性神経障害は、主に3種類の神経障害により構成されている。すなわち、知覚神経障害、運動神経障害、自律神経障害である。この内、知覚神経障害が最も皮膚感染症への影響が大きいと考えられる。知覚神経障害があると、靴擦れや低温熱傷などの際の痛みが鈍麻してしまうことで、創が大きく、治療が遅れがちになるため、それだけで感染症のリスクが上昇してしま



図9 糖尿病患者の趾先の創（上）と2週間後黒色壊死組織の付着を来している創（下）

う。さらに、痛覚鈍麻により、足関節を酷使し過ぎてしまい、骨破壊に至ると足関節の無痛性変形を来し、荷重の変化が起きることで鶏眼（ウオノメ）・胼胝（タコ）が生じやすくなる。このような鶏眼・胼胝は過度の圧力



図 10 糖尿病性神経障害による胼胝下潰瘍

がかかっていることで生じる病変であるが、そのまま圧力がかかり続けると、鶏眼・胼胝で皮膚の阻血性壊死が起こり、潰瘍形成につながることもある（図 10）。当然ながら、このような潰瘍も感染のリスクとなる。また、運動神経障害、自律神経障害も皮膚感染症と無関係ではなく、運動神経障害は骨格筋の萎縮や姿勢の変化に伴う足の変形を来し、やはり鶏眼・胼胝を引き起こす可能性があり、自律神経障害は発汗の減少を起し、皮膚の乾燥・亀裂、バリア機能の低下を起し、皮膚感染症を来しやすくしている。このような神経障害を改善させるのに最も大切なことは血糖コントロールであり、薬剤としては、アルドース還元酵素阻害薬や神経再生促進作用を持つビタミン B12 が用いられる。

糖尿病性足病変にならないために

1. 足白癬診断・治療のコツ

足白癬は前述のように、糖尿病性足潰瘍のリスク因子となる。その理由の一つは、足白癬の重症化は皮膚の白色浸軟化およびそれに引き続くびらん形成を来し、その部位が細菌の侵入口となり、蜂窩織炎・壊死性筋膜炎などが誘発されるためである。そのため、足白癬の診断を正確につけ、正しい治療を行うことは極めて重要である。しかし、足白癬と湿疹は類似した症状を呈するため、視診のみでそれらを区別することは不可能であり、足白癬の診断を付けるためには、皮膚を採取し顕微鏡下で白癬菌の存在を確認することが重要である。そのため、糖尿病患者の診療の際に、足白癬を疑った際には、皮膚科医に相談するのが望ましい。一方で、実際の臨床の現場では、既に白色浸軟局面や滲出液を伴うびらんが形成されていることもあり、すぐに何らかの治療を始めた方がよいという状況も存在する。その際には、以下の3つの理由で、とりあえず、抗真菌薬ではなくストロングからストロングステクラスのステロイド外用剤を使用することを筆者はお勧めする。まず、一つ目に、抗真菌薬は刺激

性があり、接触皮膚炎を引き起こし、逆に症状を悪化させ、細菌感染症のリスクを増やしてしまう可能性があるからである。そして、二つ目に、抗真菌薬を外用している場合、前述の顕微鏡検査で白癬菌を検出しづらくなってしまう、正確な診断を付けられなくなってしまうためである。最後に、三つ目に、ステロイド外用剤は局所の炎症をコントロールし、浸軟局面を乾燥させる力を持っているため、湿疹であればそのまま治療に導ける上、たとえ足白癬に外用したとしても、一時的に浸軟局面を改善し、細菌感染のリスクを下げるができるからである。もちろん、ステロイド外用剤を漫然と足白癬に外用し続けると、再悪化を来すため、皮膚科で正確な診断と正しい治療を受けるよう指導することが重要であることは言うまでもない。

2. フットケア

多くの臨床研究で、フットケアが糖尿病性足潰瘍の発症を抑制するという報告がなされている^{20, 21)}。エビデンスに基づく統一したフットケアのやり方は定まっていないが、足感染症、足潰瘍の予防という点から考えると、創の形成につながりうる陥入爪や爪甲鉤彎症などの変形した爪の処置（爪切りややすりがけ）、鶏眼・胼胝の処置（削り）が望まれる。ただし、これらの処置は出血のリスクがあるため、難しい場合には皮膚科受診を促す。また、保湿剤の使用は糖尿病患者の皮膚乾燥を改善させることが報告されており²²⁾、積極的な保湿が望まれる。毎日の足浴は足爪白癬のリスクを下げると言われており²³⁾、足浴も重要なフットケアである。

3. 患者教育・指導

糖尿病患者の多く、特に罹患期間の短い患者ほど、自分の足に変形障害や神経障害があっても、そのことを異常であり、注意が必要であると認識できていない²⁴⁾。そのため、患者に糖尿病性足病変の病態やリスク因子、フットケアのやり方などを教育することは非常に重要である。しかし、患者教育によって、血糖コントロールを改善できたという報告はあるが²⁵⁾、足潰瘍の発症を予防できたとする報告はなく²¹⁾、適切な教育方法については今後の新たな研究が求められているところである。また、糖尿病性足病変の発症のタイミングの多くは医療機関を受診している時ではなく、当然日常生活の中で起こっている。そのため、患者が糖尿病性足病変の初期を捉えることができるようになるための教育・指導も重要だと考えられている。現在のところ、あまり有効な指導法は報告されていないが、両足の体温測定を毎日行って頂き、変化や左右差があるか実際に調べてもらうことで、足潰瘍の発症を予防できたとする報告があり²¹⁾、足の体温測定は指導として有用な可能性が考えられる。

おわりに

本稿では、糖尿病患者で合併しやすい皮膚感染症、なぜ皮膚感染症が起きやすいのか、その対策法について、足病変を中心に述べた。糖尿病性足病変の発症は、当然のことながら、皮膚から発症するため、そのケアには皮膚科医が最も関与するべきと思われる。しかし、糖尿病患者は多くの診療科を受診し、多くの医療関係者がその患者の総合的ケアに携わっているはずである。皮膚科医のみで、糖尿病性足病変の発症を予防することは困難であり、多くの診療関係者と共にチームとなって、診療に当たることが望ましいと考えられる。そのためには、それぞれの医療関係者が自分の専門以外の知識を持つことが求められている。本稿が、少しでも糖尿病診療に当たる医療者の一助となれば、幸いである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, Goodman L, Botros M, Armstrong DG, *et al.*: Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 1.e1-18.
- 2) Richmond NA, Vivas AC, Kirsner RS: Topical and biologic therapies for diabetic foot ulcers. *Med Clin North Am* 2013; 97: 883-98.
- 3) 平成 24 年国民健康・栄養調査報告書：http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyuu/h24-houkoku.html：2017 年 8 月 25 日現在。
- 4) International Diabetes Foundation: Diabetes Atlas: 7th edn, 2015.
- 5) Hata A, Kuniyoshi M, Ohkusa Y: Risk of herpes zoster in patients with underlying diseases: a retrospective hospital-based cohort study. *Infection* 2011; 39: 537-44.
- 6) Guignard AP, Greenberg M, Lu C, Rosillon D, Vannappagari V: Risk of herpes zoster among diabetics: a matched cohort study in a US insurance claim database before introduction of vaccination, 1997-2006. *Infection* 2014; 42: 729-35.
- 7) Suaya JA, Chen SY, Li Q, Burstin SJ, Levin MJ: Incidence of herpes zoster and persistent post-zoster pain in adults with or without diabetes in the United States. *Open Forum Infect Dis* 2014; 1: ofu049.
- 8) Gupta AK, Konnikov N, MacDonald P, Rich P, Rodger NW, Edmonds MW, *et al.*: Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. *Br J Dermatol* 1998; 139: 665-71.
- 9) Akkus G, Evran M, Gungor D, Karakas M, Sert M, Tetiker T: Tinea pedis and onychomycosis frequency in diabetes mellitus patients and diabetic foot ulcers: A cross sectional—observational study. *Pak J Med Sci* 2016; 32: 891-5.
- 10) Boyko EJ, Ahroni JH, Cohen V, Nelson KM, Heagerty PJ: Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information: the Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1202-7.
- 11) Suaya JA, Eisenberg DF, Fang C, Miller LG: Skin and soft

- tissue infections and associated complications among commercially insured patients aged 0-64 years with and without diabetes in the U.S. *PLoS One* 2013; 8: e60057.
- 12) Swartz MN: Clinical practice. Cellulitis. *N Engl J Med* 2004; 350: 904-12.
 - 13) Cheng NC, Tai HC, Chang SC, Chang CH, Lai HS: Necrotizing fasciitis in patients with diabetes mellitus: clinical characteristics and risk factors for mortality. *BMC Infectious Diseases* 2015; 15: 417.
 - 14) Tan JH, Koh BT, Hong CC, Lim SH, Liang S, Chan GW, *et al.*: A comparison of necrotising fasciitis in diabetics and non-diabetics: a review of 127 patients. *Bone Joint J* 2016; 98-B: 1563-8.
 - 15) Stegenga ME, van der Crabben SN, Blümer RM, Levi M, Meijers JC, Serlie MJ, *et al.*: Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood* 2008; 112: 82-9.
 - 16) Hair PS, Echague CG, Rohn RD, Krishna NK, Nyalwidhe JO, Cunnion KM: Hyperglycemic conditions inhibit C3-mediated immunologic control of *Staphylococcus aureus*. *J Transl Med* 2012; 10: 35.
 - 17) Restrepo BI, Twahirwa M, Rahbar MH, Schlesinger LS: Phagocytosis via complement or Fc-gamma receptors is compromised in monocytes from type 2 diabetes patients with chronic hyperglycemia. *PLoS One* 2014; 9: e92977.
 - 18) Berrou J, Fougerey S, Venot M, Chardiny V, Gautier JF, Dulphy N, *et al.*: Natural killer cell function, an important target for infection and tumor protection, is impaired in type 2 diabetes. *PLoS One* 2013; 25: e62418.
 - 19) Kumar NP, Sridhar R, Nair D, Banurekha VV, Nutman TB, Babu S: Type 2 diabetes mellitus is associated with altered CD8 (+) T and natural killer cell function in pulmonary tuberculosis. *Immunology* 2015; 144: 677-86.
 - 20) Plank J, Haas W, Rakovac I, Görzer E, Sommer R, Siebenhofer A, *et al.*: Evaluation of the impact of chiropodist care in the secondary prevention of foot ulcerations in diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003; 26: 1691-5.
 - 21) van Netten JJ, Price PE, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, *et al.*: Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32(Suppl 1): 84-98.
 - 22) Seité S, Khemis A, Rougier A, Ortonne JP: Importance of treatment of skin xerosis in diabetes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 607-9.
 - 23) Takehara K, Oe M, Tsunemi Y, Nagase T, Ohashi Y, Iizaka S, *et al.*: Factors associated with presence and severity of toenail onychomycosis in patients with diabetes: a cross-sectional study. *Int J Nurs Stud* 2011; 48: 1101-8.
 - 24) Baba M, Foley L, Davis WA, Davis TM: Self-awareness of foot health status in patients with Type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study Phase II. *Diabet Med* 2014; 31: 1439-45.
 - 25) Odgers-Jewell K, Ball LE, Kelly JT, Isenring EA, Reidlinger DP, Thomas R: Effectiveness of group-based self-management education for individuals with Type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses and meta-regression. *Diabet Med* 2017; 34: 1027-39.

〔連絡先〕〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1
 東京大学大学院医学系研究科・皮膚科学 宮垣朝光
 E-mail: miyagakit-der@h.u-tokyo.ac.jp〕

Skin Infections Complicated with Diabetes Mellitus and Diabetic Foot

Tomomitsu MIYAGAKI

Department of Dermatology, The University of Tokyo Graduate School of Medicine

Abstract

Diabetes mellitus is a group of chronic metabolic disorders, in which there are high blood sugar levels over a prolonged period. Diabetes can cause many complications, resulting in deterioration of quality of life and shortening of life span. The number of patients with diabetes and health expenditure on diabetes keeps increasing. Thus, it is important to control a variety of complications of diabetes. Among them, dermatologists mainly deal with skin infections and diabetic foot, which can lead to death of patients or amputation of the leg. It is better not only for dermatologists to know about those complications for but also other medical staff. This review highlights the current knowledge of skin infections in patients with diabetes and diabetic foot.

Key words: diabetic foot, tinea pedis, necrotizing fasciitis, foot care, patient education