
トピックス

敗血症の病態 —免疫学的考察を中心に—

武山直志*

近年、敗血症性ショックに対する治療、病態解明は進んでいるが、敗血症は、いまだに、致死率が高い疾患である。敗血症時には、従来から、初期の強い全身性の炎症 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) が臓器障害を引き起こし、感染症中期以降に認められる代償性抗炎症反応 (compensated anti-inflammatory response syndrome: CARS) が2次感染、潜在ウイルス再活性化の原因になるとされてきた。しかしながら最近では、重症敗血症初期から immunoparalysis を認めるとする報告が多く、感染局所において適切かつ十分な炎症の生じない免疫障害が重要視されている。本稿では、敗血症の病態を免疫異常の観点から筆者らのデータを交えながら概説したい。

Sepsis and immunosuppression

Naoshi Takeyama, MD

Chair and Professor, Dept of Emergency & Critical Care Medicine, Aichi Medical University

Nagakute, Aichi, JAPAN 480-1195

Sepsis causes impairment of innate and adaptive immunity by multiple mechanisms, including depletion of immune effector cells and T cell exhaustion. Although lymphocyte dysfunction is associated with increased mortality and potential reactivation of latent viral infection in patients with septic shock, the relation between viral reactivation and lymphocyte dysfunction is obscure. The objective of this report is to evaluate recovery of lymphocyte function during septic shock, including T cell receptor diversity and the expression of programmed death 1. These changes are consistent with the early stage of immune cell exhaustion and indicate the importance of normal lymphocyte function for recovery from septic shock.

*愛知医科大学救命救急科教授

(たけやま なおし)

キーワード: immunoparalysis, PD-1、敗血症性ショック、免疫異常、免疫チェックポイント

はじめに

敗血症時には、従来から、初期の強い全身性の炎症(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)が臓器障害を引き起こし、感染症中期以降に認められる代償性抗炎症反応(compensated anti-inflammatory response syndrome: CARS)が2次感染、潜在ウイルス再活性化の原因になるとされてきた¹⁾(図1)。しかしながら最近では、自然免疫・獲得免疫障害は、重症敗血症初期から認めるとする報告が多い²⁾。敗血症性ショックをはじめとした重症敗血症時は、適切な免疫力を発揮することができない。すなわち、局所に感染症を発症した宿主が何らかの要因で「自然免疫・獲得免疫障害」に陥ると、病原微生物の増殖、拡散を制御できず、全身性の重症敗血症病態を呈する。好中球機能としては、重症敗血症初期から貪食、遊走能が亢進し、neutrophil extracellular trapsも亢進している³⁾。一方、リンパ球は、アポトーシス亢進による量的減少と、lymphocyte exhaustionで知られる質的变化を敗血症初期から認める。リンパ球抑制性補助分子過剰発現、サイトカイン放出能の低下、T細胞受容体遺伝子再構成障害、制御性T細胞の増加は、可逆性のlymphocyte exhaustionとして報告されており、T細胞受容体を介した抗原情報の伝達障害を引き起こすと考

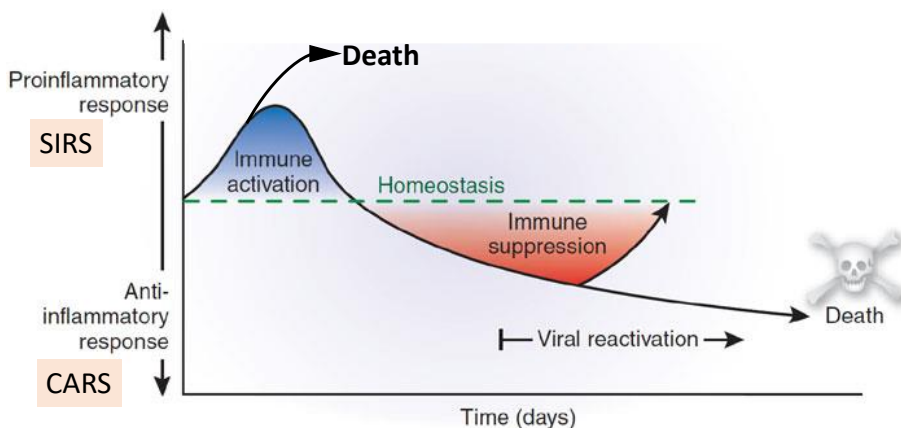
えられている。リンパ球抑制性補助分子であるT細胞上PD-1の過剰発現は、重症敗血症、癌患者に共通している。重症敗血症の治療戦略としては、適切な抗菌薬投与、感染巣対策と共に、「適切な免疫状態に回復させる」ことが挙げられる。現在考えられている免疫療法として、PD-1、BTLA、CTLA-4などのリンパ球抑制性補助分子阻害薬、幹細胞移植療法が挙げられる⁴⁾。本稿では敗血症と免疫障害に関する最近の話題を概説する。

1 細菌感染局所

細菌感染局所では、多数の好中球が遊走し細菌という異物を除去するために、炎症と呼ばれている生体防御反応を認める⁵⁾。適切な炎症は生体にとって極めて重要で欠かすことのできない防御反応である一方、自己の構成細胞にも障害を及ぼす二面性を有している。

2 SIRSとCARS

敗血症は、その初期に炎症の過剰状態であるSIRSに陥っているとされ、従来から、炎症によって引き起こされる組織障害が、病態形成上重要視されていた¹⁾。そのため、副腎皮質ステロイドをはじめ種々の抗炎症作用を発揮する薬剤が、治療に応用された。しかしながら、抗



Nature Medicine 15, 496 - 497 (2009)

図1 敗血症の経過(古典的)

症性サイトカイン療法をはじめ多くの治験が失敗に終わっている。その後、SIRSに引き続いて生じるCARSが注目され、この時期に認めるimmunoparalysisと称される免疫不全が、敗血症の病態形成に重要であるとする概念に変遷している⁶⁾。ただしSIRSとCARSが、いかなる時間経過で顕性化するかについてはいまだに議論されており結論に至っていない。筆者らは、敗血症時の免疫障害はSIRSとCARSに分けるのではなく、自然免疫障害と獲得免疫障害に分け、さらに敗血症発症時に両免疫障害が同時に認められるとする説を提唱している(後述)。

3 敗血症患者の死因

従来から敗血症初期に認める過剰なSIRSによって引き起こされた組織障害が、臓器不全、ひいては敗血症患者の死因であると推察されていた。しかしながら敗血症で亡くなった235名の剖検結果によると、死亡患者の8割に感染が持続していると報告されている⁷⁾(図2)。この結果より、死因は、過剰炎症ではなく、病原菌排除に失敗した日和見感染の持続が重要であると推察される。もともと敗血症に陥る患者は糖尿病、慢性腎不全、高齢者など免疫能が不十分である場合が多い。免疫不全状態の患者に大量の病原体が侵入す

ると、十分な炎症を惹起する事ができず、その結果、感染を局所に留めることができないため全身感染に陥り、死に至ることが多いと推察される。

4 敗血症患者に認める免疫障害

4-1 自然免疫と獲得免疫

自然免疫は、好中球、マクロファージが感染局所に遊走し主に貪食により異物を処理する。図3に示すマクロファージ、好中球、NK(ナチュラルキラー)細胞、マスト細胞、さらに樹状細胞などの白血球が自然免疫にかかわっている。自然免疫が働き、病原体に対し初期攻撃を行うとともに、貪食した異物の情報が、抗原提示細胞からヘルパーT細胞に提示され、次いでB細胞により抗体が産生され、病原体に対し再攻撃を行う。B細胞が中心となる抗体産生系を獲得免疫と呼ぶ。リンパ球は、過去に遭遇したあらゆる異物を記憶しているため2回目以降に侵入した異物に対しては、短時間で効率よく、かつ強く反応できる能力を有している。

4-2 リンパ球絶対数と抗原提示細胞HLA-DR発現率

抗原提示細胞からヘルパーT細胞への抗原情報の提示は、抗原提示細胞側のHLA-DRとヘルパー

目的と検討項目

初期診断敗血症患者の剖検結果より感染巣の活動性、数を解析

対象

初期診断敗血症で最終的に死亡した患者235名

結果

初期診断敗血症で最終的に死亡した患者の8割は感染持続

複数の感染巣を有し、特に呼吸器関連の感染症が多い

年齢	68 ± 13
Septic shock	83%
不全臓器数	5 ± 1.1
ARDS	24.3%
血液浄化	72%
ICU滞在期間	14 ± 15日

Torgersen C et al., Anesth Analg 2009; 108: 1841

図2 Macroscopic postmortem findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis

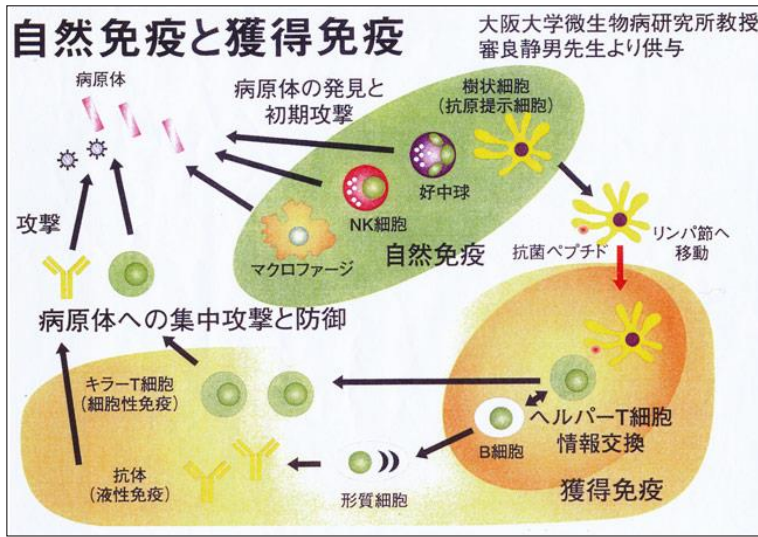


図3 自然免疫と獲得免疫

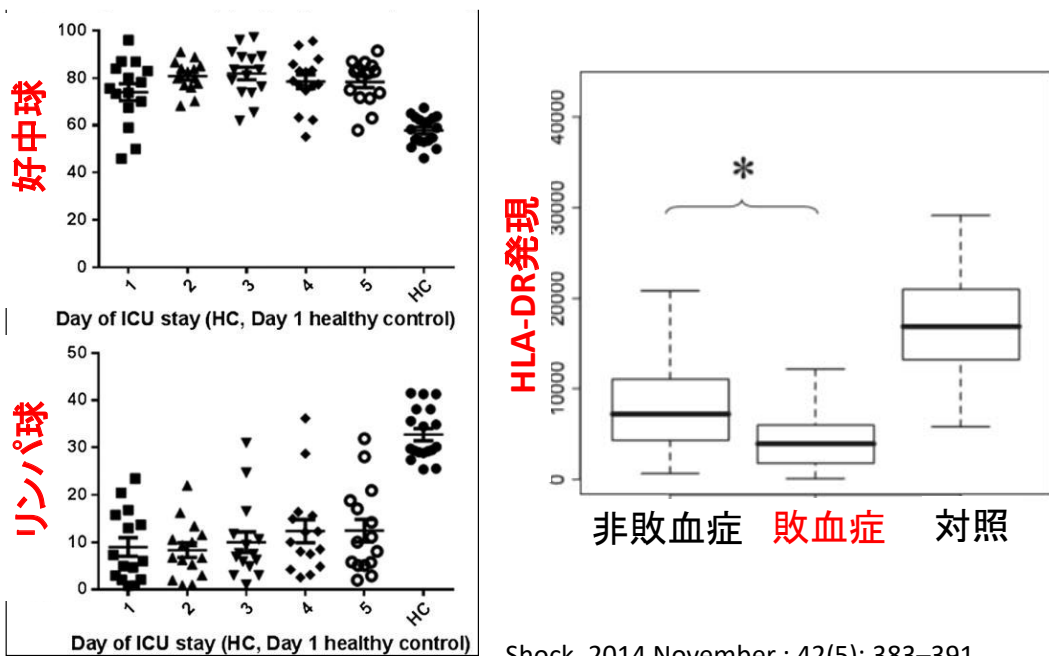


図4 敗血症患者のリンパ球数とHLA-DR陽性率

T細胞側のT細胞受容体の相互作用で行われている。敗血症においては総リンパ球数の減少とマクロファージにおけるHLA-DR発現低下が報告さ

れている⁸⁾(図4)。このことは、抗原情報のリンパ球への提示能力の低下を意味する。逆に自然免疫の中心を担っている好中球数は通常増加する。

T細胞受容体β鎖遺伝子

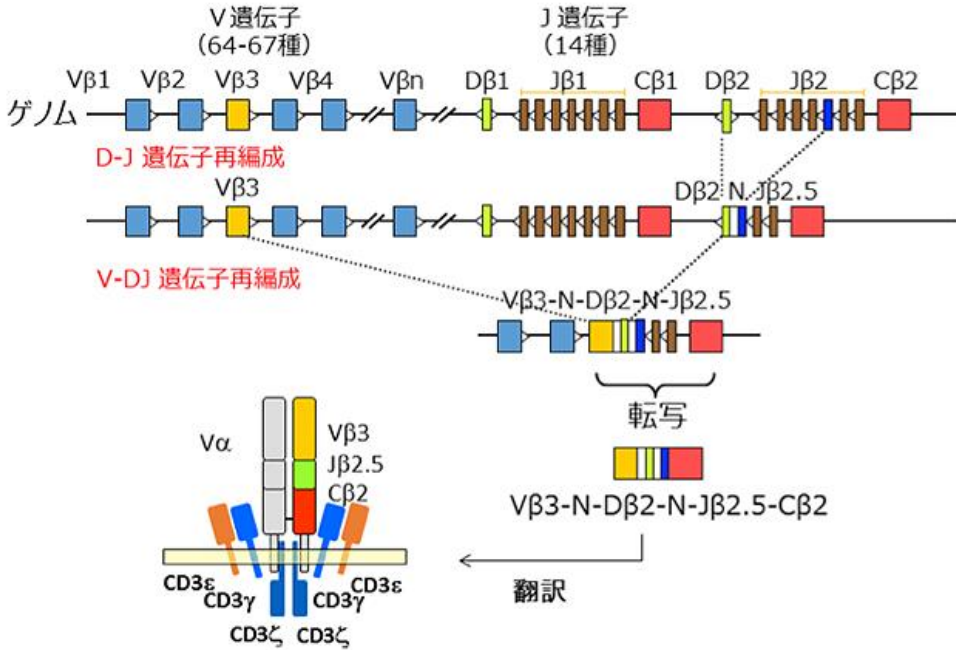


図5 T細胞受容体遺伝子再編

4-3 T細胞受容体遺伝子再編成(T cell receptor rearrangement)

T細胞は、獲得免疫において中心的な役割を果たす細胞集団で、体内に侵入する異物を、T細胞受容体経由で認識している。ヒトは、T細胞受容体を構成する遺伝子を、単一遺伝子として染色体上に準備せず、それらをいくつかの遺伝子断片として染色体上に配置し、それら遺伝子断片を無作為に組み合わせることによりT細胞受容体遺伝子を作っている(図5)。例えば500種類の異なるT細胞受容体を作るために、500種類の異なる遺伝子を染色体上に準備しておく場合に比べ、この遺伝子再編成は、効率がいい。T細胞は成熟化の過程でT細胞受容体遺伝子の再編成を胸腺において受ける。遺伝子再編成の完了した成熟T細胞は、α鎖とβ鎖の二種類の遺伝子産物を細胞表面に発現している(図6)。遺伝子再編成の結果、108種類にもおよぶ抗原特異性を獲得する。具体的にはT細胞受容体遺伝子α鎖とT細胞受容体遺伝子β鎖をコードする遺伝子を作るために、それぞれの

セグメント遺伝子候補群(TCRAではVαとJa遺伝子から、TCRBではVβとDβとJβ遺伝子)から無作為にセグメント遺伝子を選ばれる。このT細胞受容体遺伝子α鎖とT細胞受容体遺伝子β鎖の組み合わせによって抗原特異性が決定される。

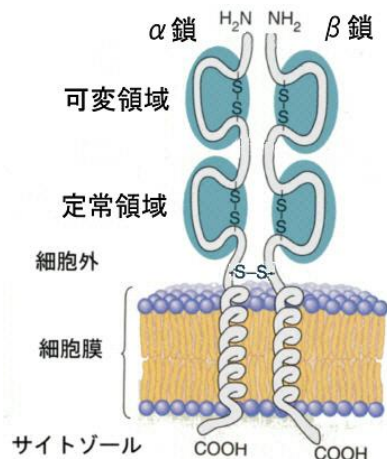


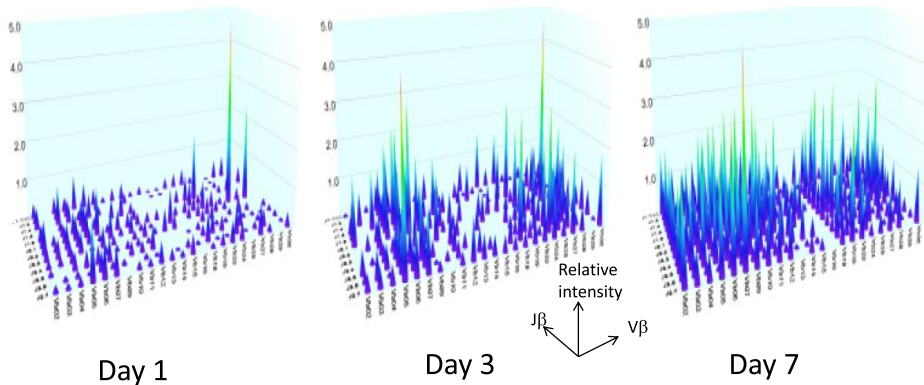
図6 TCR抗原結合部位(可変部)の多様性

多種多様な病原体に対して特異的に反応するために、ヒトの体はすべての抗原に対して反応できる異なる種類のT細胞受容体を準備している。

4-4 敗血症患者におけるT細胞レパトア形成

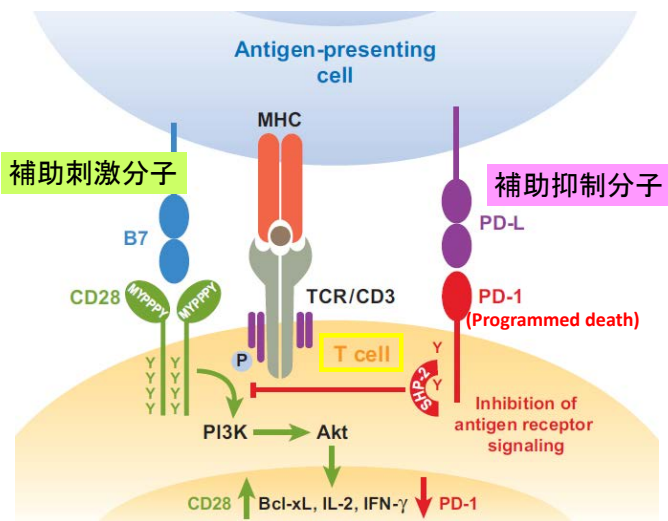
このT細胞受容体の多様性を特徴としたT細胞レパトア形成は獲得免疫に必須である。近年T細胞機能評価の一環としてT細胞受容体の多様性解析が様々な病態で解析され注目を浴びている。我々のグループは敗血症性ショック患者の末

梢血単核球を採取し抽出したゲノムDNAを用いて、multiplex PCRにてTCR β V-J領域の遺伝子解析を行った⁹⁾。V断片23個、J断片13個の2種類の遺伝子の組み合わせからなる、計23x13個の遺伝子再編成の解析を試みた。その結果、敗血症性ショック患者におけるT細胞受容体遺伝子再編成は、初期から低下を認め、その後経過と共に回復する事を明らかにした。発症1週間後には、ほぼ健常者水準まで回復している(図7)。敗血症性ショック患者は、その病初期からT細胞機能障害に陥っている事が推察される。



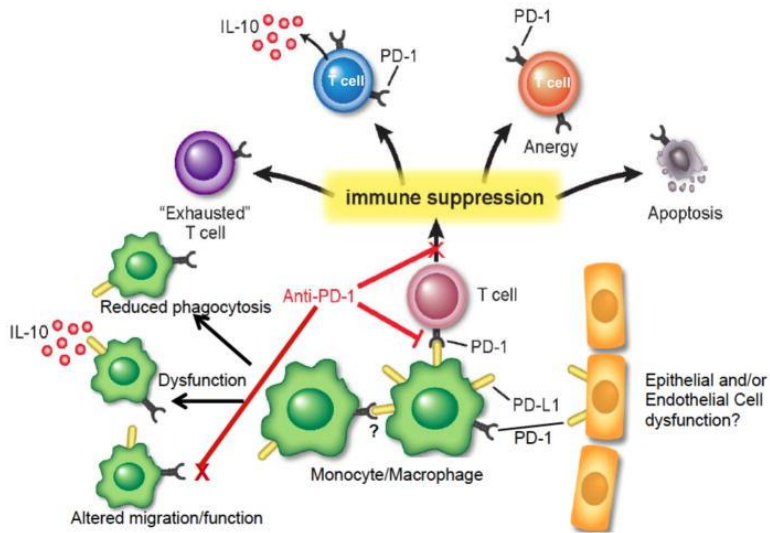
al. PLoS ONE 2017, 12(1): e0169653. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169653>

図7 T細胞受容体遺伝子再編成解析



Keir ME et al., Annu Rev Immunol 2008; 26: 677

図8 抗原提示細胞とリンパ球



Trends Mol Med. 2014 Apr; 20(4): 224–233

図9 PD-1の作用

4-5 抗原提示細胞からヘルパーT細胞への情報伝達、ヘルパーT細胞におけるPD-1の役割

抗原提示細胞からヘルパーT細胞への抗原情報の伝達は、T細胞受容体からの抗原特異的なシグナルと、副刺激受容体からの非特異的なシグナルによって制御されている¹⁰⁾(図8)。副刺激受容体には、補助刺激分子と補助抑制分子と作用の相反する2種類の受容体があり、T細胞の活性化状態により発現が変わり、また、抗原提示細胞や末梢組織にあるリガンドも、状況に応じて種類と発現量を変化させている。T細胞は、微小環境によってT細胞受容体や副刺激受容体からのシグナルを受け、活性化、抑制、ヘルパーサブセットへの分化、エフェクター機能の発現、アポトーシス、生存など、その環境に適切で多様な応答を示す。代表的な補助分子として、正の副刺激受容体CD28と負の副刺激受容体CTLA-4、PD-1、BTLA等が知られている。リンパ球に発現したPD-1は、Tリンパ球の過剰な活性化を抑制する機能を担っている。

PD-1の発現が増加したリンパ球は、分化、増殖が抑制され、その結果、IL-10をはじめとした抗炎症性サイトカインを分泌するTh2細胞に分化

し、最終的に疲弊リンパ球(exhausted T cell)と称される機能不全状態に陥る¹¹⁾(図9)。慢性ウイルス感染もしくは重症細菌感染症では、ウイルスや細菌による持続的な刺激の繰り返しが引き金となって、T細胞の“疲弊”が生じる。この過程で、T細胞が次第に機能を失い、最終的にはアポトーシスに陥る。重要なことは、このT細胞の“疲弊”は可逆的であるという点である。すなわち、抗PD-1抗体、抗BTLA抗体、抗CTLA-4抗体などの免疫チェックポイント阻害抗体を用いることにより補助抑制分子を遮断し、T細胞の免疫システムを正常に戻すことが可能である⁴⁾(図10)。近年、腫瘍免疫、感染免疫をはじめとしたさまざま

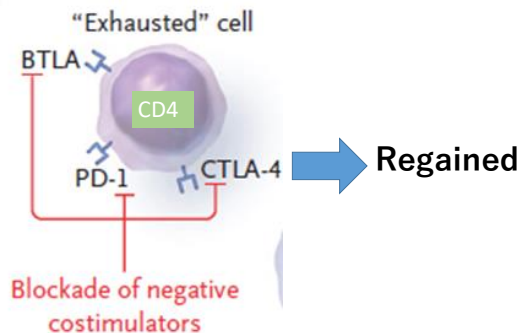


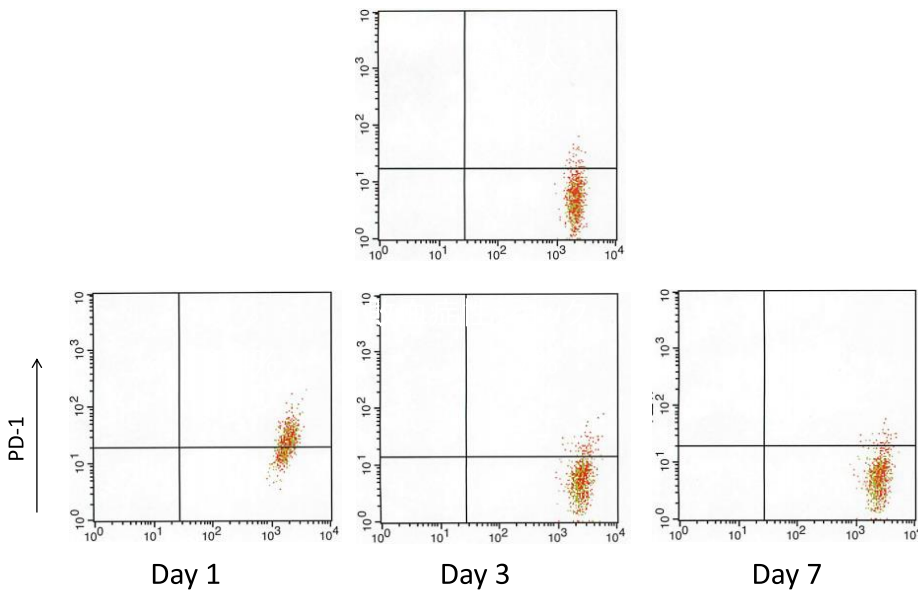
図10 補助抑制(免疫チェックポイント)分子の遮断

な疾患の治療に、免疫チェックポイント阻害抗体が応用され大きな成果を発揮している。

4-6 敗血症時のリンパ球免疫チェックポイント異常

敗血症性ショック患者の末梢血リンパ球PD-1+を、フローサイトメトリーで測定した結果を示す⁹⁾(図11)。PD-1+リンパ球は、健常人に比し敗血症性ショック患者において第1病日にすでに増

加を示しており、病初期からT細胞活性化の抑制が示唆された。単球におけるHLA-DR発現の著明な低下、リンパ球数の絶対的な低下、T細胞受容体多様性障害、リンパ球PD-1+発現増加の結果より、敗血症性ショック患者では発症早期よりT細胞、単球間における抗原情報受け渡しシステムに障害を来している事が明らかになった(図12)。リンパ球は数の減少のみならず質的障害も生じている。以上の結果よりImmunoparalysisは、敗血



Tomino A et al. PLoS ONE 2017, 12(1): e0169653. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169653>

図11 CD4+リンパ球におけるPD-1発現

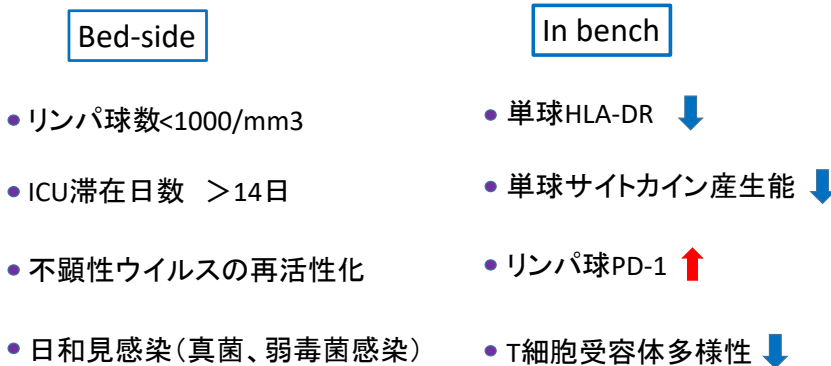


図12 敗血症患者の免疫能

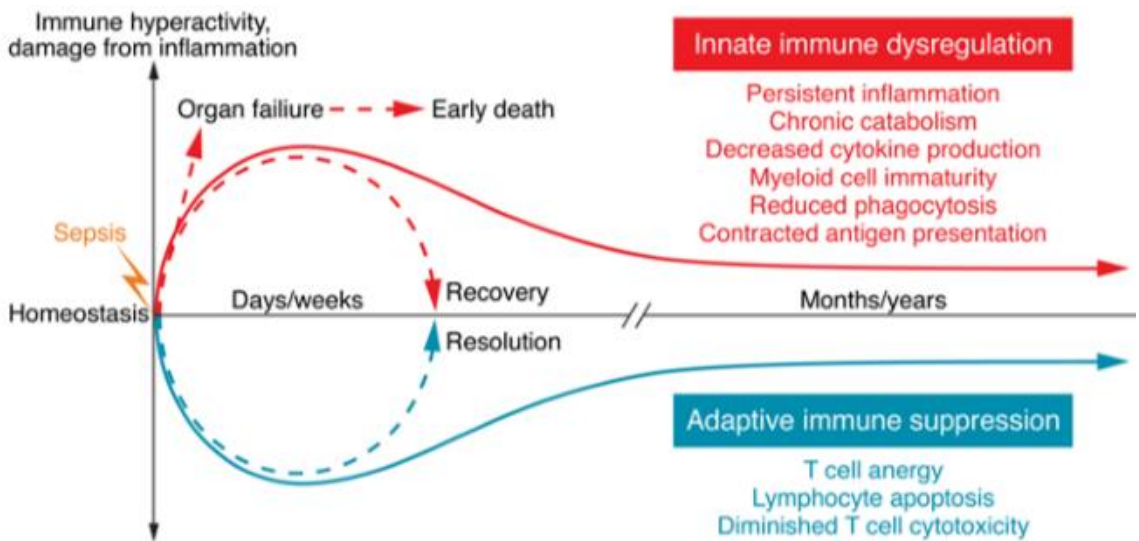
症末期の合併症でなく、敗血症発症早期から認められ、重症化の要因である可能性が示唆された。

5 敗血症患者の経過

好中球を主体とした自然免疫は敗血症において賦活化されるのに反し、リンパ球を主体とした獲得免疫は敗血症の初期から障害されていると推測される。自然免疫の賦活化、獲得免疫の障害は同時に生じていると考えられ、その程度が強いほど、その持続期間が長いほど予後不良となる⁶⁾(図13)。獲得免疫障害の遷延はimmunoparalysisを引き起こし、真菌、弱毒菌による二次感染を

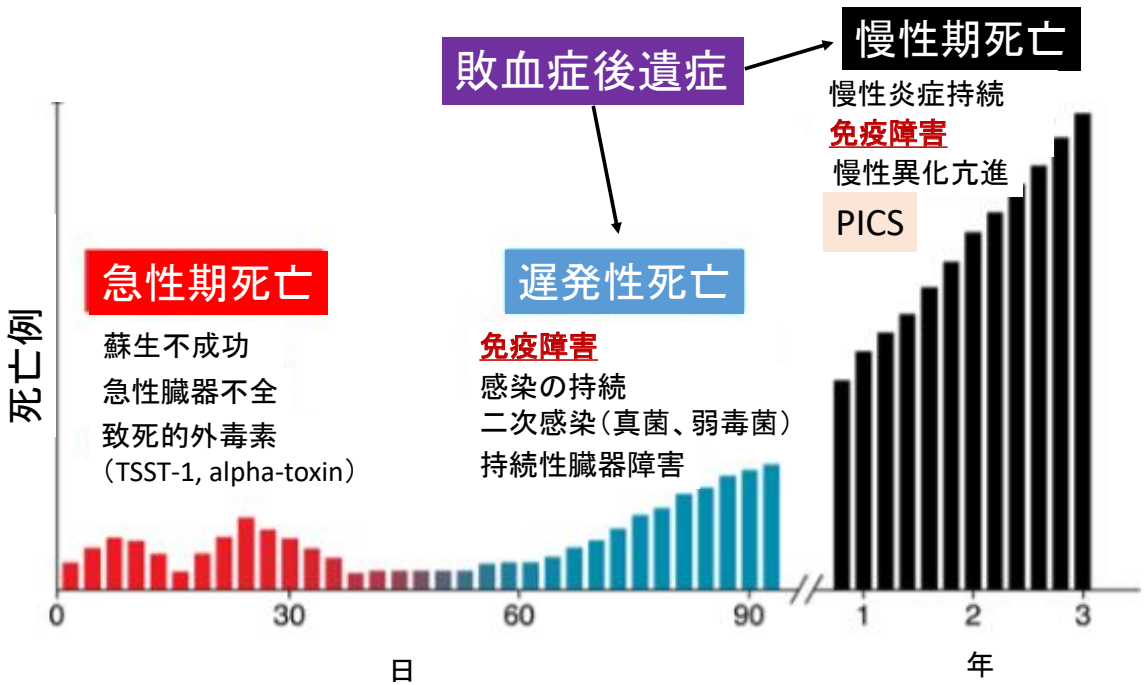
原因とする持続性の臓器障害を惹起し遅発性敗血症死の原因となる。また、年余にわたる病原微生物の潜伏に起因する慢性炎症は、慢性的に異化を亢進させPICS (persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome)を引き起こし慢性期死亡の原因となる²⁾。敗血症の経過は、1ヶ月前後の急性期のみでなく、年余に及ぶ獲得免疫障害を主体とする慢性炎症、異化亢進状態であると認識し対処する必要がある(図14)。

本論文に関わる利益相反はありません。



Delano MJ, J Clin Invest 2016;126:23–31

図13 長時間持続する免疫障害



Delano MJ, J Clin Invest 2016;126:23-31

図14 敗血症の経過(最新)

【文献】

- 1) Hotchkiss RS, Coopersmith CM, McDunn JE, Ferguson TA. The Sepsis Seesaw : Tilting Toward Immunosuppression. *Nat Med*, 2009, 15 : 496-7.
- 2) Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced Immune Dysfunction: Can Immune Therapies Reduce Mortality? *J Clin Invest*, 2016, 126 : 23-31.
- 3) Seeley EJ, Matthay MA, Wolters PJ. Inflection Points in Sepsis Biology: From Local Defense to Systemic Organ Injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 303, L355-63.
- 4) Hotchkiss RS, Opal S. Immunotherapy for Sepsis--A New Approach Against an Ancient Foe. *N Engl J Med*, 2010, 363:87-9.
- 5) Phillipson M, Kubes P. The Neutrophil in Vascular Inflammation. *Nat Med*, 2011, 17; 1381-90.
- 6) Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced Immunosuppression: From Cellular Dysfunctions to Immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13:862-74.
- 7) Torgersen C, Moser P, Luckner G, Mayr V, Jochberger S, Hasibeder WR, Dünser MW. Macroscopic Postmortem Findings in 235 Surgical Intensive Care Patients With Sepsis. *Anesth Analg*, 2009, 108:1841-7.
- 8) Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, Fuller BM, Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent Lymphopenia After Diagnosis of Sepsis Predicts Mortality. *Shock*, 2014, 42: 383-91.
- 9) Tomino A, Tsuda M, Aoki R, Kajita Y, Hashiba M, Terajima T, Kano H, Takeyama N. Increased PD-1 Expression and Altered T Cell Repertoire Diversity Predict Mortality in Patients with Septic Shock: A Preliminary Study. *PLOS ONE* DOI: .2017,10.1371/journal.pone. 0169653 January 10.
- 10) Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26:677-704.
- 11) Hutchins NA, Unsinger J, Hotchkiss RS, Ayala A. The New Normal: Immunomodulatory Agents Against Sepsis Immune Suppression. *Trends Mol Med*, 2014, 20:224-33.