易感染性をきたす生体防御機構の欠損

帝京大学医学部微生物学講座

斧 康 雄

Key words: host defense, opportunistic infections, compromised hosts, causative microorganisms

要旨

感染に対する正常な生体防御機構には、(1) 正常な皮膚や粘膜、(2) 貪食細胞、(3) 液性免疫、(4) 細胞性免疫などがある。易感染性宿主においては、これらの防御機構の1つまたはそれ以上の欠損がみられる。このような生体防御機構のそれぞれの局面における欠損は、特異的なグループの微生物による感染症の危険性を高めている。易感染性宿主における生体防御機構の欠損や起こりえる感染症に対する知識は、初期に使用する抗菌薬の選択(エンピリックセラピー)やその投与量や投与間隔の設定に役立ち、抗菌薬の予防投与や宿主の感染防御能を賦活するような免疫調整薬の使用を決定する際のガイドになると思われる。

〔感染症誌 80:475~479, 2006〕

はじめに

感染に対する生体防御機構には、病原菌の侵入に際し第一線で働く皮膚粘膜のバリアや体液性因子(リゾチーム、ラクトフェリン、補体)、食細胞などの自然免疫と、病原体感染後の生体反応により病原体に対して特異的に誘導される液性免疫や細胞性免疫などの獲得免疫がある(Fig. 1)¹⁾. 自然免疫に関わる感染防御因子は、微生物の侵入に対して速やかに反応し、起炎病原体に対して特異的かつ強力に働く液性免疫や細胞性免疫などの獲得免疫が発現されるまでの感染防御の初期段階において重要な役割を担っている.

日和見感染症(opportunistic infection)は、宿主の感染に対する抵抗力の低下に伴って、通常は人体に対して弱毒である病原体によって起こる感染症である。易感染性宿主(Compromised host)においては、生体防御機構のどこに障害があるかによって、日和見感染症を引き起こす病原微生物がおおよそ決まってくる。本稿では、日和見感染症のhigh risk 患者を診療する際に、起因菌の推定や宿主の感染防御能を考慮に入れた抗菌薬療法や免疫補助療法を実施するうえで参考となる宿主側の易感染要因を中心に概説する.

皮膚・粘膜バリアの障害と感染症

健常な皮膚は、病原体の侵入を防ぐ物理的バリアとなり、眼、気道、口腔、消化管、泌尿生殖器などの粘膜面では侵入した微生物の殺菌や増殖抑制に働くリゾチームやラクトフェリンが分泌されるほか、病原体の

別刷請求先:(〒173-8605) 板橋区加賀2丁目11—1 帝京大学医学部微生物学講座 斧 康雄 定着阻止や細菌毒素の中和作用を示す分泌型 IgA な どの液性防御因子も分泌される. また, 腸管における 常在細菌叢も病原菌の定着・増殖に対して生物学的バ リアとして阻害的に作用している. さらに、菌が組織 に侵入した場合には好中球やマクロファージなどの食 細胞が感染防御にあたるが、補体も食細胞遊走作用や オプソニン作用、溶菌作用などを発揮して感染防御に 働いている²⁾. 外傷や熱傷, 褥瘡, 外科的手術などに より、皮膚粘膜バリアが障害されると、菌の侵入が容 易となり感染症が起こりやすくなることは周知のこと であるが、その主な起因菌を Table 1に示す、近年、 各種のチューブ類やカテーテル類が留置されることが 多いが、このような体内への異物挿入は菌の侵入を容 易にする. 特に、血管留置カテーテルは、菌血症の侵 入門戸として最も多く, 感染予防の観点からも, その 管理は極めて重要である.

好中球の障害と感染症

好中球の数の減少やその機能の障害により、感染症を併発しやすくなる。感染発症の危険因子として、好中球数の減少の程度や減少の持続期間が重要である。一般に、好中球数 500cells/µL 以下で易感染性となり、好中球数 100cells/µL 以下になると、菌血症などの重症感染症が起こりやすくなる³³⁴。このような好中球数減少状態であっても、その持続期間が数日間以内であれば、易感染性とならないが、減少期間がこれ以上に延長した場合には、主として細胞外寄生菌による肺炎や菌血症などを発症しやすくなる。減少期間が2週間を超える場合は、細菌感染症だけでなく真菌症も

Fig. 1 生体の感染防御機構の概略

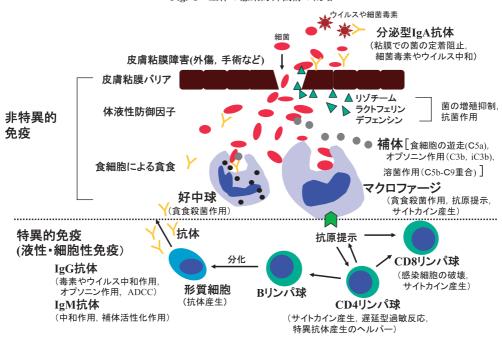


Table 1 皮膚・粘膜バリア障害時にみられる感染症の主な原因病原菌

血管留置カテーテル	黄色ブドウ球菌*,カンジダ,コアグラーゼ陰性ブドウ球菌
外傷,熱傷	黄色ブドウ球菌*,緑膿菌,グラム陰性 桿菌,カンジダ
褥瘡	黄色ブドウ球菌*,緑膿菌,グラム陰性 桿菌,嫌気性菌
腹部手術	グラム陰性桿菌,腸球菌,嫌気性菌, 黄色ブドウ球菌*
糖尿病(壊疽)	黄色ブドウ球菌*, グラム陰性桿菌, 嫌 気性菌, A 群溶連菌

*院内感染では MRSA が多い

発症しやすくなる. 好中球による感染防御の役割は, 病原細菌や真菌を貪食・殺菌し病巣から除去することである. 好中球は細胞外で増殖する細菌や真菌に対して感染防御の主役として働くので, 好中球減少時の起因菌は, ブドウ球菌, レンサ球菌, 肺炎球菌, 腸球菌や腸内細菌であるグラム陰性桿菌 (クレブシエラ, 大腸菌, エンテロバクターなど), 緑膿菌をはじめとするブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌などの細胞外寄生菌やアスペルギルス, カンジダ, ムーコルなどの真菌である場合が多い566.

好中球の機能には、接着能、遊走能、貪食能、殺菌能などがあるが、それぞれの機能が低下した場合には、易感染性となることは先天性にこれらの機能が欠損した免疫不全症の解析から明らかになっている。後天的にも、基礎疾患によって種々の好中球機能障害がみられ(Table 2)、機能低下に伴う感染症の主な起因菌や感染症の原発部位もおおよそ決まってくる(Ta-

ble 3)⁷⁾. しかし、好中球機能がどの程度まで低下した場合に感染症を併発するかどうかは、好中球数と感染症発症の関連ほどまだ十分明らかにされていない。 筆者らは、基礎疾患は同じであっても、その病期によって好中球機能には個人差があることより、患者毎に好中球機能をモニターする必要があると考えている⁸⁾⁹⁾. また、好中球減少時の感染症における留意点として、好中球が少ない場合には、複数菌感染症が多いこと、病態の重症化や遷延化がみられること、病原菌の増殖に対する生体反応としての炎症反応が起こりにくく、全身的あるいは局所的な臨床症状の発現がみられにくい点にも注意が必要である¹⁰⁾.

液性免疫の障害と感染症

液性免疫には、抗体として働く免疫グロブリンが重要な役割を担っている。細菌感染に際し産生される特異抗体は、菌体に結合してオプソニンとして食細胞の貪食作用を促進する。莢膜を有する細菌や M タンパクを有する化膿レンサ球菌は、食細胞の貪食作用に抵抗性を示す。これらの細菌に対する食細胞の貪食作用は、莢膜や M タンパクに特異抗体が結合してはじめて可能となる。また、特異抗体の菌体への結合は、補体の古典経路を活性化し、補体成分 (C3b, iC3b など)を介して菌体の貪食を増強したり、グラム陰性菌などに対しては、膜侵襲性複合体を形成し、菌体に穴をあけて溶菌を引き起こす。病原菌が産生する外毒素に対して産生される抗体は、中和抗体として毒素を無毒化するように働く¹¹.

ウイルス感染症において産生されるウイルス特異抗

Table 2 各種易感染性宿主における好中球機能異常と血清オプソニン活性の低下

疾患	付着能	遊走能	活性酸素産生能	貪食能	殺菌能	血清オプソニン活性
糖尿病	増強	不定	低下	低下	低下	低下
腎不全	不定	——————————————————————————————————————	不定	低下		低下
肝硬変	増強	低下	不定	低下	低下	低下
SLE	増強	低下	増強	低下	低下	低下
AIDS	低下	低下	低下	低下	低下	低下
熱傷・外傷	不定	低下	不定	低下	低下	低下

脚注:不定;増強または低下の報告がある. 文献7,8,9)を引用し作成

Table 3 好中球機能障害を伴う各種易感染性宿主にみられる感染症, 原因菌, 易感染要因

疾患		病原体	易感染要因
大 志	恋朱 7 原 光 印 世	747.57	勿心朱女囚
糖尿病	肺,尿路,皮膚軟部組織, 骨,肝,眼,カテ関連	黄ブ菌,緑膿菌,大腸菌,肺炎桿菌,嫌気性菌, カンジダ,ムーコル	高血糖、低栄養、皮膚潰瘍、尿路カテ留置
腎不全	透析カテ関連,腹膜,肺, 尿路,菌血症	黄ブ菌,好気性グラム陰性菌	糖尿病, 末梢血管病変
肝硬変	尿路,肺,腹膜,皮膚軟部 組織,菌血症	黄ブ菌、肺炎球菌、大腸菌、肺炎桿菌、ビブリオ属菌	尿路カテ留置 低補体血症
SLE	菌血症, 肺	黄ブ菌、好気性グラム陰性菌、結核菌、日和見病原体	免疫抑制薬投与,腎不全,SLE の増悪
AIDS	菌血症, 肺, カテ関連	黄ブ菌、肺炎球菌、緑膿菌、カンジダ	CD4 リンパ球低値,抗 HIV 薬未使用
熱傷	肺, 菌血症, 尿路, 創部	黄ブ菌,シュードモナス属,好気性グラム陰性菌, カンジダ,単純ヘルペスウイルス	広範囲熱傷,小児や高齢者
外傷	肺, 菌血症, 創部. 尿路	好気性グラム陰性菌、黄ブ菌	高齢者

文献7)を引用改変し作成

Table 4 液性免疫障害時にみられる感染症の主な原因病原体

病態	主な病原体
続発性: 慢性リンパ性白血病, 骨髄腫, ホジキン病, サルコイドーシ ス, SLE, 肝硬変, 熱傷, ネフ	莢膜保有菌: 肺炎球菌, 肺炎桿菌, インフルエンザ菌 b 型など
A, SLE, 川 恢复,	毒素産生菌: 黄色ブドウ球菌, A 群レンサ 球菌, 大腸菌, ウエルシュ菌
先天性: Bruton 型 無γグロブリン血 症など	\$E

- *血清 IgG 値:500mg/dL 以下で易感染性となる.
- *補体欠損の場合は髄膜炎菌、淋菌などが問題となる.
- *脾臓摘出の場合は肺炎球菌、髄膜炎菌などが問題となる.

体は、中和作用によりウイルスの細胞侵入を阻止したり、Fc レセプターを有する K 細胞や NK 細胞、マクロファージなどによる抗体依存性細胞傷害作用(ADCC)によって感染細胞を破壊し、ウイルス増殖の場をなくすように働いている。このように液性免疫は、主に細胞外寄生菌や毒素産生菌、ウイルス(特にエンテロウイルス)に対しての感染防御に重要な役割を果たしている。一般に、低 γ グロブリン血症の定義は、血清 IgG 値が 500mg/dL 以下とされている。血清中の免疫グロブリンの低下は、まれな先天性疾患もあるが、後天的には産生の低下や喪失、医原的な原因によって生じる(Table 4).液性免疫不全患者では、細胞外増殖菌(特に莢膜を有する化膿菌)に対して易感染性となり、感染症の難治化・重症化がみられたり、毒素産生菌による感染症では毒素中和能の低下に

Table 5 細胞性免疫障害時にみられる感染症の主な原因病原体

病態	主な病原体
AIDS、 膠原病、尿毒症、悪性 リンパ種、固形癌、サルコイ ドーシス、骨髄移植・臓器移植、 副腎皮質ステロイドや免疫抑 制薬投与、重症ウイルス感染 症(麻疹など)	カンジダ、クリプトコッカス、ニューモシスチス・カリニ、単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、トキソプラズマ、細胞内寄生菌(結核菌、非定型抗酸菌、非チフス性サルモネラ属菌、レジオネラ菌、り用するとは P-L 融合 配内で生存)

* CD4 陽性リンパ球数: 500cells /μL 以下で易感染性となる.

より重症化が予想される.液性免疫能低下時には,副 鼻腔炎,中耳炎などの耳鼻科領域感染症や気管支炎, 肺炎などの呼吸器系の細菌感染症の頻度が高いが,髄 膜炎や菌血症などもみられる.

細胞性免疫の障害と感染症

結核菌や非定型抗酸菌、サルモネラ属菌などは、ファゴリソゾーム融合を阻害したり、食細胞内の殺菌物質に抵抗性を示すことにより食細胞内でも生存できる。このような細胞内寄生菌の除去には、活性化されたT細胞による細胞性免疫が重要な役割を演じている。活性化された CD4 陽性 T 細胞 はインターフェロン (IFN) γ を産生し、これがマクロファージを活性化することで細胞内寄生菌の殺菌が可能となる。また、活性化された CD8 陽性 T 細胞は、ウイルス感染細胞を破壊するなど細胞傷害作用を有する。

CD4 陽性リンパ球数が 500cells/µL 以下になると細

胞性免疫能の障害がみられ易感染性となる。細胞性免疫不全を起こす病態と感染症を引き起こす病原体を示す (Table 5). 細胞性免疫不全があると, 抗原特異的な抗体産生能の低下, マクロファージ活性化障害や細胞傷害性 T 細胞の機能不全を生じる. その結果, 細胞内寄生菌や潜伏感染しているウイルス, 真菌, 原虫などによる感染症が多くみられる¹².

パターン認識分子としての Toll-like receptor (TLR)

最近、自然免疫に関わるエフェクター細胞が感染に 伴い、原因病原体に特異的な構成成分の分子パターン (pathogen-associated molecular patterns: PAMPs) を認識し、活性化する機構が明らかになっ た. この認識に関与する受容体を Toll-like receptors (TLRs) と呼び、現在11種類知られている13)14). 研 究が進んでいる TLR4 のリガンドはグラム陰性菌外 膜成分の lipopolysaccharide (LPS), グラム陽性菌の 菌体成分であるタイコ酸や Hsp60 などである. グラ ム陽性菌細胞膜のペプチドグリカンやリポ蛋白質. マ イコプラズマやスピロヘータのリポ蛋白質、酵母の菌 体成分である zymosan などは TLR2 が認識する. TLR5 は細菌の鞭毛を認識し、TLR6 はマイコプラズ マのリポ蛋白質を認識する. TLR9 は細菌の CpG DNA 配列を感知し、インターロイキン(IL)-12 や IFN $-\alpha/\beta$ の産生を引き起こす. TLR へのリガンドの結合 により、MyD88分子、NF-κB分子を介して細胞表面 の共刺激分子 (CD80 や CD86) の発現が増強された り、炎症性サイトカインの産生が促進される14). この ような TLRs の発現異常や NF-kB の活性化に至るシ グナル伝達障害などと易感染性や病態の重篤化などと の関連性の解明は今後の重要な研究課題と思われる.

おわりに

本稿は, 第79回日本感染症学会総会の教育セミナー7での講演内容の一部をまとめたものである. 紙面の都合上筆者らのデータや使用した動画などは割愛した.

文 献

- 1) 光山正雄:生体防御と感染. 山西弘一監修,標準微生物学(第9版). 医学書院,東京,2005;p.30—48.
- 2) Densen P: Complement. In: Mandell D, Bennett J, Dolin R (eds). Principles and practice of infectious diseases (6th ed). Churchill Livingstone, 2005; p. 69—93.
- 3) Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ: Quantitative relationship between circulating

- leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966; 64: 328—40.
- 4) Wade JC: Epidemiology and prevention of infection in the compromised host. In: Rubin RH, Young LS (eds). Clinical approach to infection in the compromised host (3rd Ed). Plenum, New York, 1994; p. 5—31.
- 5) Dockrell D, Lewis LL: Patiens with neutropenia & fever. In: Wilson WR, Sande MR (eds). Current diagnosis & treatment in infectious diseases. McGraw-Hill, New York, 2001; p. 347—55.
- 6) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al.: 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin infect Dis 2002: 34: 730—51.
- Engelich G, Wright DG, Hartshorn KL: Acquired disorders of phagocyte function complicating medical and surgical illnesses. Clin Infect Dis 2001: 33 (12): 2040—8.
- 8) Ono Y, Watanabe T, Matsumoto K, Ito T, Kunii O, Goldstein E: Opsonophagocytic dysfunction in patients with liver cirrhosis and low responses to tumor necrosis factor-α and lipopolysaccharide in patients' blood. J Infect Chemother 2004: 10 (5): 200—7.
- 9) Ono Y, Kunii O, Kobayashi K, Kanegasaki S: Evaluation opsonophagocytic dysfunction in burned patients. Microbiol Immunol 1993; 37: 563—71.
- 10) 日本感染症学会,日本化学療法学会編:宿主条件と感染症.抗菌薬使用のガイドライン.協和企画,東京,2005;p.43-9.
- 11) Birdsall HL: Antibodies. In: Mandell D, Bennett J, Dolin R (eds). Principles and practice of infectious diseases (6th ed). Churchill Livingstone, 2005; p. 52—68.
- 12) Donnelly JP, De Pauw BE: Infections in the immunocompromised hosts: General principles. In: Mandell D, Bennett J, Dolin R (eds). Principles and practice of infectious diseases (6th ed). Churchill Livinngstone, 2005; p. 3421—32.
- 13) Akira S, Uematsu S, Takeuchi O: Pathogen recognition and innate immunity. Cell 2006; 124 (4): 783—801.
- 14) 植松 智,審良静男: Toll-like receptor による 生体防御機構. 日内会誌 2005;94(2):355— 61.

Defects in the Host Defense System Predisposing the Patient to Infection

Yasuo ONO

Department of Microbiology and Immunology, Teikyo University School of Medicine

The normal host defense mechanisms against infection include (1) normal skin and mucous membranes, (2) phagocytic system, (3) humoral immunity, and (4) cellular immunity. The compromised host is an individual who has one or more defects in these defense mechanisms. Defects in each aspect of host defense increase the risk of infection caused by specific groups of microorganisms. Knowledge of these defects and potential infections in the compromised host will guide the initial (empiric) selection of antibiotics, the dosage and duration of antibiotic therapy, and decisions regarding antibiotic prophylaxis and the use of immunomodulators that are likely to augment host defenses.