

[総 説]

細菌感染症と生体防御機構

斧 康雄

帝京大学医学部微生物学講座/内科・感染症

(平成 18 年 6 月 9 日受付)

細菌感染に対する生体防御機構には、皮膚・粘膜のバリア、好中球やマクロファージなどによる貪食殺菌機構、液性免疫、細胞性免疫などがある。Compromised hosts では、これらの防御機構のいくつかに障害がみられることが多いが、生体防御機構のどこに障害を有するかで、感染を引き起こしやすい細菌の種類もある程度推定できる。このように、compromised hosts の感染症発症に際して、患者の易感染性要因から原因病原菌を推定することは、これらの菌に対応した提出検体の染色や培養培地の選択、血清診断、遺伝子診断の必要性を決めるうえで参考になると思われる。さらに、治療面においても、compromised hosts が有する生体防御機構の欠損や起こりう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、免疫補助療法を実施する際の参考にもなると思われる。

Key words: 細菌感染症, 易感染要因, 日和見病原体, 生体防御機構

はじめに

細菌に対する感染防御機構には、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）、食細胞などの非特異的免疫と、菌が感染した後の生体反応により菌体や毒素など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¹⁾。非特異的免疫にかかわる感染防御因子は、細菌の侵入に対して速やかに反応し、病原菌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（図1）。

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を日和見感染症という。Compromised hosts（易感染性宿主）においては、感染症を引き起こす病原体は、細菌だけでなく、ウイルス、真菌、原虫など多彩であ

る。しかし、生体防御機構のどこに障害があるかをチェックすることにより、日和見感染症を引き起こす病原微生物がおおよそ推定できる。本稿では、日和見感染症のハイリスク患者の病原診断や治療をする際に、宿主の感染防御能を考慮に入れた検査法の決定、さらには抗菌薬療法や免疫補助療法などの治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わかりやすく概説する。

I. 皮膚・粘膜バリアの障害

健全なヒトの皮膚は、病原細菌の侵入を防ぐ物理的バリアとして働いている。しかし、外傷や熱傷、外科

著者連絡先: (〒173-8605) 東京都板橋区加賀 2-11-1
 帝京大学医学部微生物学講座/内科・感染症
 斧 康雄
 TEL: 03-3964-1211 (内線 2196)
 FAX: 03-5375-5284
 E-mail: onoy@med.teikyo-u.ac.jp

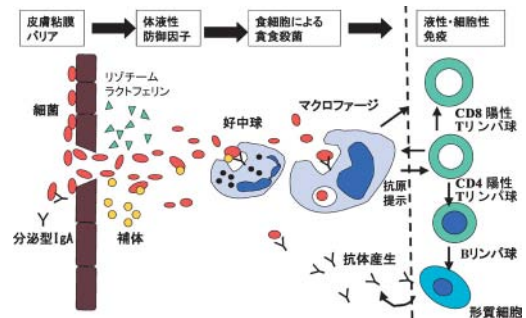


図1. 細菌感染に対する感染防御機構の流れ

的手術、褥瘡などがあると、欠損した病変部からの細菌の侵入が容易となり、細菌の定着・増殖を経て、感染症を発症しやすくなる(図2)。近年、各種のチューブ類やカテーテル類が体内に留置されることが多いが、このことも言い換えれば皮膚・粘膜バリアの障害ととらえることができ、外部からの細菌の侵入を容易にしている。たとえば、中心静脈や末梢血管への留置カテーテルは、当院で実施したサーベイランスの成績からみても、菌血症の侵入門戸として最多であった(侵入門戸として40~50%を占める)。これらのことから、細菌感染症の発症に際しては、健全な皮膚バリアが最前線で重要な役割を担っていることが理解できる。また、体内に留置されるカテーテルやチューブの数だけ、感染の危険性が高まると考えられる(図3)。

眼、気道、口腔、消化管、泌尿生殖器等の粘膜面では、細菌の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が分泌されるほかに、細菌の増殖抑制や殺菌に働くリゾチムやラクトフェリンも分泌されて、局所の感染防御に働いている。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、細菌が組織に侵入した場合には食細胞が活

発な食細胞殺菌作用によって感染防御にあたるが、補体成分も食細胞の遊走因子やオプソニン因子として作用するだけでなく、溶菌作用などを発揮して感染防御に働いている²⁾。

皮膚・粘膜に障害がある場合の創傷部感染症の原因菌は、障害部位に常在する細菌であることが多いが、寝たきり患者の場合などは自身の糞便や尿などに含まれる汚染菌の場合もある。院内感染では汚染された手指や医療器具、環境などからの外因性感染や菌交代症〈内因性感染〉により薬剤耐性菌が付着しやすくなる。主な原因病原菌を表1に示す。

II. 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があると、細菌や真菌感染症を併発しやすくなることはよく知られている。細菌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が、一般に好中球数500 cells/ μ l以下で易感染性となり、好中球数100 cells/ μ l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^{3),4)}。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



図2. 皮膚・粘膜バリアの障害



図3. 体内への気管チューブやカテーテル類の留置

表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

病態	主な起炎菌
血管留置カテーテル	黄色ブドウ球菌*, カンジダ, コアグラウゼ陰性ブドウ球菌, 単径部留置では腸内細菌も関与
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

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。好中球の肺炎球菌の貪食象を図4に示す。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、好中球減少時の起炎菌は、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^{5), 6)}

(表2)。上記細胞外寄生細菌による感染症が起こった場合には、喀痰や髄液のグラム染色所見で細菌とともに多数の好中球が確認できるが、これらの菌に対して生体防御を担っている好中球が細菌を貪食殺菌するために病変部に遊走していると考えればその理由が理解できると思われる。

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、細菌感染が発症すると、好中球の数の増加やその機能が亢進し、増殖する細菌に対抗する。このような好中球の活性化は、菌体成分（ペプチドグリカンやエンドトキシンなど）やインターロイキン-1 (IL-1) や IL-8、腫瘍壊死因子 (TNF) などの炎症性サイトカイン、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) な

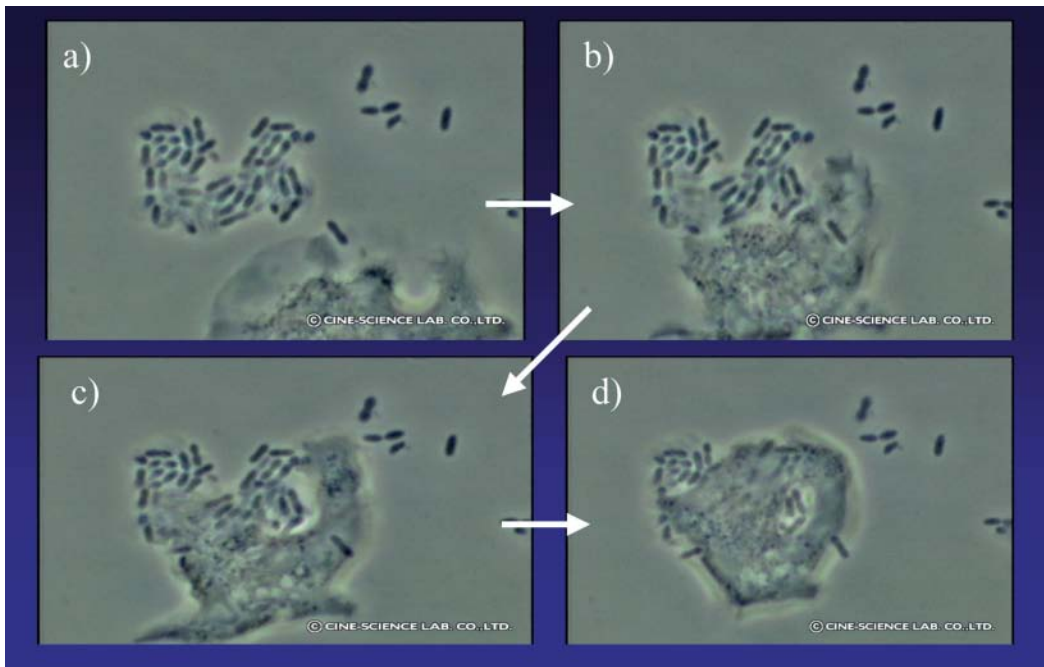


図4. 好中球の肺炎球菌貪食像

好中球は血清存在下で肺炎球菌を貪食し、ファゴゾームを形成し、その中で菌を殺菌・消化する。
斧康雄監修：学術映画クラビットの生体内効果を探る（アイカム社制作）より引用。

表2. 好中球の障害を起こす疾患と主な原因病原菌

	基礎疾患	原因病原菌
好中球数の減少 * 好中球数：500/ μ l 以下で易感染性 * 好中球数：100/ μ l 以下で重症感染症（敗血症など）	白血病，肝硬変，SLE，抗癌薬投与，放射線療法，薬剤性など	細菌：緑膿菌などのグラム陰性桿菌，MRSA などの細胞外寄生菌 真菌：カンジダ，アスペルギルスなど
好中球機能の障害	白血病，糖尿病，肝硬変，腎不全，SLE，熱傷・外傷など	細菌：緑膿菌などのグラム陰性桿菌，MRSA などの細胞外寄生菌 真菌：カンジダ，ムーコルなど

ど多くの因子によって起こると考えられている。これに対して、先天的に好中球のそれぞれの機能が低下している場合には、易感染性となったり、感染が重篤化したり、難治化することが知られている。後天的にも、基礎疾患によって好中球機能障害がみられることが報告されている⁷⁾ (表2)。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の遊走能や活性酸素産生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)}。肺炎球菌の貪食作用に付随して好中球から活性酸素が産生される様子を図5に示す。また、好中球減少時の感染症における留意点として、好中球数が少ない場合には、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発熱などの炎症反応が起こりにくく、全身的あるいは局所的な感染症状の発現や画像診断上の病変がみられにくい点にも注意が必要である¹⁰⁾。もちろん、グラム染色でも病巣に好中球の浸潤はみられない。

III. 液性免疫の障害と感染症

液性免疫は、細菌感染の成立や重篤化に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。特に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、好中球やマクロファージなどの食細胞の貪食作用に抵抗性を示す。このことは、日常の検査で実施している肺炎患者の喀痰のグラム染色像において、好中球の肺炎球菌貪食所見が少ない理由の説明になるとと思われる。食菌作用に抵抗する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初めて可能となる。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、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体は、中和作用によりウイルスの細胞侵入を阻止し、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)

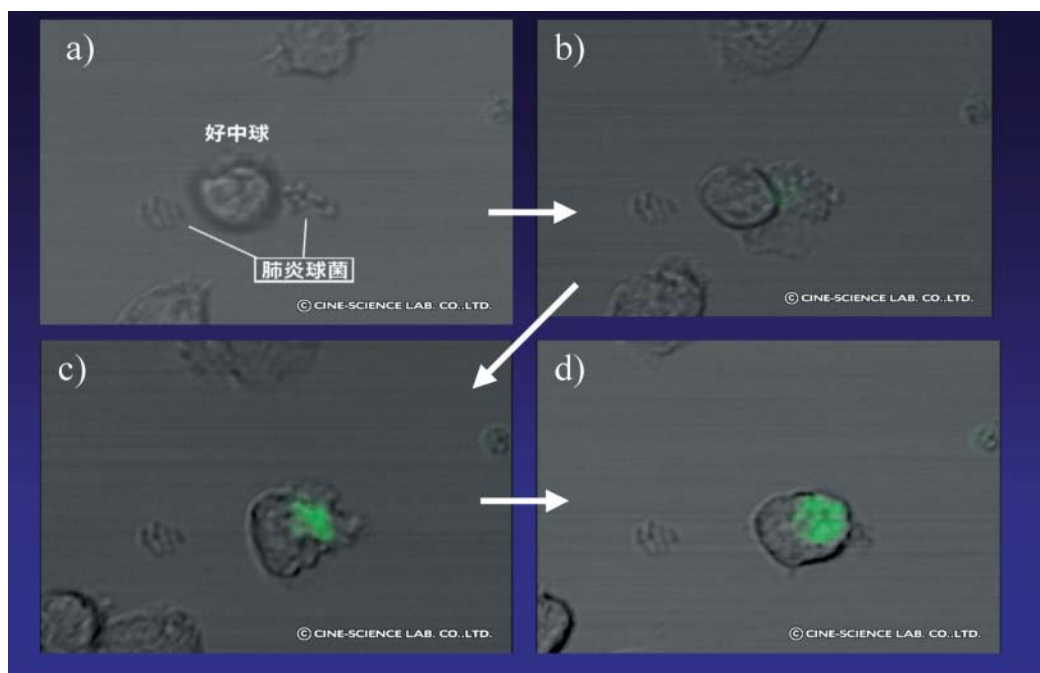


図5. 肺炎球菌の貪食作用に付随する活性酸素産生像

a) 好中球による肺炎球菌の貪食が開始されると、b) 好中球の辺縁に活性酸素の産生像が緑色の蛍光としてみられ、c) d) やがて食胞の中で活性酸素が産生されている様子が観察される。斧康雄監修：学術映画クビットの生体内効果を探る(アイカム社制作)より引用。

表 3. 液性免疫能と細胞性免疫能の障害を起こす疾患と主な原因病原体

	基礎疾患	原因病原体
液性免疫能の障害 * 血清 IgG 値 500 mg/dl 以下で易感染性	先天性: Bruton 型無 γ -グロブリン血症など 続発性: 慢性リンパ性白血球病, 骨髄腫, ホジキン病, サルコイドーシス, SLE, 肝硬変, 熱傷, ネフローゼ症候群, 免疫抑制薬や副腎皮質ステロイド長期投与など	荚膜保有菌: 肺炎球菌, 肺炎桿菌, インフルエンザ菌 b 型, バクテロイデスなど M タンパク保有菌: A 群溶連菌 毒素産生菌: 黄色ブドウ球菌, A 群レンサ球菌, ウエルシ菌など (参考) 補体欠損: 髄膜炎菌, 淋菌など 脾摘: 肺炎球菌, 髄膜炎菌など
細胞性免疫能の障害 * CD4 陽性リンパ球数 500 cells/ μ l 以下で易感染性	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)	真菌: カンジダ, クリプトコッカス, ニューモシスチス・カリニなど ウイルス: 単純ヘルペスウイルス, 水痘・帯状疱疹ウイルス, サイトメガロウイルスなど 原虫: トキソプラズマなど 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, リステリア菌など)

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¹¹⁾。一般に、低 γ -グロブリン血症の定義は、血清 IgG 値が 500 mg/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（表 3）。液性免疫不全患者では、細胞外増殖菌（特に荚膜を有する化膿菌）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。

IV. 細胞性免疫の障害と感染症

結核菌などの抗酸菌やサルモネラ属菌などは、ファゴゾームとリゾゾームの融合を阻害したり、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。

一般に、CD4 陽性リンパ球数が 500 cells/ μ l 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。ニューモシスチス肺炎は CD4 陽性リンパ球数が 200 cells/ μ l 以下で発生頻度が高まる。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（表 3）。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、細菌では細胞内寄生菌による感染症が問題となるが、細胞外寄生菌に対する感染防御能は比較的保たれている。また、体内に潜伏感染しているヘルペス科ウイルスや粘膜カンジダ症、ニューモシスチス肺炎、トキソプラズマなどの原虫による感染症が問題となる¹²⁾。

おわりに

本稿は、第 17 回日本臨床微生物学会総会（横浜市）の教育講演 II の講演内容をまとめたものである。発表の機会を与えて下さいました岡田 淳会長、川上小夜子副会長に深謝するとともに、本稿が少しでも検査技師の皆様の感染病態の理解や日常業務に役立てば幸いです。

文 献

- 1) 光山正雄. 2005. 生体防御と感染. 標準微生物学, 第 9 版, p. 30-48 (山西弘一監修), 医学書院, 東京.

- 2) Densen, P. 2005. Complement. Principles and practice of infectious diseases, 6th Ed. p. 69–93 (D. Mandell, J. Bennett, R. Dolin, eds.), Churchill, Livingstone.
- 3) Bodey, G. P., M. Buckley, Y. S. Sathe, et al. 1966. Quantitative relationship between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann. Intern Med* 64: 328–340.
- 4) Wade, J. C. 1994. Epidemiology and prevention of infection in the compromised host, p. 5–31, In: *Clinical approach to infection in the compromised host*, 3rd Ed. (R. H. Rubin, L. S. Young, eds.), Plenum, New York.
- 5) Dockrell, D., L. L. Lewis. 2001. Patients with neutropenia & fever. *Current diagnosis & treatment in infectious diseases*, p. 347–355 (W. R. Wilson, M. R. Sande, eds.), McGraw-Hill, New York.
- 6) Hughes, W. T., et al. 2002. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin. infect. Dis.* 34: 730–751.
- 7) Engelich, G., et al. 2001. Acquired disorders of phagocyte function complicating medical and surgical illnesses. *Clin. Infect. Dis.* 33(12): 2040–2048.
- 8) Ono, Y., T. Watanabe, K. Matsumoto, et al. 2004. Opsonophagocytic dysfunction in patients with liver cirrhosis and low responses to tumor necrosis factor- α and lipopolysaccharide in patients' blood. *J. Infect. Chemother.* 10(5): 200–207.
- 9) Ono, Y., O. Kunii, K. Kobayashi, et al. 1993. Evaluation opsonophagocytic dysfunction in burned patients. *Microbiol. Immunol.* 37: 563–571.
- 10) 日本感染症学会, 日本化学療法学会編. 2005. 宿主条件と感染症. 抗菌薬使用のガイドライン, p. 43–49, 協和企画, 東京.
- 11) Birdsall, H. L. 2005. Antibodies. Principles and practice of infectious diseases, 6th Ed., p. 52–68 (D. Mandell, J. Bennett, R. Dolin, eds.), Churchill, Livingstone.
- 12) Donnelly, J. P., et al. 2005. Infections in the immunocompromised hosts: General principles. Principles and practice of infectious diseases, 6th Ed., p. 3421–3432 (D. Mandell, J. Bennett, R. Dolin, eds.), Churchill, Livingstone.

Host Defense Mechanisms in Bacterial Infection

Yasuo Ono

Department of Microbiology and Immunology, Teikyo University School of Medicine,
2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173-8605, Japan

The normal host defense mechanisms against bacterial infections 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 the host defense increase the risk of infection caused by specific groups of pathogenic microorganisms. Knowledge of these defects and potential infections in compromised patients may be useful for the decision of methods for diagnosis of infectious diseases and guide the initial selection of antibiotics.