研究テーマ：高齢敗血症患者の「長期予後改善」を目指して-

キーワード：老化・免疫・敗血症・集中治療後症候群（PICS）

世界は『超高齢化社会』へ

日本人の平均寿命は８０歳を超え、現在も年々更新されている。2030 年には日本人の平均寿命は 85 歳に達し、総人口の約 30%を 65 歳以上の高齢者が占めるといわれている [1,2]。このように日本は、急激な勢いで超高齢化社会（総人口における 65 歳以上の人口が占める割合が 20%以上）へと突入している。同様に、世界中の国々もまた高齢化社会を迎えており、2050 年にはアフリカと中東を除いた世界の各国が超高齢社会になるという予測もなされている [3]。このことから、世界に先駆けて超高齢化社会を経験している日本は、高齢者医療など、あらゆる面において世界のモデル国となると考えられる。

高齢者は重症敗血症に陥りやすく、予後も不良

敗血症とは、感染に対する制御不能な宿主反応に起因した生命を脅かす多臓器障害である。一般的に高齢者は感染症に対する感受性が高いことが知られており、局所の感染が全身性に波及する敗血症に陥りやすいことが報告されている [4]。実際、私たちは、生後 20 ヶ月程度の高齢敗血症マウスの 7 日後生存率が若年マウスと比べて有意に低いことや(0% vs. 72%; $p<0.01$) [5]、早老マウスと呼ばれる Klotho マウスの敗血症予後も不良であったことを報告している [6]。また、臨床研究において、65 歳以上の高齢者敗血症の 3 ヶ月後生存率は 18-64 歳の成人敗血症と比較して有意に低いことを報告している(59% vs. 90%; $p<0.01$) [7]。高齢化を迎える現代社会において、高齢者の敗血症患者は増加することが予測されており、その医療システムの構築は本邦のみならず世界的な課題であると言える。

高齢者の敗血症患者はなぜ重症化しやすいのか？

高齢者および高齢マウスの敗血症後の生存率がなぜこれほどまでに低いのか？私たちは、その原因の１つとして、加齢に伴う免疫機能の低下（免疫老化 immunosenescence）に着目している。とりわけ、獲得免疫において重要である T 細胞は、加齢による機能低下が著しいことが知られている。そこで、私たちは高齢敗血症患者および高齢敗血症マウスの T 細胞について免疫機能の解析を行ったところ、T 細胞の数と機能の低下(T 細胞疲弊)が顕著であることを示し、高齢敗血症マウスも用いた実験において、T 細胞疲弊を回復することで生命予後が顕著に改善されてることを明らかにした [5,7,8]。

敗血症患者における T 細胞疲弊は、亜急性期の免疫抑制の引き金となる。実際、私たちは、高齢者敗血症死亡例の約 80%が入院後 7-28 日後の亜急性期であることを示し、また、その死亡要因が「免疫不全による二次感染」であると報告した[7]。この点においては、Delano らによっても同様の報告がなされている[9](図 1)。さらに、昨今の研究において、65 歳以上の敗血症生存者のうちの約 40%が、敗血症の再燃や肺炎などにより、退院から 90 日以内に再入院していることが報告されている[10]。よって、敗血症罹患後、いつまで免疫抑制状態が続くのかを明らかにすることも、今後、極めて重要な課題と言える。

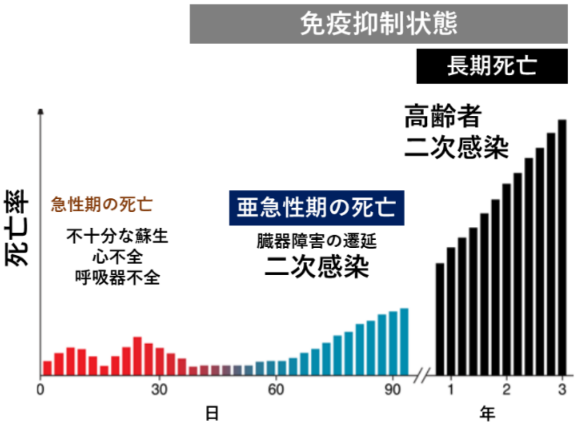

図 1　敗血症の長期死亡には加齢と二次感染と免疫抑制が関連する。
（文献9を改変）

集中治療後症候群（PICS：Post-intensive care syndrome）と長期予後

近年、診療ガイドラインの普及や集中治療の医療技術の発展により、ICU での敗血症患者の生存率は大幅に改善した[11,12]。しかしながら、その長期予後は極めて不良で、重症敗血症患者の 5 年後生存率は 18%と極めて低いことが明らかになってきた[13]。また、敗血症生存患者は、退院後も集中治療後症候群（PICS：Post-intensive care syndrome）と呼ばれる認知機能障害・運動機能障害・精神障害に長期間苛まれていることが分かってきており[13-17]、これからの敗血症治療は、救命に加えて患者の長期予後の改善を視野にいれた治療戦略の構築が望まれている[10]。

以上のことから、世界は超高齢化社会へと突入するのに伴い、高齢者敗血症患者が激増することが予測される。高齢者敗血症患者における免疫抑制メカニズムの解明と遷延を抑える治療方法の確立は重要であるが、それと同時に、敗血症患者の長期予後に着目した研究も進められるべきであろう。当研究室では、明らかになりつつある敗血症による T 細胞疲弊のメカニズムに基づいた新規治療戦略の構築のみならず、高齢患者の長期予後改善を見据えた研究を精力的に推進している。以下に 3 つのメインプロジェクトを紹介する

メインプロジェクト

1. 高齢敗血症患者における免疫疲弊の機序解明と T 細胞活性化因子に注目した新規治療戦略の構築

私たちは、敗血症患者における亜急性期・長期の死亡要因は「免疫不全による二次感染」が圧倒的に多いことを報告し、その大半が高齢者であることを明らかにしてきた[7,9]。このような臨床に則したモデルを作成するため、私たちは、便懸濁液を複数回マウスの腹腔内に注射することで反復感染敗血症モデルを作製した。また、高齢者を対象とするため、20 カ月齢前後の高齢マウスを用いて反復感染敗血症モデルを作製し、若齢マウス（6 週齢）と免疫細胞の血中動態を比較した。その結果、高齢敗血症マウスでは末梢血中の CD4 陽性 T 細胞の割合が 50 日以上にわたり低下し続ける一方で、免疫抑制を誘導する制御性 T 細胞（Treg）や Program death-1（PD-1）陽性 T 細胞の割合が持続的に高値を示すことを明らかにした。同時に、高齢敗血症マウスに対して T 細胞の増殖・成長因子である IL-15 を投与すると、Treg や PD-1 陽性 T 細胞の上昇が抑えられ、Naive T 細胞の増加を認めた（**図 2**）。このことは、T 細胞の活性化因子により、敗血症により誘導される免疫抑制の長期化を抑えることが可能であり、高齢者の長期予後不良で問題となる二次感染のリスクを低減できる可能性を示唆している。しかしながら、IL-15 は直接的に PD-1 陽性 T 細胞や Treg に作用しているのか？また、その分子メカニズムはどういったものか？T 細胞以外の免疫細胞への作用はあるのか？IL-2 などの他の T 細胞活性化因子と比較して効果は高いのか？など、多くの疑問が残されており、これらを解決することで、T 細胞活性化因子を基盤とした高齢者敗血症の新規治療・創薬基盤の構築を目指している。

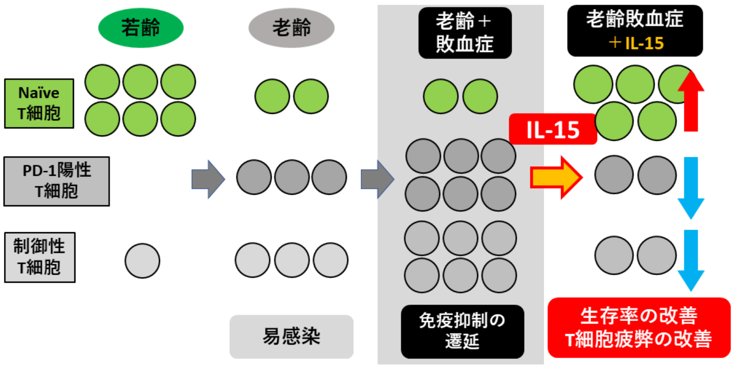

図 2　高齢者敗血症の免疫抑制メカニズムの解明と新規治療戦略の構築

2. Post-Intensive Care Syndrome（PICS）の発症メカニズムの解明と予防方法の確立

近年、救急医療技術の発展に伴い、ICU における救命率は劇的に向上している [11,12]。しかし、その一方で、ICU に長期に入院した患者において、高率に認知機能や運動機能の低下、精神疾患の発症が認められることが明らかとなってきた [13-17]。これらの症状はまとめて集中治療後症候群（PICS）と呼ばれており [14,15]、退院後も数カ月から数年にわたり症状が持続することから [17]、患者およびその家族の QOL を著しく低下させる。驚くべきことに、敗血症患者は他の患者と比較して、より高率に、かつ深刻な PICS を発症しやすい [13]。たとえば、敗血症患者における重度の認知機能障害の発症率は他の疾患と比較して約 6 倍高く、日常生活に支障をきたす新規の運動機能障害の発症は 2 個程度多い [13]。また、うつや不安症、外傷後ストレス障害といった精神疾患は、敗血症患者の 10%～50%に発症し、その症状は 10 年近く遷延するとの報告もある [17]。今後、高齢化により、重症敗血症患者が激増することが予測される。よって、PICS 予防法の確立は、まさに、これからの集中治療医学分野における重要課題である [16]。この PICS 問題に対して、私たちは、まず、マウスを用いて PICS モデルの作製に取り組んでいる。PICS の身体障害の 1 つである四肢筋力の低下（ICU-acquired weakness：ICU-AW）を評価系として、反復感染敗血症マウスに対して筋力測定試験を行った。マウスを金網に馴化させた後、金網を逆さまにしてケージ内に落ちる時間を測定したところ、対照群と比較して、反復感染敗血症マウスは著しく短い時間のうちに落下した(未発表データ)。このことから、反復感染敗血症マウスにおいて著しい筋力の低下が認められ、ICU-AW と類似した症状を示すと考えられた。今後、マウスの行動試験を精査するとともに、運動機能以外の PICS 症状である認知機能障害や精神疾患の評価系を構築していく（**図 3**）。敗血症患者や家族の恐怖を軽減し、退院後の外来フォローアップの重要性を広めることに貢献したい。

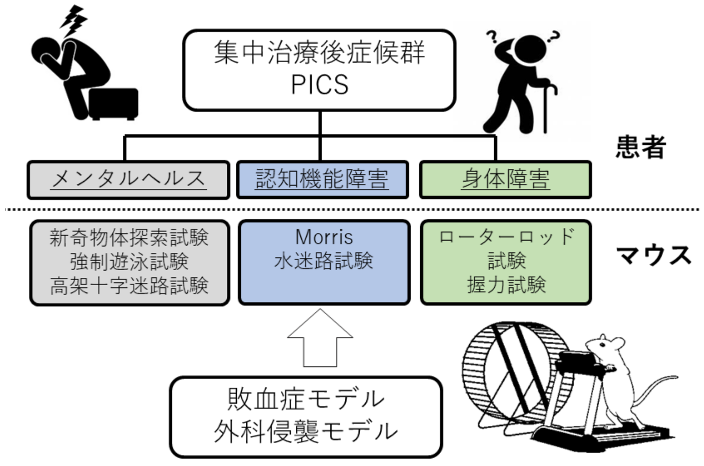

図３　敗血症後症候群（PICS）の機序解明

3. 敗血症性脳症の発症機序の解明と予防、早期回復に向けた治療戦略の確立

敗血症性脳症は感染に続発したびまん性の脳機能障害で、集中力の欠如、せん妄・深昏睡まで様々な症状を呈する[18,19]。敗血症性脳症は予後不良因子で長期の認知障害や運動機能障害、精神疾患の発症にも関与し、尚且つ、他の疾患と比較して、敗血症患者ではそれらの重症度が高いことが示唆されている[13]。よって、敗血症生存者のみならず、その家族の QOL を著しく低下させることから、治療方法の確立は危急の課題である。私たちは腹膜炎型マウス敗血症モデルを用い、敗血症性脳症の発症メカニズムにおいて 1）脳内における Interleukin（IL）-1β や IL-18 などの炎症性サイトカインの挙動、2)グリア細胞の炎症応答、 3)血液脳関門の破綻と免疫細胞の脳内への浸潤、などに着目して研究を進めている (図 4)。また、アウトカムの評価として、マウスの行動試験により認知機能および運動障害を評価する。将来的に、敗血症性脳症の予防や早期診断システムを構築し、敗血症患者の長期予後改善に向けた研究を精力的に推進したい。

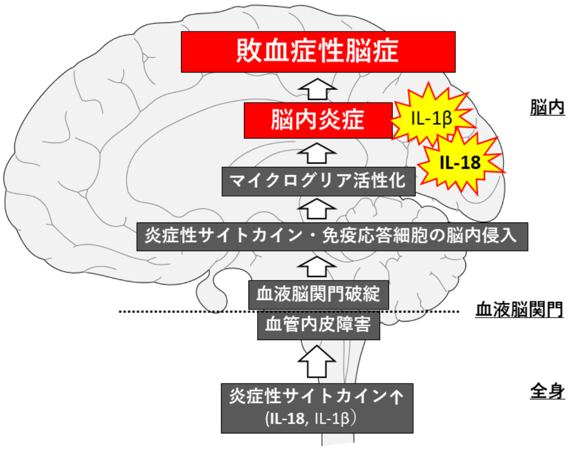

図4　敗血症性脳症の発症機序の解明

まとめ

当研究室では、敗血症による T 細胞疲弊のメカニズムに基づいた新規治療戦略の構築、高齢患者によくみられる PICS と敗血症性脳症の病態解明を目指すことで、高齢敗血症患者の長期予後改善を見据えた研究を精力的に展開している。まだ新しい研究室であるが、広く見学者・大学院生、そして共同研究者を募集している。

引用文献

1) 内閣府：平成 29 年度版高齢社会白書.（http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2017/zenbun/29pdf_index.html）（2018 年 12 月 23 日）
2) 総務省：平成 24 年度版 情報通信白書.（http://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/whitepaper/ja/h24/html/nc112120.html）（2018 年 12 月 23 日）
3) Petsko GA：A seat at the table. Genome Biol 9（12）：113, 2008
4) Hotchkiss RS and Karl IE：The pathophysiology and treatment of sepsis. New Engl J Med 348（2）：138-150, 2003
5) Inoue S, Suzuki K, Komori Y, et al：Persistent inflammation and T cell exhaustion in severe sepsis in the elderly. Crit Care 18（3）：R130, 2014
6) Inoue S, Sato T, Suzuki-Utsunomiya K, et al：Sepsis-induced hypercytokinemia and lymphocyte apoptosis in aging-accelerated Klotho knockout mice. Shock 39（3）：311-316, 2013
7) Inoue S, Suzuki-Utsunomiya K, Okada Y, et al：Reduction of immunocompetent T cells followed by prolonged lymphopenia in severe sepsis in the elderly. Crit Care Med 41（3）：810-819, 2013
8) Inoue S, Unsinger J, Davis CG, et al：IL-15 prevents apoptosis, reverses innate and adaptive immune dysfunction, and improves survival in sepsis. J Immunol 184（3）：1401-1409, 2010
9) Delano MJ and Ward PA：Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? J Clin Invest 126（1）：23-31, 2016
10) Prescott HC and Angus DC：Enhancing recovery from sepsis a review. JAMA 319（1）：62-75, 2018
11) Kaukonen KM, BaileyM, Suzuki S, et al：Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. JAMA 311(13)：1308-1316, 2014
12) Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, et al：Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older Americans. J Am Geriatr Soc 60(6)：1070-1077, 2012
13) Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, et al：Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. JAMA 304（16）：1787-1794, 2010
14) Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al：Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. Crit Care Med 40（2）：502-509, 2012
15) Elliott D, Davidson JE, Harvey MA, et al：Exploring the scope of post-

intensive care syndrome therapy and care: engagement of non-critical care providers and survivors in a second stakeholders meeting. Crit Care Med 42（12）：2518-2526, 2014
16）井上茂亮，齋藤雅史，小谷譲治：PostICU syndrome/ICU-AW の概念　特に高齢者の場合. Geriat Med 56（10）：951-956, 2018
17）Wintermann GB, Brunkhorst FM, Petrowski K, et al：Stress disorders following prolonged critical illness in survivors of severe sepsis. Crit Care Med 43（6）：1213-1222, 2015
18）Gofton TE and Young B：Sepsis-associated encephalopathy. Nat Rev Neurol 8：557-566, 2012
19）Chaudhry N and Duggal AK：Sepsis associated encephalopathy. Adv Med：762320, 2014