

## 臨床トピックス

# 敗血症病態における免疫麻痺の位置づけとその対策

渡邊 栄三\*

## 内容紹介

敗血症は、感染に対する制御不十分な生体反応に起因する、生命に危機を及ぼす臓器障害と定義される。その生体反応の中でも、特に制御困難なものとして免疫麻痺があげられる。この状態に陥る要因としてT細胞の疲弊、細胞死(アポトーシス)に続発する経路が重要である。そして免疫チェックポイント機構は、免疫麻痺(immunoparalysis)において中心的役割を担っている。敗血症とがんとの間のT細胞免疫能における相同性が知られ、ともにT細胞の賦活化経路での治療効果が期待されるようになった。しかし臨床応用に際しては、治療対象の選別や、治療効果のさらなる改善、免疫チェックポイント発現のモニタリングなどによる敗血症患者の免疫能の評価が必要であり、未だ多くの課題が残されている。

## はじめに

敗血症は感染に対する制御不十分な生体反応に起因する、生命に危機を及ぼす臓器障害と定義されている<sup>1)</sup>。そして現代でも世界中で年間4,890万人もが罹患し、1,100万人もが死亡する重大な公衆衛生問題でもある<sup>2)</sup>。

その敗血症では、interleukin (IL) -1 $\beta$ , tumor necrosis factor (TNF) などの炎症性cytokine発現が優位に上昇するSIRS (systemic inflammatory response syndrome) と、IL-10, transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) などの抗炎症性cytokine発現が優位となるCARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome), すなわち免疫麻痺との相反する状態が存在する。以前は前者が早期に起きて後者が追従するとされていたが、最近では、それらは感染直後から同時に起きていると考えられるようになってきている(図1)<sup>3)</sup>。そして、そのSIRS/CARSバランスのベクトルとその偏向の大きさに重症度や転帰が左右されると考えられるようになってきている。敗血症への蘇生では、Hour-1 bundle (転帰改善のために、ある特定の初期治療を1時間以内に行うことを推奨するもの) などの迅速な普遍的治療の介入<sup>4)</sup>の浸透もあいまって、早期の治療は成功することが多くなっているが、免疫麻痺、すなわちCARSの状態に陥った、いわゆる「亜急性期の」敗血症の治療は確立されていない。そこで、敗血症発症早期から免疫麻痺に対する介入が必要であると考えられている<sup>5)</sup>。

## I. 敗血症で見られる早期の hyperinflammation の機序

敗血症は、自然免疫応答に端を発する全身炎症性疾患である。様々な病原微生物、内因性の danger signal (alarmin) を、宿主の監視役であ

—Key words—

高 cytokine 血症, 免疫チェックポイント阻害薬, 細胞死

\* Eizo Watanabe: 愛知医科大学医学部 救急集中治療医学講座教授

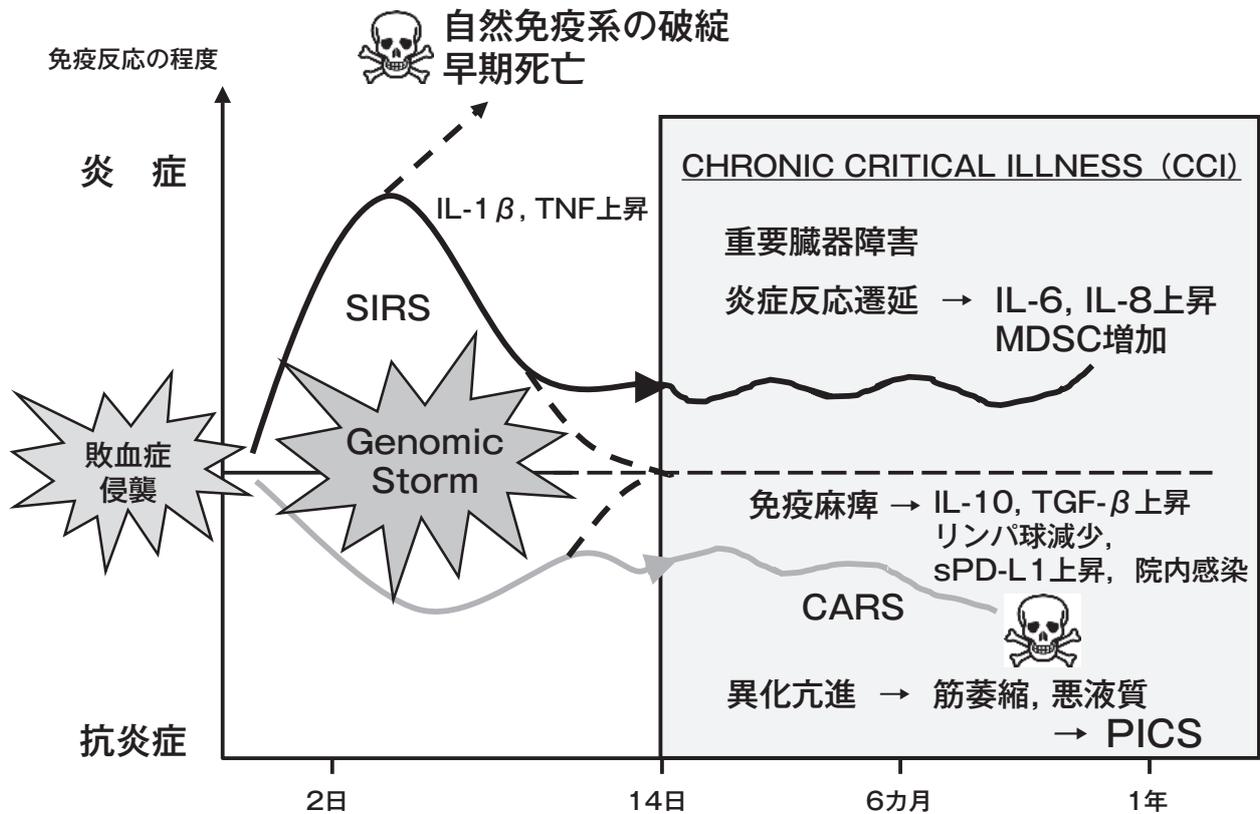


図1 敗血症患者における免疫反応の経時変化(上)と免疫抑制に至る機序(下)

SIRS, CARSの状態が十分に改善しない状態はCCI(網かけ部分)と称される。特に、抗炎症優位が遷延する場合には、免疫抑制、タンパク異化亢進状態(PICS)に陥る。その免疫抑制に至る機序として、T細胞などのアナジー、免疫チェックポイント分子の発現やそれに伴う免疫担当細胞の細胞死(アポトーシス)などが挙げられる。文献<sup>3,35)</sup>より引用改変。

PICS: persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome, SIRS: systemic inflammatory response syndrome, CARS: compensatory anti-inflammatory response syndrome, TNF: tumor necrosis factor, IL: interleukin, TGF: Transforming growth factor, sPD-L1: soluble programmed cell death ligand 1

る補体や細胞表面受容体が同時に認識することから始まり、最終的には主な背景病態である hypercytokinemia に行き着く<sup>6)</sup>。外因性の pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) や、内因性の alarmin などのいわゆる damage-associated molecular patterns (DAMPs) が、補体、Toll-like receptors (TLRs), nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors (NLRs), retinoic acid-inducible gene (RIG)-like receptors (RLRs) などの pattern recognition receptors (PRRs) に結合すると、複雑な細胞内シグナル伝達系を介して活性化され、全身性炎症反応をきたす<sup>7)</sup>。DAMPs としては、病原微生物、

あるいは宿主細胞を構成する糖タンパク、リポタンパク、核酸など、様々な物質が生体に存在する<sup>8,9)</sup>。そしてそれらシグナル伝達系が活性化されると、炎症反応や、獲得免疫、自然免疫、細胞代謝に関連する遺伝子群の発現につながる。また、様々な細菌、ウイルス、真菌などの病原微生物のみならず、宿主の組織傷害産物は、炎症性 mediator を動員し、mitogen-activated protein kinase (MAPKs), Janus kinase (JAKs), signal transducers and activators of transcription (STATs) などのリン酸化や、nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) の核内移行をもたらし、それによって初期起動遺伝子 (early activation genes) が発現

する。

NF- $\kappa$ Bは、普段は細胞質内に存在するが、病原体認識により核内へ移行し、遺伝子発現を調節するプロモーターが活性化されることなどによって、TNF, IL-1, IL-18, type I interferon (IFN)などの初期に活性化される炎症性 cytokine 遺伝子が発現する。その後 cytokine ネットワークがさらに活性化され、IL-6, IFN- $\gamma$ などの他の炎症性 cytokine や、IL-8, CC-chemokine ligand 2 (CCL2), CXC-chemokine ligand 10 (CXCL10) などの chemokine のカスケード反応も誘導される。その際、ヘルパーT細胞(CD4 T細胞)が身体に侵入した病原体の種類に応じて、Th1, Th2, Th17のいずれか3種類の、炎症を惹起するエフェクターT細胞に分化し、それぞれの病原体の排除に最適な免疫反応を誘導する。

他方、異常に免疫系が活性化され続け、過度な炎症反応が継続すると、制御性T細胞(Treg)の働きなどにより、エフェクターT細胞を抑制し免疫反応を適切に制御する。さらには、それが免疫抑制の phase に移行するトリガーとなり得る。

## II. 敗血症で見られる後期の免疫麻痺の機序

リンパ球減少症、幼若好中球出現、cytokine 産生および抗原提示細胞の喪失や、血中 myeloid-derived suppressor cells (MDSCs)の増加<sup>10)</sup>などは、敗血症によくみられる獲得免疫系の変化であり、それらはしばしば免疫抑制から二次感染の誘因となり敗血症転帰を悪化させる(図2)<sup>11)</sup>。末梢血中に出現する未成熟な骨髄球系細胞では、抗菌活性も低下しており、接着因子の発現や、細菌を捕捉する機構である好中球 NETs (neutrophil extracellular traps)の形成も低下している<sup>12, 13)</sup>。そして、未成熟な好中球と MDSCs はともに IL-10 や TGF- $\beta$  といった抗炎症性 cytokine を産生し、免疫抑制を助長させる。また敗血症では、樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞における主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex ; MHC)クラス II 抗原である human leukocyte antigen (HLA) -DR 発現

も低下することが多い。よって単球 HLA-DR 発現 (mHLA-DR) 低値遷延は、敗血症の転帰悪化との関連が報告された<sup>14)</sup>。そして集中治療後症候群 (post intensive care syndrome : PICS) の背景病態として、これらの現象はより一層最近クローズアップされている。その証拠に、PICS の本質的病態から、persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome (PICS) と呼ぶ研究グループが現れた(図1)<sup>3)</sup>。

免疫システムには、免疫応答を活性化するアクセル(共刺激分子)と、抑制するブレーキ(共抑制分子)が存在する。後者は、免疫チェックポイント (immune checkpoint) として機能し、自己の細胞や組織への不適切な免疫応答や過剰な炎症反応を抑制している。しかしながら、敗血症のような重症感染症では、リンパ球のプログラム細胞死阻害経路と免疫麻痺へ進行する機序が働く(図3)<sup>15)</sup>。すなわち感染が成立する際、T細胞はMHCを介して抗原提示を受け、CD28を経て二次シグナルを受けると活性化される。CD28シグナルのようなT細胞における共刺激経路は、エフェクターT細胞を活性化し抗原排除に寄与する。他方、慢性的な抗原刺激によって、PD-1がPD-L1 (programmed cell death-ligand 1)と結合し、CD28を介したT細胞の活性化にブレーキをかける。PD-1は、CD28ファミリーに属する免疫抑制性補助シグナル受容体であり、活性化したT細胞、B細胞、及び骨髄系細胞に発現し、そのリガンドとの結合によって抗原特異的にT細胞活性を抑制する。したがって、PD-1はエフェクターT細胞にブレーキをかけて免疫抑制を惹起させる。その免疫抑制は、敗血症とがんとで相同性があり(表1)<sup>16)</sup>、免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) によってそのブレーキを解除し、疲弊したT細胞を再活性化させることが出来る。

## III. 敗血症に対する precision immunotherapy とは

このような、獲得免疫機構に働きかける免疫治療として注目されてきている代表的な免疫チェックポイント分子としてPD-1やCTLA-4

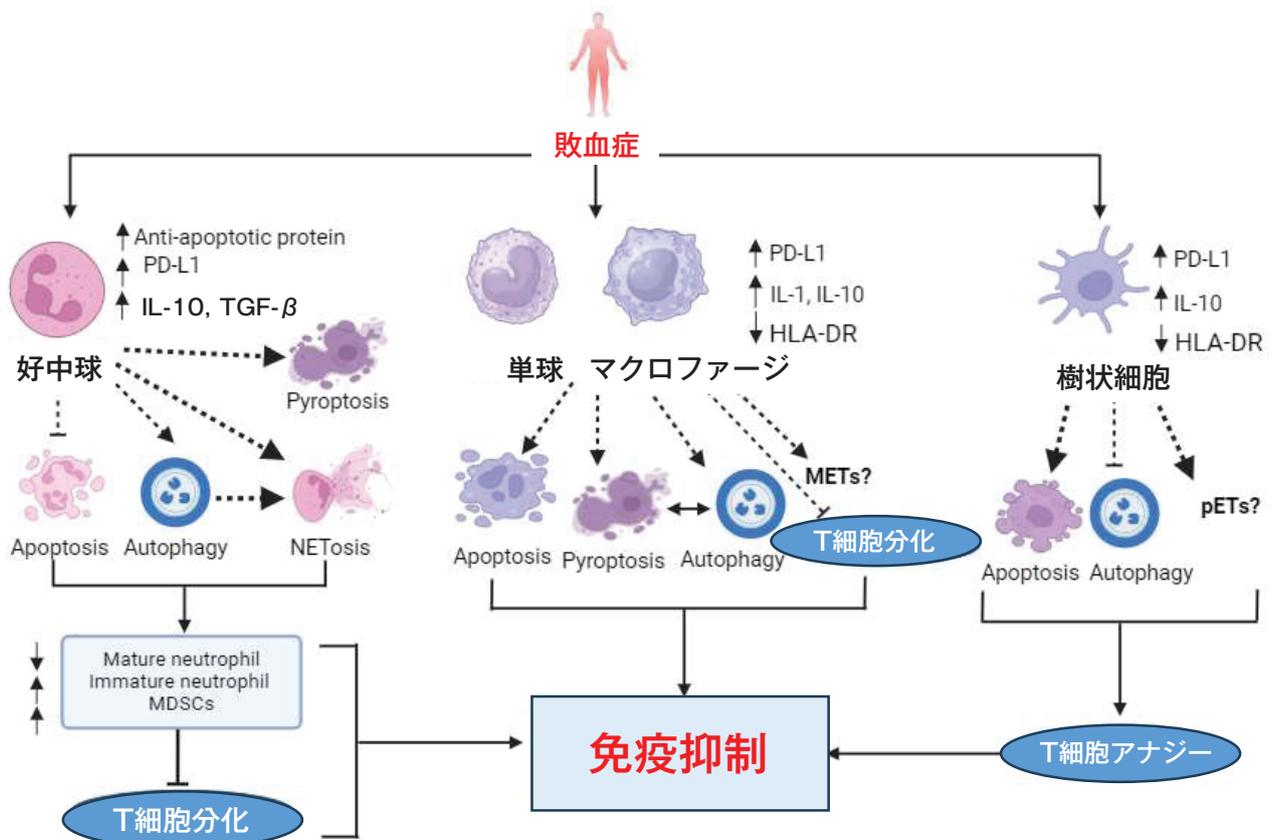


図2 敗血症における免疫担当細胞死を介した免疫抑制

敗血症では、cytokine 発現の変化と抗原提示能の減少が顕著である。好中球ではアポトーシスが遅延し、NETosis、オートファジー、パイロトーシスが促進する。それらの結果として、未成熟好中球と、T細胞分化を抑制するMDSCの増加に繋がる。単球とマクロファージにおいてもまたアポトーシス、パイロトーシス、オートファジー、NETosisが増加する。PD-1/PD-L1経路は、あらゆる免疫担当細胞において細胞死経路を介した敗血症亜急性期の免疫麻痺誘発に関与している。文献11より引用改変。

NETosis; a program for formation of neutrophil extracellular traps (NETs), MDSC; myeloid-derived suppressor cell, PD-1; programmed cell death 1, PD-L1; programmed cell death ligand 1.

(cytotoxic T lymphocyte antigen 4)などのT細胞上に発現する抑制性受容体がある。PD-1リガンドには、PD-L1と、より結合力の強いPD-L2が存在する<sup>17)</sup>。PD-L1は、樹状細胞、マクロファージ、多形核白血球、活性化内皮細胞など、広く恒常的に発現しており、IFNや炎症性cytokine、HIF-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ )などによってさらに上昇する。がんはそれらの抑制機構を利用して宿主の免疫監視から逃れていることから、これら免疫チェックポイントをターゲットとする薬剤の開発が進められてきた。

敗血症病態下では、抗原刺激によってエフェク

ターT細胞は、まずIFN- $\gamma$ やIL-2などの炎症性cytokineを産生する。しかしながらIFN- $\gamma$ シグナルは、マクロファージの活性化を介して抗菌反応を増強させる一方で、マクロファージやその他の抗原提示細胞上にPD-L1も誘導する。他方、抗原が十分排除されず、慢性的な刺激が継続的に加わると、IFN- $\gamma$ シグナルが障害され、免疫担当細胞は抗炎症状態に傾き免疫抑制状態へ陥ってくる(図3)。そして感染制御が不十分で敗血症が遷延すると、PD-1/PD-L1発現は亢進し、エフェクターT細胞の疲弊、アポトーシス、そして制御性T細胞の作用増強を介して、免疫麻痺に陥る。

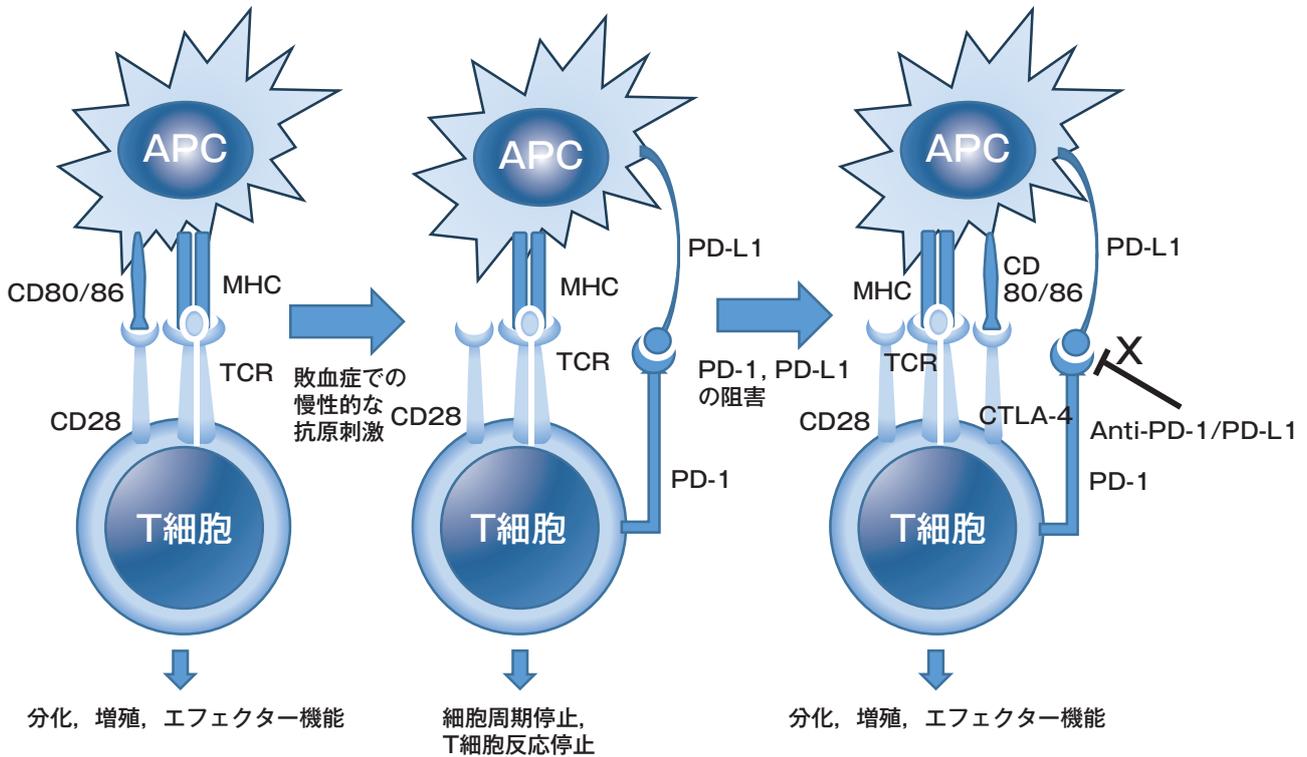


図3 T細胞のブレーキを解除する免疫チェックポイント阻害薬による敗血症免疫治療

左：T細胞がMHCを介して抗原提示を受け、CD28を経て二次シグナルを受けると活性化される。

中：慢性的な抗原刺激によって、PD-1がPD-L1と結合し、CD28を介したT細胞の活性化にブレーキをかける。

右：免疫チェックポイント阻害薬によってそのブレーキを解除し、敗血症において疲弊したT細胞を再活性化させることができる。PD-1；programmed cell death 1, PD-L1；programmed cell death ligand 1, APC；antigen-presenting cell, MHC；major histocompatibility complex, TCR；T-cell receptor, CTLA-4；cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4

表 1 敗血症とがんで共通の局所刺激と免疫抑制メカニズム

局所侵襲・刺激	免疫抑制メカニズム
持続的な抗原暴露(DAMPs・PAMPsの活性化)	T細胞免疫疲弊, MDSC, Treg, M2マクロファージ
炎症反応遷延(ROS, RNSの放出)	Apoptosis細胞による免疫抑制性メディエータ(IL-10, TGF- $\beta$ )の放出
免疫細胞(PMNs, リンパ球, マクロファージ)動員	腫瘍細胞もしくは実質細胞上の阻害性リガンドの発現
Apoptosis細胞による免疫抑制性メディエータ(IL-10, TGF- $\beta$ )の放出	免疫チェックポイントとRNS

DAMPs；damage associated molecular patterns, PAMPs；pathogen associated molecular patterns, PMNs；polymorphonuclear leukocytes, IL-10；interleukin-10, TGF- $\beta$ ；transforming growth factor $\beta$  MDSC；myeloid derived suppressor cells, Treg；T regulatory cells, RNS；reactive nitrogen species

#### IV. 敗血症の免疫状態を反映するバイオマーカー

2007年, Tracey KJによって“Cytokine Theory of Disease”が提唱され<sup>18)</sup>, 以後既に15年以上の月日が流れたが, critical care 領域疾患の重症度に高cytokine血症が影響を及ぼしていることは今や論をまたない。一方, その重症度評価や治療方針決定にcytokine血中濃度が広く活用されていない現状である。そんな中, 多機能の炎症性cytokineであるIL-6血中濃度測定<sup>19)</sup>は, 2021年1月よりSIRSの重症度判定に本邦で保険適用となり, 現実的な免疫モニタリングとして期待される。事実, 筆者の前任地(千葉大学集中治療部)では, 20年以上にわたってIL-6血中濃度を重症患者で日常ルチンに測定してきた。そして敗血症患者の中で, IL-6血中濃度が遺伝的に異常高値を示す症例がいたり<sup>20)</sup>, ステロイド投与にIL-6血中濃度が影響を受けたりするなど, 様々な研究あるいは臨床経験を経てもなお, 個人的には敗血症診断に有用であると感じている<sup>6)</sup>。最近SIRSを対象とした多施設共同研究で, chemokineであるIL-8や, WBC, C反応性蛋白(CRP), プロカルシトニン(PCT)などよりも, 日常モニタリングによる多臓器障害発症予測に関するIL-6血中濃度の有用性が示唆されている<sup>21)</sup>。一方では, IL-6血中濃度は細菌感染で特に鋭敏に反応する<sup>22)</sup>が, IL-8やmonocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)の方が, 細菌性敗血症バイオマーカーとして有用である<sup>23)</sup>との報告もあり, 一定の見解が得られていないのも事実である。そんな中, 日本版敗血症診療ガイドライン(J-SSCG) 2024においては, CRP, PCT, プレセプシン(P-SEP), とともにIL-6も敗血症バイオマーカーの一つとして取り上げられ, 全身状態観察などに加えた補助的な位置づけとされている<sup>24)</sup>。以上より, IL-6血中濃度は, 本邦での敗血症診療の現場で一定の有用性が認識されつつあるが, これを免疫賦活療法の開始基準に用いるというよりは, 著しい高値の際にはcytokine storm増悪を懸念してその導入を控えるなどといった, その副作用(cytokine storm など

の)出現を監視する手法としての有用性が期待されるであろう。

#### V. 敗血症に対する免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の治験

ICIの敗血症に対する治験「リンパ球減少をきたした敗血症患者に対するニボルマブ(ONO-4538)の第I/II相薬物動態/薬力学(PK/PD)試験」(JapicCTI-173600)<sup>25)</sup>が本邦で実施された。対象は, 免疫抑制状態(Absolute Lymphocyte Count(ALS)1,100/ $\mu$ L以下)の成人敗血症患者とし, その結果, ニボルマブの960mg単回投与は忍容性が高いことが証明された。また, mHLA-DR上昇やALC上昇といった経時的な免疫賦活作用が確認され, 血管透過性亢進を生じる敗血症においても, 治療域の血中濃度を保つのに十分な薬物動態を示した。欧米で前記と同様のPK/PD試験が行われ, 敗血症に対する免疫賦活療法で問題となる高cytokine血症のリスクについても検討されたが, IL-6血中濃度は, ニボルマブ投与でも有意には上昇していなかったと報告されている<sup>26)</sup>。

このように, リンパ球減少を認めるような敗血症患者を選別して行われたニボルマブの治験<sup>25, 26)</sup>は, Phase I b/II臨床試験で中断されているが, その理由の一つに, 生存率改善効果のエビデンスが不十分という理由が挙げられる。それは実際phase III臨床試験で評価すべきものではあるが, 費用対効果の側面からも重要であり, 何らかのより効果的な併用療法を前提とした新たな研究デザインなども考慮すべきである。例えば, IFN- $\gamma$ はそれ自身免疫抑制状態の真菌感染症へのサルベージ治療の効果が認められている<sup>27)</sup>が, ICIとの併用でその免疫賦活効果を増強させることが期待されている<sup>28)</sup>。実際にVincentらは, ベルギー空港での爆破テロ事件で爆傷を受け, さらに急性期の脾臓摘出なども影響してPICSに陥った難治性ムーコル症患者に対してニボルマブとIFN- $\gamma$ を併用投与し, 免疫賦活を介して救命し得たと報告した<sup>29)</sup>。Lukaszewicz<sup>30)</sup>らもまた, 左側胸壁の連鎖球菌性壊死性筋膜炎からPICS, 真菌感染を続発した症例に対し, ニボルマブとIFN- $\gamma$ 併用

療法を施行し、mHLA-DRを上昇、PD-1陽性リンパ球を減少せしめ救命し得た<sup>30)</sup>。このような難治性感染症あるいは多剤耐性菌による敗血症患者への治療選択の一つとして、敗血症免疫治療は将来的に有望なオプションとなり得る。

臨床応用へ向けた今後の克服すべき課題としては、まず免疫モニタリング手法の確立が必要である。例えば、T細胞が標的細胞認識に際して産生するcytokineのELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法やCLEIA (chemiluminescence enzyme immunoassay) 法、ECLIA (electrochemiluminescent immunoassay) 法などによる迅速測定の実臨床での普及<sup>31)</sup>、フローサイトメトリーによるT細胞分泌cytokineアッセイなどが候補に挙げられる。また、敗血症患者では、soluble PD-L1の上昇も認め<sup>32)</sup>、soluble PD-L1による免疫モニタリングの有用性も示唆される。一方、LPS刺激によるcytokine産生能などが免疫麻痺の評価に有用と報告されている<sup>33)</sup>が、臨床応用の観点からは現実的でない。古くから用いられているmonocytic HLA-DR<sup>34)</sup>や、ALCなどは、免疫治療効果の指標のみならず、治療対象疾患の選別に際しても、まずは測定すべき指標と考える。

## おわりに

敗血症病態におけるリンパ球疲弊や細胞死を抑制し、免疫麻痺への対策を行う戦略は理にかなっており、PICSの背景業態が注目を集める昨今の敗血症診療において推進すべきものである。しかしながら、その治療効果や適応基準などについては、未だ解決すべき課題が残されており、さらなる治療効果に関するエビデンスの蓄積も望まれる。ICI治療による免疫関連有害事象や高額な薬価を考慮すると、治療効果が期待できる症例を選別可能なバイオマーカーの同定がまずは喫緊の課題である。

## 利益相反

本論文に関して筆者に開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) Singer M, et al. : The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 ; 315 : 801-810.
- 2) Rudd KE, et al. : Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2020 ; 395 : 200-211.
- 3) Hawkins RB, et al. : Chronic critical illness and the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome. Front Immunol. 2018 ; 9 : 1511.
- 4) Levy MM, et al. : The surviving sepsis campaign bundle: 2018 Update. Crit Care Med. 2018 ; 46 : 997-1000.
- 5) Tomino A, et al. : Increased PD-1 expression and altered T cell repertoire diversity predict mortality in patients with septic shock: a preliminary study. PLoS One. 2017 ; 12 : e0169653.
- 6) 平澤博之. 重症敗血症 / 敗血症性ショックの今日的病態生理と持続的血液濾過透析(CHDF)によるその制御. 日救急医学会誌. 2011 ; 22 : 85-116.
- 7) Tang D, et al. : PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. Immunol Rev. 2012 ; 249 : 158-175.
- 8) Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. J Leukoc Biol. 2007 ; 81 : 1-5.
- 9) Tsujimoto H, et al. : Role of Toll-like receptors in the development of sepsis. Shock. 2008 ; 29 : 315-321.
- 10) Cuenca AG, et al. : A paradoxical role for myeloid-derived suppressor cells in sepsis and trauma. Mol Med. 2011 ; 17 : 281-292.
- 11) Islam MM, et al. : Immunoadjuvant therapy in the regulation of cell death in sepsis: Recent advances and future directions. Front Immunol. 2024 ; 15 : 1493214.
- 12) Drifte G, et al. : Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. Crit Care Med. 2013 ; 41 : 820-832.
- 13) Hashiba M, et al. : Neutrophil extracellular traps in patients with sepsis. J Surg Res. 2015 ; 194 : 248-254.
- 14) Hynninen M, et al. : Predictive value of monocyte histocompatibility leukocyte antigen-DR expression and plasma interleukin-4 and -10 levels in critically ill patients with sepsis. Shock. 2003 ; 20 : 1-4.
- 15) 渡邊栄三, 織田成人. 敗血症に対する免疫チェックポイント阻害薬. ICUとCCU. 2019 ; 43 : 25-31.
- 16) Hotchkiss RS, et al. : Parallels between cancer and infectious disease. N Engl J Med. 2014 ; 371 : 380-383.

- 17) Watanabe E, et al. : Immuno-adjunct therapy in sepsis: novel strategies for immunosuppressive sepsis coming down the pike. *Acute Med Surg.* 2018 ; 5 : 309-315.
- 18) Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest.* 2007 ; 117 : 289-296.
- 19) Prieto B, et al. : New quantitative electrochemiluminescence method (ECLIA) for interleukin-6 (IL-6) measurement. *Clin Chem Lab Med.* 2010 ; 48 : 835-838.
- 20) Watanabe E, et al. : Extremely high interleukin-6 blood levels and outcome in the critically ill are associated with tumor necrosis factor- and interleukin-1-related gene polymorphisms. *Crit Care Med.* 2005 ; 33 : 89-97 ; discussion 242-243.
- 21) Shimazui T, et al. : Blood Interleukin-6 Levels Predict Multiple Organ Dysfunction in Critically Ill Patients. *Shock.* 2021 ; 55 : 790-795.
- 22) Abe R, et al. : Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Crit Care.* 2010 ; 14 : R27.
- 23) Stryjewski GR, et al. : Interleukin-6, interleukin-8, and a rapid and sensitive assay for calcitonin precursors for the determination of bacterial sepsis in febrile neutropenic children. *Pediatr Crit Care Med.* 2005 ; 6 : 129-135.
- 24) Shime N, et al. The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2024. *Acute Med Surg.* 2025 ; 12 : e70037.
- 25) Watanabe E, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of nivolumab in patients with sepsis-induced immunosuppression: a multicenter, open-label phase 1/2 study. *Shock.* 2020 ; 53 : 686-694.
- 26) Hotchkiss RS, et al. : Immune checkpoint inhibition in sepsis: a Phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab. *Intensive Care Med.* 2019 ; 45 : 1360-1371.
- 27) Delsing CE, et al. : Interferon-gamma as adjunctive immunotherapy for invasive fungal infections: a case series. *BMC Infect Dis.* 2014 ; 14 : 166.
- 28) Wurster S, et al. : Checkpoint inhibitors as immunotherapy for fungal infections: Promises, challenges, and unanswered questions. *Front Immunol.* 2022 ; 13 : 1018202.
- 29) Grimaldi D, et al. : Nivolumab plus interferon-gamma in the treatment of intractable mucormycosis. *Lancet Infect Dis.* 2017 ; 17 : 18.
- 30) Lukaszewicz AC, et al. : Nivolumab and interferon-gamma rescue therapy to control mixed mould and bacterial superinfection after necrotizing fasciitis and septic shock. *Med Mycol Case Rep.* 2022 ; 37 : 19-22.
- 31) Matsuda K, et al. : Current topics on cytokine removal technologies. *Ther Apher.* 2001 ; 5 : 306-314.
- 32) Liu M, et al. : Serum sPD-L1, upregulated in sepsis, may reflect disease severity and clinical outcomes in septic patients. *Scand J Immunol.* 2017 ; 85 : 66-72.
- 33) Heagy W, et al. : Impaired ex vivo lipopolysaccharide-stimulated whole blood tumor necrosis factor production may identify "septic" intensive care unit patients. *Shock.* 2000 ; 14 : 271-276 ; discussion 276-277.
- 34) Monneret G, et al. : Assessment of monocytic HLA-DR expression in ICU patients: analytical issues for multicentric flow cytometry studies. *Crit Care.* 2010 ; 14 : 432.
- 35) Torres LK, et al. : Sepsis-induced immunosuppression. *Annu Rev Physiol.* 2022 ; 84 : 157-181.