

## 背景：

ヘプシジン-25 は、肝臓で合成される 25 個のアミノ酸からなるペプチドであり、鉄代謝を調整する主要なホルモンである。ヘプシジン-25 は、腸管上皮細胞、マクロファージ、肝細胞に存在する鉄輸送膜蛋白フェロポルチンを介して血清鉄を調整している。ヘプシジン-25 が産生されると、血清鉄が減少し、貯蔵鉄フェリチンが増加する。近年、ヘプシジン-25 が病原体への防御機能として重要な役割を果たしていることが示唆されている。血清鉄は、細菌の増殖及び生存に不可欠な栄養素であるため、細菌が侵入しマクロファージに貪食された際に、インターロイキン-6 (IL-6) が放出され、肝細胞でのヘプシジン-25 産生が増加する結果、血清鉄が低下して細菌の増殖を抑制するという。

全身性炎症反応症候群(SIRS)は、細菌感染症、ウイルス感染症、自己免疫疾患、悪性疾患等のさまざまな疾患において見られる疾患概念である。これまでの研究で、慢性炎症性疾患や敗血症を有した患者群で血清ヘプシジン-25 値が上昇していることが報告されてきたが、細菌感染症以外の炎症性疾患も包括して血清ヘプシジン-25 値を測定し比較した研究はなかった。今回、我々は、SIRS を有する患者群においてヘプシジン-25 値を横断的に測定し、その臨床的意義について検討した。

## 方法：

2015 年 8 月 1 日から 2017 年 8 月 31 日までに総合診療科に入院した患者の内、入院時に SIRS 項目(体温 $>38^{\circ}\text{C}$ または $<36^{\circ}\text{C}$ 、心拍数 $>90$ 回/分、呼吸回数 $>20$ 回/分または $\text{PaCO}_2 <32$  mmHg、白血球数 $>12000/\text{mm}^3$ あるいは $<4000/\text{mm}^3$ または 10%を超える幼若球出現)が 2 項目以上該当した連続 113 症例(平均年齢  $63.4 \pm 21$  歳、男性 50 名、女性 63 名)を対象とした。入院日、第 2 病日、第 3 病日に血清ヘプシジン-25 および血算、尿素窒素、クレアチニン、アルブミン、C 反応性蛋白、血清鉄、不飽和鉄結合能、フェリチンを測定した。まず、血清ヘプシジン-25 値と SIRS の重症度 (SIRS 1 項目 1 点としてスコア化) との相関性について調べ、次に、患者群を臨床経過や血液培養の結果に基づき、菌血症群 (27 症例)、血液培養陰性細菌感染症群 (60 症例)、非細菌感染症群 (26 症例) の 3 群に分け、3 群間での血清ヘプシジン-25 値の比較及び、血清ヘプシジン-25 値とその他のパラメーターとの相関につき評価した。

## 結果：

入院時の血清ヘプシジン-25 値は、それぞれ SIRS スコア 2 点群 162 (中央値) [2.8 (最小値) -579 (最大値)] ng/ml、3 点群 193 [2.24-409] ng/ml、4 点群 180 [89.2-421] ng/ml ( $P=0.533$ )であり、SIRS スコア重症度と血清ヘプシジン-25 値には有意な関連は認めなかった。

3 群に分けた場合の患者背景において、年齢、性別、白血球数、ヘモグロビン、アルブミン、不飽和鉄結合能に有意差は認めなかった。一方、好中球分画、尿素窒素、クレアチ

ニン、C反応性蛋白は、菌血症群において、その他の群と比較して有意に高値であり、血清鉄、フェリチンについては、有意に低値であった。血液培養から分離された細菌は、*Esherichia coli*が13例で最も多く、続いて $\beta$ -*Streptococcus*の5例であった。

入院時の血清ヘプシジン-25値は、菌血症群 209 [56.7-579] ng/ml、血液培養陰性細菌感染症群 168 [2.24-418] ng/ml、非細菌感染症群 142 [2.8-409] ng/ml ( $P < 0.05$ )であり菌血症群で有意に高値であった。菌血症群と非細菌感染症群にて、血清ヘプシジン-25値とC反応性蛋白に正の相関が見られた(菌血症群:  $r=0.528$ ,  $P=0.005$ ; 非細菌感染症群:  $r=0.648$ ,  $P < 0.001$ )。

#### 考察:

本研究においては、血清ヘプシジン-25値は、SIRSスコア重症度とは相関性はなかったが、菌血症群で有意に高値であった。敗血症を対象とした研究で、血清ヘプシジン-25値とSIRS重症度に相関が見られたとの報告があるが、本研究では非細菌感染症群を含んでいる点やSIRSスコアの算出法が異なるために同様の結果には至らなかった。菌血症群では、その他の群と比較し、有意に血清鉄が低く、血清ヘプシジン-25値が高値であり、細菌の増殖に対しての生体防御反応を反映していると推測した。新生児の感染症症例を対象とした研究で、血液培養陽性例と血液培養陰性例を比較し、血液培養陽性例で血清ヘプシジン-25値が有意に高かったことが示されており、本研究の知見と矛盾しない。同研究では、血清ヘプシジン-25値測定が菌血症の予測に有用である可能性を示唆しているが、本研究では、細菌感染症以外のウイルス感染症、悪性疾患、自己免疫疾患なども対象に含まれるため、血清ヘプシジン-25値測定のみで菌血症を予測するのは不可能と思われた。また、非細菌感染症群においても血清ヘプシジン-25とCRPに相関が認められたことは、細菌感染症以外の炎症性疾患でもIL-6を介したヘプシジンによる血清鉄調節機構が作動することを示唆すると思われる。

#### 結論:

SIRS患者を対象に血清ヘプシジン-25を横断的に測定した。血清ヘプシジン-25値は、特に菌血症患者において高値であり、血清鉄低下による生体防御反応が示唆された。今後、非感染性炎症性疾患におけるヘプシジンによる血清鉄調節の病態生理学的な意義が究明されることが望まれる。