

論文審査の結果の要旨

Serum hepcidin-25 levels reflect the presence of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome

血清ヘプシジン 25 は全身性炎症反応症候群患者において菌血症の存在を反映する

日本医科大学大学院医学研究科 総合診療・健康科学分野
大学院生 若栗 大朗

Journal of Nippon Medical School 2019 年 4 月掲載予定

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。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。今回、申請者らは、全身性炎症反応症候群 (SIRS) を有する患者群において血清ヘプシジン-25 を横断的に測定し、その臨床的意義について検討した。

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うち、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) を 2 項目以上有する連続 113 症例を対象とした。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。血清ヘプシジン-25 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、患者を菌血症群 (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 の比較及び、血清ヘプシジン-25 とその他のパラメーターとの相関につき評価した。

入院時の血清ヘプシジン-25 は、それぞれ SIRS スコア 2 点群 162、3 点群 193、4 点群 180 ng/ml (中央値) であり、SIRS スコアと血清ヘプシジン-25 には有意な関連は認めなかった。3 群に分けた場合の入院時の血清ヘプシジン-25 は、菌血症群 209、血液培養陰性細菌感染症群 168、非細菌感染症群 142 ng/ml (中央値) であり菌血症群で有意に高値であった ($P < 0.05$)。菌血症群と非細菌感染症群にて、血清ヘプシジン-25 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: $r=0.648$, $P < 0.001$)。よって、血清ヘプシジン-25 は SIRS 重症度との関連は認めないが、菌血症群で有意に高値であり、血清鉄低下による生体防御反応が示唆された。また、非感染性炎症性疾患においてもヘプシジン-25 による血清鉄調節機構が作動することが示された。

第二次審査では、SIRS 発症から採血までの時間的ばらつきの影響、qSOFA スコアの検討の有無、IL-6 による液性免疫を介する影響、菌血症群において血清鉄やフェリチンと血清ヘプシジン-25 に有意な相関性がなかった理由、血清ヘプシジン-25 測定の迅速性および菌血症予測のカットオフ値などについて幅広い質疑が行われ、いずれも的確な回答が得られた。本研究は、細菌感染症のみならず、非細菌感染症を含んだ患者群において、血清ヘプシジン-25 の臨床的意義を包括的に検討した初めての研究であり、学位論文として価値あるものと認定した。