

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 上村 夏生
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 926 号
学位授与の日付 令和2年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 外傷患者における Heparin-Binding Protein (HBP) の初期反応-HBP、インターロイキン (IL) -6、IL-10 との比較

論文審査委員 主査 教授 菊地 利明
副査 教授 若井 俊文
副査 准教授 小屋 俊之

博士論文の要旨

【背景と目的】

Heparin-Binding Protein (HBP) は、好中球のアズール顆粒に保存され、インターロイキン (IL) -8、細菌タンパク質、細胞接着分子などの走化性因子に応答して、活性化された好中球から分泌されるタンパク質である。放出された HBP は、マクロファージ、T リンパ球、単球、好中球の活性化を惹起し、血管透過性の亢進に関与する。国際的な多施設研究では、HBP はプロカルシトニン、C ー反応性タンパク質 (CRP)、白血球数 (WBC)、および乳酸値と比較して、敗血症患者の臓器機能障害の診断と予測に最適なマーカーであることが示されている。

外傷は、日本の 40 歳以下の人々の主要な死因である。外傷患者では、損傷した組織からミトコンドリア損傷関連分子パターン (Damage-Associated Molecular Patterns :DAMPs) が放出される。DAMPs は自然免疫系を活性化することにより、強力な非感染性炎症反応を誘発する。実際に、外傷後の急性期 (最大 5 日間) において、IL-6 或いは IL-10 の上昇と外傷重症度スコア (Injury Severity Score: ISS) の正相関、或いは IL-6 や IL-10 の初期反応と多臓器不全や死亡との関連が報告されている。

申請者の調べた限りでは、外傷における HBP の初期反応を評価した研究はない。本研究の目的は、HBP が、IL-6 或いは IL-10 と同様に、外傷重症度スコアと相関するかどうか、更に HBP が感染を伴わない外傷患者の臓器障害の早期予測マーカーになり得るかを検討することである。

【方法】

2017 年 6 月から 2018 年 4 月の間に新潟大学医歯学総合病院救命救急センターに入院した成人の外傷患者を対象とし、前向き観察単施設研究を行った。入院後 24 時間以内に、バイオマーカーとして、血中 HBP、IL-6、IL-10 の濃度を同時に測定し、入院日 Acute Physiology and Chronic Health Score II (APACHE II) スコア、入院日 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコア、及び Injury Severity Score (ISS) との、相関係数と線形回帰係数を算出した。また、入院 2 日目の SOFA スコア >5 点の場合を臓器障害有りと判定、各バイオマーカーによる臓器障害の予測能を評価した。

【結果】

40 例の患者が対象となった。HBP、IL-6、IL-10 と APACHE II、入院日 SOFA、ISS との間には有意な正の相関と回帰係数を認めた。臓器障害は 6/40 人に認め、HBP、IL-6、IL-10 の Receiver Operating Characteristic curve (ROC) の曲線下面積は、それぞれ 0.80、0.90、0.80 だった。HBP による臓器障害の予測能は、カットオフ値 18.3 (ng / mL) で、感度 = 100%、特異度 = 64.7% だった。同様に、IL-6 はカットオフ値 42.9 (pg / mL) で、感度 = 100%、特異度 = 80.6%、IL-10 はカットオフ値 11.9 (pg/mL) で、感度 = 100%、特異度 = 70.6% だった。

【考察】

本研究では、外傷患者の入院 24 時間以内の血中 HBP は、IL-6 や IL-10 と同様に、外傷重症度を示す ISS のみならず、集中治療室入室時の重症度を示す APACHE II スコアや臓器障害の程度を示す SOFA スコアと有意な正相関を認めた。更に、外傷時の臓器障害有無の基準である SOFA スコア > 5 により評価すると、HBP、IL-6、IL-10 は外傷に伴う早期の臓器障害のマーカーになることが示唆された。感染症及び敗血症において、血中 HBP 濃度が有意に上昇することが示されている。Linder らは、HBP \geq 15 ng / ml の上昇を、敗血症患者の 73%、重症敗血症患者の 75% に認め、集中治療室入室後 28 日間の死亡率を予測出来ると報告した。また、救急外来を受診した感染症患者 674 名において、HBP \geq 30ng/ml では、76% の感度と 76% の特異度で臓器障害の発生を予測出来るとの報告もある。本研究における外傷時の臓器障害を予測する HBP のカットオフ値は 18.3 (ng / mL)、感度 = 100%、特異度 = 64.7% であった。更に、このカットオフ値では、年齢、APACHE II スコア、入院日 SOFA スコア、IL-6、IL-10 が有意に異なり、臓器障害のマーカーとして有用であることが示唆された。また、Linder らが敗血症患者について報告したカットオフ値 (15 ng / mL) に近似していた。

外傷早期の血中 IL-6 及び IL-10 濃度と外傷重症度に有意な正相関が報告されている。Stensballe らは、265 例の外傷患者において、受傷後の 24 時間以内に IL-6 (中央値 30 pg / mL) および IL-10 (中央値 5 pg / mL) が有意に増加すること、更に、それらの増加と ISS との間に有意な相関があることを示した。また、Okeny らは、159 人の外傷患者において、外傷の重症度により血中 IL-6 濃度が有意に異なり、カットオフ値 60 pg / mL により軽度外傷と重度外傷を分けることが出来るとした。本研究における臓器障害に対する IL-6 のカットオフ値は 43.0 (pg/mL)、感度 = 100%、特異度 = 80.6% であった。このカットオフ値では HBP に有意な違いを認めなかった。

【結論】

外傷患者において、入院 24 時間以内の HBP、IL-6、IL-10 と集中治療及び外傷の重症度スコア間に有意な正相関を認めた。更に、HBP や IL-6 の測定により、外傷患者の臓器障害の発生を早期に予測し得ることが示唆された。

審査結果の要旨

Heparin-Binding Protein (HBP) は、敗血症における臓器障害の予測バイオマーカーとして報告されている。外傷患者では、損傷組織から DAMPs が放出、強力な非感染性炎症反応が惹起される。申請者は、外傷患者における HBP の初期反応について、IL-6 及び IL-10 と比較する為、前向き観察単施設研究 (2017 年 6 月 ~ 2018 年 4 月) を行った。当院救命救急センターに入院した成人を対象とし、入院日の血中 HBP、IL-6、IL-10 濃度を測定、APACHE II、SOFA 及び外傷スコア (ISS) との相関を求めた。また、入院 2 日目の SOFA スコア > 5 点を臓器障害有りとし、各バイオマーカーの臓器障害の予測能を評価した。結果、患者 40 名が対象となり、HBP、IL-6、IL-10 と APACHE II、入院日 SOFA、ISS スコア間に有意な正の相関を認めた。臓器障

害は6/40人に認め、HBP、IL-6、IL-10のROC曲線下面積は、それぞれ0.80、0.90、0.80だった。臓器障害の予測能は、HBPのカットオフ値18.3 (ng/mL)で感度100%、特異度64.7%、IL-6のカットオフ値42.9 (pg/mL)で感度100%、特異度80.6%、IL-10のカットオフ値11.9 (pg/mL)で感度100%、特異度70.6%だった。以上、外傷患者においても、HBP、IL-6、IL-10は臓器障害の発生を早期に予測出来ることが示唆された。本論文は、外傷患者におけるHBPの初期反応を初めて評価した点に、学位論文としての価値を認める。