氏　　名	澤　田　　健
学 位 の 種 類	博士(医学)
学 位 記 番 号	甲 第 1315 号
学位授与の日付	2023年3月12日
学 位 論 文 題 名	Association of circulating histone H3 and high mobility group box 1 levels with postoperative prognostic indicators in intensive care unit patients: a single-center observational study 「術後集中治療室入室患者におけるHistone H3、HMGB1の血中濃度と予後指標との関連性の検討：単一施設観察研究」 Fujita Medical Journal. in press
指 導 教 授	西　田　　修
論 文 審 査 委 員	主査　教授　長　崎　　弘
	副査　教授　星　川　　康
	教授　土　井　洋　平

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

細胞から放出される内因性分子はdamage-associated molecular patterns (DAMPs)と呼ばれる。DAMPsのうち、HistoneとHMGB1(high mobility group box 1)は、敗血症の重症度及び予後との関連が報告されている。また、DAMPsは外科的外傷による組織損傷後にも細胞から放出され、HistoneやHMGB1を術後予後予測指標として用いる研究がこれまでに報告されている。しかし、集中治療を必要とする術後患者のDAMPsの濃度が術後予後や重症度と相関しているかは不明である。本研究では、術後管理のために当施設の集中治療室に入院した患者において、血清Histone H3およびHMGB1のピーク値と、重症度スコアおよび予後との関連の有無を検討した。

【方法】

当院の集中治療室に入院した術後患者39名の術後血清Histone H3およびHMGB1濃度を測定した。各患者のHistone H3およびHMGB1のピーク値と、患者の重症度スコア(Sequential Organ Failure Assessment score :SOFA score、Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score : APACHE II score、and the Japanese Association for Acute Medicine acute phase disseminated intravascular coagulation diagnosis score : JAAM DIC score)を含めた臨床データ(年齢、性別、手術時間、ICU滞在期間、90日生存率)との相関を検討した。

【結果】

Histone H3は、手術時間、SOFA score、JAAM DIC score、ICU滞在期間と正の相関を示したが、HMGB1には相関が見られなかった。Histone H3およびHMGB1はともに年齢と負の相関があった。90日生存率は、Histone H3やHMGB1とは相関がなかった。

【考察】

Histone H3は手術時間や重症度スコアと相関することから、手術中に生じた組織や臓器の損傷の程度を反映している可能性が示唆された。HMGB1は、手術時間、重症度スコア、ICU滞在期間、90日生存率とは関連がなかった。

敗血症の重症例では、持続する侵襲が過剰な免疫反応を惹起し臓器障害が進展する。これにより、さらなるDAMPsの放出と臓器障害が生じるために、DAMPsと重症度は相関すると考えられている。今回の研究対象となった症例は、術後経過が概ね良好であり、生命予後の指標を評価できるほどの重症でなかったことが影響している可能性があるが、そもそも、手術に耐えられる患者においては、外科的侵襲で血清中のDAMPsが一過性に上昇したとしても、その後の自然免疫反応は正常な侵襲反応の範疇に収まることが殆どであることを示唆しているものと思われる。

血清中DAMPsの濃度は高齢者より若年者の方が高く、免疫応答や筋肉量の違いが関与している可能性がある。

【結論】

術後患者の血清中にHistone H3およびHMGB1が検出されることが明らかとなった。さらに、高齢者に比べて若年者では高値を示す傾向があった。また、HMGB1ではなくHistone H3が術後患者の重症度やICU滞在期間の指標となる可能性が示唆された。しかし、手術侵襲によるHistone H3およびHMGB1の濃度の上昇は、敗血症のような長期にわたる過剰な免疫反応とは異なり、転帰とは関連性が少ないと考えられる。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

侵襲により細胞から放出される内因性分子であるDAMPsのうち、HistoneとHMGB1は敗血症の重症度及び予後との関連が報告され、術後予後予測指標として期待されている。しかし、集中治療を必要とする術後患者のDAMPsの血中濃度と予後や重症度との関連は不明であるため、本研究では、当施設集中治療室に入院した術後患者３９例においてHistone H3及びHMGB1の最高値と各種重症度スコア及び予後を含む各種指標との関連の有無が統計学的に検討された。

Histone H3は、手術時間、SOFA score、JAAM DIC score、ICU在室日数と正の相関を示した。一方HMGB1は相関が見られなかった。また、退院後生存率にはいずれも相関しなかった。審査会ではその理由として、敗血症と外科的侵襲の病態の違い、比較的軽症例が多くHMGB1高値を示す症例が少なかった等の考察が示された。Histone H3及びHMGB1は共に年齢と負の相関を認めたことについては免疫応答や筋肉量の違いが関与している可能性が示された。本研究を発展させる次の計画についての議論では重症例かつ対象疾患を絞るなど的確な提案がなされた。以上より本研究は侵襲制御医学に貢献し、学位論文として十分な質を持つものと評価された。