

# 論 文 要 旨

Circulating histone H3 levels in septic patients are associated with coagulopathy, multiple organ failure, and death: a single-center observational study

敗血症患者の循環ヒストン H3 レベルは、凝固障害、多臓器不全  
および死亡と関連している：単一施設観察研究

横山 弥生

## 【序論及び目的】

敗血症は、感染に対する制御不能な宿主反応により引き起こされる生命を脅かす臓器不全と定義される。制御不能な宿主応答の詳細は明らかになっていないが、炎症応答が関与していると考えられている。しかし、腫瘍壊死因子アンタゴニストや IL-1 受容体アンタゴニストなどの抗炎症薬は、敗血症患者の生存を改善することができなかった。最近の研究では、細胞外ヒストンが敗血症における死のメディエーターである可能性が示唆されている。核タンパクヒストンは細胞外に放出され、敗血症動物における凝固障害および遠隔臓器不全の主要なメディエーターとして働く。しかしながら、敗血症患者における血中ヒストン濃度は、これまでのところ正確に定量化されていない。

本研究では、新たに開発された血中ヒストン濃度測定用の酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) を用いて、敗血症患者の血清ヒストン H3 濃度を定量化し、病態との関連を見出すことを目的とした。

## 【材料及び方法】

2015 年 7 月から 2016 年 6 月の間に、感染症もしくはその疑いで当院集中治療室に入室した 85 症例を対象とした。日常診療の残余血清試料を研究に用いることの同意を得たうえで、試料ならびに診療データを匿名化し、解析に用いた。血清ヒストン H3 濃度はシノテスト社と共同開発した ELISA を用いて測定した。血清 cell-free DNA 濃度の測定には Sytox Green 試薬を用いた。末梢血白血球数、血清 C-反応性タンパク質 (CRP) 濃度、播種性血管内凝固症候群 (DIC) スコア、全身炎症反応症候群 (SIRS) スコア、Acute physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) スコア、Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコアは診療録より収集した。DIC の診断には急性期 DIC 診断基準を用いた。SOFA スコアの各項目 3 点以上を臓器不全と定義した。乳酸値が 2 mmol/L を超え、かつ、SOFA の心血管スコアが 2 点以上の場合をショックと定義した。血清ヒストン H3 濃度と臓器不全、凝固障害および死亡との関連を評価した。

## 【結 果】

対象となった 85 症例全員の SOFA スコア合計が 2 点以上であったが、10 症例 (15.7%) は SIRS 陰性であった。40 症例 (47.1%) はショックの定義に該当し、12 症例 (14.1%) は 28 日目までに死亡した。血清ヒストン H3 濃度は DIC 患者で有意に高く、不全臓器数と関連があった。血清ヒストン H3 濃度は死亡転帰とも関連していて、ROC 分析では、血清ヒストン H3 濃度の予後予測能は、白血球数、CRP、および cell-free DNA などの従来の炎症マーカーより高かった。

## 【結論及び考察】

循環ヒストン H3 レベルが、敗血症患者における凝固障害、多臓器不全および死亡に関連し、敗血症の重症度を評価するための有用なマーカーであり得ることが示された。細胞外に放出されたヒストンは、血管内皮細胞および心筋細胞を傷害し、微小血管血栓症および心筋機能障害を引き起こすことが報告されている。また、血小板の活性化や血小板数の減少に関与することも知られている。さらに、ヒストンに対する中和抗体が、敗血症マウスの生存率を改善しうることも報告されている。これらの知見は、臓器不全の結果として循環ヒストン濃度が高まるだけでなく、循環ヒストン濃度が高いことで臓器障害が悪化してしまう可能性をも示唆している。したがって、循環ヒストン H3 レベルを評価することは、敗血症の重症度を評価するだけでなく、ヒストンを標的とした治療戦略を考えるうえでも重要かもしれない。

2016 年の敗血症診療ガイドラインにおいて、感染によって SOFA スコア合計 2 点以上の急上昇を認めた症例を敗血症と診断することとなった。本研究対象症例に関しては、ICU 入室以前の SOFA スコアが不明なため、厳密には敗血症の診断を確定できないが、入室日の SOFA スコアが全員 2 点以上であったこと、ICU 入室の必要性があったことから、敗血症状態にあったと考えられる。ただし、10 名は SIRS 陰性であり、敗血症の旧基準は満たしていなかった。確定診断に必要な情報を収集しきれていない点は、今回の後向き研究の限界の一つである。