

氏 名	和 田 有 希
(ふりがな)	(わだ ゆき)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 1143 号
学位審査年月日	令和元年7月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Relationship between plasma xanthine oxidoreductase activity and left ventricular ejection fraction and hypertrophy among cardiac patients (循環器症例における血漿キサンチン酸化還元酵素活性と左室駆出率および心臓肥大との関連)
論文審査委員	(主) 教授 勝 間 田 敬 弘 教授 寺 崎 文 生 教授 根 本 慎 太 郎

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景》

キサンチン酸化還元酵素 (XOR) は、ヒポキサンチンからキサンチン、および、キサンチンから尿酸への酸化反応を触媒するプリン代謝の最終段階を触媒する酵素である。血清尿酸値が高い症例で、高血圧、糖尿病、脂質異常、肥満などの心血管病のリスクが上昇していることが疫学研究で示されている。一方、尿酸値自体が心血管合併症発症の独立した危険因子であるか否かについては、一定の見解は得られていない。また、血漿 XOR 活性と心血管障害の関連も未解明である。ヒトにおいて XOR が多く分布している臓器・領域は、肝臓、腎臓、小腸および血管内皮細胞である。XOR は xanthine dehydrogenase (XDH) と xanthine oxidase (XO) という 2 つの形態をとり、酸素分子 (O₂) を受容体とする XO

が尿酸生合成中に生成する活性酸素 [スーパーオキシド (O_2^-)] が血管内皮障害を誘起し、心血管障害のリスクになる可能性がある。

《目的》

血清尿酸値の心血管リスクに関わるメカニズムを検討するために、循環器症例において血漿 XOR 活性値を測定し、左室肥大、左室駆出率との関連について検討した。

《方法》

2016年4月から2017年1月までの間に、当院循環器内科へ入院し、承諾を得られた連続408症例のうち、以下の症例を除外した270症例を対象とした。除外症例はXOR阻害薬服用例、尿酸排泄促進薬服用例、経胸壁心臓超音波検査記録または血液検査データの不十分例と定めた。入院時採血の血漿を $-80^{\circ}C$ 以下で凍結保存を行い、安定同位体キサントンをを用いる三連四重極質量分析法で血漿 XOR 活性を測定した。対象270症例を、血漿 XOR 活性値により四分位で群分割し、各種比較検討を行った。比較項目は年齢、BMI、性差、喫煙、非喫煙、腎機能障害とした。腎機能は、推算糸球体濾過量 (Estimated glomerular filtration rate : eGFR) により Chronic kidney disease : CKD ステージ G1~G5 に分類した。経胸壁心臓超音波検査では、左室駆出率 (Left ventricular ejection fraction : LVEF %) と体表面積あたりの左室心筋重量 (LV mass index : LVMI g/m^2) を測定し、それぞれ LVEF $<50\%$ を低心機能、LVMI >118 (男性)、LVMI >108 (女性) で左室肥大 (LV hypertrophy : LVH) と定義した。

《結果》

血漿 XOR 活性は、BMI、AST、ALT、HbA1c と有意に正相関し、喫煙者で有意に高値を示した。また、XOR 高値群は、より若年であったが、性差は認めなかった。腎機能が低下しているほど血漿 XOR 活性が低くなる傾向を認めた。腎機能が保たれているグループ (eGFR $>60ml/min/m^2$) においては、血漿 XOR 活性と血清尿酸値は正の相関を認めた。

血漿 XOR 活性を八分位に分けた検討において、LVH の有病率は第一、第二および第三の八分位でより高値であった。また、血漿 XOR 活性と、低心機能有病率および BNP 高値 ($\geq 200\text{pg/ml}$) との間には U-shaped の関連を認めた。この関連は、性別、年齢、血清尿酸値、HbA1c、CKD ステージ、利尿剤の投与の有無で補正後のロジスティック回帰分析でも有意であった。

《考察》

本研究と同様に血漿 XOR 活性を測定した Otaki らの報告では、血漿 XOR 活性が高いうつ血性心不全患者は LVEF が有意に低いこと、および血漿 XOR 活性と心血管イベントの転帰との間に本研究と同様の U-shaped の関連を認めた報告をされており、その機序を、血漿 XOR 活性低値の領域は患者が悪液質の状態としているが、本研究では全ての四分位群で血清総タンパク質値に有意差はなく、悪液質との関連性は否定的であった。本研究でも認められた、血漿 XOR 活性と低心機能および BNP 高値との間の U-shaped の関連を確認したが、年齢、CKD ステージおよび利尿剤の使用を含む様々な交絡変数とは無関係であった。血漿 XOR 活性とトランスアミナーゼの正の相関については説明不可能であった。

《結論》

循環器一般入院患者の血漿 XOR 活性による四分位群において、血漿 XOR 活性と LVH の有病率に負の相関があることが示された一方、血漿 XOR 活性値は、年齢、性別、BMI、ALT、血清尿酸値、HbA1c、CKD ステージ、および利尿剤の使用を含む交絡因子とは独立していたものの、低心機能有病率および BNP 値との間に認めた U-shaped の関連の意義については説明不可能であった。血漿 XOR 活性値のみでは血清尿酸値の心血管リスクに関わるメカニズムの説明はできなかった。

論文審査結果の要旨

疫学的な検討により、血清尿酸値が高い症例では心血管病のリスク因子を保有する割合が高いことが示されている。しかし、尿酸そのものが心血管障害因子であることは直接的に証明されていない。この説明に虚血などの組織障害の存在下での尿酸生合成過程で活性化されるキサンチン酸化還元酵素 (Xanthine oxidoreductase : XOR) によって産生される活性酸素であるスーパーオキシド (O_2^-) による血管内皮障害と推察し、和田らは、循環器入院症例における血漿 XOR 活性を測定し、低心機能および左室肥大の有病率との関連について疫学的に検討した。

血漿 XOR 活性値と左室肥大の有病率の負の相関と低心機能有病率と BNP (Brain natriuretic peptide) 値との U-shaped の関連が示され、血漿 XOR 活性値のみでは血清尿酸値の心血管リスクに関わるメカニズムの説明はできなかった。更なる検討を加えることで、本研究が今後の心血管疾患診療の進歩に貢献するところが大きいと判断された。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

PLoS One

12(8): e0182699, 2017

doi: 10.1371/journal.pone.0182699 <オンライン掲載>