

氏 名	野 木 信 平
(ふりがな)	(のぎ しんぺい)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成28年1月13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	Serum uric acid is associated with cardiac diastolic dysfunction among women with preserved ejection fraction (左室駆出率が保たれた女性患者では血清尿酸値と拡張障害は関連する)
論文審査委員	(主) 教授 花 房 俊 昭 教授 根 本 慎 太 郎 教授 寺 崎 文 生

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

近年、左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) の保たれた心不全、すなわち拡張障害による心不全が人口の高齢化に伴い増加している。拡張障害による心不全は LVEF の低下した収縮障害による心不全と同程度に心血管イベントが高いと報告されている。

血清尿酸値 (serum uric acid: SUA) は心不全患者の死亡や心不全入院と関係しており、女性は男性より SUA が低値であるにもかかわらず、拡張障害による心不全は女性に多いとされている。

しかし、SUA と拡張障害の関係について男女別での検討はなされていない。そこで本研究では、LVEF の保たれた循環器内科入院症例において、SUA と左室拡張障害について男女別に検討した。

《対 象》

2011年11月から2014年6月までに循環器疾患の精査・加療を目的に大阪医科大学附属病院循環器内科に入院し、研究参加への同意が得られた2076例の中で、心エコー図データ不明瞭例(315例)を除き、解析に十分な心エコー図データを有する症例(1761例)のうち、LVEFが50%未満例(352例)、洞調律でない例(250例)、維持透析例(28例)を除外した744例を対象とした。

《方 法》

心エコー図を用い、LVEF (Simpson 法)、左室重量 (left ventricular mass: LVM (g) = $0.8 \times 1.04 \times [(LVDd + IVST + PWT)^3 - LVDd^3] + 0.6$)、左室重量係数 (LVM index: LVMI g/m^2) を計測・算出した。拡張障害は以下の4つの基準のいずれかを認める場合と定義した。① $E/e' \geq 15$ 、② $15 > E/e' \geq 8$ かつ $BNP \geq 200$ pg/mL、③ $15 > E/e' \geq 8$ 、 $E/A < 0.5$ かつ $DcT \geq 280$ msec、④ 左室肥大が存在し、かつ $15 > E/e' \geq 8$ 、 $E/A < 0.5$ 。E (拡張早期波速度)、A (心房収縮波速度)、および DcT (E波速度の減衰時間) はパルスドプラ法により、e' (拡張早期の僧帽弁輪速度) は組織ドプラ法により計測した。女性は $LVMI \geq 108$ g/m^2 、男性は $LVMI \geq 118$ g/m^2 を左室肥大とした。

SUA と各パラメータとの関連にはスピアマンの順位相関係数を、SUA の最低四分位に対する各四分位の拡張障害の合併評価にはロジスティック回帰分析を用いた。P < 0.05 を統計学的有意とした。

《結 果》

744例の内訳は女性202例、男性542例で、心不全症状の程度に差はなく、拡張障害は女性で42例(20.8%)、男性で48例(8.9%)に認められた(p < 0.001)。SUAの中央値は女性で4.9 mg/dl (4.1~5.7)、男性で5.9 mg/dl (5.0~6.6)であった。尿酸降下薬服用者は女性2例(1.0%)、男性73例(13.5%)であった。利尿薬投与症例は非投与症例と比べ

て男女ともに SUA が高値であった。SUA は、女性では推定糸球体濾過率 (estimated glomerular filtration rate: eGFR)、LVEF、LVMI、拡張障害と、男性では eGFR と LVMI と有意な相関を認めた。

SUA の八分位に分けて拡張障害の有病率の検討を行った結果、女性では最高分位で 60%、最低分位で 20%と高分位であるほど多かったが ($p < 0.001$ by χ^2 test)、男性では有意な関連は認めなかった。

次に、拡張障害を従属変数としたロジスティック解析を行った。ここではモデル 1 は年齢、モデル 2 は年齢、eGFR、収縮期血圧、脈拍数、モデル 3 はモデル 2 に利尿薬服用の有無を投入し補正した。女性では、SUA の最高の四分位は最低の四分位 (対照) と比較してオッズ比 4.64 (95%CI 1.31-1.64, $p < 0.01$) と関連していたが、男性では関連を認めなかった。これらの結果は、尿酸降下薬服用の女性 2 例を除いても同様であった。

《考 察》

今回の検討では、左室収縮能の保たれた循環器疾患入院例において、SUA 値と拡張障害との関連が女性のみで有意であった。SUA と拡張障害の関係は様々に限定された患者群を対象に報告されている。Gromadzinski らは、LVEF の保たれた慢性腎不全患者で、Tang らはメタボリックシンドローム患者において、Cicoira らは LVEF が低下した拡張型心筋症患者の検討で報告している。高尿酸血症における拡張障害発症の機序には、キサンチンオキシダーゼ (XO) やレニン・アンジオテンシン系 (RAS) の活性亢進の関与が推定されている。一方、SUA は拡張障害以外の心血管病態との関連においては、男女差が報告されている。Nagayama らは、SUA は男女とも動脈硬化の指標である心臓足首血管指数と関連すること、この関連が、女性では SUA の比較的低値から認められることを報告している。

本研究で尿酸と拡張障害の関連が女性にのみ認められた理由は不明であるが、女性ホルモンが左室拡張能と尿酸排泄に影響するとの報告があり、様々な交絡因子を考慮する必要がある。

本研究は横断研究である。SUA を低下させることで、ことに女性において拡張障害が改善するかどうかは不明である。

《結 論》

左室駆出率が保たれた循環器疾患症例において、SUA は女性においてのみ拡張障害のリスク増加の独立した関連因子であった。

(様式 甲6)

論文審査結果の要旨

心不全患者では血清尿酸値 (serum uric acid: SUA) が上昇しており、心血管イベントが多い。女性は男性より SUA が低値であるにもかかわらず、拡張障害による心不全は女性に多いとされている。しかし、拡張障害と SUA の関連について男女間での検討はなされていない。

申請者は循環器症例 744 例 (女性 202 例、男性 542 例) で、SUA 値による拡張障害の有病率を男女別に検討した。左室拡張障害は、心エコー図で得られた E/e', E/A、E 波の減速時間、左室重量係数、および血漿 brain natriuretic peptide (BNP) 値を用いて定義した。拡張障害は女性 42 例 (20.8%) 男性 48 例 (8.9%) に認めた (P<0.001)。拡張障害を従属変数としたロジスティック解析によると、SUA の最高四分位 (SUA ≥5.7 mg/dl) は最低四分位 (SUA <4.2 mg/dl) と比較し、女性ではオッズ比 4.64 (95%CI 1.31-1.64, P <0.01)、男性ではオッズ比 1.20 (95%CI 0.44-3.24, P = NS) であり、女性においてのみ拡張障害と SUA の関連を認めた。この結果は尿酸降下薬服用の有無に関係はなかった。

申請者はこの関連性をキサンチンオキシダーゼ活性を介したスーパーオキシドの産生やレニン・アンジオテンシン系活性の変化に機序を求めた。しかしながら、“女性ホルモンが左室拡張能と尿酸排泄に影響する”ことが世に広く知られている中で、対象症例において閉経等による血中女性ホルモン値を考慮したデータの収集と解析は行なわれていない。

左室駆出率が保たれた循環器疾患症例において、SUA が女性においてのみ拡張障害のリスク増加の独立した関連因子であることを示した本研究成果には価値があり、本研究で導き出された結果は、拡張障害に対する臨床診断・治療効果判定などに意義があると判断された。

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)

American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology

309(5): H986-H994, 2015