

論文の内容の要旨

氏名：松 岡 俊

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：敗血症症例に認められるキサンチン脱水素酵素の増加と高尿酸血症の臨床的意義

【背景】敗血症で生じる臓器障害の原因として酸化ストレスが考えられているが、抗酸化物質としての尿酸の役割は解明されていない。本研究の目的は敗血症における血中尿酸値および尿酸産生に係わるキサンチン脱水素酵素 (xanthine dehydrogenase; XDH)、酸化ストレスマーカーである 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) を経時的に測定し、敗血症の重症度および転帰との関連を明らかにすることである。

【対象と方法】本研究は単施設前向き観察研究で行った。当院の ICU へ入院した症例のうち、Sepsis-3 の定義を満たす敗血症と診断された症例を対象とした。入院 0, 1, 3, 7, 14 日目に血中尿酸値、血中 XDH 値、血中 8-OHdG 値を測定し、各測定項目の経時的変化および SOFA スコアとの相関関係、敗血症の転帰に及ぼす影響について検討した。コントロール群は敗血症以外と診断された症例を対象とした。

【結果】研究対象となった敗血症症例は 60 例であり、うち ICU 退出時転帰が死亡は 14 例であった。コントロール群と比較して、死亡群では入院時の血中 XDH 値および血中尿酸値は有意に高値を示した。生存群で血中尿酸値、血中 XDH 値は有意に経時的低下を示したが、死亡群では経時的変化は認めず、各測定日で生存群より有意に高値が示した。SOFA スコアは血中尿酸値 ($p=0.3577$)、血中 XDH 値 ($p=0.5852$) と有意な正の相関関係を認めた。血中 XDH 値は血中尿酸値と正の相関 ($p=0.2717$)、血中 8-OHdG 値と負の相関 ($p=-0.3169$) を認めた。入院時の血中 XDH 値に関して ROC 曲線を作成したところ、(AUC)-ROC: 0.8163, ($p=0.0002$) であり、cut off 値 1.38 ng/mL (感度 92.8%、特異度 61.9%) を用いて敗血症症例を 2 群に分け、ICU 退出時の生存率を検討したところ、血中 XDH 値 1.38 ng/mL 以上の群は、有意に生存率の低下を認めた ($p=0.0007$)。多変量ロジスティック回帰分析では、血中 XDH 値 (OR 8.8386, 95% CI: 1.4167-91.2121, $p=0.0178$) のみが転帰 (死亡) と関連があった。

【結論】血中 XDH 値は SOFA スコアと正の相関を認め、特に死亡に至る症例では持続高値を示し、敗血症による死亡と関連している。高尿酸血症は、敗血症による血中 XDH 値増加とその酵素作用による血中尿酸値の増加が関連していると考えられた。また血中 XDH 値が血中 8-OHdG 値と負の相関を示したことは、敗血症症例では血中 XDH 増加により増加した尿酸が、体内の酸化ストレス軽減作用が寄与している可能性が示唆された。以上から、敗血症では、過剰な炎症反応だけでなく同時に存在する酸化ストレスに対する対策が新たな治療ターゲットになる可能性が考えられた。