論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主 査）　教授　権　　寧 博

（副 査）　教授　早 川　　智　　教授　武 井 正 美

教授　石 原 寿 光

本研究は、敗血症において認められる高尿酸血症に着目し、単施設前向き観察研究における臨床研究から、敗血症における尿酸産生に係るキサンチン脱水素酵素（xanthine dehydrogenase; XDH）の病態への寄与や、敗血症患者の転帰との関連性について検討を行っている。日本大学医学部附属板橋病院の敗血症症例に対して、入院 0 日目、1 日目、3 日目、7 日目、14 日目の血中及び尿中尿酸値、血中 XDH 値、血中 8-OHdG 値を測定し、敗血症症例の SOFA スコア、各種臨床指標との関連性を調べることで、XDH や酸化ストレスが敗血症の病態や、その重症化に果たす役割を検討している。本研究において対象となった敗血症患者は 60 例で、そのうち、死亡は 14 例、生存は 46 例であった。敗血症症例では、血中 XDH 値と血中尿酸値は上昇したが、血中 8-OHdG 値は逆に減少することが観察された。これらの関係性においては、血中 XDH 値が血中 8-OHdG 値と負の相関を示し、血中尿酸値と血中 8-OHdG 値との有意な相関関係を示していない。死亡・生存における 2 群間の比較において、死亡群では生存群にくらべて、年齢、入院時の SOFA スコア、乳酸値、血中 XDH 値が有意に高値を示したが、多変量解析では血中 XDH 値の上昇のみが有意に死亡と関連していた。本研究において、血中 XDH 値は、敗血症症例の重症度の指標である SOFA スコアと正の相関を認め、特に死亡例では持続高値を示したことから、敗血症における重症化と関連していることが強く示唆された。これまでに血中 XDH 値が敗血症において上昇し、その予後と関連していることを示す報告はなく、敗血症の病態を理解する上で、また、予後とその改善のための新たな治療ターゲットを今後探索する上でも貴重な知見となる。また、敗血症の病態において、血中 XDH 値が血中 8-OHdG 値と負の相関を示していたことから、敗血症症例では、血中 XDH の上昇により増加した尿酸が、その抗酸化作用により体内の酸化ストレス軽減している可能性が示唆され、血中の尿酸が敗血症病態に果たす役割を考える上で興味深い関係性を示している。以上の研究結果より、敗血症という重篤な臨床病態において、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防御反応とその恒常性の破綻との関係性について新たな知見が示された。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以　　上

令和　2 年　2 月　19 日