

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

日本大学大学院医学研究科博士課程

外科系救急医学専攻

松岡 俊

修了年 2020 年

指導教員 木下 浩作

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

日本大学大学院医学研究科博士課程

外科系救急医学専攻

松岡 俊

修了年 2020 年

指導教員 木下 浩作

目次

略語集	1	ページ
概要	3	ページ
緒言	8	ページ
対象と方法	10	ページ
結果	14	ページ
考察	18	ページ
結論	22	ページ
謝辞	23	ページ
資金提供	23	ページ
利益相反	23	ページ
研究倫理	23	ページ
図表	24	ページ
引用文献	54	ページ
業績表	65	ページ

略語集

8-OHdG: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine

AMP: adenosine monophosphate

APRT: adenine phosphoribosyltransferase

AUC: area under the curve

ALT: alanine transaminase

AST: aspartate transaminase

ATP: adenosine triphosphate

BMI: body mass index

CI: confidence intervals

Cre: creatinine

CRP: c-reactive protein

DNA: deoxyribonucleic acid

eGFR: estimated glomerular filtration rate

GCS: Glasgow coma scale

GMP: guanosine monophosphate

GPX: glutathione peroxidase

GTP: guanosine triphosphate

HGPRT: hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase

HO: hydroxyl radical

HOO: hydroperoxyl radical

H₂O₂: hydrogen peroxide

ICU: intensive care unit

IFN - γ : interferon-gamma

IL: interleukin

IMP: inosine monophosphate

LDH: lactate dehydrogenase

LOO: peroxy radical (lipids)

LOOH: hydroperoxide (lipids)

NAD⁺: nicotinamide adenine dinucleotide (oxidized form)

NADH: nicotinamide adenine dinucleotide

NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

NF - κ B: nuclear factor – kappa B

NO: nitric oxide

NO₂: nitrogen dioxide

NPPV: non-invasive positive pressure ventilation

OR: odds ratio

O₂⁻: superoxide

ONOO: peroxynitrite

PRPP: phosphoribosyl diphosphate

RNA: ribonucleic acid

ROC: receiver operating characteristic

ROS: reactive oxygen species

SOD: superoxide dismutase

SOFA: sequential organ failure assessment

XDH: xanthine dehydrogenase

XO: xanthine oxidase

XOR: xanthine oxidoreductase

I. 概要

近年、敗血症に対する診断と治療に早期からの介入による転帰の改善を目指す努力が行われている。しかし敗血症性ショックと診断された症例や acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II スコアや sequential organ failure assessment (SOFA) スコアなどの重要臓器の障害度を数値化したスコアが高値である症例の転帰は依然として不良である。もし敗血症症例における新たな病態を見いだすことができれば、適切かつ十分な治療介入による転帰改善が期待できる可能性がある。

疾病と酸化ストレスの関係について数多くの研究が行われてきている。生体における活性酸素種の産生と、抗酸化機構とのバランスが崩れ、全体として酸化に傾いた状態が「酸化ストレス」と定義される。急性疾患では、過剰に産生された活性酸素種による酸化ストレスが細胞傷害を起こし、ひいては急性臓器障害の発症に大きな役割を果たしている。このように酸化ストレスは種々の臓器障害に共通した病態であり、その発症に大きく関わっていると考えられるが、酸化ストレスの程度を簡便にかつ迅速に測定できる生体指標は定まっていない。

今回我々は抗酸化作用をもつ物質の中で、生体内に最も多く存在する尿酸に着目した。高尿酸血症は痛風だけでなく心疾患、腎不全の病態に関与している一方、低尿酸血症も尿酸の抗酸化作用が低下することにより運動後急性腎不全を発症すると考えられている。敗血症症例でも、尿酸は抗酸化物質として何らかの役割を果たしているものと考えられるが、そのことに関して検討した研究は少ない。そこで、尿酸が簡便にかつ迅速に測定できる酸化ストレスの指標となるのではないかと考え、敗血症症例での血中尿酸濃度を経時的に測定し敗血症の重症度、転帰との関連の検討に想起した。

本研究では、敗血症で認められる高尿酸血症の臨床的意義と、尿酸産生に係わるキサンチン脱水素酵素 (xanthine dehydrogenase; XDH) および酸化ストレスマーカーである 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) との関係性を明かにすることを目的とした。

【方法】

本研究は日本大学医学部附属板橋病院での単施設前向き観察研究で行った。敗血症症例は、入院時 (day 0)、入院 1 日目 (day 1)、3 日目 (day 3)、7 日目 (day 7)、14 日目 (day 14) の血中および尿中尿酸値、血中 XDH 値、血中 8-OHdG 値を測定した。敗血症症例全体では各測定項目と SOFA スコア、腎機能との関連性を調べた。また生存群と死亡群に分け、各群の比較や経時的変化の違いについて検討した。上記に加えて、コントロール群との比較を行った。また輸液が血中尿酸値に影響を及ぼす影響について検討した。さらに、上記測定項目が、敗血症の転帰に影響を与えるか検討した。

【結果】

研究対象となったのは 60 例で、死亡は 14 例、生存は 46 例であった。全症例における尿中尿酸排泄量を検討したところ、経時的に有意な増加を認めた。敗血症症例での血中尿酸値は、SOFA スコア ($\rho=0.3577, p<0.0001$), creatinine (Cre) ($\rho=0.7623, p<0.0001$), および estimated glomerular filtration rate (eGFR) ($\rho=-0.7719, p<0.0001$) と有意な相関関係が認められた。血中尿酸値と血中 XDH 値の間には弱い相関 ($\rho=0.2717, p<0.0001$) があり、血中 XDH 値は、SOFA スコア ($\rho=0.5852, p<0.0001$) と有意な正の相関を認めた。血中 XDH 値と Cre ($\rho=0.3817, p<0.0001$) および eGFR ($\rho=-0.3841, p<0.0001$) は相関関係を認めた。しかし、血中尿酸値

と血中 8-OHdG 値とは有意な相関関係を示さなかったが、血中 XDH 値と血中 8-OHdG 値には有意な負の相関 ($p = -0.3169, p < 0.0001$) を認めた。

死亡・生存における 2 群間比較では、死亡群で、年齢 ($p = 0.0036$)、入院時の SOFA スコア ($p = 0.004$)、乳酸値 ($p = 0.0024$)、血中 XDH 値 ($p = 0.0004$) が有意に高値を示した。一方、血中尿酸値および血中 8-OHdG 値には両群間に有意差を認めなかった。

入院時のバイタルサインは、両群間に有意差を認めなかったが、day 0 での尿量は生存群で有意に多く ($p = 0.0001$)、輸液量 ($p = 0.0302$) および体液バランス ($p = 0.0014$) は、死亡群で有意に多かった。

生存群における血中尿酸値の変化は、day 0, 1, 3, 7, 14 にかけて有意に低下を示した。Day 0 と比較して、day 3 ($p < 0.0001$)、day 7 ($p < 0.0001$)、day 14 ($p < 0.0001$)、day 1 と比較して、day 3 ($p = 0.0045$)、day 7 ($p < 0.0001$)、day 14 ($p = 0.0093$) でそれぞれ有意に低下した。生存群における血中 XDH 値の変化は、day 0, 1, 3, 7, 14 にかけて有意な低下を示した。Day 0 と比較すると、day 3 ($p = 0.0001$)、day 7 ($p = 0.0001$)、day 14 ($p = 0.0022$) でそれぞれ有意に低下した。一方、血中 8-OHdG 値の経時的変化では、有意な変化を認めなかった。

死亡群における血中尿酸値、血中 XDH 値、および血中 8-OHdG 値は、各測定日での経時的変化は認めなかった。血中尿酸値におけるコントロール群と生存群の比較では、day 0 と有意に差を認めた ($p = 0.0037$) が、day 1, 3, 7, 14 との比較では有意な差を認めなかった。またコントロール群と死亡群の比較では、day 0 と有意に差を認めた ($p = 0.0130$) が、day 1, 3, 7, 14 との比較では有意な差はなかった。一方、血中 XDH 値におけるコントロール群と死亡群の比較では、day 0 ($p = 0.0005$)、day 1 ($p = 0.0001$)、day 3 ($p = 0.0012$) において死亡群で有意な増加を認めた。しかし、コントロール群と生存群との比較では、両群間に有意な差を認

めなかった。血中 8-OHdG 値は、血中尿酸値とは相関関係は認めず ($\rho = -0.0970$, $p = 0.1592$)、コントロール群と死亡群および生存群での比較でも、各測定日で有意な差は認めなかった。

入院時のデータより転帰に影響を及ぼす因子について検討するために単変量ロジスティック回帰解析を行った。その結果、年齢 (OR 1.1146, 95%CI: 1.0224-1.2150, $p = 0.0024$)、血中 XDH 値 (OR 14.2493, 95% CI: 2.5133-80.7864, $p = 0.0002$)、入院時の SOFA スコア (OR 1.4614, 95% CI: 1.1345-1.9735, $p = 0.0025$)、Cre (OR 1.413, 95% CI: 1.0260-2.0179, $p = 0.0345$)、乳酸値 (OR 1.3667, 95% CI: 1.1199-1.6679, $p = 0.0003$) に有意に死亡と関連を認めた。性別 (OR 0.4, 95% CI: 0.1094-1.4612, $p = 0.1517$)、eGFR (OR 0.9793, 95% CI: 0.9475-1.0014, $p = 0.0712$)、body mass index (BMI) (OR 0.9902, 95% CI: 0.8616-1.1265, $p = 0.8837$) は有意差を認めなかった。

入院時の血中尿酸値および血中 XDH 値に関して receiver operating characteristic (ROC) 曲線を作成したところ、血中尿酸値では area under the curve (AUC)-ROC: 0.5675, $p = 0.3223$ 、血中 XDH 値では (AUC)-ROC: 0.8163, $p = 0.0002$ であった。血中 XDH 値に関して cut off 値は 1.38 ng/mL において感度 92.8%、特異度 61.9% であった。この値を用いて、敗血症症例の血中 XDH 値が 1.38 ng/mL 以上の群と 1.38 ng/mL 以下の群に分け、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、Log-rank 検定において有意に生存率の低下を認めた ($p = 0.0007$)。生存率は 1.38 ng/mL 以上の群で 23.7%、1.38 ng/mL 以下の群で 96.3% であった。

共変量として年齢と入院時の SOFA スコア、入院時の乳酸値、血中 XDH 値をそれぞれ抽出し、多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、入院時の SOFA スコア (OR 1.1690, 95% CI: 0.8191-1.7037, $p = 0.3844$)、年齢 (OR 1.0885, 95% CI:

0.9947-1.2286, $p=0.0677$)、乳酸値 (OR 1.2227, 95% CI: 0.9927-1.6020, $p=0.0593$) は転帰との間に有意な関係はなく、血中 XDH 値 (OR 8.8386, 95% CI: 1.4167-91.2121, $p=0.0178$) が転帰 (死亡) と関連があった。敗血症による血中 XDH 値増加の一因として過度な全身性炎症反応や敗血症性ショックの合併など複数の因子が関係する可能性が考えられた。

【結論】

入院時の血中XDH値が高値である症例は、有意にICU退出時の生存率の低下を認めた。また血中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、特に死亡に至る症例では持続高値を示し、敗血症死亡と関連している。血中尿酸値は、単に脱水による体内水分量の低下や腎機能だけでなく、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。

II. 緒言

近年、敗血症に対する診断と治療に早期からの介入による転帰の改善を目指す努力が行われている。しかし、重症例では依然として転帰は不良で敗血症性ショックと診断された症例の生存率は40%程度と報告⁽¹⁾されている。敗血症の重症度を推定する指標として、重要臓器の障害度を数値化したスコアである acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II スコア⁽²⁾や敗血症の診断基準に含まれている sequential organ failure assessment (SOFA) スコア⁽³⁾が使われている。これらのスコアが上昇するほど、死亡率が上昇する⁽⁴⁾。しかし、実臨床において、重症な敗血症性ショックを呈した症例であっても積極的治療によって救命でき得ることも報告されている⁽⁵⁾。このことは、現在使われている敗血症の分類および重症度のスコアだけでは、敗血症症例の転帰につながる病態を十分に把握できていないことを意味している。もし敗血症症例における新たな病態を見いだすことができれば、適切かつ十分な治療介入による転帰改善が期待できる可能性がある。

疾病と酸化ストレスの関係について数多くの研究⁽⁶⁾が行われてきた。哺乳動物は酸素を取り込むことによって、細胞内のミトコンドリアに存在する電子伝達系を介して生命維持に必要なエネルギーである adenosine triphosphate (ATP) を合成している。この合成過程において、酸素の一部が酸化され活性酸素種が生じる⁽⁷⁾。活性酸素種は化学反応性が極めて高く、細胞を分子レベルで損傷させる⁽⁶⁾。しかし生体には活性酸素種に対抗する抗酸化機構や生体分子が損傷した場合の修復機構⁽⁸⁾が備わっており、抗酸化機構系として、スーパーオキシドディスムターゼ、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼなどの抗酸化酵素⁽⁹⁾や、グルタチオン、ビタミンC、ビタミンE、尿酸、アルブミン、ビリルビンなどの抗酸化物質⁽¹⁰⁾が存在する。これらの酵素や分子が働くことによって、活性酸素種の

影響は最小限に抑えられている。しかし活性酸素種自体は、殺菌過程における好中球やマクロファージの活性化による nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) オキシダーゼやミエロペルオキシダーゼの活性化⁽¹¹⁾、虚血再灌流時のキサンチンオキシダーゼの活性化⁽¹²⁾によっても産生される。そして生体における活性酸素種の産生と、抗酸化機構とのバランスが崩れ、全体として酸化に傾いた状態が「酸化ストレス」と定義される (図 1)。

感染、熱傷、外傷、急性呼吸窮迫症候群などによる組織の炎症、虚血、低酸素や、脳梗塞、心筋梗塞、腸管虚血、臓器移植による虚血再灌流障害などの急性疾患では、過剰に産生された活性酸素種による酸化ストレスが細胞傷害を起し、ひいては急性臓器障害の発症に大きな役割を果たしている⁽¹³⁾。このように酸化ストレスは種々の臓器障害に共通した病態であり、その発症に大きく関わっていると考えられるが⁽⁶⁾、酸化ストレスの程度を簡便にかつ迅速に測定できる生体指標は定まっていない⁽¹⁴⁾。

今回我々は抗酸化作用をもつ物質の中で、尿酸⁽¹⁵⁾に着目した。尿酸はプリン体の最終産物⁽¹⁶⁾であり (図 2)、人類を含む哺乳類では尿酸酸化酵素を有しない⁽¹⁷⁾ため人体に蓄積しており、その抗酸化作用が人類の長寿に寄与しているといわれている⁽¹⁸⁾。また高尿酸血症は痛風の原因となるだけではなく、心血管イベント⁽¹⁹⁾の発生や慢性腎不全の進行⁽²⁰⁾に関与しているとの報告がある。一方、低尿酸血症では運動後急性腎不全を発症⁽²¹⁾することがあるが、その機序として尿酸の抗酸化作用が低下していることによる過剰な酸化ストレスが原因と考えられている⁽²²⁾。このように尿酸は臓器障害を起こすことも、臓器保護に働くこともある物質であるとともに、生体内で抗酸化作用をもつ物質の中で最も多く存在⁽¹⁵⁾する。敗血症症例でも、尿酸は抗酸化物質として何らかの役割を果たしているものと考えられるが、そのことに関して検討した研究は少ない⁽²³⁾。最近の

多施設共同研究では、敗血症や成人の急性呼吸窮迫症候群などの重症症例で高尿酸血症が予後予測に用いられるとの報告^(24,25)があるが、その詳細は未だ明かにされていない。

尿酸は、核酸の最終代謝産物である。尿酸合成酵素であるキサンチン脱水素酵素 (xanthine dehydrogenase; XDH) は、尿酸を生成する過程で活性酸素種が発生する。Deoxyribonucleic acid (DNA) の酸化ストレスマーカーとして 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG)^(26,27,28)がある。8-OHdG は、DNA を構成するデオキシグアノシンの 8 位の炭素が酸化されて生成される⁽²⁹⁾。デオキシグアノシンは、デオキシリボ核酸の 4 種類の DNA 塩基のうち最も活性酸素種による酸化を受けやすいため、デオキシグアノシンの酸化生成物である 8-OHdG は、活性酸素種による生体への影響を鋭敏に反映し、その後 8-OHdG は DNA 修復酵素により DNA から切り出され細胞から血液に放出されることが知られている⁽³⁰⁾。そこで尿酸は、簡便にかつ迅速に測定できる酸化ストレスの指標となるのではないかと考え、敗血症症例での血中尿酸濃度を経時的に測定し、敗血症の重症度と転帰との関連性の検索を想起した。本研究では、敗血症で認められる高尿酸血症の臨床的意義と、尿酸産生に係わる XDH および酸化ストレスマーカーである 8-OHdG との関係性を明らかにすることを目的とした。

III. 対象と方法

(1) 対象症例

本研究は日本大学医学部附属板橋病院での単施設前向き観察研究 (RK-170912-08) で行い、観察期間は2018年2月から2019年5月である。本研究対象は、当院救命救急センターへ搬送され集中治療室 (intensive care unit; ICU) へ入院した連続症例のうち敗血症診療国際ガイドライン (surviving sepsis campaign

guideline; SSCG) 2016 (Sepsis-3)⁽³¹⁾における敗血症定義と診断基準 (表1) を満たした症例である。除外基準は以下の3項目、1) 20歳未満、2) 院内発症、3) 他院から転院搬送され、当院入院前に治療介入がなされている症例とした。また対照 (コントロール) 群は、2019年2月から2019年5月までに当院救命救急センターに搬送されICUへ入室した症例のうち、上記の基準に基づく敗血症以外の診断を受けた20歳以上の症例を対象とした (表2)。

(2) 方法

敗血症症例は、入院時 (day 0)、入院1日目 (day 1)、3日目 (day 3)、7日目 (day 7)、14日目 (day 14) のバイタルサインを記録し、血液・生化学検査のデータを利用した。コントロール群では退院前に血液・生化学検査を行った。血液生化学データの結果は診療録に記録され、同時に採血された血液 5mL は速やかに遠心により血清に分離し、血中XDH濃度と血中8-OHdG濃度測定までの間、-80°Cで凍結保存した。血中XDH値および血中8-OHdG値の測定には、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Cloud-Clone Corp. Houston, TX 77084)⁽³²⁾、ELISA kit (Cloud-Clone Corp. Katy, TX 77494)⁽³³⁾ for Humanを用いて行い、全てのサンプルは2回測定し、平均値を測定値とした。

尿中の尿酸排泄量は、スポット尿での尿中尿酸量および尿中クレアチニン (creatinine; Cre) 量を測定し、以下の計算式で推定した。尿中尿酸排泄量の測定は、day 0, day 1, day 3 および day 7 で行ったが、急性腎障害合併による乏尿などで採尿できない症例は除外した。

【尿中尿酸排泄量 (mg/g・Cr)】

尿中尿酸値 (mg/dL) ÷ 尿中 Cre (mg/dL)

血中尿酸値、血中XDH値のday 0からの変化を比較するために、day 1, day 3の値

を以下のように変化率 (Δ と表記) として算出した。

【変化率 Δ (day 1 もしくは day 3 – day 0)】

$[(\text{day 1 もしくは day 3 での数値}) - (\text{day 0 での数値})] \div (\text{day 0 での数値})$

尿酸は腎臓より排泄されるため、尿中の尿酸排泄量が血中尿酸値に影響を及ぼす⁽³⁴⁾。また、高尿酸血症は脱水の指標ともされており⁽³⁵⁾、体内水分量の影響を受ける可能性がある。そこで輸液療法による体内水分量の変化が血中尿酸値に与える影響を考え、入院後の体内水分量が血中尿酸値に影響するか、以下のように総輸液量と体液バランスを定義し算出した。

【輸液量】

入院後 24 もしくは 72 時間の総輸液量 (mL)

【体液バランス】

入院後 24 もしくは 72 時間の総輸液量 (mL) – [(24 もしくは 72 時間の尿量 (mL) + (尿以外の体液喪失)]; ここでの尿以外の体液喪失とは胃管やドレーンからの排泄のことをさす。

SOFA スコアは中枢神経機能 (Glasgow coma scale; GCS)、循環障害 (血圧、昇圧薬の濃度)、凝固障害 (血小板数)、肝障害 (総ビリルビン)、腎障害 (Cre) の項目ごとに評価し、合計点を ICU 入室時から経時的に算出した (表 3)。

転帰は、ICU退出時の生存・死亡で評価した。

(3) 統計手法

統計処理は統計ソフト JMP バージョン11 (SAS社、ノースカロライナ、USA) を使用した。データの正規性を評価するために Shapiro-Wilk 検定を行い、有意水準は5%未満とした。データ表記は、離散変数は整数値 (%)で示した。連続変数は、正規分布するデータは平均値 \pm 標準偏差で示し、正規分布しないデータは中

中央値とその四分位範囲で記載した。カテゴリデータの比較には χ^2 検定を行った。2群間比較はパラメトリックデータに対してはStudent-t検定を用い、ノンパラメトリックデータに対してはWilcoxonの順位和検定を行った。いずれも危険率5%で両側検定を行った。多重比較には、対応のないノンパラメトリックデータに対してKruskal-Wallis検定、対応のあるノンパラメトリックデータに対してFriedman検定を行った。post hoc testは、Steel-Dwass検定を用いた。コントロール群と対象群の比較にはSteel検定を用いた。相関関係の検定には、Spearmanの順位相関分析を用いた。

ICU 退出時転帰に与える影響を検討するために、各データを説明変数として単変量ロジスティック回帰分析を行った。尿酸および尿酸合成酵素の各説明変数に関して、receiver operating characteristic (ROC) 曲線を作成し、Youden Index を用いて cut off 値を求めた。Cut off 値をもとに2群に分け、ICU 退出時の生存率をKaplan-Meier 法で算出し、Log-rank 検定で2群間を比較した。入院時の背景や疾患の重症度を調整した上で、尿酸および尿酸合成酵素が敗血症の転帰を予測する独立因子となるかどうか検討するために、ロジスティック回帰分析を行った。入院時の各データを独立変数として単変量ロジスティック回帰分析を行った。敗血症では重症度スコアがより高いこと、高齢であること⁽³⁶⁾、乳酸値が高いこと⁽³⁷⁾が、既知の独立した予後因子として判明している。また SOFA スコアと Cre のように、スコア内に含まれている一次従属な変数 (Cre、ビリルビン、血小板数、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio、GCS、平均血圧) や多重共線性を生じる相関関係が強い変数は組み込まないように考慮し、多重ロジスティック回帰分析を行い、p 値、オッズ比、95%信頼区間 (confidence intervals; CI) を算出した。p<0.05 を有意水準とした。

IV. 結果

(1) 患者背景

研究期間中 75 例の Sepsis-3 による敗血症診断で当施設の ICU に入室し、本研究から除外された症例は 15 例 (表 2) であった。尿酸降下薬を処方されていた症例は存在しなかった。除外された症例の内訳は、同意が得られなかった (n=11)、早期死亡 (n=2)、他の研究にエントリー (n=2) であった。研究対象となった 60 例の症例背景を表 4 に示す。年齢は平均値 78 ± 12.9 歳、男性 n=33、女性 n=27 で、このうち 24 例 (40%) が敗血症性ショックと診断された。SOFA スコアは 7 (6-10) であった。

敗血症の原因は、呼吸器感染症 (n=34)、腹腔内感染症 (n=3)、尿路感染症 (n=11)、軟部組織感染症 (n=3)、残り (n=9) は感染巣不明であった。コントロール群 (n=10) の ICU 入室時の診断名は、外傷 (打撲・擦過傷) (n=7)、失神 (n=2)、痙攣 (n=1) であった。既往歴は高血圧 (n=1)、高血圧および糖尿病 (n=1)、腎機能障害 (n=1) であり、高尿酸血症を指摘されていた症例や、尿酸降下薬を処方されていた症例は存在しなかった。コントロール群の退院時の血液・生化学データおよびバイタルサインは異常なかった。敗血症症例とコントロール群の背景・バイタルサインの比較を表 4 および 5 に示す。

ICU 退出時転帰は、死亡 (死亡群) 14 例、生存 (生存群) は 46 例であった。死亡 14 例中、day 7 以降に生存したのは 2 例であった。死亡群における各測定日での症例数は、day 0 (n=14), day 1 (n=13), day 3 (n=5), day 7 (n=2), day 14 (n=2) であった。また生存群 46 例中 day 14 まで ICU に滞在をしていた症例は 15 例で、各測定日における症例数は、day 0 (n=46), day 1 (n=46), day 3 (n=46), day 7 (n=39), day 14 (n=15) であった。全症例における尿中尿酸排泄量 (day 0: n=28,

day 1: n= 21, day 3: n= 25, day 7: n= 26) を検討したところ、経時的に有意な増加を認めた (図 3)。

(2) 血中尿酸値と血中 XDH 値および血中 8-OHdG 値

血中尿酸値は、SOFA スコア ($p=0.3577$, $p<0.0001$) (図 4)、Cre ($p=0.7623$, $p<0.0001$) (図 5)、および estimated glomerular filtration rate (eGFR) ($p=-0.7719$, $p<0.0001$) (図 6) と有意な相関関係が認められた。血中尿酸値と血中 XDH 値の間には弱い相関 ($p=0.2717$, $p<0.0001$) (図 7) があり、血中 XDH 値は、SOFA スコア ($p=0.5852$, $p<0.0001$) (図 8) と有意な正の相関を認めた。血中 XDH 値と Cre ($p=0.3817$, $p<0.0001$) (図 9) および eGFR ($p=-0.3841$, $p<0.0001$) (図 10) は相関関係を認めた。しかし、血中尿酸値と血中 8-OHdG 値とは有意な相関関係を示さなかった ($p=-0.0970$, $p=0.1592$) (図 11) が、血中 XDH 値と血中 8-OHdG 値には有意な負の相関 ($p=-0.3169$, $p<0.0001$) (図 12) を認めた。

(3) 死亡群と生存群との関係

死亡・生存における 2 群間比較 (表 4) では、死亡群で、年齢 ($p=0.0036$)、入院時の SOFA スコア ($p=0.004$)、乳酸値 ($p=0.0024$)、血中 XDH 値 ($p=0.0004$) が有意に高値を示した。一方、血中尿酸値 ($p=0.447$) および尿中尿酸排泄量 ($p=0.408$)、血中 8-OHdG 値 ($p=0.0571$) には両群間に有意差を認めなかった。

入院時のバイタルサイン (表 5) は、両群間に有意差を認めなかったが、day 0 での尿量は生存群で有意に多く ($p=0.0001$)、輸液量 ($p=0.0302$) および体液バランス ($p=0.0014$) は、死亡群で有意に多かった (表 6)。

(4) 血中尿酸値、血中 XDH 値および血中 8-OHdG 値の経時的変化

死亡群では、day 7以降に生存したのは2例であったため、経時的変化の検討は day 3 までのデータ (day 0: n= 14, day 1: n= 13, day 3: n= 5) を使用した。

生存群における血中尿酸値の変化を図 13 に示す。Day 0, 1, 3, 7, 14 にかけて血中尿酸値は経時的に有意な低下を示した。Day 0 と比較して、day 3 ($p < 0.0001$), day 7 ($p < 0.0001$), day 14 ($p < 0.0001$), day 1 と比較して day 3 ($p = 0.0045$), day 7 ($p < 0.0001$), day 14 ($p = 0.0093$) でそれぞれ有意に低下した。

生存群における血中 XDH 値の変化を図 14 に示す。Day 0, 1, 3, 7, 14 にかけて経時的に有意な低下を示した。Day 0 と比較すると、day 3 ($p = 0.0001$), day 7 ($p = 0.0001$), day 14 ($p = 0.0022$) でそれぞれ有意に低下した。一方、血中 8-OHdG 値の経時的変化では、有意な変化を認めなかった (図 15)。

死亡群 14 症例中、血中尿酸値 (図 13)、血中 XDH 値 (図 14)、および血中 8-OHdG 値 (図 15) は、各測定日での経時的変化は認めなかった。

血中尿酸値におけるコントロール群と生存群の比較では、day 0 と有意に差を認めた ($p = 0.0037$) が、day 1, 3, 7, 14 との比較では有意な差を認めなかった (図 16a)。またコントロール群と死亡群の比較では、day 0 と有意に差を認めた ($p = 0.0130$) が、day 1, 3, 7, 14 との比較では有意な差はなかった (図 16b)。

一方、血中 XDH 値におけるコントロール群と死亡群の比較では、day 0 ($p = 0.0005$), day 1 ($p = 0.0001$), day 3 ($p = 0.0012$) において死亡群で有意な増加を認めた (図 17b)。しかし、生存群との比較では、両群間に有意な差を認めなかった (図 17a)。血中 8-OHdG 値は、血中尿酸値とは相関関係は認めず ($\rho = -0.0970$, $p = 0.1592$)、コントロール群と死亡群および生存群での比較でも、各測定日でも有意な差は認めなかった (図 18a, b)。

(5) 転帰に影響を与える因子との関係

入院時のデータより転帰に影響を及ぼす因子について検討するために単変量ロジスティック回帰解析を行った。その結果、年齢 (OR 1.1146, 95%CI: 1.0224-1.2150, $p=0.0024$)、血中 XDH 値 (OR 14.2493, 95% CI:2.5133-80.7864, $p=0.0002$)、入院時の SOFA (OR 1.4614, 95% CI: 1.1345-1.9735, $p=0.0025$)、Cre (OR 1.413, 95% CI: 1.0260-2.0179, $p=0.0345$)、乳酸値 (OR 1.3667, 95% CI: 1.1199-1.6679, $p=0.0003$) に有意に死亡と関連を認めた。性別 (OR 0.4, 95% CI: 0.1094-1.4612, $p=0.1517$)、eGFR (OR 0.9793, 95% CI: 0.9475-1.0014, $p=0.0712$)、body mass index (BMI) (OR 0.9902, 95% CI: 0.8616-1.1265, $p=0.8837$) は有意差を認めなかった (表 7)。

入院時の血中尿酸値および血中 XDH 値に関して ROC 曲線を作成したところ、血中尿酸値では area under the curve (AUC)-ROC: 0.5675, $p=0.3223$ 、血中 XDH 値では(AUC)-ROC: 0.8163, $p=0.0002$ であった (図 19)。血中 XDH 値に関して cut off 値を求めたところ、1.38 ng/mL において感度 92.8%、特異度 61.9%であった。この値を用いて、敗血症症例の血中 XDH 値が 1.38 ng/mL 以上の群と 1.38 ng/mL 以下の群に分け、ICU 退出時の生存率を検討した。血中 XDH 値 1.38 ng/mL 以上の群は、Log-rank 検定において有意に生存率の低下を認めた ($p=0.0007$)。生存率は 1.38 ng/mL 以上の群で 23.7%、1.38 ng/mL 以下の群で 96.3%であった (図 20)。

共変量として年齢と入院時の SOFA スコア、入院時の乳酸値、血中 XDH 値をそれぞれ抽出し、多変量ロジスティック回帰分析を行った。SOFA スコアを構成する要素は、多変量ロジスティック回帰分析には投入せず、血中尿酸値は Cre ($p=0.7623$, $p<0.0001$) と強い相関を示したため、共変量からは除外した。その結果、入院時の SOFA スコア (OR 1.1690, 95% CI: 0.8191-1.7037, $p=0.3844$)、年齢 (OR 1.0885, 95% CI: 0.9947-1.2286, $p=0.0677$)、乳酸値 (OR 1.2227, 95% CI: 0.9927-

1.6020, $p=0.0593$) は転帰との間に有意な関係はなく、血中 XDH 値 (OR 8.8386, 95% CI: 1.4167-91.2121, $p=0.0178$) が転帰 (死亡) と関連があった (表 7)。

V. 考察

本研究から、入院時の血中 XDH 値が高値である症例は、有意に ICU 退出時の生存率の低下を認めた。さらに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、特に死亡に至る症例では持続高値を示し、敗血症死亡と関連していることが明かとなった。

ヒポキサンチンからキサンチンおよび尿酸への合成を触媒する酵素は xanthine oxidoreductase (XOR) とよばれ、XDH および xanthine oxidase (XO) の 2 種類が存在する⁽³⁸⁾。XOR は体内で大部分が XDH として存在し^(39,40,41)、XDH と XO は相互に変換されている⁽⁴⁰⁾。しかし XDH が XO にどの程度変換されるかはわかっていない⁽⁴²⁾。XDH は nicotinamide adenine dinucleotide (oxidized form) (NAD^+) を還元し NADH と hydrogen ion (H^+) を産生させる NADH 還元酵素として働くため superoxide (O_2^-) は発生しない⁽⁴³⁾。一方 XO は O_2 および hydrogen peroxide (H_2O_2) を発生させる⁽³⁸⁾ (図 2)。これらの酵素反応の産生物として発生する O_2^- や H_2O_2 といった活性酸素種は、虚血再灌流障害などの種々の酸化ストレス病態の一因と考えられている⁽⁴⁴⁾。しかし XDH には NADH を酸化し O_2^- を産生する NADH 酸化酵素としての機能もあることがわかっており⁽⁴⁵⁾、その活性酸素産生能力は XO の 4 倍である⁽⁴⁶⁾。以上から、生体内で XDH が XO とともに活性酸素種を産生し、組織障害を引き起こしている可能性がある。しかし本研究における敗血症症例では、血中 XDH 値が血中尿酸値と正の相関を示し、同時に血中 8-OHdG 値が負の相関を示した。このことから、血中 XDH は活性酸素種を産生する方向ではなく、抗酸化物質である尿酸を産生する方向に働いた結果、体

内の酸化ストレス軽減に寄与している可能性が示唆された。

死亡群では血中 XDH 値が高い状態が持続する。XOR は細胞の生理的なターンオーバーや、病的な状態の細胞から放出され⁽⁴⁷⁾、小腸や肝臓の上皮細胞にも多く分布する⁽⁴⁸⁾。これらの臓器が全体的に傷害を受けるような病態である肝移植^(49, 50, 51)、広範な腸管虚血^(52, 53)、低酸素⁽⁵⁴⁾といった虚血再灌流障害が原因で傷害された細胞から血中に放出される。一方、細胞内に存在する XOR から産生される活性酸素種自体が細胞傷害を起こすこと⁽⁵⁵⁾や、血中 XOR が血流を介して全身の臓器に広がり、遠隔臓器である肺⁽⁵⁶⁾や腎臓⁽⁵⁷⁾に組織傷害を起こし、急性呼吸窮迫症候群や多臓器不全を起こす⁽⁵⁸⁾。その機序として遠隔臓器の血管内皮細胞表面に存在する糖脂質に結合⁽⁵⁹⁾し、細胞内に取り込まれることで血中 XOR 由来の活性酸素により傷害される⁽⁶⁰⁾ことや、細胞接着分子を発現させ好中球の活性化を刺激し血管外への浸潤を促す⁽⁶¹⁾ことが考えられている。このように、XOR は細胞傷害の結果、血中に放出されるだけではなく、血中 XOR も臓器障害の進行に関与していることが示唆されている。血中 XOR 値が持続的に高値を示したことは、臓器障害の結果を反映しているだけでなく、それ自体が臓器障害の原因となっている可能性が考えられた。以上から、本研究は尿酸に着目し検討が行われたが、ロジスティック回帰分析の結果、血中尿酸値は予後因子ではなく、血中 XDH 値のみが独立した予後因子として同定された。このことから、敗血症患者の予後には、尿酸ではなく XDH が関連していること、さらに血中 XDH 値の上昇は、敗血症の予後を予測し得る病態生理学的なバイオマーカーとなり得る可能性がある。また本研究では LDH、AST、ALT といった細胞が崩壊することで細胞内から血中に放出される酵素が上昇しており、血中 XDH も敗血症に伴う臓器障害により、同様の機序で上昇したことが考えられる。ただし肝臓や小腸といった組織内に貯蔵されている XDH⁽⁴⁸⁾が、直接血中に放出されたかどうかの

検討はできていない。

慢性腎機能障害患者では、**XO/XOR** 比の上昇が報告されている^(62, 63, 64)。慢性疾患での **XOR** 阻害剤は キサンチンから尿酸生成過程による活性酸素発生を持続的に抑制することで、これら病態の治療薬としても期待されている⁽⁶⁵⁾。腎機能が低下した高血圧患者での心血管イベントを減少させる因子として **XOR** 阻害薬アロプリノールの効果の可能性を示した報告⁽⁶³⁾や冠動脈疾患患者で全身 **XO** 活性が上昇していることが報告⁽⁶⁶⁾されていることから、**XOR** 阻害による酸化ストレスの軽減がこれらの治療に重要と考えられている⁽⁶⁷⁾。一方、尿酸の抗酸化作用に関する報告は多く、高尿酸血症による痛風がパーキンソン病⁽⁶⁸⁾やアルツハイマー型認知症⁽⁶⁹⁾、血管性／非血管性認知症の改善に関連するとの報告⁽⁷⁰⁾や虚血性脳卒中急性期に尿酸を投与することで、機能予後の改善が期待されている⁽⁷¹⁾。これらの **XOR** 阻害薬が慢性腎不全や心血管疾患などの慢性疾患に対する治療薬としての効果が期待されている一方、**XOR** 阻害薬の急性発症の敗血症に対しての効果は一定の評価に至っていない⁽⁷²⁾。これまでも様々な抗酸化物質による治療の可能性^(10, 73)が報告されている。最近、敗血症症例に対するヒドロコルチゾン、ビタミン C とチアミンの組み合わせによる治療の可能性が報告^(5, 74)されたが、炎症反応と酸化ストレスは関連性があるとの報告⁽⁷⁵⁾からも、今後の敗血症に対する抗炎症・抗酸化療法に関する研究に期待がもたれる。

一般的に血中尿酸値は、**GFR** と負の相関を示す⁽⁷⁶⁾ことが知られており、脱水⁽³⁵⁾や腎機能や尿中尿酸排泄量の低下⁽³⁴⁾が関係していると考えられてきた。しかし、血中 **XDH** 値は重症敗血症症例で増加し、**Cre** と正の相関、**eGFR** と負の相関を示した。敗血症症例での死亡群と生存群との間で尿量や輸液量、体液バランスでの差が認められても、その期間での血中尿酸値の変化率には両群間で差がなかったことは、血中尿酸値は、単に脱水による体内水分量の低下や腎機能だけで

なく、敗血症による血中 XDH 増加とその酵素作用による血中尿酸の増加が関連していると考えられた。

本研究にはいくつかの **limitation** が存在する。本研究で組み入れた症例数は、研究期間中の連続 60 例であった。尿酸は単変量解析では独立した予後因子とはならなかったが、本研究で組み入れた症例数が 60 例であるため、交絡因子等を考慮し、症例数を増やした検討が必要である。そのため、敗血症の既知の予後因子 (年齢、SOFA、乳酸値) と ICU 退出時の生存率と関連のある XDH を投入し、解析した結果、転帰に関して XDH が独立した予後因子となった。

酸化ストレスマーカーとして尿中 8-OHdG を測定した報告もあるが⁽⁷⁷⁾、本研究による死亡群では乏尿となることが多かったため、血中 8-OHdG 値で評価した。その結果、血中尿酸値の上昇は、血中 8-OHdG 値の減少と直接の相関関係性を見いだすことができなかった。血中 8-OHdG 値は、生体内の酸化ストレスが亢進した状態を反映し、疾病だけでなく、年齢、運動、食事、喫煙、睡眠などの生活習慣によっても変動する^(78,79,80)。血中尿酸は、抗酸化作用に働くが、体内には多くの酸化防御機構が存在するため、これらによる抗酸化作用が関係し血中尿酸値と血中 8-OHdG 値は直接的な相関関係がなかったのかも知れない。

さらに、活性酸素種のターゲットは DNA だけでなく脂質や蛋白質も酸化⁽⁶⁾することで生体機能に障害を及ぼすが、本研究ではこれらの酸化ストレスマーカーは測定していないため、他の酸化ストレスマーカーを測定することで多角的に検討することは今後の課題である。また血中 XO 値は測定していないため血中尿酸値や血中 8-OHdG 値との関係性を検討していない。

生体内で産生された XDH が、どの程度 XO に変換され、酸化ストレスに影響しているのかは不明である。また β ラクタム環誘導体が XOR を阻害するとの報告がある⁽⁸¹⁾が、本研究では抗菌薬自体が血中 XDH に及ぼす影響については、検

討していない。

血中 XDH 値は、敗血症の重症度と関連する SOFA スコアと正の相関性を認めた。XOR 遺伝子は、Interferon-gamma (IFN - γ), Interleukin (IL) - 1 や IL - 6, グルココルチコイド、低酸素やリポ多糖類など様々な要因により活性化されるとの報告⁽⁸²⁾がある。本研究では血中のサイトカインなどのメディエーターは測定しておらず、血中 XDH 値との関連の検討は行っていない。しかし血中の XOR 活性の増加と NF- κ B の活性および IL - 6 値が強い相関を示す⁽⁸³⁾ことや、感染に対する宿主反応によって産生されたサイトカインおよび炎症性メディエーターが XOR の発現が増加させ好中球の活性化を促す⁽⁸⁴⁾といった報告から、敗血症による血中 XDH 値増加の一因として、感染を契機とした過剰な全身性炎症反応に伴う高サイトカイン血症や、XO から産生された活性酸素種が血管内皮細胞に作用し凝固障害を起こす⁽⁸⁵⁾ことや病原微生物^(86, 87)ごとの影響など、複数の因子が関係する可能性があるか、今回は検討していない。

VI. 結論

入院時の血中XDH値が高値である症例は、有意にICU退出時の生存率の低下を認めた。また血中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、特に死亡に至る症例では持続高値を示し、敗血症死亡と関連している。血中尿酸値は、単に脱水による体内水分量の低下や腎機能だけでなく、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。

VII. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、日本大学医学部救急医学系救急集中治療医学分野主任教授 木下浩作先生には研究と論文作成の直接指導いただき厚くお礼を申し上げます。また研究に関してご助言頂きました東京工科大学応用生物学部 山本順寛先生および永瀬翠先生に厚くお礼申し上げます。

VIII. 資金提供

本研究資金は日本大学医学部救急医学教室の研究資金で行われ、その他団体からの資金提供は受けていない。

IX. 利益相反

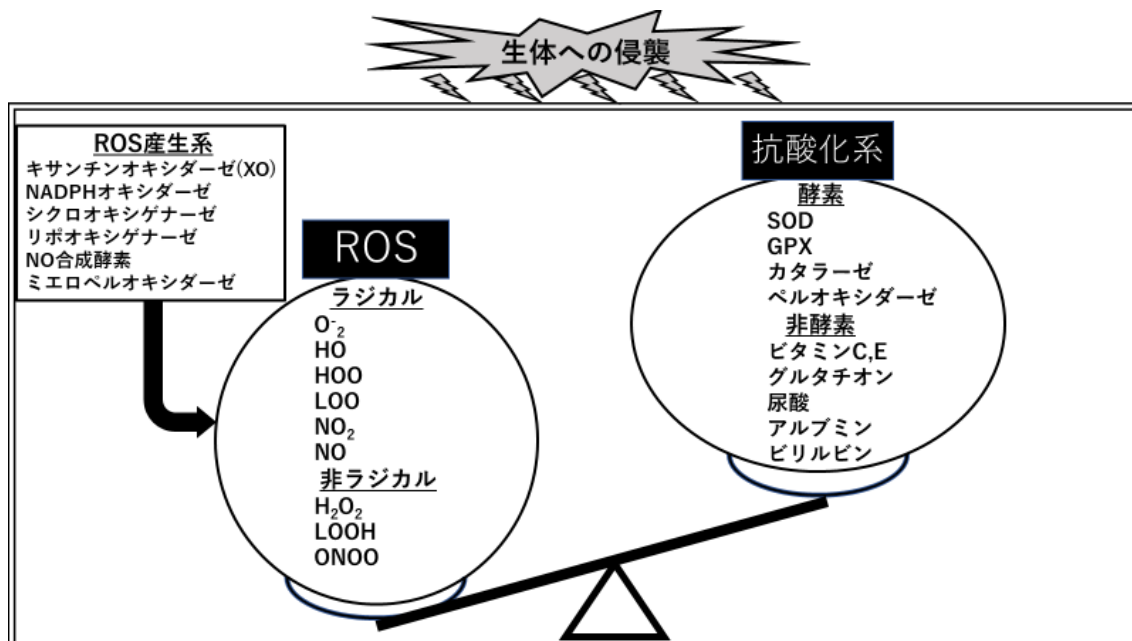
本研究において利益相反はない。

X. 研究倫理

本研究は日本大学医学部附属板橋病院の臨床研究審査委員会の承認を受けて行った。(RK-170912-08)

XI. 図表

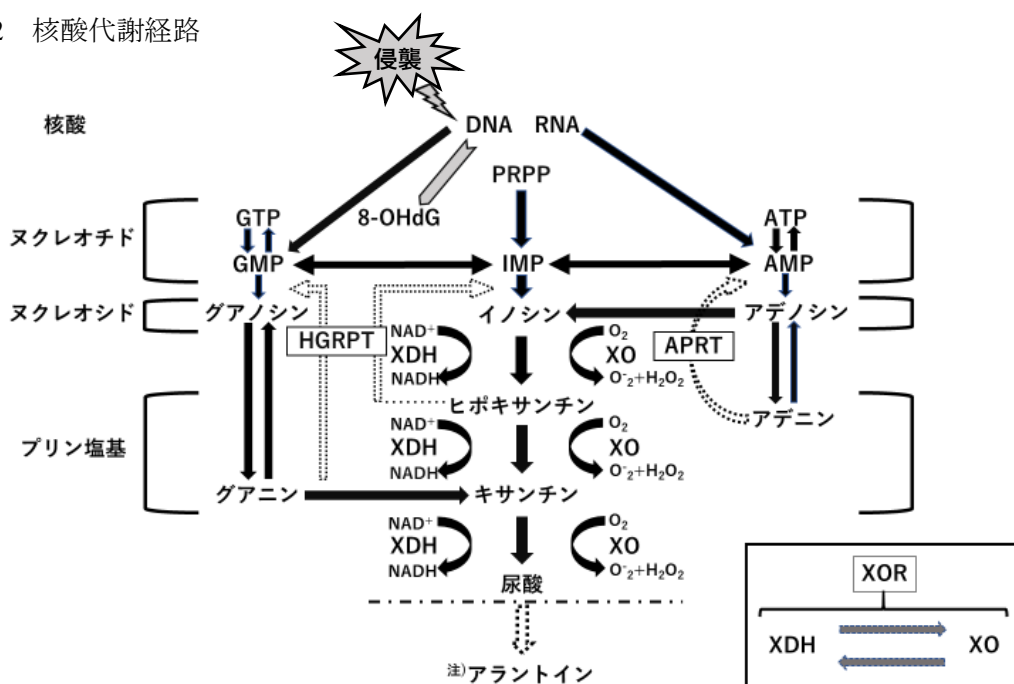
図1 生体における活性酸素種の産生と抗酸化機構のバランス



生体はミトコンドリアや好中球、マクロファージなどから様々な活性酸素種 (reactive oxygen species; ROS) を産生する。一方、ROS の生体分子への損傷を最小限に抑えるための抗酸化系も同時に持ち合わせている。生体への侵襲により ROS と抗酸化系のバランスが崩れ、図のように酸化に傾いた状態となることが「酸化ストレス」と定義される。本図の作成は、下論文を参考にした。

- 1) Zuo L et al. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(18). pii: E4472.
- 2) Liochev SI. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. *Free Radic Biol Med.* 2013; 60: 1-4.

図2 核酸代謝経路



核酸代謝経路およびキサンチン酸化還元酵素 (XOR) を示す。DNA および RNA の分解によって生じたヌクレオチド (GMP, AMP, IMP) からヌクレオシド (グアノシン、アデノシン、イノシン) を経てヒポキサンチンまたはキサンチンが合成される。また PRPP から IMP を経て AMP, GMP を合成する回路が存在する (de novo 回路)。さらにプリン塩基 (グアニン、アデニン、ヒポキサンチン) からヌクレオチドを合成する回路が存在する (サルベージ回路)。サルベージ回路に使われる HGRPT 酵素が欠損したレッシュナイハン症候群では de novo 回路が亢進することで高尿酸血症をきたす。XOR はヒポキサンチンからキサンチン、そして尿酸へと酸化される反応を触媒する。XOR は脱水素酵素型である XDH または酸化酵素型である XO のどちらかとして生体内に存在し、可逆的に相互変換可能である。XDH は尿酸の合成過程で NAD^+ から NADH を産生し、XO は O_2 から O_2 および H_2O_2 を産生する。 NADH はミトコンドリアでの酸化リン酸化に利用され、ATP が産生される。一方、de novo 回路では ATP が消費されるが、プリン体の代謝経路と de novo 回路での ATP 収支は ± 0 となっている。注) 人類以外の多くの哺乳類は尿酸酸化酵素 (ウリカーゼ) を有しており、アラントインまで代謝され排泄される。

本図の作成は下論文を参考にした。

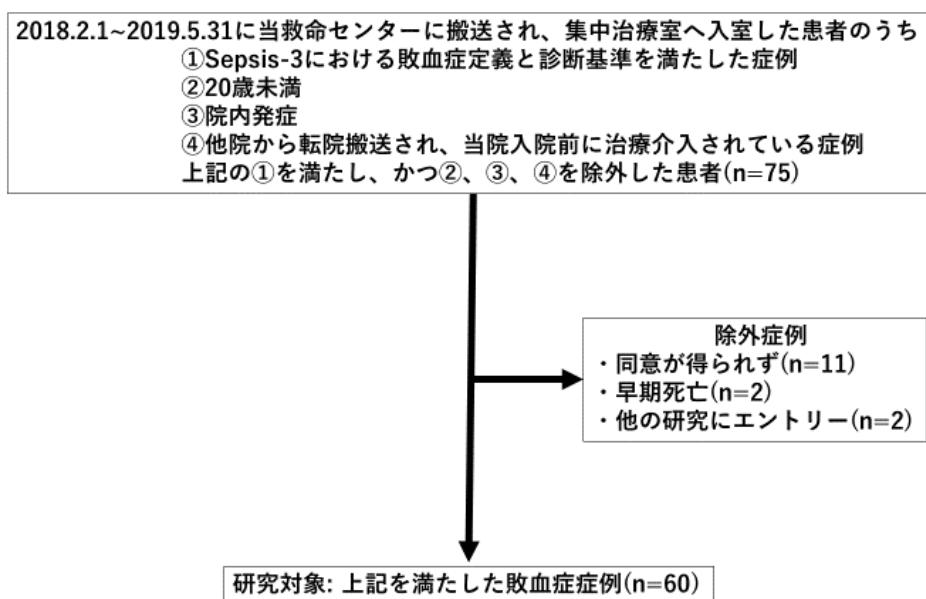
- 1) Chen C et al. Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview. *Med Sci Monit.* 2016; 22: 2501-12.
- 2) Maiuolo J et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2016; 213: 8-14.
- 3) Torres RJ et al. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2: 48.

表1 Sepsis-3における敗血症および敗血症性ショックの定義および診断基準

Sepsis-3における敗血症および敗血症性ショックの定義および診断基準	
敗血症の定義	
「感染に対する宿主の制御不能な反応によって生じる生命を脅かす臓器障害」	
敗血症の診断基準	
ICU患者: 感染が疑われ、かつ総SOFA(sequential organ failure assessment)スコアが2点以上の急な上昇をきたすような臓器障害を認める場合。	
ICU患者以外: quick SOFA(sequential organ failure assessment)2項目以上が該当する場合、敗血症を疑う。最終診断は、ICU患者に準ずる。	
敗血症性ショックの定義	
「敗血症の中で、死亡率を上昇させるのに十分なほど深刻な循環、細胞および代謝異常が潜在するもの」	
敗血症性ショックの診断基準	
十分な輸液蘇生にも関わらず、平均動脈圧65mmHg以上を維持するために血管作動薬を要し、かつ血清乳酸値が2mmol/Lを超えるような敗血症。	
quick SOFA(qSOFA)	点数
収縮期血圧 ≤ 100mmHg	1
呼吸数 ≥ 22回/分	1
意識の変容(GCS < 15)	1
上記3項目で評価し、2点以上で敗血症を疑う。	

(参考文献 31 を参考に作成した)

表2 対象症例のフローチャート



研究のフローチャートおよび患者数の結果を示す。

Sepsis-3 は参考文献 31 に基づいている。

表3 SOFA スコア

臓器障害スコア (点)	0	1	2	3	4
呼吸障害: PaO ₂ /F _I O ₂	>400	≦400	≦300	≦200	≦100
凝固障害: 血小板数 (×10 ³ /μL)	> 150	≦ 150	≦ 100	≦ 50	≦ 20
肝障害: 総ビリルビン (mg/dL)	< 1.2	1.2 – 1.9	2.0 – 5.9	6.0– 11.9	> 12.0
循環障害: 平均血圧: (mmHg) ドパミン: (μg/kg/min) ノルアドレナリン: (μg/kg/min)	≧ 70	< 70			
			≦5	> 5	> 15
				≦ 0.1	> 0.1
中枢神経: (GCS)	15	13-14	10-12	6-9	< 6
腎障害: クレアチニン (mg/dl)	< 1.2	1.2 – 1.9	2.0 – 3.4	3.5 – 4.9	> 5.0

呼吸：3点以上は人工呼吸器使用が条件。

人工呼吸器は NPPV も含む。人工呼吸器を使用していなければ最高で 2 点。酸素化能がよければ、人工呼吸器を使用している場合でも 0~2 を選択可。

心血管：ピトレシン投与があれば 4 点。補助循環があれば 4 点

中枢神経：鎮静されている場合は、鎮静がないものとしての推測値

腎：血液浄化療法下であれば、最低 3 点を選択する

個々の臓器傷害スコアを合計して SOFA スコアとする。

表 4 患者背景

患者背景	全体	死亡群	生存群	コントロール群	P ₁ 値	P ₂ 値
総数, n	60	14	46	10		
年齢	78.41 ± 12.90	86.07 ± 8.31	76.08 ± 13.20	53 ± 21.5	0.0036	0.0007
性別 (女/男)	27/33	4/10	23/23	6/4	0.1582	N.A
BMI: (kg/m ²)	20.27 ± 4.63	20.11 ± 2.91	20.32 ± 5.05	22.70 ± 4.05	0.8203	0.1224
敗血症性ショック, n (%)	24 (40)	11 (78)	13 (28)	N.A	0.0008	N.A
SOFA	7 (6 - 10)	9.5 (7.75 - 12)	7 (5 - 9.25)	2 (0.75 - 4)	0.0041	< 0.0001
白血球数 (× 10 ³ /μL)	10.45 ± 5.45	10.28 ± 6.24	10.50 ± 5.26	6.49 ± 2.07	0.7664	0.0271
血小板数 (× 10 ⁴ /μL)	203.5 (129.25 - 297.25)	163 (91 - 306)	210.5 (134 - 289.5)	233.7 (183.25 - 286.25)	0.2082	0.5346
CRP (mg/dL)	7.73 (1.66 - 17.49)	10.73 (1.13 - 26.97)	7.06 (1.72 - 15.17)	0.14 (0.18 - 0.1)	0.3966	< 0.0001
Cre (mg/dL)	1.44 (0.98 - 2.14)	1.76 (5.29 - 1.11)	1.33 (0.85 - 1.90)	0.66 (0.575 - 0.725)	0.0836	0.0001
eGFR (mL/min/1.73m ²)	35.2 (25.5 - 52.7)	30.4 (16.3 - 43.55)	37.55 (26.97 - 59.4)	84.35 (72.65 - 94.55)	0.1137	0.0003
総ビリルビン (mg/dL)	0.64 (0.42 - 1.07)	0.64 (0.36 - 1.60)	0.62 (0.42 - 1.03)	0.728 (0.49 - 1.09)	0.9721	0.8338
LDH (U/L)	298 (224.75 - 386.75)	323 (256.25 - 522.5)	289 (221.25 - 373.75)	177 (141.75 - 214)	0.2312	0.0002
AST (U/L)	46.5 (24.25 - 70.75)	44 (22 - 114.75)	46.5 (24.75 - 70)	18.5 (14.5 - 21.25)	0.6811	0.0001
ALT (U/L)	24.5 (14.25 - 50.5)	25.5 (14 - 91.75)	24.5 (14.75 - 43)	12 (9 - 16.5)	0.8818	0.0025
血中尿酸値 (mg/dL)	6.95 (4.82 - 9.35)	7.85 (4.75 - 10.85)	6.55 (4.8 - 9.27)	4.35 (3.35 - 4.95)	0.4470	0.0007
尿中尿酸排泄量 (mg/g・Cr)	0.38 (0.21 - 0.60)	0.37 (0.06 - 0.51)	0.38 (0.21 - 0.64)	N.A	0.4080	N.A
乳酸値 (mmol/L)	3.25 (2.02 - 7.1)	7.45 (3 - 11.52)	2.75 (1.95 - 5.15)	1.1 (0.85 - 2.22)	0.0024	0.0003
血中XDH値 (ng/mL)	1.31 ± 0.56	1.76 ± 0.32	1.16 ± 0.55	0.70 ± 0.38	0.0004	0.0023
血中8-OHdG値 (pg/mL)	171.5 (101 - 222.25)	148 (58 - 178.5)	179.5 (118 - 234)	124.5 (77.5 - 205.5)	0.0571	0.3663

P₁: 死亡群 vs 生存群

P₂: 全体 vs コントロール群

N.A: not available

パラメトリックなデータは平均値±標準偏差、ノンパラメトリックなデータは中央値と四分位範囲で示した。2群比較にはそれぞれ Student-t 検定、Wilcoxon の順位和検定を用いている。P<0.05 を有意水準とした。

表 5 入院時バイタルサインの比較

入院時バイタルサイン	全体	死亡群	生存群	コントロール群	P ₃ 値	P ₄ 値
総数, n	60	14	46	10		
呼吸数 (/min)	27.26 ±8.33	27.64 ±7.41	27.15 ±8.67	20.7 ±5.14	0.9094	0.0363
脈拍数 (/min)	120.46 ±34.80	115.85 ±24.87	121.87 ±37.43	80.10 ±16.42	0.5065	0.0004
平均血圧 (mmHg)	87 (67.25 - 107.25)	90.5 (65.25 - 114.5)	85 (68.75 - 105.75)	112 (88.75 - 126.75)	0.9721	0.0060
体温 (°C)	37.2 (35.92 - 38.87)	37.65 (38.9 - 35.77)	36.9 (35.87 - 38.92)	35.95 (34.65 - 36.7)	0.8750	0.0167

P₃: 死亡群 vs 生存群

P₄: 全体 vs コントロール群

パラメトリックなデータは平均値±標準偏差、ノンパラメトリックなデータは中央値と四分位範囲で示した。2群比較にはそれぞれ Student-t 検定、Wilcoxon の順位和検定を用いている。P<0.05 を有意水準とした。

表 6 敗血症症例での入院後の体内水分量に影響を与える因子(尿量、輸液量、体液バランス)および変化率△の比較

入院後 24 時間	全体	死亡群	生存群	P 値
尿量 (mL)	950 (354-2080)	235 (122-795)	1305 (651-2135)	0.0001
輸液量 (mL)	5151 (3855-6686)	5930 (4882-10144)	5000 (3578-5975)	0.0302
体液バランス (mL)	3695 (2097-5387)	5336 (3645-9246)	2985 (1918-4374)	0.0014
UA△(day1- day0)		-4.93 (-29.06-12.68)	-15.87 (-29.06- -3.50)	0.2068
XDH△(day1- day0)		-3.33 (-16.03-27.48)	-14.38 (-60.47-13.44)	0.1169
入院後 72 時間				
尿量 (mL)	4375 (1573 - 6247)	421 (174-1275)	4987 (3751-7463)	<0.0001
輸液量 (mL)	9824 (6918-12256)	10209 (8324-14105)	9747 (7954-12196)	0.4419
体液バランス (mL)	4848 (2537-7402)	9400 (5418-13226)	4066 (1648-5668)	<0.0001
UA△(day3- day0)		-19.60 (-70.55- -32.45)	-40.31 (-63.85- -26.14)	0.3321
XDH△(day3- day0)		-0.70 (-14.10-47.92)	-50.72 (-74.91- -19.51)	0.0056

P 値: 死亡群 vs 生存群

【輸液量】：入院後 24 もしくは 72 時間の総輸液量 (mL)

【体液バランス】：入院後 24 もしくは 72 時間の総輸液量 (mL) - (入院後 24 もしくは 72 時間の尿量 (mL) - 尿以外の体液喪失); ここでの尿以外の体液喪失とは胃管やドレーンからの排液のことをさす。

【変化率△(day 1 もしくは day 3 - day 0)】：

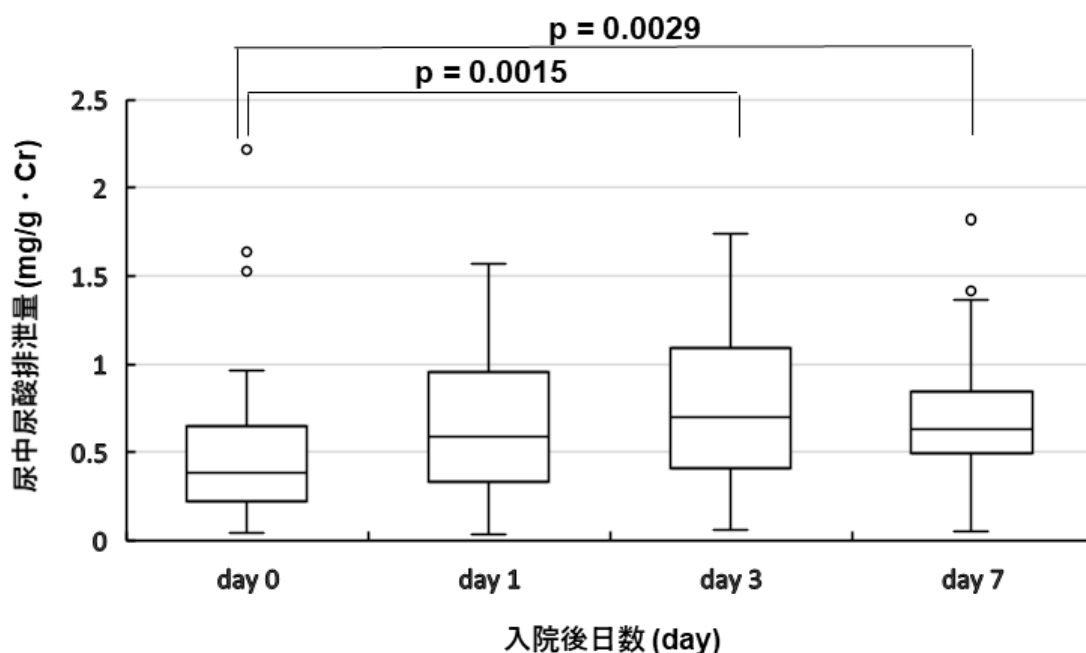
$[(\text{day 1 もしくは day 3 での数値}) - (\text{day 0 での数値})] \div (\text{day 0 での数値})$

ノンパラメトリックなデータは中央値と四分位範囲で示した。2 群比較には Wilcoxon の順位和検定を用いている。P<0.05 を有意水準とした。

表7 転帰に影響を与える因子についての検討；単変量および多変量解析

入院時データ	単変量		多変量	
	オッズ比 (95% CI)	P値	オッズ比 (95% CI)	P値
年齢	1.1146 (1.0224 - 1.2150)	0.0024	1.0885 (0.9947 - 1.2286)	0.0677
BMI: (kg/m ²)	0.9902 (0.8616 - 1.1265)	0.8837		
SOFA	1.4614 (1.1345 - 1.9735)	0.0025	1.1690 (0.8191 - 1.7037)	0.3844
白血球数 (×10 ³ /μL)	0.9925 (0.8879 - 1.1093)	0.8945		
血小板数 (×10 ⁴ /μL)	0.9961 (0.9898 - 1.0025)	0.2144		
CRP (mg/dL)	1.0422 (0.9870 - 1.1005)	0.1370		
Cre (mg/dL)	1.4133 (1.0260 - 2.0179)	0.0345		
eGFR (mL/min/1.73m ²)	0.9793 (0.9475 - 1.0014)	0.0712		
総ビリルビン (mg/dL)	1.1550 (0.8174 - 1.6253)	0.3746		
LDH (U/L)	1.0001 (0.9993 - 1.0037)	0.0835		
AST (U/L)	1.0014 (0.9989 - 1.0039)	0.1295		
ALT (U/L)	1.0022 (0.9980 - 1.0064)	0.2903		
尿酸 (mg/dL)	1.0714 (0.9309 - 1.2286)	0.3223		
尿中尿酸排泄量 (mg/g・Cr)	0.1381 (0.0005 - 2.7575)	0.2669		
乳酸値 (mmoL/L)	1.3667 (1.1199 - 1.6679)	0.0003	1.2227 (0.9927 - 1.6020)	0.0593
血中XDH値 (ng/mL)	14.2493 (2.5133 - 80.7864)	0.0002	8.8386 (1.4167 - 91.2121)	0.0178
血中8-OHdG値 (pg/mL)	0.9945 (0.9866 - 1.0011)	0.1093		

図3 敗血症症例での尿中尿酸排泄量の経時的変化



統計手法はFriedman検定、4群間で群間比較はSteel-Dwass検定を用いて解析を行った。Day 0, day 1, day 3, day 7におけるスポット尿での尿中尿酸量および尿中クレアチニン量(creatinine; Cre)を測定し、以下の式で尿中尿酸排泄量を推定した。ただし急性腎障害合併による乏尿などで採尿できない症例は除外した。

【尿中尿酸排泄量 (mg/g · Cr)】；尿中尿酸値 (mg/dL) ÷ 尿中 Cre (mg/dL)

各測定日数の症例数は day 0: n= 28, day 1: n= 21, day 3: n= 25, day 7: n= 26 である。day 0 と day 3 (p= 0.0015), day 0 と day 7 (p= 0.0029) で有意に増加を認めた。

解析結果は箱髭図で示している。

箱髭図は箱、髭、○で構成される。

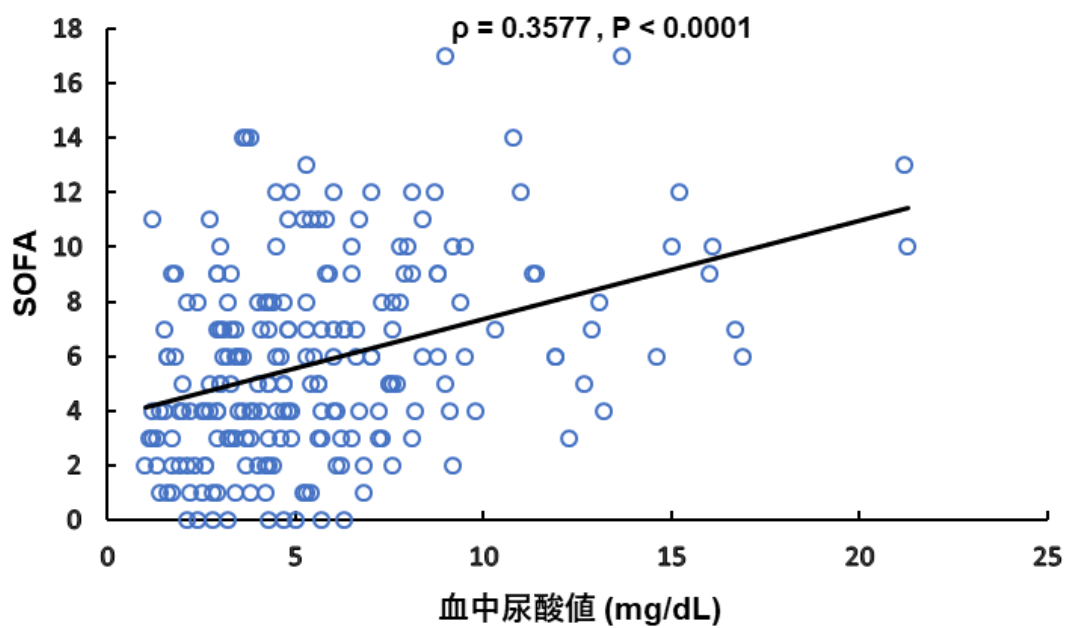
箱の上下端が四分位数（第一四分位数と第三四分位数）を示す。

箱の途中の横線は中央値を示す。

髭の下端、上端は第1四分位点 - 1.5 × (四分位範囲)、第3四分位点 + 1.5 × (四分位範囲) で計算される範囲の中での最大値と最小値を示す。

外れ値は○で表記され、髭を超えて存在する値を示す。

図4 敗血症症例の血中尿酸値と SOFA スコア



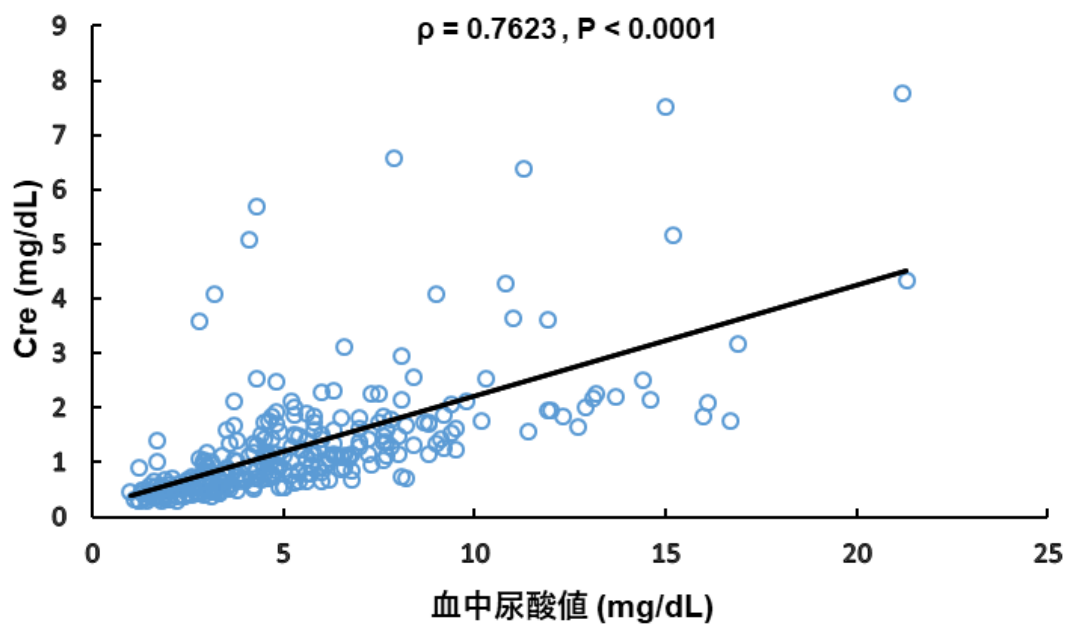
相関分析は Spearman の順位相関係数を求めて行った。

ρ は順位相関係数を示す。

$P < 0.05$ であれば相関係数が成立することを示す。

図の参照線は相関関係が正であることを示す。

図5 敗血症症例の血中尿酸値と Cre



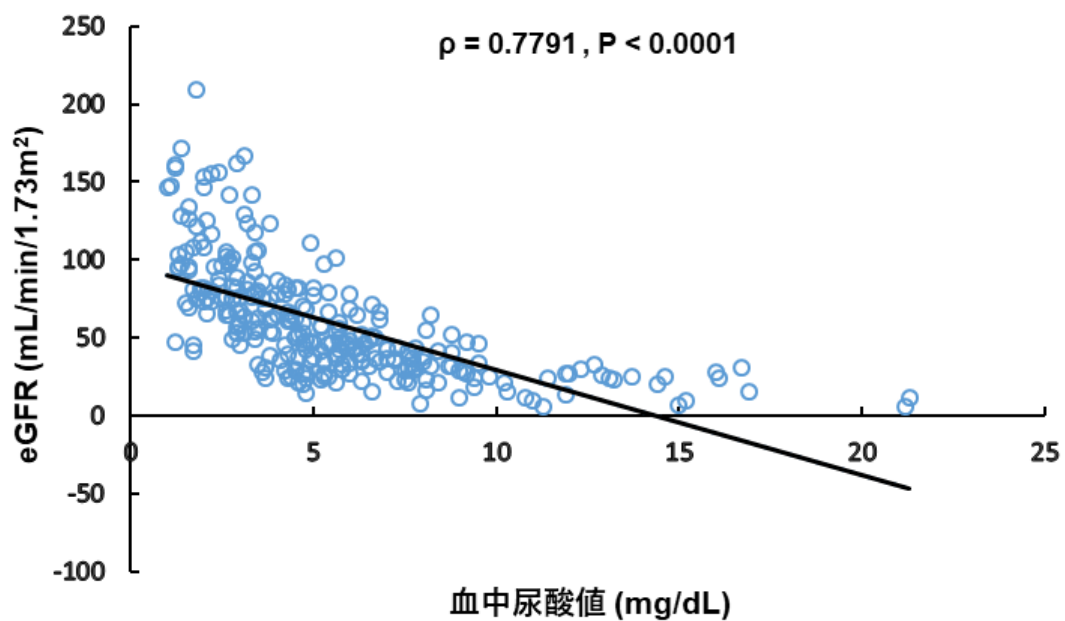
相関分析は Spearman の順位相関係数を求めて行った。

ρ は順位相関係数を示す。

$P < 0.05$ であれば相関係数が成立することを示す。

図の参照線は相関関係が正であることを示す。

図 6 敗血症症例の血中尿酸値と eGFR



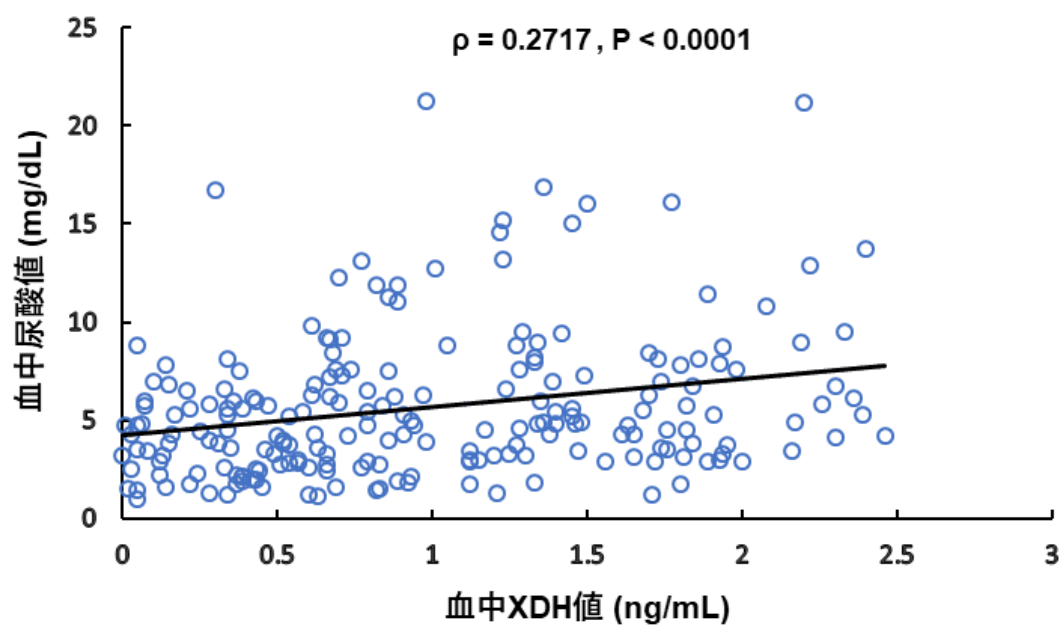
相関分析は Spearman の順位相関係数を求めて行った。

ρ は順位相関係数を示す。

$P < 0.05$ であれば相関係数が成立することを示す。

図の参照線は相関関係が負であることを示す。

図7 敗血症症例の血中 XDH 値と血中尿酸値



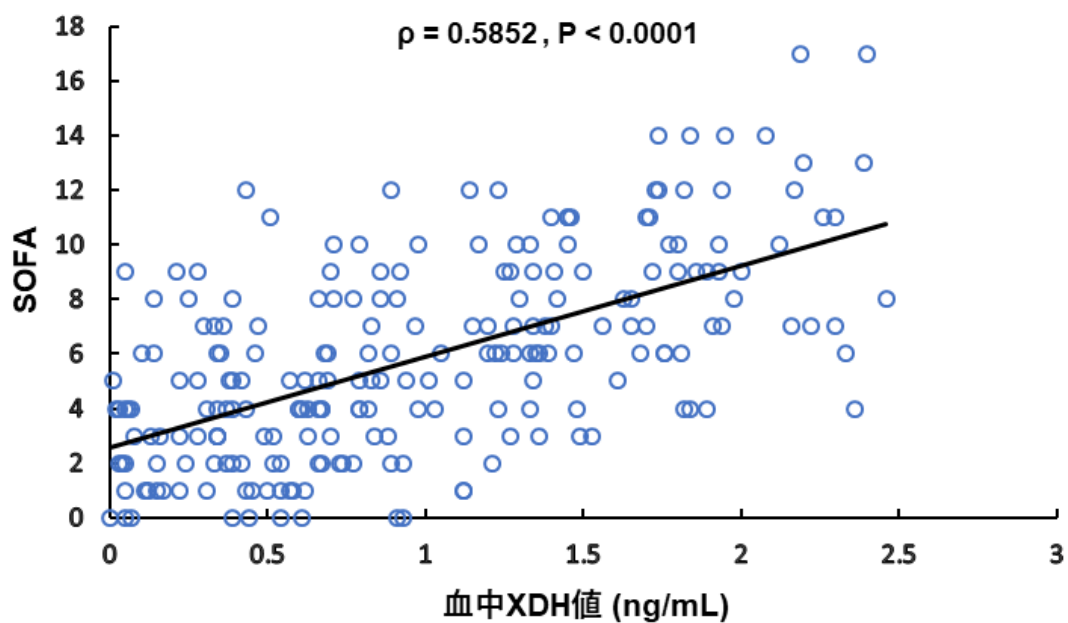
相関分析は Spearman の順位相関係数を求めて行った。

ρ は順位相関係数を示す。

$P < 0.05$ であれば相関係数が成立することを示す。

図の参照線は相関関係が正であることを示す。

図 8 敗血症症例の血中 XDH 値と SOFA スコア



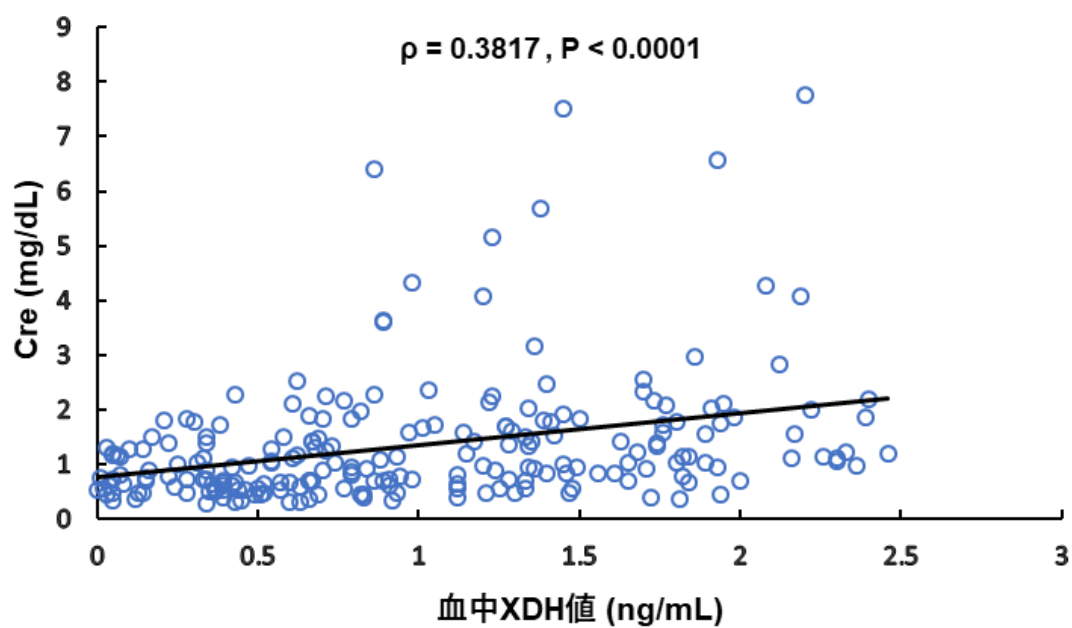
相関分析は Spearman の順位相関係数を求めて行った。

ρ は順位相関係数を示す。

$P < 0.05$ であれば相関係数が成立することを示す。

図の参照線は相関関係が正であることを示す。

図9 敗血症症例の血中 XDH 値と Cre



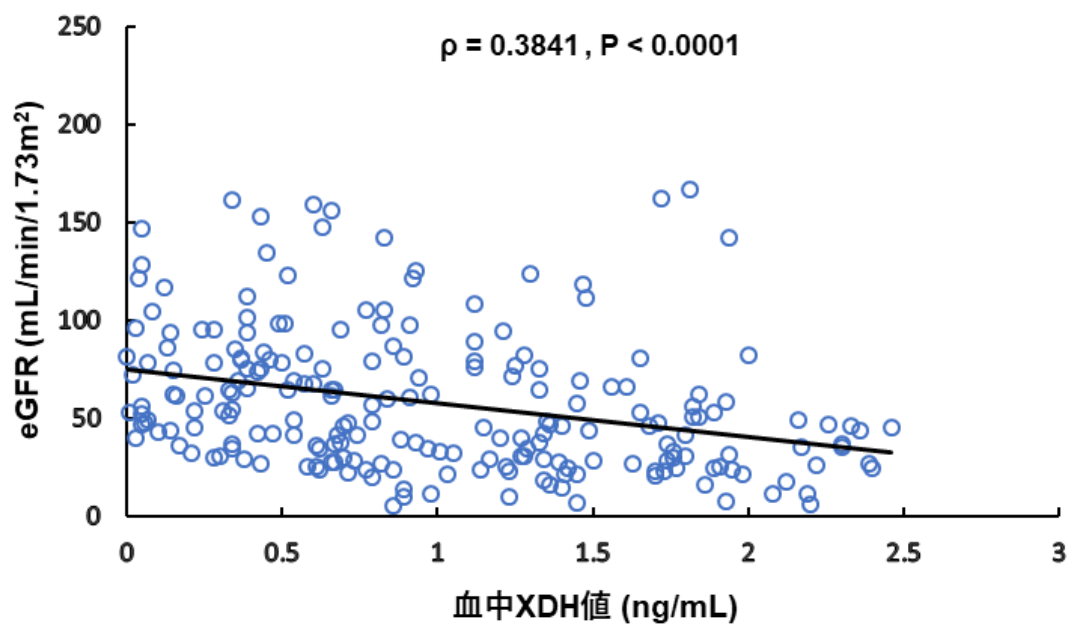
相関分析は Spearman の順位相関係数を求めて行った。

ρ は順位相関係数を示す。

$P < 0.05$ であれば相関係数が成立することを示す。

図の参照線は相関関係が正であることを示す。

図 10 敗血症症例の血中 XDH 値と eGFR



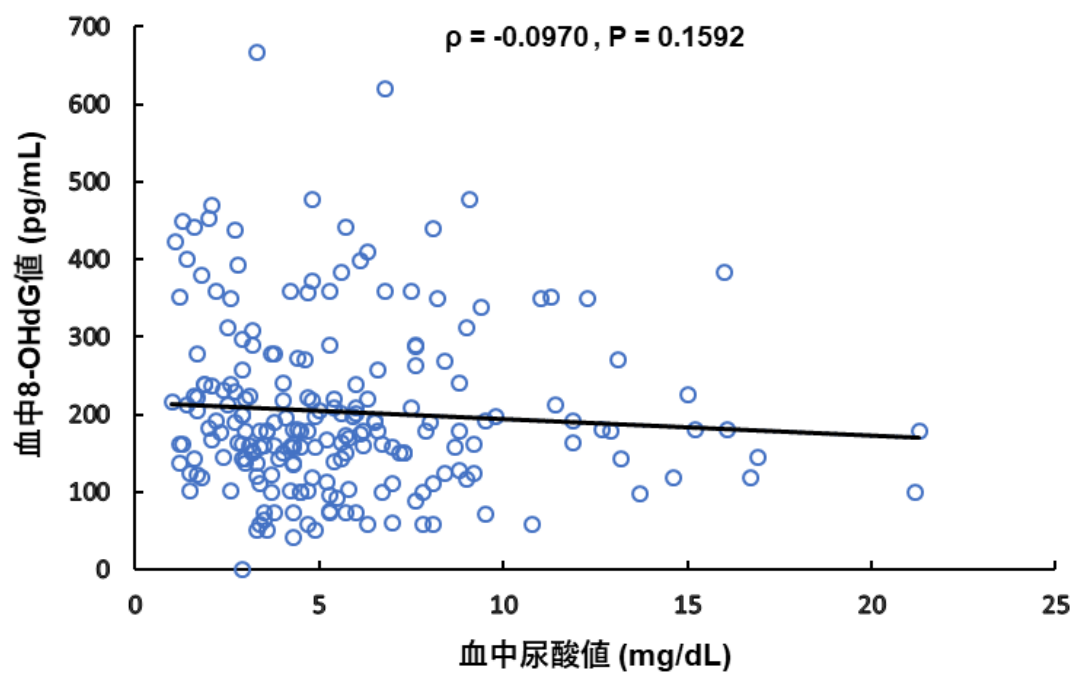
相関分析は Spearman の順位相関係数を求めて行った。

ρ は順位相関係数を示す。

$P < 0.05$ であれば相関係数が成立することを示す。

図の参照線は相関関係が負であることを示す。

図 11 敗血症症例の血中尿酸値と血中 8-OHdG 値

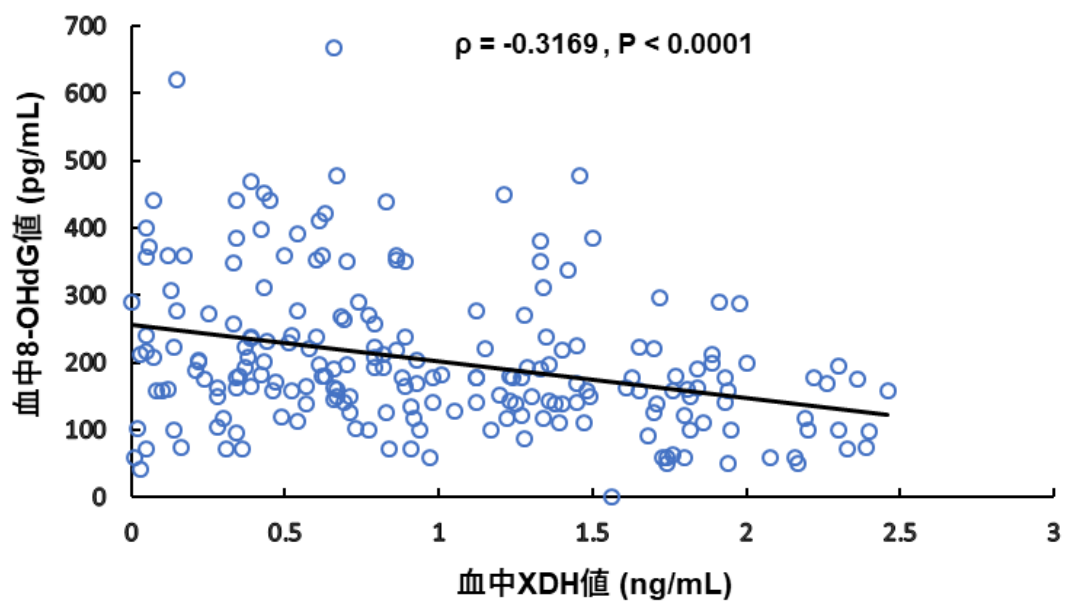


相関分析は Spearman の順位相関係数を求めて行った。

ρ は順位相関係数を示す。

$P < 0.05$ であれば相関係数が成立することを示す。

図 12 敗血症症例の血中 XDH 値と血中 8-OHdG 値



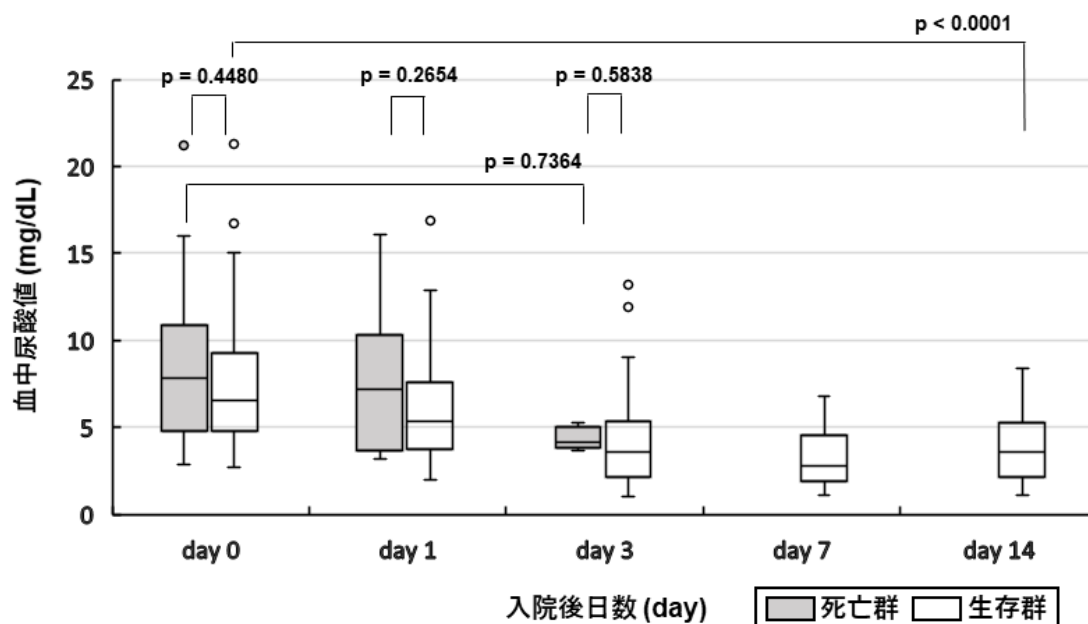
相関分析は Spearman の順位相関係数を求めて行った。

ρ は順位相関係数を示す。

$P < 0.05$ であれば相関係数が成立することを示す。

図の参照線は相関関係が負であることを示す

図 13 血中尿酸値の経時的変化



統計手法は Friedman 検定、死亡群で 3 群間比較、生存群で 5 群間比較は Steel-Dwass 検定を用いて解析を行った。

死亡群では経時的変化を認めなかった ($p=0.7364$) が、生存群では有意な経時的変化を認めた ($p<0.0001$)。生存群では day 0 と比較して、day 3 ($p<0.0001$), day 7 ($p<0.0001$), day 14 ($p<0.0001$) で有意な低下、day 1 と比較して day 3 ($p=0.0045$), day 7 ($p<0.0001$), day 14 ($p=0.0093$) で有意な低下を認めた。

各測定日での死亡群と生存群の比較では有意な差は認めなかった。

解析結果は箱髭図で示している。

箱髭図は箱、髭、○で構成される。

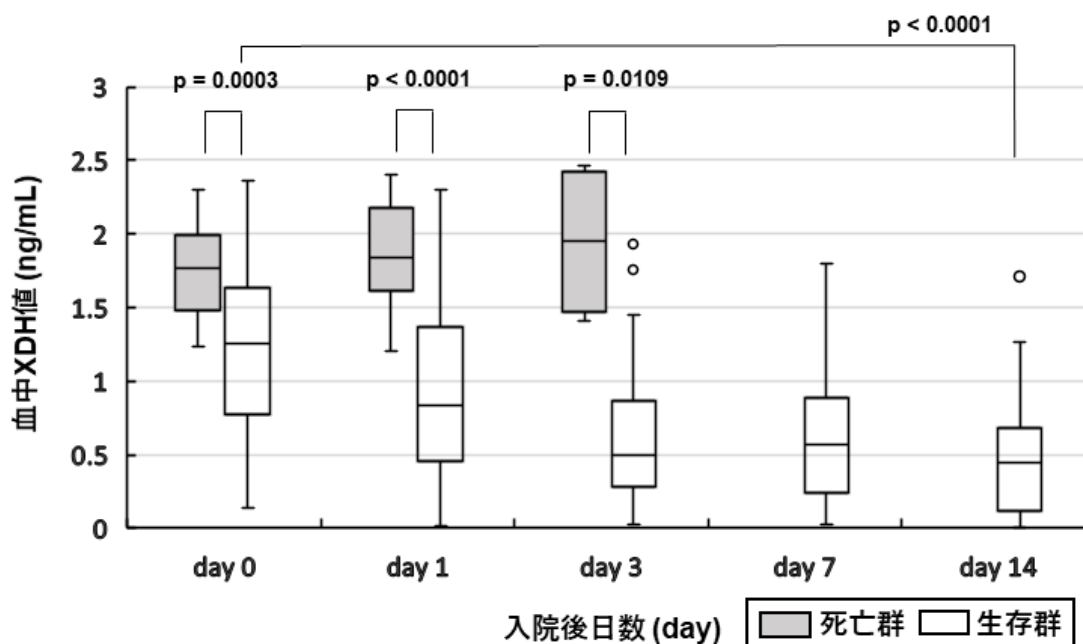
箱の上下端が四分位数（第一四分位数と第三四分位数）を示す。

箱の途中の横線は中央値を示す。

髭の下端、上端は第 1 四分位点 $-1.5 \times$ (四分位範囲)、第 3 四分位点 $+1.5 \times$ (四分位範囲) で計算される範囲の中での最大値と最小値を示す。

外れ値は○で表記され、髭を超えて存在する値を示す。

図 14 血中 XDH 値の経時的変化



統計手法は Friedman 検定、死亡群で 3 群間比較、生存群で 5 群間比較は Steel-Dwass 検定を用いて解析を行った。

死亡群では経時的変化を認めなかった ($p=0.7023$) が、生存群では有意な経時的変化を認めた ($p<0.0001$)。生存群では day 0 と比較して、day 3 ($p=0.0001$), day 7 ($p=0.0001$), day 14 ($p=0.0022$) で有意な低下を認めた。

各測定日での死亡群と生存群の比較では、day 0 ($p=0.0003$), day 1 ($p<0.0001$), day 3 ($p=0.0109$) において死亡群で有意に増加を認めた。

解析結果は箱髭図で示している。

箱髭図は箱、髭、○で構成される。

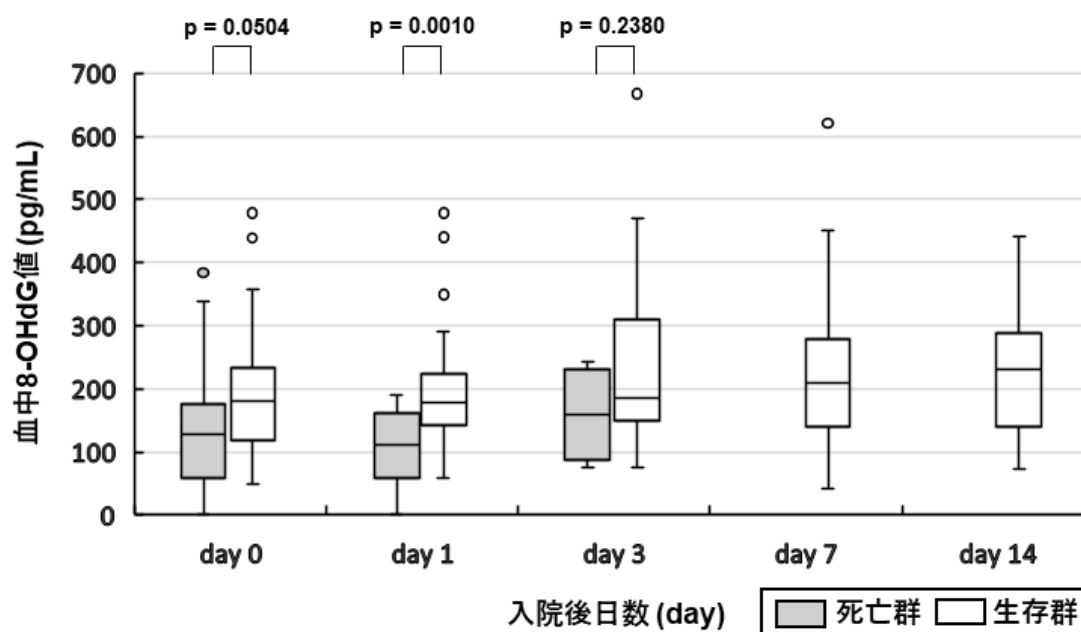
箱の上下端が四分位数（第一四分位数と第三四分位数）を示す。

箱の途中の横線は中央値を示す。

髭の下端、上端は第 1 四分位点 $- 1.5 \times (\text{四分位範囲})$ 、第 3 四分位点 $+ 1.5 \times (\text{四分位範囲})$ で計算される範囲の中での最大値と最小値を示す。

外れ値は○で表記され、髭を超えて存在する値を示す。

図 15 血中 8-OHdG 値の経時的変化



統計手法は Friedman 検定、死亡群で 3 群間比較、生存群で 5 群間比較は Steel-Dwass 検定を用いて解析を行った。

死亡群 ($p=0.7338$)、生存群 ($p=0.2968$) それぞれで経時的変化を認めなかった。

各測定日での死亡群と生存群の比較では、day 0 において死亡群で有意に低下を認めた ($p=0.001$)。

解析結果は箱髭図で示している。

箱髭図は箱、髭、○で構成される。

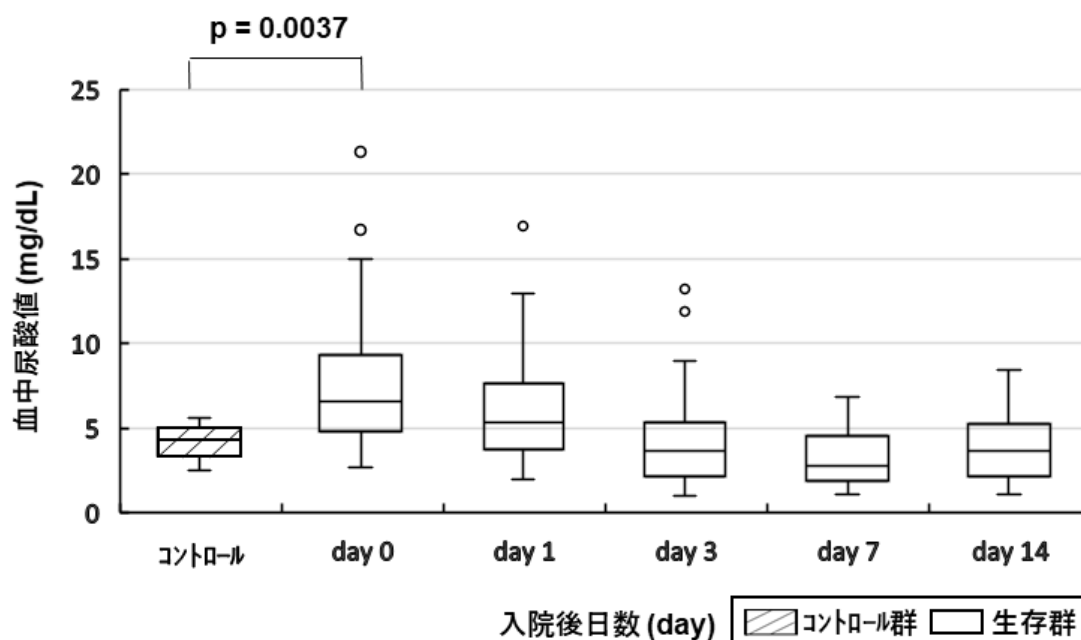
箱の上下端が四分位数（第一四分位数と第三四分位数）を示す。

箱の途中の横線は中央値を示す。

髭の下端、上端は第 1 四分位点 $- 1.5 \times (\text{四分位範囲})$ 、第 3 四分位点 $+ 1.5 \times (\text{四分位範囲})$ で計算される範囲の中での最大値と最小値を示す。

外れ値は○で表記され、髭を超えて存在する値を示す。

図 16a コントロール群と生存群の血中尿酸値の比較



統計手法は Steel 検定を用いて、コントロール群と生存群の各測定日をそれぞれ比較した。

コントロール群と day 0 で有意な増加 ($p=0.0037$) を認めたが、他の測定日とは有意な差は認めなかった。生存群では、有意な経時的変化を認めた (図 13 参照)。

解析結果は箱髭図で示している。

箱髭図は箱、髭、○で構成される。

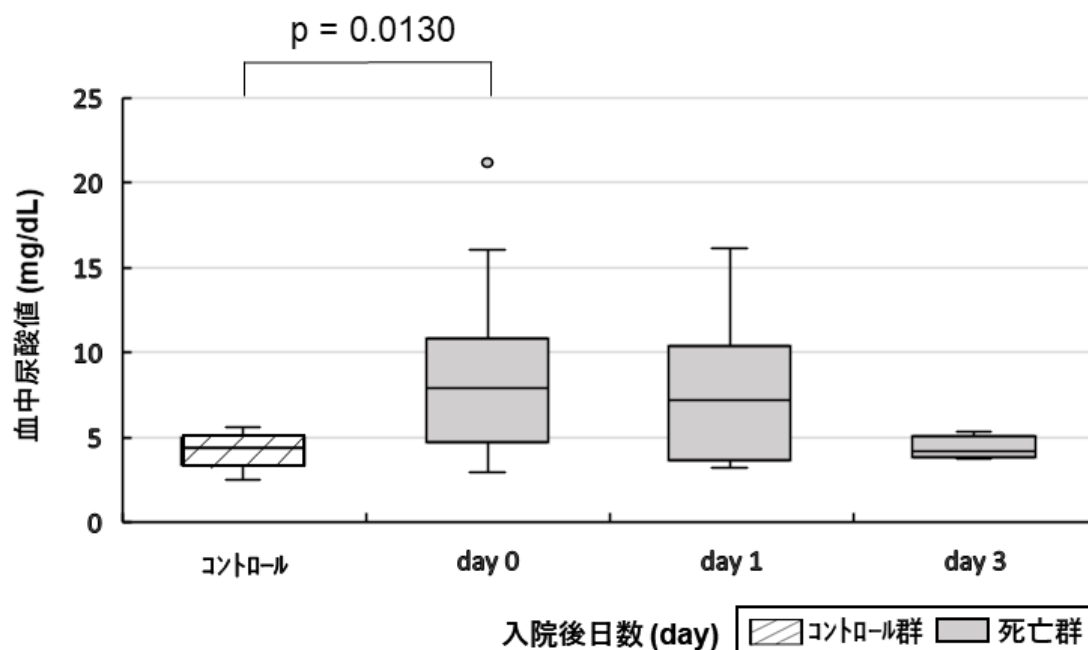
箱の上下端が四分位数 (第一四分位数と第三四分位数) を示す。

箱の途中の横線は中央値を示す。

髭の下端、上端は第 1 四分位点 $-1.5 \times$ (四分位範囲)、第 3 四分位点 $+1.5 \times$ (四分位範囲) で計算される範囲の中での最大値と最小値を示す。

外れ値は○で表記され、髭を超えて存在する値を示す。

図 16b コントロール群と死亡群の血中尿酸値の比較



統計手法は Steel 検定を用いて、コントロール群と死亡群の各測定日をそれぞれ比較した。コントロール群と比較して、day 0 で有意な増加 ($p = 0.0130$) を認めたが、他の測定日とは有意な差は認めなかった。

解析結果は箱髭図で示している。

箱髭図は箱、髭、○で構成される。

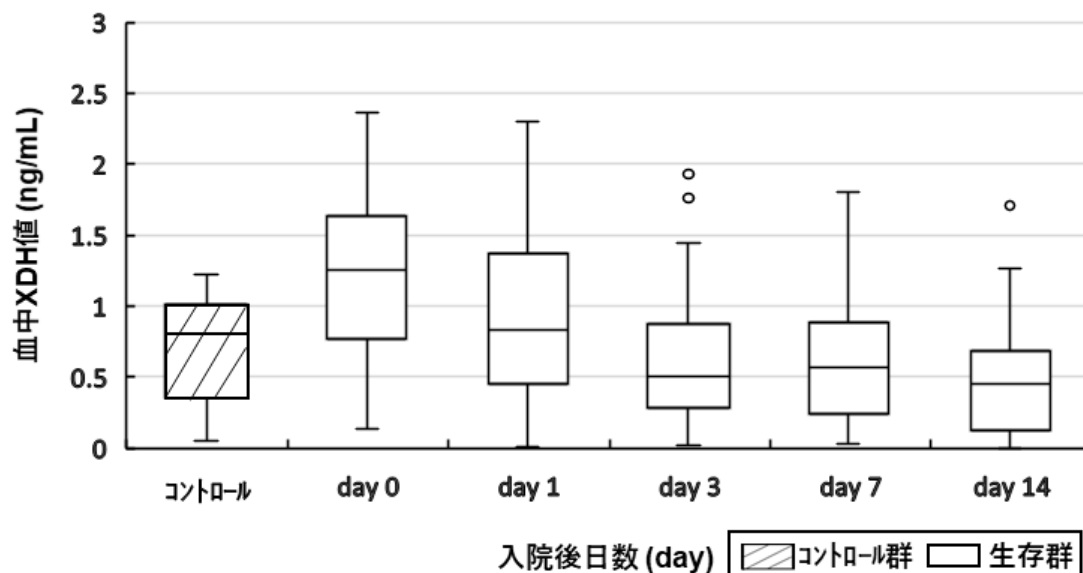
箱の上下端が四分位数（第一四分位数と第三四分位数）を示す。

箱の途中の横線は中央値を示す。

髭の下端、上端は第1四分位点 - $1.5 \times$ (四分位範囲)、第3四分位点 + $1.5 \times$ (四分位範囲) で計算される範囲の中での最大値と最小値を示す。

外れ値は○で表記され、髭を超えて存在する値を示す。

図 17a コントロール群と生存群の血中 XDH 値の比較



統計手法は Steel 検定を用いて、コントロール群と生存群の各測定日をそれぞれ比較した。

コントロール群と生存群の各測定日の比較では有意な差は認めなかった。

生存群では、有意な経時的変化を認めた (図 14 参照)。

解析結果は箱髭図で示している。

箱髭図は箱、髭、○で構成される。

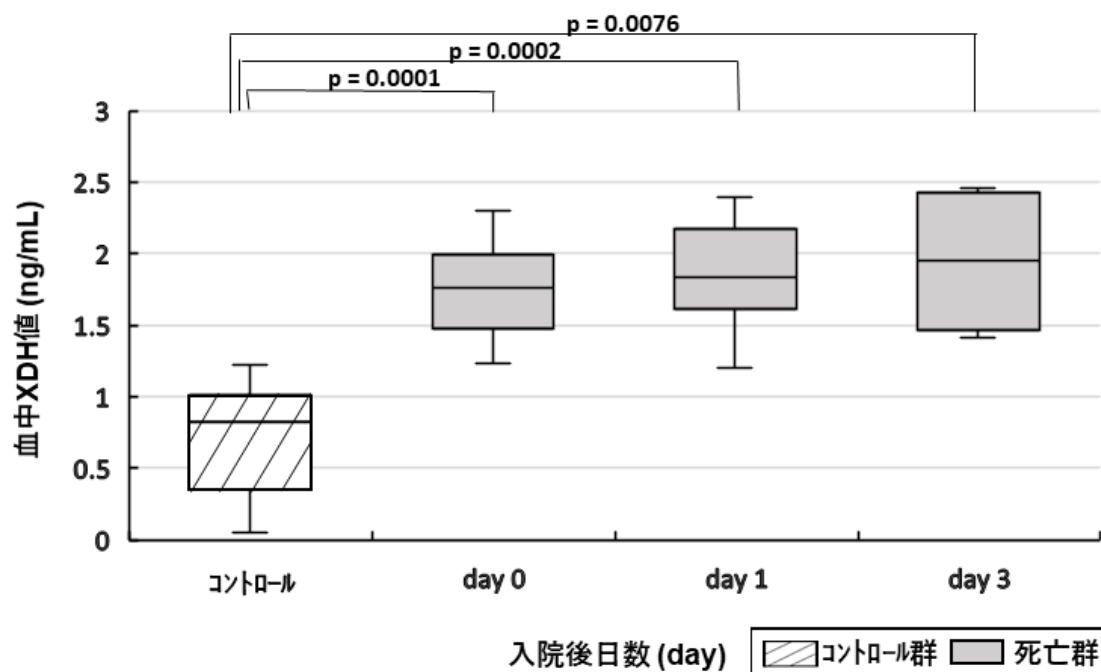
箱の上下端が四分位数 (第一四分位数と第三四分位数) を示す。

箱の途中の横線は中央値を示す。

髭の下端、上端は第1四分位点 - 1.5 × (四分位範囲)、第3四分位点 + 1.5 × (四分位範囲) で計算される範囲の中での最大値と最小値を示す。

外れ値は○で表記され、髭を超えて存在する値を示す。

図 17b コントロール群と死亡群の血中 XDH 値の比較



統計手法は Steel 検定を用いて、コントロール群と死亡群の各測定日をそれぞれ比較した。

コントロール群と比較して、死亡群では day 0 ($p=0.0001$), day 1 ($p=0.0002$), day 3 ($p=0.0076$) で有意な増加を認めた。

解析結果は箱髭図で示している。

箱髭図は箱、髭、○で構成される。

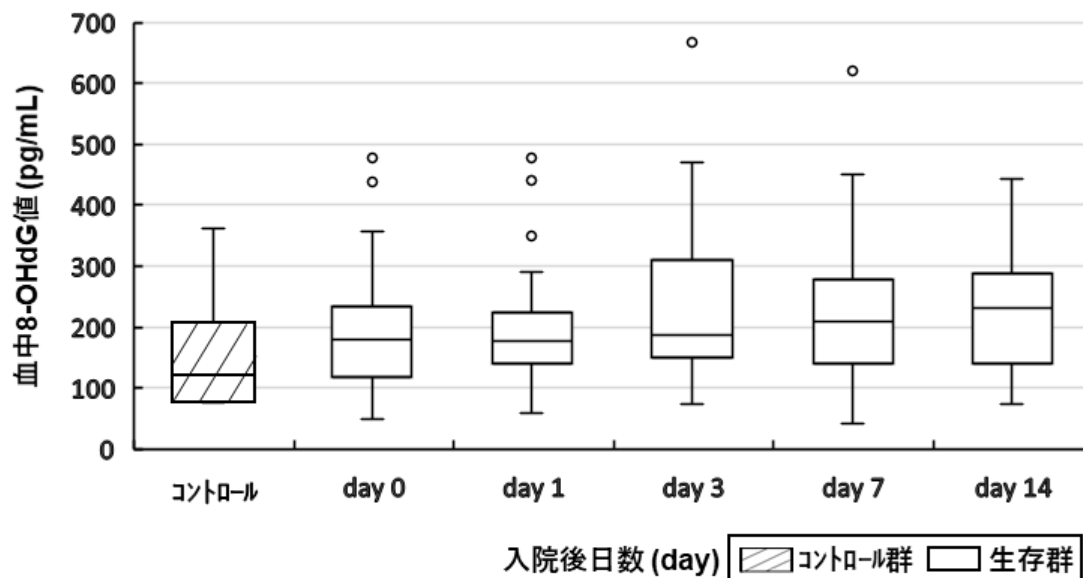
箱の上下端が四分位数（第一四分位数と第三四分位数）を示す。

箱の途中の横線は中央値を示す。

髭の下端、上端は第1四分位点 - $1.5 \times$ (四分位範囲)、第3四分位点 + $1.5 \times$ (四分位範囲) で計算される範囲の中での最大値と最小値を示す。

外れ値は○で表記され、髭を超えて存在する値を示す。

図 18a コントロール群と生存群の血中 8-OHdG 値の比較



統計手法は Steel 検定を用いて、コントロール群と生存群の各測定日をそれぞれ比較した。

コントロール群と生存群の各測定日の比較では有意な差は認めなかった。

解析結果は箱髭図で示している。

箱髭図は箱、髭、○で構成される。

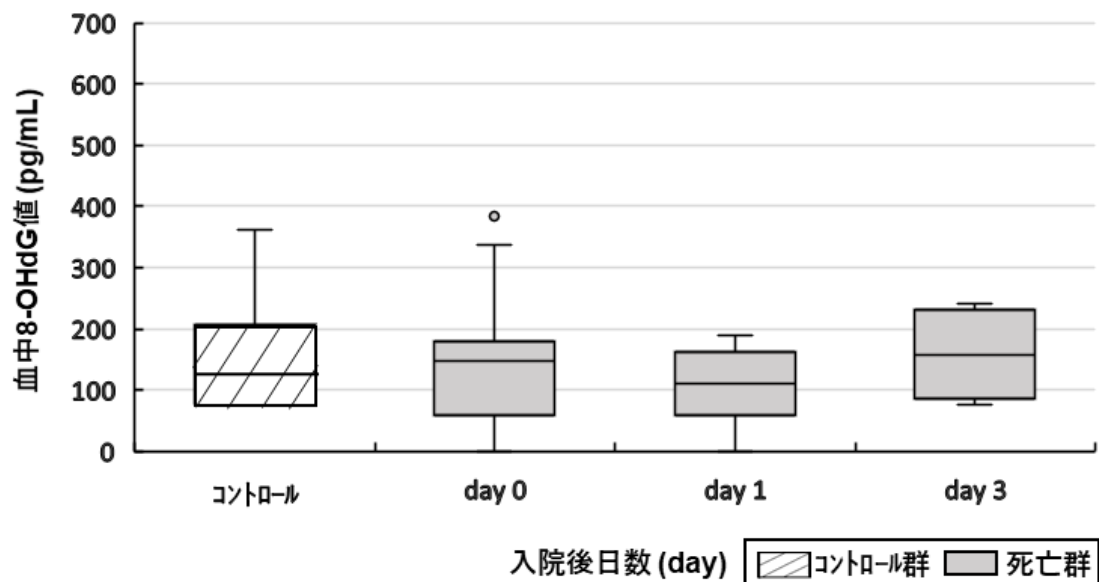
箱の上下端が四分位数（第一四分位数と第三四分位数）を示す。

箱の途中の横線は中央値を示す。

髭の下端、上端は第1四分位点 - 1.5 × (四分位範囲)、第3四分位点 + 1.5 × (四分位範囲) で計算される範囲の中での最大値と最小値を示す。

外れ値は○で表記され、髭を超えて存在する値を示す。

図 18b コントロール群と死亡群の血中 8-OHdG 値の比較



統計手法は Steel 検定を用いて、コントロール群と死亡群の各測定日をそれぞれ比較した。

コントロール群と死亡群の各測定日の比較では有意な差は認めなかった。

解析結果は箱髭図で示している。

箱髭図は箱、髭、○で構成される。

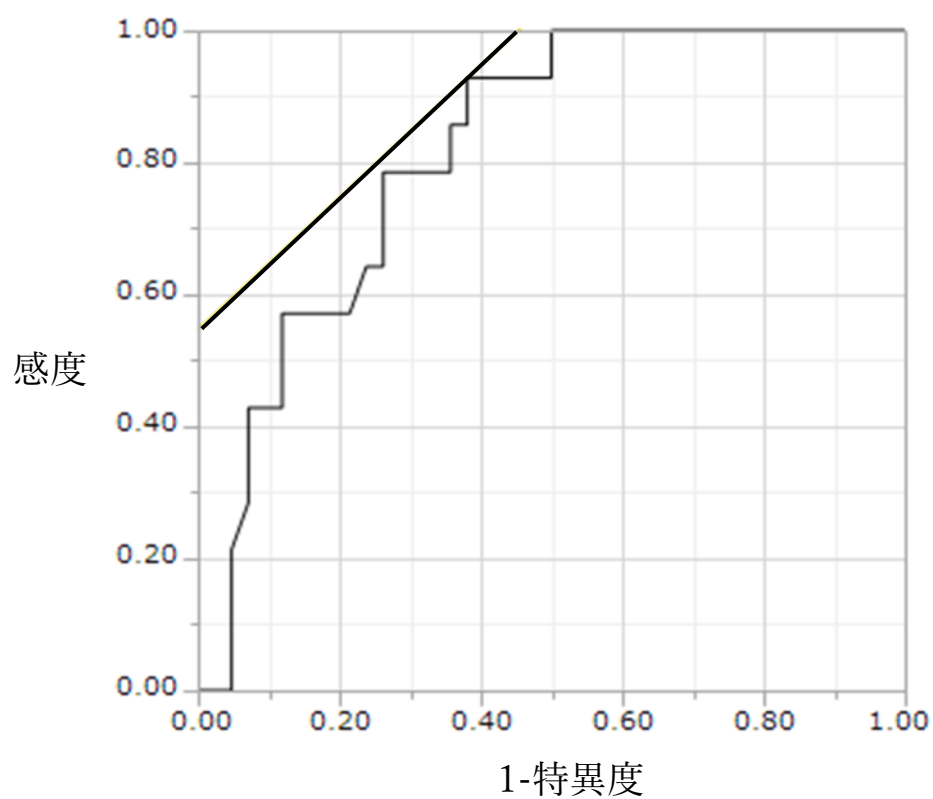
箱の上下端が四分位数（第一四分位数と第三四分位数）を示す。

箱の途中の横線は中央値を示す。

髭の下端、上端は第1四分位点 - 1.5 × (四分位範囲)、第3四分位点 + 1.5 × (四分位範囲) で計算される範囲の中での最大値と最小値を示す。

外れ値は○で表記され、髭を超えて存在する値を示す。

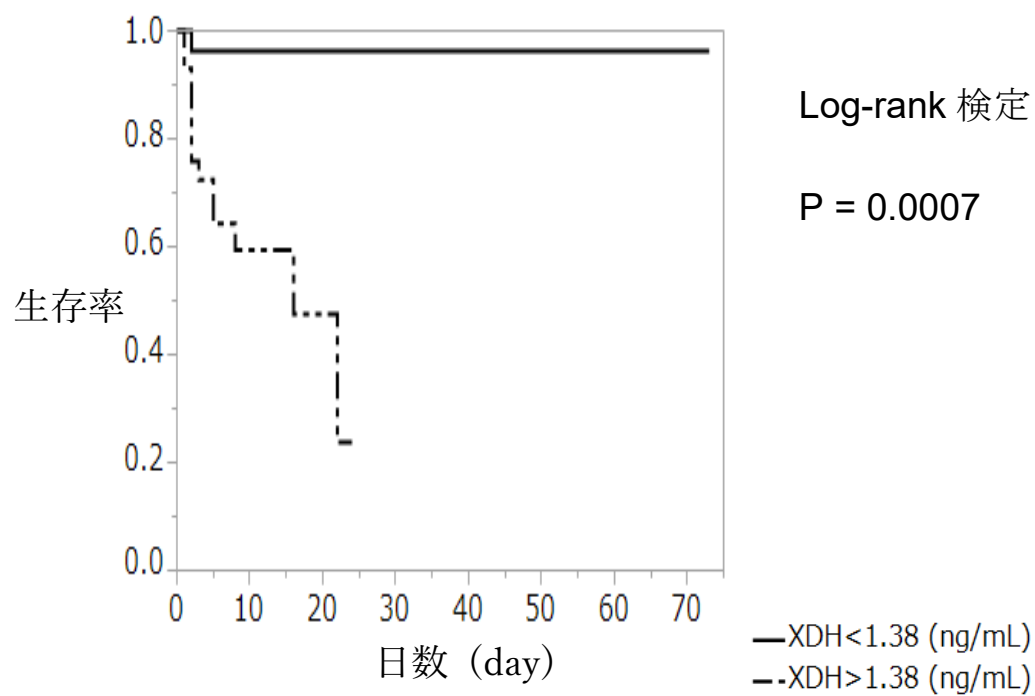
図 19 入院時 (day 0) の血中 XDH 値を用いた ROC 曲線



Area under the curve (AUC): 0.8163

Cut off 値: 1.38 ng/mL のとき、感度 92.8%、特異度 61.9%

図 20 ICU 退出時の生存曲線(入院時の血中 XDH 値で 2 群に分け検討)



ICU 退出時の生存率

血中 XDH 値 > 1.38 (ng/mL): 23.7%

血中 XDH 値 < 1.38 (ng/mL): 96.3%

XII. 引用文献

- 1 Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014; 5(1): 4-11.
- 2 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13(10): 818-29.
- 3 Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med*. 1998; 26: 1793-800.
- 4 Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001; 286(14): 1754-8.
- 5 Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest*. 2017; 151(6): 1229-38.
- 6 Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*. 2015; 4: 180-3.
- 7 Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol Rev*. 2014; 94(3): 909-50.
- 8 Andrades ME, Morina A, Spasić S, Spasojević I. Bench-to-bedside review: Sepsis - from the redox point of view. *Crit Care*. 2011; 15(5): 230.
- 9 Ritter C, Andrades ME, Frota Junior ML, Bonatto F, Pinho RA, Polydoro M, Klamt F, Pinheiro CT, Menna-Barreto SS, Moreira JC, Dal-Pizzol F. Oxidative parameters and mortality in sepsis induced by cecal ligation and perforation. *Intensive Care Med*. 2003; 29: 1782-89.

- 10 Prauchner CA. Oxidative stress in sepsis: Pathophysiological implications justifying antioxidant co-therapy. *Burns*. 2017; 43(3): 471-85.
- 11 Wakeyama H, Takeshige K, Takayanagi R, Minakami S. Superoxide-forming NADPH oxidase preparation of pig polymorphonuclear leucocyte. *Biochem J*. 1982; 205(3): 593-601.
- 12 Parks DA, Bulkley GB, Granger DN, Hamilton SR, McCord JM. Ischemic injury in the cat small intestine: role of superoxide radicals. *Gastroenterology*. 1982; 82(1): 9-15.
- 13 Margaritelis NV, Paschalis V, Theodorou AA, Vassiliou V, Kyparos A, Nikolaidis MG. Rapid decreases of key antioxidant molecules in critically ill patients: A personalized approach. *Clin Nutr*. 2019; pii: S0261-5614(19)30205-5.
- 14 Lemineur T, Deby-Dupont G, Preiser JC. Biomarkers of oxidative stress in critically ill patients: what should be measured, when and how? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006; 9(6): 704-10.
- 15 Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981; 78(11): 6858-62.
- 16 Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med*. 2005; 143: 499-516.
- 17 Hayashi S, Fujiwara S, Noguchi T: Evolution of urate-degrading enzymes in animal peroxisomes. *Cell Biochem Biophys*. 2000; 32: 123-9.
- 18 Oda M, Satta Y, Takenaka O, Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol*. 2002; 19(5): 640-53.
- 19 Zhang W, Iso H, Murakami Y, Miura K, Nagai M, Sugiyama D, Ueshima H, Okamura

- T. EPOCH-JAPAN GROUP. Serum Uric Acid and Mortality Form Cardiovascular Disease: EPOCH-JAPAN Study. *J Atheroscler Thromb.* 2016; 23(6): 692-703.
- 20 Iseki K, Kinjo K, Iseki C, Takishita S. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44(5): 806-14.
- 21 Stiburkova B, Taylor J, Marinaki AM, Sebesta I. Acute kidney injury in two children caused by renal hypouricaemia type 2. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(8): 1411-5.
- 22 Kaneko K, Taniguchi N, Tanabe Y, Nakano T, Hasui M, Nozu K. Oxidative imbalance in idiopathic renal hypouricemia. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24(4): 869-71.
- 23 Shalaby MM, Sobeih AA, Abdulghany WE, Behiry EG, Ismail YM, Abd-El-Aziz MA. Mean platelet volume and serum uric acid in neonatal sepsis: A case-control study. *Ann Med Surg (Lond).* 2017; 20: 97-102.
- 24 Pehlivanlar-Kucuk M, Kucuk AO, Ozturk CE, Er MC, Ulger F. The association between serum uric acid level and prognosis in critically ill patients, uric acid as a prognosis predictor. *Clin Lab.* 2018; 64(9): 1491-1500.
- 25 Lee HW, Choi SM, Lee J, Park YS, Lee CH, Yim JJ, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Lee SM. Serum uric acid level as a prognostic marker in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care Med.* 2019; 34(5): 404-10.
- 26 Kasai H: Analysis of 8-hydroxydeoxyguanosine as a marker of oxidative stress. *Foods Food Ingredients J.* 2001; 194: 10-16.
- 27 Shibutani S, Takeshita M, Grollman AP: Insertion of specific bases during DNA synthesis past the oxidation damaged base 8-oxodG. *Nature.* 1991; 349(6308): 431-34.
- 28 Saito S, Yamaguchi H, Hasui Y, Kurashige J, Ochi H, Yoshida K: Quantitative

- determination of urinary 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) by using ELISA. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 2000; 107(1-2): 39-44.
- 29 Kasai H, Crain PF, Kuchino Y, Nishimura S, Ootsuyama A, Tanooka H. Formation of 8-hydroxyguanine moiety in cellular DNA by agents producing oxygen radicals and evidence for its repair. *Carcinogenesis.* 1986; 7(11): 1849-51.
- 30 Loft S, Fischer-Nielsen A, Jeding IB, Vistisen K, Poulsen HE. 8-Hydroxydeoxyguanosine as a urinary biomarker of oxidative DNA damage. *J Toxicol Environ Health.* 1993; 40(2-3): 391-404.
- 31 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 801-10.
- 32 Altomare A, Regazzoni L, Parra XMP, Selmin F, Rumio C, Carini M, Aldini G. Set-up and application of an analytical approach for the quality control of purified colostrum as food supplement. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2016; 1028: 130-144.
- 33 Mahat RK, Singh N, Gupta A, Rathore V. *Cardiovasc Dev Dis.* 2018; 5(1). pii: E15.
- 34 Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, Hosoyamada M, Takeda M, Sekine T, Igarashi T, Matsuo H, Kikuchi Y, Oda T, Ichida K, Hosoya T, Shimokata K, Niwa T, Kanai Y, Endou H. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature.* 2002; 417(6887): 447-52.
- 35 Adler R, Robinson R, Pazdral P, Grushkin C. Hyperuricemia in diarrheal dehydration. *Am J Dis Child.* 1982; 136(3): 211-3.

- 36 Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Régnier B. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA*. 1995; 274(12): 968-74.
- 37 Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88(10): 1127-40.
- 38 Ardan T, Kovaceva J, Cejková J. Comparative histochemical and immunohistochemical study on xanthine oxidoreductase/xanthine oxidase in mammalian corneal epithelium. *Acta Histochem*. 2004; 106(1): 69-75.
- 39 Della Corte E, Gozzetti G, Novello F, Stirpe F. Properties of the xanthine oxidase from human liver. *Biochim Biophys Acta*. 1969; 191(1): 164-6.
- 40 Waud WR, Rajagopalan KV. The mechanism of conversion of rat liver xanthine dehydrogenase from an NAD⁺-dependent form (type D) to an O₂-dependent form (type O). *Arch Biochem Biophys*. 1976; 172(2): 365-79.
- 41 Sakuma S, Fujita J, Nakanishi M, Wada SI, Fujimoto Y. Disulfide S-monoxides convert xanthine dehydrogenase into oxidase in rat liver cytosol more potently than their respective disulfides. *Biol Pharm Bull*. 2008; 31(5): 1013-6.
- 42 Meneshian A, Bulkley GB. The physiology of endothelial xanthine oxidase: from urate catabolism to reperfusion injury to inflammatory signal transduction. *Microcirculation*. 2002; 9(3): 161-75.
- 43 Harris CM, Massey V. The oxidative half-reaction of xanthine dehydrogenase with NAD; reaction kinetics and steady-state mechanism. *J Biol Chem*. 1997; 272(45): 28335-41.

- 44 Hille R, Nishino T. Flavoprotein structure and mechanism. 4. Xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase. *FASEB J.* 1995; 9(11): 995-1003.
- 45 Harris CM, Massey V. The reaction of reduced xanthine dehydrogenase with molecular oxygen. Reaction kinetics and measurement of superoxide radical. *J Biol Chem.* 1997; 272(13): 8370-9.
- 46 Sanders SA, Eisenthal R, Harrison R. NADH oxidase activity of human xanthine oxidoreductase--generation of superoxide anion. *Eur J Biochem.* 1997; 245(3): 541-8.
- 47 Battelli MG, Buonamici L, Polito L, Bolognesi A, Stirpe F. Hepatotoxicity of ricin, saporin or a saporin immunotoxin: xanthine oxidase activity in rat liver and blood serum. *Virchows Arch.* 1996; 427(5): 529-35.
- 48 Parks DA, Granger DN. Xanthine oxidase: biochemistry, distribution and physiology. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1986; 548: 87-99.
- 49 Pesonen EJ, Linder N, Raivio KO, Sarnesto A, Lapatto R, Höckerstedt K, Mäkisalo H, Andersson S. Circulating xanthine oxidase and neutrophil activation during human liver transplantation. *Gastroenterology.* 1998; 114(5): 1009-15.
- 50 Martí R, Múrio E, Varela E, Bilbao I, Pascual C, Margarit C, Segura RM. Xanthine oxidoreductase and preservation injury in human liver transplantation. *Transplantation.* 2004; 77(8): 1239-45.
- 51 Battelli MG, Ravaioli M, Musiani S, Scicchitano V, Grazi GL, Bolognesi A. Increased serum level of xanthine oxidoreductase in liver transplanted patients. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2011; 25(1): 77-84.
- 52 Hirata Y, Taguchi T, Nakao M, Yamada T, Hirose R, Suita S. The relationship between the adenine nucleotide metabolism and the conversion of the xanthine

- oxidase enzyme system in ischemia-reperfusion of the rat small intestine. *J Pediatr Surg*. 1996; 31(9): 1199-204.
- 53 Nilsson UA, Schoenberg MH, Aneman A, Poch B, Magadum S, Beger HG, Lundgren O. Free radicals and pathogenesis during ischemia and reperfusion of the cat small intestine. *Gastroenterology*. 1994; 106(3): 629-36.
- 54 Saugstad OD. Role of xanthine oxidase and its inhibitor in hypoxia: reoxygenation injury. *Pediatrics*. 1996; 98(1): 103-7.
- 55 Lee MC, Velayutham M, Komatsu T, Hille R, Zweier JL. Measurement and characterization of superoxide generation from xanthine dehydrogenase: a redox-regulated pathway of radical generation in ischemic tissues. *Biochemistry*. 2014; 53(41): 6615-23.
- 56 Weinbroum A, Nielsen VG, Tan S, Gelman S, Matalon S, Skinner KA, Bradley E Jr, Parks DA. Liver ischemia-reperfusion increases pulmonary permeability in rat: role of circulating xanthine oxidase. *Am J Physiol*. 1995; 268(6 Pt 1): G988-96.
- 57 Khoury W, Namnesnikov M, Fedorov D, Abu-Gazala S, Weinbroum AA. Mannitol attenuates kidney damage induced by xanthine oxidase-associated pancreas ischemia-reperfusion. *J Surg Res*. 2010; 160(1): 163-8.
- 58 Battelli MG, Bolognesi A, Polito L. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: new emerging roles for a multi-tasking enzyme. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1842(9): 1502-17.
- 59 Adachi T, Fukushima T, Usami Y, Hirano K. Binding of human xanthine oxidase to sulphated glycosaminoglycans on the endothelial-cell surface. *Biochem J*. 1993; 289(Pt 2): 523-7.
- 60 Houston M, Estevez A, Chumley P, Aslan M, Marklund S, Parks DA, Freeman BA.

- Binding of xanthine oxidase to vascular endothelium. Kinetic characterization and oxidative impairment of nitric oxide-dependent signaling. *J Biol Chem.* 1999; 274(8): 4985-94.
- 61 Granger DN. Ischemia-reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease. *Microcirculation.* 1999; 6(3): 167-78.
- 62 Terawaki H, Yoshimura K, Hasegawa T, Matsuyama Y, Negawa T, Yamada K, Matsushima M, Nakayama M, Hosoya T, Era S. Oxidative stress is enhanced in correlation with renal dysfunction: examination with the redox state of albumin. *Kidney Int.* 2004; 66(5): 1988-93.
- 63 Terawaki H, Nakayama M, Miyazawa E, Murata Y, Nakayama K, Matsushima M, Miyazaki M, Sato H, Sato M, Sato T, Taguma Y, Ito S. Effect of allopurinol on cardiovascular incidence among hypertensive nephropathy patients: the Gonryo study. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17(4): 549-53.
- 64 Terawaki H, Hayashi T, Murase T, Iijima R, Waki K, Tani Y, Nakamura T, Yoshimura K, Uchida S, Kazama JJ. Relationship between Xanthine Oxidoreductase Redox and Oxidative Stress among Chronic Kidney Disease Patients. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; 2018: 9714710.
- 65 Pacher P, Nivorozhkin A, Szabó C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev.* 2006; 58(1): 87-114.
- 66 Spiekermann S, Landmesser U, Dikalov S, Brecht M, Gamez G, Tatge H, Reepschläger N, Hornig B, Drexler H, Harrison DG. Electron spin resonance characterization of vascular xanthine and NAD(P)H oxidase activity in patients with coronary artery

- disease: relation to endothelium-dependent vasodilation. *Circulation*. 2003; 107(10): 1383-9.
- 67 George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation*. 2006; 114(23): 2508-16.
- 68 Bhattacharyya S, Bakshi R, Logan R, Ascherio A, Macklin EA, Schwarzschild MA. Oral Inosine Persistently Elevates Plasma antioxidant capacity in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016; 31(3): 417-21.
- 69 Euser SM, Hofman A, Westendorp RG, Breteler MM. Serum uric acid and cognitive function and dementia. *Brain*. 2009; 132(Pt 2): 377-82.
- 70 Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016; 388(10055): 2039-52.
- 71 Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, Segura T, Arenillas J, Martí-Fàbregas J, Gállego J, Krupinski J, Gomis M, Cánovas D, Carné X, Deulofeu R, Román LS, Oleaga L, Torres F, Planas AM; URICO-ICTUS Investigators. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13(5): 453-60.
- 72 Ramos MFP, Monteiro de Barros ADCM, Razvickas CV, Borges FT, Schor N. Xanthine oxidase inhibitors and sepsis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2018; 32: 1-14.
- 73 Hemilä H, Chalker E. Vitamin C Can Shorten the Length of Stay in the ICU: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019; 11(4). pii: E708.
- 74 Marik PE. Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT Therapy) for the Treatment of Sepsis. Focus on Ascorbic Acid. *Nutrients*. 2018; 10(11). pii: E1762.
- 75 Aspinen S, Harju J, Juvonen P, Selander T, Kokki H, Pulkki K, Eskelinen MJ. The

- plasma 8-OHdG levels and oxidative stress following cholecystectomy: a randomised multicentre study of patients with minilaparotomy cholecystectomy versus laparoscopic cholecystectomy. *Scand J Gastroenterol.* 2016; 51(12): 1507-11.
- 76 Han M, Park HC, Kim H, Jo HA, Huh H, Jang JY, Kang AY, Kim SH, Cheong HI, Kang DH, Yang J, Oh KH, Hwang YH, Ahn C. Hyperuricemia and deterioration of renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2014; 16; 15: 63.
- 77 Loft S, Fischer-Nielsen A, Jeding IB, Vistisen K, Poulsen HE. 8-Hydroxydeoxyguanosine as a urinary biomarker of oxidative DNA damage. *J Toxicol Environ Health.* 1993; 40(2-3): 391-404.
- 78 Miwa M, Matsumaru H, Akimoto Y, Naito S, Ochi H. Quantitative determination of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine level in healthy Japanese volunteers. *Biofactors.* 2004; 22(1-4): 249-53.
- 79 Chiba M, Yamada S, Ishii K, Gonda K, Murai R, Shimomura T, Saeki T, Kanbe T, Tanabe Y, Yoshida Y, Tsuchiya H, Hoshikawa Y, Kurimasa A, Kishimoto Y, Kawasaki H, Shiota G. Significance of urinary excretion of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in healthy subjects and liver disease patients. *Hepatogastroenterology.* 2007; 54(78): 1736-40.
- 80 Kasai H, Iwamoto-Tanaka N, Miyamoto T, Kawanami K, Kawanami S, Kido R, Ikeda M. Life style and urinary 8-hydroxydeoxyguanosine, a marker of oxidative dna damage: effects of exercise, working conditions, meat intake, body mass index, and smoking. *Jpn J Cancer Res.* 2001; 92(1): 9-15.
- 81 Bytyqi-Damoni A, Genç H, Zengin M, Beyaztas S, Gençer N, Arslan O. In vitro effect of novel β -lactam compounds on xanthine oxidase enzyme activity. *Artif Cells Blood*

- Substit Immobil Biotechnol. 2012; 40(6): 369-77.
- 82 Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol*. 2004; 555(Pt 3): 589-606.
- 83 Martinez-Hervas S, Real JT, Ivorra C, Priego A, Chaves FJ, Pallardo FV, Viña JR, Redon J, Carmena R, Ascaso JF. Increased plasma xanthine oxidase activity is related to nuclear factor kappa beta activation and inflammatory markers in familial combined hyperlipidemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20(10): 734-9.
- 84 Martin HM, Hancock JT, Salisbury V, Harrison R. Role of xanthine oxidoreductase as an antimicrobial agent. *Infect Immun*. 2004; 72(9): 4933-9.
- 85 Cimmino G, Cirillo P, Ragni M, Conte S, Uccello G, Golino P. Reactive oxygen species induce a procoagulant state in endothelial cells by inhibiting tissue factor pathway inhibitor. *J Thromb Thrombolysis*. 2015; 40(2): 186-92.
- 86 Umezawa K, Akaike T, Fujii S, Suga M, Setoguchi K, Ozawa A, Maeda H. Induction of nitric oxide synthesis and xanthine oxidase and their roles in the antimicrobial mechanism against *Salmonella typhimurium* infection in mice. *Infect Immun*. 1997; 65(7): 2932-40.
- 87 Ty MC, Zuniga M, Götz A, Kayal S, Sahu PK, Mohanty A, Mohanty S, Wassmer SC, Rodriguez A. Malaria inflammation by xanthine oxidase-produced reactive oxygen species. *EMBO Mol Med*. 2019; 11(8): e9903.

研究業績

松岡 俊

I	発表	①一般発表	10	(単 4 / 共 6)
		②特別発表	7	(単 0 / 共 7)
II	論文	①原著論文	1	(単 0 / 共 1)
		②症例報告	1	(単 0 / 共 1)
		③総説	なし	
III	著書		なし	

以上

I 発表

① 一般発表

1. 松岡 俊, 増山 智之, 桑名 司, 堀 智志, 織田 美紀, 伊原 慎吾, 賀川 哲夫, 酒井 康行, 澤田 奈実, 讃井 将満, 守谷 俊, 木下 浩作 : 非閉塞性腸管虚血による腸管壊死に舌壊死を合併した一例, 第 66 回日本救急医学会関東地方会, 東京, 2016 年 2 月
2. 松岡 俊, 堀 智志, 平林 茉莉菜, 伊原 慎吾, 織田 美紀, 田上 瑠美, 澤田 奈実, 桑名 司, 山口 順子, 木下 浩作 : アモキサピン中毒による難治性痙攣に lipid emulsion が有効であった一例, 第 44 回日本集中治療医学会学術集会, 札幌, 2017 年 3 月
3. 平林茉莉奈, 松岡 俊, 伊原 慎吾, 堀 智志, 山口 順子, 田上 瑠美, 木下 浩作 : 敗血症マーカー: 血中プレセプシン・プロカルシトニン同時測定による比較検討から得られた臨床的意義, 第 44 回日本集中治療医学会学術集会, 札幌, 2017 年 3 月
4. 金井城治, 山口順子, 小松智英, 松岡俊, 平林茉莉奈, 織田美紀, 中村和裕, 木下浩作 : 病院前救護における迅速な敗血症緊急度判定に qSOFA は有効である, 第 20 回日本臨床救急医学会総会, 東京, 2017 年 5 月

5. 織田美紀, 山口順子, 松岡俊, 平林茉莉奈, 中村和裕, 伊原慎吾, 堀智志, 桑名司, 木下浩作 : ナロキソン持続投与で循環管理が可能となったオキシコンチン過量服薬の1例, 第22回板橋区医師会医学会, 東京, 2017年9月

6. 井口梅文, 堀智志, 松岡俊, 喜久山和貴, 細川透, 武藤智和, 織田美紀, 平林茉莉奈, 中村和裕, 伊原慎吾, 澤田奈実, 桑名司, 山口順子, 木下浩作 : 救命し得なかった広範囲壊死性筋膜炎の1例, 第51回過大侵襲研究会, 東京, 2017年9月

7. 松岡俊, 堀智志, 織田美紀, 喜久山和貴, 細川透, 井口梅文, 野田彰浩, 山口順子, 木下浩作 : 敗血症における尿酸値の経時的推移についての意義, 第45回日本救急医学会総会・学術集会, 大阪, 2017年10月

8. 西原正浩, 中村和裕, 堀智志, 松岡俊, 伊原慎吾, 澤田奈実, 桑名司, 古川誠, 山口順子, 木下浩作 : 早期の人工肛門造設術によって創汚染を防いだFournier壊疽の1例, 第45回日本救急医学会総会・学術集会, 大阪, 2017年10月

9. 平林茉莉奈, 松岡俊, 伊原慎吾, 山口順子, 木下浩作 : 血中プレセプシンは腎機能障害時には敗血症の重症度を反映しない, 第 45 回日本救急医学学会総会・学術集会, 大阪, 2017 年 10 月
10. 松岡俊, 澤田奈実, 桑名司, 木下浩作 : 重症多発外傷の治療戦略, 第 45 回外傷症例検討会, 東京, 2018 年 11 月

②特別発表

1. 山口順子, 伊原慎吾, 平林茉莉奈, 松岡俊, 小松智英, 櫻井淳, 木下浩作, 檜村勉, 副島一孝, 仲沢弘明 : 敗血症患者の低アルブミン血症と血中脂肪酸変動の関係性 (シンポジウム 臨床へはばたく基礎研究), 第 43 回日本熱傷学会総会, 東京, 2017 年 5 月
2. 平林茉莉奈, 松岡俊, 伊原慎吾, 堀智志, 山口順子, 木下浩作 : プレセプシン測定時のピットフォール (パネルディスカッション 熱傷患者における感染症対策), 第 43 回日本熱傷学会総会, 東京, 2017 年 5 月
3. 山口順子, 伊原慎吾, 平林茉莉奈, 松岡俊, 小松智英, 櫻井淳, 木下浩作, 檜村勉, 副島一孝, 仲沢弘明 : 敗血症患者の低アルブミン血症と血中脂肪酸変動の関係性 (シンポジウム), 第 43 回日本熱傷学会総会東京, 2017

年 5 月

4. 平林茉莉奈, 松岡俊, 伊原慎吾, 堀智志, 山口順子, 木下浩作 : プレセプシン測定時のピットフォール (パネルディスカッション), 第 43 回日本熱傷学会総会, 東京, 2017 年 5 月

5. 木下浩作, 杉田篤紀, 櫻井淳, 伊原慎吾, 細川透, 松岡俊 : 心停止後症候群に認められる二次性脳損傷と脳萎縮の進行 (シンポジウム ショックと臓器障害), 第 32 回日本 Shock 学会総会, 岐阜, 2017 年 9 月

6. 武山美波, 山口順子, 堀智志, 松岡俊, 細川透, 井口梅文, 伊原慎吾, 澤田奈実, 桑名司, 木下浩作 : 東京消防庁管下における熱中症患者重症度の病院前救護での予測因子と特徴について (パネルディスカッション 6 救急搬送システム), 第 21 回日本臨床救急医学会, 名古屋, 2018 年 5 月

7. 山口順子, 武山美波, 堀智志, 松岡俊, 平林茉莉奈, 細川透, 井口梅文, 伊原慎吾, 澤田奈実, 桑名司, 木下浩作 : 東京消防庁管内における病院前救護での熱中症患者重症度の予測因子と特徴 (合同委員会報告 緊急

企画；未体験ゾーンに突入した空前の猛暑・熱波を振り返る 2018 熱中症
及び低体温症に関する委員会・日本集中治療医学会神経集中治療ガイドラ
イン作成委員会（合同委員会報告）第 46 回日本救急医学会学術集会，横
浜，2018 年 11 月

II 論文

①原著論文

1. Yamaguchi J, Nagase M, Yamamoto Y, Sakurai A, Kubo A, Mitsuhashi H, Matsuoka M, Ihara S, Kinoshita K. Increased oxidative stress and renal injury in patients with sepsis. : J Clin Biochem Nutr. 2018; 63(2): 137-143. doi: 10.3164/jcbn.17-130. Epub 2018.

②症例報告

1. 織田美紀，山口順子，松岡俊，平林茉莉奈，中村和裕，伊原慎吾，堀智志，桑名司，木下浩作 : ナロキソン持続投与で循環管理が可能となったオキシコンチン®過量服薬の一例，板橋区医師会医学会誌 22，209-11，2018