

## 第二次審査(論文公開審査)結果の要旨

The prognostic impact of the uric acid level in patients who require cardiovascular intensive care – is serum uric acid a surrogate biomarker for critical patients in the non-surgical intensive care unit?

集中治療室入室患者の尿酸値が予後に与える影響  
-UA は集中治療患者の予後予測バイオマーカーとなりえるか?-

日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野  
研究生 柴田 祐作

European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care 2020, vol.9(6) 636-648 掲載  
DOI10.1177/2048872618822473

高尿酸血症は動脈硬化の増悪因子であり、心疾患や脳卒中、腎不全症例の予後不良の指標とされている。近年、予後不良を導くメカニズムとして動脈硬化のみではなく、尿酸値上昇を導くキサンチン酸化還元酵素(XOR)の活性亢進が報告されており、いくつかの報告では生体侵襲により XOR 活性が上昇することから、敗血症や急性呼吸促拍症候群(ARDS)などの重症疾患で尿酸値が上昇し、予後悪化につながるとされている。しかしながら、集中治療を要するその他の多くの疾患における血清尿酸値(UA)の検討は今までなされておらず、集中治療室入室時の UA を検討する本研究の意義は高い。

本研究の目的は、集中治療室入室時の UA が予後予測包括的バイオマーカーになりうるかを検討することである。2011年5月から2017年2月の間に、日本医科大学千葉北総病院循環器内科集中治療医が診察した3257症例を後ろ向きに検討した。そのうち集中治療室に入室となった2435症例を対象とした。対象疾患は急性冠症候群、急性心不全、急性大動脈解離、重症感染症(重症敗血症、敗血症性ショック、感染性心内膜炎、重症肺炎、急性心筋炎、急性心膜炎)、肺血栓塞栓症、冠攣縮性狭心症、たこつぼ型心筋症、重症呼吸不全、急性腎障害である。UAを7mg/dlで低尿酸値(Low-UA)群(n=1595)と高尿酸値(High-UA)群(n=840)の2群に分け、症例背景、血液検査、APACHEIIスコア及び365日後の全死亡を比較検討した。続いて、UAを四分位(Q1 [UA ≤5.0 mg/dl, n=624], Q2 [UA 5.1–6.2 mg/dl, n=611], Q3 [UA 6.3–7.6 mg/dl, n=598], Q4 [(UA ≥7.7, n=602)])に分け、同様の項目を比較検討した。さらに、30日後の全死亡に寄与する因子を多変量ロジスティック解析で検討した。短期予後予測検討のために receiver-operating characteristic(ROC)曲線を作成し、UAとAPACHEIIスコアそれぞれによる短期予後予測を area under curve (AUC)値を用いて評価

した。また、APACHEII スコアに対する UA の付加的効果を評価するために category-free net reclassification improvement (cf-NRI)解析と integrated discrimination improvement (IDI)解析を施行した。

High-UA 群は Low-UA 群と比し、収縮期血圧、脈拍、左室駆出率が有意に低く、血液ガス分析での乳酸値、血清 creatinine 値、blood urea nitrogen 値、brain natriuretic peptide 値、APACHE II スコアが有意に高かった(すべて  $p < 0.001$ )。UA を四分位に分類し解析した結果も同様であり、これらの結果から、High-UA 群は Low-UA 群と比し重症であることが示唆された。365 日後の全死亡は 2 群間での比較で High-UA 群で有意に多く、4 群間での比較で最も高値である Q4 群で有意に多かった。多変量ロジスティック回帰分析では、Q4 群が 30 日後全死亡の独立した予測因子であった (OR 1.856, 95%CI 1.140-3.022,  $p=0.013$ )。APACHEII スコアの ROC 曲線は AUC が 0.800 と高値であり APACHEII スコア単独でも良好な予後予測能力を有していた。UA の AUC は APACHEII スコア程高値ではなく、APACHEII スコアに UA を追加した ROC 曲線の AUC は 0.805 と若干の上昇のみで有意差は認めなかったが、cf-NRI (0.204, 95%CI 0.065~0.344,  $p = 0.004$ )及び IDI(0.015, 95%CI 0.005~0.025,  $p = 0.004$ )の解析結果より、APACHEII スコアに UA を追加することで、20.4%の対象者の予測確率がより真の方向に向かい、対象者の予測確率が全体として 1.5%真の方向に向かうことが有意な差をもって示された。UA と APACHEII スコアの組み合わせで 4 つのグループに分類し検討すると、高尿酸血症かつ APACHEII スコア高値の群で有意に 365 日後の全死亡が多かった。この結果より、集中治療室入室症例における入室時 UA は、独立した短期予後の規定因子であり、長期予後悪化とも関連した。生体侵襲により急激に尿酸値が上昇していることが示唆され、UA が集中治療室入室症例の予後予測包括的バイオマーカーとなる可能性が示唆された。

第二次審査では、ROC 曲線による AUC と cf-NRI, IDI の統計方法の違い、今回の予後は全死亡率で評価しているが、主要な心臓血管イベントはどのような結果になっているか、症例登録時の内服薬による尿酸値の変化をどのように評価しているか、今回は多様な疾患をまとめて評価しているが、心不全等の個々の疾患でも同様の結果が得られているのか、UA の上昇に対して XOR 阻害剤を使用し、予後改善効果は認めるのか、また、今回の結果を踏まえどのような研究を継続するのかなどの質問があったが、いずれも本研究で得られた知見や過去の文献的考察からの確な回答を得た。本研究は、集中治療室入室患者の血清尿酸値が予後に与える影響を評価し血清尿酸値が予後予測バイオマーカーになりうることを報告した初めての論文であり、学位論文として価値のあるものと認定した。