

論文内容の要旨

**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 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

## 【背景】

集中治療室に入院が必要な重症症例では、生体侵襲によりキサンチン酸化還元酵素(XOR)活性が亢進し、血清尿酸値(UA)が上昇すると仮説される。UA が生体侵襲程度を反映していれば、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になりえることが仮説される。本研究では、これらの仮説を検証するために当院集中治療室入室症例の臨床データを調査検討した。

## 【方法】

2011年5月から2017年2月に日本医科大学千葉北総病院集中治療室が診察し、エントリー基準を満たした2435症例を後ろ向きに検討した。

UA正常値(7mg/dl)をカットオフとして低尿酸値(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、APACHE II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 APACHE II 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、APACHE II スコアの AUC 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。

## 【結果】

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,  $p=0.013$ )。また短期予後予測のための ROC 曲線では UA の AUC 値は有意 ( $p < 0.001$ ) ではあったものの 0.648 と高値ではなかった。cf-NRI (0.204, 95% CI 0.065~0.344,  $p = 0.004$ ) 及び IRI (95%CI 0.005~0.025,  $p = 0.004$ ) の解析結果より、APACHE II 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 1.47%真の方向に向かうことが示された。

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。

#### 【考察】

尿酸はプリン体代謝の最終産物であり、高尿酸血症の主な原因はプリン体過剰摂取によると考えられてきた。最近の報告では、排泄障害による高尿酸血症が 60%に及ぶとされ、慢性腎臓病、急性腎障害との関連論文も多く報告されている。今回、集中治療室入室症例の予後と関連したメカニズムの一つとして、排泄障害である腎障害との関連も考慮すべきと思われた。

一方、XOR 活性亢進による尿酸値上昇も重要なメカニズムである。急激な生体侵襲が組織低酸素や乳酸値の上昇を引き起こし、それらの刺激で、XDH が肝臓から血中に動員されるとされる。集中治療を要する症例は、急激な生体侵襲を契機に XOR 活性が亢進し、尿酸値が上昇すると考えられる。この尿酸生成過程では、hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) や superoxide anion ( $O_2^-$ ) が上昇し、酸化ストレスが亢進する。この酸化ストレス亢進が、集中治療室入室症例の予後悪化と関係した可能性も示唆されるが、高尿酸血症が、そのメカニズムに関しては、今後更なる研究が望まれる。

#### 【結論】

集中治療室入室症例における入室時血清尿酸値は、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、血清尿酸値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。