

氏名 堀 正和
ほり まさかず

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富医薬博甲第 385 号

学位授与年月日 令和 4 年 3 月 23 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

教育部名 富山大学大学院医学薬学教育部 博士課程
生命・臨床医学 専攻

学位論文題目
Urinary Isoxanthopterin in Heart Failure Patients
(心不全患者における尿中イソキサントプテリン)

論文審査委員

(主査)	教授	北村 寛
(副査)	教授	芳村 直樹
(副査)	教授	田村 了以
(副査)	教授	井村 穰二
(指導教員)	教授	絹川 弘一郎

〔目的〕

ガイドラインに沿った内科的治療が行われても心不全患者の死亡率や罹患率は低くない。そこで、新しいマーカーを用いて患者コホートをリスク層別化する方法が求められており、特に、非侵襲的なマーカーは繰り返し評価する際に有用である。心不全のリスクバイオマーカーを考える上で、活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) が着目されている。これは血管内皮傷害や再灌流障害のキープレイヤーであり、心血管疾患の進行に関連すると考えられている。ヒトではキサンチンオキシダーゼ (xanthine oxidase: XO) が ROS を生成する。血管内皮細胞に存在するキサンチンデヒドロゲナーゼは低酸素などの刺激に反応して XO に変換され、XO は全身循環に分泌され局所組織で ROS を発生させる。心不全患者では局所組織における XO の取り込みが促進されて ROS の生成が増加しているが、これまでの研究では酸化ストレスに関連する非侵襲的な予後マーカーは報告されていない。

XO は、プテリンからイソキサントプテリン (isoxanthopterin: IXP) への変換を促進して、IXP は尿中に分泌される。尿中 IXP (urinary-IXP: U-IXP) は全身の酸化ストレスを評価する有用なマーカーである。したがって、U-IXP は心不全患者の ROS の程度を評価し、死亡率や罹患率を予測するための有用な新しいマーカーになるかもしれない。心不全患者の予後を予測するためのバイオマーカーはいくつか報告されているが、U-IXP は非侵襲的なマーカーであること、ROS 系との関連性が特異的であることなどの利点がある。本研究では心不全患者の U-IXP と臨床転帰の関連性について調べた。

〔方法並びに成績〕

患者は 2019 年 7 月から 2020 年 9 月までの期間に、非代償性心不全で自施設に入院した患者を対象とし、20 歳未満や過去 1 カ月以内に心臓手術を受けた患者、研究への参加を拒否した患者は除外した。尿検体は全患者から入院時に採取し、一部の患者からは指標入院中の臨床的に安定した時期にも採取した。U-IXP 濃度は高速液体クロマトグラフィで測定し、独立変数として U-IXP/creatinine (Cre) 比を算出した。患者らは退院後、2021 年 6 月まで可能な限りガイドラインに沿った内科的治療を受けた。

本研究の主要評価項目は心血管死または利尿薬の静注を必要とする心不全再入院の複合

とし、副次評価項目として投薬内容や心エコー検査、血漿 BNP を指標退院 6 カ月後にも取得した。なお、U-IXP のカットオフ値は主要評価項目に対する ROC (receiver operating characteristic) 曲線分析によって算出し患者らを U-IXP のカットオフ値に応じて層別化した。Kaplan-Meier 解析を行い主要評価項目の累積発生率を評価し、Cox 比例ハザード比回帰分析により入院時の U-IXP が主要評価項目に及ぼす影響を検討した。また、入院時の U-IXP は、年齢や左室駆出率 (LVEF)、血漿 BNP、血清ナトリウム、ヘモグロビン、尿酸濃度、フェブキシスタットの使用など、入院時の他の臨床的な潜在的交絡因子で調整した。

対象となった患者は 42 名 (年齢中央値 78 歳 [interquartile range (IQR) 69-85 歳]、男性 25 名) で左心室拡張末期径の中央値は 51 mm (IQR 44-62 mm)、LVEF は 44% (IQR 29-60%)、入院時の血漿 BNP は 525 pg/mL (IQR 194-1173 pg/mL) であった。U-IXP 濃度の中央値は 0.58 μ mol/g Cre (IQR 0.35-0.95 μ mol/g Cre) で、42 人中 11 人が高 U-IXP (統計的に算出されたカットオフ値である 0.93 μ mol/g Cre 以上) であった。U-IXP の正常範囲の基準として、心疾患を伴わない良性の不整脈患者 19 名の U-IXP 中央値は 0.44 μ mol/g Cre (IQR 0.25-0.65 μ mol/g Cre) で、本研究での高 U-IXP 群と低 U-IXP 群のベースラインの特性において、高 U-IXP 群で中等度以上の三尖弁逆流の有病率が高かったことを除いて有意な差はなかった。

指標となる入院期間の中央値は 15 日 (IQR 10-27 日) で、高 U-IXP 群は低 U-IXP 群に比べて入院期間が長く (25 日 vs. 14 日、 $P=0.14$)、死亡率が有意に高かった (2/11 vs. 0/31、 $P=0.014$)。退院後の観察期間中に 3 名が死亡 (心血管死) し、9 名が心不全により再入院した。


単変量解析では U-IXP は一次エンドポイントの有意な予測因子であり (ハザード比 1.60、95%信頼区間 1.14-2.26、 $P=0.007$)、潜在的交絡因子を調整後も U-IXP は有意な予測因子であった。一次エンドポイントを予測するための入院時 U-IXP のカットオフ値は 0.93 μ mol/g Cre で、感度は 0.58、特異度は 0.87、AUC 0.75 であった。このカットオフ値を用いて、患者コホートを 2 つの群に層別すると、高 U-IXP 群は低 U-IXP 群と比較して主要評価項目の発生率が有意に高かった (71% vs. 16%、 $P=0.001$)。なお、2 群間で抗心不全薬の服用内容に有意差はなく、血漿 BNP も有意差はなかった。また、高 U-IXP 群の 11 名のうち

2名は指標入院中も U-IXP が高値で、この 2 名のうち 1 名は退院後 373 日目に心不全で再入院し、もう 1 名は指標入院中に心不全の悪化と多臓器不全により死亡した。

〔総括〕

心不全患者において、入院時の U-IXP は心血管死または退院後の心不全再入院と関連していた。一方で、U-IXP を正常化するために積極的に治療介入することの臨床的意義や心不全患者における U-IXP の詳細な予後のメカニズムの解明については今後の検討事項である。

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

報 告 番 号	富医薬博甲第 号	氏 名	堀 正和
論文審査委員	職 名 (主査) 教 授 (副査) 教 授 (副査) 教 授 (副査) 教 授	氏 名 北村 寛 井村 穰二 田村 了以 芳村 直樹	
指 導 教 員	教 授	絹川 弘一郎	
(論文題目 英文の場合は和訳, 日本語の場合は英訳を付記すること) Urinary Isoxanthopterin in Heart Failure Patients (心不全患者における尿中イソキサントプテリン)			(判定) 合 格
(論文審査の要旨)			
<p>研究目的 :</p> <p>心不全患者の死亡率や罹患率は未だ低くなく、患者のリスク評価が必要である。なかでも非侵襲的マーカーは随時評価が可能であるため有用とされる。堀氏は、リスク評価のマーカーとして、血管内皮傷害や再還流障害のキープレイヤーであり心血管疾患進行に関連する活性酸素種に着目した。活性酸素種は、ヒトではキサンチンオキシダーゼ(xanthine oxidase: XO)によって生成されるが、XOはプテリンからイソキサントプテリン(isoxanthopterin: IXP)への変換を促進し、IXPは尿中に分泌される。これらの背景より、堀氏は尿中IXP(U-IXP)が心不全患者における活性酸素種の状態を反映し、心不全の罹患、重症度、予後を予測するマーカーになり得るのではないかと仮説を立て、心不全患者のU-IXPと臨床転帰との関連性について検討を行った。</p> <p>研究方法と結果 :</p> <p>2019年7月から2020年9月までの期間に、非代償性心不全にて富山大学附属病院第二内科に入院した患者を対象とした。42名の患者が登録され、年齢中央値78歳(IQR: 69-85)、男性25名、女性17名であった。入院時に尿検体を採取し、U-IXP濃度を高速液体クロマトグラフィで測定、U-IXP/creatinine (Cre)比を算出した。</p> <p>主要評価項目は心血管死または利尿薬静脈注射を必要とする心不全再入院のいずれかのイベント(以下、主要イベント)とU-IXPとの関連性とし、副次評価項目として6ヶ月後のβ遮断薬使用、アンジオテンシン変換酵素阻害薬使用、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬使用、左室拡張末期径、左室駆出率、血漿BNPとU-IXPとの関連性を検討した。</p>			

心血管死または利尿薬静脈注射を必要とする心不全再入院を予測するための入院時U-IXPをROC (receiver operating characteristic) 曲線分析によって算出したところ、カットオフ値は $0.93 \mu\text{mol/g Cre}$ となった。本カットオフ値以上および未満の患者をそれぞれHigh U-IXPおよびLow U-IXPとすると、11名がHigh U-IXP、31名がLow U-IXPとなった。各群の累積主要イベント発生率はそれぞれ71%および16%であった ($p=0.001$, log-rank test)。またHigh U-IXP群はLow U-IXP群と比較して入院期間が長い傾向にあり (中央値25日 vs. 14日)、入院中の死亡率が有意に高い傾向が認められた (2名 vs. 0名, $p=0.014$)。なお、心疾患を伴わない良性の不整脈患者19名におけるU-IXP中央値は $0.44 \mu\text{mol/g Cre}$ (IQR: 0.25-0.65) であった。

U-IXPは単変量解析にて主要イベントの有意な予測因子 (ハザード比1.60, 95%信頼区間1.14-2.26, $p=0.007$) であった。さらにCox比例ハザード比回帰分析を用いて年齢、左室駆出率、血漿BNP、血清ナトリウム、ヘモグロビン、尿酸値、フェブキシostat内服といった心不全のリスク因子でそれぞれ調整した結果、U-IXPは主要イベントの独立した予測因子であった。退院6ヶ月後の検討では、High U-IXP群とLow U-IXP群間に β 遮断薬使用、アンジオテンシン変換酵素阻害薬使用、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬使用、左室拡張末期径、左室駆出率、血漿BNPに差を認めなかったが、High U-IXP群ではLow U-IXP群と比較して中等度以上の三尖弁逆流罹患割合が有意に高かった。

退院時にU-IXPを測定できた29名の患者において、退院時U-IXPは入院加療により入院時U-IXPより有意に低下していた。一方、入院時High U-IXPでU-IXPの低下が認められなかった患者が2名あり、1名は入院中に心不全の増悪と多臓器不全により死亡し、もう1名は退院後373日目に心不全のため再入院した。

総括：

本研究により、堀氏は非代償性心不全で入院した患者の約4分の1でU-IXPが高値であること、U-IXPは独立した心不全予後因子となること、高U-IXP患者は入院期間が長く、院内死亡率が高くなること、高U-IXPは心血管死や心不全再入院と関連することを初めて明らかにした。これまではなかった非侵襲的な心不全の新たな予後予測マーカールを見出した新規性がある。また、高U-IXPはこれまでに知られていた年齢、左室駆出率、血漿BNP、血清ナトリウム、ヘモグロビン、尿酸値、フェブキシostat内服といった心不全のリスク因子とは独立して心血管死または利尿薬静脈注射を必要とする心不全再入院を予測し得る点で学術的重要性も高い。本研究の結果から、U-IXP値に基づいた心不全患者の個別化治療の可能性を示したことから、臨床的発展性が期待できる。

以上より、本審査会は本論文を博士 (医学) の学位に十分値すると判断した。