



Association between plasma xanthine oxidoreductase activity and in-hospital outcomes in patients with stable coronary artery disease after percutaneous coronary intervention

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-10-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐藤, 亮太 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000003

博士（医学） 佐藤 亮太

論文題目

Association between plasma xanthine oxidoreductase activity and in-hospital outcomes in patients with stable coronary artery disease after percutaneous coronary intervention

（経皮的冠動脈インターベンションを施行した安定冠動脈疾患患者における血漿キサンチンオキシドレダクターゼ活性と院内予後との関連）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

過剰な活性酸素種（ROS）の生成が引き起こす抗酸化防御機構の不均衡によって惹起される酸化ストレスは、心血管疾患の発症に関与するだけでなく、予後に影響を与えるとされる。キサンチンオキシドレダクターゼ（XOR）は、プリン体の代謝経路の最終産物である尿酸の産生に重要であり、その活性の亢進は ROS の産生を増加させることが知られている。心血管疾患と血漿 XOR 活性の関連については過去にいくつかの報告がなされている。慢性心不全や左室肥大の重症度と血漿 XOR 活性が相関するとの報告があり、XOR によって産生される ROS が重症度に影響を及ぼすのではないかと考察されている。しかし、冠動脈造影検査（CAG）および経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を施行した安定冠動脈疾患症例の血漿 XOR 活性についての詳細は明らかではない。本研究では、CAG および PCI を施行した安定冠動脈疾患症例の血漿 XOR 活性の経時の変化を比較検討し、PCI 施行症例においては血漿 XOR 活性の変化率と院内および長期予後との関連について検討した。

〔患者ならびに方法〕

2017 年 10 月から 2020 年 12 月に安定冠動脈疾患と診断され、浜松医科大学医学部附属病院に入院した 105 例（CAG 群 25 例、PCI 群 80 例）を対象とした。手技前および手技後 3 日間、血漿 XOR 活性を連続測定し、両群間で比較検討した。また、PCI 群においては、入院中の有害事象（全死亡、周術期心筋梗塞、脳卒中、大出血）の有無により 2 群に分け、血漿 XOR 活性の変化率につき比較検討を行った。血漿 XOR 活性の変化率は、右記の式で算出した。変化率＝{(CAG または PCI 後の血漿 XOR 活性 - CAG または PCI 前の血漿 XOR 活性) / CAG または PCI 前の血漿 XOR 活性} × 100。また、入院後 8 か月の時点で長期予後に関する評価を行った。血漿 XOR 活性およびヒポキサンチンとキサンチンの濃度測定は、液体クロマトグラフィー/三連四重極質量分析（LC/TQMS）法を用いて行った。本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会で承認を得て実施された（承認番号 17-113）。

〔結果〕

手技前の血漿 XOR 活性、ヒポキサンチン値、キサンチン値、尿酸値は、CAG 群および PCI 群の両群間で有意差を認めなかった。手技後翌日および 2 日での血漿 XOR 活性の変化率は、PCI 群が-26%で CAG 群の-13%と比べて有意に大きかった。PCI 群において院内有害事象ありの群は、有害事象なしの群に比べて、

手技後3日目で血漿 XOR 活性の変化率が有意に大きかった(-53% vs. -3%)。また、院内有害事象なしの群は、血漿 XOR 活性の変化率が最も大きかったのが手技後2日目であったのに対し、院内有害事象ありの群は、手技後3日目で最も大きかった。PCI 後3日目の血漿 XOR 活性の変化率は、長期有害事象の有無と関連を認めなかった。

[考察]

本研究は、CAG または PCI を施行した安定冠動脈疾患症例に対して血漿 XOR 活性を連続測定し、その経時的変化を初めて明らかにした。PCI 後の血漿 XOR 活性低下は、PCI により冠動脈狭窄が解除されることによる心筋虚血の改善を反映している可能性が示唆される。しかし、PCI 群において、院内有害事象ありの群は、院内有害事象なしの群に比べ、血漿 XOR 活性はより低下し、変化率が大きかった。この理由としては、心筋虚血の軽減に比べて手技時間の延長などによる心筋障害の影響が大きく、結果として過剰な ROS の産生を惹起し、血漿 XOR 活性が抑制されたと考えられる。通常、酸化ストレスは、ROS の産生と抗酸化防御機構のバランスが前者に傾くときに生じるが、冠動脈疾患における酸化還元機構は複雑であり、十分に解明されてはいない。実際、ROS の産生と抗酸化能の両方を標的とした薬理的な介入の有効性については結論がでていない。

また、XOR は、尿酸の生成に関連している。血清尿酸値の上昇が心血管疾患イベント発生と関係があるかについては一定の見解が得られていない。2019 年に発表された欧州心臓病学会がまとめた慢性冠症候群の診断と管理のためのガイドラインでは、代表的な XOR 阻害薬であるアロプリノールの心血管イベント抑制に果たす役割は不明であるとされている。本研究では、血清尿酸値に関係なく、PCI 後に血漿 XOR 活性の低下を認めており、PCI 後の院内有害事象は、尿酸ではなく血漿 XOR 活性と関係があることを示唆している。

本研究では、血漿 XOR 活性の変化率と院内有害事象発生の有無との関連を評価した。血漿 XOR 活性の変化率を用いた理由として、PCI 群の症例の患者背景は一樣ではなく、冠動脈疾患の危険因子を含む併存疾患は PCI 群の血漿 XOR 活性値に影響を及ぼす可能性があったことが挙げられる。本研究の結果から血漿 XOR 活性の変化率は、PCI の手技自体および周術期合併症により惹起された酸化ストレスの程度を反映している可能性がある。

本研究の限界として、1) サンプルサイズが小さいこと、2) CAG 群と比較して PCI 群で、手技前の血漿 XOR 活性が高い傾向にあったことが挙げられる。本研究は、PCI を施行した安定冠動脈疾患症例において血漿 XOR 活性が低下することを示した初めての研究であるが、生体内の酸化還元機構は複雑であり、血漿 XOR 活性の低下のメカニズムについて明らかにすることが今後の課題と考える。

[結論]

安定冠動脈疾患症例において、PCI 後の血漿 XOR 活性変化率の大きさは、院内有害事象の発生と関連する事が示された。