

学位授与番号：甲 952 号

氏 名：関山裕士

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 25 年 11 月 13 日

学位論文名：

急性冠症候群における一過性血清カリウム値低下の病態生理学的意義に関する研究：血糖値とグリコヘモグロビン値の相反する関与

主論文名：

**Transient decrease in serum potassium level during ischemic attack of acute coronary syndrome:**

**Paradoxical contribution of plasma glucose level and glycohemoglobin.**

（急性冠症候群における一過性血清カリウム値低下の病態生理学的意義に関する研究：血糖値とグリコヘモグロビン値の相反する関与）

学位審査委員長：宇都宮一典教授

学位審査委員：靱山俊彦教授、横尾隆教授

## 論文要旨

論文提出者名	関山 裕士	指導教授名	吉村 道博
○主論文題名： Transient decrease in serum potassium level during ischemic attack of acute coronary syndrome: Paradoxical contribution of plasma glucose level and glycohemoglobin 急性冠症候群における一過性血清カリウム値低下の病態生理学的意義に関する研究：血糖値とグリコヘモグロビン値の相反する関与			
○投稿雑誌：Cardiovascular Diabetology：Vol. 12, No. 4, 2013			
○要旨： 急性冠症候群(ACS)の発作時に血清カリウム(K)値が低下するという報告はこれまでに散見される。しかしながら、同一個体においてACS虚血発作極期の血清K値とベースラインでのK値とを比較し、実際に虚血時にK値が一過性に低下することを証明した報告は無く、またその病態生理学的な意味は明らかではない。本研究では、ACS発作時の血清K動態に影響を及ぼす臨床的因子を調査すると同時に、虚血極期に起こる一過性K低下の病態生理学的意義について検討した。 ACSの診断で入院した連続311例の患者を対象に解析を行った。ACS入院時の血清K値を虚血発作極期の血清K値とし、退院時の血清K値をベースラインの血清K値とした。血清K変動(一過性K低下の度合い)の指標として退院時のK値から入院時のK値を引いた値を $\Delta K$ とし( $\Delta K = \text{退院時K} - \text{入院時K}$ )、 $\Delta K$ 値に影響を及ぼす各種臨床的因子の相関を解析した。 ACS虚血発作時の血清K値は、ベースラインの血清K値と比較して有意な低下を認めた( $P < 0.001$ )。多変量解析の結果、種々の因子の中で唯一、 $\Delta K$ と虚血発作時の血糖値との間に強い正の相関を認めた( $P < 0.01$ )。興味深いことに、その一方で $\Delta K$ とHbA1cとの間には負の相関を認めた( $P < 0.05$ )。 $\Delta K$ を中央値で2群に分けた解析では、 $\Delta K$ が大きいほど心筋梗塞の割合が多く( $P < 0.0001$ )、peak CKも高いうえに( $P < 0.001$ )入院期間も長いことが示された( $P < 0.001$ )。 血清K値はACS発作極期にベースラインと比較し有意に低下していることがわかった。この一過性K低下の度合いは、HbA1cと相反して血糖値と密接に相関しており、心筋虚血発作時のインスリン抵抗性を凌駕した各種神経体液性因子活性の関与が強く示唆された。さらに血清K値の低下の度合いは、虚血の重症度を反映していることが考えられ、ACS急性期における、血糖値と並行した血清K値モニタリングの重要性が示された。			

## 論文審査の結果の要旨

関山裕士氏の thesis は、「急性冠症候群における一過性血清カリウム値低下の病態生理学的意義に関する研究：血糖値とグリコヘモグロビン値の相反する関与」と題され、2013年の *Cardiovascular Diabetology*(IF: 4.21)の掲載された同名の論文一遍から構成されており、循環器内科学、吉村道博教授のご指導によるものである。

急性冠症候群（以下 ACS）は、冠動脈主管部の急激な狭窄によって生じる極めて重篤な病態であり、治療に緊急性を要求されることから、その病態の解明と予後予測因子の検討が大きな課題となっている。ACS の発作時に、血清カリウム値が低下することは、日常しばしば経験される。しかしながら、ACS 虚血発作極期の血清カリウム値をベースラインと比較し、その格差と心筋障害との関係を検討した研究はこれまではなく、その病態生理学的意義は明らかではない。そこで、関山氏は、ACS 発作時の血清カリウム動態に影響を及ぼす臨床的因子を調査することによって、虚血極期に起こる一過性 K 低下の臨床的意義を明らかにできると考え、本研究を行なった。

対象は、2006年から2011年までに、心筋梗塞と不安定狭心症から ACS と診断され、本学附属病院に入院した 311 例であり、これを後ろ向きに調査した。入院時の血清カリウム値を虚血発作極期の血清カリウム値とし、退院時の血清カリウム値をベースラインとすると、急性期の血清カリウム値は、ベースラインと比較して有意な低下を示していた。そこで、その差を血清カリウム変動指数  $\Delta K$  と定義して、各種臨床指標との関係を比較検討した。 $\Delta K$  を中央値で 2 群に分けて解析すると、 $\Delta K$  が大きいほど心筋梗塞の割合が多く、peak CK も高いうえに、入院期間も長いことが判明した。一方、 $\beta$  遮断薬を服用していた患者では  $\Delta K$  が小さく、カリウムの変化に、カテコールアミン系ホルモンの関与が示唆された。そこで、 $\Delta K$  に独立して関わる因子を多変量解析によって検討すると、入院時の血糖値との間に強い正の相関を認めた。その一方で、HbA1c との間には負の相関を認めた。この結果から関山氏は、ACS 極期の血清カリウムの低下は、血糖値と密接に相関しており、この事実は心筋虚血発作時のインスリン作用に拮抗する各種神経体液性因子活性の関与を強く示唆するものであるとし、血清 K 値の低下の度合いは虚血の重症度を反映していることが考えられることから、ACS 急性期における血糖値と血清カリウム値モニタリングは、予後予測因子として重要な意義をもつと結論した。

本論文の公開学位審査は、私の他、初山俊彦教授、横尾隆教授を審査委員として、10月29日に行われた。関山氏のプレゼンテーションの後、以下のような質疑があった。

- ・ベースラインのカリウムを退院時としているが、明確な基準を設定したのか。
- ・ベースラインのカリウム値と ACS の発症リスクは、検討されているのか。
- ・ $\Delta K$  は、不安狭心症と心筋梗塞では異なっているのではないか。また、治療後のカリウム変化は確認しているか。動脈血 pH の影響を検討しているか。
- ・血糖値測定の方法は、統一されているか。HbA1c とは、負の相関を示したとしているが、

貧血の影響はないか。

・一過性の血糖高値にはカテコールアミンの上昇が関係していると思われるが、実際に測定すべきではないか。

・ $\Delta K$ と心機能との関係は検討したか。退院後の治療予後について、検討したか。

・糖尿病例が 122 名入っているが、糖尿病の有無で病態は異なるはずである。糖尿病例を分けて同じ検討をしたか、などです。

関山氏は、これまでの文献的考察を交え、これらの質問に的確に回答した。その後、榊山教授、横尾教授と慎重に審議いたし、本論文は、細かな点で課題を残してはいるものの、多数の臨床例による貴重な研究であり、学位請求論文として十分に価値のあるものと判断した。