



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	悪性心室性不整脈による院外心停止を伴う急性心筋梗塞患者の来院時臨床所見と院内死亡率に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	水口, 賢史
Description	配架番号 : 2785
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15467号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90015
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	MIZUGUCHI_Yoshifumi_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 水 口 賢 史

学 位 論 文 題 名

悪性心室性不整脈による院外心停止を伴う急性心筋梗塞患者の来院時臨床所見と
院内死亡率に関する研究

(A study of clinical findings at presentation and in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction
with out-of-hospital cardiac arrest due to malignant ventricular arrhythmias)

【背景と目的】 急性心筋梗塞（Acute Myocardial Infarction; AMI）は、循環器疾患の中でも最も重篤な疾患の一つであり、しばしば急性心不全や悪性心室性不整脈（malignant ventricular arrhythmias; MVA）を合併する。AMI に対する緊急治療として経皮的冠動脈形成術（Percutaneous Coronary Intervention; PCI）が普及して以降、AMI を発症した患者の生命予後は劇的に改善したが、それでもなお院内死亡率は 4.3% と低いとは言えない。また、急性期に MVA を合併した患者の院内死亡率は 14.6% と極めて高い。PCI に成功した AMI 患者の予後規定因子の一つに電解質異常が知られており、特に血清ナトリウムやカリウムは、AMI 患者の予後と強い関連が認められたとする報告が多数存在する。一方、マグネシウムに関する報告は少数であり、AMI 患者における予後との関連は十分には確立していない。マグネシウムは生命維持に必須なミネラルの一つであり、体内ではカルシウム、リン、カリウム、ナトリウムに次いで 5 番目に多く含まれ、デオキシリボ核酸（Deoxyribo-Nucleic Acid; DNA）やリボ核酸（Ribo-Nucleic Acid; RNA）の合成、ブドウ糖の代謝、神経筋における興奮伝達などを担っている。マグネシウムと心疾患の関連は古くから知られており、低マグネシウム血症は Torsade de Pointes（TdP）という致死性不整脈のリスクとされる一方、高マグネシウム血症も AMI 患者の予後不良因子である可能性が指摘されている。しかしながら、これらの研究では AMI 患者の中でも最も致死率の高い MVA を合併した院外心停止（Out-of-Hospital Cardiac Arrest presenting with Malignant Ventricular Arrhythmias; OHCA-MVA）の患者は除外されており、これらの患者における予後予測に関する報告は極めて乏しい。本研究の目的は、OHCA-MVA を合併した AMI 患者における来院時血清マグネシウム値と予後の関連を明らかにすることである。

【対象と方法】 2007 年 4 月から 2020 年 2 月の間に北海道大学病院へ搬送され、急性冠症候群（Acute Coronary Syndrome; ACS）の診断で緊急 PCI を施行した 413 例のうち、OHCA-MVA と診断された 167 例を対象とした。来院時の血清マグネシウム値が不明であった 2 例を除外し、最終的に 165 名を解析対象とした。これらの患者を血清マグネシウム値の中央値（2.3mg/dL）で 2 群に分け、それぞれ低マグネシウム群（ $\leq 2.3\text{mg/dL}$; $n = 86$ ）、高マグネシウム群（ $> 2.3\text{mg/dL}$; $n = 79$ ）と定義した。

【結果】 患者背景に関して、平均年齢は 63 ± 12 歳、男性は 146 例（88%）であった。ST 上昇型急性心筋梗塞（ST-segment Elevated Acute Myocardial Infarction; STEMI）は 156 例（95%）であり、目撃者による心肺蘇生法（Cardio-Pulmonary Resuscitation; CPR）は 80 例（48%）で施行されていた。高マグネシウム群では、低マグネシウム群と比較して、Killip 分類 class III or IV の合併率が高く、脂質異常症、慢性腎臓病の既往を有する割合が高かった。また、6 時間ごとに追跡した最大クレアチンキナーゼ（Creatine Kinase ; CK）値は高マグネシウム群で有意に高く、左室駆出率は有意に低かった。内服薬や AMI の責任血管の局在、PCI 後の冠動脈血流グレード（Thrombolysis in Myocardial Infarction; TIMI grade）は 2 群間で有意差を認めなかった。

追跡期間内（中央値 20 日、Inter Quartile Range [IQR] 10-41 日）に、院内死亡は 54 例（33%）で発生した。競合リスクモデルを用いた解析では、高マグネシウム群は低マグネシウム群と比較して、院内死

亡リスクが有意に高く (Fine & Gray' s test; sub-Hazard Ratio 3.08; 95% confidence interval [CI] 1.74-5.46, $p < 0.001$)、多変量ロジスティック回帰分析においても、来院時血清マグネシウム値は院内死亡イベントと独立して関連していた (Odds Ratio 2.68; 95% CI 1.24-5.80, $p = 0.012$)。重回帰分析では、来院時血清マグネシウム値は Killip 分類 class III or IV (β coefficient 0.25; $p = 0.001$) および最大 CK 値 (β coefficient 0.19; $p = 0.011$) と有意な相関を認めた。さらに、大動脈内バルーンパンピング (Intra-Aortic Balloon Pumping; IABP) や体外式膜型人工肺 (Extra Corporeal Membrane Oxygenation; ECMO) の使用率、遷延性意識障害の発生頻度に関しても、高マグネシウム群で有意に高かった (IABP, 38 [44%] vs 52 [66%], $p = 0.005$; ECMO, 26 [30%] vs 62 [78%], $p < 0.001$; 遷延性意識障害, 11 [13%] vs 26 [33%], $p = 0.002$)。

【考察】我々は、OHCA-MVA を合併した AMI 患者において、来院時の血清マグネシウム値が 2.3mg/dL よりも高い患者は、2.3mg/dL 以下の患者と比較して院内死亡リスクが有意に高いことを明らかにし、血清マグネシウム値は OHCA-MVA を合併した AMI 患者の予後予測指標として有用である可能性を示した。

高マグネシウム群が予後不良であった要因として、考えられるメカニズムは以下の通りである。第一に、マグネシウムは陰性変力・変時作用を有しており、マグネシウムの直接作用による影響が大きかった可能性である。マグネシウムはプロスタグランジン I₂ とカルシウムの濃度勾配を変化させる作用を有し、シクロオキシゲナーゼ阻害薬やカルシウム拮抗薬と類似の血圧降下作用をもたらすことが知られている。加えて心拍低下作用を合わせ持つことから、血清マグネシウム値の高い患者では、IABP や ECMO を必要とする心原性ショックの発生率は高くなると予想される。しかしながら、高マグネシウム血症の心血管系への影響は、血清マグネシウム値が 4.8mg/dL を超えるまで生じないことが報告されており、本研究において 4.8mg/dL を超える症例は 1 例のみであったため、高マグネシウム血症が直接の原因で AMI 患者の予後が悪化した可能性は低いと考えられる。

第二に、高マグネシウム群に AMI の重症度が高い患者が多く含まれている可能性である。マグネシウムは細胞外と比較して細胞質内に多く分布していることが知られている。AMI の予後と強く関連する Killip 分類や最大 CK 値は、虚血による心筋障害の規模を反映するとされ、本研究では高マグネシウム群の方が Killip 分類や最大 CK 値が有意に高かった。すなわち高マグネシウム群には広範囲梗塞を起こした患者が多く含まれていると考えられる。心筋虚血により心筋細胞が破壊されると、マグネシウムは濃度勾配に従って受動的に細胞外へ移動し、末梢循環へ流入する。したがって、広範囲梗塞を起こした患者では、血清マグネシウム値は高値となる可能性がある。実際に、AMI 患者の血清マグネシウム値を追跡した報告では、心筋梗塞後 3 から 4 日目にかけて血清マグネシウム値の上昇を認め、その後徐々に低下した。さらに、MVA の発生そのものや、除細動によっても心筋細胞が障害され、血清マグネシウム値は上昇することが動物実験で確認されている。すなわち、血清マグネシウム値は AMI の梗塞規模を反映している可能性は十分に考えられ、科学的にも矛盾のないメカニズムと言える。以上より、OHCA-MVA を合併した AMI 患者では、血清マグネシウム値は梗塞規模を反映している可能性があり、新たな予後予測因子として有用である可能性が示唆される。

本研究には以下の限界がある。第一に、本研究は単施設の後向き研究であり、サンプルサイズが小さく、研究で得られた結果を一般化できるかは定かではない。第二に、予後予測因子として重要な指標 (B-type natriuretic peptide; BNP 等) のすべてを検討できていない。第三に、MVA の持続時間や発症から来院までの時間、来院から血液検査までの時間が一定ではなく、測定されたマグネシウム値に影響を与えている可能性がある。最後に、院内死亡あるいは遷延性意識障害となった症例では MVA 発症前の既往歴や服薬歴を十分かつ正確に聴取できていない可能性がある。今後は、来院時血清マグネシウム値と臨床転帰の関連性をより正確に評価するため、多数例での検討が必要であると考えられる。

【結論】 OHCA-MVA を合併した AMI 患者では、来院時血清マグネシウム高値 ($>2.3\text{mg/dL}$) は、院内死亡イベント発生と有意に関連していた。また、血清マグネシウム値は Killip 分類や最大 CK 値と有意な正の相関を認めた。OHCA-MVA を合併した AMI 患者において、血清マグネシウム値は新たな予後予測因子として有用である可能性が示唆された。