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_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　水口賢史

主査　　准教授　中丸裕爾
審査担当者　副査　　教授　　若狭　哲
副査　　教授　　荒戸照世

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)

審査にあたり、まず副査の荒戸教授から血清ナトリウム値やカリウム値ではなく、マグネシウムに着目した理由は何かという質問があり、申請者はナトリウムやカリウムに関してはすでに既報があり重要視されているが、マグネシウムは不整脈と関連が強いことが知られているにもかかわらず十分に調査されていないためと回答した。またマグネシウム値のカットオフ値は、既報では 2.0mg/dl とされているが、2.3mg/dL にした理由はなにかという質問があり、2.0mg/dL をカットオフ値として用いても同様の傾向であったが、症例数の差が大きくなり適切な群間比較がしにくいため中央値の 2.3mg/dL を用いたと回答した。不整脈の発生から搬送までの時間が症例毎に違うことを Limitation に挙げられているが、不整脈の発生から血清マグネシウム値の変化にかかる時間はどれくらいかと質問あり、動物実験では数分から十数分で変化がみられるが、人間においては十分に調査されていないと回答した。マグネシウム高値の際には治療が変わるのかという質問には、現時点では治療は変わらないが予後が悪いことが判明すると返答した。

主査の中丸准教授からマグネシウム以外の予測因子が多く知られている中で、マグネシウムを測定することによる臨床上の意義について質問あり、申請者はマグネシウム値を測定することによってのみ得られる所見は乏しいが、マグネシウム高値が予後不良因子となるという結果は本研究の重要な点であると回答した。マグネシウム値を CK やナトリウム、カリウムなどの既報の因子と組み合わせることによって、予後予測精度が向上するような期待はあるかと質問があり、2020 年以降に人工知能（AI）を用いた研究が多数報告されてきているため、マグネシウムを用いると予測精度の向上につながる可能性が考えられると回答した。本研究の発展形として ACS ネットワークを用いた解析が記載されているが、本研究結果をどのような形で発展させる予定であるのかと質問があり、本研究で Limitation であった搬送時間や不整脈の持続時間などの情報が網羅され、また多施設大規模研究でもあるため、より高い精度でマグネシウムの持つ意義を明らかにできると回答した。

副査の若狭教授より、血清マグネシウムに着目した理由について質問があり、申請者は

OHCA-MVA の予後に影響を与える因子を調査したところ、ナトリウムやカリウムといった既存の指標の他に、マグネシウムが影響を与えていた。低マグネシウムが予後不良因子と思い込んでいたが逆の結果であったため、報告する価値があると判断したと回答した。主要評価項目が 30 日死亡ではなく、在院死亡の発生であれば、生存退院と厳密には競合リスクにはなっていないのではないかと質問があり、死亡退院と生存退院は共存し得ないイベントであるため競合リスクと判定したと回答した。死亡の詳細についてはどうだったかと質問あり、ほぼすべてが心臓死であり、腎不全死が 1 例、そのほか感染症等の多臓器不全も小数例であったと回答した。傾向スコアを用いる他の解析を行ったかと質問があり、傾向スコアがどのような分布になっているかを確認したのみで、他の解析を行ってはいないと回答した。傾向スコアに関しては直接投入を行うよりは、傾向スコアの逆数重みづけ法という方法を用いたほうが良いのではないかと指摘があり、勉強のうえ実践すると回答した。多変量解析で Stepwise 法を用いているが、考察において CK 値などと交絡すると判定しているため、Stepwise ではなく直接交絡因子を投入したほうが良いのではないかと質問があり、予備実験において CK 値等を直接投入した因子を投入したモデルを作成したところ有意ではなかったため、最良なモデルを確認するために Stepwise 法を作成したと回答した。最後に、入院直後に測定したマグネシウム値が、臨床的にどのように生かされるのかと質問があり、申請者は、直接的な治療にはつながらないが、梗塞規模を把握することにより、家族への説明材料の一つとなると回答した。

本研究は悪性心室性不整脈を合併し院外心停止を伴う急性心筋梗塞患者の血清マグネシウム値と院内死亡リスクとの関係を世界で初めて明らかにしたもので、高く評価される。また、今後血清マグネシウム値が死亡や広範囲梗塞のリスク推定に寄与されることが期待できる。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。