



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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15467
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90052
Type	doctoral thesis
File Information	MIZUGUCHI_Yoshifumi.pdf



学 位 論 文

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)

2023 年 3 月

北 海 道 大 学

水口 賢史

学 位 論 文

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)

2023 年 3 月

北 海 道 大 学

水口 賢史

目次

1. 発表論文目録及び学会発表目録.....	1 頁
2. 要旨.....	2 頁
3. 略語表.....	5 頁
4. 緒言.....	6 頁
5. 研究方法.....	8 頁
5.1. 研究デザイン.....	8 頁
5.2. 対象患者.....	8 頁
5.3. 血液検査と PCI 手技.....	10 頁
5.4. 主要評価項目および副次的評価項目.....	11 頁
5.5. 統計学的分析方法.....	11 頁
6. 研究結果.....	12 頁
6.1. 患者背景.....	12 頁
6.2. 血清マグネシウム値と既存の臨床指標との関係性.....	18 頁
6.3. 血清マグネシウム値と主要評価項目.....	19 頁
6.4. 血清マグネシウム値と副次的評価項目.....	21 頁
7. 考察.....	23 頁
7.1. 本研究の特徴、新知見.....	23 頁
7.2. 血清マグネシウム値と急性心筋梗塞の関係性.....	23 頁
7.3. 競合リスクモデルと傾向スコアによる調整.....	25 頁
7.4. 本研究の限界.....	26 頁
8. 結論.....	27 頁
9. 謝辞.....	29 頁
10. 利益相反.....	30 頁
11. 引用文献.....	31 頁

1. 発表論文目録及び学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した

Yoshifumi Mizuguchi, Takao Konishi, Toshiyuki Nagai, Tomoya Sato, Sakae Takenaka, Atsushi Tada, Yuta Kobayashi, Hirokazu Komoriyama, Yoshiya Kato, Kazunori Omote, Takuma Sato, Kiwamu Kamiya, Shingo Tsujinaga, Hiroyuki Iwano, Kenjiro Kikuchi, Shinya Tanaka, Toshihisa Anzai

Prognostic value of admission serum magnesium in acute myocardial infarction complicated by malignant ventricular arrhythmias

American Journal of Emergency Medicine 44: 100–105 (2021)

本研究の一部は以下の学会に発表した

水口 賢史、小西 崇夫、永井 利幸、佐藤 友哉、竹中 秀、多田 篤司、小林 雄太、小森山 弘和 加藤 喜哉、表 和徳、佐藤 琢真、辻永 真吾、神谷 究、岩野 弘幸、安斉 俊久

院外心停止を伴う急性心筋梗塞患者の入院時血清マグネシウム値と院内死亡率の関連性

第51回日本心血管インターベンション治療学会（2020年12月5日、札幌）

2. 要旨

【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 (Deoxyribonucleic 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、大動脈内バルーンポンピング (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 (>2.3mg/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。

3. 略語表

本文および図中で使用した略語は以下の通りである。

ACE	angiotensin converting enzyme
ACS	acute coronary syndrome
AED	automated external defibrillator
AHF	acute heart failure
AMI	acute myocardial infarction
ARB	angiotensin II receptor blocker
BNP	b-type natriuretic peptide
CABG	coronary artery bypass graft
CI	confidence interval
CK	creatinine kinase
CPR	cardio-pulmonary resuscitation
CRP	c-reactive protein
DNA	deoxyribo-nucleic acid
ECMO	extra corporeal membrane oxygenation
eGFR	estimated glomerular filtration rate
IABP	intra-aortic balloon pumping
ICD	implantable cardioverter defibrillator
IQR	inter quartile range
MVA	malignant ventricular arrhythmias
Mg	magnesium
OACIS	the osaka acute coronary insufficiency study
OHCA-MVA	out-of-hospital cardiac arrest presenting with malignant ventricular arrhythmias
PCI	percutaneous coronary intervention
RNA	ribo-nucleic acid
sHR	sub-hazard ratio
STEMI	st-segment elevated myocardial infarction
TIMI	thrombolysis in myocardial infarction
TdP	torsade de pointes
VF	ventricular fibrillation
VT	ventricular tachycardia

4. 緒言

急性心筋梗塞（Acute Myocardial Infarction; AMI）は最も重篤な疾患の一つであり、心室細動（Ventricular Fibrillation; VF）と心室頻拍（Ventricular Tachycardia; VT）に代表される悪性心室性不整脈（Malignant Ventricular Arrhythmias; MVA）や、急性心不全（Acute Heart Failure; AHF）をしばしば合併する（Anderson JL et al., 2017）。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）が行われるようになって以降、AMI 患者の生命予後は劇的に改善したが、ST 上昇型急性心筋梗塞（ST-segment Elevated Myocardial Infarction; STEMI）患者の予後を前向きに調査した大阪急性冠症候群研究（The Osaka Acute Coronary Insufficiency Study; OACIS registry）によると、PCI に成功した STEMI 患者の院内死亡率は 4.3%と報告されており、さらに、STEMI に MVA を合併した患者の院内死亡率は 14.6%と非常に高い（図 1）（Masuda M et al., 2016）。

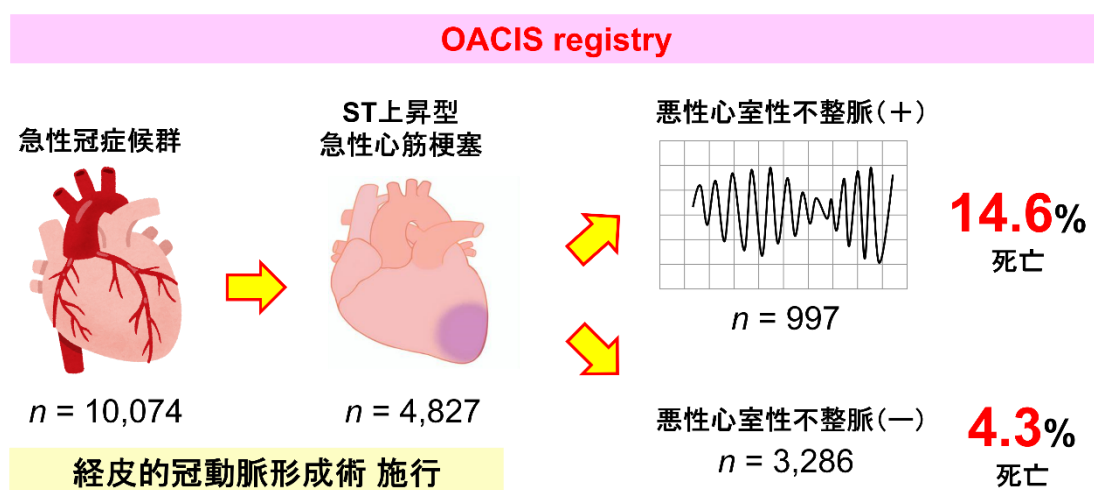


図1 OACIS Registry : ST 上昇型急性心筋梗塞患者における予後調査（Masuda M et al., 2016 より引用・作図）

OACIS; The Osaka Acute Coronary Insufficiency Study.

PCI に成功した AMI 患者を対象として、死亡や有害事象のリスク層別を行った研究は複数報告されているが（Morrow DA et al., 2000 ; Halkin A et al., 2005 ; Addala S et al., 2004）、これらの報告では心原性ショックや心停止、MVA などの重篤な合併症を発症した患者は除外されている。特に、AMI 患者のうち最も致死率が高いと考えられている MVA を合併した院外心停止（Out-of-Hospital Cardiac Arrest presenting with Malignant

Ventricular Arrhythmias; OHCA-MVA) においては、多くの報告から除外されており、リスク層別において十分な検討がなされているとは言い難い。したがって、OHCA-MVAを合併した AMI 患者を対象としたリスク層別に関する研究が必要とされている。

過去の報告によると、PCI に成功した AMI 患者において電解質異常は予後との関連があると示されている。血清ナトリウムやカリウム値は、AMI 患者の予後予測指標として複数の報告がある (Goldberg A et al., 2006 ; Goyal A et al., 2012 ; Shafiq A et al., 2017)。マグネシウムは生命維持に必須な電解質の一つであり、人体ではカルシウム、リン、カリウム、ナトリウムについて 5 番目に多く含まれる。マグネシウムの体内の分布は骨 (65%)、筋肉 (27%)、軟部組織 (7%)、血液 (1%) とされ、主に細胞質内に分布しデオキシリボ核酸 (Deoxyribo-Nucleic Acid; DNA) やリボ核酸 (Ribo-Nucleic Acid; RNA) の合成、ブドウ糖の代謝、神経筋の興奮の伝達などを担っている (図 2) (Yazaki Y et al., 2022)。マグネシウムと心疾患との関連は古くから知られており、特に低マグネシウム血症は特徴的な多形性 VT である Torsade de Pointes (TdP) のリスクである一方、高マグネシウム血症もまた、急性冠症候群 (Acute Coronary Syndrome; ACS) の予後不良因子であることが知られている (Shafiq A et al., 2017 ; Haider DG et al., 2015 ; Chadda KD. 1986)。しかしながら、これらの研究では OHCA-MVA を合併した AMI 患者は除外されており、一般的な知見として臨床応用することは難しいと考えられる。

電解質		主な役割
細胞質外	ナトリウム	浸透圧の調整、細胞外液量・循環動態の維持
	クロール	細胞外液の主な陰イオン
	重炭酸イオン	血液のpHを調整
細胞質内	カリウム	神経や筋肉細胞の興奮・収縮
	マグネシウム	核酸の合成、神経筋の興奮の伝達、解糖系に必要
	カルシウム	骨、歯の形成、筋肉の収縮
	リン	骨、歯の形成、解糖系に必要

図 2 体内の電解質の分布と主な働き (Braunwald's Heart Disease 11th edition より引用・改変)

本研究の目的は、これまでの多くの報告で除外されている OHCA-MVA を合併した AMI 患者を対象として、来院時血清マグネシウム値の予後的意義を明らかにすることである。

5. 研究方法

5.1. 研究デザイン

本研究は単施設の後向き観察研究であり、OHCA-MVA を発症し北海道大学病院へ搬送された AMI 患者の臨床情報をカルテベースで収集した。収集した主な情報は、救急隊接触時の心電図を含めた院外で得られた臨床所見、血液検査結果を含めた搬送後に得られた所見、緊急カテーテル検査および治療内容、入院経過および入院後 30 日時点での転帰、とした。本研究の研究計画は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会（現：北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会）に承認を得て行った（自主臨床試験課題名：冠動脈疾患に対する経皮的冠動脈形成術後の予後予測因子に関する観察研究 [臨床研究番号：自 019-0235]）。

5.2. 対象患者

図 3 に示すように、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、OCHA-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。これらの患者を来院時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（ $> 2.3\text{mg/dl}$; $n=79$ ）とした。また、本研究における OHCA-MVA は、院外で取得した心電図において VT あるいは VF が確認された、あるいは院外で使用した自動体外式除細動器（Automated External Defibrillator; AED）によるショックが作動した場合、と定義した。

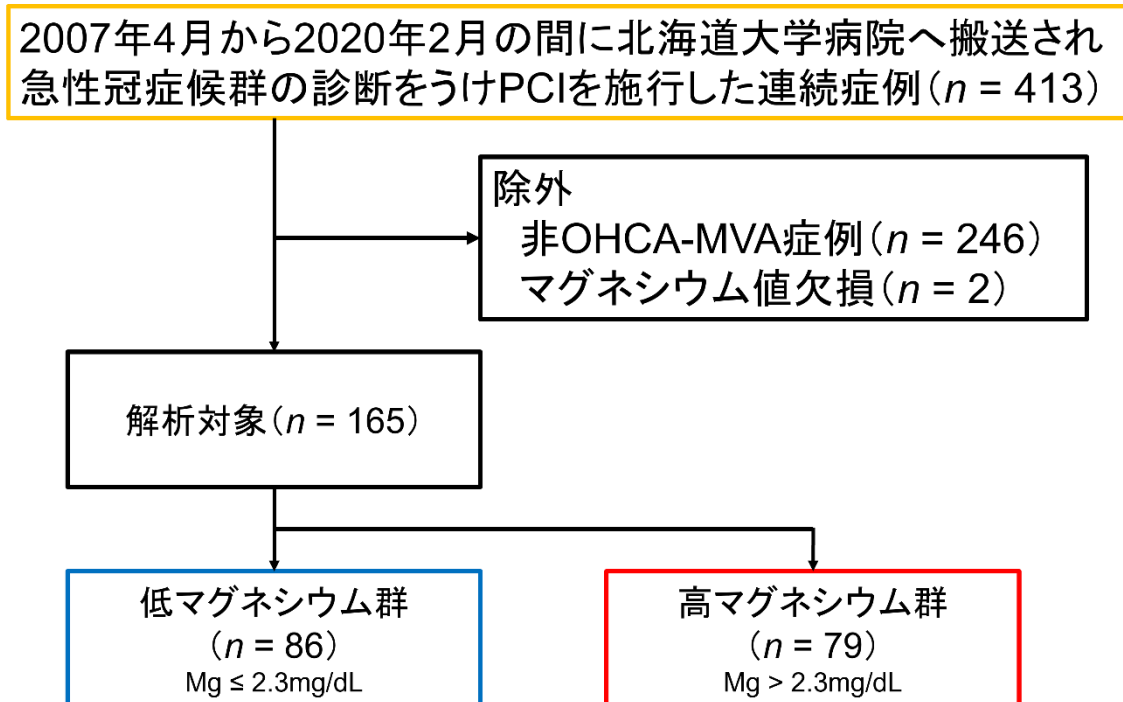


図3 本研究のフローダイアグラム

PCI; Percutaneous Coronary Intervention, OHCA-MVA; Out-of-Hospital Cardiac Arrest presenting with Malignant Ventricular Arrhythmias, Mg; Magnesium.

5.3. 血液検査と PCI 手技

血清マグネシウム値を含む一般的な血液検査は来院時に慣習的に施行されており、その結果を収集した。クレアチンキナーゼ (Creatine Kinase ; CK) 値は、AMI の梗塞規模を反映する指標として広く知られており、標準的な臨床行為として 6 時間毎に血液検査を行い、減少に転じるまで繰り返し追跡された。本研究における最大 CK 値は繰り返し測定された中で最大の CK 値を採用した。来院時の身体所見に基づいた重症度分類である Killip 分類は、肺野にラ音を聴取せず III 音を聴取しない class I、全肺野の 50%未満の範囲でラ音を聴取または III 音を聴取する class II、全肺野の 50%以上の範囲でラ音を聴取する class III、心原性ショックを呈する class IV、に分類した

(Killip T III et al., 1967)。PCI は標準的な手技のもと行われており、吸引カテーテルの使用、血管内イメージングデバイスの使用、前拡張の有無や方法、ステントの選択、後拡張の有無や方法、大動脈内バルーンポンピング (Intra-Aortic Balloon Pumping; IABP) の使用、体外式膜型人工肺 (Extra Corporeal Membrane Oxygenation; ECMO) の使用、等は術者の裁量に基づいて行われた。また、治療対象血管の再灌流成功の指標は最終血管造影における冠動脈血流速度 (Thrombolysis in Myocardial Infarction; TIMI grade) で判定し、血流遅延を認めない Grade 3 を再灌流成功、血流遅延をわずかに認める Grade 2 および血流遅延を認める Grade 1 を不完全成功、血流を認めない Grade 0 を再灌流不成功とした。

5.4. 主要評価項目および副次的評価項目

本研究における主要評価項目は入院 30 日時点までの院内死亡の発生とし、院内死亡に対する競合イベントを生存退院とした。副次的評価項目は IABP および ECMO の使用、気管挿管の施行、PCI 後新たに認められた持続性 VT あるいは VF、機械的合併症（左室自由壁破裂、心室中隔穿孔、乳頭筋断裂）の発生、緊急での冠動脈バイパスグラフト手術（Coronary Artery Bypass Graft; CABG）の施行、PCI 後の血栓性合併症の発生、遷延性意識障害の発生率、植込み型除細動器（Implantable Cardioverter Defibrillator; ICD）移植術の施行、とした。

5.5. 統計学的分析方法

連続変数は正規分布している場合は平均 $\pm$ 標準偏差で表記し、非正規分布の場合は中央値（四分位 [Inter Quartile Range; IQR]）で表記した。低マグネシウム群と高マグネシウム群との比較は、質的変数においてはカイ二乗検定または Fisher の正確検定を、連続変数については Student T 検定または Mann-Whitney U 検定を行った。血清マグネシウム値と関連のある因子の探索のため、単変量解析で $p < 0.10$ であった因子を共変量として重回帰分析を行った。院内死亡に関する 2 群間の比較は、院内死亡と生存退院を競合イベントとして設定した競合リスクモデルを構築し、Fine & Gray's test を用いて検定した (Fine JP et al., 1999)。院内死亡と血清マグネシウム値との関連は多変量ロジスティック回帰分析を用いて行った。2 群間の患者背景の調整のため、臨床的に重要とされる因子（年齢、性別、Killip 分類、推定糸球体濾過量、左冠動脈主幹部梗塞、最終 TIMI grade）を用いて傾向スコアを算出し、この傾向スコアを多変量ロジスティック回帰分析の共変量とした。この傾向スコアを推定するための回帰モデルは、C-index で 0.73 と良好な識別性を示し、また Hosmer-Lemesbow 検定において (Hosmer DW et al., 1980)、 $p = 0.28$ と良好な適合を示した。さらに、単変量解析で $p < 0.10$ であった因子を用いて後向きステップワイズ法を行い、得られた因子で調整したモデルでも分析を行った。血清マグネシウム値と临床上重要とされる予後予測指標の比較は、それぞれのロジスティック回帰モデルの C-index を計算し、DeLong 検定を行った。すべての検定は両側検定であり、 $p < 0.05$ を統計学的有意と判断した。すべての統計解析は SPSS[®]26.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) と STATA[®]MP version 16 (Stata Corp, College Station, TX, USA) を使用して行った。

6. 研究結果

6.1. 患者背景

解析対象患者の背景を表1に示す。平均年齢は 63.4 ± 12.4 歳、男性は 146 例 (88%) であった。心筋梗塞に広範な肺水腫の合併を示唆する Killip 分類 class III or IV の患者は 146 例 (88%) であった。目撃者による心肺蘇生法 (Cardio Pulmonary resuscitation; CPR) の実施は 80 例 (48%) であった。PCI や CABG の既往のある患者は 22 例 (13%) で、末梢動脈疾患は 7 例 (4%) に合併していた。入院前の内服薬はいずれの薬剤も 10% 程度の使用率であった。来院時の血清マグネシウム値は中央値 2.3 (IQR 2.1-2.7) mg/dL であり、最大 CK 値は中央値 4,521 (IQR 1,416-10,530) IU/L であった。PCI 手技内容はベアメタルステント留置が 78 例 (47%)、薬剤溶出性ステントが 74 例 (45%) であり、責任血管の再灌流に完全成功した症例は 129 例 (78%)、不完全成功が 35 例 (21%)、再灌流不成功が 1 例 (1%) であった。入院後の内服薬はいずれの薬剤においても来院時と比較して使用頻度が高く、特にアスピリンに関しては 163 例 (99%) の症例で使用されていた。本研究における来院時血清マグネシウム値の分布を図4に示す。

表1. 患者背景

変数	
症例数	165
年齢, 年	63.4 ± 12.4
男性, n (%)	146 (88)
来院時臨床所見, n (%)	
Killip分類 class III or IV	146 (88)
ST上昇型心筋梗塞	156 (95)
By-stander CPR	80 (48)
心血管リスク因子, n (%)	
糖尿病	58 (35)
高血圧症	83 (50)
脂質異常症	68 (41)
慢性腎臓病	102 (62)
現在の喫煙歴	50 (30)
心血管疾患の家族歴	8 (5)
PCI/CABGの既往	22 (13)

脳梗塞の既往	17 (10)
末梢動脈疾患の既往	7 (4)
入院前の内服薬, n (%)	
アスピリン	13 (8)
クロピドグレル	7 (4)
β遮断薬	6 (4)
ACE阻害薬/ARB	18 (11)
HMG-CoA還元酵素阻害薬	14 (8)
血液検査所見	
ヘモグロビン, g/dL	12.9±2.2
CRP, mg/dL	0.09 (0.04-0.33)
ナトリウム, mEq/L	140 (138-142)
カリウム, mEq/L	3.8 (3.4-4.4)
マグネシウム, mg/dL	2.3 (2.1-2.7)
eGFR, mL/min	54.5±19.6
CK, IU/L	149 (93-262)
Peak CK, IU/L	4,521 (1,416-10,530)
左室駆出率, %	43 (26-52)
心筋梗塞の責任血管, n (%)	
左冠動脈主幹部	14 (8)
左冠動脈前下行枝	86 (52)
左冠動脈回旋枝	25 (15)
右冠動脈	40 (24)
PCI前のTIMI grade, n (%)	
0	69 (42)
1	27 (16)
2	41 (25)
3	28 (17)
発症から再灌流療法成功までの時間, 分	154 (123-199)
PCI手技内容, n (%)	
バルーン拡張のみ	8 (5)
ベアメタルステント	78 (47)
薬剤溶出性ステント	74 (45)
薬剤塗布バルーン	1 (1)

最終TIMI grade, n (%)

0	1 (1)
1	4 (2)
2	31 (19)
3	129 (78)

入院後の使用薬剤, n (%)

アスピリン	163 (99)
クロピドグレル	81 (49)
プラスグレル	70 (42)
シロスタゾール	28 (17)
チクロピジン	20 (12)
β遮断薬	80 (48)
ACE阻害薬/ARB	85 (52)
カルシウム拮抗薬	32 (19)
HMG-CoA還元酵素阻害薬	135 (82)
利尿薬	73 (44)

連続変数は正規分布する場合は平均 ± 標準偏差で、正規分布しない場合は中央値（四分位）で表記した。カテゴリー変数は患者数（%）で表記した。

CPR; Cardio-Pulmonary Resuscitation, PCI; Percutaneous Coronary Intervention, CABG; Coronary Artery Bypass Graft, ACE; Angiotensin Converting Enzyme, ARB; Angiotensin II receptor blocker, CRP; C-reactive Protein, eGFR; estimated Glomerular Filtration Rate, CK; Creatine Kinase, TIMI; Thrombolysis in Myocardial Infarction.

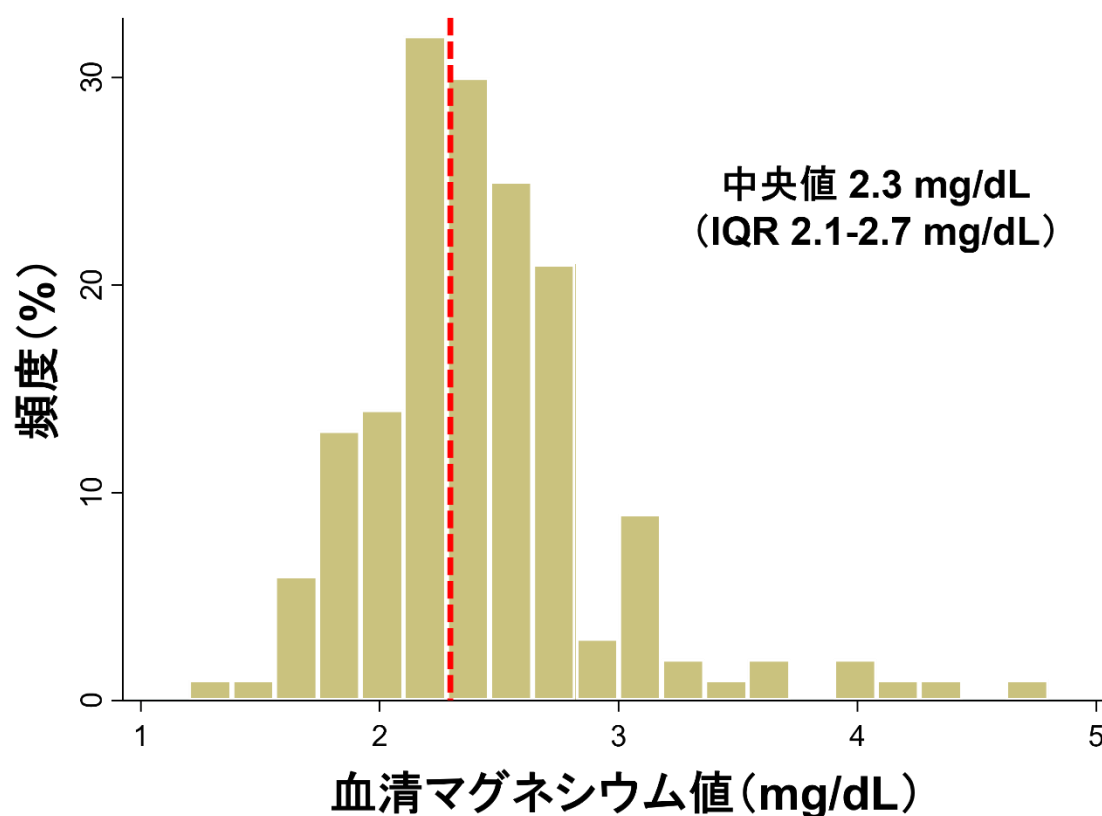


図4. 来院時血清マグネシウム値の分布

IQR; Inter Quartile Range.

来院時血清マグネシウム値の中央値である 2.3mg/dL をカットオフとして 2 群に別け、患者背景を比較検討した結果を表 2 に示す。高マグネシウム群の患者では Killip 分類 class III or IV の合併頻度が高く、また脂質異常症と慢性腎臓病の有病率が高かった。β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、Angiotensin Converting Enzyme (ACE) 阻害薬、Angiotensin II receptor blocker (ARB)、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の入院後の使用割合は高マグネシウム群で有意に低かった。血清ナトリウム値、最大 CK 値は高マグネシウム群で有意に高く、推定糸球体濾過量 (estimated Glomerular Filtration Rate; eGFR) や左室駆出率 (Left Ventricular Ejection Fraction; LVEF) は高マグネシウム群で有意に低かった。

表2. 患者背景

変数	血清マグネシウム値		p 値
	≤ 2.3 mg/dL	> 2.3 mg/dL	
症例数	86	79	
年齢, 年	63.3±12.1	63.6±12.7	0.83
男性, n (%)	75 (87)	71 (90)	0.59
来院時臨床所見, n (%)			
Killip分類 class III or IV	68 (79)	78 (99)	<0.001
ST上昇型心筋梗塞	81 (94)	75 (95)	1.0
By-stander CPR	39 (45)	41 (52)	0.44
心血管リスク因子, n (%)			
糖尿病	36 (42)	22 (28)	0.060
高血圧症	47 (55)	36 (46)	0.24
脂質異常症	46 (53)	22 (28)	0.001
慢性腎臓病	45 (52)	57 (72)	0.009
現在の喫煙歴	29 (34)	21 (27)	0.32
心血管疾患の家族歴	4 (5)	4 (5)	1.0
PCI/CABGの既往	12 (14)	10 (13)	0.81
脳梗塞の既往	12 (14)	5 (6)	0.108
末梢動脈疾患の既往	4 (5)	3 (4)	1.0
入院前の内服薬, n (%)			
アスピリン	6 (7)	7 (9)	0.65
クロピドグレル	4 (5)	3 (4)	1.0
β遮断薬	2 (2)	4 (5)	0.43
ACE阻害薬/ARB	10 (12)	8 (10)	0.76
HMG-CoA還元酵素阻害薬	8 (9)	6 (8)	0.69
血液検査所見			
ヘモグロビン, g/dL	13.4±2.2	12.3±2.1	0.002
CRP, mg/dL	0.08 (0.03-0.32)	0.10 (0.04-0.43)	0.54
ナトリウム, mEq/L	139 (138-142)	141 (138-143)	0.008
カリウム, mEq/L	3.8 (3.4-4.2)	3.9 (3.4-4.7)	0.28
マグネシウム, mg/dL	2.1 (2.0-2.2)	2.7 (2.5-2.9)	<0.001
eGFR, mL/min	58.3±19.8	50.4±18.7	0.009

CK, IU/L	124 (81-210)	179 (102-320)	0.002
最大CK, IU/L	2,671 (887-7,407)	7,294 (3,634-13,716)	<0.001
左室駆出率, %	48 (39-56)	28 (10-45)	<0.001
心筋梗塞の責任血管, n (%)			0.181
左冠動脈主幹部	4 (5)	10 (13)	
左冠動脈前下行枝	43 (50)	43 (54)	
左冠動脈回旋枝	15 (17)	10 (13)	
右冠動脈	24 (28)	16 (20)	
PCI前のTIMI grade, n (%)			0.197
0	32 (37)	37 (47)	
1	12 (14)	15 (19)	
2	27 (31)	14 (18)	
3	15 (17)	13 (16)	
発症から再灌流療法成功までの時間 (min)	151 (119-191)	162 (126-204)	0.31
PCI手技内容, n (%)			0.52
バルーン拡張のみ	6 (7)	2 (3)	
ベアメタルステント	42 (49)	36 (46)	
薬剤溶出性ステント	36 (42)	38 (48)	
薬剤塗布バルーン	0	1 (1)	
最終TIMI grade, n (%)			0.137
0	0	1 (1)	
1	1 (1)	3 (4)	
2	12 (14)	19 (24)	
3	73 (85)	56 (71)	
入院後の使用薬剤, n (%)			
アスピリン	86 (100)	77 (97)	0.23
クロピドグレル	44 (51)	37 (47)	0.58
プラスグレル	35 (41)	35 (44)	0.64
シロスタゾール	14 (16)	14 (18)	0.81
チクロピジン	10 (12)	10 (13)	0.84
β遮断薬	59 (69)	21 (27)	<0.001
ACE阻害薬 / ARBs	61 (71)	24 (30)	<0.001
カルシウム拮抗薬	22 (26)	10 (13)	0.036

HMG-CoA還元酵素阻害薬	78 (91)	57 (72)	0.002
利尿薬	38 (44)	35 (44)	0.99

連続変数は正規分布する場合は平均 $\pm$ 標準偏差で、正規分布しない場合は中央値（四分位）で表記した。カテゴリー変数は患者数（%）で表記した。

CPR; Cardio Pulmonary Resuscitation, PCI; Percutaneous Coronary Intervention, CABG; Coronary Artery Bypass Graft, ACE; Angiotensin Converting Enzyme, ARB; Angiotensin II receptor blocker, CRP; C-reactive Protein, eGFR; estimated Glomerular Filtration Rate, CK; Creatine Kinase, TIMI; Thrombolysis in Myocardial Infarction.

6.2. 血清マグネシウム値と既存の臨床指標との関係性

表 3 に来院時血清マグネシウム値と重要な臨床指標との関係を示す。単変量解析で p 値 < 0.10 であった因子を用いて重回帰分析を行った結果、Killip 分類 class III or IV の合併、血清ナトリウム値、血清カリウム値、最大 CK 値は独立して血清マグネシウム値との関連が認められた。

表 3. 血清マグネシウム値に対する線形回帰分析

変数	単変量解析		多変量解析	
	偏回帰係数 β	p 値	偏回帰係数 β	p 値
Killip 分類 class III or IV	0.28	<0.001	0.25	0.001
血清ヘモグロビン値	-0.15	0.051	-0.02	0.80
血清ナトリウム値	0.20	0.010	0.16	0.040
血清カリウム値	0.16	0.042	0.21	0.006
推定糸球体濾過量	-0.17	0.025	-0.11	0.138
Log 最大 CK 値	0.23	0.003	0.19	0.011
責任血管が左冠動脈主幹部	0.11	0.173	選択せず	-
最終 TIMI grade < 3	0.10	0.186	選択せず	-

CK; Creatin Kinase, TIMI; Thrombolysis in Myocardial Infarction

6.3. 血清マグネシウム値と主要評価項目

観察機関の中央値 20 (IQR 10-41) 日間において、院内死亡は 54 例 (33%) に発生し、院内死亡の競合イベントとして設定した生存退院は 47 例 (28%) であった。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有意に院内死亡リスクが高かった (sub Hazard Ratio 3.08; 95% CI 1.74-5.46, $p < 0.001$) (図 5)。図 6 に傾向スコアの分布を示す。ロジスティック回帰分析では、共変量の調整を行わないモデル 1、傾向スコア共変量に設定し調整を行ったモデル 2、後向きステップワイズ法を用いて共変量を設定し調整したモデル 3 のいずれにおいても、来院時血清マグネシウム値は有意に院内死亡と関連していた (model 1, Hazard Ratio 1.41, 95% CI 1.03-1.92, $p = 0.032$; model 2, Hazard Ratio 2.68, 95% CI 1.24-5.80, $p = 0.012$; model 3, Hazard Ratio 3.54, 95% CI 1.61-7.77, $p = 0.002$) (表 4)。さらに、既存の予後予測指標のうち特に重要とされる来院時 CK 値および最大 CK 値と比較して、来院時血清マグネシウム値は同等あるいは優れた予測能を示した (マグネシウム値対 CK 値, C-index 0.698 [95% CI 0.614-0.782] 対 0.574 [95% CI 0.479-0.669], $p=0.035$; 対最大 CK 値, 対 0.671 [95% CI 0.577-0.766], $p=0.63$)。

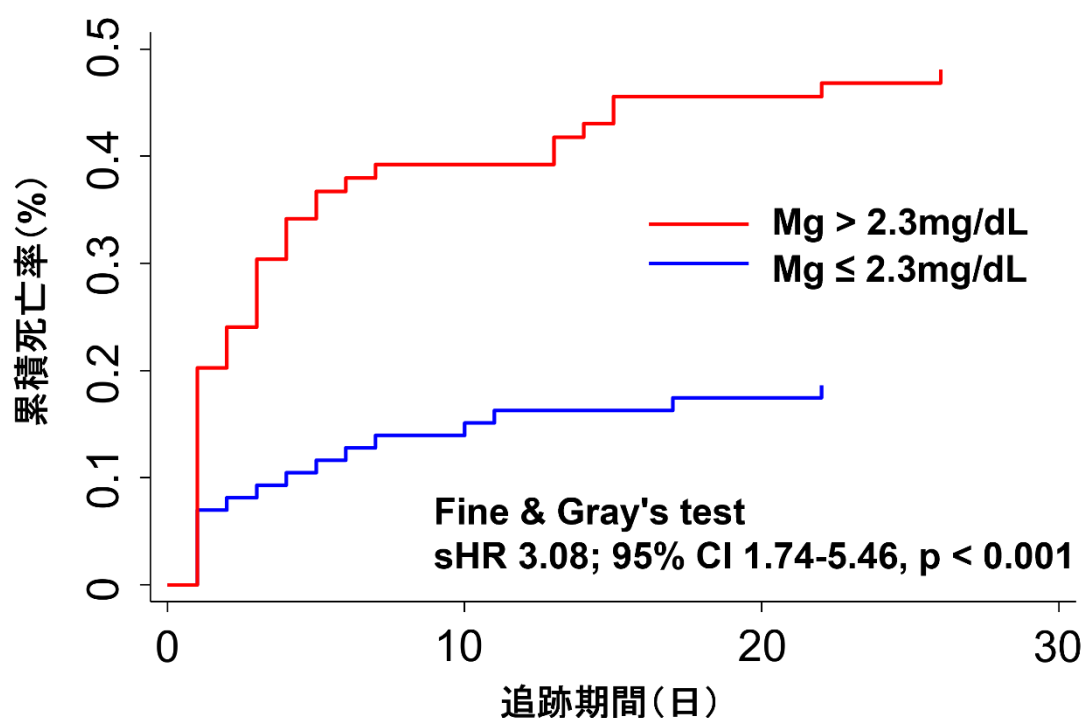


図 5. 競合リスクモデルを用いた 2 群間の比較

Mg; Magnesium, sHR; sub-Hazard Ratio, CI; Confidence Interval.

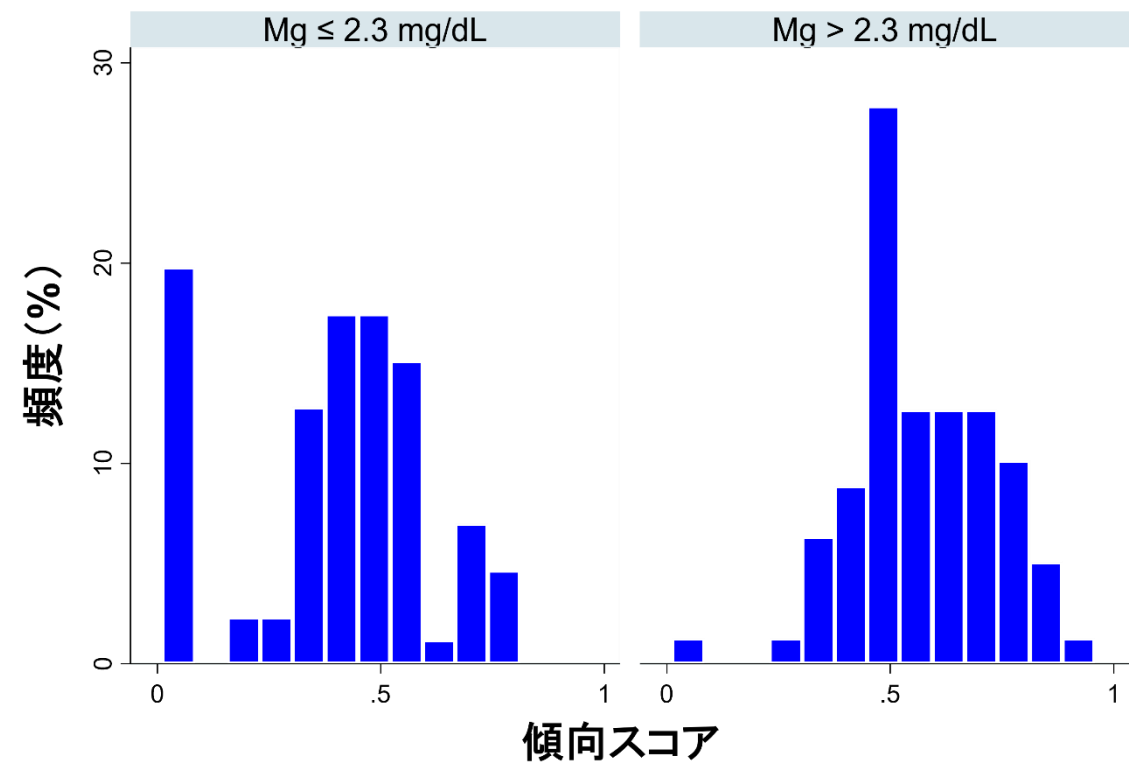


図 6.2 群の傾向スコアの分布
Mg; Magnesium.

表 4. 院内死亡に対する多変量ロジスティック回帰分析

モデル	血清マグネシウム値, mg/dL	
	オッズ比 (95% CI)	p 値
モデル 1: 調整なし	1.41 (1.03-1.92)	0.032
モデル 2: 傾向スコアで調整	2.68 (1.24-5.80)	0.012
モデル 3: ステップワイズ法で選ばれた共変量で調整	3.54 (1.61-7.77)	0.002

CI; Confidence Interval.

6.4. 血清マグネシウム値と副次的評価項目

来院時血清マグネシウム値と副次的評価項目の関係を図 7 に示す。IABP や ECMO の使用率、気管挿管の施行率、遷延性意識障害の発生率は、高マグネシウム群において有意に高かった (IABP, 38 [44%] vs 52 [66%], $p = 0.005$; ECMO, 26 [30%] vs 62 [78%], $p < 0.001$; 気管挿管, 66 [77%] vs 78 [99%], $p < 0.001$; 遷延性意識障害, 11 [13%] vs 26 [33%], $p = 0.002$)。しかしながら持続性 VT や VF の発生率、血栓性合併症の発生率、機械的合併症 (左室自由壁破裂、心室中隔穿孔、乳頭筋断裂) の発生率、ICD 移植術の施行、緊急での CABG の施行率に差は認められなかった (表 5)。

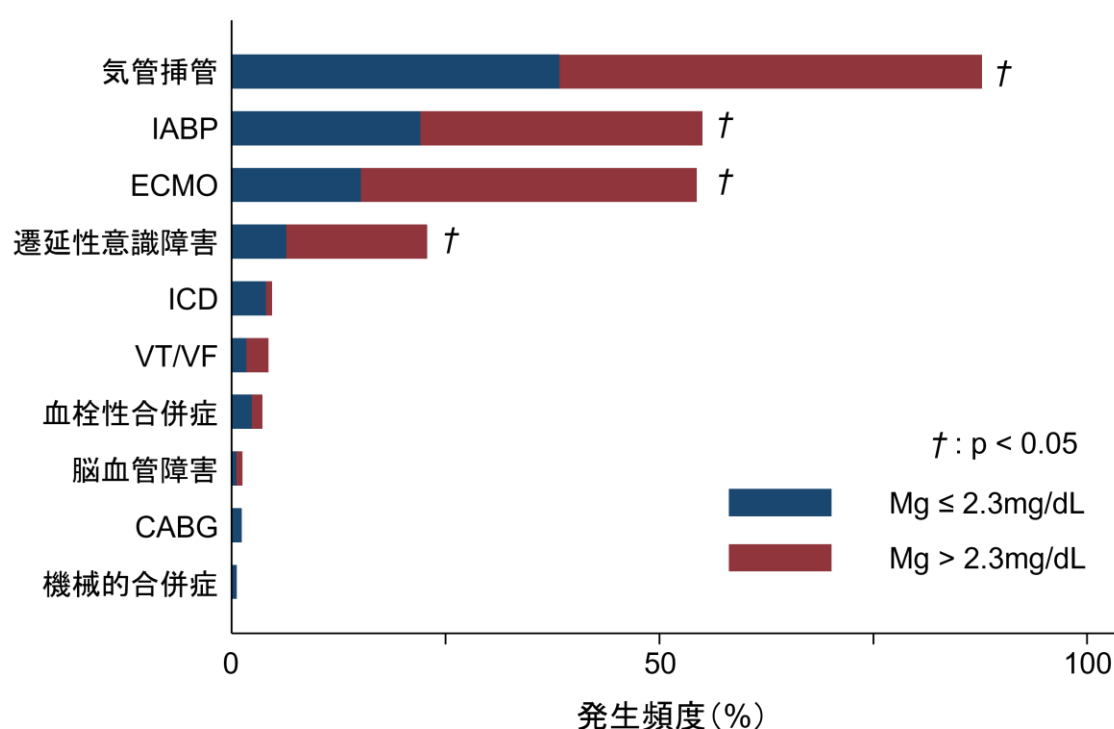


図 7. 副次的評価項目の発生頻度

IABP; Intra-Aortic Balloon Pumping, ECMO; Extra Corporeal Membrane Oxygenation, ICD; Implantable Cardioverter Defibrillator, VT; Ventricular Tachycardia, VF; Ventricular Fibrillation, CABG; Coronary Artery Bypass Graft, Mg; Magnesium.

表 5. 来院時血清マグネシウム値と副次的評価項目の関係

変数	全体	血清マグネシウム値		p 値
		≤ 2.3	> 2.3	
症例数	165	86	79	
IABP, n (%)	90 (55)	38 (44)	52 (66)	0.005
ECMO, n (%)	88 (53)	26 (30)	62 (78)	<0.001
気管挿管, n (%)	144 (87)	66 (77)	78 (99)	<0.001
持続性 VT または VF, n (%)	7 (4)	3 (3)	4 (5)	0.71
血栓性合併症, n (%)	6 (4)	4 (5)	2 (3)	0.68
急性/亜急性ステント血栓症	2 (1)	1 (1)	1 (1)	1.0
左室内血栓	2 (1)	2 (2)	0	0.50
脳血管障害	2 (1)	1 (1)	1 (1)	1.0
機械的合併症, n (%)	1 (1)	1 (1)	0	1.0
左室自由壁破裂	1 (1)	1 (1)	0	1.0
心室中隔穿孔	0	0	0	-
乳頭筋断裂	0	0	0	-
ICD, n (%)	8 (5)	7 (8)	1 (1)	0.066
CABG, n (%)	2 (1)	2 (2)	0	0.50
遷延性意識障害, n (%)	37 (22)	11 (13)	26 (33)	0.002

IABP; Intra-Aortic Balloon Pumping, ECMO; Extra Corporeal Membrane Oxygenation, VT; Ventricular Tachycardia, VF; Ventricular Fibrillation, ICD; Implantable Cardioverter Defibrillator, CABG; Coronary Artery Bypass Graft.

7. 考察

7.1. 本研究の特徴、新知見

本研究は、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の臨床的意義について詳細に評価した初めての報告である。本研究から得られる知見として、①OHCA-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高値 (>2.3 mg/dL) は、PCI 後の院内死亡リスクが高いこと、②これらの患者において血清マグネシウム値は、AMI の梗塞規模を反映する既存の指標 (Killip 分類および最大 CK 値) と有意な正の相関を示すこと、が明らかとなった。本知見から、来院時の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なり得る可能性が示唆された。

7.2. 血清マグネシウム値と急性心筋梗塞の関係性

本研究では、高マグネシウム群で院内死亡リスクが高く、また来院時血清マグネシウム値と最大 CK 値や Killip 分類との関連が認められた。最大 CK 値や Killip 分類は AMI の梗塞規模を反映し、強力な予後予測指標であることが知られている (Vicent Let al., 2017)。本研究結果を臨床応用するためには、血清マグネシウム値と AMI の梗塞規模との因果関係を慎重に検討することが肝要である。考えられるメカニズムとして、第一に高マグネシウム血症が背景にある患者は広範囲梗塞を合併しやすい可能性、第二に広範囲梗塞を呈した患者は高マグネシウム血症を呈する可能性、第三にその両方が影響している可能性が挙げられる。

第一の可能性を支持する知見として、マグネシウムの心血管系への影響が挙げられる。マグネシウムの心血管系への直接作用は低血圧や徐脈、房室ブロック、心室間伝導遅延、心停止などが知られている (Swaminathan R., 2003)。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、シクロオキシゲナーゼ阻害薬とカルシウム拮抗薬と同様の血圧降下作用をもたらす (Turlapaty PD et al., 1981)。すなわち、高マグネシウム血症は陰性変力・変時作用を有しており、血清マグネシウム濃度の高い患者では、低血圧や徐脈が遷延し、IABP あるいは ECMO を必要とする心原性ショックの発症率は高くなると考えられる。しかしながら、一般的に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いる (Ayuk J et al., 2014)。本研究では、図 4 に示すように、血清マグネシウム値が 4.8mg/dL を超える症例は 1 例のみであったため、マグネシウムの直接作用が広範囲梗塞を惹起したという可能性は低いと考えられる。

第二の可能性を支持する知見として、マグネシウムは細胞内外で濃度勾配が異なる

ことが知られている。細胞内に存在するマグネシウムの大部分は、小胞体などの細胞内タンパク質に結合しているか、ミトコンドリア内に格納されているが、それでも細胞内の遊離マグネシウム濃度は血液中に存在する遊離マグネシウム濃度の 1.2 から 2 倍程度高いと推定される (Watanabe M et al., 2001 ; Murphy E., 2000)。したがって、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血液中へ移動し、末梢循環に流入する。実際に、AMI 患者における血清マグネシウム値は心筋梗塞後 3 から 4 日後にかけて上昇することが知られており (Chadda KD et al., 1986 ; Pereira JN et al., 1988 ; Speich M et al., 1987)、本研究においても心筋虚血が原因で血清マグネシウム値が上昇した可能性がある。さらに、MVA の長時間持続、あるいは MVA に対する電氣的除細動により心筋細胞が障害され、血清マグネシウム値が上昇した可能性も考えられる。ネコを用いた動物実験では、VF を起こしてから電氣的除細動を行い血清マグネシウム値の変化を観察したところ、除細動からわずか 7 分後に血清マグネシウム値の上昇が確認された (Stendig LG et al., 1988)。同様の実験を血清カルシウムについて実施した研究では、血清カルシウム濃度の変化は認められず (Salerno DM et al., 1989)、これらの結果の相違はマグネシウムとカルシウムの細胞内外における濃度勾配の違いが原因であると考察されている。本研究では、MVA の持続時間を十分に検討できなかったため、正確な比較検討は困難であるが、広範囲梗塞例あるいは低心機能例であるほど電氣的除細動による MVA の停止率は低く (Raitt MH et al., 1995 ; Shukla HH et al., 2003)、MVA の長時間持続や複数回の電氣的除細動による心筋障害の影響は否定できない。以上より、広範囲梗塞を発症した結果、壊死した心筋細胞から血液中にマグネシウムが流出し、高マグネシウム血症を呈したというメカニズムの可能性は、科学的にも高いと考えられる。

最後に、血清マグネシウム値と心筋梗塞の規模が互いに影響する可能性がある。本研究においては、この可能性を完全に否定する根拠は乏しいが、第一の可能性と同様に、循環動態へ悪影響をもたらすほどの高マグネシウム血症 (4.8mg/dL 以上) の症例は 1 例のみであったことから、第三の可能性についても低いと考えられる。

以上の検討より、来院時の血清マグネシウム値と心筋梗塞範囲が関連する可能性は高いと考えられる。すなわち、OHCA-MVA を合併した AMI 患者において、来院時血清マグネシウム高値は広範囲の心筋梗塞を反映するマーカーとして有用である可能性が示唆される。

7.3. 競合リスクモデルと傾向スコアによる調整

本研究は、入院 30 日までの院内死亡を主要評価項目に設定し、解析対象である 165 名の患者を血清マグネシウム値に応じて 2 群に分け（低マグネシウム群： $\leq 2.3\text{mg/dL}$ 、高マグネシウム群： $> 2.3\text{mg/dL}$ ）、2 群間の予後に差があるかを検定した研究である。予備検討では、カプランマイヤー法を用いて 2 群間を比較し、Log-rank 検定を用いて解析を行った（図 8）。この解析方法でも 2 群間に統計学的有意差が認められた（Log-rank 検定 $p < 0.001$ ）。

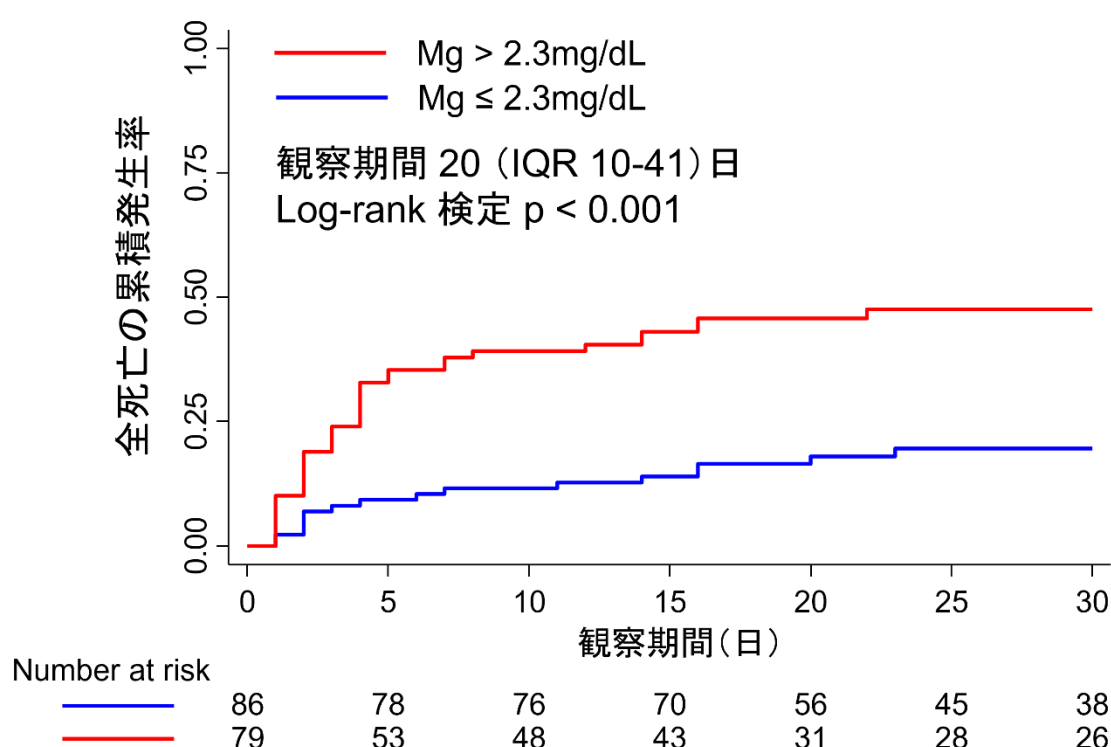


図 8. カプランマイヤー法を用いた 2 群間の比較

Mg; Magnesium, IQR; Inter Quartile Range.

しかしながら、死亡イベントに影響を与える交絡因子は多く、収集の難しい重要な情報（発症から搬送時間、電氣的除細動の回数など）も少なからず存在するため、カプランマイヤー法を用いた検定には多くの交絡バイアスが存在する可能性がある。さらに観察期間のうち、院内死亡は 54 例であるが、生存退院による打ち切りの発生は 47 例であったことを考えると、打ち切りの発生頻度も問題である。Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析も検討されたが、先に挙げた重要な交絡因子は本研究で

は収集が難しく、これら共変量を用いた調整が困難であった。

院内死亡によるイベントと生存退院による打ち切りは、どちらか一方しか発生し得ないため、本研究ではこれらを競合リスクと判定した。そこで、イベント以外の打ち切り症例も含めた院内死亡の累積発生率を検定するため、競合リスクモデルを構築し、Fine & Gray's test を用いて検定を行う方針とした (図 5)。

また、来院時血清マグネシウム値と院内死亡との関係に関しても、様々な交絡バイアスが存在すると予想されることから、交絡因子の扱いを慎重に検討する必要があると考えられた。本研究は後向き観察研究であり、限られたサンプルサイズであることから、既知のすべての交絡因子を共変量として投入することは現実的に不可能であった。そこで、交絡バイアスを十分に小さくするために、これらの交絡因子の情報を一つにまとめた指標、すなわち傾向スコアを用いて調整を行う方針とした。まず、高マグネシウム群と低マグネシウム群を割り当て変数に、AMI の予後予測指標として重要とされる因子 (年齢、性別、Killip 分類、推定糸球体濾過量、左冠動脈主幹部梗塞、最終 TIMI grade) を共変量に設定し、多変量ロジスティック回帰分析を用いて傾向スコアを算出した。来院時血清マグネシウム値と院内死亡との関係は、この傾向スコアを共変量として投入したロジスティック回帰分析を用いて検定した。傾向スコアを用いた調整後も血清マグネシウム高値は有意に院内死亡との相関を認めており

(Hazard Ratio 2.68, 95% CI 1.24-5.80, $p = 0.012$)、本研究の結果として血清マグネシウム高値は院内死亡の発生と関係がある、と結論づけた。

7.4. 本研究の限界

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。

8. 結論

本研究から得られた新知見

- OHCA-MVA を伴う AMI 患者において、来院時の血清マグネシウム値と院内死亡リスクとの関係性を世界で初めて評価した。
- 高マグネシウム群 ($Mg > 2.3mg/dL$) では、低値群 ($Mg \leq 2.3mg/dL$) と比較して、院内死亡リスクが有意に高かった。
- 来院時の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が認められた。

新知見の意義

AMI は循環器疾患の中でも死亡リスクの高い重篤な疾患の一つである。OHCA-MVA を合併した AMI 患者の院内死亡率は極めて高いが、OHCA-MVA を合併した AMI 患者における予後予測因子については、十分な検討がなされていない。

本研究では、来院時の血清マグネシウム値は、これらの患者の予後予測指標として有用であった。また、AMI の梗塞規模を反映する新たなマーカーとなり得る可能性を示した。すなわち、OHCA-MVA を伴う AMI 患者において、来院時の血清マグネシウム濃度を測定することは、死亡や広範囲梗塞等のリスク推定に寄与できる可能性がある。

今後の課題と研究展開

本研究では、搬送時間や、電氣的除細動の回数、AED による波形解析結果などを十分かつ正確には収集できておらず、臨床転帰との関連の検討を行うことができなかった。また、単施設後向き研究であり、症例数が少ないことから、検出力不足の可能性が考えられた。

当院は 2020 年 12 月より札幌市 ACS ネットワークの学術事務局を担当している。札幌市 ACS ネットワークは、2013 年より調査票を用いた ACS の診療実態調査を開始し、2020 年までに 9,145 例（うち ACS の確定診断は 2,060 例）が参加施設へ搬送された実績を持つ、大規模な多施設共同前向き研究である。この診療情報を本研究の発展形として利用するため、「札幌市 ACS ネットワークにおける循環器救急搬送患者の実態調査（臨床研究番号：自 020-0012）」という研究課題のもと計画書を作成し、北海道

大学病院自主臨床研究審査委員会（現：北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会）に承認を得た。

将来的には、札幌市 ACS ネットワークから得られる情報を活用し、本研究で得られた知見をベースに AMI 患者のより精密な予後予測因子を探索する予定である。

9. 謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えていただくとともに終始懇切なる御指導と御校閲を賜りました北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 安斉俊久 教授に感謝を申し上げます。併せて、本研究を遂行するにあたり終始懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 永井利幸 准教授、北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 小西崇夫 客員研究員に感謝と共に厚く御礼を申し上げます。

また、細胞内のマグネシウム動態に関する考察にあたり御指導をいただきました札幌南一条病院 循環器・肝臓内科 顧問 菊池健次郎 先生、北海道大学 大学院医学研究院 病理学講座 腫瘍病理学教室 田中伸哉 教授、心エコー検査の施行から解析にあたり御指導をいただきました手稲溪仁会病院 循環器内科 岩野弘幸 副部長、北海道大野記念病院 循環器内科 辻永真吾 先生、心臓カテーテル検査から治療まで御指導をいただきました北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 神谷究 助教、北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 表和徳 助教、市立釧路総合病院 心臓血管内科 加藤喜哉 医長、市立釧路総合病院 心臓血管内科 小森山弘和 医長、北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 多田篤司 助教、北海道大学大学院医学研究院 心不全低侵襲先進治療学分野 小林雄太 特任助教に厚く御礼を申し上げます。

また、本臨床研究に参加して下さった全ての患者様、当大学病院の関係者の皆様に深く感謝の意を表します。

10. 利益相反

本論文発表内容に関連し、開示すべき利益相反状態はない。

11. 引用文献

Addala, S., Grines, C.L., Dixon, S.R., Stone, G.W., Boura, J.A., Ochoa, A.B., Pellizzon, G., O'Neill, W.W., Kahn, J.K. (2004). Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 93, 629-632.

Anderson, J.L., Morrow, D.A. (2017) . Acute myocardial infarction. *N Engl J med.* 376, 2053-2064.

Ayuk, J., Gittoes, N.J.L. (2014). Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis. *Ann Clin Biochem.* 51, 179-188.

Chadda, K.D. (1986). Serum, red blood cell and whole blood magnesium in patients with uncomplicated acute myocardial infarction. *Magnesium* 5, 76-84.

Fine, J.P., Gray, R.J. (1999). A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc.* 94, 496-509.

Goldberg, A., Hammerman, H., Petcherski, S., Nassar, M., Zdrovyak, A., Yalonetsky, S., Kapeliovich, M., Agmon, Y., Beyar, R., Markiewicz, W. (2006). Hyponatremia and long-term mortality in survivors of acute ST-elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 166, 781-786.

Goyal, A., Spertus, J.A., Gosch, K., Venkitachalam, L.V., Jones, P.G., Berghe, G.V., Kosiborod, M. (2012). Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA* 307, 157-164.

Haider, D.G., Lindner, G., Ahmad, S.S., Sauter, T., Wolzt, M., Leichtle, A.B., Fiedler, G.M., Exadaktylos, A.K., Fuhrmann, V. (2015). Hypermagnesemia is a strong independent risk factor for mortality in critically ill patients: results from a cross-sectional study. *Eur J Intern Med.* 26, 504-507.

Halkin, A., Singh, M., Nikolsky, E., Grines, C.L., Tchong, J.E., Garcia, E., Cox, D.A., Turco, M., Stuckey, T.D., et al. (2005). Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol.* 45, 1397-1405.

Hosmer, D.W., Lemeshow, S. (1980). Goodness of fit tests for the multiple logistic regression model. *Commun Stat Theory Methods.* 9, 1043-1069.

Killip, T.III., Kimball, J.T. (1967). Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 20, 457-464.

Masuda, M., Nakatani, D., Hikoso, S., Suna, S., Usami, M., Matsumoto, S., Kitamura, T., Minamiguchi, H., Okuyama, Y., Uematsu, M., et al. (2016). Clinical Impact of Ventricular Tachycardia and/or Fibrillation During the Acute Phase of Acute Myocardial Infarction on In-Hospital and 5-Year Mortality Rates in the Percutaneous Coronary Intervention Era. *Circ J.* 80, 1539-1547.

Morrow, D.A., Antman, E.M., Charlesworth, A., Cairns, R., Murphy, S.A., Lemos, J.A., Giugliano, R.P., McCabe, C.H., Braunwald, E. (2000). Timi Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation. *Circulation* 102, 2031-2037.

Murphy, E. (2000). Mysteries of magnesium homeostasis. *Circ Res.* 86, 245-248.

Pereira, J.N., Rabacal, C., Laires, M.J., Pereira, T., Fernandes, J.S., Halpern, M.J. (1988). Serum and red blood cell Mg levels in acute coronary events. *Magnesium* 7, 9-15.

Raitt, M.H., Johnson, G., Dolack, G.L., Poole, J.E., Kudenchuk, P.J., Bardy, G.H. (1995). Clinical predictors of the defibrillation threshold with the unipolar implantable defibrillation system. *J Am Coll Cardiol.* 25, 1576-1583.

Salerno, D.M., Murakami, M.M., Winston, M.D., Elspeger, K.J. (1989). Postresuscitation electrolyte changes: role of arrhythmia and resuscitation efforts in their genesis. *Crit Care Med.* 17, 1181-1186.

Shafiq, A., Goyal, A., Jones, P.G., Sahil, S., Hoffman, M., Qintar, M., Buchanan, D.M., Kosiborod, M., Arnold, S.V. (2017). Serum Magnesium Levels and In-Hospital Mortality in Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 69, 2771-2772.

Shukla, H.H., Flaker, G.C., Jayam, V., Roberts, D. (2003). *Pacing Clin Electrophysiol.* 26, 44-48.

Speich, M., Chappuis, P., Robinet, N., Gelot, S., Arnaud, P., Nguyen, V.G., Nicolas, G., Rousselet, F. (1987). Se, Zn, Mg, Ca, K, cholesterol, and creatine kinase concentrations in men during the 12 days after an acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 33, 21-23.

Stendig-Lindberg, G., Varon, D., Graff, E., Schonberger, E., Manoach, M. (1988). Magnesium fluxes in ventricular fibrillation and defibrillation in untreated and dibenzepine HCl pretreated cats. *Magnes Res.* 1, 45-50.

Swaminathan, S. (2003). Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev.* 24, 47-66.

Turlapaty, P.D., Weiner, R., Altura, B.M. (1981). Interactions of magnesium and verapamil on tone and contractility of vascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol.* 74, 263-272.

Vicent, L., Rodriguez, J.V., Valero-Masa, M.J., Diez-Delhoyo, F., Gonzalez-Saldivar, H., Bruna, V., Devesa, C., Juarez, M., Sousa-Casasnovas, I., Fernandez-Aviles, F., et al. (2017). Predictors of high Killip class after ST segment elevation myocardial infarction in the era of primary reperfusion. *Int J Cardiol.* 248, 46-50.

Watanabe, M., Konishi, M. (2001). Intracellular calibration of the fluorescent Mg²⁺ indicator fura-2 in rat ventricular myocytes. *Pflugers Arch.* 442, 35-40.