

【15】

氏 名	すず き みつ ひろ 鈴木 光 洋
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第753号
学位授与の日付	令和2年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (救急医学)
学位論文題目	Serum magnesium levels and neurological outcomes in patients undergoing targeted temperature management after cardiac arrest (心肺停止蘇生後に体温管理療法を受けた患者の血清マグネシウム値と神経学的予後の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 井 上 晃 男 (副査) 教授 小 橋 元 教授 山 口 重 樹

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

日本では院外心肺停止が毎年約10万件発生している。心肺停止に対する救命の連鎖が普及してきた今日でさえも、心肺停止後の生存率は非常に低く、公衆衛生上の大きな問題となっている。

また、蘇生してもその神経学的予後は悪いため、神経学的予後を改善させる治療が望まれている。心肺停止蘇生後の体温管理療法は、その神経学的予後を改善する鍵となる治療であることはよく知られている。マグネシウムは生理的血中濃度では神経保護に働くが、心肺停止蘇生後に体温管理療法を受けた患者においてはその働きは明らかでない。心肺停止後の高い血清マグネシウム値は高い死亡率と相関を認め、また神経学的予後不良例と相関を認めるとの報告も認めるが、その関連はほとんど検討されていない。

【目 的】

この研究の目的は、心肺停止蘇生後に体温管理療法を受けた患者の血清マグネシウム濃度とその神経学的予後の関連を明らかにすることである。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学埼玉医療センターの生命倫理委員会により承認された（研究番号1765）。本研究は後方視的な観察研究であるため、同意取得法として院内掲示を行い、またホームページ上に情報公開を行なった。2015年12月から2017年11月までに獨協医科大学埼玉医療センターで、院内もしくは

は院外心肺停止蘇生後に体温管理療法を受けた患者を対象とした。臨床所見や血液検査所見は電子カルテから後方視的に抽出した。外傷に起因する心肺停止患者、血行動態不安定な患者、重度の出血を認める患者、心肺停止の原因が脳血管障害による患者、心肺蘇生を希望しない患者、日常生活動作の低下した患者は除外した。体温管理療法は蘇生後に昏睡状態である患者を対象とし、36℃で蘇生後から24時間継続とした。神経学的予後は退院もしくは転院時に評価し、その指標には以下に示すCerebral Performance Categories (CPC) を用いた。CPC 1 正常か軽度の障害、CPC 2 中等度の障害はあるが、日常生活は介助なしに行える、CPC 3 重度の障害があり日常生活に介助を要する、CPC 4 昏睡または植物状態、CPC 5 死亡。神経学的予後良好群はCPC 1、CPC 2と定義した。

両群間の比較は、パラメトリック変数に対してStudent's t-testを用い、ノンパラメトリック変数に対しMann-Whitney U-testを用い、カテゴリー変数に対しChi-square testを用いた。多重ロジスティック回帰分析の変数は、心停止から自己心拍再開までの時間（30分よりかかっているか、もしくは30分以下か）、蘇生後のGlasgow Coma Scale (GCS) のM*：最良運動反応（2以上か1か）、初期波形（無脈性心室頻拍もしくは心室細動か、無脈性電気活動もしくは心静止か）、pH、血清マグネシウム濃度とした。

*：GCS M（最良運動反応）

M1	動かない
M2	伸展反応
M3	異常な屈曲運動
M4	逃避反応
M5	疼痛部へ手を動かす
M6	命令に応じる

【結 果】

神経学的予後良好群28例、神経学的予後不良例58例が解析の対象となった。患者背景において、神経学的予後不良群では有意に無脈性電気活動もしくは心静止の頻度が高く、また有意に自己心拍再開までに時間を要していた。

血液検査結果において、神経学的予後良好群と比較し神経学的予後不良群では、pH、動脈血酸素分圧、塩基過剰、総蛋白、血小板数が有意に低く、二酸化炭素分圧、乳酸値、血清カリウム濃度、血清マグネシウム濃度は有意に高かった。

多重ロジスティック回帰分析では、自己心拍再開までの時間が30分よりかかっていることと、蘇生後のGCSのMが1であることが神経学的予後不良例の予測因子であった。血清マグネシウム値は神経学的予後不良例の予測因子とはならなかった。

【考 察】

過去の研究において、心肺停止蘇生後に体温管理療法を受けた患者では、高い血清マグネシウム濃度と不良な神経学的予後との関連が指摘されていた。このため、我々は血清マグネシウム濃度が不良な神経学的予後の予測因子になるのではないかと仮説を立て、多重ロジスティック回帰分析にて検証した。しかし、血清マグネシウム濃度は不良な神経学的予後の予測因子とはならなかった。また、自

己心拍再開までの時間が30分よりかかっていることと、蘇生後のGCSのMが1であることが神経学的予後不良例の予測因子であることが示され、過去の研究結果を補強する形となった。

【結 論】

血清マグネシウム濃度は心肺停止蘇生後に体温管理療法を受けた患者の神経学的予後予測因子とはならなかった。心肺停止から蘇生までの時間が30分よりかかっていることと蘇生後のGCSのMが1であることは、有意に不良な神経学的予後を予測する因子であった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

心肺停止後の蘇生率は近年においても低く、蘇生してもその神経学的予後は不良な例が多い。心肺停止蘇生後の体温管理療法は、その神経学的予後を改善する鍵となる治療であることがよく知られている。しかし体温管理療法を施行しても神経学的予後が不良である症例が多く、結果として予後を改善させることができない多くの症例に無効な治療を提供しているのが現状である。このため、限りある医療資源を有効に利用できるように、神経学的予後の予測が試みられている。マグネシウムは生理的血中濃度では神経保護に働くが、心肺停止蘇生後に体温管理療法を受けた患者においてはその働きは明らかでない。心肺停止後の高い血清マグネシウム値は高い死亡率と相関を認め、また神経学的予後不良例と相関を認めるとの報告も認めるが、その関連はほとんど検討されていない。

本研究では、心肺停止蘇生後に体温管理療法を受けた患者の血清マグネシウム値とその神経学的予後の関連を調べている。単変量解析の結果、神経学的予後不良群では血清マグネシウム値は有意に高かった。しかし多変量解析の結果、血清マグネシウム値は不良な神経学的予後の独立した予測因子ではないことが明らかになった。また、自己心拍再開までの時間と、蘇生後のGlasgow Coma Scale (GCS) 最良運動反応M=1は不良な神経学的予後を予測する独立した因子であることも明らかとなった。

【研究方法の妥当性】

本研究は獨協医科大学埼玉医療センターの生命倫理委員会により承認を得て適切に実施している(研究番号1765)。後方視的な観察研究であるため、同意取得法としては院内に掲示を行い、ホームページ上での情報公開も行なっている。適切な検討を行い、客観的な統計解析を行っている。本研究で得られた結果は信頼性があり、得られたデータとその解釈は妥当であり適切である。

【研究結果の新奇性・独創性】

心肺停止蘇生後に体温管理療法を受けた患者の神経学的予後と来院時の血清マグネシウム値を詳細に検討した研究である。その関連の可能性については過去に指摘をされているが、詳細については明らかになっていなかった。多変量解析を行い、血清マグネシウム値が独立した神経学的予後の予測因子でないことを明らかにした点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究である。

【結論の妥当性】

本研究では、心肺停止蘇生後に体温管理療法を受けた患者の神経学的予後と、血清マグネシウム値

の関連について多変量解析を用いて評価している。単変量解析の結果では、高い血清マグネシウム値が不良な神経学的予後と有意に関連することが指摘されたものの、多変量解析を用いてその関連性を否定している。また、多変量解析において自己心拍再開までの時間と、蘇生後のGCS最良運動反応M = 1は不良な神経学的予後を予測する独立した因子であることも指摘している。これは過去に報告されている研究と矛盾のない結果となっており、結論も妥当なものだと判断できる。

【当該分野における位置付け】

心肺停止蘇生後の神経学的予後を予測する研究は様々な方法で検討されているが、決定的な予測因子は特定されていない。予後予測に血中マグネシウム濃度が利用できる可能性を指摘した研究はあるが、いまだ詳細な研究報告は認められていない。蘇生領域におけるマグネシウムの役割に関しては不明な点が多く、本研究は蘇生領域におけるマグネシウムの役割の解明に一石を投じる研究である。

【申請者の研究能力】

申請者は、救急医療の現場で多くの研鑽を積み、蘇生学の理論を学び実践したうえで作業仮説を立て、研究計画を立案した。そして、適切な方法で本研究を遂行し貴重な知見を得ている。その研究成果はインパクトファクターを有する国際誌に掲載され、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Journal of Emergency Nursing

(46 : 59-65, 2020)