

## 原 著（第8回若手奨励賞受賞論文）

### くも膜下出血に続発した重症の Neurogenic stress cardiomyopathy の検討

羽 星 辰 哉<sup>1)</sup>, 八 木 謙 次<sup>2)</sup>, 多 田 恵 曜<sup>2)</sup>, 松 下 展 久<sup>2)</sup>, 兼 松 康 久<sup>2)</sup>,  
坂 東 美 佳<sup>3)</sup>, 上 田 由 佳<sup>1,3)</sup>, 山 田 博 胤<sup>3)</sup>, 里 見 淳 一 郎<sup>2)</sup>, 西 京 子<sup>1,2)</sup>,  
佐 田 政 隆<sup>3)</sup>, 永 廣 信 治<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院卒後臨床研修センター

<sup>2)</sup>同 脳神経外科

<sup>3)</sup>同 循環器内科

(平成24年10月17日受付) (平成24年10月28日受理)

#### 背 景・目 的

Neurogenic stress cardiomyopathy (NSC) は、冠動脈病変を認めない左室心尖部を中心とした広範囲の一過性心筋障害であり、多くは3日から6週以内に改善する<sup>1)</sup>。病態としては交感神経興奮によるカテコラミン、特にノルアドレナリンの急激な放出が関与していると考えられている。左室造影、あるいは心臓超音波検査で「たこつぼ」を思わせる形態の収縮異常を示すことから「たこつぼ型心筋症」とも称される。心電図上はST上昇・陰性T波・QT延長などを伴う。NSCは身体的あるいは精神的ストレス、外傷、くも膜下出血などに続発する。

くも膜下出血はそのほとんどが脳動脈瘤破裂に起因する予後不良の疾患であり、約半数の患者が死亡し、15%が重篤な後遺症を残す<sup>2)</sup>。早期の脳損傷や再出血、遅発性脳血管攣縮、全身状態がこの予後に関与するとされている。再出血予防のために手術（開頭クリッピング術やコイル塞栓術）が必要であり、続発する遅発性脳血管攣縮の時期を避けた発症3日以内（早期手術）または発症14日以降（晩期手術）に行う。神経症状や全身状態は手術時期決定に重要な因子であるが、呼吸不全、循環不全を伴う全身状態不良例には、その回復を待ってから晩期に手術が行われる。くも膜下出血の4-15%にNSCが続発するが<sup>1,3)</sup>、その重症度はさまざまであり、手術や予

後に影響を与えるような高度心機能低下を呈する重症の場合もあり注意を要する。高度心機能低下をきたした重症NSCを見逃さないために、その発生頻度や危険因子等は重要であり、今回、くも膜下出血に続発する重症NSCについての検討を行った。

#### 対 象・方 法

2010年1月から2012年5月の間に徳島大学病院脳卒中センターにて治療された破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血の患者85例（男性20例、女性65例）を対象に、診療記録をもとに後ろ向きに解析した。年齢は30歳から91歳（平均64歳）であった。外傷性くも膜下出血、もやもや病、脳動静脈奇形を合併した症例は対象から除外した。年齢、性別、動脈瘤部位、くも膜下出血の重症度分類 World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) (表1)<sup>4)</sup>、Fisher CT分類(表2)<sup>5)</sup>、NSC発症時の ejec-

表1 World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) による重症度分類

Grade	GCS score	Motor deficit
Grade I	15	-
Grade II	14 - 13	-
Grade III	14 - 13	+
Grade IV	12 - 7	+/-
Grade V	6 - 3	+/-

表2 Fisher CT 分類

Group I	くも膜下腔に血液が認められないもの
Group II	びまん性にくも膜下出血が認められるが凝血塊はなく、また半球間裂、島槽や迂回槽に1mm以上の厚さの血液がみられないもの
Group III	凝血塊がくも膜下腔に局在しているか、あるいは半球間裂、島槽や迂回槽に1mm以上の厚さの血液がみられるもの
Group IV	テント上のくも膜下腔に意義のある出血はないが、脳内出血や脳室内出血が認められるもの

tion fraction (EF), 手術時期, 退院時 modified Rankin Scale (mRS) と NSC の関連性を解析した。来院時 WFNS がⅣあるいはⅤを重症くも膜下出血とした。心電図異常や血圧低下をきたした症例は、心臓カテーテル検査や心臓超音波検査により、冠動脈病変によらない左室心尖部から中隔にかけての壁運動障害と心基部の過収縮を示し、時間の経過とともに速やかに収縮能の改善を認めた場合に NSC と診断した。また EF が30%以下を高度心機能低下とした。

対象の来院時 WFNS は、grade I が40% (n=34), II が14% (n=12), III が9% (n=8), IV が15% (n=13), V が21% (n=18) であった。また Fisher の CT 分類は、group I が2% (n=2), II が8% (n=7), III が59% (n=50), IV が31% (n=26) であり、動脈瘤の局在は、前交通動脈系は27% (n=23), 内頸動脈系は26% (n=22), 中大脳動脈系は20% (n=17), 後方循環系は22% (n=19), その他は5% (n=4) であった。

## 結 果

心電図異常または血圧低下を認めた症例は全体の7% (男性1例, 女性5例) であり、その中で NSC と診断

されたのは5例, 全体の5.9%であった (図1)。NSC が出現した5症例を表3に示す。全例が WFNS grade Ⅳ以上の重症くも膜下出血に続発していた。今回われわれが目した EF30%以下の高度心機能低下を伴った重症 NSC は3例 (症例1, 2, 3) で、全体の3.5%であった。この3例は全例とも、女性であり、来院時 WFNS は grade Ⅳ, Fisher の CT 分類は group III, 動脈瘤の局在は内頸動脈系であった。重症 NSC の年齢 (平均68±8歳) は、それ以外の症例 (平均64±15歳) と明らかな差は認めなかった。また女性かつ重症くも膜下出血は17症例あったが、そのうち重症 NSC は17.6% (3/17) と高頻度に出現していた。

代表症例 (表3-症例1) を提示する。

症例: 63歳, 女性

主訴: 意識障害

既往歴: 高血圧症 (内服加療されていたが自己中断)

家族歴: 特記すべきことなし

嗜好歴: 喫煙歴なし, 機会飲酒

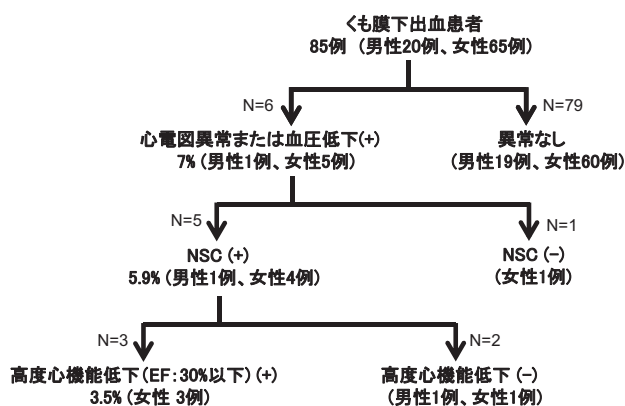


図1: 当院で加療された症例の脳動脈瘤によるくも膜下出血患者における Neurogenic stress cardiomyopathy (NSC) の出現

表3 NSCを続発したくも膜下出血5例

症例	年齢/性別	破裂動脈瘤 部位	重症度分類 WFNS	CT 分類 Fisher	ECG 変化	NSC 増悪時の EF
1	63/女	左内頸動脈	Ⅳ	Ⅲ	陰性 T	28%
2	64/女	右内頸動脈	Ⅳ	Ⅲ	ST↑↓, 陰性 T	30%
3	77/女	右内頸動脈	Ⅳ	Ⅲ	ST↑	<30%
4	91/女	椎骨脳底動脈	Ⅳ	Ⅲ	陰性 T	57%
5	51/男	前交通動脈	Ⅴ	Ⅳ	ST↓, 陰性 T	60%

現病歴：2012年4月，突然の意識障害が出現し，当院に救急搬送された。

入院時現症：血圧164/108mmHg，脈拍96/分で整，体温36.7℃，SpO<sub>2</sub> 98% (room air)であった。意識はGCSでE3V2M4，左側への共同偏視を認め，瞳孔は左側がやや大きく，対光反射は左側で遅鈍，左眼球運動障害（内外・上下転障害），右上肢麻痺（4/5MMT），両下肢麻痺（2/5MMT），NIH stroke scale (NIHSS) スコアは19/42であった。

入院後経過：頭部CTでは脳底槽に厚い血腫を認め，くも膜下出血と診断した（FisherのCT分類：group III）

（図2）。来院時，循環動態は安定しており，心電図異常も認めなかった。しかし入院4時間後，著明な血圧低下（70/46mmHg）をきたしたため，カテコラミン投与にて血圧コントロールを行った。心電図では異常を認めなかった。血液検査では心筋酵素の軽度上昇を認めた（CK：515IU/l，CK-MB：45IU/l）。心臓超音波検査では中隔から心尖部にかけての広範囲の壁運動障害を認め，EFは28%と著明な心機能低下を呈していた（図3）。虚血性心疾患の既往はなく，重症くも膜下出血でもあり，心臓超音波検査の所見よりNSCと診断した。脳血管造影検査では，左内頸動脈-後交通動脈分岐部に多数のブレブを伴う径7mm大の動脈瘤を認めた（図4）。NSCによる高度心機能低下のため晩期手術を計画し，急性期は循環管理を中心に行ったが，再破裂や症候性の脳血管攣縮は生じなかった。心電図モニターでは発症後1日目

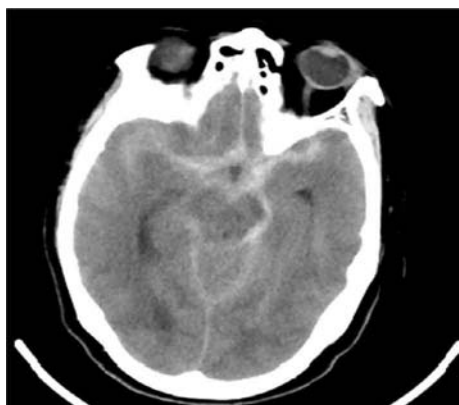


図2：来院時，頭部CT。広範囲に厚いくも膜下出血を認めた（Fisher group III）。

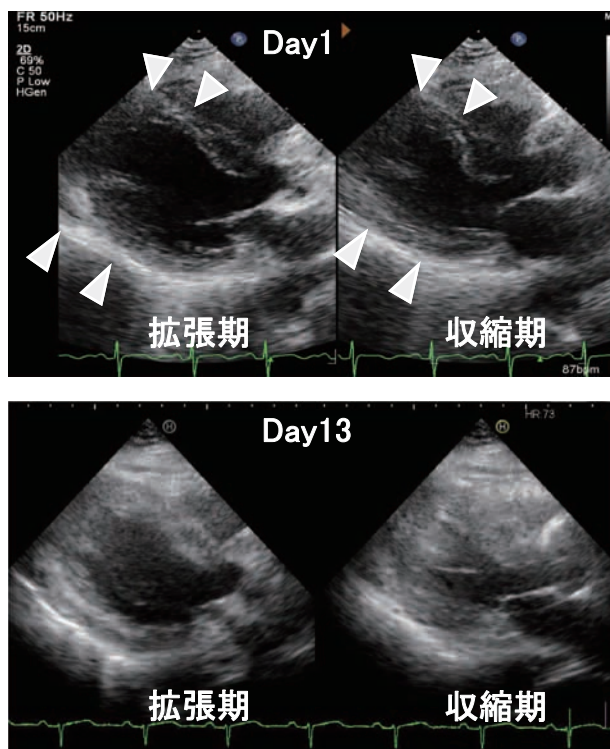


図3：心エコー（発症後1日，13日）

発症後1日目では心尖部から中隔にかけての壁運動障害（矢頭）を認めたが，発症後13日目には心壁運動障害は改善した。

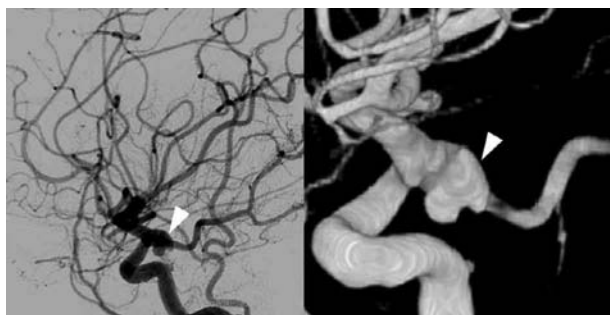


図4：心電図モニター（II誘導）

発症後1日目，2日目に陰性T波の出現を認めたが，その後改善した。

より陰性T波が出現したが，発症後13日目には改善した（図5）。EFの推移を図6に示すが，心機能が改善し，循環動態の安定した発症後21日目に前頭側頭開頭による動脈瘤ネッククリッピング術を施行した。術後経過は良好であり，発症3ヵ月後にはADLが自立するまでの良好な回復となった（mRS：1）。

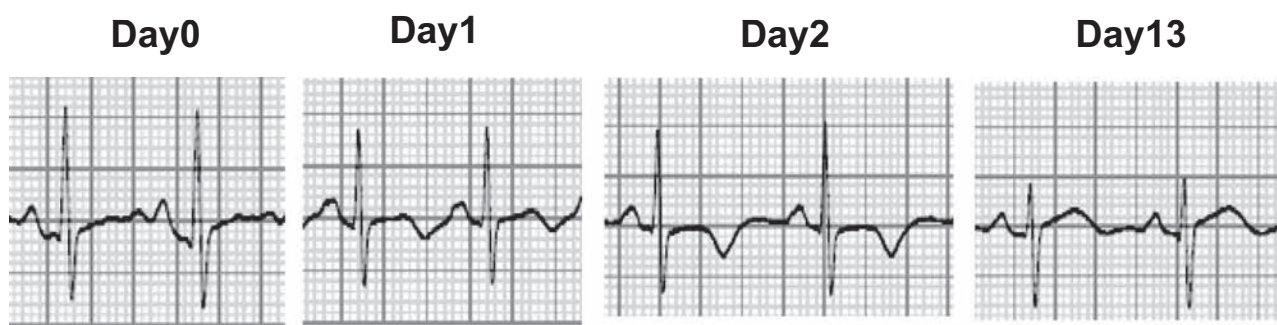


図5：脳血管撮影（左頸動脈撮影）  
左内頸動脈－後交通動脈分岐部に最大径約7mmの多胞性の動脈瘤（矢頭）を認めた。

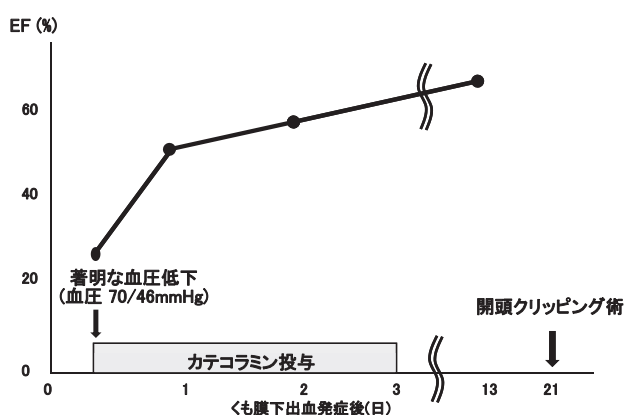


図6：代表症例の経過と左室駆出率（ejection fraction: EF）の推移

## 考 察

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血にNSCが続発することはよく知られている。その重症度はさまざまであり、重症のNSCについて詳細に検討した報告は、われわれの渉猟しうる限りではない。今回、脳動脈瘤破裂に続発し、高度心機能低下をきたした重症NSCにおいて、その頻度と危険因子について検討した。

本研究では、重症NSCの頻度は3.5%（3例/85例）であった。一方、特に女性かつ重症のくも膜下出血においては、重症NSCの出現頻度が17.6%（3例/17例）と高かった。特に閉経後の女性のみ認められたことから、ホルモン、特にエストロゲンの減少がNSC発症に関与することが推察される。くも膜下出血後の心室壁運動異常は、エストロゲン血中濃度が低いこととの関連が報告されている<sup>6)</sup>。またエストロゲン補充療法がカテコラミ

ンによって引き起こされる心筋障害に対して保護的な働きをするという報告もある<sup>6,7)</sup>。エストロゲンは、heat shock protein 70や心房性Na利尿ペプチドなどの心保護物質の発現促進作用や、c-fosやエンドセリン-1などの心筋障害に関与する物質の発現を抑制する作用を有しており、閉経によるエストロゲンの減少はNSCの危険因子である可能性が推察される<sup>6-9)</sup>。このことから、閉経後の女性は重症NSCの出現に特に注意が必要であり、心電図による注意深いモニタリングや心臓超音波検査による迅速な発見が重要であると思われる<sup>10)</sup>。

NSCの発現機序については多くの説が提唱されているが、中でも有力とされているものに交感神経刺激により誘発されたカテコラミン急上昇があり、特にノルアドレナリンの影響が大きいとされている。左心室における交感神経刺激に対する不均一反応が明らかにされており、心尖部においては交感神経線維密度が心基部に比べ疎である。それを代償し、心尖部ではより高い $\beta$ アドレナリン受容体密度と交感神経刺激に対する高い心筋反応性を有する。このため、交感神経刺激下で心尖部心筋障害が生じると考えられている<sup>11)</sup>。

くも膜下出血においては、視床下部障害により交感神経が過興奮となることがNSCを続発する一因とされている<sup>3)</sup>。また重症くも膜下出血ではカテコラミン濃度は高値であることが報告されている<sup>12)</sup>。今回、重症NSCを呈した症例はすべて重症くも膜下出血であったが、高度な視床下部障害によるカテコラミン上昇が重症NSCの誘因となったと推察される。血中カテコラミンの測定はNSCの病態解明に有用である可能性がある。



あらゆる原因疾患を含めた NSC の検討では、高齢者に NSC の頻度が高い。高齢者ではもともと心室腔が小さいため、NSC により心筋の過収縮が起こることで容易に心室腔が虚脱することが一因ではないかと考えられる<sup>13)</sup>。しかし、くも膜下出血に続発した NSC では年齢は危険因子にはならないという報告があり<sup>14)</sup>、本研究においても、重症 NSC を続発した症例の年齢はそれ以外の症例と差は認められなかった。このことから、原因疾患により NSC の発症機序、危険因子に相違がある可能性が示唆される。

動脈瘤の局在に関しては、今回の研究では重症 NSC を続発した症例はすべて内頸動脈系であった。しかし、Kent J. Kilbourn らの報告によると、くも膜下出血に続発した NSC は、後方循環系に多く認めたとしている<sup>14)</sup>。本研究は、単一施設で行われた研究であり、くも膜下出血症例にバイアスがかかった可能性が考えられる。今後は多施設における前向き解析を行い、動脈瘤の局在と NSC の関係を明らかにする必要がある。

本研究において、軽症から重症を含めた全 NSC の発症頻度は 5.9% であり、重症 NSC は 3.9% であった。これは、これまでの報告に比べるとやや低い<sup>14)</sup>。本研究では、心電図変化または血圧低下を認めた症例に対して心機能評価が行われており、NSC の発症頻度は過小評価されている可能性がある。今後はくも膜下出血症例に対して積極的に NSC の診断を行い、発症頻度を正確に評価すべきである。

くも膜下出血において NSC 合併例の死亡率 (46.9%) は、非合併例の死亡率 (11.2%) に比べ有意に高く、予後不良である<sup>14)</sup>。今後は NSC 合併例の予後を改善することが検討課題として挙げられる。

現在、NSC を合併したくも膜下出血の手術方法の選択、手術時期に関する、エビデンスに基づいたガイドラインはない。症例 1 においては重症 NSC を伴っていたが、晩期手術を行い良好な経過を得ることができた。NSC をきたした症例においては早期手術に拘らず晩期手術選択も一つの方法であると考えられる。くも膜下出血後に血圧低下あるいは心電図異常を認めた場合は NSC を考慮し、心臓超音波検査により迅速に診断する必要があることを強調したい。本研究では検討を行った重症 NSC

続発例の症例数は少なく、今後更なる検討、症例の積み重ねが必要と思われる。

## 文 献

- 1) Ingall, T., Asplund, K., Mahonen, M., Bonita, R.: A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*, 31 : 1054-1061, 2000
- 2) Lee, V. H., Oh, J. K., Mulvagh, S. L., Wijedicks, E. F.: Mechanisms in neurogenic stress cardiomyopathy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit. Care*, 5 : 243-249, 2006
- 3) Lee, V. H., Connolly, H. M., Fulgham, J. R., Manno, E. M., *et al.*: Tako-tsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an underappreciated ventricular dysfunction. *J. Neurosurg.*, 105 : 264-270, 2006
- 4) Ducati, A.: The clinical grading of subarachnoid hemorrhage. *Minerva Anesthesiol.*, 64 : 109-112, 1998
- 5) Fisher, C. K. J., Davis, J.: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*, 6(1) : 1-9, 1980
- 6) Sugimoto, K., Inamasu, J., Hirose, Y., Kato, Y., *et al.*: The role of norepinephrine and estradiol in the pathogenesis of cardiac wall motion abnormality associated with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 43 : 1897-1903, 2012
- 7) Kuo, B. T., Choubey, R., Novaro, G. M.: Reduced estrogen in menopause may predispose women to takotsubo cardiomyopathy. *Gen. Med.*, 7 : 71-77, 2010
- 8) Webb, C. M., Ghatei, M. A., McNeill, J. G., Collins, P.: 17beta-estradiol decreases endothelin-1 levels in the coronary circulation of postmenopausal women with coronary artery disease. *Circulation*, 102 : 1617-1622, 2000
- 9) Ueyama, T., Tanioku, T., Nuta, J., Kujira, K., *et al.*: Estrogen alters c-Fos response to immobilization stress in the brain of ovariectomized rats. *Brain Res.*, 1084 : 67-79, 2006
- 10) Yokota, H., Sugiura, S., Ida, Y., Itoh, H.: Neurogenic

- stress cardiomyopathy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a very elderly patient—case report. *Neurol. Med. Chir (Tokyo)*, 51 : 842-846, 2011
- 11) Wittstein, I. S., Thiemann, D. R., Lima, J. A., Baughman, K. L., *et al.* : Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N. Engl. J. Med.*, 352 : 539-548, 2005
- 12) Ogura, T., Satoh, A., Ooigawa, H., Sugiyama, T., *et al.* : Characteristics and prognostic value of acute catecholamine surge in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol. Res.*, 34 : 484-490, 2012
- 13) Kazuyuki Shimada, H. F., Kodama, M. : Stress-induced cardiovascular disease. *THE CIRCULATION FRONTIER* : 10, 2006
- 14) Kilbourn, K. J., Levy, S., Staff, I., Kureshi, I., *et al.* : Clinical characteristics and outcomes of neurogenic stress cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 3104 : 61-66, 2012

### *A clinical study on severe neurogenic stress cardiomyopathy after subarachnoid hemorrhage*

Tatsuya Haboshi<sup>1)</sup>, Kenji Yagi<sup>2)</sup>, Yoshiteru Tada<sup>2)</sup>, Norihisa Matsushita<sup>2)</sup>, Yasuhisa Kanematsu<sup>2)</sup>, Mika Bando<sup>3)</sup>, Yuka Ueda<sup>1,3)</sup>, Hirotsugu Yamada<sup>3)</sup>, Junichiro Satomi<sup>2)</sup>, Kyoko Nishi<sup>1,2)</sup>, Masataka Sata<sup>3)</sup>, and Shinji Nagahiro<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

<sup>2)</sup>Department of Neurosurgery, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

<sup>3)</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

#### SUMMARY

Neurogenic stress cardiomyopathy (NSC) is caused by catecholamine excess and/or sympathetic nerve activation, presented as a transient cardiac wall motion abnormality. It is reported to occur in 4-15% of patients suffering from subarachnoid hemorrhage (SAH). Of particular concern, severe NSC leading to cardiac dysfunction is especially important to consider when treating SAH patients in the acute stage because it could affect the prognosis of SAH and the timing of surgery. Currently, the incidence of severe NSC and risk factors are not well characterized. In the present study, we reviewed the medical records of 85 patients (20 men, 65 women) who were admitted and treated for ruptured cerebral aneurysms at Tokushima University Hospital during the period from January 2010 to May 2012. NSC occurred in five patients (5.9%), and three of those patients (3.5%) showed severe NSC with cardiac dysfunction. NSC was observed only in patients with poor SAH-grade, and those resulting in severe cardiac dysfunction were all in women. Notably, the incidence of severe NSC was particularly high in female patients with poor SAH-grades (17.6%). We reported the morbidity of severe NSC in patients with SAH. It is important to pay special attention to severe NSC in female patients, particular those with poor SAH-grades.

Key words : neurogenic stress cardiomyopathy, subarachnoid hemorrhage, sympathetic nerve