

平成30年 5月28日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460924

研究課題名(和文) ストレス心筋症患者における脳心連関

研究課題名(英文) A Brain-Heart Connection in Patients with Stress Cardiomyopathy

研究代表者

明石 嘉浩 (Akashi, Yoshihiro)

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号：40350615

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：ストレスによって発症すると言われるストレス心筋症患者において、興奮時に脳内の活動が活発化する部分を頭部MRスペクトロスコピー(MRS)で評価し、疾患発症後間もない患者の脳と心臓で生じる特徴的な変化との関連を調べた。研究の結果からは、心臓に関しては左室駆出率や心臓交換神経機能は急性期から慢性期にかけて正常化することが確認されたが、脳内興奮活動の指標については、急性期から慢性期までに変化を認めなかった。心臓の特異的な変化を脳内の興奮が制御していると仮説を立てたが、本研究では実証することが出来なかった。

研究成果の概要(英文)：In patients with stress cardiomyopathy who were developed by the stress, the part of brain where becomes active during excitation was evaluated by the MR spectroscopy (MRS). The specific association between the brain and the heart in the subjects after the onset of symptoms were investigated. Regarding the heart, it was confirmed that the left ventricular ejection fraction and the cardiac sympathetic nerve function normalized from the acute to the chronic phase, however, no change was observed for the indicator of neuronal marker obtained from MRS. We hypothesized that the excitement in the brain was controlling specific changes in the heart, but we could not demonstrate in this study.

研究分野：循環器内科

キーワード：たこつぼ ストレス

1. 研究開始当初の背景：近年、急性心筋梗塞と極めて類似した症状と検査所見を有しながらも、左室造影所見では心尖部の無収縮と心基部の過収縮を特徴とした「たこつぼ様左室壁運動異常」を示す、いわゆる「ストレス心筋症」という疾患概念が本邦を中心に確立しつつある。左心室造影や心エコー検査において、左心室収縮期に心尖部が無収縮となり、心基部が過収縮となることが特徴的である。冠動脈の血流支配では説明の付かない壁運動異常を呈する本疾患は、身体的・精神的ストレスを受けた後の高齢女性に好発する。一般的に心筋梗塞に比し予後良好と言われていたが、急性期の合併症による死亡例が散見されるようになり<sup>1</sup>、心臓性突然死の原疾患になり得ることが明らかとなった。現在まで明確な発症機序は解明されておらず、過去の報告から考え得るメカニズムは心筋内にある交感神経β1β2受容体の分布の違いが根本にあり、カテコールアミン過多による圧負荷とそれに伴う微小血管循環障害により、特徴的な壁運動異常が出現するものと考えられている<sup>2</sup>。

上山らによるラットを用いたストレス心筋症動物モデルでは、極度なストレスにより左室壁運動異常を来し、交感神経節遮断薬投与により壁運動異常は予防できるという画期的な発表であった<sup>3</sup>。彼らは更にストレス下ラットにおいて、脳内での*c-fos*発現が交感神経中枢付近で生じ、自律神経機能異常を来しうることを明らかにした<sup>4</sup>。心臓における劇的な壁運動変化は、脳内の視床下部室傍核や扁桃体内側核等の自律神経核からの刺激により、心臓及び全身の交感神経活動亢進が引き金となっているものと推測される。「脳心連関」が本疾患の根本にあるものと考えられるが、ストレス心筋症患者の脳内評価に関する報告は過去にない。

## 2. 研究の目的

特徴的な左心室収縮形態を示すストレス心筋症の発症機序は、神経原性気絶心筋と考

えられているが、脳内活動と心臓自律神経機能を同時に評価した研究は皆無である。本研究では、疾患発症後に頭部 MR スペクトロスコピー (MRS) から脳内交感神経核の局所活動性を評価するとともに、ホルター心電図と<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィから心臓自律神経機能を評価し、2 臓器にわたる自律神経機能を明らかにすることで、脳心連関の存在を明確なものとする。

## 3. 研究の方法

### 1) 対象

2014年4月1日-2017年3月31日までの3年間の間に、当院へ入院したストレス心筋症症例。日本循環器学会ガイドライン<sup>5</sup>に従い、来院時に心臓カテーテル検査にて急性期に確定診断された症例。除外基準は文書にてインフォードコンセントが得られない場合や、MR S撮像が困難な身体条件である場合、担当医師が医学上、不適當と判断した場合など。

### 2) 研究スケジュール

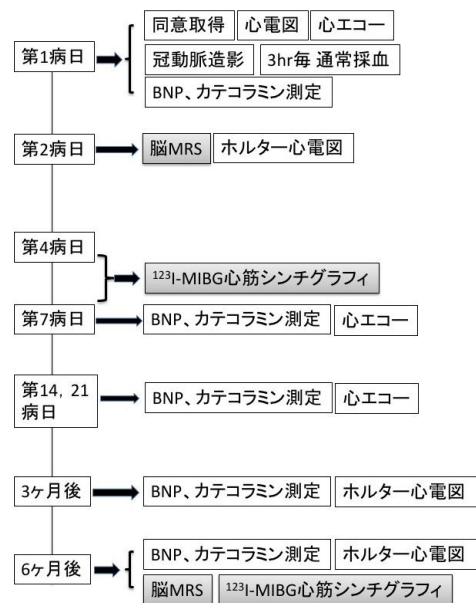


図1. 各種検査スケジュール

上記の期日通りに施行する。

## 4. 研究成果

1) 患者背景：連続 12 例のたこつぼ症候群患者(平均 78 歳、女性 10 名)に対し、来院時

の特徴的なたこつば様左室収縮形態を示した症例で、冠動脈造影では有意狭窄を認めなかった。

2) 左心機能：左室駆出率  $44.1 \pm 6.3$  %が半年の経過とともに  $61.6 \pm 5.9$  %まで改善し ( $p < 0.001$ )、壁運動異常を残す症例は無かった。

3) 血液検査：経過中のクレアチニンキナーゼ最高値は  $234.6 \pm 242.5$  U/L、CK-MB 最高値は  $27.7 \pm 40.5$  U/L と上昇は僅かであった。急性期の血中BNP濃度は  $449.8 \pm 291.8$  pg/ml から  $40.1 \pm 23.9$  pg/ml へ減少 ( $p < 0.001$ )、血液中ノルアドレナリン濃度は  $0.94 \pm 0.78$  pg/ml から  $0.42 \pm 0.16$  pg/ml ( $p < 0.001$ ) と改善した。

4) 心臓交感神経機能： $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィの早期像と4時間後の後期像から求めた洗い出し率は、急性期  $43.2 \pm 9.3$  %と亢進していたものが、慢性期には  $29.8 \pm 9.6$  % ( $p < 0.01$ ) へ改善した。

5) ホルター心電図から解析した副交感神経指標とされているSDNNは、急性期が  $92.8 \pm 32.1$  msec から3ヶ月後に  $131.5 \pm 46.3$  msec へと増加していた ( $p < 0.05$ )。

6) 頭部MRスペクトロスコピー：入院後平均  $2.6 \pm 1.2$  日 single voxel法で撮像した頭部(視床)MRSでは、 $2.02$  ppmに認められるN-アセチルアスパギン酸(NAA)のsignal intensityを測定した。急性期に  $6.8 \pm 0.6$  であったものが、半年後には  $6.9 \pm 0.6$  と変化を認めなかった。

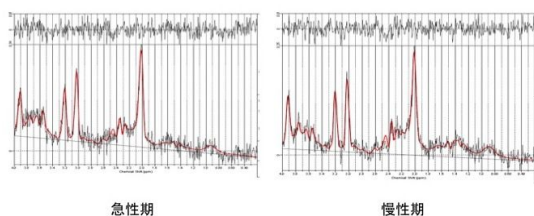


図2 . 急性期と慢性期の視床 MRS 測定例

7) 脳と心臓のパラメータの関連：改善した心臓や採血結果から得られたパラメータとMRSデータとの間に相関関係を認めなかつ

た。

## 8) 考察

本症候群において、劇的な心臓と全身におけるカテコラミン動態が変化中、心臓に関するパラメータは有意に改善するものの、脳内での神経活動の変化をMRSでは十分に観察することが出来なかった。

交感神経核が多く存在すると考えられる視床を中心に、その活動性を評価した初めての研究であったが、MRSによるNAA単体での評価では改善の指標になり得なかった。脳虚血等ではNAAの低下が知られているが<sup>6</sup>、高齢でありながら、特記すべき経時変化を認めなかった。MRSで計測し得る指標として、CholineやCreatineがあるが、NAAのintensity peakが最も大きい評価に用いた。高齢ストレス心筋症患者の脳内評価を行うに際し、同年代の健常者もしくは、他心疾患患者を対照群として評価し、前述の測定値と比較することが今後の課題である。

心筋シンチグラフィ結果、及びホルター心電図解析結果は、過去に研究者自身が報告した傾向と相違ないものであった<sup>7,8</sup>。症例が目標数に達成していないものの、解析をして傾向を掴むことが出来たが、脳内での変化はMRSでの評価に限界があるものと考えら、脳心連関の解明には至らなかった。近年では機能性MRIにより脳内での劇的な変化を捉えることも出来ることから、今後はモダリティを変えて評価する必要があると確信した。

### <引用文献>

1. Mayo Clin Proc 2004; 79: 821-4 .
2. Nat Rev Cardiol 2010; 7: 187-93 .
3. Circ J 2002; 66: 712-3.
4. Circ J 2007; 71: 565-73.
5. Circ J 2007; 71: 990-2.
6. Jpn J Med Phys 2016; 36: 85-91.
7. J Nucl Med 2004; 45: 1121-7.
8. QJM 2007; 100: 335-43.

## 5 . 主な発表論文等

( 研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線 )

[ 雑誌論文 ] ( 計 4 件 )

①Masaki Izumo, Yoshihiro J.Akashi  
Role of echocardiography for takotsubo cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. Cardiovascular diagnosis and therapy、査読有、Vol.8、No.1、2018、pp.90-100、DOI:10.21037/cdt.2017.07.03

②Mika Watanabe, Masaki Izumo, Yoshihiro J. Akashi  
Novel Understanding of Takotsubo Syndrome. International Heart Journal、査読有、Vol.59、No.2、2018、pp.250-255、DOI: 10.1536/ihj.17-586.

③Kihei Yoneyama, Yuki Kitanaka, Osamu Tanaka, Yoshihiro J.Akashi  
Cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. Expert Review of Cardiovascular Therapy、査読有、Vol.16、No.4、2018、pp.237-248、DOI: 10.1080/14779072.2018.1445525.

④Yoshihiro J.Akashi  
Novel hypothesis for takotsubo syndrome . Annals of Nuclear Cardiology、査読有、Vol.3、No.1、2017、pp.103-104、DOI:10.17996/anc.17-00033.

[ 学会発表 ] ( 計 3 件 )

①Yoshihiro J.Akashi  
Takotsubo Cardiomyopathy, 23th Annual Scientific Meeting of the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy, 2018.

②Yoshihiro J.Akashi  
Topics of “Takotsubo Cardiomyopathy” in 2017, 81th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2017.

④明石嘉浩

タコツボ型心筋症の病態と治療、第 3 回

日本心筋症研究会、2017 年

[ 図書 ] ( 計 0 件 )

[ 産業財産権 ]

○出願状況 ( 計 0 件 )

○取得状況 ( 計 0 件 )

[ その他 ]

特になし

## 6 . 研究組織

(1)研究代表者

明石 嘉浩 ( AKASHI, Yoshihiro )  
聖マリアンナ医科大学・医学部・教授  
研究者番号 : 40350615

(2)研究分担者

古川 俊行 ( FURUKAWA Toshiyuki )  
聖マリアンナ医科大学・医学部・講師  
研究者番号 : 20645569

(2)研究分担者

足利 光平 ( ASHIKAGA Kohei )  
聖マリアンナ医科大学・医学部・助教  
研究者番号 : 60645604

(2)研究分担者

米山 喜平 ( YONEYAMA Kihei )  
聖マリアンナ医科大学・医学部・講師  
研究者番号 : 70386944

(3)連携研究者 : なし

(4)研究協力者 : なし