



The impact of hormonal dynamics and serum sodium fluctuations on symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage

原田, 知明

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2023-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8595号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100482343>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

The impact of hormonal dynamics and serum sodium fluctuations
on symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage

くも膜下出血後の症候性脳血管攣縮に対するナトリウム代謝ホルモンと
血清ナトリウム値変動の影響

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
脳神経外科学
(指導教員：篠山隆司)

原田 知明

序文：

破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血（Subarachnoid hemorrhage; SAH）後に脳血管が攣縮し意識障害や様々な神経脱落症状を呈する症候性脳血管攣縮（Symptomatic vasospasm; SVS）は、SAH の予後を規定する重要な因子の 1 つである。SVS の発症予知は困難であるが、近年 SVS に先行して血清ナトリウム値が低下し、これが SVS の発症予測につながることを指摘されている。しかしその発生機序は解明されていない。血清ナトリウム値はナトリウム代謝ホルモンの影響を受けるため、これらを測定すれば SAH 急性期に Na 値が変動する病態を把握でき、SVS の発症予測に応用できる可能性があると考え多施設コホート研究を実施した。

方法：

多施設コホート前向き研究を行い、SAH 発症急性期（2 週間）のナトリウム代謝ホルモンを経時的に測定した。2017 年 9 月から 2020 年 8 月までの間に神戸大学医学部附属病院，北播磨総合医療センター，公立豊岡病院，製鉄記念広畑病院，兵庫県立姫路循環器病センターの 5 病院において、発症 24 時間以内に開頭動脈瘤クリッピング術または血管内コイル塞栓術を行った脳動脈瘤破裂 SAH 連続 133 症例を後方視的に検討した。患者情報，画像所見，入院時 SAH の重症度を表す World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) Grade, CT でのくも膜下出血量を表す Fisher Group, SAH 発症 1 か月後時点での modified Rankin scale (mRS)を調査した。発症日（Day 1），Day 7 および Day 13 の午前 7 時にナトリウム代謝関連ホルモンであるバソプレッシン（Arginine vasopressin; AVP），副腎皮質刺激ホルモン（Adrenocorticotrophic hormone; ACTH），コルチゾール，脳性ナトリウム利尿ペプチド（Brain natriuretic peptide; BNP）を測定し、SVS との関連を調査した。また発症日から 14 日間の血清ナトリウム値と血清カリウム値，水分出納，1 日尿量，1 日ナトリウム摂取量，24 時

間の尿中ナトリウムおよびカリウム排泄量を測定し、血清ナトリウム値は SAH 発症後 14 日目まで 135mEq/L を下回らないよう補正した。

結果：

平均年齢は 63.8 歳、女性は 98 例で、WFNS Grade I, II が 95 例、治療は clipping 87 例/coiling 46 例であった。133 人のうち、18 人 (13.5%) はくも膜下出血発症から 14 日以内に SVS を発症し (SVS 群)、115 人 (86.5%) は SVS を生じなかった (非 SVS 群)。SVS は SAH 発症後平均 9.67 ± 2.01 日で発症した。年齢、性別、WFNS Grade、Fisher Group、入院時の腎機能、動脈瘤の位置、治療法は、SVS 群と非 SVS 群の間で差はなかった。1 か月後の転帰は、非 SVS 群の 58 人 (50.4%) の転帰が良好 (mRS スコア: 0-2) であった一方、SVS 群は 4 人 (22.2%) が良好な転機を示し、SVS は 1 ヶ月後の予後を悪化させた ($p=0.03$)。SVS を生じた症例は SAH 発症日 (Day 1) の血中 AVP, ACTH, コルチゾールは非 SVS 群と比較して SVS 群で有意に高く、発症日以降低下した。Day 1 の AVP, ACTH, コルチゾール値を用いて ROC 分析を行った結果、AUC や p 値は ACTH で最も高い値が得られ (AUC = 0.75, $p = 0.0014$)、SVS の発症予測に使用できる可能性が示唆された。また SAH 急性期 14 日間の SVS 群の血清ナトリウム値の変動は、非 SVS 群より有意に大きく、Day 2 から Day 14 まで、血清カリウム値の推移はナトリウム値の推移と逆相関した。Day1 の AVP, ACTH, コルチゾール値, SAH 急性期 14 日間の血清ナトリウム値の変動幅, 低ナトリウム血症 (≤ 135 mEq/L) などの単変量解析で有意に異なる変数で、多変量ロジスティック回帰モデルを用いて解析したところ、血清ナトリウム値の変動幅が SVS の発生と有意に関連していた。

考察：

SAH 発症日の AVP, ACTH およびコルチゾール値は、SVS の発生の予測マーカーとなりうることを示された。現在汎用されている WFNS Grade と

modified Fisher scale を組み合わせた VASOGRADE は遅発性脳虚血（狭義の SVS）の予測スコアであるが、その AUC は 0.63 である。本研究における Day 1 の ACTH 値の AUC は 0.75 と過去の報告と比して劣っていない。また、多変量ロジスティック回帰分析で血清ナトリウム値の変動幅が大きくなるほど SVS 発症のリスクが高くなることが示された。ストレス下で AVP は下垂体前葉 V1b 受容体を介して ACTH 分泌を促進する。本研究のホルモン及び血清 Na/K 値の推移から、動脈瘤破裂という過大なストレスにより過剰分泌された AVP が視床下部下垂体副腎系（HPA axis; hypothalamic-pituitary-adrenal axis）の過剰反応を誘導した結果、コルチゾールが過剰分泌され、高コルチゾール血症が持つミネラルコルチコイド作用で血清 Na 値が一旦上昇し、コルチゾールの低下とともにミネラルコルチコイド作用が低下、それに引き続き血清 Na 値も低下したと考えた。SVS に先行する血清 Na 値低下は単に血清 Na 値が低下するのではなく、コルチゾール過剰分泌によって上昇した血清 Na 値が血清コルチゾール低下と並行して低下する血清 Na 値のダイナミックな変動の一部をみている可能性が示唆された。

結語：

SAH 発症日に ACTH を測定することで SVS の発症を予測できる可能性が示唆された。また SAH 急性期の血清ナトリウム値の変動幅が大きいほど SVS を発症しやすいことが示され、その発生機序については HPA axis の過剰反応が関与している可能性が示唆された。これらの結果により SVS の発症予測を行うことで、SAH 患者の予後を改善することができると考えられる。

(2513 文字)

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第3260号	氏 名	原田 知明
論文題目 Title of Dissertation	<p>The impact of hormonal dynamics and serum sodium fluctuations on symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage</p> <p>くも膜下出血後の症候性脳血管攣縮に対するナトリウム代謝ホルモンと血清ナトリウム値変動の影響</p>		
審査委員 Examiner	<p>主 査 児玉 裕三 Chief Examiner</p> <p>副 査 仁田 亮 Vice-examiner</p> <p>副 査 青井 真之 Vice-examiner</p>		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

【背景】

破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血（Subarachnoid hemorrhage; SAH）後に脳血管が攣縮し意識障害や様々な神経脱落症状を呈する症候性脳血管攣縮（Symptomatic vasospasm; SVS）は、SAHの予後を規定する重要な因子の1つである。SVSの発症予知は困難であるが、近年SVSに先行して血清ナトリウム値が低下し、これがSVSの発症予測につながる事が指摘されている。しかしその発生機序は解明されていない。血清ナトリウム値はナトリウム代謝ホルモンの影響を受けるため、これらを測定すればSAH急性期にNa値が変動する病態を把握でき、SVSの発症予測に応用できる可能性があると考え多施設コホート研究を実施した。

【方法】

2017年9月から2020年8月までの間に神戸大学医学部附属病院，北播磨総合医療センター，公立豊岡病院，製鉄記念広畑病院，兵庫県立姫路循環器病センターの5病院において、発症24時間以内に開頭動脈瘤クリッピング術または血管内コイル塞栓術を行った脳動脈瘤破裂SAH連続133症例を後方視的に検討した。患者情報，画像所見，入院時SAHの重症度を表すWorld Federation of Neurological Surgeons (WFNS) Grade, CTでのくも膜下出血量を表すFisher Group, SAH発症1か月後時点でのmodified Rankin scale (mRS)を調査した。発症日（Day 1），Day 7およびDay 13の午前7時にナトリウム代謝関連ホルモンであるバソプレッシン（Arginine vasopressin; AVP），副腎皮質刺激ホルモン（Adrenocorticotrophic hormone; ACTH），コルチゾール，脳性ナトリウム利尿ペプチド（Brain natriuretic peptide; BNP）を測定し、SVSとの関連を調査した。また発症日から14日間の血清ナトリウム値と血清カリウム値，水分出納，1日尿量，1日ナトリウム摂取量，24時間の尿中ナトリウムおよびカリウム排泄量を測定し、血清ナトリウム値はSAH発症後14日目まで135mEq/Lを下回らないよう補正した。

【結果】

平均年齢は63.8歳、女性は98例で、WFNS Grade I, IIが95例、治療はclipping 87例/ coiling 46例であった。133人のうち、18人（13.5%）はくも膜下出血発症から14日以内にSVSを発症し（SVS群）、115人（86.5%）はSVSを生じなかった（非SVS群）。年齢、性別、WFNS Grade、Fisher Group、入院時の腎機能、動脈瘤の位置、治療法は、SVS群と非SVS群の間で差はなかった。1か月後の転帰は、非SVS群の58人（50.4%）の転帰が良好（mRSスコア: 0-2）であった一方、SVS群は4人（22.2%）が良好な転帰を示し、SVSは1ヶ月後の予後を悪化させた（ $p=0.03$ ）。SVSを生じた症例はSAH発症日（Day 1）の血中AVP, ACTH, コルチゾールは非SVS群と比較してSVS群で有意に高く、発症日以降低下した。Day 1のAVP, ACTH, コルチゾール値を用いてROC分析を行った結果、AUCや p 値はACTHで最も高い値が得られ（AUC = 0.75, $p=0.0014$ ）、SVSの発症予測に使用できる可能性が示唆された。またSAH急性期14日間のSVS群の血清ナトリウム値の変動は、非SVS群より有意に大きく、Day 2からDay 14まで、血清カリウム値の推移はナトリウム値の推移と逆相関した。Day 1のAVP, ACTH, コルチゾール値, SAH急性期14日間の血清ナトリウム値の変動幅, 低ナトリウム血症（ ≤ 135 mEq/L）などの単変量解析で有意に異なる変数で、多変量ロジスティック回帰モデルを用いて解析したところ、血清ナトリウム値の変動幅がSVSの発生と有意に関連していた。

【考察】

SAH 発症日の AVP, ACTH およびコルチゾール値は、SVS の発生の予測マーカーとなりうることを示された。現在汎用されている WFNS Grade と modified Fisher scale を組み合わせた VASOGRADE は遅発性脳虚血（狭義の SVS）の予測スコアであるが、その AUC は 0.63 である。本研究における Day 1 の ACTH 値の AUC は 0.75 と過去の報告と比して劣っていない。また、多変量ロジスティック回帰分析で血清ナトリウム値の変動幅が大きくなるほど SVS 発症のリスクが高くなることが示された。ストレス下で AVP は下垂体前葉 V1b 受容体を介して ACTH 分泌を促進する。本研究のホルモン及び血清 Na/K 値の推移から、動脈瘤破裂という過大なストレスにより過剰分泌された AVP が視床下部下垂体副腎系（HPA axis; hypothalamic-pituitary-adrenal axis）の過剰反応を誘導した結果、コルチゾールが過剰分泌され、高コルチゾール血症が持つミネラルコルチコイド作用で血清 Na 値が一旦上昇し、コルチゾールの低下とともにミネラルコルチコイド作用が低下、それに引き続き血清 Na 値も低下したと考えた。SVS に先行する血清 Na 値低下は単に血清 Na 値が低下するのではなく、コルチゾール過剰分泌によって上昇した血清 Na 値が血清コルチゾール低下と並行して低下する血清 Na 値のダイナミックな変動の一部をみている可能性が示唆された。

【結語】

SAH 発症日に ACTH を測定することで SVS の発症を予測できる可能性が示唆された。また SAH 急性期の血清ナトリウム値の変動幅が大きいほど SVS を発症しやすいことが示され、その発生機序については HPA axis の過剰反応が関与している可能性が示唆された。これらの結果により SVS の発症予測を行うことで、SAH 患者の予後を改善することができると考えられる。

本研究は、くも膜下出血発症後のナトリウム代謝ホルモンおよび血清ナトリウム値の動態と、くも膜下出血後の症候性脳血管攣縮発症との関連を明らかにし、ナトリウム代謝ホルモンの測定による症候性脳血管攣縮の発症予測の可能性を示した価値ある業績であると認める。よって本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があるものと認める