非心原性脳梗塞患者における左室拡張障害に関する検討

芝崎 謙作¹⁾ 涌谷 陽介²⁾ 高尾 芳樹²⁾

要旨：非心原性脳梗塞患者における左室拡張障害の頻度および中等度以上の拡張障害の関連因子を検討した。対象は2015年9月～2017年6月に入院した発症7日以内の非心原性脳梗塞患者100例で、経胸壁心臓超音波検査で拡張機能を評価し、正常、弛緩障害(軽度)、偽正常化(中等度)、拘束型(高度)に分類した。左室拡張障害は70例に認め、中等度以上は10例であった。BNP値は、中等度以上の左室拡張障害を有する群で有意に高かった(中央値26.9 vs. 96.8 pg/ml, $p=0.0009$)。多変量解析の結果、BNP>80 pg/mlが、中等度以上の左室拡張障害の独立した関連因子であった(OR 8.12, 95% CI 1.162–56.67, $p=0.035$)。非心原性脳梗塞患者は左室拡張障害を高率に合併し、BNP>80 pg/mlは中等度以上の拡張障害の存在を考慮する必要がある。

Key words: left ventricular diastolic dysfunction, non-cardioembolic stroke, brain natriuretic peptide

はじめに

左室拡張障害(left ventricular diastolic dysfunction: LVDD)は、弛緩異常やスティフネスの増加が関与する病態であり、左室収縮能が保持された心不全の主な原因である¹⁾。また、心血管イベントのリスクであり²⁾、LVDDの重症度が上がるほど死亡率が増加する³⁾。LVDDは、高齢³⁻⁵⁾、女性⁵⁾に多く、高血圧⁶⁾、糖尿病⁷⁾、心房細動^{8,9)}を伴うことが多い。

左室の弛緩能とスティフネスの評価は心臓カテーテルを用いた左室内圧波形の記録が必要である。そこで、非侵襲的な評価法として経胸壁心臓超音波による左室流入血流速度波形や組織ドプラ法が日常診療で用いられ、複数の指標の組み合わせで判断する。

これまで急性期脳梗塞患者におけるLVDDに関する検討は少ない^{10,11)}。今回、非心原性脳梗塞患者におけるLVDDの頻度および中等度以上のLVDDの関連因子について検討する。

対象と方法

対象は、2015年9月～2017年6月に当科へ入院した発症7日以内の非心原性脳梗塞患者である。脳卒中専門

医が、神経学的所見および画像検査(MRI)より脳梗塞と診断した。年齢、性別、既往歴(冠動脈疾患、心不全、脳梗塞)、血管系危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症)、入院時National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS)スコア¹²⁾、意識障害や失語・半側空間無視の有無、脳梗塞病型分類、MRI所見(大脳皮質・皮質皮質下病変または小脳病変、複数の血管領域におよぶ多発病変)、胸部レ線心胸比、左室駆出率(ejection fraction: EF)、Hemoglobin、血清Creatinine、D-dimer、血漿Brain Natriuretic Peptide(BNP)について検討した。

脳梗塞の発症メカニズムを調べるために、頸部血管超音波、経胸壁心臓超音波、経頭蓋ドプラ、12誘導心電図、心電図モニター、24時間Holter心電図、MR angiography、CT angiographyなどを行った。脳梗塞病型分類は、Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment分類を用いた¹³⁾。Large-artery atherosclerosis, small-vessel occlusion, other determined etiology, undetermined etiologyを非心原性脳梗塞とした。

血管系危険因子は以下の通り評価した。高血圧(降圧薬の服用、脳梗塞発症前もしくは2週間後に収縮期血圧140 mmHg以上、拡張期血圧90 mmHg以上と定義する)、糖尿病(経口血糖降下薬の服用やインスリンの使用、空腹時血糖126 mg/dlあるいは食後血糖200 mg/dl以上と定義する)、脂質異常症(高脂血症治療薬の服用、LDLコレステロール140 mg/dl以上、HDLコレステロール40 mg/dl未満、トリグリセライド150 mg/dl以上と定義

¹⁾倉敷平成病院脳卒中内科

²⁾倉敷平成病院脳神経内科

(2018年1月31日受付, 2018年4月1日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10631

する), 心房細動は 12 誘導心電図, 心電図モニター, 24 時間 Holter 心電図で診断した。

〈経胸壁心臓超音波〉

心臓超音波装置 Noblus (HITACHI), セクタ型探触子 (1–5 MHz) を用いた。EF は心尖部四腔像断面図で Method of disks を用いて計測した。心尖アプローチ長軸像あるいは四腔像にてサンプルボリュームを僧帽弁弁尖に置き, パルスドプラ法を用いて左室流入血流速波形を記録し, 拡張早期流入血流速波形 (E 波), 心房収縮期血流速波形 (A 波), E 波の減衰時間 (deceleration time; DT) を計測した。また, 心尖アプローチ四腔像にて, 弁輪部 (中隔) にサンプルボリュームを置き, 組織ドプラを用いて拡張期の陰性波 (e' 波) を計測した。左室拡張機能の分類は, 過去の報告^{1,3)} をもとに正常 [$0.75 < E/A < 1.5$, $DT > 140$ ms, $E/e' < 10$], 弛緩障害 (軽度) [$E/A \leq 0.75$], 偽正常化 (中等度) [$0.75 < E/A < 1.5$, $DT > 140$ ms, $E/e' \geq 10$], 拘束型 (高度) [$E/A \geq 1.5$ あるいは $DT \leq 140$ ms] と定義した。心機能異常は左室拡張機能に影響を及ぼすため, また心房細動は A 波が欠落し E/A が計測できないため Cardioembolism は除外した。非心原性脳梗塞患者においても EF 50% 未満, 中等度以上の僧帽弁疾患や大動脈弁疾患は除外した。全ての検査は, 経験豊かな検査技師が施行した。

非心原性脳梗塞患者における LVDD の頻度を調べた。また, 中等度以上の LVDD の有無により 2 群に分け, 患者背景の違いを Fisher exact 検定あるいは Mann-Whitney U 検定を用いて比較検討した。中等度以上の LVDD 陽性群と陰性群を識別する各連続変数の至適 cut-off 値を receiver operating characteristics (ROC) 曲線を用いて求めた。単変量解析で $p < 0.1$ の因子, 従来指摘されている LVDD の関連因子, ROC 曲線で解析した各連続変数の至適値を独立因子として, 多変量解析を行った。 $p < 0.05$ を有意差ありと判断した。さらに, 急性期病棟退院時の転帰について, modified Rankin Scale (mRS) スコア¹⁴⁾ を用いて転帰良好 (mRS 0–2) と転帰不良 (mRS 3–6) の 2 群に分け, 中等度以上の LVDD, E/e' との関連について検討した。統計処理ソフトは Stat Flex (version 6) を用いた。

本研究は, 倉敷平成病院倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号 H30-002)。

結 果

発症 7 日以内の脳梗塞患者 169 例が当科へ入院し, 69 例が除外された (cardioembolism 37 例 [心房細動 33 例], EF 50% 未満 2 例, 中等度以上の僧帽弁あるいは大動脈弁疾患 15 例, 経胸壁心臓超音波に非協力的 3 例・評価

不十分 12 例)。それゆえ, 非心原性脳梗塞患者 100 例が登録された。平均年齢 73.9 ± 11.8 歳, 女性 43 例, 来院時 NIHSS スコアは中央値 3 (1–5) であった。心不全の既往を有する患者はいなかった。非心原性脳梗塞の内訳は, large-artery atherosclerosis 18 例, small-vessel occlusion 34 例, other determined etiology 15 例, undetermined etiology 33 例だった。

入院から経胸壁心臓超音波までの期間は, 入院後平均 1.5 ± 1.2 日であった。E/A 0.76 ± 0.26 , DT 223 ± 55 ms, $E/e' 8.4 \pm 2.9$ だった。LVDD は 70 例 (70%) に認めた。LVDD の重症度の内訳は, 弛緩障害 (軽度) 60 例, 偽正常化 (中等度) 7 例, 拘束型 (高度) 3 例であった。心不全徴候は 1 例も認めなかった。血漿 BNP 値 (平均値 $\pm$ SD) は, 高度 (197.4 ± 98.0 pg/ml), 中等度 (118.4 ± 120.9 pg/ml), 軽度 (49.4 ± 63.2 pg/ml), 正常 (40.8 ± 52.6 pg/ml) の順に高かった (Fig. 1)。中等度以上の LVDD 陽性群と陰性群の背景因子の比較について Table 1 に示す。年齢 (75 (66–82) vs. 84 (79–89) pg/ml, $p = 0.0126$), 心胸比 (50 (45–55) vs. 55 (53–60) %, $p = 0.0060$), 血漿 BNP 値 (26.9 (12.6–50.6) vs. 96.8 (42.2–209.7) pg/ml, $p = 0.0009$) は陽性群で有意に高かった。脳梗塞の既往 (16% vs. 40%, $p = 0.0775$), Undetermined etiology (30% vs. 60%, $p = 0.0771$), 大脳皮質・皮質皮質下病変または小脳病変 (31% vs. 60%, $p = 0.0849$) は陽性群で多い傾向を示した。女性, 冠動脈疾患の既往, 高血圧, 糖尿病, 脂質異常症, NIHSS スコア, 意識障害や失語・半側空間無視, large-artery atherosclerosis, small-vessel occlusion, other determined etiology, 複数の血管領域におよぶ多発病変, EF, Hemoglobin, 血清 Creatinine, D-dimer ≥ 1 μ g/ml は 2 群間で差がなかった。中等度以上の LVDD 陽性群と陰性群を区別する至適年齢, 心胸比, BNP について ROC 曲線をもちいて解析した。結果, 各至適値 (感度, 特異度, Area Under the Curve) は年齢 81 歳 (70 %, 75 %, 0.74), 心胸比 53 % (70 %, 70 %, 0.76), BNP 80.8 pg/ml (70 %, 85 %, 0.82) であった。多変量解析の結果, BNP > 80 pg/ml (オッズ比 8.12, 95% 信頼区間 1.162–56.67, $p = 0.035$) が中等度以上の LVDD の独立した関連因子であった (Table 2)。

入院から急性期病棟退院時までの期間は, 平均 16.8 ± 6.2 日であった。急性期病棟退院時の mRS スコアは, 中央値 2 (1–3.5) で, 転帰良好は 53 例, 転帰不良は 47 例だった。転帰不良に中等度以上の LVDD の頻度が多く (5% vs. 15%, $P = 0.1831$), E/e' が高値 ($7.6 (6.5–9.2)$ vs. $8.1 (6.7–10.1)$, $p = 0.0775$) であったが統計学的な有意差には至らなかった。

Fig. 1 Plasma BNP level and severity of left ventricular diastolic function.

血漿BNP値(平均値±SD)は、高度(197.4±98.0 pg/ml)、中等度(118.4±120.9 pg/ml)、軽度(49.4±63.2 pg/ml)、正常(40.8±52.6 pg/ml)の順に高かった

考 察

LVDDは、非心原性脳梗塞患者の70%にみられ、中等度以上は10%であった。また、来院時の血漿BNP>80 pg/mlが、中等度以上のLVDDの独立した関連因子であった。

急性期虚血性脳血管障害患者におけるLVDDの頻度は、対象、経胸壁心臓超音波検査のパラメーターや定義の違いこそあるが約60~95%であり^{10,11)}、本研究結果は同様であった。LVDDは、心血管イベントや全死亡のリスクである¹⁻³⁾。それゆえ、急性期脳梗塞患者において塞栓源検索や左室収縮機能のみならず左室拡張機能の評価も必要であろう。

LVDDとBNPはいずれも心房細動との関わりが報告されており、今回急性期非心原性脳梗塞でLVDDとBNPとの関連性が示唆された要因として潜在性心房細動が挙げられる。LVDDは、心房細動を伴うことが多い^{8,9)}。また、Kimら¹⁵⁾はカテーテルアブレーションを施行した発作性心房細動患者について検討し、LVDDと虚血性脳血管障害の既往との関連性について明らかにした。Seoら¹⁰⁾は、急性期脳梗塞患者について検討を行い、A波の欠落にてE/Aが計測できない心房細動においてE/e'とDTを用いて拡張機能の重症度を分類し、重度のLVDDの頻度は心房細動を有する脳梗塞が37.1%と最も多く、次いでcryptogenic stroke 27.3%、ラクナあるいはアテローム 13.4%であった。多変量解析の結果、

中等度あるいは重度のLVDDが心房細動を有する脳梗塞の独立した関連因子であることを明らかにした。さらに、重度のLVDDを有するcryptogenic strokeは、心原性脳塞栓症に類似した画像所見を認めることより、潜在性心房細動の可能性について述べている。次に、LVDDの重症度が上がるほどBNPが高値を示すと報告されている^{1,16)}。BNPは、心筋が張った状態で心筋細胞から分泌されるホルモンであり、主に心疾患や心不全のスクリーニングや治療効果を判定するバイオマーカーとして用いられている¹⁷⁾。急性期脳梗塞、特に心原性脳塞栓症でBNPが高値を示すことが知られている¹⁸⁾。Okadaらは、BNP>85 pg/mLが急性期虚血性脳血管障害患者における入院後の新規心房細動の独立した関連因子と報告している¹⁹⁾。本研究の中等度以上のLVDDを識別するcut-off値とほぼ同様であり、BNPの観点からもLVDDと発作性心房細動の関連性が推測される。それゆえ、中等度以上のLVDDを有する非心原性脳梗塞患者でBNP高値を有する場合、発作性心房細動が検出されるかどうか明らかにする前向き研究が必要であろう。

LVDDを診断するひとつの指標であるE/e'と脳梗塞後の予後に関する報告がある。Parkら¹¹⁾は、急性期脳梗塞患者においてLVDDと機能予後および血管イベントの転帰について検討し、E/e'≥15が3カ月あるいは1年後の転帰不良と1年後の血管イベントの独立した関連因子と報告した。Tateishiら²⁰⁾は、急性期心原性脳塞栓症患者においてE/e'≥20が院内死亡の独立した関連因子で

Table 1 Background and clinical characteristics of patients

	Moderate to severe LVDD		P-value
	Absence <i>n</i> =90	Presence <i>n</i> =10	
Age, years	75 (66–82)	84 (79–89)	0.0126
Female	37 (41)	6 (60)	0.3200
Past history			
Coronary artery disease	2 (2)	1 (10)	0.2735
Heart failure	0	0	
Ischemic stroke	14 (16)	4 (40)	0.0775
Hypertension	60 (67)	8 (80)	0.4948
Diabetes mellitus	30 (33)	3 (30)	1
Dyslipidemia	30 (33)	2 (20)	0.4948
NIHSS score	2.5 (1–5)	3.5 (2–5)	0.3716
Consciousness disturbance	10 (11)	1 (10)	1
Aphasia or Hemispatial neglect	6 (7%)	2 (20)	0.1819
Stroke etiology			
Large-artery atherosclerosis	18 (20)	0	0.2000
Small-vessel occlusion	31 (34)	3 (30)	1
Other determined etiology	14 (16)	1 (10)	1
Undetermined etiology	27 (30)	6 (60)	0.0771
Imaging			
Cortical • Corticosubcortical or Cerebellar lesion	28 (31)	6 (60)	0.0849
Multiple lesions in multiple vascular territories	8 (9)	2 (2)	0.5920
Cardio-thoracic ratio, %	50 (45–55)	55 (53–60)	0.0060
Ejection fraction			0.1909
50–55%	1 (1)	1 (10)	
>55%	89 (99)	9 (90)	
Hemoglobin, g/dl	13.6 (12.5–14.8)	12.5 (11.2–13.9)	0.1713
Serum creatinine, mg/dl	0.80 (0.66–0.95)	0.77 (0.70–0.99)	0.7782
D-dimer ≥1, µg/ml	28 (31)	3 (30)	1
Plasma BNP, pg/ml	26.9 (12.6–50.6)	96.8 (42.2–209.7)	0.0009

Data presented as medians (IQR) or *n* (%). LVDD: left ventricular diastolic dysfunction, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, BNP: Brain natriuretic peptide.

Table 2 Multivariate logistic regression analysis models for probability of moderate to severe left ventricular diastolic dysfunction

	OR	95%CI	P-value
Age ≥81 years	1.09	0.129–9.146	0.939
Female	0.75	0.107–5.216	0.768
Past history of ischemic stroke	3.43	0.625–18.85	0.156
Hypertension	1.78	0.271–11.68	0.549
Diabetes Mellitus	1.09	0.169–7.053	0.927
Cortical + corticostriatal or cerebellar lesion	1.53	0.246–9.483	0.650
Undetermined etiology	1.31	0.181–9.527	0.787
Cardio thoracic ratio ≥53%	3.18	0.425–23.76	0.260
BNP >80 pg/ml	8.12	1.162–56.67	0.035

BNP: brain natriuretic peptide, OR: odds ratio

あることを明らかにした。本研究では、非心原性脳梗塞における転帰不良例に中等度以上のLVDDの頻度が多く、 E/e' が高い傾向を示した。多数例でのさらなる検討が必要であろう。

本研究のlimitationは、中等度以上のLVDDを有する患者が相対的に少なかった。さらに、当院ではValsalva負荷時の左室流入血流速波形や静脈血流速波形は施行していないため指標に用いることができなかった。近年、 e' (中隔と側壁の平均値)、三尖弁逆流の最高血流速度、左房容積の体表面積補正值を用いた左室拡張機能Grade分類がASE・EACVIから合同で提唱されている²¹⁾。それゆえ、これらの指標を用いた多数例での前向き研究が必要である。また、経胸壁心臓超音波施行者の技術の差が挙げられるが、経験豊かな検査技師により施行されているため問題ないであろう。

結 語

非心原性脳梗塞患者はLVDDを高率に合併し、血漿BNP>80 pg/mlは中等度以上のLVDDの存在を考慮する必要がある。

著者は日本脳卒中学会へのCOI自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべきCOIはない。

参考文献

- 1) Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al: Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 296: 2209–2216, 2006
- 2) Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, et al: Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population:

the incremental value of echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 42: 1199–1205, 2003

- 3) Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al: Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 289: 194–202, 2003
- 4) Daimon M, Watanabe H, Abe Y, et al: Normal values of echocardiographic parameters in relation to age in a healthy Japanese population: the JAMP study. *Circ J* 72: 1859–1866, 2008
- 5) Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, et al: Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation* 112: 2254–2262, 2005
- 6) Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al: Prevalence and determinants of left ventricular diastolic filling abnormalities in an unselected hypertensive population. *Eur Heart J* 11: 679–691, 1990
- 7) Patil VC, Patil HV, Shah KB, et al: Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. *J Cardiovasc Dis Res* 2: 213–222, 2011
- 8) Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, et al: Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 40: 1636–1644, 2002
- 9) Kosiuk J, Van Belle Y, Bode K, et al: Left ventricular diastolic dysfunction in atrial fibrillation: predictors and relation with symptom severity. *J Cardiovasc Electrophysiol* 23: 1073–1077, 2012
- 10) Seo JY, Lee KB, Lee JG, et al: Implication of left ventricular diastolic dysfunction in cryptogenic ischemic stroke. *Stroke* 45: 2757–2761, 2014
- 11) Park HK, Kim BJ, Yoon CH, et al: Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Ischemic Stroke: Functional and Vascular Outcomes. *J Stroke* 18: 195–202, 2016
- 12) Lyden P, Brott T, Tilley B, et al: Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 25: 2220–2226, 1994
- 13) Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al: Classification of

- subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multi-center clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24: 35–41, 1993
- 14) van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al: Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19: 604–607, 1988
 - 15) Kim TH, Shim CY, Park JH, et al: Left ventricular diastolic dysfunction is associated with atrial remodeling and risk or presence of stroke in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiol* 68: 104–109, 2016
 - 16) Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al: Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 105: 595–601, 2002
 - 17) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al: Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 96: 509–516, 1997
 - 18) Shibazaki K, Kimura K, Iguchi Y, et al: Plasma brain natriuretic peptide can be a biological marker to distinguish cardioembolic stroke from other stroke types in acute ischemic stroke. *Intern Med* 48: 259–264, 2009
 - 19) Okada Y, Shibazaki K, Kimura K, et al: Brain natriuretic peptide as a predictor of delayed atrial fibrillation after ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Eur J Neurol* 17: 326–331, 2010
 - 20) Tateishi Y, Tsujino A, Hamabe J, et al: Cardiac diastolic dysfunction predicts in-hospital mortality in acute ischemic stroke with atrial fibrillation. *J Neurol Sci* 345: 83–86, 2014
 - 21) Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al: Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 29: 277–314, 2016

Abstract

Left ventricular diastolic dysfunction in non-cardioembolic stroke patients

Kensaku Shibazaki, M.D., Ph.D.,¹⁾ Yosuke Wakutani, M.D., Ph.D.,²⁾ and Yoshiki Takao, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Stroke Medicine, Kurashiki Heisei Hospital

²⁾Department of Neurology, Kurashiki Heisei Hospital

The aim of this study was to investigate the frequency of left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) in non-cardioembolic stroke patients and the factors associated with moderate to severe LVDD. We retrospectively enrolled 100 patients with non-cardioembolic stroke within 7 days of onset between September 2015 and June 2017. Diastolic function was assessed using transthoracic echocardiography, and patients were classified as normal, impaired relaxation (mild), pseudonormal (moderate), and restrictive filling pattern (severe). LVDD was evident in 70 patients, and moderate to severe LVDD was in 10 patients. The median brain natriuretic peptide (BNP) level was significantly higher in the presence group than in the absence group (26.9 vs. 96.8 pg/ml, $P=0.0009$). Multivariate logistic regression analysis showed that the plasma BNP was the only independent factor associated with moderate to severe LVDD (odds ratio 8.12; 95% confidence interval 1.162–56.67, $P=0.035$). Most of the non-cardioembolic stroke patients had LVDD, and we should consider the presence of moderate to severe LVDD when BNP is over 80 pg/ml.

Key words: left ventricular diastolic dysfunction, non-cardioembolic stroke, brain natriuretic peptide

(Jpn J Stroke 41: 153–158, 2019)