くも膜下出血急性期患者における stress index の検討

伊藤 清佳¹⁾ 深尾 繁治¹⁾ 野々山 裕¹⁾ 藤田 智昭¹⁾
辻 篤司²⁾ 野崎 和彦²⁾ 木戸岡 実¹⁾

要旨：【背景および目的】くも膜下出血(SAH)急性期の病態はカテコラミン血中濃度(CA)の推移と関連があり，CAと血糖値(Glu)を血清K値(K)で除した値である stress index (SI)は相関する．本研究はSIとSAH重症度や転帰との関連を解析することを目的とした．【方法】4年間に2施設で治療したSAHを対象とし，重症度と転帰別に各々2群に分け，搬入時の生化学因子(K, Glu)を診療録より収集し，各群間，およびGrade(G)Vでの生化学因子の解析を行った．【結果】対象症例122例について，重症群(66例)，転帰不良群(62例)は，それぞれ軽症群(56例)，転帰良好群(60例)に比べ，GluとSIが有意に高値だった(いずれも $p<0.01$)．GVではSI 56.00以下で転帰良好例を抽出することが可能だった．【結論】SIがSAH急性期における簡便な予後予測因子となる可能性が示唆された．

Key words: subarachnoid hemorrhage, stress index, acute phase, catecholamine surge, surgical indication

はじめに

くも膜下出血(subarachnoid hemorrhage: SAH)の急性期には，種々の血算，生化学的異常や全身合併症が生じる．その原因の一つはカテコラミンサーージとされており¹⁻⁴⁾，血糖値を血清K値で除した値で表される stress index (SI)は，SAH重症度と関連し，血中カテコラミン推移と相関することが報告された⁵⁻⁷⁾．カテコラミンには，ノルエピネフリン，エピネフリン，ドパミンがあり，血中カテコラミン濃度測定の対象物質，またその測定方法について一定の見解はない^{5,6)}．SAH急性期には数値の変動が大きく⁵⁻⁷⁾，短時間内に繰り返し測定することは困難である．SIは通常診療において簡便に算出可能であり，カテコラミンサーージの状態をある程度予測できると考えられるが，SAH患者の予後予測におけるSIの有用性に関する報告は少ない．本研究では，急性期に治療した破裂動脈瘤(ruptured aneurysm: rAN)によるSAH患者において，SIとSAH重症度との関連および

SIと臨床的予後との関連を明らかにすることを目的とした．

対象と方法

京都岡本記念病院と滋賀医科大学に，2014年5月から2018年4月までの期間に来院し，発症から72時間以内に治療介入(保存的治療，開頭クリッピング術，およびコイル塞栓術による治療)した症例162例を対象とし，発症前に糖尿病と診断されていた症例19例，経静脈的輸液開始後に転院搬送された患者18例，手術合併症による転帰不良症例3例を除いた122例を研究対象とした．経静脈的輸液は血清生化学値に影響を与えうるため除外した．明らかに手術手技による合併症により不良な転帰となった症例は，本研究の結果に大きな偏りを与えると判断したため除外した．対象症例の搬入時 World Federation of Neurological Surgeons grade (WFNS grade)，退院時 modified Rankin Scale (mRS)，搬入時血中K値，血糖値，SI，rANの部位(前方循環，後方循環に分類)を診療録から収集した．治療方法の選択は各施設に委ねられた．なお，本研究は，各施設のIRBの承認(京都岡本記念病院IRB許可番号2019-12，2019年4月9日承認，滋賀医科大学IRB整理番号R2019-073，2019年6月7日承認)を受けて行われた．

患者を重症度と転帰により各々2群に分け，軽症群(moderate群)をWFNS grade I-IIとし，重症群(severe

¹⁾京都岡本記念病院脳神経外科

²⁾滋賀医科大学脳神経外科

責任著者：〒526-8585 滋賀県長浜市宮前町14-7

長浜赤十字病院脳神経外科 伊藤清佳

E-mail: sayakaito518@gmail.com

(2020年4月20日受付，2020年5月14日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10814

群)を III-V, また, 転帰良好群(good outcome 群)を mRS0-2, 不良群(poor outcome 群)を 3-6 とした. 各群間における血清 K 値, 血糖値, SI の差の有無, および, 一般的に外科治療介入をためらう WFNS grade V, さらに心肺停止後と両側瞳孔散大を除いた WFNS grade V での SI を用いた転帰の予測能について, 受信者動作特性(receiver operating characteristics: ROC)解析を行った. 統計手法に SPSS®を用いた.

結 果

対象症例総数 122 例について, WFNS 分類は, grade I が 34 例, II が 22 例, III が 7 例, IV が 13 例, V が 46 例であった. mRS は, 0 が 38 例, 1 が 8 例, 2 が 14 例, 3 が 10 例, 4 が 11 例, 5 が 11 例, 6 が 30 例であった. moderate 群は 56 例, severe 群が 66 例, good outcome 群は 60 例, poor outcome 群が 62 例であった(Table 1).

明らかに発症から 72 時間以内であるが明確な発症時刻が不明な症例(31 例)を除き, 91 例に対して発症から SI 測定までの時間の平均値は 81.03 分(30~660 分)であった.

Moderate 群(56 例)は, severe 群(66 例)と比較し, 血清 K 値は有意に高く($p=0.046$), 血糖値, SI は有意に低かった(血糖値 $p=0.000$, SI $p=0.000$). Good outcome 群(60 例)は, poor outcome 群(62 例)と比較し, 血糖値, SI は有意に低かった(血糖値 $p=0.000$, SI $p=0.000$) (Table 2).

Moderate 群(56 例)における good outcome(45 例), poor outcome(11 例)両群間では, 生化学因子の有意差を認めなかった. Severe 群(66 例)における good outcome(15 例)では, poor outcome(51 例)と比較し, 有意に血糖値と SI が低値を示した(血糖値 $p=0.014$, SI $p=0.038$). WFNS grade V(46 例)における good outcome(7 例)は, poor outcome(39 例)と比較し, 血糖値と SI が有意に低値だった(血糖 $p=0.046$, SI $p=0.026$) (Table 3).

rAN の部位別では, 前方循環(110 例)において, 後方循環(12 例)より有意に血清 K 値が高かった($p=0.025$) が, 血糖値と SI に関しては有意差を認めなかった.

WFNS grade V(46 例)を対象に, 独立変数血糖値, SI における転帰(good outcome または poor outcome)の予測能の検討を ROC 解析にて行った(Fig. 1). SI の AUC は 0.672 であった. ROC 曲線における Youden index を用いたカットオフ値は 56.00 であり, この時の感度は 0.857, 特異度は 0.410(偽陽性率 0.590)であった. 血糖値の AUC は 0.621, ROC 曲線におけるカットオフ値は 157 であり, この時の感度は 0.571, 特異度は 0.487(偽

Table 1 Patients' characteristics

Total (n)		122
WFNS grade (n)	Moderate (I/II)	56 (34/22)
	Severe (III/IV/V)	66 (7/13/46)
mRS (n)	Good outcome (0/1/2)	60 (38/8/14)
	Poor outcome (3/4/5/6)	62 (10/11/11/30)

陽性率 0.513)であった.

心肺停止後(3 例)と両側瞳孔散大(1 例)を除いた WFNS grade V(42 例)を対象に, 独立変数 SI における転帰予測能の ROC 解析を行った結果, AUC は 0.749, カットオフ値は 56.00 であり, この時の感度は 0.857, 特異度は 0.657(偽陽性率 0.343)であった.

考 察

現在の SAH 治療において, 軽症例に対しては超急性期の積極的外科治療が行われることに異論はない. しかし, SAH 重症例, 特に WFNS grade V に属する症例の中では, 圧迫効果を持つ血腫を伴うものや水頭症を合併するものを除くと, 積極的外科治療適応となる可能性が低い. 重症例における発症後比較的短時間内の症状は, 昏睡状態から回復過程にあるのか, 増悪過程にあるのか, 来院時の診察のみでは判断が困難な場合も多い⁶⁾. 一見外科治療介入の適応にないとされる重症例の中に, 実は不可逆的脳損傷が強くない症例が含まれているとすれば, それらに対する外科治療を考慮して, 積極的に呼吸循環系の維持, 頭蓋内圧管理を中心とした内科治療に努めるべきであり, 治療の機会を逸してはならない^{5,6)}. 重症例の中の転帰良好例を治療介入前に抽出できる生化学因子が存在すれば, その意義は大きいと考えられる.

これまでに, SAH 患者を用いた後方視的研究において, SI が高いほど血中カテコラミン濃度の変動が大きく, SI は SAH 重症度によく相関し, 血中カテコラミン濃度の変動ともよく相関することが報告され^{5,6)}, カテコラミンサージによる神経学的, 全身的重症例を SI で予測しうることも報告されている⁵⁻⁷⁾.

実臨床において, エピネフリンやノルエピネフリンなどのカテコラミン血中濃度を短時間内に繰り返し測定することは困難であり, 具体的な評価方法が存在しない^{5,8)}ことから, 血中カテコラミン値をカテコラミンサージの指標とすることは困難である. したがって, 即時に算出可能な SI という指標で, 急性期 SAH 患者のカテコラミンサージの状態をある程度推測できることは,

Table 2 A t-test assessment between the moderate and the severe groups, and the good outcome and the poor outcome groups

	WFNS grade (n)			mRS (n)		
	Moderate (56)	Severe (66)	p-Value	Good outcome (60)	Poor outcome (62)	p-Value
Biochemical markers						
K (mEq/l)	3.52±0.46	3.34±0.52	*0.046	3.46±0.49	3.38±0.51	0.397
Glu (mg/dl)	143.4±26.2	197.0±66.1	**0.000	145.5±25.1	198.5±68.5	**0.000
SI	41.56±9.93	60.89±24.52	**0.000	43.16±11.21	60.59±25.34	**0.000

K; serum potassium level, mean ± standard deviation, Glu; serum glucose level, mean ± standard deviation, SI; stress index, mean ± standard deviation

* p<0.05, ** p<0.01

Table 3 A t-test assessment between the good outcome and poor outcome groups in the moderate group, severe group, and WFNS grade V patients

	Moderate (56)			Severe (66)			WFNS grade V (46)		
	Good outcome (45)	Poor outcome (11)	p-Value	Good outcome (15)	Poor outcome (51)	p-Value	Good outcome (7)	Poor outcome (39)	p-Value
Biochemical markers									
K (mEq/l)	3.51±0.50	3.58±0.30	0.554	3.33±0.47	3.34±0.54	0.925	3.14±0.41	3.39±0.55	0.189
Glu (mg/dl)	140.5±23.0	155.5±35.3	0.204	160.7±26.0	207.7±70.6	*0.014	157.7±20.3	213.0±70.0	*0.046
SI	41.08±10.17	43.50±9.05	0.451	49.39±12.19	64.28±26.24	*0.038	51.10±10.69	65.07±26.23	*0.026

K; serum potassium level, mean ± standard deviation, Glu; serum glucose level, mean ± standard deviation, SI; stress index, mean ± standard deviation

* p<0.05

Fig. 1 ROC assessment of serum glucose and SI in WFNS grade V patients

Glu; serum glucose level

AUC: area under the curve

Fig. 2 ROC assessment of SI in WFNS grade V patients without postcardiac arrest state or bilateral dilated pupils

AUC: area under the curve

臨床上きわめて有用である^{5,6)}。SI の正常値は、血糖値、血清 K 値の正常値から計算され、18 以上 35 以下である。佐藤は、血中カテコラミン値同様に、SI は発症 24 時間で正常化するが、SAH 重症例では高値が持続することを示した⁵⁾。佐藤らは、単施設で 1431 例の SAH 患者について後方視的に検討した結果、SI 50 以上がカテコラミンサージによる神経学的、全身的高度重症例であることを示し、比較的軽症であるにもかかわらず SI 50 以上を示す症例では、カテコラミンサージによる呼吸循環系の合併症を疑いモニタリングすることが望ましいと指摘した⁶⁾。

本研究において、従来の報告⁵⁻⁷⁾と同様に、SAH 重症度 severe 群は moderate 群に比して SI が有意に高値であった。また、臨床的予後 poor outcome 群は、good outcome 群に比して血糖値と SI が有意に高値であり、転帰不良群では血中カテコラミン濃度の変動が大きかったことがうかがわれ、SAH 重症患者の臨床的予後の予測における SI の有用性の可能性が示唆された。

SAH 重症例に対する外科的治療介入の適否の決定に迷うことがある。これまでに、重症例における転帰別の SI の有意差が示された研究は、渉猟しうる限りない。佐瀬らは、軽症例で転帰不良となった群は転帰良好群よりも SI が高値であったことを示し、重症例では臨床的予後による SI の差を認めなかったことを示した⁷⁾。本研究では、重症例における転帰良好群では、転帰不良群よりも血糖値と SI が有意に低値であるという、過去には示されていない結果を得た。重症例の中の転帰良好例を治療介入前に抽出することを目的とし、一般的に外科治療介入困難な WFNS grade V における転帰と血糖値、SI の関連について検討を行った。その結果、血糖値と SI は予後予測因子となり、両者で感度は同等であったが、SI は血糖値より特異度が高い結果が得られた。さらに、心肺停止後と両側瞳孔散大を除いた WFNS grade V を対象にして、SI の予後予測能を解析すると、カットオフ値は 56.00 であり、WFNS grade V 全体と同等の感度で特異度はより高く、重症であっても SI 56.00 以下であれば良好な転帰をたどる可能性があることが示唆された。

本研究で得られた SI のカットオフ値である 56.00 は、過去の報告の SI 50 以上での高度重症例の提唱⁶⁾と近似する。心肺停止後、両側瞳孔散大後かつ SI が高ければ救命困難と判断するのもやむを得ないかもしれないが、それ以外の症例に対しては、積極的外科治療介入が可能となることを考慮して、全身管理に努めるべきであ

ると考える。

本研究では、SAH 急性期の重症度を、臨床汎用されている WFNS grade で評価し、患者搬入時の SI との相関を検討している。SAH 患者の予後に関わる、全身合併症、脳血管攣縮などの他の複数の因子については解析を行っていない。さらに、各患者における SI の変動についても検討を行っていない。したがって、患者搬入時の SI のみで予後予測を行うには限界があると考えられる。また、これまでの報告と同様に、限定的施設における後方視的研究であり、過去の報告よりも症例数が少ないため、集積データに偏りが存在する可能性がある。しかし、急性期重症 SAH 症例における外科治療介入の判断を手助けする簡便な指標の一つとして SI を用いる可能性はあると考えられ、今後、多施設による前方視的研究による検証が望まれる。

結 語

SAH 急性期において、SI は予後予測因子となる可能性がある。特に重症例において、SI が低値の場合、良好な転帰となることが予測される。

本論文の要旨は STROKE 2019 において発表した。

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) 北原孝雄, 増田 卓, 相馬一亥: くも膜下出血における急死の原因の検討. *Neurol Surg* 21: 781-786, 1993
- 2) Schievink WI, Wijdicks EF, Parisi JE, et al: Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 45: 871-874, 1995
- 3) Ogura T, Satoh A, Ooigawa H, et al: Characteristics and prognostic value of acute catecholamine surge in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 34: 484-490, 2012
- 4) Chen S, Li Q, Wu H, et al: The harmful effects of subarachnoid hemorrhage on extracerebral organs. *Biomed Res Int* 2014. DOI: 10.1155/2014/858496
- 5) 佐藤 章: 重症くも膜下出血急性期の病態と治療. *脳神経外ジャーナル* 7: 24-31, 1998
- 6) 佐藤 章, 中村 弘, 小林繁樹ら: 重症くも膜下出血急性期治療における頭蓋内および全身的複合病態の意義. *脳卒中の外* 32: 97-102, 2004
- 7) 佐瀬泰玄, 小野寺英孝, 内田将司ら: Stress index からみるくも膜下出血の重症度と転帰. *脳卒中* 39: 1-5, 2017
- 8) 吉田康成, 峰岸明美, 阿波根朝光ら: 破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血症例における生理活性アミンの変動とその臨床的意義. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 27: 946-953, 1987

Abstract

Assessment of stress index in patients with subarachnoid hemorrhage of acute phase

Sayaka Ito, M.D.,¹⁾ Shigeharu Fukao, M.D.,¹⁾ Yutaka Nonoyama, M.D., Ph.D.,¹⁾ Tomoaki Fujita, M.D.,¹⁾
Atsushi Tsuji, M.D., Ph.D.,²⁾ Kazuhiko Nozaki, M.D., Ph.D.,²⁾ and Minoru Kidooka, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, Kyoto Okamoto Memorial Hospital

²⁾Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science

Background and Purpose: Subarachnoid hemorrhage (SAH) in an acute phase causes increase in serum catecholamine concentration, which is well associated with stress index (SI) calculated as serum glucose (Glu) divided by potassium (K). The purpose of this study was to analyze the relationship between SI and severity of SAH, and SI and patient's outcome. **Methods:** We collected SAH patient's clinical data (including K and Glu on arrival) from two institutes for the past four years. We divided SAH patients into two groups based on severity of SAH and patient's outcome. K, Glu, and SI were compared between the two groups. **Results:** We retrospectively analyzed 122 SAH patients. Glu and SI were significantly higher ($p < 0.01$ for both Glu and SI) in the severe ($n=66$) and poor outcome ($n=62$) groups than in the moderate ($n=56$) and good outcome ($n=60$) groups. In World Federation of Neurological Surgeons grade V patients, the receiver operating characteristics assessment revealed that the good outcome group could be detected by $SI \leq 6.00$. **Conclusion:** SI might be simply used as a prognosis predicting factor in clinical situations.

Key words: subarachnoid hemorrhage, stress index, acute phase, catecholamine surge, surgical indication

(Jpn J Stroke 43: 201–205, 2021)