

Relationship between the Myocardial Oxidative  
Stress and Cardiac Sympathetic Hyperactivity  
in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy

(たこつぼ型心筋症における交感神経活動  
の異常亢進と心筋内酸化ストレスの関係に  
関する検討)

氏名 小田 聖子

所属 山口大学大学院医学系研究科  
応用医工学系専攻

平成 28 年 1 月

## 目 次

1.	要約	• • • • 1
2.	序章	• • • • 2
3.	方法	• • • • 2
4.	結果	• • • • 4
5.	考察	• • • • 6
6.	まとめ	• • • • 9
7.	謝辞	• • • • 9
8.	参考文献	• • • • 9
9.	表	• • • 1 3

## 1. 要約

【背景】たこつぼ型心筋症の発症の機序としては、カテコラミン心筋障害説が有力と考えられているが、その詳細な機序に関しては未だ、明らかではない。

【目的】私たちは、情動的ストレスにより発症したたこつぼ型心筋症 (TC) 患者において、情動的ストレスによる交感神経活動の異常亢進と心筋内酸化ストレスの関係を明らかにし、心筋内酸化ストレスが一過性左室機能障害の原因であるか否かについて、急性心筋梗塞 (AMI) 患者と比較検討した。

【方法】当院 CCU に緊急入院となった 10 人の TC 患者と、10 人の左冠動脈前下行枝病変の AMI 患者において、心電図検査、心エコー図検査、心臓カテーテル検査を行い、入院日から 1 週間、血清カテコラミン濃度と DNA の酸化障害のマーカーである尿中 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8 OH d G) の測定を行った。

【結果】TC の患者では、入院時、冠静脈洞から採血したノルエピネフリン (NE)、8 OH d G の濃度は、大動脈根部から採血した NE、8 OH d G 濃度より有意に高値であった。心筋逸脱酵素のピーク値は、TC の患者に比較して AMI の患者において有意に高値であったが、TC の患者の第一病日目の末梢血 NE および尿中 8 OH d G 濃度は、AMI の患者の NE、尿中 8 OH d G 濃度に比較して有意に高値であった。TC、AMI 患者の入院 1 週間の NE 濃度、尿中 8 OH d G 濃度のプロファイルは、TC の患者の方が AMI の患者より高い傾向にあった。また、初日の冠静脈洞と大動脈根部の間の血中 8 OH d G 濃度差および尿中 8 OH d G 濃度は左室心筋障害の程度をあらわす wall-motion score と有意な正相関を示した。冠静脈洞と大動脈根部で採血した NE 濃度の差および末梢 NE 濃度と wall-motion score との間には相関がみられなかった。

【結語】TC の患者において、交感神経活動の異常亢進により産生された心筋内酸化ストレスは一過性左室機能性障害に強く関与していることが示唆された。

## 2. 序章

たこつぼ型心筋症 (TC) は情動的、身体的ストレスにより引き起こされる一過性の左室機能障害として知られている。<sup>1-3</sup> 情動的ストレスは自律神経系を介して、交感神経終末からのノルエピネフリン (NE) の放出を促し、副腎髄質からのエピネフリンの分泌を引き起こす。<sup>1,4,5</sup> TC の患者では急性心筋梗塞の患者と比較して血中カテコラミン濃度が何倍も高いことから、Wittstein らはカテコラミンによる障害が TC の主な病因であると報告している。<sup>1</sup> しかし、カテコラミンによる障害によって一過性の左室機能障害が起こる分子レベルでの機序は未だ解明されていない。そこで、我々は心筋組織でのカテコラミンの異常な上昇が、心筋細胞内の活性酸素種を増加させ、一過性の左室機能障害を引き起こすという仮説を立てた。この研究で、我々は前壁中隔急性心筋梗塞の患者と比較することで、交感神経の過活動と心筋内酸化ストレスが TC の患者の心筋障害にどのように関与しているかを検討した。

核やミトコンドリアでは、活性酸素種による DNA の障害で、2 デオキシグアノシンが酸化され、8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8 OH d G) となる。この 8 OH d G は DNA から切り離され、血中、尿中へと排泄される。<sup>6-9</sup> 血中、尿中の 8 OH d G は抗 8 OH d G 抗体を用いることによって ELISA 法で測定することができる。<sup>6-8</sup> 本研究において、我々は TC の患者における交感神経過活動と心筋内酸化ストレスの関係について明らかにした。

## 3. 方法

### 3.1 対象患者

突然の情動的ストレスによって胸痛や心不全を発症した 10 人の TC 患者を対象とし、10 人の AMI 患者と比較した。すべて 2009 年 4 月から 2015 年 3 月の間に山口大学医学部付属病院の集中治療室に緊急入院となった患者である。AMI の 10 人は突然の胸痛や胸部圧

迫感があり来院し、左前下行枝 (No6、No7) に対して経皮的冠動脈形成術が施行された。炎症性疾患、悪性疾患、重度の腎機能障害 (クレアチニン 2 mg/ml 以上) がある患者は除外した。

プロトコールは山口大学医学部の倫理委員会で承認されたものであり、すべての患者から本研究参加の同意を得た。すべての過程は世界医師会が定める倫理規定 (ヘルシンキ宣言) に基づいて行った。

TC の患者は情動的ストレスを感じて胸痛や心不全の症状がでてから 24 時間以内に我々の病院へ入院となった。TC の診断は Mayo クリニックのガイドラインに基づいて行った。

(Table1)<sup>10</sup> 全ての患者に対し冠動脈造影を行った。TC 患者 10 例全例で左室造影を行い、6 例に右心カテーテル検査を行った。また 8 例の患者では冠静脈洞と大動脈根部から採血を行い、カテコラミン濃度と血清 8 OH d G 濃度の測定を行った。すべての患者で発症 24 時間以内に経胸壁心エコー検査を行い、7 日後、可能な患者には 14 日後にも再検査をおこなった。エコー検査での壁運動の異常は、心臓を 16 分割し、1 : 正常、2 : 軽度の収縮不全、3 : 重度の収縮不全、4 : 無収縮、5 : 異常収縮の 5 段階で数値的に評価した。<sup>11</sup>

### 3. 2 末梢血でのカテコラミン濃度、BNP (Brain natriuretic peptide)、CK (Creatinephosphkinase) の測定、および尿中酸化ストレスマーカーの測定

血中カテコラミン濃度と尿中 8 OH d G の濃度を 1, 3, 7 日後、可能であれば 14 日後に測定した。発症が臨床的にとても類似し、左室心尖部のから中間部にかけて、機能障害を呈し、交感神経系の過緊張にあると考えられる AMI の患者 (NYHA (New York Heart Association) III または IV) を対象群として検討した。血液サンプルは氷上で管理し、直ちに遠心分離を行い血清は急速冷凍した。血清 CK、CKMB はピークアウトするまで計測を続けた。血清カテコラミンは高速液体クロマトグラフィーで計測し、BNP は酵素免疫測定法または放射免疫測定法で計測した。<sup>6,7</sup>

### 3. 3 統計学的分析

全ての結果は平均値±標準偏差 (SD) または標準誤差 (SE) で表記した。カテゴリー変数は頻度とパーセンテージで表し、群間比較は  $\chi^2$  検定で行った。BNP、尿中 8OHdG、2 群間の差異は Mann-Whitney 検定で評価した。TC での左室駆出率と心エコーのスコアは Wilcoxon 符号順位検定で行った。p < 0.05 を有意とした。

## 4. 結果

Table 2 に TC 患者の臨床背景を示した。冠動脈造影では冠動脈の狭窄は見られず、攣縮や血流遅延の所見も得られなかった。左室造影ではすべての患者に心尖部バルーニングが見られた。入院時には左室駆出率は低下 (44.6 ± 7.9%) していたが、2 週間後にはほぼ正常範囲にまで改善していた。(Figure 1)

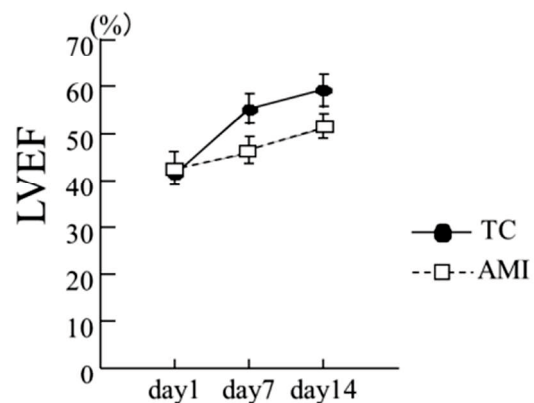


Fig. 1 TC と AMI での LVEF の経時的変化

Table 3 に入院後の TC 患者の治療内容

を示す。過剰なカテコラミンによる影響を和らげるため 90% の患者に  $\beta$  ブロッカーを投与した。強心薬はどの患者にも使用しなかった。

Table 4 に TC 患者と AMI 患者の臨床検査データの比較をしめした。今回、性別のマッチングはできなかったが、年齢、BMI、血圧、心不全重症度 (NYHA)、左室駆出率、BNP、腎機能障害においては、両群間に差を認めなかった。血清 CK と CK-MB は AMI の方が有意に高かったが、入院初日の血清カテコラミン濃度と尿中 8 OH d G 濃度は TC 患者の方が有意に高値であった。また、冠血管危険因子である高血圧、糖尿病、脂質異常症を合併した患者の割合には差が認められなかった。

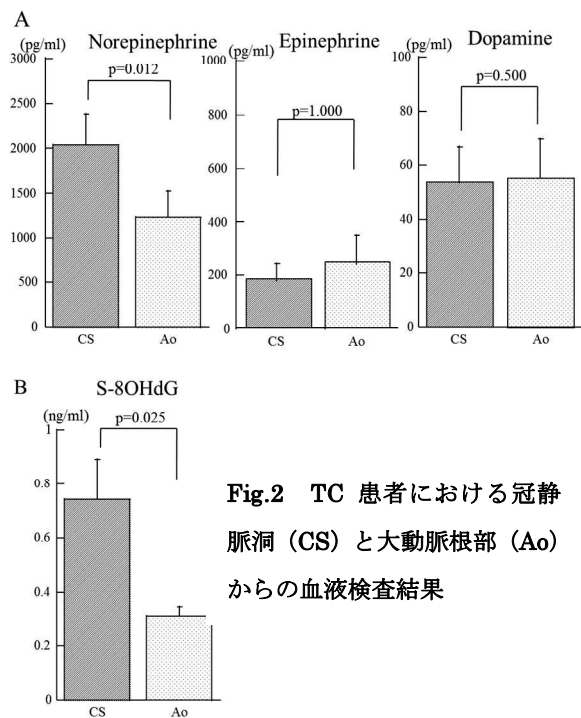
**Figure2A** では TC 患者での冠静脈洞、大動脈根部からの血液サンプリングデータを示す。冠静脈洞での NE 濃度は大動脈根部よりも有意に上昇していた。エピネフリン、ドーパミンの濃度では差が見られず、このことより NE が心筋組織から分泌されていることが示唆された。血清 8 OH d G の濃度は大動脈根部よりも冠静脈洞で有意に高くこのことから 8 OH d G も心筋組織から放

出されていることが示唆された。(Figure 2B)

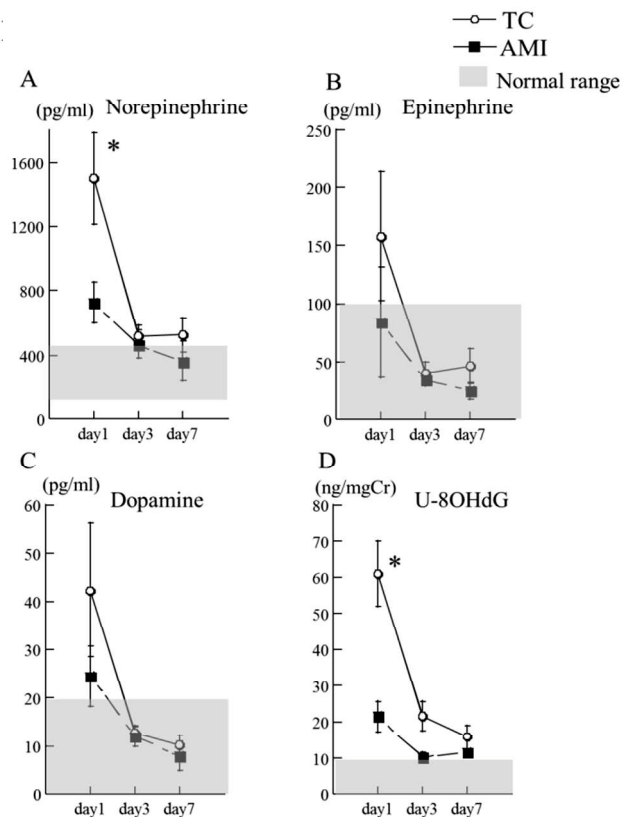
**Figure3** は発症から 1 週間の血清 NE、エピネフリン、ドーパミン濃度、尿中 8 OH d G 濃度の推移を表した。初日、TC 群では AMI 群と比較して、最大 CK 値は有意に低かったにも関わらず、NE の濃度は有意に高値を示していた。(Figure 3A) 入院 3 日目、7 日目には両群間に差は見られなかった。エピネフリン、ドーパミンについても同様の傾向が見られたが、有意差はなかった。(Figure 3B,3C) 尿中 8

OH d G は TC 群で有意に高く、血清 NE 濃度と同様の経過を認めた。

ほとんどの TC 患者は心エコー検査



**Fig.2 TC 患者における冠静脈洞 (CS) と大動脈根部 (Ao) からの血液検査結果**



**Fig.3 TC、AMI 患者の入院後 1 週間の末梢血カテコラミン濃度と尿中 8 OH d G の推移**

での左室駆出率は 2 週間で改善が見られた。(Figure1) 興味深いことに、入院初日の TC の患者では、冠静脈洞と大動脈根部での血清 8 OH d G の差と尿中 8 OH d G 濃度は左室収縮異常の程度を示す wall motion スコアの間には有意な正相関が示された。一方、冠静脈洞と大動脈根部との NE 濃度差と wall

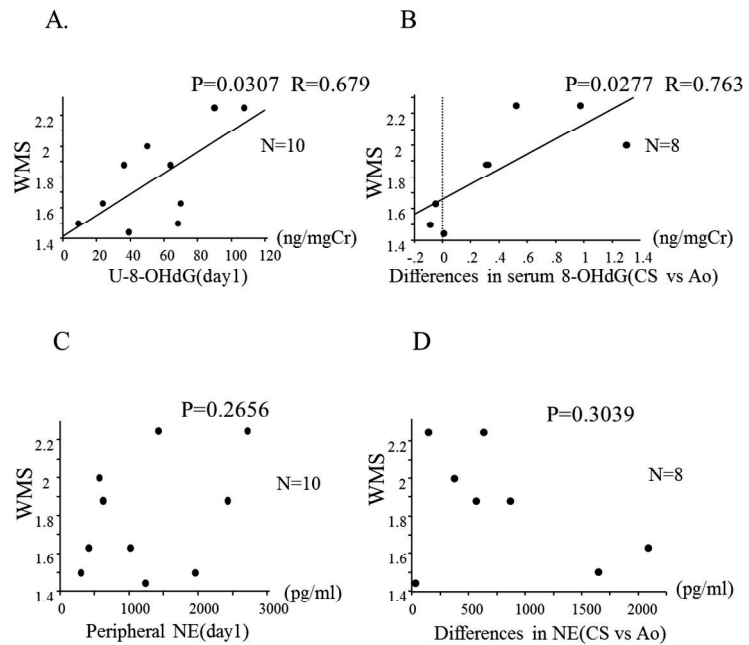


Fig.4 LV の機能異常と心筋内酸化ストレスの関係

motion スコアの間には有意な相関は見られなかった。(Figure4)

## 5. 考察

### 5.1 全体的な見解

本研究から得られた最も重要な知見は、交感神経活動の異常亢進に伴うカテコラミンの上昇が細胞内の活性酸素種の産生を引き起こし、その結果、一過性の心筋障害を起こしているということである。これは情動的ストレスによって発症する TC において、交感神経の過活動と心筋内活性酸素種の関係を示した初めての臨床報告である。このことは、以下のことにより示される。1) TC 患者での体循環中のカテコラミン濃度は AMI の患者よりも高い傾向にある。特に、血清 NE の濃度は有意差をもって高値である。2) 冠静脈洞での血清 NE 濃度と 8 OH d G 濃度は大動脈根部と比較して有意に高い。3) TC 患者では尿中 8 OH d G 濃度は血清カテコラミンと同様に上昇し、その推移は類似している。AMI の患者では尿中 8 OH d G は 1 週間で正常範囲内にまで低下している。4) TC 患者において、尿



中 8 OH d G の濃度や冠静脈洞と大動脈根部の間の血清 8 OH d G 濃度差は、左室収縮異常の程度を示 wall-motion スコアと有意な正相関を認めた。一方、血清 NE 濃度は wall-motion スコアと有意な正相関を認めなかった。

## 5. 2 心筋局所の交感神経終末から分泌されるカテコラミンと循環カテコラミンはともに、一過性の心筋障害を引き起こす

今回の研究では、TC 患者において、血清 NE 濃度は大動脈根部と比較して冠静脈洞で有意に上昇がみられたが、エピネフリン、ドーパミンでは差が見られなかった。加えて、入院初日、末梢静脈での NE の濃度は AMI の患者と比較して TC 患者で高値であった。エピネフリンやドーパミンもまた、TC 患者で高値である傾向にあった。この結果は、これまでの研究とも一致する。<sup>1</sup>

## 5. 3 カテコラミンの異常な上昇が一過性の左室機能障害を引き起こすメカニズム

カテコラミンの過剰な上昇は細胞内からの Ca 過負荷を引き起こし、cyclic AMP (cyclic adenosine monophosphate-mediated protein kinase A) の活動を介して心筋組織の障害を引き起こす。<sup>12</sup> カテコラミンが細胞内 Ca 過負荷を引き起こす一つのメカニズムとして、筋小胞体のリアノジン受容体チャンネルに作用し、拡張期に Ca リークを引き起こしていることが挙げられる。<sup>12-18</sup> 過剰な細胞内 Ca がミトコンドリア内 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase を活性化し、その結果、ミトコンドリア内に活性酸素種が過剰に産生されることが実験的に報告されている。<sup>13</sup> 過剰なカテコラミンの放出が活性酸素種の産生を促し、Na、Ca トランスポーターに関与して、筋小胞体への Ca 流入と放出を引き起こすことによって心筋細胞の機能不全を引き起こしていると考えられる。<sup>12-18</sup> これらを併せて考えると、過剰なカテコラミンの分泌が、細胞内 Ca 過負荷と心筋内酸化ストレス亢進に多大に関与していることが示唆される。このように、カテコラミンの分泌が活性酸素

種-Ca 過負荷の相互関係を増悪させ一過性左室機能障害が生じると考えられる。組織学的には、褐色細胞腫の心筋組織に酷似しており、カテコラミンの過剰分泌が細胞内の Ca 過負荷を引き起こし、その結果、コントラクションバンド壊死を来す。<sup>19-21</sup>

#### 5. 4 尿中 8 OH d G の濃度が心筋内酸化ストレスを反映しているのか？

尿中 8 OH d G は心臓特異的なものではない。しかし、今回の研究で行った、冠静脈洞と大動脈根部からの血液サンプリングのデータでは心筋組織が尿中 8 OH d G 産生の主たる放出源であることが強く示唆された。加えて、我々はこれまで 8 OH d G が拡張型心筋症、陳旧性心筋梗塞、心サルコイドーシスなどの心疾患の時に上昇することを報告してきた。<sup>3,6,7</sup> このことより、尿中 8 OH d G の濃度は臨床的に心筋内活性酸素種濃度を反映していると考えられる。その理由としては、心筋細胞内にはミトコンドリアが豊富であり、ミトコンドリア DNA が酸化障害をうけ、血液中、尿中の 8 OH d G を上昇させていると思われる。

#### 5. 5 他の T C の分子学的メカニズム

交感神経の過活動の他にも、いくつかの原因が提唱されている。冠動脈攣縮や微小血管障害、エストロゲンの欠乏などである。<sup>22-25</sup> 今回の研究では、発症から 2 4 時間以内に冠動脈造影を行っている。しかし、冠動脈の攣縮や、冠動脈の血流遅延はどの患者にも見られなかった。それ故に、今回の研究では冠動脈の攣縮や、微小血管障害が関係していたという可能性は低い。今回、T C 群の患者はすべて閉経後であり、エストロゲンの低下が関与していた可能性はある。さらに、近年、心臓における  $\beta$  受容体の分布の違いや  $\beta 1$  受容体から  $\beta 2$  受容体シグナル伝達への変換が一過性の機能障害に関与していると報告されている。つまり、心尖部では  $\beta 2$  受容体が高密度に存在する。また、高濃度のエピネフリン濃度により、 $\beta 1$  受容体より  $\beta 2$  受容体シグナル伝達が亢進し、その結果、一過性の機能障害を引き起こすということが実験的に報告されている<sup>26-27</sup>。本研究においても、このシグナルスイッチングにより、一過性の左室心尖部の収縮不全がおきた可能性は否定できないが、このことは臨床的には証明不可能である。

## 5. 6 研究の限界

本研究にはいくつかのリミテーションがある。まず、コホートとして症例数が少なく、今後、交感神経過活動により増加した心筋内酸化ストレスが一過性の左室機能障害を引き起こしたのかどうか、より大規模な研究が望まれる。次に、TC群では圧倒的に女性の罹患率が高く、性別のマッチングが行えなかったことがある。しかし、これまでの研究で尿中8OHdGが性別によって大きな差はないことが示されているため、このことは本研究にそれほど大きな影響は与えないと考える。<sup>28</sup>

## 6. まとめ

カテコラミンにより上昇した心筋内酸化ストレスの上昇がTCの一過性の左室機能障害に関与していると考えられる。尿中8OHdG濃度を測定することで、TCの病因解明の一助となるような機能的、組織的情報が得られると考えられた。

## 7. 謝辞

本研究の遂行にあたり、ご指導、ご助言いただいた器官病態内科学 矢野雅文教授に感謝申し上げます。また、小林茂樹講師には、指導教官として、終始ご指導いただき、深謝の意を表します。本研究では、器官病態内科学の多くの先生方にデータ収集から解析まで、ご協力いただきました。ここに改めて感謝の意を表します。

## 8. 参考文献

1. Wittstein I.S., Thiemann D.R., Lima J.A., Baughman K.L., Schulman S.P., Gerstenblith G., Wu K.C., Rade J.J., Bivalacqua T.J. and Champion H.C.: Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N. Engl. J. Med.*, 352: 539–548, 2005.
2. Akashi Y.J., Goldstein D.S., Barbaro G. and Ueyama T.: Takotsubo cardiomyopathy, a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation*, 25: 2754–2762, 2008

3. Yoshikawa T.: Takotsubo cardiomyopathy, a new concept of cardiomyopathy: clinical features and pathophysiology. *Int. J. Cardiol.*, 182: 297–303, 2015.
4. Pierpont G.L., DeMaster E.G. and Cohn J.N.: Regional differences in adrenergic function within the left ventricle. *Am. J. Physiol.*, 246: H824–H829, 1984.
5. Kawano H., Okada R. and Yano K.: Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart. *Heart Vessels*, 18: 32–39, 2003.
6. Kobayashi S., Susa T., Tanaka T., Wada Y., Okuda S., Doi M., Nao T., Yoshiga Y., Yamada J., Okamura T., Ueyama T., Kawamura S., Yano M. and Matsuzaki M.: Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine reflects symptomatic status and severity of systolic dysfunction in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart. Fail.*, 13: 29–36, 2011.
7. Susa T., Kobayashi S., Tanaka T., Murakami W., Akashi S., Kunitsugu I., Okuda S., Doi M., Wada Y., Nao T., Yamada J., Ueyama T., Okamura T., Yano M. and Matsuzaki M.: Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a novel biomarker for predicting cardiac events and evaluating the effectiveness of carvedilol treatment in patients with chronic systolic heart failure. *Circ. J.*, 76: 117–126, 2012.
8. Kobayashi S., Myoren T., Oda S., Inari M., Ishiguchi H., Murakami W., Fukuda M., Tanaka T., Okuda S., Nao T., Doi M., Yamada J., Okamura T., Hoshii Y., Suga K., Matsuzaki M. and Yano M.: Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a novel biomarker of inflammatory activity in patients with cardiac sarcoidosis. *Int. J. Cardiol.*, 190: 319–328, 2015.
9. Ide T., Tsutsui H., Hayashidani S., Kang D., Suematsu N., Nakamura K., Utsumi H., Hamasaki N. and Takeshita A.: Mitochondrial DNA damage and dysfunction associated with oxidative stress in failing hearts after myocardial infarction. *Circ. Res.*, 88: 529–535, 2001.
10. Prasad A., Lerman A. and Rihal C.S.: Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am. Heart J.*, 155: 408–417, 2008.
11. Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M., DeMaria A., Devereux R., Feigenbaum H., Gutgesell H., Reichek N., Sahn D., Schnittger I., et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2: 358–367, 1989.
12. Mann D.L. and Bristow M.R.: Mechanisms and models in heart failure: the

- biomechanical model and beyond. *Circulation*, 111: 2637–2649, 2005.
13. Willis B.C., Salazar-Cantú A., Silva-Platas C., Fernández-Sada E., Villegas C.A., Rios-Argaiz E., González-Serrano P., Sánchez L.A., Guerrero-Beltrán C.E., García N., Torre-Amione G., García-Rivas G.J. and Altamirano J.: Impaired oxidative metabolism and calcium mishandling underlie cardiac dysfunction in a rat model of post-acute isoproterenol-induced cardiomyopathy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 308: H467–H477, 2015.
  14. Yano M., Okuda S., Oda T., Tokuhisa T., Tateishi H., Mochizuki M., Noma T., Doi M., Kobayashi S., Yamamoto T., Ikeda Y., Ohkusa T., Ikemoto N. and Matsuzaki M.: Correction of defective interdomain interaction within ryanodine receptor by antioxidant is a new therapeutic strategy against heart failure. *Circulation*, 112: 3633–3643, 2005.
  15. Mochizuki M., Yano M., Oda T., Tateishi H., Kobayashi S., Yamamoto T., Ikeda Y., Ohkusa T., Ikemoto N. and Matsuzaki M.: Scavenging free radicals by low-dose carvedilol prevents redox-dependent Ca<sup>2+</sup> leak via stabilization of ryanodine receptor in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 49: 1722–1732, 2007.
  16. Remondino A., Kwon S.H., Communal C., Pimentel D.R., Sawyer D.B., Singh K. and Colucci W.S.:  $\beta$ -Adrenergic receptor-stimulated apoptosis in cardiac myocytes is mediated by reactive oxygen species/c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase-dependent activation of the mitochondrial pathway. *Circ. Res.*, 92: 136–138, 2003.
  17. Sawyer D.B., Siwik D.A., Xiao L., Pimentel D.R., Singh K. and Colucci W.S.: Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 34: 379–388, 2002.
  18. Kobayashi S., Susa T., Ishiguchi H., Myoren T., Murakami W., Kato T., Fukuda M., Hino A., Suetomi T., Ono M., Uchinoumi H., Tateishi H., Mochizuki M., Oda T., Okuda S., Doi M., Yamamoto T. and Yano M.: A low-dose  $\beta$ 1-blocker in combination with milrinone improves intracellular Ca<sup>2+</sup> handling in failing cardiomyocytes by inhibition of milrinone-induced diastolic Ca<sup>2+</sup> leakage from the sarcoplasmic reticulum. *PLoS. One*, 10: e0114314, 2015.
  19. Wilkenfeld C., Cohen M., Lansman S.L., Courtney M., Dische M.R., Pertsemlidis D. and Krakoff L.R.: Heart transplantation for end-stage cardiomyopathy caused by an occult pheochromocytoma. *J. Heart Lung Transplant*, 11: 363–366, 1992.
  20. Mann D.L., Kent R.L., Parsons B. and Cooper 4th G.: Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*, 85: 790–804, 1992.
  21. Frustaci A., Loperfido F., Gentiloni N., Caldarulo M., Morgante E. and Russo M.A.:

- Catecholamine-induced cardiomyopathy in multiple endocrine neoplasia. A histologic, ultrastructural, and biochemical study. *Chest*, 99: 382–385, 1991.
22. Shao Y., Redfors B., Ståhlman M., Tång M.S., Miljanovic A., Möllmann H., Troidl C., Szardien S., Hamm C., Nef H., Borén J., Omerovic E. A.: A mouse model reveals an important role for catecholamine-induced lipotoxicity in the pathogenesis of stress-induced cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.*, 15: 9–22, 2013.
  23. Nef H.M., Möllmann H., Kostin S., Troidl C., Voss S., Weber M., Dill T., Rolf A., Brandt R. and Hamm C.W.: Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur. Heart J.*, 28: 2456–2464, 2007.
  24. Kume T., Akasaka T., Kawamoto T., Yoshitani H., Watanabe N., Neishi Y., Wada N. and Yoshida K.: Assessment of coronary microcirculation in patients with takotsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ. J.*, 69: 934–939, 2005.
  25. Thawornkaiwong A., Preawnim S. and Wattanapermpool J.: Upregulation of beta 1-adrenergic receptors in ovariectomized rat hearts. *Life Sci.*, 72: 1813–1824, 2003.
  26. Lyon A.R., Rees P.S., Prasad S., Poole-Wilson P.A. and Harding S.E.: Stress (Takotsubo) cardiomyopathy--a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, 5: 22–29, 2008.
  27. Paur H., Wright P.T., Sikkil M.B., Tranter M.H., Mansfield C., O'Gara P., Stuckey D.J., Nikolaev V.O., Diakonov I., Pannell L., Gong H., Sun H., Peters N.S., Petrou M., Zheng Z., Gorelik J., Lyon A.R. and Harding S.E.: High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a  $\beta_2$ -adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation*, 126: 697–706, 2012.
  28. Sakano N., Wang DH. and Takahashi N., Wang B., Sauriasari R., Kanbara S., Sato Y., Takigawa T., Takaki J. and Ogino K.: Oxidative stress biomarkers and lifestyles in Japanese healthy people. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 44: 185-195, 2009.

9. 表

**Table 1. Mayo Clinic のたこつぼ型心筋症診断基準**

1. Transient hypokinesis, akinesis, or dyskinesis in the left ventricular mid segments with or without apical involvement; regional wall-motion abnormalities that extend beyond a single epicardial vascular distribution; and frequently, but not always, a stressful trigger.
2. The absence of obstructive coronary disease or angiographic evidence of acute plaque rupture.
3. New electrocardiogram abnormalities (ST-segment elevation and/or T-wave inversion) or modest elevation in cardiac troponin.
4. The absence of pheochromocytoma and myocarditis.

Table 2. たこつば型心筋症患者の臨床背景

Patient No.	Age (Years)	Sex	Emotional Stressor	Clinical Presentation		Symptoms	Right-heart catheterization		Blood sampling from CS and Ao	ECG abnormality	Defect size on dual scintigraphy
				Time after onset (hours)	HR (bpm)		SBP (mmHg)	Pcw (mmHg)			
1	77	F	Family trouble	<12	76	152	15	4.1	+	GNTW	TI<MIGB
2	79	F	Family cancer	<24	128	200	28	1.4	+	STE	TI<MIGB
3	77	F	Money	<24	82	160	13	2.8	+	STE	TI<MIGB
4	76	F	Family trouble	<12	104	92	25	1.97	+	STE	TI<MIGB
5	74	F	Fear of illness	<24	88	120	ND	ND	+	NTW	TI<MIGB
6	76	F	Son's divorce	<3	90	80	16	2.5	+	STE	TI<MIGB
7	73	F	Family trouble	<1	115	220	ND	ND	+	STE	ND
8	72	F	Family death	<24	117	90	14	2.7	+	STE	TI<MIGB
9	54	F	Car accident	<24	83	154	ND	ND	ND	STE	TI<MIGB
10	70	F	Family altercation	<6	80	118	ND	ND	ND	STE	ND

HR, heart rate; SBP, systolic blood pressure; Pcw, pulmonary capillary wedge pressure; CI, cardiac index; CS, coronary sinus; Ao, aorta; ECG, electrocardiography; F, female; ND, not detected; GNTW, giant negative T wave; STE, ST elevation; NTW, negative T wave; TI, Tl<sup>201</sup> scintigraphy; MIBG, I<sup>123</sup> meta-iodobenzylguanidine scintigraphy



**Table 3.** たこつぼ型心筋症群の入院後各内服薬の割合

medication	TC (n=10)
β-blocker	9
ACEI/ARB	7
Ca <sup>2+</sup> blocker	2
diuretics	5
statine	5

ACEI, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker

**Table 4.** たこつぼ型心筋症群と急性前壁中隔心筋梗塞群の患者背景の比較

	TC (n = 10)	AMI (n = 10)	P	
Age (years)	72.5 ± 6.6	65 ± 10.4	0.129	ns
Sex (M/F)	0/10	8/2	0.000	<0.05
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.1 ± 5.4	22.2 ± 3.3	0.821	ns
NYHA class	3.1 ± 0.32	3.3 ± 0.48	0.276	ns
HR (bpm)	96.3 ± 18.3	79.6 ± 13.1	0.028	<0.05
SBP (mmHg)	138.6 ± 47.2	136.9 ± 28.9	0.880	ns
DBP (mmHg)	83.9 ± 35.2	77.4 ± 16.9	0.677	ns
LVDd (mm)	43.2 ± 7.4	48.1 ± 3.1	0.063	ns
LVEF (%)	44.6 ± 7.9	42.2 ± 8.2	0.789	ns
Peak CK (IU/L)	238.8 ± 152.1	2898 ± 2244	0.001	<0.05
Peak CK-MB (IU/L)	28.9 ± 20.8	250.4 ± 218.7	0.001	<0.05
Hb (g/dL)	13.2 ± 1.2	13.6 ± 2.2	0.597	ns
BS (mg/dL)	190.7 ± 93.3	152.4 ± 57.7	0.427	ns
TC (mg/dL)	193 ± 32.6	169.5 ± 28.3	0.102	ns
Peak BNP (pg/mL)	443.2 ± 332.5	281.8 ± 277.8	0.112	ns
Cr (pg/mL)	0.65 ± 0.29	0.80 ± 0.32	0.289	ns
Na (mmol/L)	138.6 ± 2.9	138.3 ± 3.3	1.000	ns
K (mmol/L)	3.8 ± 0.45	3.85 ± 0.52	0.879	ns
NE (pg/mL)	1500 ± 800.7	728 ± 332.7	0.049	<0.05
Epinephrine(pg/mL)	158.1 ± 156.4	83.714 ± 126.1	0.105	ns
Dopamine (pg/mL)	42.3 ± 36.7	24 ± 12.7	0.450	ns
U-8-OHdG (ng/mg Cr)	61.0 ± 26.8	21.6 ± 13.4	0.002	<0.05
HT	8/10	7/10	0.500	ns
DM	1/10	2/10	0.500	ns
DL	6/10	5/10	0.500	ns

Numerical data are expressed as mean ± SD.

BMI, body mass index; NYHA, New York Heart Association; HR, heart rate; SBP,

systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; LVDd, left ventricular

end-diastolic dimension; LVEF, left ventricle ejection fraction; CK, creatinine kinase;

Hb, hemoglobin; BS, blood sugar; TC, total cholesterol; BNP, brain natriuretic peptide; Cr, creatinine; Na, sodium; K, potassium; NE, norepinephrine; U-8-OHdG, urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine; HT, hypertension; DM, diabetes mellitus; DL, dyslipidemia; ns, not significant,

Catecholamines were measured by high performance liquid chromatography (SRL, Inc, Tokyo, Japan); Normal range: NE 100-450 pg/mL, Epinephrine 0-100 pg/mL, Dopamine 0-20 pg/mL.

Normal range of U-8-OHdG is under 10 ng/mg Cr adapted from reference No.6.