

Figure 1 Increased levels of circulating CD34⁺ cells in patients with angiographic evidence of moyamoya-like vessels. (A, B) Representative angiogram from a patient with moyamoya-like vessels. Unusually accelerated neovascularization (based on angiographic features of moyamoya-like vessels, arrowheads) was observed around an occlusive M1 lesion (arrow). Anterior-posterior view (A) and lateral view (B) of the right internal carotid artery showed angiographically. (C–E) After exclusion of 7-aminoactinomycin-D (7-AAD)-positive dead cells and CD45-negative cells (nonleukocytes), CD34⁺ cells cluster at low side scatter. Representative fluorescence-activated cell sorting analyses from a control subject (C), a patient without moyamoya-like vessels (D), and a patient with moyamoya-like vessels (E) are shown. (F) A more than two-fold increase in circulating CD34⁺ cells was observed in patients with moyamoya-like vessels, compared with control subjects and patients without moyamoya-like vessels (* $P < 0.001$). SS Lin: side-scatter linear scale.

peripheral CD34⁺ cells was observed in patients with moyamoya-like vessels (Figure 1E) based on fluorescence-activated cell sorting. To confirm this impression, levels of circulating CD34⁺ cells were quantified (control, CD34⁺ cells = $0.89 \pm 0.07/\mu\text{L}$; moyamoya (-), CD34⁺ cells = $0.98 \pm 0.13/\mu\text{L}$; moyamoya (+), CD34⁺ cells = $2.28 \pm 0.53/\mu\text{L}$) and found to be significantly increased in patients with moyamoya-like vessels more than two-fold higher than in controls (Figure 1F, $P < 0.001$).

Discussion

In this study, we have found that a feature of unusually accelerated neovascularization, evidence of moyamoya-like vessels in the immediate locale of an occluded major cerebral artery, can be correlated with a robust increase in the level of circulating

CD34⁺ cells. The latter was determined using a newly developed method that enables quantification of few CD34⁺ cells in peripheral blood in a highly reproducible manner.

After acute cerebral ischemia, mobilization of CD34⁺ cells from bone marrow has been shown in stroke patients (Taguchi *et al*, 2004a). Furthermore, transplantation of CD34⁺ cells (Taguchi *et al*, 2004b) and bone marrow cells (Borlongan *et al*, 2004a, b) has been shown to restore cerebral blood flow in experimental models of stroke. In chronic ischemia, transplantation of CD34⁺ cells has also been shown to accelerate neovascularization, including formation of collateral vessels, in patients with chronic ischemic heart disease (Boyle *et al*, 2006) and limb ischemia (Kudo *et al*, 2003). In addition, there is a report regarding the correlation between inadequate coronary collateral development and reduced numbers of circulating endothelial progenitor cells in

patients with myocardial ischemia (Lambiase *et al*, 2004). In this study, we show, for the first time, a correlation between neovascularization of the cerebral arterial circulation and increased levels of circulating CD34⁺ cells. Our results support the hypothesis that circulating CD34⁺ cells potentially contribute to neovascularization at sites of ischemic brain injury.

Acknowledgements

We thank K Obata and Y Okinaka for technical assistance.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

References

Borlongan CV, Lind JG, Dillon-Carter O, Yu G, Hadman M, Cheng C, Carroll J, Hess DC (2004a) Bone marrow grafts restore cerebral blood flow and blood brain barrier in stroke rats. *Brain Res* 1010:108–16

Borlongan CV, Lind JG, Dillon-Carter O, Yu G, Hadman M, Cheng C, Carroll J, Hess DC (2004b) Intracerebral xenografts of mouse bone marrow cells in adult rats facilitate restoration of cerebral blood flow and blood-brain barrier. *Brain Res* 1009:26–33

Boyle AJ, Whitbourn R, Schlicht S, Krum H, Kocher A, Nandurkar H, Bergmann S, Daniell M, O'Day J, Skerrett D, Haylock D, Gilbert RE, Itescu S (2006) Intra-coronary high-dose CD34⁺ stem cells in patients with chronic ischemic heart disease: a 12-month follow-up. *Int J Cardiol* 109:21–7

Kudo FA, Nishibe T, Nishibe M, Yasuda K (2003) Autologous transplantation of peripheral blood endo-

thelial progenitor cells (CD34⁺) for therapeutic angiogenesis in patients with critical limb ischemia. *Int Angiol* 22:344–8

Lambiase PD, Edwards RJ, Anthopoulos P, Rahman S, Meng YG, Bucknall CA, Redwood SR, Pearson JD, Marber MS (2004) Circulating humoral factors and endothelial progenitor cells in patients with differing coronary collateral support. *Circulation* 109:2986–92

Majka M, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak J, Ehrenman K, Pietrzkowski Z, Kowalska MA, Gewirtz AM, Emerson SC, Ratajczak MZ (2001) Numerous growth factors, cytokines, and chemokines are secreted by human CD34⁺ cells, myeloblasts, erythroblasts, and megakaryoblasts and regulate normal hematopoiesis in an autocrine/paracrine manner. *Blood* 97:3075–85

Natori Y, Ikezaki K, Matsushima T, Fukui M (1997) 'Angiographic moyamoya' its definition, classification, and therapy. *Clin Neurol Neurosurg* 99(Suppl 2): S168–72

Taguchi A, Matsuyama T, Moriwaki H, Hayashi T, Hayashida K, Nagatsuka K, Todo K, Mori K, Stern DM, Soma T, Naritomi H (2004a) Circulating CD34-positive cells provide an index of cerebrovascular function. *Circulation* 109:2972–5

Taguchi A, Matsuyama T, Nakagomi T, Shimizu Y, Fukunaga R, Tatsumi Y, Yoshikawa H, Kikuchi-Taura A, Soma T, Moriwaki H, Nagatsuka K, Stern DM, Naritomi H (2007) Circulating CD34-positive cells provide a marker of vascular risk associated with cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab*: e-pub ahead of print 8 August 2007

Taguchi A, Ohtani M, Soma T, Watanabe M, Kinoshita N (2003) Therapeutic angiogenesis by autologous bone-marrow transplantation in a general hospital setting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 25:276–8

Taguchi A, Soma T, Tanaka H, Kanda T, Nishimura H, Yoshikawa H, Tsukamoto Y, Iso H, Fujimori Y, Stern DM, Naritomi H, Matsuyama T (2004b) Administration of CD34⁺ cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model. *J Clin Invest* 114:330–8

Brief Communication

Circulating CD34-positive cells have prognostic value for neurologic function in patients with past cerebral infarction

Akihiko Taguchi¹, Nami Nakagomi¹, Tomohiro Matsuyama², Akie Kikuchi-Taura³, Hiroo Yoshikawa⁴, Yukiko Kasahara¹, Haruka Hirose¹, Hiroshi Moriwaki¹, Takayuki Nakagomi², Toshihiro Soma³, David M Stern⁵ and Hiroaki Naritomi¹

¹Department of Cerebrovascular Disease, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan; ²Institute for Advanced Medical Sciences, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan; ³Department of Hematology, Osaka Minami National Medical Center, Osaka, Japan; ⁴Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan; ⁵VPHA/Dean's Office, College of Medicine, Cincinnati University, Cincinnati, Ohio, USA

Increasing evidence points to a role for circulating endothelial progenitors, including populations of CD34-positive (CD34⁺) cells present in peripheral blood, in vascular homeostasis and neovascularization. In this report, circulating CD34⁺ cells in individuals with a history of cerebral infarction were correlated with changes in neurologic function over a period of 1 year. Patients with decreased levels of CD34⁺ cells displayed significant worsening in neurologic function, evaluated by the Barthel Index and Clinical Dementia Rating. These results support the hypothesis that levels of circulating CD34⁺ cells have prognostic value for neural function, consistent with their potential role in maintaining cerebral circulation.

Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2009) 29, 34–38; doi:10.1038/jcbfm.2008.92; published online 13 August 2008

Keywords: CD34; cerebral circulation; neurologic function

Introduction

Increasing evidence points to a role for circulating CD34-positive (CD34⁺) cells in maintaining vascular homeostasis, both as a pool of endothelial progenitor cells (EPCs) and as a source of multiple growth/angiogenesis factors (Majka *et al.*, 2001). Previously, we have shown accelerated neovascularization after administration of CD34⁺ cells in an experimental model of stroke (Taguchi *et al.*, 2004b), and observed a positive correlation between levels of circulating CD34⁺ cells and neovascularization (Yoshihara *et al.*, 2008) and regional blood flow (Taguchi *et al.*, 2004a) in patients with chronic cerebral ischemia. In addition, we have delineated a contribution of circulating CD34⁺ cells in support of neurologic

function, presumably through their positive influence on the cerebral circulation in settings of ischemic stress (Taguchi *et al.*, 2008). A role for circulating CD34⁺ cells in vascular homeostasis has also been considered in other ischemic settings, such as myocardial (Okada *et al.*, 2008) and peripheral vascular disease (Fadini *et al.*, 2006b).

On the basis of these observations, we have hypothesized that circulating CD34⁺ cells may contribute to the maintenance of neurologic function by enhancing cerebrovascular homeostasis in patients with a history of cerebral infarction. In this study, we have investigated the predictive value of the level of peripheral CD34⁺ cells on neurologic function in patients with past cerebral infarction. Our results display a correlation between decreased levels of CD34⁺ cells and diminished neurologic function over a study period of 1 year.

Correspondence: Dr A Taguchi, Department of Cerebrovascular Disease, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita, Osaka 565-8565, Japan.
E-mail: taguchi@ri.ncvc.go.jp

This work was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Health, Labour, and Welfare.

Received 30 April 2008; revised 7 July 2008; accepted 22 July 2008; published online 13 August 2008

Methods

This study was approved by the institutional review board of the National Cardiovascular Center. All subjects provided written informed consent. A total of

40 individuals with history of cerebral infarction (3 years or more from the last onset of stroke) were enrolled and followed for 1 year. Exclusion criteria included the following: patients who experienced a vascular event within 30 days of enrollment, patients with neurodegenerative diseases including Alzheimer's-type cognitive impairment, history of cerebral hemorrhage, cerebral infarction not classified according major causes (lacunar, atherothrombotic, or cardiogenic embolism), evidence of infection, malignant disease, and/or premenopausal women. On the day the first blood sample was obtained and 1 year after, all individuals were evaluated using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), modified Rankin Scale (mRS), Barthel Index (BI), and Clinical Dementia Rating (CDR) by a single examiner masked to the experimental protocol and level of circulating CD34⁺ cells. Hypertension, hyperlipidemia, and diabetes mellitus were defined based on the need for oral anti-hypertensive, anti-hyperlipidemic, or oral anti-diabetic drug therapy (or insulin), respectively, prescribed by the primary care physician. Smoking was defined as a history of >2 years and/or smoking in the last year. Using a modification of the International Society of Hematotherapy and Graft Engineering (ISHAGE) Guidelines (Sutherland et al, 1996), the number of circulating CD34⁺ cells was quantified as described (Kikuchi-Taura et al, 2006) at the point of the entry and 1 year later. In brief, blood samples were incubated with phycoerythrin (PE)-labeled

anti-CD34 antibody, fluorescein isothiocyanate (FITC)-labeled anti-CD45 antibody, 7-aminoactinomycin-D (7-AAD), and internal control (all of these reagents are in the Stem-Kit, BeckmanCoulter, Marseille, France). 7-AAD-positive dead cells and CD45-negative cells were excluded, and the number of cells forming a cluster characteristic of CD34⁺ cells (i.e., low side scatter and low-to-intermediate CD45 staining) was counted. The absolute number of CD34⁺ cells was calculated using the internal control. On the basis of our previous studies, the cumulative intraassay coefficient of variation of the measurement was 7.4% and test-retest intraclass correlation of the level of CD34⁺ cells is 0.88 (Taguchi et al, 2004a). For statistical analysis, JMP version 5.1) was used. Individual comparisons were performed using a Mann-Whitney's *U*-test, χ^2 -test, or two-tailed unpaired Student's *t*-test. Pearson's correlation coefficient was used to evaluate the correlation of the levels of CD34⁺ cells between measurements. Mean \pm s.e. is shown.

Results

To investigate the possible relationship between circulating CD34⁺ cells and changes in neurologic status over the 1-year-study period, individuals were divided into two groups according to the level of circulating CD34⁺ cells at the point of the entry. Baseline characteristics of the

Table 1 Baseline characteristic

	Total	Group low	Group high	P-value for trend
<i>N</i>	40	20	20	
<i>At the point of entry</i>				
No. of CD34 ⁺ cells (per μ L)	0.65 \pm 0.07	0.34 \pm 0.03	0.93 \pm 0.10	
Age (years)	73.1 \pm 1.1	72.9 \pm 1.4	73.4 \pm 1.7	0.85
Male gender, n (%)	28 (70)	12 (60)	16 (80)	0.16
Time from last stroke (years)	4.5 \pm 0.2	4.5 \pm 0.3	4.6 \pm 0.3	0.75
<i>Etiology, n (%)</i>				
Lacuna	25 (63)	13 (65)	12 (60)	0.83
Atherothrombotic	12 (30)	6 (30)	6 (30)	
Cardiogenic embolism	3 (8)	1 (5)	2 (10)	
<i>Risk factor, n (%)</i>				
Hypertension	24 (60)	12 (60)	12 (60)	1.00
Hyperlipidemia	15 (38)	8 (40)	7 (35)	0.74
Diabetes mellitus	6 (15)	4 (20)	2 (10)	0.37
Smoking	8 (20)	5 (25)	3 (15)	0.42
Other cardiovascular disease	9 (23)	3 (15)	6 (30)	0.26
<i>Treatment, n (%)</i>				
Ca-channel blockers	13 (33)	7 (35)	6 (30)	0.74
ARB	14 (35)	7 (35)	7 (35)	1.00
ACE inhibitor	3 (8)	2 (10)	1 (5)	0.54
Diuretic	2 (5)	1 (5)	1 (5)	1.00
Beta-blockers	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Aspirin	19 (48)	7 (35)	12 (60)	0.11
Ticlopidine	8 (20)	6 (30)	2 (10)	0.11
Statin	14 (35)	8 (40)	6 (30)	0.51
<i>One year after</i>				
No. of CD34 ⁺ cells (per μ L)	0.69 \pm 0.07	0.42 \pm 0.05	0.97 \pm 0.09	<0.001

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; NA, not available.

groups are shown in Table 1. Comparing these groups, there were no significant differences in age, gender, etiology of cerebral infarction, hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, smoking, and drug treatments. In univariate analysis, each cerebrovascular risk factor, including hypertension ($P=0.46$), hyperlipidemia ($P=0.35$), diabetes mellitus ($P=0.12$), and smoking ($P=0.35$), was not significantly correlated with a decrease in the number of circulating CD34⁺ cells. Treatment with a Ca-channel blocker ($P=0.73$), angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor ($P=0.053$), angiotensin II receptor blocker (ARB) ($P=0.53$), diuretics ($P=0.52$), statins ($P=0.47$), aspirin ($P=0.86$), and/or ticlopidine ($P=0.80$) also did not correlate with a consistent difference in the number of circulating CD34⁺ cells. Each cerebrovascular risk factor and particular drug treatment was also not associated with a significant difference in neurologic function in 1 year, based on NIHSS, mRS, BI, and CDR (data not shown). At the point of entry, there were no significant differences in neurologic or cognitive function between groups (Figures 1A–1D). Compared with levels of circulating CD34⁺ cells in non-stroke control subjects presented in our previous report (0.81 ± 0.06 cells/ μ L; age, 74.2 ± 0.7 ; $n=32$) [Taguchi et al, 2008], the level of circulating CD34⁺ cells was significantly reduced in patients in the CD34⁺ cell low group in the current study ($P<0.001$). There was no significant difference between the level of circulating CD34⁺ cells in the CD34⁺ cell high group (in the current study) and the previously reported value ($P=0.20$; Taguchi et al, 2008). During the period of our observation, no patients had special exercise training,

other than intensive rehabilitation in patients who had recurrent strokes.

During the 12-month-study period, 5 patients had recurrent strokes (3 patients in the lower CD34⁺ and 2 in the higher CD34⁺ group, respectively; $P=0.63$ between groups). After 12 months, neurologic and cognitive functions of all patients were reexamined, and changes in each score were recorded. Although there was no significant difference in the NIHSS score between groups (Figure 1E, $P=0.28$), there was significant worsening in neurologic function, based on BI in patients with decreased levels of CD34⁺ cells versus the group with increased levels (Figure 1F, $P=0.04$). Similarly, a trend towards worsening of mRS occurred in patients with decreased levels of CD34⁺ cells versus the group with increased levels, although these results did not achieve statistical significance (Figure 1G, $P=0.65$). In terms of cognitive function, a significant worsening in the CDR score was observed in patients with decreased levels of CD34⁺ cells, compared with the higher CD34⁺ cell group (Figure 1H, $P=0.002$). It is notable that no individual in the highest quartile ($n=10$) for levels of CD34⁺ cells displayed worsening of the CDR or BI score over the 1-year-study period. In the analysis of the patients without a recurrent stroke, a similar trend was observed (Figures 1I–1L), although the change of BI did not achieve statistically significant ($P=0.08$). Analysis of the correlation coefficient of the levels of CD34⁺ cells between at the point of the entry and 1 year later revealed significant strong correlation in patients without recurrence ($P<0.001$, $R^2=0.68$).

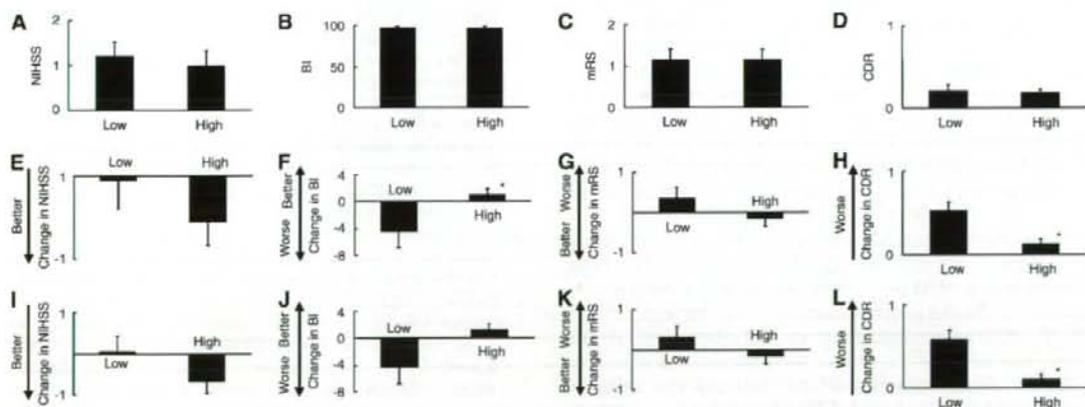


Figure 1 The level of circulating CD34⁺ cells and neurologic function in the study group after 1 year. (A–D) At the point of entry, there were no significant differences in the level of neurologic function, including NIHSS (A), BI (B), mRS (C), and CDR (D). (E–H) There was a trend suggesting accelerated worsening of neurologic function, evaluated by NIHSS, in patients with decreased levels of circulating CD34⁺ cells, although this did not achieve statistical significance (E). Compared with BI scores in patients with increased levels of circulating CD34⁺ cells, significant worsening was observed in patients with decreased levels of CD34⁺ cells (F). There was a trend of worsening of mRS in patients with decreased levels of circulating CD34⁺ cells, although this did not achieve statistical significance (G). Significantly poorer CDR scores were observed in patients with decreased levels of CD34⁺ cells, compared with those with increased levels of CD34⁺ cells (H). (I–L) Analysis of patients without recurrent strokes showed nonsignificant differences, but a similar trend was observed in changes in NIHSS (I), BI (J), and mRS (K). Poorer CDR scores were observed in patients with decreased levels of CD34⁺ cells, compared with those with increased levels of CD34⁺ cells (L), and this difference achieved statistical significance. * $P < 0.05$ versus patients with decreased levels of circulating CD34⁺ cells.

Discussion

In this study, we have found that the level of circulating CD34⁺ cells has prognostic value for neural function in support of activities of daily living (BI) and cognitive function (CDR) in patients with a history of cerebral infarction. This result is potentially consistent with a role of CD34⁺ cells in maintenance of cerebral vasculature.

Similar to the correlation between mobilization of CD34⁺ cells and improved myocardial function after a coronary ischemic event (Wojakowski *et al*, 2006), mobilization of circulating CD34⁺ cells has been shown to correlate with functional recovery during the acute phase of cerebral infarction (Dunac *et al*, 2007; Yip *et al*, 2008). Our report herein shows a relationship between increased levels of CD34⁺ cells and improved functional outcome even in the extensive phase after stroke. These observations may reflect a close relationship between angiogenesis and neurogenesis under physiologic (Louissaint *et al*, 2002), as well as pathologic (Taguchi *et al*, 2004b) conditions.

The level of EPCs can be quantified using an assay for endothelial colony formation or fluorescence-activated cell-sorting analysis with multiple markers, including CD34 and kinase insert domain receptor (KDR) (Werner *et al*, 2005). Although the population of CD34⁺ cells is enriched in EPCs, it comprises multiple and heterogeneous subpopulations, indicating the possible advantage of selectively quantifying EPCs. However, measurement of EPCs is quite inexact, as large variations in their levels have been reported (i.e., by ~100-fold between reports) (Fadini *et al*, 2006a; Werner *et al*, 2005). Thus, there appears to be a need to standardize measurement of EPCs, in addition to a requirement for a relatively large blood volume to do the assay (for example, Loomans *et al* collected a 60 mL blood sample for EPC analysis) (Loomans *et al*, 2004). Our method for quantification of CD34⁺ cells is simple, reproducible (Kikuchi-Taura *et al*, 2006) and requires only 200 μ L of peripheral blood. The latter method is suitable for screening a broad group of patients at risk for cerebrovascular disorders. Furthermore, CD34⁺ cells have been shown to secrete multiple growth/angiogenesis factors (Majka *et al*, 2001), contributing to maintenance of the microvasculature in addition to serving as a source of EPCs. These considerations indicate the value of quantitating peripheral CD34⁺ cells as a clinical biomarker in patients with vascular disease, not only as a substitute for quantifying EPCs.

In conclusion, our results indicate that circulating CD34⁺ cells in patients with cerebral ischemia have a positive impact on the course of disease, in terms of maintenance of neurologic function. In contrast, decreased levels of circulating CD34⁺ cells, possibly because of 'exhaustion' of the bone marrow or inability to mount an increase in cell counts, are associated with deterioration of neurologic status.

Taken together with our previous results indicating that the level of circulating CD34⁺ cells can be correlated with cerebral blood flow and cerebral metabolic rate in patients with chronic cerebral hypoperfusion (Taguchi *et al*, 2004a), our present findings provide further support for a contribution of circulating CD34⁺ cells in maintenance of neurologic function in settings of ischemic stress. Although further basic and clinical studies will be required, we speculate that treatments with the goal of increasing levels of circulating CD34⁺ cells have the possibility of improving neurologic outcome in patients with impaired cerebral microcirculation.

Acknowledgements

We thank K Obata and Y Okinaka for technical assistance.

Conflict of interest

We declare that we have no conflicts of interest.

References

- Dunac A, Frelin C, Popolo-Blondeau M, Chatel M, Mahagne MH, Philip PJ (2007) Neurological and functional recovery in human stroke are associated with peripheral blood CD34⁺ cell mobilization. *J Neurol* 254:327–32
- Fadini GP, Coracina A, Baesso I, Agostini C, Tiengo A, Avogaro A, de Kreutzenberg SV (2006a) Peripheral blood CD34⁺KDR⁺ endothelial progenitor cells are determinants of subclinical atherosclerosis in a middle-aged general population. *Stroke* 37:2277–82
- Fadini GP, Sartore S, Albiero M, Baesso I, Murphy E, Menegolo M, Grego F, Vigili de Kreutzenberg S, Tiengo A, Agostini C, Avogaro A (2006b) Number and function of endothelial progenitor cells as a marker of severity for diabetic vasculopathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:2140–6
- Kikuchi-Taura A, Soma T, Matsuyama T, Stern DM, Taguchi A (2006) A new protocol for quantifying CD34⁺ cells in peripheral blood of patients with cardiovascular disease. *Texas Heart Inst J* 33:427–9
- Loomans CJ, de Koning EJ, Staal FJ, Rookmaaker MB, Verseyden C, de Boer HC, Verhaar MC, Braam B, Rabelink TJ, van Zonneveld AJ (2004) Endothelial progenitor cell dysfunction: a novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes* 53:195–9
- Louissaint A., Jr, Rao S, Leventhal C, Goldman SA (2002) Coordinated interaction of neurogenesis and angiogenesis in the adult songbird brain. *Neuron* 34:945–60
- Majka M, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak J, Ehrenman K, Pietrzakowski Z, Kowalska MA, Gewirtz AM, Emerson SG, Ratajczak MZ (2001) Numerous growth factors, cytokines, and chemokines are secreted by human CD34(+) cells, myeloblasts, erythroblasts, and megakaryoblasts and regulate normal hematopoiesis in an autocrine/paracrine manner. *Blood* 97:3075–85

- Okada S, Makino H, Nagumo A, Sugisawa T, Fujimoto M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Kikuchi-Taura A, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y (2008) Circulating CD34-positive cell number is associated with brain natriuretic peptide level in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 31:157-8
- Sutherland DR, Anderson L, Keeney M, Nayar R, Chin-Yee I (1996) The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry. International Society of Hematotherapy and Graft Engineering. *J Hematother* 5:213-26
- Taguchi A, Matsuyama T, Moriwaki H, Hayashi T, Hayashida K, Nagatsuka K, Todo K, Mori K, Stern DM, Soma T, Naritomi H (2004a) Circulating CD34-positive cells provide an index of cerebrovascular function. *Circulation* 109:2972-5
- Taguchi A, Matsuyama T, Nakagomi T, Shimizu Y, Fukunaga R, Tatsumi Y, Yoshikawa H, Kikuchi-Taura A, Soma T, Moriwaki H, Nagatsuka K, Stern DM, Naritomi H (2008) Circulating CD34-positive cells provide a marker of vascular risk associated with cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab* 28:445-9
- Taguchi A, Soma T, Tanaka H, Kanda T, Nishimura H, Yoshikawa H, Tsukamoto Y, Iso H, Fujimori Y, Stern DM, Naritomi H, Matsuyama T (2004b) Administration of CD34+ cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model. *J Clin Invest* 114:330-8
- Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Bohm M, Nickenig G (2005) Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 353:999-1007
- Wojakowski W, Tendera M, Zebzda A, Michalowska A, Majka M, Kucia M, Maslankiewicz K, Wyderka R, Krol M, Ochala A, Kozakiewicz K, Ratajczak MZ (2006) Mobilization of CD34(+), CD117(+), CXCR4(+), c-met(+) stem cells is correlated with left ventricular ejection fraction and plasma NT-proBNP levels in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 27:283-9
- Yip HK, Chang LT, Chang WN, Lu CH, Liou CW, Lan MY, Liu JS, Youssef AA, Chang HW (2008) Level and value of circulating endothelial progenitor cells in patients after acute ischemic stroke. *Stroke* 39:69-74
- Yoshihara T, Taguchi A, Matsuyama T, Shimizu Y, Kikuchi-Taura A, Soma T, Stern DM, Yoshikawa H, Kasahara Y, Moriwaki H, Nagatsuka K, Naritomi H (2008) Increase in circulating CD34-positive cells in patients with angiographic evidence of moyamoya-like vessels. *J Cereb Blood Flow Metab* 28:1086-9

Q 41

— 脳梗塞の治療 —

脳梗塞急性期の特殊療法


 回答：国立循環器病センター 森脇 博，成富博章
もりわき ひろし なりとみひろあき
内科脳血管部門

Q 低体温療法が脳保護作用を有する機序は？

A 体温は脳損傷の程度を左右する重要な因子です。たとえ1~2℃であっても、体温が上昇すると脳損傷は悪化し、逆に体温が下降すると脳損傷が軽減することが実験的に知られています。臨床例でも多数例での検討で、脳梗塞急性期に発熱がみられた例の転帰は一般に不良であり、逆に体温が低値の例の転帰は良好なことが多いとされています。

低体温療法が、いわゆる脳保護薬と異なる点は、神経細胞保護作用とともに脳血管壁保護作用をもつことです。具体的には、脳の酸素代謝量を抑制することによるエネルギー枯渇阻止、フリーラジカル放出抑制、興奮性アミノ酸放出抑制、カルシウムイオンの細胞内流入抑制、血管内皮への白血球粘着阻止、血液脳関門障害阻止などの働きを有していま

す。その結果、脳浮腫や出血性変化を抑制します。

1940~1970年代にかけて、躯幹温30℃以下の中等度低体温が重症脳疾患の治療法として用いられていました。しかし、心機能抑制や免疫機能抑制などの重篤な副作用があり、その結果生じる重篤な不整脈や重症感染症のため、脳損傷の治療として用いられなくなりました。しかし1990年代に入ってから、動物実験分野で脳温を3~4℃低下させるだけの軽度低体温でも強力な脳保護効果が得られることが明らかとなりました。臨床でも脳温33~34℃の軽度低体温であれば、重篤な不整脈や感染症の合併率が低いことが明らかとされています。ただし、その他の副作用として、血圧低下、低カリウム血症、血小板減少などが挙げられます。

Q 脳梗塞における低体温療法の適応と方法は？

A 発症後3時間以内の脳梗塞例に対するrt-PA静注療法が、2005年10月に保険適用となりましたが、現実にはrt-PA投与の対象となる例は限られています。発症後3時間以内に来院したが、すでにCTで広汎な早期虚血変化を認める、脳出血の既

往があるなどの理由でrt-PAを投与できない例、rt-PAを投与したが全く症状改善がみられない例、などに対して行いうる治療法は脳保護療法のみです。

低体温療法は、全身麻酔下に体温を下降させる治療法で、挿管・人工呼吸が必須で、低

体温ブランケットなどを必要とする大がかりな治療法です。そのためラクナ梗塞などの軽症例の治療には適しておらず、「他の治療法の効果が期待できない重症脳梗塞」に限られます。また低体温の脳保護効果を期待するならば、虚血脳が不可逆的なダメージを受ける前に冷却を開始する必要があります。そこで、筆者らは低体温療法の適応を、発症後6時間以内に目標体温に到達でき、CT上明らかな低吸収域が出現していない、主幹動脈の塞栓性機序が疑われる重症脳梗塞例と定めています。

低体温療法の方法は、未だスタンダードといえるものではありません。筆者らが行っている方法は、全身麻酔下に低体温ブランケット、アルコール湿布などを併用しながら脳温(内頸静脈)を33℃まで下降させ、この低温を3日間維持するというやり方です。梗塞巣の拡がり大きい場合やmass effectがみられる場合は、5日間低体温を維持します。その後、24時間に1℃のペースで復温を行い、その後麻酔からの離脱を行います。低体温療法を単独で行う場合と、血栓溶解療法を行った後で低体温を導入する場合があります。



心停止後脳症に対して低体温療法は有効と聞いたことがありますが、脳梗塞に対する有効性は実証されているのですか？



心停止後脳症に対して、2002年にヨーロッパとオーストラリアで大規模な無作為化比較対照試験が別々に行われ、低体温療法はいずれも有効と判定されています。その結果、CPRの国際ガイドラインでVF蘇生後患者に対する低体温療法が推奨されるに至っています。心停止後脳症の予後決定因子は、脳への血流途絶時間と蘇生後の虚血再灌流障害をどれだけ阻止できるかの2点にかかっています。心停止後脳症は、その病態が心停止による一過性全脳虚血という比較的単純なものであり、それゆえに低体温が脳保護効果を発揮することを証明しやすい疾患であるといえるかもしれません。

一方、脳梗塞に対する低体温療法の有効性を示した大規模な無作為化比較対照試験でのデータは未だありません。ただし小規模な試験やcase-controlled studyで重症脳梗塞に対して低体温療法が有効であることを示唆する報告は、次に挙げるごとくいくつか存在します。

1998年にドイツのSchwabら²⁾は、重症中大脳動脈脳梗塞患者において、33℃の低体温が頭蓋内圧を低下させることを示し、2001年には重症脳梗塞に対し32~33℃の低体温を1~3日間行った結果、死亡率は38%と高かったものの、生存例のBarthel Index (BI: ADLの評価法の一つ、100点満点で後遺症なしだと100点、点数が小さいほど後遺症が強い)は中央値65と良好であったと報告しています³⁾。筆者らの施設で、発症後6時間以内に33℃の低体温を3~5日間行った重症脳梗塞16例(低体温群)と、重症度と年齢がほぼ等しいが発症後6~24時間後に入院したため通常治療しか受けなかった塞栓性梗塞例42例(通常治療群)との死亡率と機能予後を対比しました⁴⁾。死亡率は低体温群で19%、通常治療群で21%と差はありませんでしたが、発症3ヵ月後の機能予後良好(BI:75以上)は低体温群38%、通常治療群10%と、機能予後良好例の頻度が低体温群で有意に高いとの結果が得られて

います。

脳梗塞では、心停止後脳症に比べて高齢者が多く、また閉塞血管や再開通の時期や程度が症例により大きく異なるため、病態も様々

です。高齢患者では、脳画像所見では低体温療法が十分な脳保護効果を示しているようにみえても、治療後の機能回復が不十分な例も稀ならずみられます。

Q 局所低体温療法の方法と特徴は？

A 局所低体温療法とは、頭頸部だけを冷却して脳だけを低温に導く方法です。筆者らの施設では、ヘルメット型の冷却装置を用いて、頭頸部を冷却するようにしています（図1）。頭部と頸部の2カ所を冷却する理由は、頭部を直接冷却するのみでは脳温は容易に低下しないが、頸部を冷却すると内頸動脈血と椎骨動脈血の温度が下降して脳温が低下しやすくなるからです。

局所低体温療法は麻酔を要さず、挿管・人工呼吸管理の必要がなく、大きな合併症がなく人手も要しないという利点があり、高齢者に対しても安全に実施可能です。ただし、脳

温降下の程度や脳保護作用は全身低体温療法に比べると劣るという欠点があります。また約半数の患者に戦慄がみられますが、これは脳温が低下した結果、体温調節中枢が作動して生じる生体の防御反応の現れです。時に戦慄が持続し、血清のCPKが上昇する場合がありますが、軽い鎮静薬の投与で対処可能です。

筆者らの case-controlled study では、局所低体温療法は重症脳梗塞例の急性期脳浮腫を有意に軽減し、出血性梗塞を有意に阻止し、発症1年後の機能予後を有意に改善した、という結果が得られています。



図1 局所低体温療法の方法



平温療法とはどのような治療法ですか？

A 重症脳梗塞例では、体温が上昇して脳損傷を悪化させる場合が多いことから、必ずしも低体温を導入しなくても、体温を正常に保つだけで脳保護効果が得られる可能性が高いです。実際に動物実験で、脳損傷に伴う発熱を阻止するだけでも十分な脳保護効果があるとされています。

筆者ら⁵⁾は、発症後12時間以内の急性期脳塞栓症例に非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)を経口投与し、急性期の体温上昇を阻止する治療法(平温療法)を試行中です。具体的には、ロキソプロフェン60mgを1日3回計7日間経口投与し、氷枕による表面冷却を併用します。ロキソプロフェンは他のNSAIDsに比べて、プロドラッグであり胃腸障害が少ない、水に溶解しやすく経鼻胃管から投与しやすい、解熱作用と抗炎症作用がインドメタシンと同程度に強い、抗血小板作用がないため出血性変化を起こしにくい、などの特徴を有しています。急性期脳梗塞に対して通常治療のみを行った群に比べて、図2のように最初の7日間の体温上昇が阻止され、頭部CTでの中心線偏位の程度が抑制され、出血性梗塞の頻度が低いとの結果が得られています。

本治療法は、低体温導入時の麻酔や人工呼

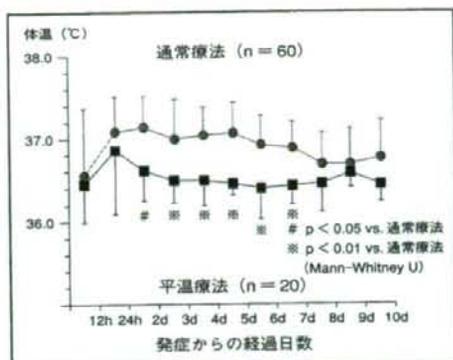


図2 平温療法と体温の変化

入院後の体温の変化は、発症24時間以内は両群間の体温に差を認めなかった。24時間以降7日目までは平温療法群で有意に体温の低下を示し、腋下温で $36.5 \pm 0.3^\circ\text{C}$ 前後にコントロールされていた($36.5 \pm 0.3^\circ\text{C}$ vs $37.2 \pm 0.5^\circ\text{C}$, $p < 0.01$)。

吸はもちろん不要で、また人手や特殊な機器も必要としないため、一般病院でも施行可能な簡便かつ安全な治療法という利点があります。ただし、機能予後の改善を示すためには多数例でのランダム化試験が必要です。ヨーロッパで急性期脳梗塞2,500人を対象に、2003年から5年間の予定でNSAIDsの一種であるアセトアミノフェンとプラセボを対比する多施設ランダム化試験が進行中ですが、その結果はまだ公表されていません。



脳梗塞急性期の開頭外減圧療法の適応は？

A 2007年に、欧州の3つの前向きランダム化試験の結果、中大脳動脈領域の広汎な脳梗塞に対して発症48時間以内の開頭減圧療法が急性期の死亡率を下げ、慢性期機能予後を改善されると報告されていま

す⁶⁾。この結果は、60歳以下の患者さん計93名を対象に、開頭外減圧群と保存的治療群に無作為割り付けを行って、1年後の機能予後を比較したものです。急性期の救命を目的に開頭外減圧術を行うことに関しては、こ

れまで報告されており、脳卒中治療ガイドライン2004でも採り上げられていますが、外減圧術が機能予後を改善するという報告はこれが初めてです。

救命を目的とする外減圧術には、小脳梗塞に対するものと、大脳半球梗塞に対するものとの2通りがあります。小脳梗塞では、CT上水頭症を認めこれによる昏迷を示す場合は、脳室ドレナージが勧められ、CT上脳幹

部圧迫がありこれによる昏睡を示す例では減圧開頭術が勧められる、とされています。一方、中大脳動脈灌流域を含む側大脳半球梗塞では、70歳未満で、保存的治療で意識障害が進行し、CTで明らかな脳幹部への圧迫を認める症例では、発症24時間以内に硬膜形成を伴う外減圧術で救命されることが多い、とされています。

Q 脳梗塞急性期に高圧酸素療法は有効ですか？

A 動物実験での脳虚血モデルでは、高圧酸素療法は、虚血組織への酸素供給の増大、脳浮腫の軽減、脂質過酸化の抑制、白血球活性化の抑制、血液脳関門の維持などの働きがあるとされ、臨床例でも急性期脳梗塞に有効、中には著効との症例報告がされています。しかし、大規模な無作為化比較対照試験は行われておらず、脳卒中治療ガイドライン2004でも、脳梗塞急性期患者に対して高圧酸素療法を考慮してもよいが十分な科学

的根拠はない、とされています。

本邦では、保険適用もあるため、発症後1週間以内に「脳塞栓、重症頭部外傷もしくは開頭術後の意識障害または脳浮腫」に対して、医師の裁量権のもとに施行されています。

高圧酸素療法の副作用には、気圧外傷や酸素中毒などがあります。また本療法施行時には、内部火災防止をはじめとした安全管理が重要です。

[文 献]

- 1) Naritomi H, Shimizu T, Oe H et al : Mild hypothermia therapy in acute embolic stroke : a pilot study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 6 (Suppl 1) : 193-196, 1996
- 2) Schwab S, Schwarz S, Spranger M et al : Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 29 : 2461-2466, 1998
- 3) Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J et al : Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke* 32 : 2033-2035, 2001
- 4) Naritomi H, Nagatsuka K, Miyashita K et al : The importance of thermal changes in the pathophysiology of stroke : post-stroke fever and hypothermia therapy. In "Strategic medical science against brain attack" ed. Kikuchi H. Springer-Verlag, Tokyo, pp171-175, 2002
- 5) Moriwaki H, Miyashita K, Nagatsuka K et al : Feasibility and safety of very mild hypothermia therapy using oral non-steroidal anti-inflammatory drugs in acute embolic stroke : A case-control study. *Stroke* 39 : 594 (abstract), 2008
- 6) Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E et al : Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery : a pooled analysis of the three randomized controlled trials. *Lancet Neurol* 6 : 215-222, 2007

脳血管障害に対する幹細胞治療法の開発

田口 明彦
たぐち あきひこ

国立循環器病センター
脳血管内科室長(研究所)

森脇 博
もり わき ひろし

成富 博章
なり とみ ひろあき

はじめに

現在わが国においては、急速な高齢化社会を迎えており、それに伴う要介護者の急激な増加は極めて深刻な社会問題である。特に要介護者発生原因の40%以上が脳血管障害など中枢神経障害であり、これらの疾患に対する有効な治療法の開発は緊急の課題である。中枢神経障害の治療を目指した神経幹細胞移植に関する研究は国内外の非常に多くの施設で精力的に行われているが、米国で行われた脳梗塞患者に対する胎生期脳由来神経幹細胞移植やヒト腫瘍細胞由来神経細胞移植治療に関する臨床試験では十分な治療効果が認められておらず、脳梗塞後の神経機能の改善には単なる神経幹細胞移植ではほとんど効果がないことが明らかにされつつある。

われわれは胎生期発生過程や成体 Song Bird 等における脳神経組織の再生において、神経新生・神経再生は血管新生と平行してプログラムされていることに注目し、中枢神経障害後の血管再生と神経再生の関連について精力的な研究を行った結果、脳血管再生により誘導された再生神経が

脳神経機能の著明な改善をもたらすことを世界に先駆けて明らかにする¹⁾とともに、これらの知見を治療法として発展させるための研究を行ってきた。本稿では、脳血管障害患者に対する自己骨髄単核球を用いた幹細胞治療に関するわれわれの取り組み、およびその将来展望に関して概説する。

脳梗塞後における血管再生と神経再生

虚血性循環器疾患に対する幹細胞を用いた臨床試験においては、心筋梗塞患者や四肢虚血患者などにおいて自己骨髄単核球移植の治療効果が明らかにされてきた²⁾。骨髄には図に示すように血管血球系幹細胞が存在するとともに、末梢血中への移動後、虚血領域において血管内皮細胞への分化および血管新生因子の分泌を行うことが明らかにされている。臨床試験では、これらの血管再生作用の強い細胞群が含まれる単核球分画が移植されたことにより、虚血領域における治療効果が得られたと考えられている。

これらの知見を脳血管障害患者に応用するため、われわれは再現性の非常に高い脳梗塞モデルを確立し、骨髄系血管血球系幹細胞の脳梗塞に対する治療効果の検討を行った¹⁾。その結果、① 脳梗塞後の骨髄単核球移植など血管血球系幹細胞投与は血管再生を促進すること、② 脳梗塞後の血管再生は内因性の神経再生を促進すること、③ 脳梗塞後の血管再生が内因性神経幹細胞の生着に必須であること、④ 血管血球系幹細胞投与による脳梗塞後の血管再生は脳神経組織の再生を誘導すること、⑤ 脳梗塞後の血管再生による脳組織再生は脳機能の再生をもたらすこと、更に、⑥ 血管血球系幹細胞を骨髄から動員する作用のある G-CSF の投与は逆に脳萎縮や神経機能が低下すること³⁾、



などを示してきた。また、細胞投与時期や必要細胞数などの検討を行い、脳梗塞後2, 4, 7, 10日および14日後の投与において脳梗塞巣の減少、および行動の改善を認めるものの、脳梗塞後1日および21日後においては有意な再生促進作用がないことを明らかにしている。

次に、われわれは脳梗塞患者に対する自己骨髄単核球移植に関する前臨床試験として、霊長類における脳梗塞後の骨髄採取およびその静脈内投与に関する検討を行った。投与骨髄単核球の体内分布の検討においては、頭部に集積がみられるとともに脾臓に多くの集積がみられ、肺にはほとんど集積がみられなかった。骨髄単核球投与前後における末梢血中血管血球系幹細胞の定量的評価では、細胞投与1時間後においても末梢血中CD34陽性細胞数の約2.5倍の増加が観察された。また脳梗塞後の経時的神経学的評価においては、細胞投与後に順調な機能回復が観察された。

さらに、われわれは脳梗塞患者における神経再生に関する病理的検討を行い、血管再生および神経再生のピークはそれぞれ脳梗塞数日後、および2~3週間後であり、マウスにおける脳梗塞後の再生過程と類似していることを明らかにしている。これらの所見は、ヒトにおいても脳梗塞急性期~亜急性期において内因性神経幹細胞誘導が起こることを示しており、ヒトにおける血管再生療法の可能性を示す重要な所見であると考えている。

心原性脳塞栓症患者に対する 自己骨髄単核球移植による臨床試験

以上の知見に基づき、平成19年10月「厚生労働省ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」による認可を経て、国立循環器病センターでは心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球移植による臨床試験のエントリー患者の募集を開始している。この臨床試験では、対象患者群を重症心原性脳塞栓症患者(NIHSS 10点以上かつ入院時からの回復が5点以下)とし、脳梗塞発症7~10日後に局所麻酔下において自己骨髄細胞を採取し、骨髄単核球分画を精製後に静脈内への投与を行う。一次エンドポイントは、①投与1ヵ月後のNIHSSの改善度(有効性)、②NIHSS悪化症例の頻度(安全性)である。予定症例数は低用量群(骨髄採取25ml)6名と高用量群(骨髄採取50ml)6名であり、過去に国立循環器病センターに重度心原性脳塞栓症で入院した患

者群をコントロールとして用いる予定である。

脳血管障害に対する細胞治療の展望

脳梗塞においては、神経細胞だけでなく脳脊髄関門を形成する細胞群などが障害されるため、脳の組織修復および神経機能の改善にはこれらの脳血管や支持細胞群を含む神経組織全体の再構築が望まれている。われわれは、脳梗塞後の機能再生には血管再生を中心とした内因性組織修復機構の促進が非常に重要であることを示してきたが、内因性組織修復機構の促進を基盤とした神経幹細胞移植、さらには移植神経幹細胞の分化制御や機能制御を行うことにより、さらに有効な治療法として発展させていくことができると考えている。

また、脳血管障害・脳血管性認知症の予防に関しては、脳血管障害患者における末梢血中血管血球系幹細胞の減少が、①脳循環代謝の悪化、②認知機能異常、③認知機能の経時的な低下と関連していること、および、④糖尿病患者においては末梢血中血管血球系幹細胞の減少が糖尿病性心筋障害と関連している、など末梢血中血管血球系幹細胞と微小循環障害・再生機転に関する非常に重要な様々な知見を得ている⁴⁻⁶⁾。血管血球系幹細胞を用いた治療法は急性虚血性疾患患者に対する有効な治療法となるだけでなく、脳血管性認知症や糖尿病性腎症微小循環障害、糖尿病性心不全患者など、生活習慣病などに伴う幅広い疾病群に対する根治的・普遍的な予防法として発展可能であると考えており、その予防法確立に向けた研究を現在推進中である。

文 献

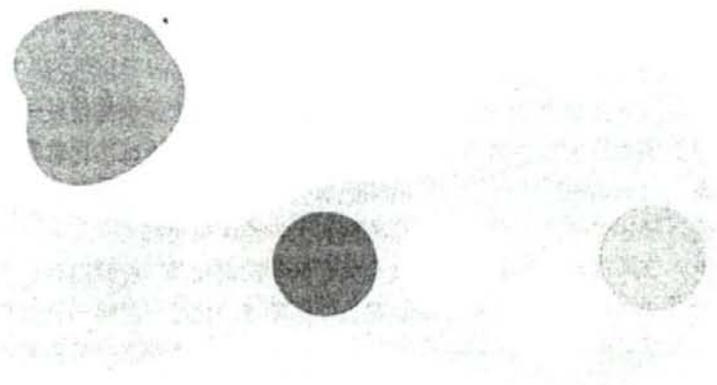
- 1) Taguchi A, Soma T, Tanaka H, et al. Administration of CD34+ cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model. *J Clin Invest*. 2004; 114: 330-8.
- 2) Taguchi A, Ohtani M, Soma T, et al. Therapeutic angiogenesis by autologous bone-marrow transplantation in a general hospital setting. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003; 25: 276-8.
- 3) Taguchi A, Wen Z, Myojin K, et al. Granulocyte colony-stimulating factor has a negative effect on stroke outcome in a murine model. *Eur J Neurosci*. 2007; 26: 126-33.
- 4) Taguchi A, Matsuyama T, Moriwaki H, et al. Circulating CD34-positive cells provide an index of cerebrovascular function. *Circulation*. 2004; 109: 2972-5.
- 5) Taguchi A, Matsuyama T, Nakagomi T, et al. Circulating CD34-positive cells provide a marker of vascular risk associated with cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008; 28: 445-9.
- 6) Taguchi A, Nakagomi N, Matsuyama T, et al. Circulating CD34-positive cells have prognostic value for neurologic function in patients with past cerebral infarction. *J Cereb Blood Flow Metab*. in press.

今日の 病態栄養療法

改訂第2版

編集

渡辺明治
川崎医療福祉大学教授
福井富穂
滋賀県立大学准教授



南江堂

脳血管障害

疾患の解説

- 動脈硬化には人種的特徴があり、欧米白人は冠動脈疾患が多いのに対し、日本人は脳血管障害(cerebrovascular accidents: CVA)(脳卒中)のリスクが相対的に高い。脳卒中は、現在悪性新生物に次いで死因の第2位(14.7%)を占めており、また発症率は人口の高齢化とともに年々増加し、今後2040年頃までは増加の一途をたどると予想される。脳卒中は、①脳梗塞、②脳出血、③くも膜下出血、④一過性脳虚血発作に分類される。
- 脳卒中の症候は、脳の病変の拡がりや部位により異なる。中等症から重症例では傾眠から昏睡までさまざまな程度の意識障害を伴う。この際、脳梗塞や脳出血では局所神経症候を伴い、くも膜下出血では頭痛と髄膜刺激症候を伴うことが多い。大脳が障害されると、体の半身の運動麻痺や感覚障害、構音障害、失語などの症候が起こる。脳幹や小脳が障害されると、めまいや複視、体幹や四肢の失調などがみられる。
- 脳卒中患者の1/3は介助を要する重篤な後遺症を残す。また脳卒中の再発は認知症の発症と寝たきり化を助長し、日常生活動作(ADL)を低下させる。
- 褥瘡は局所に長時間物理的圧迫が加わることにより、血行障害を生じ、組織の虚血性壊死、潰瘍を形成したものである(p372参照)。寝たきりによって生じる褥瘡の発生を助長する因子として、栄養障害、発熱、排泄物などによる皮膚の汚染・湿潤、局所の創傷・炎症・浮腫などがある。

治療の原則

- 治療の目的は、急性期では救命と脱落症状の改善を図り、慢性期では後遺症の回復を促進し社会復帰に導き、同時に脳卒中の再発予防に努めることである。
- 脳卒中は、初期診断と急性期治療が患者の予後を大きく左右する救急疾患で、直ちに救急車で緊急CT検査と集中治療の可能な専門施設へ入院させる。入院後は、呼吸循環系を正常に維持し、二次的脳障害の発生を予防する。頭部挙上を禁止し、安静臥床と静脈ラインの確保を行う。
- 発症3時間以内の脳梗塞に対し、2005年に血栓溶解薬のrt-PA(アルテプラゼ)静注療法が保険適応となった。本治療法は出血性合併症に対する注意を必要とする。
- 急性期脳梗塞では、迅速な病型診断を行い、アテローム血栓性脳梗塞・心原性脳塞栓症・ラクナ梗塞の各病型に応じた治療を行う。適応症例ではカテーテルを用いた選択的動脈内血栓溶解療法や低体温療法などの脳保護療法が行われる。
- 脳出血は、血腫の部位・大きさ・神経学的重症度、患者の年齢や全身状態を検討

！ 栄養評価の注意点

- 脳卒中に特異的な評価法はないが、高血圧、脂質異常症、糖尿病、肥満などの合併症がある場合、合併症に応じた栄養状態の評価と食事管理が必要である。
- 脱水は、血液濃縮をきたして脳梗塞を誘発することがある。特に高齢者や摂食・飲水意欲の低下、下痢や発熱のある患者では水分補給に注意する。
- 脳卒中と飲酒に関しては、1.5～3.0 合/日以上以上の飲酒により脳卒中の危険率は有意に上昇する。過剰なアルコールはトリグリセリドの蓄積を招く反面、適量だと動脈硬化を抑制する HDL-コレステロールを増加させる。

👁 栄養療法

- 脳卒中患者に対して食事を開始する際には、まずベッドサイドで嚥下障害の評価を行ったうえで摂食プランを立てると、肺炎の発症率が有意に減少する。
- 意識障害や嚥下障害のある患者では、経口的に水分を摂取することが不可能であり、水・電解質のバランスを考え、輸液を行う。脳卒中急性期には脱水に陥りやすく、脱水状態が脳循環障害を悪化させるが、一方、過剰輸液は脳浮腫・脳圧亢進の増悪・うっ血性心不全の原因にもなるので、投与量や点滴速度に対する注意が必要である。高カロリー輸液による中心静脈栄養は、発症 4～5 日を経ても消化管合併症などにより経口摂取や経管栄養が不可能な場合に限定して行い、問題解決とともに速やかに経口または経管栄養に移行する。
- 経管栄養時には下痢に注意し、投与中は頭部軽度挙上とする。経口摂取開始時にはまず飲水訓練、またはプリンなどで経口訓練し、誤嚥しないことを確認後に食事を開始する。食事中と食後 2 時間は、誤嚥防止のため頭部を軽度挙上する。
- 慢性期では、脳卒中の再発予防が治療の大きな目的となる。動脈硬化の進展予防が大切で、リスク因子のコントロールが重要である。食事療法は、高血圧に対する減塩食と、動脈硬化を予防するための脂肪制限が中心となる。飽和脂肪酸を多く含む動物性脂肪と、不飽和脂肪酸を多く含む植物性脂肪の比(P/S 比)を 1.5～2.0 とする。コレステロールは 1 日 200 mg 程度とする。
- タンパク質は血清脂質に応じて配慮する。低コレステロール血症はタンパク質不足によって生じやすく、脳出血の一因となる。タンパク質量は 1.08g/kg 標準体重/日、高齢者では 1.13g/kg 標準体重/日を確保し、動物性・植物性タンパク質をまんべんなくとるようにする。
- 褥瘡のある患者では栄養状態をよくするために、高エネルギー、高タンパク質食を咀嚼・嚥下能力に合わせて投与する。食事が摂りにくい場合は流動食や高カロリー飲料へ変更する。脱水がしばしば褥瘡の悪化を招くため、注意が必要である。

栄養指導・献立作成上のポイント

- 脳卒中患者は、動脈硬化を進展させないために食事の管理が重要である。また高血圧、糖尿病、高脂血症などの合併症がある場合や肥満を認める(BMI 25以上、内臓脂肪型肥満は腹囲男性 85cm以上、女性 90cm以上)場合、これらに対する食事管理も必要である(各項目を参照されたい)。
- 食物繊維の摂取目安(25g/日以上)を維持するために、野菜、海藻、きのこ類、豆類、こんにゃくなどをしっかり食べることが重要である。これらは特に脂質異常症、糖尿病を合併している患者に対しては、コレステロール吸収阻害による血中コレステロール値の改善、血糖値の改善など、治療効果を高める。
- ポリフェノール含有が多い野菜、果物などを多く摂る(果物は80~100kcalが望ましい)。抗酸化作用を持ち動脈硬化の発症、進展予防の効果を高める。
- 嚥下障害がある場合は、水、お茶などの液体や口腔でばらばらになる食品(ビスケットなど)、離水する食品(高野豆腐など)は誤嚥しやすいため注意を要する。食べやすいものとして、卵豆腐、茶碗蒸、煮豆腐、大根、かぶ、にんじんなどの煮物がある。食べやすい工夫として液体や水分の多い食品には、でんぷん、増粘剤でとろみをつける、ゼラチンを使用してゼリー状にするなどの方法がある(寒天はクラッシュし離水しやすく要注意)。嚥下障害は、症状や程度が一人ひとり異なるため、舌で食塊を形成しやすいように形状や粘度を調整して対応することが大切である。

食物と薬剤の相互作用

- 納豆、クロレラ(健康食品)、青汁：心原性脳塞栓症の一次予防および再発予防でワルファリンを投与されている場合は、ビタミンKの豊富な食品の摂取により、ワルファリンの作用が減弱されるため注意を要する。納豆、クロレラ、青汁は禁止とし、ブロッコリーやほうれんそうなどの緑黄色野菜は、一時的な多量摂取は控える。
- グレープフルーツジュース：基礎疾患の高血圧治療に用いる一部のカルシウム拮抗薬(フェロジピン、ニソルジピンなど)や、脳梗塞の再発予防のための抗血小板薬であるシロスタゾールでは、グレープフルーツに含まれている成分が薬物代謝酵素の活性を阻害するため飲用を禁止する。
- セントジョーンズワート(セイヨウオトギリソウ)：含有した健康食品を摂取すると、薬物代謝酵素が誘導されるために、薬物の血中濃度が変化すると報告がある。これらを含んだ健康食品は使用を禁止する。

摂ってはいけない食品とその根拠

- ワルファリンと食品(健康食品)：納豆、クロレラ、青汁：納豆は、納豆のビタミ

ンK含有よりも、納豆菌が腸内で多量のビタミンK₂を合成するため、またクロレラ、青汁は多量のビタミンK₁を含んでいるため禁止する。

〔文献〕

- 1) 脳卒中合同ガイドライン委員会(編)：脳卒中治療ガイドライン 2004, 協和企画, 東京, 2004
- 2) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002年版, p24-26, 2002
- 3) 本多知行ほか(編)：医師、歯科医師のための摂食・嚥下障害ハンドブック(第2版), 医歯薬出版, 東京, p216-230, 2002

(森脇 博, 風間敬一)

今日の病態栄養療法 (改訂第2版)

2003年10月10日 第1版第1刷発行
2006年4月20日 第1版第4刷発行
2008年4月20日 改訂第2版発行

編集者 渡辺明治, 福井富穂

発行者 小立鉦彦

発行所 株式会社 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号

☎ (出版)03-3811-7426 (営業)03-3811-7239

ホームページ <http://www.nankodo.co.jp/>

振替口座 00120-1-149

印刷・製本 廣済堂

© Akiharu Watanabe, Tomiho Fukui, 2008

定価はカバーに表示してあります。
落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

Printed and Bound in Japan
ISBN978-4-524-24731-8

本書の無断複写を禁じます。

JCLS <(株)日本著作出版権管理システム委託出版物>

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に(株)日本著作出版権管理システム(TEL 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。