

論文の内容の要旨

氏名：田 原 潤 一

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ラット脳挫傷モデルにおけるシロスタゾールの効果

The effect of cilostazol following traumatic brain injury in rats

[目的]

脳挫傷の病態は、頭部への外力により直接脳組織が損傷される一次性脳損傷と、引き続き起こる血管内微小血栓による虚血性変化や脳浮腫を主体とする二次性脳損傷から成り立っている。脳挫傷の治療の骨子は、この二次性脳損傷をいかに抑制するかである。

シロスタゾールは抗血小板作用、血管拡張作用と血管壁保護作用をもち、アスピリンやクロピドグレルと共に脳梗塞の再発防止に広く用いられている。特に抗血小板作用は、脳挫傷における微小血栓形成を抑制する効果を期待できるが、出血の増悪を引き起こす事が考えられる。脳挫傷におけるシロスタゾールの効果は検討されていない。本研究では、脳挫傷におけるシロスタゾールの効果を明らかにする目的で以下の検討を行った。

[方法]

7~9 週齢、体重 250~330g の雄 Wistar ラットを用い、controlled cortical impact (CCI) device にて脳挫傷を作製した。脳挫傷単独群、シロスタゾール投与群、アスピリン投与群の 3 群に分けて、(1) 急性期（受傷後 48 時間）における、①血管透過性の亢進と②脳挫傷周囲の血管内微小血栓形成、(2) 慢性期（受傷後 14 日）における脳挫傷体積を比較した。

[結果]

急性期挫傷脳の肉眼的差異として、アスピリン投与群では他の 2 群と比べ明らかに出血が多量であることが観察された。Evans blue の漏出体積を計測し血管透過性の亢進を評価したところ、CCI 単独群は $2.392 \pm 1.166 \text{mm}^3$ (mean \pm SD) アスピリン投与群は $7.189 \pm 0.747 \text{mm}^3$ シロスタゾール投与群は $1.460 \pm 0.401 \text{mm}^3$ あった。アスピリン投与群は CCI 単独群及びシロスタゾール投与群と比べ漏出体積の増加を有意に認めた ($P < 0.01$)。[(1)-①]。急性期の血管内微小血栓の形成は、CCI 単独群で $757.2 \pm 46.6 / 0.25 \text{mm}^2$ 、アスピリン投与群は $229.7 \pm 23.8 / 0.25 \text{mm}^2$ 、シロスタゾール投与群は $80.1 \pm 4.8 / 0.25 \text{mm}^2$ であった。シロスタゾール投与群では CCI 単独群及びアスピリン投与群と比較し有意な減少を認めた ($P < 0.01$)。CCI 単独群ではシロスタゾール投与群およびアスピリン投与群と比較し有意に多く認められた ($P < 0.01$)。[(1)-②]。慢性期の脳挫傷体積は、CCI 単独群は $7.083 \pm 2.052 \text{mm}^3$ 、アスピリン内服群は $11.093 \pm 2.585 \text{mm}^3$ 、シロスタゾール内服群は $5.918 \pm 1.269 \text{mm}^3$ であった。アスピリン内服群は他の 2 群と比較して、脳挫傷体積の増大を有意に認めた ($P < 0.05$)。[(2)]。

[考察]

急性期の脳挫傷モデルにおいて、シロスタゾールが外傷性脳出血や血管透過性（挫傷性浮腫）を増悪させることなく微小血栓形成を抑制し、二次性損傷に対する脳保護作用を有することが示唆された。本研究によりシロスタゾールは脳挫傷に対する新たな治療戦略を担う可能性があると考えられた。