

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 (要約)**

日本大学大学院医学研究科博士課程

外科系脳神経外科学専攻

氏 名 田原潤一

修了年 2014 年

指導教員 片山容一

背景と目的

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。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。

対象と方法

7～9週齢、体重250～330gの雄Wistarラットの頭頂葉に、controlled cortical impact (CCI) deviceを用いて脳挫傷を作製した。CCI単独群、シロスタゾール内服群、アスピリン内服群の3群に分けた。急性期(受傷後48時間)において、血管透過性の亢進(n=9)と脳挫傷周囲の血管内微小血栓形成(n=9)を、また慢性期(受傷後14日)における脳挫傷体積(n=10)を比較した。

統計処理は多群比較においてANOVA解析を行ない、 $P<0.05$ をもって有意差とした。

結果

急性期における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 $1.460\pm 0.401\text{mm}^3$ であった。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($P<0.05$) [Fig.1]。急性期の脳挫傷周囲における血管内微小血栓数は、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($P<0.01$) [Fig.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、脳挫傷体積の増加を有意に認めた($P<0.05$) [Fig.3]。

考察

本研究より、アスピリン内服群とシロスタゾール内服群の両群において、急性期に血管内微小血栓の抑制が認められた。シロスタゾール内服群ではアスピリン内服群と比較して慢性期脳挫傷体積の減少と、急性期における脳挫傷の血管透過性亢進の抑制が認められた。シロスタゾール、及びアスピリンの抗血小板作用は共に認められた。シロスタゾールは急性期において挫傷性浮腫を抑制し、脳挫傷における二次性脳損傷を軽減させる。虚血モデルを用いたこれまでの研究において、シロスタゾールの血管透過性亢進の抑制作用の機序が報告されている。機序の一つとして、シロスタゾールが血管内皮細胞に作用し障害された内皮機能を改善するとともに、内皮細胞を保護することが明らかになっている。脳挫傷モデルにおいても同様の作用機序が働いていると推測されるが、今後、作用機序について詳細な検討が必要であると考えられる。

まとめ

シロスタゾールは、脳挫傷において挫傷性出血や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、二次性脳損傷に対する脳保護作用を有することが明らかになった。本研究により、シロスタゾールの抗血小板作用と機能改善効果は、脳挫傷に対する新たな治療戦略を担う可能性が示唆された。

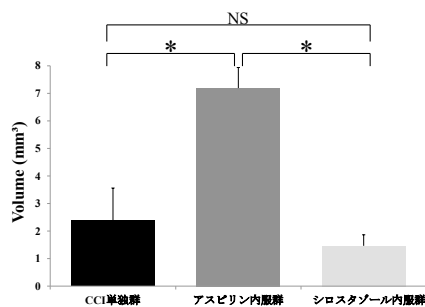


Fig.1 急性期（受傷後 48 時間）脳挫傷における Evans Blue 漏出体積 (n=9)

アスピリン内服群は CCI 単独群とシロスタゾール内服群と比較し有意に Evans blue の漏出体積が有意に増加していた(*P<0.01)。

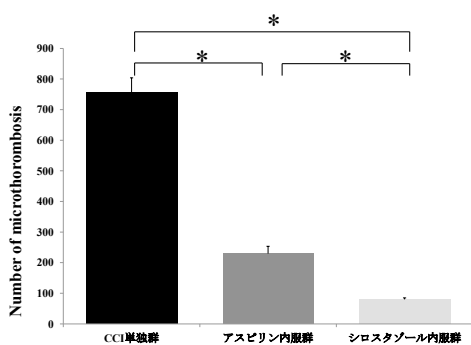


Fig.2 急性期（受傷後 48 時間）脳挫傷における微小血栓数 (n=9)

CCI 単独群においてアスピリン内服群及びシロスタゾール内服群と比較して有意に増加していた(*P<0.01)。シロスタゾール内服群ではアスピリン内服群と比較し有意な減少を認めた(*P<0.01)。

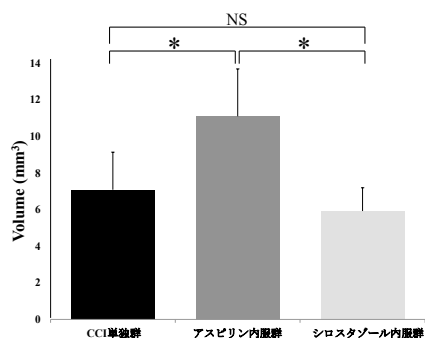


Fig.3 慢性期（受傷後 14 日）における脳挫傷体積 (n=10)

アスピリン内服群は CCI 単独群及びシロスタゾール内服群と比較し、有意に増加を認めた(*P<0.05)。

研究業績

氏名 田原潤一

I	発表	①一般発表	2
		②特別発表	なし
II	論文	①原著論文	なし
		②症例報告	なし
		③総説	なし
III	著書		なし

以上

I 発表

① 一般発表

1. 田原 潤一, 中村 秀, 朽名 伸夫, 藤原 徳生, 福島 崇夫, 渡邊 学郎,
片山 容一：腫瘍内出血を伴ったcortical ependymomaの一例, 第115回日本脳
神経学会関東支部会, 東京, 2011年9月
2. 田原潤一, 前田 剛, 田戸雅広, 福島匡道, 森 達郎, 片山容一：2歳
未満の急性硬膜下血腫における大泉門穿刺の効果, 第40回日本小児脳神経外
科学会, 岡山, 2012年6月

II 論文 なし

III 著書 なし