

Title	Cilostazol attenuates cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage
Author(s)	西野, 鏡雄
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58940
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	にし の あき お 西 野 鏡 雄
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学位記番号	第 25150 号
学位授与年月日	平成24年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学位論文名	Cilostazol attenuates cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage (シロスタゾールによるくも膜下出血後脳血管攣縮抑制効果の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 吉峰 俊樹 (副査) 教授 畑澤 順 教授 嶋津 岳士

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

くも膜下出血後遅発性脳血管攣縮はくも膜下出血の予後を悪化させる最も重要な合併症の一つである。様々な治療法が遅発性脳血管攣縮に対して行われているが、効果的なものは少ない。Phosphodiesterase 3 (PDE3)の選択的阻害薬であるシロスタゾールは、細胞内のcAMPを増加させることで、抗血小板作用と血管拡張作用を発現し、最近の知見では抗炎症作用や血管内皮機能改善作用も併せ持つことが示唆されており、くも膜下出血後遅発性脳血管攣縮に対しても有効ではないかと考えられた。本研究ではシロスタゾールによるくも膜下出血後の遅発性脳血管攣縮抑制効果もくも膜下出血動物モデルを用いて検討した。

〔 方 法 〕

大槽内自己血2回注入法によりラットくも膜下出血モデルを作成し(n=38)、シロスタゾール投与群(n=12)、非投与群(n=14)およびsham群(n=12)に振り分けた。シロスタゾール投与は0.1%シロスタゾール含有餌により行った。一週間後に脳底動脈を摘出し、血管壁厚、血管内腔周囲長、血管内腔断面積について比較検討した。また、anti-rat macrophage/dendritic cells monoclonal antibody(RM-4)を用いた脳底動脈周囲への炎症細胞浸潤の程度や電子顕微鏡による微細構造変化についても検討した。

〔 成 績 〕

シロスタゾール投与群では非投与群に比して有意に血管壁厚の増加が抑制された。(17.4 ± 2.3 μm versus 21.0 ± 2.7 μm, p<0.01)また、血管内腔周囲長、血管内腔断面積においてもシロスタゾール投与群ではその縮小が軽減した。(836 ± 134 μm versus 771 ± 125 μm, p<0.01, 39177 ± 15405 μm² versus 33098 ± 13871 μm², p<0.01)血管周囲へのRM4陽性細胞の浸潤はシロスタゾール投与群で59%抑制された。電子顕微鏡による評価では非投与群は血管壁の肥厚と平滑筋細胞の増殖を伴い基本的構造が破綻していたのに対し、シロスタゾール投与群では内弾性板の波状変性と内皮の軽度肥厚を認めるものの、基本的構造は保たれていた。以上より、シロスタゾールはくも膜下出血後遅発性脳血管攣縮に対しても有効であることが示された。

〔 総 括 〕

ラットくも膜下出血モデルにおいてシロスタゾールは遅発性脳血管攣縮を有意に抑制した。今後くも膜下出血後遅

発性脳血管攣縮の治療法のひとつとなる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

くも膜下出血は約半数に重篤な機能障害を残すが、その原因として遅発性脳血管攣縮が初期脳損傷や再出血とならび大きな割合を占める。再出血に対しては外科治療や血管内治療が有効な成果を挙げているが、予後は著しく改善されているとは言えず、その大きな原因は遅発性脳血管攣縮と考えられる。遅発性脳血管攣縮の予防により予後の改善が期待出来るため、現在様々な治療法が試みられているが、未だ十分な予防・治療法は確立されていない。本研究では選択的Phosphodiesterase 3阻害薬であるシロスタゾールがラットくも膜下出血モデルにおける脳底動脈の平滑筋細胞増殖を伴う血管壁の肥厚と血管収縮、血管壁の層構造破綻を抑制することを示し、特にシロスタゾールの抗炎症作用がくも膜下出血による遅発性脳血管攣縮を抑制する一因となり得ることを初めて明らかにしており、くも膜下出血の予後改善に大きな可能性を示したことから学位の授与に値すると考えられる。