

Title	Cilostazol Reduces the Risk of Hemorrhagic Infarction After Administration of Tissue-Type Plasminogen Activator in a Murine Stroke Model
Author(s)	笠原, 由紀子
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/58976">http://hdl.handle.net/11094/58976</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

## 【49】

氏名	笠原由紀子
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 25095 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 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	Cilostazol Reduces the Risk of Hemorrhagic Infarction After Administration of Tissue-Type Plasminogen Activator in a Murine Stroke Model (出血性梗塞モデルマウスにおけるシロスタゾールの脳出血予防効果)
論文審査委員	(主査) 教授 倉智 嘉久 (副査) 教授 望月 秀樹 教授 稲垣 忍

## 論文内容の要旨

## 〔 目 的 〕

非心原性脳梗塞の二次予防には抗血小板薬の投与が推奨されているが、抗血小板薬はしばしば出血性副作用を示し、超急性期血栓溶解療法においても出血性梗塞のリスクを増大させている可能性がある。シロスタゾールは血小板凝集抑制作用のほか、血管内皮保護作用を持つことが知られているが、本研究では虚血再灌流モデルを応用・発展させ、tPA投与に伴う出血性梗塞に関する評価モデルを新たに開発するとともに、tPA投与後出血性梗塞に対するシロスタゾールの影響について検討を行った。

## 〔 方法ならびに成績 〕

出血性梗塞モデルの開発において、我々が確立した再現性の高いCB-17マウス中大脳動脈一過性閉塞モデルを応用し、虚血後の再灌流直前にtPA(10mg/kg)を静脈内投与することにより脳梗塞領域における出血性梗塞を誘導した。再灌流24時間後の出血性梗塞イベントの解析を行った結果、90分、120分および180分の一過性虚血後のtPA投与が、出血性梗塞の頻度および重症度を上昇させることが明らかになった。また240分間の一過性虚血マウスにおいては、tPA投与の有無に関わらずほぼすべての個体で出血性梗塞が観察され、tPA投与によるリスクの上昇は観察されなかった。次に本モデルを用いてシロスタゾールの出血性梗塞に対する影響を検討した。治療群・対照群として①シロスタゾール(0.3%混餌)投与群、②アスピリン(0.1%混餌)投与群、③コントロール群を設定し、虚血負荷前の7日間自由給餌を

行った。その結果、90分及び120分間の一過性脳虚血後のtPA投与に伴う出血性梗塞の頻度および重症度はシロスタゾール投与により有意に抑制されることを明らかにした。一方アスピリン内服群では、tPA投与に伴う出血性梗塞の頻度および重症度に対して有意な変化が観察されなかった。

#### 〔 総 括 〕

本研究の成果は、シロスタゾールを内服中の患者では超急性期血栓溶解療法後の脳出血のリスクが軽減され、therapeutic time windowを延長できる可能性があること、また内服中の薬剤がtPA治療後の出血リスクに大きな影響を与える可能性を示している。さらにtPA治療のtherapeutic time windowの安全な延長には、画像情報や内服状況と出血性梗塞に関する臨床的データとともに、出血性梗塞動物モデルによる基礎研究データとの総合的な解析が必要であると考えられた。

#### 論文審査の結果の要旨

抗血小板薬は脳梗塞の二次予防薬として推奨されているが、脳梗塞超急性期の血栓溶解療法に際して出血性梗塞のリスクを増大させる可能性が指摘されてきた。本研究では血管内皮保護作用がある抗血小板薬シロスタゾールに注目し、その出血性梗塞リスクに対する影響を評価した。対照群として普通餌投薬群および抗血小板薬であるアスピリン内服群を設定し、内服開始7日目にアルテプラゼ投与による出血性脳梗塞モデルを作成し、24時間後の脳出血イベントを解析した。その結果、シロスタゾール群において出血性梗塞の発生率・重症度が有意に抑制されたのに対し、アスピリン群では出血リスクの有意な差異を認めず、更にシロスタゾールの出血性梗塞予防効果は血管内皮細胞のMMP-9活性の抑制を介することが明らかになった。本研究の結果は、シロスタゾール内服中の患者においては血栓溶解療法がより安全に実施できる可能性が高いことを示しており、臨床的なエビデンス形成へも寄与するものであり、学位の授与に値すると考えられる。