HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Prevention effect of antiplatelets on aneurysm rupture in a mouse intracranial aneurysm model

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-04-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 智 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003702

博士（医学）　鈴木　智
論文題目

Prevention effect of antiplatelets on aneurysm rupture in a mouse intracranial aneurysm model

（マウス脳動脈瘤モデルにおける動脈瘤破裂に対する抗血小板薬の予防効果）

論文の内容の要旨

［はじめに］

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は、初回出血で約半数が死亡し、生存しても社会復帰できるのはさらにその半数といわれている。近年、脳ドック等で脳動脈瘤を未破裂の状態で発見し、大きさ、部位などで破裂リスクが高いと考えられる脳動脈瘤に対しては、将来の破裂を防ぐため、顕微鏡下開頭クリッピング術または血管内コイル塞栓術がおこなわれている。しかしながら、これらの治療に伴う合併症も無視できない。したがって、脳動脈瘤を安定化させ、破裂を予防する薬物治療の開発は、未破裂動脈瘤を有する多数の患者にとって有益である。アスピリンとシロスタゾールは、心臓および脳の虚血性疾患に最も広く使用されている抗血小板薬である。最近の研究では、アスピリンの抗炎症効果が動脈瘤壁を安定化し、くも膜下出血の発生率を減少させることが示されている。一方、Ⅲ型ホスホジエステラーゼ阻害剤であるシロスタゾールは、近年、抗炎症効果および抗アテローム形成効果を通した内膜保護作用が注目されている。本研究では、これら 2 つの最も広く使用されている抗血小板薬の脳動脈瘤破裂に対する効果を、マウス脳動脈瘤モデルを用いて評価した。

［材料ならびに方法］

本研究は浜松医科大学動物実験委員会の承認を得ている。8〜10 週齢の雄マウス（C57 / BL / 6J、SLC、Hamamatsu）を用いた。脳動脈瘤は全身性高血圧と片側（右）基底槽の脳脊髄液へのエラスターゼの単回注入の組み合わせで誘発した。全身性高血圧症を誘発するために、マウス片側腎摘出術を脳動脈瘤誘発の 7 日前（day -7）に行い、day 0 にデオキシコルチコステロン酢酸（DOCA）ペレットを皮下に移植、さらに飲料水を 1%塩化ナトリウムとした。Day 0 に右基底槽に脳定位的に針を刺入しエラスターゼ（35 ミリ単位）を注入、弾性板の破壊による脳動脈瘤の誘発を行った。エラスターゼ注入の 3 週間後（day 21）にマウスを安楽死させ、ブロモフェノールブルー含有ゼラチンで脳試料を灌流し、脳動脈を可視化した。マウスが、麻痺のような神経学的症状を呈するとき、または前日の体重と比較して 10%以上減少したときは、その時点で安楽死させた。

アスピリン群では、エラスターゼ注入の 1 日後（day 1）から安楽死させるまで、1%DMSO に溶解したアスピリン（10 mg / kg、n = 26）または溶媒のみ（n =

25）を腹腔内投与した。シロスタゾール群では、0.5%カルボキシメチルセルロースに溶解したシロスタゾール（3 mg / kg、n = 21, 30 mg / kg、n = 17）または溶媒のみ（n = 29）を、アスピリン群で行ったのと同様の方法で投与した。尾静脈切創による出血時間を薬剤投与後 1 時間で測定した。

［結果］

アスピリン投与（10 mg / kg）は脳動脈瘤形成率に影響を及ぼさず（対照群 60%、アスピリン群 62%）、シロスタゾール投与（3 mg / kg、30 mg / kg）も脳動脈瘤形成率に影響を及ぼさなかった（対照群 72%、シロスタゾール 3 mg / kg 群 71%、30 mg / kg 群 76%）。脳動脈瘤形成率に影響を及ぼすことなく、脳動脈瘤破裂率はアスピリン投与により有意に減少したが（対照群 80%、アスピリン群 31%、$p < 0.05$）、シロスタゾール投与では有意な減少はみられなかった（対照群 81%、シロスタゾール 3 mg / kg 群 67%、30 mg / kg 群 77%）。一方、尾静脈出血時間はアスピリン群とシロスタゾール群で共に対照群に比し有意に延長（$p < 0.01$）しており、抗血小板効果は同等と考えられた。

［考察］

多くの虚血性の心疾患、脳疾患、末梢血管疾患の患者が再発予防のために抗血小板薬を服用しており、その効果は立証済みである。一方、抗血小板薬、特にアスピリン服用中は脳出血の危険があり、厳格な血圧管理が必要とされている。本研究での結果では、アスピリンとシロスタゾールは共に脳動脈瘤の破裂を増加させなかった。したがって、未破裂脳動脈瘤が発見された際、アスピリンやシロスタゾールの投与を中止する必要はない可能性が示唆される。さらにアスピリンの脳動脈瘤破裂予防効果は臨床研究でも示されており、むしろ投与継続が望ましいかもしれない。脳動脈瘤破裂の予防におけるアスピリン投与の利点を結論付けるためには、アスピリンの最適用量の検討を含む、さらなる前向き研究が必要である。

［結論］

マウス脳動脈瘤モデルにおいて動脈瘤破裂率はアスピリン投与により低下したが、シロスタゾール投与では低下しなかった。虚血性心疾患および虚血性脳疾患の患者に最も頻繁に使用されている薬物であるアスピリンは、脳動脈瘤破裂の予防にも有効な可能性がある。