

The effect of cilostazol and aspirin pre-treatment, against subsequent transient focal cerebral ischemia in rat.

ラット一過性脳虚血モデルに対するシロスタゾール、アスピリン併用前投与の効果

日本医科大学大学院医学研究科 神経・腎臓・膠原病アレルギー学分野

大学院生 戸田 諭補

Neurological Research 掲載予定

【背景】

脳梗塞の再発予防には様々な抗血小板薬が使用されているが脳梗塞を完全に予防することは困難である。現在ガイドラインでは抗血小板薬単剤による予防が推奨されているが、単剤で再発予防が困難な症例では抗血小板薬の併用が検討される。循環器領域では併用療法が一般的であるのに対し、脳梗塞再発予防の領域では抗血小板薬併用により血管イベントの低下は認められず、出血のリスクが増大したことから、ガイドライン上抗血小板薬単剤による再発予防療法が推奨されている。脳梗塞再発予防で使われる Cilostazol は抗血小板作用以外にも様々な作用を持つことが示唆されている。以上のことから今回我々は一過性脳虚血ラットモデルにおいて Aspirin に Cilostazol を併用することで神経保護作用が増強するかについて検討した。

【方法】

雄 SD ラットを用い、抗血小板薬を 7 日間連続で経口投与した後、90 分間の一過性中大脳動脈閉塞・再灌流モデルを作成した。虚血中の脳血流を MRI で評価し、24 時間後の神経徴候、梗塞体積を評価した。薬物投与量は aspirin (30mg/kg/day), cilostazol (50mg/kg/day), Vehicle: 0.5% CMC(carboxymethylcellulose)とした。また Bcl-2, Bax, TUNEL, 8-OHdG, 4-HNE, COX-2 を免疫染色し神経保護作用について検討した。

【結果】

Cilostazol 群、aspirin・cilostazol 併用群は vehicle 群、aspirin 群に比較して有意な梗塞体積の縮小を認めた。また併用群は aspirin 群と比較しても有意な梗塞体積の縮小を認めた。併用群は神経所見が軽い傾向を認めたが有意差は認めなかった。また MRI にて cilostazol 群、併用群は虚血中の脳血流の有意な増加を認めた。免疫染色では cilostazol 群、併用群は Bax, TUNEL、8-OHdG, 4-HNE の有意な発現低下、COX-2 の有意な発現上昇を認めた。

【考察】

我々の実験では aspirin は脳梗塞自体に対する有意な神経保護効果はなく、cilostazol は虚血中の脳血流上昇に加えて抗アポトーシス作用、抗酸化作用をもたらすことで梗塞体積を減少させると考えられた。

併用群は cilostazol 群と比較すると梗塞体積、脳血流、抗アポトーシス作用、抗酸化作用に関してより神経保護作用が強い傾向は見られたが、有意差は認めなかった。虚血中の脳血流上昇効果は cilostazol 単独群でほとんど最大限達成されており、aspirin を加えてもさらなる神経保護作用をもたらすことができなかつたのではないかと考えられた。今回の実験結果からは、cilostazol がすでに投与されている場合に aspirin を追加投与することの有効性はあきらかとならなかつた。

また我々は炎症に対する効果を見るために COX-2 の免疫染色を行ったが、予想とは異な

り aspirin 群で COX-2 の抑制は認められず、cilostazol 群、併用群ともに COX-2 の有意な発現増加を認めた。aspirin による COX-2 阻害は 30 mg/kg/day でみられるとされており我々の実験では COX-2 の発現抑制をするのには十分量でなかったのではないかと考えられた。脳虚血では炎症を惹起する面からは、COX-2 発現増加は神経保護作用にマイナスに働くと考えられる。一方、cilostazol は phosphorylated cyclic AMP response element-binding protein(p-CREB)を発現させ COX-2 の発現を増加させ、慢性脳虚血患者の認知機能を改善し保護的に働く可能性も示唆されている。併用群による COX-2 の発現増加は主に cilostazol によるものと考えられるが、aspirin を cilostazol に併用しても COX-2 発現は阻害されず cilostazol の持つ神経保護作用に悪影響をも与えなかったと考えられる。

我々の実験では cilostazol は単独でも有意な神経保護効果を持ち、aspirin 単独群に比較した場合、cilostazol を併用することで、より有効な神経保護効果を得ることができると示された。