

(様式3号)

## 学位論文の要旨

氏名 杉本至健

### 〔題名〕

Cilostazol decreases duration of spreading depolarization and spreading ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage

(シロスタゾールはくも膜下出血によるSpreading depolarization及びSpreading ischemiaの持続時間を減少させる)

### 〔要旨〕

くも膜下出血後の脳血管攣縮は、遅発性脳虚血 (Delayed cerebral ischemia ; DCI) の原因と考えられてきた。しかしながら、脳血管攣縮の治療のみではDCIの改善にはつながらず、Spreading depolarization (SD) なども関与しているといわれている。近年、DCIおよび神経学的転帰に対するシロスタゾールの効果が報告されている。そこで我々はシロスタゾールのDCIへの効果をSDの測定とともに検討した。

くも膜下出血発症後、開頭クリッピング術を施行した50症例をシロスタゾール群(200mg/日、n=23)と対照群(n=27)に無作為割付した。全症例に対し硬膜下電極を留置し発症15日目まで皮質脳波を記録しSDを検知した。シロスタゾールの効果はDCI、脳血管攣縮の発生率を指標とし、SDの出現数とSDに伴うSpreading depressionの持続時間についても検討した。SDによる循環障害 (Spreading ischemia) に対するシロスタゾールの効果はラットSAHモデルの研究で補完した。

DCIはシロスタゾール群で低頻度であったが、統計学的有意差を認めなかった (13.0% vs 40.0%、 $p = 0.084$ )。脳血管攣縮の発生率は両群間で差を認めなかった。SDの出現数はシロスタゾール群で少なかったが有意差を認めなかった。Spreading depressionの累計時間はシロスタゾール群で有意に短かった (22.2 vs 30.2分、 $p = 0.043$ )。ラットでは、シロスタゾールはSpreading ischemiaを有意に短縮した ( $35.2 \pm 7.2$  vs  $5.0 \pm 9.2\%$ 、 $p = 0.020$ )。SDは損傷脳ではSpreading ischemiaを引き起こす。シロスタゾールによるSpreading ischemiaの抑制は、DCIを制御する有望な治療法である可能性がある。

### 作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

## 学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1552 号	氏 名	杉本 至健
論文審査担当者	主査教授	鶴田 良介	
	副査教授	松本美志也	
	副査教授	鈴木倫保	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Cilostazol decreases duration of spreading depolarization and spreading ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (シロスタゾールはくも膜下出血による Spreading depolarization 及び Spreading ischemia の持続時間を減少させる)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Cilostazol Decreases Duration of Spreading Depolarization and Spreading Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (シロスタゾールはくも膜下出血による Spreading depolarization 及び Spreading ischemia の持続時間を減少させる)			
掲載雑誌名 Annals of Neurology 第84巻 第6号 P. 873~885 (2018年12月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
くも膜下出血後の脳血管攣縮は、遅発性脳虚血(Delayed cerebral ischemia ; DCI)の原因と考えられてきたが、脳血管攣縮の治療のみでは DCI の改善にはつながらず、Spreading depolarization(SD)なども関与しているとされる。本研究はシロスタゾールの DCI への効果を SD の測定とともに検討するものである。くも膜下出血発症後、開頭クリッピング術を施行した 50 症例をシロスタゾール群(200mg/日、n=23)と対照群(n=27)に無作為割付した。全症例に対し硬膜下電極を留置し発症 15 日目まで皮質脳波を記録し SD を検知した。シロスタゾールの効果は DCI、脳血管攣縮の発生率を指標とし、SD の出現数と SD に伴う Spreading depression の持続時間についても検討した。SD による循環障害(Spreading ischemia)に対するシロスタゾールの効果はラット SAH モデルの研究で補完した。DCI はシロスタゾール群で低頻度であったが、統計学的有意差を認めなかった(13.0%vs 40.0%、p=0.084)。脳血管攣縮の発生率は両群間で差を認めなかった。SD の出現数はシロスタゾール群で少なかったが有意差を認めなかった。Spreading depression の累計時間はシロスタゾール群で有意に短かった(22.2 vs 30.2 分、p=0.043)。ラットでは、シロスタゾールは Spreading ischemia の長さを有意に短縮した。シロスタゾールによる Spreading ischemia の抑制は、DCI を制御する有望な治療法である可能性がある。			
本論文は、シロスタゾールが遅発性脳虚血および Spreading depolarization に与える影響について臨床的、基礎的に検討したものであり、学位論文として価値あるものと認めた。			