

氏名（本籍）	小 関 道 夫（岐阜県）
学位の種類	博 士（医学）
学位授与番号	甲第 900 号
学位授与日付	平成 25 年 2 月 20 日
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	1) Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis 2) Propranolol as an alternative treatment option for pediatric lymphatic malformation
審査委員	（主査）教授 伊 藤 善 規 （副査）教授 伊 藤 八 次 教授 千 田 隆 夫

論文内容の要旨

小児期に発症する稀な先天奇形であるリンパ管奇形（Lymphatic malformation:LM, いわゆるリンパ管腫）やリンパ管腫症は、手術や硬化療法による有効率が低く、再発や合併症も多いため、有効かつ安全な治療が求められている。近年、高血圧や不整脈で使用される β 受容体遮断薬のプロプラノロールが、乳児血管腫に対する新しい治療として注目されている。プロプラノロールは β 受容体を介し血管内皮増殖因子（VEGF）の発現を抑制すると考えられ、VEGFには血管新生に関わるVEGF-Aの他、リンパ管新生に関わるVEGF-C, Dがある。申請者らは、プロプラノロールがリンパ管疾患にも有効ではないかと考え、1) 致死的なリンパ管腫症に対し、世界で初めて本治療を行い、2) LMへの有効性を検証するため、前方視的な臨床研究を行った。同時に血漿中VEGF濃度を測定し、病態や有効性との関連についても検討した。

【対象と方法】

- 1) 難治性リンパ管腫症患者:13 歳男児。乳び胸による呼吸障害のため、インターフェロン α 療法を行っていた。副作用（発熱、頭痛、うつ症状）が強く、治療中断したところ、胸水が急激に増加した。インターフェロン再開したが、1日1L前後の胸水ドレナージが続いた。血漿中VEGF高値であり、リンパ管新生を抑制する目的でプロプラノロール療法を考慮した。
- 2) i) LM臨床研究の対象患者：臨床的、画像的にLMと診断された1ヶ月から20歳までの患者で、本人もしくはご家族から同意が得られた者。喘息、心臓病などの既往がある者は除外した。
ii) 研究プロトコール：本研究は岐阜大学医学研究等倫理審査委員会にて承認が得られている。治療開始前に臨床症状、心機能、ベースラインの心拍数、血圧と臨床写真を評価した。治療開始時は入院管理とし、プロプラノロールは漸増法（1日目0.5mg/kg/日、2日目1mg/kg/日、4日目以降2mg/kg/日）にて経口で3分割投与した。有害事象の評価のため、入院中は最大血中濃度となる投与1時間後に、退院後は4週間毎の外来受診時にバイタルサイン、血糖値を測定した。また研究期間中は本薬剤以外の薬剤は併用しないこととした。有効性は臨床症状と腫瘍縮小率にて評価した。4週間毎の外来受診時に臨床症状の評価と臨床写真を撮影した。また画像検査（MRI）を治療前、治療後12, 24, 48週時に行い、冠状断と矢状断それぞれの腫瘍面積を測定、スライス幅を掛けて体積に換算し、治療前と比較して縮小率を算出した。効果判定は24週時に行い、50%以上の縮小はGood Response (GR)、10から50%の縮小はObjective Response (OR)、縮小あるが10%未満、あるいは縮小は無いが何らかの臨床症状の改善が見られた症例は Minimal Response

(MR), 腫瘍サイズ, 臨床症状の変化が乏しい場合は No Response (NR) とした。

iii) 血漿中 VEGF 測定: 治療前, 治療後 4, 8, 12, 24 週時の VEGF-A, C, D を ELISA 法で測定した。また小児 30 例 (平均 3.9 歳) を対照とした。

【結果】

- 1) リンパ管腫症患者: 同意取得後, 安全性を確認しながら, 4 mg/kg まで漸増した。徐々に胸水ドレナージ量が減少し, インターフェロンを中止することができた。復学し, 10 ヶ月間投与後も胸水の増加は認められない。また血漿中 VEGF は治療後に著明に低下した。
- 2) i) LM 患者, 有効性, 有害事象: 同意の得られた LM 患者 6 例 (年齢: 10 ヶ月-19 歳, 平均 6.7 歳) に対して治療を行った。病型は嚢胞型が 2 例, 海綿型が 2 例, 混合型が 2 例であった。24 週時に有効性の評価を行い, 2 例 (患者 3, 5) が OR と判定した。患者 3 は 10 ヶ月の左下腿海綿型 LM で, 足関節の可動域制限を認めていたが, 30.6%の腫瘍縮小が得られ, 運動障害も改善した。患者 5 は 1 歳の左頸部嚢胞型 LM で, 治療後に 22.9%の腫瘍縮小を認めた。2 例とも MRI ガドリニウム (Gd) 造影効果部分が縮小ないし消失した。2 例 (患者 1, 6) は 8%の腫瘍縮小と臨床症状の改善を認め, MR と判定した。患者 6 は頸部と口腔内の混合性 LM で, 口腔内出血や疼痛を繰り返していたが, 治療後に口腔内出血が改善した。GR 例は無く, 2 例 (患者 2, 4) は NR であった。有害事象は, ふらつきが 2 例, 睡眠中の軽度徐脈が 1 例あった以外は明らかなものは無く, 全例 24 週まで治療遂行可能であった。
 - ii) VEGF: 治療前の VEGF-A, C, D は対照群と比較して有意に高かった。治療後 24 週時の VEGF-A, D は治療前と比較して有意に低下を認めた。VEGF-C は治療前後で有意な差は認めなかったが, OR2 例は MR, NR の 4 例と比較して低下している傾向がみられた。

【考察】

リンパ管腫症の症例より, プロプラノロールが VEGF を介してリンパ管新生を抑制する可能性が示唆された。LM 治療への応用が期待され, 申請者らは臨床研究を計画した。LM 患者 6 例に 24 週投与し, 4 例に何らかの有効性を認め, 大きな有害事象もなかった。また LM 患者の治療前の VEGF-A, C, D は高く, 病態を反映していると考えた。リンパ管腫症症例同様に治療後に VEGF が低下し, 治療反応性の指標となる可能性が示唆された。本研究から, プロプラノロールは基礎疾患のない症例に対して安全に施行可能な治療で, LM に対する新しい治療選択のひとつになり得ることが示唆された。また VEGF は病態を反映し, プロプラノロールの薬理作用との関連や治療反応性の指標となる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

申請者 小関道夫は, 世界ではじめてリンパ管系腫瘍に対するプロプラノロール療法を試み, 小児 LM に対する同療法の臨床研究を前方視的にを行い, その有効性と安全性を検証し, 新しい薬物治療となる可能性を示した。また治療前後の VEGF を解析し, その病態や薬理作用との関連を示唆した。この研究成果は, 小児科学ならびに腫瘍学の進歩と発展に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

1. Michio Ozeki, Toshiyuki Fukao, Naomi Kondo: Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. *N Engl J Med.* 364, 1380-2 (2011).
2. Michio Ozeki, Kaori Kanda, Norio Kawamoto, Hidenori Ohnishi, Akihiro Fujino, Masahiro Hirayama, Zenichiro Kato, Eiichi Azuma, Toshiyuki Fukao, Naomi Kondo: Propranolol as an alternative treatment option for pediatric lymphatic malformation. *Tohoku J Exp Med.* 229, 61-66 (2013).