

月までのデータを基に作成された中間報告であるため、絶対的な結論は今のところ導き出せない。しかし、いくつかの興味深い結果を得た。

まず、表4に示すように、今研究でリンパ浮腫と診断された患者で、研究参加後4週を超えた患者13人においては、シロスタゾール群では7人中5人が、アスピリン群では6人中3人が、浮腫に対する一定の改善効果を示している。2009年に出版されたリンパ浮腫治療のConsensus document⁸⁾では、複合治療の有効性が述べられている。今研究の治療プロトコールでは、当初の1か月間は内服および電動式波動型末梢循環促進装置の使用を行い、その後内服のみの治療に移行する。つまり、当初1か月間の治療効果は薬剤並びに電動式波動型末梢循環促進装置によるものと考えられる。ただし、両群間の差は薬剤によるものと推測できる。

類難治性疾患と捉えられ、世界中でその治療に難渋している疾患のひとつであるリンパ浮腫に対し、治療対象患者の半数以上に一定の改善効果が認められたという事実は、少なからずインパクトを感じざるを得ない。

リンパ浮腫の主要症状のひとつである疼痛を、VASを用いて評価した。治療前に浮腫による疼痛を訴えていた10人において、治療1か月後では8人にVAS上の改善を認めた。皮下組織面積の変化が無い症例でも、VAS上の改善を認める場合があった。同症例ではSPPの増加を認めた。皮下組織面積の

変化は認めないが、浮腫による皮膚の伸展刺激が緩和され、VASの改善につながり、また、皮膚に緊満性が緩和されたためSPPが増加したと考えることも可能である。

データには示さないが、リンパ浮腫の発症時期は、原因と考えられる外科的治療後、しばらく経過してからの発症が多くみられた。その期間は、数カ月から数年の場合も認められた。

いずれにしても、予定登録患者数である50名の全データが待たれる。

【基礎研究の考察】

ヒトリンパ管内皮細胞の増殖能についての培養条件の検討より、VEGFの存在下ではシロスタゾールの効果は限定的である一方、VEGFを除いた培地ではシロスタゾールによる有意な増殖促進効果が確認された。VEGFはリンパ管内皮細胞に発現したVEGFR3を介して細胞の増殖に寄与することが知られている。本研究においてVEGFの存在下でシロスタゾールの効果が限定的であったのは、VEGFの細胞増殖効果と比較してシロスタゾールの効果が相対的に小さいためであったと推察される。またVEGF、FGFを除いた培地で培養したところ、シロスタゾールの濃度非依存的な細胞の増殖はみられず細胞は1週間以内に死滅した。このことからFGF、VEGFのうち少なくとも一方は細胞の増殖・生存に必要であり、シロスタゾールはこれらの増殖因子を代替することはできないが、これらの増殖因子の存在下で相加的に細胞増殖に寄与する

ものと考えられる。今後はシロスタゾールの細胞増殖促進作用が phosphodiesterase の阻害に由来するものであるのかについて、シロスタゾールの阻害薬を用いてさらに検討を行う。健康成人男子にシロスタゾールを 100mg 経口投与した場合の最大血中濃度は約 $2\mu\text{M}$ とされており⁴⁾、本実験の結果からは $1\mu\text{M}$ でも細胞増殖効果が示されており、現在医薬品として用いられている用量でも細胞増殖効果をもたらす濃度に達しうると考えられる。細胞外マトリックスを用いた管腔形成では、シロスタゾール処理群と非処理群では明確な変化は認められなかった。しかし今後、画像解析ソフトウェアなどを用いて詳細な検討を行うことで、違いが認められる可能性がある。また免疫組織染色、電子顕微鏡でリンパ管の構造についても評価を行う。またそれとともに細胞の遊走能についても併せて評価を行う予定である。

k-cyclin⁺/⁻マウスでは全身のリンパ管の障害のため浮腫を来すと考えられている。そこで体重を浮腫のエンドポイントとして用いたが、トランスジェニックマウスと野生型で有意な差は得られなかった。生存率についてはシロスタゾール投与群において改善の傾向がみられたためサンプル数を増やしてその傾向を明らかにすることが課題と考えられる。

一方、トランスジェニックマウスは遺伝的（先天的）な要因によりリンパ管異常を生じていることから、術後のリンパ浮腫をより反映したモデルとし

て野生型マウスの尾のリンパ浮腫モデルを用いた。この実験系では1～2週間で浮腫のピークに達したのち、徐々に浮腫が改善する。シロスタゾール投与群のマウスではピークに達した時期は同等であったがピーク時の腫脹の軽減がみられた。今回の観察期間では浮腫の改善が促進されるかについての結論は出せないが、サンプル数を増やしてシロスタゾールの効果をさらに検証することが必要であると思われる。

5. 結語

本研究は、1次性および2次性リンパ浮腫に対する、治療効果、つまり、患肢の容積減少を主要評価項目としたランダム化比較試験である。また、その機序を明らかにするための、基礎研究を伴っている。

臨床研究部分においては、今回、予定登録患者数50名のところ、14名分のデータを基にした中間報告を行った。

リンパ浮腫に対する治療において、一定の効果が期待できる可能性が示唆された。

今回の治療に対し、良好な効果を認めた症例以外に、効果不十分な、治療に対する抵抗性を持つと考えられる症例の存在が認められた。

基礎研究部分においては、ヒトリンパ管内皮の培養細胞を用いた実験系で、シロスタゾールは細胞の増殖を促進する効果を有することが確認された。また、リンパ流障害を有するトランスジェニックマウスに対して、シロスタゾ

- | | |
|--|---------------------|
| <p>ールは生存率を改善する可能性があると考えられる。さらに尾のリンパ浮腫モデルマウスにおいて、シロスタゾールは浮腫を軽減する傾向が認められた。</p> | なし |
| 6. 参考文献 | 8. 研究発表
なし |
| <p>1) 厚生労働省難病研究班 (2009) : 難病研究班報告 原発性リンパ浮腫</p> <p>2) 上山武史(2004) : リンパ浮腫治療に対する社会認識の現状と今後の課題、リンパ浮腫診療の実際－現状と展望、文光堂、130.</p> <p>3) 増澤幹男ら (2001) : フィラリア症による慢性リンパ浮腫と重症リンパ漏、日本皮膚科学会雑誌:111(2), 179-83</p> <p>4) プレターール錠 50mg・100mg、散 20% インタビューフォーム、大塚製薬</p> <p>5) 高橋貞夫ほか : 脈管学, 32(7), 651-655, 1992</p> <p>6) Sugaya M, et al. Lymphatic dysfunction in transgenic mice expressing KSHV k-cyclin under the control of the VEGFR-3 promoter. Blood. 2005 Mar 15;105(6):2356-63.</p> <p>7) Jin D, et al. Adrenomedullin induces lymphangiogenesis and ameliorates secondary lymphoedema. Cardiovasc Res. 2008 Dec 1;80(3):339-45.</p> <p>8) The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2009 consensus document of the International Society of Lymphology. Lymphology. 2009;42:51- 60.</p> | 9. 知的財産の出願・登録
なし |
| 7. 健康危険情報 | |

10. 表

表1 患者背景

	シロスタゾール 群	アスピリン群
患者数(人)	8	6
男性数(人)	1	1
BMI	24.2	26.2
腎不全患者数(人)	0	0
心不全患者数(人)	0	0
リンパ浮腫罹患期間(年)	6.5	4.3
蜂窩織炎の既往がある患者数(人)	3	4
関連手術の既往がある患者数(人)	7	4

BMI: body mass index

表2 疼痛の評価 (VAS)

	シロスタゾール	アスピリン	T テスト
平均 VAS(治療前)	20.0	19.5	NS
平均 VAS(治療後1か月)	7.3	8.2	NS
T テスト	p=0.26	p=0.14	—

NS: no significant difference

単位は mmHg

表3 皮膚かん流圧 (SPP)

	シロスタゾール	アスピリン	T テスト
平均 SPP(治療前)	72.8	65.4	NS
平均 SPP(治療後1か月)	72.3	72.0	NS
T テスト	NS	NS	—

NS: no significant difference

表4 皮下組織面積の変化

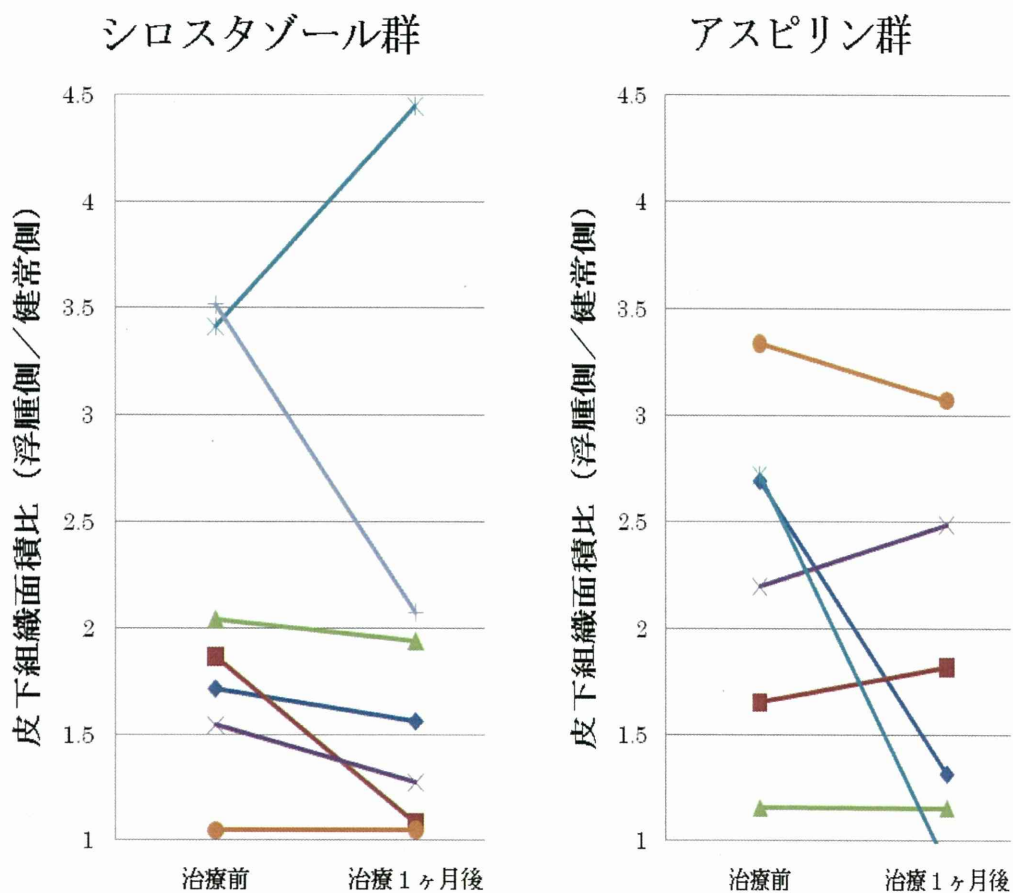
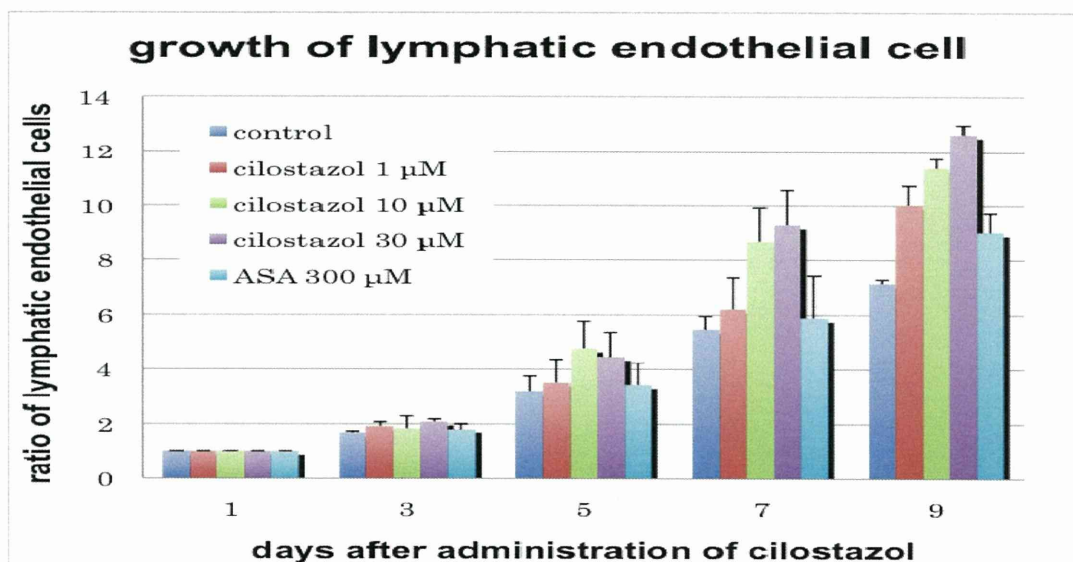


表5 リンパ管内皮細胞の増殖



リンパ管内皮細胞のシロスタゾール投与後の経時的変化。シロスタゾールの濃度が $1\ \mu\text{M}$ 、 $10\ \mu\text{M}$ 、 $30\ \mu\text{M}$ と増すにつれて細胞数の増加がみられた。

表 6 リンパ管内皮細胞の管腔形成能



6a dimethyl sulfoxide

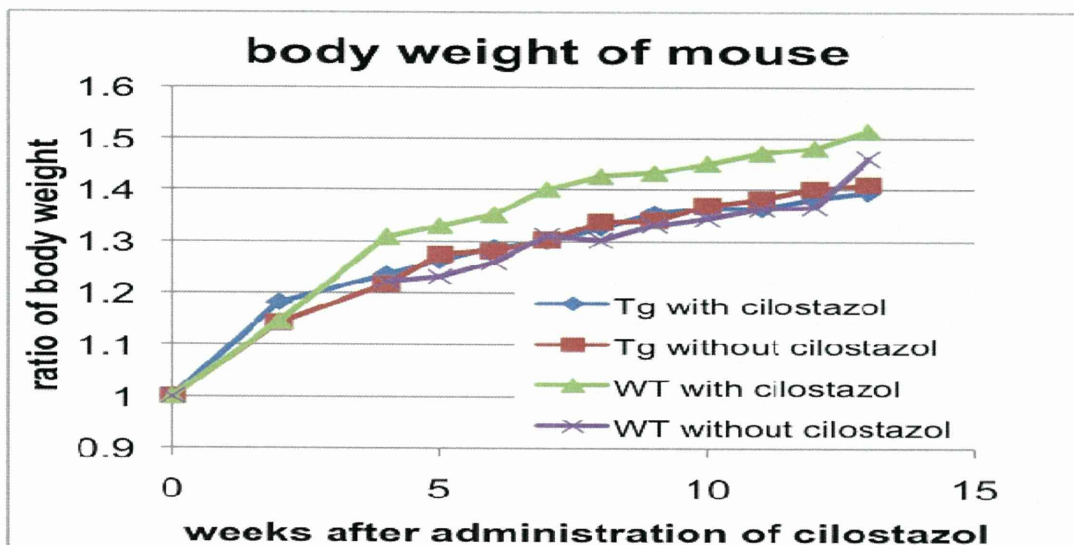


6b シロスタゾール 3 μ M



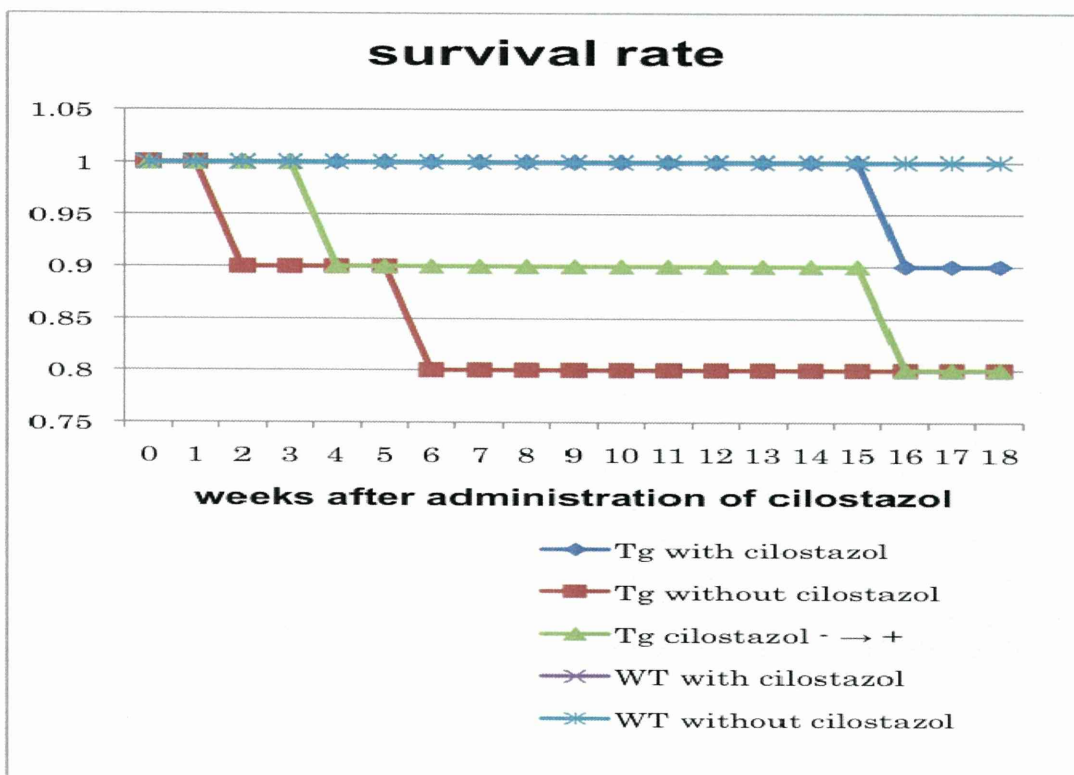
6c シロスタゾール 30 μ M

表7 シロスタゾール投与後のマウスの体重の変化



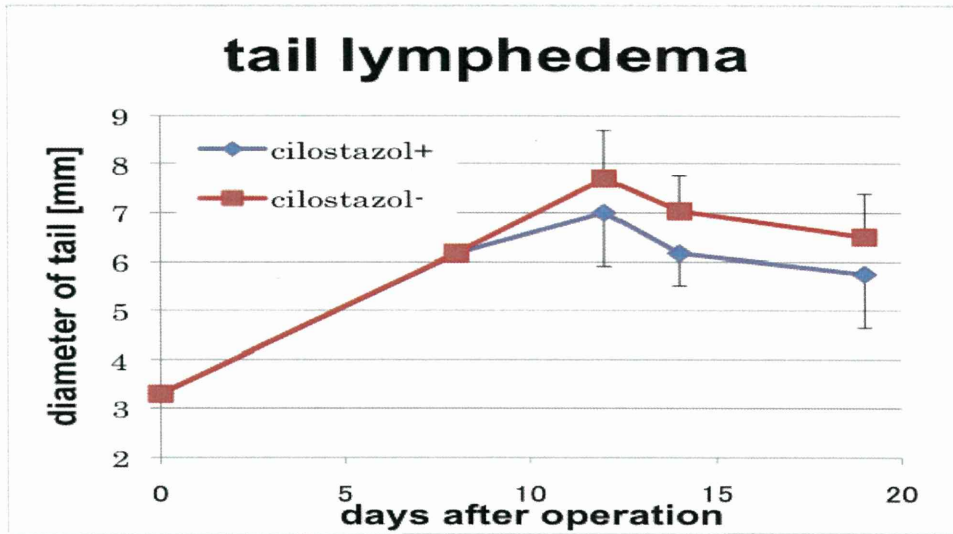
トランジェニックマウスとワイルドタイプマウスにおいてシロスタゾールの有無で明らかな差はみられなかった。

表8 シロスタゾール投与後のマウスの生存率の変化



シロスタゾール投与群での死亡が少ない傾向がみられた。

表9 ラットの尾におけるリンパ浮腫の経時的変化



シロスタゾール飼料を投与した群で浮腫が軽減する傾向がみられた。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
リンパ浮腫治療への breakthrough を目指して

平成22～23年度 総合研究報告書
発行 平成24年3月

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業
リンパ浮腫治療への breakthrough を目指して
研究代表者 福田尚司

独立行政法人 国立国際医療研究センター BTOLE 事務局
〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1
TEL:03-3207-7181(代表)

