

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18707

研究課題名(和文)リンパ節郭清前後のリンパ管機能から考えるリンパ浮腫予防法の樹立

研究課題名(英文)Elucidate the mechanism of lymphedema from the analysis of lymphatic function and morphology before and after pelvic lymphadenectomy using indocyanine green fluorescence lymphangiography

研究代表者

平山 貴士(Hirayama, Takashi)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：20816962

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：下記2つの大きな成果が得られた。(1)約20%の患者で術前にすでにリンパ浮腫発症を意味するDBを認めており、その全例で術後に増悪した。(2)術後9ヶ月までに67.5%の患者でDBを呈し、そのうち80%は自覚症状を伴わなかった。この中で特に、生来のリンパ管機能が低い潜在性リンパ浮腫の患者が約20%存在することは興味深い。これらの患者に対するリンパ節郭清はリンパ浮腫を顕在化させる可能性がある。すなわち、この20%の患者は、「術前に同定可能なリンパ浮腫発症高リスク患者」と言える。つまり、術前にICGリンパ管蛍光造影を行うことで、リンパ浮腫発症高リスク患者を抽出することが可能であることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の今までの結果により、仮説通りある一定の確率で生来のリンパ管機能が術前に低下している婦人科癌患者がいることが示された。このリンパ管機能が低下している患者は術後も改善することなく、増悪する傾向にあり、「リンパ浮腫発症高リスク群」と言える。本研究のようにICGリンパ管蛍光造影検査により、術前に「リンパ浮腫発症高リスク群」を同定することができれば、術後の早期介入により将来的なリンパ浮腫の症状を軽減、さらには発症予防につながる可能性がある。本研究の成果は将来的に、約20-30%程度の罹患率と言われるリンパ浮腫患者自体を減少させる可能性がある極めて社会的にも経済的にも意義のあるものである。

研究成果の概要(英文)：We have obtained the following two major findings from this study. (1) About 20% of patients, who was scheduled pelvic lymphadenectomy with gynecologic malignancy, already had dermal backflow (DB) preoperatively, meaning the onset of lymphedema, and all of them had exacerbated postoperatively. (2) By 9 months postoperatively, 67.5% of patients had DB, of which 80% had no symptoms. Of these, it is particularly interesting to note the presence of approximately 20% of patients with subclinical lymphedema with low innate lymphatic function. Lymph node dissection in these patients may lead to the manifestation of lymphedema. In other words, these patients are "preoperatively identifiable high-risk patients for lymphedema". In that means, we found that preoperative ICG lymphangiography can be used to identify patients at high risk for lymphedema from this research.

研究分野：医学

キーワード：リンパ浮腫 インドシアニングリーン蛍光造影検査 リンパ管蛍光造影検査 リンパ管静脈吻合術 卵巣がん 子宮頸がん 子宮体がん LVA

1. 研究開始当初の背景

日本における子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌の罹患率は、いずれも未だ増加傾向にある。根治手術として骨盤・傍大動脈領域のリンパ節郭清の実施が推奨されるが、合併症として20%以上の患者で下肢リンパ浮腫が発生する。リンパ浮腫の根治は困難で生涯にわたる治療を余儀なくされ、患者の術後QOLを著しく低下させる。一般的には、術後数ヶ月から数年経過してから下肢の腫脹を契機にリンパ浮腫の診断に至ることが多い。マッサージや圧迫などの保存的療法が行われるが根治性は乏しい。近年はICGリンパ管蛍光造影を用いて高精度でリアルタイムにリンパ管機能評価を実施し、有効な治療方法として予防的リンパ管静脈吻合術(LVA:Lymphatico-venous anastomosis)が確立しつつある。リンパ浮腫のリスクファクターとして、摘出リンパ節の数、放射線治療、肥満、タキサン系の抗癌剤などが報告されている。しかし、日常診療の中では、リスクを複数抱えていてもリンパ浮腫を発症しない患者もいれば、リスクがないにも関わらず重症のリンパ浮腫をきたす患者もいる。このことは、診断と治療に関する研究は進んでいるにも関わらず、予防を目的としたリンパ浮腫発症リスクの術前予測を検証した研究が今までに十分なされていないことを示している。

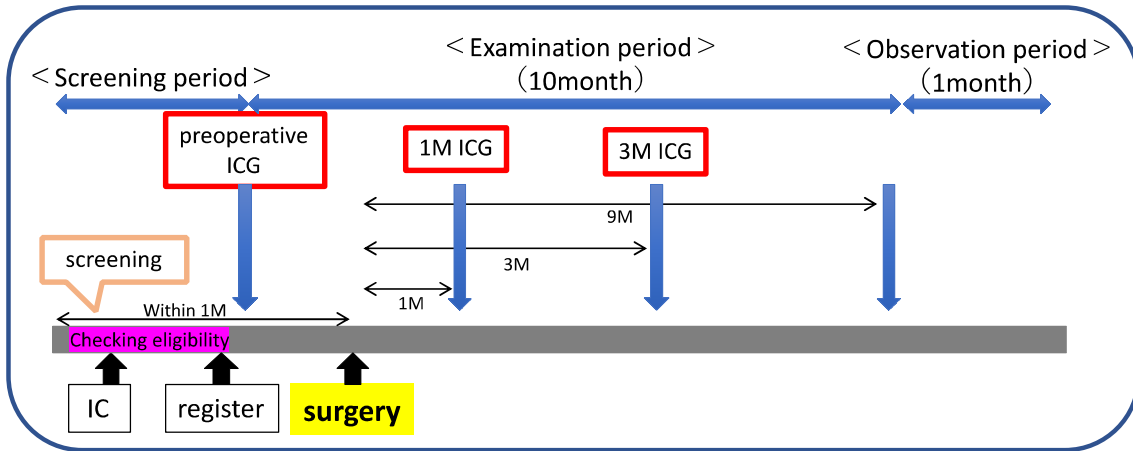
2. 研究の目的

上述のように、既報で後方視的に得られたデータから抽出したリスクファクターだけでは説明できない発症に関わるメカニズムが存在することが示唆される。そこで本研究では「なぜ徹底的にリンパ節郭清を行ってもリンパ浮腫にならない患者もいれば、その逆の患者もいるのか」をクリニカルクエスチョンとして設定した。このクリニカルクエスチョンに対する答えを出すべく、申請者は、患者間で個人差のある生来のリンパ管の機能が、リンパ浮腫の発症に大きく関わっているのではないかという仮説を考え、本研究を着想した。具体的には、骨盤リンパ節郭清術前後の下肢リンパ管機能を術前後に経時的に評価し、臨床症状、術後経過との関連を分析することで、リンパ浮腫発症のリスクファクターをリンパ管機能の側面から解明することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、20歳以上の婦人科悪性腫瘍の診断で骨盤内・傍大動脈リンパ節郭清術を予定している患者を対象として、手術前、手術後1ヶ月、3ヶ月、9ヶ月にICGリンパ管蛍光造影検査を行い、各時点でのリンパ管機能を経時的に評価する。(下図)本研究でリンパシンチグラフィではなく、ICGリンパ管蛍光造影検査を選択した理由は、近年のICGリンパ管蛍光造影検査の発達により、精度が高くリアルタイムにリンパ管の機能を評価することができるからである。

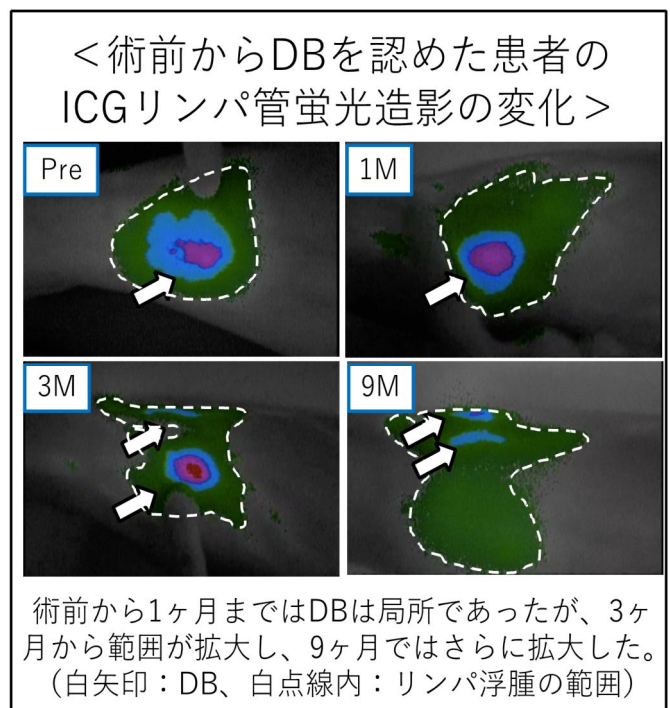
本研究は、2019年11月より順天堂医院臨床研究審査委員会の承認を受け、特定臨床研究として開始した。



4. 研究成果

本研究により下記の3つの大きな成果が得られている。

- (1) 約 20%の患者では術前にすでにリンパ浮腫発症を意味するリンパ液皮膚逆流所見 (DB: dermal backflow) を認めており、その全例で術後に増悪を認めた (右図)。
- (2) 術後9ヶ月までに67.5%の患者でDBを呈した。DBを呈した患者のうち、80%は自覚症状を伴わなかった。
- (3) 術後9ヶ月までにDBを認めた患者のうち、自然に改善している患者もいた。



これらの新しい知見から、生来のリンパ管機能が低い潜在性リンパ浮腫の患者が約20%存在することが明らかになった。これらの患者に対するリンパ節郭清はリンパ浮腫を顕在化させる可能性がある。すなわち、この20%の患者は、「術前に同定可能な術後治療対象となりうるリンパ浮腫発症高リスク患者」と言える。つまり、術前に ICG リンパ管蛍光造影を行うことで、治療対象とすべきリンパ浮腫発症高リスク患者を抽出することが可能であることを見出した。また、DBを認めているにも関わらず、自覚症状は80%の患者で認めていないことから、骨盤リンパ節郭清術後は、自覚症状を伴わない不顕性のリンパ浮腫を発症している患者が非常に多くいる可能性も見出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------