

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：33920

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K23011

研究課題名(和文)リンパ浮腫におけるリンパ管、周辺組織の病理学的解析と病態解明、治療法開発

研究課題名(英文) Pathological analysis of the lymphatic vessels and the surrounding tissues in lymphedema patients and development of the treatment

研究代表者

原 尚子 (Hara, Hisako)

愛知医科大学・公立大学の部局等・客員研究員

研究者番号：50624243

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：現在、国内に約20万人のリンパ浮腫患者がいる。リンパ浮腫については解明されていないことが多く、治療法開発、予防法開発のためには病態解明が必須である。われわれはJR東京総合病院リンパ外科・再建外科においてLVA術中に下肢または陰部から集合リンパ管を採取し、愛知医科大学解剖学教室においてLYVE-1染色、podoplanin染色などを行い、リンパ浮腫の重症度、部位によるリンパ管所見の違いについて検討を行った。あわせて、JR東京総合病院リンパ外科・再建外科で行っている特殊検査であるリンパ管エコー検査や精密なICGリンパ管蛍光造影法の効果について検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リンパ浮腫の患肢における集合リンパ管は、形態学的に正常リンパ管と異なる所見を呈することがわかった。患肢の部位、罹患期間、患者の年齢などに伴い、リンパ管の形状は異なる可能性があり、今後、リンパ浮腫患肢におけるリンパ管の変化を解明することで、リンパ浮腫の治療をより適切に選択できるようになる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Currently, there are about 200,000 lymphedema patients in Japan. The pathology of lymphedema is often unknown, and it is essential to elucidate the pathophysiology for the development of therapeutic and preventive methods. We harvested lymphatic vessels from the lower limbs or genital area during LVA surgery at JR Tokyo General Hospital and performed LYVE-1 staining, podoplanin staining, etc. at the Department of Anatomy, Aichi Medical University. We investigated the differences in lymphatic findings depending on the site. At the same time, we examined the effects of lymphatic ultrasound and detailed ICG lymphography.

研究分野：形成外科

キーワード：リンパ浮腫 リンパ管エコー podoplanin染色 LYVE-1染色

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在、国内に約 20 万人のリンパ浮腫患者がいる。主に子宮癌、卵巣癌、乳癌などの治療としてリンパ節郭清、放射線治療、化学療法などを行われたあとに、リンパ管機能不全が生じ、リンパ浮腫が発症する。我々はリンパ管静脈吻合術 (LVA)、血管付きリンパ節移植、脂肪吸引などを行い治療効果を得ているが、リンパ浮腫を根治させる方法はいまのところなく、一度リンパ浮腫を発症すると患者は一生リンパ浮腫とともに生きることになる。リンパ浮腫発症や重症化のリスクファクターとして患者要因で特定されているものはなく、予防法も確立されていない。リンパ浮腫については解明されていないことが多く、治療法開発、予防法開発のためには病態解明が必須である。

2. 研究の目的

癌治療としてリンパ節郭清、放射線治療、化学療法などを施行された患者のうち、約 20% にリンパ浮腫が発生するとされているが、患者要因としてのリスクファクターは特定されておらず、なぜリンパ浮腫が発生するのか、リンパ浮腫を発症する人とならない人の違いは何なのかは未だ不明である。また、重症化する患者と軽症のまま経過する患者の違いもわかっておらず、それゆえに外科治療の最適な介入時期についてもコンセンサスが得られていない。さらに、リンパ浮腫に有効な内服薬、注射薬は開発されていない。つまり、本研究における課題は、リンパ浮腫の病態を解明することにより、より低侵襲で確実な診断法、外科治療法を確立し、内科的治療の可能性を検討することである。

3. 研究の方法

われわれは JR 東京総合病院においてリンパ浮腫に対して LVA を行っているが、吻合に必要なくトリミングを行った集合リンパ管を採取して解析を行った。JR 東京総合病院において倫理委員会の承認を得た上で、それぞれの患者から書面で同意を得た上で、検体採取を行った。採取した検体は 10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定した後、常法に従い厚さ 4 μ m のパラフィン切片を作製し、HE 染色などを施して鏡検した。また、脈管系組織学的マーカーとして Podoplanin マウスモノクローナル抗体、 α -SMA マウスモノクローナル抗体、LYVE-1 抗体などによる免疫染色を行い同様に観察した。集合リンパ管の内皮細胞、基底膜、平滑

筋層、膠原線維や弾性線維、真皮、表皮、脂肪組織など、それぞれの変化について、症例ごとの比較、すでにわれわれの得ている二次性リンパ浮腫の集合リンパ管所見との比較、種々の画像検査所見との比較を行うことを目的とし、安定した染色結果が得られるよう、染色条件の調整を行った上で、解析を行った。また、それぞれの患者においてリンパシンチグラフィ、ICG 検査、リンパ管エコー検査などを行い、その所見についての解析も行った。

4 . 研究成果

リンパ浮腫の患肢における集合リンパ管は、形態学的に正常リンパ管と異なる所見を呈することがわかった。患肢の部位、罹患期間、患者の年齢などに伴い、リンパ管の形状は異なる可能性があり、今後、リンパ浮腫患肢におけるリンパ管の変化を解析し、リンパシンチグラフィ、ICG 検査、リンパ管エコー検査などの結果と照合することで、リンパ浮腫の治療をより適切に選択できるようになる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hara Hisako, Mihara Makoto	4. 巻 -
2. 論文標題 Diagnosis of Lymphatic Dysfunction by Evaluation of Lymphatic Degeneration with Lymphatic Ultrasound	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lymphatic Research and Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/lrb.2019.0071	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hara Hisako, Mihara Makoto	4. 巻 41
2. 論文標題 Lymphaticovenous anastomosis for advanced stage lower limb lymphedema	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microsurgery	6. 最初と最後の頁 140 ~ 145
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/micr.30689	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hara Hisako, Mihara Makoto	4. 巻 -
2. 論文標題 The accuracy of lymphatic ultrasound in measuring the lymphatic vessel size in lower limb lymphedema patients.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Plast Reconstr Aesthet Surg.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bjps.2021.11.104.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hara Hisako, Mihara Makoto	4. 巻 -
2. 論文標題 Lymphatic Dysfunction Detected by Multi-lymphosome Indocyanine Green Lymphography and Lymphatic Ultrasound.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Plast Reconstr Surg Glob Open.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/GOX.00000000000003859.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hara Hisako, Mihara Makoto	4. 巻 41(5)
2. 論文標題 Genital lymphaticovenous anastomosis (LVA) and leg LVA to prevent the recurrence of genital acquired lymphangiectasia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microsurgery	6. 最初と最後の頁 412-420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/micr.30733.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hara Hisako, Mihara Makoto	4. 巻 74(11)
2. 論文標題 Classification of the lymphatic pathways in each lymphosome based on multi-lymphosome indocyanine green lymphography: Saphenous, calf, and thigh (SCaT) classification.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Plast Reconstr Aesthet Surg.	6. 最初と最後の頁 2941-2946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bjps.2021.03.078.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hara Hisako, Mihara Makoto	4. 巻 19(3)
2. 論文標題 Change of the Lymphatic Diameter in Different Body Positions.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lymphat Res Biol.	6. 最初と最後の頁 249-255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/lrb.2020.0081.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 原 尚子
2. 発表標題 乳がん患者のリンパ浮腫 – 保存療法から外科治療まで
3. 学会等名 第 27 回日本産婦人科乳腺医学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原 尚子
2. 発表標題 陰部リンパ浮腫に対する治療戦略 リンパ流の方向を考える
3. 学会等名 第 4 回日本リンパ浮腫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原 尚子
2. 発表標題 進行したリンパ浮腫に対するLVAの効果
3. 学会等名 第 4 回日本リンパ浮腫学会総会
4. 発表年 2021年

〔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