

様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 23 年 5 月 27 日現在

機関番号：32203

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791749

研究課題名(和文) ラットリンパ浮腫モデルにおけるリンパ管静脈吻合前後の組織圧変化と病理組織学的検討

研究課題名(英文) Systematic pressure measurement and histological analysis of rat Lymphedema model and LVA model

研究代表者

野村 紘史(NOMURA HIROSHI)

獨協医科大学・医学部・助教

研究者番号：40513213

研究成果の概要(和文)：Lewis ラット後肢において、下肢の皮下組織を輪状切除し、片側のリンパ浮腫モデルを作成した。作成前および作成後 2 週間後に、後肢周径、体積および組織圧を測定した。リンパ浮腫モデル作成前におけるリンパ浮腫作成肢における測定値の平均値は、周径 7.3 ± 1.2 cm、体積 8.4 ± 5.7 ml、組織圧 10.5 ± 2.9 mmHg であった。モデル作成後 2 週間では、周径 7.2 ± 2.1 cm、体積 10.4 ± 3.8 ml、組織圧 12.5 ± 3.1 mmHg であった。体積および組織圧はリンパ浮腫モデル作成後に増加を認めた。

研究成果の概要(英文)：We made Lewis rat Lymphedema model, by ring-shaped excision of subcutaneous tissue of unilateral hind limb. And we measured circumference, volume, and systematic pressure of rat hind limb before and after producing Lymphedema model. The average measurements before producing Lymphedema model was as follows: circumference 7.3 ± 1.2 cm, volume 8.4 ± 5.7 ml, and systematic pressure 10.5 ± 2.9 mmHg. The average measurements two weeks after producing Lymphedema model was as follows: circumference 7.2 ± 2.1 cm, volume 10.4 ± 3.8 ml, and systematic pressure 12.5 ± 3.1 mmHg. Volume and systematic pressure increased after producing Lymphedema model.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	500,000	150,000	650,000
2010 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	1200,000	360,000	1560,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・形成外科学

キーワード：外科、臨床、病理学、動物、応用動物・マイクロサージェリー学

1. 研究開始当初の背景

临床上、リンパ浮腫は腋窩リンパ節や鼠径リンパ節等の手術的郭清や放射線照射に続発して生じる四肢の慢性腫脹である。リンパ液、組織間液の鬱滞を特徴とし、組織学的には炎症細胞の浸潤や皮下組織の線維化により病期分類がなされる。また、顕微鏡手術の発展に伴い、微小なリンパ管を細小静脈に吻合することで排出路を形成する顕微鏡下リンパ管静脈吻合術 (Lymphacovenous anastomosis; 以下 LVA と略す) が一般的治療となってきた。

しかしながら、临床上、リンパ浮腫患肢はリンパ管炎や眼窩織炎等の感染を合併しやすく、侵襲的な検査をおこなうことは難しいため、リンパ浮腫における皮下組織の組織圧を分析した報告はこれまでにない。組織学的、および臨床的な病期進行と組織圧の関係は解明されておらず、したがって LVA を施行するにあたって、有効な病期および手術部位についても、根拠となるべき研究はなされていない。また、ラットを用いたリンパ浮腫モデルはすでに作成されているが、ラットを含めた動物における顕微鏡下リンパ管静脈吻合の報告はいまだなされていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、まずラット後肢リンパ浮腫モデルを用いて、顕微鏡下リンパ管静脈吻合を施行し、動物における LVA モデルを作成することである。

2 番目に、ラットリンパ浮腫モデルおよび LVA モデルにおいて組織圧変化を測定

し、LVA 施行後の組織学的動向を記録することである。

これを分析することで、

(1) リンパ浮腫による患肢の組織圧変化を解明し、リンパ浮腫進行度を測定する新しい検査法として組織圧測定が有効かを検証する。

(2) リンパ浮腫に対して顕微鏡下リンパ管静脈吻合を行った際に、組織圧がどのように影響を受けるのかを解明し、LVA の手術部位決定の学術的根拠を検討する。

(3) リンパ浮腫に対して顕微鏡下リンパ管静脈吻合を行った際に、皮下組織が病理学的にどのように影響を受けるのかを解明し、LVA の組織学的有効性を検証する。

この3点を目的とした。

3. 研究の方法

Lewis ラット後肢において、肢先端より 8cm の部位より中枢側に 5mm 幅の皮下組織を輪状切除し、片側のリンパ浮腫モデルを作成する。作成 2 週間後に、患肢の集合リンパ管を同定し、鼠径静脈に顕微鏡下リンパ管静脈吻合術を施行して、LVA モデルを作成する。

次に、同様の方法で施行したラット後肢リンパ浮腫モデル (n=20) 作成前および作成後 2 週間後に、健常肢・リンパ浮腫肢の後肢周径、体積および組織圧を測定する。後肢周径は肢先端より 8cm の部位で測定する。体積はやはり肢先端より 8cm の部位までをアルキメデス法により測定する。

組織圧の測定は肢先端より 7cm の部位の皮下組織圧を manometer により測定する。Manometer は動脈圧測定カテーテルキットを持続血圧モニターに接続して作成し、後肢腹側中央で測定した。(写真 1)



写真 1 : manometer による皮下組織圧測定

さらに、LVA 施行前および施行後 2 週間、4 週間、6 週間における健常肢・リンパ浮腫肢の後肢周径、体積および組織圧を測定する。LVA 施行後の組織を一部生検し、組織学的変化を測定する。

4. 研究成果

ラットリンパ浮腫モデルは、皮下組織輪状切除法により作成に成功した。(写真 2)



写真 2 : 皮下組織輪状切除

しかしながら、ラット後肢におけるリンパ管は顕微鏡下でも肉眼的に確認できず、ICG を用いたリンパ管造影法を用いても吻合可能なリンパ管の同定が可能なラットはごくわずかであった。なんとか顕微鏡下リンパ管静脈吻合術を施行できたラットにおいても、吻合箇所の開存を確認できる手法を確立できなかった。そのため、以後の実験においては LVA モデルを用いた各種測定および皮下組織を生検しておこなう組織学的検討は中止してラットリンパ浮腫モデルを用いて組織圧変化のみ測定することとした。

リンパ浮腫モデル作成前におけるリンパ浮腫作成肢における測定値の平均値は、周径 7.3 ± 1.2 cm、体積 8.4 ± 5.7 ml、組織圧 10.5 ± 2.9 mmHg であった。

いっぽう、同じくリンパ浮腫作成肢におけるモデル作成後 2 週間での測定値の平均値は、周径 7.2 ± 2.1 cm、体積 10.4 ± 3.8 ml、組織圧 12.5 ± 3.1 mmHg であった。

後肢周径はモデル作成前後で変化はほとんどなかった。

体積および組織圧はリンパ浮腫モデル作成後に増加を認めたが、有意差は生じなかった。

LVA モデルを確立できなかったため、顕微鏡下リンパ管静脈吻合前後の組織学的検討はおこなっていないが、リンパ浮腫モデル作成前後において、リンパ管の拡張や組織間液の鬱滞、皮下組織の線維化などの皮下組織の組織学的変化は認められなかった。

リンパ浮腫モデル作成後の期間によっても、皮下組織の線維化や慢性炎症細胞浸潤などの皮下組織の組織学的変化は認められなかった。

最終的に本研究では、ラットリンパ浮腫モデル作成の追試をおこない、さらにリンパ浮腫肢において組織圧が増加することを解明した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 1 件)

日本形成外科基礎学術集会
(平成 23 年 10 月発表予定)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野村 紘史 (NOMURA HIROSHI)

獨協医科大学・医学部・助教

研究者番号 : 40513213

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし