

様式 C-19

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22791717

研究課題名（和文） ICG 蛍光リンパ管造影法を用いたリンパ浮腫の超早期診断と早期治療、及び病態解明

研究課題名（英文） Early diagnosis of lymphedema and indication of preventive lymphatic venous anastomosis

研究代表者

大島 梓（OSHIMA AZUSA）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10572331

研究成果の概要（和文）：

リンパ浮腫は多くが乳癌や子宮癌の手術後の合併症として発症し、リンパ節郭清や放射線療法の併用はリンパ浮腫の発生を高める。診断・治療開始時はすでに進行してしまっていることが多く、症状軽度、又は未症状のうちに診断をつけることは困難である。また、リンパ浮腫の予防法も未だ確立されていない。今回、ICG 検査を用いたリンパ浮腫早期診断法の確立及び、浮腫発症リスク群を見つけるべく、婦人科領域リンパ節郭清患者に対して、術前、術後の ICG 蛍光リンパ管造影を行い、リンパ流の変化を追った。結果、術前の時点でリンパ流が悪いものは高率にリンパ浮腫を発症した。また、未症状の内にごく早期のリンパ浮腫を示す異常 ICG 像を認めた。今後、これを用いてリンパ浮腫発症の予測、及び早期診断が可能であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：

Lymphedema often develops as a postoperative complication of breast and uterine cancer. Lymphadenectomy and radiation therapy increase the rate of onset of lymphedema. However, it is difficult to detect lymphedema at an early stage, often resulting in developed lymphedema at the initial visit. To address this issue, Lymphangiography using ICG dye was performed on the patients who had gynecological operation requiring pelvic lymphadenectomy. The assessment was done before and after surgery. In the result, lymphedema was shown to develop in patients with poor preoperative lymphatic flow, which could be indication for preventive LVA. And we found the ICG image showing early lymphedema in subclinical state. Based on the results, it is possible to prevent to develop lymphedema and diagnose early lymphedema.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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：マイクロサージャリー学

1. 研究開始当初の背景

リンパ浮腫はリンパ液が何らかの理由によ

って皮下組織に貯留する結果生じる疾患であり、不治の病として患者の QOL を著しく阻

害し、時には生命を奪う恐れのある疾患とされてきた。多くは、悪性腫瘍（子宮癌、乳射線療法）や感染、外傷によるリンパ流の途絶・閉塞により発生する。これまでの問題点として①リンパ浮腫の確立された診断法がなく、治療開始時期が明確ではない。診断・治療開始時はすでに進行してしまっていることが多い。②リンパ浮腫の確立された治療法がなく、発症後は徐々に増悪し治ることがない。③リンパ節廓清はリンパ浮腫発生の高リスクであるが、予防的治療が行われていない。これらの問題解決のための初の試みとして、本研究では ICG 蛍光リンパ管造影法を用いて次の課題に取り組んだ。①リンパ浮腫の超早期診断法の確立。②リンパ浮腫の早期治療を行い、完治を目指す。③リンパ節廓清等による高リスク群と予防的治療の適応評価。

2. 研究の目的

本研究では、ICG 検査を用いたリンパ浮腫早期診断法の確立及び、浮腫発症リスク群を見つけるべく、婦人科との連携を行った。

3. 研究の方法

婦人科領域リンパ節廓清患者に対して、術前、術後に ICG 蛍光リンパ管造影を行い、リンパ流の変化を追った。

4. 研究成果

下肢リンパ浮腫は婦人科疾患にてリンパ節廓清を伴う腫瘍摘出術を施行される患者のうち 30%前後に発症すると報告されている。このような続発性リンパ浮腫の危険因子を持つものには、十分な患者教育と自己ケアによってリンパ浮腫発症の予防を図らなくてはならない。それに加え最近では、特に浮腫発症率の高い、乳癌術後や子宮頸・体癌術後でリンパ節廓清を伴うものに対し、手術と同時期に予防的リンパ管吻合術を行い良好な成績を上げている。このように、リンパ浮腫を高率で発症する手術を行う場合は、予防リンパ管静脈吻合術を行うことでリンパ浮腫発症を抑えることができる。

しかし、予防的リンパ管静脈吻合術をリンパ浮腫高リスクのものに全てに対して行うことは現実的ではない。このため、効率よく予防的リンパ管静脈吻合術を行うためにも、術前検査の段階でリンパ浮腫発症を予測し、

予防的治療の適応を見つけることが望ましい。

同じようにリンパ節廓清を行っても浮腫を発症するものとしらないものがあり、それはリンパ節廓清前のリンパ流の状態も要因の一つと考えられる。リンパ流の状態に影響を与える物としては、生まれつきのリンパ側副路の発達や、リンパ液輸送能等が挙げられる。通常、リンパ節廓清によって、リンパ経路が絶たることにより、リンパ還流が滞る。これによって、集合リンパ管の圧が高くなるが、普段は流れていないバイパスが働き始めることでリンパ管の破綻が回避される。しかし、先天的にバイパスの発達していないものは、集合リンパ管の圧がさらに高まり、前集合リンパ管への逆流、弁の破壊、毛細リンパ管への逆流が生じ、その状態が長く続くことで平滑筋の変成や壁の肥厚といった不可逆的变化に至る。このバイパスが生まれつき発達していないものや、リンパの流れが悪く、集合リンパ管の圧が高くなりやすいものほど、リンパ系路途絶時にリンパ管内圧が高まりやすく、逆流や、弁やリンパ管構造の破壊にいたりやすいと考えられる。

本研究では、ICG リンパ管造影法を用い、リンパ節廓清前後のリンパ流を比較することでリンパ浮腫を高確率で発症する指標を見つけた。ICG リンパ管造影法の特徴を述べると、正常人では、注入後 15 分の時点で鼠径部近くまで ICG が達し、4 時間経った時点では両鼠径リンパ節の染まりを認める。ICG リンパ管造影法の弱点として皮下の浅いリンパ管しか造影されない点が上げられるが、肥満の人でも大腿までの染まりを認めることは多い。また、大腿の染まりがない場合でも、両鼠径リンパ節は造影されていることがほとんどである。従って、術前の ICG リンパ管造影法において注入後 4 時間経った時点で

も両鼠径リンパ節の染まりを認めず、膝下止まりのものはリンパ流不良であり、リンパ液の輸送機能が悪い可能性がある。本研究では術前 ICG リンパ管造影法が膝下止まりのものは全てリンパ浮腫となったことから、これが裏付けられる。さらに術前 ICG リンパ管造影法にてリンパ流良好であったものも、術後放射線照射されたものはリンパ浮腫発症を発生させる率が高かった。しかし、術前 ICG リンパ管造影法にてリンパ流不良、なおかつ術後放射線照射されていないものが、最も重症のリンパ浮腫となった。従って、術前 ICG リンパ管造影法にてリンパ流不良であるものは、重症のリンパ浮腫となる可能性がある。

リンパ節郭清直後はほぼ全例で下腹部から大腿に掛けての腫脹が認められる。しかし、これはリンパ流が突然途絶したことであふれたリンパ液が、組織間隙に一時的に貯留しただけで、リンパ管の機能は障害されていない状態と考えられる。この状態は1-2ヶ月程度で改善する。しかし、浮腫となるものは改善後、もしくは改善しないまま「splash」が出現し、「star dust」まで移行してゆくことが確認された(図1)。従って、「splash」が出現した時点でリンパ管機能が破綻しており、リンパ浮腫を発症し始めていると考えられる。「splash」の時点で LVA を施行した人は全て、症状消失し、ICG は正常化、最終的には圧迫不要となった。「star dust」に進行してから LVA を行った人は、効果があっても完全の無症状にはならず、ICG 所見も異常を示したまま、完治には至らない。「splash」が出現してからも保存的療法のみしか行っていない人では、「症状が完全に消える」「ICG が改善する」「圧迫療法が不要になる」例は今のところない。

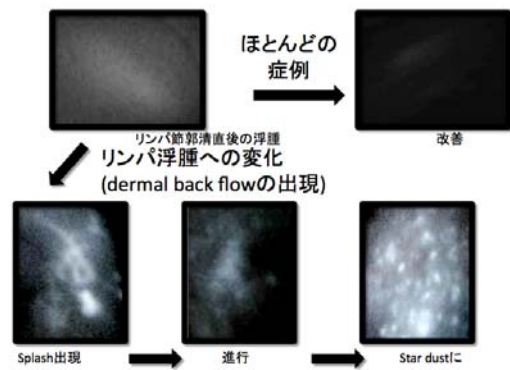


図1 リンパ浮腫発症までの変化

従って、「splash」はリンパ管機能が破綻しておりリンパ浮腫を発症し始めているが、まだ可逆的である。「Star dust」まで移行すると破綻は不可逆的になっている可能性がある。そのため、「splash」の時点で何らかの治療を開始することが必要である。しかし、「splash」で保存的療法を行ったところ、効果はあっても完全な未症状には至らなかった。そのため、「splash」の時点で LVA を行うことで、完治の可能性を高めると考えられる。

理想的には各施設が ICG リンパ管造影法を行い、浮腫の程度を鋭敏に把握できることが望ましい。まとめると、ICG リンパ管造影法を用いたリンパ浮腫のスクリーニング法は次の通りである(図2)。リンパ節郭清前に ICG リンパ管造影法を行い、ICG が鼠径部まで流れているものは、リンパ流正常と判断される。しかし、ICG の流れの滞りを認める(膝下止まり)のものはリンパ流不良と判断され、これらは高率で術後にリンパ浮腫は発症すると予測される。このようにリンパ節郭清前にリンパ流が悪いとわかった症例では、リンパ節郭清と同時もしくは時間を空けずに予防的にリンパ管静脈吻合術を行う良い適応となりうる。

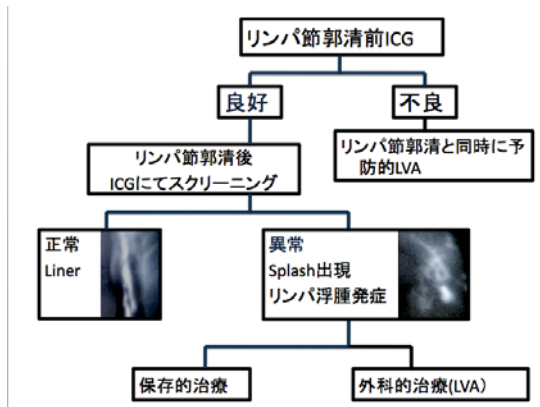


図 2 リンパ浮腫予測・早期診断のプロトコール

このスクリーニング法で陽性とならなかったものでも、リンパ浮腫となるものがある。これには、術後に放射線療法、リンパ節郭清手技に左右されている可能性がある。そのため、リンパ郭清後も定期的にスクリーニングを行ってゆき、「splash」が生じた時点で、Stage0 としてリンパ浮腫発症に準じた治療を開始する。リンパ管静脈吻合術を施行できる施設は非常に限られているため、治療の主体は保存的なものとなるだろうが、より完治を目指すのであれば、積極的に早期 LVA を行ってゆくことがよいと考えられる。

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 1 件)

大島梓、光嶋頤左、リンパ浮腫の早期診断と予防的治療の適応 婦人科リンパ節郭清前後のリンパ流動態、リンパ学、査読無、Vol. 34 No. 2、2011、82-86

[学会発表] (計 8 件)

1. 大島梓、Early Diagnosis of lymphedema、2ND EUROPEAN CONFERENCE ON SUPERMICROSURGERY、2012 年 3 月 3 日、スペイン
2. 大島梓、下肢リンパ浮腫の早期診断と予防的治療の適応、第 38 回日本マイクロサージャリー学会、2011 年 11 月 19 日、新潟県
3. 大島梓、Early Diagnosis of lymphedema and indication of preventive lymphatic venous

anastomosis、The 6th Congress of the World Society for Reconstructive Microsurgery、2011年7月1日、フィンランド

4. 大島梓、下肢リンパ浮腫の早期診断と予防的治療の適応、第35回日本リンパ学会、2011年6月3日、東京都

5. 大島梓、下肢リンパ浮腫の早期診断と予防的治療の適応、第54回日本形成外科学会総会、2011年4月14日、徳島郷土文化会館、徳島県

6. 大島梓、下肢リンパ浮腫の早期診断と予防的治療の適応、第37回日本マイクロサージャリー学会、2010年11月18日、愛知県

7. 大島梓、下肢リンパ浮腫の早期診断と予防的治療の適応、第34回日本リンパ学会、2010年6月25日、東京都

8. 大島梓、下肢リンパ浮腫の早期診断と予防的治療の適応、第53回日本形成外科学会総会、2010年4月8日、石川県

[図書] (計 1 件)

光嶋勲、大島梓、他、永井書店、よくわかるリンパ浮腫のすべて、2011 年、204-209 頁

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大島梓 (OSHIMA AZUSA)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10572331

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：