

平成 27 年 5 月 18 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861689

研究課題名(和文)リンパ浮腫に対する埋込型ポンプを用いたリンパ管 腹腔シャントの有効性に関する研究

研究課題名(英文)Evaluation of efficacy in lymph-peritoneal shunt with implantable pump for lymphedema model

研究代表者

杉山 成史(Sugiyama, Narushi)

岡山大学・大学病院・医員

研究者番号：80379776

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：ラット後肢の切断肢リンパ浮腫モデルにおいて、切断肢のリンパ管と腹腔の間を、チューブを用いて埋込型ポンプを介してシャントすることにより、浮腫の改善の程度を評価した。足関節の周径の変化を計測したところ、シャント側でコントロールよりもやや細い傾向がみられたが、有意な差は認めなかった。リンパ管内皮細胞に対する免疫組織化学染色による組織学的評価においても、有意な差は認めなかった。埋込型ポンプの電池寿命が短く、長期の有効性や安全性の評価は困難であった。

研究成果の概要(英文)：Improvement of edema was evaluated in lymphedema model of amputated limb at rat hind limb by lymph-peritoneal shunt with implantable pump. Although circumference tended to be thin at shunt side, there was no significant difference compared to control. There was no significant difference in histological evaluation. Battery life of implantable pump was short, long-term efficacy and safety evaluation was difficult.

研究分野：リンパ管

キーワード：リンパ浮腫 シャント 埋込型ポンプ

1. 研究開始当初の背景

リンパ浮腫はリンパ流のうっ滞に起因する組織の浮腫（組織間液の貯留）である。原因として多いのは子宮癌や卵巣癌に対する手術でリンパ節郭清を行われた後に起こる二次性リンパ浮腫である。その他に、先天性リンパ浮腫や原因不明の特発性リンパ浮腫などもある。リンパ節郭清を伴う乳癌術後患者では20～40%に発症すると言われている。本邦での罹患患者数は10～15万人と推定されている。

リンパ浮腫治療の基本は、リンパマッサージや弾性ストッキング・スリーブなどによる圧迫などの理学療法である。症状緩和や悪化予防が主眼であり、根治的治療法ではない。またこれらの理学療法には多くの時間や労力が必要であり、患者のQOL低下は避けられない。手術治療としてはリンパ液を静脈にバイパスするリンパ管静脈吻合が行われているが、その効果は限定的かつ不確定である。Maegawaらの報告（J. Vascular Surgery 2012）によると、リンパ管静脈吻合部の開存率は時間経過と共に低下し、1年後75%、2年後36%である。最近になり、リンパ管内皮細胞に発現しているポドプラニンと血小板のCLEC-2受容体が反応し血小板が活性化されることが分かった。リンパ管と静脈を吻合した場合、リンパ管に逆流した血液とリンパ管内皮細胞が反応し、血栓形成により吻合部が閉塞している可能性が考えられる。

以上のようなことから、科学的なエビデンスを持つ根治的な治療法が切望されていた。そこで我々は、脳神経外科領域における水頭症に対しての脳室腹腔シャント（V-P shunt）

を参考として、リンパ浮腫に対するリンパ管-腹腔シャントを考案した。さらに、このリンパ管腹腔シャントに埋込型のポンプを組み込み、能動的にリンパ液を灌流させようと考えた。リンパ浮腫が進行するとリンパ管自体のポンプ機能が失われてしまうことが分かっている。そこで埋込型ポンプで失われたポンプ機能を代償することにより、マッサージや圧迫などの理学療法からも離脱出来るのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的はラット後肢リンパ浮腫モデルを用いてリンパ管腹腔シャントの有効性・安全性を検証することである。

（1）ラット後肢のリンパ浮腫モデルを用い、シャントによる浮腫軽減効果を評価する。有効性の評価は足関節周囲の周径計測や組織学的検査にて評価する。

（2）1ヶ月間シャントを留置して、シャント閉塞などの合併症について検索・評価を行う。

3. 研究の方法

（1）実験にはウイスター系ラット（8週齢）を用いた。大腿部で大腿動静脈と大腿骨以外を切断し、大腿動静脈に伴走するリンパ管にシリコンチューブ（外径0.3mm）をカニューレーションした。カニューレーションしたシリコンチューブは埋込型ポンプに接続し、リンパ液が腹腔に灌流するように腹腔内に留置した。その後、皮膚を縫合した。また、ポンプを介さずチューブだけを留置するモデルも作成し

た。いずれも対側をコントロールとし、同様に骨と大腿動静脈以外を一旦切断し、皮膚縫合を行った。当初は離断部よりも中枢の腹腔内でリンパ管にカニューレションしていたが、離断部でのカニューレションに成功した。

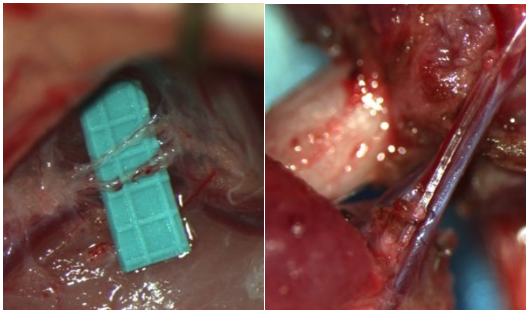


図1 (左) 大腿動静脈に伴走するリンパ管 (右) リンパ管にシリコンチューブを挿入したところ

治療効果は足関節の周囲径で評価した。また、組織学的にも、H-E 染色やリンパ管内皮細胞の podoplanin に対する免疫染色で評価した。(2) リンパ管腹腔シャントモデルにて、1ヶ月間シャントを留置し、シャント閉塞などの合併症について検索・評価を行った。シャントの開存の評価には蛍光リンパ管造影を用いた。

4. 研究成果

(1) 足関節での周径の経時的変化の結果を図2に示す。術後、シャント側は周径減少、コントロール側は周径増大の傾向がみられた。しかし、8日間の経過観察期間中に、シャント側とコントロール側の周径を比較し、有意な差はいずれの時点でも認めなかった。また、シャント側、コントロール側とも術後に有意な周径の増加は認めなかった。術前を1とした、コントロール側との周径の比率の変化を

図3に示す。

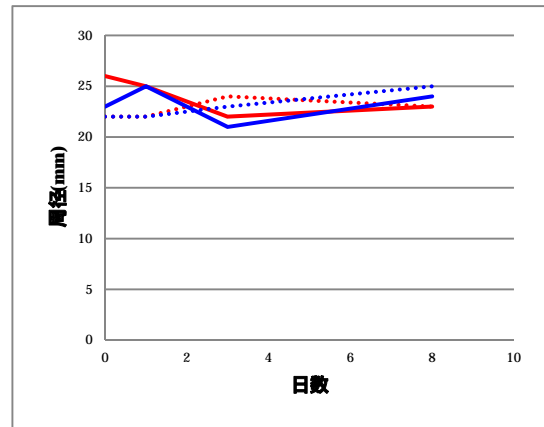


図2 周径の経時的変化

赤：ポンプ接続群 青：チューブのみ留置群
実線：シャント側 点線：コントロール側

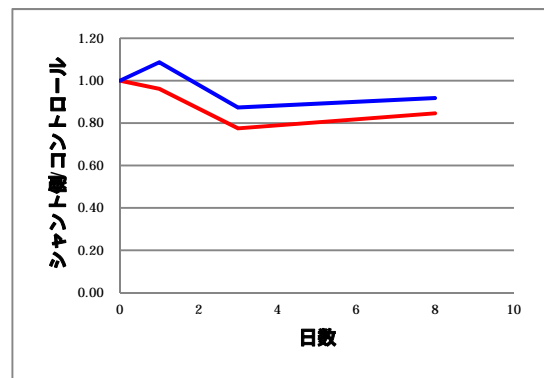


図3 周径比の経時的変化

赤：ポンプ接続群 青：チューブのみ留置群

術後8日目に組織を採取し、リンパ管内皮細胞の Podoplanin に対する免疫染色を行った。図4~7に大腿部の切片の免疫染色写真を示す。DABにより、リンパ管内皮細胞が褐色に染色されている。いずれの群においても筋層内に比較的拡張したリンパ管を認めた。切片内のリンパ管数を数えたところ、ポンプ接続群、チューブのみ留置群ともコントロールと比較し、有意な差は認めなかった。



図4 Podoplanin 免疫染色 矢印：リンパ管
リンパ管腹腔シャント（ポンプ接続群）



図5 Podoplanin 免疫染色 矢印：リンパ管
コントロール（ポンプ接続群のコントロール）



図6 Podoplanin 免疫染色 矢印：リンパ管
リンパ管腹腔シャント（チューブのみ留置群）



図7 Podoplanin 免疫染色 矢印：リンパ管
コントロール（チューブのみ留置群のコントロール）

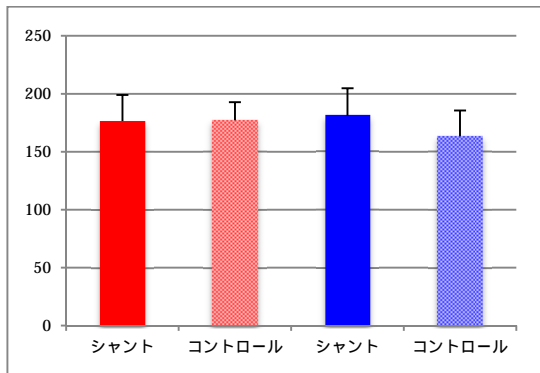


図8 リンパ管数の比較
赤：ポンプ留置群 青：チューブのみ留置群

(2) 予想されるラット後肢のリンパ液流量を元に、ポンプの流量を最大の 30 μ l/h に設定して使用したところ、8 日後には電池が消耗し、ポンプは停止していた。ポンプの交換も試みたが、本来は薬剤注入用のポンプであり、チューブを接続しなおすのは、困難であった。チューブのみを留置したものの、8 日後に ICG 蛍光リンパ管造影を行ったが、リンパ液の流れは認められなかった。チューブ内にはフィブリン塊を認め、閉塞していた。

以上の成果より、今後はポンプの流量と電池

寿命の改良、およびシャントチューブの素材改良を検討している。

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〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉山 成史 (SUGIYAMA Narushi)

岡山大学病院 形成再建外科 医員

研究者番号：80379776

(2) 研究協力者

木股 敬裕 (KIMATA Yoshihiro)

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 形成再建外科学 教授

研究者番号：50392345

小坂 淳 (KOSAKA Jun)

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 細胞組織学 准教授

研究者番号：40243216

須網 博夫 (SUAMI Hiroo)

M.D. Anderson Cancer Center,

Assistant Professor,

Houston, Texas