

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462115

研究課題名(和文)リンパ浮腫患者に対するリンパ管再生促進因子付加型血管柄付きリンパ節移植の研究

研究課題名(英文)Vascularized Lymph-node Transfer for Lymphedema Patients

研究代表者

佐武 利彦(Satake, Toshihiko)

横浜市立大学・附属市民総合医療センター・准教授

研究者番号：60271318

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、リンパ浮腫患者に対してリンパ管再生促進因子を付加した血管柄付きリンパ節移植を行い、その治療効果を確認することである。小動物においては下肢および上肢ともに急性リンパ浮腫モデルは作成できたが、ほぼ2～3週間で浮腫は軽減した。放射線照射を併用しても持続的な慢性浮腫モデルの作成は困難であった。一方で、四肢リンパ浮腫に対する血管柄付きリンパ節移植モデル(単径リンパ節、腋窩リンパ節)の作成は可能であった。

研究成果の概要(英文)：One of the purposes of this study is to investigate therapeutic effects of vascularized lymph-node transfer with lympho-vessel regenerative factors for lymphedema patients. We could make acute upper and lower extremities lymphedema experimental model using the small animal, such as SD rats. However lymphedema was spontaneously relieved within two to three weeks, moreover we could not maintain chronic lymphedema even after the irradiation therapy. On the other hand, we could developed vascularized inguinal or axillary lymph-node transfer model for chronic lymphedema using the SD rats.

研究分野：形成外科学

キーワード：リンパ浮腫 血管柄付き皮弁 リンパ節移植

1. 研究開始当初の背景

乳がんや子宮がんなどの悪性腫瘍切除に伴うリンパ節隔清によって発症する続発性リンパ浮腫は四肢の周径増大によって患者の生活の質(QOL; Quality of life)を著しく低下させるが、現在では決定的な治療法はなく、ストッキングやマッサージといった複合理学療法やリンパ管静脈吻合術を組み合わせた治療法が一般的である。

外科的治療法であるリンパ管静脈吻合術は、四肢末梢のリンパ管を直接静脈に吻合してうっ滞するリンパ液のドレナージを図る手術であるが、手術の効果や術後のリンパ液の流れ、対象患者などを考慮すれば根本的な治療法ではなく対症療法であると言わざるをえない。ほとんどの患者は術後に経済的、身体的に大きな負担となる複合理学療法を離脱することはできず、リンパ管静脈吻合術によって複合理学療法が軽減されるに過ぎない。さらに、重症リンパ浮腫ではリンパ管が廃絶していてリンパ管を見つけることができないためリンパ管静脈吻合術そのものが施行不可能であり、複合理学療法だけが頼りになってしまう。つまり、重症のリンパ浮腫に対応できる外科的治療法は存在しないというのが現状である。

重症リンパ浮腫に対する外科的治療法として、血管柄付きリンパ節移植が試みられている。この手術は、直接リンパ管を操作する手術ではなく、リンパ節隔清を行った部位にリンパ節を多く含む領域の皮下脂肪を充填して、隔清のために途絶していたリンパ管の再生を促進させようとする手法である。この手術は重症のリンパ浮腫にも適応できるという点でリンパ管静脈吻合術よりも優れており、もともと隔清によって遮られていた部位にリンパ管の再生を促すという点で末梢でのリンパ管静脈吻合術よりも生理的であり、一度改善した浮腫がリンパ管静脈吻合部の閉塞によって再増悪するという懸念もない。しかし、血管柄付きリンパ節移植は新しい術式であり、その効果の裏付けを検証する研究報告はない。移植するリンパ節はドナーを必要とし、多くのリンパ節が必要な手術ということになればドナーもまたリンパ浮腫を発症してしまう可能性があり、慎重な検証に基づく手術適応が必要である。

そこで、われわれが目にしたのは、リンパ管再生と維持の場である脂肪組織である。脂肪組織中のリンパ管の再生、再吻合によるリンパ液の再灌流は、創傷治癒の過程でごくふつうに認められる現象である。脂肪組織の中にその再生を促進する因子が存在する可能性があり、脂肪由来幹細胞やリンパ管再生を促進する増殖因子を付加してリンパ節移植を行う動物実験モデルでリンパ管再生が促進されることが証明されれば、血管柄付きリンパ節移植術はリンパ管静脈吻合術に代わって続発性リンパ浮腫に対する根本的な治

療法になる可能性がある。

2. 研究の目的

ラットを用いて血管柄付きリンパ節移植モデルを作成すること。作成可能であった場合に、血管柄付きリンパ節移植にリンパ節が必要かどうか、脂肪とこれらのリンパ管再生促進因子のみでリンパ管再生効果が得られないかどうか、を明らかにすること。

3. 研究の方法

SD ラット雌 (n=30) 15 週齢、体重 300 ~ 350g を用いた。

【下肢における急性および慢性リンパ浮腫モデルの作成方法】

SD ラットを用いて下肢リンパ浮腫モデルを作成した。下肢のリンパ浮腫モデルの作成方法は、下肢末梢にパテントブルー素注入した後に、描出される鼠径部と膝窩部のリンパ節および近傍のリンパ管を切除して、リンパ節郭清後の状況とする。次に大腿動静脈を温存して、それ以外の軟部組織である大腿部の筋体、皮膚を可及的に全周性に切離した後に、皮膚のみを縫合することで、急性下肢リンパ浮腫モデルの作成を行った。また慢性リンパ浮腫の状態に維持する目的で、手術直後に患側鼠径部に放射線照射を 30G の照射を行った。

【上肢における急性および慢性リンパ浮腫モデルの作成方法】

SD ラットを用いて上肢リンパ浮腫モデルを作成した。パテントブルー注入後に上腕の全周性切開を置き、描出される皮下のリンパ網を可及的に切除した後にさらに、リンパ管の遠位部と近位部にて焼却切離する。その後に腋窩部のリンパ節を郭清して、上腕の皮膚皮下組織は広範囲の欠損としたままにしておき、肩の部分まで皮膚切開線を移動して縫合した。上腕部分の皮膚軟部組織は大きな欠損創としたまま創の上皮化を待ち急性リンパ浮腫モデルを作成した。また上皮化が完了した後は、すみやかに右腋窩部に選択的に 30G の放射線照射を行い、慢性リンパ浮腫モデルを作成した。

【下肢における血管柄付きリンパ節移植モデルの作成方法】

下肢リンパ浮腫に対するリンパ節移植モデルであるが、鼠径リンパ節および周囲の脂肪組織を含めて、浅下腹壁動静脈と同側の浅上腹壁動静脈の 2 系統を血管柄とするチューブ状の体外式の双方向茎皮弁を作成する。2 週間後に、皮弁の下端を切り離し、上方茎で浅上腹壁動静脈を血管柄とする鼠径リンパ節付き有茎皮弁を作成した。

【上肢における血管柄付きリンパ節移植モデルの作成方法】

浅上腹壁動静脈の遠位部に腋窩リンパ節を含めた皮弁を逆行性有茎皮弁として挙上する。

4. 研究成果

まず SD ラットを用いて下肢リンパ浮腫モデル、鼠径リンパ節付き腹壁皮弁を作成した。下肢のリンパ浮腫モデルの作成方法は、下肢末梢にパテントブルー素注入した後に、描出される鼠径部と膝窩部のリンパ節および近傍のリンパ管を切除して、リンパ節郭清後の状況とする。次に大腿動静脈を温存して、それ以外の軟部組織である大腿部の筋体、皮膚を可及的に全周性に切離した後に、皮膚のみを縫合することで、急性下肢リンパ浮腫モデルの作成が可能であった。1 週毎に対側下肢との周径差を計測したところ、術後 1~2 週間は周径差を認めリンパ浮腫の状況であったが、2 週目以降は、SD ラットの浮腫が自然に軽快していくことが多く認められた。そこで慢性リンパ浮腫の状態を維持するために、手術直後に患側鼠径部に放射線照射を 30G の照射を行った。しかし放射線照射を行わなかった SD ラットと同様で、多少のリンパ浮腫の回復の遅れがあるものの、術後 3~4 週間で浮腫の回復が確認された。下肢での慢性リンパ浮腫モデル作成を試みたものの、困難を極めたため、次は上肢でのリンパ浮腫モデルの作成を試行した。上肢においても下肢と同様に、パテントブルー注入後に上腕の全周性切開を置き、描出される皮下のリンパ網を可及的に切離した後にさらに、リンパ管の遠位部と近位部にて焼却切離する。その後腋窩部のリンパ節を郭清して、上腕の皮膚皮下組織は広範囲の欠損としたままにしておき、肩の部分まで皮膚切開線を移動して縫合した。上腕部分の皮膚軟部組織は大きな欠損創としたまま創の上皮化を待った。急性リンパ浮腫となるが約 2~4 週間後に上皮化が得られると、比較的早期に急性リンパ浮腫は改善の徴候を示す。そこで上皮化が完了した後に、すみやかに右腋窩部に選択的に 30G の放射線照射を行い、慢性リンパ浮腫モデルを作成した。照射により全身状態が悪化して死亡する SD ラットも認められた。このように SD ラットで手術、放射線照射の併用でもリンパ浮腫の、術後 3~4 週間以降の長期に維持することが困難であった。また生存しても創感染や、患肢の壊死を合併する個体も認められた。次に血管柄付きリンパ節移植モデルについて報告する。まず下肢リンパ浮腫に対するモデルであるが、鼠径リンパ節および周囲の脂肪組織を含めて、浅上腹壁動静脈と同側の浅上腹壁動静脈の 2 系統を血管柄とするチューブ状の体外式の双方向茎皮弁を作成する。2

週間後に、皮弁の下端を切り離し、上方茎で浅上腹壁動静脈を血管柄とする鼠径リンパ節付き有茎皮弁を作成し、リンパ浮腫のある患側の鼠径部皮膚を切開して、その部位に皮弁の移動術を行い、皮弁で移動された鼠径リンパ節を縫合固定する。リンパ管再生促進因子は、リンパ浮腫のある鼠径部とリンパ節を含む皮弁の縫合部に投与する。術後のリンパ管再生については、浮腫の存在する下肢の皮下に注入したパテントブルー、および ICG が移植皮弁間との間に再生されたリンパ管を經由して、対側の上腹部に移行する状況が、いくつかの個体で確認できた。上肢のリンパ節付き皮弁モデルは、浅上腹壁動静脈の遠位部に腋窩リンパ節を含めた皮弁を逆行性有茎皮弁として挙上する。同日にまず腋窩リンパ節郭清後に、対側にて腋窩リンパ節付き有茎皮弁を挙上する。この皮弁もチューブ状にして下床からのリンパ管、血管の再疎通を阻害する。手術後に照射して、リンパ浮腫が完成したら、浮腫側の腋窩部の皮膚切開を行い、リンパ節付き皮弁を移行する。リンパ管再生促進因子と再生リンパ管の評価法は、下肢の場合と同様である。

しかしながら本研究においてはリンパ節付き皮弁モデルの作成は可能であったが、下肢及び上肢においても慢性リンパ浮腫モデルの作成が難しいことから、本研究の完遂は困難であった。

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 13 件)

Satake T, Yasumura K, Ishikawa T, Maegawa J. Breast reconstruction using free posterior medial thigh perforator flaps: intraoperative anatomical study and clinical results; *Plast Reconstr Surg* (2014.5),880-91

Satake T, Yasumura K, Ishikawa T, Maegawa J. Unilateral breast reconstruction using bilateral inferior gluteal artery perforator flaps; *Plast Reconstr Surg Glob Open* (2015 Apr)3, e314)

Narui K, Ishikawa T, Satake T. Outcomes of immediate perforator flap reconstruction after skin-sparing mastectomy following neoadjuvant chemotherapy; *European journal of surgical oncology* (2015 Jan), 94-99

Sugawara J, Kou S, Kou S, Yasumura K, Satake T. Influence of the frequency of laser toning for melasma on occurrence of leukoderma and its early detection by

ultraviolet imaging; Lasers in surgery and medicine(2015 Feb),161-167

Sugawara J, Satake T, Muto M, Kou S, Yasumura K. Dynamic blood flow to the retrograde limb of the internal mammary vein in breast reconstruction with free flap; Microsurgery(2015 Sep),622-626

Satake T, Sugawara J, Yasumura K, Mikami T. "Mini-Flow-Through" Deep Inferior Epigastric Perforator Flap for Breast Reconstruction with Preservation of Both Internal Mammary and Deep Inferior Epigastric Vessels; Archives of plastic surgery (2015 Nov),783-787

Satake T, Nakasone R, Kobayashi S, Maegawa J. Immediate breast reconstruction using the free lumbar artery perforator flap and lateral thoracic vein interposition graft for recipient lateral thoracic artery anastomosis; Indian journal of plastic surgery (2016 Jan),91-94

Kobayashi S, Fukawa T, Hirakawa T, Satake T. Transmaxillary Sinus Approach for Le Fort II Osteotomy.; Plastic and reconstructive surgery. Global open (2016 Feb),4(2) e619

Satake T, Muto M, Yasumura K. Tertiary breast reconstruction using a free contralateral latissimus dorsi myocutaneous flap and contralateral internal mammary recipient vessel anastomosis; JPRAS Open (2016 Mar),44-49

Fujimoto H, Ishikawa T, Satake T. Donor site selection and clinical outcomes of nipple-areola skin-sparing mastectomy with immediate autologous free flap reconstruction: A single-institution experience; European journal of surgical oncology (2016 Mar), 369-375

Satake T, Kitagawa M, Ninomiya R. Simultaneous total laparoscopic hysterectomy during deep inferior epigastric artery perforator flap breast reconstruction and contralateral superficial inferior epigastric artery flap breast augmentation; Journal of Reconstructive Microsurgery Open (2016 Apr),067-070

Shibuya M, Satake T, Yasumura K. Breast reconstruction using free medial circumflex artery perforator flaps: intraoperative anatomic study and

clinical results.; Breast cancer (2017 May), 458-464

Satake T, Muto M, Nagashima Y. Polyurethane Foam Wound Dressing Technique for Areola Skin Graft Stabilization and Nipple Protection After Nipple-Areola Reconstruction.; Aesthetic plastic surgery (2018 Apr), 442-446

〔学会発表〕(計9件)

Satake T, Shida M, Yasumura K, Maegawa J. Simultaneous Unaffected breast augmentation reusing Zone IV as a SIEA flap in unilateral DIEP flap breast reconstruction(2016 Jan), American Society of Reconstructive Microsurgery Annual Meeting, Phoenix

Satake T. Two Paradigm Shifting in Autologous Breast Reconstruction; (2016 July), Jiangsu Province Academy of Aesthetic Surgery & Medicine, Wuxi

Satake T, Shida M, Yasumura K. Simultaneous Unaffected breast augmentation reusing Zone IV as a SIEA flap in unilateral DIEP flap breast reconstruction; (2016 Sep), Plastic Surgery the Meeting, Los Angeles

Satake T, Saji S, Haga S. Breast Reconstruction using Contralateral Split Breast Flap during Simultaneous Contralateral Reduction Mammoplasty; (2016 Nov), PRS KOREA 2016, Seoul

Satake T, Kobayashi S, Okuyama T. Microsurgical Breast Reconstruction for Thin Patients: Algorithm and Surgical techniques; (2017 July), 9th Congress of World Society for Reconstructive Microsurgery, Seoul

Satake T. How to use DIEP/ SIEA flap in Post-mastectomy Breast Reconstruction; (2017 Nov), 69th Congress of the Korean Surgical Society, Seoul

Satake T. How to use Lower Abdominal Flaps in Post-mastectomy Breast Reconstruction; (2017 Nov), Lecture for Plastic Surgeons in Samsung Medical Center, Sungkunkwan University, Seoul

Satake T, Muto M, Maegawa J. Multiple Fat Grafting for Total Breast Reconstruction after Nipple- and Skin-sparing Mastectomy: Timing for Surgery, Surgical Techniques, and Outcome; (2017 Nov),

PRS KOREA 2017, Seoul

Satake T, Kobayashi S, Okuyama T. Microsurgical Breast Reconstruction for Thin Patients: Algorithm and Surgical Techniques; (2018, Jan), American Society of Reconstructive Microsurgery Annual Meeting, Arizona

〔図書〕(計 2 件)

志茂 彩華, 武藤真由, 志茂 新, 佐武利彦
失敗しない脂肪注入による乳房再建; 医学
と看護社 2017年5月 ISBN:4906829759

矢野 健二, 小川 朋子, 佐武 利彦 乳房オ
ンコプラスチック・サージャリー 2 症
例から学ぶ手術手技; 克誠堂出版 2017年
11月 ISBN:4771904871

〔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

佐武 利彦 (SATAKE, Toshihiko)
横浜市立大学・附属市民総合医療
センター・形成外科・准教授
研究者番号: 60271318

(2) 研究分担者

安村 和則 (YASUMURA, Kazunori)
横浜市立大学・附属病院形成外科・非常勤
研究員
研究者番号: 40351621

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

()