

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 8 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26463215

研究課題名(和文) 肥満はリンパ浮腫の増悪因子か -脂肪細胞とリンパ管への多角的アプローチ-

研究課題名(英文) Does obesity cause lymphedema?- Diversified approaches to adipose tissue and lymph vessels

研究代表者

竹野 ゆかり (Takeno, Yukari)

名古屋大学・医学系研究科(保健)・助教

研究者番号：20509088

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)：肥満とリンパ浮腫の因果関係、肥満がリンパの流れに与える影響を明らかにし、リンパ浮腫指導管理の向上に役立てる。

動物実験を主軸とし、肥満、糖尿病ラットを用いて、リンパ流の速度、リンパの体外への排出時間を測定した。また免疫組織化学にてリンパ管と脂肪細胞の形態を調べた。これらのアプローチより、肥満は間質液の体外への排出を遅延させ、体内に水分を貯留しやすい状態であることがわかった。さらに、リンパ浮腫ラットでは体重が対象より多く、レプチン量は低かった。つまり、食欲が抑制されず、さらに体重増加につながる可能性があることがわかった。これらの結果を踏まえ、リンパ浮腫指導の内容を充実していく予定である。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present study was to explore the relationship between obesity and lymphedema and then develop lymphedema care and the management.

Animal experiment, using obese rats and diabetes rats, was employed in measurement of lymph velocity, excretion time of labeled interstitial fluid, and lymph vessels and adipose tissue were examined by immunohistochemical study. These findings suggest that interstitial fluid is more likely to accumulate in the obese body than normal. Moreover, the lower level of leptin hormone and the heavier weight in lymphedema rats could cause uninhibited appetite and further weight gain. Based on the findings, we plan to develop lymphedema management.

研究分野：基礎看護学

キーワード：リンパ浮腫 肥満 糖尿病 ラット リンパ速度 インドシアニングリーン 免疫組織化学

1. 研究開始当初の背景

乳がんや子宮がんの手術時に行うリンパ節郭清により、術後、四肢にリンパ浮腫が発症することがある。そのリンパ浮腫を予防するための生活習慣と、むくみを感じた時の対応について、術前後にリンパ浮腫指導が行われており、これには看護師も大きく関わっている。その中の一項目に、肥満の予防がある。肥満とリンパ浮腫は密接な関係があると言われており、肥満に影響する生活習慣についての指導は積極的に行われている。しかし、肥満が浮腫を引き起こすのか、または浮腫が肥満を引き起こすのか、その因果関係についてはさまざまな報告があり、明確なエビデンスには至っていない。また、浮腫患者ではそのむくみにより肥満であるかどうかの判定がしにくいことや、肥満から糖尿病へと進行した場合に、腎性の浮腫とリンパ浮腫が重なることで、浮腫の原因が判断できないことも一因となっている。

このように実際のところ肥満とリンパ浮腫の関係については明らかになっておらず、指導をする看護師の戸惑いも大きい。これまでに示されている肥満とリンパ浮腫の関連性を見直し、肥満(脂肪の蓄積)とリンパ管がどのように影響し合っているのか多方面から解析する。

2. 研究の目的

本研究は、以下の2点について多方面から解析を行い、その成果に基づいて、リンパ浮腫指導内容の向上に貢献することが目的である。

1) 肥満とリンパ浮腫の因果関係を明らかにする

肥満がリンパ浮腫を引き起こすのか、またはリンパ浮腫が肥満を引き起こすのか解析する。また、肥満と関連のある病態として糖尿病を用い、リンパ浮腫との関連を明らかにする

2) 肥満がリンパの流れに与える影響を明らかにする。

肥満ではリンパ動態がどのように変化するのか、特に脂肪細胞がリンパ管に与える影響を解析する。

3. 研究の方法

材料

本研究では以下のラットを用い、肥満がリンパに及ぼす影響を明らかにした。

肥満: Wistar系またはSD系ラットに高脂肪飼料を与え作製した。

1型糖尿病: Wistar系ラットにストレプトゾトシンを腹腔内注射し作製した

2型糖尿病: SDT/Jcl

高齢: Wistar系ラット 48週齢以上経過したものを使用

対象: Wistar系またはSD系ラット

すべてのラットは経時的に体重、血糖値を

測定した。

方法

1) リンパ流の測定

肥満、1型糖尿病、高齢、対象ラットを用いた。インドシアニングリーン(第一三共) 2.5mg/mLを0.1ml右後肢足背に皮下注射し、近赤外線カメラユニット(PDE)を用いてリンパ管造影を行った。リンパ流の解析には映像輝度解析ソフトウェア(浜松ホトニクス)を用いた。

2) 間質液の体外への排出時間

実験1: 肥満、2型糖尿病ラットを用いて、対象と比較した。体内で代謝されないイヌリン(イヌリド注[®]富士薬品 7mg/100gW)をラットの足背皮下に注射し、投与後2-4-6時間後の尿量と尿中イヌリン量を算出した。

実験2: 実験1と同様の方法で、リンパ浮腫作製群と対象群でイヌリン排出量を測定した。また、リンパ浮腫作成後6ヶ月経過したラットの血清レブチン量の比較を行った。レブチンはELIZAにて定量した。

3) 組織学的検査

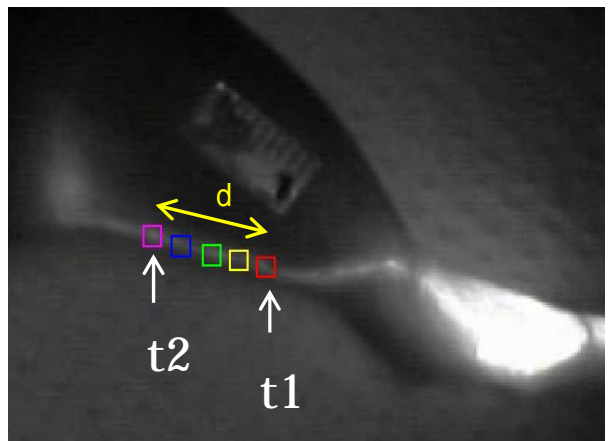
右後肢にリンパ浮腫作成後1年経過したラットを用い、浮腫側と健側の皮膚を取り出した。パラフィン切片を作成し、LIVE-1を用いたリンパ管の標識を行い、脂肪細胞とリンパ管の位置関係、形状を観察した。またマッソントリクローム染色にて、組織の線維化を評価した。

4. 研究成果

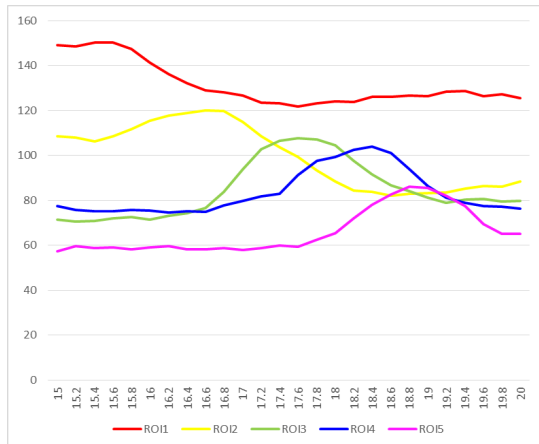
1) リンパ流速

リンパ流速の測定法の開発

動画から蛍光の軌道を捉えリンパ管の走行を把握し、その上に5個のROI末梢から順に並べて配置した。



輝度解析の結果、ICGの輝度の変化(山形波形)がグラフ上でリンパ管の末梢から中枢にかけて順に現れる場合、ラットの後肢のリンパ流速を測定することが可能であった。



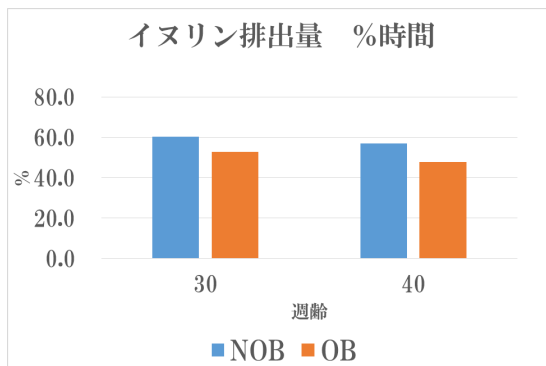
病態の違いによるリンパ流速の違い

14週齢と26週齢のリンパ流速を比較したところ、肥満群ではすべてのラットにおいてリンパ流速は早くなっていたが、糖尿病群ではすべてにおいて遅くなっていた。

	14w (mm/s)	26w (mm/s)
肥満群		
ラット 1	4.60	5.49
ラット 2	2.61	7.71
ラット 3	6.63	11.40
1型糖尿病群		
ラット 1	9.19	5.34
ラット 2	6.99	6.53
対象群		
ラット 1	7.20	9.82
ラット 2	10.72	7.23
ラット 3	4.74	2.97
	48w (mm/s)	52w (mm/s)
高齢群		
ラット 1	5.06	2.46
ラット 2	4.53	3.34

間質液の体外への排出速度

イヌリン投与量に対する排出量の割合を肥満群、対象群で比較すると、30週齢時、40週齢時ともに、肥満群 ($52.8 \pm 6.3\%$) のほうが対象群 ($60.2 \pm 1.6\%$) よりも少なかった。



またイヌリン投与量に対する排出量の割合と血糖値の関係は、糖尿病群においては $r=0.82$ であり、強い正の相関が認められた。一方、対象群では $r=0.17$ であり、ほとんど

相関が認められなかった。

リンパ浮腫ラットのイヌリン排出量を対象と比較したところ、リンパ浮腫作製前後ではイヌリンの排出量はほぼ変化なかった。しかし、同時期の対象群で比較したところ、週齢の増加とともにイヌリン排出量は大きく増加していた。

リンパ浮腫作成後6ヶ月経過したラットの体重、レプチンを比較したところ、体重平均 383.3g 、レプチン平均 4.2ng/mL であった。一方、対象ラットは体重平均 372.3g 、レプチン平均 6.0ng/mL であった。

組織学的検査

浮腫側と健側の皮下組織の免疫組織化学を行った結果、リンパ管の形状や位置関係に大きな違いは認められなかった。しかし、浮腫側では健側と比較し、皮筋上の脂肪組織層が厚くなっていることが確認された。

これらの結果より、肥満とリンパ動態の関連性について以下のことが示唆される。肥満は間質液の体外への排出を遅延させ、体内に水分が貯留しやすい状態であることがわかった。つまり、肥満者で非肥満者より元来浮腫みやすいことが考えられる。一方、リンパ浮腫ラットでは体重が対象より多いにも関わらずレプチン量は低かった。つまり、体重が多いにも関わらず食欲が抑制されず、さらに体重増加につながる可能性があることがわかった。

これらの結果を踏まえ、リンパ浮腫指導の内容を充実していく予定である。

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)

Nakanishi K., Mawaki A., Oshima C., Takeo Y., Kurono F., Murotani K., Kikumori T. and Fujimoto E.: Nighttime bandaging to reduce lymphedema swelling: a clinical pre-post study. SAGE Open Nursing 査読有, 3 巻 (頁:1-8), 2017.

〔学会発表〕(計 7 件)

藤本悦子、安藤詳子、中西啓介、竹野ゆかり、間脇彩奈、大島千佳、看護系大学学部学生に対するリンパ浮腫ケア教育-セラピストの増大をめざして-、看護科学学会第 37 回学術集会, 2016 年

竹野ゆかり、堀夏美、田村舞帆、藤本悦子、糖尿病は間質液の尿への移行を遅延させるか-イヌリンを指標として-、コ・メディカル形態機能学会第 15 回学術集会, 2016 年

藤本悦子、大島千佳、竹野ゆかり、中西啓介、永谷幸子、谷保由依子、黒野史椰、リンパ浮腫ケアの新たなステージ、日本看護技術学会第 14 回学術集会, 2015 年

田村 舞帆、堀 夏美、竹野 ゆかり、大島 千佳、藤本 悦子、イヌリンを指標とした間質液の動態と肥満との関係、コ・メディカル形態機能学会第14回学術集会，2015年
Takeo, Y., Nakanishi, K., Mawaki, A., Oshima, C., Arita, H., Fujimoto, E.、A follow-up study of collateral pathways established after lymphadenectomy in rats、25th World Congress of Lymphology，2015年

FUJIMOTO, E., TANIHO, Y., MAWAKI, A., OSHIMA, C., NAKANISHI, K., TAKENO, Y.、PATTERN OF FLUID ACCUMULATION IN THE LYMPHEDEMATOUS ARM REVEALED BY MAGNETIC RESONANCE 25th World Congress of Lymphology，2015年

〔図書〕(計 1件)

著：Elaine N. Marieb、訳：大島千佳、竹野ゆかり、藤本悦子ほか、人体の構造と機能 第4版，医学書院、2015年

6. 研究組織

(1)研究代表者

竹野 ゆかり (Takeo Yukari)

名古屋大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：20509088

(2)研究分担者

藤本 悦子 (Fujimoto Etsuko)

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：00107947

有田 広美 (Arita Hiromi)

福井県立大学・看護福祉学部・教授

研究者番号：30336599

大島 千佳 (Oshim Chika)

名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：30405063

間脇 彩奈 (Mawaki Ayana)

名古屋大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：10533341