

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26861502

研究課題名(和文) ICGを用いた蛍光リンパ管造影法によるリンパ浮腫の標準的機能評価法の確立

研究課題名(英文) Indocyanine green fluorescence lymphography with exercise loading for screening of lymphedema

研究代表者

松本 久美子(Matsumoto, Kumiko)

岡山大学・大学病院・医員

研究者番号：20616049

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：リンパ浮腫の診断に汎用されるICGリンパ管造影検査の検査手順、検査の評価方法の標準化はリンパ浮腫の治療に直結する重要な課題である。運動負荷を加えることで、検査時間を短縮できることがわかっており、当施設では、検査時に運動負荷を加えて行っている。今回検査プロトコルの一つとして検査時の運動時間を決定することを目的とし、研究を行った。診断に必要な運動時間は20分であった。今後もプロトコルの標準化をすすめ、その簡便な評価方法の作成も行っていく予定である。

研究成果の概要(英文)：Indocyanine green fluorescence lymphography (ICG) is widely used to observe a function and the course of the lymphatic vessels for lymphedema diagnosis. There is no report about exercise loaded ICG lymphography. In this study, we aimed for shortening the exercise time and establishing the standard protocol of ICG lymphography, we observed detail image of exercise loaded ICG and examined the change of finding over time at each stage of International Society of lymphedema (ISL) classification. The rise speed of indocyanine green tended to be slow as the stage got worse. In all stages after 20 minutes exercise, DB appearance rate didn't change any more. The suitable exercise duration after ICG injection is 20 minutes. ICGLG is useful for screening for lymphedema. In the future, we are planning to standardize the protocols and also plan to create simple evaluation methods.

研究分野：形成再建外科

キーワード：リンパ浮腫 ICGリンパ管造影 運動負荷 浮腫

1. 研究開始当初の背景

(1)リンパ浮腫とその診断

リンパ浮腫はリンパ節郭清を伴う悪性腫瘍術後などに発症し、放置すれば徐々に重篤化し、ADL を大きく低下させるものである(図 1)。潜在患者を含めると本邦での罹患者数は 10～15 万人と推測される。悪性腫瘍術後の副作用として仕方がないものとして扱われてきた経緯があり、治療は積極的に行わない施設も多くあった。しかしながら現在はリンパ浮腫は早期発見早期治療により病期進行を予防しうる疾患であり、早期であれば根治さえも望めるようになってきている。(Campisi C ら *Microsurgery.*, 2010; Mihara M ら *J Plast Reconstr Aesthet Surg.*, 2011)



図 1 リンパ浮腫患肢

現在でも未治療のまま経過するうちに重症化し、ようやく当施設を受診されるケースも稀ではない。またその診断は従来、主に問診・視診・触診と浮腫をきた

す疾患の除外により行われてきた。核医学的検査や造影CTなどの画像診断は可能であるが、これらの検査を行うことのできる施設は限られており、放射線被曝のリスクと費用の面からも汎用されてはいない。この診断の困難さもリンパ浮腫の治療開始を遅らせ、病期を進行させる一因となってきたと考えられる。

(2)インドシアニングリーンを用いたリンパ管造影法

インドシアニングリーン(以下 ICG)を用いたリンパ管造影法(以下 FLG-ICG 法)は、皮内に微量の ICG を注射し、これが体内のアルブミンと結合すると、励起され蛍光を発し、赤外線観察カメラシステムにより観察されるものである。

多くの施設では臥位となった患肢末端皮内に

ICG を注射し臥床したままの状態です定期的にカメラで観察し、リンパ流が患肢中枢まで描出される数時間後に終了している。

正常肢では ICG 注射後速やかに線状のリンパ管が描出され、それが上行する様子が観察される。しかし、リンパ浮腫患肢においては慢性の皮膚・皮下組織への漏出や皮内毛細リンパ管の描出(dermal backflow: 以下 DB)がみられる(図

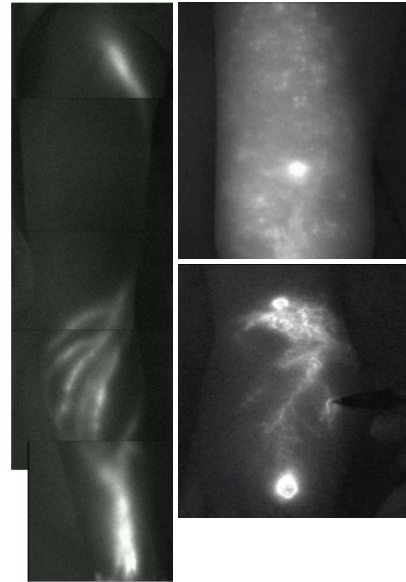


図 2 FLG-ICG の造影パターン(ヒト)

左:正常所見(右下肢)異常所見

右:異常所見(上:び慢性の漏れ/下:皮内網状リンパ管

2)。この異常所見の描出があればリンパ浮腫と診断される。

2. 研究の目的

リンパ浮腫の確定診断、病期判定に現在汎用されている FLG-ICG は被曝のない、簡便な検査法である。しかしながら、検査に数時間を要し、またその手順や評価方法は統一されていない。当施設において、この検査手順に運動負荷を加えることにより、より短時間で終了し得ることが明らかとなった。本研究の目的は必要最低限の時間、運動負荷で確実に評価できる検査手順の作成である。再現性の高い方法により、リンパ浮腫の病期が迅速かつ的確に診断され、適切な治療への移行が速くなり、病期進行が予防されるだけでなく、各治療前後のデータを集積することにより、将来的にはエビデンスのある治療

を行うことが可能となる。

3. 研究の方法

研究期間中に当科外来を下肢の浮腫を主訴に受診し、FLG-ICG を行うことになった患者を対象とした。ベッド上臥位で ICG を足の皮内に注射し、その後 5 分間の運動を 6 セット行った。運動はトレッドミルで 2 km / hr の速度での歩行運動とした。PDE による観察・記録は注射直後と各歩行運動後に、計 7 時点で行った。本研究では運動時間を 30 分までとした。

各観察時点において、DB の有無を記録した。また、肢を 9 区画に分けて、各観察時点における ICG の到達上限点も記録した

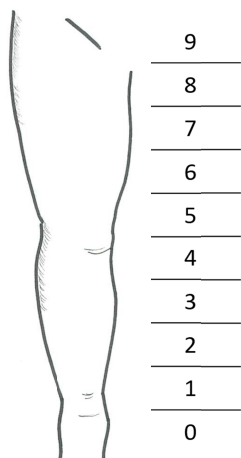


図 3 ICG の到達上限点をしめす領域の区分

4. 研究成果

被験者は男性 5 例、女性 58 例で、年齢は平均 55.9 歳であった。国際リンパ学会の病期分類では 0 期 29 肢、1 期 34 肢、2 期早期 35 肢、2 期晚期 14 肢、3 期は 0 肢、その他 14 肢、合計 126 肢であった。

(1) ICG の上昇について

ソケイ部への到達は stage が進むほど時間を要する傾向があった(図 4)。0 期 ~ 2a 期までの患肢においては 15 分の運動後に 85% がソケイ部まで到達しているのに対し、2b 期では 30 分の運動後であっても 57% しか単徑に到達しなかった。

また、運動 10 分の時点での、病期ごとの ICG の到達点分布を解析したところ、b 期は他群と比

べて有意差を持って上昇が遅いことが示された。

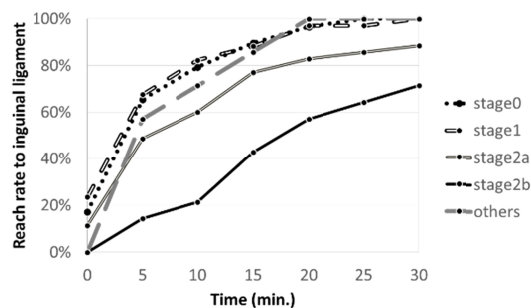


図 4 各群の単徑部への到達率

(2) DB の出現について

運動 30 分の時点で、66 肢に DB が出現した。病期別では 0 期 (0/31)、その他 (0/12) に DB の出現はなく、1 期で 50% (17/34)、2 期早期と 2 期晚期では 100% に出現した。(2 期早期 35/35、2 期晚期 14/14) 運動 20 分以降新たに出現するものはなかった。(図 5) 1 期では、30 分の運動後には全例ソケイ部に達しているが、DB の出現率は 50% であり、2 期では、20 分の運動で 100% に DB が検出されるが、ソケイ部到達するものは 75% のみであった。30 分の運動後でも 83.6% にとどまっていた。

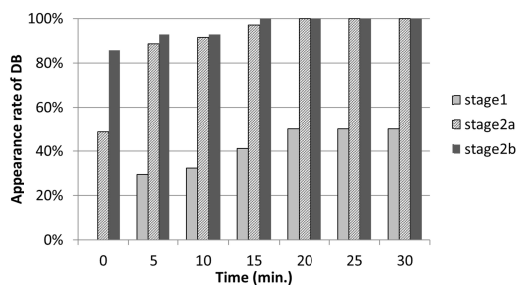


図 5 各群の DB 出現率

現在 FLG-ICG 法には標準化されたプロトコールは存在せず、評価方法についても、汎用される簡便なものは存在しない。これらの確立により、リンパ浮腫の早期診断も含め確実な診断がなされるのみならず、治療効果の判定に用いることにより現在行われている治療をエビデンスを持って行うことができるようになる。本研究はリンパ浮腫患者に適切な治療を提供し、よりよい

QOL を獲得させるために必要不可欠なものである。今回、適切な運動時間に関して検討した。運動時間20分以降ではICGの有無に変化が見られないことがわかった。スクリーニングとしてFLG - ICGをおこなう際には、運動 20 分後に観察を行うことが適切であると判断した。

当施設では、注射部位の選定など、その他の手順に関しても解析を行っており、標準的プロトコルの確立を目指している。

また、ICG所見の評価方法に関しても、統一したものはない。現在用いられている ISL の病期分類は臨床所見による分類であり、FLG-ICG 法の結果による重症度との不一致もしばしば見られる。特に早期の患者においては無症状(0 期)でも FLG-ICG 法では異常所見をとらえる場合も多い。また、分類が大まかであり治療前後の状態の評価は難しく、多くの施設では患肢の周径と自覚症状を合わせた独自の手法でそれぞれ判断しており、エビデンスのある治療効果判定ができてはいない。正しい病期診断と速やかな治療導入のために、将来的には臨床所見と FLG-ICG 法の評価を組み合わせた新たな病期分類の作成も視野に入れている。

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)

Shinaoka A, Koshimune S, Yamada K, Matsumoto K ⁵, Accelerated Lymph Flow in Early-Stage Secondary Lymphedema Detected by Indocyanine Green Fluorescence Lymphography, J Reconstr Microsurg, 査読有, 2017 33(8):596-602, doi: 10.1055/s-0037-1603740.

[学会発表] (計 2 件)

Seijiro Koshimune, Kumiko Matsumoto ⁵,

Standardizing a protocol of indocyanine green fluorescence lymphography (ICG-LG) with the exercise for lower extremity lymphedema, 26th World congress of Lymphology, 2017 年 9 月 27 日, Barcelona, Spain

松本久美子, リンパ浮腫診断における運動負荷 ICG 蛍光リンパ管造影検査, 蛍光 Navigation Surgery 研究会, 2015 年 10 月 17 日, 浜松

6. 研究組織

(1)研究代表者

松本 久美子(MATSUMOTO KUMIKO)

岡山大学・大学病院・医員

研究者番号:20616049

(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・教授

研究者番号:50392345

品岡 玲(SHINAOKA AKIRA)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号:90724500

山田 潔(YAMADA KIYOSHI)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号:10319965