

令和元年6月11日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10945

研究課題名(和文) 陰圧閉鎖療法のリンパ管新生による新たな低侵襲四肢リンパ浮腫治療に関する研究

研究課題名(英文) Study on less-invasive methods for treatment of peripheral lymphedema with negative pressure wound therapy

研究代表者

前川 二郎 (MAEGAWA, JIRO)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：70244449

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：27年度はブタの急性リンパ浮腫と持続吸引装置(NPWT)着用モデルを作製した。NPWT着用1週間後に蛍光赤外リンパ管造影を行ったが、想定していた蛍光リンパ管造影での輝度変化が描出されなかった。28年度は鼠径リンパ節廓清による急性リンパ浮腫モデルに外的刺激としてシリコンチューブ皮下埋入モデルを作製した。一週間後に蛍光リンパ管造影を行い、鼠径廓清部位から腋窩部に向かう皮下シリコンチューブに沿って蛍光を認めた。この結果から、シリコンチューブ埋入による外的刺激により何らかのリンパ側副路が形成されたと考えた。29年度は実験から得た組織の検討を行い、リンパが瘢痕組織内を移動していることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「がんサバイバー」の四肢リンパ浮腫の治療としては以前からの複合的理学療法と最近のマイクロサージャリー技術の進歩で可能となったリンパ管静脈吻合術などの外科治療が中心となっている。しかし、今後「がんサバイバー」の多くは仕事をもって生活しており、社会復帰することが求められる。そのためにはなるべく保存療法の負担を軽減する、あるいは保存療法から離脱する治療法が求められる。今回の成果でシリコンチューブ埋入による新たなリンパ側副路形成の可能性が示唆され、リンパ浮腫の第3の治療法として臨床応用の可能性が広がった。

研究成果の概要(英文)：Acute lymphedema models in pig were made by dissection of inguinal lymph nodes and equipment for negative pressure wound therapy was used on the wounds created for dissection for creating new lymph pathways. One week ago near-infrared fluorescence lymphography (NIFL) was done to detect new lymph pathways, however, no obvious high intensity area was observed. Next year a new model of acute lymphedema with silicone tubes implantation in subcutaneous area of abdominal region was made and we confirmed new pathways were created along the implanted silicone tubes by NIFL. We investigated tissues taken from the abdominal region and scar tissue around the tubes was observed, which was seemed to be new pathways of lymph-flow.

研究分野：形成外科

キーワード：リンパ浮腫 リンパ新生 シリコンチューブ

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

癌治療後に生じる四肢のリンパ浮腫患者数は日本国内で20～30万人以上とされている。特に乳がんは日本国内成人女性の生涯罹患率が約16人に一人と急増している。癌に対する手術治療は縮小傾向にあるが、新たな抗癌剤による四肢のリンパ浮腫が増加しており、数%から数十%がリンパ浮腫になるとされている。罹患患者は若年化の傾向を呈している一方、集学的治療法の発達に伴い生命予後は改善し、上肢のリンパ浮腫を発症する患者数は今後とも増加すると考えられる。子宮癌、大腸癌についても社会の高齢化や食生活の欧米化、治療方法の発達に伴う生命予後の改善により今後患者数は増えることが見込まれる。これら「がんサバイバー」の四肢リンパ浮腫の治療としては以前からの複合的理学療法と最近のマイクロサージャリー技術の進歩で可能となったリンパ管静脈吻合術などの外科治療が中心となっている。しかし、今後「がんサバイバー」の多くは仕事をもって生活し、社会復帰することが求められる。そのためにはなるべく保存療法の負担を軽減する、あるいは保存療法から離脱する治療法が求められる。

われわれの報告では続発性下肢リンパ浮腫症例の多くで、鼠径末梢側、大腿、足に注入したトレーサーあるいは色素は鼠径靭帯を越えず、患側臀部へ回り込む一方、患側下腹部の臍付近では患側（同側）腋窩リンパ節へリンパが流れ込む現象を確認している。つまり、患側鼠径靭帯より末梢でリンパが鬱滞している部位と患側臍周囲とがリンパ側副路（長さ約20cm）で繋がると下肢から腋窩リンパ節へリンパドレナージが可能となる。このことから、鼠径から臍付近へのリンパ側副路形成を促進することができれば、下肢リンパ浮腫軽減に繋がると考えられた。一方、陰圧による物理的刺激により創傷を促進することで治癒を得る治療法が広まっている。そのメカニズムは詳細に解明されているわけではないが、陰圧が脈管やリンパ管新生を促す可能性が示唆されている。

今臨床では難治性創傷に対し、携帯型陰圧閉鎖療法システムを用い、通院しながら創面に持続的に陰圧をかけることが可能となった。このシステムを利用して、外来通院で鼠径から臍近傍の皮膚皮下組織にリンパ管新生を行い、新たなリンパ側副路形成を行うことで、下肢続発性リンパ浮腫症例では圧迫やマッサージなどの理学療法から完全に離脱する可能性が高まる。これは乳癌術後に生じる上肢続発性リンパ浮腫の治療にも応用できる。

2. 研究の目的

「がんサバイバー」が増え、それに伴い四肢リンパ浮腫患者数も増加している。これらリンパ浮腫の治療にはリンパ管静脈吻合など外科療法と複合的理学療法が中心となっているが、完治する例は少ない。その理由は十分なリンパ排液路を再建できないからである。また近年、褥瘡など難治性潰瘍に陰圧閉鎖療法で脈管新生を促し、創閉鎖を可能とする新たな治療法が導入されている。本研究の目的は、四肢リンパ浮腫治療において陰圧閉鎖療法のリンパ新生によるリンパ排液路再建の基礎的データを得ることである。侵襲が少ない新たなリンパ浮腫治療法により「がんサバイバー」のQOLの向上を目指し社会復帰を促す。

3. 研究の方法

(1)27年度はヒトの皮膚構造に近い構造を持つブタを用いた動物実験で鼠径リンパ節廓清による急性後肢リンパ浮腫モデルを作製し、これに携帯型陰圧閉鎖療法システムを装着して、皮膚皮下のリンパ管新生による後肢から上腹部へ抜けるリンパ側副路形成モデルを作製する。リンパ新生の評価としてICG蛍光リンパ造影を行い、その蛍光輝度変化からリンパ管新について検討する。具体的には、ブタの後肢急性リンパ浮腫モデル作製では3頭のブタ（体重40-50kg

g) の後肢にインドシアニングリーンと5%パテントブルーを注入し、両鼠径リンパ節を確認して両側鼠径リンパ節廓清をおこなう。これにより、鼠径でリンパ流がブロックされた急性後肢リンパ浮腫モデルを作製する。この状態で皮膚を縫合する。次に鼠径でブロックされたリンパ流を、下腹部を越えて上腹部腋窩へ流すリンパ側副路を作るため、後肢から下腹部(臍レベル)に及ぶ矩形のフォーム剤(幅5cm、長さ20cm)を作製、それぞれのブタの皮膚上に固定し、携帯型陰圧閉鎖療法システム(SNaP)を装着する。右後肢には-125mmHgの陰圧を、左後肢はコントロール(陰圧0mmHg)として、これを1週間継続する。1週間後に第2回目の動物実験を行う。同ブタ後肢にICG蛍光赤外線リンパ造影を施行し、後肢から下腹部に至る部位に形成されると想定する側副リンパ路の撮影を行う。

(2)28年度は、より効率的にリンパ新生を促す実験モデルとして皮下シリコンチューブ埋入モデルを作製する。具体的には鼠径リンパ節廓清を行い、急性リンパ浮腫モデルを作製し新たな外的刺激として皮下に脳室ドレナージ用シリコンチューブ束の埋入したモデルを作製する。モデル作製一週間後にICG蛍光リンパ管造影を行い、鼠径廓清部位から腋窩部に向かう蛍光を確認し、同部の組織を採取する。29年度は採取した組織の組織学的検討を行い、国内外の学会等で発表を行う。30年度はこの研究をさらに臨床へ発展させるため、リンパ浮腫へのシリコンチューブ埋入の臨床試験を行っているポーランドのOlszewski教授との意見交換を行う。

4. 研究成果

(1)平成27年度ではブタを用いての急性リンパ浮腫モデルと持続吸引装置(NPWT)着用モデルを作製することができた(図1)。また、NPWT着用1週間後(図2)にインドシアニンググリーン蛍光赤外線リンパ管造影を行ったが、当初想定していた蛍光リンパ管造影での輝度変化については両鼠径部で線状の蛍光が描出されなかった(図3)。



図1 ブタの腹部の写真。両鼠径部リンパ節廓清を施行し、右にNPWT用の矩形フォームと携帯用NPWTを装着した。



図2 1週間後の状態



図3 同部。ブタの右腹部には蛍光の変化が認められない。

(2)28年度は鼠径リンパ節廓清による急性リンパ浮腫モデルに新たな外的刺激としてシリコンチューブ束(図4)皮下埋入を加えたモデル(図5左)を作製した。モデル作製一週間後にICG蛍光リンパ管造影を行い、鼠径廓清部位から腋窩部に向かう皮下のシリコンチューブに沿って蛍光

を認めた（図5中）。この結果から、シリコンチューブ埋入による外的刺激により何らかのリンパ側副路（図5右）が形成されたと考えた。



図4 埋入したシリコンチューブ

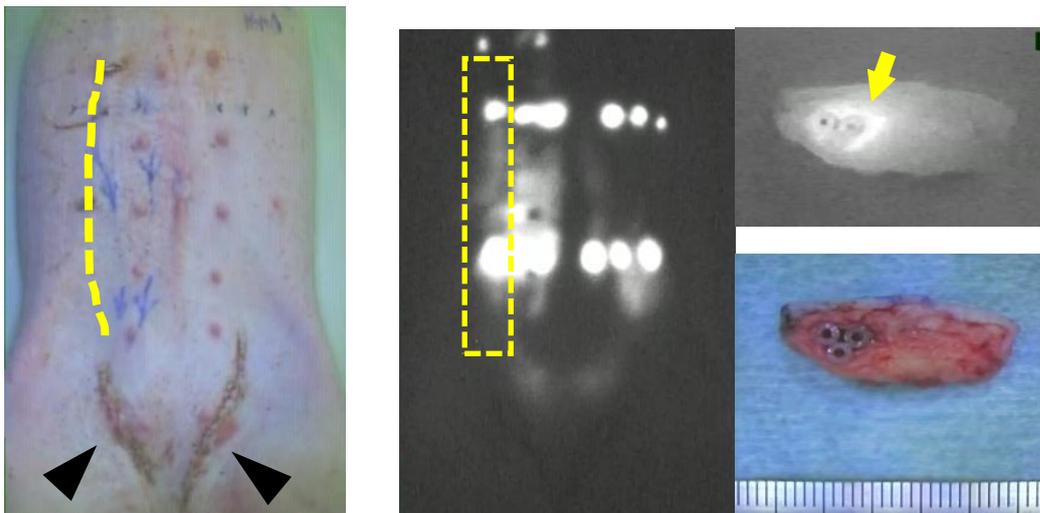


図5 (左) 鼠径リンパ節廓清とシリコンチューブ埋入(破線)モデル. 矢印はリンパ廓清部(中)同部のICG蛍光リンパ管造影. 破線内の蛍光輝度が高い. (右上) シリコンチューブ埋入部位の組織断面蛍光リンパ造影. シリコンチューブ埋入周囲の輝度が上がっている(矢印) (右下) 同部のマクロ写真

29年度はブタの実験から得られた組織の組織学的検索を行った。組織学的にはシリコンチューブ束の周囲に癒痕様組織が存在し、炎症細胞浸潤を認めた。癒痕で維持された比較的強固な管腔構造の再構築を認め、リンパが癒痕組織内を移動していることが分かった。

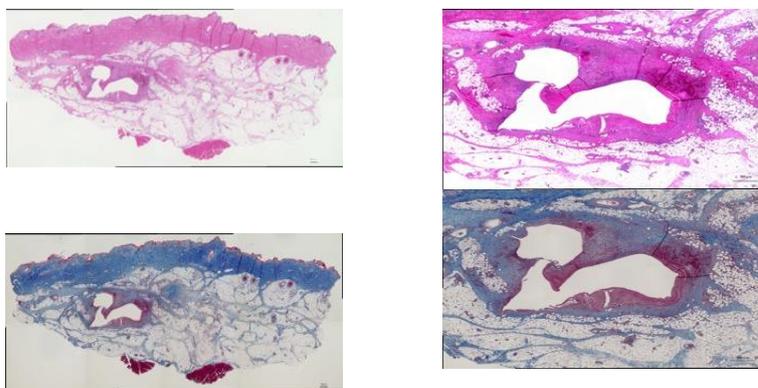


図6 (左上) 採取した組織のHE染色. シリコンチューブ周囲に癒痕組織を認める. (左下) 同Masson Trichrome染色. (右上) HE染色組織の拡大像. 癒痕組織周囲に炎症性細胞浸潤を認める. (右下) 同Masson Trichrome染色.

30年度はシリコンチューブ束によるリンパ浮腫治療の臨床試験を報告しているポーランドグループにコンタクトを取り、2017年9月にスペインのパルセロナで行われた国際リンパ学会に参加した後、ポーランドのワルシャワ大学を訪問し、シリコンチューブ束埋入手術に助手として参加、さらにシリコンチューブ束埋入治療を受けた上肢リンパ浮腫患者を外来で診察し、その効果を確認した。30年度はNPWTとシリコンチューブ束によるリンパ浮腫治療の臨床試験を進めるため、ポーランドのOlszewski教授を日本に招き(第3回日本リンパ浮腫治療学会で講演)、この際にシリコンチューブの形状についてアドバイスを受け、作製業者の選定を行い具体的に臨床研究へのプロトコルを作成する準備に取り掛かった。これらの内容を2019年3月の第43回日本リンパ学会で発表した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5件)

①塚越みどり、前川二郎、思春期、青年期の原発性下肢リンパ浮腫患者における治療の現状と課題、リンパ学会誌、査読有、41巻、2018、14-19

②矢吹雄一郎、前川二郎、リンパ外科の最近の進歩、医学のあゆみ、査読なし、262巻、2017、1151-1155

③矢吹雄一郎、前川二郎、実線リンパ浮腫の治療戦略 リンパシンチグラフィに基づいたリンパ浮腫の重症度分類とリンパ管静脈吻合術への活用、PEPERS、査読なし、130巻、2017、130-139

④矢吹雄一郎、前川二郎、実線リンパ浮腫の治療戦略 リンパ管静脈吻合術と術後吻合部開存率、PEPERS、査読なし、130巻、2017、49-55

⑤矢吹雄一郎、前川二郎、実践1よくわかる縫合の基本講座、PEPERS、査読なし、123巻、2017、161-166

[学会発表] (計 8件)

①前川二郎、リンパ浮腫診断と治療up to date、第43回日本リンパ学会、2019年、東京

②矢吹雄一郎、前川二郎、他、リンパ管静脈吻合術を中心としたリンパ浮腫治療の標準化、第3回日本リンパ浮腫治療学会学術総会、2018年、横浜

③前川二郎、リンパ管静脈吻合術の今後、第42回日本リンパ学会、2018年、弘前

④Jiro Maegawa、SPECT-CT lymphoscintigraphy for surgical treatment in peripheral lymphedema, 8th International Lymphedema Framework, 2018年、Rotterdam, Netherlands

⑤矢吹雄一郎、前川二郎、他、慢性リンパ浮腫における重症度分類とリンパ管静脈側端吻合術の吻合部長期開存に関する検討、第61回日本形成外科学会総会、2018年、福岡

⑥Jiro Maegawa、Mid and long term results of lymphatic venous side to end anastomosis, 26th International Congress of Lymphology, 2017年、Barcelona, Spain

⑦前川二郎、リンパ浮腫診断、NPO法人ねむの樹リンパの会 ねむの会総会基調講演、2017年、東京

⑧Taro Mikami, Jiro Maegawa, et al, Application of SPECT-CT lymphoscintigraphy in the diagnosis and treatment of lymphedema, AOCNMB 2017, 2017, Yokohama, Japan

〔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) 研究分担者

研究分担者氏名：三上 太郎

ローマ字氏名：MIKAMI TARO

所属研究機関名：横浜市立大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号（8 桁）：90315804

研究分担者氏名：松原 忍

ローマ字氏名：MATSUBARA SHINOBU

所属研究機関名：横浜市立大学

部局名：医学研究科

職名：客員講師

研究者番号（8 桁）：10404576

研究分担者氏名：廣富 浩一

ローマ字氏名：HIROTOMI KOHICHI

所属研究機関名：横浜市立大学

部局名：附属市民総合医療センター

職名：助教

研究者番号（8 桁）：90368324

研究分担者氏名：小林 眞司

ローマ字氏名：KOBAYASHI SHINJI

所属研究機関名：地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター

部局名：臨床研究所

職名：部長

研究者番号（8 桁）：90464536

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。