

令和 2 年 11 月 29 日現在

機関番号：22701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2018

課題番号：15K15510

研究課題名（和文）リンパ動態の可視化-乳糜胸腹水、慢性リンパ浮腫における新たな診断と治療法の確立

研究課題名（英文）Visualization of lymphatic dynamics-establishment of a new diagnosis and treatment for chylothorax, chronic lymphedema

研究代表者

松原 忍 (matsubara, shinobu)

横浜市立大学・医学研究科・客員講師

研究者番号：10404576

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではブタを用いて下肢から静脈角に至るまでのリンパの流れを可視化する研究を行った。乳糜胸（胸に白濁した水がたまること）や乳糜腹水（腹部に白濁した水がたまること）の発生部位となる胸管および乳糜槽の解剖学的特徴およびリンパの流れを血管造影法の応用にて明らかにした。それぞれの疾患に血管内治療を応用するために、リンパ管に挿入可能な細径のガイドワイヤーと穴あきカテーテルを作成し、組織への悪影響がないことを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脈管疾患のうち動脈や静脈に関するものは、生命予後や日常生活への影響が大きいため病態の解明や治療法が日進月歩で進んでいる。もう一つの脈管であるリンパ管は存在が肉眼で確認しにくいこともあり、認知度が低い。治療法の進歩により「がん」は治る病へと変化してきている。しかし続発症としてのリンパ浮腫や合併症としての乳糜胸は、まれだが治療困難な疾患であり、がんサバイバーのその後の生活の質を左右しうる。続発症や合併症に適切な治療法を開発するために、本研究ではリンパ管の病態を解明する基礎研究を行い、リンパ管を可視化するとともに臨床治療を応用させる工夫を行った。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was visualization of lymphatic flow from the lower extremity to the vein angle using porcine as animal model. Anatomical features and lymphatic flow of the thoracic duct and chyle cistern were clarified in the application of angiography technique. In order to apply endovascular treatment technique, a small diameter guide wire and a perforated catheter that can be inserted into lymphatic vessels were created. They were evaluated which have no adverse effect on the tissue.

研究分野：脈管学、静脈およびリンパ疾患

キーワード：リンパの流れ 細径ガイドワイヤー ブタ乳糜槽の解剖 血管内治療の応用

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

乳糜胸や乳糜腹水、四肢慢性リンパ浮腫はリンパの流れの障害により発症する。悪性腫瘍手術に伴うリンパ節廓清や放射線治療、外傷に合併することが多く、また希少疾患だが原発性リンパ浮腫患者にも認めることがあり、続発性、原発性を問わず難治性で患者のQOLを低下させる。SPECT/CTリンパシンチグラフィにより発症部位全体としてのリンパ機能は評価可能となってきたが、詳細な局所病変の検査方法は確立していないため、開胸や開腹という侵襲の大きな方法で障害部位を探索し治療せざるを得なかった。

今回、リンパ管が脈管疾患の一つであることに着目し、動脈疾患における血管内治療をリンパ管に応用できれば、患者の身体的負担が小さい検査・治療が可能になることが期待された。

2. 研究の目的

SPECT/CTリンパシンチグラフィやICG蛍光リンパ管造影法を用いた四肢を中心としたリンパ機能評価は、得られた結果が乳糜胸や乳糜腹水の治療に直結してはいない。

リンパ管は脈管系の一つであり血管内治療をリンパ管に応用することで、検査から治療までを一連の手技で完結できる可能性がある。リンパ管に挿入できる細径のガイドワイヤーやカテーテルを用いて造影し、損傷部位の特定だけでなく胸管やリンパ管内に存在する弁の機能障害を診断し、リンパ関連疾患と考えられている乳び逆流症や蛋白漏出性胃腸症の治療への応用も考えられる。そのためにブタを用いて

リンパ管や胸管の閉塞または拡張部位の同定および描出方法

リンパ管や胸管の損傷部位の特定方法

リンパの逆流に関する動態

を明らかにするための基礎実験を行うことが本研究の目的である。

3. 研究の方法

予備実験において試作品の細径ガイドワイヤー（以下GW）および細径の中空カテーテル（以下カテーテル）はファントムモデル内において体表用プローブをもちいた超音波検査での描出が可能であること、ブタの腸骨リンパ節より近位でリンパ管内に挿入が可能であることを確認してある。



図1



図2

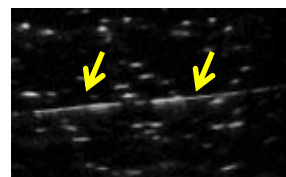


図3

図1 試作のGW 外径は市販最小品の半分以下

図2 試作のカテーテル 6-0 ナイロン糸が内腔を通過する

図3 ファントムモデル内にある試作のGW

本研究では全身麻酔下のブタを用いて、以下の実験を行った。

ブタ後肢末梢側のリンパ管から挿入したGWの近位側への上行を超音波検査機にて観察した。挿入したGWが上行不能となった部位が、次の所属リンパ節であることを直視下に確認した。

腸骨リンパ節直上のリンパ管にGWおよびカテーテルを挿入。非イオン性水溶性造影剤を適宜注入してブタの乳糜槽および胸管を描出し、解剖学的な評価の可否を検討した。

ブタ後肢のリンパ管を用い、順行性造影と逆行性造影による逆流の評価を行った。

ブタ後肢において同一のリンパ管に複数回のGWおよびカテーテル挿入を繰り返した。実験の最後に同リンパ管を採取し、擦過刺激によるリンパ管内皮損傷の有無を病理学的に評価した。

カテーテル先端をブタ後肢リンパ管および乳糜槽、胸管に配置し、それぞれおける内圧測定を既存の圧測定器により試みた。

4. 研究成果



図4 全身麻酔下仰臥位のブタ

右後肢全長および左鼠径にてリンパ管を露出

ブタ後肢末梢のリンパ管を露出して、直視下にGWを挿入した。GWは超音波検査機による描出が可能であり、事前に注入した色素が示すリンパ管の存在部位を上行した。GW操作によっても上行できなくなった部位で、皮膚を切開しGWの先端を同定した。GWの先端は輸入リンパ管の中に存在し、閉塞ではなく解剖学的な狭小化に伴う上行不能であることが判明した。GWはリンパ管を損傷することなく、その走行に追従する性能を有した。

なお、ブタは皮下組織が薄く皮膚直下にリンパ管が存在することから、GWの描出に大量のエコーゼリーを要した。2回目以降の実験ではプローブに装着するカプラまたはジェルパットが必要であった。

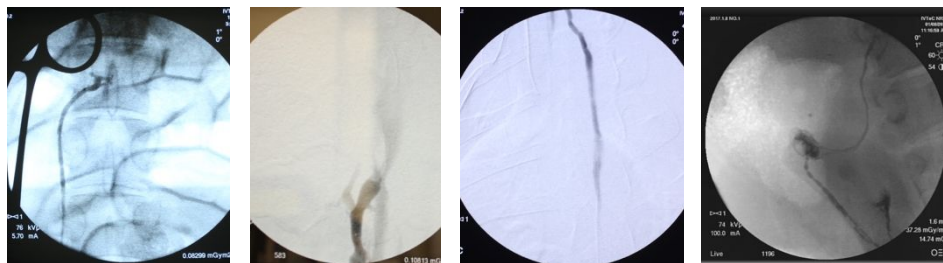


図5

左より

A,B,C,D

- A: カテーテルを用いて描出されたブタ骨盤内リンパ管
- B: 乳糜槽は大小のリンパ管が編目状になり、明らかな弁を認めない
- C: 胸管から注入した造影剤が静脈角から左鎖骨下静脈に流入している
- D: 鼠径から乳糜槽直前までのリンパ管内には多数の弁が存在する

、腸骨リンパ節直上より挿入したカテーテルを用い、ブタのリンパ管造影を非イオン性水溶性造影剤にて行った。上記のごとく、末梢から中枢までリンパの流れを動的に描出できた(図5)。特に乳糜槽ではカテーテル先端の位置や造影剤の注入量、注入速度などによりリンパ流は必ずしも上行せず、網目状に行き来することもあった。乳糜槽を越えて胸管内に達した造影剤は速やかに上行し、静脈角から鎖骨下静脈内へ流入した(図5-C)。乳糜槽が非常に複雑な形態であることが判明したが、描出された画像を元にGWを進めたところ、胸管から静脈内へ達することができた。各肋骨に沿って存在すると言われる胸郭のリンパ管は、GWが進まなかった。胸管と合流する部分の角度が強いことが予想され、GWの先端をよりしなやかな素材へ変更し、はじめから緩やかな角度をつけた形への変更を要した。

また、図5-Dに示すように遠位のリンパ管には多数の弁の存在が描出された。同リンパ管を露出して、改めて逆行性に穿刺し造影剤の注入を試みたが強く加圧しても刺入部から造影剤が漏れ出るのみで、逆行性の描出は不可能だった。

以上より、本カテーテルを用いたリンパ管造影によるブタ乳糜槽および胸管の描出は、解剖学的な評価のみならず弁機能の評価にも有用だった。

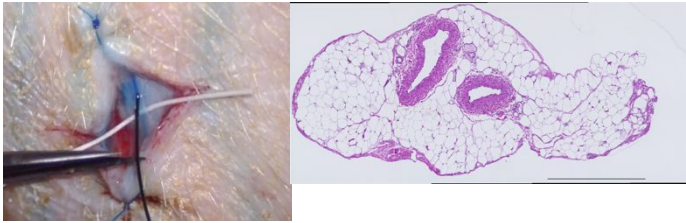


図 6

左：ブタ後肢リンパ管に GW を挿入
 右：GW の挿入を繰返したリンパ管
 H-E 染色

ブタ後肢で露出したリンパ管から、数回の GW およびカテーテルの入れ替えを行った。実験終了時に同リンパ管を採取し、病理学的に検討した。図 6 右に示すようにリンパ管内膜は全周性に保たれており、GW やカテーテルの擦過による内皮損傷は起こりにくいことが証明された。

既存の先端にセンサーが付いている圧測定用のカテーテルは、太さの問題でリンパ管への挿入が不可能だった。実験で使用した中空カテーテルを術野外の圧測定器に接続したが検出不可能だった。内腔径とカテーテル長のバランスの問題であることが示唆された。リンパ管の生理学的な評価を行うためには、新たなデバイスの開発を要することが示唆された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

矢吹雄一郎、A novel approach to subcutaneous collecting lymph ducts using a small diameter wire in animal experiments and clinical trials, 2019, 投稿中、査読あり

〔学会発表〕(計 3 件)

Y. Yabuki, Development and clinical experience of small diameter wire for lymphatic vessels, 26th World Congress of Lymphology, 2017

松原 忍、リンパ浮腫診断と治療における Breakthrough-SPECT/CT リンパシンチグラフィとリンパ管ワイヤーの開発、日本形成外科学会総会、2016

S. Matsubara, A New method to detect Lymphatic vessels - A Preliminary Study to use an Extra Thin Guide wire, 25th World Congress of Lymphology, 2015

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：前川 二郎

ローマ字氏名： Jiro Maegawa

所属研究機関名：横浜市立大学

部局名： 医学研究科

職名： 教授

研究者番号(8桁)： 70244449

研究分担者氏名：三上 太郎

ローマ字氏名： Taro Mikami

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：矢吹 雄一郎

ローマ字氏名： Yuichiro Yabuki

所属研究機関名：横浜市立大学

部局名： 附属病院

職名： 助教

研究者番号(8桁)： 30610357

研究分担者氏名：足立 英子

ローマ字氏名： Eiko Adachi

所属研究機関名：横浜市立大学

部局名： 附属病院

職名： 指導診療医

研究者番号(8桁)： 30747580

研究分担者氏名：小林 眞司

ローマ字氏名： Shinji Kobayashi

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： その他部局等

職名： 部長

研究者番号(8桁)： 90464536