

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K21020

研究課題名(和文)リンパ浮腫Early-stageの真皮・皮下組織構造と皮膚バリア機能の解明

研究課題名(英文)Dermal and subcutaneous structure and skin barrier function for early-stage lymphoedema patients

研究代表者

臺 美佐子(DAI, Misako)

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号：50614864

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、乳がんに対して腋窩リンパ節郭清術後に生じた者のうち、まだリンパ浮腫と診断されておらず主観的变化をも生じていない者を早期リンパ浮腫と定義し、真皮・皮下組織の構造をエコーで明らかにした。早期リンパ浮腫患者の皮下組織厚に特徴があり新しい指標としての有用性が示唆されたため、次に臨床導入に向けてポケット型エコーによる妥当性の検証を行った。その結果、ポケット型エコーの有用性が期待できると示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this research was to reveal the structure of skin and subcutaneous tissue for early-stage lymphoedema patients. We defined early-stage lymphoedema as non-oedema after lymph node dissection for breast cancer.

We assessed dermal and subcutaneous structure by ultrasonography. As result, we could find the new indicator as "thickness" of subcutaneous tissue. Then, pocket ultrasound device was validated to calculate the thickness of subcutaneous tissue. It will be contributed on the new assessment method for early stage lymphoedema patients.

研究分野：臨床看護

キーワード：早期リンパ浮腫 乳がん 超音波画像診断装置

1. 研究開始当初の背景

リンパ浮腫は、リンパ節郭清や閉塞によるリンパ管の輸送障害によって真皮・皮下組織にリンパを含む組織間液が貯留した状態である。発症率は、乳癌に対する腋窩リンパ節郭清後約 12-28%、子宮癌や卵巣癌といった婦人科癌に対する骨盤リンパ節、傍大動脈リンパ節郭清後 12~40%と報告されている。本邦では癌罹患者数増加に伴いリンパ浮腫患者は増加傾向にある。リンパ節郭清後は全員がリンパ浮腫 Early-stage であり、数か月から数年後に腫脹し始める。リンパ浮腫は、進行に伴い浮腫増悪するほか、蜂窩織炎の最大のリスクファクターである。以上より、リンパ浮腫管理目標は、浮腫増悪防止と蜂窩織炎予防が掲げられる。

超音波画像診断(エコー)は、これまで浮腫評価のスタンダードとされてきた視診・触診・周囲径測定で変化を捉えられない微細な浮腫の減少を評価できるようにし、リンパ浮腫管理の新しい変化をもたらした。即ち、エコーで観察することでリンパ浮腫の成因である真皮・皮下組織への組織間液貯留、真皮の膠原繊維蓄積、皮下組織の脂肪増大を観察でき、画像解析で定量化することにより、触診や周囲径測定では反映されない微細な変化を客観的に捉えることが可能となった。

これまで研究代表者は、リンパ浮腫のエコー評価を世界でも先駆的に行ってきた。まず、リンパ浮腫管理の中心であるリンパドレナージの直前直後の効果評価を、リアルタイム・非侵襲的に定量化する方法を樹立した。介入前後の周囲径差 0.0-0.2cm で、临床上は浮腫変化なしと評価された状態を、エコーでは定量的に真皮・皮下組織の組織間液減少を示すことに成功した(Dai et al. Tsuruma J 2014)。画像解析から、真皮の低輝度所見割合(LEP)、皮下組織の組織不均一度がリンパ浮腫の組織間液評価のパラメータとなることを明らかにした。さらに、蜂窩織炎を繰り返す患者の患肢は、真皮の膠原繊維分布が異なることを解明した(Dai et al. Lymphatic Research and Biology, 2014)。ここでは、膠原繊維の評価に、エコーの輝度分布歪度が有用なパラメータであると示した。これらの研究対象はリンパ浮腫病期(国際リンパ学会分類)のリンパ浮腫管理対象者であり、得られた研究結果から浮腫管理方法である複合的治療(スキンケア、リンパドレナージ、圧迫療法、運動療法)の組み合わせや強化する手技の検討が可能となった。しかし、これらのパラメータがリンパ浮腫発症のどの過程に関連しているかは明らかでない。

Early-stage に対する看護ケアでは、看護師がリンパ節郭清後の退院指導で複合的治療の一般的な方法や浮腫の症状を説明している。しかし、Early-stage は症状が全く出現しておらず“予防”への関心は極めて低いことが現状である。リンパ節郭清によってどのような真皮・皮下組織の構造変化が生じ、

皮膚生理機能にどのような影響が生じるか不明であるため、病期 期と同様の看護ケアを推奨するか、組み合わせや条件を検討するか、全く異なるケアが必要か予測だにできない。即ち、これらの現状が、リンパ浮腫発症率、蜂窩織炎発症リスク、症状出現後の浮腫増悪に関連している可能性があり、Early-stage の適切な予防行動がこれらの問題を改善し、患者の不安感軽減や生活の質(QOL)向上に貢献できると期待できる。Early-stage のインドシアニンググリーン所見でリンパ停滞の特徴を呈することが報告された(Hara et al. 2013)。しかし、これらの報告からは、リンパ節郭清後のリンパ浮腫発症過程との関連性は不明である。また、臨床で浮腫出現を判断できない、患肢と健肢の周囲径差 0.0~0.5cm 程度の微細な浮腫が、リンパ節郭清から経時的に生じている可能性がある。病態を鑑みると、真皮・皮下組織の組織間液の貯留、線維化関連因子増加、炎症関連因子増加、真皮の膠原繊維増加、皮下組織の脂肪増加、角層の皮膚バリア機能破綻が考えられる。

2. 研究の目的

【研究 1】早期リンパ浮腫患者の真皮・皮下組織の構造をエコー観察により明らかにする。

【研究 2】臨床や在宅への応用が期待されるポケット型エコーである V scan を高性能エコーである Noblus と比較して、早期リンパ浮腫と類似すると考えられる健康成人を対象に皮下組織厚計測の妥当性を検証する。

3. 研究の方法

【研究 1】研究デザインは横断観察研究とし、乳癌術後患者でリンパ浮腫症状を有しない者(早期リンパ浮腫と定義)12名、リンパ浮腫症状を有する ISL ステージ II 期の患者 16名、健康成人 16名を対象として、真皮及び皮下組織の違いを検証した。対象施設は、国内の乳腺外来 1 施設・リンパ浮腫外来 3 施設・健康成人が所属する 1 大学であった。真皮観察には 20MHz プローブを有した超音波画像診断装置 Dermascan を使用し、皮下組織観察には 10MHz プローブの超音波画像診断装置 Mylab5 を用いた。いずれも、前腕内側部に縦断的にプローブを当てて画像を獲得した。評価項目には、質的所見から得られた画像の特徴である真皮厚・真皮低輝度所見割合(LEP)・皮下組織厚を算出し比較した。また、リンパ浮腫評価の標準手法である周囲径計測はメジャーを用いて左右上肢を測定した。統計学的分析は、左右前腕の各パラメータ値の比較、左右比の各群比較をノンパラメトリックで分析した。金沢大学医学倫理審査委員会の承認を得て実施した。

【研究 2】

研究デザインは横断観察研究で、対象は健康成人 51 名の 102 肢とした。前腕内側にエ

コーのリニア型プローブを長軸に当て皮下組織厚を計測した。Vscan と Noblus で計測した皮下組織厚を比較し、誤差範囲 (LoA) 及び Bland-Altman プロットによる妥当性評価を行った。本研究は金沢大学医学倫理審査委員会の承認を得た。

4. 研究成果

【研究1の研究結果】周囲径、真皮厚・LEP・皮下組織厚の、左右前腕内側部での違いを算出した。早期リンパ浮腫患者と健康成人は、いずれの項目にも統計学的差がなかった。左右比の3群比較では、皮下組織厚のみで早期リンパ浮腫群と健康成人群に違いが見られた。早期リンパ浮腫評価として、皮下組織厚計測が特徴的なパラメータである可能性が示唆された。しかしながら、測定部位・評価方法・項目の詳細な検討継続が必要である。

【研究2の研究結果】健康成人51名の102肢に対して実施した。ポケット型エコーVscanは高性能エコーNoblusで計測した皮下組織厚と高い相関を示した ($R^2 = 0.86$; $P < 0.01$)。Bland-Altman plotでは、Vscanで計測した皮下組織厚の値がNoblusに比較して0.320mm厚かった (LoA: -0.64 to 1.28)。また、5.0mm以内の皮下組織厚の場合に高い妥当性が示された。ポケット型エコーによる前腕内側の皮下組織厚計測に、ポケット型エコーは有用であることが示唆された。ただし、皮下組織厚5.0mm以内の対象者への計測が望ましく、皮下組織の薄い早期リンパ浮腫患者への適用が期待される。

【研究1, 2の公表】

国内外の学術集会で複数回の口演発表を行なった。今後、本成果をまとめ国際誌へ投稿予定である。

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 8 件)

1. Comparative study on high-frequency ultrasonography and histological structure of the skin: Relationship between collagen/elastin content and echogenicity. 看護理工学会誌, (Journal of Nursing Science and Engineering), 5(1):65-73, 2018. (Ogai K, Matsumoto M, Aoki M, Dai M, Maeba H, Uchide K, Sugama J) 査読有

2. Objective assessment of leg edema using ultrasonography with a gel pad. PLoS One. 2017 Aug 9;12(8):e0182042. doi: 10.1371/journal.pone.0182042.

eCollection 2017. (Iuchi T, Kobayashi M, Tsuchiya S, Ohno N, Dai M, Matsumoto M, Ogai K, Sato A, Sawazaki T, Miyati T, Tanaka S, Sugama J) 査読有

3. 下肢リンパ浮腫患者における蜂窩織炎の

管理. 日本下肢救済・足病学会誌, 9(1): 11-16, 2017. (須釜淳子, 臺美佐子) 査読有

4. Dermal Structure in Lymphedema Patients with History of Acute Dermatolymphangioadenitis Evaluated by Histogram Analysis of Ultrasonography Findings: A Case-Control Study. Lymphatic research and biology, 14(1):2-7, 2016. doi: 10.1089/lrb.2015.0020. (Dai M, Sato A, Maeba H, Iuchi T, Matsumoto M, Okuwa M, Nakatani T, Sanada H, Sugama J) 査読有

5. Associations between the treatments and outcomes of Patients with Upper and Lower Lymphoedema in Japan: A Cross-Sectional Observational Study. International Journal of Nursing Studies, 52(5):913-919, 2015. (Iuchi T, Dai M, Sanada H, Okuwa M, Nakatani T, Sugama J) 査読有

6. Assessment of the interstitial fluid in the subcutaneous tissue of healthy adults using ultrasonography. Open Sage Medicine, 2015, doi:10.1177/2050312115613351

(Ueda-Iuchi T, Ohno N, Miyati T, Dai M, Okuwa M, Nakatani T, Sanada H, Sugama J) 査読有

7. A cross-sectional study of elderly individuals with oedema and skin injuries at long-term care facilities. Journal of the Tsuruma Health Science Society, Kanazawa University, 39(2):63-73, 2015. (Sato A, Dai M, Fujimoto Y, Saldy Y, Tsuchiya S, Iuchi T, Tabata K, Yamashita A, Nakatani T, Sanada H, Sugama J) 査読有

8. Inter-rater reliability of the AFTD-pitting test among elderly patients in a long-term medical facility. Lymphoedema Research and Practice, 3(1): 1-7, 2015. (Dai M, Sugama J, Tsuchiya S, Sato A, Matsumoto M, Iuchi T, Maeba H, Okuwa M, Sanada H, Moffatt J.C) 査読有

[学会発表](計 26 件)

1. 臺美佐子: リンパ浮腫の蜂窩織炎発症・再発リスク要因, 第5回看護理工学会学術集会・第11回看護実践学会学術集会・国際リンパ浮腫フレームワーク・ジャパン研究協議会第7回学術集会, 金沢大学(石川県金沢市), 2017年10月14-15日

2. 澤崎拓人, 井内映美, 大野直樹, 小林正和, 宮地利明, 横川正美, 松本勝, 臺美佐子, 大桑麻由美, 中谷壽男, 須釜淳子: 第1報: グラビティMRIによる筋ポンプ作用の測定可能性, 第5回看護理工学会学術集会・第11回看護実践学会学術集会・国際リンパ浮腫フレームワーク・ジャパン研究協議会第7回学術集会, 金沢大学(石川県金沢市), 2017年10月14-15日

3. 澤崎拓人, 井内映美, 大野直樹, 小林正和, 宮地利明, 横川正美, 松本勝, 臺美佐子,

大桑麻由美, 中谷壽男, 須釜淳子: 第2報: 若年者における筋ポンプ作用の体位による違い, 第5回看護理工学会学術集会・第11回看護実践学会学術集会・国際リンパ浮腫フレームワーク・ジャパン研究協議会第7回学術集会, 金沢大学(石川県金沢市), 2017年10月14-15日

4. Dai M, Sugama J, Maeba H, Sawazaki T, Okuwa M: Comparative study between standard ultrasound device and pocket ultrasound device for the evaluation of thickness in subcutaneous tissue for forearm in healthy subjects, 7th International lymphoedema framework conference (Italy, Siracusa), 2017年6月21-24日

5. Dai M, Ogawa Y, Takanishi Y, Okubo M, Sugama J, Maeba H, Sawazaki T, Okuwa M: Pocket ultrasound device versus standard type for imaging of subcutaneous tissue in lower lymphedema patients, 7th International lymphoedema framework conference (Italy, Siracusa), 2017年6月21-24日

6. 臺美佐子, 大桑麻由美, 須釜淳子: 上下肢リンパ浮腫患者の蜂窩織炎要因探索のための実態調査型研究, 第26回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会, 幕張メッセ(千葉県千葉市), 2017年6月2-3日

7. 佐藤文, 臺美佐子, 井内映美, 土屋紗由美, 須釜淳子: 療養病床および高齢者施設の寝たきり以外の高齢者の下腿浮腫の前向き研究 - 浮腫の変化と活動性との関連の検討 -, 国際リンパ浮腫フレームワーク・ジャパン研究協議会第6回学術集会, 大阪府立国際会議場(大阪府大阪市), 2016年8月21日

8. 臺美佐子, 須釜淳子, 横山浩一, 佐藤文, 井内映美, 前馬宏子, 大桑麻由美: 乳がん術後の上肢リンパ浮腫 Early-stage 評価に有用な超音波画像診断指標, 国際リンパ浮腫フレームワーク・ジャパン研究協議会第6回学術集会, 大阪府立国際会議場(大阪府大阪市), 2016年8月21日

9. 土屋紗由美, 佐藤文, 井内映美, 臺美佐子, 大桑麻由美, 須釜淳子: 長時間座位姿勢保持高齢者の下肢慢性浮腫に対する振動による浮腫軽減効果, 国際リンパ浮腫フレームワーク・ジャパン研究協議会第6回学術集会, 大阪府立国際会議場(大阪府大阪市), 2016年8月21日

10. 井内映美, 須釜淳子, 臺美佐子, 真田弘美, Christine Moffatt: ILF Health Service Evaluation Dataset の紹介と現在の使用状況, 国際リンパ浮腫フレームワーク・ジャパン研究協議会第6回学術集会, 大阪府立国際会議場(大阪府大阪市), 2016年8月21日

11. 臺美佐子, 木森佳子, 紺家千津子, 川口高子, 正源寺美穂: ポケットエコーを用いたリンパ浮腫評価方法の構築, Hokuriku Women Researchers' Network ワークショップ 共同

研究スタートアップ支援事業成果報告会, 金沢歌劇座(石川県金沢市), 2016年6月18日
12. 臺美佐子, 高西裕子, 小川佳宏, 前馬宏子, 粟正治, 須釜淳子: リンパ浮腫適用の夏用弾性着衣による衣服内気候・快適性・皮膚生理的機能変化と治療継続効果, 第25回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会, 金沢歌劇座(石川県金沢市), 2016年6月11-12日

13. Ogai K, Matsumoto M, Aoki M, Dai M, Sugama J: Comparative study of ultrasound imaging and histological structure of normal and Cesarean scar tissues of pregnant women, 第25回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会, 金沢歌劇座(石川県金沢市), 2016年6月11-12日

14. 臺美佐子, 宮崎悠, 吉田康紘, 粟正治, 須釜淳子: 女性下肢リンパ浮腫患者における弾性ストッキングの夏季の問題点とニーズ, 第25回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会, 金沢歌劇座(石川県金沢市), 2016年6月11-12日

15. 井内映美, 佐藤文, 臺美佐子, 土屋紗由美, 田端恵子, 山下朋美, 須釜淳子: 慢性下腿浮腫が高齢者の日常生活動作に与える影響の縦断調査, 第58回日本老年医学会学術集会, 石川県立音楽堂(石川県金沢市), 2016年6月8-10日

16. 佐藤文, 臺美佐子, 藤本由美子, 井内映美, 土屋紗由美, 田端恵子, 山下朋美, 大桑麻由美, 須釜淳子: 療養施設の高齢者にみられる浮腫の前向き縦断調査 浮腫の程度と部位の検討, 第58回日本老年医学会学術集会, 石川県立音楽堂(石川県金沢市), 2016年6月8-10日

17. Iuchi T, Yokono T, Matsui K, Dai M, Sugama J: Effect of orientation of vibration on leg blood flow in healthy women, 第35回日本看護科学学会学術集会, 広島国際会議場(広島県広島市), 2015年12月5-6日

18. 臺美佐子, 正源寺美穂, 福村由香, 前馬宏子, 松本勝, 大桑麻由美, 須釜淳子, 島田恵子: 上肢リンパ浮腫評価に向けたポケット型超音波画像診断装置による前腕皮下組織厚計測の併存妥当性検証, 第3回看護理工学会学術集会, 立命館大学(京都府京都市), 2015年10月10-11日

19. 土屋紗由美, 佐藤文, 井内映美, 臺美佐子, 須釜淳子: 長時間の座位姿勢保持高齢者における下肢慢性浮腫の夜間臥床による変化, 国際リンパ浮腫フレームワーク・ジャパン研究協議会第5回学術集会, 北海道大学(北海道札幌市), 2015年9月21日

20. 清水真佐子, 黒木美織, 坂本理沙, 高地弥里, 山岸愛, 斎藤ねむ, 臺美佐子, 土屋紗由美, 佐藤文, 井内映美, 須釜淳子: 慢性浮腫国際疫学調査(金沢スタディ)第1報: 慢性浮腫の有病率および管理主観の評価, 第9回看護実践学会学術集会, 石川県地場産業振

興センター(石川県金沢市), 2015年9月12日

21. 高地弥里, 山岸愛, 清水真佐, 黒木美織, 坂本理沙, 斎藤ねむ, 臺美佐子, 土屋紗由美, 佐藤文, 井内映美, 須釜淳子: 慢性浮腫国際疫学調査(金沢スタディ)第2報: 慢性浮腫が日常生活とQOLに及ぼす影響, 第9回看護実践学会学術集会, 石川県地場産業振興センター(石川県金沢市), 2015年9月12日

22. 片山美豊恵, 前馬宏子, 臺美佐子: 下肢リンパ浮腫に対する包帯材料の基礎的検討~従来法とモビダーム®との比較~第9回看護実践学会学術集会, 石川県地場産業振興センター(石川県金沢市), 2015年9月12日

23. 臺美佐子, 前馬宏子, 正源寺美穂, 福村友香, 松本勝, 大桑麻由美, 須釜淳子: モバイル型超音波画像診断装置によるリンパ浮腫評価の信頼性・妥当性・実現可能性の検証, 第34回日本医用画像工学会, 金沢大学(石川県金沢市), 2015年7月30日-8月1日

24. 井内映美, 大野直樹, 宮地利明, 臺美佐子, 須釜淳子: 超音波診断画像を用いた皮下組織の組織間液の評価: 健康成人における核磁気共鳴画像との比較, 第34回日本医用画像工学会, 金沢大学(石川県金沢市), 2015年7月30日-8月1日

25. Dai M, Matsumoto M, Sato A, Iuchi T, Tsuchiya S, Okuwa M, Sugama J: The need for a new index for lymphoedema management, 第24回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会, 幕張メッセ(千葉県幕張市), 2015年5月30-31日

26. 佐藤文, 藤本由美子, Saldy Yusuf, 土屋紗由美, 井内映美, 酒井透江, 青木未来, 田端恵子, 山下明美, 松本勝, 臺美佐子, 須釜淳子: 療養施設入所中の高齢者における浮腫および皮膚損傷の有病率および皮膚損傷を起こす皮膚特性に関する研究, 第24回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会, 幕張メッセ(千葉県幕張市), 2015年5月30-31日

〔図書〕(計 1 件)

1. エキスパートナース 照林社, Vol. 32, No. 5, 2016. 【特集】いま必要! 「リンパ浮腫」の知識(監修: 須釜淳子)いま知っておきたい! リンパ浮腫の「アセスメント」と「対応」(臺美佐子, 須釜淳子, 126-132)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: 弾性ストッキング

発明者: 金沢大学(臺美佐子)、山崎一元、吉田司株式会社、越屋メディカルケア株式会社

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特 2017-217324

出願年月日: 平成 28 年 6 月 9 日

国内外の別: 国内

〔その他〕(計 2 件)

1. 国際リンパ浮腫フレームワーク・ジャパン研究協議会第5回学術集会 学術奨励賞, 北海道大学(北海道札幌市), 2015年9月
土屋紗由美, 佐藤文, 井内映美, 臺美佐子, 須釜淳子: 長時間の座位姿勢保持高齢者における下肢慢性浮腫の夜間臥床による変化
2. International lymphoedema framework conference, LIMPRINT AWARD, Siracusa, Italy, June, 2017(臺美佐子)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

臺美佐子(DAI, Misako)

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号: 50614864

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし