

令和 2 年 3 月 11 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20358

研究課題名(和文) 続発性リンパ浮腫発症における深部リンパ流障害の役割、それを対象とした治療戦略

研究課題名(英文) A function of deep lymphatic system in lymphedema and treatment for the deep lymphatic system

研究代表者

品岡 玲 (Shinaoka, Akira)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：90724500

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：当研究は深部リンパ系のリンパ浮腫発症へのかかわりを明らかにし、それに対する治療戦略を構築することが目的である。ジアグノグリーン蛍光リンパ管造影法を応用し、正確にかつ簡単に解剖情報を可視化できる手技・装置を確立した。またリンパ管に直接造影剤を注入する手技、さらには1mm以下のリンパ管でも十分に造影できるCT造影剤の配合を調節した。確立した技術を用いて、下肢リンパ系解剖を明らかにしている。その結果、下肢リンパ管は4つのグループに分類することができ、それぞれが独立することがわかった。リンパ浮腫患者においてもそれぞれのグループごとに傷害される順序があり、リンパ節の障害を反映しているものと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リンパ系は心血管系とは別の循環系である。中にはリンパが流れ、免疫や水分を流し調節する役割を担っている。がん治療の際に、切除され放射線が当たることで、リンパ系の機能低下が生じる。ひどくなるとリンパ浮腫を発症するが、詳細な発症機序は不明であり、十分な治療法も存在しない。我々はリンパ系解剖をすすめ、リンパ浮腫の発症原因の一因に深部リンパ系が関係あることを示唆している。今後の治療応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was the showing relationship between lymphatics anatomy and pathophysiology of lymphedema, finally established the strategy of treatment in lymphedema according to anatomical information. At first, new cadaveric dissection techniques with ICG lymphography was established and new contrast medium for cadaveric lymphangiography was developed. This new research technique of lymphatic anatomy showed whole lymphatic vessels in lower limbs and classified into four lymphatic group, and these lymphatic group had relationship with three lymph nodes (one in popliteal and two in inguinal). In lymphedema patients, damage to lymphatic system leaned to a certain lymphatic group in these four lymphatic groups. The changing pattern of lymphatic anatomy in lymphedema brought new strategy of lymphatic surgery.

研究分野：解剖学

キーワード：リンパ管 リンパ節

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

### 1. 研究開始当初の背景

続発性リンパ浮腫は、リンパ郭清術後や放射線治療後に発症し、蜂窩織炎・ADLの低下を引き起こす。本邦に10万人以上の患者が存在している身近な疾患であるが、病態は未だ不明であり、治療には困難を極める。その理由は、病態だけではなく、リンパ基礎研究が十分進んでおらず、最も基本的な解剖ですら詳細は不明であることが挙げられる。そこで申請者は深部リンパ系まで可視化できるリンパ管造影方法を確立した。まず踵部に造影剤を注入することで深部ルートを造影することに成功し、さらにSPECT-CTを用いることで3次元で可視化することを成功した。その結果、続発性リンパ浮腫患者では深部リンパ流(筋肉から)に鬱滞が生じ、それが浅部(皮膚)に逆流することで、浅部リンパルートに鬱滞が生じ浮腫が発症するのではないかという仮説に至る所見を得た。

### 2. 研究の目的

解剖体研究とSPECT-CTにより、深部リンパルート障害による続発性リンパ浮腫発症機序を明らかにし、治療へ応用する。

### 3. 研究の方法

(1)解剖研究：遺体100肢を用いて、ICG蛍光リンパ管造影法による解析を行う。また、CTリンパ管造影を行い深部情報・リンパ節の情報を収集する。

(2)臨床研究 患者群で深部特異的なシンチグラフィを行う。

### 4. 研究成果

我々は臨床現場でリンパ管造影に用いられる近赤外線色素ジアグノグリン(ICG)が死体でも同様にリンパ系を可視化することが可能であることを発見し(図1)、それが全身のリンパ系のマッピングに用いることができることを報告した(Shinaoka et al, PRS 2018)。

この方法の大きな特徴は近赤外線色素であるため解剖をすることなくリンパ管の走行を皮膚表面から観察することができるということである。これにより、多数のご遺体を用いた研究が短時間で可能となった(Shinaoka et al, PRS in press)。

また、近赤外観察装置とそれをそれを用いてパノラマ撮影する装置を開発し(図2)、近赤外画像をパノラマ撮影することに成功している。

下肢のリンパ系は解剖学的特徴に基づいて4グループに分類することができ、リンパ管の走行と起始部の情報より解剖学的リンパ系支配地図(図3 Lymphosome)を作成することができた。しかし、この地図情報の大きな問題点は皮膚表面から得た情報であるため、深さ情報がなく2次元情報でしかないことである。さらにはリンパ管が最終的につながるリンパ節は深部に存在するため観察が難しく、3次元の情報不十分であった。

そこで、本研究でCTリンパ管造影による、3次元リンパ系ネットワークの解析を行った。死体における血管造影では、硫酸バリウム-ゼラチン法が一般的だが、リンパ管は細く粒子状の造影剤は詰まってしまったり不適だったため、油性造影剤リピオドール(ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル)を用いることとした。また室温でのリピオドールは粘度が高く、34ゲージ注射針では注入が難しかったため、ジエチルエーテルを溶媒としたリピオドール溶液を作成し、造影剤とした。このリピオドール法では末梢リンパ管から1次リンパ節のみならず2次リンパ節まで造影することが可能であり、本研究で目的とするリンパ管の3次元構造解析とそれとリンパ節の関係を明らかにすることができた(図4)。

下肢末梢から、4つのリンパ系グループすべてにリピオドール溶液を注入したところ、ネットワーク構造が複雑すぎて、解析が困難であった。そのため、特定のリンパ系のみ造影剤を注入し、そのリンパ系グループのリンパ管の走行と、到着するリンパ節の情報を解析することとした。1グループあたり30肢、4グループに対し計120肢を用いて研究を行った。

この結果、4グループ(前内側:AM, 前外側:AL, 後内側:PM, 後外側:PL)のうちAMとPMグループは浅鼠径リンパ節の大伏在静脈外側に接する最大のリンパ節に高率に到着し、ALグループは外側副大伏在静脈外側に接するリンパ節に高率

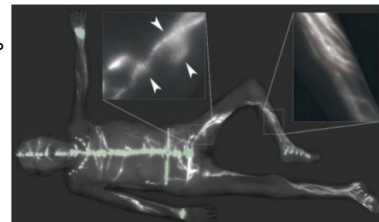


図1 遺体におけるICG lymphography  
緑：注射部位 arrowhead：リンパ節  
(Shinaoka et al, PRS 2018)

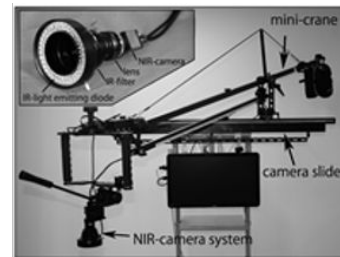


図2 近赤外観察装置パノラマ撮影システム

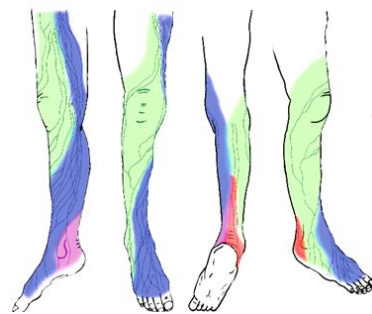


図3 下肢リンパ系支配地図  
紫：Posteromedial 青：Anteromedial  
緑：Anterolateral 赤：Posterolateral  
(Shinaoka et al, PRS in press)

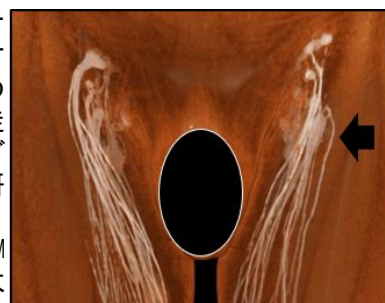


図4 遺体におけるCT lymphography  
arrow：リンパ節

に到着することがわかった。また PL グループは膝下リンパ節に高率に到着することがわかった。つまり図 3 で示したリンパ系の支配領域は中枢側のリンパ節においても支配が異なっており、これらのグループ間の機能的な独立性が示唆されている(図 5,6)。

次のこれらの情報を用いて、下肢リンパ浮腫患者におけるシンチグラフィの検討を行った。早期リンパ浮腫の場合は、浅リンパ系の所見の変化は健常側と比べて、変化に乏しかったが、深部リンパ系は高率に傷害されている傾向が観察された。

今後、動物モデルなどを用い、深部障害理論の裏づけを行う。

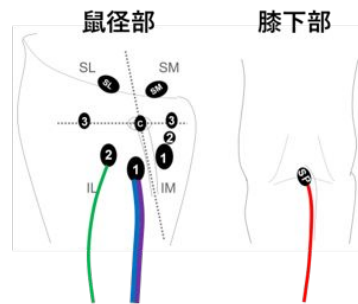


図5 下肢リンパ系支配地図

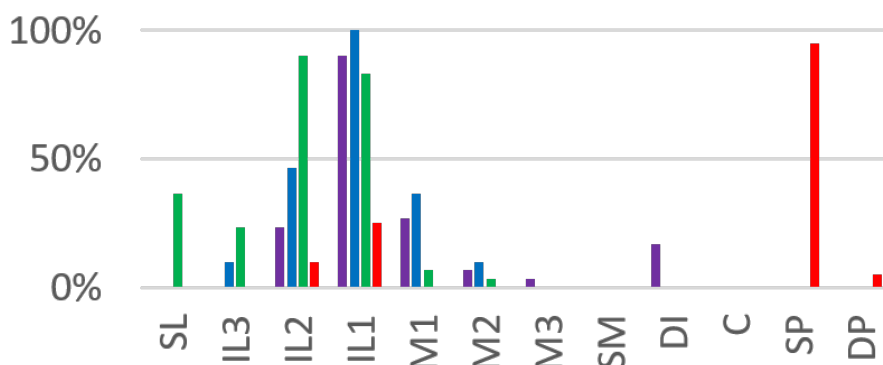


図6 下肢リンパ管グループとリンパ節関係

SL: Superolateral, IL: Inferolateral, IM: Inferomedial, SM: Superomedial, DI: Deep Inguinal, SP: Superficial Popliteal, DP: Deep Popliteal

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

Shinaoka A, Koshimune S, Yamada K, et al. Correlations between tracer injection sites and lymphatic pathways in the leg: a near-infrared fluorescence lymphography study. *Plast Reconstr Surg*. In press. (査読あり)

Matsumoto H, Shinaoka A, Ohtsuka A, Kimata Y. Detailed Vascular Anatomy and Flap Harvest Technique of the Serratus Anterior/Rib Composite Flap. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Jan;143(1):115-124. (査読あり)

Matsumoto K, Shinaoka A, Yamada K, Kimata Y. Exercise-Loaded Indocyanine Green Fluorescence Lymphangiography for Diagnosing Lymphedema. *J Reconstr Microsurg*. 2019 Feb;35(2):138-144. (査読あり)

Shinaoka A, Koshimune S, Yamada K, Kumagishi K, Suami H, Kimata Y, Ohtsuka A. A Fresh Cadaver Study on Indocyanine Green Fluorescence Lymphography: A New Whole-Body Imaging Technique for Investigating the Superficial Lymphatics. *Plast Reconstr Surg*. 2018 May;141(5):1161-1164. (査読あり)

Shinaoka A, Koshimune S, Yamada K, Matsumoto K, Honda M, Miyake M, Furuichi H, Hongo A, Kimata Y. Accelerated Lymph Flow in Early-Stage Secondary Lymphedema Detected by Indocyanine Green Fluorescence Lymphography. *J Reconstr Microsurg*. 2017 Oct;33(8):596-602. (査読あり)

Koshimune S, Shinaoka A, Ota T, Onoda S, Kimata Y. Laser-Assisted Indocyanine Green Angiography Aids in the Reconstruction of Gustilo Grade IIIB Open Lower-Limb Fractures. *J Reconstr Microsurg*. 2017 Feb;33(2):143-150. (査読あり)

Yamada K, Shinaoka A, Kimata Y. Three-dimensional imaging of lymphatic system in lymphedema legs using interstitial computed tomography-lymphography. *Acta Med Okayama*. 2017 Apr;71(2):171-177. (査読あり)

〔学会発表〕(計 5 件)

品岡玲ら、2018年 9月 第3回日本リンパ浮腫治療学会 全国集会(横浜)四肢リンパ浮腫の理解に役立つリンパ系解剖 解剖研究と複合的治療への応用について

品岡玲ら、2018年 4月 第61回日本形成外科学会総会・学術集会(博多)解剖研究に基づいたリンパ管造影法の標準化 術後リンパ浮腫を正確に診断し早期 recovery を目指す

品岡玲ら、2018年 2月 第16回日本フットケア学会年次学術集会(博多)ICGリンパ管造影によるリンパ浮腫診断 解剖研究による検査プロトコルの標準化と読影法について

〔図書〕(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

研究協力者

氏名：大塚 愛二

ローマ字氏名：Aiji Ohtsuka

所属研究機関名：岡山大学

部局名：大学院医歯薬学総合研究科

職名：教授

研究者番号：50168986

研究協力者

氏名：越宗 靖二郎

ローマ字氏名：Seijiro Koshimune

所属研究機関名：岡山大学

部局名：岡山大学病院

職名：医員

研究者番号：60600559

研究協力者

氏名：木股 敬裕

ローマ字氏名：Yoshihiro Kimata

所属研究機関名：岡山大学

部局名：大学院医歯薬学総合研究科

職名：教授

研究者番号：50392345

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。