

令和 4 年 6 月 24 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09487

研究課題名(和文) 血管内治療を応用したリンパ浮腫の新たな治療に関する基礎研究

研究課題名(英文) Basic study of new treatments for lymphedema by application of endovascular treatment

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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：新たなリンパ浮腫の診断と治療に向けた医療機器開発の基礎的研究として、リンパ管内に挿入可能なリンパ管ワイヤの開発をおこなった。ワイヤは外径0.25mm程度で放射線や超音波診断装置により先端を確認できる。前臨床試験としてブタの研究を行い、リンパ管ワイヤの安全性と有効性に関する評価と、リンパ管内治療の可能性について検討した。その結果、リンパ管造影と組織学的にリンパ管の内皮、弁共に明らかな異常所見はなく、安全性を確認し透視によるワイヤ先端の位置確認も容易であった。さらにリンパ管内治療としてリンパ管静脈吻合モデルを作製し、吻合部にワイヤ先端を挿入しリンパ管内治療の可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リンパ機能障害を主原因とするリンパ浮腫の診断はリンパシンチや蛍光リンパ造影など画像診断が中心であるが、リンパ機能障害によるリンパ管の狭窄や閉塞部位を直接診断する方法はなかった。本研究成果により、リンパ管ワイヤを用いて障害部位を診断することが可能となった。さらに動静脈における血管内治療をリンパ浮腫治療に応用できる可能性が示唆され、低侵襲な新たなリンパ浮腫治療の可能性が広がった。得られた結果を基に、本ワイヤによるリンパ管障害部位の診断の臨床応用を目指した結果、本年度末に医療機器としての承認を得ることができ、ワイヤの上市がなされた。

研究成果の概要(英文)：As a basic study of new treatments for lymphedema by application of endovascular treatment, we developed a thin wire which can be inserted into lymphatic vessels. The wire with its outer diameter of 0.25 mm can be detectable by ultrasound sonography and X-ray. As a preclinical study, we evaluated safety, effectiveness, and possibility for endovascular treatment of the wire using pig. As a result, no abnormal changes and signs in lymphatic endothelium and valves were observed. It was easy to detect the wire by X-ray. In addition, we made lymphaticovenous anastomosis, then the wire could be inserted into the lymphatic vessels and pass the anastomosis, which suggested possibilities in applications of endovascular treatment in lymphedema.

研究分野：形成外科学

キーワード：リンパ浮腫 血管内治療 ワイヤ

1. 研究開始当初の背景

リンパ浮腫は世界的にはフィラリア感染症によるものが最も多く、その患者数は1億4千万～2億5千万人とも言われている。本邦では、悪性腫瘍に関連する外科治療や放射線治療で生じる続発性リンパ浮腫が圧倒的に多い。その発症率は婦人科癌術後で2.4%～36%、乳癌術後で21.4%(リンパ浮腫診断治療指針、リンパ浮腫療法士認定機構、2013年発行)とされ、その有病者数は10～20万人と言われている。近年、がん治療成績の向上に伴いがんサバイバーが増加しているが、彼らのQOLを左右する一因としてリンパ浮腫のコントロールが大きな問題となっている。

続発性リンパ浮腫は、リンパ節郭清や放射線障害などで中枢のリンパ流の閉塞が起こり、リンパ管内圧が上昇するため生じる。リンパ管内圧の上昇はリンパ管の変性を起こし、リンパ管機能を障害する(Mihara M, et al. *PlosONE*. 2012)。進行例においては、リンパ管ばかりではなく皮膚皮下組織の線維化など不可逆的な変化をきたす。一般的に、弾性着衣や包帯による圧迫療法やマニュアルリンパドレナージに代表される複合的理学療法が行われていたが、モダリティの開発とマイクロサージャリー技術の革新に伴いリンパ浮腫は診断と治療、両方の側面から大きく躍進した。特に、リンパ管静脈吻合術はその代表であり、我々は長らくそれを行い、世界に先駆けてその治療効果や臨床的結果を中心に報告してきた(Yabuki Y, et al. *Japanese Journal of Lymphology*. 2011 / Maegawa J, Yabuki Y, et al. *Journal of Vascular surgery*. 2012)。一方、そういったエビデンスの蓄積に伴い、様々な限界が明らかになってきている。そもそも、リンパ管静脈吻合術はうっ滞したリンパ管を静脈に吻合しリンパ液をドレナージする為のシャントを形成する術式であり、吻合するリンパ管の同定に際してICG蛍光リンパ管造影を頻用する。しかし、検出限界があるため皮下深部に存在するリンパ管などの同定は困難である。つまり、吻合可能なリンパ管のうち一部しか同定できないため、治療効果も限定的であった。

その問題に対して、我々は世界に先駆けて皮下集合リンパ管に挿入可能なガイドワイヤ、リンパ管ワイヤ(特開2016-5547)を開発した。これは、虚血性心疾患などにおける血管内治療に用いるガイドワイヤと同様の素材・構造をしているが、その内容は大きく異なる。まず、ワイヤの外径が一般的なものは0.5mmから1.0mm程度である一方、リンパ管ワイヤは0.25mmと非常に細径のものとなっている。かつ、ただ細径だけでなく、適度な剛性と柔軟性を兼ねており、口径約0.5mm前後の皮下集合リンパ管にも安全に挿入することが可能になっている。うっ滞したリンパ管の末梢よりこのワイヤを挿入し進入させることで、大腿部など皮下深部のリンパ管が同定可能となる。つまり、ICG蛍光リンパ管造影の観察可能限界を超えた部位のリンパ管同定とリンパ管静脈吻合術が可能となり、現行の手法の限界を押し上げる医療技術であることが期待されている。

しかしその一方、リンパ管静脈吻合術はシャントを形成する術式であり、変性し狭窄したリンパ管自体を治療対象としているわけではない。本研究では、皮下深部のリンパ管を同定する医療技術として開発したリンパ管ワイヤのエビデンスを蓄積するとともに、それを基盤技術として変性し狭窄したリンパ管を直接的に評価・治療する新規治療法の開発を目指す。

2. 研究の目的

本研究の目的は、前臨床研究として動物実験を行いリンパ管ワイヤの安全性と有効性に関するエビデンスを蓄積すると共に、リンパ管ワイヤに適応した細径カテーテルなどの開発を行い、変性し狭窄したリンパ管を直接的に評価・治療する新規治療法の開発を目指すものである。

前述の通り皮下集合リンパ管に挿入可能な外径のガイドワイヤは、リンパ管ワイヤ以外に存在しない。そのため、リンパ管ワイヤによって得られる新しい知見はいずれも世界初のものである。また、これらを基盤技術とし、本研究では変性し狭窄したリンパ管を直接的に評価・治療する新規治療法の開発を目指している。具体的には、狭窄部位の同定、造影などによるリンパ管の評価、プジーイングなど直接的な拡張手技の確立を目指す。つまり、リンパ管の領域においても、動静脈性疾患と同様にインターベンションをするリンパ管内治療(Endo-Lymphatics Treatment)の開発を行う。

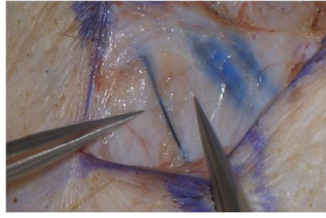
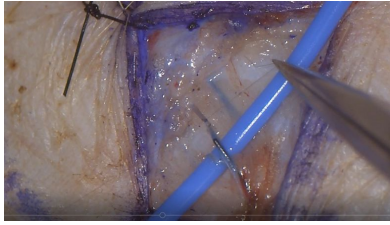
3．研究の方法

リンパ管ワイヤの安全性と有効性に関する評価の方法として、開発したリンパ管ワイヤの前臨床研究として動物実験の個体数を増やし、合併症の発生頻度などを解析する。実験動物はヒトに近い口径の皮下集合リンパ管を持つブタを使用する。ブタの後肢において皮下集合リンパ管を同定し、リンパ管ワイヤを同定する。機能的障害、つまり弁機能不全の有無を評価するためにカニューレションした皮下集合リンパ管を近位側で同定し、逆行性に水溶性造影剤でリンパ管造影する。また、器質的障害の有無を評価するためにカニューレションしたリンパ管を採取し、組織学的に解析する。次に、リンパ管内治療(Endo-Lymphatics Treatment)の開発として、リンパ管狭窄モデルの作製を行う。ブタ後肢の下腿部など遠位において皮下集合リンパ管を同定する。リンパ管ワイヤを挿入し、大腿部など近位において再度同じリンパ管を同定する。顕微鏡下に11-0 ナイロンなどの縫合糸でリンパ管を結紮する。その際、完全に結紮はせずに緩く結紮することで狭窄の代用とする。実験に用いたリンパ管はマーキングする。リンパ管狭窄モデルの評価として、リンパ管狭窄モデルの作製を行い、術後経過1週間、1か月の時点でリンパ管の再評価を行う。作製に際して結紮したナイロン糸を抜糸し、前回マーキングしておいたリンパ管へ再度リンパ管ワイヤや圧測定器、細径カテーテルなどを挿入し、造影検査など行う。リンパ管内治療の検証として、現段階で施行可能なリンパ管内治療はリンパ管ワイヤによるプジーイングおよび拡張である。上記狭窄モデルにおいて、リンパ管ワイヤを狭窄部位へカニューレションし、それを観察する。

4．研究成果

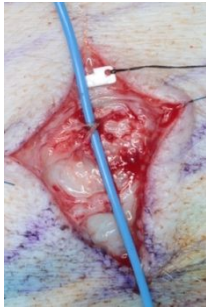
新たなリンパ浮腫の診断と治療に向けた医療機器開発の基礎的研究として、リンパ管内に挿入可能なリンパ管ワイヤの開発をおこなった。ワイヤは外径0.25-0.3mm程度で放射線や超音波診断装置により先端を確認できる。前臨床試験としてブタの後肢に存在する皮下集合リンパ管を利用した。リンパ管ワイヤの安全性と有効性に関する評価と、リンパ管内治療の可能性について検討した。ブタ集合リンパ管内にリンパワイヤを挿入し、鼠径リンパ節まで複数回往復させ、その後逆行性リンパ管造影を行ったが造影剤の逆流は認めず、また組織学的にリンパ管の内皮、弁共に明らかな異常所見はなかった。ワイヤ挿入中の透視によるワイヤ先端の位置確認も容易であった。

ヒトリンパ浮腫のリンパ管状態に近いリンパ管モデルの作製を行った。ブタ後肢の下腿部など遠位において皮下集合リンパ管を同定し、リンパ管ワイヤを挿入、大腿部など近位において再度同じリンパ管を同定し、顕微鏡下に11-0 ナイロンなどの縫合糸でリンパ管を結紮と緩く結紮することでリンパ管閉塞モデル(図1)と狭窄モデル(図2)を作製した。



(図1)ワイヤ先端の先を結紮 (図2)ワイヤを含み緩く結紮

さらにリンパ管内治療モデルとして、ブタ後肢にリンパ管静脈吻合を作製(図3)し、吻合部末梢の集合リンパ管から吻合部に向けてワイヤを挿入(図4)し、吻合部をワイヤが通過することを確認し、さらにリンパ管静脈吻合術後一ヶ月(図5)で吻合部を確認(図6)し、再度ワイヤを挿入することに成功(図7,8)し、リンパ管内治療の可能性が示唆された。



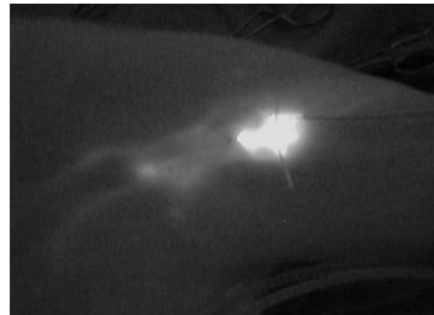
(図3)リンパ管静脈吻合術



(図4)吻合後にワイヤを挿入



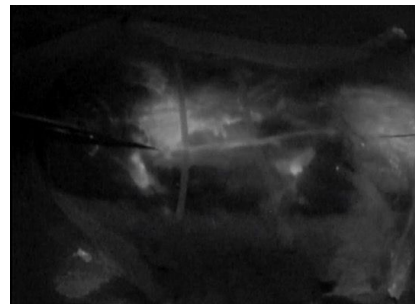
(図5)吻合一ヶ月後のブタの後肢



(図6)蛍光赤外リンパ管造影で吻合部確認



(図7)吻合部を露出しワイヤ挿入



(図8)蛍光赤外リンパ管造影でワイヤ先端確認

リンパ機能障害を主要原因とするリンパ浮腫の診断はリンパシンチや蛍光リンパ造影など画像診断が中心であり、リンパ機能障害によるリンパ管の狭窄や閉塞部位を直接診断する方法はなかった。本研究結果から、リンパ管ワイヤを用いて透視や超音波診断装置により、直接リンパ管障害部位を診断することが可能となった。さらに動静脈における血管内治療をリンパ浮腫治療に応用できる可能性が示唆され、低侵襲な新たなリンパ浮腫治療の可能性が広がった。得られた結果を基に、本ワイヤによるリンパ管障害部位の新たな診断法としての臨床応用を目指した結果、

本年度末(2022年2月)に医療機器としての承認を得ることができ、ワイヤの上市がなされた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Saori Asano, Taro Mikami, Shinobu Matsubara, Jiro Maegawa, Hiromichi Wakui, Kouichi Tamura, and Ryusuke Yoshimi	4. 巻 18
2. 論文標題 Preliminary Report: The Relevance of Tumor Necrosis Factor- in Acquired Primary Lymphedema-A Histopathological Investigation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lymphat Res Biol.	6. 最初と最後の頁 232 -238
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/lrb.2019.0046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yuichiro Yabuki , Jiro Maegawa , Naohiko Shibukawa , Shintaro Kagimoto , Shinya Kitayama , Shinobu Matsubara , Taro Mikami	4. 巻 19
2. 論文標題 A Novel Approach to Subcutaneous Collecting Lymph Ducts Using a Small Diameter Wire in Animal Experiments and Clinical Trials	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lymphat Res Biol.	6. 最初と最後の頁 73-79
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/lrb.2019.0047.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 前川二郎, 北山 晋也, 鍵本 慎太郎, 矢吹 雄一郎	4. 巻 42
2. 論文標題 リンパ管静脈吻合術の今後	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 リンパ学	6. 最初と最後の頁 32,35
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 角田佑衣、矢吹雄一郎、足立英子、鍵本慎太郎、北山晋也、三上太郎、佐武利彦、前川二郎	4. 巻 62
2. 論文標題 慢性リンパ浮腫患者の反復性蜂窩織炎に対する抗菌薬の長期低用量内服の有効性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 形成外科	6. 最初と最後の頁 1009,1016
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 矢吹雄一郎、前川二郎	4. 巻 62
2. 論文標題 リンパ浮腫	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 形成外科	6. 最初と最後の頁 S174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 前川二郎, 北山 晋也, 矢吹 雄一郎, 平出 さおり, 三上 太郎	4. 巻 42
2. 論文標題 リンパ浮腫診断と治療up-to-date	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 リンパ学	6. 最初と最後の頁 57,59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 矢吹雄一郎、小池智之、足立英子、北山晋也、前川二郎
2. 発表標題 リンパ浮腫に対するリンパシンチグラフィにおける撮影条件の標準化に向けて
3. 学会等名 第44回リンパ学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 矢吹雄一郎、足立英子、北山晋也、前川二郎
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第47回マイクロサージャリー学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jiro Maegawa
2. 発表標題 Development of lymphatic wire for detection of lymph collectors in treatment of peripheral lymphedema
3. 学会等名 The 9th International Lymphoedema Framework Conference (Chicago, USA) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前川二郎
2. 発表標題 リンパ管静脈吻合術の今後
3. 学会等名 第42回日本リンパ学会(弘前)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jiro Maegawa
2. 発表標題 SPECT-CT lymphoscintigraphy for surgical treatment in peripheral lymphedema
3. 学会等名 8th International Lymphedema Framework(Rotterdam, Netherlands) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前川二郎
2. 発表標題 リンパ浮腫 診断と治療up to date
3. 学会等名 第43回日本リンパ学会(東京)(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jiro Maegawa
2. 発表標題 Methods for detection of lymphatic vessels in lymphaticovenous anastomosis
3. 学会等名 The 5th Congress of Asian Pacific Federation of Societies for Reconstructive Microsurgery (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前川二郎
2. 発表標題 リンパ浮腫診療におけるマイクロサージャリー -手技の成功と治療結果の解離-
3. 学会等名 第48回日本マイクロサージャリー学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	矢吹 雄一郎 (Yabuki Yuuichiro) (30610357)	横浜市立大学・附属病院・助教 (22701)	
研究分担者	三上 太郎 (Mikami Taro) (90315804)	横浜市立大学・医学研究科・客員准教授 (22701)	
研究分担者	小林 眞司 (Kobayashi Shinji) (90464536)	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立子ども医療センター(臨床研究所)・臨床研究所・部長 (82729)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------