

令和 5 年 5 月 15 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03814

研究課題名(和文) 解剖生理学エビデンスに基づく下肢リンパ浮腫の画像機能評価と新たな手術戦略

研究課題名(英文) Lymphatic imaging diagnosis based on lymphatic anatomy

研究代表者

木股 敬裕 (Kimata, Yoshihiro)

岡山大学・医歯薬学域・教授

研究者番号：50392345

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：下肢リンパ管リンパ節の解剖をICG蛍光リンパ管造影とCTリンパ管造影を用いて明らかにしている。それによると下肢には少なくとも4つの皮膚テリトリー、4つのリンパ管グループ、それぞれに3つのリンパ節が対応していることが明らかになっている。リンパシンチグラフィとICG蛍光リンパ管造影検査の比較を同一患者で行ったところシンチの感度はICGに比べて明らかに低く、特に早期の症例では半分ほどしか検出できないことが分かった。早期には特定のリンパ管グループが障害されやすいこと、進行するにしたがってリンパ管グループの欠損が生じることも分かっている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、下肢リンパ系の解剖が皮膚からリンパ節まで明らかになった。その情報はICGやシンチなどの画像検査の手技読影方法を改善させた。その改善された検査手技を持って、特に早期の症例では、ICG蛍光リンパ管造影検査の方が感度の点で優れていることが明らかになっている。これらの情報は適切な画像診断法を提供し、早期発見に貢献する。

研究成果の概要(英文)：The anatomy of the lower extremity lymphatic vessel is clarified using ICG fluorescent lymphangiography and CT lymphangiography. It reveals that the lower extremity has at least four cutaneous territories, four groups of lymphatic vessels, each corresponding to three lymph nodes. Comparison of lymphoscintigraphy and ICG fluorescent lymphangiography in the same patients showed that the sensitivity of scintigraphy is markedly lower than that of ICG, especially in early-stage cases, where only about half of the cases can be detected. It has also been found that certain groups of lymphatic vessels are more likely to be affected in the early stages of the disease, and that as the disease progresses, defects in lymphatic vessel groups occur.

研究分野：形成外科

キーワード：リンパ管 リンパ浮腫 解剖

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本研究の核心的な問いは『現在行われている LVA やリンパ節移植の手技は適切であるのか？根拠を持っておこなうためには？』である。

リンパ浮腫はリンパ機能低下により発症する慢性的なリンパの鬱滞である。リンパ節郭清術後や放射線治療後が起因となるのは明らかであるが、詳細な発症機序はわかっていない。たとえば、病態の主体がリンパ管なのか、リンパ節なのかなど議論は決着していない。

また、解剖情報が少ないことも問題である。リンパ系の起始部は無数に存在し、効果的な可視化法がなかったため、全体像は未だ不明である。このことはリンパ浮腫の画像診断方法を標準化できない原因ともなっている。つまり、どれだけのリンパ管が下肢にあり、それ全体を可視化し評価する注射方法などが解剖学的に設定できていない。また画像評価基準も定まっていない。リンパの真皮への逆流 (DB) を評価するのか？トレイサーのリンパ節の集積が重要なのか？など、そもそも機序がわからないため、まだまだ議論されている。

リンパ管静脈吻合術(LVA)やリンパ節移植術など機能的な再建が行われているが、形成外科医にとってもっとも大きな問題は手術手技が経験的などところを抜け出せず、どこで LVA をすべきなのか、どこにリンパ節を移植すべきかなど、根拠をもって説明ができないことである。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は「下肢リンパ浮腫の原因となるリンパ系障害を評価する方法を解剖生理学的根拠を持って確立し、漫然と行われている手術手技を再考する」ことである。

ICG リンパ管造影はリンパ管変化を高解像度に解析できるがリンパ節は評価できない。またシンチグラフィはリンパ節の評価は得意だが、リンパ管の評価は難しい。そのため双方の標準化が必要である。ICG リンパ管造影法の標準化は終了しているが、シンチグラフィは 2018 年 9 月にアルブミントレイサーに限定され保険収載されたばかりであり、我々が行っていたフチン酸とは挙動が異なり、改めて標準化が必要である。解剖研究を進め、それに基づいたアルブミンシンチグラフィを標準化することを目的とする。

次にそれらに基づいた手術法を考案することを目的とする。我々の情報と技術でほぼ病態が進んでいない超早期のリンパ浮腫の検出が可能である。重症ではなく、まず超早期リンパ浮腫を手術治療で完治させることを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### ・下腿リンパグループ・鼠径リンパ節・骨盤リンパ節の解剖学的詳細

予備実験より、鼠径部のリンパ節は下腿のリンパ管グループと関係が強く、主リンパ節は 2 個に絞られることがわかっているが、しかし、それは解剖学的な変異もあるため、CT リンパ管造影を multi-fresh cadaver で行いどのリンパ節と接合するか確率まで明らかにする。またさらに上位の骨盤内リンパ節との関係を明らかにする。

#### ・アルブミンシンチグラフィの標準化、ICG リンパ管造影との比較

解剖情報に基づいたアルブミンシンチグラフィの標準化を行う。具体的には Maegawa 5 分類に基づいた各ステージ 10 症例、計 50 症例行う。

ICG リンパ管造影検査にてリンパ管の変化を解析する。また同患者にシンチグラフィを施行し、鼠径部のリンパ節ごとにトレイサーの集積を評価し、ICG で検出できたリンパ管グループの障害情報とそれぞれが接合するリンパ節との障害情報を対比させる。これによりリンパ浮腫時のリンパ節・管に評価方法を確立すると同時にその障害傾向を明らかにする。これらの診断の標準化は、超早期リンパ浮腫の診断や、術後の評価のため重要なステップである。

#### ・リンパ管静脈吻合時とリンパ節移植の手術法の再考

我々の最終目標はリンパ浮腫の手術治療による完治である。

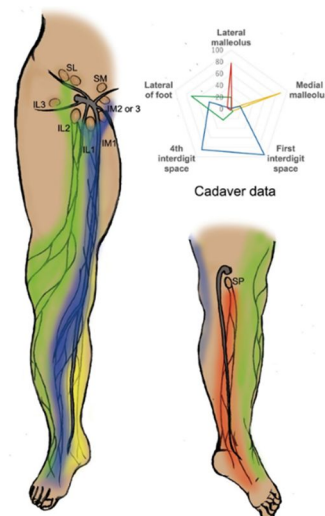
進行病期は様々な障害が関わるため、まず超早期の患者を対象とする。手技自体は現状と変わらず、探索的に保険適応内で研究を行う。下図の如く、超早期には責任リンパ節でリンパ液が鬱滞しているため、その鬱滞を解消し責任リンパ節を救済することを目的とする。そのためには輸入リンパ管ではなく、輸出リンパ管が LVA のターゲットとなる。術後の評価は、周径や症状、そして ICG リンパ管造影とシンチグラフィによる吻合部開存率と、責任リンパ節への取り込み、周囲のリンパ節への取り込みなどを用いる。

### 4. 研究成果

#### ・下腿リンパグループ・鼠径リンパ節・骨盤リンパ節の解剖学的詳細

リンパ系の解剖はリンパ管とリンパ節のそれぞれの位置情報と双方の関係が重要になるが、申請者は新鮮遺体を用いて、短時間にリンパ管の走行情報収集する技術 (ICG 蛍光リンパ管造影法)

とその機器を開発した。下肢リンパ管を走行的に独立した4つのグループ(PL, PM, AL, AMグループ)に分けることに成功した。それが大伏在静脈・小伏在静脈など皮静脈に強く関係することも明らかにしている。また、CTリンパ管造影法を発展させ、多数の遺体からリンパ管とリンパ節の関係性を下肢にて下記らかにし、発表している。これによると下肢リンパ管の機能は鼠径部・膝下部リンパ節のうち3つが主に担っていることが明らかになった。右図で黄色がPM、青色がAM、緑色がAL、赤色がPL。図は参考文献より転用。

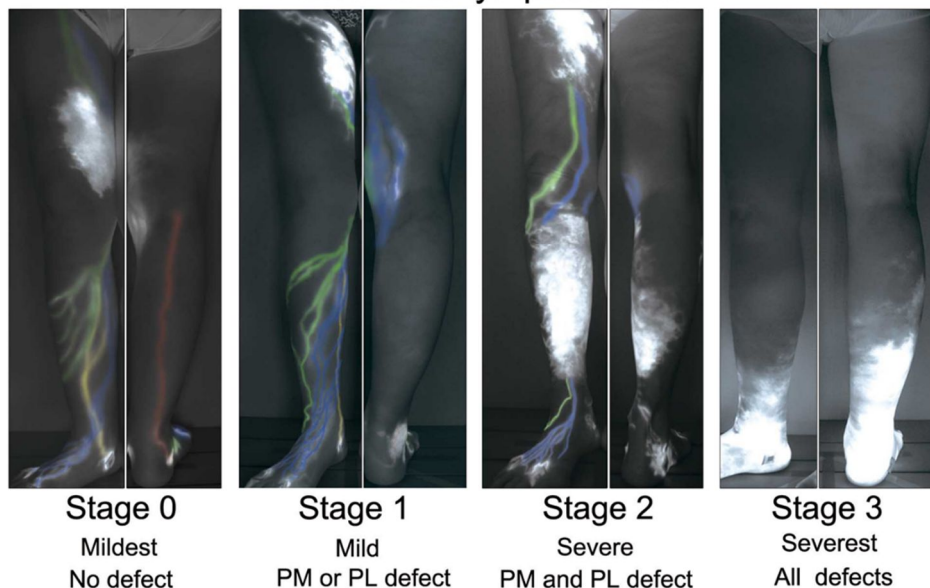


図

・アルブミンシンチグラフィの標準化、ICGリンパ管造影との比較得られた解剖学的な情報より、造影剤の注射部位を定めて、シンチグラフィとICG蛍光リンパ管造影を施行した。まずICG蛍光リンパ管造影検査で患者の肢と健常者の肢のリンパ系の変化を後ろ向きに解析した。すると、早期にはPMとPLが障害されやすいこと、晩期にはAMとALが障害されやすいことが分かった。特にPMとPLのリンパ浮腫に対する重症度の重みは他の2つに比べて高いことが分かった。それらの結果よりリンパ管グループの欠損による重症度を明らかにすることができた(図 参考文献より引用)

### LPad (Lymphatic Pathway Defects) severity classification

#### Lower limb lymphedema



図

上記結果より、リンパシンチグラフィの際の注射部位を内果・外果・足背部外側中点の3カ所に決定できた。リンパシンチグラフィとICG蛍光リンパ管造影検査の比較を同一患者で行ったところICGの感度は98.56%なのに対しシンチでは69.7%であった。特に早期の症例ではICG92%に対しシンチ41%であり、早期発見のためにICGが有用であることが分かった。

#### ・リンパ管静脈吻合時とリンパ節移植の手術法の再考

上記の結果をもとに、ICG蛍光リンパ管造影検査を用いて、超早期リンパ浮腫の検出を行い、リンパ管静脈吻合術により介入を行っている。術直後の問題はなく現在は結果の集積を行っているところである。

#### 【参考文献】

Akira Shinaoka, Kazuyo Kamiyama, Kiyoshi Yamada, Yoshihiro Kimata. A new severity classification of lower limb secondary lymphedema based on lymphatic pathway defects in an indocyanine green fluorescent lymphography study. Sci Rep. 2022 Jan 10;12(1):309.

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Shinaoka Akira, Koshimune Seijiro, Suami Hiroo, Yamada Kiyoshi, Kumagishi Kanae, Boyages John, Kimata Yoshihiro, Ohtsuka Aiji	4. 巻 294
2. 論文標題 Lower-Limb Lymphatic Drainage Pathways and Lymph Nodes: A CT Lymphangiography Cadaver Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiology	6. 最初と最後の頁 223 ~ 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1148/radiol.2019191169	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 該当する

1. 著者名 Shinaoka Akira, Koshimune Seijiro, Yamada Kiyoshi, Kumagishi Kanae, Suami Hiroo, Kimata Yoshihiro, Ohtsuka Aiji	4. 巻 144
2. 論文標題 Correlations between Tracer Injection Sites and Lymphatic Pathways in the Leg	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Plastic and Reconstructive Surgery	6. 最初と最後の頁 634 ~ 642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PRS.0000000000005982	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 該当する

1. 著者名 Matsumoto Hiroshi, Shinaoka Akira, Ohtsuka Aiji, Kimata Yoshihiro	4. 巻 143
2. 論文標題 Detailed Vascular Anatomy and Flap Harvest Technique of the Serratus Anterior/Rib Composite Flap	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Plastic and Reconstructive Surgery	6. 最初と最後の頁 115 ~ 124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PRS.0000000000005087	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2件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 品岡 玲、上山 和代、山田 潔、木股 敬裕
2. 発表標題 下肢リンパ浮腫におけるリンパ流の解剖学的変化と臨床的意義
3. 学会等名 リンパ学会総会 2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木股敬裕、品岡玲、山田潔
2. 発表標題 リンパの遭遇の歴史、浮腫の評価方法、そしてICG-LG序章
3. 学会等名 第4回リンパ浮腫治療学会（招待講演）
4. 発表年 2019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	品岡 玲  (Shinaoka Akira)  (90724500)	岡山大学・大学病院・助教   (15301)	
研究分担者	小野 敦  (Ono Atsushi)  (20804743)	川崎医療福祉大学・医療技術学部・教授   (35309)	
研究分担者	中嶋 真大  (Nakashima Masahiro)  (20886329)	岡山大学・大学病院・主任診療放射線技師   (15301)	
研究分担者	山田 潔  (Yamada Kiyoshi)  (10319965)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授   (15301)	

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
---------	---------