

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08006

研究課題名(和文) 難治性リンパ漏に対する胸管内リンパ液自動誘導システムの開発

研究課題名(英文) Development of automatic lymphatic fluid guidance system for intractable lymphorrhea

研究代表者

山本 真由 (Yamamoto, Masayoshi)

帝京大学・医学部・講師

研究者番号：30793773

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：初年度には、プロトタイプとなる”胸管内リンパ液自動誘導システム”を開発し、低流量のリンパ液を自動的に体外へ導出することに成功した。次年度は、体外のPouchにリンパ液を一定量ためた後に体内に戻す構造から改良を加え、持続的に胸管内からリンパ液を導出し静脈内へ戻す構造へと変化させた。最終年度はブタを用いた動物実験を2度行い、上記システムを生体内へ導入を行った。ブタにおけるリンパ管造影方法の確立、胸管穿刺方法の確立、逆行性に胸管へのカニューレシヨンの確立を行った。また、リンパ管内圧上昇モデル作成のために胸管閉塞モデルを作成することに成功し、システムの導入も成功した。本研究期間での計画は完遂した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全におけるリンパうっ滞に対する治療は、Medicationのみだが、本研究によりリンパうっ滞によって生じたリンパシステム内のリンパ液の能動的導出し、大静脈への排出が可能となった。これにより、先天性心疾患にしばしば合併するリンパうっ滞症候群であるFontan-related lymphorrhea (Chlothorax, Chylopericardium, Protein-losing enteropathy, Plastic bronchitis) の治療につながる事が期待される。また、急性、慢性心不全に時に合併する高度なリンパ浮腫の治療につながる事が期待出来る。

研究成果の概要(英文)：In the first year, we developed a prototype "automatic lymphatic fluid guidance system in the thoracic duct" and succeeded in automatically guiding low-flow lymphatic fluid out of the body. In the next year, the system was modified from a structure in which a certain amount of lymph fluid is stored in a Pouch outside the body and then returned to the body, to one in which lymph fluid is continuously guided out of the thoracic duct and returned into the vein. In the final year of the project, we conducted two animal experiments using pigs and introduced the above system in vivo. We established a method for lymphangiography in pigs, a method for thoracocentesis, and a method for retrograde cannulation of the thoracic duct. We also succeeded in creating a model of thoracic duct obstruction to create a model of increased intra-arterial pressure in the lymphatic vessels and successfully introduced the device. The plan was completed in this research period.

研究分野：リンパ

キーワード：胸管 リンパ リンパうっ滞 乳び瘻 リンパ瘻 デバイス開発

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

経皮的リンパ管塞栓術は、リンパ漏に対する低侵襲的治療として近年行われるようになっていくが、我々は同治療法の本邦への導入やその後の発展において中心的な役割を担ってきた。Fontan 循環は単心室循環症候群に対する血流改変術であり、かつて短命であった予後の延長が得られるようになった一方で、蛋白漏出性胃腸症 や鑄型気管支炎などのうっ滞性リンパ漏に起因した晩期合併症を有する患者が増加し、問題となっている。本研究の目的は、ポンプ付き留置型カテーテルを用いたリンパ管-大静脈シャントシステムを開発することで、うっ滞性リンパ漏に対する有効な低侵襲治療法を確立することである。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ポンプ付き留置型カテーテルを用いたリンパ管-大静脈シャントシステムを開発し、Fontan 手術後の晩期合併症としてのうっ滞性リンパ漏の治療法を確立することにある。

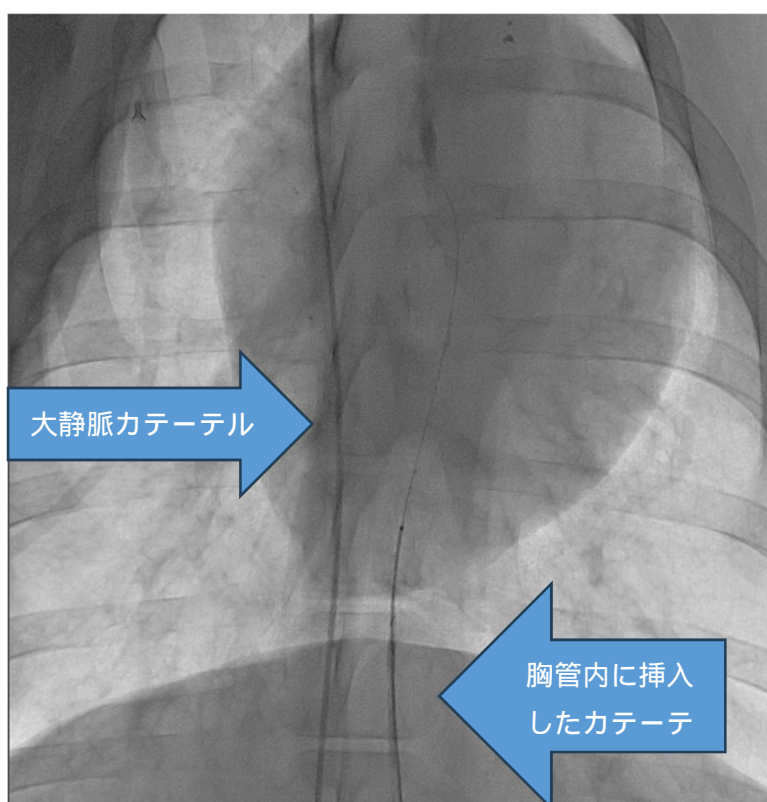
3. 研究の方法

研究 1. 今回の研究で対象とするリンパ管は胸管であるが、実際の胸管径は 2-4mm 程度であるため、留置カテーテルの形状や材質に関して検討を行う必要があった。また、リンパ管-下大静脈シャントシステムのキーデバイスの一つであるポンプの機構に関して検討を行う必要があった。本実験では、胸管ファントムを用いて、リンパ管-下大静脈シャントシステムに最適なカテーテルを決定することを目的とした。胸管を模した内径 4mm のチューブ内に疑似リンパ液を還流した胸管ファントムを作成し、このファントム内に挿入可能なカテーテルを検索し、ポンプによる疑似リンパ液の持続循環システムを確立した。



作成したポンプのプロトタイプ

研究 2. 研究 1 で得られた知見を元に、正常ブタモデルを用いてリンパ管-大静脈シャントシステムの実行可能性を評価した。乳び槽を同定し、同部位からカテーテルをリンパ管(胸管)内に挿入した。もう一方のカテーテルを鎖骨下静脈から大静脈へと挿入し、双方のカテーテルをポンプに接続後、リンパ管から大静脈方向へのシャントシステムを確立に成功した。その際に、リンパ管内圧の測定を目的とした圧測定カテーテルを胸管内に別ルートで挿入し、シャントシステム稼働時および非稼働時のリンパ管内圧の変化の比較を行いシャントシステムの機能を評価した。本研究は、東京サイエンスセンターで行った。



研究3. 研究1および2で得られた知見を元に、リンパ管圧上昇ブタモデルでのリンパ管-大静脈シャントシステムの有用性を評価した。うっ滞性リンパ漏モデルとして、胸管結紮モデルを用いたが、その際、胸部胸管と腹部胸管の2種類のモデルを作成し、胸部うっ滞性リンパ漏(鑄型気管支炎や乳び胸)および腹部うっ滞性リンパ漏(蛋白漏出性胃腸症や乳び腹水)の双方に対するシャントシステムの有用性を評価した。観察・評価法は、研究2で確立した方法に準じた。効果判定は、胸管結紮に伴うリンパ管内圧上昇の低下を指標とした。また、本研究の最終目標は、Fontan 症候群に対する低侵襲治療法の確立にあるため、Fontan 循環を模擬した鎖骨下静脈圧上昇モデルでの検討も併せて行い、同病態における シャントシステムの有用性を評価した。本研究は、東京サイエンスセンターで行った。リンパ管内圧上昇および静脈圧上昇ブタモデルの作成およびこれらの病態におけるリンパ管-大静脈シャントシステムの評価は申請者および研究分担者が中心となって行った。

4. 研究成果

本研究はリンパ管-大静脈シャントシステムの開発と評価に焦点を当てています。成果は以下の通りと言えます：

胸管ファントムを用いてリンパ管-下大静脈シャントシステムに最適なカテーテルの選定と、持続的な循環システムの確立に成功しました。これにより、シャントシステムの物理的な基本構造の理解と実装が可能となりました。

正常ブタモデルを用いてシャントシステムの実装と機能評価を行いました。シャントシステムの設置に成功し、その機能を確認しました。これにより、このシステムが生体において可能であることを実証しました。

胸部および腹部のうっ滞性リンパ漏モデルに対してシャントシステムの有用性を評価しました。その結果、シャントシステムがリンパ管内圧の上昇を低減させる可能性があることが示されました。これは、うっ滞性リンパ漏や Fontan 症候群などの治療において新たな可能性を開く成果です。

これらの結果から、リンパ管-大静脈シャントシステムは、うっ滞性リンパ漏や Fontan 症候群などの疾患の治療に対する有望な治療法として捉えられます。今後の検証とクリニカルステージへの進展が待たれます。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	近藤 浩史 (Kondo Hiroshi) (20324311)	帝京大学・医学部・教授 (32643)	
研究分担者	濱本 耕平 (Hamamoto Kohei) (10816614)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	
研究分担者	金井 詠一 (Kanai Eiichi) (20632219)	麻布大学・獣医学部・講師 (32701)	
研究分担者	原 卓也 (Hara Takuya) (00847725)	帝京大学・医学部・助手 (32643)	
研究分担者	山本 浩太郎 (Yamamoto Kotaro) (40847729)	帝京大学・医学部・助手 (32643)	
研究分担者	座古 竜世 (Zako Ryusei) (90736414)	帝京大学・医学部・臨床助手 (32643)	

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