

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22390408

研究課題名(和文)リンパ浮腫に対する看護プログラムの開発 エビデンスに基づいた構築

研究課題名(英文)Development of nursing intervention program for the patients with lymphedema - on the basis of the scientific evidence -

研究代表者

藤本 悦子 (Fujimoto, Etsuko)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00107947

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,000,000円、(間接経費) 4,500,000円

研究成果の概要(和文)：リンパ浮腫を来した患肢のリンパ動態とCDTの効果を明らかにし、その成果に基づいて効果的なケアプログラムを開発する。動物とリンパ浮腫患者を対象とした2つのアプローチで行った。前者ではICG-PDEシステムを用い、in vivoでリンパを追跡した。後者ではMR画像から水分の貯留部位を同定した。両者共にCDTを施行し、CDTの効果を明らかにした。両アプローチから、リンパは特異的な分布を示すこと、CDTには浮腫を軽減する効果があることが明らかになった。さらにラットでは、正常時にはないリンパの排出ルートが出現し、これが浮腫の軽減に寄与していることが示唆された。これまでとは違ったケアが考えられた。

研究成果の概要(英文)：The primary purpose of the present study was twofold: (a) to elucidate the kinetic properties of lymph in vivo: and (b) to examine the effects of complete decongestive therapy (CDT) on the limb lymphedema. A secondary purpose was to develop effective nursing interventions for lymphedema patients, on the basis of the results obtained from (a) and (b). The study was conducted with two approaches. One of them was the experiment using lymphedema model rats and the other was experiment focusing on the lymphedema patients. ICG-PDE system was used for the rats and MR images for the patients. In both experiments, CDT was performed. Lymph did not distribute uniformly, but located eccentrically within the interstitial tissue of the affected extremity. The beneficial effects of CDT were demonstrated in both experiments. In addition, the rat experiment showed the occurrence of the new collateral pathway. From these findings, new nursing intervention program was considered.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：看護学・基礎看護学

キーワード：リンパ浮腫 MRI インドシアニンググリーン(ICG) PDE 複合的治療(CDT) リンパドレナージ 患者 ラット

1. 研究開始当初の背景

続発性リンパ浮腫の改善には、リンパドレナージ、圧迫包帯法、スキンケア、圧迫下での運動を組み合わせた複合的治療(CDT)が有効とされ、その担い手として看護師に期待が高まってきている。しかしこの手技によって、果たして浮腫が解決するのか、組織中の過剰な水やタンパクはどのように組織より運び去られるのか、象皮症などへの増悪化を防ぐことができるのかなどといった肝要な点が、手技についての決定的なエビデンスが乏しいために、十分にわかっていない。また臨床でのこの手技のアウトカムについても不明な点が残されている。例えば、これまでの報告では、視診でわかりやすい極端な例を取り上げるきらいがあるが、一般的にはどれぐらいの施行で、どれだけの変化をもたらすのか等が分かりにくい。これらの問題から、CDTは術後がん患者への介入法として、標準化には至っていない(リンパ浮腫診療ガイドライン、2008)。

一方で、リンパ浮腫に苦しむ患者は年々増加してきており、充実したケアが待ち望まれているところである。

これらのことから、エビデンスに基づいたケアプログラムの開発が必要であると考えられる。

<文献>

リンパ浮腫診療ガイドライン作成委員会編：リンパ浮腫診療ガイドライン 2008 年度版、金原出版株式会社、東京、2009

2. 研究の目的

以下の3点を明らかにし、その成果に基づいて、効果的なケアプログラムを開発することが目的である。

1) リンパ浮腫を来した患肢のリンパ動態

リンパ節廓清によりその部位より末梢にリンパが貯留すると考えられるが、介入しない場合(すなわち自然に放置した場合)どのように貯留するのか、どこに溜まるのか、あるいはどのルートで排出されるのかを解析する。

2) 「リンパドレナージ」によって誘発されるリンパ動態の変化

現行のリンパドレナージでは、やわらかく穏やかなマッサージによって患肢に過剰に溜まっている組織液やリンパを、輸送障害のあるリンパ管を迂回して、健康な領域のリンパ節に誘導するとされている。しかし、これは仮説であり、これまで実際の動態を *in vivo* で見ることはできなかった。本研究では、組織にインドシアニンググリーン(ICG)を皮下注射し、タンパクと結合したICGから発する蛍光信号を指標として、組織液/リンパの動態を *in vivo*

で調べる(、ICG-PDEシステムを使用)。

3) 「リンパドレナージ」、「圧迫療法」、「圧迫下での運動療法」の効果

CDTの各手技を、単独あるいは組み合わせてリンパ浮腫患者に施行し、その効果を明らかにする。ラットにおいても同様に実施する。ヒトへの施行では、必要に応じて、動物実験での成果を活用し、手技に工夫を加える。

効果の査定は、ヒトではMRIを用い、信号パターンとイメージングによって浮腫の状況を把握する。これまでの研究では、浮腫の査定は視診あるいは患肢の周囲径によって行われていたため微細な変化が分かりにくい。本研究ではMR画像(定性的解析)と画像解析ソフト(定量的解析)を用いて、効果を厳密に評価する。ラットに対しては、ICG-PDEシステムと輝度解析ソフトを用いて、効果を評価する。

3. 研究の方法

ラットを使った研究と、ヒトを対象とした研究の2つのアプローチで行った。

1) ラットを用いた実験

リンパ浮腫モデルの作成

ラットの片側の単径リンパ節を実態顕微鏡下で切除した。浮腫の判定は、足背にICGを皮下注射した後、ICGの蛍光信号を体表からPDEカメラを用いて同定することによって行った。コントロールとして、正常のラットおよび単径リンパ節を *intact* なまま保存した反対側の後肢について観察した。

リンパ動態の変化

前項と同様にICG-PDEカメラシステムで、浮腫およびリンパ動態の経時的変化を追跡した。

CDTの効果

リンパ浮腫モデルラットの後肢に、次のa), b), c)の如くCDTを施行した。a)リンパドレナージは2日ごとに15分間実施した。これを2週間に渡って繰り返した。b)圧迫包帯は2日間継続し、2日目に一旦外した。これを2週間に渡って繰り返した。c)ラットを圧迫包帯施行下でケージ内に放ち、食餌は *ad libitum* にできるようにした。ラットはケージ内で活発な摂食運動を見せたので、これを運動とした。

CDTの効果は、足背にICGを皮下注射し、蛍光領域の広がりあるいは縮小状況を、また肢の周囲径を経時的に調べることで評価した。

<以上の研究は名古屋大学動物実験委員会に届け、承認を得た後、指針に基づいて動物の飼育および実験を行った>

2) ヒトを対象とした研究

リンパ液の分布

乳がんの手術後にリンパ浮腫と診断された患者 10 人にMRI検査を実施した。撮影部位は浮腫側の a) 中指付根から手首、b) 肘頭遠位側 10 cm から肘頭近位側 10 cm の範囲、c) 腋窩を含む上腕である。1 スライスを 4 mm に、スライス間は 1 mm に設定し、各部位ごとに 40 枚のスライスを得た。MRI はスピンエコー法で、T1 強調画像、T2 強調画像、水抑制画像 (FLAIR)、脂肪抑制画像 (STIR) を撮影した。

次に STIR 画像の各スライスから、画像解析ソフトを用いて水分貯留の範囲を面積として定量し、上記 a) ~ c) の部位間の比較を行った。

CDT の効果

リンパドレナージ、圧迫療法 (弾性着衣、弾性包帯による圧迫)、圧迫下での運動療法を、動物実験の成果を活かしながら、単独あるいは複合して実施した (研究代表者を含め、研究者の 3 人は米国でリンパ浮腫セラピストの認定を受けている)。上記の介入は、非介入期間を 4 週間設けた後に、1 週間に 2 回の割合で 4 週間継続した。

CDT の効果は、MRI 検査と巻尺による周囲径測定、自覚症状についての質問紙法で評価した。MRI については、STIR 画像から画像解析ソフトを用いてと同様に、水分を定量した。また介入前と介入後の比較を行った。周囲径測定は、片腕について数箇所、同一の実験者が同じような時間帯で行った。さらに、一連の介入の前後で、「重たさ」「(患肢の) 動かしにくさ」「痛み」「痺れ」「はれぼったさ」「皮膚の張り」などの自覚症状について、質問紙を用いて VAS で尋ねた。

< 以上の研究は、名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認を受けて行った >

4. 研究成果

1) ラットを用いた実験より

片側性に鼠径リンパ節切除術を施行した 12 匹のラットにおいて、足背皮下に注入した ICG の蛍光信号は、注入直後は注入部位の周囲に限局してみられたが、3 日より患側の後肢全体に広がり、浮腫を示す dermal backflow サインが、すべてのラットに出現した (図 1)。すなわち、浮腫あると判定することができた。

これまで、リンパ浮腫モデル動物の作成に関して、ラットは放っておいても、回復してしまう場合が多く、リンパ浮腫モデルラットの作成は成功例が少ないとされていた。本研究室では、リンパ節切除法に工夫を凝らし、短期間ではあるが、比較的コンスタントにリンパ浮腫を作成すること

に成功した。



図 1. ラット右後肢 (腹側からの観察)

リンパ節切除後、1 週間すると、正常時に見られなかったリンパの排出ルート、すなわち鼠径部を越え、障害肢と同側の腋窩リンパ節へ向かうルートが数匹のラットに出現し、リンパ流として、その動きが観察された。3 週間になるとすべてのラットにこのルートが出現し、リンパの排出が確立した (図 2)。リンパ流は動画として記録した。

このルートが確立した時期に一致して、dermal backflow サインが縮小し始め、また、周囲径の減少が認められた。このことから、浮腫の軽減には新しいルートの確立が重要であることが示唆される。



図 2. 鼠径部を乗り越えて腋窩リンパ節へ向かう新しいルート

CDT を施行したラットでは、ICG の蛍光範囲の縮小と周囲径の有意な減少が認められた (図 3)。介入しない場合は、これらの蛍光範囲や周囲径といったパラメーターには、大きな変化は認められなかった。

これらのことは、CDT は浮腫に対して有効であることを端的に示している。

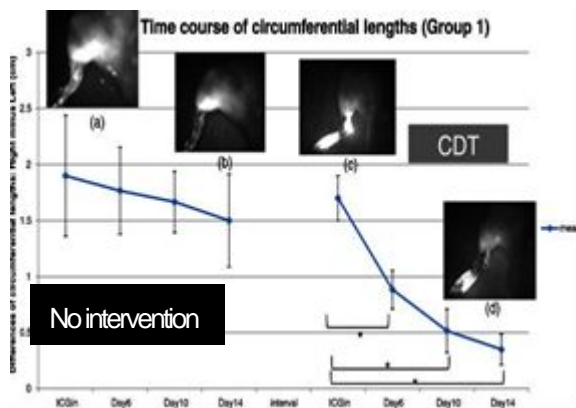


図 3. ICG の蛍光範囲 (写真) とリンパ浮腫後肢の周囲径 (グラフ)

2) 人を対象とした研究より

リンパ浮腫を来した上肢の MRI 画像 (図 4) では、水分を示すと考えられる STIR (脂肪抑制画像) の信号は、患側に認められ、脂肪を示すと考えられる FLAIR (水抑制画像) とは、ほぼ相互に補完する位置関係を示した。STIA 画像において、水の貯留部位を示す高信号は、前腕尺側 1/2 に偏在して認められた (図 4 の右上)。健常側の上肢では、顕著な水分貯留は認められなかった (図 4 の左上)。

水分貯留の部位別比較では、被験者全員 (10 人の患者) において、最も多く水分貯留がみられた部位は、患側の前腕尺側 1/2 であり、腋窩部には顕著な水分貯留は認められなかった。この所見は、これまで考えられていた部位とは異なるものであった。

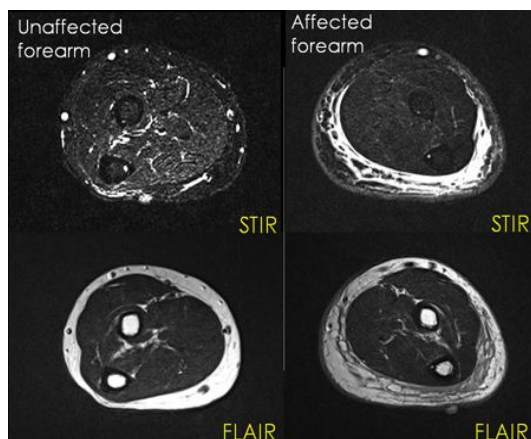


図 4. 前腕の MRI (左: 健常側、右: 患側)

CDT の介入例では、水が占められる部位は、全員において介入後に縮小したことが、MRI の STIA 画像で示された。また、同時に周囲径も減少することが認められた。

自覚症状の質問紙からは、個人差はある

ものの、全員、すべての項目に渡って自覚症状は改善していたことが明らかになった。

これまでリンパ浮腫の評価のために、指標として周囲径が用いられてきた。しかし、周囲径測定は簡便ではあるが、周囲径は、脂肪や筋量など、様々な要素からの影響を包括している。このため、周囲径が増減したからと言っても、そのことが内部の水の増減を反映するとは限らない。本研究は、内部構造から CDT の効果を明らかにするもので、その方法は周囲径より浮腫の査定に関して信憑性が高く、研究として advantage があると考えられる。

3) ケアプログラムの開発へ

CDT はリンパ浮腫患者に有効であり、浮腫を軽減させることが明らかになった。また、これまでの考え方と違って、水分の貯留状況は一様ではなく、特に前腕 1/2 に偏在する傾向があることが明らかになった。これらの所見から、新しいケアの手法、プログラムの原案を考案している。

またラットではあるが、新しいルートの出現で浮腫が解消した。このことから、今後、ヒトでも同様のことが起こるのかを、検索する必要が出てきた。同様の状況があるのであれば、このルートを賦活することが、ケアの成功に大きく寄与するものとして期待される。

これらのエビデンスを念頭に、さらに的確で高いレベルの看護ケアプログラムを開発する予定である。

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 2 件)

Takeo Y, Fujimoto E: Alterations of Lymph Flow after Lymphadenectomy in Rats Revealed by Real Time Fluorescence Imaging System、Lymphology 査読有 Vol.46, No.1, 2013, PP12-19

Yukari Takeo, Hiromi Arita, Etsuko Fujimoto: Efficacy of complete decongestive therapy (CDT) on edematous rat limb after lymphadenectomy demonstrated by real time lymphatic fluid tracing. Springer Plus 査読有 Vol. 2, 2013, 225

DOI: 10.1186/2193-1801-2-225

[学会発表] (計 8 件)

黒野史椰・竹野ゆかり・大島千佳・藤本悦子: ラットのリンパ動態に関する研究 - 分水嶺の探索 - , コ・メディカル形態

機能学会 第 12 回学術集会、9 月 14 日
(広島国際大学) 2014

Takeo Y., Arita H., Fujimoto E. :
Efficacy of complete decongestive
therapy (CDT) on edema- tous rat limb
after lymphadenectomy demonstrated by
real time lymphatic fluid tracing.,
24th International Society of
Lymphology (ISL) Congress (Rome),
16-20 September, 2013

Takeo Yukari, Fujimoto Etsuko :
ESTABLISHMENT OF NEW LYMPHATIC ROUTES
FROM EDEMATOUS LIMB AFTER LYMPHA-
DENECTIONY IN RATS, Nagoya-Yonsei
University Research Exchange Meeting
on Health Sciences (Nagoya, Japan), 7-9
November, 2012

佐伯街子、大島千佳、永谷幸子、間脇彩
奈、竹野ゆかり、林美希、藤本悦子 : 肥
満ラットにおけるリンパの流れについて
の検討、コ・メディカル形態機能学会 第
11 回学術集会、9 月 22 日 (首都大学)
2012

林美希、竹野ゆかり、藤本悦子 : 複合治
療による上肢リンパ浮腫の変化 MRI
を用いた検討、日本看護技術学会第 11
回学術集会、9 月 16-17 日 (福岡国際会
議場) 2012

竹野ゆかり、林美希、藤本悦子 : リン
パ経路遮断後のリンパ動態の変化 リン
パドレナージの検討を示唆する基礎研究
、日本看護技術学会第 11 回学術集会、
9 月 16-17 日 (福岡国際会議場) 2012

藤本悦子、林美希、竹野ゆかり、大島千
佳、永谷幸子、佐伯街子、間脇彩奈、安
藤詳子 : 続発性リンパ浮腫を来した患
肢の内部構造と液体貯留部位 MRI
を用いた preliminary study、第 38
回日本看護研究学会学術集会、7 月 7 - 8
日 (沖縄コンベンションセンター)
2012

竹野ゆかり、永谷幸子、大島千佳、藤本
悦子 : リンパ節切除後のリンパ動態の変
化 リンパ浮腫ケアの基礎研究として
、第 31 回日本看護科学学会学術集
会、12 月 2 日-3 日 (高知県文化ホール他)
2011

[図書] (計 1 件)

藤本悦子 他 : 解剖生理学から見直す
看護技術、全 128 ページ、学研メディカ
ル秀潤社、2012、

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

藤本悦子 (Fujimoto, Etsuko)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号 : 00107947

(2) 研究分担者

安藤 詳子 (Ando, Shoko)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号 : 60212669

寶珠山 稔 (Hoshiyama, Minoru)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号 : 30270482

菊森 豊根 (Kikumori, Toyone)
名古屋大学・医学部附属病院・講師
研究者番号 : 90402635

福山 篤司 (Fukuyama, Atsushi)
名古屋大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号 : 40452198

有田 広美 (Arita, Hiromi)
福井県立大学・看護福祉学部・准教授
研究者番号 : 30336599

大島 千佳 (Ohshima, Chika)
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号 : 30405063

永谷 幸子 (Nagaya, Sachiko)
名古屋大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号 : 90452200

竹野 ゆかり (Takeo, Yukari)
愛知県立看護大学・看護学部・助教
研究者番号 : 20509088

間脇 彩奈 (Mawaki, Ayana)
名古屋大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号 : 10533341

佐伯 街子 (Saeki, Machiko)
名古屋大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号 : 60610756