

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 4月10日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591400

研究課題名（和文） 四肢リンパ機能検査法の開発と応用

研究課題名（英文） Development of a novel method of assessing lymph function in human extremities and its clinical application

研究代表者

海野 直樹 (UNNO NAOKI)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20291958

研究成果の概要（和文）：

四肢のリンパ管機能検査法として、リンパ液を駆出するリンパ管の自律的な収縮運動に着目し、その駆出力を測定する検査方法を開発した。方法は、下肢に駆血帯を巻き、足背部に注射した蛍光色素が移動する様を赤外線カメラにて観察し、リンパ圧が駆血帯の圧を上回る圧を測定した。その結果、早期リンパ浮腫患者ではリンパ圧が低下していること、健常者でも加齢とともにリンパ圧が低下し、特に女性で低下が著しいことが判明した。

研究成果の概要（英文）：

Lymph transportation is controlled, at least in part, by the intrinsic pumping of lymphatic vessels. Although an understanding of this process is important for medical application, little is currently known because it is difficult to measure. Here, we introduce an easy, safe, and cost-effective technique for measuring lymphatic pumping in leg superficial lymphatic vessels. We compared readings obtained with this technique with values obtained by performing dynamic lymphoscintigraphy, a more difficult and expensive technique. Further, we investigated differences in lymphatic pumping between healthy patients and patients with lymphedema. Indocyanine green (ICG) fluorescence lymphography was performed by subcutaneously injecting 0.3 ml of ICG (0.5%) into the dorsum of the foot. Real-time fluorescence images of lymph propulsion were obtained with an infrared-light camera system in a supine or a sitting position. A custom-made transparent sphygmomanometer cuff was wrapped around the lower leg and connected to a standard mercury sphygmomanometer. The cuff was inflated to 60 mm Hg, then gradually deflated at 5-min intervals to lower the pressure by 10 mm Hg steps until the fluorescence dye exceeded the upper border of the cuff (indicating that the lymphatic contraction had overcome the cuff pressure). Lymph pumping pressure ( $P_{\text{pump}}$ ) was defined as the value of the cuff pressure when the dye exceeded the upper border of the cuff. Among healthy, supine subjects,  $P_{\text{pump}}$  was  $25.2 \pm 16.7$  mm Hg (mean  $\pm$  SD). Healthy subjects ( $P_{\text{pump}} = 29.3 \pm 16.0$ ) showed higher  $P_{\text{pump}}$  than those for lymphedematous subjects ( $13.2 \pm 14.9$ ). Our method of measuring lymphatic pumping may develop as a vital tool for diagnosing lymphatic malfunctions. To evaluate the influences of age and gender on leg lymphatic pumping pressure. A total of 399 subjects between the ages of 20 and 91 years (199 males and 200 females) volunteered to participate in this study. Lymphatic pumping was measured in 798 legs of the 399 participants. Indocyanine green (ICG) fluorescence lymphography was performed, and the real-time fluorescence images of lymph propulsion were obtained in a sitting position using an infrared-light camera system. A custom-made transparent sphygmomanometer cuff was wrapped around the lower leg and connected to a

standard mercury sphygmomanometer. The cuff was inflated, and then gradually deflated until the fluorescent dye exceeded the upper border of the cuff. Lymph pumping pressure was defined as the value of the cuff pressure when the dye exceeded the upper border of the cuff. There was a significant correlation between the leg lymphatic pumping and age:  $r = -0.34$  ( $p < 0.0001$ ). Comparison of lymphatic pumping between males and females indicated that the age-related decrease in lymphatic pumping pressure was more marked in females of postmenopausal age.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：外科・臨床・生体機能利用・老化・癌

1. 研究開始当初の背景

リンパ管は血管とともに身体のあらゆる組織、臓器に張り巡らされており、外敵に対する防御、免疫、老廃物の排出、静脈への水分、タンパク質の還流を司っている。このリンパの停滞は四肢のむくみのみならず、前身の諸機能に影響を及ぼすものと考えられるが、現在、ヒトのリンパ機能を簡便にベッドサイドにて測定しうる検査法は確立されていない。

2. 研究の目的

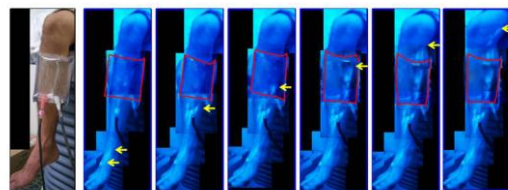
本研究の目的は、ヒトのリンパ機能、とくに四肢のリンパ管機能を評価する新しい検査法を開発し、実際の患者に応用して評価を試みることである。

3. 研究の方法

ヒトのリンパ管がリンパを駆出する圧、すなわちポンプ圧を測定する新規検査法を開発を行った。方法は被測定者に座位で下腿にマンシェットを巻き、赤外線カメラにて足背部

に注射した蛍光色素（インドシアニングリーン：ICG）が移動する様を観察する。通常、リンパ管内に取り込まれた ICG は、リンパ管の自動収縮能によって、体幹に向かって運搬され、足背部から鼠径部まで正常人では約 10-15 分で鼠径部まで到達する。四肢に巻いたマンシェットを加圧して（通常 70mmHg）、リンパの流れを止め、そこから 3-5 分ごとに 5mmHg ずつ減圧していく。リンパ管のポンプ圧がマンシェットの圧を上回り、マンシェット帯部のリンパ管内を蛍光色素が移動し、マンシェットの上縁を越えた部位で観察された時点の圧をリンパ圧として記録した。

透明マンシェットを介してICGリンパ蛍光を観察



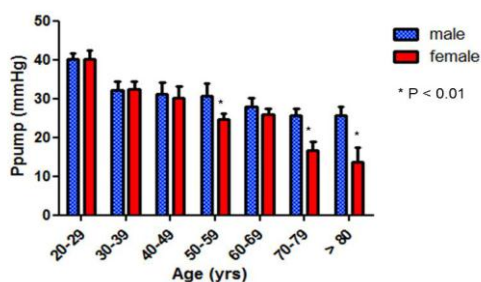
またこの下肢リンパ圧の正常値を調べるた

め、20歳台から80歳台までの健常成人合計399人798肢に対して本検査を施行し、年齢ごと、男女別の下肢リンパ圧を測定した。

#### 4. 研究成果

新規に開発した四肢のリンパ圧測定法は、被験者に有害な副作用を生じることなく、安全にリンパ圧を測定できた。図に示すごとく、リンパ圧は加齢と共に低下していき、70歳以上の高齢者では20歳代のリンパ圧の50～60%程度に低下していることが判明した。また加齢に伴うリンパ圧の低下は40～50最後の女性にとりわけ顕著であり、閉経とリンパ圧低下との関連が示唆される。

男女別リンパ圧と年齢の関係



#### 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 6 件)

- ① Unno N, Nishiyama M, Suzuki M, Tanaka H, Yamamoto M, Sagara D, Mano Y, Konno H. A novel method of measuring human lymphatic pumping using indocyanine green fluorescence lymphography. *J Vasc Surg* 52:946-952, 2010
- ② 海野直樹. インドシアニングリーンを用いたリンパ還流不全診断のための蛍光リンパ管造影. *脈管学* 48:531-5, 2009
- ③ 海野直樹. インドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影を用いた四肢リンパ圧測定法の開発. *リンパ学* 33:886-9, 2010
- ④ Suzuki M, Unno N, Yamamoto N. Lymphatic function recovered after GSV stripping. *Phlebology Digest* 2010, 23, 16-17
- ⑤ Unno N, Tanaka H, Suzuki M, Yamamoto N,

Sano M, Saito T, Konno H. Influence of age and gender on human lymphatic pumping pressure in the leg. *Lymphology* 44:113-120, 2011

- ⑥ Unno N, Yamamoto N, Suzuki M, Tanaka H, Mano Y, Sano M, Saito T, Sugisawa R, Konno H. Intraoperative lymph mapping with preoperative vein mapping to prevent postoperative lymphorrhea in paramalleolar bypass surgery in patients with critical limb ischemia. *Surg Today*. Epub 2013 Mar 14.

[学会発表] (計 10 件)

- ① Naoki Unno. A novel method of measuring human lymphatic pumping in healthy and lymphedematous legs using indocyanine green fluorescence lymphography. *American Venous Forum* 2010.2.10
- ② 鈴木実、海野直樹. リンパ浮腫診断における ICG 蛍光リンパ管造影の役割. 第 30 回日本静脈学会総会 2010. 6. 17
- ③ 海野直樹. インドシアニングリーン蛍光リンパ管造影を用いた四肢リンパ圧測定法の開発. 第 34 回日本リンパ学会総会. 2010. 6. 25
- ④ 海野直樹. インドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影により測定した下肢リンパ圧と年齢との関連. 第 35 回日本リンパ学会総会 2011. 6. 3
- ⑤ 佐野真規、海野直樹. Quantum dot を用いたラット下肢リンパ浮腫モデルの蛍光顕微鏡観察. 第 35 回日本リンパ学会総会 2011. 6. 3
- ⑥ Naoki Unno. Lymphatic pumping force is reduced in patients with secondary leg lymphedema. *The 11th Congress of Asian Society for Vascular Surgery*. 2010.6.30
- ⑦ Naoki Unno. Effect of aging on lymphatic pumping in human lower extremities. *23<sup>RD</sup> International Congress of Lymphology*
- ⑧ Naoki Unno. Influence of age and gender on lymphatic pumping in human lower extremities. *The Asian Venous Forum* 2011.10.1
- ⑨ 海野直樹. ヒト下肢リンパ管駆出圧に対する年齢と性の影響第 89 日本生理学会大会 2012. 3. 30
- ⑩ 海野直樹. インドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影によるリンパマッピングを併用した下腿三分枝以下の動脈再建術 第 40 回日本血管外科学会 2013. 5. 24

[図書] (計 1 件)

- ① ICG 蛍光リンパ管造影法によるリンパ圧

測定法. よくわかるリンパ浮腫のすべて  
光嶋勲 編

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: リンパ圧測定システム及びその制御方法

発明者: 海野直樹

権利者: 浜松医科大学

種類: 特許、PCT 出願

番号: 特願 2009-130832

出願年月日: 2009/5/29 (国内)

国内外の別: 国内、海外

名称: リンパ年齢推定システム、リンパ年齢推定方法、及びリンパ年齢推定プログラム

発明者: 海野直樹

権利者: 浜松医科大学 (株) NST、(株) 浜松ホトニクス、(株) ゴディアック

種類: 特許

番号: 特願 2011-124289

出願年月日: 2011/6/2

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

海野 直樹 (UNNO NAOKI)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 20291958

### (2) 研究分担者

山本 尚人 (YAMAMOTO NAOTO)

浜松医科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 80402262

### (3) 連携研究者

なし