

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2011～2015

課題番号：23390408

研究課題名(和文) 超微小外科技術を応用したリンパ外科手術手技確立と国際共同研究

研究課題名(英文) Establishment of supermicrosurgical lymphatic surgery and international cooperation

研究代表者

光嶋 勲 (Koshima, Isao)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：60101804

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)： ICG(インドシアニンググリーン)蛍光リンパ管造影法の更なる進歩により、早期リンパ浮腫の診断が可能となりリンパ管静脈吻合術(LVA)を用いた症例数が増えた。早期リンパ浮腫に関してLVAを行うと完治に繋がる事が判明した。重症リンパ浮腫に対してはLVA、リンパ管移植、リンパ節移植、脂肪除去法などの合併外科治療を行い、一層の改良がなされてきた。また、近年ではリンパ節移植法は、合併症が多く、リンパ管移植術に代わってきている。海外への啓蒙活動としては、国外でのライブサージャリー、講習会を行い、技術と知識を教育してきた。また多くの外国人見学者が当科に研修をしに来ている。

研究成果の概要(英文)： ICG(indocyanine green)fluorography makes it possible to diagnose "early or occult stage lymphedema" Indication of LVA is expanded and more patients received LVA surgery. It is proved early stage patients got complete healing of lymphedema with LVA. It was found early stage or simultaneous LVA with cancer resection(prophylactic LVA)is the best strategy in future. In western countries"lymph nodes transfer" was only one previous technique for past 10 years. Nowadays it has some problems:donor site complications such as donor site lymphedema. We invented new technique: combined surgical treatment including LVA,lymphatic transfer,fat resection etc. for most severe"lethal leg edema".We insisted the superiority of combined technique in 10 years and it was proven to salvage patient lives. How to distribute of our original methods to the world?It was opened that many presentations,symposium,live surgeries in Int'l courses and biannual meetings of World Society on Lymphology in worldwide.

研究分野：形成外科

キーワード：リンパ浮腫 LVA リンパ管静脈吻合

1. 研究開始当初の背景

我々はこれまで 1990 年から世界初のリンパ管静脈吻合術を開始し、約 26 年間この術式を用いた新しい治療法を開発してきている。また国際的な学会発表、講習会やライブ手術を行い、世界中に発信・啓蒙してきた。H24 年の時点ではその有効性は内外で確立され、形成外科を中心とした外科的治療が世界中に普及してきていた。本研究が開始された H23 年の時点ではこの術式ができる外科医は極めて少なく、外科治療が可能な患者はごく一部だった。またこの術式は比較的中程度のリンパ浮腫には有効だったが、重症例には不十分であった。当時さらにわかり始めていたことはリンパ浮腫の患者の中には極めて重症例が存在し、我々の施設における分析によると、死亡例の患者がいることも判明しつつあった。つまり研究開始当時、この術式はすべての症例に適応にならないこと、さらに専門的術者が少数であるということ、それに対し多くの患者が治療に殺到しているという問題点があった。

2. 研究の目的

(1) これらの背景を改善する事が目的であった。特に、下肢の重症例をいかに治療するかということ。

(2) 重症例で死に至るリンパ浮腫を一つの独立した疾患分としてまとめる必要があった。

(3) 我々の確立した術式や新しい知見をいかに世界に啓蒙していくかということ。

(4) 特に海外の外科医をいかにトレーニングするかということなどを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 下肢の重症例に対しては、新しい術式として、これまでの LVA やリンパ管移植、リンパ節移植、さらには脂肪吸引法などを総合的に行う合併外科治療を確立し、重症例の個々の症例に対応してこれらの術式を

組み合わせて使用する新しい術式を過去 5 年間約 150 例に対して試みてきた。そしてできるだけ長期の経過観察を行いその効果を判定してきた。

(2) 過去 20 年間の評価法としては一番信頼できる方法は、撮影した写真を継時的に比較する方法が最も有効であるという結論に達した。個々の症例を詳細なポイントで比較検討し、有効性を判定してきた。

(3) 外国人医師への啓蒙としては、東大国際診療部と厚生労働省との協力により、留学生に日本の仮医師免許を取得するシステムを完成させ、彼らは実際の手術を行い手術方法をマスターするという教育法を導入した。また海外への発信法としては、5 年前からバルセロナ大学、台北チャンカンメモリアル病院、シカゴ大学、(MD アンダーソン癌センター)、東京大学の 4 施設の代表者による世界リンパ外科治療学会を立ち上げ、筆頭研究者が初代理事長となり、年 1 回学会を開催している。これを通じて世界中に我々の得た知見や術式を啓蒙してきた。

4. 研究成果

(1) 過去の症例に於いてリンパ浮腫に合併する血管肉腫の症例を多く経験している。ほとんどの症例は、短期間に死亡するが数例で腫瘍消失例がでていた。これらの症例の共通点は、過去にリンパ管静脈吻合術がなされており、この手術により腫瘍免疫が活性化され、腫瘍が消失したことが考えられる。さらにリンパ浮腫に合併した先天性免疫異常疾患や新生児乳び胸腹水症で通常であれば感染症で死亡する例がリンパ管静脈吻合術によって感染症を克服し長期生存する可能性が出てきている。つまり、リンパ系の外科治療でリンパ浮腫のみならず先天性免疫異常疾患や悪性腫瘍の根治術の可能性がでてきている。このことは将来、血

管外科と同様なリンパ管外科を独立した外科の一分野として、設立すべき可能性が出てきたことを意味する。

(2) これまでの長期の経過を追うたびに外科治療法の重要性が増してきている。

今後はこの術式の啓蒙を婦人科医や乳腺外科医に広めていく必要がある。そうすることにより将来的に全世界のリンパ浮腫の患者を劇的に減らすことができると思われる。

(3) 現在多くの外国人がリンパ外科を学ぶために当科に見学・研修に来ており、さらに多くの外国人にも手術ができる体制を整えてきた。東大病院では3年前より国際診療部が設置され、専門の職員が外国人医師の受け入れを調整できるようになった。国際診療部とタイアップし、仮医師免許を取得させ、より多くの外国人に対して技術と知識を教育した。また、国外でのライブサージャリーや講習会を各国のリーダーとコラボしていった。当科の技術は、世界中で広く求められて、いずれ各国に1施設が必要になるであろう。さらに医師のみでなく国内外のコメディカル、特にリンパ浮腫を専門とする理学療法士・看護師たちに、外科的治療法では、早期・予防的リンパ管静脈吻合術の重要性を啓蒙していく必要がある。また海外の患者が国際診療部を介して治療依頼をしてきている。この数年間で、クエート、南アメリカ、南アフリカからのもっとも難しい原発性リンパ浮腫の小児例の治療が当科でなされたことは、大きな実績である。

昨年サンフランシスコ世界国際リンパ学会では、多くの演題発表がなされ、当科の実績は、一大勢力であることが示された。その他、海外からの招待講演も多数あり、中国マイクロ学会、アメリカリンパ浮腫外科治療講習会、ラテンアメリカ微小外科学会などにおいて、リンパ浮腫外科治療に関する講演がなされている。外国人のリンパ

浮腫を学ぶ希望者は相変わらず多く、今年も約50名の医師が当科にて治療法の研修を受けた。

(4) 年間約300例以上のリンパ浮腫の手術を行い、この症例数は、日本だけでなく世界一の症例数を誇る数である。2004年より過去13年間行われた約1000例のリンパ管静脈吻合(LVA)の外科的治療の術後経過を半年ごとに外来受診でチェックし続けている。これらの症例を詳細な写真によりパワーポイントで術前術後の変化、有効性に関して評価が行われている。これは膨大な時間と連日のチェックが必要であったが今年も継続的な評価がなされている。各症例の軽症から重症に対する手術適応とその後の評価は、年間約100回の国内外の発表や講演でなされている。おそらく我々施設からの発表数、英語論文数(年間約50)は世界で最多であろう。

(5) 術式の大きな変遷は、LVAの吻合数が少数から多数吻合へと変わってきた。また数年前から始めた、重症下肢例に対するリンパ管移植は、当初は一ヶの移植片のみであったが、重症例に対しては複数のリンパ管移植を行うことで有効率が上がることが判明した。これにより、複数のリンパ管移植法がほぼ確立された。この方法は、現地では東大からの発信が続いている。

(6) シカゴでのリンパ浮腫講習会(2016年9月)では筆頭研究者から重症で死に至るリンパ浮腫の新しい光嶋コンセプトとして、致死性リンパ浮腫の提言がなされた。これまでリンパ浮腫の死亡に至る例があることはあまり知られておらず、このコンセプトは今後リンパ浮腫の患者たちの命を救うために極めて重要なものとなるであろう。

(7) 昨年末、リンパ浮腫に合併する血管肉腫にこれまで行っていた術前のリンパ吻合がなくとも、肉腫発生後早期にリンパ吻合を行えば、腫瘍が完全に消滅するという

驚くべき結果が得られた。現在、東大の免疫治療学の垣見教授、皮膚科山田助教らと共に、この癌に対する腫瘍免疫の有効性について基礎的な見地から解明されつつある。リンパ管吻合を行うことによりなぜ腫瘍が消失するかという機序が解明されれば、血管肉腫に相当する極めて致死的な癌に対する強力な免疫治療法が開発される可能性が出ている。さらに我々の経験から致死的な先天性免疫不全に合併したリンパ浮腫例に外科的治療がなされた結果、救命される可能性も出てきている。このようにリンパ外科によってこれまでのリンパ浮腫の治療のみならず致死的な癌や先天性免疫異常が救済できる可能性が出てきている。これら点が今後大きく発展する可能性がある。

(8) リンパに発生する、スチュワートトレベース症候群(化学療法を施しても6か月以内に死亡する重篤な疾患)に対する治療法として LVA による完治の可能性をこれまで報告してきた。

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 36件)

〔学会発表〕(計 53件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：

取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

光嶋勲(KOSHIMA, Isao)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：60101804

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：