

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23792044

研究課題名(和文) ラット静脈角の生理学を利用した新たなリンパ管静脈吻合術の開発

研究課題名(英文) Peripheral venous angle plasty using physiological mechanism of venous angle in rats

研究代表者

山口 憲昭 (Yamaguchi, Kazuaki)

岡山大学・医学部・客員研究員

研究者番号：90600578

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：現在臨床応用されているリンパ管静脈吻合術は奏功率が低く、根本的に治療法としての問題を有しているものと推察される。その理由の一つとして弁構造を有さない単純な吻合であり、静脈圧と拮抗しリンパ流が停滞、逆流してしまうことがあげられる。我々は、ラットにおける静脈角部の構造を解剖学的、生理学的に観察した。静脈角におけるリンパ管と静脈の生理的吻合部では、内膜構造で内貼りされた構造であるほか、弁状の構造となっており、腹圧の上昇や呼吸性の胸郭内圧変動による逆流を防止する機構がそなわっていることがわかった。この構造を利用して新たな術式の開発に貢献できるものと考えている。

研究成果の概要(英文)：Venous angle and terminal end of thoracic lymphatic duct was observed anatomically and physiologically. The end of terminal thoracic duct is a physiological anastomosis of lymphatics and venule, and is lined of endothelium and structured of a valve in a semilunar shape. The valve protect a reflux from venule to thoracic duct in intermittent venous hypertension such as inspiratory fluctuation and intraabdominal pressure.

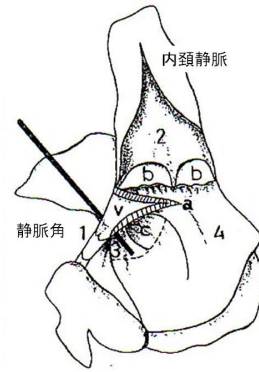
研究分野：リンパ浮腫

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・形成外科

キーワード：リンパ浮腫 静脈角 生理的吻合

1. 研究開始当初の背景

- (ア) リンパ浮腫 患肢の浮腫を進行性に認めるリンパ浮腫は、QOL を大いに阻害し、治療を望む患者はますます増え続けている状況である。具体的には、当邦においてリンパ節郭清を伴う乳がん術後、子宮がん、膀胱癌術後患者などがあり、罹患者数は約 10～15 万と推定されている。また、途上国においてはフィラリア症によるリンパ浮腫が問題となっており、現在感染者数は 4000 万人以上にのぼり、リンパ浮腫の治療法の確立は急務である。(Addiss DG ら *Filaria J* 2007)。
- (イ) リンパ管静脈吻合術 一方、その治療法としては保存療法を中心に行われてきたが、顕微鏡下手術の登場に伴い、1977 年に O'Brien らによって報告された。(O'Brien BM ら *Br J Plast Surg* 1976) 吻合方法についても、皮下の浅い層のリンパ管と浅静脈に対して、端々吻合、端側吻合、両者の併用など様々な方法が考案された。しかし、長期的な成績の報告としては芳しいものではなく、日本における代表施設である当院の 10 年間の成績では、図のごとく軽快するものが 1/3、不変が 1/3、増悪するものが 1/3 といった具合であり、外科治療法としての奏功率は未だ低水準といわざるを得ない。



*Radiology*. 2009) 以上より、リンパ管静脈吻合部でも静脈血のリンパ側への流入は生じてはならないと考えるのが妥当である。従来あるリンパ管内の弁構造はリンパ浮腫を生じると、徐々に変性してしまい逆流防止弁機能は低下してしまう。これは、実際の臨床所見として吻合直後の血液の逆流に伴う患肢の点状発赤に一致する。このような状態では、おそらくリンパ管は線維化を生じ、残存したリンパ管の機能障害を助長している可能性すらある。現在の方法では、リンパ管内圧と静脈圧が一定の均衡が取れた場合のみ、開存状態を継続し、リンパ流のドレナージを行っているものと考えられる。そのため、奏功率が 1/3 と低水準なのであろう。ここで、より太い静脈にリンパ管を弁構造を有した状態で吻合する本方法が上記の問題を改善するものと考えられる。この術式の開発に先駆けて、ラットにおける静脈構造の明らかにし、根治性の高い術式の開発へ応用することが目的である。

2. 研究の目的

- (ア) 生理的なリンパ管静脈吻合部についての研究は 1960 年代後半から屍体動物実験において光学顕微鏡、電子走査顕微鏡による観察をなされており、左右に単管もしくは、複管として認めること、多くは二尖弁を形成し静脈内へ流入すること、胸管の遠位に比較すると吻合部周辺では平滑筋組織が減少し、静脈壁のようになることなどがわかっている。(Miyakoshi K ら *Kaibogaku Zasshi*. 1984、Albertine KH ら *Anat Rec*. 1982、Threefoot SA. *Cancer Chemother Rep*. 1968)その後 2000 年を過ぎたころより、観察機器の近代化がすすみ、造影 CT、MRI、超音波検査を駆使して胸管、静脈角の非侵襲的な観察が可能となった。静脈角の弁構造に伴う逆流防止機構は生体内で必須の構造であり、この破綻はリンパ管への静脈血の逆流、リンパ液の回収の遅滞を生じ、臨床的にも乳び胸を生じることが分かっている。(Seeger M ら

3. 研究の方法

(ア) ラットの静脈角の解剖生理学

ウィスターラットを使用する。ネンブータル麻酔下に手術用顕微鏡下に左の鎖骨、第一肋骨を切除し、開胸することなく後面の静脈角を露出する。静脈角部の構造的評価は超音波検査にて撮影する。さらに、左の胸腔内に鈍針にてインドシアニンググリーン（以下 ICG）を投与し、同静脈角を定点の赤外観察カメラシステム（浜松フォトニクス）にて

観察、録画する。これを輝度解析ソフトを使用し、輝度波形を計測する。

- (イ) また、直径 2 - 3  $\mu\text{m}$  の蛍光ビーズを胸腔内に投与し、同静脈角部で実体顕微鏡にて観察する。蛍光ビーズの移動速度を観察し実際のリンパ流速を測定する。ただしリンパ管壁が厚い場合、ビーズを確認できなかったため、実体顕微鏡の対物レンズの工夫が必要である。 つづいて、ラットに挿管し、人工呼吸管理下とし呼吸性変動とリンパ流側、流速、ICG 輝度の変化を計測する。

#### 4. 研究成果

- (ア) ラットにおける静脈構造を明らかにした。呼吸性変動に伴い、圧勾配が波状となるのに従い、リンパドレナージは周期的に静脈へとドレナージされているのが見て取れた。また、弁構造が半月状となっており、胸腔内圧を上昇させてもリンパ管への逆流が起きないことも確認された。

- (イ) 一方、蛍光ビーズによる定量的な測定は実体顕微鏡での観察が奏功せず、失敗に終わった。しかし、リンパ管から静脈へのドレナージは、一定の流れではなく、周期的に取り込まれることがこの方法でも目視することができた。

- (ウ) 以上を踏まえて、別途当院倫理委員会の承認ののち、末梢における静脈形成術を臨牀応用した。これまでの単純な吻合術に比べて逆流が少ない術式として学会報告し、日本リンパ学会総会では西賞を授与していただき、新たな術式として注目を集めることができた。

#### 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 1 件)

— Yamaguchi K, Kimata Y, Yamada K, Suami H. Peripheral venous angle plasty: a new lymphovenous

anastomosis technique for lower extremity lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 2012 Jul;130(1):233e-235e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182550274.

〔学会発表〕(計 2 件)

末梢における静脈角形成術』-弁構造を有したリンパ管静脈吻合術-日本リンパ学会奨励賞(西賞)受賞論文、リンパ学  
山口憲昭、木股敬裕、山田潔、須網博夫  
平成 24 年 6 月 29 日(金)-7 月 1 日(日)  
東京女子医科大学総合外来センターおよび弥生記念講堂

PVAP(Peripheral Venous Angle Plasty)によるリンパ管静脈吻合術の長期成績  
日本形成外科学会総会 2013  
山田潔、木股敬裕、山口憲昭  
2013 年 4 月 3 日(水)~5 日(金)  
京王プラザホテル

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 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 0 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

山口 憲昭 (YAMAGUCHI, Kazuaki)  
岡山大学・医学部・客員研究員  
研究者番号: 90600578

(2) 研究分担者

( )

研究者番号:

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：

(3)研究協力者

小松 星児 (KOMATSU, Seiji)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：40423305