

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 24 日現在

機関番号：33303

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26893300

研究課題名(和文)リンパ浮腫の軽減を目的としたさらに有効なケア開発のための基礎的研究

研究課題名(英文)A Basic Study to Develop Effective Methods to Reduce Lymphedema

研究代表者

浅野 きみ (ASANO, Kimi)

金沢医科大学・看護学部・助教

研究者番号：10735351

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：リンパ浮腫の動物モデルを作製し、リンパ浮腫が起きる機序やリンパ浮腫を軽減、完治させる方法を探求した。マウスの後肢からのリンパは単径リンパ節、腹胸リンパ管、腋窩リンパ管、心臓へと流れていく。単径リンパ節を切除すると、切除後3日目ぐらいまでは後肢が浮腫になるが、その後浮腫は消失する。リンパ浮腫モデルの作製には成功しなかった。マウスでは、後肢のリンパは、皮下に広くひろがり、腹壁のリンパ管に流れ、胸壁のリンパ管、腋窩リンパ節へと流れていた。このことが、単径リンパ節切除後の後肢のリンパ浮腫が継続しない理由であることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to establish an animal model of lymphedema, in order to examine its mechanisms, as well as effective methods to reduce or completely cure it. In mice, the lymph flows from the hind limb to the heart through the inguinal lymph node, abdominal and thoracic lymphatic vessels, and axillary lymph node, in this order. After inguinal lymphadenectomy, hind-limb lymphedema occurs, and persists for approximately 3 days. The study did not succeed in establishing a model of lymphedema, possibly due to the following: the mouse hind-limb lymphatic system under the skin is extensive, and the lymph flows through the abdominal and thoracic lymphatic vessels toward the axillary lymph node, consequently preventing hind-limb lymphedema from persisting long after inguinal lymphadenectomy.

研究分野：基礎看護学

キーワード：リンパ浮腫 メスマウス リンパ流 インドシアニングリーン 腹壁リンパ節 下肢

1. 研究開始当初の背景

(1) 臨床において、続発性リンパ浮腫は、がんの手術でリンパ節を廓清した術後合併症として発生し、特に高齢女性の婦人科がん術後に上下肢に多く発生する。発症率は乳がん術後の腕で43%、手で34%、腕と手で22%¹⁾であり、全員が発生するわけではない。すなわち、リンパ浮腫を発生しない患者も存在する。リンパ浮腫が直接生命予後に関わることは少ないが、浮腫による日常生活の制限が生じる²⁾ため、リンパ浮腫を発症させないことが肝要である。しかしながら、リンパ浮腫が発生するかしないかの病態生理が不明であり、それを解明するために、リンパ浮腫の動物モデルの作製が必要である。

(2) リンパ浮腫軽減させるという用手的ドレナージュの効果の原理が不明な点がある。組織学的評価を行うために、リンパ浮腫モデルでの検討が必要である。

(3) リンパ浮腫の完治の方法はまだ不明³⁾である。リンパ浮腫モデルでの新たな治療法を検討する。

2. 研究の目的

(1) 後肢から腋窩までのリンパ管、リンパ節を明確にする。

(2) マウスの後肢にリンパ浮腫を作製する(リンパ浮腫モデル)。

単径リンパ節の廓清(リンパ管の切断)で後肢にリンパ浮腫が出現するかしないかの検討を行う。

リンパ浮腫モデルが作製できた場合、その浮腫を軽減する方法を検討する。

リンパ浮腫モデルが作製できない場合には、なぜリンパ浮腫モデルができないかの理由を検討する。

3. 研究の方法

(1) 下肢からのリンパ管の分布を探る。

後肢の皮下に色素(パテントブルーなど)や蛍光色素であるインドシアニングリーン(ICG)を投与し、リンパ節やリンパ管を描写する(図1)。麻酔はイソフルランを使用することで、長時間の麻酔が可能である。

(2) リンパ浮腫モデルの作製をする。右後肢を実験側とし、左後肢を対照側とする。

単径リンパ節の廓清(リンパ管の切断)を行い、後肢にリンパ浮腫が出現し、それが継続するかを検討する。

リンパ節廓清後、毎日後肢に ICG を注入(2 μ L)し、ICG が後肢に貯留してリンパ流が停滞しているのか、また他の流れについてリンパ管(腹壁リンパ管や腋窩リンパ節)が描写されるかどうかを検討する。実験期間は約2週間とする。

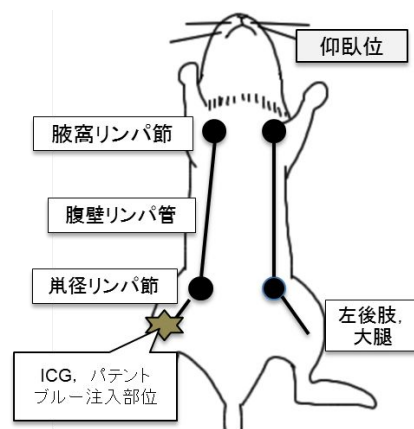


図1 単径リンパ節、腹壁リンパ管、腋窩リンパ節の位置とパテントブルー、ICG 注入部位

(3) 単径リンパ節を廓清した部位ではリンパ管の再生が起きているのかどうかを検証する。

単径リンパ節を廓清した部位の組織(周辺の皮膚や深部の筋も含む)をリンパ節廓清後3、7、11、15日に採取し、ヘマトキシリン-エオジン染色、Lyve-1抗体によるリンパ管内皮細胞の免疫組織化学染色などを行う。

(4) リンパ節を廓清した数ヶ月後に後肢のリンパ浮腫は起きるのか、リンパ節廓清部位でのリンパ管の再生の有無を検討する。

単径リンパ節を廓清し、その1、3、6、12ヶ月後に ICG を後肢皮下に注入し、浮腫が存在するか、リンパ管がどのように描写されるかを検討する。

4. 研究成果

(1) 後肢(下腿、大腿)の皮下に色素(パテントブルー)や ICG を投与すると、後肢からのリンパ管、次に単径リンパ節、腹壁リンパ管と描写され、その後、腋窩リンパ節が描写されることが判明した。(図2)後肢から単径リンパ節までのリンパ管は1本、単径リンパ節から腋窩リンパ節を結ぶ腹壁リンパ管は1本となっていることが多いが、まれに2本のリンパ管が出現することがあった。

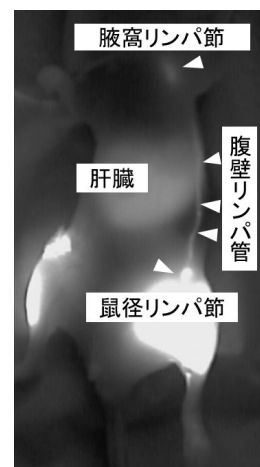


図2 リンパ管の描写

(2) 単径リンパ節の郭清（リンパ管の切断も伴う）を行うと、約3日までは後肢の浮腫が見られるが、その後は浮腫は消失する。

(3) 後肢に注入した色素や ICG は後肢や下腹部に拡散することが分かった。すなわち、注入された色素や ICG は皮下組織を拡散することが判明した。

(4) 後肢に注入した ICG は郭清した単径リンパ節の部位に一部が貯留することも判明した（図3）。

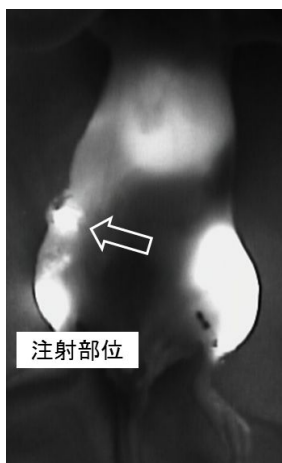


図3 リンパ節郭清部位と ICG 貯留(矢印)

(5) 皮下に拡散した ICG やリンパ節郭清部位に達した ICG は腹壁リンパ管に流入し、腋窩リンパ節に達することが判明した（図4）。



図4 腋窩リンパ節に流入

(6) 単径リンパ節郭清（リンパ管の切断を伴う）後にみられる後肢の浮腫（リンパ、組織間液の貯留）が軽減するのは、後肢の貯留したリンパや組織液が皮下組織に拡散、または単径リンパ節郭清部位まで流れ、その後、腹壁の毛細リンパ管に流入し、次に腹壁のリンパ管、腋窩リンパ節へと流入することで後肢の浮腫が軽減したと考えられる。

(7) この結果は、人へのリンパ浮腫を軽減させる方法として、皮下組織のリンパ、組織液をリンパ節郭清部位や切断されたリンパ管

の部位の周辺の皮下組織へと流し、周囲のリンパ管（毛細リンパ管）へリンパを流し込めば、浮腫が軽減する可能性が示唆される。

(8) 問題点としては、リンパ節を郭清した部位でのリンパ管の再生が起こるのかが未だ不明である。皮下を流れたリンパが、実際にどのような経路で太いリンパ管に流入するのかが明らかにはなっていない。

人では、リンパ節郭清やリンパ管を切断しても浮腫が出現しない場合もあることや、数年かかって出現するため、それへの解明がまだである。

<引用文献>

Paskett ED, Naughton, MJ, McCoy TP, et al.: The epidemiology of arm and hand swelling in premenopausal breast cancer survivors, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 16(4):775-82, 2007.

小川佳宏, リンパ浮腫の治療と予後 概論: *Angiology frontier*, 12(2): 107-113, 2013.

Suami H, Chang DW. Overview of surgical treatments for breast cancer-related lymphoedema, *Plast Reconstr Surg.* 126(6):1853-1863, 2010.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

向井 加奈恵、小松 恵美、中島 由加里、浦井 珠恵、浅野 きみ、中谷 壽男、未経験者による三角筋筋肉内注射の位置決め器具の使用に関する正確性と簡便性の生体での検討、形態・機能、査読有、14(2)、75-83、2016

Kanae Mukai, Emi Komatsu, Tamae Urai, Yukari Nakajima, Kimi Asano, Noriyuki Ozaki, Toshio Nakatani, Anatomical investigation of position of crossing of superficial branch of radial nerve and cephalic vein and its frequency. *Structure and Function*, 14(1), 3-11, 2015. (査読有)
<http://doi.org/10.11172/keitaikinou.14.3>

〔学会発表〕(計5件)

中谷 壽男、中島 由加里、小松 恵美、浦井 珠恵、浅野 きみ、向井 加奈恵、三角筋・中殿筋の筋肉内注射（筋注）部位選定の方法．第121回日本解剖学会総会・全国学術集会、2016年3月27日-3月30日（発表日28日）「ビッグパレットふくしま」（福島県郡山市）

向井 加奈恵、浦井 珠恵、浅野 きみ、中島 由加里、須釜 淳子、中谷 壽男、Estradiol Benzoate の創部塗布による皮膚創傷治療への効果 肉眼的検討 . 第45

回日本創傷治癒学会、2015年11月30日～12月1日(発表日1日)、「JRタワーホール&カンファレンス」(東京都千代田区)

中谷 壽男、小松 恵美、浅野 きみ、向井 加奈恵、浦井 珠恵、中島 由加里、鼠径リンパ節を郭清した下腿に作製した創傷は治癒が遅延するか。第45回日本創傷治癒学会、2015年11月30日～12月1日(発表日1日)、「JRタワーホール&カンファレンス」(東京都千代田区)

浦井 珠恵、向井 加奈恵、小松 恵美、中島 由加里、浅野 きみ、中谷 壽男、三角筋筋肉内注射位置決め器具の使用未経験者における測定部位のずれの検討。コ・メディカル形態機能学会 第14回学術集会、2015年9月26日、「埼玉医科大学川角キャンパス」(埼玉県入間郡)

小松 恵美、向井 加奈恵、浦井 珠恵、浅野 きみ、中島 由加里、中谷 壽男、リンパ節切除とリンパ管切断による皮膚創傷治癒への影響。第17回日本褥瘡学会学術集会、2015年8月28日-29日(発表日29日)、「仙台国際センター」(宮城県仙台市)

〔その他〕

ホームページ

金沢医科大学

<http://nkrims.kanazawa-med.ac.jp/profile/ja.bba60d07bb37a901ffdaee2f8b75c27a.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浅野 きみ (ASANO, Kimi)

金沢医科大学・看護学部・助教

研究者番号：10735351