

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：14101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K16984

研究課題名（和文）超微小血管外科手技による動物リンパ液鬱滞モデル作成とリンパ浮腫発生機序の解明

研究課題名（英文）Establishment of lymphatic congestion animal model with supermicrosurgical techniques and analysis of the pathogenesis of lymphedema

研究代表者

石浦 良平（Ishiura, Ryohei）

三重大学・医学系研究科・助教

研究者番号：50797058

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：動物リンパ液鬱滞モデルを作成し、リンパ浮腫発症機序の解析を行う上で、我々はリンパ液が鬱滞した状態でのリンパ節の変化について焦点を当て研究をすることとした。そのために、まずはリンパ節内リンパ液鬱滞モデルを作成することとした。モデル作成の上で使用するリンパ節として腋窩リンパ節、膝下リンパ節、後腹膜内リンパ節、鼠径リンパ節、頸部リンパ節を候補に挙げた。しかし、いずれもリンパ節の形態やスーパーマイクロサージャリーの技術をもっても動静脈・輸出リンパ管・輸入リンパ管の安定した剥離は困難であり、また、唯一安定した剥離が行えた頸部リンパ節はラットのもつ強力なリンパ新生により鬱滞モデルの作成は達成できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ラットにおけるリンパ節は報告されているよりも多くの個体差があること、ヒトにおけるリンパ節と異なり各部位によりサイズ、形態、血管系、リンパ系にそれぞれ大きく異なる特徴があることがわかった。これにより、今後の手術手技を使用するラットリンパ節を用いた研究について、それぞれの特徴を利用した様々な研究が効率的に行えることとなり学術的意義は非常に大きいと言える。また、様々な創意工夫をもってしてもヒトに比べラットのリンパ新生能力が非常に高いことが判明し、ヒトにおけるリンパ浮腫発生予防に重要なリンパ新生をラットのメカニズムから知見を得、臨床に生かすことができれば社会的意義は非常に高い。

研究成果の概要（英文）：In order to establish a lymphatic congestion animal model and to analyze the pathogenesis of lymphedema, we planned to focus on the changes in the lymph nodes under conditions of lymphatic congestion. To this end, we tried to create a model of lymphatic fluid congestion in the lymph nodes.

The axillary, below-knee, retroperitoneal, inguinal, and cervical lymph nodes were selected as candidates for use in this model. However, even with supermicrosurgical techniques, it was difficult to achieve stable dissection of arteries, veins, afferent lymph ducts, and efferent lymph ducts in any of the lymph nodes. Cervical lymph node was the only lymph node that could be stably dissected, however, even the cervical lymph node, we could not achieve to establish a congestion model due to the strong lymphogenesis in rats.

研究分野：形成外科

キーワード：リンパ浮腫 ラット リンパ節

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在、日本における乳がん罹患率は女性の癌罹患率の第1位、子宮癌は第5位(国立がんセンター 最新がん統計)でありその治療予後は良好である。しかし、乳がん患者のサバイバーのうち全切除とリンパ郭清を行ったものの49%がリンパ浮腫の感覚を訴えており重症な浮腫を呈するものに至っては13%との報告がある(Petrek et al. Cancer. 2001 Sep15;92(6):1368-77.)。リンパ浮腫は免疫不全を起こすことにより時にDICに至ることや、悪性肉腫(Stewart-Treves syndrome)の発生源地となることが知られている。そのため、リンパ浮腫は現在世界的な問題となっている。

リンパ浮腫の発生原因として悪性腫瘍切除に伴うリンパ節郭清による郭清部位より末梢でリンパ液の鬱滞と考えられているがその詳細についてはまだまだ不明な点が多い。骨盤内リンパ節郭清症例の場合、鼠径部リンパ節は intact であるにもかかわらず、臨床的にはリンパ浮腫の進行とともに鼠径部リンパ節が変性される所見が散見されている。この原因としてリンパ節内もリンパ液が鬱滞することでリンパ節自体に変性が起きている可能性があると考えた。リンパ浮腫における我が国での外科的治療の第一選択はリンパ管細静脈吻合であるが、世界的には侵襲は高くなるが手技がやや容易である遊離リンパ節移植が第一選択として主流となっている。遊離リンパ節移植は、リンパ浮腫を起こしていない他部位の intact なリンパ節を血管柄付きで採取し、リンパ浮腫を発症している患肢のレシピエント血管に採取したリンパ節の動静脈を吻合し移植するものである。これはリンパ節が持つ生理的リンパ静脈シャントにより鬱滞したリンパ液を静脈にドレナージすることとリンパ管新生を促すことによりリンパ浮腫を改善することを目的とした手術である(Chang DW et al. Plast Reconstr Surg. 2016 Sep;138(3 Suppl):209S-18S)。2000年代以降に広がり始めた術式で治療効果は高いとされているが、合併症としてドナー部に新たなリンパ浮腫を引き起こすというものがある。比較的新しい治療法のため長期予後は報告されていない。この術式では通常移植リンパ節の輸出リンパ管を患肢のリンパ管もしくは静脈に吻合するという行われていない。先に述べたように下肢リンパ浮腫の発症原因として悪性腫瘍切除に伴う骨盤内リンパ節郭清によるリンパ液の鬱滞であるが、鼠径部のリンパ節は intact である。それにもかかわらず、臨床的には鼠径部のリンパ節がリンパ浮腫の進行とともに変性を認めている。仮にこれがリンパ節内のリンパ液の鬱滞が原因で鼠径部のリンパ節が変性を起こしているとするれば、リンパ浮腫は通常進行性の疾患であるため移植リンパ節にも同じような変性が長期的には起こる可能性があると考えられる。

これにより intact なリンパ節がリンパ浮腫の患肢では変性する機序が解明できれば、現在世界で第一選択として行われているリンパ節移植を非常に治療効果の高い進化させた術式にすることができると考える。また、将来的には鼠径部のリンパ節の変性を回避させる手段を解明することで、現行のリンパ節移植に代わる今までにない新しいリンパ浮腫治療法ができると考える。それと同時に、鼠径部のリンパ節の変性を回避できることでリンパ浮腫の進行の抑制だけでなく、ひいてはリンパ浮腫という疾患そのものの発症を大幅に減少させられると考える。それによってがんで苦しむ患者の方々へのさらなる苦しみにつながるリンパ浮腫から解放することにもつながる。

2. 研究の目的

ラットモデルを用いてリンパ節のリンパ液のドレナージ不全を起こさせるとリンパ節は変性を起こすのかを研究期間内に明らかにしたい。また、変性するとすれば経時的にどのような過程をたどるのか形態的・病理組織学的に解明したい。

3. 研究の方法

ラットを用いリンパ液鬱滞リンパ節モデルを作成することとした。そのために、ラットのリンパ節を動脈・静脈・輸出リンパ管・輸入リンパ管を剥離はした上でリンパ節を周囲組織から遊離させ輸出リンパ管のみ結紮・切離しドレナージ不全を起こさせる。コントロール群についてはラットのリンパ節を動脈・静脈・輸出リンパ管・輸入リンパ管を剥離はした上でリンパ節を周囲組織から遊離させるのみとする。それぞれの変化を見る際に遊離リンパ節へのリンパ新生が障害となるため、リンパ新生を阻害するためにシリコンなどを用い物理的にリンパ新生を阻害する。使用するリンパ節は腋窩リンパ節、膝下リンパ節、後腹膜内リンパ節、鼠径リンパ節、頸部リンパ節を候補とした。

4 . 研究成果

動物リンパ液鬱滞モデルを作成し、リンパ浮腫発症機序の解析を行う上で、我々はリンパ液が鬱滞した状態でのリンパ節の変化について焦点を当て研究をすることとした。そのために、まずはリンパ節内リンパ液鬱滞モデルを作成することとした。

モデル作成の上で使用するリンパ節として腋窩リンパ節、膝下リンパ節、後腹膜内リンパ節、鼠径リンパ節、頸部リンパ節を候補に挙げた。しかし、いずれもリンパ節の形態やスーパーマイクロサージャリーの技術をもっても動静脈・輸出リンパ管・輸入リンパ管の安定した剥離は困難であり、また、唯一安定した剥離が行えた頸部リンパ節はラットのもつ強力なリンパ新生により鬱滞モデルの作成は達成できなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------