

201128099A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

原発性リンパ浮腫全国調査を
基礎とした治療指針の作成研究

平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 笹嶋唯博

平成 24 年 (2012) 年 3 月

目 次

[I] 研究報告

研究代表者 笹 嶋 唯 博	1
---------------------	---

[II] 参考資料

1. 原発性リンパ浮腫診断治療指針	5
2. 原発性リンパ浮腫に関する政策への共同提言	93

[III] 研究成果の刊行に関する一覧表	95
----------------------------	----

[IV] 研究班会議議事録	97
---------------------	----

[I] 研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括・分担研究報告書

原発性リンパ浮腫全国調査を基礎とした治療指針の作成研究

研究代表者 笹嶋 唯博 旭川医科大学理事，副学長

外科学講座 循環・呼吸・腫瘍病態外科学分野 教授兼任

研究要旨 【背景】原発性リンパ浮腫は四肢に高度の浮腫をきたす慢性進行性難治性疾患である。【目的】1、診断治療指針作成 2、政策提言の取りまとめ。【結果】1、診断治療指針；総勢 31 名の著者により、11 章にわたる指針が執筆された。原発性リンパ浮腫に係る事項が網羅された内容となった。さらに各項目ごとに推奨と懸案事項が明記され、本邦における原発性リンパ浮腫の診断治療の標準化に寄与することが期待される。2、政策提言；以下の 2 点について政策提言とする。1）指針に推奨された医療体系について保険収載し、患者負担の軽減を図ること。2）治療手段の開発を基礎研究から臨床研究に至るまで国として支援し、強力で推し進めること。【まとめ】本疾患の診療の発展が期待される。

研究分担者

齊藤幸裕 旭川医科大学
循環・呼吸・腫瘍病態外科学
特任助教

中西秀樹 徳島大学医学部 形成外科
教授

橋本一郎 徳島大学医学部 形成外科
准教授

重松 宏 国際医療福祉大学 教授
山王メディカルセンター
血管病センター長

笹嶋由美 北海道教育大学 健康管理学
教授

西條泰明 旭川医科大学 地域保険疫学
教授

A. 研究目的

原発性リンパ浮腫はリンパ管の形成異常によるリンパ渇流障害から四肢に高度の浮腫をきたす疾患で、通常若年者に発症する慢性進行性難治性疾患である。本研究に先立って 2009 年度難治性疾患克服研究事業でフィジビリティスタディーとして「原発性リンパ浮腫の患者動向と診療の実態把握のための研究班」を立ち上げ全国疫学調査を施行した。本申請はこの継続事業として 2 年間の研究期間で以下の点を目的に事業を行うこととした。

- 1) 疫学調査、QOL 調査を踏まえ、多角的視点に基づいた診断治療指針を作成する。
- 2) 全研究を通じて明らかとなった原発性リンパ浮腫の診療について問題点を明らかに

し、今後の厚生労働行政に役立ててもらうため、政策提言を行う。

これらの活動に対し同じ原発性リンパ浮腫を対象に活動している難治性疾患克服研究事業「原発性リンパ浮腫患者におけるリンパ機能評価による重症度分類と新たな治療法の検討」研究班と連携し行うとともに、日本脈管学会、日本形成外科学会、日本リンパ学会、日本静脈学会、日本血管外科学会の5学会にご支援いただくことを各学会理事会で承認いただいた。

B. 研究方法

1. 倫理面への配慮

疫学調査については旭川医科大学、徳島大学にて各々倫理委員会の審査を受け承認された(旭川医大 承認番号 626、徳島大学 承認番号 926)。また本研究への協力を日本血管外科学会、日本脈管学会、日本静脈学会、日本リンパ学会、日本形成外科学会に依頼し、すべての学会の理事会で了承された。それにより各学会員名簿の提供がなされた。患者 QOL 調査については旭川医科大学の倫理委員会の審査を受け承認された(承認番号 828)。また COI 委員会の承認を得て施行し、すべての研究者において利益相反はない。患者に対しては説明書を同時に配布し書面での同意を得ている。

2. 原発性リンパ浮腫診断治療指針作成

本研究班員の他に各学会から推薦された研究協力者を加え、総勢 12 名で原発性リンパ浮腫診断治療指針作成委員会を組織した。研究班会議にて指針の概要を決定し、本疾患の診療を行っている国内外の医師に各項目ごとに執筆を依頼し回収した。事務局で編集した後、委員会に承認をいただき、各学会理事会での承認を得ることとした。

3. 政策提言の取りまとめ

班会議にて素案を取りまとめ、各学会の理事会で承認を頂き、共同提言とすることとした。

C. 研究結果

1. 原発性リンパ浮腫診断治療指針作成

総勢 31 名の著者により、11 章にわたる指針が執筆された(構成は表 1 を参照)。これによりリンパ管の解剖、生理といった基礎から、リンパ浮腫の定義、病態生理、診断、治療の詳細が記載され、患者 QOL に至るまでの原発性リンパ浮腫に係る事項が網羅された内容となった。さらに各項目ごとに推奨と懸案事項が明記され、本邦における原発性リンパ浮腫の診断治療の標準化に寄与することが期待される。

現在、最終的な校正を行い、研究班班会議での承認を得ており、各協力学会の理事会での承認を待つ段階となっている。平成 24 年 8 月の発刊を目指している。

4. 政策提言の取りまとめ

これまでの全ての研究活動を通し、原発性リンパ浮腫診療に関わる問題点が明らかとなった。これを踏まえて以下の 2 点について政策提言とする予定でいる。

1) 原発性リンパ浮腫診断治療指針に推奨された医療体系について保険収載し、患者負担の軽減を図ること。

2) 原発性リンパ浮腫を完治させるため、治療手段の開発を基礎研究から臨床研究に至るまで国として支援し、強力で推し進めること

これらについて各協力学会に提案し、理事会で承認を受け、学会との共同提言として提出することが決定した。平成 24 年 8 月 2 日に厚生労働省へ提出する。

表 1 原発性リンパ浮腫診断治療指針の構成

1. 本指針のエビデンスレベルの評価	西條泰明
2. リンパ管の解剖	大谷 修
3. リンパ管の生理	河合佳子, 大橋俊夫
4. リンパ浮腫の概要	
1) 日本におけるリンパ浮腫治療の歩み	重松邦広, 重松 宏
2) リンパ浮腫の病態生理	久保良彦, 齊藤幸裕
3) リンパ浮腫の定義, 分類	久保良彦, 齊藤幸裕
4) 原発性リンパ浮腫: 最近の病型診断・病期診断	Lee BB., laedo J
5) 原発性リンパ浮腫の疫学	齊藤幸裕
5. リンパ浮腫の診断	
1) 初診時の理学所見と一般検査	松尾 汎
2) リンパ浮腫の評価	
(1) 超音波検査	松尾 汎
(2) リンパシンチグラフィ	前川二郎
(3) CT, MRI, MRL	松原 忍
(4) ICG 蛍光リンパ管造影	小川佳宏
(5) 浮腫の定量評価法	稲葉雅史
3) 鑑別診断	加藤逸夫
6. 原発性リンパ浮腫: 治療法と手技	
1) 保存的治療	
(1) リンパドレナージ	佐藤佳代子
(2) 圧迫療法: 弾性包帯, 弾性ストッキング	平井正文
(3) 間欠的空気圧迫法	廣田彰男, 古澤義人
(4) 複合的理学療法	小川佳宏
(5) 薬物療法	廣田彰男, 古澤義人
2) リンパ管静脈吻合術	光嶋 勲, 山本 匠
3) リンパ管静脈吻合術の前, 後療法	前川二郎
7. 原発性リンパ浮腫: 治療の有効性, 治療成績, 肢浮腫の予後	
1) 圧迫法を中心とする理学療法	北村 薫
2) リンパドレナージを中心とする理学療法	佐藤佳代子
3) リンパ管静脈吻合術および前後の理学療法	田中嘉雄
4) 各理学療法の比較と評価	小川佳宏
8. 原発性リンパ浮腫: その他の保存的治療	井上芳徳
9. 原発性リンパ浮腫: その他の侵襲的治療	
1) 減量術	
(1) 切除手術, 減量手術	久保良彦, 齊藤幸裕
(2) 脂肪吸引	久保良彦, 齊藤幸裕
2) リンパ誘導術	
(1) 人工材料	久保良彦, 齊藤幸裕
(2) 遊離筋皮弁	中西秀樹, 安倍吉郎
(3) Enteromesenteric bidge 手術	笹嶋唯博
(4) リンパ節静脈吻合術	松原 忍
3) リンパ球動注療法	加藤逸夫
10. リンパ浮腫合併症に対する治療	橋本一郎, 石田創士
11. QOL 調査	笹嶋由美

D. 考察

原発性リンパ浮腫はその病因、病態生理が十分解明されておらず、そのため正確な診断にもとづく根治的な治療法の開発がなされないまま現在に至っている。無論、本邦はもとより国際的にも信頼にたる疫学調査は行われていない。その中で近年のがん治療の進歩は手術合併症として急増する二次性リンパ浮腫患者の日常生活における困難さを際立たせ、リンパ浮腫治療に対する医療者の関心が急速に高まってきた。原

発性リンパ浮腫と二次性リンパ浮腫では治療上大きな区別はなく、患者の日常生活における QOL の障害には大きな相違がない。このような背景において、平成 21 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「稀少疾患に対する疫学調査」において「原発性リンパ浮腫の患者動向と診療実態把握のための調査研究」が本邦ではじめて行われ、さらに本研究は日本脈管学会、日本形成外科学会、日本リンパ学会、日本静脈学会および日本血管外科学会の承認・支援のもと、平成 22 年度の患者 QOL 調査、最終平成 23 年度の診断治療指針の作成まで発展的系統的に計画された。まず疫学調査の一次調査では上記学会員でリンパ浮腫診療に従事していると推察された全国 1760 施設に調査票を送付し、2887 名の患者が抽出された。二次調査は現在通院中の患者 1158 名を診療する医師およびコメディカル 257 名を対象に実施され、疫学データおよび患者 200 例に対し QOL 調査が行われた。

以上の調査結果を踏まえて、平成 23 年 10 月、本邦における診断・治療指針作成作業が完了した。原発性リンパ浮腫診断治療指針は諸外国においてはすでに上梓されているところであるが、特殊疾患の診療指針では病態や治療法の有効性評価、人種や環境の特異性、社会的、医療経済的特異性などが考慮される必要があり、本邦における独自の指針作成が求められる理由である。リンパ浮腫は歴史的に多数の診断法、治療法の開発、試行があるが、今なお十分な治療成果を上げられない難治性稀少疾患と位置づけられる。そのためランダム化比較試験を実施することは困難で、指針作成ではエビデンスレベルの選択肢が限定され、総説論文の域をでないものとなる懸念がある。このような特異的疾患背景に鑑み本指針では将来の改訂を念頭に置いて見据えて、国際的な整合性も考慮しつつ、まずは本邦の嚆矢とする位置付で発刊にこぎつけた。本指針作成に当たっては、リンパ浮腫診療

で実績のある国内・外 31 名の各領域における専門家にご協力をお願いし、専門分野を執筆いただいた。エビデンスレベルおよび推奨クラス分類は本邦における脈管疾患に関する指針として整合性を保持するため、「循環器病の診断と治療に関するガイドライン」(2005-2008 年度日本循環器学会、日本血管外科学会、日本血管内治療学会、日本血栓止血学会、日本心臓血管外科学会、日本糖尿病学会、日本脈管学会、および日本老年病学会合同研究班報告)に準じた基準を採用した。本指針の発刊に際し、日本脈管学会、日本形成外科学会、日本リンパ学会、日本静脈学会、日本血管外科学会のご支援に深謝申し上げます。

E. 結論

原発性リンパ浮腫に関して、全国疫学調査、患者 QOL 調査を施行し、この結果を踏まえ診断治療指針を作成した。本疾患の診療の発展が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 齊藤幸裕、笹嶋唯博。肝細胞増殖因子によるリンパ浮腫遺伝子治療の基礎的検討。リンパ学；34, 18-23, 2011

2. 学会発表

1) 齊藤幸裕、橋本一郎、中西秀樹、笹嶋唯博。原発性リンパ浮腫の全国疫学調査 — 原発性リンパ浮腫の克服を目指して —。第 54 回日本形成外科学会総会・学術集会；口述、2011 年

4 月 13 日、徳島

2) 齊藤幸裕、橋本一郎、中西秀樹、笹嶋唯博。原発性リンパ浮腫の患者動向と診療の実態把握のための研究。第 39 回日本血管外科学会学術総会；示述、2011 年 4 月 22 日、宜野湾

3) 齊藤幸裕、笹嶋唯博。原発性リンパ浮腫の患者動向と診療の実態把握のための研究。第 111 回日本外科学会定期学術集会；震災のため紙上発表のみ

4) 齊藤幸裕、橋本一郎、中西秀樹、笹嶋唯博。原発性リンパ浮腫の全国疫学調査と今後の展開。第 35 回日本リンパ学会総会；口述、2011 年 6 月 3 日、東京

5) 齊藤幸裕、橋本一郎、中西秀樹、笹嶋唯博。原発性リンパ浮腫の患者動向と診療の実態把握のための研究。第 31 回日本静脈学会総会；口述、2011 年 6 月 30 日、仙台

6) Yukihiro Saito, Tadahiro Sasajima. Therapeutic Lymphangiogenesis for Lymphedema by Gene Therapy of Hepatocyte Growth Factor Plasmid DNA.

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[II] 参考資料

2012 年版

原発性リンパ浮腫診断治療指針

推薦

日本脈管学会

日本血管外科学会

日本リンパ学会

日本静脈学会

日本形成外科学会

原発性リンパ浮腫診断治療指針作成委員会

厚生労働省難治性疾患克服研究事業

「原発性リンパ浮腫の患者動向と診療の実態把握のための研究」

「原発性リンパ浮腫全国調査を基礎とした治療指針の作成研究」

研究班 編

診断治療指針発刊にあたり

原発性リンパ浮腫はその病因、病態生理が十分解明されておらず、そのため正確な診断にもとづく根治的な治療法の開発がなされないまま現在に至っている。無論、本邦はもとより国際的にも信頼にたる疫学調査は行われていない。その中で近年のがん治療の進歩は手術合併症として急増する二次性リンパ浮腫患者の日常生活における困難さを際立たせ、リンパ浮腫治療に対する医療者の関心が急速に高まってきた。原発性リンパ浮腫と二次性リンパ浮腫では治療上大きな区別はなく、患者の日常生活における QOL の障害には大きな相違がない。このような背景において、平成 21 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「稀少疾患に対する疫学調査」において「原発性リンパ浮腫の患者動向と診療実態把握のための調査研究」が本邦ではじめて行われ、さらに本研究は日本脈管学会、日本形成外科学会、日本リンパ学会、日本静脈学会および日本血管外科学会の承認・支援のもと、平成 22 年度 of 患者 QOL 調査、最終平成 23 年度の診断・治療指針の作成まで発展的系統的に計画された。まず疫学調査の一次調査では上記学会員でリンパ浮腫診療に従事していると推察された全国 1760 施設に調査票を送付し、2887 名の患者が抽出された。二次調査は現在通院中の患者 1158 名を診療する医師およびコメディカル 257 名を対象に実施され、疫学データおよび患者 200 例に対し QOL 調査が行われた。

以上の調査結果を踏まえて、平成 23 年 10 月、本邦における診断・治療指針作成作業が完了した。原発性リンパ浮腫診断治療指針は諸外国においてはすでに上梓されているところであるが、特殊疾患の診療指針では病態や治療法の有効性評価、人種や環境の特異性、社会的、医療経済的特異性などが考慮される必要があり、本邦における独自の指針作成が求められる理由である。リンパ浮腫は歴史的に多数の診断法、治療法の開発、試行があるが、今なお十分な治療成果を上げられない難治性稀少疾患と位置づけられる。そのためランダム化比較試験を実施することは困難で、指針作成ではエビデンスレベルの選択肢が限定され、総説論文の域をでないものとなる懸念がある。このような特異的疾患背景に鑑み本指針では将来の改訂を念頭に置いて見据えて、国際的な整合性も考慮しつつ、まずは本邦の嚆矢とする位置付で発刊にこぎつけた。本指針作成に当たっては、リンパ浮腫診療で実績のある国内・外 31 名の各領域における専門家にご協力をお願いし、専門分野を執筆いただいた。エビデンスレベルおよび推奨クラス分類は本邦における脈管疾患に関する指針として整合性を保持するため、「循環器病の診断と治療に関するガイドライン」(2005-2008 年度日本循環器学会、日本血管外科学会、日本血管内治療学会、日本血栓止血学会、日本心臓血管外科学会、日本糖尿病学会、日本脈管学会、および日本老年病学会合同研究班報告)に準じた基準を採用した。本指針の発刊に際し、日本脈管学会、日本形成外科学会、日本リンパ学会、日本静脈学会、日本血管外科学会より多大なるご支援を頂き、本指針に承認、推薦を頂きました。ここに深謝申し上げます。

笹嶋 唯博

研究班 研究代表者

原発性リンパ浮腫診断治療指針作成委員会 委員長

厚生労働省難治性疾患克服研究事業

「原発性リンパ浮腫の患者動向と診療の実態把握のための研究」

「原発性リンパ浮腫全国調査を基礎とした治療指針の作成研究」

推奨度とエビデンスレベル

本指針では以下の基準に従い、推奨度（クラス分類）およびエビデンスレベルの表記を行った。

〈推奨度〉

- クラスⅠ 有効，有用のエビデンスがあり見解一致（強く推奨）
- クラスⅡ 有効性，有用性のエビデンスがあるが，見解不一致
 - ⅡA 有用な可能性が高い（推奨）
 - ⅡB 有用性が確立されていない（弱く推奨）
- クラスⅢ 無効や有害のエビデンスがあり否定的見解で一致（非推奨）

〈エビデンスレベル〉

- レベルA 複数のRCTまたはメタ解析で実証
- レベルB 単一のRCTまたは大規模NRCTで実証
- レベルC 専門家 and/or 小規模臨床試験で見解の一致がある
- レベルD エビデンスの低い試験，症例報告など

本指針の使用上の注意

本指針は基本的に医師を対象に書かれた内容である。

本指針は現在までに報告された文献をもとに作成されているが，原発性リンパ浮腫に関する報告は極めて少なく大規模臨床試験は皆無である。したがって今後発表される論文により本指針の内容が大きく改訂されることが予想される。また本指針に書かれている内容の殆どは保険適用外であり全ての診療施設で実施可能な内容ではないことも明記する。また内容においても各医師により判断される事項は多く，必ずしもコンセンサスが得られているものばかりではない。

以上の点を十分にご理解いただき，本指針を日常診療の一助としてご活用いただければ幸いである。

本指針は各医師が実地診療において診断法，治療法を選択する上での「指針」であり，最終的判断は各症例の病態を個別に把握した上で主治医が下すべきものである。指針に従わない診断法，治療法が行われたとしても，個々の症例での特別な事情を勘案した主治医の判断が優先されるものであり，決して訴追されるべき法的論拠を本指針が提供するものではないことを確認しておく。

本指針作成の資金と委員の利益相反

本指針作成の資金は厚生労働科学研究費補助金によるものであり，その他の公的あるいは民間企業等の財務上の支援は一切受けていない。研究活動及び指針作成に於いては日本血管外科学会，日本脈管学会，日本静脈学会，日本リンパ学会，および日本形成外科学会に多大なる支援を頂いたが，金銭的な援助は受けていない。

この指針の内容は特定の団体や製品，技術とは無関係であり利益相反もない。また全ての本指針作成委員および執筆者は特定の利益団体との利益相反はなく，また委員，執筆者相互の利害関係も存在しない。

本指針で使用した用語について

本指針では読者の混乱を避けるために可能な限り同一、あるいはほぼ差を認めない内容を意味する用語について同じ用語を使用することとした。以下に代表的なものを示す。

1. 複合的理学療法 Combined Physical Therapy: CPT

これは圧迫療法，用手的リンパドレナージ，スキンケア，運動療法を含む治療法を指す。これに生活指導を加えた複合的治療が提唱されているが，本指針では言及しない。

他に Complete or Complex, Decongestive Therapy (CDT), Complete Decongestive Physiotherapy (CDP) と表記されることがあるが基本的に同義と捉えられる。

2. 用手的リンパドレナージ Manual lymph drainage: MLD

他に徒手リンパドレナージ，リンパ誘導マッサージ，マニュアルリンパドレナージなどと表記される。

3. 簡易リンパドレナージ Simple lymph drainage: SLD

他に簡易的リンパドレナージ，セルフマッサージ，セルフリンパドレナージなどと表記される。

4. 間歇的空気圧迫法 Intermittent Pneumatic Compression: IPC

機器を指して間欠的空気圧迫ポンプ，空気波動マッサージ器などと呼ばれる。

5. リンパ管静脈吻合術 lymphaticovenous anastomosis

歴史的な経験と顕微鏡を始めとする医療機器の格段の進歩によって，より細口径の静脈への吻合が可能となっており，この術式について特に古典法との区別のためリンパ管微小静脈吻合術 lymphatico-microvenous anastomosis と表記した。リンパ管細静脈吻合術 (Lymphaticovenular anastomosis: LVA) との表記もされているが，用語使用について解剖学的あるいは生理学的に不明確な要素が含まれるため，本指針では採用しなかった。ただし特に説明がない限り本指針のリンパ管静脈吻合術が意味するものは，顕微鏡下で施行される細口径の静脈に対する術式である。

繰り返すが上記を初めとする表記は本指針の読者の混乱を避けるために行うもので，用語統一を意味するものではない。用語統一に際しては学会を含めた横断的専門委員会による検討が必要と考える。

原発性リンパ浮腫診断治療指針作成委員 一覧

委員長	笹嶋 唯博	旭川医科大学 理事, 副学長
委員	重松 宏	日本血管外科学会推薦; 国際医療福祉大学 教授 山王メディカルセンター 血管病センター長
	中西 秀樹	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス部 形成外科 教授
	笹嶋 由美	北海道教育大学 健康管理学 教授
	西條 泰明	旭川医科大学 地域保健疫学 教授
	橋本 一郎	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス部 形成外科 准教授
	齊藤 幸裕	旭川医科大学 外科学講座 血管外科 助教
協力委員	前川 二郎	「原発性リンパ浮腫患者におけるリンパ機能評価による重症度分類と新たな治療法の検討」研究班代表 横浜市立大学 形成外科 准教授
	田中 嘉雄	日本形成外科学会推薦; 香川大学 形成外科 教授
	井上 芳徳	日本静脈学会推薦 ; 東京医科歯科大学 血管外科 講師
	松尾 汎	日本脈管学会推薦 ; 松尾クリニック 理事長
	北村 薫	日本リンパ学会推薦 ; ナグモクリニック福岡 院長

原発性リンパ浮腫診断治療指針執筆者 一覧

安倍 吉郎	徳島大学病院 形成外科 特任助教	田中 嘉雄	香川大学医学部 形成外科・美容外科 教授
石田 創士	徳島大学病院 形成外科	中西 秀樹	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス部 形成外科学 教授
稲葉 雅史	札幌厚生病院 心臓血管外科 主任部長	橋本 一郎	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス部 形成外科学 准教授
井上 義徳	東京医科歯科大学 血管外科 講師	平井 正文	東海病院 下肢静脈瘤・リンパ浮腫・血管センター長
大谷 修	富山大学 医学薬学研究部 解剖学 教授	廣田 彰男	医療法人社団広田内科クリニック 理事長
大橋 俊夫	信州大学医学部器官制御生理学 教授	古澤 義人	東北大学病院 肢体不自由リハビリテーション科
小川 佳宏	医療法人リムズ徳島クリニック 院長	前川 二郎	横浜市立大学 形成外科 准教授
加藤 逸夫	真泉会今治第一病院 名誉院長	松尾 汎	松尾クリニック 理事長
河合 佳子	信州大学医学部器官制御生理学准教授	松原 忍	豊見城中央病院 血管外科 外科医長
北村 薫	ナグモクリニック福岡 院長	山本 匠	東京大学医学系研究科形成外科学
久保 良彦	医療法人社団元生会森山病院 名誉院長	Laredo J.	George Washington University
光嶋 勲	東京大学医学系研究科 形成外科学 教授	Lee B. B.	George Washington University
西條 泰明	旭川医科大学 地域保健疫学 教授		
齊藤 幸裕	旭川医科大学 外科学講座血管外科 助教		
笹嶋 唯博	旭川医科大学 理事, 副学長		
笹嶋 由美	北海道教育大学旭川分校 健康管理学 教授		
佐藤佳代子	後藤学園附属リンパ浮腫研究所 所長		
重松 邦広	東京大学医学部附属病院 血管外科 講師		
重松 宏	国際医療福祉大学 教授 山王メディカルセンター 血管病センター長		

(五十音, アルファベット順)

原発性リンパ浮腫診断治療指針 目次

1. 本指針のエビデンスレベルの評価	西條泰明	1
2. リンパ管の解剖	大谷 修	2
3. リンパ管の生理	河合佳子, 大橋俊夫	7
4. リンパ浮腫の概要		
1) 日本におけるリンパ浮腫治療の歩み	重松邦広, 重松 宏	1 0
2) リンパ浮腫の病態生理	久保良彦, 齊藤幸裕	1 2
3) リンパ浮腫の定義, 分類	久保良彦, 齊藤幸裕	1 4
4) 原発性リンパ浮腫: 最近の病型診断・病期診断	Lee B. B., Laredo J.	1 6
5) 原発性リンパ浮腫の疫学	齊藤幸裕	1 9
5. リンパ浮腫の診断		
1) 初診時の理学所見と一般検査	松尾 汎	2 5
2) リンパ浮腫の評価		
(1) 超音波検査	松尾 汎	2 7
(2) リンパシンチグラフィー	前川二郎	2 9
(3) CT, MRI, MRL	松原 忍	3 0
(4) ICG蛍光リンパ管造影	小川佳宏	3 1
(5) 浮腫の定量評価法	稲葉雅史	3 3
3) 鑑別診断	加藤逸夫	3 4
6. 原発性リンパ浮腫: 治療法と手技		
1) 保存的治療		
(1) リンパドレナージ	佐藤佳代子	3 9
(2) 圧迫療法: 弾性包帯, 弾性ストッキング	平井正文	4 1
(3) 間欠的空気圧迫法	廣田彰男, 古澤義人	4 3
(4) 複合的理学療法	小川佳宏	4 3
(5) 薬物療法	廣田彰男, 古澤義人	4 6
2) リンパ管静脈吻合術	光嶋 勲, 山本 匠	4 7
3) リンパ管静脈吻合術の前, 後療法	前川二郎	4 9
7. 原発性リンパ浮腫: 治療の有効性, 治療成績, 肢浮腫の予後		
1) 圧迫法を中心とする理学療法	北村 薫	5 3
2) リンパドレナージを中心とする理学療法	佐藤佳代子	5 4
3) リンパ管静脈吻合術および前後の理学療法	田中嘉雄	5 5
4) 各理学療法の比較と評価	小川佳宏	5 6
8. 原発性リンパ浮腫: その他の保存的治療		
1) 運動療法	井上芳徳	6 0
2) 温熱療法	井上芳徳	6 1
3) プール療法	井上芳徳	6 1

9. 原発性リンパ浮腫：その他の侵襲的治療			
1) 減量術			
(1) 切除手術, 減量手術	久保良彦, 齊藤幸裕	6 3
(2) 脂肪吸引	久保良彦, 齊藤幸裕	6 4
2) リンパ誘導術			
(1) 人工材料	久保良彦, 齊藤幸裕	6 5
(2) 遊離筋皮弁	中西秀樹, 安倍吉郎	6 6
(3) Enteromesenteric bridge 手術	笹嶋唯博	6 7
(4) リンパ節静脈吻合術	松原 忍	6 8
3) リンパ球動注療法	加藤逸夫	6 8
10. リンパ浮腫合併症に対する治療			
1) 先天性合併疾患に対する治療	橋本一郎, 石田創士	7 4
2) 感染合併症の予防法	橋本一郎, 石田創士	7 5
3) 蜂窩織炎の治療	橋本一郎, 石田創士	7 5
11. QOL 調査	笹嶋由美	7 8

1. 本指針のエビデンスレベルの評価

本指針では、以下に基づいてエビデンスレベルの分類が行われており、適切に評価がなされていることを確認した。

- レベル A 複数の RCT またはメタ解析で実証
- レベル B 単一の RCT または大規模 NRCT で実証
- レベル C 専門家 and/or 小規模臨床試験で見解の一致がある
- レベル D エビデンスの低い試験、症例報告など

ただ、本指針では、対象とする疾患が「原発性リンパ浮腫」であるため、有病率がそれほど高くなく、難治性とされる中で、直接に生命予後に影響しない疾患であることから、エビデンスレベルが高いとされる大規模な RCT や RCT のメタ解析も非常に少なく、小規模の RCT の数でさえ多いとは言えない状況である。しかしながら、本疾患は自覚症状や QOL への影響が非常に大きいことから、現時点でのエビデンスに基づき、日本国内の医療事情を考慮した適切な治療ガイドラインの確立が待たれていると考えられる。

そのような中で、推奨度は以下のように分類されており、

- クラス I 有効、有用のエビデンスがあり見解一致（強く推奨）
- クラス II 有効性、有用性のエビデンスがあるが、見解不一致
 - II A 有用な可能性が高い（推奨）
 - II B 有用性が確立されていない（弱く推奨）
- クラス III 無効や有害のエビデンスがあり否定的見解で一致（非推奨）

本疾患では高いエビデンスの研究が存在しない中、患者コホートや症例対照研究などの分析疫学的研究や、それらに基づく専門家の意見を重視し、たとえレベル C であっても、委員会内の統一見解を確かめることにより、推奨レベルを高く設定することとしている。

- ※ RCT: Randomized Controlled Trial ランダム化比較試験
- NRCT: Non-Randomized Controlled Trial 非ランダム化比較試験
- QOL: Quality of Life

2. リンパ管の解剖

要点

1. リンパ管系は毛細リンパ管, 集合リンパ管, リンパ本幹, 胸管, リンパ節からなる.
2. 毛細リンパ管は扁平な内皮細胞からなり, 繫留フィラメントでコラーゲン線維に繫留されている. 内皮細胞間は接着している部分と開いている部分がある.
3. 集合リンパ管は弁の他に, 下流になるにつれてよく発達した平滑筋を持ち, 能動的に収縮してリンパを輸送する.
4. 胸管の平滑筋は3層からなり, 最内層は長軸方向に, 中層は輪状に, 外層は輪状やラセン状に走る.
5. リンパ節はリンパ中の約半分の水分を血液に吸収してタンパクを濃縮する.
6. リンパ節被膜には平滑筋が発達している.

総論

リンパ管系は組織液を吸収して体液の恒常性を維持し, 脂肪・脂溶性ビタミンを運び, 免疫監視を行う. 本稿では, 1622年 Aselli によるリンパ管の発見以来のリンパ管研究の歴史と, 毛細リンパ管, 集合リンパ管, 胸管, およびリンパ節の構造を概説する. 集合リンパ管, リンパ本幹, 胸管は弁と平滑筋をもち, 能動的にリンパを輸送する. 胸管は比較解剖学的に9型に分類できるが, 約90%は胸椎の右側を上行し, 左静脈角に注ぐ. リンパ節被膜も平滑筋を持っている. 頸部よりも腋窩や鼠径部のリンパ節の方が被膜の平滑筋が発達している. 重力に逆らってリンパやリンパ球を輸送するためにリンパ節自体もポンプとして働く可能性がある.

各論

1. リンパ管解剖学の歴史

1622年7月22日 Gaspar Aselli (1581-1626) は犬の生体解剖でリンパ管を発見した. その25年後の1647年 Jean Pecquet は犬の乳糜槽と胸管を発見した^{1,2)}. 1652年 Jan van Horne はヒトの胸管を発見した. スウェーデンの Olaus Rudbeck (1630-1702) は食道, 結腸, 直腸などのリンパ管

が乳糜槽に連絡して, リンパ管内の液体が乳糜槽に注ぐこと示した¹⁾. また, 彼は胸管が鎖骨下静脈に結合していること, 及びリンパ管の弁も発見し, リンパ管網は, 組織液を集めて血流に運ぶ第二の循環系であることを示した²⁾. リンパ管の機能に関する理解が深まり始めたのは18世紀に入ってからである²⁾. 20世紀における電子顕微鏡の導入は, リンパ管とリンパ節の微細構造を明らかにした. J. B. Kinmonth の導入した lymphography はリンパ管の可視化を可能にし, 臨床医学に貢献した¹⁾. 近年は MDCT 等で胸管とその支流を画像化することも可能になってきた^{3), 4)}. 20世紀末のリンパ管に特異的な蛋白の発見は, リンパ管の分子生物学の解明を加速している. リンパ管特異的タンパクとは, Prox-1, Podoplanin, LYVE-1, VEGF-C の受容体 VEGFR-3 などである⁵⁻⁸⁾.

2. 毛細リンパ管の構造

リンパ管の起始部は毛細リンパ管(起始リンパ管)といい, 盲端で始まるか, 網を形成している. 毛細リンパ管は極めて薄い内皮細胞がかみ合って形成されており, 硝酸銀で細胞境界を染色すると柏の葉のような形態を示す⁹⁾. 内皮細胞は何重にもかみ合ったり, 二枚が単純に重なったりして接

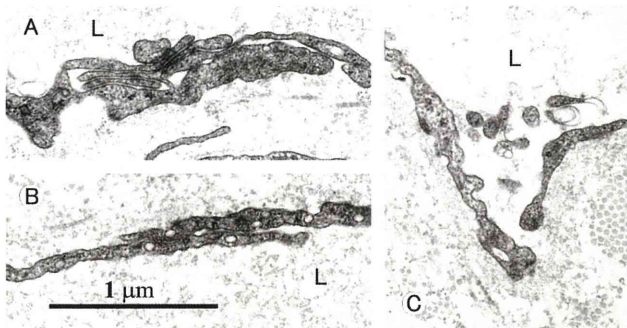


図1 ラット盲腸の毛細リンパ管内皮細胞の透過電顕像。内皮細胞は複雑にかみ合ったり (A), 単に重なったり (B), あるいは離れて間隙を形成する (C)。

着複合体で接着している (図1)。隣接する内皮細胞間には水や巨大分子を通ず隙間あるいはチャンネルがある¹⁰⁾。小腸の中心乳糜管のように弁のないものもあるが、弁を持つものも少なくない^{9, 11, 12)}。内皮細胞は繫留フィラメントによって周囲のコラーゲン線維につながれており、組織液の圧が高まっても潰れることなく、組織液がリンパ管に入りやすくしている¹³⁾。

横膈腹膜、肋骨胸膜下、ヒト肺間膜には、内腔の広い不規則な形をしたリンパ洞が発達している (図2)^{9), 11), 12)}。リンパ洞から内皮細胞がロート状に伸びだして中皮下のコラーゲン線維網の小孔を通して横膈腹膜や肋骨胸膜の表面を覆う中皮細胞間の孔に達し、リンパ管小孔を形成している (図2)^{9, 11, 12)}。このようにリンパ管は胸膜腔と腹膜腔に開いている (図2)。腹膜腔や胸膜腔の液体や遊離細胞は容易にリンパ管小孔からリンパ管内に吸収される (図2)。

3. 集合リンパ管の構造

集合リンパ管は平滑筋と弁を持つ (図3)。集合リンパ管の起始部では平滑筋は、長い突起を伸ばして粗い多角形の網目を形成している (図4)¹²⁾。集合リンパ管が次第に太くなるにつれて、平滑筋は輪状に走る傾向が強くなる (図4)。弁の周囲では特に輪状に走る傾向が強くなり、弁と弁の間ではらせん状や長軸方向に走る傾向が強い (図4)¹²⁾。隣

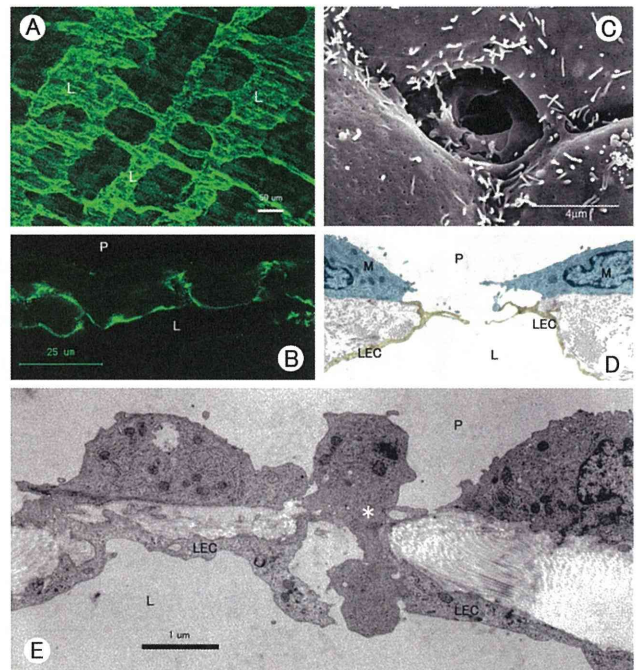


図2 ラット横膈腹膜下のリンパ洞とリンパ管小孔。A, B: リンパ洞の共焦点レーザー顕微鏡像。内腔の広い梯子状のリンパ洞 (L) から突起が腹膜腔 (P) を覆う中皮細胞に向かって突出している。LYVE-1 染色。C: 中皮細胞の間隙にリンパ管内皮細胞が伸びだしてリンパ管小孔を形成している。走査電顕像。D, E: リンパ管小孔の透過電顕像。腹膜腔 (P) は、中皮細胞 (M) の間隙とリンパ管内皮細胞 (LEC) の間隙 (リンパ管小孔) を通ってリンパ管 (L) と直接連絡している。E はリンパ管小孔を通過している細胞 (*) を示す。A - D: Ohtani O, Ohtani Y: Arch Histol Cytol 2008; 71: 1-22¹²⁾より転載。

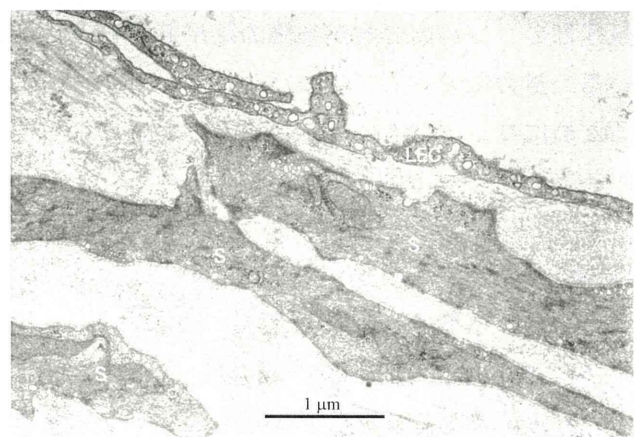


図3 集合リンパ管の透過電顕像。リンパ管内皮細胞 (LEC) を平滑筋細胞 (S) が取り巻いている。ラット盲腸。

接する弁とその間の部位を lymphangion という。

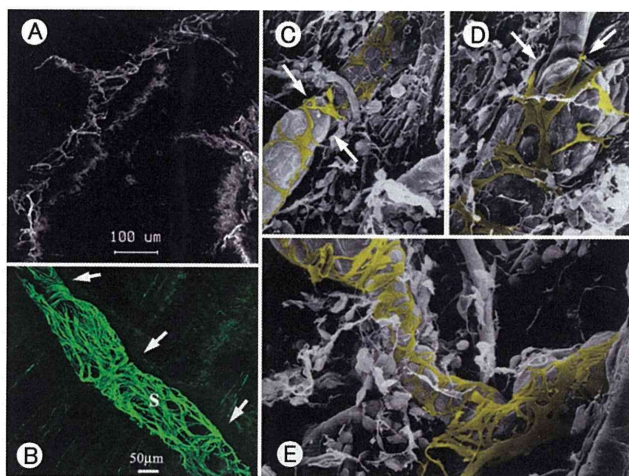


図4 集合リンパ管の平滑筋. 集合リンパ管の初部は疎な平滑筋網が取り囲み, 次第に密な平滑筋網が取り囲むようになる. 平滑筋は弁の部位 (Bの矢印) では輪状に, 弁と弁の間では長軸方向に走る傾向がある. A, B: α -平滑筋アクチン染色. C-E: 加温KOH処理して結合組織線維を除去した組織の走査電顕像. リンパ管を取り巻く平滑筋(黄色)を示す. C-Eの矢印は弁の位置を示す. A, B: Ohtani O, Ohtani Y: Arch Histol Cytol 2008; 71: 1-22¹²⁾より, C-E: Ohtani O: Arch Histol Cytol 1992; 55: 429-436¹⁴⁾より転載.

平滑筋の収縮によって lymphangion がポンプとして働き, リンパが能動的に輸送される. この能動的輸送能の低下はリンパ浮腫を起こす¹⁵⁾. 正常な集合リンパ管の平滑筋は α -平滑筋アクチンと平滑筋ミオシン重鎖が陽性で収縮機能を有するが, リンパ浮腫患者の集合リンパ管では遊走能と増殖能を有する未分化型に形質転換した平滑筋の過形成が見られる¹⁶⁾.

4. リンパ本幹と胸管

下半身のリンパは左右の腰リンパ本幹と消化管からの腸リンパ本幹を経て乳糜槽に注ぐ⁹⁾. 乳糜槽は第1・第2腰椎の高さで, 大動脈の右側に接して大動脈裂孔を通り, 胸管に移行する. 胸管は多くの場合, 胸椎の右側, 胸大動脈と奇静脈の間を上行し, 第4から第6胸椎の高さで大動脈の後ろを通過して左鎖骨下静脈の内側に現れ, さらに左内頸静脈の後ろを通過して静脈角に後上方から注ぐ

静脈開口	左右胸管	右主胸管	左主胸管	計
左右	I型 0	IV型 5 (1.9%)	VII型 0	5 (1.9%)
右のみ	II型 0	V型 4 (1.5%)	VIII型 0	4 (1.5%)
左のみ	III型 16 (6.1%)	VI型 229 (87.7%)	IX型 7 (2.7%)	252 (96.6%)
計	16 (6.1%)	238 (91.2%)	7 (2.7%)	261 (100%)

図5 Adachi (1953) による胸管の分類

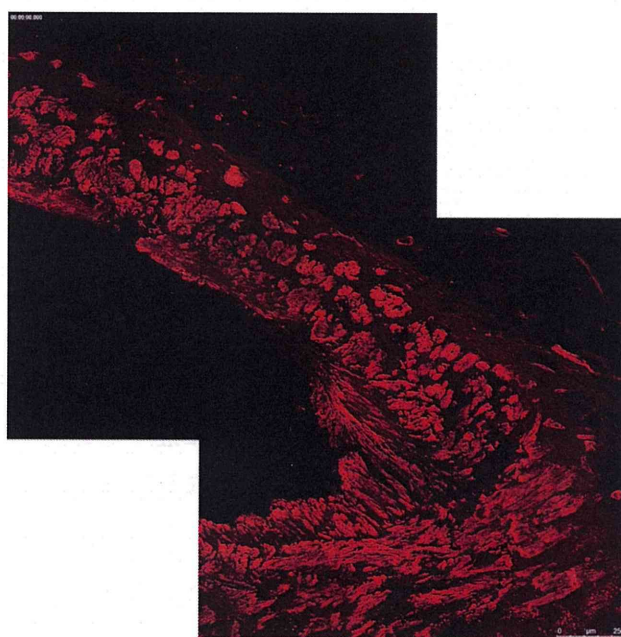


図6 ヒト胸管の平滑筋. α -平滑筋アクチン染色. 平滑筋は長軸方向に走る最内層, 輪状に走る中層, 輪状やラセン状に走る外層の3層からなる. 大谷 修, 大谷裕子: リンパ学 2011; 34: 32-35¹⁹⁾より転載.

⁹⁾ 胸管には肋間からのリンパ管や左気管支縦隔リンパ本幹の他に左上肢からの左鎖骨下リンパ本幹と左側頭頸部からの左頸リンパ本幹が注ぐ. 右側の頭頸部, 右上肢, 胸部内臓の右半分からのリンパは, それぞれ右頸リンパ本幹, 右鎖骨下リンパ本幹, 右気管支縦隔リンパ本幹を経て右リンパ本

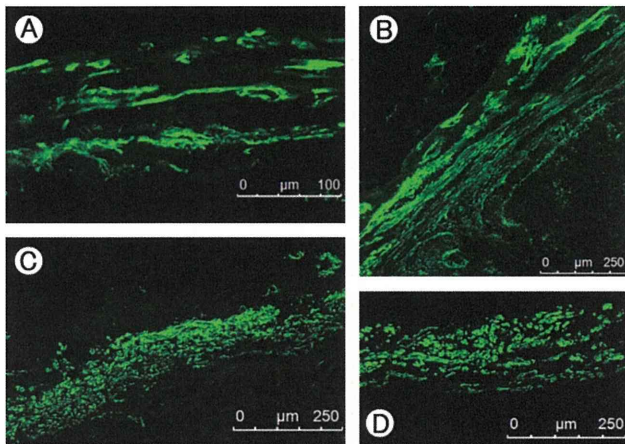


図7 ヒトリンパ節被膜の平滑筋。α - 平滑筋アクチン染色。A：深頸リンパ節，B：浅峯径リンパ節，C：腋窩リンパ節，D：深峯径リンパ節。深頸リンパ節被膜の平滑筋層は他のリンパ節よりも薄い。

幹に注ぐ。右リンパ本幹は1 cmほどの長さで短く、右静脈角に注ぐ。

胸管は一般には主管のみが対象とされることが多いが、実際には分枝や迂回路による島形成があり、個体差が極めて大きい。Adachi (1953) は比較解剖学的根拠に基づいて胸管を9型に分類した(図5)¹⁷⁾。胎生期のように左右1対の胸管があり、頭側でそれぞれ左右の静脈角に注ぐものをI型、右静脈角に注ぐものをII型、左静脈角に注ぐものをIII型とした。右が主胸管で、左右の静脈角に注ぐものをIV型、右静脈角に注ぐものをV型、左静脈角に注ぐものをVI型とした。左が主胸管で、左右の静脈角に注ぐものをVII型、右静脈角に注ぐものをVIII型、左静脈角に注ぐものをIX型とした。約90%はVI型である。胸管は13前後の弁を持っている。弁は静脈角の近くや島形成の部に多い¹⁸⁾。

ヒト胸管には3層の平滑筋層が認められる(図

6)¹⁹⁾。最内層は長軸方向に走る平滑筋からなり、中間層は輪状に走る平滑筋からなり、外層は輪状や斜めに走る平滑筋束からなる。平滑筋の間に膠原線維がよく発達している。胸管は蠕動運動によってリンパを輸送している。

5. リンパ節の構造

リンパは1つ以上のリンパ節を経由して静脈に還流される。リンパ節は数 mmから2~3 cmの豆のような形をした構造で、輸入リンパ管と輸出リンパ管につながっている。リンパ節は輸入リンパ管のリンパによって運ばれてくる抗原性物質とリンパ球、抗原提示細胞などの免疫担当細胞が遭遇し、抗体を産生する形質細胞を増殖させ、それを輸出リンパ管から送り出す。また、輸入リンパ管から入ってきたリンパの水分のおよそ半分を血液に吸収してリンパ中のタンパクを濃縮する²⁰⁾。皮質の深部(傍皮質)の高内皮細静脈とリンパ管は水チャネルのアクアポリン-1を強く発現することから、高内皮細静脈において水が吸収されると考えられる²¹⁾。

リンパ節の被膜にはよく発達した平滑筋層がある²²⁾。リンパ節被膜の平滑筋層は頸部のリンパ節よりも腋窩リンパ節や峯径リンパ節のほうがよく発達している(図7)。このことは、リンパ節は被膜の平滑筋の収縮によって、重力に逆らってリンパとリンパ球などを送り出す一種のポンプとして働くことを強く示唆している。実験的にはリンパ節被膜が収縮能を有することが証明されている²³⁾。しかし、ヒトのリンパ節が実際に収縮してリンパ輸送に関与するか否かは、未だ証明されていない。

懸案事項

1. リンパがリンパ節を通過する過程でリンパ中の水分が吸収されて、タンパクが濃縮される機構については十分には解決されていない。
2. リンパ節被膜が平滑筋によって収縮し、リンパとリンパ球などを送り出すポンプとして働いているか否かを十分に検討する必要がある。