

## 引用文献

1. Wellauer J: The Lymphatic System in History. In Progress in Lymphology, Edited By Rüttimann, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1966, PP. 2-8.
2. Leeds SE: Three Centuries of History of the Lymphatic System. Surg Gynecol Obst 1977; 144: 927-934.
3. Hayashi S, Miyazaki M: Thoracic Duct Visualization at Nonenhanced MR Lymphography-Initial Experience. Radiology 1999; 212: 598-600.
4. Kato T, Takase K, Ichikawa H, Satomi S, Takahashi S: Thoracic Duct Visualization: Combined Use of Multidetector-Row Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. J Comput Assist Tomogr 2011; 35: 260-265.
5. Wigle JT, Oliver G: Prox 1 Function is Required for the Development of the Murine Lymphatic System. Cell 1999; 98: 769-778.
6. Wetterwald A, Hofstetter W, Cecchini MG, Lanske B, Wagner C, Fleisch H, Atkinson M: Characterization and Cloning of the e11 Antigen, A Marker Expressed By Rat Osteoblasts and Osteocytes. Bone 1996; 8: 125-132.
7. Banerji S, Ni J, Wang SX, Clasper S, Su J, Tammi R, Jones M, Jackson DG: LYVE-1, a New Homologue of the CD44 Glycoprotein, is a Lymph-Specific Receptor for Hyaluronan. J Cell Biol 1999; 144: 789-801.
8. Kaipainen A, Korhonen J, Mustonen T, Can Hinsbergh Vwm, Fang G, Dumont D, Breitman M, Alitalo K: Expression of the fms-like Tyrosin Kinase 4 Gene Becomes Restricted to Lymphatic Endothelium During Development. Proc Natl Acad Sci Usa 1995; 92: 3566-3570.
9. 大谷 修, 王 全新, 斎藤麻由, 邵 旭建: リンパ管の形態と機能. 大谷 修, 加藤征治, 内野滋雄 (編) リンパ管 形態・機能・発生 西村書店, 新潟, 1997, Pp. 1-9
10. Azzali G: Bases Morphologiques et Ultrastructurales du Système Vasculaire Lymphatique. Acta Biomedica de L' Ateneo Parmense 1990; 61: 1-40.
11. Ohtani O: Three-Dimensional Organization of Lymphatics and its Relationship to Blood Vessels in Rat Small Intestine. Cell Tissue Res 1987; 248: 365-374.
12. Ohtani O, Ohtani Y: Organization and Developmental Aspects of Lymphatic Vessels. Arch Histol Cytol 2008; 71: 1-22.
13. Leak LV, Burke JF: Ultrastructural Studies on the Lymphatic Anchoring Filaments. J Cell Biol 1968; 36: 129-149.
14. Ohtani O: Structure of Lymphatics in Rat Cecum with Special Reference to Submucosal Collecting Lymphatics Endowed with Smooth Muscle Cells and Valves. I. A Scanning Electron Microscopic Study. Arch Histol Cytol 1992; 55: 429-436.
15. Stanton AW, Modi S, Mellor RH, Levick JR, Mortimer PS.: Recent Advances in Breast Cancer-Related Lymphedema of the Arm: Lymphatic Pump Failure And Predisposing Factors. Lymphat Res Biol 2009; 7(1): 29-45.
16. 緒方 英, 真鍋一郎, 永井良三, 光嶋 勲: リンパ浮腫における平滑筋細胞の形質変換の役割について. リンパ学 2010; 33: 64-66.
17. Adachi B: Der Ductus Thoracicus Der Japaner. Kihara T (ed.), Univ. Kyoto, Kyoto, 1953
18. 向井良太: 日本人における胸管の解剖学的研究. 慈恵医大誌 1984; 99: 767-787.
19. 大谷 修, 大谷裕子: リンパ管の解剖学. リンパ学 2011; 34: 32-35.
20. Renkin EM: Some Consequences of Capillary Permeability to Macromolecules: Starling's Hypothesis Reconsidered. Am J Physiol 1986; 250: H706-710.
21. Ohtani O, Ohtani Y: Structure and Function of Rat Lymph Nodes. Arch Histol Cytol 2008; 71: 69-76.
22. 大谷 修, 大谷裕子: リンパ管の解剖学とリンパ浮腫. 脈管学 2011; 51: 161-165.
23. Lobov GI, Pan'kova MN, Dvoretzky DP, Sergeev IV.: Characteristic of the Active and Passive Mechanical Properties of the Lymph Node Capsule. Doklady Biological Sciences 2010; 434:310-2.

### 3. リンパ管の生理

#### 要点

1. リンパ液は毛細リンパ管で作られる。
2. リンパ液は微小リンパ管から集合リンパ管に輸送される。
3. 集合リンパ管は受動的だけでなく能動的にもリンパ液を輸送する。

#### 総論

リンパ管系は血管系が閉鎖循環系になってはじめて認められる脈管系であり、完全な閉鎖循環系は、進化論的に硬骨魚類に至って完成し、細動脈と毛細血管網とから成る血管抵抗が上昇するため体血圧は 100 mmHg を超えて高くなる。その高い血圧を利用して水分、電解質、糖のような水溶性の低分子物質は主に毛細血管壁を通して血管外の組織間隙マトリックスに漏出する。最近の研究で、アルブミンなど水溶性の高分子物質は主に細静脈の内皮細胞間隙に存在する巨孔を介して漏出し、一度漏出したアルブミンはすべてがリンパ管系を通して回収されていることも判ってきた。リンパ管系はこのように微小血管壁を通して漏出した物質や細胞から排出された水分や代謝産物を再循環させる必要性に対応して出来上がった脈管系である。また集合リンパ管のところどころにリンパ節が存在し、生体内に侵入してきた細菌やウイルス、癌細胞などの非自己物質を認識し、免疫系を起動させ、これら非自己物質の排除にあたっている。

このように、リンパ管系の生理機能は血漿容積や血漿蛋白の維持機構として重要な役割を果たしているばかりでなく、消化管系のリンパ管系では長鎖脂肪、脂溶性ビタミンの吸収経路としても重要な役割を担っている。またこのリンパ管系は腸リンパ装置(GALT)と共同で消化管系の免疫系を制御する。さらにリンパ管系は炎症反応時の各種サイトカインや生理活性物質の移送、癌細胞の転移路など、血管系と並列に存在する輸送路としての働きも持っている。

#### 各論

##### 1. リンパ産生機序

リンパ液とはリンパ管内を流れる液体のことであり、その大部分は毛細血管から漏出し、組織間隙腔を流れた間質液が毛細リンパ管に入ったものである。

組織間隙腔から毛細リンパ管腔内への液体の移動は、毛細リンパ管の保有するポンプの吸引作用によって引き起こされている<sup>1)</sup>。すなわち毛細リンパ管の内皮細胞外表面に付着する多数の繫留フィラメントは、組織間隙腔内に液体が蓄積すると、その内皮細胞を周囲方向に引っ張るように作用する。そのため毛細血管壁を構成する内皮細胞の間隙にある open junction は広がり、液体の貯留により静水圧の上昇した周囲の間質腔から、毛細リンパ管内に間質液が流れ込むことになる。いったん毛細リンパ管が液体で満たされると、呼吸運動・筋ポンプ作用などによるわずかな外力によって毛細リンパ管内圧は上昇する。あるいは集合リンパ管の自発性収縮(後述)によるポンプ作用によって毛細リンパ管内に間欠的な吸引力が発生する。そのため内容液は中枢側の弁を通して流出し、次のリンパ分節に進むことになる。この際、リンパの中の水分が周囲の組織間隙腔に逆流するのはほんのわずかである。それは毛細リンパ管の内皮細胞間隙の大部分は open junction でなく、内皮細胞相互の重なりが弁様に働く構造をもっているからである。しかし毛細リンパ管における高分子物質の濃縮作用の可能性は十分考えられるところである。事実われわれは、微小リンパ管壁の内皮

細胞間隙を通して分子量 10000 以下の水溶性物質がリンパ管壁に漏出し、組織間隙に再灌流することを確認した。さらにこの水溶性物質は微小リンパ管壁を通しての拡散現象において tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) や内皮細胞剥離作用のある薬剤のリンパ管内腔投与で亢進することも見出した。すなわち、微小リンパ管壁にはアルブミンの濃縮機構が生理的に作動していることを証明した<sup>2)</sup>。アルブミン濃縮機構の生理的意義に関しては、リンパ節からのリンパ球動員に関与すると考えられているが、詳細については今後の研究課題と考える。

## 2. リンパ輸送様式

集合リンパ管の構造は、通常一層の内皮細胞によって内腔が覆われ、内皮細胞を基底膜が完全に包み、それを取り囲むように平滑筋細胞と膠原線維が存在する。これらの分布密度には著しい動物種差や部位差が認められている<sup>3)</sup>。例えば、ウシやヒツジなどの反芻動物の腸間膜リンパ管や、静水圧負荷の大きいヒトの下肢リンパ管には壁の平滑筋が著明に発達しており、筋型リンパ管と呼ばれている。このような筋型リンパ管には 1 分間に 4~6 回/分のリズム（ヒトの膝窩リンパ管やウシの腸間膜リンパ管の場合）で規則的に収縮する筋原性の自発性収縮が存在する（図 1）。この自発性収縮は通常 1 リンパ分節単位で制御されており、下流弁直上部の輪走筋に歩調取り部位を持ち、上流に向かってぜん動様運動を示し、能動的リンパ輸送の主体を担っている。このようなリンパ管の壁には、多数の栄養血管<sup>4)</sup>とアミン作動性の無髄神経<sup>5)</sup>が外膜側より内皮直下の平滑筋層の間にまで侵入し、この能動的リンパ輸送機構を調節している。

すなわち、このようなリンパ管の内腔をリンパ液は、1) リンパ管の外から働く力（筋肉収縮、呼吸運動、消化管運動、動脈の拍動などによって生ずる力）によって受動的に輸送されたり、ある



図 1 ウシ腸間膜リンパ管の 1 リンパ分節単位での自発的収縮における収縮伝播様式の典型例（大橋 リンパ循環より改変）

いは、2) リンパ管壁平滑筋の自発性収縮によって運ばれている。

## 3. 流れ刺激によるリンパ管内皮細胞の機能制御

上記のように、リンパ液は受動的、あるいは能動的に輸送されるが、集合リンパ管のリンパ管内皮細胞に対する流れ刺激は、生体内では静脈と同等か、それよりも高い 0.5~2.0 dyn/cm<sup>2</sup> という状況にあることが知られている。流れ刺激が血管内皮細胞に及ぼす影響に関しては多くの報告があるが、リンパ管内皮細胞と流れ刺激に対する報告は最近までほとんど認められなかった。

一方、リンパ管内皮細胞には一酸化窒素(NO)産生酵素である ecNOS が極めて多量に存在することが免疫組織化学的手法を用いて証明されており<sup>6)</sup>, 細胞内の Ca<sup>2+</sup>濃度の増加を引き金に NO を産生, 放出し, リンパ平滑筋細胞に弛緩反応を誘起する<sup>7)</sup> こともわかっており, リンパ管にみられるリンパポンプ作用は生理的状态において, 内因性に産生, 放出される NO によって制御されている。最近の私共の研究により, リンパ管腔内を流れる

リンパ液によるリンパ管内皮細胞への流れ刺激によって, リンパ管の自発収縮に関与する NO だけでなく産生酵素である ecNOS の発現までも自己制御している可能性が示唆された<sup>8)</sup>。

今後, この物理的因子, 流れ刺激がリンパ管内皮細胞にどのような影響を及ぼし, リンパ管内皮細胞やリンパ管の輸送の機能に関与しているかについても解明を進めていく必要がある。

## 懸案事項

1. 流れ刺激によるリンパ管内皮細胞の生理ならびに病態生理学的意義の詳細は不明である。
2. リンパ管が持つアルブミン濃縮機構の生理学的な意義は不明である。
3. リンパ浮腫治療などに役立つリンパ管の自発収縮能を制御する薬剤の開発が待たれる。

## 引用文献

1. Leak LV, Burke JF : Ultrastructural Studies on the Lymphatic Anchoring Filaments. *J Cell Biol* 1968; 36 :129-149.
2. Ono N, Mizuno R, Ohhashi T : Effective Permeability of Hydrophilic Substances Through the Wall of Lymph Vessels : Roles of Endothelial Barrier. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289 : H1676-H1682.
3. 大橋俊夫 : リンパ循環. 『循環の生理学 (新生理学大系 16 巻)』 (入沢 宏, 熊田 衛, 編), 医学書院, 東京, 1991; P171-186.
4. Ohhashi T, Fukushima S, Azuma T : Vasa Vasorum within the Media of Bovine Mesenteric Lymphatics. *Proc Soc Exp Biol Med* 1977; 154: 582-586.
5. Ohhashi T, Kobayashi S, Tsukahara S, et al : Innervation of Bovine Mesenteric Lymphatics : From the Histochemical Point of View. *Microvasc Res* 1982; 24: 377-385.
6. Nojiri H, Ohhashi T: Immunolocalization of Nitric Oxide Synthase and VEGF Receptors in Cultured Lymphatic Endothelial Cells. *Microcirculation* 1999; 6: 75-78.
7. Ohhashi T, Takahashi N: Acetylcholine-Induced Release of Endothelium-Derived Relaxing Factor from Lymphatic Endothelial Cells. *Am J Physiol* 1991; 260: H1172-H1178.
8. Kawai Y, Yokoyama Y, Kaidoh M, Ohhashi T. Shear Stress-Induced ATP-mediated Endothelial Constitutive Nitric Oxide Synthase Expression in Human Lymphatic Endothelial Cells. *Am J Physiol, Cell Physiol* 2010; 298: C647-C655.

## 4. リンパ浮腫の概要

### 要点

1. 理学療法は本邦においてもリンパ浮腫治療の手段として普及しつつある。
2. 治療手技など保険未収載であり行政・医療従事者の両者において本疾患診療に関する多くの問題を解決していくべきである。
3. 原発性リンパ浮腫を「原発性リンパ浮腫はリンパ輸送システム（リンパ管とリンパ節内リンパ輸送腔）の構成要素の疾病または異常に原因するその系の機能不全により引き起こされるリンパ浮腫」と定義する。
4. 臨床所見と検査所見に基づく新たな病期分類は診断方針を決定するうえで有用である。
5. 日本の原発性リンパ浮腫患者は人口 10 万人対 3.00 人で男：女＝1：2.38 である。
6. 発症時期は 30 歳代までが多く、現在の患者平均年齢は 50.97±20.92 歳である。
7. 発症部位は 88%が下肢で 21%は複数ヶ所発症であった。
8. 検査は超音波、リンパシンチグラフィーが多く選択されていた。
9. 全ての治療で効果不十分であった。

### 1. 日本におけるリンパ浮腫治療の歩み

#### 1) 日本の現状

リンパ浮腫診療の診療において、本邦では様々な観点からいまだ十分な状況とは言えない。リンパ浮腫は生命に直接かかわることの少ない疾患であり、また著効をもたらす治療法が普及しなかったために、診療科の主幹として診療が行われることはなかった。本邦において 2008 年の診療報酬改定の際に、悪性疾患術後リンパ浮腫の周術期リンパ浮腫管理料の保険収載と弾性着衣（ストッキング、スリーブ）購入時の療養費支給が認められるようになり、リンパ浮腫治療はようやく社会的に第一歩を踏み出したという状況になった。しかし本疾患は、原発性、2 次性を問わず患者 QOL を大きく損なう疾患であり、よりよい診療をめざし解決されるべき問題が未だ残っている。

#### 2) 日本におけるリンパ浮腫治療

リンパ浮腫の治療法は国際リンパ学会で表 1<sup>1)</sup>のようにまとめられているが、基本的治療法は日

常生活指導、患肢挙上も含めた保存的な理学療法である。

#### (1) 保存的治療

欧米を中心に発達してきた複合的理学療法（combined physical therapy: CPT）が、現在のリンパ浮腫に対する保存的治療の中心であり、① スキンケア、② 用手的リンパドレナージ、③ 圧迫療法、④ 圧迫下運動療法の 4 種からなる<sup>1)</sup>。欧州を中心に 1900 年代前半から用手的リンパドレナージが行われ、1970 年代になるとドイツを中心に CPT が広まり、多くの施療者が養成され効果を上げてきた。このため欧米を中心に CPT の臨床研究が多くなされているが、randomized control study による evidence based medicine は確立されてはならず、乳がん術後を中心とした 2 次性リンパ浮腫については CPT の有用性がある程度確立されてきた<sup>2,3)</sup>。

本邦では、弾性包帯や弾性着衣による圧迫療法が主体として行われ、補助の形で外来での機械的

表1 リンパ浮腫に対する治療

Non-Operative treatment	Operative treatment
1. Physical therapy	1. Microsurgical procedures
A. combined physical therapy (CPT)	A. Reconstructive methods
skin care	B. Derivative methods
manual lymph drainage	2. Liposuction
motion exercise	3. Surgical Resection
compression	
B. Intermittent pneumatic compression	
C. Massage alone	
D. Wringing out	
E. Thermal therapy	
F. Elevation	
2. Drug therapy	
3. Psychosocial rehabilitation	

マッサージなどが行われてきたが、欧米の先進国から大きく遅れ 1990 年代後半から用手的リンパドレナージ施療者の育成が行われるようになったことに合わせて CPT が徐々に行われるようになってきた。

現在リンパ浮腫に関係する診療報酬は、2008 年の改定で、①リンパ浮腫指導管理料と、②リンパ管造影時の造影剤注入のための観血摘手術および注入手技、③リンパ管吻合術の 3 点が保険収載され、同時に悪性疾患術後のリンパ浮腫に対する弾性着衣の購入時療養費支給も医師の装着指示書のもと認められた。

このため CPT の 4 種の治療法のうちスキンケアや用手的リンパドレナージについては、医療としてまだ認可されていない形にとどまっている。また従来から外来で行われてきた機械式マッサージも、治療が始められて 30 年以上経過しているにも関わらず保険未収載であり、弾性着衣も悪性疾患術後のリンパ浮腫以外に療養費の支給も認められ

ない。このように理学療法の多くの部分において保険収載されていないため、診療にあたり様々な問題を抱えている現状である。

## (2) 外科治療

外科手術として、歴史的には減量手術が行われてきたが、近年顕微鏡下でのリンパ管-静脈吻合が行われるようになり<sup>4)</sup>、減量手術はあまり行われなくなってきている。

リンパ管-静脈吻合は顕微鏡下に行われるが 1960 年台に坂口らによって行われた全国集計においてすでに行われたとの報告がなされているが、2000 年代に入り、形成外科における super-microsurgery を用いてのリンパ管静脈吻合術が多くの施設で行われるようになり、良好な成績を示してきている<sup>4)</sup>。しかし外科手術単独でリンパ浮腫治療が成り立つのではなく、保存的治療も含めて集学的に治療する必要がある(「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」参照)。

## (3) 全国アンケートからみたリンパ浮腫治療の現状

今回、厚生労働省科学研究補助金による「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」によって本邦における原発性リンパ浮腫の現状を明らかにすべく全国アンケート調査(2009 年)が行われた(詳細は 5. 疫学を参照)。1980 年代の厚生省特定疾患(班長：三島好雄)における集計では保存的治療のうち弾性包帯 52%、機械式マッサージ 45%、下肢挙上 45%、用手的マッサージ 11%であったが<sup>5)</sup>、今回は弾性着衣使用 74%、マッサージ 57%、弾性包帯 32%、下肢挙上 26%が施行され、CPT の割合が上昇していた。一方外科手術は 15.9%に施行され、その多くは弾性着衣使用などの保存的理学療法も併用されていた。その内訳はリンパ管-静脈吻合 11%、減量手術 2%などであった。

#### (4) リンパ浮腫に対する教育啓蒙活動

十分な普及とは言えない CPT を中心とした本邦におけるリンパ浮腫診療を確立するため、リンパ浮腫の関連する学会として日本脈管学会、日本血管外科学会、日本静脈学会、日本形成外科学会、リンパ学会などにおいて、学術総会時にリンパ浮腫の診断・治療などに関する様々なセッションが開かれ、医療関係者に対して教育啓蒙が行われてきた。さらに学会時に併設して圧迫療法 of 弾性着衣に関して弾性ストッキングコンダクター講習会なども行われてきた。そのほかの悪性疾患の治療にあたっている各診療科においても術後の 2 次性リンパ浮腫についてそれぞれの外科系学会において会員に対する教育啓蒙がなされてきた。一方、実際にリンパ浮腫に罹患している患者さん自身やその困っている姿に何とかしなければと立ちあがった理学療法士・看護師などのコメディカルを中心として各種協会が設立され、保険収載されない理学療法を広めようとした動きも大きくなってきた。

#### 3) おわりに

CPT を中心とする理学療法は、本邦においてもリンパ浮腫治療の手段として普及しつつあり、用手的リンパドレナージを中心として一定の技量を備えた施療者の養成も今後の課題である。一方外科的治療法に関しては、今後の長期にわたる追跡が望まれる。さらにリンパ浮腫の治療は QOL の改善が大きな治療目的であり、下肢の状態のみならず治療後の QOL 改善についての調査も必要であろう。

今後は治療手技など保険未収載であることを踏まえて、行政・医療従事者の両者において本疾患診療に関する多くの問題を解決していくべきである。そのうえで原発性、2 次性を問わず CPT を含めた集学的・横断的なリンパ浮腫治療が一定の医療水準を持って行われることが望まれる。

## 2. リンパ浮腫の病態生理

### 1) リンパ浮腫の進行

リンパ浮腫の病態生理学でまず関心が持たれるのは単なるリンパ輸送路の遮断が臨床で見られる病態をもたらすのか、病期分類の 0 期（潜在期）の存在あるいは不可逆性となる II 期晩期、III 期への進行などである。

Dinker ら<sup>6)</sup>が 1934 年慢性リンパ浮腫を犬で再現することに初めて成功して以来、多くのすぐれた実験業績が重ねられた。その結果 (1) 末梢リンパ管の機械的遮断だけでも実験的な難治性の慢性リンパ浮腫を再現することができる。(2) リンパ管中断直後にみられる急性リンパ浮腫が消褪した後、浮腫が再発するまでの期間に、リンパ幹の蛇行、拡張、それによる弁不全や逆流 (dermal back flow) がみられる。(3) 組織学的検索では単核球細胞浸潤、リンパ集合管の壁破損、軟部組織全体のコラーゲン沈着などがみられる。結局リンパ管はその平滑筋と内膜の配列の明確さを失う。しかも、これらの変化はすべて進行性である。

このような結果はリンパドレナージの広範な障害、それだけで慢性リンパ浮腫をおこすのに充分であることを示しており (図 1)<sup>7)</sup>、そのポイントは進行性のリンパ管の破壊と難治性浮腫出現までの長い間隔である。それはまさに臨床病期分類の 0 期（潜在期）の病態を示すものであり、悪性腫瘍術後や他のリンパ輸送障害後の浮腫出現が不定であり、その予測も不可能であることの説明に役立つ。

なお臨床病期 0 期の長い間隔あるいは全体としてリンパ浮腫経過の緩慢さは、静脈の流速に比べて遙かに遅いリンパ流速 (2.5~3 l/min vs. 1~2 ml/min) の関わりが大きい。

リンパ管の欠除あるいは閉塞はリンパ管の弁不全、リンパうっ滞、そして究極的には難治性浮腫 (リンパ管炎後症候群 postlymphangitic syndrome (Földi, M)<sup>8)</sup>) を合併する。この症候群



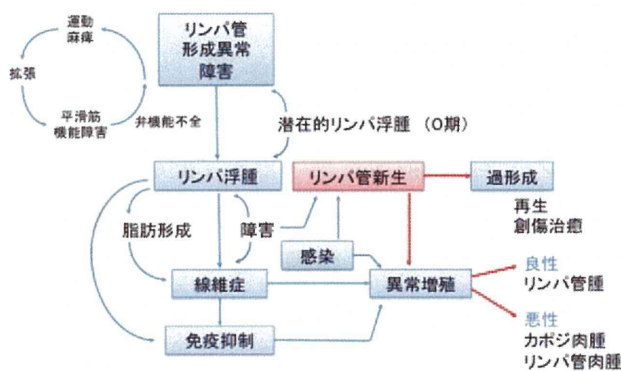


図 1 末梢性リンパ浮腫の病因論 (pathogenesis) とその続発病変の一部を図示。先天性形成異常または閉鎖リンパ管はリンパうっ滞を促進する。そのリンパうっ滞にはリンパ幹収縮能の障害、進行性弁不全、リンパ管の収縮構成成分の破壊 (lymphangioparalysis) および集合リンパ管の漸進的拡張を伴う。さまざまな期間 (潜在期 occult lymphedema) を経て、時には周囲から加えられた損傷により悪化し結局慢性リンパ浮腫に向かって一連の事象が動き出す。この臨床病態は進行性の腫脹ばかりでなく、脂肪や癬痕増生、免疫調節失調、蜂窩織炎の易感染性あるいは微小血管増生などの特徴をもつ。この過程は組織修復と再生に不可欠である。一方、奇怪でほとんど解っていない血管新生物を生む可能性を孕んでいる。Witte MH & Bernas MJ (2010)<sup>7)</sup>一部改変。

にみられる肥厚した皮膚またはシュテンマー徴候、いぼ状増殖、硬化ひだなどはその特徴的栄養 (障害) 性皮膚変化である。

## 2) 感染 (infection)

リンパ浮腫の破壊的続発症である。組織液のうっ滞があるところは重複的感染を受けやすい。リンパ浮腫では皮膚リンパ管炎をくり返す。その理由はなお不明である。

リンパ輸送障害が病的となる境界レベルにある肢では些細な損傷、感染が発症のトリガーとなり易い (図 1)。

## 3) 線維症 (fibrosis)

リンパ浮腫を他の浮腫状態との違いを際立たせる合併症は進行性間質性線維症で、病変の自然緩

解を失わせるプロセスである。

蛋白質量が高い浮腫に合併する病態の特徴が線維増殖にあることは以前から知られてはいたが、なおそのメカニズムは不明である。サイトカイン産生の変化、免疫反応の混乱、細胞外基質内に成長因子を含む異常に複雑化した血漿蛋白群の集積、ヒスタミンのような作動物質を放出するマストセルの増殖、免疫複合体への固定による補体カスケードの賦活などが、単一にあるいは全体で微小血管性と化学走性効果を発揮して、慢性炎症性細胞 (リンパ球とマクロファージ) の組織浸潤を促すのであろう。

間質に補捉された蛋白の蓄積は好中球、マクロファージの処理能力を上回り、びまん性癬痕化を誘発する。

内皮細胞の遊走が促され、それに力をえた新脈管形成は一層病変を悪化させる。このプロセスは創傷治癒にも不可欠で、同じ経過をたどる (図 1)。

## 4) 脂肪形成 (adipogenesis)

健側に比べ、リンパ浮腫肢は脂肪の集積率が高いことは 100 年以上前から知られていたが最近までほとんど関心が持たれなかった。肥満は皮膚、微小循環、コラーゲン構造と機能あるいはリンパ管自体などに著しい変化をもたらすこと<sup>9)</sup>、またリンパうっ滞そのものが局所の脂肪細胞の肥大を促すというエビデンスもみられる<sup>10)</sup>。

いずれにしても前項の線維症と並んでリンパ浮腫肢の自然予後を不可逆性とし、その治療にとっても不良な抵抗因子となることは間違いない。

## 5) 新生物 (neoplasia)

稀ではあるが長期にわたる末梢リンパ浮腫の極めて重大な併発症が (リンパ) 血管肉腫 (lymph) angiosarcoma<sup>11)</sup> である。浮腫が長期に持続していると、原発性と続発性いずれからも発生し、また放射線治療の有無に関わりがないことから、免疫調節異常を背景にしたリンパ浮腫病変そのものが



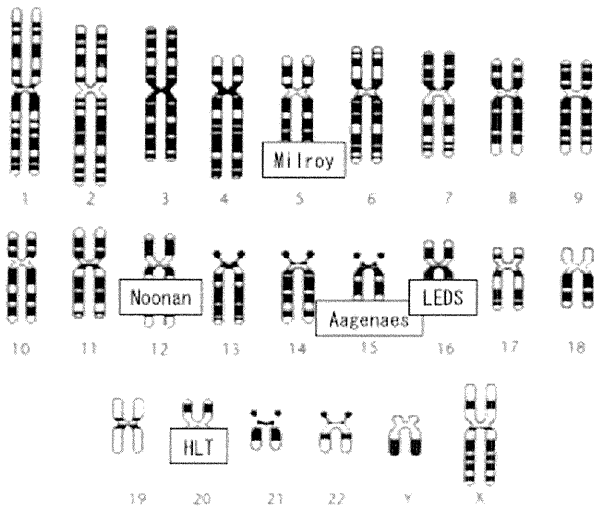


図2 現在まで明らかにされているリンパ浮腫—血管形成異常症候群 (lymphedema angiodyplasia syndrome) のゲノミクスは以下の疾患で遺伝子突然変異部位を示す. Milroy' s lymphedema (VEGFR-3, 染色体 5), lymphedema distichiasis (LEDS) (FOXC2, 染色体 16), hypotrichosis lymphedema teleangiectasia synd. (HLT) (SOX18, 染色体 20). また以下の疾患では染色体連鎖部位を示す. Aagenaes synd. (染色体 15), Noonan synd. (染色体 12).

最も重要な原因と考えられている (図1).

## 6) リンパ管新生

管状形成を伴うリンパ管内皮細胞のプログラムされた増殖 (lymphangiogenesis) は生理学的, 病理学的プロセスの全体にとって不可欠である.

## 7) リンパゲノミクス

研究が進み新リンパ管形成は遺伝子の制御のもとにあることが確かめられた (図2)<sup>12)</sup>. これまでにリンパ系にかかわる3つの家族性疾患の遺伝子変異 (FOXC2, VEGFR-3, SOX18) が明らかにされている. 正常と病的なリンパ管発育と発展にかかわる遺伝子はゲノム全域に及ぶことを示唆する.

## 8) 乳糜逆流

腸管乳糜管, 乳糜槽および胸管の機能障害 (破裂, 圧迫または瘻孔形成) は乳糜胸, 乳糜腹水および乳糜尿に直結する. 腸管リンパ流の障害が高

度になると末梢のリンパ管が次第に拡張, 弁不全の進行と共に骨盤, 陰囊, 下肢軟部組織に乳汁様リンパが逆流する (乳糜水泡と浮腫).

## 3. リンパ浮腫の定義, 分類

### 1) リンパ浮腫の定義, 分類

本指針ではリンパ浮腫を以下のように定義する. 「リンパを集めて血液循環へ戻すリンパ輸送システム (リンパ管とリンパ節) の機能不全によって間質腔にリンパが蓄積した状態」<sup>13)</sup>

リンパ浮腫の定義については諸家により多くの提案があり参考として記載する. Földi M<sup>8)</sup>は独立した炎症性疾患であることを重視して, 「リンパ系の機械的不全に原因した慢性炎症性リンパうっ滞性疾患」と定義している. また国際リンパ学会の ISL Consensccs Document<sup>1)</sup>では「その中心となる障害はリンパ系の低拍出不全 (low output failure), すなわちリンパ輸送総量の低下である. これは一次性 (先天性), 二次性あるいは機能異常 (一次性・二次性) リンパ浮腫に共通する要素で, 正常に血流から間質へ漏れる血漿蛋白や細胞を含む微小血管濾過液の負荷を処理しきれないことを意味する. 腫脹は過剰な水, 濾過/拡散した血漿蛋白, 血液細胞および間質/実質細胞産生物などが細胞外腔に蓄積することによりもたらされる」とリンパ浮腫を定義している.

発症原因からリンパ浮腫を分類<sup>13)</sup>すると, 次の2つのカテゴリーのいずれかに分類される.

- (1) 原発性 (一次性) リンパ浮腫  
: Primary Lymphedema
- (2) 続発性 (二次性) リンパ浮腫  
: Secondary Lymphedema

### 2) 原発性リンパ浮腫の定義, 分類

本指針では原発性リンパ浮腫を以下のように定義する.

「原発性リンパ浮腫はリンパ輸送システム (リンパ管とリンパ節内リンパ輸送腔) の構成要素

の疾病または異常に原因するその系の機能不全により引き起こされるリンパ浮腫である。」

原発性リンパ浮腫は一般に以下のような発症年齢による分類が用いられる。しかしながら35歳で区分する医学的根拠はなく、慣例的に使用され続けている。

- (1) 先天性リンパ浮腫 congenital  
: 出生時にみられる原発性リンパ浮腫
- (2) 早発性リンパ浮腫 praecox  
: 生後から35歳までに発症する原発性リンパ浮腫
- (3) 遅発性リンパ浮腫 tardum (tarda)  
: 年齢35歳以後に現れる原発性リンパ浮腫

参考として記載するが、原発性リンパ浮腫グループには多様な呼称がみられ、そのことはリンパ輸送系異常の原因や病態になお不明な点が多いことを示す。近年の遺伝学の進歩はリンパ輸送系の遺伝学的異常や後天的なリンパ管閉塞の発生に関する新たな知見を重ねつつある。例えばBrowseらの研究<sup>14)</sup>でKinmonthのリンパ造影による分類のhypoplasiaがこのグループ全体の症例の90%を占めたことは示唆に富む。Browseら<sup>13)</sup>は少ないながら遺伝学で明らかになった原発性リンパ浮腫例を基に表2のようなリンパ浮腫を来すリンパ系異常の分類を提示し、“congenital”を“genetic”、“lymphangio-obstructive”を“lymphangio-oblitterative”への呼称変更を提案した。

### 3) 続発性リンパ浮腫の定義、分類

疾患体系を明確にするため、本指針では続発性リンパ浮腫を以下のように定義する。

「続発性リンパ浮腫はリンパ輸送システムの組織の外で生じた事象、異常あるいは疾病過程により引き起こされたリンパ浮腫である。」

続発性リンパ浮腫を原因別に細分すると以下のように分類される。

- (1) 感染：フィラリアに代表される。
- (2) 外傷および組織損傷：外科手術によるリン

表2 リンパ浮腫を来すリンパ管異常の分類 (St. Thomas 分類)

遺伝的に確定された異常 (genetically determined abnormalities)
1. 無形成 (Aplasia): 胸管・乳糜槽の先天異常、弁不全 2. 四肢、躯幹皮下組織の集合リンパ幹の無形成、低形成または拡張・弁不全 ここには家族的性格—Milroy's, Meig'sおよびdistichiasis syndrome—と他の先天異常を合併する先天性ながら散発性リンパ浮腫(例えば Turner's, Noonan's syndromeなど)が含まれる。
後天性異常 (Acquired abnormality)
1. リンパ管閉塞性リンパ浮腫 (Lymphangio-oblitterative lymphedema) <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 遠位性 (Distal)</li> <li>b) 近位性 (Proximal)</li> <li>c) 合併性 (Combined)</li> </ul> 2. リンパ節内(節門)線維症 (Intralymph gland(hilar) fibrosis) 恐らく1. と同じ病変過程がリンパ節内リンパ輸送腔で始まる。

パ節切除、放射線照射が主である。

- (3) 悪性腫瘍：悪性腫瘍によるリンパ節内リンパ流路閉塞。
- (4) 非感染性炎症：リウマチ、皮膚疾患など。
- (5) 恣意的リンパ浮腫：自己絞扼など。
- (6) 固定、依存(廃用性)浮腫：多くは重力による毛細管濾過の増加に由来するが、リンパ

輸送は筋緊張や下肢運動に影響をうけることから、浮腫の一部はリンパ浮腫の範疇に入れられうる。

- (7) 静脈疾患：静脈リンパ不全(複合型)など。
- (8) 加齢

### 4) リンパ浮腫の重症度分類

片側リンパ浮腫肢の健側肢に対する容積差で機能的重症度を評価する方法<sup>1)</sup>をはじめ、病変範囲、丹毒や炎症その他の合併症などの臨床的指標、身障者評価のためのWHOガイドラインの利用、QOL評価などさまざまな試みがなされている。

実地臨床的には定位周径計測による判定とそれによる経過観察以外適切な評価法に恵まれていない。

解剖学的、生理・病態生理学的、さらには遺伝学的解明が進み、診断技法の進歩と相俟って、より臨床的に適切な重症度分類の為の評価方法の開発が期待される。

表3 リンパ浮腫の進行度（病期）

ISL2009

0期	潜在期	リンパ輸送障害 ⊕ 浮腫 ⊖
I期	(浮腫期)	浮腫 ⊕ : 患肢挙上で消失 (静脈性より高い蛋白含量) 圧痕形成 ⊕
II期	(浮腫期) 〔晩期-線維性硬化〕	浮腫 ⊕ : 患肢挙上のみでは消失しにくい 圧痕形成 ⊕ 圧痕形成 ⊕ または ⊖
III期	(リンパ滞留性 象皮病)	圧痕形成 ⊖ 栄養(障害性)皮膚変化: 表皮肥厚症、脂肪沈着 いぼ状異常増殖

### 5) リンパ浮腫の病期分類

国際リンパ学会による分類に準じ<sup>1)</sup>、表3のようにリンパ浮腫の病期を0期からIII期の4期に分類し、更にII期を早期と晩期に分類する。この中で、とくにリンパ浮腫発症の可能性のある肢に浮腫は見られないがリンパシンチグラフィーのような検査をおこなえばリンパ輸送障害の存在が捉えられる0期(潜在期)と、自然緩解が期待出来なくなるII期晩期が注目される。リンパ浮腫患者の早期発見とその適切な対応が患者の生涯のQOLを左右する鍵となる。

リンパ浮腫の病態生理から、進行が著しくゆるやかで個人差が著しいことが理解される。このことは原発性にも続発性にも共通し、原発性では明確にされている遺伝性グループを除くと、その病因、分類までに問題を投げかける。

続発性では0期(潜在期)の長さについて、E. Földiによると、乳癌術後患者293例の集計から0期は1年以内が56%、2年から10年が36%、術後20年以上が8%であった<sup>8)</sup>。

最近、Bonettiら<sup>15)</sup>はセンチネル法による乳癌術後のリンパ浮腫発生は7%と報告した。しかし長短さまざまな0期の病態を考慮するとその評価は今後にもたなければならぬ。

### 6) 原発性リンパ浮腫の形態学的分類

原発性リンパ浮腫はリンパ管造影上の所見により以下のように分類されてきたが、他の検査法に

おいても応用可能で、疾患の病態を理解する上で現在でも有用である<sup>16,17,18)</sup>。しかしこの分類が同一患者において生涯続くとは限らず、幾つかの疑問が提唱されていることも付け加えておく。

- (1) 無形成 (aplasia) : リンパ管を認めない。
- (2) 低形成 (hypoplasia) : わずかにリンパ管を認める。
- (3) 正常リンパ管の過形成 (numerical hyperplasia) : 正常なリンパ管の数の増加を認める<sup>17)</sup>。
- (4) 過形成 (hyperplasia) : リンパ管数の増加に加え、リンパ管の弁不全や蛇行、拡張を認める。

### 7) 原発性リンパ浮腫の解剖学的分類

リンパ管の障害部位を解剖学的に以下の3つに分類する。治療方針を決定する上で欠かすことのできない分類である。

- (1) 末梢障害型 (distal obstruction)
- (2) 中枢障害型 (proximal obstruction)
- (3) 末梢および中枢障害型 (distal and proximal obstruction)

## 4. 原発性リンパ浮腫：最近の病型診断、病期診断

### 1) 原発性リンパ浮腫の疾患概念

原発性リンパ浮腫の診療における現代のガイドライン作成では<sup>19,20)</sup> その定義と分類<sup>21,22)</sup>のみならず病期分類<sup>23,24)</sup>を完全に理解することが必須である。しかしリンパ浮腫に対する我々の理解はリンパ奇形として特異的な特徴に適切な注意を払うことなく、何十年にもわたり慢性リンパ浮腫としての知識に限定してきた<sup>25,26)</sup>。原発性リンパ浮腫に対する現代的な概念は今や先天性血管奇形 (congenital vascular malformation: CVM) として分類され、より特異的にはリンパ奇形 (lymphatic malformation: LM) となっている<sup>27,28)</sup>。IUP コンセンサス-2009によれば、原発性リンパ浮腫は形成

不全を伴う“本幹型トルンクラーレ’truncular’ LMの臨床徴候として定義された<sup>19)</sup>。LMは静脈奇形(venous malformation: VM)について二番目に多いCVMである<sup>29-32)</sup>。種々のCVMがある: 動脈奇形(arterial malformation: AM), 動静脈瘻奇形(arterio-venous shunting malformation: AVM), 毛細管奇形(capillary malformation: CM), 血液リンパ奇形(hemolymphatic malformation: HLM), およびLM。原発性リンパ浮腫の基となる本幹型LMはリンパ本幹構造が形成されるリンパ管形成の晩期におけるリンパ系の形成不全の結果である。本幹型LMは不整で異常な構造を有し, しばしば臨床的にはリンパ管低形成, 無形成, 多形成または弁不全を伴う拡張(lymphangiectasia: リンパ管拡張症)として現れる<sup>27, 28)</sup>。これらの病変は成熟した病変で, 最早, 増殖する能力を持たない。これとは対照的に, 本幹外型LM病変(extratrunctular LM lesion)はリンパ腫として知られ, 刺激により増殖する能力を保持している。この胎生組織遺残は, 病変が間葉系細胞の特徴を保持したリンパ管形成の早期において発生する形成不全の結果である<sup>27, 28)</sup>。原発性リンパ浮腫患者の大部分は単一のLM病変を現す。患者は, LM病変の単一型か(本幹型と本幹外型), またはLMが本幹型と本幹外型の混合型かについて確診するため詳しい評価が必要である。さらにCVM病変の多くの病型(すなわちHLM)の存在についても評価が必要である<sup>33, 34)</sup>。LMによる原発性リンパ浮腫の病態における他のCVMの存在(Klippel-Trenaunay 症候群; Parks-Weber 症候群)は臨床的取り扱いを一層複雑にし, 異なる病態をもつCVMの管理と治療のために特殊な知識が求められる<sup>19, 35)</sup>。

## 2) 臨床分類

慢性リンパ浮腫の病因分類は, 前世紀において限定的な知識とほとんどが臨床所見に基づいて(原発性と二次性)という形でなされてきた。二次性リンパ浮腫の患者においては, 病因は通常,

特定され(すなわちフィラリア症, 手術既往, 放射線治療, 悪性腫瘍, 感染あるいは炎症, 外傷など), 近年の定義, 分類とそれに基づく取り扱いに関しては大きな混乱はない。これに対し, 原発性リンパ浮腫の近年の分類は発症年齢に基づいており, これは大きな混乱をもたらしてきた。原発性リンパ浮腫は発症年齢により3群に分類されている: 先天性(2才以下), 早発性(2才から25-35才の間), 晩発性(35才以降)。リンパ浮腫が臨床的に診断された時の患者の年齢によって単純に原発性リンパ浮腫のすべての患者を分類することには大きな疑問がある。リンパ浮腫のあるものは定義上, 先天性や胎児期の状態に似たものでリンパ集合管やリンパ節の出生後の閉塞があり得るが, これは出生児に見つかったもので, 真の奇形ではない。特に疾患の一形態として発症年齢に基づいた原発性異常としての遅発性は, 最も議論のあるところである。早発性と遅発性を分けるための35才という根拠のない年齢設定は臨床的には意義を持たない。これは, リンパ奇形として分類することが難しい解剖学的に正常なリンパ管の特異性ポンプ機能不全を持つ遅発性患者に対しても分類が可能となる。従って, 早発性や遅発性としての分類はリンパ浮腫の病因を理解する上でも障害となる<sup>19, 20)</sup>。それ故, 我々は晩発性や早発性という用語は時代遅れであり, 早晩新しい分類と定義に置き換えられると考えている。例えば, リンパ浮腫睫毛毛重生症候群(lymphedema distichiasis syndrome)はFOXC2遺伝子の変異による。この既知の遺伝子変異を持つ患者は思春期か40才までにリンパ浮腫を発生する可能性がある。

## 3) 臨床病期分類

過去20年間の急激な変化と慢性リンパ浮腫に対する新しい分類の登場にも関わらずリンパ浮腫に対する適切な臨床病期分類はおおよそないがしるにされてきた。

臨床病期分類は, 適切な治療とその治療経過を

表4 新臨床および検査病期分類(I-IV)\*のためのクライテリアガイドライン

検査（リンパシンチグラフィ）重症度分類		臨床病期分類	
第I度 (病期)	<ul style="list-style-type: none"> <li>リンパ節取り込み (LN):減弱 (±)</li> <li>皮膚逆流 (DBF): なし(-)</li> <li>リンパ管側副路(CL): 造影良好 (+)</li> <li>リンパ本幹 (ML): 造影減弱 (±)</li> <li>アイソトープ注入局所クリアランス (CR): リンパ輸送減弱 (±)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>浮腫(腫脹): 軽度 and/or 回復容易 (+)</li> <li>皮膚変化: なし, 皮膚線維性硬化なし (DFS) (-)</li> <li>敗血症 (全身 and/or 局所): なし (-)</li> <li>日常生活活動制限 (DAL): なし (QOL: 良好, 軽度 and/or 時に制限あり (e.g. 運動, 趣味) 身体的, 精神的, and/or 社会経済的)</li> </ul>	第I期
第II度 (病期)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LN: 減弱～なし (-)</li> <li>DBF: 造影あり(+)</li> <li>* II-A - DBFの拡がり: 肢の 1/2を超えない</li> <li>* II-B - 肢の 1/2 を超える</li> <li>CL: 造影減弱 (±)</li> <li>ML: 造影微弱～なし (±)</li> <li>CR: より減弱 (±)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>浮腫: 中等度 and/or 可逆的, 但し自然には回復しない(+)</li> <li>皮膚変化: なし～軽度でDFSなし (±)</li> <li>敗血症: なし～時々 (±)</li> <li>DAL: 時々and/or 中等度制限 (±)</li> <li>QOL: 許容範囲, 身体活動, 精神活動中等度制限 and/or 社会経済的に中等度制限あり</li> </ul>	第II期
第III度 (病期)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LN: 取り込みなし (-)</li> <li>DBF: 造影あり(+)</li> <li>CL: 造影わずか (-)</li> <li>ML: 造影なし (-)</li> <li>CR: クリアランスなし(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>浮腫Edema: 中等度～高度 and/or 軽微可逆性～非可逆性 (±) ～(-)</li> <li>皮膚変化: 中等度, 有意な DFS (+)</li> <li>敗血症: 常にあり (+) ～4回以下/年</li> <li>DAL - 頻繁かつ有意 (+)</li> <li>QOL - 高度に障害, 制限高度</li> </ul>	第III期
第IV度 (病期)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LN: なし (-)</li> <li>DBF: 造影微弱～なし (-)</li> <li>CL: 造影なし (-)</li> <li>ML: 造影なし (-)</li> <li>CR: クリアランスなし (-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>浮腫: 高度 and/or 非可逆性 (-)</li> <li>皮膚変化: 高度, 進行した DFS (+)</li> <li>敗血症: 極めて頻繁 (+) -4回以上/年</li> <li>DAL: 常時かつ高度(+)</li> <li>QOL: 高度障害, 高度の制限による</li> </ul>	第IV期

\* 検査病期診断には最低2回以上のリンパシンチグラフィ所見および臨床病期診断には3回以上の臨床所見に基づくことが必要

診るために繰り返し評価するとき必要となる。この難治性疾患の時期を得た治療や処置, 管理のためには病状の進行を診ていくことが必要である。最も臨床的な病期分類は専門家間の合意の形で各国内, 国際間, あるいは学会などによって創始されており, 原発性リンパ浮腫は, 臨床的, 理学的所見にのみに基づいて, 3期から最大5期に分類

された: 国際リンパ学会(ISL) - 3期分類, ドイツ学会 - 4期分類, イタリア学会 - 5期分類, 日本学会 - 4期分類, ブラジル学会 - 5期分類などである。最近の傾向として, 今や予防や早期の積極的な治療においてポイントとなる無症状や潜在期の重要性を認識している<sup>19, 36, 37)</sup>。

一般に, 第0期は潜在または無症状の病状に相

当し、その場合にはリンパ輸送は障害されていないが腫脹は見られない。第Ⅰ期は下肢挙上に反応する圧痕浮腫で早期のリンパ液の貯留が見られる。第Ⅱ期は下肢挙上単独では組織浮腫が軽減することは稀で、圧痕浮腫が遺残する。第Ⅲ期はリンパうっ滞性象皮症を伴う晩期の病態を含み、圧痕リンパ組織は皮膚リンパ節炎の繰り返しによる線維化を伴う皮膚および軟部組織全体の慢性変性と炎症“chronic degenerative and inflammatory process”の結果として高度の増殖性皮膚変性に置き換わる。

リンパ浮腫のこれらの病期は肢の理学的所見を表しており、より良好な社会活動や心身活動の獲得による良質の日常生活が可能となる患者 QOL を改善することを最終目標とする近代的ガイドラインとして分類されていない。それ故、最近の ISL 分類は病期を適切に分類するには簡略化されすぎている。その上、複雑な治療、特に再建<sup>38,39)</sup>または切除外科治療<sup>40,41)</sup>を考える時には、計画を立てるために正確な病期分類が必要となる。複合的理学療法 (combined physical therapy: CPT) に反応しない患者における補助的治療として外科的再建術が考慮される時、この外科治療の適切な適用時期が重要である。それ故、我々は近年の臨床病期分類の制限を超え、慢性リンパ浮腫の循環と病状変化をもより良く評価する新しい病期分類法を開発した。これは外科治療適応例に対し特に有効である<sup>23)</sup>。この新しい分類法は、一つは臨床的、今ひとつは検査データ (Lymphoscintigraphy: リンパシンチグラフィ) を用いた 2 つに分かれた病期分類からなる。これら 2 つの病期分類法を合わせるにより 2 つの独立した診断基準に基づいてリンパ浮腫の臨床所見と進行をより正確に分類する。この新しい臨床病期分類法はリンパ浮腫の臨床所見と進行度を 4 つの病期を用いて分類する (臨床病期 I~IV)。全身のおよびリンパ浮腫を伴う局所的所見は QOL 評価に含められる<sup>35,37)</sup>。臨床所見、特に局所因子 (浮腫と皮膚変化) に基づく

ISL 分類の限界は、一般に、敗血症、日常活動制限、および QOL 評価尺度—身体活動、身体機能、社会経済および精神活動性—を含む種々の全身の因子を含ませることにより、完全に補正され、分類法をより適切なものにする<sup>23,37)</sup>。臨床病期は、浮腫 (腫脹)、皮膚変化、敗血症、日常生活活動制限、および QOL を含む種々の臨床的因子の合計点数に基づいて決定される (表 4)。皮膚および皮下組織局所の他覚的および自覚的所見は皮膚変化 (dermatofibrosclerosis: 皮膚線維性硬化症)、腫脹、および自然の可逆性などの程度により評価される。個々の項目 (局所 and/or 全身敗血症; 機能的制限; 日常生活活動制限; QOL 評価) についてのより詳細な解説は文献を参照のこと<sup>23,37)</sup>。別個の検査病期分類は 4 段階よりなり、リンパ浮腫のリンパシンチグラフィ所見に基づいている<sup>42,43)</sup>。検査病期はリンパシンチグラフィにおける種々の正常と異常所見の合計により決定された。これらの所見にはリンパ節の取り込み状態、皮膚逆流所見、側副路およびリンパ主幹造影所見、およびリンパ液輸送能の指標となる注射部位からのラジオアイソトープクリアランスが含まれる<sup>23,37)</sup> (表 3)。慢性リンパ浮腫の検査病期分類と合わせた臨床病期分類は治療法の決定過程において、特に CDT が無効となり時宜を得た様々な再建あるいは切除術の追加を必要とする進行の慢性リンパ浮腫の患者に関しては極めて有用である<sup>44)</sup>。

## 5. 原発性リンパ浮腫の疫学

### 1) 調査の経緯

原発性リンパ浮腫についての疫学調査は世界的に大規模なものは報告がない。小規模な報告として海外では Smeltzer ら<sup>45)</sup>や、Browse<sup>14)</sup>の報告がある。また本邦では比較的大規模なものとして昭和 63 年厚生省特定疾患系統的脈管障害調査班 (班長 三好好雄) の報告<sup>46)</sup>があり原発性リンパ浮腫患者 503 名を登録しているが、残念ながら追加の調査は行われなかった。これらの状況を鑑み、原



発性リンパ浮腫に関する詳細な疫学調査が必要と考え、平成 21 年度厚生労働科研難治性疾患克服研究事業で「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（代表 笹嶋唯博）を組織し、本邦における原発性リンパ浮腫の実態について全国疫学調査を実施した。以下にその結果を報告する。

## 2) 調査対象

日本血管外科学会、静脈学会、日本脈管学会、日本リンパ学会、日本形成外科学会より提供された名簿により、リンパ浮腫診療にかかわる可能性のある国内施設の研究者 1760 名に対し一次調査用紙を送付した。

さらに一次調査の回答で現在通院中の患者を有している研究者 257 名に対し患者の診療実態に関する二次調査票を送付した。

## 3) 原発性リンパ浮腫患者数

一次調査の結果、患者合計 2887 名（男性 854 名、女性 2033 名、標準偏差 15.12）が抽出された。重複して受診した可能性のある患者数を除外し、今回の回答率から検討すると本邦には 3595 名程度の患者が存在すると推測される。人口 10 万人対 3.00 人となる。これは米国 Mayo Clinic での 20 歳以下の患者での検討で 1.15 人/10 万人との報告<sup>6)</sup>があり年齢層が限定されていることを加味すると我々の結果と矛盾しないと考える。

## 4) 男女比

男性 29.6%，女比 70.4% で男：女=1：2.38 であった。米国の報告<sup>45)</sup>では男：女=1：3.5 となっており日本では男性患者がやや多い傾向である。

## 5) 全国患者分布

患者数が多い都道府県は 1 位 東京都（333 名、30.8%）、2 位 徳島県（148 名、13.7%）、3 位 宮城県（110 名、10.2%）であったが、本調査が施設

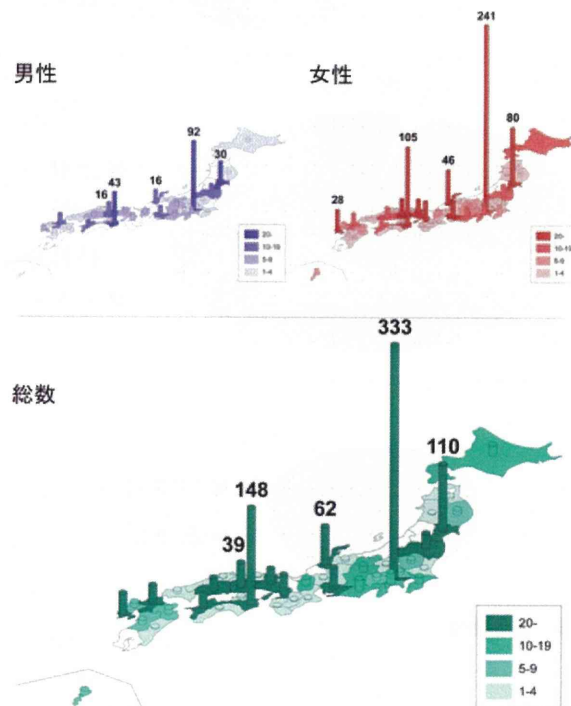


図3 患者の全国分布

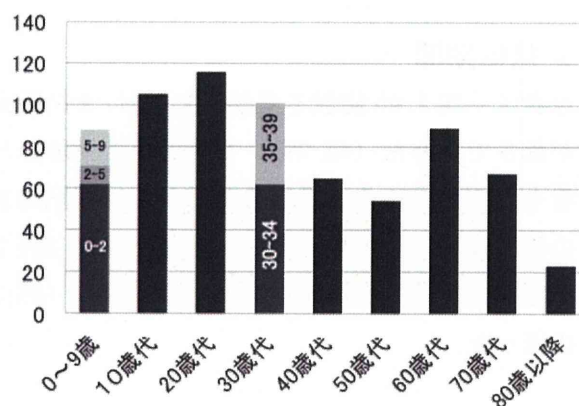


図4 原発性リンパ浮腫発症年齢

を対象としているため専門診療施設に患者が集中している結果と考えられる。全体的に太平洋側に患者が多く、特に瀬戸内海沿岸から北九州にかけて患者が多い傾向があった（図3）。

## 6) 発症年齢と現在の患者年齢分布

発症時期は 30 歳代までの発症が多く、40、50 歳代で減少するが 60 歳代で再び増加する（図4）。発症時期による分類では先天性 9%，早発性 42%，遅発性 49%であった。

対象患者群の平均年齢は 50.97±20.92 歳であ



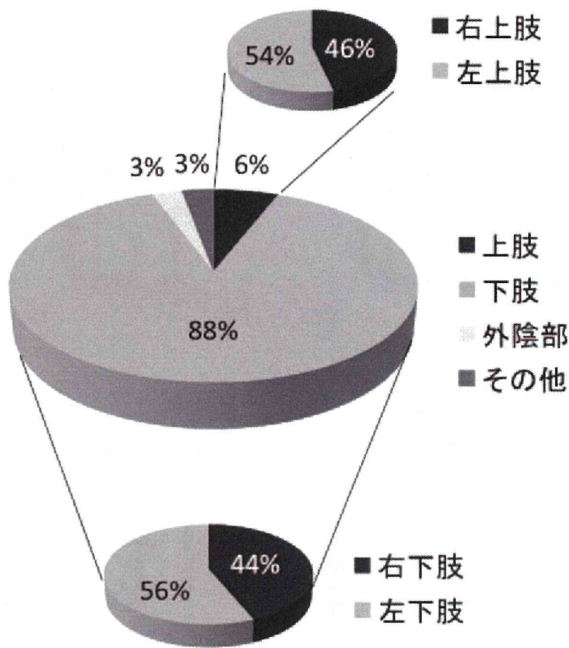


図5 発症部位

った。年齢分布では30歳代まで増加を続けその後70歳代に至るまで患者数は維持されている。

### 7) 病悩期間

患者は平均1.45施設を受診しており、2施設受診が最多であった(45.3%)。5施設以上受診した患者も5.9%存在した。発症の自覚から治療開始までの期間は、1カ月未満であった患者が14.59%であったのに対し5年以上かかった症例が44.46%にもなった。

### 8) 患者背景

家族内発症がある症例は6例(0.84%)であった。合併疾患としてKippel-Trenaunay症候群15例(2.10%)、先天性聴力障害3例(0.42%)を認めた。

### 9) 発症部位

発症部位は上肢6.00%、下肢88.33%、外陰部2.78%、その他2.89%であった(複数か所発症20.78%)。上肢と下肢の左右差は右上肢46.30%、左上肢53.70%、右下肢43.65%、左下肢56.35%で上肢、下肢共に左側がやや多かった(図5)。

### 10) 重症度分類

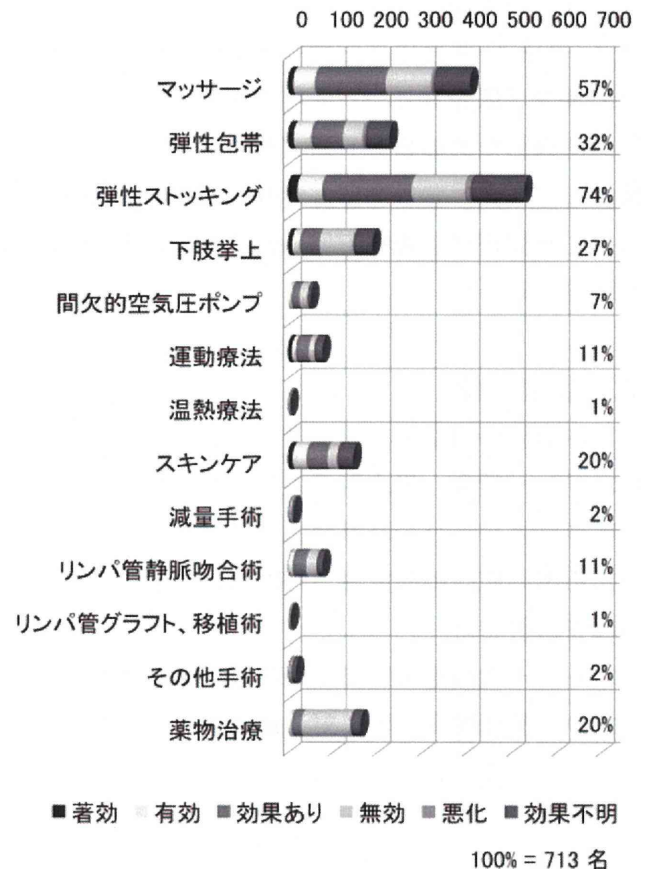


図6 治療の選択と効果

片側性リンパ浮腫の重症度分類では軽度46.98%、中程度42.45%、重度10.57%であった。International Society of Lymphologyの分類では0期0.29%、I期18.80%、II期59.47%、II期後期14.54%、III期6.90%であった。

### 11) 検査

一般検査として血液検査42.63%、尿検査20.90%、胸部単純X線撮影23.56%が多く施行されていた。原発性リンパ浮腫のための精密検査では超音波検査が51.05%で最多であった。続いてCT検査20.61%、リンパシンチグラフィー17.67%が多く施行されていたが、リンパ管造影5.19%など侵襲的検査はあまり施行されていなかった。

診断をするうえで有用な検査と考えられたものは、超音波検査16.97%、リンパシンチグラフィー16.27%であったがいずれも2割に満たなく、問診、

理学所見と答えたものも 9.26%あった。治療法を決定するうえで有用な検査と考えられたものは、超音波検査 15.57%，リンパシンチグラフィ 12.20%であった。

## 1 2) 治療

### (1) 理学療法

弾性ストッキング 74.05%，リンパドレナージ 57.08%，弾性包帯 31.84%，下肢挙上 26.51% が施行されていた。しかし効果があるものは弾性ストッキング 52.46%，リンパドレナージ 53.81%で、ほぼ半数が効果不十分であった（図6）。

### (2) 外科治療

外科治療は患者全体の 15.85%で選択され、内訳はリンパ管-静脈吻合術 10.80%，減量手術 1.82%であった（図6）。リンパ管静脈吻合術で効果があったものは 66.23%だったが、観察期間はほぼ2年未満で有効性を判定するには至らなかった。またほぼ全例で弾性ストッキングなど理学療法との併用が行われており、単独治療としての効果は判定できなかった。

## (3) 薬物治療

薬物治療が 19.78%で施行され、内訳は利尿剤 6.45%，漢方薬 2.10%，メリロートエキス複合剤 1.96%，抗血小板、抗凝固剤 0.98%であった。効果は 77.30%で無効であった（図6）。

## 1 3) 合併症

合併症を有する者は 65.08%で、最多は蜂窩織炎 27.49%だった。年に1回以上発症するものが 56.63%いた。外来治療が 79.10%，入院治療が 20.90%であった。治療法は抗生剤点滴が 34.89%，内服が 65.11%であった。

その他の合併症として皮膚硬化 14.31%，白癬等の感染 6.45%，リンパ漏 5.61%，皮膚潰瘍 4.21%，象皮病 2.95%，関節障害 2.38%であった。

## 1 4) 患者の治療状況

患者のうち現在も継続して通院加療しているものは 68.86%で、残りのおよそ3割は蜂窩織炎など悪化した場合、ストッキング購入時など通院が必要なときのみ受診している。

通院中患者では軽快 45.01%，不変 51.73%，悪化 3.26%であった。

## 懸案事項

1. 行政・医療従事者の双方で本疾患診療に関する多くの問題を解決する必要がある。
2. 臨床的に適切な分類法が必要である。
3. 疫学の定期的な再調査と実態の把握が必要である。

## 引用文献

1. 2009 Consensus Document of the International Society of Lymphology: The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema. Lymphology, 2009, 42:51-60.
2. Leal NF, et al.: Physiotherapy Treatments for Breast Cancer-Related Lymphedema: A Literature Review. Rev Lat Am Enfermagem, 2009, 17:730-736.
3. Diem K, et al.: The Comparison of Two Different Physiotherapy Methods in Treatment of Lymphedema after Breast Cancer. Breast Cancer Res Threat. 2005, 93:49-54.
4. Koshima I, et al.: Long-Term Follow-Up after Lymphaticovenular Anastomosis for Lymphedema in the Leg. J Reconstr Microsurg. 2003, 19:209-215.
5. 田辺達三他: リンパ浮腫の実態と問題点. 外科. 1989, 51: 493-501.

6. Inker CK, Fieed NJ, Homans J: The Experimental Production of Edema and Elephantiasis as a Result of Lymphatic Obstruction. *Am J Physiol* 1934, 108: 509–520.
7. Marlys H. Witte and Michael J. Bernas: Lymphatic Pathophysiology. Cronenwett and Jonston: RUTHERFORD' S VASCULAR SURGERY, 7TH, EDITION. PA. SAUNDERS ELSEVIER. 2010, 177–201.
8. Földi E. and Földi M.: 5. Lymphostatic Diseases. Földi M., Földi E (Eds. in Chief): Földi' s Textbook of Lymphology, 6<sup>th</sup> edition. Munich. Urban & Fisher 2006, 223–319.
9. Yosipovitch G, Devore A, Dawn A: Obesity and the Skin, Skin Physiology and Skin Manifestations of Obesity. *J Am Acad Dermatol*, 2007: 56: 901–916.
10. Tavakkolizadeh A, Wolfe KQ, Kangesu L.: Cutaneous Lymphatic Malformation with Secondary Fat Hypertrophy. *Br J Plast Surg* 2001, 54: 367–369.
11. Stewart FW, Treves N: Lymphangiosarcoma in Postmastectomy Lymphedema: A Case Report of Six Cases in Elephantiasis Chirurgicala, *Cancer* 1948, 1: 64–81.
12. Witte MH, Dellinger MT, Bernas MJ, et al: Molecular Biology and Genetics of Lymphedema Angiodysplasia Syndromes. Földi M., Földi E (Eds. in Chief): Földi' s Textbook of Lymphology, 6<sup>th</sup> edition. Munich. Urban & Fisher 2006, 497–523.
13. Norman Browse: 7. Etiology and Classification of Lymphedema. Browse N, Burnard KG, Nortimer PS: Disease of the Lymphatics, London: Arnold, 2003, 151–156.
14. Norman Browse: The Diagnosis and Management of Primary Lymphedema. *J. Vase Sure* 1986, 3: 181–184.
15. Bonetti C, et al: Axillary Reverse Mapping: Mapping and Preserving Sentinel Lymphnode Biopsy. *J Amer. Coll, Surg* 2008, 206: 1038–42.
16. Schirger A, Harrison EG, Janes JM: Idiopathic Lymphedema. Review of 131 Cases. *Jama* 1962, 182:124.
17. Kinmonth JB, Taylor GW, Tracy GD, et al: Primary Lymphoedema: Clinical and Lymphangiographic Studies of a Series of 107 Patients in which the Lower Limbs were Affected. *Br J Surg* 1957, 45:1.
18. Wolfe JH and Kinmonth JB: The Prognosis of Primary Lymphedema of the Lower Limbs. *Arch Surg* 1981, 116: 1157–1160.
19. Lee BB, Andrade M, Bergan J, Boccardo F, Campisi C, Damstra R, Flour M, Gloviczki P, Laredo J, Piller N, Michelini S, Mortimer P, Villavicencio JL: Diagnosis and Treatment of Primary Lymphedema – Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP)–2009. *International Angiology* 2010, 29: 454–70.
20. Lee BB, Villavicencio JL: Primary Lymphedema and Lymphatic Malformation: Are They the Two Sides of the Same Coin? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010, 39: 646–653
21. Lee BB: Classification and Staging of Lymphedema, pages 21–30, Chapter 3, Lymphedema–Diagnosis and Treatment. Tredbar, Morgan, Lee, Simonian, Blondeau (EDS) Springer–Verlag London Limited 2008.
22. Lee BB: Lymphedema–Angiodysplasia Syndrome: A Prodigious Form of Lymphatic Malformation (LM). *Phlebology* 2005, 47:324–332.
23. Lee BB, Bergan, Jj: New Clinical and Laboratory Staging Systems to Improve Management of Chronic Lymphedema. *Lymphology* 2005, 38:122–129.
24. Lee BB, Kim DI, Whang JH, Lee KW: Contemporary Management of Chronic Lymphedema – Personal Experiences. *Lymphology* 2002, 35 (Suppl):450–455.
25. Lee BB, Kim YW, Seo JM, Hwang JH, Do YS, Kim DI, Byun HS, Lee SK, Huh SH, Hyun WS: Current Concepts in Lymphatic Malformation (LM). *Vasc Endovasc Surg* 2005, 39: 67–81.
26. Lee BB, Laredo J, Seo JM, Neville R: Hemangiomas and Vascular Malformations. Mattassi, Loose, Vaghi (EDS) Chapter 29, Treatment of Lymphatic Malformations. pages 231–250. Springer–Verlag Italia, 2009, Milan, Italy.
27. Lee BB, Laredo J, Lee TS, Huh S, Neville R. Terminology and Classification of Congenital Vascular Malformations. *Phlebology* 2007, 22: 249–252.
28. Lee BB, Laredo J, Lee SJ, Huh SH, Joe JH, Neville R. Congenital Vascular Malformations: General Diagnostic Principles. *Phlebology* 2007, 22: 253–257.

29. Lee BB, Villavicencio L: Chapter 68. General Considerations. Congenital Vascular Malformations. Section 9. Arteriovenous Anomalies. Pages 1046-1064. Rutherford's Vascular Surgery. 7th Edition. Cronenwett JL And Johnston KW, EDS. Saunders Elsevier, Philadelphia, Pa, Usa. 2010.
30. Lee BB, Bergan J, Gloviczki P, Laredo J, Loose DA, Mattassi R, Parsi K, Villavicencio JL, Zamboni P: Diagnosis and Treatment of Venous Malformations – Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP)–2009. International Angiology 2009 December;28: 434-451.
31. Lee BB, Laredo J, Neville R. Arterio-Venous Malformation: How Much Do We Know? Phlebology 2009, 24: 193-200.
32. Lee, B.B., Laredo, J., Deaton, D.H., And Neville, R.F. Arteriovenous Malformations: Evaluation and Treatment. pages 583-593, Chapter 53, Handbook of Venous Disorders: Guidelines of The American Venous Forum, 3rd Edition; Gloviczki, P., ED; A Hodder Arnold: London, UK. 2009.
33. Lee BB: Current Issue in Management of Chronic Lymphedema: Personal Reflection on an Experience with 1065 Patients. Commentary, Lymphology 2005, 38: 28.
34. Lee BB, Laredo J, Neville R: Chapter 51. Primary Lymphedema as a Truncular Lymphatic Malformation.
35. Lee BB, Laredo J, Neville R, Raul Mattassi: Chapter 52. Primary Lymphedema and Klippel-Trenaunay Syndrome.
36. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema. 2009 Consensus Document Of The International Society Of Lymphology. Lymphology 2009, 42: 51-60.
37. Lee BB, Laredo J, Neville R: Chapter 13. Combined Clinical and Laboratory (Lymphoscintigraphic) Staging.
38. Lee BB, Laredo J, Neville R: Reconstructive Surgery for Chronic Lymphedema: A Viable Option, But. Vascular 2011, 19: 195-205.
39. Lee BB, Laredo J, Neville R: Chapter 45. Current Dilemma with Controversy. Section IX – Surgical Treatment – Reconstructive Surgery.
40. Lee, BB, Kim, YW, Kim, DI, Hwang JH, Laredo, J And Neville, R: Supplemental Surgical Treatment to End Stage (Stage IV -V) of Chronic Lymphedema. Int Angiol 2008, 27: 389-95.
41. Lee BB, Laredo J, Neville R: Chapter 49. Contemporary Indication and Controversy on Excisional Surgery. Section X – Surgical Treatment – Excisional/Cytoreductive Surgery.
42. Hwang JH, Kwon JY, Lee KW, Choi JY, Kim BT, Lee BB, Kim DI: Changes in Lymphatic Function after Complex Physical Therapy for Lymphedema. Lymphology 1999, 32: 15-21.
43. Lee BB & Laredo J: Contemporary Role of Lymphoscintigraphy: We Can No Longer Afford to Ignore! Editorial, Phlebology 2011, 26: 177-178.
44. Lee BB: Surgical Management of Lymphedema, pages 55-63, Chapter 6, Lymphedema-Diagnosis and Treatment. Tredbar, Morgan, Lee, Simonian, Blondeau (EDS) Springer-Verlag London Limited 2008.
45. Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A. Primary Lymphedema in Children and Adolescents: A Follow-Up Study and Review. Pediatrics 1985, 76: 206-18.
46. 三島好雄. 厚生省特定疾患系統の脈管障害調査研究班, 1985年度研究報告書. 1985: P15.

## 5. 原発性リンパ浮腫の診断

### 推奨

1. [クラスⅡA] 身体所見から腫脹・浮腫を判定し、客観的に評価する(周径, 容積など). (レベルC)
2. [クラスⅡA] 浮腫の原因となる全身性疾患や静脈疾患, およびリンパ管系侵襲の既往歴が無いことを確認する. (レベルC)
3. [クラスⅡA] 画像診断で, リンパ管系の輸送障害を確認する. (レベルC)
4. [クラスⅡA] 超音波検査では皮下組織内の水分の分布状況や線維化・脂肪組織の増加程度などが確認できる (レベルC).
5. [クラスⅠ] 超音波ドプラ法を併用し, 静脈疾患(特に深部静脈血栓症, 静脈還流不全)の有無を確認できる (レベルA).
6. [クラスⅡA] リンパシンチグラフィーでリンパ機能を評価できる. (レベルC)
7. [クラスⅡB] ICG蛍光リンパ管造影はリンパ管機能の評価が可能であり, リンパ浮腫の診断にも有用である. (レベルC)
8. [クラスⅡB] 周径測定(足関節, 下腿, 大腿)は簡便で有用である. (レベルD)
9. 体積測定は理学療法の効果判定に有用である. (レベルC)
10. [クラスⅡB] インピーダンス方は体積変化と良好な相関を示す. (レベルC)
11. [クラスⅡA] 原発性リンパ浮腫の診断は, 通常, 続発性リンパ浮腫を除外することで行われる. (レベルC)

### 1. 初診時の理学所見と一般検査

#### 1) 概念

むくみ(浮腫)とは、「組織間隙の液量の過剰な増加」によって、肉眼的に見て腫れている状態(=腫脹)を言う。浮腫は種々の原因(表1)で生じるが、原発性(一次性)リンパ浮腫の原因は「先天的なリンパ管系の形成、発育異常によるリンパの輸送障害」である。

#### 2) 診断

リンパ浮腫は、身体所見によって腫脹、浮腫の存在が判定でき、次いで血液検査や画像診断法などを用いて他疾患による浮腫との鑑別を行って、リンパ浮腫の確定診断を行う<sup>1-3)</sup>(表2)。

浮腫の鑑別診断として、他の疾患(心不全、腎不全、静脈うっ滞、肝不全、低蛋白血症、甲状腺機

能低下症など)、廃用性(四肢麻痺、関節・筋疾患など)、静脈血栓症などの鑑別(表1)を行う<sup>3)</sup>。さらに、薬剤歴(カルシウム拮抗薬、副腎皮質ホルモン、消炎鎮痛薬など)も参考にする。鑑別には、胸部単純写真による心不全の判定、血液検査による低アルブミン血症の有無や腎機能、甲状腺機能などの評価、さらに検尿で蛋白尿や糖尿の判定なども参考になる。

#### 3) 自覚症状

リンパ浮腫はゆっくりと発症し、ゆっくり進行するびまん性の浮腫である。軽度の浮腫のみで何年も経過し、軽度の外傷や感染・蜂窩織炎(蜂窩織炎:発熱・疼痛)を契機に急激に進行することがある。むくみの他に、手足のだるさ・重さ・疲れやすさなども認めることがある。