

パシンチグラフィー（以下リンパシンチ）を施行して得られた画像を分析・検討、身体的重症度との比較を行い、さらに浮腫の経時的変化により複数回リンパシンチを施行した症例において画像の変化を分析したので報告する。

## B 研究方法

1992年5月～2010年5月までに婦人科領域の疾患で手術を施行し、術後に生じた下肢の浮腫を主訴に当科を受診した続発性下肢リンパ浮腫156例312肢および下肢浮腫を主訴に当科を受診しリンパシンチで原発性リンパ浮腫と診断した58例69肢を対象とした。

続発性下肢リンパ浮腫患者の年齢は30～86歳、平均 $62 \pm 12.3$ 歳、原疾患は子宮癌144例、卵巣癌12例であった。所属リンパ節郭清を施行したのは128例、施行していないのは2例、郭清についての詳細が不明であるのは26例であった。術後放射線治療を施行したのは58例、施行していないのは84例、詳細が不明であるものは14例であった。両側性36例（23%）、片側性120例（77%）であった。片側性のうち、右側下肢は50例（42%）、左側下肢は70例（58%）であった。

原発性下肢リンパ浮腫患者の年齢は8～84歳、平均 $40 \pm 20$ 歳であった。男性が19例、女性39例であった。両側性11例（19%）、片側性47例（81%）であった。片側性のうち、右側下肢は19例（40%）、左側下肢は28例（60%）であった。

続発性下肢リンパ浮腫156例（312肢）、原発性下肢リンパ浮腫58例（116肢）にリンパシンチを施行した。リンパシンチは両

足背の皮下に $99\text{mTc}$ 標識ヒトアルブミンを注射し、その30分後と120分後にシンチカメラで撮影した。得られた画像をMaegawaraが分類する5つのタイプに分類し、下肢のリンパ機能を評価した。同時に身体的重症度の評価として、国際リンパ学会における病期分類（ISL病期分類）を行った。続発性下肢リンパ浮腫156例のうち49例（98肢）、原発性下肢リンパ浮腫58例のうち18例（36肢）では、リンパシンチを2回以上施行し、画像の変化を比較した。

原発性および続発性下肢リンパ浮腫において片側浮腫症例における左右の発症頻度についてカイ二乗検定を、ISL病期分類とリンパシンチタイプ分類の関連についてイエーツ補正 $m \times n$ カイ二乗検定を用いて検討を行った。

また続発性下肢リンパ浮腫において放射線治療によるリンパシンチタイプ分類の違いについて放射線治療施行群と放射線治療非施行群でタイプIからVを各々1から5点にスコア化し、マンホイットニー順位和検定を用いて検討した。 $P < 0.05$ を統計学的に有意差があるとした。

なお、本研究は当該病院倫理委員会の了承を得ており、また調査検討にあたっては個人情報情報が漏洩することのないよう配慮した。

## C 研究結果

### ・初診時の片側性と左右差について

続発性下肢リンパ浮腫では片側性のうち、右側下肢は50例（42%）、左側下肢は70例（58%）であり、カイ二乗検定で左右の発症頻度に有意差を認めた（ $P = 0.03$ ）。

原発性下肢リンパ浮腫では片側性のうち、右側下肢は19例（40%）、左側下肢は28例（60%）であり、左側発症がやや多い傾

向があつたがカイ二乗検定では左右の発症頻度に有意差を認めなかつた ( $P=0.09$ ).

・リンパシンチにおけるタイプ分類：続発性  
両側例 (36例、72肢) では、タイプ I が24肢、タイプ II が7肢、タイプ III が7肢、タイプ IV が17肢、タイプ V が17肢であつた。

片側例 (120例) の患側下肢 (120肢) は、タイプ I が17肢、タイプ II が23肢、タイプ III が26肢、タイプ IV が45肢、タイプ V が9肢であつた。健側下肢 (120肢) はタイプ I が107肢、タイプ II が10肢、タイプ III が3肢、タイプ IV、タイプ V は認めなかつた。健側下肢のタイプ I を示した107肢を更に検討すると、リンパ排泄の遅延、鼠径リンパ節の減少、リンパ管の拡張や側副路の発達などのリンパ機能の異常を示す所見 (図1~5) を73肢 (68.2%) で認めた。単径リンパ節の減少を認めたのは52肢、リンパ排泄の遅延は38肢、側副路の発達は29肢、リンパ管の拡張は7肢であつた。

・リンパシンチにおけるタイプ分類：原発性

両側例 (11例、22肢) では、タイプ I が11肢、タイプ III が1肢、タイプ IV が8肢、タイプ V が2肢であつた。片側例ではタイプ I が8肢、タイプ II が6肢、タイプ III が8肢、タイプ IV が17肢、タイプ V が8肢であつた。

・リンパシンチによる機能評価と ISL 病期分類との関係

続発性下肢リンパ浮腫での患肢192肢における ISL 病期分類は、ISL 1期が29肢、2期が71肢、2後期が56肢、3期が36肢であつた。リンパシンチのタイプ分類別の病期分類は、タイプ I で1期16肢、2期18肢、2後期8肢、3期0肢、タイプ II で1期7肢、

2期16肢、2後期4肢、3期3肢、タイプ III で1期2肢、2期13肢、2後期12肢、3期6肢、タイプ IV で1期2肢、2期17肢、2後期25肢、3期17肢、タイプ V で1期2肢、2期7肢、2後期7肢、3期10肢であつた。イエーツ補正  $m \times n$  カイ二乗検定において、リンパシンチタイプ I 群と III、IV、V 群、タイプ II 群と IV 群において統計学的に有意差を認めた ( $P < 0.05$ )。 (図6)

また、原発性下肢リンパ浮腫の患肢69肢における ISL 病期分類は、ISL 1期が9肢、2期が27肢、2後期が25肢、3期が8肢であつた。リンパシンチのタイプ分類別の病期分類は、タイプ I で1期8肢、2期7肢、2後期3肢、3期1肢、タイプ II で1期1肢、2期5肢、2後期0肢、3期0肢、タイプ III で1期0肢、2期2肢、2後期7肢、3期0肢、タイプ IV で1期0肢、2期10肢、2後期11肢、3期4肢、タイプ V で1期0肢、2期3肢、2後期4肢、3期3肢であつた。イエーツ補正  $m \times n$  カイ二乗検定において、リンパシンチタイプ I 群と IV 群において統計学的に有意差を認めた ( $P < 0.05$ )。 (図7)

・放射線治療とリンパシンチによるタイプ分類について

放射線治療を施行したのは58例であり、両側例が19例、片側例が39例であつた。放射線治療を施行していないのは85例であり、両側例が15例、片側例が70例であつた。放射線治療非施行群の方が、片側例が多かつた。放射線治療施行群におけるリンパシンチタイプ分類は、両側例ではタイプ I が9肢、タイプ II が4肢、タイプ III が4肢、タイプ IV が11肢、タイプ V が10肢、片側例ではタイプ I が3肢、タイプ II が8肢、タイプ III が8肢、タイプ IV が16肢、タイプ V が4

肢であった。放射線治療非施行群におけるリンパシンチタイプ分類は、両側例ではタイプⅠが14肢、タイプⅡが2肢、タイプⅢが3肢、タイプⅣが6肢、タイプⅤが5肢、片側例ではタイプⅠが13肢、タイプⅡが13肢、タイプⅢが15肢、タイプⅣが24肢、タイプⅤが5肢であった。放射線治療施行群では両側例・片側例ともタイプⅣ、Ⅴが半数以上を占めていた。放射線治療施行群のリンパシンチタイプ分類におけるスコアの平均は3.25、放射線非施行群の平均は2.81であり放射線治療の有無とリンパシンチのタイプ分類には統計学的な有意差を認めた。(P=0.02)

#### ・リンパシンチの経時的変化

続発性下肢リンパ浮腫においてリンパシンチを2回以上施行した症例は49例98肢であり、最大で4回リンパシンチを施行し経時的変化を追った。49例中23例は理学療法のみ、他26例は手術(リンパ管静脈吻合術)施行例であった。

理学療法群23例のうち、両側例は4例、片側例は19例であった。リンパシンチのタイプが改善した症例は6例7肢、悪化した症例は3例3肢であった。

手術施行群26例のうち、両側例は4例、片側例は22例であった。リンパシンチのタイプが改善した症例は10例10肢、悪化した症例は4例4肢であった。

片側例の健側41肢では、初回のリンパシンチはタイプⅡが1肢、タイプⅢが1肢であり、他は全てタイプⅠであった。タイプが改善したものが1肢(1回目がタイプⅢであった症例)、不変であったものが36肢、悪化が4肢であった。不変であった36肢は1肢がタイプⅡのままであり、他35肢はタイプⅠ

のままであったが、8肢で異常所見の増加を認めた。タイプが悪化した4肢中1肢、異常所見が増加した8肢中4肢ではISL病期分類で2期となり、浮腫の発症を認めた。

原発性下肢リンパ浮腫でリンパシンチを2回以上施行した症例は18例36肢であった。タイプの変化を認めた症例は5例5肢であった。すべて患側で生じておりタイプの悪化を認めていた。5例中4例は理学療法のみ、他1例は手術(リンパ管静脈吻合術)施行例であった。

#### D 考察

婦人科領域術後のリンパ浮腫発症頻度は諸家の報告では18~37.8%といわれており、決して頻度の少ない合併症ではなく、その予防や治療はきわめて重要である。治療の選択や評価において現在までリンパ機能に基づいた重症度評価はほとんどなされていないのが現状である。

リンパシンチによるリンパ浮腫の診断・評価については多くの報告がある。多くの文献で異常所見として、鼠径リンパ節の描出が不良、欠損、またはDBFを挙げている。Peckingらは、60分後の撮影における鼠径リンパ節の描出でリンパ疾患を持つか否かを診断できるとし、Yuanら<sup>10)</sup>は鼠径リンパ節描出の有無が重症度を示すとしている。その他、排泄の遅延、側副路の描出、リンパ管の拡張等が異常所見として挙げられている。Yuanらは、側副路は正常でも認められるが、異常所見の一つとして挙げている。今回の検討では、側副路を認めることがリンパ浮腫の診断にはならないと考えるが、リンパ機能低下による代償と考え異常所見の一つとして挙げた。

身体的評価とリンパシンチによるリンパ機

能評価については、原発性および続発性下肢リンパ浮腫ではリンパシンチのタイプ分類が良いほど ISL 病期分類でも軽症であり、統計学的に有意差を認めた。しかし、身体的重症度とリンパ機能が必ずしも一致しない例があり身体的評価のみで経過・予後进行评估することは困難であると考えられる。また、Maegawaらはリンパシンチのタイプ分類とリンパ管静脈吻合術の適応には関連があるとしており、リンパ機能評価により手術を含めた治療内容の適応に役立てることができその経時的変化を追うことにより治療評価や今後の経過・予後进行评估することが可能になると思われる。

放射線療法の浮腫に対する影響については多くの文献で発症が高まるとしているが、発症に有意差を認めなかったとの報告もある。今回の検討では、放射線治療施行群と非施行群において、非施行群では片側例が多く、またリンパシンチにおけるタイプ分類において統計学的な有意差を認めた。放射線治療群ではリンパ機能の廃絶が高度であり、両側例になりやすくかつ重症化すると考えられた。

リンパシンチの経時的変化について Pecking らは、初回と複合的理学療法後で大きな変化を認めなかったとしており、Campisi らは、手術でのリンパ管吻合開存の確認にリンパシンチでの所見の変化を挙げている。複数回リンパシンチを施行した続発性下肢リンパ浮腫 49 例 98 肢中患側肢 24 肢で、原発性下肢リンパ浮腫 18 例 36 肢中患側肢 5 肢でリンパシンチタイプ分類の変化を認めた。タイプ分類は DBF (Dermal back flow) の部位で分類されており、タイプ分類の変化は、DBF の部位の変化を意味する。タイプの改善はより末梢側の DBF の消失があり、より中枢へリンパが排出されていることを示し、タイプの悪

化は、より末梢側にリンパがとどまっていることを示しており、リンパの排出の評価につながる。治療の内容（理学療法、手術療法）に関わらず、リンパ機能の評価が変化していくことが示唆され、経時的にリンパ機能进行评估することで、治療における評価と今後の臨床経過の予測が可能になると考えられた。

続発性下肢リンパ浮腫の両側例と片側例のリンパ機能を比較した文献はなく、今回の検討では両側例全体ではリンパシンチタイプ分類で左右ともタイプ I が多く、機能障害は軽度であった。一方片側例全体ではタイプ IV が多く、機能障害は高度であった。しかし、放射線治療施行群では、両側例・患側例ともにタイプ IV、V が半数以上となり、両側・片側例とも機能障害は高度であった。また、身体的な評価では浮腫を認めなかった片側例の健側はタイプ I が最も多く 107 肢 (89.2%) であった。しかし、健側タイプ I 症例でも 41 肢に何らかのリンパ機能の異常所見を認めしており、タイプ II、III の症例も含めると片側例の健側は 86 肢 (71.7%) にリンパ機能の異常所見が認められた。この異常所見は、リンパ機能が障害され、実際にはリンパ浮腫を発症しているが自覚がない軽症例とリンパ機能は障害されているがリンパ浮腫は発症していない不顕性浮腫例が含まれていることが示唆される。また、経時的に片側例の健側肢において異常所見の増加、タイプの悪化を認めた症例は 41 肢中 12 肢 (29.3%) であった。また、12 肢中 5 肢 (41.7%) は ISL 病期分類で 2 期となり他覚的に浮腫を認めた。リンパシンチの異常所見の増加やタイプの重症化が浮腫を自覚する以前に認められており、リンパシンチが浮腫発症の予測に有用であると考えられた。

片側例でも両側に移行する可能性があり、初診時の臨床所見のみで両側に移行するか否かを評価することは困難である。患側のみでなく、浮腫を認めていない健側肢に対してもリンパシンチによりリンパ機能の評価を行うことにより軽症例や不顕性例の発見を可能とする。また経時的に評価を行っていくことにより臨床所見や自覚症状のみでは評価困難なリンパ浮腫の進行を客観的に捉え、浮腫の経過を予測し、発症の予防に努めることが可能になると思われた。

## E 結論

婦人科領域術後に生じた続発性下肢リンパ浮腫および原発性下肢リンパ浮腫に対し、リンパシンチを施行・検討した。続発性下肢リンパ浮腫における片側例の健側肢 120 肢中 86 肢 (71.7%) において、リンパシンチで何らかの異常所見を認め、経過観察が必要であると思われた。リンパシンチは患肢のリンパ機能評価のみでなく、片側例では健側肢の評価を行うことで身体所見や周径計測では評価困難なリンパ機能障害の進行度を捉え、経過予測・浮腫発症予防に効果的であると思われた。また、原発性下肢リンパ浮腫 18 例 36 肢中患側肢 5 肢でリンパシンチタイプ分類の変化を認め、続発性と同様に早期の機能評価を行い、適切な治療を行うことが必要であると思われた。

リンパシンチによるリンパ機能評価は治療内容の適応に役立てることができると考えられる。身体的重症度とリンパ機能は必ずしも一致しないので、身体的評価のみならずリンパ機能評価も経時的に変化を追うことにより治療評価や経過・予後を評価することが可能になると思われた。

## F 健康危険情報

特記事項なし。

## G 研究発表

### 1 論文発表

矢吹雄一郎, 前川二郎, 開田恵理子, 大石季美江, 細野味里, 安村和則, 山本康, 三上太郎. リンパ浮腫治療の新しい展開 リンパ管静脈側端吻合術における late patency の検討リンパ学 2011. 34; 24-27.

大石季美江, 前川二郎, 三上太郎, 山本康, 安村和則, 細野味里, 友枝裕人, 矢吹雄一郎, 宮前多佳子, 横田俊平. 若年性皮膚筋炎に併発した異所性石灰化に対する外科的治療例の検討. 横浜医学, 2011, 62;505-511.

前川二郎, 三上太郎, 山本康, 細野味里, 矢吹雄一郎, 戸崎綾子. リンパ浮腫治療の新しい展開 四肢慢性リンパ浮腫に対する外科療法と保存療法による新たな治療戦略. リンパ学 2011. 34; 28-31.

Mikami T, Hosono M, Yabuki Y, Yamamoto Y, Yasumura K, Sawada H, Shizukuishi K, Maegawa J. Classification of lymphoscintigraphy and relevance to surgical indication for lymphaticovenous anastomosis in upper limb lymphedema. Lymphology. 2011 ;44:155-67.

Yasumura K, Mikami T, Yabuki Y, Oishi K, Hosono M, Yamamoto Y, Iwai T, Maegawa J. Transzygomatic Kirschner wire fixation for the treatment of blowout fracture. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2012 in press

Maegawa J, Yabuki, Y., Tomoeda, H, Hosono M, Yasumura K. Outcomes of lymphaticovenous side-to-end anastomosis in peripheral lymphedema. J Vasc Surg. 2012;55:753-60

Maegawa J, Hosono M, Tomoeda H, Tosaki A, Kobayashi S, Iwai T. Net effect of lymphaticovenous anastomosis on volume reduction of peripheral lymphoedema after complex decongestive physiotherapy. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2012;43(5):602-8

Minamimoto R, Uemura H, Sano F, Terao H, Nagashima Y, Yamanaka S, Shizukuishi K, Tateishi U, Kubota Y, Inoue T: The potential of FDG-PET/CT for detecting prostate cancer in patients with an elevated serum PSA level. Ann Nucl Med (2011) 25 pp.21-27

Murano T, Minamimoto R, Uno K, Junnouchi S, Fukuda H, Iinuma T, Tsukamoto E, Terauchi T, Yoshida T, Oku S, Nishizawa S, Ito K, Oguchi K, Kawamoto M, Nakashima R, Iwata H, Inoue T : Radiation exposure and risk-benefit analysis in cancer screening using FDG-PET: results of a Japanese nationwide survey. Ann Nucl Med (2011)25:657-666

Minamimoto R, Theeraladanon C, Suzuki A, Inoue T: Positron Emission Tomography for Future Drug Development. Recent Patents on Medical Imaging, 2011, 1, 137-151

## 2 学会発表

開田恵理子、矢吹雄一郎、大石季美江、細野味里、安村和則、山本康、三上太郎、前川二郎、戸崎 綾子. 蛍光近赤外線リンパ管造影による下肢リンパ浮腫患者の下肢、体幹リンパ流についての検討. 第 54 回日本形成外科学会総会 2011 年 4 月 徳島

細野味里、矢吹雄一郎、大石季美江、細野味里、安村和則、山本康、三上太郎、前川二郎. 原発性下肢リンパ浮腫における治療法についての検討. 第 54 回日本形成外科学会総会 2011 年 4 月 徳島

矢吹雄一郎、鍵本慎太郎、藤井晶子、大石季美江、友枝裕人、細野味里、三上太郎、前川二郎. 下肢続発性リンパ浮腫におけるリンパシンチグラフィ分類とリンパ管静脈側端吻合術の吻合部開存に関する検討. 第 54 回日本形成外科学会総会 2011 年 4 月 徳島

前川 二郎、矢吹雄一郎、細野味里、安村和則、三上太郎、戸崎綾子  
当科のあらたな浮腫治療プロトコールにおける周径変化の統計学的解析についての検討. 第 35 回 日本リンパ学会総会 2011 年 6 月 東京

細野味里、矢吹雄一郎、大石季美江、前川二郎. 乳癌術後の続発性上肢リンパ浮腫の対するリンパ機能評価と吻合手術適応の検討  
第 35 回 日本リンパ学会総会 2011 年 6 月 東京

細野味里、前川二郎. 乳癌術後の上肢リンパ浮腫の治療-リンパ機能評価とリンパ管静脈側端吻合術の適応、結果について. 第 19 回日

本乳癌学会 2011年9月 仙台

細野味里、鍵本慎太郎、藤井晶子、矢吹雄一郎、大石季美江、友枝裕人、安村和則、三上太郎、前川二郎. 乳癌術後の上肢リンパ浮腫におけるリンパ管静脈吻合術の有効性についての検討 日本マイクロサージャリー学会 2011年11月 新潟

前川二郎、矢吹雄一郎、細野味里、安村和則、戸崎綾子. 下肢原発性リンパ浮腫治療における術前急速廃液療法とリンパ管静脈吻合術のそれぞれの浮腫軽減効果に対する検討 日本マイクロサージャリー学会 2011年11月 新潟

友枝裕人 前川二郎 鍵本慎太郎 藤井晶子 矢吹雄一郎 大石季美江 細野味里 安村和則 三上太郎. 続発性下肢リンパ浮腫に対するリンパ管静脈側端吻合術—術前リンパシンチグラフィと術中ICG蛍光リンパ管造影法の比較検討— 日本マイクロサージャリー学会 2011年11月 新潟

前川二郎、安村和則、広富浩一、細野味里、矢吹雄一郎、戸崎綾子  
下肢慢性リンパ浮腫における弾性着衣を中心とする保存療法とリンパ管静脈吻合術の検討. 第55回日本形成外科学会総会 2012年4月 東京

友枝裕人、鍵本慎太郎、藤井晶子、矢吹雄一郎、細野味里、広富浩一、安村和則、前川二郎. 乳癌術後の続発性上肢リンパ浮腫患者における表在リンパ流の検討 第55回日本形成外科学会総会 2012年4月 東京

矢吹雄一郎、大石季美江、友枝裕人、細野味里、広富浩一、安村和則、三上太郎、前川二郎. 続発性下肢リンパ浮腫に対するリンパ管静脈側端吻合術における術後開存とその規定因子の検証 第55回日本形成外科学会総会 2012年4月 東京

細野味里、藤井晶子、矢吹雄一郎、大石季美江、友枝裕人、広富浩一、安村和則、前川二郎. 下肢リンパ浮腫における評価—三次元形状測定とメジャーによる計測値についての検討. 第55回日本形成外科学会総会 2012年4月 東京

細野味里、鍵本慎太郎、藤井晶子、矢吹雄一郎、大石季美江、友枝裕人、広富浩一、安村和則、前川二郎. リンパ浮腫治療でのマニュアルリンパドレナージにおける最適圧の検討. 第55回日本形成外科学会総会 2012年4月 東京

T Mikami, J Maegawa, Y Yamamoto, K Yasumura, M Hosono, Y Yabuki, K Oishi, E Kaida, and T Satake. ANALYSIS OF LONG TERM PATENCY OF LYMPHATICOVENOUS ANASTOMOSIS TO PRIMARY LYMPHEDEMA BY FLUORESCENCE LYMPHOGRAPHY. 6th Congress of the World Society for Reconstructive Microsurgery. Helsinki Finland 2011.6 Free paper

J Maegawa, M Hosono, H Tomoeda. Technique, results, and postoperative patency of lymphaticovenous side-to-end

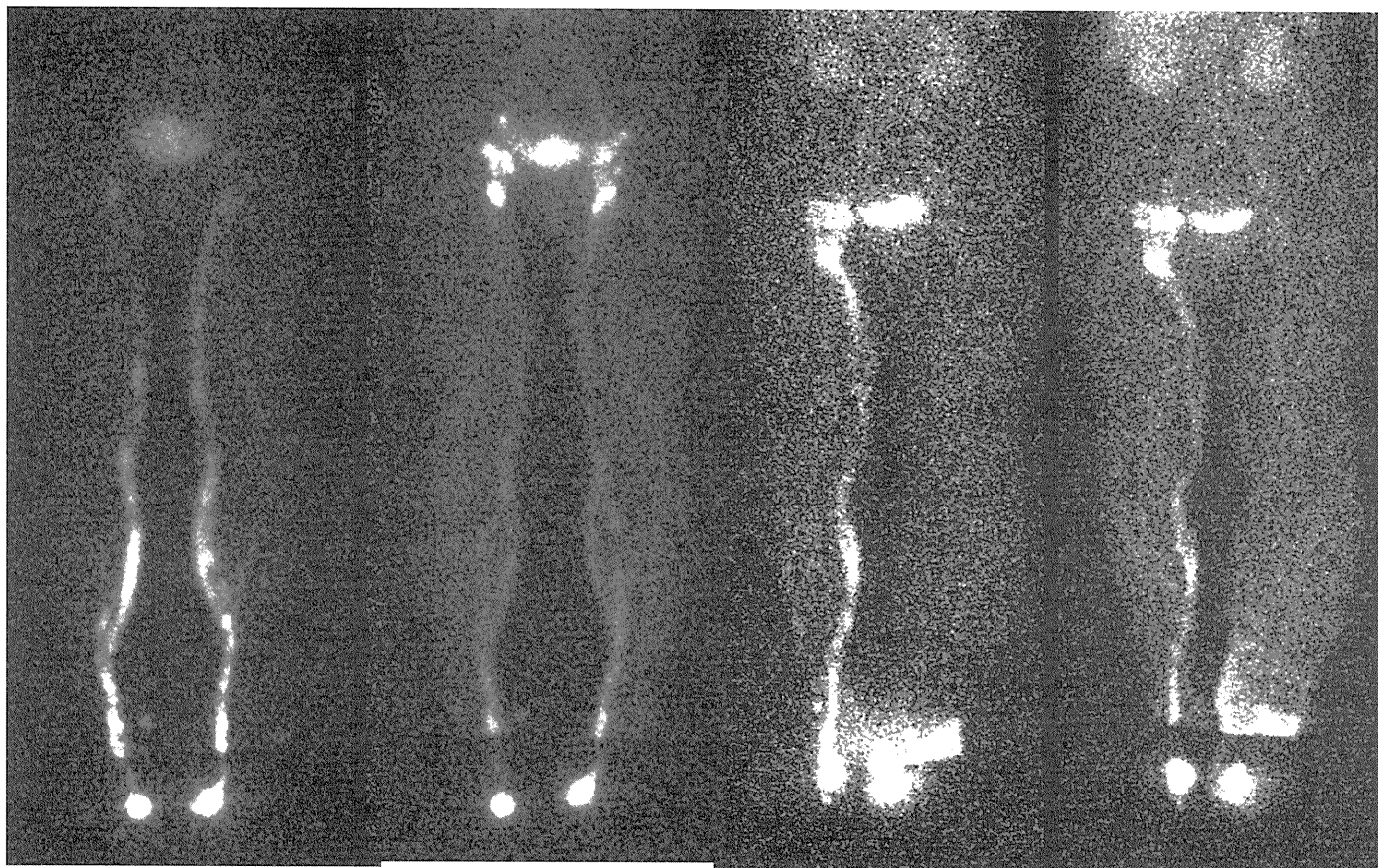
anastomosis in peripheral lymphedema  
23<sup>rd</sup> international congress of lymphology.  
2011.9 Malmo Sweden. Free paper

H Tomoeda, Y Yabuki, H Hosono, K  
Yasumura, A Tosaki, J Maegawa. Statistical  
examination lymphaticovenous anastomosis  
and preoperative complex decongestive  
physiotherapy for treatment of peripheral  
lymphedema. 23<sup>rd</sup> international congress of  
lymphology. 2011.9 Malmo Sweden. Free  
paper

M Hosono, H Tomoeda, J Maegawa. A  
comparison of physical and functional  
assessment using lymphoscintigraphy in  
primary and secondary lymphedema. 23<sup>rd</sup>  
international congress of lymphology. 2011.9  
Malmo Sweden. Free paper.

H 知的財産権の出願・登録状況  
特になし





a)

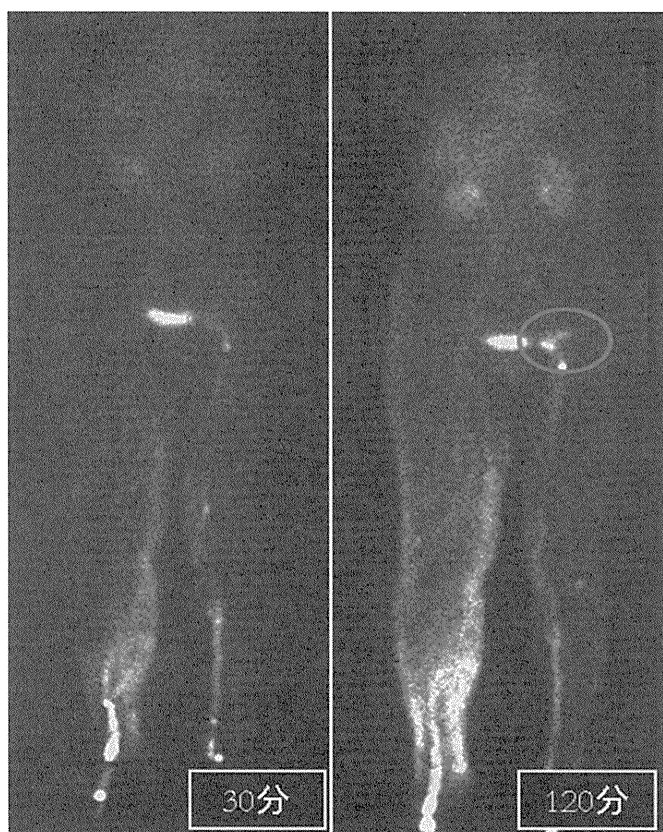
b)

a)

b)

図 1

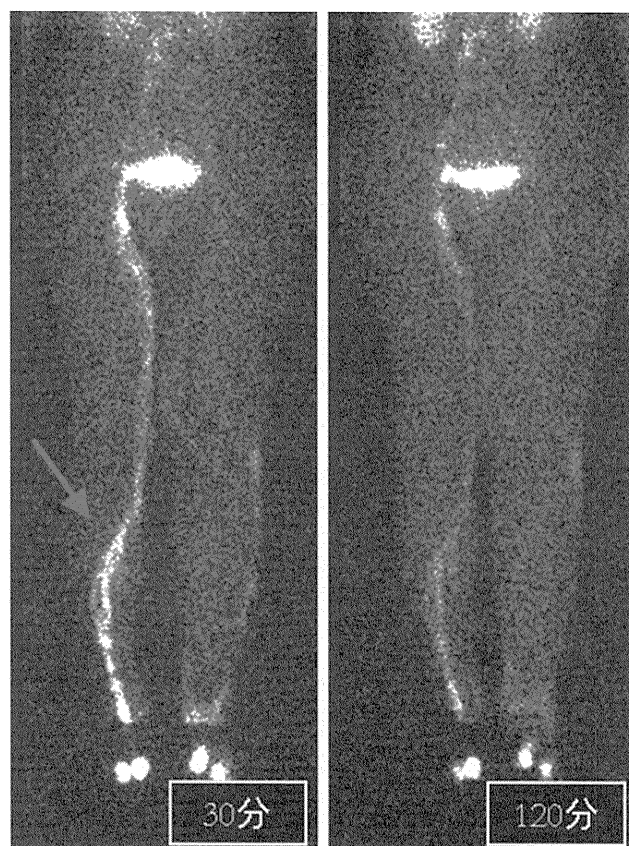
図 2



a)

b)

図 3



a)

b)

図 4

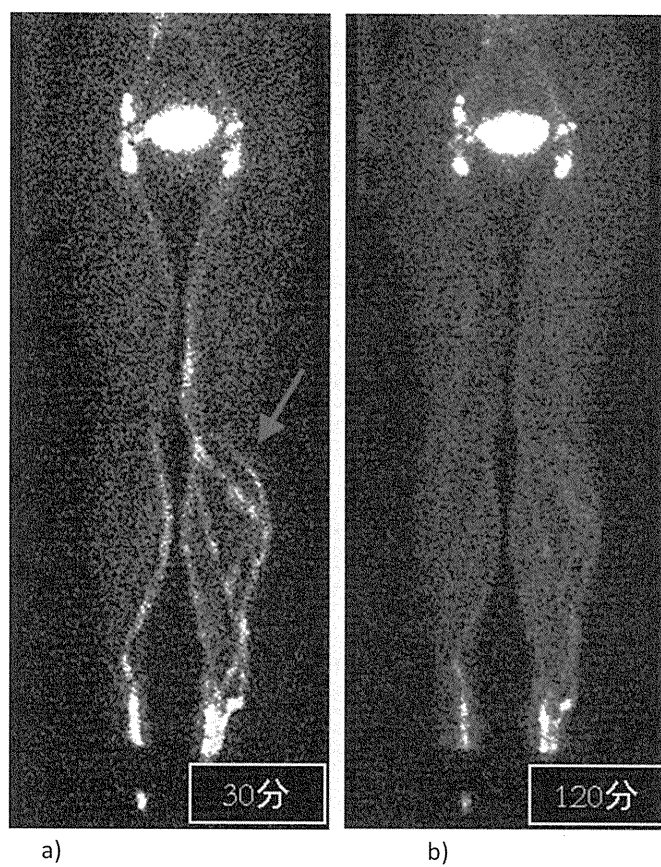


図 5

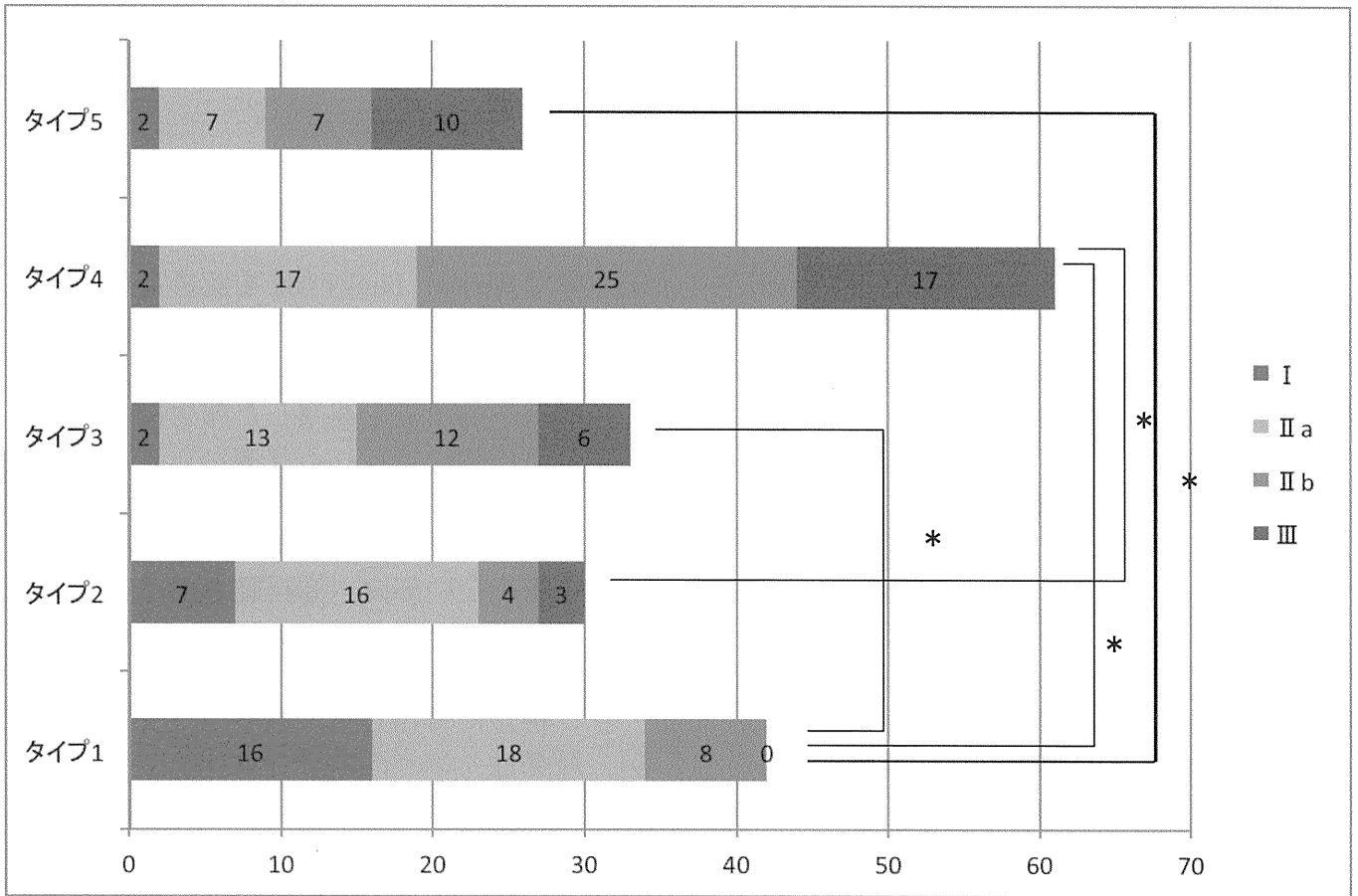


図 6

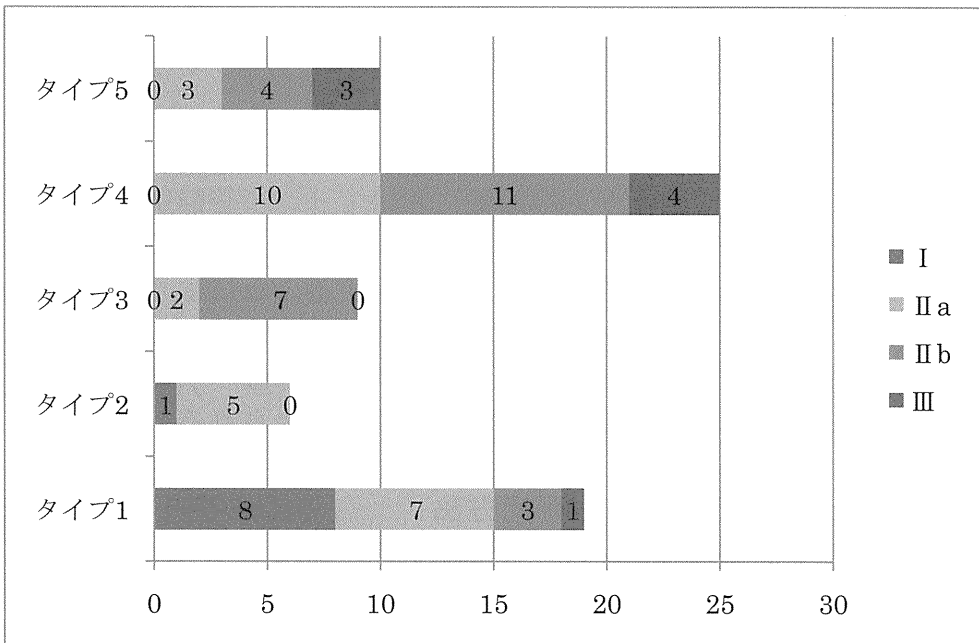


図 7

#### 4. 下肢原発性リンパ浮腫患者におけるリンパシンチグラフィーと皮膚リンパ構造の関係についての検討-続発性との比較について-

研究分担者 安村和則 横浜市立大学附属病院形成外科

研究分担者 青木一郎 横浜市立大学大学院 病理学

##### 研究要旨

慢性リンパ浮腫患者のリンパシンチグラフィー画像で Dermal BackFlow を認めなくなった部位には、手術所見として皮下の集合リンパ管に異常を認めることが知られている。Dermal backflow は皮下のリンパ管からさらに表層に近い毛細リンパ管への逆流現象であると捉えられているが、皮膚表層の毛細リンパ管の病理学的所見を観察した報告はない。原発性、続発性リンパ浮腫においてリンパ管静脈吻合手術時に得られる皮膚から、皮膚の組織学的変化を比較検討することにより、新たなリンパ浮腫の疾患解明や治療の一助になると考えられる。皮膚採取部位を①浮腫が進行しておらずリンパ機能が正常なことによってシンチグラフィー上の Dermal Back Flow の所見を認めない部位 ②浮腫がある程度進行してリンパのうっ滞が生じることによってシンチグラフィー上の Dermal Back Flow の所見を認める部位 ③浮腫が末期的に進行して核種が到達しないためシンチグラフィー上での Dermal Back Flow の所見を認めない部位 の 3 種類に分類した。原発性リンパ浮腫で 42 部位 280 本 (2-15 本 平均 6.7 本), 続発性リンパ浮腫で 80 部位 759 本 (2-23 本 平均 9.5 本) のリンパ管を組織切片上で観察した。リンパ管の個数は原発性よりも続発性で有意に多く、面積は続発性よりも原発性で有意に大きかった。続発性リンパ浮腫における、①、②、③の部位におけるリンパ管の個数と面積は図 3 に示すとおりである。続発性では、リンパ管の個数は②の領域で①、③の領域よりも有意に多かったが、面積では①よりも②、②よりも③で有意に大きかった。原発性リンパ浮腫における、①、②、③の部位におけるリンパ管の個数と面積は図 4 に示すとおりである。いずれも有意差は認めなかったが、続発性と同じような傾向を認めた。

##### A 研究目的

慢性リンパ浮腫の病期が進行してリンパシンチグラフィー上で Dermal Back Flow を認めなくなった部位には、手術所見として皮下の集合リンパ管に異常を認めることが知られている。Dermal Back Flow はこのような皮下のリンパ管からさらに表層に近い毛細リンパ管への逆流現象であると捉えられているが、リンパシンチグラフィー上で捉えることのできる Dermal Back Flow の所見に重ね合わせて皮膚表層の毛細リンパ管の病理学的所見を観察した報告はない。原発性、続発

性リンパ浮腫においてリンパ管静脈吻合手術時に得られる皮膚から、皮膚の組織学的変化を比較検討することにより、組織学的なリンパ浮腫の病期分類の可能性もある他、新たなリンパ浮腫の疾患解明や治療の一助になると考えられる。

##### B 研究方法

リンパ管静脈吻合の際に皮膚切開創縁からごく少量の皮膚組織を採取させていただき (倫理委員会承認)、この皮膚表層のリンパ管の状態について解析した。観察しえたリンパ管は、リンパシンチ

グラフィーによる病期分類タイプ I から V に相当する 49 症例 122 検体である。まず、これらを部位別に足部領域、下腿遠位領域、大腿領域に大別し、さらにこれらの採取部位とリンパシンチグラフィの所見を照合して、①浮腫が進行しておらずリンパ機能が正常なことによってシンチグラフィ上の Dermal Back Flow の所見を認めない部位 ②浮腫がある程度進行してリンパのうっ滞が生じることによってシンチグラフィ上の Dermal Back Flow の所見を認める部位 ③浮腫が末期的に進行して核種が到達しないためシンチグラフィ上での Dermal Back Flow の所見を認めない部位 の 3 種類に分類した。

検体は D2-40 (抗リンパ内皮細胞抗体) によるリンパ管の染色を行い、計測ツール内蔵顕微鏡 BZ-9000 (キーエンス社) を用いて一定面積の組織切片内に認められるリンパ管の個数とリンパ管腔面積を算出した (図 1)。1 組織切片内でもっともリンパ管の数を多く含むような範囲を選択し、皮膚角質表面から  $1.25 \times 1.25 \text{ mm}^2$  の範囲でリンパ管の詳細な観察を行った。

### C 研究結果

リンパ管は、原発性リンパ浮腫で 42 部位 280 本 (2-15 本 平均 6.7 本)、続発性リンパ浮腫で 80 部位 759 本 (2-23 本 平均 9.5 本) 観察できた。

1. 原発性、続発性のリンパ管の個数と面積は図 2 に示すとおりである。リンパ管の個数は原発性よりも続発性で有意に多く、面積は続発性よりも原発性で有意に大きかった。

2. 続発性リンパ浮腫における、前述①、②、③の部位におけるリンパ管の個数と面積は図 3 に示すとおりである。続発性

では、リンパ管の個数は②の領域で①、③の領域よりも有意に多かったが、面積では①よりも②、②よりも③で有意に大きかった。

3. 原発性リンパ浮腫における、前述①、②、③の部位におけるリンパ管の個数と面積は図 4 に示すとおりである。いずれも有意差は認めなかったが、続発性と同じような傾向を認めた。

4. リンパシンチグラフィ上の Dermal Back Flow の所見と対比させた典型的な病理組織像を図 5 に示す。

### D 考察

続発性よりも原発性でリンパ管の個数が少ないという結果からは、原発性リンパ浮腫がリンパ管の低形成が原因のひとつである可能性が示唆される。

今回の検証で、続発性リンパ浮腫でリンパシンチグラフィ上の Dermal Back Flow が認めなくなった領域の方が、Dermal Back Flow を認める領域やリンパの流れに問題ないと判断できる領域よりも、リンパ管腔面積が有意に大きかったのは非常に興味深い。リンパシンチグラフィ上の Dermal Back Flow を認めなくなった領域のリンパ管機能不全は、手術所見から強く疑うことができるが、機能不全に陥った毛細管でもしばらくは十分にリンパ管内皮細胞が維持されており、特に続発性では管腔面積は大きく膨らみリンパ液を十分に湛えていた状態が想像される。ただし、リンパシンチグラフィ上の Dermal Back Flow を認めなくなった領域では、リンパ管の個数が減少していることから、機能不全に陥った毛細リンパ管はやがてどこかの時点で崩壊して退縮していくことが想像される。これはリンパシンチグラフィ上の Dermal Back Flow を認める部位ではなく、病気が進行してすでに Dermal Back Flow を認



めなくなってしまう領域で起こりつつある現象であることが示唆されているのかもしれない。

原発性リンパ浮腫に関しては、おおむね続発性と同じような傾向の結果が得られたと考える。これは、①浮腫が進行しておらずリンパ機能が正常なことによってシンチグラフィ上での Dermal Back Flow の所見を認めない部位 ②浮腫がある程度進行してリンパのうっ滞が生じることによってシンチグラフィ上の Dermal Back Flowの所見を認める部位 ③浮腫が末期的に進行して核種が到達しないためシンチグラフィ上での Dermal Back Flow の所見を認めない部位 という分類でみた場合の毛細リンパ管の病理学的所見が、続発性と差がなさそうである、ということであり、その他のアプローチで続発性リンパ浮腫と原発性リンパ浮腫の間に差異を見出すことができる可能性は十分にあると考える。

#### E 結論

原発性リンパ浮腫ではリンパ組織の低形成が存在すると考えられるが、今回のリンパ管静脈吻合手術時に得られたリンパ皮膚組織を検討し、続発性リンパ浮腫例と比較して真皮内リンパ管数が有意に少なく、これを裏付ける結果となった。しかし、リンパ管腔の面積では原発性リンパ浮腫が続発性よりも多く、原発性リンパ浮腫症例では少ないリンパ管がより多くのリンパを流す経路となっている可能性があり、徒手あるいは空気圧マッサージ器によるリンパマッサージや弾性着衣、多層包帯法などによる保存的治療の応用により、効果的な治療法が開発される可能性が示唆された。

#### F 健康危険情報

特記事項なし。

#### G 研究発表

##### 1, 論文発表

Furuya M, Nagahama K, Ishizu A, Otsuka N, Nagashima Y, Aoki I: Complexity of tumor vasculature and molecular targeting therapies. *Front Biosci (Elite Ed)*. 3:549-561, 2011.

Furuya M, Kurasawa K, Nagahama K, Kawachi K, Nosawa A, Takahashi T, Aoki I. Disrupted Balance of Angiogenic and Antiangiogenic Signalings in Preeclampsia. *J Pregnancy*, 2011.

Maegawa J, Kobayashi S, Yabuki Y, Hiroto K, Yasumura K, Iwai T. Blepharoplasty in senile blepharoptosis: preoperative measurements and design for skin excision. *Aesthet Surg J*. 2012;32:441-6.

Mikami T, Hosono M, Yabuki Y, Yamamoto Y, Yasumura K, Sawada H, Shizukuishi K, Maegawa J. Classification of lymphoscintigraphy and relevance to surgical indication for lymphaticovenous anastomosis in upper limb lymphedema. *Lymphology*. 2011;44:155-67.

Maegawa J, Yabuki Y, Tomoeda H, Hosono M, Yasumura K. Outcomes of lymphaticovenous side-to-end anastomosis in peripheral lymphedema. *J Vasc Surg*. 2012;55:753-60.

Yasumura K, Mikami T, Yabuki Y, Oishi K, Hosono M, Yamamoto Y, Iwai T, Maegawa J. Transzygomatic Kirschner

wire fixation for the treatment of blowout fracture.

J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2012 in press

大石季美江、前川二郎、三上太郎、山本康、安村和則、細野味里、友枝裕人、矢吹雄一郎、宮前多佳子、横田俊平. 若年性皮膚筋炎に併発した異所性石灰化に対する外科的治療例の検討. 横浜医学, 2011, 62;505-511.

小倉亜紗子, 安村和則, 岩瀬わかな, 久保田豊, 矢吹雄一郎, 前川二郎. 顔面皮膚腫瘍切除後の再建における上眼瞼皮弁の利用. 形成外科 2011, 54; 1033-1039.

矢吹雄一郎, 前川二郎, 開田恵理子, 大石季美江, 細野味里, 安村和則, 山本康, 三上太郎. リンパ浮腫治療の新しい展開 リンパ管静脈側端吻合術における late patency の検討. リンパ学 2011. 34; 24-27.

岩井俊憲, 前川二郎, 安村和則, 大原良仁, 大屋貴志, 柴崎麻衣子, 矢島康治, 松井義郎, 藤内祝. 吸収性ミニプレートを用いて内視鏡支援下に整復固定した下顎骨関節突起基底骨折の 1 例. 日本口腔診断学会雑誌 24;407-412, 2011.

安村和則 前川二郎. 舌・口腔癌切除後の再建法の標準化に向けて-私の推奨する方法- 舌・口腔底再建における私の工夫. 形成外科 2012 ; 55 : 15-22

Furuya M, Tanaka R, Miyagi E, Kami D, Nagahama K, Miyagi Y, Nagashima Y, Hirahara F, Inayama Y, Aoki I. Impaired CXCL4 expression in tumor-associated

macrophages (TAMs) of ovarian cancers arising in endometriosis. Cancer Biol Ther. 2012 Jun 1;13(8).

Furuya M, Okuda M, Usui H, Takenouchi T, Kami D, Nozawa A, Shozu M, Umezawa A, Takahashi T, Aoki I. Expression of Angiotensin II Receptor-like 1 in the Placentas of Pregnancy-induced Hypertension. Int J Gynecol Pathol. 2012 in press.

Kashiwagi K, Ishii J, Sakaeda M, Arimasu Y, Shimoyamada H, Sato H, Miyata C, Kamma H, Aoki I, Yazawa T. Differences of molecular expression mechanisms among neural cell adhesion molecule 1, synaptophysin, and chromogranin A in lung cancer cells. Pathol Int. 62(4):232-45, 2012.

Furuya M, Tanaka R, Koga S, Yatabe Y, Gotoda H, Takagi S, Hsu YH, Fujii T, Okada A, Kuroda N, Moritani S, Mizuno H, Nagashima Y, Nagahama K, Hiroshima K, Yoshino I, Nomura F, Aoki I, Nakatani Y. Pulmonary cysts of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 9 families. Am J Surg Pathol. 36(4):589-600, 2012.

Takase K, Ohno S, Takeno M, Hama M, Kirino Y, Ihata A, Ideguchi H, Mochida Y, Tateishi U, Shizukuishi K, Nagashima Y, Aoki I, Ishigatsubo Y. Simultaneous evaluation of long-lasting knee synovitis in patients undergoing arthroplasty by



power Doppler ultrasonography and contrast-enhanced MRI in comparison with histopathology. *Clin Exp Rheumatol.* Jan-Feb;30(1):85-92, 2012.

Endoh K, Nishi M, Ishiguro H, Uemura H, Miyagi Y, Aoki I, Hirano H, Kubota Y, Ryo A. Identification of phosphorylated proteins involved in the oncogenesis of prostate cancer via Pin1-proteomic analysis. *Prostate.* 1;72(6):626-37, 2012.

Ishiguro H, Akimoto K, Nagashima Y, Kagawa E, Sasaki T, Sano J-y s s gawa R, Fujinami K, Sasaki K, Aoki I, Ohno S, Kubota Y, Uemura H: The co-expression of aPKC $\lambda$  and IL-6 in prostate cancer tissue correlates with biochemical recurrence. *Cancer Sci* 102(8): 1576-1581, 2011.

Furuya M, Yoneyama T, Miyagi E, Tanaka R, Nagahama K, Miyagi Y, Nagashima Y, Hirahara F, Inayama Y, Aoki I: Differential expression patterns of CXCR3 variants and corresponding CXC chemokines in clear cell ovarian cancers and endometriosis. *Gynecol Oncol* 122(3): 648-655, 2011.

Furuya M, Kurasawa K, Nagahama K, Kawachi K, Nozawa A, Takahashi T, Aoki I. Disrupted balance of angiogenic and antiangiogenic signalings in preeclampsia. *J Pregnancy* 2011:123717.

Nagaoka A, Takizawa N, Takeuchi R, Inaba Y, Saito I, Nagashima Y, Saito T, Aoki I: Possible involvement of

peptidylprolyl isomerase Pin1 in rheumatoid arthritis. *Pathol Int.* 61(2): 59-66, 2011.

津浦幸夫、青木一郎.

Mesothelial/monocyte incidental cardiac excrescence: MICE心臓腫瘍学, 346-349, 南山堂, 2011.

青木一郎：神奈川県病理医会のあゆみと現在，社団法人日本病理学会（編），日本病理学会百周年記念誌，215，2011.

## 2，学会発表

開田恵理子、矢吹雄一郎、大石季美江、細野味里、安村和則、山本康、三上太郎、前川二郎、戸崎綾子. 蛍光近赤外線リンパ管造影による下肢リンパ浮腫患者の下肢、体幹リンパ流についての検討. 第54回日本形成外科学会総会 2011年4月 徳島

細野味里、矢吹雄一郎、大石季美江、細野味里、安村和則、山本康、三上太郎、前川二郎. 原発性下肢リンパ浮腫における治療法についての検討 第54回日本形成外科学会総会 2011年4月 徳島

前川二郎、矢吹雄一郎、細野味里、安村和則、三上太郎、戸崎綾子 当科のあらたな浮腫治療プロトコールにおける周径変化の統計学的解析についての検討. 第35回日本リンパ学会総会 2011年6月 東京

細野味里、矢吹雄一郎、大石季美江、前川二郎. 乳癌術後の続発性上肢リンパ浮腫の対するリンパ機能評価と吻合手術適応の検討 第35回日本リンパ学会総会 2011

年 6 月 東京

細野味里、鍵本慎太郎、藤井晶子、矢吹雄一郎、大石季美江、友枝裕人、安村和則、三上太郎、前川二郎. 乳癌術後の上肢リンパ浮腫におけるリンパ管静脈吻合術の有効性についての検討 日本マイクロサージャリー学会 2011年11月 新潟

前川二郎、矢吹雄一郎、細野味里、安村和則、戸崎綾子

下肢原発性リンパ浮腫治療における術前急速廃液療法とリンパ管静脈吻合術のそれぞれの浮腫軽減効果に対する検討 日本マイクロサージャリー学会 2011年11月 新潟

友枝裕人 前川二郎 鍵本慎太郎 藤井晶子 矢吹雄一郎 大石季美江 細野味里 安村和則 三上太郎. 続発性下肢リンパ浮腫に対するリンパ管静脈側端吻合術—術前リンパシンチグラフィと術中ICG蛍光リンパ管造影法の比較検討— 日本マイクロサージャリー学会 2011年11月 新潟

安村和則. 足壊疽, 足潰瘍に対する血管柄付き遊離複合組織移植の適応と限界, 神奈川微小循環研究会, パネリスト, 2011年2月 横浜

前川二郎、安村和則、広富浩一、細野味里、矢吹雄一郎、戸崎綾子  
下肢慢性リンパ浮腫における弾性着衣を

中心とする保存療法とリンパ管静脈吻合術の検討. 第55回日本形成外科学会総会 2012年4月 東京

友枝裕人、鍵本慎太郎、藤井晶子、矢吹雄一郎、細野味里、広富浩一、安村和則、前川二郎. 乳癌術後の続発性上肢リンパ浮腫患者における表在リンパ流の検討第55回日本形成外科学会総会 2012年4月 東京

矢吹雄一郎、大石季美江、友枝裕人、細野味里、広富浩一、安村和則、三上太郎、前川二郎. 続発性下肢リンパ浮腫に対するリンパ管静脈側端吻合術における術後開存とその規定因子の検証 第55回日本形成外科学会総会 2012年4月 東京

細野味里、藤井晶子、矢吹雄一郎、大石季美江、友枝裕人、広富浩一、安村和則、前川二郎. 下肢リンパ浮腫における評価—三次元形状測定とメジャーによる計測値についての検討. 第55回日本形成外科学会総会 2012年4月 東京

細野味里、鍵本慎太郎、藤井晶子、矢吹雄一郎、大石季美江、友枝裕人、広富浩一、安村和則、前川二郎. リンパ浮腫治療でのマニュアルリンパドレナージにおける最適圧の検討. 第55回日本形成外科学会総会 2012年4月 東京

H 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

図 1. 一定面積当たりの毛細リンパ管の個数と面積について観察した.

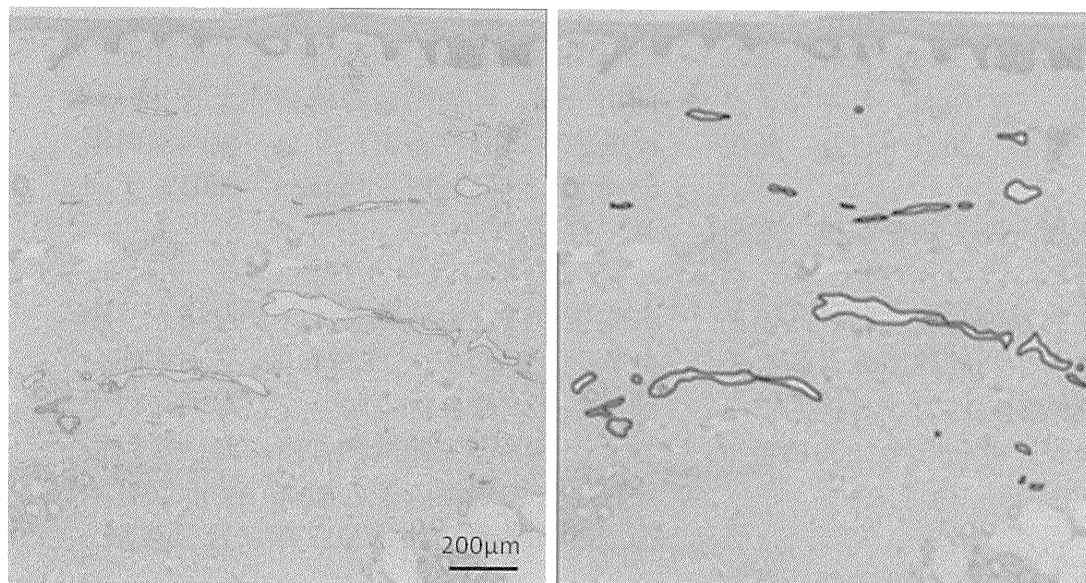


図 2 a. 原発性と続発性の平均リンパ管数の比較 (単位: 個)

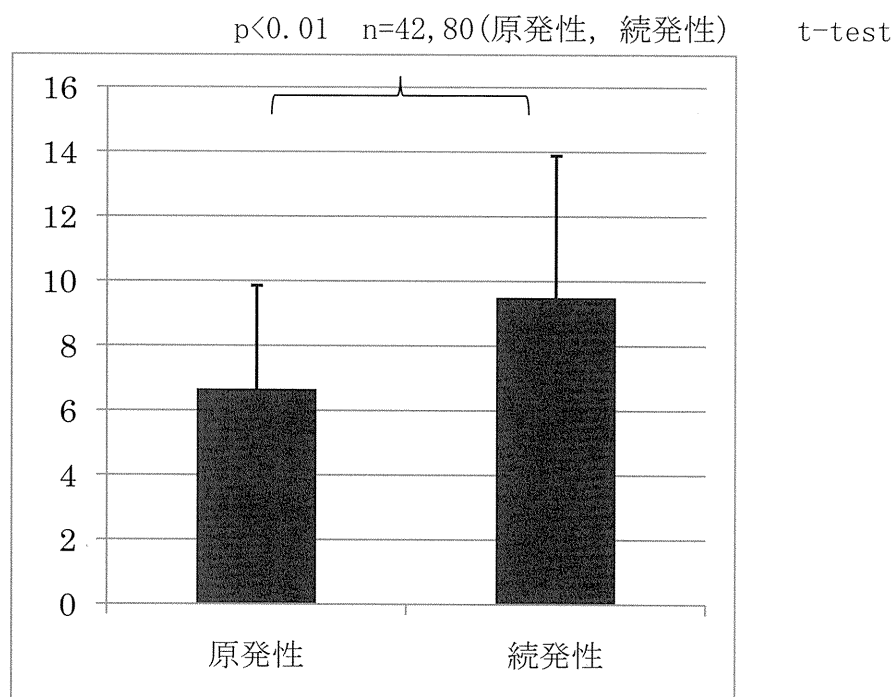


図 2 b. 原発性と続発性の平均リンパ管腔面積の比較 (単位:  $\mu\text{m}^2$ )

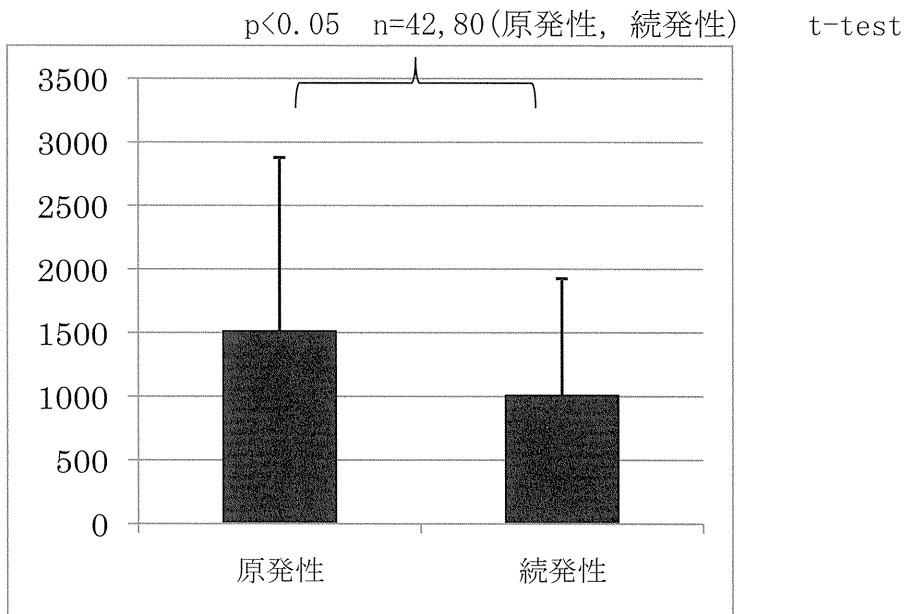


図 3 a. 続発性のDB分類別平均リンパ管個数の比較 (単位: 個)

#1. p<0.01, #2. p<0.05

n=27, 34, 19(未進行DBなし, DBあり, 進行DBあり) t-test

