

201128116B

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に関する研究

平成 22～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 前川二郎

平成 24 年（2012 年）3 月

目次

I 総合研究報告	1
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に関する研究	1
研究代表者 前川二郎	
資料 平成 22 年度 総括研究報告	23
資料 平成 23 年度 総括研究報告	41
II 研究分担者の平成 22・23 年度研究のまとめ	58
1, 上肢原発性リンパ浮腫のリンパシンチグラフィーによる研究-乳癌治療後続発性リンパ浮腫との比較について-	59
2, 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による重症度分類に関する研究	67
3, 下肢原発性リンパ浮腫患者における画像診断を基にしたリンパ機能評価と身体的評価の比較および経時的変化の検討	71
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-	83
5, リンパ浮腫患者における筋硬度測定用超音波画像装置を用いた押し付け力と皮膚・皮下組織厚変化についての検討	94
6, 下肢原発性リンパ浮腫患者におけるリンパ管静脈吻合術の効果の検討-続発性との比較について-	99
7, リンパ浮腫患者におけるリンパシンチタイプ別弾性着衣の評価と三次元形状測定装置による浮腫肢形状測定の検討	108
III 研究成果の刊行に関する一覧表	115
IV 研究結果の刊行物・別刷り	121
V 班員名簿	186

総括研究報告

I 総合研究報告

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に関する研究

研究代表者 前川二郎

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に関する研究

研究代表者 前川二郎 横浜市立大学附属病院形成外科

研究要旨

本邦の原発性リンパ浮腫患者は人口 10 万人対 3 人（笹島班、原発性リンパ浮腫診断治療指針より）で、その原因、病状、診断、治療についての詳細な報告は本邦・欧米含めごくわずかである。原発性リンパ浮腫の分類は発症時期によるものが挙げられているが、リンパ機能という点から分類した報告はほぼ皆無である。従って、多くの原発性リンパ浮腫症例では様々な血管疾患に対する検査を受けた後、それらの除外診断として診断が成されてきた。近年、欧米諸国ではリンパ浮腫疾患に対し、リンパシンチグラフィを中心とするリンパ機能検査が行われ、多くの報告が成されている。本研究では原発性リンパ浮腫をリンパ機能評価という視点から診断を行い、得られた画像から浮腫の臨床的重症度と比較し、原発性リンパ浮腫における重症度の指標作りを目指した。また、従来のリンパ浮腫に対する保存療法には治療目標がなく、終わりなき治療を続けることを余儀なくされていた。この現状を打破すべく、最近のリンパ浮腫に対する画像診断や浮腫の組織変化の検討を行い、侵襲が少なく生理的な外科治療法であるリンパ管静脈吻合術を取り入れ、患者負担が少ない保存治療法の検討を含めた新たな複合的治療法の確立を目的とした。

平成 22 年度から 2 年間の研究において、われわれ研究班は原発性リンパ浮腫のリンパシンチグラフィ（リンパシンチ）によるリンパ機能の評価を行い、すでに多くの症例検討を行っている続発性リンパ浮腫例の結果を基に、得られた画像所見のタイプを分類し、重症度・病期分類を検討した。また、原発性リンパ浮腫では臨床経過、治療経過では徐々にあるいは急速に浮腫が悪化する例があり、その原因は明らかではない。経時的な浮腫の変化として、臨床症状の変化に対しリンパシンチを複数行った症例でシンチ画像変化を検討した。リンパシンチの結果からリンパ管静脈吻合術を行う症例が多く、術中の創から一部皮膚の生検を行い、浮腫による皮膚・皮下組織の変化、側副リンパ路の形成、毛細リンパ管の変化について、病理学的に検討を行った。手術症例では、リンパ管静脈吻合術の効果検討を行い、保存療法と外科療法を組み合わせた治療法の結果を検討した。浮腫患肢の硬さを客観的に評価するために、超音波プローブに圧力センサーを内蔵した新たな診断機器を用い、浮腫患者における皮膚皮下組織の硬度を計測し、浮腫重症度との関係を検討した。さらに、リンパシンチタイプ別の弾性着衣の選択について 60 症例で比較し、効果的な弾性着衣を作製するために、三次元形状測定器を用いて臨床応用を行った。

以上の検討項目に対する研究結果は以下の如くであった。1, 上肢原発性リンパ浮腫症例は下肢例に比して症例数が少なく、先天性が主であったがリンパシンチ画像分類を行うには不十分であった。治療法は保存療法が主で、リンパ管腫を合併している例ではリンパ管腫の部分切除が行われた。2, 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による重症度分類に関する研究では、原発性リンパ浮腫患者 82 人 100 肢を対象に、そのシンチグラフィ所見のパターンについて後ろ向きに調査した。その結果リンパの皮膚逆流パターンは、ほぼ続発性リンパ浮

腫の分類に準じることが可能で、DBFの確認できる部位によってタイプⅠ～Ⅴに分類され、そのうちタイプⅣについては病態の異なる中枢リンパ管残存群と非残存群が混在しており、予後や治療適応がそれぞれ異なると考えられる。3, 下肢リンパ浮腫患者における画像診断を基にしたリンパ機能評価と身体的評価の比較および経時的変化の検討として、続発性下肢リンパ浮腫及び原発性下肢リンパ浮腫患者にリンパシンチグラフィー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。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。4, リンパ浮腫皮膚病理所見の検討を行った結果、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、原発性リンパ浮腫のリンパ低形成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る。リンパ管静脈吻合におけるリンパシンチグラフィーとICGとの併用効果についての検討、5, 慢性リンパ浮腫患肢の硬さを、筋硬度測定用超音波画像装置を用いて押し付け力に対する皮膚・皮下組織厚の変化として計測し検討を行った。リンパシンチグラフィーでタイプが進み重症とされている症例ほどヤング率は低く、皮膚・皮下組織が柔らかいという結果になった。またリンパシンチグラフィーでのタイプ分類とヤング率には緩い関係があり、今後押し付け圧と皮膚・皮下組織の変化により重症度を予測することが可能になり、浮腫の初期の変化をとらえ早期診断の一助になりうると考えられた。6, リンパ浮腫におけるリンパ管静脈側端吻合術(LVSEA)の術後長期開存に関する研究では、原発性リンパ浮腫例と続発性例で吻合部開存に差はなく、原発性リンパ浮腫における有用性を確認した。続発性例同様、保存治療と外科療法を組み合わせる治療法が効果的であると考えられた。7, 下肢リンパ浮腫でのリンパシンチ分類別の弾性着衣使用評価を行い、重症度による弾性着衣の選択について検討した結果、シンチ分類が上がるにつれ着圧を上げる工夫が必要であった。次に、三次元形状測定装置によるリンパ浮腫患肢の形状測定に関する研究では、測定データに従い弾性着衣を作製しこれを11例で試着した。以上から、原発性リンパ浮腫のリンパ機能評価による重症度分類として、下肢ではタイプⅠ～Ⅴに分類され、タイプⅣは鼠径あるいは骨盤内リンパ節の有無によりさらにⅣAとⅣBに分類した。タイプが上がるに連れ浮腫の臨床重症度の上がり(図1)、皮膚硬度にも変化を認めた。病理学的変化としても続発性リンパ浮腫と違いがあり、本症の病理診断の必要性を認識した。新たな治療法の検討としては、患者QOLを改善する弾性着衣を中心として着圧を上げる保存療法とリンパ管静脈吻合術を主体とする外科療法の組み合わせによる新たな治療法の効果が確認された(図2)。

研究分担者

青木一郎 横浜市立大学大学院医学研究科
分子病理学 教授
井上登美夫 横浜市立大学大学院医学研究科
放射線医学 教授
雫石一也 横浜市立大学大学院医学研究科
放射線医学 准教授
三上太郎 横浜市立大学附属病院形成外科

助教

山本康 横浜市立大学附属病院形成外科
助教
安村和則 横浜市立大学附属病院形成外科
助教
細野味里 横浜市立大学附属病院形成外科
指導診療医
友枝裕人 横浜市立大学附属病院形成外科

指導診療医

矢吹雄一郎 浜市立大学附属病院形成外科
指導診療医

A 研究目的

本邦の原発性リンパ浮腫患者は人口 10 万人対 3 人（笹島班、原発性リンパ浮腫診断治療指針より）で、その原因、病状、診断、治療についての詳細な報告は本邦・欧米含めごくわずかである。原発性リンパ浮腫の分類は発症時期によるものが挙げられているが、リンパ機能という点から分類した報告はほぼ皆無である。患者数が少なく、診断・治療法が確立しておらず、また医療者側がもつ知識の差が大きいこともあり、診断の確定が難しく、早期に治療を行うことが困難である。適切な診断・治療がなされずに、症例によっては度重なる炎症により入院加療を要し、浮腫の増悪により日常生活が大きく制限される。また、複合的理学療法は患者自身のセルフケアによる部分も多く、それらが永続的に続くことに対する不安や抑うつからモチベーションの維持が困難となり治療から離脱する症例も少なからず見受けられる。このため、客観的な原発性リンパ浮腫の分類と外科治療を含めた効果的な治療法の確立が望まれる。今回の研究では、原発性リンパ浮腫患者におけるリンパシンチにより、リンパ機能の評価を行い、リンパ機能の点から原発性リンパ浮腫の分類、重症度・病期分類を行うことを第一の目的とする。リンパシンチ分類ごとの弾性着衣の選択について検討を行い、リンパ管静脈側端吻合術を中心とする外科療法との組み合わせによる新たな治療法を検証することを第二の目的とする。またリンパ機能評価によって得られた所見及び手術施行症例での皮膚生検の所見を検討し、原発性リンパ浮腫の原因解明の一助とする。

B 研究方法

研究の前に患者（未成年の場合は保護者も含め）に研究の内容、個人情報保護等につき説明を行い、書面で同意を得られた患者のみを対象とする。今までに当科を受診しリンパシンチを施行、他の浮腫を引き起こす疾患が否定され原発性リンパ浮腫と診断された患者および研究期間に当科初診となった原発性リンパ浮腫患者に対し検討を行う。

検討項目：初診時の臨床重症度（周径、体積、炎症を起こす頻度等）、浮腫発症の時期、発症からの年数、これまでの治療歴、初診時のリンパシンチにおける所見、ICG による蛍光赤外リンパ管造影の所見、上記画像所見の経時的変化、患者自身の生活レベル・要因（立ち仕事の時間、セルフケアに割く時間、家族の協力が得られるかどうか、コンプライアンス等）、当科受診以降の治療歴（弾性着衣の種類・着圧、実際に着用している時間・頻度、自身でのマッサージの時間・頻度、治療院におけるマッサージ・理学療法の方法・頻度、スキンケアや運動療法の方法・頻度、内服薬の有無とその種類）、以降の炎症の頻度について検討を行った。

尚、研究期間は初診時の所見、臨床経過を患肢周径計測により、簡易的に患肢の体積算出を行い、あるいは三次元形状測定装置を用い客観的な体積測定を行った。また、弾性着衣使用時に実際にかかる着圧は圧測定器を用いて測定を行う。臨床経過は 3～6 ヶ月ごとに評価をし、リンパシンチまたは ICG による蛍光赤外リンパ管造影によるリンパ機能評価は半年ごとに施行した。手術（リンパ管静脈吻合術）希望の際は手術を施行し、術前後の臨床経過の変化、リンパ機能の変化を検討し、術中に皮膚生検を行い、真皮内のリンパ管の形態について評価を行った。リンパ機能、治療経過、日常生活レベルの違いにより、臨床経過の違いが生じるか否かについて評価した。

上記検討から主に以下の 2 点について重点的に評価を行った。1 年次にすでに得られてい

る臨床所見、リンパ機能の評価について検討を行い、2年次に後ろ向きも含め前向き検討を行い、①リンパシンチ画像を中心としたリンパ機能による原発性リンパ浮腫の分類の指針作成、病期・重症度分類の作成、②それに基づいた最適な弾性着衣の使用についてのプロトコルの作成、手術療法を併用した最適な治療法に関してエビデンスが得られるかについて検討を行った。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漏洩することのないよう配慮した。

I、リンパシンチ画像を中心としたリンパ機能による原発性リンパ浮腫の分類の指針作成、病期・重症度分類の作成

1, 上肢原発性リンパ浮腫について。
三上太郎、井上登美夫、雫石一也が主に担当。
左右の第1-第2指間と第2-第3指間とに99mテクネシウムでラベルしたヒト血清アルブミンを皮下注（0.2ml、40MBq）した。過去の経験と下肢リンパ浮腫に対するリンパシンチグラフィの当施設の方法にならい、30分後と120分後にガンマカメラを用いて撮影した。それぞれにおいて腹側と背側像を記録した。得られた画像を以下のように分類した。まず dermal back flow の認められる部位により5タイプに分類。さらにそれぞれについて鎖骨上あるいは鎖骨下リンパ節が30分後の画像で認められているもの、120分後になってから認められるもの、いずれにおいても認められないものに分類した。患側のリンパシンチグラフィにおける異常所見は、リンパ流のうっ滞、側副路の出現、DBFの出現や鎖骨上あるいは鎖骨下のリンパ節像の減少あるいは欠損である。

2, 下肢原発性リンパ浮腫について。
山本康、細野味里、井上登美夫、雫石一也が主に担当。

1995年5月から2011年12月までに横浜市立大学附属病院形成外科を初診しリンパシンチグラフィを撮影した下肢原発性リンパ浮腫患者82人100肢に対し、そのシンチグラフィ所見のパターンについて後ろ向きに調査した。評価法については、すでに前川が提唱している続発性リンパ浮腫の各病期におけるリンパの真皮逆流（dermal back flow : DBF）パターン（I期～V期）に分類が可能であるかどうかを検討した。特に今回の研究においては、タイプIVについてDBFより中枢側に明らかなリンパ管拡張や単径リンパ節を認める群をIVA群、認めない群をIVB群として、①その妥当性、②両群における肢の最大周径差、③両群における手術所見におけるリンパ管同定の再現性、について検討を行った。

3, 下肢リンパ浮腫患者における画像診断を基にしたリンパ機能評価と身体的評価の比較および経時的変化の検討。

細野味里、井上登美夫、雫石一也が主に担当。

原発性下肢リンパ浮腫患者の年齢は8～84歳、平均40±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99mTc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Maegawaらが分類する5つのタイプに分類し、下肢のリンパ機能の評価した。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。

4, 下肢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。

安村和則、青木一郎が主に担当した。

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し（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ーの所見を照合して、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。

5, リンパ浮腫患者における筋硬度測定用超音波画像装置を用いた押し付け力と皮膚・皮下組織厚変化についての検討。

友枝裕人、細野味里、永田可彦、戸崎綾子、松田奈菜絵、橋本孝吉、田中寿志が担当。

浮腫の重症度を検討するために、皮膚硬度の測定が必要とされるが、簡易に測定可能な機器がなく、グローバルヘルス社が開発した筋硬度測定用超音波画像装置を用いて計測した。この装置は、押し付け力を測定するための圧力センサーが内蔵された筋硬度測定用超音波プローブを具備しており、プローブの押

し付け力と同時に超音波画像が記録可能である。症例 26 例、患肢 33 肢で膝蓋骨から 10cm 頭側の大腿内側部分で大腿骨に垂直となるようプローブをあて、押し付け力を上げながら超音波画像を記録した。リンパシンチタイプ分類毎にグループにわけ、押し付け力と超音波画像から求めた皮膚・皮下組織厚を 2 次曲線近似し、近似式から応力・歪曲線を得、(疑似) ヤング率を求めた。

II、新たな治療法の検討

1, 下肢リンパ浮腫患者におけるリンパ管静脈吻合術の効果の検討。

矢吹雄一郎、友枝裕人が主に担当。

2006 年 5 月-2012 年 2 月までに上記の手法で LVA を施行されたのは、181 例 189 肢 209 件であった。それぞれ性別、年齢、患側(左右/上下肢)などの一般統計的項目や発症原因(続発性/原発性)、臨床的重症度などを比較検討した。また、下肢の症例においては体積減少量を測定し比較検討した。体積減少量は初診時の周径計測値と術後 6 カ月時点での計測値から算出した。体積測定法として、体積は周径を元にした円錐台への近似法により算出した。計測部位は膝蓋骨上縁から近位 10cm の部位、膝蓋骨下縁から遠位 10cm の部位、足関節部の計 3 点における周径と、それぞれ計測点間の距離を測定した。これらの計測値と阪口ら報告した円錐台への近似法により、それぞれ体積を算出し、膝周囲体積、下腿遠位体積とした。術後半年以上経過し外来での蛍光赤外線リンパ管造影検査に同意された慢性下肢リンパ浮腫 78 例に関して吻合部開存検査を行った。

2, リンパ浮腫患者におけるリンパシンチタイプ別弾性着衣の評価と三次元形状測定装置による浮腫肢形状測定の検討。

細野味里、中村久子、戸崎綾子、松田奈菜絵、橋本孝吉が主に担当。

同一の治療施設(とさき治療院)において、

弾性着衣を中心とした保存治療を行った原発性および続発性下肢リンパ浮腫60例を対象とした。保存治療開始前にリンパシンチグラフィを行い、得られた画像からタイプ別に分類した。治療開始後、患肢周径が保存治療により減少し、維持治療時期に移行した弾性着衣の使用法について、弾性着衣の着圧（クラス1, 2）、平編みの使用有無、弾性着衣の重ね履きについて検討した。三次元形状測定では、22名の下肢リンパ浮腫症例において、非接触自動形状計測装置（形状測定システム）を使用し患肢形状を測定、このうち11例で測定データを利用した弾性着衣を作製し、実際の使用における問題点を検討した。

C 研究結果

I、リンパシンチ画像を中心としたリンパ機能による原発性リンパ浮腫の分類の指針作成、病期・重症度分類の作成

1, 上肢原発性リンパ浮腫について。

患肢は右2例、左4例でいずれの症例も片側性であった。また、一例は片側下肢にもリンパ浮腫(原発性)を合併していた。国際重症度分類ではStage 1が1例、Stage 2が3例、Stage 3が2例であった。リンパシンチグラフィ画像が得られたのは6例中4例。当院では下肢続発性リンパ浮腫と同じプロトコールで、^{99m}Tc-アルブミンを手背の指間皮下に注入後、30分と120分後に撮影して評価した。4例中3例はいずれも非患側は正常と思われる所見であったが、4例中2例はdermal back flow (DBF)が手部のみ、残る2例は前腕にも上腕にも認められた。リンパシンチグラフィを施行しなかった2例のうち一例は一歳児であり、他の一例は先天性の症例でかつリンパ管腫を伴う症例であった。

一歳の症例を除いて周径測定などから擬似的に体積を算出できた。最も左右差のある症例では、計算上は健常肢に比較して3倍であった。最も左右差の少なかった症例は保存的

治療により自覚症状が軽快し、通院終了となっている。

2, 下肢原発性リンパ浮腫について。

原発性リンパ浮腫における下肢リンパシンチグラフィ所見は、ほぼ前川の提唱した続発性リンパ浮腫の病期分類における所見と類似したパターンを示し、それらに準じた分類が可能であることが分かった。

ただタイプIVについては、DBFより中枢側に明らかなリンパ管の拡張や単径リンパ節を認める群と認めない群があることが分かり、これらを中枢リンパ管残存群：IVA群および中枢リンパ管非残存群：IVB群として分類し、この二群について以下の更なる検討を加えた。片側性の原発性リンパ浮腫下腿型に分類される患者について、IVA群およびIVB群間における肢の最大周径差を比較したところ、IVB群で周径差が大きく、6cm以上の周径差がある患者の比率も多く見られる傾向があったが、統計学的有意差は無かった。

3, 下肢リンパ浮腫患者における画像診断を基にしたリンパ機能評価と身体的評価の比較および経時的変化の検討。

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肢であった。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肢であった。

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、ISL1期が9肢、2期が27肢、2後期が25肢、3期が8肢であった。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肢であった。

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 ($P < 0.05$)。

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。

4, 下肢リンパ浮腫患者におけるリンパシンチグラフィと皮膚リンパ構造の関係についての検討。

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。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。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。

5, リンパ浮腫患者における筋硬度測定用超音波画像装置を用いた押し付け力と皮膚・皮下組織厚変化についての検討。

リンパシンチタイプ分類タイプ I, IIが6肢、タイプ III が10肢、タイプ IV が9肢、タイプ V が8肢であった。

押し付け圧500g、1000g、1500gでのヤング率は表1の通りである。押しつけ圧500gでのヤング率を皮膚皮下組織、筋組織でリンパシンチタイプ分類に従い比較した。浮腫患肢における皮膚皮下組織のヤング率はリンパシンチでタイプが上がる程(数が増える)低下し、筋組織ではその差が殆ど現れなかった。皮膚皮下組織でタイプ I, II, IIIとタイプ IV, Vの2分類とするとヤング率は2群間で有意差($P < 0.01$)を認めた。

II、新たな治療法の検討

1, 下肢リンパ浮腫患者におけるリンパ管静脈吻合術の効果の検討

2006年5月から2012年2月までの5年10ヶ月の期間に当院でLVSEAを施行したのは、181例189肢であった。手術件数は209件であった。術後の蛍光赤外線リンパ管造影を施行し得た症例は合計78例(原発性22例、続発性56例)であった。総吻合数は470吻合(原発性107吻合、続発性315吻合)であった。観察し得たのは155吻合であり、その内60吻合が開存していると判断できた。原発性と続発性に分類しそれぞれの長期開存率を算出したところ、それぞれ35.6%と40.0%であった。続いて、原発性と続発性のそれぞれにおいて開存を同定できた群と同定できなかった群の体積減少量を比較検討した。まず原発性22例23肢において開存が同定されたのは12肢、同定できなかったのは11肢であった。合計23肢中の平均体積減少量は508.1mlで、各群の平均体積減少量はそれぞれ607.4ml, 399.8mlであった。続いて続発性56例59肢において開存が同定されたのは31肢、同定できなかったのは28肢であった。合計59肢中の平均体積減少量は553.8mlで、各群の平均体積減少量はそれぞれ653.5ml, 443.4mlであった。それぞれ吻合部の開存が同定された群において体積減少量が多い傾向を認めた。

2, リンパ浮腫患者におけるリンパシンチタイプ別弾性着衣の評価と三次元形状測定装置による浮腫肢形状測定の検討。

維持期の使用弾性ストッキング、および重ね履きについて、タイプ I では着圧クラス1が2、クラス2が2例、タイプ II ではクラス2が6例、タイプ III ではクラス1が1、クラス2が2、平編み弾性着衣が1、重ね履きが4例であった。タイプ IV では、クラス2が7、平編みが9、重ね履きが15例、タイプ V ではクラス2が2、平編みが2、重ね履きが6

例であった。夜間のソフトマテリアルによる圧迫の有無について、タイプ I では使用有りが2例、タイプ II では2例、タイプ III では7例、タイプ IV では30例、タイプ V では10例であった。三次元形状測定装置にて22例において患肢の形状を測定した。弾性着衣を作製した患者11例の中で、弾性着衣の不適合により作製し直した例や、浮腫の悪化により着用を中止した例があった。

D 考察

I、リンパシンチ画像を中心としたリンパ機能による原発性リンパ浮腫の分類の指針作成、病期・重症度分類の作成。

1, 上肢原発性リンパ浮腫について

当施設における上肢原発性リンパ浮腫の症例は、発症時期から先天性と遅発性の2パターンに分類できた。これまでの報告ではこれに青少年期発症の早発性が認められるとされている。

重症度としては、国際分類上の Stage 1 が1例のみで、当施設では重症例が多いと推定された。ただし、リンパシンチグラフィとの関連性では明確な関連性を認めるには至らなかった。これは症例数が少ないためか、下肢の原発性リンパ浮腫と同様に関連性が認められないのか今のところ不明である。

計測上の体積比では、健常側の二倍を超える症例も認められ、続発性のリンパ浮腫に比較して重症例が多い結果となった。症例数が少ないため統計学的検討には至らないが、症例数が増えた場合には検討事項となるであろう。治療法としては、保存的治療のみで自覚症状が大きく改善する例もある一方で、皮膚皮下組織の減量術しかできない症例もあった。特に先天性の症例ではリンパ管の低形成が推測されるため、続発性のリンパ浮腫のようにリンパ管静脈吻合術が不可能であることが多いと予測される。こういった症例についてはリンパ管再生医療の進歩が望まれる。

2, 下肢原発性リンパ浮腫について

現在まで原発性リンパ浮腫についての報告は少なく、特にリンパ管機能から考慮した重症度評価について報告されたものは皆無である。Alokらは発症年齢によって先天性、早発性、遅発性と分類し、早発性と遅発性の境界年齢を34歳としているが、これがリンパ機能や予後にいかなる影響を与えているかには言及していない。

今回のわれわれの研究によって、原発性リンパ浮腫の発症パターンについては、前川の提唱した続発性リンパ浮腫の病期分類における所見に準じた分類をすることが可能であることが分かった。しかしリンパ管機能の観点からは、それに加えてタイプIVについてDBFよりも中枢側でリンパ管が温存されている軽症型と廃絶してしまっている重症型に分類することができると考える。これは原発性リンパ浮腫が、続発性リンパ浮腫のようにリンパ節郭清や放射線治療によって必ず四肢中枢側からリンパの傷害を受け、末梢へ向かって進行してゆく形式を必ずしも取らないことを示唆すると考える。リンパ浮腫の重症度評価は、従来肢の周径差によって行われる報告が多かったが、これは保存的治療の有無などで修飾を受けるため、必ずしも重症度を客観的に反映できるものではない。原発性リンパ浮腫は、潜在的かつ局所的なリンパ管機能低下を原因として発症する可能性があり、続発性リンパ浮腫と違うが、タイプIVには病態および重症度が異なる少なくとも二群のパターンが混在することが分かった。今後両群における予後を検討し、原発性リンパ浮腫の治療適応を確立するための検討を進めてゆく予定である。

3, 下肢リンパ浮腫患者における画像診断を基にしたリンパ機能評価と身体的評価の比較および経時的変化の検討

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、Maegawar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。

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、Campisir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。

4、下肢リンパ浮腫患者におけるリンパシンチグラフィと皮膚リンパ構造の関係についての検討。

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った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での 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。

5, リンパ浮腫患者における筋硬度測定用超音波画像装置を用いた押し付け力と皮膚・皮下組織厚変化についての検討。

リンパ浮腫患者では病期が進むにつれ、皮膚の線維化が進み象皮症をきたすとされている。今回の検討では、リンパシンチタイプ分類で重症とされている群でヤング率が低く、皮膚・皮下組織が柔らかいという結果になり、実際の触診での皮膚の硬さと今回の検討結果で乖離が認められた。しかし、今回の検討では皮膚・皮下組織全体での押し付け圧に対する変化をみており、皮膚だけの硬さを見たものではない。今後、皮膚、皮下組織に分け検討を行う必要があると考えられた。

また、今回求めたヤング率とリンパシンチタイプ分類には緩い関係があることが分かった。よって、今後さらに検討を重ねることにより押し付け圧と皮膚・皮下組織の変化により重症度を予測することが可能になる、ごく早期の変化をとらえ早期診断の一助になりうると考えられた。

II、新たな治療法の検討

1, 下肢リンパ浮腫患者におけるリンパ管静脈吻合術の効果の検討

明らかな原因が判明しない原発性リンパ浮腫の存在が知られるようになったが、それら

に対する疫学的調査、原因究明、データの集積、治療法の確立などはあまり進んでいないと言わざるを得ない。われわれは原発性リンパ浮腫に関して2006年10月からLVSEAを行っていた。その治療計画は、基本的には続発性リンパ浮腫と同様にしている。つまり、術前にリンパシンチグラフィを施行し、重症度を判断するとともに、DBFや線状陰影を認める症例は積極的にLVSEAを行ってきた。リンパシンチグラフィで線状陰影を認めない症例においても、術中の二重造影法で線状陰影を確認できる症例もあるので、そのような場合は臨床経過など総合的に判断しLVSEAを施行してきた。

原発性に関しては、35歳以上に発症する遅発性の症例に加え35歳未満で発症する早発性の症例に対してもLVSEAを行っている。そのため、当院でLVSEAを施行した症例の平均年齢に統計学的有意差が出たものと考察される。加えて原発性リンパ浮腫は男性にも発症する。その一方で上肢にはほとんど発症しない、という臨床的傾向がある。そのため、今回の検討でも性差や部位における検討において統計学的有意差が得られたものと思われる。

また、左右差や臨床的重症度に関して、統計学的有意差は得られなかった。続発性リンパ浮腫において、統計学的に左側に発症する例が多いことは以前より報告されている。解剖学的因子などがその一因と言われているが、前向きに検討することが難しく、直接的な原因は解明されていない。今回、LVSEAを適応した原発性リンパ浮腫患者においても左側に発症した症例がやや多かった。そのため、原発性リンパ浮腫においても続発性ものと同様の発症機序や増悪因子存在すると想像される。

全体の傾向として続発性リンパ浮腫患者は周径差が目立ってくる前に受診することが多い。その一方で明らかな要因の無い原発性リンパ浮腫においては、医療機関への受診が遅れるケースや受診しても経過観察の指示を受

け適切な専門機関への受診に時間を要するケースが多く見受けられる。そのため、今回の検討では周径差が大きい重症例が多い傾向にあったと予想される。

LVAの術後長期開存に関する検討は以前より試みられている。われわれは術後6カ月以上経過した症例に対し、蛍光赤外線リンパ管造影を行うことで術後の長期開存を直接評価している。その一方、LVAの外科的治療効果に関する検討は、術後の体積減少量に関する報告が多い。しかし、臨床的には圧迫療法などの複合理学療法を併用することがほとんどであり、外科治療単独の治療効果の評価は困難であるのが現状である。

そういった背景のなか、われわれは以前より長期開存が確認できた群とできなかった群との比較によりLVAの治療効果の推察を試みている。結果としては長期開存を確認できた群の方が体積減少量の多い傾向はある。Koshimuraらは、慢性リンパ浮腫患者のリンパ管は変性をきたしており、リンパ管機能の廃絶が疑われるということを報告している。実際、われわれが吻合しているリンパ管も肉眼的に変性していることが多く、残存機能の低下があると推測している。変性したリンパ管は吻合後も能動的ドレナージ効果は低いため、体積減少や周径の改善を得るためには徒手マッサージや弾性着衣など受動的な外力が必要であると予想される。吻合部が開存しているだけでは体積減少や周径の改善は得られない。いずれにしても、外科的治療効果の評価として周径や体積計測は不十分である。今後は患肢の体積維持に必要な圧迫療法の推移や皮膚硬度の変化、弾性着衣やマッサージの効きやすさなどの解析が必要と考えている。

吻合部長期開存率は平均38.7%と算出された。原発性と続発性はそれぞれ35.6%と40.0%であった。統計学的有意差は得ていないものの、原発性リンパ浮腫においても続発性リンパ浮腫と同等の開存率を認めている。

この事実から、原発性リンパ浮腫に対してもLVAを施行する適応が十分存在することが考察される。

2, リンパ浮腫患者におけるリンパシンチタイプ別弾性着衣の評価と三次元形状測定装置による浮腫肢形状測定の検討。

リンパ浮腫の進行程度による弾性着衣の使用法については詳細な報告は少ない。弾性着衣の着圧は一般にクラスⅠからⅢと着圧が高まるが、弾性着衣一枚ではバンデージ療法と同様の着圧を得ることができず、重症例には弾性着衣を重ねて使用することがある。原発性リンパ浮腫も続発性同様、リンパシンチグラフィの分類により、浮腫の進行度を評価することができる。続発性リンパ浮腫のリンパシンチグラフィ分類ⅠからⅤは原発性リンパ浮腫でもほぼ同様な分類となる為、タイプⅠからⅢを軽症グループ、タイプⅣ、Ⅴを重症グループとして捉えることが出来る。二つのグループにおいて、弾性着衣の使用方法を検討したが、重症例で弾性着衣二重使用、夜間圧迫が必要であり、軽症例では一枚使用が多いことが分かった。リンパ浮腫の保存療法については、治療施設による差があり、標準化されていないが、今回の検討により、弾性着衣による圧迫療法を工夫することで、重症例に対応することが可能であると考えられた。

原発性および続発性の四肢慢性リンパ浮腫における浮腫の評価方法として、周径計測は最も簡便な方法であり、浮腫の程度の評価、複合理学療法や手術療法における治療前後の比較、弾性着衣のサイズの選択のために用いられている。しかし、計測者により測定値に誤差が生じること、四肢の形態の三次元構造を正確に表していないことなどから、浮腫の程度を評価する方法としては不十分である。また、複合理学療法の一つとして弾性着衣による圧迫療法が広く行われており、通常は周径計測の結果を参考に既成品の中から患者の

体型、浮腫の程度に合う着衣を選択し装着しているが、良い適合が得られず、圧迫の効果が十分に得られない場合がある。そこで今後は非接触自動形状計測装置を導入し、下肢の表面形状を測定して得られた三次元データを基に、浮腫の程度の評価、治療前後の比較とともに、個々の患者の体型に合った弾性着衣の作製を行う必要がある。

E 結論

I、リンパシンチ画像を中心としたリンパ機能による原発性リンパ浮腫の分類の指針作成、病期・重症度分類の作成

1, 上肢原発性リンパ浮腫について

原発性上肢リンパ浮腫 6 症例について臨床症状、身体所見と画像診断の比較検討を行った。先天性の症例ではリンパ管腫を合併した症例が多く、リンパシンチグラフィでは手部型が多かった。健側との体積比は、国際重症度分類で臨床症状が軽い症例では小さかったが、他の全症例は 1.5 倍を超えていた。乳癌治療後の続発性リンパ浮腫症例とは病因が異なり、現状では治療法などを単純に比較することは難しい。

2, 下肢原発性リンパ浮腫について

原発性リンパ浮腫のリンパシンチグラフィ所見における分類を試みた。DBFの確認できる部位によってタイプI~Vに分類し、そのうちタイプIVについては病態の異なる中枢リンパ管残存群 (IVA) と非残存群 (IVB) に亜分類され、続発性リンパ浮腫同様、臨床的重症度と相関することが示唆された。

3, 下肢リンパ浮腫患者における画像診断を基にしたリンパ機能評価と身体的評価の比較および経時的変化の検討

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。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。

4, 下肢リンパ浮腫患者におけるリンパシンチグラフィと皮膚リンパ構造の関係についての検討

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。

5, リンパ浮腫患者における筋硬度測定用超音波画像装置を用いた押し付け力と皮膚・皮下組織厚変化についての検討。

リンパ浮腫患者に対し、筋硬度測定用超音波画像装置を用いて押し付け圧と皮膚・皮下組織厚の変化について検討を行った。ヤング率はリンパシンチタイプ分類で重症と考えられている症例ほどヤング率が低く、リンパシンチタイプ分類との緩い関係が認められた。今後、原発性リンパ浮腫を含み慢性リン

パ浮腫患肢で、この方法により重症度評価、早期発見ができる可能性が示唆された。

II、新たな治療法の検討

1, 下肢リンパ浮腫患者におけるリンパ管静脈吻合術の効果の検討。

今回 LVA の現況を報告するとともに、原発性リンパ浮腫と続発性リンパ浮腫における体積減少量や長期開存率の比較を行った。原発性リンパ浮腫においても術後の吻合部長期開存が確認されたと同時に続発性リンパ浮腫と同等の開存率や体積減少量が確認された。しかし体積減少は外科治療単独効果でなく、保存療法との組み合わせによる新たな治療法の効果である。今後は皮膚硬度や集学的理学療法の推移、QOL の変化なども定量的に解析しなければならない。

2, リンパ浮腫患者におけるリンパシンチタイプ別弾性着衣の評価と三次元形状測定装置による浮腫肢形状測定の検討。

リンパシンチグラフィーによるリンパ機能評価により弾性着衣の使用方法が異なる。リンパ管機能評価が良好なタイプ I・II ではクラス I やクラス II の弾性着衣一枚履による維持が可能であり、夜間の圧迫は殆ど不要であった。これに対し、リンパ管機能評価が悪いタイプ III・IV・V の場合、クラス II 以上の圧迫着衣を必要とし、浮腫の状態によっては弾性着衣を重ねて着用するケースがあった。また夜間の圧迫は必須であった。三次元形状測定装置による形状測定では対象患者 11 名の中で、弾性着衣の不適合により作製し直した例や、浮腫の悪化により着用を中止した例があった。現在、患者個々に適したサイズの着衣を作製するよう改良を加えて施行している。今後は着用前後の下肢形状の変化を分析し、より効果の高い適切な弾性着衣の作製を目指している。

F 健康危険情報

特記事項なし

G 研究発表

1, 論文発表

前川二郎 リンパシンチによるリンパ浮腫の評価. 光嶋勲編 よくわかるリンパ浮腫のすべて. 永井書店 大阪 2011年 81-86

前川二郎 . リンパ管静脈側端吻合術 光嶋勲編 よくわかるリンパ浮腫のすべて. 永井書店 大阪 2011年 189-193

三上太郎、前川二郎. 顔面骨骨折に対するナビゲーション支援手術の経験. 平野明喜編 顔面骨骨折の治療の実際. 文光堂 東京 2010年 27-34

Maegawa J, Mikami T, Yamamoto Y, Satake T, Kobayashi S. Types of lymphoscintigraphy and indications for lymphaticovenous anastomosis. *Microsurgery*. 2010 ;30(6):437-42

Maegawa J, Mikami T, Yamamoto Y, Hiroto K, Kobayashi S. Lymphaticovenous shunt for the treatment of chylous reflux by subcutaneous vein grafts with valves between megalymphatics and the great saphenous vein: a case report.. *Microsurgery*. 2010 ;30(7):553-6.

Shimizu H, Maegawa J, Ho T, Yamamoto Y, Mikami T, Nagahama K.

Cutaneous metastasis of pancreatic carcinoma as an initial symptom in the lower extremity with obstructive lymphedema treated by physiotherapy and lymphaticovenous shunt: a case report, review, and pathophysiological implications.

Lymphology. 2010;43(1):19-24.

Adachi M, Matsui Y, Iwai T, Hirota M, Uezono M, Masuda G, Maegawa J, Tohnai I.
Epithelial inclusion cyst after intermaxillary screw placement: a case report.
J Oral Maxillofac Surg. 2011 ;69(4):1117-9.

Iwai T, Hirota M, Maegawa J, Tohnai I.
Use of methylene blue for precise peripheral osteotomy of keratocystic odontogenic tumour.
Br J Oral Maxillofac Surg. 2011 in press

Iwai T, Goto T, Maegawa J, Tohnai I.
Use of a hydrocolloid dressing to prevent nasal pressure sores after nasotracheal intubation. Br J Oral Maxillofac Surg. 2011 ;49:e65-6

Hata M, Koike I, Omura M, Maegawa J, Ogino I, Inoue T. Noninvasive and Curative Radiation Therapy for Sebaceous Carcinoma of the Eyelid. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 in press

S Kobayashi, T Takebe, M Mizuno, J Maegawa, H Taniguchi Presence of cartilage stem/progenitor cells in adult mice auricular perichondrium PLoS One. 2011;6(10):e26393.

S Kobayashi, J Maegawa, Ear elevation using two-tiered costal cartilage on the same side as the reconstructed framework.
J of Craniofacial Surgery 2011;22(5):1796-9.

S Kobayashi, T Takebe, M Inui, S Iwai, H Kan, Y Zheng, J Maegawa, H Taniguchi
Reconstruction of human elastic cartilage by a CD44⁺CD90⁺ stem cell in the ear perichondrium. Proc Natl Acad Sci USA, 2011; 108: 14479-14484

Iwai T, Izumi T, Inoue T, Maegawa J, Mitsudo K, Tohnai I. Incidence of the occipital artery arising from the internal carotid artery identified by three-dimensional computed tomographic angiography. Br J Oral Maxillofac Surg. 2011 in press

S Kobayashi, T Nishiouri, J Maegawa, T Hirakawa, T Fukawa, A novel craniofacial osteogenesis distraction system enabling control of distraction distance and vector for the treatment of syndromic craniosynostosis. J Craniofac Surg. 2012;23(2):422-5.

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.

Monden Y, Hirota M, Hayakawa T, Sato M, Murata S, Sato Y, Maegawa J, Tohnai I. Thin hydroxyapatite coating on porous beta-tricalcium phosphate (β -TCP) enhances osteoblast function activity. J Hard Tissue Biol, 2011 in press.

T Iwai, J Maegawa, Y Matsui, K Mitsudo, I Tohnai. Variable oral device for measuring oral lesions. Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. 2011 in press.

Iwai T, Aoki N, Yamashita Y, Omura S, Matsui Y, Maegawa J, Tohnai I. Endoscopic removal of bilateral supernumerary intranasal teeth. J Oral Maxillofac Surg, 2012 ;70(5):1030-4

Iwai T, Maegawa J, Aoki S, Tohnai I. Ultrasonic vertical osteotomy of the distal segment to safely eliminate interference between the proximal and distal segments in bilateral sagittal split osteotomy for mandibular asymmetry. Br J Oral Maxillofac Surg. 2012 in press.

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

Yasumura K, Mikami T, Yabuki Y, Ooishi 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

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, 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.

矢吹雄一郎 前川二郎. 【眼瞼の退行性疾患に対する眼形成外科手術】 上眼瞼の退行性(加齢性)疾患 皮膚弛緩症 重瞼部皮膚切除法 PEPARS 51号 62-68, 2011.

早川浩生, 青木伸二郎, 廣田誠, 光藤健司, 藤内祝, 前川二郎. CT反転データによるラピッドプロトタイピング(三次元積層光造形モデル)を利用した耳介エピテーゼワックス造形法の一例. 日本歯技 501号 33-40, 2011.

菅原順, 黄聖琥, 佐武利彦, 前川二郎. 仙骨部褥瘡から腰背部に広範囲皮膚欠損を呈した1例. 日本形成外科学会会誌 30巻 689-693, 2010.

清水宏昭, 前川二郎, 小池智之, 矢吹雄一郎, 北山晋也, 細野味里, 山本康, 三上太郎. 原発性リンパ浮腫12例の術前画像評価と術中所見の比較検討. リンパ学 33巻 91-93, 2010.

小林眞司, 前川二郎. 【The operation 手術基本手技: その極意とコツ】 皮膚切開線の決め方. 小児外科 42巻 1024-1028, 2010.

矢吹雄一郎, 前川二郎. 【形成外科の治療指針update 2010】 四肢の疾患 ガングリオン形成外科(0021-5228) 53巻増刊 S193(2010. 10)

前川二郎, 鮑智伸, 山本康, 三上太郎, 細野味里. リンパ浮腫の外科的治療 リンパ管静脈吻合術における機能的リンパ管同定の工夫 術前リンパシンチグラフィと術中二重色素造影法について. リンパ学 33巻 27-30, 2010.

細野味里, 前川二郎, 鮑智伸, 山本康, 三上太郎. 婦人科系疾患に続発した下肢リンパ浮腫例のリンパシンチによる検討. リンパ学 33巻 17-23, 2010.

清水宏昭, 前川二郎, 細野味里, 山本康, 三上太郎, 中山崇. 足背に生じた臍鞘線維腫の1例. 形成外科 53巻 909-913, 2010.

錦織岳史, 小林眞司, 鮑智伸, 前川二郎, 柴崎淳, 伊藤進. 乳児鼻前頭部脳瘤の1例 形成外科 53巻 903-908, 2010.

山本康, 前川二郎. 【耳介の形成外科】 小耳症耳介形成術(永田法の応用) PEPARS 42号 44-51, 2010.

細野味里, 前川二郎. 足病変ケアマニュアル病態の理解からフットケア、リハビリテーションの知識まで 看護師が理解しておきたい足病変の診断と治療 リンパ性足病変 Nursing Mook59号 Page68-75(2010.06)

門田優香, 前川二郎, 友枝裕人, 鮑智伸, 三上太郎. 耳下腺悪性腫瘍摘出時のMuscle Bow Traction法による一期的再建の検討 日本頭蓋顎顔面外科学会誌 26巻 21-28, 2010.

田辺知尚, 竹内聡, 金子明博, 水木信久, 前川二郎, 山中正二. 眼窩内容除去に至った眼球結膜扁平上皮癌の1例 眼科 52巻 341-347, 2010.

佐武利彦, 石川孝, 菅原順, 渡邊莊子, 黄聖琥, 前川二郎. 穿通枝皮弁マニュアル 下腹部の動脈皮弁・鼠径部の穿通枝皮弁の挙上法と臨床応用 浅下腹壁動脈皮弁(SIEA flap)と浅腸骨回旋動脈穿通枝皮弁(SCIP flap) PEPARS 37号 49-59, 2010.

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.

小倉重紗子, 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.

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.

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.

早川浩生, 青木伸二郎, 廣田誠, 光藤健司, 藤内祝, 前川二郎. CT 反転データによるラピッドプロトタイピング(三次元積層光造形モデル)を利用した耳介エピテーゼワックス造形法の一例.. 日本歯技 501号 33-40, 2011.

鮑智伸, 小林眞司, 錦織岳史, 前川二郎, 府川俊彦冠状切開を用いない梨状口縁骨切り術を行った Antley-Bixler 症候群の一例. 日本形成外科学会雑誌. 31;231-237, 2011

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.

2, 学会発表

前川二郎. 福岡大学形成外科同門会特別講演-当科における四肢慢性リンパ浮腫の治療-現在の問題点と今後の展望について- 福岡 2010年1月

前川二郎、三上太郎、山本康、細野味里、清水宏昭、北山晋也、小池智之、矢吹雄一郎
第53回日本形成外科学会総会 リンパ管静脈吻合術前後における保存療法についての検討.
金沢 2010年4月

前川二郎. 横浜市公開講座 「リンパ浮腫ってなに」. リンパ浮腫の新たな治療戦略-外科的治療と複合的理学療法のコラボレーション-
横浜 2010年5月

前川二郎、三上太郎、山本康、細野味里、矢吹雄一郎、戸崎綾子. 第34回日本リンパ学会総会 シンポジウム 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. 東京
2010年6月

前川二郎. 第30回日本静脈学会 シンポジウム リンパ管静脈側端吻合術による慢性四肢リンパ浮腫の治療-適応、術式、結果について-
宮崎 2010年6月

Jiro Maegawa, Yuuichiro Yabuki, Misato Hosono, Kazunori Yasumura, Yasushi Yamamoto, and Taro Mikami.
The 20th China-Japan Joint Congress on Plastic Surgery Symposium. Lymphaticovenous side to end anastomosis. Shanghai 2010年8月

前川二郎. 日本マニュアルリンパマッサージ協会学術集会 リンパ浮腫治療における医療連携 東京 2010年10月

前川二郎. 市民公開セミナー「知りたい婦人科がん情報-集学的治療の基盤としての免疫細胞治療-」. がんの後遺症-婦人科がん・乳がん治療後に生じるリンパ浮腫について-
横浜 2010年10月

前川二郎、三上太郎、山本康、安村和則、細野味里、大石季美江、矢吹雄一郎 第37回日本マイクロサージャリー学会 リンパ浮腫に対するこだわりの Super microsurgeryによるリンパ管静脈側端吻合術-手術適応、術式、長期開存結果について- 名古屋 2010年11月

前川二郎: リンパ浮腫治療の現状と問題点. 第4回神奈川リンパ浮腫研究会, 横浜市, 2010年, 4月

矢吹雄一郎, 三上太郎, 山本康, 細野味里, 清水宏昭, 北山晋也, 前川二郎: 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評価: 第53回日本形成外科学会総会・学術集会, 2010, Apr.

矢吹雄一郎, 三上太郎, 山本康, 細野味里, 清水宏昭, 北山晋也, 前川二郎: リンパ管静脈側端吻合術における late patency の検討, 第34回日本リンパ学会総会・学術集会, 2010, 6.

細野味里, 開田恵理子, 矢吹雄一郎, 大石季美江, 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患者におけるリンパ管静脈吻合術の有効性についての検討. 第37回日本マイクロサージャリー学会, 名古屋市, 2010年, 11月

細野味里, 矢吹雄一郎, 大石季美江, 安村和則, 山本康, 三上太郎, 前川二郎: 下肢リンパ浮腫患者における蛍光赤外リンパ管造影での下肢・体幹のリンパ流についての検討. 第34回日本リンパ学会総会, 東京, 2010年, 6月

山本康, 前川二郎, 三上太郎, 安村和則, 細野味里, 大石季美江, 矢吹雄一郎: 下肢原発性リンパ浮腫のリンパシンチグラフィによる