

る分類の試み．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

三上太郎，矢吹雄一郎，細野味里，山本康，安村和則，大石季美江，開田恵理子，前川二郎：原発性リンパ浮腫に対するリンパ管静脈側端吻合術開存例の検討．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

佐武利彦，菅原 順，黄 聖琥，清水宏昭，友枝裕人，長西裕樹，前川二郎，鳥飼勝行：側胸部の穿通枝を用いた背部からの有茎穿通枝皮弁による乳房温存手術後の乳房再建術．第 53 回日本形成外科学会総会・学術集会，金沢，2010，4.

戸崎綾子，松田奈菜絵，前川二郎．リンパ管静脈吻合手術前後における複合的理学療法の併用に関する検討 第 34 回日本リンパ学会総会 東京 2010 年 6 月

松田奈菜絵，戸崎綾子，前川二郎．複合的理学療法とリンパシンチによるリンパ機能評価との関係についての検討 第 34 回日本リンパ学会総会 東京 2010 年 6 月

松山隆生，田中邦哉，谷口浩一，本間祐樹，大田洋平，森隆太郎，野尻和典，熊本宜文，武田和永，上田倫夫，三上太郎，前川二郎，遠藤格．血管浸潤を伴った胆道癌の外科切除 その手術手技と切除の意義と限界 肝門部胆管癌における肝動脈合併切除再建手技．第 72 回日本臨床外科学会総会，横浜，2010 年，11 月

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

戸崎綾子，前川二郎，田中寿志．リンパ浮腫に対する超音波画像装置を用いた複合的理学療法の治療効果についての検討．第 35 回 日本リンパ学会総会 2011 年 6 月 東京

松田菜々絵，戸崎綾子，前川二郎．リンパ管造影によるリンパ管可視化に基づいた徒手リンパドレナージの検討．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

J Maegawa, Y Yabuki, H Tomoeda, N Matsuda A Tosaki. Technique, results, and late patency of lymphaticovenous side-to-end anastomosis in peripheral lymphedema. 2011 International Lymphedema Framework. 2011.6. Toronto Canada. Free paper

A Tosaki, N Matsuda, Y Yabuki, J Maegawa. Evaluation of tissue hardness in peripheral lymphedema by ultrasound imaging device with a sensor to measure pressure. 2011 International Lymphedema Framework. 2011.6.Toronto Canada. Free paper.

N Matsuda, A Tosaki, Y Yabuki, J Maegawa. Investigation of manual lymphatic drainage based on visualization of lymph flow with ICG lymphangiography for peripheral lymphedema. 2011 International Lymphedema Framework. 2011.6. Toronto Canada, Free paper.

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, Y Yabuki, H Tomoeda, N Matsuda A Tosaki. Technique, results, and late patency of lymphaticovenous side-to-end anastomosis in peripheral lymphedema. 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

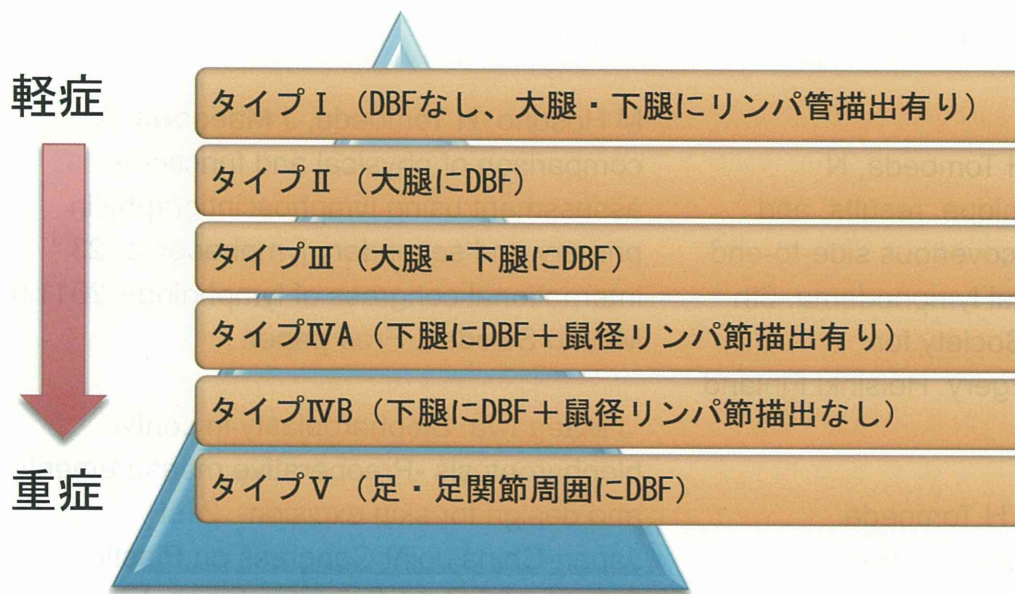
Yasumura, A Tosaki, J Maegawa. Statistical examination lymphaticovenous anastomosis and preoperative complex decongestive physiotherapy for treatment of peripheral lymphedema. 23<sup>rd</sup> international congress of lymphology. 2011.9 Malmo Sweden. Free paper

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.

J Maegawa. Blepharoplasty in senile blepharoptosis -Preoperative measurements and design for skin excision- 21st Japan-China Joint Congress on Plastic Surgery. 2011.11 Fukuoka Japan, Lecture.

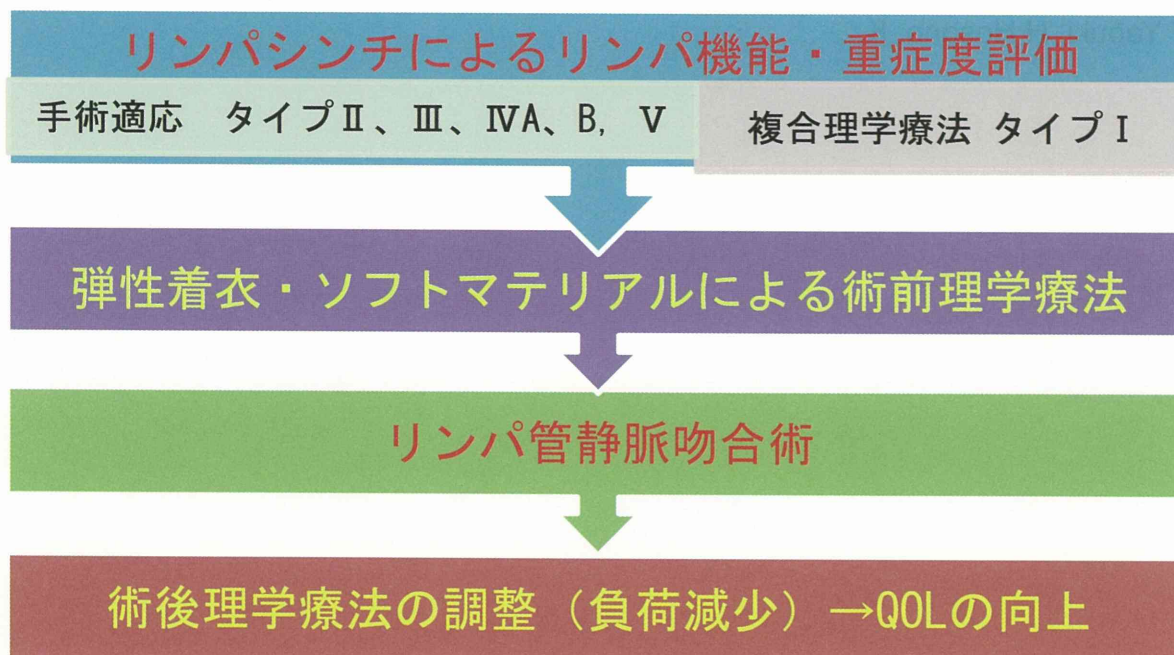
H 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

図1：原発性下肢リンパ浮腫のリンパシンチタイプ別重症度分類



DBF: dermal backflow

図2：原発性リンパ浮腫の新たな治療プロトコール



資料 平成 22 年度 総括研究報告

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 横浜市立大学附属病院形成外科 部長、准教授

研究要旨

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

原発性リンパ浮腫は、本邦に約 3000-4000 人と推測されているが、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ドロップアウトしてしまう症例も少なからず見受けられる。特に弾性着衣の着用は浮腫の治療・悪化の予防のため、継続・永続的に行うことが求められる。弾性着衣の購入は悪性腫瘍術後等に発症する続発性リンパ浮腫では平成 20 年 4 月から保険適応になっているが、原発性リンパ浮腫では保険適応になっておらず、購入が長期にわたることを考えると患者への負担は大きい。

当院では、リンパ浮腫専門外来を設け、リンパシンチや周径、臨床症状による評価を行い、症例に応じてリンパ管静脈吻合術を施行、また治療院により継続的に複合理学療法を実施・指導している。

今回の研究では、原発性リンパ浮腫のリンパシンチや ICG を用いた蛍光赤外リンパ管造影によるリンパ機能の評価を行い、得られた画像所見からタイプを分類し、重症度・病期分類を作成する。重症度・病期別に最適な治療法（保存療法・手術療法）を検討し、治療法確立の一助とする。また手術症例では、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う。リンパシンチによるリンパ浮腫の診断として原発性リンパ浮腫は約 50 例、続発性リンパ浮腫も含めると 400 例近くの経験があり、続発性リンパ浮腫に対しては、リンパシンチの所見によりタイプ分類を行い、そのタイプ分類が重症度に相関していることを今までの検討により明らかにしてきた。また ICG による蛍光赤外リンパ管造影によるリンパ動態検査で体表におけるリンパ流の評価を行っている。

今回の研究では、1、原発性リンパ浮腫のリンパシンチや ICG を用いた蛍光赤外リンパ管造影によるリンパ機能の評価を行い、得られた画像所見からタイプを分類し、重症度・病期分類を作成

する。また、重症度・病期別に最適な治療法（保存療法・手術療法）を検討し、治療法確立の一助とする。このため、保存治療として、2、弾性着衣の評価を行い、浮腫の部位において適切な着圧が得られているかどうか、さらに3、三次元形状測定装置による形状測定を行い、より客観的な浮腫の評価を試み、手術療法の効果検証として、4、リンパ管静脈吻合におけるリンパシンチグラフィと ICG との併用効果について、5、リンパ浮腫におけるリンパ管静脈側端吻合術の術後長期開存に関する研究を行うことで、今後の手術適応について検討する。また手術時に得られた皮膚検体から、6、リンパ浮腫皮膚病理所見の検討を行い、浮腫患者の真皮内の変化を病理的に捉え、これらの治験から原発性リンパ浮腫における新たな治療方法の道筋を示す。

#### 分担研究者

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  
細野味里 横浜市立大学附属病院形成外科  
指導診療医

#### A 研究目的

原発性リンパ浮腫は家族性における遺伝子異常のほかはいまだ原因が不明であり、診断、治療法についても解明されていない部分が多い。本邦に約 3000-4000 人と推測されているが、発症すると難治であり、患者の QOL は著しく損なわれる。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及び ICG による蛍光赤外リンパ管造影により、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。リンパ機能の分類ごとに最適な弾性着衣の着圧について検討を行い、弾性着衣についての重症度別のプロトコル作成を第二の目的とする。その他、患者要因、他の保存療法、手術療法についても検討を行い、原発性リンパ浮腫への治療指針作成の一助とする。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約 30 例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）、受診以降の炎症の頻度について検討を行う。

尚、研究期間は初診時の所見、臨床経過を、3次元形状測定装置を用い客観的な体積測定を行う。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 ヶ月ごとに評価をし、リンパシンチ及

び 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する。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う。リンパ機能、治療経過、日常生活レベルの違いにより、臨床経過に違いが生じるか否かについて評価する。

上記検討から主に下の 2 点について重点的に評価を行う。

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、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、それに基づいた最適な弾性着衣の着圧のプロトコールの作成、手術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う。

### 1, リンパ機能の評価

山本康、三上太郎が主に担当。

リンパシンチ及び ICG による蛍光赤外リンパ管造影の所見から、原発性リンパ浮腫の特徴的な所見、dermal back flow の有無、部位等を検討する。それにより、リンパ機能の点から原発性リンパ浮腫の分類を行う。続発性リンパ浮腫での経験からリンパシンチ及び ICG による蛍光赤外リンパ管造影の所見は経時的に変化することが予想されるため研究期間内は半年ごとに評価を行い、所見の変化と臨床経過について相関を認めるかどうかについて検討を行い、可能であれば所見の変化を点数化し重症度・病期判定へ応用する。

### 2, 弾性着衣の評価

細野味里、戸崎綾子、松田奈菜絵が主に担当。リンパ機能の重症度・病期分類により最適な弾性着衣の着圧が異なるのかどうか検討を行う。後ろ向き・前向き検討で、リンパ機能の

重症度ごとに使用していた弾性着衣の着圧の違いと浮腫の改善に相関を認めるか否かを検討する。

### 3, 三次元形状測定装置による形状測定

大石季美江、細野味里が主に担当。計測には非接触自動形状計測装置（形状測定システム）を使用した。（図 3-1）被検者は専用の着衣に着替え、装置内で立位となる。被計測物すなわち被検者の下肢から下腹部の表面にスリット光（赤色レーザー、波長 670nm）を投影して 5 台のカメラで撮影する。（図 3-2）得られた約 900 枚の反射光画像から点群モデルを作成し、さらに三次元形状モデルを作成する。（図 3-3）形状モデルからは任意の点の周径、および任意の範囲の体積を得ることができる（図 3-4）。計 22 名に対し形状測定システムを用いた測定を行い、浮腫の程度の評価を行った。また計 11 名に対し、各部位の周径値をもとに弾性着衣を作製し、3 ヶ月間の着用を行い、効果を判定した。

### 4, 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研究

友枝裕人、前川二郎が主に担当。

リンパ管静脈吻合術はリンパ浮腫に対する治療術式であるが、1962 年 Codkett らが乳び尿に対しての治療として開発された。その後、1969 年山田らが犬を対象とした動物モデルで吻合部の高い開存率を証明し、O'Brien らによって確立した。現在ではリンパ管と皮静脈を吻合することによりリンパ浮腫を軽快させることが証明されている。リンパ管静脈吻合術においては術中に機能的リンパ管を迅速かつ確実に同定することが求められる。

リンパシンチグラフィーは以前からリンパ機能評価に用いられ、その有用性については明らかとなっている。我々は術前にリンパシンチグラフィーを行いリンパ液の流れを把握、

type 分類する。リンパ管静脈吻合の適応のある症例ではリンパシンチグラフィーの結果からリンパ管の走行を予測して手術に臨んできた。術中においては機能的リンパ管を迅速かつ確実に同定することが求められる。我々はリアルタイムにリンパ管を検索するためにパテントブルーと ICG を用いた二重色素造影法を用いている。今回、術前にリンパシンチグラフィーを行い、術中に二重色素造影法でリンパ管検索を行った症例に対し、術中所見と、リンパシンチグラフィーとの関係について検討を行った。

当院当科で 2006 年 6 月～2010 年 6 月までの 4 年間に施行したリンパ管静脈吻合施行例のうち、術中に二重色素造影法を用いた 107 症例 125 肢（男性 12 女性 95）、平均年齢 58.5 歳（13 歳～85 歳）に対して検討を行った。症例の内訳は下肢 86 症例 102 肢（左 53 症例 64 肢 右 33 症例 38 肢）、上肢 21 症例 23 肢（左 11 症例 12 肢 右 10 症例 11 肢）であった。また、病因としては原発性リンパ浮腫 17 症例 19 肢（早発性 6 例 6 肢 遅発性 11 例 13 肢）、続発性リンパ浮腫 90 症例 106 肢であった。

## 5、リンパ浮腫におけるリンパ管静脈側端吻合術の術後長期開存に関する研究

矢吹雄一郎、前川二郎が主に担当。

LVSEA に関して：当院では 2001 年より慢性リンパ浮腫患者に対して LVA を行っている。ただし、パテントブルーと ICG を用いた二重色素造影法で術中にリンパ管を同定する方法は 2006 年 5 月より開始しており、現在も同じ方法を用いている。LVA を全身麻酔下で行っている。まず患肢足背・手背の趾・指間に 0.25% ICG を少量皮内注射し、蛍光赤外線システム（浜松ホトニクス社）で観察している。それにより同定された線状陰影を元に皮膚切開部位を決定する。皮膚切開を始まる前に 5%パテントブルーを趾・指間に少量皮内注射追加する。皮膚切開部位にエピネフリン含有

0.5%キシロカインを局注し No. 15 メスで皮膚切開を行う。皮下を剥離しリンパ管を同定したら、近傍の皮静脈があるか探索する。吻合可能な静脈が同定できたら静脈の遠位側で結紮切離し、近位断端をリンパ管の側壁へ吻合している。

対象・検討項目：

2006 年 5 月-2011 年 3 月までに上記の手法で LVA を施行されたのは、144 例 150 肢(162 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、体積減少量などを測定し、それぞれ比較検討した。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：

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。

術後蛍光赤外線リンパ管造影：

前述の 144 例のうち、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 57 例に関して検査を行った。患肢の第 1, 4 趾・指間に 0.25% ICG を少量皮内注射し、蛍光赤外線システムを用いて観察した。われわれは、リンパ管の側壁に切離した静脈の中核側断端を吻合する側端吻合術を施行している。そのため、開存している吻合部は基本的に Y あるいは T 字状に造影される。また吻合脈管の方向を術中確認しており、それも含め開存の有無の判断材料とした。ただし、皮膚逆流現象(dermal back flow, 以下 DBF)を伴う部位や、吻合部が深く造影が不明瞭な部位は「評価困難」とし、開存/非開存吻合部とは分けて分類した。



倫理面への配慮：

術後蛍光赤外線リンパ管造影に関して、当院の倫理委員会の承認を得て施行した。また、患者へは目的と方法、および想定される合併症とその対処法を説明し、文章による同意を得て行った。倫理面へは配慮し、研究への参加は個人の意思を尊重した。データベースでの解析においてはIDや氏名などの個人情報を含めず匿名化して行った。

## 6, リンパ浮腫皮膚病理所見の検討

安村和則、三上太郎が主に担当。

### 1) 検体採取

リンパ管静脈吻合を行う患者の皮膚切開部3～4か所の創縁で皮膚・皮下組織を採取する(当院倫理委員会承認)。皮膚切片の大きさは、幅約2mm、長さ約15mm、高さ約10mm程度と幅が狭く、皮膚採取によって癒痕がより目ってしまうことはない。検体は採取後すぐに25%glutaraldehydeを主体とする長期検体保存液で固定、保管し、一定数の検体が集まったところで同一条件下に下記のとおり組織切片を作成する。

### 2) 組織切片の作成

薄切切片に対して、HE染色、抗ヒトpodoplanin抗体(NZ-1)による免疫染色、アザン・マロリー染色、マッソン・トリクロム染色、エラスチカ・ワンギーソン染色、アルシアンブルー染色を行う。

### 3) 評価

リンパ管：一定の組織切片面積に対するリンパ管の数、内皮細胞数、リンパ管内腔最大径、リンパ管腔面積、リンパ管壁の面積を指標にする。線維化のために真皮と脂肪層の境界が明瞭でない場合は、表皮の厚さを基準にした表皮からの深さで真皮以深の層を浅層と深層に分けてリンパ管の分布や上記評価項目の浅層と深層での相違点について観察する。

表皮：厚さ、角化について観察する。

真皮：厚さ、コラーゲン線維、エラスチン線

維の増生、ムコ多糖類の沈着などを観察する。画像解析ソフトを用いてこれらの面積や輝度による定量を行う。

皮下組織】コラーゲン線維、エラスチン線維の増生(線維化)、ムコ多糖類の沈着、脂肪組織の増生または減退などを観察する。解析ソフトを用いてこれらの面積や輝度による定量を行う。

付属器：評価しない。

炎症：各層で炎症細胞の浸潤を観察する。

### 4) コントロール

コントロールとして、上肢または下肢領域の良性皮膚腫瘍切除に伴って採取された正常皮膚・皮下組織を用いる(当院倫理委員会承認)。

研究代表者により、全症例の画像所見の検討、診察を行い、手術施行時は術者となる。研究分担者により、データの収集、解析を行う。また、アンケート用紙の送付や、簡単な集計作業は事務員および当科医局員数名で行うものとする。

## C 研究結果

### 1, リンパ機能の評価

#### 1) リンパシンチグラフィにおけるDBFパターンの分類

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。

ただ下腿型については、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:L(+)群および中枢リンパ管非残存群:L(-)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。

## 2) 最大周径差の比較

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、L(+)群およびL(-)群間における肢の最大周径差を比較したところ、L(-)群の方が周径差が大きく、10cm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) 手術所見との再現性

L(+)群ですでにリンパ管静脈吻合術による手術治療を受けている患者は3名であった。インドシアニングリーンおよびパテントブルーによる二重染色造影法または実際の術中創展開において、全例でリンパシンチグラフィで確認されたDBFより中枢側での拡張したリンパ管が確認できた。

一方L(-)群ですでにリンパ管静脈吻合術を受けている患者は3名であったが、DBFより中枢側では二重染色造影法でリンパ管が確認されず、術中の試験的な創展開によってもリンパ管は確認されないか、機能していないごく低形成なものを確認するのみであった。

## 2、弾性着衣の評価

### 3、三次元形状測定装置による形状測定

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。また計22名の対象者について、経過中に再度測定を行い、その変化を比較分析する。今後はさらに症例数を増やし、浮腫の程度の評価や、複合理学療法や手術療法の治療前後の比較を行っていく。

### 4、リンパ管静脈吻合におけるリンパシンチグラフィと ICG との併用効果につい

## ての研究

総切開数 619 切開、総吻合数 452 吻合 (73.0%) であり、患肢別にみると下肢総切開数 507、総吻合数 382 吻合 (75.3%) 《足背 106 切開 90 吻合 (84.9%)、下腿 278 切開 217 吻合 (78.1%)、大腿 123 切開 75 吻合 (61.0%)》であった。上肢総切開数 112、総吻合数 75 吻合 (67.0%) 《手背 19 切開 14 吻合 (73.7%)、前腕 74 切開 51 吻合 (68.9%)、上腕 19 切開 10 吻合 (52.6%)》であった。患肢あたりの吻合数では下肢では 3.75 吻合、上肢では 3.26 吻合であった。患肢別では下肢の方において吻合率が高いことがわかった。また、上肢・下肢とも末梢側の吻合率が高く、大腿や上腕などの中枢側での吻合率が低かった。(図 4-1)

リンパシンチグラフィと ICG の両方でなんらかのリンパ管の存在が示唆されて切開した部位では上肢において 87 切開中 64 吻合 (73.6%)、下肢において 382 切開中 320 吻合 (83.8%) でリンパ管が同定可能であった割合は高い傾向にあった。逆にリンパシンチグラフィと ICG の両方で描出されず、解剖学的走行のみに基づいた切開では上肢 12 切開 3 吻合 (25.0%)、下肢 61 切開 24 吻合 (39%) と低かった。リンパシンチグラフィの所見のみに基づいて切開を行った場合、上肢 7 切開 5 吻合 (71.4%)、下肢 33 切開 16 吻合 (48.5%) で吻合可能なリンパ管を同定できた。ICG の所見のみに基づいて切開を行った場合、上肢 6 切開 3 吻合 (50.0%)、下肢 32 切開 23 吻合 (71.9%) であった。(図 4-2)

上肢においてはリンパシンチグラフィでなんらかの描出がなければリンパ管の同定率が低くなることが示された。逆に下肢では ICG でなんらかの描出がなければリンパ管の同定率が低くなることが示された。

リンパシンチグラフィの所見はリンパ液

の流れが比較的スムーズな linear type と dermal back flow に代表されるように、描出はされるがリンパ液の流れが真皮・皮下脂肪組織に滞る non linear type に分けられる。全く描出されない non detect を含め、リンパシンチグラフィと ICG の所見をそれぞれ linear type, non linear type, non detect の 3 種類に分類し、比較した

リンパシンチグラフィと ICG の各々で得られた所見と、吻合率を比較すると上肢・下肢とも linear type, dermal back flow, not detect の順で吻合率が低下した。(図 4-3) (図 4)

特に上肢においては ICG で linear type で描出されない場合は吻合率が著しく低下することが示された。

リンパシンチグラフィと ICG の所見の組み合わせにおいては、リンパシンチグラフィで non linear type の所見であっても、ICG の所見によって吻合率に差があった。ICG で linear type の所見の場合、その吻合率も高く、両方が non linear type の場合と比較しても差が出た。特に上肢においてその傾向が強かった。(表 1) (図 4-5)

部位別でリンパシンチグラフィと ICG の所見の比較を示した。(表 4-2) (表 4-3)

大腿ではリンパシンチグラフィで linear type であったものが 10 症例 10 肢で吻合率は 13 切開 11 吻合 (84.6%) であった。吻合できた 9 例のうち 1 例以外のすべてが大伏在静脈に沿いの浅筋膜下でリンパ管が同定でき吻合した。残りの 1 例は大腿外側を走行していた。また、吻合できた 9 例中 4 例が原発性リンパ浮腫であり、9 例中 5 例がリンパシンチグラフィで患側の単径リンパ節が描出されていた。

5, リンパ浮腫におけるリンパ管静脈側端吻合術の術後長期開存に関する研究  
LVA を施行した症例の検討:

2006 年 5 月から 2011 年 3 月までの 4 年 11 ヶ月の期間に当院で LVA を施行したのは、144 例 151 肢であった。手術件数は 162 件であった。その他検討項目は記載の通りである (表 5-1)。年齢、性差、部位では統計学的有意差を得たが、その他の項目では認められなかった。吻合部長期開存の検討:

144 例 151 肢において、前述の条件で術後の蛍光赤外線リンパ管造影を施行し得たのは 57 例 (原発性 16 例, 続発性 41 例) であった。総吻合数は 296 吻合 (原発性 73 吻合, 続発性 223 吻合) であった。観察し得たのは 108 吻合であり、その内 47 吻合が開存していると判断できた。合計の吻合部長期開存率は 43.5% であり、原発性と続発性はそれぞれ 51.7% と 41.8% であった。ただし、統計学有意差は認めなかった。その他、記載の通りである (表 5-2, 3, 4)。

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。まず原発性において開存が同定されたのは 11 例、同定できなかったのは 5 例であった。合計 16 例中の平均体積減少量は 553.0ml で、各群の平均体積減少量はそれぞれ 640.8ml, 359.8ml であった。続いて続発性において開存が同定されたのは 23 例、同定できなかったのは 18 例であった。合計 41 例中の平均体積減少量は 517.4ml で、各群の平均体積減少量はそれぞれ 580.7ml, 436.5ml 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が、統計学的有意差は認めなかった。(表 5-5)

## 6, リンパ浮腫皮膚病理所見の検討

20 検体を部分的に HE 染色で観察した。リンパ浮腫を発症して間もない症例の浮腫が軽度な部位 (図 6-1) では、真皮浅層で拡張する毛細リンパ管は認めない。しかし、リンパ浮腫を発症して 10 年以上経過した症例の浮腫

が重度な部位（図 6-2）では、真皮浅層で拡張する毛細リンパ管を多数認め、真皮深層から皮下脂肪浅層にかけて厚く広がる線維成分を認める。

## D 考察

### 1, リンパ機能の評価

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。われわれの検討した症例でも、発症年齢やタイプについてははっきりした相関性は認めなかったが、両側発症のケースが10歳以下と60歳以上にほぼ限局して別れるという興味深い結果が出ており、今後検討を行ってゆく予定である。

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、それに加えて下腿型について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傷型に分類することができると思う。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。前川らは続発性リンパ浮腫のリン

パ機能における重症度をリンパシンチグラフィ所見によって5型に分類し、これが国際重症度基準に沿うものであることを報告した。

しかし、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いリンパの皮膚逆流所見の部位が必ずしも重症度を反映しないため、この分類に沿って治療適応を評価することが困難であった。

われわれは下腿型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。

### 2, 弾性着衣の評価

#### 3, 三次元形状測定装置による形状測定

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。そこで当院では、非接触自動形状計測装置（以下形状測定システム）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、治療前後の比較を行うとともに、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。

#### 4, リンパ管静脈吻合におけるリンパシンチグラフィと ICG との併用効果についての研究

リンパ管静脈吻合術においては術中に機能的リンパ管を迅速かつ確実に同定することが求められる。リンパシンチグラフィは以前からリンパ機能評価に用いられ有用性についていくつかの報告がある。我々は術前にリンパシンチを行いリンパ管静脈吻合の適応を決め適応のある症例ではリンパ管の走行を予測して手術に臨んできた。術中においてはリアルタイムにリンパ管を検索するためにパテントブルーと ICG を用いた二重色素造影法を用いている。

ICG は 1956 年に FDA の認可を受けて以来、臨床で広く使用され安全性も確認されている薬剤であり、特に肝臓、循環機能検査や蛍光眼底検査などで用いられている。さらに ICG 色素は 800nm 付近に光の吸収のピークがあるため半導体レーザーの光を大変よく吸収する。近赤外線領域 (780~1500nm) では生体内に自家蛍光がないことから ICG に標識された組織はバックグラウンドノイズなしに検出できる。また、近赤外線は透過性が高いため、厚さ 2cm 以下の皮下組織に存在する浅層リンパ管を評価することができる。非常に感度が高いためパテントブルーでは淡くしか染まらず気がつかない部位もよく造影される。体表からリンパ管を同定ことができリンパ動態を追跡することができる為、手術を低侵襲かつ効率的に行える造影法である。ICG を使用することによってリンパ液の流れがリアルタイムでわかるため、術中に血管クリップを外すとリンパ管と静脈の吻合部を ICG が通過しそれを蛍光としてモニターではっきりと観察できる。

以前から近赤外線の到達が 2cm 程度までしか届かないことから、深部のリンパ管の描出は困難であることが以前より指摘されている。今回、大腿部のリンパシンチグラフィで

linear type の症例を取りあげて検討してみたが、事実我々が吻合しているリンパ管は深部静脈や、大伏在静脈に伴走するリンパ管ではなく、浅筋膜直下のリンパ管であり、これは PDE カメラでも十分とらえられる症例が存在することがわかった。続発性のリンパ浮腫ではリンパ管自体のダメージ故なのかリンパシンチグラフィと ICG の両方で linear type が描出されたものの約半数が原発性リンパ浮腫であり、原発性リンパ浮腫との関係も踏まえ検討する余地がある。また、リンパシンチグラフィは 2 次元的描出しかできないことから、描出されているリンパ管の深さがわからない欠点があり、これを解決するためには深さに制限のある ICG と併用することとともに、リンパシンチグラフィに MR や CT などを組み合わせた検査での総合的な解析が待たれる。

一方で、リンパシンチグラフィと術中 ICG の両方でリンパ管の存在が示唆された部位ではリンパ管が同定可能である確率が高い傾向にあった。また、リンパシンチグラフィで non linear type に描出された部位が、ICG で linear type に描出される場合が多く存在した。これは PDE カメラの感度が非常に高く、比較的細いリンパ管でもその走行を鋭敏に検出できるということ、また、我々の使用している PDE カメラがハンディーカムであらゆる角度から患肢を撮影可能な為、前後面で撮影するリンパシンチグラフィが苦手とする体表の接線方向のリンパ管描出に適しているからだと考える。また、リンパシンチグラフィはラベリングされた放射性物質から放たれる多方向の放射線を検出し平面画像にドットとして投射しているため、画像の荒さやバックノイズ、注射部位付近の高輝度などの影響を受けざるを得なく、吻合箇所などの局所解析よりは全体的なリンパの流れの評価に優れていると考える。例えば仮に下腿後面で強い non linear type がある場合、輝度を相対的に

評価するリンパシンチグラフィーでは後面の輝度が強すぎて、下腿前面での細い linear type がマスクされてしまう場合が考えられる。しかしながら、上下肢とも吻合可能なリンパ管の約 9 割は術前のリンパシンチグラフィーで何らかのリンパ流を示した部位であり、また、上肢においては ICG のみの描出では吻合率はかなり低下することからも術前リンパシンチグラフィーを利用することによって、吻合できそうな領域を予想して手術に臨むことの有用性を示している。

### 5、慢性リンパ浮腫におけるリンパ管静脈側端吻合術の術後長期開存に関する研究

LVA を世界で最初に報告したものは諸説あるが、1969 年の山田らによって報告された。その後、LVA は超顕微鏡的手技や技術の発展と、婦人科・乳腺外科領域におけるリンパ節郭清などによって生じた続発性リンパ浮腫罹患者の増加に伴い、全世界で広く行われるようになってきている。しかしその一方で、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。

われわれは以前より慢性リンパ浮腫に対して LVA を行っている。2006 年 5 月からはパテントブルーとインドシアニングリーンを用いた二重造影法でリンパ管側端吻合術(LVSEA)を施行しており、その手法は現在も変えずに用いている。原発性リンパ浮腫に関しては、当院では 2006 年 10 月から LVSEA を行っている。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ーを施行し、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。その結果、原発性リンパ浮腫 31 例 32 肢に対し 34 件、続発性リンパ浮腫 113 例 119 肢に対し 128 件の LVSEA を行ってきた。

続発性に関しては、女性の婦人科系悪性疾患に対するリンパ節郭清を伴う外科手術の術後に発症するケースが多い。外科手術からの発症期間や病悩期間、医療機関への受診までの期間などは症例により様々だが、早い症例で 30 歳代であった。全体としては 60 歳代が最も多い年齢層となっている。一方原発性に関しては、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 LVA を行っている。そのため、当院で LVA 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が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、今回の検討では性差や部位における比較において統計学的有意差が得られたものと思われる。

その一方で、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、LVA 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。

臨床的重症度に関しても統計学的有意差は得られなかったが、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。それは近年続発性リンパ浮腫の存在が周知されるようになってきたことと、手術の前に続発性リンパ浮腫のことを合併症として情報提供されることが多くな

ってきたためと予想される。しかし、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たり、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、今回の検討では原発性リンパ浮腫においては周径差の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。1980 年代から動物実験において LVA の吻合部の術後開存と経時的変化に関する報告があった。また、Baumeister や Weiss らはヒトにおけるリンパ管移植術術後のリンパ管吻合部の開存に関する報告をしている。ヒトにおける LVA に関しては、Campisi らがリンパシンチグラフィ所見の変化を用いて間接的に吻合部の長期開存を評価している。リンパ管のその他の評価法としては MR リンパ管造影法などが挙げられるが、ヒトにおける LVA の吻合部の術後長期開存を直接証明することは長らく克服できなかった臨床的課題であった。そこで、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的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ものの、統計学的有意差は認めていない。その理由としては、症例により体積減少量のバラつきが多いことや蛍光リンパ管造影法の観察限界の観点から大腿部などの吻合部の評価はできて

いないことなどが考察される。また、吻合リンパ管の残存機能低下も体積減少量の比較において有意差を得られなかった原因の一つであると考えている。Koshima 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紹介している。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。

その一方で、われわれは全吻合部ではないにしても吻合部の長期成績を追跡している数少ない施設の一つである。しかも、われわれは側端吻合術を行っているため評価し得た吻合部が Y 字状、場合によっては T 字や H 字状に造影されるので、開存が明らかである。現在までに LVSEA を施行した 144 例 151 肢のうち、前述の条件のもと 57 例(原発性 16 例、続発性 41 例)に術後蛍光赤外線リンパ管造影を施行している。吻合部長期開存率は平均 43.5%と算出された。原発性と続発性はそれぞれ 51.7%と 41.8%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かそれ以上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。しかし、臨床的には原発性リンパ浮腫のなかにも様々なサブグループが分かれており、その病因や病態、病状も様々である。そういった中、早発性の

重症例の一部に、術中に集合リンパ管がほとんど同定されないか、同定されても肉眼的にもほとんど変性してしまっているような症例を経験する。そういった症例では、かろうじて変性したリンパ管に対して LVSEA を施行するか、前集合リンパ管に LVSEA(場合によっては側端吻合術が困難で端々吻合術となる)を施行している。しかし、そういった吻合部における長期開存はほとんど同定できていない。現在例数が少なく、そこまでの詳細な比較検討はできていないが、今後は原発性の中において早発性と遅発性のものを比較検討し、サブグループを明らかにすることで治療計画や手術の適応など検討していきたい。

また、吻合部の長期開存を規定する因子の同定も今後の臨床的課題の一つと言える。今回の報告には含めなかったが、現在吻合脈管の術中肉眼所見のデータを集積している。具体的には吻合リンパ管のリンパ流や静脈からの逆流の有無、吻合脈管径、リンパ管の変性の程度を記録している。現在は例数が少なく統計学的傾向や有意差をつかむには至っていないが今後は例数を重ね、長期開存を規定する因子を決定していきたい。もしそれらの因子を決定できれば、術中に吻合脈管を取捨選択することが可能となり、効率的で新しいリンパ管静脈吻合術が行えると考えている。

## 6. リンパ浮腫皮膚病理所見の検討

毛細リンパ管について：HE染色のような通常の組織切片では、毛細リンパ管と毛細血管の区別が困難であり、NZ-1 免疫染色によって小切片中に大小数多く存在リンパ管を同定してリンパ系を構造的に定量するというのがこの研究の目的のひとつである。採取される皮膚切片は 10mm 程度の厚さしかなく、ここに含まれるリンパ管の大半は、集合リンパ管に存在するような平滑筋、弁構造、外膜は存在しないと考える。したがって、毛細リンパ管の観察は、単層で配列するリンパ管内皮細

胞とその管腔構造の観察ということになる。

臨床的に、進行したリンパ浮腫では集合リンパ管レベルで管壁が肥厚し、内腔が拡張しているのが観察される。これらは中枢側のリンパ管の障害で生じる異常なリンパの停滞と内圧上昇による変化と考えられるが、手術用顕微鏡下には同じような構造変化にしか見えない。しかし、同様に肥厚・拡張したリンパ管に対して静脈吻合部として作成する管壁孔から流れ出るリンパ液の量は、同一症例で隣り合うリンパ管であっても大きく違っているという状況を容易に見出すことができる。肥厚・拡張したリンパ管が必ずしも多くのリンパ流を担っているわけではないという所見は、リンパ浮腫の病期によってリンパ管が形態的にも機能的にも大きく変化していくことを示唆していると考えられる。このような変化はさらに末梢のリンパ管にも及ぶと予想されるが、その組織病理学的変化を詳細に示す報告は少ない。全身のリンパ系はかなり能動的にタンパク質輸送に関与するという報告もあり、リンパ浮腫の病期や臨床症状に応じる末梢側の毛細リンパ管の変化は相当に大きいのではないかと推測される。

また、毛細リンパ管へのリンパ液の逆流を描出しているとされる臨床所見として、リンパシンチグラフィーや ICG 蛍光造影法などを用いてリンパ浮腫患者の患肢のリンパの流れを観察したときに認められる Dermal Back Flow がある。これは、真皮内や皮膚直下へ慢性的なリンパの逆流を見ているとされるが、われわれが提唱してきたリンパシンチグラフィーによる下肢リンパ浮腫の病期分類では、Dermal Back Flow が出現する領域は病期の進行とともに徐々に大腿から下腿に移行し、リンパ管の機能が廃絶した中枢側の領域ではむしろ Dermal Back Flow は観察しづらい現象になっていく。実際の手術所見もまた、病期が進行して Dermal Back Flow を認めなくなってしまうような大腿皮下は集合リンパ管を



見つけることが非常に困難であり、病期が進行したリンパ浮腫では集合リンパ管は機能が廃絶して構造的に同定しづらい状態になってしまうのではないかと考えている。このような病期の進行に伴う集合リンパ管の変化は末梢の毛細リンパ管にも及ぶと考えるのが妥当であろう。変化があるとすればそれが病期進行の初期に捉えることができる所見なのか、病期進行の遅い段階で現れてくる変化なのかという点もまた興味深い。組織学的な病期診断の指標が見つければ、体表所見として捉える以前からリンパ浮腫の発症を予測したり、リンパ管静脈吻合を行うリンパ管がない可能性を指摘したりできるということである。

#### リンパ管周囲組織について

象皮症という病名が示すとおり、進行したリンパ浮腫は特徴的な体表組織の変化を伴う。これがリンパ管の障害によることは明らかであっても、その皮膚・皮下組織の変化そのものが病期の進行や直接の発症原因などによってどのように違うのかという点については未解明な部分が多い。

なかでも皮下組織の間質については、病期が進行すれば間質に停滞する血漿タンパク質が沈着して不可逆的な線維化を生じるとされる。われわれの観察した結果の範囲内でも明らかに皮下組織の線維成分の増生を認めた。今後は、アザン・マロリー染色、エラスチカ・ワンギーソン染色でそれぞれコラーゲン線維とエラスチン線維を、マッソン・トリクローム染色で線維化の程度を、アルシアンブルー染色でムコ多糖の沈着を評価する予定である。

また、今までの 20 検体の一部には真皮深層から皮下脂肪組織への移行部が、連続する線維成分の増生と脂肪組織の減退によってはっきりしないケースも認めた。リンパ浮腫によって組織の体積は増加することは明らかであるが、脂肪組織が病期の進行に伴って増加するか減少するかという所見も重要な観察項目

である。

#### バックグラウンドとの対比

臨床情報との対比でもっとも重要なことは、リンパシンチグラフィと照合して採取部位に Dermal Back Flow があつたかどうかということである。Dermal Back Flow がなくても病期が進行しているケースもあるのでそのような部位と発症初期で Dermal Back Flow が認められない部位では上述したような観察項目は大きく違っていると考える。

また、マウスモデルではあるが、同じ原発性リンパ浮腫でもリンパ系関連遺伝子のノックアウト部位の違いによって浮腫領域の病理組織学的所見に多様性を認めることが指摘されている。臨床的にも、原発性リンパ浮腫は発症時期、家族発症、症状の程度、リンパ管腫との合併、治療効果などの病態が一様ではなく、一連のリンパ機能に対して様々な要因で浮腫が発症しているにも関わらず、臨床症状が似ている疾患群をひとまとめに原発性リンパ浮腫としている可能性がある。原発性リンパ浮腫とされる疾患群の皮膚・皮下組織を組織病理学的に検討し、さらに何らかの分類が加われば、新たな治療法確立の一助になる可能性があると考ええる。

#### E 結論

##### 1, リンパ機能の評価

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。すなわち、DBF の確認できる部位によって(A)リンパ管拡張型(B)大腿型(C)大腿下腿型(D)下腿型(E)無形成型に分類され、そのうち下腿型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。

##### 2, 弾性着衣の評価

3, 三次元形状測定装置による形状測定  
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。また計 22 名の対象者について、経過中に再度測定を行い、その変化を比較分析する。今後はさらに症例数を増やし、浮腫の程度の評価や、複合理学療法や手術療法の治療前後の比較を行っていく。

#### 4, リンパ管静脈吻合におけるリンパシンチグラフィと ICG との併用効果についての研究

今回比較検討したのは LVA におけるリンパシンチグラフィ120 分と術中 ICG の関係であったが、リンパシンチグラフィ30 分と 120 分の描出のされ方が異なる患者が何人もいた。また、上肢は比較的皮下組織の厚みも少なく、皮膚硬化を来すような重症例も殆どいないのにも関わらず、ICG のみの描出では吻合率が低下した。さらには、上腕と同様に、リンパ管の同定が比較的難しい大腿において、リンパシンチグラフィで linear type に描出された部位の吻合率と原発性リンパ浮腫との関係、残存単径リンパ節との関係など今後とも検討する課題がいくつか見つかった。

#### 5, リンパ浮腫におけるリンパ管静脈側端吻合術の術後長期開存に関する研究

今回当院での 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。しかしその一方で、体積減少量だけでは外科治療効果を詳細に反映はしておらず、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。また、原発性リンパ浮腫においては病因や病態も様々なものが混合されているのが実情である。まずは報告されているようなサブグループで吻合部長期開存率や体積減少量などを比較検討し、それらの臨床経過や治療計画、手術の適応など検証していきたい。

#### 6, リンパ浮腫皮膚病理所見の検討

リンパ機能の分子学的解析やリンパ管再生のメカニズムの解析が進んでおり、将来的にリンパ管の再生医療などの新しい治療方法が臨床応用されたとしても、このような組織学的検討が、その効果、作用機序、合併症などを検討する上で有用なデータになりうると考える。

#### F 健康危険情報

特記事項なし

#### G 研究発表

##### 3, 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 ostectomy of keratocystic odontogenic tumour.

Br J Oral Maxillofac Surg. 2011 28

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 16

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 16

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  
眼瞼部皮膚切除法  
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ュ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  
PageS193(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.

眼窩内容除去に至った眼球結膜扁平上皮癌の1例

田辺知尚, 竹内聡, 金子明博, 水木信久, 前川二郎, 山中正二  
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.

4, 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