

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

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-

研究分担者 三上太郎 横浜市立大学附属病院 形成外科

研究分担者 井上登美夫 横浜市立大学大学院 放射線医学

研究分担者 雫石一也 横浜市立大学大学院 放射線医学

研究要旨

リンパ浮腫の画像評価分類は過去の文献に散見されるが、それらは発症機転の異なる原発性と続発性リンパ浮腫の区別をつけていないものが多い。しかも、保存的治療あるいは外科的治療の適応に関する判断や予後の予測など実際の臨床に必ずしも結びついたものとなっていない。

当施設では前川がリンパシンチグラフィーによる続発性下肢リンパ浮腫の分類を提唱し、これが国際重症度分類に沿うものであることをすでに報告した。一方、同じく当施設の三上らによる続発性上肢リンパ浮腫のリンパシンチグラフィー分類は、下肢の続発性リンパ浮腫の分類と若干趣の異なる結果が認められた。そこで、上肢原発性リンパ浮腫と考えられた6症例と、続発性上肢リンパ浮腫(手術既往あり)の診断で2004年1月から2010年6月までに横浜市立大学附属病院形成外科を受診した患者でリンパシンチグラフィーを撮影した症例78例とで、臨床症状、経過とリンパシンチグラフィー所見とを比較検討した。

6症例のうち4例は先天性、2例は遅発型の非先天例であった。先天例は国際重症度分類でStage 2あるいは3であり、リンパシンチグラフィーは手部あるいは前腕と上腕にdermal backflowが認められるものであった。非先天例のうち一例は国際重症度分類でStage 1であり、保存的治療のみで軽快したが、残る一例はStage 3であり上肢の体積比も2倍を超えていた。

症例数が6例と少ないため、統計学的に有意なデータ解析を行うには至らなかったが、総じて先天性の症例は、画像診断からは重症であることが予想された。

A 研究目的

リンパ浮腫の画像評価分類は過去の文献に散見されるが、それらは発症機転の異なる原発性と続発性リンパ浮腫の区別をつけていないものが多い。しかも、保存的治療あるいは外科的治療の適応に関する判断や予後の予測など実際の臨床に必ずしも結びついたものとなっていない。

当施設では前川がリンパシンチグラフィーによる続発性下肢リンパ浮腫の分類を提唱し、これが国際重症度分類に沿うものであることをすでに報告した。一方、同じく当施設の三上らによる続発性上肢リンパ浮腫のリンパシンチグラフィー分類は、下肢の続発性リンパ浮腫の分類(表1)と若干趣の異なる結果が認められた。そこで、上肢原発性リンパ浮腫と考えられた6症例と癌治療後に発症した続発性リンパ浮腫78例について、臨床症状、経過とリンパシンチグラフィー所見とを比較することにより、外科的治療あるいは保存的治療の適応について予測可能であるか否か検討した。

B 研究方法

対象は、当施設において2010年4月1日より2011年3月31日までに受診した、上肢原発性リ

リンパ浮腫患者 6 例（初診、再診を問わず）。男女比は男性 2 例、女性 6 例であった。年齢は 4 歳から 94 歳で平均年齢は 40.7 歳（標準偏差 39.5 歳）であった。6 例中 4 例が先天性であり、うち 3 例はリンパ管腫を合併していた。非先天性の 2 例はいずれも遅発型であった（表 2）。また、続発性上肢リンパ浮腫（手術既往あり）は、2004 年 1 月から 2010 年 6 月までに横浜市立大学附属病院形成外科を受診した患者でリンパシンチグラフィーを撮影した症例 78 例。内訳は男性：1 女性：77。基礎疾患は 78 例。基礎疾患は全例乳癌であった。初診時年齢は 22 歳から 84 歳（平均：55.5 標準偏差 13.2）

いずれの症例も、初診時に病歴と身体所見（乳癌に対する術側の上肢の浮腫）とから続発性リンパ浮腫と診断した。1 例を除く 77 例において腋窩リンパ節郭清の既往があり、残る 1 例についてはセンチネルリンパ節生検（SNB）が施行されていたが腋窩リンパ節郭清は施行されていなかった。これらについて、リンパシンチグラフィーによる型別分類と臨床症状・臨床経過との関連性を検討した。

（リンパシンチグラフィー）

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ーの当施設の方法にならない、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ー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。

まず、前川らが既に提唱した下肢のリンパシンチグラフィーのタイプ分類に基づき、DBF の部位によってタイプ I から V に分類した。これらをさらに、鎖骨下リンパ節が早期像から認められるもの（sub タイプ E）、後期像でのみ認められるもの（sub タイプ L）、全く認められないもの（sub タイプ 0）に細分類した。

タイプ I

手から鎖骨下リンパ節までリンパ流が線状に認められる。軽度のリンパ流うっ滞や側副路は認められるが DBF が前腕にも上腕にも認められない。タイプ I-E 症例を Figure 1 に示す。

タイプ II

軽度のリンパ流うっ滞やが認められ、DBF が注射 30 分後の早期像あるいは 120 分後の後期像で上腕に認められる。タイプ II-L 症例を Figure 2 に示す。

タイプ III

顕著なリンパ流うっ滞が認められ、DBF が早期像あるいは（and/or）後期像において上腕と前腕に認められる。タイプ III-L 症例を Figure 3 に示す。

タイプ IV

線状のリンパ流がほぼ認められず、リンパのうっ滞が顕著である。DBF が前腕にのみ認められる。タイプ IV-L 症例を Figure 4 に示す。

タイプ V

線状リンパ流が認められず、うっ滞像も認められない。DBF が手部のみに認められる。タイプ V-0 症例を Figure 5 に示す。

また、それぞれのタイプの概略図を Figure 6 に示した

更に、各症例について、International Society of Lymphology の臨床ステージを適用し、関連性について Dunn's multiple comparison test を用いて比較検討した。

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漏洩することのないよう配慮した。

C 研究結果

1) 浮腫の状態

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(表 2)。

国際重症度分類(表 3)では Stage 1 が 1 例、Stage 2 が 3 例、Stage 3 が 2 例であった。

これまでに施行された治療としては減量術が 2 例、保存的治療のみが 2 例、未治療 2 例であった。うち一例は保存的治療のみで軽快している。

2) リンパシンチグラフィー(表 2)

撮影したのは 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ている。

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ーを施行しなかった 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。

続発性リンパ浮腫の結果はタイプ I が 15 例(-E:12, -L:2, -O:1), タイプ II が 13 例(-E:5, -L:2, -O:6), タイプ III が 22 例(-E:5, -L:4, -O:13), タイプ IV が 22 例(-E:0, -L:6, -O:16), タイプ V が 6 例(-E:0, -L:0, -O:6)であった。78 例全てがいずれかの分類に属し、分類不能症例は認められなかった(表 1)。

3) 体積のデータ

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。

4) 経過

上記の通り、一例は保存的治療のみで軽快し、現在通院終了となっている。残る 5 例については手術例も含めて、定期的に経過観察中である

D 考察

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ー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。

上肢リンパ浮腫では圧倒的に乳癌治療後の浮腫が多く、これらはリンパシンチグラフィーの分類で続発性下肢リンパ浮腫の分類にほぼ従う。病因がまったく異なる原発性上肢リンパ浮腫との単純な比較は難しい。また、上肢原発性リンパ浮腫の手術症例も少なく、治療法を検討するにはさらに症例を積む必要がある。

E 結論

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ー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。

F 健康危険情報

特記事項なし。

表 1

	タイプ I	タイプ II	タイプ III	タイプ IV	タイプ V	TOTAL
E	12	5	5	0	0	22
L	2	2	4	6	0	14
O	1	6	13	16	6	42
TOTAL	15	13	22	22	6	78

タイプ I	DBF が上腕にも前腕にも認められず、リンパ管が同定できるもの
タイプ II	DBF が 120 分後の時点で上腕にのみ認められるもの
タイプ III	DBF が 120 分後の時点で上腕と前腕に認められるもの
タイプ IV	DBF が 120 分後で前腕にのみ認められるもの
タイプ V	DBF が手部にしか認められないもの
E	鎖骨周囲リンパ節が 30 分後の時点から明らかなもの
L	鎖骨周囲リンパ節が 120 分後の時点で明らかになるもの
O	鎖骨周囲リンパ節が 120 分後の時点でもうつらないもの

表 2

症例番号	年齢	性	患側	国際重症度分類	体積 (R/L)	体積比率 (患側/健側)	治療	転帰	リンパシンチグラフィー	
1	33	F	右	stage3	2712	1290	2.10	減量術	経過観察中	-
2	9	F	左	stage2	648	1944	3.00	減量術	経過観察中	手部型
3	4	M	左	stage2				なし	経過観察中	前腕・上腕型
4	94	F	右	stage3	1919	840	2.28	保存的治療	経過観察中	前腕・上腕型
5	76	M	左	stage1	974	1047	1.07	保存的治療	通院終了	-
6	28	F	左	stage2	1140	2134	1.87	なし	経過観察中	手部型

表 3

Clinical Stage Scale

Stage 0: Subclinical condition

Stage 1: Early accumulation of fluid relatively high in protein content; subsides with limb elevation. Pitting may occur

Stage 2: Limb elevation alone rarely reduces tissue swelling and pitting. The limb may or may not pit as tissue fibrosis supervenes.

Stage 3: Lymphostatic elephantiasis where pitting is absent, trophic skin changes such as acanthosis, fat deposits, and warty overgrowths develop.

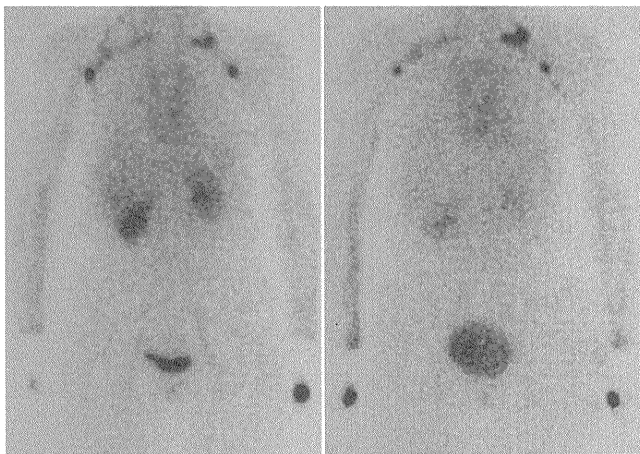


Figure 1

Figure 1

左上肢が患側肢のタイプ I-E のリンパシンチグラム. 左は造影剤注射後 30 分, 右が 120 分後の画像. 早期から鎖骨周囲のリンパ節がみと

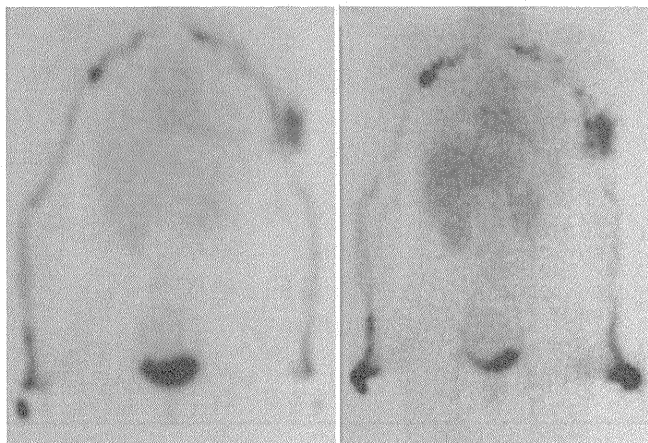


Figure 2

Figure 2

左上肢が患側肢のタイプ II-L のリンパシンチグラム. 造影剤注射後 120 分の像で dermal back flow が上腕に認められ, 鎖骨周囲のリンパ節像もこの頃の画像で明らかになってきている

められている

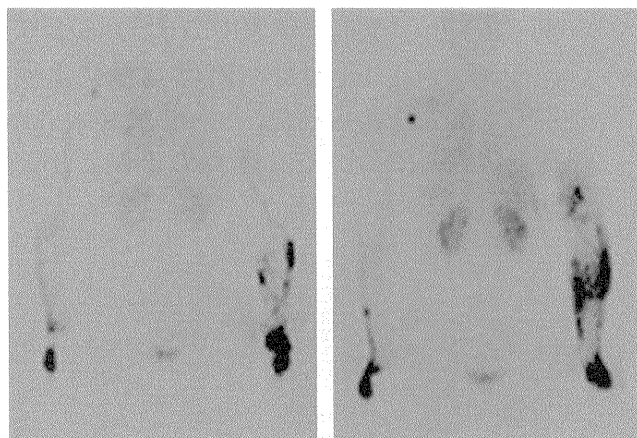


Figure 3

Figure 3

左上肢が患側肢のタイプ III-0 のリンパシンチグラム. 造影剤注射後 120 分の像で dermal back flow が上腕と前腕に認められ, 鎖骨周囲のリンパ節像は造影剤注射後 120 分でも認められていない

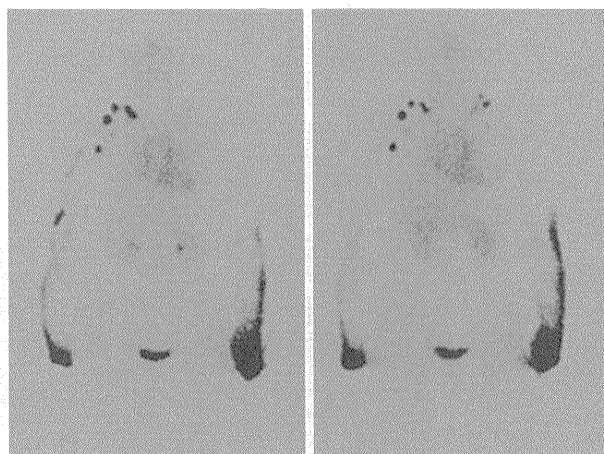


Figure 4

Figure 4

左上肢が患側肢のタイプ IV-L のリンパシンチグラム. 造影剤注射後 120 分の像で dermal back flow が認められるのは前腕まで. 鎖骨周囲のリンパ節像は造影剤注射後 120 分になり認められた

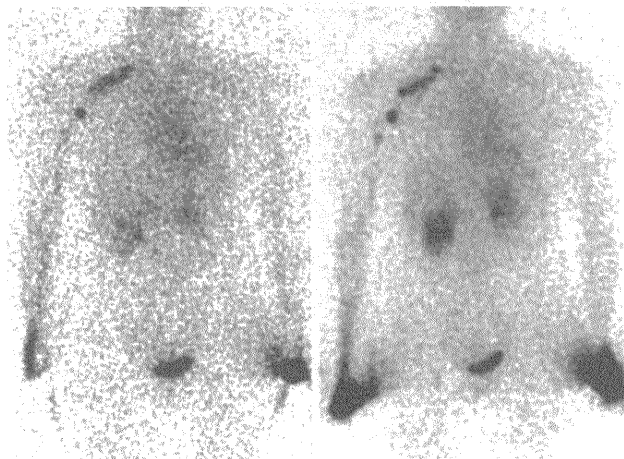


Figure 5

Figure 5

左上肢が患側肢のタイプ V-0 のリンパシンチグラム. 造影剤注射後 120 分の像で dermal back flow が認められるのは手部のみ. 鎖骨周囲のリンパ節像は造影剤注射後 120 分経過しても認められない

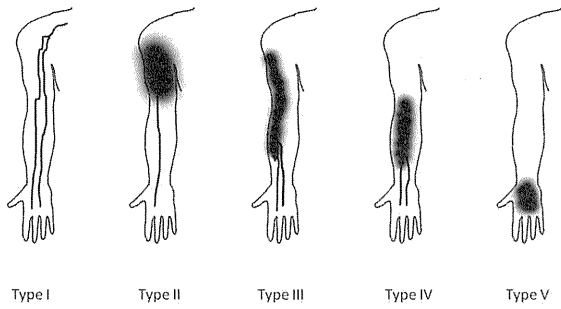


Figure 6

タイプ I からタイプ V までのリンパシンチグラムを簡略に示した。リンパ流は画像によっては曖昧なものも認められた。dermal back flow の位置と広がりについては個々の症例ごとに差が認められた。

Figure 6

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

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

研究分担者 山本康 横浜市立大学附属病院形成外科

研究分担者 細野味里 横浜市立大学附属病院形成外科

研究分担者 井上登美夫 横浜市立大学大学院 放射線医学

研究分担者 零石一也 横浜市立大学大学院 放射線医学

研究要旨

現在、原発性リンパ浮腫の確立した分類法は存在しない。われわれは続発性リンパ浮腫について前川らが提唱したリンパシンチグラフィー所見における病期分類に準じた分類法を用いて、リンパ機能の観点から治療適応の決定を念頭に置いた分類を試みた。

その結果リンパの皮膚逆流パターン(DBF)は、Maegawaらが提唱する続発性リンパ浮腫の分類にほぼ準じた。DBFの確認できる部位によって以下のタイプⅠ～Ⅴに分類した。タイプⅠはDBFがなく、リンパ管が描出され、タイプⅡは大腿部にDBFを認め、タイプⅢは大腿・下腿にDBFがあり、タイプⅣは下腿にDBFがあり、鼠径リンパ節の有無によりタイプⅣA、Bに分類した。また、タイプⅤはDBFが足・足関節周囲に留まっていた。タイプⅣについては病態の異なる中枢リンパ管残存群タイプⅣAと非残存群タイプⅣB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。これらリンパ機能からみた原発性リンパ浮腫の新しい分類は、外科治療の適応を含め、新たな治療法の検討に繋がると考える。

A 研究目的

リンパシンチグラフィーは、四肢リンパ浮腫における機能的リンパ管の確認手段として非常に優れている検査法であり、すでにわれわれは続発性リンパ浮腫患者において、リンパシンチグラフィーの所見から得られた重症度分類が国際重傷度基準に沿うものであることを報告している。

2010年われわれは日本リンパ学会において、原発性リンパ浮腫のリンパシンチグラフィー所見もほぼ続発性リンパ浮腫に近いパターンを示すことを報告したが、原発性リンパ浮腫は続発性リンパ浮腫とは明らかにその発症機序を異にするため、この分類法ではリンパの機能的重症度を十分反映することができなかった。今回われわれは、原発性リンパ浮腫に対してさらにリンパ機能を重視した分類をするために検討を行った。

B 研究方法

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ー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ー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Maegawaら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(typeⅠ～Ⅴ)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。

なお、本研究は当該病院倫理委員会の下承を得ており、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。

C 研究結果

1) リンパシンチグラフィーにおける 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ー所見は、ほぼ Maegawa ら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 (図 1). タイプ I は DBF がなく、リンパ管が描出され、タイプ II は大腿部に DBF を認め、タイプ III は大腿・下腿に DBF があり、タイプ IV は下腿に DBF があり、鼠径リンパ節の有無によりタイプ IVA、B に分類した (表 1). また、タイプ V は DBF が足・足関節周囲に留まっていた。

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、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 群の方が周径差が大きく、6 cm 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

IVA 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 4 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、2 例でリンパシンチグラフィーで確認された DBF より中枢側での拡張したリンパ管が確認・吻合が可能であった。

一方 IVB 群ですでにリンパ管静脈吻合術を受けている患者は 8 名であった。2 例でリンパシンチグラフィーでは確認できなかったもののインドシアニング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、大腿部分でのリンパ管が確認・吻合が可能であった。しかし他の 6 例では、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。

D 考察

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。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ー所見によって 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。

E 結論

原発性リンパ浮腫のリンパシンチグラフィー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。

F 健康危険情報

特記事項なし

図 1

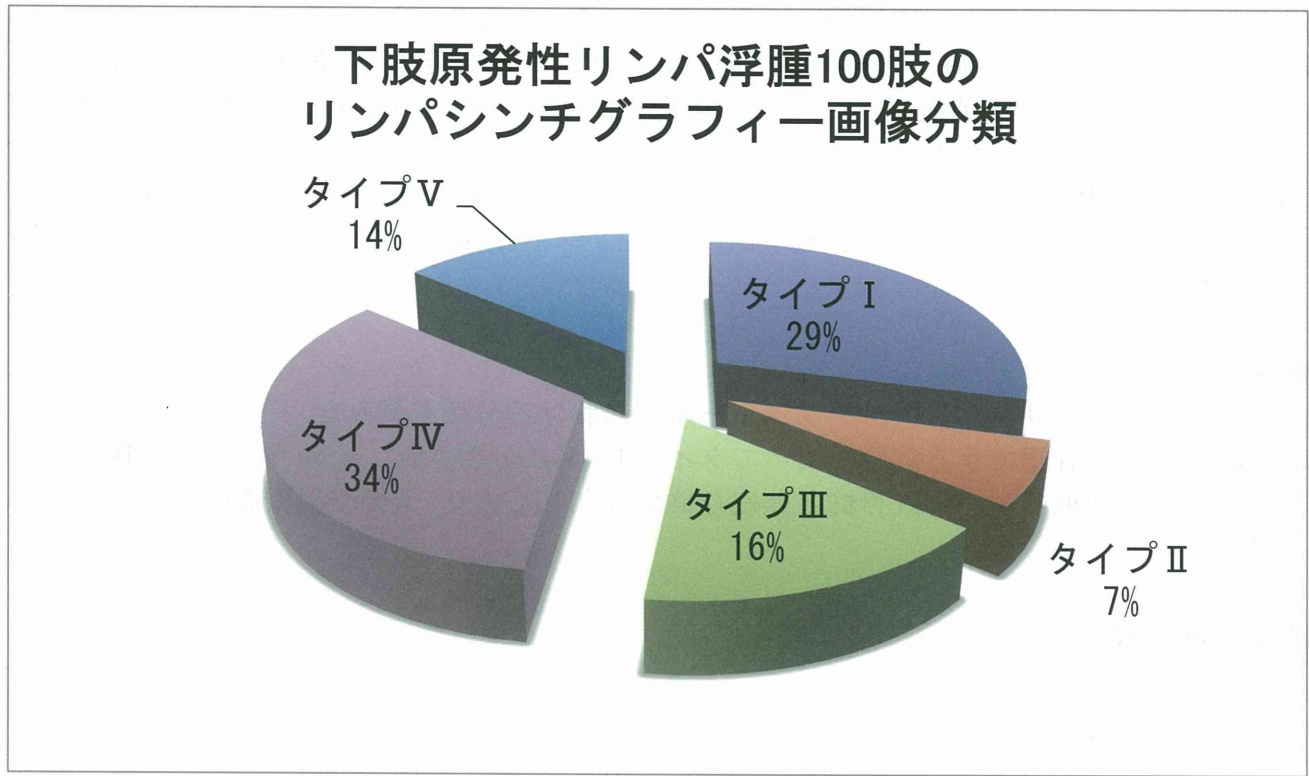


表 1

原発性下肢シンチタイプ IV のリンパ節有無によるサブタイプ(34 肢)

		リンパ節有り	リンパ節なし
両下肢	右	3 肢	4 肢
	左	4 肢	1 肢
右下肢	右	6 肢	4 肢
左下肢	左	5 肢	7 肢
計		18 肢	16 肢

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

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

研究分担者 細野味里 横浜市立大学附属病院形成外科

研究分担者 井上登美夫 横浜市立大学大学院 放射線医学

研究分担者 零石一也 横浜市立大学大学院 放射線医学

研究要旨

婦人科領域疾患、特に骨盤内リンパ節郭清を伴う悪性腫瘍術後の合併症の一つに続発性下肢リンパ浮腫が挙げられる。発症すると難治性であり、その予防は極めて重要である。婦人科領域術後の続発性下肢リンパ浮腫について、発症要因や頻度についての報告は散見されるが^{1)~6)}、発症後のリンパ機能について評価した報告は文献を渉猟し得た限りない。また、悪性腫瘍手術等の原因がなく発症する原発性下肢リンパ浮腫についてもその機能評価や病因の評価については十分なされていない。また、リンパ浮腫における重症度評価は周径や皮膚の状態など身体的な評価によるものがほとんどであり、リンパ機能評価に基づいた重症度評価はない。

今回、婦人科領域疾患術後の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（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。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。

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・予後进行评估することが可能になると思われた。

A 研究目的

婦人科領域疾患、特に骨盤内リンパ節郭清を伴う悪性腫瘍術後の合併症の一つに続発性下肢リンパ浮腫が挙げられる。発症すると難治性であり、その予防は極めて重要である。婦人科領域術後の続発性下肢リンパ浮腫について、発症要因や頻度についての報告は散見されるが、発症後のリンパ機能について評価した報告は文献を渉猟し得た限りない。また、悪性腫瘍手術等の原因がなく発症する原発性下肢リンパ浮腫についてもその機能評価や病因の評価については十分なされていない。また、リンパ浮腫における重症度評価は周径や皮膚の状態など身体的な評価によるものがほとんどであり、リンパ機能評価に基づいた重症度評価はない。

今回、婦人科領域疾患術後の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

チグラフィ（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±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±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×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（5

8%) 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っ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った ($P=0.09$)。

・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 肢であった。

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 肢であった。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 は認めなかった。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 肢であった。

・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。

・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 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 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 ($P < 0.05$)。 (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 例であった。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 例であった。放射線治療非施行群の方が、片側例が多かった。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¹⁰⁾

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。

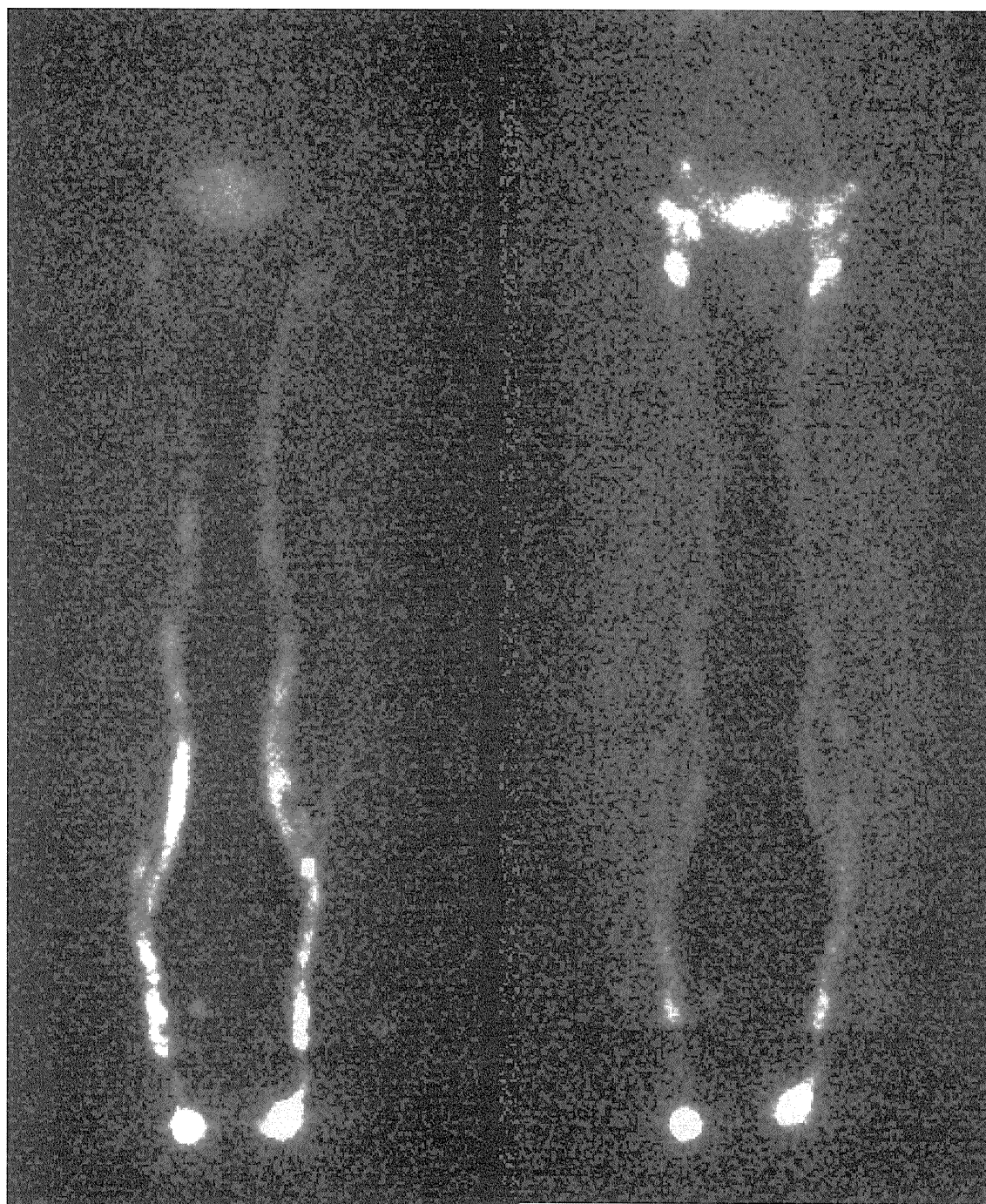
E 結論

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・予後进行评估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。



a)

b)

図 1

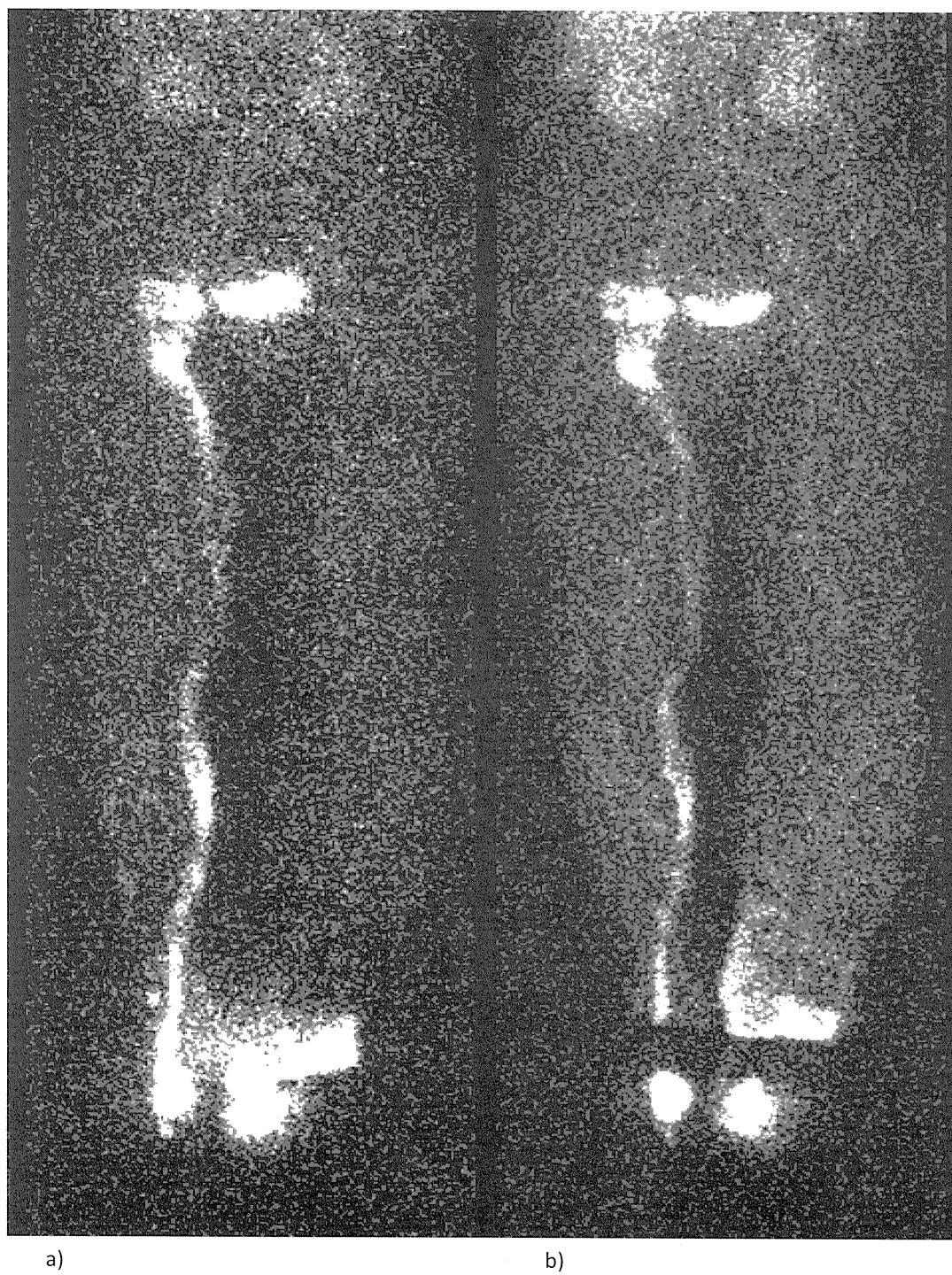


図 2