

図 3

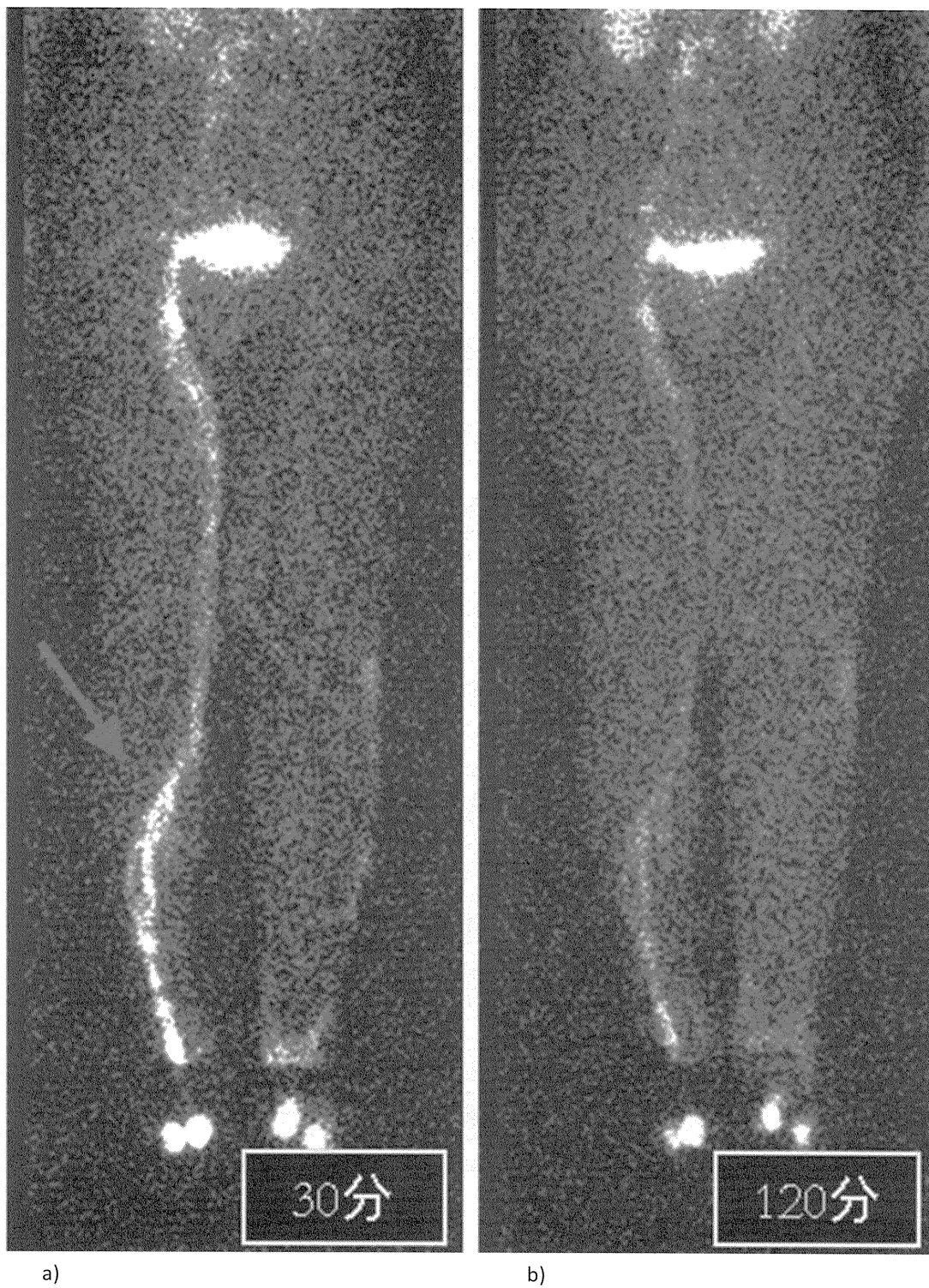


図 4



図 5

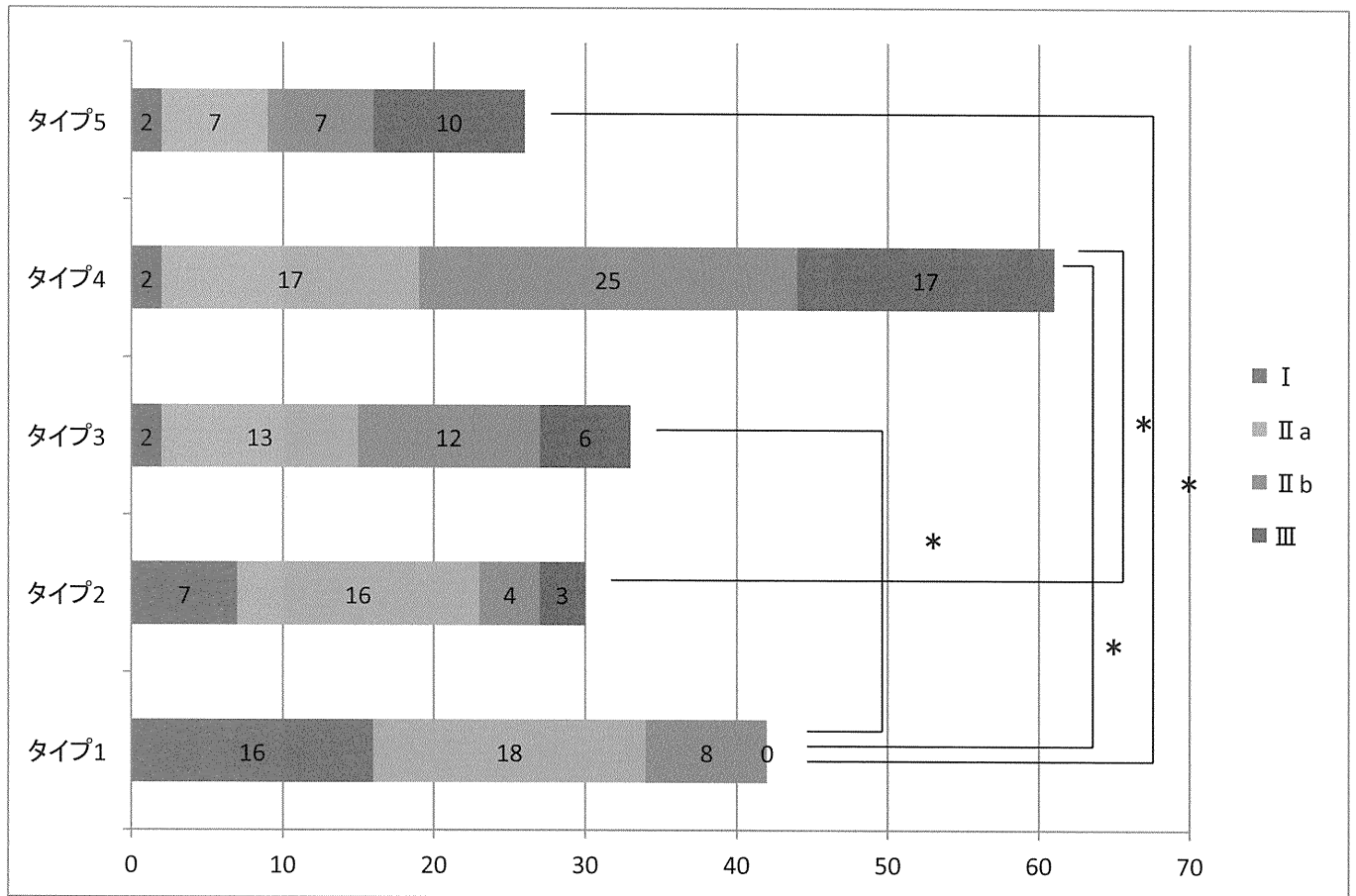


図 6

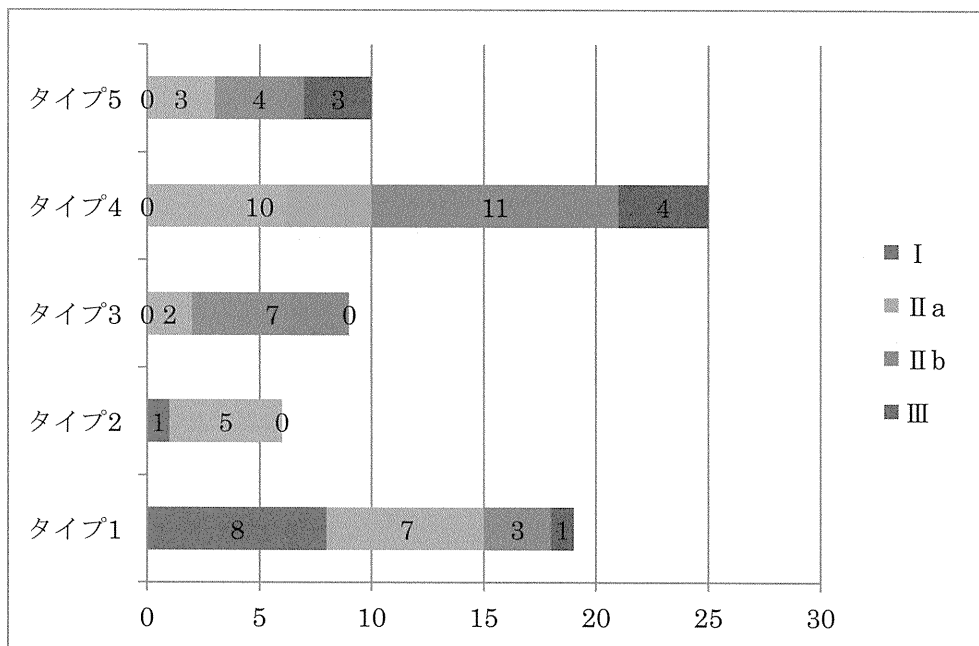


図 7

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 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 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がある他、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。

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ー上の 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ー上の 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ー上の 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ー上の 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ー上の 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 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。

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.

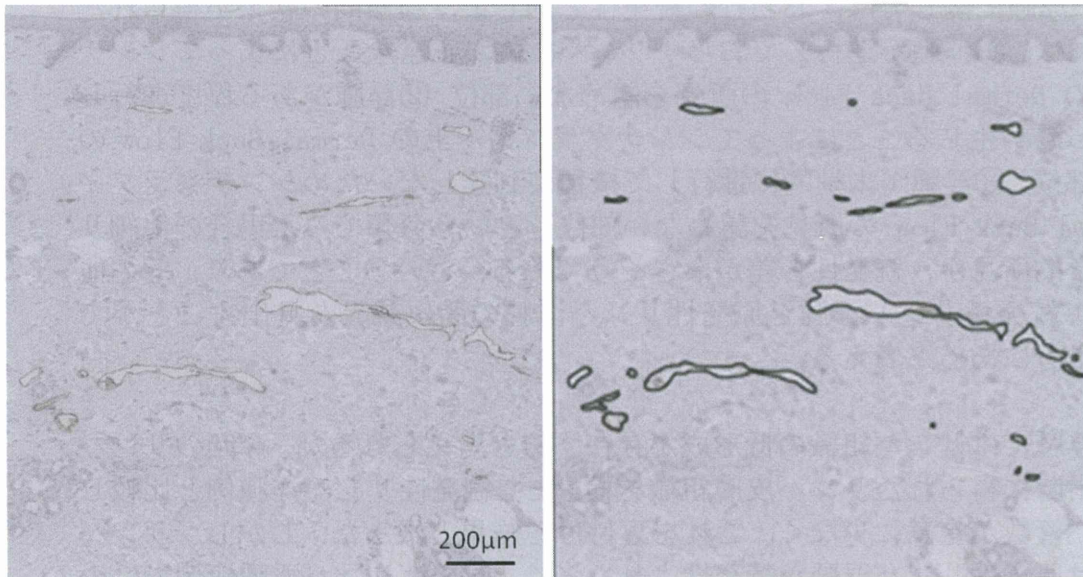


図 2 a. 原発性と続発性の平均リンパ管数の比較 (単位: 個)

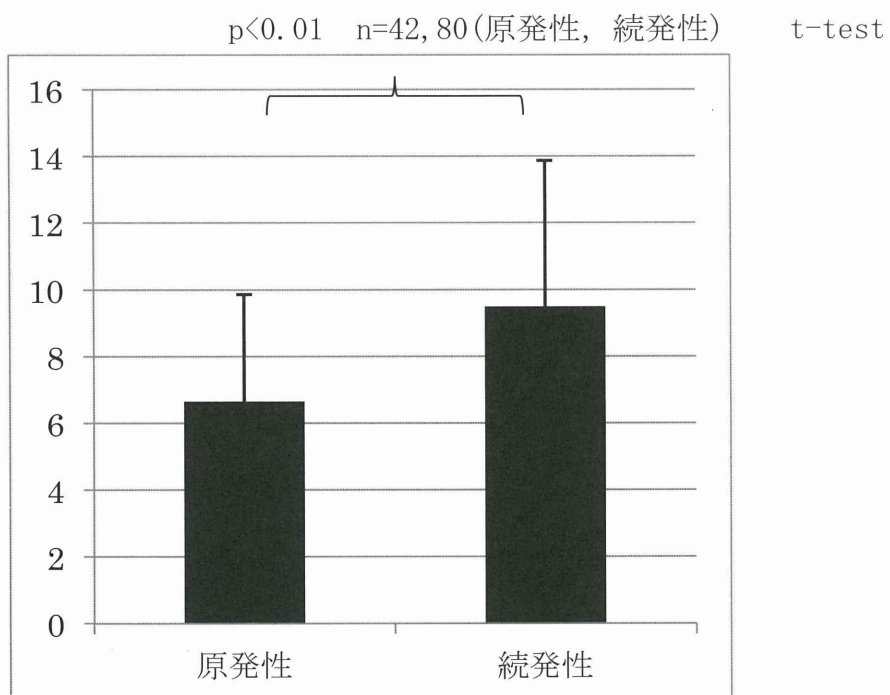


図 2 b. 原発性と続発性の平均リンパ管腔面積の比較 (単位: μm^2)

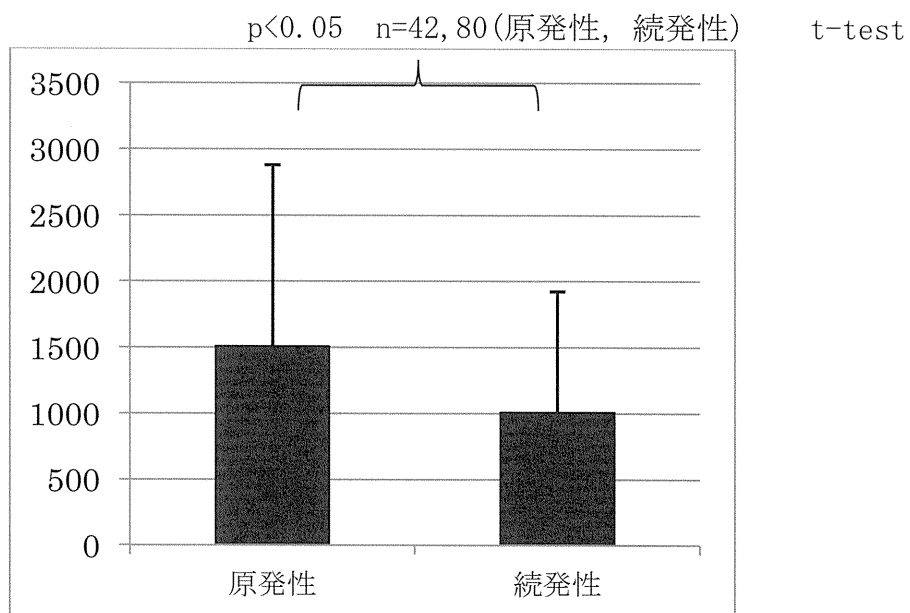


図 3 a. 続発性の DB 分類別平均リンパ管個数の比較 (単位: 個)

#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

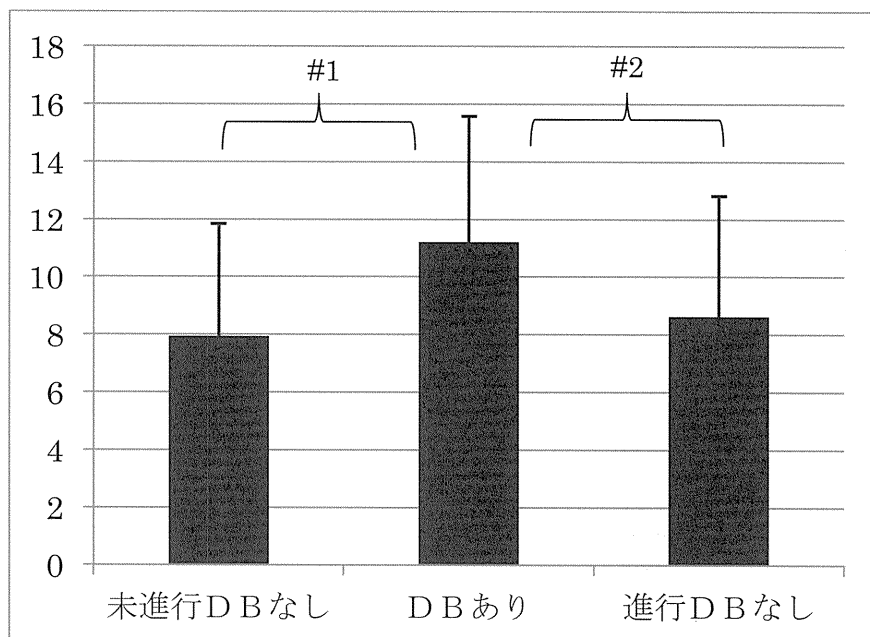


図 3 b. 続発性の DB 分類別平均リンパ管腔面積の比較 (単位: μm^2)

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

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

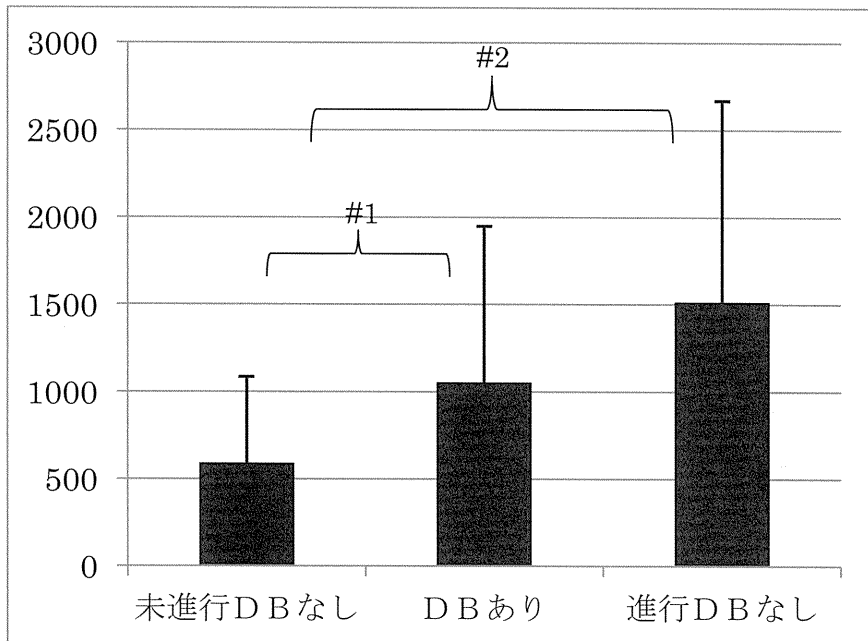


図 4 a. 原発性の DB 分類別平均リンパ管個数の比較 (単位: 個)

$n=2, 24, 16$ (未進行DBなし, DBあり, 進行DBあり)

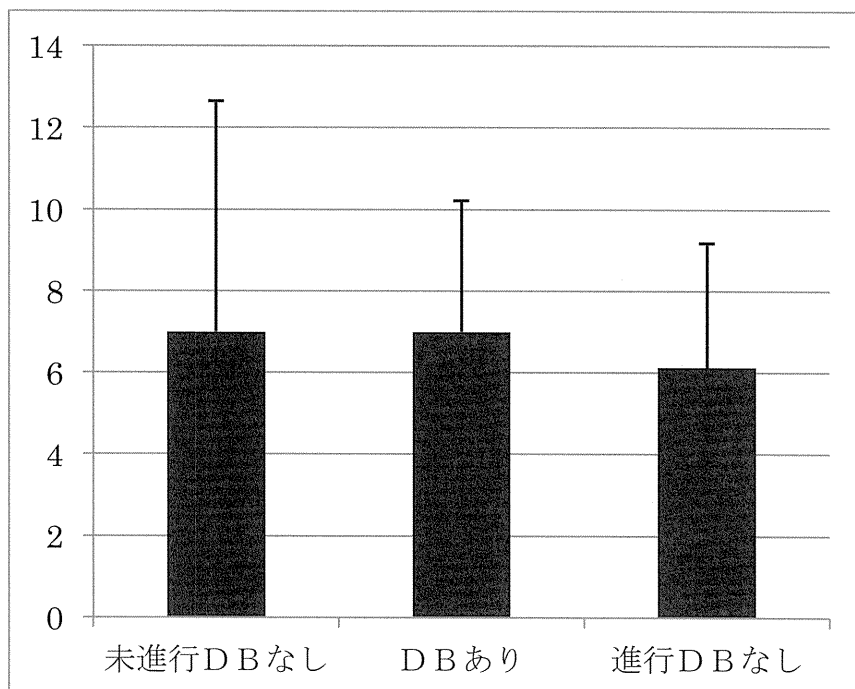


図 4 b. 原発性の DB 分類別平均リンパ管腔面積の比較 (単位: μm^2)

n=2, 24, 16(未進行DBなし, DBあり, 進行DBあり)

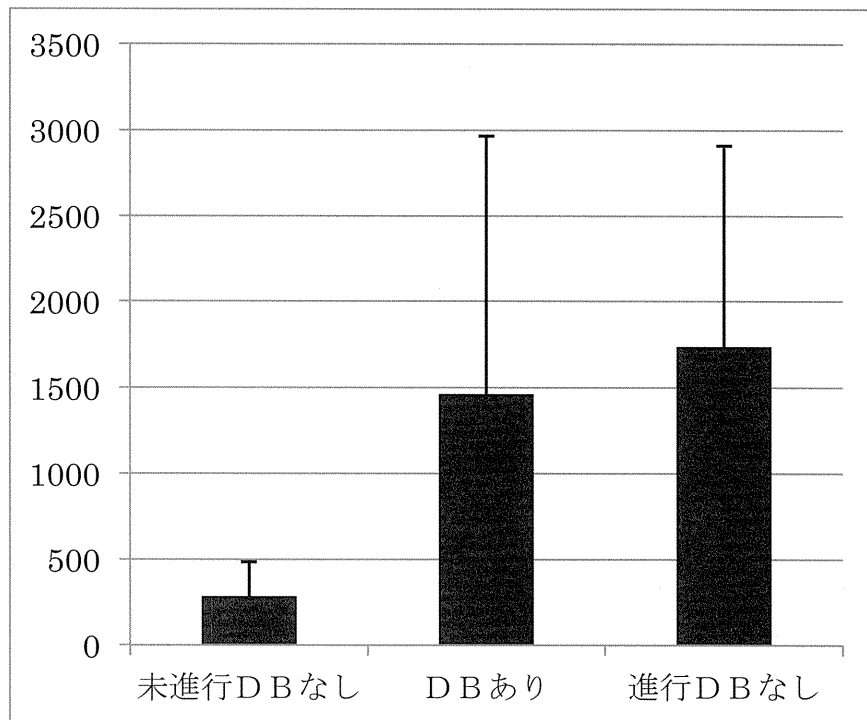


図 5 a. 原発性, タイプ III

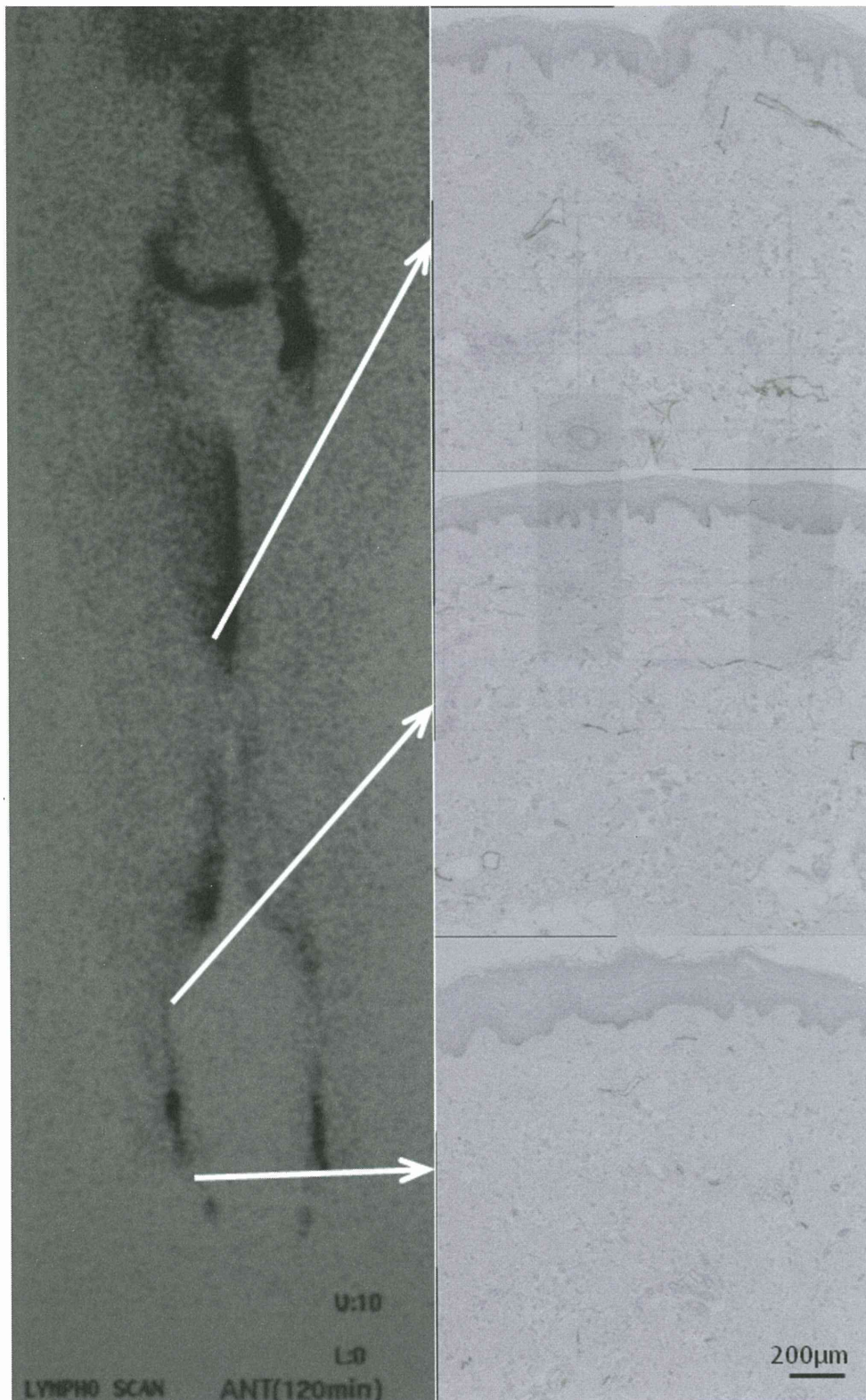


図 5b. 原発性, タイプ V

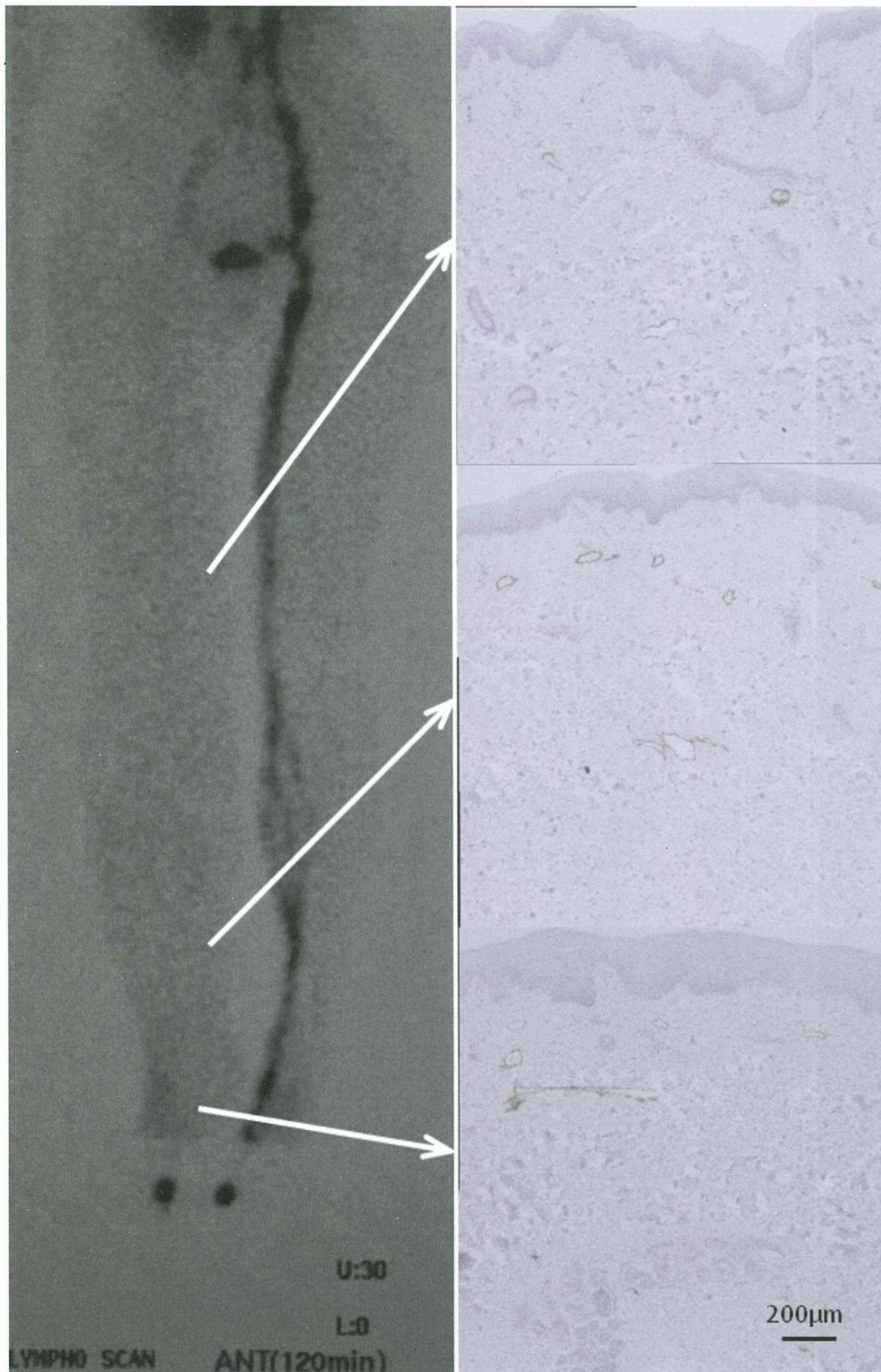


図 5c. 続発性, タイプ IV

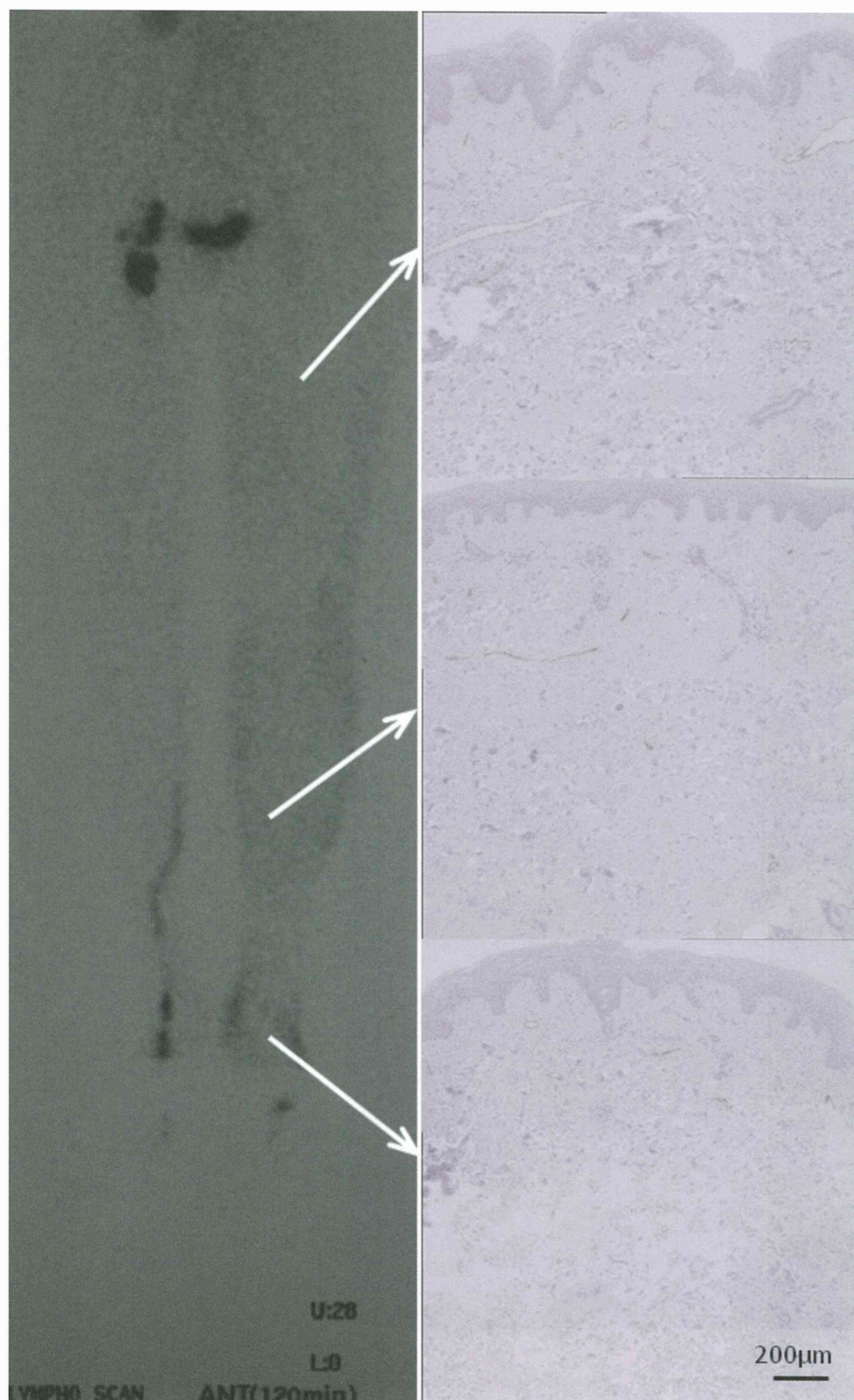
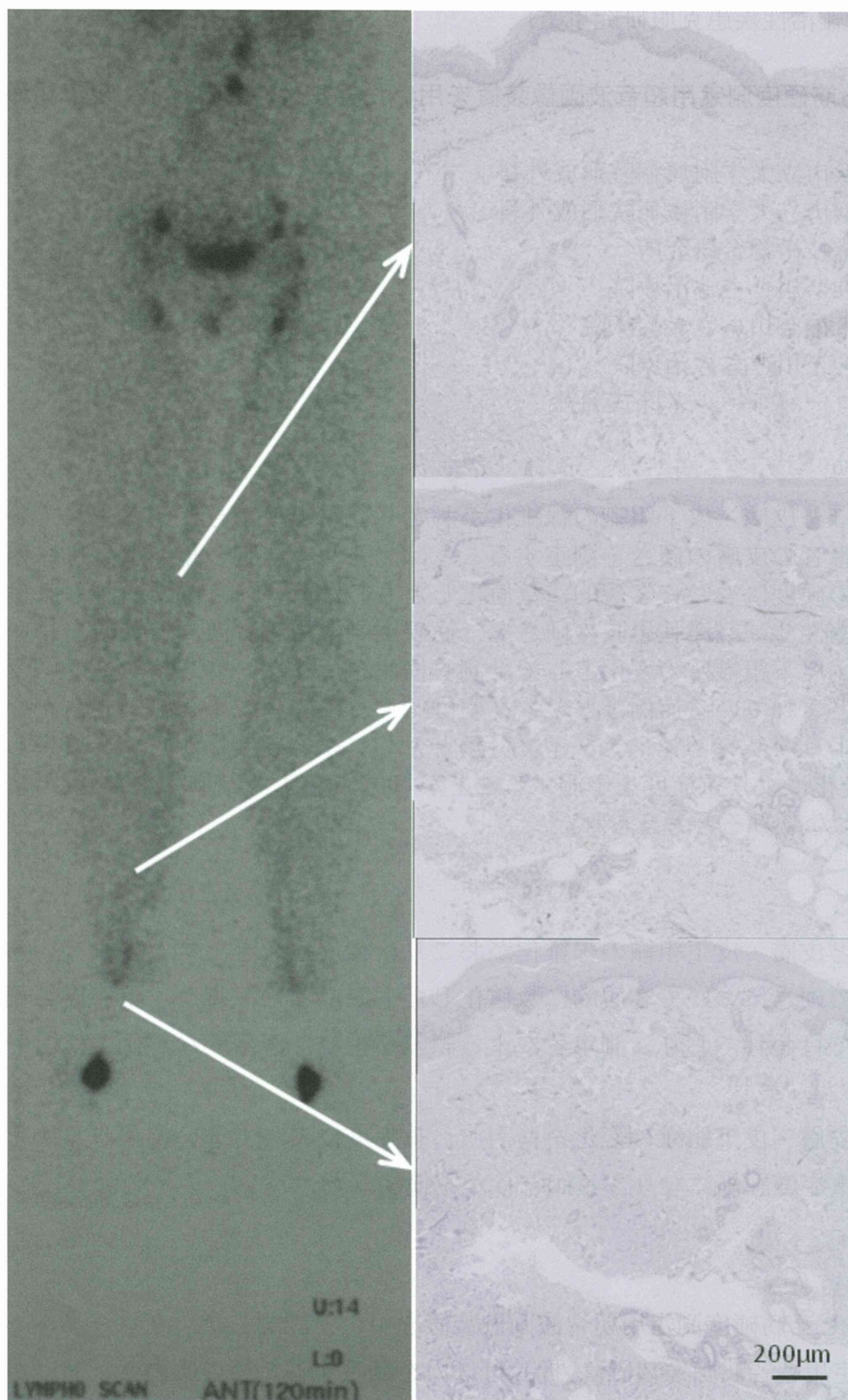


図 5 d. 続発性, タイプ I



厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

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

研究分担者 友枝裕人 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

研究協力者 永田可彦 産業技術総合研究所

研究協力者 戸崎綾子 東神奈川とさき治療院

研究協力者 松田奈菜絵 東神奈川とさき治療院

研究協力者 橋本孝吉 東神奈川とさき治療院

研究協力者 田中寿志 グローバルヘルス株式会社

研究要旨

リンパ浮腫は重症であるほど皮膚・皮下組織の線維化がおこり、象皮症をきたすとされている。このため、リンパ浮腫患者の皮膚の硬さを測定することは、リンパ浮腫の重症度評価に繋がると考えられるが、浮腫の硬度について客観的に数値化したものはない。今回、われわれは原発性リンパ浮腫を含め、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。このようなリンパシンチタイプ分類とヤング率との関係から、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。

A 研究目的

リンパ浮腫は重症であるほど皮膚・皮下組織の線維化がおこり、象皮症をきたすとされているが、リンパ浮腫患者の皮膚の硬さについて客観的に数値化したものはない。また、重症度評価についても現在は周径差等で行われており、測定者による誤差が生じ、客観的な評価とは言い難い。

今回、押し付け力に対する皮膚・皮下組織の変化を検討し、重症度によって違いが生じるかどうか、リンパ浮腫患者での重症度評価になりうるかどうかを検討した。

B 研究方法

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。グローバルヘルス社の開発した筋硬度測定用超音波画像装置は、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(図1)。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ベをあて、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 (図 2)。

C 研究結果

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。押し付け圧 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 (図 3-1, 2)。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。

D 考察

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。

E 結論

1, リンパ機能の評価

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。

F 健康危険情報

特になし.

図 1 超音波画像例(標本 No.5 | tm 2010.8.24 左 1027gf 右 1553gf)

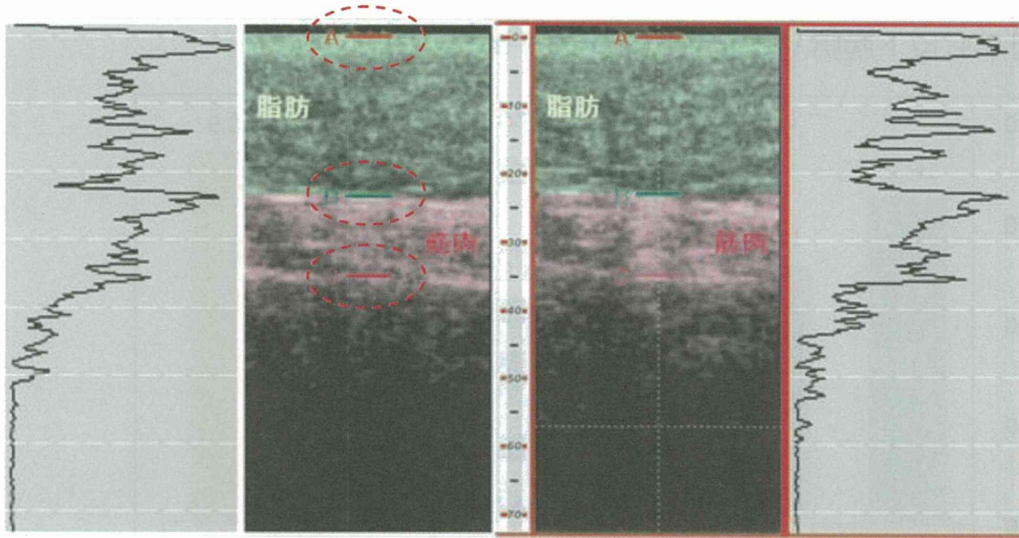


図 2 超音波計測値による組織厚及びヤング率推定プロセス

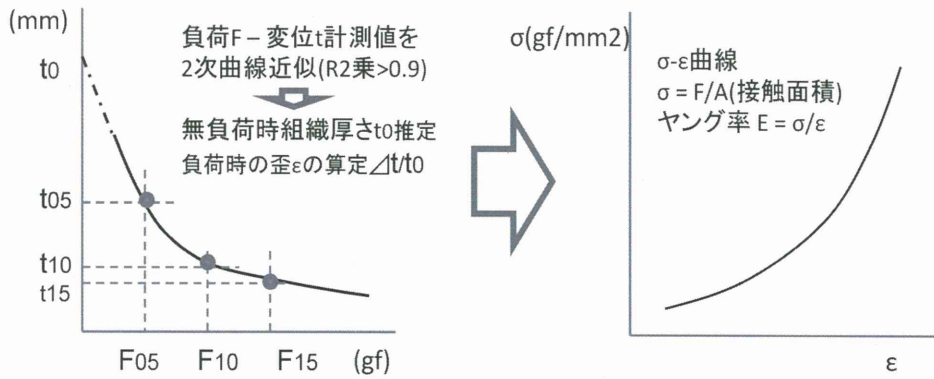


表1 超音波計測による皮下組織厚とヤング率推定値

| 皮下脂肪 | | 重症度 | N | 大腿周径 mm | 皮下脂肪 厚mm | 歪ε | | | ヤング率E(gf/mm2) | | |
|------|-------|-----|-----|------------|-------------|--------|--------|-------|---------------|--------|--|
| 患側肢 | 500gf | | | | | 1000gf | 1500gf | 500gf | 1000gf | 1500gf | |
| 患側肢 | 1,2 | 6 | 446 | 22.6 | 7.1% | 12.5% | 16.1% | 16.35 | 18.58 | 21.81 | |
| | 3 | 10 | 529 | 28.7 | 9.7% | 16.2% | 19.4% | 12.95 | 15.46 | 19.25 | |
| | 4 | 9 | 468 | 24.7 | 11.6% | 19.0% | 22.3% | 10.21 | 12.25 | 15.40 | |
| | 5 | 8 | 532 | 30.4 | 10.7% | 18.1% | 22.2% | 11.18 | 13.14 | 15.99 | |
| 健側肢 | | 16 | 436 | 18.0 | 9.3% | 16.4% | 21.2% | 18.10 | 19.29 | 20.92 | |

| 筋肉 | | 重症度 | N | 大腿周径 mm | 筋肉厚 mm | 歪ε | | | ヤング率E(gf/mm2) | | |
|-----|-------|-----|-----|------------|-----------|--------|--------|-------|---------------|--------|--|
| 患側肢 | 500gf | | | | | 1000gf | 1500gf | 500gf | 1000gf | 1500gf | |
| 患側肢 | 1,2,3 | 6 | 458 | 25.7 | 16.5% | 29.4% | 38.7% | 7.56 | 8.67 | 10.27 | |
| | 4,5 | 7 | 454 | 23.6 | 16.9% | 29.3% | 37.2% | 7.45 | 8.55 | 10.08 | |
| 健側肢 | | 14 | 422 | 36.1 | 22.8% | 39.9% | 51.1% | 5.16 | 5.85 | 6.80 | |

(大腿周径は計測値)

図 3-1 皮下脂肪ヤング率 E(gf/mm²) at 500gf

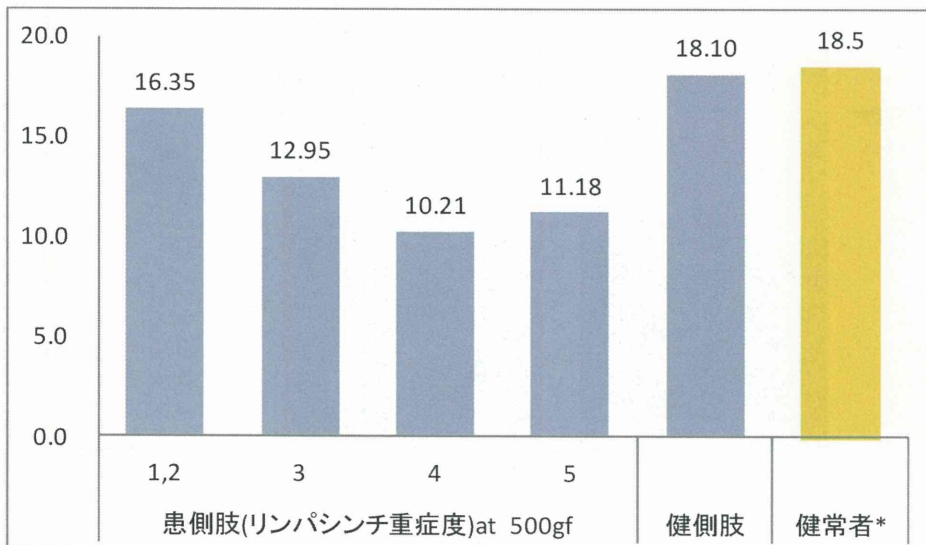
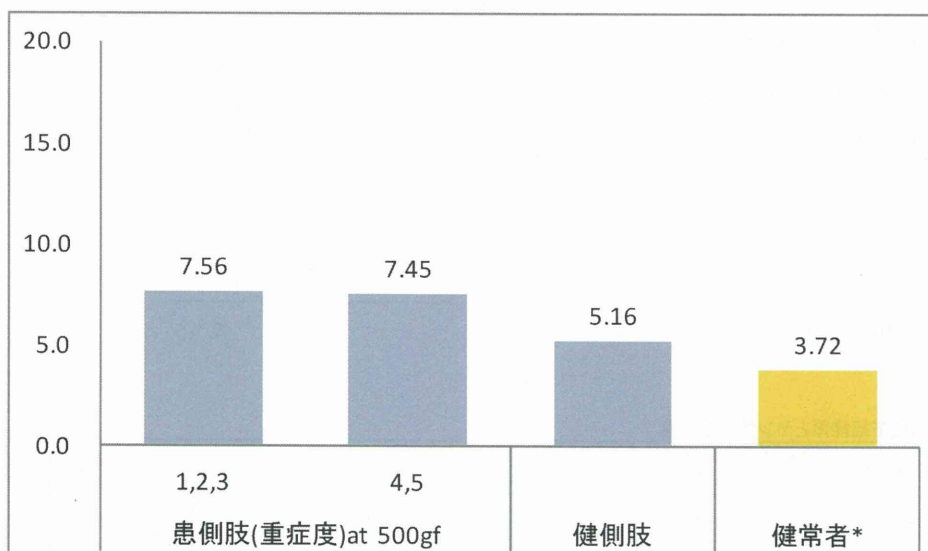


図 3-2 筋肉ヤング率 E(gf/mm²)at 500gf



*健常者:理研身体組織物性値 DB による(筋肉は大腿直筋)