

博士論文

原発性リンパ浮腫の病態と
リンパ管静脈吻合術の適応

原 尚 子

目次

	頁
要旨	1
序文	2
方法	20
結果	32
考察	57
参考文献	69
謝辞	85

要旨

原発性リンパ浮腫患者におけるリンパ系併存症の有無について評価を行い、MRIを用いて胸管形態を評価した。また、原発性下肢リンパ浮腫患者に対するリンパ管静脈吻合術の効果について後方視的調査を行った。

リンパ浮腫の発症年齢が低い群では、乳糜胸腹水などのリンパ系併存症をもつ患者の割合が大きく、1歳未満で発症した群では75%にリンパ系併存症を認めた。10歳以下でリンパ浮腫を発症した群では、リンパ管静脈吻合術後に周径が有意に増加しており、適応を慎重に判断する必要がある。一方で、11歳以上でリンパ浮腫を発症した患者では、リンパ管静脈吻合術後に有意に患肢周径が減少しており、リンパ管静脈吻合術のよい適応と考えられた。

1. 序文

1-1. リンパ浮腫について

リンパ浮腫は、皮下組織にリンパ液が貯留する疾患である。多くは四肢に生じるが、顔面、体幹、陰部に生じることもある。リンパ浮腫は、その病態から原発性リンパ浮腫と二次性リンパ浮腫に分けられる。二次性リンパ浮腫は、何らかの原因でリンパ管に閉塞や輸送障害が起こるために生じ、主に癌治療におけるリンパ節郭清や放射線治療の後遺症として発症する[1-2]。

乳癌に対する治療においては、センチネルリンパ節生検、腋窩リンパ節郭清、腋窩および前胸部の放射線治療、化学療法により、腋窩でのリンパ流が妨げられ、それより遠位の上肢にリンパ浮腫が生じうる。前胸部のリンパ液も腋窩に向かうが、多方向に向かう側副リンパ路があり、リンパ浮腫として明らかにならないことも多い。腋窩リンパ節に手術を行われた患者のうち 7~30%に上肢リンパ浮腫が発生すると言われている[3-8]。

子宮癌や卵巣癌における骨盤内および傍大動脈リンパ節郭清、骨盤部放射線治療、化学療法などの後には、片側または両側の下肢リンパ浮腫が起こり、その頻度は 9~41%とされている[9-11]。下腹部や陰部のリンパ液も鼠径リンパ節を經由して骨盤内に向かうため、下腹部リンパ浮腫、陰部リンパ浮腫が生じること

もある。

世界的には、*Wuchereria bancrofti* の感染によるフィラリア性リンパ浮腫が多く認められている。主にアジア、アフリカ、アメリカなどの国で多く、およそ1億2900万人が罹患していると推定されている[12-16]。頻度は劣るが、肥満、脊椎手術、人工膝関節置換術などもリンパ浮腫の原因となりうることが報告されている[17]。リンパ浮腫の重症度分類としては、国際リンパ学会の提唱する分類がもっとも広く用いられている(表1)[18,19]。

リンパ浮腫では、貯留するリンパ液によって患肢の体積が著しく増大する。このため、整容面の障害のみでなく、歩行困難、手指の巧緻運動障害、関節可動域制限などが生じる。皮膚が象皮様に変化したり、乳頭状変化、剣山状変化をきたしたりすることもある。このような病変を *elephantiasis nostras verrucosa* とよび、病理学的には、真皮、皮下脂肪層の膠原線維の増生、過角化、リンパ管拡張を認める[20,21]。そのほかにも、多毛、疲労感、皮膚の硬化、皮膚の色調変化などの症状を呈することがあるが、その発生機序は解明されていない[22]。リンパ浮腫における患肢の体積増大は単純にリンパ液が貯留するためではなく、脂肪の増大にも起因することが報告されている[23,24]。

リンパ浮腫には蜂窩織炎様症状が合併することがあり、急激な患肢の発赤、熱感、体温上昇をきたすことがある[25]。原発性リンパ浮腫の20%、二次性リンパ

表1 国際リンパ学会 (ISL) によるリンパ浮腫病期分類

ISL 0 期	リンパ液の輸送に障害があるが、腫脹が明らかではなく、無症状の状態。浮腫を認めるようになるまで数ヵ月から何年にもわたって続くことがある。
ISL 1 期	疾患の発症初期にあたる。組織液の貯留は挙上により軽減する。圧痕を生じる。
ISL 2 前期	挙上のみにより腫脹が軽減することはほとんどない。圧痕が明らかである。
ISL 2 後期	組織線維化が明らかになっているため、圧痕ができることもある。できないこともある。
ISL 3 期	組織が硬くなり（線維性）、圧痕は生じない。肥厚、色素過剰、皮膚の皺襞の増生、脂肪沈着、疣贅過成長などの皮膚変化を認める。

浮腫の 15~40%に生じるとされている[22]。リンパ浮腫に併発する蜂窩織炎様症状では、通常の蜂窩織炎と異なり、発症から数十分で患肢全体に発赤が進展し、体温はしばしば 39 度を超える。治療としては抗生剤投与が行われるが、血液培養にて起炎菌が検出されることはまれで、リンパ浮腫に伴う蜂窩織炎様症状が細菌感染によるものというエビデンスはない。リンパ管静脈吻合術によってリンパ浮腫に伴う蜂窩織炎様症状の回数が約 1/8 になるという報告もあり、リンパ浮腫に伴う蜂窩織炎様症状には単純な細菌感染にとどまらない機序が併存している可能性がある[25]。

リンパ浮腫を母地として、まれではあるがリンパ管脈管肉腫が発生することが知られており、Stewart-Treves 症候群とよばれる。これは 1948 年に Stewart と Treves が発表した疾患で、これまでに 400 例以上の報告がなされている[26]。乳癌術後 5 年以上経過した患者のうち 0.07~0.45%に生じるとされる。5-FU、メトトレキサート、ブレオマイシンなどを用いた化学療法や放射線治療、広範切除術、四肢切断などが行われているが、治療のプロトコールは確立しておらず、診断からの予後は 2.5 年程度で、5 年生存率は 8.5%~13.6%とされている[27-29]。

1-2. リンパ浮腫の診断について

従来リンパ浮腫の診断は、除外診断によって行われてきた。片側性浮腫であれ

ば、深部静脈血栓症、関節炎、悪性腫瘍によるリンパ流または血流障害などが鑑別診断となる。両側性浮腫の場合、鬱血性心不全、静脈機能不全、肝腎機能障害、低タンパク血症、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、薬剤性浮腫、脂肪浮腫などが鑑別に挙げられる[30]。これらを除外するため、血液検査、下肢静脈エコー、CT、MRIなどが行われる。

下肢超音波検査は、放射線被曝なく、患者への侵襲もないため、広く使われている検査である[31]。皮下組織に浮腫があることが診断できる他、深部静脈血栓症、静脈機能不全やリンパ流を妨げる様な占拠性病変の存在を除外することができるが、その浮腫がリンパ浮腫であることの確定診断は困難である。Suehiroらは超音波検査を用いて下肢リンパ浮腫の重症度を示した[32]。また、Hayashiらは、超音波検査のエラストグラフィを用いて、患肢の皮下組織硬度を測定し、リンパ浮腫の重症度との相関があることを報告した[33]。

従来から行われている検査に、Kinmonthらの発表したリンパ管造影がある[34]。手背や足背に皮膚切開を加えてリンパ管を露出させ、リンパ管に直接カニューレションして造影剤を注入する手法である。初期の頃は水溶性造影剤が用いられていたが、油性造影剤の方がリンパ節の描出に有利であったため、油性造影剤に移行した[35]。その後、油性造影剤でリンパ管閉塞や肺塞栓のリスクがあること、複数箇所のカニューレションは手間と時間がかかることなどから、リン

パ管造影は行われなくなっている[31]。

もう一つ従来から行われている検査に、リンパシンチグラフィがある[36]。テクネシウムでラベリングしたアルブミンやデキストリンを四肢末梢に皮下注射すると、リンパ管に吸収され、患肢のリンパ管機能評価やリンパ浮腫の局在を診断することができる。リンパシンチグラフィは超音波検査と異なり、リンパ系の機能を直接評価することができ、リンパ浮腫の確定診断を行うことができる。

Maegawa らは、リンパシンチグラフィの所見を 5 つに分類し、リンパ浮腫の重症度分類とする報告をした[37]。リンパシンチグラフィは多くの場合前後像のみの撮影しか行われず、リンパ管の走行している深度を判定するのは難しかった。最近では、SPECT-CT と連合させたリンパシンチグラフィが開発され、断層像でリンパ管の深度を判定することも可能となっている[38]。

比較的新しい検査として、インドシアニングリーン (ICG) 蛍光リンパ管造影法が挙げられる[39]。ICG を皮下注射すると、ICG がリンパ管に取り込まれ、近赤外線カメラで観察することによって、リンパ管損傷の度合い、リンパ液うっ滞の局在などを診断することができる。Yamamoto らは ICG 蛍光リンパ管造影の所見を分類し、Dermal Backflow Stage を提唱した[40]。また Mihara らは、特に早期リンパ浮腫の患者で、ICG 蛍光リンパ管造影の方がリンパシンチグラフィよりもリンパ浮腫の検出において感度が高いことを報告した[41]。ICG 蛍

光リンパ管造影は、皮膚からの深さ 1~2cm までしか観察できないという欠点がある一方、放射線被曝することなくリンパシンチグラフィよりも鮮明な画像が得られ、リアルタイムでリンパ液の動態を観察することができるというメリットがある。

さらに、最近では Lohrmann らや Liu らにより MRI を用いたリンパ管造影も報告されている (MRL) [42,43]。ガドリニウムなどの造影剤を末梢に皮下注射して MRI を撮影することで、リンパ管やリンパ液のうっ滞を画像化することができる。欠点として、造影剤を注射してから撮影までの時間が短すぎると造影剤が撮像範囲に到達せず、長すぎると造影剤が通過してしまっただけになるため、調整が難しいという点がある。リンパ浮腫の患者ではリンパ流の速度が低下していることが多く、その速度も患者毎に様々である点が難しい点である [44]。また、日本では MRI の造影剤の皮下注射は使用適応外であり、施行前に倫理委員会の承認が必要である。MRL で得られる画像は鮮明で解像度も高く、断層像でリンパ管の深度の判定も可能である。さらに Okuda らや Arrive らは造影剤を用いずに胸管や四肢リンパ管を画像化することを報告しており、これは患者への侵襲がきわめて低く、解像度の高い画像が得られる手法であるが、画像処理に技術が必要であり、一般化していないのが現状である [45-47]。

このように、リンパ浮腫の検査法は次々に新しいものが開発されており、より

低侵襲に、リンパ浮腫の確定診断をすることが可能となっているが、いずれの検査法も長所と短所があり、複数の検査を組み合わせるリンパ管機能やリンパ管の局在を判定することが必要である。

1-3. リンパ浮腫の治療について

リンパ浮腫の標準治療は複合的理学療法とよばれる保存療法である[48]。複合的理学療法には、弾性ストッキングや弾性包帯による圧迫療法、徒手リンパドレナージ、圧迫下の運動療法、スキンケアが含まれる。徒手リンパドレナージは **Vodder** が 1963 年に発表したもので、後に **Foldi** らが解剖学的、生理学的な見地から複数の理学療法を組み合わせる複合的理学療法を考案した[22]。

複合的理学療法には 2 段階あり、第 1 段階の集中排液期と第 2 段階の維持治療期に分けられる。集中排液期では、皮下組織にすでに貯留してしまったリンパ液を排液するため、入院または外来で集中的な治療が行われる。患肢の体積が経時的に大きく変化していく途中段階であるため、体積変化に対応しやすい弾性包帯による圧迫が一般的に用いられるが、患者自身が弾性包帯を正しく着用することは困難なこともある。橋本、戸崎らは集中排液期に弾性ストッキングのサイズを段階的に変えていくことで、より簡便に、効果的な患肢の体積減少が得られることを報告した[49]。

維持治療期では、外来またはセルフケアで、すでに体積が減少した患肢の維持を目的に主に弾性ストッキングによる圧迫、スキンケア、必要に応じて徒手的リンパドレナージや圧迫下の運動などを行う。

複合的理学療法には禁忌があり、徒手的リンパドレナージは、急性炎症、心不全、下肢静脈の急性疾患などがある際には禁忌となる[22]。また、徒手的リンパドレナージは患肢のみでなくほぼ全身のリンパ系に対して手技を行うが、甲状腺機能亢進症、頸動脈洞症候群、不整脈などがある場合は頸部への施術が禁忌となり、腹部疾患、妊娠、大動脈瘤、骨盤内静脈血栓症などがある際は腹部への施術が禁忌となる。圧迫療法については、心不全、閉塞性動脈硬化症、強皮症などがある際は、それらの症状を悪化させる可能性があるため禁忌となる。また、高血圧、狭心症、不整脈、糖尿病などの疾患がある場合や、感覚障害をもつ際には、それらの悪化がないか、皮膚障害が発生していないか、注意深い観察が必要である。

運動、特におもりを持ち上げるような運動は、リンパ浮腫の発症や悪化につながるといわれており、長い間リンパ浮腫患者にとって禁止事項とされてきた。しかし、Schmitz らは 141 人の上肢リンパ浮腫患者に対する無作為化比較試験を行い、圧迫下のウェイトリフティングが上肢リンパ浮腫の悪化を防ぐことを報告した[50]。また、Cheema らはウェイトリフティングが乳癌術後のリンパ浮腫

のリスクを低下させ、上肢の体積増大や症状の悪化を招くことはないというメタアナリシスの結果を発表した[51]。このような複数のエビデンスから、リンパ浮腫に対する圧迫下の運動療法は、患肢の可動域増大、筋力増大などの身体的メリットの他、精神的な健康の維持、骨密度の維持にも寄与すると言われるようになっている[52]。

リンパ浮腫に対して、保存的治療と同時に外科的治療が行われることもある。リンパ浮腫の外科治療は、1909年に Handley がはじめて報告した[53,54]。Handley はリンパ浮腫の患肢において皮下組織に絹糸を通し、毛細管現象を利用して皮下組織に貯留したリンパ液を排出しようとした。その後も、ゴム管、紐状の筋膜、ポリテン、ポルテックスなどの材料を皮下組織に通すさまざまな術式が報告されたが、感染や異物の露出などが起こり、失敗に終わったと報告されている[55]。1912年、Charles は陰嚢象皮病に対して、陰嚢の皮膚、皮下組織をすべて切除し、切除した皮膚を用いて植皮するという術式を発表した[56]。続いて、Sistrunk、Thompson は、筋膜を切除することで浅層のリンパ系と深層のリンパ系の交通を作り、リンパ管が傷害されている浅層に貯留したリンパ液を、傷害されていない深層リンパ管を使って排出しようとする術式を開発した[57]。この術式では同時に余剰の皮膚や皮下組織も切除された。

次いで、Kinmonth 法、大網移行、脂肪吸引、リンパ節移植、リンパ管移植、

リンパ管静脈吻合術が発表され、現在でも行われているものもある[58-63]。リンパ管移植は、対側肢からリンパ管を長く剥離して採取し、基部は身体から切り離さないまま、採取したリンパ管の遠位端をリンパ浮腫の患肢に埋入する手術である[58]。リンパ節移植は、健常部から栄養血管付きでリンパ節を採取し、この栄養血管を患肢の移植床血管と吻合することで、血流のあるリンパ節を移植する術式である[61,62]。移植したリンパ節からリンパ管新生因子が放出されてリンパ浮腫が改善するとする説、リンパ節自体にリンパ管と静脈の交通があるためリンパ液の排出が促進されるとする説、リンパ節は平滑筋層をもちポンプ作用があるためにリンパ液排出が促進されるとする説などがあるが、その原理は確立していない。また、リンパ管移植、リンパ節移植では組織採取部に新たなリンパ浮腫が発生する可能性が否定できないのが問題点である。大網移植は、原法では基部を身体から切り離さず血流を維持したまま大網を患部まで伸展させ、皮下組織に埋入するというものであるが、最近では大網を栄養血管とともに採取し、この栄養血管を移植床の血管と吻合することで、遠隔部位にも移植が可能となっている。リンパ組織が豊富に含まれている大網を移植する術式である[59,64]。また、リンパ管静脈吻合術は、リンパ管と静脈を吻合することで、リンパ管内に貯留したリンパ液を静脈に排出するバイパスを作る手術である。大網移植、リンパ管静脈吻合術では、術後に新たなリンパ浮腫が発生することはない。

リンパ管静脈吻合術については下記に詳述する。このように、リンパ浮腫の外科治療としては多くの術式が乱立しており、術者の経験をもとに術式選択が行われているのが現状である。いずれも一長一短あり、現時点で、どの術式が最良かは明らかでない。リンパ管静脈吻合術は、局所麻酔で施行可能で、他部位に新たなリンパ浮腫が発症するリスクもない低侵襲な手術であり、主に日本で発達している。しかし、皮下組織の中から透明なリンパ管を見つけて剥離すること、0.5mm程度の脈管を吻合することの技術的な困難さから、海外では形成外科の一般的な技術で施行可能なリンパ節移植や脂肪吸引の方が広く行われているのが現状である。

リンパ管静脈吻合術が初めて報告されたのは1962年2月で、Jacobson II世がマイクロサージャリーの発達について述べた論文の中で実験的なリンパ管静脈吻合術について記述した[65]。同年10月、Cockett、Goodwinは乳糜尿に対して腎門部でリンパ管静脈吻合術を行ったことを報告し、これが世界初のリンパ管静脈吻合術の臨床応用であった[66]。吻合には6-0絹糸を用いており、吻合部は閉塞していると推測されるが、いずれにせよ乳糜尿は止まったと報告されている。続いて、O'Brien、Campisi、Koshimaらがリンパ浮腫に対するリンパ管静脈吻合術の効果をそれぞれ発表した[67-74]。Campisiらの方法とKoshimaらの方法は異なる。Campisi法は、鼠径部や腋窩などの近位で太さ2~5mmの

静脈に、近傍のリンパ管を含む脂肪組織を挿入して縫い止めるというものである[68]。一方 Koshima 法は、患肢の遠位から近位まで数カ所の皮下組織内で、0.5mm 程度のリンパ管と静脈を吻合するもので、通常の血管吻合と同様、吻合部ではリンパ管内皮細胞、血管内皮細胞の連続性が保たれる[70]。いずれの方法でも、リンパ管静脈吻合術がリンパ浮腫に対して有効であることが報告されているが、患肢のうちどこで吻合を行うのか、何本吻合するのがよいのか、端端吻合と端側吻合のいずれがよいのか、どのような患者が適応となるのかなど、明らかでない点が多い。

1-4. 原発性リンパ浮腫について

原発性リンパ浮腫は、手術や外傷などの明らかな誘因がなく、内因的な要因により発症するリンパ浮腫を指す。疫学的には 6000~100000 人に 1 人程度の発生頻度とされている[16,75,76]。原発性リンパ浮腫は、リンパ管の形態からリンパ管無形成、リンパ管低形成、リンパ管過形成、弁不全を伴うリンパ管拡張に分類される[75]。二次性リンパ浮腫では、リンパ節郭清などの後、リンパ管内にリンパ液がうっ滞してリンパ管内圧が上がると、平滑筋層が徐々に肥厚し、次第に内腔が狭窄することが報告されているが、原発性リンパ浮腫でも何らかの原因で同じ変化が起こっていることがある[72]。遺伝子異常が特定されているものも

あり、Milroy 病では VEGFR3 をコードする遺伝子である *FLT3* の異常が認められている [75]。他にも、lymphedema-distichiasis では FOXC2 に、lymphedema-hypotrichosis では SOX18 に、異常がみられる [77]。日本国内においては、遺伝子検査を行うことができる施設はきわめて限られており、原因の不明確な浮腫が総じて原発性リンパ浮腫と診断されることが多い。したがって、現在原発性リンパ浮腫とよばれるものには、複数の異なる病態の浮腫が含まれている可能性がある。原発性リンパ浮腫はリンパ管奇形の一表現系と言われることもあり、リンパ管奇形とリンパ浮腫の合併例もみられる [77,78]。

原発性リンパ浮腫の分類としては、Kinmonth らの提唱した分類が一般的に用いられる [79]。これは、リンパ浮腫を発症した年齢による分類で、生下時にリンパ浮腫を認めたものを congenital、35 歳以下で発症したものを praecox、36 歳以上で発症したものを tarda と分類した。

この Kinmonth の分類については、2013 年に International Union of Phlebology によって出された原発性リンパ浮腫についての Consensus Document で疑問視されている [75]。tarda に関しては本当に原発性リンパ浮腫、つまり生まれながらで内因性のものと呼んでいいのか大いに疑問であるし、35 歳という区切りも非常にあいまいであり、この分類は時代遅れであると記載されている。また同じ Consensus document に、現在原発性リンパ浮腫と呼ばれ

ているものが真に原発性リンパ浮腫であるかは不明である、との記載もある。現時点で広く知られている唯一の分類である **Kinmonth** の分類ではあるが、国際的なコンセンサスに至っているとは言いがたいのが現状である。

原発性リンパ浮腫の診断を行う際には、二次性リンパ浮腫の際に行うような問診に加えて、発症年齢、海外渡航歴、家族歴、他部位の浮腫の有無、他部位の血管異常の有無についても聴取する必要がある[76,80]。また、圧痕を残さない浮腫、オレンジ皮様皮膚変化、過角化、皮膚炎、湿疹、皮膚潰瘍、リンパ液の漏出、**Stemmer** サインなどの有無について診察する。静脈奇形、動脈奇形や脚長差についても有無を確認する。二次性リンパ浮腫と同様の超音波検査、リンパシンチグラフィ、**MR** リンパ管造影などに加えて、脚長差評価のための単純レントゲン、鑑別診断のための **CT**、**MRI** なども必要である[75]。時に、皮膚切開してリンパ管を直接穿刺するリンパ管造影、リンパ管生検、皮膚生検などを行うこともあるが、これらの侵襲的検査が行われることは少ない。日本では、心不全、腎不全、静脈機能異常などが除外され、リンパ浮腫を起こすような誘因もない場合に原発性リンパ浮腫と診断されていることが多いが、**ICG** 蛍光リンパ管造影やリンパシンチグラフィなどでリンパの関与を診断することが望ましいと考えられる。

原発性リンパ浮腫の標準治療は、二次性リンパ浮腫と同じく、複合的理学療法

である。原発性リンパ浮腫は小児に発症することもあり、患者の性格や学校生活における制約があるため、成人よりも保存療法の実施が困難なことがある。外科治療が用いられることもあり、International Union of Phlebology の原発性リンパ浮腫についての Consensus Document では、リンパ管静脈吻合術やリンパ節移植による再建手術、余剰組織の切除術、脂肪吸引術などが選択肢として挙げられている[75]。このうち、リンパ管静脈吻合術については、原発性リンパ浮腫には無効であるという報告と[81,82]、原発性リンパ浮腫にも有効であるという報告があるが[83,84]、いずれも報告された症例数は 20 例未満と少なく、この術式の効果を判定するには至っていないと言える。

1-5. 今回の研究について

以上に述べたように、原発性リンパ浮腫は二次性リンパ浮腫以上にその病態が把握されていない。また原発性リンパ浮腫という診断についてもいまだあいまいなところが多く、分類についても国際的なコンセンサスの得られた分類は存在しない。病態、診断、分類があいまいな状況で治療法を確立するのは不可能であり、実際、原発性リンパ浮腫の外科治療についても確立したものはない。

リンパ管静脈吻合術（Koshima 法）は、二次性リンパ浮腫に対しては有用性についての報告があり、小児以外であれば局所麻酔下に施行できる手術である

[74]。リンパ管移植やリンパ節移植ではリンパ節採取部に新規の浮腫が発生する危険性があり、脂肪吸引や余剰皮膚の切除術では残存するリンパ管の損傷の危険性があることを考慮すると、リンパ管静脈吻合術はいずれの危険性もない、低侵襲な手術と言える。このため、われわれは二次性リンパ浮腫に対してと同様に、原発性リンパ浮腫に対してもリンパ管静脈吻合術を第一選択として施行している（図1）。現在原発性リンパ浮腫に対する有用性が確立していないリンパ管静脈吻合術の効果を明らかにし、適応について検討することは、今後の原発性リンパ浮腫診療において意義があることと考えられる。

今回の研究では、第一に、すでに行われているMRIを用いた胸管の形態評価を原発性リンパ浮腫に応用することで、原発性リンパ浮腫の患者における胸管の形態異常を評価した。また、原発性リンパ浮腫の患者における、浮腫以外のリンパ系異常を調査することで、原発性リンパ浮腫の病態を検討した。

第二に、原発性リンパ浮腫に対してリンパ管静脈吻合術を施行された患者について調査を行うことで、リンパ管静脈吻合術の効果を評価するとともに、原発性リンパ浮腫におけるリンパ管静脈吻合術の適応について検討した。

この研究の目的は、原発性リンパ浮腫の病態をより明確にし、リンパ管静脈吻合術の適応を確立することである。

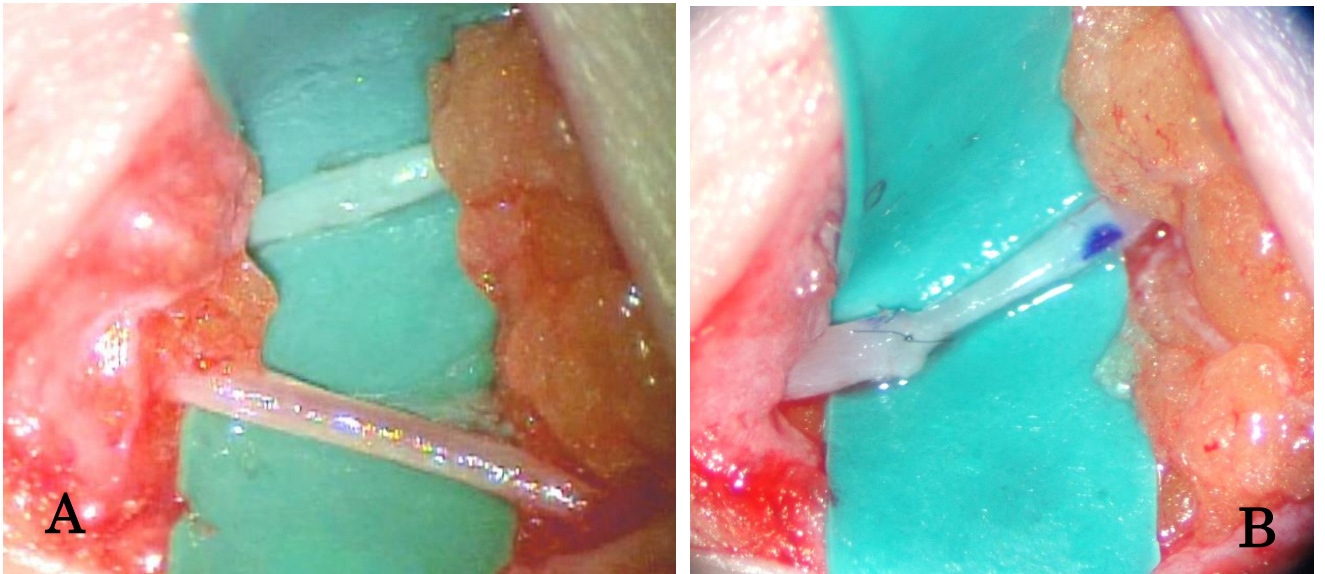


図 1. 原発性リンパ浮腫に対するリンパ管静脈吻合術の術中顕微鏡写真。

A：皮下組織中のリンパ管と静脈を剥離したところ。上の透明な脈管がリンパ管で、下の赤い脈管が静脈。

B：吻合後。右がリンパ管（一部ピオクタニンで染色している）で、左が静脈。静脈の中にリンパ液が流入して、赤かった静脈が透明になっているのが観察できる。

2. 方法

2-1. 原発性リンパ浮腫の病態についての検討

(1) 原発性リンパ浮腫患者における胸管形態の調査

まず、原発性リンパ浮腫患者における胸管形態の評価を、MRI を用いて行った[45,80,85,86]。対象患者は2007年9月から2011年4月に東京大学医学部附属病院形成外科・美容外科に入院し、著者が直接診察を行った原発性リンパ浮腫患者10人のうち同意が得られた9人とした。原発性リンパ浮腫の診断はICG蛍光リンパ管造影法、もしくは除外診断によった。具体的な除外項目としては、心不全、肝不全、腎不全、内分泌系疾患などの内科的疾患や静脈疾患、リンパ節郭清や放射線治療を伴う癌治療、感染、広範囲の外傷など既往がある患者を除外とした。患者の特徴について、カルテを用いて後方視的に調査を行った。カルテに記載のない事項については、患者への問診を追加で行った。

MRIはMagnetic Resonance Thoracic Ductography (MRTD)という方法を用いた[45]。MRI撮影は国際医療福祉大学三田病院放射線科 奥田逸子医師に依頼し、虎ノ門病院または国際医療福祉大学三田病院にて施行した。撮影には1.5TのMRIを用いた（インテラマスターユニット、フィリップメディカルシステムズ製、アイントホーフェン、オランダ）。

3Dターボスピネコー（TSE）シーケンスを用いたMR胆管膵管撮影のプロ

トコールを縦隔に応用し、撮影を行った。Prospective acquisition correction (PACE)を用いて呼吸に同期して撮影を行い、造影剤は用いなかった。Okudaらの報告では、初期の MRTD では、左鎖骨下の胸管が静脈角に流入する部位を 2cm 大の枕子で圧迫していたとあるが、枕子を用いずに撮影可能であることが明らかになったため、枕子は使用しなかった症例もある。リンパ系の検査の中には検査前にバターや牛乳など油脂を含むものを摂取させ、腸管から腸間膜リンパ管への油脂吸収を増加させることを必要とするものもあるが、MRTD の前には特別な油脂の摂取は必要とせず、通常の食事を摂取させた。MRI で得られた画像をワークステーション（セントリシティ RA1000、GE ヘルスケア UK 製、バッキンガム、イギリス）に取り込み画像処理を行った。この MRI 画像では髄液、胃液、胸部大血管などの液体像も描出されるが、胸管像をより鮮明にするため、これらの不要な液体像は消去した。同じワークステーションを用いて 3 次元構築を行った。

このようにして得られた MRTD の画像を、筆者と奥田逸子医師で確認し、胸管の形態について評価を行った。胸管の形態と、リンパ浮腫の発症年齢、患肢の左右別などについて比較を行った。

（2）原発性リンパ浮腫の病態についての包括的調査

次に、原発性リンパ浮腫患者についてのより包括的な知見を得るため、カルテを用いて後方視的な調査を行った[87]。対象は、2009年4月から2013年9月の間に東京大学医学部附属病院 形成外科・美容外科においてリンパ管静脈吻合術を受けた患者とした。形成外科・美容外科の手術台帳から、対象期間にリンパ管静脈吻合術を受けた患者を抽出した。次に電子カルテまたは紙カルテを参照して、抽出されたすべての患者について二次性リンパ浮腫か原発性リンパ浮腫かについて判定した。リンパ浮腫の診断は ICG 蛍光リンパ管造影法によった。ヨード系造影剤にアレルギーのある患者については、内科的疾患、静脈異常などを除外することでリンパ浮腫と診断した。また、リンパ浮腫と診断された患者のうち、リンパ節郭清や放射線治療を伴う癌治療、感染、広範囲の外傷などの明らかな誘因がなかった患者について、原発性リンパ浮腫と診断した。除外基準は、判定のための十分な情報がカルテから得られない患者とした。

対象患者について、リンパ浮腫発症時の年齢、四肢リンパ浮腫以外のリンパ系併存症の有無、それ以外の既往歴について、カルテを用いて調査した。

原発性リンパ浮腫についての最もよく知られている分類は **Kinmonth** による分類である。**Kinmonth** の分類は、リンパ浮腫発症時の年齢による分類で、生下時にリンパ浮腫を認めたものを **congenital**、35歳以下で発症したものを **praecox**、36歳以上で発症したものを **tarda** と分類した。今回の研究では、結果をより明

確に表すため、*praecox* を 2 グループに分け、1 歳未満で発症したものをグループ A、1 歳以上 11 歳未満で発症したものをグループ B1、11 歳以上 36 歳未満で発症したものをグループ B2、36 歳以上で発症したものをグループ C として検討を行った。

2-2. 原発性リンパ浮腫に対するリンパ管静脈吻合術の効果についての検討

原発性下肢リンパ浮腫患者に対するリンパ管静脈吻合術の効果を明らかにするため、カルテを用いて後方視的な調査を行った[87]。対象は、2009 年 4 月から 2013 年 9 月の間に東京大学医学部附属病院 形成外科・美容外科においてリンパ管静脈吻合術を受けた患者とした。形成外科・美容外科の手術台帳から、対象期間にリンパ管静脈吻合術を受けた患者を抽出した。次にカルテを参照して、すべての患者について二次性リンパ浮腫か原発性リンパ浮腫かについて判定した。リンパ浮腫の診断は ICG 蛍光リンパ管造影法または除外診断によった。ヨード系造影剤にアレルギーのある患者については、心不全、肝不全、腎不全、内分泌系異常などの内科的疾患、静脈異常などを除外することでリンパ浮腫と診断した。また、リンパ浮腫と診断された患者のうち、リンパ節郭清や放射線治療を伴う癌治療、感染、広範囲の外傷などの明らかな誘因がなかった患者について、原発性リンパ浮腫と診断した。

除外基準は、カルテ上の病歴が不詳な患者、リンパ浮腫に対してリンパ管静脈吻合術と同時に他の手術を施行した患者、術後フォロー期間が 150 日未満の患者、術前には圧迫療法を行っていなかったが術後に圧迫療法を開始した患者、術前よりも術後の方が強力な圧迫療法を行った患者、術前または術後の患肢周径についてカルテ記載がない患者、心不全や腎不全などの内科的疾患による浮腫が併存しているためリンパ浮腫の評価が困難な患者、成長期で健常側も周径増大していて周径による評価が困難な患者とした。

術後フォロー期間は、リンパ管静脈吻合術を施行してから最終外来受診日までの期間とした。リンパ管静脈吻合術を受けた後にリンパ浮腫に対する別の手術を受けた患者については、別の手術を受ける前の最終周径測定日までを術後フォロー期間と定義した。また、対象期間中に複数回リンパ管静脈吻合術を受けた患者については、最終のリンパ管静脈吻合術から最終外来受診日までの期間を術後フォロー期間とした。

リンパ管静脈吻合術の効果は、患肢の周径をもとに評価を行った。周径はテープメジャーを用いて、足背、足関節、膝下 10cm、膝蓋骨中央、膝上 10cm の 5 カ所で測定した。測定は、外来診察を担当した医師または看護師が行った。つまり、リンパ管静脈吻合術を施行した術者が周径測定を行うこともあれば、それ以外の医師または看護師が周径測定を行うこともあった。周径測定は患者の外来

受診の際に施行しており、測定の間隔は患者によって異なっていた。また、術前と術後の周径測定の間隔も異なる場合があった。

術前の患肢周径の和（Cpre）と術後の患肢周径の和（Cpost）を以下の公式に当てはめてリンパ管静脈吻合術の効果を評価した。

$$\text{周径の変化率} = (\text{Cpost} - \text{Cpre}) / \text{Cpre} \times 100$$

つまり、周径の変化率が負の値になれば周径の減少すなわちリンパ浮腫の症状の改善を意味し、周径の変化率が正の値になれば、術後に周径が増大していたことを意味する。この公式によって得られた周径の変化率について、発症年齢別、手術時年齢別、国際リンパ学会による分類別、ICG 蛍光リンパ管造影法の所見別に評価を行った。Kinmonth の分類における precox を 2 グループに分け、1 歳未満で発症したものをグループ A、1 歳以上 11 歳未満で発症したものをグループ B1、11 歳以上 36 歳未満で発症したものをグループ B2、36 歳以上で発症したものをグループ C として検討を行った。

ICG 蛍光リンパ管造影

リンパ浮腫の診断のため、およびリンパ管の位置を同定するため、ICG 蛍光リンパ管造影を行った。ICG はヨード系造影剤アレルギーの患者には禁忌であるため、ヨード系造影剤アレルギーの患者には ICG 蛍光リンパ管造影を施行

しなかった。ICG 蛍光リンパ管造影は手術担当医または病棟担当医が行った。

筆者はカルテに記載してある所見を後方視的に調査した。

検査には ICG (ジアグノグリーン 25mg、第一三共株式会社製、東京) を用いた。手術前日に第 1 または第 2 趾間および外顆後方のアキレス腱側面にそれぞれ ICG を 0.1~0.2ml 皮下注射または皮内注射した。注射翌日に手術室で、手術の直前に近赤外線カメラ (Photodynamic Eye、浜松ホトニクス製、浜松) で観察し、所見を記録した。

リンパ浮腫の重症度を leg dermal backflow (LDB) stage に基づいて評価した [88]。ICG 蛍光リンパ管造影の所見は正常所見である linear、軽度のリンパうっ滞を示す splash、中等度のリンパうっ滞を示す stardust、重度のリンパうっ滞を示す diffuse の 4 つに分けられる (図 2)。Yamamoto はこれらの 4 つの所見がどのような組み合わせで下肢に認められるかによってリンパ浮腫の重症度を分類し LDB stage を提唱した [88]。LDB stage 0 は皮膚への逆流所見がないもの、LDB stage 1 は鼠径部に splash のみを認めるもの、LDB stage 2 は鼠径から膝関節より近位に stardust を認めるもの、LDB stage 3 は鼠径から足関節より近位に stardust を認めるもの、LDB stage 4 は鼠径から足背まで stardust を認めるもの、LDB stage 5 は diffuse を認めるもの、とした (図 3A)。

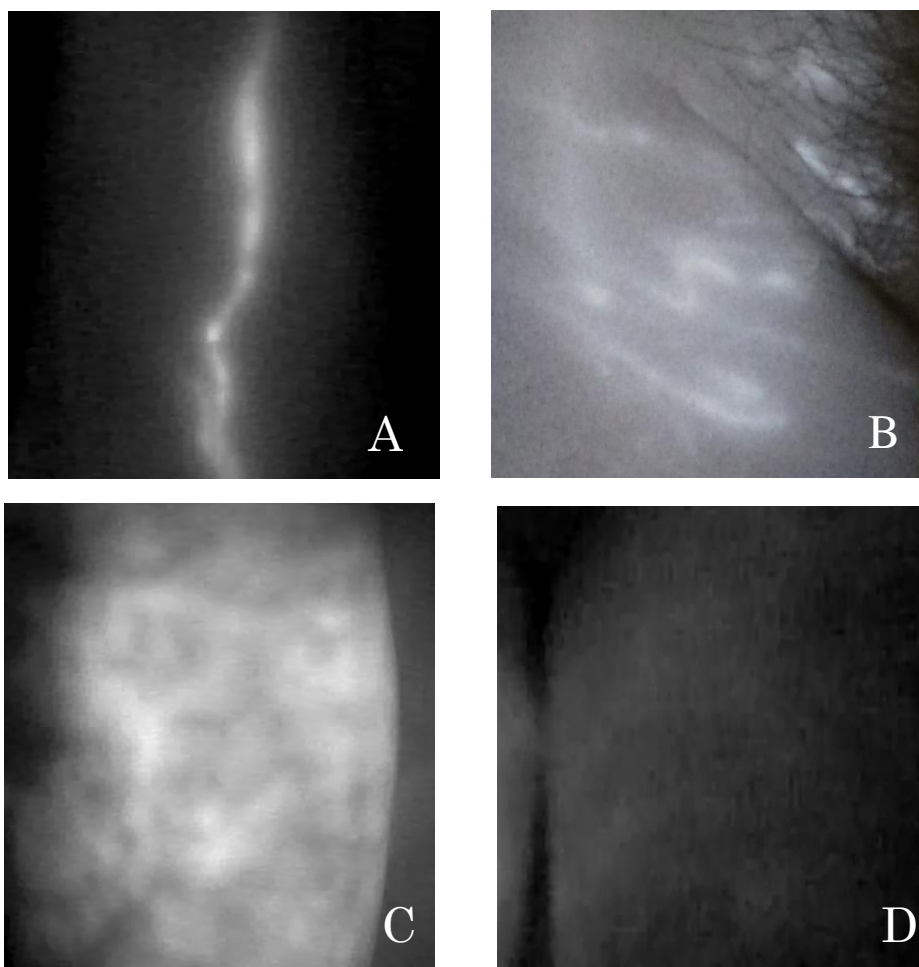


図 2. インドシアニンググリーン(ICG)蛍光リンパ管造影法の所見

A: Linear pattern。正常な所見。

B: Splash pattern。軽度のリンパうっ滞を示す。

C: Stardust pattern。中等度のリンパうっ滞を示す。

D: Diffuse pattern。重度のリンパうっ滞を示す。

この LDB stage は皮膚への逆流所見が鼠径部、つまり身体の近位からはじまって次第に遠位に向かって進展するという前提に基づいている。原発性リンパ浮腫においては、LDB stage に当てはまらない所見を認めることがあり、*no backflow* と *distal backflow* という新たな 2 つのカテゴリーを定義した。*no backflow* はあきらかな *linear* を認めない領域があるものの皮膚への逆流所見もないもの、*distal backflow* は近位ではなく遠位にのみ皮膚への逆流が認められるものとした (図 3B, C) [87]。

リンパ管静脈吻合術

数名の手術担当医がそれぞれ手術用顕微鏡を用いて同時進行で手術を行い、所見についてカルテに記録した。筆者はカルテに記載してある情報を元に後方視的に解析を行った。手術は小児を除いて局所麻酔下に行った。ICG 蛍光リンパ管造影で *linear* を認めた部位については、*linear* の直上に皮膚切開をおき、皮膚への逆流所見があるために *linear* が見られない箇所では、解剖学的にリンパ管が存在すると考えられる大伏在静脈に沿った領域に皮膚切開をおいた。

エピネフリン加の 1% または 0.5% キシロカインを皮膚切開予定部位に皮下注射または皮内注射し、15 番メスで皮膚切開を入れると、皮下静脈と集合リンパ管が認められる。それらを端側吻合または端端吻合した。それぞれの吻合様式に

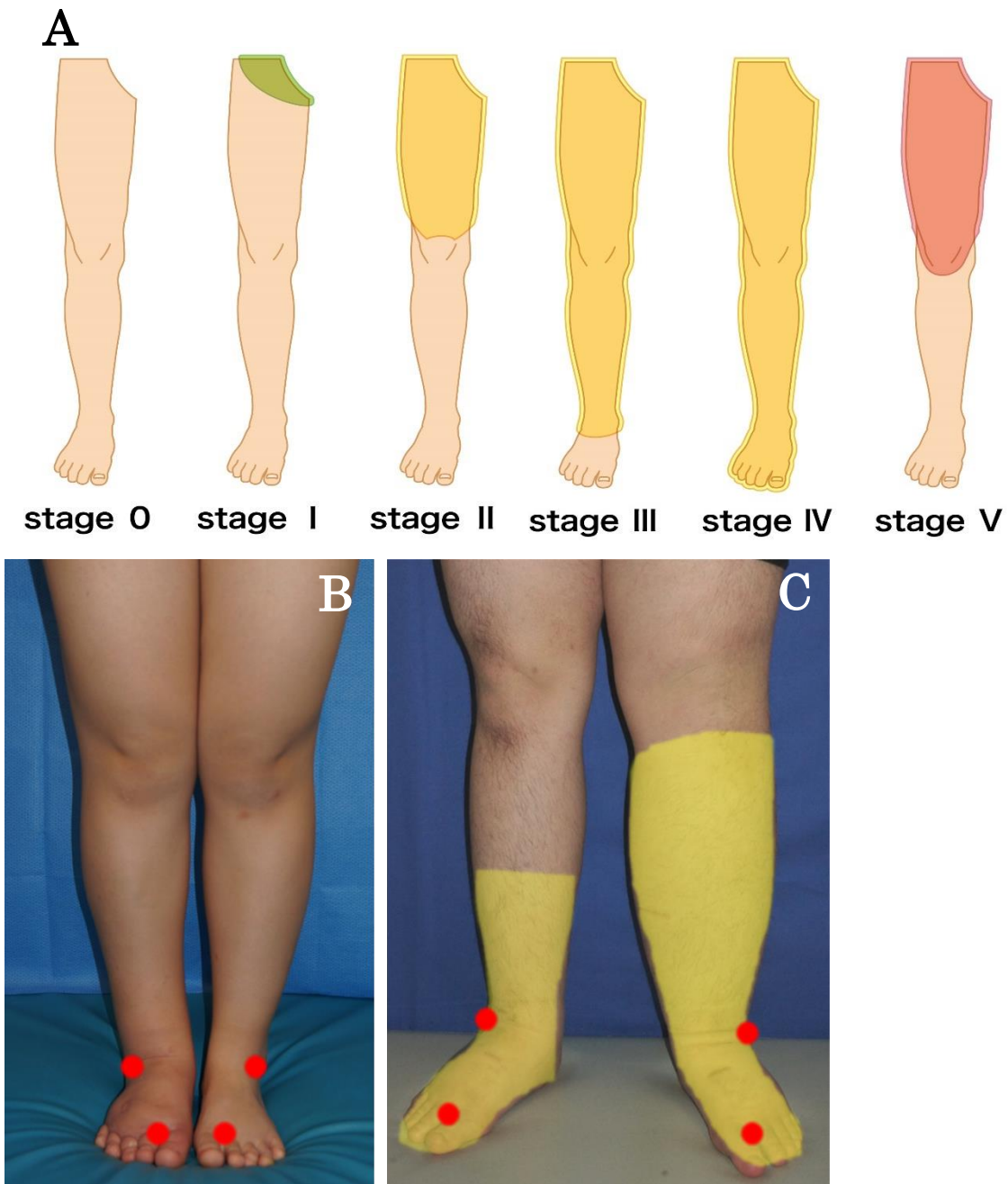


図 3. インドシアニングリーン(ICG)蛍光リンパ管造影法の分類
(文献 87 より改変)

A : Leg dermal backflow stage 分類。緑色は Splash pattern、黄色は Stardust pattern、赤色は Diffuse pattern を示す。

B : 今回新たに追加した分類で *no backflow*。赤丸部に ICG を注射し、皮膚への逆流所見は認めないものの、Linear pattern がみられない部位がある。

C : 今回新たに追加した分類で *distal backflow*。赤丸部に ICG を注射し、黄色部、つまり下肢の遠位のみ皮膚への逆流所見を認める。

よる手術効果の違いについてはエビデンスがなく、今回の研究ではいずれも同様に1吻合と見なした。吻合には主に11-0～12-0の針付きナイロン糸を用いた。1つの皮膚切開の創内に複数のリンパ管、静脈が認められることがあり、場合によってはそれらを複数本吻合した。通常、リンパ管静脈吻合術に用いられるような集合リンパ管は浅筋膜直下に存在することが多いが、原発性リンパ浮腫では浅筋膜上や深筋膜直上に存在することもある。症例によっては、非常に脆く壁の薄いリンパ管や、径が3mm以上あるような巨大リンパ管を認めることもあった。吻合が終わったら、4-0PDSなどの吸収性モノフィラメント糸で真皮縫合、5-0ナイロンなどの非吸収性モノフィラメント糸で表皮縫合を行った。

統計

各グループにおけるCpreとCpostについて対応のあるt検定を行った。有意水準を5%とした。ICG蛍光リンパ管造影の結果と、リンパ浮腫の発症年齢の関係についてFisher検定を行った。また、周径の変化率について、箱ひげ図を作成した(IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp.)。

倫理的配慮

本研究は東京大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得て行った(審査番号

10527)。

3. 結果

3-1. 原発性リンパ浮腫の病態についての検討

(1) 原発性リンパ浮腫患者における胸管形態の調査

9人のうち、男性は5人、女性は4人であった。平均年齢は33.4歳（20～54歳）で、リンパ浮腫の家族歴がある患者はいなかった。上肢リンパ浮腫が1人、下肢リンパ浮腫が9人であった。リンパ浮腫の発症年齢は平均13.3歳（0～30歳）であった。患者の特徴およびMRTDで評価した胸管の形態について表2に示す[85]。10歳未満で発症した患者4人（No. 6~9）では、いずれも乳糜胸水、陰嚢リンパ浮腫など、四肢のリンパ浮腫以外のリンパ系の異常を認めた。また、20歳未満で発症した5人（No. 5~9）ではいずれも胸管像の欠損や蛇行した胸管像など、MRTDで異常を認めた。一方、20歳以上でリンパ浮腫を発症した患者のうち、MRTDを撮影した4人（No. 1~4）では、全員で正常な胸管像が得られた。また、20歳以上で発症した患者のうち2人（No. 2,4）では、リンパ浮腫発症前6ヶ月以内に捻挫や怪我など、リンパ浮腫発症のトリガーとも思われるエピソードがあった。

表2 患者の特徴のまとめ

No.	年齢	性	発症年齢	患肢	発症した契機	リンパ系併存症	他の既往歴	胸管形態
1	41	女	30	左下肢	(-)	(-)	膠原病、下垂体性小人症	正常
2	36	男	26	左下肢	岩で下肢に挫創	(-)	(-)	正常
3	24	女	22	左下肢	(-)	(-)	(-)	正常
4	24	男	21	両下肢	尿管結石治療	(-)	尿管結石	正常
5	49	女	13	両下肢	(-)	(-)	(-)	胸管像なし
6	26	男	7	両下肢	(-)	陰嚢リンパ浮腫	心血管異常、停留精巣	胸管像なし
7	34	男	1	両下肢	(-)	頸部リンパ管奇形、乳糜尿、乳糜胸水	急性糸球体腎炎	胸管像なし
8	26	女	0	右上肢	(-)	乳糜胸水、蛋白漏出性胃腸症	(-)	蛇行
9	20	男	0	両下肢	(-)	乳糜胸水、陰嚢リンパ浮腫	(-)	胸管像なし(側副路)

症例提示 1 (No.1) : 41 歳女性。30 歳時に左下肢浮腫を発症した。皮膚肥満細胞症が疑われ、骨髓生検などが行われたが、皮膚肥満細胞症は否定的であり、原発性リンパ浮腫と診断された。既往として、膠原病と下垂体性小人症と診断されていた。リンパ浮腫の家族歴はなかった。リンパシンチグラフィでは、 ^{99m}Tc -HSA-D を両側第 1 趾間部に 0.5ml ずつ皮下注射し、120 分後に撮影を行った。右下肢には正常なリンパ管機能を認めたが、左下肢ではリンパ液の貯留を認めた。左鼠径リンパ節は描出されておらず、低形成の可能性が示唆された。MRTD では、腹部正中から胸部大動脈の右側をまっすぐに上行し、左鎖骨上窩で左静脈角に流入する正常な胸管像が描出された (図 4) [85]。以上より、この患者は左下肢に局限したリンパ管機能異常と考えられた。

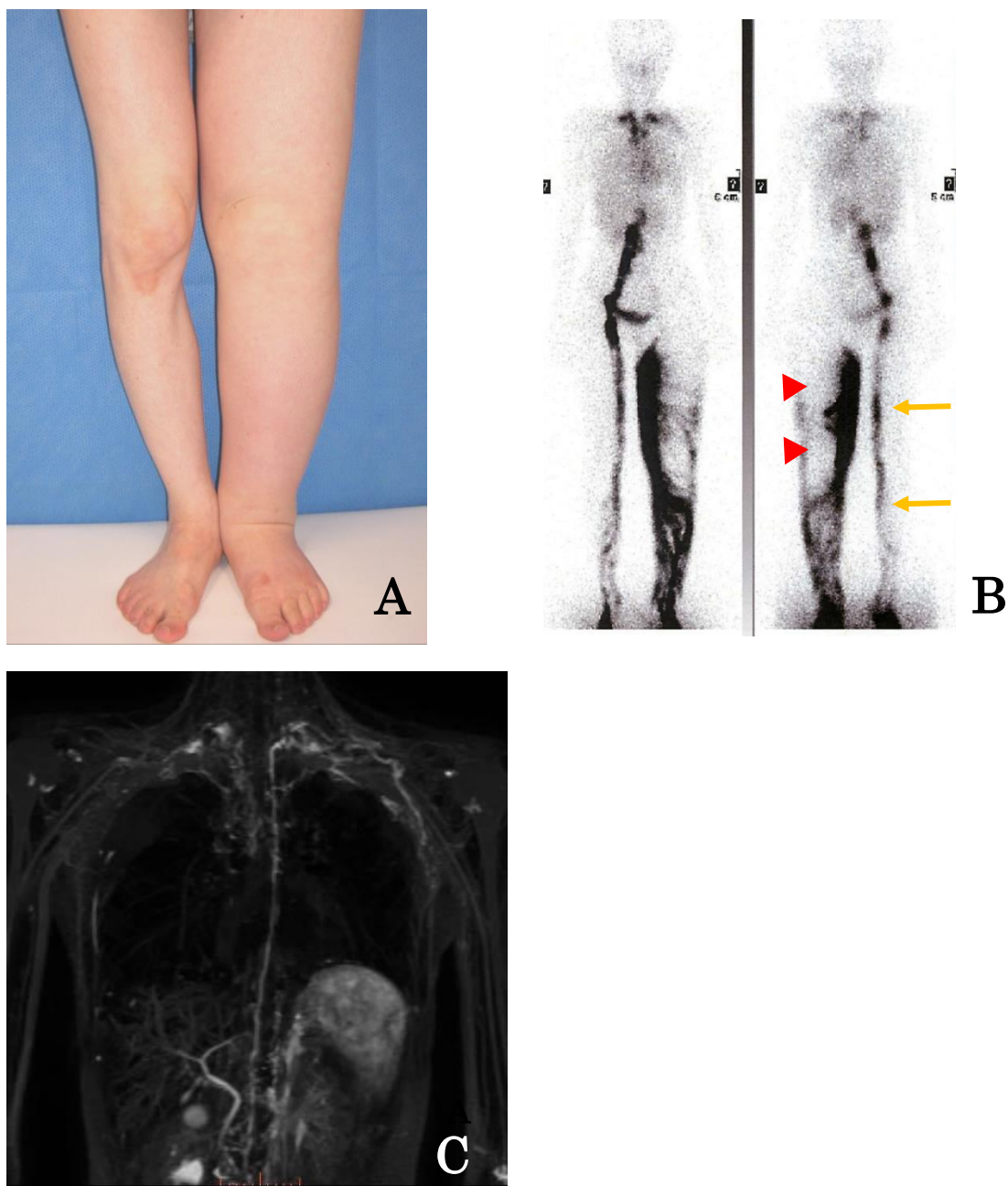


図 4. 症例提示 1 (No.1) 41 歳女性 (文献 91 より改変)

A : 臨床所見。左下肢に浮腫を認める。

B : リンパシンチグラフィ所見。左が前→後像、右が後→前像。右下肢はほぼ正常なリンパ管機能を認めるが (矢印)、左下肢にはリンパ液の貯留を認める (矢印頭)。左鼠径リンパ節ははっきり描出されていない。

C : Magnetic Resonance Thoracic Ductography 所見。縦隔をまっすぐ上行する、正常な胸管を認める。

症例提示 2 (No. 5) : 49 歳女性。13 歳時に特に誘因なく両下肢浮腫を発症した。保存療法を行っておらず、徐々に浮腫が増悪した。リンパシンチグラフィでは、^{99m}Tc-HSA-D を両側第 1 趾間部に 0.5ml ずつ皮下注射し、90 分後に撮影を行った。両下肢にリンパ管とリンパ液の貯留を認め、リンパ浮腫と診断された。右鼠径リンパ節はわずかに描出されたが、左鼠径リンパ節ははっきりしたものは認められなかった。また、両下腿に側副リンパ路の発達を認めた。

MRTD では、明らかな胸管像は認められなかった (図 5) [85]。胸管から両下肢に至る広範囲にリンパ管機能異常があると考えられた。

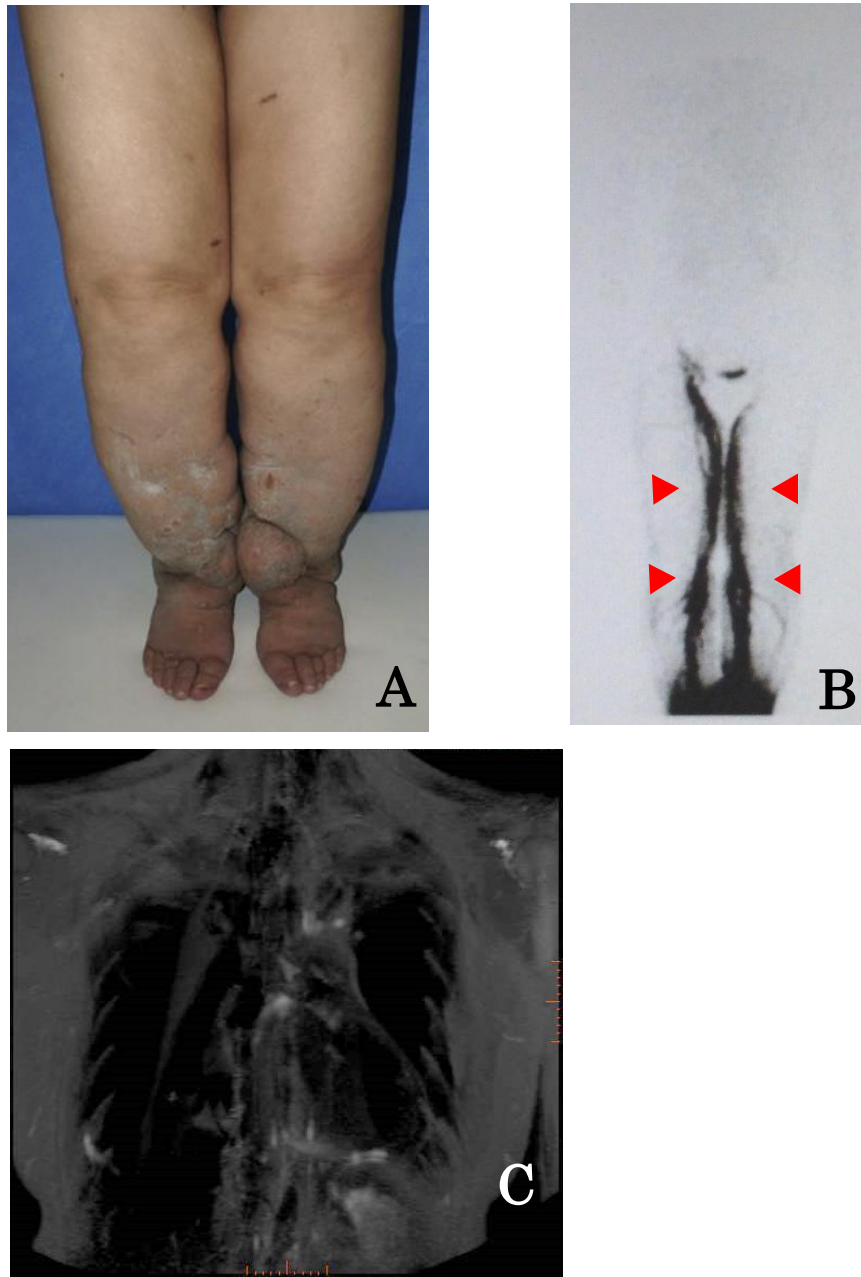


図 5. 症例提示 2 (No. 5) 49 歳女性 (文献 85 より改変)

A : 臨床所見。両下肢に浮腫を認める。左足関節部には乳頭状の皮膚隆起を認める。

B : リンパシンチグラフィ所見。両下肢にリンパ管とリンパ液の貯留を認める (矢印頭)。右鼠径リンパ節はわずかに描出されているが、左鼠径リンパ節ははっきりしたものは認められない。両下腿に側副リンパ路の発達を認める。

C : Magnetic Resonance Thoracic Ductography 所見。明らかな胸管像は認められない。

症例提示 3 (No.6) : 26 歳男性。7 歳時に突然両下肢、陰嚢の浮腫を発症した。下肢に蜂窩織炎を繰り返していた。既往歴として、心房中隔欠損、冠状静脈洞欠損、肺動脈狭窄、左側上大静脈遺残を認めていた。インドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影では、両下腿に重症リンパ浮腫を示す **diffuse pattern**、左大腿に中等度リンパ浮腫を示す **stardust pattern** を認めた。MRTD では、縦隔内では明らかな胸管像が得られず、気管分岐部から鎖骨上窩のレベルでのみ胸管像が観察された (図 7) [86]。気管分岐部から鎖骨上窩のレベルで蛇行した静脈と思われる脈管が描出されており、胸管はこの脈管に流入していた。先天性心血管異常も認めており、広範囲にリンパ管機能異常があると考えられた。

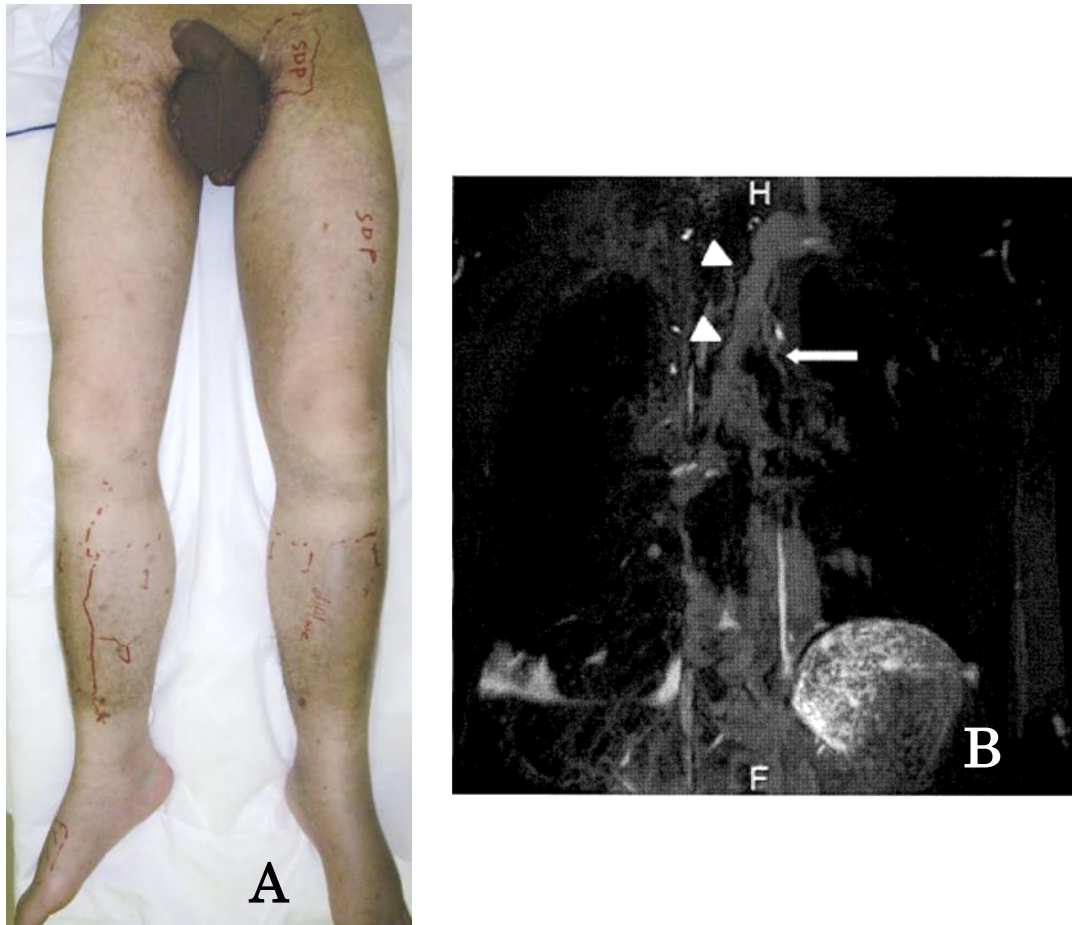


図 6. 症例提示 3 (No.6) 26 歳男性 (文献 86 より改変)

A : 臨床所見。両下肢、陰嚢に浮腫を認める。

B : Magnetic Resonance Thoracic Ductography 所見。縦隔内では明らかな胸管像が得られず、気管分岐部から鎖骨上窩のレベルでのみ胸管像が観察される (矢印)。気管分岐部から鎖骨上窩のレベルで蛇行した静脈と思われる脈管が描出されており (矢印頭)、胸管はこの脈管に流入している。

症例提示 4 (No.8) : 24 歳女性。生下時より右上肢に浮腫を認めており、リンパ浮腫と診断されていた。19 歳時に蛋白漏出性胃腸症、乳糜胸水を指摘された。

MRTD では、蛇行した胸管像を認めた (図 6) [86]。胸管像は蛇行している部位の近位で途絶しているように見えるが、より近位の左静脈角への流入部は描出されており、解像度以下の細さで開存しているものと考えられた。右胸水、左鎖骨下リンパ管奇形も認めた。表面から認められる浮腫は右上肢のみであったが、乳糜胸水、左鎖骨下リンパ管奇形と、右上肢以外にもリンパ系の異常が認められた。

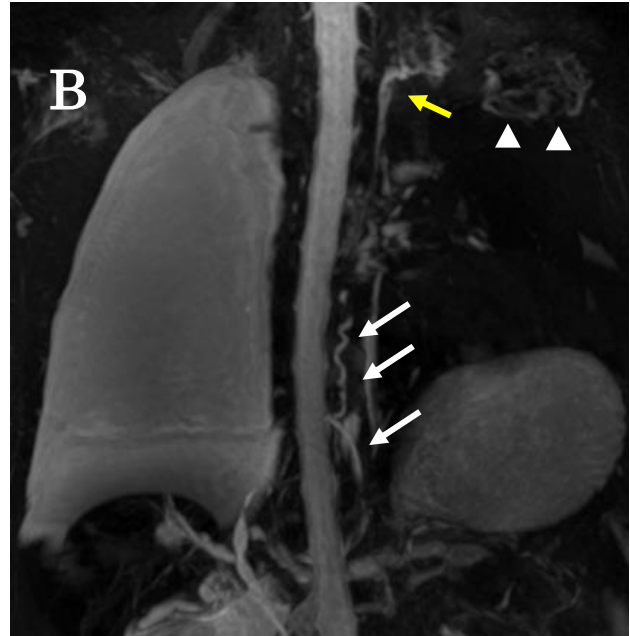


図 7. 症例提示 4 (No.8) 24 歳女性 文献 86 より改変

A : 臨床所見。右上肢に浮腫を認める。

B : Magnetic Resonance Thoracic Ductography 所見。縦隔内に蛇行した胸管を認める (白矢印)。蛇行部の頭側で途絶しているように見えるが、左静脈角への流入部付近はまた描出されている (黄色矢印)。左鎖骨下にリンパ管奇形 (矢印頭)、右胸水を認める。

(2) 原発性リンパ浮腫の病態についての包括的調査

2009年4月から2013年9月の間に東京大学医学部附属病院 形成外科・美容外科でリンパ管静脈吻合術を受けた原発性リンパ浮腫の患者は132人であった。そのうち4人はカルテに記載されている病歴などが不十分であったため除外とし、最終的に128人について検討を行った[87]。平均年齢は43.9歳(4~90歳)で、77人が女性、51人が男性であった。発症年齢の平均は33歳(0~81歳)で、グループAが12人、グループB1が12人、グループB2が56人、グループCが48人であった。

このうち、12人にリンパ管奇形、4人に胸管形態異常、2人に乳糜胸水、2人に蛋白漏出性胃腸症など、リンパ系の併存症が認められた。グループごとのリンパ系併存症の有無について、図8に示す[87]。1歳未満でリンパ浮腫を発症した群(グループA)では、12人中9人(75%)に、乳糜胸、乳糜腹水、乳糜尿を含むリンパ系併存症が認められた。原発性リンパ浮腫の発症年齢が上がるにしたがって、リンパ系併存症を持つ患者の割合は下がっていった。グループB1では41.7%、グループB2では12.5%、グループCでは4.2%であった。

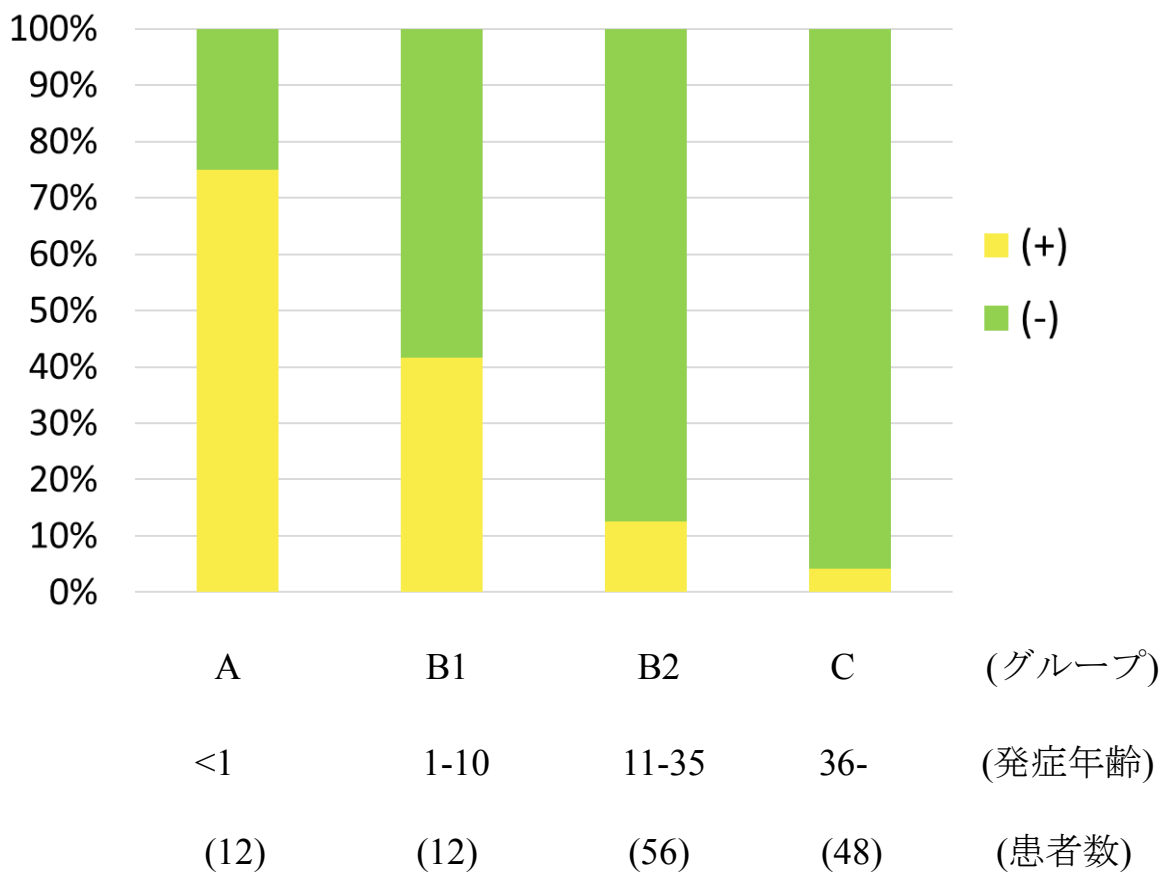


図 8. 発症年齢で分けたグループ別、リンパ浮腫以外のリンパ系併存症の有無 (文献 87 より改変)

グループ A では 75%に乳糜胸、乳糜腹水、リンパ管奇形などのリンパ系併存症を認めた。発症年齢があがるにしたがって、リンパ系併存症をもつ患者の割合は低下した。

3-2. 原発性リンパ浮腫に対するリンパ管静脈吻合術の効果についての検討

2009年4月から2013年9月までに東京大学医学部附属病院 形成外科・美容外科でリンパ管静脈吻合術を受けた原発性リンパ浮腫患者132人のうち、70人が除外基準に従って除外された(表3)[87]。残りの62人、79下肢に対して行われた70回のリンパ管静脈吻合術について、その効果を検討した。表4に患者の特徴をまとめた[87]。平均年齢は42歳(10~90歳)で、リンパ浮腫の発症年齢の平均は22.5歳(0~81歳)であった。女性44人、男性18人であった。また、リンパ浮腫が発症してからの期間は平均10.6年(2ヶ月~52年)であった。グループAが4人4肢、グループB1が8人13肢、グループB2が28人32肢、グループCが22人30肢であった。また、手術時の平均年齢はグループAで20.5歳、グループB1で23.4歳、グループB2で32.5歳、グループCで66.2歳であった。リンパ管静脈吻合術は、58人で局所麻酔下に、12人で全身麻酔下に施行された。4人に対して陰嚢形成または陰唇形成、1人に対して癍痕形成、1人に対して眼瞼形成およびフェイスリフトが同時に施行された。いずれも術後の下肢周径には影響を及ぼさないと考え、今回の研究対象とした。平均手術時間は231分(124~386分)で、1肢あたりの平均吻合数は4.5本(0~9本)であった。平均フォロー期間は610.7日(169~1630日)であった。研究期間中、6人の患者が2回、1人の患者が3回のリンパ管静脈吻合術を受けていた。

表 3 原発性リンパ浮腫に対するリンパ管静脈吻合術の効果についての検討から除外された患者 (文献 87 より改変)

除外基準	患者数 (人)
術前または術後の患肢周径データの欠損 (術後フォロー期間 150 日未満の者も含む)	43
他の手術を同時に施行	
血管付きリンパ節移植	14
余剰組織の切除術	2
術後に圧迫療法を追加	8
成長期で健側下肢も周径増大しており、周径による評価が困難	2
心不全の合併	1
合計	70

表 4 原発性リンパ浮腫に対するリンパ管静脈吻合術の効果についての検討に含まれる患者の特徴 (文献 87 より改変)

総計	患者数	62 人
	下肢数	79 本
平均年齢		42 歳 (10~90 歳)
性別	男性	18 人
	女性	44 人
浮腫の箇所	両下肢	17 人
	右下肢	19 人
	左下肢	26 人
浮腫の平均罹患期間		10.6 年 (0.2~52 年)
ISL 分類	1	8 肢
	2a	23 肢
	2b	46 肢
	3	2 肢
ICG 検査	1	5 肢
	2	3 肢
	3	14 肢
	4	20 肢
	5	13 肢
	No backflow	17 肢
	Distal backflow	7 肢

ICG 蛍光リンパ管造影の結果

LDB stage にもとづいて、5 肢が stage1、3 肢が stage2、14 肢が stage3、20 肢が stage4、13 肢が stage5、17 肢が *no backflow*、7 肢が *distal backflow* と診断された。一般的に、原発性リンパ浮腫は下肢の遠位から始まり、徐々に近位に向かって進展すると言われるが、今回の研究では、少なくとも 79 肢中 32 肢 (40.5%) で近位からリンパ浮腫が発症していた。

リンパ浮腫の発症年齢別グループと ICG 蛍光リンパ管造影の結果の関係を図 9 に示す[83]。グループ B1 では *distal backflow* の割合が高かったが、グループ B2 では *distal backflow* はみられなかった。また、グループ B1 では *no backflow* や stage 1 はみられなかったが、グループ B2 ではいずれも認められた。原発性リンパ浮腫の分類の中で最も広く知られている Kinmonth 分類ではひとつの *praecox* グループとされているものの、グループ B1 とグループ B2 では ICG 蛍光リンパ管造影の所見に違いが認められた。グループ C では *no backflow* の割合が高かったが、一方で *distal backflow* も認められた。Fisher 検定を行い、リンパ浮腫の発症年齢別グループと ICG 蛍光リンパ管造影の結果には統計学的に有意な関連が認められた ($p=0.023$)。グループ A は人数が 4 人と少なかったため、統計学的検討からは除外した。

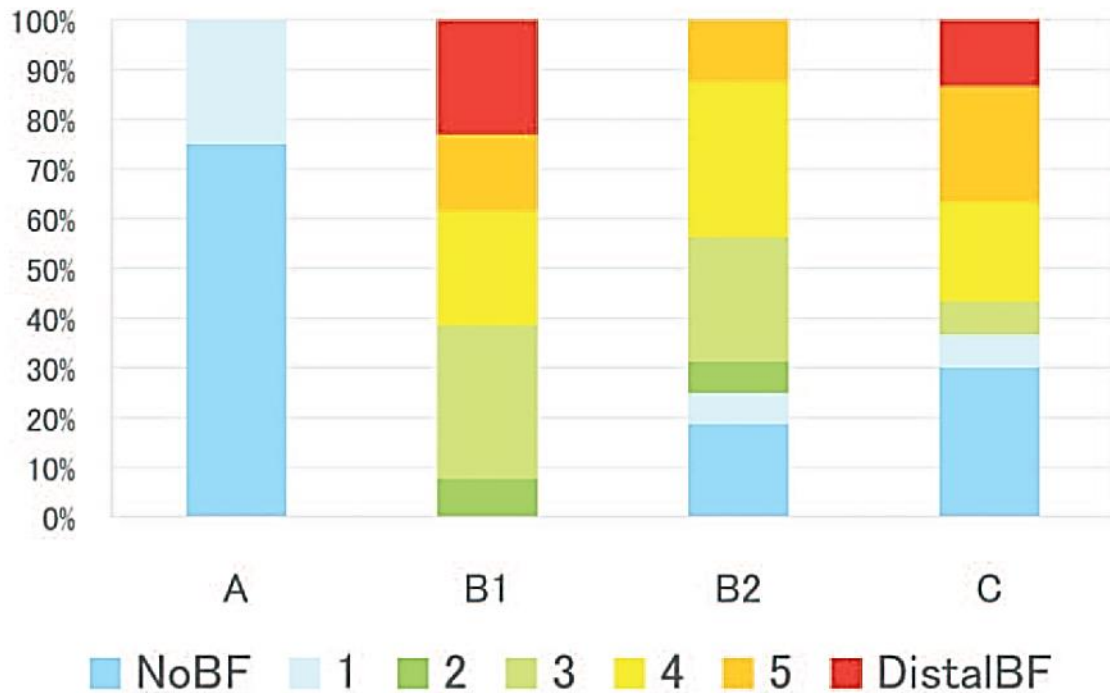


図 9. リンパ浮腫の発症年齢と ICG 蛍光リンパ管造影の結果の関係
(文献 83 より改変)

グループ A は構成人数が 4 人と少なかった。グループ B1 では *distal backflow* の割合が高いが、グループ B2 では *distal backflow* は認められない。グループ C では *no backflow* の割合が高い。

リンパ管静脈吻合術の効果

原発性下肢リンパ浮腫に対するリンパ管静脈吻合術の効果を図 10、11 に示す[87]。図 10 はリンパ浮腫の発症年齢別グループごとの、術前術後の患肢周径の変化を示す。グループ B1 ではリンパ管静脈吻合術後にも患肢周径が有意に増加していたが ($p=0.02$)、グループ B2、グループ C では術後に有意に患肢周径が減少しており、リンパ管静脈吻合術の効果が認められた (それぞれ $p=0.03$ 、 0.001)。Kinmonth 分類では praecox グループとして 1 つのグループにまとめられているが、グループ B1、グループ B2 には明らかな違いが認められた。グループ A では術前術後の患肢周径に統計学的有意差はなかったが、症例数が少なかったための可能性がある。図 11 はリンパ浮腫の発症年齢別グループごとの、周径変化率の分布を示す。変化率が正の値の場合は周径の増大、つまりリンパ浮腫の悪化を示し、変化率が負の値の場合は周径の減少、つまりリンパ浮腫の改善を示す。全体としては 44.3% の患者で周径が 2% 以上減少、27.8% で不変 ($-2\% \leq$ 周径変化率 $< 2\%$)、27.8% で周径が 2% 以上増大していた。グループ A の 75%、グループ B1 の 61.5% でリンパ管静脈吻合術後もリンパ浮腫が増悪していた。一方、グループ C で術後に 2% 以上の患肢周径増大を認めたのは 10.0% にとどまった。リンパ浮腫の発症年齢が上がるにしたがって、

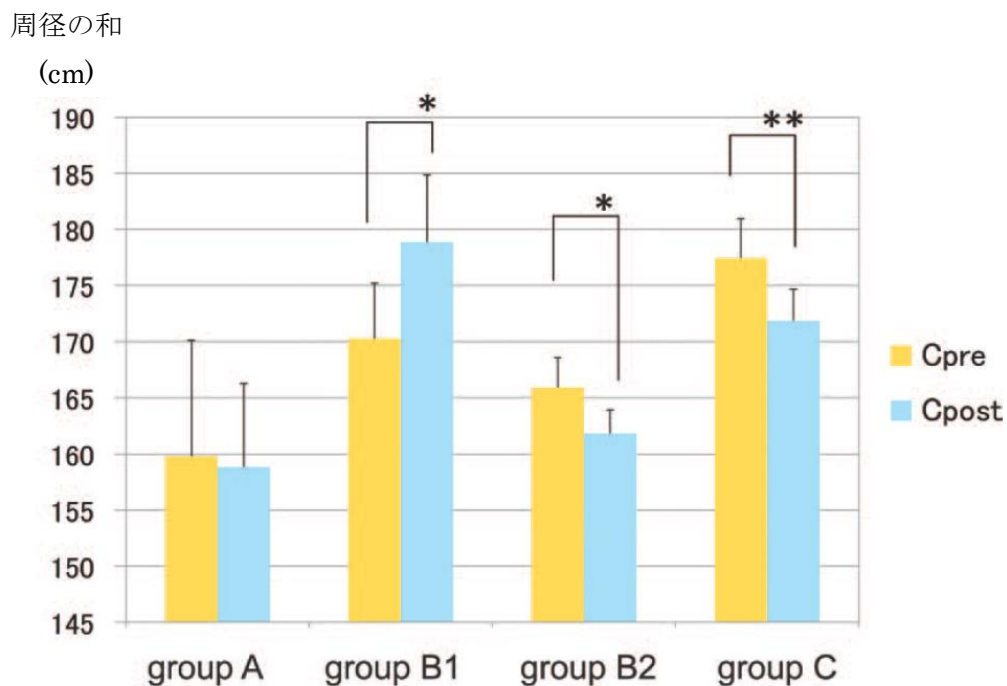


図 10. 発症年齢別グループごとのリンパ管静脈吻合術の効果(90)
(文献 87 より改変)

縦軸は患肢周径 5 箇所での和で、横軸は発症年齢別のグループ。グループ A では術前術後の周径に有意差はなかったが、症例数が少ないための可能性がある。グループ B1 では術後に有意に周径が増大している。一方、グループ B2、グループ C では術後に有意に周径が減少しており、リンパ管静脈吻合術の効果が認められる。Cpre: 術前の周径の和、Cpost: 術後の周径の和、*: $p < 0.005$ 、**: $p < 0.001$ 。

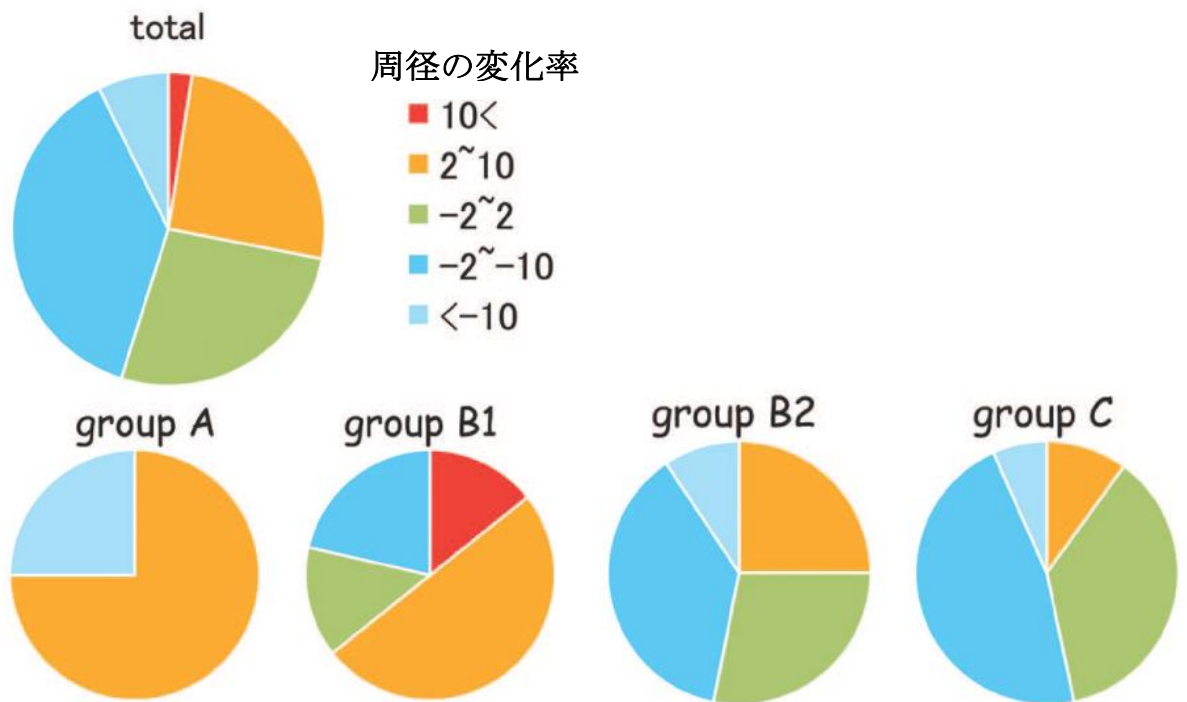


図 11. リンパ浮腫の発症年齢別グループごとの、リンパ管静脈吻合術の効果
(文献 87 より改変)

変化率が正の値の場合は周径の増大、つまりリンパ浮腫の悪化を示し、変化率が負の値の場合は周径の減少、つまりリンパ浮腫の改善を示す。グループ A では 75%の患者で術後に周径の悪化を認める。一方、発症年齢が上がるにしたがって、リンパ管静脈吻合術後に周径が減少した患者の割合が上がっている。

グループ B2、グループ C では術後の患肢周径が減少する下肢の割合が増えていた。特に、グループ C では 53.3%で術後に 2%以上の患肢周径減少を認めた。

リンパ浮腫が発症してからの期間とリンパ管静脈吻合術の効果の関係について、図 12 に示す[87]。リンパ浮腫発症からの期間を、0～2 年、3～10 年、11～20 年、21 年以上の 4 つのカテゴリーに分類したところ、リンパ管静脈吻合術の効果の分布に差はなかった。リンパ浮腫発症からの期間が長いとリンパ管損傷が進むためリンパ管静脈吻合術の効果が期待できなくなるとする報告もあるが[81]、今回の研究からは、リンパ浮腫発症からの期間とリンパ管静脈吻合術の効果には関連は認められなかった。

リンパ管静脈吻合を施行した時の年齢とリンパ管静脈吻合術の効果の関係について、図 13 に示す。相関係数は-0.20 であり、2 つの間にはあまり相関はみられなかった。

ICG 蛍光リンパ管造影の結果とリンパ管静脈吻合術の効果の関係について、図 14 に示す[87]。リンパ管静脈吻合術前後の周径変化率をみると、stage2、stage4、*no backflow* で周径が減少しており、リンパ管静脈吻合術の効果があると考えられた。しかし、原発性リンパ浮腫に特徴的といわれる遠位から発症するタイプである *distal backflow* では、約半数でしか周径の減少が得られておらず、

周径の変化率(%)

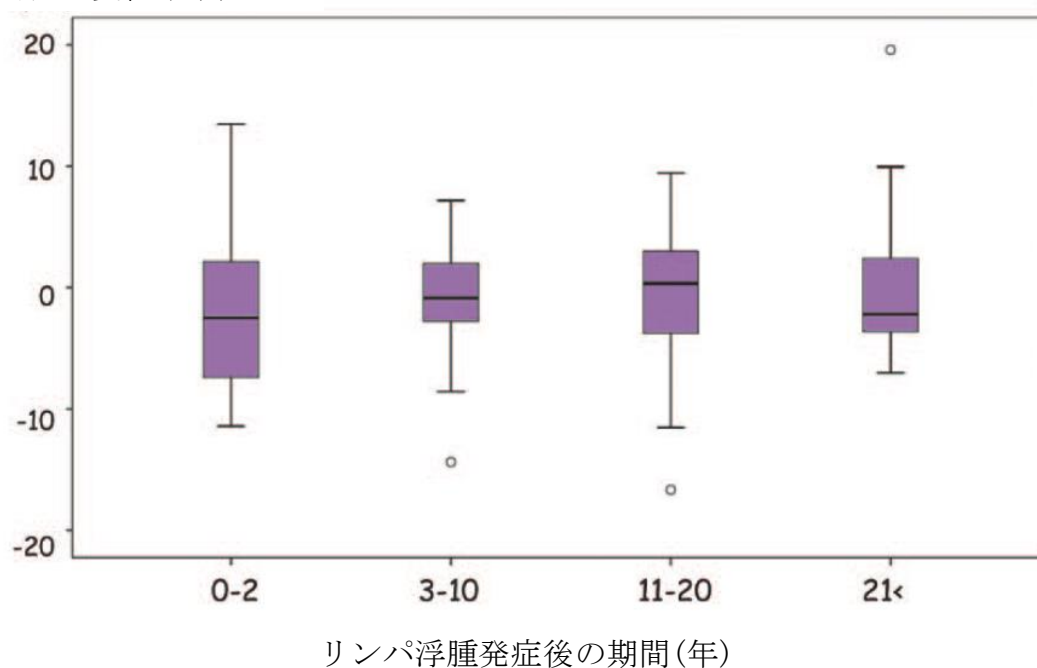


図 12. リンパ浮腫が発症してからの期間とリンパ管静脈吻合術の効果の関係 (文献 87 より改変)

縦軸は周径の変化率(%)で、横軸はリンパ浮腫を発症してからの期間 (年)。リンパ浮腫が発症してからの期間が長くなっても、リンパ管静脈吻合術の効果に悪影響は及ぼさないことを示す。

周径の変化率(%)

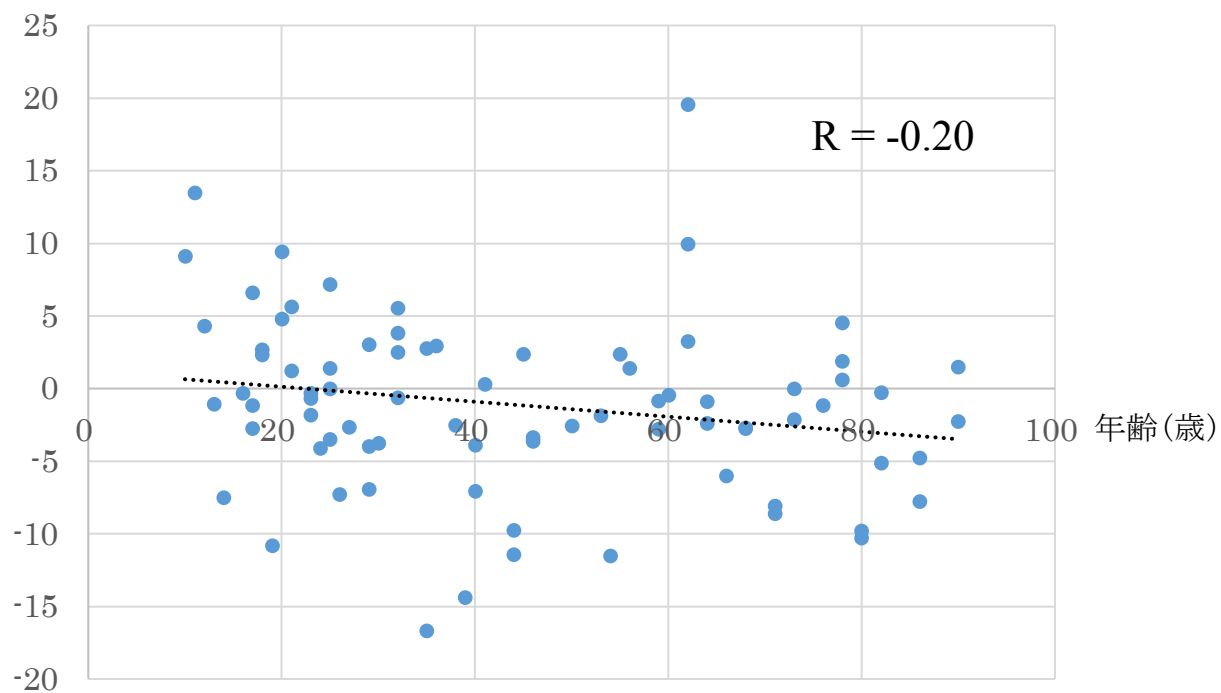


図 13. リンパ管静脈吻合を施行時の年齢とリンパ管静脈吻合術の効果の関係

縦軸は周径の変化率(%)で、横軸は手術時の年齢(歳)を示す。相関係数は-0.20であり、2つの間にはあまり強い相関はみられない。

周径の変化率(%)

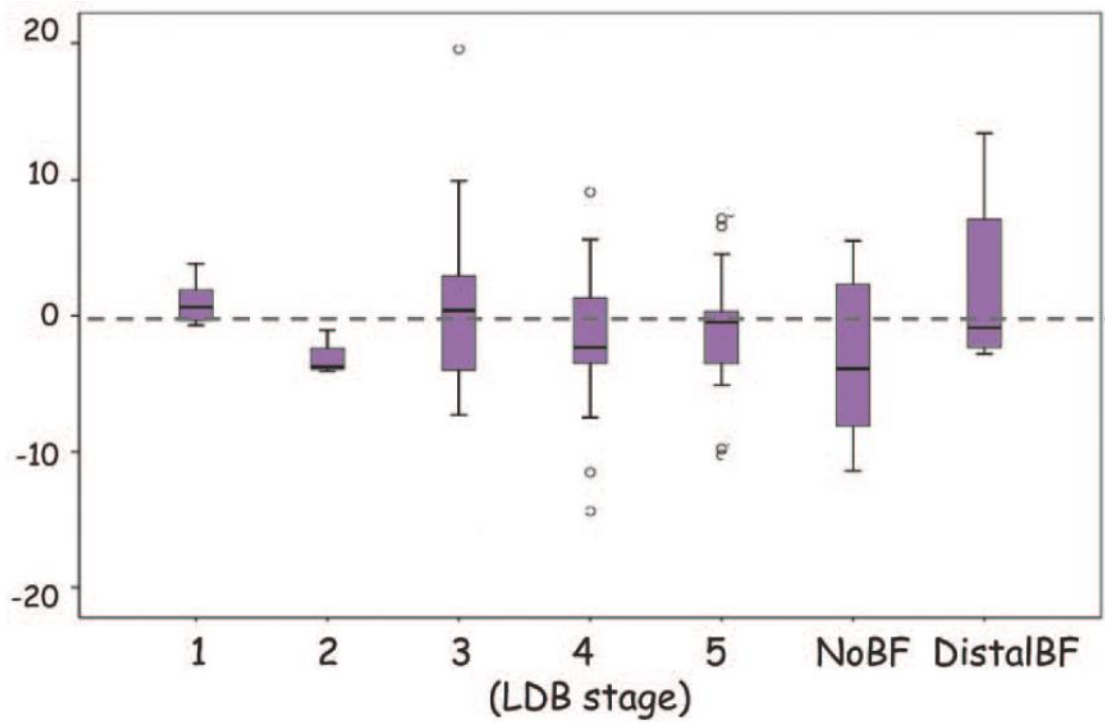


図 14. ICG 蛍光リンパ管造影の結果とリンパ管静脈吻合術の効果の関係 (文献 87 より改変)

縦軸は周径の変化率(%)、横軸は ICG 蛍光リンパ管造影の所見を示す。
stage2、stage4、No backflow では半数以上の患者で周径が減少している。

周径の減少率も小さかった。逆に *distal backflow* の患肢では術後に悪化している患肢での周径増大率が大きく、*distal backflow* はあまりよい適応とは言えなかった。特に、グループ B1 では *distal backflow* の患肢すべてで術後に周径の増大を示していた。リンパ浮腫は進行性の病気であるため、この結果は必ずしもリンパ管静脈吻合術の副作用とは言えず、リンパ浮腫の進行を止められなかったと考えることができる。stage1 では術後に周径がわずかに増大した患者が多いが、stage1 というのは、ICG 蛍光リンパ管造影法では異常所見を認めるが、浮腫による患肢増大はほとんど認めない状態であり、もともと術前の状態がよいことがこの結果につながったと考えられる。

4. 考察

今回の研究では、原発性リンパ浮腫の病態と、原発性リンパ浮腫に対するリンパ管静脈吻合術の効果について調査を行った。今回の研究から、原発性リンパ浮腫の患者では胸管の形態異常が認められることがあることが明らかとなり、原発性リンパ浮腫患者では、外見上明らかな異常以外にも潜在的なリンパ系の異常がある可能性があることが明らかとなった。また、これまで原発性リンパ浮腫に対してリンパ管静脈吻合術が有効か否かについては少ない症例数の報告しかなかったが、今回の研究から、原発性下肢リンパ浮腫の中には、リンパ浮腫の発症年齢や検査所見によりリンパ管静脈吻合術が有効と考えられるグループがあることが示された。

現在のところ、原発性リンパ浮腫についての分類で広く知られているのは **Kinmonth** による分類である。これはリンパ浮腫の発症年齢に基づいた分類で、病態や重症度に基づいたものではないため、新しい分類法の必要性が指摘されてきた[75]。しかし、今回の研究から、発症年齢が低い患者では四肢リンパ浮腫以外のリンパ系異常をもつ患者の割合が高く、発症年齢により、ICG 蛍光リンパ管造影の結果にも有意差を認めた。また、発症年齢が高い方がリンパ管静脈吻合術が有効であった患者の割合が高く、発症年齢による分類は、単なる発症年齢

だけでなく、背後にある何らかの病態を反映している可能性がある。

われわれは今回、Kinmonth 分類の preacox グループを 2 つに分けて検討を行った。原発性リンパ浮腫に対するリンパ管静脈吻合術の効果を検討するにあたり、リンパ浮腫の発症年齢が 11 歳未満の患者と 11 歳以上の患者では明らかに効果に差があったためである。これは病態に基づくカットオフ値ではなく、11 歳というカットオフがもっとも適切なのかどうかも今回の研究からは断言できない。しかし、今回の研究において、グループ B1 ではリンパ管静脈吻合術後にかかわらず患肢周径が有意に増加していた一方で、グループ B2 では術後に患肢周径が有意に減少していたこと、ICG 蛍光リンパ管造影の結果にもグループ B1、B2 間で差があったことを考慮すると、11 歳前後に分岐点があると考えて差し支えなさそうである。

O'brien は若年で発症した患者はより重度のリンパ管低形成または無形成をもつことを報告している[81]。これは今回の研究でみられた、若年発症のグループでは乳糜胸水、乳糜腹水、蛋白漏出性胃腸症などのリンパ系併存症を持つ患者の割合が高いが、発症年齢が上がるにしたがってこのようなリンパ系併存症を持つ患者の割合が低くなっていくことと関連していると考えられる。つまり、若年で発症した患者では、リンパ管低形成の程度が重度で進展範囲も広いが、発症年齢の高い患者ではリンパ管低形成の程度は低く進展範囲も狭い限局性である

と考えられる。これがリンパ管静脈吻合術の効果にも影響していると予想される。

今回の研究では、128人中、発症年齢1歳未満だった患者（グループA）が12人、1～10歳（グループB1）が12人、11～35歳（グループB2）が56人、36歳以上（グループC）が48人であった。Kinmonthらの報告によると congenital と praecox、つまり35歳以下で発症する原発性リンパ浮腫がほとんどで、36歳以上で発症することはまれであるとされており、今回のわれわれの研究結果とは異なる[75]。今回は形成外科・美容外科を受診してリンパ管静脈吻合術を受けた患者を対象とした調査であり、医療機関において小児には積極的に手術が勧められないことが多いため、バイアスがかかっている可能性が考えられる。また、原発性リンパ浮腫の診断基準は明確なものがないため、われわれの研究と Kinmonth らの研究で、対象となった患者の病態が一致していない可能性も考えられる。

リンパ機能を評価する検査法には、ICG 蛍光リンパ管造影、リピオドールなどを用いたリンパ管造影、リンパシンチグラフィ、MR リンパ管造影、SPECT-CT などがある[27-43]。ICG 蛍光リンパ管造影は放射線被曝なく、リアルタイムにリンパ管の機能評価や詳細な局在同定を行うことができる有用な検査であるが、皮膚から1～2cmの深さまでしか評価することができず、体幹のリンパ機

能評価を行うことは困難である[39-41]。リンパシンチグラフィはリンパ浮腫におけるリンパ機能評価のゴールドスタンダードと言われており、全身のリンパ機能評価を行うことができるが、解像度が低く、放射線被曝というデメリットがある[36-40]。今回用いた MRTD は造影剤が不要であり、放射線被曝もない、低侵襲な検査である[45]。これまでに原発性リンパ浮腫患者における胸管の形態異常について評価した報告はないが、今回の研究において MRTD を用いたことで、若年でリンパ浮腫を発症した患者において高率に胸管の形態異常が認められた。今後、縦隔以外にも腹部や四肢などに応用することで、原発性リンパ浮腫患者の全身精査に寄与することができる可能性がある。原発性リンパ浮腫の患者では、外見上明らかなのは四肢リンパ浮腫だけであったとしても、それ以外の部位にもリンパ機能異常が潜在していることがあり、経過観察中に乳糜胸水や他部位のリンパ浮腫などを発症することもある。全身のリンパ機能評価を行い、それに応じた治療戦略をたてる必要がある。

今回の研究で、20歳未満で原発性リンパ浮腫を発症した患者5人のうち4人で MRTD において胸管が描出されなかった。MRTD は胸管の中を流れるリンパ液を描出する検査であり、MRTD で胸管が描出されなかった4人の胸管がもとと低形成または無形成であるのか、何らかの原因で後天的に閉塞したのかは明らかではない。また、MRTD の解像度は 1.5mm 程度であるため、それ以下

の細さのため描出されなかった可能性もある。しかし、健常人における MRTD での胸管描出率が 94%であったことを考えると、今回 5 人中 4 人で描出されなかったというのは意義があるものと考えられる[45]。MRI による胸管の描出はその流速に依存する。下肢からのリンパ管、腸管リンパ管のいずれか一方のみの閉塞であれば胸管が描出できる可能性があるが、腸管リンパ管と下肢からのリンパ管が合流した直後に閉塞機転があり、胸管に液体が流れていない場合、描出できないことになる。したがって、胸管が描出されなかった症例に関しては、より遠位の骨盤内まで含めた精査が必要と考えられる。

リンパ系の検査法の問題点として、簡便で解像度の高い検査が確立されていない点が挙げられる。心血管外科領域では、1 本 1 本の血管の開存を確認する血管造影法が確立している[89,90]。そのために血管吻合手術後に経時的な吻合部の開存率を評価することが可能となっており、より適切な吻合法の選択、吻合技術の向上に寄与している。リンパ管については、国内ではリンパ管造影に適応となっている薬剤はリピオドールであるが、リンパ管塞栓のリスクがあり、現在ではあまり行われておらず、リンパ管に穿刺、カニューレーションを行う放射線科の技術も一般的ではなくなっている。今後、リンパ浮腫の病態の解明、治療法の確立を目指す上で、簡便で低侵襲で解像度の高い検査法の確立は不可欠であり、新しい方法の開発が望まれる。

今回のリンパ管静脈吻合術の効果についての検討では、グループ A、グループ B1 では術後に周径が減少していないが、グループ B2、グループ C では術後に患肢周径が有意に減少していた。また、グループ B1 では 61.5%の患者で術後に 2%以上周径の増大を認めていたが、グループ B2 では 25%、グループ C では 10.0%の患者でしか 2%以上の周径増大を認めなかった。グループ B2、グループ C、つまりリンパ浮腫の発症年齢が 11 歳以上の患者はリンパ管静脈吻合術のよい適応といえる。ただし、グループ A、グループ B1 にリンパ管静脈吻合術の適応がないということではない。グループ A の 4 肢中 1 肢 (25%)、グループ B1 の 13 肢中 5 肢 (38.5%) で術後に周径が減少または不変であったことを考えると、リンパ管静脈吻合術の適応を考える際には、リンパ浮腫の発症年齢だけでなく、リンパ機能検査を行い患者ごとのリンパ機能によって手術適応を検討する必要があると言える。

International Union of Phlebology による consensus document では、リンパ浮腫が発症してから 1 年以上経過するとリンパ管損傷が進むため手術失敗の可能性が高まるとされているが、今回の研究では 20 年以上経過したリンパ浮腫でもリンパ管静脈吻合術の効果は低下していなかった[75]。リンパ浮腫においてリンパ管損傷が進行する度合いは患者毎に異なり、発症してからの経過年数よりも、手術時点でのリンパ管機能を評価することで、手術の効果をより正確に予

測できると思われる。つまり、術前の ICG 蛍光リンパ管造影やリンパシンチグラフィなどのリンパ機能検査が重要と言える。

今回の研究で、ICG 蛍光リンパ管造影の結果とリンパ管静脈吻合術の効果の関係を調査した。通常二次性リンパ浮腫は ICG 蛍光リンパ管造影の結果に基づいて 5 つの stage に分類される。これはリンパ浮腫が四肢の近位から発症するという前提に基づいているため、原発性リンパ浮腫ではこの分類に当てはまらないことがある。そのため今回われわれは *no backflow* と *distal backflow* という 2 つのカテゴリーを新しく作った。LDB stage 2,4 または *no backflow* の患肢で術後に周径が減少しており、これらがリンパ管静脈吻合術のよい適応と考えられる。LDB stage 2, 4 で周径が減少している一方で、stage 3 であまり減少がなかった。Stage 2 は大腿部にのみ Stardust pattern がみられ、下腿には異常所見がみられておらず、まだリンパ管機能が保たれているためよい結果が得られたと考えられる。stage 4 は鼠径から足背まで Stardust pattern がみられ、すでに下肢全体の周径が増大しているため、術後の減少率が大きかったと考えられる。stage 3 ではどちらの機序も働かなかったため、周径減少がなかったと考えられるが、周径測定的不安定性によってこのような結果がもたらされた可能性もある。*distal backflow* の患肢では、約半数で術後に周径の悪化がみられている。*distal backflow* は原発性リンパ浮腫としては典型的とされる型であるが、

リンパ管静脈吻合術の適応については慎重な判断が必要である。このような患者では、術中に機能良好なリンパ管が認められないことも多く、血管付きリンパ節移植などリンパ管新生を促進する治療の検討が必要と考えられる[61,62]。

原発性リンパ浮腫は一般的に四肢末梢から発症して徐々に近位に向かって進展すると言われているが、今回の研究では少なくとも 40.5%の患肢でリンパ浮腫は近位から発症して遠位に向かって進展していた。逆に、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌などに対する手術、放射線治療など、明らかに原因と考えられるエピソードがある患者であっても、リンパ浮腫が遠位から発症することがあり、このような患者では術中の所見からリンパ管低形成が疑われることがある。このように、リンパ浮腫の「原発性」と「二次性」の間には明確な区別はないのかもしれない[73]。つまり、もともとリンパ系の脆弱性があり癌治療などが契機になって発症した「二次性リンパ浮腫」ということもあり得る。逆に、今回の調査では、捻挫や挫創など、通常リンパ浮腫の原因とは考えられないエピソードを契機に発症した「原発性リンパ浮腫」の患者もいた。

原発性リンパ浮腫患者の中には若年患者が含まれており、特に 10 代の患者では体型が変わる過程にあるため、手術時の年齢がリンパ管静脈吻合術前後の患肢周径の変化に影響を及ぼす可能性が考えられた。今回の研究では成長期にあつて対象期間に身長がのびていた患者は除外とし、手術時の平均年齢はグルー

プ A で 20.5 歳、グループ B1 で 23.4 歳、グループ B2 で 32.5 歳、グループ C で 66.2 歳であり、身体の成長による影響はないものと考えた。また、下肢では加齢に伴って静脈機能が低下することが知られている[91]。弁機能の低下した静脈では静脈血の逆流が起こる。血液はリンパ液よりも凝固能が高く、線溶系の働きが低いことが報告されており、逆流のある静脈を用いたリンパ管静脈吻合術では、吻合部血栓のリスクが高くなると考えられる[92,93]。つまり、高齢になるほどリンパ管静脈吻合術の効果が低下する可能性が考えられたが、今回の研究では手術時年齢とリンパ管静脈吻合術の効果には関連はなかった。

蛋白濃度の高いリンパ液が静脈に流入することによる問題が起こる可能性が指摘されることがあるが、胸部のリンパ本幹である胸管は左静脈角で静脈に吻合しており、そこでの問題は指摘されていない。また、リンパ液がリンパ節を経由せずに静脈に流入することにより、病原微生物や異物が体循環に混入し、敗血症を引き起こす可能性が指摘されることもあるが、実際はリンパ管静脈吻合術の術後に敗血症が増えたという報告はなく、逆に発熱を伴う蜂窩織炎は減少するという報告がある[25]。

下肢の集合リンパ管は大伏在静脈に沿って走行しているとされており、日本でリンパ管静脈吻合術が行われるようになった当初は、大伏在静脈に沿った下肢内側に数カ所の皮膚切開をおいていた。最近では、手術前にリンパシンチグラ

フィヤ ICG 蛍光リンパ管造影法を行い、患者毎のリンパ管機能やリンパ管の走行を評価して、皮膚切開の位置を決定するようになってきている[94]。二次性リンパ浮腫においては、リンパ管硬化をきたしておらず拡張したリンパ管を静脈に吻合したときに最も効果が高いという報告があり[94]、原発リンパ浮腫においても、機能良好なリンパ管がある患者でリンパ管静脈吻合術の効果は高くなると予想される。術前検査で機能良好なリンパ管の有無、局在を評価することが手術効果の向上に寄与すると考えられるが、リンパ管静脈吻合術における皮膚切開箇所決定についてはまだコンセンサスの得られた手法がなく、今後の検討課題である。

今回の研究は後方視的研究であり、術前検査としては ICG 蛍光リンパ管造影しか行われていなかった患者がほとんどであった。ICG 蛍光リンパ管造影は皮膚表面からの深さ 1~2cm の範囲しか観察できない手法である[35-37]。原発性リンパ浮腫患者では、二次性リンパ浮腫患者と異なり、集合リンパ管が浅筋膜直下だけでなく、浅筋膜上や深筋膜上などの層に存在することもある。深筋膜上などの深い層に集合リンパ管が存在する場合、ICG 蛍光リンパ管造影では観察が不可能である。二次性リンパ浮腫にも言えることであるが、原発性リンパ浮腫では特に、より深い層まで観察できるリンパシンチグラフィや SPECT-CT などを用いて術前にリンパ管機能の評価することが必要と考えられる。今後原発性リ

リンパ浮腫を適切に分類し、それぞれに対する治療法を確立するために、*FLT3*、*FOXC2*、*SOX18*などの遺伝子検索も行う必要がある。手術効果の判定に関しては、今回の研究では患肢周径の測定を行った時間帯が患者により異なっていた。リンパ浮腫では朝より夕の方が症状が悪化することが多いため、測定の時間帯を一定にする方が正確な評価が可能となる。また、今回の研究では、外来診察担当医または看護師が患肢周径の測定を行い、手術に参加した医師が周径測定を行っていることもあった。テープメジャーによる周径測定においては、メジャーにある程度余裕をもたせて測定するか、患肢に食い込むくらい締め付けて測定するかで、計測結果に差が出るため、バイアスがかかっている可能性が否定できない。CTなどを用いた下肢体積評価、CTやMRIを用いた下肢の皮下組織の液体貯留量評価など、より客観的な評価方法が望まれる。

二次性リンパ浮腫においてはリンパ管静脈吻合術の効果として、病理組織学的な改善、蜂窩織炎の頻度減少、皮膚の硬さの軟化などが報告されているが、今回の研究ではカルテにそれらの情報がなく、評価が不可能であった。今後、これらの項目についての検討が必要である。また、リンパシンチグラフィやSPECT-CTの所見とリンパ管静脈吻合術の結果の関係についても今後調査が必要である。最後に、リンパ管静脈吻合術後、吻合部の開存率は12ヶ月で75%、24ヶ月で36%との報告もあるが、術後の吻合部開存率を確実に評価する方法が現在

のところない[95]。術後の開存率と手術効果の関係についても、今後の研究が必要である。

結論として、原発性リンパ浮腫の患者では、外見上明らかな四肢浮腫以外にもリンパ機能異常が潜在的に存在することがあり、特に 1 歳未満でリンパ浮腫を発症した患者では 75%に乳糜胸水、乳糜腹水などのリンパ系異常が認められた。原発性リンパ浮腫患者の治療を検討するにあたっては、全身のリンパ機能評価を行った上で適切な治療方針を決定する必要がある。

原発性下肢リンパ浮腫の中には、リンパ浮腫の発症年齢や検査所見によりリンパ管静脈吻合術が有効と考えられるグループがあった。11 歳未満でリンパ浮腫を発症した患者ではリンパ管静脈吻合術後も患肢周径の増大が認められており、リンパ管静脈吻合術の適応は慎重に判断すべきである。一方で、11 歳以上でリンパ浮腫を発症した患者では術後に有意に患肢周径が減少しており、リンパ管静脈吻合術のよい適応と考えられた。本研究は、原発性リンパ浮腫に対するリンパ管静脈吻合術の適応を検討する上での指針となり得る。

5. 参考文献

1. Olszewski W. On the pathomechanism of development of postsurgical lymphoedema. *Lymphology*. 6: 35–51, 1973.
2. Witte CL, Witte MH. Disorders of lymph flow. *Acad Radiol*. 2: 324–334, 1995.
3. Francis WP, Abghari P, Du W, Rymal C, Suna M, Kosir MA. Improving surgical outcomes: standardizing the reporting of incidence and severity of acute lymphedema after sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection. *Am J Surg*;192. 636–9, 2006.
4. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol*. 13:491–500, 2006.
5. Clark B, Sitzia J, Harlow W. Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: a three-year follow-up study. *QJM*. 98:343–8, 2005.
6. Showalter SL, Brown JC, Cheville AL, Fisher CS, Sataloff D, Schmitz KH. Lifestyle risk factors associated with arm swelling among women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. Mar;20(3):842-9, 2003.

7. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* May;14(6):500-15, 2013.
8. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphoedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphoedema. *Cancer.* 116: 5138–5149, 2010.
9. Greene AK, Grant FD, Slavin SA. Lower-extremity lymphedema and elevated body-mass index. *N Engl J Med.* May 31;366(22):2136-7, 2012.
10. Cavanagh D, Fiorica JV, Hoffman MS, Roberts WS, Bryson SC, LaPolla JP, Barton DP. Invasive carcinoma of the vulva. Changing trends in surgical management. *Am J Obstet Gynecol.* 163(3):1007-15, 1990.
11. Werngren-Elgström M, Lidman D. Lymphoedema of the lower extremities after surgery and radiotherapy for cancer of the cervix. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 28(4):289-93, 1994.
12. Tan TJ, Kosin E, Tan TE. Lymphographic abnormalities in patients with *Brugia malayi* filariasis and “idiopathic tropical eosinophilia”. *Lymphology.* 18: 169–172, 1985.

13. Ottesen EA. Efficacy of diethylcarbamazine in eradicating infection with lymphatic-dwelling filariae in humans. *Rev Infect Dis.* 7: 341–356, 1985.
14. Keiser PB, Nutman TB. Update on lymphatic filarial infections. *Curr Infect Dis Rep.* 4: 65–69, 2002.
15. Taylor M J. Wolbachia endosymbiotic bacteria of filarial nematodes: a new insight into disease pathogenesis and control. *Arch Med Res.* 33: 422–424, 2002.
16. Rockson SG, Rivera KK. Ann N Y. Estimating the population burden of lymphedema. *Acad Sci.* 1131:147-54, 2008.
17. Greene AK, Grant FD, Slavin SA. Lower-extremity lymphedema and elevated body-mass index. *N Engl J Med.* 2012 May 31;366(22):2136-7, 2012.
18. THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PERIPHERAL LYMPHEDEMA:2013 CONSENSUS DOCUMENT OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY. *Lymphology.* 46: 1-11, 2013.
19. Lymphoedema Framework Best Practice for the Management of Lymphoedema. International consensus. London: MEP Ltd, 2006.
20. Ito K, Inada A, Nishikawa M, Inoue T. A case of progressive elephantiasis nostras verrucosa. *Intern Med.* 54(7):863-4, 2015.

21. Iwao F, Sato-Matsumura KC, Sawamura D, Shimizu H. Elephantiasis nostras verrucosa successfully treated by surgical debridement. *Dermatol Surg.* 30(6):939-41, 2004.
22. 佐藤佳代子. リンパ浮腫の治療とケア. 9-29 頁. 医学書院, 東京, 2005.
23. Boyages J, Kastanias K, Koelmeyer LA, Winch CJ, Lam TC, Sherman KA, Munnoch DA, Brorson H, Ngo QD, Heydon-White A, Magnussen JS, Mackie H. Liposuction for Advanced Lymphedema: A Multidisciplinary Approach for Complete Reduction of Arm and Leg Swelling. *Ann Surg Oncol.* ;22 Suppl 3:1263-70, 2015.
24. Brorson H. Liposuction normalizes in contrast to other therapies lymphedema induced adipose tissue hypertrophy. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 44(6):348-54, 2012.
25. Mihara M, Hara H, Furniss D, Narushima M, Iida T, Kikuchi K, Ohtsu H, Gennaro P, Gabriele G, Murai N. Lymphaticovenular anastomosis to prevent cellulitis associated with lymphoedema. *Br J Surg.* 101(11):1391-6, 2014.
26. Sharma A, Schwartz RA. Stewart-Treves syndrome: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol.* 67(6):1342-8, 2012.

27. Peyron N, Dandurand M, Guillot B. Malignant tumors as complications of lymphedema. *J Mal Vasc.* 18(4):293-8, 1993.
28. Sordillo PP, Chapman R, Hajdu SI, Magill GB, Golbey RB. Lymphangiosarcoma. *Cancer.* 48(7):1674-9, 1981.
29. Woodward AH, Ivins JC, Soule EH. Lymphangiosarcoma arising in chronic lymphedematous extremities. *Cancer.* 1972 Aug;30(2):562-72.
30. 光嶋勲：よくわかるリンパ浮腫のすべて。75-80 頁。永井書店，大阪，2011.
31. Munn LL, Padera TP. Imaging the lymphatic system. *Microvasc Res.* Nov;96:55-63, 2014.
32. Suehiro K, Morikage N, Murakami M, Yamashita O, Samura M, Hamano K. Significance of ultrasound examination of skin and subcutaneous tissue in secondary lower extremity lymphedema. *Ann Vasc Dis.* 6(2):180-8, 2013.
33. Hayashi N, Yamamoto T, Hayashi A, Yoshimatsu H. Correlation between indocyanine green (ICG) patterns and real-time elastography images in lower extremity lymphedema patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 68(11):1592-9, 2015.
34. Kinmonth JB. Lymphangiography in man; a method of outlining lymphatic trunks at operation. *Clin Sci (Lond).* 11(1):13-20, 1952.

35. Kinmonth JB, Eustace PW. Lymph nodes and vessels in primary lymphoedema. Their relative importance in aetiology. *Ann R Coll Surg Engl.* 58(4):278-84, 1976.
36. Steckel RJ, Furmanski S, Dunham R, Collins JD, Ross N, Snow HD, Poe N. Radionuclide perfusion lymphangiography. An experimental technique to complement the standard ethiodol lymphangiogram. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 124(4):600-9, 1975.
37. Maegawa J, Mikami T, Yamamoto Y, Satake T, Kobayashi S. Types of lymphoscintigraphy and indications for lymphaticovenous anastomosis. *Microsurgery.* 30(6):437-42, 2010.
38. Pecking AP, Wartski M, Cluzan RV, Bellet D, Albérini JL. SPECT-CT fusion imaging radionuclide lymphoscintigraphy: potential for limb lymphedema assessment and sentinel node detection in breast cancer. *Cancer Treat Res.* 135:79-84, 2007.
39. Unno N, Inuzuka K, Suzuki M, Yamamoto N, Sagara D, Nishiyama M, Konno H. Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. *J Vasc Surg.* 45(5):1016-21. Epub 2007 Mar 28, 2007.

40. Yamamoto T, Narushima M, Doi K, Oshima A, Ogata F, Mihara M, Koshima I, Munding GS. Characteristic indocyanine green lymphography findings in lower extremity lymphedema: the generation of a novel lymphedema severity staging system using dermal backflow patterns. *Plast Reconstr Surg.* 127(5):1979-86, 2011.
41. Mihara M, Hara H, Narushima M, Todokoro T, Iida T, Ohtsu H, Murai N, Koshima I. Indocyanine green lymphography is superior to lymphoscintigraphy in imaging diagnosis of secondary lymphedema of the lower limbs. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 1(2):194-201, 2013.
42. Lohrmann C, Foeldi E, Bartholomä JP, Langer M. Magnetic resonance imaging of lymphatic vessels without image subtraction: a practicable imaging method for routine clinical practice? *J Comput Assist Tomogr.* 31(2):303-8, 2007.
43. Liu NF, Lu Q, Liu PA, Wu XF, Wang BS. Comparison of radionuclide lymphoscintigraphy and dynamic magnetic resonance lymphangiography for investigating extremity lymphoedema. *Br J Surg.* 97(3):359-65, 2010.
44. Dimakakos E, Koureas A, Koutoulidis V, Skiadas V, Katsenis K, Arkadopoulos N, Gouliamos A, Vlachos L. Interstitial magnetic resonance lymphography: is it a new method for the diagnosis of lymphedema? *Int Angiol.* 26(4):367-71, 2007.

45. Okuda I, Udagawa H, Takahashi J, Yamase H, Kohno T, Nakajima Y. Magnetic resonance-thoracic ductography: imaging aid for thoracic surgery and thoracic duct depiction based on embryological considerations. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 57(12):640-6, 2009.
46. Derhy S, El Mouhadi S, Ruiz A, Azizi L, Menu Y, Arrivé L. Non-contrast 3D MR lymphography of retroperitoneal lymphatic aneurysmal dilatation: a continuous spectrum of change from normal variants to cystic lymphangioma. *Insights Imaging.* 4(6):753-8, 2013.
47. Arrivé L, Derhy S, El Mouhadi S, Monnier-Cholley L, Menu Y, Becker C. Noncontrast Magnetic Resonance Lymphography. *J Reconstr Microsurg.* 32(1):80-6, 2016.
48. Rockson SG. Diagnosis and management of lymphatic vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 52(10):799-806, 2008.
49. 橋本紘吉、戸崎綾子、松田奈菜絵、前川二郎、松原忍、松本光生. リンパ浮腫の2段階複合的理学療法のPhase1 集中排液期に弾性ストッキングを使用した有効性について. *リンパ学.* 38(2): 55-60, 2015.

50. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, Cheville A, Smith R, Lewis-Grant L, Bryan CJ, Williams-Smith CT, Greene QP. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. *N Engl J Med.* 361(7):664-73, 2009.
51. Cheema BS, Kilbreath SL, Fahey PP, Delaney GP, Atlantis E. Safety and efficacy of progressive resistance training in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 148(2):249–268, 2014.
52. Dieli-Conwright CM, Orozco BZ. Exercise after breast cancer treatment: current perspectives. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 7:353-62, 2015.
53. Handley WS. Elephantiasis treated by Lymphangioplasty. *Proc R Soc Med.* 2(Clin Sect):123-5, 1909.
54. Handley WS. Hunterian Lectures ON THE SURGERY OF THE LYMPHATIC SYSTEM. *Br Med J.* 1(2571):853-64, 1910.
55. THOMPSON N. Surgical treatment of chronic lymphoedema of the lower limb. With preliminary report of new operation. *Br Med J.* 2(5319):1566-73, 1962.
56. Havelock Charles. Elephantiasis scroti. A system of treatment, vol 3. 504-516, 1912.
57. Walter E. Sistrunk. CONTRIBUTION TO PLASTIC SURGERY: REMOVAL OF SCARS BY STAGES; AN OPEN OPERATION FOR EXTENSIVE

LACERATION OF THE ANAL SPHINCTER; THE KONDOLEON OPERATION
FOR ELEPHANTIASIS. *Ann Surg.* 85(2):185-93, 1927.

58. Chilvers AS, Kinmonth JB. Operations for lymphoedema of the lower limbs. A study of the results in 108 operations utilizing vascularized dermal flaps. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 16(2):115-9, 1975.
59. Goldsmith HS, De los Santos R. Omental transposition for the treatment of chronic lymphedema. *Rev Surg.* 23(4):303-4, 1966.
60. Brorson H, Svensson H. Complete reduction of lymphoedema of the arm by liposuction after breast cancer. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 31(2):137-43, 1997.
61. Becker C, Hidden G. Transfer of free lymphatic flaps. Microsurgery and anatomical study. *J Mal Vasc.* 13(2):119-22, 1988.
62. Chen HC, O'Brien BM, Rogers IW, et al. Lymph node transfer for the treatment of obstructive lymphoedema in the canine model. *Br J Plast Surg.* 43(5):578-86, 1990.
63. Baumeister RG, Seifert J, Hahn D. Autotransplantation of lymphatic vessels. *Lancet.* 17;1(8212):147, 1981.
64. Nguyen AT, Suami H. Laparoscopic Free Omental Lymphatic Flap for the Treatment of Lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 2015 Jul;136(1):114-8.

65. JACOBSON JH 2nd, SUAREZ EL. Microvascular surgery. *Dis Chest*. 41:220-4, 1962.
66. COCKETT AT, GOODWIN WE. Chyluria: attempted surgical treatment by lymphatic-venous anastomosis. *J Urol*. 88:566-8, 1962.
67. O'Brien BM, Chait LA, Hurwitz PJ. Microlymphatic surgery. *Orthop Clin North Am*. 8:405-424, 1977.
68. Campisi C, Davini D, Bellini C, et al. Lymphatic microsurgery for the treatment of lymphedema. *Microsurgery*. 26:65-69, 2006.
69. Suami H, Chang DW. Overview of surgical treatments for breast cancer-related lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 126:1853-1863, 2010.
70. Koshima I, Inagawa K, Urushibara K, Moriguchi T. Supermicrosurgical lymphaticovenular anastomosis for the treatment of lymphedema in the upper extremities. *J Reconstr Microsurg*. 16:437-442, 2000.

71. Chang DW, Suami H, Skoracki R. A prospective analysis of 100 consecutive lymphovenous bypass cases for treatment of extremity lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 132(5):1305-14, 2013.
72. Mihara M, Hara H, Hayashi Y, et al. Pathological steps of cancer-related lymphedema: histological changes in the collecting lymphatic vessels after lymphadenectomy. *PLoS One.* 7(7):e41126, 2012.
73. Auba C, Marre D, Rodríguez-Losada G, Hontanilla B. Lymphaticovenular anastomoses for lymphedema treatment: 18 months postoperative outcomes. *Microsurgery.* 32(4):261-8, 2012.
74. Chan VS, Narushima M, Hara H, et al. Local anesthesia for lymphaticovenular anastomosis. *Ann Plast Surg.* 72(2):180-3, 2014.
75. Lee BB, Andrade M, Antignani PL, et al. Diagnosis and treatment of primary lymphedema: Consensus document of the International Union of Phlebology (IUP)-2013. *Int Angiol.* 32:541–574, 2013.

76. SMELTZER, D.M., G.B. STICKLER & A. SCHIRGER. Primary lymphedema in children and adolescents: a follow-up study and review. *Pediatrics* 76: 206–218, 1985.
77. Lee BB, Villavicencio JL. Primary lymphoedema and lymphatic malformation: are they the two sides of the same coin? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 39(5):646-53, 2010.
78. Lee BB, Bergan JJ. Advanced management of congenital vascular malformations: a multidisciplinary approach. *Cardiovasc Surg.* 10:523-33, 2002.
79. KINMONTH JB, TAYLOR GW, TRACY GD, MARSH JD. Primary lymphoedema; clinical and lymphangiographic studies of a series of 107 patients in which the lower limbs were affected. *Br J Surg.* 45(189):1-9, 1957.
80. Hara H, Mihara M, Narushima M, Iida T, Todokoro T, Yamamoto T, Okuda I, Koshima I. Idiopathic portal hypertension and lower limb lymphedema. *Lymphology.* 2012 Jun;45(2):63-70.
81. O'Brien BM, Mellow CG, Khazanchi RK, Dvir E, Kumar V, Pederson WC. Long-term results after microlymphaticovenous anastomoses for the treatment of obstructive lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 85(4):562-72, 1990.

82. Gloviczki P, Fisher J, Hollier LH, Pairolero PC, Schirger A, Wahner HW.
Microsurgical lymphovenous anastomosis for treatment of lymphedema: a critical review. *J Vasc Surg.* 7(5):647-52, 1988.
83. Huang GK, Hu RQ, Liu ZZ, Shen YL, Lan TD, Pan GP. Microlymphaticovenous anastomosis in the treatment of lower limb obstructive lymphedema: analysis of 91 cases. *Plast Reconstr Surg.* 76(5):671-85, 1985.
84. Demirtas Y, Ozturk N, Yapici O, Topalan M. Supermicrosurgical lymphaticovenular anastomosis and lymphaticovenous implantation for treatment of unilateral lower extremity lymphedema. *Microsurgery.* 29(8):609-18, 2009.
85. Hara H, Mihara M, Okuda I, Hirota A, Narushima M, Iida T, Yamamoto T, Todokoro T, Koshima I. Presence of thoracic duct abnormalities in patients with primary lymphoedema of the extremities. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012 Nov;65(11):e305-10.
86. Hara H, Koshima I, Okuda I, Narushima M, Mihara M, Todokoro T. Assessment of configuration of thoracic duct using magnetic resonance thoracic ductography in idiopathic lymphedema. *Ann Plast Surg.* 2012 Mar;68(3):300-2.

87. Hara H, Mihara M, Ohtsu H, Narushima M, Iida T, Koshima I. Indication of Lymphaticovenous Anastomosis for Lower Limb Primary Lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Oct;136(4):883-93.
88. Yamamoto T, Matsuda N, Doi K, Oshima A, Yoshimatsu H, Todokoro T, Ogata F, Mihara M, Narushima M, Iida T, Koshima I. The earliest finding of indocyanine green lymphography in asymptomatic limbs of lower extremity lymphedema patients secondary to cancer treatment: the modified dermal backflow stage and concept of subclinical lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Oct;128(4):314e-321e.
89. Abdul Raouf A, Rouleau Y, Clement A, Le Roux P, Genay P, Ricco JB. Endoluminal angioplasty of the popliteal artery. Review of 54 consecutive patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005 Dec;30(6):610-3. Epub 2005 Jul 28.
90. Watson RA, Hamza M, Tsakok TM, Tsakok MT. Radial artery for coronary artery bypass grafting: does proximal anastomosis to the aorta or left internal mammary artery achieve better patency? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013 Dec;17(6):1020-4.

91. Engbers MJ, Karasu A, Blom JW, Cushman M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. Clinical features of venous insufficiency and the risk of venous thrombosis in older people. *Br J Haematol*. 2015 Nov;171(3):417-23.
92. Hemostatic properties of the lymph: relationships with occlusion and thrombosis. Lippi G, Favalaro EJ, Cervellin G. *Semin Thromb Hemost*. 2012 Mar;38(2):213-21.
93. Hara H, Mihara M, Seki Y, Koshima I. Lymphoedema caused by idiopathic lymphatic thrombus. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013 Dec;66(12):1780-3.
94. Mihara M, Hara H, Tange S, Zhou HP, Kawahara M, Shimizu Y, Murai N. Multisite Lymphaticovenular Bypass Using Supermicrosurgery Technique for Lymphedema Management in Lower Lymphedema Cases. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Jul;138(1):262-72.
95. Maegawa J, Yabuki Y, Tomoeda H, Hosono M, Yasumura K. Outcomes of lymphaticovenous side-to-end anastomosis in peripheral lymphedema. *J Vasc Surg*. 2012 Mar;55(3):753-60.

謝辞

本研究を遂行し学位論文をまとめるにあたり、多くのご支援とご指導を賜りました。指導教官である東京大学形成外科の光嶋勲教授に深謝申し上げます。研究者として、臨床医として、得がたいものを教えていただきました。今後の医師生活の糧とし、少しでも患者さんに還元していけるようこれからも邁進して参ります。また本研究を遂行するに当たり、研究デザイン、解析についてご指導いただきました東京大学形成外科の飯田拓也博士、成島三長博士、三原誠氏、戸所健氏、山本匠博士に感謝申し上げます。本研究において MRTD 検査にご協力いただきました国際医療福祉大学三田病院放射線科の奥田逸子博士、統計解析についてご協力いただきました国立研究開発法人国立国際医療研究センター臨床研究センターデータサイエンス部の大津洋博士、原発性リンパ浮腫に関するご助言をいただきました東神奈川とさき治療院の戸崎綾子氏、松田奈菜絵氏、橋本紘吉氏、広田内科クリニックの廣田彰男博士に感謝申し上げます。本研究に関して終始ご指導ご鞭撻をいただきました東京大学顎口腔外科・歯科矯正歯科の高戸毅教授に心より感謝致します。また、本論文をご精読いただき有用なご助言をいただきました東京大学皮膚科の宮垣朝光博士、東京大学放射線科の百瀬敏光准教授、東京大学小児外科の藤代準准教授、東京大学耳鼻咽喉科の吉田昌史博士に深謝致します。

そして、日々の診療、研学生活において、ときに優しく、ときに厳しく、様々な面でご指導、ご協力いただいた東京大学形成外科の皆様に深く感謝を申し上げます。

最後に、いつまでもリンパ浮腫研究に没頭している私の心の支えになっている、福岡に住む両親、弟に心から感謝いたします。