

論文の内容の要旨

論文題目 原発性リンパ浮腫の病態とリンパ管静脈吻合術の適応

氏名 原尚子

要旨

【背景】リンパ浮腫は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、乳癌や子宮癌、卵巣癌に対する治療として腋窩リンパ節郭清、骨盤内リンパ節郭清、放射線治療などを受けたことにより、リンパ流が妨げられるために生じる。一方、原発性リンパ浮腫では明らかな誘因なくリンパ液が貯留する。原発性リンパ浮腫には、Milroy病やMeige病など、遺伝子異常が特定されているものもあるが、原因不明のリンパ管低形成、リンパ管低形成が起こることもある。また、原発性リンパ浮腫にリンパ管奇形が合併することもある。

リンパ浮腫の診断は、主に除外診断によって行われてきた。浮腫があり、心不全、腎不全、肝不全、内分泌異常、静脈異常などが否定されると、リンパ浮腫と診断される。さらに、乳癌や婦人科癌、直腸癌などに対するリンパ節郭清や放射線治療など、リンパ浮腫の原因となるような既往がない場合は、原発性リンパ浮腫と診断される。日本国内では、Milroy病などの遺伝子検査まで行われることはまれである。また、原発性リンパ浮腫患者では、乳糜胸水、乳糜腹水などのリンパ系の併存症が起こることがあるが、これらについての頻度などについて検討を行った報告はこれまでにない。また、中枢リンパ系である胸管について評価を行った報告もない。

リンパ浮腫に対する標準治療は、複合的理学療法と呼ばれる保存療法である。複合的理学療法には、弾性包帯や弾性ストッキングなどによる圧迫療法、徒手的リンパドレナージ、スキンケア、圧迫下の運動療法が含まれる。

複合的理学療法と並行して、手術療法が行われることもある。手術療法は大きく2つに分けられ、リンパ流路の再建を行う手術と、余剰組織の切除を行う手術に分けられる。再建手術ではリンパ液の排出路が再建されるため、術後には硬さ、重さなどが改善し、蜂窩織炎の頻度が減少するなどの効果があるが、患肢周径の縮小効果は大きくない。一方、切除手術では余剰な皮下組織や皮膚を切除するため確実に患肢周径が減少するが、リンパ液の鬱滞を改善するわけではなく、さらに現存するリンパ管を損傷する可能性もあるため、術後には厳重な保存療法が必要となる。

われわれは、再建手術のひとつであるリンパ管静脈吻合術を行っている(図1)。皮下組織内の集合リンパ管を顕微鏡下に皮下静脈に吻合することで、リンパ管内に鬱滞したリンパ液を皮下静脈に排出できるようにする手術である。二次性リンパ浮腫に対するリンパ管静脈吻合術の有用性については、これまでに複数の報告がある。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も、いくつかの報告があるが、いずれも症例数が少なく、効果があるとい

う報告と効果がないという報告が混在している。

以上のことを受け、今回の研究では、まず原発性リンパ浮腫患者におけるリンパ系併存症の有無や、胸管の形態異常について評価を行った。さらに、リンパ管静脈吻合術を受けた原発性下肢リンパ浮腫患者について後方視的に調査を行った。この研究により、原発性リンパ浮腫の病態やリンパ管静脈吻合術の適応が明らかになる。

【方法】

(1) 原発性リンパ浮腫患者の病態調査

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。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・美容外科に入院した原発性リンパ浮腫患者のうち、同意が得られた患者とした。MRI は Magnetic Resonance Thoracic Ductography (MRTD) という方法を用いた。3D ターボスピネエコー (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。

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、後方視的な調査を行った。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原発性リンパ浮腫患者とし、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。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) 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、後方視的な調査を行った。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原発性下肢リンパ浮腫患者とした。リンパ管静脈吻合術の効果は、下肢 5 箇所での周径をもとに評価を行った。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。

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

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。

ICG 蛍光リンパ管造影は、手術前日に ICG を第 1 または第 2 趾間に注射し、手術の直前に近赤外線カメラで観察して、リンパ浮腫の重症度を leg dermal backflow (LDB) stage に基づいて評価した。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。

リンパ管静脈吻合術は以下のように行った。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。

統計学的な処理として、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。

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）。

【結果】

（1）原発性リンパ浮腫の病態調査

10 人のうち、男性は 5 人、女性は 5 人であった。平均年齢は 33.4 歳（20～54 歳）で、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 15.4 歳（0～34 歳）であった。10 歳未満で発症した患者 4 人（No. 7～10）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. 6～10）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。

次に原発性リンパ浮腫の患者について包括的な評価を行った。最終的に 128 人について検討を行った。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。

グループ A では 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、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 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

最終的に 62 人、79 下肢について検討を行った。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。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。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。

ICG 蛍光リンパ管造影の結果に 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（ $p=0.023$ ）。

リンパ管静脈吻合術を行った結果、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 ）（図 3）。リンパ浮腫発症からの期間が長い患者においても、リンパ管静脈吻合術の効果は減弱しなかった。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、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、stage2、Stage4、

no backflow では術後に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、*distal backflow* では、約半数でしか周径の減少が得られておらず、周径の減少率も小さかった。特に、グループ B1 では *distal backflow* の患肢全例で術後に周径の増大を示していた。

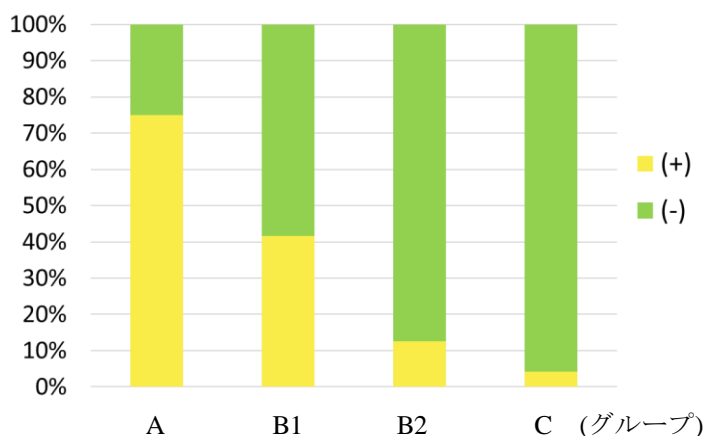
【結論】

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。

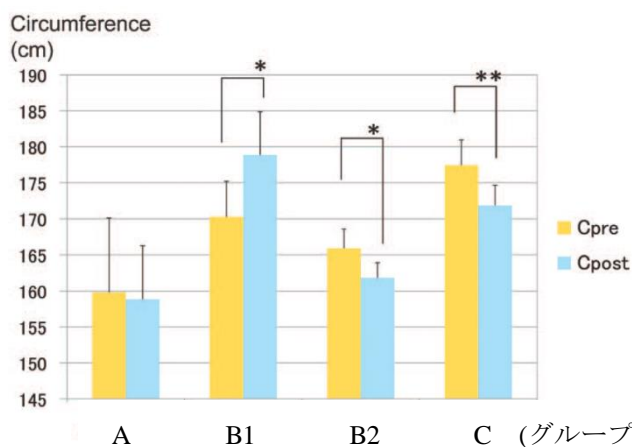
リンパ管静脈吻合術は原発性下肢リンパ浮腫に有効であった。11 歳未満でリンパ浮腫を発症した患者ではリンパ管静脈吻合術後も患肢周径の増大が認められており、リンパ管静脈吻合術の適応は慎重に判断すべきである。一方で、11 歳以上でリンパ浮腫を発症した患者では術後に有意に患肢周径が減少しており、リンパ管静脈吻合術のよい適応と考えられた。



【図 1】リンパ管静脈吻合術



【図 2】グループ毎のリンパ系併存症の割合



【図 3】グループ毎のリンパ管静脈吻合術前後の周径