

主論文

Three-Dimensional Imaging of Lymphatic System in Lymphedema Legs Using Interstitial Computed Tomography-lymphography

(下肢リンパ浮腫における CT リンパ管造影を用いた三次元的リンパ構造のイメージング)

[緒言]

続発性リンパ浮腫は、悪性腫瘍に対するリンパ節郭清術や放射線治療後に発症する慢性の四肢の腫脹である。四肢の著明な腫脹は運動機能の低下を引き起こし、さらに蜂窩織炎が頻発することで癌サバイバーの日常生活動作 (ADL) の低下の大きな一因となる。リンパ浮腫の病態はリンパ機能の低下によるリンパの異常な鬱滞とされているが、その病態は十分に解明されていない。原因の一つはリンパ浮腫の際の異常なリンパの流れが未だ不明であることが挙げられる。さらにこれはリンパ系のライブイメージングが難しいという技術的な問題が一番大きい。

臨床でリンパ管を描出する方法として、造影剤を皮下もしくは皮内に注射し、生理的に造影剤をリンパ管内に取り込ませる間接造影法があり、侵襲の少なさから様々な方法が開発されている。

リンパシンチグラフィは 1953 年から使用されている ゴールドスタンダードな検査であり、リンパ流の全体像が把握可能であるが、得られる画像が非常に不鮮明という短所がある。またシンチカメラが必要であり、放射線被曝という問題もある。

インドシアニングリーン蛍光リンパ管造影 (ICG-LG) は 2006 年に近赤外線観察カメラが発売されて以降急速に広まっている検査法で、放射線被曝なしに非常に高精細なリンパ管の走行が確認でき、さらにダイナミックな観察が可能となっている。しかしながら短所として、1.5cm 以上深部の観察が困難であること、全体像の把握が困難なことがあげられる。

CT リンパ管造影 (CT-LG) は 2003 年に Suga らによって報告された手技である。非常に高精細な画像が得られ、四肢全体の撮影に要する時間は 5 分ほどと画像が短時間で得られ、撮影機器も比較的普及している。欠点としては、放射線被曝があげられる。

我々は今回、Suga らの CT-LG の手技を応用して、CT によって四肢のリンパ管を高解像度で三次元的に観察した。さらにリンパシンチグラフィと ICG-LG を同一患者に施行し、CT-LG のリンパ浮腫における有効性を比較し検討した。この研究は四肢リンパ浮腫患者に対して CT-LG を行った初の報告である。

[対象と方法]

患者登録と身体検査

2013 年 11 月から 2015 年 8 月まで、岡山大学病院にて CT-LG、リンパシンチグラフィ、ICG-LG を 3 つの検査を施行された下肢リンパ浮腫患者 10 名、20 肢が研究に参加した。続発性リンパ浮腫患者 7 名 14 肢、原発性リンパ浮腫患者 3 名 6 肢であった。

患者は初診時、血液検査・胸部レントゲンを施行され、リンパ浮腫以外の下肢浮腫を生じるおそれのある疾患を持つ患者は除外されている。また、経験豊富なリンパセラピスト 2 名により身

体的理学所見と症候を取得し、国際リンパ学会リンパ浮腫ステージ分類により浮腫のステージを決定した。

すべての研究は岡山大学病院倫理委員会によって承認されたのち行われている（倫理 No.1052）。またすべての患者に十分な説明をしたのち同意を得て行われた。

CT-LG

CT-LG の手技は、2003 年に Suga らが乳癌のセンチネルリンパ節を同定するために用いた方法に準じている。疼痛緩和のため足背第 1~4 の各趾間腔に 1%キシロカイン®（アストラゼネカ、大阪）を 30G 針で各 0.2ml ずつ皮内注射したのち、イオパミロン®370（バイエル、大阪）を各趾間腔に 24G 針で各 1ml ずつ皮内注射した。その後 10 分間注入部位をマッサージし、造影剤注入終了から 30 分後に CT の撮影を行った。Aquilion TSX-101A（東芝メディカルシステムズ、栃木）を使用し、撮影条件は 120kv 250mA とした。つま先から踵径部まで 1mm スライスで撮影し、得られた DICOM データを医用画像解析ワークステーション AZE Virtual Place（AZE、東京）にて 3 次元画像構成を行った。

リンパシンチグラフィ

トレーサーとして、185MBq の 99mTc-DTPA-HSA を用いた。第 1、4 の各趾間腔に 27G 針で各 0.1ml ずつ注射したのち 5 分間注入部位をマッサージし、造影剤注入から 5 分後と 30 分後にシンチカメラ（GE Discovery NM/CT670、GE ヘルスケアジャパン、東京）を用いて全身像を撮影した。

ICG-LG

ICG 検査液はジアグノグリーン®（第一三共、東京）25mg に対し、蒸留水 2ml にて溶解したのち、1%キシロカイン®（アストラゼネカ、大阪）を 2ml 追加し用いた。足背第 1、4 の各趾間腔に ICG 検査液を 30G 針で各 0.1ml ずつを皮下注射した後、歩行運動を 30 分間行い、Photo Dynamic Eye®（浜松ホトニクス、静岡）にて下肢全体を撮影した。

解析

下肢における CT-LG は初めての試みであるため、まず検査プロトコルの検討を行った。20 肢のうち、早期リンパ浮腫（0 期：5 肢、I 期：3 肢、II 期早期：5 肢）を用いて、リンパ管を造影することができた部位を(1)停滞、(2)足背まで、(3)下腿まで、(4)大腿までの 4 グループに分けて同定率を検討した。同肢でリンパシンチグラフィでの同定率も比較した。次に 20 肢のうち、CT-LG で検出されたリンパ管 45 本を長軸に直交するスライスで直径を計測し、平均値と最少・最大値を算出した。直径を測る部位は検出されたリンパ管の 1 本の中で最も細い部位を計測した。また、CT-LG で検出されたリンパの皮膚への逆流現象（Dermal backflow of lymph: DB）の周囲の画像解析を行い解剖学的に評価した。

[結果]

検査プロトコールの検討

早期リンパ浮腫 (stage0-2e) の肢はリンパシンチグラフィでは大腿まで良好に造影された。しかし同群を今回の CT-LG のプロトコールで行うと、停滞 1 肢、足背まで 2 肢、下腿まで 10 肢、大腿部まで 0 肢と、造影剤の上行がリンパシンチグラフィと比べて劣っていた。各プロトコールを比較すると造影剤投与量は CT-LG が合計 4 ml、リンパシンチグラフィが 0.2 ml となっていた。投与箇所数はリンパシンチグラフィの第 1、4 趾間の合計 2 カ所で、CT-LG ではさらに第 2、3 趾間にも注射し合計 4 カ所であった。最終観察時間は CT-LG は 30 分、リンパシンチグラフィも 30 分であった。

CT-LG におけるリンパ管と DB の描出の解剖学的評価

CT-LG において描出されたリンパ管 (計 45 本) を評価すると、内腔の直径が平均 1.2 mm・最少 0.7mm のリンパ管を描出することができていた。

また DB も高コントラストの集合体として描出されていたが、ICG-LG で確認されるような DB の分類までは確認できなかった。また DB の深層にリンパ管を確認でき、さらに集合リンパ管から真皮に逆流するポイントを三次元 (3D) で観察できた。そこでは集合リンパ管が複数本の細かいリンパ管に分岐した後、真皮表層へ走行し DB へと移行していた。同部位のリンパシンチグラフィ・ICG-LG では DB のみで下層に存在するリンパ管は確認できなかった。

[考察]

本研究では、CT-LG を用いて下肢リンパ浮腫患者でのリンパ管の観察を行った。センチネルリンパ節の検査時のプロトコールに基づいて、下肢リンパ浮腫用のプロトコールを設定した。また比較のためリンパシンチグラフィと ICG-LG を同一患者に施行した。

プロトコールの検討を行うため、リンパ系の変性が少ない早期リンパ浮腫患者において各検査法を実施したところ、リンパシンチグラフィでは大腿部までリンパ管が良好に造影された。しかし今回のプロトコールの CT-LG では造影剤で描出されたリンパ管の範囲は足背から下腿までに限定され、大腿部の造影結果は不良であった。参考にした乳癌のセンチネル検査のプロトコールではリンパ管への取り込みは良好であり、本研究においても殆どの症例で末梢側のリンパ管は良好に造影されていることより、造影剤のリンパ管への取り込みは問題ないと考えられる。そのため単純に造影剤のリンパ管内の流れが遅いか、もしくはリンパシンチグラフィで使用するトレーサーと比べて CT-LG で使用するイオパミロン®がリンパ系への取り込みが弱いことなどが考えられる。

良好に造影された、足背・下腿における CT-LG を解剖学的に評価したところ、一般的な集合リンパ管の直径である 0.7~2.1 mm のリンパ管が高解像度で観察された。シンチグラフィではリンパ管の束をリンパルートとして観察することはできるが、1 本 1 本を詳細に観察できないため、CT-LG の大きなメリットと考えられる。またシンチグラフィや ICG-LG は 2 次元の検査のため深部の情報は得られない。そのため深部情報を含めた 3D で観察できる CT-LG がその点でも明らかに新規情報を得られる。しかし ICG-LG では DB の種類も容易に観察され、分類の報告がいくつ

かあるが、CT-LG ではそのような分類はできなかつた。つまり、解像度の点では ICG-LG には敵わないことが考えられる。この点は、今後の CT デバイスの発展とともに改善されうる。

CT-LG では 3D 情報が高解像度で検出できるため、DB の出現機序を示唆する画像が確認できた。DB 部分では集合リンパ管から細い複数のリンパ管が分岐し、それが真皮方向へ走行し DB に移行する。この所見を 3D で報告したのは我々が知りうる限り初めてである。DB とは皮膚組織もしくは皮下組織にリンパ液が貯留しているため名付けられたものであるが、その部位の詳細な状況については過去に報告はない。今回得られた情報によると、集合リンパ管から分岐して真皮へ向かうリンパ管は CT でも確認できるうる内径を持ち、これは通常深部へ流れるリンパが逆方向の浅い真皮に向かうことより、正常ではない新生リンパ管もしくは既存のリンパ管を逆流しているものを観察しているものと考えられる。そこからさらに毛細リンパ管を逆流して組織間隙にリンパの貯留をもたらすと考えられる。

今回のプロトコールでは中枢側の描出が十分ではなかつたが、描出されている部位の解剖学的情報は、解像度の点でリンパシンチグラフィに勝り、深部情報の点ではリンパシンチグラフィと ICG-LG に勝っていた。これらの情報は、未だ不明であるリンパ浮腫時のリンパの流れを明らかにしうる可能性がある。また今回のように DB の部位と発生機序を正確に描出できるようになれば、現在リンパ浮腫患者に行われているリンパ管静脈吻合術（LVA）の際の手術部位選択の貴重な情報になることが考えられる。

[結論]

リンパ浮腫患者における CT-LG による下肢リンパ管造影は、造影範囲が不十分という問題点はあったが、描出された範囲においては詳細な三次元解析が可能であり有効な方法と考えられる。また DB 部位では集合リンパ管から真皮へ向かって直接上向する複数のリンパ管の枝の存在が確認でき、リンパ浮腫の病態解明や手術部位決定などへの応用が期待される。