

平成 30 年 6 月 17 日現在

機関番号：82406

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19832

研究課題名(和文)MRリンパ管イメージングが先導するリンパ浮腫の診断・治療イノベーション

研究課題名(英文)MR Lymphangiography for the innovations in diagnosis and treatment of lymphedema

研究代表者

曽我 茂義 (Soga, Shigeyoshi)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・放射線医学・講師)

研究者番号：80365387

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：新たなリンパ管イメージング法である高分解能MRリンパ管造影(MRL)を用いた画像解析により、リンパ浮腫の進行に伴う病的MRL所見の変化パターンが見出され、また重症度を反映したMRLの新たな分類を作成した。MRL所見に基づきリンパ管静脈吻合などの超微小外科手術を行い、術前画像診断としての有用性を評価し、新しい治療戦略を提唱した。また新たなイメージングプロトコルを作成し、知見の乏しい上肢リンパ管や従来の手法で描出困難な末梢リンパ管を良好に描出し得た。各種のMRL手法と、その他現代のリンパ管イメージング法としてインドシアニングリーンによる蛍光造影、シンチ、リンパ節からの直接造影等を比較した。

研究成果の概要(英文)：Image analyses of high-resolution magnetic resonance lymphangiography (MRL), an emerging imaging method, revealed that patterns of abnormal MRL findings significantly change with the progression of the lymphedema. We developed an MRL severity classification for lymphedema based on these findings. Supermicrosurgical procedures including lymphovenous anastomosis were performed based on MRL findings to evaluate the usefulness of MRL as preoperative imaging. New treatment strategies were proposed based on the results. Novel MR imaging techniques showed the successful visualization of peripheral lymphatics that were difficult to delineate with conventional techniques. Comparison between various MRL methods and currently available techniques (fluorescence imaging with indocyanine green, lymphoscintigraphy, and intranodal lymphangiography, etc.) clarified advantages and disadvantages of each modality.

研究分野：放射線医学 画像診断 血管内治療 画像ガイド下治療

キーワード：リンパ管造影 MR Lymphangiography リンパ浮腫 リンパ管 MRI MRリンパ管造影

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

リンパ系は血管系と並ぶ循環の重要な一系統で、循環、免疫、腫瘍学の接点として注目されているが、簡便に可視化する画像診断手法が存在しなかったために、その知見は血管の画像診断に比して極めて乏しかった。WHOによるとリンパ浮腫の患者は世界に1.7億人存在し、がん手術の増加に伴い患者は増加し続けている。リンパ浮腫では、疼痛や四肢の変形のほか、歩行困難や感染、四肢切断に至ることもあり、多くの患者が生涯強い悩みを抱えている。

しかし、今日でもリンパ浮腫の根治療法、診断法は確立されておらず、診断は未だに医師の経験を基に他の鑑別疾患を除外して診断がなされ、また手術の後遺症と放置されることも多いのが現状である。

診断や治療の進歩が遅れている原因は、簡便な画像診断が存在しない事にある。リンパシンチはリンパ浮腫の確定診断を得るために非常に有用で、国際リンパ学会でも推奨されているが保険収載されておらず、また詳細な解剖学的情報が得られない。近年開発されたインドシアニングリーン(ICG)による近赤外線蛍光イメージングは有望だが、専用機器を要し深部の描出が困難で、リンパ管疾患の術前診断のためには保険収載されていない。

MRによるリンパ管描出は以前から試みられてきたが、リンパ管のサイズは微小で、良好なコントラストを得るのも難しいため、その手法や診断学は確立されておらず、治療への寄与についても知見が乏しかった。

我々は高い空間分解能を有する高分解能MRリンパ管造影(MRL)のプロトコルを作成し、1mm以下の微小な下肢リンパ管ネットワークの非侵襲的な描出を試みており、リンパ浮腫の診療への応用が期待された。これにより、近年根治も望める画期的手術として注目されているリンパ管静脈吻合術(LVA)でも、患者ごとのリンパ管形態、病態に合わせてオーダーメイド化した、ピンポイントのリンパ管吻合が可能となり、より低侵襲で高い治療効果が期待できる。これらの背景と初期研究により、高分解能MRLを用いて新たなリンパ浮腫の診断、治療法の確立を目指した。

2. 研究の目的

本研究では高分解能MRLによるリンパ浮腫患者の新規診断法の確立と治療への応用のため、形成外科と連携した臨床研究を行い、有用性を検証する。

3. 研究の方法

(1) MRL診断学確立のための所見解析

43症例の下肢リンパ浮腫患者において、高分解能MRL(図1)による画像所見を解析

し、国際リンパ学会のステージ分類や各種の臨床所見との対比を行った。

MRL所見に基づいて、新たな重症度分類としての下肢リンパ管のMRLドレナージパターン分類を作成し、その妥当性を検証した。

病因や性別、年齢等のサブグループで別個に解析し、特徴的画像所見を検索した。

リンパ浮腫の病勢進行に伴った造影MRLのDerma Backflow(DBF)所見の変化を検討し、ICG造影法によるリンパ浮腫のパターン分類と対比した。

(2) 手術所見、ICG所見との対比

MRLによるリンパ管形態と機能評価の後に外科的治療(LVAないしはリンパ節移植)が行われた27例で、術前所見、手術所見や術後経過等の臨床所見、手術時のリンパ管イメージングとして使用したICG所見等とMRLの対比を行った。

LVA後の患者では、吻合部の開存性評価にMRLが有用か検討した。

(3) 新たなMRイメージング手法の探索

上肢のMRLについては乳がん患者を中心にニーズが高いがこれまで報告例が非常に少なく、知見が乏しい。新たに作成した高分解能プロトコルを10例に対して施行し、画質、画像所見を検討した。

通常の下肢MRLで描出困難な小伏在系等のリンパ管を可視化するため、造影剤投与部位、投与方法を変化させリンパ管描出範囲との関係を検討した。

Heavily T2強調画像、DIXON法を用いた末梢領域の単純MRLを施行し、造影MRLとの画質比較をおこなった。

中枢リンパ管イメージングについての検討として、Heavily T2強調画像による単純MR thoracic ductography(MRTD)および鼠径リンパ節を超音波ガイドで穿刺し造影剤を投与する事によって得られる造影MRTD、リピオドールを鼠径リンパ節に投与してX線透視で評価する透視下 nodal lymphangiographyの比較を行った。

4. 研究成果

(1) リンパ管拡張とDBFの出現頻度、リンパ管描出の範囲にはステージ間で統計学的有意差が明らかとなり、リンパ管拡張が比較的早期から認められるなど、リンパ浮腫の進行、重症化に伴うMRL所見の変化のパターンが見出された。皮下の液貯留分

布についても特徴的な4パターンの所見が確認された。

(1) 新たに提唱したMRLのドレナージパターン分類とLower extremity lymphedema indexとの間にも相関が見られ、重症度分類としての妥当性が支持された。これまでMRLによるリンパ浮腫重症度分類の報告はなく、新たな知見であるので、現在論文投稿の準備中である。

(1) 症例数が限られているが、原発性リンパ浮腫症例のMRLパターンが3つに分類できる可能性が示唆されたので、引き続き評価が進行中である。

(1) MRLでは病状の進行に従って正常および3つのDBFパターンに分類し得ると考えられた(図2)。ICG造影の所見とも良く相関し、RSNA2017にて報告した。

(2) MRLは治療のDecision Makingや治療反応性予測、新たな治療アルゴリズム構築に有用と考えられた。またMRLにより流れが長く、かつ機能の保たれた複数のリンパ管、DBFや拡張などの圧上昇を示唆する部位を同定し、これらをターゲットとしてLVAを行うことで、より効率的なリンパドレナージを期待できるという、MRL所見に基づいた新たなLVAの系統的手術戦略をSLIMS conceptと命名し提唱した。これらの成果はRSNA2017、第76回日本医学放射線学会総会、第59回日本形成外科学会総会、第60回日本形成外科学会総会等で報告した。

(2) LVA吻合部の描出能については、MRLで明確に開存を確認できた症例が予測より少数で、現状ではこれが空間分解能の不足によるのか、実際に吻合部が閉塞しているためなのかの判断が困難であった。

(3) 上肢MRLではポジショニングやアーチファクトの課題があったが、左右の上肢を個別に撮影する事で高分解能3D撮影が可能で、RSNA2017で報告した。また下肢リンパ流異常との所見の対比につき第26回日本形成外科基礎学術集会で報告した。

(3) 造影剤の投与部位、方法を変え投与することで、新しい知見として通常の手法で描出困難なリンパ還流域を描出できることが判明した。

(3) 造影MRLでは通常medial superficial lymphatic pathwayを主体としたリンパ管描出が見られるが、非造影MRLではリンパ流に依存せず拡張リンパ管を描出できた。造影MRLで描出困難な領域のリンパ管も非侵襲的かつ簡便に描出し得る事

が明らかとなり、相補的な役割を担うと考えられた。しかし単純MRLの撮像原理上、周囲浮腫や炎症によるバックグラウンド上昇を来し、視覚評価スコアやsignal-to-noise ratioは造影MRLに劣った。また、非造影MRLではリンパ流やリンパ節の機能情報を提供できないデメリットも確認された。

(3) 単純MRTDでは健常例の大半で胸管の描出が可能であったが、乳び胸では胸水により胸管や損傷部位が不明瞭化する問題点の確認された。造影MRTDは中枢リンパ管のコントラストにアドバンテージがあるが、MRI室で鼠径リンパ節からの造影剤投与を行うのは煩雑で、透視下nodal lymphangiographyとの比較でも刺入部の造影剤漏出を早期に捉えるのが困難である点など、技術的にも難易度が高かった。なお、末梢の高分解能MRLに単純MRTDを組み合わせ、Total lymphatic imaging protocolとして新たな撮影プロトコルを作成し、1時間程度の現実的な検査時間で中枢リンパ管も評価可能となり、原発性リンパ浮腫などで問題となる、リンパ管合併奇形の描出などに有用性が期待される。

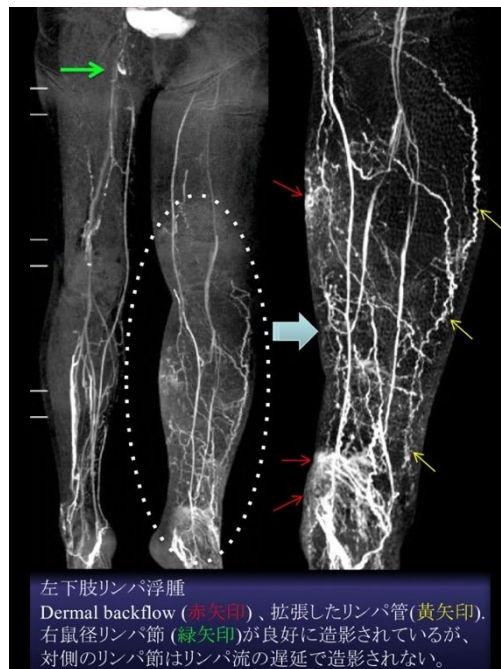


図1 高分解能MRLの例

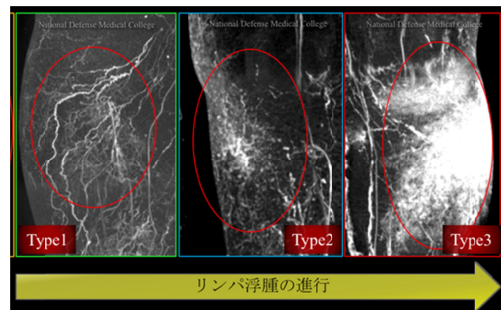


図2 MRLにおけるリンパ浮腫の増悪とdermal backflowのパターン変化

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 10 件)

(1) 曾我 茂義. MRI によるリンパ管の診断. 画像診断 2018 年; 未定. 査読有

(2) Horiguchi A, Edo H, Soga S, et al. Pubo-urethral stump angle measured on preoperative MRI predicts urethroplasty type for pelvic fracture urethral injury repair. Urology 2018;112:198-204. 査読有

(3) Ito K, Soga S, et al. Clinical outcomes of percutaneous radiofrequency ablation for small renal cancer. Oncology Letters 2017;14:918-924. doi:10.1016/j.urol.2017.09.038. 査読有

(4) Kumamaru K, Murayama S, Yamashita Y, Nojo T, Watanabe Y, Goto M, Maeda E, Echigo J, Soga S, et al. Appropriate imaging utilization in Japan: a survey of accredited radiology training hospitals. Japanese Journal of Radiology 2017; 35:648-654. doi:10.3892/ol.2017.6262. 査読有

(5) Mogi T, Toda H, Tatsuzawa Y, Fukutomi T, Soga S, Shinmoto H, et al. Clinically mild encephalopathy with a reversible splenial lesion and nonconvulsive status epilepticus in a schizophrenic patient with neuroleptic malignant syndrome. Psychiatry and clinical Neurosciences 2017; 71(3) : 212-212. doi:10.1111/pcn.12492. 査読有

(6) 曾我 茂義. 皮膚・皮下腫瘍の画像診断. PEPARS 2017;122:53-62. 査読無

(7) Shinmoto H, Tamura C, Soga S, et al. Anterior Prostate Cancer: Diagnostic Performance of T2-weighted MR Imaging and Apparent Diffusion Coefficient Map. AJR Am J Roentgenol 2015; 205(2) : W185-W192 doi: 10.2214/AJR.14.13392. 査読有

(8) Sakamoto Y, Soga S, Jinzaki M, et al. Evaluation of velopharyngeal closure by 4D imaging using 320-detector-row computed tomography. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery 2015;68(4) : 479-484. doi:10.1016/j.bjps.2014.12.020. 査読有

(9) Shinmoto H, Oshio K, Tamura C, Soga S, et al. Diffusion-weighted imaging of prostate cancer using a statistical model based on the gamma distribution. Magn Reson Imaging 2015; 42(1) : 56-62. doi:10.1002/jmri.24761. 査読有

(10) 三鍋 俊春, 曾我 茂義. MDCT および超音波検査による穿通枝の術前評価. 形成外科 2015; 58(6) : pp.587-595. 査読有

〔学会発表〕(計 16 件)

(1) Soga S, Ohnishi F, Shinmoto H, et al. State of The Art Peripheral Lymphatic Imaging: Now You Can See It!.

Radiological Society of North America 2017 (RSNA2017) mccormick place (Chicago, United States) 2017 年 11 月 26-30 日

(2) 大西 文夫, 森重 侑樹, 三鍋 俊春, 曾我 茂義, 他. パネルディスカッション1 リンパ浮腫治療の標準化をめざして: 適応, 治療結果の定量評価リンパ浮腫治療における lymphatic surgical ladder. 第 44 回日本マイクロサージャリー学会. シーガイアコンベンションセンター (宮崎県宮崎市) 2017 年 12 月 7-8 日

(3) 大西 文夫, 曾我 茂義, 他. MRI による四肢リンパ浮腫における皮下脂肪織内浮腫貯留分布に関する検討. 第 26 回日本形成外科基礎学術集会. ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター (大阪府大阪狭山市) 2017 年 10 月 19-20 日

(4) 鈴木 愛弓, 大西 文夫, 曾我 茂義, 他. 上肢リンパ浮腫に対する MR Lymphography の画像所見の検討. 第 26 回日本形成外科基礎学術集会. ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター (大阪府大阪狭山市) 2017 年 10 月 19-20 日

(5) 曾我 茂義, 大西 文夫, 新本 弘, 他. 高分解能 MR リンパ管イメージングによる治療の Decision Making と手術プランニング. 第 53 回日本医学放射線学会 秋季臨床大会. ひめぎんホール(愛媛県松山市) 2017 年 9 月 8-10 日

(6) Soga S, et al. Balloon-occluded retrograde glue embolization for intractable lymphorrhea from bilateral iliac lymphatics following surgery for rectal cancer. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe2017 (CIRSE2017) Bella Center (Copenhagen, Denmark) 2017 年 9 月 16-20 日

(7) Soga S, Ohnishi F, Shinmoto H, et al. High-resolution MR lymphangiography for the anatomical and functional assessment of lymphedema and other lymphatic circulation disorders. 第 76 回日本医学放射線学会総会. パシフィコ横浜(神奈川県横浜市) 2017 年 4 月 13-16 日

(8) 大西 文夫, 曾我 茂義, 三鍋 俊春. シンポジウム1 リンパ浮腫治療の今後 LVA の限界を押し上げる 系統的手術戦略とチームアプローチによる術後集中排液の取り組み. 第 60 回日本形成外科学会総会. 大阪

国際会議場(大阪市北区) 2017年4月
12-14日
(9) 呉 アンナ、大西 文夫、曾我 茂義. MR Lymphography でみる原発性リンパ浮腫の病態とLVA治療効果. 第60回日本形成外科学会総会. 大阪国際会議場(大阪市北区) 2017年4月12-14日
(10) 須山 陽介, 曾我 茂義, 他. Balloon-occluded retrograde embolization of massive chylous ascites. 第46回日本IVR学会総会. 岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市) 2015年5月18-20日
(11) Hamabe F, Soga S, Shinmoto H, et al. Uncommon Retroperitoneal Masses: CT and MR Imaging Findings. 第75回日本医学放射線学会総会. パシフィコ横浜(神奈川県横浜市) 2015年4月14-17日
(12) 大西 文夫, 曾我 茂義, 他. リンパ浮腫診断と治療のbreakthrough 病態把握から始まる系統的手術戦略 SLIMS Concept. 第59回日本形成外科学会総会. 福岡国際会議場(福岡市博多区) 2016年4月13-15日
(13) Soga S, Ohnishi F, Shinmoto H, et al. High-resolution MR imaging of lymphatic vessels: A promising novel approach for the diagnosis and treatment of lymphedema. 第74回日本医学放射線学会総会. パシフィコ横浜(神奈川県横浜市) 2015年4月16-19日
(14) 大西 文夫, 曾我 茂義, 他. MR Lymphography と手術戦略ー高い視点と広い視野ー. 第58回日本形成外科学会総会. ウェスティン都ホテル京都(京都市東山区) 2015年4月8-10日
(15) 大西 文夫, 継 涉, 御任 大輔, 桐渕 英人, 曾我 茂義, 他. リンパ管細静脈吻合術(LVA)追加手術の意義はあるか?. 第42回日本マイクロサージャリー学会学術集会. ラフレさいたま(埼玉県さいたま市) 2015年11月26-27日
(16) 曾我 茂義. 最新画像診断-顔面移植からリンパ管、頭皮までミクロへの挑戦、画像診断の限界を超える. 第88回FML理事会毛髪科学研究セミナー(東京都千代田区) (招待講演) 2015年04月01日

〔図書〕(計 1件)

Watanabe K, Soga S, Ohnishi F, Saremi F. Whole Body Imaging Anatomy, Lymphatics of the lower extremities. Thieme Medical Publishers. 2018 印刷中

6. 研究組織

(1) 研究代表者

曾我 茂義 (SOGA, Shigeyoshi)
防衛医科大学校・講師
研究者番号: 80365387

(2) 研究協力者

大西 文夫 (OHNISHI, Fumio)
埼玉医科大学・医学部・講師
研究者番号: 80327569

新本 弘 (SHINMOTO, Hiroshi)
防衛医科大学校・教授
研究者番号: 00206335

陣崎 雅弘 (JINZAKI, Masahiro)
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号: 80216259