

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461824

研究課題名(和文) MDCTを用いた間質リンパ管造影による四肢リンパ管のイメージング

研究課題名(英文) Novel lymphatic imaging of extremity using MD-CT interstitial contrast lymphangiography

研究代表者

山田 潔 (Yamada, Kiyoshi)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：10319965

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：間質造影によるCT撮影法(CTLG)にてリンパ管の解剖を研究した。イオパミドールを高容量で皮内に注射することで用量依存的にリンパ管を描出させることができた。また造影剤注入から30分以内に撮影する必要があった。3次元的なリンパ管の走行が確認でき、癌のリンパ行性転移やリンパ浮腫の評価治療に有用であると考えた。四肢のリンパ浮腫患者23例を対象としてCTLGを行った。画像所見を3次元的に解析し、excellent、good、fail、poorの4つに分類した結果、それぞれ11.5%、11.5%、21.7%、52.2%であった。軽度な合併症が11%で見られたがいずれも保存的に軽快した。

研究成果の概要(英文)：Validity of the MD-CT interstitial contrast Lymphangiography (CTLG) was evaluated in this study.

(1) Intradermal injection of the high concentration Iopamidol could be visualize the lymphatic channel in a dose-dependent manner. After injection of the contrast agent, CT scanning should be accomplished within 30 minutes because the contrast agent will diffuse into the interstitial tissue. Three-dimensional lymphatic structure can be confirmed, which considered to be useful for evaluating the lymphatic metastasis and lymph edema treatment. (2) CTLG was performed in 23 cases of extremity lymphedema. Analyzing three dimensional findings and were divided into four groups, Excellent(11.5%), Good(11.5%), Fair(21.7%), Poor(52.2%). (3) Minor complication were seen in 11%, which all were recovered conservatively.

研究分野：リンパ学

キーワード：リンパ管造影 リンパ管間質造影 間質造影 リンパ浮腫 画像診断 リンパ学

1. 研究開始当初の背景

リンパ管の解剖は、近年乳癌や悪性黒色腫などの固形癌に対して行われているセンチネルリンパ節の同定や、癌の転移を研究する上で極めて重要であり、必要不可欠となっている。さらに、乳癌や子宮癌の術後15~40%に発症するといわれる四肢のリンパ浮腫についても、その発生機序や長期経過が不明であり、この際にもリンパ管の解剖が非常に重要である。

近年、リンパ管をマッピングするための様々な方法が開発されているがいずれも一長一短で、とくに生体においてこの細くて透明なリンパ管を可視化する技術はまだまだ発展途上であり確立されたものはない。

現在行われているリンパ管のマッピング方法としては、直接造影法と、間質造影法があり、前者は侵襲高いため近年は後者が頻用されている。間質造影にはリンパシンチグラフィ、MRI リンパ管造影法、ICG リンパ管造影法、そして本研究で扱う CT リンパ管造影法などがあるが、侵襲度、検査時間、画像解像度、コストなど鑑みて最良の方法は明確となっていない。また、各検査のプロトコルについても標準的な指針が出ていないのが現状である。

2. 研究の目的

我々はより侵襲が少ない間質造影を基本として、MDCTによってリンパ管を高解像度で三次元的に、かつ包括的に描出する方法(間質 CT リンパ管造影法: CTLG)を開発し、2011年2月より研究を開始している(岡山大学倫理委員会 No.1052)。

これまでのパイロットケースの結果では、従来の方法に比較して検査にかかる時間は短く、非常に高精細・鮮明な画像が得られ、かつ筋膜上など深部のリンパ管も描出可能であり、さらに三次元の立体的なリンパ管の走行が確認できている。

この基盤研究では、CTLGの手技を確立し、健常人のリンパ管走行など解剖学的知見のupdateを行うこと、および四肢のリンパ浮腫患者のリンパ管の走行を解析し、癌の治療やリンパ浮腫の治療に役立てることを目的としている。

3. 研究の方法

本研究で用いる CTLG の手技は、2005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、核医学検査が施行不可能な施設において、間質に一般的なヨード系造影剤を注入してセンチネルリンパ節とそれに続くリンパ管とを造影するものを基本としている。以下の3つのテーマについて研究を行った。

(1) CTLG の手技の確立 (平成 25 年)

CTLG の手技の確立のため安全でリンパ管の描出が良好なヨード造影剤の選択と、最適な撮影タイミングの評価を行った。対象はリ

ンパ流に障害のないボランティア下肢で複数種類の非イオン系 X 線造影剤を用い、造影剤注入から CT 撮影までの時間を設定し、各条件でのリンパ管の描出状況を検討し、CTLG の手技の確立を行った。

四肢末梢の指間部において、あらかじめ造影剤注入部位に局所麻酔含有クリームを ODT として貼付し、1 時間後に同部位に 27G 針にて造影剤を 1ml ずつ、合計 6 か所に皮内注射する。30 分間マッサージを行ったのち 64 列 MDCT にて 1mm スライスで四肢の撮影を行い、得られた DICOM 画像を AZE® Virtual Place ワークステーションで画像処理を行いリンパ管の三次元画像を構築する。得られた画像はその描出状態に応じて 4 段階の評価を行い、さらにリンパ管の走行するレイヤーや分岐・合流の状態、本数、太さなどの項目についても評価を行った。

(2) 臨床症例における CTLG のリンパ管描出に関する検討(平成 26 年)

上記で得られた CTLG の手技を用いて臨床のリンパ浮腫患者を International Society of Lymphology (ISL) による Stage0 から 3 の 4 グループに分け、各グループにおけるリンパ管のイメージングを行い、得られた画像所見を解析しその有効性を評価した。

(3) 臨床症例における CTLG の合併症の評価と他のモダリティとの比較(平成 27 年)

臨床例においてさらに症例数を重ね、合併症の検討を行った。短期と長期での身体的合併症(アレルギー、蕁麻疹、嘔気、喘息、呼吸困難、血圧低下、ショック、心肺停止、その他)について評価表を用いて検討を行った。

また、他のモダリティとして ICG 蛍光リンパ管造影でのリンパ管イメージングとの比較検討を行った。ICG 蛍光リンパ管造影は近年頻用されている手技の一つであるが、浅層のリンパ管描出に長けている。この描出状況を CTLG と比較してこの検査方法の妥当性を評価した。

4. 研究成果

(1) CTLG の手技の確立(平成 25 年)

イオパミドールを高容量で皮内に注射(イオパミロン 370 ; 1 か所 1ml x 4) することで用量依存的にリンパ管を描出させることが可能であった。また造影剤注入から撮影までのタイミングは、注入直後にマッサージを行いできるだけリンパ管内に造影剤をとりこませ、30 分以内に撮影する必要があると考えられた。

(2) 臨床症例における CTLG のリンパ管描出に関する検討(平成 26 年)

病院内の臨床研究倫理委員会にて承認されたプロトコルにて同意の得られた四肢のリンパ浮腫患者 23 例を対象とした。得られた画像所見を 3 次的に解析し、

excellent、good、fair、poor の4段階に分類した結果、それぞれ3例(11.5%)、3例(11.5%)、5例(21.7%)、12例(52.2%)であった。注入から撮影までの若干のタイミングのずれやリンパ浮腫がベースにあるため個々のリンパ血流機能の差異により、リンパ管の描出具合にばらつきが生じていると考えられた。

(3)臨床症例におけるCTLGの合併症の評価と他のモダリティとの比較(平成27年)

合併症は11%で見られたが、造影剤注入部位の発赤や嘔気などで、いずれも保存的に軽快した。またICGリンパ管造影検査と比較できたものは11例あり、そのうちリンパ管の走行がマッチした症例は7例(63.6%)であった。

以上により、MDCTを用いたリンパ管のイメージング方法の確立、有効性と安全性の評価ができた。

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 0 件)

[学会発表] (計 9 件)

① Kiyoshi Yamada, Yoshihiro Kimata, Liposuction plus distal LVA for lower extremity lymphedema, 2nd International Symposium of Lymphedema surgery, 2016年4月2日, Tokyo

② Kiyoshi Yamada, Kumiko Matsumoto, Narushi Sugiyama, Akira Shinaoka, Yoshihiro Kimata, Masako Honda, Maki Miyake, Lymphedema treatment in Okayama University, Lymphedema lecture in Kousei Hospital, 2016年3月11日, Okayama

③ 山田潔、木股敬裕、岡山大学におけるリンパ浮腫の集学的治療、第34回愛媛形成外科医会、2014年11月29日、愛媛県松山市

④ 山田潔、木股敬裕、形成外科領域におけるICG蛍光法、第7回蛍光Navigation Surgery研究会、2014年10月18日、京都府京都市

⑤ 山田潔、木股敬裕、リンパ浮腫の治療 外科的な治療と予防、第30回日本皮膚悪性腫瘍学会学術集会、2014年7月5日、東京都

⑥ 山田潔、杉山成史、木股敬裕、LVAと術前後理学療法について、第57回形成外科学会総会・学術集会、2014年4月10日、長崎県長崎市

⑦ 山田潔、杉山成史、品岡玲、木股敬裕、リ

ンパ浮腫の診断・評価・治療における蛍光リンパ管造影法の役割、第6回蛍光Navigation Surgery研究会、2013年10月19日、兵庫県神戸市

⑧ Kiyoshi Yamada, Kazuaki Yamaguchi, Hiroo Suami, Yoshihiro Kimata, Peripheral Venous Angle Plasty, 24th congress of International Society for Lymphology, 2013年9月19日, Rome, Italy

⑨ 山田潔、岡山大学のリンパ浮腫診療の取り組み、香川県立中央病院リンパ浮腫特別講演、2013年6月28日、香川県高松市

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

<http://www.prsokayama.com/#!lymphedema/c3v7>

<http://www.prsokayama.com/#!researchfield/c22s1>

<http://www.okayama-u.ac.jp/user/hos/rinpa/fusyu.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

山田潔 (YAMADA Kiyoshi)

岡山大学 形成再建外科 助教

研究者番号：10319965

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

松本久美子 (MATSUMOTO Kumiko)

岡山大学 形成再建外科 医員
研究者番号：20616049