

I. 新しい画像診断技術：光超音波イメージングによるリンパ管の可視化

慶應義塾大学医学部形成外科学教室 特任助教

梶田 大樹

慶應義塾大学は、平成27年から内閣府による革新的研究開発推進プログラム ImPACT の一つである「イノベティブな可視化技術による新成長産業の創出」に参加し、光超音波イメージングという新しい画像診断技術の価値実証フェーズとして、リンパ管を中心に、新たな画像診断手法の開発に取り組む機会を得た。平成30年には、キヤノン株式会社、株式会社日立製作所、ジャパン・プローブ株式会社によって開発された試作機による臨床研究を立ち上げ、ヒトのリンパ管を捉えた世界初となる画像をいくつも得ることができた。

光超音波イメージングとは、光を照射された吸光体が熱膨張し、その際に発生した超音波（光音響信号）を検知して、対象を画像化する技術である。ImPACTで開発された試作機では、血液中のヘモグロビンから光音響信号を得ることで、非侵襲的に微細な血管の三次元画像を得ることができる。

リンパ管を可視化するには、インドシアニンググリーン（ICG）を吸光体として用いる必要がある。ICGを手足の皮下に注射すれば、ICGは自然とリンパ管に取り込まれるため、光超音波イメージングによる可視化が可能となる。

本装置により、深さ2cmまでの直径0.2mmのリンパ管を描出できる。形成外科では、癌患者に対するリンパ節郭清術の合併症として生じる四肢リンパ浮腫の手術治療の一つとして、リンパ管-細静脈吻合術（LVA）を行っている。LVAの手術計画を立てるにあたり、リンパ管の位置を事前に把握することは重要である。従来は、赤外線カメラを用いたICG蛍光リンパ造影が主流であったが、これはリンパ管の大まかな位置しか分からず、吻合相手の細静脈の情報は全く分からないという課題があった。本装置では脈管を3次元画像として可視化できるのでリンパ管と細静脈の相互の位置関係を高解像度で把握でき、吻合に的確なリンパ管と静脈の選択が可能となりLVAの手術計画において非常に有用であった。

さらに本装置では、直径20mmの大きさで、リアルタイムの動画像を得ることが可能である。リンパ管は間欠的に平滑筋が収縮することでリンパ液を送り出していることが知られていたが、今回の臨床研究を通じて、世界で初めて、ヒトの1本1本のリンパ管の中を間歇的に流れるリンパ流の可視化に成功した。形態だけでなくリンパ管の平滑筋機能も解明されればリンパ浮腫診療の発展に大いに貢献できると期待される。

本講演では、現在は世界で慶應義塾大学でしか得られないリンパ管の光超音波画像を多数ご紹介させていただきたい。

II. リンパ管の MR イメージング : MR Lymphangiography を中心に

防衛医科大学校放射線医学講座 准教授

曾我 茂義

リンパ浮腫の患者数は世界に2億5千万人とされ、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、感染、歩行困難や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マネージメントや診断法は十分に確立されているとは言い難く、早期診断や適切な治療介入の機会を逸してしまう症例も多い現状がある。

リンパ浮腫に限らず、リンパ管疾患の診断や治療の進歩が遅れている主たる原因の一つは、簡便で高精細な画像診断手法が存在しなかったことにある。これはこの20年間の間に大きく進歩した血管の画像診断の状況と対照的で、リンパ管の画像診断は未だ発展途上である。

このような現状の中で、近年の大きなリンパ管診断学の進化の一つとしてMRIによるリンパ管イメージングであるMR lymphangiography (MRL) やMR thoracic ductography (MRTD) の登場があり、我々は従来から形成外科と連携し、これらを積極的に施行し診療に活用している。

ガドリニウム造影剤を用いた造影MRLは、通常のMRI検査では描出困難であった微細なリンパ管ネットワークを非侵襲的に高い空間分解能で3次的に描出する事が可能で、リンパ流の鬱滞や皮下へのリンパ液漏出、リンパ管低形成などの病態が明瞭に可視化できるほか、リンパ流やリンパ節の機能情報も提供可能である。加えて、一般的に普及したMRI装置で施行可能で、高い安全性が示された低侵襲な検査である。

近年では造影剤投与を必要としない非造影MRLによる末梢リンパ管のイメージングや鼠径リンパ節からのnodal lymphangiographyのテクニックを用いた中枢リンパ管の造影MRLなどの手法も開発されており、MRIによるリンパ管イメージングは更なる発展を遂げている。

MRLやMRTDにより非侵襲的なリンパ管解剖と機能の評価が可能となってきており、リンパ浮腫の診断やその外科的治療であるリンパ管静脈吻合等の治療プランニング、治療方針決定などへの有用性が多く報告されるようになってきている。これらの新たなMRIイメージングの手法は、今後のリンパ管疾患の診療および研究に重要な役割を担うと考えられ、本講演ではその現状と最近の知見を紹介したい。

15:40 ~ 16:15

Ⅲ. リンパ管造影とリンパ系インターベンション

慶應義塾大学医学部放射線科学教室（診断） 専任講師

井上 政則

リンパ漏に対するインターベンション（塞栓術，硬化療法）は新しい治療である。元来，リンパ管の直接的なイメージングは足背のリンパ管穿刺によるリンパ管造影によって行われたが，これは手技的難易度も高く，時間もかかる手技であった。リンパ管シンチは解像度の問題からインターベンションには直接利用は困難である。近年，単径リンパ節の直接穿刺によるリンパ管造影が施行可能であることが認識されたことにより，本邦でリンパ系インターベンションが限られた施設で急速に普及してきている。リンパ管は全身に存在するため，全身のリンパ漏が治療の対象となり，極めて有用である。しかし，現時点では多くの診療科にリンパ系インターベンションの存在，有用性が認識されているとはいいがたいのが現状である。

本講演では，リンパ系の解剖を概説した後に，リンパ管造影の歴史，様々なリンパ漏に対する塞栓術/硬化療法について概説を行う。

リンパ解剖，リンパの流れ

小腸上皮細胞から吸収された脂肪はカイロミクロンとなり，微絨毛中の毛細リンパ管から腸間膜のリンパ管を経て，下肢や肝からのリンパ液に合流する。これによりリンパ液に中性脂肪滴が加わり，外観がミルクのような乳白色の乳びとなる。これらのリンパ流は合流して腹部の乳び槽を形成する。その後乳びは，乳び槽から鎖骨上窩の静脈に注ぐ人体最大のリンパ管である胸管内を経て静脈に灌流する。このため，リンパ管の損傷部位により漏れる液体の性状が異なる。

リンパ節内リンパ管造影

鼠径部のリンパ節を超音波ガイド下に穿刺してリンパ管造影を行う方法である。古典的な足背のリンパ管を剖出して，微細なリンパ管にカニューレションを行うリンパ管造影と比較して容易に施行可能である。これにより，骨盤から胸管までのリンパ管を描出することが可能となる。

乳び胸水

病態：

様々なリンパ漏の中で，乳び胸水は重篤になり得る病態ある。悪性疾患，先天的異常，外傷，手術など様々な疾患，病態で生じる。本邦の乳び胸の原因として外傷性が6割程度であり，そのうち手術に起因したものが5割程度であるとの報告もある。食道手術ではやや頻度が高く，これに肺切除後や心大血管術後が続く。通常術後に胸腔ドレーンからの排液が多いことを端緒に疑われる。乳びの多量流出による蛋白や脂肪の低下，脂溶性ビタミンの欠乏による低栄養，リンパ球喪失による血中リンパ球の減少などの代謝，免疫機能の低下，循環不全などが大きな問題となり，生命に関わる重篤な病態へと進行することを留意して対応する必要がある。

治療：

1. 保存的治療

乳びの初期対応として，まずは保存的治療として，絶食・高カロリー輸液，脂肪制限食または中

鎖脂肪酸を含んだ食事摂取による保存的治療が行われている。オクトレオチドの皮下注も乳び胸に対し使用され有効である。排液量が1000ml/日程度以下であれば、保存的治療が効果的とされているが、多量の乳び胸水では、他の治療が選択肢となる。

2. 胸膜癒着術，胸管結紮術

胸膜癒着術は、直接的な治療ではなく、以後に手術が行われる場合の障害になる可能性を持つため、適応には慎重になるべきである。また胸管結紮術は確立された治療ではあるが、比較的短い間隔での再手術となり、患者にとっても低侵襲とはいえない。

3. 胸管塞栓術

胸管塞栓術は本邦では、ここ数年で脚光を浴び始めている手技であるが、実はその歴史は古く1990年代にCopeらが動物実験にて安全性を検討した後に臨床での初期経験を報告している。手技の流れは鼠径部のリンパ節からのリンパ管造影→透視下に腹部乳び槽を穿刺→マイクロカテーテルによる胸管のカニューレション→胸管塞栓の流れとなる。この一連の手技の中で乳び槽の穿刺とマイクロカテーテルでの胸管カニューレションが一番の難所であるが、一旦塞栓が成功すれば、通常速やかに乳び胸水は改善する。

腹部のリンパ漏

腹部領域でもリンパ節郭清を含めた様々な術後にリンパ漏が生じることが報告されている。婦人科手術後や腎移植後のリンパ漏、鼠径部のカットダウン後のリンパ漏はどの施設でも遭遇する合併症である。これらは比較的容易に、リンパ管の塞栓術で治療が可能であるが、腹部リンパ管の解剖は複雑であり、リンパ液の漏出の流れに関してはまだ解明されていないことも多い。漏れが乳びか否かで、ある程度リンパ漏の原因診断や部位を絞ることができるが、特に逆に乳び腹水の治療方法はいまだ確立されていない。本講演ではこれらのリンパ漏以外にも肝内リンパからのリンパ漏や乳び尿等にも言及を行いたい。

IV. 脳のリンパ流におけるアクアポリンの役割

慶應義塾大学医学部薬理学教室 教授
安井 正人

脳の水動態というと、脳血流に加えて、脳脊髄液、血液脳関門などを真っ先にイメージされると思う。一方、解剖学的に脳には毛細リンパ管が存在しないことは、それほど注目されてこなかった。脳のリンパ流に関しては、諸説があるが、今から約5年前に提唱された「glymphatic system」が注目を集めている。脳実質にはリンパの対流があり、この流れが脳の神経活動によって生じた代謝産物等を脳実質から除去する上で重要な働きをなしていること、その分子メカニズムとして水チャネル、アクアポリン4 (AQP4) が関与していることが示された。また、脳リンパの流れが睡眠中に活性化されることが示されたことも大変話題を呼んでいる。脳のリンパ排泄の機能不全は、アミロイド β ($A\beta$) をはじめとする脳代謝産物のクリアランスの低下をもたらすため、アルツハイマー病のみならず、他の神経変性疾患の病態とも深く関与していると考えられる。

AQP4は哺乳類の脳に主に発現している。興味深いことにAQP4は神経細胞での発現は認められず、グリア細胞のアストロサイトの突起に局限して分布している。その分布から、脳脊髄液や脳循環系における水動態に関与していると考えられてきた。したがって、AQP4の制御機構の解明はその生理学的意義の解明のみならず、関連疾患における病態生理の解明や分子標的創薬を進めていく上でも極めて重要だ。我々は、全身麻酔薬であるプロポフォールがAQP4の水チャネル活性を可逆的に抑制することを発見した。AQP4は自己免疫疾患、視神経脊髄炎 (NMO) の自己抗体の抗原であることが最近明らかになった。患者の自己抗体がどの様にAQP4を認識するか、高速原子間力顕微鏡 (AFM) による一分子ライブイメージングでその様子が解明されつつある。

我々は、脳のリンパ流におけるAQP4の関与を様々な疾患の病態生理との関係で研究している。具体的には、脳AQP4欠損マウスを用いて、AQP4とアルツハイマー病やALSとの関連を検討している。本シンポジウムでは、脳リンパ流におけるAQP4の役割を概説し、AQP4の機能制御といくつかの神経変性疾患の病態生理の関連について最近の研究成果を紹介したい。

V. Glymphatic system と MRI

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻高次医用科学講座量子医学分野 教授
長縄 慎二

脳の老廃物排泄機構はグリンパティックシステム(Glymphatic system)と呼ばれ、近年、動物実験で発見されアルツハイマー型認知症の発症に深く関与するアミロイドベータやタウの排泄にも関与すると言われている。また緑内障や正常圧水頭症との関連も示唆されている。Glymphatic systemの存在については、まだ議論はあるものの、脳内には何らかの間質液移動はあるものと思われる。Glymphatic systemの活動は睡眠時に活発となるとされる。このような睡眠や認知症との関連から、広く世間の注目を集めることとなっていると思われる。我々はGlymphatic systemのヒトでの可視化にいち早く取り組み、初期の成果を報告してきた。実は、これ以前より、メニエール病にみられる内耳の内リンパ水腫の画像化も長年取り組み、世界で初めて患者において成功して方法を確立した。内リンパ水腫の画像化成功から約12年が経過した現在、世界中で我々が開発した方法での内リンパ水腫の画像検査が行われるようになってきた。この内リンパ水腫の画像化技術がGlymphatic systemの評価法に繋がりがつつある。さらに最近、我々は、内リンパ水腫の体積とグリンパティックシステムの入口である基底核周囲の血管周囲腔の経静脈ガドリニウム造影剤投与4時間後での造影効果の間に負の相関があることを報告した。また、グリンパティックシステムの出口である脳脊髄液へのガドリニウム造影剤の漏出が健常者において皮質静脈から起こること、そしてその漏出程度に年齢依存性がみられることも示した。これらとは別に脳内における血管周囲腔に沿った方向の水の移動と認知機能の関連を拡散テンソル画像で特殊な処理を行うことで示すこともできた。これらの我々の成果はまだグリンパティックシステム解明の端緒に過ぎないが、今後、世界中で研究がさらに進み、ヒトにおいて非侵襲的に脳の老廃物排泄機構を画像で解析できるようになれば、神経変性疾患の病態解明において大きな進歩となるであろう。