

博士(医学) 鈴木 実

### 論文題目

Impaired lymphatic function recovered after great saphenous vein stripping in patients with varicose vein: venodynamic and lymphdynamic results

(下肢静脈瘤患者におけるリンパ機能障害は大伏在静脈ストリッピング手術後に回復する：静脈およびリンパ還流動態の検討結果)

### 論文の内容の要旨

[はじめに]

下肢静脈瘤患者では、静脈弁破壊から生じる静脈逆流と静脈高血圧によりしばしば下肢の浮腫を生じる。静脈逆流は不可逆性であり、その進行とともに慢性静脈還流不全となり下肢の症状は悪化する。一方、リンパ経路は組織間に漏出した水分やタンパク質の回収、免疫細胞の移動など、体内の恒常性を維持するのに重要な還流経路であるが、静脈還流不全とリンパ還流動態との関連性は明らかにされていない。その理由として、簡便なリンパ流の評価法がこれまでなかったことが挙げられる。我々はインドシアニンググリーン(ICG)を用いた近赤外蛍光リンパ管造影法により、リンパ還流をリアルタイムで観察し、その輸送時間(transit time: TT)を計測するリンパ還流機能検査法を考案した。今回、その手法を下肢静脈瘤患者に応用し、手術前後のリンパ還流動態を評価することにより、静脈還流不全とリンパ還流との関連性について検討した。

[患者ならびに方法]

2006年3月から2008年6月の期間に当院で手術を施行した下肢静脈瘤患者39人50肢を対象とした。超音波検査で静脈逆流の範囲を評価し、空気容積脈波計により、静脈瘤の大きさを表す下肢静脈容積(venous volume: VV)、逆流の程度を表す静脈充満指数(venous filling index: VFI)を計測した。また、臨床病期分類(CEAP classification)により、患者群を軽症群(class 2-3)と重症群(class 4-6)に分類して比較した。リンパ流の観察には、浜松ホトニクス社製近赤外観察カメラシステム(PDE: photodynamic eye)を用いた。立位にて足背に0.5% ICG 0.3 mlを皮下注射し、リンパ管内を還流するICGを、PDEで蛍光としてリアルタイムに観察し、足背から膝までの到達時間(TT)の計測を行った。検査は手術前と術後6ヶ月に行い、それぞれの値の変化を比較検討した。コントロール群として、健常ボランティア15人30肢に、VVとVFIおよびICG TTの測定を行った。

[結果]

手術は逆流を認める大伏在静脈の抜去(ストリッピング術)が行われた。手術前のVVは、病期進行に伴い段階的に増加し、それぞれの群間で有意差を認めた(89.6±21.0, 111.2±36.6, 147.6±52.5 ml, control, C2-3, C4-6, respectively, P < .01)。また、VFIも同様に病期進行に伴い段階的に増加した(1.4±1.1, 4.3±2.8, 7.2±3.7 ml/sec, control, C2-3, C4-6, respectively, P < .01)。

ICG 蛍光リンパ管造影によるリアルタイムな観察の結果、静脈瘤患者では、拡張した静脈瘤の手前でリンパ管の蠕動が停滞する様子が観察され、TT はコントロール群より有意に延長していた(587±97, 484±82, 252±29 seconds, C4-6, C2-3, control, respectively, mean±SD,  $P < .01$ )。また、VV と TT、VFI と TTの間にはそれぞれ有意な相関が認められた( $r = 0.31$ ,  $P < .01$ ,  $r = 0.48$ ,  $P < .01$ , respectively)。また、静脈還流動態の指標である VV と VFI は手術後に有意に改善していた(VV: 120±43 and 90±30 ml, VFI: 5.0±3.2 and 1.3±1.1 ml/sec, pretreatment, at 6 months, respectively, mean±SD,  $P < .01$ )。一方、リンパ還流の指標である TT も同様に、術後 6 ヶ月の時点では、術前に比べ有意に短縮していた(501±67, 340±38 seconds, pretreatment, at 6 months, respectively, mean±SD,  $P < .01$ )。

#### [考察]

下肢静脈瘤では慢性静脈還流不全のため、下肢の浮腫や倦怠感、色素沈着、皮膚潰瘍などの症状を呈するが、その静脈機能不全を定量的に評価する検査として、空気容積脈波検査は広く用いられている。VV は下腿静脈の容積を表し、VFI は下腿に血液が再充満する変化量から静脈逆流の強さを示す。これらの指標は臨床病期分類の重症度と相関することが報告されている。静脈瘤の症状は、これまで静脈機能不全によって起こるものとされてきたが、今回の検討から、リンパ還流障害も起きていることが判明した。その原因として 2 つの理由が考えられる。静脈還流不全では、静脈高血圧により血管の透過性が亢進し、その結果再吸収が阻害されるため、組織間隙中の水分量は増加する。しかし、血管の組織間隙水再吸収能力には限界があり、リンパ管には過剰の組織間隙水が流入してくることになる。過剰のリンパで充満したリンパ管は疲弊し、その蠕動ポンプ機能は低下することが動物実験から報告されており、過負荷によるリンパ管の機能障害が起きている可能性がある。もう一つは、下肢の集合リンパ管は、大伏在静脈と交差するような形で伴走して、ソケイ部に到達する。したがって、拡張充満した大伏在静脈とその分枝静脈瘤による集合リンパ管への物理的な圧迫が、リンパ還流に影響を及ぼしている可能性がある。今回の検討で、静脈還流動態とリンパ還流動態の間には関連があることが示唆された。更に、手術により慢性静脈還流不全が改善することに伴い、リンパ還流異常が改善したことから、リンパ還流異常は回復可能な病態であることが示唆された。ICG は肝機能検査や網膜の血管造影検査などに広く用いられ、副作用もほとんどない試薬である。この ICG 蛍光リンパ管造影法の最大の利点は、安全性であり、さらに安価、簡便かつリアルタイムな観察が可能である。今後、日常診療において、様々な疾患のリンパ還流動態を調べる新しい検査法として、ICG 蛍光リンパ管造影の応用は有用であると考えられた。

#### [結語]

下肢静脈瘤における慢性静脈還流不全は、リンパ還流異常を伴うことが判明した。ストリップ手術で静脈還流不全を改善させることにより、リンパ還流障害も改善することが ICG 蛍光リンパ管造影により証明された。

### 論文審査の結果の要旨

申請者は、近年本学第2外科で確立したインドシアニングリーン (ICG) を用いた近赤外蛍光リンパ管造影法を用い、下肢静脈瘤患者のリンパ還流をリアルタイムで観察し、これまで不明であった静脈還流不全とリンパ還流との関連性について検討した。

本学附属病院で手術を施行 (2006年3月～2008年6月) した下肢静脈瘤患者39人50肢を対象とし、健常ボランティア15人30肢の結果と比較した。超音波検査で静脈逆流の範囲を評価し、空気容積脈波計により、下肢静脈容積 (venous volume: VV)、静脈充満指数 (venous filling index: VFI) を計測した。また CEAP classification により、軽症群 (class 2-3) と重症群 (class 4-6) に臨床病期を分類した。立位にて足背に0.5% ICG 0.3 ml を皮下注射し、リンパ管内を還流する ICG を、浜松ホトニクス社製近赤外観察カメラシステム (PDE: photodynamic eye) を用いてリアルタイムに観察し、足背から膝までの到達時間 (TT) を計測した。静脈瘤患者では、TTはコントロール群より有意に延長していた。また、TTはVVとVFIとの間にそれぞれ有意な相関を認めた。術後6ヶ月の検査ではVV及びVFIが改善し、これに伴いTTも術前に比べ有意に短縮した。これらの結果より、下肢静脈瘤における慢性静脈還流不全は、リンパ還流異常を伴うと結論づけた。

これまで不明であった静脈還流不全とリンパ還流の関連を、本学で確立した低侵襲で簡便な手法を用いて解析し、静脈還流不全の病態におけるリンパ還流不全の関与を初めて明らかにした点を審査員一同高く評価した。

以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 浦野 哲盟  
副査 間賀田 泰寛 副査 美津島 隆