

主 論 文

Histological Evaluation of Lymphaticovenular Anastomosis Outcomes in the Rat Experimental Model: Comparison of Cases with Patency and Obstruction (ラット実験モデルを用いたリンパ管静脈吻合術後の組織学的検討 ：開存例と閉塞例の比較)

[緒言]

リンパ浮腫の治療法は保存的治療と外科的治療に大別される。外科的治療法として、これまで主に脂肪吸引術等の容量減少手術が行われてきた。近年、1mm以下の血管やリンパ管を顕微鏡下に吻合するスーパーマイクロサージャリー技術の発達に伴い、リンパ管静脈吻合術 (Lymphaticovenular anastomosis : 以下 LVA) や血管柄付きリンパ節移植術が普及してきた。このうち LVA は比較的安全に、手術侵襲が少なく、また局所麻酔下でも施行可能なことなどから、現在多くの施設でリンパ浮腫の外科的治療の第1選択の術式となっている。

LVA はリンパ流の鬱滞によってリンパ管内に貯留したリンパ液を静脈に還流するリンパ流改善術であるが、実際の臨床現場で、保存的治療や体重変化等の影響を除外した純粋な手術結果の評価は困難である。このため、手術結果は患肢の周計変化や浮腫症状の変化を通じて間接的に行われている。また、リンパ管と静脈という組織学的に異なる構造物を吻合するが、術後の経時的な開存率、開存期間、閉塞要因等の詳細に関しては不明な部分が多い。臨床の現場においては、過去に LVA を行った部位を再度開創する機会ほとんど無く、加えてリンパ流改善手術という観点から吻合部を採取して組織学的に検討することは出来ない。この為、これまでに LVA の術後変化に関する報告はほとんど無い。

今回、我々はリンパ管静脈吻合の動物実験モデルを用いて吻合部の開存率及び、閉塞要因の検討を行い、リンパ管静脈吻合術において長期間吻合部の開存を維持するための要点について検討した。

[材料と方法]

雄のウィスターラット 20 匹を用いて、ラットの腰部リンパ管及び腸腰静脈を用いてリンパ管静脈吻合を行った。全ての実験手技は、過去に微小血管吻合術及びリンパ管静脈吻合術の経験が 100 例以上ある著者が術者となって行われた。

(動物実験の詳細)

全身麻酔後に下腹部の正中切開を施行。腰部リンパ管及び腸腰静脈を同定後、丁寧に剥離を行った。次にリンパ管及び静脈を切離し、通常の LVA の端々吻合術と同様にリンパ管の末梢側が静脈の中枢側に繋がる様に 11-0 ナイロン糸を用いて吻合を行った。吻合後、吻合

血管が周囲の組織に圧迫されないように配置し、腹部を開創した。コントロールとして、腰部リンパ管及び腸腰静脈を切離した後に吻合を行った群をそれぞれ 10 例作成した。(ラット LVA にモデルに関しては、副論文：A Novel Lymphaticovenular Anastomosis Rat Model を参照)

術後 1 週間の時点で全身麻酔下に腹部を再開創し、吻合部の開存を確認した。閉塞例に関してはこの時点で吻合部を含むリンパ管及び静脈を切離し組織採取を行った。開存例に関しては再度閉腹し、1 ヶ月の時点で再開創し、吻合部の開存の有無を確認した後、同様に組織採取を行った。光学顕微鏡及び電子顕微鏡を用いて、採取した組織のリンパ管部・静脈部・吻合部の 3 断面で組織学的検討を行った。

[結果]

吻合部の開存率は吻合直後・1 週間後・1 ヶ月後の時点でそれぞれ 100%・70%・65%であった。一方、コントロールケースとして吻合を行ったリンパ管及び静脈の開存率はそれぞれ術後 1 ヶ月の時点で 100%であった。

(組織学的検討)

① コントロールケース

コントロールケースに関しては、吻合部周辺のリンパ管及び静脈は通常の構造を保っており有意な変化は認めなかった。吻合部を含む断面において周辺部よりやや肥厚した象を認め、吻合部における術後の瘢痕性変化と考えられた。

② LVA 開存例

i) リンパ管及び静脈の断面像

静脈は 3 層構造を保っており、数層の内皮細胞層を覆うようにして内弾性板が認められた。中膜は非常に薄く、平滑筋層の外側に外膜が認められた。また、血管の栄養血管も確認された。リンパ管に関しては、1 層の内皮細胞を数層の平滑筋が取り囲む構造となっていた。各層は静脈と比較して非常に薄い構造であった。リンパ管内の弁構造も確認された。静脈・リンパ管とも内腔に血球細胞を認めず、通常の解剖構造を保っていた。

ii) リンパ管静脈吻合部

吻合部付近では瘢痕様の組織によって壁の肥厚が確認された。加えて、一方の壁に仮性瘤様の隆起が形成されていた。吻合部付近を電子顕微鏡で観察すると、内腔に平行に弾性繊維の増生と膠原繊維の厚い層構造が確認された。未分化な血管が再生機構の活性化を示唆していた。一方、内膜自体の変性はほとんど無く、吻合部を含めてリンパ管から静脈に向けてスムーズな移行が見られた。仮性瘤様の部分では、皮下組織は内腔に向かってやや直行するような構造となっているが、内膜レベルでは他の吻合同様にリンパ管から静脈に向けてスムーズな移行が見られた。

③ LVA 閉塞例

i) リンパ管及び静脈の断面像

静脈の内皮細胞及び静脈の内弾性板は縮小し、静脈の内腔は狭小化していた。静脈壁内に空泡を認め、また、開存例では静脈壁内に認められた栄養血管も途絶しており、血管周辺組織との剥離が認められた。リンパ管も部分的に内膜の連続性は途絶えており、内腔は認めるものの血球細胞が充満し閉塞していた。

ii) リンパ管静脈吻合部

リンパ管と静脈の吻合部付近で内腔は狭小化していた。吻合部を含めリンパ管及び静脈の内腔は血球細胞で充満していた。吻合部付近を電子顕微鏡で確認すると、内膜の移行が不整で内膜下の組織が内腔に露出している部分に一致して、血小板の凝集が見られた。血小板周囲には変形した赤血球が集属し、血管内腔に充満していた。一方、吻合付近でもリンパ管から静脈への内膜移行のスムーズな部分においては、変形した赤血球は認めるものの、血小板の凝集は認めなかった。

[考察]

光嶋らは、電子顕微鏡を用いたリンパ浮腫患者のリンパ管構造の組織学的変化に関する検討について報告している。LVA術後の開存率の評価としては、インドシアニンググリーン蛍光造影法を用いて体表から観察を行っている報告が散見される。一方、LVA術後の組織学的変化に関しては、今回の検討が初めての報告であると考えられる。

術後の吻合閉塞のメカニズム

今回の検討では、コントロールケースはいずれも長期間の開存を保っており、閉塞の原因は単純な技術的要因ではなく、その他の要因であると考えられた。パチェット及びグロビツキーらは、犬のリンパ浮腫モデルを用いたLVA術後の経時的な開存率の検討を行っており、この報告によるといずれも経時的に開存率は減少している。前川らのLVA術後患者におけるインドシアニンググリーン蛍光造影を用いた検討でも同様に経時的な開存率の減少を認めている。これらの開存率の減少は浮腫によるリンパ管内圧の上昇がLVAによって解消されることで、リンパ管への血液の流入が起これ閉塞が惹起されると推測している。今回のLVAモデルにおいてはリンパ管内圧の上昇は無く、これらの推論の検討は出来ない。今後、リンパ管圧と開存率の関係に関しては検討していく必要がある。

一方、今回の検討では別の閉塞要因が示唆された。閉塞例においてはリンパ管と静脈の吻合部付近での内膜の移行が不整となっており、血管内腔に露出した内皮下組織に血小板が凝集している像が認められた。血小板の凝集は血管内腔の狭小化や赤血球等の他の血球細胞の変形及び接着を惹起したものと推測された。反対に開存例においては、内皮細胞の移行はスムーズで内皮下組織の内腔への露出は認めなかった。吻合部付近に認められた瘤様構造の部分では、内皮細胞の移行はスムーズであり、吻合時の縫合部のピッチが広い部分に一致して瘤様構造を形成したものと考えられた。

LVA における要点と注意点

今回の検討から、内皮下組織の内腔への露出を防ぐことが、長期間の開存を保つために最も重要な要素であると考えられた。この点から、LVA の吻合様式として過去に報告されている静脈角形成術や側端吻合・側々吻合における連続吻合術では内皮下組織が内腔に露出しやすく、術後に閉塞を来しやすいたことが推測された。一般にリンパ管は静脈と比較して非常に脆く薄い。この為、術中にリンパ管の断端を確認するのは困難であり、吻合時にテクニカルエラーを起こしやすい。それゆえに、丁寧に断端を確認し、正確に外反する様に吻合を行うことが開存を得るために最も重要と考えられた。また、今回の瘤様構造の部分が直接の閉塞の要因とならなかった様に、過度に密な吻合は必要ないと考えられた。今回の実験モデルは、LVA の術後開存率と閉塞要因の検討に関するものであるが、今後、LVA の開存率とリンパ浮腫患者における浮腫の改善との関係に関しては検討を行う必要があると考えられた。

[結論]

ラット実験モデルを用いて、LVA術後の組織学的検討を行い、手術時における要点について検討を行った。吻合部の内皮細胞の不規則な配列が閉塞の1要因と考えられた。この結果を臨床にフィードバックする事で、LVAの手術成績の向上が期待される。