



Title	肝リンパ造影に関する実験的並びに臨床的研究
Author(s)	佐古, 正雄
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1975, 35(9), p. 733-745
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17952
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

肝リンパ造影に関する実験的並びに臨床的研究

神戸大学医学部放射線医学教室 (主任：橋本和之教授)

佐 古 正 雄

(昭和50年3月10日受付)

(昭和50年4月9日 最終原稿受付)

Hepatic Lymphography

Masao Sako

Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

(Director: Prof. Kazuyuki Narabayashi)

Research Code No.: 510

Key Words: Contrast medium, Indirect lymphography,
Hepatic lymphography, Liver disease

Indirect lymphography of the liver was successfully performed using a new water soluble contrast medium which consisted of 65% meglumine iodamide and 2% nonionic surfactant (polyoxyethylene hydrogenated castor oil).

In the experimental investigation, 5 ml of the contrast medium was injected into the dog liver at a rate of 2 ml/min under general anesthesia. At completion of the injection, several lymphatic vessels were well opacified, which follow an arching course toward the hilus where the lymph nodes were clearly outlined. No significant cellular changes could be obtained in the dog liver submitted to this procedure.

Clinically the lymphography was performed in 18 patients by injecting 10 to 15 ml of the contrast medium percutaneously into the parenchyma of the liver under local anesthesia. The patients submitted to this procedure were those with liver cirrhosis, chronic hepatitis and obstructive jaundice. At completion of the injection several lymphatics were opacified extending to the hilus in tortuous and interlacing structures, which could definitely distinguish from the vascular systems. The lymphographic visualization could be obtained in all of the cases and the hilar lymph node were opacified in 5 cases.

The lymphographic findings of the diseases were studied to evaluate the advantage of this procedure.

a) Liver cirrhosis in 6 cases: The lymphatic vessels showed irregularity and rigidity of the margin and marked tortuosity was characteristically demonstrated showing ripple-like appearance which was considered to be a distinctive feature in this disorder. In 4 cases unusual contrast filling of the lymphatic vessels were observed coursing toward the diaphragm.

b) Chronic hepatitis in 6 cases: Irregularity and rigidity were recognized only in 2 cases and "rippling pattern" was not significant through the course of the lymphatic vessels. While unusual course toward the diaphragm was demonstrated in 4 cases.

c) Obstructive jaundice in 6 cases: Mild dilation and beaded appearance were prominent features

of the lymphatic vessels.

No immediate or delayed untoward reactions could be obtained in the patients submitted to this procedure.

In the investigation, hepatic lymphography was clinically established by means of indirect lymphographic method using a newly devised contrast medium, and that enabled to demonstrate the characteristic patterns of the lymphatic vessels in some diseases of the liver. The procedure may become a useful radiodiagnostic method providing a valuable adjunct to the other examinations in the diagnosis of liver diseases.

緒 言

肝疾患における血流動態の研究は多いが、近年 Dumond¹⁾ や Blomstrand²⁾ 等が肝硬変症の肝リンパ生成が増加することを報告して以来、その他慢性肝炎や胆汁うっ滞症などに関与する肝リンパ系の役割が注目され、これら疾患の病態を把握する上に血管系のみならず、リンパ系を含めた脈管学の立場から考察する必要がある。しかし現在まだ肝リンパ系の形態及び動態を明らかにする検査方法は確立されていない。

著者は肝リンパ造影は形態及び動態の把握を可能ならしめ、肝疾患の診断に寄与し得るものと考え、肝の一次リンパ系路造影を目的とした造影剤を試作し、実験的ならびに臨床的に肝リンパ造影法を考案し、レ線学的診断意義を検討した。

I 実験的研究

1. 造影方法

実験は、体重7~10kgの雑種成犬を用いた。あらかじめ絶食させ、sodium pentobarbital (25 mg/kg) の腹腔内麻酔を施し、次いで開腹し、肝の左外側葉辺縁部に直視下で、24号アトム翼状針を約2 cmの深さに実質内刺入する。陰圧を以て針先が血管あるいは胆管内にないことを確認したのち刺入部と肝表面をアロンアルファで接着固定した。

造影剤の注入は速度を一定にするため、シャープS式動脈内持続注入器 (Model SIP-II) を用い、刺入した翼状針と注入器のポリエチレンチューブとはアダプターで接合する。注入速度はモーターの回転速度により適宜変えることができ、1分間に1 cc, 2 cc, 3 ccの3段階とした。

2. 造影剤

a. 性状

試作造影剤は水溶性造影剤である64.9%の meglumine iodamide を基剤とし、これに非イオン性界面活性剤 polyoxyethylene hydrogenated castor oil (HCO-50) を2%の割合で混和溶解せしめた無色透明の溶液で、ヨード含有率28.5%、粘度 6.1% cps (37°C) である。(Table 1)

Table 1. Contrast Medium

Content		
98%		2%
65%-Meglumine Iodamide		Polyoxyethylene hydrogenated castor oil
Properties		
Conc. of Iodine	Viscosity (37°C)	LD ₅₀ (mouse I.V.)
30%	6.1 cps	11.5 g/kg

b. 造影能

試作造影剤の対照として既存の水溶性造影剤 meglumine iodamide (Conraxin L) を用い、同一手技で夫々5頭2群に肝リンパ造影を施行し、リンパ管の造影濃度を比較した。即ち densitometer によつて肝陰影上に重つた肋骨の2点 (R₁, R₂) と、リンパ管の任意の2点 (L₁, L₂) における黒化度の比を $DR = \frac{R_1 + R_2}{L_1 + L_2}$ とした。さらにこれを縦軸にとり、横軸には注入開始後から30秒毎の観察時間をとつて、造影濃度曲線を描いた。

c. 副作用

造影剤の LD₅₀: 試作造影剤の急性毒性を検討するため、体重26~32 gの dd 系マウス80匹を用

い、静注による LD_{50} を測定した。

また肝リンパ造影を行った実験犬は造影後1時間、1週間、1カ月、3カ月および6カ月と生存せしめ夫々を sodium pentobarbital 静注による致死後、肝を摘出し、HE染色をもつて本造影法の組織学的検索を行った。

血清トランスアミナーゼ：造影前及び試作造影剤を使用の2時間後、および1週間後に夫々大腿静脈より採血した後、GOT、GPT、Al-phosphatase 値の変動を検索した。また meglumine iodamide のみを用いて両造影剤の影響を比較検討した。

3. X線撮影

造影剤注入前および造影剤注入開始後にX線透視下で撮影を行った。撮影方向は左側臥位とし、注入開始後5分間は30秒毎に、5分から10分間は1分毎に、その後は注入部における造影剤の消失状態及び尿路系への排泄状態を観察しつつ適宜撮影を行った。

4. 実験成績

1. 造影剤注入速度

注入速度が1 cc/min ではリンパ管像の一部を認めるが、その濃度は淡く全域の明確な造影像は得られなかった。また3 cc/min では主として門脈への逆流や肝静脈系への流入が多くなり、リンパ管像は淡く、時には高い注入圧による肝組織の断裂が腹腔内へ造影剤を漏出せしめることがあり良好なリンパ管像は得難い。最も適した注入速度は2 cc/min である。

2. 造影経過

試作造影剤を2 cc/min の速度で注入すると1 cc注入した時点で注入部にまず少量の造影剤がpoolされ、次いでその辺縁から3～4条のリンパ管が造影されはじめ (Fig. 1)、造影剤量が5 ccに達すると注入部より肝門部にいたる6～7条のリンパ管がすばやく、かつ明瞭な索状影として描出される (Fig. 2)。また同時期には1～2個の肝内部リンパ節が円型の辺縁整な像として認められる。このリンパ管像は注入終了2分後には注入側から徐々に消褪しはじめ (Fig. 3) 同時にリン

パ節像も次第に淡くなり、これら造影像は7分後に全く消失し、pyelogram を認めるようになる (Fig. 4)。注入部の造影剤の deposit は注入終了後から徐々に消褪し、30分後にはわずかな斑状影として残存するにすぎない。

この造影経過を示したものは15例中9例 (60%) であり、他の6例では門脈あるいは肝静脈が共に造影された。しかし血管像は淡く、注入終了と同時に速かに消失し、リンパ管像が残り読影に支障はきたさない。

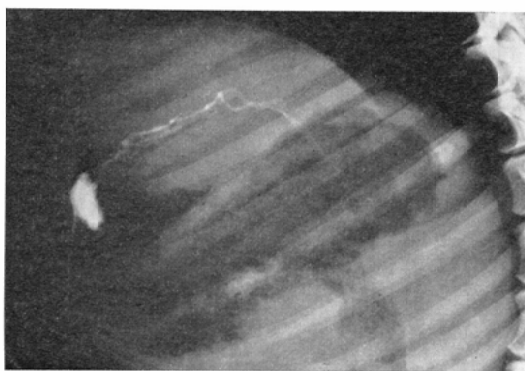


Fig. 1. Contrast medium was automatically injected at a rate of 2ml/min. Film at one minute shows intraparenchymal deposit of the contrast material, beginning to fill a few lymphatics from the site of injection.

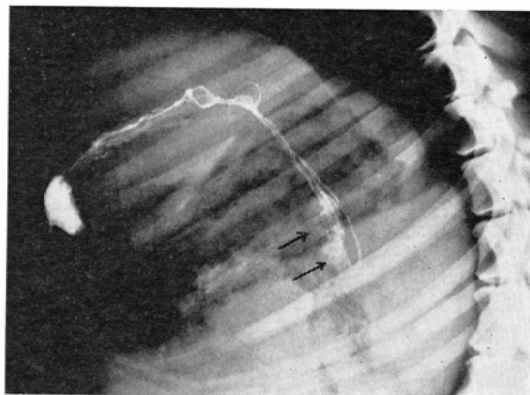


Fig. 2. At completion of injection (5ml), several lymphatics are well opacified which follow an arching course toward the hilus and lymph nodes at the hilus are clearly outlined with smooth margin.

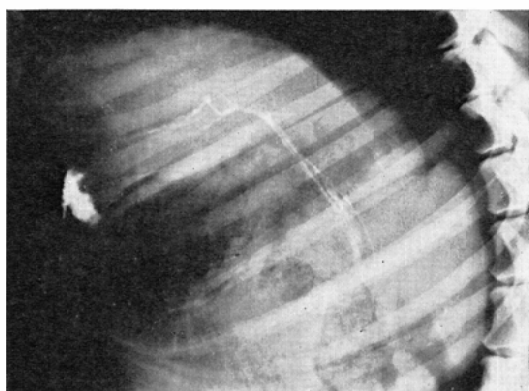


Fig. 3. Two minutes after completion of injection the lymphatics begin to empty from the site of injection and the lymph nodes are less opacified.

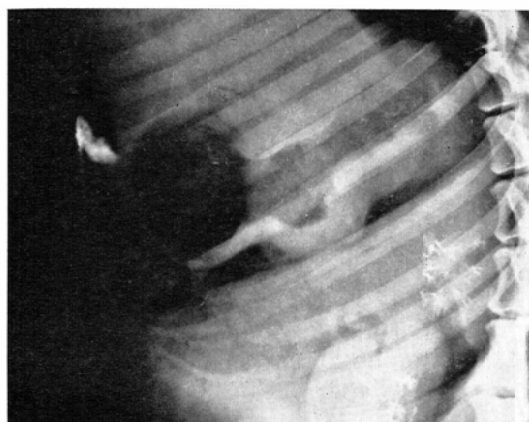
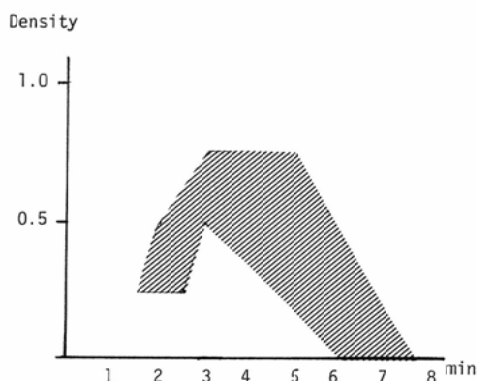
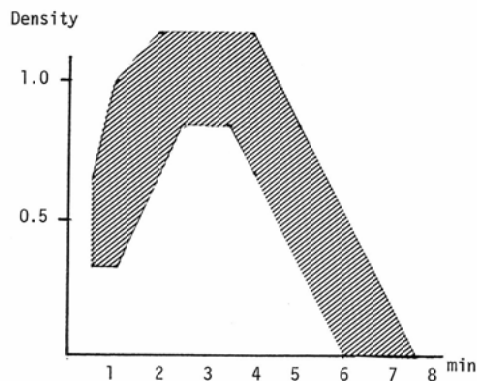


Fig. 4. Seven minutes after completion of injection the lymphatics are completely emptied out and pyelogram is obtained.

Table 2 A Comparison of radiographic Density of the Lymphatics
(a) Meglumine Iodamide & Nonionic Surfactant (b) Meglumine Iodamide



by Intrahepatic Deposition of the Contrast Medium (5ml) at a Rate of 2ml/min

3. 造影能

試作造影剤を用いた5例では全てに明瞭なリンパ系路の造影がみられ、そのうち4例に1~2個の肝門部リンパ節像を認めた。これら5例の造影濃度曲線は Table 2 aのごとくで、いずれも注入開始後30秒から造影濃度が速かに上昇し、2分で最高値に達しその値は 0.7~1.3と高い。その後4分を境に次第に下降線を呈している。

一方既存の水溶性造影剤 meglumine iodamide を用いた5例では、注入後主として門脈や肝静脈が small radicle を介して造影され、リンパ系路の造影はきわめて不良で、1例では全く造影され

なかつた。これらの造影濃度曲線は Table 2 bに示す。造影濃度の上昇は緩慢で、最高値は 0.5~0.7と低く、注入終了後1分を境に下降することを示している。

4. 副作用

造影剤注入に際し、呼吸、心拍、血圧等他覚的な全身状態の異常は認められない。

試作造影剤の LD_{50} は dd 系マウスを用い静注を行い、Litchfield, Wilcoxon 法により算定した値は 11.5 g/kg で、その信頼限界は 13.340~9.914 g/kg である。

組織学的検索は造影後2時間の摘出肝組織像で

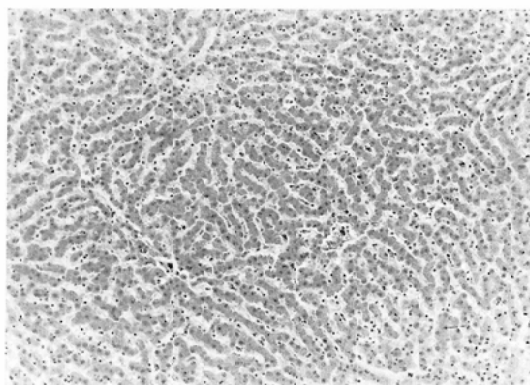


Fig. 5. Microphotogram of liver tissue obtained from a dog 30 days after lymphography. No significant cellular changes are observed in the liver parenchyma around the injection site.



Fig. 6. Glisson's capsule is clearly demarcated with smooth limiting plate and no inflammatory change can be seen.

は、穿刺針挿入部の被膜下に小さな出血巣がみられ、一部 hemosiderin を貪食した Kupffer cell が認められるが、肝細胞には変性、壊死はなく他に異常所見を認めない。

造影1カ月後の組織像では刺入部の被膜直下に小さい線維化巣があり、hemosiderin を貪食した Kupffer cell も共に見られる。また刺入部の周囲ではこの線維化によつて軽度の肝細胞索の乱れが見られる。しかし細胞変性、壊死巣はなく、Disse 腔の拡大や glisson 鞘の線維化と炎症等もない。(Fig. 5, 6)

また3カ月および6カ月後の組織像もほぼ同様に、穿刺挿入部に軽度の線維化を認める他には特に異常所見は見られない。

血清トランスアミナーゼ値は造影後の変動を Table 3 に示す。試作造影剤では GOT, GPT が造影2時間後にそれぞれ30~70 Karmen U. の上昇を来すが、1週後には回復し、対照と比べて明らかな差はない。

一方 meglumine iodamide では造影2時間後に上昇をみるが、試作造影剤とはほぼ同値を示し、一週後に回復する。

アルカリ、フォスファターゼは造影による変動を全く認めない。

II 臨床応用

1. 対象

肝疾患ことに肝リンパ系の関与が大きいとされている肝硬変症、慢性肝炎および胆汁うっ滞症を

Table 3. Changes of Transaminase Value after Intraparenchymal Deposition of the Contrast Medium

65% Meglumine Iodamide with Nonionic Surfactant					65% Meglumine Iodamide				
	Trans-aminase	Control	after 2 hrs.	after 1 week		Trans-aminase	Control	after 2 hrs.	after 1 hrs.
Case 1	GOT	65	110	95	Case 1	GOT	83	126	95
	GPT	22	53	30		GPT	16	42	21
Case 2	GOT	59	106	53	Case 2	GOT	45	86	48
	GPT	47	116	49		GPT	28	59	25
Case 3	GOT	55	98	57	Case 3	GOT	61	112	65
	GPT	38	84	35		GPT	40	95	42

(Karmen U.)

(Karmen U.)

対象とした。肝硬変症および慢性肝炎は腹腔鏡を用いて biopsy を行い診断の確定した症例であり、胆汁うっ滞症は全て胆道結石による症例で、全例手術により確認されている。

2. 造影手技

術前処置は試作造影剤による過敏症の有無を検査し、更にヒスタクール 1 cc を筋注する。ついで右側胸部を局麻したのち、1号カテラン針を第7～8肋間で肝実質内に3～4 cm 刺入せしめ、陰圧を以つて針先が血管あるいは胆管内にないことを確認する。この穿刺針は、ポリエチレン製チューブで注射器に接続する。

造影剤の注入はX線透視下で観察しながら手圧で行い、リンパ系路が最も良く造影される速度を適宜調節しながら注入する。注入速度が速いと血管像が強調されリンパ系路の造影は淡く、遅いときも同様リンパ系路の造影が淡い。最も適した速度は10秒間に3～5 cc で、total 10～15 cc を注入する。

造影終了後は止血剤、抗生物質を投与し、出血予防のため右側臥位として2～3時間安静にさせた。

3. 使用造影剤

造影剤に添加する界面活性剤は、日本薬局方第8版試験法の無菌および発熱試験に適合したHCO-50の10%水溶液を Conraxin L に混和し、その使用濃度は1～2%である。

4. 成績

a. 造影経過ならびに造影能

造影剤の注入を開始すると注入部に一致して造影剤が pool しはじめ、注入量が増すにしたがつて次第に大きくなる。注入量が3～5 cc に達すると、この pooling 像の辺縁から1～2条のリンパ管が出現しはじめ (Fig. 7), 10～15 cc が注入されると注入部より肝門部にいたる数条のリンパ管が明瞭な索状影として造影された。(Fig. 8) これらリンパ管像は、その走向や分岐および tapering の欠如等の形態から血管系とは明らかに区別することができる。18例に施行し、全例にリンパ管像



Fig. 7. Film: 3ml of contrast material was injected in a patient with active chronic hepatitis shows small deposit of medium beginning to fill a lymphatics appearing from the site of injection.

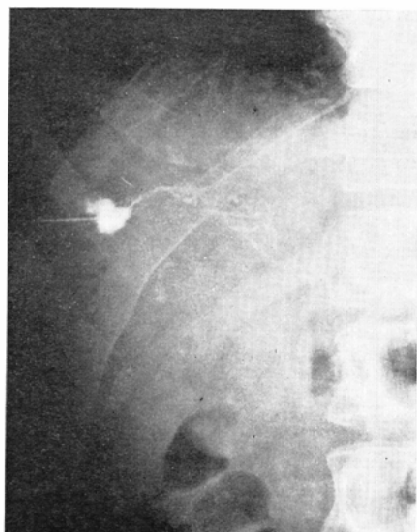


Fig. 8. At completion of injection (15ml) several lymphatics are opacified extending to hilum in tortuous and interlacing structures, which can definitely distinguish from vascular system.

を認め、5例は肝門部リンパ節が造影された。

造影濃度はリンパ管の黒化度を東京光電式 densitometer を用いて測定し、実験的研究の項で既に述べた如く、リンパ管の造影濃度比 (DR)

Table 4. Clinical Cases

Cases		Length (cm)	Number	Diameter (mm)	Irregularity	Tortuosity rate (Tr)	Density	opacified course of lymphatics
Liver Cirrhosis	34 M	7.7	1	2	+	1.42	卅	H
	55 F	5.0	2	1	+	1.0	卅	H
	70 M	5.5	1	1.5	+	0.75	+	D
	52 F	7.0	1	0.7	+	0.86	卅	D
	55 M	7.5	2	1.5	+	0.80	卅	D
	41 M	4.5	3	1.5 (mean 1.4)	+	1.6 (mean 1.07)	卅	H & D
Chronic Hepatitis	29 M(a)	7.5	4	1.0	+	0.8	卅	H & D
	64 M(i)	7.0	2	1.0	+	0.43	卅	H
	26 M(a)	7.5	3	1.0	—	0.40	卅	D
	31 M(a)	5.3	1	0.8	—	0.40	卅	D
	41 M(a)	5.0	3	1.2	—	0.75	卅	H & D
	38 M(i)	6.5	2	0.9 (mean 1.0)	—	0.49 (mean 0.51)	卅	H
Cholestasis	57 F	7.5	5	1.5	—	0.67	卅	H
	46 M	8.0	1	0.8	—	0.25	卅	H
	42 M	5.0	3	0.5	—	0.6	+	H
	44 M	6.0	1	1.0	—	0.5	+	H
	52 M	5.7	2	1.5	—	0.8	卅	H
	42 M	6.0	2	2.0 (mean 1.4)	—	0.67 (mean 0.59)	卅	H

(a): active chronic hepatitis

H: Lymphatics coursing toward the hilus

(i): inactive chronic hepatitis

D: Lymphatics coursing toward the diaphragm

を算出した。その成績は、造影濃度のきわめて良好卅 ($DR > 1$) は7例, 良好卅 ($0.5 < DR < 1$) が8例, やや不良+ ($DR < 0.5$) のものが3例である。(Table 4)

b. 造影所見

各疾患におけるリンパ造影像, ことにリンパ管像を分析するため, 太さ, 走向, 辺縁の性状につき検索した。

リンパ管の太さの測定は数条のうち最も良く造影されているリンパ管の任意の2 cm幅を選び, 0, 1, 2 cmの3点で計測してその平均値を求め, 屈曲蛇行は, これを数値的に表現するため1つの屈曲 cycle を1とし, 1本のリンパ管5 cm幅における屈曲蛇行数を測定し, 1 cmの数を Tortuosity Rate (Tr) として算定した。またリンパ管辺縁の硬化及び不整像は Irregularity として, その有無を観察した。(Table 4)

i. 肝硬変症および慢性肝炎

リンパ管の走向には注入部より肝門部にいたるゆるやかな弧状を描くもの(H)と(Fig. 9), 横隔膜に向つて上方にのびるもの(D)の2つがみられ(Fig. 10), 12例中4例は肝門部に, 5例は主として横隔膜方向にいたるが, 他の3例は共に造影された。(Fig. 8)

リンパ管の太さは0.7~2 mmで, 各症例によつて差が見られる。また造影経路によつても異り, 肝門部に向うリンパ管では1~2 mmと太く, 横隔膜方向へのリンパ管は0.7~1 mmと前者に比しかなり細い。またこれら肝リンパ管にはいずれも弁構造は認められない。

肝硬変症と診断された6例では全例にリンパ管の辺縁不整, 壁硬化像が見られ, 2例では著明な狭小化を認める。また屈曲蛇行は, Tr 0.8~1.6 (平均1.07) と高い。これら所見は通常リンパ管に見られる平滑, 弾性柔な waving 像と異り, さざ波像 "Rippling pattern" を示す。(Fig.



Fig. 9. After injection of 15ml of contrast material in a patient with liver cirrhosis. The lymphatic vessels are seen well opacified and follow arching course toward the hilus of the liver.

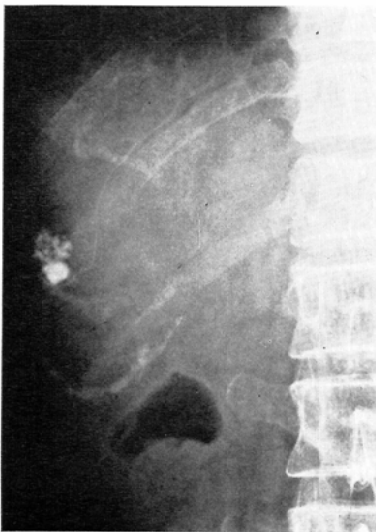


Fig. 10. After injection of 7ml of contrast material in a patient with liver cirrhosis. The lymphatic vessel is seen as narrow and rigid features coursing toward the diaphragm, unlike fig. 9.

10, 11, 12)

一方慢性肝炎では6例中2例に軽度の辺縁不整を見るが、他の4例は比較的平滑で、 Tr は0.4～0.8(平均0.51)と低く、“Rippling pattern”

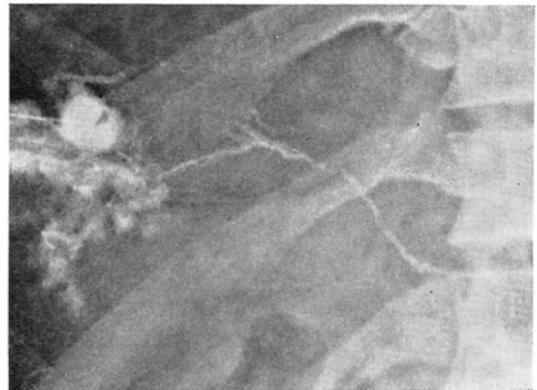


Fig. 11. Close up view of lymphatics in a patient with liver cirrhosis. The lymphatics vessels show rigidity, irregularity throughout and narrowing partially adjacent to the site of injection, appearing “rippling pattern”.

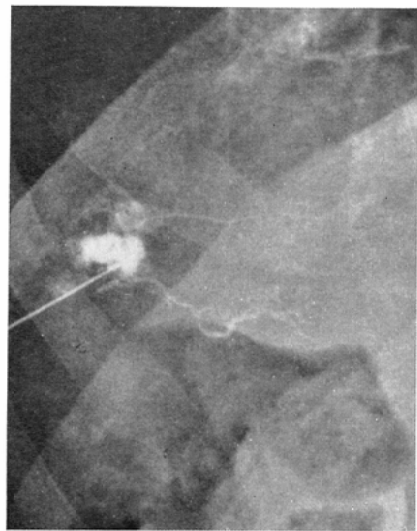


Fig. 12. Close upview of the lymphatics after injection of 10ml of contrastmaterial in a patient with liver cirrhosis. The lymphatic vessels are seen as tortuous fashion with irregular and rigid margins, appearing “rippling pattern”.

を示さない。(Fig. 13, 14)

ii. 胆汁うっ滞症

リンパ管の走向は6例全てが肝門部に向い、横隔膜に走行する像は認めず6例中2例に肝門部リンパ節像を得たが、いずれも肝門部近くで注入を行つたものである。(Fig. 15) また辺縁は比較的

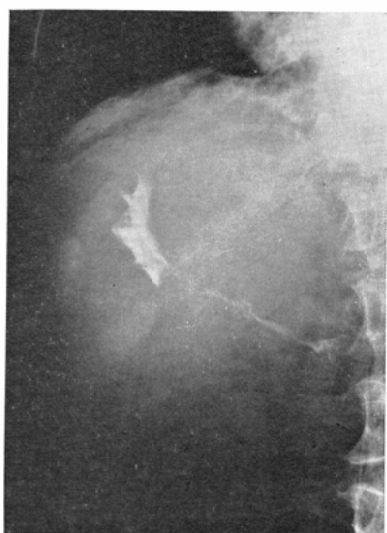


Fig. 13. After injection of 15ml of contrast material in a patient with inactive chronic hepatitis. The lymphatic vessels are seen as relatively smooth and pliable margins traversing the parenchyma toward the hilus. A lymph node of the hilus can be identified.



Fig. 15. Intraparenchymal deposition of contrast material (20ml) in a icteric patient with cholelithiasis. The lymphatic vessels are seen as tortuous, interlacing and dilated but not irregular or rigid features. The lymph nodes of the hilus are well opacified.

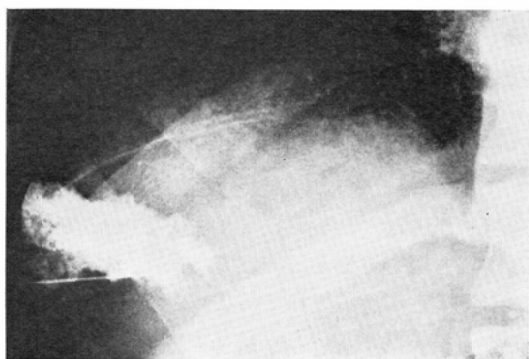


Fig. 14. Close up view of the lymphatics in a patient with active chronic hepatitis. The lymphatic vessels are seen as slightly irregular and rigid margins coursing toward the diaphragm, unlike an archin course toward the hilus of the liver.

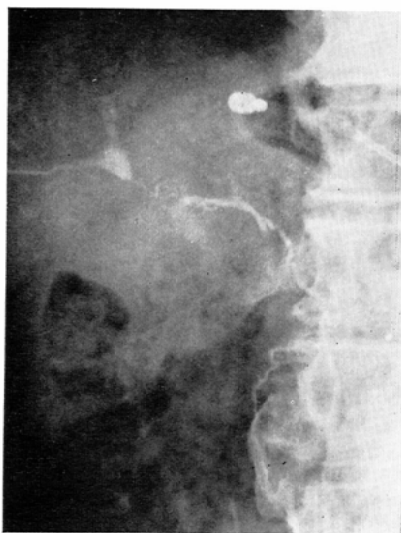


Fig. 16. Intraparenchymal deposition of contrast material (10ml) in a icteric patient with cholelithiasis. The lymphatic vessels are seen as dilated, tortuous appearance with relatively smooth and pliable margins coursing down to the hilus and descend along the lumbar spine, showing "beaded pattern".

整で、壁硬化像を見ず、リンパ管の太さは 0.8～2 mm (平均 1.4mm) で、Tr は平均0.59と、慢性肝炎に比べやや高い。(Fig. 16)

5. 造影後の肝機能の検討

造影後2日～1週後に肝機能検査を行い、造影前に施行した検査値と比較した。検査項目は、血

清ビリルビン値、T.T.T, GOT, GPT, Al-phosphatase で、造影後の検査値は造影2日後の急性変化もなく、その後の値でも増悪した例は全くない。

III 考 按

リンパ造影法は現在悪性リンパ腫や癌のリンパ節転移を診断しうる造影検査法として、すぐれた造影剤の開発と相まって急速に普及し、その診断的意義はきわめて高い³⁾。しかしリンパ管に直接造影剤を注入するいわゆる Kinmonth 法では、肝をはじめとしてリンパ管を直視できない腹部諸臓器の一次リンパ系路を臨床で造影することは不能である。従つて造影剤をリンパ管外からリンパ管内に吸収せしめる間接リンパ造影法の展開が必要であり、古くから諸家により種々の試みがなされてきた。しかしこの目的に適合した勝れた造影剤はまだない。

間接肝リンパ造影の試みは比較的新しく、1967年西峯等⁴⁾は乳化ヨード化油を主成分とする試作造影剤 Popiodol Suspension を用い、肝実質内に注入すると肝リンパ系路が造影されることを実験的に行つて報告した。しかし Popiodol Suspension は、粒子の大きさに変動をきたすことがあり、このためリンパ管への吸収が不十分となり routine に臨床に用いるに至らなかった。1968年 Clain 等⁵⁾は既存水溶性造影剤を肝硬変症などの患者の肝実質内に注入し、56%にリンパ系路の造影を認めた。1971年打田等⁶⁾は同じく水溶性造影剤を実験的に肝実質内に注入したがリンパ造影像は得られなかったと述べており、また Lindgren 等⁷⁾も腹腔内注入を用いたがリンパ造影に成功していない。

著者は既存水溶性造影剤である meglumine iodamide に非イオン性界面活性剤を添加することによつて従来のもとは異つた性状をもつ新しい水溶性造影剤を試作し、これを用いて実験的ならびに臨床的に肝リンパ造影法を確立した。臨床に供するについては、経皮的肝穿刺法は needle biopsy 及び P.T.C と全く同じ方法で行い得、また試作造影剤は軽度の GOT, GPT の上昇を一過

性に認めるが、生存犬の肝組織検索と LD₅₀ 値など副作用について特に慎重に検討した結果憂慮すべきものがないものと判定した。

1. 造影能の検討

試作造影剤のリンパ造影能は、リンパ管および肋骨の黒化度を densitometer によつて測定し、両者の比をもつて表現する方法を試みた。しかし造影能の判定には、個体の差、撮影条件等の多くの因子が関与するためその評価にいくつかの問題点があるが、他に適確な基準がない現在、客観的に表現する方法として採択した。

試作造影剤と既存水溶性造影剤の造影能を比較すると、試作造影剤では注入開始1~2分後に明確なリンパ管像を描出するが、既存水溶性造影剤では注入後にまず血管系が造影され、リンパ管像はやや遅延し2~3分後に現われ、その造影能は低い。このことは試作造影剤が既存水溶性造影剤に比し、短時間に十分な造影剤の量がリンパ管に吸収されることを示唆する。また臨床においても試作造影剤によつて18例全てにリンパ管像を認め、このうち83%の造影能は良好で優れている。造影濃度がやや不良であつた3例は、注入速度が速すぎたため造影剤の流入がことに血管系に優位となつたことによると考えられる。

一方 Clain 等⁵⁾が既存水溶性造影剤を用いて各種肝疾患に行つたリンパ造影の試みでは、56%にリンパ管像を得たと報告しているがこの差は試作造影剤の造影能が優れているためである。

2. 造影機序

試作造影剤に添加した非イオン性界面活性剤 HCO-50 は、難溶性物質の水への可溶化剤として医薬品に添加されている化合物であり、すぐれた可溶性の他に、毛細血管壁の透過性を亢進する、この機序は鈴木等⁸⁾によれば毛細血管壁ことに lipid に対し直接作用し、浸透、ぬれ、洗浄、可溶性によつて透過性がたかまることと、さらに末梢血管及び結合組織の透過性にも関与すると述べている。即ちこれらの基質を構成する酸性ムコ多糖類のもつ役割が強調され、特にその粘稠度の低下にともなう細胞乃至は線維間の結合力の減退が

透過性亢進の重要な因子である。

肝リンパの機構は Disse 腔内の篩状構造を有する結合組織間隙をもつて始り、類洞内の血漿由来する Disse 腔内液は結合組織間隙を通り、リンパ管に吸収される。類洞壁は不連続性の細胞で構成されるばかりでなく、これらを裏打するムコ多糖類を含む基底膜も同様に弱く、かつ連続であり、血漿が Disse 腔内に容易に流出する。またリンパ管壁を構成する内皮細胞間の連結、及び基底膜は弱く、ことにリンパ毛細管あるいはそれに近い部位では間隙を有したり重畳するため、内圧などによる変化をきたし易い⁹⁾。

これらのリンパ構造から、肝実質内に注入された造影剤は、一部は酸性ムコ多糖類よりなる組織間隙に浸透し、更にこれにつらなるリンパ管壁の透過性をも高め、リンパ管への流入を容易ならしむものと考えられる。一方類洞内に流入した造影剤は肝静脈に入り、また門脈へ逆流するものがあり、血管像が出現する場合があるが、注入により類洞内圧の上昇をきたすと、界面活性剤により透過性が亢進した類洞壁を通して造影剤が Disse 腔内に流入し、リンパ造影に加担する。

即ち界面活性剤の添加は透過性亢進や粘稠度低下などの相乗効果によつて造影剤を速かにリンパ管内に吸収させる。

3. 肝疾患のリンパ造影像

a. 走行異常

深部肝リンパ管は小葉間結合組織内にあつて、互に吻合して毛細リンパ管網をつくつたのち胆管血管束と共に glisson 鞘内をさらに太いリンパ管網となり肝門部にいたり、小網肝十二指腸間膜部を経て乳び槽に入る系路を主流とするが¹⁰⁾¹¹⁾、その他肝静脈に沿つて直接胸管に注ぐもの¹²⁾、あるいは肝表面のリンパ管網や、また鎌状靱帯、横隔膜を経て胸骨後面に注ぐ系路などに夫々連絡している。したがつて主幹のリンパ系路に閉塞、狭小あるいは内圧の上昇などによる循環障害を生じた場合、他の系路が造影され易い。

島田等¹³⁾は肝実質内に patent blue V を注入し、色素の肝表面リンパ管への移行を腹腔鏡下で

観察したが、glisson 鞘内の瘢痕形成あるいは肝小葉の改築が進行した症例ほど高率に移行することを認め、肝小葉の改築などによる肝リンパ生成量の増加が深部肝リンパ管内圧を上昇させ、また結合組織の増殖および肝小葉の改築が深部リンパ循環を阻害するためと述べている。

肝硬変症の3例と慢性肝炎の2例は、横隔膜方向へ走向するリンパ系路のみ造影され、肝門部へ向う主幹リンパ系路は造影されなかつたが、これは主幹系路の循環障害を示唆し、他方向に走向するリンパ管像の出現は逆流乃至は島田等の述べた副行路の造影像と推考される。

一方胆汁うっ滞症の6例は全て肝門部に走行し、他の系路へのリンパ管像は認めなかつた。

b. 辺縁の異常、屈曲蛇行

リンパ管壁は通常平滑、弾性柔で、リンパ管の内容が満たされると弁附着部で管壁がくびれて連珠状となり、ゆるやかな屈曲蛇行を呈する。また弁のない毛細リンパ管も太くなつたり、細くなつたりして連珠状様の走行を示すが忽那¹⁰⁾は慢性炎症があるとリンパ管の新生増殖を認めると共に、リンパ管の形態にも変化が見られると述べている。

Baggenstoss 等¹⁴⁾は肝硬変症における肝リンパ管の状態を剖検例につき組織学的検索を行つた結果リンパ管数の増加、拡張および壁の著明な肥厚を認め、拡張はリンパ生成量の増加によるリンパ管内圧の上昇のためであり、壁の肥厚は長期におよぶ内圧の上昇や、肝硬変症の経過中に生じた炎症による結合組織の増殖等のためであるとしている。また佐藤¹⁵⁾は家兎の実験的肝硬変症に肝動脈造影を行い、末梢肝動脈に広狭不整を認め、これが結合組織増殖および偽小葉形成と時期を同じくして出現すると述べている。

即ち肝硬変症の肝リンパ管は、著明な辺縁不整、壁硬化および狭小化と鋸歯状の強い屈曲蛇行像を特徴とし、さざ波像“Rippling pattern”を呈する。これら所見は肝硬変症に伴う結合組織の増殖、偽小葉形成およびリンパ管壁の肥厚などを現

し、病変の進行とある程度平行して出現するものと推考される。

慢性肝炎では2例に軽度の辺縁不整を認めたにすぎず、肝硬変症との差異は、ことにTrおよび辺縁の性状に明らかで両者の鑑別が可能である。

一方胆汁うっ滞症では、胆汁が細胆管部よりリンパ系に逆流し、胸管を経て血中に入ることは既に多くの報告に見られるごとくで¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾, Ruszynak等¹⁹⁾はリンパ流量の増加による肝門部リンパ管の拡張と屈曲蛇行を認めている。またPTCに際しても、ことに高度な胆汁うっ滞時に、肝門部に向う拡張したリンパ管がときには造影されることが知られている。6例の造影で、リンパ管の屈曲蛇行はTr 0.59と著明でなく、辺縁は比較的整で、壁硬化像も認めず、連珠様像“Beaded pattern”を示し、いずれも肝硬変症や慢性肝炎の所見はない。

4. 副作用

本造影法の副作用は、1) 造影手技即ち穿刺針挿入による出血、胆汁漏出等及び、2) 試作造影剤、ことに界面活性剤の全身的並びに局所的な影響が考えられる。

穿刺針挿入は既に肝の needle biopsy やPTCが routine work として行われており、中沢等²⁰⁾はPTC施行例400例につき手術時に出血及び胆汁漏出の有無を検索したが、これら所見を認めたのはわずか4例であり、いずれも軽度であつたと述べている如く、安全な方法といえる。著者が使用したカテラン針はPTCに使用する穿刺針と比べ一層細いのできわめて安全で、18例に施行した結果異常はない。

次に界面活性剤については美間等²¹⁾が行つた各種 polyoxyethylene 系活性剤を家兎に筋注した報告があり、著者が使用したHCO系界面活性剤では局所作用がなく、他の活性剤に比べて臨床用注射薬に用いるのに好適であると述べている。またMoreno等²²⁾はラットの肝実質内に sodium diatrizoate を注入した結果、注入部位にわずかな限局性出血を認めた他は細胞変性等の組織障害はなかつたと述べている。

本実験成績も既述の如く組織学的に特記すべき所見はない。また造影後の血清トランスアミナーゼ値の軽度の上昇は一過性であり一週後には殆んど正常に復し、これを meglumine iodamide のみを注入した値と比較したが差が認められない。臨床例の造影後の肝機能検査成績でも増悪したものは皆無であり、肝リンパ造影剤として安全且つ優れたものである。

IV 結 論

1. 新しい性状をもつ造影剤を試作し、肝リンパ造影法を考案して実験的並びに臨床に用い肝実質のリンパ系路と肝門部リンパ節の間接リンパ造影を可能とした。

2. 新造影剤は既存水溶性造影剤(Conraxin L)に非イオン性界面活性剤を添加したものであり、既存水溶性造影剤に比しリンパ管吸収性に優れ、造影能が高い。また造影剤注入時及び注入後に臨床異常症状は見ず、組織学的にも障害はない。

3. 肝硬変症、慢性肝炎および胆汁うっ滞症の各々6例に肝リンパ造影を行つたが、全例にリンパ造影像を得、83%はきわめて明確であつた。造影所見は、a) 肝硬変症及び慢性肝炎では辺縁不整、壁硬化、屈曲蛇行及び走行異常が見られ、ことに著明な辺縁不整、壁硬化、狭小化およびさざ波状の屈曲蛇行像は肝硬変症の特徴像で、“Rippling pattern”を示す。b) 胆汁うっ滞症では拡張像、屈曲蛇行像を主徴とし、“Beaded pattern”を示し、その他の所見に乏しい。

4. 本造影は肝実質の結合組織増殖、ことに glisson 鞘周辺の病変や偽小葉の形成等によるリンパ管の形態変化を明らかにすることができ、各肝疾患によつて特徴ある所見を呈するので、他の検査法の盲点を補う有用な一検査法となり得るものと考えられる。

稿を終えるにあたり、終始御指導と御校閲を賜つた植林和之教授並びに奈良医科大学西峯康雄教授に深甚の謝意を表します。また種々御助力をいただいた第1病理学教室窪田彬講師をはじめ、当教室河野通雄講師および協同研究者各位に感謝します。

本論文の要旨は第33回日本医学放射線学会に於て口述発表した。

文 献

- 1) Dumond, A.E. and J.H. Mullholland: Alteration in Thoracic Duct Lymph Flow in Hepatic Cirrhosis. *Annals of Surgery* 156 (1962), 668—677.
- 2) Blomstrand, R., Dahlback, O. and Rander, S.: Observations on the Thoracic Duct Lymph in Patient with Cirrhosis of the Liver. *Acta hepatosplenol.* 7 (1960), 1.
- 3) Nishimine, M. and M. Sako: Lymphography. *Surg. Therapy* 26 (1972), 291—301.
- 4) 西峯康雄: 上腹部器官のリンパ造影. 第17回日本医学会総会学術講演集, 4巻 (1967), 148—151.
- 5) Clain, D. and J. McNulty: A Radiological Study of the Lymphatics of the Liver. *Br. J. Radiol.* 41 (1968), 662—677.
- 6) 打田日出夫: 胃及び周辺臓器リンパ系造影に関する研究. *日医放会誌*, 31 (1971), 259—285.
- 7) Lindgren, I., Nagy, E.J. and Virtama, P.: Drainage of Radiographic Contrast Media from the Abdominal Cavity; Experimental Studies in Rats. *Acta Radiol.* 7 (1968), 481—488.
- 8) Suzuki, M., K. Motoyoshi, H. Arai and H. Horikawa: Mechanism of the Increased Capillary Permeability induced by Nonionic Surfactants injected Intracutaneously in Rabbits. *Jps. J. Pharmacol.* 17 (1967), 525—537.
- 9) 鈎スミ子: 肝リンパ管と肝結合織との関係に関する実験的並びに電顕, 組織化学的研究, *日本医師会雑誌*, 67 (1972), 1445—1453.
- 10) 忽那将愛: 日本人のリンパ系解剖学, 1968, 金原出版.
- 11) 西丸和義, 八田博英: 肝臓と肝臓リンパ管・リンパ流・リンパ液について, *最新医学*, 11 (1956), 97—103.
- 12) Bollman, J.L.: Liver Injury 9th Conference (Josia Macy Foundation) P. 31.
- 13) 島田宣浩, 小林敏成, 前田種雄, 木津裕州, 橋本宏之, 名和 伸, 糸島達也: 肝リンパ管に対する腹腔鏡の研究. *肝臓*, 7 (1966), 52—57.
- 14) Baggenstoss, A.H. and J.C. Cain: The Hepatic Hilar Lymphatics of Man. *The New England Journal of Medicine* 256 (1957), 531—535.
- 15) 佐藤健司: 肝硬変症の血管線学的研究. *日医放会誌*, 28 (1969), 36—52.
- 16) 山崎善弥: 腹水症, 胆道閉塞症と肝内外リンパ系の関係について. *日外会誌*, 66 (1965), 1931—1954.
- 17) 田中幹夫: 肝外閉塞性黄疸発生におけるリンパ系の関与. *肝臓*, 7 (1966), 58—65.
- 18) 奥田邦雄, 谷川久一, 田中幹夫, 渡辺英介, 安元真武, 染矢内記: 肝外閉塞性黄疸発生におけるリンパ系の関与とくに門脈胆管とリンパ系の関係. *肝臓*, 8 (1967), 80.
- 19) Ruzynak, P.I., Foldi, M. and Szabo, G.: *Lymphatics and Lymph Circulation*. N.Y. Pergamon Press 1960.
- 20) 中沢三郎, 服部外志之, 内藤靖夫, 三木 洋, 神谷直三, 山瀬裕彦, 熊沢敦: 経皮経管胆道造影法と他造影の比較. *日独医報*, 18 (1973), 689—700.
- 21) 美間博之, 矢敷孝司, 中谷弘実, 新谷 茂, 臼居敏仁: 非イオン性界面活性剤水性注射液の局所作用. *薬学雑誌*, 82 (1962), 1171—1176.
- 22) Moreno, A.H., L.M. Rousselot, A.R. Burchell and R.F. Bond: Studies on the Outflow Tracts of the Liver. *Annals of Surg.* 155 (1962), 412—433.
- 23) Deimer, E.: Die percutane Hepatographie. *Fortschr. Röntgenstr.* 114 (1971), 84—102.
- 24) Ludwig, J. and P. Linhart: Lymphvarizen bei Leberzirrhose und Stauungsleber. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie* 1968.
- 25) Moreno, A.H., F.F. Ruzicka, L.M. Rousselot, A.R. Burchell, R.F. Bond, S.F. Słafsky and J.H. Burke: Functional Hepatography. *Radiology* 81 (1963), 65—79.