

東海大学令和元年度博士論文

「Magnetic resonance thoracic ductography assessment
of serial changes in the thoracic duct after the intake of
a fatty meal」

(MRI による脂肪食摂取後の
胸管径の変化に関する検討)

指導 橋本 順 教授

東海大学大学院医学研究科

先端医科学専攻

野村 敬清

この学位申請論文は Journal of Anatomy に掲載された主要公刊論文を基に作成された。Journal of Anatomy に掲載された主要公刊論文の一部を学位申請論文に用いることに加えて、学位申請論文を機関リポジトリ [電子書籍システム] で公開することの承諾を得ている。

【総括】 胸管は下半身や左上半身のリンパ液を静脈系へ流入させるための太いリンパ管である。胸管は下肢からの腰リンパ本幹と消化管からの腸リンパ本幹の合流部である乳び槽から起始し、大動脈の右側を頭側方向に走行し、左内頸静脈と鎖骨下静脈の合流部である静脈角に流入する。胸管を画像評価する手技としては足のリンパ管や鼠径リンパ節を穿刺しヨード造影剤を投与することにより、X線を用いて胸管を描出するリンパ管造影検査が以前より施行されていた。しかし、リンパ管造影検査は検査時間が長く、患者に対する侵襲も強いというデメリットがあった。近年 MRI 機器の発達により非侵襲的に短い時間で胸管を評価することが可能となった。過去の文献では胸管の撮影には水分を強調する Turbo Spin Echo 法による MRI 検査が主流となっていたが、我々は Balanced Turbo Field Echo extension 法による胸管描出を試みた。Turbo Spin Echo 法は胸管のみを描出することが出来、胸管の形態を評価しやすいという利点があるが、Balanced Turbo Echo extension 法は胸管だけでなく周囲組織も描出されるため、胸管と周囲組織との位置関係を把握するのに有用である。また、Balanced Turbo Field Echo extension 法の方が Turbo Spin Echo 法よりも撮像時間が短いという利点もある。胸管は食道と隣接して存在しているため、食道癌の

手術をする際に胸管を損傷することがある。胸管損傷が発生した場合には乳び胸と呼ばれる重篤な合併症を引き起こす。そのため、食道外科医は術中に胸管を認識しやすくするために、術前に患者にミルクやクリームのような脂肪食を摂取させていた。これは、小腸から吸収された脂肪が胸管を介して静脈へ流入するため、脂肪食を摂取することにより胸管径が拡張すると考えられていたからである。しかし、胸管は人体の深部を走行しているため観察が困難であり、in vivo で脂肪食摂取による胸管径の時間経過による変化を検討した文献はなかった。本研究の目的は Balanced Turbo Field Echo extension 法を用いた MRI 検査により、脂肪食摂取後の胸管径の変化を評価することである。

本研究では 8 人の健康なボランティア（男性 5 人、女性 3 人、年齢の中央値 25.5、範囲 19-29）に関して検討を行った。それぞれのボランティアに対し 1.5 テスラの MRI 装置を用いて Balanced Turbo Field Echo extension 法にて胸管の撮像を行った。ボランティアには撮像の前に 8 時間断食をして貰い、脂肪食摂取の前に一度胸管の撮像を行った。その後、脂肪成分を 50g 含んでいるアイスクリームを摂取させ、1 時間おきに 8 時間後まで撮像を行った。撮像は冠状断で行われ、ワークステーション (Ziostation; Ziosoftware, Tokyo, Japan) で水平断の画像が再構成された。胸管は頭側方向から Upper、Tracheal bifurcation、Middle、Lower の四ヶ所で短径及び長径を測定され、同部位での胸管の面積が測定された。各部位の胸管面積及び四部位の胸管面積の合計の時間経過による変化は以下の式を用いて計算された。

各部位での変化率 (%) = (脂肪食摂取後の各時間における各部位での胸管の面積 - 脂肪食摂取前の各部位での胸管面積) ÷ 脂肪食摂取前の各部位での胸管面積 × 100。

合計面積の胸管変化率 (%) = (脂肪食摂取後の各時間における各部位での胸管面積後の合計 - 脂肪食摂取前の各部位での胸管面積の合計) ÷ 脂肪食摂取前の各部位での胸管面積の合計 × 100。

それぞれの被験者に関して各部位での胸管面積の変化率、四部位の合計胸管面積の変化率を算出し、その変化率を示した時間を評価した。各被験者に関して、脂肪食摂取後の各時間における四部位の合計胸管面積の変化率がフリードン万検定により多重比較された。統計解析には統計ソフトウェア (MEDCALC, version 17.8.1; MedCalc Softwarebvba, Ostend, Belgium). を使用した。P 値は 0.05 以下を統計的に有意としている。

Upper、Tracheal bifurcation、Middle、Lower の四部位における脂肪食摂取前の胸管面積の中央値 ± 標準偏差はそれぞれ、 7.9 ± 2.2 (5.9–11.6)、 4.2 ± 2.4 (1.3–8.1)、 4.6 ± 2.4 (2.0–8.8) 及び 7.6 ± 4.2 (4.5–17.6) mm² であった。合計胸管面積はほとんどの被験者で 4–6 時間後に最大となり、7–8 時間後で低下する傾向があった。しかし、各被験者における合計胸管面積の時間経過による変化率の推移は個人差も見られており、一部の症例は脂肪食摂取後に一時的に胸管面積が低下していた。また、ある被験者では 7 時間後に合計胸管面積の最大変化率が見られていたが、3 時間後でも同程度の変化率が見られていた。各被験者において胸管面積の最大変化率を示す部位やその程度にも個人差が見られた。比較的大きな最大変化率が No. 5 及び No. 6 の被験者における Tracheal

bifurcation、No. 2 及び No. 3 の被験者における Middle で観測されている。一方、No. 4 の被験者では Middle にて胸管面積の最大変化率がマイナスであった。しかし、No. 4 の被験者は他の部位では胸管面積の最大変化率は増加しており、四部位の合計胸管面積も脂肪食摂取前と比較して 29%増加している。各被験者における各部位での胸管サイズ変化率は部位によっては脂肪食摂取前と変化しない、あるいは負の変化率を示している場合があるが、総ての被験者で少なくとも一か所は脂肪食摂取後 8 時間以内に正の変化率を示している。各被験者に関して脂肪食摂取後の各時間における四部位の合計胸管面積の変化率にはそれぞれ有意差が見られ ($P=0.003$)、脂肪食摂取後 4-7 時間における合計胸管面積の変化率は脂肪食摂取前の合計胸管面積の変化率と比較して優位に大きかった ($P<0.05$)

脂肪食摂取後に 4-6 時間後に胸管は拡張する傾向があった。放射性同位体にて標識された油性液体を十二指腸に注入し、血中の放射線濃度を測定した過去の文献では 6 時間以内に血中の放射線濃度のピークが見られたとある。摂取された脂肪成分が流入することにより胸管が拡張し、その後に血中に流入すると考えると、この結果は我々の研究の結果と一致する。脂肪摂取後の胸管の拡張の程度や部位、タイミングには個人差が見られた。このように個人差が見られた理由としてはリンパ液のフローを決定する複数の因子があることが原因と考えられる。リンパ管には平滑筋が存在し、蠕動運動をすることによりリンパ液を中枢へ還流させるが、その他にも心臓の拍動や、呼吸運動、骨格筋の収縮などのリンパ管以外の要因によってもリンパ液のフローは増加する。

胸管は全体的に見ると脂肪食摂取後 4～6 時間程度で拡張し、7-8 時間で低下する傾向がある。しかし、各部位における胸管径の変化の程度やタイミングは、最大変化率には個人差が見られた。

【研究の背景】

リンパ系は全身の恒常性と健康を維持するために、体液調節、脂質吸収、免疫機能に関して大きな役割を果たしている。胸管は下半身や左上半身のリンパ液を静脈系へ流入させるための太いリンパ管である。胸管は下肢からの腰リンパ本幹と消化管からの腸リンパ本幹の合流部である乳び槽から起始し、大動脈の右側を頭側方向に走行し、左内頸静脈と鎖骨下静脈の合流部である静脈角に流入する。胸管を画像評価する手技としては足のリンパ管や鼠径リンパ節を穿刺しヨード造影剤を投与することにより、X 線を用いて胸管を描出するリンパ管造影検査が以前より施行されていた。リンパ管造影は胸管の形態を明瞭に描出する事が可能であり、乳び胸が発生した場合には胸管損傷部位を同定することも出来る。また、造影に使用するリピオドールは粘張度が高く、損傷部位が小さい場合は損傷部位を閉塞させ、検査と同時に乳び胸の治療となる。しかし、リンパ管造影検査は検査に数時間かかり、患者に対する侵襲も強いというデメリットがあった。そこで、非侵襲的に胸管を描出する技術として非造影 MRI による胸管の撮像が注目された。1999 年には Hayashi らが非造影 MRI による胸管の撮像に成功し、その後も MRI による胸管の撮像は試みられてきた。従来は胸管を描出するための手法として Turbo Spin Echo 法が用いられてきた。Turbo Spin Echo 法では水成分のみを描出する事が可能である。胸管内腔はリ

ンパ液で満たされており、縦隔には胸管以外に水成分を有する臓器が少ないため、Turbo Spin Echo 法では胸管の形態を描出する事が可能である。ただし、Turbo Spin Echo 法は撮像時間が比較的長い
ため動きによるアーチファクトに弱く、周囲臓器との関係性が分からないというデメリットがあった。そこで、Kato らは Balanced Turbo Field Echo 法による胸管の描出を試みた。MRI の画像作成には FID(Free induction decay)信号、SE(Spin Echo)信号、STE(stimulated echo)信号が使用できる。Turbo Spin Echo 法では SE 信号のみを使用してるのに対し、Balanced Turbo Field Echo 法は FID 信号、SE 信号、STE 信号をすべて利用して画像を作成する。そのため、Balanced Turbo Field Echo 法では短い時間で信号雑音比 (signal-noise ratio) の高い画像を作成することが出来る。短い撮像時間は動きによるモーションアーチファクトを低減することが可能である。また、Balanced Turbo Field Echo 法では水成分が強調されるだけでなく、血管や周囲軟部組織も描出されるため、胸管と周囲組織との関係性を描出することも可能である。しかし、Balanced Turbo Field Echo 法には胸管上部でアーチファクトが出現しやすいという欠点があるため、Kato らは CT 画像と組み合わせて評価する必要があった。CT は MRI と比較して空間分解能が高く、撮像時間も MRI と比較すると極めて短いためモーションアーチファクトが少ないというメリットがあるが、CT では胸管が低吸収に描出されるため評価しにくく、被験者が被爆をするというデメリットがある。近年、MRI 機器の発達により、Balanced Turbo Field Echo 法を改良した Balanced Turbo Field Echo extension 法が開発された。それにより、さらに撮像時間が短くなり、モーションア

一チファクトをより低減させることが可能となった。そこで我々は Balanced Turbo Field Echo extension 法による胸管の描出を試みた。MRI は人体の水素原子に共鳴現象を起こさせ、その時に発生した電波を画像化しているが、その際に k-space という仮想空間に情報を収集する。通常の Balanced Turbo Field Echo 法ではこの k-space の x 軸と y 軸の情報を収集するが、Balanced Turbo Field Echo extension 法は x 軸と y 軸方向だけではなく、z 軸方向の情報収集も同時に行う。そのため、情報収集にかかる時間が短くなり、撮像時間全体を短縮する事が可能である。我々は胸管描出能に関して Balanced Turbo Field Echo extension 法と従来行われてきた Turbo Spin echo 法との比較を行った。比較の方法としてはまず、10 人の健常な被験者（男 8 人、女 2 人 年齢の範囲 25～44 歳）に対し、Balanced Turbo Field Echo extension 法及び Turbo Spin Echo 法にて胸管撮像を行った。撮像された画像は冠状断で評価された。胸管は頭側から Upper, Middle, Lower の 3 か所に分けられ、視覚的評価として胸管の描出能は 0～4 点の 5 段階で評価された。評価基準は以下のとおりである。0＝胸管が描出されていない、1＝胸管は部分的に描出されている、2＝胸管の半分は描出されている、3＝胸管のほとんどは描出されているが一部描出不良、4＝胸管は完全に描出されている。その結果、Balanced Turbo Field Echo extension 法で撮像された胸管の点数は Upper, Middle, Lower の総ての区間で中央値が 4 点（＝胸管は完全に描出されている）であり、Balanced Turbo Field Echo extension 法は良好な胸管描出能力を示した。さらに、Upper 及び Middle では Turbo Spin echo 法よりも優位に高い描出能を示していた。Balanced Turbo Field

Echo extension 法による胸管の撮像は当院では既に術前の食道癌患者に対し全例施行されおり、Oguma らは術前の MRI による胸管の撮像が胸管損傷の予防に有効であることを示した。短い撮像時間は体動によるブレを少なくし、より正確な胸管径の測定を可能とすると考えたため、今回の研究では胸管面積の評価方法として、従来の Turbo Spin Echo 法ではなく Balanced Turbo Field Echo extension 法による撮像を行った。

胸管は食道と隣接して存在しているため、食道癌の手術をする際に胸管を損傷することがある。胸管損傷が発生した場合には乳び胸と呼ばれる重篤な合併症を引き起こす。乳び胸は損傷した胸管から胸腔内にリンパ液が漏出することにより、呼吸困難、栄養失調、免疫不全を引き起こし、無治療の場合は致死的となることもある。しかし、胸管はサイズが小さく、術中に認識することが難しい。そこで、食道外科医は胸管損傷を予防するために胸管を拡張させる必要があり、胸管を拡張する方法として経験的に術前に患者にミルクやクリームのような脂肪食を摂取させる方法が知られていた。これは、小腸から吸収された脂肪が胸管を介して静脈へ流入するため、脂肪食を摂取することにより胸管径が拡張すると考えられていたからである。Shuo Chen らは Turbo Spin Echo 法により脂肪食摂取後 3-4 時間に胸管撮像を行ったところ、脂肪食摂取前と比較して胸管の描出能が上昇する事を示した。しかし、脂肪食摂取後の胸管径の経時的変化を検討した文献はなかった。

本研究の目的は Balanced Turbo Field Echo extension 法を使用した MRI 検査により脂肪食摂取後の胸管径がどのように変化していくのかを評価することである。

【考察と展望】

我々の研究では脂肪食摂取後に四部位の合計胸管面積が経時的に増加することを示した。胸管面積の増加は脂肪食の消化と吸収による胸管の拡張を反映していると考えられる。脂肪が小腸からリンパ系に輸送される直接の経路は完全には解明されていないが、食事により摂取された脂質は小腸から胸管を通して静脈系に入ると考えられている (Kassis et al. 2016)。

また、乳びの成分には脂肪酸が含まれており (Robinson, 1985)、術後乳び胸のある患者に対しリンパ流を減らすための最初の管理戦略として、脂肪性食品の経口摂取を制限することが推奨されていることもこの事を裏付ける (Sriram et al. 2016)。したがって、腸で吸収された脂肪はリンパ液内に輸送されており、脂肪の摂取後に胸管の拡張を引き起こすと考えられる。本研究では、ほとんどの被験者において脂肪食摂取後 4-6 時間で合計胸管面積の変化率が最大となっていた。Likoff らは放射性同位体にて標識された油性液体である I131-triolein を摂取させ、24-72 時間にわたり血中放射能濃度を測定した。その結果、血中の放射能濃度は 6 時間以内にピークが見られた。これらの結果は、血中に I131-triolein が流入する前に胸管が拡張したと考えると我々の研究結果と一致する。さらに、Chen らは Turbo Spin echo 法を使用した MRI による胸管描出能の研究にて脂肪食の摂取後 3~4 時間に撮像した胸管は脂肪食摂取前の胸管と比較して明瞭に描出されたと報告している事も我々の研究を裏付ける。我々の研究では脂肪食摂取後の胸管拡張の程度には個人差を認めた。この個人差を理解するためにはリンパの流れにおけるシステムを理解する必要がある。リンパ系の多くは尾側から頭側方向へと流れており、重力方向と逆の

流れを示す。そのため何らかの輸送機構が必要となるが、リンパ系は血管系における心臓の収縮のような単一のポンプ機能を持たず、リンパ管は血管との直接の連続性を持たないため心臓収縮のエネルギーを利用してリンパ液を中枢に還流させることは出来ない。そこで、リンパ液は内因性及び外因性の2種類のポンプ機能を利用して中枢へのフローを作りだしている。さらにリンパ管内部にある二尖弁がリンパネットワーク内の逆流を最小限に抑えるため、ポンプ機能が効率的に働くことが可能となっている。内因性ポンプ機能としてリンパ管は平滑筋を有しているため平滑筋の収縮により推進力を得ることが出来るが、一つ一つの平滑筋による推進力は弱い。そのため、リンパ管は広い範囲で同期し、協調的に収縮することで蠕動運動を引き起こし、効率的にリンパ液を中枢へと還流させている。このリンパ管の収縮の仕組みとして過去に様々な研究され、血管との類似性が指摘されている。例えばリンパ管の平滑筋は血管平滑筋と同様にミオシン軽鎖キナーゼ/ミオシン軽鎖ホスファターゼ活性バランスにて主に調節されており（Chakraborty2015 らは）、リンパ管の収縮は血管と同様に一酸化窒素（NO）やプロスタグランジンなどの内皮由来因子によって調整されている。また、リンパ管は基底緊張をしており、圧力上昇に対し筋原性収縮を示すという細動脈に類似した構造を示している。

外因性のポンプ機能とはリンパ管外で発生する力のうち、リンパ管に圧力をかけ中枢へのリンパ液のフローを発生させるものを示している。これらの外因性のポンプ機能は内因性のリンパ管収縮が無くともリンパ液を中枢へ還流させる可能性がある。外因性のポンプ機能を働かせるための圧力はリンパ管周囲の組織で発生し、その組織

に包まれているリンパ管を圧迫する。リンパ管には二尖弁があるため、圧迫によりリンパ管内に含まれたリンパ液は中枢へ向かって移動する。多くの場合、その圧力は筋肉の収縮により発生する。具体的な外因性のポンプ機能を以下に示す。まず、外因性のポンプ機能としてリンパ液の生成そのものがポンプの役割を果たす。毛細血管は動脈側で高い静水圧、静脈側で低い静水圧を示し、動脈側で多くの水成分、タンパク質、生体分子が間質へ流出し、静脈側で血管内へ再度流入する。リンパ液は静脈内に流入できずに間質内に溜まったこれらの成分が間質内に張り巡らされているリンパ管ネットワークへ流入することにより主に生成される。この時、過剰なリンパ液が形成されると形成されたリンパ液によりリンパ管内の圧が上昇し、中枢へ還流しやすくなる。また、内因性のポンプ機能は心臓と同様に前負荷や後負荷の影響を受けるため、リンパ液が多い（前負荷が大きい）場合はポンプ機能が上昇する。そのため、リンパ液の形成は内因性ポンプ機能を補助する点でも有用である。また、中心静脈圧の上昇やリンパ管の閉塞が見られた（後負荷が大きい）場合にはポンプ機能は低下する。その他には、心臓の拍動がリンパ形成及び間質からのリンパ液の輸送に関連しており、胸腔内のリンパ液形成と輸送には胸腔の体積の変化ではなく、呼吸筋の活発な運動が大きな役割を果たしている。腹部では腸の蠕動運動と腸内腔の圧力がリンパ液形成と流量の増加に関わっている。四肢のリンパ液輸送に関しては運動時の活発な骨格筋の収縮が筋肉と隣接するリンパ管の収縮と拡張を促し、リンパ液の中枢への流量を増加させる。この様に胸管へのリンパの流量を決める要因が多種多様であることが胸管の拡張の程度やタイミングに個人差を生み出していると考え

られる。

我々の研究では3つの問題がある。1つ目として、被験者が比較的若年者であるが（年齢19-29歳、中央値25.5）、リンパ輸送系の老化はリンパ輸送能力を著しく損なうとされており、年齢の高い被験者では拡張の程度が異なる可能性がある。2つ目として、Balanced Turbo Field Echo extension法により撮像時間が短くなったとはいえ、完全にモーションアーチファクトを失くす事は出来なかった。また、胸管は肺の近傍に存在しており、肺内の空気による磁化率アーチファクトが胸管径の測定に影響を与えていた可能性がある。3つ目として、本研究では脂肪食摂取を行ったが、脂肪を含まない食物を摂取した場合でも、食物による腸管内圧の上昇によりリンパの形成と輸送が促され胸管が拡張する可能性がある。これらの問題点を踏まえ、今後はよりアーチファクトの少ない撮像法を検討し、若年者から高齢者までの幅広い年代を含めた被験者に対し、脂肪食を摂取したグループと脂肪を含まない食物を摂取したグループに分けて胸管径の変化を評価する研究を考えている。

【結論】

胸管は全体的に見ると脂肪食摂取後4～6時間程度で拡張する傾向がある。しかし、各部位における胸管径の変化の程度やタイミングは、最大変化率には個人差が見られた。