

がん治療に伴うリンパ浮腫の発症要因に関する文献検討

Review of Literature about Development Factors of Lymphedema Associated with Cancer Treatment

作田 裕美 ¹⁾ Hiromi Sakuda	小川 佳宏 ²⁾ Yoshihiro Ogawa	坂口 桃子 ³⁾ Momoko Sakaguchi	新井 直子 ⁴⁾ Naoko Arai	吉澤いづみ ⁵⁾ Izumi Yoshizawa
高倉 保幸 ⁶⁾ Yasuyuki Takakura	山本 優一 ⁷⁾ Yuichi Yamamoto	加藤るみ子 ⁸⁾ Rumiko Kato	宇津木久仁子 ⁹⁾ Kuniko Utsugi	矢形 寛 ⁶⁾ Hiroshi Yagata

Abstract

【Objective】 To clarify the issues of supportive care for patients who may develop lymphedema after cancer treatment, the research trend and knowledge on the onset of lymphedema associated with cancer treatment were organized.

【Methods】 We searched the database of the Japan Medical Abstracts Society , PubMed, CINAHL, published between 2005 and 2014. Finally domestic papers 6 and overseas papers 96 was analyzed.

【Results And Discussion】 Development factors could be roughly divided into personal factors, clinical condition factors, treating factors and the hereditary features. The development factors with the high reliability from a research result was aged, obesity, decreased activity, complications after surgery, chemotherapy was given in addition to surgery and radiation therapy. The study method had many case accumulation studies, and Randomized Controlled Trial meta-analysis and the cohort studies were poor. Therefore the need of the large-scale study by the study design to guarantee an evidence level was suggested.

Key Words : Cancer treatment, Lymphedema, Pathogenesis, Cancer supportive care, Literature review

要 旨

【目的】 がん治療後リンパ浮腫発症可能性のある患者へのサポータティブケアの課題を明らかにするために、がん治療に伴うリンパ浮腫の発症要因に関するこれまでの国内外における研究の動向と知見の整理を試みることである。

【方法】 医学中央雑誌、PubMed、CINAHLを利用した電子検索により、2005年から2014年の文献を抽出し、最終的に国内文献6、海外文献96を分析対象とした。

【結果・考察】 リンパ浮腫の発症要因は、個人要因、病態因子、治療的因子、遺伝的特徴に大別できた。研究結果から信憑性の高い発症要因は、高齢、肥満、活動量低下、他の術後合併症の併発、手術療法、放射線治療に加え化学療法があげられた。研究方法は症例集積研究が多く、ランダム化比較試験のメタ解析やコホート研究が乏しいため、エビデンスレベルを保証する研究デザインによる大規模研究の必要性が示唆された。

キーワード：がん治療、リンパ浮腫、発症要因、がんサポータティブケア、文献検討

I. はじめに

がん治療に伴うリンパ浮腫は、放置しても生命に関

わる事態には直結しないものの、リンパ浮腫がもたらす日常生活や社会活動の制限は、患者の苦痛以外の何ものでもない。さらに、リンパ浮腫は一旦発症すれば

¹⁾ 大阪市立大学 ²⁾ リムズ徳島クリニック ³⁾ 滋賀医科大学 ⁴⁾ 帝京大学 ⁵⁾ 東京慈恵会医科大学附属病院

⁶⁾ 埼玉医科大学 ⁷⁾ 北福島医療センター ⁸⁾ 静岡県立静岡がんセンター ⁹⁾ がん研有明病院

* 連絡先：作田 裕美 大阪市立大学大学院看護学研究科 〒545-0051 大阪市阿倍野区旭町1丁目5番地17号

永続的管理が必要となることから、患者の不安は増大し、QOL (Quality of Life) の低下は否めない。この観点から、がん治療後のリンパ浮腫対策はがん支持療法としての重要課題といえる。

がんサポーターケア学会による支持療法の定義によると、「がん医療における支持療法とは、がん随伴症状の管理、およびがん治療の有害事象の発生予防と管理である。ここでいう管理とは、精神身体的な症状に対するものであり、がんの宣告から始まるがん治療の経過のなか、そして終末期に至るまでの治療に伴う副作用の管理を意味する。リハビリテーション、二次がんの予防、サバイバーシップと終末期医療も包括的に支持療法の範疇に含む」とされる。さらに学会は、我が国の支持療法の現状について、エビデンスの高い知見が乏しい中で、経験的な少数例の検討がなされそれが「一般的に良く実施される治療」として日常診療に応用されていると指摘している。

リンパ浮腫についても様々な事が未だ明らかではない。特に、リンパ浮腫の発症要因は、年齢・BMI、術後合併症、蜂窩織炎発症、術式・治療法など様々な因子が挙げられているが、その発症因子となる内容は文献により異なり、因子と結論付けられたもの(9, 12, 16, 21, 26, 27, 30, 41, 70, 71)が、もう一方で否定されることもある(34, 40)。根拠に基づいた予防方法や発症リスクの予測は、がん術後の患者の安全かつ安楽に生活するために必要であると考えられる。そのため、未確認のことが多い中で、特に発症要因に焦点を絞り、先行研究を概観することからがん治療に伴うリンパ浮腫患者へのサポーターケアの課題を明らかにする必要がある。

II. 目的

がん治療に伴うリンパ浮腫の発症要因に関するこれまでの国内外における研究の動向と知見を整理し、がん治療後リンパ浮腫発症の可能性がある患者へのサポーターケアの課題を明らかにする。

III. 方法

1. 文献の抽出

医学中央雑誌 Web版 Ver.5で、キーワードを①リンパ浮腫&要因と②リンパ浮腫&因子を用い、2005～2014年までの文献を検索した(リンパ浮腫に関する保険取載が始まる3年前から10年間、検索日:2015年9

月16日)。ヒットした文献から重複した7編を差し引いた61編の文献を得た。

また、国内文献と同様に2005～2014年の期間でPubMedにて「lymphoedema」&「risk factor」で検索し427件のヒット件数であった。CINAHLでは「lymphoedema」&「risk factor」でのヒット件数は8件であった。重複した5編を除外し、430編の海外文献を得た(検索日:2015年9月10日)。

収集した文献の要旨から、がん治療に伴うリンパ浮腫の発症要因を検討したものに絞り込んだうえで、システマティックレビューおよび文献研究を除外した海外文献96件、国内文献6件を検討対象とした。

2. 研究動向の整理

文献検索で得られた文献を基に、論文数の年次推移と研究方法別の分類からがん治療に伴うリンパ浮腫の発症要因に関する研究動向を整理した。

3. 発症要因の検討

検討対象とした文献から、がん治療に伴うリンパ浮腫の発症要因を、個人因子、病態的因子、治療的因子、遺伝子的特徴に分類し、知見を整理した。

IV. 結果

1. 研究動向

文献数と年次推移を図1に示す。

国内の文献数は年平均6編であり、最も多かったのは2011年の10編であった。海外の文献数は年平均43編であり、最も多かったのは2012年の68編であった。海外では、年平均43編が発表され、2012年には68編と発表文献数の高値がみられた。

研究方法別分類は、表1に示す通り、解説やレビュー(文献研究・システマティックレビュー)を除くと国内、海外ともに基礎研究が少なく、臨床研究が中心であった。具体的な方法別では、症例集積研究が最も多くを占め、症例対照研究は海外で少ない傾向があり、コホート研究は国内では皆無であった。

2. がん治療に伴うリンパ浮腫の発症要因

検討対象文献を表2に整理した。また、文中では表2の文献番号を括弧で記した。

1) 個人因子

個人の有する基礎因子については以下の項目のように複数の発症因子について検討されているが、誘因な

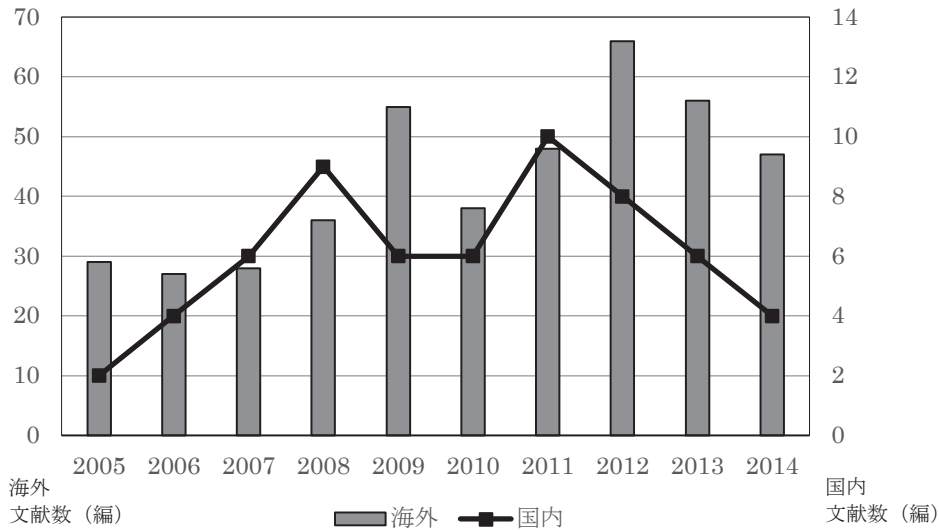


図1 文献数の年次推移 (国内文献61編、海外文献430編)

表1 研究方法別分類

研究方法	海外文献		国内文献	
	文献数	割合	文献数	割合
ランダム化比較研究	7	1.6%	0	0%
非ランダム化比較研究	19	4.4%	2	3.3%
コホート研究	43	10.0%	0	0%
症例対照研究	31	7.2%	9	14.8%
症例集積研究	130	30.2%	17	27.9%
症例報告	13	3.0%	15	24.6%
質的研究	16	3.7%	3	4.9%
調査研究	16	3.7%	2	3.3%
基礎研究	8	1.9%	8	13.1%
評価方法に関する研究	5	1.2%	3	4.9%
病理研究	4	0.9%	0	0%
解説	84	19.5%	0	0%
医療者への介入研究	1	0.2%	0	0%
文献研究	3	0.7%	0	0%
システマティックレビュー	18	4.2%	2	3.3%
遺伝子研究	5	1.2%	0	0%
不明	27	6.3%	0	0%
合計	430	100%	61	100%

く発症するという報告もある (70)。

【年齢】

高年齢が発症因子となる (9, 12, 16, 21, 26, 27, 30, 41, 70) とする報告が多い。具体的な年齢に言及したものをみると、45歳以上 (27)、55歳以上 (26)、65歳以上 (12)、80歳 (21) とカットオフ値は異なる。また、60歳以下の乳がんサバイバーの発症頻度が高い (4) という結果もある。その一方で、年齢はリンパ浮腫の予測因子ではないことを示したものもある (42)。具体的な年齢では検討していないが、月経の有無が発症

因子となる (70) という報告もある。

【BMI・肥満度】

肥満・高いBMI (36, 45, 59, 101)、BMIが25以上であること (15, 16, 18, 22, 28, 37, 46, 44, 59, 65, 73, 90, 91, 98) が発症因子であるとする報告が多い。BMI>30は独立した予測因子である (21) と結論付けたものや、BMI≥30で3.6倍の発症率 (80) とする報告もある。一方で肥満度とリンパ浮腫発症には関連がなかったと結論付けた研究もある (52)。また、診断前BMI30以上 (25未満と比較) が発症因子となると示したものもある (97, 48)。術後2年以内のリンパ浮腫発症は患者のBMIに影響され (42)、術後に月10ポンド以上の体重の増減は発症のリスクとなる (48)。一方で術後のBMIの変動は発症リスクと関連がなく、乳癌と診断された時点でのBMI が関連するという報告がある (57)。

また、肥満は乳がんに関連したリンパ浮腫の進行危険因子として考えられており (24, 29, 61, 86, 87)、体重増加と重症化に関連が指摘されている (70)。リンパ浮腫の増加因子には、肥満 (2, 34, 80, 90)、BMI (5, 20, 56, 89, 99) が挙げられている。

【生活状況】

患側が利き腕であることが発症因子となる (27) が、統計学的分析結果は示されていない。上肢の使用頻度が高いことが、BMI>25や感染症と並存すると発症リスクが増加する (90) という報告や、日常生活のうち発症因子となりうる行動には、サウナの使用 (88)、器具を用いた手爪の甘皮除去 (76) が挙げられている。

エネルギー摂取あるいは脂肪摂取を少量にした食事

表2 対象論文

1	Abu-Rustum, NR., Alektiar K., Iasonos A., et al. (2006) : The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies : a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, <i>Gynecol Oncol</i> , 103 (2), 714-8.
2	Ahmed, RL., Schmitz, KH., Prizment, AE., et al. (2011) : Risk factors for lymphedema in breast cancer survivors, the Iowa Women's Health Study, <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 130 (3), 981-91.
3	Ahmed, RL., Thomas W., Yee D., et al. (2006) : Randomized controlled trial of weight training and lymphedema in breast cancer survivors, <i>J Clin Oncol</i> , 24 (18), 2765-72.
4	Armer J., Fu, MR. (2005) : Age differences in post-breast cancer lymphedema signs and symptoms, <i>Cancer Nurs</i> , 28 (3), 200-7.
5	Armer J. (2007) : Upper limb swelling following mastectomy : lymphedema or not?, <i>Oncology (Williston Park)</i> , 21 (4 Suppl), 26-8.
6	Armer, JM., Heckathorn, PW. (2005) : Post-breast cancer lymphedema in aging women : self-management and implications for nursing, <i>J Gerontol Nurs</i> , 31 (5), 29-39.
7	Armer, JM. (2005) : The problem of post-breast cancer lymphedema : impact and measurement issues, <i>Cancer Invest</i> , 23 (1), 76-83.
8	Arraul, M., Vignes S. (2006) : Risk factors for developing upper limb lymphedema after breast cancer treatment, <i>Bull Cancer</i> , 93 (10), 1001-6.
9	Asim M., Cham A., Banerjee S., et al. (2012) : Difficulties with defining lymphoedema after axillary dissection for breast cancer, <i>N Z Med J</i> , 125 (1351), 29-39.
10	Avraham T., Daluvoy, SV., Riedel, ER., et al. (2010) : Tissue expander breast reconstruction is not associated with an increased risk of lymphedema, <i>Ann Surg Oncol</i> , 17 (11), 2926-32.
11	Bani, HA., Fasching, PA., Lux, MM., et al. (2007) : Lymphedema in breast cancer survivors : assessment and information provision in a specialized breast unit, <i>Patient Educ Couns</i> , 66 (3), 311-8.
12	Bar, Ad.V., Dutta, PR., Solin, LJ., et al. (2012) : Time-course of arm lymphedema and potential risk factors for progression of lymphedema after breast conservation treatment for early stage breast cancer, <i>Breast</i>
13	Barnett, JC., Havrilesky, LJ., Bondurant, AE., et al. (2011) : Adverse events associated with laparoscopy vs laparotomy in the treatment of endometrial cancer, <i>Am J Obstet Gynecol</i> , 205 (2), 143.
14	Beesley, VL., Rowlands, IJ., Hayes, SC., et al. (2015) : Australian National Endometrial Cancer Study Group : Incidence, risk factors and estimates of a woman's risk of developing secondary lower limb lymphedema and lymphedema-specific supportive care needs in women treated for endometrial cancer, <i>Gynecol Oncol</i> , 136 (1), 87-93.
15	Ben .Salah, H., Bahri M., Jbali B., et al. (2012) : Upper limb lymphedema after breast cancer treatment, <i>Cancer Radiother</i> , 16 (2), 123-7.
16	Bevilacqua, JL., Kattan, MW., Changhong Y., et al (2012) : Nomograms for predicting the risk of arm lymphedema after axillary dissection in breast cancer, <i>Ann Surg Oncol</i> , 19 (8), 2580-9.
17	Boughey, JC., Hoskin, TL., Cheville, AL., et al (2014) : Risk factors associated with breast lymphedema, <i>Ann Surg Oncol</i> , 21 (4), 1202-8.
18	Card A., Crosby, MA., Liu, J., et al. (2012) : Reduced incidence of breast cancer-related lymphedema following mastectomy and breast reconstruction versus mastectomy alone, <i>Plast Reconstr Surg</i> , 130 (6), 1169-78.
19	Chang, DW., Kim S. (2010) : Breast reconstruction and lymphedema, <i>Plast Reconstr Surg</i> , 125 (1), 19-23.
20	Clark B., Sitzia J., Harlow W. (2005) : Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer : a three-year follow-up study, <i>QJM</i> , 98 (5), 343-8.
21	Clough-Gorr, KM., Ganz, PA., et al (2010) : Older breast cancer survivors : factors associated with self-reported symptoms of persistent lymphedema over 7 years of follow-up, <i>Breast J</i> , 16 (2), 147-55.
22	Crosby, MA., Card A., Liu J., et al. (2012) : Immediate breast reconstruction and lymphedema incidence, <i>Plast Reconstr Surg</i> , 129 (5), 789e-95e.
23	de. Vries, M., Vonkeman, WG., van.Ginkel, RJ., et al. (2005) : Morbidity after axillary sentinel lymph node biopsy in patients with cutaneous melanoma, <i>Eur J Surg Oncol</i> , 31 (7), 778-83.
24	Delialioğlu, SU., Aras M., Kurt, EE., et al. (2010) : Demographic and clinical characteristics of patients with breast cancer-related lymphedema, <i>Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation</i> , 56 (3), 124-9.
25	Deng J., Ridner, SH., Dietrich, MS., et al. (2012) : Factors associated with external and internal lymphedema in patients with head-and-neck cancer, <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> , 84 (3), e319-28.
26	Deura I., Shimada M., Hirashita K., et al. (2015) : Incidence and risk factors for lower limb lymphedema after gynecologic cancer surgery with initiation of periodic complex decongestive physiotherapy, <i>Int J Clin</i>
27	Diaconu C., Livadariu, RM., Dogaru C. (2012) : The risk of lymphedema after breast cancer surgical treatment, <i>Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi</i> , 116 (4), 1081-6.
28	Dominick, SA., Madlensky L., Natarajan L., et al. (2013) : Risk factors associated with breast cancer-related lymphedema in the WHEL Study, <i>J Cancer Surviv</i> , 7 (1), 115-23.
29	Fife C., Carter M. (2009) : Lymphoedema in bariatric patients, <i>J LYMPHOEDEMA</i> , 4 (2), 29-30, 32-7.
30	Finegold, DN., Baty, CJ., Knickelbein, KZ., et al. (2012) : Connexin 47 mutations increase risk for secondary lymphedema following breast cancer treatment, <i>Clin Cancer Res</i> , 18 (8), 2382-90.
31	Freitas-Silva, R., Conde, DM., de Freitas-Júnior, R., et al. (2010) : Comparison of quality of life, satisfaction with surgery and shoulder-arm morbidity in breast cancer survivors submitted to breast-conserving therapy or mastectomy followed by immediate breast reconstruction, <i>Clinics (Sao Paulo)</i> , 65 (8), 781-7.
32	Fu, MR., Chen, CM., Haber J., et al (2010) : The effect of providing information about lymphedema on the cognitive and symptom outcomes of breast cancer survivors, <i>Ann Surg Oncol</i> , 17 (7), 1847-53.
33	Fu, MR., Guth, AA., Cleland, CM., et al. (2011) : The effects of symptomatic seroma on lymphedema symptoms following breast cancer treatment, <i>Lymphology</i> , 44 (3), 134-43.
34	Goldberg, JL., Wiechmann, LL., Riedel, ER., et al. (2010) : Morbidity of sentinel node biopsy in breast cancer : the relationship between the number of excised lymph nodes and lymphedema, <i>Ann Surg Oncol</i> , 17 (12), 3278-86.
35	Golshan M., Smith B. (2006) : Prevention and management of arm lymphedema in the patient with breast cancer, <i>J Support Oncol</i> , 4 (8), 381-6.

36	Graf N., Rufibach K., Schmidt. AM., et al. (2013) : Frequency and risk factors of lower limb lymphedema following lymphadenectomy in patients with gynecological malignancies, <i>Eur J Gynaecol Oncol</i> , 34 (1), 23-7.
37	Green. JM., Paladugu S., Shuyu X., et al. (2013) : Using temporal mining to examine the development of lymphedema in breast cancer survivors, <i>Nurs Res</i> , 62 (2), 122-9.
38	Haines. TP., Sinnamon P. (2007) : Early arm swelling after breast surgery : changes on both sides. <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 101 (1), 105-12.
39	晴山仁志, 渡部佐和子, 野崎綾子, 他 (2012) : 下肢リンパ浮腫の予防と管理 傍大動脈・骨盤リンパ節郭清後下肢リンパ浮腫の危険因子と軽減・予防法の検討, <i>日本婦人科腫瘍学会雑誌</i> , 30 (1), 1347-8559.
40	Hayes S., Cornish B., Newman B. (2005) : Comparison of methods to diagnose lymphoedema among breast cancer survivors : 6-month follow-up, <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 89 (3), 221-6.
41	Hayes. SC., Janda M., Cornish B., et al. (2008) : Lymphedema after breast cancer : incidence, risk factors, and effect on upper body function, <i>J Clin Oncol</i> , 26 (21), 3536-42.
42	Helyer. LK., Varnic M., Le. LW., et al. (2010) : Obesity is a risk factor for developing postoperative lymphedema in breast cancer patients, <i>Breast J</i> , 16 (1), 48-54.
43	日高隆雄, 米澤理可, 伊藤実香, 他 (2009) : 婦人科癌術後のリンパ浮腫の予防と治療 婦人科癌術後のリンパ浮腫に対する治療成績, <i>日本婦人科腫瘍学会雑誌</i> , 27 (2), 125-130.
44	Huang H., Zhou J., Zeng Q. (2012) : Secondary lymphoedema after breast cancer surgery : a survival analysis, <i>Int J Nurs Pract</i> , 18 (6), 589-94.
45	Huang. HP., Zeng. Q., Zhou. JR. (2013) : Risk factors associated with lymphoedema among Chinese women after breast cancer surgery, <i>Contemp Nurse</i> , 44 (1), 5-10.
46	Hua-Ping H., Jian-Rong Z., Zeng Q. (2012) : Risk Factors Associated with Lymphedema among Postmenopausal Breast Cancer Survivors after Radical Mastectomy and Axillary Dissection in China, <i>Breast Care</i> , 7 (6), 461-4.
47	Indelicato. DJ., Grobmyer. SR., Newlin. H., et al. (2006) : Delayed breast cellulitis : an evolving complication of breast conservation, <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> , 66 (5), 1339-46.
48	Jammallo. LS., Miller. CL., Singer. M., et al. (2013) : Impact of body mass index and weight fluctuation on lymphedema risk in patients treated for breast cancer, <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 42 (1), 59-67.
49	Katsura K., Hayashi T. (2005) : Non-neoplastic process after neck dissection demonstrated on enhanced CT in patients with head and neck cancer, <i>Dentomaxillofac Radiol</i> , 34 (5), 297-303.
50	Kilbreath. SL., Refshauge. KM., Ward. LC., et al. (2013) : Factors affecting the preoperative and postoperative extracellular fluid in the arm on the side of breast cancer : a cohort study, <i>Lymphat Res Biol</i> , 11 (2), 66-71.
51	Kim. JH., Choi. JH., Ki. EY., et al. (2012) : Incidence and risk factors of lower-extremity lymphedema after radical surgery with or without adjuvant radiotherapy in patients with FIGO stage I to stage IIA cervical cancer, <i>Int J Gynecol Cancer</i> , 22 (4), 686-91.
52	Kim M., Kim. SW., Lee. SU., et al. (2013) : A model to estimate the risk of breast cancer-related lymphedema : combinations of treatment-related factors of the number of dissected axillary nodes, adjuvant chemotherapy, and radiation therapy, <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> , 86 (3), 498-503.
53	Kim M., Park. IH., Lee. KS., et al. (2015) : Breast Cancer-Related Lymphedema after Neoadjuvant Chemotherapy. <i>Cancer Res Treat</i> , 47 (3), 416-23.
54	Kingsmore. DB., Hole. DJ., Gillis. CR., et al. (2005) : Axillary recurrence in breast cancer, <i>Eur J Surg Oncol</i> , 31 (3), 226-31.
55	Koehler., Linda Ann. (2013) : Axillary Web Syndrome Ongoing Medical Evaluation, University of Minnesota Ph D. 171.
56	Koul R., Dufan T., Russell C., et al. (2007) : Efficacy of complete decongestive therapy and manual lymphatic drainage on treatment-related lymphedema in breast cancer, <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> , 67 (3), 841-6.
57	Kwan. ML., Darbinian J., Schmitz. KH., et al. (2010) : Risk factors for lymphedema in a prospective breast cancer survivorship study : the Pathways Study, <i>Arch Surg</i> , 145 (11), 1055-63.
58	Lee. Jong. Hoon., Suh. Young. Jin., Shim. Byoung. Yong., et al. (2011) : 腋窩切開および乳房放射線照射を受けた T 1 mi 乳癌患者におけるリンパ節転移の発生率と予測因子 単施設解析, <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> , 41 (10), 1162-1167.
59	Leung G., Baggott C., West C., et al. (2014) : Cytokine candidate genes predict the development of secondary lymphedema following breast cancer surgery, <i>Lymphat Res Biol</i> , 12 (1), 10-22.
60	McNeely. ML., Campbell K., Ospina M., et al. (2010) : Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment, <i>Cochrane Database Syst Rev</i> , 16 (6), CD005211.
61	McTiernan. A. (2005) : Obesity and cancer : the risks, science, and potential management strategies, <i>Oncology (Williston Park)</i> , 19 (7), 871-81, discussion881-2, 885-6.
62	Milathianakis. C., Bogdanos. J., Karamanolakis. D. (2005) : Morbidity of prophylactic inguinal lymphadenectomy with saphenous vein preservation for squamous cell penile carcinoma, <i>Int J Urol</i> , 12 (8), 776-8.
63	Miller. CL., Specht. MC., Skolny. MN., et al. (2014) : Risk of lymphedema after mastectomy : potential benefit of applying ACOSOG Z0011 protocol to mastectomy patients, <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 144 (1), 71-7.
64	宮本守員, 高野政志, 後藤友子, 他 (2011) : 子宮体癌臨床進行期I/II期に対する子宮摘出の術式の検討, <i>日本婦人科腫瘍学会雑誌</i> , 29 (4), 845-851.
65	Morcos B., Ahmad. FA., Anabtawi I, et al. (2014) : Development of breast cancer-related lymphedema : is it dependent on the patient, the tumor or the treating physicians?, <i>Surg Today</i> , 44 (1), 100-6.
66	Nardone L., Palazzoni G., D'Angelo E., et al. (2005) : Impact of dose and volume on lymphedema. <i>Rays</i> , 30 (2), 149-55.
67	Nejc D., Piekarski J., Jeziorski A. (2005) : Is sentinel node biopsy in skin melanoma patients safe?, <i>Wiad Lek</i> , 58 (3-4), 180-3.
68	Newman B., Lose F., Kedda. MA., et al. (2012) : Possible genetic predisposition to lymphedema after breast cancer, <i>Lymphat Res Biol</i> , 10 (1), 2-13.
69	Nikitenko. LL., Shimosawa T., Henderson S., et al. (2013) : Adrenomedullin haploinsufficiency predisposes to secondary lymphedema, <i>J Invest Dermatol</i> , 133 (7), 1768-76.
70	西尾美奈子, 小川佳成, 池田克実, 他 (2008) : 乳癌患者におけるリンパ浮腫発現に関する調査 腋窩郭清術施行後の自験例202例からの検討, <i>乳癌の臨床</i> , 22 (6), 469-474.

71	Norman. SA., Localio. AR., Kallan. MJ., et al. (2010) : Risk factors for lymphedema after breast cancer treatment, <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> , 19 (11), 2734-46.
72	Ohba Y., Todo Y., Kobayashi N., et al.(2011) :Risk factors for lower-limb lymphedema after surgery for cervical cancer, <i>Int J Clin Oncol</i> , 16(3), 238-43.
73	Okitsu T., Tsuji T., Fujii T., et al. (2012) : Natural history of lymph pumping pressure after pelvic lymphadenectomy, <i>Lymphology</i> , 45 (4), 165-76.
74	Ozcinar B., Guler. SA., Kocaman. N., et al. (2012) : Breast cancer related lymphedema in patients with different loco-regional treatments, <i>Breast</i> , 21 (3), 361-5.
75	Pain. S.J., Vowler S., Purushotham. AD. (2005) : Axillary vein abnormalities contribute to development of lymphoedema after surgery for breast cancer. <i>Br J Surg</i> . 92 (3), 311-5.
76	Paiva. DM., Leite. IC., Rodrigues Vde O., et al.(2011) :Associated factors of lymphedema in breast cancer patients, <i>Rev Bras Ginecol Obstet</i> , 33(2), 75-80.
77	Paskett. E.D., Naughton. M.J., McCoy. T.P., et al. (2007) : The epidemiology of arm and hand swelling in premenopausal breast cancer survivors, <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> , 16 (4), 775-82.
78	Pillai. PR., Sharma. S., Ahmed. SZ., et al. (2010) : Study of incidence of lymphedema in Indian patients undergoing axillary dissection for breast cancer, <i>Indian J Surg Oncol</i> , 1 (3), 263-9.
79	Purushotham. AD., Bennett. Britton. TM., Klevesath. MB., et al. (2007) : Lymph node status and breast cancer-related lymphedema, <i>Ann Surg</i> , 246 (1), 42-5.
80	Ridner. SH., Dietrich. MS., Stewart. BR., et al (2007) : Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema, <i>Support Care Cancer</i> , 19 (6), 853-7.
81	Roaten. JB., Pearlman N., Gonzalez R., et al. (2005) : Identifying risk factors for complications following sentinel lymph node biopsy for melanoma. <i>Arch Surg</i> , 140 (1), 85-9.
82	R Rönkä, R. von. Smitten. K., Tasmuth T., et al. (2005) : One-year morbidity after sentinel node biopsy and breast surgery.
83	Sakorafas. GH., Peros G., Cataliotti L., et al. (2006) :Lymphedema following axillary lymph node dissection for breast cancer, <i>Surg Oncol</i> , 15 (3), 153-65.
84	Shah C., Wilkinson. JB., Baschnagel. A., et al. (2012) : Factors associated with the development of breast cancer-related lymphedema after whole-breast irradiation, <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> , 83 (4), 095-100.
85	Shahpar H., Atieh A., Maryam A., et al. (2013) : Risk factors of lymph edema in breast cancer patients, <i>Int J Breast Cancer</i> , 2013, 641818.
86	Shaw C., Mortimer P., Judd.PA. (2007) : A randomized controlled trial of weight reduction as a treatment for breast cancer-related lymphedema, <i>Cancer</i> , 110 (8), 1868-74.
87	Shaw C., Mortimer P., Judd.PA. (2007) : Randomized controlled trial comparing a low-fat diet with a weight-reduction diet in breast cancer-related lymphedema, <i>Cancer</i> , 159 (10), 949-56.
88	Showalter. SL., Brown. JC., Cheville. AL., et al. (2013) : Lifestyle risk factors associated with arm swelling among women with breast cancer. <i>Ann Surg Oncol</i> , 20 (3), 842-9.
89	Soran A., D'Angelo G, Begovic, et al. (2006) : Breast cancer-related lymphedema-what are the significant predictors and how they affect the severity of lymphedema, <i>Breast J</i> , 12 (6), 536-43.
90	Soran A., Wu.WC., Dirican A., et al. (2011) : Estimating the probability of lymphedema after breast cancer surgery, <i>Am J Clin Oncol</i> , 34 (5), 506-10.
91	Specht. MC., Miller. CL., Skolny. MN., et al. (2013) : Residual lymph node disease after neoadjuvant chemotherapy predicts an increased risk of lymphedema in node-positive breast cancer patients. <i>Ann Surg Oncol</i> , 20 (9), 2835-
92	Speck. RM., Gross. CR., Hormes. JM., et al. (2010) : Changes in the Body Image and Relationship Scale following a one-year strength training trial for breast cancer survivors with or at risk for lymphedema, <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 121 (2), 421-30.
93	Tada H., Teramukai S., Fukushima M., et al. (2009) : Risk factors for lower limb lymphedema after lymph node dissection in patients with ovarian and uterine carcinoma, <i>BMC Cancer</i> , 9, 47.
94	Thomas-MacLean R., Miedema B., Tatemichi.S.R. (2005) : Breast cancer-related lymphedema : women's experiences with an underestimated condition, <i>Can Fam Physician</i> , 51, 246-7.
95	Todo Y., Kato H., Okamoto K., et al. (2011) : Incidence of metastasis in circumflex iliac nodes distal to the external iliac nodes in intermediate- and high-risk endometrial cancer, <i>Gynecol Oncol</i> , 122 (1), 55-8.
96	Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, et al. (2010) : Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy, <i>GynecolOncol</i> , 119 (1), 60-4.
97	Togawa K., Ma H., Sullivan-Halley J., et al. (2014) : Risk factors for self-reported arm lymphedema among female breast cancer survivors : a prospective cohort study, <i>Breast Cancer Res</i> , 16 (4), 414.
98	Ugur S., Arıcı C., Yaprak M., et al. (2013) : Risk factors of breast cancer-related lymphedema, <i>Lymphat Res Biol</i> , 11 (2), 72-5.
99	Vignes S., Arrault M., Dupuy A. (2007) : Factors associated with increased breast cancer-related lymphedema volume, <i>Acta Oncol</i> , 46 (8), 1138-42.
100	Warren. L.E., Miller. C.L., Horick N., et al. (2014) : The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer : a prospective cohort study, <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> , 88 (3), 565-71.
101	Yost. KJ., Cheville. AL., Al-Hilli. MM., et al. (2014) : Lymphedema after surgery for endometrial cancer : prevalence, risk factors, and quality of life, <i>Obstet Gynecol</i> , 124 (2 Pt 1), 307-15.
102	Zhou Hua., Wang Mo., Hou Chuanqiang., et al. (2011) : 続発性四肢リンパ浮腫のウサギモデルで外因性VEGF-Cは同種骨髄間質細胞が誘発するリンパ管新生の治療効果を増強する. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> , 41 (7), 841-846.

による体重減少（ダイエット）は乳がんに関連したリンパ浮腫を減少させることができ（86, 87）、血清総コントロール値／中性脂肪値も因子となるという報告もある（70）。

【活動・運動】

身体的活動の減少もリンパ浮腫の発症因子であり（8）、定期的な運動および良好な運動機能はリンパ浮腫の低下に関連し（41）、継続した運動指導は、外見や健康、体力および社会的機能の自己認識にプラスの影響を及ぼす（92）。6ヶ月以上の筋力トレーニングを行うと、腕の周囲径の2.0cm以上の増加は見られなかったとの報告がある（3）。運動を伴ったうっ血除去療法や手動リンパドレナージの併用はリンパ浮腫の大きさを縮小することに関連している（56）。また、乳がん術後、化学療法中、長期フォロー中のいずれの時期においてもROMエクササイズの実施はリンパ浮腫の発症リスクを増加させないとする報告がある（60）。

【社会状況】

低い社会経済的地位、パートナーがいること、育児は、リンパ浮腫の低下に関連していた（41）。1時間以上継続する業務内容で1日8時間仕事をする群は、それより短い群よりも発症率と重症度が高い。教育レベルが低いことがリンパ浮腫発症と相関する（85）とした報告もある。一方、予防の知識が患者教育によって定着している群は発症率が低い（32）。

【既往】

うっ血性心不全（101）、高血圧（97）の既往はリンパ浮腫発症因子となる。なお、民族差はないが、黒人では高血圧の既往と化学療法のみが発症因子となる（97）という報告がある。

2) 病態的因子

【がんの病期・病態】

〈乳がん〉

がんの病期（ⅡおよびⅢ）（52, 84）、進行期が進んでいること（85）、リンパ節転移（46, 84）、囊外浸潤（84）、リンパ管浸潤（30, 65）、腫瘍径（59）も発症因子となり得る。切除したリンパ節のがん陽性反応（79）は、リンパ浮腫が進行する危険因子となっている。腫瘍の病期進行度とリンパ節転移はリンパ浮腫発症率と相関する（2, 78）。乳癌病期ⅡまたはⅢはリンパ浮腫予測因子である（21）。

〈頭頸部がん〉

部位別比較によって、外部及び混合（コンビネーション）リンパ浮腫の発症が他の部位に比して多かった

（25）。

【がんへの治療効果】

病変のある（転移陽性）リンパ節の残存（18, 91）およびその数（22, 65）が発症因子となる。特に化学療法後に病変のある場合は、ない場合に比してリンパ浮腫発生リスクは9倍になる（91）。

【炎症】

IL4, IL10, nuclear kappa factor 2 が炎症反応に関与しており、これらが、リンパ浮腫の発症に関与する可能性がある（59）。診断前の非ステロイド性抗炎症剤の使用によって発症頻度は増加する（14）。

【皮膚障害】

リンパ浮腫が重症となる因子は、皮膚損傷、特に足趾間の皮膚障害（8）と報告されている。リンパ管炎の既往は発症因子としても報告されており（98）、リンパ浮腫の大きさに関連する因子に、リンパ浮腫の持続期間（99）、蜂窩織炎（47, 99）がある。

3) 治療的因子

リンパ浮腫は悪性腫瘍の治療を行った患者に発症する頻度が高く、上肢リンパ浮腫の場合、乳がんの治療をした患者に多くみられる（6, 8, 35, 38, 40, 55, 66, 77）。この場合、リンパ浮腫の大きさに関連する因子は、乳房切除（8, 20, 99）の既往である。

（1）外科的介入

【術式】

〈乳がん〉

リンパ浮腫の発生が高まる手術方法は、乳房全摘（97）とより広範な手術（41）である。腋窩リンパ節の郭清の実施（22, 41, 52, 65, 70, 74, 98）または腋窩切開の実施（58）も発症因子となる。また、切開の部位と関連する（17）という報告もある。加えて、神経節ブロックによる血管・リンパ管の圧迫、肩甲下血管への浸潤に対する切除も因子となり得る（27）が、統計学的分析結果は示されていない。乳房の手術は術式にかかわらずリンパ浮腫発症に影響しない（31）という報告もある。乳房再建の有無で比較した場合は、再建術を実施しないほうがリンパ浮腫の発生率は高くなる（18）や、センチネルリンパ節生検（以下、SNB）が発症リスク増加に影響しないという報告（71）の一方で、影響するとする報告（34）もある。また乳房再建はリスクを増やさないとする報告（10, 19）もある。すでにリンパ浮腫を発症している症例に対する自家再建はリンパ浮腫の重症度を軽減する（19, 102）という報告もある。

〈婦人科がん〉

子宮体がんに関しては、腹式単純全摘術に比して、準広汎子宮全摘術が発症因子となり得 (64)、リンパ浮腫の発症が高まる外科的介入は、後腹膜縫合と鼠径上節 (骨盤内リンパ節) の摘出がある (39)。リンパ節切除はリスク因子となるが、リンパ節切除範囲は有意ではないという結果もある (101)。また、骨盤内リンパ節郭清を受けた患者では、外科的手技とリンパ浮腫の発症との間に関連性を認めないとした報告もある (93) が、後腹膜リンパ節郭清を行った場合、患者の半数は病期 I または II の下肢リンパ浮腫を発生するという報告もある (26)。さらに、鼠径リンパ節郭清術は下肢リンパ浮腫の発症因子であり (62)、子宮体がんの手術を行った患者で初回にリンパ節を除去した患者は、除去しなかった患者よりも下肢リンパ浮腫発症の危険性が高い (1)。子宮内膜癌において、開腹術よりも腹腔鏡下のほうが、リンパ浮腫発症リスクが高い (腹腔鏡 vs 開腹: 7% vs 1%) (13)。鼠径リンパ節郭清は子宮頸がん、子宮体癌ともにリンパ浮腫発症率を増加させる (19,72,95)。

【切除リンパ節数】

リンパ節郭清術によるリンパ節切除数がリンパ浮腫発症因子として多く報告されている (8, 14, 15, 28, 35, 52, 53, 59, 66, 75, 79, 83, 84, 85, 97)。郭清リンパ節の数の基準は10個としたものが多いが、一部14個としたものもある。なお、骨盤腔内のリンパ節郭清では31個としたものもある (96)。いずれも、切除数が多いほうがリンパ浮腫の発症を促すと結論付けている。摘出されたリンパ節数はリンパ浮腫の発生を早める可能性を示唆したもの (36) もある。一方で、乳房の浮腫のリスクはいかなる腋窩の手術でもおこるが、手術の範囲や郭清リンパ節の個数とは関わらない (17)、リンパ節摘出数に影響を受けないという結果もある (42, 101)。逆に、摘出リンパ節数は少ないほうが、発症率が高まるという結果もある (39)。

【センチネルリンパ節生検: SNB】

乳がんの治療において、SNBを単独で行うことがリンパ浮腫進行の危険因子となる報告もあれば (23, 65, 81)、ならないと報告しているものもあり (67, 82)、SNBと放射線照射がリンパ浮腫発症のリスクを下げるとする報告 (63) もある。

【術後合併症】

術後に治療関連合併症または症状を有することが、リンパ浮腫の増加に関連しており (41)。リンパ浮腫発症と相関している因子には、術後合併症 (85)、外傷、上肢の血栓症 (76)、術後期間 (85) が報告されてい

る。また術後の感染 (9, 15, 16, 36, 85, 90)、早期の腫脹が発症因子となり得 (16, 37)、術後リンパ嚢腫 (36)、漿液腫の存在も因子となるとされる (16, 33)。

【術後経過】

細胞外水分量の術前後での増加がリンパ浮腫のリスクとなる (50)。術後リンパ浮腫の多くは、術後半年以内に発症する傾向があった (70)。一方で、術後経過年数と関連するという報告もある (59)。また、腋窩排液ドレナージの期間も要因となるとする報告もあった (98)。

(2) 補助療法

治療的因子は複数あるほうが発生リスクは高まる (25, 52) とされる。

【放射線療法】

術中 (25) および術後の放射線療法 (7, 8, 9, 11, 14, 22, 28, 30, 35, 45, 46, 49, 51, 54, 72, 74, 83, 94, 96, 101) は発症因子となるとの報告が多い。放射線療法の照射部位として、乳がん術後では、全乳房照射に加えて鎖骨上窩の照射 (52)、腋窩の照射 (2, 18, 76, 78)、所属リンパ節照射 (12, 100) など局所の照射でリスクは高まるとされる。婦人科系がんでは、病期 II 期以上において同時化学療法 + 放射線治療がリスク因子となるとの報告がある (26, 43)。頭頸部がん術後では、放射線療法の 1 回線量・治療日数が要因となる (25)。なお、放射線照射量はリンパ浮腫の進行に関連している (66) という報告もある。

【化学療法】

術後の化学療法 (14, 33, 52, 71, 76, 84, 97) はリンパ浮腫の要因となる。一方で、ホルモン療法 または術前の短期化学療法を受けた患者では、リンパ浮腫の発生が減少する (16) という結果や、追加の術後補助化学療法はリスク因子ではなかった (42, 53) という結果もある。

4) 遺伝子的特徴

乳がん患者を対象とした遺伝子とリンパ浮腫の関連では、VEGFR2、VEGFR3、およびRORC内の複数のSNP (スニップ) はリンパ浮腫発生に関連しており (68)、コネキシン47 (Cx47) の変異をリンパ浮腫患者で確認している (30)。また、アドレノメデュリン (AM) はリンパ浮腫の改善の鍵となる可能性が確認されている (69)。

V. 考察

1. がん治療に伴うリンパ浮腫発症の要因にかかる研究の動向

毎年一定数の文献が発表されていることにより、研究結果が蓄積されつつ、予防・治療管理に関する知見が増えていると推察する。その流れの中で、リンパ浮腫指導管理料の保険収載を受けて、2008年に報告数の増加がみられたと考えられる。また、2011年の高値は、リンパ浮腫指導管理料が2010年の改定で外来患者も算定されることになった影響及び、リンパ浮腫治療そのものの保険収載を目指した治療効果研究が増えたものと考えられた。

一方、治療後リンパ浮腫の発症予防につなげるには、発症要因となる因子を可能な限り特定する必要があるが、個体の多様性によって、同じ医学的介入によっても各個人の反応は異なる。わが国のがん治療後リンパ浮腫発症要因に関する研究は、症例集積研究と症例報告が大半を占め、ランダム比較研究やコホート研究は皆無であることから、高いエビデンスレベルを生み出す研究方法を採用する必要があると考えられた。

2. がん治療に伴うリンパ浮腫発症の要因に関する文献的考察

1) 個人因子

年齢やBMI等、個人の基礎的な項目については、因子であることを否定するまたは逆の結果となる文献の数がその他の因子と比較して圧倒的に少なく、発症因子であることが強く示唆されるものが多いと考えられた。今後は、因子とはならないまたは発生低下因子となると結論づけられた文献の背景を含めて検討する必要性もある。また、年齢やBMIについてはカットオフポイントが異なる文献があり、日本人のリンパ浮腫発症因子のカットオフポイントを明らかにすることも、今後の課題となる。

生活状況・社会状況に関する項目については、研究報告数は少ないながら、患側の使用頻度、日常生活行動の特徴、パートナーがいないことすなわち独居生活が発症要因となりうることから、患者の生活状況・社会状況の把握と、発症因子となりうる状況下におかれている患者には、日常から行える予防行動についての指導が必要となる。また、教育レベルや始動時の知識によって発症率が変化することから、患者教育時のレ

ディネス把握や、自己管理行動に影響を及ぼす状況把握が必要となる。

2) 病態的因子

従来わが国では、他の術後合併症が出てきた症例がリンパ浮腫を発症しやすいことは指摘されていなかったことであり、今回の結果から、リンパ浮腫のみならず他の合併症予防が結果として、リンパ浮腫予防に繋がると考えられた。

3) 治療的因子

術後経過との関連性については、術後の経過によって発症因子となるものが変化する可能性があることが分かった。また、従来、手術と放射線療法はリンパ浮腫要因として広く認知されているが、化学療法後のリンパ浮腫発症については認知度が低く、臨床的には一時的な血行性浮腫との混同をきたしやすいものであった。しかし、今回の結果から、化学療法も治療後リンパ浮腫の発症因子になりうるということがわかったため、医療従事者が把握しておき、血行性浮腫とたかをくくらず観察する必要性が認識された。

4) 遺伝子的特徴

遺伝子的特徴によるリンパ浮腫のリスク予測を目指した検討が期待されると考えられた。

VI. 結論

- 1) 医療政策の動向を反映した報告数の波が確認された。
- 2) 研究デザインが症例集積研究、症例報告が多数を占めるため、今後エビデンスレベルを高める研究デザインが期待される。
- 3) 発症要因に関する報告は、(1)個人因子、(2)病態的因子、(3)治療的因子、(4)遺伝子的特徴に分類できた。
- 4) 明確になった発症因子は、(1)個人因子における①高齢、②肥満、③身体活動の減少、(2)病態的因子では他の術後合併症の併発、(3)治療的因子では手術療法、放射線治療に加え化学療法があげられた。
- 5) 以上の結果を踏まえ、がん治療に伴うリンパ浮腫患者へのサポーターケアの課題として、ランダム化比較研究やコホート研究への取り組みの必要性が明らかとなった。