

- a. 肥満は続発性リンパ浮腫発症の危険因子か？  
 b. 体重管理は続発性リンパ浮腫の発症率を下げる，あるいは浮腫を軽減するか？

a. 肥満は，乳癌あるいはその治療によって起こる上肢リンパ浮腫の危険因子であると考えられる。下肢に関しても肥満がリンパ浮腫の危険因子である可能性は高いが，エビデンスが少なく，さらなる研究が必要である。

上肢：Probable(ほぼ確実) 下肢：Limited-no conclusion(証拠不十分)

b. 乳癌関連上肢リンパ浮腫患者に対する体重管理指導は，リンパ浮腫による上肢の体積増加を抑制し，浮腫を軽減する。下肢リンパ浮腫については，体重管理指導とリンパ浮腫についての論文が得られなかった。今後の研究が待たれる。

上肢：Probable(ほぼ確実) 下肢：Limited-no conclusion(証拠不十分)

#### 背景・目的

- a. 肥満はリンパ浮腫の発症と関連しているとされ，乳癌術後患者指導の項目にも必ず含まれている。質の高い臨床研究の報告は少ないが，上肢に関しては近年，非ランダム化比較試験やコホート研究が増加し，一致した結果が得られてきている。本CQでは肥満・体重管理と続発性リンパ浮腫に関する最近の知見を整理した。
- b. 肥満はリンパ浮腫の危険因子である(特に上肢)。したがって，体重を減らし，肥満を改善することによってリンパ浮腫発症頻度や浮腫の程度が減少することが期待される。これについての報告を調査した。

#### 解説

##### a. 肥満について

最初に上肢についての報告をまとめた。Canらは乳癌手術を受けた84例を，リンパ浮腫を有する群(34例)と有していない群(50例)の2群に分けて比較した<sup>1)</sup>。平均体重，BMI，リンパ節転移個数，術後放射線治療有の数はリンパ浮腫群で多かった( $p < 0.05$ )。Correlation analysisでは，年齢，学歴，BMI，腫瘍径，リンパ節転移個数，放射線治療の有無がリンパ浮腫と関連があった。Logistic regression analysisでは放射線治療のみが独立した危険因子であった。スキンケア，エクササイズ，圧迫包帯で治療を受けた14例ではリンパ浮腫が著明に改善した。Fuらは，乳癌術後140例を肥満群(BMI>30)，過体重群(BMI 25~30)，正常/低体重群(BMI<25)の3群に分け，体重の変化，浮腫の発症について比較した<sup>2)</sup>。60%以上が肥満群(30.8%)か過体重群(32.4%)であった。35%が正常群，1.4%(2例)だけが低体重群であった。12カ月後では72.1%が体重を維持し，5%以上の体重減少が15.4%に，5%以上の体重増加が12.5%にみられた。彼らは生体インピーダンス測定値から換算したL-Dex ratio>7.1をリンパ浮腫と定義し，肥満群ではそれ以外の群に比べてリンパ浮腫が有意に多かったと報告した。

Ridnerらは乳癌症例38例について、BMIとリンパ浮腫の関連を調べた<sup>3)</sup>。乳癌術後6カ月以降におけるリンパ浮腫の割合が、BMI 30以上は30未満の3.6倍であった(95% CI 1.42-9.04,  $p=0.007$ )。Kwanらは乳癌症例997例について検討を行った。133例(13.3%)がリンパ浮腫を有しており、乳癌診断時の肥満はリンパ浮腫の危険因子とした(HR 1.43, 95% CI 0.88-2.31)<sup>4)</sup>。Swensonらの報告では、乳癌術後でリンパ浮腫のある94例とリンパ浮腫のない94例を比較し、単変量解析では、BMI>25( $p=0.009$ )、腋窩照射( $p=0.011$ )、乳房切除( $p=0.008$ )、化学療法( $p=0.033$ )、リンパ節転移個数( $p=0.009$ )、術後リンパ液吸引( $p=0.005$ )、癌の増殖性( $p=0.008$ )で有意差があった<sup>5)</sup>。多変量解析では肥満のみリンパ浮腫と関連していた( $p=0.022$ )。腋窩郭清を伴う乳癌手術症例を検討したJohanssonらによると、リンパ浮腫群で手術時( $p=0.03$ )および試験登録時( $p=0.04$ )のBMIが有意に高かった<sup>6)</sup>。Helyerらは乳癌症例137例について、乳癌と診断されてから3カ月ごとに腕の体積を追跡した。24カ月時点で16例(11.6%)にリンパ浮腫がみられた<sup>7)</sup>。単変量解析でリンパ浮腫のリスクはBMIと有意に関連していた( $p=0.003$ )。多変量解析では、BMI>30とBMI<25の患者を比較するとオッズ比2.93(95% CI 1.03-8.31)であった。その他、BMI高値がリンパ浮腫の高リスクであるとする報告が多数みられる<sup>8)~12)</sup>。

センチネルリンパ節生検(sentinel lymphnode biopsy; SLNB)は腋窩郭清と比べ乳癌患者のリンパ浮腫の発症を減少させることが期待される。これに関しては、臨床的リンパ節転移陰性乳癌症例で、SLNBを行った600例(SLNB群)とSLNB後に腋窩リンパ節郭清(axillary lymphnode dissection; AXLD)を行った336例(SLNB/AXLD群)について、リンパ浮腫のフォローを行った結果がMcLaughlinらによって示されている<sup>13)14)</sup>。術後上肢の周径測定でSLNB単独群の5%、SLNB/AXLD群の16%にリンパ浮腫がみられた( $p<0.0001$ )。リンパ浮腫の危険因子は体重( $p<0.0001$ )、BMI高値( $p<0.0001$ )、手術以降の患側上肢の感染( $p<0.0001$ )および外傷( $p<0.0001$ )であった<sup>13)</sup>。同じ対象を上肢腫脹の診療録記載の有無で解析した場合も同様の結果であった<sup>14)</sup>。

以上のように、上肢のリンパ浮腫に関しては、多くの後ろ向き研究や症例対照研究で肥満との相関がみられている。また、小規模の前向き研究でも同様の結果が観察されている。肥満がリンパ浮腫の危険因子であることはほぼ確実と考えられる。

次いで、下肢のリンパ浮腫に関してみると、肥満との関連について検討した研究は唯一、Yostらの報告のみであった<sup>15)</sup>。子宮体癌手術後の1,048人にリンパ浮腫スクリーニング質問票とQOL測定表を送付し、参加した591例について検討を行った。質問票からは103例(17%)でリンパ浮腫あり、との回答であった。実際には47%にリンパ浮腫があったので、30%は自覚されていなかった。子宮摘出のみの症例では36.1%、リンパ節・付属器切除を伴う症例では52.3%にリンパ浮腫がみられた。多変量解析の結果、BMI、うっ血性心不全、リンパ節・付属器切除、放射線治療がリンパ浮腫と相関していた。QOLスコアは、リンパ浮腫のある患者が浮腫のない患者より悪かった。ただし、この論文ではリンパ浮腫の発症頻度がかかなり高い結果であった。地域バイアスを考慮する必要がある。上肢と同様、下肢も肥満がリンパ浮腫の危険因子である可能性が高いと思われるが、これに関する報告が非常に少ないため、結論に至るためにはさらなる研究の集積が必要である。

## b. 体重管理について

体重管理とリンパ浮腫に関する研究は、2007年のShawらの上肢に関する2つの論文以降、報告がない。乳癌関連リンパ浮腫患者について、Shawらはランダム化比較試験を行った。21人の乳癌関連リンパ浮腫患者を、体重減少の食事指導を受ける群(食事指導群)と一般的な食事指導を受ける群(対照群)の2群に分け、12週間後の上肢の体積を測定した<sup>16)</sup>。食事指導群において上肢の腫脹は有意に減少した( $p=0.003$ )。

Shawらは別の研究で、乳癌治療を受け、上肢にリンパ浮腫のある女性64人を、摂取カロリー軽減による体重減少群(減量食群)、低脂肪食ではあるが摂取カロリーは減らさない群(低脂肪群)、食生活をまったく変えない群(対照群)の3群に分け、24週間後に上肢の体積を測定した<sup>17)</sup>。対照群に対して減量食群、低脂肪群では、体重( $p=0.006$ )、BMI( $p=0.008$ )、皮膚厚( $p=0.044$ )が有意に減少した。体重減少と浮腫の改善についての有意な相関関係が示された( $r:0.423$ ,  $p=0.002$ )。

下肢に関しては、体重管理とリンパ浮腫の関係を調査した論文(英文)はみつけれなかった。肥満とリンパ浮腫の関連と同様に、今後の研究が待たれる。

## 検索式・参考にした二次資料 -----

文献の検索は、下記1)2)の手順で行った。

- 1) 2003年1月から2017年8月までに出版された英語の医学論文をPubMedで検索した。検索語は、aに対しては「lymphedema AND obesityおよびlymphedema AND BMI」、bに対しては「lymphedema AND weight reductionおよび lymphedema AND weight control」とした。それぞれ該当した447編、233編のうち、原発性とフィラリア症関連を削除し、以下の基準に当てはまる論文を抽出した。

### [適格基準]

- ①リンパ浮腫患者における肥満・BMI・体重管理に関する原著論文、臨床試験、メタアナリシス、ランダム化比較試験
- ②Primary endpoint がQOL、身体的苦痛、精神的苦痛、生活への影響、あるいは実態調査

### [除外基準]

- ①対象が小児に限定されているもの
  - ②Primary endpoint が非臨床的指標のもの(サイトカイン、栄養学的指標、免疫学的指標など)
  - ③対象が終末期患者(例えば、生命予後が6カ月以下など)に限定されているもの
  - ④Full-length paper のある同一著者による短報
- 2) 二次資料として、Cochrane Library, UpToDate, Clinical Evidence, ガイドライン, レビュー, コンセンサス論文を参照した。

以上の手順で、本CQのaおよびbに関係する文献17編を得た。

## 文 献

- 1) Can AG, Ekşioğlu E, Bahtiyarca ZT, et al. Assessment of Risk Factors in Patients who presented to the Outpatient Clinic for Breast Cancer-Related Lymphedema. *J Breast Health*. 2016 ; 12 (1) : 31-6. [PMID : 28331728]
- 2) Fu MR, Axelrod D, Guth AA, et al. Patterns of obesity and lymph fluid level during the first year of breast cancer treatment : a prospective study. *J Pers Med*. 2015 ; 5 (3) : 326-40. [PMID : 26404383]
- 3) Ridner SH, Dietrich MS, Stewart BR, et al. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer*. 2011 ; 19 (6) : 853-7. [PMID : 21240649]
- 4) Kwan ML, Darbinian J, Schmitz KH, et al. Risk factors for lymphedema in a prospective breast cancer survivorship study : the Pathways Study. *Arch Surg*. 2010 ; 145 (11) : 1055-63. [PMID : 21079093]
- 5) Swenson KK, Nissen MJ, Leach JW, et al. Case-control study to evaluate predictors of lymphedema after breast cancer surgery. *Oncol Nurs Forum*. 2009 ; 36 (2) : 185-93. [PMID : 19273407]
- 6) Johansson K, Ohlsson K, Ingvar C, et al. Factors associated with the development of arm lymphedema following breast cancer treatment : a match pair case-control study. *Lymphology*. 2002 ; 35 (2) : 59-71. [PMID : 12081053]
- 7) Helyer LK, Varnic M, Le LW, et al. Obesity is a risk factor for developing postoperative lymphedema in breast cancer patients. *Breast J*. 2010 ; 16 (1) : 48-54. [PMID : 19889169]
- 8) Ahmed RL, Schmitz KH, Prizment AE, et al. Risk factors for lymphedema in breast cancer survivors, the Iowa Women's Health Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 ; 130 (3) : 981-91. [PMID : 21761159]
- 9) Clark B, Sitzia J, Harlow W. Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer : a three-year follow-up study. *QJM*. 2005 ; 98 (5) : 343-8. [PMID : 15820971]
- 10) Dominick SA, Madlensky L, Natarajan L, et al. Risk factors associated with breast cancer-related lymphedema in the WHEL Study. *J Cancer Surviv*. 2013 ; 7 (1) : 115-23. [PMID : 23212606]
- 11) van der Veen P, De Voogdt N, Lievens P, et al. Lymphedema development following breast cancer surgery with full axillary resection. *Lymphology*. 2004 ; 37 (4) : 206-8. [PMID : 15693539]
- 12) Vignes S, Arrault M, Dupuy A. Factors associated with increased breast cancer-related lymphedema volume. *Acta Oncol*. 2007 ; 46 (8) : 1138-42. [PMID : 17851861]
- 13) McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection : objective measurements. *J Clin Oncol*. 2008 ; 26 (32) : 5213-9. [PMID : 18838709]
- 14) McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection : patient perceptions and precautionary behaviors. *J Clin Oncol*. 2008 ; 26 (32) : 5220-6. [PMID : 18838708]
- 15) Yost KJ, Chevillat AL, Al-Hilli MM, et al. Lymphedema after surgery for endometrial cancer : prevalence, risk factors, and quality of life. *Obstet Gynecol*. 2014 ; 124 (2 Pt 1) : 307-15. [PMID : 25004343]
- 16) Shaw C, Mortimer P, Judd PA. A randomized controlled trial of weight reduction as a treatment for breast cancer-related lymphedema. *Cancer*. 2007 ; 110 (8) : 1868-74. [PMID : 17823909]
- 17) Shaw C, Mortimer P, Judd PA. Randomized controlled trial comparing a low-fat diet with a weight-reduction diet in breast cancer-related lymphedema. *Cancer*. 2007 ; 109 (10) : 1949-56. [PMID : 17393377]