

CQ 16

続発性リンパ浮腫に対してリンパ管細静脈吻合術を行った場合、行わなかった場合と比べてリンパ浮腫は改善するか？

推奨

ISL II・Ⅲ期の重症リンパ浮腫に対するリンパ管細静脈吻合術の有効性に関する研究結果は概ね一致しているが、術式が標準化されておらず、ほとんどが症例集積研究である。複合的治療に抵抗し、蜂窩織炎を繰り返す難治症例に対して、十分に患者の理解を得たうえで考慮し得る術式である。予防についてはランダム化比較試験が存在し、メタアナリシスでも有効性が示されたが、術式の標準化とさらに上質な研究の長期成績が待たれる。

グレードC2

背景・目的

リンパ浮腫に対する外科的治療は、リンパ管細静脈吻合術 (lymphatic-venous anastomosis ; LVA), 血管柄付きリンパ節移植術 (vascularized lymph node transfer ; VLNT), 脂肪吸引術, 切除減量術などがある。特にLVAやVLNTではマイクロサージャリー技術の進歩によって、超微細血管の吻合も可能となり、諸家がさまざまな術式を考案し、その成績を報告している¹⁾。本CQではLVAの適応と治療成績に関する最近の動向を検証した。

解説

LVAとは、マイクロサージャリーを用いて1mm未満のリンパ管や細静脈を吻合し、組織におけるリンパのうっ滞を改善する手術法である。Carlらのシステマティック・レビューでは抽出した論文39編中12編がLVAに関するもので、実周径減少率は16.1%、過剰周径減少率は33.1%という結果であった¹⁾。10編で術後の圧迫療法を推奨、2編でMLD±圧迫、2編で理学療法を推奨していた。2つの研究でLVA後、平均16%の症例が適切な患肢体積にするために脂肪吸引も付加されたと報告した。Bastaらは、リンパ浮腫に対するマイクロサージャリーの効果と安全性を検証するために、患者背景、リンパ浮腫の原因、術式、周径減少率と周術期合併症について記載のあった27編を抽出し、系統的メタアナリシスを行った²⁾。27編中24編はエビデンスレベル (アメリカ形成外科学会基準) がⅣかⅢで、うちLVAに関する研究は22編であった。過剰周径減少率 (発症後増加した時点からの減少率) は $48.8 \pm 6.0\%$ 、実周径としては $3.31 \pm 0.73\text{cm}$ 減少した。体積変化については過剰体積減少率が $56.6 \pm 9.1\%$ 、実質減量率が $23.6 \pm 2.1\%$ であった。11.8%の症例では症候の改善がみられず、91.2%で自覚症状の改善がみられた。64.8%の患者が圧迫療法を中止できた。合併症については、手術VLNTの感染4.7%、リンパ漏7.7%、フラップのうっ血2.7%で追加手術が必要だったものは22.6%であった。これらの結果より、外科療法は比較的安全に行うことができ、術後の減量効果を示し、特にVLNTはLVAに比べて優れた効果を示したが、綿密にデザインされた比較試験がさらに必要であると結論付けた。Gennaroらはリンパ浮腫患者37人に対してLVAを施行したところ、術前に年平均1.7回発症していた蜂窩織炎が術後は平

均0.1回に減少したと報告した($p < 0.0012$)³⁾。さらにWintersらは、乳癌術後リンパ浮腫患者のうち、リンパ管機能が残っていて、6カ月以上の圧迫療法を継続しており、経過観察を最低12カ月以上行った29人について、LVAの治療成績を検証した⁴⁾。術前の患肢過剰体積は(健側比較で)701±435mL(36.9%)であったが、術後6カ月では496±302mL(24.7%)に、術後12カ月では467±303mL(23.5%)まで減少した(各 $p=0$, $p=0.02$)。QOLスコアは5.8±1.1から7.4±0.7へ上昇するも、機能、外観、症状、気分に関するスコアはすべて有意に低下していた($p=0$)。15例で圧迫療法を中止できた。これより、LVAは術後12カ月の時点で浮腫を完全に消失させることはできなかったが減量には効果的で、QOLは有意に改善することができた。また、吻合数、BMI、病悩期間などは患肢体積の減量に影響しなかったことを報告した。

このように、従来LVAも他の外科手術と同様に進行したリンパ浮腫に対する選択肢と認識されていたが、近年、予防的なLVAに関する報告もみられている。Boccardoらは腋窩郭清を受けた乳癌患者49人を対象にランダム化比較試験を行った⁵⁾。23人は腋窩郭清時に予防的LVAを実施、23人は対照群(LVAなし)とし、全例術前にリンパシンチグラフィを施行した。術後1, 3, 6, 12, 18カ月後に受診して、18カ月目に41人(LVA群21人、対照群20人)に術後シンチグラフィによる評価を行った。6カ月後にLVA群では1人(4.34%)に、対照群では7人がリンパ浮腫を発症(30.43%)。術前後の周径はLVA群では有意差がなかったが、対照群では1, 3, 6カ月後に有意に周径が増大していた。両群の1, 3, 6, 12, 18カ月時点での体積変化の基準値はLVA群で有意に少なかった(全時点で $p < 0.001$)。その後、Boccardoらは、表皮メラノーマに対する鼠径リンパ節郭清を受けた下肢リンパ浮腫症例59人を対象に、鼠径リンパ節郭清時にLVAを行った18人(T群)とリンパ浮腫発症後早期にLVAを行った41人(E群)について後ろ向きに比較検討もしている⁶⁾。経過観察平均42カ月中に、T群ではリンパ浮腫の発症を認めず、E群では過剰体積の80%を術後減量することができた。彼らは原発巣に対する手術の際のLVA併施は、悪性腫瘍の根治性を妨げることなく行うことができ、術後リンパ浮腫の発症を予防することができるとして早期介入の有効性を主張した。Jørgensenらは、マイクロサージャリーにおけるリンパ浮腫の予防効果についてシステムティック・レビューを行い、12論文を抽出した⁷⁾。予防的LVAを受けた症例のリンパ浮腫発症率は有意に減少したが、いずれの論文も症例数が少なく術式が多様化しており、有効性を確定するには標準化された術式で質の高い研究の実施が急務であると結論付けた。

以上より、LVAは、保存的治療に抵抗し、蜂窩織炎を繰り返すような難治症例に対しては十分に患者の理解を得たうえで考慮し得る。予防についてはランダム化比較試験が存在しメタアナリシスでも有効性が示されたが、術式の標準化とより多症例による質の高い研究の長期成績が待たれる。

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) 2008年1月から2017年6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、「lymphedema AND “lymphatic-venous anastomosis” NOT animal」とした。

該当した74編のうち、以下の基準に当てはまる論文を抽出した。

[適格基準]

- ①リンパ浮腫患者に対する外科的治療に関する原著論文、臨床試験、メタアナリシス、ランダム化比較試験、システマティック・レビュー
- ②Primary endpointが治療効果、身体的苦痛、精神的苦痛、QOL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に関係する文献7編を得た。

文 献 -----

- 1) Carl HM, Walia G, Bello R, et al. Systematic review of the surgical treatment of extremity lymphedema. *J Reconstr Microsurg.* 2017 ; 33 (6) : 412-5. [PMID : 28235214]
- 2) Basta MN, Gao LL, Wu LC. Operative treatment of peripheral lymphedema : a systematic meta-analysis of the efficacy and safety of lymphovenous microsurgery and tissue transplantation. *Plast Reconstr Surg.* 2014 ; 133 (4) : 905-13. [PMID : 24352208]
- 3) Gennaro P, Gabriele G, Salini C, et al. Our supramicrosurgical experience of lymphaticovenular anastomosis in lymphedema patients to prevent cellulitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017 ; 21 (4) : 674-9. [PMID : 28272717]
- 4) Winters H, Tielemans HJP, Hameeteman M, et al. The efficacy of lymphaticovenular anastomosis in breast cancer-related lymphedema. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 ; 165 (2) : 321-7. [PMID : 28608029]
- 5) Boccardo FM, Casabona F, Friedman D, et al. Surgical prevention of arm lymphedema after breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol.* 2011 ; 18 (9) : 2500-5. [PMID : 21369739]
- 6) Boccardo F, De Cian F, Campisi CC, et al. Surgical prevention and treatment of lymphedema after lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *Lymphology.* 2013 ; 46 (1) : 20-6. [PMID : 23930438]
- 7) Jørgensen MG, Toyserkani NM, Sørensen JA. The effect of prophylactic lymphovenous anastomosis and shunts for preventing cancer-related lymphedema : a systematic review and meta-analysis. *Microsurgery.* 2017 Mar 28. [Epub ahead of print] [PMID : 28370317]