

200936261A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

原発性リンパ浮腫の患者動向と
診療の実態把握のための研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 笹 嶋 唯 博

平成 22 年 (2010) 年 3 月

目 次

[I] 総括・分担研究報告

研究代表者 笹 嶋 唯 博	1
---------------------	---

[II] 参考資料

1. 1次アンケート	19
------------------	----

2. 2次アンケート	20
------------------	----

[III] 研究成果の刊行に関する一覧表	29
------------------------------	----

[I] 総括・分担研究報告

原発性リンパ浮腫の患者動向と診療の実態把握のための研究

研究代表者 笹嶋唯博 旭川医科大学理事、副学長

外科学講座循環・呼吸・腫瘍病態外科学分野 教授兼任

研究要旨 【背景】原発性リンパ浮腫に関する疫学調査は世界的にも報告が無く、本邦における現状は不明である。【目的】原発性リンパ浮腫の本邦における現状を明らかにする。【方法】1次調査アンケート；日本脈管学会等関連学会より提供された名簿より該当の医師へ原発性リンパ浮腫患者人数について調査した。2次調査アンケート；一次調査で現在患者を有している医師へ患者個別の詳細について調査した。【結果】1次調査；対象数1,760施設、総回答数1,275施設（72.48%）、有効回答数1,149施設（65.28%）であった。回答より現在通院患者1,158名、過去受診患者1,729名、合計2,887名が抽出された。2次調査；現在通院患者1,158名のうち713名（61.52%）の回答を得た。概略は以下のようになった。1. 患者の平均年齢は50.97±20.92歳であった。2. 発症年齢は10代、20代で多く先天性9%、早発性42%、遅発性49%であった。3. 発症部位は下肢が88%と圧倒的に多く、左右では上肢、下肢共に左側がやや多かった。4. 重症度分類では軽度（46.98%）、ISL分類では2期（59.47%）が最も多かった。5. 検査では超音波検査が51%で施行され最多であった。6. 治療では弾性ストッキング、マッサージ等の理学療法が主体であったがほぼ半数が効果不十分であった。7. 現在患者のおよそ70%が治療継続通院中である。【まとめ】原発性リンパ浮腫の本邦での実態が明らかとなった。

研究分担者

齊藤幸裕 旭川医科大学
循環・呼吸・腫瘍病態外科学
特任助教

中西秀樹 徳島大学医学部 形成外科
教授

橋本一郎 徳島大学医学部 形成外科
准教授

A. 研究目的

原発性リンパ浮腫はリンパ管の低形成・無形成や機能不全により発症し、主に四肢、特に下肢に高度の浮腫をきたす。また本疾患は発症時期によって先天性、早発性、晩発性に分類され、患者の多くは女性であるが、いずれの場合も患者のADL、QOLを著しく障害し、社会生活を困難にする慢性進行性難治性疾患である。米国Mayo clinicからの報告では原発性リンパ浮腫の有病率は

1. 15～4/10 万人といわれており、これから推測すると本邦には約 5000 人の患者がいるものと考えられる。本疾患の原因については FoxC2、VEGFR-3、SOX18 の遺伝子異常が指摘されているが、これらの異常を認めるものは一部であり、発症時期が異なるなど不明な点が多い。また家族性に発症する患者もいるが、多くは孤立性発症であり必ずしも遺伝的素因によってのみ説明される病態ではない。本疾患に対する根治療法はなく、社会復帰できない多くの患者が革新的な治療法の開発を切望している。

リンパ浮腫に対する診断、治療については日本血管外科学会、静脈学会、日本リンパ学会、日本形成外科学会など関連学会を中心に古くから議論されてきた。二次性リンパ浮腫は乳癌、産婦人科学会でも問題視され全国調査実績がある。国際的には欧米、ブラジル、ポーランドなどでリンパ浮腫診療が盛んであるが、いずれも理学療法 of 普及が主目的である。原発性リンパ浮腫に関するもの、特にその現状を示す大規模な疫学調査の報告は見当たらない。そこで我々は原発性リンパ浮腫の本邦における患者動向と診療の実態把握を行うことを目的に研究を施行した。

B. 研究方法

1. 倫理面への配慮

本事業の妥当性につき旭川医科大学、徳島大学にて各々倫理委員会の審査を受け承認された(旭川医大 承認番号 626、徳島大学 承認番号 926)。また本研究への協力を日本血管外科学会、日本脈管学会、日本静脈学会、日本リンパ学会、日本形成外科学会に依頼し、すべての学会の理事会で了承された。それにより各学会員名簿の提供が

なされた。

2. アンケート調査

原発性リンパ浮腫の現状を把握するため、各学会から提出された名簿に基づき、アンケート調査を施行した。

1) 一次アンケート

日本血管外科学会、静脈学会、日本脈管学会、日本リンパ学会、日本形成外科学会においてリンパ浮腫診療にかかわる可能性のある国内認定基幹施設およびその関連施設の研究者 1,760 名に対し郵送で一次アンケート用紙(添付資料 1)を送付し回収した。施設、医師については記名とした。調査内容は院内の原発性リンパ浮腫患者人数について、1. 現在通院中の確定診断がついた男性患者、2. 同女性患者、3. 同疑い男性患者、4. 同女性患者、5. 過去(カルテ保存期間内)に受診歴のある確定診断のついた男性患者、6. 同女性患者、7. 同疑い男性患者、8. 同女性患者、の 8 項目とした。

2) 二次アンケート

一次アンケートで現在通院中の患者を有している研究者 257 名に対し USB メモリの形態で二次アンケート調査票(添付資料 2)の電子ファイルを郵送し電子ファイル、またはプリントアウトで回収した。施設、医師については記名とし、患者名は無記名としたが患者番号を付与し連結可能匿名化した。調査内容は患者個別の詳細な調査とし、1. 患者背景(4 項目)、2. 初診時の所見(8 項目)、3. 診療経過(10 項目)、4. 現在の患者の状態(5 項目)、計 27 項目とした。

C. 研究結果

1. 一次アンケート

アンケート送付研究者 1,760 名に対し返信数 1,275 名 (回答率 72.48%)、有効回答数 1,149 名 (同 65.28%) であった。

1) 原発性リンパ浮腫患者数

現在通院患者 1,158 名 (男性 336 名、女性 822 名) 過去受診患者 1,729 名 (男性 518 名、女性 1211 名)、患者合計 2,887 名 (男性 854 名、女性 2033 名、標準偏差 15.12) が抽出された (表 1, 2)。重複して受診した可能性のある患者数を除外したうえで、今回の回答率、標準偏差を加味して検討すると本邦には 3,200 名程度の患者が存在すると推測される。

2) 原発性リンパ浮腫確定診断率

現在通院中患者 70.8%、過去受診患者 60.8% で通院中患者の方が確定診断率は高かった (図 1)。

3) 男女比

現在、過去患者を問わず患者の男女比は男：女 = 3 : 7 であった (図 2)。

4) 全国患者分布

患者数が多い都道府県は 1 位東京都 (333 名、30.8%)、2 位徳島県 (148 名、13.7%)、3 位宮城県 (110 名、10.2%) であったがこれらにはリンパ浮腫診療に積極的な施設があり、施設依存的な結果と考えられた。全体的に太平洋側に患者が多く、日本海側に少ない傾向であった。特に瀬戸内海沿岸から北九州にかけて患者が多い傾向があった (図 3)。

2. 二次アンケート

現在通院患者 1,158 名 (送付研究者 257 名) のうち対象患者 713 名 (61.52%)、総

回答数 145 名 (56.42%)、有効回答数 129 名 (50.19%) の回答を得た。

1) 患者年齢

対象患者群の平均年齢は 50.97 ± 20.92 歳であった。年齢分布 (図 4) では 30 歳代まで増加を続けその後 70 歳代に至るまで患者数は維持されている。我が国の年齢別人口分布では 30 歳代から 60 歳代まではほぼ同程度の人口がいるためこの世代では新規発症数と減少数が均衡を保っているものと考ええる。また 70 歳代で患者数が維持されていることから、この年代での新規発症数が多いことが予測される。

2) 男女比

二次アンケートでも患者の男女比はほぼ男：女 = 3 : 7 であった (図 5)。

3) 原発性リンパ浮腫発症年齢

30 歳代までの発症が多く、40、50 歳代で減少するが 60 歳代で再び増加する (図 6)。この結果は患者年齢分布とも整合性がとれた結果であった。発症時期による分類では先天性 9%、早発性 42%、遅発性 49% であった (図 7)。

4) 病悩期間

初めから現在診療中の機関を受診した患者は 20.86% であり、45.32% の患者は初診医よりリンパ浮腫診療を行っている専門機関を紹介されている。また 33.81% の患者は 2 か所以上の診療機関を受診しており、原発性リンパ浮腫の診断、治療が困難である状況が推測される (図 8)。中には 10 か所以上の施設を受診した例もあった。発症から治療開始までの期間は、1 カ月未満であった患者が 14.59% であったのに対し、5 年以上かかった症例が 44.46% にものぼった (図 9)。

5) 患者背景

家族内発症がある症例は6例(0.84%)であった。合併疾患として Kippel-Trenaunay 症候群15例(2.10%)、先天性聴力障害3例(0.42%)を認めた。

6) 発症部位

発症部位は上肢6.00%、下肢88.33%、外陰部2.78%、その他2.89%であった(複数か所発症20.78%)。上肢と下肢の左右差は、右上肢46.30%、左上肢53.70%、右下肢43.65%、左下肢56.35%で上肢、下肢共に左側がやや多かった(図10)。

7) 重症度分類

片側性リンパ浮腫の重症度分類では軽度46.98%、中程度42.45%、重度10.57%であった(図11)。International Society of Lymphology の分類では0期0.29%、I期18.80%、II期59.47%、II期後期14.54%、III期6.90%であった(図12)。

8) 検査

一般検査として血液検査42.63%、尿検査20.90%、胸部単純X線撮影23.56%が多く施行されていた。原発性リンパ浮腫のための精密検査では超音波検査が51.05%と過半数で施行され最多であった。続いてCT検査20.61%、リンパシンチグラフィ17.67%が多く施行されていたが、リンパ管造影5.19%など侵襲的検査はあまり施行されていなかった。近年開発された近赤外線撮影装置によるリンパ管造影が1.26%で施行されており今後増加する可能性がある。また原発性リンパ浮腫の原因検索のための組織生検1.96%、遺伝学的検索0.42%はほとんど施行されていなかった(図13)。

診断をするうえで有用な検査と考えら

れたものは、超音波検査16.97%、リンパシンチグラフィ16.27%が比較的多い回答であったがいずれも2割に満たなく、問診、理学所見と答えたものも9.26%であった。治療法を決定するうえで有用な検査と考えられたものは、超音波検査15.57%、リンパシンチグラフィ12.20%が比較的多い回答であったが、こちらも多く支持されるものはなかった。

9) 治療(図14)

① 理学療法

理学療法は多くの患者で施行されていたが、弾性ストッキング74.05%、マッサージ57.08%、弾性包帯31.84%、下肢挙上26.51%が多く施行されていた。しかし効果があったものは弾性ストッキングで52.46%、マッサージで53.81%となっており、ほぼ半数が効果不十分であった。

② 手術

手術は患者全体の15.85%で選択されていた。リンパ管静脈吻合術10.80%、減量手術1.82%が多かったが、適応は極めて限定されていた。リンパ管静脈吻合術で効果があったものは66.23%だったが観察期間はほぼ2年未満で有効性を判定するには至らなかった。またほぼ全例で弾性ストッキングなど理学療法との併用が行われており、単独治療としての効果は判定できなかった。

③ 薬物治療

薬物治療が141例(19.78%)で施行されていた。内訳は利尿剤46例(6.45%)、漢方薬15例(2.10%)、メリロートエキス複合剤14例(1.96%)、抗血小板、抗凝固剤7例(0.98%)であった。効果は22.70%で何らかの効果があったが77.30%では無

効であった。

1 0) 合併症

何らかの合併症を有する者は 65.08%と過半数を超えた。最多は蜂窩織炎で全体の 27.49%に認めた。頻度は年に 1 以上発症するものが 56.63%いた (図 15)。この治療は外来治療が 79.10%、入院治療が 20.90%であった。治療法は抗生剤点滴が 34.89%、内服が 65.11%であった。治療期間は 1 週間以内が 48.77%であったが、1 か月以上を要する重篤な例もあった。その他の合併症として皮膚硬化 14.31%、皮膚潰瘍 4.21%など皮膚に関したものが多く、リンパ漏 5.61%、象皮病 2.95%など重症化した例もみられた。これらに対してはスキンケアを中心に保存治療が施行されていた。その他白癬等の感染 6.45%、関節障害 2.38%も認めた。

1 1) 患者の治療状況

患者のうち現在も継続して通院加療しているものは 68.86%で、残りのおよそ 3 割は蜂窩織炎など悪化した場合、ストッキング購入時など通院が必要なときのみ受診しており、また患者が治療を継続できないものや、行方不明の症例も存在していた。さらに治療効果が不十分で手術など他の治療法を選択し転院したのも 12.20%認めた。

通院中患者では軽快 45.01%、不変 51.73%、悪化 3.26%であった (図 16)。

1 2) 治療結果

治療後の片側性リンパ浮腫の重症度分類は軽度 56.81%、中程度 32.95%、重度 10.23%であった。International Society of Lymphology の分類では 0 期 2.29%、I 期 16.22%、II 期 58.40%、II 期後期 16.79%、

III 期 6.30%であった。浮腫の程度は軽減しても状態の改善までには至っていないことがわかる。

D. 考察

今回調査対象とした施設は学会名簿に登録されているもので、リンパ浮腫患者の有無を意識して選定をしていない。基本的に網羅的な調査を目指した。本研究は一次アンケート 1,760 名、回答率 72.48%、二次アンケート 257 名、回答率 56.42%であったが、当然リンパ浮腫を全く担当していない機関が多く含まれており、それらを考慮すると概ね規模、回答数ともに信頼のおけるデータと考える。

1. 患者背景

一次アンケートから本邦での患者数は 3,200 名程度と予測されるが、これは Mayo clinic の報告から推測した数値より若干少ない。また今回調査で初めて男女比が 3 : 7 であることがわかった。患者分布について本邦ではリンパ浮腫専門診療機関が極めて限定されるため患者の集中が著しいことが明らかとなった。中には北海道から東京、四国へ受診している患者もおり、診療体制の整備が必要と考えられた。これらは患者の前医数や、病悩期間にも影響していると予測される。また瀬戸内海沿岸から北九州にかけて患者が多いが、今回の結果では家族発症など遺伝的素因は極めて少なく、その原因は不明である。今後の更なる解析が望まれる。文献的には Turner 症候群や Nonne-Milroy 症候群、Noonan 症候群、Yellow fingernail 症候群等と原発性リンパ浮腫の合併が報告されているが、今回の結果ではこれらはほぼ認められず、

本邦では Klippel-Trenaunay 症候群が多く合併することがわかった。また先天性難聴との合併が複数例認められたがこの機序は不明である。

2. 患者数、発症時期

現在の患者数は我が国の年代別人口分布と本疾患発症年齢分布から概ね説明ができる。30 歳代までは高い頻度で発症するため患者数は増加していくがその後発症が減少するため人口減少分を加味して患者の増減がほぼ一定に保たれているものと考えられる。ただ我が国の少子化により若年層の本疾患患者数は今後減少に転じる可能性がある。また 60 歳代で患者発生数が再び増加に転じ人口減少分を上回るため 70 歳代でやや増加に転じている。今後高齢化社会に伴いこの年代の患者は増加に転じる可能性がある。文献的には原発性リンパ浮腫は生後間もなくより症状を有する者が多いとされているが、今回の結果では必ずしもそうとは言えず、むしろ成長時の子供に発症することが多い印象を受ける。また若年層での発症と老年での発症という 2 層性の発症時期がありこれらの成因は異なることが予測される。つまり現在の分類体系では同一疾患とみなされているが、老年期での発症は加齢に伴うリンパ管機能不全を背景にしていることが予測され、若年でのリンパ管発生、形成障害とは分けられるべきかもしれない。今後の解析が望まれる。

3. 発症部位と重症度

二次性リンパ浮腫の場合は乳癌、子宮癌などの原因疾患の発生部位がリンパ浮腫の発生部位と一致するが、今回の調査で原発性リンパ浮腫では圧倒的に下肢が多いことが明らかになった。また上肢、

下肢ともに左側にやや多かったがこの理由は不明である。重症度では片側性リンパ浮腫の重症度分類で軽度が多く、ISL の分類ではⅡ期が最も多かった。このことから多くの患者でリンパ浮腫は可逆的な段階に踏みとどまっており、有効な治療が施行されれば改善の見込みがあることが推測された。

4. 検査

原発性リンパ浮腫の診断は基本的に除外診断であり、他の浮腫の原因となりうる疾患が存在しないことを証明する必要がある。心不全や肝、腎機能障害などの全身性の原因を検索するうえでは血液検査、尿検査、胸部単純 X 線撮影などは必要だろう。また重要な鑑別疾患の一つである深部静脈血栓症や悪性腫瘍による悪性リンパ浮腫の除外も重要であり各種画像検査が必要である。これらは個別の診断という意味で重要なだけでなく、今後の学術的な議論に耐えうる論拠という意味でも、また保健医療にかかわる診断根拠という意味でも重要である。

しかし今回の調査で一般検査では血液検査が 43%であったが施行率は半数以下で他の検査もほとんどなされていない。また画像検査でも超音波検査が 51%と過半数を超えてはいるが、他の検査、特に侵襲的な検査はほぼ施行されておらず十分な診断根拠というにはデータが不足している印象をうける。一方で問診、理学所見が最も重要と回答する研究者も多く、現状の検査手法の信頼性が低いことをうかがわせる。これまでの報告では各検査所見から重症度分類に相当する所見を整理したものはなく、またそれによって治療方針を示したものもない。今後診断手

順、その所見の意味、さらには治療方法へと結びつける指針が必要と考えた。

5. 治療

弾性ストッキング、マッサージ、弾性包帯といった非侵襲的な理学療法が多く選択されていたが、根治治療となる決定的な治療法が存在しない現状にあつては妥当な結果であると考え。これらのうち弾性包帯の有効率が高かったが、原発性リンパ浮腫では四肢末梢に病変が強く表れることから自由度の高い弾性包帯が有利であった可能性がある。また手術に関して、以前からの減量手術や脂肪吸引術などはほとんど施行されておらず、リンパ管静脈吻合術が多かった。しかし観察期間が短く、また弾性ストッキングとの併用から単独治療としての効果が判定できず有効性を論ずるには至っていない。今後十分なエビデンスとなる臨床研究が期待される。薬物治療については効果がほとんど見られなかった。投薬の理由も患者の希望がほとんどで学術的な意味は見いだせなかった。原発性リンパ浮腫に対する薬物治療は慎重な対応が求められると考えた。

E. 結論

原発性リンパ浮腫の本邦における患者動向と診療の実態把握を行うため、全国アンケート調査を施行した。これらから患者数、分布、患者背景、診療状況など詳細なデータを得ることができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 齊藤 幸裕、笹嶋 唯博：乳癌術後リンパ浮腫モデルへの HGF によるリンパ管新生遺伝子治療．第 50 回日本脈管学会総会、東京、2009 年 10 月．

2) Saito Y, Sasajima T: Therapeutic Lymphangiogenesis for Lymphedema by Gene Therapy of Hepatocyte Growth Factor Plasmid DNA. XXIV World Congress of the International Union of Angiology. Apr 2010, Buenos Aires, Argentina.

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 原発性リンパ浮腫全国現在通院中患者数

	確定診断患者	疑い患者	合計
男性	237	99	336
女性	583	239	822
	820	338	1158

表2 原発性リンパ浮腫全国過去受診患者数

	確定診断患者	疑い患者	合計
男性	308	210	518
女性	743	468	1211
	1051	678	1729

図1 原発性リンパ浮腫診断率

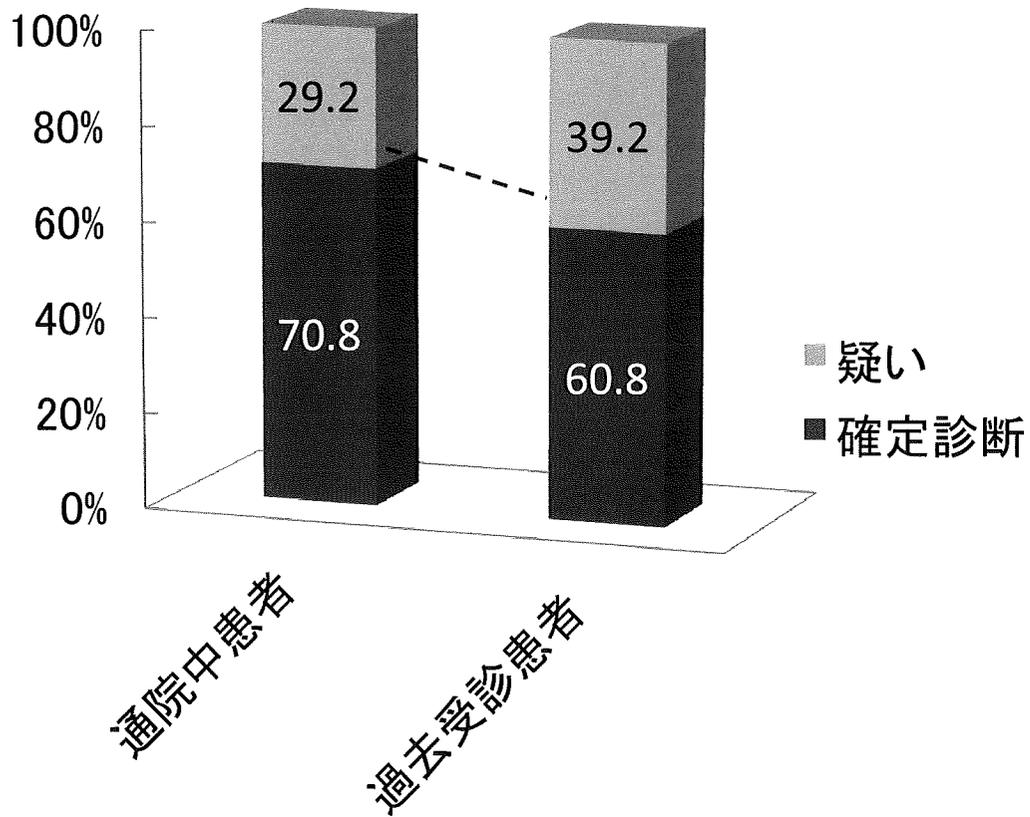


図2 原発性リンパ浮腫男女比

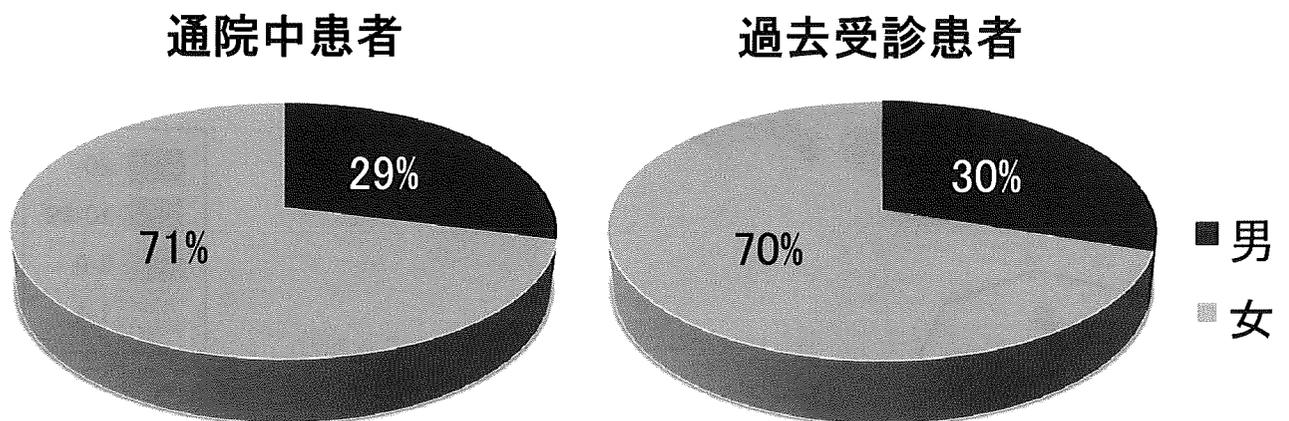


図3 患者分布

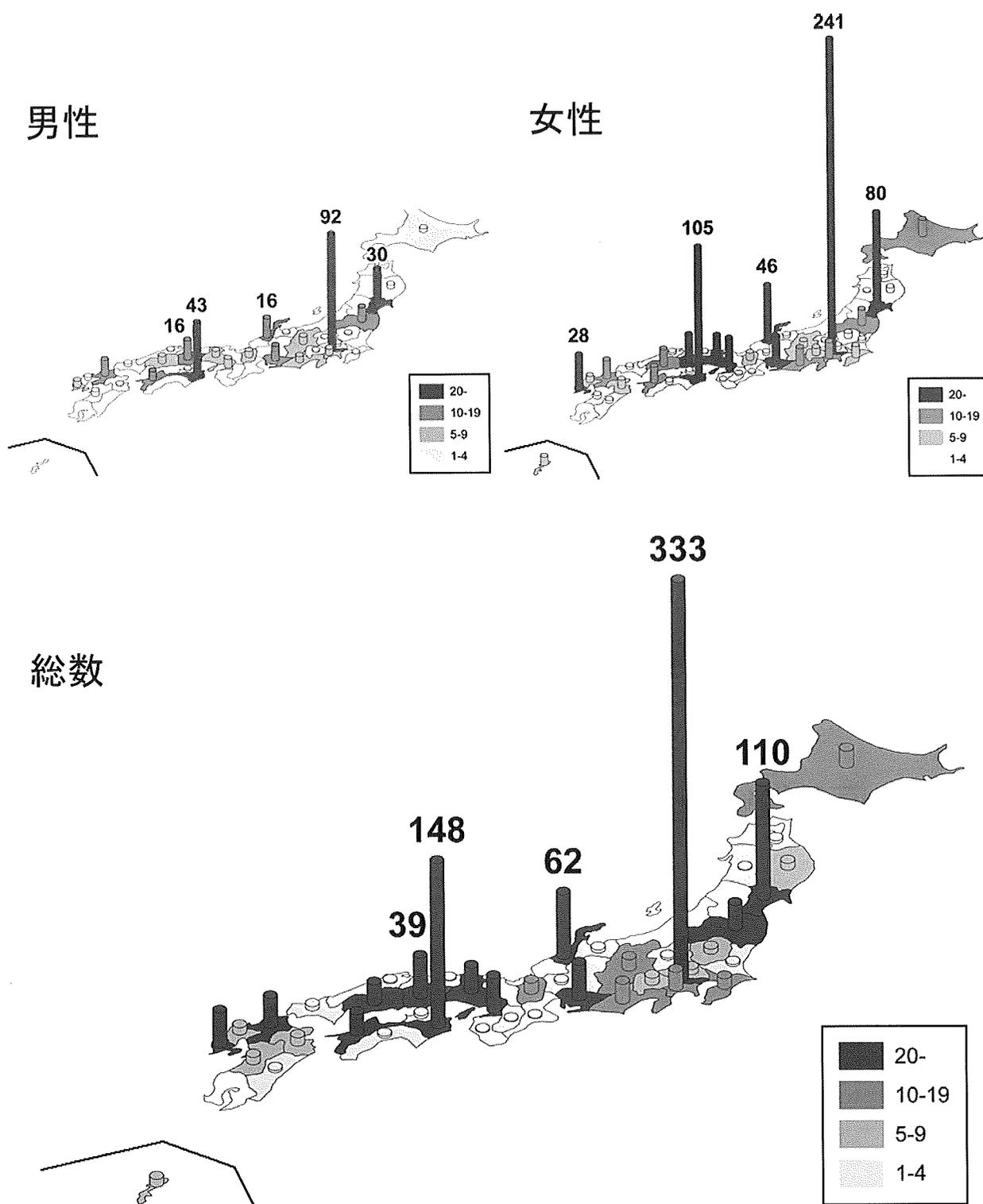


図4 現在患者年齢分布

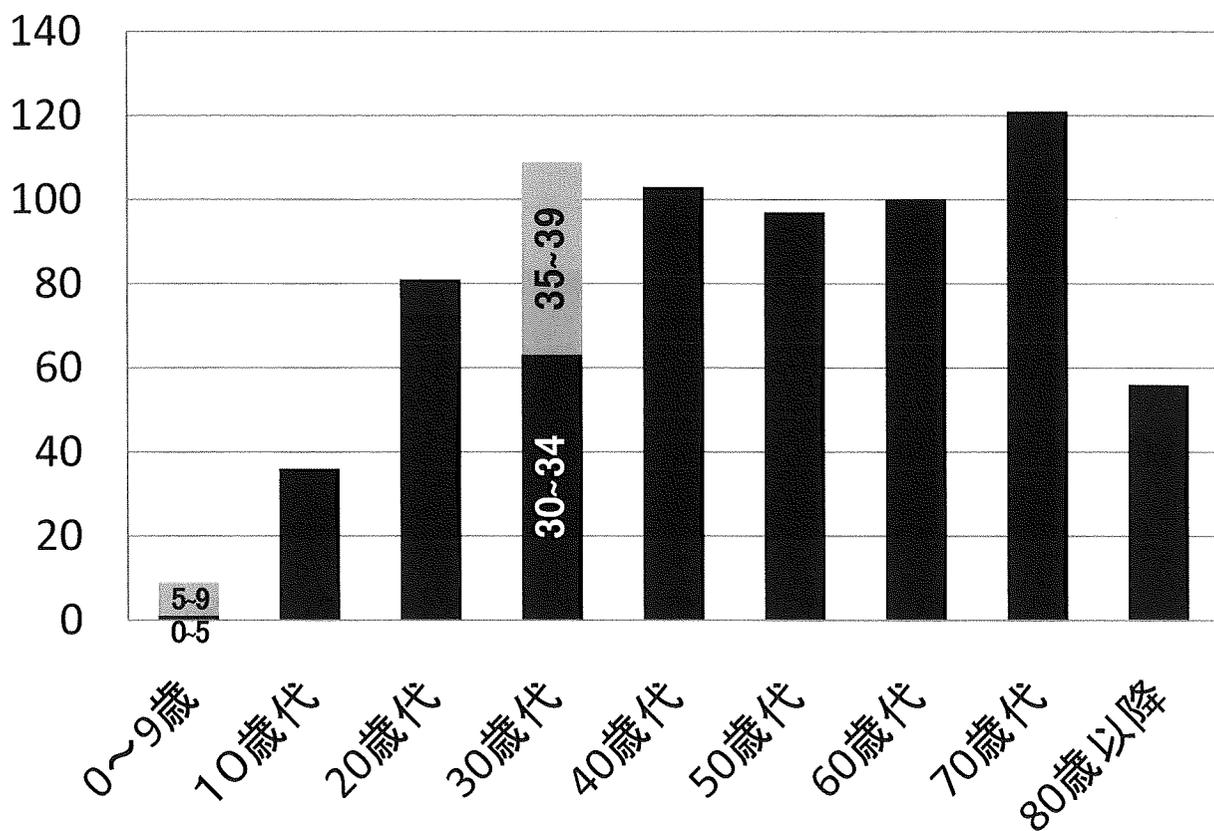


図5 二次アンケート対象患者男女比

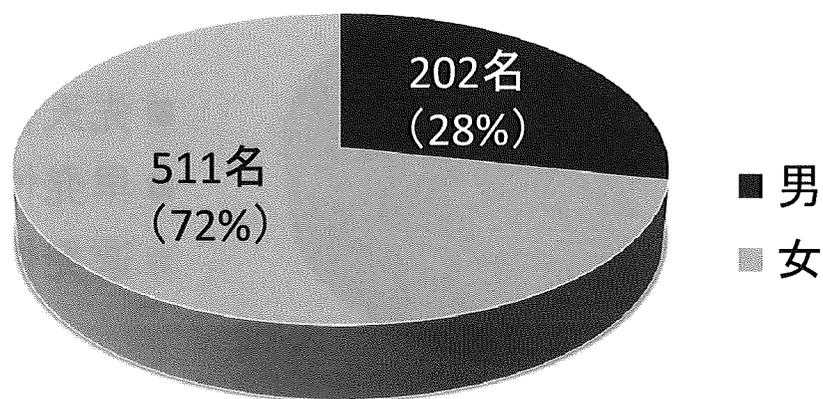


図6 発症年齢分布

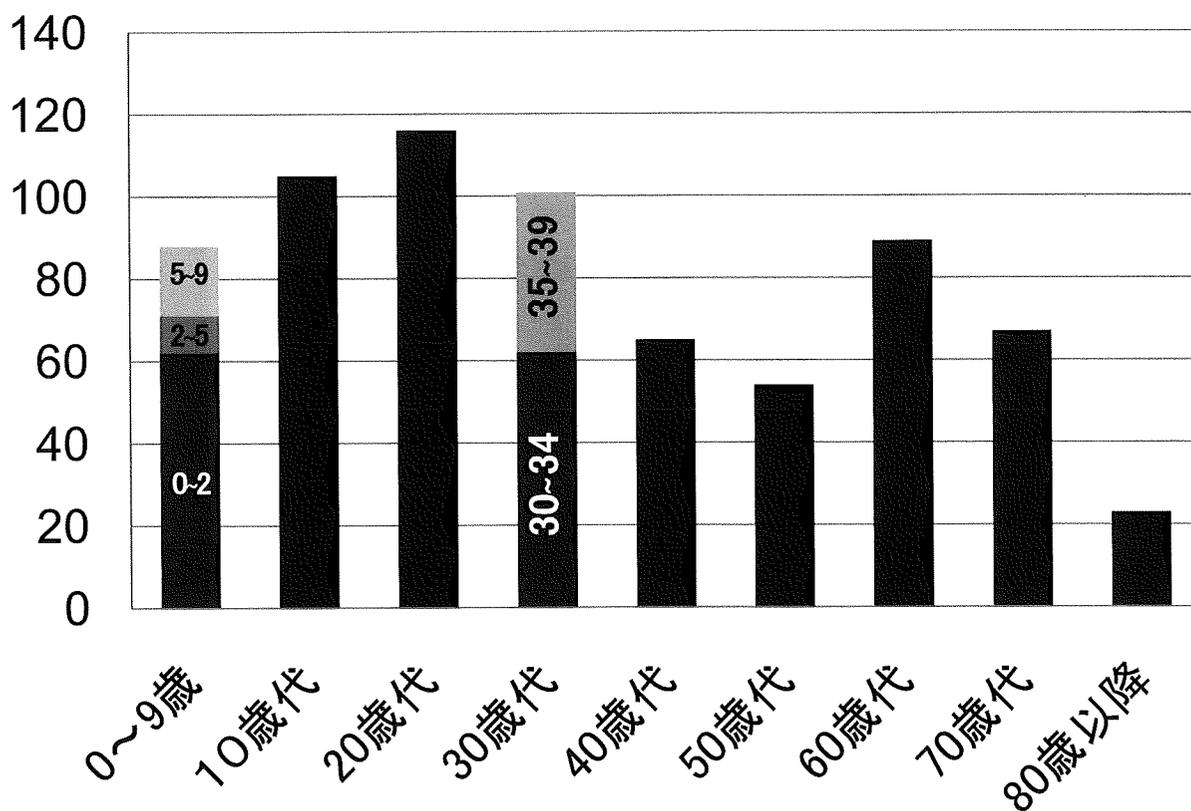


図7 発症時期による分類

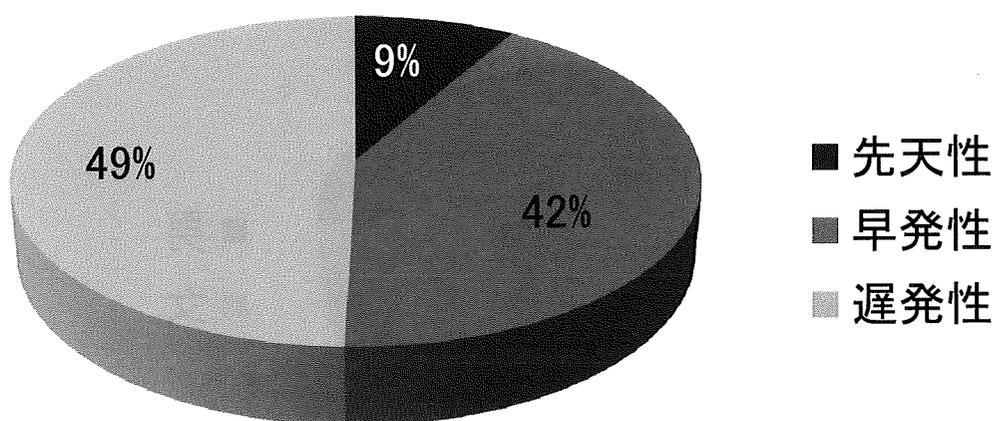


図8 前医数

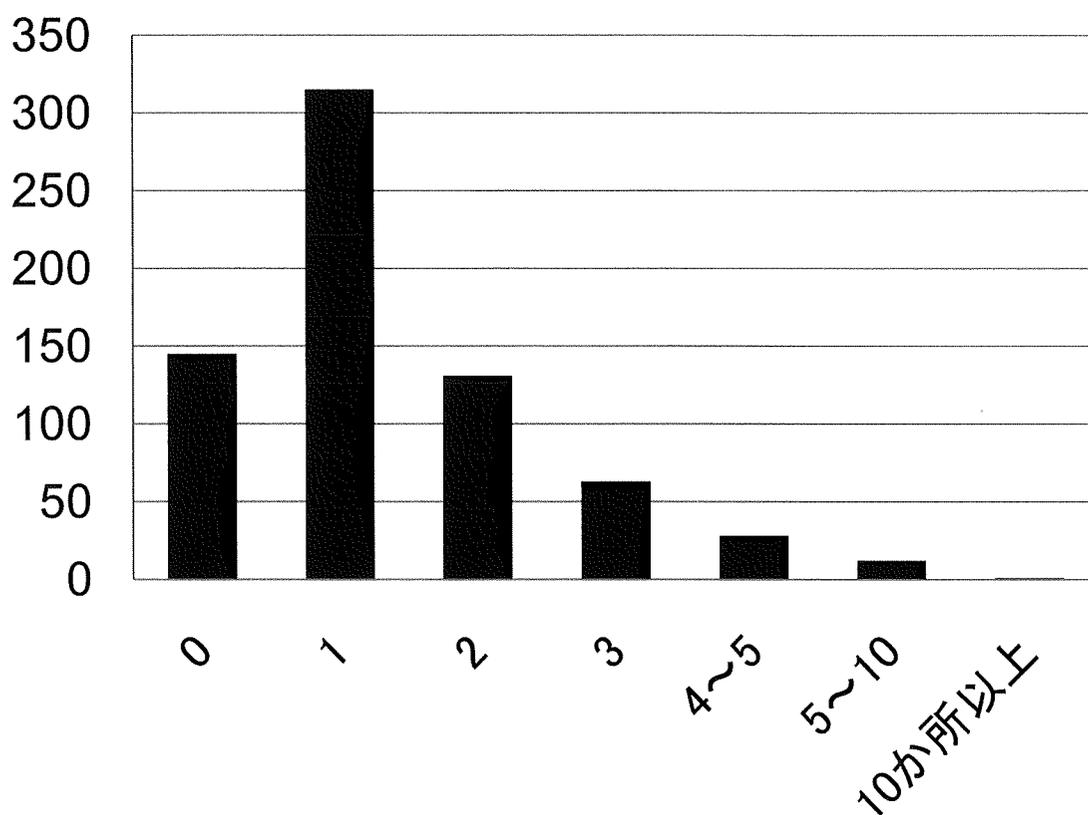


図9 病悩期間(治療開始までの期間)

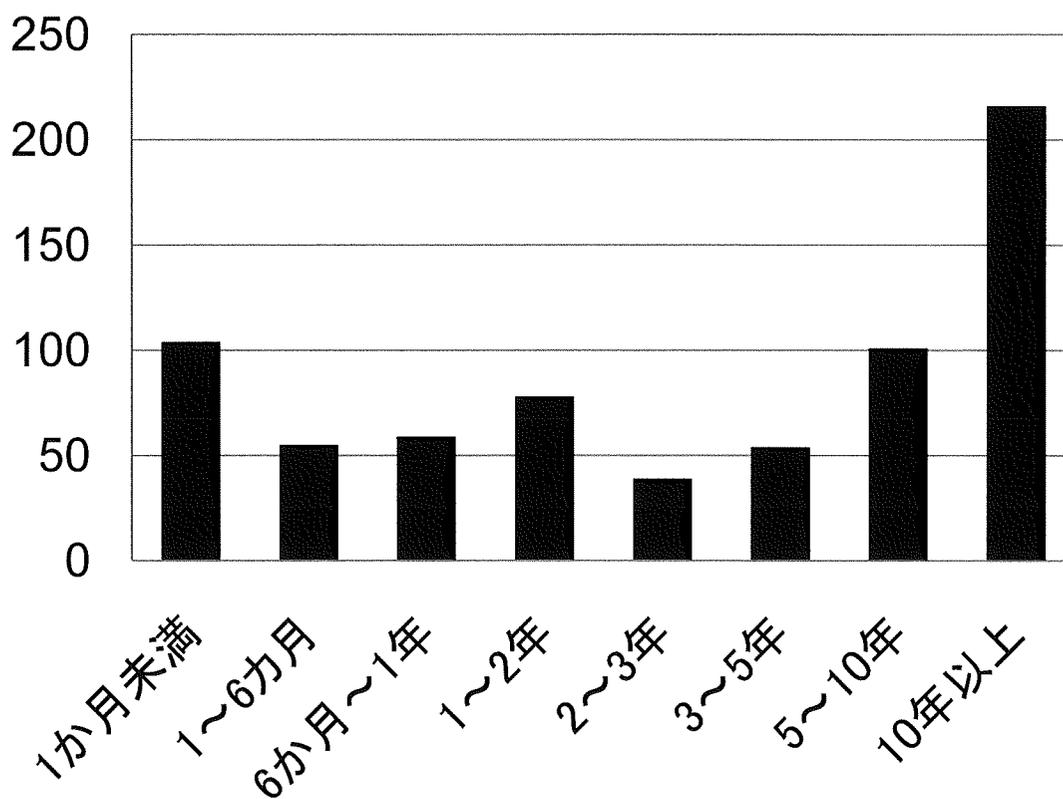


図10 発症部位

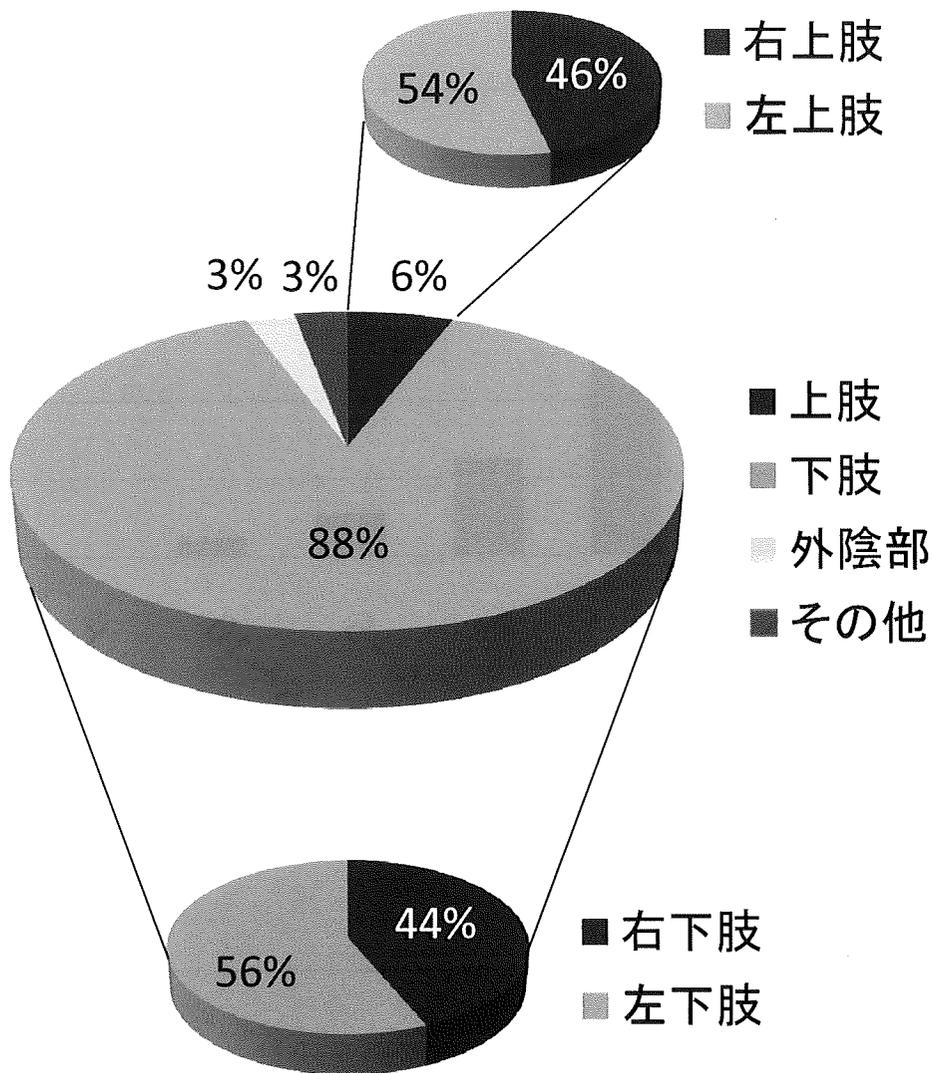


図11 片側性リンパ浮腫の重症度分類

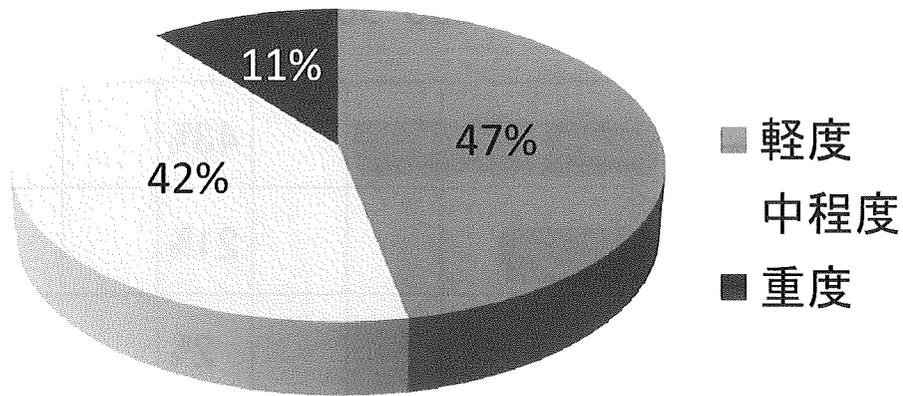


図12 ISLの分類

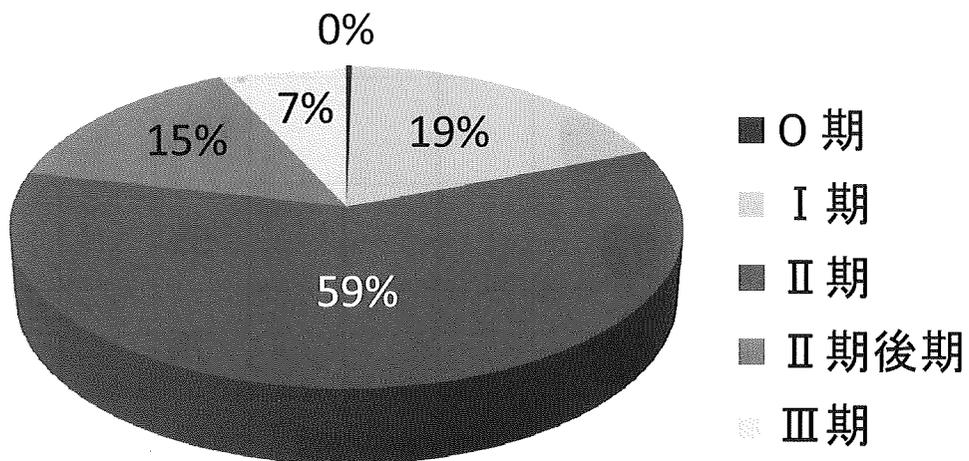
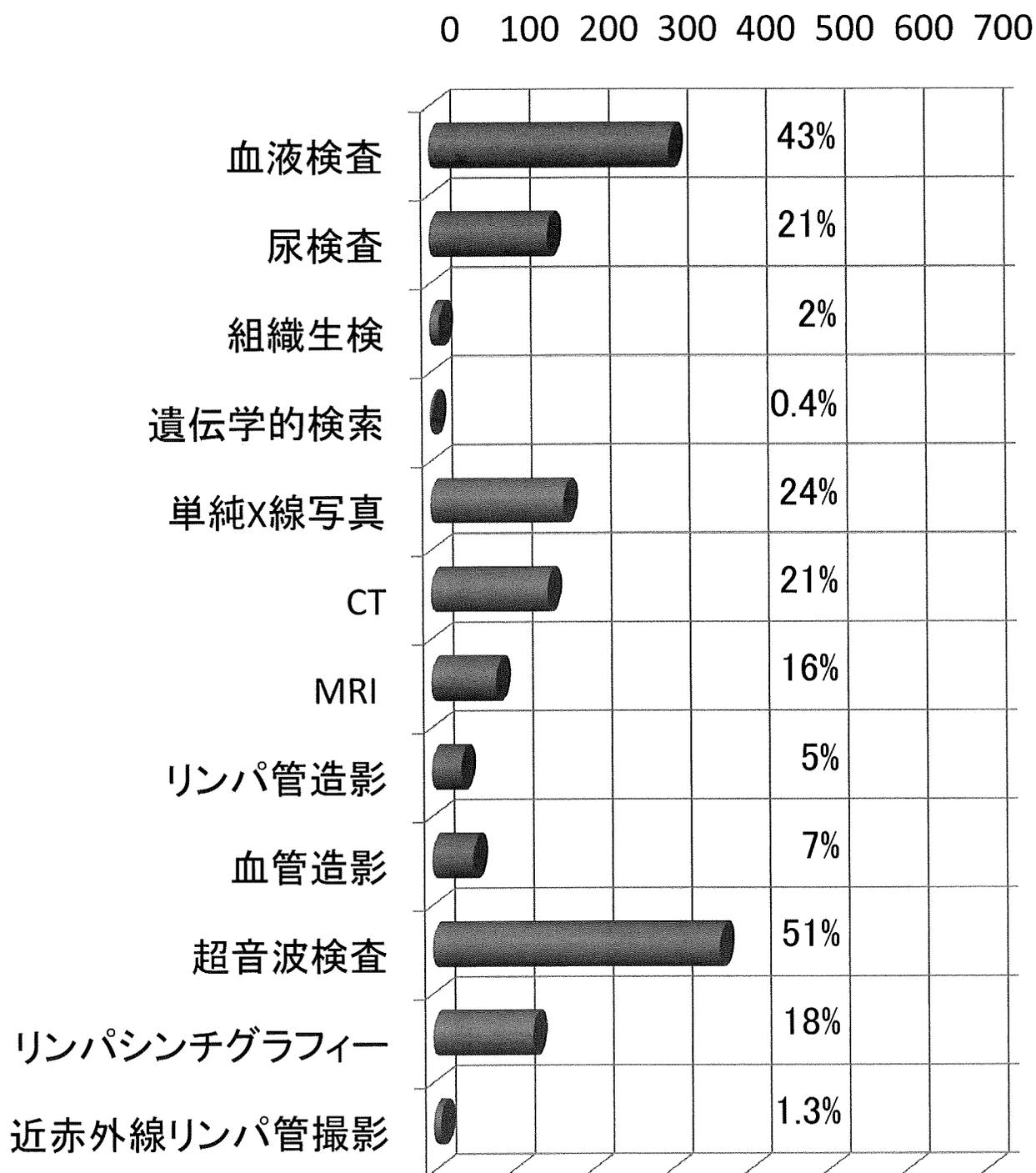
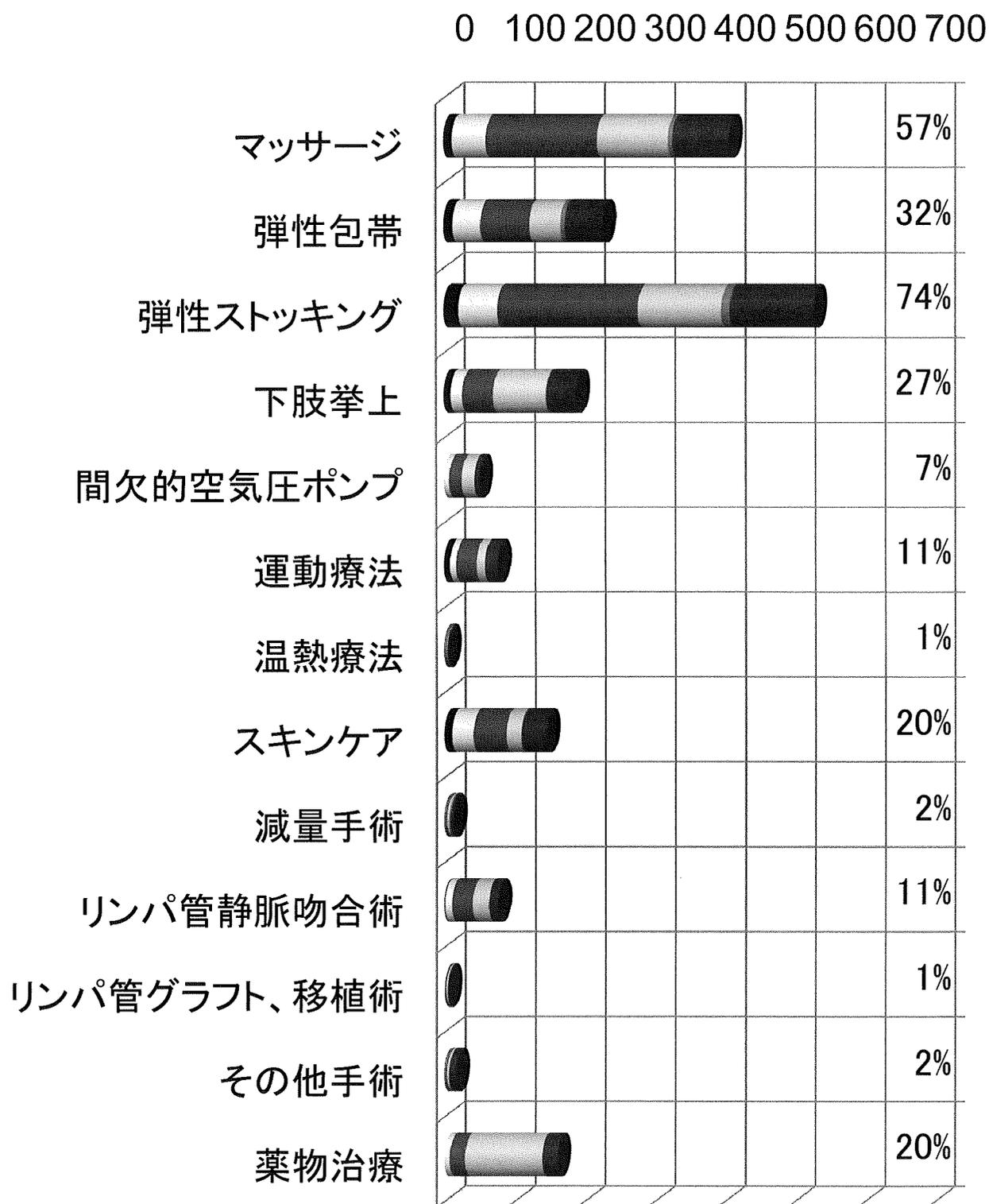


図13 施行した検査



100% = 713 名

図14 施行した治療法と効果



■ 著効 ■ 有効 ■ 効果あり ■ 無効 ■ 悪化 ■ 効果不明

100% = 713 名