

201128099B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

原発性リンパ浮腫全国調査を
基礎とした治療指針の作成研究

平成22～23年度

総合研究報告書

研究代表者 笹嶋唯博

平成24年(2012)年3月

目 次

[I] 研究報告

1. 総合研究報告 笹 嶋 唯 博 1
2. 平成 2 2 年度報告
研究分担者 齊 藤 幸 裕 7
研究分担者 笹 嶋 由 美 17
3. 平成 2 3 年度報告
研究代表者 笹 嶋 唯 博 27

[II] 参考資料

1. 原発性リンパ浮腫 独自 QOL 調査票 31
2. SF-36 QOL 調査票 39
3. PedsQL QOL 調査票 47
4. 原発性リンパ浮腫診断治療指針 71
5. 原発性リンパ浮腫に関する政策への共同提言 159

[III] 研究成果の刊行に関する一覧表 161

[IV] 研究班会議議事録 163

[I] 研究報告

原発性リンパ浮腫全国調査を基礎とした治療指針の作成研究

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】原発性リンパ浮腫は四肢に高度の浮腫をきたす慢性進行性難治性疾患である。2009年度難治性疾患克服研究事業で研究班を組織し本研究へ継続した。【目的】1、原発性リンパ浮腫患者 QOL 調査。2、診断治療指針作成。3、政策提言の取りまとめ。【結果】1、患者 QOL 調査；原発性リンパ浮腫の患者 QOL について SF-36 と独自調査を行い、現在の状況が明らかとなった。また患者側の原発性リンパ浮腫診療に対する意見も抽出された。2、診断治療指針；総勢 31 名の著者により、11 章にわたる指針が執筆された。原発性リンパ浮腫に係る事項が網羅された内容となった。さらに各項目ごとに推奨と懸案事項が明記され、本邦における原発性リンパ浮腫の診断治療の標準化に寄与することが期待される。3、政策提言；以下の 2 点について政策提言とする。1）指針に推奨された医療体系について保険収載し、患者負担の軽減を図ること。2）治療手段の開発を基礎研究から臨床研究に至るまで国として支援し、強力に推し進めること。【まとめ】本疾患の診療の発展が期待される。

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

重松 宏 国際医療福祉大学 教授
山王メディカルセンター
血管病センター長

笹嶋由美 北海道教育大学 健康管理学
教授

西條泰明 旭川医科大学 地域保険疫学
教授

A. 研究目的

原発性リンパ浮腫はリンパ管の形成異常によるリンパ滯留障害から四肢に高度の浮腫をきたす疾患で、通常若年者に発症する慢性進行性難治性疾患である。本研究に先立って 2009 年度難治性疾患克服研究事業でフィジビリティスタディーとして「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班」を立ち上げ全国疫学調査を施行した。本申請はこの継続事業として 2 年間の研究期間で以下の点を目的に事業を行うこととした。

- 1) 原発性リンパ浮腫患者 QOL 調査を行い、患者の要望を確認する。
- 2) 疫学調査、QOL 調査を踏まえ、多角的視点に基づいた診断治療指針を作成する。
- 3) 全研究を通じて明らかとなった原発性リンパ浮腫の診療について問題点を明らかにし、今後の厚生労働行政に役立ててもらうため、政策提言を行う。

これらの活動に対し同じ原発性リンパ浮腫を対象に活動している難治性疾患克服研究事業「原発性リンパ浮腫患者におけるリンパ機能評価による重症度分類と新たな治療法の検討」研究班と連携し行うとともに、日本脈管学会、日本形成外科学会、日本リンパ学会、日本静脈学会、日本血管外科学会の5学会にご支援いただくことを各学会理事会で承認いただいた。

B. 研究方法

1. 倫理面への配慮

疫学調査については旭川医科大学、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。患者 QOL 調査については旭川医科大学の倫理委員会の審査を受け承認された(承認番号 828)。また COI 委員会の承認を得て施行し、すべての研究者において利益相反はない。患者に対しては説明書を同時に配布し書面での同意を得ている。

2. アンケート調査

1) 全国疫学調査

1次調査アンケート；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、日本形成外科学会より提供された名簿より該当の医師 1,760 名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。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。

2) 患者 QOL 調査

現在患者を有している医師で配布協力を承諾いただいた病院、診療所、治療院を介して、通院中の原発性リンパ浮腫患者に SF36v2QOL 評価票および独自作成の QOL 調査票を配布した。記入した調査票は無記名で事務局まで直接郵送してもらい回収した。

3. 原発性リンパ浮腫診断治療指針作成

本研究班員の他に各学会から推薦された研究協力者を加え、総勢12名で原発性リンパ浮腫診断治療指針作成委員会を組織した。研究班会議にて指針の概要を決定し、本疾患の診療を行なっている国内外の医師に各項目ごとに執筆を依頼し回収した。事務局で編集した後、委員会に承認をいただき、各学会理事会での承認を得ることとした。

4. 政策提言の取りまとめ

班会議にて素案を取りまとめ、各学会の理事会で承認を頂き、共同提言とすることとした。

C. 研究結果

1. 全国疫学調査

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Ⅱ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。

2. 患者 QOL 調査

1) 回収結果

回答数200、女性156(78%)、男性44(22%)であった。患者の平均年齢は51.3±17.7歳(21~93歳)であった。性別、発症部位について疫学調査と大きな差異はなかった

2) SF-36 調査票の結果

原発性リンパ浮腫患者のSF36によるQOLは8下位尺度において国民標準値より低かった(図1)。女性患者の身体的・精神的QOLは男性患者や国民平均より低く、特に身体的QOLは著しく障害されていた。男性患者の身体的QOLは国民平均より低い、精神的QOLの障害はあまりみられない。50代以降は、年齢が高くなるほ

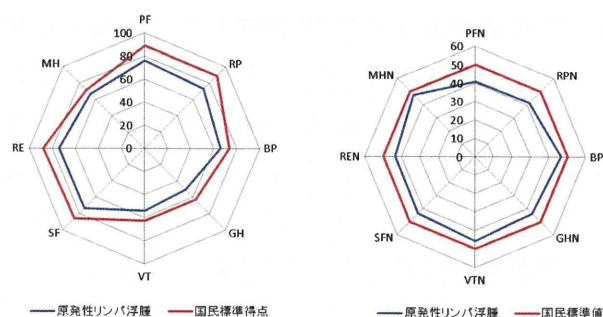


図1 SF-36 0-100得点と国民標準値に基づいた得点

ど身体的QOLは著しく低下するが、精神的QOLの低下は少ない。患者が感じている苦痛とQOLの関連は、衣服・靴の制限、他人からの視線や質問、日常の基本的作業に苦痛を感じている患者の方が身体的QOLが低く、リンパ浮腫であることが受け入れられない、外出したくない、差別を受けていると感じる、医師・看護師・セラピストの言うことは信用できないと回答した患者の方が、精神的QOLが低かった。苦痛の数とQOLは負の相関関係がみられた。

3) 独自調査表の結果

概要は以下のとおりである。

- ① 原発性リンパ浮腫を診療してくれる病院を探すことは69%の患者が困難であったと回答した。
- ② 検査；超音波やCT、MRIといった非侵襲的検査は90%以上の患者で苦痛を感じていなかったがリンパシンチグラフィーやリンパ管造影といった侵襲的検査は40%以上の患者が苦痛を感じていた。一方リンパシンチグラフィーの検査結果には50%以上の患者が満足していたが、他の検査では25~30%の患者が不満を感じていた。
- ③ 治療；リンパドレナージ、下肢拳上、空気圧マッサージなどではほとんど苦痛はなかった。弾性ストッキングや弾性包帯では25~35%程度の患者が苦痛を感じていた。またリンパ管静脈吻合術では侵襲的な治療のため耐え難い苦痛を

訴えた患者がおよそ 20%存在した。治療の結果については弾性ストッキングや弾性包帯、リンパドレナージではおおむね納得できる患者が多かったが、下肢拳上、空気圧マッサージでは満足と回答した患者は 30%にとどまった。一方リンパ管静脈吻合術を受けた患者では納得できると答えた中間的回答が少なく、満足したものと不満足であったものがはっきりと分かれていた。

④ 身体的な苦痛の理由は衣服や靴に関する回答が多かった。

⑤ 精神的な苦痛の評価では、つらいが耐えられると回答した患者が多く、また一生治らないとあきらめている患者も多かった。

⑥ 経済的な負担を感じている患者は 69%存在した。

⑦ 患者の要望では原発性リンパ浮腫の保険診療化を希望するものと原因解明、治療法の開発といった研究への要望の二つが多かった。

3. 原発性リンパ浮腫診断治療指針作成

総勢 31 名の著者により、11 章にわたる指針が執筆された（構成は表 1 を参照）。これによりリンパ管の解剖、生理といった基礎から、リンパ浮腫の定義、病態生理、診断、治療の詳細が記載され、患者 QOL に至るまでの原発性リンパ浮腫に係る事項が網羅された内容となった。さらに各項目ごとに推奨と懸案事項が明記され、本邦における原発性リンパ浮腫の診断治療の標準化に寄与することが期待される。

現在、最終的な校正を行い、研究班班会議での承認を得ており、各協力学会の理事会での承認を待つ段階となっている。平成 24 年 3 月の発刊を目指している。

4. 政策提言の取りまとめ

表 1 原発性リンパ浮腫診断治療指針の構成

1. 本指針のエビデンスレベルの評価	西條泰明
2. リンパ管の解剖	大谷 修
3. リンパ管の生理	河合佳子, 大橋俊夫
4. リンパ浮腫の概要	
1) 日本におけるリンパ浮腫治療の歩み	重松邦広, 重松 宏
2) リンパ浮腫の病態生理	久保良彦, 齊藤幸裕
3) リンパ浮腫の定義、分類	久保良彦, 齊藤幸裕
4) 原発性リンパ浮腫：最近の病型診断・病期診断	Lee BB., laedo J
5) 原発性リンパ浮腫の疫学	齊藤幸裕
5. リンパ浮腫の診断	
1) 初診時の理学所見と一般検査	松尾 汎
2) リンパ浮腫の評価	
(1) 超音波検査	松尾 汎
(2) リンパシンチグラフィ	前川二郎
(3) CT, MRI, MRL	松原 忍
(4) ICG蛍光リンパ管造影	小川佳宏
(5) 浮腫の定量評価法	稲葉雅夫
3) 鑑別診断	加藤逸夫
6. 原発性リンパ浮腫：治療法と手技	
1) 保存的治療	
(1) リンパドレナージ	佐藤佳代子
(2) 圧迫療法：弾性包帯, 弾性ストッキング	平井正文
(3) 間欠的空気圧迫法	廣田彰男, 古澤義人
(4) 複合的理学療法	小川佳宏
(5) 薬物療法	廣田彰男, 古澤義人
2) リンパ管静脈吻合術	光嶋 勲, 山本 匠
3) リンパ管静脈吻合術の前, 後療法	前川二郎
7. 原発性リンパ浮腫：治療の有効性, 治療成績, 肢浮腫の予後	
1) 圧迫法を中心とする理学療法	北村 薫
2) リンパドレナージを中心とする理学療法	佐藤佳代子
3) リンパ管静脈吻合術および前後の理学療法	田中嘉雄
4) 各理学療法の比較と評価	小川佳宏
8. 原発性リンパ浮腫：その他の保存的治療	井上芳徳
9. 原発性リンパ浮腫：その他の侵襲的治療	
1) 減量術	
(1) 切除手術, 減量手術	久保良彦, 齊藤幸裕
(2) 脂肪吸引	久保良彦, 齊藤幸裕
2) リンパ誘導術	
(1) 人工材料	久保良彦, 齊藤幸裕
(2) 遊離筋皮弁	中西秀樹, 安倍吉郎
(3) Enteromesenteric bidge 手術	笹嶋唯博
(4) リンパ節静脈吻合術	松原 忍
3) リンパ球動注療法	加藤逸夫
10. リンパ浮腫合併症に対する治療	橋本一郎, 石田創士
11. QOL調査	笹嶋由美

これまでの全ての研究活動を通し、原発性リンパ浮腫診療に関わる問題点が明らかとなった。これを踏まえて以下の 2 点について政策提言とする予定でいる。

1) 原発性リンパ浮腫診断治療指針に推奨された医療体系について保険収載し、患者負担の軽減を図ること。

2) 原発性リンパ浮腫を完治させるため、治療手段の開発を基礎研究から臨床研究に至るまで

国として支援し、強力に押し進めること

これらについて各協力学会に提案し、理事会で承認を得た後、学会との共同提言するため、現在調整中である。平成 24 年 3 月までに取りまとめ提出したい。

D. 考察

原発性リンパ浮腫はその病因、病態生理が十分解明されておらず、そのため正確な診断にもとづく根治的な治療法の開発がなされないまま現在に至っている。無論、本邦はもとより国際的にも信頼にたる疫学調査は行われていない。その中で近年のがん治療の進歩は手術合併症として急増する二次性リンパ浮腫患者の日常生活における困難さを際立たせ、リンパ浮腫治療に対する医療者の関心が急速に高まってきた。原発性リンパ浮腫と二次性リンパ浮腫では治療上大きな区別はなく、患者の日常生活における QOL の障害には大きな相違がない。このような背景において、平成 21 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「稀少疾患に対する疫学調査」において「原発性リンパ浮腫の患者動向と診療実態把握のための調査研究」が本邦ではじめて行われ、さらに本研究は日本脈管学会、日本形成外科学会、日本リンパ学会、日本静脈学会および日本血管外科学会の承認・支援のもと、平成 22 年度の患者 QOL 調査、最終平成 23 年度の診断治療指針の作成まで発展的系統的に計画された。まず疫学調査の一次調査では上記学会員でリンパ浮腫診療に従事していると推察された全国 1760 施設に調査票を送付し、2887 名の患者が抽出された。二次調査は現在通院中の患者 1158 名を診療する医師およびコメディカル 257 名を対象に実施され、疫学データおよび患者 200 例に対し QOL 調査が行われた。

以上の調査結果を踏まえて、平成 23 年 10 月、本邦における診断・治療指針作成作業が完了し

た。原発性リンパ浮腫診断治療指針は諸外国においてはすでに上梓されているところであるが、特殊疾患の診療指針では病態や治療法の有効性評価、人種や環境の特異性、社会的、医療経済的特異性などが考慮される必要があり、本邦における独自の指針作成が求められる理由である。リンパ浮腫は歴史的に多数の診断法、治療法の開発、試行があるが、今なお十分な治療成果を上げられない難治性稀少疾患と位置づけられる。そのためランダム化比較試験を実施することは困難で、指針作成ではエビデンスレベルの選択肢が限定され、総説論文の域をでないものとなる懸念がある。このような特異的疾患背景に鑑み本指針では将来の改訂を念頭に置いて見据えて、国際的な整合性も考慮しつつ、まずは本邦の嚆矢とする位置付で発刊にこぎつけた。本指針作成に当たっては、リンパ浮腫診療で実績のある国内・外 31 名の各領域における専門家にご協力をお願いし、専門分野を執筆いただいた。エビデンスレベルおよび推奨クラス分類は本邦における脈管疾患に関する指針として整合性を保持するため、「循環器病の診断と治療に関するガイドライン」(2005-2008 年度日本循環器学会、日本血管外科学会、日本血管内治療学会、日本血栓止血学会、日本心臓血管外科学会、日本糖尿病学会、日本脈管学会、および日本老年病学会合同研究班報告)に準じた基準を採用した。本指針の発刊に際し、日本脈管学会、日本形成外科学会、日本リンパ学会、日本静脈学会、日本血管外科学会のご支援に深謝申し上げる次第です。

E. 結論

原発性リンパ浮腫に関して、全国疫学調査、患者 QOL 調査を施行し、この結果を踏まえ診断治療指針を作成した。本疾患の診療の発展が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 齊藤幸裕、笹嶋唯博. 肝細胞増殖因子によるリンパ浮腫遺伝子治療の基礎的検討. リンパ学 ; 34, 18-23, 2011

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.
- 3) 齊藤 幸裕、笹嶋 唯博 : リンパ浮腫に対する Hepatocyte Growth Factor によるリンパ管新生遺伝子治療の展開. 第 110 回日本外科学会定期学術集会、名古屋、2010 年 4 月.
- 4) 齊藤 幸裕、笹嶋 唯博 : 肝細胞増殖因子によるリンパ浮腫遺伝子治療の基礎的検討. 第 34 回日本リンパ学会総会、東京、2010 年 6 月.
- 5) Yukihiro Saito, Hironori Nakagami, Ryuichi Morishita, Nobuyoshi Azuma, Tadahiro Sasajima, Yasufumi Kaneda: TRANSFECTION OF HUMAN HEPATOCYTE GROWTH FACTOR GENE AMELIORATES SECONDARY LYMPHEDEMA VIA LYMPHANGIOGENESIS. 16th JSGT Annual Meeting. Jul 2010, Utsunomiya, Japan.
- 6) 齊藤幸裕、橋本一郎、中西秀樹、笹嶋唯博 : 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. 第 51 回日本脈管学会総会、旭川、2010 年 10 月.
- 7) 齊藤幸裕、中神啓徳、東信良、森下竜一、金田安史、笹嶋唯博 : リンパ浮腫に対する遺伝子治療法の開発. 第 51 回日本脈管学会総会、旭川、2010 年 10 月.
- 8) Yukihiro Saito, Yasufumi Kaneda, Tadahiro Sasajima: Hepatocyte growth factor gene therapy for lymphedema. 2nd Catholic VESSEL Update 2010. Dec 2010, Seoul, Korea.

- 9) 齊藤幸裕、橋本一郎、中西秀樹、笹嶋唯博. 原発性リンパ浮腫の全国疫学調査 - 原発性リンパ浮腫の克服を目指して -. 第 54 回日本形成外科学会総会・学術集会 ; 口述、2011 年 4 月 13 日、徳島

- 10) 齊藤幸裕、橋本一郎、中西秀樹、笹嶋唯博. 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. 第 39 回日本血管外科学会学術総会 ; 示述、2011 年 4 月 22 日、宜野湾

- 11) 齊藤幸裕、笹嶋唯博. 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. 第 111 回日本外科学会定期学術集会 ; 震災のため紙上発表のみ

- 12) 齊藤幸裕、橋本一郎、中西秀樹、笹嶋唯博. 原発性リンパ浮腫の全国疫学調査と今後の展開. 第 35 回日本リンパ学会総会 ; 口述、2011 年 6 月 3 日、東京

- 13) 齊藤幸裕、橋本一郎、中西秀樹、笹嶋唯博. 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. 第 31 回日本静脈学会総会 ; 口述、2011 年 6 月 30 日、仙台

- 14) Yukihiro Saito, Tadahiro Sasajima. Therapeutic Lymphangiogenesis for Lymphedema by Gene Therapy of Hepatocyte Growth Factor Plasmid DNA.

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

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

原発性リンパ浮腫全国調査を基礎とした治療指針の作成研究

独自調査票による患者 QOL 調査報告

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 特任助教

研究要旨 【目的】医療者、患者双方の意見を取り入れた多角的視点に基づいた治療指針を作成するために、原発性リンパ浮腫患者 QOL 調査を実施し患者の現状、要望を抽出する。【倫理面への配慮】本研究は旭川医科大学、COI 委員会の承認を得て施行した。また説明書を配布し全ての患者で書面での同意を得ている。【方法】配布協力を承諾いただいた病院、診療所、治療院を介して、通院中の原発性リンパ浮腫患者（成人、未成年）に調査票を配布した。記入した調査票は無記名で事務局まで直接郵送してもらい回収した。【結果】アンケートの回収数は200名分であった。平均年齢は51.34±17.63歳で各年代に偏りはなかった。性別、発症部位について疫学調査と大きな差異はなかった。結果の概要は以下のとおりである。1) 原発性リンパ浮腫を診療してくれる病院を探すことは69%の患者が困難であったと回答した。2) 検査；超音波やCT、MRIといった非侵襲的検査は90%以上の患者で苦痛を感じていなかったがリンパシンチグラフィやリンパ管造影といった侵襲的検査は40%以上の患者が苦痛を感じていた。一方リンパシンチグラフィの検査結果には50%以上の患者が満足していたが、他の検査では25～30%の患者が不満を感じていた。3) 治療；リンパドレナージ、下肢拳上、空気圧マッサージなどではほとんど苦痛はなかった。弾性ストッキングや弾性包帯では25～35%程度の患者が苦痛を感じていた。またリンパ管静脈吻合術では侵襲的な治療のため耐え難い苦痛を訴えた患者がおおよそ20%存在した。治療の結果については弾性ストッキングや弾性包帯、リンパドレナージではおおむね納得できる患者が多かったが、下肢拳上、空気圧マッサージでは満足と回答した患者は30%にとどまった。一方リンパ管静脈吻合術を受けた患者では納得できると答えた中間的回答が少なく、満足したものと不満足であったものがはっきりと分かれていた。4) 身体的な苦痛の理由は衣服や靴に関する回答が多かった。5) 精神的な苦痛の評価では、つらいが耐えられると回答した患者が多く、また一生治らないとあきらめている患者も多かった。6) 経済的な負担を感じている患者は69%存在した。7) 患者の要望では原発性リンパ浮腫の保険診療化を希望するものと原因解明、治療法の開発といった研究への要望の二つが多かった。【今後の展開】この結果を踏まえ診断治療指針を作成する。

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進行性難治性疾患である。しかしながら一部の腫瘍形成などの合併症を除き生命予後に関してはほぼ影響がないため、根治治療法の開発といった医療側の取り組みが極めて停滞しており、患者の苦痛は生涯にわたり続いている。このような現状から原発性リンパ浮腫患者の QOL は障害されていることが予測されるが、国内外を含めこれに関するデータは極めて少ない。また原発性リンパ浮腫の治療を行う際の真のエンドポイントは患者 QOL となるものと考えられるが、治療効果を判定する際の基礎となる基準も存在していない。これらを鑑みて患者 QOL 調査の遂行は極めて重要であると考えられる。

さらに我々は原発性リンパ浮腫の診断治療指針の作成を目指しているが、医療者、患者双方の意見を取り入れた多角的視点に基づいた指針を作成するためには原発性リンパ浮腫患者 QOL 調査から得られるデータが必須であると考えた。

そこで本研究では QOL 調査として世界的な共通フォーマットとして用いられている MOS Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) (成人用、別項で報告)、PedsQL (未成年用) に加え、原発性リンパ浮腫患者特有の問題を抽出するために独自の調査票を作製し、診断、治療にかかわる患者の意見を調査することとした。

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の倫

理委員会の審査を受け承認された（承認番号 828）。また COI 委員会の承認を得て施行し、すべての研究者において利益相反はない。患者に対しては説明書を同時に配布し書面での同意を得ている。

2. アンケート調査

1) 配布方法

本研究の前事業となる平成 21 年度難治性疾患克服研究事業である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において、現在通院中の原発性リンパ浮腫患者を有していると回答した日本血管外科学会、日本静脈学会、日本脈管学会、日本リンパ学会、日本形成外科学会の国内認定基幹施設およびその関連施設の医師 248 名に本調査への協力の可否を確認したところ、213 名から協力受諾の返答を受けた。

協力医師にアンケート用紙（成人用、未成年用）および説明書、同意書、返信用封筒を入れ厳重に封をした調査票を郵送し、主治医から患者へ手渡しで配布してもらうこととした。調査票の回収は患者が直接記載した調査票を返信用封筒で事務局に送ってもらうこととし、主治医などの医療者の意見を極力排除した患者自身の意見を反映させる方法とした。調査票は無記名で、各調査票には共通の番号を付与し連結可能としている。本調査では協力医師に成人用調査票 792 部、未成年用調査票 106 部を配布したが実際に患者に配布された数は不明である。

2) 調査内容

SF-36、PedsQL に加え独自調査票を作製し同時に調査した。成人に対しては患者自身に回答してもらい、未成年者に対しては保

護者に回答してもらった。

調査の内容は、1、診療体制、2、診断、3、治療、についての苦痛度、満足度、さらに4、身体的QOL、5、精神的QOLについての具体的内容、6、意見、感想、とした。

C. 研究結果

1. 回収数及び患者背景

成人患者アンケートの回収数は200名分であった。成人患者分の平均年齢は 51.34 ± 17.63 歳で各年代に偏りはなかった。性別は男性44名(22%)、女性156名(78%)であった。発症部位は上肢が25ヶ所(9.8%)、下肢が231ヶ所(90.2%) (重複あり)であった。これらの患者背景は疫学調査と大きな差異はなかった。未成年患者からの回収数は15名分で、内訳は5歳未満2名、5~10歳未満3名、10~15歳未満7名、15~20歳未満3名であった。

2. 成人患者の結果

1) 病院の探索

原発性リンパ浮腫を診療してくれる病院を探すことについて、「簡単だった」3.5%、「比較的すぐ探せた」14%、「ややむずかしかった」20.5%、「かなりむずかしかった」61%であった。全体の81.5%の患者が困難を感じていた(図1)。

2) 経済的負担

原発性リンパ浮腫にかかる経済的負担について、「全く負担ではない」3.66%、「それほど負担ではない」6.81%、「容認できる程度である」19.9%、「やや負担だ」30.4%、「非常に負担だ」39.3%であった。全体の69.7%が経済的負担を感じていた(図2)。

3) 検査

超音波検査をうけた患者の69.4%が検査は楽だったと回答している。同様にCTの50.8%、MRIの41%が楽だったと回答しており、非侵襲的な画像診断において苦痛が少ないことが明らかとなった。一方でリンパシンチグラフィ28%がかなりの苦痛を感じ10%が耐え難い苦痛を感じていた。またリンパ管造影の19.4%、血管造影の14.4%が耐えがたい苦痛を感じており、このような侵襲的検査は患者の苦痛度が高いことが明らかとなった(図3)。

一方で主治医から説明されたこれら検査結果に対する満足度では、超音波検査では「満足」25.2%、「やや満足」11.0%、CTでは「満足」17.6%、「やや満足」13.0%、MRIでは「満足」17.5%、「やや満足」10.3%、リンパシンチグラフィでは「満足」32.6%、「やや満足」19.6%、リンパ管造影では「満足」22.3%、「やや満足」9.57%、血管造影では「満足」19.2%、「やや満足」6.41%で、リンパシンチグラフィの満足度が高かったがその他の検査についての満足度は同程度であった(図4)。

4) 治療

弾性ストッキングを使用した患者のうち「楽だった」「苦痛はわずか」と回答したものは24.3%、同様に弾性包帯では22.8%であった。またリンパドレナージでは70.9%、下肢挙上では50.5%、空気圧マッサージでは77.9%が同様に回答し苦痛が少ないことが明らかとなった。外科治療であるリンパ管静脈吻合術を施行された患者では「楽だった」10.2%、「苦痛はわずか」7.69%であった一方で、「耐え難い苦痛」と回答したものは20.5%で

最多であった（図5）。

一方で治療結果に対する満足度では、弾性ストッキングでは「満足」23.8%、「やや満足」28.2%、弾性包帯では「満足」18.5%、「やや満足」24.4%、リンパドレナージでは「満足」29.8%、「やや満足」21.3%、下肢挙上では「満足」15.2%、「やや満足」12.0%、空気圧マッサージでは「満足」13.6%、「やや満足」17.3%、リンパ管静脈吻合術では「満足」27.0%、「やや満足」21.6%であった。一方でリンパ管静脈吻合術については「やや不満」27.0%、「全く不満」10.8%と回答するものも多く満足度は二分されていた（図6）。

5) 身体的苦痛の理由

「衣服、靴の制限（スカートがはけない）」62.3%、「浮腫による外見を自分で見る事」41.7%、「弾性着衣による締め付け、暑さ」40.7%、「他者からの視線、質問」34.7%、「蜂窩織炎などの合併症」31.7%が多い回答であった（表1）。

6) 精神的苦痛の理由

「リンパ浮腫であることはつらいが耐えられる程度である」68.3%、「一生リンパ浮腫は治らないと思う」63.8%、「治療によって順調に改善していると感じる」22.6%が多い回答であった（表2）。

3. 未成年患者の結果

アンケート回収数が15名のため統計上有意な数値を示すことはできないが、以下のような傾向を認めた。

1) 診療できる病院の探索は成人に比べさらに困難である。

2) 検査では15例中12例にリンパ管造影が施行されていたが、忍容性及び満足

度はともに低かった。その他の検査についても満足度は低かった。

3) 治療については弾性ストッキング、弾性包帯の忍容性は極めて低く、低年齢なほど施行できない例が多かった。また効果についても満足度は低かった。

4) 保護者からの将来に対する不安が強く、保護者の精神的QOLが障害されている可能性が示唆された。

D. 考察

1. 診療の背景

原発性リンパ浮腫診療に関し、診療を受け入れている病院数が少ない、偏在しているなどの問題が患者の医療環境を悪化させていることが推測されQOLを低下させているものと考えられる。この背景には原発性リンパ浮腫診療が保険診療化されていないため患者負担が大きいだけでなく、医療者にとっても負担となっており診療活動として成立し得ない過酷な状況が潜んでいるものと推測される。この部分の抜本的な改善を図らなければ、原発性リンパ浮腫のQOL改善は困難であると考えられる。

2. 検査

非侵襲的な検査の忍容性が高く、侵襲的検査が低いことは自明であると思われる。しかしリンパシンチグラフィについては侵襲の割に得られた結果に満足している患者が多く、比較的受け入れられているものと思われる。その他の侵襲的検査では患者満足度が非侵襲的検査と同程度であるため、侵襲を加えるだけの正当な理由が求められると考えられる。

3. 治療

現在の治療法の中で最も汎用されていると思われる弾性ストッキング、弾性包帯の忍容性は他の理学療法と比較して意外に低いことがわかった。それに比べリンパドレナージは忍容性が高く、治療効果に対する満足度も弾性ストッキング、弾性包帯と同程度であり患者には受け入れられているものと推測される。今後はこれらの治療法の適正な方法が検証されるべきと思われる。一方下肢挙上、空気圧マッサージは治療効果に対する満足度が低く、治療効果を見直す必要があると考える。外科治療であるリンパ管静脈吻合術の忍容性は低いことは、侵襲的治療法であることを考慮すれば容易に推測できるが、弾性ストッキングや弾性包帯とほとんど変わらないことは意外な結果であった。またその治療効果の満足度については満足したものと不満であったものがほぼ半数にわかれた。これは手術適応など治療の適正化が必要であることを示していると考えられる。

4. 未成年患者について

未成年者についてはデータが不足しているため明確な結果を示すことはできない。しかし傾向としては、検査、治療ともに成人患者よりも忍容性が低く、完遂することは困難であることが推測された。さらに効果に対する満足度も低かったが、これは保護者の診療に対する期待度の高さを反映した結果と思われる。いずれにしても未成年患者に対しては成人患者とは別のアプローチが必要であると考えられた。

E. 結論

原発性リンパ浮腫の患者QOLについてSF-36と合わせて独自調査を行い、現在の状況が明らかとなった。また患者側の原発性リン

パ浮腫診療に対する意見も抽出された。これらの結果をもとに診断治療指針の作成を計画する。

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：リンパ浮腫に対するHepatocyte Growth Factorによるリンパ管新生遺伝子治療の展開．第110回日本外科学会定期学術集会、名古屋、2010年4月.
- 2) 齊藤 幸裕、笹嶋 唯博：肝細胞増殖因子によるリンパ浮腫遺伝子治療の基礎的検討．第34回日本リンパ学会総会、東京、2010年6月.
- 3) Yukihiro Saito, Hironori Nakagami, Ryuichi Morishita, Nobuyoshi Azuma, Tadahiro Sasajima, Yasufumi Kaneda: TRANSFECTION OF HUMAN HEPATOCYTE GROWTH FACTOR GENE AMELIORATES SECONDARY LYMPHEDEMA VIA LYMPHANGIOGENESIS. 16th JSJT Annual Meeting. Jul 2010, Utsunomiya, Japan.
- 4) 齊藤幸裕、橋本一郎、中西秀樹、笹嶋唯博：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．第51回日本脈管学会総会、旭川、2010年10月.
- 5) 齊藤幸裕、中神啓徳、東信良、森下竜一、金田安史、笹嶋唯博：リンパ浮腫に

対する遺伝子治療法の開発 . 第 5 1 回
日本脈管学会総会 、旭川、2010 年 10 月.

6) Yukihiro Saito, Yasufumi Kaneda,
Tadahiro Sasajima: Hepatocyte growth
factor gene therapy for lymphedema.
2nd Catholic VESSEL Update 2010. Dec
2010, Seoul, Korea.

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

図1 病院の探索

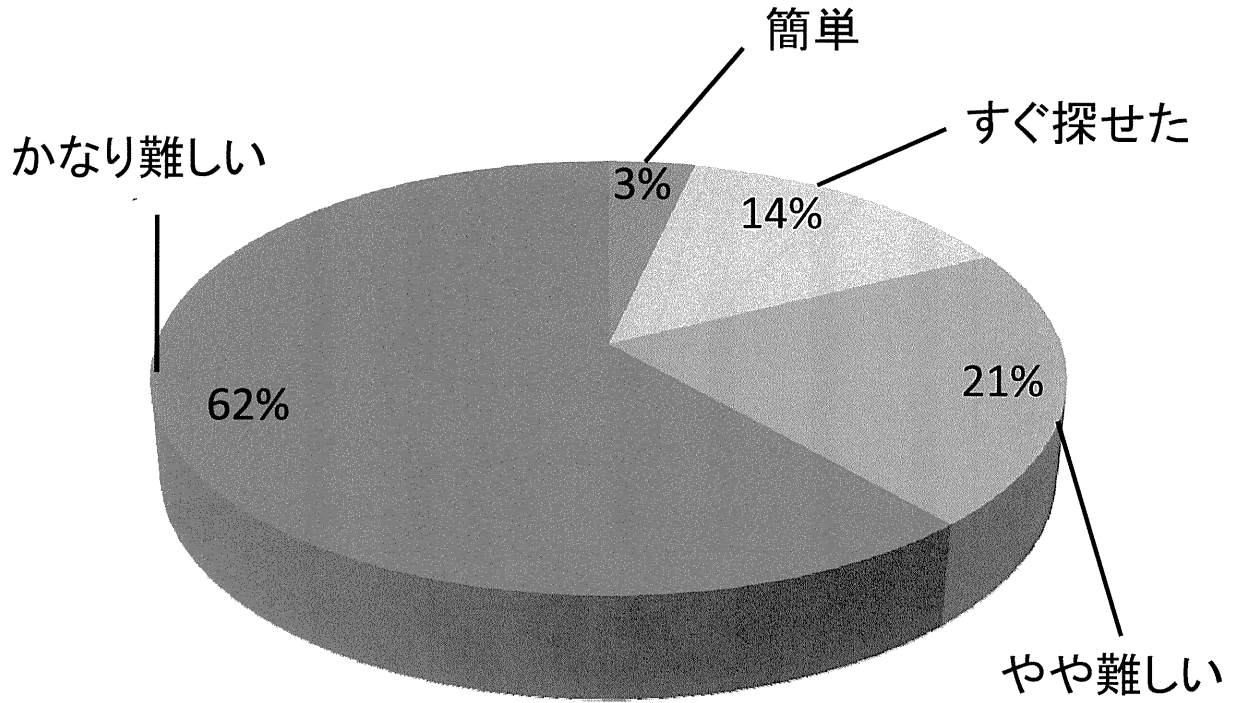


図2 経済的負担

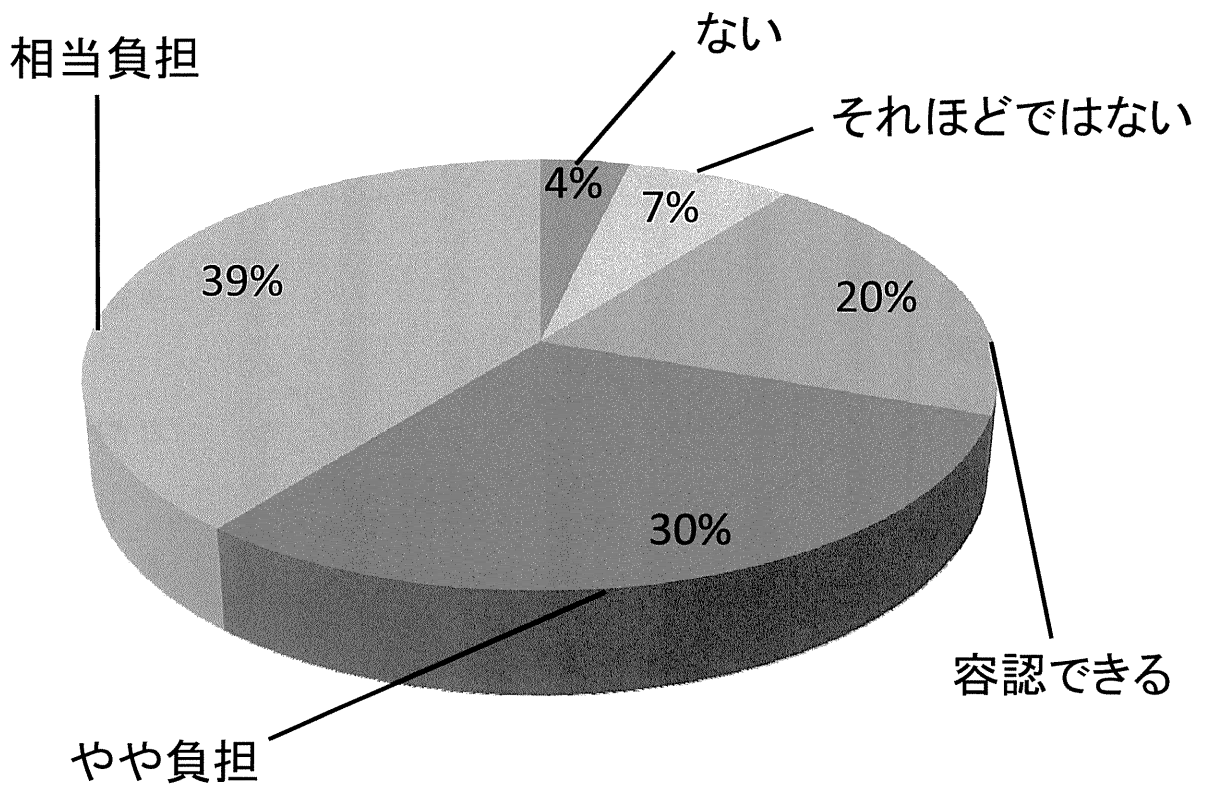


図3 検査の苦痛度

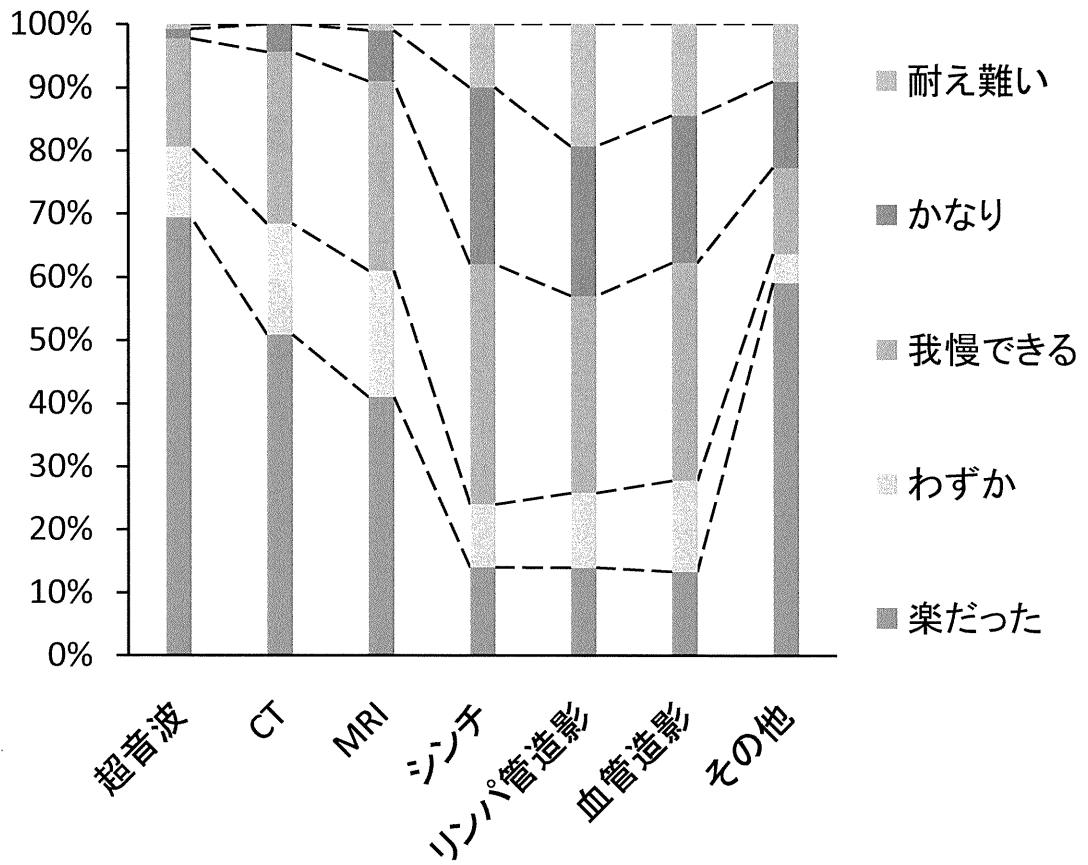


図4 検査の満足度

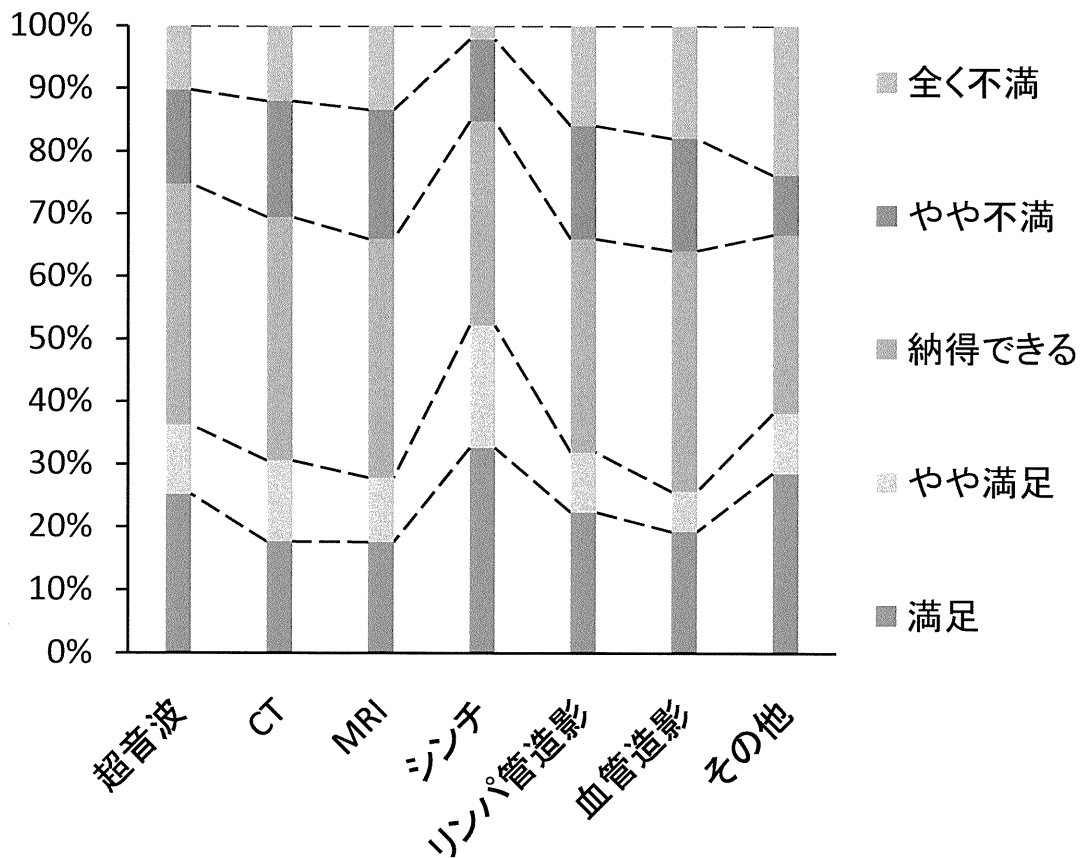


図5 治療の苦痛度

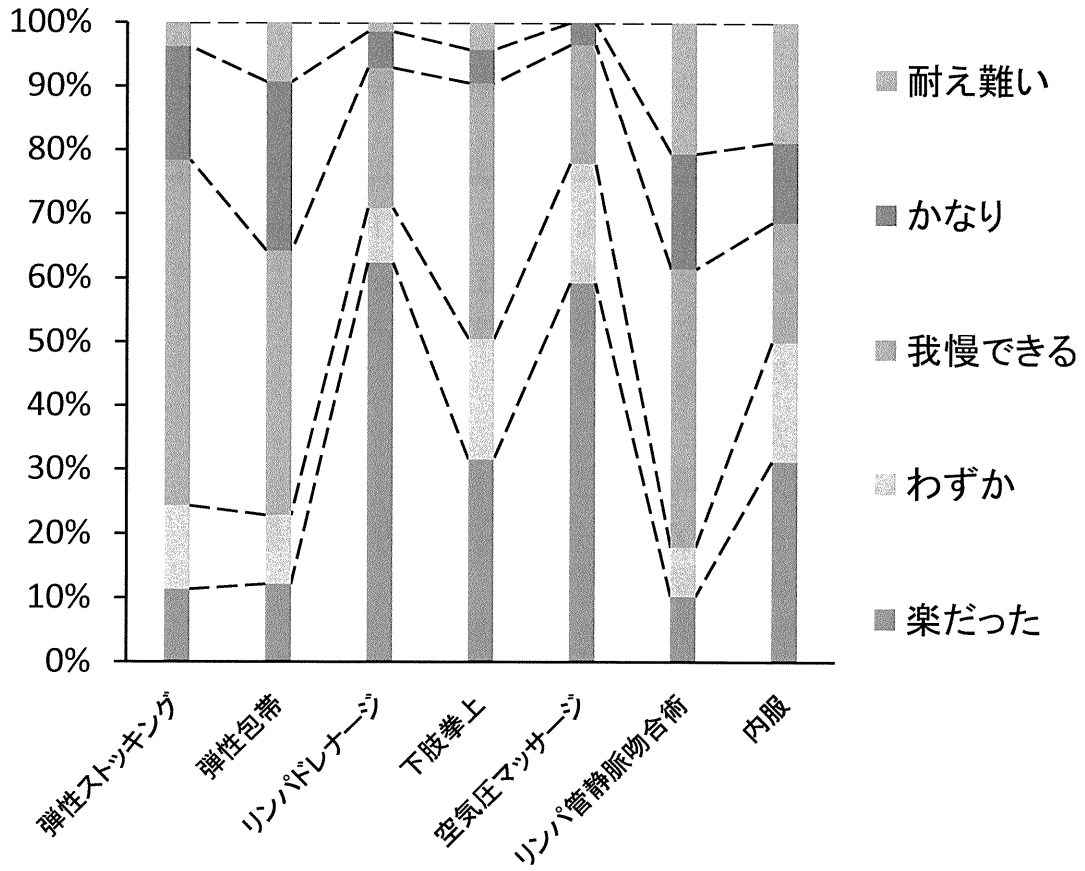


図6 治療の満足度

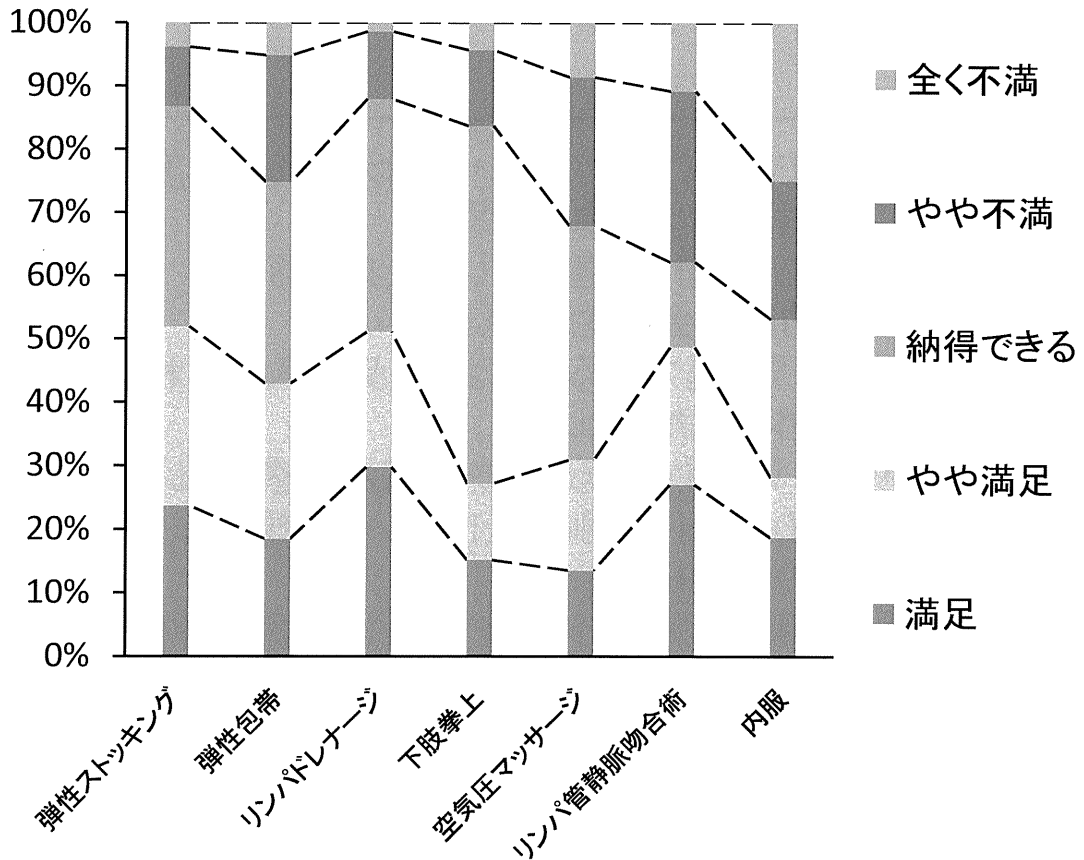


表1 身体的苦痛

順位	内容	回答率
1	衣服、靴の制限(スカートがはけない等)	62.3
2	浮腫による外見を自分で見る事	41.7
3	弾性着衣による締め付け、暑さ	40.7
4	他者からの視線、質問	34.7
5	蜂窩織炎などの合併症	31.7
6	スポーツ、趣味などの制限	16.6
7	歩行や食事など日常の基本的な作業	14.6
8	職業上の作業の制限	14.1
9	医療機関への通院、治療	10.0
10	同居家族の負担	8.0
11	その他	6.5

表2 精神的苦痛

順位	内容	回答率
1	リンパ浮腫であることはつらいが耐えられる程度である	68.3
2	一生リンパ浮腫は治らないと思う	63.8
3	治療によって順調に改善していると感じる	22.6
4	もっと積極的に社会参加したい	19.6
5	自分がリンパ浮腫であることは全く受け入れられない	17.1
6	可能な限り外出したくない	13.6
7	自分がリンパ浮腫であることを苦痛とは感じていない	10.1
8	リンパ浮腫のために差別を受けていると感じる	4.5
9	生きているのがつらい	2.5
10	医師、看護師、セラピストの言うことは信用できない	2.0
11	その他	15.1

(患者一人3項目まで複数回答)

原発性リンパ浮腫全国調査を基礎とした治療指針の作成研究

SF-36 による患者 QOL 調査報告

研究分担者 笹嶋由美 北海道教育大学

健康管理学 教授

研究要旨 【背景】原発性リンパ浮腫患者の QOL 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】原発性リンパ浮腫患者の本邦における QOL を明らかにする。【方法】現在患者を有している医師へ SF36v2QOL 評価票および独自作成の QOL に関するアンケートを送付し患者個別の詳細について調査した。【結果】回答数 200, 女性 156 (78%), 男性 44 (22%) であった。患者の平均年齢は 51.3 ± 17.7 歳 (21~93 歳) であった。【結果】原発性リンパ浮腫患者の SF36 による QOL は 8 下位尺度において国民標準値より低かった。女性患者の身体的・精神的 QOL は男性患者や国民平均より低く、特に身体的 QOL は著しく障害されていた。男性患者の身体的 QOL は国民平均より低い、精神的 QOL の障害はあまりみられない。50 代以降は、年齢が高くなるほど身体的 QOL は著しく低下するが、精神的 QOL の低下は少ない。患者が感じている苦痛と QOL の関連は、衣服・靴の制限、他人からの視線や質問、日常の基本的作業に苦痛を感じている患者の方が身体的 QOL が低く、リンパ浮腫であることが受け入れられない、外出したくない、差別を受けていると感じる、医師・看護師・セラピストの言うことは信用できないと回答した患者の方が、精神的 QOL が低かった。苦痛の数と QOL は負の相関関係がみられた。

【まとめ】本邦における原発性リンパ浮腫患者の QOL が明らかとなった。

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。

国内外で本疾患患者の QOL に関する調査報告はない。そこで我々は原発性リンパ浮腫患者の本邦における QOL を明らかにすることを目的に調査を行った。

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の倫