

2019年度がんサバイバーシップ研究助成金

研 究 報 告 書
(年 間)

2020年9月12日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀 田 知 光 殿

研 究 施 設 新潟医療福祉大学
リハビリテーション学部 理学療法学科

住 所 〒950-3198 新潟市北区島見町 1398 番地

氏 名 森下 慎一郎



(研究課題)

乳がんサバイバーの続発性リンパ浮腫を予防し、QOLを向上させるための予防的リハビリテーション方法の検討

2019年8月5日付助成金交付のあった標記研究課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

1. 【背景】

国立がん研究センターの発表によれば、乳がんの罹患率は女性の11人に1人とされ、我が国の乳がん罹患率は増加傾向にある¹⁾。さらに、乳がんの治療に伴い発症する続発性リンパ浮腫（術前と比較し上肢体積の左右差が150ml以上増加する）は、乳がんで手術を受けた患者全体の約10%に発症する。このリンパ浮腫は慢性的な腕の浮腫症状を引き起こし、重苦しさ、倦怠感、繰り返す感染症など、患者の身体的な健康を著しく阻害する。それだけでなく、心理的な不健康に伴って復職や地域社会との関わりにも大きな悪影響がある²⁾。

過去の報告では、乳がん術後リンパ浮腫の危険因子として、腋窩リンパ節郭清³⁾、周術期の運動療法（患肢の関節可動域運動）の開始時期⁴⁾、術後1年間以内に標準的に実施される補助療法として、化学療法の実施⁵⁾や化学療法の回数⁶⁾、放射線療法⁷⁾などが危険因子として報告されている。

これらの危険因子を乳がんの治療過程順に検討すると、周術期の運動療法（患肢の関節可動域運動）がリンパ浮腫発症に与える影響については、すでに日本人を対象としての追研究において1年後の発症率を低減できないことが示されている⁸⁾。しかしながら、その後の危険因子とされる補助療法が行われる期間においても発症そのものを積極的に予防する効果的な方法はいまだに明らかにされていないのが現状である。

一方で、リンパ浮腫の治療法の主体は保存的な治療であり、その主体は弾性着衣と呼ばれる補装具を使用する圧迫療法である。乳癌術後（腋窩郭清術後）に発生する患側上肢の続発性リンパ浮腫の原因は、腋窩郭清に伴う上肢からのリンパ還流本管の除去にあり、それに伴い腋窩の皮下リンパ流が鬱滞して組織液が増加することがリンパ浮腫の本体である。これに対して、弾性着衣の装着による圧迫療法は、リンパ流が鬱滞する部分を持続的に圧迫することで、皮下リンパ鬱滞の無い状態を持続させるとともに、リンパ還流／静脈還流の比率低下や、利用されていない深部リンパ管を開存させるなどの現象を促すことにより、浮腫の防止、低減が期待される。この方法を術後補助療法の期間に用いることで、ハイリスク患者におけるリンパ浮腫の積極的な予防策になる可能性がある。

本研究課題の目的は、乳がんサバイバーに対し、続発性リンパ浮腫の標準治療である弾性着衣を予防的に着用することが、続発性リンパ浮腫の発症抑制に有用か否かを確認し、サバイバーのQOLを向上させることができるかを検討することである。

2. 【方法】

2.1 研究デザイン

腋窩郭清を伴う外科手術を施行した乳がんサバイバーを対象としたランダム化比較試験

2.2 対象者

研究実施機関である北福島医療センターにおいて倫理委員会による承認を受けた2019年1月以降に、同研究実施機関で乳がんにより腋窩郭清を含む乳房切除術を受け、主治医により参加が可能と判断された患者を対象とした。除外基準は、①腋窩郭清のみを施行した患者、②術前よりリンパ浮腫を発症している患者、③担当医が研究への参加を不適切と判断した患者、④本研究への同意が得られなかった患者、⑤認知機能の低下などにより弾性着衣を正しく使用できない患者とした。

2.3 介入方法

2.3.1 測定項目

測定項目は以下の3項目とした

①両上肢において6箇所の上肢周囲径の計測を行い、その測定値からFrustumモデルによる推計値により上肢の体積を測定する

②上肢水分量評価は体組成分析装置（インボディジャパン社製 inBody S10）により上肢の水分量（ECW/TBW）により上肢の水分量と細胞内・外水分量比を測定する。

③生活の質のアンケート評価（SF-36）を用いてQOLの評価を行う。

は上肢周囲径計測、体組成測定、QOL評価：生活の質のアンケート評価（SF-36）

2.3.2 観察項目

以下の情報を診療録から抽出し、調査記録用紙に記載した。

- ① 患者の基本情報（年齢、性別、身長）
- ② 手術関連情報（術式、郭清範囲、乳房再建の有無）
- ③ 化学療法関連情報（術前化学療法の有無、術後化学療法の有無、薬剤名と治療レジメン）
- ④ 放射線療法関連（放射線照射の有無、照射部位、照射量、分割回数）
- ⑤ ホルモン療法関連（ホルモン療法の有無、薬剤名と治療レジメン）
- ⑥ 身長、体重、BMI

2.3.3 測定実施日

手術前日、退院時、手術後1ヶ月、3か月、6か月後、1年後とした。なお、研究終了後1年間は観察期間とした。

2.3.4 介入

対象者には通常の周術期理学療法に加え、退院時から1年後まで、予防的に患側上肢に弾性着衣（スリーブ）を装着する。装着時間は治療的に用いる場合と同様に、起床から就寝までとする。スリーブはmedi社製メディハーモニーcellとし、弾性着衣群に割り当てられた対象者毎に適切なサイズを選択して処方した。

2.4 統計解析

統計解析には、ベースラインおよび術後1ヶ月において、カイ2乗検定及びT検定を用いて2群間を比較した。検定は $P < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。統計解析ソフトはIBM SPSS Statistics version 24 (IBM, Armonk, NY, USA)を用いた。

3 【倫理的配慮】

研究同意書で、研究への参加、中断は任意であり不利益はないこと、参加によるメリット、起こりうる有害事象、プライバシーの保護について説明の上、同意が得られたサバイバーを対象とした。また、測定実施はいずれも通常診療での測定であり、本研究による患者・研究者負担の増加が生じないよう配慮した。なお、本研究は北福島医療センター倫理委員会の承

認を得て実施した（受付番号 87）。

4 【結果】

4.1 対象者

2019年12月より症例の登録を開始し、2020年7月31日までの間に対象者は24名であった。そのうち、同意が得られなかった3名と認知症により適応困難と判断された1名を除外して20名を登録した。登録者は弾性着衣群9名、コントロール群11名に割り付けられた。ベースラインでの比較において、観察項目に有意差を認めなかった。尚、術後補助療法に係る項目は開始前であることから集計を除外した。差を認めなかった。（表1）

ベースラインの比較			
項目	介入群(n=9)	コントロール群(n=11)	P値
年齢(平均、標準偏差)	58.0(13.13)	63.2(8.51)	0.300
性別			0.353
女性	9	10	
男性	0	1	
身長(平均、標準偏差)	154.2(4.49)	154.9(7.22)	0.782
体重(平均、標準偏差)	55.1(11.99)	55.9(6.63)	0.845
BMI(平均、標準偏差)	23.2(5.30)	23.3(2.75)	0.959
手術方法			0.964
乳房温存術	5	6	
乳房全摘出術	4	5	
リンパ節切除範囲			0.257
Level I	1	0	
Level II	8	11	
Level III			
術前化学療法	2	1	0.413

表1 ベースラインにおける観察項目の2群間の比較

測定項目について、上肢体積及び左右差、体組成検査の各項目には有意差を認めなかった。

(表2、表3)

ベースラインの比較			
項目	介入群(n=9)	コントロール群(n=11)	P値
上肢体積、ml(平均、標準偏差)			
術側	1345.3(56.9)	1164.2(150.80)	0.345
非術側	1138.6(96.03)	1381.5(60.93)	0.325
術側-非術側	6.8(38.42)	-35.8(51.94)	0.056

表2 ベースラインにおける測定項目（上肢体積）の比較

ベースラインの比較			
項目	介入群(n=6)	コントロール群(n=10)	P値
体脂肪量	11.6(2.89)	17.9(1.59)	0.262
体脂肪率	24.1(4.02)	31.7(2.09)	0.451
術側上肢水分量	1.233(0.1424)	1.449(0.2773)	0.101
非術側上肢水分量	1.182(0.1332)	1.389(0.3263)	0.164
術側上肢細胞内外水分量比	0.385(0.0034)	0.387(0.0059)	0.590
非術側上肢細胞内外水分量比	0.383(0.0063)	0.381(0.0053)	0.534

表3 ベースラインにおける測定項目（体組成検査各項目）の比較

一方、生活の質のアンケート評価において、日常生活機能（精神）の項目で有意差が認められ、介入群において高値であった。（表4）

ベースラインの比較			
項目	介入群(n=9)	コントロール群(n=11)	P値
身体機能	84.6(13.51)	70.0(21.45)	0.093
日常役割機能(身体)	76.4(23.11)	60.2(32.27)	0.100
体の痛み	76.4(23.31)	58.7(33.51)	0.219
全体的健康感	65.7(14.27)	56.4(15.21)	0.179
活力	57.6(17.62)	50.0(22.36)	0.415
社会生活機能	77.8(28.49)	69.3(30.29)	0.532
日常生活機能(精神)	91.7(17.25)	59.6(34.12)	0.028
心の健康	57.8(19.38)	51.4(23.25)	0.517

表4 ベースラインにおける測定項目（生活の質 SF-36）の比較

2020年7月31日現在、全20名中1ヶ月評価は19名が終了している。1ヶ月評価における観察項目及び、測定項目の上肢体積と体組成検査各項目は有意差を認めなかった。（表5、表6、表7）

1ヶ月評価の比較			
項目	介入群(n=9)	コントロール群(n=11)	P値
体重(平均、標準偏差)	51.53(10.30)	54.2(6.68)	0.845
BMI(平均、標準偏差)	18.85(8.82)	22.5(2.41)	0.959

表5 1ヶ月評価における観察項目の比較

1ヶ月評価の比較			
項目	介入群(n=6)	コントロール群(n=10)	P値
上肢体積、ml(平均、標準偏差)			
術側	1180.9(249.70)	1270.0(178.17)	0.345
非術側	1172.9(223.85)	1273.5(190.38)	0.325
術側-非術側	6.2(30.78)	-3.1(60.90)	0.680
術側-非術側の変化量	-0.6(33.70)	32.7(56.98)	0.141

表6 1ヶ月評価における測定項目（上肢体積）の比較

1ヵ月評価の比較			
項目	介入群(n=6)	コントロール群(n=10)	P値
体脂肪量	11.6(2.89)	17.9(1.59)	0.262
体脂肪率	24.1(4.02)	31.7(2.09)	0.451
術側上肢水分量	1.245(0.2788)	1.439(0.3188)	0.248
非術側上肢水分量	1.263(0.2623)	1.436(0.3261)	0.301
術側上肢細胞内外水分量比	0.382(0.0048)	0.385(0.0045)	0.263
非術側上肢細胞内外水分量比	0.379(0.0052)	0.382(0.0048)	0.238

表7 1ヵ月評価における測定項目（体組成検査各項目）の比較

また、SF-36においてはベースラインと同様に日常生活機能(精神)の項目で有意差を認めた。

(表8)

1ヵ月評価の比較			
項目	介入群(n=7)	コントロール群(n=8)	P値
身体機能	88.57(9.00)	77.5(18.32)	0.093
日常役割機能(身体)	70.5(36.57)	60.2(20.58)	0.100
体の痛み	66.0(25.12)	55.5(17.37)	0.219
全体的健康感	54.5(6.89)	54.6(10.13)	0.179
活力	67.0(15.61)	53.9(14.92)	0.415
社会生活機能	83.9(20.05)	51.6(25.39)	0.532
日常生活機能(精神)	85.7(19.67)	65.6(12.94)	0.028
心の健康	68.6(15.20)	60.0(25.91)	0.517

表8 1ヵ月評価における測定項目（生活の質 SF-36）の比較

報告書作成時点において、9名が3ヶ月評価を終了、さらに9名中5名が6ヶ月評価を終了している。12ヶ月評価まで終了した対象者はいなかった。

全体を通じて続発性リンパ浮腫の発症者はコントロール群の1名であった。

なお、弾性着衣群において、有害事象は報告されていないが、「暑くて装着が困難である」など気象による理由で、装着率の低下が報告された。

5【考察】

Ochalekら⁹⁾は、術後の予防的なスリーブの装着の効果について、RCTによる結果を報告しており、リンパ浮腫の発症抑制に効果的であったと論じている。乳がんサバイバーのQOLの阻害因子として、リンパ浮腫の発症及び増悪、リンパ浮腫を含む上肢機能障害の存在を指摘する報告は少なくない¹⁰⁾⁻¹⁴⁾。加えて続発性リンパ浮腫の存在が、サバイバーの経済的側面にも影響を与えていることも報告されている¹⁵⁾。現時点ではリンパ浮腫の積極的な予防策はな

く、予防的なスリーブの装着の効果はこれから検証を重ねる必要がある。前述の先行研究は、最もリンパ浮腫の発症頻度が高い術後補助療法の期間に、比較的導入がしやすいと思われる方法を示している。しかし、当該報告は解析対象者である全45名中21名については、腋窩リンパ節郭清を省略されたセンチネルリンパ節生検のみが実施されている。このことはリンパ浮腫の発症率そのものに大きく変化を生じさせるものである。加えて、アウトカムの一つである上肢の体積の中央値が1918mlから2141.8mlと報告されており、本研究の対象者と比較して約1.5倍近い体格差がある。体積を一つのアウトカムとしてリンパ浮腫判断をするため、体格差が発症率に影響することを考慮すると、より精度の高い検証を進めるための足がかりとして、本研究課題の完遂が必要である。

本研究では現在までに20名のエントリーを終えた段階である。現時点で続発性リンパ浮腫の発症は1名に限られているが、これは多くの対象者が術後補助療法の最初の化学療法の導入段階から実施中であり、今後放射線治療に進む段階であることが関連していると推測している。引き続き計画通りの観察が必要である。

SF-36の結果から、少なくとも現時点では予防的スリーブの介入はQOLに負の影響を及ぼしていないことが推測されるが、その一方では介入群における弾性着衣の装着率について、先行研究では触れられていないため言及する必要がある。現時点で介入群における有害事象は報告されていないものの、本邦に同法の導入を進めるにあたり、筆者らが憂慮するのは「夏期の暑さ対策」である。標準的な術後補助療法のスケジュールを考慮すると、弾性着衣の導入期間は術後1年弱が望ましいと思われるが、夏期を有害事象なく乗り切るためのデバイスの選択や環境設定の工夫が必要になると思われる。

これらの状況に配慮し、今後は2年半をかけて統計解析可能な88名まで登録を進め、経過を観察する計画である。

6 【参考文献】

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/index.html (Accessed May 10, 2019)
- 2) 日本リンパ浮腫学会編.リンパ浮腫診療ガイドライン2018年版.2018,金原出版.
- 3) Zhu YQ, et al. Systemic analysis on risk factors for breast cancer related lymphedema Asian Pac J Cancer Prev, 2014;15(16):6535-41.
- 4) Delva R Shamley, et al. Delayed versus immediate exercises following surgery for breast cancer: a systematic review. Breast cancer research and treatment. 2005 Apr;90(3);263-71.
- 5) Kim M, et al. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Jul 01;86(3);498-503.
- 6) Bevilacqua JL, et al. Nomograms for predicting the risk of arm lymphedema after axillary dissection in breast cancer. Ann Surg Oncol. 2012 Aug;19(8);2580-9.
- 7) Warren LE, et al. The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer: a prospective cohort study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Mar 01;88(3);565-71.
- 8) 神保和美 他.日本人乳がん液か覚醒術後患者のリンパ浮腫発症率と運動開始時期の関連-術後翌日と8日目の比較-. 理学療法学. 2018年45巻1号 p18-24.
- 9) Katarzyna Ochalek, et al. Preventing Early Postoperative Arm Swelling and Lymphedema Manifestation by Compression Sleeves After Axillary Lymph Node Interventions in Breast Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. Journal of pain and symptom management. 2017 09;54(3);346-354.
- 10) Inger-Lise Nesvold, et al. The relation between arm/shoulder problems and quality of life in breast cancer survivors: a cross-sectional and longitudinal study. Journal of cancer survivorship : research and practice. 2011 Mar;5(1);62-72.
- 11) Terumi Iuchi, et al. Associations between the treatments and outcomes of patients with upper and lower lymphoedema in Japan: a cross-sectional observational study. International journal of nursing studies. 2015 May;52(5);913-9.
- 12) Dragana Bojinović-Rodić, et al. Upper extremity function and quality of life in patients with breast cancer related lymphedema. Vojnosanitetski pregled. 2016 Sep;73(9);825-30.
- 13) Zahra Omidī, et al. Effect of lymphedema self-management group-based education compared with social network-based education on quality of life and fear of cancer recurrence in women with breast cancer: a randomized controlled clinical trial. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2020 Jul;29(7);1789-1800.
- 14) Nigel Bundred, et al. Increases in arm volume predict lymphoedema and quality of life deficits after axillary surgery: a prospective cohort study. British journal of cancer. 2020 Jul;123(1);17-25.
- 15) Martina E Schmidt, et al. Return to work after breast cancer: The role of treatment-related side effects and potential impact on quality of life. European journal of cancer care. 2019 Jul;28(4).