

学位論文題名

# Risk factors for lower-limb lymphedema after surgery for cervical cancer

(子宮頸癌術後合併症としての下肢リンパ浮腫発症のリスク因子に関する研究)

## 学位論文内容の要旨

### 【背景と目的】

下肢リンパ浮腫は、婦人科癌手術の際の後腹膜リンパ節郭清後にみられる合併症である。患者のQOLを大きく損なう疾患であり、発生頻度も20-40%程度と比較的高いにも関わらず、その発生要因や予防法は明らかにされていない。子宮頸癌の平均発症年齢は40歳前後と若く、さらに近年20-30代の若年女性の発症率が増加しており、婦人科腫瘍医は治療後のQOLについてとくに熟考するべきである。われわれは、子宮頸癌手術後の下肢リンパ浮腫発症を予防する方法を確立するため、発症のリスク因子を後方視的に検討した。

### 【対象と方法】

北海道大学病院にて1995年1月から2008年2月までの間に系統的な後腹膜リンパ節郭清術を施行された子宮頸癌216例を対象とし、後方視的にカルテ調査を行った。61例(カルテの記載が不十分32例、観察期間2年未満10例、原病死15例、深部静脈血栓症4例)が除外され、155例が研究対象となった。研究内容については北海道大学病院の自主臨床研究倫理委員会に承認され、北海道大学病院の公式ホームページに公開された。患者の年齢、body mass index、FIGO(国際婦人科産科連合)進行期、リンパ節転移の有無、手術内容[リンパ節郭清個数、リンパ節郭清範囲(傍大動脈リンパ節郭清の有無、大腿上リンパ節郭清の有無)、後腹膜縫合の有無、子宮摘出の方法(広汎子宮全摘か、準広汎子宮全摘あるいは単純子宮全摘あるいは子宮温存か)]、術後リンパ嚢胞の有無、術後補助療法(化学療法、放射線療法)の有無につき情報を収集した。

系統的な後腹膜リンパ節郭清とは、骨盤内から傍大動脈までのリンパ節を切除する手術とし、リンパ節の名称は、日本癌治療学会の定義に従った。傍大動脈リンパ節、大腿上リンパ節の郭清の有無は術者が病変の進行度を勘案した上で決定した。後腹膜縫合は2003年以降行われず、リンパ節郭清後の後腹膜腔は開放とされた。

国際リンパ学会の提唱する分類に従い、リンパ浮腫の重症度を判定した。癌の治療経過観察中に医師により診断され、かつ下肢の挙上では軽減しない浮腫、つまりstage IIあるいはIIIのリンパ浮腫の発生を主要エンドポイントと定義した。上記のリスク因子とリンパ浮腫発症との関連をカイ二乗検定により検討し、術後下肢リンパ浮腫の独立リスク因子を評価するために多変量ロジスティック回帰分析を用いた。統計解析にはStat View J-5.0(SAS Institute, Cary, NC)を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意水準とした。

### 【結果】

155例の進行期内訳は110例(71.0%)がI期で[Ia期9例(5.8%)、Ib期101例(65.1%)]、45例(29.0%)がII期[IIa期8例(5.2%)、IIb期37例(23.9%)]であった。リンパ節郭清個数は、38-172個[82(65-101)、median(IQR)]であった。

観察期間中央値は6.1年(2.0-14.9年)で、リンパ浮腫の発症は155例中31例(20.0%)に認められた。手術からリンパ浮腫発症までの期間中央値は2.5年(0.5-10.8年)であった。カイ二乗検定により、術後補助放射線療法( $p=0.002$ )と大腿上リンパ節郭清( $p=0.003$ )が有意にリンパ浮腫発

症と関連していることが示された。一方、患者の年齢、body mass index、FIGO 進行期、子宮摘出方法、リンパ節郭清回数、傍大動脈リンパ節郭清の有無、後腹膜縫合の有無、術後リンパ嚢胞の有無、術後補助化学療法の有無はリンパ浮腫発症と関連がなかった。

多変量ロジスティック回帰分析により、術後補助放射線療法[odds ratio (OR): 3.7,  $p = 0.019$ ]、大腿上リンパ節郭清(OR: 9.5,  $p = 0.031$ )が術後下肢リンパ浮腫の独立危険因子であることが示された。傍大動脈リンパ節郭清は独立危険因子ではなかった[OR: 1.7, 95% confidence interval (CI): 0.2–15.0,  $p = 0.66$ ]。

#### 【考察】

これまでのいくつかの報告で、婦人科癌術後の下肢リンパ浮腫が、リンパ節郭清回数、術後放射線療法、大腿上リンパ節郭清と関連することが示唆されているが、リンパ浮腫の評価基準が明確ではないことが問題点であった。今回の研究では、リンパ浮腫の評価を国際リンパ学会の重症度分類に基づいて行い、stage II 以上の浮腫を主要エンドポイントとして検討したところ、術後放射線療法および大腿上リンパ節郭清が独立リスク因子であった。

子宮頸癌に対する根治手術においては日本産科婦人科学会学術子宮頸癌取り扱い規約上、大腿上リンパ節は所属リンパ節とされている。しかし大腿上リンパ節への転移頻度は極めて低く、またこのリンパ節が子宮頸癌のセンチネルリンパ節として同定されることはない。大腿上リンパ節は下肢からのリンパ流を受け止め骨盤内にドレナージする役割を担っており、このリンパ節を郭清することは術後の下肢リンパ浮腫の発生を助長すると推測される。実際、今回の研究において大腿上リンパ節郭清が、術後下肢リンパ浮腫発症のリスク因子であることが明らかにされた。術後下肢リンパ浮腫予防のために大腿上リンパ節郭清を省略してよいと考える。

われわれはまた、子宮頸癌に対する術後補助療法として広く行われてきた放射線療法がリンパ浮腫のリスク因子であることを明らかにした。放射線治療はリンパ管の側副路の形成を妨げ、皮膚を線維化させることでリンパ浮腫の発生を助長すると考えられる。術後放射線療法の有用性についてはいくつかの前方視的無作為試験で再発率の低下が示されているが、全生存率の改善効果は否定的である。放射線治療はリンパ浮腫の他に腸閉塞や排尿障害などの合併症も多く、治療後の QOL を重視すれば術後補助療法として化学療法も選択肢となる可能性がある。しかし、再発高リスク症例に対しては従来の慣習から米国産科婦人科学会や日本婦人科腫瘍学会のガイドラインにおいて術後放射線療法が推奨されており、現時点では婦人科腫瘍医は、リンパ浮腫を含めた合併症を防ぐために個々の症例に対する同療法の必要性を熟考し、化学療法も選択肢として考慮すべきであると思われる。

今回われわれは、子宮頸癌に対する系統的リンパ節郭清術後の下肢リンパ浮腫のリスク因子を stage II 以上のリンパ浮腫に焦点をあてて検討した。stage I の早期リンパ浮腫は見逃されやすいが、リンパ浮腫の重症化を防ぐには早期からの適切な治療が必要である。また、軽度であっても重症のリンパ浮腫と同様に患者の QOL を低下させるという報告もあり、今後は stage I のリンパ浮腫もエンドポイントに含めた検討も求められる。そのためには、より早期からリンパ浮腫が正確に診断されることが必要で、下肢の周径や体積の計測を含めた量的かつ客観的評価が確立されることが望まれる。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 藤 堂 省  
副 査 教 授 生 駒 一 憲  
副 査 教 授 水 上 尚 典  
副 査 教 授 櫻 木 範 明

学 位 論 文 題 名

## Risk factors for lower-limb lymphedema after surgery for cervical cancer

(子宮頸癌術後合併症としての下肢リンパ浮腫発症のリスク因子に関する研究)

下肢リンパ浮腫は、婦人科癌手術の際の後腹膜リンパ節郭清後にみられる合併症で、患者のQOLを大きく損なう疾患であるが、その発生要因や予防法は明らかにされていない。そこで、子宮頸癌手術後の下肢リンパ浮腫発症を予防する方法を確立するため、発症のリスク因子を後方視的に検討した。

北海道大学病院にて1995年1月から2008年2月までの間に系統的な後腹膜リンパ節郭清術を施行された子宮頸癌216例を対象とし、後方視的にカルテ調査を行った。61例(カルテの記載が不十分32例、観察期間2年未満10例、原病死15例、深部静脈血栓症4例)が除外され、155例が研究対象となった。患者の年齢、body mass index、FIGO(国際婦人科産科連合)進行期、リンパ節転移の有無、手術内容[リンパ節郭清個数、リンパ節郭清範囲(傍大動脈リンパ節郭清の有無)、大腿上リンパ節郭清の有無、後腹膜縫合の有無、子宮摘出の方法(広汎子宮全摘か、準広汎子宮全摘あるいは単純子宮全摘あるいは子宮温存か)]、術後リンパ嚢胞の有無、術後補助療法(化学療法、放射線療法)の有無につき情報を収集した。

国際リンパ学会分類に従い、リンパ浮腫の重症度を判定し、stage IIあるいはIIIのリンパ浮腫の発生をエンドポイントと定義した。上記の因子とリンパ浮腫発症との関連をカイ二乗検定により検討し、術後下肢リンパ浮腫の独立危険因子を評価するために多変量ロジスティック回帰分析を用いた。 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

観察期間中央値は6.1年(2.0-14.9年)で、リンパ浮腫の発症は155例中31例(20.0%)に認められた。手術からリンパ浮腫発症までの期間中央値は2.5年(0.5-10.8年)であった。術後補助放射線療法( $p=0.002$ )と大腿上リンパ節郭清( $p=0.003$ )が有意にリンパ浮腫発症と関連していた。一方、患者の年齢、body mass index、FIGO stage、子宮摘出の方法、リンパ節郭清個数、傍大動脈リンパ節郭清の有無、後腹膜縫合の有無、術後リンパ嚢胞の有無、術後補助化学療法の有無はリンパ浮腫発症とは関連を認めなかった。

多変量ロジスティック回帰分析の結果、術後補助放射線療法[odds ratio (OR): 3.7,  $p = 0.019$ ]、大腿上リンパ節郭清(OR: 9.5,  $p = 0.031$ )が術後下肢リンパ浮腫の独立危険因子であることが示された。傍大動脈リンパ節郭清は独立危険因子ではなかった[OR: 1.7, 95% confidence interval (CI): 0.2-15.0,  $p = 0.66$ ]。

子宮頸癌取り扱い規約において大腿上リンパ節は所属リンパ節とされている。しかし大腿上リンパ節への転移頻度は極めて低く、このリンパ節が子宮頸癌のセンチネルリンパ節とし

て同定されることはほとんどない。大腿上リンパ節は下肢からのリンパ流を受け止め骨盤内にドレナージする役割を担っており、このリンパ節を郭清することは術後の下肢リンパ浮腫の発生を助長すると考えられる。今回の研究においても大腿上リンパ節郭清は、術後下肢リンパ浮腫発症のリスク因子であった。術後下肢リンパ浮腫予防のためには大腿上リンパ節郭清を省略してよいと思われる。

放射線治療は、リンパ管の側副路の形成を妨げ、皮膚を線維化させることでリンパ浮腫の発生を助長する。術後放射線療法の有用性についてはいくつかの前方視的無作為試験で再発率の低下が示されているが、全生存に与える影響は明らかではない。放射線治療はリンパ浮腫の他に腸閉塞や排尿障害などの合併症も多く、治療後のQOLを重視すれば術後補助療法として化学療法も選択肢となる可能性がある。

本研究により、子宮頸癌の術後リンパ浮腫を予防する上で、大腿上リンパ節の郭清を省略すること、術後放射線療法の適応を厳密にすることが重要であることが示された。

公開発表に際し、副査の生駒教授から、リンパ節郭清後の下肢リンパ浮腫の診断基準および先行研究の有無、リンパ浮腫治療におけるリンパマッサージのメカニズムと効果について、副査の水上教授から、大腿上リンパ節への転移頻度についての報告、放射線治療後の下肢リンパ浮腫発症について、副査の櫻木教授から、大腿上リンパ節を郭清した後に鼠径部でリンパ管-静脈吻合を行う臨床試験について質問があった。主査の藤堂教授からは、ロジスティック回帰分析を用いた解析の問題点、子宮頸癌のセンチネルリンパ節が大腿上リンパ節に認められるかについて質問があった。これらの質問に対して、申請者は自身のこれまでの研究成績や文献的情報をもとに概ね妥当な回答をなした。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。