

## CQ 19

### 続発性リンパ浮腫に対して漢方薬を使用した場合、使用しなかった場合と比べてリンパ浮腫は軽減するか？

#### 推奨

リンパ浮腫に対する漢方治療(柴苓湯, 五苓散など)が有効であるとする報告は、いずれも単なる症例報告や小規模の後ろ向き症例集積であり、質の高いエビデンスが不足しているため、基本的には推奨できない。複合的治療の効果が不十分で治療に難渋するリンパ浮腫症例に限り、効果および有害事象に注意して、行うことを考慮できる。

グレードC2

#### 背景・目的

リンパ浮腫に対する治療は非薬物的な複合的治療が基本であるが、その効果は必ずしも十分ではなく、治療に難渋する場合もしばしばある。利尿作用のある漢方薬がリンパ浮腫に対して有効であるとする報告が散見される。これらの漢方薬がリンパ浮腫に対して有効であるかどうかを検討した。柴苓湯や五苓散などが臨床現場では使用されている。しかし、依然その機序や効果については不明な点が多い。

#### 解説

水滞・浮腫に対して効果が認められる漢方薬はいくつかあり、フロセミドなどの利尿薬と比べて、間質の水分の除去に有効とされ、より生理的な作用を示すとされる。

柴苓湯は利尿作用をもつ漢方薬の一つで、同時に消炎作用をもち、蜂窩織炎を伴う場合や、術後早期の浮腫に対して有効性を示した論文がいくつかある。続発性リンパ浮腫に対する有効性については小規模な症例集積が散見される。Nagaiらは、放射線治療に続発するリンパ浮腫に対する柴苓湯の効果を後ろ向きに検討した<sup>1)</sup>。多施設共同で症例を集積し、頭頸部癌2例、乳癌2例、木村氏病(軟部好酸球肉芽腫)1例の計5例のみの報告であるが、乳癌を含む2例の癌症例で著明な浮腫の改善がみられたとした。本報告は予備的な研究で、柴苓湯の投与方法や投与期間、評価時期などは明らかでない。五苓散も種々の病因による浮腫に対して有効とされる。Komiyaらは、子宮体癌、子宮頸癌術後のリンパ浮腫患者21人に対して五苓散ベースの漢方治療(五苓散にて反応しなかった場合は、柴苓湯または牛車腎気丸を併用)の有効性を検討した前向き単アーム試験の結果を報告した<sup>2)</sup>。対象症例の全例に複合的治療が行われたうえで、五苓散または五苓散に他の漢方薬を併用し、その効果をCT-CAE ver.4に準拠して評価した。五苓散治療群では9人中7人(78%)で有効であり、五苓散に柴苓湯または牛車腎気丸を併用した群では12人中11人(92%)で有効、治療関連有害事象はgrade 1の味覚異常を認めたのみであった。その他多くの報告はすべて少数例の後ろ向きの症例集積であり、複合的治療の併用の有無、評価の方法やその時期、長期の成績などは一定しておらず、純粋に漢方薬のリンパ浮腫に対する有効性を証明するものは見当たらなかった。近年、Zhuらが、乳癌術後の上肢リンパ浮腫に対して、複合的治療に加えて五苓散また

はプラセボを投与して上乗せ効果と安全性について検証するランダム化比較試験を開始している<sup>3)</sup>。今後はこのような前向き臨床研究のデータを集積して評価するべきであろう。

また、Kurodaらは、婦人科癌術後患者366人の検討から下肢リンパ浮腫発症の危険因子の検討と発症の予測モデルの構築を試みた研究を報告した<sup>4)</sup>。そのデータのなかで漢方薬の投与の有無は発症に関与しなかった。すなわち、漢方薬はリンパ浮腫の予防には有効ではないと考えられた。

リンパ浮腫に対する漢方薬の効果については、多くの基礎的な研究が存在するが、臨床的有効性についての報告は、すべて症例報告、症例集積であった。そして、多くは他の治療が併用されており、漢方薬の有効性を直接的に証明していなかった。一般的な浮腫に対して漢方薬が有効であることは受け入れられているにせよ、リンパ浮腫は静脈性浮腫や廃用性浮腫と病態が異なり、単に利尿効果を求めることは合理的とはいえない。また、頻度は高くないものの、偽アルドステロン症や間質性肺炎、肝機能障害など有害事象も報告されている。以上より、リンパ浮腫に対する漢方薬の効果は十分に立証されていないため、まずは複合的治療が優先される。複合的治療の効果が不十分な場合に限り、その効果や有害事象に注意しながら投与を考慮してもよい。

#### 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) 2003年1月から2017年8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 (kampo OR herbal medicine OR Chinese medicine)」「lymphedema AND (saireito OR chai-ling-tang)」「lymphedema AND (goreisan OR wuling san)」とした。それぞれ該当した論文のうち、原発性とフィラリア症関連を削除し、以下の基準に当てはまる論文を抽出した。

#### [適格基準]

- ①リンパ浮腫患者における漢方薬に関する原著論文、臨床試験、メタアナリシス、ランダム化比較試験
- ②Primary endpointがQOL、身体的苦痛、精神的苦痛、生活への影響、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4編を得た。

## 文 献

---

- 1) Nagai A, Shibamoto Y, Ogawa K. Therapeutic effects of saireito (chai-ling-tang), a traditional Japanese herbal medicine, on lymphedema caused by radiotherapy : a case series study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013 ; 2013 : 241629. [PMID : 23861700]
- 2) Komiyama S, Takeya C, Takahashi R, et al. Feasibility study on the effectiveness of Goreisan-based Kampo therapy for lower abdominal lymphedema after retroperitoneal lymphadenectomy via extra-peritoneal approach. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 ; 41 (9) : 1449-56. [PMID : 26013736]
- 3) Zhu H, Peng Z, Dai M, et al. Efficacy and safety of Wuling San for treatment of breast-cancer-related upper extremity lymphoedema : study protocol for a pilot trial. *BMJ Open.* 2016 ; 6 (12) : e012515. [PMID : 27986736]
- 4) Kuroda K, Yamamoto Y, Yanagisawa M, et al. Risk factors and a prediction model for lower limb lymphedema following lymphadenectomy in gynecologic cancer : a hospital-based retrospective cohort study. *BMC Womens Health.* 2017 ; 17 (1) : 50. [PMID : 28743274]