

続発性リンパ浮腫に対して漢方薬以外の薬物を使用した場合、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薬以外の薬物療法の効果に一貫した根拠はなく、
- ・クマリンなどベンゾピロン類は、重篤な副作用の報告もあり、行わないことを推奨する。 **グレードD**
 - ・利尿薬の有効性を示唆するデータはなく、行わないことを推奨する。 **グレードD**
 - ・その他の薬剤やサプリメントについても、エビデンスが乏しく現時点では勧められない。 **グレードC2**

背景・目的

リンパ浮腫に対する薬物療法では、古くからクマリンとその誘導体を含むベンゾピロン類の投与による臨床試験が報告されてきた。しかし、肝臓に障害を与えることが明らかとなり、食品および医薬品にクマリンを用いることは、米国など複数の国で禁止されている。わが国でもメリロートエキス(エスベリベン[®]、タカベンス[®])として使用されてきたが、現在製造中止となっている。

クマリン以外の薬物では、利尿薬の投与が臨床の現場で試みられることがあるが、その科学的根拠は明らかではない。

その他の薬剤では、セレン化合物、ビタミンE、wobenzyme、アンチスタックス[®]などのサプリメントの効果についての研究がいくつか報告されている。

本CQでは、リンパ浮腫に対する漢方薬以外の薬物療法の妥当性について検討した。

解説

クマリンなどの経口薬であるベンゾピロン類は、リンパ輸送経路を活性化しながら組織蛋白質を加水分解して、その吸収を促進すると推察されている。わが国ではメリロートエキス(エスベリベン[®]、タカベンス[®])が使用されてきた。これら薬剤のリンパ浮腫に対する効果については、過去に多くの報告がなされている。1993年にCasley-Smithらは、乳癌術後のリンパ浮腫患者63人をクマリン投与群とプラセボ群にランダムに割り付けし、患肢体積の変化を比較した¹⁾。6カ月後にクマリン群とプラセボ群とをクロスオーバーした結果、プラセボ投与の時期にリンパ浮腫が悪化したことが示され、それは特に上肢症例に顕著であった。クマリンは上肢体積を46%減少させ、下肢では25%減少させた。一方、1999年にLo-prinziらは、乳癌術後リンパ浮腫患者140人に対しCasley-Smithらと同様に、クマリン群とプラセボ群のランダム化クロスオーバー試験を行った。その結果、6カ月後に患肢体積が、プラセボ群で21mL、クマリン群で58mL増加した($p=0.80$)。さらに、質問票の回答も2群間で差はなく、6カ月後の治療効果はクマリン群で15%、プラセボ群で10%であったため、乳癌術後リンパ浮腫に対してクマリンは有効でないと結論付けられた²⁾。また、クマリンに

よる肝毒性の影響は6%と過去の報告(1%以下)より多くみられた。2009年のコクランレビューでは、これらの研究を含む15試験のシステマティック・レビューが行われ、クマリンは複数のランダム化比較試験によってリンパ浮腫に対する有効性が示されているが、一方で無効である結果も報告されており、有効であると結論付けるには不十分とされた³⁾。また、レビューされたランダム化比較試験も質の低いものが多いため、定量的なメタアナリシスが行われるに至らなかった。クマリンは薬物療法のなかでは最も有効性を示唆する報告がなされているが、効果発現までに時間を要し、また長期服用により肝障害が問題となる。そのため米国では使用が禁止され、わが国でも現在は製造中止になっている。

利尿薬は、浮腫全般に使用されることがあり、リンパ浮腫に対しても臨床の現場で使用されているようである。しかし、利尿薬のリンパ浮腫に対する有効性に関するエビデンスはほとんどなく、古い症例報告以外に有効性を示唆する文献は見当たらなかった。リンパ浮腫は病態的に静脈性浮腫や廃用性浮腫と異なり間質液中に蛋白質が含まれることから、利尿薬によって体内水分だけを減少させることは合理的ではない。長期使用によって電解質異常や血圧低下を引き起こす可能性もあり、また間質液の蛋白濃度の上昇を招く可能性もあるため注意が必要である。慢性化したリンパ浮腫のなかには、静脈性あるいは廃用性の浮腫が混在していることも少なくないことから、確実な病態の把握のもとに補助的な使用が有効である可能性はあるが、複合的治療に代わるものでないことを理解しておくべきであろう。

Paskettらは2012年に、癌治療に続発するリンパ浮腫についてレビューを行い、そのなかで近年では薬物療法に対する関心はほとんど払われていないとしているが、唯一セレン化合物の有効性についてのみ検討できるエビデンスがあるとしている⁴⁾。セレンは体内に微量必要な元素であるが、生体への特殊な作用からリンパ浮腫の軽減効果についてのいくつかの臨床的な報告がある。Zimmermannらは、口腔内癌患者20人に対してセレンウムとプラセボを用いた二重盲検ランダム化比較試験を行い、術後1週間の時点でセレンウム投与群はプラセボ群と比べて平均6%の浮腫の軽減をみた($p=0.009$)ことを報告した⁵⁾。Kasserollerらは乳癌術後の続発性上肢リンパ浮腫患者179人に対して、同様のランダム化比較試験を行い、3カ月の経過観察において、セレンウム投与群でリンパ浮腫が有意に減少し($p<0.01$)、蜂窩織炎の頻度も減少するとした⁶⁾。ただし、いずれも比較的短期の報告であり、長期の成績や有害事象、至適な投与期間も明確でなく、今後計画されている、より大規模な臨床試験の結果が待たれる⁷⁾⁸⁾。

感染・炎症を伴うリンパ浮腫に対して抗菌薬や消炎作用のある薬剤を使用することは考慮してよいが、リンパ浮腫に対する直接効果を期待するものではない。病態を理解して、治療効果を評価しながら適切な時期に適切な期間、使用すべきである。

以上に述べたように、リンパ浮腫に対する薬物療法については最もデータが多いクマリンなどのベンゾピロン類が使用できない現在、推奨できる薬剤はない。複合的治療の補助的な位置付けで、セレン化合物などが将来応用される可能性が示唆されている。

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によって検索し

た。検索語は、「Lymphedema AND (Drug treatment OR pharmacotherapy)」 「Lymphedema AND diuretics」とした。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薬物療法に関する原著論文、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8編を得た。

文 献 -----

- 1) Casley-Smith JR, Morgan RG, Piller NB. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-[alpha]-pyrone. *N Engl J Med.* 1993 ; 329 (16) : 1158-63. [PMID : 8377779]
- 2) Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. *N Engl J Med.* 1999 ; 340 (5) : 346-50. [PMID : 9929524]
- 3) Badger C, Preston N, Seers K, et al. Benzo-pyrones for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 ; (2) : CD003140. [PMID : 15106192]
- 4) Paskett ED, Dean JA, Oliveri JM, et al. Cancer-related lymphedema risk factors, diagnosis, treatment, and impact : a review. *J Clin Oncol.* 2012 ; 30 (30) : 3726-33. [PMID : 23008299]
- 5) Zimmermann T, Leonhardt H, Kersting S, et al. Reduction of postoperative lymphedema after oral tumor surgery with sodium selenite. *Biol Trace Elem Res.* 2005 ; 106 (3) : 193-203. [PMID : 16141467]
- 6) Kasseroller RG, Schrauzer GN. Treatment of secondary lymphedema of the arm with physical decongestive therapy and sodium selenite : a review. *Am J Ther.* 2000 ; 7 (4) : 273-9. [PMID : 11486162]
- 7) Micke O, Bruns F, Mücke R, et al. Selenium in the treatment of radiation-associated secondary lymphedema. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 ; 56 (1) : 40-9. [PMID : 12694822]
- 8) Pfister C, Dawczynski H, Schingale FJ. Sodium selenite and cancer related lymphedema : Biological and pharmacological effects. *J Trace Elem Med Biol.* 2016 ; 37 : 111-6. [PMID : 27267968]