

脳神経外科と 漢方

Journal of Neurosurgery and
Kampo Medicine

Vol.3

2017

日本脳神経外科漢方医学会
The Japanese Society for Kampo Medicine and Neurological Surgery



慢性硬膜下血腫に対する利水薬の効果と副作用

Usefulness and side effect of Kampo medicine (Goreisan and Saireito) for chronic subdural hematoma

福島 大輔 上田 啓太 長尾 考晃 寺園 明
 梶田 博之 近藤 康介 原田 直幸 根本 匡章
 黒木 貴夫 長尾 建樹 周郷 延雄

Daisuke Fukushima, Keita Ueda, Takaaki Nagao, Sayaka Terazono,
 Hiroyuki Masuda, Kosuke Kondo, Naoyuki Harada, Masaaki Nemoto,
 Takao Kuroki, Tateki Nagao, Sugo Nobuo

抄 録：慢性硬膜下血腫症例において、利水薬（五苓散、柴苓湯）の術後再発予防の効果および副作用について後方視的に検討した。術後に利水薬を投与した163例の再発は15例（9.2%）と、投与していない45例中再発12例（26.7%）よりも少なかった。また、利水薬を投与した704例の副作用をみると、五苓散606例中1例（0.2%）、柴苓湯98例中5例（5.1%）の頻度であった。利水薬は比較安全に使用でき、慢性硬膜下血腫の術後再発予防に有用であると考えられた。

Abstract: We evaluated retrospectively the effect of prevent for recurrence of post-operative chronic subdural hematoma and the side effects in Japanese Kampo medicine [Goreisan and Saireito]. The Kampo nonusers included 45 cases and the recurrence were indicated 12 patients (26.7%). In contrast, the Kampo users included 163 cases and the recurrences were less than non-users as 15 patients (9.2%). There were only 1 case [0.2%] of liver dysfunctions in 606 cases administered Goreisan. In Saireito, the side effects were observed in 5 [5.1%] out of 98 cases. In the prevention of recurrence after chronic subdural hematoma surgery, we concluded that the Japanese Kampo medicine [Goreisan, Saireito] was effective and had few side effects.

Key words: 慢性硬膜下血腫 (chronic subdural hematoma); 副作用 (side effect);
 利水薬 (Goreisan and Saireito)

緒 言

近年、利水薬は脳神経外科臨床、特に慢性硬膜下血腫に対して広く使用されている。しかしなが

ら、施設によって使用する薬剤の種類、投与時期や期間は様々であり、一定の見解は得られていない。当院および関連施設では慢性硬膜下血腫に対して積極的に利水薬を用いており、保存的治療を

受付：2017年6月2日／受理：2017年8月1日

東邦大学医学部医学科 脳神経外科学講座〔〒143-8540 東京都大田区大森西5-21-26〕
 Department of Neurosurgery, School of Medicine, Faculty of Medicine, Toho University

Table 1

	All	Kampo +	Kampo -	p value
Number of cases	208	163	45	
Age	76.0 ± 9.6	83.6 ± 9.9	76.3 ± 8.6	<0.001
Sex (male/female)	156/52	127/36	29/16	NS
Hypertension (%)	94 (45.2)	80 (49.1)	14 (31.1)	0.048
Diabetes (%)	29 (13.9)	24 (14.7)	5 (11.1)	NS
Dyslipidemia (%)	35 (16.8)	33 (20.2)	2 (4.4)	0.022
Antiplatelet・Anticoagulant (%)	46 (22.1)	35 (21.5)	11 (24.4)	NS
Trauma (%)	139 (66.8)	129 (79.1)	10 (22.2)	<0.001
Maximum thickness of hematoma (mm)	23.3 ± 5.5	23.0 ± 8.3	24.2 ± 7.3	NS
Period for drainage (hour)	23.9 ± 8.2	23.9 ± 8.3	24.0 ± 8.2	NS
Recurrence (%)	27 (13.0)	15 (9.2)	12 (26.7)	<0.01

NS; no significant difference

行った 120 例中 102 例 (85%) において五苓散が効果を示したと報告している¹⁾。今回、術後再発予防の治療成績を中心に、利水薬による副作用も含めて後方視的に検討したので報告する。

対象と方法

1. 術後再発予防について

当大学関連施設の東邦大学医療センター佐倉病院において、2007 年 1 月～2016 年 3 月まで strict closed drainage 法による手術加療を行った慢性硬膜下血腫連続 208 例を対象とした。術後利水薬を使用した 163 例 (五苓散 135 例、柴苓湯 28 例) と、使用しなかった 45 例で、年齢、性別、既往歴、抗血小板薬・抗凝固薬の有無、外傷の既往、最大血腫厚、ドレーン抜去時間、再発について比較検討した。統計学的処理は、年齢、血腫厚、ドレーン抜去時間については one-way analysis of variance (One Way ANOVA) 検定を行い、その他の群においては χ^2 検定を用いた。統計学的有意差は $p < 0.05$ とした。

Table 2

	Goreisan	Saireito	Kampo -
Number of cases	135	28	45
Recurrence (%)	11 (8.1) *	4 (14.3) **	12 (26.7)

* $p < 0.01$, **no significant difference

2. 副作用について

対象は 2009 年 4 月から 2016 年 3 月までに、当院 (東邦大学医療センター大森病院) および関連 2 施設 (東邦大学医療センター佐倉病院、済生会横浜市南部病院) において、利水薬 (五苓散、柴苓湯) を使用した 704 例 (五苓散 606 例、柴苓湯 98 例) に対して後方視的に検討した。

結 果

1. 術後再発予防について

本検討における利水薬使用群と非使用群をみる

Table 3 Summary of patients

No	Age	Complication	Day until onset	Outcome
1	76	interstitial pneumonia	37	good
2	83	interstitial pneumonia	39	good
3	79	liver dysfunction	37	good
4	81	hypokalemia	4	good
5	82	cramp	18	good

と、使用群では年齢、高血圧、高脂血症の罹患率、外傷の既往が高かった (Table 1)。そして再発は利尿薬使用群で 15 例 (9.2%) に対して、非使用群では 12 例 (26.7%) と有意に再発を抑制した。また、利尿薬使用群を五苓散使用群と柴苓湯使用群に分けて非使用群とそれぞれ比較した。五苓散使用群の再発は非使用群に比較して有意に少なかった ($p<0.01$)。柴苓湯使用群では有意差はなかった (Table 2)。

2. 副作用について

五苓散は 606 例に対して使用されており、副作用が認められた症例は軽度肝機能障害の 1 例 (0.2%) のみであった。柴苓湯は 98 例に投与され、5 例 (5.1%) に副作用が認められた。内訳は間質性肺炎が 2 例、肝機能障害、低カリウム血症、腓腹筋痙攣が 1 例ずつであった (Table 3)。

症例提示

〔症例 1〕 76 歳、男性

経過：右慢性硬膜下血腫に対して穿頭術を施行し、手術翌日から五苓散 7.5 g/日、分 3 の投与を開始した。術後 21 日目に両側慢性硬膜下血腫を再発し、両側穿頭術を行った。術翌日より柴苓湯 9 g/日、分 3 に変更し、経過良好で両側穿頭術後 9 日目に退院した。柴苓湯投与開始 37 日目に労作時呼吸困難と乾性咳嗽が出現、胸部レントゲンで両側肺野の透過性が低下しており、computed

tomography (CT) では両側肺野のスリガラス様陰影と胸水貯留を認めた (Fig.1-A, B, C)。柴苓湯の投与中止とともに、ステロイドパルス療法を行ったところ、症状および画像所見が改善し (Fig.1-D, E, F)、入院後 21 日目に独歩退院した。

考 察

1. 術後再発予防について

慢性硬膜下血腫に対する穿頭ドレナージ術後の再発因子としては、高齢者、脳萎縮、アルコール多飲者、血液凝固異常者、抗血小板薬・抗凝固薬内服者、血液透析者、シャント術後などが指摘されている⁸⁾。2011 年以降、術後再発予防目的で利尿薬を使用する報告が増えている^{5,6,9)}。Yasunaga¹⁴⁾ は全国の DPC データベースから術後五苓散投与群 3879 例、非投与群 3879 例の 2 群間で再手術率を比較し、五苓散投与群で 4.8%、非投与群で 6.2% と五苓散は有意に再手術を減少させたと報告している。われわれの研究の患者背景として、利尿薬投与群は高血圧、脂質異常症の罹患率、外傷の既往歴が有意に多く、さらに非投与群よりも高齢であった。すなわち、利尿薬投与群の背景は非投与群よりも慢性硬膜下血腫の再発リスクが高いと推測されたにもかかわらず、利尿薬投与群で再発が少なかったことはその予防効果を示す結果であると考えられよう。

また、五苓散単独でみると、その使用群の再発率は 8.1% であり、非使用群の再発率 26.7%

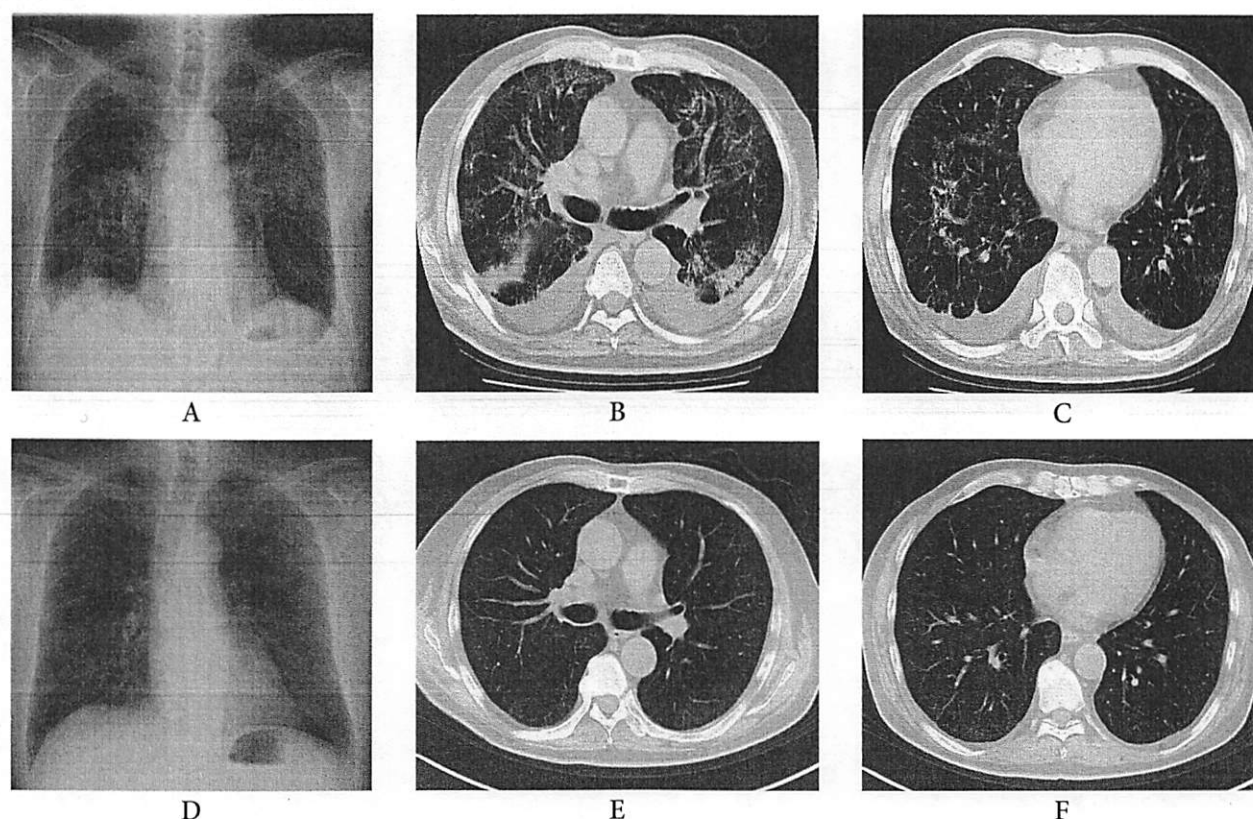


Fig.1

A: Chest X-ray on admission, B, C: Chest computed tomography on admission,
D: Chest X-ray after treatment, E, F: Chest computed tomography after treatment

およびこれまでに報告されている慢性硬膜下血腫の再発率9.2~26.5%⁸⁾よりも明らかに少なかった。柴苓湯使用群においては28例と少なく、有意差なかった。原因として、柴苓湯は五苓散の再発症例や、再発リスクの高い症例で使用されていることが多く、症例選択のバイアスがかかっている可能性が考えられる。五苓散と柴苓湯の再発予防効果の比較のためには前向き研究が必要であろう。慢性硬膜下血腫の再発予防において、これまで大規模な前向き研究はなく、今後の課題として、エビデンスレベルの高い研究を行うために二重盲検や多施設共同前向き研究が期待される。

2. 副作用について

五苓散の副作用として、頻度は不明であるが発赤、発疹、掻痒感などの過敏症と肝機能障害が報告されている¹³⁾。本結果において、その副作用

は0.2%と極めて低く、高齢者に多い慢性硬膜下血腫においても安全に使用できる薬剤であるといえよう。

柴苓湯は五苓散と小柴胡湯を合わせたものであり、小柴胡湯には黄芩、柴胡、半夏、人參、甘草、大棗、生姜の生薬が含まれている。小柴胡湯は薬剤性間質性肺炎をきたしうる漢方薬としてツムラ安全情報ホームページにおいて注意喚起されており、その原因となる成分は、DLSTでの詳細な研究によって黄芩、柴胡、半夏、甘草が指摘されている^{2,11,12)}。本結果において柴苓湯で間質性肺炎を併発した例は全例30日以上であったことから、投与期間には注意を要すると考えられた。さらに、継続的に使用する際には、間質性肺炎の合併を念頭に置き、身体症状、パルスオキシメーターによる経皮的酸素飽和度の測定、胸部レントゲン撮影などの評価が必要である。

柴苓湯による肝機能障害は、黄苓、柴胡、半夏、人参、生姜が原因であると報告されている^{4,7)}。無症状のことが多く、副作用の発現も数日から1年と幅広いため、定期的な血液検査を怠らないことが肝要である^{7,12)}。

漢方薬の代表的な副作用の一つとして、低カリウム血症や、それに起因する腓腹筋痙攣が挙げられる。特に小柴胡湯のように甘草を含む製剤は注意を要する³⁾。甘草の中に含まれるグリチルレチン酸は、コルチゾールからコルチゾンへの変換を阻害し、コルチゾールを増加させる。それにより増加したコルチゾールがナトリウムの再吸収を促進し、かつ、カリウムの排泄を増加するため、低カリウム血症が引き起こされる¹⁰⁾。肝機能障害と同様に血液検査による評価が必要であろう。

結 語

当院および関連病院において、慢性硬膜下血腫に対して利水薬（五苓散、柴苓湯）を使用した704例について検討した。術後再発予防において利水薬は有効であり、特に五苓散は副作用が少なく安全に使用できると考えられた。柴苓湯については30日以上の使用による間質性肺炎を主とする副作用に注意すべきであり、外来での定期的な評価が必要であろう。

文 献

- 1) 福島大輔 他：慢性硬膜下血腫の非手術例に対する五苓散の有用性. 漢方と最新治療 24: 263-267, 2015.
- 2) 伊東友好 他：柴苓湯による薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌 44: 833-837, 2006.
- 3) 今滝修 他：小柴胡湯の常用により発症した低カリウム性ミオパチーの1症例. 愛媛医学 17: 485-488, 1998.
- 4) 門田洋一 他：小柴胡湯による薬剤性肝障害の1例. 肝臓 34: 36-41, 1993.
- 5) 片山亘 他：慢性硬膜下血腫に対する五苓散の使用例の検討. 第20回日本脳神経外科漢方医学会講演記録集: 54-56, 2012.
- 6) 松田尚也 他：五苓散による慢性硬膜下血腫術後再発予防効果. 第21回日本脳神経外科漢方医学会講演記録集: 65-66, 2013.
- 7) 中田哲也 他：柴苓湯による薬物性肝障害の1例. 肝臓 37: 233-238, 1996.
- 8) 岡本浩一郎 他：慢性硬膜下血腫と五苓散（手術症例）. 漢方と最新治療 24: 269-272, 2015.
- 9) 岡本浩一郎：慢性硬膜下血腫の術後再発予防に対する五苓散の有用性. 漢方医学 37: 124-126, 2013.
- 10) 猿田享男：カンゾウ（甘草）含有医療用漢方製剤による低カリウム血症の防止と治療法, 株式会社ツムラ.
- 11) 田ノ上雅彦 他：柴苓湯、小柴胡湯による薬剤誘起性肺炎の1例. アレルギーの臨床 27: 39-44, 2007.
- 12) 寺田真紀子 他：漢方薬による間質性肺炎と肝障害に関する薬剤疫学的検討. 医療薬学 28: 425-434, 2002.
- 13) ツムラ五苓散エキス顆粒（医療用）<http://database.japic.or.jp/pdf/newPINS/00005234.pdf>
- 14) Yasunaga H : Effect of Japanese herbal Kampo medicine Goreisan on reoperation rates after burr-hole surgery for chronic subdural hematoma: analysis of a national inpatient database. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Hindawi Publishing Corporation, article ID 1-4, 2015.