

特集

利尿剤による慢性硬膜下血腫の治療

五苓散と柴苓湯との治療成績の比較

宇津木聡

Key words chronic subdural hematomas, goreisan, medical treatment, saireito

はじめに(緒言)

慢性硬膜下血腫は、脳神経外科医として手術する疾患として多いもののひとつであり、片麻痺や精神活動の遅鈍、頭痛などの症状で発症することが多く、これら症状を伴う場合には外科的治療が行われることがほとんどである。しかし、高齢者ほど発生頻度が高いことから、本人が外科的な治療を望まない場合や外科的な治療が困難な場合、無症状や軽微な症状の場合になどに、五苓散や柴苓湯などの漢方薬による治療例が報告されている^{12,18,20,32)}。

またこれらの漢方薬が、術後の慢性硬膜下血腫の再発例に有効であるとの報告や^{15,16,35)}、術後の慢性硬膜下血腫の再発予防に有効であるとの報告もある^{23,33,36)}。慢性硬膜下血腫に対する五苓散や柴苓湯による治療成績の比較を行い、慢性硬膜下血腫に対する五苓散と柴苓湯の治療の意義や役割について検討を行った。

1. 慢性硬膜下血腫に対する手術を行わない五苓散と柴苓湯による治療成績

慢性硬膜下血腫で意識障害や、麻痺などの症状がある場合には、手術が行われることが多く、また、手術により比較的速やかに症状の改善が得られる。それに対し、薬物療法単独となると、状態改善までの期間がかかることから、薬物療法が第一選択となることは多くなく、全身状態が悪く手術が行いにくい症例や本人が手術を拒否した症例、無症候性や症状の軽微な症例などごく限られた症例となるため¹⁸⁾、薬物療法の効果を比較検討することは難しく、どのような状態の慢性硬膜下血腫でも同様の治療効果が得られるとは言えない。しかし、ある程度選択された症例とは言え、五苓散や柴苓湯の慢性硬膜下血腫に対する消失率は、五苓散投与例で85-91%^{18,20)}、柴苓湯投与例で80-100%^{12,33)}と報告されている。また、血腫消失までの期間は、五苓散投与例が2.8ヵ月から4.6ヵ月なのに対し、柴苓湯投与例では1ヵ月から2ヵ月である。これらの症例の中には、これらの薬剤を投与しなくとも自然に治る症例が含まれ

2015年10月2日受理

Utsuki Satoshi: Medical treatment outcome comparison between goreisan and saireito

東戸塚記念病院脳神経外科：〒244-0801 神奈川県横浜市戸塚区品濃町548-7

ていたり、投与症例にバイアスがかかっていたり
する可能性もあることから、その有効性について
は単純に評価することはできない。しかし、片側
しか手術を行わなかった両側の慢性硬膜下血腫の
症例に対し、柴苓湯非投与群では、非手術側の硬
膜下血腫の50%で手術が必要になったのに対し、
柴苓湯投与群では非手術側の硬膜下血腫に対し手
術が必要となったのは20%にとどまった。また、
非手術側の硬膜下血腫が手術なしに消失するまで
の期間は、柴苓湯投与群では全例が柴苓湯投与後
8週以内だったのに対し、柴苓湯非投与群では非
手術側の硬膜下血腫が、8週以内に消失したのは
50%にとどまった³³⁾。柴苓湯を投与したほうが、
慢性硬膜下血腫の増大を抑えることができ、硬膜
下血腫消失までの期間が短くなることが示され
た³³⁾。これらの報告から、五苓散や柴苓湯は、慢
性硬膜下血腫に対する治療効果が期待できること
がわかる。

2. 慢性硬膜下血腫の手術後再発例に対する 五苓散と柴苓湯による治療成績

慢性硬膜下血腫に対し、穿頭ドレナージ術など
の外科的な治療が行われた場合の再発率は、30-
24%と報告されており、決して少ない頻度ではな
い^{25,30)}。これら慢性硬膜下血腫に対する術後の再
発例に対しての治療は、再手術が行われることが
多いが、それでも治療に難渋する症例に対しては、
腹腔内へのドレナージ²⁶⁾、血管内手術⁸⁾などの
治療法が報告されている。また、周術期にその後
の再発を防ぐ工夫として手術後の塞栓術¹³⁾や、
ドレーンの長期留置³⁷⁾などが報告されているが、
手技としては煩雑であったり、患者に対する侵襲
が大きいものもある。薬物治療としてはステロイ
ド²⁹⁾やACE阻害剤³⁸⁾などが有効との報告があ
るが、副作用が出やすい、高血圧症例に適応が限
られるなど安易に使用できるわけではない。五苓
散や柴苓湯などの漢方薬は副作用も少なく、他剤

との併用でも相互作用も少ないことから、すでに
いろいろな薬を内服していることが多く、副作用
が比較的出やすい慢性硬膜下血腫の好発する高齢
者にとって使用しやすい薬剤である。しかし、こ
れらの報告は症例数も少なく、比較検討が十分に
なされているものではないことから、今後、多数
例での検討が必要である。

3. 慢性硬膜下血腫手術後の再発予防に対する 五苓散と柴苓湯による治療成績

慢性硬膜下血腫に対する手術後に、慢性硬膜下
血腫の再発予防として、五苓散や柴苓湯が投与さ
れ有効であるとの報告も多数ある。これらの報告
では、慢性硬膜下血腫に対し手術を行い、五苓散
や柴苓湯を投与しなかった群と、投与した群での
再発率の比較がされている。五苓散の場合は、非
投与群での再発率が15.4-24%なのに対し、投与群
では4.5-9%と有意に低くなっている^{23,35)}。また、
柴苓湯投与の場合も、非投与群の再発率が10.3%
なのに対し、投与群では0%と有意に低くなっ
ている³³⁾。過去に報告されている、慢性硬膜下血腫
に対する外科的な治療が行われた場合の再発率に
比べても、五苓散や柴苓湯を投与した場合の再発
率は明らかに低いことから、これら漢方薬の投与
は、慢性硬膜下血腫の再発を抑える効果があるこ
とが示唆される。

考 察

慢性硬膜下血腫に対する、五苓散や柴苓湯の有
効性に対するランダム化比較試験の報告はまだな
いため、evidence levelが高い報告はないが、慢
性硬膜下血腫の治療や再発防止に五苓散や柴苓湯
が有効であるとの報告は多い。柴苓湯は五苓散と
小柴胡湯の合剤であり、五苓散の構成生薬をすべ
て含んでいる。五苓散の構成生薬は、猪苓、茯苓、
蒼朮（または白朮）、沢瀉、桂皮であり、これら
の生薬に利尿作用があることが、動物実験などで

確認されている。また、五苓散が特徴的なのは、口渴、下痢、嘔吐など水分代謝に異常が起こっている状態にも効果があり、単なる利尿作用ではなく水分代謝を調整する利水作用があると言われていいる。五苓散や柴苓湯が慢性硬膜下血腫の治療や再発予防に有効であるのは、この利水作用にあると言われている。

まだ五苓散の利水作用について分かっていないことも多いが、五苓散が水を選択的に通す膜タンパクであるアクアポリン (aquaporin; AQP) を抑制することが報告された。AQP は、13 のアイソフォームが同定され、このうち 7 つ (AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6, AQP8) が水のみを通す AQP であり、アクアグリセロポリンと呼ばれる 4 つ (AQP3, AQP7, AQP9, AQP10) の AQP は水、グリセロール、その他いくつかの尿素などの小さな分子を通し、2 つ (AQP11, AQP12) は細胞表面に存在せず細胞内小胞体に存在する³⁾。

このうち AQP 4 は脳と脊髄に多く発現し、脳の水分代謝や脳脊髄液の産生に大きく関与しており、脳浮腫形成を伴う疾患において脳内に AQP 4 の発現が増加する^{9,28)}。五苓散の生薬のうち蒼朮、猪苓、茯苓に AQP4 の阻害作用があることが報告された^{10,11)}。また Utsuki らは、慢性硬膜下血腫の外膜の組織学的な検討を行い、慢性硬膜下血腫の外膜にも AQP4 が発現することを報告した³³⁾。慢性硬膜下血腫の外膜には AQP4 が非常に強く発現するものと、発現が弱いものがあることがあり、AQP4 の発現の強い外膜には炎症細胞浸潤が多くみられ、その血管内皮にも AQP4 が発現していた。慢性硬膜下血腫は硬膜を含んだ血腫被膜での無制限に継続する炎症過程がその発生要因とされ^{19,21,31)}、慢性硬膜下血腫は炎症が強いほど再発しやすいことが報告されている^{4,6)}。炎症部位での浮腫に AQP4 が関与していることから^{2,14)}、慢性硬膜下血腫においても、その外膜の炎症が強い部位に

AQP4 が多く発現していることは、この AQP4 が液体の被膜内への流出、つまりは血腫の発生やその増大に寄与している可能性が示唆され、五苓散の投与による慢性硬膜下血腫の消失機序としては、五苓散による AQP4 の阻害作用が関与する可能性が示唆された^{17,24,33)}。

柴苓湯の慢性硬膜下血腫に対する治療効果は、五苓散の利水作用以外に、小柴胡湯の抗炎症作用があると考えられている。小柴胡湯は、柴胡と黄芩の組み合わせが中心となる最も基本となる方剤であり、その他の生薬として、半夏、大棗、人參、生姜、甘草が含まれる。抗炎症作用のある生薬は柴胡と黄芩であり、柴胡の構成成分の一つであるサイコサポニンにはステロイド様の作用があり、黄芩には 5-lipoxygenase 阻害を介する leukotriene 系合成阻害作用、chemical mediator 遊離抑制作用などがあり、炎症に対して抗炎症的に作用するとされる。さらに視床下部の corticotropin releasing factor の分泌促進による内因性のステロイド分泌促進作用があることも報告されている^{11,22)}。慢性硬膜下血腫に対するステロイド治療は、抗炎症作用により、慢性硬膜下血腫の被膜での炎症を抑えることで、硬膜下腔への液体貯留が阻害されることで治療効果が得られると考えられている²⁸⁾。柴苓湯の慢性硬膜下血腫に対する治療効果は、柴苓湯に含まれる小柴胡湯による抗炎症作用がその一端を担うと考えられる。

柴苓湯を投与する場合に気をつけなければならないのが、柴苓湯による間質性肺炎である⁵⁾。小柴胡湯による間質性肺炎の報告は多く有名であるが⁷⁾、小柴胡湯を含む柴苓湯での間質性肺炎の頻度は、小柴胡湯に次いで多いとされている²⁷⁾。本症の発症要因の一つとして、随証治療によらない小柴胡湯投与の問題が指摘されている⁷⁾。柴苓湯も小柴胡湯もその適応証はほぼ同じで、半表半裏・少陽病 (急性～慢性期)、熱証 (炎症)、中間証～やや虚証 (体力中くらい)、胸脇苦満 (肋骨下部

の張り)を目安とされているが、小柴胡湯の投与対象となった慢性肝炎は、文字通り慢性消耗性疾患であり、小柴胡湯の対象となるほど体力が保たれていない症例が、ほとんどであると言われている⁷⁾。慢性硬膜下血腫の症例の多くが小柴胡湯の対象となるほど体力が保たれていない症例とは言えないが、柴苓湯を投与する場合には起こり得る副作用として十分注意すべきである。

慢性硬膜下血腫に対し漢方薬を投与する際に五苓散が良いか、柴苓湯が良いかは、両者を比較検討した報告がないことから、現時点ではっきり言えるものではない。柴苓湯が、五苓散の利尿作用と小柴胡湯の抗炎症作用があっても、その相加効果や相乗効果があるかは不明である。たとえば、AQP4の阻害作用だけで治るような症例では、柴苓湯より五苓散の方が効果が高い可能性もある。また、先に記載したように、柴苓湯には小柴胡湯による副作用が出る可能性もある。どちらがよいと言うわけではなく、症例によって使い分けることでより良い治療効果が得られるものなのかもしれない。ただ、現時点で、五苓散で効果が見られなかった症例に対し、柴苓湯投与で効果が見られたとの報告もあることから^{1,15,34,35)}、五苓散無効例に対し、柴苓湯に切り替えることで治療効果が得られる症例は存在するようである。更なる報告の積み重ねにより、五苓散と柴苓湯の適応症例がはっきりすることに期待したい。

結 語

五苓散や柴苓湯は慢性硬膜下血腫に対する治療効果、再発予防効果があり、その機序としては、五苓散の利尿効果、柴苓湯の抗炎症効果が関与していると考えられている。これらの機序はまだ不明な部分も多いが、五苓散の利尿作用には水を選択的に通す膜タンパクであるAQP4の抑制が関与している可能性がある。五苓散と柴苓湯の治療成績を比較する研究はなされておらず、慢性硬膜下

血腫に投与する場合、現時点ではどちらのほうが良いとは言えず、更なる報告の積み重ねにより、五苓散と柴苓湯の適応症例がはっきりすることに期待したい。

文 献

- 1) 青木正典, 佐々木学: 慢性硬膜下血腫に対する柴苓湯の治療効果の検討. 脳神経外科と漢方 講演記録集 19: 48-50, 2011.
- 2) Aoki-Yoshino Kazuko, Uchihara T, Duyckaerts C et al: Enhanced expression of aquaporin 4 in human brain with inflammatory diseases. Acta Neuropathol 110: 281-288, 2005.
- 3) Benga Gheorghie: Water channel proteins (later called aquaporins) and relatives: past, present, and future. IUBMB life 61: 112-133, 2009.
- 4) Frati Alessandro, Salvati M, Mainiero F et al: Inflammation markers and risk factors for recurrence in 35 patients with a posttraumatic chronic subdural hematoma: a prospective study. J Neurosurg 100: 24-32, 2004.
- 5) 原田雅史, 安藤俊平, 羽賀大輔ほか: 柴苓湯による薬剤性間質性肺炎をきたした慢性硬膜下血腫の2症例. 脳神経外科と漢方 講演記録集 22: 87-90, 2014.
- 6) Hong Hyun-Jong, Kim YJ, Yi HJ et al: Role of angiogenic growth factors and inflammatory cytokine on recurrence of chronic subdural hematoma. Surg Neurol 71: 161-166, 2009.
- 7) 本間行彦: 小柴胡湯による間質性肺炎. 日本東洋医学雑誌 52: 287-295, 2001.
- 8) Ishihara Hideaki, Ishihara S, Kohyama S et al: Matsutani M. Experience in endovascular treatment of recurrent chronic subdural hematoma. Interv Neuroradiol 15: 141-144, 2007.
- 9) 磯濱洋一郎: 利尿剤“五苓散”の作用メカニズム. 漢方医学 29: 13-15, 2005.
- 10) 磯濱洋一郎: 作用メカニズムの最新知見 五苓散のアクアポリンを介した水分代謝調節メカニズム. 漢方医学 35: 186-189, 2011.
- 11) Iwai Izumi, Suda T, Tozawa F et al: Stimulatory effect of Saireito on proopiomelanocortin gene expression in the rat anterior pituitary gland. Neurosci Lett 157: 37-40, 1993.
- 12) 北原正和: 慢性硬膜下血腫に対する柴苓湯の治療効果. 漢方医学 34: 54-58, 2010.
- 13) Kurabe Satoshi, Ozawa T, Watanabe T et al: Efficacy and safety of postoperative early mobilization for chronic subdural hematoma in elderly patients. Acta Neurochir (Wien) 152: 1171-1174, 2010.
- 14) Manley Geoffrey T, Binder DK, Papadopoulos MC et al: New insights into water transport and edema in the central nervous system from phenotype analysis

- of aquaporin-4 null mice. *Neuroscience* 129: 983-991, 2004.
- 15) 松久 卓, 新川修司: 柴苓湯の投与が有効であった再々発慢性硬膜下血腫の1例. *脳神経外科と漢方 講演記録集* 20: 36-38, 2012.
- 16) 松村正俊, 吉川達也, 英賢一郎: 超高齢者の慢性硬膜下血腫に対する五苓散料の効果. *脳神経外科* 33: 965-969, 2005.
- 17) 三木義仁, 土居 温, 池永 透ほか: 亜急性期増悪硬膜下血腫に対する五苓散の有効性: 4症例の検討. *脳神経外科速報* 22: 1050-1056, 2012.
- 18) 宮上光祐, 賀川幸英: 慢性硬膜下血腫に対する五苓散の有効性. *脳神経外科* 37: 765-770, 2009.
- 19) Murakami Hideki, Hirose Y, Sagoh M et al: Why do chronic subdural hematomas continue to grow slowly and not coagulate? Role of thrombomodulin in the mechanism. *J Neurosurg* 96: 877-884, 2002.
- 20) 村松 正, 吉川 達, 英 賢: 超高齢者の慢性硬膜下血腫に対する五苓散料の効果. *脳神経外科* 33: 965-969, 2005.
- 21) Nakaguchi Hiroshi, Tanishima T, Yoshimasu N: Factors in the natural history of chronic subdural hematomas that influence their postoperative recurrence. *J Neurosurg* 95: 256-262, 2001.
- 22) Nakano Yoriko, Suda T, Tozawa F et al: Saireito (a Chinese herbal drug)-stimulated secretion and synthesis of pituitary ACTH are mediated by hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Neurosci Lett* 160: 93-95, 1993.
- 23) 岡本幸一郎: 慢性硬膜下血腫の術後再発予防に対する五苓散の有効性. *漢方医学* 37: 124-126, 2013.
- 24) 小貫啓二: 五苓散による慢性硬膜下血腫の治療の試み. *漢方医学* 27: 115-117, 2003.
- 25) Santarius Thomas, Kirkpatrick PJ, Ganesan D et al: Use of drains versus no drains after burr-hole evacuation of chronic subdural haematoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 374: 1067-1073, 2009.
- 26) Santarius Thomas, Qureshi HU, Sivakumaran R et al: The role of external drains and peritoneal conduits in the treatment of recurrent chronic subdural hematoma. *World Neurosurg* 73: 747-750, 2010.
- 27) 佐藤 弘, 江頭洋祐, 大澤仲昭ほか: 小柴胡湯による間質性肺炎をめぐって. *日本東洋医学雑誌* 49: 343-345, 1998.
- 28) 佐藤周三, 安達一英, 狩野忠滋ほか: 脳浮腫と脳水分バランスに対する aquaporin4 の役割. *神研の進歩* 50: 183-189, 2006.
- 29) Sun Tin Fung David, Boet R, Poon WS: Non-surgical primary treatment of chronic subdural haematoma: Preliminary results of using dexamethasone. *Br J Neurosurg* 19: 327-333, 2005.
- 30) Suzuki Kensuke, Sugita K, Akai T et al: Treatment of chronic subdural hematoma by closed-system drainage without irrigation. *Surg Neurol* 50: 231-234, 1998.
- 31) Suzuki Michiyasu, Endo S, Inada K, et al: Inflammatory cytokines locally elevated in chronic subdural haematoma. *Acta Neurochir* 140: 51-55, 1998.
- 32) Utsuki Satoshi, Oka H, Kijima C et al: Effect of postoperative administration of saireito for bilateral chronic subdural hematomas *Int J Clin Med* 2: 285-288, 2011.
- 33) Utsuki Satoshi, Oka H, Kijima C et al: Role of Saireito in Postoperative Chronic Subdural Hematoma Recurrence Prevention. *J Trad Med* 29: 137-142, 2012.
- 34) 横溝 大: 利水剤(五苓散)で効果を認めず他の利水・柴胡剤(柴苓湯)投与にて治癒しえた慢性硬膜下血腫の2例. *脳神経外科と漢方 講演記録集* 22: 73-77, 2014.
- 35) 吉川朋成, 熊谷紀史, 長谷川聖子ほか: 再発を繰り返した難治性両側慢性硬膜下血腫への柴苓湯の投与 五苓散との比較. *脳神経外科と漢方 講演記録集* 20: 60-61, 2012.
- 36) 吉川朋成, 棟方 聡, 大熊洋揮: 高齢者慢性硬膜下血腫手術症例に対する五苓散の再発予防効果-比較対象試験の中間報告-. *脳神経外科と漢方 講演記録集* 18: 16, 2010.
- 37) Yu Guang Jie, Han CZ, Zhang M et al: Prolonged drainage reduces the recurrence of chronic subdural hematoma. *Br J Neurosurg* 23: 606-611, 2009.
- 38) Weigel Ralf, Hohenstein A, Schlickum L et al: Schilling L. Angiotensin converting enzyme inhibition for arterial hypertension reduces the risk of recurrence in patients with chronic subdural hematoma possibly by an antiangiogenic mechanism. *Neurosurgery* 61: 788-793, 2007.