

12. 脳腫瘍に合併する脳浮腫に対する五苓散の治療効果

Effectiveness of Gorei-San for Eliminating Brain Edema due to Intracranial Brain Tumors

林 明宗, 佐藤秀光
神奈川県立がんセンター脳神経外科

【はじめに】

脳腫瘍に合併した脳浮腫に対する脳圧降下剤には、グリセオール注、副腎皮質ホルモン、インパイド等がある。しかし、グリセオールには、保険診療上の長期使用の制限と電解質異常発症のリスクがある。また、副腎皮質ホルモンもその顕著な効果に反比例した様々な副作用があり、長期使用には不適當である。インパイドは味覚的に服用しにくい。今回、利尿剤である五苓散がこれらの代替薬剤となりうるかどうかを検討した。

【対象と方法】

対象は2006年10月以降に経験した頭蓋内悪性腫瘍48名(58件):男性28例、女性20例。年齢24~83歳(平均56.4歳)である。腫瘍内訳は以下の通りである:原発性脳腫瘍14例(悪性神経膠腫10例、脳原発悪性リンパ腫2例、髄膜腫1例、PNET1例);転移性脳腫瘍31例(肺癌10例、乳癌8例、大腸癌、胃癌、食道癌各2例、膵臓癌、腎臓癌、膀胱癌、卵巣癌、甲状腺癌、悪性黒色腫、上咽頭癌各1例);遅発性放射線性脳壊死3例である。症状(重複あり)は脳圧亢進症状24例、臭症状41例であった。患者さんには、“浮腫”は五苓散の保険適応であることと“利尿剤の効能”を説明した後、通常用量7.5g/日を服用していただいた。効果判定は頭蓋内圧亢進症状もしくは神経症状の自覚的改善度をもとし、自覚的改善率50%以上を著効、50%~30%を有効、30%未満を無効とした。症状の改善が認められない場合にはすみやかに他の脳圧降下剤に変更した。

【結果】

著効15件、有効27件、無効16件、改善率は42/58件(72.4%)であった。頭痛に限定してみた改善率は19/24件(79.2%)であった。服薬にともなう合併症は経験されていない。

【考察】

沢瀉、猪苓、蒼朮、茯苓、桂枝の五味から構成される利尿剤である五苓散は、西洋薬の利尿剤と異なり、電解質異常や脱水症の発症リスクが低く、味覚的にも長期服用に適した薬剤である¹⁾。今回のデータはランダム試験ではないが、その有用性は認められよう。ただし、五苓散の有効例と無効例の鑑別は、画像の検討からは明確にはできなかった。強いて指摘するならば、腫瘍が大きく成長速度が速いこと、占拠部位が後頭蓋窩であること、および脳浮腫の範囲が比較的広いといった点があげられよう。したがって、臨床上は、経口薬で管理できそうな症例が対象になり、グリセオールでの脳圧管理を要するような症例には当然のことながらfirst choiceにはなり得ない。

五苓散の作用機序に関しては、水分子のみを通過させ、細胞内の電解質その他の物質濃度に影響することなく水分平衡を調整する水チャンネル—Aquaporin(AQP) family—の関与が近年注目されており^{2,3)}、

五苓散の構成生薬のうち、猪苓、蒼朮、茯苓はAQP4への濃度依存性の阻害作用が確認されている⁴⁾。

AQP1は悪性神経膠腫では細胞質内での発現が増加し、その発現度は悪性度と腫瘍辺縁の浮腫の広がりに関連するといわれている。また、転移性脳腫瘍では、腫瘍本体ではなく、腫瘍辺縁の浮腫領域内に増加しているといわれている⁵⁾。

AQP4^{6,7)}に関しては、AQP4欠損マウスによる動物実験において、細胞毒性脳浮腫に対しては細胞保護的に働き、血管原性脳浮腫に対しては脳浮腫を増悪させるという報告がある⁸⁾。

また、悪性腫瘍、外傷、脳血管障害、水中毒などの血管原性脳浮腫形成を伴う病態においては、血液脳関門の血管周囲神経膠終末での発現が増加しており、細胞外液を再吸収して脳浮腫軽減方向に働いているとも考えられている⁹⁾。悪性神経膠腫においては、腫瘍浸潤領域—すなわち腫瘍辺縁の浮腫領域—よりも腫瘍本体での発現が有意に増加し、かつその発現度と脳浮腫形成の程度とは相関があるという報告がある⁹⁾。どうやら、AQP4の働きには、浮腫の形成と軽減の二面性があるようである。

今後は、AQPのプロッカーが有用な脳浮腫治療薬になる可能性が高い。

【結論】

1. 五苓散は少なくとも軽症の脳浮腫に対して一定の効果を有し、しかも副作用は少ない。
2. 本邦での漢方薬エキス剤は含有生薬量が少ないため、有効性を上げるためには、煎薬や、猪苓湯、柴苓湯、茯苓飲などの併用の検討を要する。

【参考文献】

- 1) 田代真一:五苓散の利尿作用. 腎と透析 別冊 34-37, 1989
- 2) Donald E.G. Griesdale, Honey CR: Aquaporins and brain edema. Surg Neurol 61:418-421, 2004
- 3) 佐藤周三, 安達一英, 狩野志滋, ほか:脳浮腫と脳水分バランスに対する aquaporin の役割. 神経進歩, 50(2):183-189, 2006
- 4) 磯濱洋一郎:利尿剤“五苓散”の作用メカニズム. 漢方医学 29(5):213-215, 2005
- 5) Samira Saadoun, Papadopoulos MC, Davies DC, et al: Increased aquaporin 1 water channel expression in human brain tumors. Br J Cancer 87:621-623, 2002
- 6) Marios C. Papadopoulos, Verkman AS: Aquaporin-4 and brain edema. Pediatr Nephrol: Pediatr Nephrol 22(6):778-784, 2007
- 7) Orin Bloch, Manley GT: The role of aquaporin-4 in cerebral water transport and edema. Neurosurg Focus 22:1-7, 2007
- 8) Geoffrey T. Manley, 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(4):983-991, 2004
- 9) Arne Warth, Simon P, Capper D, et al: Expression pattern of the water channel aquaporin-4 in human gliomas is associated with blood-brain barrier disturbance but not with patient survival. J Neurosci Res 85:1336-1346, 2007