

19. 抗血栓薬内服中の慢性硬膜下血腫に対する柴苓湯の投与効果

北原正和
健和会病院 脳神経外科

<key words> chronic subdural hematoma, anti-thrombotic drug, Sairei-to, non-surgical therapy

【はじめに】

当科では無症候性あるいは比較的軽微な神経症候の慢性硬膜下血腫(CSDH)に対して柴苓湯単独の治療を行い、有効性を報告してきた^{1,2)}。今回はその中でも抗血栓薬内服中のCSDHに対する投与効果について検討したので報告する。

【対象症例および方法】

当科で現在までに柴苓湯単独で治療したCSDHは29例であるが、そのうち抗血栓薬を内服していた20例について検討した。20例の内訳は男性17例、女性3例、年齢は62～97歳(60歳代1例、70歳代4例、80歳代11例、90歳代4例)である。両側性CSDHが4例、片側性16例で、症候性8例、無症候性12例であった。また術後の残存血腫例が4例含まれている。

内服していた抗血栓薬はシロスタゾール7例、アスピリン5例、ワルファリン3例、チクロピジン1例、EPA1例、アスピリン+シロスタゾール1例、クロピドグレル+EPA1例、ワルファリン+EPA1例で、抗血栓薬の対象となった基礎疾患は15例に脳梗塞の既往があり、虚血性心疾患5例、心房細動4例、閉塞性動脈硬化症1例であった。また血液透析中のものが2例であった(表1)。

柴苓湯はエキス顆粒を1日6g・分2で投与し、ステロイドや止血剤などの併用はしなかった。また抗血栓薬は休薬することなく継続した。

これらについて、柴苓湯投与後の神経学的所見や画像所見の改善の有無、改善した場合は投与開始からの期間、全投与期間、副作用について検討した。

表1. 今回検討した抗血栓薬内服中の慢性硬膜下血腫20例の臨床的背景

症例	年齢・性別	臨床症候	主な基礎疾患	抗血栓薬
1	74歳・女性	認知症・歩行障害	心房細動	W
2	62歳・男性	歩行障害	虚血性心疾患・ASO・透析	A・Cil
3	84歳・男性	意識障害・歩行障害	脳梗塞	A
4	88歳・男性	認知症・右片麻痺	脳梗塞・心房細動・透析	W・E
5	94歳・男性	意識障害・歩行障害	脳梗塞・認知症	A
6	86歳・男性	頭痛・歩行障害	脳梗塞・虚血性心疾患	Clo・E
7	84歳・男性	認知症・歩行障害	心房細動	W
8	97歳・女性	右手巧緻障害・頭痛	虚血性心疾患	A
9	83歳・男性	・・・	虚血性心疾患	Ti
10	84歳・男性	・・・	脳梗塞	Cil
11	73歳・男性	・・・	脳梗塞	Cil

12	79歳・女性	・・・	脳梗塞	E
13	84歳・男性	・・・	脳梗塞・認知症	Cil
14	85歳・男性	・・・	脳梗塞	Cil
15	82歳・男性	・・・	脳梗塞・心房細動	W
16	93歳・男性	・・・	脳梗塞・虚血性心疾患	Cil
17	70歳・男性	・・・	脳梗塞	A
18	93歳・男性	・・・	脳梗塞・虚血性心疾患	Cil
19	81歳・男性	・・・	脳梗塞	Cil
20	86歳・男性	・・・	脳梗塞	A

A: aspirin, Cil: cilostazol, Clo: clopidogrel, E: EPA, Ti: ticlopidine,

W: warfarin

症例1～8は症候性CSDH、症例9～20は無症候性CSDH

症例3、7、16、20は両側性CSDH

【結果(表2)】

表2. 20例の柴苓湯投与による治療結果

症例	画像所見	投与開始から画像所見改善までの期間(週)	投与期間(週)	副作用
1	縮小	1	4	-
2	ほぼ消失	2	5	-
3	縮小	3	7	-
4	縮小	2	8	-
5	縮小	4	10	-
6	消失	2	5	-
7	縮小	4	8	低K血症
8	ほぼ消失	6	14	-
9	ほぼ消失	2	5	-
10	縮小	2	6	-
11	ほぼ消失	2	4	-
12	ほぼ消失	2	12	下痢
13	縮小	2	3	-
14	縮小	2	6	-
15	ほぼ消失	2	3	-
16	縮小	2	5	-
17	縮小	1	3	-
18	縮小	3	3	-
19	縮小	3	12	-
20	縮小	4	5	-

症例1～8は症候性CSDH、症例9～20は無症候性CSDH

20例全例でCSDHの縮小、消失が得られ、柴苓湯は有効であった。投与期間は3～14週(平均6.4週)で、投与開始から画像上改善が確認されるまでの期間は1～6週(平均2.6週)であった。

症候性CSDHの8例では全例で症状は改善した。症状の改善が認められるまでには1～9週(平均3.1週)であった。なお症例4では、認知症、右片麻痺は回復したが、ADLは低下したままであった。もともと脳梗塞後遺症や腎不全(透析)のためかなりの介助が必要な状態であったが、CSDH経過中の雇用障害が加わり全介助となってしまった。

副作用は重篤なものはなかったが、1例(症例7)で低カリウム血症が認められた。この症例では途中から柴苓湯を1日3gに減量して継続し、改善が得られたため8週間の投与で終了した。また症例12では投与後2週間で画像所見の改善が認められ、その後も改善傾向であったが、血腫が軽度残存していたため患者さんのご希望で投与を継続した。しかし下痢がみられるようになったため12週間で投与を終了した。

【考察】

最近抗血栓療法に進展に伴い、抗血小板剤や抗凝固剤を服薬中の慢性硬膜下血腫を治療する機会が増えている。CSDHの治療上、特に外科的治療を行う場合にはこれらの薬剤の中断は不可避であるが、抗血栓薬対象疾患の増悪や再発の危険を伴う。また無症候性や軽微な臨床症候の場合でも抗血栓薬の継続はCSDHの増悪因子であり、対応に苦慮することも多い。

抗血栓薬を中断した場合の脳梗塞再発では、アスピリンの休薬において脳梗塞発症リスクが最大で3.4倍上昇するという報告がある³⁾。またワルファリンでは4～5日の休薬で1%に脳梗塞を発症し、その8割が重症であったという報告がみられる⁴⁾。CSDHの手術は脳神経外科手術の中ではトランプの少ないものであるが、抗血栓薬を中断することで脳梗塞や虚血性心疾患などを発症するリスクをとらなう。また特に高齢者では予想外の合併症を経験することがあり、絶対的な手術適応でなければ内科的治療の選択も妥当と考えられる。

CSDHに対する漢方製剤の治療では従来五苓散が報告されているが、五苓散単独治療の有効例の報告は少ない²⁾。また抗血栓薬内服例に対する有効性の報告は文献を渉猟した限りではみられなかった。今回の検討では柴苓湯は抗血栓薬を中断することなく有効であり、重篤な副作用がなく臨床的に有用であった。従来の五苓散の報告例に比べ、自験例の柴苓湯投与例では短い投与期間で効果が得られている²⁾。柴苓湯では五苓散の持つ利尿作用のほか、ステロイド増強作用、抗炎症作用があり^{5,6)}、これらがCSDHに対して有効に作用するものと考えられる。

【結語】

抗血栓薬内服中のCSDHでは絶対的な手術適応例でなければ、柴苓湯は試みられてよい治療選択と考える。特に高齢者で無症候性や神経学的所見が軽度のCSDHにおいて、外来治療で経過をみるのに柴苓湯は有用と考える。

【参考文献】

- 1) 北原正和:柴苓湯が奏功した慢性硬膜下血腫の1例. 漢方医学 32:115,2008
- 2) 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
- 3) Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, et al: Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. Arch Neurol 62:1217-1220,2005
- 4) 矢坂正弘:抗血栓療法の実践:周術期出血時の対応を含めて. 脳外誌 19:4-13,2010

- 5) Iwai I, Suda T, Tozawa F, et al: Stimulatory effect of Saireito on proopiomelanocortin gene expression in the rat anterior pituitary gland. Neuroscience Letters 157:37-40,1993
- 6) Nakano Y, Suda T, Tozawa F, et al: Saireito stimulated secretion and synthesis of pituitary ACTH are mediated by hypothalamic corticotropin-releasing factor. Neuroscience Letters 160:93-95,1993

青木 行岡病院の青木です。先生の発表を聞いて柴苓湯を使うことを覚えた者です。今回は、抗血小板剤内服中の検討でしたが、先生はご経験的に抗血小板剤を内服していない方には、五苓散と柴苓湯はどちらを選択されておられるのでしょうか。

北原 最近はずべて柴苓湯を使っています。個々にはいろいろあるとは思いますが、五苓散よりは効果の出現が早いような感じがして、最近使っています。

質問 専門外で本当に教えていただきたいのですが、先ほどのセッションは五苓散を使った先生方、今回は柴苓湯ですね。臨床的使い分けですが、こっちの患者さんは柴苓湯が、この人は五苓散がいいよとか。私が考えるには五苓散と柴苓湯は時宜による使い分けというのかもしれませんが、この人は五苓散がいいよとか。私が考えるには五苓散と柴苓湯は時宜による使い分けというのかもしれませんが、この人は五苓散がいいよとか。私が考えるには五苓散と柴苓湯は時宜による使い分けというのかもしれませんが、この人は五苓散がいいよとか。私が考えるには五苓散と柴苓湯は時宜による使い分けというのかもしれませんが、この人は五苓散がいいよとか。

北原 使い分けをしていないのですが、基本的には使い分けるほどのものではないのではないかと思います。ただ、柴苓湯もおそらく数をさらに使っていれば効かない人も出てくると思います。ただ、五苓散も利尿作用だけではなく抗炎症作用とか、そういう記述がありますので、基本的な作用は同じだと思いますが、柴苓湯のほうは、より抗炎症作用が強いのではないかと思います。そのへんの差だと思います。

座長 確かに抗炎症作用といいますが、ステロイド作用は柴苓湯のほうがあると思いますが、利尿作用に関しては、先生はどのようにお考えでしょうか。柴苓湯の場合は非常に種類の生薬が入っていますよね。五苓散は5種類ということで、生薬の少ないほうが切れがよいというか、利尿作用的には非常に強いのではないかという話も聞きますが。

もう一つは、柴苓湯はツムラの場合ですと9gです。先生は6gで1日2回しか使われておられないということでは、生薬の内容的に五苓散の7.5gに比べますと、生薬がそれぞれだいぶ少ない。それでも非常に効果がよいので、ちょっとびっくりしているのですが、そのへんはどのようにお考えでしょうか。

北原 利尿作用そのものから言えば多少違いはあるのかもしれませんが。私はよくわかりません。ただ私が単純に思ったのは、やっぱりステロイドの注射が慢性硬膜下血腫に対しては非常によく効くということで、五苓散があれば効くのであれば、柴苓湯はもっと効くのではないかというのが単純な発想です。

それから最初、何で朝晩になっているかという、最初に出した方は朝昼晩に出したのですが、5週間ぐらいで非常によく効いたのです。抗血小板剤を飲んでいない方ですが、その方は後で聞いたら、昼は面倒くさいから飲まなかったということで、それでは朝晩でもいいのかなど。その後は朝晩で何例か用いましたら、皆さん、よく効くので、朝晩で出しておりました。先般も1例、1日1回にしても効果あり、自然治癒なのかそのへんはわかりませんが。