

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域脳腫瘍学教育研究分野 氏名 片山耕輔
(論文題目) The effect of goreisan on the prevention of chronic subdural hematoma recurrence - multicenter, randomized controlled study (五苓散の慢性硬膜下血腫再発予防に対する効果 - 多施設共同研究)	
(内容の要旨：和文で 2,000 字程度) 【序論】 五苓散には慢性硬膜下血腫術後再発に対する予防効果があるとの報告があるが、前方視的ランダム比較試験はこれまでに報告がなく、エビデンスが十分とは言えないまま五苓散が使用されているのが現状である。当施設では関連施設とともに、五苓散の術後再発予防効果を検討するランダム化比較試験を行ってきた。本試験結果について報告する。	
【方法】 本研究は研究者主導多施設共同無作為化試験で、青森県内の脳神経外科 5 施設で行った。2014 年 10 月から 2016 年 3 月までの期間行った。本試験は UMIN に登録されている (No. UMIN000015970)。 対象は 60 歳以上で、手術を行った症候性慢性硬膜下血腫の患者とした。重篤肝障害や腎障害、すでに五苓散あるいはステロイドの内服を行っていた症例は除外した。ステロイド内服例を除外したのは、ステロイドにも慢性硬膜下血腫再発予防の効果が報告されており、結果に影響することを避けるためである。 手術は one burr hole でドレナージを行い、血腫腔内を生理食塩水で洗浄、ドレナージチューブを留置した。ドレナージチューブは翌日抜去。術後にインフォームドコンセントを行い、患者を封筒法で無作為に五苓散群と対照群に割り付けた。五苓散内服群では術後 72 時間以内に五苓散内服 (7.5g/day) を開始し、3 か月間内服した。対照群では後述する検査のみとした。術翌日、1 週目、2 週目、4 週目、8 週目、12 週目に CT 検査および採血検査、神経診察を行った。 主要評価項目は血腫再発率、副次評価項目を血腫消退割合について検討した。再発は「症候性の血腫増大」と定義した。血腫消退割合は (計測時の血腫量) / (術前の血腫量) × 100 (%) で得られる値を比較した。	
【結果】 期間中 236 例の慢性硬膜下血腫患者が入院した。うち、208 例が組み入れられ、無作為に 2 群に割り付けた。28 症例がフォロー中に脱落し、検討症例は 190 例 (五苓散群 92 例：対照群 88 例) であった。両群間の患者背景に有意差は認められなかった。 五苓散内服群と対照群の間に術後再発の頻度に有意差は認められなかった (五苓散群：対照群 = 9.8% : 12.5%, $p=0.63$)。また、症例を 75 歳未満のグループと 75 歳以上のグループに分けて検討したところ、75 歳未満のグループでは、五苓散群の術後再発率が有意に低かった (五苓散群：対照群 = 3.0% : 17.4%, $p=0.04$)。多変量解析では全症例、75 歳未満のいずれにおいても、五苓散は術後再発の抑制に関与しなかった。	

血腫減少率の推移は全症例では、両群間で有意差は認められなかった。75 歳以上、75 歳未満のグループに分けての検討も行ったが、やはり五苓散群と対照群で血腫減少率に有意差は認められなかった。

五苓散群には両側性慢性硬膜下血腫の症例が対照群に比べて約 2 倍含まれていた。そこで、片側性慢性硬膜下血腫と、両側性慢性硬膜下血腫の症例に分けて再発率の検討を行った。結果、片側症例では五苓散群での再発率がおよそ半分であったが、統計学的な有意差は認められなかった（五苓散群：対照群＝ 5.6% vs. 11.7%, $p = 0.25$ ）。

続いて術後再発にかかる因子の検討を行った。因子としては過去に報告されている、五苓散内服、年齢（75 歳以上）、抗凝固薬内服、両側症例を選択した。多変量解析を行ったところ、両側症例が慢性硬膜下血腫術後再発の独立した危険因子であった（オッズ比: 3.43, $p = 0.02$, 95%CI: 1.196 - 9.819）。五苓散内服は慢性硬膜下血腫の再発に関与しなかった。75 歳以下の患者群でも同様の検討を行ったが、術後再発にかかる因子は認められなかった。

【考察】

手術治療は慢性硬膜下血腫に対する確立された治療法であるが、それでも低いとは言えない再発率が臨床上的の問題であり、様々な予防法が検討されている。炎症反応が慢性硬膜下血腫の発生・増大に重要な役割を果たしているとされており、ステロイドの抗炎症効果が、慢性硬膜下血腫再発予防をもたらすといわれている。しかし、副作用などの観点から標準治療には至っていない。

近年、水輸送タンパクである Aquaporin（以下 AQP）が慢性硬膜下血腫増大に関与すると報告されている。実際、慢性硬膜下血腫の血腫被膜には AQP1, AQP4 が発現している。五苓散がこの AQP の働きを阻害するとの報告があり、慢性硬膜下血腫再発予防の機序と考えられている。

後方視的調査で、3879 人の五苓散使用者中 187 (4.8%) が、3879 人の五苓散非使用者中 241 (6.2%) 人が再発したとされており、この報告では有意差が出ていた。今回の我々の試験では再発率の差自体はこの報告よりも大きい。よって、五苓散の慢性硬膜下血腫再発予防効果を証明するには、今回の試験をベースに症例数を増やした大規模臨床試験が望まれる。

今後、試験を検討する際には患者の年齢と、片側症例に注目する必要がある。それは今回の試験結果では、75 歳未満の症例で有意に術後再発率が低く、75 歳未満の片側症例では有意ではなかったものの、五苓散群が約半分の再発率であったからである。75 歳以上も両側病変も背景に脳萎縮があるとされており、これが五苓散の効果を阻害しているのかもしれない。

【結語】

本研究では、五苓散の慢性硬膜下血腫に対する術後再発の予防効果は証明されなかった。本試験は preliminary study の位置づけであり、五苓散の効果証明のためにはより大規模な試験が望まれる。

※1 乙の場合、〇〇領域〇〇教育研究分野にかえて、所属の〇〇講座を記入すること。

※2 論文題目が英文の場合は（ ）内に和訳を付記すること。