

〔泌尿紀要12巻2号〕
昭和41年2月

TURP における Mannitol 点滴静注法

—とくに著者が試作した Mannitol 溶液の試用効果を中心として—

岩手医科大学皮膚科泌尿器科教室 (主任：伊崎正勝教授)

助 教 授	大 堀	勉
講 師	小 柴	健
助 手	後 藤	康 文
助 手	村 本	俊 一

INTRAVENOUS INFUSION OF MANNITOL FOR TRANSURETHRAL PROSTATIC RESECTION—WITH SPECIAL REFERENCE TO THE CLINICAL EFFECT OF A MANNITOL SOLUTION

Tsutomu OHORI, Ken KOSHIBA, Yasubumi GOTO
and Toshikazu MURAMOTO

*From the Department of Dermatology and Urology,
School of Medicine Iwate Medical University
(Director : Prof. M. Izaki)*

Use of irrigating fluids are necessary and important, for transurethral prostatic resection. However, occurrence of side effects due to mostly changes in the electrolytes of the body fluids and complications well-known as TUR-reaction are not uncommon. In an attempt to prevent the so-called TUR-reaction, the following two kinds of mannitol solution for intravenous use were administered before, during and after the procedure.

solution-I (M-I)	Mannitol	15 %
	Glucose	5 %
	NaCl	0.45 %
solution-II (M-II)	Mannitol	5 %
	Glucose	5 %
	NaCl	0.25 %

Clinical effectiveness of the solutions was evaluated by studying 15 recent cases of prostatic hypertrophy given our mannitol solutions (the first series), and 10 control cases of the same condition in which the TUR-procedure was performed using glucose or Ringer's solution (the second series). In the both series, "urigal" was used as irrigating fluid, which was put at the height of 60 to 80 cm. from the mid-bladder level.

In the first series, the 15 patients studied were at first given 100 ml. of M-I for 15 to 20 minutes prior to the TUR-procedure, followed by administration of 300 ml. of the same for over an hour during the surgical procedure. Then after the surgery, M-II was given intravenously at the rate of 200 ml. per hour until 7 a.m. of the following day, the total of the solution being to be from 1,800 to 4,000 ml.

The amount of tissue resected varied from 4 to 46 gm. and the operating time was

mostly limited to one hour.

In both of the series, serum electrolytes (Na, K, Cl, Ca), BUN and hematocrit were examined just before, immediately after, and further 4-, 8- and 24-hours after the completion of the TUR procedure. Urinary output via catheter was also measured every hour during the first 4 hours then every 4 hours during the first 24 hours after the surgery.

The results obtained were as follows:

The urinary output measured at an one hour interval during the first 4 hours varied from 130 to 400 ml. The total of 4-hour output, however, was almost equal to the amount of simultaneous 4 hour intake of the solution. The 15 patients of the first series showed an average 24-hour output of 3,050 ml., which was only 230 ml less than the average intake of the solution during the same period. Contrariwise, control patients (the second series) showed an average 24-hour output of 1,010 ml., which was 2,040 ml. less than that of the mannitol-treated patients.

In the first series, serum sodium level decreased as much as 5.4 meq/L at the immediate postoperative period and returned gradually within the following 24 hours. Serum potassium showed an increase immediately after the operation and recorded the maximum value of 5.1 meq/L at the 4th hour after the resection, which was 0.6 meq/L higher than the average preoperative value. The increased value gradually returned to preoperative level within 24 hours.

In the control series, however, the serum potassium though showing an increase in its value immediately after the operation, only exceeded the normal limit as much as 0.2 meq/L at the 4th hour after the operation. Serum sodium values, remained within normal limits.

Both of the serum chlor and calcium values demonstrated no remarkable changes in either the mannitol-treated or the control series.

The most remarkable merit of the mannitol solutions was noted in the changes of BUN values. In the control series, the BUN values showed gradual rise starting immediately after the operation and reached as high as an average of 29.9 mg/dl at the 24 th hour, of which result suggesting a riskiness of the transurethral prostatic resection to the aged patients with impaired kidney function. In the mannitol-treated series, the BUN values were successfully controlled within the normal limits.

There was no case of oliguria or renal shutdown in all cases of the both series. Blood pressure was more stable in the 15 mannitol-treated patients as compared to that of the 10 control patients.

Conclusively, it is suggested that intravenous infusion of the mannitol solutions (M-I and M-II) administered in the manner described in this paper is a desirable way to promote excretion of toxic substance, to increase urinary output, to minimize potential urinary tract infection, and to obviate postoperative irrigations. However further studies on the use of mannitol in the transurethral surgery are still needed in order to obtain better results, especially in stabilizing serum electrolytes.

I 緒 言

経尿道的前立腺切除術 (TURP) は従来からの諸種前立腺開放手術に比し数々の優れた長所を持ち、手術死亡率も開放手術に比しはるかに

低く、安全度の高い手術であることはすでにしばしば論じて来たごとくである (小柴⁷⁾⁸⁾). しかし、その反面、切除部位からの大量の灌流液吸収や溶血によって体液電解質の急激な変動を招来し、いわゆる TUR 反応を起し、時として

急性腎不全のような重篤な合併症を起す危険のあることはすでに知られているごとくである。著者の一人（小柴¹²⁾）も 慈大泌尿器科において、滅菌蒸溜水を灌流液として用いた TURP 症例のうち 2 例に術後の急性腎不全を経験しており、その詳細についてはすでに報告した。

欧米においては、この問題は Creevy and Webb³⁾ (1947), McLaughlin et al.¹⁰⁾¹¹⁾ (1947) 等の報告以来、多数の術者によって報告され、その対策についても種々検討されてきたが、その結果、溶血を起し致命的な急性腎不全に進展する恐れのある滅菌蒸溜水にとって代り、4% glucose (Creevy⁴⁾, 1947), 1.1% glycine (Nesbit and Glickman¹⁴⁾, 1948), 3% mannitol (Goodwin et al.⁵⁾, 1951), cytal (Schulte et al.¹⁶⁾, 1954), sorbitol 液等が灌流液として推奨されてきた。本邦においては現在主として cytal が urigal¹⁸⁾ という商品名のもとに使用されている。

しかし、これらの非溶血性灌流液とても、大量に吸収された場合には体液電解質の稀釈に対処する手段とはなっておらず、TUR 反応は依然として起っているというのが実状である。

ここに述べる mannitol を使用した点滴静注法は、この問題を解決する目的で考え出された

ものであり、事実、著者が試みた臨床例においても注目すべき効果が得られたので、ここに報告し諸家の御批判を仰ぎたいと思う。

II TUR 反応と mannitol

TUR 反応の原因が、切除部位から大量の灌流液が血管内に吸収されることにあるということは、現在では諸家の一致した意見である。その起り方の概略をわかりやすく図示すると図 1 のごとくである。

すなわち、切除中、視野を良好に保つには、どうしてもある程度の水圧を灌流液に与えることが必要である。この灌流液圧の強さは術者によってまちまちであるが、一般に 50~100cmH₂O の場合が多く、著者は大抵の場合 60~80cmH₂O にしている。ところで、前立腺組織を切除すると、その切断面に多数の動・静脈が露出するが、一般に動脈圧は灌流液圧よりもはるかに高く、動脈性出血は噴射状に見えるので切除中にも発見しやすく、また電気凝固による止血も比較的容易である。しかし、静脈性出血の方は静脈圧が低いので煙幕状で発見しにくく、しかも前立腺部は非常に静脈に富んでおり、被膜附近ではとくに著明で、切除中その灌流液圧が上昇するにつれ必然的にここから灌流液が血管内に

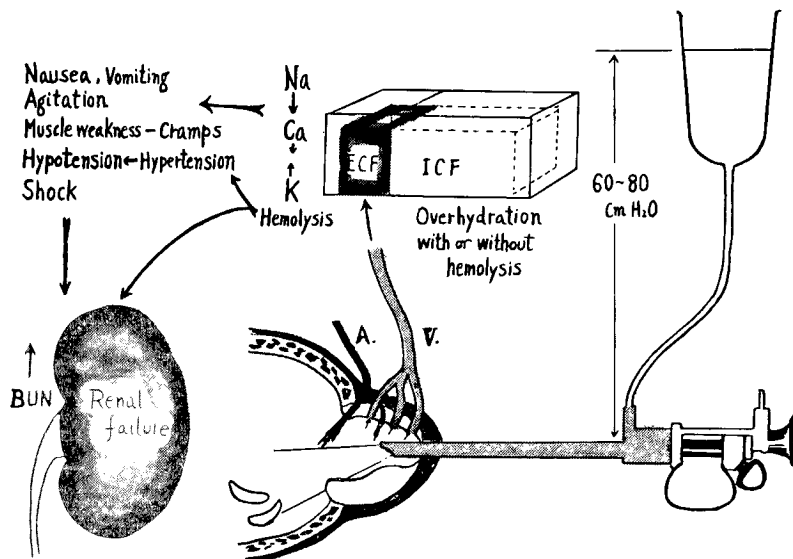


図1 TUR Reaction 発生機序

吸収されることとなる。切除中、静脈洞の開口した場合にはこの吸収量はさらに大量となり、Maluf et al.⁹⁾によれば 4,000cc に及ぶといい、Bodner¹⁾ は 8,000cc にも達する場合のあることを記載している。

ところで、吸収された灌流液は高周波電流を用いる TUR の性質上、非電解質性のものであらねばならぬので、それによって先ず急激に細胞外液が増し、ついで細胞内液も増加し、大体において simple overhydration に類似した状態となり、体液電解質の稀釈が起る。また、滅菌蒸留水を灌流液として使用した場合には、手術野における出血が直ちに溶血を起し、これが静脈系を通じて血流中に吸収されたり、また循環血中に吸収された水によって血管内容血を起したりするためヘモグロビン血症となり、同時に血清 K 値の上昇を招くことともなる。

こうした変化が高度になると、切除の終り近くに患者は落着きがなくなり、妙な緊張状態となり、悪心嘔吐を起したり、また脱力感を訴えたりする。また、これに先立ち、しばしば脈搏には著明な変化なしに血圧の上昇を見るが、これは TUR 反応の前駆症状として麻酔医の間でも重視されている。

こうした症状がさらに進むと、患者は強い不穩感に襲われ、悪寒と共に骨格筋の痙攣を起す。また胸内苦悶を訴えることもあるが、一般には呼吸困難は伴わない。ついで血圧は急激に下降して低血圧状態となり、さらにショック状態となり、この状態は数時間ないし十数時間持続し、輸血により失血の回復をはかったり、種々の昇圧剤を用いても容易に回復せず、遂には腎不全へと進展していくこととなる。

以上のような TUR 反応に対処する手段は、かなり以前から種々検討されてきている。まず、前立腺被膜の穿孔や、静脈洞の開口したような場合には直ちに切除を中止すること、また膀胱の充満を極力避けるため、比較的頻回に膀胱内の灌流液を流し出すこと、等が灌流液の吸収量を少なくとどめる上に役立つといわれている (Hagstrom and Shaw⁶⁾, Nicolai and Cordonnier¹⁵⁾, Conger and Karafin²⁾)。また前述し

たごとく、溶血を防ぐ目的で 4% glucose, 1.1% glycine, 3% mannitol, cytal, sorbitol などの非溶血性の灌流液が使用されることとなった。しかし、これらとても体液電解質の稀釈に対処する手段とはなり得ないで、TUR 反応は依然として起り、これを防止する上からも TUR 施行時間を出来るだけ 1 時間以内に制限するという慣例さえ出来ている。

ところで、これを未然に防ぐ目的で考え出されたのが、ここに述べる mannitol を用いた点滴静注法である。

Mannitol が優れた浸透圧利尿剤であることはすでに知られている通りである。すなわち、mannitol は細胞外液にとどまって細胞内に侵入することがなく、また生体内で代謝されず、その大部分が糸球体から濾過され、かつ尿細管から再吸収されないといわれており、高濃度で循環血中に注入された場合、強力な利尿作用を発揮する。また大量に投与しても循環血量の増加による副作用を起すことがなく、TUR に際して吸収された灌流液を早急に体外に排泄することが期待出来る。

なお、同時に、TUR に際して吸収された遊離ヘモグロビンや、組織破壊の結果生じた有毒物質をも早急に排泄することが期待出来るわけである。

しかしながら一方では、Na などの電解質も mannitol の排泄に伴って同時に失なわれるので、それを補うことが必要である。

この方法を最初に報告したのは Henry Bodner¹⁾ (1964) であるが、著者は現在までに経験した TURP の際の血清電解質の変動に関する検査結果⁸⁾を参考にして、Bodner の方法を改善し、また投与量に関しても、日本人の体格に適合する程度に換算して行なったのが次に述べる方法である。

III 投 与 方 法

次に示すごとく、mannitol に glucose および NaCl を混じた 2 種の水溶液を用意した。

第 1 液 (M-I)

mannitol	15%
glucose	5%
NaCl	0.45%

第Ⅱ液 (M-Ⅱ)

mannitol	5%
glucose	5%
NaCl	0.25%

第Ⅰ液は高張液で、術中の急速な灌流液の吸収に対処するためのものであり、その 400cc を用意して、うち 100cc を TUR 施行の直前15～20分の間に急速に点滴静注し、残りの 300cc を術中約 60 分間にわたって点滴静注する。第Ⅱ液は第Ⅰ液に比し、mannitol, NaCl とともに濃度を減らしたもので、これを 1 時間 200cc の割合で TUR 施行直後より翌朝 7 時まで持続的に点滴静注し、尿排泄および術中吸収された有毒物質の排泄を促進すると共に、著明な尿量の増加によって術後のカテーテル洗滌の必要を減らすことを目的としたものである。

IV 臨床成績ならびに考按

著者は岩手医大泌尿器科において、最近本法を行なった TURP の 15 例と、対照として mannitol を使用せず、5% glucose または Ringer 氏液などの注射を行なった 10 例について、それぞれ TURP 直前、直後、および術後 4 時間、8 時間、24 時間の 5 回にわたって採血し、BUN 値、血清 Na, K, Cl, Ca 値、およびヘマトクリット値の検査を行ない、また、術後最初の 4 時間目までは 1 時間毎、ついで 4 時間毎に術後 24 時間目まで尿量を測定し、比較検討を行なった。

その結果は、まず術後の尿量に関しては、図 2 に示すごとくで、TURP 直後の 1 時間目がやはり最も多く、平均 265cc (130～400cc) であったが、2 時間目は平均、211cc (125～550cc) 3 時間目は平均、179cc (130～500cc)、4 時間目は平均 176cc (90～350cc) と次第に減少し、以後は大体毎時 120～130cc となった。これによると、TURP に際して術中吸収された灌流液は、この mannitol 溶液を点滴した場合、大体術後 4 時間目までにその大半が排泄されるものと推測される。

尿量のグラフの下部は時間毎の第Ⅰ液、第Ⅱ液および輸血量を示したものであるが、術後の第Ⅱ液の使用量は毎時 200cc の割合で、TURP 直後より翌朝 7 時まで、最短のもの 9 時間、

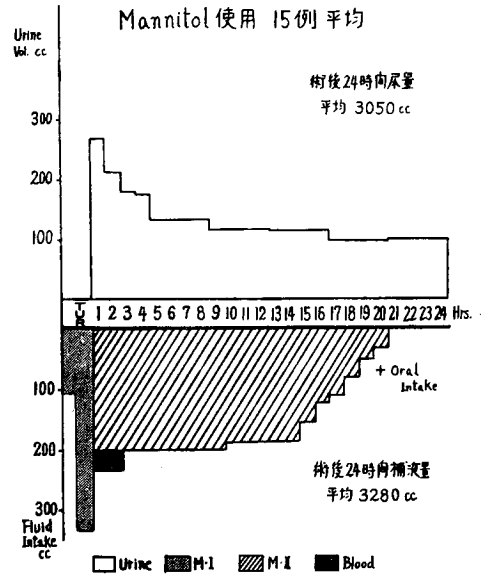


図 2 術後24時間尿量・補液量

(1,800cc), 最長のもの 20 時間 (4,000cc) の持続点滴静注を行なった。なお、輸血をも含めての術後 24 時間の補液量の平均は約 3,280cc であった。一方、術後 24 時間の尿量は平均 3,050cc と多量で、対照例の術後 24 時間尿量の平均約 1,010cc と比較すると、約 3 倍余と多量であった。このように著者の試作した静注液を用いて TUR を行なった場合は尿量が増加するので、術後の出血も急速にうすくなるものが多く、かつ自然に膀胱およびカテーテルが洗滌される結果となり、大部分の症例においてとくに膀胱およびカテーテルの洗滌を行わずにすんだ。

次に血液化学の結果に関しては以下に述べる通りである。

BUN 値：前立腺肥大症手術の対象となる患者は、もとより高値者が多く、しかも上部尿路にも下部尿路通過障害の影響がおよんでいる場合もあり、図 3 にも見るとく術前より BUN が高値を示すものが少なくなかったが、それにさらに TURP による侵襲が加わったためか、対照例 (図 3 (イ)) の全例はいずれも術後明らかに上昇の傾向を示し、術前の BUN 値の平均が 17.4mg/dl であったのに対し、術後 24 時間目には平均 29.9mg/dl と、差引 12.5mg/dl の

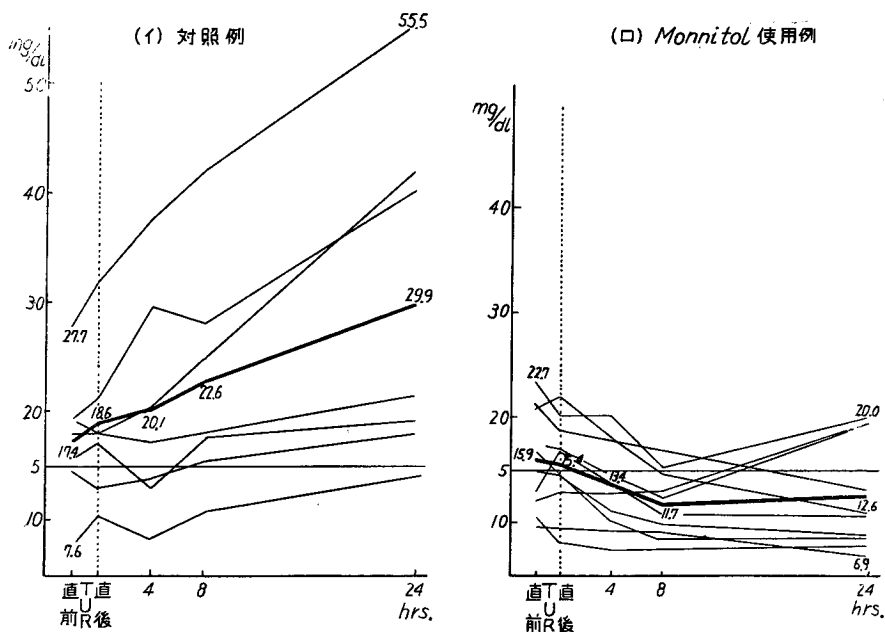


図3 BUN 値の消長

上昇を示した。また、この上昇の度合は、術前 BUN 値が高く、腎機能障害があった症例にとくに著明で、その最も顕著な例では、術前 22.7 mg/dl であったものが、術後24時間では 55.5 mg/dl の高値を示した。

これに反して、mannitol を使用した症例では、図3(ロ)に示すごとく、大多数の症例が明らかに術後下降の傾向を示し、術前の BUN 値の平均が 15.9mg/dl であったものが、術後24

時間日には正常範囲内の 12.6mg/dl と、差引平均 3.3mg/dl の下降を見、この結果に関しては非常な好結果が得られたという確信を深めた。

血清 Na 値：対照例では図4(イ)のごとく、TURP 直後、軽度の血清 Na 値の低下を示したものが多く、平均して 2.8mEq/L の低下を見たが、その後徐々に回復し、予期した程の変動は見られなかった。しかし、mannitol 使用

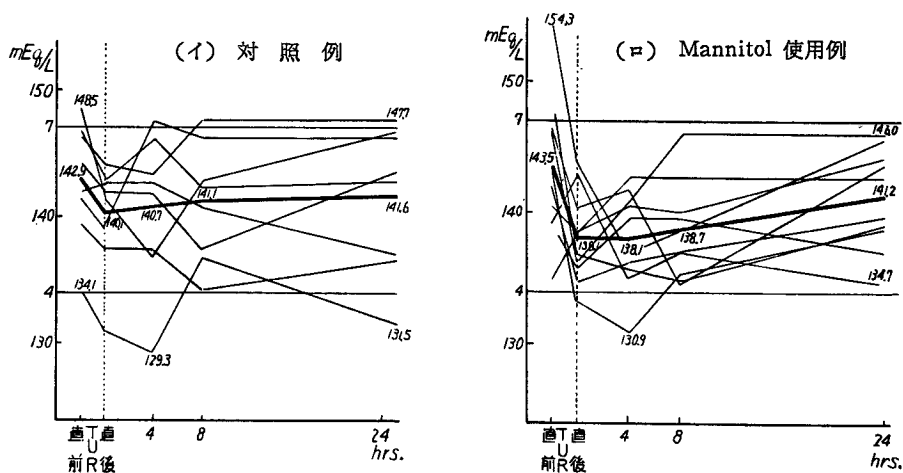


図4 血清 Na 値の消長

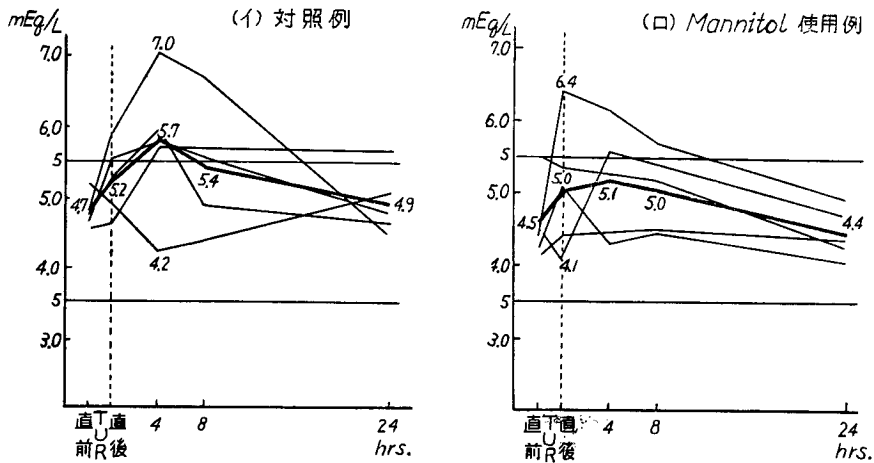


図5 血清K値の消長

例では図4(ロ)のごとく、術前15~20分より高張の mannitol を点滴静注したためか、TURP直後の血清 Na 値の低下はより著明で、術前値に比し、平均 5.4mEq/L の低下を見たが、術後第Ⅱ液の使用によって徐々に回復を見、術後8時間目には全例が正常範囲内の測定値を示した。

血清K値：対照例では図5(イ)のごとく、術後上昇の傾向を示し、その後次第に回復に向ったが、この上昇は明らかに正常範囲を越えた異常なもので、なかには7.0mEq/Lの高値を示したものもあり注目に値した。しかし、mannitol使用例では図5(ロ)に見るごとく、TURP直後の値が6.4mEq/Lを示した1例もあったが、

多くの症例では血清K値を全経過を通じて正常範囲内の変化にとどめることが出来、術後24時間目の平均値は4.4mEq/Lと、ほぼ術前値と等しい値となった。

血清Cl値：対照例では図6(イ)に示すごとく、術後軽度の上昇を見たが、これもやはり術後4時間目で最高値に達し、平均109.7mEq/Lと、術前値に比し1.8mEq/Lの上昇を示したが、以後はむしろ下降の傾向を示した。一方、mannitol使用例では図6(ロ)のごとく、TURP直後は反対にむしろ下降し、平均104.9mEq/Lと、術前値に比し4.6mEq/Lの低下を見たが、以後は次第に上昇し、術後24時間目には109.2mEq/Lと、ほぼ術前値近くに回復した。

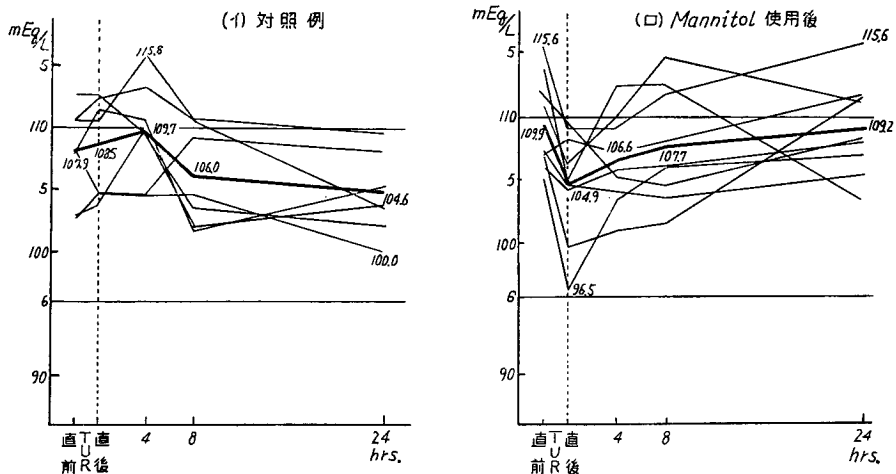


図6 血清Cl値の消長

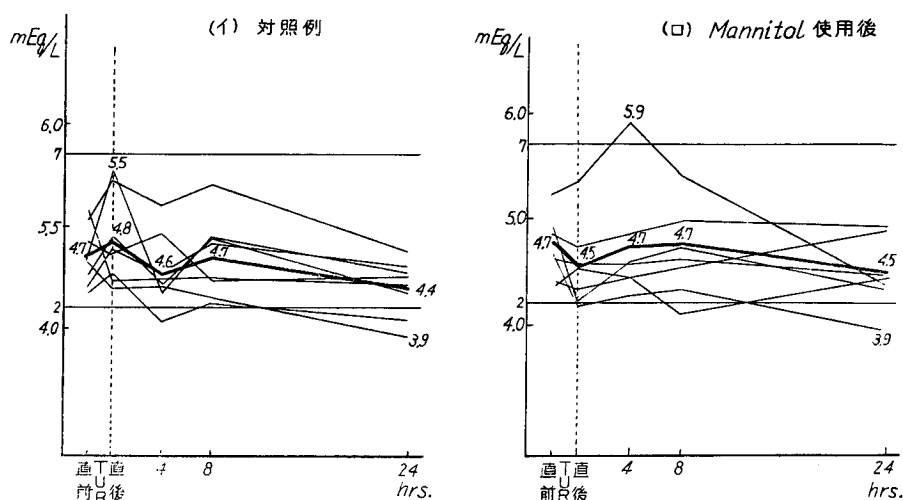


図7 血清 Ca 値の消長

血清 Ca 値：対照例図 7(イ)，mannitol 使用例（図 7(ロ)）のいずれの群にも著変は見られなかったが，0.2～0.3mEq/L 程度の軽度の低下の傾向を示した。

なお，対照例，mannitol 使用例の全例に灌流液としては urigal を用いた。術後ヘモグロビン血症を認めたものが，対照例10例中 2 例，mannitol 使用例15例中 1 例あったが，いずれも極く軽度のものであった。また，術後に急性腎不全を惹起した症例はなかったが，術中，術後を通じての血圧，脈搏等の変動に関しては，mannitol 使用例の側に比較的安定した症例が多く見られた。

なお，Bodner et al.¹¹⁾ (1964) は，mannitol を使用した場合には，血清滲透圧，MCV，MCH のいずれもが正常範囲内の変化を示すにとどまったと報告している。

さて，以上の臨床成績を総括して，著者がここに使用した電解質および glucose を混じた，術中用，術後用の 2 種の mannitol 溶液の大量点滴静注法の利点と思われる事柄を列挙すると次のようになる。

- 1) 吸収された灌流液は速かに体外に排泄され，TUR 反応の防止に役立つ。
- 2) 老廃物および術中吸収された有毒物質の排泄を促進する。
- 3) 体液電解質の変動をほぼ正常範囲内にと

どめる。

- 4) 尿量の増加により，術後カテーテル洗滌の必要を減らし，あわせて術後尿路感染症の誘因を減らす。

V Mannitol 点滴静注法の改良すべき点

著者がこの研究に着手した動機は，ただ単に mannitol を TUR の際に点滴静注して有効であったという結果を出すためだけのものではなく，mannitol を利用して，TUR という体液中に特異な変化をおよぼす手術の際に，最も適した術中用ならびに術後用の点滴薬を作りたいということを目的としたものである。従来から我々の手もとにあった諸種の点滴薬は，TUR に際してはいずれも必ずしも満足を与えるものではなく，我々は現在まで非常な不自由かつ不安を感じてきたが，このことは我々だけの思いではないであろう。

著者がここに考案しかつ試みた術中用，術後用の 2 種の mannitol 溶液はともに，TURP 施行に際してこのまま使用しても十分に臨床役立つものという確信を得ることができた。

しかしながら，この 2 種の点滴薬はそうかといって最適のものであるなど決して思っているわけではない。むしろ，ここに報告した結果から，今後改善を要すると思われる 2，3 の点を知らされたのでそれについて触れたいと思

う。

その一つは、第Ⅰ液使用の際の術中の血清 Na 値の低下に対処するため、もっと第Ⅰ液中の Na 量を増加させた方がよいのではないかとすることである。前述したごとく、著者の方法は Bodner の方法を改善したものであるが、Bodner の原法では第Ⅰ液中の NaCl 含有量は 0.45% で、第Ⅱ液の NaCl 含有量は 0.12% である。しかし、0.12% (20mEq) では、mannitol の尿中排泄の際の Na 損失量にほぼ等しく、TURP 施行中に起る可能性のある低 Na 血症に対処し得る量とも思えなかったので、著者の第Ⅱ液では 0.25% とした。しかし、それでも術後 24 時間目の血清 Na 値は術前値に達せず、その主因は、やはり術中の著明な血清 Na 値の低下によると思われる。

次に Ca 添加についてである。対照例、mannitol 使用例ともに、血清 Ca 値の軽度減少の傾向が見られたが、減少の度合は平均して軽度であるとはいえ、なかには正常範囲以下の低下を示すものもあったので、第Ⅰ液、第Ⅱ液ともに少量の Ca を添加した方がよいのではないかと思われた。

第 3 には投与量に関してである。本論文の症例においては、大量点滴静注の際の効果を判定する目的で、第Ⅰ液は 400cc、第Ⅱ液は 1 時間 200cc の割合で TURP 直後より翌朝 7 時まで (合計 1,800~4,000cc) と、持続的に大量点滴静注した。しかしこの量は、TURP の程度によっては必ずしもこれ程の量を必要としないものもあるだろうし、また実際には、長時間にわたり点滴静注を持続することは、患者にとっても少なからず苦痛であるので、状況に応じて適当量 (1,000~2,000cc) に減量して良いのではないかとすることである。このように減量してもそれ相応の効果が期待出来るものと思う。

以上の諸点に関しは、今後さらに症例を重ね、詳しく検討を加えていきたいと思っている。

VI 結 語

TUR の際に灌流液の吸収によって起る、いわゆる TUR 反応を防止する目的で、適量の電

解質および glucose を混じた、術中用、術後用の 2 種の mannitol 溶液を試作した。著者は岩手医大において最近施行した TURP の 15 例にその持続点滴静注法を行ない、その有用性について検討を加えた。それについては glucose, Ringer 氏液などを注射した 10 例を対照群として、本法を施行した群との両群においてそれぞれ術前、術中、術後にわたり、血液化学所見、尿量、術後経過等を調査し、両群について比較検討した。その結果、試作した mannitol を使用した群においては対照群に比し非常な好結果を得て、本法の有用性を認めることが出来たが、さらに、今後改良すべき 2~3 の点を指摘することが出来たので、それについて述べた。

本論文の要旨は、昭和 39 年 11 月、日本泌尿器科学会第 29 回東部連合地方会において演述した。

参 考 文 献

- 1) Bodner, H., Howard, A. H. and Ross, S. C. : J. Urol., **91**: 287, 1964.
- 2) Conger, K. B. and Karafin, L. : J. Urol., **78**: 633, 1957.
- 3) Creevy, C. D. and Webb, E. A. : Surgery, **21**: 56, 1947.
- 4) Creevy, C. D. : J. Urol., **58**: 125, 1947.
- 5) Goodwin, W. E., Cason, J. F. and Scott, W. W. : J. Urol., **65**: 1075, 1951.
- 6) Hagstrom, R. S. and Shaw, J. A. : J. Urol., **83**: 274, 1960.
- 7) 小柴 健 : 荘内医学会雑誌, **76**: 1, 1963.
- 8) 小柴 健 : 日泌尿会誌, **55**: 359, 1964.
- 9) Maluf, N. S. R., Boren, J. S. and Brandes, G. E. : J. Urol., **75**: 824, 1956.
- 10) McLaughlin, W. L., Holyoke, J. B. and Bowler, J. P. : J. Urol., **58**: 47, 1947.
- 11) McLaughlin, W. L., Bowler, J. P. and Holyoke, J. B. : J. Urol., **59**: 1233, 1948.
- 12) 南 武・小柴 健・尾形惟和・田口陽世 : 日泌尿会誌, **53**: 18, 1962.
- 13) 南 武・小柴 健・田口陽世 : 日泌尿会誌, **53**: 655, 1962.
- 14) Nesbit, R. M. and Glickman, S. I. : J. Urol., **59**: 1212, 1948.
- 15) Nicolai, C. H. and Cordonnier, J. J. : J. Urol., **74**: 118, 1955.
- 16) Schulte, T. L., Hammer, H. J. and Reynolds, L. R. : J. Urol., **71**: 656, 1954.

(1965年12月8日特別掲載受付)