

術 後 急 性 腎 不 全 に 関 す る 研 究

第 Ⅱ 編 術後急性腎不全の予防並びに治療に関する研究

大阪医科大学外科学教室（指導：麻田 榮教授）

岸 智

〔原稿受付 昭和39年11月11日〕

第Ⅱ編 目 次

第1章 緒 言

第2章 阻血性腎障害における低体温法の効果に関する実験的並びに臨床的研究

第1節 実験的研究

- 1) 実験方法
- 2) 実験成績

第2節 臨床的研究

- 1) 研究対象並びに研究方法
- 2) 研究成績

第3節 小 括

第3章 術後急性腎不全の予防並びに治療における Mannitol の効果に関する臨床的研究

第1節 研究対象並びに研究方法

第2節 研究成績

- 1) 一般手術症例における成績
- 2) 体外循環症例における成績
- 3) その他の急性腎不全例における成績
- 4) Mannitol の副作用について

第3節 小 括

第4章 総括並びに考按

第5章 結 論

文 献

第1章 緒 言

著者は第Ⅰ編において術後の重篤な合併症である急性腎不全と術前の腎機能との関連性について検討し、術前 Nephrogram が高値を示す症例は術後急性腎不全発生の頻度が高いことを知ったが、この術後急性腎不全は術前の腎機能のみでなく、手術侵襲そのものも大きく関与して発生するものであることは明らかである。この術後急性腎不全の発生を積極的に予防し、また一旦発生した場合にはこれを積極的に治療したい目的で、著者は低体温法の応用⁶²⁾⁶³⁾ならびに Mannitol の投与⁶⁰⁾⁷²⁾に着目した。

低体温法は手術侵襲に対する生体の反応を減少せしめ、且つ anoxia に対する組織の抵抗をたかめるといふ従来の報告から^{61)~68)}、本法が腎阻血に際して腎機能を温存するために有利に働くのではないかと考え、腎阻血実験を行つて検討し、一方 Mannitol は術後腎不全の予防に対して有効であるという最近の諸家の報告^{69)~80)}に基き、本薬剤の予防的並びに治療の効果の検討を試みたのである。

第2章 阻血性腎障害における低体温法の効果に関する実験的並びに臨床的研究

第1節 実験的研究

1) 実験方法

体重10kg前後の雑種成犬20頭を用い、ラボナールにて導入後、エーテル吸入麻酔を行い、常温下および低体温下に1側の腎門を1時間または2時間遮断した後、これを解除して血流を再開せしめた。他側腎に対しては腎動脈の遮断は行わず、これを対照として用いた。術後2週間目に屠殺して両腎を剔出、10%ホルマリン液で固定し、Hematoxylin-Eosin 染色、PAS 染色を行つて鏡検した。

2) 実験成績

a) 常温下1時間腎門遮断群

10頭における腎の病理学的所見を要約すると以下のごとくである。

i) 肉眼的所見：腎重量は対照側に比べ同じかまたはやや軽く、断面はやや貧血性で、とくに皮質は髓質に比し血量が少なく蒼白であつた。被膜の剝離は一般に困難で、部分的に出血性梗塞が認められた。

ii) 組織学的所見：糸球体には軽度の乏血が認められる以外著変がなかつた。尿細管は内腔が強度に拡大し、その中に顆粒状または硝子様円柱ならびに石灰沈着が多数認められたが、上皮の変性は軽度であつた。間質では強度の結合組織増生が認められ、部分的に小円

形細胞の浸潤が認められ、所々にかなり広範囲の出血性梗塞が認められた(図16)。

b) 軽度低体温下1時間および2時間腎門遮断群

10頭における腎の病理学的所見を要約すると以下のごとくである。

i) 肉眼的所見：腎重量はやや減少し、一般に皮質は蒼白で貧血を呈していたが、出血、梗塞等は認められなかった。

ii) 組織学的所見：糸球体はやや貧血性である他著変がなかった。尿細管における変化は上述の常温群に比し軽度で、上皮細胞の縮小並びに扁平化、石灰沈着および内腔の拡張等が認められたが、その程度は軽微であり、尿円柱も少なかった。間質には結合線の増生が認められたが、部分的であつた(図17a, 17b)。

第2節 臨床的研究

1) 研究対象並びに研究方法

術前検査により腎機能障害が認められた症例、および手術侵襲が極めて大きくなることが予想された症例8例に対して、30℃前後の低体温法を応用して手術を行い、低体温法が術後急性腎不全の発生にとつて、どの程度の予防的効果を示すかを検討した。

2) 研究成績(表15)。

術前 Ng 値が10以上であつた5例のうち、腹部大動脈移植が行われた70才以上の2例(症例33, 48)はいずれも術後結腸または下肢の循環障害を来し、乏尿ないし無尿を発生してそのまま3日および2日後に死亡し、また55才の1例(症例30)では胃腸吻合術後10日間の乏尿が持続し、結局心不全の状態に死亡した。

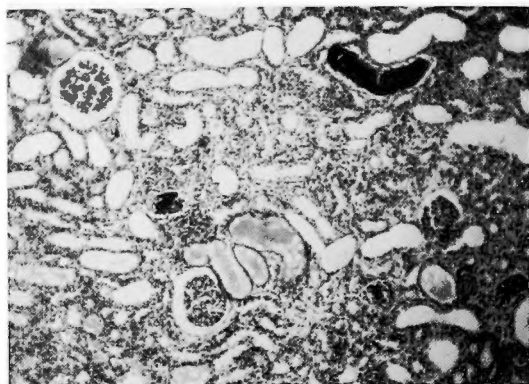


図16 常温下腎門1時間遮断犬の腎組織像：近位尿細管における石灰沈着、腔の拡張および間質結合線の増生等がみられる。(No. 6 犬, PAS 染色, $\times 70$)

他の2例(症例53, 60)では夫々脾・腎静脈吻合、左腎切除が行われたが、前者では手術の翌日より、後者では術直後から正常な利尿が認められ、予後は良好であつた。

Ng 値10以下で大きい手術侵襲が加えられた3例(症例37, 43, 46)の年齢は48ないし65才であつた。このうち中部食道切除が行われた1例(症例46)では術中血圧低下が4時間におよび、術後血圧が回復したが、無尿のまま術後3日目に死亡した。他の2例では胃全切除および脾臓十二指腸切除、門脈合併切除が行われたが、かかる大きな手術侵襲にも拘らず、術後2日目より十分な利尿がみられ、経過は順調であつた。

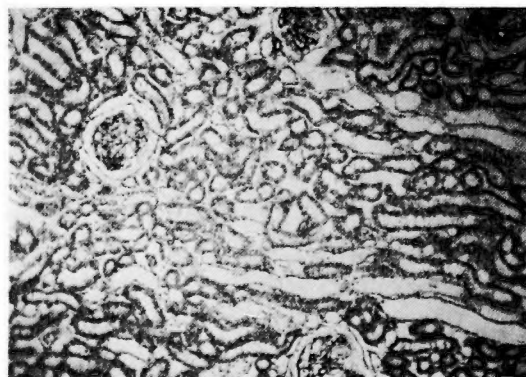


図17a. 低体温(30℃)下腎門1時間遮断犬の腎組織像：尿細管々腔の軽度拡張がみられるが、その他に著変は見られない。(No. 17 犬, PAS 染色, $\times 70$)

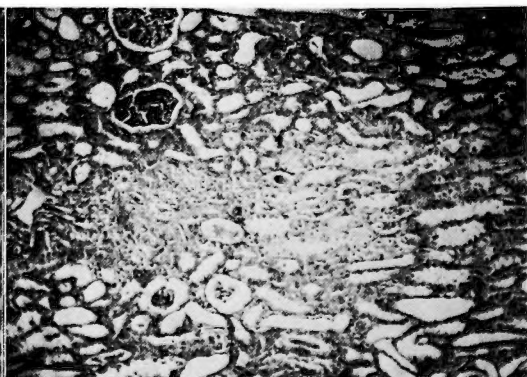


図17b. 低体温(30℃)下腎門2時間遮断犬の腎組織像：糸球体やや充血、尿細管上皮に軽度の変性がみられる。(No. 18 犬, PAS 染色, $\times 70$)

表15 低体温麻酔が行われた臨床例における成績

症例番号	氏名	年齢・性	病名	手術	Ng値	腎生検所見	経過期間 (死亡)
37	T. Y.	65 ♂	胃癌	胃癌全摘 胃転移	5	T ₂ I ₁	1日 (軽快)
43	F. U.	48 早	胃癌再発	肝臓十二指腸切除 門脈移	6	T ₁ I ₀	2日 (軽快)
46	H. K.	65 ♂	中部食道癌	食道切除	8	T ₁ I ₁	無尿3日 (死亡)
53	N. S.	32 ♂	門脈圧亢進症	脾臓・腎静脈吻合	11	G ₀ T ₂ I ₀	2日 (軽快)
30	Y. M.	55 ♂	腸間膜腫瘍	胃腸吻合	12	G ₀ T ₁ I ₁	10日 (心不全で25日目死亡)
33	H. T.	75 ♂	腹部大動脈瘤	大動脈移植	14	G ₁ T ₃ I ₃	3日 (死亡)
60	F. T.	68 ♂	副腎皮質癌	左腎摘	16	G ₂ T ₁ I ₂	0 (軽快)
48	K. T.	70 早	大動脈血栓症	大動脈移植	不明	G ₃ T ₁ I ₃	乏無尿2日 (死亡)

第3節 小 括

1) 常温下1時間腎門遮断犬と、低体温下1時間および2時間腎門遮断犬における腎の病理組織学的変化を比較したところ、常温下1時間遮断群では、肉眼的に出血性梗塞が認められ、組織学的に尿管々腔の拡大、尿円柱、出血性梗塞、間質結合組織の増生等かなり強度の変化が認められたが、低体温下1時間遮断群では、出血や梗塞は殆んど認められず、尿管および間質の変化も軽度であり、低体温下2時間遮断群では1時間群に比べると変化がやや著しかったが、なお常温下1時間群よりは明らかに軽度であった。すなわち軽度低体温法の応用により、腎門遮断の許容時間は正常腎においては少なくとも2倍以上に延長されることが判明した⁶⁸⁾。

2) 術前腎機能障害が認められた症例、および大侵襲が加えられた症例8例に低体温麻酔の併用が試みられたが、8例中4例が術後急性腎不全を発生し、乏尿または無尿のまま死亡した。予後が良好であった他の4例では、低体温法の応用が術後急性腎不全の発生予防に効果的に働いたことが推定された。

第3章 術後急性腎不全の予防並びに治療における Mannitol の効果に関する臨床的研究

第1節 研究対象並びに研究方法

昭和38年8月から昭和39年7月までの当教室における手術例のうち、一般手術の後に乏尿または無尿を来した11例、正常利尿がみられた2例、体外循環による直視下心臓内手術が行われた18例および他の特殊例2例に Mannitol を使用した。

Mannitol 投与の適応としては、術後の尿量が1時間あたり 15ml ($V = 0.25\text{ml}$) 以下の状態が4時間持続した場合、および直視下心臓内手術に際して体外循環が1時間以上におよんだ場合を選ぶのを原則とした。

Mannitol の投与法は一般手術症例では、術後に乏尿あるいは無尿が現われたならば、まず最初に15% Mannitol 溶液を体重毎kg 2ml の割合で約30分間に投与し、これによって尿量が増加しない場合には更に同量を投与し、その後は持続点滴で投与して尿量が1時間あたり 30ml 以上に維持されるよう適宜増減し、良好な利尿が持続するのを確めた上で漸次減量し、やがて中止した。体外循環症例では、患者の循環血液量と人工心肺に充填する血液量との和の1/7に対して15% Mannitol を20ml の割合で回路内に添加して灌流を行い、1時間後に30ml 以上の尿量が得られない場合は更に同量を投与した。体外循環後には一般手術例における適応に準じて Mannitol を投与した。

但し、たとえ尿量増加がみられなかった場合でも、1日の Mannitol 投与量は合計140gm (15% 溶液で900ml) をこえないように注意した。

以上述べた方法で Mannitol を投与し、利尿の状態、水分の出納、血漿電解質の平衡等の経過を観察した。

第2節 研究成績

1) 一般手術症例における成績 (表16)

Mannitol を投与した一般手術症例は術後に正常利尿がみられた2例と乏尿または無尿が発生した11例の計13例で、年齢は27才ないし78才、男10例、女3例であった。手術侵襲としては肝、胆道系手術が8例で、全体の60%を占めた。

初めの2例、すなわち尿管結石例(症例105)および

表16 一般手術後の乏尿に対する Mannitol 使用例

症例 番号	症 例	年令・性	病 名	手 術	乏尿の程度と期間 (ml/hr (M ² × hrs)	15% Mannitol 使用総量 (ml)	利尿迄の期間(hrs) 及び転帰
105	K. Y.	27 ♂	尿管結石	結石剔出		200	尿量増加
99	K. M.	78 ♂	胃 癌	胃亜全剔		250	尿量増加
106	K. S.	58 ♂	門脈圧亢進症	脾剔, 脾・下大 静脈吻合	9 × 6	150	2 (6日目 心不全で死亡)
107	Y. Y.	46 ♂	肝・肺胆汁瘻	開胸・開腹	12 × 12	225	1
96	K. I.	74 ♂	胆 石 症	胆 剔	4.8 × 4 0 × 2	280	2
108	T. T.	17 ♂	肝 硬 変	開 腹	3.6 × 27	500	48
109	D. H.	39 ♂	外傷性肝破裂	肝左葉切除	2.6 × 25	200	36
97	N. H.	43 ♂	胆汁性腹膜炎	胆 剔 総胆管切石	0 × 30	900	72
110	N. Z.	57 ♂	胆汁性腹膜炎	胆 ドレナージ	2.4 × 25	150	乏尿 (3日目, 心 不全で死亡)
98	K. K.	37 ♂	十二指腸潰瘍 穿孔性腹膜炎	胃 切 除	15 × 3 0 × 3	200	1
111	Y. K.	78 ♀	胆汁性腹膜炎	胆 ドレナージ	0 × 11	200	3
112	T. S.	54 ♀	胃 癌	胃 切 除	3.8 × 8 0 × 8	100	1
113	Y. H.	34 ♀	イレウス	開 腹	0 × 3	240	無尿のまま、死亡

K. I. 74 M CHOLECYSTECTOMY

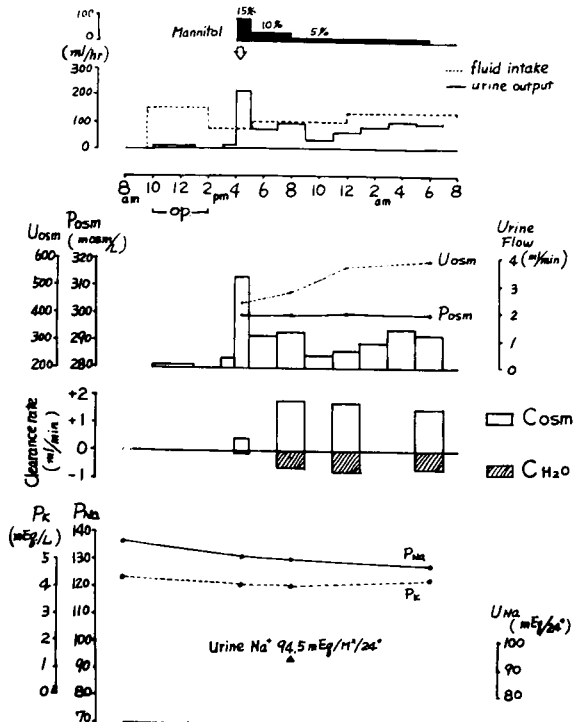


図18 症例 96 の経過

胃癌例（症例99）では術後正常利尿がみられたのであるが、前者では尿管洗滌の目的で、後者は高齢者で術前腎機能障害が認められたために Mannitol を投与したのである。

Mannitol が予防的に投与された上述の2例では、予想以上の利尿が得られ術後の経過は順調であった。

次に他の11例は何れも術後3～30時間に亘り乏尿または無尿が続いた症例で、15% Mannitol 100～900ml が投与された。この11例のうち胆汁性腹膜炎の1例（症例110）は乏尿のまま、またイレウスの1例（症例113）は無尿のままいずれも3日目に死亡したが、その他の9例では著明な利尿または尿量増加がみられ、満足すべき結果を得た。

著効が認められた症例の代表として2, 3の症例の経過をやや詳しく述べる。症例96は74才の高齢者で、胆石症に対し、胆嚢切除ならびに総胆管結石剔除術が施行された。術前より腎機能低下が認められたが、術中から術後にわたる6時間の尿総量が僅かに15mlと

いう高度の乏尿に陥つた。そこで直ちに Mannitol を投与したところ、著明な利尿が発現した。すなわち最初の1時間に15% Mannitol 80ml を与えたところ、尿量は直ちに1時間198ml と増加したので、次の3時間には10% Mannitol を毎時30ml 投与するに止めたが、尿量は毎時50～80ml に維持され、次いで Mannitol を毎時10ml に減じて尿量を毎時ほぼ50ml に維持し、不可逆的な腎不全の発生を防止することができた。

この間、血漿滲透圧 P_{osm} は 298 mosm/L とほぼ正常範囲に止り、血漿ナトリウム P_{Na} 、血漿カリウム P_K に著明な変動は認められなかつた（図18）。従来の実験よりすれば本症例のごとき胆道手術後の無尿に対し、何等かの積極的手段が講ぜられなかつたならば、恐らく重篤な腎不全に陥りその回復も危ぶまれたであろう。

次に、症例108, 109, 97の3例は術後急性腎不全が高度で、無尿の期間が遷延し24～72時間に及んだが、Mannitol の使用によつて結局治癒に赴いた例である。

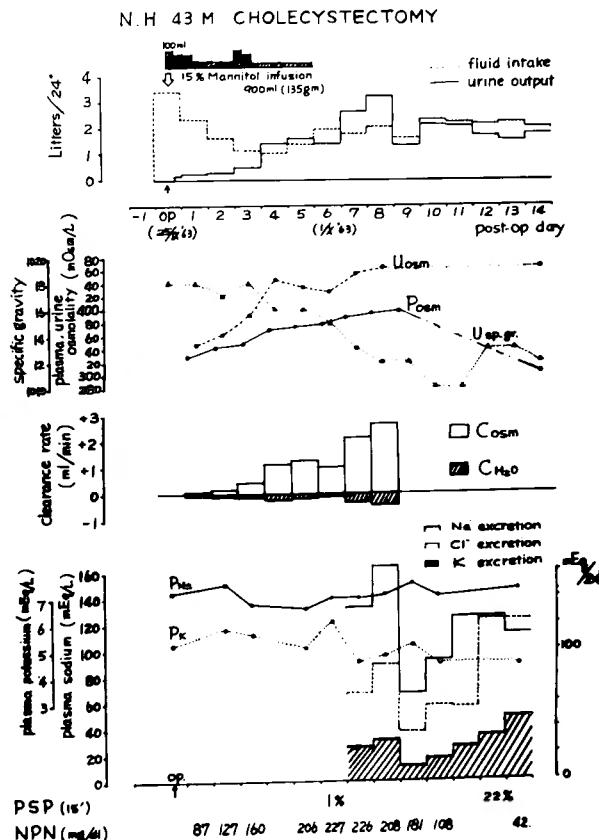


図19 症例97の経過

代表として症例97についてやや詳しく述べる。症例97は胆石嵌屯による胆汁性腹膜炎に対し救急手術が行われた例であるが、術前すでにショック状態で、無尿に陥っていたので、術中より Mannitol 点滴が開始され、術中から術後第3病日迄の4日間に亘つて15% Mannitol 計800mlが投与された。尿量は1日150~300ml以下にとどまり、NPNは急速に増加して第3病日には160mg%を示し、 P_K は5.2mEq/L以上の高値を示し、 $Posm$ も次第に増加した(図19)。ところが術後第4病日に至つて急に1365mlの利尿がみられたので、それ以後は Mannitol の投与を漸減して中止した。利尿開始と同時に尿滲透圧 U_{osm} は著明に増加し、これに伴つて P_{Na} 、 P_K も次第に低下して第7病日にはほぼ正常値に戻つた。しかし NPN は利尿開始後も引き続き1日平均40mg%の割合で増加し、第7病日には226.9mg%に達し、 $Posm$ も低下せず、むしろ増加の傾向を示したが第8病日に至り、まず NPN が減少しはじめ、更に第9病日以後には $Posm$ も減少し、2週間前後で何れもほぼ正常に戻つた。以上の経過を要約すると、利尿開始と同時に U_{osm} が増加し、これに伴つて osmolar clearance C_{osm} は増加、 P_{Na} 、 P_K は減少し始めたが、 $Posm$ 、NPN の減少は更に3~4日遅れて現われたのであつて、すなわち先ず水分、電解質の排泄機能の面で腎機能が回復し、次いで3~4日後には NPN 排泄機能が回復し始めて血漿滲透圧の低下、回復が認められたと考えるべきで、なお利尿期に入つた術後第7病日における PSP は15分値、30分値ともに1%以下と極度に低下していたことも、この推測を裏づけるものであろう。

なお本症例の術中に行つた腎生検像は主部尿管上皮の水腫様変性、上皮剥離、核消失等高度な尿管障害像(図20)を示したが、かかる所見を有する腎に対しても Mannitol がよく奏効することを示した1例と言えよう。

2) 体外循環症例における成績

体外循環を用いる直視下心臓内手術に対し Mannitol を使用した症例は、体外循環中10例、術後8例の計18例であつた。

i) 体外循環中の使用はいずれも回路内に Mannitol を添加したもので、年齢は5才から27才迄であり、灌流中の尿量は10例の全例で毎時15ml以上に保たれ、灌流終了後は更に著明に増加した。これらの症例における尿量および水分出納を、体外循環時間が90分以上に及んだ3例(症例114, 118, 123)について、同じく

体外循環が90分以上で Mannitol が与えられなかつた対照の5例と比較した成績を述べる(表17)。体外循環迄は殆んど差が認められなかつたが、灌流開始とともに両群の間に大きな差が生じ、Mannitol 投与群では灌流中および灌流直後に非投与群の数倍におよぶ尿量が維持され、その効果が手術終了時迄持続した。この間の水分平衡は、対照群では手術翌日位まで水分投与量が排泄量を上廻り、正に傾いたのに反して、Mannitol 投与群では体外循環終了直後から絶えずこの逆の傾向を示し(図21)、しかも P_{Na} 、 P_K には著変がみられなかつた(図22)。

ii) 次に開心術後に乏尿を來たした症例に対して Mannitol を投与した8例(症例124~131)(表18)の年齢は6才ないし40才で、男4例、女4例であつた。Mannitol 投与の適応および投与法は一般手術のそれに準じた。

Fallot 氏四徴症 F.T.(症例124)の1例を除くと全例に著明な尿量増加が認められた。すなわち、投与前1時間の尿量が13, 8.5mlの乏尿であつた心房中隔欠損症 ASD および肺動脈狭窄症 PS の2例(症例126, 127)は5% Mannitol 120~200mlの投与によつて73, 103mlと著明な尿量増加を示した。また無尿を來たした F.T. 等の4例(症例128~131)においても Mannitol 投与後18~50mlの利尿が認められ、その後順調に経過して著明な効果があつたと考えられる。

3) その他の急性腎不全例における成績

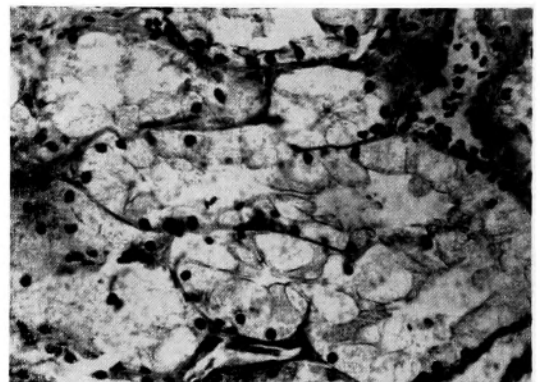


図20 術後急性腎不全発症例の腎生検像

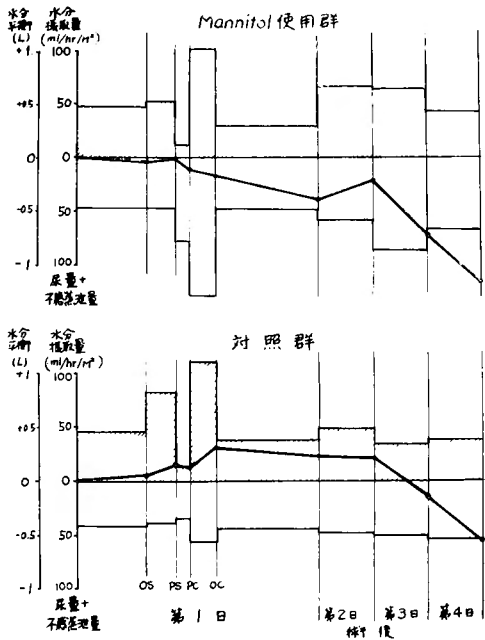
(Mannitol 使用例)

主部尿管上皮の水腫様変性ならびに一部壊死がみられる。

(症例97. N. H., H.E.染色, $\times 280$)

表17 体表面積に対する尿量の変化（体外循環群）

症例番号	症 例	病 名	手術前	灌 流 前	灌 流 中	灌 流 後	手術後	2日目	3日目	4日目
マンニトール使用群	114	O. S.	VSD+PH	29	15	15	100	24	21	39
	118	Y. K.	VSD+PH	9	41	36	100	18	15	83
	123	M. T.	Inf. st.	7	2	94	120	15	44	44
	平 均 値			15.0	19.3	48.3	107	19.0	26.6	55.3
対 照 群	N. S.	F. T.		22	29	0	55	28	32	30
	K. K.	VSD+PH		16	13	10	23	39	18	23
	S. T.	F. T.		17	0	0	70	13	9	10
	S. K.	VSD		17	8	0	30	17	67	52
	S. C.	VSD+PH		13	15	39	16	18	12	死亡
平 均 値				25.0	21.7	10.0	38.8	23.0	27.5	28.7



OS: 手術前値 PS: 灌流開始時 PC: 灌流終了時 OC: 手術後値
不感蒸泄量 20 ml/hr/m² (18歳前後)

図21 体外循環前後の水分出入

手術とは直接関係がないが、次の特殊例2例に対して Mannitol が使用され効果が認められた。

1例（症例132）は動脈管開存症の手術に際し、血液型A型に対しB型200mlの異型輸血が行われ、血色素尿が現われた例で、15% Mannitol 100mlの使用に

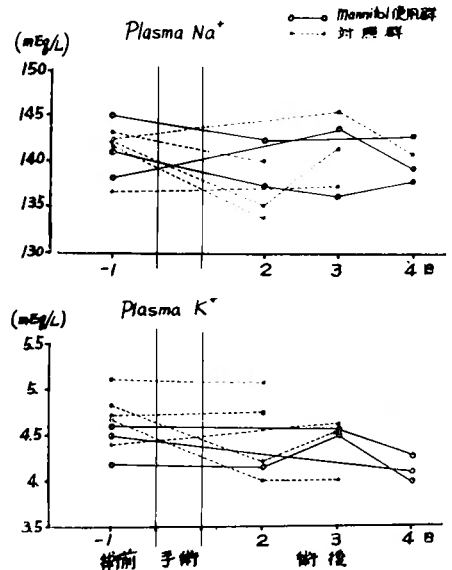


図22 体外循環前後の電解質の変動

より著明な利尿が認められ急性腎不全の発生をよく防止し得た。

他の1例（症例133）は22才の女子で分娩ショックに引続いて急性腎不全を発生し無尿に陥つたため、3日間に15% Mannitol 合計900mlが投与されたが、頑固な無尿が約1週間持続した。

Plasmは334 mosm/Lまで上昇し、NPNも304mg%

電解質の不均衡であろう。著者の投与規準——15% Mannitol 体重毎kg 2 mlの投与直後の血漿滲透圧の増加は20ないし30 mosm/Lで、これは利尿開始とともに間もなく正常に近く下るものと考えられる。しかし利尿がみられない場合には上昇した血漿滲透圧によって、細胞内脱水、従つて細胞外液量増加を来とし、重篤な症状を呈する危険がある。著者は現在、利尿がみられない場合でも Mannitol の投与量が1日110gm (15%液900ml)を越えないようにすることにより、まだ1例も Mannitol の副作用を経験していない。

一方、過度の利尿による脱水および電解質の乱れは毎時間の尿量に応じて5%糖液、生理的食塩水の等量混合液の補充によつて充分避け得られるもので、また著者の経験では、血漿電解質には著明な変動がみられなかつた。勿論、血漿カリウム値が低下すればカリウムを補う必要がある。

第3節 小 括

1) 昭和38年8月以降1年間の当教室の手術例のうち、一般手術13例、体外循環による直視下心臓手術18例、その他2例の計33例に Mannitol が投与された。

2) Mannitol 投与の適応および方法は1時間の尿量が15ml以下の乏尿または無尿が4時間以上続いた症例、および1時間以上の体外循環が行われた症例であつて、15% Mannitol 液を体重kg当り2 mlの割合で投与した。

3) 一般手術群では無尿のまま死亡した1例を除き一般に著明な効果が認められた。すなわち、Mannitol 投与によつて血漿および尿滲透圧が上昇し、尿と電解質の排泄が増し、次いで1~2日遅れてNPNの減少、血漿滲透圧の下降が認められた。

4) 体外循環による直視下心臓手術群では、灌流中の尿量が毎時15ml以上に保たれ、灌流終了後も十分な尿量が維持され、水分、電解質平衡の点で術後管理上甚だ有利であつた。また体外循環手術後の乏尿または無尿に対しても Mannitol は十分な効果を發揮した。

第4章 総括並びに考按

1) 既に第1編において述べたごとく、術後急性腎不全は術後の重篤な合併症の1つであり、その予後は甚だ不良である。したがつて本症は何といつても未然に防止することが最も望ましい。著者は、その意味で術前腎機能の screening test として Nephrogram を採用し、多数の症例について検討した結果、ある程度まで本症の発生を予知しうることを知つた。

著者は、手術侵襲とに術中の循環障害によつて惹起される腎障害を積極的に防止する一つ的手段として、近年さかんに応用されて来た低体温麻酔の有用性^{62)~67)}に着目した。先ず動物実験を行つて検討したところ、30°C前後の低体温法を応用すれば腎門遮断によつて起りうる腎の組織学的変化をかなりよく防禦しうることが判明した。すなわち、常温下腎門部1時間遮断による阻血腎の病理組織学的所見は、主として間質結合組織の増生と尿細管の拡張、尿円柱の増加等であつて、これらの所見は低体温下1時間および2時間遮断群では、明らかに軽度であり、30°Cの軽度低体温法により腎門遮断時間は2倍以上に延長されることが認められた。文献上でも Duguid⁶⁸⁾等はラッテによる2時間の腎門遮断実験で、常温群では24~48時間後に近位尿細管の壊死が認められたが、低体温群では尿細管の大部分は形態学的変化を示さなかつたと述べ、腎に対する低体温法の効果を認めている。

教室では、臨床的にも低体温法が術前腎機能障害が認められた症例や、大きい手術侵襲が加えられた症例に応用されたが、その結果は予期した程には満足すべきものではなかつた。しかし、これらの症例は低体温の併用によつても術後腎不全の発生を防ぎえなかつた群に重症であつたとも考えられ、本法の有効性を一概に否定することはできないと思われる。Albert⁶²⁾、岡村等⁶³⁾は多数の poor risk 症例に低体温法を応用し、侵襲抑制、腎機能保護の面で充分な効果が認められたと述べている。

2) 著者は、更に術後急性腎不全の積極的な予防法として高張 Mannitol の効果について検討を加えた。Mannitol は周知のごとく分子量182の Hexahydric alcohol で、化学的にも安定性の高い物質である。生体内では細胞外液中に拡散し、細胞内に移行しないので、細胞外液量等の測定にも用いられ、また体内では殆んど代謝されず、腎糸球体から自由に濾過され、尿細管内で再吸収されないで、この Mannitol clearance は糸球体濾過量の指標とされるものである。

一方、Mannitol の高張溶液はその滲透圧効果により、細胞間液を血中に移行させ、更にこれを尿へ排泄させる利尿作用があり、また低張溶液でも、水分、ナトリウムの排泄増加をもたらすことが報告され、最近この滲透圧性利尿作用を利用して、Mannitol 高張溶液の大量を静脈内に注入することにより脳脊髄圧の降下⁷⁰⁾、眼内圧の降下⁷¹⁾、外傷や手術時における腎血流量の減少に伴う腎障害の予防、浮腫の治療等に試みら

れ著効が認められている。

術後急性腎不全に対するMannitolの使用は、1961年Barry等⁷²⁾が腹部大動脈瘤切除に併発した腎障害の予防に盛んに用いられて来た。著者もこの点に着目し、乏尿または無尿を来した手術例や長時間体外循環例に使用し、満足すべき効果を認めることができた。

著者は手術例におけるMannitol投与の適応を一応、1時間15ml ($V=0.25$)以下の乏尿が4時間以上持続した場合とした。この使用規準は腎障害が不可逆的器質的障害へと発展する以前にMannitolを使用すべきであるという考えに基き、一方、臨床上便利な規準であるという理由で設定したものであるが、実際には術前からショック状態に陥り、Mannitol投与が開始された時期にはすでにかなり高度な腎障害を来たしていたと考えられる症例も数例含まれており、かかる症例におけるMannitolの効果が、しからざるものと比較して劣つたことは当然であろう。なお、Mannitolの投与に先立つて、腎以外の乏尿因子を除く目的で、dehydration, acidosis, hypotension等が存在する場合にはこれらをできるだけ速やかに除くように努めた⁸¹⁾。

Mannitolの投与方法は初期の数例を除いて本文に記載した方法に従つたが、この15%溶液2ml/kgの初回投与量は血漿滲透圧を約20mosm/L上昇せしめる量であり、通常これによつて速やかな利尿がみられるが、然らざる症例では反覆してMannitolを使用する場合でも循環血液量の急激な膨張による悪影響を考慮して1日の最大投与量を140g (15% Mannitol 900ml)と規定した。

Mannitolがもつ急性腎不全の予防的効果を理論的あるいは実験的に解明せんとする論文は多数みられるが、その基本的な考え方はMannitol投与により組織水分の血中への移行がおこり、血液水分量—循環血液量が増加する一方、腎血流量が増加することに基づくとしている。Lilien等⁶⁸⁾によればMannitolは赤血球の縮小によるヘマトクリットを低下せしめるとともに腎組織間質の浮腫がのぞかれ、腎血管抵抗 renal vascular resistance を減少せしめるために腎血流量が増加するとし、かかる点で腎血流量低下に基づく急性機能性腎不全に有効であると述べている。

Mannitolによる利尿の時期については腎機能障害の程度によつて一定でなく、通常投与直後から著明な利尿が認められたが、やや遅れて投与後3～4日頃に利尿がみられた例では、ほぼ同時に電解質の排泄増加、血漿滲透圧の低下ならびに尿滲透圧の上昇がみられ、

次で更に2～3日遅れて血中NPNが低下し始めて完全な腎機能の回復がみられた。ところが利尿開始が5日以上遅れた症例133の如き高度な腎機能障害例では、一旦利尿が回復してもなおかなり強い腎障害が残るものと考えられ、その予後は不良であつた。かかる意味でMannitol投与は腎機能障害の程度が軽度の時期、いわゆる機能的腎不全の時期に使用すべきものと考えらる。

最近開心術における体外循環時間が次第に長くなるにつれて、術後の急性腎不全の発生が問題になつてきた^{75)~80)}。体外循環という異常な循環様式の下では腎血流量の低下を来し易く、加えるに赤血球破壊によって遊離したヘモグロビンがnephrotoxinとして作用するために人工心肺手術が長時間におよぶ場合には、術後急性腎不全が発生する危険は極めて大きいと考えられる。Schuster等⁷⁹⁾はMannitolは体外循環中の乏尿のみならず無尿に対しても有効で、且つMannitolは尿細管内の脱落細胞や尿円柱の清浄、いわゆる“flush out”にも効果的に働くとして述べている。かかる観点のもとに著者は1時間以上の体外循環症例には、最初から15% Mannitolを人工心肺回路内に添加して体外循環後の腎不全を予防する方法を実施したのであるが、極めて満足すべき結果が得られた。すなわち、Mannitolの添加によつて、体外循環中および灌流後に尿量およびosmolar clearanceが増加し、血漿電解質が許容範囲内に保たれていたのであつて、この間の腎機能がよく保護されていたと考えられるのである。また水分排泄量が投与量を上廻りこの間の水分平衡は負に傾き、術後管理の上で非常に有利であつたと考えられ、推奨に値する方法と思われる。

第5章 結 論

術後急性腎不全の発生を積極的に予防ないし治療する手段として、低体温法の応用とMannitolの使用について検討し、以下の結論をえた。

1) 雄種成犬20頭を用い常温下並びに低体温下1側腎門遮断による腎阻血実験を行つた結果、軽度低体温法の応用により、腎門遮断許容時間は少なくとも2倍以上に延長されることを知つた。低体温法を応用したpoor riskの臨床例8例では、半数は術後順調に経過したが、残りの半数は腎不全を発生して死亡した。

2) 昭和38年8月以降1年間における手術例のうち、術後乏尿 ($V=0.25$ ml以下) または無尿が4時間以上の例、および体外循環1時間以上の開心術例に

15% Mannitol を使用し良好な結果をえた。すなわち一般手術例13例、その他異型輸血等の2例では著明な利尿効果が認められ、体外循環による開心術例18例では、灌流中、灌流後とも十分な尿量が維持され、水分電解質平衡も良好であつた。

3) 術後急性腎不全に対する積極的な予防ないし治療方法として15% Mannitol の使用は非常に有効であつた。術後急性腎不全は、できるだけ早い時期、いわゆる機能的腎不全の時期に適切な処置を講ずることが最も大切であると考える。

謝 辞

稿を終るに当たり、種々ご指導を賜つた恩師麻田 栄教授、並びにご援助をいただいた中村和夫、武内敦郎両講師、福田勝次博士に心より感謝の意を表すると共に病理学的な面でご教示を辱した本学病理学教室 田部浩教授、浜本祐二教授に深く感謝の意を表します。
(なお本論文の要旨は第61回日本外科学会総会、第16回日本循環器学会近畿地方会総会、および第7回日本胸部外科学会関西地方会において発表した。)

参 考 文 献

- 1) 波沢喜守雄, 他: 外科的乏尿の考察. 臨床 3: 832, 昭25.
- 2) 稲生綱政: 手術後無尿. 外科: 20: 1001, 昭33.
- 3) 阿部 裕: 腎機能検査法の進歩と臨床的応用. 診断と治療 48: 111, 昭35.
- 4) 阿部 裕, 他: 臓器機能のスペクトル表示. 総合臨床 10: 783, 昭36.
- 5) 阿部 裕, 他: 腎疾患. 臨床病理 10: 277, 昭37.
- 6) 東条静夫, 他: 簡易なる腎機能検査法. 日本臨床 17: 1945, 昭34.
- 7) Iversen, P., et al.: Aspiration biopsy of the kidney. Am. J. Med. 11: 324, 1951.
- 8) 木下康民: 腎臓穿刺. 日本臨床 16: 733, 昭33.
- 9) Kark, R. M., et al.: Biopsy of kidney in prone position. Lancet. 1: 1047, 1954.
- 10) Muehrcke, R. K., et al.: Technique of percutaneous renal biopsy in the prone position. J. Urol. 74: 267, 1955.
- 11) 上田 泰, 他: 腎の機能と構造との関係. 日本臨床 16: 723, 昭34.
- 12) 波沢喜守雄, 他: 無尿と乏尿. 一急性腎不全—医学書院, 昭34.
- 13) Bywaters, E. G. L., et al.: Crush injuries with impairment of renal function. Brit. Med. J. 1: 427, 1941.
- 14) Lucké, C. B.: Lower nephron nephrosis. Military Surgeons. 99: 371, 1946.
- 15) Mallory, T. B.: Hemoglobinuric nephrosis in traumatic shock. Am. J. Clin. Path. 17: 427, 1946.
- 16) Oliver, J., et al.: The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury, renal ischemia, nephro toxic damage and the ischemic episode. J. Clin. Invest. 30: 305, 1951.
- 17) Smith, L. H., et al.: Posttraumatic renal insufficiency in military casualties. Am. J. Med 19: 189, 1955.
- 18) Schreiner, G. E., et al.: The patient with chronic renal failure an surgery. Am. J. Cardiol. 12: 317, 1963.
- 19) 稲生綱政, 他: 手術と腎機能. 総合臨床 6: 2329, 昭32.
- 20) 尾崎 歳: 手術に伴う腎機能障害について. 日外会誌 53: 765, 昭28.
- 21) Davis, H. A.: Shock and allied forms of failure of the circulation. New York. 1948. Physiologic change in traumatic shock: The kidney, 111.
- 22) Macgrath, B. et al.: Anoxia and renal function. Lancet. 2: 213, 1946.
- 23) Richard, D. W.: The circulation in traumatic shock. Harvey lecture. 39: 217, 1944.
- 24) Bounous, G., et al.: Studies in renal blood flow. Ann. Surg. 151: 47, 1960.
- 25) Trueta, J., et al. Renal pathology in the light of recent neurovascular studies. Lancet. 2: 237, 1946.
- 26) 井上清美: 腎における血液循環障害の形態学的研究. 日病会誌. 48: 311, 昭34.
- 27) 犬塚貞光: 手術及び麻酔の腎機能に及ぼす影響について. 臨床と研究. 34: 311, 昭34.
- 28) Moyer, C. A.: Acute temporary changes in renal function: associated with major surgical procedures. Surg. 27: 198, 1950.
- 29) Sevvit, S.: Pathogenesis of traumatic uremia. Lancet. 2: 135, 1959.
- 30) Taylor, W. H.: Acute renal failure after surgical operation and head injury. Brit. J. Surg. 46: 136, 1958.
- 31) 木下康民, 他: 急性腎不全. 日本臨床. 22: 105, 昭38.
- 32) Martini, G. A.: Gibt es hepatorenales Syndrom? Dtsch. Wschr. 87: 2408, 1962.
- 33) 小河一夫: 外科的侵襲の腎機能に及ぼす影響についての臨床的研究. 日本外科宝函. 29: 548, 昭35.
- 34) Uchiyama, T.: Experimental studies of hepatorenal relationship from the surgical point of view. Arch. Jap. Chir. 33: 53, 1964.
- 35) Buldøvn, J. T., et al.: Survey of 499 patients

- with acute anuric renal insufficiency: causes, treatment, complications and mortality. *Am. J. Med.* **34** : 753, 1963.
- 36) 百瀬俊郎, 他: 腎機能検査の再検討. 臨床と研究 **40** : 398, 昭38.
 - 37) 大島研之: 腎機能検査法, 日医会誌, **52** : 153, 昭39.
 - 38) 綱岡 忠: 老年者の腎機能検査. 腎生検と機能検査との関係. 岡山医学会誌**70** : (5) 48, 昭33.
 - 39) 浦壁重治: 尿検査改良法とその読み方. 臨床病理, **10** : 414, 昭37.
 - 40) 麻田 栄, 他: 術後急性腎不全とその対策. 治療 **44** : 1853, 昭37.
 - 41) Brun, C., et al.: Lesion of the kidney in acute renal failure following shock. *Lancet*. **1** : 603, 1957.
 - 42) 井村悽梧, 他: 腎生検の診断的意義. 最新医学 **17** : 1658, 昭37.
 - 43) Arai O.: On the experimental and clinical studies of renal biopsy. *Acta Medica*. **5** : 93, 1957.
 - 44) Kellow, W.F., et al.: Evaluation of the adequacy of needle-biopsy specimens of the kidney. *A. M. A. Arch. Int. Med.* **104** : 353, 1959.
 - 45) 土田政義, 他: 腎生検よりみた泌尿器科老人手術と腎機能. 老年病**6** : 197, 昭37.
 - 46) Salomon, M. I., et al.: Renal lesion in essential hypertension; The problem of correlation between renal biopsy and clinical parameters. *Angiology*. **13** : 216, 1962.
 - 47) Jahneke, J.: Über vergleichende Untersuchungen an Nieren-punktionsscyllindern bei normaler Nieren funktion und bei akutem Nierenversagen. *Klin. Wschr.* **41** : 371, 1963.
 - 48) 田中大平, 他: 老年者手術に際しての生体反応に関する研究. 老年病, **4** : 205, 昭35.
 - 49) 林 四郎, 他: 剖検所見からみた老人外科の症例. 日臨外会誌 **20** : 21, 昭36.
 - 50) 小野彦二: Anoxiaにおける腎機能の変化. 麻酔 **4** : 110, 昭30.
 - 51) 淡沢喜守雄: 手術とショック. 臨床外科, **6** : 301, 昭26.
 - 52) Moon, V. H.: Acute tubular nephrosis, a complication of shock. *Ann. Int. Med.* **39** : 51, 1953.
 - 53) Moore, F. D.: Metabolic care of the surgical patient. Saunders Co., Philadelphia, 1961.
 - 54) Perrish, A. E., et al.: Correlation between renal function and histology. *Am. J. Med. Sci.* **229** : 632, 1955.
 - 55) 石川 栄, 他: 病理よりみた腎生検. 臨床病理 **6** : 23, 昭33.
 - 56) 藤本謙夫, 他: 腎生検について. その病理学的意義. 臨床病理 **9** : 252, 昭36.
 - 57) 諏訪紀夫: 腎の循環障害の病理形態学. 最新医学 **16** : (3)~41, 昭36.
 - 58) 佐藤 彰, 他: 急性腎不全. 最新医学 **17** : 750, 昭37.
 - 59) 上田英雄, 他: 尿毒症死亡例の臨床的研究. 最新医学 **16** : 1144, 昭36.
 - 60) 織田裕義: ショック及び手術による腎障害の形態学的研究. 日病会誌 **49** : 346, 昭35.
 - 61) Power, S. R.: Postoperative renal failure. *S. G. O.* **117** : 229, 1963.
 - 62) Albert, S. W., et al.: Hypothermia in the management of poor risk patients undergoing major surgery. *J.A.M.A.* **163** : 1435, 1957.
 - 63) 岡村 宏, 他: Poor risk に対する低体温麻酔に関する基礎と臨床・麻酔. **7** : 633, 昭30.
 - 64) Mitchell, R. M.: Renal cooling and ischemia. *Brit. J. Surg.* **46** : 593, 1958.
 - 65) Gettler, D. T., et al.: The effect of kidney hypothermia on renal tolerance to total ischemia. *S.G.O.* **112** : 59, 1961.
 - 66) Schlerb, P. R., et al. The protective effect of kidney hypothermia on the total renal ischemia. *S.G.O.* **109** : 561, 1959.
 - 67) 日野博祐: 低体温麻酔下各種手術的侵襲前後の腎機能の変動に関する臨床的研究. 主として常温下手術例との比較検討について. 日外会誌 **62** : 1188, 1961.
 - 68) Duguid, W. P., et al. The effect of hypothermia on the lesion of experimental renal ischemia. *Brit. J. Surg.* **46** : 273, 1958.
 - 69) Lilien, O. M., et al.: The mechanism of mannitol diuresis. *S.G.O.* **117** : 221, 1963.
 - 70) Weis, B. I., et al.: The value of hypertonic mannitol solution indecreasing brain mass and lowering cerebrospinal fluid pressure. *J. Neurosurg.* **19** : 1038, 1962.
 - 71) Weiss, D. I., et al.: Mannitol infusion to reduce intraocular pressure. *Arch. Ophthalm.* **68** : 341, 1962.
 - 72) Barry, K. G., et al.: Mannitol infusion. II. The prevention of acute functional renal failure during resection of aneurysm of the abdominal aorta. *New Eng. J. Med.* **264** : 267, 1961.
 - 73) Schuster, S. R., et al.: An experimental study of the effect of mannitol during cardiopulmonary bypass. *Circulation*. **29** : (4) 72, 1964.
 - 74) Barry, K. G., et al.: Oliguric renal failure. Evaluation and therapy by the intravenous infusion of mannitol. *J.A.M.A.* **179** : 134, 1962.
 - 75) Sawyer, K. C., et al.: Postoperative renal failure. *Am. J. Med.* **106** : 668, 1963.
 - 76) Atter, S., et al.: Use of intravenous mannitol in postperfusion oliguria-anuria. *Circulation*. **27** : 699, 1963.
 - 77) Porter, G. A. et al.: Prevention of excess hemolysis during cardiopulmonary bypass by the use of mannitol. *Circulation*. **27** : 824, 1963.
 - 78) Rand, P. W., et al.: Abnormal diuresis patterns following open heart surgery. *Surg.* **53** : 456, 1963.
 - 79) Power, S. R. et al.: Preventing of postoperative acute renal failure with mannitol in 100 cases. *Surg.* **55** : 15, 1961.
 - 80) Glenn, W. W. L., et al.: Clinical experience with prolonged cardiopulmonary bypass. *Circulation*. **29** : 51, 1961.
 - 81) Berman, E. J., et al.: Parenteral fluid administration. *Arch. Surg.* **83** : 803, 1961.