

泌尿器科領域における mannitol (Fructon M₃, Maniton S) の使用経験

京都府立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 渡邊 決教授)

三品 輝男・斉藤 雅人・田中 重喜

荒木 博孝・高橋 徹・藤原 光文

AN EVALUATION OF MANNITOL (FRUCTON M₃ OR MANITON S) INFUSION THERAPY IN UROLOGY

Teruo MISHINA, Masahito SAITOH, Shigeki TANAKA,
Hirota ARAKI, Tooru TAKAHASHI and Terufumi FUJIWARA

From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

(Director : Prof. H. Watanabe, M. D.)

In order to prevent renal damages from surgery and anesthesia, Fructon M₃ or Maniton S was intravenously administered to 40 patients admitted to the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine.

The results are as follows;

- 1) An evident diuresis appeared in almost all the cases after the intravenous administration of Fructon M₃ or Maniton S.
- 2) The serum levels of BUN, creatinine, sodium, potassium and chloride were not changed after the administration.
- 3) Renal function measured by PSP test showed no change or slight improvement after the administration in all the cases except for several cases on which partial nephrectomy or unilateral nephrectomy was carried out.
- 4) In some cases, slight temporary dehydration and/or hypertension occurred after the administration.

No serious side effect was observed.

は じ め に

mannitol は腎の糸球体濾過値や細胞外液量の測定に用いられていたが、近年ではその大量静脈内注射による脳脊髄圧および眼圧の降下作用に着目され、脳外科および眼科領域で用いられている。また mannitol は、優れた浸透圧利尿作用を有することから、泌尿器科的領域においては、急性および慢性腎不全の予防または治療、尿路結石の自然排出促進および TURP 時の灌流液などに広く用いられている。

著者は今回、手術および麻酔侵襲による腎機能障害の予防を目的として、術後に mannitol 製剤である

Fructon M₃ または Maniton S を使用したので、その成績を一括して報告する。

対 象

京都府立医科大学泌尿器科に1973年1月より1976年7月までに入院した患者のうち、手術および麻酔侵襲により腎機能にかなりの悪影響をうけるであろうと予測された症例39例、および腎不全1例の計40例を選び、Fructon M₃ 500 ml または Maniton S 300 ml を投与した。症例の詳細は Table 1 および Table 2 のごとくである。

Table 1. Fructon M₃ 投与症例

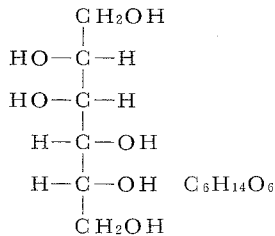
症例 No.	氏 名	年齢 (歳)	性	病 名	術 名	尿 量 (比重)	
						投 与 前	投 与 後
1	Y.H.	25	男	左 腎 結 石 症	左腎部分切除・左腎盂形成	800 (1.020)	2700 (1.015)
2	M.M.	40	男	左 腎 尿 管 結 石 症	左腎部分切除・左尿管切石	1500 (1.020)	2500 (1.030)
3	K.I.	48	女	左 腎 結 石 症	左 腎 部 分 切 除	600 (1.010)	2100 (1.020)
4	T.S.	46	女	"	"	1000 (1.012)	2500 (1.018)
5	S.U.	53	男	左 腎 盂 癌	左 腎 尿 管 全 摘	1400 (1.018)	3000 (1.012)
6	T.K.	45	男	右 腎 結 核	右 腎 摘 出	1600 (1.010)	3200 (1.025)
7	K.T.	68	女	左 腎 結 核	左 腎 摘 出	700 (1.018)	2400 (1.022)
8	K.K.	69	男	左 尿 管 結 石 症	左 尿 管 切 石	1500 (1.014)	2900 (1.023)
9	T.S.	53	男	"	"	1500 (1.015)	3100 (1.022)
10	S.U.	27	女	"	"	600 (1.024)	2500 (1.025)
11	T.K.	68	女	右腎盂結石症・左尿管結石症	右腎盂切石・左尿管切石	800 (1.010)	2650 (1.017)
12	S.H.	7	女	右膀胱尿管逆流	右尿管膀胱新吻合	400 (1.035)	800 (1.024)
13	T.M.	37	女	子宮癌・両側尿管狭窄	両側尿管皮膚瘻	500 (1.010)	4250 (1.008)
14	M.H.	74	男	前立腺肥大症	前立腺被膜下摘除	1400 (1.012)	3500 (1.016)
15	H.F.	78	男	"	"	1400 (1.012)	2030 (1.010)
16	S.M.	68	男	"	"	1200 (1.020)	3500 (1.020)
17	N.M.	48	男	膀胱頸部硬化症	膀胱頸部形成	1100 (1.030)	3000 (1.020)
18	G.Y.	57	男	前立腺癌	前立腺凍結・除 瘻	1000 (1.022)	3200 (1.010)
19	F.Y.	68	男	左 腎 出 血	腎 動 脈 造 影	1500 (1.015)	2100 (1.036)
20	M.S.	73	男	前立腺癌・腎不全	—	200 (1.010)	2000 (1.016)

Table 2. Maniton S 投与症例

症例 No.	氏 名	年齢 (歳)	性	病 名	術 名	尿 量 (比重)	
						投 与 前	投 与 後
1	A.A.	37	女	左 腎 結 石 症	左 腎 部 分 切 除	2500 (1.010)	1655 (1.023)
2	U.Y.	49	女	"	"	1600 (1.008)	1600 (1.012)
3	K.K.	48	男	"	"	1800 (1.006)	2100 (1.020)
4	Y.H.	40	男	"	"	900 (1.012)	2040 (1.020)
5	K.M.	32	男	"	"	1600 (1.012)	2300 (1.014)
6	O.O.	43	男	"	"	1400 (1.008)	2000 (1.020)
7	N.T.	74	男	"	"	800 (1.017)	1400 (1.022)
8	Z.T.	67	男	"	"	1200 (1.010)	2440 (1.015)
9	K.M.	38	男	"	"	1200 (1.016)	1200 (1.026)
10	S.S.	45	男	"	"	1200 (1.018)	1600 (1.021)
11	K.I.	39	女	"	左 腎 盂 腎 杯 切 石	600 (1.020)	1200 (1.027)
12	T.S.	43	男	右 腎 結 石 症	右 腎 部 分 切 除	1400 (1.012)	1600 (1.029)
13	Y.K.	55	男	両 腎 結 石 症	"	2200 (1.023)	2600 (1.010)
14	H.F.	39	男	右 腎 結 石 症	"	1600 (1.014)	1600 (1.010)
15	M.T.	23	女	右 腎 膿 瘍	"	900 (1.014)	2700 (1.022)
16	S.E.	29	男	右 水 腎 症	右 腎 盂 形 成	1300 (1.016)	2200 (1.030)
17	R.T.	20	女	神 經 芽 細 胞 腫	腫 瘍 切 除	500 (1.020)	1700 (1.034)
18	H.H.	33	女	左膀胱尿管逆流	左尿管膀胱新吻合	700 (1.020)	2500 (1.010)
19	T.I.	73	男	膀 胱 癌	膀 胱 部 分 切 除	1000 (1.015)	1600 (1.020)
20	S.K.	72	男	前立腺肥大症	前立腺被膜下摘除	1200 (1.018)	2230 (1.018)

使用薬剤

Fructon M₃ は fructose 10 w/v % と mannitol 15 w/v % を含有する 500 ml の点滴用高張注射液で、Maniton S は mannitol 20 w/v % を含有する 300 ml の点滴用高張注射液である。両者にともに含まれている mannitol は白色針状結晶または斜方柱状結晶で次のとき化学構造式を有し、分子量は 182 である。



Sorbitol と同じく 6 炭糖 alcohol の一種で甘味があり、23~24°C の sodium borate 溶液中で強い右旋性を示す。融点は 166~168°C で沸点は 3.5 mmHg 下にて 290~295°C である。また、mannitol の 1 g は 5.5 g の水に溶け熱湯には実によく溶解する。alcohol にはわずかに溶解するのみで ether には不溶である。また安定性が非常に大であるため高压高温滅菌することができる。化学的性質としては糖 alcohol としての

一般的性質を示し、Fehling 溶液を還元せず、硝酸および臭素で弱く酸化すると D-fructose と D-mannose を生じ、強く酸化すると D-mannosaccharic acid になる。また mannitol は生体内ではほとんど代謝されず糸球体から自由に濾過され、尿細管中では再吸収されない。

使用方法および検査方法

Table 3 に示した 39 例の泌尿器手術患者には、その術中および術後 1~3 日間 Fructon M₃ (Fructon M₃ 群) または Maniton S (Maniton S 群) を他の点滴とは別に 1 日 1 vial 点滴静注し、術前および術後 1~3 日後の比較検討を次の項目についておこなった。すなわち、尿量、BUN、血清中の creatinine、Na⁺、K⁺、Cl⁻ と Ht および PSP (15 分値、2 時間総値) である。腎不全の 1 例については 5 日間 Fructon M₃ を 1 日 1 vial 点滴静注し、その投与前後について、前述の各項目にわたって比較検討をおこなった。

結 果

尿量 (Fig. 1, 2): Fructon M₃ 群についてみると、全例、投与前に比し投与後に著明な尿量の増加が認められた。平均値では投与前は 1,035 ml、投与後は

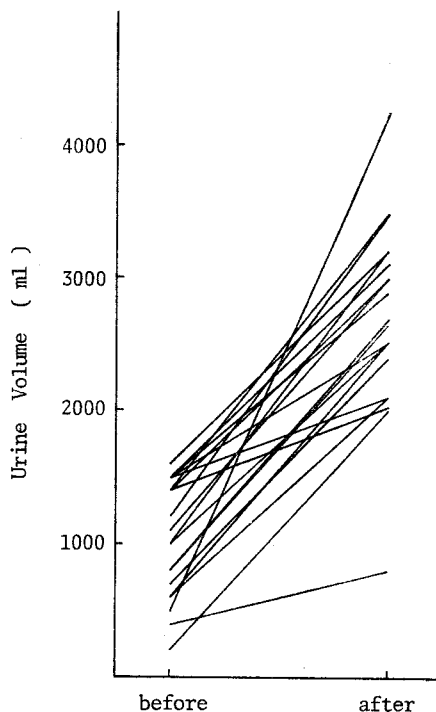


Fig. 1. Variations of urine volume before and after administration of Fructon M₃.

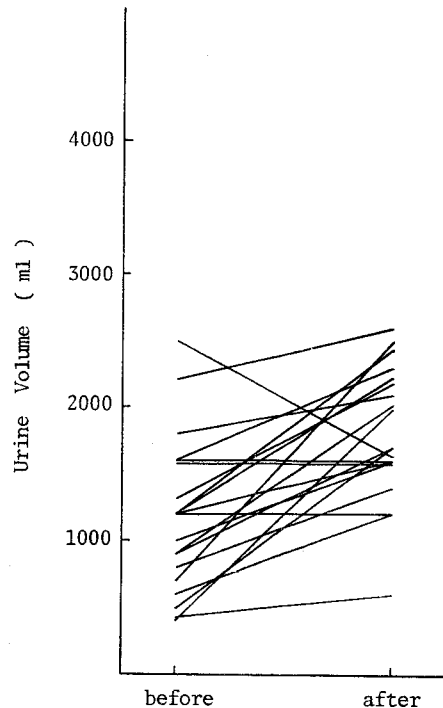


Fig. 2. Variations of urine volume before and after administration of Maniton S.

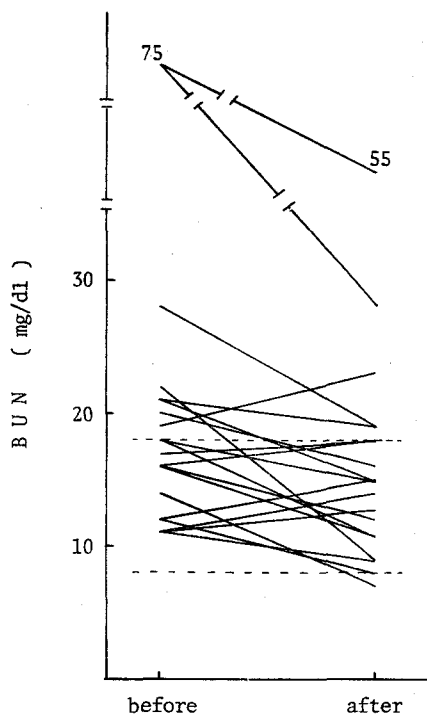


Fig. 3. Variations of BUN level before and after administration of Fructon M₃.

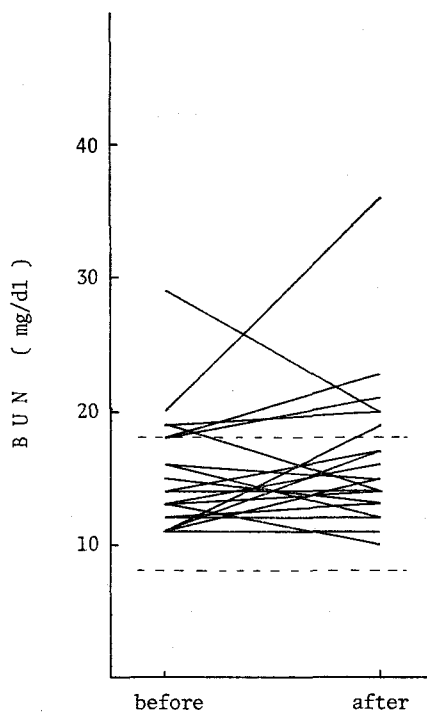


Fig. 4. Variations of BUN level before and after administration of Maniton S.

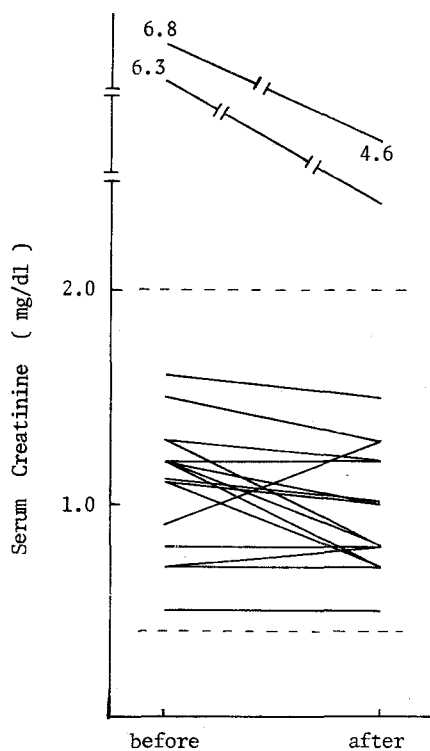


Fig. 5. Variations of serum creatinine before and after administration of Fructon M₃.

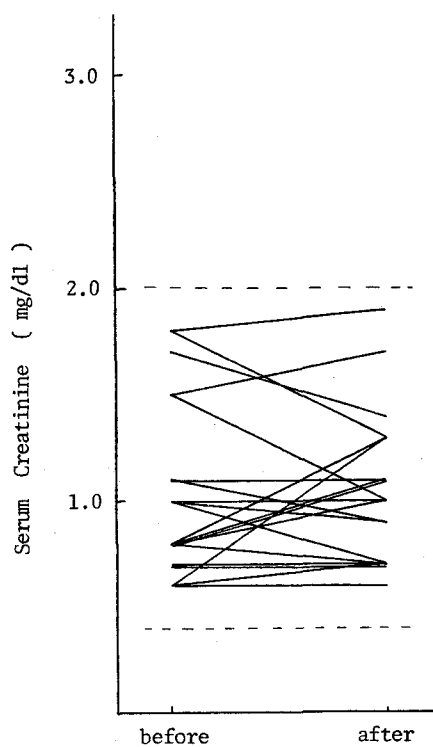


Fig. 6. Variations of serum creatinine before and after administration of Maniton S.

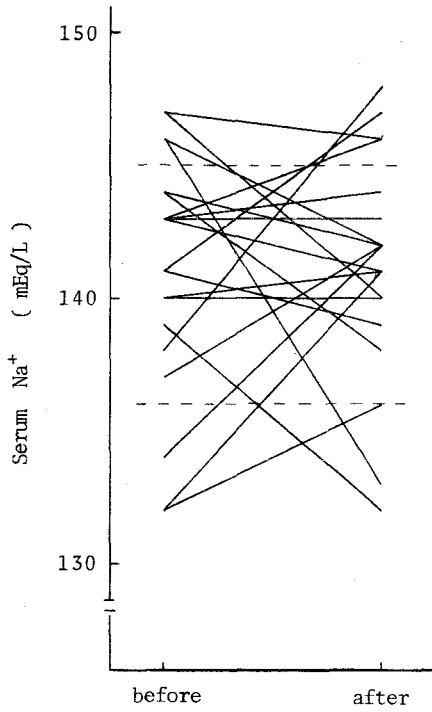


Fig. 7. Variations of serum Na^+ level before and after administration of Fructon M_3 .

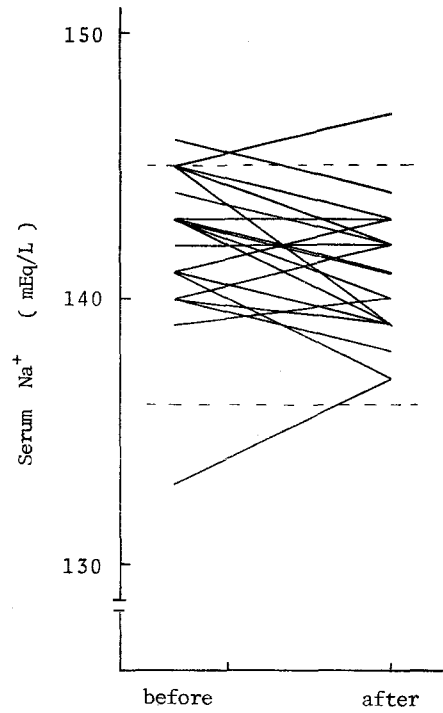


Fig. 8. Variations of serum Na^+ level before and after administration of Maniton S.

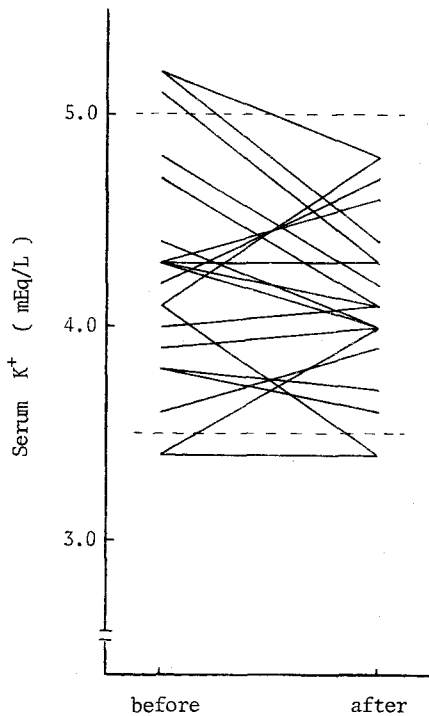


Fig. 9. Variations of serum K^+ level before and after administration of Fructon M_3 .

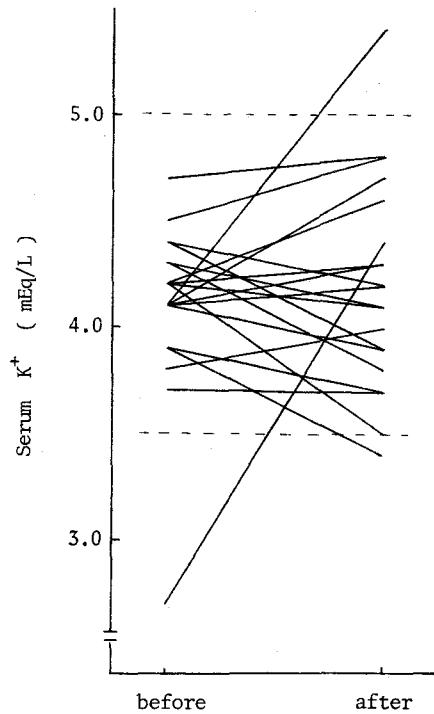


Fig. 10. Variations of serum K^+ level before and after administration of Maniton S.

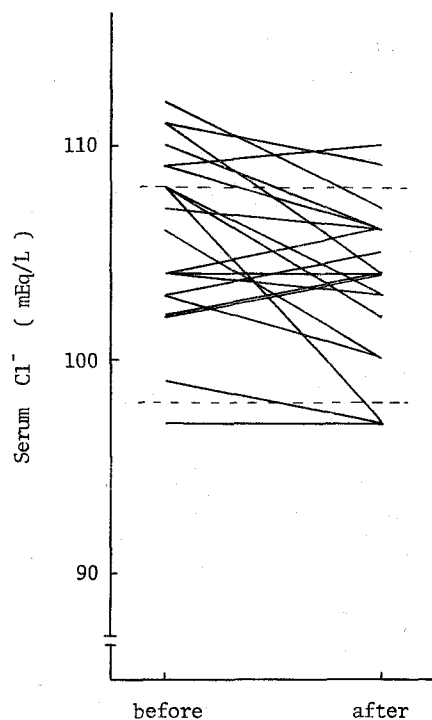


Fig. 11. Variations of serum Cl^- level before and after administration of Fructon M_3 .

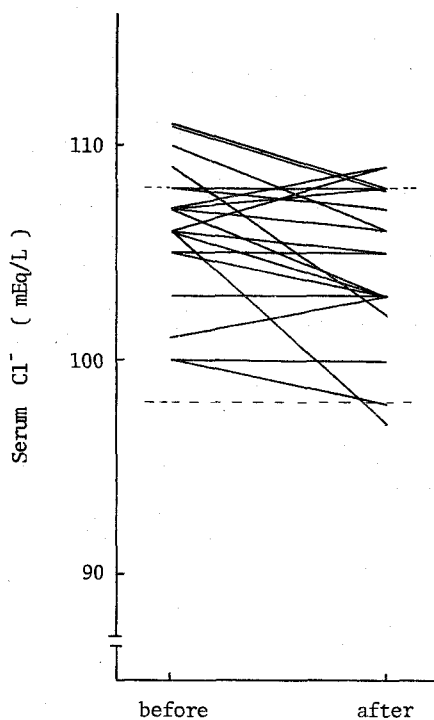


Fig. 12. Variations of serum Cl^- level before and after administration of Maniton S.

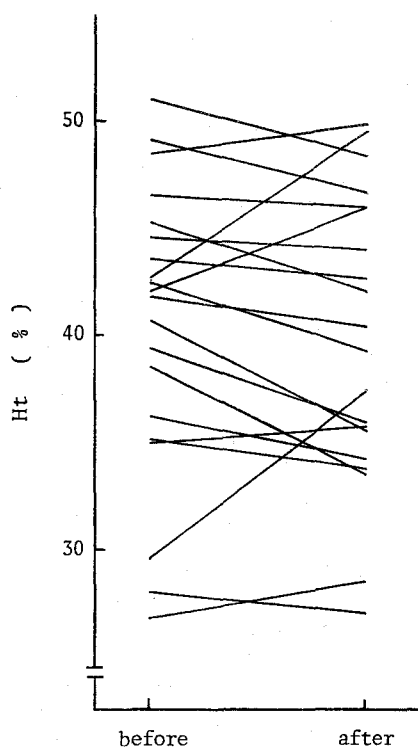


Fig. 13. Variations of Ht value before and after administration of Fructon M_3 .

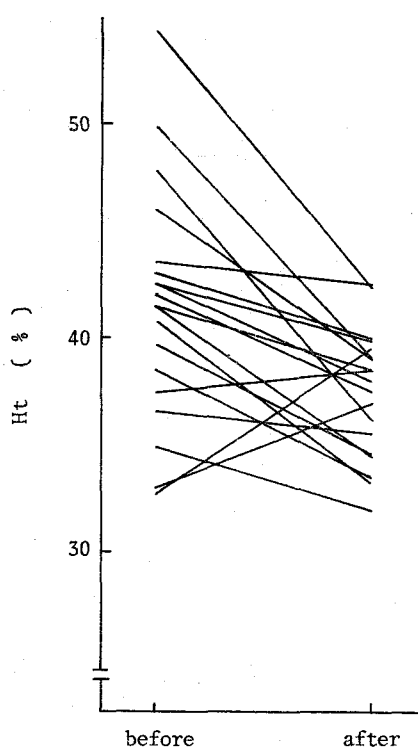


Fig. 14. Variations of Ht value before and after administration of Maniton S.

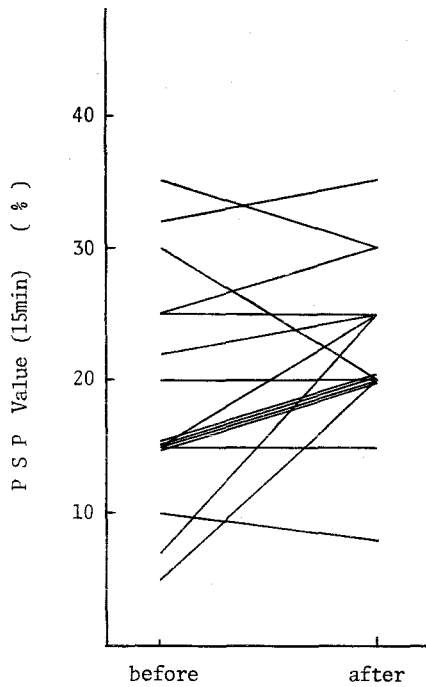


Fig. 15. Variations of PSP value (15 min) before and after administration of Fructon M₃.

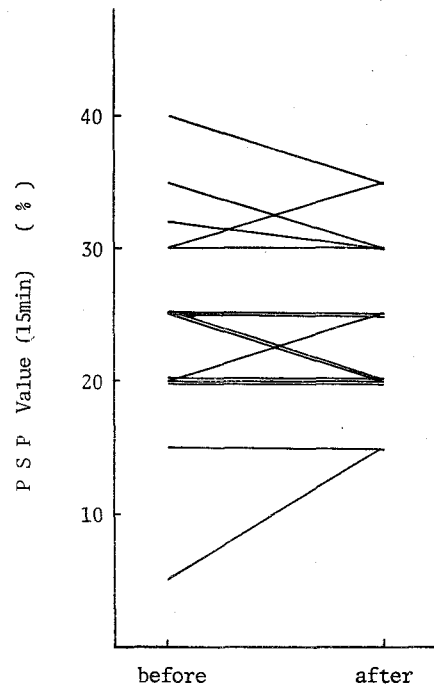


Fig. 16. Variations of PSP value (15 min) before and after administration of Maniton S.

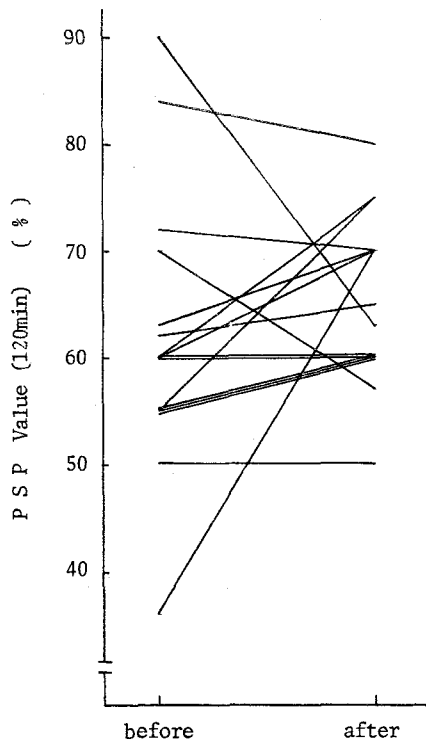


Fig. 17. Variations of PSP value (120 min) before and after administration of Fructon M₃.

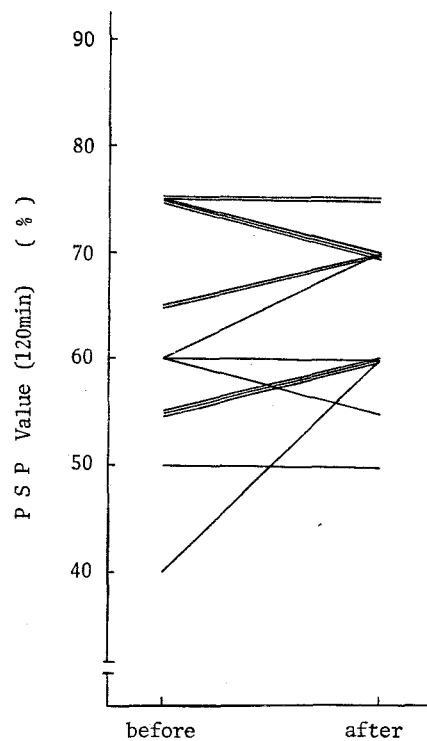


Fig. 18. Variations of PSP value (120 min) before and after administration of Maniton S.

Table 3. 術式または疾患別による症例

術 式	Fructon M ₃ 群	Maniton S 群
腎 部 分 切 除 術	4	14
腎 盂 腎 杯 切 石 術	0	1
腎 摘 出 術	2	0
腎 尿 管 全 摘 出 術	1	0
腎盂または尿管切石術（含腎盂形成術）	4	1
神経芽細胞腫切除術	0	1
尿管膀胱新吻合術	1	1
尿管皮膚瘻術	1	0
膀胱部分切除術	0	1
前立腺被膜下摘除術	3	1
膀胱頸部形成術	1	0
前立腺凍結手術	1	0
腎動脈造影	1	0
腎 不 全	1	0
計	20	20

2,697 ml であった。Maniton S 群についてみると、1 例において Maniton S 投与前の値 2,500 ml に対し投与後は 1,655 ml と減少していたが、残りの19例においては投与後の尿量は投与前の尿量に同じか、増加していた。平均値で示すと投与前は 1,280 ml、投与後は 1,913 ml であった。

BUN (Fig. 3, 4): Fructon M₃ 群では6例に投与後 BUN 値の軽度上昇がみられたが、残りの14例においては投与後低下がみられた。全体的にみて投与前後における BUN 値の変動は少ないといえる。Maniton S 群においても Fructon M₃ 群とはほぼ同様の傾向を示したが、1 例のみ一過性に、投与後 BUN 値の上昇が認められた。ただしその後の経過観察によれば、投与前値近くに復した。平均値では Fructon M₃ 群では投与前 22.7 mg/dl、投与後 16.7 mg/dl、Maniton S 群では投与前 15.3 mg/dl、投与後 16.6 mg/dl であった。

血清 creatinine (Fig. 5, 6): Fructon M₃ 群では、20例中18例における血清 creatinine 値は、薬剤投与前後を通じ正常値内をわずかに変動するのみであった。残りの2例は両側尿管狭窄および腎不全であったが、これらの2例においては、投与後著明な血清 Cr 値の低下が認められた。平均値では投与前 1.7 mg/dl、投与後 1.2 mg/dl であった。Maniton S 群では、20例すべて投与前後を通じ血清 Cr の値は正常値内をわずかに変動するのみであった。平均値では投与前 1.0 mg/dl、投与後 1.1 mg/dl であった。

血清 Na⁺ (Fig. 7, 8): Fructon M₃ 群では2例に投与後軽度の低 Na⁺ 血症が、4 例に高 Na⁺ 血症が

みられた。Maniton S 群では投与後1例に軽度の高 Na⁺ 血症がみられたが、これらはすべて一過性であった。その他の症例においては、血清 Na⁺ 値は正常値内をわずかに変動するのみであった。平均値では Fructon M₃ 群では投与前後ともに 141 mEq/L、Maniton S 群では投与前 142 mEq/L、投与後 141 mEq/L であった。

血清 K⁺ (Fig. 9, 10): Fructon M₃ 群では1例に投与後軽度の低 K⁺ 血症、1 例に投与前値と同値の軽度の低 K⁺ 血症が認められ、Maniton S 群では投与後1例に高 K⁺ 血症、1 例に軽度低 K⁺ 血症が認められた。残りの症例では投与前後の血清 K⁺ 値は正常範囲内をわずかに変動するのみであった。平均値では Fructon M₃ 群では投与前 4.2 mEq/L、投与後 4.1 mEq/L、Maniton S 群では投与前 4.1 mEq/L、投与後 4.2 mEq/L であった。

血清 Cl⁻ (Fig. 11, 12): Fructon M₃ 群では、投与後3例に軽度の低 Cl⁻ 血症が、1 例に軽度の高 Cl⁻ 血症が認められ、Maniton S 群では、投与後1例に軽度の低 Cl⁻ 血症が、2 例に軽度の高 Cl⁻ 血症がみられた。その他の症例では投与後の血清 Cl⁻ 値は正常値を示した。平均値では、Fructon M₃ 群では投与前 105 mEq/L、投与後 103 mEq/L、Maniton S 群では投与前 106 mEq/L、投与後 105 mEq/L であった。

Ht (Fig. 13, 14): 手術による出血および輸血のため、利尿剤投与前後の正確な Ht 値の比較検討はできないが、輸血は全症例において出血量と同量もしくはやや少なめにおこなない、症例によっては輸血のおこなわれていない場合もある。よってこの場合、利尿剤投与後の Ht 値の低下は当然であるが、上昇は問題となる。そこで Ht 値の上昇例をみてみると、Fructon M₃ 群では5例、Maniton S 群では3例にこの Ht 値の上昇が認められた。ただしこれらの Ht 値の上昇は一過性であった。平均値は、Fructon M₃ 群では投与前は40.3%、投与後は39.3%であり、Maniton S 群では投与前は41.6%、投与後は37.7%であった。

PSP (Fig. 15~18): 投与前後の PSP 検査は、Fructon M₃ 群20例中16例、Maniton S 群同じく20例中15例に対してのみおこなわれた。Fructon M₃ 群では15分値では4例に、120分値でも4例に術後 PSP の低下がみられた。これら症例に施行された手術は、腎部分切除術、腎摘出術、尿管膀胱新吻合術であった。Maniton S 群では15分値では5例に、120分値では4例に投与後 PSP の低下がみられた。これら症例に施行された手術はすべて腎部分切除術であった。PSP 平均値は、Fructon M₃ 群では投与前は15分値19%、120

分値62%, 投与後は15分値22%, 120分値65%で, Maniton S 群では投与前は15分値24%, 120分値63%, 投与後は15分値24%, 120分値65%であった。

副作用: Fructon M₃ 群および Maniton S 群いずれにおいても, 急速な点滴により一過性に血圧上昇をきたし, 口渴を訴える症例が多かった。これ以外には特記すべき副作用は認められなかった。

考 察

1945年, Selkurt¹⁰⁾ が, mannitol は手術や麻酔による腎機能の低下を防ぐ特性を有すると述べて以来, この薬剤は多くの研究者の注目をひくようになった。また1963年に Lilien ら⁴⁾ は mannitol は血漿と赤血球の相関を変え, その結果血液粘稠度の低下, 腎血管抵抗の低下をきたし, 腎血流量を増加させる特異的な効果を有していると述べ, 急性阻血性腎不全の予防に mannitol を使用するの合理的であると述べている。Powers ら⁹⁾ は, 1964年にイヌを用いての腎不全の実験において, 急性腎不全発生前に mannitol を投与しておく, 急性腎不全の予防効果があることを見いだした。また当教室の高橋ら¹¹⁾ も1975年にウサギを用いての阻血腎の機能回復に関する実験において, 腎阻血1時間前に mannitol を投与すると, 阻血解除後の腎機能障害が少ないことを証明した。

以上のことから, 手術後に腎不全発生の可能性のある場合, すなわち高齢者の手術や, 腎摘除術, 腎部分切除術など腎に関係する手術においては, その術中および術後に mannitol を投与することは, 腎不全発防止に有効な手段と考えられる。

このような発想のもとに, われわれは手術あるいは麻酔による侵襲のために術後腎機能障害発生の可能性のある症例39例, およびすでに腎不全をきたしている症例1例に対して, Fructon M₃ または Maniton S を術中および術後に使用し, その効果を検討した。その結果 Fructon M₃ 群および Maniton S 群のいずれにおいても, これらの薬剤投与後, それ以前を上まわる多尿をきたした。ただ Fructon M₃ 投与群のほうが術後の尿量がより多いようであった。これは, 同じ1本の投与でも輸液量が Fructon M₃ の方が200ml 分, Maniton S より多いことと, その中に含まれる mannitol の絶対量も Fructon M₃ の方がやや多いことによるものと考えられる。

また Fructon M₃ および Maniton S 投与による BUN, 血清中の creatinine, Na⁺, K⁺ および Cl⁻ の変動をみたところ, いずれの症例においても, これらの値は投与前後において多少の変動を示したのみで,

とくに臨床的に問題はなかった。さらに PSP 値による腎機能の推移をみても, Fructon M₃ 群および Maniton S 群のいずれにおいても, 軽度の腎機能低下が認められた腎摘出術, 腎部分切除術症例などの数例を除いて, 腎機能は不変もしくは改善されていた。とくに上部もしくは下部尿路の通過障害が手術によって除去された症例においては, 投与後腎機能の著明な改善が認められた。以上, 尿量, BUN, 血清中の creatinine, Na⁺, K⁺, Cl⁻, および PSP の推移よりみるならば, Fructon M₃ あるいは Maniton S を術中および術後に投与することにより, 手術および麻酔により発生する腎機能障害をある程度予防することも可能であると考えられる。ただ Fructon M₃ 群, Maniton S 群の両群ともに数例ずつみられた, 投与後の Ht 値の上昇, すなわち脱水と急速な点滴による一過性の血圧上昇との2つの副作用については注意を要する。前者に対しては他の電解質輸液のじゅうぶんな補給が必要であるし, 後者に対しては高血圧患者および心不全患者に投与する場合など, 細心の注意が望まれる。

なお Fructon M₃ と Maniton S の両者を比較した場合, Fructon M₃ は fructose も含有しているため栄養補給の意味もあること, 冬期でも mannitol の析出がより起こりにくいこと, 他剤との混合がより容易であることの3点において, Maniton S より臨床的に使いやすいということができよう。しかしいずれの薬剤もその基本的な作用機序においては, なんら変わらないことはもちろんである。

結 語

京都府立医科大学泌尿器科の入院患者40例に対し, 主として術後の腎機能障害予防の目的で Fructon M₃ または Maniton S を投与し, その効果を検討した。

1) Fructon M₃ または Maniton S 使用後は非常に良好な利尿状態が得られた。

2) Fructon M₃ 群, Maniton S 群のいずれにおいても BUN, 血清 creatinine, 血清電解質 (Na⁺, K⁺, Cl⁻) および Ht にとくに大きな変動は認められなかった。

3) Fructon M₃ 群, Maniton S 群のいずれにおいても, 腎部分切除術または腎摘出術を施行した一部の症例を除き, PSP 値は不変あるいは改善した。

4) Fructon M₃ 群, Maniton S 群のいずれにおいても特記すべき副作用はなかった。ただし軽度の脱水と一過性の血圧上昇はときどき認められ, 注意が必要であると思われた。

稿を終るに臨み、御校閲いただいた渡辺 洪教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Barry, K. G. and Malloy, J. P.: J.A.M.A., **179**: 510, 1962.
- 2) Boda, A. and Landmesser, C.M.: Anesthesiology, **22**: 781, 1961.
- 3) 近藤彦三郎：滲透圧利尿剤マンニトール注射液文献集 No. 2, 日研化学(株)編.
- 4) Lilien, O. M., Jones, S. G. and Mueller, C. B.: Surg. Gynec. & Obst., **117**: 221, 1963.
- 5) 松浦俊平・竹村秀雄・麻生武夫：フルクトン M_3 注射液文献集, 大鵬薬品工業(株)編.
- 6) Mazze, R. I., Schwartz, F. D., Slocum, H. C. and Barry, K. G.: Anesthesiology, **24**: 279, 1963.
- 7) 三矢英輔・蔡 衍欽・山内記世之・佐分光雄・福島賢秀：滲透圧利尿剤マンニトール注射液文献集 No. 2, 日研化学(株)編.
- 8) Parry, W.L., Schaefer, J.A. and Mueller, C.B.: J. Urol., **789**: 1, 1963.
- 9) Powers, S. R., Boba, A., Hostnik, W. and Stein, A.: Surgery, **55**: 15, 1964.
- 10) Selkurt, E. E.: J. Urol., **88**: 333, 1962.
- 11) 高橋 徹・小田完五・大江 宏：日泌尿会誌, **64** 739, 1973.
- 12) Weiss, D. I., Shaffer, R. N. and Wise, B. L.: Arch. Ophthalm., **68**: 341, 1962.
- 13) Wise, B. L. and Chater, N.: J. Neurosurg., **19**: 1038, 1962.

(1976年10月1日迅速掲載受付)