— 原 著 —

脳圧降下剤の臨床的研究

I. 投与方法を異にするマニトールの効果と反跳現象について

野手 洋治

日本医科大学脳神経外科学教室 (主任: 中沢省三教授)

A study of mannitol on the reduction of raised intracranial pressure and on its rebound phenomenon

Yoji Node

Department of Neurosurgery, Nippon Medical School

Since the discovery of intravenous administration of a glucose solution to reduce the cerebrospinal fluid pressure by Weed and McKibben, the treatment of intracranial hypertension with hypertonic solution has been widely used in the neurological field. Javid and Settlage demonstrated the clinical usefulness of intravenous administration of urea have been reported, such as rebound phenomenon, inflammatory reaction of vessels, hemoglobinuria and so on. These side effects are not observed in intravenous administration of mannitol. Therefore, the mannitol solution has been widely used in the management of raised intracranial pressure (ICP). This paper reports on the effect of hypertonic solution of mannitol on raised intracranial pressure by use of the method of epidural pressure recordings of 45 postoperative patients.

The diagnoses of the above patients were as follows: 23 cerebral aneurysms, 14 brain tumors, 6 hypertensive intracerebral hemorrhages and 2 cerebral contusions. Two groups were classified by the infusion dosage and the rate of mannitol. Group A: 0.5 g/kg of mannitol infused within 15, 30 and 60 minutes, and group B: 1.0 g/kg of mannitol infused within 30, 60 and 90 minutes.

Results:

1) Over 23% reduction of ICP was observed in every group by the administration of mannitol solution as compared with the average of the initial ICP levels. In group B, the faster the infusion rate was, the lower was the level of raised ICP.

2) In every group, the slower the infusion rate of the same dosage of mannitol solution, the longer the reduction time of ICP lasted.

3) A rebound phenomenon was found in 12% of all administered cases.

It was concluded that the optimal dosage and the rate of mannitol infusion was 0.5 g/kg within 60 minutes and/or 1.0 g/kg within 60 minutes.

Key words: mannitol, intracranial pressure, rebound

緒 言

脳神経外科領域において、頭蓋内圧の管理は最も重要な課題の一つである。頭部外傷、脳腫瘍、脳血管障害などの種々の疾患の治療中に発生する頭蓋内圧亢進は、脳循環を障害し脳代謝を低下させるばかりでなく、それが進行した場合には天幕切痕、または大後頭孔に脳陥頓を引き起こし、これによる脳幹の圧迫または脳

幹血行障害によって死を招くことが多々あるので、頭蓋内圧亢進の治療は即時患者の救命的な意義を有する。それゆえ頭蓋内圧亢進症状を有する患者の治療にあたって、まず第一に注意しなければならないのは、できるだけ速やかに頭蓋内圧を適正な値にまで下げることである。

一方、頭蓋内圧亢進は、経時的に刻々と変化するという特有な病態であり、その変化に対処する必要が生

じてくる。そこで、頭蓋内圧を正確にかつ連続的に測定し、適切な治療を施すことが、頭蓋内圧亢進患者に対する治療の基本方針である。

頭蓋内圧の測定部位は、腰部くも膜下腔、脳室内、頭蓋穹隆部くも膜下腔、硬膜上、および大泉門の五つがあげられる。また測定方法は、open manometer による方法、頭蓋内に balloon を挿入する方法、圧 transducer を用いる方法、telemetry による方法などがある。各方法いずれも長所・短所があるが、今回著者は硬膜上 transducer 法を用いて頭蓋内圧を測定した。

頭蓋内圧亢進に対する減圧療法は、手術療法と保存的療法の二つに大別される。保存的療法のうちの高張溶液療法は、現在最も広く用いられている脱水療法の一つである。この療法の作用機序は、血液の浸透圧を高め、浸透圧の差により脳組織内に貯留した液体成分を血管内に抽出させようとする方法である。

高張溶液の臨床応用としては、Weed and McKibben¹⁾ が 50% glucose の脳圧降下作用における有用性を発表した。投与後の反跳現象が著しく、より有効な物質として 1956 年に Javid and Settlage^{2,3)} により高張尿素溶液の臨床応用が報告され、かなり一般に用いられるようになった。しかしながら、この 30% 尿素液は脳圧降下作用は強力ではあるが反跳現象が強く、しかも静脈内投与において血管痛を有するほか、溶血作用を伴い血尿の発生がみられ静脈血栓を形成しやすい^{4,5)}、かつ投与された尿素の体外排泄が遅いため連続投与が困難である。さらに尿素は分解しやすいため加熱消毒を行うことができず、しかも溶解後は分解しやすいために、その都度調製しなければならないなどの欠点があったためあまり用いられなくなり、これに代わって安全度の高い mannitol が広く用いられ現在に至っている。一方 1961 年に、Virno ら⁶⁾ により脳圧降下作用が確かめられた glycerol は、mannitol とともに現在臨床で使われている薬剤であるが、この glycerol 療法については第 2 編に報告する。

1960 年 Scharfetter ら⁷⁾ は、腎糸球体ろ過測定に用いられていた mannitol が脳圧降下作用のあることを発表し、一方、Wise and Chater⁸⁾ により、高張 mannitol 溶液の脳圧降下剤としての臨床的有用性が確認された。その後現在に至るまで数多くの報告がなされている⁹⁻¹⁵⁾。しかしながら、至適と思われる投与方法、およびしばしば遭遇する反跳現象については一定した見解のないのが現状である。今回著者は mannitol 投与による頭蓋内圧の変動と、その効果につい

て具体的な検討を加え、至適投与方法や反跳現象の発現に対する若干の知見を得たので報告する。

研究材料および方法

症例は、昭和 55 年 4 月～56 年 9 月までに、日本医科大学付属病院脳神経外科に入院し開頭術を施行した患者の中から 45 例を選んだ。その内訳は脳動脈瘤 23 例、脳腫瘍 14 例、高血圧性脳内出血 6 例、脳挫傷 2 例である。患者の年齢は 29～72 歳にわたり平均 49.2 歳で、性別は男 27 例、女 18 例である。

頭蓋内圧モニターは、開頭術終了直後に硬膜上圧力計（硬膜上 transducer, Koningsberg 製 P-15）を、通常右または左前頭頭頂部の硬膜上に装着して行った。記録は transducer の bridge 回路に接続し、strain amp. を経て pen recorder（理化電器製 KA-52 H）に毎時間 6 cm の速度にて記録した。さらに一部の症例では、polygraph（日本光電製 RM-6000）にて全身血圧、心拍数、呼吸、脳波の同時記録も行った。記録時間は症例により様々であるが、通常 2～8 日間に及び平均 4 日間であった。本法を施行するにあたり、合併症は特に経験しなかった。また、体動などにより生ずる圧変化を区別するため、連続記録中に患者の状態を即時記入し、対応する臨床像の具体的な把握に努めた。Photo 1 は、使用中の頭蓋内圧測定装置を示したものである。

一方、投与した mannitol は、20% mannitol 溶液として使用した。投与方法は、A. 0.5 g/kg を 15, 30, 60 分間の間に投与終了する三つの group と、B. 1.0 g/kg を 30, 60, 90 分間の間に投与終了する三つの group の計 6 group に分けて比較した。すなわちそれぞれの group 投与にあたり、投与開始直前、投与終了直後、投与後最高 4 時間までの 1 時間ごとの平均頭蓋内圧（mean intracranial pressure, 以下

Photo 1 Photography of intracranial pressure recording

MICP と略す), および最大圧降下時間と最大圧降下率, また効果時間 (圧降下持続時間), そして反跳現象の出現頻度などについて具体的に検討した. なお MICP は, diastolic pressure に pulse pressure の $1/3$ を加えたものとした¹⁰⁾.

結 果

1. MICP の時間的変動

mannitol 点滴開始後, 程度の差はあれ全群ともに MICP の速やかな低下がみられた (Fig. 1, Table 1). その中でも, 0.5 g/kg 15 分間, 30 分間および 1.0 g/kg 30 分間, 60 分間投与群では投与直前の MICP と比較して, 投与終了直後の MICP は統計学上有意に低下を示した ($p < 0.01$).

2. 最大圧降下時間と最大圧降下率

(1) 最大圧降下時間

Fig. 2 に示すごとく, 0.5 g/kg 60 分間投与群では投与終了以前に最大圧降下を示したが, 他の投与群では投与終了後 10~22 分の間で最大圧降下を示した.

(2) 最大圧降下率

Fig. 3 に示すごとく, すべての投与群において 23% 以上 48% 以下の圧降下を示した. 0.5 g/kg 投与群では, 投与時間における有意差はなく平均 24% であった. しかし 1.0 g/kg 投与群では, 投与時間が短いほど圧降下率は高く, その中でも 1.0 g/kg 30 分間投与群は, 0.5 g/kg の投与群に対し統計学上でも有意な圧降下率を示した (0.5 g/kg 15 分間 および 30 分間投与群に対して $p < 0.01$, 0.5 g/kg 60 分間投与群に対して $p < 0.05$). すなわち本研究から明らかなことは, 1.0 g/kg 30 分間投与が最も高い圧降下率を示したことである.

3. 効果時間 (圧降下持続時間)

Fig. 1 The changes in ICP for the patients treated with mannitol

Table 1 ICP change after intravenous infusion of mannitol and glycerol

Drug	Dose (g/dkg)	Infusion Time (min)	No. of Cases	Initial MICP	Cange in MICP (mmHg)		
					Post infusion	1-hr period post infusion	2-hr period post infusion
Mannitol	0.5	15	12	38.85±11.94	34.55±12.52	32.56±11.00	39.47±14.73
		30	10	29.20±18.54	23.27±14.64	25.97±17.27	27.62±19.75
		60	8	27.43± 8.17	22.05± 8.74	21.20± 4.93	25.33± 8.19
	1.0	30	11	33.38±15.54	20.09±10.18	21.12±12.58	24.03±14.98
		60	9	35.77±18.92	23.01±10.51	23.67±11.57	27.05± 9.81
		90	10	30.80± 7.59	27.13± 7.14	25.43± 8.97	30.74± 9.43

MICP : mean Intracranial Pressure (mean±SD)

Fig. 2 Time to lowest ICP (mean±SD)

• P<0.05 ** P<0.01

Fig. 3 The percentage change from the pretreatment level of ICP

この関係を **Fig. 4** に示したが, mannitol 1.0 g/kg 投与群では, 0.5 g/kg 投与群に比べて効果が長く続くことが分かった. また, 0.5 g/kg および 1.0 g/kg 投与両群ともに, 投与時間が長いほど圧降下持続時間の長いことが分かった.

4. 反跳現象

Table 2 The percentage change from the pretreatment level of ICP with Rebound and non-Rebound phenomenon (mean±SD)

Drug	Dose (gm/kg)	Infusion time (min)	No. of Case	Rebound (-)		Rebound (+)	
				No. of Case	The percentage change (%)	No. of Case	The percentage change (%)
Mannitol	0.5	15	12	10	25.03 ± 19.52	2	15.35 ± 9.97
		30	10	9	24.71 ± 13.81	1	22.0 ± 0.0
		60	8	8	24.39 ± 24.92	0	/
	1.0	30	11	10	47.42 ± 24.08	1	55.30 ± 0.0
		60	9	8	40.23 ± 21.84	1	29.00 ± 0.0
		90	10	8	31.53 ± 18.49	2	22.80 ± 6.65

Fig. 4 Effective time (mean±SD)

Fig. 5 に示すごとく, mannitol 投与総計 60 例のうち, 7 例 (11.7%) に反跳現象がみられた. 各々の投与方法において, 各々 9~20% に反跳現象が出現したが, 0.5 g/kg 60 分間投与群のみ反跳現象が出現

Fig. 5 Rebound phenomenon

しなかった。Table 2 は、反跳現象が出現した群と出現しなかった群の最大圧降下率との関係を示したものであるが、各々の最大圧降下率と反跳現象との間には、特に一定の傾向は見い出せなかった。

考 察

頭蓋内圧亢進に対する薬物効果の条件は、頭蓋内圧降下作用が強くしかも長期に及び、また反跳現象が少なく、生体の他臓器に与える影響が少ないことである^{17,18)}。高張 mannitol 溶液は Wise and Chater⁹⁾により初めて脳圧降下剤として臨床的に使用されたものであり、 $C_6H_{14}O_6$ の分子式をもつ六炭糖アルコールの一種である。分子量 (182) が尿素の分子量 (62) よりも大きく、血液脳関門を通過し難く、尿素が細胞内に侵入分布するのに対して、mannitol は細胞外液にのみ分布するため、尿素より反跳現象が少ないとされている。また、静脈内投与による血管痛や血管外漏出による局所組織壊死などの局所刺激作用もなく、尿管細管において再吸収を受けずに排泄されるので、腎・心疾患が中等度であっても使用可能である。しかも化学的に安定していて排泄も速やかなので蓄積作用がなく、電解質のバランスに注意すれば連続投与も可能である。しかし、mannitol の水に対する溶解度は 18.2% にすぎず、溶解性に難点があり、使用時に加温溶解する必要が生じることがある。

一方、mannitol には脳血流量の増加作用があること¹⁹⁻²¹⁾、さらに脳血流量の増加は脳圧とは無関係に発現すること^{19,22)} などが最近諸家により報告されている。

mannitol の頭蓋内圧降下作用に関して、現在まで多くの研究がなされてきているが、James²³⁾ は 1.0 g/kg 以上使わないと有効な頭蓋内圧降下作用が得られず、上記投与による最大圧降下時間は平均 44 分 (18~120 分) であると報告している。Ferrer ら²⁴⁾ は、最大圧降下時間は mannitol の量とは無関係に 25~35 分であり、約 130 分の効果時間 (圧降下持続時間) があり、反跳現象は投与量とは無関係に 31.8% に出現するといっており、理想的な投与量は 1.0 g/kg であると述べている。しかしながら、これらの報告においては投与時間についての検討が加えられていない。一方 Miller ら¹²⁾ は、mannitol 0.5 g/kg 投与でも平均 34% の最大圧降下率が得られると報告しているし、少量 (0.25 g/kg ぐらい) および頻回の投与量が効果的であるという報告もある^{18,25,26)}。このように、従来まで mannitol の頭蓋内圧降下作用に関する研究はまちまちで、一定の結論に達するには至らなかった。その理由として個体差、頭蓋内圧亢進の程度および病態の違いなどがあげられるが、最も重要な理由の一つは、今までの報告では投与量と投与時間とを同時に考察していなかったということである。主として mannitol の投与量のみが問題にされ、どのくらいの量を、どのくらいの時間内に投与すべきか、という時間的要素を追求した論文はきわめて少なく、そのために一定の見解が見い出されえなかったものと思われる。今回著者は、投与量に加え投与時間にも着目し、前述のような結果を得ることができた。すなわち、mannitol 投与による頭蓋内圧の変動は、投与量および投与時間により一定でないことが分かった。頭蓋内圧は刻々と変化するものであり、その状況に応じた投与方法が要求されるわけであるが、常時頭蓋内圧を経時的に測定することは多くの臨床家にとって困難なことであり、一応の目安が必要とされてくる。今回の著者の研究によれば、理想的な投与方法の一応の目安は、mannitol 0.5 g/kg ならば 60 分間で、また 1.0 g/kg でも同様 60 分間で投与することで、これらの投与方法により圧降下持続時間も長く、かつ反跳現象もきわめて少ないものと結論できる。

結 論

1) 頭蓋内圧亢進を有する患者 45 例に対し、mannitol の投与方法を異にした頭蓋内圧降下作用を比較検討した。

2) 投与終了直後の MICP は、投与前に比し有意

に低下しており、最大圧降下率は 23~48% までであった。このうち、1.0 g/kg 投与群が 0.5 g/kg 投与群より最大圧降下率が高かった。0.5 g/kg 投与群では、各投与時間の差による有意な差はなかったが、1.0 g/kg 投与群では投与時間が短いほど圧降下率が高かった。

3) 反跳現象は全体の 11.7% に認められたが、0.5 g/kg 60 分間投与群では反跳現象はみられなかった。

その他の群では投与方法による有意な差はなかった。

4) 以上を総合して、0.5 g/kg 60 分間、1.0 g/kg 60 分間投与が圧降下持続時間が長く、しかも反跳現象も少ない至適な投与方法と考えられた。

稿を終えるにあたり、本研究に御助言、御助力を賜りました矢嶋助教授をはじめ、教室の諸先生に深く感謝致します。また、統計処理について御世話になりました明治製菓計数部の方々にも厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Weed, L.H., and McKibben, P.S.: Pressure changes in cerebrospinal fluid following intravenous injection of solution of various concentrations. *Am. J. Physiol.*, **48**, 512~530, 1914.
- 2) Javid, M., and Settlage, P.: Effect of urea on cerebrospinal fluid pressure in human subjects. *JAMA*, **160**, 943~949, 1956.
- 3) Javid, M.: Urea-new use of an old agent; Reduction of intracranial and intraocular pressure. *Surg. Clin. North Am.*, **38**, 908~928, 1958.
- 4) Bering, E.A., Jr., and Avman, N.: The use of hypertonic urea solutions in hypothermia. *J. Neurosurg.*, **17**, 1073~1082, 1960.
- 5) Stevenson, G.C., Jacobs, R.C., Ross, M.W., Collins, W.F., and Randt, C.T.: Effect of urea on central nervous system activity in the cat. *Am. J. Physiol.*, **197**, 141~144, 1959.
- 6) Virno, M., Chiavarelli, S., and Cantore, G.P.: Azione del glicerolo sull' edema cerebrale nel coniglio dopo craniectomia. *Gazz. Int. Med. Chir. Dig.*, **66**, 3509~3515, 1961.
- 7) Scharfetter, G., Hunziker, A., und Buhlmann, A.: Zur Osmotherapie der intracraniellen Drucksteigerung. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, **90**, 342~345, 1960.
- 8) Wise, B.L., and Chater, N.: Use of hypertonic mannitol solutions to lower cerebrospinal fluid pressure and decrease brain bulk in man. *Surgical Forum*, **12**, 398~399, 1961.
- 9) Schenkin, H.A., Goluboff, B., and Haft, H.: The use of mannitol for the reduction of intracranial pressure in intracranial surgery. *J. Neurosurg.*, **19**, 897~901, 1962.
- 10) Wise, B.L., and Chater, N.: The value of hypertonic mannitol solution in decreasing brain mass and lowering cerebrospinal fluid pressure. *J. Neurosurg.*, **19**, 1038~1043, 1962.
- 11) Miller, J.D.: The effects of hyperbaric oxygen at 2 and 3 atmospheres absolute and intravenous mannitol on experimentally increased intracranial pressure. *Eur. Neurol.*, **10**, 1~11, 1973.
- 12) Miller, J.D., and Leech, P.: Effects of mannitol and steroid therapy on intracranial volume-pressure relationship in patients. *J. Neurosurg.*, **42**, 274~281, 1975.
- 13) Marshall, L.F., Smith, R.W., Sauscher, L.A., and Schapiro, H.M.: Mannitol dose requirements in brain-injured patients. *J. Neurosurg.*, **48**, 169~172, 1978.
- 14) Brown, F.D., Johns, L., Jafer, J.J., Crockard, H.A., and Mullan, S.: Detailed monitoring of the effects of mannitol following experimental head injury. *J. Neurosurg.*, **50**, 423~432, 1979.
- 15) Levin, A.B., Duff, T.A., and Javid, M.J.: Treatment of increased intracranial pressure; A comparison of different hyperosmotic agents and the use of thiopental. *Neurosurgery*, **5**, 570~575, 1979.
- 16) Brock, M., and Hartung, C.: Glossary of definitions, standards and abbreviations. "Intracranial pressure; Experimental and clinical aspects" (Brock, M., and Dietz, H. eds.), p. 372~375, Springer-Verlag, Berlin, 1972.
- 17) Aviram, A., Peau, A., Czaczkes, J.W., and Ullmann, T.D.: Hyperosmolality with hyponatremia, caused by inappropriate administration of mannitol. *Am. J. Med.*, **42**, 648~650, 1967.
- 18) Raisz, L.G., Au, W.Y.W., and Scheer, R.L.: Studies on the renal concentrating mechanism. IV. Osmotic diuresis. *J. Clin. Invest.*, **38**, 1725~1732, 1959.
- 19) Brown, F.D., Johns, L., Jafar, J.J., Crockard, H.A., and Mullan, S.: Detailed monitoring of the effects of mannitol following experimental head injury. *J. Neurosurg.*, **30**, 50~54, 1969.
- 20) Meyer, J.S., Fukuchi, Y., Shimazu, K., Ohuchi, T., and Ericsson, A.D.: Abnormal hemispheric blood flow and metabolism in cerebrovascular disease. II. Therapeutic trials with 5% CO₂ inhalation, hyperventilation, and intravenous infusion of THAM and mannitol. *Stroke*, **3**, 157~167, 1972.
- 21) Seki, H., Ogawa, A., Mizoi, K., Yoshimoto, T., and Suzuki, J.: The effect of mannitol on cerebral circulation; Experimental focal cerebral infarction. The 5th Asian-Australian congress of neurological surgery, Manila, 1979.
- 22) Johnston, I.H., and Harper, A.M.: The effect of mannitol on cerebral blood flow. *J. Neurosurg.*, **38**, 461~471, 1973.
- 23) James, H.E.: Methodology for the control of intracranial pressure with hypertonic mannitol. "Intracranial Pressure IV" (Shulman, K., Marmarow, A., Miller, J.D., Becker, D.P., Hochwald, G.M., and Brock, M. eds.), p. 653~655, Springer-Verlag,

- Berlin, 1980.
- 24) Ferrer, E., Vila, F., and Isamaat, F. : Mannitol responses and histogram analysis in raised ICP. "Intracranial Pressure IV" (Shulman, K., Marmarow, A., Miller, J.D., Becker, D.P., Hochwald, G.M., and Brock, M. eds.), p. 648~652, Springer-Verlag, Berlin, 1980.
- 25) Kühner, A., Roquefeuil, B., and Viguie, E. : The influence of high and low dosage of mannitol 25% in the therapy of cerebral edema. "Advances in Neurosurgery; Brain edema" (Schürmann, K., Brock, M., and Reulen, H.J. eds.), p. 81~91, Springer-Verlag, Berlin, 1973.
- 26) Little, J.R. : Modification of acute focal ischemia by treatment with mannitol and high-dose dexamethasone. J. Neurosurg., **49**, 517~524, 1978.

(受付 : 1982 年 2 月 13 日)