

## III ピットフォールに気をつける

## 浸透圧利尿薬

マンニトールとグリセロールはどう違う？

*Osmotic diuretics*中口 博\*  
Hiroshi Nakaguchi山下 雅知\*\*  
Masatomo Yamashita

◆key words：マンニトール，グリセロール，脳梗塞，脳出血，心不全

## Q 浸透圧利尿薬で脳出血が増悪することがあるのですか？

まず浸透圧利尿薬による脳出血の治療の有効性に関しては、日本の『脳卒中治療ガイドライン2004』<sup>1)</sup>では、高張液グリセロール静脈内投与は頭蓋内圧亢進を伴う脳出血の急性期に推奨され(グレードB)、マンニトール投与が脳出血の急性期に有効とする明確な根拠はないが、進行性に頭蓋内圧が亢進した場合や mass effect に随伴して臨床所見が増悪した場合は考慮してもよいとされている。脳出血急性期のグリセロール投与が推奨されるエビデンスとしては2編の日本の論文<sup>2)3)</sup>があげられているが、いずれも control 群との比較がないグリセロールの使用経験に基づく報告であり、脳出血に対する浸透圧利尿薬の有用性を証明した randomized controlled trial (RCT) はいまだないのが現状である。一方海外では、香港大学の Yu らがグリセロール使用群(107例)と未使用群(109例)の RCT の検討で両者の予後に統計的有意差がないとした報告<sup>4)</sup>があるように、急性期脳出血に対しては浸透圧利尿薬の点滴治療は必ずしも確立された方法ではない。

急性期の頭蓋内出血で止血が完成されていない状態で浸透圧利尿薬を使用すると、出血源である微小血管の圧迫が開放され、再出血する危険性があるとの意見があり<sup>5)~7)</sup>、日本ではマンニトールは急性期頭蓋内出血に対して使用禁忌となり、また基本的注意として、グリセロールは急性期頭蓋内出血には使用しないとされている。浸透圧利尿薬は脳内出血部の細胞障害性もしくは血管原性脳浮腫を軽減させることにより頭蓋内圧を低下させると考えられ、実際

にグリセロール、マンニトールの投与によりともに平均15~20mmHg 髄液圧が低下すると報告されており<sup>2)8)</sup>、頭蓋内出血超急性期に浸透圧利尿薬を多量投与すると、頭蓋内圧低下による再出血が生じる可能性が示唆される。しかし、大きな頭蓋内血腫を伴う症例では、多少の頭蓋内圧低下が再出血を惹起する可能性は低いと考えられ、浸透圧利尿薬を速やかに投与してその間に他の治療法(減圧開頭術、血腫除去術、脳低温療法、呼吸器管理など)を進めていくことが一般的には重要とされる。

また、凝固能異常や抗凝固薬・血小板凝集抑制薬などの投薬中においては数日間止血が完成されない場合もあるが、一般の高血圧性脳内出血では出血源となる脳内小血管の止血は6時間から最大12時間で完成されると考えられるため、浸透圧利尿薬の使用は発症後6~12時間以上たってからであれば問題ないであろう。なお文献的には、浸透圧利尿薬を急性期頭蓋内出血に使用し実際に脳出血が増大したことを統計学的に証明した論文は過去にはみられず、推論の域を出ない仮説であるという指摘もあり、必要であれば急性期出血に対しても浸透圧利尿薬をためらわずに使用するべきであるという意見もみられる。

浸透圧利尿薬は blood brain barrier (BBB) が破綻していない部分では脳浮腫を軽減すると考えられるが、脳内出血内では局所的に BBB が破綻しており、組織液に移行した浸透圧利尿薬が逆に血管内の水分を吸着し、血腫周囲の血管原性脳浮腫が増悪する可能性がある。とくに組織内で分解されないマンニトールではリバウンドを防ぐことが重要であり、比較的少量(200~300ml)を繰り返して投与する(1日2~4回、1日量は200gを超えない)ことで、ある程度対処可能とされる。グリセロールはリバウンド効果は少ないとされているが、やはり比

\* 帝京大学ちば総合医療センター脳神経外科講師

\*\* 同救急集中医療センター准教授

較的少量（200～300ml）を1～2時間かけて静注することを繰り返す（1日2回）ことが、血管原性浮腫の増悪を防ぐために重要と考えられる。

また後述するように、浸透圧利尿薬（とくにマンニトール）では投与直後の容量負荷による心不全の増悪と、その後の強い利尿作用による血管内脱水によって循環不全が生じる危険性があり、いずれも血圧低下により脳灌流障害を惹起する可能性がある。浸透圧が糖によって維持されている5%グルコース液や維持輸液製剤などは糖が使用された後は低張液となり血清浸透圧を減少させるため、利尿で失われた循環血液量を補うためには乳酸リンゲル液や0.9%食塩液などの晶質液を用いて血清浸透圧を維持しつつ循環血液量を保つ必要がある<sup>9)</sup>。また糖尿病患者ではグリセロールはナトリウム含有量が多いため、非ケトン性高浸透圧性昏睡の原因となることがあり、電解質・血糖のコントロールが重要である。いずれも脳出血周囲の血管原性脳浮腫の増悪の原因になるため、注意が必要である。

## Q 浸透圧利尿薬で脳梗塞が増悪することがあるのですか？

浸透圧利尿薬による脳梗塞の治療の有効性に関しては、日本の『脳卒中治療ガイドライン2004』<sup>1)</sup>では、高張グリセロール（10%）静脈内投与は、心原性脳塞栓症・アテローム血栓性梗塞のような頭蓋内圧亢進を伴う大きな脳梗塞の急性期に推奨され（グレードB）、マンニトール（20%）は脳梗塞の急性期に使用することを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はないとしている。脳出血と違って脳梗塞にはグリセロール投与が mortality・morbidity を改善させたとする複数の RCT<sup>2)~4)10)</sup>があり、6試験454例でのメタアナリシス<sup>11)</sup>では、グリセロールは発症後14日以内の死亡を有意に減少させるが、死亡は有意に減少させず、機能予後に関する効果は明らかでなかったとしている。グリセロールは、脳梗塞周囲浮腫の軽減作用・頭蓋内圧低下作用・脳代謝改善作用などにより、脳梗塞に対して有用であると考えられている。

一方マンニトールは、頭蓋内圧低下作用はグリセロールと同等にあるものの（マンニトールがグリセロールより若干頭蓋内圧低下作用が強いが統計学的有意差はないとする報告が多い）、①利尿作用が強いため血管内脱水になりやすいこと、②電解質異常が生じやすいため十分かつ適切な補液が必要であること、③リバウンド現象により逆に血管原性浮腫が

点滴後に増悪する可能性があることなどを考慮すると、中等度～軽度の脳梗塞に対する適応はないと考えられる。ただし、広範かつ重度の脳梗塞、とくに脳塞栓症後の脳浮腫に対しては、マンニトールの急速な頭蓋内圧低下作用を考え投与すべきとする報告もみられる。浸透圧利尿薬が有効な脳梗塞の病型は脳塞栓症とされているが、これは脳塞栓症は急性期以降再開通することが多く、その際は著明な脳浮腫もしくは梗塞内出血を伴うため頭蓋内圧亢進に対する処置が必要となるからである。

脳梗塞には、病前状態として循環血漿量が低下して慢性的な脱水症状が基礎にあることがとくに高齢者に多く、血管内脱水・易血栓形成性・末梢血管の灌流圧の低下などが背景となって脳梗塞が生じることも多いと考えられる。このような患者の急性期脳梗塞治療に多量の浸透圧利尿薬を投与して血管内脱水を助長すると、脳梗塞巣が拡大する可能性があると考えられる。一般的に Ht 45%以上の血液濃縮症（hemoconcentration）に関しては、浸透圧利尿薬を半量にすることや、場合によっては投与中止を検討する必要がある。とくにマンニトールは適切な補液なしで多量に使用すれば、著明な利尿作用により循環血液量が減少するため、hemoconcentration を伴う脳梗塞に使用すると症状が増悪する可能性がある。

一方グリセロールは腎排泄が10%のみであり、利尿作用が少ないため血管内脱水が生じにくく、また組織内で分解されるためリバウンドが少ないと考えられ、マンニトールと比し副作用が少ない薬剤である。ただし、溶血や血尿の予防のために果糖と NaCl が添加されており（果糖は赤血球の膜安定化作用があり、NaCl 添加によりグリセリン濃度を低くして高浸透圧を保っている）、高ナトリウム血症、腎不全の増悪、高浸透圧性糖尿病性昏睡などが生じる可能性がある。その際は血管原性脳浮腫の増悪により脳梗塞周囲の浮腫が進行する可能性があることを十分に考慮する必要がある。

## Q 浸透圧利尿薬で心不全が増悪することがあるのですか？

マンニトールやグリセロールなどの浸透圧利尿薬と投与すると、血管内が高浸透圧になることにより間質や細胞内から多量の水分が血管内に引き込まれ、これらの水分とナトリウムがやがて腎から排泄される。マンニトールはほとんど代謝を受けずに腎糸球体から濾過され、尿細管からもほとんど再吸収

されない。グリセロールは肝臓で代謝され、2/3はCO<sub>2</sub>として呼気から排泄され、残りは尿などに排泄される。このように頭蓋内圧低下作用は血漿浸透圧増加により脳から水分を引き出す機序によるもので、このためには腎機能が維持されていることが必要である<sup>12)</sup>。腎機能や心機能が低下している症例に急速に大量の浸透圧利尿薬を投与すると、腎臓から水分やナトリウムが排泄される前にいったん循環血液量が増加するため、心臓に大きな負荷がかかることになる。浸透圧利尿薬の生理食塩液に対する浸透圧比は約7（グリセロール）と5（マンニトール）であるため、数倍の容量負荷を行ったことになる。したがって、ERで心不全や肺うっ血の症例に対して浸透圧利尿薬を投与すると、肺水腫が悪化する可能性があり十分な注意が必要である<sup>13)14)</sup>。

心不全・腎不全が基礎疾患にあり脳浮腫をきたした症例に対して集中治療室でマンニトールやグリセロールを投与する場合にも、脳浮腫の改善効果以前にその投与自体が心不全を増悪させる危険性があるため、かなり厳重な水分管理が必要となる。そのためにはSwan-Ganzカテーテルを挿入してPCWP (pulmonary capillary wedge pressure)を測定し、浸透圧上昇による循環血液量の増加を相殺するようにCHDF (continuous hemodiafiltration)やECUM (extracorporeal ultrafiltration method)などにより除水を行う必要がある。この場合、抗凝固薬使用による出血の危険性にも注意が必要である。CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis)でも除水可能であるが、左室駆出率が大きく低下しているような症例では腹膜血流量は極端に減少しており、多くは除水困難である。PCWP測定と平行して血液浸透圧のモニタリングを行うと、より微妙な調整が可能となる。たとえば、グリセロール、マンニトールを使用する場合、まず浸透圧を295~305mOsm/lを目標に投与し、それでも脳浮腫の改善効果が得られないならば、さらに血液浸透圧を上昇させていくというように細かく設定していくといい。

## Q マンニトールとグリセロールはどう使い分けるのですか？

マンニトールは糖アルコールの一種でソルビトールの異性体である。糖尿病患者の甘味料として使用されるほか、負の溶解熱を持つためキャンディーなどに爽快感を出すのに使用されている。昆布の表面についている白い粉もマンニトールであり、自然界

に広く存在している。マンニトールの点滴により頭蓋内圧は平均15~20mmHg低下するとされ、とくに40~50分後に頭蓋内圧が最小となり、持続時間は3時間とされる<sup>15)</sup>。体内で代謝されないために、血清浸透圧が測定できる場合は、まず295~305mOsm/l程度を目標として投与を開始するが、重症例では310~330mOsm/lまでの多量投与も行うこともある<sup>9)</sup>。利尿作用が強く、投与1~2時間で1時間300ml以上の排尿が認められることも多く<sup>16)</sup>、電解質異常（低カリウム血症、高ナトリウム血症）などが生じやすいため晶質液の十分かつ適量の投与が重要である。上記のように、心不全が基礎にある患者に対して急速静注をすとうっ血性心不全・肺水腫を生じる可能性があり、また腎不全の患者には腎排泄量が増大することにより腎機能の増悪をきたす可能性があるため注意が必要である。

グリセリンは三価アルコールで甘味のある粘稠な無色の液体で、天然には油脂成分として多量に産生しており、工業的にはプロピレン（石油製品）から合成される。グリセロールに含まれる果糖は糖類中最も甘味が強く、果実・糖蜜中に存在している。グリセリンそのものの点滴では重度の溶血が生じることが知られているが、現在のグリセリン製剤は膜保護作用のある果糖を添加しており、またNaClを添加することでグリセリン濃度を減らすことが可能になり、溶血はほとんどみられなくなった。グリセロールの点滴により頭蓋内圧は平均15~20mmHg低下し、点滴約2時間後に頭蓋内圧が最小となり、約6時間効果が持続する。利尿作用はマンニトールと比べると緩徐で時間尿150mlを超えることはあまりない<sup>16)</sup>。グリセリン製剤に含まれる果糖はブドウ糖と同じ単糖類であり、体内で代謝されグリセロールと同様エネルギー源となる。グリセロールと合わせて脳代謝改善作用があるとされる。グリセロールは200mlあたり30mEqのナトリウムイオンを含んでおり、腎保護と血漿浸透圧上昇防止のために自由水の投与が必要であり、5%グルコース液、経胃管水分投与などを行って自由水を補う必要がある。ナトリウムの収支バランスを考えなければ高ナトリウム血症となる可能性がある。糖尿病患者に対しては非ケトン性高浸透圧性昏睡の誘因となる可能性があるため、慎重に投与する必要がある。上記のようにグリセロールは肝臓内（一部は組織内）で速やかに分解され、リバウンド現象もマンニトールほど強くなく、強力な利尿作用がないため重度の脱水などの合併症があまりみられず、相対的に副作用が少な

表1 グリセロールとマンニトールの比較

	グリセロール (グリセオール <sup>®</sup> )	マンニトール (マンニトール <sup>®</sup> )	
成分	10%グリセリン 5%果糖 0.9% NaCl	20%マンニトール	
投与量	1回200~500mlを1日1~2回、500mlあたり2~3時間かけて点滴静注する。投与期間は通常1~2週	D-マンニトールとして、1回体重1kgあたり1.0~3.0g (5~15ml)を点滴静注。ただしD-マンニトールとして1日200gまで。投与速度は100ml/3~10min	
抗脳浮腫効果	頭蓋内圧降下作用	2+	2+
	作用発現時間	速	最速
	効果持続時間	中	短~中
	反跳現象	±	+
脳循環代謝	脳血流増加作用	+	+
	脳代謝賦活作用	+	-
全身性効果	利尿作用	+	2+
	カロリー補給作用	+	-
副作用	溶血作用	±	±
	水・電解質異常	±	±
	腎・心不全増悪	±	+
	非ケトン性高浸透圧脳症	±	±
	糖尿病増悪	±	±
禁忌	先天性グリセリン・果糖代謝異常症	急性頭蓋内出血	
慎重投与	①心臓・循環器系障害、②腎障害、 ③尿崩症、④糖尿病	①脱水、②尿閉または糖尿病性腎症などの腎機能障害、③全身疾患(心疾患・肝疾患など)による腎機能低下、④高齢者	

(伊藤義彰, 福内靖男: 抗浮腫薬. Modern Physician 16: 1008-1010, 1996. より引用・改変)

い薬剤といえる。

このように、マンニトールとグリセロールはおのおの長所短所があり個々のケースで適切な薬剤選択をする必要がある(表1)。しかし、脳出血・脳梗塞とともに、マンニトールはエビデンスレベルが低いため、一般的にはグリセロールが浸透圧利尿薬を使用する場合の第一選択と考えられる。頭蓋内圧低下作用はマンニトールとグリセロールはほぼ同等(もしくはややマンニトールが上)と報告されている。マンニトールがグリセロールよりすぐれているのは、投与後より短時間で頭蓋内圧を低下させることができる点である。そのため脳出血・脳梗塞のサイズが大きく脳浮腫が強い最重症例に関しては来院直後からマンニトールの急速静注を行い、その間にしかるべき検査・処置(減圧開頭、血腫除去術、バルビター

ル昏睡療法、脳低温療法、人工呼吸器により過換気による頭蓋内圧低下作用など)を行うとよいであろう。その際はマンニトールの強力な利尿作用やリバウンド効果に配慮する必要がある。繰り返しになるが、腎不全・心不全がある患者には両者とも慎重投与が必要である。急性期以降にも浸透圧利尿薬を使用するときは、全身管理が十分できる環境(集中治療内など)であればマンニトール使用も十分に可能であるが、一般病棟での使用に際しては合併症が少ないグリセロールが適していると思われる。

#### 【文 献】

- 1) 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 他: 脳卒中治療ガイドライン2004, 協和企画, 東京, 2004.
- 2) 福内靖男, 平井秀幸, 伊藤圭史, 他: 高張グリセロー

- ル静脈内投与による神経疾患の治療；I. 10% (W/V) グリセロール加生理食塩液 (CGA2P) の臨床効果について. 臨床と研究 55 : 929-937, 1978.
- 3) 後藤文男, 田崎義昭, 福内靖男 : 高張グリセロール静脈内投与による神経疾患の治療；II. 10% (W/V) グリセロール, 5% (W/V) フルクトース加生理食塩水 (CG-A30) の臨床効果について. 臨床と研究 55 : 2327-2335, 1978.
  - 4) Yu YL, Kumana CR, Lauder IJ, et al : Treatment of acute cerebral hemorrhage with intravenous glycerol : A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Stroke 23 : 967-971, 1992.
  - 5) Lazorth G, Campan L : Brain edema, symptomatology, clinical forms, diagnosis and treatment. Vinken & Bruyn 16 : 186-208, 1974.
  - 6) 富永雄幸, 西村誠一郎 : CG-A30 (グリセロール製剤) の使用経験. 現代の診療 19 : 1418-1422, 1977.
  - 7) Bouzarth WF, Tuclsen AC : Factors influencing subdural hematoma formation in the dog. JAMA 199 : 567-569, 1967.
  - 8) Biestro A, Alberti R, Galli R, et al : Osmotherapy for increased intracranial pressure : Comparison between mannitol and glycerol. Acta Neurochir 139 : 725-733, 1997.
  - 9) 坂本哲也 : 輸液治療計画に組み込まれる製剤 脳圧下降薬. 内科 82 : 676-679, 1998.
  - 10) Bayer AJ, Pathy MSJ, Newcombe R : Double-blind randomized trial of intravenous glycerol in acute stroke. Lancet 1 : 405-408, 1987.
  - 11) a'Rogvi-Hansen B, Boysen G : Glycerol treatment in acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev : CD000096, 2000.
  - 12) Jackson EK : Diuretics. In : Hardman JG, Limbird LE, ed. Goodman and Gilman's THE Pharmacological Basic of Therapeutics. 9th ed, McGraw-Hill, New York, 1996, pp 695-697.
  - 13) 日本医薬品集フォーラム監 : 濃グリセリン・果糖. 日本医薬品集 ; 医療薬2008, じほう, 東京, 2007, pp 755-756.
  - 14) 日本医薬品集フォーラム監 : D-マンニトール. 日本医薬品集 ; 医療薬2008, じほう, 東京, 2007, pp 2372.
  - 15) Sorani MD, Manley GT : Dose-response relationship of mannitol and intracranial pressure : A meta-analysis. J Neurosurg 108 : 80-87, 2008.
  - 16) 石井昌三, 坪川孝志, 都留美都雄, 他 : グリセロール (C-GA30) の臨床成績 グリセロール (CG-A30) の頭蓋内圧亢進に対する臨床効果 ; とくにマンニトールとの二重盲検法による薬効検定. 新薬と臨床 26 : 1791-1815, 1977.

# 救急医学

2008年

# 4

月号

好評発売中!

定価2,310円(税込)

特集●研修・当直医必携シリーズ② 循環器救急