

症 例

Neuroleptanesthesia (NLA) 後の doxapram の効果

武井 弘子 西村 チエ子 高山 正三
 萱場 泓郎 清野 誠一

信州大学医学部麻酔学教室

THE EFFECT OF DOXAPRAM FOLLOWING
 NEUROLEPTANESTHESIA

Hiroko TAKEI, Chieko NISHIMURA, Shozo TAKAYAMA,
 Kiyoo KAYABA and Seiichi KIYONO

Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine,
 Shinshu University

Key words : ドキサプラムハイドロクロライド (doxapram hydrochloride)
 呼吸興奮剤 (analeptics)
 NLA (neuroleptanesthesia)

はじめに

近年 neuroleptanesthesia (NLA) による全身麻酔が増加しているが、術後の呼吸抑制ひいては術後低酸素症が問題となってきた。従来いわゆる "analeptics" が数多く開発使用されてきたが、これらの薬剤は呼吸興奮発現量と痙攣発現量との間に大きな差がないため安全域が狭く、このため臨床に広く用いられるものは少なかった。1964年にアメリカの Lunsford らが合成した doxapram hydrochloride は強力な呼吸刺激剤であり、意識下および麻酔下にてても有効であり、痙攣発現量は呼吸興奮発現量の70倍であるといわれ、他の薬剤に比して安全性が高いことが証明されている²⁾。doxapram の効果については橋ら³⁾がすでに詳細に報告しているが、今回われわれは NLA 下に行なわれた laryngomicrosurgery の患者に doxapram を使用し若干の知見を得たので報告する。

特に laryngomicrosurgery を選んだ理由は、NLA が希望されること、短時間であるが喉頭部の操作を行なうのに比較的深い麻酔が必要であること、手術操作の都合上気管内チューブはできるだけ細いものを使用するため術後早目に抜管し、O₂ を十分に与えたいこと、さらに喉頭出血の可能性があるので覚醒を早くさ

せることが必要なためなどである。

方 法

対象は1976年9月より1977年5月までに行なわれた laryngomicrosurgery の麻酔患者である。呼吸循環器系の疾患を有するもの、脳・神経・筋疾患を有するもの、75才以上の高齢者は除き、全身状態の評価上 physical status 1, 2に相当する患者をランダム表により、doxapram group と placebo group に分け、doxapram group には doxapram 1.0ml/kg を、placebo group には生理的食塩水同量を投与した。薬剤は二重盲検法により投与して、効果判定の上でかたよりを生じないようにした。症例は22例で、男性17例、女性5例であり、年齢は23才から73才であった。

表 1 症 例 の 内 訳

		DOXAPRAM	PLACEBO	TOTAL
SEX	Male	12	5	17
	Female	2	3	5
TOTAL		14	8	22
AGE (Mean)		49.1	49.3	

22例中 doxapram group は14例, placebo group は8例であった。性別では男性が多いが, これは男性に多い喉頭癌の生検に laryngomicrosurgery が行なわれるためと思われる。(表1)

患者に対する他の条件を等しくするために前投薬として, 就寝時と当日手術2時間前にそれぞれ hydroxydine 1~2 mg/kg を経口投与し, 1時間前 atropine sulfate 0.01mg/kg の筋注を行なうのみとし, 呼吸抑制作用のある麻薬系薬剤は用いなかった。麻酔導入は thiopental, S.C.C. で行ない, 次いで droperidol 0.25mg/kg, fentanyl 0.05mg/kg を静脈内注射し, N₂O 4L/min. O₂ 2L/min. による全身麻酔を併用した。必要に応じて fentanyl 0.05mg/kg を1, 2回追加した。術中の換気は調節呼吸にて行なった。筋弛緩剤は使用しなかった。手術は全例1時間以内に終了した。手術後自発呼吸発現を待って O₂ のみとし, その時点をもととした。橋ら²⁾が行なった測定方法にもとづき, 1分後換気測定(1), 2分後15秒で薬剤注入, 4分後換気測定(2), 8分後換気測定(3)を行なった。換気測定は Wright の respirometer を気管内チューブと麻酔器の間に接続して10回の換気量とその間の時間を測り, 分時呼吸数 (R.R.), 一回換気量 (T.V.) および分時換気量 (M.V.) を算出するという方法で行なった。また1分後 (I) と6分後 (II) に動脈採血し血液ガス測定を行なった。(図1)

覚醒の判定は, 薬剤注入後1分毎に開眼と手を握ら

せることを呼びかけて, それに応じたことにより行ない, 覚醒までの時間も測定した。有意差検定はF検定によって検定した。

結 果

1) doxapram の換気量に及ぼす影響 (図2)

得られた成績は1分後換気測定(1)で得たものをコントロールとし, このコントロール値に対する%で示した。

T.V. は doxapram group では2分後13.2%と上昇するが, 6分後-2.7%と減少する。placebo group では2分後7.7%, 6分後4.5%と共に増加し有意差はみられなかった。

R.R. は doxapram group では2分後71.6±35.1%, 6分後37.9±39.1%と共に増加がみられたが, placebo group では2分後10.9±21.3%, 6分後5.8±22.7%とわずかな上昇にすぎなかった。2分後では両 group 間には p<0.05 で有意差が認められるが, 6分後では有意差は認められない。

M.V. は doxapram group では2分後92.7±31.8%, 6分後33.3±35.1%と増加がみられたが, placebo group では2分後13.8±28.7%, 6分後19.3±48.8%とわずかに増加したにすぎなかった。2分後では p<0.05 で有意差があるが, 6分後には有意差は認められなかった。

2) doxapram の血液ガスに及ぼす影響 (図3)

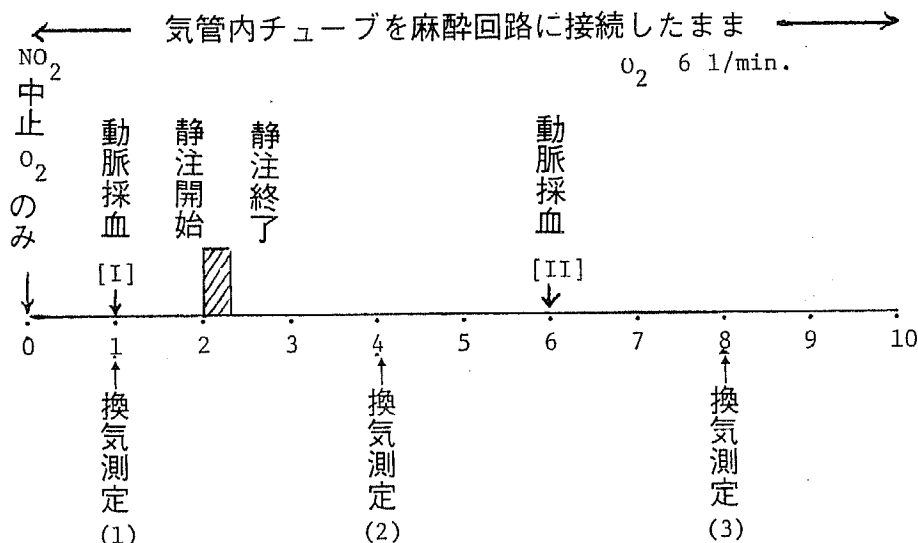


図1 測定時点と手順のあらまし

Neuroleptanesthesia (NLA) 後の doxapram の効果

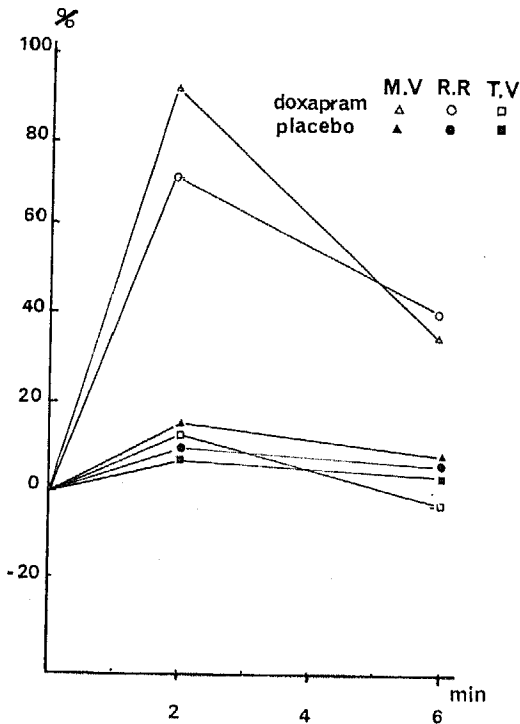


図 2 換気量のコントロールに対する変化率

Pa CO₂ では両 group 間に大きな差はみられなかったが、両 group 共に減少する傾向があった。

Pa CO₂ は doxapram group 92.7%, placebo group 57.8% とそれぞれ増加したが、両者の間には有意差は認められなかった。

3) doxapram の覚醒への影響 (表 2, 3)

doxapram group では開眼の呼びかけに応ずるようになった時間が平均 3.6 分であり、14 例中 9 例が 4 分以内に開眼した。これに対し placebo group では平均 5.5 分であり、6 分以上開眼呼びかけに応じな

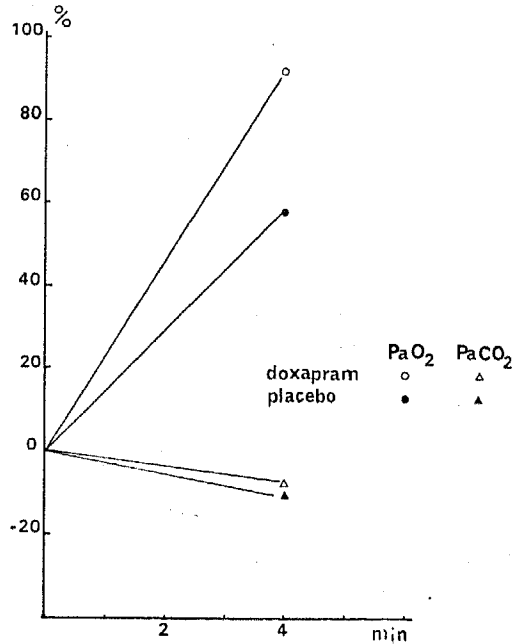


図 3 血液ガスに及ぼす影響

ったものが 8 例中 3 例あり、1 例は 10 分以上遅延したものがあつた。手を握らせる呼びかけに対し正しく反応できるようになるまでの時間は doxapram group で平均 5.2 分で、14 例中 12 例が 6 分以内に呼びかけに応じられるようになった。placebo group では平均 7.0 分で、8 例中 3 例が 8 分以上たっても反応しない状態であつた。両 group 間には $p < 0.05$ で有意差が認められた。

考 察

従来 doxapram の作用として一回換気量のみが増加するという報告や^{4), 5)}、一回換気量と呼吸数が共に

表 2 開眼呼びかけに応じた時間

min	3	4	5	6	7	8	9	10	MEAN ± SE
DOXAPRAM	9	2	2	1	0	0	0	0	3.6 ± 1.0
PLACEBO	3	0	2	1	0	0	1	1	5.5 ± 2.5

表 3 手を握る呼びかけに応じた時間

min	3	4	5	6	7	8	9	10	MEAN ± SE
DOXAPRAM	3	0	7	2	0	1	1	0	5.2 ± 1.7
PLACEBO	1	0	1	0	3	1	1	1	7.0 ± 2.1

増加するという報告がなされている。今回の研究は手術の関係上、止むを得ず細い気管内チューブ(井26, 28)を使用し、人為的な狭窄状態にあるため、気道抵抗がある程度成績に影響を及ぼしたものと考えられる。しかし doxapram の作用としては、明らかに2分後には呼吸数が増加していた。分時換気量も呼吸数の増加と共に2分後には有意の差で増加しているが、6分後には有意差はなくなった。

doxapram を静注した場合その効果発現はすみやかであるが、作用は短時間で一過性である。このことは調節性に富むという利点がある反面、その効果消失もすみやかであり、呼吸抑制のある患者に静注した場合、呼吸中枢刺激により換気状態が改善されても引き続き注意深い観察が必要であることを示している。患者の状態によっては doxapram の反復投与ないし西邑ら⁹⁾が報告した持続点滴注法が必要である。

麻酔からの覚醒に及ぼす影響については、われわれの行った NLA については doxapram により明らかに覚醒が促進される成績が得られたが、その差は数分であり、臨床的にそれほど意義があるものではない。Gupta & Dundee^{7), 8)}, Benjamin ら⁹⁾ならびに Noe ら¹⁰⁾は静脈内麻酔および全身麻酔後の覚醒遅延に doxapram を用い、覚醒時間が短縮した成績を報告している。Siker¹¹⁾は麻酔からの覚醒を促進する目的で analeptics をルチーンに使用することは疑問があると述べているが、doxapram は従来の analeptics と比較し副作用が少ないので、症例を選択すれば適応があるものと考えられる。このほか doxapram は主として麻酔科領域において、術後の呼吸抑制ないし無呼吸の診断と治療、肺合併症の予防、中枢神経系抑制剤の過量に対する治療などにも試みられている。

doxapram test について：

Winnie & Collins¹²⁾は麻酔終了後15分を経過しても自発呼吸が出ない場合に doxapram 2 mg/kg を静注し、呼吸運動が出てくる時は中枢性の無呼吸であり、そうでない場合は筋弛緩剤による末梢性の無呼吸と診断できるとし、これを doxapram test と名付けた。さらに自発呼吸があっても換気量が十分でない場合にこのテストを行なうと中枢性の呼吸抑制の場合は、換気量、呼吸数の両者が増加し、筋弛緩剤の効果残存によるいわゆる residual curarization の場合は、呼吸数のみが増え、換気量は変らないかむしろ減少するという。術後の遷延性無呼吸には多くの因子が関与するので、doxapram test だけで明確な診断

はできないが、他の方法と併用すれば補助的診断法として臨床的意義はあるものと考えられる。

doxapram による pharmacological sigh について：

麻酔および術後の肺合併症を防ぐため患者に強制的に深呼吸を行なわせ、体位変換を頻回に行なうことは術後管理の要点とされているが、手術の種類、患者の状態によっては十分にできないことがある。Winnie ら¹³⁾は doxapram の呼吸中枢刺激作用を応用し薬物的に深呼吸を行なわせることを試み、これを pharmacological sigh, pharmacological ventilator と名付けた。doxapram 1 mg/kg を麻酔終了時、麻酔終了後 1, 4, 8, 12, 16, 20, 26時間の間隔でそれぞれ静注し深呼吸を行なわせると、従来の理学的療法を行なった患者と比較し、術後のハイポキシアを防止する上に有効であった、その理由として Winnie ら¹³⁾は doxapram は肺の換気・血流の両方を増加させるためであると説明している。かれらの成績は全身状態の良好な上腹部手術患者のみを対象としたものであり、この方法を術後患者の呼吸管理に適用するには今後さらに検討する必要がある。このほか術後疼痛に対して麻酔を用いると呼吸抑制がおこるので、doxapram を併用すれば麻酔の効果を増強させることなく換気量を増加させるので肺合併症を予防するのに有効であったという報告⁷⁾、慢性気管支炎患者が急性呼吸不全をおこしたときに doxapram を使用し、CO₂ 蓄積と低酸素を取り除くのに有効であったという報告¹⁴⁾などが見られる。

doxapram は従来の analeptics に比較して副作用も少なく、安全域も広いが、あくまでも analeptics の一種であり、中枢神経系を刺激興奮させ、脳の酸素消費量を増加させるので脳循環障害があり、脳ハイポキシアが疑われる時は十分な酸素投与下に用いる必要があろう。doxapram の臨床的応用の一つとして、従来脳死の診断に EEG (脳波) を記録し、疼痛刺激、聴覚刺激などの誘発試験が試みられているが、Funderburk & Alphin²⁾の動物実験で doxapram の痙攣発現量は呼吸興奮発現量の約70倍であることから、従来の“analeptics”よりはるかに安全域が広いので、今後この方面における応用が期待できる。

おわりに

NLA 全身麻酔による laryngomicrosurgery の手術後に二重盲検法により doxapram の効果を調べ、

Neuroleptanesthesia (NLA) 後の doxapram の効果

いささかの知見を得たので文献的に考察し報告した。

doxapram は呼吸数を増加させ、それと共に分時換気量の増加がみられたが、これは一過性であった。

稿を終るにあたり本研究に御協力いただいた中央手術部技官飯島みち子氏に感謝いたします。

文 献

- 1) Lunsford, C. D., Dale, A. D., Ward, J. W., Franko, B. V. and Jenkino, H. : 4-(β -substituted ethyl)-3, 3-diphenyl-2-pyrrolidones. A new series of CNS stimulants. *J. Med. Chem.*, 7 : 302-310, 1964
- 2) Funderburk, W. H. and Alphin, R. S. : Electrical changes in the CNS produced by a new respiratory stimulant, AHP-619. *Fed. Proc.*, 21 : 324, 1962
- 3) 橋 直矢, 稲本 晃, 岩月賢一, 藤田達士, 山村秀夫 : NLA 覚醒時における analeptic としての doxapram hydrochloride の薬効検定. *医学のあゆみ*, 89 : 402-422, 1974
- 4) 西岡克朗, 安田 勇, 岩月賢一 : 全身麻酔後の doxapram (Dopram[®]) の評価. *麻酔*, 23 : 30-35, 1974
- 5) 涌嶋保文, 柳田 尚, 山村秀夫 : Doxapram の呼吸・循環に及ぼす影響. *麻酔*, 23 : 321-327, 1974
- 6) 西邑信男, 藤井壮一, 千葉哲男, 金 勝男, 楠木春彦 : Doxapram 点滴静注法の再検討. *麻酔*, 23 : 328-332, 1974
- 7) Gupta, P. K. and Dundee, J. W. : The effect of an infusion of doxapram on morphine analgesia. *Anesthesia*, 29 : 40-43, 1974
- 8) Gupta, P. K. and Dundee, J. W. : Hastening of arousal after general anesthesia with doxapram hydrochloride. *Brit. J. Anesth.*, 45 : 493-496, 1973
- 9) Benjamin, T. P. O., Watson, R. and Harsea, H. R. : Arousal time following intravenous anesthetic agents, methohexal and thiopental; Effect of doxapram hydrochloride. *Anesth. Analg.*, 47 : 446-451, 1968
- 10) Noe, F. E., Borrillo, N. and Greifenstein, F. E. : Doxapram hydrochloride during general anesthesia and recovery. *Anesth. Analg.*, 44 : 206-213, 1965
- 11) Siker, E. S. : Postanesthetic respiratory depression. *Anesth. Analg.*, 44 : 253-259, 1965
- 12) Winnie, A. P. and Collins, V. J. : The doxapram test : A new technique for diagnosis of apnea. *Anesthesiology*, 26 : 265-267, 1965
- 13) Winnie, A. P., Gladish, J. T., Angel, J. J., Ramamurthy, S. and Collins, V. J. : Chemical respirogenesis 11 ; Reversal of postoperative hypoxemia with the "pharmacologic sigh". *Anesth. Analg.*, 50 : 1043-1055, 1971
- 14) Edwards, G. and Leszczynski, S. O. : A double-blind trial of five respiratory stimulants in patients in acute ventilatory failure. *Lancet*, 29 : 226-229, 1967

(53. 1. 29 受稿)