

CO₂ ナルコーシスに対するレメフィリン の影響に関する実験的並びに臨床的検討

京都大学結核研究所外科 (主任 教授 長石 忠三)

浅井 信明・久野 健志・土肥 佳郎

田中 歳郎・甲斐 隆義・山本 四郎

(昭和39年12月14日受付)

本論文の要旨は第3回日本胸部疾患学会総会(昭和38年10月23日)で発表した

緒 言

肺気腫や重症な肺結核による換気不全の場合には、複雑な諸因子により呼吸機能の平衡関係が保たれているものと考えられる。しかし、佐川¹⁾、加藤^{2,3)}がいうように(表1)何らかの誘因により、この種の平衡関係が破られる場合には、時期を逸せず、適当な処置が行なわれないと、肺胞性低換気の状態を招来する。この状態は、とりもなおさず、肺胞内の酸素分圧(PaO₂)の低下と炭酸ガス分圧(PaCO₂)の上昇とを意味し、低酸素・高炭酸ガス血症を招来して、正常な酸塩基平衡が、保たれないようになる。第2表で判るように、これに対しては、いろいろな対策が行なわれているが、現段階では、第2期における高炭酸ガス血症に対する治療は、極めて困難である。

今、肺胞性低換気の場合における、呼吸中枢の感受性なる問題を探りあげてみよう。

肺胞性低換気の場合には、笹本等⁴⁾のいうように呼吸抵抗や、無効換気量の増加により、呼

表1 肺胞低換気並びに CO₂ ナルコーシスの発生機序

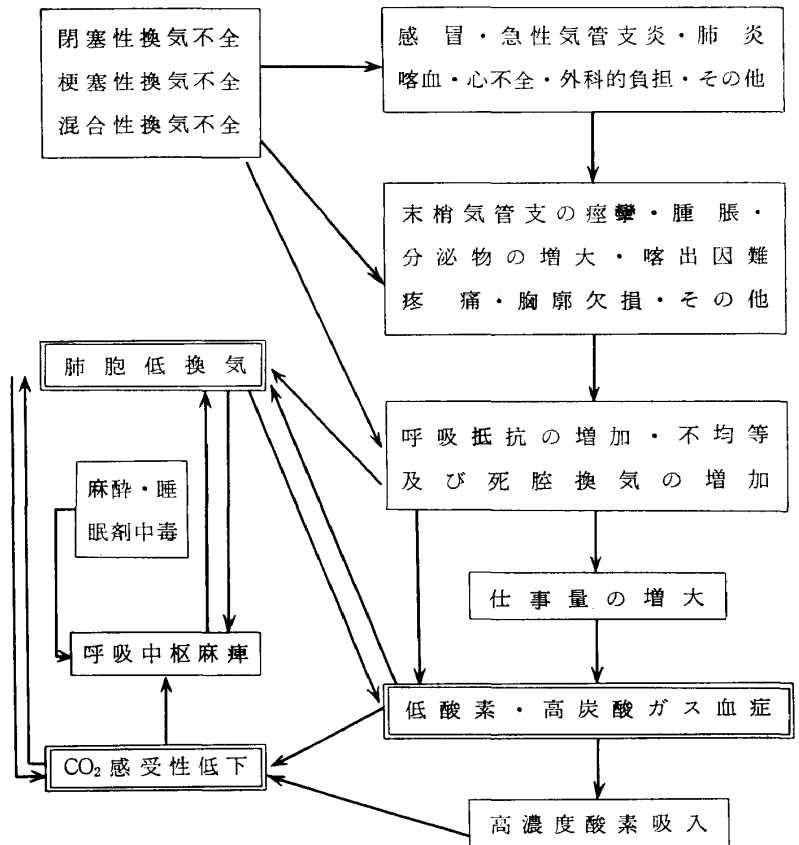


表2 肺胞低換気並びに CO₂ ナルコーシスの対策

第一期

- 1) 気道切開術並びに気管造窓術
- 2) 抗生物質及び化学療法剤
- 3) 酵素製剤
- 4) 気管支拡張剤
- 5) 副腎皮質ホルモン
- 6) Postural drainage
- 7) IPPB

第二期

- 1) 調節呼吸
- 2) 低体温法
- 3) 血液 pH 調整剤
- 4) 呼吸中枢刺激剤

吸筋の仕事量が増し、炭酸ガスの産生が多くなる。このような事態になると、動脈血の炭酸ガス分圧(PaCO₂)は上昇するが、それに対応して働くべき呼吸中枢が、炭酸ガスの絶えまのない刺激により、その炭酸ガス感受性の鈍麻を招来して、正常な反応を示さなくなるために、動脈血の炭酸ガス分圧(PaCO₂)がさらに上昇して、悪循環に陥ることになる。このような場合に、大動脈体、頸動脈体、および呼吸中枢等に対して、刺激を与えるものは、同時に存する低酸素血症と考えられ、従って、高濃度の酸素を吸入せしめて低酸素血症を消褪せしめたり、モルフィンやバルビタール剤を投与して呼吸中枢の抑制を招来せしめると、肺胞性低換気を一層助長することになるわけである。

それであるから、肺胞性低換気への対策としては、呼吸中枢の炭酸ガス感受性の低下状態を改善せしめることが大切だと考えられる。

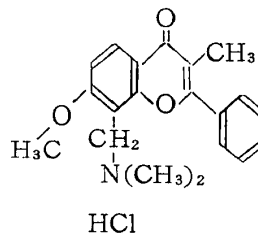
そこで我々は、肺胞性低換気に対する呼吸中枢興奮剤レメフィリンの効果について、実験的並びに臨床的に検討した。

レメフィリン、すなわち3-methyl-7-methoxy-8-dimethylaminomethyl-flavone hydrochloride の構造式は第3表の通りである。

表3 レメフィリン

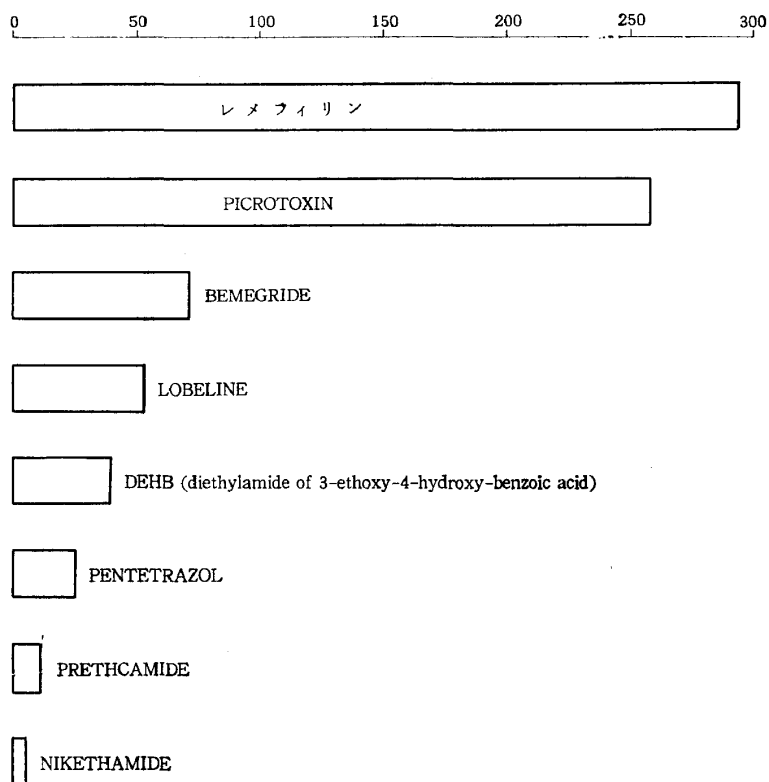
3-methyl-7-methoxy-8-dimethylaminoethyl-flavon hydrochloride

構造式



Setnikar 等⁵⁾の報告によれば、レメフィリンは、表4で判るように、他の興奮剤に比べて、中枢神経刺激作用が強く、モルフィンで呼吸抑制を起した家兎に対しても、少量の投与で、換気量の著明な増加を示すとのことである。又、Baudraz⁶⁾, Sartorelli 等⁷⁾の臨床報告によれば、肺胞性低換気の改善に有効だとのことである。

表4 レメフィリンの中枢神経刺激作用と他の興奮剤との比較



Ⅰ 動物実験

動物実験としては以下の諸実験を行なった。

1) 実験対象および実験方法

実験対象としては、体重 13Kg 内外の成犬および、
体重 7Kg 内外の家兎を使用した。

実験方法としては、犬では、気管切開により気道を
確保した後、約 6% の炭酸ガスと、94% の酸素とを吸

表 5 レメフィリンによる犬の呼吸中枢感受性試験 (その1) (6%CO₂ ガス負荷)
スパイログラム

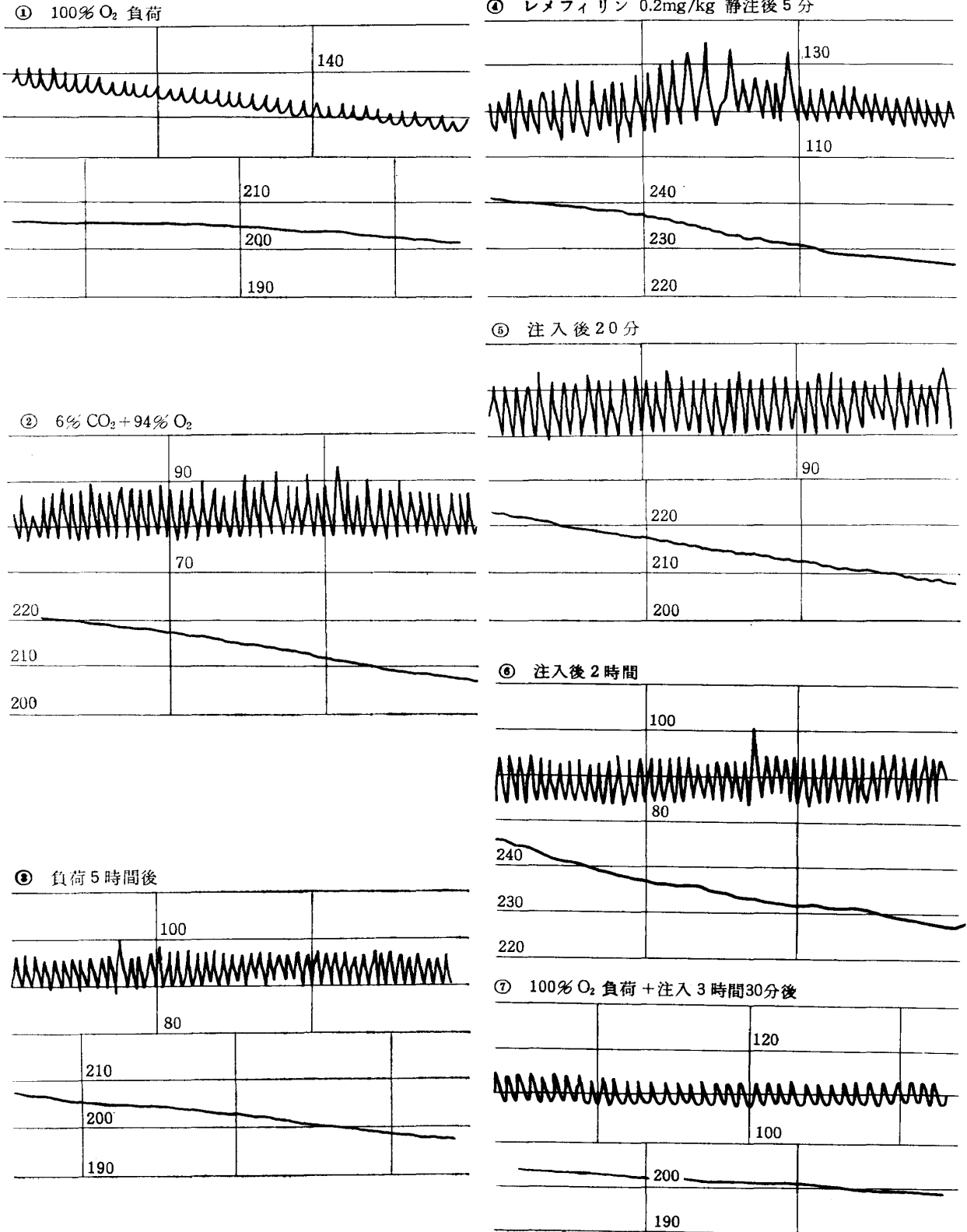
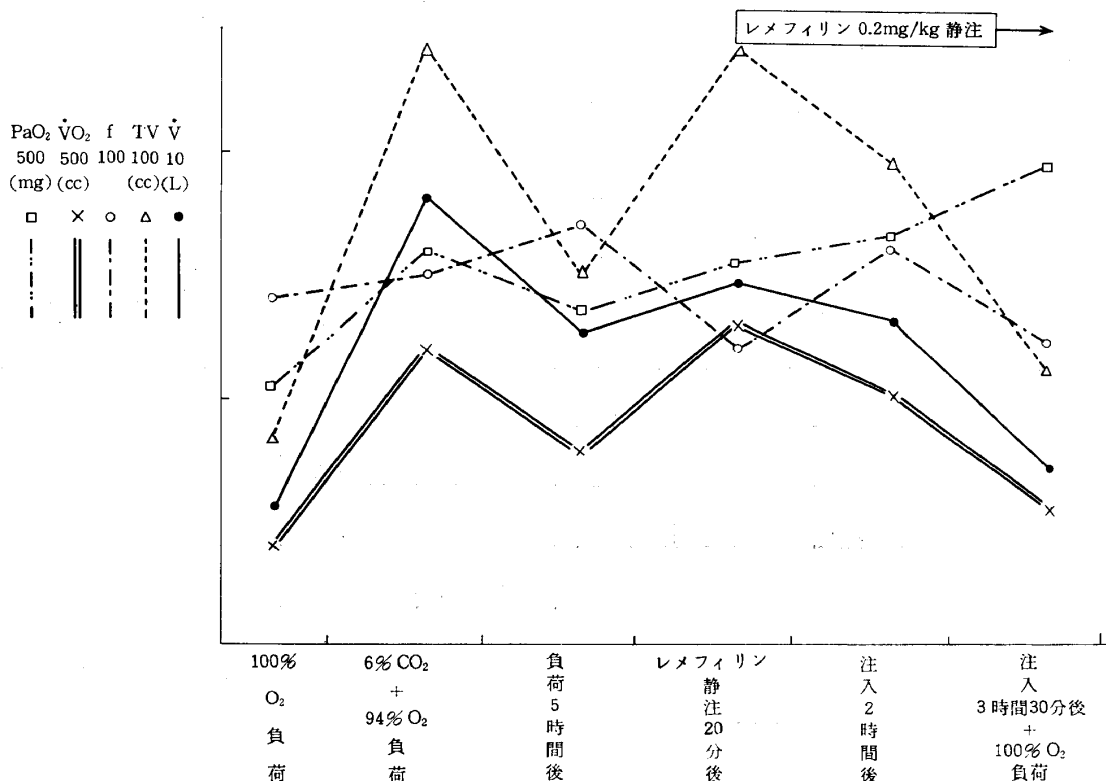


表 6 レメフィリンによる6%CO₂ガス負荷した犬の呼吸中枢感受性試験(その2)



入せしめ、家兎では、75ccの呼吸死腔を負荷し、両者共に、この状態下で長期にわたり、無麻酔下で管理して、CO₂ナルコーシスを起こさしめ、これに約0.2mg/Kgのレメフィリンを点滴静注の形で投与して、その効果について検討した。

そして、CO₂ナルコーシスに至る過程と、これに対するレメフィリンの効果とを、スパイログラム、ニューモタコグラム、換気量(\dot{V})、換気数(f)、1回換気量(TV)、酸素消費量($\dot{V}O_2$)および動脈血酸素分圧(PaO₂)等の検査結果から検討した。

これらの諸検査に当たっては、9 L Benedict 型スパイロ計、Godart 社のニューモタコ計、Van·Slyke·Neil 検圧計および I.L. メーター等を使用した。

実験成績の判定基準としては、換気量(TV)、換気数(f)等の外、特に、Barnnet[®] Bellville 等のいう炭酸ガス反応曲線の変化、すなわち、 $\Delta\dot{V}/\Delta PaCO_2$ の変化を重視した。

2) 実験成績

表5および表6は、犬についての実験過程の一例である。

すなわち、炭酸ガスを負荷して、CO₂ナルコーシスを招来せしめてから、レメフィリンの点滴静注を行なうまでの約9時間にわたる過程を、

スパイログラム、換気量(\dot{V})、換気数(f)、1回換気量(TV)、酸素消費量($\dot{V}O_2$)および動脈血酸素分圧(PaCO₂)等で知らわしたものである。

犬4匹(1匹は対象例)と兎2匹とについての実験成績は、表7の通りである。

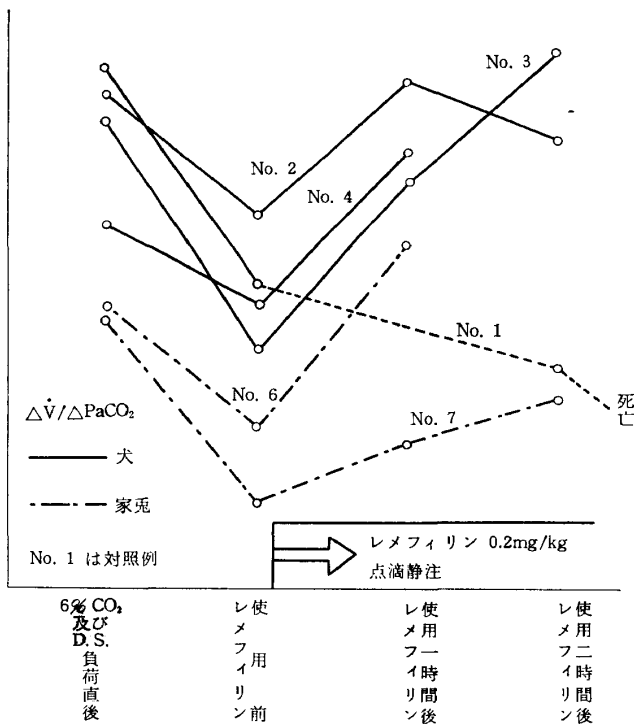
これらの表で判るように、レメフィリンを点滴静注すると、換気量(\dot{V})は平均約50%増加する。これに反し、換気数(f)は変わらないか、あるいは若干減少する。

表7 CO₂ナルコーシスの犬及び家兎に対するレメフィリンの効果
— \dot{V} , TV, f の変化率

犬	\dot{V} の変化率%	TV の変化率%	f の変化率%
No. 1	-12	-14	+2
No. 2	+4	+21	-12
No. 3	+76	+120	-15
No. 4	+28	+45	-12
兎			
No. 6	+50	+40	+7
No. 7	+34	+34	0
平均	+38.4	+50	-6.4

No. 1 は対照例

表 8 6%CO₂負荷犬及び 75cc DEAD SPACE 負荷家兎のレメフィリンに対する CO₂ 反応曲線の変化



これは有効換気量が増加し、換気効率が改善されることを示すものである。

また、表 8 のように、炭酸ガス反応曲線にみられる変化は、平均約 1.5 倍増加し、呼吸中枢の炭酸ガス感受性の改善が認められる。

本実験成績で、特に興味ある点は、レメフィリンを投与した動物では、純酸素の吸入に切り換えると、負荷前を上廻る換気を示すに反し、レメフィリンを投与しなかった対象例では、全く無呼吸となり、死亡することである。

ちなみに、本剤の投与後から効果発現までの時間は、点滴静注の場合、約30秒～60秒である。

以上の諸成績から、レメフィリンが CO₂ ナルコーシスに対して明らかに有効な薬剤なることを知ったので、これについて臨床的にも検討した。

II 臨床実験

1) 検査対象および検査方法

検査対象は重症肺結核、肺気腫および肺線維症等の患者で、表 9 はそれらの患者についての肺機能の検査成績である。

それらのうち、肺泡低換気を示す 6 例と、示さないもの 2 例とに対し、7 分間の純酸素負荷を行ない、ついで、レメフィリン 0.3mg/Kg の筋注または点滴静注を行ない、その間における換気量(\dot{V})、換気数(f)、1 回換気量 (TV)、肺泡換気量 (\dot{V}_A)、動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO₂)、酸素分圧 (PaO₂)、pH および酸素飽和度 (SaO₂) 等の変動を観察した。

2) 検査成績

検査成績は、表 10 の通りである。

すなわち、7 分間の純酸素負荷を行なった患者では、対照例に比べて、肺泡換気量 (\dot{V}_A) は平均 32% 減少し、動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO₂) は平均 4.3mmHg 増加する。

これらの患者では、表 9 で判るように、安静時でも肺泡換気量 (\dot{V}_A) は、平均 3.3L というように非常に少なく、動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO₂) は平均 55.6mmHg、酸素分圧 (PaO₂) は平均 63mmHg、酸素飽和度 (SaO₂) は平均 88% と

表 9 CO₂ ナルコーシスのある患者に対するレメフィリンの効果 (その 1)
CO₂ ナルコーシス患者の検査成績 (安静時)

No.	性	年齢	%VC (%)	1 秒率 (%)	\dot{V} (L)	TV (cc)	f	\dot{V}_A (L)	SaO ₂ (%)	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	pH
No. 1	♂	35	53	31.5	7.3	350	21	4.2	93	69	39.5	7.386
No. 2	♂	48	60	33	8	420	19	5.3	92	65	38.5	7.391
No. 3	♂	62	51	35	9	500	18	4.3	86	61	53.5	7.371
No. 4	♂	52	45	34	6.8	380	18	4.15	85	58	53.5	7.352
No. 5	♂	55	73	20	6.4	400	16	4.0	90.5	68	54.5	7.394
No. 6	♀	38	45	33	5.8	320	18	3.1	90	69	58.5	7.339
No. 7	♀	49	35	46	8.5	180	47	1.6	87	56	63	7.320
No. 8	♀	22	36	54	4.5	370	12	2.65	90	68	45	7.378

No. 1, No. 2 は対照例

表 10 (その2)
100% 負荷した際の患者の検査成績の変化

変化 No.	\dot{V} (%)	f	TV (%)	\dot{V}_A (%)	PaCO ₂ (mmHg)	pH
No. 1	—	—	—	—	+ 1	-0.004

酸素吸入等を行なったが効果なく、表14に示すように、意識混濁、頻脈、不規則な呼吸等を招来した。その際の動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO₂) は 70mmHg 前後、pH7.325 の呼吸性アシドーシスが認められた。これに対し、毎6時に8mgのレメフィリンの筋注を行なったところ、18時間後には、動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO₂) は、35.5 mmHg、pH は 7.425 というように著しく改善せられ、一般状態も良好となった。

以上の諸成績から、CO₂ ナルコーシスに対するレメフィリンの効果について考察すると、以下の通りになる。

換気不全への対策は、緒言のところ述べてのように、如何にして最も効率良く、体内に酸素を供給し、体内に発生した炭酸ガスを体外に排出せしめるかということにつきるが、この際、呼吸中枢の管理は重要な対策の一つである。

レメフィリンは、Cerrini 等¹⁰⁾のいうように、バルビタールの睡眠作用に影響を及ぼすことなしに、呼吸中枢を刺激する点で有利な薬剤であり、また、Swanson等¹¹⁾のいうごとく、血液 pH 調整剤の投与の際にみられる高度の低酸素血症による換気障害や、調節呼吸の際にみられる絶えまない異常刺激による呼吸中枢の、疲労への対策に当たって、適切な呼吸中枢の管理を行なうためにも有用な薬剤であると考えられる。

結 論

以上の諸成績からレメフィリンが以下の諸作用を有するものなることが明らかとなった。

1) レメフィリンは、呼吸中枢の炭酸ガス感受性を高める。

2) 換気量よりもむしろ肺泡換気量を著明に増加せしめ、呼吸筋の仕事量の増加に対応して、これを補う作用を有する。

3) 動脈血炭酸ガス分圧を減少せしめ、酸素飽和度を増加せしめる。

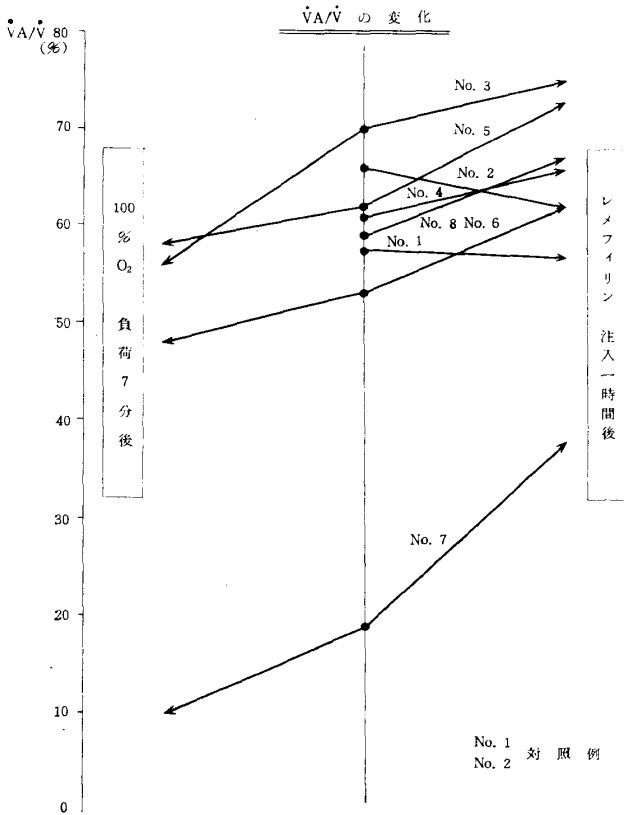
4) 肺泡性低換気に対する高濃度酸素吸入の際にみられる危険を防止する作用をする。

したがって、レメフィリンは、CO₂ ナルコーシスへの対策の一つとして、かなりの応用価値を有するものと考えられる。

参 考 文 献

- 1) 佐川弥之助等：肺と心，8：4，1961
- 2) 加藤幹夫等：肺と心，9：2，1962
- 3) 加藤幹夫等：京大結研紀要，10：1，1961
- 4) 笹本浩等：呼吸と循環，11：3，1963
- 5) Setnikar, I. et al: J. Pharmacol., 128, 1960
- 6) Baudraz, B. et al: Schweiz. med. Wochschr., 92: 10, 1962
- 7) Sartorelli, E. et al: La. Medicina del Lavoro., 52: 6-7, 1961
- 8) Barnett, TB. and Peters, RM.: J. Appl. Physiol., 15: 838, 1960
- 9) Bellville, JW. and Seed, JC.: Science. 130: 1075, 1958
- 10) Cerrini, L. and Montemartini, S.: Minerva Chirurg. 15: 787, 1960
- 11) Swanson, AG.: Am. J. Med. Sci., 240: 417, 1960

表12 CO₂ナルコーシス患者に対する
レメフィリンの効果



また、肺機能検査成績から判るように、呼吸抵抗が強く、無効換気率が多くても、いまだ、肺胞性低換気を示さぬ対象例では、レメフィリンの効果がみられなかったことから、従来いわれているような炭酸ガス感受性のみかけの低下でもって、凡てのCO₂ナルコーシスを説明しようとするのは危険であり、肺胞性低換気の原因の一つとしてCO₂ナルコーシスを考えてみる必要がある。

以上の結果から、我々はレメフィリンを重症CO₂ナルコーシスに対する治療法の一つとして応用している。副作用には、軽い悪心の外には特記すべきものはなく、患者は、1日40mgの投与にも十分耐えられるようである。

以下に代表的な治験例を示す。

臨床例

患者は61才の男子、安静時にも呼吸困難を訴え、両側肺に広汎にわたる結核病巣と肺気腫を有している。昭和38年9月末に感冒にかかり、その後、チアノーゼや、強い喘息様の発作を招来するようになった。抗生物質、コーチゾン、

表13 CO₂ナルコーシス患者に対する
レメフィリンの効果

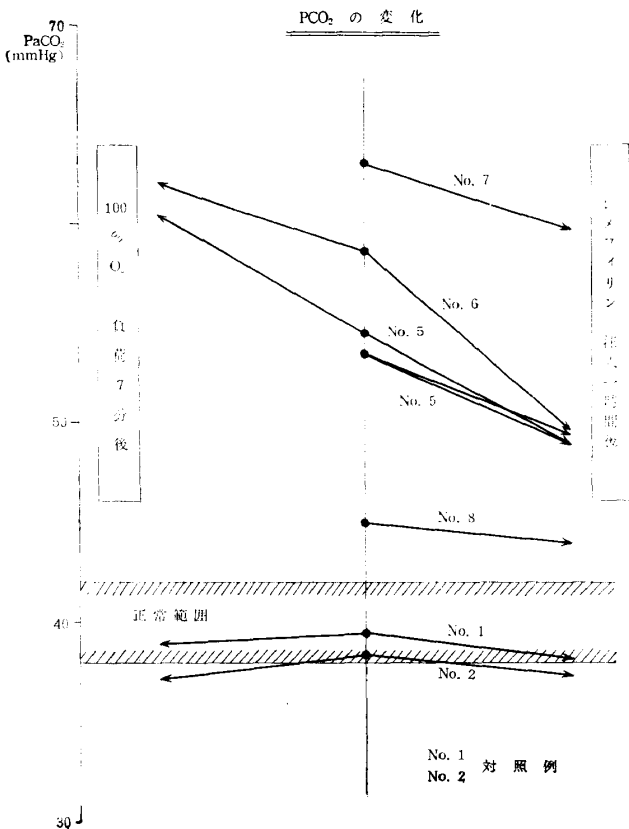
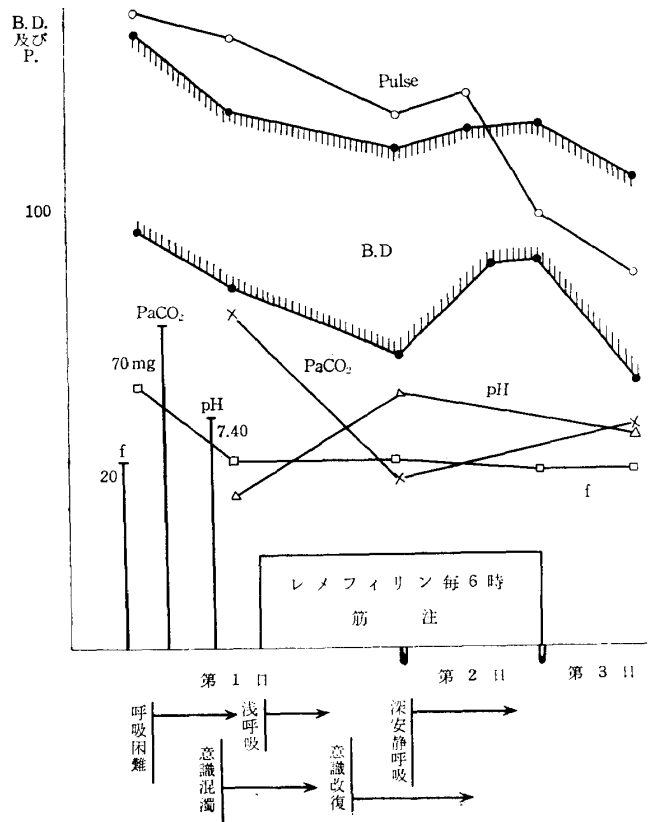


表14 経過



酸素吸入等を行なったが効果なく、表14に示すように、意識混濁、頻脈、不規則的な呼吸等を招来した。その際の動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO₂) は 70mmHg 前後、pH7.325 の呼吸性アシドーシスが認められた。これに対し、毎6時に8mgのレメフィリンの筋注を行なったところ、18時間後には、動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO₂) は、35.5 mmHg, pH は 7.425 というように著しく改善せられ、一般状態も良好となった。

以上の諸成績から、CO₂ ナルコーシスに対するレメフィリンの効果について考察すると、以下の通りになる。

換気不全への対策は、緒言のところ述べたように、如何にして最も効率良く、体内に酸素を供給し、体内に発生した炭酸ガスを体外に排出せしめるかということにつきるが、この際、呼吸中枢の管理は重要な対策の一つである。

レメフィリンは、Cerrini 等¹⁰⁾のいうように、バルビタールの睡眠作用に影響を及ぼすことなしに、呼吸中枢を刺激しうる点で有利な薬剤であり、また、Swanson等¹¹⁾のいうごとく、血液 pH 調整剤の投与の際にみられる高度の低酸素血症による換気障害や、調節呼吸の際にみられる絶えまない異常刺激による呼吸中枢の、疲労への対策に当たって、適切な呼吸中枢の管理を行なうためにも有用な薬剤であると考えられる。

結 論

以上の諸成績からレメフィリンが以下の諸作用を有するものなることが明らかとなった。

1) レメフィリンは、呼吸中枢の炭酸ガス感受性を高める。

2) 換気量よりもむしろ肺胞換気量を著明に増加せしめ、呼吸筋の仕事量の増加に対応して、これを補う作用を有する。

3) 動脈血炭酸ガス分圧を減少せしめ、酸素飽和度を増加せしめる。

4) 肺胞性低換気に対する高濃度酸素吸入の際にみられる危険を防止する作用をする。

したがって、レメフィリンは、CO₂ ナルコーシスへの対策の一つとして、かなりの応用価値を有するものと考えられる。

参 考 文 献

- 1) 佐川弥之助等：肺と心，8：4，1961
- 2) 加藤幹夫等：肺と心，9：2，1962
- 3) 加藤幹夫等：京大結研紀要，10：1，1961
- 4) 笹本浩等：呼吸と循環，11：3，1963
- 5) Setnikar, I. et al : J. Pharmacol., 128, 1960
- 6) Baudraz, B. et al : Schweiz. med. Wochschr., 92 : 10, 1962
- 7) Sartorelli, E. et al : La. Medicina del Lavoro., 52 : 6-7, 1961
- 8) Barnett, TB. and Peters, RM. : J. Appl. Physiol., 15 : 838, 1960
- 9) Bellville, JW. and Seed, JC. : Science. 130 : 1075, 1958
- 10) Cerrini, L. and Montemartini, S. : Minerva Chirurg. 15 : 787, 1960
- 11) Swanson, AG. : Am. J. Med. Sci., 240 : 417, 1960