

慢性呼吸不全にたいする Doxapram の有効性について

京都市立病院 呼吸器科

大井 元晴, 浜本 康平, 立石 昭三

中島 道郎, 日置辰一郎

ヴォーリス記念病院

折 田 雄 一

京都大学結核胸部疾患研究所 臨床肺生理

藤田 正憲, 浅井 信明, 加藤 幹夫

佐川弥之助

(昭和52年8月10日受付)

慢性呼吸不全の急性増悪時における治療は、ベンチュリ機構を利用した高流量・低濃度マスクが Campbell によって導入され¹⁾, 酸素吸入にともなう動脈血 CO₂ 分圧 (PaCO₂) の上昇を許容範囲内に抑えることがある程度可能となり、人工呼吸を可及的に回避できるようになった。しかし、現実には最低酸素濃度である24%ベンチマスクを使用しても PaCO₂ の上昇する症例がままみられる。

酸素吸入による PaCO₂ の上昇は、呼吸中枢が CO₂ にたいして感受性が低下している時、ヒトでは頸動脈小体よりの低酸素刺激により呼吸が維持されており、酸素吸入によって低酸素刺激が消失するためといわれている。したがって酸素吸入に際して、なんらかの手段で頸動脈小体あるいは呼吸中枢を刺激することが可能であれば、この PaCO₂ の上昇に対抗することができると思われる。

そこで、著者らは頸動脈小体刺激作用のある Doxapram hydrochloride [1-ethyl-4-(2-morpholinoethyl)-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinone hydrochloride hydrate] をこれに応用しえないかと考え、臨床例についてその有効性を検討した。

Doxapram は安全性の高い呼吸中枢刺激剤として開発されたが、循環系にたいする作用と

しては血圧上昇、脈拍増加がみられ、心拍出量は不変ないし軽度低下を示し^{2),3)}, その他の副作用として発汗、熱感、振戦、嘔気、不快感等がみられる。代謝については、正常人では Doxapram 1 mg/kg 静注で、体内循環による mixing time を除いて半減期は約4分であり、有効血中濃度は12分までであるが、持続点滴の場合はより蓄積があると考えられている。尿中排泄はせいぜい15%が限度で、その他は胆汁を経て大便中に主として排泄されると推定されている⁴⁾。

この Doxapram の作用機序は当初、呼吸中枢にたいする選択性の高い刺激剤として考えられていたが、Hirsh らはネコの実験で⁵⁾, 0.05 mg/kg 静注で、延髄呼吸ニューロンに特異的刺激作用があり、呼吸ニューロン以外のニューロンへの作用は 0.5 mg/kg 以上で非特異的刺激作用があり、多量の場合でも呼吸ニューロンにたいする Dose-response は保たれると述べ、さらに頸動脈洞神経の切断および、外頸動脈よりの酢酸注入による頸動脈小体の障害によって呼吸ニューロンにたいする作用が消失し、頸動脈小体刺激作用があると述べている。

また Mitchell らも⁶⁾, 麻酔下のネコで、頸動脈小体の刺激作用は 0.2 mg/kg の静注で認め

られるが、呼吸ニューロン以外のニューロンへの作用は 6 mg/kg まで認められず、主作用は頸動脈小体であるとしている。

これらの論文から考えて、臨床的に使用される量での Doxapram の作用は末梢化学受容体刺激と考えられる。呼吸中枢への直接作用が主であると考えている他の論文でも、末梢化学受容体の役割をみているものでは、末梢化学受容体への作用を否定していない。

対象・方法

1974年3月より1977年4月にかけて、PaCO₂ 50 torr 以上の慢性呼吸不全14例(のべ36回)にたいし、患者あるいは患者家族の承諾を得た後、原則として空気呼吸時、酸素吸入後30分、酸素吸入下での Doxapram 1~2 mg/kg/hour 持続点滴1時間後の動脈血ガス分析を行った。

症例の内訳は拘束性換気障害を示すもの11例、閉塞性換気障害を示すもの3例で、女性9例、男性5例、年齢は50~70才であった(表-1)。

酸素投与は原則として24%ベンチマスクを使用し、Doxapram 20 ml (400 mg) を5%ブドウ糖 250 ml に溶解し、投与量は多くの症例で、1 mg/kg/hour であり、1時間から最長36時間

の持続点滴を行い、中止後、PaCO₂ の状態により再び点滴が必要かどうかを判断した。

結 果

効果の検討のために、酸素吸入と Doxapram にたいする反応とから症例を次の各群に分類した。

I 群：酸素吸入により動脈血 CO₂ 分圧が 5 torr (以下、動脈血 O₂ 分圧 (PaO₂) および CO₂ 分圧 (PaCO₂) の torr は省略する。) 以上上昇するものであり、このうち PaCO₂ の上昇傾向が著しく、人工呼吸の適応があるものを IA 群とし(6例, 20回)、PaCO₂ は上昇するがその後この傾向が停止するものを IB 群とした(3例, 3回) I 群全体では 8 例23回であった。A 群では、6 例19回が Doxapram により PaCO₂ は 4 以上低下し、B 群では 3 例3回 Doxapram により PaCO₂ が 4 以上低下している(図-1)。

II 群：酸素吸入による PaCO₂ の上昇が 5 以内のもので、このうち Doxapram により PaCO₂ が 4 以上低下するものを IIA 群とし(5例, 6回)(図-2)、Doxapram によって PaCO₂ が 4 以下しかさがらないものを IIB 群とした(5例, 6回)(図-3)。

Table. 1

Name	Age	Sex	Disease	Total Dose mg	Group				Total Studies
					I	IIA	IIB	III	
M.W.	50	F	Restrictive	5800	7	1	2		10
K.N.	53	F	//	600	2	1			3
Y.S.	51	F	//	400	1	2	1		4
N.F.	52	M	//	12400	9				9
T.M.	61	F	//	800	1				1
T.F.	54	F	//	100	1				1
G.N.	55	M	//	50	1				1
S.A.	65	M	//	50		1			1
S.I.	61	F	//	100			1		1
K.K.	59	F	//	50			1		1
T.K.	48	M	//	50			1		1
M.Y.	74	M	Obstructive	100	1				1
F.K.	67	F	//	100		1			1
H.O.	70	F	//	100				1	1
					23	6	6	1	36

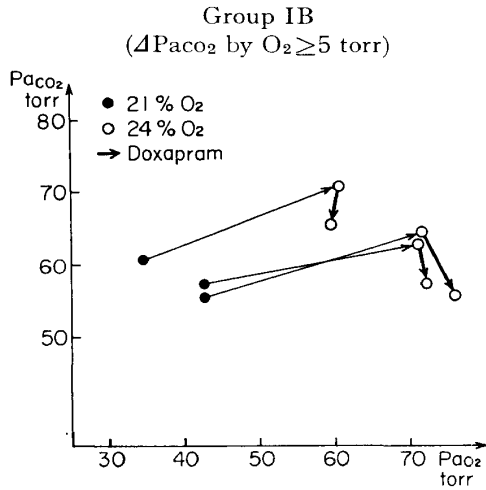


Fig. 1

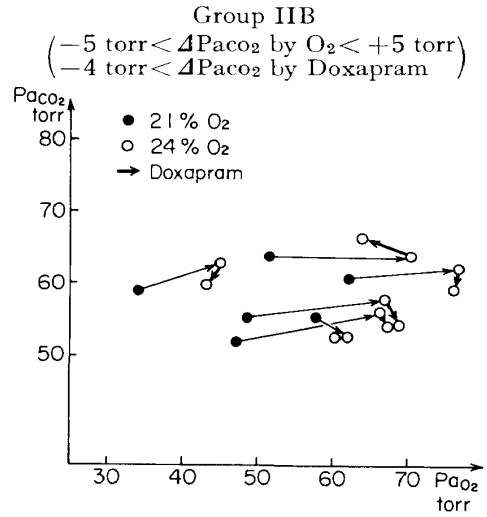


Fig. 3

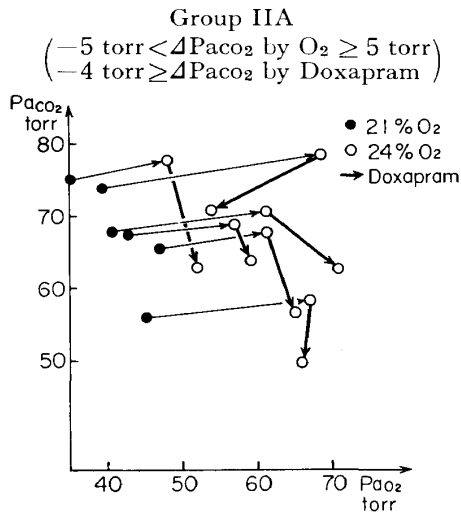


Fig. 2

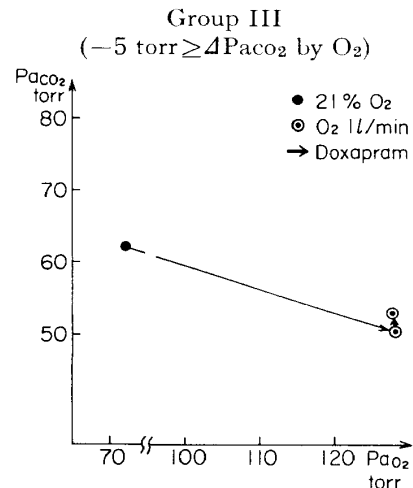


Fig. 4

Ⅲ群：酸素吸入により $PaCO_2$ が5以上低下するもので、1例にのみ認められ、Doxapram の効果はなかった(図-4)。

以下、代表的な症例を示す。

症例：Y.S. 51才。女性。(図-5)

肺結核治癒後の呼吸不全例で、今まで急性増悪により入退院を繰り返し、人工呼吸、気管切開を行ったこともあった。1976年10月急性増悪のため5回目の入院をしている。酸素吸入により $PaCO_2$ は5以上上昇し、IB群に属し、Doxapramにより $PaCO_2$ は4低下した。10月25日にはIIA群、11月8日にはIIB群に属し、1977年1月第6回入院後1カ月ではIIA群であった。

症例：M.W. 50才。女性。(図-6)

肺結核治癒後の呼吸不全例で、1974年3月、

1976年7月、1977年1月と3回の急性増悪時に、酸素吸入により $PaCO_2$ は90前後となるためDoxapramを投与した(IA群)。1976年7月には投与後1時間で $PaCO_2$ は低下しているが、1974年3月、1977年1月は $PaCO_2$ の上昇傾向が停止しただけで、その後の $PaCO_2$ の低下には時間を要している。

このことからみてDoxapramの有効性は酸素投与からの時間および、酸素吸入により $PaCO_2$ がどの程度変化するか、すなわち頸動脈小体からの低酸素刺激がどの程度消失するかによって影響されると考えられる。このことはDoxapramの有効性を何時間で判断するかということとも関連することである。この症例のDoxapramの投与量は1974年3月には1600mg、1976年7月には1700mg、1977年1月は

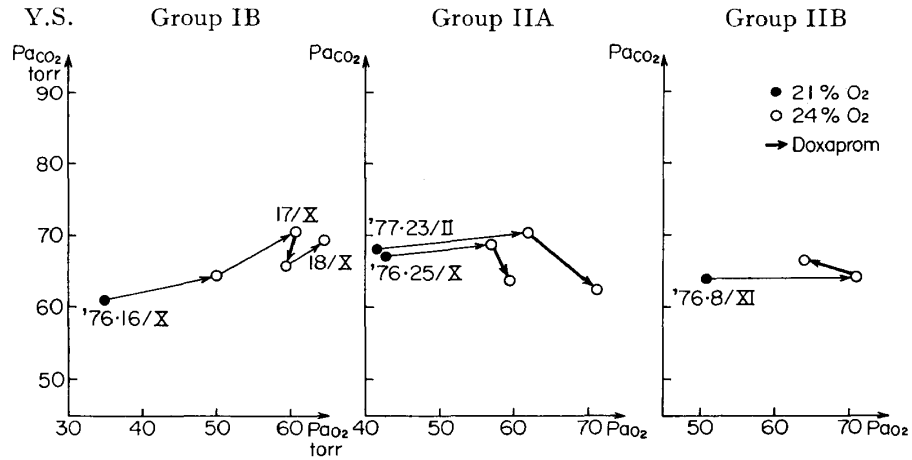


Fig. 5

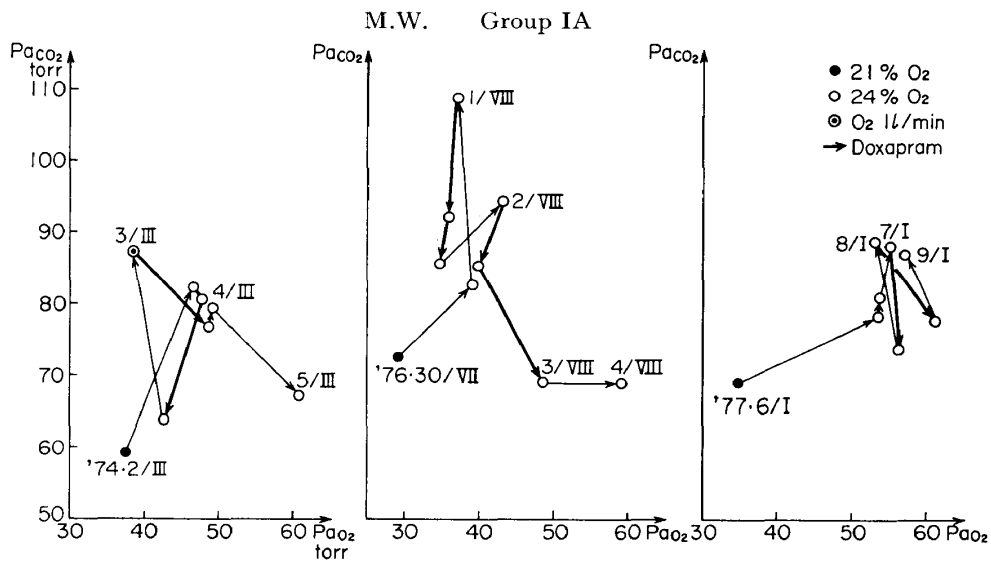


Fig. 6

2500 mg であった。

臨床的に安定したと思われる1976年8月, すなわち急性増悪後1カ月ではIIB群にあり(図-7), 1977年1月18日, 急性増悪後10日後にはIIA群で, 約1カ月半後にはIIB群という結果であった。

また, 熱感, 不快感等の自覚的な副作用はIA群時には高炭酸ガス血症による注意力の低下のためか, あまり訴えず, IIA, IIB群時に強く訴えた。

症例: K.N. 53才。女性。(図-8)

塵肺による呼吸不全例で, 1974年4月, 鼻腔カニューラでの1 l/minの酸素投与で, 嘔気が出現し, 血液ガス所見はPaO₂ 62.1, PaCO₂ 88.0, pH 7.32であったので24%ベンチマスク

に変え, Doxapram 2 mg/kg/hourの点滴でPaCO₂をさげることができた。

1975年3月の第2回入院時にはIIA群, 8月の第3回入院時にはIB群であった。

本症例の1974年4月および症例M.W.の第1回入院時の経過をみると, 鼻腔カニューラのような患者の換気量依存性の酸素投与の方法では, たとえ低流量であっても, 換気量が低下すれば, 逆に吸入気酸素濃度は上昇し, PaCO₂が上昇するという悪循環を形成するので, 急性増悪期には換気量に依存しないベンチマスクなどを使用すべきであることがわかる。

症例: N.F. 52才。男性。(図-9)

肺結核治癒後の呼吸不全例で, 図で明らかのようにDoxapramを使用すればPaCO₂が低

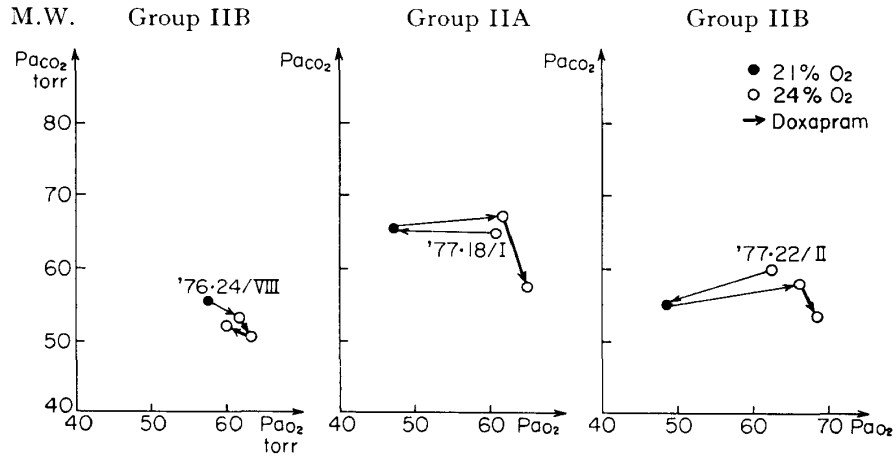


Fig. 7

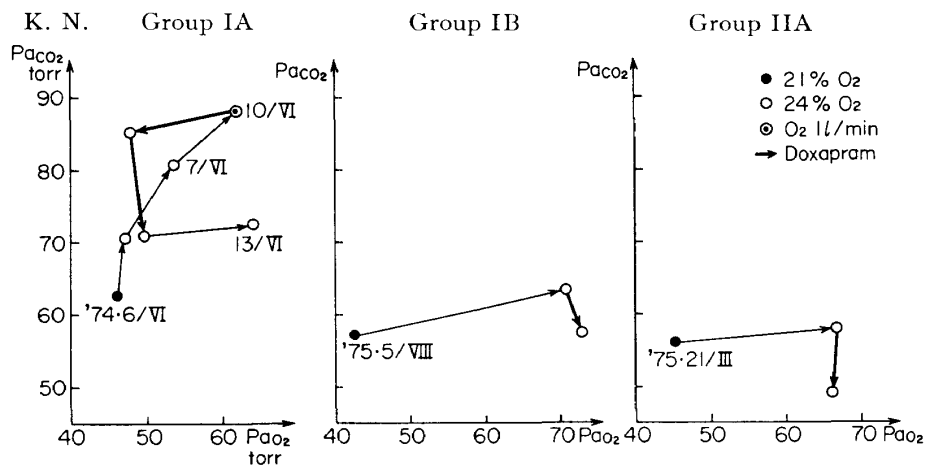


Fig. 8

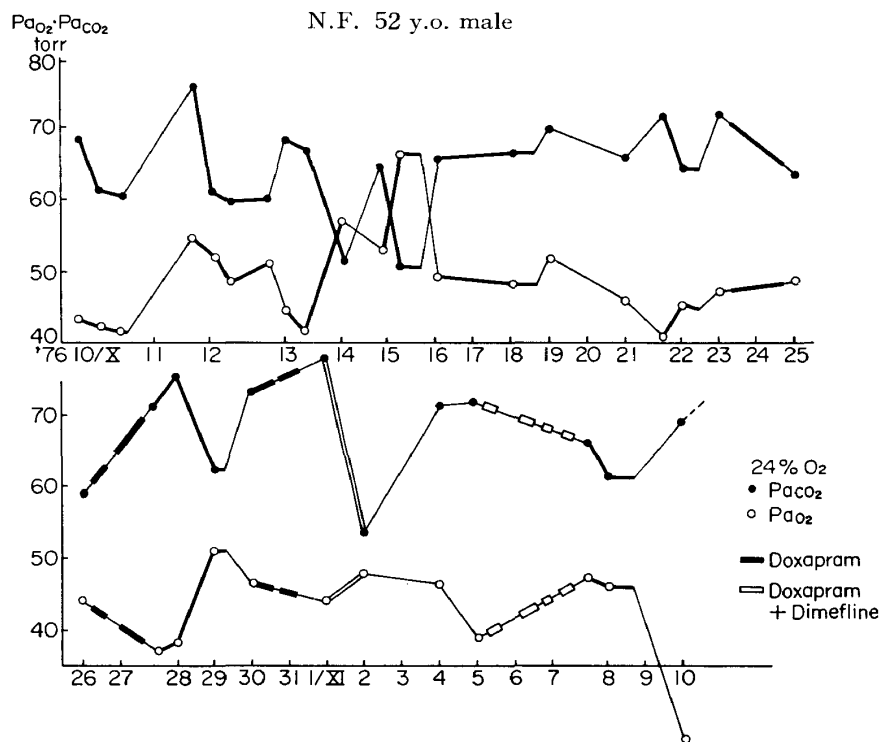


Fig. 9

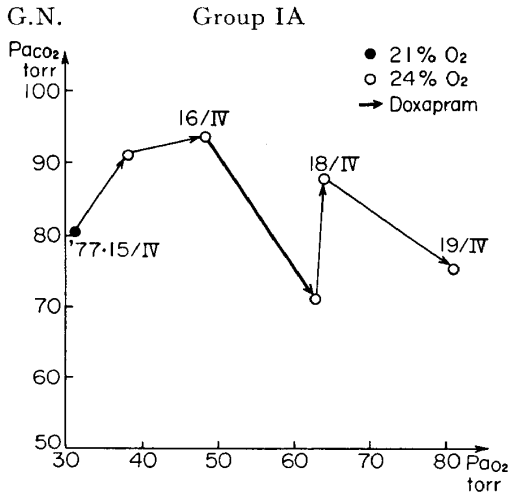


Fig. 10

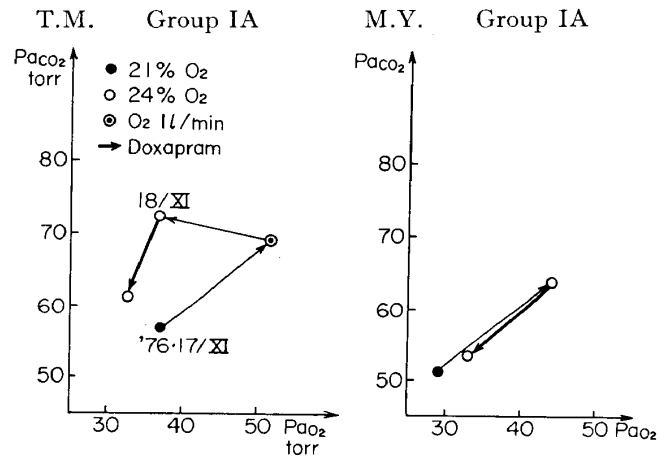


Fig. 11

下するが、中止すると PaO₂ がさがり、PaCO₂ が上昇するために長期間投与せざるを得ず、結局、BUN が上昇し、救命できなかった症例である。第10病日頃から人工呼吸を考えたが、家族により拒否された。この症例では強心剤、利尿剤、抗生剤の投与等、可逆性因子にたいする治療は考えられる限り行った。なお10年前から蛋白尿を指摘されており、BUN が上昇する数日前より Doxapram と Dimeflin とを併用した。Doxapram の総投与量は 12.4 g であった。

症例：G.N. 55才。男性。(図-10)

肺結核治癒後の呼吸不全例で、入院時、空気呼吸で PaO₂ 31.3, PaCO₂ 80.1, pH 7.23 であり、24%ベンチマスクで酸素吸入を開始し、1時間後で PaO₂ 38.0, PaCO₂ 91.1, pH 7.17, 翌日には PaO₂ 48.3, PaCO₂ 93.7, pH 7.27 であったが、Doxapram 1 mg/kg/hour の併用後1時間で PaO₂ 62.6, PaCO₂ 71.1, pH 7.38 と改善し、このため Doxapram 投与を二時間で中止した。翌日には PaO₂ 64.1, PaCO₂ 88.0, pH 7.32 となったが、PaCO₂ はこれ以上上昇しなかったので経過観察にとどめた。IA 群に属する。

次に図-11に示す症例は2例とも、Doxapram により PaCO₂ の低下をみるが、同時に PaO₂ の低下も著しい症例である。症例 T.M. はこの後、挿管操作中に死亡し、症例 M.Y. は人工呼吸を行ったが救命できなかった。このように Doxapram によって PaO₂ が低下することも

あり、特に I 群では 23 回中 9 回、平均 3.2 の低下をみた。したがって Doxapram 投与のためには 24% 酸素吸入下で PaO₂ が 40~45 程度以上保たれていることが必要である。この PaO₂ の低下は、呼吸刺激により酸素消費量が増加し、そのため混合静脈血 Po₂ が低下し、その影響をうけたものと考えられる⁸⁾。

評 価

慢性呼吸不全における高炭酸ガス血症成立のメカニズムに関しては肺—胸郭の障害および、呼吸制御系の異常、すなわち呼吸中枢、頸動脈小体の CO₂, O₂ の感受性等が関係しており、臨床的には高度の肺機能障害にもかかわらず高炭酸ガス血症を示さないものから、原発性肺胞低換気症まで多彩である⁹⁾。

著者らは今回の検討結果から、酸素吸入と Doxapram にたいする反応性とを組み合わせることにより、呼吸制御系の状態を推測することが可能であると考えた。すなわち、

I 群では、呼吸中枢の CO₂ 感受性が低下しており、頸動脈小体は酸素吸入によって低酸素、刺激が消失し、このため PaCO₂ が上昇する。この時、呼吸中枢を刺激しても、頸動脈小体を刺激しても PaCO₂ は低下すると考えられ、肺—胸郭の機械的障害によって規定される程度にまで PaCO₂ を低下させることが可能であると考えられる。

II 群では、呼吸中枢の CO₂ 感受性が保たれ

Table. 2 Variability of Respiratory failure and Effect of Doxapram

Group		I		II		III
		A	B	A	B	
Respiratory Center	Decreased CO ₂ Sensitivity	###	##	++	+	+ → - by O ₂
Carotid Body	Loss of Hypoxic Drive by O ₂	##	++	+++	+	+
Mechanical Limitation		++ or +	++ or +	+	+	+
Change of PaCO ₂ by O ₂ (low conc.)		↑↑	↑	→	→	↘
Effect of	Central Respiratory Stimulants	+	+	+	-	-
	Doxapram	++	++	+	-	--

ているため、酸素吸入によって PaO₂ が上昇しても PaCO₂ は上昇しない。IIA 群では肺—胸郭の障害にたいし、呼吸制御系が充分働いていないため Doxapram により PaCO₂ が低下するものと考えられ、IIB 群では肺—胸郭の機械的障害程度の PaCO₂ に維持されているため Doxapram は有効ではない。

III 群では、酸素吸入によって呼吸中枢の CO₂ 感受性が高くなるが、肺—胸郭の障害がこの間改善し、PaCO₂ は低下し、Doxapram は有効ではなかった。

実際には前述の症例のようにこれらは連続的に変化するし、II 群では酸素吸入により PaCO₂ の上昇傾向の有しているものが含まれている。表-2にこれらに関係をまとめて示した。

考 案

慢性呼吸不全の急性増悪時に呼吸刺激剤を使用するかしないかに関してはなお議論のあるところである^{10),11),12)}。

このうち呼吸刺激剤の使用にたいする最も説得力のある反論は肺—胸郭系の障害がある場合、呼吸刺激により呼吸仕事量が増加するというものである。この点に関して、Doxapram は頸動脈小体刺激により、酸素吸入下でも空気呼吸時の換気量を維持させることを目的としている。すなわち‘やせ馬’を鞭打っても、能力以上のことをさせることはできないが、怠けた時は、能力程度のことをさせることができるというわけである。

実際には Doxapram の非特異的中枢神経刺激作用があり、ヒトではどの程度か不明であるが、1~2 mg/kg/hour の投与量でもなお手指の振戦などが見られることがあり、重症例では PaO₂ の低下が見られた。

呼吸刺激剤の有効性に関しては、現在までに Doxapram を中心とした多くの二重盲検試験が報告されている^{3),13),14),15)}。しかし、慢性呼吸不全では同一症例でも急性増悪時と安定期では酸素吸入による反応性が異なることは明らかであり¹⁶⁾、酸素吸入による PaCO₂ の上昇の程度によって症例を選択した報告はない。したがって有効性を過少評価している場合がある。他剤との比較ではより有効とするものが多い。報告例のうち最も多い COLD 78 症例を対象としている Moser 等の報告は¹³⁾、多くの症例が酸素吸入によって PaCO₂ が上昇していると思われるが、この PaCO₂ の上昇は明示されていない。酸素吸入によって PaO₂ を 60~70 前後に保ち、2 時間で効果を判定し、PaCO₂ は Doxapram 投与後はやや低下し、PaO₂ は上昇しているが、人工呼吸の頻度はコントロールに比較して有意差がなかったとしている。

この Moser 等の報告にたいし、酸素吸入下の PaO₂ が 60~70 では高いという批判があり¹²⁾、また Doxapram は正常人では低酸素負荷でより有効であるので¹⁷⁾、慢性呼吸不全例でも酸素吸入によって PaO₂ が高くなればなるほど効力が低下すると考えられる。したがって急性増悪時の治療は、酸素吸入による PaCO₂ の上昇を

最小限にするため、また PaCO₂ の上昇の著しい場合に Doxapram を投与するためには、24%酸素吸入より開始すべきである。

副作用に関しては、Doxapramは今までの二重盲検試験では最も安全であるとする報告が多く、さらに我々の経験では自覚的副作用はIA群時では、あっても耐えられないものではなく、回復するにつれて強く訴えるようになるので、今までの報告では過大評価していることになる。

大量使用に関する副作用は現在のところ不明で、BUN 上昇の可能性はある。

Doxapram の作用機序により、頸動脈小体刺激に伴い、肺動脈圧上昇、気管支れん縮の可能性はある。

我々が、敢て、場合によって PaO₂ は低下の可能性もあるにもかかわらず、Doxapram を使用する理由は、その作用機序が頸動脈小体刺激である他に、急性増悪時適切な Conservative treatment を行い、人工呼吸に至った場合予後は不変、あるいは不良という報告があり^{18),19)}、たとえ人工呼吸から離脱できたとしても、慢性呼吸不全では必ず急性増悪を繰り返すため、Doxapram による不利益と人工呼吸による合併症（心理的な面も含め）を考えた場合、可能な限り人工呼吸を避けた方が良いからである。

現時点では急性増悪時の Doxapram の適応は、24%酸素吸入によって PaCO₂ の上昇し続ける症例、すなわち人工呼吸の適応のある症例である。

ま と め

PaCO₂ 50 torr 以上の慢性呼吸不全14例（拘束性換気障害11例、COLD 3例）にたいして、原則値して空気呼吸時、24%酸素吸入後30分、酸素吸入下での Doxapram 1~2 mg/kg/hour 点滴後1時間の各動脈血ガス分析を行い、のべ36回にわたり Doxapram の効果を検討した。まず酸素吸入による反応により症例を次の各群に分類した。

I 群：酸素吸入により PaCO₂ が 5 torr 以上上昇するもの。

II 群：酸素吸入による PaCO₂ の変化が 5 torr 以内のもの。

III 群：酸素吸入により PaCO₂ が 5 torr 以上低下するもの。

I 群は 8 例23回、そのうち22回に Doxapram の投与により 4 torr 以上の PaCO₂ 低下をみた。また 6 例に人工呼吸の適応があると考えられたが、3 例（うち 1 例は 3 回）は回避できた。

II 群は Doxapram にたいする反応からさらに 2 つの群にわけられた。Doxapram の投与により PaCO₂ が 4 torr 以上低下するものが 5 例 6 回あり (IIA 群)、変化が 4 torr 以内であるものが 5 例 6 回あった (IIB 群)。IIA 群では肺一胸郭の障害にたいし、呼吸制御系が充分働いていないため、呼吸刺激により PaCO₂ は低下すると考えられた。IIB 群では肺一胸郭の障害程度に応じて PaCO₂ が維持されているため Doxapram は有効ではない。

III 群は 1 例あり、酸素吸入により PaCO₂ は低下し、Doxapram の効果はなかった。

また 2 例において I, IIA, IIB 群の時期を、1 例において I, IIA 群の時期を観察することができた。呼吸不全の経過により、酸素吸入、Doxapram にたいする反応が異なり、これは呼吸中枢、頸動脈小体の O₂, CO₂ にたいする感受性が時期的に変化するためと考えられた。Doxapram は酸素吸入による PaCO₂ の上昇に対抗するのに有効であるが、現在まで報告された二重盲検試験では、酸素吸入による PaCO₂ の上昇で患者を選択した報告はない。

本論文の要旨は第17回日本胸部疾患学会総会において発表した。

文 献

- 1) Campbell, E. J. M.: A method of controlled oxygen administration which reduces the risk of carbon-dioxide retention. *Lancet* 1: 12-14, 1960.
- 2) Wasserman, A. J., Richardson, D. W.: Human cardiopulmonary effects of doxapram, a respiratory stimulant. *Clin. Pharmacol. Ther.* 4: 321-325, 1963.
- 3) Canter, H. G.: Comparative study of three res-

- piratory stimulants in chronic obstructive emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 87: 830-835, 1963.
- 4) 藤田達士ほか：Doxapram hydrochloride の代謝。麻酔, 23:424-428, 1974.
 - 5) Hirsh, K., Wang, S. C.: Selective respiratory stimulating action of doxapram compared to pentylenetetrazol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 189: 1-11, 1974.
 - 6) Mitchell, R. A., Herbert, D. A.: Potencies of doxapram and hypoxia in stimulating carotid body chemoreceptors and ventilation in anesthetized cats. *Anesthesiology* 42: 559-566, 1975.
 - 7) Kato, H., Buckley, J. P.: Possible sites of action of the respiratory stimulant effect of doxapram hydrochloride. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 144: 260-264, 1964.
 - 8) Cherniack, R. M., Young, G.: An evaluation of ethamivan as a respiratory stimulant in barbiturate intoxication, and alveolar hypoventilation in emphysema and obesity. *Ann. Intern. Med.* 60: 631-640, 1964.
 - 9) Clark, T. J. H.: Pathogenesis of CO₂ retention. *Loaded Breathing*. Churchill Livingstone, 1974.
 - 10) Woolf, C. R.: The use of "respiratory stimulant" drugs. *Chest* 69: 57-62, 1970.
 - 11) Bickerman, H. A., Chusid, E. L.: The case against the use of respiratory stimulants. *Chest* 58: 53-56, 1970.
 - 12) Editorial: A new stimulant for ventilatory failure? *Lancet* 1: 753-754, 1973.
 - 13) Moser, K. M., et al: Respiratory stimulation with intravenous doxapram in respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 288: 427-431, 1973.
 - 14) Edwards, G., Leszczynski, S. O.: A double-blind trial of five respiratory stimulants in patients in acute ventilatory failure. *Lancet* 2: 226-229, 1967.
 - 15) Riordan, J. F., et al: A controlled trial of doxapram in acute respiratory failure. *Brit. J. Dis. Chest* 69: 57-62, 1975.
 - 16) Brundin, A.: Arterial blood gases in respiratory insufficiency in the clinically stable state and during acute exacerbations of respiratory failure. *Scand. J. Respir. Dis.* 55: 181-190, 1974.
 - 17) Forster, H. V., et al: Evidence of altered regulation of ventilation during exposure to hypoxia. *Respir. Physiol.* 20:379-392, 1974.
 - 18) Kettel, L. J., et al: Treatment of acute respiratory acidosis in chronic obstructive lung disease. *J.A.M.A.* 217: 1503-1508, 1971.
 - 19) Sluiter, H. J., et al: Conservative and respirator treatment of acute respiratory insufficiency in patients with chronic obstructive lung disease, A reappraisal. *Am. Rev. Respir. Dis.* 105: 932-943.

RESPONSES OF PATIENTS WITH CHRONIC RESPIRATORY
FAILURE TO ADMINISTRATION OF 24 PERCENT
OXYGEN AND DOXAPRAM INFUSION

**Motoharu OHI, Yasuhira HAMAMOTO, Shozo TATEISHI,
Michiro NAKASHIMA, Shinichiro HEKI**

Department of Respiratory Disease, Kyoto City Hospital

Yuichi ORITA

Department of Respiratory Disease, Vories Memorial Hospital

**Masanori FUJITA, Nobuaki ASAI, Mikio KATO,
Yanosuke SAGAWA**

*Department of Clinical Pulmonary Physiology, Chest Disease Research
Institute, Kyoto University*

The effect of doxapram hydrochloride as the carotid body stimulant was studied in 14 respiratory failure patients (11, post-tuberculosis; 3, Chronic Obstructive Lung Disease (COLD), with the arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2) more than 50 torr; 36 studies in total).

Arterial blood gas was analyzed i) while the patient was breathing room air, ii) 30 min. after the initiation of oxygen administration (24 percent oxygen by a Ventimask), and iii) after doxapram infusion for 1 hour (1–2 mg/kg/hour) with oxygen administration. The patients responded to oxygen as follows:

Group I: Elevation of PaCO_2 exceeding 5 torr, 23 studies/8 patients.

Group II: Change in PaCO_2 within 5 torr, 12 studies/10 patients.

Group III: Decrease in PaCO_2 greater than 5 torr, 1 study/1 patient.

In Group I elevation of PaCO_2 by oxygen administration was lowered by more than 4 torr by infusion of doxapram (22/23 studies).

Group II was divided into two subgroups depending on the mode of response to doxapram (Group IIA and Group IIB). In Group IIA (6 studies/5 patients) PaCO_2 was lowered by more than 4 torr by doxapram and in Group IIB (6 studies/5 patients), PaCO_2 change was within 4 torr on infusion of doxapram.

Considering the relative contributions of respiratory regulation and mechanical limitation of lung-thorax to hypercapnia, doxapram can be expected to show an effect only when considerable abnormalities exist in respiratory regulation. In Group I the disturbance of respiratory regulation was aggravated by loss of hypoxic drive in the carotid bodies caused by initiation of oxygen administration in the presence of carbon dioxide-insensitivity in the respiratory center.

The decrease in PaCO_2 by doxapram administration in Group IIA suggested that the respiratory regulation system does not fully operate in response to mechanical limitation. In Group IIB, alveolar ventilation was maintained in proportion to mechanical limitation and was

not increased by doxapram to lower PaCO₂.

Group I, IIA and IIB stages were elicited in two patients sequentially in the course of recovery from the acute exacerbation and Group I and IIA stages in another patient. The relationship between respiratory regulation and mechanical limitation seemed to be variable in the course of respiratory failure.

Doxapram is effective in order to reverse the rise in PaCO₂ caused by administration of oxygen. In this connection, there were no reports of double-blind trials in which the subjects were selected by the response to oxygen and in which the elevation of PaCO₂ by oxygen was specified.