

◎短 報◎

NPPV 使用時にドキサプラム投与により気管挿管を回避した慢性呼吸不全増悪の一例

藤井雅士・志馬伸朗・山内千奈・狩野謙一・田中博之

キーワード：慢性閉塞性肺疾患 (COPD), 増悪, ドキサプラム

I. はじめに

ドキサプラムは、中枢、末梢の化学受容体を刺激することで一回換気量を増加させる効果がある呼吸促進薬である。近年、慢性呼吸不全増悪時の換気補助療法には非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation : NPPV) の使用が推奨されている¹⁾が、急性期に限りドキサプラムの有用性を示唆した報告もある²⁾。今回、慢性呼吸不全の増悪に対してNPPVを用いた管理が非常に困難で、重度の低酸素血症を呈したため気管挿管が考慮されたが、ドキサプラムの投与により呼吸状態が改善し気管挿管を回避できた症例を経験したので報告する。

II. 症 例

80歳、男性。身長163cm、体重36.6kg。

主訴：意識障害

現病歴：来院数日前より感冒症状があり、食事摂取は少量であった。来院当日午前4時頃トイレに行った際にふらつきを自覚していた。午前11時頃にトイレの前で座り込んでいるところを家人に発見され、意識障害が認められたため救急搬送された。

既往歴：慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD)、慢性腎不全、狭心症、虫垂炎手術。

内服薬、吸入薬：チオトロピウム吸入薬、サルメテロ

ール／フルチカゾン吸入薬、クラリスロマイシン、アンブロキソール。

喫煙歴：18歳から65歳まで約40本/日

現症：Glasgow Coma Scale E1V1M4、血圧144/53mmHg、心拍数91bpm、SpO₂90%（空気呼吸下）、98%（酸素経鼻カヌラ4L/min）、呼吸数20回/min、体温35.9°C。

動脈血液ガス検査（酸素経鼻カヌラ4L/min）：pH 7.149、PaO₂ 107mmHg、PaCO₂ 95.1mmHg、HCO₃⁻ 31.7mEq/L、BE 0.8mEq/L、Lac 3.2mmol/L。

血液検査：CRP 2.2mg/dL、WBC 9,200/μL、Hb 10.8g/dL、Ht 32.5%、AST 25U/L、ALT 30U/L、Cre 1.04mg/dL、BUN 32mg/dL、Na 125mEq/L、K 4.9mEq/L、Cl 84mEq/L、PT-INR 1.02、APTT 31.3sec、D-dimer 1.33μg/mL。

心電図：心拍数91bpm、正常洞調律。

胸部レントゲン：横隔膜の平坦化、肺気腫状の変化および右下肺野の浸潤影を認めた（Fig. 1）。

頭部CT：有意な所見なし。

III. 経 過

意識障害の原因としてCOPDの増悪が最も疑われたため、救急外来でフェイスマスクによるNPPV（Carina®、ドレーゲル・メディカルジャパン、換気モード：SPN-CPAP/PS、FiO₂ 0.4、PS 4cmH₂O、PEEP 4cmH₂O）を装着し補助換気を開始、ICUへ入室した。その後、動脈血ガス分析でpH 7.315、PaO₂ 74.3mmHg、PaCO₂ 60.3mmHg、HCO₃⁻ 29.8mEq/L、BE 3.2mEq/L、

国立病院機構京都医療センター 救命救急科

[受付日：2015年2月17日 採択日：2015年5月29日]

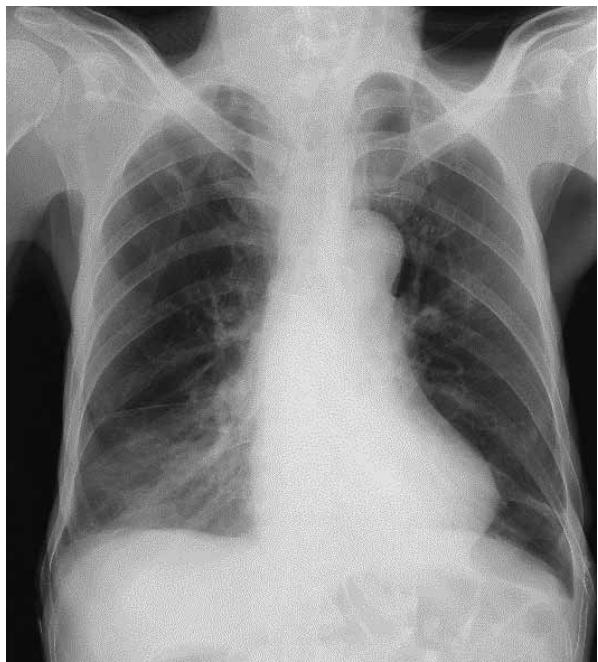


Fig.1 Chest X ray on admission

Diaphragmatic flattening and infiltration shadow in the right lower lung field is noted.

Lac 1.4mmol/L と高二酸化炭素血症の改善が認められた。意識レベルも E4V5M6 と改善した。

COPD 増悪に対する薬物治療としてプレドニゾロン 40mg/日の経静脈投与を開始した。右下葉の肺炎に対しアンピシリン／スルバクタムを 3g、8 時間おきに投与した。3 時間後、NPPV を中止し、同日夜より酸素も中止した。翌朝より食事を開始し、酸素カムラ 0～1L/ 分で SpO_2 は 90% 以上を保っていた。

以後の経過は順調であったが、第 3 病日の朝より再度意識レベル低下 (E3V2M4)、動脈血ガス分析で pH 7.226、 PaO_2 52.8mmHg、 PaCO_2 96.0mmHg と高二酸化炭素血症が認められたため、NPPV (SPN-CPAP/PS、 FiO_2 0.25、PS 8cmH₂O、PEEP 4cmH₂O) を再装着した。胸部レントゲン撮影で気胸などの明らかな異常はなく、頭部 MRI 撮影でも中枢性呼吸不全の原因となるような明らかな異常は指摘できなかった。NPPV 開始後に不穏状態となり、NPPV を外そうとするためデクスマデトミジンを 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ で開始した。

用手的に身体を抑制し、デクスマデトミジンで鎮静を図ることで NPPV への同調を試みたが、投与開始後も不穏状態は治まらず、NPPV の装着に対して激しく抵抗し NPPV との同調は非常に困難であった。また、総義歎であったためマスクフィットも悪く、激しい体

動により、効果的な換気補助を行うことはできなかつた。pH 7.327、 PaO_2 35.6mmHg、 PaCO_2 60.1mmHg と著明な低酸素血症が認められ、また、呼吸も不規則であったため、NPPV による管理は限界と考えられた。一般的には緊急気管挿管の適応であったが、家人への気管挿管に関する説明ができないおらず、また、COPD 患者であることからも気管挿管が躊躇された。

そこで、ドキサプラム 40mg を静脈注射し 40mg/h で持続投与を開始したところ、速やかに意識レベル (E3V4M6) の回復を認め、呼吸数が 13 回 / 分から 28 回 / 分まで増加し、NPPV と同調が可能となった。また、動脈血ガス分析上も pH 7.363、 PaO_2 61.3mmHg、 PaCO_2 60.8mmHg と改善した。投与開始約 1 時間 30 分後にドキサプラムを中止したが、意識レベル、呼吸状態とも再悪化を認めず、NPPV と良好に同調し、緊急気管挿管を回避することができた (Table 1)。

IV. 考 察

ドキサプラムは、中枢、末梢の化学受容体を刺激することで一回換気量を増加させ、分時換気量を増加させる効果がある呼吸促進薬であり、添付文書上も「急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患」に適応がある。全身麻酔からの覚醒時間を早めたとの報告³⁾もあり、中枢神経刺激効果も有している。

Moser らは COPD の増悪に対してドキサプラムとプラセボの効果を比較し、 PaCO_2 と pH の値はドキサプラム群のほうが有意に改善したとしている⁴⁾。Riordan らは同様の比較を 3 時間ずつのクロスオーバー試験で比較しており、 PaCO_2 の値はドキサプラム投与後のほうが平均で 6.8mmHg 低下した ($p < 0.01$) と報告している⁵⁾。COPD の呼吸不全に対して、ドキサプラムと NPPV の効果を比較した報告では、Angus らは NPPV 群で 4 時間後の PaCO_2 値が基礎値より 10.5mmHg 低下したが ($p < 0.05$)、ドキサプラム群では有意な変化はなかったとしている⁶⁾。ただし、臨床的予後についてドキサプラムの有用性を示した報告は現時点では存在しない⁷⁾。

本症例は、急変時に不穏状態となり、NPPV の装着に対して激しく抵抗した。ドキサプラム投与前には PaO_2 35.6mmHg と著明な低酸素血症を認めており、低酸素血症に伴う不穏が生じていると考えられた。低酸素症による不穏に対しては、 SpO_2 を厳重に監視しながら

Table 1 The course of the arterial blood gas analysis

	ER	ICU admission	NPPV termination	re-exacerbation	prior to administration	immediately after administration	1 hour after administration	next morning
pH	7.149	7.315	7.454	7.226	7.327	7.373	7.363	7.363
PaO ₂ (mmHg)	107	74.3	53.7	52.8	35.6	59.2	61.3	132
PaCO ₂ (mmHg)	95.1	60.3	48.7	96	60.1	56.5	60.8	68
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	31.7	29.8	33.6	38.4	30.6	32.1	33.7	37.7
BE (mEq/L)	0.8	3.2	8.7	7.9	3.6	6.1	7.4	11
SaO ₂ (%)	98.8	96	91.4	84	69.9	92.7	94.6	99.7
Lac (mmol/L)	3.2	1.4	0.8	0.6	1.3	1	0.7	0.5
FiO ₂	10L/min reservior mask	0.3	0.3	3L/min canulae	0.4	0.4	0.4	0.4
NPPV		PS4 PEEP4	PS4 PEEP4		PS13 PEEP4	PS13 PEEP4	PS13 PEEP4	PS11 PEEP4

らより高濃度の酸素を慎重に投与し低酸素血症を改善すべきであるが、患者は体動が激しかったため SpO₂ を正確にモニタリングすることができず、またマスクを許容できないため NPPV での管理は限界であった。また、慢性高二酸化炭素血症を呈する本症例では、急に酸素化を改善すれば高濃度酸素による呼吸抑制を生じる危険性が高く、さらなる呼吸抑制を生じれば気管挿管を避けられない事態に陥ることは必至であった。そのような状況で投与されたドキサプラムにより、一回換気量と呼吸回数が増加し、吸入酸素濃度を上げることなく酸素化が改善し、中枢刺激作用があいまって意識状態が改善し、NPPVへの同調が可能となったことが示唆された。結果として、低酸素血症、高二酸化炭素血症も改善し、1時間30分後のドキサプラム漸減中止以降も、呼吸状態の悪化を認めなかつたものと考えられた。

現時点では慢性呼吸不全増悪時の呼吸補助療法として NPPV が第一選択である⁸⁾が、National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) の COPD ガイドライン⁹⁾には、「ドキサプラムは NPPV が施行できない場合や不適当と判断された場合にのみ推奨される」との記載もある。本症例のように低酸素血症に高二酸化炭素血症を合併し、挿管を回避したいうえに、

NPPV の導入そのものが困難な場合、NPPV にドキサプラムを併用することも理にかなった選択であると示唆される。

V. 結語

慢性呼吸不全の増悪に対し、NPPV 使用時にドキサプラムの投与で気管挿管を回避した症例を経験した。NPPV にドキサプラムの併用が考慮される場合がある。

本稿の全ての著者に規定された COI はない。

参考文献

- 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第4版作成委員会： COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第4版. 東京, メディカルレビュー社, 2013.
- Greenstone M, Lasserson TJ. Doxapram for ventilatory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review). Cochrane Database Syst Rev, 2003. Issue 3. Art. No. : CD000223.
- Wu CC, Mok MS, Chen JY, et al. Doxapram shortens recovery following sevoflurane anesthesia. Can J Anaesth. 2006 ; 53 : 456-60.
- Moser KM, Luchsinger PC, Adamson JS, et al. Respiratory stimulation with intravenous doxapram in respiratory failure. A double-blind co-operative study. N Eng J Med. 1983 ; 308 : 101-5.

- 1973 ; 288 : 427-31.
- 5) Riordan JF, Sillett RW, McNicol MW. Response to a respiratory stimulant (doxapram) in severe respiratory failure. *Br J Dis Chest.* 1974 ; 68 : 39-45.
 - 6) Angus RM, Ahmed AA, Fenwick LJ, et al. Comparison of the acute effects on gas exchange of nasal ventilation and doxapram in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1996 ; 51 : 1048-50.
 - 7) No authors listed. Towards evidence based emergency medicine : PRIVATE best BETs from the Manchester Royal Infirmary. *Bet 2 : doxapram resurrected?* Weak evidence of efficacy suggests a potential use in patients ineligible for non-invasive ventilation. *Emerg Med J.* 2012 ; 29 : 78-80.
 - 8) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (updated 2014).
http://www.goldcopd.com/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Oct30.pdf (Accessed 2014.1.12)
 - 9) National Institute for Health and Clinical Excellence. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease : Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care.*
<http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English2010> (Accessed 2014.1.12)