

Neuroleptanesthesia (NLA) の臨床的検討

東京女子医科大学麻酔学教室 (主任: 藤田昌雄教授)

川真田美和子・大江 容子・宮島 節子・
カワ マ タ ミ ワ コ オオエ ヨウコ ミヤジマ セツコ渡辺 雅晴・田中 未知・山村 佳江・
ワタナベ マサハル タナカ ミチ ヤマムラ ヨシエ古谷 幸雄・藤田 昌雄
フルヤ ユキオ フジタ マサオ

(受付 昭和51年6月7日)

Clinical Evaluation of Neuroleptanesthesia (NLA)

**Miwako KAWAMATA, Yōko OHE, Setsuko MIYAJIMA, Masaharu WATANABE,
Michi TANAKA, Yoshie YAMAMURA, Yukio FURUYA and
Masao FUJITA**Department of Anesthesiology (Chairman: Prof. Masao FUJITA),
Tokyo Women's Medical College

The technique of neuroleptanesthesia (NLA) with the combination of Thalamonal® (mixture of fentanyl and droperidol), nitrous oxide and thiopental was described.

The anesthetic courses in 130 surgical patients were consistently uneventful, except undesirable cardiovascular changes were noted in three cases. Postoperative pain relief was excellent comparing with those in halothane anesthesia.

In the postoperative period of ten patients, ventilatory response to CO₂ was studied by CO₂ challenge test resulting in the right side displacement of CO₂ response curve. Levallorfan was found to be an excellent antagonist to respiratory depression due to fentanyl. However, there were two patients who did not recover to normal CO₂ response by 1 mg of levallorfan. Additional 1-1.5 mg of drug was successful to recover the curve.

In conclusion, it is reasonable to stress that routine administration of at least 1 mg of levallorfan is recommended to recover respiratory depression due to fentanyl even in those patients who are apparently awake in the postoperative period.

近年わが国においても神経遮断剤と強力な鎮痛剤を併用して神経緩和性無痛 (Neuroleptanalgesia) と呼ばれる新しい麻酔法が行われるようになった¹⁾²⁾。この方法では患者の意識は消失しないが周囲には全く無関心という特徴ある鎮静状態が得られ、強力な鎮痛剤を併用することによりある

程度の手術が可能となる。本法が意識消失を来たさず、したがって術中患者の協力が得られることから laryngomicrosurgery, stereotaxic operation などに好んで用いられる³⁾。一方、一般外科などでは患者の意識がない方が良く、筋弛緩剤使用の必要性があることから、笑気、その他の全身

麻酔剤が併用され、この場合をことに *Neurolept-anesthesia* (以下 *N L A* と略す) と呼ぶ人もいる²⁾。現在 *N L A* に用いられる神経遮断剤は主として *droperidol* であり、鎮痛剤としては *fentanyl* が用いられる。更に *droperidol* と *fentanyl* を 50対1の濃度比で混合した商品 *Thalamonal*® (三共) を用いる方法も便利である。

当教室では、術前検査で何らかの肝機能異常が認められた場合や、少なくとも1カ月以前にハロセン麻酔をうけた症例には、ハロゲン化合物の肝毒性に対する最近の知見⁴⁾を考慮して *N L A* を使用しており、最近1年間(昭和48年6月~昭和49年5月)の全身麻酔症例 3,851例に対し、*N L A* は 414例(約11%)を占めている。本稿では *N L A* の一般的な方法を述べると共に、術後の換気状態、無痛効果について得られた知見を報告する。

方 法

1. 麻酔法および麻酔経過

手術予定の *risk* 1, 2の成人に対して通常の前投薬(硫酸アトロピン 0.5mg, ハイドロキシジン 100mgなど)を投与した。静脈確保ののち、0.1~0.15ml/kgの *Thalamonal*® を2~3分かけて点滴注入した。導入時にしばしば起る呼吸抑制(呼吸数の減少、胸廓運動の減弱)に対しては「胸で大きく深呼吸して下さい」と呼びかけることにより、ほとんどの症例で重篤な換気不全を来たさなかつた。呼びかけに応じない場合にはマスクで100%酸素による補助呼吸を行なつた。上記量の *Thalamonal* で意識消失が得られない時は、50~75%の笑気吸入、あるいは少量のチオペンタール静注(50~100mg)により完全な意識消失を待つて、サクシニルコリン(1mg/kg静注)を投与して管気内挿管を行なつた。麻酔維持は上記濃度の酸素-笑気で行い、麻酔が浅い(血圧上昇、脈拍数増加、呼吸促進、体動、流涙、発汗など)と思われる場合に *fentanyl* (0.001mg/kg)あるいは *droperidol* (0.05mg/kg)を追加投与した。手術終了と同時に笑気吸入を中止して、応答があることを確かめたのち調節呼吸中止から自発呼吸発現までの時間(*breathholding time*)、呼吸数、胸廓の動き、麻酔器バックの動きなどを観察したのち、*levallorphan* (0.5~1.0mg静注)を投与して十分な換気状態が得られた後、抜管した。症例により多量の *levallorphan* (2~2.5mg)を必要とした

ものがあつた。

麻酔経過については昭和49年1月より6月までの6カ月間の全麻手術例より任意に抽出した130例の *N L A* 麻酔記録により術中血圧変動、脈拍数変化、合併症を調べた。血圧、脈拍ともに手術室入室時のほぼ30%以上の術中変動が10分以上続くか、あるいは何らかの対症療法を必要とした場合を循環系の副作用とみなした。

2. 術後無痛効果

昭和49年1月より6月の6カ月間の一般外科手術患者の全麻症例より任意に抽出した笑気ハロセン麻酔131例、*N L A* 61例について、回復室着床時よりはじめて鎮痛剤を用いた時点までの経過時間を調べ比較した。

3. 炭酸ガス応答曲線 (*CO₂ response curve*)

耳鼻咽喉科の鼓室形成術、ラリンゴマイクروسার্ジェリー、整形外科の上肢骨折、指変形の手術予定の患者で術前心肺機能検査に異常を認めない成人16例(男11例、女5例、年齢20歳~65歳、平均39.8歳)について笑気ハロセン麻酔下、*N L A* 下での *CO₂ response curve* を測定し比較した。上記の前投薬投与後、静脈を確保し、橈骨動脈にテフロン針(23G)を留置した。マスクを顔に密着させ、非再呼吸法(図1)により100%酸素を吸入させて患者が慣れて安静になつた後、自発呼吸下に *Wright respirometer* (BOC) で呼吸数、および分時換気量を測定し、これを対照値とした。同時点で動脈血を採血し、*I L* メーターにて、*PaO₂*, *PaCO₂*, *pH* を測定し

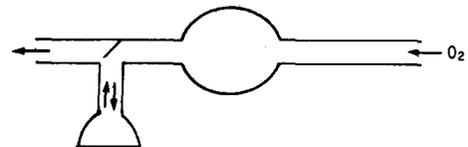


図1 対照時呼吸回路

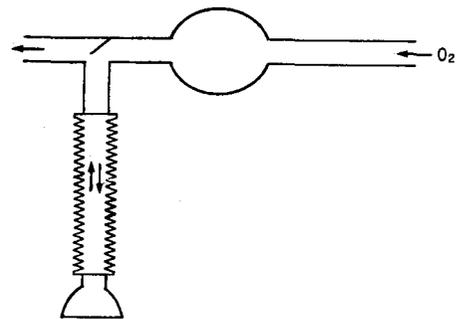


図2 炭酸ガス負荷時呼吸回路

た。次いで非再呼吸弁の患者側に約 150ml の死腔を加えることにより炭酸ガスを負荷した (図2)。ほとんどの症例では2~3分以内に呼吸数, 換気量に変化が現われるが, 患者が苦痛を訴えず, また血圧, 脈拍の変動が安全域内であることを確かめながら5~10分間呼吸を続けさせ, この間任意の2~3の時点で換気量測定, 動脈血ガス分析を行なった。分時換気量の対照値および CO₂ 負荷値を縦軸に, PaCO₂ を横軸にプロットして直線と結び, これを術前の CO₂ response curve とした。

手術終了後, 患者が充分な覚醒状態 (規則的な自発呼吸, 呼びかけに応じた開眼, 術前と同程度の握力) を示した時点で, 上記と同様の呼吸回路により同様の CO₂ response curve を求め, N L A 麻酔後の curve とした。次いで levallorphan 1mg を静注し, この5分後に同様の方法で換気量測定, 動脈血分析を行い, これを拮抗後の CO₂ response curve とした。CO₂ response curve の右方移動の指標として分時換気量10l/min における Paco₂ の変化量 (mmHg) をグラフ上で求めた。なおハロセン吸入 (濃度1~3%) 5例, および塩酸モルヒネ (0.5mg/kg, 静注) 投与後15分の2例について同様の方法により CO₂ response curve を求めた。

4. 術後換気状態

昭和49年4月より9月までの6ヵ月間の鼓室形成術後患者より任意に抽出した10例について, 術前および術後1時間後に空気呼吸時の分時換気量と動脈血ガス分析を行なった。

5. 使用薬剤

- Fentanest® (fentanyl, 三共)
- Droleptan® (droperidol, 三共)
- Thalamonal® (本剤 1ml 中 fentanyl 0.05mg + droperidol 2.5mg, 三共)
- Lorfan® (levallorphan, 武田)

結果

1. 麻酔経過 (図3, 4)

術前状態良好な患者では, ほとんどの症例で安定した麻酔経過が得られ, 術後の覚醒も速やかであつた。しかしまれに N L A のみではコントロールしにくい症例があつた。130例の N L A 麻酔記録によれば, 最高血圧が入室時の30%以上を超えたものが45例 (34.8%) にみられ, このうち他の麻酔剤 (チオペンタール, あるいはハロセン) を

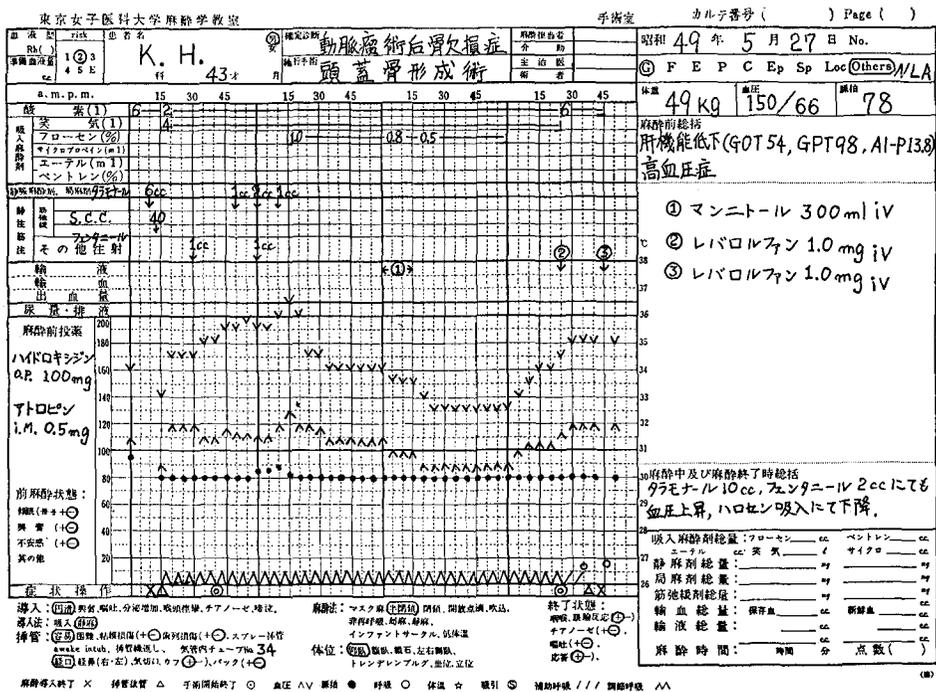


図3 麻酔記録 (症例1)

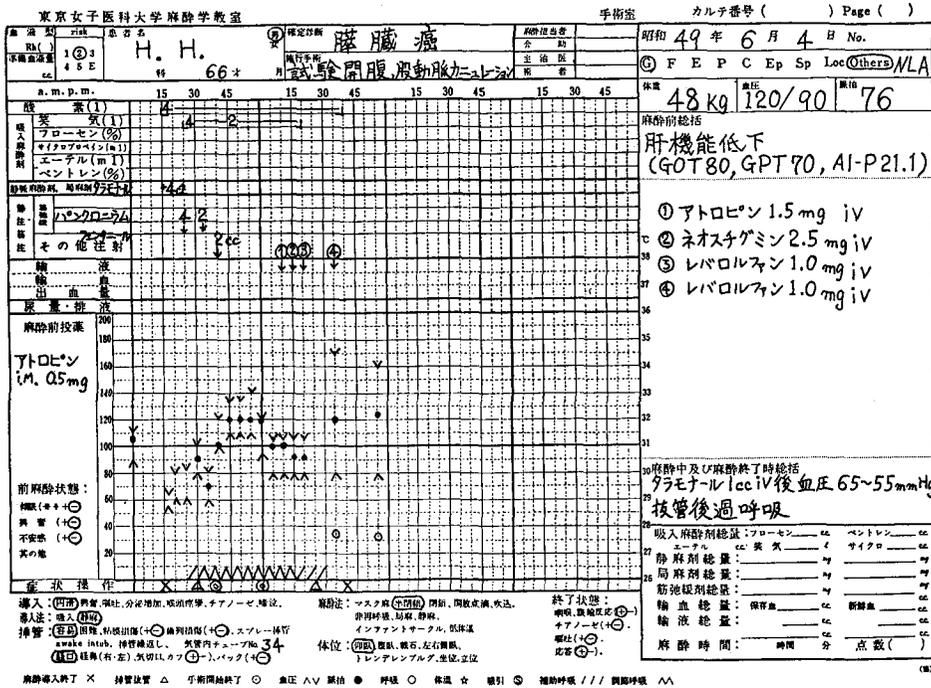


図4 麻酔記録 (症例2)

併用したものが8例 (17.7%) みられた。最低血圧では入室時の30%以下に下つたものが10例 (7.7%) で、そのうち昇圧剤を必要としたものが1例みられた。脈拍数では入室時の30%以上に増加したものが49例 (38.3%) で、30%以下に減少したものが7例 (5.5%) であり、この徐脈に対して治療は行わなかつた。例えば、症例1 (図3) は動脈瘤術後骨欠損症で頭蓋骨形成術をうける43歳の男子で、術前肝機能低下が認められ、NLAを行なつた症例である。記録に示された如く Thalamonal® 6 ml 投与にて導入、挿管後、手術開始と共に血圧上昇し Thalamonal® 4 ml Fentanest® 2 ml 追加にもかかわらず血圧 220/130mmHg と上昇し、ハロセン吸入を併用し安定した麻酔状態が得られた症例である。症例2 (図4) は66歳男子の膵臓癌で開腹、股動脈カニューレーションのみに終つた症例であるが、術前肝機能異常のためNLAを施行した。導入時 Thalamonal® 1 ml 静注で血圧が触診上60mmHgと著し

く下降した症例である。血圧は漸次回復し無事手術を終了した。

2. 術後無痛効果 (図5)

縦軸に全症例数に対する鎮痛剤使用例数の割合

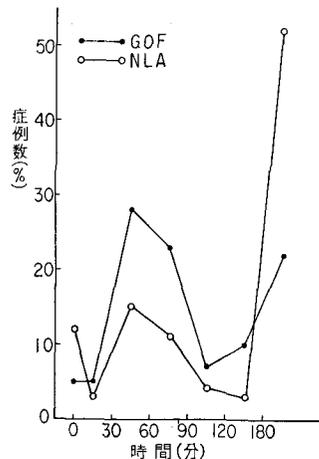


図5 回復室着床時より初回鎮痛剤投与時までの経過時間 (縦軸: 症例数, 横軸: 経過時間)

を、横軸に使用した時点（着床時よりの経過時間）をとつた。

NLA群では180分以上たつてからはじめて鎮痛剤を使用した症例が66例中31例（約51%）を占めている。また回復室で鎮痛剤を全然使用しなかつた症例はGOF群で12例（約9%）、NLA群で14例（約23%）であつた。ことにGOF群のこれらの中には覚醒遅延のために疼痛を訴えないと思われるものが数例含まれていることなどからも、NLAの術後鎮痛作用はかなり大きいと考えられる。

3. CO₂ response curve

図6にNLAのCO₂ response curveの1例を示す。声帯ポリープでラリngoマイクロサージェリーを行う42歳の男子である。麻酔前を対照値としThalamonal® 6ml 静注後45分後、およびlevallorphan 1mg 静注5分後のCO₂ response curveを分時換気量10l/minの点で比較するとNLA麻

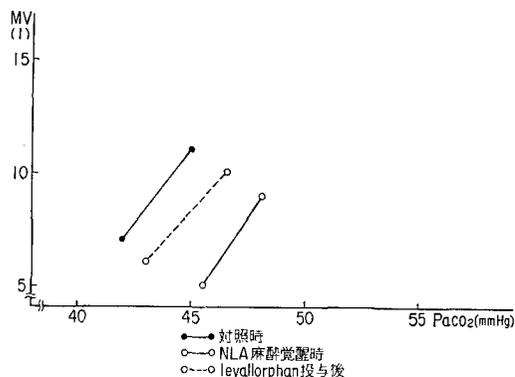


図6 NLAによる炭酸ガス応答曲線の変化

酔後は約4.5mmPH右方へほぼ平行に偏位している。更にlevallorphanにより偏位度は約2mmHgと回復している。図7は同じくNLAの1例（44歳男子）であるが分時換気量10l/minの点で右方偏位度は約15.5mmHgと大きく、かつ勾配の減少が認められる。levallorphan 1mg 静注5分後には、左方偏位、および勾配の増加がみられるが対照値には回復していない。図8はハロセン吸入中の1例である。100%酸素吸入下に対照時CO₂ response curveを得たのち、2%および3%ハロセン酸素

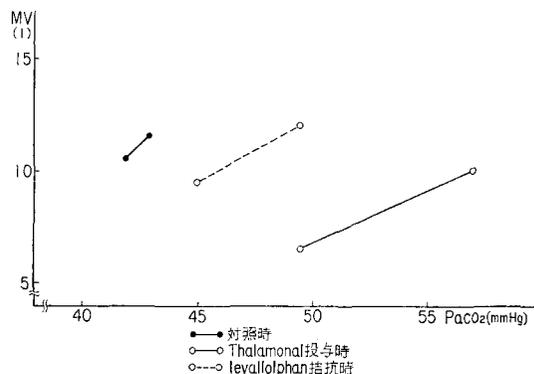


図7 NLAによる炭酸ガス応答曲線の変化

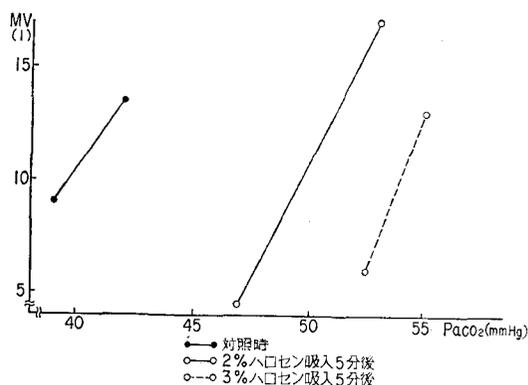


図8 ハロセン吸入時の炭酸ガス応答曲線の変化

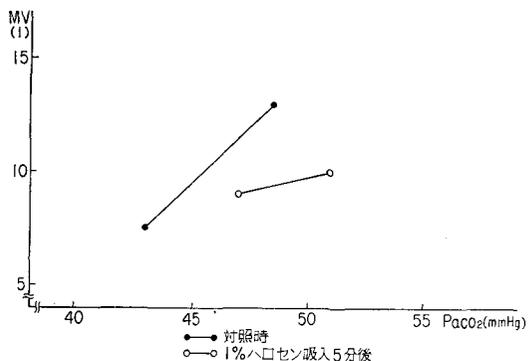


図9 ハロセン吸入時の炭酸ガス応答曲線の変化

吸入をそれぞれ5分間ずつおこなつた後測定を行なつた。図9は1%ハロセン吸入5分後にCO₂ response curveの勾配減少が著明に認められ、hypercapneaによると思われる血圧上昇、頻脈が生じたため以後の測定を中止した例である。図10

表1 NLAによる炭酸ガス応答曲線の変化

症例	年齢(才)	体重(kg)	術式	右方偏位度(mmHg)	勾配減少	パロルファン投与後の偏位度(mmHg)
1	44	53	ラリngo・マイクロ	15.5	+	3.0
2	61	50	ラリngo・マイクロ	14.5	+	0
3	64	42	鼓室形成術	8.5	+	2.5
4	52	49	ラリngo・マイクロ	8.5	+	2.5
5	42	55	ラリngo・マイクロ	4.5	-	2.0
6	30	58	鼓室形成術	15.0	-	12.5
7	20	56	鼓室形成術	13.0	-	1.0
8	42	50	上顎洞炎根治術	10.0	-	2.0
9	34	57	鼓室形成術	15.0	-	10.0
10	46	53	ラリngo・マイクロ	5.5	-	0
			平均	11.0		3.5
			±SD	3.75	±SD	3.66

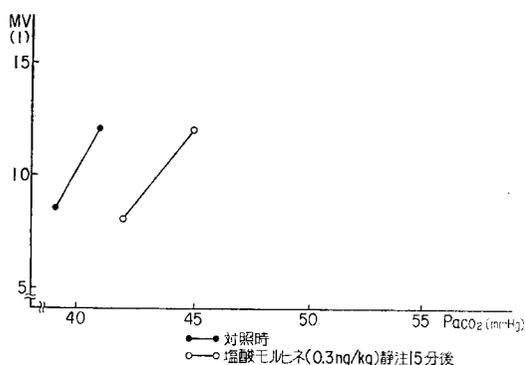


図10 塩酸モルヒネによる炭酸ガス応答曲線

は塩酸モルヒネ（0.5mg/kg静注）投与15分後のCO₂ response curveである。

表1にNLA麻酔10例のCO₂ response curveの変化をまとめた。右方偏位の程度は症例により著しく異なり、また右方移動と同時に曲線の勾配減少が認められた症例と勾配は不変で右方移動のみが認められた例があった。levallorphan（1mg静注）投与後のcurveの回復の程度も個人差が大きく、偏位度3mmHg以下とほぼ対照時のcurveにもどつたものは10例中8例であり、10mmHg以上とわずかしか回復しなかつたもの2例があった。この2例はlevallorphan 1～1.5mg追加により換気量の増大が認められた。これに対し、臨床症状は全例においてよく覚醒しており空気呼吸10～15分でも口唇チアノーゼなどは認められなかつた。な

お、CO₂ response curve測定中の全例のPaCO₂は37.4～57.5mmHg、PaO₂は82～425mmHgの範囲内であつた。

4. 術後換気状態

図11に術前後のPaO₂、PaCO₂、pHを示す。ほとんどの症例が術前および術後1時間値の間に差を認めず、仮に呼吸抑制の時期があつたとしても1時間以内には特に重篤な症状に陥ることなく回復したと考えられる。

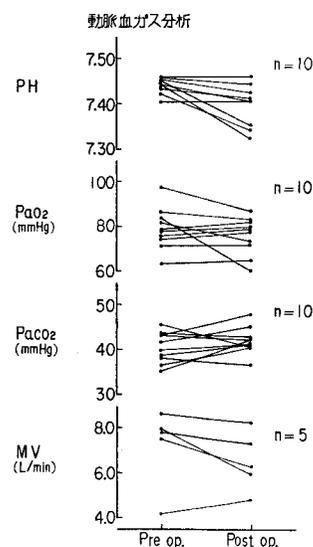


図11 麻酔前、および術後1時間の動脈血ガス分析値

考 察

一般に静脈麻酔は薬剤追加投与の時期判定がしにくいために、麻酔深度の調節性に欠ける点がある。しかし Thalamonal® を使用した症例の術後覚醒は速やかであることが特長とされている²⁾。著者らの経験でも老人は少量投与にとどめるなどの注意をすれば、術後覚醒遅延はかなり防げると考えられる。また levallorphan は呼吸抑制のみならず意識レベルの回復にも作用するとされており⁵⁾、有効な場合が多い。

pheochromocytoma や Cushing 症候群などに NLA を用いて安定した麻酔経過を得たとの報告⁶⁾は多いが、岩月⁷⁾らは pheocromocytoma 3例において droperidol によると思われる血圧上昇発作を経験している。この発生機序は未だ明らかではないが、NLA 施行上注意すべき事と思われる。NLA による血圧下降は脱水状態にある症例でしばしば認められるが、薬剤を緩徐に点滴静注することでかなり予防できる。たとえば血圧下降が生じて少量の昇圧剤で対処できることが多い⁵⁾。droperidol による徐脈に対してはアトロピンがよく拮抗する⁵⁾。

以上をまとめると NLA は使用法に注意すれば一般に術中循環状態が安定しており術後覚醒が速やかで、しかも無痛効果が良好であるといえる。薬剤の呼吸中枢に及ぼす影響を調べる方法のひとつに CO₂ response curve の測定がある⁸⁾。CO₂ に対する反応の指標として分時換気量を測定する方法は呼吸死腔をさほど考慮しなくても良いこと、測定が容易であることから好んで用いられる。Paco₂ を変化させる方法としては一定濃度の CO₂ を長期間吸入させる方法と、呼吸の再呼吸により持続的に Paco₂ を増加させる方法 (rebreathing method⁹⁾) があるが、後者の方が簡便であり、被検者の苦痛も少ない。ただし理論上平衡状態で成立しにくいいため曲線が Paco₂ が大きい方にずれたり、勾配が減少したりする可能性がある。一般に CO₂ response curve はモルヒネ、あるいは類似の麻薬によつて右方移動し、この際勾配の減少は少ないとされており、ハロセンは右方

移動と同時に著しい勾配減少が生ずるとされている¹⁰⁾。本実験の CO₂ response curve は偏位度は個人差が大きく勾配の変化と薬剤の関係も明確でない。この理由として CO₂ response curve そのものに大きな個人差があること、および上に述べた測定法による因子が考えられる。なお、本実験中の PO₂ は 82~425mmHg の範囲にあり、この値は CO₂ response curve に影響を与えないとされている⁸⁾。本稿の CO₂ response curve より得られた知見として臨床に注目すべきことは、いわゆる十分な覚醒状態 (指示により開眼し、深呼吸に応じ、術前と同程度の握力を示し、空気呼吸で口唇チアノーゼを示さないなど) にあつても、なお CO₂ response curve が対照値に回復しない点である。呼吸運動そのものに大きな安全域があることを考慮すると、NLA 麻酔後は臨床上一応回復したと思われる症例でも最少量の levallorphan 投与は行なうべきであると考えられる。

結 語

1) Neuroleptanesthesia (NLA) の一方法として Thalamonal®, Droleptan®, Fentanest®, を使用する方法を紹介した。術前状態良好の症例では一般に安定した麻酔経過が得られ、覚醒も速やかであるが、希に術中血圧の著しい変動を来す症例があり注意を要した。

2) 術後鎮痛剤の初回使用時間がハロセン麻酔と比較して有意に延長しており、良好な術後無痛状態が得られることが認められた。

3) Thalamonal® 使用後の呼吸抑制とこれに対する levallorphan の拮抗作用をみとめるために、CO₂ response curve を測定した。この結果、曲線の右方移動および勾配の減少は覚醒後もかなり残っており、levallorphan 投与により回復が促進することが認められた。故に NLA 麻酔後は臨床上十分に覚醒していると思われる場合でも、なお少量の levallorphan 投与が望ましいと思われる。

4) NLA 麻酔後 levallorphan で拮抗した鼓室形成術の術後 1 時間の動脈血ガス分析の結果では、呼吸抑制を思わせる異常値を認めなかつた。

謝辞

ご協力いただきました外科, 耳鼻科, 整形外科に感謝いたします。

(本稿の要旨は昭和49年9月28日, 第40回東京女子医科大学学会総会で発表した。)

文 献

- 1) 山村秀夫 : N L A 総合研究会誌, 名古屋 (1967. 4)
- 2) 岩月賢一・笹森載夫 : Neuroleptanalgesia について. 麻酔 16 (11) 933~945 (1967)
- 3) 鈴木朝勝・揚 啓三・松浦正司・山本敏江・爪田雅子・神谷浩三・新井豊久・竹島 登 : 喉頭微細手術の麻酔法. 麻酔 21 (12) 1263~1267 (1972)
- 4) **Dykes, M.H.M., J.P. Gilbert and B. Mc-Peck:** Halothane in the United States: An Appraisal of the literature on "Halothane Hepatitis" and the American reaction to it. *Brit J Anasesth* **44** 925~935 (1972)
- 5) 岩月賢一 : Neuroleptanalgesia の検討. 麻酔

- 22 (7) 615~625 (1973)
- 6) 森川定雄・疋田邦彦・丸川征四郎・岩井誠三 : Droperidol の α -block 作用と抗不整脈作用について—Neuroleptanalgesia による pheochromocytoma の麻酔—. 麻酔 21 (12) 1268~1273 (1972)
- 7) 遊佐津根雄・橋本保彦・嶋 武・岩月賢一・村上 衛 : Droperidol と褐色細胞腫. 麻酔 22 (5) 474~479 (1973)
- 8) **Bellvilla, J.W. and J.C. Seed:** The effect of drugs on the respiratory response to carbon dioxide. *Anesthesiology* **21** 727~741 (1960)
- 9) **Eckenhoff, J.E., M. Helrich and M.J.D. Hege:** Method for studying respiratory functions in awake or anesthetized patients. *Anesthesiology* **17** 66~72 (1956)
- 10) **Eckenhoff, J.E. and S.R. Oech:** The effect's of narcotics and antagonists upon respiration and circulation in man, A review. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* **1** (4) 483~524 (1960)