

## 第 3 回 日本臨床薬理学会 1982年12月3～4日 浜松

## 術後覚醒遅延に対する Physostigmine の効果

松 田 功\*<sup>1</sup> 鈴木 一市\*<sup>2</sup> 池田 和之\*<sup>1</sup>藤井 喜一郎\*<sup>2</sup> 佐藤 一雄\*<sup>1</sup> 川影 逸郎\*<sup>2</sup>

Physostigmine salicylate は抗コリンエステラーゼ薬に属し、血液・脳関門を通過して中枢性に作用し、術後の傾眠やせん妄に拮抗する作用のあることが知られている。

我々は院内製剤の physostigmine salicylate を作製し、覚醒および呼吸・循環に及ぼす効果を二重盲検法により比較し、さらに術後覚醒遅延を生じた臨床例に用い、その効果を検討した。

方法 1) 二重盲検法による薬効検定は、NLA 変法 (diazepam-pentazocine) 麻酔を受ける患者 24 名を対象とした。Physostigmine 群と偽薬群各 12 名である。前投薬は atropine のみとし、pentazocine 1 mg/kg と diazepam 0.5 mg/kg で導入し、気管内挿管後笑気一酸素で維持した。Physostigmine salicylate は当院薬剤部により院内製剤として作製し、0.1% 注射液とし 5 ml のアンプルに入れ試験薬とした。偽薬には生理的食塩水を用いた。検定薬の投与量は 0.025 ml/kg とした。検定法は橘らのドプラン検定にならない、手術終了 2 min 後に検定薬を静注し、覚醒や呼吸・循環の諸パラメータを測定した。また各担当麻酔科医の総合的判断による概括評価を著効、有効、無効の 3 段階で行った。

2) 臨床使用例では、手術終了後 30 min 以上経過しても呼びかけによる開眼や握手に応じず、痛覚刺激によっても覚醒不十分なものを麻酔法のい

かんを問わず対象とした。1 回の使用量は 0.5～1.0 mg で 5 min 毎に反応をみながら必要に応じて 3 mg まで追加静注した。10 min 以内に呼びかけに応じて開眼や握手ができるようになったものを著効とし、覚醒に 10 min 以上を要したものを有効、15 min 以上たっても覚醒効果の認められないものを無効とした。

結果 1) 二重盲検法においては覚醒時に両群で有意差を認めなかった。Physostigmine 群と偽薬群の開眼までの時間は  $2.0 \pm 1.6$  (SD) min と  $10.0 \pm 13.8$  min であり、握手できるまでの時間は  $2.9 \pm 1.7$  min と  $10.5 \pm 13.5$  min であった。しかし偽薬群では開眼、握手とも 30 min 以上を要したものが 3 例みられたが、physostigmine 群では 10 min 以上を要したものはなかった。

呼吸数、1 回換気量、分時換気量の経時的变化を検定薬静注前と 3 min 後、7 min 後の 3 時点で測定した。分時換気量は 3 min 後に physostigmine 群で有意の増加をみた。呼吸数は変わらなかったため、1 回換気量の増加によるものと思われた。PaCO<sub>2</sub> は両群とも静注前に hypercapnia の状態にあり、静注後次第に低下した。心拍数は両群とも軽度の増加傾向がみられた。収縮期血圧は physostigmine 群で軽度上昇した。拡張期血圧は両群とも変化はみられなかった。各麻酔担当医師の主観的判断に基づく概括評価は、physostigmine 群では著効 83.3%、有効 16.7%、無効なしであり、偽薬群では著効 25%、有効 50%、無効 25%であった。

2) 臨床使用例は 78 例であった。Physostig-

\*<sup>1</sup> 浜松医科大学麻酔科学教室  
〒431-31 浜松市半田町 3600

\*<sup>2</sup> 浜松医科大学附属病院薬剤部

mine の効果を麻酔法により分けて検討した。NLA 原法 25 例, NLA 変法 14 例, GOF 33 例, その他 6 例であった。年齢や体重の平均は各群の間に差は認められなかった。Physostigmine の全体の投与量は  $1.48 \pm 0.68 \text{ mg}$  ( $0.031 \pm 0.015 \text{ mg/kg}$ ) であった。Physostigmine の効果は NLA 原法群で著効 80%, 有効 20% であった。NLA 変法群では著効 42.9%, 有効 50%, 無効 7.1% で, GOF 群では著効 33.3%, 有効 51.5%, 無効 15.2% であった。全体でみると著効 38 例 (48.7%) 有効 34 例 (43.6%), 無効 6 例 (7.7%) であった。著効 38 例のうち, physostigmine が有効に作用したと思われる薬剤の内訳をみると, droperidol 20 例, diazepam 6 例で, NLA 麻酔後の覚醒遅延に有効なことが示された。GOF 麻酔後の著効例は 11 例で, このうち前投薬に scopolamine が用いられたもの 6 例, diazepam が経口で用いられたもの 2 例, 小児の導入に thiopental が用いられたもの 2 例, haloperidol の長期投与例が 1 例みられた。その他の群では promethazine に作用したと思われるものが 1 例みられた。無効例 6 例の内訳をみると, NLA 変法で diazepam と pentazocine の過量によるものが 1 例みられた。これは比較的早く physostigmine が投与されたため無効だったと思われた。GOF の 5 例中 3 例は開頭術を行ったもので, 手術の影響によるものと思われた。ASO と胃全摘の 2 例は GOF の深麻酔によるものと思われた。

副作用として特記すべきことはなかった。二重盲検法では軽度の悪心・嘔吐が 5 例みられたが, 臨床使用例ではみられなかった。徐脈や分泌増加は physostigmine 群より偽薬群で多く, 臨床使用例でも atropine の投与を要するような徐脈や分泌増加はみられなかった。

**考察** Physostigmine salicylate は 3 価のアミ

ンを有する抗コリンエステラーゼ薬であり, イオン化していないため血液・脳関門を通過しやすく, コリンエステラーゼの抑制により脳内アセチルコリンの増加をもたらす。そのため中枢性抗コリン作用性症候群に特異的な拮抗作用を発揮することが知られている。すなわち atropine, scopolamine, imipramine, benztropine などが挙げられる。さらに benzodiazepine, phenothiazine などのトランクライザーや神経遮断薬による中枢性抑制にも拮抗することがわかってきた。Physostigmine salicylate の注射薬は我が国ではまだ製造されていないため, 我々は院内製剤で 0.1% で 5 ml のアンプルを作製し, 二重盲検法および臨床例に使用した。呼吸・循環系への副作用もなく, また報告されているような悪心・嘔吐の発生も少なく, 安全に使用できるものと確信した。

Physostigmine の投与量は成人では 1.0~2.0 mg とする報告が多く, 我々の投与量も  $1.48 \pm 0.68 \text{ mg}$  であった。作用の発現は早く, 3~5min である。しかし分解される 3 時間も早く, 30min~1 hr といわれている。そのため拮抗作用が不十分なときは再び傾眠状態となることがあるので, 追加投与を必要とすることもある。

**結論** Physostigmine salicylate は呼吸・循環への影響は少なく, scopolamine, droperidol, diazepam などの投与後の術後覚醒遅延によく拮抗し, 臨床上有用な薬剤である。1 回使用量は  $0.03 \text{ mg/kg}$  静注でよい。

## 文 献

- 1) 裕田功, 尾藤育子, 白石義人ほか: 術後覚醒遅延に対するフィソスチグミンの効果。麻酔, 31: 617-621 (1982)。
- 2) 裕田功, 大竹一栄, 吉沢睦ほか: フィソスチグミンの覚醒および呼吸・循環に及ぼす効果。麻酔, 31: 865-871 (1982)。