

# 3'-chloro-2'-[N-methyl-N-[(morpholino-carbonyl) methyl]-aminomethyl] benzanilide hydrochloride (Noleptan) の肺外科領域への応用

京都大学結核胸部疾患研究所 臨床肺生理学部

大岡 剛・佐川 弥之助

(原稿受付 昭和49年9月18日)

## 緒言

最近、本邦で新しく試用されるようになった鎮咳剤3'-chloro-2'-[N-methyl-N-[(morpholino-carbonyl) methyl]-aminomethyl] benzanilide hydrochloride Noleptan (以下 Noleptan とする) は呼吸に特異的な作用をもつといわれている。すなわち、他の鎮咳剤はすべて呼吸に対して抑制的に働くのに対して、Noleptan は呼吸促進作用をもつとされている。この呼吸促進作用を肺外科の術後における酸素療法の補助として応用しえないかと考え、以下のような臨床的観察を行なった。なお、Noleptan の構造式は図1に示す通りである。

## 方 法

### 1. 対象患者

対象患者は京大胸部研において、肺癌、肺結核、ブラ等のため、手術を施行されたもの26例であり、年齢は22才から65才までで男17例、女9例である。

### 2. 投与法

全例を2群にわけ、A群は手術後、回復室において、鼻腔ゾンデを介して3-4 l/min の O<sub>2</sub> 投与が行われている時期に Noleptan 注射液 1 amp (40 mg/5 ml) と 20% glucose 20 ml との静脈内注射を行った。また、A群12例中7例に、約40分後に同量の薬剤の再投与を行っている。

B群は手術後、回復室で24% O<sub>2</sub> のベンチマスクの使用下で、Noleptan 2 amp (80 mg) と 20% glucose 20 ml との静脈内注射を行った。また、B群14例中11例に約40分後、同量の薬剤の再投与が行われている。

### 3. 観察項目

A群、B群とも、Noleptan 投与前、初回投与後40分、および再投与後40分に Pao<sub>2</sub> および Paco<sub>2</sub> を I Lメーターを用いて測定した。

また、B群においては24% O<sub>2</sub> ベンチマスク使用下で A-aDo<sub>2</sub> を測定した。なお、A-aDo<sub>2</sub> の計算には次式を用いRを0.8とした。すなわち、

$$A-aDo_2 = P_{10_2} - \frac{P_{aco_2}}{R} - P_{ao_2}$$

P<sub>10<sub>2</sub></sub> : 吸入気酸素分圧

P<sub>aco<sub>2</sub></sub> : 動脈血 CO<sub>2</sub> 分圧

P<sub>ao<sub>2</sub></sub> : 動脈血 O<sub>2</sub> 分圧

R : 呼吸商 (0.8とおく)

なお、統計的判定は立川<sup>1)</sup>にしたがった。

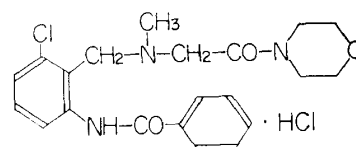


図1 Noleptan

3'-chloro-2'-[N-methyl-N-[(morpholino-carbonyl) methyl] aminomethyl] benzanilide hydrochloride

表1 A群 (Noleptan 40 mg 静注)

症 例 No.	性	年 令	診 断 名	施 行 術	Pao <sub>2</sub>			Paco <sub>2</sub>		
					投 与 前	投与後40分	再投与後40分	投 与 前	投与後40分	再投与後40分
1	♀	45	ブ ラ	右ブ ラ縫縮	75.0	75.0		39.1	41.6	
2	♂	51	肺 癌	試 験 開 胸	47.5	51.8		38.7	35.7	
3	♂	25	肺 結 核	右 上 葉 切 除	78.0	85.0		40.0	35.5	
4	♂	38	肺 結 核	右 上 葉 切 除	62.0	72.0		41.0	38.2	
5	♀	53	肺 癌	右 下 葉 切 除	72.5	81.7		40.3	39.5	
6	♀	50	肺 癌	左 全 摘	54.0	58.0	60.5	42.0	41.5	42.9
7	♂	23	ブ ラ	右ブ ラ縫縮	70.0	72.4	73.5	37.4	36.3	35.8
8	♂	65	肺 癌	左 下 葉 切 除	67.3	70.2	70.8	42.0	41.2	41.0
9	♂	51	肺 癌	左 上 葉 切 除	68.0	74.2	75.0	38.4	36.3	36.5
10	♀	47	肺 癌	右 上 葉 切 除	58.4	64.4	68.2	42.5	40.2	38.4
11	♂	59	肺 癌	左 下 葉 切 除	57.8	58.0	58.4	40.5	38.3	40.4
12	♂	28	ブ ラ	左ブ ラ縫縮	82.4	83.0	82.6	37.8	37.4	37.4
解 析 対 象			No. 1~No. 12	平 均 値 標 準 偏 差	66.08 9.94	70.48 10.13		39.98 1.64	38.48 2.19	
				有意差検定(t)	4.40±0.97*			-1.50±0.51		
					P<0.001			P<0.02		
解 析 対 象			No. 6~No. 12	平 均 値 標 準 偏 差	65.41 9.64	68.60 9.11	69.86 7.79	40.09 2.18	38.74 2.22	38.91 2.41
				有意差検定(t)	3.19±0.90		1.26±0.54	-1.34±0.32		0.17±0.48
					P<0.02		N S	P<0.001		N S
					4.45±1.33			-1.18±0.60		
					P<0.02			N S		

(\*:平均の差±差の標準誤差, 以下同じ)

表2 B群 ((Noleptan 80 mg 静注))

症 例 No.	性	年令	診 断 名	施 行 術	Pao <sub>2</sub> (Torr)			Paco <sub>2</sub> (Torr)			A-aDo <sub>2</sub> (Torr)		
					投 与 前	投与後40分	再投与後40分	投 与 前	投与後40分	再投与後40分	投 与 前	投与後40分	再投与後40分
1	♂	52	肺 癌	右下葉切除	92.0	98.0		42.3	41.0		28.6	24.5	
2	♀	22	肺 結 核	右下葉切除	103.5	113.5		43.5	38.2		15.6	12.2	
3	♂	49	肺 癌	右上葉切除	66.5	78.5		42.2	33.8		54.2	52.7	
4	♀	52	肺 癌	試験開胸	99.0	106.5	110.0	45.2	42.5	44.0	17.8	13.6	8.3
5	♂	48	肺 結 核	右上・中葉切除	83.0	87.0	94.0	42.5	41.0	40.0	37.5	35.4	29.6
6	♂	39	肺 結 核	左区域切除	77.0	94.0	96.0	39.2	37.5	36.5	47.6	32.8	32.0
7	♀	50	肺 癌	試験開胸	69.0	68.5	75.5	46.5	43.0	46.5	46.1	51.0	39.6
8	♂	48	肺 癌	右上葉切除	83.5	90.5	95.5	49.0	47.5	47.0	27.3	22.2	17.8
9	♂	45	ブ ラ	右ブラ縫縮	96.5	101.0	105.5	45.5	44.5	43.5	18.7	15.5	12.2
10	♀	47	肺 癌	左上葉切除	75.5	75.5	78.5	47.0	46.0	47.0	37.8	39.1	34.8
11	♂	56	肺 癌	右全摘	86.4	88.6	92.7	40.4	39.8	38.7	34.2	32.8	30.1
12	♂	23	ブ ラ	左ブラ縫縮	104.8	114.4	108.3	42.4	40.3	41.2	13.3	6.4	11.1
13	♂	58	肺 癌	右下・中葉切除	93.4	93.6	102.4	42.4	40.2	39.8	24.7	27.3	19.0
14	♀	47	肺 癌	左下葉切除	84.4	92.5	91.8	38.8	37.9	37.7	38.2	31.3	33.2
解 析 対 象		No. 1~No. 14		平 均 値	86.75	93.01		43.35	40.94		31.54	28.34	
				標 準 偏 差	11.65	12.90		2.86	3.48		12.32	13.36	
				有意差検定(t)	6.26±1.34 P<0.001			-2.41±0.57 P<0.001			-3.20±1.27 P<0.05		
解 析 対 象		No. 4~No. 14		平 均 値	86.59	92.01	95.47	43.54	41.84	41.99	31.20	27.95	24.34
				標 準 偏 差	10.87	12.90	10.59	3.35	3.20	3.64	11.60	12.76	10.41
				有意差検定(t)	5.42±1.57 P<0.01		3.46±1.24 P<0.02	-1.70±0.26 P<0.001		0.15±0.43 NS	-3.25±1.62 NS		-3.61±1.41 P<0.05
					8.88±1.34 P<0.001			-1.55±0.29 P<0.001			-6.86±1.13 P<0.001		

## 観察結果

観察結果は、表1および表2に示す通りとなる。

すなわち、表1に示すように、A群においては、 $P_{aO_2}$  (N=12) は投与前平均値  $66.08 \pm 9.94$  Torr, 初回投与後40分平均値で  $70.48 \pm 10.13$  Torr となり、その上昇を推計学的にみると有意 ( $P < 0.001$ ) ある。次にA群12例中、再投与を行った7例の  $P_{aO_2}$  の変動についてみると、投与前平均値  $65.41 \pm 9.64$  Torr, 初回投与後40分平均値  $68.60 \pm 9.11$  Torr で、その上昇は有意 ( $P < 0.02$ ) である。投与前平均値と再投与後40分平均値  $69.86 \pm 7.79$  Torr の差も有意 ( $P < 0.02$ ) であるが、初回投与後と再投与後の間では、再投与後  $P_{aCO_2}$  は僅かに上昇したのみで、その変動差は有意ではない。

また、 $P_{aCO_2}$  (N=12) は投与前平均値  $39.98 \pm 1.64$  Torr, 初回投与後40分平均値  $38.48 \pm 2.19$  Torr で、その低下は僅かであるが、推計学的には有意 ( $P < 0.02$ ) である。次に、再投与を行った7例の  $P_{aCO_2}$  の変動についてみると、投与前平均値  $40.09 \pm 2.18$  Torr, 初回投与後40分平均値  $38.74 \pm 2.22$  Torr で、その低下は僅かであるが、推計学的に有意 ( $P < 0.01$ ) である。

また、投与前平均値と再投与後40分平均値  $38.91 \pm 2.41$  Torr および初回投与後と再投与後の間では、いずれも有意な変動は認められない。

次に、表2に示すように、B群においては、 $P_{aO_2}$  (N=14) は、投与前平均値  $86.75 \pm 11.65$  Torr, 初回投与後40分平均値で  $93.01 \pm 12.90$  Torr となり、その上昇を推計学的にみると有意 ( $P < 0.001$ ) である。次に、B群14例中、再投与を行った11例の  $P_{aO_2}$  の変動についてみると、投与前平均値  $86.59 \pm 10.87$  Torr, 初回投与後40分平均値  $92.01 \pm 12.90$  Torr でその上昇は有意 ( $P < 0.01$ ) である。また投与前平均値と再投与後40分平均値  $95.47 \pm 10.59$  Torr の差および初回投与後平均値と再投与後40分平均値との差もおの有意 ( $P < 0.02$  および  $P < 0.001$ ) である。

次に、 $P_{aCO_2}$  (N=14) は投与前平均値  $43.35$

$\pm 2.86$  Torr, 初回投与後40分平均値  $41.84 \pm 3.20$  Torr となり、有意 ( $P < 0.001$ ) の低下を示す。また、再投与を行った症例では、再投与後40分平均値は  $41.99 \pm 3.64$  Torr となり、投与前平均値  $43.54 \pm 3.35$  Torr との間では有意 ( $P < 0.001$ ) の低下となるが、初回投与後40分平均値  $41.84 \pm 3.20$  Torr との間では有意の差を示さない。

さらにA-a $Do_2$  (N=14) をみると、投与前平均値  $31.54 \pm 12.32$  Torr, 初回投与後40分平均値  $28.34 \pm 13.26$  Torr であり、この間の低下は有意 ( $P < 0.05$ ) である。また、再投与を行った症例では、おの投与前平均値  $31.20 \pm 11.60$  Torr, 初回投与後40分平均値  $27.95 \pm 12.76$  Torr, 再投与後40分平均値  $24.34 \pm 10.41$  Torr となり、投与前平均値と再投与後40分平均値との間および初回投与後40分平均値と再投与後40分平均値との間では有意 ( $P < 0.001$  および  $P < 0.05$ ) の減少を示すが、投与前平均値と初回投与後40分平均値との間での減少は有意差を示さない。

以上の成績をみると、Noleptan 40 mg 静注群では、 $P_{aO_2}$  初回投与後40分では有意の上昇を認めるが、再投与の効果は少ない。 $P_{aCO_2}$  もまた、ほぼ同様の傾向を示し、再投与の効果は少ないようである。さらに、Noleptan 80 mg 静注群では、 $P_{aO_2}$ ,  $P_{aCO_2}$  およびA-a $Do_2$  とも有意の増減を示し、再投与の効果も40 mg 静注群にくらべて明らかに大きい。

## 副作用

ほとんど全例に、注射時の一過性の血管痛をみたが、他に特記すべき副作用は認められなかった。なお、ここで発表した20% glucose 20 ml との混合注射を行うまでに、蒸留水、生理的食塩水等との混注を行ったが、いずれも血管痛を訴え、20% glucose との混注がもっとも血管痛が少ないようである。

## 考案

Noleptan は、経口投与でも静脈内投与でも鎮咳効果を示し、その効果はコデインその他の

在来の鎮咳剤にもまさるといわれている<sup>2)3)</sup>。

さらに、在来の鎮咳剤とことなっており、呼吸促進的に働くといわれており、この作用は中枢性呼吸調節機構への直接作用であると考えられている<sup>4)</sup>。このことは、換気機能、肺胞機能がPB-89の投与により、有意の変化を示さないにもかかわらず、 $Pao_2$ 、 $Paco_2$ には有意の上昇および低下が認められることからもうらづけられるとされている<sup>5)</sup>。この呼吸促進作用を術後の酸素投与の補助療法として、さらに術後にみられる呼吸不全の療法として利用しえないかと考えて、この観察を行ったのである。

その結果、Noleptan 40 mg の投与でもある程度の効果がみられるが、80 mg の投与でより大きな効果を示すことがわかった。

さらに、興味があることは、Noleptan 80 mg 投与群で測定したA-aDo<sub>2</sub>で投与後有意の低下を認めたことである。A-Do<sub>2</sub>は、 $V_A/Q_c$ 、拡散能力等いわゆる肺胞機能に関与しているため、Nolteら<sup>4)</sup>、Jahnら<sup>5)</sup>のいうように、Noleptanは単に中枢性の呼吸促進作用のみをもつものではなく、肺胞機能に関してもなんらかの影響をあたえるものであるのかも判らない。

この点に関して、Grabowら<sup>6)</sup>、Simonら<sup>7)</sup>は換気力学的あるいはコンピューター・シンチグラフィを用いた肺循環学的な検討を行い、いずれもNoleptanが肺循環、肺胞機能になんらかの影響をあたえるのではないかと考えているが、今後のより詳細な研究がのぞまれる。

いずれにしても、Noleptanの静脈内注射により、 $Pao_2$ 、 $Paco_2$ の有意の増減がみられることは、この薬剤が、術後の酸素療法補助薬として充分価値をもっているものと考えられる。

なお、副作用に関しては、一過性の熱感、血管痛等が報告<sup>8)</sup>されており、われわれもまた大多数の症例において一過性の血管痛を認めた。

併用薬剤、注射時間等の検討がのぞまれるが、他に重篤な副作用は認めなかった。

また、反復投与は40 mg投与に比べて80 mg投与の方が効果がみられるようである。

## 結 言

3'-chloro-2'-[N-methyl-N-[(morpholinocarbonyl)methyl]-aminomethyl]benzanilide hydrochloride (Noleptan) を肺外科領域の術後に使用し、次の結果をえた。すなわち、

1) 本薬剤の40 mg 静脈内投与で $Paco_2$ の有意の上昇、 $Pao_2$ の有意の減少がみられた。しかし同量の再投与の影響は少ないようである。

2) 80 mg の静脈内投与で $Pao_2$   $Paco_2$  およびA-aDo<sub>2</sub>とも有意の増減を示し、同量の再投与の効果は40 mg 再投与にくらべて大きいようである。

3) 一過性の血管痛を大多数の症例に認めたが、重篤な副作用はこれをみななかった。

## 引 用 文 献

- 1) 立川清：治療効果の統計的判定，第一出版，東京，1972。
- 2) Eddy, N. B. et al.: Bull. Wld. Hlth. Org., 40: 425, 1969.
- 3) Eddy, N. B. et al.: Bull. Wld. Hlth. Org., 40: 639, 1969.
- 4) Nolte, D., Streller, S. E.: Arzneim.-Forsch., 23: 348, 1973.
- 5) Jahn, O., Kolle, J.: Arzneim.-Forsch., 23: 355, 1973.
- 6) Grabow, L.: Arzneim.-Forsch., 23: 357, 1973.
- 7) Simon, V. H., Felix, R.: Fortsch. Med., 26: 3, 1973.
- 8) Shindl, R.: Arzneim.-Forsch., 23: 342, 1973.