<table>
<thead>
<tr>
<th>項目</th>
<th>内容</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Title</td>
<td>原著 3'-chloro-2'-[N-methyl-N-[(morpholino-carbonyl)methyl]-aminomethyl] benzanilide hydrochloride (Noleptan) の肺外科領域への応用</td>
</tr>
<tr>
<td>Author(s)</td>
<td>大岡剛, 佐川弥之助</td>
</tr>
<tr>
<td>Citation</td>
<td>京都大学結核胸部疾患研究所紀要 (1975), 8(2): 49-53</td>
</tr>
<tr>
<td>Issue Date</td>
<td>1975-03-30</td>
</tr>
<tr>
<td>URL</td>
<td><a href="http://hdl.handle.net/2433/52238">http://hdl.handle.net/2433/52238</a></td>
</tr>
<tr>
<td>Type</td>
<td>Departmental Bulletin Paper</td>
</tr>
<tr>
<td>Textversion</td>
<td>publisher</td>
</tr>
</tbody>
</table>

京都大学
総 言
最近、本邦で新しく試用されるようになった鎮咳効3'-chloro-2'-[N-methyl-N-[(morpholino-carbonyl) methyl]-aminomethyl] benzazanilide hydrochloride (Noleptan) 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うるかと考え、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、プラ等のため、手術を施行されたもの26例であり、年令は22才から65才まで男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 O2 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2群中17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％ O2 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 PAo2 および Paco2 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％O2 ベンチマスク使用下で A-aDo2 を測定した。なお、A-aDo2 の計算には次式を用い Rを0.8とした。すなわち，

A-aDo2 = P10.2 - Paco2 - R - Paco2

P10.2 : 吸入気酸素分圧
Paco2 : 動脈血 CO2 分圧
PAo2 : 動脈血 O2 分圧
R : 呼吸商（0.8とおく）

なお、統計的判定は立川1) にしたがった。

図1 Noleptan
3'-chloro-2'-[N-methyl-N-[(morpholino-carbonyl) methyl]-aminomethyl] benzazanilide hydrochloride
表1 A群（Noleptan 40 mg 静注）

<table>
<thead>
<tr>
<th>症例No.</th>
<th>性</th>
<th>年令</th>
<th>診断名</th>
<th>施行術</th>
<th>Pao2</th>
<th>Paco2</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>投与前</td>
<td>投与後40分</td>
<td>再投与後40分</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>♂</td>
<td>45</td>
<td>ブラ</td>
<td>右ブラ縫縮</td>
<td>75.0</td>
<td>75.0</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>♂</td>
<td>51</td>
<td>肺癌</td>
<td>訪問開胸</td>
<td>47.5</td>
<td>51.8</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>♂</td>
<td>25</td>
<td>肺結核</td>
<td>右上葉切除</td>
<td>78.0</td>
<td>85.0</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>♂</td>
<td>38</td>
<td>肺結核</td>
<td>右上葉切除</td>
<td>62.0</td>
<td>72.0</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>♂</td>
<td>53</td>
<td>肺癌</td>
<td>右下葉切除</td>
<td>72.5</td>
<td>81.7</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>♂</td>
<td>50</td>
<td>肺癌</td>
<td>左全摘</td>
<td>54.0</td>
<td>58.0</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>♂</td>
<td>23</td>
<td>ブラ</td>
<td>右ブラ縫縮</td>
<td>70.0</td>
<td>72.4</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>♂</td>
<td>65</td>
<td>肺癌</td>
<td>左下葉切除</td>
<td>67.3</td>
<td>70.2</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>♂</td>
<td>51</td>
<td>肺癌</td>
<td>右上葉切除</td>
<td>68.0</td>
<td>74.2</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>♂</td>
<td>47</td>
<td>肺癌</td>
<td>右上葉切除</td>
<td>58.4</td>
<td>64.4</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>♂</td>
<td>59</td>
<td>肺癌</td>
<td>左下葉切除</td>
<td>57.8</td>
<td>58.0</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>♂</td>
<td>28</td>
<td>ブラ</td>
<td>右ブラ縫縮</td>
<td>82.4</td>
<td>83.0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

解析対象 No.1〜No.12 平均値 標準偏差 66.08 70.48 9.94 10.13 39.98 38.48 1.64 2.19
有意差検定(t) 4.40±0.97* P<0.001
P<0.02

解析対象 No.6〜No.12 平均値 標準偏差 65.41 68.60 69.86 9.64 9.11 7.79 2.18 2.22 2.41
有意差検定(t) 3.19±0.90 | 1.26±0.54 | P<0.02 | NS
4.45±1.33
P<0.02

(*: 平均の差土差の標準誤差，以下同じ)
### 表2  B群 ((Noleptan 80 mg 静注)

<table>
<thead>
<tr>
<th>症例 No.</th>
<th>性</th>
<th>年令</th>
<th>診断名</th>
<th>施行術</th>
<th>PaO_2 (Torr)</th>
<th>PaCO_2 (Torr)</th>
<th>A-aDO_2 (Torr)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>？</td>
<td>52</td>
<td>肺癌</td>
<td>右下葉切除</td>
<td>92.0</td>
<td>42.3</td>
<td>28.6</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>？</td>
<td>22</td>
<td>肺癌</td>
<td>右下葉切除</td>
<td>103.5</td>
<td>43.5</td>
<td>15.6</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>？</td>
<td>49</td>
<td>肺癌</td>
<td>右上葉切除</td>
<td>66.5</td>
<td>42.2</td>
<td>54.2</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>？</td>
<td>52</td>
<td>肺癌</td>
<td>訪問開胸</td>
<td>99.0</td>
<td>45.2</td>
<td>17.8</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>？</td>
<td>48</td>
<td>肺癌</td>
<td>右上・中葉切除</td>
<td>83.0</td>
<td>42.5</td>
<td>37.5</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>？</td>
<td>39</td>
<td>肺癌</td>
<td>左開胸</td>
<td>77.0</td>
<td>39.2</td>
<td>47.6</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>？</td>
<td>50</td>
<td>肺癌</td>
<td>訪問開胸</td>
<td>69.0</td>
<td>37.5</td>
<td>32.8</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>？</td>
<td>48</td>
<td>肺癌</td>
<td>右上葉切除</td>
<td>83.5</td>
<td>47.0</td>
<td>27.3</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>？</td>
<td>45</td>
<td>肺癌</td>
<td>右ブリ縫縮</td>
<td>96.5</td>
<td>47.0</td>
<td>18.7</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>？</td>
<td>47</td>
<td>肺癌</td>
<td>左上葉切除</td>
<td>75.5</td>
<td>40.0</td>
<td>37.8</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>？</td>
<td>56</td>
<td>肺癌</td>
<td>右全摘</td>
<td>86.4</td>
<td>39.8</td>
<td>32.8</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>？</td>
<td>23</td>
<td>肺癌</td>
<td>左ブリ縫縮</td>
<td>104.8</td>
<td>46.5</td>
<td>32.2</td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td>？</td>
<td>58</td>
<td>肺癌</td>
<td>右下・中葉切除</td>
<td>93.4</td>
<td>47.0</td>
<td>32.2</td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>？</td>
<td>47</td>
<td>肺癌</td>
<td>左下葉切除</td>
<td>84.4</td>
<td>47.0</td>
<td>32.2</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 解析対象 No.1～No.14

<table>
<thead>
<tr>
<th>平 均 値</th>
<th>標 準 偏 差</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>86.75</td>
<td>11.65</td>
</tr>
</tbody>
</table>

有意差検定 (t)  

<table>
<thead>
<tr>
<th>有意差検定 (t)</th>
<th>P</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>6.26±1.34</td>
<td>P &lt; 0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>-2.41±0.57</td>
<td>P &lt; 0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>-3.20±1.27</td>
<td>P &lt; 0.05</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 解析対象 No.4～No.14

<table>
<thead>
<tr>
<th>平 均 値</th>
<th>標 準 偏 差</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>86.59</td>
<td>10.87</td>
</tr>
</tbody>
</table>

有意差検定 (t)  

<table>
<thead>
<tr>
<th>有意差検定 (t)</th>
<th>P</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>5.42±1.57</td>
<td>P &lt; 0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>-1.70±0.26</td>
<td>P &lt; 0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>-3.25±1.62</td>
<td>P &lt; 0.001</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>有意差検定 (t)</th>
<th>P</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>8.88±1.34</td>
<td>P &lt; 0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>-1.55±0.29</td>
<td>NS</td>
</tr>
<tr>
<td>-6.86±1.13</td>
<td>P &lt; 0.001</td>
</tr>
</tbody>
</table>
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に示すこと、A群においては、Pao2（N=12）は投与前平均値66.08±9.94 Torr、初回投与後40分平均値で70.48±10.13 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12例中、再投与を行った7例のPao2の変動についてみると、投与前平均値65.41±9.64 Torr、初回投与後40分平均値68.60±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±7.79 Torrの差是有意（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Paco2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、Paco2（N=12）は投与前平均値39.98±1.64 Torr、初回投与後40分平均値38.48±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Paco2の変動についてみると、投与前平均値40.09±2.18 Torr、初回投与後40分平均値38.74±2.22 Torrで、その低下は僅かであるが、推計学的には有意（P<0.01）である。

また、投与前平均値と再投与後40分平均値38.91±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、Pao2（N=14）は、投与前平均値86.75±11.65 Torr、初回投与後40分平均値で93.01±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Pao2の変動についてみると、投与前平均値86.59±10.87 Torr、初回投与後40分平均値92.01±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±10.59 Torrの差および初回投与後平均値と再投与後40分平均値との差はもなおの有意（P<0.02およびP<0.001）である。

次に、Paco2（N=14）は投与前平均値43.35±2.86 Torr、初回投与後40分平均値41.84±3.20 Torrとなり、有意（P<0.001）の低下を示す。また、投与を行った症例では、再投与後40分平均値は41.99±3.64 Torrとなり、投与前平均値43.54±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±3.20 Torrとの間では有意の差を示さない。

さらに、Aa-D02（N=14）をみると、投与前平均値31.54±12.32 Torr、初回投与後40分平均値28.34±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、おのおのの投与前平均値31.20±11.60 Torr、初回投与後40分平均値27.95±12.76 Torr、再投与後40分平均値24.34±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<0.01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、Pao2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。Paco2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、Pao2、Paco2およびAa-D02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腫をみたが、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。

考察

Noleptan は、経口投与でも静脈内投与でも鎮咳効果を示し、その効果はコディエンその他の
在来の鎮咳剤にもまさるといわれている23)。さらに、在来の鎮咳剤とこととなって、呼吸促進的に働くというわけであり、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4)。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、PaO₂、Paco₂には有意の上昇および低下が認められることをもうかがわされている5。この呼吸促進作用を構造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-aDO₂で投与後有意の低下を認めたことである。A-aDO₂は、VA/Qc、拡散能力等いわゆる肺胞機能の関与しているため、Nolteら4)、Jahnら5)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知らない。

この点に関して、Grabowら6)、Simonら7)は換気力学的あるいはコンピューター・シチグラフィー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望まれる。

いずれにしても、Noleptanの静脈内注射により、PaO₂、Paco₂の有意の増減がみられるることは、この薬剤が、術後の酸素療法の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8)されており、われわれもまた大半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必要であるが、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-[ (morpholino carbonyl) 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Paco₂の有意の上昇、PaO₂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Paco₂PaO₂および A-aDO₂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かった。

引 用 文 献

1) 立川浩：治療効果の統計的判定、第一出版、東京、1972。