

〔原 著〕

## 動脈硬化症の Electrokymography による研究

— D-パントテン酸カルシウムの治療効果について —

東京女子医科大学三神内科教室 (主任 三神美和教授)

教授 三 神 美 和 ・ 教授 小 山 千 代

講 師 大久保つる ・ 熊野 満栄 ・ 須磨 弘子

(受付 昭和39年1月27日)

## I. 緒 言

動脈硬化症はおよそこれを3群に分けることができる。すなわち, atherosclerosis, medical calcification 又は Mönckeberg の sclerosis および arteriosclerosis である。このうち脂質代謝面から見た動脈硬化, すなわち atherosclerosis の成因および, 治療の問題は臨床上最も重要視されている。その病変は血管内膜の肥厚, 結合組織の増加を来し, 更にコレステロールや脂質の沈着により, いわゆる“Plaque”を形成する。これは大動脈, 冠動脈, 脳動脈に好発する最も重要な型の病変で, その結果, 心, 脳等の重要臓器の血流障害, 機能不全を起こし, 重篤な疾患を招来する。

現在その治療効果に関しては, 自覚症の改善, 体重の減少, 数値的には血清(漿)コレステロール値,  $\beta$ リポ蛋白値,  $\beta/\alpha$  の比, Sf 0—20, Sf 20—40リポ蛋白質値, および atherogenic index の正常化を以て専ら判定している。しかしその判定の理由は, これらの正常化が動脈硬化症の発生, 再発の防止に効果的ならんととの推定に基づく

ものであり, この妥当性については未だ十分に確認されていない。

以上の見解より, われわれは Coenzym-A (Co. A.) の重要構成成分であり, 糖質, 脂質, 蛋白等の代謝に関与するD-パントテン酸カルシウム (Panseki-武田製薬) を動脈硬化症の患者に投与し, (症例により降圧剤を併用した) その効果判定を主として大動脈縁 Electrokymogram により行ない, 興味ある成績を得たので報告する。

## II. 検査方法

われわれは, さきに文部省科学研究X線機能検査法班研究協議会において, 放射線科教室との協同研究として, 大動脈縁 Electrokymogram の面積による新しい解析法を発表したが<sup>1)</sup>, これに依れば心臓の運転効率および動脈の圧平滑機能に相当するものを数値で示す事ができる (Fig. 1)。

すなわち, Korotkoff 聴診法により血圧を測定し, その脈圧と大動脈縁 Electrokymogram (E.K.Y.) の振幅とを対応せしめて, E.K.Y. 紙上にO線を引く。

このO線の引かれた E.K.Y. は容積弾性率の考慮を行なう時には, ほぼ動脈腔圧曲線に合致すると考えられる。もちろん, Korotkoff 聴診法によつて得られる血圧

Miwa MIKAMI, Chiyo KOYAMA, Tsuru OHKUBO, Michie KUMANO & Hiroko SUMA (Mikami Clinic, Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College.): An electrokymographic study on the therapeutic effect of Calcium D-pantotheate upon atherosclerosis.

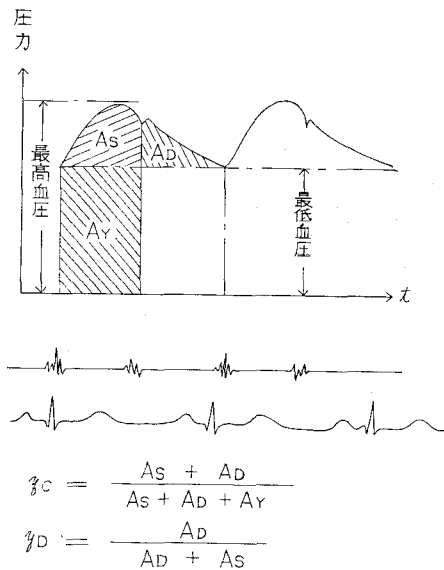


Fig. 1 大動脈縁 EKY の解析

値は、圧反射波重複のために動脈カテーテル法による中枢動脈腔圧値とは異なるが、これを無視すれば上記の事項は生理学的に妥当と思われる。Fig. 1は斯くして得られた中枢動脈の圧曲線を示したもので、面積(Ay.)は動脈の拡張期圧に打ち勝ち血液を流すために心臓に要求される圧エネルギー、面積(As.)は血液の前進運動に要求される圧エネルギー、面積(Ad.)は動脈に拡張期血液を貯溜するため心臓に要求される圧エネルギーをあらわす。(As+Ad+Ay.)は心臓が生ずる全圧エネルギー、 $\gamma_C = As+Ad/As+Ad+Ay$ は、心臓が生ずる全圧エネルギー中、血液の拍出に直接必要な圧エネルギー比、すなわち、心臓の運転効率をあらわす。また、 $\gamma_D = Ad/Ad+As$ は、心臓が直接血液を拍出するに必要な圧エネルギーと、動脈に拡張期血液を貯溜するため必要な圧エネルギーとの比で、これは動脈の圧平滑機能に相当するものをあらわす。

Fig. 2, 3, (Table I, II)は正常成人若年令層、および高年令層における $\gamma_C$ と $\gamma_D$ の関係を図示したものである。すなわち、若年令層では $\gamma_C$ は49.5~62、 $\gamma_D$ は33~48の範囲内で、高年令層は、 $\gamma_C$ 、24.5~64、 $\gamma_D$ 、114~53の範囲内であつた<sup>1)</sup>。

したがつてわれわれは、 $\gamma_C$ および、 $\gamma_D$ がそれぞれ40以上を正常範囲とした。

被検者の年齢構成は、18才~86才で、平均57才であり、男27人、女22人、計49人である。これら被検者を、

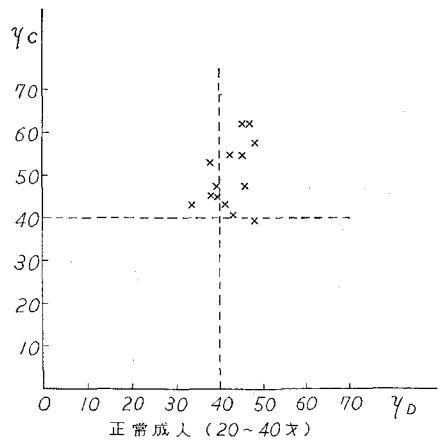


Fig. 2 正常成人(若年令層) $\gamma_C$ および $\gamma_D$ の分布

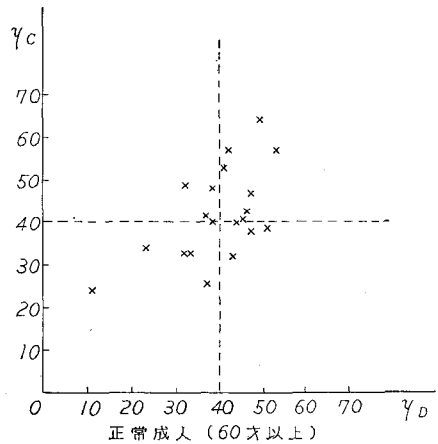


Fig. 3 正常成人(高年令層) $\gamma_C$ および $\gamma_D$ の分布

注：○ 治療前 ● 治療後1ヵ月  
× 治療後2ヵ月

上記の検査方法により計算された $\gamma_D$ 値から、A,B,Cの3群に分け、このA,Bを治療群とし、これにそれぞれPanseki 1日、1.0g(D-パントテン酸カルシウム 100mg)を経口的に投与して、その治療効果につき観察を行なつた。またCを対照群とし、各群いずれも2ヵ月間観察した。

検査項目は、眼底、胸部レ線撮影、心電図、検尿、および、血清コレステロール値測定で、これを治療前後に施行し比較検討した。

### III. 検査成績

#### 1) 治療群 A

A群は治療前 $\gamma_D$ 値40以上のもので、6例中4例

Table I. 正常成人 (若年令層)

No.	氏名	年令	性別	血圧mmHg	$\gamma_c$	$\gamma_D$
1	神○洋○	17	♀	120/70	47.2	39.5
2	長○政○	18	♀	110/50	62.0	45.0
3	益○ア○	20	♀	110/50	62.0	46.5
4	海○原○子	21	♀	105/65	43.5	41.5
5	高○広○	21	♂	130/65	55.0	42.0
6	大○圭○	21	♀	105/50	53.0	38.0
7	小○敏○	23	♀	102/50	55.0	45.0
8	関○千○子	25	♀	100/60	47.5	46.0
9	萩○精○	27	♀	120/70	45.0	38.0
10	小○美○子	32	♀	110/70	41.0	43.0
11	三○好○	30	♀	116/78	39.5	48.0
12	森○志○子	40	♀	124/75	45.0	38.0
13	清○イ○	41	♀	120/70	43.0	33.0
14	伊○米○	27	♀	96/48	58.0	48.0

Table II. 正常成人 (高年令層)

No.	氏名	年令	性別	血圧mmHg	$\gamma_c$	$\gamma_D$
1	宮○リ○	60	♀	110/75	33.5	32.0
2	高○ワ○	60	♀	142/88	49.0	32.0
3	林○七○	60	♂	125/80	42.5	46.0
4	井○清○	60	♂	120/78	40.5	45.0
5	中○志○	62	♂	135/70	53.0	41.5
6	内○と○	62	♀	120/80	38.0	47.0
7	吉○千○	61	♀	130/78	47.0	47.5
8	川○せ○	63	♀	108/60	57.0	53.0
9	渡○宮○	64	♀	150/88	34.0	23.5
10	宮○良○	64	♂	145/85	40.0	43.5
11	藤○喜○	66	♂	145/75	57.0	42.0
12	小○成○	66	♂	128/80	41.5	37.5
13	岩○銀○	65	♂	118/55	48.0	39.0
14	山○み○	67	♀	148/89	38.5	51.0
15	神○か○	68	♀	150/88	24.5	11.4
16	白○鉄○	67	♂	125/88	32.5	43.0
17	山○次○	71	♂	114/60	40.0	39.0
18	元○鉄○	73	♂	120/70	25.5	37.0
19	谷○川○	74	♂	150/68	64.0	40.0
20	羽○一○	86	♂	150/88	33.5	33.5

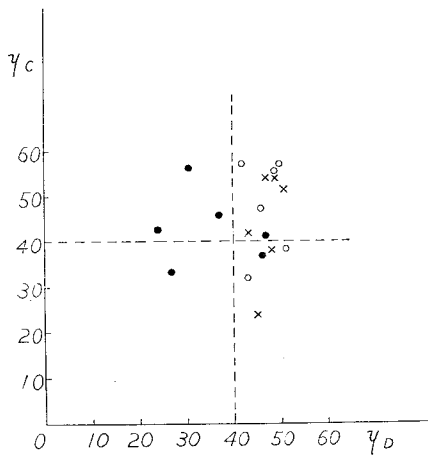


Fig. 4 治療群“ A ”

は高血圧, 2例は正常血圧である。(Table III).

本群は, 治療1カ月後には  $\gamma_D$  は, 2例が46.8, 47.2, であり, 4例はそれぞれ31.0, 37.1, 24.2, 26.7, で左偏を示した (Fig. IV).

2カ月後には全例が40以上で右偏し, 正常値に復帰している。

血清コレステロール値は治療前92~ 278mg/dl, 平均 183.2 mg/dl で, 治療後には 131~ 388mg/dl, 平均 215.2 mg/dl でむしろ増加している。

Table III 治療群“ A ”

No.	氏名	年令	性別	血圧	降圧剤 併用	パンセキ投与前後の変化										
						眼底		E K G		X-P		コレステロール mg/dl		$\gamma_D$		
						前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	
1	勝○壬○	77	♂	高血圧	(一)	↓	II A	II A	正 常	正 常	II	II	182	161	50.0	49.6
2	山○み○江	67	♀	"	"	↓	II B	II B	"	軽 度 心筋障害	"	"	153	131	51.0	48.5
3	藤○喜○馬	66	♂	正常血圧	"	~	II B	II B	"	正 常	"	"	241	234	42.0	45.3
4	白○鉄○助	67	♂	"	"	~	II A	II A	"	"	"	"	278	171	43.0	51.0
5	矢○忠○	56	♂	高血圧	(十)	↓	II A	II A	心筋障害	"	III	II	92	388	49.1	47.4
6	山○ひ○子	41	♀	"	"	↓	II A	II A	正 常	"	II	"	153	209	46.9	43.5

Table IV 治療群“B”

No.	氏名	年齢	性別	血圧	降圧剤 併用	パンセキ投与前後の変化										
						眼 底		E K G		X-P		コレステロ ールmg/dl		γD		
						前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	
1	神○か○	73	♀	高血圧	(一)	↑	IIA	IIA	心筋障害	心筋障害	II	II	198	135	11.4	31.6
2	高○わ○	68	♀	"	"	↓	I	γ: I l: IIA	正 常	心筋障害	V	V	171	178	32.0	46.1
3	前○己○助	71	♂	"	"	↓	IIA		正 常		II	II	188	172	32.0	46.1
4	本○つ○	67	♀	"	"	↓	IIB	IIB	正 常	正 常	V	III	201	200	24.0	49.1
5	西○清○	53	♂	"	"	↓	IIB		正 常		IV	III	188		35.0	34.8
6	猪○春○	56	♂	"	"	↓	I	IIA	左室肥大	正 常	III	III	170	184	27.0	50.5
7	島○ふ○	60	♀	"	"	↓	I	老人性 の I	正 常	正 常	V	IV		185	24.8	42.5
8	井○さ○	61	"	"	"	↓	IIA	IIA	正 常	左室肥大	III	III	271	268	25.0	51.2
9	松○ま○よ	59	♀	"	"	↓	IIB	IIA	期外収縮	正 常	III	II	215	173	30.7	42.7
10	飯○え○	57	"	"	"	↑	IIB	IIB	正 常	正 常	III	III	144	120	32.1	53.0
11	市○佳○	54	"	"	"	↓	IIA	IIA	正 常	正 常	II	II	133	161	29.0	49.2
12	磯○義	54	♂	"	"	↓	IIA	IIB	心筋障害	心筋障害	IV	IV	225	172	11.5	45.8
13	戸○藤○助	54	"	"	"	↓	IIA	IIA	左室肥大	正 常	II	II	142	128	26.0	47.0
14	元○鉄○助	73	♂	正常血圧	"	↑	IIA		正 常		II	II	128		37.0	48.0
15	永○初○	45	"	"	"	↓	IIA	IIA	正 常	正 常	I	I	139	141	38.5	35.9
16	清○い○	41	♀	"	"	↑	IIA	IIA	心筋障害	正 常	III	IV	206	153	33.0	43.2
17	堀○一○	54	♂	"	"	↑	IIA	IIA	正 常	正 常	III	II	169	160	38.7	56.9
18	諸○ふ○の	59	♀	高血圧	(十)	↓	IIC	IIC	軽 度 心筋障害	正 常	III	IV	192	161	31.5	37.7
19	羽○一○	86	♂	"	"	↓	IIB	IIB	心筋障害	心筋障害	III	III	188	181	39.0	38.5
20	高○き○	50	♀	"	"	↓	IIA	IIB	心筋障害	正 常	V	V	180	182	24.5	43.5
21	野○伝○	64	♂	"	"	↓	IIA	γ: IIC l: IIB	軽 度 心筋障害	軽 度 心筋障害	V	V	206	221	14.0	54.4
22	阿○静○	48	♀	"	"	↑	IIA	IIA	正 常		III	III	129	147	29.5	33.6
23	高○一○	49	♂	"	"	↑	IIC	IIC	正 常	正 常	V	III	123	146	21.0	54.4
24	大○義○	74	♂	"	"	↓	IIB	IIB	正 常	洞性除脈	III	III	194	202	23.7	45.5
25	内○美○子	18	♀	"	"	↓	O.B	O.B.	正 常	正 常	III	III	173	120	14.1	45.0
26	和○恒○	56	"	"	"	↓	I	IIA	洞性頻脈	心筋障害	III	III	408	294	20.6	46.5
27	中○幸○	48	♂	"	"	↓	IIC	IIC	正 常		III	III	157	168	32.5	45.6
28	今○新○	56	♀	"	"	↓	IIB	IIA	期外収縮 心筋障害	軽 度 心筋障害	I	I	91	113	26.0	45.2
29	加○広	64	♂	"	"	↓	IIB	IIB	左室肥大	正 常	II	II	160	203	27.9	48.5

E.K.G. は治療前, 正常5例, 心筋障害のあるもの1例で, 治療後も同様である。

眼底所見 (Keith-Wagener 分類に依る) は治療前後に変化なく, 4例は angiosclerosis IIA, 2例は IIB であった。

胸部レ線所見では, 心血管レ線像を便宜上, Fig. 5のごとく, I~V型に分類したが, 本群に

おいては1例が III型より II型に好転した他は変化がなく, 全例が IIであった。

## 2. 治療群 B

B群は γD 40以下のもので, 29例中25例は高血圧, 4例は正常血圧である (Table IV)。

治療1カ月後には, 11例が γD 40以上で右偏の傾向を示したが, 2カ月後には, 3例を除き他は

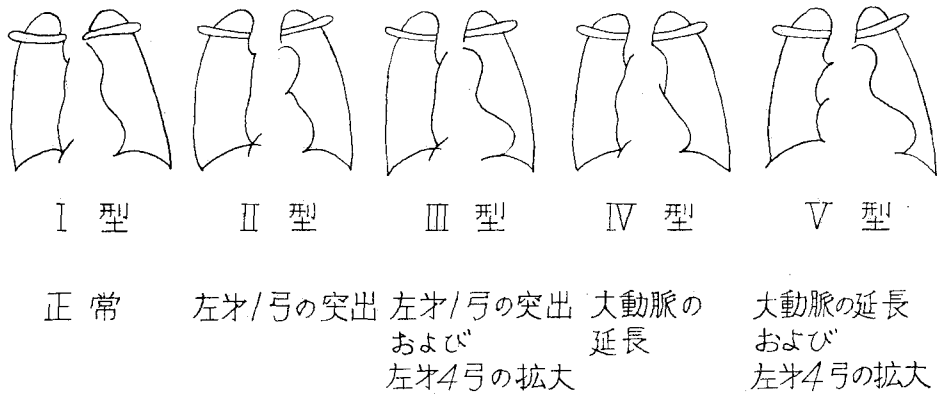


Fig. 5 心血管レ線像の分類

すべて  $\gamma D$  40以上で右値し正常値を示した (Fig. 6).

血清コレステロール値は治療前91~ 408mg/dl, 平均 181.7 mg/dl, 治療後は 113~ 294 mg/dl, 平均 171.8 mg/dl. EKGは治療前8例に心筋障害, 3例に左室肥大, 2例に期外収縮を認めたが, 治療後は7例に心筋障害, 1例に左室肥大を

認めた. 眼底所見は, 悪化6例, 好転2例. 胸部レ線所見は悪化2例, 好転6例である.

3) 対照群 C

C群は対照群で,  $\gamma D$  40以上のもの4例, 以下のもの10例, 計14例で, 全例が高血圧である (Table V.).

1カ月および2カ月後の  $\gamma D$  は共に全例40以下

Table V 対照群“C”

No.	氏名	年齢	性別	降圧剤	血圧	血圧の変動	眼底		EKG		X-P		コレステロールmg/dl		$\gamma D$	
							器	後	前	後	前	後	前	後	前	後
1	加○と○江	73	♀	E+L	高血圧	↑	Ⅲ	Ⅱc ~Ⅲ	正 常	正常	Ⅱ	Ⅱ	137	130	42.9	27.0
2	茂○志○子	59	〃	〃	〃	↓	ⅡA		正 常		Ⅱ		125		34.4	27.8
3	中○ 秀○	52	♂	〃	〃	↑	Ⅱc	Ⅱc	期外収縮	正常	Ⅲ	Ⅲ	120	125	39.1	29.0
4	竜○ 一○	28	〃	R+L	〃	↑	I	I	正 常		I	I	185	170	41.8	27.6
5	田○ む○	54	♀	〃	〃	↓	ⅡA	ⅡA	期外収縮 心筋障害	正常	Ⅲ	Ⅱ	169	150	36.5	32.0
6	小○ 伊○	55	♂	〃	〃	↓	ⅡB	ⅡB	正 常	正常	Ⅲ	Ⅲ	185	150	35.6	32.0
7	吉○ ふ○	78	♀	〃	〃	↓	Ⅱc		正 常	正常	V		184		26.2	31.4
8	関○ と○	53	〃	L	〃	↓	Ⅱ		正 常		Ⅲ		218		43.4	28.0
9	小○ 三○	44	♂	〃	〃	↑	I	ⅡA	正 常	正常	Ⅱ	Ⅱ	82	120	35.5	31.0
10	長○川○子	53	♀	〃	〃	↓	ⅡB	ⅡB	心筋障害	正常	I	I	208	217	36.5	29.5
11	綿○み○し	46	〃	ダイクロ トライド	〃	↑	ⅡB		正 常		Ⅲ		145		41.2	27.3
12	杉○ 愛○	46	〃	フルイト ラン	〃	↓	ⅡB	ⅡB	正 常	正常	Ⅱ	Ⅱ	256	230	28.3	32.0
13	菊○原○と	59	〃	(-) 総合ビタミ ン	〃	↓	ⅡB		心筋障害		IV		177		30.0	34.9
14	久○寺○善	57	♂	(-) ビタミン B <sub>6</sub>	〃	↓	ⅡB		正 常		Ⅲ		160		32.2	28.6

注 降圧剤: E: エガリン, L: ルミナル, R: レセルピン

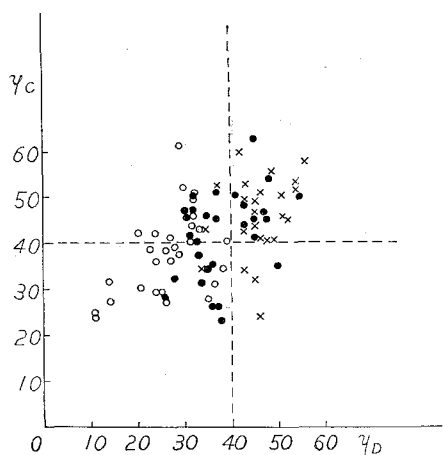


Fig. 6 治療群 B

注：○ 治療前 ● 治療後 1 ヶ月  
× 治療後 2 ヶ月

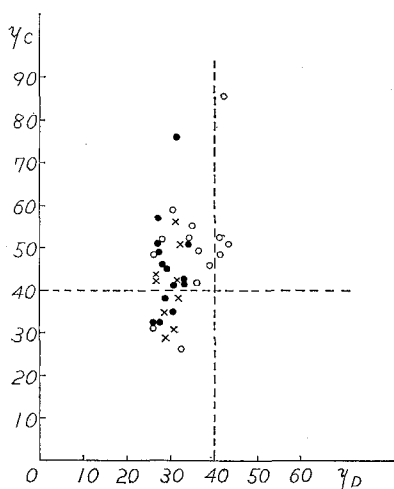


Fig. 7 対照群 C

注：○ 第 1 回目 ● 1 ヶ月後  
× 3 ヶ月後

で左偏を示し、正常値より外れている (Fig. 7).

血清コレステロール値は初回82~256 mg/dl, 平均, 167.9mg/dl, 2 ヶ月後は 120~230mg/dl, 平均 161.5 mg/dl. E.K.G. には心筋障害, 期外収縮を認めたものが, 2 ヶ月後には改善され, 眼底および胸部レ線所見は前, 後で著変を認めなかつた.

#### IV. 考 按

パントテン酸 (Pa. A.) は1933 R. J. Williams<sup>2)</sup> により栄養に必須のビタミンとして認められ,

1945年 Lipmann<sup>3)</sup> により生体内のアセチル化を触媒する Coenzym A. (Co. A.) の重要構成成分であることが報告され, 世の注目を集めるに至つた. すなわち Co A は, 糖質, 脂質, 蛋白等の代謝に広く関与し, 生体のエネルギー生成, ポルフィリン, カロチノイド, ステロイド等の生体必須物質の生産解毒等に極めて重要な役割を演ずる事が証明された. したがつてその前駆物質としての Pa. A. の意義を一層注目されるようになった.

Pa. A. の生理作用は, 要するに Co. A. の作用にほかならないと思われるが, その生化学代謝機構については, 既に詳細な報告<sup>4)5)6)</sup>があるので省略する.

動脈硬化, 特に atherom 硬化発生には, まず動脈壁特に内膜に何らかの変化が起こることと, 同時に血漿中の脂質特にリポ蛋白に量的, 質的变化を生ずることが必要条件である.

atherosclerosis の初期病変は血管内膜下におけるリポイドの沈着に始まり, atheromatous plaque を形成し, 内膜は肥厚して更に結合織の増殖を来し, 次いで中膜にも石灰化が起こるに至り, 非可逆的な病変を示すようになるが, 畔柳氏<sup>7)</sup>によれば, リポイド沈着および浮腫形成初期には痕跡を残さず消退し得るものであるという. このため脂質代謝異常の改善を目的とする種々の薬剤の研究, 特にその臨床的応用が行なわれているが, いずれも過コレステロール血漿の改善を目的としたもので, その多くは血清コレステロール値の低下ないし正常化, リポ蛋白値の減少等の効果を認めるが, これのみを以つて直ちに, 「動脈硬化症に有効なり」と断定するわけにはいかない. しかし動脈硬化を有する大動脈は, 正常のものより多量のコレステロールを含んでいるという報告<sup>8)9)10)11)</sup>もあり, その是正は治療面の重要因子となるであろう.

また Thurnherr らは antiatherogenetisch に働くといわれる薬物の効果判定に, 始めて脈波速度を利用し, 岩井氏<sup>12)</sup>もまた antiatherogenetisch の薬物を使用し, 血中コレステロール値と脈管力学的数値について観察を行なつていますが, 明確な

一義的な結論を得ていない。

われわれの E.K.Y. による算定法は、動脈の血液貯溜能、すなわち、圧平滑機能を推定し得ることから、中枢動脈の硬化を推定し、かつその治療効果を判定する方法として、極めて有意義のものと思われる。

本治療群に、治療後眼底所見の増悪例が見られるが、元来、眼底動脈所見で一般に問題となるのは、*atherosclerosis* ではなく、*arteriosclerosis* である。Solanes ら<sup>13)</sup>は網膜、脳の血管硬化の変化には両者間に関係がないと述べ、*arteriosclerosis* が *atherosclerosis* と本質的に差異があることから、大動脈硬化に関し、眼底所見から直ちにその決定的な判定を下すことはできない。

Pansek 脱コレステロール作用については、最近、吉本・滯<sup>14)</sup>および王子<sup>15)</sup>氏らにより報告されているが、われわれの症例の大部分はコレステロール値は正常範囲内であり、過コレステロール値を示したものは2例に過ぎない。またこれには Beniol を併用しているため、これを本剤のみの効果を決定するわけにはいかない。この点に関しては今後検討してみたいと思う。

なお、自覚症については、詳細な観察を行なわなかつたが、一般に頭重、のぼせ感、疲労感、眩暈、肩凝り等が改善された症例が多い。

## V. 結 語

被検者を大動脈縁 E.K.Y. による新しい解析法により、A,B,C の3群に分け、AおよびB群に Pansek 脱コレステロールを行ない、C群を対照とした。

1) A群は、初回  $\eta$  は正常値を示し、治療1カ月後には低下を示しているが、2カ月後には再び正常値に復している。

2) B群は、初回  $\eta$  の低下を示し、治療後には次第に正常値に復している。

3) C群は、初回、1カ月後、2カ月後と次第に  $\eta$  は低下し、正常値より外れている。

以上、われわれの方法は、中枢動脈の血液貯溜能、すなわち、圧平滑機能を推定することができ、この方法によれば、D-パントテン酸カルシウムは、中枢動脈硬化の治療に有効であると思われる。

稿を終るにあたり、御助力頂きました本学放射線科教室三浦茂講師に深謝致します。

(本論文の要旨は昭和36年2月、日本循環器学会第20回関東甲信越地方会において発表した。)

## 文 献

- 1) 島津フミヨ・他：文部省科学研究費 X 線機能検査法班研究協議会資料，第5報(昭. 35. 5)
- 2) Williams, R.J. et al.: J Amer Chem Soc 55 2912 (1933)
- 3) Lipmann, F.: J Biol Chem 160 173 (1945)
- 4) Novelli, G.D.: Physiol Rev 33 525 (1953)
- 5) Krehl, W.A.: Borden Rev Nutr Res 15 53 (1954)
- 6) 王子喜一：診療 11 1248 (昭33)
- 7) 畔柳武雄：診断と治療 46 1255 (昭33)
- 8) Buck, R.C. & R.S. Rossiter: Arch Path 51 224 (1951)
- 9) Schoenheimer, R.: Z Physiol Chem 160 61 (1926)
- 10) Hirrsch, E.F. & S. Weinhouse: Physiol Rev 23 185 (1943)
- 11) Weinhouse, S. & E.F. Hirrsch: Arch Path 29 31 (1940)
- 12) 岩井忠志：千葉医会誌 38 83 (1962)
- 13) Puig Solanes, M. et al.: Amer J Ophthal 39 137 (1955)
- 14) 吉本与一・蒲 吉次：診療 14 123 (昭36)
- 15) 王子喜一：診療 11 36 (昭33)