

Carnaculin の臨床効果

— 指尖容積脈波所見を主とした力価判定 —

東京女子医科大学 内科学教室 (主任: 鎮目和夫教授)

講師 竹宮敏子・講師 清水幹子
タケミヤ トシコ ミズミキ坂口潤子・山口晴子
サカグチ ジュンコ ヤマコト ハルコ

(受付 昭和49年8月10日)

Clinical Experience of Carnaculin. —Administration of Hypertensive Patients with Disturbance of Peripheral Blood Flow. The Effect on Digital Plethysmogram—**Toshiko TAKEMIYA, M.D., Mikiko SHIMIZU, M.D., Junko SAKAGUCHI, M.D. and Haruko YAMAGUCHI, M.D.**Department of Internal Medicine (Director: Prof. Kazuo SHIZUME)
Tokyo Women's Medical College

Administration of Carnaculin was studied on 20 hypertensive patients with disturbance of peripheral blood flow.

The following facts were obtained on digital plethysmogram.

- 1) Height of the peak (Hv) increased by the administration of Carnaculin.
- 2) Upstroke time (U-time) was decreased within normal range.
- 3) Resistivity Index (RI) was improved to normal range.
- 4) Judging from the result of digital plethysmogram, Carnaculin was effective for about 70% of the cases studied.

I. 緒言

生体内には数種の kallikrein が存在し、脾や腎の kallikrein は kallidin を, Plasma kallikrein は Bradykinin という kinin を生成することは、既によく知られている事実である。

Active kallikrein が、血清の α_2 -Globulin 分画に作用して遊離する kinin は, decapeptide である kallidin であり、これは強力な血管拡張作用、血流増加作用をもつとされている¹⁾。

Kallikrein 製剤は降圧作用に注目して、約50年

前に作られ²⁾、本邦でも1951年から発売されたようである。

このように古くからある薬であるにもかかわらず、今まで臨床的になされた kallikrein の効果の検定は、立証する他覚的なよい方法がないために不十分なものであった。

近年、心・血管系の動態を適確に反映し、反復可能な非観血的臨床検査として、指尖容積脈波 (digital plethysmogram: 以後DPGと略記) が、その計器面での向上と共に脚光をあびてきた

表 I Camaculin 使用症例

No.	氏名	年齢	性別	診断名 (合併症)	Camaculin 投与		主要症状		副作用	併用薬, 他	効果判定 (症状より)
					1日量 (W)	期間 (錠)	投与前	投与後			
1	KW	68	♂	動脈硬化症, 高血圧	6	4	なし	なし	なし	cercine 6mg	不変
2	HF	50	"	慢性腎炎, 高 血圧	6	8	頭重	なし	なし	Indacin 3錠, Apresolin 100mg	著効
3	EY	40	"	慢性腎炎, 高 血圧	6	14	頭重 肩こり	軽快	なし	服薬続行中, Adona 90mg	有効
4	TY	40	"	高血圧, 脳血 栓後遺症	6	55	①左手不随 ②左しびれ	②軽快①不変	なし	服薬続行中, A T P 120mg, Beoton 75mg	有効
5	TY	66	♀	高血圧, 冠硬 化症	3	20	①頭重②肩こり ③めまい	①②なし③軽快	なし	Asparak 6錠, Amotril 3錠, Fluitran 4mg続行中	有効
6	TS	57	"	高血圧, 冠硬 化症	6	21	①頭重②胸痛	①②軽快	なし	なし	有効
7	JS	52	"	更年期障害	6	4	①左手のしびれ ②肩こり	①②軽快	なし	Dicetamin 75mg, Horizon 6mg	有効
8	TO	52	"	高血圧, 慢性 腎炎	3	14	①頭重②肩こり	①なし②軽快	なし	続行中, Adona 90mg, A T P 6 mg	有効
9	YI	52	"	更年期障害, 高血圧	6	4	①肩こり②動悸 ③熱感	①②軽快(肩こ りは残る)	なし	Trancopal 3錠, Cercine 6mg	有効
10	KT	51	"	レイノー症候 群	9→6→3	2+2+2	四肢しびれ感, 冷感	不変	上腹 部痛	A T P 120mg, Cometamin 150 mg. 投薬中止で上腹部痛(-)	不変
11	FH	48	"	高血圧	6→3	2+2	①頭痛②動悸	①②軽快	上腹 部痛	投薬中止により上腹部痛⊖	有効
12	FS	47	"	更年期障害, 高血圧	6	4	①肩こり②頭重	①②軽快	なし	E A 6錠, Cometamin 75mg	有効
13	KT	41	"	動脈硬化性末 梢循環障害	6	6	両手のしびれ感	軽快	なし	Cometamine 75mg	有効
14	NY	41	"	高血圧	6	9	①肩こり②頭重	①②軽快	なし	Contol 15mg	有効
15	KT	39	"	更年期末梢循環 障害	6	15	①両手のしびれ ②冷感	①②なし	なし	なし	著効
16	KO	38	"	慢性腎炎, 高血 圧	6	20	①頭重②肩こり ③めまい	①②軽快③なし	なし	Nelbon 5mg, Cometamin 75mg	有効
17	HS	36	"	慢性腎炎, 高血 圧	6	15	①頭痛②頭重③ 下肢腫脹浮腫	①②なし③軽快	なし	4W単独, 5Wより Beston 75mg	有効
18	KO	28	"	M.S., 潜在性心 不全	3	7	①全身倦怠感② 下肢しびれ	①②なし	なし	2W 1W Caradrin 3→2→0	著効
19	TF	22	"	妊娠腎後遺症, 高血圧	6	6	頭重, 下腿浮腫	軽快	なし	Apresolin 5mg	有効
20	JY	21	"	妊娠腎後遺症, 高血圧	6	9	肩こり, 頭痛	軽快	なし	Trancopal 3錠	有効

のは周知の通りである^{9)~7)}.

Carnaculin は腓 kallikrein であり, 1 capsule 中50生物学的単位を含有するもので, 1970年頃より広く臨床使用がはじめられ, 有効性については平岡⁹⁾の末梢動脈拡張効果に関するレ線の実証をはじめ, 平井⁹⁾, 山崎¹⁰⁾, 猪ら¹¹⁾, 他数多くの報告で高い詳細を与えられた. また副作用の殆ど無い事でも一致した意見をもつ報告者が多い.

われわれの内科でも1972年1月より本剤の使用を開始し, 約1年半は治験期間として, 三和化学研究所から本剤の提供を受けると共に, 臨床効果の厳密なチェックを続けた. 実際には30余例の経験があるが, 今回は, 治療前および治療4週後に, DPGを施行できた症例20例について検討し

た結果を報告する.

II. 方法

1) 対象

対象は, 21才から68才まで平均44.5±2.8才の男子4例, 女子16例, 計20例である. いずれの症例も高血圧を伴うものであるが, 本態性高血圧症以外に, 基礎疾患のあるものもあり, 各診断名は表1に示す.

2) 投薬方法

Carnaculin は全て経口投与で, 1日3~6 cap., 毎食後1~2 cap. 服用とした. 投与期間は4~55週で, 平均7.5週である.

単独投与は3例(症例11, 15, 17)であり, 既に他剤を使用していた例では, Carnaculin を投与する前後で併用薬の種類および量の変更は行わないで観察した. 詳細は表1に示す.

表2 DPG所見の変動(R II)

No.	Name	Pattern		Hv (mV/V)		U-time (sec)		R I	
		前	後	前	後	前	後	前	後
1	KW	msr	msr	6.0	5.2	0.22	0.21	1.00	1.00
2	HF	msr	msr	0.4	3.3	0.28	0.22	0.94	1.00
3	EY	sr (an)	sr	1.7	3.8	0.24	0.20	0.95	1.00
4	TY	cat.	cat	1.6	5.8	0.12	0.24	1.00	1.00
5	TY	st	st	2.8	3.4	0.32	0.24	0.90	1.00
6	TS	msr	msr	3.9	7.3	0.24	0.22	1.00	1.00
7	JS	m	m	5.0	5.5	0.24	0.24	1.00	1.00
8	TO	sr (an)	sr	1.3	5.3	0.26	0.19	0.95	1.00
9	YI	msr	msr	3.8	4.0	0.26	0.24	0.98	1.00
10	KT	sr	sr	2.6	4.1	0.24	0.22	1.00	1.00
11	FH	sr (an)	sr	1.0	4.0	0.26	0.22	1.00	1.00
12	FS	sr	sr	1.6	2.8	0.24	0.22	1.00	1.00
13	KT	msr	msr	1.0	4.5	0.26	0.24	0.90	1.00
14	NY	msr	msr	3.5	7.0	0.24	0.22	1.00	1.00
15	KT	cat	cat	5.0	5.5	0.22	0.20	1.00	1.10
16	KO	msr	msr	3.0	5.0	0.24	0.22	1.00	1.00
17	HS	msr (an)	msr	2.3	2.8	0.28	0.22	0.90	1.00
18	KO	msr (an)	msr	3.0	5.2	0.24	0.20	0.87	1.00
19	TF	an	cat	0.8	2.1	0.26	0.26	0.90	0.92
20	JY	sr (an)	sr	1.4	5.0	0.25	0.24	0.98	1.00
			平均	2.585	4.58	0.2455	0.223	0.9635	1.001
			S.D.	±0.3502	±0.3040	±0.0083	±0.0040	±0.0102	±0.0066
			t	0.0818		2.4922		3.7221	
			F	36.9883		6.2111		13.8540	
			有意差	1%		5%		1%	

略号 cat: catarcotic, m: monophasic, sr: sclerotic rigid, st: senile trapezoid, an: anarcotic

表 3-a 一般臨床検査値の変動

No.	氏名	年齢	血 圧				血 清						血				液				尿				
			Ps		Pd		GOT	GPT	Urea N	総コレステロール		磷脂質		ヘモグロビン	赤血球		白血球		前	後					
			前	後	前	後				前	後	前	後		前	後	前	後			前	後			
1	KW	68	♂	180	160	100	90	29	30	21	20	17	20	229	230	8.0	8.2	16.3	16.0	509	500	5300	5300	N	N
2	HF	50	"	180	170	100	92	26	39	22	30	30	27	220	195	—	—	17.1	15.8	490	462	7700	6000	P(+)	P-
3	EY	40	"	160	150	100	94	—	—	—	—	61	22	291	209	11.2	10.2	16.6	16.9	512	543	6300	8300	N	N
4	TY	40	"	170	148	90	80	24	21	20	13	10	14	204	235	9.0	9.5	16.0	15.6	439	458	7200	5900	N	N
5	TY	66	♀	170	140	90	84	21	13	21	10	16	12	274	249	—	—	15.8	14.1	500	481	4900	6000	N	N
6	TS	57	"	160	140	100	80	28	29	26	27	17	20	252	223	—	—	12.7	13.0	402	410	3600	4000	P#	P±
7	JS	52	"	90	110	60	70	—	—	—	—	—	—	181	180	—	—	14.1	15.7	442	486	6200	7100	N	N
8	TO	52	"	160	140	94	86	27	35	15	20	28	25	233	200	10.5	8.3	12.8	11.8	364	356	8000	6200	P#	P#
9	YI	52	"	130	130	70	70	29	25	12	12	15	13	245	227	11.5	11.3	17.3	12.8	402	420	6500	4600	N	N
10	KT	51	"	132	130	72	70	—	—	—	—	—	—	144	178	—	—	14.0	13.8	386	390	7200	7000	N	N
11	FH	48	"	150	130	80	70	27	25	11	11	14	14	228	191	9.4	9.0	13.3	13.5	437	439	3300	5500	N	N
12	FS	47	"	120	170	70	60	32	19	12	12	—	—	185	178	8.0	8.0	12.6	12.1	389	366	5200	3500	N	N
13	KT	41	"	130	130	70	80	24	20	14	12	—	—	202	200	—	—	14.5	12.4	369	352	2400	2800	N	N
14	NY	41	"	150	130	94	80	—	—	—	—	—	—	186	190	8.0	8.0	13.0	13.1	439	430	5100	5100	N	N
15	KT	39	"	130	120	70	70	—	—	—	—	—	—	173	170	—	—	12.8	13.0	412	420	3600	3800	N	N
16	KO	38	"	190	148	110	88	22	25	15	11	19	21	205	176	11.3	10.2	15.4	15.2	492	470	6400	4300	P+	P+
17	HS	36	"	148	140	98	80	18	17	11	6	23	15	197	222	10.4	9.2	17.4	14.2	414	491	8300	4900	N	N
18	KO	28	"	120	110	70	70	15	10	6	6	—	—	220	210	—	—	—	—	—	—	—	—	N	N
19	TF	22	"	160	150	90	90	10	8	10	10	13	18	217	171	8.0	7.8	13.6	15.1	463	482	8200	8100	P#	P+
20	JY	21	"	154	146	100	80	20	12	10	9	13	11	197	218	9.4	9.5	12.1	12.8	488	426	8500	6100	P+	P-

略号 : P : Protein

表 3-b

	血 圧		血 清					血 液			
	Ps	Pd	GOT	GPT	Urea N	総コレステロール	磷脂質	ヘモグロビン	赤血球	白血球	
平均値	前	149.2	86.4	23.5	15.1	21.2	214.2	9.6	14.6	439.4	5994.7
	後	136.1	79.2	21.9	13.9	17.9	202.6	9.1	14.1	441.2	5500.0
標準差	前	5.5087	3.2690	1.5271	1.4621	3.6936	7.7789	0.4005	0.4137	11.1177	424.4345
	後	3.8593	2.0795	2.3480	1.8425	1.4180	5.2638	0.3158	0.3452	11.9485	342.6761
t		4.5516	3.5409	0.9648	0.9682	1.0769	1.8233	2.0640	1.5995	-0.2502	1.4007
F		20.7171	12.5380	0.9309	0.9374	1.1597	3.3244	4.2601	2.5584	0.0626	1.9620
有意差		1%以下	1%以下	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

3) DPG の測定

Carnaculin の投与前 (中) 後において、一定の条件下に指尖容積脈波を記録して分析した。測定条件は十年來われわれが行なっている方法であり、詳細は既報¹³⁾の通りである。他覚的に測定条件を揃える一つとして、治療後の測定は全て4週後に行なつたものを比較した。

使用した脈波計はフクダの光電脈波計 PT-300で、記録計としては同社の心電計 SCC-2又は DU-3を使用し、心電図第Ⅱ誘導と同時記録を行い、紙送り速度は25 mm/sec. および50mm/sec. とした。

4) DPG の判定

波形 (pattern), 校正波高 (Hv mV/V), 等容縮期時間 (U-time), 抵抗係数 (RI) をとりあげ、これらの判読については、全て脈波研究会の用語・判読・計測に関する小委員会の基準に従って行なつた¹³⁾。

各症例の成績は表2に示す。

5) 自覚症状および他の一般臨床検査

自覚症状の個々については表1に示した。一般臨床検査として治療前後に行なつたものは血圧、検尿 (蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣), 血算, 血清生化学検査 (尿素窒素, クレアチニン, GOT, GPT, 総コレステロール, 磷脂質, 他) である。個々の症例の経過は表3-a, b に示す。

III. 成 績

1. DPG 所見

1) pattern

治療前後で基本波形の変化した症例は1例もないが、治療前に前隆を有し、治療後消失した症例が6/20例 (20症例中6症例) ある。

図1に1例を示す。

2) Hv

本剤投与前の Hv の平均値は 2.6 ± 0.35 で、

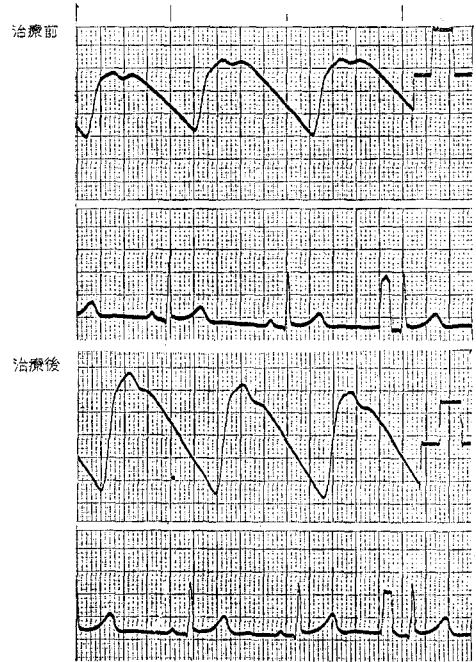


図1 前隆の消失と増波高 (1.5mV/V → 2.6mV/V)

投与4週後の平均値は 4.6 ± 0.30 であり、Fは36.99, tは6.08, 危険率1%で有意差が認められた。図2に1例を示す。

3) U-time

本剤投与前の平均値は 0.25 ± 0.008 , 投与後の平均値は 0.22 ± 0.004 で、F = 6.211, t = 2.49 であり、5%の危険率で有意差を認めた。図3に1例を示す。

4) RI

本剤投与前の平均値は 0.96 ± 0.010 , 投与後の平均値は 1.00 ± 0.007 , F = 13.85, t = 3.72 で

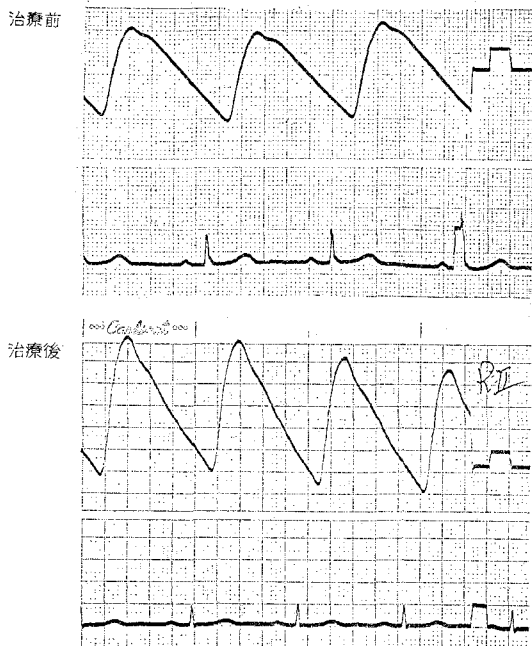


図2 増波高 (4.2mV/V→7.2mV/V)
心拍数 (52/min→64/min)

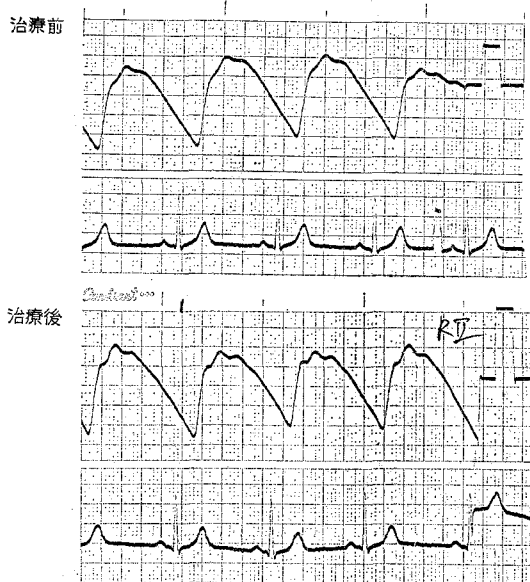


図3 U-time の短縮 (0.24sec→0.22sec)

あり、1%の危険率で有意差を認めた。図4に1症例を示す。

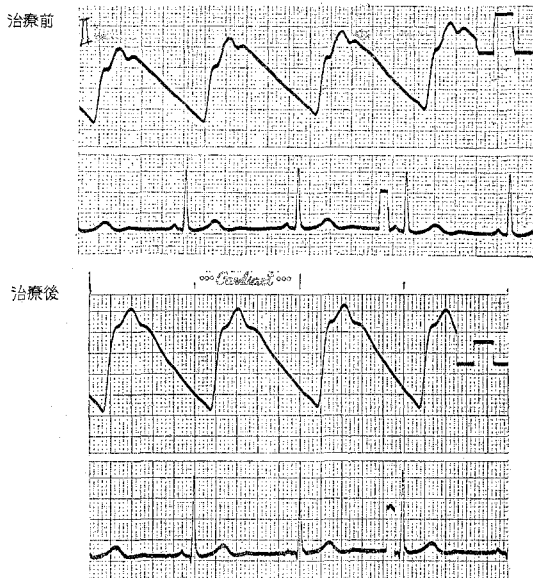


図4 R I の改善 (0.87→0.95)

5) 全指(趾)についてのHv

末梢循環障害の顕著な症例については、全指(趾)についてHvの経過をみた。症例10, 11および13の3症例であるが、個々の成績は表4, 5, 6に示す。DPGのI部は図5に示す。症例10の全指趾の平均値および症例11の全趾、症例13の全指の平均値は、治療前後の比較で、1%の危

表4-a (症例10)

	使用前	使用后
上肢 右 I	1.4	3.0
II	2.6	4.1
III	2.3	4.1
IV	2.6	4.0
V	2.1	3.0
左 I	1.1	3.0
II	2.7	3.8
III	2.9	5.0
IV	3.3	5.1
V	1.7	4.0
平均	2.27	1.0
S.D.	0.2196	3.71
F	21.9970	0.3716
t	4.6901	
	N.S.	

表 4-b (症例10)

	使用前	使用後
下肢 右 I	0.6	1.8
II	1.9	1.3
III	1.7	0.9
IV	1.6	0.8
V	1.3	0.8
左 I	0.8	1.3
II	1.5	1.0
III	1.8	0.7
IV	1.7	1.2
V	1.3	1.2
平均	1.4	1.1
S.D.	0.1291	0.1044
F	2.1553	
t	1.4681	
	N.S.	

険率で有意差を認めた。症例11の全指では治療前より正常範囲内であり、治療の前後で有意差を認めなかつた。症例10の全趾に於ても有意差はない。

6) DPG 上よりみた改善率

Carnaculin 使用前後で、基本波形には著明な変化はみられず、前隆を伴う6症例では、全例に使用后、前隆の消失を認めた。

波高では、1 mV/V 以上の改善をみた症例は14/20例 (70%)、0.9 mV/V 以下の改善と不変例

表 5-a (症例11)

	使用前	使用後
上肢 右 I	3.1	4.0
II	6.1	7.0
III	9.0	10.0
IV	7.0	5.5
V	6.0	4.0
左 I	3.2	3.3
II	5.0	5.5
III	5.0	7.5
IV	5.4	7.2
V	4.9	6.0
平均	5.47	6.0
S.D.	0.5480	0.6367
F	1.8284	
t	1.3522	
	N.S.	

表 5-b (症例11)

	使用前	使用後
下肢 右 I	1.3	2.7
II	1.2	3.8
III	1.0	3.0
IV	1.0	3.1
V	2.0	5.0
左 I	1.3	1.9
II	1.0	2.5
III	1.2	1.6
IV	0.6	1.4
V	1.0	3.5
平均	1.16	2.85
S.D.	0.1137	0.3455
F	35.5586	
t	5.9631	
	1%	

表 6 (症例13)

	使用前	使用後
上肢 右 I	0.9	1.8
II	1.0	4.5
III	0.9	5.5
IV	1.0	5.5
V	0.8	5.3
左 I	0.6	3.0
II	1.3	5.5
III	1.0	6.5
IV	1.2	4.0
V	0.7	4.7
平均	0.94	4.63
S.D.	0.0670	0.4384
F	76.3561	
t	8.7382	
	1%	

は5/20例 (25%)、減高をみた例は1/20例 (5%) である。

U-time では、0.02秒以上の改善を認めた例は16/20例 (80%)、0~0.01秒のものは4/20例 (20%) で、延長をみた例は1例もない。

R I は治療前より正常値のものが10/20例 (50%) もあり、改善されたものが残りの10/20例 (50%) である。

以上のDPG所見を総括すると、4週間の Carnaculin 投与で脈波高は増し、U-time は短縮

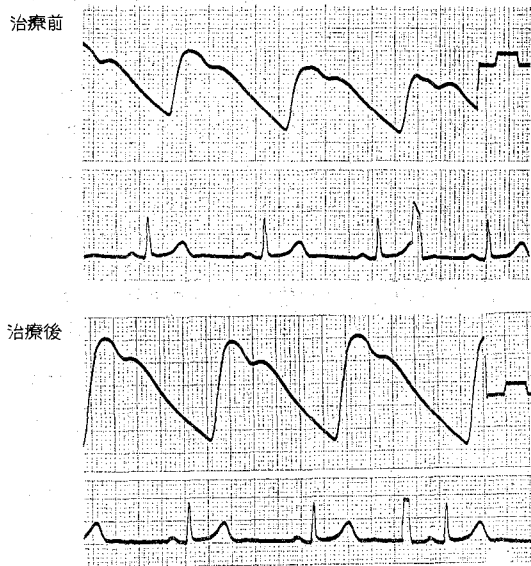


図 5-a

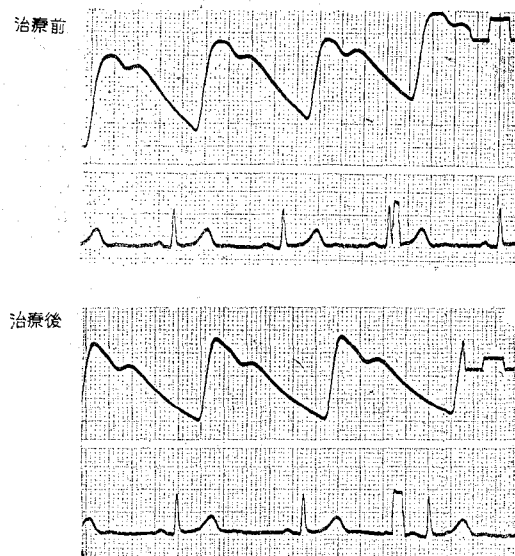


図 5-b

し、RIは正常化することがわかった。波高で1 mV/V以上の増加、U-timeで0.02秒以上の改善、RIの正常化、全てを満足するものを有効とし、有効率70%を得た。

2. 自覚症状の改善

治療前にあつたいくつかの症例が治療後全く消失した著効例が3/20例(15%)、軽快例が15/20例(75%)、症状に変化のみられなかつた例が2/20例(10%)であり、前二者を含む有効例は18/20例(90%)であつた。

特に患者の感謝を受けた症例は、症例9, 12, 15等の、更年期障害に伴なう血管運動神経機能障害と考えられる場合であつた。

また、症例19, 20のように、若い婦人の妊娠中毒後遺症でも明らかな症状の改善がみられたことも注目される。

3. 一般臨床検査所見の変化

特に留意したのは本剤投与による肝・腎障害を主とした変化であるが、チェックした検査項目の範囲においては、治療前後で有意の差は認められなかつた(表3-b)。

4. 副作用

2/20例(10%)に服薬中、上腹部痛が出現した。そのため漸減法をとり、経過を観察した。軽

度ながら痛みは持続したので、服薬を中止させたところ間もなく消失した。

IV. 考 按

Carnaculin 投与によるDPG所見の改善は、投与2週目頃から著明となり、4週目頃が最もよく、その後維持される傾向にあるので、DPGは全例に於て服用前と、服用4週後の所見を比較することとした。

Kallikrein 製剤の効果をDPG使用により判定したのは今回がはじめてではなく、既に南陽¹⁴⁾¹⁵⁾、竹宮¹⁶⁾らの報告がある。いずれの場合にも、DPG上、波高、心拍効果、細動脈弾性率、血管抵抗係数等の改善をみているが、このような点では本剤の場合も同様である。

Kallikrein 製剤が、末梢血管抵抗を減弱させ、同時に心活動を刺激し、心機能の賦活に關与するであろう事には異論はないと思う。ただ本剤において有効率が非常に高い点について、われわれの考えを2, 3述べてみたい。

まず第1は、用量の問題で、本剤は50生物学的単位を含有する高単位のkallikreinであるという事であるが、単にFrey単位の大小で片付けられる問題ではなく、これは第2の点でもあるが、むしろ蛋白質としての純度、特に混在する他の蛋白酵

素の種類と量とについて重要視すべきであろう。本剤の特長は、蛋白質としての純度が可成り高く精製されているところにあるのではなからうか。第3には吸収の問題であり、胃で破壊されず、小腸から吸収されることもあげられよう。第4には個体差、つまり個々の生体の感受性の差、および適応症の選択の良否も有効性に結びつくと考えられる。

V. 結 語

高血圧症と末梢循環障害を認める20症例について、Carnaculin capsule の効果を、投与前と投与4週後のD P Gを中心に、自覚症状、血圧、他一般臨床検査成績について検討し、次のような結果を得た。

- 1) D P G所見の改善は約70%にみられた。
- 2) 自覚症状の改善率は90%である。
- 3) 副作用としては2例に軽度の上腹部痛を認めたのみで、これは投薬の中止により消失した。
- 4) 血圧は、Ps, Pd 共に1%以下の危険率で投薬前後で有意差を認めた。

鎮目和夫教授のご校閲を感謝する。

(本論文の要旨は、1974年9月29日第40回東京女子医科大学々会総会に於て発表した)。

文 献

- 1) 岩田利三郎：Carnaculin Capsule 文献集 No. 1 三和化学研究所・(1970) 6~12頁
- 2) Werle, E.: Biochem Zeitschrift **287** (1936)
- 3) 吉村正治：脈波判読の実際 中外医学社 (1970)
- 4) 吉村正治：三島好雄編：臨床脈波 医学書院 (1972)
- 5) 関 博人：臨床容積脈波. 金原出版 (1969)
- 6) 吉村正治・吉村正蔵・三島好雄：図説臨床脈波 医学書院 (1971)
- 7) 吉村正治編：臨床脈波のポイント 中外医学社 (1972)
- 8) 平岡 治：Carnaculin Capsule 文献集 No. 2 三和化学研究所 (1972) 27~39
- 9) 平井俊策：新薬と臨床 **22** (12) 2256~2263 (1973)
- 10) 山崎篤己：眼科臨床医報 **68**(4) 37~46 (1974)
- 11) 猪 初男：耳鼻臨床 **67**(4) 391~406 (1974)
- 12) 竹宮敏子：(吉村正治編) 臨床脈波のポイント 中外医学社 (1972) 359~361頁。
- 13) 脈波研究会・小委員会：脈波 **4**(2) 439~442 (1974)
- 14) 南隅 毅：脈波 **3**(1) 74~79 (1973)
- 15) 南隅 毅：脈波 **3**(2) 195~199 (1973)
- 16) 竹宮敏子・三神美和：診療と新薬 **9**(7) 1345~1347 (1972)