動脈硬化症の治療にかんする研究 (第II報)

第I編 リノール酸エチルエステルの抗動脈硬化作用

第II編 デキストラン硫酸 (DS) の抗動脈硬化作用

京都府立医科大学第一内科学教室 (指導 吉田秀雄教授)

高 畑 譲 二

STUDIES ON TREATMENTS OF ARTERIOSCLEROSIS

I. CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON THE EFFECT OF ETHYL LINOLEATE ON ARTERIOSCLEROSIS

II. CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON THE EFFECT OF DEXTRAN SULFATE ON ARTERIOSCLEROSIS

Jyoji TAKAHATA

The First Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

(Director: Prof. Hideo Yoshida)

概要 動脈硬化症患者の血清脂質および脂酸構成の異常についてすでに報告したが、今回はリノール酸エチル (E L と略す)、デキストラン硫酸 (D S と略す) を本症患者および実験的動脈硬化家兎に投与して、脂質および家兎のアテロームの回復に及ぼす影響を観察した。患者に E L を 15 g/日投与すると血清コレステロールは明らかに低下し、血清総脂酸構成ではリノール酸%, L/O 比の著増が認められた。実験的動脈硬化家兎に 5 g/日投与すると血清脂質は低下し、血清、組織での不可欠脂酸の相対的欠乏は改善されたが、アテロームの回復は認められなかつた。一方、D S 450mg/日を患者に投与すると、中性脂肪の著明な低下を認め、アラキドン酸%の上昇傾向を認めた。実験的動脈硬化家兎に D S を 120mg/日 静注すると血清中の各脂質は低下し、脂酸構成の改善は血清においてのみ認められ、アテロームの回復は認められなかつた。以上の点より両薬物は動脈硬化症の治療としてよりは予防的に使用されるべきものと考えらる。

第I編 リノール酸エチルエステルの抗動脈硬化作用

I. 緒 言

第I報¹⁾では、動脈硬化症患者に、血清コレステロール (Chol と略す)、燐脂質 (P L と略す)、中性脂肪 (T G と略す)、および C/P 比の増加、血清脂酸構成において、オレイン酸百分比の増加、リノール酸百分比およびこれらの比、すなわち L/O 比の低下を認め、これらの患者または実験的動脈

硬化症家兎に蛋白同化ステロイド (HMD) を投与して、血清脂質および脂酸の正常化、家兎のアテロームの減少を認め報告した。今回は引き続き、これらの脂質および脂酸の異常、とくに不可欠脂酸の相対的欠乏状態と考えられる動脈硬化症患者および実験的動脈硬化症家兎に、不可欠脂酸であるリノール酸をエチルエステルの型で投与した成績を報告する

II. 実験対象および実験方法

1) 臨床的実験

第Ⅰ報同様、動脈硬化研究班の診断基準に基づき、脳動脈硬化症のAおよびBに属するもの5名に、リノール酸エチルを1日15g分割経口投与にて連日投与し、投与前、1カ月後、2カ月後、3カ月後、および3例については投与中止1カ月後に、早朝空腹時採血を行なつて脂質の測定に用いた。

2) 動物実験

体重2～2.5kgの6羽の白色雄性家兎を第Ⅴ群とし、第Ⅰ報同様、1.5%の割合にCholを添加調製した固形飼料(コ食と略す)1日1羽当り100gにて2カ月間飼育し、実験的高脂血症および動脈硬化症を発症せしめた後、Cholを含みぬ普通の固形飼料100gにリノール酸エチルを5g投与直前に添加した食餌にて、1カ月間飼育し、その間半数にpyridoxal phosphate (V.B₆と略す)を1羽当り2.5mg皮下に連日注射し、実験開始3カ月目に屠殺し、大動脈、肝、腹壁脂肪組織を取り出し、アテロームの面積の計測、脂質の測定に供した。脂質の抽出、分画、測定方法およびアテロームの発症程度の表現法は第Ⅰ報と同様である。なお、正常群(Ⅰ群)、コ食を2カ月間投与した後屠殺したⅡ群、およびコ食を2カ月投与した後、1カ月間普通の固形飼料を投与したⅢ群(対照群)の成績は、一連の実験で季節的ずれもほとんどないので、前報の成績を用いた。

III. 実験成績

A) 動脈硬化症患者の血清脂質に及ぼすリノール酸エチルエステルの効果

患者5名(男1名、女4名)にリノール酸エチルを1日15g連日経口投与した際の血清脂質および総脂酸構成の変動を表1 図1に示す。この患者群の投与前の血清脂質値および総脂酸構成は前報の動脈硬化症患者の平均値と比べて大差はない。

1) コレステロール

総Chol (T. Cholと略す) はリノール酸投与により低下を示し、前値は259mg/dlであったが、

Table 1. Effect of Ethyl linoleate on serum lipid and total fatty acid composition.

		Before	1 Month after	2 Months after	3 Months after
C 14 : 0	%	1.7 ± 0.3	1.7 ± 0.4	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.3
C 16 : 0		28.8 ± 2.1	25.3 ± 2.1	23.3 ± 1.3	23.7 ± 1.6
C 16 : 1		6.5 ± 0.8	6.6 ± 1.1	6.1 ± 1.0	6.4 ± 0.8
C 18 : 0		10.9 ± 1.7	8.8 ± 1.0	9.0 ± 1.0	8.2 ± 0.6
C 18 : 1		23.7 ± 1.7	20.8 ± 1.7	21.4 ± 1.5	21.2 ± 2.1
C 18 : 2		21.0 ± 2.1	31.9 ± 3.0	33.2 ± 3.2	32.5 ± 2.3
C 20 : 4		7.4 ± 1.9	5.0 ± 1.4	5.5 ± 0.6	6.3 ± 0.7
L/O		0.89 ± 0.12	1.53 ± 0.14	1.55 ± 0.23	1.53 ± 0.23
T. Chol.	mg/dl	259 ± 25	205 ± 57	207 ± 28	199 ± 50
E/T	%	74 ± 6	77 ± 3	71 ± 5	73 ± 4
E. Chol.	mg/dl	191 ± 33	158 ± 50	147 ± 24	146 ± 28
P.L.	mg/dl	207 ± 25	199 ± 31	196 ± 21	205 ± 21
T.G.	mg/dl	107 ± 36	114 ± 19	120 ± 38	116 ± 23
C/P		1.25 ± 0.07	1.03 ± 0.22	1.06 ± 0.19	0.97 ± 0.19

Fig. 1. Effect of Ethyl linoleate on serum lipid and total fatty acid composition.

投与1カ月後には205mg/dl、2カ月後には207mg/dl、3カ月後199mg/dlとなり、1カ月後の平均低下率は20.8%と著明であつたが、その後は僅かな変動を示したに過ぎず。中止後1カ月では3例とも上昇傾向を示し、1例は前値以上となつた。エステル比は正常範囲の変動を示したに過ぎなかつた。

2) 磷脂質

平均値では僅かに低下傾向を認めたが、症例別

Table 2. Serum lipid and total fatty acid composition.

		Before	2 Months after	3 Months after				
				Group III	Group V (linoleate)	(a)	(b) +V.B ₆	Group VI (D.S.)
C 14 : 0	%	2.1 ± 0.7	1.1 ± 0.2	1.4 ± 0.2	1.0 ± 0.2	(1.0	1.0)	2.4 ± 0.7
C 16 : 0		27.1 ± 3.7	24.1 ± 1.8	24.3 ± 1.7	23.6 ± 1.0	(24.1	23.2)	28.6 ± 1.2
C 16 : 1		3.8 ± 1.0	5.6 ± 1.7	7.1 ± 2.2	4.1 ± 1.2	(3.2	4.9)	3.6 ± 0.8
C 18 : 0		11.6 ± 1.9	9.0 ± 1.5	8.8 ± 0.6	9.9 ± 2.8	(9.3	10.5)	10.8 ± 1.3
C 18 : 1		21.3 ± 2.4	30.4 ± 5.7	33.3 ± 3.6	22.0 ± 2.7	(21.4	22.5)	24.9 ± 2.1
C 18 : 2		28.0 ± 3.1	23.9 ± 5.1	20.1 ± 2.7	34.4 ± 2.3	(36.0	32.7)	24.2 ± 1.7
C 18 : 3		3.3 ± 1.4	3.7 ± 1.3	1.8 ± 0.5	2.0 ± 0.9	(2.2	1.7)	1.6 ± 0.3
C 20 : 4		2.7 ± 0.9	2.2 ± 1.0	3.2 ± 0.7	3.1 ± 0.7	(2.8	3.4)	4.0 ± 0.8
L/O		1.31 ± 0.28	0.79 ± 0.29	0.61 ± 0.13	1.56 ± 0.31	(1.68	1.45)	0.97 ± 0.12
T. Chol.	mg/dl	61 ± 25	791 ± 223	406 ± 47	104 ± 39	(115	92)	36 ± 14
P.L.		104 ± 24	356 ± 99	251 ± 27	89 ± 28	(112	66)	89 ± 18
T.G.		39 ± 26	71 ± 49	74 ± 31	27 ± 13	(33	21)	17 ± 2
C/P		0.59 ± 0.25	2.22 ± 0.53	1.63 ± 0.19	1.17 ± 0.36	(1.03	1.39)	0.40 ± 0.06
Number of Rabbits.		(26)	(21)	(5)	(6)			(5)

にみると一定の傾向はなく 中止後の傾向も一定しなかった。

3) 中性脂肪

症例により態度が異なり、一定の傾向は認められなかったが、平均値はやや上昇した。中止後の経過をみた3例は全て上昇傾向を示した。

4) C/P 比

投与前平均1.25, 1カ月後1.03, 2カ月後1.06, 3カ月後0.97と下降を示したが、中止後1カ月では全例上昇を示し、1例は前値以上となった。

5) 血清総脂酸構成

パルミチン酸百分比は投与前28.8%, 1カ月後25.3%, 2カ月後23.3%と漸減を示したが、その後はあまり変動なく、投与中止後では3例とも上昇を示した。オレイン酸百分比は投与前23.7%, 1カ月後20.8%と減少したが、その後は前値に戻る傾向を示し、中止後1カ月では3例とも前値を僅かに上回った。リノール酸百分比は最も著明な変動を示し、投与前平均値21.0%, 1カ月後31.9%, 2カ月後はさらに33.2%と上昇し、3カ月後は32.5%で僅かに低下を示し、中止後1カ月では3例とも下降を示したが、なお前値以上の値を示した。L/O比は投与前0.89, 1カ月後1.53と著明な上昇を示したが、その後はあまり変動なく、中止後1カ月では3例とも急激な下降を示した。アラキドン酸百分比は投与前7.4%, 1カ月後5.0%と著減を示したが、その後は前値に復帰する傾

向を認め、中止後1カ月では下降2例、上昇1例と一定しなかった。

6) 臨床所見

投与前後において、心電図、眼底、血圧、肝機能等に変化を認めず、投与2カ月後食欲不振を訴えた1例を除き他に副作用は認められなかった。

B) 家兎の実験的動脈硬化症の回復に及ぼすリノール酸エチルエステルの効果

1) 血清脂質(表2)

コ食投与により2カ月後の血清脂質は各分画とも著明に上昇し、C/P比も上昇し、コ食中止後1カ月では(Ⅲ群)、T. CholおよびP.Lは著明に下降し、C/P比も下降するがTGにはあまり変動がないことは前報に述べた。一方、この間にリノール酸エチルを投与したV群では、Ⅲ群よりも各脂質値は遙かに低く、C/P比も低かつた。V.B₆併用群(Vb群)とリノール酸単独投与群(Va群)との比較では、平均値の上では併用群において各脂質値とも低値を示したが、個々の例では重り合いがみられ、C/P比は併用群の方が高かつた。

総脂酸構成の上では、2カ月間のコ食投与により、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、リノール酸各百分比の低下と、パルミトオレイン酸、オレイン酸、リノレイン酸百分比の増加、したがってL/O比の著明な低下を示すこと、コ食中止1カ月後には(Ⅲ群)、パルミトオレイン酸、オレイン酸百分比はさらに上昇し、リノール酸、リノ

レイン酸百分比はさらに低下し、L/O比が前値の $\frac{1}{2}$ 以下に下降することは前報に述べた。一方、この間にリノール酸エチルを投与したV群では、リノール酸百分比はⅢ群より遙かに高く、前値を上回り、ステアリン酸百分比はⅢ群よりやや高く、ミリスチン酸、パルミトオレイン酸、オレイン酸百分比はⅢ群よりも遙かに低く、したがってL/O比も高値を示したが、リノレイン酸、アラキドン酸百分比にはほとんど差を認めなかった。Vb群 (V、B₆併用群)ではVa群と比較して、リノール酸百分比が低く、アラキドン酸百分比は僅かに高値を示

し、L/O比は低かった。

各脂質分画構成脂酸 (表3) についてみると、エステル型Chol (E. Cholと略す) 分画では、コ食投与による変動、リノール酸エチル投与による変動とともに総脂酸構成の変動とほぼ傾向は一致しているが、リノール酸百分比のⅢ群とV群との差はE. Chol分画において明らかに大きく、アラキドン酸百分比は僅かにV群に高かった。Va群とVb群の差は総脂酸の場合と異なり、リノール酸百分比、L/O比はVb群に高く、アラキドン酸百分比は総脂酸の場合と同様ややVb群に高かつ

Table 3. Fatty acid composition of pooled serum lipid fractions.

Cholesterol ester fraction.	Before	2 Months after	3 Months after				
			Group III	Group V (linoleate)	(a)	(b) +V, B ₆	Group VI (D.S.)
C 14 : 0 %	1.3	0.8	1.7	0.7	(0.9)	(0.6)	1.4
C 16 : 0	20.7	21.4	21.0	7.1	(17.6)	(16.6)	17.0
C 16 : 1	5.8	7.4	9.7	5.5	(6.8)	(4.2)	5.2
C 18 : 0	4.9	6.4	5.5	2.8	(2.9)	(2.6)	3.9
C 18 : 1	24.7	37.1	41.1	34.1	(35.7)	(32.4)	23.7
C 18 : 2	34.3	21.1	17.7	35.7	(32.3)	(39.0)	37.6
C 18 : 3	2.4	5.0	1.7	2.4	(2.2)	(2.7)	3.1
C 20 : 4	6.0	0.8	1.4	1.7	(1.6)	(1.9)	8.1
L/O	1.39	0.57	0.43	1.05	(0.91)	(1.20)	1.59

Phospholipid fraction.	Before	2 Months after	3 Months after				
			Group III	Group V (linoleate)	(a)	(b) +V, B ₆	Group VI (D.S.)
C 14 : 0 %	1.7	0.9	1.9	1.5	(1.3)	(1.7)	5.4
C 16 : 0	25.4	26.9	26.9	25.8	(26.4)	(25.2)	32.5
C 16 : 1	3.5	2.1	2.8	1.8	(1.9)	(1.7)	7.9
C 18 : 0	21.1	18.2	19.0	20.5	(19.7)	(21.3)	19.1
C 18 : 1	16.3	14.4	17.8	11.6	(12.4)	(10.8)	14.5
C 18 : 2	24.5	30.5	23.0	30.6	(32.2)	(29.0)	14.6
C 18 : 3	0.7	1.5	1.0	1.0	(0.8)	(1.1)	1.7
C 20 : 4	6.8	5.5	5.1	7.2	(5.2)	(9.2)	4.3
L/O	1.50	2.12	1.29	2.64	(2.60)	(2.68)	1.01

Triglyceride fraction.	Before	2 Months after	3 Months after				
			Group III	Group V (linoleate)	(a)	(b) +V, B ₆	Group VI (D.S.)
C 14 : 0 %	2.2	3.2	4.9	1.5	(1.5)	(1.5)	3.7
C 16 : 0	35.0	31.7	32.5	26.9	(27.4)	(26.5)	32.5
C 16 : 1	5.0	5.8	8.3	4.9	(5.7)	(4.0)	4.5
C 18 : 0	7.0	5.7	6.8	3.4	(3.8)	(3.1)	6.1
C 18 : 1	25.2	25.4	24.8	24.7	(25.8)	(23.6)	27.8
C 18 : 2	20.1	23.5	14.4	34.9	(32.1)	(37.7)	20.3
C 18 : 3	2.4	4.1	1.8	3.4	(3.4)	(3.4)	2.4
C 20 : 4	3.4	1.6	0.5	0.3	(0.4)	(0.2)	2.7
L/O	0.78	0.92	0.58	1.41	(1.24)	(1.59)	0.73

NEFA fraction.	Before	2 Months after	3 Months after				
			Group III	Group V (linoleate)	(a)	(b) +V, B ₆	Group VI (D.S.)
C 14 : 0 %	3.8	3.4	5.8	3.0	(3.3)	(2.7)	3.9
C 16 : 0	30.5	31.2	30.1	28.9	(29.5)	(28.4)	30.1
C 16 : 1	7.8	7.1	8.0	4.5	(4.7)	(4.3)	4.9
C 18 : 0	10.5	11.2	12.1	8.1	(6.3)	(9.9)	10.6
C 18 : 1	23.1	21.3	20.7	24.8	(26.2)	(23.3)	21.4
C 18 : 2	14.1	18.7	14.1	25.0	(24.4)	(25.6)	21.3
C 18 : 3	1.7	2.4	1.7	1.1	(tr)	(2.1)	1.6
C 20 : 4	8.5	4.7	7.6	4.7	(5.8)	(3.6)	6.2
L/O	0.61	0.88	0.63	1.01	(0.93)	(1.10)	1.00

た。PL分画ではコ食投与により、パルミチン酸、リノール酸百分比の上昇、ステアリン酸、オレイン酸百分比の下降、したがってL/O比の上昇と、総脂酸およびE. Chol分画とは逆の変動を示し、アラキドン酸百分比がやや減少する。

コ食投与中止後Ⅲ群ではこれらの脂酸構成の異常が改善される傾向がみられ、リノール酸百分比、L/O比は前値以下となるが、V群ではⅢ群よりもリノール酸、アラキドン酸百分比およびL/O比は遙かに高く、パルミチン酸、オレイン酸百分比は低値を示した。Va群とVb群の差は総脂酸構成の

差に類似した。TG分画、NEFA分画には、コ食投与により前2分画ほど大きな変動はないが、コ食中止後リノール酸エチルを投与したV群ではⅢ群に比し、両分画を通じて著明なリノール酸百分比の上昇、パルミチン酸、パルミトオレイン酸、ステアリン酸百分比の低下、L/O比の上昇が認められ、アラキドン酸百分比は減少傾向を示した。リノール酸百分比のV群とⅢ群の差はTG分画において最も大きかった。Va群とVb群の差は両分画ともVb群にリノール酸百分比、L/O比が高く、アラキドン酸百分比はやや低かった。

Table 4. Total fatty acid composition of aorta.

Aorta thoracica.	Group I	Group II	Group III	Group V (linoleate)	(a b) +V.B6	Group VI (D.S.)
C 14 : 0 %	3.8 ± 0.8	4.4 ± 0.6	5.6 ± 1.5	3.3 ± 0.2 (3.1 3.4)		4.9 ± 0.6
C 16 : 0	32.0 ± 3.4	38.6 ± 1.4	35.5 ± 3.5	25.7 ± 4.7 (23.4 28.2)		36.7 ± 1.5
C 16 : 1	4.1 ± 0.9	5.1 ± 1.0	6.5 ± 0.8	4.9 ± 0.3 (4.8 4.9)		7.9 ± 0.7
C 18 : 0	8.7 ± 1.3	10.1 ± 1.7	6.5 ± 0.6	7.1 ± 1.3 (7.5 6.7)		6.3 ± 0.8
C 18 : 1	23.5 ± 1.4	22.8 ± 0.7	23.6 ± 2.5	21.8 ± 1.6 (22.6 20.9)		24.3 ± 0.8
C 18 : 2	21.2 ± 3.4	14.5 ± 4.9	18.6 ± 3.1	30.2 ± 2.3 (30.5 29.9)		16.7 ± 1.4
C 18 : 3	3.7 ± 1.0	2.6 ± 1.5	2.3 ± 0.5	3.2 ± 0.2 (3.3 3.2)		2.5 ± 0.3
C 20 : 4	2.7 ± 1.0	1.9 ± 0.5	1.6 ± 0.5	3.8 ± 2.8 (4.8 2.8)		0.7 ± 0.2
L/O	0.91 ± 0.16	0.62 ± 0.27	0.79 ± 0.10	1.38 ± 0.09 (1.35 1.43)		0.69 ± 0.07

Aorta abdominalis.	Group I	Group II	Group III	Group V (linoleate)	(a b) +V.B6	Group VI (D.S.)
C 14 : 0 %	3.7 ± 0.5	4.6 ± 0.2	4.7 ± 0.7	2.8 ± 0.4 (2.3 3.1)		4.2 ± 0.5
C 16 : 0	31.2 ± 2.4	35.8 ± 3.8	33.0 ± 1.7	25.8 ± 2.9 (27.1 24.6)		34.0 ± 1.4
C 16 : 1	6.3 ± 1.3	5.8 ± 1.3	8.1 ± 0.8	7.3 ± 1.3 (6.2 8.4)		10.6 ± 0.6
C 18 : 0	7.9 ± 0.8	10.9 ± 2.2	7.0 ± 0.2	6.1 ± 0.7 (6.4 5.9)		7.2 ± 0.1
C 18 : 1	25.6 ± 1.7	22.8 ± 2.1	25.3 ± 1.5	23.6 ± 3.6 (25.0 22.3)		25.7 ± 0.7
C 18 : 2	19.1 ± 3.1	13.3 ± 2.7	17.6 ± 1.4	29.1 ± 2.1 (27.5 30.8)		14.9 ± 1.9
C 18 : 3	3.0 ± 0.6	4.1 ± 2.9	1.7 ± 0.2	3.2 ± 0.5 (2.8 3.2)		2.0 ± 0.5
C 20 : 4	3.2 ± 2.1	2.8 ± 2.6	2.6 ± 1.4	2.1 ± 0.8 (2.4 1.9)		1.3 ± 0.7
L/O	0.75 ± 0.10	0.59 ± 0.14	0.69 ± 0.06	1.23 ± 0.21 (1.10 1.38)		0.58 ± 0.06

Table 5. Total fatty acid composition of liver and depot fat.

Liver.	Group I	Group II	Group III	Group V (linoleate)	(a b) +V.B6	Group VI (D.S.)
C 14 : 0 %	1.7 ± 1.1	2.2 ± 0.6	1.9 ± 0.7	0.9 ± 0.6 (0.8 1.1)		2.2 ± 1.2
C 16 : 0	28.3 ± 5.1	30.2 ± 5.8	30.6 ± 2.9	19.9 ± 4.8 (18.8 21.0)		28.5 ± 0.6
C 16 : 1	2.9 ± 0.5	4.7 ± 1.0	5.5 ± 1.1	1.9 ± 0.5 (1.7 2.1)		3.4 ± 0.3
C 18 : 0	11.5 ± 2.5	13.2 ± 2.7	11.7 ± 1.0	17.5 ± 2.4 (16.9 18.0)		14.4 ± 2.2
C 18 : 1	21.5 ± 2.4	26.4 ± 1.6	25.8 ± 3.4	13.2 ± 3.5 (11.1 15.3)		22.5 ± 3.5
C 18 : 2	27.9 ± 4.9	16.9 ± 6.1	19.3 ± 1.2	36.0 ± 6.8 (38.4 33.6)		20.9 ± 4.3
C 18 : 3	2.1 ± 0.2	2.3 ± 1.2	1.3 ± 0.1	1.1 ± 0.2 (1.0 1.1)		1.8 ± 0.4
C 20 : 4	4.1 ± 1.8	4.0 ± 0.9	4.0 ± 0.4	9.6 ± 4.6 (11.3 7.8)		6.3 ± 1.8
L/O	1.33 ± 0.48	0.46 ± 0.23	0.75 ± 0.10	2.96 ± 0.90 (3.49 2.43)		0.93 ± 0.36

Depot fat.	Group I	Group II	Group III	Group V (linoleate)	(a b) +V.B6	Group VI (D.S.)
C 14 : 0 %	3.1 ± 0.3	3.3	5.3 ± 1.4	3.1 ± 0.9 (2.6 3.7)		5.3 ± 1.8
C 16 : 0	26.7 ± 2.4	27.3	33.0 ± 3.0	19.8 ± 2.6 (19.5 20.0)		28.2 ± 0.7
C 16 : 1	4.2 ± 0.9	4.4	6.5 ± 1.8	5.7 ± 2.4 (3.6 7.8)		10.1 ± 2.9
C 18 : 0	7.1 ± 1.2	9.4	7.0 ± 0.8	4.1 ± 0.9 (4.6 3.8)		5.8 ± 0.8
C 18 : 1	28.1 ± 1.9	28.5	24.9 ± 1.1	19.4 ± 1.9 (19.0 19.7)		26.8 ± 0.7
C 18 : 2	25.9 ± 3.9	20.5	21.0 ± 2.4	43.3 ± 4.6 (46.7 40.0)		20.0 ± 3.9
C 18 : 3	4.4 ± 0.3	3.1	2.4 ± 0.4	4.6 ± 1.3 (4.3 4.9)		3.8 ± 0.2
C 20 : 4	tr	3.5	tr	tr (tr tr)		tr
L/O	0.94 ± 0.20	1.06	0.84 ± 0.08	2.23 ± 0.45 (2.46 2.03)		0.75 ± 0.17

Table 6. Fatty acid composition of pooled tissue lipid fractions.

Aorta thoracica.																					
Group		Cholesterol ester						Phospholipid						Triglyceride							
	I	II	III	V	(a	b)	VI	I	II	III	V	(a	b)	VI	I	II	III	V	(a	b)	VI
C 14 : 0	4.0	4.9	2.5	1.7	(1.8	1.5)	4.7	2.4	5.2	4.1	6.3	(6.7	5.9)	6.0	3.2	7.9	5.5	3.7	(3.4	4.1)	5.4
C 16 : 0	27.1	22.2	20.2	17.9	(18.5	17.3)	35.7	28.1	19.9	25.7	30.2	(31.5	28.9)	25.0	38.8	32.3	37.8	25.3	(25.8	24.8)	36.1
C 16 : 1	6.7	10.1	5.4	3.6	(3.6	3.6)	7.0	3.7	7.5	6.2	10.3	(10.5	10.1)	8.2	3.4	5.2	5.8	5.3	(4.9	5.7)	7.9
C 18 : 0	10.6	6.4	5.5	6.7	(7.6	5.8)	6.1	16.4	12.5	11.9	15.2	(14.7	15.7)	23.0	7.3	7.2	6.9	5.2	(5.0	5.4)	5.6
C 18 : 1	24.2	31.2	40.5	32.2	(36.6	27.8)	23.5	18.8	17.2	22.2	16.1	(12.6	19.6)	10.2	21.9	22.0	21.8	20.3	(21.2	19.4)	21.8
C 18 : 2	21.3	15.7	14.5	28.1	(23.8	32.4)	16.3	15.0	27.7	17.7	11.1	(8.8	13.4)	13.5	21.2	19.7	19.1	31.1	(31.5	30.8)	18.7
C 18 : 3	1.1	2.1	1.2	1.7	(1.8	1.7)	2.6	1.2	2.2	1.6	0.5	(0.4	0.5)	2.7	3.7	4.8	2.5	3.9	(3.6	4.1)	4.0
C 20 : 4	5.1	7.5	10.3	8.1	(6.3	9.9)	4.1	14.5	7.8	10.7	10.3	(14.8	5.9)	11.4	0.6	1.0	0.6	5.2	(4.6	5.7)	0.5
L/O	0.88	0.50	0.36	0.87	(0.65	1.16)	0.69	0.80	1.61	0.80	0.69	(0.70	0.68)	1.32	0.97	0.90	0.88	1.53	(1.49	1.59)	0.86
Aorta abdominalis.																					
Group		Cholesterol ester						Phospholipid						Triglyceride							
	I	II	III	V	(a	b)	VI	I	II	III	V	(a	b)	VI	I	II	III	V	(a	b)	VI
C 14 : 0	3.2	3.6	3.3	2.6	(2.6	2.6)	3.6	6.0	6.1	4.1	7.5	(7.0	8.1)	7.1	3.3	4.0	9.5	3.2	(3.2	3.2)	4.2
C 16 : 0	25.8	31.4	21.6	24.5	(22.6	26.4)	32.7	34.1	29.6	23.3	35.0	(37.0	33.0)	24.2	36.4	29.2	28.8	26.7	(26.9	26.5)	33.5
C 16 : 1	6.6	13.2	7.2	5.0	(4.7	5.2)	9.7	6.7	10.6	5.9	9.2	(9.0	9.5)	6.5	6.7	7.2	12.8	7.7	(8.5	6.9)	10.5
C 18 : 0	10.0	10.4	5.2	9.1	(9.4	8.9)	6.7	14.7	15.1	9.4	16.6	(17.0	16.2)	19.4	6.5	6.4	2.9	5.2	(5.3	5.2)	6.9
C 18 : 1	23.8	24.6	35.6	29.6	(31.4	27.8)	26.2	17.4	19.8	22.1	17.1	(17.1	17.1)	12.6	21.6	22.6	19.1	21.8	(21.8	21.7)	23.7
C 18 : 2	19.5	12.2	15.7	20.5	(21.1	19.9)	15.3	8.9	11.5	20.8	7.5	(7.3	7.7)	19.6	21.5	19.0	21.6	30.5	(30.2	30.7)	16.4
C 18 : 3	1.3	2.0	1.4	1.8	(1.3	2.4)	2.4	0.9	5.7	2.0	0.9	(0.8	0.9)	3.2	2.3	3.9	2.9	3.3	(3.1	3.5)	3.7
C 20 : 4	9.7	2.5	11.9	6.9	(6.9	6.8)	3.4	11.3	1.6	12.4	6.2	(4.8	7.5)	7.4	1.7	7.8	2.4	1.6	(1.0	2.3)	1.1
L/O	0.82	0.50	0.47	0.69	(0.67	0.72)	0.58	0.51	0.58	0.94	0.44	(0.43	0.45)	1.56	0.95	0.84	1.13	1.40	(1.38	1.41)	0.69
Liver.																					
Group		Cholesterol ester						Phospholipid						Triglyceride							
	I	II	III	V	(a	b)	VI	I	II	III	V	(a	b)	VI	I	II	III	V	(a	b)	VI
C 14 : 0	4.7	1.7	1.7	1.6	(1.8	1.4)	2.1	0.4	2.2	3.9	3.4	(3.7	3.0)	3.9	3.2	4.4	3.1	2.0	(1.0	2.9)	3.9
C 16 : 0	19.8	26.0	22.6	18.8	(18.2	19.6)	26.8	23.8	52.5	25.5	30.8	(31.6	30.1)	31.0	40.6	47.2	36.6	28.6	(30.5	26.6)	40.7
C 16 : 1	4.6	7.7	9.3	3.7	(3.7	3.7)	7.2	1.6	5.6	3.3	5.3	(5.8	4.7)	7.5	4.8	6.9	6.5	4.1	(3.7	4.5)	5.4
C 18 : 0	6.0	7.4	7.3	6.7	(6.9	6.4)	9.1	21.4	5.4	30.9	18.2	(16.5	20.0)	19.8	8.4	9.7	6.3	11.8	(11.5	12.2)	8.5
C 18 : 1	43.2	45.1	45.8	30.7	(32.6	28.9)	38.9	14.0	20.5	11.8	15.4	(17.2	13.5)	15.6	23.9	19.5	24.0	18.7	(19.3	18.0)	26.3
C 18 : 2	6.0	8.9	9.8	31.7	(31.8	31.5)	13.5	29.0	10.9	22.2	20.0	(17.2	22.9)	17.6	15.4	7.6	17.9	25.6	(26.3	25.0)	12.1
C 18 : 3	0.7	1.3	1.3	2.7	(1.8	3.5)	1.2	1.3	1.3	0.8	3.2	(2.7	3.8)	0.6	1.5	1.4	2.1	5.8	(5.6	6.1)	1.7
C 20 : 4	15.0	1.9	2.2	4.1	(3.2	5.0)	3.3	8.5	1.6	1.6	3.7	(5.3	2.0)	4.1	2.2	3.4	1.4	3.4	(2.1	4.7)	1.4
L/O	0.14	0.20	0.21	1.03	(0.98	1.09)	0.35	2.07	0.53	1.88	1.30	(1.00	1.70)	1.13	0.64	0.39	0.75	1.37	(1.36	1.39)	0.46

2) 胸部・腹部大動脈の脂酸構成(表4)

総脂酸構成では、胸部・腹部大動脈は類似の変動を示し、コ食投与により起こるリノール酸百分比の低下、オレイン酸百分比の上昇、したがってL/O比の低下は血清の場合と同傾向のもので、ただ大動脈においてはパルミチン酸百分比の上昇を来した点で異なるが、コ食中止後1カ月では(Ⅲ群), 前値に復帰する傾向が認められる。一方、この間にリノール酸エチルを投与したV群ではⅢ群に比し、リノール酸百分比は著明に高く、前値をしのぎ、胸部大動脈においてはアラキドン酸百分比も高かった。Va群とVb群との差は大動脈の両部分において、いずれもVb群の方がリノール酸百分比、L/O比が高く、アラキドン酸百分比は低かった。

各脂質分画構成脂酸(表6)では、V群ではⅢ群よりも、E. Chol分画、TG分画のリノール酸百分比の著増がみられたのに反して、PL分画のリノール酸百分比は減少を示し、前値以下となった。

3) 肝の脂酸構成(表5)

総脂酸構成では大動脈のそれと類似の変動を示し、コ食中止後、Ⅲ群は前値(I群)に戻る傾向を示したが、V群ではその傾向はいつそう著明で、リノール酸、アラキドン酸百分比、L/O比の上昇、パルミチン酸、オレイン酸百分比の下降は前値を上回った。Va群とVb群の比較ではVb群の方が、リノール酸、アラキドン酸百分比は低かった。PL分画(表6)においては、大動脈の場合と同様に、V群においてリノール酸百分比は上昇せ

ず。L/O比はⅢ群より低値を示した。

4) 腹壁脂肪組織の脂酸構成(表5)

コ食投与により起こったリノール酸百分比の低下、パルミチン酸百分比の上昇傾向は、コ食中止1カ月後ではあまり変らないか、またはやや進行するように思われるが、V群ではⅢ群に比べて、リノール酸百分比の著明な上昇、パルミチン酸、オレイン酸百分比の下降が著明で、リノール酸百分比の差は血清TG分画における差に匹敵する。Va群とVb群との比較では、Vb群の方がリノール酸百分比、L/O比が低かった以外に大きな差はない。

5) アテローム面積百分率(表7)

面積百分率で表現したアテロームの発症程度はⅢ群V群間に著明な差はなかった。

IV. 考 案

動脈硬化症における不可欠脂酸の相対的欠乏は、Lambertら²⁾、Malmrosら³⁾の実験でも示されるごとく、単なる結果ではなく原因とも考えられる。

高脂血症および不可欠脂酸の相対的欠乏等の脂質異常を示している動脈硬化症患者に、リノール酸エチルを1日15g連日経口投与したところ、T. Chol, E. Chol は約20%の低下を示し、中止後1カ月では上昇傾向を認めたのに反し、PL, TGは一定の傾向を示さなかった。この成績を「リノール酸エチル剤の臨床成績全国集計(第二報)」⁴⁾と比較すると、PL, TGはやや態度を異にし、全国集計ではPL値, TG値ともに有意に低下しているが、約 $1/3 \sim 1/4$ に上昇例がみられる。著

Table 7. Grade of atherosclerosis.

Proportion of Atheroma Area											
Grade			I			II			III		
			0 - 2.4 %			2.5 - 4.9			5.0 - 9.9		
			IV			10.0					
Group II			Group III			Group V (Ethyl linoleate)			Group VI (Dextran sulfate)		
No	%	Grade	No	%	Grade	No	%	Grade	No	%	Grade
33	3.6	II	28	3.8	II	41	9.7	III	71	5.2	III
35	8.8	III	30	2.5	II	a 42	2.0	I	72	6.1	III
36	7.6	III	31	8.5	III	43	2.3	I	73	2.3	I
39	4.4	II	37	8.6	III	44	5.7	III	74	2.2	I
40	8.5	III	32	8.2	III	b 45	7.2	III	75	5.6	III
						46	7.8	III			

者の実験対象の患者群が全国集計に比べて, P L値, T G値の低い者が多かつた点, また, リノール酸エチルの投与量が1日15gと全国集計(20~30g)より少量であつた点等によるものと思われる. 脂酸構成においては, パルミチン酸, オレイン酸各百分比の減少, リノール酸百分比, L/O比の上昇と, 正常化傾向を認めたが, リノール酸百分比, L/O比が正常値以上の高値を示した.

不可欠脂酸や不可欠脂酸を多く含む植物油がヒトの血清脂質を低下させることを報告した文献は数多いが^{5,6,7)}. Keysはcorn oilは血清Cholを上昇させると報告した. しかしKeysの実験の欠陥は, KinsellおよびSinclairにより指摘されている.

実験的高脂血症および動脈硬化症家兎にリノール酸エチルを投与するとT. Chol, PL, T G等の各血清脂質値は著明に低下し, 総脂酸および各脂質分画構成脂酸で, いずれも著明なリノール酸百分比, L/O比の上昇を認め, その値は前値を上回り, とくにE. Chol分画でその上昇が著明であつた. その反面, アラキドン酸百分比の上昇は, はなはだしいリノール酸百分比の上昇を考慮に入れても, あまりみられなかつた. 大動脈, 肝, 腹壁脂肪組織においても, リノール酸百分比, L/O比は正常家兎以上に上昇, 胸部大動脈, 肝においてはアラキドン酸百分比も上昇を示した.

不可欠脂酸はCholのtransportに必要とされており^{8,9)}. Chol linoleateあるいはChol arachidonateの増加により血清および組織のCholの蓄積の除去が期待できるが, 正常以上にリノール酸百分比の上昇を来たしたことが果して生体に有利かどうか疑問の残る点であり, 極端な例ではあるが, AviganおよびSteinberg¹⁰⁾は, ラットを固形食に20%のcorn oilを添加した食餌で飼育すると, 逆に血清および肝のCholの増量の認められることを報告している.

V.B₆はリノール酸よりアラキドン酸への転換に必要と考えられているが, 著者のV.B₆を併用した成績では, 血清の総脂酸, E. Chol分画, P L分画等において, アラキドン酸百分比はリノール酸

単独投与群よりも高く, 各血清脂質値は低く, とくにP L値の差はいちじるしかつた. 組織の脂酸構成においては, その差は著明でなく, かえつてリノール酸単独投与群の方が, アラキドン酸百分比が高い結果がえられ, 胸部大動脈のE. Chol分画, T G分画, 腹部大動脈のP L分画, T G分画, 肝のE. Chol分画, T G分画において, V.B₆併用群の方がアラキドン酸百分比の高い傾向が認められたが, 例数も少なく, 各群ごとに脂質をプールして分画を行なつていたので, 有意のものとはいえない.

リノール酸投与により, 血清脂質の低下, 血清および組織の脂酸構成において, 不可欠脂酸の相対的欠乏が改善されたにもかかわらずアテロームの回復は認められなかつた.

Millerら¹¹⁾は, 20%のhydrogenated coconut oilを含む食餌で10週以上飼育した家兎の大動脈のアテロームは, safflower oilを24週投与しても回復が認められなかつたことを報告し, 一方, Morinらは¹²⁾, ラットに20%のCholと20%のhydrogenated cocount oilを8週間投与した後, 20%の綿実油を8週間投与した群では, 冠動脈のアテロームの回復が認められたと報告している. しかし, 山田らは, V.B₆欠乏サル動脈硬化症の回復実験で, 冠動脈では極めて早期に病変が消失することを報告している.

著者の実験成績は, 大動脈のアテロームのリノール酸投与による回復の可能性を否定するだけの根拠には乏しく, さらに長期にわたり, 適当量のリノール酸を投与すれば, 回復が認められるかも知れない. しかしながら, 脂質の正常化のみでは, 沈着した脂質の除去は期待できても, 結合組織の増殖肥厚, 弾力線維の増殖等の変化は, それのみでは修復が期待し難く, 損傷の治癒促進等の他の機転の関与が必要と想像される.

以上の点より, リノール酸は一度発症した動脈硬化症の治療薬としてよりは, 予防的に使用されるべきものと考えられ, そのためには長期にわたり使用する必要があり, 一部では, リノール酸は

単に肝と血清との間でCholの分配を変えるだけであるとも考えられており¹⁰⁾、有害な過酸化脂質を作り易い点等、現在なお多くの問題を含んでいる。Sinclair⁸⁾は、文明国における虚血性心疾患や動脈硬化症の増加は、食品加工技術の「進歩？」に原因があるのではないかと示唆しており、リノール酸は薬物としてよりは、むしろ日常の生活に取り入れて考慮すべき問題であるとする。

V. 結 論

1) 動脈硬化症患者にリノール酸エチルを1日に15g経口投与し、3カ月間および投与中止後1カ月の血清脂質に及ぼす影響を観察した。血清総コレステロール、エステル型コレステロールは1カ月後に最低となり、平均低下率は約20%であったが、投与中止後には上昇傾向を認めた。燐脂質値、中性脂肪値には一定の傾向を認めず C/P比はコレステロールの変動と類似の変動を示した。血清総脂酸構成では、リノール酸百分比の著増、パルミチン酸、オレイン酸、アラキドン酸百分比の減少傾向を認め、L/O比は著明に上昇した。

2) 実験的高脂血症および動脈硬化症家兎に、リノール酸エチルを1日5g経口投与し、回復に及ぼす影響を観察した。血清脂質は著明に低下し、血清、大動脈壁、肝、腹壁脂肪組織での相対的不可欠脂酸欠乏は改善されたが、アテロームの回復は認められなかった。V.B₆の併用の効果も観察したが、有意の差は認められなかった。

3) 以上の結果より、リノール酸は治療としてよりは、むしろ予防的に用いられるべきであるとする。

第II編 デキストラン硫酸 (DS) の抗動脈硬化作用

I. 緒 言

ヘパリンはin vitro, in vivoにおいて、抗凝血性を有するのみならず、in vivoにおいて、食餌性脂血の清澄化作用をも有することが、1943年、Hahnにより発見され、その後、合成ヘパリノイドにもかかる脂血清澄化作用の存在が認められ、

DSについては、Brown, Cohenら¹³⁾により報告されている。しかし、高脂血症および、これと関連のある動脈硬化症等の疾患に臨床応用するには、その強い抗凝血作用のために制約があつたが、山田ら¹⁴⁾は、低分子、低硫黄含量のDSは抗凝血作用が弱く、脂血清澄化作用の強いことを認め、また、ヘパリンと異なり、経口投与でも十分に脂血清澄化効果および脱Chol作用が期待されることを報告した。

著者も、この抗凝血作用の少ないDSを用い、抗動脈硬化作用を臨床的ならびに実験的に、とくに脂質に与える影響を検討したので、その成績を報告する。

II. 実験対象および実験方法

1) 臨床的実験

前報と同様の基準で脳動脈硬化症の患者10例を選び、これにDS (極限粘度 0.022~0.028, S含有量17.0~20.0%, 平均分子量7000~8000) を1日450mg経口分割投与し、10例中6例には2カ月間、4例には3カ月間投与し、投与前、投与1週後、1カ月後、2カ月後、4例についてはさらに3カ月後に、いずれも早朝空腹時に採血し、血清脂質および総脂酸構成を測定し、その他に臨床所見として、自覚症状、血圧、心電図、眼底所見の変化および副作用を観察した。

2) 動物実験

前報と同様、IV群として5羽の家兎にコ食を1日100g2カ月間投与し、その後、普通の固形飼料に戻し、同時にDS (極限粘度 0.030~0.045, S含有量 3.0~6.0%, 平均分子量3500~4000) を1羽当り120mg毎日耳静脈より注射し、1カ月後屠殺して脂質およびアテローム面積の測定に供した。測定方法は前報と同じである。

III. 実験成績

A) 動脈硬化症患者の血清脂質に及ぼすデキストラン硫酸の影響

血清脂質の変動を表8、図2に示す。

1) コレステロール

投与前のT. Cholの平均値は276mg/dl、投与1

Table 8. Effect of Dextran sulfate on serum lipid and total fatty acid composition.

	Before	1 Week after	1 Month after	2 Months after
C 14 : 0	1.6 ± 0.6	1.5 ± 0.4	2.1 ± 0.6	1.9 ± 0.5
C 16 : 0	25.1 ± 4.8	26.4 ± 4.5	24.0 ± 2.3	23.1 ± 2.2
C 16 : 1	5.8 ± 1.3	6.2 ± 2.3	5.8 ± 1.7	6.2 ± 1.7
C 18 : 0	10.4 ± 2.7	10.4 ± 2.8	9.7 ± 1.1	9.7 ± 1.2
C 18 : 1	23.5 ± 2.2	24.1 ± 3.0	24.1 ± 2.6	23.7 ± 1.8
C 18 : 2	28.4 ± 5.1	25.6 ± 4.5	27.9 ± 2.9	27.9 ± 3.7
C 20 : 4	5.3 ± 1.7	5.8 ± 1.6	6.4 ± 1.9	7.4 ± 1.0
L/O	1.21 ± 0.21	1.06 ± 0.43	1.26 ± 0.23	1.18 ± 0.24
T.Chol.	276 ± 45	245 ± 49	234 ± 39	246 ± 24
E/T	72 ± 4	71 ± 5	76 ± 6	75 ± 10
E.Chol.	199 ± 39	175 ± 33	178 ± 32	184 ± 33
P.L.	223 ± 46	185 ± 27	206 ± 36	213 ± 33
T.G.	160 ± 50	143 ± 54	114 ± 36	110 ± 38
C/P	1.24 ± 0.17	1.32 ± 0.33	1.14 ± 0.21	1.15 ± 0.17

Fig. 2. Effect of Dextran sulfate on serum lipid and total fatty acid composition.

週後 245mg/dlと低下し、症例別には10例中8例が低下し、2例が上昇した。1カ月後平均値 234mg/dl、2カ月後 246mg/dlと1カ月後を最低として以後上昇傾向にあり、3カ月後の値は2カ月後よりもいずれも高かった。平均最大低下率は1カ月後で12.6%であった。E. Cholは投与前平均 199mg/dl、1週後には 175mg/dlと下降し、1カ月後は1

週後とほとんど変わらず、2カ月後には 178mg/dlと上昇し、エステル比はほとんど正常範囲内の変動であつたが、2カ月後エステル比がやや高値を示した例が10例中4例あつた。

2) 磷脂質

投与前平均 199mg/dl、1週後 175mg/dlと低下したが1カ月後、2カ月後には 178mg/dl、184mg/dlと次第に上昇傾向を認め、2カ月後に投与前値より高値を示したものが5例あり、3カ月投与例4例中2例は2カ月後よりも高値を示し、1例は下降、1例は不変であつた。

3) 中性脂肪

投与前平均 160mg/dlと高値を示したが、1週後 143mg/dl、1カ月後(114mg/dl)、2カ月後(110mg/dl)と次第に下降し、2カ月後には全例前値より低く、3カ月後も4例とも前値より低値を示し、平均最大低下率は2カ月後の31.2%であった。また投与前値の低い例では投与中にかえつて前値より高値をとる例がみられた。

4) C/P比

平均値の上では1週後やや上昇し、その後前値より低下したが、1カ月後、2カ月後にはC/P比の改善する例がやや多かった。

5) 総脂酸構成

ミリスチン酸百分比には一定の傾向なく、パルミチン酸百分比は1週後、投与前値の高い4例は下降、他はいずれも上昇したが、1カ月後、2カ月後には平均値は前値以下となつた。3カ月間投与した4例は1例を除き前値に戻る傾向がみられた。パルミトオレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸百分比には一定の傾向なく、リノール酸百分比は、平均値では投与前28.4%、1週後25.6%と下降し、1カ月後、2カ月後はともに27.9%と上昇を示し、前値に近づいたが、各症例別にみると一定の傾向を示さず、アラキドン酸は1週後上昇したものの6例、低下したものの4例で、平均値では1週後、1カ月後、2カ月後とやや上昇を示し、2カ月後には10例中8例が前値より高値を示し、3カ月後では2例はさらに上昇、2例は下降した。L/O比は投与前1.21と、先に報告した動脈硬

化症患者の平均値1.09よりも高かったが、1 週後1.06、1 カ月後1.26、2 カ月後1.18と不定の変動を示し、症例別にも一定の傾向は示さなかつた。

6) 臨床所見

頭痛、頭重等の自覚症状の改善を認めるものがあり、2 例が本薬投与初期、どうきを訴えたが、投薬を持続したところ消失し、1 例は胃症状の発現のために服用がやや困難であつた。脱毛、出血傾向は認めず、心電図、眼底等の所見も投与前後において変化を認めなかつた。

B) 家兎の実験的動脈硬化症の回復に及ぼすデキストラン硫酸の効果

1) 血清脂質 (表2)

D S を投与したⅥ群では対照群(Ⅲ群)に比し、T. Chol, PL, TG, C/P比はいずれも著明に低下し、前値以下となつた。

血清総脂酸構成では、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、リノール酸、アラキドン酸各百分比およびL/O比は、対照群より高く、パルミトオレイン酸、オレイン酸、リノレイン酸百分比は対照群より低く、総じて、前値に近づく傾向を認めた。

各群ごとにブールして測定した各脂質分画構成脂酸(表3)についてみると、E. Chol分画では、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトオレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸各百分比はⅢ群より低く、リノール酸、リノレイン酸、アラキドン酸百分比およびL/O比は高かつた。P L分画では、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトオレイン酸、リノレイン酸各百分比はⅢ群より高値を示し、リノール酸、アラキドン酸百分比およびL/O比はE. Chol分画と異なり、Ⅲ群より低値を示した。

TG分画ではⅢ群より、リノール酸、アラキドン酸百分比およびL/O比が高く、前値に戻る傾向がみられた。

N E F A分画では、パルミトオレイン酸、ステアリン酸、アラキドン酸各百分比はⅢ群より低く、リノール酸百分比およびL/O比は著明に高

く、前値を上回つた。

2) 胸部 腹部大動脈の脂酸構成 (表4, 表6)

総脂酸構成では、胸部・腹部大動脈は類似の変動を示し、パルミチン酸、パルミトオレイン酸各百分比はⅢ群より高く、リノール酸、アラキドン酸各百分比およびL/O比は低く、その他の脂酸にはあまり差がなく、血清の総脂酸構成とは著明に傾向を異にした。これらの大動脈の総脂酸構成の変化は、大動脈のE. Chol分画の変動とほぼ一致し、この分画の脂酸構成の表われであると思われる。

3) 肝の脂酸構成 (表5, 表6)

総脂酸構成では、ステアリン酸、リノール酸、リノレイン酸、アラキドン酸各百分比、L/O比はⅢ群より高く、パルミチン酸、パルミトオレイン酸、オレイン酸百分比は低く、総じて血清総脂酸構成の変動と傾向を同じくし、前値(Ⅰ群)に近づく傾向がみられた。この変動は主に肝のE. Chol分画の脂酸構成の反映と考えられる。

4) 腹壁脂肪組織の脂酸構成 (表5)

パルミトオレイン酸、オレイン酸、リノレイン酸各百分比がⅢ群より高く、パルミチン酸、ステアリン酸百分比は低く、リノール酸百分比およびL/O比はⅢ群より僅かに低く、大動脈のTG分画の脂酸構成の変動と類似の変動を示した。

5) アテローム面積百分率 (表7)

アテロームの発症程度を面積百分率で表現すると、対照群との間に著明な差は見出せなかつた。

IV. 考 案

動脈硬化症患者10例にD Sを投与し、T. Chol, E. Chol, PL, TG等の各血清脂質の平均値は低下をみたが、T. Chol, E. Cholは2 カ月後に、P L値は1 カ月後にescapeが認められ、TG値のみは1 カ月後、2 カ月後と次第に下降し、投与中、下降状態が持続した。本邦における「MD S コーワ錠の調査表集計報告¹⁵⁾」の成績では、600mg投与例で、8 週後にT. Cholが最低となり、低下率18.9%で、その後ふたたび上昇する傾向にあると報告されており、900mg投与例では低下率はやや

悪いが, escape傾向はあまり認められていない。著者の用いた 450mgでは最大低下率は12.6%で、600mg投与例と 900mg投与例の中間に位したが、escapeはすでに2カ月後にみられた。また、PL値には変化がほとんどみられず、C/P比は改善する例が多かった点等、ほぼ著者の成績と一致する。

山田ら¹⁴⁾、Cohenら¹³⁾、五島ら¹⁶⁾もDSによるT. Cholの低下は2~3週で最も著明で、4~5週でふたたび増加する傾向を報告している。脂酸構成の改善は、五島ら¹⁶⁾はみられないとしているが、著者の成績では、アラキドン酸百分比は2カ月後には10例中8例に上昇を認め、その他の脂酸およびL/O比には一定の傾向は認められなかった。アラキドン酸が動脈硬化症⁸⁾、あるいはChol代謝との関連において重視されており¹⁷⁾、はなはだ興味あることと考えられる。

Chol型実験的動脈硬化症を発症せしめた家兎にDSを投与して、回復に及ぼす効果を検討したところ、血清中の各脂質値およびC/P比は、対照群より明らかに低く、血清総脂酸構成およびそのE. Chol分画において、リノール酸、アラキドン酸百分比およびL/O比の上昇、オレイン酸百分比の下降等と、血清脂質は量・質ともに正常化傾向を認め、肝でも改善傾向を認めたが、一方、胸部・腹部大動脈では脂酸構成の改善は認められず、アテロームの発症程度にも有意の改善は認められなかった。

Grahamら、Constantinidesら¹⁸⁾はChol投与家兎にヘパリンを注射して大動脈アテロームの発症は抑制または阻止されたことを報告し、Horlickら¹⁹⁾、Mengらも同様の報告をしているが、Constantinidesら¹⁸⁾、Friedmanらはヘパリン投与による血清Chol値の低下を認めているのに対して、Horlickら¹⁹⁾はヘパリン投与群と非投与群との間に明確な差はなかったとし、Mengらはヘパリン投与群の方が血清Chol値が高かったと述べている。

また、Constantinidesらは2カ月間Cholを投与

した後、sulfated alginic acidを2カ月間投与して実験的動脈硬化症の回復に及ぼす影響を観察し、明らかな回復はみられなかったが、組織学的に僅かに改善傾向を認めたと報告し、山田らはDSをラノリン飼育家兎に投与して、アテロームの予防および治療効果をみており、行方らは酸化澱粉硫酸エステルをChol投与家兎に投与し、予防効果を報告した。

ヘパリンおよびヘパリノイドの実験的動脈硬化症に対する予防効果については多くの報告があるが、治療効果の報告は未だ少なく、確証は充分にはえられていない。著者もDSの実験的動脈硬化症に対する治療効果を、主として脂質に対する影響の面で検討したが、血清脂質にはかなりの改善を認めたのに反して、血管壁の脂酸構成およびアテロームの発症程度には改善がみられず、治療効果を確認しえなかった。

しかし、ヘパリノイドには、抗凝血作用、脂血清澄作用、脱Chol作用の他に、線溶能の助長¹⁴⁾、血管拡張作用¹⁴⁾等、動脈硬化症の予防および治療に好影響をもたらすと考えられる作用も認められており、動脈硬化症、高脂血症患者に食餌性脂血が長期にわたり持続することが知られており、脂血の持続は脂質と動脈壁の接触、さらには脂質の沈着を促進させると考えられ、脱Chol作用のみを期待すれば、早期にescape現象を認め、その効果は弱い。脂血清澄能はChol値と関係なく持続し、長期に用いても清澄能の低下することはないといわれ¹⁴⁾、動脈硬化症の予防には期待の持てる薬物と考えられる。

V. 結 論

1) 動脈硬化症患者に、デキストラン硫酸を450mg/日、2~3カ月間投与し、脱コレステロール作用は軽度で一過性であったが、中性脂肪は著明に低下し、投与中その効果は持続した。なお燐脂質値には著明な一定の傾向なく、C/P比はやや改善する例が多かった。総脂酸構成では、アラキドン酸百分比は2カ月後には10例中8例に上昇を認め、その他の脂酸およびL/O比には一定の傾向

を認めなかつた。

2) 実験的高脂血症および動脈硬化症家兎にデキストラン硫酸を 120mg/日、耳静脈より注射して、1 カ月後の回復に及ぼす影響を観察したところ、血清中の各脂質およびC/P比の低下、血清総脂酸構成およびコレステロールエステル分画脂酸構成において、リノール酸、アラキドン酸百分比およびL/O比の上昇、オレイン酸百分比の下降等、血清脂質は量・質ともに改善されたが、大動脈では脂酸構成の改善は認められずアテロームの回復も認められなかつた。

3) 以上の結果より、デキストラン硫酸は動脈硬化症の予防には期待の持てる薬物と考える。

文 献

- 1) 高畑譲二 動脈硬化症の治療にかんする研究 (第I報) 第I編 蛋白同化ステロイドの抗動脈硬化作用, 日内会誌, 54: 773, 1965. —2) Lambert, G.F. et al.: Hypercholesterolemia and Atherosclerosis Induced in Rabbits by Purified High Fat Rations Devoid of Cholesterol. Proc. Soc. exp. Biol. 97: 544, 1958. —3) Malmros, H. et al.: Atherosclerosis and Deficiency of Essential Fatty Acids. Lancet, II: 749, 1959. —4) 第10回老人病研究会報告, 昭和41年10月31日. 仙台. —5) Tuttle, E.: Fifteen Years' Study of Occult Lymphocytosis in 280 Hypercholesterolemia Patients J. Digest. Diseases, 17: 314, 1950. —6) Kinsell, L.W. et al.: Dietary Modification of Serum Cholesterol and Phospholipid Levels. J. clin. Endocr., 12: 909, 1952. —7) Ahrens, E.H., Jr. et al.: The Influence of Dietary Fats on Serum Lipid Levels in Man. Lancet, I: 943, 1957. —8) Sinclair,

- H.M.: Deficiency of Essential Fatty Acids and Atherosclerosis, et cetera. Lancet, I: 381, 1956. —9) Mukherjee, S. et al.: The Effect of The Nature of Dietay Fat on Synthesis of Cholesterol from Acetate-I-C¹⁴ in Rat Liver Slices. Arch. Biochem., 73: 359, 1958. —10) Avigan, J., and Steinberg, D.: Effects of Saturated and Unsaturated Fat on Cholesterol Metabolism. Proc. Soc. esp. Biol. 97: 814, 1968. —11) Miller, J.P. et al.: Regression Studies with Safflower Oil and Sistosterol in Rabbit Atherosclerosis. Circulat. Res., 7: 779, 1959. —12) Morin, R.J. et al.: Effect of Essential Fatty Acid Deficiency and Supplementation on Atheroma Formation and Regression. J. Atheroscler. Res., 4: 387, 1964. —13) Cohen, H. et al.: Dextran sulphate: Use as an Anticoagulant, and Action in Lowering Serum Cholesterol. Brit. med J., 2: 1023, 1956. —14) 山田弘三, 葛谷文男: ヘパリン及びヘパリノイドの臨床的応用, 最新医学, 17: 2605, 1962. —15) 相沢豊三, 中村治雄: MDS コーワ錠の臨床成績, 調査表集計報告, 興和医報, 8: 17, 1964. —16) 五島雄一郎, 中村治雄他 動脈硬化症の血漿脂肪酸, 特に脱コレステロール剤の血漿脂肪酸に及ぼす影響について, 治療, 44: 1425, 1962. —17) Kingsbury, K.J. et al.: Effects of Ethyl Arachidonate, Cod Liver Oil and Corn Oil on The Plasma Cholesterol Level. Lancet, I: 739, 1961. —18) Constantinides, P. et al.: Retardation of Atheromatosis and Adrenal Enlargement by Heparin in The Rabbit. Arch. Path., 56: 36, 1953. —19) Horlick, L. et al.: Heperin in Experimental Cholesterol Atherosclerosis in The Rabbit. Arch. Pathol., 57: 417, 1954. —20) Zöllner, N.: Thanhauser's Text Book of Metabolism and Metabolic Disorder, Second Edition. Grune & Stratton, New York, 1964.