

Pyridinolcarbamate(Anginin)의 粥狀硬化症 治療에 對한 臨床的 觀察

서울대학교 醫科大學 內科學敎室

李迎雨 · 崔允植 · 金明植 · 金大河 · 金道鎭 · 張在憲 · 李聖浩

=Abstract=

Clinical Experiences with Pyridinolcarbamate (Anginin) in the Treatment of Atherosclerosis

Y.W. Lee, M.D., Y.S. Choi, M.D., M.S. Kim, M.D.,
D.H. Kim, M.D., D.J. Kim, M.D., J.H. Chang, M.D. and S.H. Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University

Thirty five patients with atherosclerotic diseases were treated at Seoul National University with pyridinolcarbamate for 1 to 12 weeks (average 30 days) and followings were resulted.

- 1) The total cases were 7 cases of cerebral vascular accident, 25 cases of coronary heart diseases, and 3 cases of retinopathy. The ratio of male to female was 26 to 9, and the ages were between 32 and 72 years old.
- 2) The daily effective doses of pyridinolcarbamate in the majority of patients ranged from 750 mg to 1,500 mg.
- 3) In 77% of the cases, excellent or good effects were resulted and the results would be improved if the duration of treatment is further prolonged.
- 4) The major unpleasant subjective symptoms during the medication were anorexia, nausea and epigastric discomfort, which were easily controlled with antacid and reduction in dosage except one case.

緒 論

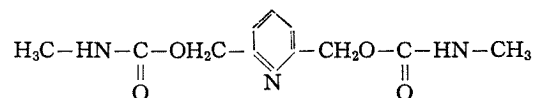
粥狀硬化症은 平均壽命의 延長, 複雜한 現代生活 및 食生活의 變化로 發生頻度가 높아지고 있는데 比하여 그 原因은 물론 治療 및 豫防에 對하여 아직 確立되지 못한 점이 많다고 하겠다.

Ross¹⁾과 Meyer²⁾等이 動脈壁內에 漿液性物質의 沈滯가 粥狀硬化症을 일으키는 機轉의 하나일 것이라고 하였으며, Shimamoto 및 여러사람^{3,4,5)}에 의해 토끼를 利用한 動物實驗에서 이를 證明하였고 또한 이러한 變化를 “動脈壁의 浮腫性 反應”이라고 表現하였다. 以外

本論文의 要旨은 1970年 11月 27日 第15回 大韓循環器學會, 學術大會에서 發表하였으며, 1972年度 文敎部學術研究助成費의 補助를 받은 것임

에 Shimamoto^{4,5)} 및 Kubota⁶⁾는 토끼에 粥腫形成物質인 cholesterol, 動物性脂肪 및 飽和性脂肪酸을 經口 投與하여 同一한 變化를 觀察할 수 있었고, 血管壁의 病變이 클 때, 低濃度로 稀釋한 bradykinin의 注射, 高分子物質等에 依해서도 같은 變化를 볼 수 있었다고 하였다.

Pyridinolcarbamate [2,6-pyridinedimethanol bis (N-methylcarbamate) · Anginin]는 1966年 Shimamoto等⁷⁾에 의하여 合成된 粥狀硬化症 治療 및 豫防劑로 그 構造式은 다음과 같다.



特性을 볼 때 물에는 잘 녹지 않으며, 若干의 苦味를 가진 無臭의 白色結晶 또는 結晶性粉末로 化學的 또는

物理的 刺戟에 의해 發生한 動脈壁의 浮腫性 反應을 抑制하는 作用이 있다고 하였다. 即, 動脈壁을 粥腫形成, 脂肪變性, 硝子變性, fibrinoid 變性 및 壞死로부터 保護한다고 하였다⁸⁾. 또한 Shimamoto等⁷⁾은 動物實驗에서 即 토끼의 耳靜脈에 bradykinin을 注入함으로 일어나는 靜脈攣縮을 緩和시키며, bradykinin, kallidin, kinin forming enzyme, kallikrein 등을 쥐, guinea pig 및 다른 實驗動物에 皮內注射하였을 때 나타나는 血管透過性亢進作用에 拮抗하여 微小循環障礙를 改善하며, 傷處로 인한 滲出物을 減少시키며, guinea pig의 egg albumin으로 인한 passive cutaneous anaphylactic reaction도 減少시켜 pyridinolcarbamate는 抗炎症 및 抗出血劑로서도 價値있음을 報告하였다.

Prednisolone 또는 dexamethasone⁹⁾ cyproheptadine^{10, 11)} nialamide, estradiol 등이 bradykinin 및 lysyl-bradykinin에 의하여 생긴 靜脈攣縮을 抑制시키는 作用을 pyridinolcarbamate도 나타내나 pyridinolcarbamate는 上記한 物質들을 治療有効用量으로 주었을 때 나타나는 副作用이 없다는 長點을 갖고 있다.

Pyridinolcarbamate의 血清 脂質 및 糖質代謝에 미치는 效果에 對하여 알려진 바가 없으나, Goto 및 Nakamura¹²⁾에 의하면 pyridinolcarbamate는 脂質移動을 抑制시키는 作用이 있거나, 遊離 脂肪酸의 esterification을 刺戟시키는 作用이 있다고 하였으며, 이러한 作用은 血中 포도당值나 insulin에 影響을 주지 않는다고 하였다.

Pyridinolcarbamate의 毒性은 상당히 낮아 mouse, rat, 家兎에 經口投與하는 境遇 LD₅₀은 mice(Swiss-Webster strain, male) 4,500 mg/kg, rats(Sprague-Dawley strain, male) 5,000mg/kg, 家兎(New Zealand strain, male) 4,250 mg/kg 이다. 妊娠한 mouse, rat, 家兎에 投與하는 境遇에도 畸形發生이나 異常障礙는 없었다.

著者들은 서울大學校 醫科大學 附屬病院 內科에서 經驗한 粥狀硬化症 患者를 對象으로 pyridinolcarbamate의 治療效果를 觀察하여 報告하는 바이다.

觀察對象 및 方法

觀察對象은 서울大學校 醫科大學 附屬病院 內科에 入院한 또는 外來 患者中 粥狀硬化症이라 診斷한 35名으로 이中 腦卒中 7例, 狹心症 14例, 冠狀動脈不全症 6例, 心筋梗塞症 5例, 網膜症 3例이며 男子와 女子는 각각 26例, 9例이었다(表 1 參考).

各 疾患의 診斷은 病歷 및 理學的 所見을 中心으로 하였으나 冠狀動脈疾患에서는 心電圖를, 網膜症에서는

Table 1. Patients of atherosclerotic diseases

Atherosclerotic diseases	No. of cases	Average ages(yrs.)	Male	Female
CVA	7	52.6	5	2
Angina pectoris	14	52.0	11	3
Coronary insufficiency	6	59.2	5	1
Myocardial infarction	5	61.2	4	1
Retinopathies	3	55.3	1	2
Total	35	56.1	26	9

*CVA: Cerebrovascular Accidents

funduscopy를 最終診斷의 方法으로 삼았다. 特히 狹心症에서는 pyridinolcarbamate가 心電圖에 미치는 效果를 보기 爲하여 Master's two step exercise test가 陽性으로 나온 患者만을 對象으로 삼았다.

Pyridinolcarbamate의 投與量은 1日 750~1,500 mg으로 副作用 與否에 따라서 增減하였으며 投與方法은 1日 3회에 나누어 食後 30분에 주었다. 投與期間은 1~12週로 平均 30日이었다.

Pyridinolcarbamate 治療效果의 判定은 優秀(+), 良好(+), 不良(-)으로 나누었으며 그 基準은 다음과 같다.

優秀—正常으로 回復

良好—正常은 아니나 상당한 好轉을 보인 境遇

不良—症狀이나 心電圖에 있어서 變化가 없거나 또는 好轉을 보이더라도 그 程度가 微微할 때

效果判定의 基準으로 삼은 症狀으로는

腦卒中—意識不明, 記憶力喪失, 言語障礙, 運動 및 知覺 麻痺.

冠狀動脈疾患—胸部疼痛 및 運動時 呼吸困難 그리고 心電圖에 대한 效果는 心筋梗塞症 및 冠狀動脈不全症에서는 安靜狀態의 心電圖를 基準으로 하고 狹心症에서는 Master's two step exercise test後의 心電圖를 基準으로 삼았다(ST-T 波의 變化를 觀察).

網膜症—出血 및 滲出物의 吸收程度.

觀 察 成 績

Pyridinolcarbamate 投與에 의한 粥狀硬化症의 治療結果, 投與用量, 投與期間 및 副作用은 表 2와 같다.

治療效果는 表 3에서와 같이 35名中 27名(77%)에서 滿足할 만한 結果를 얻었으며, 이러한 結果는 投藥을 더 繼續함으로 더욱 좋아질 것으로 생각되고 優秀한 成績은 狹心症에서 가장 많이 볼 수 있었다. 心筋梗塞

Table 2. Effects of pyridinolcarbamate in the treatment of atherosclerotic diseases

A. Cerebrovascular Accident

Case No.	Age (yrs.)	Sex	Dx.	B.P. (mmHg)	Serum cholesterol (mg%)		Doses (Tablets)	Duration (weeks)	Effects	Combined drugs	Side effect
					Before Tx.	After Tx.					
1	56	M	CH	140/80	221	246	3	8	++	—	—
2	42	M	CH	190/100	210	212	3	4	+	E	—
3	47	F	CT	130/80	224	208	3	8	+	—	—
4	56	M	CT	160/80	187	198	3	12	++	—	G I T
5	53	M	CT	180/110	212	192	4	8	+	E, R	—
6	65	F	CT	190/110	266	244	4	8	+	E, R	—
7	49	M	CT	180/120	160	176	6	6	—	E, A	—

B. Coronary heart diseases

Case No.	Age (yrs.)	Sex	Dx.	B.P. (mmHg)	Serum cholesterol (mg%)		Doses (Tablets)	Duration (weeks)	Effects		Combined drugs	Side effect
					Before Tx.	After Tx.			Sx.	ECG		
8	62	M	AP	150/100	213	203	3	8	++	++	E	—
9	50	M	AP	120/80	176	206	3	4	—	—	—	—
10	63	M	AP	130/85	324	308	3	12	+	—	—	—
11	36	M	AP	120/70	183	—	3	1	—	—	—	G I T
12	32	M	AP	130/85	216	194	3	8	+	+	—	—
13	48	M	AP	140/85	242	250	6	6	++	++	—	—
14	54	M	AP	170/100	278	284	4	8	+	—	E	—
15	53	M	AP	150/110	288	278	4	4	++	+	R	—
16	65	M	AP	150/90	136	149	3	6	—	—	—	—
17	52	M	AP	140/90	194	212	6	8	+	+	—	—
18	45	M	AP	130/85	238	213	4	8	++	—	—	—
19	40	F	AP	120/85	248	232	3	12	+	+	—	—
20	62	F	AP	180/120	275	258	3	4	+	—	E, R	—
21	67	F	AP	160/90	264	296	3	12	++	+	—	—
22	59	M	CI	130/80	241	238	6	12	++	+	—	—
23	60	M	CI	150/80	268	275	3	3	—	—	—	G I T
24	53	F	CI	160/100	165	192	3	3	—	—	E	—
25	69	M	CI	140/85	220	284	3	4	+	+	—	—
26	47	M	CI	125/80	202	215	6	8	+	—	—	—
27	67	M	CI	180/90	259	264	6	12	+	—	—	—
28	55	M	MI	155/100	285	—	3	2	—	—	—	?
29	59	M	MI	135/70	220	—	3	1	—	—	—	?
30	64	F	MI	180/105	185	175	3	12	+	+	E	—
31	63	M	MI	130/80	205	209	3	4	+	+	—	—
32	65	M	MI	130/70	270	285	3	8	+	+	—	—

症은 물론 腦卒中은 時間이 지남에 따라 自然治癒하는 傾向이 있음으로 pyridinolcarbamate의 効果判定을 할에 있어서 患者의 臨床症狀 뿐만 아니라 神經反應檢査 腦動脈撮影, 腦波檢査 等の 客觀的所見도 重要視하여

야 할 것이다.

心電圖에 대한 效果를 볼 때 25名中 12名(48%)에서 好轉을 나타냈으나 狹心症에서만 볼 때는 50%에서 變化를 볼 수 있었다(表4 參考).

C. Retinopathies

Case No.	Age (yrs.)	Sex	Dx.	B.P. (mmHg)	Serum cholesterol (mg%)		Doses (Tablets)	Duration (weeks)	Effects	Combined drugs	Side effect
					Before Tx.	After Tx.					
33	40	F	HR	170/120	167	156	4	8	+	E, R	—
34	72	M	DR	150/80	245	262	3	12	+	Insulin	—
35	54	F	DR	135/90	274	266	6	12	+	Insulin	—

*CVA=Cerebrovascular accident. Dx.=Diagnosis, B.P.=Blood pressure, Tx.=Treatment, CH=Cerebral hemorrhage, CT=Cerebral thrombosis, E=Esidrex, R=Reserpine, A=Aldomet, GIT=Gastrointestinal troubles, Sx.=Symptom, AP=Angina pectoris, CI=Coronary insufficiency, MI=Myocardial infarction, HR=Hypertensive retinopathy, DR=Diabetic retinopathy.

Table 3. Effects of pyridinolcarbamate on complaints in atherosclerotic diseases

Diseases	Excellent	Good	Poor
Cerebrovascular Accident	2	4	1
Angina pectoris	6	5	3
Coronary insufficiency	1	3	2
Myocardial infarction	—	3	2
Retinopathies	—	3	—
Total	9	18	8

Table 4. Effects of pyridinolcarbamate on ST-T change of ECG in coronary heart diseases

Diseases	Excellent	Good	Poor
Angina pectoris	2	5	7
Coronary insufficiency	—	2	4
Myocardial infarction	—	3	2
Total	2	10	13

網膜症 患者는 funduscopy 에 의해 出血 및 滲出物이 吸收되는 程度 및 時日을 中心으로 判定하였는데 이에 對한 判定은 앞으로 더 많은 患者에 投與後 하여야 할 것이다.

副作用은 35名中 4名에서 觀察할 수 있었는데 食欲不振, 惡心, 上腹部不快感이 大部分이었으며, 1例의 患者에서 投與를 中止할 程度였으나 나머지 3例에서는 用量을 줄인다든지 制酸劑를 併用함으로써 副作用을 없애거나 減少시킬 수 있었다. 患者에 따라서는 眩暈 및 心悸亢進이 드물게 나타났으나 一時的인 것이었다.

Pyridinolcarbamate 投與하는 동안에 血液檢查 및 肝機能檢查 特히 cholesterol 檢查를 投與前後를 통해 여러번 하였으나 별다른 變化는 없었으며 pyridinolcarbamate

投與로 肝 및 骨髓機能에 障礙를 주는 것 같지는 않았다. 高血壓患者에서는 血壓降下劑를 使用하였기 때문에 pyridinolcarbamate 의 血壓에 對한 效果判定이 어려우나 正常血壓患者 및 高血壓患者를 조심스럽게 관찰한 바 영향은 없는 것 같았다.

Pyridinolcarbamate 投與後 臨床症狀는 물론 心電圖所見이 完全히 正常으로 回復한 患者 1例를 紹介한다.

患者: 강○○, 61歲, 男子

主訴: 胸骨下부의 疼痛

現病歷: 約 1年 6個月 前부터 步行時나 찬물로 세수 하거나 목욕할 때 發生하는 胸骨下부의 疼痛을 呼訴하여 왔으며, 이 疼痛은 왼쪽 어깨와 팔로 放散하였으며 持續時間은 2~3分으로 安靜이나 nitroglycerine 投與로 消失되었다.

過去歷: 2年 前부터 때때로 高血壓治療을 받고 있었으며 1年前 부터는 糖尿病에 對한 治療을 받고 있었다.

家族歷: 特記事項없음

理學的所見: 發育과 營養狀態는 良好하였으며 血壓이 150/100mmHg 以外는 異常所見은 없었다.

檢查所見: 異常所見만 적으면 다음과 같다.

Serum cholesterol-213 mg%

Fasting blood sugar-320 mg%

Postprandial 2hr. blood sugar-655 mg%

Urinalysis-sugar(卅)

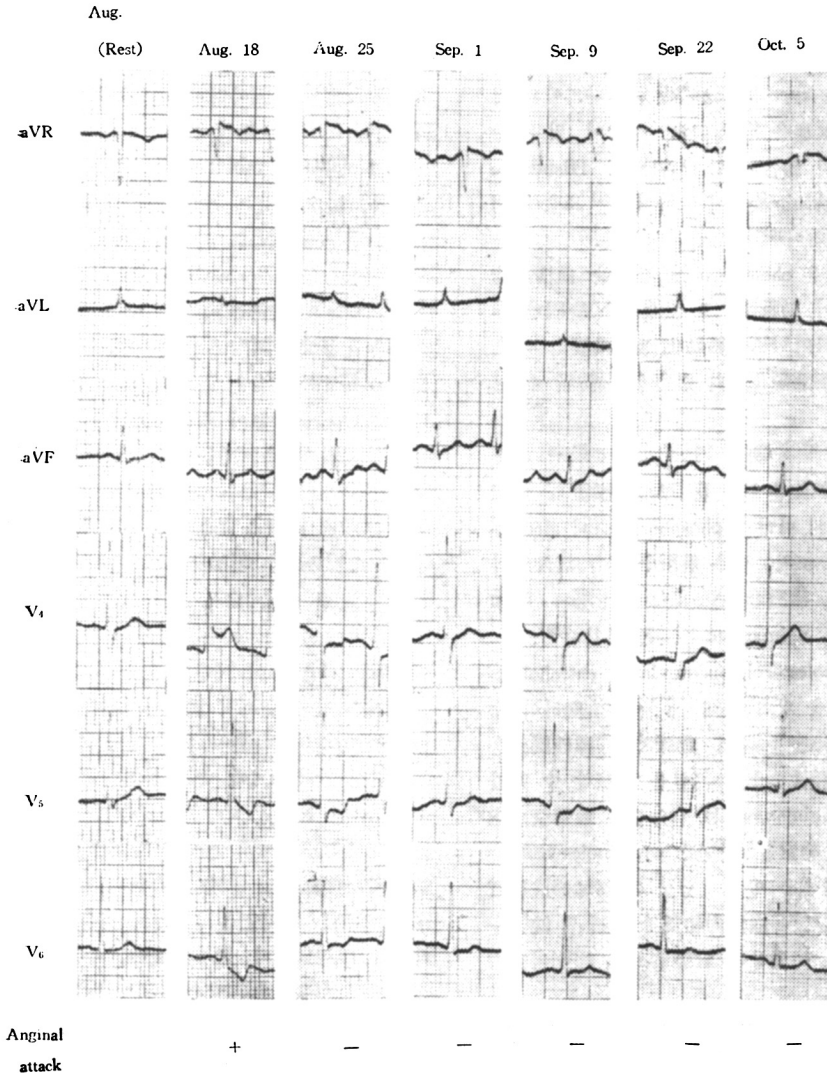
Funduscopy-Hypertensive retinopathy K-W grade II

No signs of diabetic retinopathy

心電圖所見: Pyridinolcarbamate 를 1日 3錠(750mg)씩 投與하면서 繼續 臨床症狀 및 心電圖를 觀察하였다. (表 5 參考)

8月 18日 心電圖中 “Rest”라 表示한 心電圖를 除外하고는 모두 Master's two step exercise test後 적은 것이다. 表 5에서 볼 수 있는 바와 같이 pyridinolcarbamate

Table 5. ECG findings of a case



投與 後 7日에 胸骨下部疼痛은 없어졌으나 心電圖가 完全히 正常으로 돌아 온 것은 投與後 48日 이었다.

考 按

粥狀硬化症은 죽과 비슷한 粥腫과 瘢痕組織인 硬化된 病變으로 構成되어 있는데 後者가 不可逆性인데 비하여 前者는 可逆性으로 생각된다고 하였다⁸⁾.甚하게 石灰化되고 進行된 境遇라도 大部分은 浮腫性粥腫을 갖는다. 이들 病變은 점차 進行하여 결국 粥腫의 內皮組織에 破裂이 생겨 血栓이 形成되고 動脈壁은 破

壞된다¹³⁾.

電子顯微鏡으로 볼 때 動脈壁의 傷處는 內皮組織이란 울타리를 허물어 그 結果 생긴 틈을 통해 高分子量의 lipoprotein이 動脈壁內에 沈着한다고 하였다¹⁴⁾.

Vasa vasorum이 粥腫硬化症 發生에 重要な 역할을 함은 Beja 및 Tavares⁹⁾에 의해 確實하게 되었는데 卽 vasa vasorum을 破壞시킨 쥐에 高脂肪食事を 주어도 粥腫硬化症을 豫防할 수 있었음을 보여 주었다. 電子顯微鏡에 依하면^{15, 16, 17)} vasa vasorum의 內皮細胞사이空間이 있어서 cholesterol 같은 血清內 物質의 脫出口로 생각된다고 하며 Majno 및 Palade¹⁸⁾와 Majno¹⁹⁾들

은 이러한 內皮細胞사이의 空間이 炎症物質에 依해 非正常的으로 膨脹됨을 보여 주었다. Histamine 이나 serotonin 을 局所塗布하면 vasa vasorum 으로 부터 血清과 血球들의 排出을 增加시킴을 볼 수 있는데 이러한 現象을 “histamine type leakage”라 하였다. 이와 같은 血管壁의 浮腫性反應은 家兎, 개, 원숭이 및 사람에서 시행한 실험에서 報告되고 있다^{16,17}. Histamine type leakage 는 bradykinin 投與에 依하여^{20,21} 또는 lysyl bradykinin 投與에 依하여¹⁷ 일으킬 수 있다.

粥腫硬化症의 發生은 cholesterol 을 함유한 血清內物質이 內皮組織을 넘어 動脈壁으로 浸潤함으로 인한 浮腫狀態로 부터 始作하여^{8,22}, 脂肪化 및 纖維化 됨으로, 粥腫의 治療는 粥腫硬化症의 進行을 豫防할 수 있다고 報告하고 있다.

Pyridinolcarbamate 의 粥腫에 對한 治療效果中 가장 重要한 所見은 粥腫部位를 再生한 平滑筋纖維로 代替시킨다는 것이다. 이에 따라서 phosphorylase 나 glucose-6-phosphodehydrogenase 와 같은 解糖酵素의 活性도가 pyridinolcarbamate 로 治療한 粥腫部位에 상당히 增加함을 볼 수 있었다고 Shimamoto 는 報告하였다²³.

Shimamoto²⁴는 cholesterol, endotoxin 및 catecholamine 의 生物學的作用을 알기 위해 동물에 投與하여 血管壁의 內皮細胞에 障害를 주어 動脈의 浮腫性反應은 물론 內皮下層에 浮腫性變化가 甚함을 觀察할 수 있었다고 하였다^{3,4,23}. Shimamoto 는 이와같은 血管壁傷處를 豫防할 수 있는 物質을 찾던中 pyridinolcarbamate 가 強力한 作用이 있음을 알 수 있었고, 粥腫形成物質에 依해 惹起된 動脈壁內 血清內物質의 浸潤 및 沈着을 豫防²⁵ 및 治療²⁶할 수 있음이 實驗적으로 證明되었다고 報告하고 있다.

高血壓은 動脈硬化症 및 fibrinoid 壞死 등의 腦血管變化和 同伴하여 致命的인 腦卒中 發生에 主役割을 하게 된다. 高血壓을 일으키는 angiotensin 이 內皮細胞의 透過性을 增加시킨다는 事實은 人體 및 動物實驗에서 angiotensin 投與로 多量の 血清蛋白 및 lipoprotein 이 動脈壁으로 浸潤됨으로 證明이 되었다. 또한 angiotensin 은 血管壁의 平滑筋收縮 即 高血壓을 일으킨 뿐만 아니라 內皮細胞의 收縮을 일으켜 血管壁에 浮腫을 形成하게 한다¹⁴.

血清內物質의 沈澱가 動脈壁에서 纖維素 또는 纖維素原과 같이 急히 進行되면 fibrinoid 壞死가 되며, 血清內物質과 같이 進行하면 動脈硬化症이 發生하게 된다. Fibrinoid 壞死는 Goldblatt's rabbit 의 腦, 胃, 腸, 肺, 心臟, 副腎 및 肝의 血管에 發生하는데 그 機轉은 動脈

壁의 浮腫性反應과 비슷하며 動脈壁의 tunica elastica 局所破壞는 fibrinoid 壞死에 依한다고 하였다²⁷. 即 動脈壁으로 부터 動脈瘤가 생겨 血管의 破裂을 일으킨다고 하겠다. 이와 같이 動脈內膜의 透過性增加가 動脈壁의 浮腫性反應의 病因이라면 pyridinolcarbamate 의 投與는 腦血管의 fibrinoid 壞死에 治療效果를 나타낼 수 있을 것이다. Goldblatt's rabbit 에 pyridinolcarbamate 를 投與함으로 fibrinoid 壞死의 血管變化 및 腦出血을 豫防할 수 있었음이 實驗적으로 證明되었으며²⁷, 組織化學의 檢査에 依해 pyridinolcarbamate 는 腦組織內의 alkaline phosphatase 와 神經細胞內의 acid phosphatase positive granule을 正常範圍內로 維持시켜, 毛細血管의 透過性은 물론 神經細胞機能을 正常狀態로 復歸시킨다고 한다. 그러나 Ooneda²⁸ 등이 兩側腎動脈을 狹窄시킴으로 實驗적으로 發生한 高血壓을 갖은 rat 에 pyridinolcarbamate 를 投與하면 動脈壁의 病變發生을 抑制시킬 수는 없었으나 病變의 治療는 促進시켰다고 했으며 治療機轉으로는 1) 血管透過性 增加를 抑制시키며, 2) 組織液의 動脈壁內 沈着을 正常化시킴에 依할 것이라고 하였다.

Pyridinolcarbamate 의 腦卒中에 미치는 效果에 對하여 Bronstein²⁹ 등이 16名의 患者를 對象으로 觀察한 報告에 依하면 12名에서 滿足할 만한 結果를 얻었는데, 效果는 pyridinolcarbamate 投與後 16~60日에 나타나기 始作하여 2~5個月에 가장 많은 效果를 볼 수 있었다고 하며, Kanaya 와 Horie³⁰에 依해 腦卒中患者에 pyridinolcarbamate 를 投與後 臨床症狀은 물론 腦動脈撮影, 腦波檢査 등의 客觀的 檢査를 한 바에 依하면 가장 좋은 效果는 腦動脈硬化症에서 얻을 수 있었으며, 臨床症狀은 76.2%에서, 腦波檢査에서는 71.6%에서 好轉을 보였다고 한다. 腦硬塞症患者에 發病直後 pyridinolcarbamate 를 投與한 境遇에 좋은 結果를 얻을 수 있음은 pyridinolcarbamate 가 動脈壁의 粥腫硬化性 病變에 영향을 줄 뿐만 아니라 血栓溶解作用도 있지 않을까하는 추측도 된다. 以外에 Miyao³¹ 및 Murase 等³²이 腦卒中患者에서 좋은 結果를 얻었는데 著者들이 7名의 腦卒中患者中 滿足할 만한 成績을 6名에서 얻어 다른 報告者들의 成績보다 높으나, 著者들의 境遇에는 對象患者數가 적을 뿐만 아니라 腦卒中의 自然治癒率을 治療成績에 포함시켰기 때문에 結果가 다른 것 같다.

冠狀動脈疾患에 對한 pyridinolcarbamate 의 效果는 Bronstein 等²⁹에 依하면 68%의 患者에서 臨床症狀의 好轉을 보였는데 好轉은 腦卒中에서 보다는 빨라 7~30日부터 나타나기 始作하여 1~6個月에 가장 많은 效果를 볼 수 있었다. Burch 와 De Pasquale³³에 依하면 狹

心症의 症狀은 myocardial ischemia 로 bradykinin 生成이 많아져 發生한다고 하였는데 pyridinolcarbamate 는 bradykinin 에拮抗할 뿐만 아니라 粥狀硬化症治療에 效果가 있음으로 狹心症은 물론 다른 冠狀動脈疾患의 治療에 좋은 成績을 나타낸 것으로 생각된다. Kanazawa³⁴⁾는 pyridinolcarbamate 의 冠狀動脈疾患에 對한 效果에 關한 報告들을 綜合한 바에 依하면 狹心症은 75.6%에서 冠狀動脈不全症은 45.5%에서, 急性心筋梗塞症은 87%에서 臨床症狀의 好轉을 나타냈다고 하였으며 以外에 Mizuno³⁵⁾는 冠狀動脈疾患 患者에서 77%가 效果를 볼 수 있었다고 함은 著者들의 72%의 成績과 비슷하였다. Pyridinolcarbamate 의 心電圖에 미치는 影響에 關해서는 그 成績이 상당히 多樣한데 Kanazawa³⁴⁾에 依하면 狹心症患者中 42.6%, 冠狀動脈不全症患者中 33.3%, 急性心筋梗塞症患者中 50%에서 좋은 效果를 볼 수 있었다고 하며, Mizuno³⁵⁾는 68%에서 좋은 效果를 볼 수 있었다고 함은 著者들의 成績인 狹心症患者中 50%, 冠狀動脈不全症患者中 50%, 急性心筋梗塞症患者中 60%에서 心電圖의 好轉을 볼 수 있었음과 比較할 때 큰 差異는 없었다.

高血壓 및 糖尿病으로 因한 網膜症의 發生頻도가 增加하여 成人의 視力喪失原因中 높은 頻度を 차지하고 있음에 比하여 그 治療率이 낮아 公衆保健에 重要な 問題가 되어 왔으나 pyridinolcarbamate 를 使用하여 좋은 結果를 얻었다는 報告들³⁶⁻³⁹⁾도 많으며 著者들의 境遇에는 그 對象患者가 적어 結論적으로 말 할 수는 없으나 結果는 좋았다.

Pyridinolcarbamate 는 粥狀硬化症으로 因한 下肢의 慢性閉塞性血管疾患^{26, 40-43)}에, 癩病으로 因한 足潰瘍⁴⁴⁾에, 大動脈炎^{45, 46)}에도 優秀한 效果를 나타내며 報告되어 있다.

Pyridinolcarbamate 投藥中에 나타날 수 있는 副作用으로는 大部分이 消化器障碍 (食慾不振, 惡心, 上腹部不快感 등)이었으며, 以外에 眩暈 및 心悸亢進이 나타났으나 用量을 줄인다든지 또는 制酸劑를 併用함으로 調節할 수 있었음은 著者들도 經驗할 수 있었으며, 이러한 副作用의 發生頻도는 Kanaya 및 Horie³⁰⁾의 5.1%라는 낮은 値도 있으나 Urabe⁴⁷⁾는 483名의 慢性閉塞性血管疾患患者中 21%에서 消化器障碍症狀이 있었으며 2例에서는 肝機能檢査中 S-GOT 및 S-GPT 의 上昇을 나타내며 1例에서는 全身에 疹發이 있었다고하나 著者들의 觀察에 있어서는 단지 11%에서 消化器症狀을 訴하였으나 1例만 除外하고는 쉽게 調節할 수 있었다.

結 論

서울大學校 醫科大學 附屬病院 內科에 入院한 또는 外來 患者中 粥狀硬化症이라 診斷한 35例(腦卒中 7例, 冠狀動脈疾患 25例, 網膜症 3例)에 對한 pyridinolcarbamate 의 治療效果를 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) 觀察對象으로는 男子 26例, 女子 9例이었으며 投與觀察期間은 1週 내지 12週로 平均 30日이었다.

2) 有効投與用量은 750 내지 1,500 mg 이었다.

3) 治療成績은 總患者의 77%에서 滿足할 만한 結果를 얻었으며 優秀한 成績은 狹心症에서 가장 많이 볼 수 있었다. 이러한 治療成績은 投藥時機가 症狀이 나타난지 짧은 期日內에, 또는 投藥을 長期間 繼續함으로 더 나아질 것으로 추측된다.

4) 副作用은 食慾不振, 惡心, 上腹部不快感 등의 消化器症狀이 35例中 4例에서 나타났으나 1例만 除外하고는 用量을 줄이거나 制酸劑를 併用함으로 쉽게 調節할 수 있었다.

(끝으로 本製劑인 pyridinolcarbamate (Anginin)를 提供하여 주신 日本 萬有製藥 및 權華製藥에 깊은 謝意를 表한다.)

REFERENCES

- 1) Rossle, R.: Ueber wenig beachtete Formen der Entzündung von Parenchymenten und ihre Beziehung zu Organsklerosen. Verh. dtsch. path. Ges., 27:152, 1934.
- 2) Meyer, W.W.: Die Bedeutung der Eiweissablagerungen in der Histogenese arteriosklerotischer Intimaveränderungen der Aorta. Virchows Arch. Path. Anat. 316:268, 1949.
- 3) Shimamoto, T. and Sunaga, T.: Edematous arterial reaction by adrenalin, cholesterol and its prevention by MAO inhibitors observed by electron microscopic technique. Jap. Heart J. 3:581, 1962.
- 4) Shimamoto, T., Maezawa, H., Yamazaki, H., Ishioka, T., Sunaga, T. and Fujita, T.: Edematous arterial reaction and its relationship to atherosclerosis and thrombosis. Meth. Achiev. exp. Path. 1:337, 1966.
- 5) Shimamoto, T.: The relationship of edematous

- arterial reaction in arteries to atherosclerosis and thrombosis. *J. Atheroscler. Res. (Amst.)*. 3:87, 1963.
- 6) Kubeta, A.: Edematous arterial reaction induced by various substances and its prevention. *Ochanomizu Med. J.* 13:334, 1965.
 - 7) Shimamoto, T., Maczawa, H., Yamazaki, H., Atsumi, T., Fujita, T., Ishioka, T. and Sunaga, T.: Pyridinolcarbamate, a bradykinin antagonist in veins. *Am. Ht. J.*, 71:297, 1966.
 - 8) Shimamoto, T.: An introduction to the investigation of atherogenesis, thrombogenesis and pyridinolcarbamate treatment. *Proc. of the first international symposium on atherogenesis, thrombogenesis and pyridinolcarbamate treatment. Tokyo 19-22 May, 1969.*
 - 9) Beja, M.L.M. and Tavares, J.F.: Vasa-vasorum atherogenesis. *Folia anat. (Coimbra)* 36:1, 1966.
 - 10) Isokane, N.: Inhibitor effect of oral pretreatment with pyridinolcarbamate and cyproheptadine on increased capillary permeability induced by intradermal injection of bradykinin, lysyl bradykinin, histamine and serotonin in guinea pigs. *Ochanomizu Med. J.* 13:363, 1965.
 - 11) Yamazaki, H., Sano, T. and Odakura, T.: Antagonist substance against increase in permeability of skin vessels induced by bradykinin, lysyl bradykinin, kallikrein, histamine and serotonin. *Ochanomizu Med. J.* 13:361, 1965.
 - 12) Goto, Y. and Nakamura, H.: Effect of pyridinolcarbamate on the plasma lipids and glucose in vivo. *Proc. of the first international symposium on atherogenesis, thrombogenesis and pyridinolcarbamate treatment. Tokyo. 19-22 May, 1969.*
 - 13) Constantinides, P.: *Experimental atherosclerosis. page 13, Elsevier Publishing Co. Amsterdam-London-New York, N.Y. 1965.*
 - 14) Constantinides, P.: The role of the endothelial barrier in atherosclerosis. *Proc. of the first international symposium on atherogenesis, thrombogenesis and pyridinolcarbamate treatment. Tokyo 19-22 May, 1969.*
 - 15) Shimamoto, T.: Microcirculatory aspects of atherogenesis, thrombogenesis and antiatherosclerotics. *Am. Ht. J.* 76:105, 1968.
 - 16) Shimamoto, T.: An antiatherosclerotic, pyridinolcarbamate. A microcirculatory aspect of atherogenesis and thrombogenesis. *Asian Med. J.* 10:425, 1967.
 - 17) Sunaga, T., Asaski, T. and Shimamoto, T.: Demonstration of vasa vasorum in the innermost layers of media of dog's aorta and their leakage. *Studies of the edematous arterial reaction. Jap. Circulat. J.* 31:339, 1967.
 - 18) Majno, G. and Palade, G.E.: Studies of inflammation. 1. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability, an electron microscopic study. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 11:571, 1961.
 - 19) Majno, G., Palade, G.E. and Schefel, G.I.: Studies on inflammation. II. The site of action of histamine and serotonin along the vascular tree. A topographic study. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 11:607, 1961.
 - 20) Schachter, M.: Bradykinin and other capillary active factors. In *Proceedings, I. International Pharmacology Meeting. Vol. 9, page 187, 1961.*
 - 21) Rowley, D.A.: Venous constrictions as the cause of increased vascular permeability produced by 5-hydroxytryptamine, histamine, bradykinin and 48/80 in the rat. *Brit. J. Exp. Path.* 45:65, 1964.
 - 22) Adams, C.M.W.: Atheroma lipids. *J. Atheroscler. Res. (Amst.)* 7:117, 1967.
 - 23) Shimamoto, T.: Experimental study on atherosclerosis-An attempt at its prevention and treatment. *Acta Path. Jap.* 19:15, 1969.
 - 24) Shimamoto, T.: Acute vascular endothelial reaction in reference to atherogenesis. *Asian Med. J.* 4:309, 1961.
 - 25) Shimamoto, T., Numano, F. and Fujita, T.: Atherosclerosis inhibiting effect of an anti-bradykinin agent, pyridinolcarbamate. *Am. Ht. J.* 71:1216, 1966.
 - 26) Shimamoto, T., Numano, F., Fujita, T., Ishioka, T. and Atsumi, T.: Treatment of experimental and human atherosclerosis with pyridinolcarbamate. *Asian Med. J.* 8:12, 1965.

- 27) Matsumoto, K. and Sato, K.: *Experimental hypertensive intracerebral hemorrhage. Proc. of the first international symposium on atherogenesis, thrombogenesis and pyridinolcarbamate treatment. Tokyo 19-22 May, 1969.*
- 28) Ooneda, G., Yoshida, Y., Kojimahara, M. and Fukushima, T.: *Effect of pyridinolcarbamate on arterial lesions in hypertensive rats. ibid 1969.*
- 29) Bronstein, J., Galeano, J.C. and Soutric, J.L.: *Results obtained with pyridinolcarbamate in the treatment of atherosclerosis in different sectors of the organism. ibid 1969.*
- 30) Kanaya, H. and Horie, Y.: *Statistical observation of the effects of pyridinolcarbamate on cerebrovascular disease in Japan. ibid. 1969.*
- 31) Miyao, S.: *The effectiveness of pyridinolcarbamate on cerebral circulation in patients with cerebrovascular disease. ibid 1969.*
- 32) Murase, H., Odakura, T., Tacheuchi, K., Yamazaki, H. and Shimamoto, T.: *The effect of pyridinolcarbamate on cerebral vascular diseases. ibid 1969.*
- 33) Burch, G.E. and De Pasquale, N.P.: *Bradykinin. Am. Ht. J. 65:116, 1963.*
- 34) Kanazawa, T.: *Clinical results of pyridinolcarbamate treatment in angina pectoris. Proc. of the first international symposium on atherogenesis and pyridinolcarbamate treatment. Tokyo 19-22 May, 1969.*
- 35) Mijuno, Y.: *Effects of pyridinolcarbamate treatment of coronary heart diseases. ibid 1969.*
- 36) Musini, A.: *A controlled clinical trial of pyridinolcarbamate in the treatment of thrombohemorrhagic disorders of the eye. ibid 1969.*
- 37) Kirisawa, N., Takaku, I., Chiba, M., Katsuse, T. and Goto, Y.: *Studies on diabetic retinopathy. Tohoku Med. J. in press 1968.*
- 38) Matsuo, N., Matsuo, H., Hasegawa, E. and Obuchi, Y.: *Clinical applications of Anginin in ophthalmology. I. A case of the arteriosclerotic retinopathy with the retinal venous thrombosis favorably treated with Anginin, especially the effects of Anginin on white sheathing of the retinal artery. Acta Med. Okayama 21:59, 1967.*
- 39) Takaku, I., Kisisawa, N. and Chiba, M.: *Experience with pyridinolcarbamate in diabetic retinopathy. Proc. of the first international symposium on atherogenesis, thrombogenesis and pyridinolcarbamate treatment. Tokyo 19-22 May, 1969.*
- 40) Kamiya, K.: *Clinical and experimental studies on pyridinolcarbamate. ibid 1969.*
- 41) Shimamoto, T. and Atsumi, T.: *pyridinolcarbamate, bradykinin antagonist, in patients suffering from arteriosclerosis obliterans and thromboangitis obliterans (Buerger's disease). Jap. Heart J. 6:407, 1965.*
- 42) Matsumoto, K., Sato, K. and Tanaka, S.: *Treatment of occlusive diseases of the arteries in the limbs with pyridinolcarbamate. Jap. Heart J. 7:87, 1966.*
- 43) De Soldati, L., Castro, C.M., Grilli, H. and Reussi, J.: *Clinical trials with pyridinolcarbamate on arterial circulation and blood coagulation in patients with atherosclerosis obliterans. Proc. of the first international symposium on atherogenesis, thrombogenesis and pyridinolcarbamate treatment. Tokyo 19-22 May, 1969.*
- 44) Narita, M.: *The effect of pyridinolcarbamate-experience with leprous ulceration of the sole. ibid 1969.*
- 45) Shimamoto, T.: *Reflections on biologic research. ibid, 1969.*
- 46) Kokubu, T.: *The clinical use of pyridinolcarbamate in patients with aortitis syndrome. ibid 1969.*
- 47) Urabe, M.: *Pyridinolcarbamate treatment for chronic occlusive vascular diseases of the extremities in Japan. ibid 1969.*