

実験的心筋虚血発症に与える高脂血症の影響とそれに対する L-carnitine の抑制効果

堀田 大介 吉田 茂夫* 本江 正臣
札幌医科大学内科学第2講座, *機器診断部 (主任 飯村 攻 教授)

The Effect of the Hyperlipidemia on Experimental Cardiac Ischemia and the Preventive Effect of L-carnitine to Cope with Hyperlipidemia Augmented Ischemia

Daisuke HOTTA, Shigeo YOSHIDA* and Masaomi MOTOE
*Department of Internal Medicine (Section 2) and *Division of Ultrasound
and Medical Diagnosis, Sapporo Medical College
(Chief : Prof. O. Imura)*

ABSTRACT Although it is well known that excess free fatty acids (FFA) have many deleterious effects on the ischemic heart, its mechanism has not been completely clarified.

In this study, in order to reveal the mechanism in which elevated plasma FFA augments myocardial ischemia, the effect of high plasma FFA on coronary circulation, cardiac function, and myocardial metabolism during cardiac sympathetic nerve stimulation were investigated in dog hearts with moderate coronary-constriction.

The left main coronary artery was cannulated with a Griggs-type autoperfusion cannula in 21 anesthetized open chest dogs. Coronary blood flow (CBF) was reduced to the desired level (flow reduction: 32-36%). The anterior ansa of the left stellate ganglion was isolated and stimulated with a bipolar platinum electrode at 10 V, 4 Hz, 2 msec for 5 minutes (SNSt). The hemodynamic and metabolic measurements were performed before and after the coronary constriction, and following SNSt. At the end of protocol, the transmural section of the anterior wall of the left ventricle was removed for determination of the myocardial contents of adenosine triphosphate (ATP), creatine phosphate (CP), lactate and glycolytic intermediates.

Dogs were divided into three groups, that is, i) control group (n=8): administered with saline (0.

Abbreviation	ΔK	: arterio-coronary sinus difference of potassium
FFA	ΔL	: arterio-coronary sinus difference of lactate
CAR	$\Delta L/La$: myocardial lactate extraction ratio
LMT	L/Pcs	: lactate/pyruvate ratio in coronary sinus blood
SNSt	ATP	: adenosine triphosphate
HR	CP	: creatine phosphate
mBP	G6P	: glucose-6-phosphate
DP	F6P	: fructose-6-phosphate
mCBP	FDP	: fructose-1, 6-diphosphate
CVR	DHAP	: dihydroxyacetone phosphate
LVEDP	GAP	: glyceraldehyde-3-phosphate
Max dP/dt	ANT	: adenine nucleotide translocase
of the left ventricular pressure		
MVO ₂		
: myocardial oxygen consumption		

1 ml/kg/min) and heparin (5 mg/kg), ii) IL group (n=8): Intralipid (0.1 ml/kg/min) and heparin (5 mg/kg), iii) IL+CAR group (n=5): Intralipid (0.1 ml/kg/min), heparin (5 mg/kg) and L-carnitine (200 mg/kg).

The results were as follows:

1) In the dogs with moderate coronary-constriction, the increment of plasma FFA did not change systemic hemodynamics, coronary circulation, cardiac function, ECG-ST, and myocardial metabolism (oxygen consumption; MVO_2 , arterio-coronary sinus difference of potassium; ΔK , lactate/pyruvate ratio in coronary sinus blood; L/Pcs), in comparison with those in control group.

2) After SNS_t in the control group, a slight increase of CBF and a decrease of coronary vascular resistance (CVR) occurred. An increase of Max dP/dt was observed, while no significant difference was found in systemic hemodynamics, coronary circulation and cardiac function either before or after SNS_t.

On the other hand, in the IL group, significant decreases of mean blood pressure, CBF, and Max dP/dt, and increases of CVR and left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP), were observed. Out of 8 dogs, 4 cases showed an ST elevation like those observed in myocardial infarction, and 2 cases of remarkable ST depression. Following SNS_t, release of potassium and lactate from myocardium was apparently augmented in this group.

3) In the IL+CAR group, the deleterious effects of excess FFA on coronary circulation were observed. Cardiac function, and myocardial metabolism as described above were almost completely prevented with L-carnitine. All cases in the IL+CAR group had only ECG-ST changes. Furthermore, L-carnitine also prevented the decrease of ATP and CP, and remarkable storage of lactate, as well as considerable accumulation of G6P, F6P and GAP due to excess FFA.

From these findings, it was clarified that under the condition of moderate coronary-constriction, high FFA did not exacerbate myocardial ischemia, but was apparently aggravated following SNS_t. A remarkable decrease of intramyocardial high energy phosphates and an accumulation of lactate were also discovered. These deleterious effects of excess FFA on myocardial ischemia were almost completely improved by the administration of L-carnitine. Therefore, it was suggested that the harmful effects of excess FFA on myocardial ischemia were mainly related to the inhibition of adenine nucleotide translocase by long chain acyl CoA.

(Received January 16, 1988 and accepted March 28, 1988)

Key words: Excess free fatty acids, Myocardial ischemia, Cardiac sympathetic nerve stimulation, Cardiac function, Myocardial metabolism, L-carnitine

1 緒 言

高脂血症中、とくに高遊離脂肪酸血症(高 FFA 血症)が心筋虚血の増悪因子となる可能性は、従来からしばしば指摘されてきた^{1,2,4-9)}。しかし、これには反論³⁾もあり、高 FFA 血症が直接的な増悪因子となり得るか否かについては、必ずしも一定した見解はなく、詳細は未だ不明のままに残されている。一方、狭心症発作発症に限れば、これに交感神経系がかなり重要な役割を果たしていること¹⁰⁾は事実であろう。当教室では、この視点から交感神経系の意義を種々の角度から検討してきた。その結果、実験的冠動脈狭窄犬を用いて、冠

血流量を 30%程度(軽度)減少させても心筋虚血は発現しないが、これに左星状神経節の電氣的刺激による心臓交感神経刺激(SNS_t)を加えると、心筋虚血が発症しうること¹¹⁻¹⁴⁾などを明らかにしてきた。そこで、本研究ではこのモデルを用い、第一に従来の軽度冠動脈狭窄時の心筋に、高 FFA 血症がいかなる影響を与えるかをまず検討した。第二には、これに SNS_tを加えた際の心筋虚血発症に、果して高 FFA 血症が虚血促進効果を示すか否かについて、そして第三に、この機序解明の一端として、FFAの代謝を改善する¹⁵⁻¹⁹⁾とされる L-carnitine が冠狭窄、高 FFA 血症、SNS_t下の心筋虚血発症にいかなる効果を示しうるかについて、検

討した。

2 対象および方法

2.1 実験標本の作製

体重8~15 kgの雑種成犬21頭を用い、教室既報の方法²⁰⁾(Fig. 1)に従い、pentobarbital sodium 30 mg/kgの静脈麻酔後、Harvard型陽圧人工呼吸器装着下に胸骨縦切開にて開胸し、心膜切開後、心を懸垂して、左冠動脈主幹部(LMT)を剝離し、LMTの下に縫合糸を通し、次いでheparin sodium 5 mg/kgの投与後、右腕頭動脈よりGriggs型二重管cannulaをLMTに挿入し、前述の縫合糸にて血管外より結紮固定し、左冠動脈の自己動脈血灌流回路を作製した。本回路により、左冠動脈への血流は大動脈起始部に位置する二重管cannulaの先端部側孔から入り、体外回路を経てLMTへと流入する。また、以上の回路上には圧transducer(日本光電MPU-05型)、特殊狭窄用clip、及び冠血流量測定用矩形波電磁流量計(日本光電MF26)を

設置した。一方、右心耳を経て冠静脈洞に内径5 mmのpolyethylene tubeを挿入し、他端を左鎖骨下静脈に接続した。さらに、心尖部寄りの左室前壁から左心室腔内へと、大腿動脈より大動脈内へ、それぞれcatheterを挿入し、いずれも他端を圧transducer(前述)に接続した。また、以上の操作と並行して左星状神経節前枝を剝離し、白金双極針を刺入した後、これらをrubber片にて包み、白金双極針はisolator(日本光電SS 230J)を介し電気刺激装置(日本光電SEN-3201)に連結した。この装置により、前記神経節前枝に4 Hz、10 V、2 msec durationの矩形波電気刺激を5分間加えられるようにした。

以上の操作後、大動脈圧、左冠動脈圧、左室内圧とその一次微分曲線(dP/dt)、左冠動脈血流曲線、並びに心電図第II誘導を多用途記録装置(日本光電8 channel RM-85)を用いて同時記録した。

2.2 各parameterの計測

左冠動脈血流量(coronary blood flow: CBF)は、

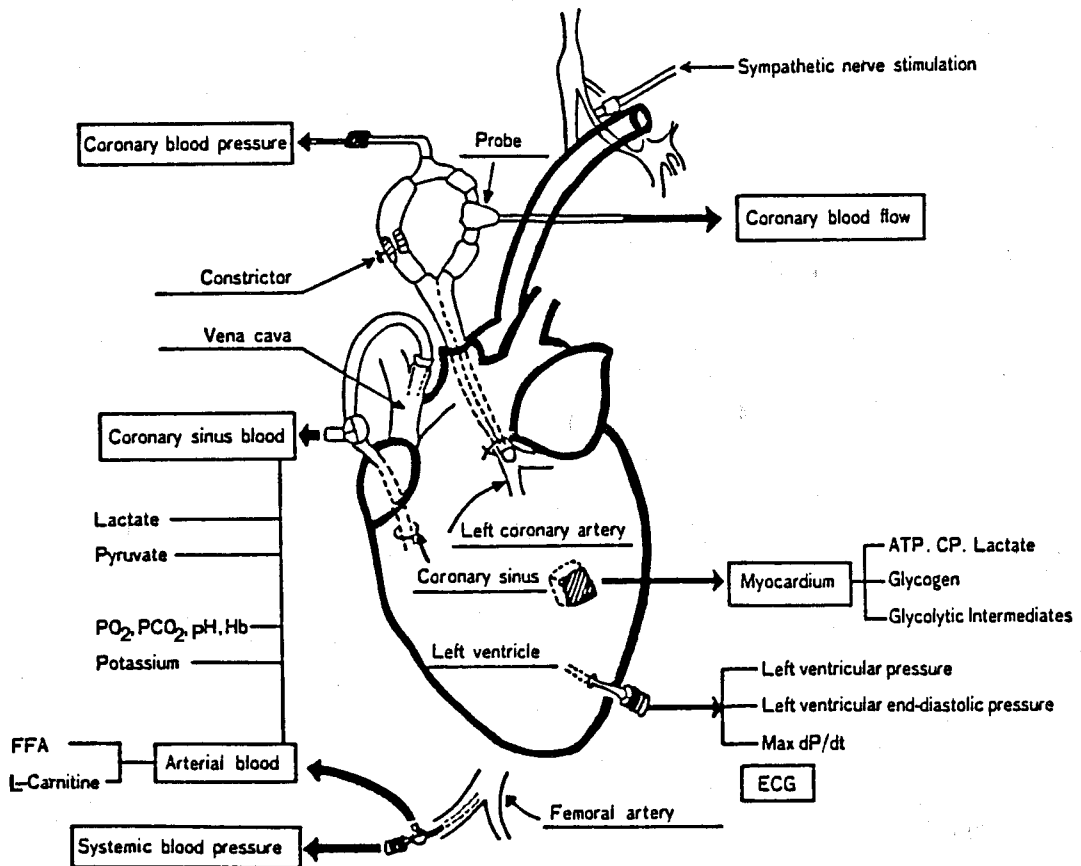


Fig. 1 Schematic representation of the experimental preparation (cited from Iimura¹¹⁾)

左冠動脈血流曲線を planimeter を用いて計測し、毎分左室心筋 100 g 当たりの流量 (ml/min/100 g) として算出した。また、各圧曲線から平均体血圧 (mean systemic blood pressure: mBP, mmHg)、冠動脈圧 (mean coronary blood pressure: mCBP, mmHg)、及び左室圧一次微分の最大値 (Max dp/dt, mmHg/sec) を計測した。更に、冠血管抵抗 (coronary vascular resistance: CVR, units) は、冠拡張期血圧を CBF で除して算出した。心電図第 II 誘導からは、心拍数 (HR, beats/min) と ST 偏位 (mm) を求めた。また、Double Product (bpm・mmHg) は、心拍数と収縮期体血圧の積より算出した。

2.3 実験プロトコール

上記標本作製後約 20 分間放置し、全身及び冠血管動態が安定し、かつ人工呼吸器の調節により動脈血ガス分析値が正常範囲内になっていることを確認してから、実験動物を以下の 3 群に分けて実験を開始した。

すなわち、

1) saline 0.1 ml/kg/min と heparin 5 mg/kg のみを投与した対照群 (control 群; n=8),

2) Intralipid (IL) 0.1 ml/kg/min と heparin 5 mg/kg を同時投与した IL 群 (n=8),

なお、Intralipid (大塚製薬社製) の成分は以下の通りである。

- i 大豆油 100 g/L
- ii 卵黄 lecithin 12 g/L
- iii glycerine 25 g/L

3) 2) の投与開始と同時に L-carnitine 200 mg/kg 一回静注を加えた IL+CAR 群 (n=5)、以上の 3 群とし、上述薬剤投与開始後 20 分間を安定化の期間としてとった。次いで、前述の狭窄用 clip を用いて、3~5 回において体外循環回路を段階的に狭窄 (1 回の狭窄毎に 3 分間放置) し、目的とした CBF 値を得てから更に 5 分間放置した。血行動態が安定したことを確認した後、SNSt (4 Hz, 10 V, 2 msec duration) を 5 分間施行した。冠狭窄前、後、SNSt 後それぞれについて、いずれもその期間の終了直後の時点で前述の心・循環諸指標に加え、以下の諸量を測定した。

すなわち、冠静脈洞-左鎖骨下静脈回路上の側管と、大腿動脈カテーテルの側管から、冠洞静脈血及び動脈血を同時採取し、PO₂、PCO₂、pH を血液ガス分析装置 (Denmark Radiometer 社製 BMS-MK2)、乳酸、ビルビン酸、血清カリウム、FFA を既報の方法¹⁴⁾にて、また血糖を glucose oxidase 法により、血清 L-carnitine を Marquis and Fritz の方法³⁷⁾により測定した。

更に、SNSt 終了時の採血直後に可及的速やかに、左心室前壁の心筋を貫壁性に摘出し、これを予め液体窒素にて冷却した Wallenberger's clamp で圧延、心筋を内外層に分離して液体窒素中に保存し、後日、ATP、creatine phosphate (CP)、glycogen 及び解糖系中間代謝産物含量を酵素法³⁴⁾により測定した。

2.4 統計処理

本研究における各測定値は、平均値±標準誤差で示し、推計学的検定は Student's t-test を用い、有意水準を p<0.05 とした。また、本論文に用いた省略語を一括して脚注に示した。

3 成績

3.1 動脈血 FFA 濃度と血清 carnitine 濃度の経時的推移

動脈血 FFA 濃度は、Fig. 2 左図に示すごとく、Intralipid 0.1 ml/kg/min を投与した IL 群及び IL+CAR 群各々において、投与前 (control), 322±44, 604±77 μEq/L、投与 20 分後は 2942±427, 3017±449 μEq/L と明らか (p<0.01) に上昇した。その後は、両群とも実験過程を終了しえた約 50 分間にわたり、ほぼ 2000 μEq/L 以上の level を保持した。また、Intralipid 非投与の対照群 (control 群) では、動脈血 FFA 値は、冠動脈狭窄時、及び SNSt 施行時にもほぼ一定のまま推移し、500 μEq/L 以内にとどまった。

次に、血清 free carnitine 濃度の推移を Fig. 2 右図に示す。L-carnitine 200 mg/kg を一回静注した IL+CAR 群では、投与前 20.4±3.2 nmol/ml から投与後 2700.5±109.5 nmol/ml へと著明 (p<0.01) に上昇し、その後も 2000 nmol/ml 以上を維持した。これに対し、L-carnitine 非投与の control 群及び IL 群の両群は、ともにその濃度が 50 nmol/ml 以下で、ほぼ一定した値を保ちながら経過した。また、各 3 群間における血糖値については、経過を通して有意な変化は認められなかった。

なお、各 3 頭で検討した IL 群、IL+CAR 群における IL 投与後の serum FFA/albumin 比の平均値は、ともに 5.6 であった。

3.2 冠動脈狭窄の影響

Control 群、IL 群、IL+CAR 群の体循環、冠循環、心機能に対する冠動脈狭窄の影響を一括して Table 1 に示す。

3.2.1 血行動態 (HR, mBP, double product; DP) に対する影響

各群とも、HR は冠狭窄後も著変をみなかったが、

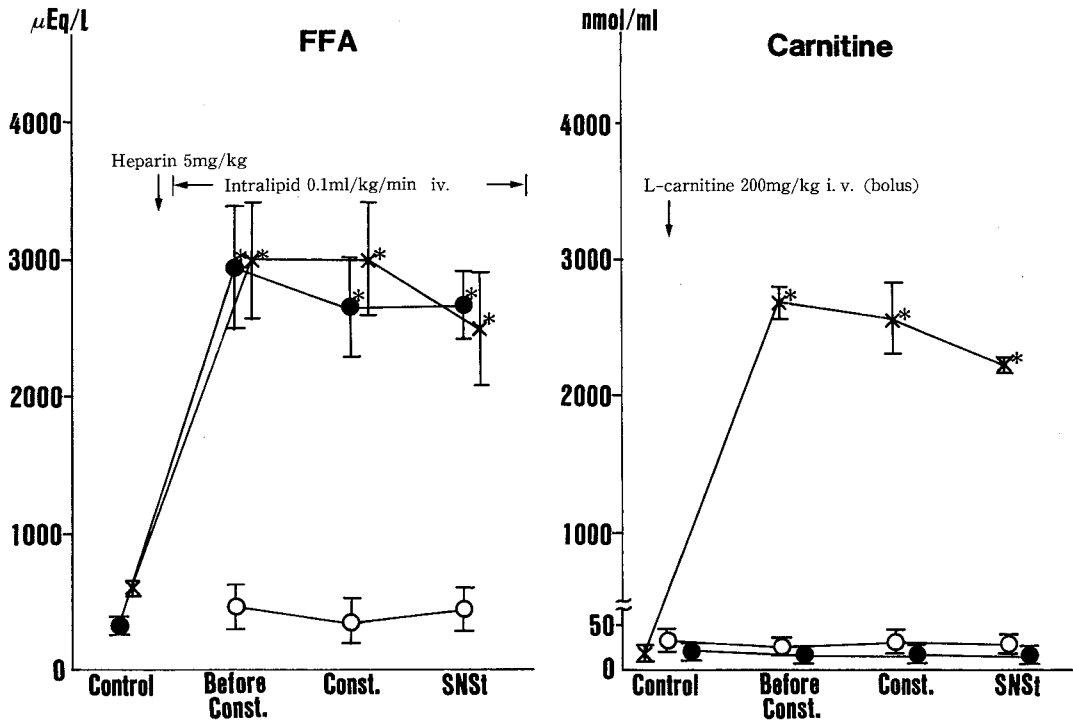


Fig. 2 Time course of arterial free fatty acid concentration (left panel) and of carnitine concentration (right panel) in control, IL, and IL+CAR groups.

Const. : coronary constriction

SNSi : cardiac sympathetic nerve stimulation with electrical stimulator.

○—○ : Control Group.

●—● : IL Group (Intralipid 0.1 mg/kg/min+heparin 5 mg/kg i.v.)

×—× : IL+CAR Group (Intralipid 0.1 mg/kg/min+heparin 5 mg/kg +L-carnitine 200 mg/kg i.v.)

*: $p < 0.01$ significant difference from the period before infusion

mBPは冠狭窄後にやや低下し、その結果、double product(DP)は3群とも同様に減少した。ただし、HR、mBP、DPともに冠狭窄前・後の各時点では3群間に有意差をみなかった (Table 1 上段)。

3・2・2 冠循環動態 (CBF, mCBP, CVR) に対する影響

冠狭窄前の CBF は control 群, IL 群, IL+CAR 群がそれぞれ 76.8 ± 7.9 , 77.5 ± 8.1 , 84.2 ± 11.2 ml/min/100 g を示し、3群間に推計学的な有意差は認められなかった。一方、冠動脈血流量の減少率(冠狭窄率)は上述3群がそれぞれ 35.8 ± 4.1 , 33.2 ± 5.5 , $32.8 \pm 4.9\%$ となり、32~36%のほぼ近似した値が得られ、3群間の狭窄率に有意差はなかった。mCBPは、各群とも冠狭窄後に低下した。冠動脈拡張期圧を CBF で除して得られた CVR 値は冠狭窄前後で、control 群が 0.80 ± 0.06 から 0.67 ± 0.06 units と狭窄により減少し

たのに対し、IL 群, IL+CAR 群では、ほぼ不変かまたは増加の傾向にあった。しかし、これらの変化も mCBP 同様3群間に有意差は認められなかった (Table 1 中段)。

3・2・3 心機能 (左室 Max dP/dt, 左室拡張終期圧: LVEDP) に対する影響

左室 Max dP/dt は、冠狭窄により3群ともに減少したが、3群間では有意差を認めなかった。また、冠狭窄前後の LVEDP の変化値にも3群間に有意差を認めなかった (Table 1 下段)。

3・2・4 心電図の ST 偏位

Fig. 3 に各症例の ST 変化を示す。Control 群では8例中3例が軽度の低下、他の5例は不変ないしは極く軽度の低下、IL 群は8例中1例が2.5 mm の低下を示し、3例が軽度低下、他は不変、IL+CAR 群は5例中1例のみわずかな低下となり4例が不変であった。ちな

Table 1 Effect of coronary constriction on systemic and coronary hemodynamics, and cardiac function in dog hearts.

Group	Period	HR (bpm)	mBP (mmHg)	DP (bpm·mmHg)
Control Group (n=8)	Before Const.	149.6±5.3	89.0±5.3	16912±1140
	Constriction	145.9±6.2	70.1±5.0 ^A	13699±1463 ^A
IL Group (n=8)	Before Const.	132.0±8.7	76.5±7.0	13090±1568
	Constriction	135.4±8.6	72.3±8.4	12626±1674
IL+CAR Group (n=5)	Before Const.	139.4±13.6	85.2±7.6	15139±2014
	Constriction	136.8±13.5	79.3±9.3	13900±1948

Group	Period	mCBP (mmHg)	CBF (ml/min/100 g)	CVR (units)
Control Group (n=8)	Before Const.	64.4±4.3	76.8±7.9	0.80±0.06
	Constriction	38.2±5.2 ^A	50.2±7.8 ^A	0.67±0.06
IL Group (n=8)	Before Const.	58.2±6.4	77.5±8.1	0.70±0.09
	Constriction	38.5±5.2 ^A	50.7±6.5 ^A	0.70±0.13
IL+CAR Group (n=5)	Before Const.	71.3±5.5	84.2±11.2	0.79±0.12
	Constriction	54.2±4.3 ^A	58.1±11.0 ^A	0.89±0.18

Group	Period	Max dP/dt (mmHg/sec)	LVEDP (mmHg)
Control Group (n=8)	Before Const.	4991.0±567.6	4.0±0.7
	Constriction	4043.3±438.6 ^A	4.4±0.6
IL Group (n=8)	Before Const.	3850.1±503.7	3.3±0.5
	Constriction	3618.1±459.4	3.3±0.7
IL+CAR Group (n=5)	Before Const.	3651.4±499.7	2.4±0.8
	Constriction	2992.6±205.9	2.2±0.8*

^A: p<0.05 vs Before Const. Period

*: p<0.05 vs Control Group

(Mean±S. E.)

みに各群の狭窄前後における ST 低下の平均は, control 群が, -0.50 ± 0.16 mm, IL 群 -0.56 ± 0.32 mm, IL+CAR 群 -0.20 ± 0.18 mm であった. しかし, IL 群の 1 例を除けば, いずれの変化も高度の虚血性変化を示すものではなく, また, ST 変化の平均値は 3 群間で推計学的に有意な差とはならなかった.

3・2・5 冠動・静脈血よりみた心筋代謝 (MVO_2 , 冠動・静脈血 K 較差, 冠動・静脈血乳酸較差, 心筋乳酸摂取率及び冠洞静脈血乳酸・ピルビン酸比) に対する影響

Table 2 に示すごとく, MVO_2 は, 3 群とも冠狭窄後 CBF の低下に伴って有意に低下した. また, 冠動・静脈血 K 較差 (ΔK) も同様に, 3 群とも冠狭窄により減少したが, MVO_2 とともにこれらの低下には 3 群間に有意差を認めなかった.

一方, 乳酸代謝について, 冠動・静脈血乳酸較差 (ΔL) は, IL+CAR 群の狭窄前値が control 群より有意 ($p < 0.05$) に低く, 冠狭窄により control 群, IL+CAR 群が共に増加したのに対し, IL 群では減少を示した. また, 心筋乳酸摂取率 ($\Delta L/La$) では, ΔL 同様冠狭窄により IL 群では減少の程度が強く, この群の狭窄

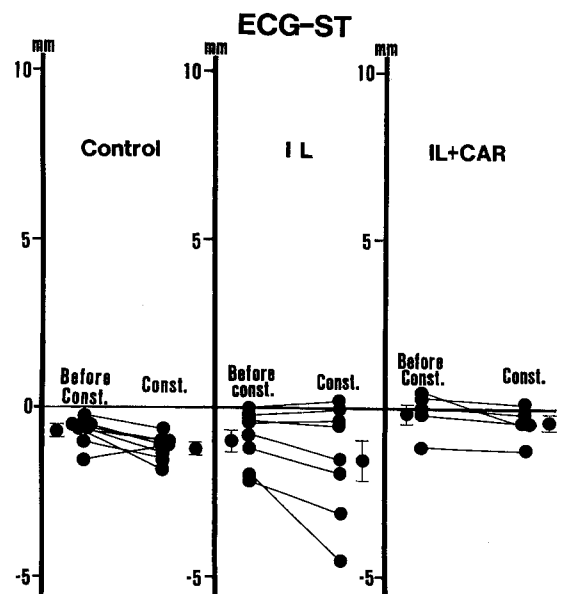


Fig. 3 Effects of coronary constriction on the ECG-ST in the three groups.

●: mean±S. E.

Abbreviation is referred to footnotes and Fig. 2.

後の値はcontrol群のそれより有意 ($p < 0.05$) な低値となった。冠洞静脈血乳酸・ピルビン酸比(L/Pcs)は、冠狭窄後3群ともに上昇し、control群、IL群では有意 (共に $p < 0.05$) な上昇となった。

3・3 SNStによる影響

次に冠動脈狭窄犬に対するSNStの影響について述べる。まず、体循環、冠循環、心機能に対する影響を一括してTable 3に示す。

3・3・1 体循環 (HR, mBP, DP) に対する影響

Table 3 上段に示すように、SNStによりHRはほぼ不変ないし軽度増加、mBPは低下、DPは減少を示し、IL群で、mBPの低下が明らかであった。しかし、SNSt前後のHR, mBP, DP値には、3群間で有意差を認めなかった。

3・3・2 冠循環動態 (CBF, mCBP, CVR) に対する影響

CBFに関しては、Table 3 中段に示すごとく、SNSt

Table 2 Effect of coronary constriction on myocardial metabolism in dog hearts.

Group	Period	MVO ₂ (ml/min/100 g)	ΔK (mEq/L)	ΔL (mM)	ΔL/La	L/pcs
Control Group (n=8)	Before Const.	8.4±0.8	0.18±0.12	1.38±0.12	0.25±0.04	20.7±2.1
	Constriction	6.1±0.6 ^A	0.12±0.07	1.45±0.40	0.22±0.04	27.0±2.4 ^A
IL Group (n=8)	Before Const.	10.2±1.2 [▲]	0.08±0.03	1.03±0.45	0.14±0.04	25.4±3.5
	Constriction	7.9±1.4 ^A	-0.08±0.26	0.51±0.19*	0.08±0.02*	38.1±5.9 ^A
IL+CAR Group (n=5)	Before Const.	6.7±0.5	0.32±0.32	0.69±0.34*	0.10±0.05*	21.3±4.3
	Constriction	5.0±0.4 ^A	0.06±0.11	0.91±0.28	0.11±0.02	23.1±3.3

^A: $p < 0.05$ vs Before Const. Period

*: $p < 0.05$ vs Control Group

(Mean±S.E.)

[▲]: $p < 0.05$ vs IL+CAR Group

Table 3 Effect of cardiac sympathetic nerve stimulation on systemic and coronary hemodynamics, and cardiac function in the dog hearts with coronary constriction.

Group	Period	HR (bpm)	mBP (mmHg)	DP (bpm·mmHg)
Control Group (n=8)	Constriction	145.9± 6.2	70.1± 5.0	13699±1463
	Const.+SNSt	147.3± 7.1	69.4± 6.2	13450±1260
IL Group (n=8)	Constriction	135.4± 8.6	72.3± 8.4	12626±1674
	Const.+SNSt	142.3±11.2	61.4±10.0 ^B	11554±2017
IL+CAR Group (n=5)	Constriction	136.8±13.5	79.3± 9.3	13900±1948
	Const.+SNSt	137.6±15.0	67.9± 5.7	12257±1646

Group	Period	mCBP (mmHg)	CBF (ml/min/100 g)	CVR (units)
Control Group (n=8)	Constriction	38.2±5.2	50.2± 7.8	0.67±0.06
	Const.+SNSt	35.9±6.0	51.9± 9.2	0.58±0.05
IL Group (n=8)	Constriction	38.5±5.2	50.7± 6.5	0.70±0.13
	Const.+SNSt	34.3±6.5	35.9± 3.8 ^B	0.81±0.12
IL+CAR Group (n=5)	Constriction	54.2±4.3	58.1±11.0	0.89±0.18
	Const.+SNSt	47.9±2.9	47.8± 8.0	0.89±0.15*

Group	Period	Max dP/dt (mmHg/sec)	LVEDP (mmHg)
Control Group (n=8)	Constriction	4043.3±438.6	4.4±0.6
	Const.+SNSt	4673.1±533.2	5.0±1.0
IL Group (n=8)	Constriction	3618.1±459.4	3.3±0.7
	Const.+SNSt	3015.5±660.2*	6.3±1.2 ^{B▲}
IL+CAR Group (n=5)	Constriction	2992.6±205.9	2.2±0.8*
	Const.+SNSt	3411.6±319.7	2.6±1.0

^B: $p < 0.05$ vs Constriction Period

*: $p < 0.05$ vs Control Group

[▲]: $p < 0.05$ vs IL+CAR Group

(Mean±S.E.)

により control 群は 50.2 ± 7.8 から 51.9 ± 9.2 に、IL+CAR 群は 58.1 ± 11.0 から 47.8 ± 8.0 ml/min/100 g と前者で不変、後方でやや低下となったのに対し、IL 群では 50.7 ± 6.5 から 35.9 ± 3.8 ml/min/100 g への減少となり、この減少度は control 群の不変に対し有意 ($p < 0.05$) な減少となった (Fig. 4 左). 次に mCBP は、SNSSt により 3 群ともにやや低下したが有意な変化とはならず、また、3 群間における差違も明らかではなかった.

また、SNSSt による冠血管抵抗の変化 (Fig. 4 右) は、control 群で -0.09 ± 0.04 units の減少を示したのに対し、IL 群では $+0.11 \pm 0.04$ units の増加となり、明らか ($p < 0.05$) に両群間では態度を異にしていた。つまり、高 FFA 血症時には SNSSt により冠血管抵抗の増大する所見が示された。一方、IL+CAR 群では SNSSt により 0.00 ± 0.09 units とほぼ不変であり、control 群とは有意差なく、IL 群とは相違が認められた。すなわち、IL 投与下では、L-carnitine 併用により、SNSSt による Δ CVR の明らかな増加は抑制された。

3.3.3 心機能 (左室 Max dP/dt, LVEDP) に対する影響

左室 Max dP/dt は、control 群及び IL+CAR 群が SNSSt によりやや増加するのに対し、IL 群では減少した (Table 3 下段). Fig. 5 の左に示すごとく、SNSSt による Max dP/dt の変化値、 Δ Max dP/dt は、control 群で $+629.9 \pm 436.5$ となるのに対し、IL 群では -602.6 ± 427.2 となり、control 群とは明らか ($p < 0.05$) に態度を異にした。他方、IL+CAR 群の Max dP/dt は SNSSt により control 群と同様に増加したが、その程度は control 群、IL 群と推計学的な有意差を示さなかった。すなわち、Max dP/dt よりみた左室収縮能は、SNSSt により control 群では上昇するが高 FFA 血症下では低下し、この状態に L-carnitine を併用すると高 FFA 血症の効果が少なくとも一部除去されることが示唆された。

一方、LVEDP (Table 3 下段, Fig. 5 右) は、SNSSt により 3 群ともに上昇したが、IL 群でその上昇は明らか ($p < 0.05$) であり、L-carnitine 併用によりこの上昇は抑制された。つまり、SNSSt 下では、IL 群で、

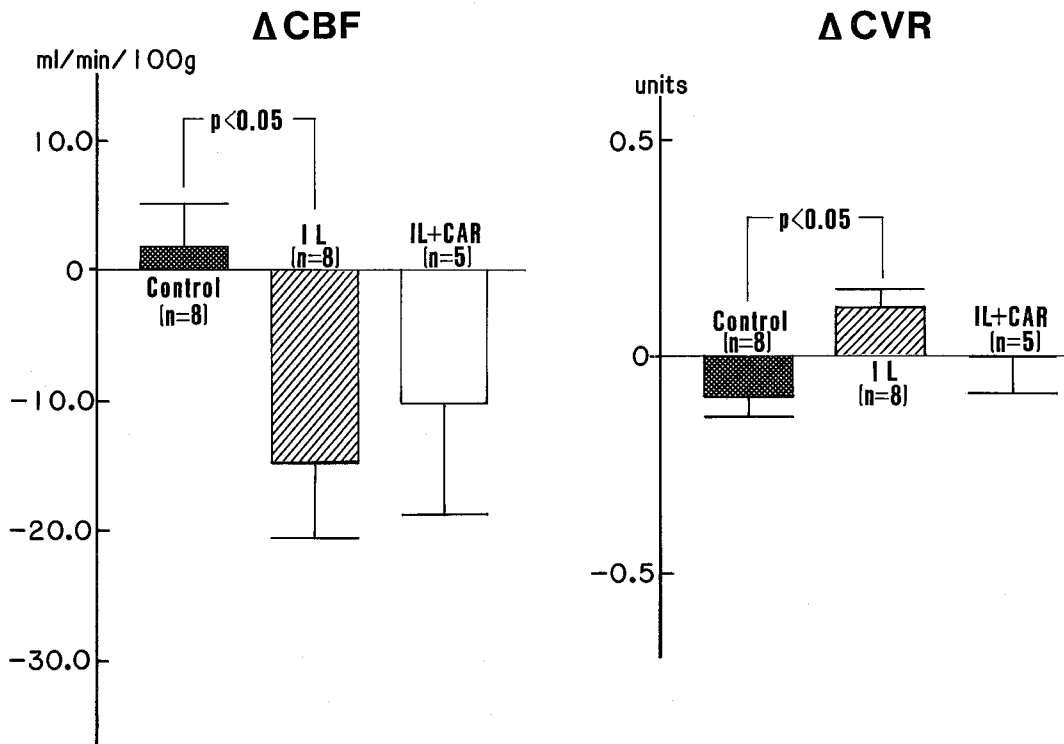


Fig. 4 Effects of cardiac sympathetic nerve stimulation on the changes of coronary blood flow (left panel) and coronary vascular resistance (right panel) in the coronary-constricted dog hearts.

Abbreviation is referred to footnotes and Fig. 2.

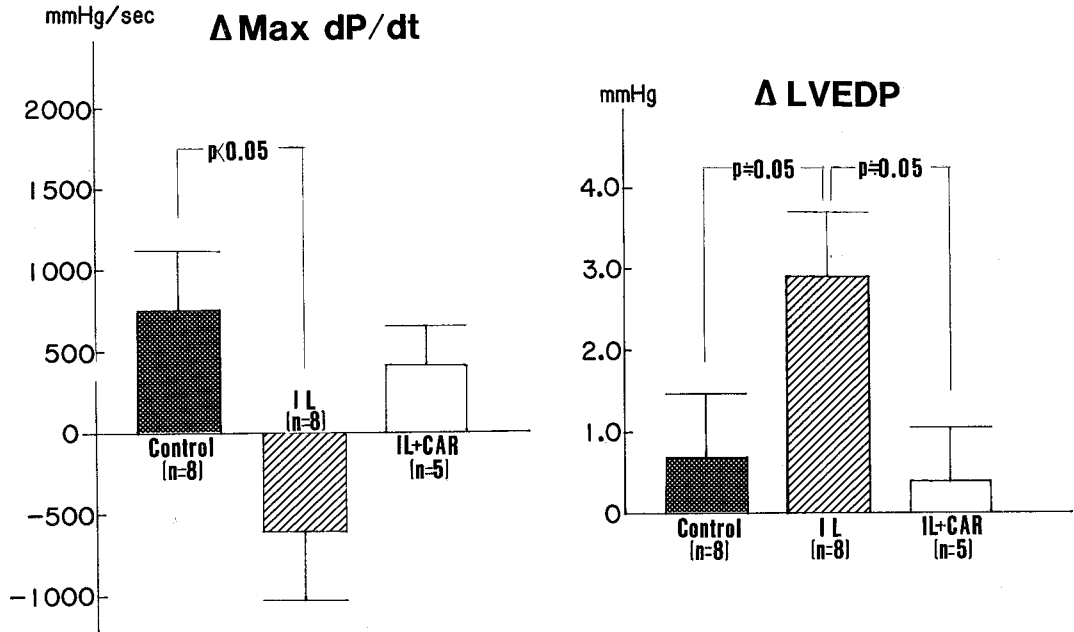


Fig. 5 Effects of cardiac sympathetic nerve stimulation on the changes of left ventricular end-diastolic pressure (right panel), and of Max dP/dt of left ventricle (left panel) in the coronary-constricted dog hearts. Abbreviation is referred to footnotes and Fig. 2.

LVEDP からみた拡張障害がより著明なことが示された。

3.3.4 心電図の ST 偏位

本研究で用いた 30% 程度の冠狭窄犬に SNSSt を加えると、control 群では 8 例中 2 例に心筋梗塞様の ST 上昇をみ、他の 2 例では ST の著明な低下を認めた。一方、IL 群では 8 例中 4 例に心筋梗塞様の ST 上昇と、2 例により著しい ST の低下をみた。これに対し、L-carnitine を併用した IL+CAR 群では、心筋梗塞様の ST 上昇や、高度の ST 低下は認められず、明らかに IL 群とは態度を異にした (Fig. 6)。

すなわち、高 FFA 血症時には、30% 程度の冠狭窄でも、心臓交感神経刺激が加わると著しい心筋虚血が引き起こされ、この虚血性 ST 変化は L-carnitine の前投与により著明に改善されることが明らかにされた。

3.3.5 冠動・静脈血よりみた心筋代謝 (MVO₂, 冠動・静脈血カリウム較差, 冠動・静脈血乳酸較差, 心筋乳酸摂取率, 及び冠洞静脈血乳酸・ピルビン酸比) に対する影響

Table 4 と Fig. 7 に示すごとく、MVO₂ は SNSSt により、control 群が 6.1±0.8 から 7.4±1.0 ml/min/100 g と増加するのに対し、IL 群、IL+CAR 群では各々 7.9±1.4 から 4.8±1.0 ml/min/100 g、5.0±0.4 から 4.8±0.6 ml/min/100 g へと減少した。そして、

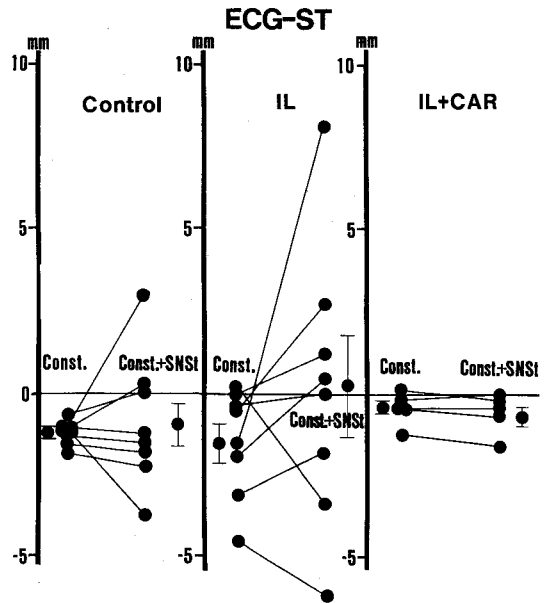


Fig. 6 Effects of cardiac sympathetic nerve stimulation on the ECG-ST in the coronary-constricted dog hearts. Control group was shown in the left column, IL group was in the middle column, and IL+CAR group was in the right column. $\bar{x} \pm S.E.$ Abbreviation is referred to footnotes and Fig. 2.

Table 4 Effect of cardiac sympathetic nerve stimulation on myocardial metabolism in the dog hearts with coronary constriction.

Group	Period	MVO ₂ (ml/min/100 g)	ΔK (mEq/L)	ΔL (mM)	ΔL/La	L/Pcs
Control Group (n=8)	Constriction	6.1±0.6	0.12±0.07	1.45±0.40	0.22±0.02	27.0± 2.4
	Const.+SNSt	7.4±1.0	0.02±0.40	0.19±0.46 ^B	0.03±0.06 ^B	37.8± 3.7
IL Group (n=8)	Constriction	7.9±1.4	-0.08±0.26	0.51±0.19*	0.08±0.02*	38.1± 5.9
	Const.+SNSt	4.8±1.0*	-1.05±0.29 ^{B*}	-1.54±0.56 ^{B*}	-0.16±0.05 ^{B*}	62.1± 8.3 ^{B*}
IL+CAR Group (n=5)	Constriction	5.0±0.4	0.06±0.11	0.91±0.28	0.11±0.02	23.1± 3.3
	Const.+SNSt	4.8±0.6	-0.24±0.25	-0.16±0.81	-0.07±0.11	43.5±10.7

^B: p<0.05 vs Const. Period *: p<0.05 vs Control Group

(Mean±S.E.)

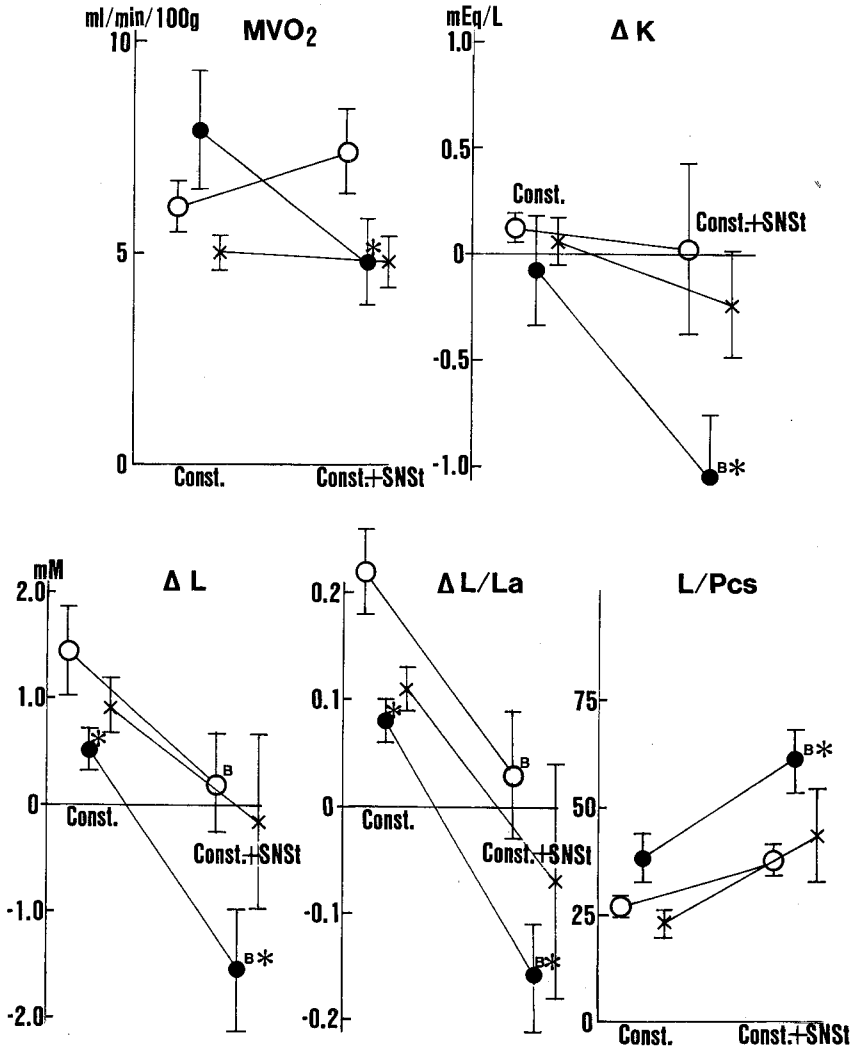


Fig. 7 Effects of cardiac sympathetic nerve stimulation on the each parameter of myocardial metabolism in the coronary-constricted dog hearts.

^B: p<0.05 vs Const. Period *: p<0.05 vs Control Group

○—○: Control Group

●—●: IL Group (Intralipid 0.1 mg/kg/min+heparin 5 mg/kg i. v.)

×—×: IL+CAR Group (Intralipid 0.1 mg/kg/min+heparin 5 mg/kg+L-carnitine 200 mg/kg i. v.)

Abbreviation is referred to footnotes and Fig. 2.

IL 群の変化は control 群のそれに比して有意 ($p < 0.05$) な減少となった。ΔK は, SNSSt により 3 群ともに減少を示し, control 群に比して IL 群が有意 ($p < 0.05$) な低値となり, IL 群で虚血心筋からの著しいカリウム遊出が認められた。これに対して, IL+CAR 群の変化は少なく, L-carnitine の併用が虚血心筋からのカリウム遊出を抑制する傾向を示した (Table 4, Fig. 7)。

ΔL, ΔL/La に関しては, SNSSt により 3 群共に心筋乳酸摂取が低下し, このうち control 群, IL 群では前値より有意 ($p < 0.05$) の低下となった。そして後者の SNSSt 後の値は, 前者のそれに比し明らか ($p < 0.05$) な低値となった。また IL 群では, control 群に比し心筋での乳酸産生, すなわち, 嫌気性代謝の著しい亢進が認められ, これに L-carnitine 併用が抑制効果を示すことが示唆された。

L/Pcs は, SNSSt により 3 群ともに増加したが, control 群に比し, この増加は IL 群で明らか ($p < 0.05$) に大であり, IL+CAR 群は有意差なく, ここでも, L-carnitine 併用は高 FFA 血症と SNSSt による心筋虚血の増悪を抑制する傾向を示した。

3・3・6 心筋内代謝 (心筋内 ATP, CP, 乳酸, 及び解糖系中間代謝産物含量) に対する影響

SNSSt 終了時の心筋内 ATP 含量は, control 群, IL 群, IL+CAR 群各々, 内層が 17.3 ± 2.2 , 7.1 ± 3.1 , 14.2 ± 3.9 , 外層は 20.9 ± 1.5 , 7.2 ± 3.0 , 18.0 ± 5.1 各 $\mu\text{M/g dry weight}$ と, control 群に比し内・外層とも IL 群で有意 ($p < 0.05$) に低下し, IL+CAR では差をみなかった。Creatine phosphate (CP) においても内・外層それぞれ control 群 11.8 ± 4.0 , 13.8 ± 4.2 , IL 群 4.8 ± 4.3 , 5.3 ± 4.6 , IL+CAR 群 12.7 ± 7.8 , 15.0 ± 9.5 各 $\mu\text{M/g dry weight}$ と, ATP と同様の所見が認められた。また, 乳酸は control 群, IL 群, IL+CAR 群各々, 内層 47.4 ± 10.4 , 71.6 ± 19.8 , 49.6 ± 12.0 , 外層で 27.1 ± 5.7 , 65.3 ± 16.7 , 42.0 ± 9.1 各 $\mu\text{M/g dry weight}$ と, IL 群では, 内・外層とも control 群に比して有意 (共に $p < 0.05$) な乳酸の蓄積を認めた。一方, IL+CAR 群は, IL 群にみられた ATP, CP の減少及び乳酸の蓄積が明らかに抑制されており, 高 FFA 血症で SNSSt 下の心筋虚血増強は, L-carnitine 投与により抑制されることが示唆された。

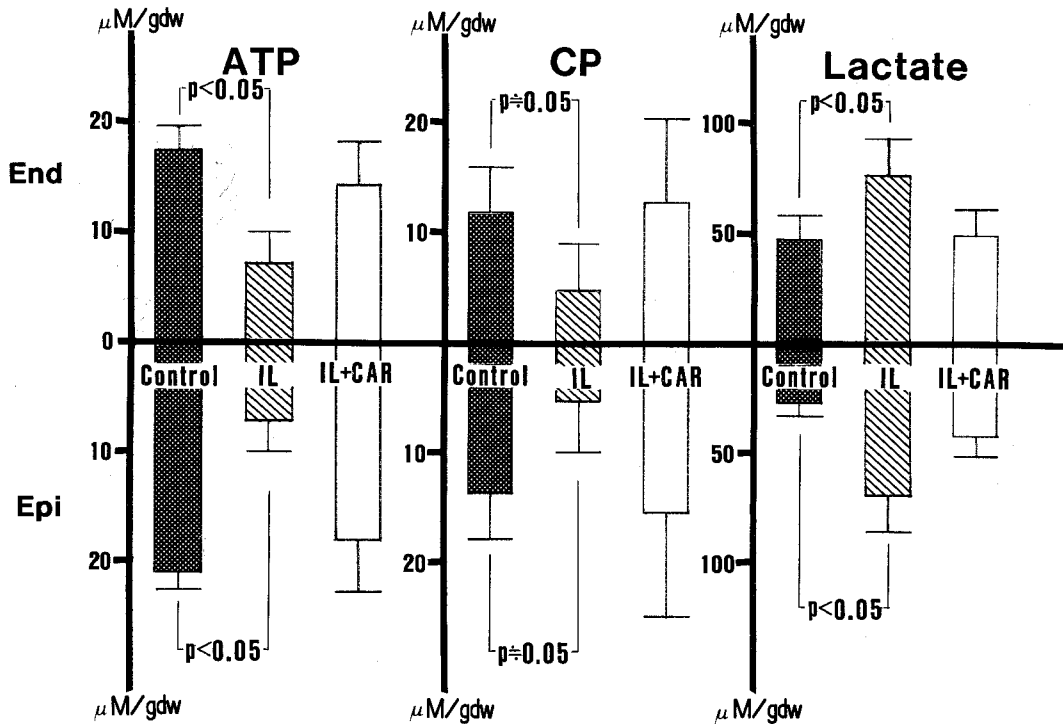


Fig. 8 Myocardial contents of ATP (left column), creatine phosphate (CP: middle) and lactate (right) following cardiac sympathetic nerve stimulation in dogs with coronary constriction.

End: endocardium Epi: epicardium

Abbreviation is referred to footnotes.

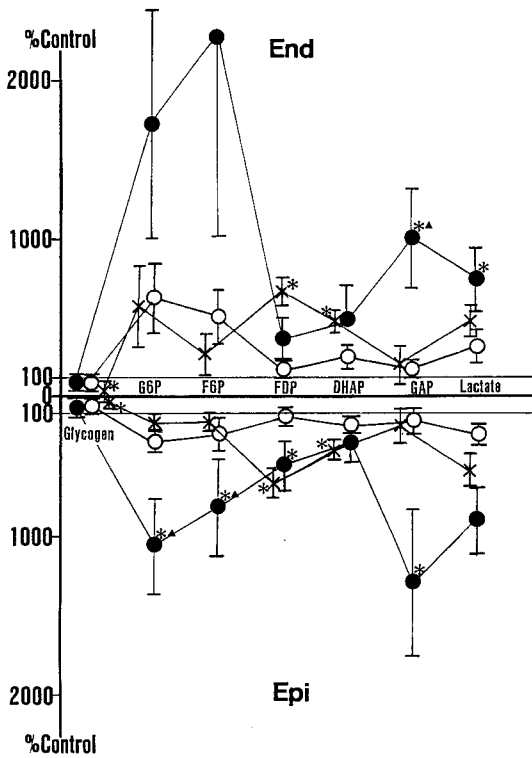


Fig. 9 Myocardial contents of glycolytic intermediates in the endocardium (End: upper panel) and epicardium (Epi: lower panel) after cardiac sympathetic nerve stimulation in dogs with coronary constriction. These values are given as percents of normal control levels.

*: $p < 0.05$ vs Control Group
 ▲: $p < 0.05$ vs IL+CAR Group
 ○—○: Control Group.
 ●—●: IL Group (Intralipid 0.1 mg/kg/min+heparin 5 mg/kg i. v.)
 ×—×: IL+CAR Group (Intralipid 0.1 mg/kg/min+heparin 5 mg/kg+L-carnitine 200 mg/kg i. v.)

Abbreviation is referred to footnotes.

(Fig. 8).

最後に、SNS終了時の心筋内の glycogen, 解糖系中間代謝産物の含量を、正常対照心筋の各含量に対する百分率として示すと Fig. 9のごとくなる。Control群に比し、IL群ではG6P, F6P, GAPの著しい蓄積を認めた。これに対しIL+CAR群ではこのような蓄積はみられず、control群と同様な動きを示していた。

4 考 察

通常、空腹時、好氣的条件下では、心筋のエネルギー源の60%が脂肪酸、40%が糖質により補われるといわれる¹⁵⁾。しかし、種々のストレスにより高FFA血

症は容易に誘発され、この高FFA血症は実験的にも、臨床的にも、心筋虚血時の重症不整脈の発現、梗塞領域の拡大など、様々な影響を与えうると考えられている^{1,2,5,16)}。1969年、Kurien *et al.*²⁾は非開胸犬にバルーンカテーテルを用いて左冠動脈閉塞を作製し、triglycerideとheparinを静注してFFAの血中濃度を急速に上昇させると、30分以内に約60%の例で、対照犬にはみられない心室性不整脈が生じたと報告した。そして彼等は、臨床的にも血中FFA濃度は心筋梗塞時の重症不整脈のprognostic indexになり得ると述べた。しかし一方で、Opie *et al.*³⁾は、血中FFA濃度と不整脈との間に有意な相関は認め難いと報告した。この両者の見解の相違を詳細に検討すると、そこに交感神経作動の違いが浮かびあがってくる。すなわち、Opie *et al.*³⁾は冠動脈閉塞時の重症不整脈は高FFA血症のみでは誘発し難いと言い、Simonsen and Kjekshus¹⁰⁾は臨床的な実験から交感神経系の作動がFFAに対する心の感受性を高め、これが重症不整脈を誘発する最も基本的な機序となりうると述べている。

いずれにしても、高FFA血症が心筋虚血の発症、ことに狭心症の発現にいかに関わるかを詳細に検討した報告は極めて少ない。そこで、本研究では臨床の病態に最も近いと思われる冠不全犬モデルを用いて、心筋虚血発症に対する高FFA血症と、これに加わる心臓交感神経刺激の影響を、冠循環、心電図、心機能、心筋代謝の面からまず検討した。そして、次に高FFA血症に対する脂質代謝改善を目的に、acyl CoAの担体となるL-carnitineの併用効果の検討を試みた。

ここで、とくにL-carnitineを用いた理由は、以下による。すなわち、高FFA血症の心筋虚血促進機序の一つに、L-carnitineの相対的欠乏が心筋細胞のmitochondria内外に長鎖acyl CoAの蓄積を起こしてくる。そして、このことがadenine nucleotide translocase (ANT)の作用を障害して、ATPの産生及び輸送を障害し、虚血心筋に加速的な有害効果を生ぜしめると考えられる故である¹⁷⁻¹⁹⁾。

4・1 冠動脈狭窄に対する高FFA血症の影響

高FFA血症のIL群では、体循環、冠循環、心機能に関して、control群との間に明らかな差違を認めず、ECG上のST変化についても、IL群の一例に明らかなST低下を認めた以外、controlと同程度の変化にとどまった。ただ心筋代謝面で、冠狭窄後、 ΔL はcontrol群で増加したのに対しIL群では減少し、また、 $\Delta L/La$ についてはIL群の低下がcontrol群のそれより明らかに強かった。すなわち、IL群では心筋への乳酸摂取の

低下が起こっているものと考えられた。

以上のごとく、高 FFA 血症は、30%程度の冠血流低下状態のみでは一部乳酸摂取の低下を生ずるものの、体循環・冠循環・心機能に明らかな影響を与えず、また ECG 所見上のみ見る心筋虚血の顕著な悪化も認めなかった。すなわち、この点では、前述の高 FFA 血症のみでは、心に対して悪影響を及ぼさないとする Opie *et al.*³⁾ の見解と一致する。そして、Kurien *et al.*⁴⁾ が、交感神経活動とは無関係に、高 FFA 血症自体が心筋虚血を促進するとして報告には賛成しがたい。つまり、本実験条件下では、高 FFA 血症が虚血を促進させる機序には、他に何らかの因子の介在が不可欠と考えられた。

4・2 交感神経刺激下の心筋虚血発症に対する高 FFA 血症の影響

冠動脈狭窄犬の心臓交感神経枝に電気刺激 (SNSt) を加えると、IL 群は、control 群に比べ、 Δ CVR が増加、CBF は有意に減少し、より冠循環を悪化せしめた。HR、mBP に関しては有意差を認めなかったが、IL 群で mBP の低下が明らかであった。心機能の指標である LVEDP は IL 群における上昇が明らかに強く、左室 Max dP/dt は control 群の上昇とは異なり低下の傾向を示した (Table 3, Fig. 4)。他方、心筋代謝面では、MVO₂ は SNSt により control 群でわずかに上昇するが、IL 群では逆に減少する。また、 Δ K、 Δ L、 Δ L/La の低下は control 群に比し IL 群でより著しく、後者では心筋からのカリウム遊出と乳酸の産生・放出が認められた。

SNSt により ECG 上では、IL 群の 8 例中 4 例に心筋梗塞様の ST 上昇を認め (Fig. 6)、この所見は Folts *et al.*¹⁹⁾ の冠不全犬を用いた実験や、Luxton *et al.*²¹⁾ の臨床的検討の結果とよく一致する。

すなわち、高 FFA 血症下では、たとえ冠動脈の狭窄が 30%程度の軽度血流低下状態にあっても、交感神経刺激が加わることにより、CBF の低下、CVR、LVEDP の上昇、ECG-ST の上昇、カリウム遊出、乳酸産生を容易にきたし、心筋虚血の増悪、心機能低下、嫌気性代謝の発現をみる事が明らかにされた。

高 FFA 血症が心筋虚血を増悪させる機序としては、Simonsen and Kjekshus をはじめとする数人の研究者が、catecholamine による心筋の FFA 摂取増加が心筋の酸素需要を必要以上に増して、心筋の虚血をより容易に引き起こす機転となろうと述べている^{10,22,23)}。しかし、今回の我々の軽度狭窄犬における成績では、SNSt 後、MVO₂ は control 群で増加するが IL 群では逆に低下し、catecholamine により心筋の FFA 代謝促進によ

る oxygen wasting effect の増強のみが高 FFA 血症下の心筋虚血促進の機序とは考えにくく、この考えは Most *et al.*²⁴⁾ や Roger *et al.*²⁵⁾ の見解とよく一致する。

一方、心筋虚血時には、長鎖 acyl CoA が心筋 mitochondria 内・外に蓄積し、FFA 代謝自体を抑制すると同時に ANT を阻害し、心筋の ATP 産生と利用の両者を妨げて心筋虚血を増悪させるといわれている^{17,19)}。そして、L-carnitine は、acyl CoA を acyl carnitine に変換して FFA の代謝を円滑にし、かつ ANT に対する長鎖 acyl CoA の抑制効果を除去するとされる^{17-19,26,32)}。Opie²⁶⁾ や Suzuki *et al.*¹⁷⁾ は、L-carnitine を冠動脈結紮犬に投与すると、虚血部の心筋内 acyl CoA の蓄積が減少し、心筋虚血に対する保護効果を示すと述べている。そこで本研究では、以上述べてきた冠不全犬モデルにおいて、L-carnitine が SNSt を加えた際に生ずる IL 群の冠循環、心機能、心筋代謝の増悪にいかに影響するかを次に検討した。

4・3 高 FFA 血症に対する L-carnitine の効果

30%程度の軽度冠動脈狭窄では、非交感神経刺激下の IL 群、IL+CAR 群間の mCBP、CBF、CVR には有意な差を認めない。しかし、SNSt を加えると、IL 群では明らかな CBF の低下と Δ CVR の上昇が認められ、IL+CAR 群ではこれらの変化が軽減ないしは消失する (Fig. 4)。HR や mBP には、L-carnitine 前投与の効果は認めえなかったが、高 FFA 血症による冠循環への悪影響に対して L-carnitine は抑制的な効果を発揮したと考えられた。

一方、心機能の指標である LVEDP、左室 Max dP/dt については、L-carnitine の前投与により高 FFA 血症時の SNSt による著しい LVEDP の上昇は抑制され (Table 3, Fig. 5)、左室 Max dP/dt は、SNSt により IL 群が低下したのに対し IL+CAR 群は control 群と同様に増加し、IL による心機能の悪化を L-carnitine が防いだと考えられた。

心電図の ST レベルよりみた心筋虚血の程度は、SNSt により IL 群では 8 例中 4 例に心筋梗塞様の ST 上昇と、残り 2 例に著明な ST 低下をみ、著しい虚血性の変化を示した。これに対し、L-carnitine を前投与した IL+CAR 群では、極く軽度の ST 変化にとどまり、IL 群で認められた高度な心筋虚血を明らかに抑制したと考えられた (Fig. 6)。また、教室では労作性狭心症患者に β -pyridylcarbinol を静注し、血中 FFA 濃度を低下させた条件下で Master double 負荷試験等を実施すると、明らかな ST 低下の改善を認め¹¹⁾、これも今

回の成績とよく一致する。

次に、心筋代謝の面から考察する。心筋虚血の指標として用いられる ΔK , ΔL , $\Delta L/La$ は、冠狭窄にSNStが加わると、IL群では ΔK , ΔL が、著しく低下し、SNSt後には明らかな負値となる。つまり、顕著な、心筋からのカリウム遊出と心筋内の乳酸産生が生ずる。しかし、IL+CAR群では、 ΔK , ΔL の減少の程度は弱く、SNSt後の値もIL群よりは高くcontrol群に近似した値を示していた。すなわち、SNSt後にみるIL群の嫌気性代謝亢進はL-carnitine前投与により確実に抑制されたことを示している。

L-carnitineは副腎に次いで心筋に多く含まれ、前述のごとく、脂肪酸の β 酸化に重要な役割を担っている。そこで、さらに詳細を述べると以下のごとくなる。

まず、mitochondria外膜ではFFAがATPとCoAの存在下でacyl CoAとなり、mitochondriaの膜をcarrierであるcarnitineと結合した形で通過する。この過程には、“outer”carnitine acyltransferaseが作用してacyl基をcarnitineに転移させ、acyl carnitineとなり、carnitine-acyl carnitine translocaseの作用の下に内膜を通過する。更にmitochondria内では、“inner”carnitine acyltransferaseの作用により再度acyl CoAとなり、 β 酸化をうけてacetyl CoAとなった後、初めてTCA cycleへと導入される^{26,28,29}。しかし、心筋虚血状態では酸化的リン酸化機構によるATP産生が障害され、かつ、NADHの蓄積が起こるため、mitochondriaでの β 酸化が阻害されることになる。これにより、acyl CoA, acyl carnitineがmitochondria内に蓄積し、carnitine-acyl carnitine transferaseの抑制が生ずる³⁰。その結果、mitochondria外でもacyl CoAが蓄積し、ANTの酵素活性も阻害される^{17,19,32}。即ち、心筋内のfree carnitineの減少とFFAの増加により、長鎖acyl CoAが蓄積し、これがATPのmitochondria内から外への輸送に与かるANTの作用を阻害し、究極的にはATPの産生・利用の両者を障害すると考えられている。従って、高FFA血症下で冠不全心に交感神経刺激が加わると、ATPの産生・利用障害はより顕著となり、心筋虚血の増悪と心筋収縮力の低下を招き、著明なECG上の虚血性変化を生じえたと考えられる。Yamazaki *et al.*^{17,32}は、虚血心にみるacyl CoAの細胞内蓄積とANT活性の抑制はL-carnitine投与により明らかに軽減され、ATPの産生・利用障害を改善すると報告し、今回の我々の結果ともよく一致する。

4・4 高 FFA 血症下の心筋虚血発症時の心筋内代謝に及ぼす L-carnitine の効果

SNSt後心筋内・外層ATP, CP含量は、control群に比し、IL群で明らかな減少が認められ、同時に乳酸含量の著明な蓄積が確認された。これに対し、IL+CAR群では、心筋内ATP, CP含量の減少や乳酸の蓄積が、内・外層ともcontrol群とIL群の中間にとどまり、むしろ前者に近い値を示していた(Fig. 8)。すなわち、高FFA血症下におけるL-carnitineの効果は、上述した冠循環、心機能、ECG上の心筋虚血の改善にとどまらず、心筋内高エネルギー-磷酸値維持の面からも確認された。

他方、glycogen, 解糖系中間代謝産物からみた高FFA血症とこれに対するL-carnitine投与の効果は次のごとくなる。まずIL群の、心筋内・外層にはG6P, F6P, GAPの蓄積が著明に認められ、解糖系のphosphofructokinase, GAP dehydrogenase活性の抑制が示唆された。これに対し、L-carnitine併用のIL+CAR群では、IL群のごときG6P, F6P, GAPの著明な蓄積は認められず、むしろcontrol群と同様な値を示していた。この所見は、高FFA血症下の虚血心では、心筋mitochondria内の代謝経路にも、より高度の障害が及んでいることを明示するものといえよう。そしてこの結果は、ラットの虚血心において検討したRovetto *et al.*³³の成績ともよく一致した。

以上より、高FFA血症はANTを抑制することが心筋虚血増悪の一因となり、L-carnitine前投与が高FFA血症の増悪作用防止に極めて有用であることを示したものと考える。今後は臨床応用をも含め、さらに詳細な検討へと進めたい。

5 結 語

高FFA血症の心筋虚血促進効果とその機序を明らかにする目的で、実験的冠不全犬を用い、control群、高FFA血症群、高FFA血症+L-carnitine投与群の3群において、交感神経刺激による心筋虚血発症下の体循環、冠循環、心機能、心筋代謝を検討し、以下の結果を得た。

- 1) 32—36%の軽度冠動脈狭窄で、control群に比し、IL群では、体循環、冠循環、心機能に有意差を認めず、ECG-ST及びMVO₂, ΔK , L/Pcsにもcontrol群との間に明らかな差違をみなかった。
- 2) 軽度冠動脈狭窄に交感神経刺激(左星状神経節刺激)を加えると、IL群は、control群に比し、体循環では有意差をみなかったが、CVRの増加と有意な

CBFの減少を認めた。心機能上、LVEDPはIL群における上昇が強く、左室Max dP/dtはcontrolの上昇とは異なり低下傾向を示した。また、ECGでは、IL群8例中4例に心筋梗塞様のST上昇と、2例に著明なST低下を認めた。心筋代謝面では、MVO₂はIL群で減少し、IL群のΔK, ΔL, ΔL/La低下は、control群のそれらより明らかに著しかった。

- 3) L-carnitineを併用したIL+CAR群では、2)に述べたIL群における冠循環、心機能及び心筋代謝の悪化は改善され、また、ECG上のST変化も極く軽度にとどまった。
- 4) 交感神経刺激後の心筋内ATP, CP, lactate含量は、IL群では明らかにcontrol群に比し、心筋内・外層のATP, CPの減少とlactateの蓄積が認められた。また、これに対してIL+CAR群では、IL群における心筋代謝の悪化が明らかに抑制されていた。
- 5) 冠動脈狭窄・交感神経刺激後、IL群では心筋内mitochondriaの解糖系において、G6P, F6P, GAPの著しい蓄積が認められ、phosphofructokinase及びGAP dehydrogenase活性の抑制が示唆された。そして、この抑制はL-carnitineの投与により著しく改善された。

以上より、軽度冠動脈狭窄犬では、高FFA血症の心筋虚血増強効果は明らかでないが、これに交感神経刺激が加わると心筋虚血は著しく促進され、心筋内高エネルギー燐化合物の減少と乳酸の蓄積を招く。そして、この高FFA血症による心筋虚血増強作用は、L-carnitineにより著しく抑制され、高FFA血症下の心筋虚血促進の機序に長鎖acyl CoAの蓄積によるANTの抑制が大きく関与しうる可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜った札幌医科大学内科学第二講座飯村 攻教授に深謝致します。同時に、御助力を頂いた同救急集中治療部東海林哲郎講師、同第二内科学教室大野 克幸、工藤 靖夫、石山 直志医学博士、老松 寛、佐藤 良二、野原 邦彦医学士並びに研究助手沼田 美雪、千葉 玲子両氏に感謝の意を表します。

文 献

1. Oliver, M. F., Kurien, V. A. and Greenwood, T. W.: Relation between serum free fatty acids and arrhythmias and death after acute myocardial infarction. *Lancet* 1, 710-715 (1968).
2. Kurien, V. A., Yates, P. A. and Oliver, M. F.: Free fatty acids, heparin, and arrhythmias during experimental infarction. *Lancet* 2, 185-187 (1969).
3. Opie, L. H., Norris, R. M., Thomas, M., Holland, A. J., Owen, P. and Van Noorden, S.: Failure of high concentrations of circulating free fatty acids to provoke arrhythmias in experimental myocardial infarction. *Lancet* 1, 818-822 (1971).
4. Kurien, V. A., Yates, P. A. and Oliver, M. F.: The role of free fatty acids in the production of ventricular arrhythmias after acute coronary occlusion. *Eur. J. Clin. Invest.* 1, 225-241 (1971).
5. Kjekshus, J. K. and MjØs, O. D.: Effects of free fatty acids on myocardial function and metabolism in ischemic dog hearts. *J. Clin. Invest.* 51, 1767-1776 (1972).
6. Katz, A. M. and Messineo, F. C.: Lipid membrane interactions and the pathogenesis of ischemic damage in the myocardium. *Circ. Res.* 48, 1-16 (1981).
7. Liedtke, A. J.: Alterations of carbohydrate and lipid metabolism in acutely ischemic heart. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 23, 321-336 (1981).
8. Vik-Mo, H. and MjØs, O. D.: Influence of free fatty acids on myocardial oxygen consumption and myocardial ischemic injury. *Am. J. Cardiol.* 48, 361-365 (1981).
9. Opie, L. H.: Metabolism of free fatty acids, glucose and catecholamines in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 36, 938-953 (1975).
10. Simonsen, S. and Kjekshus, J. K.: The effect of free fatty acid on myocardial oxygen consumption during atrial pacing and catecholamine infusion in man. *Circulation* 58, 484-491 (1978).
11. 飯村 攻: 虚血性心疾患とcatecholamine. *呼と循* 28, 1129-1136 (1980).
12. 吉田茂夫, 大野克幸, 今井正治, 近藤明文, 佐藤良二, 野原邦彦, 東海林哲郎, 飯村 攻: 冠動脈血 catecholamine 動態よりみた心機能, 心筋代謝変動に与える交感神経刺激, 右房 pacing, 冠動脈内 catecholamine 投与の相違. *呼と循* 29, 717-721 (1981).
13. 吉田茂夫, 東海林哲郎, 大野克幸: 実験的冠不全心に関する研究—各種冠狭窄犬における冠循環, 心機能, 心筋代謝に対する冠動脈内 catecholamine 投与の影響— *札幌医誌* 50, 463-478 (1981).
14. 石山直志, 東海林哲郎, 吉田茂夫: 実験的冠不全心に関する研究—各種冠狭窄犬における冠循環, 心機能, 心筋代謝におよぼす心臓交感神経刺激の影響— *札幌医誌* 53, 203-222 (1984).
15. Bing, R. J.: Cardiac metabolism. *Physiol.*

- Rev.** 45, 171-213 (1965).
16. Vik-Mo, H., MjΦs, O. D., Neely, J. R., Maroko, P. R. and Ribeiro, L. G. T.: Limitation of myocardial infarct size by metabolic interventions that reduce accumulation of fatty acid metabolites in ischemic myocardium. **Am. Heart J.** 111, 1048-1054 (1986).
 17. Suzuki, Y., Kamikawa, T. and Yamazaki, N.: Protective effects of L-carnitine on ischemic heart. In: Frenkel, R. A. and McGarry, J. D.: Carnitine Biosynthesis, Metabolism and Function. 341-352, Academic Press, New York (1980).
 18. Liedtke, J. A. and Vary, C. T.: Properties of carnitine incorporation in working swine heart. **Circ. Res.** 50, 767-774 (1982).
 19. Folts, J. D., Shug, A. L., Koke, J. R., and Bittar, N.: Protection of the ischemic dog myocardium with carnitine. **Am. J. Cardiol.** 41, 1209-1214 (1978).
 20. 若林 央, 飯村 攻: 実験的冠動脈狭窄犬の血行動態, 心筋代謝に及ぼすアドレナリンの影響. **脈管学** 14, 531-538 (1978).
 21. Luxton, M. R., Miller, N. E. and Oliver, M. F.: Antilipolytic therapy in angina pectoris. **Br. Heart J.** 38, 1024-1028 (1976).
 22. MjΦs, O. D., Kjekshus, J. K. and Lekven, J.: Importance of free fatty acids as a determinant of myocardial ischemic injury during norepinephrine infusion in dogs. **J. Clin. Invest.** 53, 1290-1299 (1974).
 23. MjΦs, O. D.: Effect of inhibition of lipolysis on myocardial oxygen consumption in the presence of isoproterenol. **J. Clin. Invest.** 50, 1869-1873 (1971).
 24. Most, A. S., Lipsky, M. H., Szydlak, P. A. and Bruno, C.: Failure of free fatty acids to influence myocardial oxygen consumption in the intact, unanesthetized dog. **Cardiology** 58, 220-228 (1973).
 25. Roger, W. J., McDaniel, H. G., Moraski, R. E., Rackley, C. E. and Russell, R. O.: Effect of heparin induced fatty acid elevation on myocardial oxygen consumption in man. **Am. J. Cardiol.** 40, 365-372 (1977).
 26. Opie, L. H.: Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. **Am. Heart J.** 97, 375-388 (1979).
 27. Kamikawa, T., Suzuki, Y., Kobayashi, A., Hayashi, H., Masumura, Y., Nishihara, K., Abe, M., and Yamazaki, N.: Effects of L-carnitine on exercise tolerance in patients with stable angina pectoris. **Jpn. Heart J.** 25, 587-597 (1984).
 28. Broquist, H. P.: Carnitine biosynthesis and function. **Fed. Proc.** 41, 2840-2842 (1982).
 29. Rebouche, J. C.: Sites and regulation of carnitine biosynthesis in mammals. **Fed. Proc.** 41, 2849-2852 (1982).
 30. Hoppel, L. C.: Carnitine and carnitine palmitoyltransferase in fatty acid oxidation and ketosis. **Fed. Proc.** 41, 2853-2857 (1982).
 31. Bieber, L. L., Emaus, R., Valkner, K. and Farrell, S.: Possible functions of short chain and medium chain carnitine acyl transferase. **Fed. Proc.** 41, 2858-2862 (1982).
 32. Yamazaki, N., Suzuki, Y., Kobayashi, A., Kamikawa, T. and Hayashi, H.: Role of L-carnitine in ischemic heart disease. In: Abe, H.: Regulation of cardiac Function. 179-188, Japan Sci. Soc. Press, Tokyo (1984).
 33. Rovetto, M. J., Lambertton, W. F. and Neely, J. R.: Mechanism of glycolytic inhibition in ischemic rat hearts. **Circ. Res.** 37, 742-751 (1975).
 34. Bergmeyer, H. V.: Methods of enzymatic analysis, Academic Press, New York (1974).
 35. Shug, A. L., Shrago, E., Bittar, N., Folts, J. D. and Koke, J. R.: Acyl-CoA inhibition of adenine nucleotide translocation in ischemic myocardium. **Am. J. Physiol.** 228, 689-692 (1975).
 36. Pande, S. V.: A mitochondrial carnitine acylcarnitine translocase system. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 72, 883-887 (1975).
 37. Marquis, N. R., and Fritz, I. B.: Enzymological determination of free carnitine concentrations in rat tissues. **J. Lipid Res.** 5, 184-187 (1964).

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学内科学第2講座 堀田大介