

虚血性心疾患に対するレボ
カルニチン静注の効果

Effect of L-carnitine in
patients with ischemic
heart disease

藤原 正隆
中野 稔雄
田本 重美
山田 祥晴
深井 真澄
高田 淳
芦田 光
島田 徹
石原 正
関 一郎

Masataka FUJIWARA
Toshio NAKANO
Shigemi TAMOTO
Yoshiharu YAMADA
Masumi FUKAI
Kiyoshi TAKADA
Hikaru ASHIDA
Tohru SHIMADA
Tadashi ISHIHARA
Ichiro SEKI

Summary

To assess the protective effects of L-carnitine (LC) infusion on ischemic heart disease, 30 patients who had angina and ischemic ECG changes during exercise were evaluated by bicycle ergometry. They were categorized in LC and non-treatment (NT) groups. There were no significant differences in age and sex between the 2 groups. Before exercise, 15 patients (9 males and 6 females) received 60 mg/kg LC and the results including hemodynamics, coronary circulation, and cardiac metabolism at rest and during exercise were compared with those of the NT group studied in the same protocol (50 watts×to cycle, 15 min).

At the end of 30 min LC drip infusion, the arterial carnitine content (LC (a)) reached $1,980 \pm 257.3 \mu\text{M}$ and then was maintained at $1,212.7 \pm 136.2 \mu\text{M}$ during exercise. There was no correlation of LC (a) with the coronary arterio-venous difference nor with myocardial uptake of LC.

Although there was no significant difference in coronary blood flow (CBF: ml/100 g/min) between the LC and NT groups at rest (LC: 92.1 ± 29.0 vs NT: 88.0 ± 26.5), CBF during exercise increased significantly in the LC group compared with the NT group (LC: 230.4 ± 113.8 vs NT: 139.1 ± 52.7 ; $p < 0.05$).

In the NT group, there was no significant change in coronary arterio-venous oxygen difference ((a-cs) O_2 : vol %) during exercise, but in the LC group (a-cs) O_2 increased significantly from 10.2 ± 1.3 to 11.5 ± 1.9 ($p < 0.01$). Furthermore, although there was no significant difference in myocardial oxygen consumption ($\text{M}\dot{\text{V}}\text{O}_2$: ml/100 g/min) at rest between the 2 groups (LC: 9.30 ± 2.96 vs NT: 9.71 ± 3.09), it increased significantly in the LC group compared with the NT group during exercise (LC: 25.11 ± 9.98 vs NT: 15.55 ± 6.09).

大阪医科大学 第一内科
高槻市大学町 2-7 (〒569)

The First Department of Internal Medicine, Medical
College of Osaka, Daigaku-cho 2-7, Takatsuki 569

Received for publication August 10, 1990; accepted December 22, 1990 (Ref. No. 37-42)

$M\dot{V}O_2/LVWI$ ($LWVI$ =left ventricular work index) and $M\dot{V}O_2/MT$ (MT =myocardial tension) did not significantly differ at rest between the 2 groups. However, these 2 indices decreased significantly during exercise ($p<0.05$) in the NT group, and remained unchanged in the LC group, showing a significant difference between the 2 groups (both $p<0.05$).

In myocardial energy substrates, the myocardial uptake ($(a-cs)\times CBF$) of free fatty acid (FFA: $\mu Eq/100 g/min$) increased significantly in the LC group compared with that of the NT group (LC: $10.16\pm 13.26 \rightarrow 31.88\pm 27.58^*$ vs NT: $16.02\pm 27.92 \rightarrow 18.11\pm 31.00$; $*=p<0.05$, LC vs NT).

In the LC group, there was a significant correlation between LC (a) and the arterial content of norepinephrine both at rest ($r=0.65$, $p<0.05$) and during exercise ($r=0.77$, $p<0.01$). Also, during exercise, the coronary arterio-venous difference of LC showed positive correlations of LC with CBF ($r=0.77$, $p<0.05$) and with $M\dot{V}O_2/LVW$ ($r=0.61$, $p<0.05$).

These findings provide evidence that intravenously administered LC stimulates cardiac metabolism and the increases CBF during exercise in patients with ischemic heart disease.

Key words

Carnitine Ischemic heart disease Coronary blood flow Bicycle ergometry α -adrenoceptor

はじめに

虚血心においては心筋内のカルニチン含量が低下するとともに、遊離脂肪酸 (FFA), 長鎖アシル CoA, 長鎖アシルカルニチンが蓄積し, 心筋細胞の障害を引き起こすことが知られている¹⁻³⁾.

虚血性心疾患患者に対するレボカルニチン (以下 LC) 静注の効果には, これまで狭心症や心筋梗塞患者の左室収縮指標の改善 (PEP/LVET の減少)⁴⁾, 動脈血中遊離脂肪酸の低下, ペーシング時の左室拡張末期圧上昇の抑制と乳酸産出の抑制⁵⁾, 急性心筋梗塞発作時における心室性期外収縮発生の抑制⁶⁾などが報告されている. また動物実験では, 代謝改善作用以外に, 冠血流の増加作用も指摘されている^{7,8)}.

今回我々は LC の持つ抗心筋虚血作用に注目し, 虚血心の運動負荷時心行動態, 冠循環, カテコラミン, および心筋代謝に与える LC 静注の影響を検討した.

対象ならびに方法

1. 対象 (Table 1)

レボカルニチン投与群 (LC group) は狭心症を有し, 運動負荷心電図にて虚血性変化を呈する患

者 15 例 (男性 9 例, 女性 6 例) で, 平均年齢は 51.9 歳, 対照 (対照群: non-treatment group) は年齢, 性を考慮した LC 非投与の虚血性心疾患 15 例 (男性 10 例, 女性 5 例: 平均年齢 57.0 歳) である. また代謝に影響を与える可能性のある疾患を合併する例は除いた. 両群の冠動脈造影所見, および心筋梗塞の既往を Table 1 に示す. すべての患者には, 検査の目的と概要を説明し, 文書による同意を得ている.

2. 方法

検査実施の少なくとも 48 時間以上前よりすべての薬剤の服用を中止させ, 検査前日の夕食後より 14~15 時間の絶食状態にて検査を施行した. まず左上腕動脈に動脈留置針を挿入, 動脈圧の測定と動脈血の採血に備えた. 次に Wilton-Webster 製 7F マルチサームスターカテーテルを肘静脈より肺動脈主幹部に挿入し, 混合静脈血を採取, Fick 直接法にて心拍出量 (CO) を測定した. その後, Bing らの方法⁹⁾に従い, カテーテルの先端を静脈洞入口部より最低 2 cm 以上深部に留置した. 血行動態の安定を待って冠血流量 (CBF) を N_2O 脱飽和法および熱希釈法にて測定, さらに採取した動脈血 (a), 冠静脈血 (cs) より, 循環動態指標, および代謝諸量を計測し, 安静時のデー

Table 1. Patients' profiles

Patient No.	Age/sex (yrs)	History of infarction	Coexisting stenosis (%)			Collateral vessels
			LAD (diag)	LCx	RCA	
<i>L-carnitine group</i>						
1	M. N.	41 F	(-)	(-)	(-)	(-)
2	H. K.	46 F	(-)	90%	(-)	(-)
3	T. S.	48 F	(-)	(-)	(-)	(-)
4	K. I.	58 F	(-)	(-)	(-)	50%
5	E. M.	64 F	(-)	(-)	(-)	(-)
6	H. T.	66 F	(-)	90%	(-)	(-)
7	T. N.	39M	inferior	50%	100%	100%
8	A. H.	45M	(-)	(-)	(-)	(-)
9	K. M.	48M	inferior	90%	(-)	90%
10	T. K.	49M	inferior	75% (90%)	75%	90%
11	K. S.	50M	(-)	100%	75%	(-)
12	M. T.	51M	anterior	100%	(-)	50%
13	S. T.	56M	anterior	50% (100%)	90%	(-)
14	K. M.	58M	inferior	90% (90%)	75%	100%
15	T. M.	59M	(-)	50%	90%	50%
<i>Non-treatment group</i>						
1	T. S.	54 F	(-)	(-)	(-)	(-)
2	H. N.	55 F	(-)	(-)	(-)	(-)
3	F. N.	58 F	(-)	99%	(-)	(-)
4	T. M.	64 F	(-)	75% (99%)	(-)	(-)
5	A. K.	68 F	(-)	90%	99%	(-)
6	A. K.	43M	(-)	75%	(-)	(-)
7	T. W.	46M	(-)	90% (99%)	(-)	99%
8	T. T.	48M	inferior	(-)	50%	90%
9	T. H.	52M	(-)	(-) (99%)	(-)	90%
10	K. A.	54M	inferior	90%	90%	99%
11	S. O.	58M	(-)	90%	(-)	(-)
12	J. O.	60M	(-)	90%	(-)	(-)
13	K. M.	63M	(-)	90%	75%	50%
14	S. H.	64M	inferior	75%	(-)	100%
15	S. M.	68M	(-)	75% (75%)	75%	(-)

LAD=left anterior descending artery; Diag=diagonal branch; LCx=left circumflex artery; RCA=right coronary artery.

* collateral vessels from the left coronary artery.

タとした。

次にLC投与群には60 mg/kgのLCを200 mlの生食に溶解し、末梢静脈より30分かけて投与した。投与終了直後に心筋代謝諸量の測定と熱希

釈法によるCBFの測定を行ない、投与直後データとした。

その後臥位自転車 ergometer (Godart 製) を用いて、50 Watts, 50 回転/分, 15 分間の定量運動負

荷を行ない, 運動負荷中の 8~13 分目に安静時と同様に冠血流量 (N₂O 脱飽和法, 熱希釈法), 循環動態指標, 心筋代謝諸量を計測し, 運動時データとした. そのプロトコールおよび各種項目の計測法を Fig. 1 に示す. 血中フリーカルニチン濃度は Marquis らの方法に従い測定した¹⁰⁾. 血行動態指標として, 左室仕事係数 (LVWI)¹¹⁾, 心筋張力¹²⁾, ダブルプロダクト (DP)¹³⁾ を用いた.

心電図の ST 偏位については, 安静時, 運動時ともに, Q-Q line を基線とし, 基線に対する ST 部分の偏位を, J 点から 0.04 秒後の点について目盛り付き拡大鏡を用いて 4 倍に拡大し 0.1 mm 単位で計測した.

統計処理は, LC 投与群と非投与の対照群との群間比較 (各測定値, および運動に伴う変化量: Δ) には Student の non-paired t-test を, 同一群内の比較 (運動前, LC 投与後, 運動時の変化) には paired t-test を用いた. また対象症例の構成の群間比較には χ^2 -test を用いた. いずれも危険率 5% 未満を有意と判定し, 計測値は平均値 \pm 標準偏差で示した.

結 果

1. 対象症例の構成

Table 1 に示したように, LC 投与群と対照群との間には, 患者構成, 性別, 年齢, 冠狭窄の程度において有意差を認めなかった.

2. カルニチンの動態

LC 投与前の動脈血中カルニチン濃度は LC 投与群 $43.8 \pm 9.8 \mu\text{M}$ (n=15), 対照群 $44.5 \pm 4.4 \mu\text{M}$ (n=3) で, 両群間に有意差はなかった. LC 投与群では投与直後血中濃度は $1,980.8 \pm 257.3 \mu\text{M}$ に上昇し, 運動時でも $1,212.7 \pm 136.2 \mu\text{M}$ に維持された. 対照群の運動時の動脈血中カルニチン濃度は $42.7 \pm 3.3 \mu\text{M}$, (n=3) で, 安静時に比し有意な変化を示さなかった.

カルニチンの冠動静脈較差は, 投与前に比し, 投与直後および運動負荷中において有意な増減を示さなかった. なおカルニチン投与によると思わ

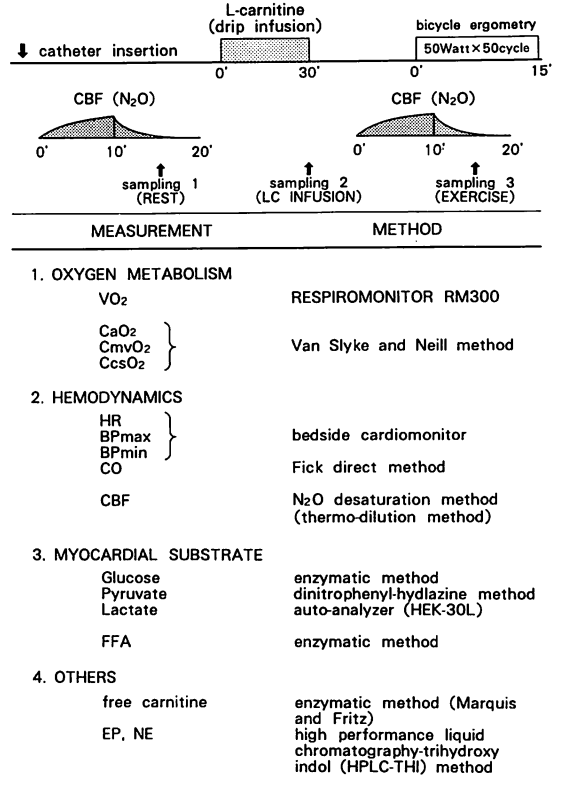


Fig. 1. Study protocol and methods.

$\dot{V}O_2$ =general oxygen consumption; CaO₂=arterial oxygen content; CmvO₂=mixed venous oxygen content; CcsO₂=coronary sinus oxygen content; HR=heart rate; BPmax=maximal systolic blood pressure; BPmin=minimal diastolic blood pressure; CO=cardiac output; CBF=coronary blood flow; FFA=free fatty acid; EP=epinephrine; NE=norepinephrine.

れる副作用は認められなかった.

3. 心電図の変化

安静時の心電図 ST 部分の基線からの偏位は, II, aV_F, V₄₋₆ のいずれにおいても, 両群間に有意差はなく, 両群とも運動によりこれらの全誘導で有意な ST 低下の増強を認めたが, その変化量 (運動負荷時 ST 偏位-安静時 ST 偏位) にも両群間に有意差は認めなかった.

III 誘導においては, 安静時の ST 偏位は両群において有意な差はなかったが, 運動により, 対

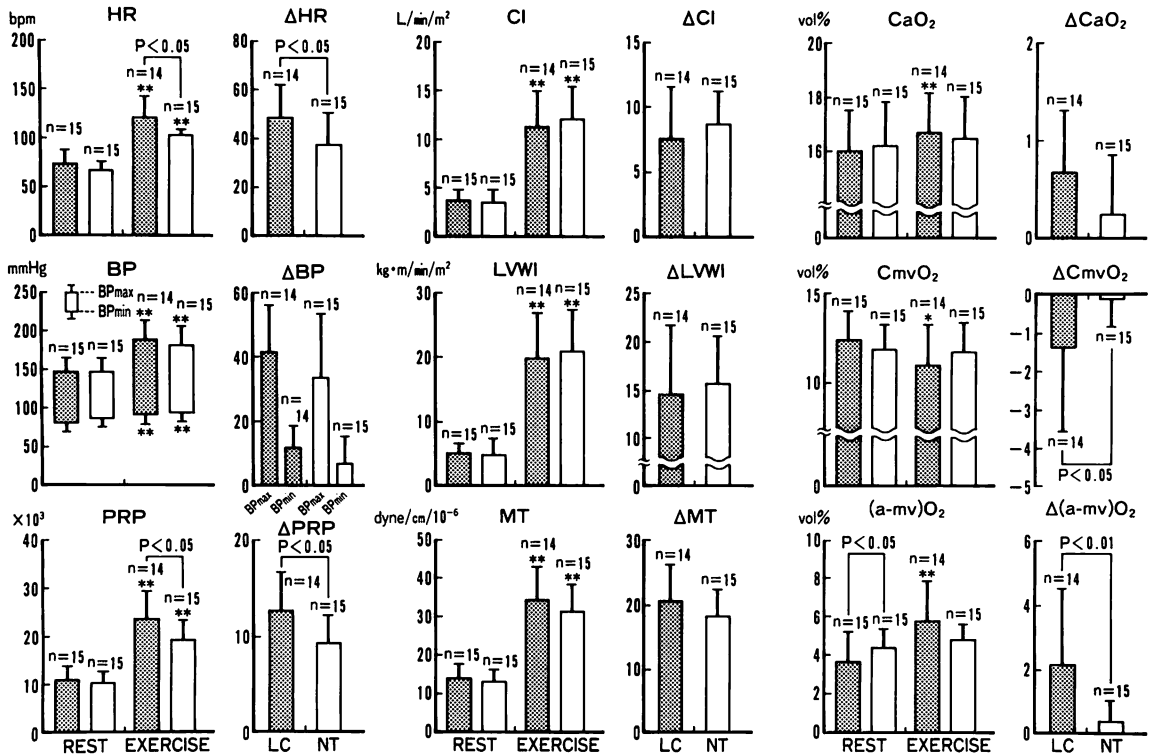


Fig. 2. Cardiac hemodynamics and general oxygen metabolism.

PRP=pressure-rate products; CI=cardiac index; LVWI=left ventricular work index; MT=myocardial tension; (a-mv) O₂=arterio-mixed venous oxygen difference; Δ=extent of changes during exercise.

*p<0.05, **p<0.01 vs rest (paired Student's t-test).

■: L-carnitine (=LC) group; □: Non-treatment (=NT) group.

照群では有意に ST 低下が増強した (p<0.01) のに対し、LC 投与群では有意な ST 低下の増強は認められなかった。

4. 心機能、全身血行動態および全身酸素代謝

両群の安静時、運動時の心機能、全身血行動態を Fig. 2 に示す。心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、心係数、左室仕事係数¹¹⁾ (LVWI)、心筋張力¹²⁾ (MT) およびダブルプロダクト (DP)¹³⁾ は、いずれも安静時、両群間に有意差はなく、また運動により両群におけるいずれの指標も有意に (p<0.01) 上昇した。

運動時の検討では、心拍数のみ、運動時の値、増加量ともに LC 投与群の方が対照群に比し有

意に高値を示し (ともに p<0.05)、したがって DP も LC 投与群の方が運動時の値、増加量とも有意に高値を示した (ともに p<0.05)。しかしそれ以外には、運動時の値、変化量ともに両群間に差はなかった。

全身酸素消費係数 ($\dot{V}O_2I$: ml/min/m²) は、安静時には両群間に有意差はなく、運動時の $\dot{V}O_2I$ およびその増加量にも有意差を認めなかった。(LC: 124.1±12.8→588.1±56.2 vs NT: 142.4±35.7→560.2±93.7)

動脈血酸素含量 (CaO₂: vol%), 混合静脈血酸素含量 (CmvO₂) (vol%), 動脈血混合静脈血酸素較差 [(a-mv)O₂] (vol%) は、安静時にはいずれ

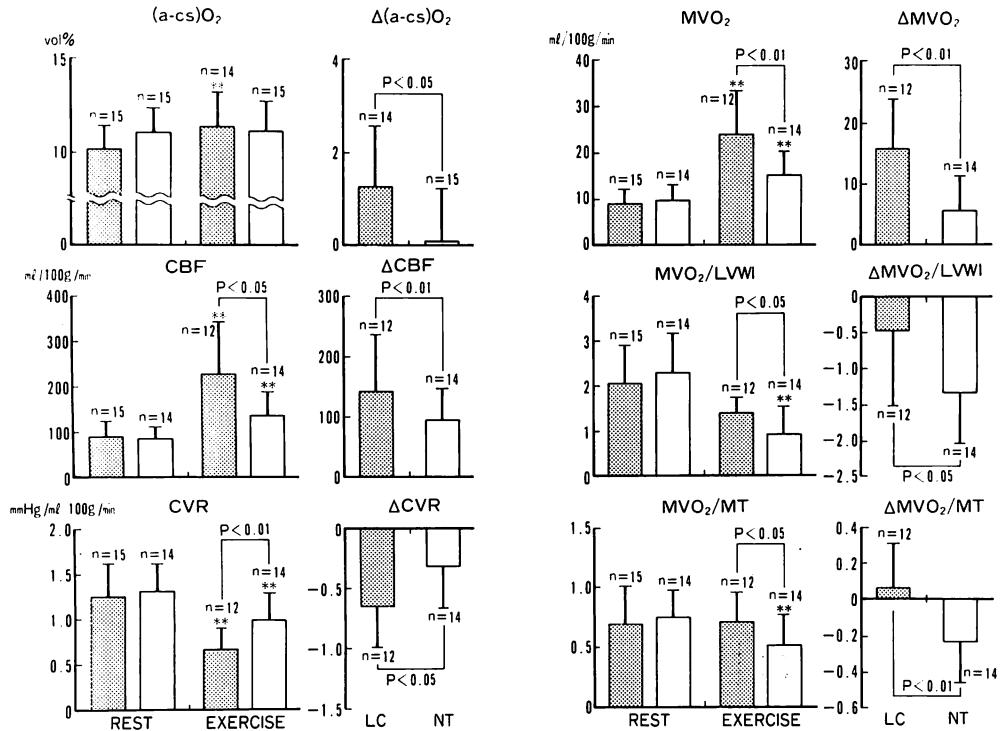


Fig. 3. Balance of coronary circulation and myocardial oxygen-energy.

CVR=coronary vascular resistance; (a-cs) O₂=arterio-coronary sinus oxygen difference; MVO₂=myocardial oxygen consumption.

*p<0.05, **p<0.01 vs rest (paired Student's t-test).

も両群間で有意差をみなかった。しかし運動時には LC 投与群においてのみ, CaO₂ は 16.0±1.48 から 16.7±1.45 (p<0.01), また [(a-mv)O₂] は 3.65±1.01 から 5.75±1.79 (p<0.01) と有意な上昇を認め, CmvO₂ では 12.4±1.49 から 11.0±2.16 と有意な低下がみられた (p<0.05)。

5. 冠循環, 心筋酸素代謝および心筋エネルギー均衡 (Fig. 3)

Fig. 3 に示すように, 安静時, 冠動静脈血酸素較差 [(a-cs)O₂]: vol%) は両群間に有意な差はなかったが, 運動負荷時, LC 投与群では 10.19±1.30 から 11.48±1.86 と有意な増加 (p<0.01) をみたのに対し, 対照群では有意な増加は認められなかった。

冠血流量および冠血管抵抗 (Fig. 3) は, 安静時

両群間に有意差は認めなかったが, 運動負荷により, LC 投与群では, 冠血流量は 92.1±29.0 から 230.4±113.8 (ml/100 g/min) と有意に増加し (p<0.01), 対照群 (88.0±26.5 から 139.1±52.7, p<0.01) と比較しても, 運動時冠血流量 (p<0.05), およびその増加量 (p<0.01) はともに有意な高値を示した。また運動時の冠血管抵抗 (mmHg/ml/100 g/min) も LC 投与群の方が対照群に比し有意に低値を示した (p<0.01)。なお, 熱希釈法による冠血流量 (ml/min) の経時的変化では, LC 投与そのものでは直後の変化を認めていない (58.6±28.2 vs 58.6±26.0)。

心筋酸素消費量 (MVO₂: ml/100 g/min) を冠動静脈血酸素較差と冠血流量 (CBF) の積 [(a-cs) O₂×CBF] で表わすと, MVO₂ は両群とも安静時

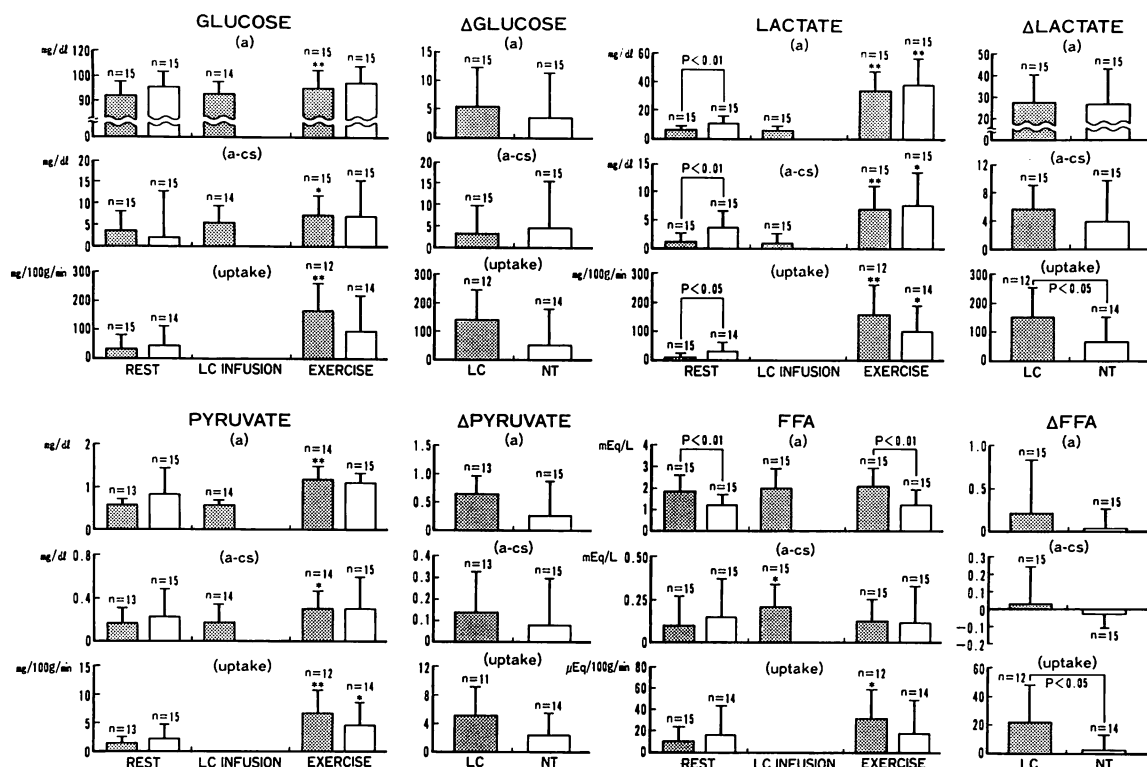


Fig. 4. Cardiac metabolism of myocardial energy substrates.

a = arterial content; a-cs = arterio-coronary sinus difference; uptake = myocardial uptake, (a-cs) × (CBF).

に比し有意に増加するが (LC: $9.30 \pm 2.96 \rightarrow 25.11 \pm 9.98$, $p < 0.01$, Δ : 16.31 ± 8.71 vs NT: $9.71 \pm 3.09 \rightarrow 15.55 \pm 6.09$, $p < 0.01$ Δ : 5.84 ± 5.61), 運動時の値, その増加量ともに LC 投与群の方が対照群に比し有意に高値を示した(ともに $p < 0.01$).

心筋酸素消費量と, 心筋のエネルギー需給バランスを反映するといわれる, 左室仕事係数当たりの心筋酸素消費量 ($M\dot{V}O_2/LVWI$) と, 心筋張力 (myocardial tension: MT) 当たりの心筋酸素消費量 ($M\dot{V}O_2/MT$) の運動による変化を見ると, 図に示したように $M\dot{V}O_2/LVWI$, $M\dot{V}O_2/MT$ はともに対照群では安静時に比し有意に低下するのに対し ($p < 0.01$, $p < 0.01$), LC 投与群では維持され, 運動時の値, その変化量ともに対照群の方

が有意に低値であった (LC vs NT, ($M\dot{V}O_2/LVWI$): $p < 0.05$, $p < 0.05$; ($M\dot{V}O_2/MT$): $p < 0.05$, $p < 0.01$).

6. 心筋エネルギー基質の代謝 (Fig. 4)

糖質の代謝に関し, 動脈血中濃度, 冠動静脈血濃度較差および心筋摂取量は, 安静時の乳酸を除き, 両群間に有意差はなかった (乳酸動脈血中濃度 (mg/dl): (LC) 6.51 ± 2.44 vs (NT) 10.83 ± 4.89 ; $p < 0.01$, 乳酸冠動静脈較差 (mg/dl): (LC) 1.24 ± 1.52 vs (NT) 3.70 ± 3.00 ; $p < 0.01$, 乳酸心筋摂取量 (mg/100 g/min): (LC) 9.68 ± 15.25 vs 32.61 ± 29.78 ; $p < 0.05$). LC 投与直後では, 動脈血中濃度, 冠動静脈血濃度較差, 心筋摂取量について有意な変化は認められなかった.

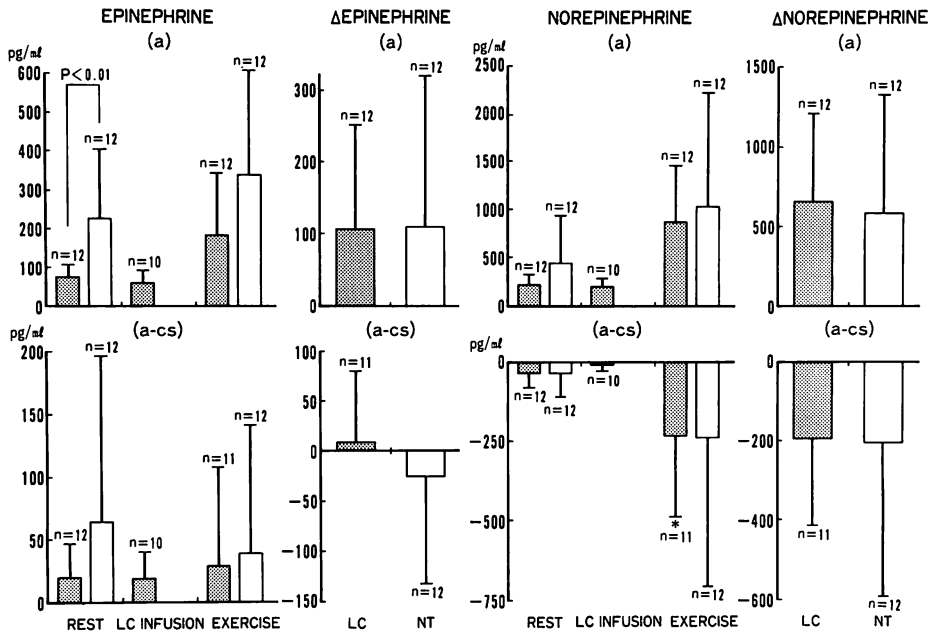


Fig. 5. Catecholamine kinetics.

運動時については、対照群では安静時に比し、乳酸の動脈血中濃度の上昇 (38.06 ± 17.63 ; $p < 0.01$) とともに、乳酸の冠動静脈血濃度較差 (7.61 ± 6.12 ; $p < 0.05$)、心筋摂取量 (99.97 ± 91.89 ; $p < 0.05$)、およびピルビン酸の心筋摂取量 ($\text{mg}/100 \text{ g}/\text{min}$: $2.27 \pm 2.43 \rightarrow 4.68 \pm 4.02$; $p < 0.05$) が有意に増加したのに対し、LC 投与群では、乳酸のみならずブドウ糖、ピルビン酸のいずれにおいても、その動脈血中濃度 (乳酸 (mg/dl): $6.51 \pm 2.44 \rightarrow 34.22 \pm 13.42$; $p < 0.01$, ブドウ糖 (mg/dl): $84.1 \pm 11.3 \rightarrow 89.8 \pm 14.9$; $p < 0.01$, ピルビン酸 (mg/dl) $0.56 \pm 0.14 \rightarrow 1.20 \pm 0.30$; $p < 0.01$)、冠動静脈血濃度較差 (乳酸 (mg/dl): $1.24 \pm 1.52 \rightarrow 7.00 \pm 3.98$; $p < 0.01$, ブドウ糖 (mg/dl): $3.8 \pm 4.5 \rightarrow 7.4 \pm 4.4$; $p < 0.05$, ピルビン酸 (mg/dl): $0.17 \pm 0.14 \rightarrow 0.31 \pm 0.16$; $p < 0.05$)、心筋摂取量 (乳酸 ($\text{mg}/100 \text{ g}/\text{min}$): $9.68 \pm 15.25 \rightarrow 159.78 \pm 101.61$; $p < 0.01$, ブドウ糖 ($\text{mg}/100 \text{ g}/\text{min}$): $31.9 \pm 53.3 \rightarrow 168.5 \pm 92.0$; $p < 0.01$, ピルビン酸 ($\text{mg}/100 \text{ g}/\text{min}$): $1.44 \pm 1.20 \rightarrow 6.78 \pm 3.95$; $p < 0.01$) が安静時に比し有

意に増加し、運動による心筋摂取量の増加も三者ともに対照群よりも強い傾向を示し、特に乳酸においては対照群に比し有意な増加を示した (Δ 心筋摂取量 ($\text{mg}/100 \text{ g}/\text{min}$): (LC) 152.91 ± 98.99 vs (NT) 67.36 ± 84.79 ; $p < 0.05$)。

脂質代謝では、遊離脂肪酸 (FFA) の動脈血中濃度が安静時ですでに LC 投与群の方が対照群に比し有意に高く (mEq/l : (LC) 1.87 ± 0.73 vs (NT) 1.21 ± 0.53 ; $p < 0.01$)、運動負荷時その傾向は持続したが ((LC) 2.10 ± 0.83 vs (NT) 1.23 ± 0.71 ; $p < 0.01$)、冠動静脈血濃度較差、心筋摂取量に関しては両群間に有意差はなかった。しかし LC 投与群では、安静時に比し、LC 投与直後の冠動静脈血濃度較差 (mEq/l : $0.10 \pm 0.17 \rightarrow 0.21 \pm 0.13$; $p < 0.05$)、運動時の心筋摂取量 ($\mu\text{Eq}/100 \text{ g}/\text{min}$: $10.16 \pm 13.26 \rightarrow 31.88 \pm 27.58$; $p < 0.05$) は有意に増加しており、心筋摂取量は、LC 投与群の方が対照群に比し有意に強い増加 (Δ 心筋摂取量 (LC): 22.21 ± 26.0 vs (NT): 2.09 ± 10.51 , $p < 0.05$) を示した。

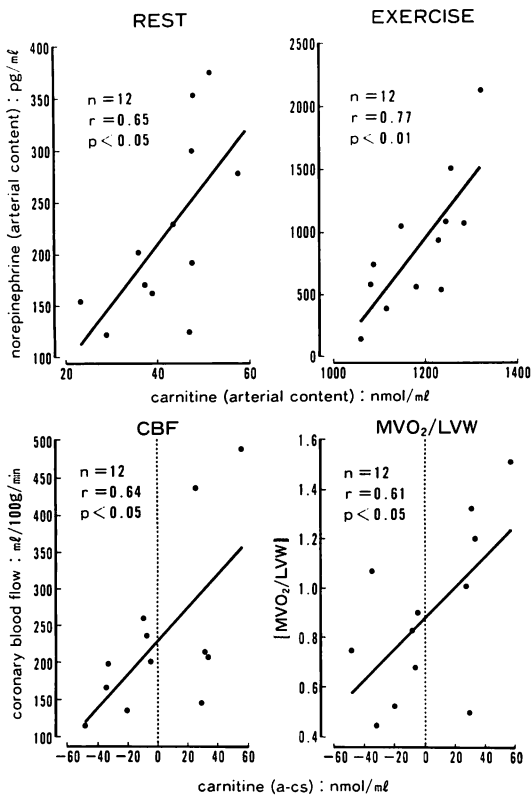


Fig. 6. Correlation between carnitine kinetics and other hemodynamic and metabolic parameters.

7. カテコラミンの変動 (Fig. 5)

エピネフリンの動脈血中濃度は、安静時むしろ LC 投与群の方が対照群に比し低値を示し ($p < 0.01$), 運動負荷中もその傾向は続いたが、冠動静脈血濃度較差は両群間に差は認めなかった。

LC 投与直後において、ノルエピネフリンの心筋からの遊出が減少する傾向が見られたが、有意差は認められなかった。

8. カルニチン動態と各種指標との相関 (Fig. 6)

LC 投与群において、カルニチンの動脈血濃度はノルエピネフリンの動脈血濃度と安静時から正相関を示し ($r = 0.65, p < 0.05$), 運動負荷時にも正相関を示した ($r = 0.77, p < 0.01$). しかしエピネフリンとは有意な相関関係は得られなかった。

また運動負荷中のカルニチン冠動静脈血濃度較差は、CBF ($r = 0.64, p < 0.05$) および $M\dot{V}O_2/LVW$ ($r = 0.61, p < 0.05$) と正相関を示した。

考 按

カルニチンは 1905 年 Gulewitsch と Krimberg¹⁴⁾ および Kutscher¹⁵⁾ によって筋肉の抽出物から発見されたが、1963 年、Fritz¹⁶⁾ が、カルニチンが長鎖 acyl-CoA のミトコンドリア内膜の通過に必須の物質であることを明らかにして以来、脂質代謝におけるカルニチンの重要性が注目されてきた。Shug らは²⁾ 虚血時のアシル CoA の蓄積は、アデニントランスロケースの活性の低下を招くとしており、脂質代謝の低下によるミトコンドリアのエネルギー産生の低下が、虚血による心筋障害の主要な因子となっていることを示した。したがってカルニチンを外的に投与することにより、細胞内に蓄積したアシル CoA をミトコンドリア内へ移送し、脂質代謝を活性化することは、虚血の改善につながると予想される。

今回我々は、LC の静脈投与により、血中カルニチン濃度を正常の数十倍に上昇せしめた状態で、虚血性心疾患患者に運動負荷を行ない、LC が心機能、心筋代謝にどのような効果を有するかを観察した。

Siliprandi¹⁷⁾ はカルニチンの細胞内外の高い濃度勾配に逆らって細胞内へ取り込まれる機転として、カルニチン-デオキシカルニチンの交換機構の存在を唱えている。今回の我々の成績では、血中カルニチン濃度は静注前に比し、投与直後で 45 倍、運動時でも 28 倍もの高濃度に達したにもかかわらず、カルニチンの冠動静脈血濃度較差は動脈血中濃度との間には一定の傾向を示さず、したがってカルニチンの心筋摂取は、濃度勾配に依存せず、Siliprandi のような機序の関与を示唆する。

心電図 ST 変化については、両群間に有意差を見出すにはいたらなかった。点滴静注による LC 投与の場合、その効果は心電図の改善として

は現われにくいと考えられた。

カルニチンとエネルギー代謝に関しては、運動時のエネルギー代謝の需要面では、心係数、左室仕事係数、心筋張力いずれも安静時両群間に差がなく、運動時の増加にも差がなかった。これに対してエネルギー供給面では、動脈血、混合静脈血酸素含量および動脈血混合静脈血酸素較差はいずれも安静時に両群間で差がないが、運動時には LC 投与群での動脈血酸素含量、動脈血混合静脈血酸素較差の上昇、混合静脈血酸素含量の低下を来し、LC は運動時の全身における酸素の取り込みを上昇させることが想定された。ただし、全身酸素消費係数そのものは、両群で有意差をみなかった。

心筋のエネルギー代謝では、冠血流量、冠血管抵抗はともに安静時両群間に差はないが、運動負荷の冠血流量およびその増加量は LC 投与群が対照群に比し、有意に大であった。

また熱希釈法による経時変化では、投与直後には有意な冠血流量の増加はみられなかったにもかかわらず、運動時には、冠血流の変動と逆方向に動き、その開大が冠不全を表わすとされる冠動静脈血酸素較差は、冠血流量の増加のより強い LC 投与群でかえって開き、LC が代謝的に心筋酸素消費を亢進させ、これが冠血流量増加にも反映している機序がうかがえた。

さらに左室仕事係数当たりの心筋酸素消費量、心筋張力当たりの心筋酸素消費量の面から心筋のエネルギー需給のバランスを見ると、それらは対照群では運動時に低下するのに対し、LC 投与群ではそれらが維持され、両群間に有意差があり、LC による虚血性心疾患の運動時のエネルギー保持、したがってその抗虚血作用が証明された。

また心筋のエネルギーの燃料となる基質のうち最も期待される脂質への影響は、運動時の遊離脂肪酸の心筋摂取量が LC 投与群で対照に比し有意に大となったが、ペースング時の報告例の如き⁶⁾、冠動静脈血濃度較差での有意差を認めるにはいたらなかった。これは運動による動脈血中濃

度の変動がペースング時より大なるためと考えられる。これに反して糖質では、LC 投与群では、対照群でみられる乳酸値のみならず、ブドウ糖、ピルビン酸のいずれにおいてもその動脈血中濃度、冠動静脈濃度較差は有意に上昇し、冠血流量の上昇と相まって、その心筋摂取量は安静時に比し有意に増加し、乳酸にあつては対照群に比しても有意な増加を示し、LC 投与が運動時の心筋代謝に好影響を及ぼすことが観察できた。

ノルエピネフリンの冠循環に対する作用の一つとして、 α 受容体を介した“paradoxical vasoconstriction”が、運動時の心内膜側、心外膜側の血流比を一定に保つことの重要性が最近論じられている¹⁸⁾。この作用は、冠動脈狭窄を有する心臓においても、心外膜側の比較的太い冠動脈を適度に収縮させることによって、心内膜側の血管床に対して血流を「分配」し、虚血に対して防御的に働くと考えられる。またイヌの虚血心筋では、 α_1 受容体を介し、アデノシンの放出が調節されているという報告¹⁹⁾もあり、一方、 α_2 受容体の弱い刺激であれば、冠動脈に対しては拡張作用を持つ²⁰⁾ともいわれている。さらに心筋の陽性変力作用にも α 受容体は関与していると思われ²¹⁾、細胞への Ca 流入との関連も注目されている²²⁾。

Brooks らの実験⁷⁾では、 β 遮断剤により前処置を行なってもカルニチンの冠血流増加作用が認められたとし、カルニチンの作用はカテコラミンを介さないものと結論している。しかし今回の我々の成績では、カルニチンとノルエピネフリンとの相関が、運動時においてより強いという事実は、カルニチンの代謝を介した血管拡張作用が、あたかもジピリダモール投与時の如くカテコラミンの代償性の作動を招くことを示唆するものであり、冠血流に対する影響からは、 β 受容体よりはむしろ、 α 受容体による冠動脈のトーンスの調節を示唆している。

いずれにせよ今回の成績からは、LC の点滴静注が主として心筋および全身の代謝回転を促進し、これにともなって血行を高め、相俟って運動

時の心筋のエネルギーバランスを好氣的に保つことがうかがわれ、これが LC の抗虚血作用であることが臨床的に証明された。このことは虚血性心疾患患者に対する LC 経口剤臨床治験において、特に労作性狭心症に有効性が高いことと相符合する。

要 約

レボカルニチン (LC) の虚血性心疾患 (IHD) に対する臨床効果を検証する目的で、15名の IHD 患者 (LC 投与群) の安静時、運動負荷時 (臥位 50 Watts, 15分) の血行動態、冠循環、心筋代謝に及ぼす LC (60 mg/kg) 点滴静注の効果を、年齢、性別を考慮した同数の IHD 患者を対照 (non-treatment: NT) 群として、そのデータと比較検討した。

カルニチンの動脈血中濃度 (LC (a): μM) は、LC 点滴静注 30分 で $1,980.8 \pm 257.3$ となり、運動負荷後も $1,212.7 \pm 136.2$ の高値を示した。特に副作用は認めなかった。LC の冠動静脈血濃度較差、心筋摂取量は全経過を通じて LC (a) とは関連しなかった。

冠血流量 (CBF: $\text{ml}/100 \text{ g}/\text{min}$) は安静時、対照群 88.0 ± 26.5 , LC 投与群 92.1 ± 29.0 との間に有意差がなかったが、運動時には両群とも有意に増加し、それぞれ 139.1 ± 52.7 , 230.4 ± 113.8 となり NT 群に比し LC 投与群が有意に大となった ($p < 0.05$)。

冠動静脈酸素較差 ((a-cs) O_2 : vol%) は NT 群では運動負荷時にも不変であったが、LC 投与群では 10.19 ± 1.30 が 11.48 ± 1.86 と有意に増加した ($p < 0.01$)。したがって心筋酸素消費量 ($\dot{M}\dot{V}\text{O}_2$: $\text{ml}/100 \text{ g}/\text{min}$) は安静時 NT 群 9.71 ± 3.09 , LC 投与群 9.30 ± 2.96 の有意差なかったが、運動時はそれぞれ 15.55 ± 6.09 , 25.11 ± 9.98 と共に有意に ($p < 0.01$) 増加したが、LC 投与群が NT 群に比し有意 ($p < 0.05$) に高くなった。

$\dot{M}\dot{V}\text{O}_2/\text{LVWI}$ (LVWI=left ventricular work index), $\dot{M}\dot{V}\text{O}_2/\text{MT}$ (MT=myocardial tension)

により心筋エネルギー均衡を見ると安静時には NT 群ではそれぞれ 2.23 ± 0.90 , 0.70 ± 0.34 , LC 投与群では 2.00 ± 1.16 , 0.72 ± 0.34 と有意差がなかったが、運動時、NT 群ではそれぞれ 0.89 ± 0.65 , 0.52 ± 0.26 と有意 ($p < 0.05$) に低下したのに対して LC 投与群では 1.37 ± 0.47 , 0.72 ± 0.24 と維持され、両群間に有意差があった ($p < 0.05$)。

心筋基質代謝では、遊離脂肪酸の冠動静脈血濃度較差は安静時、運動時共に両群間に有意差がなかったが、心筋摂取量 ($\mu\text{Eq}/100 \text{ g}/\text{min}$) は、NT 群では 16.02 ± 27.92 が 18.11 ± 31.00 と不変であったのに対し、LC 投与群では 10.16 ± 13.26 が 31.88 ± 27.58 へと有意に増加し、その増加量は LC 投与群で有意に高かった ($p < 0.05$)。

LC 投与群の LC (a) はノルエピネフリン (a) と安静時 ($r = 0.65$, $p < 0.05$)、運動時 ($r = 0.77$, $p < 0.01$) とともに正相関し、また運動時の LC (a-cs) は CBF と $r = 0.77$ ($p < 0.05$)、 $\dot{M}\dot{V}\text{O}_2/\text{LVW}$ とは $r = 0.61$ ($p < 0.05$) の正の相関を示した。

以上、虚血性心疾患患者に LC を点滴静注すれば、運動時の心筋代謝と血流増加が促進され、その両作用が相俟って心筋のエネルギー均衡を保つことにより、抗狭心作用をあらわすことが明らかにされ、本剤の臨床的有用性が示唆された。

文 献

- 1) Shug AL, Thomsen JH, Folts JD, Bittar N, Klein MI, Koke JR, Huth PJ: Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia. Arch Biochem Biophys 187: 25-33, 1978
- 2) Shug AL, Shrago E, Bittar N, Folts JD, Koke JR: Acetyl-CoA inhibition of adenine nucleotide translocation in ischemic myocardium. Am J Physiol 228: 689-692, 1975
- 3) Idell-Wenger JA, Grottyohann LW, Neely JR: Coenzyme A and carnitine distribution in normal and ischemic hearts. J Biol Chem 253: 4310-4318, 1978
- 4) Schiavoni G, Pennestri F, Mongiardo R, Mazzari M, Manzoli U: Cardiodynamic effects of L-carnitine in ischemic cardiomyopathy. Drugs Exp Clin Res 9: 171-185, 1983

- 5) Ferrari R, Raddino R, Cucchini F, Bolognesi R, Di Lisa F, Visioli O: The effect of L-carnitine (Carnitene) on myocardial metabolism of patients with coronary artery disease. *Clin Trials J* **21**: 40-58, 1984
- 6) Rizzon P, Biasco G, Di Biase M, Boscia F, Rizzo U, Minafra F, Bortone A, Siliprandi N, Procopio A, Bagiella E, Corsi M: High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: Metabolic and antiarrhythmic effects. *Eur Heart J* **10**: 502-508, 1989
- 7) Brooks H, Goldberg L, Holland R, Monroe K, Sanzari N, Stephen D: Carnitine-induced effects on cardiac and peripheral hemodynamics. *J Clin Pharmacol* **17**: 561-568, 1977
- 8) Suzuki Y, Kamikawa T, Yamazaki N: Effect of L-carnitine on cardiac hemodynamics. *Jpn Heart J* **22**: 219-225, 1981
- 9) Bing RJ, Hammond MM, Handelsman JC, Powers SR, Spencer FC, Echenhoff JE, Goodale WT, Hafkenschiel JH, Kety SS: The measurement of coronary blood flow, oxygen consumption and efficiency of the left ventricle in man. *Am Heart J* **38**: 1-24, 1949
- 10) Marquis NR, Fritz IB: Enzymological determination of free carnitine concentration in rat tissues. *J Lipid Res* **5**: 184-187, 1964
- 11) Dexter L, Dow JW, Haynes FW, Whittenberger JL, Ferris BG, Goodale WT, Hellems HK: Studies of the pulmonary circulation in man at rest: Normal variations and the interrelations between increased pulmonary blood flow, elevated pulmonary arterial pressure, and high pulmonary "capillary" pressures. *J Clin Invest* **29**: 602-613, 1949
- 12) Rodbard S, Williams F, Williams C: The spherical dynamics of the heart (myocardial tension, oxygen consumption, coronary blood flow and efficiency). *Am Heart J* **57**: 348-360, 1959
- 13) Gobel FL, Nordstrom LA, Nelson RR, Jorgensen CR, Wang Y: The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation* **57**: 549-556, 1978
- 14) Gulewitsch W, Krimberg R: Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Muskeln, 2 Mitteilung. Ueber das Carnitin. *Hoppe Seyler's Z Physiol Chem* **45**: 326-330, 1905
- 15) Kutscher F: Über Liebig's Fleischextrakt. *Z Un- ters Nahr Genussm* **10**: 528-537, 1905
- 16) Fritz IB: Carnitine and its role in fatty acid metabolism. *Adv Lipid Res* **1**: 285-334, 1963
- 17) Siliprandi N, Ciman M, Sartorelli L: Myocardial carnitine transport. *Basic Res Cardiol* **82** (Suppl): 53-62, 1987
- 18) Nathan HJ, Feigl EO: Adrenergic vasoconstriction lessens transmural steal during coronary hypoperfusion. *Am J Physiol* **250**: H645-H653, 1986
- 19) Kitakaze M, Hori M, Tamai J, Iwakura K, Koretsune Y, Kagiya T, Iwai K, Kitabatake A, Inoue M, Kamada T: α_1 -adrenoceptor activity regulates release of adenosine from the ischemic myocardium in dogs. *Circ Res* **40**: 631-639, 1987
- 20) Hori M, Kitakaze M, Tamai J, Koretsune Y, Iwai K, Iwakura K, Kagiya T, Kitabatake A, Inoue M, Kamada T: α_2 -adrenoceptor activity exerts dual control of coronary blood flow in canine coronary artery. *Am J Physiol* **255**: H250-H260, 1988
- 21) Endoh M, Schümann HJ, Krappitz N, Hillen B: α -adrenoceptors mediating positive inotropic effects on the ventricular myocardium: Some aspects on the structure-activity relationship of sympathomimetic amines. *Jpn J Pharmacol* **v5**: 179-190, 1976
- 22) Sharma AD, Saffitz JE, Lee BI, Sobel BE, Corr PB: Alpha adrenergic-mediated accumulation of calcium in reperfused myocardium. *J Clin Invest* **72**: 802-818, 1983