

不整脈発生誘因としての血中遊離脂肪酸 の作用機構に関する研究

東京慈恵会医科大学 酒井敏夫
(共同研究者) 同 栗原敏
東京厚生年金看護専門学校 小林啓三
東京学芸大学 渡辺雅之

Studies on the mechanism of arrhythmogenic action of free fatty acids in blood

by

Toshio Sakai, Satoshi Kurihara

Department of Physiology,

Jikei University School of Medicine, Tokyo

Keizō Kobayashi

Nurse School of Tokyo Kosei-Nenkin Hospital

Masayuki Watanabe

Department of Exercise Physiology,

Tokyo Gakugei University

ABSTRACT

The cause of sudden death during exercise is one of the urgent problems to be solved in the sports medicine field.

Recently, arrhythmia during exercise is considered as one of the main causes of sudden death and some workers suggest increase of free fatty acids (FFA) in the blood might cause arrhythmia with other factors. Several reports suggest FFA can cause arrhythmia under some pathophysiological conditions and increase of FFA might be one candidate of the arrhythmia. However, the detail of arrhythmogenic mechanisms of FFA have not been fully understood in relation to other non-physiological conditions.

In this study, we conducted following experiments to clarify arrhythmogenic action of FFA. ① effects of FFA on the E-C coupling of the isolated cardiac muscles, ② effects of increase of plasma FFA concentration by heparin or Intralipid injection on the ECG of anesthetized rats, ③ changes of ECG of the man during exercise in the various FFA level. Following results were obtained.

(1) Oleic acid ($991\mu\text{Eq/l}$) induced prolongation of action potential and diminished the initial rising and plateau phase, and inhibited twitch responses. Spontaneous activity was not observed after application of oleic acid.

(2) Increase of FFA concentration in blood of the rat prolonged P-Q and Q-T interval of the ECG. This suggests FFA inhibits conduction of impulse in conduction system. Arrhythmia was not evoked in spite of very high plasma FFA levels. But the prolongation of action potential cannot completely exclude the possible arrhythmogenic action of FFA, with some other unknown factors.

(3) Rise of FFA levels during exercise in human blood which was obtained from the woman with arrhythmia cannot increase the frequency of arrhythmia generation, and FFA might not be the main factors to generate arrhythmia even though it increased in the blood.

These results were discussed from the viewpoint of possible role of FFA to induce arrhythmia.

要 旨

異常な心臓に対する遊離脂肪酸濃度と不整脈との関係については、Oliver, M. F. ら¹⁰⁾の急性心筋梗塞患者での観察や、Kurien, V.A. ら⁵⁾の冠動脈閉塞を施した犬での実験、さらに、Soloff, L. A.¹⁶⁾の各種脂肪酸の犬への静脈内注入実験など数多くなされており、遊離脂肪酸が異常心に対して直接的な機能障害を引き起こすことを示唆している。

異常心における遊離脂肪酸の不整脈発生機序に関しては、Opie, L.H.¹³⁾の総説に詳細に記載されている。それによると、虚血心筋の細胞膜に対する遊離脂肪酸の detergent 効果による膜透過性

増大の結果生じたKイオンの流出、心筋ミトコンドリアの呼吸阻害、心筋内Caイオン濃度の減少、心筋酸素消費量の増加などをその機序として考察している。

一方、運動中あるいは運動鍛練者に不整脈が発生するという報告が近年増えており、特に異常心とは思われないヒトの運動中の突然死との関係からも遊離脂肪酸は注目されている。

遊離脂肪酸はその構造から多岐に分類され、確かに不整脈発生誘因の1つに考えられているが、心臓に対する代謝的影響は摘出心臓などの報告により、脂肪酸の種類によって異なることが知られている^{2,3)}。

血中遊離脂肪酸が上昇する背景には、catechol-

amine などのホルモンが関与し、そのホルモン自体の心臓に対する作用も多岐にわたっている^{9,18)}。すなわち、単なる血中遊離脂肪酸の直接作用のみでは、不整脈発生の問題の解決にはならない。

不整脈誘因に関する上述の諸説はあるが、まだ不明の点が多く、事故死発生との関連から、基礎的研究がなお一層望まれていることを背景に本研究を行った。

実験は、基礎的研究として

- 1) 細胞レベルでの遊離脂肪酸の心筋に対する興奮-収縮連関の研究、
- 2) ホルモンなどの影響を少なくしたモデル実験での心電図波形への血中遊離脂肪酸の影響を観察する、と共に、
- 3) 日常生活時に不整脈発現がある被検者を対象とした運動負荷後の血中脂肪酸と心電図所見との関係

などを総合的に緊急目標への課題とした。

I 実験方法

序文にも述べたように、多岐的・総合的研究を試みたので、実験方法もそれぞれ異なった。

実験 1 細胞レベルでの心筋に対する遊離脂肪酸の作用

体重 300~400 g のモルモットを用いた。右室乳頭筋を摘出し、両端をナイロン糸で結紮し、一端を Tension transducer に、他端はフックに固定し、その標本が発生し得る最大張力の筋長 (L_{max}) に調節した。

標本は常に 36°C の Krebs 氏液で灌流した。Krebs 氏液の組成は Na^+ ; 137, K^+ ; 5.9, Ca^{++} ; 2.5, Mg^{++} ; 1.2, Cl^- ; 134, H_2PO_4 ; 1.18, HCO_3^- ; 15.5, glucose; 11.5 (mM), Insuline; 5IU/l であり、97% O_2 + 3% CO_2 ガスで平衡状態にし、pH は 7.2 である。

刺激には矩形波を用い、5 msec で閾値の1.5倍の強さで刺激した。刺激頻度は $\frac{1}{4}$ sec である。Tension transducer には Akers の semiconductor element を用いた。膜電位の測定には電極抵抗が 20~40M Ω の微少電極を用い、3M KCl を充てんした。前置増幅器には FET を用いた高入力インピーダンス前置増幅器 (MDA 101 A Shinei Elect. Co. Ltd.) を用いた。記録は Signal Processor (San-ei Sokki 7TO7A型) によって解析し、X-Y recorder によって描記した。

脂肪酸としてオレイン酸 (C 18 : 1) を用いた。脂肪酸の添加は、Krebs 氏液 15ml (15% albumin) に 60mg のオレイン酸を加え、50°C で60分間 incubate し、超音波処理した原液を希釈して用いた。オレイン酸濃度は酵素法によって定量した。

実験 2 血中遊離脂肪酸濃度上昇に伴うラット心電図変化の観察

ウィスター系雄ラット (体重 350~410 g) を用いた。Nembutal (pentobarbital sodium) にて麻酔 (50mg/kg I.P.) 後、背位に固定し、心電図用電極を四肢に添付した。心電図は、第II誘導で心電計 (Nihon Kohden ECG-5201型, 1mV/2cm, Hum filter; off) を介し、一度、data recorder (Nihon Kohden RMG-5204型) に記録し、Signal Processor (San-ei Sokki 7 TO 7 A型) によって解析した。

血中遊離脂肪酸を上昇させる手段として、

- 1) Heparin (100 IU/kg) の静脈内注入、
- 2) Heparin (100 IU/kg) と Intralipid 10% (4ml/kg) の静脈内注入

の2つの条件で行った。薬物の静脈内注入および採血 (1回 0.2ml) は右総頸静脈より行った。麻酔後20分経過時を対照時とし、心電図記録ならびに採血を行った。その後、薬物を注入し、心電図は実験終了時まで記録した。採血は薬物注入後、

10, 20, 30, 60, 90, 120分時に行った。採血後、直ちに血清または血漿に分離し、遊離脂肪酸濃度を酵素法（日本商事, NEFA Kit-K）にて測定した。

実験 3 運動負荷に伴う血中遊離脂肪酸と心電図の相関

被検者は年齢 36 歳, 身長 172.7cm, 体重 72.0 kg, 皮脂厚が上腕背部 16.5mm, 肩甲骨下部 12.5mm で, 日常から図 7 のような不整脈を有する女性である。

用いた運動は, 自転車エルゴメータによる連続 20 分間駆動であった。運動負荷強度は, スタートから 4 分間が 0.6kp, 10 分目まで 1.0kp, 16 分目まで 2.0kp, 20 分の終了時まで 3.0kp とした。運動負荷中の心拍数が約 130 拍/分をこえることのないように配慮した。

実験条件 I は, コントロールとして何の条件もつけずに朝食摂取後 2 時間後に運動をする。

条件 II は, 前後 9 時以後絶食して 13 時間後に運動する。

条件 III は, 体重 1kg 当り 50IU のヘパリンを

静注し, 10 分後に運動する。

採血は, 肘正中皮静脈から運動前, 直後, 5 分後, 10, 30, 60 分後に行った。

血清から脂質を抽出した後¹⁾, 薄層クロマトグラフィーによって脂質を各分画に分離して遊離脂肪酸を得, メチル化してガスクロマトグラフィーによって構成脂肪酸を鎖長ごとに再分画した。

心電図は運動前, 運動後は 5 分ごとに 30 分まで, さらに 60 分後にも記録した。

II 実験結果

実験 1 摘出心筋細胞の興奮-収縮連関に対するオレイン酸の効果

標本を Lmax に固定した後に微小電極を細胞内に刺入した。張力と膜電位を同時記録しながら低濃度オレイン酸 (991 μ Eq/l) を作用させると, 発生張力は著しく低下した。この時, 膜電位は着変しなかった (-75mV) が, 電位の再分極相の延長が認められた (図 1, 2)。

活動電位の振幅の 50% のところで計測した持続時間は, 160 msec から 194 msec に延長した。

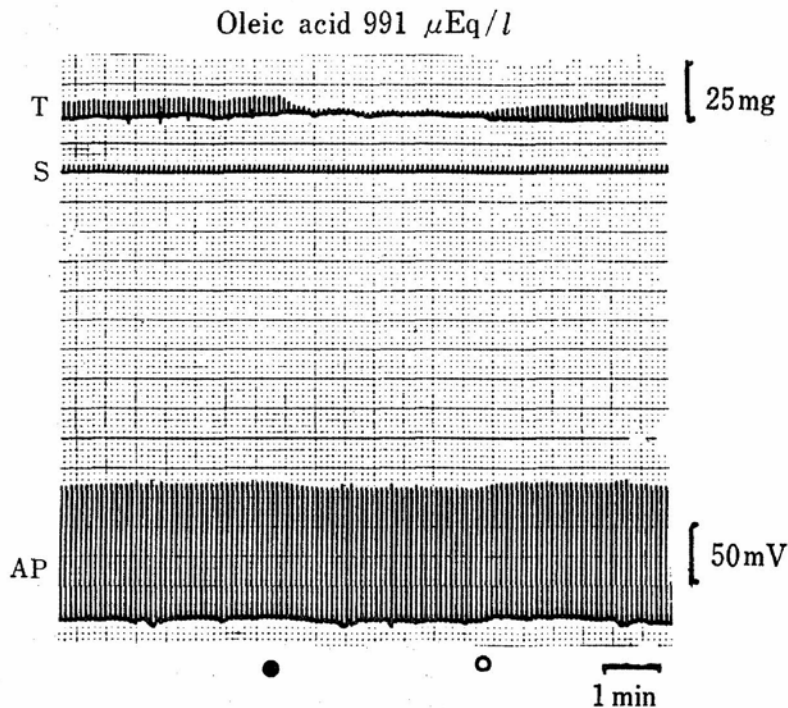


図 1-1

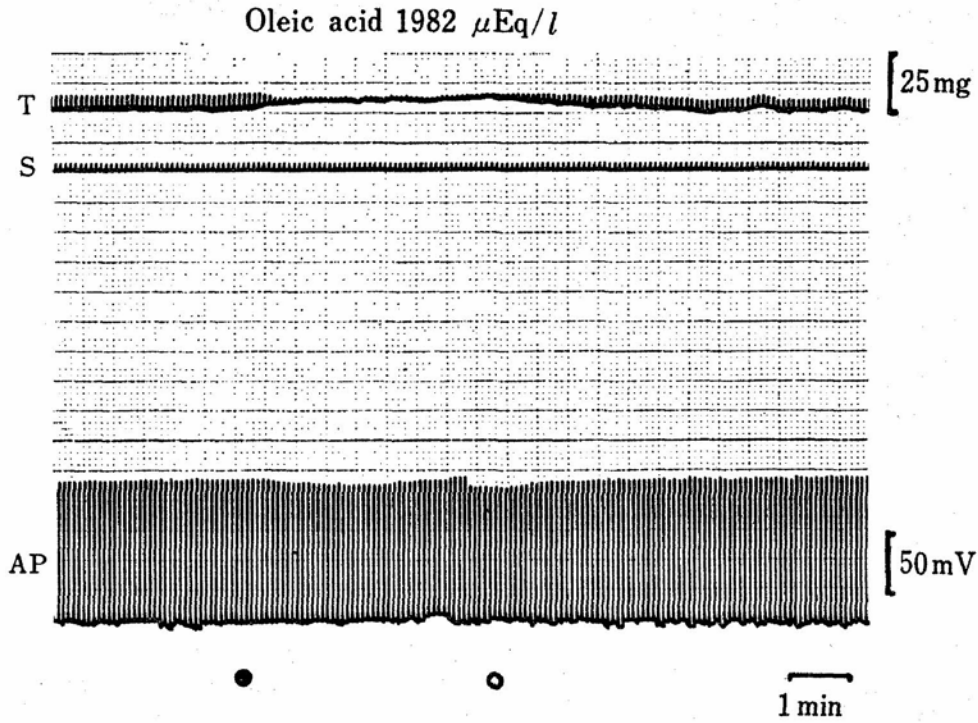


図 1-2

しかし、活動電位のプラトー相の低下は認められなかった。さらに収縮張力曲線の時間経過にも著しい変化は観察されなかった。

上述した活動電位ならびに収縮張力は、正常 Krebs 氏液にもどすことにより、次第にオレイン酸作用前に回復した。

高濃度オレイン酸 (1982 $\mu\text{Eq/l}$) 作用時には、単収縮高の減少と共に静止張力が上昇した (図 2 右)。この時の膜電位もほとんど変化しなかった

ので、拘縮が生じたものと考えられる。

高濃度オレイン酸により、活動電位の持続時間は延長し、活動電位振幅50%における持続時間は約 180 msec であり、正常 Krebs 氏液における時よりも延長した。さらに高濃度オレイン酸作用時は、持続時間の延長の他に活動電位の振幅も低下した。立ち上り相 (第 0 相)、プラトー相 (第 2 相) 共に約 10mV の低下であった。収縮張力曲線の時間経過は、低濃度オレイン酸作用時と同

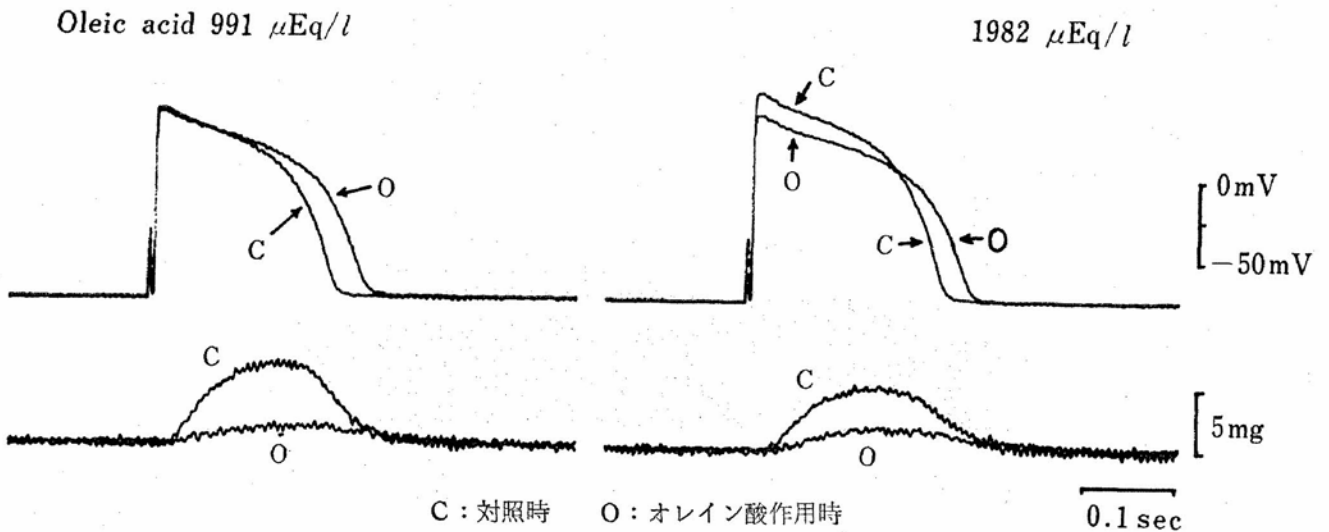


図 2

様著しい変化は観察されなかった。溶液を正常 Krebs 氏液にもどすと、単収縮は回復し、拘縮は消失した。それに伴い、活動電位も完全にオレイン酸作用前に回復した。

実験 2 血中遊離脂肪酸濃度上昇に伴うラット心電図変化の観察

麻酔期間中の心電図波形は140分間の実験中に特記すべき変化はなく、麻酔深度による心電図波

形への影響は観察されなかった。心拍数も麻酔後20分時(対照時) 410.2 ± 5.30 拍/分、麻酔後140分時(実験終了時) 411 ± 7.99 拍/分であり、有意な変化は認められなかった。

図3は、Heparin のみの静注時(以下 Heparin 群と記す)ならびに、Heparin と Intralipid の両者を静注(以下、Heparin+Intralipid 群と記す)時の一例の心電図変化と、その時の血中遊離

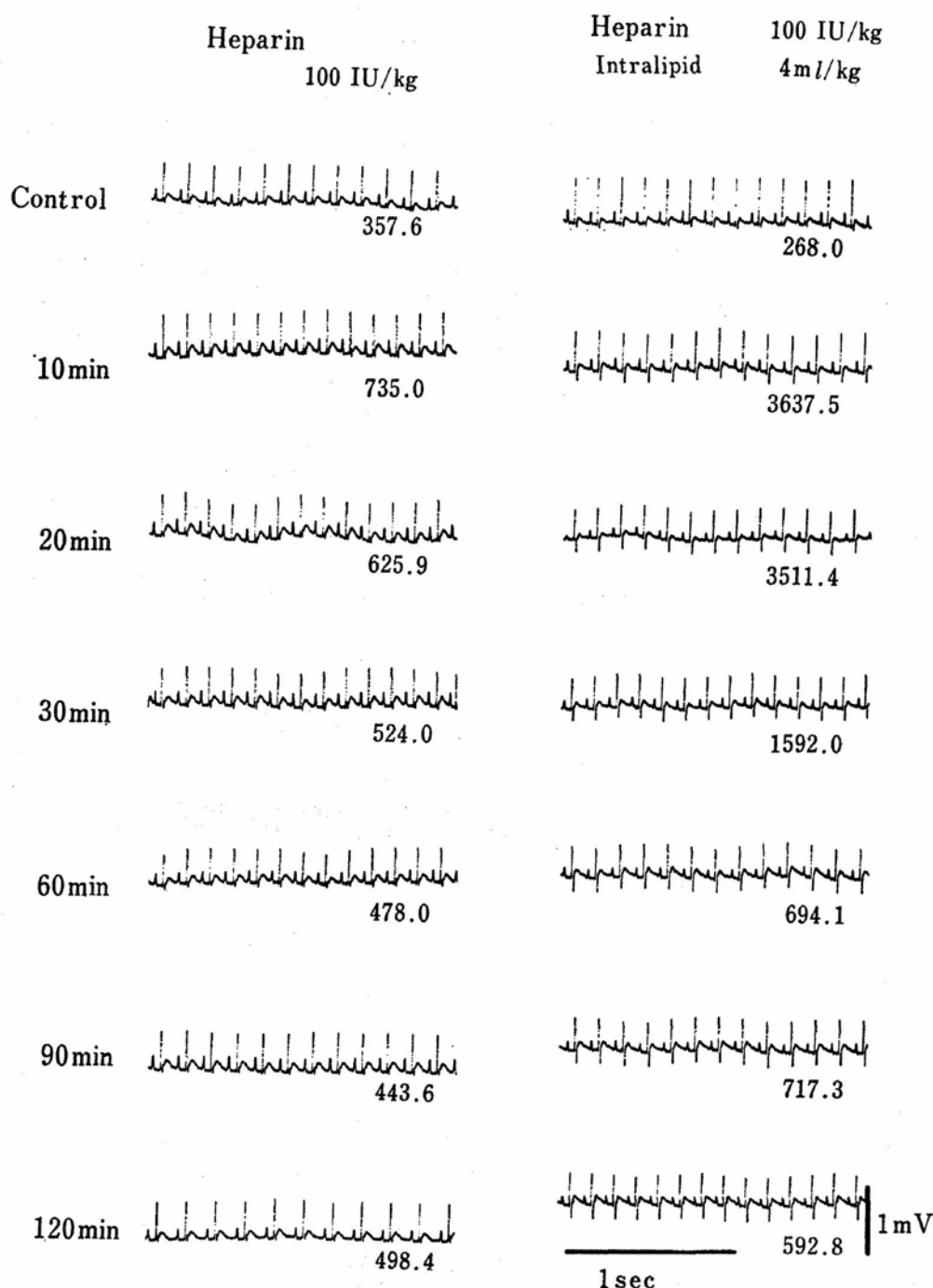


図 3

脂肪酸濃度（図中数字： $\mu\text{Eq/l}$ ）である。

図からも明らかなように、Heparin 群（6例）、Heparin+Intralipid 群（3例）であるが、心電図上に呼吸性の R-R 間隔の変動以外の不整脈や他の異常心電図が発生した例は一例も認められなかった。しかし、Heparin+Intralipid 群の2例で、時間経過に伴って S 波の振幅が漸次大きくな

る現象が認められた。S-T 部分の変化は各個体で異なり、統一的变化は認められなかった。

図4は、QRS 棘波群をトリガー点として、同一ラットの心電図波形を16回加算平均したものである。aは対照時、bは Heparin+Intralipid 静脈内注入90秒後である。

血中遊離脂肪酸が急激に対照時の約10倍になる

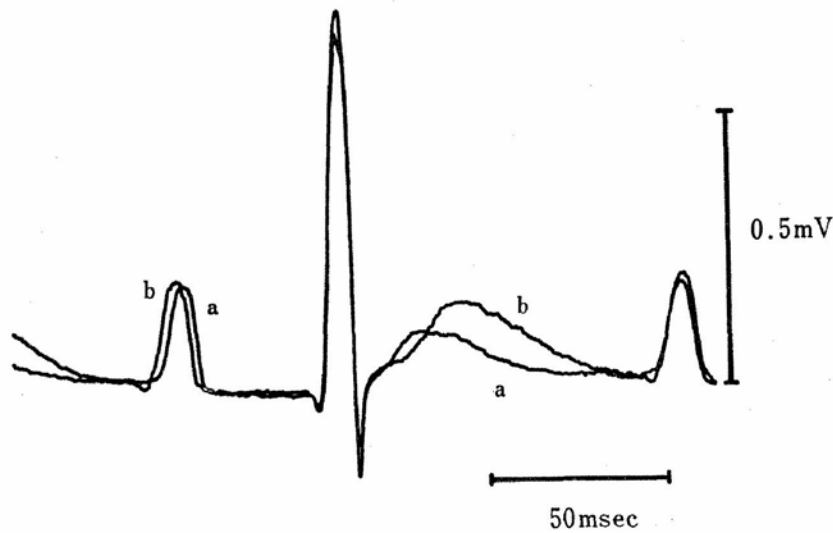


図 4
a : $357.6\mu\text{Eq/l}$ b : $3719.3\mu\text{Eq/l}$

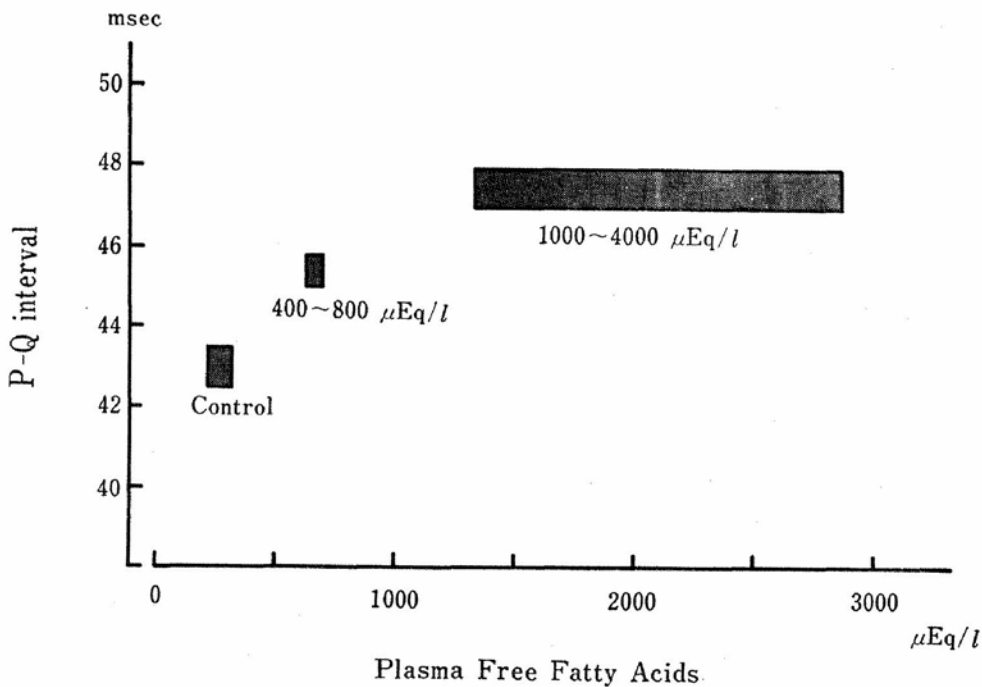


図 5

と、P-Q 間隔および Q-T 間隔の延長ならびに T波の増高が認められた。しかし、心室興奮時間 (VAT) および QRS 間隔に著明な変化は認められなかった。

図 5 には、心電図波形を 8 回加算平均し、その波形から求めた P-Q 間隔とその時の血中遊離脂肪酸濃度との関係を示した。(図中の枠は、各値の平均値からの標準誤差を示している。)

対照時の血中遊離脂肪酸濃度が $274.7 \pm 110.5 \mu\text{Eq/l}$ (Mean \pm S.D) の時、P-Q 間隔は $42.99 \pm 0.79 \text{ msec}$ であった。血中遊離脂肪酸濃度が $669.3 \pm 149.2 \mu\text{Eq/l}$ の時、P-Q 間隔は $45.37 \pm 1.73 \text{ msec}$ 、血中遊離脂肪酸濃度が $2102.3 \pm 1354.0 \mu\text{Eq/l}$ の時、P-Q 間隔は $47.4 \pm 0.84 \text{ msec}$ となり、血中遊離脂肪酸濃度の上昇に伴って P-Q 間隔の延長が観察された。

図 6 には、図 5 と同様にして求めた Q-T 間隔と R-R 間隔から、

$$\text{Bazzett 式 } \left(\text{QTc} = \frac{\text{Q-T (msec)}}{\sqrt{\text{R-R (msec)}}} \right)$$

によって求めた値 (QTc) と血中遊離脂肪酸濃度

との関係を図示した。

QTc も P-Q 間隔と同様、血中遊離脂肪酸濃度の上昇に伴って増加し、その値は、対照時 5.11 ± 0.48 ($274.7 \mu\text{Eq/l}$) であったものが 5.83 ± 0.34 ($669.3 \mu\text{Eq/l}$)、 6.07 ± 0.05 ($2102.3 \mu\text{Eq/l}$) となった。

実験 3 不整脈を有する人の運動負荷による血中遊離脂肪酸の定量と心電図変化の相関

実験条件 I における運動前の心電図を図 7 に示した。安静時に見られる期外収縮は平均して 5.8 拍に 1 回であった。

条件 II および III では、それぞれ 2 拍、2.3 拍に 1 回という高頻度で見られるようになった。図 8 にそれを示したが、条件 II、III は共に絶食状態であった点で共通しており、13 時間の栄養欠如によって生体に相当負担がかかっていることが想定される。

運動前の血中遊離脂肪酸濃度は、条件 I が 124.99 、II が 217.96 、III が $234.67 \mu\text{Eq/l}$ と、絶

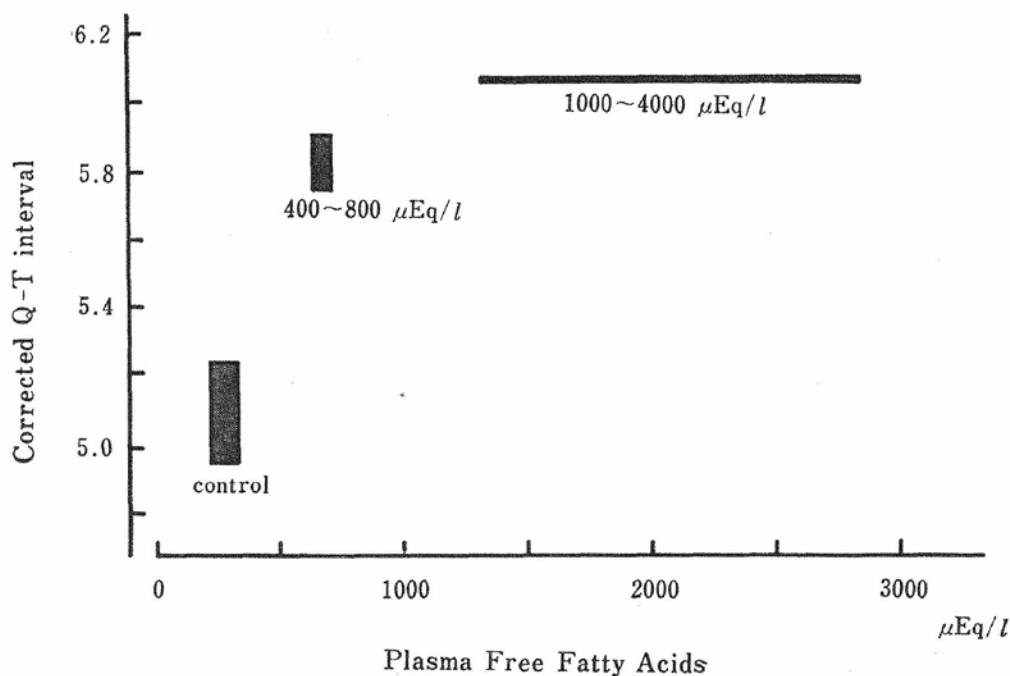


図 6

食によって高値を示している。条件Iにおける朝食内容はパン100g, ブタ肉, 玉子焼, プリンなどであった。

このことから, 絶食による脂質代謝の高進による血中高遊離脂肪酸状態を不整脈発生危険因子の一つと考えたい。

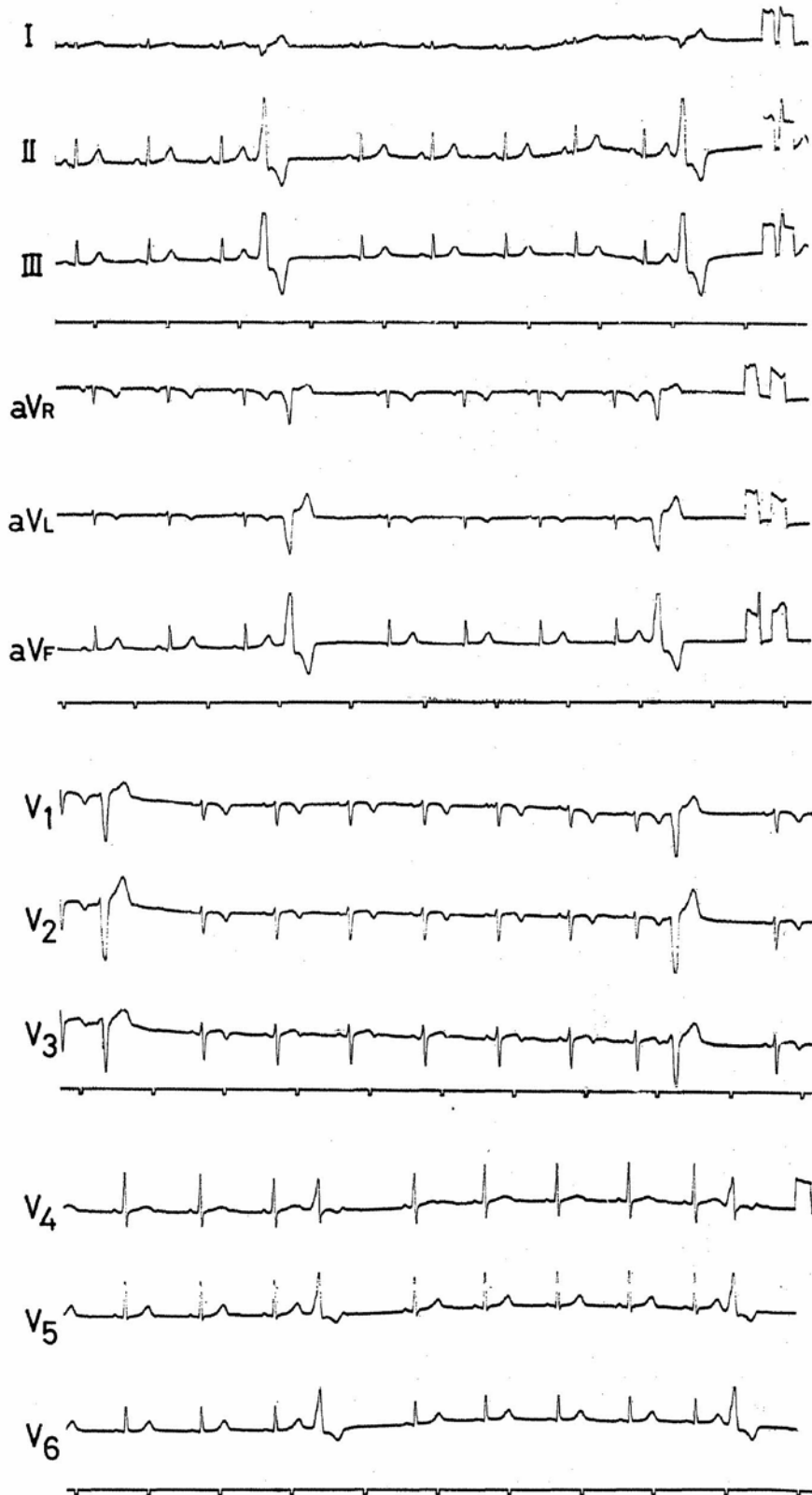


図7 ECG at rest in Exper. I

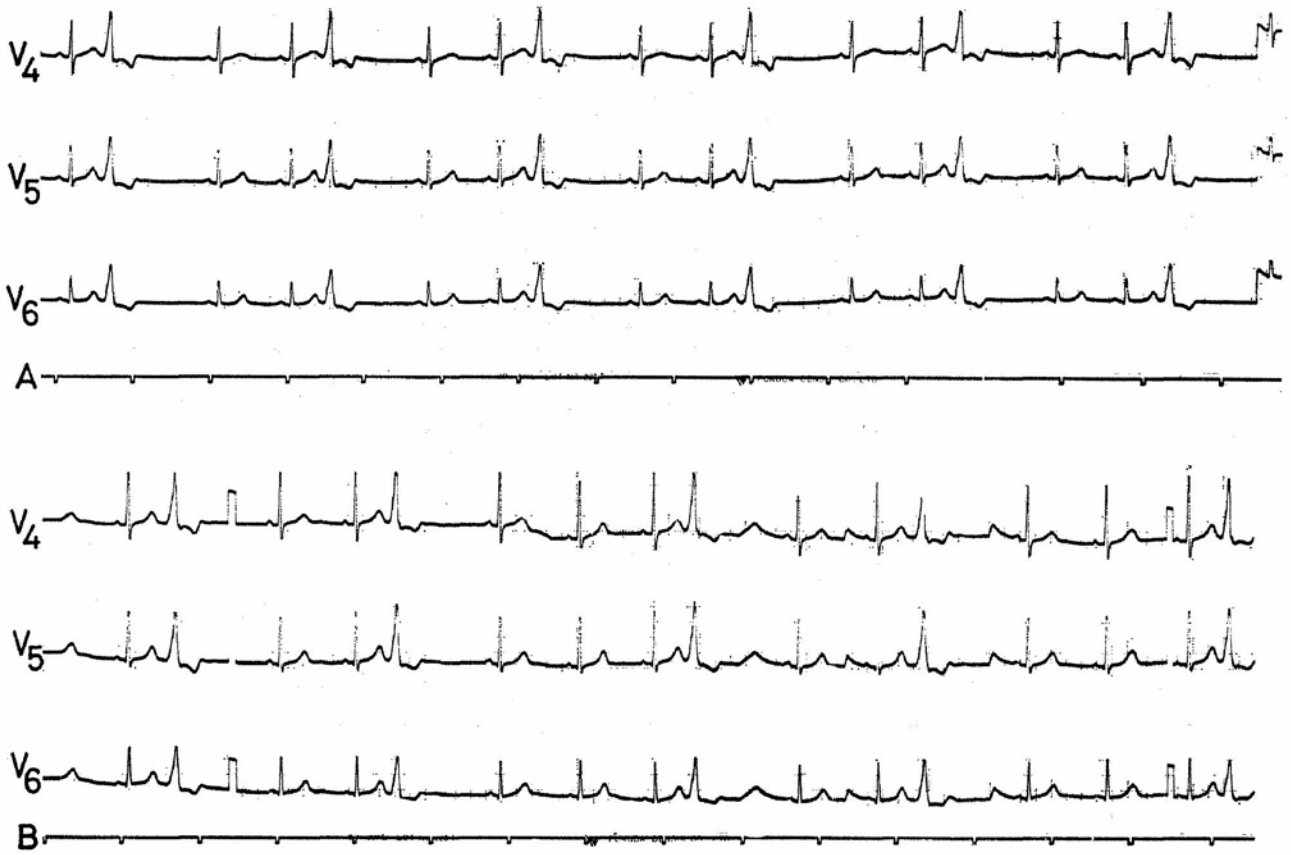


图8 ECG at rest (A Exper. II, B Exper. III)



图9 ECG at 60min after Ex. (Exper. I)

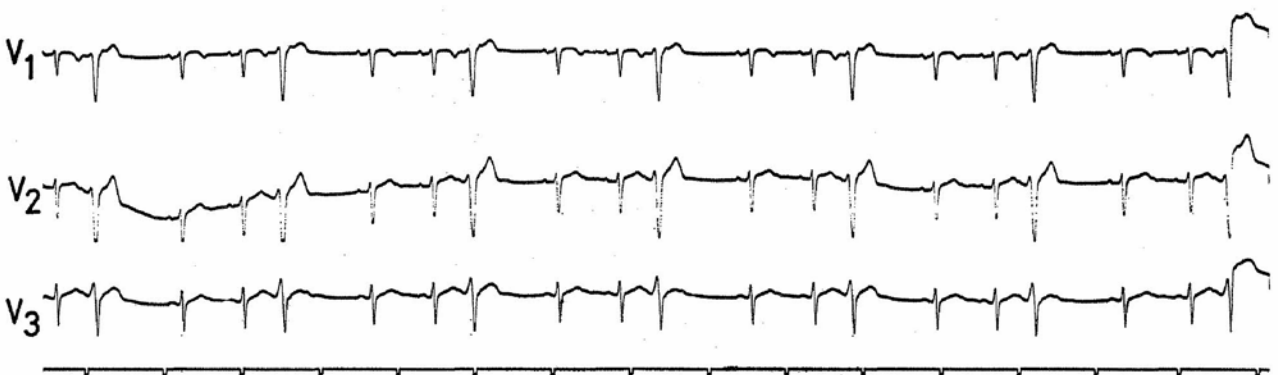


图10 ECG at 10min after Ex. (Exper. III)

条件Ⅰでは、運動後の心電図において期外収縮が5分後に平均3.1拍に1回、10分後に3.6拍、15分後に2.8拍、20分後に4.0拍、30分後に2.6拍、60分後には2.4拍に1回と高頻度になった。図9に60分後の心電図を示した。

条件Ⅲの場合には、運動後の心電図をがほとんど安静時同様に2.0拍に1回の割合で期外収縮を示しており(図10)、条件Ⅲでは、運動後10分前後で平均6.1±7.7拍当りに1回と出現頻度が変化した他は、条件Ⅱと全く同様であった。

表1 Changes in serum total Free Fatty Acids levels. ($\mu\text{Eq/l}$)

Experiment	Before	I.A.	5min A	10min A	30min A	60min A Ex.
I	124.99	196.58	120.21	159.10	170.70	339.37
II	217.96	201.81	300.09	255.99	252.46	169.39
III	234.67	331.37	430.59	547.73	209.15	270.62

I. A. : Immediately after exercise
A : after

表2 Changes in individual Free Fatty Acids levels. ($\mu\text{Eq/l}$)

	C14	C16	C16-1	C18	C18-1	C18-2
Experiment I						
Before	2.41	80.98	5.73	15.40	10.64	9.83
I. A.	3.79	133.17	4.53	31.06	17.75	6.28
5min A	2.01	68.77	4.07	15.46	22.69	7.22
10min A	3.47	83.18	6.98	17.64	37.78	10.05
30min A	2.48	102.60	5.55	24.61	29.27	6.20
60min A	7.54	229.39	10.17	62.22	24.93	5.12
Experiment II						
Before	4.00	110.70	6.88	36.72	37.83	21.84
I. A.	2.37	107.21	6.78	28.36	39.15	17.94
5min A	6.22	127.91	14.05	27.05	83.92	40.95
10min A	4.12	101.14	11.27	28.32	75.53	35.60
30min A	4.00	126.76	8.52	29.11	61.22	22.85
60min A	3.61	88.06	5.80	21.28	32.42	18.21
Experiment III						
Before	4.47	93.67	8.79	19.55	79.82	23.38
I. A.	4.80	148.35	20.49	36.48	78.54	42.72
5min A	8.83	171.22	24.71	34.87	127.17	63.79
10min A	12.02	254.94	31.11	52.37	166.17	31.11
30min A	2.02	80.99	9.87	19.97	74.25	22.03
60min A	3.41	111.12	23.48	21.17	79.90	31.53

C14 : Myristic acid C18 : Stearic acid
C16 : Palmitic acid C18-1 : Oleic acid
C16-1 : Palmitoleic acid C18-2 : Linoleic acid

各条件下での血中遊離脂肪酸値を表1に示した。どの条件下でも一定した変動パターンを示さなかった。条件Ⅲでの運動直後から10分後にかけて見られた極めて大きな上昇傾向は、静注されたヘパリンによる影響と思われる。

なお、表2には、実験条件Ⅰ～Ⅲの血中遊離脂肪酸の脂肪酸構成を示した。

Ⅲ 考 察

考 察 1

遊離脂肪酸が不整脈を誘起する可能性は、Oliver, M.F. ら¹⁰⁾, Kurien, V.A. and Oliver, M. F.⁴⁾によって指摘されて来た。

Walsilewska-Dzinbińska, E. は¹⁷⁾モルモット灌流心を用いて、epicardial action potential の波形が 0.5 mM のパルミチン酸 (4g/100ml Albumin 溶液中に溶解) で変化することを報告し、細動が発生することを観察した。

一方、Opie, L.H. ら¹³⁾, Opie, L.H. and Lubble, W.F.¹⁴⁾ は、遊離脂肪酸だけでは細動の誘起は不可能であったとしている。

Soloff, L.A.¹⁶⁾ も犬を用いた実験で、遊離脂肪酸は第一義的に刺激伝導系を始めとする興奮伝導障害を引き起し、細動は発生しないことを報告している。

これらの異なる結果の解釈には、第1に、各実験者が用いた動物により、脂肪酸に対する感受性が異なる、第2に、用いた溶液条件や実験条件が異なるなどの点を考慮しなければならず、統一的な見方をすることは難しい。

我々は、不整脈の中でも、死に直結する心室細動の発生の有無を確認する意味で、モルモット心室筋に対し、生理的にも増加すると考えられるオレイン酸の作用を検討した。

オレイン酸 991 μ Eq/l では活動電位持続時間が延長し、1982 μ Eq/l では活動電位持続時間の延長の他に、立ち上り相ならびにプラトー相の低下も

あることを観察した。しかしながら、静止膜電位に著変は認められず、自発興奮の発生も見られなかった。

オレイン酸はアルブミンと共に投与したため、アルブミンそのものの心筋に対する作用を無視することは出来ない。ことに、Ca⁺⁺ 濃度に対するアルブミンの作用であり、Zeisler, E.B. ら¹⁹⁾によると、本実験で用いた溶液条件 (アルブミン0.75 g/dl, Ca 2.5mM) の場合、0.3mM だけ Ca⁺⁺ を減少させることになる。

我々の用いた溶液中 Ca⁺⁺ は計算上 2.5mM であり、たとえアルブミンにより Ca⁺⁺ が 0.3mM 低下したとしても、それが直ちに活動電位ならびに収縮張力に影響を及ぼすことは考えられない。したがって、今回の成績は、オレイン酸そのものの心筋に対する作用として考えることが出来る。

本実験では、電圧固定法による電流の解析は行っていないため、脂肪酸による活動電位の変化がいかなる機序で生じているかは明らかでない。しかし、低濃度 (991 μ Eq/l) オレイン酸は主に K⁺ conductance を抑制し、オレイン酸濃度が上昇すると、Na⁺ conductance, Ca⁺⁺ conductance も抑制されるものと考えられる。

低濃度オレイン酸ではさらに、プラトー相の明らかな減少がないにもかかわらず、収縮張力の減少が観察された。収縮張力は細胞内 Ca⁺⁺ 濃度と、その増加・減少の時間経過に依存していることが知られている (Kurihara & Allen, 1982)⁶⁾のでオレイン酸はモルモット心室筋の興奮-収縮連関機構を抑制し、その結果、細胞内 Ca⁺⁺ 濃度の増減に影響を与えている可能性がある。高濃度オレイン酸 (1982 μ Eq/l) は拘縮を誘起するが、その機序は明らかでない。

以上、摘出したモルモット心室筋に対してオレイン酸は、自発的興奮を誘起することは認められなかったが、活動電位波形に変化をもたらすこと

から、生体内心臓では何らかの他の要因と共に不整脈を発生する可能性は完全には否定出来ない。

考 察 2

不整脈の発生または急性心筋梗塞による死亡例と血中遊離脂肪酸濃度との関係は、1968年 Oliver, M.F. ら¹⁰⁾ によって報告され、それ以来、多数の研究者⁸⁾ により、その発生機序が研究されている。

一方、これとは逆に、Opie らの一連の報告^{12~14)} では、必ずしも血中 FFA の上昇によって不整脈は発生しなかったと述べている。

本実験でも、血中遊離脂肪酸濃度を対照時の約10倍にも上昇させても、不整脈の発生は観察されなかった。しかし心電図波形の時間分析により、血中遊離脂肪酸濃度の上昇に伴って P-Q 間隔に延長が認められ、両者の間には指数関数的関係が成立した。

Soloff, L.A.¹⁶⁾ の報告によると、ステアリン酸やパルミチン酸の静注により、房室ブロックや心室内伝導障害が生じることが知られている。P-Q 間隔は、洞結節からの *impulus* が心室筋へ伝わる刺激伝導時間を表わすものであり、我々の成績からも、血中遊離脂肪酸濃度の上昇は刺激伝導系の機能を抑制することは確かのように思われる。

Q-T 間隔は R-R 間隔 (心拍数) の変動により変化する。本実験の麻酔条件下では心拍数の変動は、各時点で有意な差はなかった。

Q-T 間隔の実測値は、対照時に 55~56 msec であったものが、血中遊離脂肪酸濃度が 3719.3 $\mu\text{Eq/l}$ の時 (図4) には 87.4 msec となった。図5に示したように平均値として求めた QTc 表示で、この傾向は一層明きらかとなり、P-Q 間隔同様に、QTc と血中遊離脂肪酸濃度との間には指数関数的関係が成立した。

Q-T 間隔は電気的心室収縮時間とも呼ばれ、心室筋の活動電位持続時間にほぼ一致すると言わ

れる。したがって、本実験で得られた QTc の延長は、心室筋の活動電位の持続時間の延長を意味している。

本報告の中に述べられているオレイン酸の添加による心筋の活動電位の持続時間が延長した成績は (図2)、血中遊離脂肪酸濃度の上昇により、心電図にも Q-T 間隔の延長が生じることを意味づけるものと考えられる。

今回の実験で得られた血中遊離脂肪酸濃度の上昇による P-Q 間隔並びに Q-T 間隔の延長が直接不整脈発生に関与するかは不明である。しかし、血中遊離脂肪酸濃度の上昇により、刺激伝導系機能の低下および心筋の活動電位の延長による不応期の延長とそれに伴う受攻期の延長など、不整脈や心室細動などの発生を容易にする条件は成立するものと考えられた。

考 察 3

小野ら¹¹⁾ は、パルミトオレイン酸の急激な増加が不整脈誘発作用の主たるものと推定しているが、本被検者の場合、条件 I では、運動終了後にパルミトオレイン酸が運動前の2倍となり、心電図上、期外収縮が最も高頻度であった。しかし、条件 II, III では、パルミトオレイン酸が2~3倍になっても心電図上に変化は認められなかった。安静時に認められない期外収縮が運動後に出現する機序¹¹⁾ と本被検者の場合と同一ではないと考えた方がよいと言えよう。

芝山と江橋¹⁵⁾ による、長期にわたるランニングトレーニングの結果出現するようになった不整脈の場合には自覚症状の主訴があったというが、本被検者の場合、運動前、中、後と通して何の主訴もなかった点で異なる。

本被検者の不整脈の臨床的意義は、心電図だけからは何とも言えないが、栗原と宇佐美⁷⁾ の研究によれば、運動中に不整脈を認めた中高年者の心筋シンチグラムから、心筋には虚血の所見は認められなかったという。心筋そのものに器質的障害

が無くとも不整脈が認められる場合、これを適応変化と考えるのか、それとも潜在的危険に対する警告現象であると考えなのか、今後大いに検討しなければならない。

研究の総括

不整脈発生誘因としての血中遊離脂の作用機構を一層明らかにする目的で、異なった3方法による解析を行った結果、次のような結論を得ることができた。

- 1) 剔出心室筋細胞に対して、オレイン酸は興奮-収縮連関機構を特異的に抑制した。
- 2) ラット血中遊離脂肪酸濃度を上昇すると、心電図の P-Q および Q-T 間隔が延長した。このことは、遊離脂肪酸が刺激伝導系に対し興奮伝導の抑制作用があることを示唆している。実験では、血中遊離脂肪酸濃度が $3700\mu\text{Eq/l}$ に上昇しても不整脈は見られなかったが、活動電位、受攻期の延長などを考えると、不整脈発生の可能性は完全に否定は出来ない。
- 3) ヒトにおける運動負荷によって血中遊離脂肪酸濃度を上昇させても、必ずしも不整脈発生頻度を増加させる条件とはならなかった。

文 献

- 1) Folch, J., Lees, M. and Sloane Stanley, G.H.: A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues, *J. Biol. Chem.* **226** : 497—509 (1975)
- 2) Iwagaki, S., Kobayashi, K. and Ogino, Y.: Effect of exogenous substrates on endogenous metabolism in perfused heart, *Jikeikai Med. J.* **23** : 177—178 (1976)
- 3) Iwagaki, S., Kobayashi, K., Fujimoto, S. and Takahashi, A.: Myocardial metabolism in perfusion with blood, *Jikeikai Med. J.* **27** : 53—62 (1980)
- 4) Kurien, V.A. and Oliver, M.F.: A metabolic cause for arrhythmias during acute myocardial hypoxia, *Lancet* **1** : 813—815 (1970)
- 5) 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, *Europ. J. Clin. Invest.* **1** : 225—241 (1971)
- 6) Kurihara, S. and Allen, D.G.: Intracellular Ca^{++} transient and relation in mammalian cardiac muscle, *Jap. Cir. J.* **46** : 39—43 (1982)
- 7) 栗原正, 宇佐美暢久; ジョギングトレーニング中に生じた循環系異常運動負荷シンチグラムによる検討, *体力科学*, **28** : 392 (1979)
- 8) Miller, N.E., Mjøs, O.D. and Oliver, M.F.: Relationship of epicardial ST segment elevation to the plasma free fatty acid/albumin ratio during coronary occlusion in dogs, *Clin. Scien. and Molecu. Med.* **51** : 209—213 (1976)
- 9) Neely, J.R., Whitmer, K.M. and Mochiziki, S.: Effects of mechanical activity and hormone on myocardial glucose and fatty acid utilization, Supp. I, *Circ. Res.* **38**(5) : I-22—I-30 (1976)
- 10) Oliver, M.F., Kurien, V.A. and Greenwood, T.W.: Relation between serum-free-fatty acids and arrhythmias and death after acute myocardial infaction, *Lancet* **6** : 710—714 (1968)
- 11) 小野三嗣, 渡辺雅之, 春日規克, 小川芳徳, 小室史恵; パルミトオレイン酸の不整脈誘発作用, *体力科学*, **27** : 31~36 (1978)
- 12) Opie, L.H., Norris, R., Thomas, M., Holland, A.J., Owen, P. and Van Norden, S.: Failure of high concentrations of circulating free fatty acids to provoke arrhythmias in experimental myocardial infaction, *Lancet* **1** : 818—822 (1971)
- 13) Opie, L.H.: Metabolism of free fatty acids, glucose and catecholamines in acute myocardial infaction, *Am. J. Cardiol.* **36** : 938—953 (1975)
- 14) Opie, L.H. and Lubbe, W.F.: Are free fatty acids arrhythmogenic? *J. Mol. Cell. Cardiol.* **7** : 155—159 (1975)
- 15) 芝山秀太郎, 江橋博; 長期間のランニング習慣と不整脈の発現, *新体育*, **50** : 98—104 (1980)
- 16) Soloff, L.A.: Arrhythmias following infusion of fatty acids, *Am. Heart J.* **80** : 671—674 (1970)

- 17) Wasilewska-Dziubińska, E.: Are free fatty acids arrhythmogenic? Effects on cellular cardiac action potentials. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 7 : 153—154 (1970)
- 18) Williamson, J.R.: Metabolic effects of epine-

phrine in the isolated perfused rat heart, *J. Biol. Chem.* 239 : 2721—2729 (1964)

- 19) Zeisler, E.B.: Determination of diffusible serum calcium, *Am. J. Clin. Path.* 24 : 588—593 (1954)