

## スポーツ心にみられる運動誘発性不整脈の 発生要因の解析

|         |           |    |    |
|---------|-----------|----|----|
|         | 昭和大学藤が丘病院 | 岡崎 | 修  |
| (共同研究者) | 同         | 橋本 | 通  |
|         | 同         | 春見 | 建一 |
|         | 東京慈恵会医科大学 | 小西 | 真人 |
|         | 同         | 栗原 | 敏  |

### **Study on the Underlying Mechanism of the Rate-Dependent Arrhythmia**

by

Osamu Okazaki,

Tohru Hashimoto, Ken-ichi Harumi

*Department of Cardiology, Internal*

*Medicine, Showa University Fujigaoka Hospital*

Masato Konishi, Satoshi Kurihara

*Department of Physiology, The Jikei University*

*School of Medicine*

### **ABSTRACT**

Cardiac arrhythmia is caused by various factors. In this study, the correlation between coupling interval and pre-R-R interval in premature ventricular contraction (PVC) was analysed and one of possible mechanisms was discussed in relation to the changes in intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration. Data from 95 young athletes group (average age: 19 y.o.) and 7 healthy men and women (non-athletes group) (average age: 20 y.o.) with PVC during ambulatory electrocardiographic monitoring. No apparent organic heart diseases in their medical checks were recognized. These subjects were classified into two types based on the frequency of PVC and the mean heart rate. Both groups showed PVC with two types; in one

type, frequency of PVC increased when heart rate was increased (increasing type) and in the other type, frequency of PVC decreased with increased heart rate (decreasing type). Significant correlation was observed between pre-R-R interval and coupling interval in the group of the increasing type in the athletes and non-athletes ( $r=0.71, 0.73$  respectively). In addition, statistical difference was observed in vulnerability index in increasing type of non-athletes group ( $p<0.05$ ).

During exercise, heart rate and plasma catecholamine level increase and both are known to raise intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration. Underlying mechanism of PVC was studied by measuring intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration with aequorin when stimulation frequency was increased in the presense of  $0.5\mu\text{M}$  adrenaline. In the presense of adrenaline, high stimulation frequency (1/0.5s) caused oscillations of  $\text{Ca}^{2+}$  signal in the diastolic phase. These results suggested that higher heart rate in the presense of high concentrations of catecholamine might an spontaneous increase of intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration during diastole which might cause abnormal excitation.

## 緒 言

運動時および運動直後の突然死例がしばしば報告され、社会的に大きな問題となっている<sup>1,2)</sup>。一般に激しいトレーニングを行っている競技者（アスリート）は、胸部X線上で非競技者に比し心陰影が大きく、心電図上でもさまざまな心電図異常が認められる。トレーニングによる圧負荷および量負荷等により心臓は拡張ないし肥大し、心拍は徐脈になり、いわゆるスポーツ心と呼ばれる状態がアスリートではしばしばみられる。

このようなスポーツ心の成因には、運動による血中カテコールアミンの増加をはじめとした体液性要因が考えられている<sup>3)</sup>。さらに、組織酸素需要が高まると、さまざまな調律異常が出現しやすくなる。心室起源の頻拍性不整脈は血行動態に大きく影響するため、運動中および運動直後の急死と関連して重要視される結果となる。一般に、致死性不整脈（心室頻拍・心室細動等）が発生すれば、急死の過程となりうることは、臨床でも運動

負荷試験時の事故例や、24時間心電図モニター施行中の死亡例などからも裏付けられている<sup>4)</sup>。

急性心不全が原因と考えられる突然死例の多くは、心筋症をはじめとする基礎心疾患が存在することが病理学的に指摘されている<sup>5)</sup>。明らかな基礎心疾患を有さないアスリートの Holter 心電図や運動負荷試験でも、運動誘発性の心室期外収縮、上室性期外収縮等の発生がしばしば見られることがあり、このような調律異常は、自律神経系の関与、ことに血中カテコールアミン濃度変化と関係が深いと考えられているが、その機序は明らかでない。

一方、頻拍や高濃度カテコールアミンは、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度増加をもたらすことが最近、明らかになった。心筋の収縮—弛緩を制御している細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の異常増加は、心筋細胞膜に異常興奮を発生させ不整脈発生の一要因となり得る可能性が指摘されている<sup>6,17)</sup>。

そこで基礎的研究を背景として、頻度依存性不整脈の発生要因を考察し、基礎心疾患を認めない

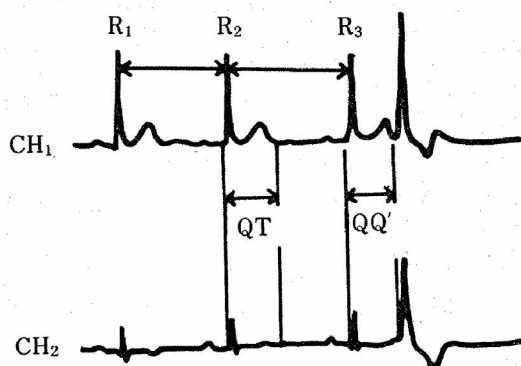
心室期外収縮をもつ症例の心拍依存性パターンの傾向を分析し、アスリートおよび健常人の急死の原因を検討した。

## 方 法

### 1) Holter 心電図と運動負荷試験<sup>7)</sup>：

心室期外収縮 (PVC: Premature Ventricular Contraction) を有するスポーツ歴6年以上の体育系学生95名 (平均年齢19歳, 男91例, 女4例) を対象とし, Holter 心電図とエルゴメータ負荷試験 (100Wより25W, 2分間ごと漸増法) を施行した。Holter 心電図で心室期外収縮を認めた症例を, さらに運動負荷試験中に心室期外収縮が持続した群と消失した群とに分けて, 先行R-R間隔と心室期外収縮連結期との関係を直線回帰にて比較検討した。

図1に示すように  $R_2R_3$  を先行 R-R とし,  $QQ'$  を心室期外収縮の連結期として計測した。



$$\begin{aligned}\text{Coupling Index} &= QQ'/R_2R_3 \\ \text{Prematurity Index} &= QQ'/QT \\ \text{Vulnerability Index} &= (R_2R_3 + QT)/QQ'\end{aligned}$$

図1 Holter 心電図計測時の測定箇所および Index の計算方法

### 2) 健常人の Holter 心電図解析：

当院外来にて健康診断等で不整脈 (心室期外収縮) を指摘され, 胸部X線, 心電図, 心臓超音波検査, 一部トレッドミルによる運動負荷試験および理学的所見では, あきらかな基礎心疾患を認めない7症例 (平均年齢20歳, 男3例, 女4例) の Holter 心電図を分析した。

時間平均心拍数と PVC の出現頻度のパターン分析を行った。平均心拍数と PVC 出現頻度のプロットで, 心拍数が増加するにしたがって PVC の頻度が増加する群 (A) と出現頻度が減少する群 (B) に分けて, 先行 R-R 間隔と連結期との関係および各 Index (coupling index, prematurity index, vulnerability index, 各 Index は日内変動があるので一日の平均から測定した値) を比較した (図1)。

一般の電気生理学的検査の際には電気的刺激で期外収縮を誘発して不応期を測定したり, 興奮性や心室細動閾値を求めている。そこで自発的に出現する期外収縮を記録することで心筋の興奮性変化を推定する意味で各 Index を測定した。矢永ら<sup>8)</sup>は, PVC の出現頻度および coupling index, prematurity index には, 日内変動があることを報告し, 心拍依存性に coupling index と prematurity index は, 夜間に短縮し, vulnerability index は, 夜間有意に増加した結果を報告している。また, PVC が心室細動を誘発する可能性があるかどうかの判定には, vulnerability index (受感性指数) が有用であることを示し, 器質的心疾患を認めなくても潜在性心疾患の関与を示唆する報告もある<sup>9)</sup>。

### 計測機器：

Holter 心電図記録には, Avionics 社製445B およびフクダ電子社製 SM26 のレコーダを用い, アーチファクトの多い症例は, 対象より除外した。

### 統計学的解析：

最小2乗法の直線回帰式による相関係数を算出し, その勾配を比較した。また, 平均値の群間差の検定には, Student's t-test を用い,  $p < 0.05$  を有意水準とした。

### 3) エクオリンを用いた心筋細胞内 $Ca^{2+}$

#### 動態<sup>10)</sup>：

ラット (150~250) の右室乳頭筋 (直径0.4~

1.0mm, 長さ 1.5~3.0mm) に  $\text{Ca}^{2+}$  感受性発光蛋白であるエクオリンを微小電極にて圧注入した標本を用い, 細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の指標である光信号と張力を同時測定した. カテコールアミン存在下で刺激頻度を変えて細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度と張力を同時測定した.

標本の筋長は, 最大張力を発生する  $L_{\max}$  に固定した. 持続時間 5msec の矩形波を用い, 閾値の約 1.5 倍の強度で刺激を与えた. 刺激間隔は, 刺激頻度を 1/2sec, 1/0.5sec, 1/0.3sec と変えて実験を行った.

代用液には Tyrode 氏液を用いた. Tyrode 氏液の組成は (ただし, 単位は mM/L):  $\text{Na}^+$ , 135;  $\text{K}^+$ , 5;  $\text{Ca}^{2+}$ , 2;  $\text{Mg}^{2+}$ , 1;  $\text{Cl}^-$ , 102;  $\text{SO}_4^{2-}$ , 1; 酢酸, 20;  $\text{HCO}_3^-$ , 20; ブドウ糖, 10; L-インスリン, 5 単位/L. 溶液は, 95%  $\text{O}_2$  + 5%  $\text{CO}_2$  で平衡にした時, 30°C で pH7.34 であった. Adrenaline の濃度は, 0.5  $\mu\text{M}$  を使用した.

エクオリンは, 1~2mg を 1mL の溶液 (150 mM KCl, 5mM HEPES (N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethansulphonic acid), pH 7.0 に溶解して用いた. エクオリンの光信号は光電子増倍管 (EMI, 9789A) により検出した. 32~64 回の信号の加算平均を行って, S/N 比を改善した結果を示した.

## 結 果

1) 心室期外収縮を有するアスリートの 24 時間 Holter 心電図解析結果から, エルゴメータ運動負荷により心室期外収縮が持続する群では, 心室期外収縮の連結期と先行 R-R 間隔に有意な正相関 ( $r=0.73$ ) を認めた (図 2). また, 消失群では有意な相関は認められなかった ( $r=0.34$ ). 一次回帰直線の勾配は, 持続群=0.32 と消失群=0.21 であり, 傾斜は持続群のほうが約 1.5 倍急峻であった.

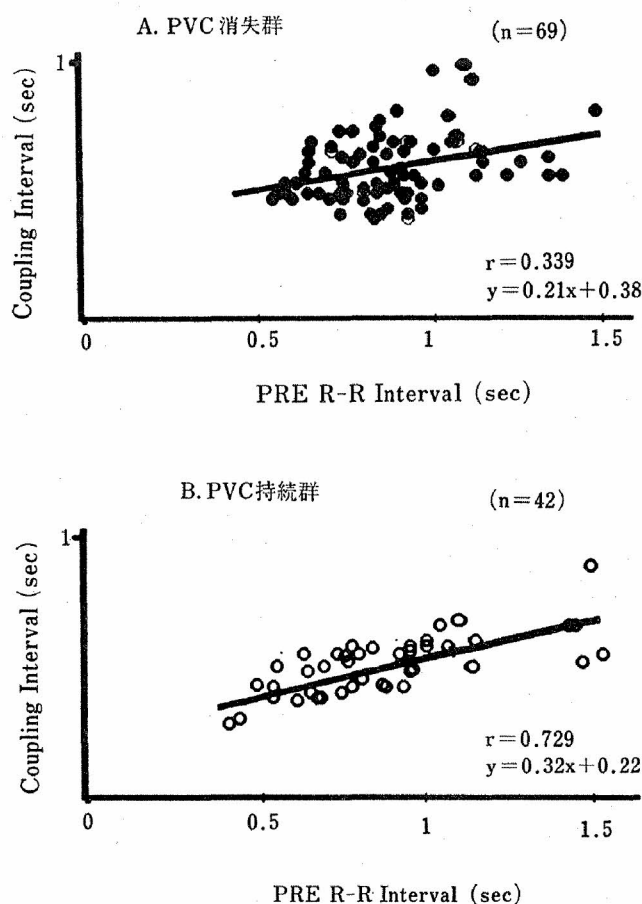


図 2 先行 R-R と PVC 連結期関係 (アスリートの 24 時間 Holter 心電図分析)

2) 器質的心疾患を認めない単源性心室期外収縮を有する 7 症例 (表 1) の Holter 心電図を解析し, 平均心拍数と心室期外収縮の出現頻度のパターンにより, 心拍数が増した時に心室期外収縮が減少した 3 例 (PVC 減少群) および増加した 4 例 (PVC 増加群) について心室期外収縮連結期と先行 R-R 間隔の関係を比較すると (図 3), PVC 増加群の相関係数は,  $r=0.71$  と高値を示した.

PVC 減少群は,  $r=0.31$  で相関を示さなかった. また, 一次回帰直線の勾配は, 増加群=0.2 と減少群=0.07 であり, 傾斜は増加群のほうが約 3 倍急峻であった. また, 各 Index (coupling index, prematurity index および vulnerability index) を比較したところ (図 4) に示すように vulnerability index に, 群間差を危険率  $p<0.05$  (両側検定) で認めた.

表1 心室期外収縮を伴う健常者（非競技者）7例

健常人症例一覧表

| 症 例  | 年齢 | 性 | PVC のタイプ | 心拍依存性 | 出現パターン | CTR (%) |
|------|----|---|----------|-------|--------|---------|
| K.N. | 17 | M | 単源性      | 増 加 型 | 昼型     | 47      |
| I.N. | 23 | M | 単源性・二段脈  | 減 少 型 | 昼型     | 41      |
| E.K. | 24 | F | 単源性      | 増 加 型 | 昼型     | 38      |
| Y.W. | 17 | M | 単源性・二段脈  | 増 加 型 | 昼型     | 40      |
| E.N. | 22 | F | 単源性・二段脈  | 増 加 型 | 一日型    | 42      |
| E.S. | 25 | F | 単源性      | 減 少 型 | 昼型     | 47      |
| K.O. | 17 | F | 単源性      | 減 少 型 | 夜型     | 42      |

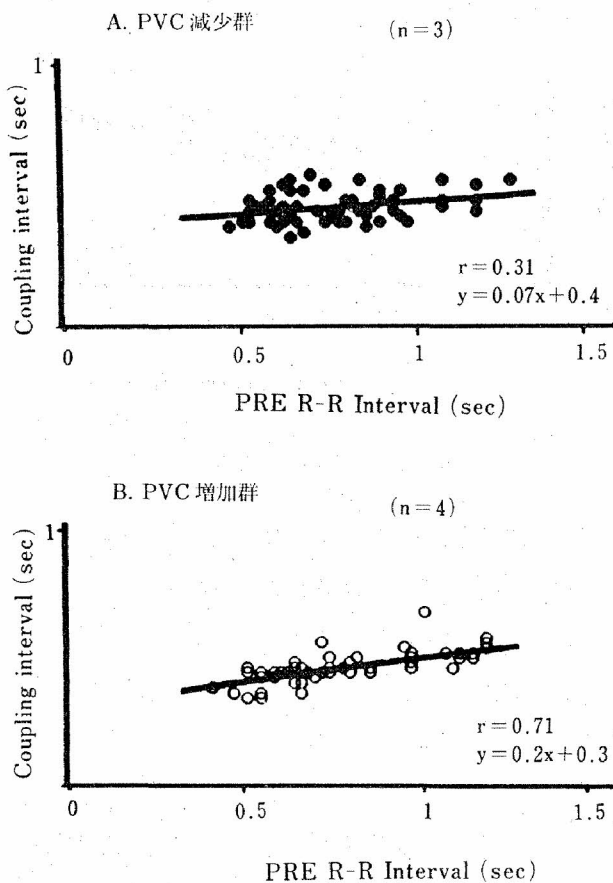


図3 先行 R-R と PVC 連結期関係（健常人の24時間 Holter 心電図分析）

症例の平均年齢を20歳前後にしたこともあり、また少数例の検討のため今後症例数を増やして検討する必要があるが、アスリートの Holter 心電図の解析結果と類似性を認めた。

以上のような結果をふまえ次のような実験を行い刺激頻度増加と細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の変化をエクオリンの光信号でモニターし同時に収縮張力を測

定し、実験的な不整脈発生機序の一要因を考察した。

3) 運動時には交感神経興奮により心拍数が増加すると同時に血中カテコールアミン（ことにアドレナリン）の濃度が上昇し、 $\beta$ 受容体を刺激する結果、細胞内 cyclic AMP (c-AMP) 濃度が増すと考えられている。アドレナリン (Ad.  $0.5 \mu\text{M}$ ) 存在下で刺激頻度を  $1/2\text{sec}$ ,  $1/0.5\text{sec}$ ,  $1/0.3\text{sec}$  と変化させ、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の変化と収縮張力を同時測定した結果を示す（図5）。

$0.5 \mu\text{M}$  Ad. 存在下では、 $1/5\text{sec}$  で刺激すると発生張力がほぼ最大に近いことが確かめられている。  $1/2\text{sec}$  から刺激頻度を  $1/0.5\text{sec}$ ,  $1/0.3\text{sec}$  に増加させると、刺激により誘起される光信号と光信号の間に弛緩時の細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  レベル増加を示唆するわずかな光信号の増加がみられている。これは、刺激頻度が増すと刺激が与えられる前にすでに細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度が自発的に増加する可能性を示唆している。

このような弛緩時の  $\text{Ca}^{2+}$  レベルの変動は、細胞外液  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を増加させた時や、 $\beta$ 受容体刺激により細胞内 c-AMP が増加した時に観察される（図5, A→B→C）。Ad. が存在していない時にはこのような現象はなかった。

運動時に心拍数が上昇した時には、このような変化が、生体内の心筋細胞内でも生じていると考えられる。

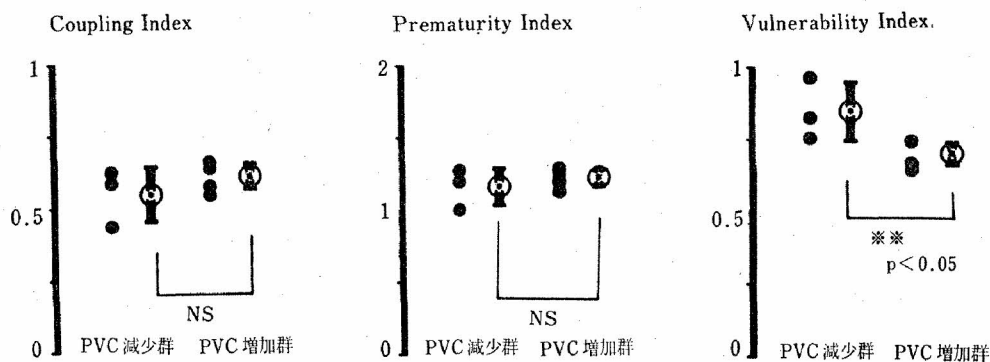
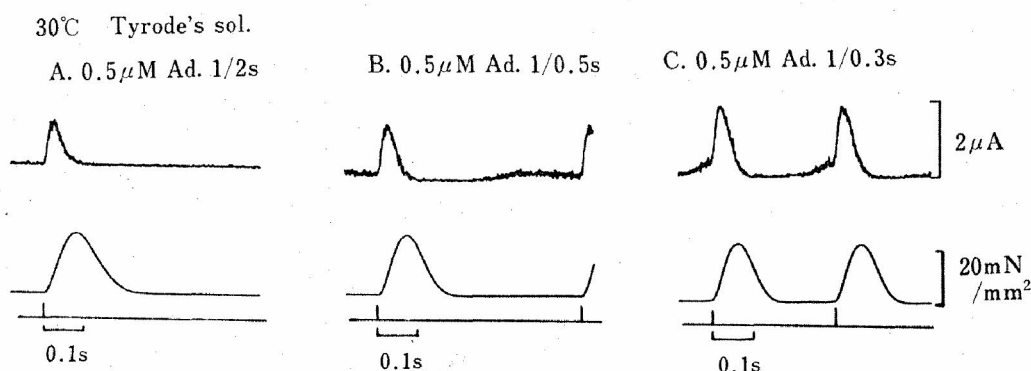


図4 健康人の24時間 Holter 心電図分析



上段：光信号  
中段：収縮張力  
下段：電気刺激を示す。

図5 刺激頻度変化 (A: 1/2sec B: 1/0.5sec C: 1/0.3sec) によるエクオリン光信号と張力の変化。

アドレナリン ( $0.5\mu\text{M}$ ) の存在下で刺激頻度を 1/0.5sec, 1/0.3sec に増加させると、弛緩時の細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  レベル増加を示唆する光信号の増加が認められる。

なお、図には示さなかったが、control (1/0.3sec の高頻度刺激) では、刺激間の自発性の光信号と収縮はみられなかった。

## 考 案

アスリートや健康者に見られる心室期外収縮は、運動の適否決定の上で運動負荷試験により評価されている。運動負荷で心拍数が増加するに伴い、心室期外収縮の増加する例においては、実験結果のような再分極過程でカテコールアミンによる心筋細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  増加が存在すると考えられるので、受攻期に期外刺激が加われば心室細動に移行する可能性がある。このような例に対して、24時間 Holter 心電図から心室期外収縮連結

期、先行 R-R 関係を検討し各 Index を比較することが重要であると考えられた。

Murayama ら<sup>11)</sup> によると運動誘発性心室期外収縮は、器質的心疾患のないものの 6.8%，虚血性心疾患の 27.2% に出現し健康人のメディカルチェックのための運動負荷試験で 50 歳以上で 3.5% の出現頻度を認め、心室期外収縮誘発自体稀ではなく、即病的状態とは言えないとし、器質的心疾患のない限り心室期外収縮を認める症例でも運動療法の進行を妨げてはならないとしている。しかし連発性のものや、多源性で心室頻拍など致死性



不整脈につながるようなものに関しては、十分なフォローが必要であり、器質的心疾患を合併している場合の運動誘発性心室期外収縮の発生が増加するものに関しては運動療法の中止の適応となる。

また、心室期外収縮をはじめとする不整脈を有して器質的心疾患を認めない健常者群でも、運動負荷試験および Holter 心電図の解析で、心拍数依存性の連結期を詳細に評価すべきである。

臨床的には、器質的心疾患に由来する心室期外収縮に関して、先行 R—R 間隔 / 連結期関係とこれらの直線回帰式の勾配および連結期の標準偏差の関係による評価方法が用いられており、治療にも応用されている<sup>12)</sup>。

温血動物摘出乳頭筋を用いてアドレナリン存在下で、刺激頻度を变化させた実験結果は、異常自動能発生に心室固有筋細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  の動態が関連していることを示唆している。このアドレナリン以外にも、虚血、高 Ca 血症および低 K 血症が加わると  $\text{Ca}^{2+}$  動態異常により誘発されやすくなり、ついには伝導性の活動電位を発生させる可能性が考えられる。さらに、最近の研究によると、カテコールアミンは、 $\alpha_1$  リセプターと細胞膜のイノシトールリン脂質代謝を介して、心筋細胞の肥大の重要な要因になっていることが報告されている<sup>13)</sup>。

カテコールアミンにより細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  が過負荷されるメカニズムは以下のように考えられる。 $\beta$  受容体刺激に加え高頻度刺激を与えると、 $\text{Ca}^{2+}$  電流として細胞内に入った  $\text{Ca}^{2+}$  は、速やかに筋小胞体に取り込まれ、筋小胞体の  $\text{Ca}^{2+}$  取り込み量を越え細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  が増すと、筋小胞体周囲の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度が高まることになる。

心筋の筋小胞体は、筋小胞体周囲の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度が高まると  $\text{Ca}^{2+}$  induced  $\text{Ca}^{2+}$  release 機構により  $\text{Ca}^{2+}$  を遊離する機構を有していると言われており<sup>14)</sup>、異常に筋小胞体周囲の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度が高ま

ると、この機構が誘発され、筋小胞体から  $\text{Ca}^{2+}$  が直接遊離されることが考えられる。

Rosen ら<sup>15)</sup> は、triggered activity では刺激頻度と連結期に相関があることを実験的に証明している。また、Allen ら<sup>16)</sup> は、光信号と張力発生に時間的な差がある場合を報告しており、Kurihara ら<sup>17)</sup> は、光信号の後振動とわずかな収縮が発現する過程は心筋の自動能亢進や、筋小胞体の振動と考えられる誘発活動に連動する可能性を示唆する実験結果を報告している。

また、Ito ら<sup>18)</sup> は、Holter 心電図法による triggered activity を同定する試みを報告しており、詳細な検討により心室期外収縮の心拍数依存性に対し  $\text{Ca}^{2+}$  拮抗剤や  $\beta$  ブロッカーの効果予測を報告している。

突然死の定義を死にいたる時間で区別するのはもっともであるが、それだけ即座に血行動態を変化させる機序として、心臓のポンプ不全を来す不整脈（とくに心室頻拍・細動）が考えられる。その発生機序の解明が急務であるが、推測の域をでないのが現状のように思われる。非観血的な方法により危険な不整脈を評価できれば、突然死の予防に寄与すると思われる。その一つとして Holter 心電図から先行 R—R 間隔と連結期関係やそこから引き出される各 Index は、コンピュータの発達した現代では、臨床的評価方法として簡便かつ有用と考えられる。

## 結 論

1) 心室期外収縮の心拍数相関の発生メカニズムを検討する目的で、アスリートおよび健常者の 24 時間 Holter 心電図記録から、先行 R—R と連結期関係について検討した。その結果、心拍数が増加するにともない心室期外収縮の発生頻度が増加する群においては、潜在性心疾患の関与を予想しながら、vulnerability index 等の指標を考慮し冠危険因子のメディカル・チェックを行うべき

である。

2) 心筋細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  動態に及ぼす刺激頻度依存性およびカテコールアミンの影響を考察する目的で、心室固有筋にエクオリン ( $\text{Ca}^{2+}$  感受性発光蛋白) 法を用いて実験を試みた。

アドレナリン  $0.5\mu\text{M}$  存在下で、刺激頻度を増加させると、弛緩期に相当する再分極過程でカテコールアミンによる心筋細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  の自発的増加が認められた。刺激頻度を増して受攻期に期外刺激が加われば致死性不整脈を誘発する可能性があることが示唆された。

## 謝 辞

助成を頂いたデサント科学振興財団に感謝致します。

## 文 献

- 1) Sugishita, Y., Asai, K., & Ito, I.; Sudden cardiac death at exertion. *Jpn. Circ. J.*, **47** : 562—572 (1983)
- 2) Buxton A.E.; Sudden Cardiac Death-1986. *Annals of Intern. Med.*, **104**(5) : 716—718 (1986)
- 3) Raab W; Pathologic significance of adrenalin and related substances in heart muscle. *Exper Med & Surg.*, **1** : 188—225 (1943)
- 4) Rochmis, P., & Blackburn, H.; Exercise tests .... A survey of procedures, safety, and litigation experimentaly 170,000 tests. *J. Am. Med. Assoc.*, **217** : 1061—1066 (1971)
- 5) Okada, R., & Kawai, S.; Histopathology of conduction system in sudden cardiac death. *Jap. Circ. J.*, **47** : 573—580 (1983)
- 6) Hiraoka, M., Okamoto, Y., & Sano, T.; Effects of  $\text{Ca}^{2+}$  and  $\text{K}^{+}$  on oscillatory afterpotentials in dog ventricular muscle fibers. *J. Mol. Cel. Cardiol.*, **11** : 999—1015 (1979)
- 7) 橋本 通, 清水和彦, 戸早雅弘, 加藤敏平, 長田洋文, 春見建一; 連結期からみたアスリートの心室期外収縮の検討, *Jpn. J. Electrocardiol.*, **6**(4) : 415 (1986)
- 8) 矢永尚士; 健康者に見られる不整脈の実態, 臨床科学, **21**(7) : 829—836 (1982)
- 9) Buxton A.E., Marchlinski, F.E., Doherty, J.U., Classidy, D.M., Vassallo, J.A., Flores, B.T. and Josephson, M.E.; Repetitive, monomorphic ventricular tachycardia: clinical and electrophysiologic characteristics in patients with and patients without organic heart disease. *Am. J. Cardiol.*, **54** : 997—1002 (1984)
- 10) Kurihara, S., Allen, D.G.; Intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  transients and relaxation in mammalian cardiac muscle. *Jpn. Circ. J.*, **46** : 39—43 (1982)
- 11) Murayama, M., Ono A., Kawakubo K.; 運動と不整脈, 内科, **56**(2) : 289—293 (1985)
- 12) Inooka E., Shimizu Y.; 先行 R—R 間隔 / 連結期の関係からみた心室期外収縮の臨床的評価法, *Jpn. J. Electrocardiol.*, **7**(4) : 394 (1987)
- 13) White, N.W., P.C. Simpson; Regulation of a myosin isoform by a  $\alpha_1$ -adrenergic receptor is independent of contractile activity. *Circulation.*, **74** : 11—80 (1986)
- 14) Fabiato, A.; Calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum. *Am. J. Physiol.*, **245** : C1—C14 (1983)
- 15) Mork, J.P. and Rosen, M.R.; Induction and termination of triggered activity by pacing in isolated canine Purkinje fibers. *Circulation*, **69**(1) : 149—162 (1984)
- 16) Allen, D.G., Eisner, D.A. & Orchard, C.H.; Factors influencing free intracellular calcium concentration in quiescent ferret ventricular muscle. *J. Physiol.*, **30** : 615—630 (1984)
- 17) 栗原 敏, 岡崎 修, 小西真人, 川村 武; 運動負荷により誘起される不整脈に関する基礎的研究, 体力研究, **65** Suppl.: 72—79 (1987)
- 18) Ito M., Maeda Y., Ito S., Saikawa T., Omura I., Fujino T., Fukumoto T., Kikuchi K., Yamada K. and Yanaga T.; Effects of Oral Diltiazem on Ventricular Premature Contractions. *J. Electrocardiol.*, **19**(1) : 59—66 (1986)