

第 3 回 日本臨床薬理学会 1982年12月3～4日 浜松

L-カルニチンの抗不整脈作用
—ホルター心電図法による検討—

山 崎 昇* 鈴木与志和* 小林 明*
神 川 正* 林 秀 晴* 榊 村 義 典*

最近、虚血心において血清遊離脂肪酸 (FFA) の急激な異常上昇は有害であり、重症な不整脈の主要な誘発因子と考えられている。この高 FFA 血症の虚血心筋に対する有害作用の作用機序として、最も注目されているものに、long chain acyl CoA の蓄積が考えられている。この蓄積した acyl-CoA は、ミトコンドリア内から外への ATP の輸送をになっている重要な酵素である ANT (adenine nucleotide translocase) の作用を阻害するため、虚血心筋において産生の低下している ATP の利用を二重に障害するものと考えられている。

我々はすでにイヌを用い、種々の冠結紮モデルを用い、また、イヌ右室乳頭筋の活動電位において、さらにまた、人工透析時にみられる不整脈に対して、L-カルニチンが抗不整脈作用を有することを認め報告した。

一方、最近、抗不整脈薬の Holter 心電図法による評価基準については、多くの検討がなされており、抗不整脈薬の効果判定には従来の 3 分間心電図の判定では充分でなく、Holter 心電図法が不可欠な方法と考えられている。

そこで今回我々は、L-カルニチンのヒトの心室性期外収縮に対する有効性を Holter 心電図法で検討したので、その成績について報告する。

方法：対象は当院入院または外来患者のうち、

心室性期外収縮 1 日 3000 個以上を有する男 7 例、女 11 例の計 18 例で、年齢は 22～72 歳、平均 57 歳である。基礎疾患では虚血性心疾患 4 例、心筋症 2 例、糖尿病 2 例、および期外収縮以外に異常を認めないもの 10 例である。

試験方法は、L-カルニチン投与前観察期、L-カルニチン 1 日 900 mg 投与開始 4 週、8 週、および 12 週後の各時点で、Holter 心電図法により原則として、いずれの時点でも 2 日間連続 (48 hr) 記録し、前観察期における期外収縮数を比較検討した。

効果の判定は我々が先に報告したホルター心電図法による抗不整脈薬の効果判定基準により判定した。すなわち、

- (1) 有効：24 hr の期外収縮数が観察期に比して 60% 以上減少したもの。
- (2) 無効：60% 未満の減少、または 100% 未満の増加を認めたもの。
- (3) 悪化：100% 以上の増加を認めたもの。

24 時間心電図は原則として CC₅ および CM₅ 誘導を用い、記録および解析には ICR 社製 DYNA-GRAM-7200 型ホルター心電図および DYNA-GRAM 6200 型再生走査器を使用した。

なお、心電図記録におけ生活活動をできるだけ同一にして比較する目的で記録はすべて入院にて施行した。

成績：(1) 全 18 例の L-カルニチン投与前観察期の心室性期外収縮数は 4489～40610/日 で平均 15256±10502 であった。(2) L-カルニチン投与 4

* 浜松医科大学第三内科

〒431-31 浜松市半田町3600

心室性期外収縮に対するL-カルニチンの効果

症例	性	年齢	基礎疾患	観察期	投与後4週	投与後8週	投与後12週	効果判定
1	男	70	虚血性心疾患	9990	5281(-47%)	4952(-50%)	11238(+12%)	無効
2	女	71	虚血性心疾患	13744	3300(-78%)	251(-98%)	1983(+29%)	有効
3	男	69	虚血性心疾患	8488	12684(+49%)		451(-25%)	有効
4	女	74	糖尿病	4489	320(-93%)	524(-88%)		有効
5	男	37	心筋症	20063	31689(+58%)			無効
6	男	31	心筋症	6514	6764(+1%)		6206(-5%)	無効
7	女	69	なし	6725	106(-98%)			有効
8	女	47	なし	5114	7650(+50%)		50(+59%)	有効
9	女	41	なし	22936		27334(+19%)	16539(-28%)	無効
10	女	22	なし	17385	14758(-15%)	15240(-12%)	17357(-2%)	無効
11	女	73	なし	7949	19531(+146%)	14474(+82%)	7317(-8%)	無効
12	女	40	なし	26336	31372(+19%)		36398(+38%)	無効
13	女	62	糖尿病	36280	37428(+3%)	16892(-54%)	4903(-26%)	有効
14	男	69	なし	8504	3324(-61%)	5475(-36%)	1647(-81%)	有効
15	男	65	なし	10863	3116(+21%)	9125(-16%)	3118(+13%)	有効
16	男	72	なし	17230	15670(-9%)	11188(-35%)	11101(-36%)	無効
17	女	70	虚血性心疾患	40610		33985(-16%)	16439(-40%)	有効
18	女	47	なし	11395	12520(+3%)	22491(+97%)	21288(+87%)	無効

週後では 12845 ± 11764 、8 週後では 13478 ± 10496 とやや減少したが、統計学的には有意差を認めなかった。しかし、12 週後では 10407 ± 9932 と有意 ($p < 0.05$) の減少を認めた。

表は全症例の観察期および L-カルニチン投与各期における期外収縮数の変動を示したものである。シャドウのある欄は我々の判定基準で有効と判定したところを示している。(3)L-カルニチン投与 4 週では 18 例中 5 例 (27.8%) が有効、8 週では 4 例 (22.2%)、12 週では 9 例 (50%) が有効と判定された。

(4)基礎疾患別にみると、虚血性心疾患は 4 例中 3 例 (75%)、糖尿病は 2 例中 2 例 (100%) 基礎疾患のないものは 10 例中 4 例 (40%) に有効であったが、心筋症の 2 例はいずれも無効であった。

考察・結語 我々はイヌの冠動脈結紮後 5~15 min にみられる心室細動が L-カルニチン非投与群では 52 例中 8 例 (15.4%) に発症したのに対し、L-カルニチン投与群では 26 例中 1 例 (3.4%) と、心室細動の発症が有意に予防されるのを認めたが、同様の結果は Folts らによって報告されている。我々はさらに急性虚血心 (イヌ) に高 FFA 血症を負荷した場合に発生する重症心室性

不整脈の発生が、L-カルニチンの前投与により軽減することを認め報告した。

最近、林らはパルミチルカルニチンのイヌ右室乳頭筋活動電位に及ぼす影響と、それに対する L-カルニチンの効果を検討し、パルミチルカルニチンは濃度依存性に静止電位の深さを減少させ、活動電位持続時間の有意の短縮を認められるが、L-カルニチン投与によりこれらの膜電位の変化が改善されることを認め報告した。長鎖アシルカルニチンが虚血心におけ不整脈誘発に重要な役割を有しており、L-カルニチンはこの不整脈誘発作用を抑制することが考えられる。

臨床的にも我々は人工透析時にみられる不整脈に対して、L-カルニチンが抗不整脈作用を有することを報告したが、今回の Holter 心電図法により L-カルニチンの抗不整脈作用を検討した結果、12 週において 18 例中 9 例 (50%) に有効例を認めた。以上の成績から L-カルニチンは心室性期外収縮に対し、抗不整脈薬として有用な薬剤と考える。