

| | |
|--------------|---|
| Title | 遊離脂肪酸の実験的硬塞心に及ぼす影響 |
| Author(s) | 長谷川, 博司 |
| Citation | |
| Issue Date | |
| Text Version | none |
| URL | http://hdl.handle.net/11094/32148 |
| DOI | |
| rights | |
| Note | |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

| | |
|---------|--|
| 氏名・(本籍) | 長谷川 博 司 |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 第 4569 号 |
| 学位授与の日付 | 昭和54年3月24日 |
| 学位授与の要件 | 医学研究科 内科系専攻 学位規則第5条第1項該当 |
| 学位論文題目 | 遊離脂肪酸の実験的硬塞心に及ぼす影響 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 山村 雄一 (副査) 教授 山野 俊雄 教授 阿部 裕 |

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

急性心筋硬塞発生後、血中の遊離脂肪酸 (FFA) 濃度が急上昇することは、臨床的にも実験的にも知られている。さらに、高脂肪酸血症に不整脈誘発作用のあることが報告されている。脂肪酸は正常心筋にとって大切なエネルギー源であるが、これが虚血心のエネルギー代謝に対して如何なる影響を及ぼすかについては、明確な結論は得られていない。

本研究の目的は、実験的硬塞心に対する高脂肪酸血症の影響について、とくに単一の飽和あるいは不飽和脂肪酸を外来性に添加した場合について電気生理学、心力学、および心筋エネルギー代謝の見地から検討を加えることにある。

〔方法〕

雑種成犬を用い、左冠動脈前下行枝を結紮して実験的心筋硬塞を作成した。結紮前の処置の有無によりイヌを無前処置群、生理的食塩水 (生食) 群、オレイン酸群、パルミチン酸群、グルコース群の5群にわけた。前処置を行った各群ではそれぞれ結紮前15分より結紮後15分までの30分間、生理的食塩水 (0.3 ml/kg/min) オレイン酸あるいはパルミチン酸 (30 μ moles/kg/min)、あるいは10%グルコース溶液 (グルコース 5g に対し、レギュラーインシュリン 1 単位を含む、0.17 ml/kg/min) を経静脈的に投与した。

心電図、左心室収縮期圧、およびその電気的一次微分 (dp/dt) を同時記録し、心拍数および心収縮力の指標として isometric time-tension index (ITTI) を算出した。左室自由壁の左冠動脈前下行枝灌流領域およびその周辺部の10~11カ所より心外膜心電図を記録し、ST上昇 1 mV未満、

1～2 mV, 2 mV以上の判定基準によってそれぞれ健常部, 硬塞周辺部, および硬塞部の3つの領域に分類した。

冠動脈結紮60分後に心臓を摘出し, それぞれの領域心筋から, Chance - 萩原の方法によりミトコンドリアを分離しポーラログラフでState 3およびState 4の酸素消費速度(QO₂)を計測し, 酸化的磷酸化の共役の指標である呼吸調節率(RCI)およびADP/O比を算出した。またin vitroで添加した牛血清アルブミン(BSA)のQO₂およびRCIに対する影響についても検討を加えた。

〔成績〕

血中FFA濃度は結紮前対照値400～700 μ Eq/Lから, FFA処置群では結紮後1500～2300 μ Eq/Lに上昇した。一方無前処置群では, 結紮後の上昇は700～1000 μ Eq/Lにとどまった。

ITTIは結紮直後に無前処置群で30%, 生食群で20%, グルコース群で13%の低下を示したが, 生食群, グルコース群では60分以内に結紮前値付近まで回復した。一方, FFA処置群では結紮直後から40%の低下を示し, 60分後にも低いレベルが続いた。

心外膜心電図による硬塞部の拡がりについて, グルコース群で硬塞周辺部がやや狭かった以外には, 各群間で硬塞部, 硬塞周辺部の拡がりに著明な差はなかった。

心筋ミトコンドリアのQO₂ State 3は, オレイン酸群の硬塞部, 硬塞周辺部で, またパルミチン酸群の硬塞部で有意な低下を示した。一方, グルコース群では各領域とも正常範囲の値を示した。QO₂ State 4は, 全群とも健常部に比較し硬塞部で有意な増加を示したが, 各処置群間に有意な差はなかった。RCIについて, オレイン酸群では, 無前処置群あるいは生食群に比較し, 硬塞部および健常部で有意な低下を示した。パルミチン酸群では, 硬塞部, 硬塞周辺部とも低下傾向はみられたが, 有意な差には至らなかった。グルコース群では, 硬塞部および健常部で逆に有意な改善を示した。ADP/O比については, 各群間に有意な差はなかった。FFA処置群の硬塞部および硬塞周辺部領域のミトコンドリアにみられたRCIの低下は, BSAの添加により著明に改善した。

〔総括〕

雑種成犬を用い実験的硬塞心における高脂肪酸血症の影響につき検討する目的で, 外来性に単一の飽和あるいは不飽和脂肪酸を添加して血中FFA濃度を上昇させ, 冠動脈結紮を行った。その結果, FFAによって心収縮力が著明に低下すること, また不飽和脂肪酸であるオレイン酸が, 硬塞部, 硬塞周辺部領域のミトコンドリア呼吸を低下させ, かつ酸化的磷酸化共役不全を招くこと, および飽和脂肪酸であるパルミチン酸ではこれらの障害が比較的軽度であることを明かにした。このFFA前処置による虚血部ミトコンドリアの呼吸障害は, BSA添加により著明に改善された。これらの成績より, 虚血部心筋細胞では β 酸化および終末酸化の障害のため, FFAあるいはAcyl Co Aが蓄積し, これによって心筋エネルギー産生系が障害され, 心収縮力低下を来することが強く示唆された。一方グルコース前処置を行った硬塞心では, 心収縮力の低下および心筋ミトコンドリアの呼吸障害が軽度にとどまることを認めた。

以上の結果から, 臨床的な急性心筋硬塞発生時には, 高脂肪酸血症を是正し, 糖代謝の促進をはか

ることが心筋代謝面からみた対策として重要と考えられる。

論文の審査結果の要旨

本研究は遊離脂肪酸の虚血心に及ぼす影響を、心力学、電気生理学、心筋エネルギー代謝面より検討したものである。その結果、遊離脂肪酸特に不飽和脂肪酸のオレイン酸は虚血心筋ミトコンドリア呼吸能を著明に障害する結果、心筋エネルギー産生を障害し心収縮力を低下させることが認められた。一方、糖代謝を促進させると、虚血心の心筋エネルギー産生障害は軽度におさえられる。

これらの成績は、臨床的な急性心筋硬塞の治療に代謝面からの配慮が必要であるという新知見を与えたので、学位論文に値するものとする。