Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-05

Genetic studies on the arrhythmia in acute myocardial infarction with special reference to serum free fatty acid level

高野，新二

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
1976-01-28
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
乙0379
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000379

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

〔16〕

氏名・本籍	髙野新二（たかのしんじ）（兵庫県）
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博ろ第311号
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位授与の日付	昭和51年1月28日
学位論文題目	GENETIC STUDIES ON THE ARRHYTHMIA IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH SPECIAL REFERENCE TO SERUM FREE FATTY ACID LEVEL 急性心筋硬塞時の不整脈発生因子に関する研究 —とくに血清遊離脂酸との関係について—
審査委員	主査 教授 友松達弥 教授 馬場茂明　教授 井村裕夫

論文内容の要旨

目的

急性心筋硬塞症における高遊離脂肪酸血症と不整脈との関係を明らかにする目的で，臨床的並びに実験的研究を行った。臨床的には本症患者の血清遊離脂肪酸値を経日的変動と不整脈発現との関係を観察するとともに，実験的には冠動脈結紮犬における高遊離脂肪酸血症と心室細動閾値との関係を研究した。

臨床的研究

I）対象並びに方法

本院第一内科のＣＣＵに発作後４日以内に入院した急性心筋硬塞患者３５名（男２７名，女８名）につき，不整脈発現状況を観察するとともに，血清遊離脂肪酸（以下ＦＦＡと略す）（Dole の方法），血液ガス及びpH（IL meter），心係数（色素稀釈法），中心静脈圧，血清カリウム，血清コレステロール（Liebermann－Burchard法），血清中性脂肪（acetyl－acetone 法）などを経日的に測定した。有意差検定にはStudent－test を用いた。

II）結　果

1）不整脈とＦＦＡ

対象患者３５名中２８名に入院経過中不整脈を認めた。不整脈のあった患者の入院時ＦＦＡの平均値は1,334 μEq／L，不整脈のなかった患者（７名）では，623 μＥｑ／Ｌであり，両群間に有意の差が認められた（P＜0.001）。

不整脈種類別発生頻度は，心室性期外収縮67.9％，房室ブロック25.0％，心室細動25.0％，洞性頻脈21.4％であった。

2）心室性期外収縮とＦＦＡ

心筋硬塞発作後４日以内に心室性期外収縮（ＶＰＣ）が発生した患者１９名と，入院中不整脈のなかった患者７名の入院時ＦＦＡの平均値はそれぞれ1,395μＥq／L，６２３μＥq／Ｌ で両者の間に有意の差を認めた（Ｐ＜０.００１）。各種不整脈をもつ患者のうちＶＰＣを有する患者の比率を経日的に観察したところ，発作後第１日目は１９名中１３名（６８.４％），第２日目は１０名中５名（５０.０％），第３日目は９名中５名（55.6％），第４日目は１１名中５名（４５.５％）であり，第１日目は第２日目以後に比し，ＶＰＣの占める比率は高い傾向を示した。一方，ＦＦＡの経日変動を平均値でみると，発作後第１日目1,250μＥq／Ｌ，第２日目９２２μＥp／Ｌ，第３日目８０２μＥq／Ｌ，第４日目８６０μＥq／Ｌであり，第１日目の値は，第２日目以後の値に比し，有意に高値を示した。（Ｐ＜０.０５，０.００５，０.０５）

3）心室細動とＦＦＡ

経過中心室細動を惹起した患者７名の入院時ＦＦＡは平均1,347μＥq／Ｌとなり，不整脈のない患者７名のそれより高値を示した（Ｐ＜０.０２）。

4）生死とＦＦＡ

硬塞発作より１ケ月以内に死亡した患者１１名と，軽快退院した患者２４名の入院時ＦＦＡの平均値はそれぞれ1,340μＥp／Ｌ，1,060μＥq／Ｌで両者間に統計的有意差は認められなかった。

5）血液ガス及びpHとＦＦＡ

入院時，血液ガス（PaO_2，$PaCO_2$），ｐＨ及びＦＦＡを同時に測定し得た２９名について，血液ガス並びにpHと血清ＦＦＡとの関係を比較検討したところ，いずれも有意の相関は認められなかった。

6）血行動態とＦＦＡ

２９名について入院時に測定された心係数及び中心静脈圧と，入院時ＦＦＡとの間にはいずれも有意の相関は認められなかった。

7）電解質とＦＦＡ

入院後早期に測定された３１名の血清カリウムと入院時ＦＦＡの両値の間には，有意の相関は認められなかった。

8）コレステロール及び中性脂肪とＦＦＡ

入院中のＦＦＡ最高値と入院後早期に測定し得た血清コレステロールとの間には軽度の相関を認めたが（$\gamma = 0.406$ Ｐ＜０.０５），血清中性脂肪との間には有意の相関は認めなかった。

実験的研究

1）対象並びに方法

雑種雄性成犬を sodium pentobarbital にて麻酔し，人工呼吸下に左第４～５肋間にて開胸し，心外膜縦切開を行い，左冠動脈前下行枝の起始部より約1.5㎝の部位で結紮し硬塞を作成した。硬塞部位における心室細動閾値（以下ＶＦＴと略す）の測定のため，冠動脈結紮前に刺激電極を左前行枝の末梢部に装着した。刺激電極間距離は１０㎜とした。かかる条件下で硬塞犬におけるＶＦＴに及ぼす高ＦＦＡ血症の影響並びにそれに対するインスリン加ブドウ糖溶液投与の効果を検討した。高ＦＦＡ血症はIntralipid 5㎖／Kgを１０分間を要して静注し，その後直ちにHeparin ５００Ｕ／Kgを静注することにより惹起させた（以下この処置

をＩＨと略す）。インスリン加ブドウ糖溶液はレギュラーインスリン２５μ／Ｌを含む１０％ブドウ糖溶液（ＧＩ）で，16.7 ml／Kg／ｈの割合で結紮６０分後より１２０分を要し点滴静注することにより行った。

Ⅱ）ＶＦＴ測定装置

ＶＦＴの測定はShumway の原法を改良した装置を用い（三栄測器KK製），刺激電極にはラセン状ステンレス針を用いた。刺激電極の陽極側には2.5 KΩの抵抗を入れ，電極間の抵抗を一定にした。本装置における刺激電流（10msec巾の矩形波）は，心電図のＲ波をtriggerとしてvulnerable periodに入るようsweepして与えられた。刺激電流は２mAより開始し，２mAづつ増加させながら心室細動が起るまで与えられた。心室細動が起るに要した最少電流をもってＶＦＴとした。なおＶＦＴの測定には１５分以上の時間間隔をあけた。

Ⅲ）結　　果

1）硬塞犬における血漿ＦＦＡ変動

ⅰ）冠動脈結紮の影響

左前下行枝の結紮が血漿ＦＦＡに与える影響を４頭の犬で経時的に観察したところ，硬塞前，硬塞後３０，６０，９０，１２０，１５０，１８０分の値はそれぞれ３１３，３５９，４０３，４３２，４９５，４９５ μEp／Lであって著変を認めなかった。

ⅱ）ＦＦＡ上昇処置（ＩＨ）の影響

４頭の硬塞犬にＩＨ処置を加えたところ，その５，１０，１５，３０分後の各時点での血漿ＦＦＡ値の平均は２,５４０μＥｐ／Ｌとなり，ＩＨ非投与の場合と比較して著明に増加した。

ⅲ）ＦＦＡ上昇処置（ＩＨ）に対するＧＩ前処置の影響

硬塞犬作成６０分後よりＧＩを点滴静注し，その開始後１時間目よりＩＨ処置を加えた。ＩＨ処置後５，１０，１５，３０分の各時点における血漿ＦＦＡ値の平均は１,４３０μＥｑ／Ｌで，ＩＨ単独処置群に比し有意に低値を示した（Ｐ＜０.００１）。

2）硬塞犬におけるＶＥＴの変動

冠動脈結紮前の正常開胸犬におけるＶＦＴは１４～５４mA，平均３２mAであり，この値は結紮することなく観察すると，３時間にわたり安定した値を示した。

ⅰ）冠動脈結紮の影響

硬塞犬におけるＶＦＴの経時的変動をみると，ＶＦＴは結紮後６０分で最低値となり（硬塞前値の約２５％）その後漸次上昇し１８０分でほぼ前値に復した。

ⅱ）ＦＦＡ上昇処置（ＩＨ）の影響

硬塞犬におけるＶＥＴ変動に及ぼす高ＦＦＡ血症の影響を検討する目的で以下の観察を行った。すなわち，硬塞作成後１２０～１８０分迄の間にＶＦＴを３０分間隔で２回測定し，両者の差の硬塞前値に対する比率を，冠動脈結紮のみを施したＬ群と冠動脈結紮後ＩＨ処置を行ったＩＨ群の両群間で対比した。なおＩＨ群は７頭の犬で冠結紮後６０分より１８０分の間にＶＦＴが上昇するのを確めた後，ＩＨ処置を行ったものである。その結果，上記のＶＦＴの比率の平均はＬ群で＋１２.９±１.９％，ＩＨ群で－９.０±２.５％を示し，両群の間に有意の差を認めた（Ｐ＜０.０１）。

iii) ＦＦＡ上昇処置（ＩＨ）に対するＧＩ前処置の影響

ＧＩで前処置を施した後，ＩＨ処置を行ったＧＩ群６頭につき前項と同様の検討を行った。その結果ＩＨ処置前後のＶＦＴの差の比率は＋２.０±２.５％を示し，ＩＨ群のそれと比較して有意に高値を示した（P<0.02）。

以上の結果より，硬塞犬におけるＶＦＴはＩＨ処置による高ＦＦＡ血症の惹起に伴い一層低下するが，予めＧＩで前処置して高ＦＦＡ血症の出現を阻止すれば，その低下を抑制しうると考えられる。

考察並びに結語

急性心筋硬塞時の不整脈による死亡率は高く，その発現機序の追求と治療及び予防の確立はきわめて重要な課題である。著者の成績でも不整脈の発生率は高く（８０％），死に直結する心室細動は２５％であった。この心室細動の発生機序については諸説があるがいまだに明確にされていない。著者は不整脈発現機序として高ＦＦＡ血症を重視する観点から臨床的並びに実験的観察を行った。その結果，不整脈を有する患者では，不整脈を有しない患者と比較して，血清ＦＦＡは有意に高値を示した。更に不整脈のうち心室性期外収縮のある患者でも血清ＦＦＡは有意に高値を示した。血清ＦＦＡ値及び心室性期外収縮の頻度の経日変動を観察すると，いづれも第１日目が最も高く，両者間に関連があることを認めた。本症における心室性期外収縮の発現は，心室細動へ移行する可能性を示すものとして重視される。そこで，著者は心室細動の発生要因の一つとしての高ＦＦＡ血症の意義を検討する目的で，冠動脈結紮による実験的硬塞犬を用いてＦＦＡ上昇処置の心室細動閾値（ＶＦＴ）に及ぼす影響を観察した。その結果，心筋硬塞単独でもＶＦＴは低下するが，これに高ＦＦＡ血症が加わるとＶＦＴはさらに低下するとともに，回復も遅延するのを認めた。すなわち，高ＦＦＡ血症は心室細動への移行を容易にするものと考えられる。一方，このような高ＦＦＡ血症によるＶＦＴの低下作用はインスリン加ブドウ糖溶液で前処置することにより抑制された。従来より，本症患者における不整脈に対してＧＩＫ療法の有用性が指摘されている。以上の成績より，ＧＩＫ療法の奏効機序として，ブドウ糖，インスリン両者による血清ＦＦＡ低下作用のあずかる可能性が示唆される。

論文審査の結果の要旨

急性心筋硬塞における高遊離脂酸血症と不整脈との関係を明らかにする目的で臨床的並びに実験的研究を行った。

神戸大学第一内科に発症後４日以内に入院した急性心筋硬塞３５例（男２７例，女８例）につき，不整脈の有無と血清遊離脂酸（ＦＦＡ），血液ガス，ＰＨａ，心係数，中心静脈圧，血清カリウム，血清中性脂肪を経日的に測定し比較検討した。不整脈のあった２８名の入院時ＦＦＡは平均１,３３４μＥｑ／Ｌ，不整脈のない７名の平均６２３μＥｑ／Ｌで有意の差を認めた。

不整脈の中心室性期外収縮の発生した１９名のＦＦＡは平均１,３９５μＥｑ／Ｌであった。不整脈中心室性期外の収縮の占める比率は第１病日に高く，第２病日以後減少したが，ＦＦＡ値も第１病日に第２病日以後の値に比し有意に高値を示した。心室細動を惹起した７名の入院時ＦＦＡ値は平均１,３４７μＥｑ／Ｌであった。

血液ガスｐＨａとまた心係数，中心静脈圧とＦＦＡ値との間及び血清カリウム,中性脂肪との間にも有意の相関は認められなかった。

犬の心臓で心室細動を誘発する最小電流をもって心室細動閾値（ＶＦＴ）とし，左冠動脈前下行枝起始部より1.5㎝末梢部の結紮によって硬塞を作成した犬の心臓を用いて以下の実験を行った。硬塞犬において経日的観察の結果ＦＦＡ値には著変を来たさないがIntralipid 5㎖／Kgを１０分間で静注，その直後Heparin 500μ／Kg静注するとＦＦＡ値は著明に増加した。

硬塞作成後６０分してからインスリン加ブドウ糖（インスリン2.5単位を１０％１００㎖糖液に加えたもの）を１時間にわたり静注してその後に前述のIntralipid－Heparin 処置を加えるとＦＦＡ値の上昇は，有意に抑えられて低値を維持した。正常犬のＶＦＴは平均３２mA（１４～５４mA）で３時間にわたり安定した値を示した。硬塞犬心のＶＦＴは結紮後６０分で最低値（前値の２５％）に達し180分まで漸次上昇して前値に近づく。硬塞作成後120～180分の間でＶＦＴを３０分間隔で２回測定し，両者の差を硬塞前値に対する比率をもってＶＦＴの変動を示すことにした。硬塞心４頭ではこの変動率は＋12.9±1.9％，硬塞犬にIntralipid－Heparin 処置を施した７頭では－9.0±2.5％で両者間に有意の差を示した。一方，インスリン加糖液で前処置をした後，Intralipid－Heparin 処置をもった６頭では＋2.0±2.5％であって，Intralipid－Heparin 処置によるＶＦＴ回復遅延が有意に抑制された。以上より急性心筋硬塞における血清ＦＦＡ値が心室性期外収縮と密接に関連があること，心筋硬塞犬の心臓のＶＦＴは低下し高ＦＦＡ血症が加わると更に低下して回復遅延すること，及びインスリン加ブドウ糖液前処置によって血清ＦＦＡが低下するとＶＦＴ回復遅延が抑制された。

本研究は心筋硬塞において高ＦＦＡ血症が心室性期外収縮の発生要因であることとインスリン加ブドウ糖液が抑止効果のあることを明らかにしたもので，この方面の研究が乏しい現況にあって極めて有意義な知見を加えたもので価値ある業績と認める。よって医学博士の学位を得る資格があると認める。