慢性左室疾患患者の心機能および運動能力に及ぼす L-カルニチンの慢性効果

佐藤 秀幸^{*1} 松山 泰三^{*1} 尾崎 仁^{*1}
 横山 裕司^{*1} 堀 正二^{*1} 北畠 顕^{*1}
 鎌田 武信^{*1} 武田 裕^{*2} 井上 通敏^{*2}

(受付: 1989年9月4日)

Long-term Effects of L-carnitine on Cardiac Function and Exercise Capacity in Patients with Left Ventricular Dysfunction

Hideyuki SATO^{*1} Taizo MATSUYAMA^{*1} Hitoshi OZAKI^{*1}
 Hiroshi YOKOYAMA^{*1} Masatsugu HORI^{*1} Akira KITABATAKE^{*1}
 Takenobu KAMADA^{*1} Hiroshi TAKEDA^{*2} and Michitoshi INOUE^{*2}

^{*1} The First Department of Medicine, Osaka University School of Medicine, 1-1-50 Fukushima, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

^{*2} The Faculty of Medical Information Science, Osaka University

To assess the clinical efficacy of L-carnitine in chronic heart failure, we measured echocardiographic left ventricular dimensions, peak oxygen consumption (peak Vo_2), and anaerobic threshold (AT) before and after a long-term administration of L-carnitine (1,800 mg/day, 12 weeks) in 18 patients with left ventricular dysfunction (I to III in New York Heart Association functional classification). Peak Vo_2 and AT were determined by the continuous respiratory gas analysis during a symptom-limited maximal bicycle exercise test. The patients were divided into 2 groups according to the presence of exercise-induced ST depression (>0.1 mV) in the control exercise test: 9 patients with ST depression (Group I) and 9 patients without ST depression (Group II). In Group I, exercise-induced ST depression was significantly improved by the chronic administration of L-carnitine (0.17 ± 0.03 mV to 0.12 ± 0.03 mV, mean $\pm$ SE, $P < 0.05$). Coincidentally both peak Vo_2 and AT significantly increased after L-carnitine administration when compared to those before administration in Group I (21.3 ± 2.5 , 17.2 ± 2.7 to 24.3 ± 2.3 , 20.2 ± 2.3 ml/min $\cdot$ kg, respectively, mean $\pm$ SE, $P < 0.05$). In Group II there was no significant change in electrocardiographic findings, peak Vo_2 , or AT by the drug administration. The internal dimensions and the fractional shortening of the left ventricle were not altered by the L-carnitine administration in both groups. Thus, we conclude that L-carnitine can increase exercise capacity in patients with chronic heart failure when they are attended with exercise-

^{*1} 大阪大学医学部附属病院第一内科 〒553 大阪市福島区福島 1-1-50

^{*2} 同 医療情報部

induced ST depression, possibly by improving abnormalities in the myocardial fatty acid-energy metabolism during exercise.

Key words: L-carnitine, chronic heart failure, exercise tolerance, exercise-induced ST depression, anaerobic threshold

緒 言

慢性心不全は基礎疾患および代償過程において生じた心筋代謝障害あるいはその結果としての心筋細胞死により心ポンプ機能が慢性的に、多くは進行性に低下する病態であり、心筋代謝異常を是正することがもっとも合理的な心不全治療と考えられる。不全心筋では情報伝達系、エネルギー消費系およびエネルギー産生系など多岐にわたる細胞内代謝異常が存在することが指摘されており¹⁻⁴⁾、脂肪酸-エネルギー代謝に必須の心筋カルニチンの減少も心筋不全の病態発現に重要な役割を果たしていることが明らかにされつつある⁵⁻⁹⁾。すなわち心筋症ハムスターあるいは弁膜症手術時に得られたヒト心筋標本において心筋遊

離カルニチン濃度が減少しており⁵⁻⁷⁾、心筋症ハムスターにおいては生後早期からカルニチンを投与しておくことにより心筋の脂肪酸-エネルギー代謝異常、心機能低下および心筋壊死が抑制されることなどが報告されている^{8,9)}。以上のことからヒトの慢性心不全においても L-カルニチン投与による心筋エネルギー代謝の改善と、それによる臨床像の改善が期待できるが、そうした検討はほとんど行われていない。本研究では左室疾患患者の心電図所見、左心機能および運動能力に対する L-カルニチンの慢性効果を検討し、同時に本薬剤の安全性についても検討した。

対 象

対象は当科に外来通院中で、少なくとも2カ月

Tab. 1 対象

症例	性	年齢	基礎疾患	調律	NHYA	FS(%)	循環器系併用薬剤
1	女	78	AR	洞	Ⅲ	27	ジゴキシン, フロセミド, 硝酸イソソルビド
2	男	57	AR	洞	I	26	ジゴキシン
3	女	42	MSR, TR	心房細動	Ⅱ	27	ジゴキシン, フロセミド
4	男	64	MSR	心房細動	Ⅱ	27	メチルジゴキシン, トリメタジジン
5	男	62	AR, MS	心房細動	Ⅱ	39	ジゴキシン
6	男	54	DCM	洞	Ⅱ	14	ジゴキシン, フロセミド, ニカルジピン
7	女	62	AR	洞	Ⅱ	40	ベラパミル
8	男	50	AR, MR	心房細動	Ⅱ	16	ジゴキシン, フロセミド
9	男	46	HCM	洞	I	38	ニフェジピン, アロチノロール
10	男	33	DCM	洞	Ⅱ	13	ジゴキシン, フロセミド, ジソピラミド
11	女	53	MSR, TR	心房細動	Ⅱ	31	ジゴキシン, フロセミド
12	男	74	DCM	洞	Ⅲ	6	ジゴキシン, フロセミド, メキシレチン
13	男	58	AR, MSR	洞	Ⅱ	38	メチルジゴキシン, フロセミド, ニフェジピン
14	男	61	DCM	洞	Ⅱ	9	フロセミド, メキシレチン
15	男	53	AR	洞	I	29	
16	女	65	HCM	洞	I	45	ベラパミル
17	男	42	AR	洞	I	34	
18	男	60	OMI	洞	Ⅱ	9	メチルジゴキシン, フロセミド, ジルチアゼム, 硝酸イソソルビド
19	女	62	HTH	洞	I	49	ニフェジピン, カルテオロール

FS: 左室内径短縮率, AR: 大動脈弁閉鎖不全症, MSR: 僧帽弁狭窄閉鎖不全症, MS: 僧帽弁狭窄症, MR: 僧帽弁閉鎖不全症, TR: 三尖弁閉鎖不全症, DCM: 拡張型心筋症, HCM: 肥大型心筋症, OMI: 陳旧性心筋梗塞, HTH: 高血圧性心疾患

間は病状が安定し、かつ心エコー図が明瞭に描出できた左室疾患患者 19 例である。NYHA 心機能分類はⅠ度 6 例、Ⅱ度 11 例、Ⅲ度 2 例と軽症例が多かった (Tab. 1)。平均年齢は 56.6 ± 11.0 (33~78 歳)、男性は 13 例、女性 6 例、基礎疾患は逆流性弁膜症 11 例 (うち 3 例は弁置換術後)、拡張型心筋症 4 例、肥大型心筋症 2 例、陳旧性心筋梗塞 1 例、高血圧心疾患 1 例であり、調律は洞調律 14 例、心房細動 5 例であった。全例に狭心症は認めなかった。16 例では冠状動脈造影を行い、3 枝病変を有する陳旧性心筋梗塞の 1 例を除いて、その他の症例には有意の冠狭窄は認めなかった。17 例では強心配糖体あるいは利尿薬など、何らかの心血管薬を 2 カ月以上前から投与されており、それらは用量および投与方法を変えせずに試験中投与を継続した。なお Coenzyme Q₁₀ など他の心筋代謝賦活薬を投与されていた症例はなく、2 例は無投薬であった (Tab. 1)。試験前、全例に本試験の主旨を説明し、参加の同意を得た。

方法および評価項目

試験薬は L-カルニチン 200 mg あるいは 300 mg を含有する錠剤である。試験総期間は 14 週であり、最初の 2 週間を観察期、後の 12 週間を投与期とした。観察期には病状が安定していることを確認し、投与期には L-カルニチンを 1 日 1,800 mg、3 回に分けて投与した。なお剤型間で血中遊離カルニチン濃度の上昇に差があるか否かを検討するため、19 例を無作為に 2 群に分け、10 例では 200 mg 錠を 9 錠、9 例では 300 mg 錠を 6 錠投与した。各期の最終日に以下の計測および試験を行った。

1. 血漿中遊離カルニチン濃度

観察期最終日の朝空腹時、投与期最終日の朝服薬前と服薬後 4 時間後の 3 回、EDTA 入り真空管に採血し、遠心分離後 -20°C で凍結保存した。2 週間以内にアース製薬 (株) において血漿中遊離カルニチン濃度を Marquis と Fritz の方法により測定した¹⁰⁾。

2. 胸部 X 線

心胸郭比を算出し、心拡大の変化を検討した。

3. 心エコー図

安静時の M-モード心エコー図を断層像のガイド下に記録し、僧帽弁前尖レベルの左室拡張末期径、収縮末期径および内径短縮率を測定、算出した。心房細動例においては連続 5 心拍の平均値を採用した。

4. 運動負荷試験

・坐位自転車エルゴメータを用い、1 分ごとに 15 W ずつ負荷量を増すランプ負荷試験を行い、負荷終点は著しい疲労のため運動が続行不能となる時点とした。初期負荷量は、若く無症状の症例では 50 W、高齢かつ重症例では 5 W とし、年齢および重症度を考慮して個人ごとに設定した。その結果、全例において総運動時間は 4 分以上、10 分以内に収まった。観察期と投与期で初期負荷量は一定とした。安静時および運動中 1 分ごとに標準 12 誘導心電図を記録し、心電図による心拍数、運動負荷用自動血圧計 (日本コーリン社製 STBP-680) による血圧を測定した。また安静時および運動中 30 秒ごとに呼気ガス分析装置 (Minato 社製 RM-200) による分時換気量 (VE)、酸素消費量 (Vo_2)、二酸化炭素排泄量 (Vco_2) および呼吸商の測定を行い、Wassermann の方法に従って VE/Vo_2 比の変曲点から嫌気性代謝閾値 (AT) を求めた¹¹⁾。運動時間、負荷終了直前の Vo_2 (peak Vo_2)、AT の 3 者を運動能力の指標とした。

5. 血液検査

副作用の調査のため末梢血液像、生化学検査を行った。

6. 推計学的検定

19 例中 1 例 (症例 19, 200 mg 錠投与群) が自覚的な副作用 (食欲不振) のため服薬開始 5 週後に自主的に服薬を中止した。この症例は効果判定から除外し、副作用の評価にのみ採用した。したがって観察期と投与期の比較は 18 例で行い、推計学的検討は Students paired t-test を用いた。また 200 mg 錠投与群と 300 mg 錠投与群の血漿カルニチン濃度の比較は χ^2 検定を用いた。危険率 5% 以下を推計学的に有意とした。

成績

1. 血漿中遊離カルニチン濃度

18 例の血漿遊離カルニチン濃度は、観察期 $54.6 \pm 2.9 \mu\text{M}$ 、投与期最終日の朝の服薬前 $72.2 \pm 3.8 \mu\text{M}$ 、服薬 4 時間後 $80.1 \pm 4.4 \mu\text{M}$ (平均 $\pm$

Tab. 2 血漿中遊離カルニチン濃度 (μM)

	観察期	投与期	
		服薬前	服薬後
200 mg 錠服薬群	56.9 ± 2.5	$67.5 \pm 3.9^*$	$75.1 \pm 4.3^*$
300 mg 錠服薬群	51.2 ± 5.8	$77.6 \pm 6.5^*$	$85.1 \pm 7.7^*$
全症例	54.6 ± 2.9	$72.2 \pm 3.8^*$	$80.1 \pm 4.4^*$

mean $\pm$ SE, * $P < 0.01$ VS 観察期

標準誤差)と投与期には 30% から 55% の有意な上昇を認めた (Tab. 2)。なお 200 mg 錠投与群と 300 mg 錠投与群の血中濃度を比較すると、投与期には服薬前後とも 300 mg 投与群のほうがやや高値であったが、群間に有意差は認めず、吸収率および薬物動態には剤型間に差のないことが示された。したがって以下の項目については剤型別の検討は行わなかった。

2. 心胸郭比、左室内径、内径短縮率および安静時血行動態

胸写上の心胸郭比および安静時の M-モード心エコー図から得た左室拡張末期径、収縮末期径、内径短縮率は投与前後でほとんど変化を認めな

Fig. 1 症例 1 (大動脈弁閉鎖不全症, 78 歳, 女性) における観察期と L-カルニチン投与期の安静時 (R) および負荷時 (EX) 心電図 (投与期には V_4 , V_5 の運動時 ST 低下が改善している)。

Tab. 3 安静時血行動態と心機能

	観察期	投与期
HR (beats/min)	71.7±2.5	69.0±2.5
SBP (mmHg)	124.2±3.4	123.8±3.0
CTR (%)	55.6±1.5	55.9±1.6
LVEDD (mm)	57.9±2.7	58.4±3.0
LVESD (mm)	43.6±3.4	43.7±3.6
FS (%)	26.0±2.9	26.6±2.7

mean±SE, HR: 心拍数, SBP: 収縮期血圧,
CTR: 心胸郭比, LVEDD: 左室拡張末期径,
LVESD: 左室収縮末期径, FS: 左室内径短縮率

かった (Tab. 3). また安静時の心拍数と収縮期血圧にも有意な変化を認めなかった.

3. 運動時の心電図変化と血行動態

18 例中 14 例において安静時 12 誘導心電図上, 何らかの ST-T 変化を認めたが, 投与前後で明らかな変動は認めなかった. 運動負荷時に狭心

痛を訴えた症例はなかったが, 安静時と運動終点の心電図を比較すると, 観察期には 18 例中 9 例 (症例 1 から 9) においていずれかの誘導で有意 (0.1 mV 以上) な運動時 ST 低下を認めた (Tab. 4). この ST 低下群 9 例中 5 例において投与期に 0.05 mV 以上の運動時 ST 低下の改善を認め, 9 例の平均 (最大低下を示した誘導の平均値) でも運動時 ST 低下は観察期 0.17±0.03 mV から投与期 0.12±0.03 mV へと有意 ($P<0.05$) に軽減した. Fig. 1 に症例 1 における運動時 ST 低下の改善を示す. 一方, ST 非低下群の 9 例 (症例 10 から 18) においては投与前後で有意な心電図変化は認めなかった.

運動終点の心拍数, 収縮期血圧およびその積 (double product) は ST 低下群, 非低下群とも観察期と投与期で有意差はなかったが, ST 低下群

Tab. 4 運動時の ST 低下と血行動態

症例	ST 低下 (mV)		HR (beats/min)		SBP (mmHg)		Double product	
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
ST 低下群								
1	0.1	0	79	93	144	138	11,376	12,839
2	0.1	0	144	161	186	208	26,784	33,488
3	0.15	0.15	182	180	164	164	29,848	29,520
4	0.2	0.15	168	171	150	158	25,200	27,018
5	0.3	0.16	161	155	138	158	22,218	24,490
6	0.1	0.1	128	135	154	194	19,712	26,190
7	0.2	0.1	112	95	148	154	16,576	14,630
8	0.3	0.3	201	197	174	146	34,974	28,762
9	0.1	0.1	155	143	244	232	37,820	33,176
mean	0.17	0.12	148	148	167	172	24,945	25,462
±SE	±0.03	±0.03	±13	±13	±12	±11	±3,016	±2,660
ST 非低下時								
10	0	0	158	159	124	110	19,592	17,490
11	0	0	145	129	184	166	26,680	21,414
12	0	0	168	147	136	134	22,848	19,698
13	0.05	0.05	145	151	176	170	25,520	25,670
14	0	0	129	141	180	160	23,220	22,560
15	0.05	0.08	159	160	208	210	33,072	33,600
16	0.05	0.05	113	113	170	172	19,210	19,436
17	0.05	0.05	164	170	216	222	35,424	37,740
18	0	0.05	116	121	148	144	17,168	17,424
mean	0.02	0.03	144	143	171	165	24,748	23,892
±SE	±0.01	±0.01	±7	±7	±11	±12	±2,193	±2,552

* $P<0.05$

HR: 心拍数, SBP: 収縮期血圧, Double product=心拍数×収縮期血圧

の運動時の収縮期血圧は投与期にやや上昇した (Tab. 4). これらの結果から, ST 低下群で認められた投与期の運動時 ST 低下の改善は負荷強度すなわち心仕事量の減少に起因するものではないことが示された.

ST 低下群と非低下群の背景を比較すると, 低下群のほうが弁膜症, 心房細動例が多い傾向を認めた (Tab. 1).

4. 運動能力の変化 (Fig. 2)

AT は 2 例で同定することができず, AT については 16 例を解析の対象とした.

全例の平均では運動時間は観察期と投与期で差を認めず, peak Vo_2 と AT も投与期に増加したものの有意水準には達しなかった ($P=0.08$, $P=0.14$). また呼吸商にも変化を認めなかった. 一方, 観察期の運動時 ST 低下の有無で運動能力の変化を検討したところ, ST 低下群の 9 例では運動時間は観察期 397 ± 29 sec から投与期 413 ± 34

sec と延長傾向を認め ($P=0.17$), peak Vo_2 と AT もそれぞれ 21.3 ± 2.5 から 24.3 ± 2.3 ml/min kg ($P<0.05$), 17.2 ± 2.7 から 20.2 ± 2.3 ml/min kg ($P<0.05$) へと有意な増加を認めた.

この 9 例においても呼吸商は観察期 1.03 ± 0.04 , 投与期 1.05 ± 0.02 と有意差を認めず, 投与前後も相対的には同程度の近最大負荷試験を行ったものと考えられた. 観察期に運動時 ST 低下を認めなかった ST 非低下群の 9 例においては運動時間, 最大酸素消費量, AT のいずれも投与前後で有意な変化を認めなかった.

5. 末梢血液像, 生化学的検査値および自覚的な副作用

観察期に比し投与期に臨床検査値の有意な変動を示した症例はなかった. 19 例中 1 例が, 投与開始後 5 週目に軽度の食欲不振を訴え自主的に服薬を中止した. 本症例はその後は投与せず脱落症例として扱った. 食欲不振と本薬剤との因果関係は

Fig. 2 最大酸素消費量, 嫌気性代謝閾値, 運動時間および呼吸商に及ぼす L-カルニチンの慢性効果 (ST↓, ST 低下群; ST→, ST 不変群).

不明であった。

考 察

本研究はオープン試験であるため、主観の影響を受けにくい定量的指標のみを解析の対象とした。観察されたおもな成績は、1) 左室疾患患者に L-カルニチン 1,800 mg/日を 12 週間投与したところ、血漿中の遊離カルニチン濃度が有意に上昇したこと、2) 観察期に運動時 ST 低下を認めた群では、投与期に ST 低下が軽減するとともに運動能力も改善したこと、3) 運動時 ST 低下を認めなかった群では ST は不変であり、運動能力も変化しなかったこと、4) 安静時左室機能には変化を認めなかったこと、5) 重大な副作用は観察されなかったことの 5 点であった。

今回、対象とした左室疾患患者 18 例のうち 9 例において観察期に運動時の ST 低下を認めたが、狭心症状はなく、また 8 例では冠状動脈造影上の有意狭窄がないことも確認している。9 例中 7 例ではジギタリス製剤が投与されており、この運動時 ST 低下はたんにジギタリス効果によるものかもしれない。しかし L-カルニチン投与期に ST 低下が改善したことは、ジギタリス効果以外の因子も ST 低下に関与したことを強く示唆している。その因子として不全心における、1) 冠微小循環障害あるいは左室拡張期圧の上昇などによる冠循環予備能の低下¹²⁻¹⁵⁾、2) ミトコンドリア機能不全などによるエネルギー産生および備蓄の低下^{3,16)}、の二つの異常が考えられる。すなわち運動時にはこれらの異常が顕性化し、心筋エネルギー需要の亢進に供給が追従できなくなり ST 低下をきたした可能性がある。

運動時 ST 低下の機序が心筋虚血あるいはエネルギー産生障害のいずれであっても、投与期に認められた運動時 ST 低下の改善は L-カルニチンのエネルギー代謝改善作用で説明できる。心筋のエネルギーはおもにミトコンドリアにおける脂肪酸の β 酸化により産生され、脂肪酸のミトコンドリアへの輸送にはカルニチンが必須である¹⁷⁾。急性心筋虚血および慢性心不全ではいずれも心筋遊離カルニチン濃度が減少していることが知ら

れ、これが心筋エネルギー代謝異常を引き起こす一因と考えられている。すなわち実験的虚血心においては L-カルニチンの前投与により脂肪酸代謝およびエネルギー代謝が改善すること¹⁸⁾、臨床的にも L-カルニチンが労作性狭心症患者の運動耐容能と虚血性心電図変化を改善することが報告されている¹⁹⁾。一方、遺伝性心筋症モデルとされる心筋症ハムスターにおいてもカルニチンを生後早期から補充することにより脂肪酸-エネルギー代謝が改善し、心機能低下と心筋壊死も抑制できることが報告されている^{8,9)}。以上のように、本研究で認められた運動時 ST 低下は心筋虚血あるいはエネルギー産生障害による運動時の心筋エネルギー不足を反映し、L-カルニチンはそれを改善することにより運動時 ST 低下を改善させた可能性が高い。

運動負荷時の peak Vo_2 および AT は心不全患者の運動能力すなわち心予備能のよい客観的指標とされている²⁰⁾。したがって本研究の成績は、運動時 ST 低下群において投与期に運動能力(すなわち心予備能)が増したことを示している。L-カルニチンは直接的な陽性変力作用を示すことが実験的に証明されており²¹⁾、運動能力の改善の機序としてはこの直接作用も考えられる。しかし心エコー図から評価した安静時心機能には改善を認めなかったことからこの機序は否定できる。一方、投与期に運動時 ST 低下も同時に改善したことは、運動能力の改善は運動時の心筋エネルギー代謝の改善を介したことを強く示唆している。すなわち ST 低下群の運動能力低下の少なくとも一部は運動による心筋エネルギー不足の顕性化に起因し、L-カルニチンはそれを抑制することにより運動能力を増したものと考えられる。本研究では運動時の心機能を直接測定していないが、ST 低下群の運動終点の収縮期血圧は観察期に比して投与期に上昇傾向を認めており (Tab. 4)、エネルギー代謝の改善による運動時の左室駆出機能の改善を反映するものかもしれない。また運動時 ST 非低下群では投与期に運動能力の変化を認めなかったことは、ST 低下群の運動能力の改善は自然経過あるいはトレーニング効果によるものでは

なく、L-カルニチン投与によることを示唆するものである。以上より、運動時 ST 低下を認める左室疾患患者においては L-カルニチンは運動能力を増すことができ、このような症例に対しては有望な心不全治療薬といえる。

本研究では投与期に安静時心機能の改善は認めなかった。このことは今回対象としたような比較的軽症な心不全例においては基礎心機能の低下の原因として心筋カルニチン濃度の減少は重要でなく、基礎心機能の改善に関してはカルニチンの効果は望めないことを示している。しかし運動時の心筋エネルギー代謝の改善を介して不全心筋を保護し、長期的にはその進展を抑制する可能性は否定できず、今後の検討が期待される。

心筋にはカルニチンの合成能はなく肝臓で合成されたカルニチンを流血中から能動輸送および拡散で取り込む。不全心における心筋カルニチン濃度の低下は能動輸送の障害によるとされる⁶⁾。今回の対象においては観察期の血漿遊離カルニチン濃度は従来報告されている正常値 (45 から 50 μ M) よりやや高値であり²²⁾、能動輸送の低下を反映するものかもしれない。また能動輸送が低下した場合、拡散機序がより重要となり、心筋中の濃度は血中濃度に強く依存することになる。本研究では L-カルニチン 1,800 mg/day の投与により、12 週後の血漿遊離カルニチン濃度は観察期に比較して朝の服薬前でも 30%, 服薬後には 55% の上昇を認めた。おそらく心筋内濃度も血漿中濃度に応じて上昇し、そのために有益な効果が発現したものと推察される。また血漿中濃度をさらに上昇させればより強い効果が得られる可能性もあり、心不全に対する至適投与量の決定が今後の課題の一つである。剤型に関しては、血漿中濃度の上昇には 200mg 錠と 300mg 錠で差を認めなかったことから、どちらの剤型で投与しても同等の効果が得られるものと考えられる。また副作用についても臨床上的問題となるものは観察されなかった。

結 論

左室疾患患者に L-カルニチン 1,800 mg/day を 12 週間投与し、心エコー図上の心機能、および

運動時の peak Vo_2 と AT に及ぼす効果を運動負荷心電図との関連で検討した。その結果、安静時心機能には投与前後で変化を認めなかったが、観察期に運動時 ST 低下を認めた群では投与期に ST 低下が軽減するとともに peak Vo_2 と AT が増加した。一方、観察期に運動時 ST 低下を認めなかった群では投与期にも 4ST は変化せず、peak Vo_2 , AT の改善も認めなかった。以上より、運動時に ST 低下を認める左室疾患患者においては、L-カルニチンは運動能力を改善することが示され、新しい心筋代謝改善薬として有望と考えられた。

文 献

- 1) Bristow, M. R., Ginsburg, R., Minobe, W. et al.: Decreased catecholamine sensitivity and β -adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N. Engl. J. Med.*, **307**: 205-211 (1982).
- 2) Suko, J., Vogel, J. H. K. and Chidsey, C. A.: Intracellular calcium and myocardial contractility. III. Reduced calcium uptake and ATPase of the sarcoplasmic reticular fraction prepared from chronically failing calf hearts. *Circ. Res.*, **27**: 235-247 (1970).
- 3) Sivers, R., Parmley, W. W., James, T. et al.: Energy levels at systole vs. diastole in normal hamster hearts vs. myopathic hamster hearts. *Circ. Res.*, **53**: 759-766 (1983).
- 4) Pagani, E. D., Alousi, A. A., Grant, A. M. et al.: Changes in myofibrillar content and Mg-ATPase activity in ventricular tissues from patients with heart failure caused by coronary artery disease, cardiomyopathy, or mitral valve insufficiency. *Circ. Res.*, **63**: 380-385 (1988).
- 5) Wittels, B. and Spann, J. F., Jr.: Defective lipid metabolism in the failing heart. *J. Clin. Invest.*, **47**: 1787-1794 (1968).
- 6) York, C. M., Cantrell, C. R. and Borum, P. R.: Cardiac carnitine deficiency and altered carnitine transport in cardiomyopathic hamsters. *Arch. Biochem. Biophys.*, **221**: 526-533 (1983).
- 7) Suzuki, Y., Masumura, Y., Kobayashi, A. et al.: Myocardial carnitine deficiency in chronic heart failure. *Lancet*, **1**: 116 (1982).
- 8) Whitmer, J. T.: L-carnitine treatment improves cardiac performance and restores high-energy phosphate pools in cardiomyopathic syrian hamster. *Circ. Res.*, **61**: 396-408 (1987).
- 9) Yamashita, T., Kobayashi, A., Yamazaki, N. et al.: Effects of L-carnitine and verapamil on

- myocardial carnitine concentration and histopathology of syrian hamster BIO 14.6. Cardiovasc. Res., 20: 614-620 (1986).
- 10) Marquis, N.R. and Fritz, I.B.: Enzymological determination of free carnitine concentrations in rat tissues. J. Lipid Res., 5: 184-187 (1964).
 - 11) Wassermann, K.: Determinants and detection of anaerobic threshold and consequences of exercise above it. Circulation, 76 (Suppl. VI): VI-29-VI-39 (1987).
 - 12) Unverferth, D. V., Magorien, R. D., Lewis, R. P. et al.: The role of subendocardial ischemia in perpetuating myocardial failure in patients with nonischemic congestive cardiomyopathy. Am. Heart J., 105: 176-179 (1983).
 - 13) Factor, S. M., Minase, T., Cho, S. et al.: Microvascular spasm in the cardiomyopathic syrian hamster: a preventable cause of focal myocardial necrosis. Circulation, 66: 342-354 (1982).
 - 14) Opherk, D., Schwarz, F., Mall, G. et al.: Coronary dilatory capacity in idiopathic dilated cardiomyopathy: Analysis of 16 patients. Am. J. Cardiol., 51: 1657-1662 (1983).
 - 15) Laskey, W. K., Reichek, N., St., John Sutton, M. et al.: Matching of myocardial oxygen consumption to mechanical load in human left ventricular hypertrophy and dysfunction. J. Am. Coll. Cardiol., 3: 291-300 (1984).
 - 16) Markiewicz, W., Wu, S., Sievers, R. et al.: Influence of heart rate on metabolic and hemodynamic parameters in the Syrian hamster cardiomyopathy. Am. Heart J., 114: 362-368 (1987).
 - 17) Opie, L. H.: Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. Am. Heart J., 97: 375-388 (1979).
 - 18) Suzuki, Y., Kamikawa, T., Kobayashi, A. et al.: Effects of L-carnitine on tissue levels of acyl carnitine, acyl coenzyme A and high energy phosphate in ischemic dog hearts. Jpn. Circ. J., 45: 687-694 (1981).
 - 19) Kamikawa, T., Suzuki, Y., Kobayashi, A. et al.: Effects of L-carnitine on exercise tolerance in patients with stable angina pectoris. Jpn. Heart J., 25: 587-597 (1984).
 - 20) Weber, K. T., Kinasewitz, G. T. and Janicki, J. S.: Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. Circulation, 65: 1213-1223 (1982).
 - 21) Suzuki, Y., Kamikawa, T. and Yamazaki, N.: Effect of L-carnitine on cardiac hemodynamics. Jpn. Heart J., 22: 219-225 (1981).
 - 22) Tripp, M. E. and Shug, A. L.: Plasma carnitine concentration in cardiomyopathy patients. Biochem. Med., 32: 199-206 (1984).