

イヌ24時間心筋梗塞部のPurkinje線維および心室筋線維の活動電位におよぼす低酸素の影響

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9056

イヌ24時間心筋梗塞部の Purkinje 線維および心室筋線維の活動電位におよぼす低酸素の影響

金沢大学医学部内科学第1講座 (主任: 服部 信教授)

伊 藤 誠

(昭和58年2月7日受付)

梗塞心筋に対する低酸素の影響をみる目的で、イヌ24時間心筋梗塞を作製し、梗塞部 (IZ)、非梗塞部 (NZ) における Purkinje 線維および心室筋線維の活動電位を、低酸素前、後および酸素再灌流状態で検討して以下の結果を得た。Purkinje 線維では、酸素灌流下の対照時、IZではNZにくらべ、活動電位の高さ (APA)、O相最大脱分極速度 (dV/dt_{max}) は減少しており、活動電位持続時間 (APD) と不応期は延長していた。低酸素ではNZ、IZともAPA、最大拡張期電位 (MDP)、 dV/dt_{max} は減少し、APD、不応期は短縮した。その変化の程度はIZではNZにくらべて大であった。酸素再灌流による活動電位諸指標の回復はNZにくらべてIZでは遅延した。他方、酸素灌流下、心筋線維では、IZにて dV/dt_{max} の減少とAPDの延長がNZにくらべて有意だったが、低酸素では両部位ともAPA、MDP、 dV/dt_{max} は減少し、APDは短縮した。不応期はNZで短縮したがIZは不変であった。酸素再灌流による回復過程では両部位に差はみられなかった。早期刺激により slow response が誘発されたが、その発生頻度は Purkinje 線維、心筋線維ともIZで高かった。低酸素により Purkinje 線維の slow response の発生頻度はNZでは不変であったがIZでは著しく増加した。心筋線維では、低酸素により slow response の頻度はNZとIZでともに増加した。以上より、24時間梗塞心筋は、健全心筋にくらべてその活動電位が低酸素により強い変化をうけることが明らかとなり、このことは心室性不整脈発生の原因となりうると考えられた。

Key words Myocardial infarction, Purkinje fiber, Ventricular muscle fiber, Hypoxia

心室筋や興奮性膜の活動電位におよぼす低酸素の影響として、従来より活動電位の持続時間の短縮とO相立ち上がり速度の減少が挙げられており¹¹⁻⁹⁾、この変化が興奮伝導に障害を与え、ひいては不整脈発生の原因となるとされている。しかしながら他方、低酸素による活動電位の変化は、冠動脈結紮によってもたらされる虚血による活動電位の変化と異なるとされ⁹⁾⁻¹⁵⁾、臨床的には低酸素が不整脈に関与するとするには問題があるといわれている⁹⁾¹⁰⁾。本研究は実験的に心筋梗塞を作製し、虚血部と非虚血部において、低酸素が心筋細胞や興奮性膜の活動電位におよぼす影響の相違を明らかにし、さらには虚血との相互関係の検討を目的とするものである。

対象および方法

30頭の雑種成犬 (8~10 kg) を sodium pentobarbital (20~25 mg/kg) にて静脈麻酔後人工呼吸下に開胸し、左冠動脈の前下行枝を、第1対角枝分岐直後のところで一氣に結紮した。心筋梗塞を作製したのち閉胸し、24時間生存させた後、再度人工呼吸下に開胸した。心臓を迅速に剔出し、酸素飽和 (95% O₂-5% CO₂) した修飾 Krebs-Ringer 液中に保存した。同液の組成 (mM) は、NaCl, 119; KCl, 2.6; KH₂PO₄, 1.18; MgSO₄·7 H₂O, 1.17; NaHCO₃, 14.9; CaCl₂, 1.6; dextrose, 5.5; sucrose, 50.0 である。同液の中で左室心内膜側より、非梗塞部 (non-infarcted zone, 以下 NZ と

Effects of Hypoxia on the Action Potential of Canine Purkinje and Ventricular Muscle Fibers in 24-Hour -Old Myocardial Infarction. **Makoto Itoh**, Department of Internal Medicine (I), (Director: Prof. N. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University.

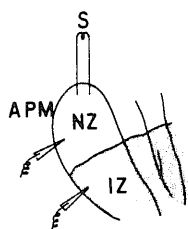


Fig. 1. Diagrammatic representation of papillary muscle and method. APM, anterior papillary muscle; NZ, non-infarcted zone; IZ, infarcted zone; S, stimulating electrode.

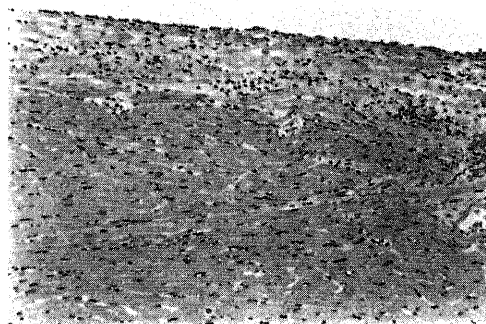


Fig. 2. Photomicrograph of the subendocardial region of infarcted myocardium stained with hematoxylin-eosine. The endocardial surface is at the top of the section. The upper two cell layers are normal in appearance. Underneath, the tissue is necrotic in which polymorphonuclear cells are evident. The cytoplasm of the muscle fibers is homogenous and glassy appearance.

略)と梗塞部 (infarcted zone, 以下 IZ と略) とを含む乳頭筋標本を作製した(図 1)。梗塞部標本の組織を図 2 に示す。梗塞部心内膜下の 2 層の細胞は組織学的には正常であるが、その下層では、多核白血球の浸潤があり、また、筋線維は横紋の消失、核の変形を呈し、明らかな梗塞所見を示している。

標本は原則として巾 0.5 cm, 長さ 2.0 cm, 厚さ 0.3 cm とし、標本を 2 時間以上保存経過後、酸素飽和した修飾 Krebs-Ringer 液で灌流した恒温槽 (36.5±1°C) 中に固定した。

日本光電 SEN-7103 M 刺激装置を用い、標本の一端 (NZ) より銀線電極を介して、基本周期 1,000 msec, 持続 3 msec, 閾値の 2 倍の大きさの陰極刺激を基本刺激 (S₁) とし、次に基本刺激 10 拍ごとに基本刺激と刺激の強さ、持続時間の等しい早期刺激 (S₂) を加え、S₁S₂間隔を変化させて不応期を測定した。

活動電位の記録は 3 MKCl を満たしたガラス微小電

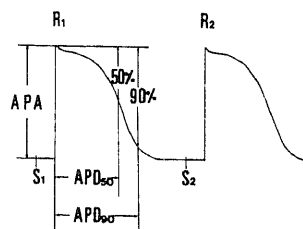


Fig. 3. Diagrammatic representation of parameters of action potentials measured in this study. APA, action potential amplitude; APD₅₀ and APD₉₀, action potential duration to 50% and 90% repolarization, respectively; S₁, basic stimulus; S₂, early stimulus; R₁ and R₂, responses to S₁ and S₂, respectively.

極 (抵抗 10~20 MΩ) で前置増中器 (日本光電 MEZ 8201) を介してオシロスコープ (日本光電 VC-9) 上に、活動電位 O 相立ち上り速度 (dV/dt) とともに描記し、連続撮影装置 (日本光電 PC-2 B) にて撮影記録した。

酸素飽和した灌流液中で対照を記録した後、灌流液を窒素飽和 (95% N₂-5% CO₂) 灌流液に置換して低酸素状態下の活動電位の変化を 30 分間観察し、次いで灌流液を再び酸素飽和した灌流液に置換し、さらに 30 分間の変化を経時的に記録した。

刺激 S₁, S₂ に対する活動電位を R₁, R₂ とし記録についての測定値は以下の定義に従って求められた(図 3)。

活動電位の振幅 (action potential amplitude, APA); 静止電位より活動電位の最大振幅までの大きさ。

最大拡張期電位 (maximum diastolic potential, MDP); 絶対値の最大の静止膜電位。

O 相最大脱分極速度 (dV/dt_{max}); 活動電位 O 相の最大の脱分極速度。

活動電位持続時間 (action potential duration, APD); 活動電位の立ち上りから活動電位の振幅の 50% と 90% まで再分極するまでの時間 (それぞれ APD₅₀, APD₉₀)。

機能的な不応期 (functional refractory period, FRP); 早期刺激により記録部位で基本の活動電位の 70% 以上の APA を有する活動電位が生ずる最小の活動電位間隔。

有効不応期 (effective refractory period, ERP); 早期刺激により記録部位で基本の活動電位の 70% 以上の APA を有する活動電位が生じない最大の刺激間隔。

Slow response; dV/dt_{max} が 10 V/sec 以下の活動電位¹⁶⁾。

推計学的検定には Student の t-test および paired t-test を用いた。

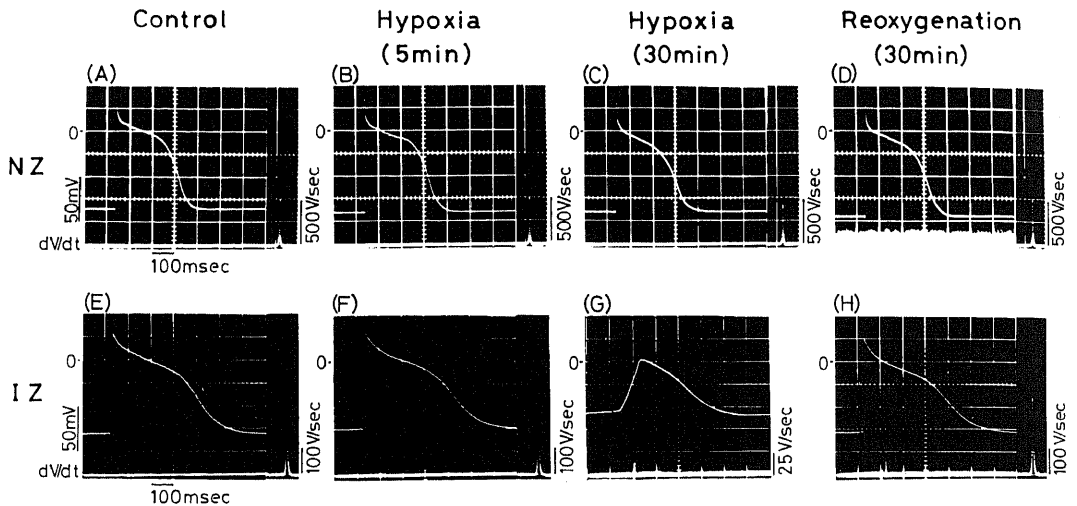


Fig. 4. Effects of hypoxia and subsequent reoxygenation on transmembrane action potentials. Action potentials shown in A, B, C and D were recorded from a subendocardial Purkinje fiber in non-infarcted zone. A, control; B, 5 min after hypoxia; C, 30 min after hypoxia; and D, 30 min after reoxygenation. E, F, G and H were action potentials recorded from a subendocardial Purkinje fiber in infarcted zone. E, control; F, 5 min after hypoxia; G, 30 min after hypoxia; and H, 30 min after reoxygenation. dV/dt , upstroke velocity of phase O depolarization. Abbreviations: See Fig. 1.

成 績

I. 梗塞部 Purkinje 線維の活動電位におよぼす低酸素の影響

図4は低酸素によるNZおよびIZにおけるPurkinje線維の活動電位の変化の実例を示す。NZでは、対照時、APA 125 mV, MDP -86 mV, dV/dt_{max} 526 V/sec, APD_{50} 240 msec および APD_{90} 310 msecであったが(図4 A), 低酸素5分後では各指標は、それぞれ126 mV, -91 mV, 500 V/sec, 245 msec, 315 msecでAPDは対照値にくらべてわずかに延長した(図4 B)。低酸素30分後では、各指標はそれぞれ122 mV, -90 mV, 454 V/sec, 208 msec, 303 msecで、MDPは低酸素5分後とほとんど変わらなかったが、 APD_{50} , APD_{90} は逆に短縮した(図4 C)。酸素再灌流では、各指標はそれぞれ、123 mV, -94 mV, 513 V/sec, 240 msec, 323 msecとなり、 APD_{90} が対照値より延長する現象がみられた(図4 D)。一方IZでは対照時、APA, MDP, dV/dt_{max} , APD_{50} , APD_{90} はそれぞれ、120 mV, -81 mV, 408 V/sec, 320 msec, 473 msecであったが(図4 E), 低酸素5分後ではそれぞれ、118 mV, -75 mV, 354 V/sec, 323 msec, 493 msecと変化し、 APD_{50} , APD_{90} は対照値にくらべてわずかに延長を示した(図4 F)。低酸素30分後では各指標はそれぞれ、61 mV, -60 mV, 1.3 V/sec, 280 msec, 393 msecと変化し、APA, MDP,

dV/dt_{max} は対照値にくらべて大きく減少し、 APD_{50} と APD_{90} は短縮した(図4 G)。酸素再灌流30分後各指標は108 mV, -79 mV, 305 V/sec, 300 msec, 478 msecとなり、各指標とも対照値に回復する傾向がみられた(図4 H)。ここで注目すべきことは、IZではNZにくらべ、低酸素により dV/dt_{max} は著しい変化を示したことである。

図5は、NZとIZにおける、APA, MDP, dV/dt_{max} , APD_{50} , APD_{90} およびFRP, ERPの実験結果を示す。対照時、APAはNZで 121 ± 1 mV, IZで 116 ± 2 mVとIZで有意($p < 0.01$)な減少を示した。MDPはNZ - 86 ± 2 mV, IZ - 82 ± 1 mVであり、IZで絶対値の減少傾向がみられたが、有意ではなかった。 dV/dt_{max} については、NZでは 475 ± 27 V/sec, これに対してIZでは 312 ± 27 V/secとIZで有意($p < 0.001$)な減少を示した。APDに関してはNZにおいて APD_{50} , APD_{90} はそれぞれ 232 ± 10 msec, 295 ± 8 msec, IZでは 278 ± 17 msec, 411 ± 25 msecであり、IZで APD_{50} , APD_{90} のいずれもNZのそれにくらべて有意(APD_{50} , $p < 0.01$; APD_{90} , $p < 0.001$)に延長していた。不応期については、FRPとERPはNZでそれぞれ 293 ± 9 msec, 274 ± 9 msec, これに対してIZではそれぞれ 382 ± 22 msec, 369 ± 21 msecとFRP, ERPのいずれもIZで有意(いずれも $p < 0.001$)に延長していた。

低酸素による活動電位の経時的変化をみると、まず

APA に関しては(図 6, 左), NZ, IZ の対照値はそれぞれ 121 ± 1 mV, 116 ± 2 mV で, 低酸素 5 分後ではそれぞれ 120 ± 1 mV, 115 ± 2 mV といずれも対照値にく

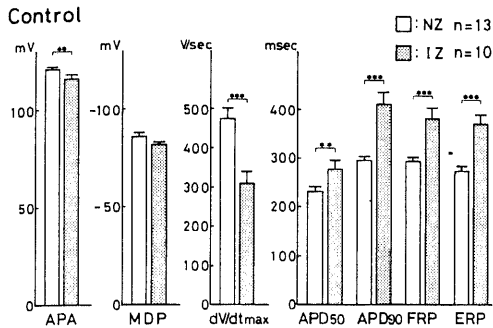


Fig. 5. Comparison of electrophysiological properties of Purkinje fibers in non-infarcted and infarcted zones at control. Column heights represent mean values for Purkinje fibers in non-infarcted zone (open columns) and infarcted zone (stippled columns). Vertical lines on the top of columns indicate \pm SE. Significance (p) of the difference of means was determined by Student's t-test. \star , $p < 0.05$; $\star\star$, $p < 0.01$; $\star\star\star$, $p < 0.001$. FRP, functional refractory period; ERP, effective refractory period; MDP, maximum diastolic potential; dV/dt_{max} , maximum upstroke velocity of phase 0 depolarization. Other abbreviations are the same as in Figs. 1. and 3.

らべて変化はみられず, NZ と IZ との間にも差はみられなかった。しかし, 低酸素 10 分後では APA は NZ で 116 ± 2 mV, IZ で 105 ± 5 mV で, ともに減少を示し, また, NZ にくらべて IZ の APA は有意 ($p < 0.05$) の減少を示した。低酸素 15 分, 20 分および 30 分後では NZ の APA はそれぞれ 114 ± 2 mV, 114 ± 2 mV および 114 ± 2 mV で, いずれも対照値にくらべて有意 ($p < 0.001$) の減少を示した。これに対して IZ では, 低酸素が進行するにつれて APA の減少が著しく, 低酸素 15 分, 20 分および 30 分後ではそれぞれ 89 ± 7 mV, 83 ± 7 mV および 79 ± 6 mV と変化し, NZ の APA との差は著明となった。一方, 酸素再灌流に対する APA の変化については, NZ では, 酸素再灌流 5 分後より増高がみられ, 20 分後では 125 ± 2 mV となり, 対照値にくらべて有意 ($p < 0.001$) の増加を示した。これに対して IZ では, 酸素再灌流 10 分後に APA は対照値に回復したが NZ にみられた様な対照値を越える現象は認められなかった。

dV/dt_{max} については (図 6, 右), NZ では低酸素 5 分, 10 分後では著変はみられなかったが, 15 分, 20 分および 30 分後ではそれぞれ, 418 ± 33 V/sec, 408 ± 32 V/sec および 438 ± 31 V/sec と, 対照値 475 ± 27 V/sec にくらべて有意 (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$ および $p < 0.05$) の減少を示した。一方 IZ では, 低酸素 10 分後で減少傾向がみられ, 15 分, 20 分, および 30 分後ではそれぞれ, 151 ± 38 V/sec, 121 ± 34 V/sec および $99 \pm$

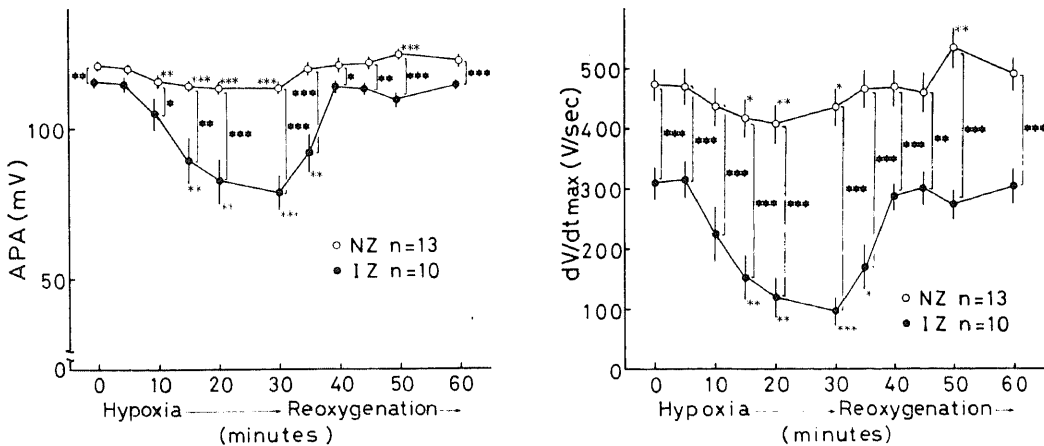


Fig. 6. Changes in APA (left) and dV/dt_{max} (right) of Purkinje fibers in non-infarcted and infarcted zones during hypoxia and reoxygenation. Data are given as the mean \pm SE. \star , Statistically significant difference between non-infarcted and infarcted zones at $p < 0.05$; $\star\star$, statistically significant difference between non-infarcted and infarcted zones at $p < 0.01$. $\star\star\star$, statistically significant difference between non-infarcted and infarcted zones at $p < 0.001$. Significance of hypoxia-induced changes from control: \star , $p < 0.05$; $\star\star$, $p < 0.01$; $\star\star\star$, $p < 0.001$. Abbreviations: See Figs. 1, 3, and 5.

24 V/sec と対照値 312 ± 27 V/sec にくらべて有意 (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.01$ および $p < 0.001$) の減少を示した。その変化の程度は NZ にくらべて著明であった。次に酸素再灌流による dV/dt_{max} の変化についてみると、NZ では、酸素再灌流 5 分後で、対照値に回復したが、20 分後では 537 ± 35 V/sec と対照値にくらべて有意 ($p < 0.01$) の増加を示した。これに対して IZ では、酸素再灌流 5 分後より dV/dt_{max} は増加の傾向を示し 10 分後では、対照値に回復したが、NZ でみられた様に、酸素再灌流により、 dV/dt_{max} が対照値を上まわることはなかった。

APD についてみると (図 7), NZ における APD_{50} の

低酸素による変化については (図 7, 左), 対照値 232 ± 10 msec から、低酸素 5 分後では 235 ± 9 msec とわずかに延長の傾向を示し、次いで低酸素 10 分, 15 分, 20 分 および 30 分後ではそれぞれ、 215 ± 10 msec, 206 ± 10 msec, 200 ± 7 msec および 201 ± 7 msec と対照値にくらべて有意 (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ および $p < 0.001$) の短縮を示した。酸素再灌流による APD_{50} の変化では、酸素再灌流 10 分後では 228 ± 11 msec と対照値に回復し、さらに 20 分, 30 分後ではそれぞれ 252 ± 11 msec, 251 ± 11 msec と対照値より有意 (それぞれ $p < 0.001$, $p < 0.01$) の延長を示した。一方 IZ での APD_{50} の変化では、NZ と同様、対照値 $278 \pm$

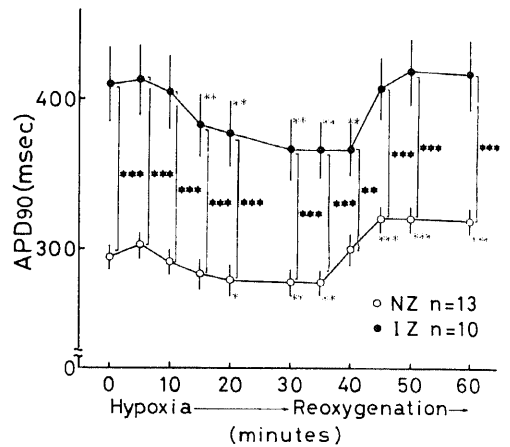
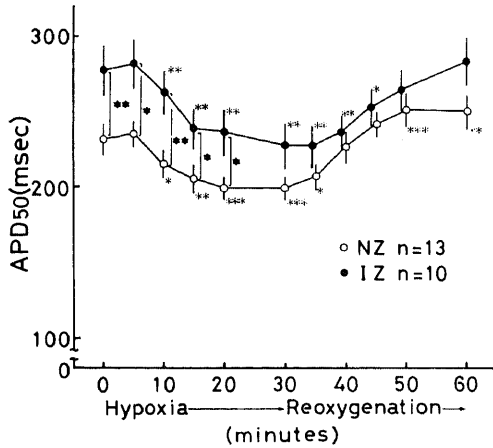


Fig. 7. Changes in APD_{50} (left) and APD_{90} (right) of Purkinje fibers in non-infarcted and infarcted zones during hypoxia and reoxygenation. Represented as in Fig. 6. Abbreviations: See Figs. 1, 3 and 5.

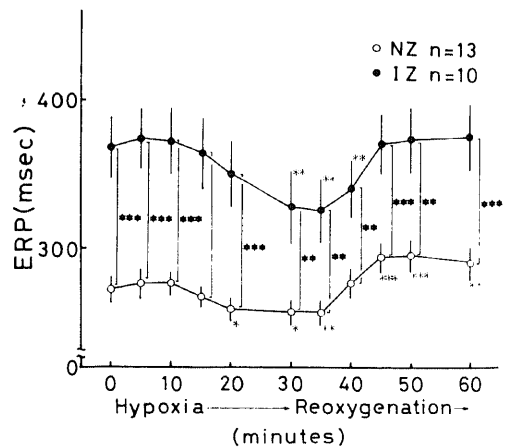
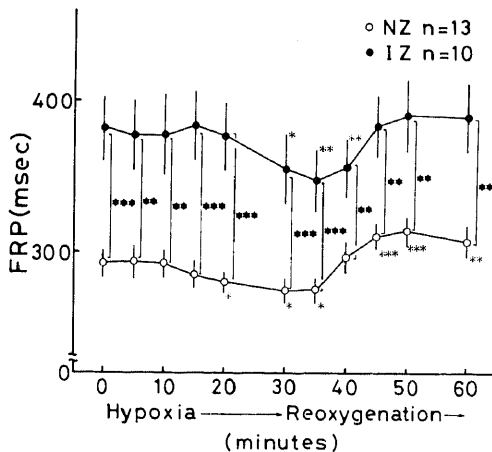


Fig. 8. Changes in FRP (left) and ERP (right) of Purkinje fibers in non-infarcted and infarcted zones during hypoxia and reoxygenation. Represented as in Fig. 6. Abbreviations: See Figs. 1, 3 and 5.

17 msec から低酸素 5 分後に 282 ± 16 msec とわずかの延長傾向を示し、以後低酸素 10 分、15 分、20 分および 30 分後では、それぞれ 262 ± 15 msec, 239 ± 14 msec, 238 ± 15 msec および 229 ± 15 msec と有意 (いずれも $p < 0.01$) の短縮を示した。そして酸素再灌流では 10 分後より回復傾向を示し、20 分後には 265 ± 14 msec と対照値に回復した。しかしここで注目すべきこととしては IZ の APD_{50} の酸素再灌流による変化の仕方は、NZ にくらべて回復が遅れることと、 APD_{50} が対照値より延長する現象がみられなかったことである。

APD_{90} の低酸素による変化の仕方は、 APD_{50} のときとほぼ同様である (図 7, 右)。NZ では対照値 295 ± 8 msec から低酸素 5 分後では 304 ± 9 msec と延長傾向を示し、逆に低酸素 20 分および 30 分後では、それぞれ 280 ± 10 msec および 279 ± 9 msec といずれも有意 (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$) の短縮を示した。酸素再灌流による変化では 10 分後より延長を示し、15 分後では 321 ± 9 msec と対照値にくらべて有意 ($p < 0.001$) の延長を示した。これに対して IZ では、対照時 411 ± 25 msec で、低酸素 5 分後では 414 ± 25 msec と軽度延長の傾向を示したが、有意ではなく、逆に、低酸素 10 分後では 405 ± 25 msec と短縮傾向を示し、30 分後では 367 ± 21 msec と対照値にくらべて有意 ($p < 0.01$) の短縮を示した。酸素再灌流により、 APD_{90} は対照値に回復する方向に変化し、その回復の仕方は APD_{50} のときと同様、IZ では NZ にくらべて遅延を示し、また対照値を上まわることはなかった。

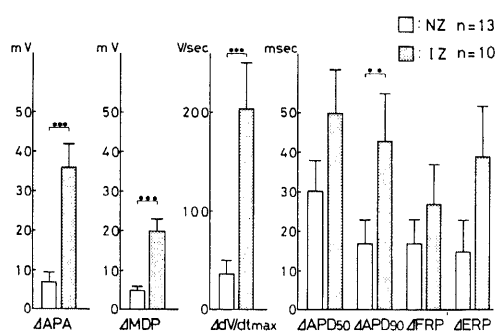


Fig. 9. Changes in action potential characteristics of Purkinje fibers after 30 min hypoxia in non-infarcted zone (open columns) and infarcted zone (stippled columns). The changes are expressed as mean differences between values of indicated parameters determined before and after 30 min hypoxia. Column heights represent mean values. Vertical lines on the top of columns indicate \pm SE. Significance (p) of the difference of means: ★, $p < 0.05$; ★★, $p < 0.01$; ★★★, $p < 0.001$. Abbreviations: See Figs. 1, 3 and 5.

次に不応期についてみると (図 8), FRP は (図 8, 左) NZ では対照値 293 ± 9 msec で低酸素 15 分後までは殆んど不変であったが、低酸素 20 分および 30 分後では、それぞれ 282 ± 7 msec および 276 ± 8 msec と有意 (いずれも $p < 0.05$) に短縮した。一方、酸素再灌流による変化では、酸素再灌流 10 分後より延長を示し、さらに 15 分、20 分および 30 分ではそれぞれ 311 ± 9 msec, 316 ± 10 msec および 308 ± 10 msec と対照値にくらべて有意 (それぞれ $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.01$) な延長を示した。これに対して IZ における FRP は、低酸素 20 分後までは殆んど変化を示さなかったが、30 分後では 356 ± 20 msec と対照値 382 ± 22 msec に対して有意 ($p < 0.05$) に短縮した。酸素再灌流による IZ での FRP の変化は、酸素再灌流 5 分後 348 ± 20 msec と対照値にくらべて有意 ($p < 0.01$) の短縮を示し、15 分後になってはじめて対照値に回復した。ERP についてみると (図 8, 右), その変化の仕方は FRP と同様であり、NZ では対照値 274 ± 9 msec で、低酸素 20 分および 30 分後では、それぞれ 260 ± 8 msec および 259 ± 8 msec と低酸素により有意 (いずれも $p < 0.05$) に短縮し、酸素再灌流では ERP は 10 分後より延長傾向がみられ、15 分では 295 ± 10 msec と対照値より有意 ($p < 0.001$) に延長した。これに対して IZ では、低酸素 5 分後、ERP は対照値 369 ± 21 msec にくらべて 374 ± 20 msec と延長傾向を示したが、その後短縮し、30 分後では 330 ± 21 msec と、対照値にくらべて有意 ($p < 0.01$) の短縮を示した。そして、酸素再灌流 5 分後ではさらに 326 ± 21 msec と有意 ($p < 0.01$) の短縮を示した。しかし、酸素再灌流 10 分後より ERP は延長を示し、15 分後ではさらに 371 ± 20 msec と対照値に回復した。

なお、図には示さなかったが、MDP は NZ では、対照値 -86 ± 2 mV より、低酸素 30 分後、 -81 ± 2 mV とその絶対値はわずかだが有意 ($p < 0.05$) の減少を示し、IZ では対照値 -82 ± 1 mV より低酸素 30 分後 -62 ± 3 mV とその絶対値は有意 ($p < 0.001$) に減少し、NZ との差が有意 ($p < 0.001$) となった。

低酸素 30 分間の NZ と IZ の Purkinje 線維の活動電位の変化の程度 (Δ で表わす) を図 9 に示す。 ΔAPA は、NZ 7 ± 2 mV, IZ 36 ± 6 mV, ΔMDP については NZ 5 ± 1 mV, IZ 20 ± 3 mV であり、 $\Delta dV/dt_{max}$ については、NZ 37 ± 14 V/sec, IZ 212 ± 39 V/sec で APA, MDP, dV/dt_{max} ともその減少の程度は IZ で有意 (いずれも $p < 0.001$) に大であった。一方、 ΔAPD_{50} と ΔAPD_{90} については、NZ ではそれぞれ 31 ± 7 msec, 17 ± 6 msec, IZ ではそれぞれ 50 ± 11 msec, 43 ± 12 msec と APD_{50} の短縮の程度は NZ, IZ の間に有意差はなかったが、 APD_{90} の短縮の程度は IZ において有意 ($p < 0.01$)

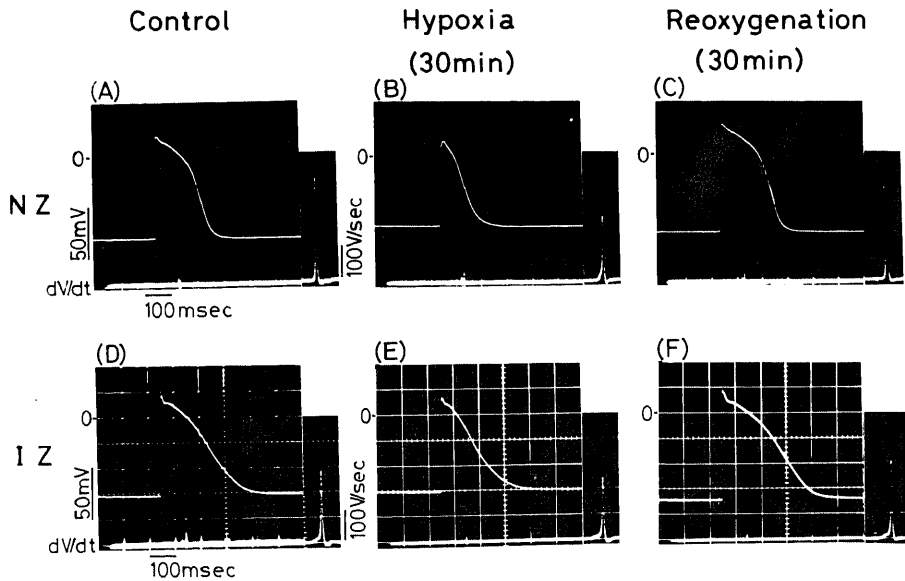


Fig. 10. Effects of hypoxia and subsequent reoxygenation on transmembrane action potentials. Action potentials shown in A, B and C were recorded from a subendocardial ventricular muscle fiber in non-infarcted zone. A, control; B, 30 min after hypoxia; C, 30 min after reoxygenation. D, E and F were action potentials recorded from a subendocardial ventricular muscle fiber in infarcted zone. D, control; E, 30 min after hypoxia; F, 30 min after reoxygenation. Abbreviations: See Figs. 1 and 3.

に大であった。 Δ FRPと Δ ERPについてみると、NZではそれぞれ 17 ± 6 msec, 15 ± 8 msec, これに対してIZではそれぞれ 27 ± 10 msec, 39 ± 13 msecとIZで不応期の短縮の程度は大きい傾向がみられたが、有意ではなかった。

II. 梗塞部残存心筋線維の活動電位におよぼす低酸素の影響

図10は非梗塞部の心筋線維、および非梗塞部との境界に近い梗塞部の残存心筋線維の低酸素による活動電位の変化を示す。NZでは活動電位は、対照時APA 113 mV, MDP -81 mV, dV/dt_{max} 327 V/sec, APD₅₀ 160 msec および APD₉₀ 213 msecであったが(図10A), 低酸素30分後では各指標は、それぞれ85 mV, -70 mV, 224 V/sec, 93 msec および 153 msecと変化し、低酸素により dV/dt_{max} の減少およびAPDの短縮が著明であった(図10B)。次いで、酸素再灌流30分後では各指標は、対照値からそれぞれ120 mV, -78 mV, 327 V/sec, 178 msec, 233 msecと変化し(図10C)、このうちAPA, APD₅₀, APD₉₀のいずれも、対照値を上まわった。これに対してIZでは、対照時ではAPA 103 mV, MDP -78 mV, dV/dt_{max} 253 V/sec, APD₅₀ 185 msec および APD₉₀ 310 msecであったが(図10D), 低酸素により各指標ともそれぞれ98 mV, -75 mV, 217 V/

sec, 125 msec および 255 msecと変化し、とくにAPD₅₀, APD₉₀の変化は著しかった(図10E)。酸素再灌流によりIZの残存心筋線維の活動電位の各指標は、110 mV, -84 mV, 278 V/sec, 218 msec および 338 msecと変化し、いずれの指標も、対照値を上まわる現象がみられた(図10F)。

図11はNZおよびIZにおける心室筋線維のAPA, MDP, dV/dt_{max} , APD₅₀, APD₉₀およびFRP, ERPの実験結果である。

対照時APAに関しては、NZ, IZでそれぞれ 112 ± 2 mV, 107 ± 3 mVであり両者の間に有意の差はなかった。MDPについてもNZ, IZでそれぞれ -79 ± 1 mV, -78 ± 1 mVで差はみられなかった。これに対して dV/dt_{max} に関しては、NZ 308 ± 14 V/secに対して、IZでは 237 ± 23 V/secとIZで有意($p < 0.05$)な減少を示した。APD₅₀についてはNZ 170 ± 8 msecに対して、IZ 185 ± 8 msecとIZで軽度の延長傾向がみられたが有意ではなかった。APD₉₀については、NZ 238 ± 11 mV, IZ 272 ± 12 msecとIZで有意($p < 0.05$)の延長を示した。不応期については、FRPではNZ 270 ± 16 msec, IZ 272 ± 16 msec, ERPでは、NZ 251 ± 17 msec, IZ 253 ± 16 msecといずれもNZとIZの間に有意の差はみられなかった。

低酸素による心筋線維の活動電位の経時変化では、APA についてみると (図 12, 左), NZ, IZ のいずれも同方向の変化を示した。低酸素 5 分後ではいずれの部位の APA も対照値にくらべて有意な変化を示さなかったが、10 分後では NZ, IZ の APA は、それぞれ 99 ± 2 mV, 101 ± 3 mV と対照値 112 ± 2 mV, 107 ± 3 mV にくらべていずれも有意 (それぞれ $p < 0.001$, $p < 0.01$)

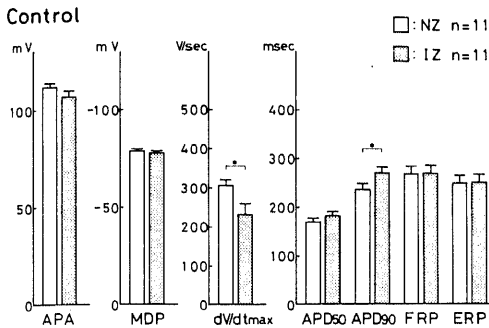


Fig. 11. Comparison of electrophysiological properties of ventricular muscle fibers in non-infarcted and infarcted zones at control. Column heights represent mean values for ventricular muscle fibers in non-infarcted zone (open columns) and in infarcted zone (stippled columns). Vertical lines on the top of columns indicate \pm SE. Significance (p) of the difference of means: ★, $p < 0.05$; ★★, $p < 0.01$; ★★★, $p < 0.001$. Abbreviations: See Figs. 1, 3 and 5.

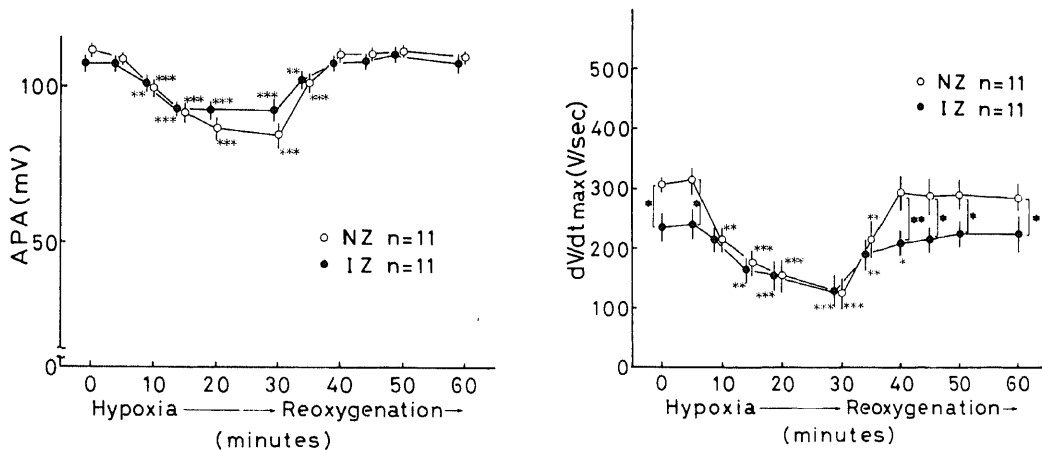


Fig. 12. Changes in APA (left) and dV/dt_{max} (right) of ventricular muscle fibers in non-infarcted and infarcted zones during hypoxia and reoxygenation. Data are given as the mean \pm SE. ★, Statistically significant difference between non-infarcted and infarcted zones at $p < 0.05$; ★★, statistically significant difference between non-infarcted and infarcted zones at $p < 0.01$; ★★★, statistically significant difference between non-infarcted and infarcted zones at $p < 0.001$. Significance of hypoxia-induced changes from control: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$. Abbreviations: See Figs. 1, 3 and 5.

に減少し、この傾向は低酸素 20 分、30 分後でも同様であった。一方、酸素再灌流によって、APA は増加を示し、10 分後では NZ 111 ± 2 mV, IZ 109 ± 3 mV といずれの APA も対照値に回復した。

dV/dt_{max} については (図 12, 右), 低酸素 5 分では NZ, IZ のいずれも変化なく、10 分後では減少傾向を示し、とくに NZ では対照値 308 ± 14 V/sec から 216 ± 21 V/sec と有意 ($p < 0.01$) に減少した。さらに 15 分で NZ 177 ± 21 V/sec, IZ 163 ± 18 V/sec と有意 (いずれも $p < 0.001$) に減少し、20 分および 30 分後には NZ, IZ それぞれ 157 ± 24 V/sec, 157 ± 27 V/sec および 126 ± 24 V/sec, 131 ± 28 V/sec と対照値にくらべていずれも有意 (いずれも $p < 0.001$) の減少を示した。そして、低酸素の進行に伴って、NZ と IZ とで dV/dt_{max} の差は減少した。酸素再灌流による変化では酸素飽和 5 分後 NZ, IZ のいずれも増加傾向を示し、NZ では 10 分後 296 ± 25 V/sec, IZ では 15 分後 215 ± 22 V/sec といずれも対照値に回復した。そして酸素飽和の経時的な変化とともに NZ と IZ との間に有意差が出現する様になった。

APD₅₀ に関しては (図 13, 左), 低酸素により NZ, IZ とも同方向の変化を示し、低酸素 5 分後では変化はなく、10 分後 NZ では対照値 170 ± 8 msec から 136 ± 10 msec, IZ では対照値 185 ± 8 msec から 162 ± 10 msec といずれも対照値より有意 (それぞれ $p < 0.001$,

$p < 0.05$)の短縮を示した。APD₅₀の短縮は、低酸素30分後まで同方向の変化であった。これに対して、酸素再灌流による変化ではNZ, IZとも延長傾向を示し、NZ, IZでそれぞれ10分後、20分後には対照値に回復した。

APD₉₀については(図13, 右), NZでは、低酸素5分後では対照値と差はなく、低酸素10分で、対照値238±11 msecから205±15 msecと有意($p < 0.01$)に短縮した。APD₉₀の短縮は低酸素30分後まで続いた。一方、酸素再灌流によりNZのAPD₉₀は延長しはじめ、10分後には240±10 msecと、対照値と差はなくなり、

さらに15分、20分および30分後ではそれぞれ253±12 msec, 260±12 msec および 262±14 msec と対照値にくらべて有意(それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$ および $p < 0.05$)の延長を示した。これに対してIZでは、低酸素10分後では255±13 msecと対照値の272±12 msecにくらべて有意($p < 0.01$)の短縮を示し、15分、20分および30分後でもそれぞれ、240±11 msec および 238±12 msec および 234±11 msec といずれも有意(いずれも $p < 0.001$)に短縮した。酸素再灌流によって、APD₉₀は延長傾向を示し、15分後では266±11 msecと対照値に回復し、さらに20分では283±12 msecと対照値を

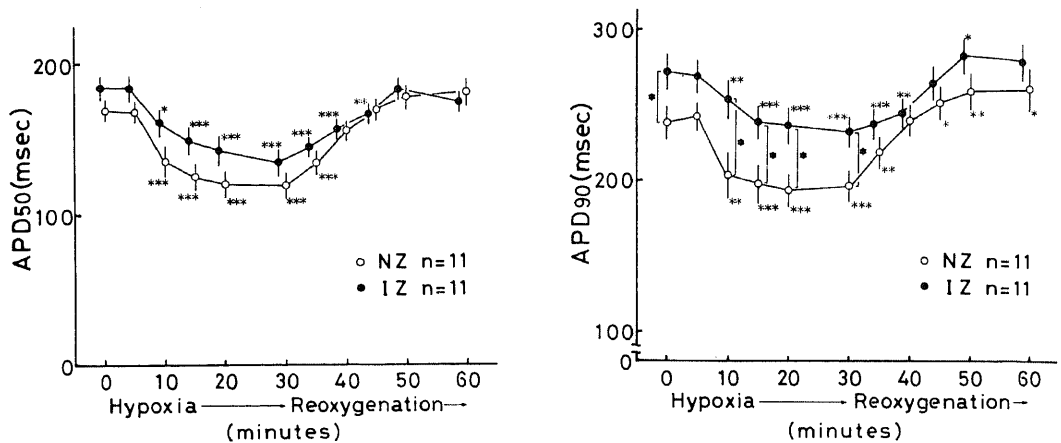


Fig. 13. Changes in APD₅₀ (left) and APD₉₀ (right) of ventricular muscle fibers in non-infarcted and infarcted zones during hypoxia and reoxygenation. Represented as in Fig. 12. Abbreviations: See Figs. 1, 3 and 5.

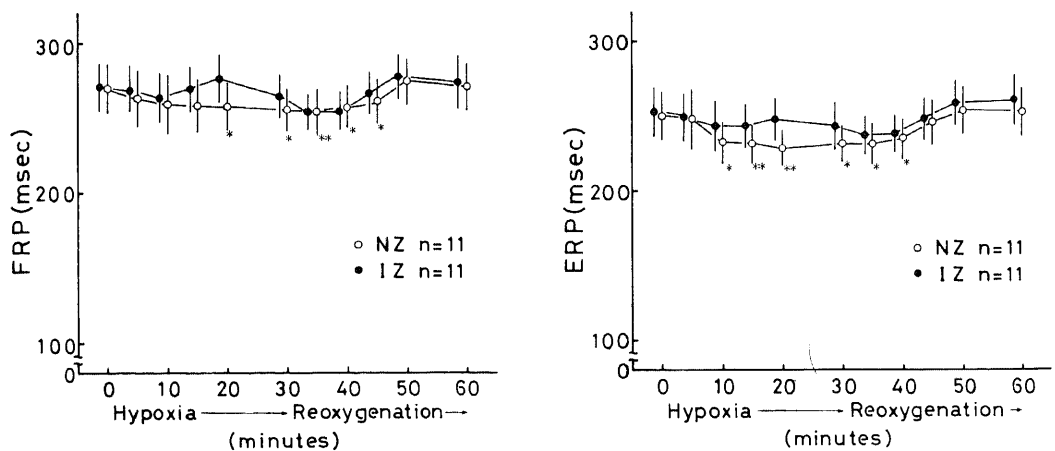


Fig. 14. Changes in FRP (left) and ERP (right) of ventricular muscle fibers in non-infarcted and infarcted zones during hypoxia and reoxygenation. Represented as in Fig. 12. Abbreviations: See Figs. 1, 3 and 5.

有意 ($p < 0.05$) に上まわった。

不応期についてみると (図 14), FRP は (図 14, 左), NZ, IZ とともに、低酸素初期では変化はなく、低酸素 20 分および 30 分では NZ では、対照値 270 ± 16 msec からそれぞれ 258 ± 16 msec, 256 ± 14 msec と有意 (いずれも $p < 0.05$) に短縮したが、IZ では変化はなかった。そして、酸素再灌流により、NZ の FRP は増加し、20 分後では 277 ± 16 msec と対照値に復したが、IZ では有意の変化はみられなかった。ERP については (図 14, 右), FRP と同様、IZ で変化はなく、NZ で対照値 251 ± 17 msec から低酸素 10 分, 15 分, 20 分および 30 分後では、それぞれ 234 ± 14 msec, 233 ± 13 msec, 229 ± 12 msec および 233 ± 12 msec といずれも有意 (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.01$ および $p < 0.05$) に短縮し、酸素再灌流で回復した。

図には示さなかったが、MDP は NZ で対照値 -79 ± 1 mV より、低酸素 30 分後には -63 ± 2 mV に、IZ では、対照値 -78 ± 1 mV より、低酸素 30 分後には -67 ± 2 mV にいずれも絶対値は有意 ($p < 0.001$) に減少したが NZ, IZ の間に差はなかった。

低酸素 30 分間の NZ と IZ の心筋線維の活動電位の変化の程度 (Δ で表わす) を図 15 に示す。 Δ APA は NZ 27 ± 4 mV, IZ 14 ± 3 mV, Δ MDP については NZ 16 ± 2 mV, IZ 10 ± 2 mV であり、 Δ dV/dt_{max} については NZ 181 ± 24 V/sec, IZ 106 ± 23 V/sec で、APA, dV/dt_{max} ともその減少の程度は NZ で有意 (それぞれ

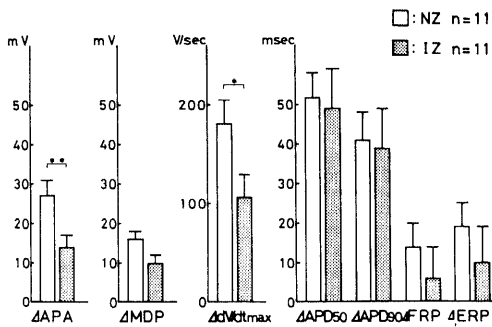


Fig. 15. Changes in action potential characteristics of ventricular muscle fibers after 30 min hypoxia in non-infarcted zone (open columns) and infarcted zone (stippled columns). The changes are expressed as mean differences between values of indicated parameters determined before and after 30 min hypoxia. Column heights represent mean values. Vertical lines on the top of columns indicate \pm SE. Significance (p) of the difference of means: ★, $p < 0.05$; ★★, $p < 0.01$; ★★★, $p < 0.001$. Abbreviations: See Figs. 1, 3 and 5.

$p < 0.01$, $p < 0.05$) に大であったが、MDP の減少の程度については両者に有意差はなかった。一方、 Δ APD₅₀ と Δ APD₉₀ については、NZ ではそれぞれ 51 ± 7 msec, 41 ± 7 msec, IZ ではそれぞれ 49 ± 10 msec, 39 ± 10 msec と、APD₅₀, APD₉₀ の短縮の程度では NZ と IZ との間には有意差はなかった。 Δ FRP と Δ ERP についてみると、NZ ではそれぞれ 14 ± 6 msec, 19 ± 6 msec, IZ ではそれぞれ 6 ± 8 msec, 10 ± 9 msec と NZ, IZ との間で不応期の変化の程度に有意差は認められなかった。

III. Slow response の低酸素による変化

図 16 は IZ の Purkinje 線維の、図 17 は IZ の残存心筋線維の低酸素による slow response の変化の実例を示したものである。IZ の Purkinje 線維に関しては、対照時 (図 16 A), 早期刺激 S₂ (S₁S₂間隔 370 msec) により slow response はみられなかったが、低酸素 30 分では早期刺激 S₂ (S₁S₂間隔 370 msec) で slow response が新たに出現した (図 16 B)。また、対照時既に早期刺激により slow response の出現がみられたものでは (図 16 C), 低酸素 30 分後でも、早期刺激により slow response がみられた (図 16 D)。一方梗塞部残存心筋線維については、対照時早期刺激 S₂ (S₁S₂間隔 220 msec) により slow response は誘発されなかったが (図 17 A), 低酸素により同じ連結期 220 msec の S₂ により slow response が生じた (図 17 B)。また対照時既に早

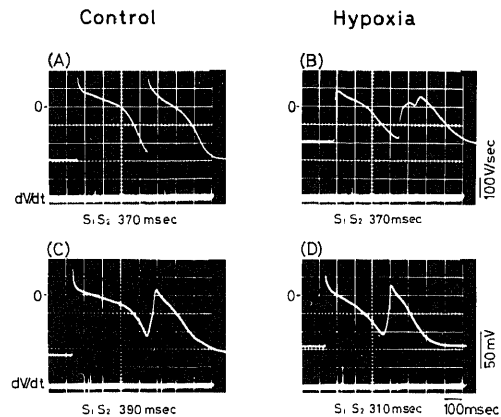


Fig. 16. Slow responses elicited from subendocardial Purkinje fibers in infarcted zone. Only fast responses to basic and premature stimuli were observed at control (A). During hypoxia, action potential amplitude, maximum diastolic potential and dV/dt_{max} were reduced, and a slow response was elicited by premature stimulus (B). Slow responses were seen both at control and during hypoxia (C and D). Abbreviations: See Figs. 4 and 5.

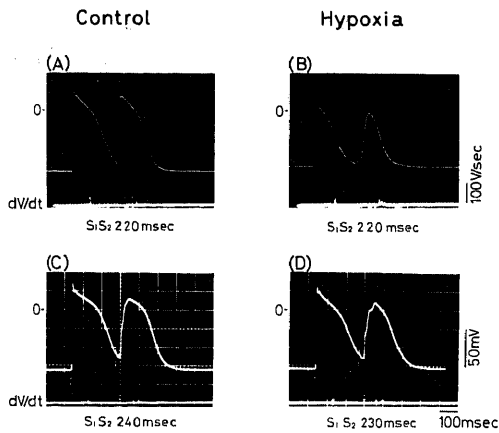


Fig. 17. Slow responses elicited from subendocardial ventricular muscle fibers in infarcted zone. Only fast responses to basic and premature stimuli were observed at control (A). During hypoxia, action potential amplitude, maximum diastolic potential and dV/dt_{max} were reduced and a slow response was elicited by premature stimulus (B). Slow responses were observed both at control and during hypoxia (C and D). Abbreviations: See Figs. 4 and 5.

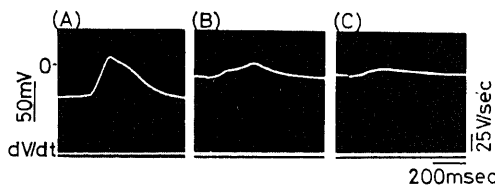


Fig. 18. Changes of action potentials of a subendocardial Purkinje fiber in infarcted zone during hypoxia. A, control; B, 10 min after hypoxia; C, 15 min after hypoxia. Abbreviation: See Fig. 4.

期刺激により slow response が生じた梗塞部残存心筋線維の活動電位では(図 17 C), 低酸素によりさらにその程度の増強がみられた(図 17 D)。

図 18 は梗塞部 Purkinje 線維において基本刺激で slow response を生じた活動電位(図 18 A)におよぼす低酸素の影響の実例である。低酸素 10 分後では APA, MDP と dV/dt_{max} の著明な減少がみられ(図 18 B), さらに低酸素 15 分では, 低酸素の進行によってついに刺激に対してほとんど反応が生じていない(図 18 C)。

表 1 は早期刺激による slow response の実験結果である。Purkinje 線維に関しては NZ では酸素飽和時 13 例中 2 例(15%), IZ では 10 例中 4 例(40%)にみら

Table 1. Numbers of observations of slow responses

Purkinje fiber		
No. of experiments	Before hypoxia (control)	During hypoxia (30 min)
NZ n=13	2/13 (15%)	2/13 (15%)
IZ n=10	4/10 (40%)	8/10 (80%)
Ventricular muscle fiber		
No. of experiments	Before hypoxia (control)	During hypoxia (30 min)
NZ n=11	0/11 (0%)	5/11 (45%)
IZ n=11	4/11 (36%)	5/11 (45%)

Abbreviations: See Fig. 1.

れた。一方, 低酸素状態では, NZ では早期刺激による slow response が増加することはなかった。これに対して IZ では, 早期刺激で slow response が生じた例は 10 例中 8 例(80%)と酸素飽和時より著しく増加した。心筋線維については, 早期刺激による slow response は酸素飽和時 NZ で 11 例中 0 例(0%), IZ で 11 例中 4 例(36%)であり, IZ で slow response を生じた例が多かった。低酸素状態では, NZ, IZ とも 11 例中 5 例(45%)に slow response がみられ, 低酸素により slow response の出現頻度は, NZ, IZ ともに増加した。

考 察

虚血は不整脈の発生に重要な役割りを演じているが¹³⁾⁻¹⁹⁾, 近年の研究では, 低酸素による Purkinje 線維や心筋線維の活動電位の変化は, 虚血に対するそれと異なるとする報告がある⁹⁾⁻¹¹⁾。これに対して, この低酸素もまた不整脈の発生の一つの要因とする考えもある^{5)-7), 12)}。そこで今回の研究の目的の一つは, 正常心筋と虚血に陥った心筋との間で, 低酸素により活動電位がどのように変化し, そして両者の間にどのような違いが生じ, これらの変化が不整脈の発生に如何に関与するのかを検討することであった。

今回の酸素飽和時での, 非梗塞部と梗塞部における Purkinje 線維および, 心筋線維の活動電位の変化の成績は, これまで報告された成績と同一であった¹³⁾⁻¹⁵⁾。すなわち, 梗塞部の組織では, 正常組織にくらべて活動電位の振幅の減少, O 相最大立ち上り速度の減少, 最大拡張期電位の絶対値の減少, 活動電位持続時間の延長および不応期の延長がみられたことである。これらの事実は次の様な意味を持つものと考えられる。第

1に梗塞部 Purkinje 線維の活動電位の dV/dt_{max} の減少は伝導性の低下を意味すること、第2に梗塞部での活動電位持続時間の延長と不応期の延長は、広範囲心筋梗塞に陥った残存心内膜下 Purkinje 線維網の間での dV/dt_{max} の減少とあわせて reentry 形成の要因となりうることである¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁹⁾。一方、心筋線維については、今回の成績では、非梗塞部にくらべて梗塞部で dV/dt_{max} の減少と APD_{90} の有意の延長が認められた。このこともまた、上述の如く心筋線維間の不応期の不均一性と伝導性の低下と相俟って reentry 発生の要因となりうるものと思われる。

従来より心筋の活動電位におよぼす低酸素の影響は APA, MDP の減少, dV/dt_{max} の低下および APD, 不応期の短縮であるとされている¹¹⁻⁹⁾。しかしこの変化も Purkinje 線維と心筋線維とで幾つかの点で違いがみられ、Purkinje 線維では、低酸素により APA, MDP は減少し、 dV/dt_{max} は低下、APD は短縮するという報告¹¹⁻⁹⁾があるのに対して、他方では、低酸素によりいずれの指標とも変化はみられないとするものもある¹⁰⁾¹¹⁾。しかしここで注意しなければならないのは、これらの報告ではいずれも測定条件の違い、とくに低酸素の時間と程度が異なることである。これには、Purkinje 線維が短時間の低酸素に対しては比較的耐性であるとする成績⁶⁾¹¹⁾もあることから、さらに成績の不一致の原因となっているものと思われる。しかしながら結論的には低酸素が長時間におよぶと、Purkinje 線維の活動電位も上述の如く変化するものと思われる¹¹⁻⁹⁾。これに対して心筋線維に対する低酸素の影響は比較的大である⁴⁻⁷⁾。

低酸素の dV/dt_{max} におよぼす影響については今回の検討では、非梗塞部にくらべて梗塞部 Purkinje 線維の dV/dt_{max} の減少は著しく、低酸素の進行に従ってその変化はより著明となった。これに対して、心筋線維では、低酸素により非梗塞部、梗塞部のいずれの dV/dt_{max} も減少を示し、低酸素 30 分後では両者の間に差がなくなった。この違いについては、一つは上述の如く、Purkinje 線維の低酸素に対する耐性⁶⁾¹¹⁾が考えられるが、結果的には、一旦虚血に陥った細胞は低酸素によってより強く dV/dt_{max} が抑制されることを意味し、この dV/dt_{max} の減少は、低酸素による細胞質内および、細胞間結合部の電氣的抵抗の増加と相俟って伝導遅延につながることを意味するものと思われる¹⁶⁾¹⁹⁾。また、虚血心筋内では細胞間で虚血の程度が異なり、図 18 A の様に活動電位の変化、とりわけ dV/dt_{max} の減少が著しいのがみられた。しかもこの様な細胞では、低酸素条件下ではさらに dV/dt_{max} の著しい減少を示したことである。以上の事実より、虚血心筋に低酸素が加わ

ることは、伝導性に著しい不均一性が生じて reentry 回路の形成の確率が高まることを意味しているものと思われる。

さて今回の実験で、活動電位持続時間は、非梗塞部、梗塞部のいずれも、低酸素により短縮を示した。低酸素による活動電位持続時間の短縮の機序として従来より、1) K^+ の時間依存性の外向き電流の増加¹⁾、2) 遅い内向き電流の減少⁴⁾²⁰⁾が考えられている。しかしながら近年の研究では、活動電位持続時間の短縮は主として、時間非依存性の外向き K^+ 電流の増加によるとされている²¹⁾²²⁾。そしてこの外向き K^+ 電流の増加に伴って細胞内遊離 Ca^{++} が増加するとされ²³⁾²⁴⁾、このイオンの増加は細胞間の電氣的結合路 nexus の抵抗を増加させ、ひいては伝導障害を惹起するという²³⁾²⁴⁾。今回の実験結果では、非梗塞部にくらべて梗塞部の Purkinje 線維において、低酸素による活動電位の短縮の程度が著明であったが、この相違の機序については、今後、さらに検討が必要であろう。

心筋梗塞時に生じやすい心室性不整脈の発生に、虚血部位の不応期の延長が一つの要因と考えられている¹⁷⁾。今回の実験においても、Purkinje 線維の有効、機能的な不応期とも梗塞部において有意の延長を示した。しかしながら、低酸素によってこれらの不応期はいずれも短縮の傾向を示した。この低酸素による不応期の短縮の意味付けは、現在のところ不明である。これに関して Iinuma ら⁷⁾によると、心筋細胞に低酸素を加えた場合、低酸素の進行に伴って、全例 APD は短縮し、これと平行してほとんどの例で ERP は短縮するが、低酸素を長時間続けたとき、ERP が対照より逆に延長する例があり、この例では APD は対照より短縮しており、ERP の延長が、APD の延長によるものではなく興奮性の回復の遅れによるものと推定した。また、低酸素の条件如何によっては不応期の変化、すなわち興奮性の回復の遅れに不均一性が生じ、これが repetitive activity の原因とする考えもある¹²⁾¹⁷⁾。

Cranefield ら¹⁶⁾は高 K^+ で脱分極した Purkinje 線維では活動電位の振幅およびその最大立ち上がり速度が小さく、しかもこの様な活動電位ではその伝導速度が著しく遅いことから、これらの活動電位を slow response と呼んだ。生理的に slow response を示す組織としては、洞結節、房室結節などがみられ、その成因としては遅い内向き電流が関与するとされている¹⁶⁾。この slow response は正常の Purkinje 線維や心筋線維で、虚血、低酸素、acidosis、高 K^+ 、低 Na^+ 、高 K^+ と catecholamine の併存なでの状態下でもみられるという¹³⁾¹⁶⁾。Cranefield ら¹⁶⁾¹⁹⁾は、slow response について電気生理学的に検討し、その特徴は、静止電位は

浅く、活動電位の振幅と、立ち上り速度の減少のため興奮伝導速度は遅く、減衰伝導になりやすいとした。このためこの活動電位は伝導の安全率が低く、一方方向性ブロックの招来とともに reentry をひきおこす原因となるとしている。また slow response では、その不応期は時間依存性であり、さらには summation や inhibition などの現象もみられることから、これが心室性不整脈発生に重要な役割りを演じているという。

今回の slow response に関する成績では、低酸素の条件下では Purkinje 線維においては非梗塞部に比して梗塞部で著明に多く誘発され、また心筋線維においては、非梗塞部にはみられなかったが、梗塞部に認められ、さらに低酸素下で発生頻度の増加がみられた。この様に虚血によって障害をうけた細胞では、正常細胞にくらべて早期刺激による slow response の誘発率は高く、低酸素はこの助長因子であることは明らかである。slow response が不整脈発生因子の一つとするならば¹⁶⁾¹⁹⁾、本現象の増加は臨床的に重要な意味をもつものと考えられる。

酸素再灌流により、活動電位の諸指標は、対照値に戻ったが、非梗塞部の Purkinje 線維や、心筋線維では、酸素再灌流 15~30 分後に対照値を上まわる現象がみられ、とりわけ活動電位持続時間の延長が明らかであった。この原因として McDonald ら⁴⁾は、1) 低酸素の状態下で解糖系の活性が亢進し、酸素再灌流でもその活性の低下が徐々であるために ATP 産生が一時的に正常より増加すること、2) 低酸素により ATP に対する感受性が高まることを示唆している。これによると、梗塞部 Purkinje 線維は、酸素再灌流により活動電位の諸指標が対照値より上まわる現象がみられず、また、活動電位の諸指標の回復が非梗塞部よりも遅れたのは、虚血により心筋の解糖系の活性低下があること²⁹⁾と関係があるのかもしれない。

今回の検討では、梗塞部残存心筋線維では低酸素で活動電位持続時間が有意に短縮したのに対し、不応期は、低酸素、酸素再灌流下でともに有意な変化を示さなかった。このことは不応期の変化が必ずしも活動電位持続時間の変化によって説明されるわけではないとする報告⁷⁾と一致するものである。

梗塞部の組織学的特徴として、心内膜下数層の細胞は正常像を呈しており、それより深層では明らかな梗塞像を呈していた。Friedman ら¹⁴⁾は非梗塞部と梗塞部は組織学的に明瞭に境界され、境界部の範囲は 10 μ 以下であるとした。しかし末梢での血管吻合の状態により、境界部は組織学的にも巾があり、また生理学的には虚血による影響は様々であるという²⁰⁾。従って今回我々が検討した境界近くの梗塞部心筋線維の活動電位

の性質が、非梗塞部のそれと違いが比較的少なかったのは、活動電位におよぼす虚血の影響が小さかった可能性が考えられる。

今回の検討で注目すべきことは、梗塞部の Purkinje 線維および心筋線維では、これまで述べた如く、非梗塞部にくらべて電気生理学的に明らかな異常を示したことであり、しかも梗塞部 Purkinje 線維では、低酸素により著しい変化を示したことである。Lazzara ら¹³⁾は、24 時間梗塞心筋の Purkinje 線維の延長した活動電位持続時間は、低酸素により正常の方向へ短縮を示したことから、低酸素単独では虚血に伴う Purkinje 線維の活動電位の変化を説明できないとした。しかしここで注意しなければならないことは、今回の実験で明らかになった如く、低酸素は梗塞部のみならず非梗塞部の活動電位にもその程度の違いはあれ、同方向の変化を与えたことであり、低酸素は細胞に対して、虚血と同視するわけにはいかないが、少なくとも重大な影響を与え、ひいては不整脈発生に重要な関係を有している⁵⁾¹¹⁾¹²⁾と解釈するのが妥当と考えられる。

結 論

梗塞部 Purkinje 線維および残存心筋線維に対する低酸素の影響をみる目的で、イヌ 24 時間心筋梗塞を作製し、微小電極法を用いて検討し以下の結果を得た。

1) 梗塞部 Purkinje 線維は非梗塞部 Purkinje 線維にくらべて APA, dV/dt_{max} は有意に減少しており、APD, 不応期は有意に延長していた。

2) Purkinje 線維におよぼす低酸素の影響は APA, MDP, dV/dt_{max} の減少と APD, 不応期の短縮であったが、APA, MDP, dV/dt_{max} , APD₉₀ の変化の程度は非梗塞部にくらべて梗塞部で有意に大であった。酸素再灌流により、両部位とも諸指標は、対照値に回復したが、非梗塞部では対照値を上まわる現象がみられたのに対し、梗塞部ではそれがみられず、また回復過程も遅延した。

3) 梗塞部残存心筋線維では、非梗塞部にくらべて dV/dt_{max} の減少と APD₉₀ の延長が有意であった。

4) 心筋線維におよぼす低酸素の影響は、APA, dV/dt_{max} の減少、APD の短縮であったが、不応期は非梗塞部でのみ短縮がみられた。低酸素による活動電位の変化の程度は、APA, dV/dt_{max} の減少が非梗塞部で有意に大であった。酸素再灌流による回復過程は非梗塞部と梗塞部と同様であった。

5) 早期刺激法にて slow response が誘発されたが、その頻度は、対照時 Purkinje 線維、心筋線維とも非梗塞部にくらべて梗塞部で有意に高く、低酸素状態では梗塞部 Purkinje 線維で slow response の頻度が著し

く増加したが、心筋線維では梗塞部、非梗塞部でともに増加し両部位で頻度に差はなかった。

6) 以上より非梗塞部にくらべて梗塞部の Purkinje 線維および残存心筋線維では、その活動電位に異常があり、低酸素によりその変化は著しくなることが明らかとなった。

謝 辞

稿を終るにあたり、御指導と御校閲を賜った恩師金沢大学第1内科服部信教授に対し衷心より深謝の意を表します。また本研究に終始御協力と御援助を戴いた金沢大学第1内科池田孝之博士をはじめ循環器グループの諸先生に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Trautwein, W., Gottstein, U. & Dudel J.: Der Aktionsstrom der Myokardfaser im Sauerstoffmangel. *Pflügers Arch.*, **260**, 40-60 (1954).
- 2) Davis, L. D., Temte, J. V. & Helmer, P. R.: Effects of cyclopropane and of hypoxia on transmembrane potentials of atrial, ventricular and Purkinje fibers. *Circ. Res.*, **18**, 692-704 (1966).
- 3) Bassett, A. L., Bigger, J. T. & Hoffman, B. F.: "Protective" action of diphenylhydantoin on canine Purkinje fibers during hypoxia. *J. Pharm. Exp. Ther.*, **173**, 336-343 (1970).
- 4) McDonald, T. F. & MacLeod, D. P.: Anoxia-recovery cycle in ventricular muscle: Action potential duration, contractility and ATP content. *Pflügers Arch.*, **325**, 305-322 (1971).
- 5) Samuelsson, R.: Effects of severe systemic hypoxia on myocardial excitation. *Acta Physiol. Scand.*, **88**, 267-280 (1973).
- 6) Brooks, W. W., Sturckow, B. & Bing, O. H. L.: Myocardial hypoxia and reoxygenation: Electrophysiologic and mechanical correlates. *Am. J. Physiol.*, **226**, 523-527 (1974).
- 7) Inuma, H. & Kato, K.: The effect of hypoxia on the refractoriness of the canine ventricular muscle. *J. Electrocardiology*, **11**, 15-22 (1978).
- 8) 山田重信・西村昌雄・渡辺良夫: イヌ Purkinje 線維における disopyramide と低酸素濃度の電気生理学的相互作用. *心臓*, **13**, 1488-1495 (1981).
- 9) Bagdonas, A. A., Stuckey, J. H. & Piera, J.: Effects of ischemia and hypoxia on the specialized conducting system of the canine heart. *Am. Heart J.*, **61**, 206-218 (1961).
- 10) Fozzard, H. A.: Validity of myocardial infarction models. *Circulation (Suppl. III)*, **51** and **52**, III 131-III 146 (1975).
- 11) Senges, J., Brachmann, J. & Pelzer, D.: Effects of some components of ischemia on electrical activity and reentry in the canine ventricular conducting system. *Circ. Res.*, **44**, 864-872 (1979).
- 12) Moréna, H., Janse, M. J. & Fiolet, J. W. T.: Comparison of the effects of regional ischemia, hypoxia, hyperkalemia, and acidosis on intracellular and extracellular potentials and metabolism in the isolated porcine heart. *Circ. Res.*, **46**, 634-646 (1980).
- 13) Lazzara, R., El-Sherif, N. & Sherlag, B. J.: Electrophysiological properties of canine Purkinje cells in one-day-old myocardial infarction. *Circ. Res.*, **33**, 722-734 (1973).
- 14) Friedman, P. L., Stewart, J. R. & Fenoglio, J. J.: Survival of subendocardial Purkinje fibers after extensive myocardial infarction in dogs. In vitro and in vivo correlations. *Circ. Res.*, **33**, 597-611 (1973).
- 15) Wit, A. L. & Bigger, J. T.: Possible electrophysiological mechanisms for lethal arrhythmias accompanying myocardial ischemia and infarction. *Circulation (Suppl. III)*, **51** and **52**, III 96-III 115 (1975).
- 16) Cranefield, P. F., Wit, A. L. & Hoffman, B. F.: Conduction of the cardiac impulse. III. Characteristics of very slow conduction. *J. Gen. Physiol.*, **59**, 227-246 (1972).
- 17) Han, J. & Moe, G. K.: Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ. Res.*, **14**, 44-60 (1964).
- 18) Sherlag, B. J., Helfant, R. H. & Haft, J. I.: Electrophysiology underlying ventricular arrhythmias due to coronary ligation. *Am. J. Physiol.*, **219**, 1665-1671 (1970).
- 19) Cranefield, P. F.: The conduction of the cardiac impulse, p31-73. Futura Publ. Co., Mt. Kisco, New York, 1975.
- 20) Carmeliet, E.: Cardiac transmembrane potentials and metabolism. *Circ. Res.*, **42**, 577-587 (1978).
- 21) Vleugels, A. & Carmeliet, E.: Hypoxia increases potassium efflux from mammalian myocardium. *Experientia*, **32**, 483-484 (1976).

- 22) Vleugels, A., Vereecke, J. & Carmeliet, E. : Ionic currents during hypoxia in voltage-clamped cat ventricular muscle. *Circ. Res.*, **47**, 501-508 (1980).
- 23) Wojtczak, J. : Contractures and increase in internal longitudinal resistance of cow ventricular muscle induced by hypoxia. *Circ. Res.*, **44**, 88-95 (1979).
- 24) Nayler, W. G. : The role of calcium in the ischemic myocardium. *Am. J. Pathol.*, **102**, 262-270 (1981).
- 25) Jennings, R. B. & Reimer, K. A. : Lethal myocardial ischemic injury. *Am. J. Pathol.*, **102**, 241-255 (1981).
- 26) Hearse, D. J. & Yellon, D. M. : The "border zone" in evolving myocardial infarction: Controversy or confusion? *Am. J. Cardiol.*, **47**, 1321-1334 (1981).

Effects of Hypoxia on the Action Potential of Canine Purkinje and Ventricular Muscle Fibers in 24-Hour-Old Myocardial Infarction Makoto Itoh, Department of Internal Medicine (I) (Director: Prof. N. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 - J. *Juzen Med. Soc.*, **92**, 176-190 (1983)

Key words: Myocardial infarction, Purkinje fiber, Ventricular muscle fiber, Hypoxia

Abstract

In order to examine effects of hypoxia on the electrical activity of canine subendocardial Purkinje fibers and ventricular muscle fibers in non-infarcted and infarcted zones, the transmembrane action potential was recorded 24 hr after ligation of the anterior descending coronary artery. In the medium saturated with a gas of 95% O₂ and 5% CO₂ (control condition), Purkinje fibers in the infarcted zone had significantly smaller amplitude (APA) and longer duration (APD) of the action potential, slower velocity of the maximum depolarization (dV/dt_{max}) and longer refractory period, as compared to those in the non-infarcted zone. During hypoxia all the parameters and the maximum diastolic potential (MDP) of Purkinje fibers both in the non-infarcted and the infarcted zones were reduced more than the control values. Following reoxygenation, the parameters in the infarcted zone recovered more slowly than did those in the non-infarcted zone. Changes in the APA, dV/dt_{max}, MDP and APD of Purkinje fibers during a 30-min hypoxia were pronounced in the infarcted zone more than those in the non-infarcted zone were. On the other hand, under the control condition ventricular muscle fibers showed slightly slower dV/dt_{max} and longer APD in the infarcted zone than in the non-infarcted zone. During hypoxia each parameter except for the refractory period was decreased in both the non-infarcted and the infarcted zones. The action potentials of ventricular muscle fibers in the infarcted zone recovered with reoxygenation as fast as those in the non-infarcted zone did. In both Purkinje and ventricular muscle fibers, early stimuli induced slow responses in the infarcted zone more frequently than in the non-infarcted zone. It may be concluded that surviving myocardial cells after acute myocardial infarction are more susceptible to hypoxia than are the intact cells. Hypoxia appears to be responsible, in part, for the appearance of ventricular arrhythmia.