イヌ心筋梗塞Purkinje線維に対するdiphenylhydantoinの電気生理学的作用

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 藤木, 明 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8883

金沢大学十全医学会雑誌　第90巻　第1号　54－62　(1981)

イヌ心筋梗塞 Purkinje 線維に対する diphenylhydantoin の電気生理学的作用

金沢大学医学部内科学第1講座（主任：服部　信教授）
藤　木　　明

(昭和56年1月8日受付)

Key words 1) Infarcted Purkinje fiber 2) Diphenylhydantoin 3) Slow response 4) Automaticity

急性期の心筋梗塞における重篤な合併症の1つに心室不整脈がある．従来各種抗不整脈薬が開発され，心室性不整脈に使用されている．しかし，これら薬剤に抵抗を示す心室性不整脈が依然臨床上重要な問題となっている．抗不整脈薬の電気生理学的研究は，主として正常心筋を対象としたものであった．したがって臨床的に急性心筋梗塞に合併する心室性不整脈は病的心筋細胞を基盤として生じるものであり，抗不整脈薬の検討は，正常心筋とは電気生理学的に異った性質を有する梗塞におちいった心筋を対象とする必要があると考えられる．そこで各種抗不整脈薬の中で，臨床的に心室性不整脈に注射薬，あるいは経口薬としても有効である diphenylhydantoin (DPH) の電気生理学的効果を，イヌ24時間心筋梗塞の心内膜下 Purkinje 線維を対象として，微小電極法で検討し，臨床的意義について考察した．

対象および方法

雑種成犬（体重8～20 kg）25頭を pentobarbital sodium (25 mg / kg) で静脈麻酔後挿管開胸し，左冠動脈前下行枝をその起始部より約1 cm遠位部で1気に結紮したあと閉胸した．麻酔覚醒後，自由に行動させ，24時間後再度人工呼吸下に開胸，ただちに心臓を剔出した．図1に実験方法，図2に梗塞標本を呈示した．非梗塞部（NZ），梗塞部（IZ）の乳頭筋を含む切片を剔出し，酸素飽和（95 % O_2 － 5 % CO_2）した Krebs － Ringer 液で灌流した恒温槽（36.5 ± 0.5 ℃）中に固定した．Krebs － Ringer 液の組成（mM）は，NaCl, 119；KCl, 2.6；KH_2PO_4, 1.18；$MgSO_47H_2O$, 1.17；$NaHCO_3$, 14.9；$CaCl_2$, 1.6；dextrose, 5.5；sucrose, 50.0. である．DPH は，〝アレビアチン〟大日本製薬を使用し，Krebs － Ringer 液で 10μg/ ml に希釈した．刺激は，日本光電 SEN － 7103M 刺激装置により銀線電極で行った．基本周期 1000msec 持続 2msec 閾値の2倍の大きさの陰極刺激を基本刺激 S_1 とし，次に基本刺激より任意の間隔で早期刺激 S_2 を10拍目に加えた．刺激の強さ，持続は

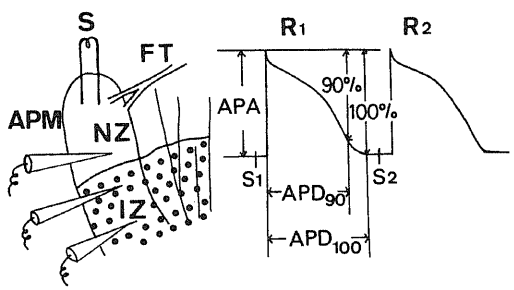

Fig. 1. Methods.
APM: anterior papillary muscle, FT: false tendon, NZ: noninfarcted zone, IZ: infarcted zone, APD_{90} and APD_{100}: action potential duration to 90% and 100% repolarization respectively, APA: action potential amplitude, S_1: basic stimulus, S_2: extra stimulus, R_1 and R_2: response to S_1 and S_2.

Electrophysiological Effects of Diphenylhydantoin on Infarcted Canine Purkinje Fibers
Akira Fujiki, Department of Internal Medicine (I) (Director: Prof. N. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan.

Fig. 2. Photograph of an infarcted tissue preparation.
The infarcted zone is clearly demarcated from the noninfarcted zone. Abbreviations: See Fig. 1.

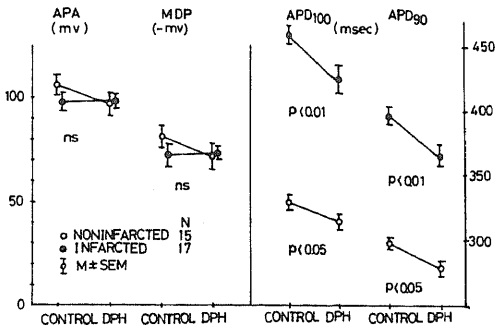

Fig. 3. Effects of DPH on APA, MDP and APD. MDP: maximum diastolic potential. Abbreviations: See Fig. 1.

S_1 と等しくした．刺激部位は，非梗塞部を原則とした．記録は 3MKCl を充たしたガラス微小電極（抵抗 10～20MΩ）で，梗塞部と非梗塞部において 1 極ないし 3 極を同時に，活動電位立ち上り速度とともに記録した．結果は，日本光電前置増幅器 AVZ－8 を介して日本光電オシロスコープ VC－9 に描記し，連続撮影装置日本光電 PC－2B にて記録した．

刺激 S_1S_2 に対する活動電位を R_1R_2 とし，各記録についての測定は，以下の定義に従って行った．

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とした．

Action potential duration (APD)：活動電位の立ち上りから 100 %と 90 %の再分極までの時間を計測し，APD_{100}, APD_{90} とした．

Maximum diastolic potential (MDP)：絶対値の最大の静止膜電位とした．

Functional refractory period (FRP)：記録部位で基本の活動電位 R_1 の 70 %以上の APA を有する活動電位が生じる最小の R_1R_2 間隔とした．

Effective refractory period (ERP)：早期刺激により，記録部位に 70 %以上の APA を有する活動電位が生じない最大の S_1S_2 間隔とした．

Slow response：dv/dt が 10v/sec 以下の活動電位を slow response とした．Slow response が生じた最大の R_1R_2 間隔を outer limit，最小の R_1R_2 間隔を inner limit, outer limit と inner limit の間を，slow response zone とした．

以上の測定を control 時と DPH 10μg/ mℓで灌流 15 分後とで行い検討した．結果についての統計学的処理は，Student の t 検定を用いた．

成　　績

Ⅰ．DPH の Purkinje 線維活動電位に対する変化（図 3）：

APA, MDP は，梗塞部でそれぞれ 98 ± 5，－72 ± 5mV，非梗塞部で 106 ± 5，－81 ± 5mV と梗塞部で減少を示したが，有意ではなかった．DPH による変化に関しては，梗塞部，非梗塞部とも有意な変化はみられなかった．

APD については，梗塞部において APD_{100}, APD_{90} はそれぞれ 459 ± 6msec, 396 ± 6msec と有意に延長を示した．梗塞部の APD_{100} の延長は APD_{90} の変化に比して大であった．これは梗塞部の活動電位の第 2，第 3 相がなだらかになるためと考えられた．

DPH による Purkinje 線維の APD の変化については，非梗塞部で，APD_{100} 329 ± 4msec から 315 ± 5msec, APD_{90} 297 ± 4msec から 278 ± 6msec，梗塞部では APD_{100} 459 ± 6msec から 429 ± 10msec, APD_{90} 396 ± 6msec から 364 ± 8msec といずれも有意に短縮を示した．注目すべき点は，これらの変化は非梗塞部に比して梗塞部において著しかったことである．

図 4 は，DPH による Purkinje 線維の APD の変化である．図左は，非梗塞部，図右は梗塞部 Purkinje 線維の活動電位である．Control 時非梗塞部の APD_{90} は 300msec（パネル A）であるのに対して，梗塞部の APD_{90} は 400msec（パネル B）と延長していた．DPH 10μg/ mℓで 15 分間潅流後，非梗塞部の APD_{90} は 280msec（パネル C），梗塞部では 374msec（パネル D）と短縮した．DPH により第 2，第 3 相の移行部はな

だらかになった．またAPAは有意な変化を示さなかった．

Ⅱ． **DPHの梗塞部の不応期におよぼす影響(図5):**

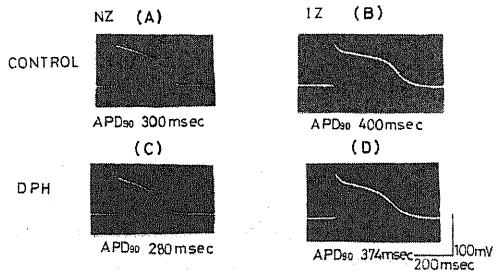

Fig. 4. Effects of DPH on the transmembrane potential of a canine Purkinje fiber in a 24 hour-old myocardial infarction. Pannel A and B are controls, C and D are records after superfusion with DPH, 10 μg/ml. Note that DPH has remarkably shortened action potential duration in the infarcted zone (B and D), compared to those in the noninfarcted zone (A and C). Abbreviations: See Fig. 1.

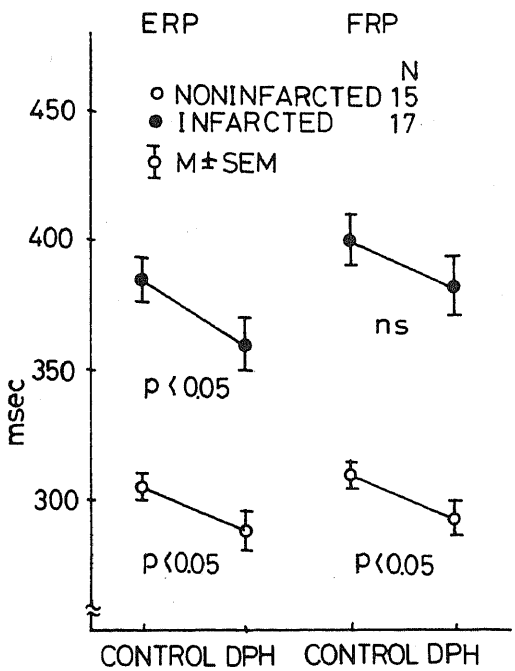

Fig. 5. Effects of DPH on ERP and FRP.
ERP: effective refractory period
FRP: functional refractory period

ERPは非梗塞部では305 ± 5msec，梗塞部384 ± 8msecと梗塞部で有意の延長を示した．FRPについても，ERPと同様の傾向がみられ，非梗塞部で309 ± 5msec，梗塞部で401 ± 11msecと著明な延長がみられた．

一方DPHの潅流によって，ERPは非梗塞部では305 ± 5msecから289 ± 7msec，梗塞部では384 ± 8msecから361 ± 10msec，いずれも有意に短縮を示した．これに対してFRPは，非梗塞部のみ309 ± 5msecから292 ± 6msecと有意に短縮した．DPH投与前後のAPD_{100}，ERPの短縮の変化の差をΔAPD_{100}，ΔERPとすると（図6），ΔAPDは非梗塞部で13 ± 4msec，梗塞部33 ± 7msecと梗塞部で有意にその短縮の変化は大であった．これに対してΔERPは，非梗塞部16 ± 6msec，梗塞部19 ± 9msecで非梗塞部と梗塞部の間に有意差はみられなかった．

Ⅲ． **Slow responseに対するDPHの効果:**

梗塞部Purkinje線維を含むリエントリーの発生の構成条件の1つとしてslow responseが考えられる．Slow responseは，非梗塞部では，15例の標本中全例認められなかったのに対して，梗塞部では17例の標本中11例に認められた．このうち3例に微小リエントリーが発生した（表1）．図7はslow responseに対するDPHのの効果の実例である．上段は，control時で，下段は濃度10μg/mlのDPH 15分間の活動電位の変化である．各記録は，上より梗塞部Purkinje線維と非梗塞部Purkinje線維の活動電位および，梗塞部Purkinje線維の活動電位の微分波

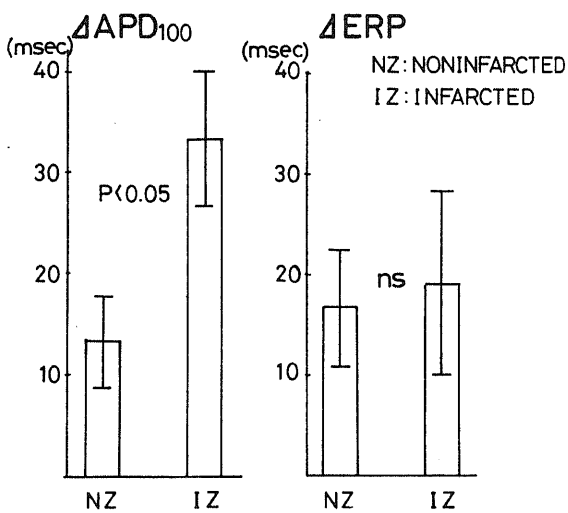

Fig. 6. Changes in APD_{100} and ERP by DPH. Abbreviations: See Fig. 1 and Fig. 5.

である．刺激は非梗塞部で行った．上段に示すように，control 時，S_1 S_2 390 msec で梗塞部の活動電位 R_2 の第1相はみられず，S_1 S_2 370 msec に短縮すると，梗塞部活動電位の0相から1相，2相にかけて活動電位波形の変化が著しくなり，slow response が出現している．梗塞部の活動電位の dv/dt は 10V/sec 以下となっている．これに対して，非梗塞部の活動電位の R_2 は，S_1 S_2 390msec, 370msec, のいずれの刺激間隔でも，slow response は生じていない（パネル A, B）．濃度 10μg/ mlの DPH 灌流下では（パネル C, D），非梗塞部，梗塞部のいずれも，活動電位持続時間は短縮した．注目すべきこととして，梗塞部の活動電位 R_2 の立ち上りはよくなり，dv/dt は増大した．梗塞部 R_2 の take off voltage は，S_1 S_2 370msec で control 時 − 62 m V であったが，DPH 灌流後 − 72 m V と深くなった．

Table 1. Slow response and reentry

preparation	n	slow response	reentry
noninfarcted	15	0	0
infarcted	17	11	3

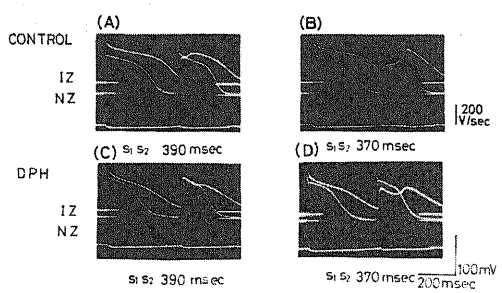

Fig. 7. Effects of DPH on the transmembrane potentials recorded from the infarcted and the noninfarcted Purkinje fibers.
The top trace is the transmembrane potential of the infarcted Purkinje fiber, the second is the potential of the noninfarcted Purkinje fiber. The bottom trace is the $\dot{V}$max of the infarcted Purkinje fiber action potential. Before DPH (A and B) slow response is induced by premature stimulus. After superfusion with 10 μg/ml DPH (C and D), both the infarcted and the noninfarcted Purkinje fibers action potential durations are shortened. Note that the $\dot{V}$max of the premature response in the infarcted Purkinje fiber is increased by DPH. Abbreviations: See Fig. 1.

S_1 S_2 を短縮して，S_2 による slow response が出現する最大 R_1R_2 間隔を outer limit，最小の R_1R_2 間隔を inner limit とし，その間の間隔を，slow response zone として DPH による変化を検討した（図8）．Outer limit は，DPH により 403msec から 363msec と有意に減少した．一方 inner limit は DPH により 349msec から 329msec と減少したが有意の変化ではなかった．Slow response zone については，DPH により 54msec から 37msec に減少したが有意でなかった．DPH は inner limit よりむしろ，outer limit に近接した連結期の S_2 による slow response を消失させ，zone の位置を移動させると考えられる．このことは換言すれば，リエントリー発生の slow response の critical interval が outer limit に近接してあるとしたとき，DPH によりリエントリーは消失すると考えられる．

Ⅳ．梗塞部自動能に対する DPH の効果（図9）：

梗塞標本35例中17例に自動能の亢進が認められた．これに対して非梗塞部では20例中ほぼ全例において自動能の亢進は認められなかった．Cranefield ら[1]の oscillatory after-potential は，今回の検討ではいずれの梗塞標本にもみられなかった．DPH の10および 20μg/ mlの各濃度の灌流で自動能の亢進はすべて抑制された．図9にこの実例を呈示する．各パネルの上段 NZ の活動電位は非梗塞部 Purkinje 線維，IZa, IZb は，梗塞部 Purkinje 線維のもので，dv/dt は IZb のものである．control 時（パネル A）活動電位との RR 間隔は，非梗塞部，梗塞部のいずれも 906msec で，4相脱分極は，非梗塞部にはみられなかったが，梗塞部 Purkinje 線維のいずれにも認められた．10μg/ ml の DPH15分間灌流すると（パネル B），RR 間隔は，1110msec と延長し，dv/dt は減少した．最初の興奮部位は，IZa の Purkinje 線維であった．DPH の濃度を

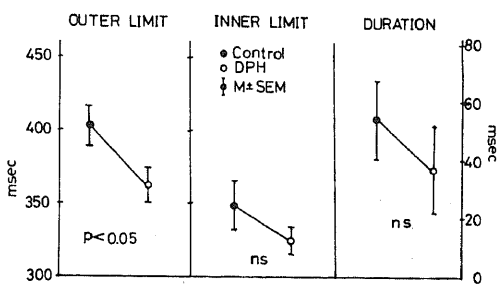

Fig. 8. Effects of DPH on slow response zone.

20μg/mlとし，15分間潅流すると（パネルC），RR間隔は1428msecとさらに延長した．注目すべきことは，パネルBでみられたIZaの早期脱分極が，IZbのPurkinje線維に移動したことである．そして，IZbの活動電位の立ち上りは著明に抑制され，IZaの活動電位のNZへの興奮伝導の遅延は著明となった．パネルDは，DPH濃度20μg/mlで30分間潅流後の活動電位の変化をみたもので，自動能の亢進は，NZ, IZa, IZbのいずれも抑制され消失した．

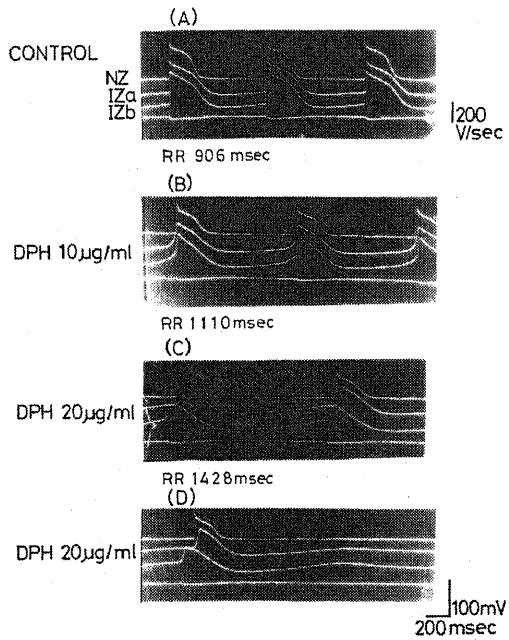

Fig. 9. Effects of DPH on automaticity in the infarcted Purkinje fiber.

The top trace is the transmembrane potential of the noninfarcted Purkinje fiber (NZ). The second and the third traces are the transmembrane potentials of the infarcted Purkinje fiber (IZa and IZb). The bottom trace is the $\dot{V}$max of the infarcted Purkinje fiber action potential (IZb). Pannel A shows spontaneous diastolic depolarization before DPH. Spontaneous diastolic depolarization is observed only in the infarcted zone (IZa and IZb). During superfusion with DPH (pannel B, C), the enhanced pacemaker activities are suppressed. Note that pacemaker shift from IZa to IZb is occurred by DPH (pannel B and C).

考　　察

近年の研究で心筋細胞の活動電位は，病的状態で変化し，この変化が心筋の不整脈発生の重要な原因とされている[2)~4)]．すなわち冠動脈結紮24ないし72時間後に発生する心室性不整脈の原因として，病的心筋の異常な活動電位の変化が考えられる．

急性心筋梗塞に伴なう心室性不整脈の発生原因は以前よりPurkinje線維の活動電位の変化が1つの要因と考えられて来た．実験的に，梗塞部心内膜下Purkinje線維には，1）最大拡張期電位，活動電位の振幅，およびその0相の$\dot{V}$maxの減少，2）活動電位持続時間の延長，3）拡張期脱分極の亢進が認められ，また早期期外刺激によりslow responseと伝導遅延がみられ，一方向性ブロックの出現とともにリエントリーが発生するとされている[2)~5)]．

Horowitz, Josephson ら[7)8)]はrecurrent sustained ventricular tachycardia (RSVT)について臨床的に電気生理学的検討を行ったところRSVTの原因として微小リエントリーの関与を指摘している．微小リエントリーの発生部位として，開胸心臓手術中の心外膜と心内膜マッピングの結果から梗塞境界心内膜下領域が考えられるとした．

これに対し，心筋梗塞発症数日後に出現する心室性不整脈のリエントリーの経路として，梗塞部心外膜残存心筋が考えられるとする報告もある[9)]．今回の実験は梗塞24時間後の電気生理学的変化を検討したもので，心外膜側残存心筋は対象としなかった．

先に藤木ら[10)]は，イヌ24時間梗塞心筋モデルを作製し，微小電極法により電気生理学的に検討し，梗塞部心内膜下Purkinje線維で4相脱分極の亢進が認められ，さらに早期期外刺激で，Friedman ら[5)]の報告のように，slow responseと伝導遅延が出現し，つづいて，微小リエントリーの回路が形成されたことを報告した．

以上の事実から，急性心筋梗塞24時間後の心室性不整脈の発生の要因として，梗塞部心内膜下Purkinje線維の活動電位の変化が重要な役割を演ずると考え，前述の実験モデルで電気生理学的検討を行なうことにした．

微小電極法によるDPHの正常心筋に対する作用についての電気生理学的検討は，Bigger ら[11)]，およびStrauss ら[12)]によって報告されている．正常心筋のPurkinje線維については，Biggerらは，10^{-8}ないし10^{-4}Mの濃度のDPHについて検討した結果，再分極に関する各相の短縮による活動電位の再分極時間の短

縮がみられるとし，さらに，変化は軽度にしても有効不応期の短縮もみられるとした．そして伝導性に関与する活動電位の0相の立ち上り速度，dv/dt についても，DPH は，通常は変化を与えないが，Purkinje 線維が一部分のみ脱分極したとき，あるいは0相の dv/dt が減少しているとき，この0相の立ち上り速度を増加させる作用があるとした．DPH はまた最大拡張期電位を増加させ，4相脱分極の勾配を減少させて，自動能を抑制するとされている[11][13]．しかしこれらの実験は，いずれも正常心筋を対象としたものであった．

梗塞部 Purkinje 線維の活動電位持続時間におよぼす DPH の影響は注目すべきことである．すなわち，梗塞部心筋の Purkinje 線維の活動電位持続時間が延長することは，早期期外刺激が梗塞周辺部に生じたとき，これら心内膜下 Purkinje 線維網の中の興奮伝導は遅延し，ひいては，リエントリー回路の発生による心室性不整脈を惹起することになるからである[5]．今回の研究の目的の1つは，DPH が上述の電気性理学的変化にどのような影響を与えるかであった．すなわち，DPH によって異常に延長した梗塞部 Purkinje 線維の活動電位持続時間が短縮ないしは正常化し，早期期外刺激による伝導性が梗塞部で改善して，リエントリーを防ぎ得るかどうかであった[14]~[17]．今回の実験では，DPH は正常心筋 および24時間梗塞心内膜下 Purkinje 線維のいずれの活動電位持続時間も短縮した．しかし梗塞部の活動電位持続時間の短縮の程度は，非梗塞部に比して大きかったが，正常化はみられず，依然として非梗塞部の活動電位持続時間より延長を示した．

Slow response は虚血，ハイポキシアなどの種々の条件下で生じ，リエントリーの発生に重要な役割を演ずるとされている[15][18]~[21]．すなわち slow response は，減衰伝導になりがちであり，また梗塞周辺部に不均一に伝導し，不均一な不応期を残す．このことは一方向性ブロックの発生につながり，かかる応答自身の伝導性の悪さと結びついて梗塞部でリエントリーの発生を容易にするからである．今回の検討では，早期刺激により生じた梗塞部 Rurkinje 線維の slow response の0相の dv/dt は，DPH により増加した．そして早期期外刺激によって梗塞部の slow response が発生する最大の連結期，いわゆる slow response zone の outer limit は DPH により有意に短縮した．このことは前述の slow response の take off voltage の増加とともに，梗塞部の slow response の伝導性の改善を意味するもので，一方向性ブロックの抑制，ひいてはリエントリーの発生を抑制するものである[22]．

心室筋の不応期の延長については，すでに in situ の実験で Brooks ら[23]が指摘しており，心筋梗塞時に生じ易い心室性不整脈の発生原因の1つとされている[24]．Dhatt ら[25]はヒトにおいて，DPH は His-－Purkinje 系の不応期を短縮させて，リエントリーを消失させる作用があるとした．そこで今回，心筋組織の不応期を検討する目的で，有効および機能的不応期を測定した．有効および機能的不応期は，DPH により非梗塞部，梗塞部のいずれにおいても短縮したが，梗塞部の各不応期は，非梗塞部のそれに近似ないし一致することはなかった．したがってこれのみでは，DPH が梗塞部 Purkinje 線維の不応期を短縮し，リエントリーの発生を抑制するとする説明には無理があると思われる．

実験的に作製した24時間梗塞心筋の Purkinje 線維の活動電位は変化することが知られている[2]~[4]．このうち梗塞部 Purkinje 線維の最大拡張期電位は減少して，0相の立ち上り速度，dv/dt も減少する．これらの変化は梗塞部の伝導速度を遅延させ，リエントリー回路の発生の一要因となることは先に述べた[5]．以上の点を考慮して，今回 DPH の最大拡張期電位の影響を検討したが，非梗塞部と梗塞部との最大拡張期電位に差はなく，DPH によっても変化はみられなかった．このことから，梗塞部における不整脈の発生の抑制には，最大拡張期電位に関する限り，DPH の関与の可能性は少ないものと考えられる．

DPH の拡張期脱分極におよぼす影響については，梗塞標本の半数に拡張期脱分極の亢進による自動能がみられたが，この拡張期脱分極の亢進は，虚血による伝導抑制と相俟って更に重大な不整脈へ進展する際の重要な因子の1つとされている[5][6]．本実験では，DPH が梗塞部 Purkinje 繊維の4相脱分極の勾配を減少させるとともに，0相の立ち上り速度を減少させ，自動能を消失させることが確かめられた．また注目すべきこととして，梗塞部 Purkinje 繊維の2カ所の部位の活動電位の記録で，DPH により自動能を有する梗塞部 Purkinje 繊維の間で pacemaker の移動がみられた．このことは梗塞部 Purkinje 繊維の自動能に対する DPH の作用は，一様でないこと，換言すれば，梗塞になった心筋の Purkinje 線維の虚血，傷害の程度は細胞それぞれにおいて不均一であり，かかる細胞の不均一性が梗塞部組織から放出される K^+，カテコラミン，乳酸，pH の変化などの外的因子の関与とともに電気生理学的特性をより大きく変化させ，自動能やリエントリーの発生を一層複雑にしていることを示唆するものである．

結 論

梗塞部 Purkinje 線維に対する diphenylhydantoin (DPH)の効果をみる目的で，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 線維の action potential duration (APD), effective refractory period (ERP), および functional refractory period (FRP) は非梗塞部 Purkinje 線維に比して有意の延長を示した．DPH は梗塞部および非梗塞部の APD, ERP を短縮させた．APD のみ短縮の程度が非梗塞部に比して，梗塞部で有意に大きかった．

2） 早期刺激法により梗塞部において，slow response が生じた．DPH は，slow response zone の outer limit を短縮したが，inner limit と zone の範囲には有意の変化を示さなかった．

3） 梗塞部の約半数に自動能の亢進を認め，DPH は，これらを抑制した．DPH は 4 相脱分極勾配の速度を減少させるとともに 0 相立ち上り速度も減少させた．

4） 以上より，急性心筋梗塞に伴う心室性不整脈の要因として梗塞部 Purkinje 線維の電気生理学的変化の異常があり，DPH はこれらの異常を正常化する方向に作用すると考えられる．

稿を終るにあたり御指導と御校閲を賜った恩師服部信教授に対し衷心より深謝の意を表します．また終始御協力と御援助を戴いた金沢大学医学部第 1 内科循環器研究グループの諸先生に深く感謝いたします．

文 献

1) Cranefield, P. F. : The conduction of the cardiac impulse, p199－265. Futura Publ. Co., Mt. Kisco, New York, 1975.

2) Friedman, P. L., Stewart, J. R., Fenoglio, J. J. Jr. & Wit, A. L. : Survival of subendocardial Purkinje fibers after extensive myocardial infarction in dogs. in vivo and in vitro correlation. Circ. Res., **33,** 597－611 (1973).

3) Lazzara, R., El-Sherif, N. & Scherlag, B. J. : Electrophysiological properties of canine Purkinje fibers in one-day-old myocardial infarction. Circ. Res., **33,** 727－734 (1973).

4) Friedman, P. L., Fenoglio, J. J. & Wit, A. L. : Time course for reversal of electrophysiological and ultrastructual abnormalities in subendocardial Purkinje fibers surviving extensive myocardial infarction in dogs. Circ. Res., **36,** 127－144 (1975).

5) Friedman, P. L., Stewart, J. R. & Wit, A. L. : Spontaneous and induced cardiac arrhythmias in subendocardial infarction in dogs. Circ. Res., **33, 612－626 (1973).**

6) Wit, A. L. & Bigger, J. T. Jr. : Possible electrophysiological mechanisms for lethal arrhythmias accompanying myocardial ischemia and infarction. Circulation (Supplement Ⅲ), **51** and **52,** 96－115 (1975).

7) Horowitz, L. N., Josephson, M. E. & Harken, A. H. : Epicardial and endocardial activation during sustained ventricular tachycardia in man. Circulation, **61,** 1227 － 1238 (1980).

8) Josephson, M. E., Horowitz, L. N., Farshidi, A. & Kastor, J. A. : Reccurrent sustained ventricular tachycardia 1. mechanisms. Circulation, **57,** 431－447 (1978).

9) El-sherif, N., Scherlag, B. J., Lazzara, R. & Hope, R. R. : Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 1. conduction characteristics in the IZ. Circulation, **55,** 686－701 (1977).

10) 藤木明・池田孝之・久保田幸次：梗塞心筋における微小リエントリーの発生機序－梗塞部 Purkinje 線維と心内膜下心筋の関与－．心臓（投稿中）

11) Bigger, J. T., Bassett, A. L. & Hoffman, B. F. : Electrophysiological effects of DPH on canine Purkinje fibers. Circ. Res., **22,** 221－236 (1968).

12) Strauss, H. C., Bigger, J. T. Jr., Basset, A. L. & Hoffman, B. F. : Actions of DPH on the electrical properties of isolated rabbit and canine atria. Circ. Res., **23,** 463－477 (1968).

13) Bigger, J. T., Weinberg, D. I., Kovalik, T. W., Harris, P. D., Cranefield, P. C. & Hoffman, B. F. : Effects of DPH on excitability and automaticity in the canine heart. Circ. Res., **26,** 1－15 (1970).

14) Han, J. & Moe, G. K. : Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. Circ. Res., **14,** 44－60 (1964).

15) Kubota, K., Ikeda, T., Fujiki, A., Koyama, T., Inasaka, T. & Hattori, N. : Effects of

norepinephrine and propranolol on transmembrane potentials of canine Purkinje fibers in 24－hour－old myocardial infarcts (abstr). Ⅷth European Congress of Cardiology, 2104, Paris, 1980.

16) **Wit, A. L., Rosen, M. R. & Hoffman, B. F.** : Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmia. Ⅷ. cardiac effects of diphenylhydantoin A. Am. Heart J., **90,** 265－272 (1975).

17) **Wit, A. L., Rosen, M. R. & Hoffman, B. F.** : Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmia. Ⅷ. cardiac effects of diphenylhydantoin B. Am. Heart J., **90,** 397－404 (1975).

18) **Iinuma, H. & Kato, K.** : The effects of hypoxia on the refractoriness of the canine ventricular muscle. J. Electrocardiol., **11,** 15－22 (1978).

19) **Cranefield, P. F., Klein, H. O. & Hoffman, B. F.** : Conduction of the cardiac impulse I. delay, block and one-way block in depressed Purkinje fibers. Circ. Res., **28,** 199－219 (1971).

20) **Wit, A. L., Hoffman, B. F. & Cranefield, P. F.** : Slow conduction and reentry in the ventricular conducting system. Ⅰ. return extrasystole in canine Purkinje fibers. Circ. Res., **30,** 1－10 (1972).

21) **Wit, A. L., Cranefield, P. F. & Hoffman, B. F.** : Slow conduction and reentry in the ventricular conduction system. Ⅱ. single and sustained circus movement in networks of canine and bovine Purkinje fibers. Circ. Res., **30,** 11－22 (1972).

22) **Weidman, S.** : The effects of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium carrying system. J. Physiol., **127,** 213－224 (1955).

23) **Brooks, C. McC., Gilbert, J. I., Greenspan, M. E., Lange, G. & Mazzella, H. M.** : Excitability and electrical response of ischemic heart muscle. Am. J. physiol., **198,** 1143－1147 (1960).

24) **Surawicz, B. I.** : Ventricular fibrillation. Am. J. Cardiol., **28,** 268－287 (1971).

25) **Dhatt, M. S., Akhtar, M., Reddy, P., Gomes, J. A. C., Lau, S. H., Caracta, A. R. & Damato, A. N.** : Modification and abolition of re-entry with in the His-Purkinje system in man by DPH. Circulation, **56,** 720－726 (1977).

Electrophysiological Effects of Diphenylhydantoin on Infarcted Canine Purkinje Fibers.
Akira Fujiki, Department of Internal Medicine (I) (Director: Prof. N. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920. – J. Juzen Med. Soc., **90**, 54–62 (1981).

Key words: 1) Infarcted Purkinje fiber 2) Diphenylhydantoin 3) Slow response 4) Automaticity

Abstract

The effects of dipheylhydantoin (DPH), 10 μg/ml, were studied on transmembrane resting and action potentials of Purkinje fibers on the endocardial surface of 24-hour-old myocardial infarcts in dogs.

In action potential amplitude (APA) and maximum diastolic potential (MDP), there were no significant differences between infarcted and noninfarcted Purkinje fibers. APA and MDP showed little change both in infarcted and in noninfarcted zones during exposure to DPH.

Action potential duration (APD) in the infarcted zone was more markedly lengthened than in the noninfarcted zone. DPH induced more decreases of APD in infarcted zone compared to those in the noninfarcted zone.

Effective refractory period (ERP) and functional refractory period (FRP) were also more markedly prolonged in the infarcted zone than in the noninfarcted zone. After superfusion with DPH, both ERP and FRP were shortened, but not restored to normal, and they remained significantly longer than those of Purkinje fibers in the infarcted zone.

Slow response and conduction delay were observed only in the infarcted zone, and re-entry was easily induced by premature stimuli. DPH reduced the outer limit of the slow response zone, but little effect on inner limit as well as duration of the slow response zone.

Some of the subendocardial Purkinje fibers surviving in infarcts demonstrated spontaneous diastolic depolalization and automatic impulse initiation. DPH suppressed automaticity in infarcted Purkinje fibers by, in part, increasing take off voltage and by decreasing the slope of phase 4 depolalization.

In conclusion, DPH shortened APD of infarcted Purkinje fibers, reducing disparity of APD, and increased dV/dt of phase 0 of premature response. DPH also suppressed automaticity in infarcted Purkinje fibers. These results could suggest some explanation for antiarrhythmic effects of DPH on ventricular arrhythmia.