

ジギタリスによる心臓の電気生理学的・機械的性質の 変化とこれに対するカリウム投与の影響

ジギタリスの心臓作用とそれに対するKの効果

金沢大学医学部内科学第1講座（指導：武内重五郎 教授*）

（指導：杉本 恒明 助教授）

渡 部 秀 人

（昭和49年7月18日受付）

本論文の要旨は1973年11月11日日本循環器学会第36回東海・第17回北陸合同地方会
総会で発表した。

W. Withering がはじめてジギタリス葉に強心作用があることを記載して以来すでに約200年を経た今日でも、ジギタリス剤は各種心疾患治療になくはならない薬としての地位を占めている。この間ジギタリス配糖体による心臓の機械的性質の変化と電気生理学的性質の変化について多大な研究がなされてきた。

ことに近年、筋収縮機構に関する新しい知見が相ついで得られたことも加わり、強心配糖体の作用機序の本態も徐々に解明されつつあり、同時にジギタリスの心臓に対する機械的・電気生理学的作用を定量化するためのいろいろの技術が開発されてきている。

ところで、ジギタリスの心臓の機械的性質（心臓の収縮性）に対する作用と電気生理学的性質（刺激生成・興奮伝導性）に対する作用とが機序が同一ないし平行して変化するものであれば、臨床的に心臓の電気生理学的性質の変化よりその機械的性質の変化を推量することが可能のはずである。ことに房室ブロックや異所性期外収縮など心臓の電気生理学的性質の変化によりジギタリス中毒と判定された際、本来治療の目的としている心臓の機械的性質の改善もは期待できないものであるのか否かは、臨床上大きな問題である。さらにまた、こうしたいわゆるジギタリス中毒時に投与されるカリウム（K）により、心臓の機械的性質・電気生理学的性質はどのように変化するかの問題も、

臨床的にはきわめて重要である。これらの問題については、これまでもいくつかの研究があったが、いずれも断片的にすぎるうらみがあった。そこで今回われわれは、臨床的立場からこれらの点について検討する目的で以下の実験的研究を行なった。

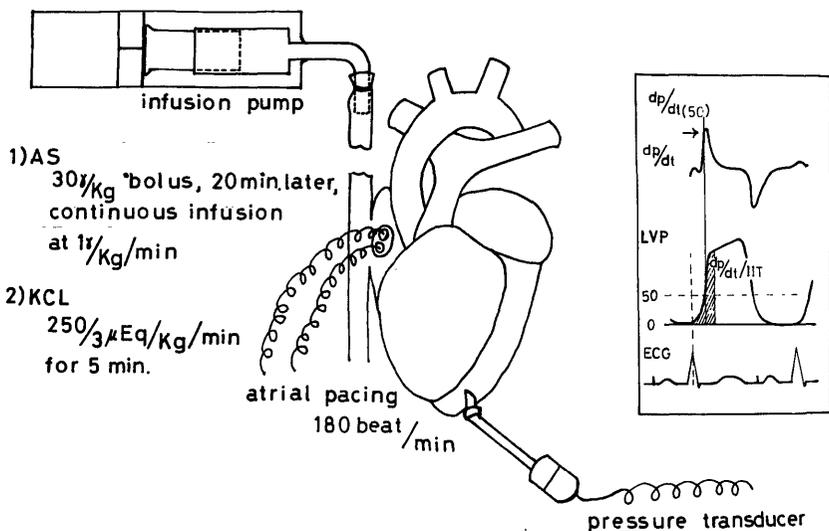
実験方法

実験動物には、9.4~16.8Kgのイヌ19頭を用いた。麻酔はペントバルビタールナトリウム30mg/Kg前後の静注によった。図1に示すように人工呼吸器（Harvard 607型）による陽圧呼吸下に右側臥位として左第IV肋間で開胸し、右心房に双極電極を縫着した。心拍数調節のためには電子管刺激装置（日本光電MSE-3型）によるパルス幅2msec・刺激電圧10voltsの短形波電気刺激を右心房に行なった。左心室内圧測定のため、心尖部に transducer を挿入・固定し電気血圧計（日本光電MP-4 T型）に接続した。えられた左心室内圧曲線を電氣的に微分（時定数5msec）して左心室圧上昇率（dp/dt）をえた。薬剤投与のためには左外頸静脈より上大静脈内へカテテルを挿入した。記録は左心室内圧・その微分波（dp/dt）・心電図（標準肢第II誘導）を多用途監視記録装置（日本光電製RM-150型）によるインク描き記録装置および visigraph（三栄測器製FR-30型）に

* 現東京医科歯科大学教授

Correlation of the Electrical & Mechanical Changes in the Dog Heart during Digitalis Administration, and the Effect of Potassium on It. **Hideto Watanabe**. The First Department of Internal Medicine. (Director : Prof. J. Takeuchi, and Assoc. Prof. T. Sugimoto.), School of Medicine, Kanazawa University.

図1：実験模式図



LVP：左心室圧

dp/dt：左心室圧1次微分曲線

dp/dt(50)：左心室圧50mmHg時のdp/dt

dp/dt/IIT：心電図のRからdp/dtの最大値(max dp/dt)までの時間の1.5倍の時間までの圧曲線下の面積をIITとしたときmax dp/dtとIITの比

行なった。記録紙送り速度は多用途監視記録装置の場合 10 mm/sec, visigraph の場合100 mm/sec とした。諸計測は後者の記録について行なった。ジギタリス剤としてアセチル・ストロファンチジン (以下AS) を用い、まず30γ/Kgを急速注入し20分後から1γ/Kg/minの速度で持続注入ポンプ (Harvard 2201型) により注入した。AS注入により異所性頻拍を生じたとき KCl 溶液を 5 mEq/Kg/hour の速度で5分間注入した。記録はAS投与前・急速注入後20分・持続注入開始後10分ごとおよび KCl 投与開始2.5分後・5分後に行ない、心拍数・左心室収縮期圧・左心室圧 dp/dt/IIT¹⁾・max dp/dt²⁾・dp/dt(50)³⁾ (左心室圧 50 mmHg のときの dp/dt)・PQ間隔・QT間隔・QRS幅・心房細動中の心室頻度について観察した。心拍数の影響をうけやすい心筋収縮性および時相についての計測は180/minの心房ペースング下に行なった。心房細動は、1800/minの心房刺激によりえ、1分間の心房細動中の心室頻度を測定した。

成 績

I. AS投与による心臓の電気生理学的性質の変化
AS投与に伴う心臓の電気生理学的性質の変化の推

移を図2に示す。

まず洞結節機能を示すPP間隔は、AS投与の初期に一時短縮のちに延長したが有意の変化ではなかった。房室結節機能を示す心房細動時の心室頻度とPQ間隔はAS投与量が40γ/Kgを越えると急速にAS投与量と平行して変化し、前者では平均24%減少、後者では平均21%の延長をみ、房室伝導性の伝導性の低下ないし不応期の延長を示唆した。QT間隔はAS投与量50γ/Kg以上でやや短縮したが、その程度は10%にみたなかった。QRS幅はやや増加をみたが有意ではなかった。房室ブロックのため心房ペースングが不可能となったものを除く16例について得られたAS投与量と異所性頻拍出現との関係については図3のごとくAS投与量が60γ/Kgにて約半数が異所性頻拍をみた。異所性頻拍出現時のAS投与量は平均56.9γ/Kgであった。

II. AS投与による心臓の機械的性質の変化

図4はAS投与に伴う dp/dt/IIT・max dp/dt・dp/dt(50) の変化をみたものである。この3つの指標はともに同じ傾向の変化を示し、AS急速注入から持続注入に移った一時期を除いては、おおむねAS投与量の増加に伴い増大することがみられた。このそれぞれについての最大変化率は+70%・+70%・+50%

図2 : AS投与量と心臓の電気生理学的性質 (PP間隔・心房細動 (Af) 時の心室頻度 (VR)・PQ間隔・QT間隔・QRS幅) の変化との関係

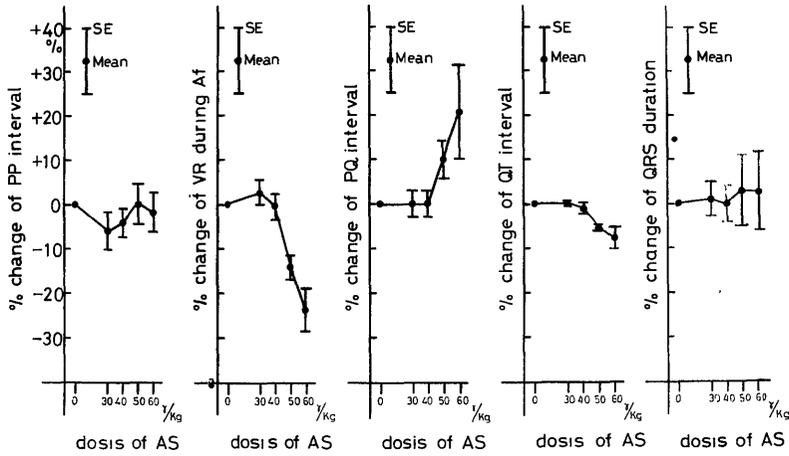
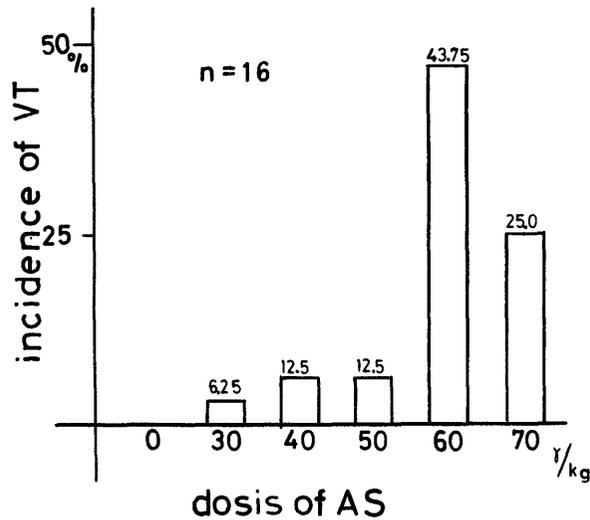


図3 : AS投与量と異所性頻拍出現頻度との関係



VT : 心室頻拍

であった。

Ⅲ. AS投与による電気生理学的性質の変化と機械的性質の変化との関係

洞機能の指標としてのPP間隔・房室機能の指標としての心房細動時の心室頻度について、これらと心臓の収縮性の指標 dp/dt(50) の動きとの関係を検討した。図5の左のごとくAS投与に伴いPP間隔はほとんど変化しないままに、dp/dt(50) は著しく増大した。また、図5右にみるように心房細動時の心室頻度

のAS投与に伴う変化と dp/dt(50) の増加との間にも平均値についてみる限りは平行的な関係はなく、AS投与開始とともに dp/dt(50) は増大しはじめるが、心房細動時の心室頻度は少し遅れて減少しはじめ、房室伝導系への影響は収縮力増大作用よりも遅れて出現することが示唆された。

つぎに異所性頻拍出現中における心臓の機能的性質の変化をみるために、異所性頻拍出現の前後で180/minの頻度で心房ペースングを行ない諸指標について比

図4： AS投与量と心臓の機械的性質 (dp/dt/IIT・max dp/dt・dp/dt(50)) の変化との関係

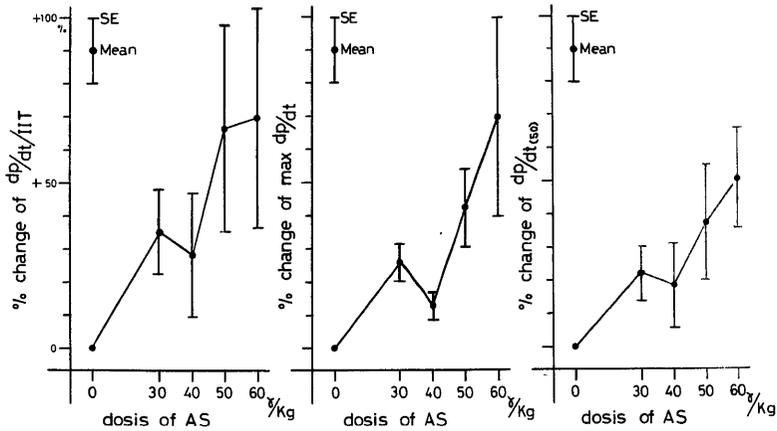
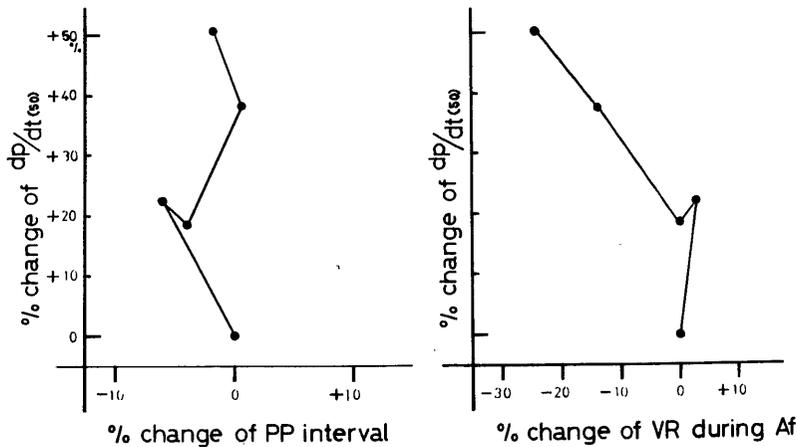


図5： AS投与による心臓の電気生理学的性質 (PP間隔・心房細動時の心室頻度) の変化と機械的性質 (dp/dt (50)) の変化との関係



較検討した。その結果図6にみるように異所性頻拍出現後も dp/dt/IIT はほとんど変化せず、dp/dt (50)はやや増大したが有意な変化でなかった。したがって少なくとも電気生理学的性質の上では臨床的という中毒作用があっても機械的性質は損なわれていないことが示された。

IV. 異所性頻拍出現後におけるK投与の影響

図7は異所性頻拍出現後K投与によって異所性頻拍がほぼ消失した時期の電気生理学的性質について検討したものである。図に示すようにPP間隔・心房細動時の心室頻度・PQ間隔・QT間隔・QRS幅はK投与による異所性頻拍消失後もほとんど不変であった。図8

は異所性頻拍出現後K投与により異所性頻拍がほぼ消失した時期の機械的性質についてみたものである。dp/dt/IITは20%、max dp/dtは8%、dp/dt(50)は16%と増大をみたがいずれも有意な変化ではなかった。

考 察

I. AS投与による心臓の電気生理学的性質の変化
 一般にジギタリス配糖体は、直接的には心筋細胞膜の Na⁺-K⁺ATPase を抑制し、再分極時のK⁺流出を容易にして活動電位第2相の持続を短縮し、静止電位の低下・活動電位の立ちあがりの遅れ・拡張期脱分極

図 6 : 異所性頻拍出現前後における心房ペースング (180/min) 中の心臓の機械的性質 ($dp/dt/IIT \cdot dp/dt(50)$) の変化

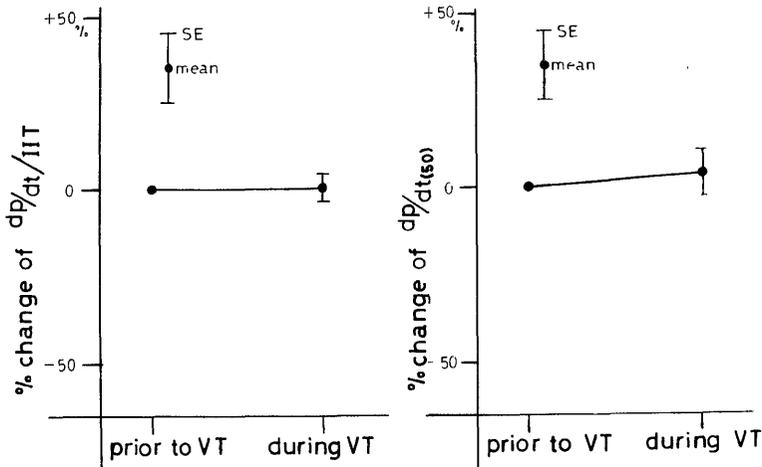
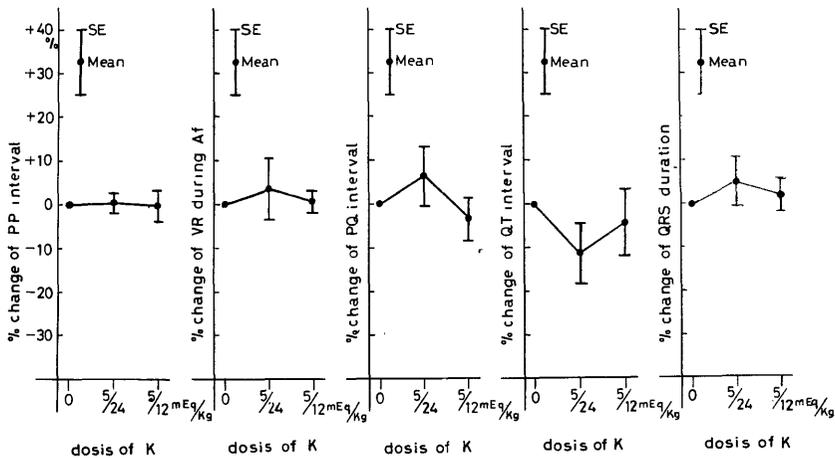


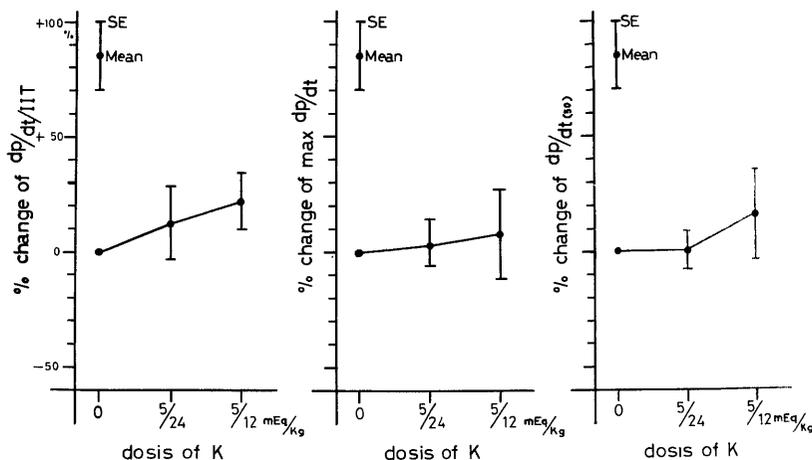
図 7 : 異所性頻拍出現後K投与中の心臓の電気生理学的性質 (PP間隔・心房細動時の心室頻度・PQ間隔・QT間隔・QRS幅) の変化



の促進をきたすといわれている⁴⁾。他方、ジギタリスは *in vivo* では迷走神経刺激作用を介して間接的にも影響し、この作用はことに洞・房室伝導系に対するジギタリスの直接作用効果を大きく修飾する。すなわちジギタリスは通常量では迷走神経支配領域では間接作用が主となって洞結節の自動性を低下させ、心房興奮性を高め伝導性を抑制し、房室結節部の伝導性も抑制する⁵⁾。しかし房室結節以下では直接作用によって Purkinje 線維の自動性増大と伝導性抑制をみる⁵⁾。著者は今回の実験ではジギタリスにより影響をうける心臓の電気生理学的性質として洞機能を反映する

と考えられるPP間隔、房室結節機能を反映すると考えられる心房細動時の心室頻度とPQ間隔、心室筋の再分極過程を反映すると考えられるQT間隔、心室での興奮伝導時間を反映すると考えられるQRS幅について検討した。ジギタリスによる異所性自動性の亢進は異所性頻拍の出現によって判定した。これによればもっとも明らかな変化は、心房細動時の心室頻度の変化とPQ間隔の変化であった。房室結節に対してジギタリスは直接的にも間接的にも不応期を延長させ伝導性を抑制するが、この変化はジギタリスの他の部位に対する効果に較べてきわめて早期にみられかつ大

図8：異所性頻拍出現後K投与中の心臓の機械的性質 ($dp/dt/IIT \cdot \max dp/dt \cdot dp/dt(50)$) の変化



きかったことは注目された。本研究において1つの問題となる点は、洞機能を示すPP間隔がほとんど変化しなかったことである。ジギタリス投与にともない洞徐脈をみ、異所性頻拍をみる直前には逆に洞頻脈をみることがすでによく知られていることである⁵⁾。PP間隔の変化が乏しかったことは麻酔の問題や開胸という条件下であったことなどを考えなければならないが、房室伝導系も同様な条件下にあったわけであり、ジギタリスの房室伝導系に対する影響がとくに大きいことを意味するものかも知れない。異所性頻拍はAS投与量が平均56.9 γ /Kgのとき出現した。これについては、これまでの報告でも同様な投与方法により52⁹⁾あるいは51 γ /Kg⁷⁾といわれており、著者の教室での以前の成績⁸⁾とも同様の結果であった。このほかの心電図変化としては、通常ジギタリスによりQT間隔は短縮し、過量となるとQRS幅の増大をみることが知られている⁵⁾。しかし今回の成績では若干このような傾向はみられたものの有意な変化としてはみられなかった。

II. AS投与による心臓の機械的性質の変化

AS投与に伴う心臓の機械的性質すなわち収縮力の変化をみるために本実験では心臓の収縮力の指標として左室圧の $dp/dt/IIT^{11)} \cdot \max dp/dt^{12)} \cdot dp/dt(50)^{13)}$ のそれぞれについて検討してみた。これは、これらの指標が収縮力を表わすとはいいながら血圧や心拍出量の変動にさまざまな程度に影響されることは避けられないためである。その結果3指標ともAS投与量を増すとともに心収縮力が増大することを示し、その程度は心室に縫着した strain-gauge arch に

よる心筋張力曲線の最大振幅の変化を観察した Williamsら⁷⁾のAS50.6 γ /Kgにより65%、Cerqueira-Gomesら⁹⁾のAS82.7 γ /Kgにより55%の収縮力増大をみたという成績と近い値を示した。

AS投与量ないしはASの血清濃度と心筋収縮力の変化との関係については、Seldenら¹⁰⁾は、ASの血清濃度の半減率は平均83分であり、これまでに報告されている心筋収縮力 $dp/dt/P$ の半減率17分¹¹⁾と較べて長いことを指摘している。Goldmanら¹²⁾¹³⁾によれば、血清ジゴキシン濃度と心筋のミクロゾーム結合ジゴキシン濃度とは関係がなく、心筋の Na^+-K^+ ATPase 抑制率と左室圧 dp/dt は後者と平行して変化するという。今回の著者の成績は、ASの血清濃度を測定していないのでAS投与量との関係において検討したものであるが、心収縮力は血清ジギタリス濃度よりも心筋のミクロゾームに結合したジギタリス量との関係において考えるべきものと思われ、この意味ではAS投与量について検討しても差支えないと考えられる。

本実験において一見奇異と思われる現象は、心筋収縮力の諸指標が30 γ /Kgの急速注入20分後いったん上昇し、ひき続く 1 γ /Kg/minのAS持続注入開始10分後には一時やや下降する傾向をみたことであるが、これは前述の Seldenら¹⁰⁾も述べているように、AS投与後の心収縮力の上昇と下降が比較的速やかであるためであろう。心筋収縮力はその後はAS投与量の増加とともに増大した。著者の成績ではこの両者の関係を数式化できなかったが、これについては、Mason

ら¹⁴⁾は心収縮力は投与量の対数値と比例して増大することを観察している。この点については次項で考察する。

Ⅲ. ASによる心臓の電気生理学性質の変化と機械的性質の変化の関係

著者の実験において洞機能を示すPP間隔にはAS投与に伴う変化が乏しかったが、房室機能ことに房室結節部の不応期をよく反映すると考えられる心房細動時の心室頻度は、AS投与量がある量以上になると大きく減少した。一方左心室収縮力を示すと考えられる $dp/dt(50)$ はAS投与の初期から増大した。また異所性頻拍出現中における心臓の機械的性質の変化をみるために異所性頻拍の頻度より速い頻度で心房ペーシングを行なって異所性頻拍を消失させ、異所性頻拍出現前後の心収縮力を $dp/dt/IIT$ と $dp/dt(50)$ についてみたところ変化のないことが見出された。

ジギタリスの強心作用とその電気生理学的作用との関係については、Stutzら¹⁵⁾はイヌの心筋を使った *in vitro*の実験より、収縮タンパクと膜の活性へのジギタリスの影響は各々独立したものと分離できないと述べ、Edmandsら¹⁶⁾は、イヌの心筋の等張性収縮力の増加は活動電位第2相の短縮度と相関したとしている。しかしながら、Kleinら¹¹⁾はイヌを使った *in vivo*の実験にてAS投与による心臓の収縮力増大は心室電気刺激に際しての反復性心室興奮出現後もつづくことをみ、Ogdenら¹⁷⁾はイヌにASを投与することにより右室収縮力は増大し、心房細動時の心室頻度は減少したがそれらの変化率には両者間で必ずしも比例関係がなかったとしている。これらの成績や著者の今回の成績はジギタリス投与による心電図変化と心臓収縮力変化とは平行しないこと、臨床的にジギタリス中毒と判断されるさまざまな不整脈を生じて、それは直ちに心臓の収縮力増強効果も減少したことを意味するものではないことを示している。このことは、各組織のジギタリスに対する感受性の差¹⁸⁾、ことに伝導系細胞と心筋細胞のジギタリス感受性の差¹⁹⁾、自律神経関与の程度¹⁷⁾²⁰⁾などによることを除外しえないが、ジギタリスの心臓の電気的性質に対する影響と機械的性質に対する作用の機序の上での違いを考えさせるものである。

現在、細胞レベルでのジギタリスの強心作用の機序はつぎのごとくに考えられている。すなわちジギタリスは細胞膜での Na^+-K^+ ATPaseの活性を抑制し Na^+-K^+ cycleを抑制する。このため細胞内 Na^+ のわずかな上昇が Na^+-Ca^{2+} cycleを促進し、 Ca^{2+} の細胞内へのinfluxを増大させる。これに伴い心筋細

胞の筋小胞体からの Ca^{2+} 遊離がまし筋収縮力が増大するといわれている²¹⁾。ただし、ジギタリスの強心作用と細胞膜の Na^+-K^+ ATPase活性の抑制との間には密接な関係が¹²⁾¹³⁾みられるものの、前者が常に後者を前提とするといきるわけにはいかず、たとえばジギタリスが Na^+-K^+ ATPaseの抑制を介しないで心筋小胞体の Ca^{2+} 結合に直接に作用する可能性も考えられている²²⁾。著者の実験成績は後者の可能性を支持するものといえるが、また少なくとも、前者の説によるものとしてもASの Na^+-K^+ ATPase活性の抑制が不整脈を生じるほどとなっても収縮性はなおたかめうるものと考えざるをえない。

Ⅳ. 異所性頻拍出現後のK投与の効果

1. Kのジギタリス拮抗作用について

Kはジギタリスの作用に拮抗的に働くといわれている。細胞外液のK濃度が上昇するとジギタリスにより抑制されていた Na^+-K^+ ATPase活性が亢進し^{23)~25)}細胞内 Na^+ は細胞外へ流出し細胞内の K^+ 濃度が上昇し、 K^+ の膜透過性が増大して拡張期脱分極の勾配が緩くなり静止膜電位は増大、活動電位の立ちあがり速くなり、伝導速度が改善される¹⁹⁾²⁶⁾といわれている。この場合Kがジギタリスにより抑制されていた Na^+-K^+ ATPase活性を亢進させる点については、Kが細胞膜の結合部よりジギタリスを移動させるという考え⁵⁾²⁷⁾がある。さらにまた近年アイソトープを使って血清K濃度とジギタリスの心筋内濃度とは逆の関係を示すこと^{28)~31)}が報告され、血清K濃度が上昇すると Na^+-K^+ ATPaseとジギタリスの結合率が低下すること³²⁾も知られている。

2. 心臓の電気生理学的性質に対するKの効果

K投与によりジギタリスによる心臓の電気生理学的性質の変化がどのように修飾されるかを考えてみる。Kの効果は、血清K濃度の上昇速度により大きく左右される。著者はZelisら⁹⁾のジギタリスによる異所性頻拍がKの注入速度 2 mEq/Kg/h では抑制されず 5 mEq/Kg/h で抑制されたという観察にもとづき、Kを 5 mEq/Kg/h の速さで5分間投与した。そして、これより異所性頻拍は改善したが洞頻度・房室伝導度・QT間隔・QRS幅には著しい変化は生じないことをみた。

文献的には房室機能に対してKは二重の効果を持ち、一方では伝導時間を短縮し³³⁾他方では房室ブロックを生じる^{34)~36)}。さらにKはジギタリスに拮抗するという意味ではジギタリス中毒時のK投与は房室伝導をよくし、また逆に相乗的に作用する可能性がある。こ

これらの場合これまでの報告例では房室伝導を改善したとするもの⁴⁷⁾と、増悪したとするもの⁴⁸⁾⁴⁹⁾とがあるが、これらの相違はKの注入速度⁴⁰⁾⁴¹⁾や房室伝導に対する迷走神経効果⁴⁵⁾⁴²⁾の関与に原因が求められている。洞房結節はKに対して感受性が低く洞房機能に関してKは一定の変化をもたらさない³⁶⁾。QT間隔とQRS幅はK投与による活動電位の変化にもとづいてそれぞれ短縮、延長する³⁶⁾。しかし、ジギタリス投与後のK投与の場合は、Kがジギタリスによる活動電位の変化と拮抗的に作用する¹⁹⁾²⁶⁾ことも考えなければならないであろう。

3. Kによる心臓の機械的性質の変化

ジギタリス中毒時の心臓の収縮性に対するKの影響についても、K自体が心収縮力に対して直接的にもつ影響とそのジギタリス拮抗作用との2つの面から考えてみる必要がある。

Kの直接作用としては、in vitro ではカエルの心筋⁴³⁾・ネコの乳頭筋⁴⁴⁾について、in vivo ではイヌの心臓⁴⁵⁾⁴⁶⁾について KCl 投与により心収縮力は不変または低下するといわれている。Surawicz ら⁴⁷⁾は、血清K濃度そのものよりその上昇速度が問題であると、Kの緩徐注入(1.7 $\mu\text{Eq}/\text{Kg}/\text{sec}$)では左室心筋の収縮力は低下せず、急速注入(6~30 $\mu\text{Eq}/\text{Kg}/\text{sec}$)では低下したことをみている。しかし教室の粕野⁴⁸⁾は、in vivo でイヌを用い緩徐注入法でも特定の条件下ではKに心機能抑制作用をみることを観察している。

つぎに、K投与がジギタリスの陽性変力作用に及ぼす影響について考えてみる。前にも述べたごとく、心筋内のミクロゾーム結合ジゴキシン濃度と $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase 抑制率・左室圧 dp/dt との間には比例関係があり¹²⁾¹³⁾。一方高K血症では心筋内のジゴキシン濃度が低下する⁴⁹⁾。したがってKの上昇は心収縮力を低下させること⁴⁹⁾になる。このことは Williams⁷⁾や Cerqueira-Gomes ら⁹⁾の KCl はジギタリスの陽性変力作用に影響を与えずに不整脈を抑制したという所見と矛盾するが、その説明として Akera ら⁵⁰⁾の観察が用いられる。すなわち Akera ら⁵⁰⁾によれば in vitro ではジギタリスと $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase の結合様式に2型があり、 K^+ とウアバインを同時投与するときは $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase とウアバインとの結合が低下するが、K投与前につくられた $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase—ウアバイン結合体はその解離が K^+ でかえって抑制されるという。Leight ら¹⁵⁾も対照例と高K血症例とでASの陽性変力作用に有意差をみいださなかった。しかしKはジギタリスによるKの cel-

lular efflux を抑制することによって、ジギタリスによる活動電位の持続時間の短縮を減少させ、同時に陽性変力作用の効果も低下させたとする成績⁵¹⁾もある。

4. AS投与後のKによる心臓の電気生理学的性質の変化と機械的性質の変化の関係

ジギタリス投与により臨床的にはいわゆるジギタリス中毒と称せられる各種不整脈が生じたとき、これを治療する目的で用いられるKがジギタリスの強心効果にどのように影響するか、Kにより不整脈が抑制されたのちさらにジギタリス投与を継続してジギタリスによる強心効果が期待できるかといった問題は臨床的にはきわめて重要であるばかりでなく、ジギタリスの不整脈作用と強心作用の機序の相違を知ろうとする立場からも、大変に興味のある問題である。これについては、すでにいくつかの報告もある。

たとえば Williams ら⁷⁾は、Kを投与してジギタリスによる不整脈が抑制された後にさらにKとともにジギタリスを投与すれば不整脈発生以前の心臓の収縮力は直線的に上昇することをみ、Cerqueira-Gomes ら⁹⁾もジギタリスの注入をつづけながら KCl を注入することによりジギタリスによる不整脈は消失し収縮力の増加をみることに、しかし再中毒が近づくにつれ収縮力上昇率は低下することを観察している。いずれの実験においても、心臓の電気生理学的性質の変化と機械的性質の変化の解離がみられ、これが同一の作用によるものでない観察されている。

著者の実験では、K投与にてASによる異所性頻拍は消失したがK投与前に比べてPP間隔・心房細動時の心室頻度・PQ間隔・QT間隔・QRS幅とも大きな変化をみなかった。またK投与にて異所性頻拍が消失した後 $\text{dp}/\text{dt}/\text{IIT} \cdot \text{max dp}/\text{dt} \cdot \text{dp}/\text{dt}(50)$ の3者とも軽度の増大をみたが、いずれも統計上有意ではなかった。以上より、少なくとも異所性頻拍に関してはKはジギタリスの心臓に対する効果と拮抗するが、その機械的效果を減少させるものではないと考えられる。

結 論

イヌの in situ 心についてASの心臓に対する機械的作用と電気生理学的作用とを比較検討し、さらにこれに対するK投与の影響をみた。

AS投与による心臓の電気生理学的性質の変化としては、心房細動時の心室頻度・PQ間隔の変化が著明で、PP間隔・QT間隔・QRS幅の変化は小さかった。これらの変化はAS投与量が 30~40 γ/Kg を越えたころより生じ、異所性頻拍発現までのジギタリス投与

量は平均 56.9 γ /Kg であった。AS投与による心臓の機械的性質の変化としては、左室の $dp/dt/IIT \cdot \max dp/dt \cdot dp/dt(50)$ の3指標のいずれも同様な変化を示し、ASの急速注入後20分で収縮力が大きく増大しついでAS持続注入により心収縮力は漸次直線的に増大することを示した。

ASによる心臓の電気生理学的性質の変化と機械的性質の変化の関係をPP間隔と $dp/dt(50)$ 、心房細動時の心室頻度と $dp/dt(50)$ の関係について検討したが両者間に平行関係はみられなかった。異所性頻拍出現後も心収縮力の減少はみとめられなかった。

異所性頻拍はK投与により消失したが、この際PP間隔・心房細動時の心室頻度・PQ間隔・QT間隔・QRS幅には大きな変化をみなかった。また $dp/dt/IIT \cdot \max dp/dt \cdot dp/dt(50)$ の3指標ともに著変はなかった。

以上よりつぎのことが結論された。

ジギタリスによる心臓の機械的性質の変化(心臓の収縮性の変化)と電気生理学的性質の変化(刺激生成の異常・興奮伝導性の変化)とは必ずしも平行せず後者の変化より前者を推測することはできない。

電気生理学的性質の変化としてジギタリス中毒(異所性頻拍)がみとめられても、それは心収縮力の低下を意味するものではない。

ジギタリス中毒に対するK投与は、ジギタリスの陽性変力作用を損うものではない。

稿を終るにあたりご指導とご校閲を賜った恩師武内重五郎教授に対し衷心より深謝の意を表します。さらに終始ご指導とご鞭撻を賜った杉本恒明助教授、ならびに終始ご協力とご援助を載いた第1内科循環器班の諸先生に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Siegel, J. H. and Sonnenblick, E. H. : *Circ. Res.*, 12, 597 (1963).
- 2) Wallace, A. G., Skinner, N. S. and Mitchell, J. H. : *Am. J. Physiol.*, 205 (1), 30 (1963).
- 3) Mason, D. T., Braunwald, E., Covell, J. W., Sonnenblick, E. H. and Ross, J. : *Circulation*, 64, 47 (1971).
- 4) Mason, D. T., Zelis, R., Lee, G., Hughes, J. L., Spann, J. F. and Amsterdam, E. A. : *Am. J. Cardiol.*, 27, 546 (1971).
- 5) Hoffman, B. F. and Singer, D. H. : *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 7, 226 (1964).
- 6) Zelis, R., Mason, D. T., Spann, J. F. and Braunwald, E. : *Am. J. Cardiol.*, 25, 428 (1970).
- 7) Williams, J. F., Klocke, F. J. and Braunwald, E. : *J. Clin. Invest.*, 45, 346 (1966).
- 8) 杉本恒明・坂井修一郎・粕野謙介・大谷信夫・稲坂 暢・野原哲夫・平沢邦彦 : *心臓*, 2, 17 (1970).
- 9) Cerqueira-Gomes, M. and Castro-Tavares, J. : *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 176, 50 (1968).
- 10) Selden, R., Klein, M. D. and Smith, T. W. : *Circulation*, 47, 744 (1973).
- 11) Klein, M., Nejad, N. S., Lown, B., Hagemeyer, F. and Barr, I. : *Circ. Res.*, 29, 635 (1971).
- 12) Goldman, R. H., Coltart, D. J., Friedman, J. P., Nola, G. T., Berke, D. K., Schweizer, E. and Harrison, D. C. : *Circulation*, 48, 830 (1973).
- 13) Goldman, R. H., Coltart, D. J., Friedman, J. P., Nola, G. T., Berke, D. K. and Schweizer, E. : *Am. J. Cardiol.*, 31, 135 (1973).
- 14) Mason, D. T., Lee, G., Peng, C. L., Amsterdam, E. A., Massumi, R. A. and Zelis, R. : *Circulation*, 45, (Suppl. II) 30 (1972).
- 15) Stutz, H., Feigelson, E., Emerson, J. and Bing, R. J. : *Circ. Res.*, 2, 555 (1954).
- 16) Edmams, R. E., Greenspan, K. and Fisch, C. : *Circ. Res.*, 21, 515 (1967).
- 17) Ogden, P. C., Setzer, A. and Cohn, K. E. : *Am. Heart J.*, 77, 628 (1969).
- 18) Weatherall, M. : *Br. Heart J.*, 28, 497 (1966).
- 19) Vassalle, M., Karis, J. and Hoffman, B. F. : *Am. J. Physiol.*, 203 (3), 433 (1962).
- 20) Mendez, C., Aceves, J. and Mendez, R. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 131, 199 (1961).
- 21) Langer, G. A. : *Circulation*, 46, 180 (1972).
- 22) 今井昭一 : *心臓*, 4, 1539 (1972).
- 23) Glynn, I. M. : *J. Physiol.*, 136, 148 (1957).
- 24) Dunham, E. T. and Glunn, I. M. : *J. Physiol.*, 156, 274 (1961).
- 25) Schreiber, S. S., Oratz, M. and Rothchild, M. A. : *Am. J. Physiol.*, 200 (5), 1055 (1961).
- 26) Carmeliet, E. : *Helv. Physiol. Acta*, 18, c15 (1960), cited from *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 8 (5), 387 (1966), by Fisch, C. et al.

- 27) Ebert, P. A., Greenfield, L. J. and Austen, W. G. : Bull. Johns Hopkins Hosp., 112, 151 (1963).
- 28) Dutta, S. and Marks, B. H. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 170, 318 (1969).
- 29) Lefler, C. F., Moore, A. C., Oubein, M. H. A. and Baggett, B. : Fed. Proc., 27, 745 (1968).
- 30) Marcus, F. I., Kapadia, G. G. and Goldsmith, C. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 165, 136 (1969).
- 31) Morgan, L. M. and Binnion, P. F. : Cardiovasc. Res., 4, 235 (1970).
- 32) Schwartz, A., Matsui, H. and Laughter, A. H. : Science, 160, 323 (1968).
- 33) Spealman, C. R. : Am. J. Physiol., 136, 332 (1942).
- 34) Lanari, A., Chait, L. O. and Capurro, C. : Am. Heart J., 67, 357 (1964).
- 35) Greenspan, K., Wunsch, C. M. and Fisch, C. : Circ. Res., 17, 39 (1965).
- 36) Greenspan, K. : Prog. Cardiovasc. Dis., 8 (5), 387 (1966).
- 37) Friedman, M. and Bine, R. : Am. J. Med. Sci., 214, 633 (1947).
- 38) Fisch, C., Martz, B. L. and Priebe, F. H. : J. Clin. Invest., 39, 1885 (1960).
- 39) Steiner, S. H. and Coble, L. L. : Circulation, 36, (Suppl. II) 243 (1967).
- 40) Fisch, C., Shields, J. P., Ridolfo, S. A. and Feigenbaum, H. : Circulation, 18, 98 (1958).
- 41) Fisch, C., Steinmetz, E. F. and Chevalier, R. B. : Am. Heart J. 60, 220 (1960).
- 42) Fisch, C., Feigenbaum, H. and Bowers, J. A. : Am. J. Cardiol., 11, 487 (1963).
- 43) Leonard, E. and Hajdu, S. : Clin. Res., 7, 19 (1959).
- 44) Garb, S. and Venturi, V. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 112, 94 (1954).
- 45) Leight, L., Roush, G., Rafi, E. and McGaff, C. J. : Am. J. Cardiol., 11, 686 (1963).
- 46) Logic, J. R., Krotkiewski, A., Koppius, A. and Surawicz, B. : Am. J. Physiol., 215 (1), 14 (1968).
- 47) Surawicz, B., Chlebus, H. and Mazzoleni, A. : Am. Heart J., 73, 647 (1967).
- 48) 粕野謙介 : 十全医会誌, 81, 239 (1972).
- 49) Goldman, R. H., Deutscher, R. N., Schweizer, E. and Harrison, D. C. : Am. J. Physiol., 223 (6), 1438 (1972).
- 50) Akera, T. and Brody, T. M. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 176, 545 (1971).
- 51) Prasad, K., Singh, S. and Callaghan, J. C. : Jap. Heart J., 12, 290 (1971).

Abstract

In order to study the relationship between mechanical and electrophysiological actions on the heart of digitalis and the effect on it of K administration, the following experiment was designed.

Nineteen dogs weighing 9~17Kg were anesthetized with sodium pentobarbital, then a left-thoracotomy was performed in the fourth intercostal space under positive pressure breathing. Acetylstrophanthidin (AS) was administered intravenously in a dose of 30 γ /Kg and 20 minutes later at a continuous rate of 1 γ /Kg/min until ectopic tachycardia occurred. KCl solution was then administered at a rate of 5mEq/Kg/hour for 5 minutes. The measured electrophysiological properties were PP interval, ventricular responses during electrically induced atrial fibrillation (VR), PQ interval, QT interval and QRS duration. Mechanical properties were measured in the left ventricle in terms of dp/dt/IIT, max dp/dt and dp/dt (50) (dp/dt when left ventricular pressure indicated 50 mmHg). They were measured at 10-minute intervals, while the heart was paced at a rate of 180/min. VR was obtained during atrial stimulation at a rate of 1800/min. As the dosage of AS was increased beyond 30~40 γ /Kg, VR was reduced and PQ interval prolonged, while PP interval, QT interval and QRS

duration showed little changes. Ectopic tachycardia occurred at an average dose of 56.9 γ /Kg of AS. The indices of mechanical property, dp/dt IIT, max dp/dt and dp/dt (50), showed similar changes. They began to increase as soon as AS infusion was started and continued to increase during the administration of AS. The dp/dt (50) (mechanical change) and PP interval, VR (electrophysiological changes) did not change in parallel. Inotropic activity was not depressed even during ectopic tachycardia. The administration of KCl which eliminated ectopic tachycardia caused no changes in mechanical and other electrophysiological properties of the heart.

The following conclusions were derived from the experiment. 1) The two actions of digitalis, mechanical and electrophysiological are not necessarily related to each other. 2) Digitalis intoxication (ectopic tachycardia) which is the change in one of the electrophysiological properties does not mean the depression of the inotropic effect. 3) The administration of KCl after digitalis intoxication does not affect the inotropic activity.
