琉球大学学術リポジトリ

[原著]Disopyramideの心筋細胞膜電位に及ぼす影響(第1報)

メタデータ	言語:
	出版者: 琉球大学保健学部
	公開日: 2014-07-18
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 西, 登貴世, 松崎, 吉彦, Nishi, Tokiyo, Matsusaki, Kichihiko
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016404

琉大保医誌 3 (2) : 127～132, 1980

Disopyramideの心筋細胞膜電位に及ぼす影響(第1報)

琉球大学保健学部　薬理・中毒学教室
西　登貴世　　松崎　吉彦

緒　　言

Disopyramide(4 -Diisopropylamino- 2 -phenyl - 2 -(2 - pyridyl)-butyramide) の抗不整脈作用は Mokler and Van Arman (1962) によって報告されている。また disopyramide の心筋細胞膜電位についての研究は Sekiya and Vaughan Williams (1963) の発表が最初であり、その後, Dreifus et al. (1973), Dreifus (1975), Danilo et al. (1975) 等によって活動電位持続時間の延長, 最大活動電位立上り時間の遅延また不応期の延長など quinidine と同様の作用のあることが報告されている。

著者らも disopyramide を入手する機会があったので, ひよこ心筋細胞膜電位(以後, 膜電位と記す) に対する作用を観察した。

実 験 方法

膜電位の測定は, 微小電極研究班 (1957) によって紹介された手技にならって行った。

実験動物はふ化後1週間以内の Babcock 300 雄ひなであり,心臓標本としては乳頭筋と,また心房筋を取り出し実験槽に固定した。実験槽は容積約 3 mℓであり栄養液を 1 分間10～15mℓの割合で灌流し, 液温は35.0℃±0.5に保った。栄養液の組成(g/1000 mℓ) は NaCl : 9.2, KCl : 0.42, $CaCl_2$: 0.23, $NaHCO_3$: 0.15, glucose : 1.0で酸素飽和によってpH7.4とした。

乳頭筋と心房筋は細胞外通電法によって刺激した。刺激頻度は 1 分間90回, 強さは 1 ～ 3 V, 通電時間は 3 ～ 5 msec である。3 M KCl を充てんしたガラス毛細管電極を細胞内に刺入し膜電位の波形を陰極線オシロスコープで観察した。乳頭筋と心房筋から記録された膜電位波形は, 正常栄養液の灌流の場合を対照としコック切換えによって薬液を大凡200～300mℓ灌流した後に記録されたものを実験値とした。薬液は disopyramide phosphate (リスモダン注射液, 治験用) 2.5, 5.0あるいは10.0mgを1000mℓの栄養液に含有させた。膜電位波形の測定は活動電位の高さ (mV), 静止電位の深さ (mV), 活動電位の持続時間 (msec) 及び活動電位の立上り速度 (V/sec) である。また歩調とり電位の場合は洞房結節部位から連続記録しつつ disopyramide 溶液 (リスモダン注射液, 50mg/5mℓ) 0.3mℓ (3mg) を直接実験槽に注入し, 同一細胞から経時的に膜電位の波形を観察した。膜電位波形の測定は最大拡張期電位 (mV), 閾電位 (mV) 及び拡張期脱分極の時間 (msec) である。

対照値と実験値との有意差検定はt-検定によった。しかし 2 つの母分散が等しくなくまた例数が等しくない場合は永田の方法 (1969) に従った。

$$t' = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}{S\bar{x}_1 - \bar{x}_2}$$ を求め

5 %の有意水準 ($t'_{0.05}$) は

$$t'_{0.05} = \frac{S\bar{x}_1^2 \times t(n_1 - 1)_{,0.05} + S\bar{x}_2^2 \times t(n_2 - 1)_{,0.05}}{Sx_1^2 + Sx_2^2}$$

によって求め t' の 5 %の有意差を判定した。

実 験 成 績

乳頭筋細胞と右心房筋細胞から記録された膜電位波形の対照値及び disopyramide の作用後の膜電位波形の実験値は表 1 と表 2 に示した。Disopyramide 2.5×10^{-6}g/mℓ, 5×10^{-6}g/mℓ及び10^{-5}g/mℓ濃度は, 活動電位の高さ, 静止電位の深さには変化を与えないが, 活動電位の持続時間, 活動電位の立上り時間は 5 %の有意差で延長した。これらの変化は濃度が高くなるに従って顕著となった。

洞房結節部位細胞から記録された歩調とり電位波形の対照値及び disopyramide 作用後の実験値の平均値は表 3 に示した。Disopyramide は最大拡張期電位と閾電位には変化を与えず, 最大拡張期電位か

Table 1. Electrophysiological effects of disopyramide on chicken papillary muscle fibers

	APA	MRP	APD	MRD
Control (n = 32)	110.4 ± 6.7	83.6 ± 2.4	161.8 ± 16.8	261.8 ± 15.9
Disopyramide				
2.5 mg/liter (n = 11)	109.3 ± 7.5	83.6 ± 4.3	170.0 ± 13.9*	192.2 ± 10.6*
5.0 mg/liter (n = 11)	114.9 ± 8.8	84.5 ± 7.5	179.5 ± 10.7*	157.8 ± 10.7*
10.0 mg/liter (n = 10)	111.0 ± 5.6	84.8 ± 4.1	186.0 ± 13.9*	124.8 ± 13.2*

* Significant difference from control; $P < 0.05$ by Student's "t" test. All values are mean ± standard deviation.

APA = action potential amplitude in millivolts
MRP = membrane resting potential in millivolts
APD = action potential duration in milliseconds
MRD = maximum rate of phase 0 depolarization in volts/second

Table 2. Electrophysiological effects of disopyramide on chicken atrial muscle fibers

	APA	MRP	APD	MRD
Control (n = 24)	98.6 ± 4.5	70.5 ± 3.9	59.8 ± 9.1	289.0 ± 24.2
Disopyramide				
2.5 mg/liter (n = 10)	97.8 ± 3.3	68.8 ± 3.1	63.4 ± 6.6*	241.0 ± 27.5*
5.0 mg/liter (n = 8)	95.8 ± 2.5	68.0 ± 5.9	70.5 ± 5.9*	210.3 ± 24.8*
10.0 mg/liter (n = 6)	99.3 ± 3.4	69.7 ± 2.6	74.6 ± 7.1*	165.8 ± 18.3*

* Significant difference from control; $P < 0.05$ by Student's "t" test. All values are mean ± standard deviation.

For abbreviations, see table 1.

ら閾電位に到達するまでの時間を遅延させることが証明された。ただし，この実験においては実験方法に述べたように，正常栄養液が常に灌流している実験槽に直接disopyramideを注入しているのでdisopyramideの経時的濃度変化は不明である。しかし，濃度変化を類推するためにdisopyramideの代りに色素を注入してその退色時間から判断すると，disopyramideは5分後ではわづかに残留し10分後には完全に消失することがわかった。従って膜電位の記録時点におけるdisopyramideの濃度は少なくとも10^{-4}～10^{-5}g/mℓ以下であると思われる。図1は，対照とdisopyramide作用後の歩調とり電位波形をそれぞれの第1番目の閾電位を重ね合わせて図示したものである。この図では拡張期性脱分極の傾斜が緩やかになっておりdisopyramideの作用で自発興奮が抑制されたことを示している。

Table 3. Electropysiological effects of disopyramide on chicken sinoatrial node fibers

n = 4	Control	immediately after	5 min.	10 min.
MDD	68.8 ± 2.7	70.0 ± 1.6	69.0 ± 2.0	68.0 ± 1.6
TP	48.8 ± 2.4	49.7 ± 2.7	49.3 ± 2.2	48.5 ± 1.3
SDD	344.5 ± 13.8	370.5 ± 11.2	474.8 ± 14.9*	473.3 ± 11.8*

Following the establishment of control pacemaking potentials, 0.3 ml of disopyramide phosphate solution (Rhythmodan injection 50 mg/5 ml) were poured into the experimental bath which was 3 ml in capacity and the Lock solution was constantly flowing through the bath at the rate of 15 ml per minute during the experiment.

* Significant difference from control; $P < 0.05$ by Student's "t" test. All values are mean ± standard deviation.

MDD = maximum diastolic depolarization level in millivolts
TP = threshold potential level in millivolts
SDD = slow diastolic depolarization time in milliseconds

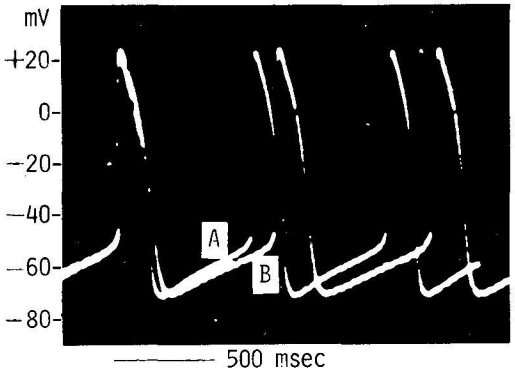

Fig. 1. Effects of disopyramide on pacemaking potentials of sinoatrial node fibers. Trace A (three successive pacemaking potentials before disopyamide) superposed on trace B (5 minutes after disopyramide) at the level of threshold in the first pacemaker potential. For the application method of disopyramide, see table 2. Ordinate: change in membrane potential in millivolts; abscissa: time in millisecond.

考　察

Disopyramideの抗不整脈作用はMokler and Van Arman (1962) の報告にはじまり，その後，動物実験によってその有効性がDeshpande and Mokler (1967), 戸田と藤原 (1969), Dean and Ferguson (1971), Mathur and Charleston (1972) 等によって発表されている。患者に対する臨麻効果についてはKatz et al. (1963), 久保田と田中(1972), Vismara et al. (1974), 近藤ら (1979) などによる数多くの報告がある。Vismara et al. (1977) は急性心筋硬塞による心室性期外収縮の出現をも予防できるといっている。

Dreifuse (1975) は単一心筋細胞膜電位の観察か

ら抗不整脈薬の臨床効果を判断するには限度があると述べているが，著者らはあえてdisopyramideの作用を膜電位波形の変化から観察した。松崎ら（1960）は膜電位を研究する材料として剔出ひよこ心臓を使用してきたので，本報告においても剔出ひよこ心臓を使用して研究を行うことにした。

Singh and Hauswirth (1974) は抗不整脈薬を4つの群に分けており，彼らの分類によれば，disopyramideはquinidineと同様Group 1A即ち"membrane-depressant" drugに属している。この群に属する薬物の膜電位に対する作用は，脱分極の際におこる急速な内向きNa電流の阻害であり，このことは活動電位の立上り速度の減弱として観察される。また歩調とり電位においては拡張期性脱分極の傾斜が緩やかになる。上述の電気生理学的特性はdisopyramideの作用によっても観察され，Sekiya and Vaughan Williams (1963) は剔出家兎心房を使用した研究によって同様のことを報告している。その後，Dreifus et al. (1973), Dreifus (1975) 等も剔出家兎心臓を使用した研究を発表している。なかでもDanilo et al. (1975) は剔出家兎心臓のプルキンエ細胞について実験し，disopyramide 10^{-7} g/mℓ濃度では膜電位に殆んど影響を与えないが，10^{-6} g/mℓ濃度になると活動電位の高さは減少し立上り速度も遅くなり不応期の延長を伴って活動電位の持続時間を延長すると述べ，歩調とり電位については，拡張期性脱分極の傾斜は緩となり必然的に興奮頻度は減少する等の観察を報告している。

著者らの剔出ひよこ心臓を使用して得られた成績も上述のDaniloらの観察とほぼ同様である。即ち，disopyramideの心臓固有筋細胞膜電位に対しては，2.5×10^{-6}g/mℓの低濃度において活動電位の立上り時間と活動電位の持続時間は延長した。しかし，10^{-5} g/mℓの濃度においても活動電位の高さ静止電位の深さには変化をみなかった。また，disopyramideの歩調とり電位に及ぼす影響については拡張期性脱分極の傾斜は緩徐となり，最大拡張期電位及び閾電位には変化はなかった。

結　論

Disopyramideの作用を剔出ひよこ心臓の乳頭筋，心房筋及び洞房結節細胞の膜電位波形の変化から観察した。

乳頭筋及び心房筋細胞の膜電位については，活動電位立上り時間の遅延及び活動電位持続時間の延長があり，活動電位の高さ及び静止電位の深さには影響を与えなかった。

洞房結節細胞の歩調とり電位については，拡張期性脱分極の傾斜はゆるやかになるが閾電位とまた最大拡張期電位には影響を与えなかった。

本研究に使用したリスモダン注射液は中外製薬の御恵与によるものである。

文　献

1．微小電極研究班：微小電極法の手引き，金芳堂，京都，1957.

2．Danilo, P. Jr., Hordof, A. J., Rosen, M. R.: Effects of disopyramide phosphate (Norpace) on electrophysiologic properties of isolated canine cardiac purkinje fibers (abstract). Am. J. Cardiol. 35, 130, 1975.

3．Dean, R. R., Ferguson, D. M.: Effects of disopyramide on the A-V conduction system. Arch. int. Pharmacodyn. 190, 183-189, 1971.

4．Deshpande, S. S., Mokler, C. M.: Alteration of excitability of the rabbit ventricle by quinidine, disopyramide and pronethalol. Arch. int. Pharmacodyn. 169, 55-65, 1967.

5．Dreifus, L. S.: The electrophysiology of norpace (Part 1). Angiology. 26, 111-115, 1975.

6．Dreifus, L. S., Filip, z., Sexton, L., Watanabe, Y.: Electrophysiological and clinical effects of a new antiarrhythmic agent: Disopyramide (abstract). Am. J. Cardiol. 31, 129, 1973.

7．Katz, M. J., Meyer, C. E., El-Etr, A., Slodki, S. J.: Clinical evaluation of a new antiarrhythmic agent, SC−7031. Curr. Ther. Res. 5, 343−350, 1963.

8．近藤修二，栗田　明，里村公生，水野杏一，青崎　登，細野清二：Disopyramideの心室性期外収縮におよぼす効果——Holter-Avionics DCGシステムによる観察——，臨床と研究 56, 3791−3794, 1979.

9．久保田昌良，田中恒男：二重盲検クロスオーバー法による H-3292(Disopyramide) の抗不整脈作用の検討，医学のあゆみ 83, 440〜448, 1972.

10. Mathur, P. P., Charleston, S. C.: Cardiovascular effects of a newer antiarrhythmic agent, disopyramide phosphate. Am. Heart J. 84, 764-770, 1972.
11. 松崎吉彦，斉藤　忍，竹下　隆，牧野一虎，桑迫博哉：細胞を対象とする薬理学的研究，鹿児島大学医学雑誌　11，2699-2710，1960.
12. Mokler, C. M., Van Arman, C. G.: Pharmacology of a new antiarrhythmic agent, γ-Diisopropylamino-α-phenyl-α-(2-pyridyl)-butyramide (SC-7031). J. Pharmacol. exp. Ther. 136, 114-124, 1962.
13. 永田久紀：医学・公衆衛生学のための統計学入門，２つの標本平均の比較，P54，南江堂，東京，1974.
14. Sekiya, A., Vaughan Williams, E. M.: A comparison of the antifibrillatory actions and effects on intracellular cardiac potentials of pronethalol, disopyramide and quinidine. Brit. J. Pharmacol. 21, 473-481, 1963.
15. Singh, B. N., Hauswirth, O.: Comparative mechanisms of action of antiarrhythmic drugs. Am. Heart J. 87, 367-382, 1974.
16. 戸田　昇，藤原元始：γ-Diisopropylamino-α-phenyl-α-(2-pyridyl)-butyramide の抗不整脈作用，現代の臨床，3，727-743，1969.
17. Vismara, L. A., Vera, Z., Miller, R. R.: Efficacy of disopyramide phosphate in the treatment of ventricular tachycardia. Am. J. Cardiol. 39, 1027-1034, 1977.
18. Vismara, L. A., Mason, D. T., Amsterdam, E. A.: Disopyramide phosphate, Clinical efficacy of a new oral antiarrhythmic drug. Clin. Pharmac. Ther. 16, 330-335, 1974.

Abstract

Electrophysiological Effects of Disopyramide on Chicken Heart Fibers.(Report 1)

Tokiyo NISHI and Kichihiko MATSUSAKI

Department of Pharmacology and Toxicology,
College of Health Sciences,
University of the Ryukyus.

Effects of disopyramide (Rhythmodan injection, test sample) on electrophysiological characteristics of chicken ventricle or atrial fibers were manifested as a significant increase in the action potential duration and a decrease in the maximum rate of phase 0 depolarization with no changes in both amplitudes of action potential and membrane resting potential. In chicken sinoatrial fibers with stable automatic rhythm, disopyramide demonstrated a decrease in the slop of slow diastolic depolarization with no changes in both levels of maximum diastolic depolarization and threshold potential.