信州医誌，33(5)：389～409，1985

# 抗不整脈剤のイヌ洞房伝導時間に対する作用

下　鳥　正　博
信州大学医学部第2内科学教室
（主任：古田精市教授）

# Effects of Antiarrhythmic Drugs on Sinoatrial Conduction Time in the Dog

Masahiro SHIMOTORI
*Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*
(*Director : Prof. Seiichi FURUTA*)

The effects of antiarrhythmic drugs on sinus cycle length (SCL), sinoatrial conduction time (SACT) measured with a constant atrial pacing technique, and atrial developed tension (DT) were examined using isolated and blood-perfused canine atria. Class Ia antiarrhythmics (procainamide, quinidine and disopyramide) increased SACT in a dose-related manner, whereas class Ib (lidocaine) shortened SACT in a low infusion rate. With $\beta$ adrenoceptor blocking agents (class II antiarrhythmics), atenolol, sotalol, and propranolol prolonged SACT dose-dependently, although propranolol had the most potent negative dromotropic action. On the other hand, oxprenolol lengthened SACT only at higher doses and carteolol did not cause any significant changes in SACT. These results indicate that membrane stabilizing action may lengthen SACT and that intrinsic sympathomimetic action may resist such a prolongation of SACT. Diltiazem (class IV) did not exert any significant influence on SACT. From the present results, it is concluded that the fast sodium current may be more important in SA conduction than the slow calcium current.
*Shinshu Med. J., 33 : 389—409, 1985*

(Received for publication May 11, 1985)

**Key words** : sinoatrial node, sinoatrial conduction time, antiarrhythmic drugs, isolated blood-perfused atrial preparation
洞房結節，洞房伝導時間，抗不整脈剤，摘出血液灌流心房標本

## I　はじめに

洞房伝導は，自動能とともに洞結節機能の重要な要素である。近年，Strauss ら[1] および Narula ら[2] によってそれぞれ premature atrial pacing 法(PAS 法)，continuous atrial pacing 法（CAP 法）が発表され，洞房伝導時間(sinoatrial conduction time; SACT）として，洞房伝導機能を評価できるようになった。これにより薬物の洞房伝導に与える影響を研究できるようになり，以来，臨床を中心に各種薬剤の洞房伝導への効果を観察した報告が幾つか出されている[3)-17)]。しかし，多くが *in vivo* の研究であり[3)-14)]，自律神経系への作用を中心とした間接作用が複雑に影響しあい，薬物の洞房伝導に対する直接の作用をみるのを困難にしている。さらに，*in vitro* での薬物の洞房伝導に対する作用についての研究は少なく[15)-17)]，また各種の薬剤の SACT に対する効果を同じ標本で比較研究した報告はない。

そこで，著者は，Chiba ら[18)19)]の開発した血液灌流摘出イヌ右心房標本を用いて，まず Vaughan Williams の分類により[20)21)]抗不整脈剤の代表として，class Ia の procainamide, quinidine および disopyramide, class Ib の lidocaine, class IIの各種β遮断剤（propranolol, atenolol, sotalol, oxprenolol, carteolol), class IIIとしては sotalol を代用し，class IV の Ca 拮抗剤である diltiazem を選び，それぞれを直接洞結節動脈へ持続注入し，SACT に対するおのおのの抗不整脈剤の作用を比較した。併せて，洞周長（sinus cycle length；SCL），心房収縮力（developed tension；DT）も測定し，おのおのの薬剤の作用の相違を観察検討した。さらに，臨床において静注として使用されている procainamide, disopyramide, lidocaine および propranolol の臨床に用いられている量を供血犬の頸静脈へ投与して，臨床的用量での SACT に対する直接作用を検討した。

## II 実験方法

雑種成犬（6～24kg）を sodium pentobarbital (30mg/kg) で静脈内麻酔後，ヘパリン（2,000 units）を投与し，直ちに開胸して右心房筋を摘出した。摘出右心房筋は約4°Cの Tyrode 液に浸し，右冠状動脈よりポリエチレンカニューレを挿入固定後，洞結節動脈以外の分枝をできるだけ結紮した。摘出標本の心外膜側に双極性白金電極を2箇所に縫着した。1つは記録用電極で，sulcus terminalis 上方へ付け，これより約1.5cm 尾方に刺激用電極を付けた。電極縫着後，心房筋の心室側2箇所をスチール製固定棒に縛り血液槽内へ入れた。心房筋の一部に直接絹糸を結び，約2gの負荷を加えて張力トランスデューサー（日本光電 P620G）へ連結した。右心房標本は，カニューレを挿入された右冠状動脈より供血犬の頸動脈から誘導されるヘパリン化新鮮動脈血を，蠕動型ポンプ（Harvard Apparatus 505-1210）を駆動することによって，灌流された。灌流回路の途中に Starling の空気抵抗を装着して灌流圧を 100mmHg の定圧に保った。血液槽は heating bath circulator (Haake FE2) で37°Cの定温とした。心房収縮力（DT）は張力トランスデューサーにより等尺性張力として測定した。心房拍数は記録用電極よりの electrogram からの p-p の間隔を測定（SCL）するか，もしくは cardiotachometer（日本光電 AT 600G）を駆動して測定（atrial rate；AR）した。

供血犬（8～29kg）は sodium pentobarbital (30mg/kg) で静脈内麻酔して，陽圧人工呼吸器（Harvard Apparatus model 607）で呼吸管理した。血圧は内頸動脈にカニューレを挿入して圧トランスデューサー（日本光電 AP 600G）により測定し，心拍数は心電図の第II誘導のR波より cardiotachometer（日本光電 AT 600G）を駆動し測定記録（heart rate；HR）した。摘出標本の灌流前に 500units/kg のヘパリンを静脈内へ投与し，さらに1時間ごとに 200 units/kg を加えた。摘出心房筋を灌流した血液は血液槽より流出し，一旦静脈槽を経て，供血犬の外頸静脈へ還された。

SACT は CAP 法[2)]を用いて測定した。この方法は自発心拍数より8～10拍早い心拍数で心房筋を8拍電気刺激し，刺激後の回復周期から基本周期を引くことで逆行性および順行性の SACT を測定する方法である。Kobayashi ら[22)]はすでに本研究と同じ標本を用いて CAP 法と PAS 法による SACT が良く相関することを，また CAP 法が PAS 法より敏速かつ，簡単であることを報告している。ほとんどの実験では，回復後周期が基本周期とほぼ等しいので，洞結節自動能は刺激によって抑制されてないと考えられた。パルス幅 2msec 拡張期閾値の約2倍の強さの電気刺激を用いた。この方法を5回反復し，得られた計測値を20% trimmed mean を用いて計算し，これを SACT とした。

動注実験は，薬物を注入ポンプ（Harvard Apparatus 901）により，右冠状動脈へのカニューレの手前のゴムチューブより洞結節動脈へ投与し，SACT, SCL および DT を測定した。

静注実験では，ほぼ臨床的に用いられる量を 10ml の生理食塩水に溶解して，注入ポンプを用い，1分間の注入時間で供血犬の外頸静脈より持続注入した。そして標本の SACT, SCL (or AR), DT および供血犬の血圧と心拍数（HR）を薬剤投与後5分，10分，20分および30分に測定した。

使用した薬剤は quinidine sulfate（和光），disopyramide phosphate (Roussel Japan), procainamide hydrochloride（第一製薬），lidocaine hydrochloride（藤沢），propranolol hydrochloride（住友化学），oxprenolol hydrochloride (Ciba-Geigy), sotalol hydrochloride (Mead Johnson), atenolol hydrochloride (ICI), carteolol hydrochloride（大塚），diltiazem hydrochloride（田辺），norepinephrine hydrochloride（三共）である。統計学的検

定では，paired および unpaired $t$-test を用いた。

## Ⅲ 結　　果

### A 摘出心房筋の洞結節動脈への各種抗不整脈剤投与の効果

1 Procainamide (10, 20および40μg/min) の効果

Procainamide を10, 20および 40μg/min の速度で洞結節動脈へ注入した。Fig. 1 はその実際の記録例である。Procainamide を投与すると用量依存的に心房拍数および心房収縮力が低下した。図の中段は模式図的に SACT の変化を示したものであるが，SACT も用量依存的に延長している。10例の結果についてまとめたのが Table 1 である。Procainamide の one shot の投与でしばしば陽性変時作用がおきることが報告されているが[23)24)]，今回の持続注入の実験では心房拍数の増加は認められなかった。なお，各薬剤との作用効果を比較するために Fig. 13 には%変化としての図を示した。

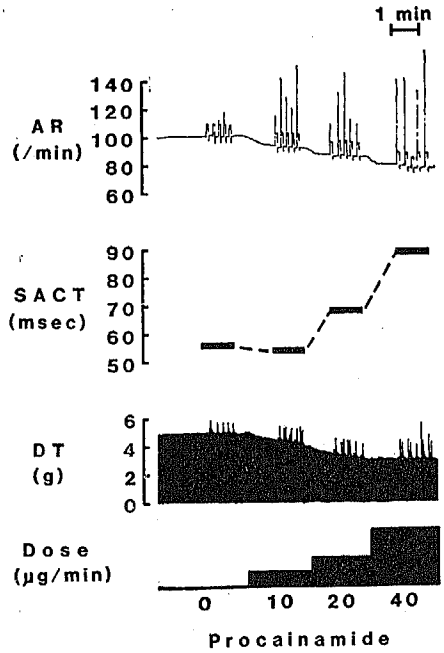



Fig. 1 Typical tracing of effects of an infusion of procainamide at rates of 10, 20 and 40μg/min on atrial rate (AR), sinoatrial conduction time (SACT) and developed tension (DT), in an isolated, blood-perfused atrial preparation of the dog. SACT is plotted by solid lines.

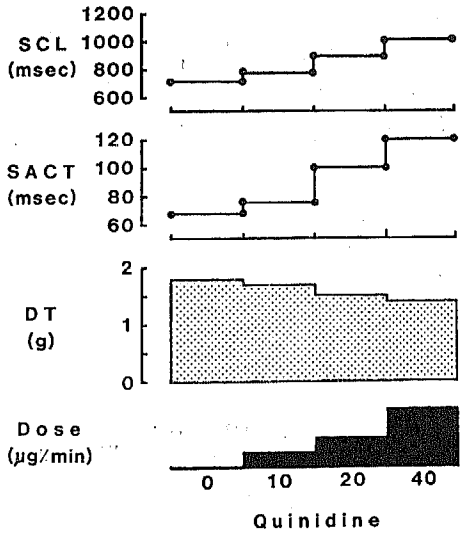



Fig. 2 Effects of 3 different infusion rates of 10, 20 and 40μg/min of quinidine on sinus cycle length (SCL), sinoatrial conduction time (SACT) and developed tension (DT), in an isolated, blood-perfused canine atrial preparation.

2 Quinidine (10, 20および 40μg/min) の効果

Quinidine を同様に10, 20および 40μg/min の速度で投与すると，用量依存的な SCL および SACT の延長と DT の抑制がみられた。Fig. 2 はその1例を模式化したものである。10μg/min で注入時，SCL, SACT および DT の変化は僅かであるが，20μg/min にすると SACT のかなりの延長がみられた。14例中4例に心房収縮力の増強がみられたが，心房拍数の増加はなかった。また，40μg/min で注入時，3例で洞停止または不整脈が出現し，SACT を測定することができなかった。したがって，40μg/min の計測ではこの3例は除いてある。以上11から14例の結果は Table 1 にまとめてある。

3 Disopyramide (10, 20および40μg/min)の効果

10, 20および 40μg/min で disopyramide を投与すると，用量依存的に SCL および SACT は延長し，DT は低下した。Fig. 3 に典型例を示し，Table 1 には10例についての結果を示してある。Disopyramide の効果は procainamide の効果と非常に類似していた。ただし，その potency はより大きかった。

4 Lidocaine (10, 20および 40μg/min) の効果

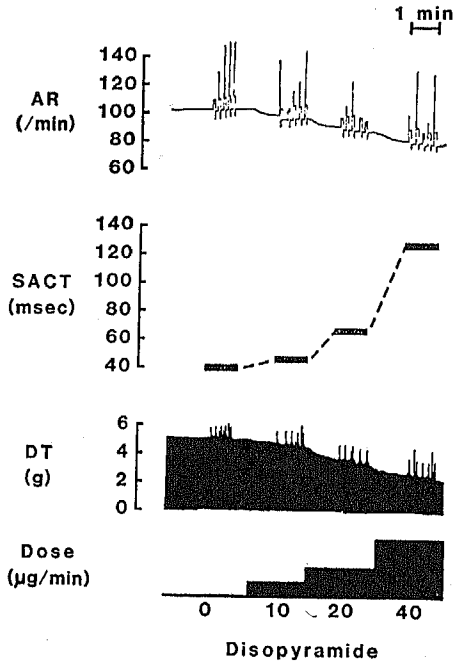



Fig. 3 Typical tracing of effects of an infusion of disopyramide at rates of 10, 20 and 40 μg/min on AR, SACT and DT, in an isolated, blood-perfused atrial preparation of the dog. Abbreviations, see Fig. 1.

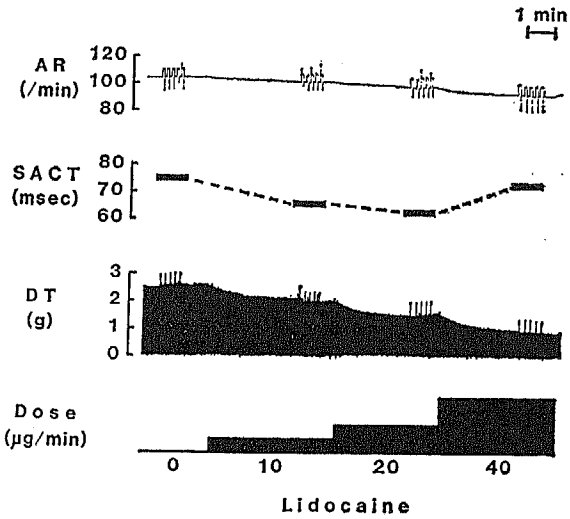



Fig. 4 Typical tracing of effects of an infusion of lidocaine at rates of 10, 20 and 40 μg/min on AR, SACT and DT, in an isolated, blood-perfused atrial preparation of the dog. Abbreviations, see Fig. 1.

Lidocaine を10, 20および40μg/min の速度で洞結節動脈へ注入すると，用量依存的に SCL は軽度ではあったが有意な延長を示し，DT は抑制された。しかし，SACT は10μg/min で僅かではあるが有意に短縮し，20および40μg/min では，10μg/min の時に比べて延長傾向にあったが，ほとんどコントロール値以上にはならなかった。Fig. 4 に典型例を示し，Table 1 および Fig. 13 に8例の結果をまとめてある。

5 各種β遮断剤の効果

a) Propranolol (1, 2および4μg/min) の効果

Propranolol (1, 2および4μg/min) は用量依存的に SCL, SACT を延長し，DT を減少させた。1μg/min の低用量より SACT は有意に延長した。Fig. 5 に典型例を示し，Table 1 および Fig. 11 に5例の結果を示す。

b) Atenolol (1, 2および4μg/min) の効果

Atenolol は 1μg/min では，SCL を軽度延長さ

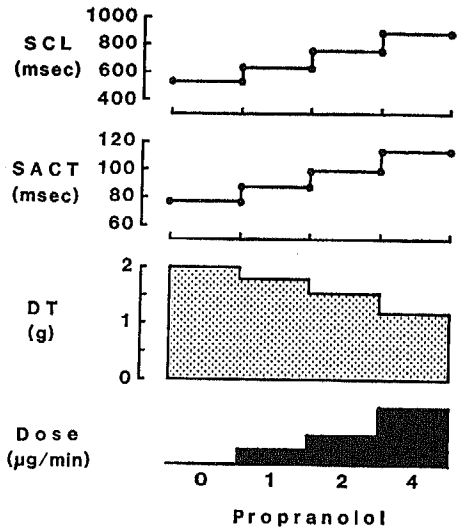



Fig. 5 Effects of 3 different infusion rates of 1, 2 and 4μg/min of propranolol on SCL, SACT and DT, in an isolated, blood-perfused canine atrial preparation. Abbreviations, see Fig. 2.

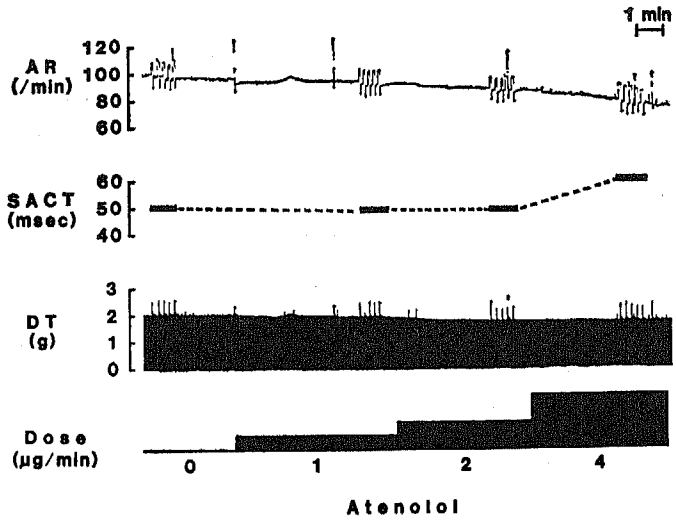



Fig. 6 Typical tracing of effects of an infusion of atenolol at rates of 1, 2 and 4μg/min on AR, SACT and DT, in an isolated, blood-perfused atrial preparation of the dog. Abbreviations, see Fig. 1.

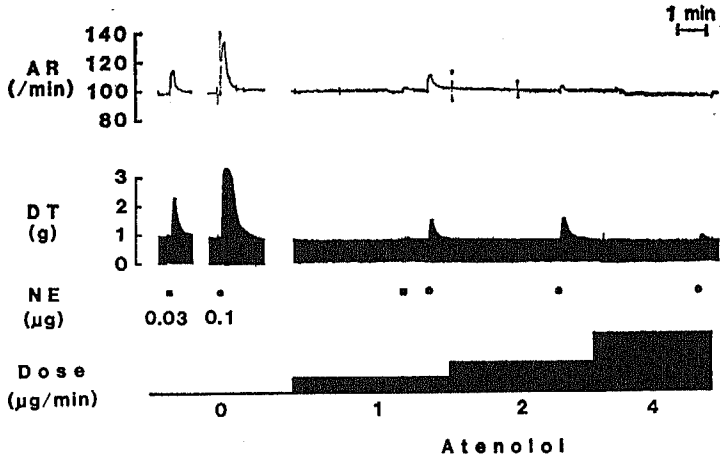



Fig. 7 An experimental tracing of effects of atenolol on chrono- and inotropisms against positive chrono- and inotropic actions of 0.03 μg or 0.1μg of norepinephrine (NE). Solid squares indicate 0.03μg of NE and solid circles 0.1μg of NE. Abbreviations, see Fig. 1.

せるのみで，SACT および DT をほとんど変化させなかった。しかし，2および4μg/min のようにより大量では，有意に SCL および SACT を延長させ，DT を抑制した。Fig. 6 に記録の1例が示されている。さらに，atenolol を注入している間に，norepinephrine を投与し，atenolol の β 遮断作用を確かめた。Fig. 7 に示されているように，1μg/min の atenolol は 0.03μg の norepinephrine の陽性変時および変力作用を完全に遮断しており，2および4μg/min では 0.1μg の norepinephrine の作用をほとんど完全に抑制している。Table 1 および Fig. 11 に6例の結果がまとめてある。

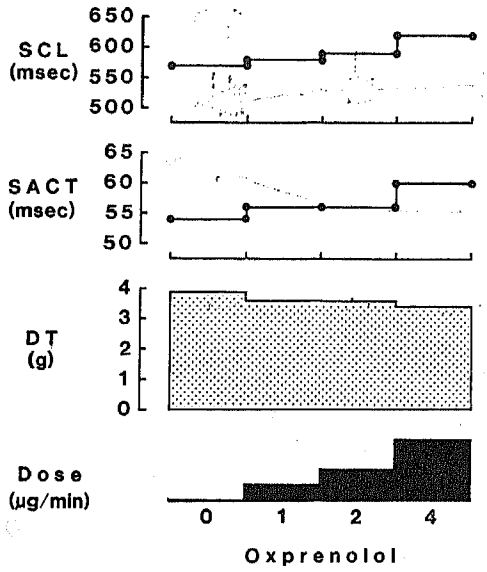



Fig. 8 Effects of 3 different infusion rates of 1, 2 and 4μg/min of oxprenolol on SCL, SACT and DT, in an isolated, blood-perfused canine atrial preparation. Abbreviations, see Fig. 2.

c）Sotalol（1, 2および4μg/min）の効果

Sotalol を 1, 2および4μg/min で持続注入すると，用量依存的に SCL, SACT は延長し，DT は低下した。Sotalol は atenolol とほとんど同様の効果を示した。Table 1 および Fig. 11 に6例の結果を示してある。

d）Oxprenolol（1, 2および4μg/min）の効果

Fig. 11 に示すように oxprenolol（1, 2および4μg/min）は，SCL を延長させる傾向にあったが，有意ではなく，SACT も 4μg/min ときのみ有意に延長した。しかし，DT は 1μg/min の用量より有意に減少した。Fig. 8 に典型例の模式図を示してある。用量依存的な陽性変時および変力作用を示した標本は1例もなかった。5例の結果を Table 1 および Fig. 11 に示してある。

e）Carteolol（0.1, 0.2 および 0.4μg/min）の効果

Carteolol は他の β 遮断剤で用いた量の1/10の量を使用した。0.1, 0.2および 0.4μg/min の carteolol を持続注入すると，SCL, SACT および DT いずれも有意な変化を示さなかった。Chiba[25] は同じ摘出

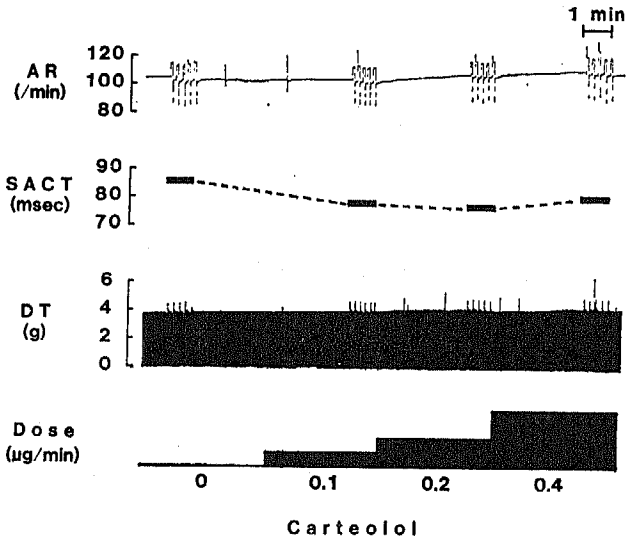



Fig. 9 An experimental tracing of effects of an infusion of carteolol at rates of 0.1, 0.2 and 0.4μg/min on AR, SACT and DT, in an isolated, blood-perfused atrial preparation of the dog. In this case, carteolol produced slight positive chrono-, dromo- and inotropic actions.

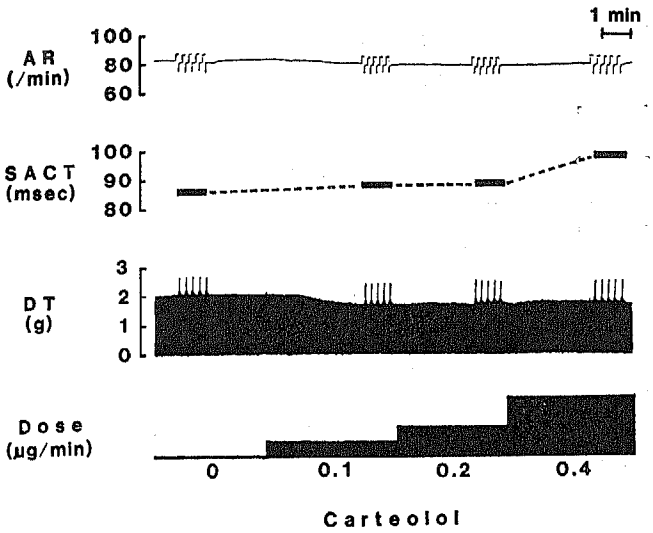



Fig. 10 An experimental tracing of effects of an infusion of carteolol at rates of 0.1, 0.2 and 0.4μg/min on AR, SACT and DT, in an isolated, blood-perfused atrial preparation of the dog. In this case, carteolol produced slight a negative chrono- and a rather marked negative inotropic action accompanied by a negative dromotropic one. Abbreviations, see Fig. 1.

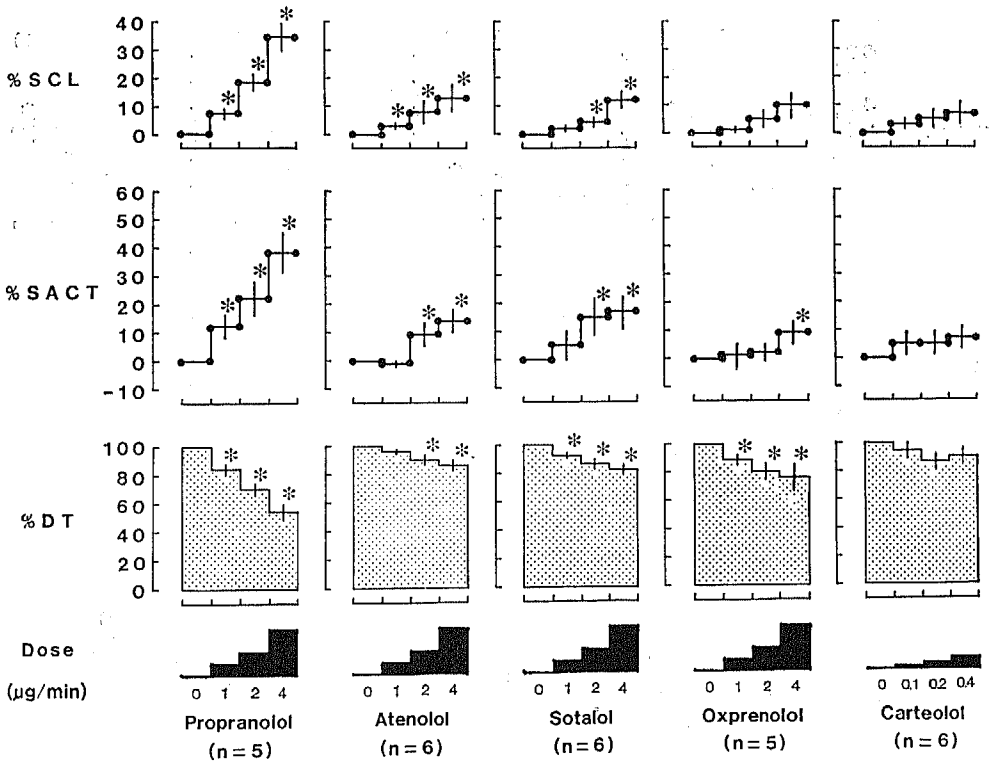



Fig. 11 Summarized data of the effects of increasing doses of propranolol, atenolol, sotalol, oxprenolol and carteolol on SCL, SACT and DT in % changes in isolated and blood-perfused dog atria. Vertical lines represent the standard errors of the means. Abbreviations, see Fig. 2. Statistical significance of differences from the control, $^{*}p<0.05$.

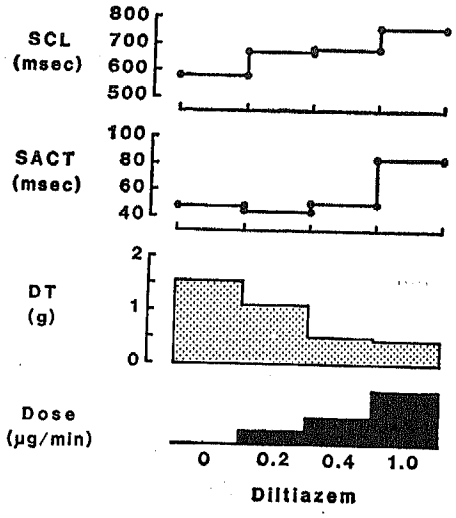



Fig. 12 Effects of 3 different infusion rates of 0.2, 0.4 and 1.0μg/min of diltiazem on SCL, SACT and DT, in an isolated, blood-perfused canine atrial preparation. Abbreviations, see Fig. 2.

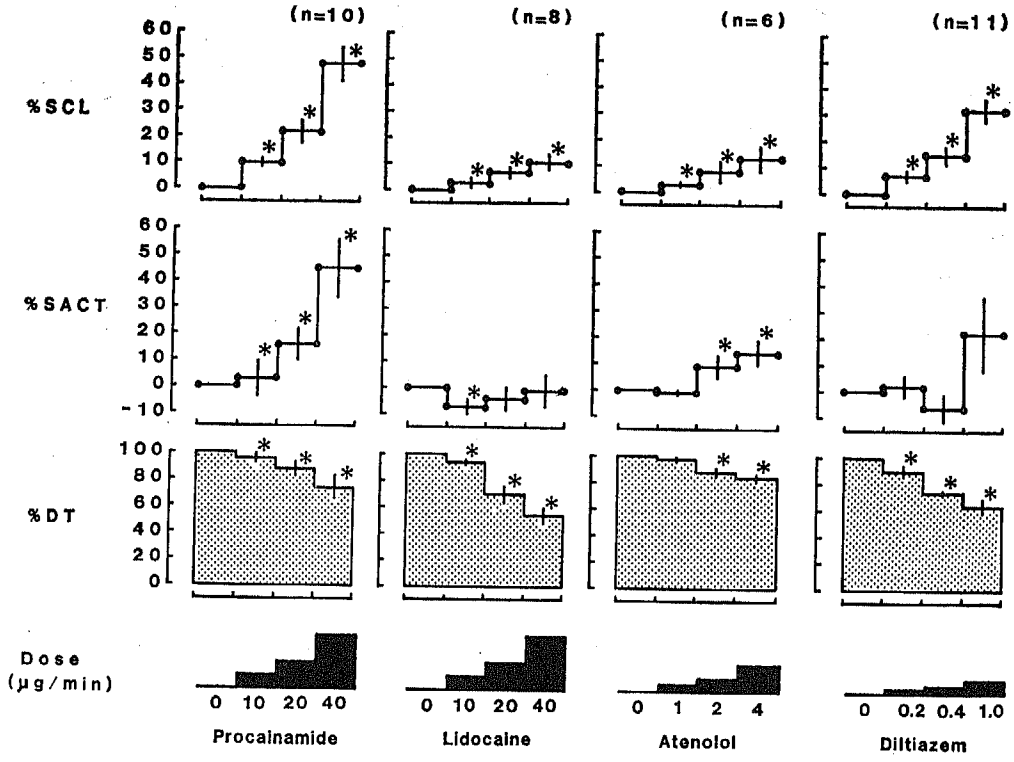



Fig. 13 Summarized data of the effects of increasing doses of procainamide (class I a), lidocaine (class I b), atenolol (class II) and diltiazem (class IV) on SCL, SACT and DT in % changes in isolated and blood-perfused dog atria. Vertical lines represent the standard errors of the means. Abbreviations, see Fig. 2. Statistical significance of differences from the control, $^{*}p<0.05$.

Table 1 Effects of procainamide, quinidine, disopyramide, lidocaine, propranolol, atenolol, sotalol, oxprenolol, carteolol and diltiazem on sinus cycle length (SCL), sinoatrial conduction time (SACT) and developed tension (DT) in isolated and blood-perfused atrial preparations

| | | Dose (μg/min) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Control | 10 | 20 | 40 |
| Procainamide (n=10) | SCL (msec) | 621±29 | 683±33* | 771±42* | 923±61* |
| | SACT (msec) | 68± 6 | 71±7* | 79±8* | 96±9* |
| | DT (g) | 2.6±0.5 | 2.5±0.5* | 2.3±0.4* | 2.1±0.4* |
| | | control | 10 | 20 | 40 |
| Quinidine (n=11−14) | SCL (msec) | 647±29 | 735±39* | 826±53* | 1018±74* |
| | SACT (msec) | 73± 9 | 81±10* | 102±12* | 111±14* |
| | DT (g) | 2.5±0.5 | 2.4±0.4* | 2.1±0.4* | 1.9±0.5* |
| | | control | 10 | 20 | 40 |
| Disopyramide (n=10) | SCL (msec) | 636±28 | 701±34* | 818±46* | 1010±75* |
| | SACT (msec) | 65± 5 | 70±6* | 89±11* | 121±18* |
| | DT (g) | 2.7±0.5 | 2.6±0.4* | 2.3±0.4* | 1.9±0.4* |
| | | control | 10 | 20 | 40 |
| Lidocaine (n=8) | SCL (msec) | 596±23 | 615±27* | 637±31* | 666±42* |
| | SACT (msec) | 60± 6 | 55±5* | 56±4 | 58±5 |
| | DT (g) | 1.8±0.2 | 1.6±0.2* | 1.3±0.1* | 1.0±0.1* |
| | | control | 1 | 2 | 4 |
| Propranolol (n=5) | SCL (msec) | 612±25 | 656±25* | 720±29* | 819±48* |
| | SACT (msec) | 57± 4 | 63±5* | 69±6* | 81±7* |
| | DT (g) | 2.0±0.3 | 1.7±0.3* | 1.4±0.3* | 1.2±0.3* |
| | | control | 1 | 2 | 4 |
| Atenolol (n=6) | SCL (msec) | 653±26 | 666±23* | 697±30* | 730±34* |
| | SACT (msec) | 59± 9 | 58±9 | 64±10* | 68±12* |
| | DT (g) | 2.0±0.5 | 2.0±0.5 | 1.9±0.5* | 1.8±0.5* |
| | | control | 1 | 2 | 4 |
| Sotalol (n=6) | SCL (msec) | 652±38 | 665±37 | 679±43* | 731±47* |
| | SACT (msec) | 65± 5 | 68±6 | 75±7* | 75±5* |
| | DT (g) | 1.9±0.4 | 1.7±0.3* | 1.6±0.3* | 1.4±0.2* |
| | | control | 1 | 2 | 4 |
| Oxprenolol (n=5) | SCL (msec) | 617±19 | 622±14 | 650±23 | 681±35 |
| | SACT (msec) | 52± 6 | 53±6 | 53±6 | 56±5* |
| | DT (g) | 2.9±0.4 | 2.5±0.4* | 2.3±0.4* | 2.2±0.4* |
| | | control | 0.1 | 0.2 | 0.4 |
| Carteolol (n=6) | SCL (msec) | 628±42 | 649±45 | 659±48 | 670±43 |
| | SACT (msec) | 67± 9 | 70±9 | 70±9 | 71±9 |
| | DT (g) | 2.4±0.6 | 2.1±0.5 | 2.1±0.5 | 2.2±0.6 |
| | | control | 0.2 | 0.4 | 1.0 |
| Diltiazem (n=11) | SCL (msec) | 577±36 | 623±34* | 662±34* | 753±34* |
| | SACT (msec) | 70± 8 | 72±10 | 65±7 | 86±12 |
| | DT (g) | 2.4±0.5 | 2.1±0.5* | 1.8±0.5* | 1.6±0.5* |

Values represent the mean±S.E.M.
Significantly different from control values, *$p<0.05$.

標本で0.3から300μg の carteolol はマイクロシリンジで one shot で投与すると陽性の変時，変力作用を示したと報告しているが，今回の持続注入法による実験では，6例中1例のみに用量依存的な陽性変時，変力作用がみられた。Fig. 9 にこの1例を示してある。0.1 および 0.2μg/min で SACT は短縮し，4μg/min で軽度延長しているが，コントロール値は越えていない。他の5例では，carteolol はほとんど変化を与えないか，もしくは軽度の陰性変時，変力作用を示した。Fig. 10 にこれらのうちの1例を示してある。心房拍数はほとんど変化せず，SACT は 0.4μ/min で延長している。DT は低用量より抑制されているが，用量依存的ではない。Table 1 およびFig. 11 に6例についてまとめてある。

f） 5種のβ遮断剤の効果の比較

Table 1 および Fig. 11 に5種類のβ遮断剤の5から6例についての実験の結果をまとめてある。

変時作用に関しては，propranolol, atenolol および sotalol は用量依存的に SCL を延長させ，propranolol の延長作用は他の2つより強かった。一方，oxprenolol および carteolol では，SCL を延長させる傾向にはあったが，有意な変化ではなかった。

洞房伝導でも変時作用に対しての効果と同じ傾向がみられた。Propranolol, atenolol および sotalol は SACT を用量依存的に延長させたが，oxprenolol は 4μg/min の時のみに延長させ，carteolol は有意に変化させなかった。

一方，変力作用は変時，変伝導作用に対する効果と違った傾向があり，carteolol を除いて，atenolol, sotalol ではその程度は弱かったが，他の4種のβ遮断剤は用量依存的に DT を抑制した。Carteolol は DT を有意に変化させなかった。

6 Diltiazem (0.2, 0.4および 1.0μg/min) の効果

Diltiazem を0.2, 0.4および 1.0μg/min で投与すると，Fig. 13 にまとめてあるように，用量依存的に SCL は延長し，DT は抑制された。しかし，SACT は用量依存的な変化を示さなかった。これらの実験の内の1例を Fig. 12 に示してある。11例中4例に 1.0 μg/min で SACT が著明に延長したが，全体としては 1.0μg/min の時の SACT の変化は有意ではなかった。Table 1 および Fig. 13 に11例についての結果がまとめてある。

7 動注した各種抗不整脈剤の比較

Class Ⅲを除く class Ⅰ～class Ⅳ の代表薬剤の効果を%変化でまとめたのが Fig. 13 である。Class Ⅰa として procainamide を，class Ⅰb として lidocaine を，class Ⅱ として atenolol を，class Ⅳに diltiazem を選んである。Atenolol をβ遮断剤の中から代表として選んだのは，atenolol が心選択性があり，膜安定化作用がほとんどなく，内因性交感神経刺激作用もないからである。

変時作用については，いずれの薬剤も用量依存的に SCL を延長させた。

変伝導作用に関しては，procainamide は SACTを用量依存的に延長させたが，lidocaine は低用量では SACT を有意に短縮させた。Atenolol は低用量では SACT を変化させず，高用量で延長させた。Diltiazem によって SACT は高用量で延長する標本もあったが，全体としては，有意に変化しなかった。

変力作用に関してはすべて用量依存的に DT を低下させた。

また，3つの作用を同時にみると procainamide と atenolol はほぼ変時，変伝導，変力作用の3つが平行して変化しているが，lidocaine は SCL, SACT に比べ DT の変化が強く，diltiazem は SCL と DT の変化に比べ SACT の変化が小さい傾向にあった。

**B 供血犬の頸静脈への各種抗不整脈剤静注の効果**

1 Procainamide (12mg/kg, i. v.) の効果

Procainamide (12mg/kg) を供血犬の外頸静脈より1分間で注入し，その効果を経時的に投与後30分間まで観察した。SACT は投与前，投与後5分，10分，20分および30分に測定した。Fig. 14 はその記録の1例である。投与直後より供血犬の血圧および心拍数は著明に低下し，徐々にコントロール値へ回復している。一方，摘出心房筋の反応は，投与後2～3分後に変化が現れ始めるが，これは供血犬より誘導された血液が灌流回路を経て標本に達するのに要する時間である。心房筋の拍動数は低下し，収縮力は減じているが，徐々に回復している。SACT 値自体はこの図には示されておらず SACT 測定のための電気刺激による変化のみが記録されている。SACT の変化は Fig. 18 にまとめてある。SACT は投与後5分で延長する傾向にあったが，有意な変化ではなかった。12mg/kg の procainamide の静注5例の成績は Table 2 と Fig. 18 に示してある。

2 Disopyramide (2mg/kg, i. v.) の効果

Fig. 15 は 2mg/kg の disopyramide を静注した時の変化を模式図化したものである。Disopyramide

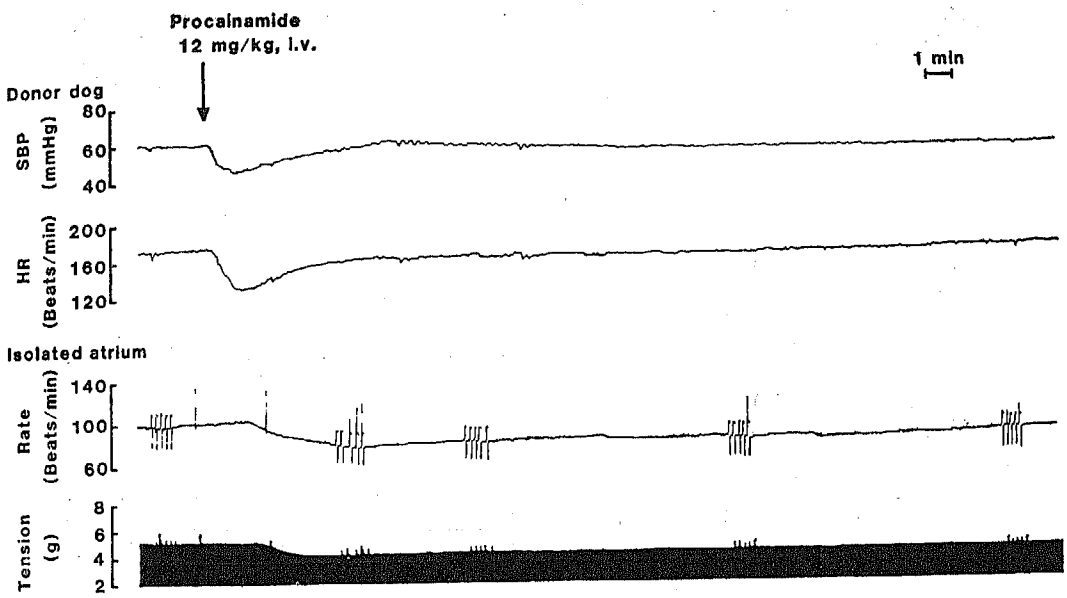



Fig. 14 Representative experimental data of 12mg/kg of procainamide (administered intravenously to the donor dog) on the mean systemic blood pressure (SBP) and heart rate (HR) in the donor dog, and atrial rate and tension in the isolated atrium.

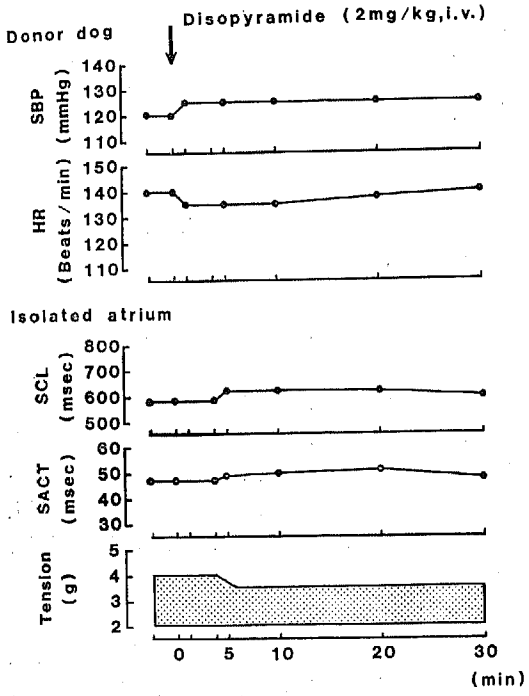



Fig. 15 Effects of 2mg/kg of disopyramide, infused into the jugular vein of the donor dog, on SBP and HR in the donor dog, SCL, SACT and developed tension in the isolated atrium. Abbreviations, see Figs. 2 and 14.

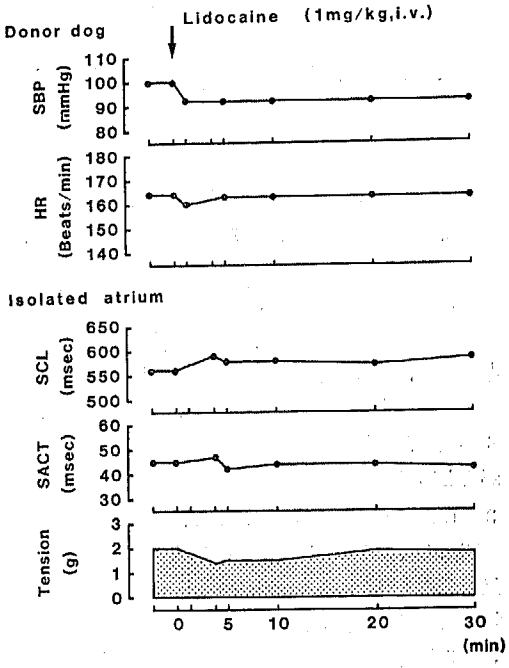



Fig. 16 Effects of 1mg/kg of lidocaine infused into the jugular vein of the donor dog, on SBP and HR in the donor dog, and on SCL, SACT and developed tension in the isolated atrium. Abbreviations, see Figs. 2 and 14.

Table 2 Effects of procainamide, disopyramide, lidocaine and propranolol on systemic blood pressure (SBP) and heart rate (HR) in the donor dogs, and sinus cycle length (SCL), sinoatrial conduction time (SACT) and developed tension (DT) in isolated and blood-perfused atrial preparations

| | | Time (min) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Control | 5 | 10 | 20 | 30 |
| Procainamide 12mg/kg (n=5) | SBP (mmHg) | 92±16 | 84±17* | 88±18 | 88±18 | 89±18 |
| | HR (/min) | 147±10 | 137±10* | 143±10 | 144±10 | 147±10 |
| | SCL (msec) | 632±41 | 678±40* | 661±44 | 657±43 | 654±54 |
| | SACT (msec) | 77±3 | 81±3 | 88±5 | 87±5 | 78±3 |
| | DT (g) | 2.7±1.3 | 1.9±1.0* | 2.1±1.0* | 2.1±1.0* | 2.3±1.2* |
| Disopyramide 2mg/kg (n=5) | SBP (mmHg) | 112±15 | 115±14 | 114±15 | 115±13 | 112±13 |
| | HR (/min) | 133±16 | 122±16* | 123±15* | 127±15* | 130±15* |
| | SCL (msec) | 652±42 | 687±47* | 670±47* | 643±41 | 633±38 |
| | SACT (msec) | 63±8 | 67±7* | 66±8* | 65±7 | 64±8 |
| | DT (g) | 2.9±0.8 | 2.2±0.8* | 2.4±0.8* | 2.6±0.9 | 2.7±1.6 |
| Lidocaine 1mg/kg (n=6) | SBP (mmHg) | 117±14 | 114±14 | 113±12 | 110±11 | 108±11 |
| | HR (/min) | 153±9 | 153±7 | 154±8 | 155±7 | 155±7 |
| | SCL (msec) | 531±20 | 552±20* | 538±20 | 539±23 | 547±23 |
| | SACT (msec) | 49±6 | 51±6 | 50±6 | 50±6 | 53±6 |
| | DT (g) | 3.1±0.8 | 2.3±0.7* | 2.8±0.9* | 2.9±0.9* | 2.7±0.9* |
| Propranolol 0.2mg/kg (n=5) | SBP (mmHg) | 116±11 | 112±11 | 111±11 | 108±7 | 108±12 |
| | HR (/min) | 151±17 | 129±12* | 127±12* | 126±11* | 128±12* |
| | SCL (msec) | 607±48 | 650±63* | 659±65* | 654±66* | 657±64* |
| | SACT (msec) | 62±13 | 70±14* | 73±12* | 70±12* | 70±13* |
| | DT (g) | 2.6±1.1 | 2.3±1.0* | 2.4±1.1* | 2.3±1.1* | 2.1±0.8* |

Values represent the mean ± S.E.M.
Significantly different from control values, *$p<0.05$.

を供血犬に静注すると，供血犬の血圧は有意ではないが上昇する傾向にあった。心拍数は有意に低下し，その変化は30分以上続いたが，漸次回復傾向にあった。一方，摘出心房筋の方は，徐脈（SCL の延長）となり，収縮力の減少（DT の低下）がみられた。SACT は投与後5分，10分で有意に延長した。Disopyramide の効果は供血犬の心拍数を除いてほぼ30分でコントロールへ戻った。Table 2 および Fig. 18 に5例の結果がまとめてある。

3 Lidocaine (1mg/kg, i. v.) の効果

Fig. 16 は lidocaine (1mg/kg) を静注した時の記録である。Lidocaine 投与後，供血犬の血圧および心拍数は有意に変化しなかった。一方，摘出心房筋では3～5分後に軽度ではあるが有意な心房拍数の低下がみられたが，10分後には回復した。また，心房収縮力は明らかに低下し，その効果は30分以上続いた。しかし，SACT に有意な変化はなかった。Table 2 と Fig. 18 に6例についてまとめたものを示してある。

4 Propranolol (0.2mg/kg, i. v.) の効果

Fig. 17 は，propranolol (0.2mg/kg) の静注の反応の典型例である。供血犬の血圧は投与直後はあまり変化せずに徐々に低下する傾向にあり，心拍数は著明に低下し変化は30分以上続いた。摘出心房筋でもやはり心拍数は有意に低下したが供血犬の変化ほどではなかった。収縮力も低下したが30分間までは回復するというよりもむしろ徐々に強くなる傾向にあった。SACT は投与後5分より有意に延長し，これも30分以上続いた。Table 2 および Fig. 18 に5例の結果がまとめてある。

5 静注した4種の薬剤の効果の比較

Fig. 18 および Table 2 は4種の薬剤の臨床的用量での効果をそれぞれ5～6例についてまとめたものである。Procainamide は有意に供血犬の血圧を低下させた。Lidocaine および propranolol では血圧は低下の傾向にあったが，有意ではなく，disopyramide は血圧を上昇させる傾向にあった。供血犬の心拍数は，

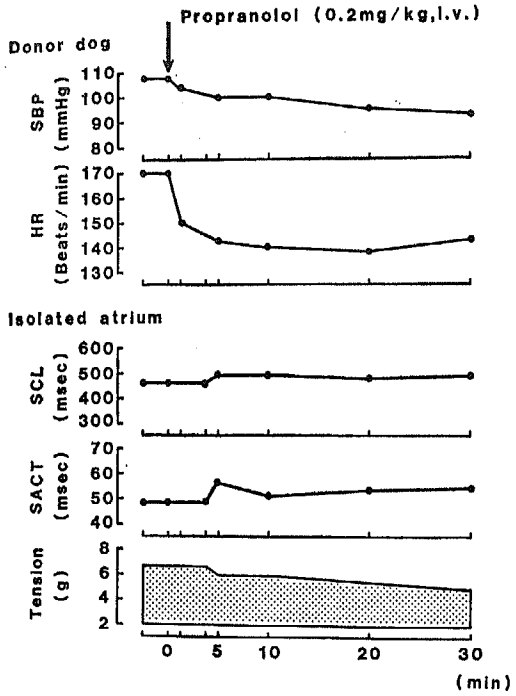
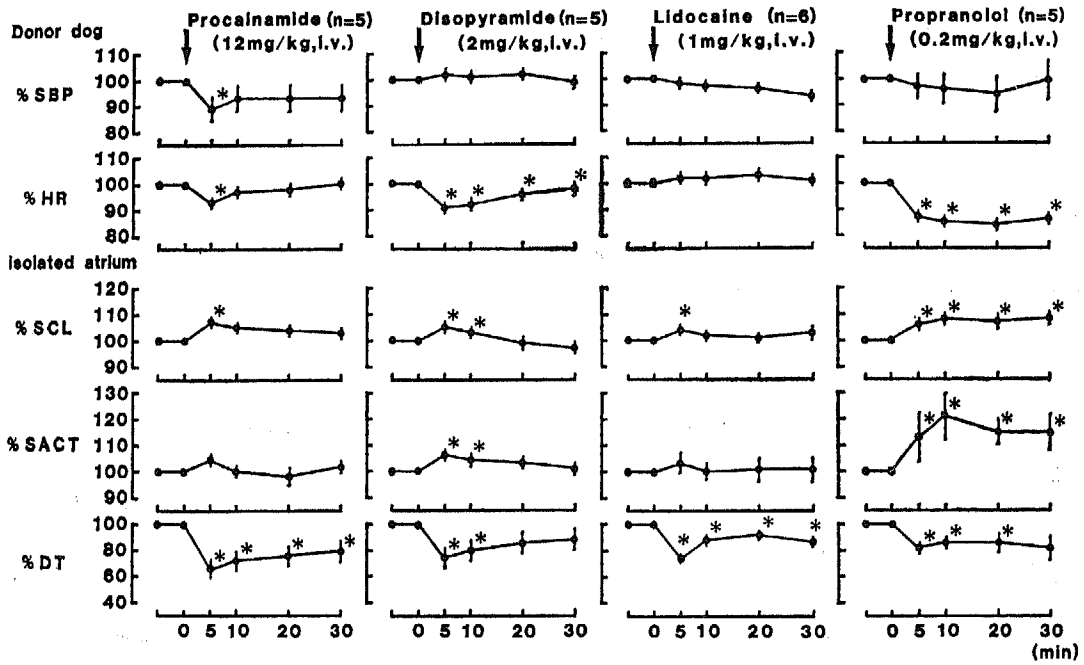



Fig. 17 Effects of 0.2mg/kg of propranolol, infused into the jugular vein of the donor dog, on SBP and HR in the donor dog, and on SCL, SACT and developed tension in the isolated atrium. Abbreviations, see Figs. 2 and 14.

Fig. 18 Summarized data showing the effects of 12mg/kg of procainamide, 2mg/kg of disopyramide, 1mg/kg of lidocaine and 0.2mg /kg of propranolol infused i.v. into the donor dog on SBP and HR in the donor dog, and SCL, SACT and DT in the isolated atrium. Each point represents the mean of % changes for five to six experiments, and vertical lines indicate the standard errors of the means. Statistical significance of differences from the control, *p<0.05. Abbreviations, see Figs. 2 and 14.



propranolol によって著明に低下しかつ持続した。Procainamide および disopyramide も心拍数を有意に低下させたが，30分間で回復した。Lidocaine は心拍数をほとんど変化させずかえって上昇させる傾向にあった。一方，摘出心房筋では，すべての薬剤が SCL を有意に延長させ，その程度もほとんど変わりがなかったが，propranolol の効果は30分以上も持続した。心房収縮力に及ぼす各薬剤の抑制効果はほぼ同程度であった。SACT に関しては，disopyramide および propranolol は有意に SACT を延長させ，procainamide および lidocaine は SACT に有意な変化を与えなかった。

## Ⅳ 考　　察

現在，心筋細胞に対する電気生理学的作用により，抗不整脈剤は class Ⅰ～Ⅳ の4種類に分類されている[20)21)]。そこでこの分類に従い，各種抗不整脈剤の SACT に対する作用を検討した。

### A Class Ⅰ の SACT に対する作用

#### 1 Class Ⅰa の SACT に対する作用

Class Ⅰは，心筋細胞膜の fast Na channel を抑制する作用をもつもので，そのなかで細胞活動電位持続時間を延長させるものが class Ⅰa とされる[21)]。本研究では，procainamide, quinidine および disopyramide を用いた。これらの薬は，fast Na channel を抑制することにより，心房，心室筋およびプルキニエ線維の活動電位の立上がり速度（Vmax）を抑制し，それらの部位の伝導時間を延長させることが知られている[26)27)]。しかし，ウサギの洞結節細胞の実験では，West と Amory[28)] は，洞結節細胞の活動電位の立上がり速度は，quinidine によってほとんど影響されないと報告し，Senami と Irisawa[29)] は，大量の procainamide（0.1mg/ml）でやっとウサギの洞結節細胞の立上がり速度が抑制されたと報告している。つまり class Ⅰa の薬剤は，洞結節細胞の立上がり速度にはあまり影響を与えないように思われている。しかし，洞結節は最も早い自動能をもつ dominant pacemaker とそれを囲む subsidiary pacemaker によって構成されており，Lipsius と Vassale[30)31)] はモルモットの subsidiary pacemaker の脱分極には fast channel と slow channel の2つの channel が関与し，dominant pacemaker よりの刺激によって興奮する場合，fast channel を介して脱分極すると報告している。洞結節から crista terminalis までがいわゆる perinodal fiber と呼ばれ，この電気生理学的特徴はちょうど洞結節細胞と心房筋細胞の中間の性質をもっている[32)]。洞房伝導は洞結節内の dominant pacemaker より発生した興奮が subsidiary pacemaker 続いて perinodal zone を経て，crista terminalis に達するまでの間を意味しているのだから，これらを構成する細胞の脱分極には fast channel がかなり関与していることが考えられる。伝導速度はおもに活動電位の立上がり速度によって決まるとされ，class Ⅰa のように fast Na channel を抑制する薬物は，立上がり速度をおさえ，洞房伝導を抑制することが予想され，実際今回の実験では，これらの薬剤が SACT を用量依存的に延長させることが示された。

微小電極法を使ったウサギの摘出心房標本の実験において，Yamaguchi と Mandel[15)] は procainamide（$1.1\times10^{-4}$M）が，Katoh ら[16)] は disopyramide（$10^{-4}$M までの濃度）が，SCL を延長させたが，SACT は有意に変化させなかったと報告している。今回の実験においても，10μg/min で持続注入された procainamide および disopyramide によって SCL のみ延長し，SACT は有意に変化しなかったので，彼らとの結果の相違は，動物の種類や実験方法の違いに加えて，用いた用量の違いで説明できるかもしれない。

一方，ヒトにおける *in vivo* の研究では，quinidine に関しての報告は見当たらないが，procainamide は SACT を短縮するか[3)4)]，ほとんど影響を与えないとされ[5)]，disopyramide は SACT を有意に変化させない[6)-8)]と報告されている。そこで今回の実験では臨床的に用いられる量を供血犬に静注し，右心房標本の SACT に対する効果をみた。臨床的には比較的高用量の 12mg/kg[3)] の procainamide は右心房標本の SACT を有意に変化させなかったが，2mg/kg[6)-8)] の disopyramide は SACT を有意に延長させた。今回の実験は摘出標本における作用をみているので，心臓外の因子，とくに中枢性の自律神経系の影響はまったくないと考えられ，薬剤の心臓に対する直接作用をみることができる。一方，*in vivo* の研究では，薬の自律神経に対する間接作用も同時に働くため，反応は複雑である。Procainamide および disopyramide は抗コリン作用をもっていることが知られており[16)23)33)]，Kobayashi ら[34)]はこの作用が SACT を短縮させることをすでに報告している。また，ヒトの移植心の研究で，2mg/kg の disopyramide によって，心臓を移植される側に残された正常に神経支配を受けている心

房は頻脈傾向になり，SACT はほんど変化しなかったのに対して，神経支配を受けてない移植心は，徐脈傾向となり，SACT は有意にこそ変化しなかったが，神経支配を受けている心房に比べて延長傾向にあったと報告されている[8]。つまり，ヒトにおいては，procainamide は SACT を延長させようとする直接作用が弱いため，抗コリン作用が強くでて，SACT を短縮させる傾向となり，disopyramide は直接作用が強いため，抗コリン作用との相互作用でほとんど SACT が変化しないものと考えられる。

2　Class Ⅰb の SACT に対する作用

Lidocaine は，活動電位の Na channel を抑制し，class Ⅰに属するが，class Ⅰa の抗不整脈剤と違い，プルキニエ線維の活動電位持続時間を短縮し，心房筋にはほとんど作用しないとされ，class Ⅰb として別に分類される[21]。今回の実験で，lidocaine は，SCL を延長させ，DT を抑制したが，class Ⅰa の不整脈剤と違い，低用量では SACT をむしろ有意に短縮させた。高用量の lidocaine では SACT は延長傾向にあったが，コントロール値を越えることはなく，有意な延長ではなかった。微小電極法を用いたウサギの摘出標本の実験で，$1\times10^{-4}$M の lidocaine は，SCL を延長させるが，SACT を短縮させ，特に逆行性伝導を短くすると報告されており[15)17]，今回の実験結果と一致する。Lidocaine は procainamide などの class Ⅰa の薬剤と違い，心房筋や洞結節に対する作用は弱く，$1\times10^{-5}$M (2.3μg/ml) では心房筋よび洞結節細胞の活動電位を変化させず，$5\times10^{-5}$M～$1\times10^{-4}$M (4.6 μg/ml～23μg/ml)で Vmax を低下させ，SCL を延長するといわれている[35)-37]。イヌのプルキニエ線維において，$1\times10^{-5}$M のlidocaine は Vmax を速くし活動電位持続時間を短くするとされ[38]，低濃度の lidocaine (1.25mg/kg) は短い連結期の期外収縮の伝導速度を速くする (super normal conduction) と報告されている[39]。しかし，lidocaine が，心房筋や洞結節細胞の Vmax を速くし，活動電位持続時間を短くするという報告はなく，また CAP 法による電気刺激も自発周期より8～10拍速いのみであり，短い連結期の期外収縮となるとは考えにくいので，プルキニエ線維における super normal conduction の説明では SACT の短縮は説明できず，なぜ SACT が lidocaine で短縮したのか今後さらに研究が必要である。

臨床的には one shot の静注として1～2 mg/kg の量の lidocaine が用いられ，今回の実験では 1mg/kg の lidocaine を1分間で供血犬に静注した。供血犬の血圧，心拍数は変化しなかった。右心房筋においては，陰性変時，変力作用がみられたが，SACT に有意な変化は認められなかった。Dhingra ら[9]は洞結節機能の正常な群と異常な群に分け，lidocaine を 1mg/kg 静注後，2～4 mg/min で持続点滴した。SACT は洞結節機能正常群では変化せず，異常群では僅かであるが，有意に延長しており，病的洞結節においては，lidocaine の常用量でも高用量を用いた時におこる作用がでる可能性を示唆している。今回の実験では，正常なイヌを用いており，Dhingra らの研究の正常群と一致する。

**B　Class Ⅱ：各種β遮断剤の SACT に対する作用**

Class Ⅱ は交感神経β受容体遮断剤であるが[21]，ひとくちにβ遮断剤といっても，そのβ受容体遮断作用のほかに，膜安定化作用 (membrane stabilizing action；MSA)，内因性交感神経刺激作用 (intrinsic sympathomimetic action；ISA)，心臓選択性など異なった作用をもっているため[40)41]，それぞれ違った特徴のある5種類のβ遮断剤 (propranolol, atenolol, sotalol, oxprenolol および carteolol) を用いて SACT に対する効果の差を検討した。

今回の実験では，以下のことが示された。ISA がなく MSA をもつ[42] propranolol ばかりでなく，ISA も MSA ももたないとされる[43)-45] atenolol および sotalol も SACT を延長させた。これら3つの薬剤は用量依存的に SCL を延長させ，DT を抑制した。ISA，MSA をともにもつ[46)47] oxprenolol は SCL を有意に変化させなかったが，高用量で SACT を延長させ，DT を用量依存的に低下させた。一方，MSA はないが，強力な ISA のある carteolol[25)48] は SACT を含めこれら3つのパラメーターを有意に変化させなかった。

β遮断剤の効果は，β受容体遮断作用による特異的作用と，ISA，MSA のような非特異的作用の2つから成り立っている[49]。β受容体刺激作用は洞房伝導を速めるといわれており[50]，β受容体遮断作用が洞房伝導を遅くし，またβ遮断剤の ISA が洞房伝導を短縮することが予想される。今回の実験では摘出標本における変化をみているので，中枢神経系よりの影響は完全に無視できるが，摘出右心房筋に存在する交感神経末端内の，または標本を灌流する供血犬の血液内 catecholamine の作用をブロックすることによる洞房伝

導の変化は除外できないのかもしれない。しかしこの可能性は少ないと考えられる。というのは，atenolol の実験において，Fig. 7 に示すように norepinephrine の陽性変時，変力作用を完全に遮断する 1μg/min の atenolol は SACT を有意に変化させていない。つまり β 遮断による SACT の延長は β 受容体遮断作用のみによっておきているとは考えにくいのである。したがって右心房筋における SACT の変化はおそらく β 受容体遮断作用というよりも，β 遮断剤のもつ ISA，MSA のような非特異的作用によると考えられる。

MSA とは，fast Na channel を抑制する class I の抗不整脈剤の作用のことであり，class I の抗不整脈剤のところで述べたように，β 遮断剤の MSA により洞房伝導が抑制されることは充分考えられる。本実験では強い MSA をもつ propranolol ばかりでなく，MSA がないとされる atenolol と sotalol も SACT を用量依存的に延長しているが，前述したようにやはりこの延長は β 遮断作用というよりは β 遮断剤のもつ非特異的作用によるものと考えられる。なぜならば，atenolol および sotalol は MSA はないとされているが，微小電極法を用いた動物実験で，これら2つの β 遮断剤がかなり高濃度では活動電位の立上がりをおさえることが示されており[44)45)51)52)]，また Chiba ら[19)]は，摘出右心房筋の norepinephrine の反応に関して，直接洞結節動脈へ注入した場合（perfusion）の反応は血液槽内へ投与した場合（superfusion）に比べて100-300倍も反応が大きかったと報告しているので，微小電極法の実験ではすべて superfusion によって薬物を投与していることを考えると，直接洞結節動脈へ持続注入することにより，より少ない量で atenolol や sotalol の MSA が出現したと考えざるを得ないからである。Carteolol も高濃度，高用量では MSA を発揮するとされているが[25)48)53)]，oxprenolol とともに SACT を延長させなかったのは，やはり ISA が同時に作用したためであろう。

β 受容体遮断作用の強さに関しては，propranolol, atenolol, oxprenolol はほぼ同程度の強さをもつとされ[40)]，Hashimoto ら[54)55)]は，血液灌流右心房筋において propranolol, sotalol, carteolol の β 受容体遮断作用の強さをすでに発表しているので，これらを合わせて考えると，propranolol に対する β 受容体遮断作用の相対的強さは propranolol の potency を1とすると，carteolol (20)≫propranolol (1)＝atenolol (1)＝oxprenolol (1)＞sotalol (1/3) となる。つまり 2μg/min の propranolol, atenolol および oxprenolol, 4μg/min の sotalol, 0.1μg/min の carteolol が大体同程度の β 受容体遮断作用をもつと考えられ，これらの量で SACT に対する陰性変伝導作用の強さをみると，propranolol＞atenolol＝sotalol≫oxprenolol＝carteolol の順となる。以上より，イヌ血液灌流標本において β 遮断剤の MSA により洞房伝導は延長し，ISA がこれに拮抗することが示された。

臨床的には，静注される β 遮断剤として，propranolol が頻用され，SACT に関しても propranolol を使った報告が多い。Narula らおよび共同研究者達[10)11)]は，洞機能不全のあるなしにかかわらず 0.1mg/kg の propranolol が SCL は延長させるが，SACT には影響を与えないとしているのに対して，Strauss ら[12)]は，洞機能不全の患者において，0.1mg/kg の propranolol によって SACT が延長したと報告している。今回の実験では，0.2mg/kg の propranolol によって摘出標本の SACT は有意に延長した。Propranolol の 0.2mg/kg という量は β 受容体遮断作用はあるが，MSA はほとんどないとされている[56)]。しかし Clark[57)]によれば，このように1分という速い注入速度では投与初期には MSA を発揮する量になる可能性があるとされ，SACT の延長はやはり MSA によるものと考えられる。臨床研究において，propranolol の効果が一定しないのは，ひとつには洞機能不全患者のスペクトラムが広いために，propranolol に対する洞結節の感受性の違いがあり，今回の実験のように propranolol の MSA の作用が普段ならでないのが出現した可能性と，洞機能を交感神経系の緊張によって補っている場合[58)]，β 受容体遮断作用によって SACT が延長すると考えられる。いずれにせよ，propranolol は洞機能不全の患者には注意して使用すべきであることが示唆されたものと考えられる。

### C Class III 抗不整脈剤の SACT に対する作用

Class III は fast Na channel に影響することなく，細胞活動電位持続時間を延長させる作用をもつものである[21)]。Sotalol は β 遮断剤であるが，この class III 作用を合わせもつことが知られている[44)45)]。本実験においては，sotalol は SACT を延長させ，それが MSA によると考えられることはすでに説明した。Sotalol はこの MSA が出現するより低い濃度で class III の作用をもつとされるので[44)]，class III 作用が SACT にいかに影響するか確定できないが，class III 作用の

ない atenolol と同じ結果であることより，class Ⅲ 作用は SACT に余り影響しないのではないかということが示唆された。しかしながら，class Ⅲの薬剤の SACT に及ぼす作用については β 遮断作用のない薬物を使用してその効果を確認する必要があろう。

**D Class Ⅳ：Ca 拮抗剤の SACT に対する作用**

Class Ⅳは，心筋細胞膜の slow channel を抑制するいわゆる Ca 拮抗剤であり[21]，本実験では diltiazem を用いた。Diltiazem は，用量依存的な陰性変時，変力作用を示した。しかし，洞房伝導は低用量で，ほとんど変化せず，高用量でも11例中4例が突然延長したが，全体として有意な変化ではなかった。他の実験でも diltiazem は洞房伝導を変化させないと報告されている[13][14]。この高用量での突然の SACT の延長には幾つかの理由が考えられる。ひとつは，電気刺激による洞結節の自動能の抑制があるが，先にも述べたように，回復後周期が基本周期とほとんど変化なかったので考え難い。また，ペースメーカー移動の問題がある。Ca の変化によってペースメーカーが移動することは良く知られており[59)-61]，これにより SACT が見かけ上延長したのかも知れない。また，高濃度の Ca 拮抗剤は fast Na channel を抑制するといわれ[14]，class Ⅰa のときと同じ機序で SACT が延長した可能性も除外できないはずである。

## Ⅴ 結　　語

血液灌流摘出イヌ心房筋標本を使用し，各種抗不整脈剤の洞房伝導時間（SACT）に対する直接作用を検討し，以下の結論を得た。

1 Class Ⅰa の procainamide, quinidine および disopyramide は SACT を用量依存的に延長させたが，class Ⅰb の lidocaine は低用量で SACT を短縮させた。

2 Class Ⅱ の β 受容体遮断剤は，その膜安定化作用により SACT を延長させ，内因性交感神経刺激作用が，これに拮抗した。つまり内因性交感神経刺激作用をもつ β 遮断剤は SACT を変化させなかった。

3 Class Ⅲ として sotalol を使用したが，SACT に対する作用はほとんどないようであった。

4 Class Ⅳ の Ca 拮抗剤である diltiazem は SACT を有意に変化させなかった。

5 臨床で用いられる用量での SACT に対する直接作用を検討した。SACT は procainamide および lidocaine の治療量で変化せず，disopyramide および propranolol の治療量で有意に延長した。

以上，洞房伝導には，Ca channel よりは Na channel のほうが強く関与している可能性が示唆された。

なお，本論文の要旨は，第56回薬理学総会（1983年3月），第57回薬理学総会（1984年3月）および第8回国際薬理学会（1984年7月，ロンドン）において発表した。

稿を終わるにあたり，御指導，御校閲を賜りました古田精市教授に深甚なる謝意を表します。同時に本研究に際し，御教示，御指導くださいました千葉茂俊教授ならびに小林三世治講師（現飯田市立病院）を始めとする薬理学教室の諸兄に深く感謝致します。

## 文　　献

1) Strauss, H. C., Saroff, A. L., Bigger, J. T., Jr. and Giardina, E. G. V. : Premature atrial stimulation as a key to the understanding of sinoatrial conduction in man. Circulation, 47 : 86-93, 1973

2) Narula, O. S., Shantha, N., Vasquez, M., Towne, W. D. and Linhart, J. W. : A new method for measurement of sinoatrial conduction time. Circulation, 58 : 706-714, 1978

3) Wyse, D. G., McAnulty, J. H. and Rahimtoola, S. H. : Influence of plasma drug level and the presence of conduction disease on the electrophysiologic effects of procainamide. Am J Cardiol, 43 : 619-626, 1979

4) Goldberg, D., Reiffel, J. A., Davis, J. C., Gang, E., Livelli, F. and Bigger, J. T., Jr. : Electrophysiologic effects of procainamide on sinus function in patients with and without sinus node disease. Am Heart J, 103 : 75-79, 1982

5) Leier, C. V., Johnson, T. M., Hashimoto, H. and Schaal, S. F. : Effects of commonly used cardioactive drugs on atrial and sinoatrial conduction in man. J Cardiovasc Pharmacol, 2 : 553-566, 1980

6) Strauss, H. C., Scheinman, M. M., Evans, G. T., Bashore, T. and Wallace, A. G. : Electrophysiologic effects of disopyramide (D) in patients with sinus node function (SND). Circulation, 54 (Suppl. 2) : 17, 1976

7) LaBarre, A., Strauss, H. C., Scheinman, M. M., Evans, G. T., Bashore, T., Tiedeman, J. S. and Wallace, A. G. : Electrophysiologic effects of disopyramide phosphate on sinus node function in patients with sinus node dysfunction. Circulation, 59 : 226-235, 1979

8) Bexton, R. S., Hellestrand, K. J., Cory-Pearce, R., Spurrell, R. A. J., English, T. A. H. and Camm, A. J. : The direct electrophysiologic effects of disopyramide phosphate in the transplanted human heart. Circulation, 67 : 38-45, 1983

9) Dhingra, R. C., Deedwania, P. C., Cummings, J. M., Amat-Y-Leon, F., Wu, D., Denes, P. and Rosen, K. M. : Electrophysiologic effects of lidocaine on sinus node and atrium in patients with and without sinoatrial dysfunction. Circulation, 57 : 448-454, 1978

10) Narula, O. S., Vasquez, M., Shanth, N., Chuquimia, R., Towne, W. D. and Linhart, J. W. : Effect of propranolol on normal and abnormal sinus node function. In : Bonke, F. I. M. (ed.), The Sinus Node : Structure, Function and Clinical Relevance, pp. 112-128, Martinus Nijhoff Medical Division, The Hague, 1978

11) Vasquez, M., Chuquimia, R., Shantha, N., Khan, M. and Narula, O. S. : Clinical electrophysiological effects of propranolol on normal sinus node function. Br Heart J, 41 : 709-715, 1979

12) Strauss, H. C., Gilbert, M., Svenson, R. H., Miller, H. C. and Wallace, A. G. : Electrophysiologic effects of propranolol on sinus node function in patients with sinus node dysfunction. Circulation, 54 : 452-459, 1976

13) 中谷晴昭，菅野盛夫，神田孝一，尾山洋太郎：正常麻酔犬の洞房結節機能におよぼす $Ca^{2+}$ チャンネル遮断薬の影響．日薬理誌，76 : 697-707, 1980

14) Seipel, L. and Breithardt, G. : Electrophysiological actions of calcium antagonists in the heart. Cardiology, 69 (Suppl. 1) : 105-116, 1982

15) Yamaguchi, I. and Mandel, W. J. : Studies on the effect of drugs on sinus node-atrial conduction. In : Wellens, H. J. J., Lie, K. I. and Janse, M. J. (ed.), The Conduction System of the Heart : Structure, Function and Clinical Implications, pp. 238-248, Lea and Febiger, Philadelphia, 1976

16) Katoh, T., Karagueuzian, H. S., Jordan, J. and Mandel, W. J. : The cellular electrophysiologic mechanisms of the dual actions of disopyramide on rabbit sinus node function. Circulation, 66 : 1216-1224, 1982

17) Jordan, J. L., Yamaguchi, I. and Mandel, W. J. : Function and dysfunction of the sinus node: clinical studies in the evaluation of sinus node function. In : Bonke, F. I. M. (ed.), The Sinus Node : Structure, Function and Clinical Relevance, pp. 3-22, Martinus Nijhoff Medical Division, The Hague, 1978

18) Chiba, S., Kimura, T. and Hashimoto, K. : Muscarinic suppression of the nicotinic action of acetylcholine on the isolated, blood-perfused atrium of the dog. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 289 : 315-325, 1975

19) Chiba, S., Yabuuchi, Y. and Hashimoto, K. : Comparison of the effects of norepinephrine and acetylcholine between intraarterial and extravascular administration of the isolated, blood-perfused canine atrium. Jpn J Pharmacol, 25 : 433-439, 1975

20) Vaughan Williams, E. M. : Classification of antiarrhythmic drugs. J Pharmacol Ther, 1:115-138, 1975

21) Singh, B. N. and Nadamanee, K. : The electrophysiological classification of antiarrhythmic drugs. In : Coltart, J. and Jewitt, D. E. (ed.), Recent Developments, in Cardiovascular Drugs, pp. 59-77, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1982

22) Kobayashi, M., Godin, D. and Nadeau, R. : Sinus node responses to perfusion pressure cha-

nges, ischaemia and hypothermia in the isolated blood-perfused dog atrium. Cardiovasc Res, 19 : 20-26, 1984

23) Chiba, S. : Effects of quinidine, procainamide, lidocaine and phenytoin on inotropic responses to acetylcholine and norepinephrine. Jpn J Pharmacol, 26 : 276-278, 1976

24) Watanabe, H. and Chida, S. : Cardiovascular effects of quinidine and procainamide on intact dogs and isolated cross-perfused canine atria. J Cardiovasc Pharmacol, 4 : 226-231, 1982

25) Chiba, S. : The inotropic and chronotropic responses of isolated canine atrium to 5-(3-tert.-butylamino-2-hydroxy) propoxy-3, 4-dihydrocarbostyril hydrochloride (Carteolol). Arzneim Forsch Drug Res, 29 : 895-897, 1979

26) Hoffman, B.F., Rosen, M.R. and Wit, A.L. : Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. VII. Cardiac effects of quinidine and procaine amide. B. Am Heart J, 90 : 117-122, 1975

27) Heel, R.C., Brogden, R.N., Speight, T.M. and Avery, G.S. : Disopyramide : A review of its pharmacological properties and therapeutic use in treating cardiac arrhythmias. Drugs, 15 : 331-368, 1978

28) West, T.C. and Amory, D.W. : Single fiber recording of the effects of quinidine at atrial and pacemaker sites in the isolated right atrium of the rabbit. J Pharmacol Exp Ther, 130: 183-193, 1960

29) Senami, M. and Irisawa, H. : Effect of procaine amide on the membrane currents of the sino-atrial node cells of rabbits. Jpn J Physiol, 31 : 225-236, 1981

30) Lipsius, S.L. and Vassalle, M. : Dual excitatory channels in the sinus node. J Mol Cell Cardiol, 10 : 753-767, 1978

31) Lipsius, S.L. and Vassalle, M. : Characterization of a two-component upstroke in the sinus node subsidiary pacemakers. In : Bonke, F.I.M. (ed.), The Sinus Node : Structure, Function and Clinical Relevance, pp.233-244, Martinus Nijhoff Medical Division, The Hague, 1981

32) Strauss, H.C. and Bigger, J.T., Jr. : Electrophysiological properties of the rabbit sinoatrial perinodal fibers. Circ Res, 31 : 490-506, 1972

33) Bigger, J.T., Jr. and Hoffman, B.F. : Antiarrhythmic drugs. In : Gilman, A.G., Goodman, L.S. and Gilman, A. (ed.), The Pharmacological Basis of Therapeutics, 5th ed., pp.761-792, Macmilan Publishing CO., INC., New York, 1980

34) Kobayashi, M., Godin, D. and Nadeau, R. : Adrenergic cholinergic influences on sinoatrial conduction time in the isolated dog atrium. Can Fed Biol Soc, 24 : 203, 1981

35) Mandel, W.J. and Bigger, J.T., Jr. : Effects of lidocaine on sinoatrial node and atrial fibers. Am J Cardiol, 25 : 113-114, 1970

36) Mandel, W.J. and Bigger, J.T., Jr. : Electrophysiologic effects of lidocaine on isolated canine and atrial tissue. J Pharmacol Exp Ther, 178 : 81-93, 1971

37) Illanes, A., Betancourt, O.J. and Dresel, P.E. : Effects of lidocaine in rabbit atria. Can J Physiol Pharmacol, 56 : 175-179, 1978

38) Bigger, J.T., Jr. and Mandel, W.J. : Effect of lidocaine on conduction in canine Purkinje fibers and at the ventricular muscle-Purkinje fiber junction. J Pharmacol Exp Ther, 172 : 239-254, 1970

39) Carson, D.L. and Dresel, P.E. : Effects of lidocaine on conduction of extrasystoles in the normal canine heart. J Cardiovasc Pharmacol, 3 : 924-935, 1981

40) Frishman, W. : Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 1. Pharmacodynamic and Pharmacokinetic properties. Am Heart J, 97 : 663-670, 1979

41) Frishman, W. and Silverman, R. : Clinical pharmacology of the new beta adrenergic blocking drugs. Part 2. Physiology and metabolic effects. Am Heart J, 97 : 797-807, 1979

42) Pitt, W.A. and Cox, A.R. : The effects of the $\beta$-adrenergic antagonist propranolol on rabbit

atrial cells with the use of the ultramicroelectrode technique. Am Heart J, 76 : 168-172, 1968

43) Barrett, A. M. : The pharmacology of atenolol. Postgrad Med J, 53 (Suppl. 3) : 58-64, 1977

44) Singh, B. N. and Vaughan Williams, E. M. : A third class of anti-arrhythmic action. Effects on atrial and ventricular intracellular potentials, and other pharmacological actions on cardiac muscle, of MJ 1999 and AH 3474. Br J Pharmacol, 39 : 675-687, 1970

45) Strauss, H. C., Bigger, J. T., Jr. and Hoffman, B. F. : Electrophysiological and beta-receptor blocking effects of MJ 1999 on dog and rabbit cardiac tissue. Circ Res, 26 : 661-678, 1970

46) Vaughan Williams, E. M. and Papp, J. Gy. : The effect of oxprenolol on cardiac intracellular potentials in relation to its anti-arrhythmic, local anaesthetic and other properties. Postgrad Med J, (November Suppt.) : 22-32, 1970

47) Meier, M. : Effects of oxprenolol on cardiac contractile force, heart rate and coronary circulation. Postgrad Med J, (November Suppt.) : 15-21, 1970

48) Watanabe, Y., Toda, H. and Ozawa, M. : Cardiac electrophysiologic action of carteolol hydrochloride (OPC-1085), a new beta-adrenergic blocking agent. PACE, 1 : 292-305, 1978

49) Brunner, H., Hedwall, P. R. and Meier, M. : General concepts in the use of $\beta$-blockers : The relative roles of specific and unspecific effects. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 269 : 219-231, 1971

50) Bonke, F. I. M., Allessie, M. A., Slenter, V. A. J. and Kengen, R. : Conduction in the sinus node and its modification by autonomic drugs. In : Bouman, L. N. and Jongsma, H. J. (ed.), Cardiac Rate and Rhythm, pp. 525-542, Martinus Nijhoff Publishers, The Hague, 1982

51) Kaumann, A. J. and Olson, C. B. : Temporal relation between long-lasting aftercontractions and action potentials in cat papillary muscles. Science, 161 : 293-295, 1968

52) Singh, B. N., Nisbet, H. D., Harris, E. A. and Whitlock, R. M. L. : A comparison of the actions of ICI 66082 and propranolol on cardiac and peripheral $\beta$-adrenoceptors. Eur J Pharmacol, 34 : 75-86, 1975

53) Imanaga, I., Sakamoto, Y. and Tomita, T. : A comparative study of the effects of OPC-1085 and propranolol on isolated guinea pig atrium. Jpn J Pharmacol, 27 : 227-232, 1977

54) Hashimoto, K., Kubota, K. Chiba, S. and Taira, N. : Comparison of $\beta$-adrenergic blocking activity of eight blockers in the excised and blood-perfused canine sino-atrial node preparation. Experientia, 28 : 822-823, 1972

55) Hashimoto, K., Kimura, T. and Yabuuchi, Y. : Comparison of newly synthesized $\beta$-adrenergic blockers, OPC-1085 and SQ 11725, with pindolol and propranolol in the blood-perfused canine SA node and papillary muscle preparation. Jpn J Pharmacol, 26 : 504-506, 1976

56) Wit, A. L., Hoffman, B. F. and Rosen, M. R. : Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. IX. Cardiac electrophysiologic effects of beta adrenergic receptor stimulation and blockade. Part C. Am Heart J, 90 : 795-803, 1975

57) Clark, B. J. : Beta-adrenoceptor blocking agents : Are pharmacologic differences relevant ? Am Heart J, 104 : 334-346, 1982

58) Kang, P. S., Gomes, J. A. C., Kelen, G. and El-Sherif, N. : Role of autonomic regulatory mechanisms in sinoatrial conduction and sinus node automaticity in sick sinus syndrome. Circulation, 64 : 832-838, 1981

59) Bouman, L. N., Mackaay, A. J. C., Bleeker, W. K. and Becker, A. E. : Pacemaker shifts in the sinus node : effects of vagal stimulation, temperature and reduction of extracellular calcium. In : Bonke, F. I. M. (ed.), The Sinus Node : Structure, Function and Clinical Relevance, pp. 245-257, Martinus Nijhoff Medical Division, The Hague, 1978

60) Mackaay, A. J. C., Bleeker, W. K., Op't Hof, T. and Bouman, L. N. : Temperature dependence of the chronotropic action of calcium : functional homogeneity of the rabbit sinus node. J

Mol Cell Cardiol, 12 : 433-443, 1980
61) Op't Hof, T., Mackaay, A. J. C., Bleeker, W. J., Jongsma, H. J. and Bouman, L. N. : Differences between rabbit sinoatrial pacemakers in their response to Mg, Ca and temperature. Cardiovasc Res, 17 : 526-532, 1983

(60. 5. 11. 受稿)