

特 別 掲 載]

(東女医大誌 第30巻 第12号)
(頁2979—3000昭和35年12月)Digitalis 心電図 殊に Digitoxin
心電図に関する研究

東京女子医科大学心臓血圧研究所 (主任 榊原 仟教授)

佐 藤 千 代 子
サ トウ チ ヨ コ

(受 付 昭 和 35 年 11 月 5 日)

研究内容

第一章 緒言

第二章 実験とその成績

I. 心電図におよぼす Digitoxin の影響

- A. 正常心におよぼす Digitoxin の影響
- B. 心不全なき傷害心におよぼす Digitoxin の影響

II. Digitoxin 心電図におよぼす二、三物質の影響

小 序

- A. Digitoxin 心電図におよぼす Co-carboxylase の影響
- B. Digitoxin 心電図におよぼす ATP の影響
- C. Digitoxin 心電図におよぼす Vitamin B₁ の影響
- D. Digitoxin による Digitalization におよぼす Vitamin B₁ の心電図的観察

第三章 総括と考按

1. 正常心, 傷害心電図心におよぼす Digitoxin の影響の差異
2. Digitoxin による ST-T 効果の成因に対する考察
3. Digitoxin 不整脈の発生機序に対する考察

第四章 結 辞

第一章 緒 言

サギタリス剤には(1)心筋の収縮力を強め, 心拍出量を増す, (2)迷走神経末端を刺激する, (3)刺激伝導系を抑制するの三大薬理作用¹⁶⁾があり, 別言すれば臨床的に(1)強心作用, (2)副作用, (3)いわゆる Digitalis 心電図効果, の三面を指摘できるが, 強心作用は低送血量性心不全にの

み, 正常心には副作用といわゆる Digitalis 効果のみが
できること, そして心不全には時にこの三作用は必ずしも併行しないことが知られている。サギタリス剤による T 波の変化は, はじめ Nicolai et al³³⁾ (1909) が観察し, のち Cohn & Fraser⁶⁾ (1913) は四肢誘導上 T 波の低下, 逆転を報告, さらに Cohn, Fraser & Jamieson⁶⁾ (1915) はこの他に ST 低下をも報告した。以後正常人で標準誘導, CF, CR 誘導につき Larsen et al²⁷⁾ (1937) Liebow et al²⁹⁾ (1941), Sellmer⁴²⁾ (1942), Dearing et al⁷⁾ (1943), Tilliakos⁴⁴⁾ (1953) などの, 単極肢誘導につき Goldberger¹⁴⁾ (1944) などの少からざる報告がある。一方サギタリス葉中の有効成分研究^{58), 62)}の進歩により, 遅効性純粋配糖体の代表 Digitoxin が Digitalis purpurea 及び lanata より, 速効性純粋配糖体 Digoxin が Digitalis lanata よりとりだされた。今日心電図誘導法の進歩と強心配糖体の化学の進歩とにもかゝらず, 胸壁単極 V 誘導におよぼす Digitoxin の影響についての報告はやゝ乏しく, Beers et al²⁾ (1951) Westlake et al⁴⁷⁾ (1952), Pick³⁶⁾ (1957) の報告など散見するにすぎない。今日までの Digitalis 心電図研究^{2), 7), 14), 27), 29), 36), 42), 44), 47)}のあとを顧るとき, 二つの方法を知る。一は健康人, 動物上の実験, 二は低送血量性心不全への治療的应用である。それで著者は Digitalis 心電図効果の研究の方法として, 正常心におよぼす効果と, いささかも心不全症状なく, Digitalis 療法の適応でない心臓病に中毒症状を発生せしめうるに十分な量の Digitalis を与えて心電図の変化を追求した。なお今日, 心電図上特有の Digitalis ST-T 変化の生成の説明には電気生理学上, Wilson の電氣的二重層説による解釈 (永田等⁵⁵⁾ (昭25), 操等⁶¹⁾ (昭27), 藤本⁵⁹⁾ (昭

Chiyoiko SATO (The Heart Institute of Tokyo Women's Medical College): Studies on the digitalis-effect upon the electrocardiogram, especially on the effect of digitoxin.

28), 木村(栄)⁵²⁾ (昭32), 前川⁶⁰⁾の層対電説による解釈, 中井⁵⁶⁾ (昭27)の紹介があり, とともに再分極の異常過程の結果として説明できても, なぜ再分極の異常過程が生ずるかは明かでない。ここに一連の研究をなしその結果を報告する。

第二章 実験とその成績

I. 心電図におよぼす Digitoxin の影響

A. 正常心電図におよぼす Digitoxin の影響

(a) 対象: 男14名, 女10名。21才~30才 13名, 31~才~40才11名, 計24名。諸検査の上すべて健康。

(b) 研究方法と観察方法: 対照心電図をとり, Digitoxin (シオノギ) 1日量 0.4mg, 分2, 朝夕服用, 7日間連用。服用量 1.6mg, 2.0mg, 2.4mg, 2.8mg のときそれぞれ心電図をとり, 耐えられない自覚的副作用があればその量で中止した。結局 1.4mg 1名, 1.6mg 1名, 2.0mg 1名, 2.4mg 10名, 2.8mg 11名, 計24名。よく整備された一素子熱ペン式心電計 (福田製 RS-106 D型) と, 三誘導同時撮影式心電計 (三栄 UE 3型) をもちいて標準12誘導を採取し, とりわけ胸壁所定部位に印をつけ, 検査期間中胸壁導子の位置を一定に保つことに深く留意した。副作用 (不整脈その他の心性, 消化器性, 精神々経性), 心拍数, P波, PQ 間隔, QRS 群, ST-T 変化, QT 間隔を綿密に観察した。

(c) 成績: (i) 副作用: 副作用のあつたもの15名, ないもの9名 (第1表)。2.0mg をこすとかかなり副作用あるも, 不整脈は1名もない。1名のみ 0.4mg で第1回

第1表 自覚的副作用

	1.4mg	1.6mg	2.0mg	2.4mg	2.8mg	計
悪心	1	0	1	3	1	6
嘔吐	1	1	2	1	2	7
頭痛	0	2	1	2	1	6
食欲不振	1	0	1	2	2	6
眼華閃爍	1	0	2	2	2	7
めまい	0	1	1	0	1	3
冷汗	0	0	0	1	1	2
全身異和	1	0	0	0	0	1
計	5	4	8	11	10	

服用当日悪心があつた。(ii) 心拍数: 対照心電図と±5の差は無変化とみなすと, 一定の傾向のないもの5名, 減少傾向4名, 減少11名, 無変化2名, 増加2名で洞性心拍を緩徐ならしめる傾向がある。(iii) P波無変化。(iv) PQ 間隔: 正常値の限界0.20秒をこえての延長5名 (+0.02~+0.04秒), 最高0.24秒, 正常値範囲内での延長傾向13名 (+0.02~+0.06秒), 不変6名結局 24名中18名に延長をみた。予期^{2), 14), 49)}の如くである。(v) QRS 群: 不変。(vi) QT 間隔: QT 間隔判定には種々の式もあるも,

Lepeschkin²⁸⁾の相対的 QT 時間判定グラフを用いた。正常範囲内で短縮8名33%, 确实短縮16名67%, 内訳 1.6mg 6名, 2.0mg 4名, 2.4mg 4名, 2.8mg 2名。(ii) S-T 変化: ST, T の変化はきりはなして論ぜられないが, 一応 ST と T とを分ける。(第2表)で ST は aVR で21名, 87.5%に上昇, V誘導で21名, 87.5%に低下する。aVF では ST 低下20名, 83.3%, 内訳半垂直位と垂直位16名, 中間位4名である。aVL では24名中 ST 上昇6名25%, ST 低下11名45.8%で aVF と同様心臓の電気的位置によつて一定しない。いずれにしても ST 低下, 上昇は高々0.05mV (0.5mm) 程度にすぎず, 0.1mV には充たない。V₁₋₃ で ST 低下4名, しかしこれらは V₄₋₆ でも低下し, 他の21名はすべて V₄₋₆ でのみ低下する。ST 低下を Korth²⁶⁾のいう盆状低下と然らざる低下に分けると第3表になる。肥大型低下なく, 盆状低下のみの者は, 標準四肢誘導では

第2表 ST の変化

	ST 上昇	ST 低下	無変化
aVR	21名 1.6mg...10名 2.0mg...5名 2.4mg...6名		3名
aVL	6名 2.0mg...3名 2.4mg...3名	11名 1.6mg...1名 1.8mg...1名 2.0mg...5名 2.4mg...4名	7名
aVF		21名 1.6mg...6名 2.0mg...10名 2.4mg...4名 2.8mg...1名	3名
V		21名 V ₁ -V ₃ ...4名 V ₄ -V ₆ ...21名	3名

第3表 ST 低下の模様 計24名

	盆状低下	然らざるST低下		盆状低下	然らざるST低下
I	2名	11名	V ₂	0	0
II	6	15	V ₃	0	4
III	6	15	V ₄	1	12
aVL	1	9	V ₅	8	14
aVF	11	11	V ₆	10	12
V ₁	0	0			

II, I, 共存1名, II, III, 共存4名, I, II, III 共存1名, I, III 共存なく, I だけのものなく, II だけのもの2名, III だけのもの2名, 単極四肢誘導では, aVF では11名, aVL で1名, これは半水平位心で aVF と共存, 胸部誘導では V₄ 1名, V₅ 8名, V₆ 10名, V₄, V₆ 共存なく, V₄, V₅, V₆ 共存1名, V₄, V₅ だけのもの

なく、 V_6 だけのもの2名で、盆状低下は半数にみたない。結局Ⅱ, Ⅲ, aVF , V_5 , V_6 に比較的好くでる。例Tの変化: Tはもつとも変動に富む。投与終了時に於けるTの振巾の変化を心外膜面よりの誘導により分類すると第4表の如くなる。 aVR では正常、 V_1 も変化なし。振巾変動あるもの24名中23名、無変化の1名は1.4mgで副作用あり観察不十分であつた。振巾減少例21名、増加例2名。 V_4 , V_5 21名づつ、 V_3 16名、 V_2 12名、 V_6 9名である。その経過は、減高のち元に戻るもの、減高してU波の目立つもの、減高のち元に戻るもまた減高、平低、平坦、逆転、二相性を混じ様々である。

第4表 Tの変化 計24名

	振巾減少	振巾増加	無変化
aVL	10	8	6
aVF	15	7	2
V	21	2	1
V_1	0	0	1
V_2	12	1	
V_3	16	2	
V_4	21	2	
V_5	21	2	
V_6	9	2	

T波増高2名、1名は V_{3-5} 、1名は V_{2-6} にあつた。かくてTの変動の頻度は V_4 , V_5 に最も多く、ついで V_3 , V_2 , V_6 の順であり、このTの変動は大なり小なり全例に認められた。つぎに心臓の電気的位置とT波の変動の出現部位との関係を見ると第5表の如くなる。24名中垂直位心5名、半垂直位心13名、中間位心4名、半水平位心2名。第3表の如くST変化によりみる時は左室上の誘導に変化が強いが、Tの変化としては第4表の如く V_2 にも12名50%あり、結局中間位心、半垂直位心、垂直位心では半数では左右両室に跨り、半数では左室のみに変化がみられる。また3名に一過性的の上向き尖鋭Tがあつた。

(d) 小括: 正常心では比較的頻度高く24名中15名62.5%に中毒作用をみる。不整脈なし。1.6mgをこすとTの変化とQT短縮がよく目立ち、 aVR でST上昇、

第5表 RS-Tと位置の関係

	垂直位 半垂直位	中間位	半水平位
右室変化	5名	1名	0
左室変化	1	0	0
焦点像不明	10	2	2
著変なし	2	1	0

V誘導でST低下がみられる。心内膜側が心外膜側よりDigitoxin親和性が強いと考え得る。Tの変化はV誘導では24名中23名95.8%, そのうち21名振巾減少, 2名振巾増加。つぎに aVF 誘導, V誘導でのT振巾減少例21名中 V_4 , V_5 で21名87.5%, V_3 で16名66.7%, V_2 で12名50%。中間位, 半垂直位, 垂直位でのDigitoxin親和力の工合は24名中12名50%にgeneral, 24名中9名37.5%に左心性にfocalといえ、うち3名では一過性に上向き尖鋭Tの出現をみた。T振巾増加2名。しかもST低下は軽微で高々0.05mV (0.5mm)にとどまり0.1mVに充たない。

B. 心不全なき障害心におよぼすDigitoxinの影響

(a) 対象: 昭和34年11月より35年4月迄名古屋市臨港病院に入院中の各種心疾患31名である。すなわち男21名、女10名。30才~39才2名、40才~49才3名、50才~59才6名、60才~69才16名。70才~79才4名。その疾患内訳は、高血圧性心臓病11名、冠硬化性心臓病12名、心筋梗塞中全層梗塞2名、心内膜下筋層梗塞3名、大動脈弁閉鎖不全3名である。合併症として潜伏梅毒4名、一葉以下の陳旧性線維性肺結核4名、腹水なき肝硬変症2名、糖尿病4名、肥満症2名、ウォルソン・ブロック2名である。この中には貧血症、慢性びまん性肺疾患、一葉以上の肺結核、リウマチ、甲状腺疾患などを含まない。血清蛋白量ならびに赤沈正常、本実験迄の長時日の観察例であり、高血圧、正常血圧をふくみ、尿に異常所見を認めるものと然らざるものあり、実験開始時不整脈なく、レ線上に心陰影に左第4弓の増大は多少とも全例にあり、且つ全例が心電図上に常に種々の程度の心筋障害像を示すが全例とも心不全の既往はない。WilsonのPositionより分類すると、垂直位心3名、半垂直位心8名、中間位心8名、半水平位心4名、水平位心8名。またSokolow & Lyon⁴³⁾の基準では左室肥大29名、右室肥大なし、両室肥大1名、心室肥大なきもの1名。全31名の各誘導の心筋障害分布を第6表に示す。

(b) 研究方法と観察方法: 対照として標準12誘導をとり、Digitoxin (シオノギ) 一日量0.6mg, 分3, 5日間連用、服用量0.6mg, 1.2mg, 1.8mg, 2.4mg, 3.0mgでそれぞれ心電図をとり、耐えられない副作用があればその量で中止した。また廃棄1週, 2週, 3週で心電図をとりDigitoxin効果の消退模様をしらべた。又心電図以外にも臨床的に不整脈の出現に注意した。結局1.8mg 2名, 2.4mg 3名, 2.6mg 2名, 2.9mg 1名, 3.0mg 23名, 計31名。諸注意、観察要項は前項におなじである。

(c) 成績: (i) 副作用: 副作用13名41.9%, ないもの18名(第7表)。1.8mgではじめて出現した。1.8mg 2名, 2.4mg 3名, 2.6mg 2名, 2.9mg 1名, 3.0mg 5名。正常人に比し障害心では自覚的副作用が低率であつ

第6表 心筋障害の分布 計34名 右脚ブロック2名, Rの異常(分裂, 結節, 前後棘, 孤状R)

	異常 Q	Rの 異常	冠性 T	ST 低下 冠性T	ST 低下	ST 低下 T平低	ST 低下 T平坦	ST 低下 T= 相性	ST 低下 T逆転	T 平低	T 平坦	T 逆転	T 陽性	ST 上昇 T平低	ST 上昇 T平坦	ST 上昇 T= 相性	ST 上昇 T逆転
I	2名	0	0	2名	4名	6名	2名	1名	4名	2名	1名	0	0	0	0	0	0
II	1	7	0	2	9	5	2	1	2	1	0	1	0	0	0	0	0
III	1	6	1	0	1	2	2	1	3	6	2	2	0	0	1	0	0
aVR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	3	3	0	10
aVL	1	4	1	1	1	7	0	2	6	1	5	3	0	0	0	0	0
aVF	1	8	1	0	5	4	3	1	1	4	3	2	0	1	0	0	0
V ₁	0	1	0	0	0	0	0	0	2	1	2	7	0	1	1		2
V ₂	0	4	1	1	0	0	0	1	2	2	2	0	0	0	0	1	1
V ₃	2	6	0	3	1	0	0	1	1	4	0	0	0	0	0	1	0
V ₄	2	2	1	5	8	2	0	4	0	0	0	0	0	0	0	2	0
V ₅	2	1	0	6	13	3	1	3	1	0	0	0	0	0	0	1	0
V ₆	2	0	1	3	13	5	2	1	2	0	0	0	0	0	1	0	0

第7表 自覚的副作用

	1. 8mg	2. 4mg	3. 0mg
悪 心	0	1	2
嘔 吐	0	2	3
頭 痛	1	0	1
食欲不振	3	3	1
眼 華 閃 爍	0	1	1
め ま い	0	1	1
全身異和	0	0	0
心悸亢進	1	0	1
下 痢	0	1	0

た。これに反し、不整脈31名中13名42%にみた。心房性期外収縮 0.6mg 3例, 1.2mg 3例, 1.8mg 4例, 2.4mg 3例, 3.0mg 2例, 二段脈型, 三段脈型, en salve型, 固定連結, 移動連結を混じ, 廃薬1週間後もなお2例, 2週間後でなお1例にみられた。心室性期収縮 0.6mg 2例, 1.2mg 2例, 1.8mg 1例, 廃薬1週間後でなお2例に認めた。房室性期外収縮 0.6mg 1例を認める。補足収縮ないし調律 3.0mg で2例。wandering pacemaker 1.2mg 1例, 1.8mg 1例, 3.0mg 1例。Accelerated conduction 1.2mg 1例, 1.8mg 1例, 2.4mg 1例, 3.0mg 1例。心房期外収縮の心室収縮脱落 1.8mg 1例, 2.4mg 2例, 3.0mg 1例。Wenckebach 周期を示す第一型房室ブロック 3.0mg 1例。洞房ブロック 3.0mg 1例。2:1房室ブロック 3.0mg 2例。結局期外収縮26例で最も多かつた。(ロ)心拍数: 対照心電図と±5の差は無変化とみなすと, 一定傾向のないもの8名, 減少傾向3名, 減少8名, 無変化7名, 増加傾向1名, 増加4名で心不全の無い障害心では一定の傾向がない。(ハ)P波の変化: wandering pacemaker の形を3名みたのみである。(ニ)PQ 間隔: 正常限界値0.20

秒を越して延長したもの11名(+0.01~+0.08秒), 最高0.25秒。正常値範囲内で延長傾向9名(+0.02~+0.04秒)。不変11名。31名中20名64.5%が延長を示した。(ウ)QRS 群: 不変。(エ)QT-間隔: 投与前に延長していたQTの确实短縮したもの15名(0.6mg 1名, 1.2mg 2名, 1.8mg 8名, 2.4mg 3名, 3.0mg 1名), 正常QTの确实短縮したもの5名(1.8mg 1名, 2.4mg 2名, 3.0mg 2名), 正常値範囲内での短縮傾向6名(1.8mg 4名, 2.4mg 1名, 3.0mg 1名), 延長していたQTの短縮傾向3名(2.4mg 3名), 不変2名。結局31名中20名は确实短縮を示し, 8名は短縮傾向を示した。(ロ)STの変化: (i)31名中STの上昇(aVRでのみ), 下降をみたものが29名, 2名は全く無変化である。第8表はこの29名の対照心電図のSTの変化とくらべて, 服用量何mgでSTが何mm上昇又は下降したかという差(mm)で示してある。aVRでST上昇は2.4mgで31名中22名71.0%でこの頻度が正常心に比してやや少ないのは本群では左心室肥大例多く, aVRがうまく左心室腔をのぞきこんでいない場合もあることによるのではないかと考えられる。しかし0.6mm~1mm, 1mm以上もの上昇があらわれている。aVFでは0.6mm~1mm, 1mm以上の低下例の増加が目立つ。V₁では1名のみ1.8mgで0.6mm~1mmの低下差, 2.4mgで1mm以上の低下差がみられるのみであるがI, II, III, V₂, V₃, V₄, V₅, V₆で著しくなる。たとえば服用量1.8mg, V₅で29名中3名が0~5mm, 7名が0.6mm~1.0mm, 12名が0.1mm以上の低下差あり, しかも0.6mm以上の低下差のあるものが19名(12+7)ある。このように障害心にDigitoxinを与えると, ST下降がより著明になり, 低下差が0.6mm以上になることは正常心にみられない現象である。ST低下の形態を盆状低下と然らざるST

第8表 ST 低下増加度の測定値, 31名中29名
ST 低下増加。2名無変化。aVR, V₁
はST 上昇増加度。

		0.6mg	1.2mg	1.8mg	2.4mg	3.0mg
I	0~0.5mm	8	11名	10名	13名	11名
	0.6~1.0mm	1	2	2	1	2
	1.0mm 以上	0	1	2	4	4
	小計	9	14	14	18	17
II	0~0.5mm	4	10	5	3	4
	0.6~1.0mm	1	4	12	10	7
	1.0mm 以上	2	4	5	9	9
	小計	7	18	22	22	20
III	0~0.5mm	3	3	3	2	3
	0.6~1.0mm	0	5	4	5	6
	1.0mm 以上	1	0	1	4	3
	小計	4	8	10	11	12
aVR	0~0.5mm	9	8	11	14	11
	0.6~1.0mm	0	5	6	4	5
	1.0mm 以上	0	0	0	4	5
	小計	9	13	17	22	21
aVL	0~0.5mm	4	5	5	4	5
	0.6~1.0mm	0	1	1	1	0
	1.0mm 以上	0	0	1	2	3
	小計	4	6	7	7	8
aVF	0~0.5mm	4	8	8	7	8
	0.6~1.0mm	0	4	5	7	5
	1.0mm 以上	0	1	2	4	6
	小計	4	13	15	18	19
V ₁	0~0.5mm	0	0	0	0	0
	0.6~1.0mm	0	0	1	0	0
	1.0mm 以上	0	0	0	1	0
	小計	0	0	1	1	0
V ₂	0~0.5mm	2	0	1	0	2
	0.6~1.0mm	1	2	1	1	1
	1.0mm 以上	0	0	1	1	2
	小計	3	2	3	2	5
V ₃	0~0.5mm	3	2	1	2	4
	0.6~1.0mm	0	1	3	2	2
	1.0mm 以上	0	1	2	4	4
	小計	3	4	6	8	10
V ₄	0~0.5mm	4	6	4	3	3
	0.6~1.0mm	2	4	3	3	1
	1.0mm 以上	1	7	8	13	15
	小計	7	17	15	19	19
V ₅	0~0.5mm	1	9	3	3	3
	0.6~1.0mm	3	4	7	5	7
	1.0mm 以上	5	5	12	14	14
	小計	9	18	22	22	24
V ₆	0~0.5mm	2	11	8	9	9
	0.6~1.0mm	3	4	7	7	3
	1.0mm 以上	3	5	4	8	8
	小計	8	20	19	24	20

低下に分けて第9表に示した。盆状低下がI, IIに割に多いのは左室肥大例が多いことによる。V₁, V₂, V₃には1名もなく, またV₄ 2名, V₅ 6名と意外に少いのは左心室腔で中隔を遠ざかるにつれて親和性が増す為であろうと考えられ, また対照障害心電図でV₄, V₅に変化あるものが多い点よりV₄, V₅直下の左心室腔心内膜面

第9表 ST 低下の模様 計29名

	盆状 低下	然らざる ST 低下		盆状 低下	然らざる ST 低下
I	17名	9名	V ₁	0名	0名
II	17	11	V ₂	0	5
III	11	10	V ₃	0	14
aVR	0	0	V ₄	2	22
aVL	5	4	V ₅	6	22
aVF	19	9	V ₆	18	9

に focal の持続的障害がある事にも因すると思われる。すなわち障害心でも正常心に比し盆状低下出現に著差はないがこれは心筋障害による ST 変化におゝわれてでないだけである。また 0.6mg~3.0mg と服用させ, 続けて ST 低下の推移をみる時, 例えば 0.6mg~1.2mg で ST 低下があつても 1.8mg では回復しているものあり, また一度できた盆状低下が服用続行にもかゝらず回復して元の ST 低下像にもどるもの, また始め ST 低下が認められるのに 0.6mg ですでに回復する例あり, この様に Digitoxin 服用により ST 低下工合の変動するものが9名あつた。(ii) 対照心電図と比べて ST-T 変化を来さない例症が31名中3名あつた。うち2名は全く Digitoxin 心電図効果がなく, また1名は対照心電図でV₅に著明な ST 低下があるにもかゝらず, Digitoxin を服用しても終始V₅にのみ ST 低下の増大像を示さなかつた。これら3名のうち第1例は高〇度〇郎61才♂, 前壁中隔の陳旧性全層梗塞例, 第2例奥〇幸〇47才♂は高血圧性並に冠硬化性心臓病で対照心電図上心内膜下筋層の心筋梗塞例, 第3例望〇勇〇郎51才♂は冠硬化性心臓病であつた。このように既存の障害心電図所見で, Digitoxin 服用によつてもさらに ST 低下が増さない症例の存在するのは心筋壊死部が高度の fibrosis に陥つて ST 変化が生じにくいものと考えられる。例 T の変化; (i) T の振巾の変化群30名, (ii) 冠性 T の出現群5名, (iii) 既存の冠性 T が Digitoxin 服用により影響をうけ変化した群の三群に分けた。(i) T の振巾の変化; T の振巾の変化は全例に認められた。各誘導毎に振巾の減少, 振巾の増加, T 波の浮動性, 無変化を第10表にまとめた。T の振巾減少の頻度は, aVF, II, V₃, V₄, V₆, V₂, III, V₅, V₁, aVL, aVR の順である。振巾の増加のうち, () なき数字は陰性 T の振巾が次第に少くなるか, 或は小さい陽性 T と変るものを, () 内数字は陽性 T の振巾が漸次増すものを現わし, aVR にもつとも多い。T の振巾の浮動欄には二相性 T, 平坦, 平低をふくめ, 一定傾向のないもの, また冠性 T の出現例もふくみ V₅, V₄, V₃, V₆, V₂, III, V₁, II, aVL, aVF, I の順に多い。その他の T の変形像例えば二頂性 T, notched T, blunt T, summit widening T, Alzamora¹⁾

第10表 Tの振巾の変化 計31名

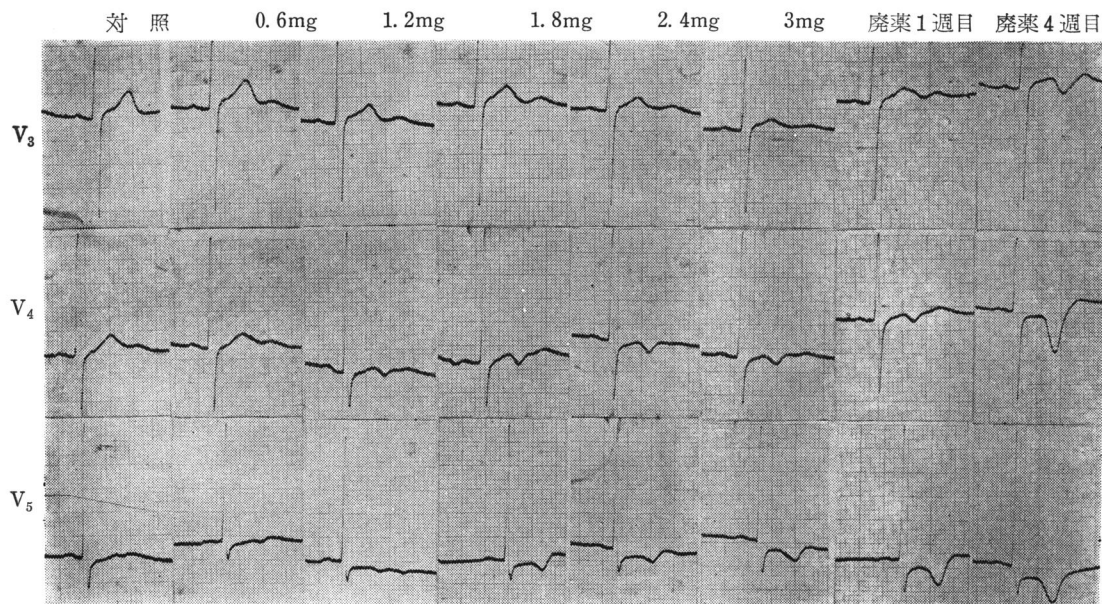
	振巾の 減少	振巾の 増加	振巾の 浮動	無変化
I	14	3 ⁽²⁾ ₁	1	13
II	20	1 ⁽⁰⁾ ₁	4	6
III	14	1 ⁽⁰⁾ ₁	6	10
aVR	2	15 ⁽⁰⁾ ₁₅	4	10
aVL	4	10 ⁽³⁾ ₇	3	14
aVF	21	2 ⁽⁰⁾ ₂	3	5
V ₁	7	7 ⁽¹⁾ ₆	5	12
V ₂	15	3 ⁽²⁾ ₁	8	5
V ₃	19	1 ⁽⁰⁾ ₁	10	1
V ₄	17	2 ⁽⁰⁾ ₂	11	1
V ₅	14	3 ⁽⁰⁾ ₃	12	2
V ₆	17	1 ⁽⁰⁾ ₁	8	5

のTなどは1例もない。(ii)冠性Tの出現: Digitoxin 試験中に5名冠性Tが出現した。症例1。田○と○の, 66才♀。高血圧性心臓病, 0.6mg~2.4mg までは全く冠性Tなく, 3.0mg でV₄にのみ冠性Tをみた。症例2。福○て○, 65才♀, 高血圧性心臓病, 0.6mg~2.4mg まで全く冠性Tなく, 3.0mg でV₃にのみ冠性Tを

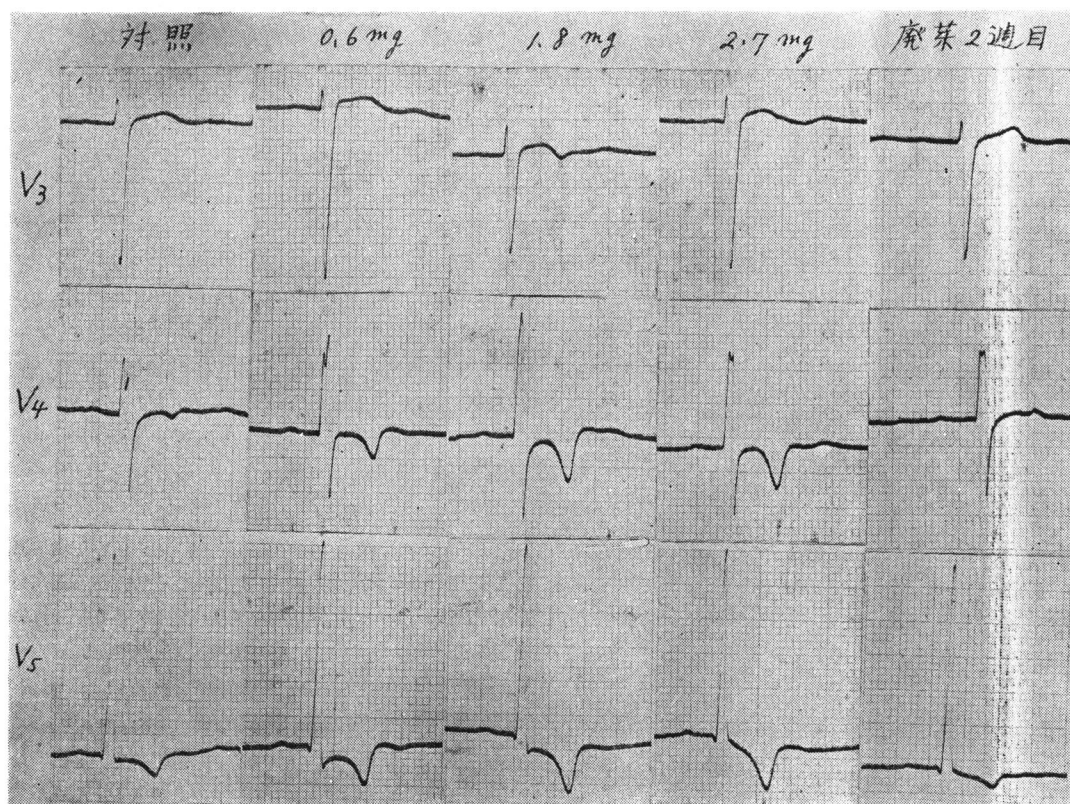
みた。症例3。山○金○助, 62才♂, 高血圧性並に冠硬化性心臓病, 0.6mg までは冠性Tなく, 1.2mg で始めてV₄, V₅に冠性Tを生じ, 3.0mg 迄終始続き, 廃薬1週間目にはV₄の冠性Tが消え, V₅のみに著明となり, 廃薬3週後又V₄に出現, V₄, V₅でより明瞭となり, 4週後にはさらにV₃にもおよぶ(第1図)。症例4。川○昶○, 69才♂, 大動脈弁閉鎖不全症, V₄, V₅に0.6mg で冠性Tが出現し, 3.0mg まで続いた。廃薬1週目になお残存するも2週後消失した(第2図)。症例5。奈○は○, 74才♀, ウィルソン・ブロックある高血圧性並に冠硬化性心臓病, 1.2mg でV₃に冠性T出現し, 1.8mg でV₄にもおよんだが2.4mg~3.0mg では再びV₃にのみとなり廃薬3週間後なおV₃に残存。以上を第11表に示した。(iii)既存の冠性TにおよぼすDigitoxinの影響: 対照障害心電図で予め1つ以上の誘導に冠性Tあるものが4名ある。このうち鬼○文○郎例58才♂, 大動脈弁閉鎖不全症1名のみはDigisoxin 持続服用でも冠性Tは存続しつづけたが, 残り3名は冠性Tが消失した。症例1。望○勇○郎51才♂, 冠硬化症は対照心電図でV₄にのみ冠性Tあり, 1.2mg でST低

第11表 冠性Tの出現

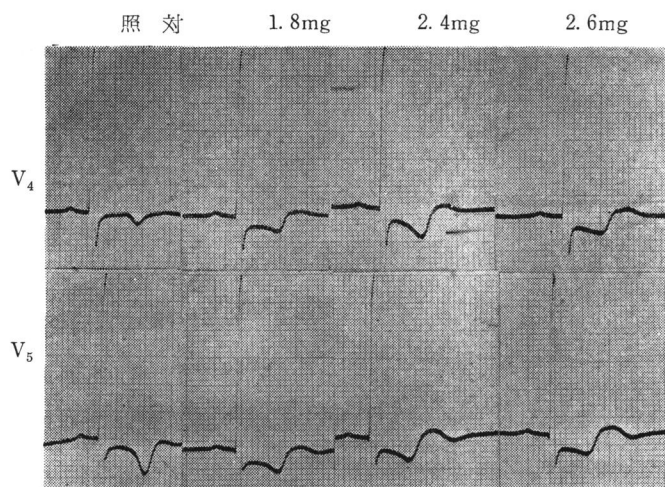
	V ₃	V ₄	V ₅
0.6mg	0名	1名	1名
1.2mg	1	2	2
1.8mg	2	3	2
2.4mg	1	2	2
3.0mg	1	3	2



第1図 山○金○助, 62才♂, 冠性Tの出現



第2図 川○晒○, 69才♂, 冠性Tの出現

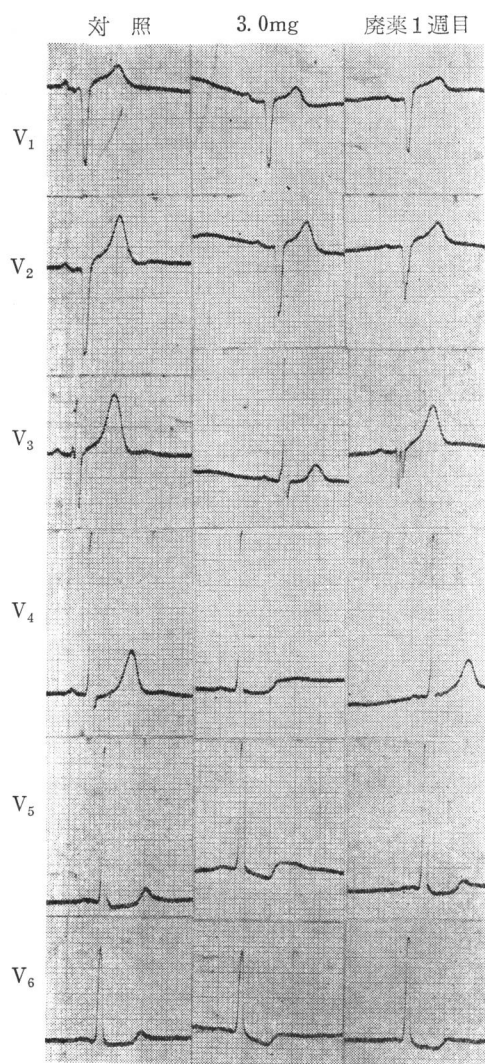


第3図 三○あ○, 66才♀, 冠性Tの消失

下, T (一十) 二相性となり, 1.8mg, 2.4mg 3.0mg でもこのまゝであつた。症例 2, 三○あ○の, 66才♀, 大動脈弁閉鎖不全症は対照心電図で V_4, V_5 に冠性 T あり, 1.8mg で V_4, V_5 は ST 低下, T (一十) 二相性となりはじめ, 2.6mg (副作用の為此の量で中止) でなおこのまゝであつた(第3図)。症例 3, 本○一○, 58才♂, 冠硬化性心臓病, 大動脈梅毒, 潜在性肝硬変症。対照心電図で V_2, V_3, V_4, V_5 に冠性 T あり, 1.8mg で冠性 T

が消え, 3.0mg で V_3 に再現。廃薬1週間目以後にまた V_2, V_3, V_4, V_5 に冠性 T が出現した。

(2) 梗塞曲線の出現: 症例, 星○健○67才♂, 高血圧性並に冠硬化性心臓病は, 第4図の如く廃薬1週間目に中隔梗塞を発生した。無痛, 無症候性で, 心筋壊死症状群, ショック症状なく, たゞ心電図でのみ補捉し得た。廃薬3週間後なお V_3 で QS 型を示す。(×) Digitoxin 効果消失までの日数: 廃薬後1, 2, 3週間目に心電図を



第4図 星○健○, 67才♂, 梗塞曲線出現

とり, PQ 延長, QT 短縮, ST-T 変化の改善より Digitoxin 効果消失までの日数をしらべた。廃薬後の経過を追及できたものが31名中24名ある。1週間目に回復したものの1名, 39才♂, 心電図変化の軽い冠硬化症例。2週間目に回復6名, とともに軽快一回復の形をとる。3週間目に回復11名, その回復の状態は軽快一更に軽快一回復7名, 増悪一更に増悪一結果として回復1名, 増悪一軽快一回復2名, 軽快一増悪一回復1名であり, 3週間以上を要して回復と思われるもの3名で, その回復の状態は増悪一軽快1名, 次第に軽快2名である。この外に増悪一更に増悪一増悪のもの3名ある。結果として次第に軽快, 回復するもの14名であり, 3週間後以上で回復すると仮定される2名をいれても16名で, 残り8名は次第に増悪して回復1名, 一度増悪して回復2名, 軽快一増悪一回復1名, 増悪一軽快1名, 更に増悪の一途をたどる3名で, この8名では Digitoxin を中止してもなお ST 低下がさらに増し, 既存の心筋障害所見が悪化したものとみられる。それで障害心電図に Digitoxin を適用したとき, 3週間以内に Digitoxin 効果消失は24名中18名, 66.7%であり, 廃薬による影響の有無判定は3週間後以上でなければならない。

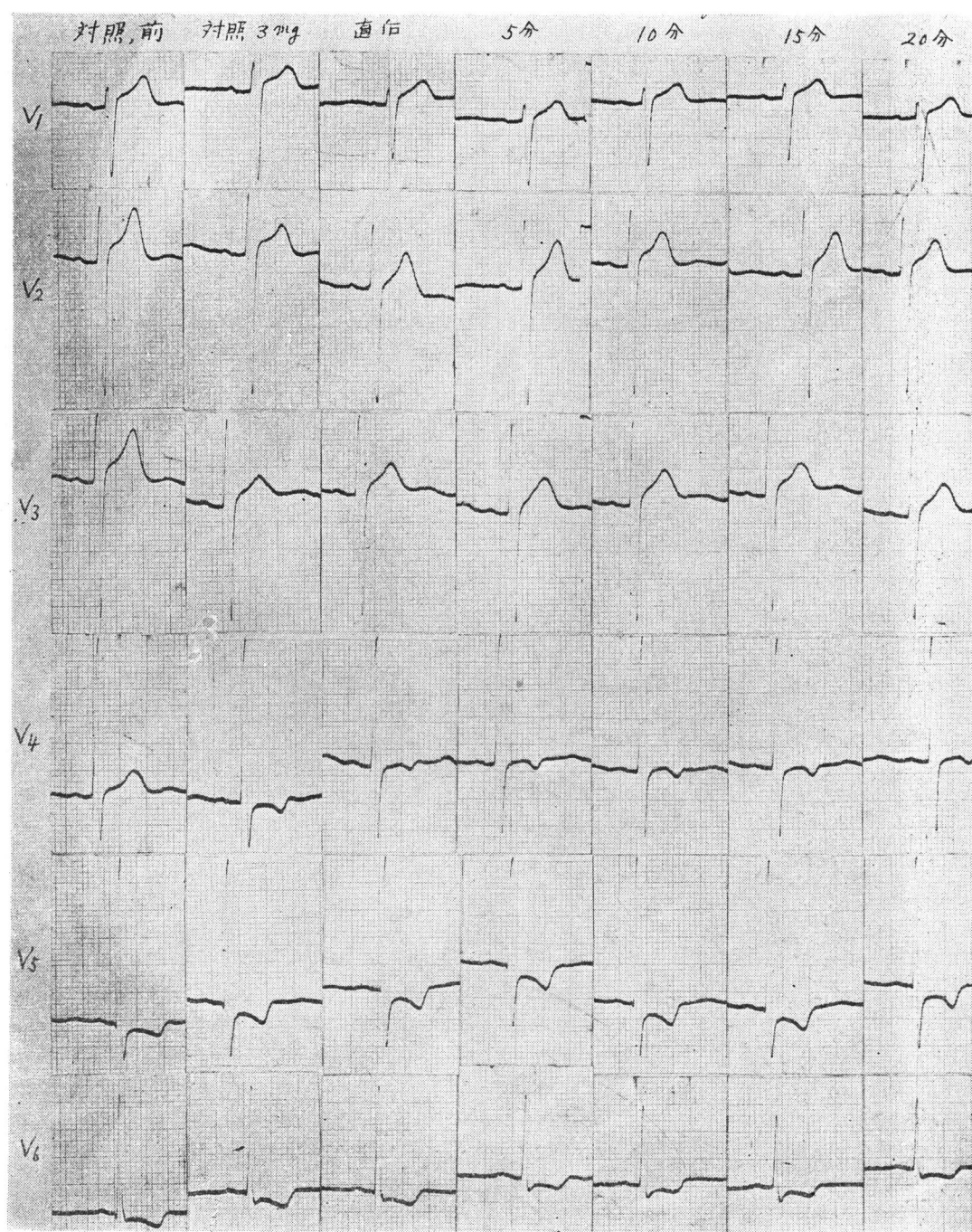
(d) 小括: 正常心に比して障害心では不整脈の出現度の高いこと (42%), ST 低下がより著明にあらわれること, 陳旧性梗塞の結果壊死部が高度の fibrosis に陥ると ST 変化が生じにくいこと, 又冠性Tが誘起される場合のあること (5名), また予めあつた冠性Tが消失する場合のあること (3名) は目立つ所見であつた。

II. Digitoxin 心電図におよぼす二、三薬物 (Co-Carboxylase, ATP, Vitamin B₁) の影響

Digitoxin 心電図の特徴は不整脈のほか、迷走神経刺激による徐脈作用, PQ 延長, 心筋不応期の短縮によ

第 12 表

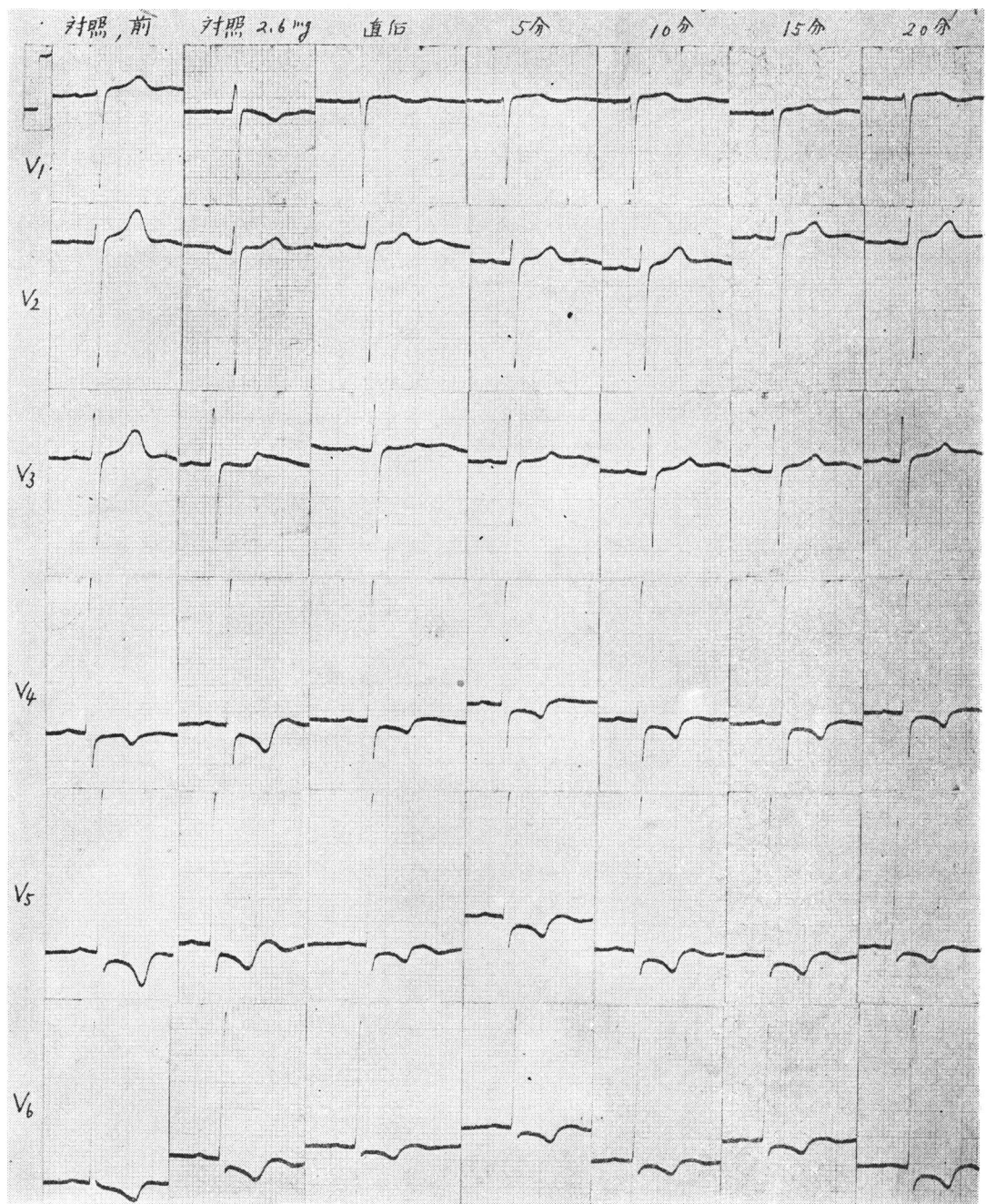
番号	氏 名	性 齢	病 名	血圧	尿蛋白	「レ」線所見	心電図所見	「ナ」量	自覚的副作用, 不整脈	心 拍	PQ	不 整 脈 除去作用	QT 間隔	副作用
1	小○ 幸○	♂ 60	高血圧性, 冠硬化性心臓病	180-70	—	心肥大	心筋障害	3.0 mg	心悸亢進, 頭痛 3.0mg で洞房ブロック, 補足収縮, 補足調律出現	65, 62, 65, 67, 66, 65 異常なし	0.17→0.17 異常なし	直後で期外収縮, 5分, 10分, 15分, 20分で消失	わずかに元に戻る傾向	なし
2	三○あ○	♀ 58	高血圧性, 冠硬化性心臓病	250-90	—	心肥大	心筋障害冠性 Tv4, v5	2.6 mg	食欲不振, 眼華閃爍, 嘔吐, 不整脈なし	52, 56, 56, 57, 57, 56 異常なし	0.20→0.18 元に戻る傾向	不 明	不 変	なし
3	鬼○文○郎	♂ 58	大動脈閉鎖不全, 心内膜下心筋梗塞	180-60	—	大動脈中増大 心肥大	心筋障害冠性 Tv2, v3, v4	2.9 mg	心悸亢進, 悪心, 嘔吐, 食欲不振, 全身倦怠, 不整脈なし	59, 60, 60, 60, 58, 57 異常なし	0.16→0.16 異常なし	不 明	元に戻る傾向	なし
4	永○ し○	♀ 66	冠硬化性, 心臓病, 糖尿病	134-70	±	軽い心肥大	心筋障害冠性 V4, v5	2.6 mg	食欲不振, 頭暈, 悪心, 嘔吐, 眼華閃爍, 不整脈なし	62, 75, 75, 73, 72, 70 促 迫	0.16→0.4 元に戻る傾向	不 明	不 変	なし



第5図 小○幸○, ♀60才, Co-Carboxylase 300mg 静注実験

るQT短縮,それにST-T変化であるが,このST-T変化生成の機序が今日再分極の異常過程という電気生理学的解釈で説明されても,この異常過程の成因については明かにされていない。Wendt⁴⁶⁾(1946)は強心配糖体により心筋細胞の代謝が変化し,乏血過程が強くなるだろうという。加藤(昭)⁵¹⁾(1959)はST-T変化例で,Co-Carboxylase 1回20mg静注法で15~20分後の心電

図を比較して冠不全心電図と心筋障害心電図との鑑別ができるといい,山田(弘)⁶³⁾(1960)等は冠不全状態の酵素学的治療という考え方を提唱しており Benda et al³⁾(1959)は動物実験上 Strophanthin 中毒犬に Co-carboxylase を大量 300mg 1回を静注して,おきていた不整脈消失と心電図所見の改善をみ, Vitamin B₁ で効なきことを報告している。因みに Vitamin B₁ のピロリン酸



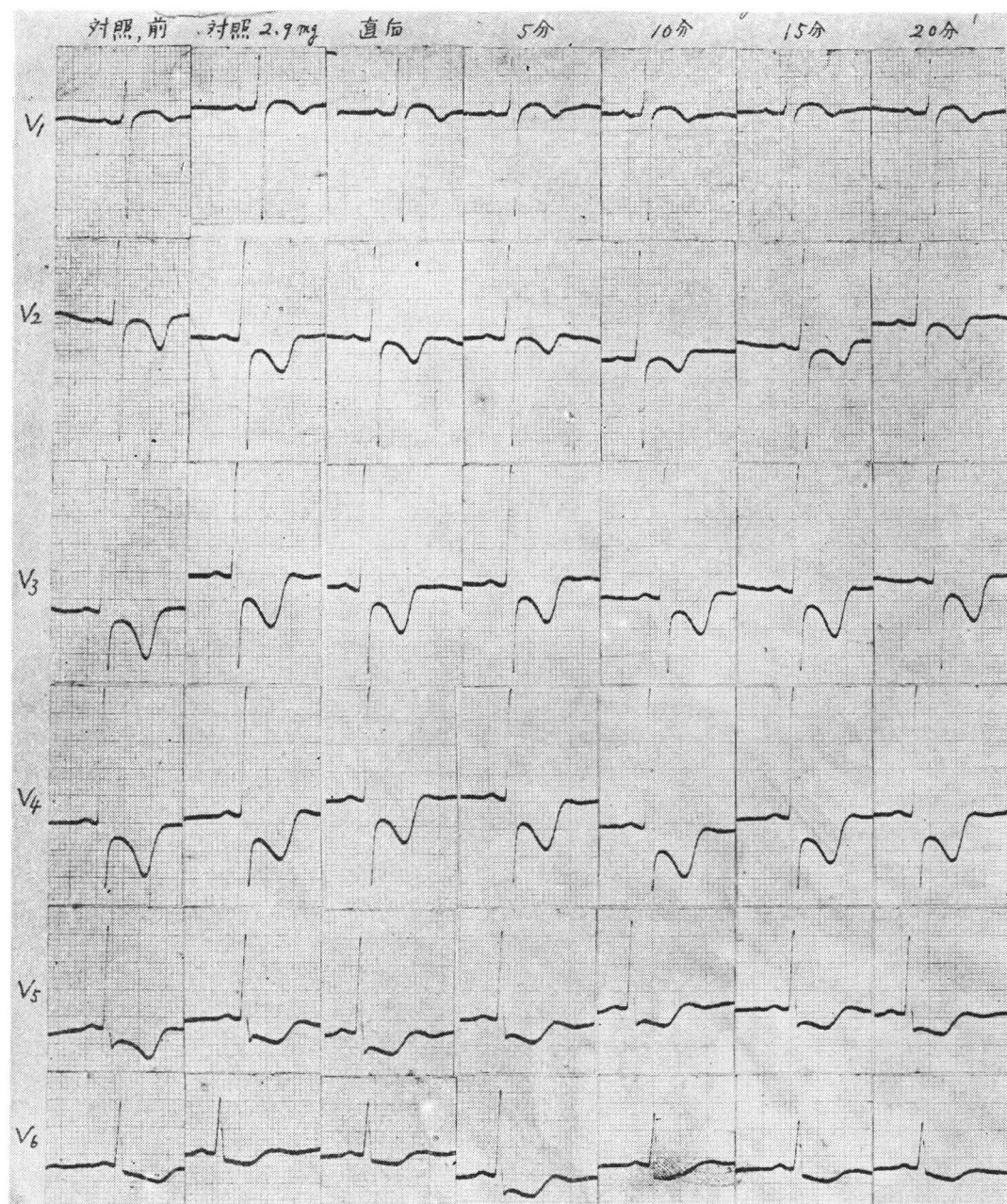
第6図 三〇あ〇の, 66才♀, Co-Carboxylase 300mg 静注実験

エステルが Co-carboxylase^{30),45)} であり, 附鱗は ATP から行はれ, Vitamin B₁ は Co-carboxylase の形で Carboxylase の補酵素として役立つ。また Lohmann³¹⁾ (1928) によつて見出された ATP は筋肉収縮の直接エネルギー源であり, クレアチン磷酸, およびグリコゲンの代謝は ATP の再合成に役立つものであり³²⁾, その後 Engelhart¹⁰⁾ (1939) により Actomyosin-ATP 系の研究が開始され, Szent Györgi の筋肉収縮の化学の発表

にまで進展した。この外に ATP は薬理作用として血圧降下作用と冠血管拡張作用もある。これらの知見にもとずき Digitoxin 心電図効果生成における再分極異常過程発生の様相を心筋代謝方面より窺わんとした。

A. Digitoxin 心電図におよぼす Co-Carboxylase の影響

(a) 対象: 男2名, 女2名, 計4名, 58才~66才。すべて諸検査の上, 心不全なき心臓病の診断確定。第12表



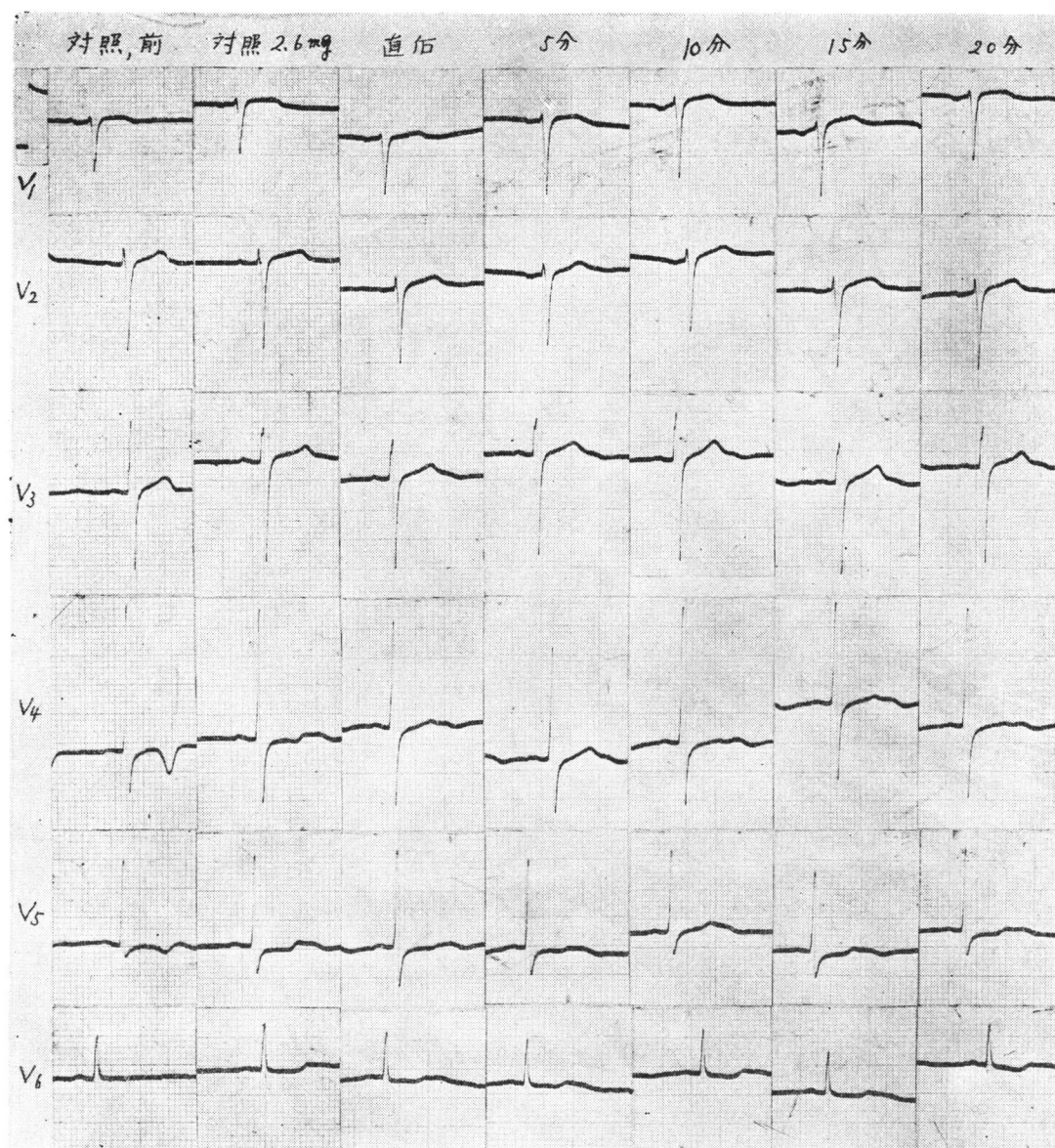
第7図 鬼○文○郎, 58才♂, Co-Carboxylase 300mg 静注実験

と対照心電図(図5, 6, 7, 8)に示す。

(b) 研究方法と観察方法: 4名につき対照標準12誘導心電図をとり, Digitoxin(シオノギ)1日量0.6mg, 分3, 5日間連用。服用量0.6mg, 1.2mg, 1.8mg, 2.4mg, 3.0mgでそれぞれ心電図をとり, もし耐えられない副作用があればその量で中止した。服薬中止のときの心電図をもつて Co-carboxylase 試験対照心電図とし, 直に Co-carboxylase 300mg(武田薬品KK, メタボラーゼ 5mg 入り60本)を生理的食塩水 30cc にとかし, 3分間に静注し, 注射終了直後, 5分, 10分, 15分, 20

分後にそれぞれ V₁-V₆ 心電図を各誘導について少くとも5搏動とつた。かく大量の Co-carboxylase を用いたのはできるだけ多くの Co-carboxylase を冠動脈内に流入せしめんためである。観察事項は副作用, 心拍, P, PQ 間隔, QRS 群, QT 間隔, ST, Tである。

(c) 成績: 副作用は全くなく, 心拍は1名のみ促進するも神経性。他の3名は無変化, P, QRS 群も無変化。PQ は2例で Digitoxin による延長 PQ が元に戻る傾向にあるも, 他の2例は異常なく, QT 間隔も2例で亦短縮していたものが軽微に元に戻る傾向にあるが, 他の2



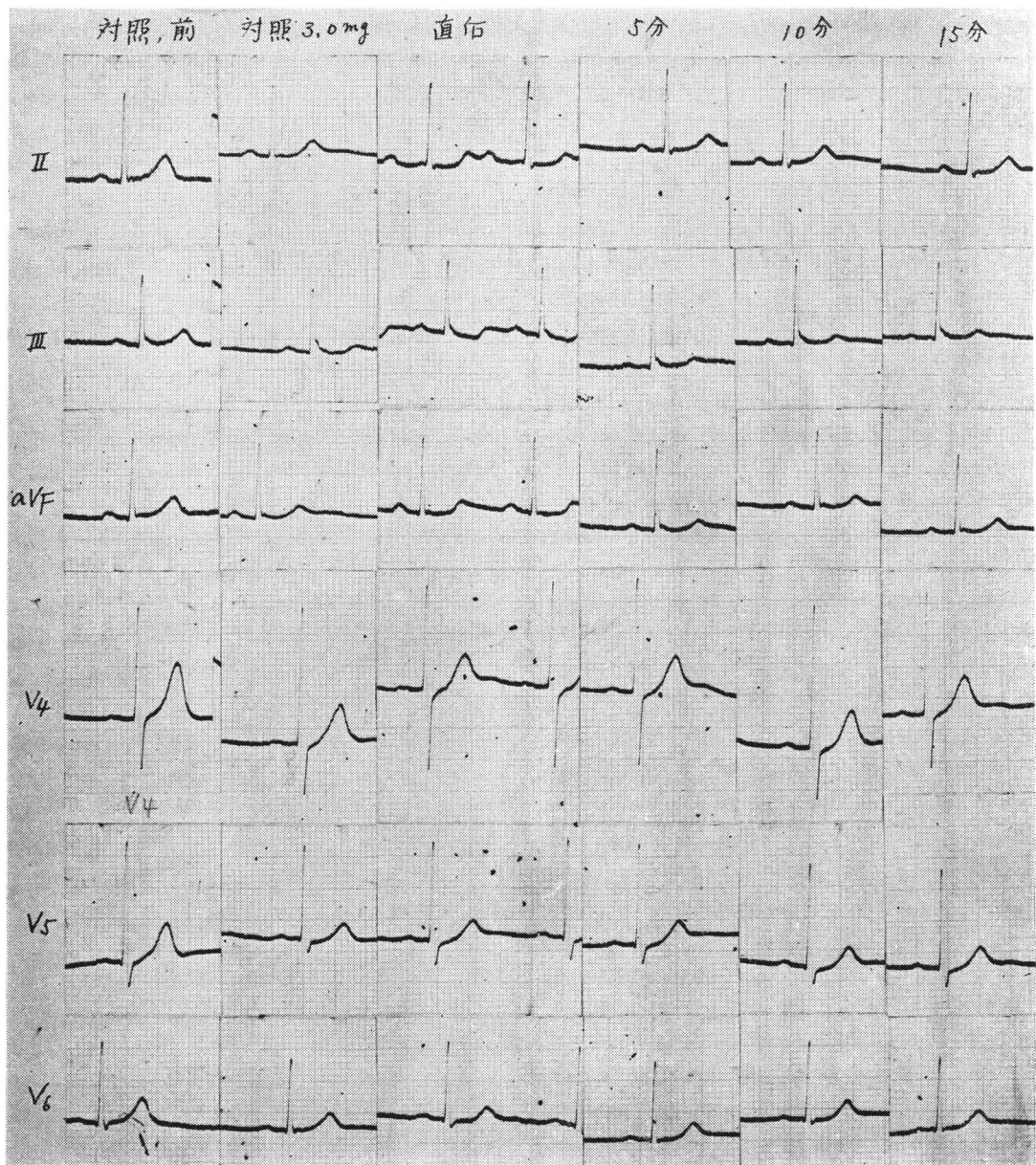
第8図 永〇し〇, 66才♀, Co-Carboxylase 300mg 静注実験

例では異常ない。又症例 1. 小〇幸〇例では 3.0mg Digoxin であらわれていた洞房ブロック、補足収縮、補足調律が直後で心室性期収縮 1 搏のみとなり、5分、10分、15分、20分で悉く消失した。最も著明な変化は ST-T の改善にある。症例 1. 小〇幸〇例では STV₄ は直後で浅くなり、5分で完全に基線上に戻り 10分、15分、20分にいたるも基線上にあり、既存の冠性 T のみとなる、STV₅ は 5分で浅くなり、15分までつゞくが、20分でもとの深さにもどる、STV₆ では 15分、20分で浅くなっている。T には変化がない (第 5 図)。症例 2. 三〇あ〇の例では STV₃ 低下は直後で回復し、二相性 T は上向き T と回復し、5分、10分、15分、20分で元の姿にもど

る。STV₄ 低下も次第に浅くなり、かつ陰性 T も浅くなつてきている。STV₅ では著変はないが STV₆ の深さも浅くなり T もまた振巾減少している (第 6 図)。症例 3. 鬼〇文〇郎では STV₂ 低下は直後で回復し、5分、10分、15分、20分とつゞく。STV₃ 低下は 15分までわずかに回復し、20分で又元にもどっている。STV₄、V₅ は変りなく、STV₆ は直後、5分、10分と浅くなり、15分、20分ではこの浅くなつたままを続けている。T には変化なし (第 7 図)。症例 4. 永〇し〇例では STV₄ 低下は直後で回復し、5分、10分、15分、20分でも続き、二相性 T が小さい上向き T にかわり、STV₅ 低下も 5分、10分、15分、20分と回復している。STV₆ は変らな

第 13 表

番号	氏 名	性	齢	病 名	血 圧	蛋白	「レ」線 所 見	心運図 所 見	「サ」量	自覚的副作用, 不整脈	ATP 量	心 拍	PQ	不整脈除 去作用	QT 間隔	副作用
1	三〇栄〇郎	♂	49	高血圧性 心臓病	188 —98	—	心肥大	軽 微 心筋障害	3.0mg	めまい	60mg	76, 66, 62, 61, 62 徐脈作用	延長傾向	不 明	短縮 傾向	なし
2	溝〇 栄〇	♂	62	冠硬化症 肺 結 核	148 —80	—	軽く 心肥大	軽 微 心筋障害	3.0mg	心室性期外収縮, 心房性期外収縮, 2:1ブロック, 心室性収縮, 脱落 accelerated conduction (1.2~3mg)	48mg	64, 69, 62, 62, 62 一過性促 迫	延長傾向	な し	短縮	胸内 苦悶 紅潮
3	佐〇十〇六	♂	43	冠硬化症	140 —80	—	軽く 心肥大	軽 微 心筋障害	3.0mg	胃部不快感, 後頭痛	60mg	60, 75, 66, 63, 60 一過性促 迫	延 長 0.17~0.25 ~0.2~0.17	不 明	短縮	なし
4	奥〇 幸〇	♂	47	高血圧性 心臓病 心内膜下 梗塞	190 —100	—	心肥大	心筋障害 冠性 TV ₄ , V ₅ , V ₆	3.0mg	胸内苦悶, 頭痛, 悪心	25mg	64, 65, 63, 60, 60 無 変 化	延 長 0.24~0.28	不 明	微微 延長 傾向	胸内 苦悶
5	望〇勇〇郎	♂	51	冠硬化症	130 —106	—	心肥大	心筋障害 冠性 TV ₄	3.0mg	な し	60mg	58, 60, 54, 51, 50 徐脈作用	無 変 化	不 明	結縮	なし
6	星〇 健〇	♂	67	高血圧性 心臓病 心内膜下 梗塞	190 —100	—	心肥大	心筋障害 V ₁ , V ₂ , QS 曲線	3.0mg	胸部重圧感 心戻性, 房室性期外収縮 accelerated conduction	60mg	56, 56, 60, 62, 62 一過性徐 脈	無 変 化	10分後に 散発性心 房性期外 収縮, 後 消失	短縮	なし
7	田〇と〇の	♀	66	高血圧性 心臓病	170 —90	—	心肥大	心筋障害 冠性 TV ₃	3.0mg	心房性期外収縮, wenckebach 第一型洞房ブロック, en salve 型, wanderipg pa- cemaker 補足収縮, 悪心, 嘔吐	60mg	55, 66, 60, 62, 62 一過性促 迫	延 長 0.20~0.20	な し	短縮	なし



第9図 佐○十○六, 43才♂, ATP 60mg 静注実験

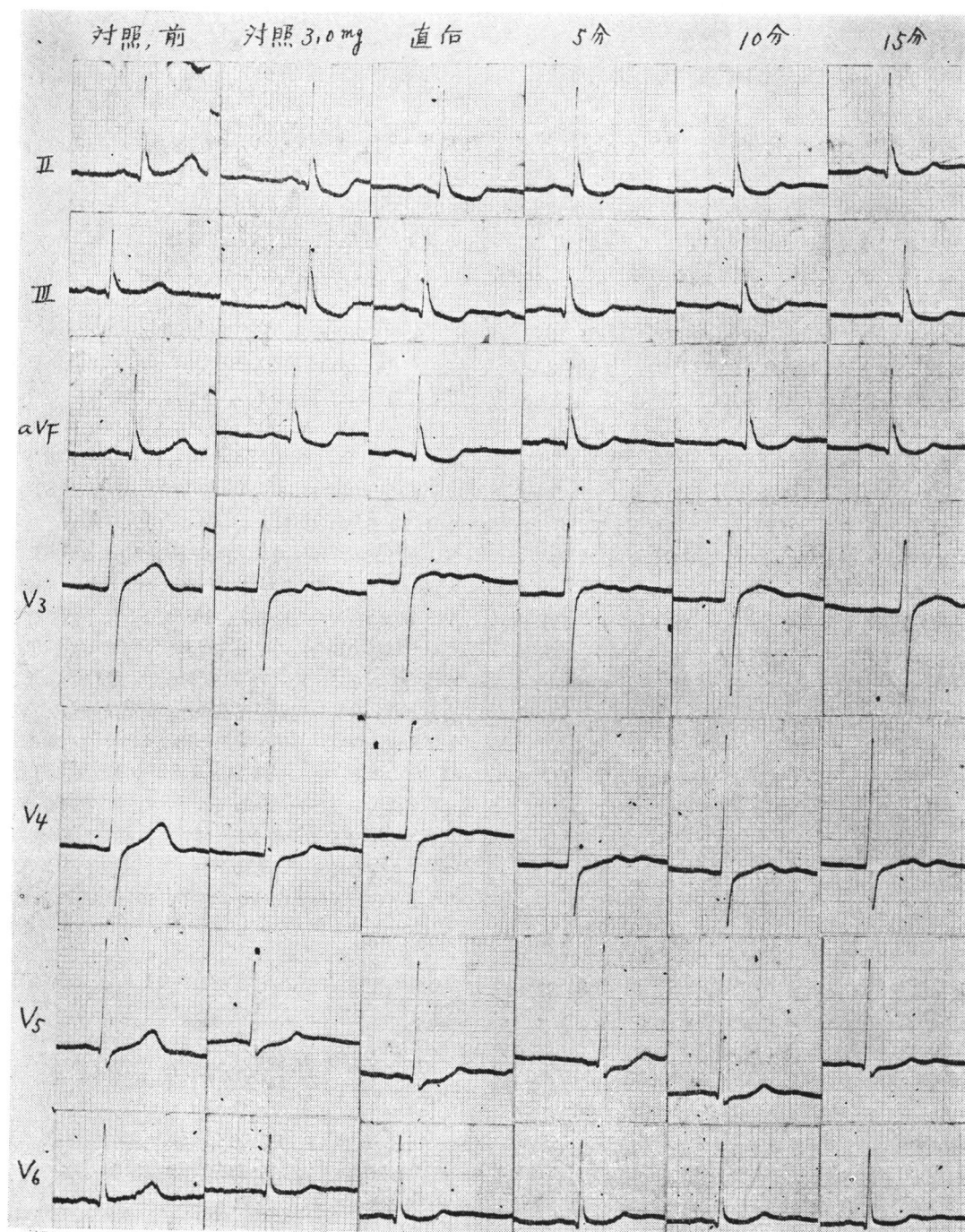
い(第8図)。

(d) 小括: 4例ともすべて Co-carboxylase 300mg に静脈により Digitoxin による ST-T 変化が既に注射直後に回復しはじめ, 20分後にもなおつづく。T の変化では時に ST 低下, T 二相性が上向き T に変ることもあった。Digitoxin QT 短縮が2名において, もとにもどる傾向あり, また Digitoxin 延長 PQ も2名においてもとにもどる傾向があつた。また1例に Benda et al³⁾ (1959) も説く如く Co-carboxylase の Digitoxin 不整脈除去作用をみた。

B. Digitoxin 心電図におよぼす ATP の影響

(a) 対象: 男6名, 女1名, 計7名。43才~67才。心不全なき高血圧性心臓病2名, 冠硬化性心臓病3名, 心内膜下筋層梗塞2名, 合併症として1名に結核性疾患あり。第13表に示す。

(b) 研究方法と観察方法: 前項に同じ。全例とも Digitoxin (シオノギ) 3.0mg 服用できた。しかし症例, 田○と○の例は 1.8mg~2.4mg で心房性期外収縮, 3.0mg で洞房ブロック, 心房性期外収縮 en salve 型, wandering pacemaker あり, 症例, 溝○栄○例は 3.0mg で心房性期外収縮, 2:1 房室ブロックあり, 症例, 星○健○例は 1.8mg~3.0mg で心房性期外収縮,



第10図 三〇栄〇郎, 49才♂, ATP 60mg 静注実験

accelerated conduction あるもすべて大過なかつた。この3.0mg 量での心電図をATP試験対照心電図とし、直ちにATP=Adenosin triphosphate (コーワKK. アデホス 20mg 3本) 60mg を5%糖 30cc にとかし、徐々に(5分間)静注した。静注途中で副作用があればすぐその量で静注を中止し、使用ATP量を明かにした。結局 60mg 5名, 48mg 1名, 25mg 1名であつた。そ

して静注終了直後, 5分, 10分, 15分, 20分後にそれぞれ $V_1 \sim V_6$ 心電図をとつた。

(c) 成績: 5名はATP 60mg を静注できたが、他の2名はそれぞれ48mg で胸内苦悶感, 強い顔面紅潮, 1名は25mg で胸内苦悶感のみを訴え中止したが、注射終了後間もなく症状はおさまつた(第13表)。P, QRS群は無変化である。心拍は徐脈2名, 一過性に徐脈1

名、一過性に促進3名、無変化1名。症例2溝○栄○、症例7田○の○の例では Digitoxin によつて生じた二段脈性心房期外収縮、房室ブロック、wandering pacemaker、心房性期外収縮の en salve 型に対しての不整脈除去作用は認められず、症例6星○健○例では散発する心房性期外収縮が10分後に除去された。PQ は确实延長3名、延長傾向2名、無変化2名であつた。この中症例佐○十○六では対照心電図で0.17秒、注射終了直後でI, 0.25秒, II, 0.2秒, aVF以下0.17秒を示し(第9図)わずかな間に延長PQ値が回復、きわめて一過性であつたし、症例4奥○幸○例では対照心電図で0.24秒、15分後0.28秒を示した。思うにATPの大量は刺激伝導系抑制作用をあらわすことがある。貫⁷⁾は犬、家兎実験で大量ATPにより心拍減少を見、血圧降下による反射的なあらわれと解している。QT間隔は、1名のみ僅かに延長傾向(症例4奥○幸○)、他の6名はすべて Digitoxin 3.0mg 服用心電図に比べ更に短縮しており、結局大量のATPには Digitoxin 短縮QTを更に短縮せしめる作用あり、ATPの心筋内灌流により心筋の不応期の短縮が促進される為と考えられる。ST-Tに全然影響を与えないものが1名(症例4奥○幸○)があるが、本例は Digitoxin 経口投与によつても無変化で、subendocardial fibrosisと思われる例である。症例1三○栄○郎では、II, III, aVFで直後より次第にST浅くなるもTの形態は変りなく、V₃で直後より15分にかけてST基線上に回復し、平低Tは陽性、二頂性Tとなり15分で陽性 blunt T となり、V₄で5分後よりST基線上に回復し、V₅, V₆では次第にSTが浅くなった。そしてQT短縮と相伴なつてSTは盆状低下の態をとつてきている

(第10図)。症例2溝○栄○ではII, V₁~V₆はST-T変動なく、たゞIIでわずかにSTが浅くなり、陰性Tが軽くなつてゐる程度であつた。症例3佐○十○六では直後ではII, III, V₄, V₅, V₆で更にSTが低下するも、5分後ではII, III, V₄, V₅, V₆でSTが基線上に回復し、15分後迄続いている。既述 PQ II = 0.28秒, PQ III = 0.20秒, PQ aVF = 0.17秒の如く注射終了後の心電図でPQが延長し、更に直後心電図でII, III, V₄, V₅, V₆のST低下がより著明なのは大量のATP注射による刺激伝導系への抑制作用と血圧低下に基づく一過性冠不全の為と解される。また対照心電図でみられた僅かの二相性 T_{V1}が15分後で陽性化している(第9図)。症例5望○勇○郎ではII, III, aVFで5分後より少しくSTが浅くなる。V₄, V₅では変動なく、V₆では10分後に対照に比しST浅くなり、20分まで続く。Tの変動なし。症例6星○健○ではII, aVFで直後より次第にST浅くなり15分後との差が目立つ。IIIで直後でT平坦となり、5分後で出現、10分で平低、15分で再現するがSTは無変化。V₄で直後、5分でST更に深くなり、5分後のTは著明に二相性となるが、10分でST低下浅くなりT逆転、15分で10分後のままのST低下であるが、Tは再び二相性となる。V₅, V₆は変動なし。即ちST低下の改善とV₄のTの変動が目立つた。症例7田○の○の例ではまず不整脈(前述)除去作用なく、I, II, IIIではST低下の改善なく、ST aVR上昇がやや改善、ST aVF低下が直後より15分にかけて改善、対照心電図でV₁の示す刺激伝導障害が直後より15分にかけて不完全右脚ブロックと変じてきているのが目立ち、対照のV₄での冠性Tが直後、5分、10分で痕跡的、15分では元に戻つ

第 14 表

番号	氏名	性別	年齢	病名	血圧	蛋白	「レ」線見	心電図見	「サ」量	自覚的副作用 不整脈	心拍	PQ	QT 間隔	不整脈 出現	副作用	ST変化 T
1	鄭○官	♂	72	冠硬化性 心臓病	112 -60	—	心肥大	心筋障害	3.0 mg	なし	49, 53, 52, 51, 50, 54 無変化	無変化	延長 傾向	なし	なし	無変化
2	本○一○	♂	58	冠硬化性心 臓病, 大動 脈梅毒, 肝 硬変症	130 -80	—	大動脈 中増大	心筋障害 冠性 T _{V3} V ₄ , V ₅	3.0 mg	頭痛, 食欲不振	67, 78, 73, 73, 71, 70 促進	無変化	無変化	なし	なし	無変化
3	神○健○助	♂	51	高血圧性心 臓病, 肝硬変症	160 -90	—	心肥大	心筋障害	3.0 mg	頭痛, 食欲不振 眼華閃爍	62, 65, 65, 69, 63, 64 異常なし	0.14 -0.16 終始延 長傾向	無変化	なし	なし	軽く ST _{V4} 改善
4	飯○貞○	♂	56	冠硬化症, 肺結核 肝硬変症	120 -80	—	心肥大	心筋障害	3.0 mg	食欲不振, 嘔吐 眼がすわる	64, 67, 67, 64, 61, 62 無変化	0.14 -0.16 終始延 長傾向	わずかに短縮 傾向	なし	なし	陰性 T _{V4} 陽転する
5	田○金○郎	♂	68	高血圧性 心臓病, 脳軟化症	190 -100	—	心肥大	心筋障害	3.0 mg	悪心, 嘔吐, 食 欲不振	65, 69, 69, 67, 67, 67 無変化	0.20- 0.16- 0.17 短縮	無変化	なし	なし	無変化

てきているが、ST には変りなく、V₆ で直後に ST 低下や、深くなり、15分では対照より改善する。

(d) 小括: 7 例中 1 名のみ無変化で、これは subendocardial fibrosis と考えられるものである。総じて ATP の大量では (1) 時に徐脈作用時に軽く頻脈作用、(2) 不整脈除去作用は痕跡的、(3) ときに刺激伝導系抑制作用あり、一過性 PQ 延長あり、(4) ときに胸内苦悶、顔面紅潮、(5) 心筋の不応期をさらに短縮し、Digitoxin による QT 短縮をつよめ、(6) Digitoxin ST 低下を改善、又は基線上に回復させ、又 T の形態を変動せしめるが Co-carboxylase の作用に比べその程度は軽い。

C. Digitoxin 心電図におよぼす Vitamin B₁ の影響

(a) 対象: 男 5 名、51才〜72才。いずれも諸検査上心不全なし (第14表)。

(b) 研究方法と観察方法: 前項に同じ。第14表の如く Digitoxin の服用 3.0mg 4 名、1 名は 1.8mg で強い食欲不振、悪心、嘔吐、眼がすわつた状態となつた。この Digitoxin 過飽和量での服薬中止のときの心電図を Vitamin B₁ 試験対照心電図とし、Vitamin B₁ 300mg (武田薬品KK, メタボリン G, 100mg 3本) を生理的食塩水30cc に混じ、徐々に静注、注射終了後 5 分、10分、15分20分後にそれぞれ V₁〜V₆ 心電図をとつた。

(c) 成績 (第14表): P, QRS 群無変化。心拍 1 名のみ促進。PQ は無変化 2 名、延長傾向 2 名、短縮 1 名で不定。QT 間隔は延長傾向 1 名、短縮傾向 1 名、無変化 3 名。ST-T の変化は全く無変化例 3 名、他の 2 名、症

例 3 神○鍵○助では STV₄ が 10 分後に僅かに浅くなり、20 分まで続くのみ、症例 4 飯○貞○では Digitoxin 服用対照心電図での陰性 TV₄ が直後で陽性 T と化し、20 分後までつづいている点のみで、その他の誘導の T は変りなく ST はすべて無変化であつた。

(d) 小括: 1 例に V₄ の軽い ST 改善、1 例に TV₄ の改善陽転をみたのみで、ほかの調査事項はすべて陰性であつた点より、心電図におよぼす影響はほとんど無いことを認めた。

D. Digitoxin による Digitalization におよぼす Vitamin B₁ の心電図的影響の観察

(a) 対象: 男 3 名、女 1 名、計 4 名。47才〜70才。心不全なき心臓病 (第15表)。

(b) 研究方法と観察方法: 対照心電図をとり、Digitoxin 経口投与と Vitamin B₁ 静注併用開始。すなわち 5% 糖 20cc + Vitamin B₁ 200mg (武田薬品KK, メタボリン G 100mg 2本) 静注、早朝 1 日 1 回連日投与 7 日間施行。Digitoxin (シオノギ) 1 日量 0.6mg 分 3、5 日間連続経口投与し、0.6mg, 1.2mg, 1.8mg, 2.4mg, 3.0mg に達したとき、それぞれ心電図をとりそれぞれの量での Digitalization におよぼす Vitamin B₁ 200mg 連日投与の影響をしらべた。観察事項は前項に同じ。

(c) 成績: 全例とも 3.0mg 服用まで全く自覚的副作用、不整脈をみとめなかつた。心拍数は一定の傾向はなく、P, QRS 群、不変。PQ 間隔不変。QT 間隔延長

第 15 表

番号	氏名	性別	年齢	病名	血圧	蛋白	心電図所見	心電図所見	副作用	心拍	P	PQ	QRS	QT 間隔	ST	T
1	藤○常○	♂	47	高血圧性心臓病 潜在性肝硬変症	190 -100	—	心肥大	心筋障害	3mg なし	45, 43, 50, 43, 42 不変	不変	不変	不変	正常範囲内で短縮傾向	不変	不変
2	井○治○郎	♂	55	冠硬化性心臓病 網膜動脈硬化症	130 -80	—	心肥大	心筋障害	3mg なし	59, 75, 80, 63, 65, 75 一定傾向なし	不変	不変	不変	延長	Ⅱ, Ⅲ, aVF 1.2mg で著明低下, 1.8mg でやや改善, 2.4mg で回復, 3mg で又著明低下 V ₅ 1.2〜1.8mg で回復, 2.4〜3mg で同程度に低下, aVR で始めて上昇する。	Ⅱ, V ₂ , V ₃ , V ₄ , V ₅ で振幅減少 V ₁ 1.8mg まで陰性が 2.4mg で少く陽転する。
3	木○ゆ○	♀	49	高血圧性心臓病 肥満症	180 -80	—	心肥大	大動脈硬化像 心筋障害	3mg なし	60, 58, 64, 52, 54, 56 減少傾向	不変	不変	不変	短縮	V ₄ 1.2〜1.8mg で軽く低下, 2.4mg で基線に戻り, 3mg で軽く低下, V ₅ 0.6mg で軽く低下, 1.2mg で回復, 1.8mg で低下, aVR の ST 上昇なし	不変
4	加○秀○	♂	70	冠硬化症 大動脈梅毒, 脳動脈硬化症	110 -70	—	心肥大	心筋障害	3mg なし	48, 50, 69, 58 増加傾向	不変	不変	不変	延長	aVF 3mg で軽微低下	不変

2名, 短縮1名, 短縮傾向1名。STは症例1藤○常○では全く低下, 上昇なく, 症例4加○秀○では3.0mgでST_{aVF}軽く低下のみ, 症例2, 井○治○郎でⅡ, Ⅲ_{aVR}で1.2mgでST著明に低下, 1.8mgでやや回復, 2.4mgで回復, 3.0mgでまた著明に低下するが, _{aVR}でこの量で始めてST上昇, V₅で対照心電図のST低下が1.2~1.8mgで回復, 2.4~3.0mgで同程度に又低下し戻っている。症例3木○ゆ○ではV₄で1.2~1.8mgで軽く低下, 2.4mgで基線にもどり, 3.0mgで軽く低下, V₅0.6mgで軽く低下, 1.2mgで回復, 1.8~3.0mgでまた低下をみとめるが, ST_{aVR}上昇なし。Tは症例1, 3で異常なく, 症例2で, Ⅲ, V₂, V₃, V₄, V₅で振巾減少, V₁で1.8mgまで陰性が2.4mgで小さく陽転し症例4ではⅡ, Ⅲ, V₃, V₄, V₅, V₆, 3.0mgでT振巾減少を認めた。

(d) 小括: DigitoxinでDigitalizationをしながらVitamin B₁ 200mg 静注を併用すると, Digitoxinによる自覚的副作用, 不整脈の出現を抑制でき, PQ, QT, ST, TにあたえるいわゆるDigitalis効果をも抑制できたと思われる。この理は後述する。

第三章 総括と考按

(1) 正常心, 障害心電図心におよぼす Digitoxin の影響の差異

今日までの Digitalis 心電図効果^{2), 7), 14), 27), 29), 36), 42), 44), 47), 64), 65), 66)}の多くの研究はすべて正常心に対するものと, 正常心, 障害心との混合に対する所見の縷述であつて, 両者を分けて心電図的影響の差異をしらべた報告はない。著者の行つた実験成績より心不全無き障害心では Digitoxin の心電図の影響はつよく, かつまた, 時に pattern をかえて現われることを知つた。この点はこれまでの多くの報告^{2), 7), 14), 27), 29), 36), 42), 44), 47), 64)-66)}で揚言されていないところであつた。両者の差異を第16表にまとめた。正常心では Digitoxin 心電図効果のあらわれ方はかるく, 諸家^{2), 7), 14), 27), 29), 36), 42), 44), 47), 64)-66)}の報告と同じである。そして不整脈のでいなこと, 割に自覚的副作用(第1表)のつよくでることも注目される。障害心では(1) Digitoxin による不整脈は甚しく出現しやすく, (2) I, Ⅲ, _{aVF}, V₃, V₄, V₅, V₆のST低下が正常心よりも強く現われ, 0.6mm以上さらに1mm以上にもおよぶものが著しく増してくる(第8表)。この

第 16 表

	正 常 心	障 害 心
副 作 用	自覚的副作用頻度多し, 24名中15名62.5% (第1表)。不整脈出現せず	自覚的副作用やや少し, 31名中13名41.6% (第7表), 不整脈出現, 期外収縮26回(心房性15回, 房室性1回, 心室性7回)補足収縮ないし調律2回, wandering pacemaker 3回, accelerated conduction 4回, 心室性収縮脱落4回, wenckebach 過期第一型洞房並に房室ブロック各1回, 2:1ブロック2回,
心 拍 数	減少傾向, 24名中一定傾向ないもの5名, 減少傾向4名, 減少11名, 無変化2名, 増加1名	一定傾向なし, 31名中一定傾向ないもの8名, 減少傾向3名, 減少8名, 無変化7名, 増加傾向1名, 増加4名
P	不 変	wandering pacemaker の形で3回出現
PQ	24名中18名, 67%延長	31名中20名, 65%延長
QRS	不 変	不 変
QT	24名中16名67%, 確実短縮8名33%, 短縮傾向	31名中20名65%確実短縮, 11短縮傾向
ST	(1) 24名中21名, 87.5% ST 低下高々0.5mm まで, _{aVF} , V ₄ , V ₅ , V ₆ に圧倒的に多い (2) 盆状低下, 24名中11名, 48.5%に出現, Ⅱ, Ⅲ, _{aVF} , V ₅ , V ₆ に多い (3) ST 低下度の浮動性あり	(1) 31名中29名, 93.5%に ST 低下(第9表), かつ正常心に比し低下度, より著明(0.6mm 以上), I, Ⅱ, Ⅲ, _{aVF} , V ₄ , V ₅ , V ₆ に圧倒的に多い (2) ST 変化なき2名は1例が陳旧性全層梗塞, 他の1名は心内膜下筋層梗塞で広汎域の fibrosis と考えられるもの (3) 盆状低下は _{aVF} , V ₆ に多い, 31名中19名61% (4) ST 低下度の浮動性あり
T	振巾の変化24名中23名95.8%減高, 平低, 平坦, 逆転, 二相性, 1名のみ乳首様形態	(1) 振巾の変化は31名中30名, 96.7%減高, 平低, 平坦, 逆転, 二相性
梗 塞 曲 線	な し	無痛性無症候性中隔梗塞出現(V ₃ に曲線)1名
心電図効果消失日数	測定せず	24名中1週間目1名, 2週間目6名, 3週間目11名, 3週間以上3名

点後述する。(v) 対照心電図と比べて Digitoxin による ST-T 効果が全然みられないものが3名あり、広汎域の陳旧性 fibrosis の既存を考えさせる。(vi) Digitoxin の経口投与による冠性Ⅱの消失例や出現例、ならびに無痛性小梗塞例は冠硬化性基盤の上にたつた冠動脈攣縮作用による限局性虚血巣の生成や、潜在性 Anoxia 解除で説明できる。また Digitoxin を廃薬しても1, 2, 3週に到り、より著明な ST 変化を示してくるものがあり、ある種の障害心ことに高令者では Digitoxin そのものによる心筋障害が新生し得ることを示唆する。

(2) Digitoxin による ST-T 変化の成因に対する考察
今日 Digitalis ST-T 変化生成は電気生理学的^{52), 55), 56), 61)}に再分極の異常過程の結果として説明される。最近 Westlake et al⁴⁷⁾ (1952) は心内膜下における再分極の加速 acceleration によつて説明し、中井⁵⁶⁾ (1952) は心筋細胞膜の分極性低下と心起電力の低下で説明している。しかし、この再分極の異常過程の由来が何であるかについては、Wendt⁴⁶⁾ (1946) は心筋細胞の代謝が変化し乏血過程が強まるだろうという見解を示している。加藤 (昭)⁵¹⁾ (1959) は Co-carboxylase 1 回20mg 静注法による冠不全心電図と心筋障害心電図との鑑別法を挙げ、山田 (弘) 等⁶³⁾ (1960) は冠不全状態の酵素学的治療という考え方を提唱し、Benda et al⁸⁾ は不整脈ある中毒犬の Co-carboxylase 大量投与による心電図の改善をみていることから、こゝに心筋の Digitalization によつておこる心電図変化は心筋の機能状態とは無関係な副次的現象であるという Schaerf⁴⁰⁾ (1957) の考え方が思いおこされるわけである。冠静脈血中の O₂ 容量が 4.26Vol %, 下大静脈血中の O₂ 容量が 12.4Vol. %^{4), 17), 58)}を示すことから、心筋は脳、肝、腎とともに O₂ 需要の多い臓器であり、Digitoxin 投与によつて心筋代謝面に変動がおこるだろうことは想像される。少数の学者は Digitalis はたゞ血行力学的作用が主であり、心筋代謝に著明な影響を与えない^{13), 39)}といふ、また正常心には代謝に影響を与えないが、不全心では代謝を改善するという人^{16), 44)}もあるが、多くの学者は正常心、病的心共に代謝に影響を与えるという、すなわち(1)心筋の O₂ 消費量を増加させる^{9), 11), 37), 50), 53)}、(2)心筋の O₂ 消費が抑制される^{21), 25), 35)}、(3) CO₂ 発生を促進する^{9), 53)}、(4) Wollenberger⁵⁰⁾ (1949) によれば、Digitalis 配糖体は心筋細胞膜の透過性を高めてグリコゲンの分解を盛にし、酸化的回復過程を促進し、分解したグリコゲンの大部分をすみやかに合成せしめる作用がある、(5) 乳酸の蓄積^{12), 22)}、(6) 乳酸値の減少⁵³⁾。しかし心筋代謝中もつとも O₂ に弱いところはイソクエン酸-オキサロコハク酸の過程であり、心筋に Anoxia, Hypoxia があれば、まずこの反応が抑制されイソクエン酸、クエン酸が心筋内に増すはずゆえ、Co-Enzyme I が破壊¹⁸⁾されるとい

れ、Co-carboxylase もまたその脱磷酸によつて破壊されることが報告^{8), 19), 34)}されている。又糖質代謝系で T-CA サイクルを一巡する間に Vitamin B₁, B₂, ナイアシン、パントテン酸が助酵素または酵素配合簇の成分として必要である。このうち焦性ブドウ酸→TCA サイクル突入の出発点と TCA サイクルの途中で、すなわちはじめの焦性ブドウ酸が活性酢酸アセチル CoA の形に酸化される際、あとの α -ケトグルタル酸がコハク酸に向つて酸化的脱炭酸をおこなう際、ともに助酵素として Co-carboxylase, DPN (Diphosphopyridin nucleotide), 助酵素 A (CoA) が必要であり、これらの物質はそれぞれ B₁, ナイアシン, パントテン酸をふくみ、就中 Co-carboxylase の作用のとき lipoic acid も必要であることが知られている。そして各種ビタミンは助酵素として酵素の必須成分となつているものであり、とりわけ Co-carboxylase は Carboxylase の助酵素であり、Vitamin B₁ のピロ磷酸エステルである。冠動脈血流中に十分 Co-carboxylase を流入できたと思われる著者の静注実験全4例で、既に直後で ST-T 改善をみとめはじめ、20分を経てもなお改善を示していることは中毒化に達している十分な Digitalization の心内膜下筋層の細胞内には Co-carboxylase の欠乏状態がおきており、従つて TCA サイクルの酸化不十分が既存しており、ひいては ATP 分解を招くことも考えられ、この静注はその欠乏をある程度補てんし得たと考えてよい。そして Digitoxin の作用が心筋にある間に移入した Co-carboxylase のすみやかなる体外排泄でその効果がなくなつてくるものと判断される。ゆえに何等かの方法で冠血流中の Co-carboxylase 濃度を保つことができれば ST-T の持続的回復が期待されるわけであり、大量の Co-carboxylase の連日投与は最も簡単にこの目的に適うと思われる。一方 Vitamin B₁ 300mg 静注実験では ST-T 改善能力のないこと、Co-carboxylase が附隣された Vitamin B₁ であることを思い合わせて、Digitoxin は Vitamin B₁ の Phosphorylation Inhibitor としての作用をもつてることが考えられる。またさらに心筋は収縮のエネルギー発生に必要なクレアチン 磷酸、ATP 等のエネルギー源の再合成を迅速に行う一方、ATP は Vitamin B₁ を附隣して Co-carboxylase を生ずるのに必要物質^{30), 45)}であることを思い合わせるとき、さらに著者の ATP 実験で Digitoxin による ST-T 改善度が、Co-carboxylase より低いけれどもみられることは、障害心に対しては Digitoxin ATP の利用能を増して潜在性の産生障碍、分解性亢進の上に、結局細胞内の ATP の欠乏がおこることを示す。すなわち障害心では Digitoxin は ATP の分解性亢進の上に立つ Utilization promotor と考えたい。そして正常心に対しては Digitoxin による ST-T 変化は軽微であるところから、心筋

えの親和力にもとづく細胞内 ATP の分解性充進が主であろうと考えられる。Digitoxin を与えるとき当初より続いて Vitamin B₁ 200mg 静注を併用すると、ST-T 変化が大なり小なり有つたり、無かつたりするのは生体内で附磷化が徐々に促進されて Co-carboxylase が産生され、若し正常心であれば、附磷化がもともと侵されていない故生体のもつ修復機転よりなかなか ST-T 変化が起り難いだろうし、器質的障害心では附磷機構が元々多少侵されており、たとえ大量の Vitamin B₁ が移入されても附磷機転の活動が不十分、ひいては Co-carboxylase の産生が不十分で、ST-T 改善が軽微か不起に終るのであろう。Digitoxin, Vitamin B₁ 200mg の連日併用により Digitoxin のもつ不整脈作用、自覚的副作用がほとんどの増ででないか、乏しいことも Co-carboxylase への転化量加で説明され得る。すなわち Digitalis ST-T 効果の出現の機序は Digitoxin のもつ Vitamin B₁ の phosphorylation Inhibitor としての作用、障害心に対しての ATP 分解性充進の上にたつ Utilization promotor としての作用、正常心に対しての細胞内 ATP の分解性充進作用とによつて Vitamin B₁、ないし Co-carboxylase, ATP を中心とする心筋細胞内の代謝異常が醸成され、一方 Digitoxin の心筋細胞膜の透過性充進能の上に心臓の収縮拡張の際心筋細胞内外の K の出入の多寡が生じて、こゝに心筋細胞の再分極の変動がおきてくるのではないかと考えられる。臨床上 Co-carboxylase, ATP, Vitamin B₁ は Digitoxin 経口投与による自覚的副作用ならびに不整脈の防止作用、ST-T 変化不起、あるいは軽減作用あり、かくては Digitoxin ST-T 効果は Digitoxin 治療上生体にとって不利な現象の一面であるといわざるを得ない。

(3) Digitoxin 不整脈の発生機序に対する考察

Digitoxin 不整脈もまた不整脈一般と同じく、刺戟生成異常と刺戟伝導異常に分れる。刺戟生成異常の発生機序にはなお不明の点が多い。通常、冠動脈疾患、心筋疾患では障害部と非障害部の境界で異所的刺戟が発生するといわれる^{23), 48)}。この刺戟がいかんして起るかは不明であつた。Digitoxin は心筋の細胞膜の透過性を充進せしめる作用⁵⁰⁾があり、一方 Digitoxin は Vitamin B₁ の Phosphorylation Inhibitor であり、障害心では ATP の分解性充進の上にたつ Utilization promotor としての作用も肯定しなければならない成績を得た事実より、Digitoxin が心筋に親和力を発揮してくると、こゝに心筋内細胞の代謝異常がおこり、かゝる細胞膜透過性充進ある心筋細胞より K の遊出がおこり、この K が異所的刺戟を発生せしめうるだろうことは Harris et al²⁴⁾ (1954) の見解よりも十分想定される。この際 Digitoxin のもつ迷走神経緊張作用の関与²⁰⁾も否定できないし、また異所性興奮の出現には、かゝる遊出 K による刺

戟のほか Digitoxin による心筋の不応期の短縮も関係が深いであろうと考えられる。しかし心筋のこの不応期の短縮がいかんして変化するかは不明である。たゞ心筋の虚血部では不応期が短縮するという Reynolds et al³⁸⁾ の報告や、閾値低下を認めた水野⁵⁴⁾、土田等の成績があることを記すにとどめる。刺戟伝導異常についてはなお説明できない。

第四章 結 辞

正常心、心不全なき障害心に対する Digitoxin の心電図の影響、Digitoxin 心電図におよぼす Co-carboxylase, ATP, Vitamin B₁ の影響、Digitoxin による Digitalization におよぼす Vitamin B₁ 併用の心電図的影響を調べ種々注目すべき結果を得、さらに Digitoxin による ST-T 変化の成因、Digitoxin 不整脈生成の機序を考察した。

(1) 正常心に対しては QT 短縮と T の振巾の減少が基本的な変化であり、また自覚的副作用の頻度多く (62.5%)、不整脈なく、心拍数の減少傾向、PQ の軽微延長、盆状低下もふくめて軽微な ST 低下あり、ST 低下は高々 0.5mm 程度で aVF, V₄, V₅, V₆ に圧倒的に多く、かつ ST 低下度の浮動性あること、諸家の報告と同じ結果であつた。

(2) 心不全なき障害心に対しては心拍数一定傾向なく、PQ 延長 (65%)、QT 短縮 (確實短縮 65% 短縮傾向 35%)、自覚的副作用や、少く (41.6%)、T 振巾の変化は 96.7% (減高、平坦、平低、逆転、二相性) なるも、(1) 不整脈出現は高率で 42% (期外収縮 26 例、内訳、心房性 15 例、房室性 1 例、心室性 7 例、補足収縮ないし調律 2 例、wandering pacemaker 3 例、accelerated conduction 4 例、心房性期外収縮の心室収縮脱落 4 例、洞房ブロックならびに Wenckebach 周期を示す第一型房室ブロック各 1 例、2:1 房室ブロック 2 例) に認め、(1) ST 低下が遥かに著明で、対照との差で 0.6mm~1.0mm、1mm 以上にもおよび、I, II, III, aVF, V₄, V₅, V₆ に圧倒的に多く、また盆状低下は、aVF, V₆ に多く (61%)、ST 低下の浮動性あり、(1) それで障害心においては Digitoxin による ST-T 変化の強い程既存により強い器質的心筋障害があると肯定させる。(2) Digitoxin による強い Digitalization によつても ST-T 変化なきものが 2 名あり広汎域の fibrosis と考えられる。(3) 冠性 T の出現が 27 名中 5 名あり、(1) 予めあつた冠性 T 例 4 名中消失せるもの 3 名あり、(1) 無痛性無症候性中隔梗塞を 1 名に生じた。(4) Digitoxin 効果消失日数は 1 週目 1 名、2 週目 6 名、3 週目 11 名、3 週以上 3 名であつた。

(3) ST-T 変化生成の機序。(1) Co-carboxylase は Digitoxin ST-T 変化を改善せしめる作用と不整脈解除作用がある。Digitoxin は Vitamin B₁ の Phosphorylation Inhibitor である。(2) ATP は Digitoxin ST-

T 変化を Co-carboxylase よりもその程度は軽いが、改善せしめる作用あるも、不整脈解除作用はない。Digitoxin は障害心に対しては ATP の分解性亢進の上にたつ Utilization promotor である。正常心に対しては心筋細胞内の ATP の分解性亢進能あり、また ATP は Digitoxin による QT 短縮をさらに短縮せしめる作用をもつ。④ Vitamin B₁ は Digitoxin ST-T 変化に対しては、無影響であり、⑤ Vitamin B₁, Digitoxin の併用連用によつて不整脈の発生ならびに Digitoxin ST-T 変化が少くなるか、また生じない。以上より Digitoxin による Vitamin B₁ の Phosphorylation Inhibitor の作用と障害心に対しての ATP の分解性亢進の上にたつ Utilization promotor としての作用とによつて Vitamin B₁ ないし Co-carboxylase, ATP を中心とする心筋細胞内の代謝異常が醸成され、一方 Digitoxin のもつ心筋細胞膜の透過性亢進の上に細胞内外の K 出入の多寡を生じこゝに心筋細胞の再分極の異常過程が生ずるものと考えられる。

④ 不整脈のうち、刺戟生成異常は心筋細胞の代謝異常により、細胞膜透過性亢進ある心筋細胞より遊出 K が異所性刺戟生成をおこすことが考えられる。刺戟伝導異常によるものは不明である。

⑤ うつ血性心不全の治療にあたり、Co-carboxylase, ATP を使用する酵素学的治療法を加味することにより、Digitoxin のもつ心筋代謝攪乱ないし阻害作用という生体にとつて不利な現象を抑制し、強心作用のみを強く浮彫りさせることができるのではないかと推察される。

稿を終るに臨み恩師榊原任教授に深甚なる謝意を表します。御指導を賜つた広沢弘七郎助教授、臨港病院内科医長山本豊博士に心から感謝の意を表します。

文 献

- 1) **Alzamora-Castro:** Am Heart J **37** 927 (1949)
- 2) **Beers, R., Regan, W. & Jensen, J.:** Am Heart J **41** 115 (1951)
- 3) **Benda, J.:** Zeitschr Kreislaufforsch **48** 777 (1959)
- 4) **Bing, R.J., Van-Dain, L.D., Gregorie, F., Handelsman, J.C., Goodtale, W.T. & Eckenhoff, J.E.:** Proc Soc Exp Biol Med **66** 639 (1947)
- 5) **Cohn, A.E. & Fraser, F.R.:** J Pharma Exp Therap **5** 512 (1913~1914)
- 6) **Cohn, A.E., Fraser, F.R. & Jamieson, A. R.:** J Exp Med **21** 593 (1915)
- 7) **Dering, H.W., Barnes, R.A. & Essex, J. H.:** Am Heart J **25** 648 (1943)

- 8) **Edwards, J. & Berger, S.:** J Clin Invest **33** 1646 (1954)
- 9) **Eismyer, G. & Quincke, H.:** Arch Exp Path & Pharmac **150** 308 (1930)
- 10) **Engelhardt, H.T.:** Nature **144** 669 (1939)
- 11) **Finkelstein, N. & Bodansky, D.:** J Pharmac Exp Therap **94** 274 (1948)
- 12) **Freund, H.A.:** Verh Deutsch Pharma Ges **73** (1932)
- 13) **Genuit, H. & Haarmann, W.:** Arch Exp Patho & Pharmac **196** 482 (1940)
- 14) **Goldberger, E.:** Am Heart J **28** 370 (1944)
- 15) **Gollwitzer-Meier, K.:** Arch gesamt Physiol **245** 385 (1941)
- 16) **Goodman, L.S. & Gilman, A.:** The pharmacological basis of therapeutics McMillan Co (1955)
- 17) **Goodtale, W.T., Lubin, M., Eckenhoff, T. S., Hafcensheil, J.H. & Baufield, W.G.:** Am J Physiol **152** 340 (1948)
- 18) **Govier, W.M.:** Am Heart J **29** 384 (1945)
- 19) **Govier, W.M. & Greer, C.M.:** J Pharmac Exp Therap **72** 321 (1941)
- 20) **Green, H.:** Arch Int Med **27** 517 (1927)
- 21) **Gremels, H.:** Arch Exp Path & Pharmac **186** 625 (1937)
- 22) **Harrmann, W.:** Verh Z **255** 103 142 (1932)
- 23) **Harris, A.S.:** Circulation **11** 1318 (1950)
- 24) **Harris, A.S. & Matlock, W.P.:** Science **119** 200 (1954)
- 25) **Hermreich, E. & Novy, H.:** Arch Exp Path & Pharmac **213** 411 (1951)
- 26) **Korth, C.:** Klin Electrocardiographie Urban Schwarzenberg S 98 (1942)
- 27) **Lassen, K., Nuekirck, F. & Nielsen, N.:** Am Heart J **13** 163 (1937)
- 28) **Lepeschkin, E.:** Modern Electrocardiography Volume 1 Williams & Willkins (1951) p. 184
- 29) **Liebow, I. & Feil, H.:** Am Heart J **22** 683 (1941)
- 30) **Lipton, S.M.:** J Biol Chem **136** 637 (1940)
- 31) **Lohmann, K.:** Biochem Z **203** 172 (1928)
- 32) **Lohmann, K.:** Biochem Z **271** 264 (1934)
- 33) **Nicolai, L. & Simons, T.:** Med Klinik **160** (1909)
- 34) **Ochoa, S.:** Biochem J **33** 1262 (1939)
- 35) **Page, R.G., Foltz, E.L., Sheldon, F. &**

- Wendon, H.:** J Pharma Exp Therap **101** 112 (1951)
- 36) **Pick, A.:** Circulation **15** 603 (1957)
- 37) **Ranson, V.R. & Loomis, T.A.:** J Pharmac Exp Therap **104** 2 219 (1952)
- 38) **Reynolds, G.:** Circulation Research **7** 943 (1959)
- 39) **Salmon, K. & Riesser, L.,** Naunyn & Schmiedeberg Arch **177** 450 (1935)
- 40) **Scherf, D.:** Das Electrocardiogramm 3 Auflage Theodor Steinkopf, Dresden & Leipzig (1957)
- 41) **Schumann, H.:** Muskelstoffwechsel & Herzens, Darmstadt S. 90 (1950)
- 42) **Sellmer, A.:** Schweiz Med Wschr **72** 617 (1942)
- 43) **Sokolow, M. & Lyon, T.P.:** Am Heart J **37** 161 (1949)
- 44) **Tiliakos, M.:** Brit Heart J **15** 1 95 (1953)
- 45) **Weil-Malherbe:** Biochem J **33** 1997 (1939)
- 46) **Wendt, F.:** Muskelzeelle, Georg Thieme Verlag Leipzig 1946
- 47) **Westlake, R.E., Schiess, W.A., Ershler, I.L. & Chiu, G.C.:** Am Heart J **44** 106 (1952)
- 48) **Wiggers, J.:** Ann Int Med **23** 158 (1945)
- 49) **Wilkerson, K.D.:** Brit Heart J **4** 2 (1942)
- 50) **Wollenberger, A.:** J Pharmac Exp Therap **97** (4) 311 (1949)
- 51) 加藤昭治: 名古屋医誌 **79** 1182 (昭34)
- 52) 木村栄一: 診療 **10** (1) 27 (昭32)
- 53) 岸本道太: 日循誌 **17** (12) 490 (昭29)
- 54) 土田哲男等: 第24回日循総会報告 (昭35)
- 55) 永田鉄二: 日循誌 **14** 117 (昭25)
- 56) 中井 武: 日循誌 **16** (6) 208 (昭27)
- 57) 貫文三郎: 興和医報 **3** 1 Reports on Adephos Kowa (ATP) 昭34 7 発行 p. 233
- 58) 橋本虎六: 強心配糖体研究の進歩, 永井書店 (昭32)
- 59) 藤本幸雄: 医学研究 **23** (10) 179 (昭28)
- 60) 前川孫二郎: 日循誌 **10** 43 (1944)
- 61) 操坦道等: 日循誌 **16** (6) 209 (昭27)
- 62) 山本豊等: 臨内小 **11** (4) 255 (昭31)
- 63) 山田弘三等: 治療 **40** (5) 635 (昭35)
- 64) 医学のあゆみ: **17** (3) 154 (昭29)
- 65) 医学のあゆみ: **24** (2) 102 (昭32)
- 66) 医学のあゆみ: **28** (8) 531 (昭34)