

実験的心筋梗塞急性期の心室性不整脈発生と 心筋代謝に及ぼす冠側副循環の意義

中田 智明 東海林哲郎 吉田 茂夫

札幌医科大学内科学第2講座 (主任 飯村 攻 教授)

The Significance of Coronary Collateral Flow in Occurrence of Ventricular Arrhythmias and Cardiac Metabolism during Acute Phase of Experimental Myocardial Infarction

Tomoaki NAKATA, Tetsuro SHOJI and Shigeo YOSHIDA

Department of Internal Medicine (Section 2), Sapporo Medical College

(Chief : Prof. O. Imura)

Despite considerable progress in the management of ischemic heart disease, a high incidence of sudden prehospital death, probably caused by early ventricular arrhythmia (EVA) associated with acute myocardial infarction, still persists. On the other hand, the role of collateral circulation in EVA during the early phase of acute myocardial ischemia is not well known, although regional blood flow in the ischemic area seems to depend on coronary collateral flow.

This study was designed to evaluate the functional significance of coronary collaterals in the occurrence of EVA during acute myocardial ischemia and its metabolic basis.

The left anterior descending coronary artery (LAD) was cannulated and perfused from the left carotid artery in 20 anesthetized open chest dogs. In order to create two kinds of ischemic situations with or without collateral flow in the same area at risk in the same dog, the following procedures were performed: (a) LAD occlusion of 6 minutes (LADOCL), (b) LADOCL with retrograde drainage of collateral flow from the distal segment of LAD. In 13 out of 20 dogs, myocardial tissue biopsies were performed at the end of each ischemic period on the ischemic and non-ischemic zones for measurement of the concentrations of adenosine triphosphate (ATP), creatine phosphate (CP) and lactate in the inner and outer layers of myocardium. The severity of EVA during ischemia was estimated as EVA score; grade 0 = no premature ventricular contractions (PVC), grade 1 = less than 10 uniform PVCs/min, grade 2 = 10 or more PVCs/min, grade 3 = multiform PVCs, grade 4 = ventricular tachycardia, and grade 5 = ventricular fibrillation.

The results were as follows:

- 1) No significant difference was found in heart rate, mean blood pressure and rate pressure product (RPP) between the dogs with and without retrograde drainage of collateral flow in the control

Abbreviations:

PVC : premature ventricular contraction
EVA : early ventricular arrhythmia
CBF : coronary blood flow
RF : retrograde flow
PCP : peripheral coronary pressure
CCF : coronary collateral flow

HR : heart rate
BP : blood pressure
RPP : rate pressure product
VTVF : ventricular tachycardia and/or ventricular fibrillation
ATP : adenosine triphosphate
CP : creatine phosphate

and ischemic periods, respectively. However, LADOCL without collateral flow showed a significant increase of heart rate and decreases of mean blood pressure and RPP when compared with the pre-ischemic state.

- 2) The diversion of collateral flow during ischemia apparently increased the number of premature ventricular contraction and the incidence of EVA including the fatal arrhythmias, ventricular tachycardia and/or fibrillation (VTVF).
- 3) LADOCL induced the reduction of the contents of ATP and CP and the accumulation of lactate at both inner and outer myocardia in the ischemic zones. Moreover, deprivation of collateral flow during LADOCL further augmented the CP depletion and lactate accumulation. However, no significant difference was obtained in the myocardial concentrations of ATP and CP between the inner and the outer layers.
- 4) The severity of EVA significantly correlated with the extents of CP depletion and lactate accumulation in both layers in the ischemic myocardium.
- 5) In the group with VTVF, a significant increase of heart rate and decreases of mean blood pressure and RPP were observed during LADOCL without collateral flow in spite of no difference in coronary blood flow, coronary collateral flow and metabolic changes when compared to the group without VTVF.

These findings suggest that (1) coronary collateral flow is one of the most important factors to regulate the incidence and severity of EVA independent of the size of area at risk; (2) myocardial ischemic changes representing marked CP depletion and lactate accumulation caused by deprivation of coronary collateral flow were important as a metabolic basis of exacerbation of EVA; and (3) the hemodynamic alteration might be an additional influential factor to provoke the fatal arrhythmias (VTVF).

(Received December 23, 1986 and accepted January 26, 1987)

Key words: Acute myocardial ischemia, Coronary collateral circulation, Early ventricular arrhythmia, High energy phosphate, Lactate

1 結 言

急性心筋梗塞発症時には、多種多様な不整脈が出現する¹⁻⁶⁾。そして、最近の急性心筋梗塞に対する治療法のめざましい進歩の中で、本症のごく早期に発現する心室性不整脈に起因する突然死^{2,5,6)}に対する対策が大きく注目され出してきた。しかし、その発生機序は、Roberts *et al.*⁷⁾ が本症急性期の心室性不整脈はCPKより見た梗塞量とよく相関すると述べているものの、現時点ではなお、その詳細を解明するに至っていない。

一方、実験的心筋梗塞動物の研究では、冠側副循環の重要性が注目され^{8,9)}、ヒトにおいても冠側副血行の良好な発達が虚血性心筋障害の軽減に寄与するとの報告がある¹⁰⁾。しかし、冠側副血行が臨床的に注目されはじめたのは比較的最近のことで¹¹⁻¹³⁾、心筋虚血発症時にこれがどの程度の代償的機能を果しうるのは明らかではない。また、このことは急性冠閉塞に伴う虚血性不

整脈発生の機序解析の上にも大きな問題となる。不整脈発生の規定因子としては、虚血領域の大きさと虚血の程度が関わり、この両者は梗塞発症後の冠側副血流量に大きく依存すると考えられるが、従来の研究にはこの点への配慮を欠くものが少なくない。

そこで、著者らは本研究において実験的心筋梗塞犬を用い、急性心筋梗塞発症ごく早期にみる、いわゆるHarris Ia期心室性不整脈(EVA)¹⁴⁾の発生と心筋代謝に及ぼす冠側副循環の病態生理学的意義を以下に検討した。

2 実験方法

2.1 実験動物と実験標本作製法

体重9~20 kgの雑種成犬20頭を用い、以下の手順で実験標本作製した。まず、pentobarbital sodium 30 mg/kg静注による麻酔後、気管内挿管とHarvard型陽圧人工呼吸器を用いた人工呼吸下に、左第5肋間より

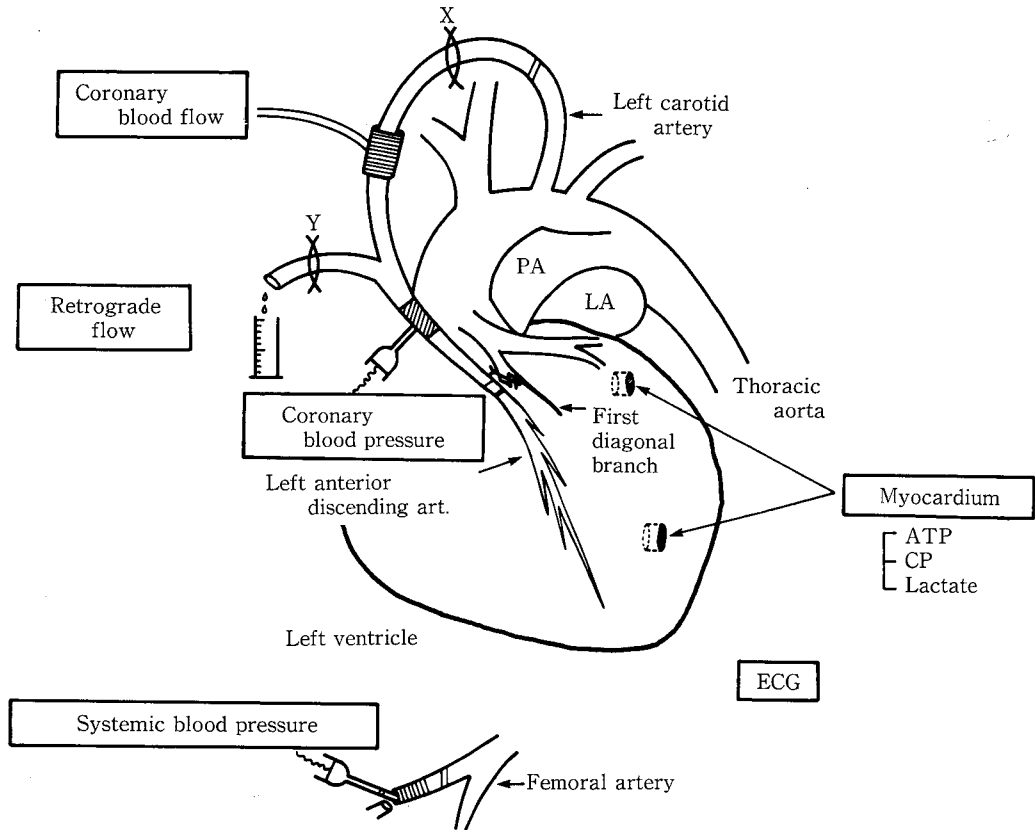


Fig. 1 Schematic representation of the experimental model. The left anterior descending artery (LAD) is cannulated at the distal site of the bifurcation to the first diagonal branch and perfused from the left carotid artery when the site "X" in the circuit is open and the side branch "Y" is closed. LAD is occluded by clamping the the circuit at the site "X" and the retrograde flow is measured if "Y" is open during LAD occlusion.

PA: pulmonary artery, LA: left atrium, ATP: adenosine triphosphate, CP: creatine phosphate.

開胸，心膜を開いて心を懸垂した後，左冠動脈前下行枝（LAD）を剝離，露出した上で縫合糸を通す。次いで，LAD 第一対角枝分岐直下に内部抵抗 0.05~0.07 mmHg/ml/min の金属 cannula を挿入し，結紮・固定する。さらに，左頸動脈に内径 2 mm の Polyethylene cannula の一端を挿入し，他端を上述の金属 cannula に連結して頸動脈より LAD への自己動脈血灌流回路を作製する。回路内に圧 transducer（日本光電，TP-200 T）及び冠血流量測定用矩形波電磁流量計 probe（日本光電，MF 26）を装着し，また大腿動脈より大動脈内へ挿入した catheter にも圧 transducer（前述）を接続した（Fig. 1）。

以上より，大動脈圧，冠動脈圧，冠動脈血流量並びに心電図第 II 誘導を多用途記録装置（日本光電，8-

channel, RM 6000）を用いて連続的に同時記録した。

冠側副循環系の諸指標は以下の如く求めた。末梢冠動脈圧（PCP）は灌流回路の頸動脈側（Fig. 1, X 点）を遮断して測定する。この時，さらに LAD 側にある灌流回路側管（Fig. 1, Y 点）を開放すると，LAD 末梢領域からの冠動脈逆流（RF）の採取が可能となり，これを計量する。得られた大動脈圧，PCP，RF から，new load line analysis 法¹⁵⁾により冠側副血流量（CCF）を算出した。

2.2 実験プロトコール

上述の実験標本作製後約 20 分間放置し，血行動態が安定し，かつ動脈血ガス分析値が正常範囲にあることを確認した上で実験を開始した。

対照非虚血期としてまず正常灌流状態で大動脈圧，

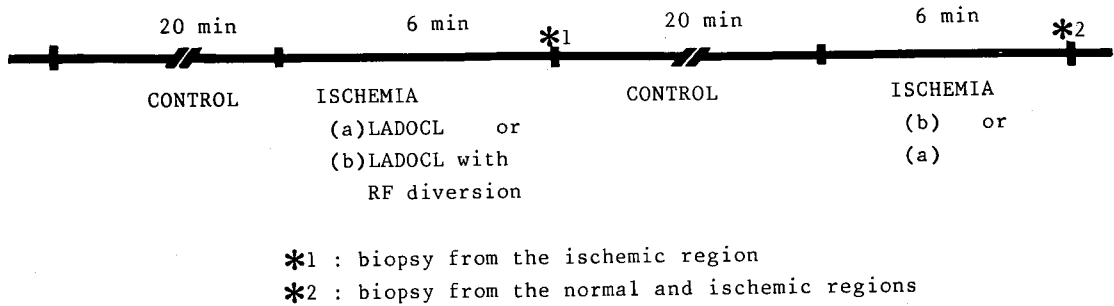


Fig. 2 Experimental protocol. After 20 minutes of non-ischemic periods (CONTROL), the following two kinds of ischemia (ISCHEMIA) were created; (a) LAD occlusion of 6 minutes (“LADOCL”), (b) LADOCL with deprivation of RF. At the end of each ischemic period, myocardial tissue biopsies were performed on the ischemic and non-ischemic regions. LAD: left anterior descending artery, RF: retrograde flow.

冠動脈圧, 冠血流量, 心電図を記録し, 次いで(a) LAD 閉塞 (回路 X 点閉鎖) のみ (冠側副血行非遮断), (b) LAD 閉塞 (回路 X 点閉鎖) 下に RF 採取 (回路 Y 点開放; 冠側副血行遮断) の(a), (b) 2 種類の操作を同一標本にて反復施行した。なお, この反復施行は動物により無作為に順序をかえ行った。つまり, 完全に同一な虚血領域下にて, 冠側副血行を有する条件(a)と, それを有しない条件(b)の 2 種類の虚血期を設定した。虚血期はいずれも 6 分間とし, (a), (b)操作の間には最低 20 分間の回復期を置いた。ただし, (a), (b)の虚血期に心室細動が発生した際にはその時点をもって虚血期終了とし, 直ちに冠血行を再開して直流除細動により洞調律にもどした。また, 心室頻拍・細動発生例の血行動態の諸量は, 不整脈発生直前の洞調律 5 心拍の平均をとった (Fig. 2)。

他方, 13 例において, (a), (b)各虚血期終了時の虚血領域と全プロトコール終了時の非虚血領域 (回旋枝領域) で, 合計 3 回の心筋生検を施行した (Fig. 2)。生検は内径 3.5 mm 回転吸引式生検針を用い, 心筋を貫壁性に瞬時に採取し, 次いで生検針の一方より加圧して, 予め冷却した液化 freon 中に圧出して凍結した。これらの

Table 1 Grading system for early ventricular arrhythmia.

Score	Definition
0	No PVCs
1	Less than 10 uniform PVCs/min
2	10 or more PVCs/min
3	Multiform PVCs
4	Ventricular tachycardia
5	Ventricular fibrillation

PVC: premature ventricular contraction.

全操作は 2 秒以内に完了した。採取した心筋組織は液化窒素にて冷却保存し, 後日凍結乾燥後, 内・外層に分けて, アデノシン三リン酸 (ATP), クレアチンリン酸 (CP), 乳酸の含量をいずれも酵素法¹⁶⁾にて測定した。

心室性不整脈の評価は連続記録した心電図より行い, 重症度を EVA スコアとして 6 段階に分類した (Table 1)。

虚血領域の計測は以下の如く行った。まず, 胸部大動脈を横隔膜直上のレベルで結紮し, その中枢側に直径 5 mm のガラス cannula を挿入する。大動脈弓より分岐するすべての動脈を結紮した上で, Y 点を遮断した自己灌流回路の LAD 側と胸部大動脈中枢側を同時に生理的食塩水にて等圧灌流する。この際, 大動脈側へは直径 10~20 μm の蛍光微粒子を注入する (Fig. 3)。次いで, 心を摘出し 4 mm 厚の心筋短軸切片を作製し, 紫外線ランプ下の観察 (Fig. 4) で非発光領域の面積を planimeter にて計測し, 虚血領域として算出した。

2.3 統計処理

測定値は平均値 \pm 標準誤差で示し, 推計学的検定に paired または non-paired t-test を用いた。また, EVA の発生頻度は χ^2 検定により, EVA スコアに関してはノンパラメトリック手法¹⁷⁾を用いて, Wilcoxon 検定及び Spearman 順位相関係数により検討した。有意水準はいずれも $p < 0.05$ とした。

本論文に用いた略語を一括して脚注に示す。

3 成績

3.1 虚血領域と冠循環動態

まず, 20 例において計測された冠閉塞時の虚血領域における冠循環動態を Table 2 に示す。

虚血領域の重量は平均 $18.3 \pm 2.3 \text{ g}$ で, 心室筋全重

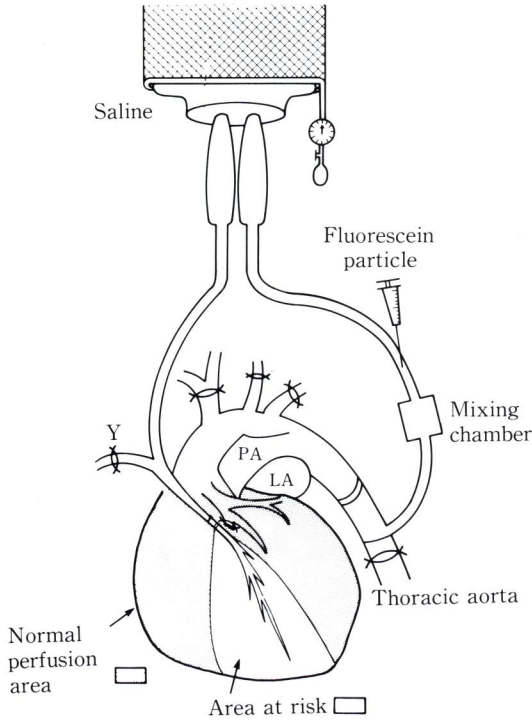


Fig. 3 Diagram of the dual perfusion technique for a simultaneous perfusion to different areas with the same pressure. The distal segment of the left anterior descending artery (area at risk) is perfused by the saline, while a fluorescein particle is infused only into the other regions except areas at risk (normal perfusion area).

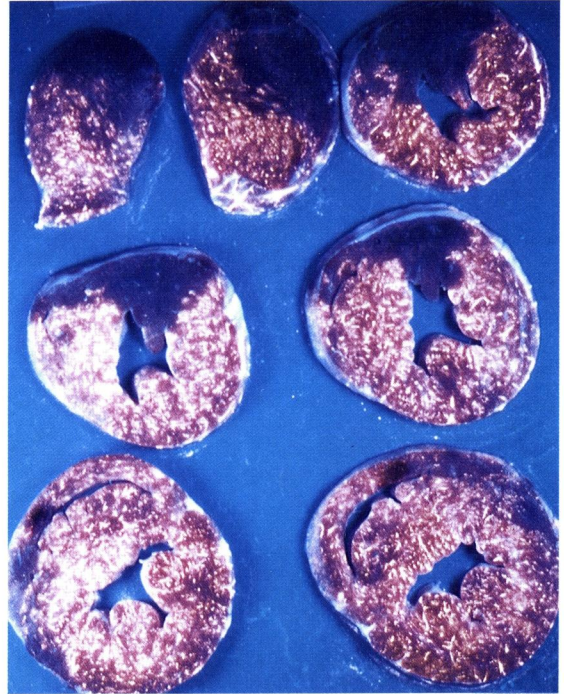


Fig. 4 Determination of an area at risk in the typical case: under the ultraviolet lamp, an area at risk is recognized as a dark region because of the absence of a fluorescein particle in each slice.

Table 2 Size of area at risk and coronary hemodynamics. (n=20)

		mean ± SEM	range
Area at risk	(g)	18.3 ± 2.3	9.0 - 31.6
% Area at risk*		23.9 ± 2.7	10.6 - 39.0
CBF	(ml/min)	15.0 ± 1.6	6.0 - 33.0
RF	(ml/min)	2.0 ± 0.2	0.45 - 4.75
% RF**		17 ± 3	2 - 42
mean PCP	(mmHg)	24 ± 1	18 - 37
CCF	(ml/min)	2.7 ± 0.3	0.6 - 5.8
% CCF***		22 ± 4	4.3 - 51.4

CBF: coronary blood flow, RF: retrograde flow, PCP: peripheral coronary pressure. Values are shown as mean ± SEM.

*, **, ***: the percentage of ventricular weight, coronary blood flow and coronary blood flow, respectively.

量に対する比は 23.9 ± 2.7% であった。個々の計測値は前者が 9.0 ~ 31.6 g, 後者が 10.6 ~ 39.0% と、かなり

大きな個体差を示した。また、この領域の非閉塞下の冠血流量 (CBF) は 15.0 ± 1.6 ml/min で、RF は 2.0 ± 0.2 ml/min, CCF は 2.7 ± 0.3 ml/min であった。他方、CBF に対する RF の比 (%RF) は 2 ~ 42% (17 ± 3%), CCF の比 (%CCF) は 4.3 ~ 51.4% (22 ± 4%) と、いずれも広範な個体差を示した。

3・2 心筋虚血症前後における血行動態の変化

対照期と虚血期それぞれで、同一領域の冠側副血行を遮断した際と然らざる場合に観察された全身的血行動態は以下の如くであった。

すなわち、前後 2 回の対照期において計測された心拍数、平均血圧、rate pressure product (RPP) の間には明らかな差はみられず、また Table 3 に示す冠閉塞下の側副血行非遮断時と遮断時の間にも、これら 3 指標に有意な差違は認められなかった。ただし、対照期に比べると、冠閉塞下側副血行遮断時に有意な心拍数の増加 (p < 0.025)、平均血圧 (p < 0.005) と RPP (p < 0.025) の低下をみ、また冠側副血行非遮断時にも平均血圧の有意な低下 (p < 0.025) が認められた。

Table 3 Hemodynamic changes by LAD occlusion with and without diversion of collateral flow.

			with collaterals (n=20)	without collaterals (n=20)	
HR	(beats/min)	control	170 ± 4	166 ± 5	ns
		ischemia	171 ± 5	172 ± 5*	ns
mean BP	(mmHg)	control	95 ± 4	98 ± 4	ns
		ischemia	91 ± 4*	90 ± 3**	ns
RPP	(×1000)	control	19.5±0.8	19.8±1.1	ns
		ischemia	19.1±1.0	18.5±0.9*	ns

HR: heart rate, BP: blood pressure, RPP: rate pressure product.

*: $p < 0.025$, **: $p < 0.005$ vs control

3.3 早期心室性不整脈 (EVA) の発生頻度と重症度に及ぼす冠側副血行の影響

計 40 回施行された冠閉塞 (急性心筋虚血発症) のうち, その 34 回 (85%) に EVA の発生を認め, 経時的な EVA 発生数の累積度数分布は Fig. 5 のごとく

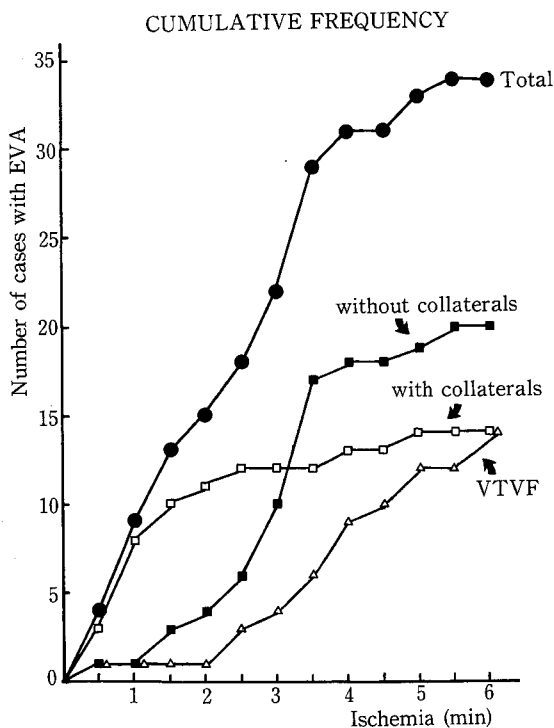


Fig. 5 Cumulative frequencies of the numbers of cases with EVA during ischemia of 6 minutes. "with collaterals": left descending coronary artery (LAD) occlusion. "without collaterals": LAD occlusion with retrograde drainage of collateral flow. EVA: early ventricular arrhythmia. VTVF: ventricular tachycardia and/or ventricular fibrillation.

た. 虚血発症後 5 分で EVA の発生はほぼピークに達し, 以後の発生は減少した. この成績をさらに詳細に検討すると, 冠側副血行非遮断時の EVA の発生は虚血発症 2 分後まで急増し, 以後はわずかの増加にとどまっている. これに対し, 冠側副血行遮断時は初期の EVA 発生数が少なく, 虚血発症後 2~4 分にかけて急激な増加が認められた. また, 致死的不整脈である心室頻拍・心室細動 (VTVF) の発生は虚血発症 2 分後より顕著となり, 以後 6 分まで直線的に増加した.

次に, 冠閉塞前後における EVA スコアの推移を対照期, 冠閉塞下側副血行遮断, 対照期, 冠閉塞下側副血行非遮断の順として Fig. 6 に示す.

冠閉塞下側副血行遮断時には, EVA が 20 例全例で発生し, しかも 19 例は EVA スコア 3 以上の重症不整脈を示した. また, 本群では VTVF の発生も 12 例 (60%) と高頻度であった.

他方, 側副血行非遮断時の冠閉塞では, EVA が 20

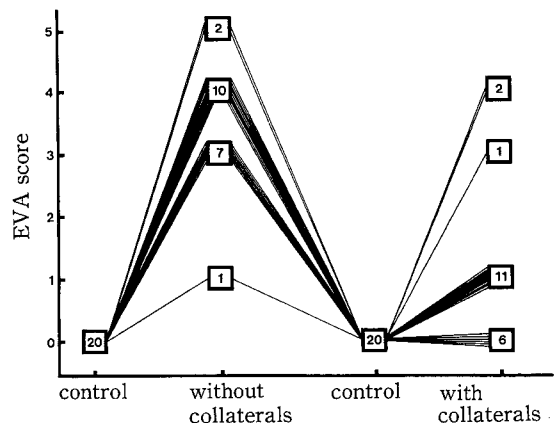


Fig. 6 Effects of collateral flow on the progression of early ventricular arrhythmia (EVA) score during acute myocardial ischemia. The figures in the squares represent the number of cases with each EVA score.

Table 4 The severity and incidence of early ventricular arrhythmias during acute ischemia with and without deprivation of collateral flow.

	n	PVCs/min	EVA score	Incidence of EVA	Incidence of VTVF
with collaterals	20	2±1	1.1±0.3	14/20(70%)	2/20(10%)
without collaterals	20	14±3**	3.6±0.2**	20/20(100%)*	12/20(60%)*

PVC: premature ventricular contraction, EVA: early ventricular arrhythmia, VTVF: ventricular tachycardia and/or ventricular fibrillation.

*: $p < 0.01$, **: $p < 0.005$ vs with collaterals.

例中14例に出現し、残る6例には発生をみなかった。この群のEVA発生14例中11例はEVAスコア1で、VTVFの発生はわずか2例(10%)にとどまった。なお、EVAの発生がみられなかった6例中5例は、冠側副血流量を反映する%RFが10%以上と比較的多く、VTVFの発生を認めた2例は共に%RFが10%以下であった。

このように、EVA及びVTVFの発生頻度は共に冠側副血行遮断時が非遮断時に比して有意に高く、また平均EVAスコアと毎分当りのEVA発生数も冠側副血行遮断時が高値であった(Table 4)。

3・4 急性心筋虚血時の心筋代謝に及ぼす冠側副循環の影響

非虚血領域(対照域)、冠側副血行遮断時及び非遮断時の虚血領域それぞれの内・外層ATP, CP, 乳酸含量をFig. 7に示す。ATP含量は対照域の内層 21.8 ± 1.0 , 外層 21.3 ± 0.8 各 $\mu\text{m/g dry wt.}$ に比し、冠側副血行非遮断時虚血域の内層は 15.8 ± 1.0 , 外層は

17.4 ± 0.8 各 $\mu\text{m/g dry wt.}$ と、それぞれ対照域の72.5%, 81.7%の値にとどまり、いずれも有意な低値を示した。さらに、冠側副血行遮断時虚血域の内層は 13.6 ± 1.3 , 外層は 15.3 ± 1.4 各 $\mu\text{m/g dry wt.}$ と対照域の62.4%, 71.8%の有意な低値となった。しかし、冠側副血行遮断時と非遮断時では、前者の内・外層ATP含量が後者のそれぞれより低値を示したものの、推計学的な有意差は認められなかった。

CP含量は、対照域の内層 27.8 ± 1.8 , 外層 27.2 ± 1.7 各 $\mu\text{m/g dry wt.}$ に対し、冠側副血行非遮断時内層が 16.1 ± 1.8 , 外層が 17.3 ± 1.9 各 $\mu\text{m/g dry wt.}$ で、対照域の57.9%, 63.6%と有意に低下、冠側副血行遮断時には内層 4.8 ± 1.1 , 外層 5.3 ± 1.6 各 $\mu\text{m/g dry wt.}$ で対照域の16.5%, 19.5%と、さらに著明な低値となった。

乳酸含量は対照域内層が 9.5 ± 1.7 , 外層が 9.1 ± 1.3 各 $\mu\text{m/g dry wt.}$ で、冠側副血行非遮断時の内層は 28.6 ± 3.6 , 外層は 22.9 ± 3.3 各 $\mu\text{m/g dry wt.}$

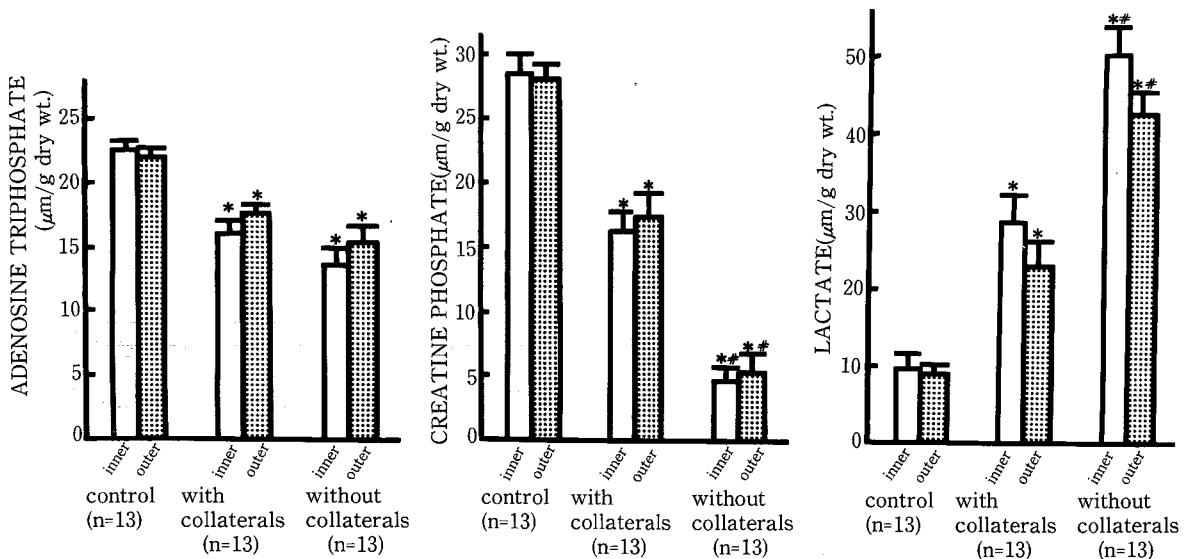


Fig. 7 Effects of collateral flow on the myocardial concentrations of ATP, CP and lactate. *: $p < 0.005$ vs control, #: $p < 0.005$ vs with collaterals.

と、それぞれ対照域の3.0倍、2.5倍と有意に上昇し、さらに冠側副血行遮断時の内層 50.3 ± 3.7 、外層 42.6 ± 2.9 各 $\mu\text{m/g dry wt.}$ はそれぞれ対照域の5.3倍、4.7倍と顕著な増加を示した。ただし、ATP、CP、乳酸の各含量にはいずれの領域でも内、外層間に有意差を認めなかった。

すなわち、急性心筋虚血発症により、心筋内・外層ATP、CP含量は有意に低下し、乳酸含量は明らかに増加した。そして、冠側副血行遮断に伴い、CP減少と乳酸蓄積はさらに顕著となることが明示された。

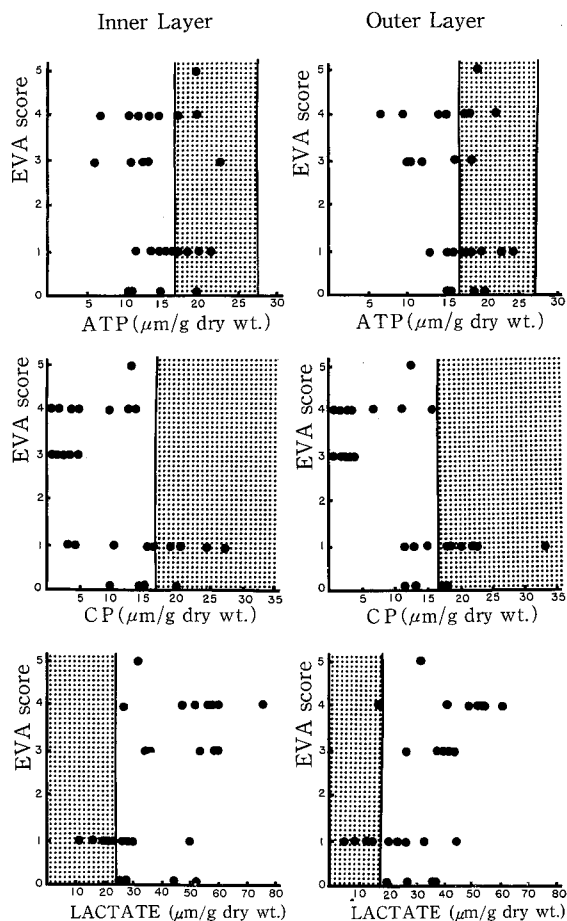


Fig. 8 Relationship between the content of ATP, CP or lactate in the ischemic zones and EVA score during acute myocardial ischemia. The dotted areas show the ranges within the mean value $\pm 2 \times \text{SD}$ of each index in the non-ischemic regions. EVA scores correlate significantly with the concentrations of creatine phosphate in the inner and outer layers (inner; $r = -0.486$, $p < 0.02$; outer; $r = -0.563$, $p < 0.005$) and with the lactate in both layers (inner; $r = 0.494$, $p < 0.02$; outer; $r = 0.519$, $p < 0.01$).

3-5 急性心筋虚血時発生のEVA重症度と心筋代謝の関係

冠側副血行の有無がEVA重症度及び心筋代謝諸量に大きな影響を与えることは先に述べた。そこで次に、EVAスコアと虚血時心筋ATP、CP、乳酸含量の関係を検討した。

その結果、EVAスコアと心筋内・外層ATP含量に有意な相関はみなかったが、CP含量とは内層で $r = -0.486$ ($p < 0.02$)、外層で $r = -0.563$ ($p < 0.005$)の負の、また乳酸含量とは内層で $r = 0.494$ ($p < 0.02$)、外層で $r = 0.519$ ($p < 0.01$)の正の相関が認められた。

さらに、EVAスコアと心筋代謝諸量の関連を非虚血域の平均値 $\pm 2\text{SD}$ (Fig. 8, dotted area) との対比下に検討した結果はFig. 8の如くである。非虚血域におけるATP、CP含量の下限は内・外層とも $17.0 \mu\text{m/g dry wt.}$ となるが、EVAスコアが3以上の重症不整脈例は全例がこの値以下を示した。また、乳酸含量は上限が内層22.0、外層で $18.0 \mu\text{m/g dry wt.}$ となり、重症不整脈例は22例中21例がこの値以上を呈した。

3-6 致死的不整脈と血行動態及び心筋代謝の関係

次に、EVAのうち致死的不整脈として特に重視される心室頻拍と心室細動に注目し、これら不整脈が発生した群 [VTVF (+)] と、然らざる群 [VTVF (-)] に分け血行動態及び心筋代謝諸量との関係を検討した。

まず、両群の冠循環指標をTable 5に示す。冠側副血行非遮断時のVTVF (+)群はわずか2例であったが、%RFはいずれも10%以下であり、%CCFは4%、12%といずれも冠側副血流量が著しく乏しい例といえる。一方、冠側副血行遮断時のVTVF (-)群 ($n = 8$) とVTVF (+)群 ($n = 12$)の比較では、後者の%RF、%CCFはいずれも低値となるが、有意差を認めなかった。

他方、全身的な血行動態の変化はTable 6の如くで、冠側副血行非遮断下のVTVF (-)群では虚血による心拍数、平均血圧、RPPの変化をみず、VTVF (+)群2例中の1例のみに顕著な心拍数増加と平均血圧、RPPの低下をみた。冠側副血行遮断下のVTVF (-)群とVTVF (+)群の間では対照期、虚血期を通じ心拍数、平均血圧、RPPの差は明らかでなかった。ただし、VTVF (+)群は対照期に比べて虚血期に心拍数は増加し、平均血圧とRPPが有意に低下した。

次に、心筋内・外層ATP含量は対照域に比し虚血域で有意な低値となるが、VTVF (-)群とVTVF (+)群の間には有意差を認めなかった。虚血域の内・外層

Table 5 Regional coronary flow in the groups with and without VTVF.

	with collaterals		without collaterals		
	VTVF (-) n=18	VTVF (+) n=2	VTVF (-) n=8	VTVF (+) n=12	
RF (ml/min)	2.1±0.2	1.4, 0.45	2.4±0.3	2.1±0.4	ns
%RF	18 ±3	9, 3	24 ±6	15 ±3	ns
CBF (ml/min)	15.1±1.8	15.0, 14.0	14.3±4.4	15.1±1.3	ns
CCF (ml/min)	2.9±0.3	1.8, 0.6	3.1±0.4	2.7±0.5	ns
%CCF	24 ±4	12, 4	29 ±7	19 ±4	ns

Abbreviations as shown in Table 2. VTVF (-)=the group without VTVF, VTVF (+)=the group with VTVF.

Table 6 Hemodynamic changes by acute ischemia in the groups with and without VTVF.

	with collaterals		without collaterals			
	VTVF (-) n=18	VTVF (+) n=2	VTVF (-) n=8	VTVF (+) n=12		
HR (beats/min)						
	control	170 ±4	188, 150	167 ±8	165 ±6	ns
	ischemia	171 ±5	200, 150	171 ±7	173 ±6*	ns
Mean BP (mmHg)						
	control	93 ±4	98, 117	91 ±6	103 ±6	ns
	ischemia	90 ±4	83, 117	87 ±6	92 ±4*	ns
RPP (×1000)						
	control	19.3±0.9	21.6, 21.0	18.6±1.6	20.5±1.4	ns
	ischemia	19.0±1.2	20.0, 21.0	18.0±1.5	18.8±1.0*	ns

Abbreviations as shown in Table 3. *: p<0.025 vs control

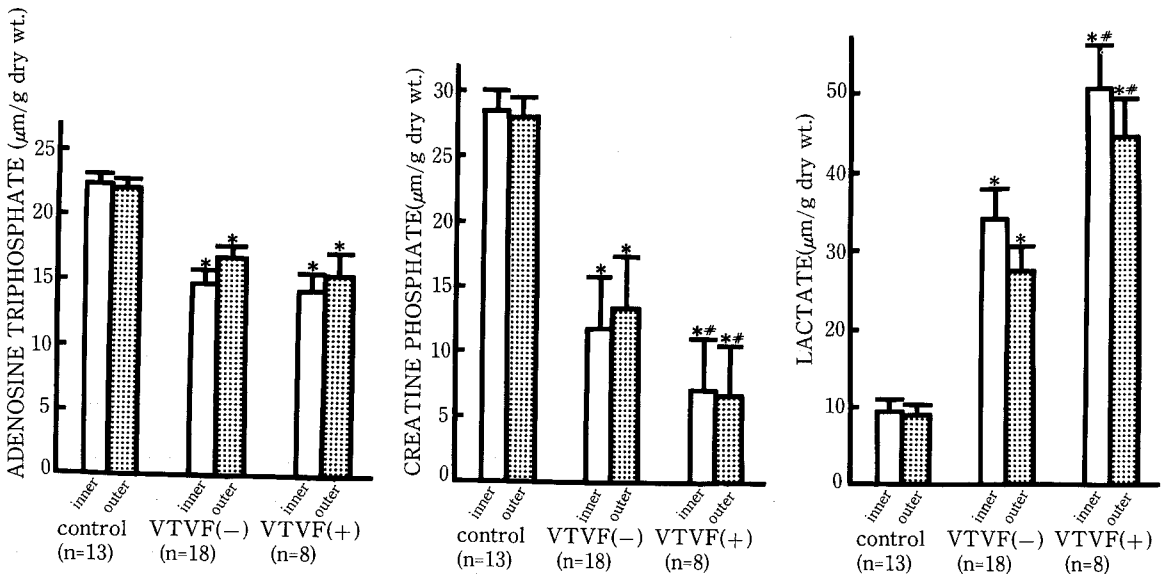


Fig. 9 Comparison of myocardial metabolic change between the groups with and without ventricular tachycardia and/or fibrillation (VTVF). *: p<0.01 vs control, #: p<0.01 vs VTVF (-).

CP及び乳酸含量は対照域のそれぞれに比し、前者で低値、後者で高値となり、VTVF (+)群はVTVF (-)群に比し顕著なCP減少と乳酸増加を示した(Fig. 9).

なお、VTVFの発生と心筋代謝の関係を、冠側副血

行の有・無により検討した結果はTable 7の如くで、冠側副血行遮断下のVTVF (-)群とVTVF (+)群の間には、内・外層ATP, CP, 乳酸含量のいずれにも有意な差違を認めなかった。

Table 7 Tissue ATP, CP and lactate contents during acute ischemia in the groups with and without VTVF.

		with collaterals		without collaterals		
		VTVF (-) n=12	VTVF (+) n=1	VTVF (-) n=6	VTVF (+) n=7	
ATP	inner	15.7±1.1	16.9	13.8±2.5	13.4±1.4	ns
	outer	17.7±0.8	14.3	14.4±1.8	16.1±2.2	ns
CP	inner	16.4±1.9	13.5	4.9±2.0	4.2±1.5	ns
	outer	18.2±1.8	6.6	5.3±2.7	5.3±2.2	ns
Lactate	inner	28.8±3.9	26.9	52.7±3.8	48.2±6.4	ns
	outer	23.4±3.5	16.7	39.5±3.1	45.3±4.7	ns

ATP: adenosine triphosphate, CP: creatine phosphate, VTVF: ventricular tachycardia and/or ventricular fibrillation. Values are in $\mu\text{m/g}$ dry wt.

4 考 察

心筋虚血発生時の心筋の変化はまず虚血の強さに規定され、次いで時間と共に進展する^{18,19)}。一方、重篤な心室性不整脈は急性心筋虚血発症ごく早期の Harris Ia 期¹⁴⁾ にしばしば発生し、突然死の原因として重視されている。そこで、本研究で著者らはこの心筋虚血発症のごく早期の心室性不整脈に注目し、その発生に及ぼす諸因子の関与を検討した。

従来の報告では、急性虚血による心室性不整脈発生の規定因子として、①虚血領域の大きさ、②虚血領域局所心筋血流量の多寡、③心筋の虚血性変化の程度、などが指摘されてきた。しかし、虚血領域内の局所心筋血流量は冠側副血行に直接依存しているが、急性虚血時に冠側副血行がいかに関与するかは不明のまま残されている。加えて従来のこの種の研究には、多少の差こそあれそのいずれにも方法論上の問題点が指摘されてきた。冠動脈の走向や分岐、更に冠側副血行の発達に個体差が著しい。このため、冠動脈の同一部位に閉塞を加えても虚血領域の大きさと心筋虚血の程度には個体間で大きな差違が生ずる。このことは方法論上の欠点として看過されてきた。以上の反省に立ち、本研究では同一実験動物で、同一領域の心筋虚血をくり返して発現させ、かつ冠動脈閉塞下に冠側副血行の調節を行い得る実験モデルをまず作製した。本実験モデルの優れた点としては、LAD 閉塞時に末梢領域から冠動脈逆流血を大気圧下で採取することにより、心筋虚血領域への血流量を調整しうる²⁰⁾、虚血領域の正確な再現が可能である、さらに Harris Ia 期における心室性不整脈とその程度に高い再現性を示す²⁰⁾、などがあげられ、本実験目的には極めて良く合致したモデルの一つ

といえる。

4.1 冠側副循環と早期心室性不整脈

本研究においても LAD 閉塞により生じた虚血領域の大きさは、従来の報告同様、心室の 10~40% と幅広い個体差を示した。しかし、今回の成績から虚血領域の大小にかかわらず、そこへ向う冠側副血行の有無が心室性不整脈の発生頻度と重症度に対し重大な影響を及ぼすことが明示された。すなわち、冠側副血行が維持された際の不整脈発生数は 70% で、このうち多源性不整脈の発生数は 15% にとどまり、冠側副血行遮断時の全例にみる不整脈の発生と、重症不整脈の 95% 出現に比べれば、冠側副血行の存在が重症不整脈の発生を著しく抑制したといえる。

著者らと同様の観点からの検討としては、Meessmann²⁵⁾ が麻醉開胸犬の冠動脈結紮実験から、冠側副血行發育不全例では不整脈の発生率が著しく高いと述べ、Bolli *et al.*²¹⁾ は犬冠動脈閉塞時の心筋局所血流量を計測し、虚血領域のそれが正常領域の 10% 以下の例で心室頻拍・細動が頻発するとし、いずれも著者らと見解を一にする。ただし、両者とも異なる個体間の比較ゆえ、虚血領域が異なるものの比較という難点が指摘される。これに対し、本研究は先に述べた如く、同一標本の同一虚血領域で冠側副血行存否の影響を検討したもので、急性心筋虚血発生時の重症不整脈発生に冠側副血行の遮断が増悪因子としての重大な意義をもつことを明確に証したものと考えられる。なお、本研究にて冠側副血行非遮断下に心室頻拍の発生をみた 2 例は、いずれも冠側副血流量を反映する %RF が 10% 以下と乏しく、この成績も不整脈の重症化に対する冠側副血行の重要性をさらに支持する所見といえる。

不整脈発生機序の一つとして述べられる reentry 説で

は、虚血心筋内における電気生理学的不均一性が重視され、この原因が冠側副血行に支配される局所心筋血流量の不均等分布にあるとする考えがある^{23,24}。ただ、これらの見解は前にも述べた方法論上の問題点を残した成果に基づいており、冠側副血行の良否が不整脈の発生原因となりうるか否かの正確な結論には至っていない。

著者らの成績は、冠側副血行の存在が不整脈発生を明らかに抑制し、むしろ上述の見解とは立場を異にするものと考えられる。そして、Harris Ia期の心室性不整脈の原因として、冠側副血行による虚血心筋内血流量の不均一化よりも、冠側副血行に関わる虚血の絶対的重症化がより重要であることが明示されたといえよう。

4.2 冠側副循環と心筋代謝

急性心筋虚血時の心筋代謝に関しては既に各種の報告をみるが、本研究のごとく Harris Ia期のそれを心室性不整脈、冠側副循環との関連下に検討した成績はない。

これまで、Hearse *et al.*¹⁹や Allison *et al.*²⁷、Neely *et al.*²⁸をはじめとする多くの業績から、心筋虚血発症早期に心筋 ATP、CP の減少と乳酸の増加が生ずることは、既に確立された知見といえる。また、CP 減少と乳酸増加が ATP の変化に先行して発現することも良く知られた事実で、本研究における冠側副血行非遮断時の成績は、これらと軌を一にする。しかし、冠側副血行遮断の有無による影響をみた報告は未だなく、この面における本研究の成果も新しい知見の一つと考えられる。すなわち、6分間という短い虚血時間にもかかわらず、冠側副血行の遮断は CP の減少と乳酸の蓄積を一層顕著なものとし、冠側副血行の有無が心筋の虚血性変化の重大な規定因子となっていることを明示した。

さらに注目されるのは、これら代謝性変化と虚血性不整脈の関係である。不整脈発生の電気生理学的変化はエネルギー代謝と密接に連動していると考えられ²⁹、Russel²³は局所心筋血流量の低下に伴い、伝導興奮遅延と乳酸蓄積が同時に発生するとし、また Janse *et al.*³⁰は急性虚血時の経時的な電気生理学的変化と CP 減少、乳酸増加が良く相関すると報告している。つまり、心筋虚血、冠側副血行の存否、心筋の代謝性変化、電気生理学的変化、これらが一連の流れとして段階的に結びつき、究極的には不整脈の発生へと結びつくものと考えられる。ただし、電気生理学的な検討は今回の研究の目的外のため、ここでは今後の課題とし

て残さざるをえなかった。

本研究では、CP 及び乳酸の変化が冠側副血行のより強い影響を受け、虚血性不整脈増悪とより深く関連する可能性が示唆された。他方、ATP は冠側副血行遮断時に多少の低下はみるが、その程度は比較的軽く、また不整脈との関係も明確とはいえない。この急性期における ATP 量維持の理由としては、CP からの高エネルギー磷酸の供給³¹、嫌気性代謝亢進による ATP 産生の継続、虚血時の輸送障害によるミトコンドリア内 ATP の増加³²、ATP 減少にはある程度の時間経過が必要である¹⁹、などがあげられよう。

一方、CP は ATP 量維持のためのエネルギー保存系であり³¹、またミトコンドリア内の産生された ATP を細胞質内収縮蛋白へ供給する役割も担っており³⁷、CP の減少が高エネルギー磷酸化合物の産生、貯蔵、輸送に重大な影響を及ぼすことは周知といえる。そして、CP の投与実験で、外因性 CP が虚血性不整脈の発生を抑制したとの報告がある³³⁻³⁵。また、Hale *et al.*³⁶は犬冠動脈閉塞後再灌流時の心室細動発生の原因として、CP の減少を重視する。ただし、心筋内 CP の著明な減少がいかなる機序で虚血性不整脈発症と結びつくかは、今後の研究を待たざるをえない。

次に、心筋内乳酸蓄積は虚血心における嫌気性解糖促進の指標として広く用いられている^{18,27,29}。本研究において、冠側副血行遮断時には、極めて短時間の虚血にもかかわらずことさら乳酸の著明な蓄積を認めた。この理由としては、嫌気性解糖の促進に加えて、心筋血流の極端な低下が乳酸の流出を抑制したためとも考えられる。摘出標本を用いた実験からは、外因性に与えられた乳酸が活動電位の持続時間を短縮させるとの成績が得られ³⁸⁻⁴⁰、また組織内乳酸と電気生理学的変化との関連を示唆する報告^{23,30}もあるが、乳酸増加と虚血性不整脈の関係を直接明らかにした報告は今のところない。ただ、乳酸の蓄積は同時に他の虚血性代謝産物の蓄積をも意味し、脂質代謝障害とそれに伴う水素イオンの増加 (pH の低下)⁴¹、組織内 CO₂ 上昇、細胞外 K⁺イオン濃度の上昇^{18,29}など、乳酸と不整脈の関係にはさらに複雑な段階を考慮する必要がある。

以上の如く、急性心筋虚血に伴う早期の心室性不整脈の発生とその重症化の背景として、CP の減少と乳酸の蓄積が代謝性変化として注目され、さらにそれらの規定因子として冠側副血行が大きな影響を及ぼしていることが明示された。したがって、冠側副血行の存在は心筋の虚血性代謝障害の軽減に大きく寄与し、重症不整脈の発生に抑制的効果をもたらすものと考えられ

た。

4・3 致死的不整脈と心行動態

不整脈、とりわけ重症不整脈頻発中の心行動態は不安定であり、その評価には慎重を要する。このため、本研究では連続記録により、重症不整脈発現直前の心行動態指標をもって解析に供した。そして、心室頻拍・心室細動といった致死的不整脈は冠側副血行遮断時に頻発すること、さらにこれら致死的不整脈の発生をみた群では、有意に心拍数が増加し、血圧は低下していることが明らかとなった。しかもこの際には、冠循環指標、心筋代謝諸量に特有な変化を伴わないことから、致死的不整脈発生には心筋内電気生理学的変化や代謝の変動に加え、心行動態の変化も大きく関与している可能性が推測された。

Meesmann²⁵⁾, Bolli *et al.*²¹⁾は虚血性不整脈と心拍数の相関を、Endo *et al.*⁴²⁾は心室細動と心拍数の関係を、それぞれ検討し、心拍数増加が不整脈の増悪と相関すると述べているが、著者らの見解も彼らと一致している。一方、血圧低下が重症不整脈の誘発因子となり得るか否かを直接検討した報告はない。ともあれ、心行動態の変化が不整脈を増悪する機序として、心拍数増加による拡張期の短縮と酸素消費量の増大、血圧低下による冠灌流圧の低下及び交感神経系の緊張亢進による不応期や活動電位持続時間の短縮と静止電位の減少(自動能亢進)、が考えられ、また不整脈発生機序の一つとして最近注目されている triggered-activity⁴³⁾は頻脈で誘発されやすいことも考えられる。しかし、この詳細を明らかにすることも今後に残された課題とならざるをえない。

以上の如く、本研究は急性心筋虚血発症早期における冠側副血行の意義を明らかにするものとしては、緒についたばかりのものであり、今後に残された課題も少なくはない。心筋代謝、電気生理学的変化、全身的及び冠循環動態の変化、これらと冠側副血行の相関等の詳細をさらに追求し、心筋梗塞急性期にみられる重症不整脈の予防と治療に資する研究への発展を期したい。

5 結 論

急性心筋虚血発症早期にみられる心室性不整脈(EVA)の発生に対する冠側副循環の意義を明らかにすべく、麻酔開胸犬の左前下行枝(LAD)へ自己動脈血灌流回路を作製し、LAD閉塞時に虚血領域における末梢側からの逆流血を放出させることにより、心筋への冠側副血行遮断を行ない、冠動脈閉塞時のEVAの発

生頻度と重症度を冠側副血行非遮断・遮断下に、心行動態と心筋の代謝性変化との関連から検討した。その結果、(a)LAD閉塞、冠側副血行非遮断、(b)LAD閉塞、冠側副血行遮断の対比で以下の成績を得た。

(1)心拍数、平均血圧、rate pressure product (RPP)は(a)、(b)間で有意差は認めなかったが、対照非虚血期に比し(b)は有意な心拍数の増加、平均血圧とRPPの低下を示した。

(2)EVAの発生頻度は(a)に比し(b)が著しく、EVAの重症度も(b)において明らかに増大した。

(3)心筋内ATP、CP含量はともに対照非虚血域に比し虚血域で内・外層とも有意に低値を示し、さらにCP含量減少は(a)に比し(b)において内・外層ともに顕著となった。乳酸含量は対照域に比し虚血域で内・外層とも有意な増加を示し、さらに(a)に比し(b)の著明な乳酸蓄積を認めた。

(4)EVAスコアは心筋内・外層CPとは負、内・外層乳酸とは正の、いずれも有意な相関関係を示したが、内・外層ATPとは明らかな関係をみなかった。また、EVAスコアが3以上の重症不整脈はCP値が内・外層とも17 $\mu\text{m/g dry wt.}$ 以下、乳酸値が内層で22、外層で18 $\mu\text{m/g dry wt.}$ 以上で発生することが示された。

(5)致死的不整脈であるVTVFが顕著であった(b)において、その要因を検討すると、VTVF(-)群に比しVTVF(+)群で有意な心拍数増加、平均血圧及びRPPの低下が認められた。ただし、冠循環並びに心筋代謝上の各指標には両群間で明らかな差をみなかった。

以上より、EVA発生には冠側副血行の存否が大きく影響し、その背景として心筋内CPの減少と乳酸の蓄積、さらに全身的な心行動態の変化も関与しうることが強く示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜った札幌医科大学内科学第2講座飯村 攻教授に深謝いたします。同時に、御助力いただいた同内科学教室松木 高雪医学博士、井上 恵、大岩 均、堀田 大介、小川 振作各医学士並びに研究助手沼田 美雪、千葉 玲子両氏に感謝の意を表します。

文 献

1. Harris, A. S.: Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary artery occlusion. *Circulation* **1**, 1318-28 (1950).

2. Lown, B. and Wolf, M.: Approaches to sudden death of coronary artery disease. *Circulation* **44**, 130-142 (1971).
3. Balke, C. W., Kaplinsky, E., Michelson, E. L., Naito, M. and Dreifus, L. S.: Reperfusion ventricular tachyarrhythmias; Correlation with antecedent coronary artery occlusion tachyarrhythmias and duration of myocardial ischemia. *Am. Heart J.* **101**, 449-456 (1981).
4. Alpert, J. S. and Braunwald, E.: Acute myocardial infarction: Pathological, pathophysiological, and clinical manifestation. In: Braunwald, E.: *Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 1262-1300, W. B. Saunders Co., Philadelphia (1984).
5. Fulton, M. Julian, D. G. and Oliver, M. F.: Sudden death and myocardial infarction. *Circulation* **39-40(Suppl. 4)**, 182-191 (1969).
6. Cobb, L. A., Baum, R. S., Alvarez, H. and Schaffer, W. A.: Resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation: 4 years follow-up. *Circulation* **52(Suppl. 3)**, 233-239 (1975).
7. Roberts, R., Husain, A., Ambos, H. D., Oliver, G. C., Cox, Jr. J. R. and Sobel, B. E.: Relation between infarct size and ventricular arrhythmia. *Brit. Heart J.* **37**, 1169-1175 (1975).
8. Bishop, S. P., White, F. C. and Bloor, C. M.: Regional myocardial blood flow during myocardial infarction in the conscious dog. *Circ. Res.* **38**, 429-438 (1976).
9. Jugdutt, B. A., Hutchins, G. M., Bulkley, B. H. and Becker, L. C.: Myocardial infarction in the conscious dog: Three-dimensional mapping of infarct, collateral flow, and region at risk. *Circulation* **60**, 1141-50 (1979).
10. Kolibash, A. J., Bush, C. A., Wepsic, R. A., Schroeder, B. P., Tetelman, M. R. and Lewis, R. P.: Coronary collateral vessels: spectrum of physiologic capabilities with respect to providing rest and stress myocardial perfusion, maintenance of ventricular function and protection against infarction. *Am. J. Cardiol.* **50**, 230-238 (1982).
11. Garfein, O. B. and Freit, A.: Dynamic inter-coronary collateral flow in a patient with variant angina and coronary artery spasm. *Am. J. Med.* **72**, 463-466 (1982).
12. Tada, M., Yamagishi, M., Kodama, K., Kuzuya, T., Nanto, S., Inoue, M. and Abe, H.: Transient collateral augmentation during coronary arterial spasm associated with ST-segment depression. *Circulation* **67**, 693-698 (1983).
13. Rentrop, K. P., Cohen, M., Blanke, H. and Phillips, R. A.: Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* **5**, 587-592 (1985).
14. Kaplinsky, E., Ogawa, S., Balke, W. and Dreifus, L., S.: Two periods of early ventricular arrhythmia in canine acute myocardial infarction model. *Circulation* **60**, 397-403 (1979).
15. Wyatt, D., Lee, J. and Downey, J. M.: Determination of coronary collateral flow by a load line analysis. *Circ. Res.* **50**, 663-670 (1982).
16. Bergmeyer, H. V.: *Methods of Enzymatic Analysis*. volume I 198-209, II 341-342, VII 340-364, Academic Press, New York (1974).
17. Zar, J. H.: *Biostatistical Analysis*. 243-245, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs (1974).
18. Hearse, D. J. and Dennis, S. C.: Myocardial ischemia and metabolic changes associated with the genesis of ventricular arrhythmias, In: Parratt, J. M.: *Early Arrhythmias Resulting from Myocardial Ischemia*. 57-80, Macmillan Press, London (1982).
19. Hearse, D. J., Crome, R., Yellon, D. M. and Wyse, R.: Metabolic and flow correlates of myocardial ischemia. *Cardiovasc. Res.* **17**, 452-458 (1983).
20. Yoshida, S. and Downey, J. M.: Relationship between incidence of early ventricular arrhythmias, ischemic zone size, and coronary collateral flow in the dog. *Can. J. Cardiol.* **2**, 295-302 (1986).
21. Bolli, R., Fisher, D. J. and Entman, M. L.: Factors that determine the occurrence of arrhythmias during acute myocardial ischemia. *Am. Heart J.* **111**, 261-270 (1986).
22. Scherlag, B. J., El-Sherif, N., Hope, R. and Lazzara, R.: Characterization and localization of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. *Circ. Res.* **35**, 372-383 (1974).
23. Russel, D. C.: Early ventricular arrhythmias: relationship of electrophysiology to blood flow and metabolism, In: Parratt, J. R.: *Early Arrhythmias Resulting from Myocardial Ischemia*. 37-56, Macmillan Press, London (1982).
24. Euler, D. E., Prood, C. E., Spear, J. F. and Moore, E. S.: The interruption of collateral blood flow to the artery with latex: effects on conduction delay and ventricular arrhythmias. *Circ. Res.* **49**, 97-108 (1981).
25. Meesmann, W.: Early arrhythmias and primary

- ventricular fibrillation after acute myocardial ischemia in relation to pre-existing collaterals, In: Parratt, J. R.: *Early Arrhythmias Resulting from Myocardial Ischemia*. 93-112, Macmillan Press, London (1982).
26. Kirk, E. S.: Equivalence of retrograde blood flow and collateral flow following acute coronary occlusion. (abstr) *Circulation* **62**(Suppl. 3), III-66 (1980).
 27. Allison, T. B., Ramey, C. A. and Holsinger, Jr. J. W.: Transmural gradients of left ventricular tissue metabolites after circumflex artery ligation in dogs. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **9**, 837-852 (1977).
 28. Neely, J. R., Rovetto, M. J., Whitmer, J. T. and Morgan, H. E.: Effects of ischemia on function and metabolism of the isolated working rat heart. *Am. J. Physiol.* **225**, 651-658 (1973).
 29. Opie, L. H., Nathan, D. and Lubbe, W. F.: Biochemical aspects of arrhythmogenesis and ventricular fibrillation. *Am. J. Cardiol.* **43**, 131-148 (1979).
 30. Janse, M. J., Cinca, J., Morena, H., Fiolet, J. W. T., Kleber, A. G., Vries, G. P., Becker, A. E. and Durrer, D.: The "border zone" in myocardial ischemia. An electrophysiological, metabolic, and histochemical correlation in the pig heart. *Circ. Res.* **44**, 576-588 (1979).
 31. Olson, R. E.: Metabolic interventions in the treatment of infarcting myocardium. *Circulation* **39-40**(Suppl. 4), 195-201 (1969).
 32. Shrago, E., Shug, A. L., Sul, H., Bittar, N. and Folts, J. D.: Control of energy production in myocardial ischemia. *Circ. Res.* **38**(Suppl. 1), I-75-I-78 (1976).
 33. Marshall, R. J. and Parratt, J. R.: Reduction in ventricular arrhythmias following acute coronary ligation in the dog after the administration of creatine phosphate. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **281**, 437-441 (1974).
 34. Fagbemi, O., Kane, K. A. and Parratt, J.: Creatine phosphate suppresses ventricular arrhythmias resulting from coronary artery ligation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **4**, 53-58 (1982).
 35. Robinson, L. A., Braimbridge, M. V. and Hearse, D. J.: Creatine phosphate: An additive myocardial protective and antiarrhythmic agent in cardioplegia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **87**, 190-200 (1984).
 36. Hale, S. L., Alker, K. J., Ingwall J. S. and Kloner, R. A.: Alterations in the distribution of high-energy phosphates during ischemia in a canine model of reperfusion-induced ventricular fibrillation. *Am. Heart J.* **110**, 590-594 (1985).
 37. Saks, V. A., Chernousova, G.B., Voronkov, Iu. I., Smirnov, V. N. and Chazov, E. I.: Study of energy transport mechanism in myocardial cells. *Circ. Res.* **34-35**(Suppl. 3), 138-149 (1974).
 38. Wissner, S. B.: The effect of excess lactate upon the excitability of the sheep Purkinje fiber. *J. Electrocardiol.* **7**, 17-26 (1974).
 39. Hirata, M., Okamoto, Y. and Sano, T.: Electrophysiological effects of lactates in mammalian ventricular tissues. *J. Electrocardiol.* **14**, 13-20 (1981).
 40. Saman, S. and Opi, L. H.: Mechanism of reduction of action potential duration of ventricular myocardium by exogenous lactate. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **16**, 659-662 (1984).
 41. Gevers, W.: Generation of protons by metabolic processes in heart cell. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **9**, 867-874 (1977).
 42. Endo, T., Ribeiro, L. G. T., Cheung, W. W., Faria, D. B., Petranto, M. and Maroko, P. R.: Relationship between the extent of the hypoperfused zone of the myocardium and the occurrence of ventricular fibrillation. *Am. Heart J.* **105**, 915-920 (1983).
 43. Hoffman, B. F. and Rosen, M. R.: Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Circ. Res.* **49**, 1-15 (1981).

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学内科学第2講座 中田 智明