

Reperfusion Injury の防止に関する実験的研究

— とくに左室肥大心の心筋組織血流量からみた検討 —

上 田 睦

札幌医科大学外科学第2講座 (主任 小松作蔵 教授)

Experimental Studies for Preventing Reperfusion Injury after Myocardial Protection in Hypertrophied Heart

— An Evaluation of Myocardial Blood Flow in the Hypertrophied Left Ventricle —

Mutsumi UEDA

*Department of Surgery (Section 2), Sapporo Medical College
(Chief : Prof. S. Komatsu)*

To determine the optimal method to prevent reperfusion injury after myocardial protection with cold cardioplegia (CC), in which *SMC solution was used, we studied and compared the difference between the myocardial and reperfused blood temperature at the reperfusion period. Ten dogs with the left ventricle hypertrophied, weighing 6 to 10 kg, were anesthetized with sodium pentobarbital (25 mg/kg) and were subjected to total cardiopulmonary bypass (CPB) with mild hypothermia. Myocardial ischemia was then induced by aortic cross-clamping for one hour with CC. The experimental dogs were divided into the following 2 groups, consisting of 5 dogs each.

Group I : The difference of temperature in myocardium and perfused blood was kept around 5°C at the time of reperfusion.

Group II: The myocardium was rapidly reperfused with warm blood (35°C) in CPB at the time of reperfusion. The myocardial injury was evaluated by the measurement of endocardial (Endo) and epicardial (Epi) blood flow with the hydrogen gas method and a hemodynamic study (Aortic pressure=AOP, left ventricle pressure=LVP and LV peak dp/dt) was also evaluated before and after ischemia.

Results: All five hearts in Group I spontaneously recovered to a normal beat and all dogs could be weaned from CPB. The percent recovery of myocardial blood flow at one hour after the release of the aortic cross-clamping in Group I was 74.3±17% in Endo and 61.5±13% in Epi as compared with the preischemic values.

Whereas, in Group II, these values were significantly reduced to 17.2±9% in Endo and 15.8±9% in Epi as compared with the values of Group I (P 0.05). The ratio of Endo/Epi was also significantly higher in Group I than the level of Group II. In the hemodynamic studies, AOP, LVP and LV peak dp/dt at 1.5 hours after the release of the aortic cross-clamping which revealed an excellent percent recovery (65.8% and 67.3% and 62.0%) as compared with the value before ischemic states in Group I.

Whereas, in Group II, these values were significantly reduced, so that the ischemic arrested myocardium with C. C should gradually reperfuse with hypothermic blood after the release of the aortic cross-clamping and that the difference of myocardial and reperfused blood temperature should be kept within 5°C.

(Received May 15, 1984 and accepted May 28, 1984)

Key words: Hydrogen gas method, Reperfusion injury, Myocardial protection, Hypertrophied heart, Myocardial blood flow

*SMC: Sapporo Medical College

緒 言

心筋保護における低温の有効性については実験的¹⁾にも、また臨床的²⁾にも証明されているが、虚血中の心筋温を低温に維持しても術後、徐脈性不整脈の出現や心電図上 ST-T 波の変化をきたしたり^{3,4)}、さらには低心拍出量症候群〈LOS*〉へと進展する症例を経験することがある。当教室ではこれらの症例を詳細に検討するとともに心筋障害の発生機序を解明すべく一連の実験的ならびに臨床的研究を行ってきた¹⁾。著者はその原因の一つと考えられる大動脈遮断解除後に生じる心筋障害、すなわち reperfusion injury を取り上げ、ことに大動脈遮断解除時の心筋と灌流血液との温度較差に着目し、以下に述べる実験を施行し、2~3の結論を得た

ので文献的考察とともに報告する。

1 対象ならびに実験方法

実験動物には、生後2ヶ月前後で2~4kgの雑種仔犬を使用し、仔犬の上行大動脈に4mm幅のテフロンテープをまわして、左心室・大動脈間収縮期圧差が15~20mmHgとなるよう狭窄を作成し、術後6~9ヶ月を経過して生じた求心性左室肥大犬10頭を使用した。

これら求心性左室肥大犬は臨床例に近似した病態像を有し、虚血下では心内膜下出血および心筋壊死性変化を生じ易いといわれており⁵⁾、この実験には最適な実験動物と思われる。その作成結果はTable 1に示すとおりである。ペントバルビタール(25mg/kg)による

Table 1 Comparison of stable left ventricular hypertrophied dogs and control.

Control	LV/Body gm/kg	LV/RV	$\frac{RV+LV}{Body}$ gm/kg	RV/Body gm/kg
No. 55- 2-28	5.00	1.71	7.9	2.91
“ 3- 5	3.53	1.33	6.2	2.67
“ 3-14	5.42	1.85	8.3	2.92
“ 3-21	5.24	1.75	8.2	3.0
“ 4-18	4.64	1.33	8.1	3.5
“ 4-25	4.09	1.13	7.7	3.63
“ 5- 7	5.45	1.5	9.1	3.63
“ 5-19	4.28	1.36	7.5	3.14
n=8 Mean±SDE	※4.70±0.2	▲1.49±0.8	● 7.87±0.2	△3.18±0.12
Hypertrophy				
No. 55- 6-30	6.40	2.13	9.4	3.0
“ 10-31	6.32	4.00	8.5	1.57
“ 11-10	6.43	2.25	9.3	2.85
“ 11-14	8.33	2.50	11.6	3.33
“ 11-17	5.56	2.0	8.33	2.77
“ 11-25	6.43	1.50	10.7	4.29
“ 12- 4	9.03	2.2	13.1	4.16
“ 12-12	6.67	2.0	10.0	3.33
n=8 Mean±SDE	※6.90±0.3	▲2.32±0.24	● 10.12±0.5	△3.16±0.28
	※p<0.01	▲p<0.01	●p<0.01	△N. S.

LV: left ventricle heart weight (gm)

Body: body weight (kg)

RV: right ventricle heart weight (gm)

LOS*: low output syndrome

静脈麻酔後、気管内挿管し、ハーバード型呼吸器に接続し空気による調節呼吸を行った。実験動物を背臥位に固定後、左大腿動静脈を露出し動脈より動脈圧測定用カテーテルを、静脈には中心静脈圧測定用カテーテルを挿入した。胸骨縦切開後心臓を露出し、上行大動脈、上下大静脈にそれぞれテープをまわし、ヘパリン 2 mg/kg 静注後、右腕頭動脈より送血カニューレを、右房からそれぞれ上下大静脈への脱血用カニューレを挿入し、人工心肺回路へ接続した。人工肺は札幌医大式気泡型人工肺を、人工心にはローラ型ポンプを使用し、脱血側回路に熱交換器 (JMS HE-01) 1 個を組み込んだ。充填液にはヘパリン加同種血、乳酸加リンゲル液、マニトール液を使用し、酸塩基平衡の補正には 7% 重炭酸ナトリウム溶液を用いて 15% の希釈率とした。心停止液および心筋保護液注入のために大動脈基部に 16 ゲージのカニューレ⁶⁾ を刺入固定した。また持続的に心筋温を測定するために心尖部に教室で開発した心筋温測定用プローブ⁶⁾ を刺入固定した。心筋組織血流量測定用の不関電極は胸壁に、関電極は冠動脈左前下行枝の第 1 対角枝下部約 1 cm の部位で、心外膜側と心内膜側筋層にそれぞれ刺入固定し、UH メーター (ユニークメディカル社製 PHG 201) に接続、左室圧、左室終末期圧測定用カテーテルを左房から左室へ挿入した。また冠血管床の灌流液を回収、排除するために右房にバルーンカテーテル (Fr. 5) を挿入した (Fig. 1-)。ポンプ送血量は 70 ml/kg/min とし、30℃ 前後の低体温併用による完全体外循環下に上行大動脈を遮断し、大動脈基部に穿刺したカニューレより 4℃ ヤング液 2 ml/kg を用手注入し弛緩性心停止を得た後、教室で調製した 4℃ の Sapporo Medical College (SMC) 液 (Table 2) 20 ml/kg を 150 cmH₂O の落差圧で灌流した。60 分の大動脈遮断中、心筋温を 15℃ 前後に維持するため、ice slush による topical cooling⁷⁾ および教室で開発した心筋マッドを併用した。実験動物 10 頭を 2 群に分け、I 群 5 頭は大動脈遮断中心筋温を 15℃ 前後に維持し、遮断解除時の灌流血液と心筋との温度較差を 5℃ 以内として 30 分間で心筋温が 33℃ になるように心臓を徐々に復温した⁸⁾。II 群 5 頭も I 群と同じく 60 分の大動脈遮断中は心筋温を 15℃ 前後に維持し、遮断解除時の灌流血液温を 30℃ とし約 15℃ の温度較差をもたせ急速に心筋を加温し、5 分間で 33℃ とした。両群で体外循環開始前と大動脈遮断解除後 180 分を経過した時点までの大動脈収縮期圧および拡張期圧、左室圧、左室 max dp/dt を経時的に求め、虚血前後の血行動態的变化を比較検討した。また心外膜側および心内膜

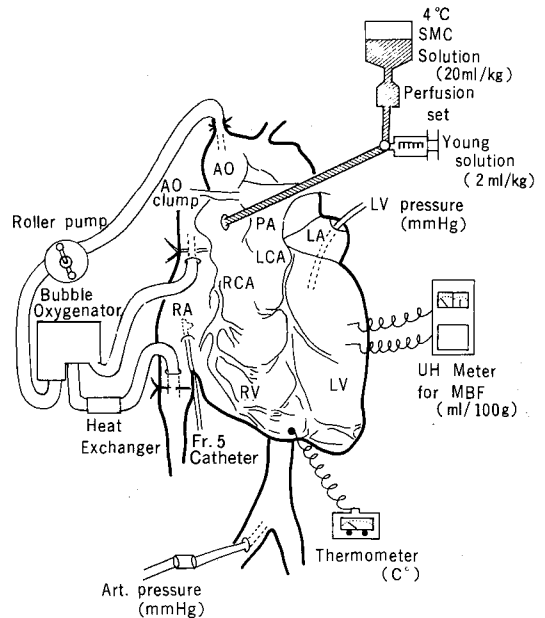


Fig. 1 Illustration of experimental design.

Table 2 Chemical cardioplegia.

SMC Solution

K ⁺	20.0 mEq/L
Mg ²⁺	24.5 mEq/L
Ca ²⁺	2.0 mEq/L
Na ⁺	41.7 mEq/L
Cl ⁻	1.0 mEq/L
PH	7.8
OSMO.	368.0 mOsm
5% G	750.0 ml
aqua	120.0 ml
1.1% CaCl ₂	10.0 ml
Aspara	70.0 ml
7% NaHCO ₃	50.0 ml
Total	1,000.0 ml

側の心筋組織血流量を水素クリアランス法⁹⁾で測定し、組織血流量は絶対値 ml/min/100 g として求めた。一般的に冠血流量¹⁰⁾というのは大動脈拡張期圧と拡張期時間に規制される。従って心筋組織血流量も拡張期圧とその時間に左右されると思われるので、心筋組織血流量を拡張期圧との関係についても検討を加えた。さらに大動脈遮断解除後 180 分を経過した時点における心筋の組織所見を検索すべく両群とも左室前壁より貫壁性に心筋組織を採取し光顕標本とした。また正常犬を用い、同じ実験方法で、心筋組織血流量、血行動態を測定したので併せて報告する。なお測定値はすべて

平均値±標準誤差で表わし、各群の比較には Student の t 検定を行い、危険率 $p < 0.05$ で有意差があると判定した。

2 実験結果

2.1 心筋温の経過 (Fig. 2)

I 群における心筋温は体外循環開始前 $34.6 \pm 7^\circ\text{C}$ 、大動脈遮断中 $12.8 \pm 1.4^\circ\text{C}$ 、大動脈遮断解除時 $18.4 \pm 2.9^\circ\text{C}$ 、大動脈遮断解除後 5 分 $22.2 \pm 1.8^\circ\text{C}$ 、15 分 $28.5 \pm 2.5^\circ\text{C}$ 、30 分 $32.8 \pm 1.6^\circ\text{C}$ 、45 分 $35.6 \pm 0.4^\circ\text{C}$ 、60 分で $36.2 \pm 0.6^\circ\text{C}$ であった。なお灌流血液温は体外循環開始前 $33.8 \pm 1.1^\circ\text{C}$ 、大動脈遮断中 $22.8 \pm 2.5^\circ\text{C}$ 、大動脈遮断解除時 $21.5 \pm 1.9^\circ\text{C}$ 、大動脈遮断解除後 5 分 $23.0 \pm 1.8^\circ\text{C}$ 、15 分 $29.2 \pm 2.4^\circ\text{C}$ 、30 分 $34.3 \pm 2.1^\circ\text{C}$ 、45 分 $35.6 \pm 1.4^\circ\text{C}$ 、60 分で $37.6 \pm 0.9^\circ\text{C}$ であった。II 群での心筋温は体外循環開始前 $34.5 \pm 0.8^\circ\text{C}$ 、大動脈遮断中 $13.3 \pm 0.8^\circ\text{C}$ 、大動脈遮断解除時 $16.0 \pm 2.1^\circ\text{C}$ 、大動脈遮断解除後 5 分 $31.0 \pm 3.2^\circ\text{C}$ 、15 分 $33.6 \pm 2.1^\circ\text{C}$ 、30 分 $33.8 \pm 0.9^\circ\text{C}$ 、45 分 $34.5 \pm 0.8^\circ\text{C}$ 、60 分で $34.4 \pm 0.9^\circ\text{C}$ であった。灌流血液温は体外循環開始前 $33.0 \pm 1.7^\circ\text{C}$ 、大動脈遮断中 $28.7 \pm 3.4^\circ\text{C}$ 、大動脈遮断解除時 $31.3 \pm 4.4^\circ\text{C}$ 、大動脈遮断解除後 5 分 $33.1 \pm 3.2^\circ\text{C}$ 、15 分 $36.8 \pm 1.1^\circ\text{C}$ 、

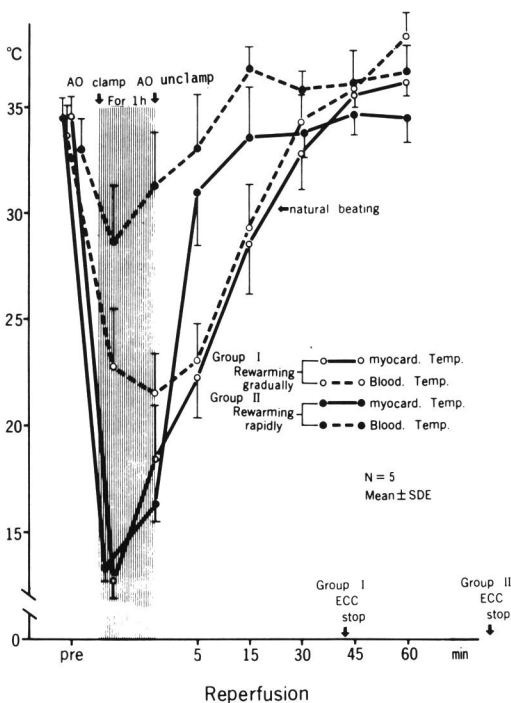


Fig. 2 Change of myocardial temperature.

30 分 $35.8 \pm 1.6^\circ\text{C}$ 、45 分 $35.4 \pm 1.6^\circ\text{C}$ 、60 分で $36.5 \pm 1.4^\circ\text{C}$ であった。以上のごとく大動脈遮断中ならびに解除時の心筋温には両群間の有意の差はなく、遮断解除時の灌流血液温との温度較差は I 群で $3.08 \pm 0.9^\circ\text{C}$ 、II 群で $15.3 \pm 2.3^\circ\text{C}$ と有意の差があった。

2.2 大動脈遮断解除後の心蘇生状態

大動脈遮断解除後、心臓が自然に拍動を再開するまでに要した時間は I 群で 21.4 ± 4 分、その時の心筋温は $30.0 \pm 0.9^\circ\text{C}$ であり、体外循環離脱時間は 44.2 ± 2.9 分であった。II 群での拍動再開時間は 3.6 ± 1.9 分で、その時の心筋温は $30.2 \pm 3.1^\circ\text{C}$ であり、体外循環離脱時間は 87.8 ± 16 分であった。自然拍動再開時間の心筋温には差がみられなかったが、再開時間および体外循環離脱時間はともに両群間で有意の差が認められた。なお体外循環離脱条件としては直腸温 34°C 、大動脈収縮期圧 100 mmHg 以上、そして自然拍動があることとした。

2.3 血行動態の変動 (Fig. 3, Fig. 4)

体外循環開始の値を 100% とし、大動脈遮断解除後 180 分までの値をその比率で求めた。大動脈収縮期圧の回復率は、I 群では大動脈遮断解除後 30 分で $76.4 \pm$

Hemodynamic % Recovery (I)

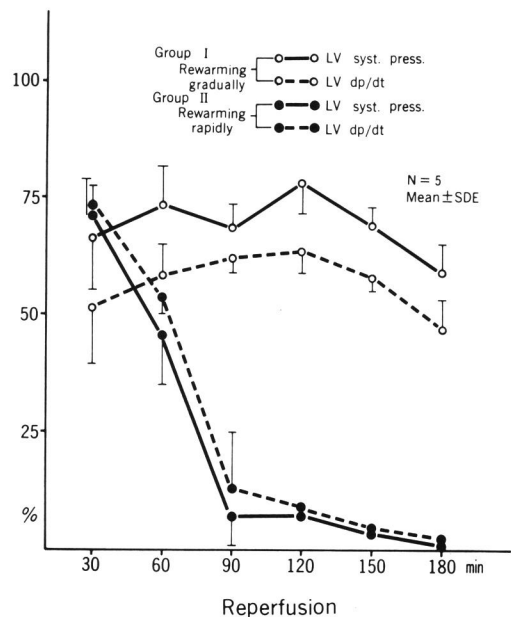


Fig. 3 Hemodynamic data.

LV: Left ventricular systolic pressure dp/dt; Maximal rate of rise of left ventricular pressure.

Hemodynamic % Recovery (II)

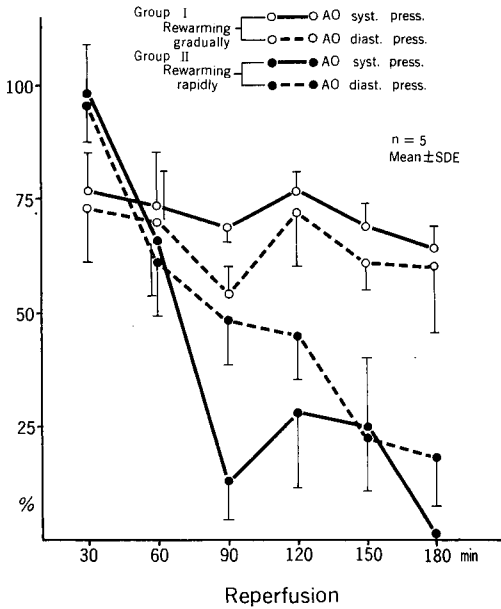


Fig. 4 Hemodynamic data. AO; Aortic.

12%, 60分 74.7±12, 90分 65.8±4, 120分 76.2±5, 150分 67.5±5, 180分 64.6±9%を示した。II群では30分で97.9±10, 60分 65.6±10%で90分以降では血圧の下降がいちじるしく、その回復率も13~25%前後となり、180分では血圧測定は不能となった。大動脈拡張期圧の回復率はI群で、大動脈遮断解除後30分で73.9±14%, 60分 70.1±16, 90分 54.2±5, 120分 72.8±10, 150分 61.4±7, 180分 60.1±14%を示した。II群では30分で99.2±11%, 60分 61.4±11となり、90分以降は急速に血圧下降し、180分ではほとんど測定が不能であった。左室最高収縮期圧の回復率は、I群では大動脈遮断解除後30分で66.0±10, 60分 73.6±9, 90分 67.3±5, 120分 75.0±7, 150分 64.2±4, 180分 59.5±7%を示した。II群では30分 91.8±8%, 60分 46.6±10%であったが90分以降は10%前後と下降し180分では測定不能となった。左室最高 dp/dt の回復率は、I群では大動脈遮断解除後30分で51.9±12, 60分 58.6±7, 90分 62.0±2, 120分 65.9±5, 150分 58.6±2, 180分 45.2±6%と左室収縮期圧とほぼ平行に経過した。II群では30分で73.2±4, 60分 54.8±2%, 90分では13.3%以下となり、それ以降は前述のごとく測定不能

となった。以上のごとく血行動態の回復率では両群間に有意の差が認められた。

2.4 心筋組織血流量の変動 (Fig.5)

心筋組織血流量 (MBF) を体外循環開始前の測定値に対する比率でみると、I群における心内膜側の血流量は大動脈遮断解除後30分で61.9±11%, 60分 74.3±17, 90分 64.8±9, 120分 70.1±15, 150分 76.2±18, 180分 59.8±11%と遮断解除後150分で最高値を示した。II群では30分で44.2±7%の回復率を示したが、その後は急速に増悪し、60分で17.2±9となり、90分以降では心筋組織血流量の測定は不能であった。心外膜側における血流量はI群では大動脈遮断解除後30分で48.1±5, 60分 61.5±13, 90分 61.5±11, 120分 55.8±7, 150分 53.7±7, 180分 45.4±8%であった。II群では30分 55.0±19, 60分では15.8±9%, 90分以降は同様に心筋組織血流量の測定は不能となり、その回復率は内、外膜側とも両群間に有意の差が認められた。心筋組織血流量の実測値の結果の一つとして、心筋心内膜側 (END) と心外膜側 (EPI) との血流量比 (END/EPI flow ratio) を両群で比較すると、Fig. 6 に示すごとくI群では体外循環開始前値は1.0±0.1, 大動脈遮断解除後30分値が、1.32±0.3, 60分値 1.25±0.2, 90分値 1.04±0.1, 120分値 1.18±0.2, 150分値 1.39±0.3, 180分値

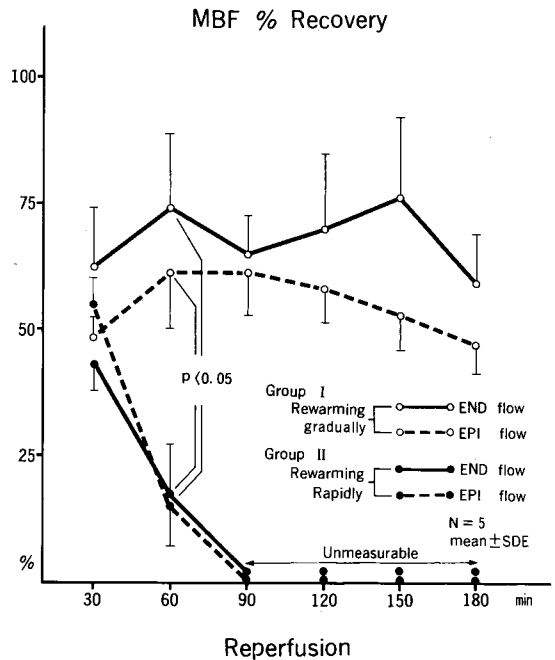


Fig. 5 Myocardial blood flow % recovery

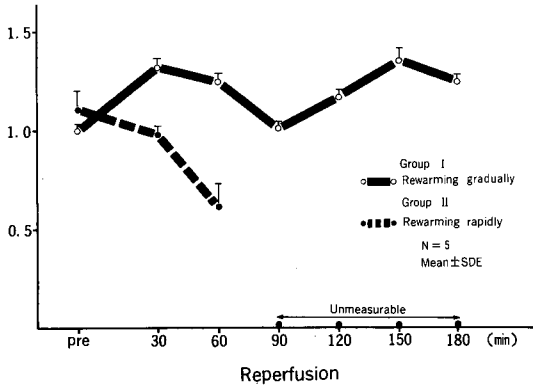


Fig. 6 END/EPI flow ratio (Hypertrophied dogs)

1.25±0.2 と常に 1.0 以上を示した。II 群では体外循環開始前値が 1.1±0.2, 30 分値 0.99±0.1, 60 分値では 0.62±0.2 と 1.0 以下となり, 90 分以降は前述のごとく血流量の測定が不能のためその比を求めることができなかつた。さらに心筋組織血流量と大動脈拡張期圧の回復率の関係は Fig. 7 に示すとおり, I 群で大動脈遮断解除後 30 分での心筋組織血流量の回復率は 61.9±11%, 大動脈拡張期圧の回復率は 73.9±14%, 60 分では 74.3±17, 70.1±16, 90 分では 64.8±9, 54.2±5, 120 分で 70.1±15, 72.8±10, 150 分で 76.2±18, 61.4±7, 180 分で 59.8±11, 60.1±14 で

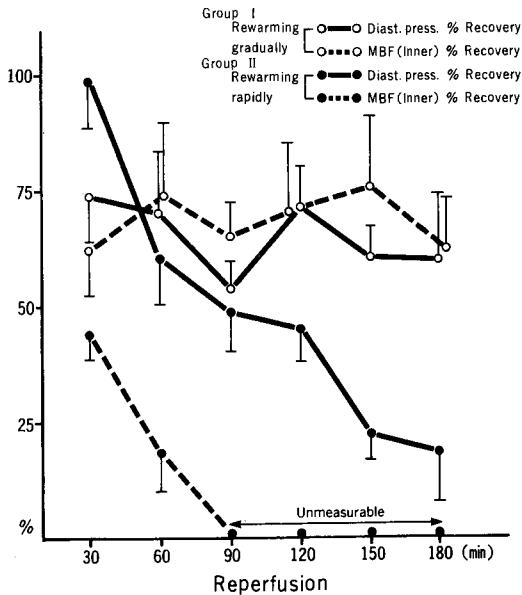


Fig. 7 Relationship between Ao diastolic pressure and MBF % recovery (Inner layer)

あった。II 群での 30 分値は 44.2±7%, 99.2±11%, 60 分値は 17.2±9, 61.4±11 であった。90 分以降は前述のごとく心筋組織血流量の測定はできなかつた。各時期における脈拍数は両群間に有意の差はなかつた。

2.5 組織学的所見

両群の大動脈遮断解除後 180 分における組織像を検討すると, I 群では全例, 心内膜側筋層の心筋線維束間に軽度の浮腫と出血を認めるのみで, contraction band や wavy fiber¹²⁾ は認められなかつた (Fig. 8)。これに対し II 群では全例に心内膜側筋層の心筋線維間に著しい浮腫と出血を認め (Fig. 9), contraction band や wavy fiber の出現は 5 例中 2 例に認められた (Fig. 10)。

2.6 正常犬における測定結果

正常犬 10 頭を用い, 同じ実験方法について実験を施行した。正常犬 10 頭を 5 頭ずつ I 群, II 群に分類し, 心筋組織血流量, 血行動態を経時的に測定した。心筋組織血流量を心内膜 (END) と心外膜側 (FPI) との血流量比 (END/EPI FLOW RATIO) の値でみると, I 群大動脈遮断解除後 30 分値 1.01±0.2, 60 分値 0.95±0.13, 90 分値 1.06±0.11, 120 分値 1.06±0.13, 150 分値 1.51±0.33, 180 分値 1.17±0.19, であり, II 群 30 分値 0.58±0.2, 60 分値 0.94±0.08, 90 分値 0.78±0.16, 120 分値 0.75±0.18, 150 分値 0.67±0.16, 180 分値 0.61±0.18 であった。150 分と 180 分値で両群間に有意の差があった (Fig. 11)。心筋組織血流量をその回復率でみると, I 群大動脈遮断解除後 30 分値, 心内膜側 34.3±9%, 心外膜側 37.1±8%, 60 分値はそれぞれ 52.3±7, 53.2±7, 90 分値 63.9±16, 74.0±23, 120 分値 80.9±8, 88.3±11, 150 分値 80.4±8, 71.9±2, 180 分値 67.0±4, 64.3±3 であり, II 群では 30 分値はそれぞれ 34.5±11%, 36.3±12%, 60 分値 77.3±14, 77.1±9, 90 分値 55.3±12, 61.7±12, 120 分値 47.4±11, 57.7±13, 150 分値 33.9±10, 52.2±16, 180 分値 14.5±8, 21.7±12 であった (Table 3)。血行動態的検索の結果を全てその回復率で示すと, 大動脈収縮期圧, 拡張期圧, 左室収縮期圧および左室 dp/dt の値は I 群 30 分値で, 84.4±6%, 58.0±4.3%, 80.4±10%, 69.0±9.4%, 60 分値はそれぞれ 82.9±7, 54.2±5.8, 80.8±1, 76.8±7, 90 分値 77.2±4, 65.7±2, 100±4.5, 100±6.2, 120 分値 83.1±3.5, 50.9±7.3, 87.9±5.4, 99.3±9, 150 分値 76.1±3.5, 51.4±2, 76.0±4.1, 87.5±7, 180 分値 88.9±12, 37.5±4, 70.4±2, 77.8±5 であった。これに対し

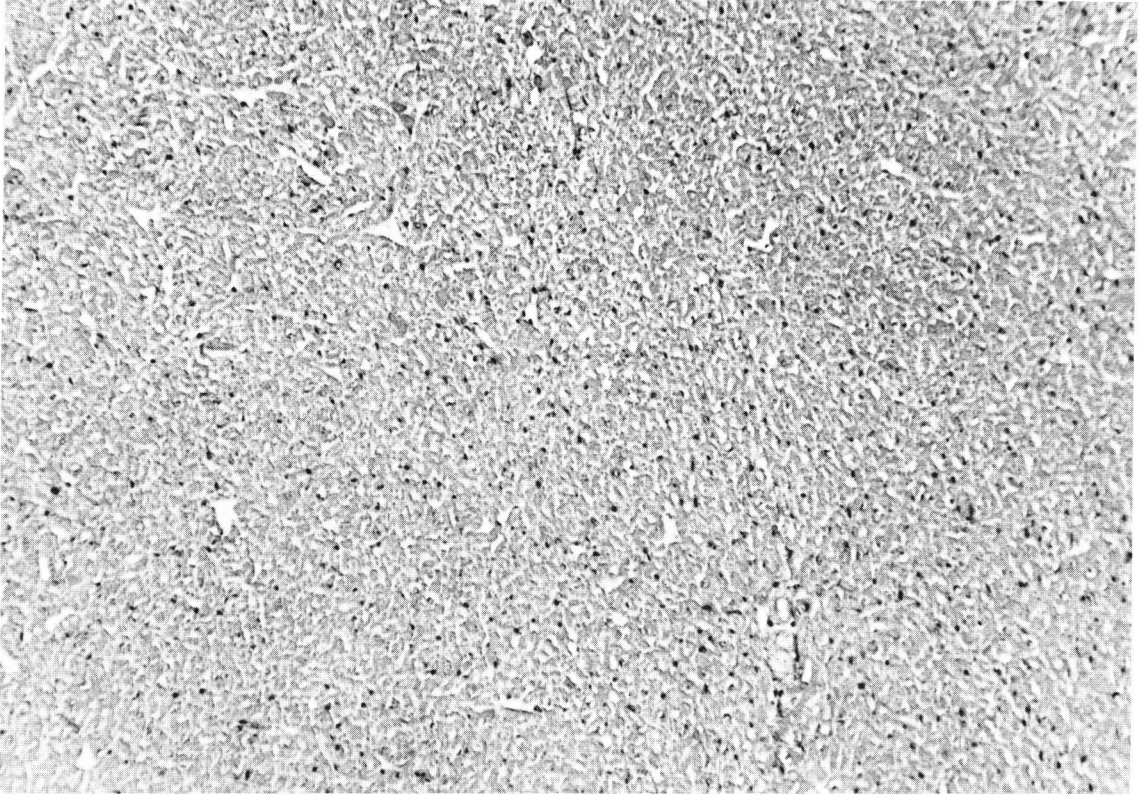


Fig. 8 Histology at 180 min. after aortic unclamping in Group I (myocardium) (H-E stain) ($\times 100$)

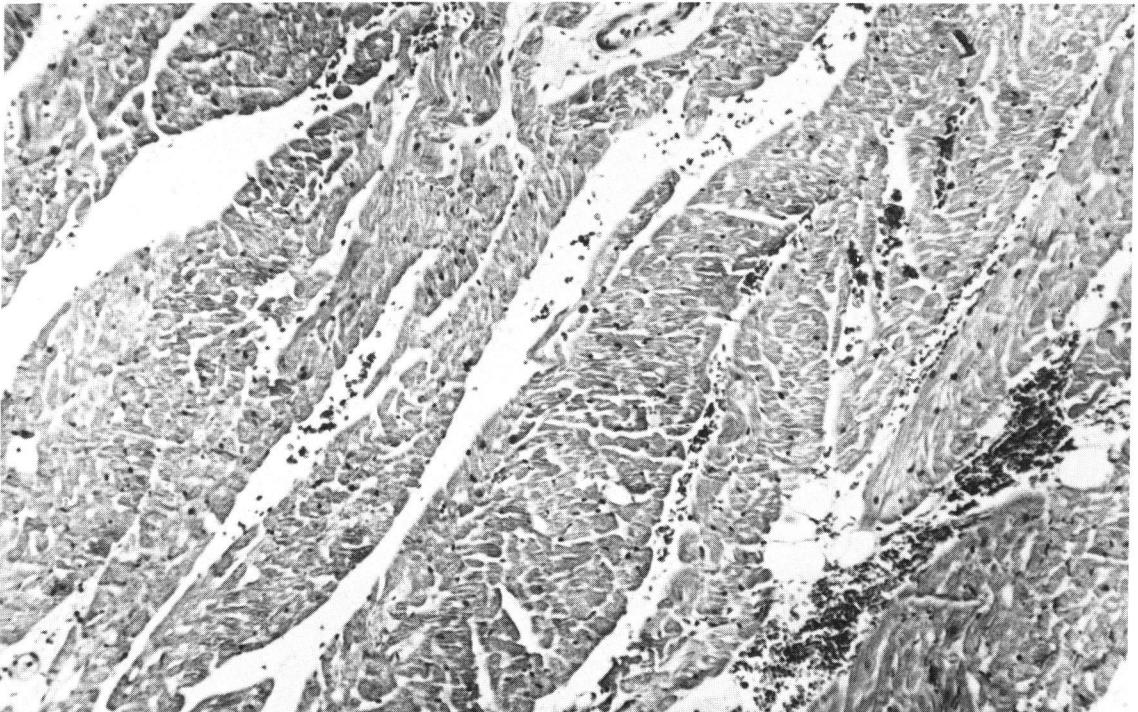


Fig. 9 Histology at 180 min. after aortic unclamping in Group II (myocardium) (H-E stain) ($\times 100$)

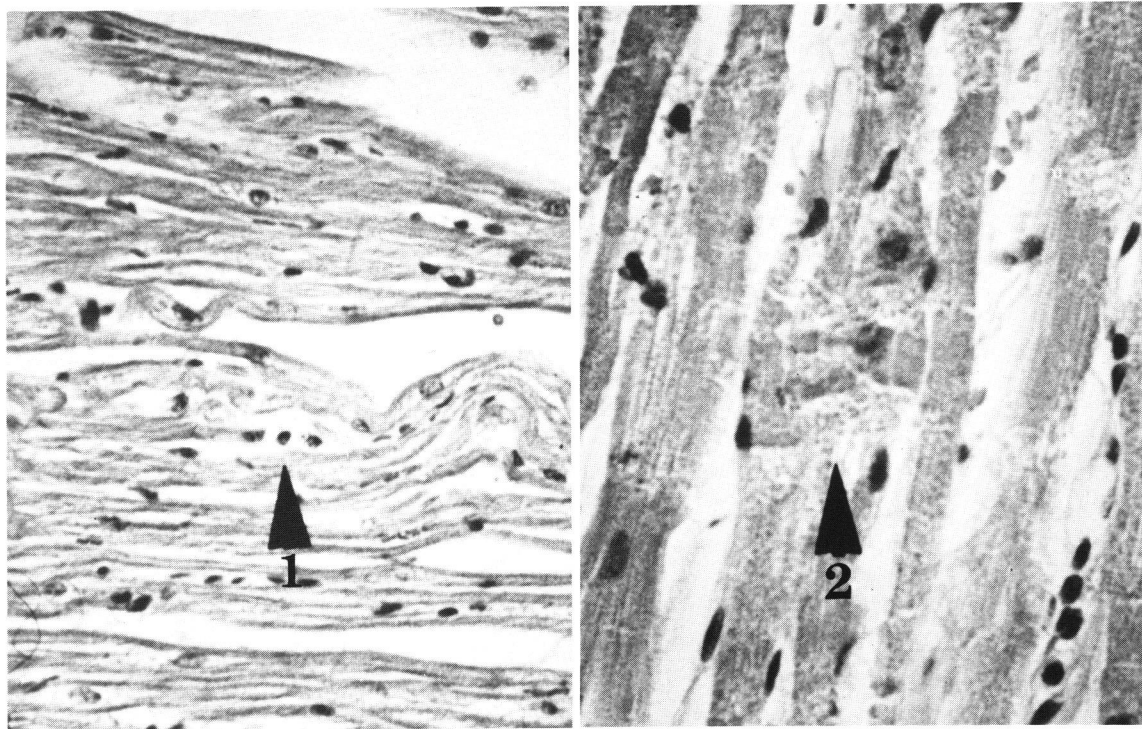


Fig. 10 Wavy fiber (left) and contraction band in Group II
1 : wavy fiber ($\times 600$) 2 : contraction band ($\times 1500$)

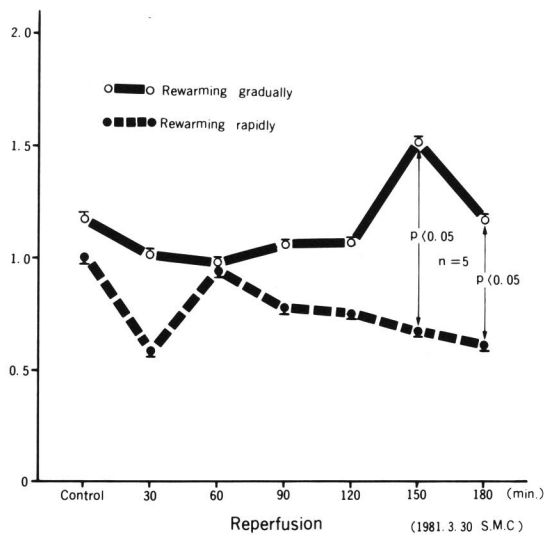


Fig. 11 END/EPI flow ratio (Control)

てII群では30分値はそれぞれ $60.5 \pm 11\%$, $44.6 \pm 11\%$, $51.4 \pm 15\%$, $37.0 \pm 14\%$, 60分値 84.9 ± 9 , 71.3 ± 9 , 69.6 ± 17 , 59.6 ± 19 , 90分値 59.1 ± 13 , 50.1 ± 7 , 60.5 ± 14 , 59.3 ± 16 , 120分値 46.2 ± 15 , 64.1 ± 4 , 49.2 ± 15 , 45.6 ± 16 , 150分値 46.9 ± 11 , 45.8 ± 6 , 51.0 ± 13 , 46.3 ± 13 , 180分値 27.3 ± 15 , 51.4 ± 4 , 25.7 ± 14 , 19.4 ± 10 であった (Table 4). ついで大動脈拡張期圧, 収縮期圧の時間的推移を示す diastolic pressure time index (DPTI), tention time index (TTI) およびその比 DPTI/TTI を求めた. DPTI, TTI の測定値は I 群 60分値が $2,875 \pm 474$, $2,375 \pm 353$, 120分値 $1,646 \pm 108$, $2,223 \pm 390$, 180分値 $2,851 \pm 581$, $2,259 \pm 412$, II 群では 60分値がそれぞれ $2,911 \pm 210$, $3,117 \pm 402$, 120分値 $2,595 \pm 462$, $2,639 \pm 337$, 180分値 $1,675 \pm 545$, $2,303 \pm 267$ であり, DPTI/TTI の値は I 群 60分値, 1.21 ± 0.11 , 120分値 0.86 ± 0.19 , 180分値 1.33 ± 0.17 であり, II 群ではそれぞれ 0.93 ± 0.12 , 0.98 ± 0.16 , 0.73 ± 0.1 であった (Table 5).

Table 3 Myocardial blood flow % recovery (Control)

	*Rep. 30 min.	Rep. 60 min.	Rep. 90 min.	Rep. 120 min.	Rep. 150 min.	Rep. 180 min.
Group I * ² END	34.3± 9%	52.3± 7%	63.9±16%	80.9± 8%	80.4± 8%	67.0± 4%
Group II END	34.5±11	77.3±14	55.3±12	47.4±11	33.9±10	14.5± 8
n=5	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.	p<0.05	p<0.05
Group I * ³ EPI	37.1± 8	53.2± 7	74.0±23	88.3±11	71.9± 2	64.3± 3
Group II EPI	36.3±12	77.1± 9	61.7±12	57.7±13	52.2±16	21.7±12
n=5	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.	p<0.05

*²END; Endocardium N. S. : no significant *³EPI; Epicardium *Rep.; Reperfusion

Table 4 Comparison of hemodynamic % recovery in Group I and II (Control)

	Rep. 30 min.	Rep. 60 min.	Rep. 90 min.	Rep. 120 min.	Rep. 150 min.	Rep. 180 min.
Group I Peak AO press	84.4± 6%	82.96± 7%	77.2± 3.5%	83.16± 3.5%	76.1± 3.5%	88.9±12%
Group II Peak AO press	60.5±11	84.96± 9	59.1±13	46.2 ±15	46.9±11	27.3±15
Group I Diast. press	58 ± 4.3	54.2± 5.8	65.7± 2	50.9 ± 7.3	51.4± 2	37.5± 4.2
Group II Diast. press	44.6±11	71.3± 9	50.1± 7	64.1 ± 4	45.8± 6	51.4± 3.7
Group I Peak LV press	80.4±10	80.8± 1	100 ± 4.5	87.9 ± 5.4	76 ± 4.1	70.4± 2.8
Group II Peak LV press	51.4±15	69.6±17	60.5±14	49.2 ±15	51 ±13	25.7±14
Group I LV dp/dt	69 ± 9.4	76.8± 7	100 ± 6.2	99.3 ± 9	87.5± 7.2	77.8± 4.9
Group II LV dp/dt	37 ±14.5	59.6±19	59.3±16	45.6 ±16	46.3±13	19.4±10

Table 5 DPTI/TTI ratio (Control)

			Rep. 60 min.	Rep. 120 min.	Rep. 180 min.
DPTI	—□	Group I	2875±474	1646±108	2851±581
		Group II	2911±210	2595±462	1675±545
TTI	—□	Group I	2375±353	2223±390	2259±412
		Group II	3117±402	2639±337	2303±267
DPTI/TTI	—□	Group I	1.21±0.11	0.86±0.19	1.33±0.17
		Group II	0.93±0.12	0.98±0.16	0.73±0.1
			N. S.	N. S.	p<0.02

n=5 Mean±SDE

3 考 察

近年、心筋保護の発展は無血視野での安全な手術施行を可能とし、その手術成績向上に充分寄与したと思われる。しかしこれら心筋保護にも問題点があるので以下いくつかの項目に分けて考察する。

3.1 心筋保護の問題点

大動脈遮断による心筋虚血状態では低温による心筋保護が有効であることは実験的にも臨床的にも証明されている¹³⁻¹⁶⁾。しかし大動脈遮断中、心筋温を15℃に維持しても大動脈遮断解除後、1時間前後から inotropic agent の使用にもかかわらず、心臓の反応が低下し、次第に LOS へ移行していく症例を経験することがある。これは心筋保護の手法上の問題のためなのか、あるいはその他に原因があるのか、検討したい。

3.2 術後 LOS 移行の原因とその対策

この LOS 移行への原因には種々の因子が考えられる。すなわち1) 術前から存在する心筋障害、2) 大動脈遮断時間の延長による虚血性心筋の嫌気性代謝の進行^{17,18)}、3) 冠灌流液の組成¹⁹⁾、灌流圧²⁰⁾および灌流量²¹⁾の問題、4) 大動脈遮断解除後に出現あるいは増悪する心筋障害などがある。1) の点については術前の NYHA 分類による重症度は術後成績と良く相関すると Kirklin *et al.*¹⁷⁾ も指摘しており、また2) の問題については大動脈遮断時間は心筋温が15℃以下であれば120分までは心筋に不可逆性変化は生じないことが実験的にも証明されている¹⁾。3) の心筋保護のための灌流液については各施設ごとに浸透圧をはじめ、K, Mg などその組成が十分考慮され作成されている。教室でも前述のごとく動物実験に基いて、SMC液を使用しており、液注入量および注入圧に関しては、ヤング液は2ml/kg を用手注入で、SMC液は5~10 ml/kg を使用し、原則として大動脈遮断30分経過ごとに5 ml/kg を追加注入しているが、全体として2,000 ml を越えないよう留意し、注入圧は150 cmH₂O の落差で行っている。4) の大動脈遮断解除後の問題点としては、遮断解除時の灌流血液の生化学的性状^{22,23)}、灌流圧、灌流量および冷却心筋と灌流血液との温度較差などがあげられ、未解決の問題が多い。大動脈遮断解除後、増悪され、LOS に移行するような心筋障害を Jennings *et al.*²⁴⁾、Kloner *et al.*²⁵⁾ は reperfusion injury として述べている。そしてこれら reperfusion injury を防止する方法として Kirklin *et al.*¹⁷⁾ は適正な灌流量、灌流圧の問題について言及しているが、冷却心筋と灌流血液との温度較差についての発表はない。

3.3 大動脈遮断解除後の心筋障害と温度較差

そこで著者は大動脈遮断解除後の心筋障害と心筋と灌流血液との温度較差との関係に着目し、大動脈遮断解除時の灌流血液の生化学的性状や灌流圧、灌流量などは同じ条件とし、心筋と灌流血液との温度較差のみを異にした2群につき動物実験を施行し比較検討した。本研究では先に述べたごとく、左室肥犬を用い、大動脈遮断時間を60分としたが、この時間内ですでに不可逆性変化が心筋に生じてしまっているとすれば、遮断解除時に温度較差を変化させても両群間に有意の差は出てこないものと考えられる。しかし実験結果では血行動態および心筋組織血流量²⁶⁻²⁸⁾などの回復率の減少はI群よりII群に著明であり、II群の遮断解除90分以降では測定不能となるほど血流量が減少していた。すなわち温度較差を有したまま、遮断を解除し、急速に心筋を加温すると、心筋組織血流量などが有意に減少することを示している (Fig. 5)。

3.4 END/EPI FLOW RATIO, DPTI/TTI からみた心内膜側血流量減少と心筋障害

心内膜側と心外膜側との血流量比を示す END/EPI FLOW RATIO²⁹⁻³¹⁾ の値で I 群 60 分値 1.25 ± 0.2 であるのに対し、II 群 60 分値は 0.62 ± 0.2 と 1.0 以下であり、II 群ではあきらかに心内膜側の血流減少がみられた。この心内膜側血流減少について、著者は正常犬を用い、同様な方法で実験を施行し確認している。Fig. 11 に示すがごとく、I 群すなわち心筋温と灌流血液温との較差のない群では、大動脈遮断解除後 30 分から 180 分までの各値において END/EPI FLOW RATIO はいずれも 1.0 以上であった。これに対し II 群すなわち温度較差のある群ではいずれも 1.0 以下であり、左室肥犬に比しその程度は軽いものの、同様に心内膜側の血流量の減少を示していた。さらに心内膜側の血流量を決するのは大動脈圧拡張期相と wall tension であるが、Buckberg *et al.*³²⁾ は diastolic pressure time index (大動脈拡張期圧の時間的推移, DPTI) と収縮期圧の時間的推移を示した tension time index (TTI) との比を求め、その比が 0.8 以上なら左室心筋に万遍なく血流が供給されていることを示すと言っている。そこで正常犬を使用した実験で DPTI, TTI およびその比 DPTI/TTI を求めたところ Table 3 に示すごとく大動脈遮断解除後 180 分で I 群の比 1.33 ± 0.17 、II 群で 0.73 ± 0.1 で両群間に有意の差があり、II 群では左室心筋に万遍なく血流が供給されているとはいえない。その他心筋組織血流量についても正常犬で検討しており、その結果は Table 4, Table 5 に示すとおり

りであり、150分値心内膜側でI群ではその回復率が $80.4 \pm 8\%$ でありII群では $33.9 \pm 10\%$ と有意にII群での減少がみられた。以上述べたごとく、II群において心筋組織血流量の回復率の減少、とくに心内膜側血流量の減少が正常犬においても左室肥大犬においてもみられ、END/EPI FLOW RATIO, DPTI/TTIの比からもそれが確認された。

3.5 心筋組織血流量と大動脈拡張期圧の回復率からみた心内膜側血流減少

心筋組織血流量と大動脈拡張期圧との関係を見ると(Fig. 7), I群においては大動脈拡張期圧の回復とはほぼ平行に心筋組織血流量も回復を示しているが、II群では大動脈遮断解除後30分で拡張期圧はすでに99%の回復を示しているにもかかわらず、血流量の回復率は44.2%にすぎなかった。さらに遮断解除後60分では拡張期圧の回復率は61.4%、血流量の回復率は17.2%であり、I, II群間に差がみられた。II群では拡張期圧が維持されていても、心筋内膜側の血流量の回復率は低値を示し、心内膜側の血流障害を示唆している。血圧が下降すれば心筋組織血流量も減少するわけだが、しかし著者の実験II群では、血圧が維持されていても、心内膜側への血流は充分に得られなかった。

3.6 心内膜側血流量減少と形態学的特徴

形態学的にもII群では全例に心内膜側筋層の心筋線維間に著しい浮腫と出血が認められ、心内膜側への血流障害を示唆しており、しかも心筋虚血時に認められるというcontraction bandやwavy fiberの出現を5例中2例に認めている。形態学的にみて、この心筋線維間の著しい浮腫と出血は心内膜側の毛細管腔の狭窄あるいは閉塞をひきおこし、心内膜側の虚血状態を作成しLOSへ移行していくことも考えられる。

3.7 Reperfusion injury の発生

実験の結果、心筋組織血流量からみても、また大動脈圧の関係からみても、さらに形態学的にみてもII群の心内膜側に血流障害がひきおこされていることがわかる。すなわち、大動脈遮断解除時、心筋温と灌流血液温との温度較差を有したまま大動脈遮断を解除し、急速に心筋を加温すると、心筋組織血流量、とくに心内膜側の血流量が著しく減少し、形態学的にも心筋線維間に著しい浮腫と出血を認め、さらにはcontraction bandやwavy fiberの出現も認められ不可逆的な心筋障害が発生することがわかった。この大動脈遮断解除後におこる不可逆性の心筋障害³³⁻³⁵⁾をHess *et al.*³⁶⁾はreperfusion injuryと呼び、大動脈遮断解除までに進行している心筋障害をprimary ischemic injuryと呼

び両者を区別している。大動脈遮断解除後の心内膜側の血流障害について、Engelman *et al.*³⁷⁾も類似の報告をしている。彼らは大動脈遮断解除後の心筋組織の変化を血行動態の面から検討し、単なる虚血下の状態に比べ、遮断解除後は心筋組織水分含有量が増加し、冠血管抵抗も増大し、心内膜側の血流障害も認められると述べ、その原因として心筋組織に生じた浮腫により微小循環障害が惹起されたためであると述べている。さらに電子顕微鏡学的立場からRona *et al.*やHearseは次のように述べている。Rona *et al.*³⁸⁾は電顕所見上、大動脈遮断解除後の再灌流により、血管内皮細胞の浮腫がすすみ、次第に内腔が閉塞され、血管床が減少していくのを認めている。また心筋細胞も浮腫状となり脂肪滴の凝集も生じcontraction bandの形成も認めている。さらにHearse³⁹⁾も電顕的に虚血中の心筋細胞と大動脈遮断解除後の心筋細胞を比較検討し、遮断解除後ではミオフィブリルや筋鞘細胞の浮腫が進行し、変形破壊したミトコンドリアの数も増加し、その内部にはCaの沈着が認められ、このミトコンドリア内へのCaの沈着は⁴⁰⁾虚血中には認められなかった特徴的な所見であると述べている。あるいはこの大動脈遮断解除後の心内膜側の血流障害をKloner *et al.*はno reflow phenomenonと呼んで報告している⁴¹⁻⁴³⁾。以上実験II群では大動脈遮断解除後、不可逆性の心筋障害、すなわちreperfusion injuryが発生しており、大動脈遮断解除時、温度較差を有して再灌流することの弊害を示唆するものである。

3.8 大動脈遮断解除後の不可逆性心筋障害の原因

実験II群で不可逆性の心筋障害すなわちreperfusion injuryをひきおこした原因を考察する^{44,45)}。II群では冷却し、静止状態にある心筋を温度較差を有したまま、急速に加温し、早期に心拍動を再開させた。そのために心外膜側から心内膜側への垂直に流れている微小血管を物理的に屈曲させたり、捻じらせたり、圧迫させたりしたため、心内膜側への血流が阻害され、心内膜側の虚血状態が助長され、不可逆性の細胞障害に阻ったのではないかと考える。次に大動脈遮断解除時の心筋細胞の置かれている状況から推測すると、大動脈を遮断し、しかもice slushなどで15°Cに心筋は冷却され、生命維持に必要な最低限のエネルギーを心筋細胞は嫌氣的リン酸化により得ている。このような状況下では細胞膜Na-Kポンプの機能はほとんど停止しており、膜の透過性も亢進しており、この時大動脈遮断を解除し、再灌流をうけると、無作為的に細胞内へ血漿成分(カテコールアミン⁴⁶⁾やCa)などが流入する。この現象に

より細胞内浮腫は⁴⁷⁾進行し、このような状態のとき、急速加温し hypercontraction を急速にひきおこすことは細胞破裂を誘発することになり、不可逆性の細胞障害をひきおこすことになると推測される。一方、細胞内へCaが沈着しはじめると、心筋細胞の収縮機構が過剰に反応し、必要以上のATPが消費され、細胞内のエネルギー枯渇状態を招く⁴⁸⁾。このような時期に急速に加温し、早期に心拍動を再開させると、ますますエネルギー消費が助長され不可逆性細胞変性を招くことが考えられる。

3-9 Reperfusion injury の防止

以上のことから大動脈遮断解除時、心筋温と灌流血液温との温度較差を有したまま、遮断を解除し、急速に心筋を加温することは、心筋に不可逆性の変化をおよぼすことになると考える。したがって大動脈遮断解除は、ゆっくりとしかも温度較差を少なく5℃以内とし、徐々に加温し、心筋代謝の充分なる回復を待って、心拍動を再開せしめた方が、reperfusion injury を防止しうると考える⁴⁹⁻⁵¹⁾。

4 結 論

- 1) 大動脈遮断解除時、心筋温と灌流血液温との温度較差を有したまま、大動脈遮断を解除し、急速に心筋を加温すると心筋組織血流量は減少し、とくに心内膜側の血流障害をひきおこす。
- 2) このことは形態学的にも心内膜筋層の心筋線維間に著しい浮腫と出血を招き、reperfusion injury の存在を示唆する。
- 3) 大動脈遮断解除時の心筋温と灌流血液温との温度較差は reperfusion injury をひきおこす1つの要因となる。
- 4) Reperfusion injury を防止するためには、大動脈遮断解除は、ゆっくりと、しかも温度較差を少なく5℃以内とし徐々に加温し心筋代謝の充分なる回復をまって心拍動を再開せしめる方が良い。

稿を終えるに臨み、御協力頂いた本学病理学第2講座 水無類 昂講師並びに外科学第2講座の諸先生方に厚くお礼申し上げます。

文 献

1. 大堀克己, 安倍十三夫: 冷却液冠灌流法に関する実験的研究, 特に左心室肥大大心に対する保護効果について. 日胸外会誌 **26**, 1250-1263 (1978).
2. Grover, F. L., Fewel, J. G., Ghidoni, J. and

- Trinkle, K. J.: Does lower systemic temperature enhance cardioplegic myocardial protection? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **81**, 11-20 (1981).
3. Engedal, H., Skagseth, E., Saetersdal, Thv. S. and Myklebust, R.: Cardiac hypothermia evaluated by ultrastructural studies in man. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **75**, 548-554 (1978).
4. 松尾修三, 橋場邦武: 心膜疾患の診断. *Medicina* **17**, 20-22 (1980).
5. 安倍十三夫, 大堀克己, 安達博昭, 千葉迪夫, 小松作蔵, 和田寿郎: 冷却液による冠灌流法を用いた肥大大心筋保護の実験的研究—とくに左心機能からみた効果— 日胸外会誌 **26**, 1250-1259 (1978).
6. 安倍十三夫, 岡本央之, 山岸真理, 杉木健司, 大堀克己, 千葉迪夫, 安達博昭, 田中信用, 小松作蔵, 和田寿郎: 開心術中の冷却液冠灌流法による心筋保護—臨床への応用方法とその問題点について. 胸部外科 **32**, 98-105 (1979).
7. Barner, H. B., Standeven, J. W., Jellinek, M., Menz, L. J. and Hahn, J. W.: Topical cardiac hypothermia for myocardial preservation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **73**, 856-867 (1977).
8. 坂内五郎, 安齊徹男, 川辺昌道, 小林剛一, 谷口棟一郎, 尾内弘次, 飯島哲夫, 桜井達夫, 家里 裕, 藤田達士, 小川 竜: 表面冷却体外循環併用低体温法による開心術の経験. 日胸外会誌 **27**, 1260-1267 (1979).
9. 猪岡英二, 鈴木典夫, 丸山幸夫, 金沢和博: 水素ガス・クリアランス法による心筋局所血流測定. *Jpn. Circ. J.* **13**, 361-365 (1973).
10. Cobb, F. R., Bache, R. J. and Grenfield, J. C. Jr.: Regional myocardial blood flow in awake dogs. *J. Clin. Invest.* **53**, 1618-1625 (1974).
11. Rosberg, B. and Wulff, K.: Regional blood flow in normobolemic and hypovolaemic hamodilution. *Br. J. Anaesth.* **51**, 423-430 (1979).
12. Bouchardy, B. and Majno, G.: Histopathology of early myocardial infarcts. *Am. J. Pathol.* **74**, 301-330 (1974).
13. Rosenfeldt, F. L., Hearse, D. J., Cankovic-Darractt, S. S. and Braimbridge.: The additive protective effects of hypothermia and chemical cardioplegia during ischemic cardiac arrest in the dog. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **79**, 29-38 (1980).
14. Arom, K. V., Grover, F. L. and Trinkle, J. K.: Does cardioplegic arrest compromise long-term left ventricular function? *Ann. Thorac. Surg.* **29**, 539-545 (1980).
15. Langhlin, L., Bailey, L., Willis, W., Caskill, W., Jacobson, J., Rasi, A. and Wareham, E. W.: Myocardial preservation. *J. Thorac. Cardiovasc.*

- Surg. **80**, 289-292 (1980).
16. 川上敏晃, 杉江三郎: 心臓冷却灌流法による心筋保護の研究—臨床応用と成績について— 日胸外会誌 **24**, 163-171 (1976).
 17. Kirklin, J. W., Conti, V. R. and Blackstone, E. H.: Prevention of myocardial damage during cardiac operations N. Engl. J. Med. **301**, 135-141 (1979).
 18. Scott, W. C., Shemin, R. J., Gaudiani, V. A. and Conkle, D. M.: Limits of myocardial protection with potassium cardioplegia. Ann. Thorac. Surg. **26**, 507-514 (1978).
 19. Shapira, N., Kirsh, M., Jochim, K. and Behrendt, D. M.: Comparison of the effect of blood cardioplegia to crystalloid cardioplegia on myocardial contractility in man. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **80**, 647-655 (1980).
 20. Baird, R. J., Dutka, F., Okumori, M., Alberto de la Goldbach, M. M., Hill, T. J. and MacGregor, D. C.: Surgical aspects of regional myocardial blood flow and myocardial pressure. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **69**, 17-29 (1975).
 21. 千葉勉夫, 安倍十三夫: 肥大心に対する心筋保護の研究—心停止液および冷却液併用による冷却効果と主として心筋代謝面からの本法の評価— 日胸外会誌 **28**, 1840-1854 (1980).
 22. Buckberg, G. D.: A proposed "solution" to cardio Plegic controversy, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **77**, 803-815 (1979).
 23. Follette, D., Fey, K., Mulder, D., Maloney, J. V. Jr. and Buckbery, G. D.: Prolonged safe aortic clamping by combining membrane stabilization, multidose cardioplegia, and appropriate pH reperfusion. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **74**, 682-694 (1977).
 24. Jennings, R. B., Sommers, H. M., Smyth, G. A., Flack, H. A. and Linn, H.: Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the Dog. Arch. Pathol. **70**, 82-92 (1960).
 25. Kloner, R. A., Ganote, C. E., Whalen, D. A. Jr. And Jennings, R. B.: Effect of transient period of ischemia on myocardial cells. Am. J. Pathol. **74**, 399-422 (1974).
 26. Holtz, J., Restorff, W. V., Bard, P. and Bassege, E.: Transmural distribution of myocardial blood flow and of coronary reserve in canine left ventricular hypertrophy. Basic Res. Cardiol. **72**, 286-292 (1977).
 27. Domenech, R. J., Hoffman, J. I. E., Noble, M. I. Saunder, P. B., Henson, J. R. and Subijanto, S.: Total and regional coronary blood flow measured by radioactive microspheres in conscious and anesthetized dog. Circ. Res. **24**, 581-596 (1969).
 28. Fortuin, N. J. Kaihard, S., Becker, L. C. and Pitt, B.: Regional Myocardial blood flow in the dog studied with radioactive microspheres. Cardiovasc. Res. **5**, 331-336 (1971).
 29. Vroble, T. R., Emery, F. C. and Bache, R. J.: Myocardial blood flow in the exercising dog with chronic left ventricular hypertrophy. Clin. Res. **26**, 486A (1978).
 30. Bishop, S. P., White, F. C. and Bloor, C. M.: Regional myocardial blood flow during acute myocardial infarction in the conscious dog. Circ. Res. **38**, 429-438 (1976).
 31. O'keefe, D. D., Hoffman, J. I. E., Cheitlin, R., O'keill, M. J., Allard, J. R. and Shapkin, E.: Coronary blood flow in experimental canine left ventricular hypertrophy. Circ. Res. **43**, 43-51 (1978).
 32. Buckberg, G. B.: Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. Circ. Res. **30**, 67-81 (1972).
 33. Lazar, H. L., Buckberg, G. D., Manganaro, A. M. and Beaker, H.: Myocardial energy replenishment and reversal of ischemic damage by substrate enhancement of secondary blood cardioplegia with aminoacids during reperfusion. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **80**, 350-359 (1980).
 34. Lolley, D. M., Ray, J. F., Myers, W. O., Sautter, R. D. and Sheldon, G.: Is reoerfusion injury from multiple aortic cross-clamping a current myth of cardiac surgery. Ann. Thorac. Surg. **30**, 110-117 (1980).
 35. Beaker, L. C., Ferreira, R. and Thomas, M.: Mapping of left ventricular blood flow with radioactive microspheres in experimental coronary artery occlusion. Cardiovasc. Res. **7**, 841-400 (1973).
 36. Hess, M. L., Krause, S. M. and Greenfield, L. J.: Assessment of hypothermic, cardioplegic Protection of the global ischemic canine myocardium. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **80**, 293-301 (1980).
 37. Engelman, R. M., Chandra, R., Baumann, F. G. and Goldman, R. A.: Myocardial reperfusion, a cause of ischemic injury dusing cardiopulmonary bypass. Surgery **80**, 266-276 (1976).
 38. Rona, G., Badonnel, M. C., Hutter, I., Bier, C. and Boutit, M.: Reperfusion effect upon ischemic myocardial injury. Exp. Mol. Pathol. **31**, 211-218 (1979).
 39. Hearse D. J.: Reperfusion of the ischemia

- myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **9**, 605-616 (1977).
40. Kane, J. J., Murkhy, M. L., Bissett, J. K., desoza, N., Noherty J. E. and Straub, K. D.: Mitochondrial function, oxygen extraction, epicardial S-T segment changes and iritiated digoxin distribution after reperfusion of ischemic myocardium. *Am. J. Cardiol.* **36**, 218-224 (1975).
 41. Kloner, R. A., Ganote, C. E. and Eennings, R. B.: The "No-Reflow" phenomenon after temporary coronary occlition in the dog. *J. Clin. Invest.* **54**, 1496-1508 (1974).
 42. Summers, W. K. and Jamison, R. L.: The no reflow phenomenon in renal ischemia. *Lab. Invest.* **25**, 635-643 (1971).
 43. Chiang, J., Kowada, M., Ames, A., Wright, R. L. and Majno, G.: Cerebral Ischemia. *Am. J. Pathol.* **52**, 455-476 (1968).
 44. Merchant, F. J., Feinberg, H. and Levitsky, S.: Sequential analysis of altered myocardial metabolism and contractility induced by normothermic arrent and Reperfusion. *J. Surg. Res.* **16**, 153-161 (1974).
 45. Bulkley, B. H.: The reperfusion injury of cardiac reperfusion: Separating Myths from Realities. *Ann. Thorac. Surg.* **30**, 103-109 (1980).
 46. 森田慶治, 東 純一: 薬剤性心障害. *臨床科学* **16**, 78-85 (1980).
 47. Whalen D. A. Jr., Hamilton, D. G., Ganote, C. E. and Jennings, R. B.: Effect of a Transient Period of ischemia on myocardial Cells. *Am. J. Pathol.* **74**, 381-398 (1974).
 48. Kannengiesser, G. E., Opie, L. H. and Van der Werff, T. J.: Impaired cardiac work and oxygen up take after reperfusion of regionally ishemic myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **11**, 197-207 (1979).
 49. Sewell, W. H., Koth, D. R. and Huggins, C. E.: Ventricular fibrillation in dogs after sudden return of flow to the coronary artery. *Surgery* **38**, 1050-1053 (1955).
 50. Lang, Tzu-Wand, Corday, E., Gold, H., Meerbaum, S., Rubins, S., Costantini, C., Hirose, S., Osher, J. and Rosen, V.: Consequences of reperfusion after coronary occlusion. *Am. J. Cardiol.* **33**, 69-81 (1974).
 51. 太田 宏, 前田 洋, 李 雅弘, 高場利博, 藤井浩一, 石井淳一: 灌流冷却加温時における心筋温と体温との関係について. *日胸外会誌* **24**, 764 (1976).
 52. 安倍十三夫, 大堀克己, 和田寿郎: 心筋肥大の研究 [I], 仔犬使用による左室肥大の作成とその臨床的意義—とくに自然経過, 突然死および左室筋重量について— *日胸外会誌* **24**, 1119-1126 (1976).

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学外科学第2講座 上田 睦