

開心術時の心筋保護

加藤 逸夫*

はじめに

3時間を越える大動脈遮断を要する開心術症例においても、術後に inotropic support を必要とせず順調に経過することも珍らしくなくなるほど開心術時の心筋保護法は進歩しており、心筋保護に関する研究は、最近1年間によく読まれている雑誌に発表された英文の論文だけでも100編をはるかに越す状況である。そのすべてを網羅することは著者の能力の及ぶところではなく、すでに優れた解説や総説¹⁻⁴⁾がみられ、今さら屋上屋を架するきらいがあるが、開心術時の心筋保護の現況の一端に触れてその責を果たしたい。心筋保護法の進歩は心臓外科における革命であると断言されたある大家が、「しかし現在の方法では、どれもそんなに変わりませんね」といわれた言葉は、各施設によって種々の方法が行われていて、それぞれ優れた臨床成績の報告に接するが、これだけではという極めつけを欠いた現状を端的に表現されているかと思われる。すなわち実験的研究においては、使用される動物の種類、摘出灌流心か *in vivo* の灌流心か、心筋温その他の実験条件、さらには心筋保護効果の評価法そのものなどにより相反する結果が報告されたり、臨床ではさらに複雑な諸因子が加わって、最良の心筋保護法なるものを決定し得ない状態であり、より長時間にわたって安全な心筋保護法を求めて研究が続けられている。

I. 心 停 止 Cardiac arrest

開心術中に良好な心筋弛緩と無血視野を得るために、広く大動脈遮断法 aortic cross-clamping が用いられるが、これは心筋に虚血をもたらす。虚血に陥った心筋は、化学エネルギーを嫌気性解糖からのみ得ることになり、それだけでは最大のエネルギーを要する心拍動が停止するのはもちろん、静止心筋細胞の代謝の平衡を保つにも不十分となり、ATP不足のため同化性解毒性代謝過程はもはや進行せず、細胞の膜構造は変化し、輸送系は傷害され、代謝産物は蓄積し、acidosisが生じ、 H^+ がtroponin-complexの Ca^{++} を抑制し、これは心蘇生後心筋の収縮力を低下せしめる。Schneider⁵⁾は冠血流遮断後の心筋機能障害の時期を、①機能障害の認められない時期 Latenzzeit、②機能停止までの時期 Überlebenszeit、③不可逆性変化の始まるまでの時期 Wiederbelebungszeit、と3期に分け、Bretschneider⁶⁾は、①を組織酸素分圧が5 mmHgにまで下がるまでのあいだ、②は心筋の creatinphosphate が30%にまで減少をみるまでのあいだ (t-CP)、③も実際的にはATP含量が70%になるまでのあいだ (t-ATP)、理論的には50%になるまでのあいだとしていて、ATP含量がすべての根源ではないとしても一応の規準としている。実際に蘇生可能な虚血時間 (t-ATP) について Spieckermann⁷⁾は生理学者 (5~25分) と心臓外科医 (40~60分) とで大いに異なっている諸家の報告について述べ、この相違はATPが4 $\mu\text{mol/g}$ (t-ATP) 以下になっても、危険を伴い回復に長時間を要するが蘇生の可

* 徳島大学医学部第2外科

能性はあること、臨床では多少とも低温にして施行されており、また病的心では酸素不足に慣れていることなどによると説明している。現在臨床で常温下の aortic cross-clamping は、それ単独では簡単な ASD 閉鎖術など以外には用いられずに、間歇的大動脈遮断解除、間歇的冠灌流、心臓局所冷却、chemical cardioplegia などの併用下に施行されている。

停止心の viability をできるだけ長く、良好に保たせるために、冠血流遮断と同時に速やかに心停止を起こさせて、心臓のエネルギー需要を大幅に減少させる薬物による心停止法 cardioplegia が開発された。Cardioplegia なる言葉には適当な邦訳がなく、そのまま使われたり、心筋保護と同じ意味に用いられたりしているが、本来は心臓の弛緩をもたらすこと、いいかえれば拡張期での心停止をもたらすことを意味するものである。薬物による心停止に関して、1955年 Melrose⁸⁾により potassium cardioplegia がはじめて心臓外科臨床に使用されたが、極端な high potassium (245-980 mEq/L) 液を用いたその成果は絶望的で晋及せず、単純な aortic cross-clamping に hypothermia、間歇的冠灌流などを併用する方法が行われていた。ヨーロッパではやがて膜安定作用をもつ procaine を含む溶液による cardioplegia が注目を集めるようになった。1964年 Bretschneider⁶⁾は low sodium, no calcium, procaine 含有の cardioplegic solution を開発し、臨床に應用されて好成績をあげ、Kirsch は Magnesium aspartate procaine 液 (いわゆる Kirsch 液) を開発し、1969年より臨床に用い、1972年その成果を発表⁹⁾している。一方米国において、1973年 Gay, Ebert¹⁰⁾が 25 mEq/L potassium 液で常温下 60 分の冠血流遮断に心筋はよく耐えられるという実験結果を発表して以来、potassium arrest は再評価され広く使用されるにいたった。また potassium と magnesium の合剤である Young 液もわが国で広く用いられている。

Potassium cardioplegia: 細胞外の high potassium が心筋活動電位の立ち上がり相を形成する Na⁺ の急激な内向き電流すなわち Na-channel を不活性化し速やかな心停止をもたらす。細胞膜は脱分極状態となっており、細胞外の high potas-

sium が続くかぎり心筋は弛緩状態を続けるという⁴⁾もので、当然 high energy phosphate を温存させる。また急速な心停止作用以外にも potassium は適度の濃度では冠血管拡張剤として、冠循環の局所でのコントロールに一過性ではあるが重要な役割を果たしている¹¹⁾という。Tyers ら¹²⁾は Melrose 液 (potassium citrate) の心筋傷害は主として hyperkalemia によるとし、potassium による心筋傷害は dose related であるという。Potassium 濃度については確実な心停止が得られればよいわけであるが、諸家によりさまざまな濃度のものが使用されている。Charagozloo ら¹³⁾は常温下での potassium induced cardioplegia で K⁺ が 25-30 mEq/L のものに形態学的にみて虚血性変化がもっとも少なく、それ以上でも以下でも単純虚血心と変わらなかったと報じている。Tucker ら¹⁴⁾は 5 mEq 群と 20 mEq 群とで臨床例で比較して 5 mEq 群が優れているとして高濃度 potassium に疑問を投げかけている。渡部³⁾は Young 液で心停止させたあとの冠灌流液中の potassium 濃度を、ミトコンドリアの機能、形態面よりみて 10 mEq がもっと優れ、100 mEq では不良であったと述べている。Hearse ら¹⁵⁾は 24°C で 13 mEq, Follette, Buckberg ら¹⁶⁾は 20°C で 28-30 mEq のものを使用している。あまりに高濃度の hyperkalemia は細胞膜を変化させて細胞外の calcium を細胞内に進入させてエネルギー需要を高め、100 mEq を越すさいには心筋の強直 “stone heart” をもたらすという。現在臨床ではほとんどのところで 40 mEq 以下の濃度が用いられている。Potassium cardioplegia は低温との組み合わせにおいて威力を発揮し、常温では効果は少ないといわれている¹⁷⁾が、鰐淵ら¹⁸⁾は 40 mEq potassium を含む溶液で、間歇的冠灌流を行ってではあるが、常温で 150 分間大動脈遮断を行い良好な成績をあげた実験的研究から potassium 自体に強力な心筋保護作用があると考えている。

Magnesium procaine cardioplegia (Kirsch's cardioplegia): これは多くの共同作用の結果惹起される。すなわち Antoni¹⁹⁾によれば、Mg⁺⁺ 濃度が増加すると Mg⁺⁺ によって Na⁺ の細胞内への流入が減少し、action potential の持続が短

縮し、興奮の過程が収縮系をもはや賦活できなくなる。Magnesium は細胞外で calcium を排除し、calcium に依存する筋収縮の機構を解消する。Magnesium は高濃度で筋原線維や actomyosin の ATPase 活性を抑制する。このうえ、さらに後述する procaine の作用が加わり、natrium, calcium を含まない点では Bretschneider 液と同様の作用を有している。Kirsch 液は西独で Cardioplegin として市販されており magnesium aspartate 2.575 g/dl, procaine hydrochloride 0.3 g/dl, sorbit 4.5 g/dl の組成をもつ。このうち magnesium aspartate の濃度については、Kirsch の原著⁹⁾には 2.5% (159 mVal/L) と記されているが、他の文献^{3,20)}ではその millimole 表示では 160.9 mM などと誤っているのが目につく。正しくは 80 mM とすべきであろう。著者自身胸部外科 31 巻 494 頁 (1978)²¹⁾に Kirsch 液の組成として 100 ml 中とすべきところを 1,000 ml 中と誤って表示しており、この機会に深くお詫びして訂正する。Döring²²⁾は家兎とイヌを用いた実験より、単純 anoxic arrest 心の蘇生可能時間 (t-ATP) を 32°C で 10 分、Kirsch 液停止心では 32°C で 45 分としている。田島²³⁾はイヌで、心筋温を 30°C に保ち、60 分間大動脈を遮断して両者を比較し、形態学的に明らかに Kirsch 液停止心の構造がよく保たれており、ミトコンドリアスコアに有意差を認め、機能的にも再灌流時間が有意に Kirsch 液心停止群に短いことを報告している。一方 Jynge ら²⁰⁾、森本²⁴⁾はラット摘出灌流心を用いて Kirsch 液は無効あるいはむしろ有害であるとしている。Magnesium について Engelman ら²⁵⁾は cardioplegic solution 中に不必要であるといい、Hearse ら²⁶⁾は 15 mEq の magnesium は必要であるとしている。Buckberg⁴⁾は cardioplegia 晶質溶液中にはある程度の magnesium を入れるのがよいが、血液+血漿を用いた溶液では敢えて不必要であり、また臨床で、安全範囲の magnesium 濃度を維持することは、non coronary collateral blood flow のため困難であるとしている。またこの non coronary flow による wash out のため Kirsch 液のような high magnesium の危険性が臨床では薄められているという。一方 magnesium arrest と potassium arrest とを

比較した摘出心での実験で、Kirsch²⁷⁾は Mg-aspartate と K-aspartate など、著者²⁸⁾は Kirsch 液と GIK 液 (20 mEq KCl) を用いて心停止させ、心筋の不可逆性変化である死後強直の発現までの時間を比較すると magnesium arrest 群で有意の差 ($P < 0.001$) をもって延長している。この差を Kirsch は高 magnesium による Na K-ATPase 活性の抑制によるとしているが、これには異論もあるようである。著者のイヌを用いた体外循環実験でも Kirsch 液心停止と GIK (20 mEq KCl) 液心停止とでは、心機能上も差がなく、Kirsch 液の評価にはさらに検討を要するであろう。しかし Kirsch 液は非生理的電解質溶液であり、calcium を欠き、酸素に乏しく、膠質浸透圧を有していない点より、長時間の反復投与や冠灌流に適していないことは明らかである。Kirsch 液や Bretschneider 液に含まれている procaine は、活動電位の立ち上がり勾配や overshoot を著明に低下させ、興奮性、興奮の伝導、収縮性を抑制する。また細胞膜安定剤で、停止心の脱分極とエネルギーを必要とする再分極を抑制する。Kay ら²⁹⁾は single dose hypothermic potassium cardioplegia で procaine の効果を認めたのに対し、Follette ら¹⁶⁾の multidose hypothermic potassium cardioplegia では procaine の効果を認めておらず、Buckberg⁴⁾は single dose で心停止時間を延長するには procaine は有効であろうが、multiple dose では必要がないとしている。

Bretschneider's cardioplegia: No calcium, low sodium で procaine を含有するこの溶液⁶⁾は、細胞外液中の calcium を減らして興奮収縮の連関を絶ち、同時に細胞外 natrium 濃度を細胞内濃度と同様に下げて、活動電位を起こさせないようにすることに加えて procaine の膜安定化作用を期待したものであるが、Kirsch 液や Young 液と異なって、one shot 注入ではなく、大量を時間をかけて注入する。心停止にいたるまでの時間は前二者よりやや長い。Göttingen ではもとより Sønndergaard ら³⁰⁾によって使用され優れた成績が発表されている。組成中に calcium を欠いて Kirsch 液に対するのと同様な批判がある。

Young's cardioplegia: 高濃度の potassium, magnesium を含んだ溶液で, Kirsch 液同様の one shot 注入で用いられ, わが国でよく使用されているが, その magnesium 濃度は 220 mEq と Kirsch 液よりはるかに高濃度である. 北村²⁾は Young 液は速やかに心停止心筋弛緩をもたらし, 後に続く GIK 液冠灌流を容易にする点に大きな意義を認めており, この点では, Kirsch 液心停止といわゆる HES 液冠灌流を行っている著者の Kirsch 液に対する考え方と同じである.

St. Thomas Hospital's cardioplegia: Braimbridge らにより開発されたこの溶液²⁰⁾は, 細胞外液に近いように工夫されており, 複雑な組成ではあるが, 心筋のエネルギー代謝に対する考慮の点で広義の心保護液を心停止液と狭義の心保護液に分けるならば, 心停止液に属するものであろう. 臨床上問題となる時間内では, これだけで他の心停止液に心保護液を組合わせたものと変わらない成績であり, このあたりに心保護液の組成を考える上で問題点があるようであるが, いっそう長時間の心筋保護を必要としたときにはどうであろうか, 今後の研究に待ちたい.

人為的心室細動 (Induced ventricular fibrillation): これでは静止野を得ることができても non working beat より酸素消費量が大きく³¹⁾, 血流の不均等分布がみられ, 心筋保護上は有効でなく, 最近では使用されることが少なくなっている.

II. 心臓局所冷却 (Local or topical cooling)

心臓は 25°C 以下になると多くは心室細動に移行し, 15°C くらいまでは肉眼で心筋の動きがみられ, 15°C 以下でも EKG 上には細動波がみられ, 心筋は比較的緊張性を有し, 低温のみで真の拡張期心停止にいたることは少ないという. 無酸素状態への耐性は 10°C の温度低下で約 2 倍となり, Bretschneider⁶⁾によれば, 問題を生じない心停止時間は 37°C で 10 分, 27°C で 20 分, 17°C で 42 分, 7°C で 92 分という. 低温のみで心停止をもたらすには時間がかかり, chemical に直ちに心停止させて冷却を続けるのとは, 同じ温度でも心筋保護状態は大いに異なる. Follette³²⁾は 2 時間の大動脈遮断中に 20 分ごとの血液だけの multidose infusion では重篤な心筋傷害をみ

たが, cardioplegic な添加物を加えた血液の同様な multidose infusion では心筋は完全に保護されていたとしており, Buckberg⁴⁾は hypothermia は心筋保護のいくつかの基本的な要素のうちの一つにすぎず, 虚血のあいだの主要な因子として頼ることはできないと述べている. しかし Shumway³³⁾以来その手技が簡単で, 単独であるいは他の方法と併用されて, 現在もっとも広く用いられている心筋保護法である. 4°C の生理食塩水で心嚢内を灌流したり, 生理食塩水の ice slush を心臓周囲につめこんだり, 心嚢内と同時に左室腔内にも冷却液を注入したり, 心臓裏側に断熱マットをあてたりさまざまな工夫がなされているが, 不均等冷却, 部分的な温度較差をきたすことがあり, これはとくに心臓を挙上させて行うような手術のさいには避けられない. この欠点を補うのが次に述べる冠灌流による冷却である. Ice slush を用いたさいに, ときに横隔膜神経麻痺や心房性不整脈などの低温による傷害をみることがある. 臨床上は心臓を 10°C 以下に保つことは困難であり, また Shragge³⁴⁾の実験で 10°C 以下では心筋の glycogen level は低下せず, 低温が解糖系と嫌気性エネルギーの産生, 利用を障害すると考えられることから, 15°C くらいが適当な温度であると思われる. 著者は電解質の心表面よりの移行や, 冷却液が人工心肺装置内へ吸引される可能性を考えて, 冷却液としては 5% mannitol を用いて心嚢内持続灌流を行っている. 最近も冠灌流なしで局所冷却法のみで優れた手術成績を出しているところ³⁾もあるが, 心筋温 15°C で 90 分という限られた時間内に難手術をこなすことは, 練達の術者にとっては可能ではあろうか.

III. 冠灌流法 (Coronary perfusion)

心筋の虚血性収縮である stone heart に対し, Katz³⁵⁾は生化学者の立場から, 少なくとも進展した後天性心疾患患者の開心術にさいしては, 心筋にその間持続的に酸素を供給するような努力がなされるべきであるとしている. また温度較差を少なくして速やかに心臓を冷却するにも冠灌流冷却を行うのが有利である³⁶⁾. 優れた心筋保護効果を得るための原則は, 諸家^{3,4,22)}により種々指摘されているが, 要するに, ① エネルギーの浪

費を避けるために、速やかに確実に拡張期心停止をもたらす、② エネルギーの需要を抑え、興奮収縮の再発を抑えるように低温に導く、③ 好気性または嫌気性のエネルギー産生のための基質の供給、④ Acidosis を制御し、低温での代謝が継続できる環境を保つために buffer を投与して正しい pH を保つ、⑤ 虚血と低温により生じる浮腫を減じるため高浸透圧とする、⑥ 膜の安定化をはかる、⑦ 再灌流により容易に reversible である、⑧ 心臓および生体にとって有害でない、などの諸条件を満たした cardioplegic solution の使用であろう。Kirsch 液、Young 液などだけではこれらを満たし得ず、これに引き続いて、基質を有し膜安定剤を有し、酸素化され、適正な pH を有する冠灌流液（心停止液に対する狭義の心保護液）を必要とするようになる。この冠灌流液として Kirsch 液心停止に引き続いて使用される Bleese らによって開発されたいわゆる HES 液³⁷⁾があり、Young 液心停止に続いて用いられる GIK 液³⁸⁾、modified Krebs 液³⁹⁾、modified saviosol 液⁴⁰⁾などがある。

また別に心停止液を用いることなしに使用する Follette、Buckberg らの溶液⁴²⁾その他、各施設ごとに異なった心保護液を有するほど多くのものが用いられている。

基質 (Substrate): 心筋はエネルギー産生源として glucose, lactate, 遊離脂肪酸を利用するが、虚血にさらされると、もっぱら glucose を基質として嫌気性解糖により lactate を産生する。Glucose の虚血心筋に対する効果に関する研究の歴史は70年以上に及んでおり、好気性および嫌気性条件下でエネルギー産生に関係し、酸素欠乏状態の心筋の電気活性と収縮機能維持に役立つことが知られており、GIK 液で灌流したイヌ心筋のミトコンドリアの酸化的磷酸化が改善されるのが確かめられている⁴¹⁾。しかしまた Rovetto ら⁴³⁾は摘出ラット心で glucose, insulin が付加されたさいに、虚血心にはむしろ有害であると報告している。基質の付加によって解糖が盛んになると代謝産物の lactate が増加し、細胞内 acidosis が生じ、これらが解糖過程を障害するため、代謝産物の wash away をしない摘出心では有害となるが、臨床上では noncoronary colateral flow や

間歇的冠灌流などで wash away されるため有効な結果をみると Buckberg は説明している。Hewitt ら⁴⁴⁾のイヌでの体外循環実験では glucose または glycogen 投与が、虚血心の心機能保持にきわめて有効であったと報告してこの説明の裏づけとなっている。術前にあらかじめエネルギー論的出発点を改善しておくことについて、Gercken ら⁴⁵⁾は、それが解糖によるエネルギー供給を大きくすることはできないといい、Hewitt ら⁴⁴⁾は、術前に脂肪食を3日間与えて、心筋の glycogen level をあげてやることが有用であるとしている。ATP, CP についても Bretschneider⁶⁾は、心内容量を本質的に高めることはできないとするが、Isselhard ら⁴⁶⁾のごとく、虚血後の灌流のさいに adenosin を投与し adenin nucleotide 含量を増加させたと報告するものもあって、見解の一致をみていない。Glucose の投与量についても、各灌流液ごとにさまざまに一定していない。GIK 灌流液については、組成が簡単であり、北村ら¹⁷⁾の優れた研究発表もあって、とくにわが国において広く使用されている。GIK の作用機序は未だ十分明らかでないが、glucose の補給とともに、心筋細胞内 K^+ 濃度の低下と心室性不整脈を防ぐ作用がいわれており、また insulin が glucose と K^+ の細胞膜透過に役立つという。Obeid ら⁴⁷⁾は心室細動の閾値を上昇させるのに glucose だけ、potassium だけでもだめで、glucose, insulin が有効であるとして insulin の効果を強調している。しかし、解糖系をいっそう賦活するために、glucose のところで述べたと同じ理由で虚血心には有害であるとの考えから、これを加えていないところもある。

Calcium: Calcium イオンは、心筋収縮機構にとっては不可欠の要素で、心筋収縮不全と血漿中低濃度 Ca^{++} との関係はよく知られている。無 Ca 液による心臓灌流後に有 Ca 液で再灌流すると心臓の構造と機能に著明な傷害をもたらす現象を Zimmermann⁴⁸⁾は calcium paradox と名づけている。

Jynge ら²⁰⁾、Stulz ら⁴⁹⁾、Buckberg ら⁴⁾により灌流液中の Ca^{++} の必要性が明らかにされており、この害を防ぐために、冠灌流溶液中には低濃度の calcium を入れ、また verapamil, nifedipine

などの calcium 拮抗剤を用いることも行われている。

天野ら⁵⁰⁾は、イヌを用いた実験で冠灌流液中の至適濃度を 2 mEq/L ぐらいとしている。

Steroids: 心筋保護上の有効性について、これにも賛否両論がある。Toledo-Pereyra ら⁵¹⁾はイヌの心移植実験で、methylprednisolone 30 mg/kg を 37°C で 60 分間の虚血前 10分, 60分, 120分にそれぞれ投与し、移植心の生存性, CPK, lactate などからみて、120分前に投与したものにのみ有効性を認めたが、その理由は不明であるとしている。Kennett ら⁵²⁾は、イヌで、2時間の冠動脈結紮後には、methylprednisolone の前投与の効果を生化学的パラメーターからは認めなかったとしている。一般に methylprednisolone は、細胞膜を安定化し、心筋の浮腫を防ぎ、虚血および灌流の傷害を少なくするとされており、虚血心筋への作用機序は明らかではないようであるが、前投与のみならず、灌流液中に用いているところも多い。浸透圧 (Osmolarity), 膠質浸透圧 (Colloid osmotic pressure): 非血液性溶液の冠灌流にさいしては心筋の浮腫発生が問題となる。生体の形質膜は体液の主要品質である電解質に対して半透膜の性質をもつため、浸透圧は細胞内外間の水移動に深く関係し、毛細血管壁は水、晶質には透過性で、膠質にのみ半透過性であるため、膠質浸透圧は毛細血管と間質との体液移動に関与する。Starling の法則すなわち毛細管内圧, 間質液圧, 毛細管内液の膠質浸透圧, 間質の膠質浸透圧のバランスのうえに水の移動があるとする仮説が正しいなら、心筋の浮腫を防ぐためには、冠灌流液には膠質浸透圧をもたせ、灌流圧はそれを越えないようにし、浸透圧も高目にするのがよいと思われる⁵³⁾。Bleese ら³⁷⁾のいわゆる HES 液、渡部ら⁴⁰⁾の modified saviosol 液とその使用方法にはこの点十分な配慮がなされている。しかし膠質浸透圧が高すぎると、その粘性がとくに低温で問題になる。浸透圧については 450 mOsm でもよいとするもの³⁾, 400 mOsm を越えないのがよいとするもの⁴⁾があるが、一般に等調かやや高目のものが用いられている。Bleese⁵⁴⁾は十分に酸素を与えても、非血液性溶液での冠灌流では、50-60 mmHg の灌流圧で、家兎心において全例 30分以

内に心筋に浮腫を生じ、冠血流量の減少が著明に現われるが、はじめは同じ圧での血液灌流に比して驚くほどの多い流量が得られることから、非血液性溶液では、灌流圧が冠動脈末梢までそのまま伝わっていて、Starling の法則によって浮腫の発生をみるとしている。Ganot ら⁵⁵⁾は、37°C 60分の基質を含まない溶液のラット摘出心灌流実験で、再灌流 (reoxygenation) のさいに大量の creatine phosphokinase (CPK) を遊出し、大量の contraction band をみて、形態的に不可逆性変化を示すのが、10% polyethylene glycol あるいは mannitol (420 mOsm) がよくこれらの変化を抑制することを見出し、細胞浮腫が、酸素によって酵素が遊離したり、不可逆性細胞傷害を発生させる主因であるとしている。重清⁵⁶⁾は同様の実験で、膠質浸透圧と灌流圧、CPK 遊出の関係をみて、37°C 50分の生理食塩水または6% HES 液による hypoxic perfusion の後の再灌流で、生理食塩水群では灌流圧に応じて大量の CPK が遊出したのに対し、HES 液群では CPK の遊出はほとんど認められなかったと報じている。

pH: McConnell ら⁵⁷⁾はイヌで 28°C の体外循環下に pH 7.4 から変温動物の 28°C の pH 7.7 へと変化させると、左室機能、乳酸利用率は著明に改善され、心機能、心筋代謝は低温のあいだは pH 依存性で、pH 7.4 の値は normal でも ideal でもないとしている。虚血心筋は嫌氣的解糖を営み、必然的に乳酸の蓄積をきたし pH を低下させ、phosphofructokinase の活性を抑制し、亢進していた解糖は低下し、虚血心筋の傷害は大きくなる。適当な pH への補正は必要であり、そのさいややアルカリ側におくのがよいとされる。各種の灌流液も pH 7.4 からアルカリ側のものが多い。**Non coronary collateral blood flow:** 心保護液の投与法を single dose, multiple dose, continuous のいずれにするかを論ずるときに問題になるのがこれである。この血液は縦隔、心膜、気管支系副血行路などから、また心臓に出入する大血管の栄養血管などを介して流入するもので、体外循環の血圧を 50 mmHg 以下に下げると減少し、Ht を 20% にすると増加するといわれる⁵⁸⁾。しかし需要の低下している停止心でもその要求を満たすほど十分な酸素を与えることはできないが、

冠血管内の cardioplegic solution を洗い流してしまう。著者らのイヌを用いた体外循環実験でも左室ベントを完全に効かせていても、20~30分で冠状静脈洞から排出される液の Ht は、体外循環回路内のものと同様になっており、心保護液の投与は少なくとも20~30分ごとの multiple dose なものが望ましい。

IV. 血液冠灌流 (Coronary perfusion with blood)

Cardioplegia と異なり、代謝を維持する方法であり、現在も広く用いられていて、最上の心筋保護法という人もいるが、果たしてそうであろうか。大動脈基部の切開を必要としない症例では、間歇的に大動脈遮断を解除する方法がとられるが、この方法では最初の大動脈遮断による心筋虚血の変化が、短時間ではもとまで回復しないうちに次の遮断が始まることになり、結局は遮断時間が制限される。大動脈基部を切開して直接カニューレを冠動脈口に挿入して冠灌流を行う場合には静止無血野が得られにくい。至適冠灌流量、圧などが必ずしも明らかでなく、excessive flow, inadequate flow のいずれでも maldistribution をきたす。空気栓塞、微小栓塞などをみる可能性がある。またカニューレが視野の妨げとなるなどの欠点がある。このように血液を使用するとはいえ、灌流はきわめて非生理的に行われるわけで、決して無制限に長時間使用し得るものではない。Brambridge⁵⁹⁾は、連続冠灌流と cold cardioplegia とを比較して、冠灌流群に心内膜側の傷害をみるものが多かったと報じている。無血、静止野を得るために人為心室細動を用いた場合には、これにも前に述べたような問題がある。

Cold blood cardioplegia: 代謝を抑制するために冷却血液を用いる方法である。Follette, Buckberg³²⁾は前に述べた冠灌流溶液の代わりに回路からとった血液に potassium を加えて aortic root または冠灌流カニューレから間歇的または持続的に灌流している。野々山⁶⁰⁾も以前から冷却血液冠灌流を行っている。Potassium を加えるこの方法は、低温による粘度の上昇、赤血球凝集などの生じ得る可能性を除けば、きわめて優れた方法と考えられる。また Takamoto⁶¹⁾

は crystalloid potassium cardioplegia はその効果が首尾一貫して良好なのに対し、不注意な blood potassium cardioplegia では心筋は損傷を受けてよくないと報告している。

逆行性冠灌流法 (Retrograde coronary perfusion): 冠状静脈洞よりカニューレを挿入して逆行性に冠灌流を行うもの⁶²⁾である。大動脈弁手術などには有利であるが、順行性のものにくらべると効率が悪いようである。

V. 薬物による心筋保護

Coenzyme Q₁₀: CoQ₁₀ は NADH 脱水素酵素、コハク酸脱水素酵素などのフラボプロテイン類、非鉄ヘム蛋白、チトクローム類などとともに電子伝達系の要因のひとつであり、1957年 Crane⁶³⁾により牛心筋から抽出され、心筋のミトコンドリアを容易に出入する物質としてつきとめられた。1961年 Cahn⁶⁴⁾がイヌに大量の CoQ₁₀ を前投与すると、イソプロテレノール大量負荷による心筋傷害を著明に抑制することを報じ、注目されはじめた。松永⁶⁵⁾はイヌに CoQ₁₀ を前投与し、体外循環下に大動脈遮断を行って、生存率、左室機能、電顕標本などから非投与群と比較検討し、CoQ₁₀ が心筋を虚血から保護するのをみており、竹内⁶⁶⁾はイヌで体外循環下に、1時間、2時間、3時間の大動脈遮断、GIK 間歇灌流を行ってミトコンドリアのエネルギー産生機能を測定し、それが CoQ₁₀ 前投与群で良好に保たれているのをみている。岡本⁶⁷⁾も左室肥大犬において、虚血下に心筋の ATP を温存し、乳酸の増加を抑制する効果をみている。CoQ₁₀ はそれ単独で、あるいは他の方法と併用して有望な薬剤と思われるが、その作用機序の解明とともに、なぜ前投与でなければならないかなどについても今後の研究が待たれる。

抗 calcium 剤 (Verapamil, Nifedipine): 虚血により細胞膜が傷害されると、Ca⁺⁺ が細胞膜を通してコントロールできないほどに細胞内に流入し、収縮蛋白やミトコンドリアのエネルギー消耗性反応を刺激して、心筋の弛緩状態を保ち得ないほどに ATP を消費して強直をきたし、ついには細胞死にいたる。したがって虚血心筋への Ca⁺⁺ 流入を阻害することが細胞の死を遅らせ、傷害の

範囲を狭くすることを期待して虚血心筋への calcium 拮抗剤の使用が始まった。これらの薬剤には beta blocking 作用がほとんどなく、嫌気性の ATP 生成を阻害しない。当初心筋硬塞の治療から始まった本薬剤はやがて開心術に応用されるようになり、Nicholson ら⁶⁸⁾は、ラット摘出灌流心で、Verapamil 前処置群の心筋保護効果を認め potassium arrest よりも長時間の cardioplegia で有利ではないかとしている。勝本ら⁶⁹⁾も実験的研究からその有効性を認め、臨床に応用している。また Henry ら⁷⁰⁾は、Nifedipine を虚血開始30分から点滴し始めた冠動脈結紮犬で、副血行流量が増し、心筋傷害が減じたと報告している。

Beta blocking agents (propranolol): Propranolol は心筋の細胞膜上の beta 受容体に、カテコールアミンが結合するのを抑制して、心の仕事を大幅に減少させ、この陰性変力作用が、好気性エネルギー産生が抑制されたさいの心筋の活力を延長せしめるものである。Ruel ら⁷¹⁾は、体外循環前の投与で虚血性心筋に有効であったと報じているが、その陰性変力作用のゆえに、開心術への応用についても未だ議論があり、今後の検討を必要とするものである。

おわりに

1976年4月以来、長時間の開心術症例に対して、著者は首尾一貫して Kirsch 液心停止、いわゆる HES 液による間歇的冠灌流、心嚢内持続冷却灌流の三者併用法による心筋保護法を施行してきた。C-TGA で、VSD 閉鎖、ASD 閉鎖、左側房室弁置換、弁つき jumping graft による肺動脈幹新設を行った1例と、Bentall 手術の1例とに奇しくも同じ3時間18分の大動脈遮断を行って成功した症例もある。約100例の本法施行例のうち、死亡例を検討してみると、本法そのものによるというより、本法を施行する上で問題があった症例が目立つ。理想的な方法の追求もさることながら、その方法が理想的に施行されたか否かが重要な問題となっている。また、個々の症例の疾患の種類と重症度、術前にある心筋傷害の程度、手術の完璧さ、合併症などがからんでくるため、どこまでが心筋保護に関係したものであるかの評価は容易には下だせない。実験的に、心機能面、心筋代謝

面、微細構造面などから下だした評価が、ヒトの病的心にあてはめられるかどうかとも問題となろう。多くの研究者が主張する速やかな心停止の問題にしても、心停止にいたるまでのあいだに十分な酸素や基質が供給され、エネルギー消費の果の心停止でないのであれば、ゆっくりと心停止させても問題は少ないかとも思われる。心保護液の組成も今後大いに変わるかもしれない。未だ未だ未解決の問題が数多く残されている心筋保護研究の今後の発展を祈りたい。

文 献

- 1) 山本紀章, 浅野献一: 開心術における心筋保護法に関する最近の研究, 現代外科学大系年刊追補. 1977-D: 105~130, 1978.
- 2) 北村信夫, 和田寿郎: 心筋保護. 医学のあゆみ 108: 1015~1022, 1979.
- 3) 渡部高久: 開心術時の心筋保護の基礎と臨床, 第9回日本胸部外科学会関西地方会学術セミナー. 89~107, 1980.
- 4) Buckberg, G. D.: A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 77: 803~815, 1979.
- 5) Schneider, M.: Über die Wiederbelebung nach Kreislaufunterbrechung. *Thoraxchirurgie* 6: 95~106, 1958.
- 6) Bretschneider, H. J.: Überlebenszeit und Wiederbelebungzeit des Herzens bei Normo- und Hypothermie. *Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschung* 30: 11~34, 1964.
- 7) Spieckermann, P. G.: Überlebens- und Wiederbelebungzeit des Herzens. *Anästhesiologie und Wiederbelebung* 66. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1972.
- 8) Melrose, D. G., B. Dreyer, H. H. Bentall and J. B. E. Baker: Elective cardiac arrest, *Lancet* 2: 21~22, 1955.
- 9) Kirsch, U., G. Rodewald and P. Kalmar: Induced ischemic arrest. clinical experience with cardioplegia in openheart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 63: 121~130, 1972.
- 10) Gay, W. A. and P. A. Ebert: Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. *Surgery* 74: 284~290, 1973.
- 11) Murray, P. A., F. L. Belloni and H. V. Sparks: The role of potassium in the metabolic control of coronary vascular resistance of the dog. *Circ. Res.* 44: 767~780, 1979.
- 12) Tyers, G. F. O., G. J. Todd, I. M. Niebauer, N. J. Manley and J. A. Waldhausen: The mechanism of myocardial damage following potassium citrate (Melrose) cardioplegia. *Surgery* 78: 45~53, 1975.

- 13) Charagozloo, F., B. H. Bulkley, G. M. Hutchins, T. J. Bixler II, H. V. Schaff, J. T. Flaherty and T. J. Gardner: Potassium induced cardioplegia during normothermic cardiac arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **77**: 602~607, 1979.
- 14) Tucker, W. Y., R. J. Ellis, D. T. Mangano, C. J. M. Ryan and P. A. Ebert: Questionable importance of high potassium concentrations in cardioplegic solutions. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **77**: 183~190, 1979.
- 15) Hearse, D. J., D. A. Stewart, M. V. Braimbridge: Hypothermic arrest and potassium arrest metabolic and myocardial protection during elective cardiac arrest. *Circ. Res.* **36**: 481~489, 1975.
- 16) Follette, D. M., G. Mulder, J. M. Maloney, G. D. Buckberg: Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary or intermittent ischemia, Experimental and clinical study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **76**: 604~619, 1978.
- 17) 北村信夫: 心臓外科における心筋保護. *Cardioplegia* **1978**: 4, 1978.
- 18) 鰐淵康彦, 呉屋朝幸, 許俊鋭, 横手裕二, 尾本良三, 古田昭一: Potassium arrest の再評価連続150分大動脈遮断の試み, 日胸外会誌 **26**: 367~368, 1978.
- 19) Antoni, H., G. Engstfeld und A. Fleckenstein: Die Mg^{++} -Lähmung des isolierten Froschmyokards. *Pflügers Arch.* **275**: 507~525, 1962.
- 20) Jynge, P., D. J. Hearse and M. V. Braimbridge: Myocardial protection during ischemic cardiac arrest, A possible hazard with calcium-free cardioplegic infusates. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **73**: 848~855, 1977.
- 21) 加藤逸夫, 開発展之, 岡田浩司, 福田隆了, 杉本友則, 古出雄三, 田島幸一, 中井義広, 中野修身, 片岡善彦, 深田義夫, 黒上和義: マグネシウム・プロカイン液による心停止と冷却 HES 冠灌流による心筋保護法について. 胸部外科 **31**: 494~499, 1978.
- 22) Döring, V.: Myokardprotektion durch Magnesium⁺⁺-procain-Herzstillstand und cardioplegische Herzperfusion. Dissertation, Hamburg, 1975.
- 23) 田島幸一: Kirsch 液心停止の心筋保護効果. (日胸外会誌投稿中)
- 24) 森本和夫, 内藤 颯, 井上恒一, 宮 哲正, 尾上保夫, 森島 明, 原 敏彦, 飯尾正明, 石井淳一: 各種 cardioplegia 液の心筋保護効果, ラット摘出心による検定. 日胸外会誌 **27**: 459~461, 1979.
- 25) Engelman, R. M., J. Auvil, M. J. O'Donoghue and S. Levitsky: The significance of multidose cardioplegia and hypothermia in myocardial preservation during ischemic arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **75**: 555~563, 1978.
- 26) Hearse, D. J., D. A. Stewart and M. V. Braimbridge: Myocardial protection during ischemic cardiac arrest, The importance of magnesium in cardioplegic infusates. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **75**: 877~885, 1978.
- 27) Kirsch, U.: Untersuchungen zum Eintritt der Totenstarre an ischämischen Meerschweinchenherzen in Normothermie, Der Einfluß von Procain, Kalium und Magnesium. *Arzneim. Forsch.* **20**: 1071~1074, 1970.
- 28) 加藤逸夫, 開発展之, 岡田浩司, 杉本友則, 古出雄三, 田島幸一, 中井義広, 重清政章, 中野修身, 片岡善彦, 深田義夫, 黒上和義: 心筋保護法における Kirsch 液心停止と GIK 心停止との比較検討. 日胸外会誌. **27**: 464~466, 1979.
- 29) Kay, H. R., F. H. Levine, J. T. Fallon, G. J. Grötte, E. G. Butchart, S. Rao, M. T. McEnany, W. G. Austen and M. J. Buckley: Effect of cross-clamp time, temperature, and cardioplegic agents on myocardial function after induced arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **76**: 590~603, 1978.
- 30) Søndergaard, T. und A. Senn: Klinische Erfahrungen mit der Kardioplegie nach Bretschneider. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **319**: 661~665, 1967.
- 31) Hottenrott, C., J. M. Maloney, Jr. and G. Buckberg: Studies of the effects of ventricular fibrillation on the adequacy of regional myocardial flow I. Electrical vs. spontaneous fibrillation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **68**: 615~625, 1974.
- 32) Follette, D. M., D. L. Steed, R. Foglia, K. Fey and G. D. Buckberg: Advantages of intermittent blood cardioplegia over intermittent ischemia during prolonged hypothermic aortic clamping. *Circulation* **58 Supp. 1**: 200~209, 1978.
- 33) [Shumway, N. E., R. R. Lower and R. C. Stofer: Selective hypothermia of the heart in anoxic cardiac arrest. *Surg. Gyn. Obstet.* **109**: 750~754, 1959.
- 34) Shragge, B. W., S. B. Digerness and E. H. Blackstone: Complete recovery of myocardial function following cold exposure. *Circulation* **58 Supp. 2**: 97, 1978.
- 35) Katz, A. M. and M. Tada: The "stone heart", a challenge to the biochemist. *Am. J. Cardiol.* **29**: 578~580, 1972.
- 36) 島津和彦, 石原和明, 北村信夫, 和田寿郎: 各種心筋冷却法における冷却効果の比較検討. 胸部外科 **31**: 677~679, 1978.
- 37) Bleese, N., V. Döring, P. Kalmar, M. J. Polonius, D. Steiner and G. Rodewald: Intraoperative myocardial protection by cardioplegia in hypothermia, Clinical findings. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **75**: 405~413, 1978.
- 38) 北村信夫, 夏秋正文, 石原和明, 石原茂樹, 長柄英男, 黒沢博身, 和田寿郎: 各種心筋保護法の実験的比較検討と GIK 液による冠灌流冷却法の臨床応用. 胸部外科 **31**: 507~512, 1978.
- 39) 川上敏晃, 高橋順一郎, 石坂昌則, 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.
- 40) 渡部高久, 高橋俊三, 佐々成紀, 内藤龍彦, 浅妻

- 茂生, 金偉雄, 前田知行, 橋本 勇: 開心術時の心筋保護の研究, とくに保護効果因子の検討. 胸部外科 **31**: 500~506, 1978.
- 41) Serur, J. R., Urschel, C. W., Sonnenblick, E. H. and LaRaia, P. J.: Experimental myocardial ischemia III. Protective effect of glucose on myocardial function. *J. Moll. Cell. Cardiol.* **8**(7): 521~531, 1976.
- 42) Follette, D., K. Fey, D. Mulder, J. V. Maloney, Jr. and G. D. Buckberg: Prolonged safe aortic clamping by combining membræ stabilization, multidose cardioplegia, and appropriate pH reperfusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **74**: 682~694, 1977.
- 43) Rovetto, M. J., J. T. Whitmer and J. R. Neely: Comparison of the effects of anoxia and whole heart ischemia on carbohydrate utilization in isolated working hearts. *Circ. Res.* **32**: 699~711, 1973.
- 44) Hewitt, R. L., D. M. Lolley, G. A. Adrouny and T. Drapans: Protective effect of glycogen and glucose on the anoxic arrested heart. *Surgery* **75**: 1~10, 1974.
- 45) Gercken, G. and V. Döring: The metabolism of the anoxic heart after surgical denervation or reserpine pretreatment. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **5**: 275~286, 1973.
- 46) Isselhard, W., D. H. Hinsin, E. Geppert und W. Mäuler: Beeinflussung des post-asphyktischen Wiederaufbaus der Adeninnucleotide in Kaninchenherzen in vivo durch Substratangebot. *Pflügers Arch.* **320**: 195~209, 1970.
- 47) Obeid, A. I., R. L. Verrier and B. Lown: Influence of glucose, insulin, and potassium on vulnerability to ventricular fibrillation in the canine heart. *Circ. Res.* **43**: 601~608, 1978.
- 48) Ruigrok, T. J. C., Boink, A. B. T. J., Spies, F., Blok, F. J., Maas, A. H. J. and Zimmerman, A. N. E.: Energy dependence of the calcium paradox. *J. Moll. Cell. Cardiol.* **10**(11): 991~1002, 1978.
- 49) Stulz, P. M., D. Scheidegger, L. J. Drop, E. Lowenstein and M. B. Laver: Ventricular pump performance during hypothermia, Clinical and experimental studies. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **78**: 185~194, 1979.
- 50) 天野 純, 小山信弥, 粕田晴之, 弘岡泰正, 鈴木隆三, 大瀬良雄, 田中 淳, 工藤英範, 鈴木章夫: 心筋保護における冠灌流液中 Ca の重要性について. *Cardioplegia*, 1979: 67~70, 1979.
- 51) Toledo-Pereyra, L. H. and Jara, F. M.: Myocardial protection with methylprednisolone, Evaluation of viability of hearts subjected to warm ischemia before transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **77**: 619~621, 1979.
- 52) Kennett, F. F. and Weglicki, W. B.: Lack of effect of Methylprednisolone on lysosomal and microsomal enzymes after two hours of well-defined canine myocardial ischemia. *Circ. Res.* **43**: 759~768, 1978.
- 53) Steiner, D., N. Bleese, V. Döring and K. Riesner: Ödemprophylaxe bei kardioplegischer Koronarperfusion. *Thoraxchirurgie* **25**: 235~239, 1977.
- 54) Bleese, N.: Untersuchungen zur intraoperativen myokardprotektion. Habilitationsschrift, Hamburg, 1976.
- 55) Ganote, C. E., J. Worstell, J. P. Iannotti and J. P. Kaltenbach: Cellular swelling and irreversible myocardial injury, Effects of polyethylene glycol and mannitol in perfused rat hearts. *Am. J. Pathol.* **88**: 95~118, 1977.
- 56) 重清政章, 加藤逸夫, 開発展之, 杉本友則, 泉敏: 非血液性溶液冠灌流時の灌流圧, 膠質浸透圧の虚血心筋に及ぼす影響について. (日胸外会誌投稿中)
- 57) McConnel, D. G., F. White, R. L. Nelson, S. M. Goldstein, J. V. Maloney, Jr., E. C. DeLand and G. D. Buckberg: Importance of alkalosis in maintenance of "ideal" blood pH during hypothermia. *Surg. Forum* **26**: 263~256, 1975.
- 58) Brazier, J., C. Hottenrott and G. Buckberg: Noncoronary collateral myocardial blood flow. *Ann. Surg.* **19**: 426~435, 1975.
- 59) Braimbridge, M. V., J. Chayen, L. Bitensky, D. J. Hearse, P. Jynge and S. Cankovic-Darracott: Cold cardioplegia or continuous coronary perfusion? Report on preliminary clinical experience as assessed cytochemically. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **74**: 900~906, 1977.
- 60) 野々山 明, 笠原憲二, 福中道男, 佐藤 正, 藤尾 彰, 斉藤幸人, 藤瀬久美子, 増田 与, 小谷澄夫, 香川輝正: 体外循環下開心術中の心筋保護法, とくに冷却血液による選択的低流量冠灌流法について. 日胸外会誌. **24**: 1381~1392, 1976.
- 61) Takamoto, S., F. H. Levine, P. J. LaRaia, N. S. Adzick, J. T. Fallon, W. G. Austen and M. J. Buckley: Comparison of single-dose and multiple-dose crystalloid and blood potassium cardioplegia during prolonged hypothermic aortic occlusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **79**: 19~28, 1980.
- 62) 川上敏晃: 心臓冷却灌流法による術中心筋保護, とくに臨床応用手技の検討について. 胸部外科. **31**: 190~195, 1978.
- 63) Crane, F. L., Hatefi, Y., Lester, R. L. and Widmer, C.: Isolation of quinone from beef heart mitochondria. *Biochem. Biophys. Acta.* **25**: 220~221, 1957.
- 64) Cahn, J., M. M. Herold, O. Kabacoff, C. Helbecque, N. Barre et O. Tassart: Action de l'Ubiquinone 50 sur le systeme cardio-vasculaire et le comportement psycho-moteur chez le chien et le rat. *Revue Agressologie* **II**: 221~228, 1961.
- 65) 松永 仁, 松本博志, 吉竹 毅, 三枝正裕: 薬物による心筋保護. *Cardioplegia* 1979: 71~74, 1979.
- 66) 竹内栄二, 弥政洋太郎, 土岡弘通, 阿部稔雄, 清

- 水 健, 村瀬允也, 鷺津卓弥, 田中 稔, 彦坂 博, 小林淳剛, 野垣英逸, 相山直敏, 鬼頭修平, 末永義人, 杉山 理, 小沢高将: 左室心筋ミトコンドリアのエネルギー産生機能による Cardioplegia の評価. *Cardioplegia* 1979: 100~104, 1979.
- 67) 岡本史之, 稲岡正己, 横山秀雄, 高田憲一, 狩野一臣, 千葉迪夫, 大堀克己, 安倍十三夫, 小松作蔵: 肥大心筋に対する Ca^{2+} の保護効果に関する研究とくに心筋代謝面からの評価. 日胸外会誌. 28: 819~820, 1980.
- 68) Nicholson, C. R., Currie, W. D. and Wechsler, A. S.: Effects of Verapamil on myocardial tolerance to ischemia, comparison to potassium arrest. *Circulation Supp.* 1, 58: 119~124, 1978.
- 69) 勝本慶一郎, 大蔵幹彦, 前原正明, 井上 正, 渡辺 昌: Verapamil 前投与とカリウム cardioplegia による心筋保護の基礎的研究. *Cardioplegia* 1979: 38~41, 1179.
- 70) Henry, P. D., R. Shuchleib, L. J. Borda, R. Roberts, J. R. Williamson and B. E. Sobel: Effects of Nifedipine on Myocardial perfusion ischemic injury in dogs. *Circ. Res.* 43: 372~380, 1978.
- 71) Reul, G. J., A. Romagnoli, F. M. Sandiford, D. C. Wukasch, D. A. Cooley and J. C. Noram: Protective effect of propranolol on the hypertrophied heart during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 68: 283~291, 1974.