

ラット摘出心における低灌流時不整脈 に対する各種抗不整脈薬の効果

新潟大学医学部薬理学教室 (主任：今井昭一)

太田英男

Effects of Antiarrhythmic Agents on
Low-perfusion Induced Arrhythmia in
Isolated Rat Heart

Hideo OHTA

*Department of Pharmacology Niigata
University School of Medicine, Niigata, Japan
(Director: Prof. Shoichi IMAI)*

In the isolated perfused rat heart, low-flow perfusion (0.5 ml/min) resulted in a marked reduction of the left ventricular developed pressure. Ventricular arrhythmia developed and the ventricular enddiastolic pressure rose 10 min after initiation of low-flow perfusion. In the vehicle-treated hearts the total arrhythmic period during 20 min of low-flow perfusion was 436 ± 36 sec. The period was shorter in the presence of lidocaine, diltiazem and propranolol and the rise of EDP was attenuated. E-4031, a blocker of the delayed rectifier K channel, produced a shortening of the arrhythmic period and an attenuation of the rise of EDP only at a high concentration (100 μ M). In contrast, glibenclamide, a blocker of ATP-sensitive K channel, and bretylium, a quaternary ammonium salt, reduced arrhythmic period without producing attenuation of the rise of EDP. These effects were inhibited by cromakalim, an ATP-sensitive K channel opener.

Thus, the antiarrhythmic effects of diltiazem, propranolol, lidocaine and E-4031 were due to antiischemic action, while those of glibenclamide and bretylium were probably attributable to blockade of ATP-sensitive K channel.

Key words: Ischemia, Arrhythmia, Langendorff, Antiarrhythmic agent
虚血, 不整脈, 摘出心臓灌流標本, 抗不整脈薬

Reprint requests to: Hideo OHTA,
Department of Pharmacology,
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部薬理学教室 太田英男

緒 言

高齢化社会を迎えて虚血性心疾患の増加とともに不整脈の治療が大きな課題となってきた。虚血性心疾患に合併する不整脈のなかで臨床上特に問題となるのは心室頻拍、心室細動といった頻脈性不整脈である。虚血性心疾患に合併する頻脈性不整脈患者の予後は、非虚血性心疾患に合併する患者よりも予後が悪いとされている。このような虚血障害に合併する頻脈性不整脈の多くは心筋の虚血部位を起点としたリエントリーが主因とされている。このリエントリー型不整脈の治療には心筋の不応期を延長させる薬物が有効であるとされており特に活動電位持続時間 (APD) を延長させるクラス3抗不整脈薬が有効であるとされている。クラス3抗不整脈薬の代表的な薬物として海外では amiodarone が以前から使用され難治性のリエントリー型不整脈に有効であるとされているが、その特異な副作用 (肺線維症, 甲状腺機能障害, 色素沈着) のために使用が限られており¹⁾, より強力に副作用の少ないクラス3抗不整脈薬の開発が望まれている。新しいクラス3抗不整脈薬として現在国内では E-4031²⁾⁻⁶⁾, MS-551⁷⁾⁸⁾, 海外では sematilide⁹⁾⁻¹²⁾, UK-68, 793¹³⁾¹⁴⁾ などが開発中で、動物実験では特にリエントリー型不整脈に対して有効であることが報告されている。また心筋細胞の APD を延長させる薬物として ATP 感受性Kチャンネル阻害薬である glibenclamide, tolbutamide 等の sulfonyleurea 系化合物が注目されている¹⁵⁾⁻¹⁸⁾。その他に bretylium, clofilium 等の4級アンモニウム塩系化合物も APD を延長させるとされており、これらの薬物も動物実験での抗不整脈作用が報告されている¹²⁾¹⁹⁾⁻²¹⁾。しかしこれらの薬物の抗不整脈作用に関する動物実験での報告はまだ数少なく不明な点が多い。そこで今回ラット摘出心を用い低灌流により誘発される不整脈に対する E-4031, glibenclamide および bretylium の抗不整脈作用をクラス1抗不整脈薬である lidocaine, クラス2抗不整脈薬である propranolol およびクラス4抗不整脈薬である diltiazem の抗不整脈作用と比較しながら検討した。

実験方法

体重 341~443 g のウィスター系雄性ラットを致死せしめ、素早く心臓を摘出し、予め氷冷しておいた灌流液中で心臓の拍動を停止させた。その後大動脈に逆行性にカニューレを挿入し、75 cm の静水圧で Langendorff 式に灌流した。灌流には Krebs-Ringer Bicarbonate

液 (NaCl, 118; KCl, 4.7; KH₂PO₄, 1.2; MgSO₄, 1.18; CaCl₂, 2.55; NaHCO₃, 24.88; glucose, 11.1 mM) を用い 95%O₂+5%CO₂ を通気し pO₂ が 600 mmHg, pH が 7.4 になるようにし、37±1 °C に保温した。左心房を介して左心室内に挿入したラテックス製のバルーンを圧トランスデューサ (日本光電: model TP 101T) に連結し左心室内圧 (LVP) を記録計 (日本光電: model SEN2401) にて記録した。そして左心室内終期圧が 5 mmHg となるようにバルーンの大きさを調節した。表面心電図は2本の銀電極により誘導し記録計にて記録した。定圧灌流法にて約10分間灌流したところで 8 ml/min の定灌流法に切り替え 333 beats/min の速さで電気刺激装置 (日本光電: model SEN7103) にて拍動させ、そこで改めて左心室内終期圧が 5 mmHg となるようにバルーンの大きさを調節した。定流量灌流法に切り替えて約20分間安定化させたところで心機能 (投薬前の心機能) を測定し、その後各種薬物を含む灌流液を5分間灌流し心機能 (投薬後の心機能) を測定した。心機能測定後灌流量を 0.5 ml/min に下げて薬物を含む灌流液にて20分間灌流し心機能と心電図の変化を観察した。なおそれぞれの薬物の溶媒として 0.05 % dimethylsulfoxide を用いた。

使用した薬物

glibenclamide (Sigma Co. Ltd.)

lidocaine (Sigma Co. Ltd.)

diltiazem (Sigma Co. Ltd.)

propranolol (Sigma Co. Ltd.)

bretylium (新潟大学医学部薬理学教室)

E-4031 (新潟大学医学部薬理学教室)

cromakalim (新潟大学医学部薬理学教室)

各データは平均値±標準誤差で示し、各群間の有意性の検定は dunnet の多重比較法を使用し p<0.05 を有意と判定した。

結 果

各種薬物投与前と各種薬物を5分間投与した後の左心室内発生圧 (LVDP) および灌流圧をそれぞれ表 1 および表 2 に示した。表 1 に示すように lidocaine, diltiazem, propranolol では有意な心機能抑制が観察された。また E-4031 でも心機能の抑制傾向がみられたが、glibenclamide および bretylium では変化しなかった。灌流圧については溶媒投与群では 40.5±1.5 mmHg であったのに対して glibenclamide 投与群では有意に灌流圧が上昇し、bretylium 投与群でも上昇

表1 左心室発生圧 (LVDP) に対する各種薬物の影響

	投薬前 (mmHg)	投薬後 (mmHg)
Vehicle	79.5±2.45	79.7±2.11
Glibenclamide	0.3 μM	73.0±3.11
	1 μM	76.4±2.82
Bretylium	10 μM	81.0±2.88
	30 μM	76.6±2.11
	100 μM	79.8±3.14
E-4031	30 μM	78.0±3.29
	100 μM	78.4±1.63
Lidocaine	30 μM	71.8±3.10
	100 μM	79.0±3.66
Diltiazem	1 μM	81.4±3.41
	3 μM	80.8±3.40
Propranolol	3 μM	81.5±6.59
	30 μM	75.3±2.39

各種薬物投与前および投与後の LVDP を平均値±標準誤差で示した。(N=4-6)

^a 各薬物投与前の値と比較して有意差有り (P<0.05)

^b 溶媒投与群の値と比較して有意差有り (P<0.05)

表2 灌流圧に対する各種薬物の影響

	投薬前 (mmHg)	投薬後 (mmHg)
Vehicle	41.7±1.73	40.5±1.50
Glibenclamide	0.3 μM	46.6±2.38
	1 μM	42.2±1.39
Bretylium	10 μM	41.0±4.93
	30 μM	44.6±2.73
	100 μM	43.6±1.50
E-4031	30 μM	41.3±2.17
	100 μM	42.2±1.69
Lidocaine	30 μM	40.6±1.86
	100 μM	40.6±1.50
Diltiazem	1 μM	42.8±2.15
	3 μM	41.4±2.23
Propranolol	3 μM	47.3±2.29
	30 μM	45.3±2.39

各種薬物投与前および投与後の灌流圧を平均値±標準誤差で示した。(N=4-6)

^a 各薬物投与前の値と比較して有意差有り (P<0.05)

^b 溶媒投与群の値と比較して有意差有り (P<0.05)

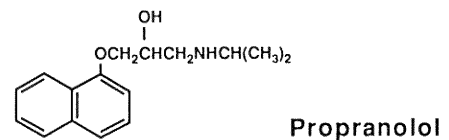
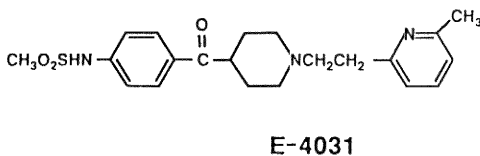
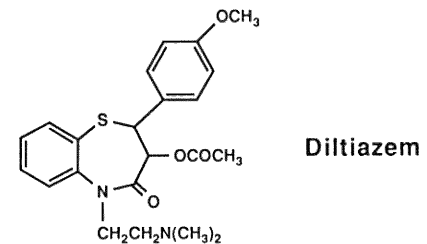
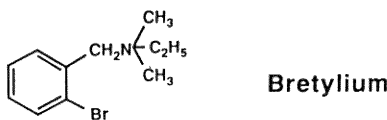
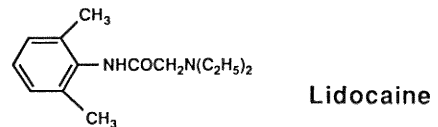
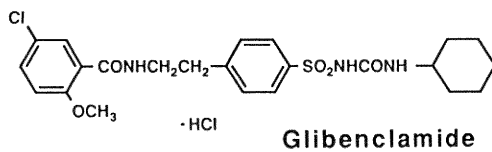


図1 各種抗不整脈薬の化学構造式

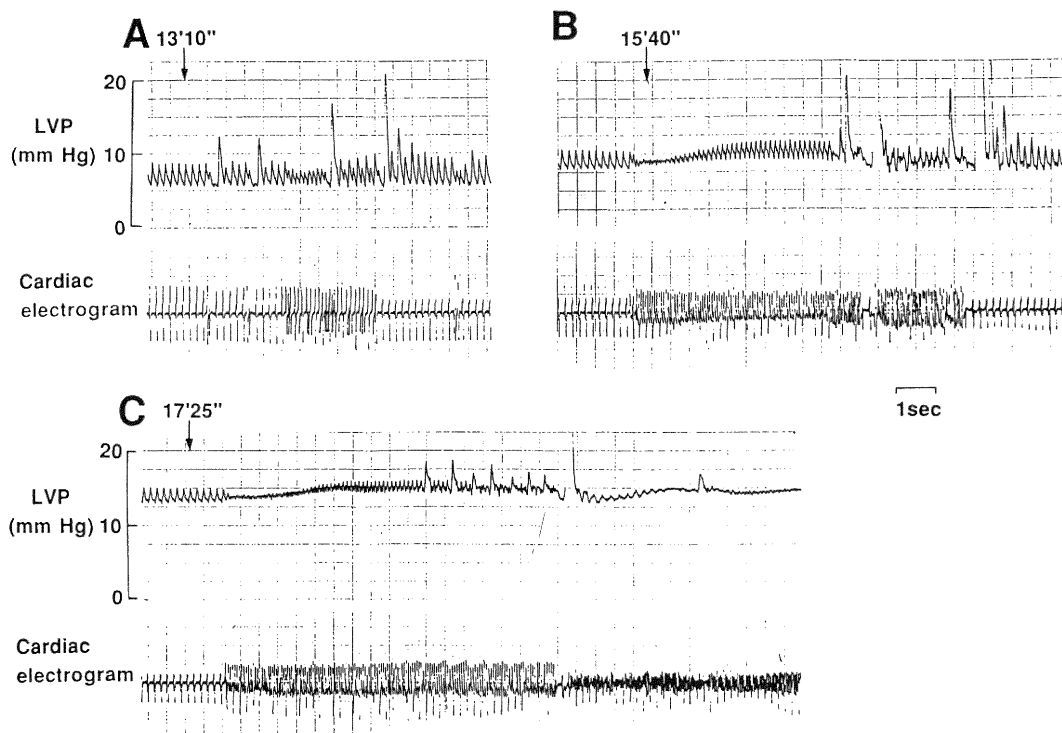


図 2 低灌流 (0.5 ml/min) により誘発された不整脈 (溶媒投与例)

矢印の数字は低灌流開始からの経過時間を示し、上段に左心室内圧 (LVP)、下段に心表面電位の変化を示した。

傾向が観察されたが、diltiazem 投与群では灌流圧の有意な減少が観察された。なお lidocaine, propranolol では変化がみられなかった。

灌流量を低下させた時の溶媒投与群の摘出心の左心室内圧および心表面電位の変化を図 2 に示した。図 2-A の如く虚血開始10分前後から心拍数 600~700 位の一過性の頻脈が繰り返し出現した。このような不整脈を繰り返すうちに図 2-B の様なやや長い時間の不整脈の頻度が多くなり、低灌流開始約13分以降は溶媒投与群では図 2-C の様な非可逆的な不整脈 (心室細動) に移行した。各種薬物投与時に不整脈が最初に生じた時間を各薬物ごとに示したのが図 3 である。lidocaine, diltiazem, bretylium は高用量では20分間不整脈を全く生じなかったケースもあり、明らかに不整脈の発生が抑制された。また glibenclamide, propranolol, E-4031 でも用量に依存した不整脈抑制傾向がみられた。更に各種薬物投与群について低灌流20分間の不整脈発生時間を示したのが図 4 である。図 4 の如く全ての薬物で用量に依存

した不整脈発生時間の短縮が観察された。

一方、図 2 および図 5 に示すように溶媒投与群では低灌流開始15分以降左心室内終期圧の上昇が観察された。この左心室内終期圧の上昇は溶媒投与群では低灌流開始20分後には 22.1 ± 1.3 mmHg にまで上昇した。lidocaine, diltiazem, propranolol 投与群ではこの左心室内終期圧の上昇は用量に依って有意に抑制されており、また E-4031 でも高用量で抑制傾向がみられた。しかし glibenclamide および bretylium では左心室内終期圧の上昇は全く抑制されなかった。この左心室内終期圧の上昇と不整脈発生時間との相関をみたのが図 6 である。図 6 から明らかなように diltiazem, propranolol, lidocaine, E-4031 は左心室内終期圧の上昇の抑制作用に伴って不整脈発生時間が減少したのに対して glibenclamide および bretylium は左心室内終期圧の上昇を抑制することなく不整脈の発生を抑制することが明らかとなった。また図 7 に示すように diltiazem, propranolol, lidocaine, E-4031 の不整脈発生時間の抑制作用は、そ

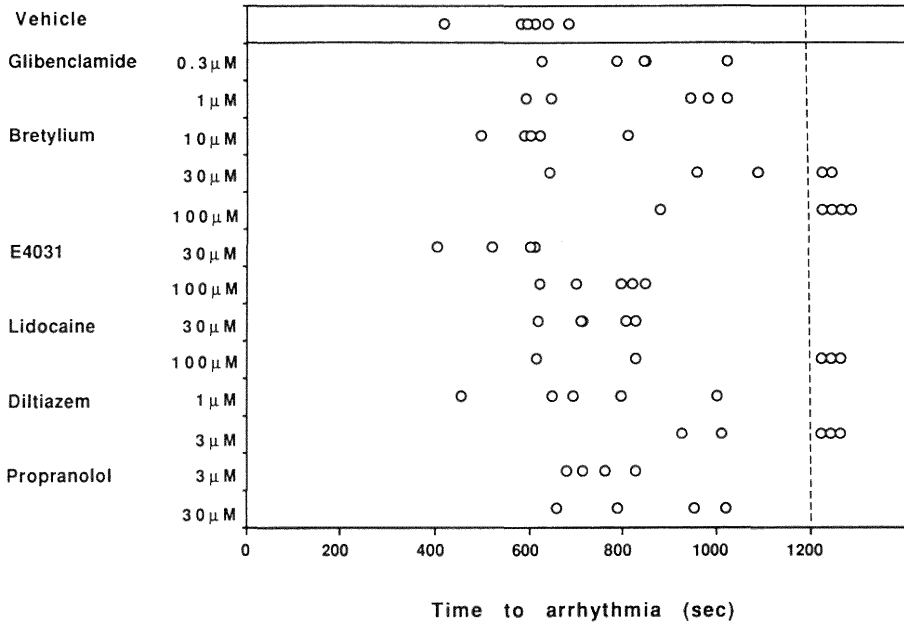


図3 低灌流開始から最初の不整脈が発生するまでの時間に対する各種薬物の影響
(平均値±標準誤差, N=4-6, p<0.05)

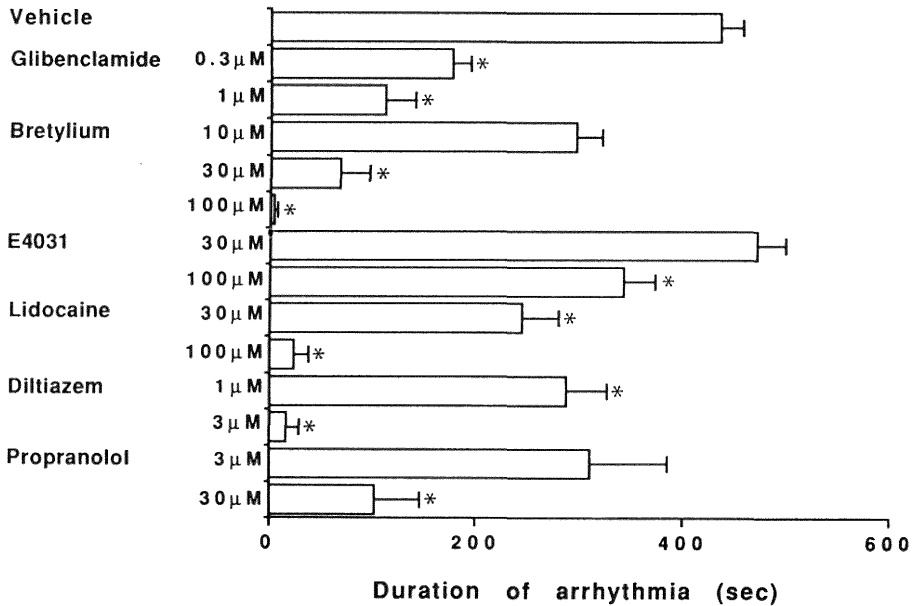


図4 低灌流20分間の不整脈発生時間に対する各種薬物の効果
(平均値±標準誤差, N=4-6, p<0.05)

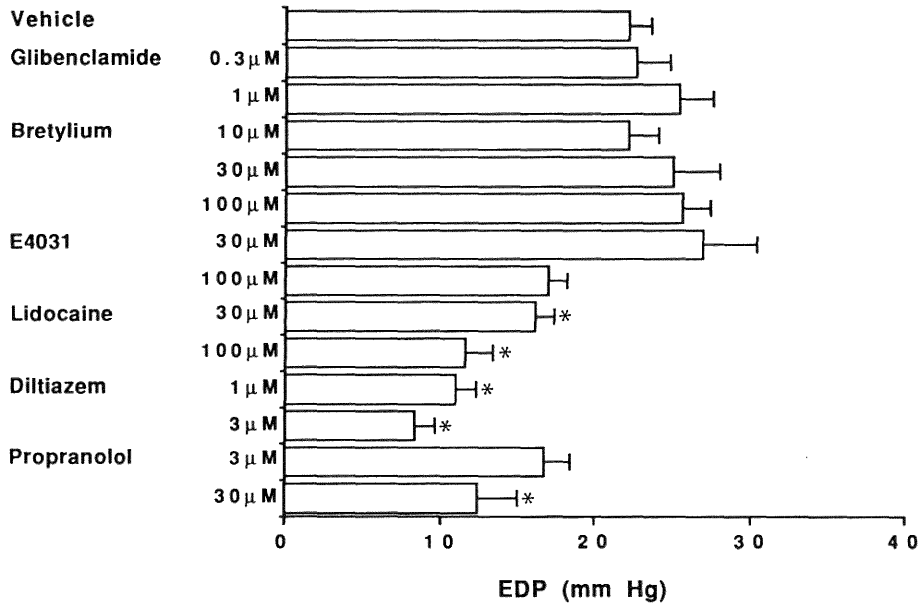


図5 低灌流20分後の左室内終期圧に対する各種薬物の影響
(平均値±標準誤差, N=4-6, p<0.05)

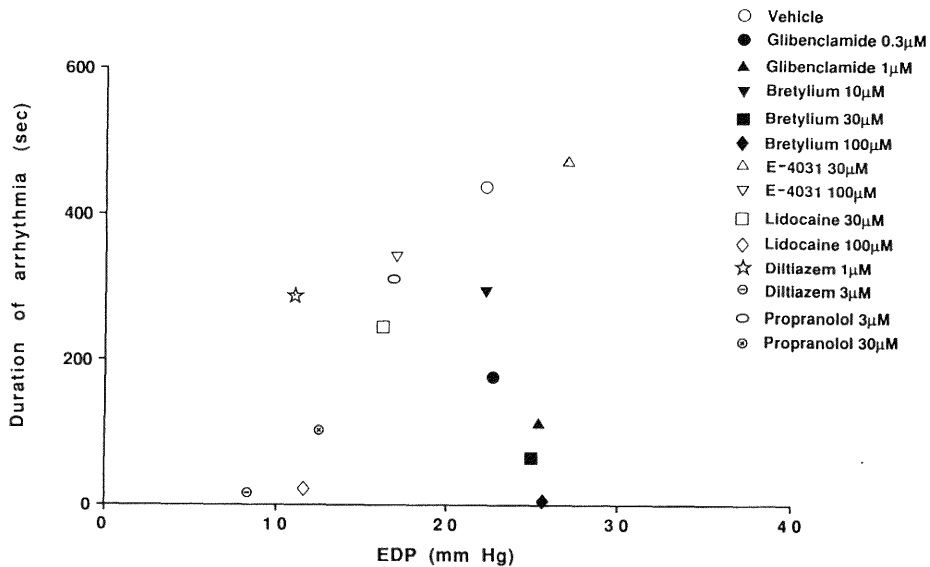


図6 低灌流20分間の不整脈発生時間および低灌流20分後の左室内終期圧
(N=4-6)

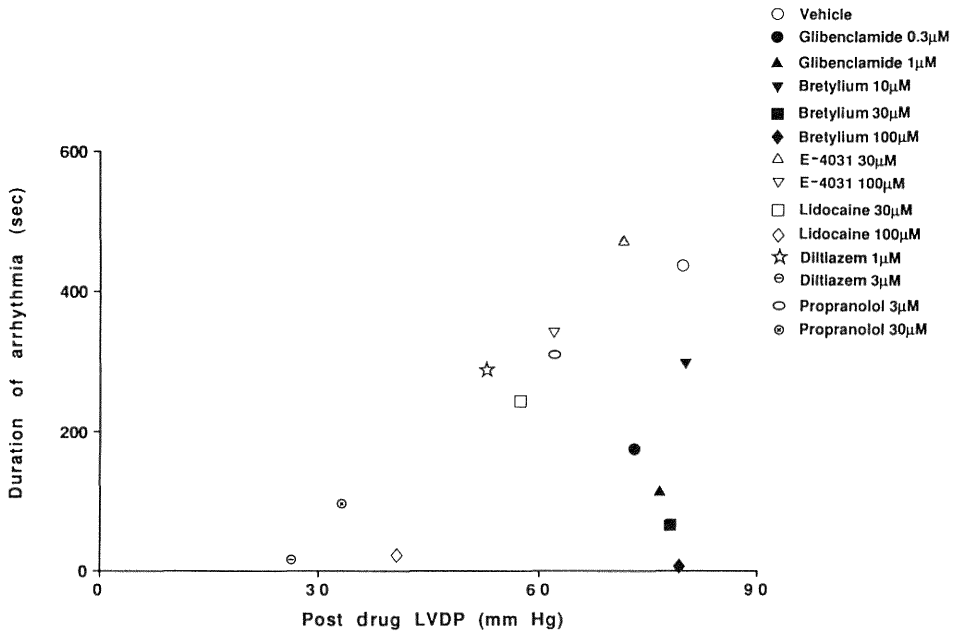


図7 薬物投与直後の心機能および低灌流20分間の不整脈発生時間 (N=4-6)

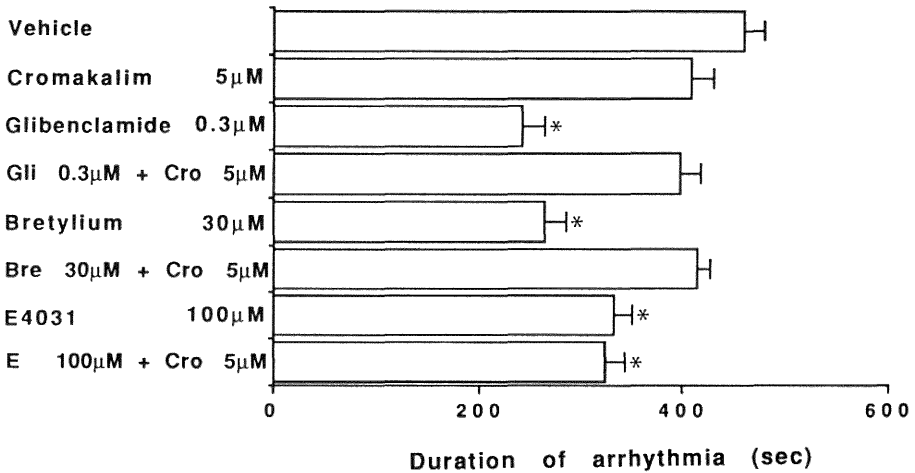


図8 glibenclamide, bretylium, E-4031 の抗不整脈作用に対する cromakalim の影響 (平均値±標準誤差, N=5, p<0.05)

これらの薬物投与後の心機能抑制作用とも良く相関していることが明らかとなった。一方 glibenclamide および bretylium については心機能を抑制することなく抗不整脈薬作用を発現させた。

次に E-4031, glibenclamide, bretylium の不整脈抑制作用に対する cromakalim の影響を検討した (図8)。glibenclamide 0.3 μM, bretylium 20 μM, E-4031 100 μM は有意に不整脈の発生を抑制したが, cromakalim

5 μM を共存させることにより glibenclamide および bretylium の不整脈抑制作用は拮抗された。一方 E-4031 の不整脈抑制作用は cromakalim 5 μM では何ら影響を受けなかった。なお cromakalim 5 μM 単独は不整脈の発生時間、発生様式に何ら影響を与えなかった。

考 察

本実験系で誘発される不整脈は虚血により誘発される不整脈であることから、虚血を軽減させる薬物はその抗虚血作用の強さに応じて抗不整脈作用を発現させるものと考えられる。実際 Dennis 他は本実験系と同様の低灌流実験でペーシング負荷の強度あるいは灌流量の増減に相関して低灌流時の ATP 残存量が増減し、diltiazem の抗虚血作用に相関して抗不整脈薬作用が出現することを報告している²²⁾。今回の実験でも diltiazem は用量に依存して抗不整脈薬作用を発現させ、またその作用は低灌流時の左心室内終期圧の上昇抑制作用とも良く相関していた。この虚血時あるいは虚血再灌流時の左心室内終期圧の上昇抑制作用は心筋保護作用つまり ATP 量減少抑制作用あるいは Ca 過剰負荷状態の抑制と良く相関することが報告されており²³⁾、本実験系でも左心室内終期圧の上昇は虚血の程度の指標になるものと考えられる。一方このような虚血時の Ca 過剰負荷はリン脂質代謝の乱れ²⁴⁾、心筋の過度な機械的伸展²⁵⁾、傷害電流 (injury current)²⁶⁾ を生じ遅延後脱分極 (delayed after depolarization: DAD) あるいは異常自動能の亢進を引き起こし、虚血部位を起点としたリエントリーを生じやすくさせるものと考えられている。よって本実験系でも Ca 拮抗薬である diltiazem の抗不整脈作用の機序としては虚血そのものの抑制および Ca 依存性 slow response の抑制による異常自動能の抑制が考えられる。また lidocaine, propranolol でも本実験で左心室内圧上昇抑制作用が観察された。lidocaine, propranolol はそれぞれ Na チャネル阻害作用、 β 受容体拮抗作用を有しており、そういった作用が抗不整脈薬作用を発現させるものとも考えられるが、特に比較的高用量ではこれらの薬物はいずれも抗虚血作用を有することが報告され²⁷⁾⁻³⁰⁾、また今回の実験でも虚血の程度の指標となる左心室内終期圧の上昇も抑制されていたことから、抗虚血作用も少なくとも一部は関与しているものと考えられる。なお diltiazem, propranolol, lidocaine の左心室内圧の上昇抑制作用は薬物投与直後の心機能の抑制の程度とも良く相関しており、薬物投与直後 (虚血直前) の心抑制の程度は虚血傷害の程度に相関するという報告

を裏付けているものと考えられる³¹⁾。

一方 glibenclamide および bretylium は抗虚血作用 (左心室内終期圧の上昇抑制作用) が無いにもかかわらず不整脈の発生を抑制したことから、抗虚血作用とは関係なく抗不整脈作用を発現させているものと考えられた。更にこの glibenclamide および bretylium の抗不整脈作用は cromakalim によりほぼ完全に抑制されたことから、それら薬物の作用は ATP 感受性 K チャネルを介することが明らかとなった。またこの結果から本実験系の不整脈発生機序に ATP 感受性 K チャネルの活性化が関与することが示唆された。この ATP 感受性 K チャネルは通常は閉孔しているが、実験的に心筋を虚血状態にすると細胞内 ATP 量の低下によって活性化され³²⁾³³⁾、その結果虚血部位の心筋細胞の活動電位持続時間 (APD) が短縮することが明らかとなっている¹⁷⁾。よって ATP 感受性 K チャネルの阻害による抗不整脈作用については虚血心筋細胞の APD が維持されることの他に細胞からの K^+ の efflux を阻害することによる K^+ の細胞内への蓄積そのものが関与するという可能性³⁴⁾ が考えられている。

一方遅延整流 K チャネル阻害薬である E-4031 も glibenclamide および bretylium と同様に心筋細胞の APD を延長させ特にリエントリー型不整脈の発生を抑制するとされている²⁾⁻⁵⁾。E-4031 は電気生理学的手法によれば 10 nM-1 μM で心筋の収縮力を低下させることなく有効であることが報告されているが⁶⁾、本実験系では 30 μM でも全く無効であり高用量 (100 μM) で不整脈の発生を抑制した。E-4031 100 μM での抗不整脈作用は diltiazem, lidocaine, propranolol と同様に虚血時の左心室内終期圧の上昇の抑制および投与直後 (虚血開始前) の心機能抑制作用とも良く相関していたことから (図 7, 8), E-4031 は高用量では非特異的に心機能を抑制しその結果として抗虚血作用を出現させ抗不整脈作用を生じているものと考えられる。またデータには示していないが E-4031 と同じく遅延整流 K チャネル阻害薬である sematilide⁹⁾⁻¹²⁾ も E-4031 と同様に極めて高用量で心抑制および抗虚血作用に伴った抗不整脈薬作用を発現させたが APD を延長させる用量では抗不整脈作用を発現させなかった。これまでの報告では E-4031, sematilide 等遅延整流 K チャネル阻害薬については特に心筋の局所的な壊死によるリエントリー型不整脈の抑制に有効であるという報告が多い³⁾⁵⁾⁹⁾¹¹⁾。しかし今回の実験系は実験の性格から心筋の虚血域が局所ではなくむしろ心臓全体に均一的に生じている可能性

があり、そういった虚血の分布状態によって効果に差があるのでかもしれない。今後遅延整流Kチャンネル阻害薬とATP感受性Kチャンネル阻害薬の抗不整脈作用については、心筋の虚血の分布、程度、動物種差等を考慮した更に詳細な検討が必要であると思われる。

結 論

ラット摘出灌流心を用いて低灌流時に生ずる不整脈に対する各種薬物の抗不整脈作用を検討した。diltiazem, lidocaine, propranolol は抗不整脈作用を示したが、抗虚血作用および薬物投与直後の心機能の抑制と良く相関していたことから、抗虚血作用によるものと考えられた。またクラス3抗不整脈薬（遅延整流Kチャンネル阻害薬）である E-4031 も抗不整脈作用を発現させたが、APDを延長させる用量に比べて著しく高用量であることと抗虚血作用を伴っていたことから、少なくとも一部は抗虚血作用によって抗不整脈作用を発現させていると考えられた。一方、ATP感受性Kチャンネル阻害薬である glibenclamide および bretylium は低灌流時の不整脈を特異的に抑制し更に cromakalim によって拮抗されたことから両者ともATP感受性Kチャンネルを介し抗不整脈作用を発現させていることが明らかとなった。また本実験系で生じる不整脈には虚血によるATP感受性Kチャンネルの活性化が関与していることが明らかとなった。

謝 辞

稿を終るに臨み、終始ご懇篤なご指導ご鞭撻、更には細部にわたりご校閲を賜りました恩師今井昭一教授に深甚な謝意を表します。

参 考 文 献

- 1) **Sigh, B.N.:** Amiodarone: Historical development and pharmacologic profile, *Am. Heart J.*, **106**: 788~797, 1983.
- 2) **Follmer, C.H. and Colatsky, T.J.:** Block of delayed rectifier potassium current, I_K , by flecainide and E-4031 in cat ventricular myocytes, *Circulation*, **82**: 289~293, 1990.
- 3) **Katoh, H., Ogawa, S., Furuno, I., Sato, Y., Yoh, S., Saeki, K. and Nakamura, Y.:** Electrophysiologic effects of E-4031, a class III antiarrhythmic agent, on re-entrant ventricular arrhythmias in a canine 7-day-old myocardial infarction model, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **253**: 1077~1082, 1990.
- 4) **Lynch, J.J., Heaney, L.A., Wallace, A.A., Gehret, J.R., Selnick, H.G. and Stein, R.B.:** Suppression of lethal ischemic ventricular arrhythmias by the class III agent E-4031 in a canine model of previous myocardial infarction, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **15**: 764~775, 1990.
- 5) **Adaniya, H. and Hiraoka, M.:** Effects of novel class III antiarrhythmic agent, E-4031, on reentrant tachycardias in rabbit right atrium, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **15**: 976~982, 1990.
- 6) **Wettwer, E., Schlytsik, G., Schaad, A., Himmel, H. and Ravens, U.:** Effects of the new class III antiarrhythmic drug E-4031 on myocardial contractility and electrophysiological parameters, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **17**: 480~487, 1991.
- 7) **Ishii, M., Katakami, T., Yokoyama, T., Banno, H., Hirayama, M. and Kamiya, J.:** Cardiac electro-physiological effects of MS-551, a novel class III antiarrhythmic agent, *Japan. J. Pharmacol.*, **52**: 250, 1990.
- 8) **Kamiya, J., Ishii, M. and Katakami, T.:** Antiarrhythmic effects of MS-551, a new class III antiarrhythmic agent, on canine models of ventricular arrhythmia, *Japan. J. Pharmacol.*, **58**: 107~115, 1992.
- 9) **Wiggins, J., Sullivan, M.E., Doroshuk, C.M. and Reiser, H.J.:** Antiarrhythmic and hemodynamic properties of CK-1752A, a new class III agent, in experimental myocardial infarction, *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **1**: 294, 1987.
- 10) **Sullivan, M.E., Argentieri, T.M., Stoner, S., Wiggins, J. and Reiser, H.J.:** Electrophysiologic properties of CK-1752A, a new specific class III agent, *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **1**: 294, 1987.
- 11) **Chi, L., Mu, D.X., Driscoll, E.M. and Lucchesia, B.R.:** Antiarrhythmic and electrophysiologic action of CK-3579 and sematilide in a conscious canine model of sudden coronary death, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **16**: 312~324, 1990.
- 12) **Argentieri, T.M., Carroll, M.S. and Sullivan, M.E.:** Cellular electrophysiological effects of the class III antiarrhythmic agents sematilide and

- clofilium on rabbit atrial tissues, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **18**: 167~174, 1991.
- 13) **Gwilt, M., Arrowsmith, J.E., Blackburn, K.J., Burges, R.A., Cross, P.E., Dalrymple, H.W. and Higgins, A.J.**: UK-68, 798: a novel potent and highly selective class III antiarrhythmic agent which blocks potassium channels in cardiac cells, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **256**: 318~324, 1991.
- 14) **Zuanetti, G. and Corr, P.B.**: Antiarrhythmic efficacy of a new class III agent, UK-68, 798, during chronic myocardial infarction: evaluation using three dimensional mapping, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **256**: 325~334, 1991.
- 15) **Kantor, P.F., Coetzee, W.A., Dennis, S.C. and Opie, L.H.**: Effects of glibenclamide on ischemic arrhythmias (abstract), *Circulation*, **76**: IV~17, 1987.
- 16) **Belles, B., Hescheler, J. and Trube, G.**: Changes of membrane currents in cardiac cells induced by long whole-cell recordings and tolbutamide, *Pflügers Arch.*, **409**: 582~588, 1987.
- 17) **Fosset, M., DE, Weile, J.R., Green, R.D., Schmid Antomarchi, H. and Lazdunski, M.**: Antidiabetic sulfonylureas control action potential properties in heart cells via high affinity receptors that are linked to ATP-dependent K channels, *J. Biol. Chem.*, **263**: 7933~7936, 1988.
- 18) **Wolleben, C.D., Sanguinetti, M.C. and Siegl, P.K.S.**: Influence of ATP-sensitive potassium channel modulators on ischemia-induced fibrillation in isolated rat hearts, *J. Mol. Cell Cardiol.*, **21**: 783~788, 1989.
- 19) **Koch-Weser, J.**: Bretylium, *New Engl. J. Med.*, **300**: 473~477, 1979.
- 20) **Kopia, G.A., Eller, B.T., Patterson, E., Shea, M.J. and Lucchesi, B.R.**: Antiarrhythmic and electrophysiologic actions of clofilium in experimental canine models, *Eur. J. Pharmacol.*, **116**: 49~61, 1985.
- 21) **Koerner, J.E. and Dage, R.C.**: Antiarrhythmic and electrophysiological effects of MDL 11, 939, a novel class III antiarrhythmic agent in anesthetized dogs, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **16**: 383~393, 1990.
- 22) **Dennis, S.C., Coetzee, W.A., DE Jong, J.W. and Opie, L.H.**: Effects of coronary flow, pacing rate, isoprenaline and diltiazem on ischemic ventricular arrhythmias in guinea pig hearts, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **248**: 372~377, 1989.
- 23) **Hearse, D.J., Garlick, P.B. and Humphrey, S.M.**: Ischemic contracture of the myocardium: mechanisms and prevention, *Am. J. Cardiol.*, **39**: 986~993, 1977.
- 24) **Clarkson, C.W. and Ten Eick, R.E.**: On the mechanism of lysophosphatidylcholine-induced depolarization of cat ventricular myocardium, *Circ. Res.*, **52**: 543~556, 1983.
- 25) **Kaufmann, R. and Theophile, U.**: Automatiefordernde dehungeseffekte und purkinje-fadenen, papillarmuskeln und vorhoftrabekeln von rhesusaffen, *Pflügers Arch.*, **297**: 174~189, 1967.
- 26) **Katzung, B.G., Hondeghem, L.M. and Grant, A.O.**: Cardiac ventricular automaticity induced by current of injury, *Pflügers Arch.*, **360**: 193~197, 1975.
- 27) **Okumura, T., Sunamori, M. and Suzuki, A.**: Protective effect of lidocaine in reperfused ischemic myocardium-evaluation by hemodynamic and biochemical study, *Jap. Circ. J.*, **46**: 657~662, 1982.
- 28) **Nakazawa, M., Katano, Y., Imai, S., Matsushita, K. and Ohuchi, M.**: Effects of *l*- and *d*-propranolol on the ischemic myocardial metabolism of the isolated guinea pig heart, as studied by ³¹P-NMR, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **4**: 700~704, 1982.
- 29) **Shibano, T. and Abiko, Y.**: Effects of nitroglycerin, dipyridamole and propranolol on myocardial pH and pO₂ during regional ischemia in the dog heart, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **264**: 274~289, 1983.
- 30) **Ohmura, T., Muramatsu, I., Kigoshi, S., Noguchi, H., Muraoka, R., Komoriya, Y. and Hayashi, H.**: Novel cardioprotective effects of TYB-3823 on ischemic damage in the working hearts of rats: comparison with lidocaine, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **254**: 696~701, 1990.
- 31) **Nakazawa, M., Tamatsu, H., Tsuchihashi, H., Nagatomo, T. and Imai, S.**: Beneficial effects

- of diltiazem on the ischemic derangements of the myocardial metabolism assessed by ^{31}P -NMR in the isolated rat heart, *Jap. J. Pharmacol.*, **39**: 51~58, 1985.
- 32) **Noma, A.**: ATP-regulated K channels in cardiac muscle, *Nature*, **305**: 147~148, 1983.
- 33) **Noma, A. and Shibasaki, T.**: Membrane current through adenosine-triphosphate-regulated potassium channels in guinea-pig ventricular cells, *J. Physiol.*, **363**: 463~480, 1985.
- 34) **Sanguinetti, M.C., Scott, A.L., Zingaro, G.J. and Siegl, P.K.S.**: BRL34915 (cromakalim) activates ATP-sensitive K^+ current in cardiac muscle, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**: 8360~8364, 1988.

(平成4年12月14日受付)
