

常温下高K持続心筋保護液中Ca, Mg濃度の
心筋保護効果に及ぼす影響について
—ラット摘出心working heart modelを用いて—

鳥取大学医学部外科学第二教室 (主任 森 透教授)

中 村 嘉 伸

Combined effects of calcium and magnesium concentrations
in the continuous warm hyperkalemic cardioplegic solution
on myocardial protection in the isolated rat heart.

Yoshinobu NAKAMURA

*Department of Surgery, Faculty of Medicine,
Tottori University, Yonago 683, Japan*

ABSTRACT

An isolated rat heart preparation was used to investigate the effects of calcium and magnesium concentration in the continuous warm cardioplegic solutions (CWCP) on myocardial protection. Hearts were subjected to 180 minutes of normothermic (37°C) arrest with continuous warm hyperkalemic (20 mM) modified Krebs-Henseleit-bicarbonate (KHB) buffer solutions containing various concentrations of magnesium (1.2, 8.0, and 16.0 mM) and calcium (0.1, 0.3, 0.5, 1.0, and 2.5 mM). Hemodynamic indices after 180 minutes preservation were compared with the previous control values of the same hearts. For each magnesium concentration, the percentage recovery of aortic flow generated dose-response curves depending on each calcium concentration. In all magnesium concentrations, with a calcium concentration of 0.1 mM, every heart changed pale, contracted, and showed no functional recovery. This phenomenon was characteristic of calcium paradox, that was observed even with calcium of 0.3 mM and magnesium of 16.0 mM in concentration. In addition, as magnesium concentration increased, the recovery of aortic flow decreased in hearts with calcium concentrations of 0.5 mM or less. However, the maximum percentage recovery of aortic flow was observed in hearts with a calcium concentration of 1.0 mM regardless of magnesium concentrations; Mg=1.2 mM, $83.1 \pm 1.3\%$, Mg=8.0 mM, $84.8 \pm 0.8\%$, Mg=16.0 mM, $88.7 \pm 1.1\%$ (mean \pm S.E.M., n=6). Significant differences in these values have not been observed among these groups. Creatine kinase leakage tended to decrease at the peak. These results suggest that the myocardial protective effects with the continuous warm cardioplegia depended on the relationship of calcium and magnesium concentration is different from the effects observed with ischemic state. (Accepted on November 8, 1994)

Key words : calcium, magnesium, continuous warm cardioplegia

はじめに

局所冷却と心筋保護液の併用による心筋保護法の進歩は、長時間の大動脈遮断を可能とし、心臓外科における手術成績を向上させてきた。そして近年、多くの施設で使用されるようになった血液加高K持続心筋保護法は心臓を虚血としないため優れた心筋保護効果を持つとして注目される様になってきている¹⁾¹⁷⁾。著者らはこれまで虚血心筋に対する心筋保護液のイオン組成、なかでもMg, Caの相互関係につき報告してきたが、現在注目されているFremes液¹⁷⁾を代表とする常温下高K持続心筋保護液(以下CWCP)は基本的には虚血心筋に対する心筋保護液類似のイオン組成であり、理論的に虚血心筋と異なる持続灌流下停止心に対して同様の効果を示すか否かは明らかとなっていない。そこで今回著者は、CWCPに於けるイオン組成、なかでもMg, Ca濃度と心筋保護効果との関係について実験的に検討を行なった。

対象と方法

1. 実験動物

250-350gの雄性Wistar系ラット摘出心(n=90)を用いた。例数は各群とも6例とした。

2. 実験装置

当科にて完成したisolated rat heart modelにて実施した(図1)。本装置は、灌流液を酸素化するoxygenator, chamber, 左房reservoir, 及び除泡と血管の弾性の役割を果たすelastic chamberを大動脈カニューレの側鎖に接続した。各chamberおよびreservoirは常温(37℃)に保つため、water jacketを有する二重構造とした。恒温槽はTHERMISTOR WATER BATH SB-55型(東京理化学器械)を使用した。各chamberはシリコンチューブで連結し、大動脈流出路は内径3.0mmのチューブを用いた。大動脈カニューレおよび左房カニューレは内径2.7mmのステンレスカニューレを用いた。

Oxygenatorで酸素化された灌流液は、5.0 μmのセルロース混合エステルフィルター(Millipore社)を通して使用した。Langendorff灌流圧は75 cmH₂Oで行ない、working modeの際の左房

圧(前負荷)は20 cmH₂O, 後負荷は100 cmH₂Oとした。持続心停止液の灌流圧はLangendorff modeを用いて60 cmH₂Oとした。なお灌流圧を一定に保つために、Langendorff reservoirおよび左房reservoirにはoverflow回路を設けて、灌流液をoxygenatorへ灌流させた。working modeにおいては左房より左室に充満した灌流液は大動脈に拍出された後、elastic chamberを経て、再びoxygenatorに回収した。

心機能の指標のうち、大動脈流量は大動脈流出路に挿入した電磁流量計(日本光電model FF-030T)で、大動脈圧は大動脈カニューレの側枝に接続した圧トランスデューサー(Gould-Statham PT-50)で測定し、いずれもプリアンプ(日本光電 AP-600G)を経てレコーダー(三栄測器 REC-TIGRAPH 8K)にて記録した。また、冠灌流量は、冠静脈洞より右心室、肺動脈を経てheart chamberへ流出する灌流液をビーカーに集め、その重量を電子天秤(Mettler PC440)で測定した。心拍数は大動脈圧波形より求めた。

3. 灌流液組成(表1)

(1)標準灌流液組成

標準灌流液としてKrebs-Henseleit-bicarbonate buffer solution (NaCl 118 mM, KCl 4.7 mM, CaCl₂ 2.55 mM, MgSO₄ 1.2 mM, KH₂PO₄ 1.2 mM, NaHCO₃ 24.9 mM, glucose 11.1 mM, 以下KHB液)を使用した(表1)。

(2)高K持続心筋保護液(CWCP)組成

CWCPはMg濃度を1.2, 8.0, 16.0 mMとし、それぞれCa濃度を0.1, 0.3, 0.5, 1.0, 2.5 mMの群に分けた高K(20.0 mM)のmodified KHB液を使用した。Mg濃度およびCa濃度の調節にはそれぞれMgCl₂, CaCl₂を用いた。尚、浸透圧はsucrose添加にて本実験中で最高の浸透圧を呈するMg=16.0 mM, Ca=2.5 mMの場合の390 mOsm/Kgに合わせ一定とした。全ての灌流液は95% O₂, 5% CO₂の混合ガスで飽和させ、37℃でpH 7.4±0.1, PO₂ 600±50 mmHg, PCO₂ 40±5 mmHgに維持した。浸透圧調節には0~43.35mMのsucroseを添加し一定とした。

4. 実験経過(図2)

ラットをエーテルで麻酔し、大腿静脈よりヘパ

表1. 灌流液組成

	KHB(mM)	CWCP(mM)
NaCl	118.0	118.0
KCl	4.7	18.8
MgSO ₄	1.2	1.2
KH ₂ PO ₄	1.2	1.2
NaHCO ₃	24.9	24.9
glucose	11.1	11.1
CaCl ₂	2.55	0.1, 0.3, 0.5, 1.0, 2.5
MgCl ₂	0	0, 6.8, 14.8
sucrose	0	0~43.35

KHB: Krebs-Henseleit bicarbonate buffer

CWCP: 高K持続心筋保護液

総ての灌流液は95% O₂+5% CO₂で酸素化し, 37°CでpH=7.4±0.1とした.

CWCPはsucroseにより浸透圧390 mOsm/kgに維持した.

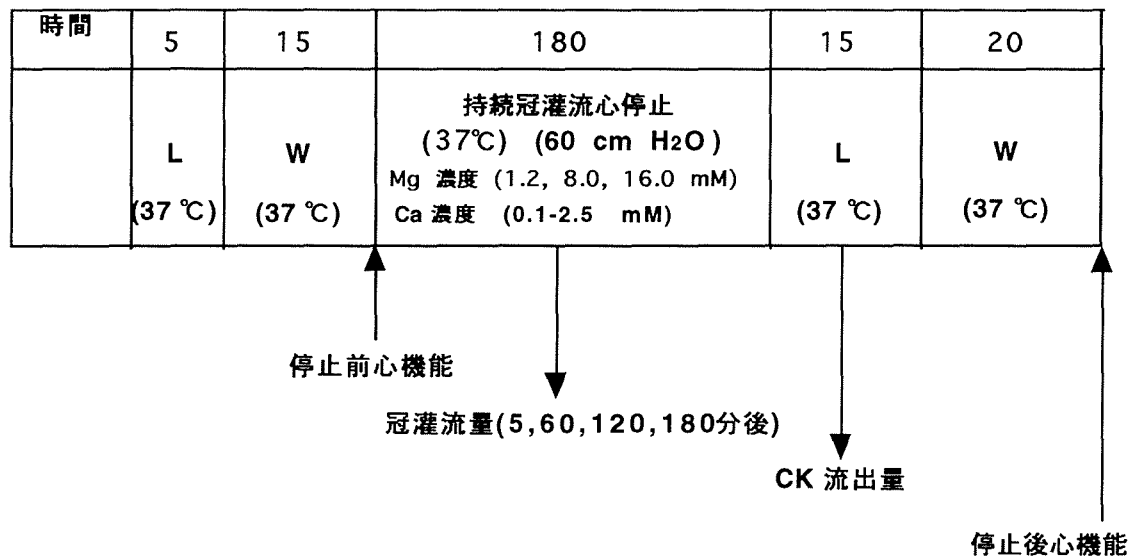


図2 実験経過

L: Langendorff mode(75cmH₂O)

W: Working mode(前負荷 20cmH₂O, 後負荷 100cmH₂O)

6. 冠血管コンプライアンスの指標

CWCP灌流中の冠灌流量 (以下CF)(ml/min)をその乾燥重量 (g dry weight)で割り標準化したものを用いた.

7. 冠灌流液中CK流出量の測定

心停止後初期15分間のLangendorff灌流中の冠灌流液を4°Cに冷却したビーカーに採取し, 測定キットであるCPK-UV Test Wako(和光純薬

Code 271-32501)を用い, 島津紫外可視分光光度計UV-160(島津製作所), 電子冷熱式恒温セルホルダーTCC-240A(島津製作所)を用いてCK活性値(mU/ml)を求めた. さらに次式よりCK流出量(IU/15 min/g dry weight)を求めた.

CK流出量=CK活性値(mU/ml)×CoF(ml/15 min)/乾燥重量(g dry weight)×1000

8. 組織水分含有率の測定

灌流後の心筋組織の水分量の変化, つまり心筋浮腫の程度を調べるため, 組織水分含有率: (wet 重量-dry重量) /dry重量×100 (%) を計測した. 全ての灌流プロトコール終了後, 摘出心を装置より取り外し心房を切除し, これをwet weight(g)とした. 次に24時間, 120℃で乾燥し, これをdry weight(g)として測定した.

9. 結果の分析

結果はすべて, 平均値±標準誤差 (mean±S. E. M., n=6) で表した. 各群の平均値の差の検定にはBartlett検定で各群間の分散が異なることを確認した後, 分散分析法を用いた. さらに2群間の平均値の差の検定にはDunnett's testを用いた.

結 果

本実験における心機能回復率, CK流出量, 組織水分含有率を表2に示す.

1. 心停止前の心機能

心停止前に測定した心機能は, AoF 67.3 ± 0.5 ml/min, CoF 18.6 ± 0.4 ml/min, PSP 107.4 ± 1.2 mmHg, HR 312.8 ± 2.9 beat/minであった.

2. 大動脈流量回復率 (%AoF)

図3にCWCP中Ca, Mg濃度と%AoFの関係を示す. いずれのMg濃度においても, %AoFはCWCP中Ca濃度で用量依存性に変化し ($p < 0.01$), ベル型のdose-response curveが得られた. いずれのMg濃度でもCa濃度が1.0 mMの時最も

表2. CWCP中Ca, Mg濃度と各パラメーターとの関係

Ca濃度 (mM)	大動脈流量 回復率(%)	冠流量 回復率(%)	心拍数 回復率(%)	大動脈収縮期圧 回復率(%)	CK流出量 (IU/15 min/ g dry wt)	水分含有率 (%)
[Mg=1.2mM]						
0.1	0	4.7 ± 0.2	0	0	193.1 ± 3.9	87.4 ± 0.4
0.3	30.1 ± 3.9	60.1 ± 2.2	120.6 ± 7.8	76.2 ± 3.8	21.3 ± 1.6	84.9 ± 0.6
0.5	69.7 ± 2.3	75.1 ± 2.2	103.3 ± 4.0	83.6 ± 1.8	15.1 ± 1.4	84.4 ± 0.4
1.0	83.1 ± 1.3	84.8 ± 3.4	100.6 ± 0.9	90.7 ± 1.2	11.0 ± 0.4	84.4 ± 0.3
2.5	76.4 ± 0.6	80.9 ± 2.2	101.9 ± 2.5	87.8 ± 0.8	9.7 ± 0.3	84.7 ± 0.2
p値	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$
[Mg=0.8mM]						
0.1	0	4.6 ± 0.7	0	0	209.2 ± 5.6	88.3 ± 0.1
0.3	26.7 ± 2.8	53.9 ± 3.9	104.0 ± 1.0	75.3 ± 2.3	19.8 ± 1.2	85.9 ± 0.7
0.5	55.6 ± 3.3	63.7 ± 1.6	102.7 ± 1.6	79.1 ± 1.9	12.9 ± 1.2	85.1 ± 0.6
1.0	84.8 ± 0.8	72.7 ± 2.9	97.2 ± 0.6	82.2 ± 1.4	8.8 ± 0.4	84.1 ± 0.2
2.5	81.8 ± 2.8	86.5 ± 3.7	100.5 ± 3.5	90.2 ± 1.3	11.7 ± 0.6	84.3 ± 0.1
p値	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$
[Mg=16.0mM]						
0.1	0	2.8 ± 0.1	0	0	245.8 ± 4.6	88.8 ± 0.1
0.3	0	4.3 ± 0.4	0	0	140.9 ± 6.0	88.4 ± 0.3
0.5	41.1 ± 3.1	80.1 ± 4.1	98.6 ± 2.2	74.9 ± 2.5	22.8 ± 1.4	85.4 ± 0.2
1.0	88.7 ± 1.1	82.9 ± 3.3	100.3 ± 2.9	90.3 ± 1.2	7.4 ± 0.5	84.0 ± 0.1
2.5	74.9 ± 1.2	70.1 ± 4.3	101.8 ± 1.9	82.8 ± 1.9	14.4 ± 1.2	83.8 ± 0.2
p値	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$

結果は, すべて平均値±標準誤差 (mean±S. E. M.) で表した.
P値は分散分析法で得た.

高い% AoFを示し、全群の中で最も高い% AoFを示したのはMg 16.0 mM, Ca 1.0 mMの群で $88.7 \pm 1.1\%$ であったが、この% AoFはMg濃度によって有意差は認めなかった。% AoFが0の群は、いずれも心筋が白く変色し、大量のCKが逸脱しCa paradoxと考えられた。Mg 1.2, 8.0 mM群ではCa 0.1 mM以下でのみCa paradoxが認められたが、Mg 16.0 mM群ではCa 0.3 mMでも認められた。また、Caが0.5 mM以下の時Mg濃度の増加により% AoFは低下する傾向にあった。

3. 冠流量回復率 (%CoF)

図4にCWCP中Ca, Mg濃度と%CoFとの関係を示す。%AoFとほぼ同様の傾向がみられ、いずれのMg濃度でもCa 1.0 mMの時最も高い値を示したが、各Mg群間で有意な差を認めなかった。

4. CK流出量

CK流出量は% AoFが示すベル型dose-response curveと逆相関を呈する傾向があった。Ca paradoxがみられたCa 0.1 mMの3群とMg 16.0, Ca 0.3 mM群では100 IU/15min/g dry weight以上と各Mg群で有意に高い逸脱がみられた(図5: $p < 0.05$)。逆に% AoFが最もよかったCa 1.0 mMの時、各Mg群で最もCK逸脱が少なかったが有意差はなかった(図5)。

5. 組織水分含有率

水分含有率についてみると図6に示す如くそれぞれのMg濃度においてCa paradoxを来たした群で有意に高い値を示した($p < 0.05$)。また、各Mg群でCa 1.0 mMの時低くなる傾向があった。

6. 冠血管コンプライアンス (標準化CF)

図7はCWCP灌流による標準化CFの経時的変化を示すが、いずれの群でも灌流時間が長くなるに従い、標準化CFは低下していた。灌流開始5分後ではMg濃度の増加に伴い、いずれのCa濃度でもCFが増加する傾向があった。また、灌流開始180分後において標準化CFが最も高値を示したのはMg 16.0 mM, Ca 1.0 mM群で、 42.9 ± 3.8 (ml/min·g dry wt)であった。

考 察

開心術中の心筋保護としてpharmacological cardioplegiaは心臓手術に欠かせない手段として広く臨床応用されている。教室では摘出ラット心を用いて、虚血再灌流障害に関して、心停止液及

び再灌流液中のイオン濃度なかでも心筋障害の原因とされるCa overloadと密接に係わるCa, Mg濃度につき研究を重ねてきた¹⁾¹⁴⁾²¹⁾。しかし、心筋を虚血としない心筋保護法(血液加高K持続冠灌流液による心筋保護法)が注目されるにいたり、この方法は虚血再灌流障害のない優れた心停止法であると考えられるため、そのイオン組成についての検討はほとんどなされていない。かつてEngelman⁷⁾は心筋保護液の注入方法による心筋保護効果の検討を行ない反復投与群の方が持続灌流群よりも心機能回復が良好であったと報告した。これに反し、Salerno¹⁷⁾はFremes液(血液加高K高Mg低Ca心筋保護液)を臨床的に持続冠灌流し心停止を得ることにより、優れた心筋保護効果をもたらしたと報告している。このように、持続冠灌流法と反復投与法のどちらが優れているかは未だ明らかとなっていないのが現状である。著者はこのような諸家の報告の差異は虚血心停止液におけるイオン組成の検討が充分なされているにもかかわらず、持続冠灌流心停止液のイオン組成についての検討が充分になされていないためと考え、ラット摘出心を用いて常温下高K持続心筋保護液のイオン組成、なかでもCa, Mg濃度と心筋保護効果につき検討した。

実験に使用した心筋保護液は血液を加えない晶質液(高K modified KHB液)である。しかし、現在多くの施設で実際に臨床応用されている持続心停止液は血液を基本としたものである¹⁵⁾¹⁷⁾²⁰⁾。そして血液加持持続冠灌流心停止液の最大の利点は酸素運搬能が最も優れていることであるとされている³⁾⁸⁾⁹⁾。Chitwood⁵⁾の研究では心筋酸素消費量は37°C empty beating heartで 5.18 ± 0.55 ml O₂/min/100g LVと報告している。さらにBaunwald²⁾やChalloner⁴⁾によれば、この心筋細胞の酸素需要の約80~85%が心筋の機械的収縮-弛緩に利用されるという。つまり常温下で心停止が行なわれた場合の酸素消費量は心筋の基礎的代謝分、すなわち前述したChitwoodらの値の15~20%ということになり、かなり低値といえる。一方、Digerness⁶⁾の報告によると心停止液に使用した酸素加晶質液の酸素供給能は $4.00 \sim 4.06$ ml O₂/mlであり、これは先に述べた常温心停止下の酸素消費量を十分に供給し得る値であると考えられる。よって本実験で晶質液を使用したことは酸素供給能の面においては問題はないと思われる。し

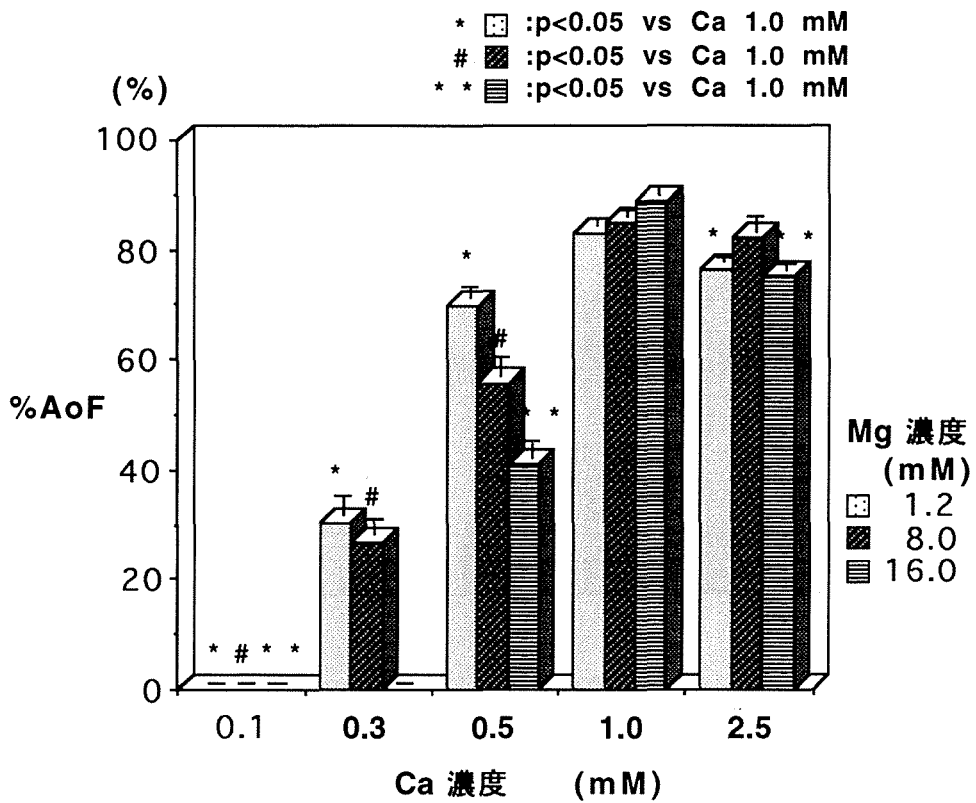


図3. CWCP中Ca, Mg濃度と大動脈流量回復率 (%AoF)

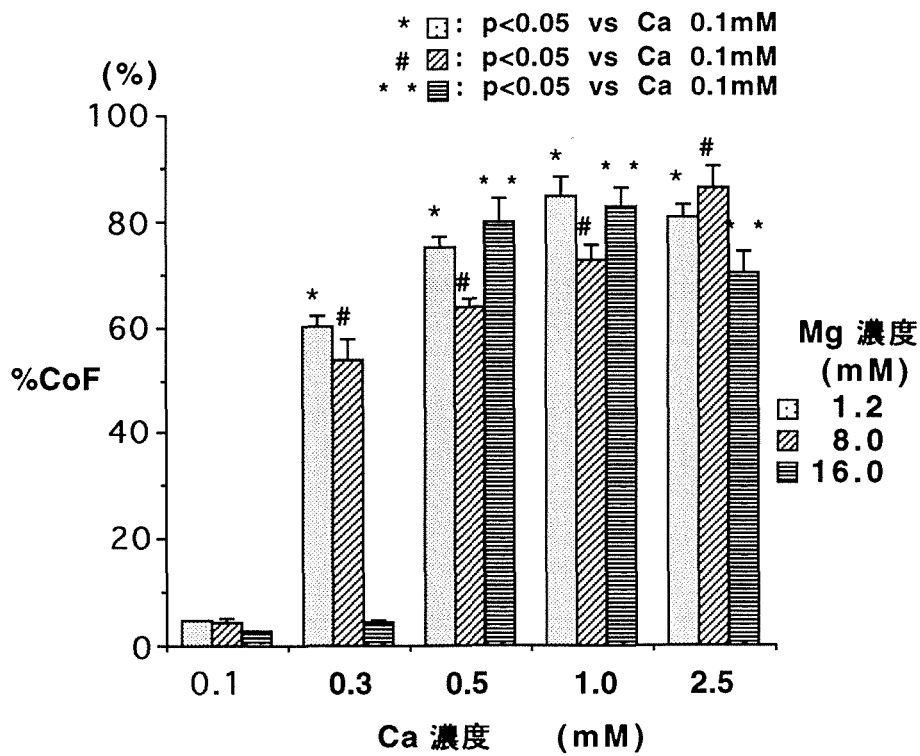


図4. CWCP中Ca, Mg濃度と冠流量回復率 (%CoF)

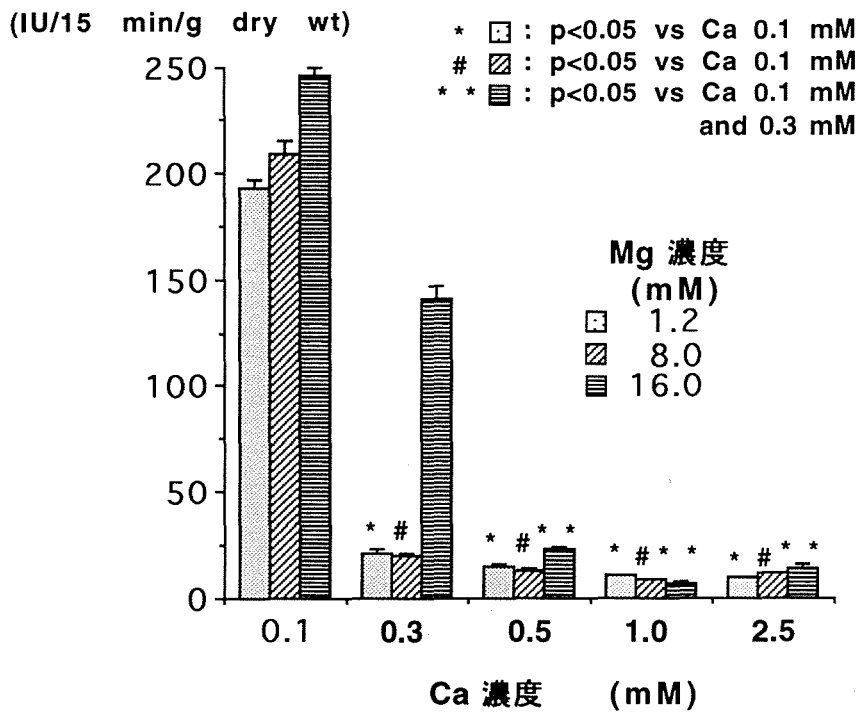


図5. CWCP中Ca, Mg濃度とcreatine Kinase(CK)流出量

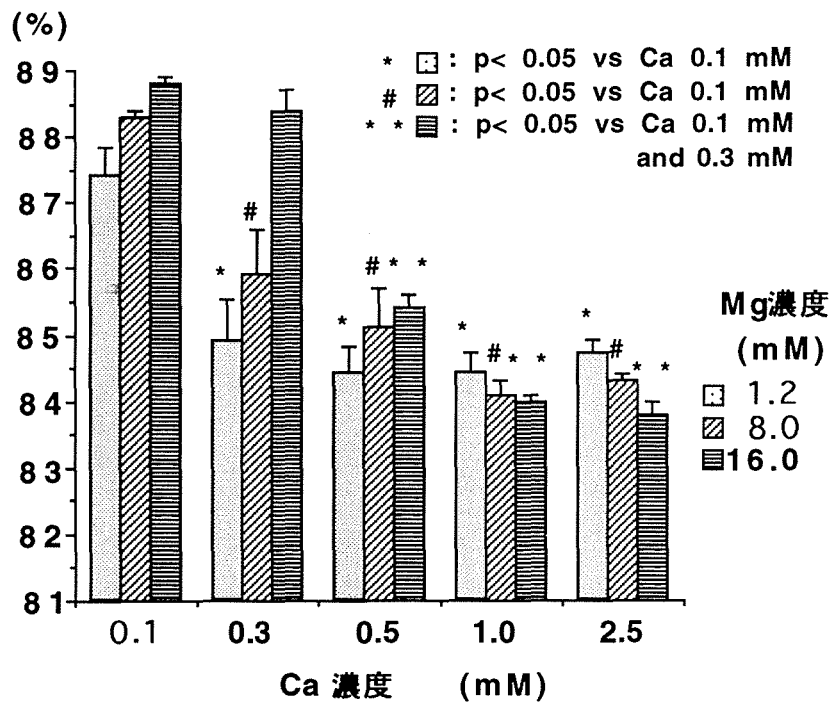


図6. CWCP中Ca, Mg濃度と水分含有率

かし実際は晶質液を持続的に灌流することによる障害が指摘されている¹⁸⁾²³⁾。つまりWengら²³⁾の報告にあるように膠質浸透圧が低いほど心筋浮腫が起こり易く、心筋コンプライアンスが落ちるといふ。著者も予備実験にてKHB液による灌流を行ない、240分のempty beatingを続けると心拍出量は初期の値の約80%まで低下していることを確認している。よって本実験では晶質液持続冠灌流がもつ心筋障害をふまえて、その安全限界を240分と考え持続冠灌流による心停止時間を180分とし、心停止前後の灌流時間を含めて240分以内とし本実験を行なった。

著者の行なった実験ではCWCP中各Mg濃度群において、心機能回復率はCa濃度にはほぼ用量依存性に変化し、ベル型のdose-response curveが得られた(図3)。またピーク値を呈する% AoFとその前後の値にはMg 8.0 mM群を除いて有意に差があり、CWCPにおいて至適Ca濃度の存在が示唆された。これは本実験で心筋障害の指標としたCK流出量および細胞浮腫の指標である組織水分含有率が心機能回復と逆相関する傾向があったことによって裏付けられる(図5, 6)。しかしCa 1.0 mMの時ピーク値を呈する% AoFはMg濃度には影響されなかった。

一般にMgは細胞のエネルギー代謝の維持に必須であり²⁴⁾、その生理的特徴はCaとの拮抗作用にあるとされている¹²⁾。事実、Shineら¹⁹⁾は心筋においてMgのnegative inotropic effectを細胞外Ca濃度を高くすることにより減ずると報告し、Takemotoら²¹⁾も虚血心筋において、心筋保護液中の至適Ca濃度はMg濃度に影響を受け、Mg濃度が高いほど至適Ca濃度が高くなり、Mg濃度が低くなれば至適Ca濃度も低くなるとし、この機序についての考察でMg-Ca拮抗作用をあげている。しかし、著者の実験においてはこの虚血心筋における報告と異なり、前述したようにCWCP中のMg濃度はCaの至適濃度に影響しなかった。これはTourakiら²²⁾の報告にあるように、Mgはslow channel blockerとしては2価の陽イオンの中で最もその拮抗作用が弱いこと、虚血心筋と異なり細胞膜の構造が保たれchannelの機能が保たれていること、およびK濃度20 mMではslow channelが閉じていること¹⁶⁾の理由により虚血心筋における停止液中のCa、Mg濃度が心機能回復に及ぼす影響、すなわち至適Ca濃度がMg濃度に

規定されるという関係は成り立たなかったためと考える。

一方、本実験ではMg濃度が高いほど、Ca paradoxが起こる危険性が高かった。Ca paradoxは1966年にZimmermanら²⁵⁾により初めて報告され、無Ca液灌流後にCa含有液を灌流する時に生じる不可逆的拘縮現象である。Frankら¹⁰⁾は灌流液中のCa濃度が50 μ M以下の時、paradox現象が生じると報告している。しかしこの現象は灌流液中のpH、温度、灌流量、灌流時間、他のイオン濃度など様々な因子により左右される¹³⁾。特に灌流時間が長くなれば言い替えば灌流総量が増加すれば、たとえCa濃度が0 mMでなくてもこの現象はみられるという¹³⁾。本実験においてみられたようにCWCP中のCa濃度が低いレベルでMg濃度が高いほどCa paradoxの生ずる危険性が高くなる機序を考察すると、Mgがもつ作用つまり冠血管抵抗増大抑制作用のため、Mg添加によりCWCPの総冠灌流量が増加し、低Mgの時には起こらなかったCa濃度でもCa paradoxが生じたと考えられる。実際、本実験においては図7に示すごとく、Ca濃度に関係なくMg濃度が高いほどCWCP灌流開始5分後の標準化CFが高値を示したことで裏付けられると考えられる。

現在臨床応用されているFremes液をはじめとする血液加CWCP(以下CWBCP)には虚血心筋保護液と同様にCaキレート剤及びMgが添加されており、今回の著者の研究結果からは現行のCWBCPを常温下で使用する場合は危険であると思われる。現在、当科においても臨床でFremes液を持続灌流することにより心停止を得ているが、著者が臨床例において測定したCa濃度は個々の症例により違いはあるもののほとんどの症例が0.7 mM以下であった。臨床例でCa paradoxが起こるかどうかは議論を要するところではあるが、本実験より低Ca CWCPの長期灌流は心機能回復を悪化させると考えられる。常温下では細胞外Caの減少は細胞膜の脂質の二重層の生理的性質に影響を与え、Caの膜透過性が亢進し、その結果Ca paradox現象がおこる。逆に細胞外Caが高すぎても、本実験でみられたように心機能回復は悪くなる。よってCWCPにおいてはCaの膜イオン濃度勾配をほぼ正常に維持していくことが肝要であると考えられる。

以上CWCP中のCa、Mg濃度と心筋保護効果と

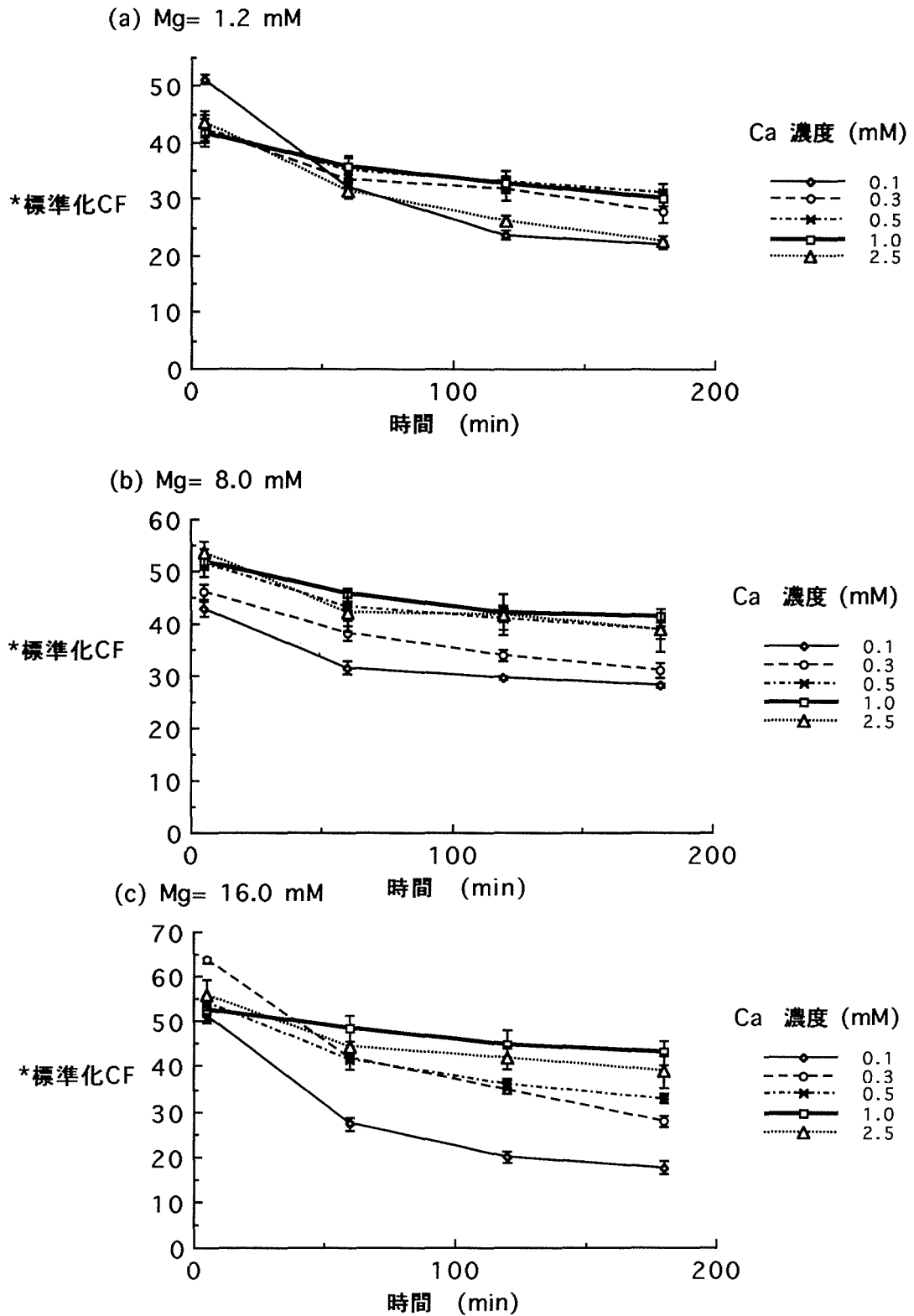


図7. CWCP灌流による冠血管コンプライアンス (標準化CF)の経時的変化

*標準化CF: CWCP中冠灌流量 (ml/min)/乾燥重量 (g dry wt)

の関係について考察したが、心筋保護の目標はより速く心停止を惹起し、Ca overloadを防止し、高エネルギー磷酸化合物を保存し、停止後の心機能を良好に保つことにある。よって今後は他のイオンについても詳細に検討し、より理想的でかつ安全な持続灌流心筋保護液を作成する必要があると思われる。

結 語

ラット摘出心灌流法 (working rat heart model) を用いて、常温下高K心筋保護液 (CWCP) 中のイオン組成、特にCa, Mgイオン濃度が心機能回復に及ぼす影響を検討し、次の結論を得た。

1. CWCPによる180分間停止心においては保護液中のCa濃度により明らかに心筋保護効果に差がみられた。
2. CWCPにおいては低Ca濃度ではCa paradoxを来す危険性があり、Mgの増加に伴いその危険性が増すと考えられ、現在、多施設で臨床に使用されている低Ca高Mg CWCPは危険であると考えられた。
3. 虚血心停止法と異なり、CWCPではMg濃度の変化によらず、Ca 1.0 mMの時各群で最も高い回復率を示した。

稿を終えるにあたり、懇切なる御指導と御校閲賜った恩師森透教授に深甚なる謝意を捧げます。また直接御指導頂いた黒田弘明講師、濱崎尚文博士ならびに竹本直明博士はじめ教職員各位に深く感謝致します。

本論文の要旨は第24回日本心臓血管外科学会 (名古屋, 1994年) において発表した。

文 献

- 1) 芦田泰之 (1990). 虚血後心機能に及ぼす再灌流液中カルシウム・マグネシウム濃度相互依存性に関する研究. 米子医学雑誌 41, 23-33.
- 2) Baunwald, E. (1969). The determinants of myocardial oxygen consumption. *Physiologist* 12, 65-93.
- 3) Bing, O. H. L., LaRaia, P. J., Franklin, A., Stoughton, J. and Weintraub, R. M. (1984). Mechanism of myocardial protection during blood-potassium cardioplegia. A comparison of crystalloid red cell and methemoglobin solutions. *Circulation* 70 (Suppl 1), 84-90.
- 4) Challoner, D. R. (1968). Respiration in myocardium. *Nature* 217, 78-79.
- 5) Chitwood, W. R., Sink, J. D., Hill, R. C., Wechsler, A. S. and Sabiston, D. C. (1979). The effects of hypothermia on myocardial oxygen consumption and transmural coronary blood flow in the potassium arrested heart. *Ann Surg* 190, 106-116.
- 6) Digerness, S. B., Vanini, V. and Wideman, F. E. (1981). In vitro comparison of oxygen availability from asanguinous and sanguinous cardioplegic media. *Circulation* 64 (Suppl 2), 80-83.
- 7) Engelman, R. M., Auvil, J., O'Donoghue, M. J. and Levitsky, S. (1978). The significance of multidose cardioplegia and hypothermia in myocardial preservation during ischemic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 75, 555-563.
- 8) Follette, D. M., Mulder, D. G., Maloney, J. V. and Buckberg, G. D. (1978). Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. Experimental and clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 76, 604-619.
- 9) Follette, D. M., Steed, D. L., Foglia, R., Fey, K. and Buckberg, G. D. (1978). Advantages of intermittent blood cardioplegia over intermittent ischemia during prolonged hypothermic aortic clamping. *Circulation* 58 (Suppl 1), 200-209.
- 10) Frank, J. S., Langer, G. A., Nudd, L. M. and Seraydarian, K. (1977). The myocardial cell surface, its histochemistry, and the effect of sialic acid and calcium removal on its structure and cellular ionic exchange. *Circ Res* 41, 702-714.
- 11) Gundry, S. R., Wang, N., Bannon, D., Vigessaa, R. E., Eke, C., Pain, S. and

- Bailey, L. L. (1993). Retrograde continuous warm blood cardioplegia: Maintenance of myocardial homeostasis in humans. *Ann Thorac Surg* 55, 358-363.
- 12) Hearse, D. J., Braimbridge, M. V., and Jynge, P. (1981). Protection of the ischemic myocardium: Cardioplegia. pp. 198-231. Raven press, New York.
- 13) Jynge, P. (1983). Caecium-free cardioplegia-*contra*. *Eur Heart J* 4 (suppl H), 161-168.
- 14) Kuroda, H., Ishiguro, S. and Mori, T. (1986). Optimal calcium concentration in the initial reperfusate for postischemic myocardial performance (Calcium concentration during reperfusion). *J Mol Cell Cardiol* 18, 625-633.
- 15) Lichtenstein, S. V., Ashe, K. A., Dalate, H. E. L., Cusimano, R. J., Panos, A. and Slutsky, A. S. (1991). Warm heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101, 269-274.
- 16) Reuter, H. (1979). Properties of two inward membrane currents in the heart. *Ann Rev Physiol* 41, 413-418.
- 17) Salerno, T. A., Houck, J. P. and Barrozo, C. A. M. (1991). Retrograde continuous warm blood cardioplegia: A new concept in myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 51, 245-247.
- 18) Segel, L. D. and Rendig, S. V. (1982). Isolated working rat heart perfusion with perfluorochemical emulsion Fluosol-43. *Am J Physiol* 242, 485-489.
- 19) Shine, K. I. and Douglas, A. M. (1974). Magnesium effects on ionic exchange and mechanical function in rat ventricle. *Am J Physiol* 227, 317-324.
- 20) 平 明, 川島淳宏 (1987). 血液cardioplegia. *臨床水電解質* (No.1), 23-27.
- 21) Takemoto, N., Kuroda, H. and Mori, T. (1992). The reciprocal protective effects of magnesium and calcium in hyperkalemic cardioplegic solutions on ischemic myocardium. *Basic Res Cardiol* 87, 559-569.
- 22) Touraki, M. and Beis, I. (1991). Protective effects of magnesium, cobalt, nickel, and barium against a calcium paradox in the isolated frog heart. *J Exp Zool* 259, 287-293.
- 23) Weng, Z. G., Nicolosi, A. C. and Detwiler, P. W. (1992). Effects of crystalloid, blood, and University of Wisconsin perfusates on weight, water content, and left ventricular compliance in an edema-prone, isolated porcine heart model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103, 504-513.
- 24) White, R. E. and Hartzell, H. C. (1989). Magnesium ions in cardiac function: Regulator of ion channels and second messengers. *Biochem Pharmacol* 38, 859-867.
- 25) Zimmerman, A. N. E. and Hulsmann, W. C. (1966). Paradoxical influence of calcium ions on the permeability of the cell membranes of the isolated rat heart. *Nature* 211, 646-647.