細胞レベルからみた外科的心筋保護法の現況と次世代への展望

丸 山 雄 二 David J Chambers* 別 所 竜 蔵 藤 井 正 大
仁 科 大 新 田 隆 落 雅 美

高カリウムを用いた脱分極型心筋保護液は確立された心筋保護法である。しかしながら、高カリウム自体が虚血中に細胞内カルシウム負荷をもたらし心筋障害をきたすという問題があることも知られており、今後より優れた心筋保護法の開発が期待されている。高カリウムを用いない非脱分極型心筋保護液について、(1)急速な心停止、(2)心筋保護効果、(3)可逆性、(4)毒性という観点から、おのこの心筋保護液の特徴を検討したが、いずれもまだ確立したものとはいえない。そのなかでも、高マグネシウム心筋保護液、エスモロール心筋保護液は、高カリウム心筋保護液を凌駕する心筋保護効果をもち、可逆性、毒性という点でも問題がなく、今後さらなる臨床応用が期待される。また内因性心筋保護効果を誘導する手段として、“ischemic preconditioning”と“ischemic postconditioning”という概念が注目されている。しかしながら、心臓手術におけるこれらの付加的心筋保護効果は確立されておらず、いずれも複数回の大動脈遮断による脳塞栓症というリスクを伴うため、すべての心臓手術に適用するには難しいかもしれない。一方、虚血前または再灌流時に薬剤を使用する“pharmacological preconditioning”と“pharmacological postconditioning”は、複数回の大動脈遮断を必要としない簡便な方法であり、今後心臓手術への適用が期待される。日心外会誌 43 巻 5 号 : 239-253 (2014)

キーワード：心筋保護；マグネシウム；エスモロール；ischemic preconditioning；ischemic postconditioning

Current Status and Future Perspectives of Cardioplegic Protection in Cardiac Surgery, Highlighting the Mechanisms of Targeted Cellular Components

Yuji Maruyama, David J Chambers*, Ryuzo Bessho, Masahiro Fujii, Dai Nishina, Takashi Nitta and Masami Ochi (Department of Cardiovascular Surgery, Nippon Medical School, Tokyo, Japan, and Cardiac Surgical Research/Cardiothoracic Surgery, The Rayne Institute (King's College London), Guy's and St Thomas' Hospital NHS Foundation Trust, St Thomas' Hospital*, London, UK)

“Depolarized arrest”, induced by hyperkalemic (moderately increased extracellular potassium) cardioplegia is the gold standard to achieve elective temporary cardiac arrest in cardiac surgery. Hyperkalemic cardioplegic solutions provide good myocardial protection, which is relatively safe, and easily and rapidly reversible. However, this technique has detrimental effects associated with ionic imbalance involving sodium and calcium overload of the cardiac cell induced by depolarization of the cell membrane. Hence, the development of an improved cardioplegic solution that enhances myocardial protection is anticipated as an alternative to hyperkalemic cardioplegia. In this review, we assess the suitability and clinical potential of cardioplegic agents to induce “non-depolarized arrest” from the viewpoint of rapid cardiac arrest, myocardial protection, reversibility, and toxicity. “Magnesium cardioplegia” and “esmolol cardioplegia” have been shown to exert superior protection with comparable safety profiles to that of hyperkalemic cardioplegia. These alternative techniques require further examination and investigation to challenge the traditional view that hyperkalemic arrest is best. Endogenous cardioprotective strategies, termed “ischemic preconditioning” and “ischemic postconditioning”, may have a role in cardiac surgery to provide additional protection. The elective nature of cardiac surgery, with the known onset of ischemia and reperfusion, lends it to the potential of these strategies. However, the benefit of preconditioning and postconditioning during cardiac surgery is controversial, particularly in the context of cardioplegia. The clinical application of these strategies is unlikely to become routine during cardiac surgery because of the necessity for repeated aortic

2013 年 8 月 22 日受付, 2014 年 4 月 16 日採用
Corresponding author: Yuji Maruyama
Department of Cardiovascular Surgery, Nippon Medical School,
Tokyo, Japan
E-mail: maruyamayuji@nms.ac.jp
日本医科大学心臓血管外科
〒 113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5

* Cardiac Surgical Research/Cardiothoracic Surgery, The Rayne Institute (King's College London), Guy's and St Thomas' Hospital NHS Foundation Trust, St Thomas' Hospital, London, UK

本研究において一切の利益相反や研究資金の提供はない。
None of the authors of this manuscript has any financial or personal relationship with other people or organizations that could inappropriately influence their work.

crossclamping with consequent potential for embolic events, but offers considerable potential especially if “pharmacological” preconditioning and postconditioning could be established. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 43: 239-253 (2014)

Keywords : cardioplegia ; magnesium ; esmolol ; ischemic preconditioning ; ischemic postconditioning

はじめに

心臓手術においてもっとも重要なことは心停止により無血静止野を獲得することであるが、同時に心停止は可逆的でなくてはならない。しかしながら、一定の虚血時間をこえれば不可逆的心筋障害が発生する。この心筋障害の発生を遅らせるため、つまり心臓手術において必要十分な虚血時間を獲得するために、心筋保護液 “cardioplegia” の開発は始まった。

1952 年, Lewis らにより初めての開心術が施行された¹⁾。単純遮断して心臓を全虚血にする、つまり冠灌流を遮断することにより心停止は誘導されるが、単純遮断を用いた循環停止下における脳の虚血耐用時間は非常に短い。これは 5 歳女児に対する心房中隔欠損閉鎖術で、全身冷却を併用した単純遮断下に行われたが、遮断時間はわずか 5.5 分であった。そして 1953 年, Gibbon らにより初めて人工心肺を使用した心臓手術が行われた²⁾。人工心肺の使用は、全身臓器（特に脳）を灌流することにより、一定時間の心停止を可能とした。しかしながら、心停止の間、心臓が虚血状態であることに変わりはなく、不可逆的心筋障害が発生することも多く手術死亡率は高率であった。1955 年, Melrose らは高濃度 (77 mM) のクエン酸カリウムを冠動脈に注入することによる化学的心停止法（後に “cardioplegia” と呼ばれる）を報告した³⁾。1950 年代後半には、このクエン酸カリウムによる化学的心停止法の有用性を支持する報告がなされた⁴⁻⁶⁾。しかしながら、クエン酸カリウムの使用が局所的心筋壊死の発生と関連があることが検死解剖により報告され^{7,8)}、これにより、クエン酸カリウムによる化学的心停止法は約 20 年間使用されることはなかった。

1960 年代には, Shumway らが心嚢内を氷で満たすことにより心臓を 4℃ まで冷却する局所心冷却法を開発し、最大 150 分までの心停止を可能にしたと報告した⁹⁾。残念ながら、この方法の再現性は認められず、60 分の心停止ですら難しいと結論されたが、局所心冷却法の有用性は現在では広く認識されている。一方, Cooley らは常温大動脈遮断法による良好な手術成績を報告した¹⁰⁾。彼らの手術における平均大動脈遮断時間は 38 分と驚異的に短く、他の多くの外科医には不可能なスピードであった。また Cooley らは、良好な手術成績を報告するとともに、“stone

heart” という興味深い報告もしている¹¹⁾。これは常温虚血の後に発生する不可逆性的心筋拘縮のことであり、虚血中の ATP 枯渇が拘縮の重要な役割を果たしていると考えられている¹²⁾。常温虚血における “stone heart” という概念が世界的に知られるようになったため、常温大動脈遮断法が利用されたのは心臓手術の歴史の中で短い期間であった。

1960 年代になると、持続冠灌流と電氣的誘発心室細動を併用することにより、心拍を停止させ静止野を獲得することを可能とした。しかしながら、1970 年代になると Buckberg らが、電氣的誘発心室細動は心内膜下梗塞を発生させることを報告し¹³⁾、持続冠灌流を併用した電氣的誘発心室細動は使用されなくなった。この欠点を補うために、電氣的誘発心室細動の間、局所心冷却や中等度低体温を併用した方法も使用された¹⁴⁾。しかしながら、外科医の立場から見ると持続冠灌流は術野の障害となり、また心室細動下においても心筋の緊張が残っていて手術の操作や術野の展開を妨げることになる。これらの制約により、電氣的誘発心室細動下持続冠灌流法は使用されなくなった。

脱分極型心停止：高カリウム心筋保護液

1970 年代になり、英国 St. Thomas' Hospital の Hearse らが “高カリウム心筋保護液” の研究を始めた。彼らは、以下の 3 つの原則に基づいて心筋保護液の開発を行った¹⁵⁾。(1) 急速に化学的心停止を誘導することによりエネルギー消費を抑制し無血静止野を獲得する、(2) 低温により虚血中の代謝速度を抑制する、(3) 虚血による心筋障害を抑制する薬剤を添加する。彼らの系統的な研究により、1975 年には “St. Thomas' Hospital 心筋保護液 No. 1” (Table 1) が開発された。彼らは、臨床においても高カリウム心筋保護液が迅速な心停止を誘導し、局所心冷却法との併用により優れた心筋保護効果をもたらすことを報告した¹⁶⁾。そして、1981 年には緩衝液を含めて pH 調整をし、ナトリウムとカルシウムを減らすことにより、“St. Thomas' Hospital 心筋保護液 No. 2” を開発した (Table 1)¹⁷⁾。これは “Plegisol®” として商品化され、世界中で広く使用されることとなり、約 30 年経過した現在においても最も多く使用されている。

高カリウム心筋保護液は、急速に心停止を誘導する。そのメカニズムは、細胞外液中のカリウム濃度が上昇し静止

Table 1 Comparative composition of St. Thomas' Hospital cardioplegia No. 1 and No. 2 and Bretschneider solution

	STH No. 1 *	STH No. 2 *	Bretschneider solution
NaCl	144	110	12
KCl	20	16	10
MgCl ₂	16	16	2
CaCl ₂	2.2	1.2	—
NaHO ₃	—	10	—
Procaine hydrochloride	1	—	7.4
Mannitol	—	—	239
pH	5.5-7.0	7.8	5.5-7.0
Osmolarity (mOsm/kg H ₂ O)	300-320	324	320

* STH, St. Thomas' Hospital cardioplegia. All units in mmol/L unless specified.

Table 2 Characteristics of potential pharmacological arrest agents for cardioplegia

	Rapid arrest	Myocardial protection	Reversibility	Toxicity
STH2	○	○	○	○
B-S	○	○	○	○
CCB-CP	○	△	×	?
Mg-CP	○	◎	○	○
Es-CP	○	◎	○	○
NCB-CP	△	○	○	×
KCO-CP	△	○	△	?

STH2, St. Thomas' Hospital cardioplegia No. 2; B-S, Bretschneider solution; CCB-CP, Ca-channel blocker cardioplegia; Mg-CP, Magnesium cardioplegia; Es-CP, Esmolol cardioplegia; NCB-CP, Na-channel blocker cardioplegia; KCO-CP, K-channel opener cardioplegia.

膜電位が急速に脱分極することによる¹⁸⁾。一般的に使用されている心筋保護液のカリウム濃度は10~30 mMであるが、高カリウム心筋保護液が注入されることにより、静止膜電位は“−85 mV”から“−65~−40 mV”に変化する¹⁹⁾。静止膜電位が“−65 mV”になると（カリウム濃度：10 mM）、fast Na-channel が不活性化されることにより活動電位のスパイクが阻害され、拡張期心停止を誘導する。さらに静止膜電位が“−40 mV”をこえると（カリウム濃度：30 mM）、L-type Ca-channel が活性化され、細胞内カルシウム負荷をもたらすことにより障害をもたらす。このように、高カリウム心筋保護液における有効なカリウム濃度は“10~30 mM”と比較的狭い。このようにしてSt. Thomas' Hospital 心筋保護液 No. 2における至適カリウム濃度は16 mMと決定された²⁰⁾。しかしながら、これらの電位においても“Na window current”により細胞内ナトリウム負荷をもたらす²¹⁾、これによりNa/Ca exchangerを経由して虚血中の細胞内カルシウム負荷が誘導され、心筋拘縮を引き起こす²²⁾。このように、高カリウムによる脱分極型心筋保護液は心筋障害をもたらす可能性があることを認識されているが、現在においても全世界で広く使用

されている^{23,24)}。これは高カリウム心筋保護液が速やかに心停止を誘導すること、毒性がなく使用しやすいこと、コスト面においてもすぐれていることなどによるが、心臓外科医が変化を好まないことも原因のひとつかもしれない（Table 2）。

非脱分極型心筋保護液

高カリウムによる脱分極型心停止における心筋障害が認識され、まったく異なるコンセプトにより心停止を誘導する“非脱分極型心筋保護液”が開発された。適切な心筋保護液の条件として、以下の4つの条件を満たさなければならない（Table 2）。

- （1）心停止：迅速かつ適切な手術操作のために急速弛緩性心停止を誘導する。
- （2）心筋保護効果：虚血再灌流にわたる不可逆性心筋障害を軽減する。
- （3）可逆性：人工心肺を早期離脱するために、再灌流後の可逆性心筋障害（スタニング）を軽減し、迅速に心機能を回復させる。
- （4）毒性：心停止を誘導するための薬剤が、他臓器に

対して毒性がない。

非脱分極型心筋保護液は、心停止を誘導するメカニズムからいくつかに分類されるが、おのおのの特徴について検討する。

1. 細胞内カルシウム流入の抑制

1-1. 低カルシウム

細胞外液中の低カルシウムにより心停止が誘導されることは、1883 年 Ringer により報告されている²⁵⁾。カルシウムを含まない（または低カルシウムの）細胞外液に灌流されることにより、L-type Ca-channel を介したカルシウムの細胞内流入が阻害される。さらに、これにより筋小胞体からのカルシウムの流出が阻害され、筋原線維の活性化を抑制することにより心停止を誘導する²⁶⁾。これらのコンセプトにより、カルシウムを含まない心筋保護液が開発された。このタイプの心筋保護液の欠点として“calcium paradox”が知られている²⁷⁾。これは、無カルシウム灌流の後にカルシウムを含む溶液で灌流した際に発生する重篤な心筋細胞障害のことで、虚血中のナトリウム蓄積と再灌流時の Na/Ca exchanger を介したカルシウム過剰流入による。この“calcium paradox”は、低ナトリウム、高マグネシウム、低温で解消されることが知られている²⁰⁾。

カルシウムを含まない心筋保護液の代表的なものとして“Bretschneider solution”があり、その組成はおもに無カルシウムと低ナトリウム（12 mM）に基づき高濃度のプロカインを含み（Table 1）、低温で使用する²⁸⁾。1970 年代から使用され良好な成績が報告されており、現在でも臨床において使用されているが、ドイツ以外ではあまり使用されていない。Bretschneider solution における“calcium paradox”の懸念はあるが、臨床においてその報告は少なく、全世界で使用されなかったのは、おもにこの方法が英語で著述されなかったことにあると考えられている。Jynge らは、ラット摘出心を用いた実験において、St. Thomas' Hospital 心筋保護液が常温、低温いずれにおいても良好な心筋保護効果を示したのに比して、Bretschneider solution は低温においては有効であったが、常温において心筋保護効果が不十分であったと報告している²⁹⁾。

Bretschneider solution は、臨床において可逆性、毒性という点で問題のないことは証明されているが、St. Thomas' Hospital 心筋保護液を凌駕する心筋保護効果は認められず、ドイツ以外ではあまり使用されていない（Table 2）^{23, 24)}。

1-2. カルシウム拮抗薬

カルシウム拮抗薬は L-type Ca-channel を介した心筋細胞内のカルシウム流入を制限し、心機能を抑制する。また高濃度において、筋小胞体からのカルシウムの流出を抑制することにより、心停止を誘導する³⁰⁾。ジルチアゼム、ベ

ラパミルなどのカルシウム拮抗薬が心筋保護薬剤として使用され、高カリウム心筋保護液と同等の心機能の回復を認めた^{31, 32)}。しかしながら、心機能の回復に時間を要するという致命的な欠点があったため、単独で 사용되는ことはなかった。

虚血再灌流時の心筋細胞内のカルシウム負荷が心筋障害の重要な因子であるので、これを抑制するために、カルシウム拮抗薬は高カリウム心筋保護液の添加物として使用された。常温虚血下では、カルシウム拮抗薬は付加的な心筋保護効果を示したが、低温虚血においては心筋保護効果を認めなかった³³⁾。臨床においても、カルシウム拮抗薬は高カリウム心筋保護液の添加物として使用されたが、付加的な心筋保護効果は認められなかった³⁴⁻³⁶⁾。

カルシウム拮抗薬は、高濃度で使用した場合、心機能の回復に時間を要するため可逆性という点で問題がある。また常温虚血という一定の条件下で高カリウム心筋保護液の付加的な心筋保護効果を示すことが示唆されたが、臨床において付加的な心筋保護効果は明らかでなく、高カリウム心筋保護液の添加物として限られた施設で使用されているのみである（Table 2）^{23, 24)}。

1-3. 高マグネシウム

マグネシウムは“natural Ca-channel blocker”であり³⁷⁾、高濃度で使用するにより拡張期心停止を誘導することが知られている。しかしながら、高マグネシウム心筋保護液に関する系統的な研究の報告はなく、至適マグネシウム濃度は明らかでない。“Kirsch solution”が臨床において使用された唯一の高マグネシウム心筋保護液であるが、これは非常に高濃度のアスパラギン酸マグネシウム（160 mM）に 11 mM のプロカインを併用し、カルシウムとナトリウムを含有せず、低温で使用された³⁸⁾。“Bretschneider solution”と同様に“calcium paradox”を誘導する懸念はあるがその報告は少ない。Kirsch solution の良好な臨床成績が報告されたが³⁸⁾、この心筋保護効果は低温因子によるものとされ、さらに Kirsch solution の心筋保護効果に関する否定的な結果が報告された²⁹⁾。Kirsch solution は 1970 年代にドイツで使用されたが、現在では使用されていない^{23, 24)}。

このようにマグネシウムは心停止を誘導させるものとして使用されることはなく、カルシウム拮抗薬と同様に、付加的な心筋保護効果を獲得するために高カリウム心筋保護液の添加物として使用された。St. Thomas' Hospital の Hearse らは、ラット摘出心を用いて、高カリウム（16 mM）心筋保護液におけるマグネシウムの付加的効果を検討した³⁹⁾。この研究において、マグネシウムの付加的な心筋保護効果の容量反応曲線は二相性であり、16 mM のマグネシウム濃度においてもっとも有効な保護効果を示した。

このようにして、St. Thomas' Hospital 心筋保護液 No. 2 における至適マグネシウム濃度は 16 mM と決定された。また心筋保護液の組成におけるマグネシウム濃度とカルシウム濃度の相互関連の重要性も知られている⁴⁰⁻⁴²⁾。Takemoto らは、高カリウム心筋保護液において、高カルシウムの場合には高マグネシウムが必要であり、低カルシウムの場合には低マグネシウムが必要であることを報告している⁴⁰⁾。また彼らは、低温虚血においてもマグネシウム濃度とカルシウム濃度の関係は同様であることを報告しているが、低温虚血の場合には常温虚血に比べて、一定のマグネシウム濃度に必要なカルシウム濃度は減少するとしている⁴¹⁾。マグネシウムの付加的な心筋保護効果は、カルシウムの細胞内流入を抑制することによって考えられており、また高カリウム心筋保護液における虚血中の心筋細胞拘縮を抑制することが知られている^{43, 44)}。

われわれは、ラット摘出心を用いて、高マグネシウム心筋保護液の系統的研究を行った⁴⁵⁾。高カリウムを使用しない高マグネシウム心筋保護液は、St. Thomas' Hospital 心筋保護液 No. 2 に比較して、虚血中の心筋拘縮の発生を遅らせ、かつその程度を抑制することを明らかにし、これよりマグネシウムの至適濃度を 25 mM と決定した (Fig. 1)。また至適濃度において、高カリウムを用いなくとも、2 分間の心筋保護液注入の間に全例心停止を獲得することが可能であった。単回投与において、30 分以下の短時間常温虚血では高マグネシウム心筋保護液は St. Thomas' Hospital 心筋保護液 No. 2 と比較して有効性を示したが、すでに心筋拘縮の発生が始まる 30 分以上の長時間常温虚血において有効性は認められなかった。しかしながら、60 分間常温虚血において、20 分毎 3 回の反復投与により、St. Thomas' Hospital 心筋保護液 No. 2 の反復投与と比較して驚異的な心機能の回復を示した (Fig. 2)。マグネシウムは、安価で毒性も少なく、再灌流後の心機能の回復も速やかであることを考慮すると、高カリウムによる脱分極型心筋保護液にとってかわりうる心筋保護液といえるかもしれない。しかしながら、低温で使用する場合には前述のように⁴¹⁾、さらに高濃度のマグネシウムが必要になる可能性が高く、低温における至適マグネシウム濃度の研究も必要である。またマグネシウムに対する心筋細胞の感受性は個体種により異なることが知られており、ラットはその感受性が高く、ウサギは低く、ヒトはその中間である⁴⁶⁾。このため、高マグネシウム心筋保護液を臨床に適用する場合には十分な検討が必要であると考えられる。

高カリウム心筋保護液におけるマグネシウムの付加的な心筋保護効果は確立されている。高マグネシウム心筋保護液は、単独で速やかな心停止を誘導し、*in vitro* では高カリウム心筋保護液を凌駕する心筋保護効果が確認された。可

Fig. 1 Contracture development and recovery of function in hearts subjected to 50 min ischemia with single infusion of cardioplegia and 60 min reperfusion

(A) Temporal profiles for ischemic contracture development during 50 min ischemia. (B) Recovery of left ventricular developed pressure (LVDP), expressed as a percentage of pre-ischemic control value at baseline, throughout the 60 min reperfusion duration. Filled circles=STH2; open circles=16-Mg: 16 mmol/l of magnesium; open triangles=25-Mg: 25 mmol/l of magnesium; open squares=35-Mg: 35 mmol/l of magnesium; open diamonds=50-Mg: 50 mmol/l of magnesium. Values are mean $\pm$ standard error of the mean of either 6 hearts in STH2, 25-Mg, and 35-Mg, 7 hearts in 16-Mg, or 8 hearts in 50-Mg. (* $p < 0.05$ for 50-Mg compared with all other groups). Redrawn from Maruyama and Chambers⁴⁵⁾.

逆性に関しては高カリウム心筋保護液と遜色なく、毒性に対する懸念も少ない。臨床における使用、また高マグネシウム心筋保護液を中心とした付加的な心筋保護効果をもたらす薬剤の検討が期待される (Table 2)。

2. 超短時間作用型 β 遮断薬：エスモロール

超短時間作用型 β 遮断薬であるエスモロールは、臨床では一般的に集中治療における頻脈や高血圧の治療に用いられており、不安定狭心症⁴⁷⁾や冠動脈バイパス術周術期においても⁴⁸⁾、その有用性が報告されている。また、人工心肺中にエスモロールの持続冠灌流を行うことにより、高カ

Fig. 2 Contracture development and recovery of function in hearts subjected to 60 min ischemia with multidose (every 20 min) infusion of cardioplegia and 60 min reperfusion

(A) Temporal profiles for ischemic contracture development during 60 min ischemia. (B) Recovery of left ventricular developed pressure (LVDP), expressed as a percentage of pre-ischemic control value at baseline, throughout the 60 min reperfusion duration. Filled circles=multi-STH2:3-cycles of multidose STH2 infusion; open circles=multi-Mg:3-cycles of multidose magnesium cardioplegia infusion. Values are mean±standard error of the mean of 6 hearts per group (* $p<0.001$ between groups). Redrawn from Maruyama and Chambers⁴⁵⁾.

リウム心筋保護液に比較して良好な心筋保護効果を得られたことが、イヌを用いた動物実験⁴⁹⁾、臨床において^{50,51)}報告されている。エスモロールの持続冠灌流は完全な心停止を誘導しなかったが、心収縮を最大限に抑制することにより心拍動下の冠動脈バイパス術を可能にしている^{50,51)}。これらの良好な心筋保護効果は、持続冠灌流と徐脈による間質浮腫の抑制が関連している⁴⁹⁾。

われわれは、ラット摘出心を用いて、高濃度 (1 mM) のエスモロールが完全な心停止を誘導し、また間欠的反復投与により心停止の維持が可能であり、エスモロールが心

Fig. 3 Recovery of left ventricular developed pressure (LVDP) with increasing durations of ischemia in control hearts intermittently infused (2 min every 15 min at 45 mmHg) with Krebs-Henseleit buffer (open squares) or hearts intermittently infused (2 min every 15 min at 45 mmHg) with Krebs-Henseleit buffer containing 1 mmol/l esmolol (closed squares)

Values are mean±standard error of the mean of 6 hearts per group (* $p<0.05$ between groups). Redrawn from Bessho and Chambers⁵³⁾.

筋保護液における薬剤として使用できることを報告した⁵²⁾。エスモロール心筋保護液は、間欠的大動脈遮断心室細動法や高カリウム心筋保護液に比較して良好な心筋保護効果を示し^{52,53)}、また、15 分毎 2 分間の間欠的反復投与により、90 分間虚血までは完全な心機能の回復を可能とした (Fig. 3)。エスモロールの β 遮断作用により徐脈や陰性変力作用を誘導することは説明されるが、カテコラミンの存在しないラット摘出心において心停止が誘導されることは明らかでなかった。近年の研究により、高濃度エスモロールが“L-type Ca-channel”, “fast Na-channel”を阻害することにより拡張期心停止を誘導することが解明された^{54,55)}。エスモロールは赤血球エステラーゼにより加水分解され、その半減期は約 9 分と非常に短く、肝機能や腎機能に影響されることはない。また、すでに臨床において 0.3 mM という比較的高濃度で安全に使用されている^{50,51)}。これらの点で可逆性、毒性という意味で安全性は高いと考えられる。

エスモロール心筋保護液は、速やかに拡張期心停止を誘導し、*in vitro*では高カリウム心筋保護液に比較して良好な心筋保護効果が確認された。すでにエスモロールの持続冠灌流は臨床で安全性が確立されており、エスモロール心筋保護液の可逆性、毒性に対する懸念も少ない。エスモロール心筋保護液に対する付加的薬剤の検討、*in vivo*での動物実験、臨床応用が期待される (Table 2)。

3. Na-channel blocker

Na-channel blocker は、ナトリウムの細胞内流入による脱分極を阻害することにより急速な心停止を誘導する。Na-channel blocker として、テトロドトキシンや局所麻酔薬として使用されるプロカインやリドカインがあげられる。テトロドトキシンは、ラット摘出心を用いた 60 分間の常温虚血モデルにおいて良好な心筋保護効果を示した⁵⁶⁾。また 5 時間以上の長時間低温虚血においても、高カリウム心筋保護液と比較して驚異的な回復率を示した⁵⁷⁾。虚血中の膜電位は高カリウム群が“ -50 mV ”であったのに対し(脱分極型心停止)、テトロドトキシン群は“ -70 mV ”と静止膜電位に近い値を維持しており(非脱分極型心停止)、“Na window current”のないことが良好な心筋保護の要因と考えられた⁵⁷⁾。テトロドトキシンは可逆性も問題ないが、その強い毒性により臨床で使用されることはない (Table 2)。

プロカインは、多くの心筋保護液に添加され使用されてきた。“St. Thomas' Hospital 心筋保護液 No. 1”は 1 mM ¹⁶⁾、“Bretschneider solution”は 7.4 mM ²⁸⁾、“Kirsch solution”は 11 mM ³⁸⁾のプロカインを含んでいる。Jynge は、St. Thomas' Hospital 心筋保護液 No. 1 と Bretschneider solution におけるプロカインの重要性を検討した⁵⁸⁾。前者からプロカインを除去しても心筋保護効果は変化なかったが、後者からプロカインを除去すると心筋保護効果は完全に消失した。また Hearse らは、St. Thomas' Hospital 心筋保護液におけるプロカインとリドカインの至適濃度を検討したが、いずれも 0.05 mM と非常に低く、その付加的心筋保護効果も少なく、逆に $1\sim 2\text{ mM}$ 以上では有害効果を示した⁵⁹⁾。これにより“St. Thomas' Hospital 心筋保護液 No. 2”において 1 mM のプロカインは除外された¹⁷⁾。臨床において、プロカインを添加した高カリウム心筋保護液が再灌流時の心室性不整脈を抑制するという報告もあるが⁶⁰⁾、催不整脈作用や神経毒性に対する安全域が狭いため⁶¹⁾、現在臨床では、高カリウム心筋保護液の添加物として限られた施設で使用されているのみである (Table 2)^{23, 24)}。

リドカインは、単独で心筋保護液に使用されることもあるが⁶²⁾、他の薬剤と併用して用いられることが多い⁶³⁻⁶⁵⁾。Yamaguchi らは、イヌを用いて、リドカイン (初回: 1.3 mM , 維持: 0.65 mM) とマグネシウム (5.5 mM) を併用した“リドカイン-マグネシウム心筋保護液”の良好な心筋保護効果を報告した⁶³⁾。しかしながら、心停止に必要なリドカイン最低濃度が 1.3 mM であり、安全な血中濃度 ($8\text{ }\mu\text{g/ml}$) に下がるまで投与開始から 80 分以上要することを明らかにした。リドカインの代謝が腎機能にも影響を受けることも考慮すると⁶⁶⁾、毒性という点で問題があると

いわざるを得ない。Dobson らは、ラット摘出心を用いて、アデノシン ($200\text{ }\mu\text{M}$) とリドカイン ($500\text{ }\mu\text{M}$) を併用した“AL 心筋保護液”が St. Thomas' Hospital 心筋保護液より良好な心筋保護効果を有することを報告した⁶⁴⁾。また、同じグループの Covera らは、イヌを使用した実験において、さらに高濃度の“AL 心筋保護液 ($400\text{ }\mu\text{M}/750\text{ }\mu\text{M}$)”が高カリウム心筋保護液と同等の保護効果を示したが、常温、低温いずれにおいても 2 分間の心筋保護液注入の間に心停止を得られなかったことを報告した⁶⁵⁾。毒性のみならず、急速な心停止を得るという意味でも“AL 心筋保護液”は問題があり、臨床ではほとんど用いられていない (Table 2)。このように、リドカインは臨床において単独で使用されることは少ないが、高カリウム心筋保護液の添加物として比較的多くの施設で使用されている^{23, 24)}。

4. K-channel opener

K-channel opener は細胞内 K 流入を促し、膜電位を K 平衡電位“ -90 mV ”に変化させる。この過分極された膜電位により、fast Na-channel の活性化が阻害される。高濃度の“ATP (adenosine triphosphate) 感受性 K-channel opener (K_{ATP}-channel opener)”は過分極を維持することにより、拡張期心停止を誘導する。Damiano らのグループは、ウサギ摘出心において、アプリカリンやピナシジルの K_{ATP}-channel opener を用いた心筋保護液の有効性を報告した^{67, 68)}。また彼らは、ブタの *in vivo* モデルにおいても、St. Thomas' Hospital 心筋保護液を凌駕するピナシジル心筋保護液の心筋保護作用を示した⁶⁹⁾。K_{ATP}-channel opener の心筋保護作用は、虚血中の細胞内 Ca 負荷を減少させ、心筋拘縮を抑制することによるとされている⁷⁰⁾。またこれらの過分極型心筋保護液は、脱分極型心筋保護液に比較して血管内皮機能に対しても有効である⁷¹⁾。しかしながら、ピナシジル心筋保護液は、高カリウム心筋保護液と比較して電気的心停止を誘導するのに時間を要することが知られている⁶⁸⁾。これは残存する活性化された Na-channel の影響によると考えられており、Na-channel blocker であるプロカインを加えることで解決する。また、ピナシジル心筋保護液は高濃度で大量に使用しても心停止を誘導することはできないとする報告もある⁷²⁾。さらに、ヒトにおけるピナシジルの半減期は 2 時間以上であるため可逆性という点でも問題があり⁷³⁾、また高濃度のピナシジル投与は安全性が確立されていない⁷⁴⁾。このように、ピナシジル心筋保護液は十分な心筋保護効果を有するものの、速やかな心停止の誘導、可逆性、毒性、いずれにおいても問題点があり、臨床において使用されていない (Table 2)^{23, 24)}。

また K_{ATP}-channel opener は、高カリウム心筋保護液の添加物としての有効性が検討された。高カリウム心筋保護

液におけるニコランジル^{75, 76)}やピナシジル⁷⁷⁾の付加的な心筋保護効果が報告されたが、その効果に否定的な報告もある^{78, 79)}。また *in vivo* モデルにおいて、K_{ATP}-channel opener 前投与による催不整脈作用も指摘されている⁸⁰⁾。K_{ATP}-channel opener 添加高カリウム心筋保護液は、高カリウム心筋保護液の問題点である細胞内カルシウム流入を抑制することが知られている⁸¹⁾。一方、心筋保護液としての使用とは異なるが、冠動脈バイパス術におけるニコランジルの人工心肺中の持続投与による心筋保護効果が報告されている^{82, 83)}。Hayashi らは、70 例の冠動脈バイパス術症例において、人工心肺中にニコランジルを持続投与することにより、心停止までの時間を短縮させ、心筋逸脱酵素を減少させたことを報告している⁸²⁾。その後、ニコランジルの術中持続投与による同様の心筋保護効果がなされており⁸³⁾、有用性が期待される。

内因性心筋保護効果を誘導する手段： “preconditioning” と “postconditioning”

虚血前または虚血後に短時間の虚血再灌流を繰り返すことにより内因性の心筋保護効果を誘導する手段として、“ischemic preconditioning” と “ischemic postconditioning” という概念が知られている。心臓手術におけるこれらの付加的な心筋保護効果について検討する。

1. Ischemic preconditioning

“Ischemic preconditioning (IPC)” とは、一定の虚血時間に先行して短時間の虚血再灌流を繰り返すことにより心筋保護効果を誘導する方法で、1986 年に Murry らが、イヌを用いた *in vivo* モデルにおいて 40 分間の局所虚血に先行させて 5 分毎 4 回の虚血再灌流を繰り返すことにより、75% の梗塞サイズを減少させたことに始まる⁸⁴⁾。1992 年には、Cave らがラット摘出心を用いた全虚血モデルにおける IPC の心筋保護効果を報告し⁸⁵⁾、これにより、IPC の高カリウム心筋保護液への付加的な心筋保護効果が検討されることになった。ラット、ウサギ摘出心を用いた実験では、高カリウム心筋保護液における IPC の付加的な心筋保護効果が示されたが^{86, 87)}、その効果に否定的な報告も多く^{88, 89)}、いまだに一定の見解は得られていない。臨床においても、IPC は心臓手術、おもに冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting: CABG) に適用された。術後の心係数を改善する、またはカテコラミン使用量を減少させるという IPC の付加的な心筋保護効果に肯定的な報告もあるが^{90, 91)}、否定的な報告も多く^{92, 93)}、同様にその有効性は確立されていない。心臓手術において IPC を適用するには、複数回の大動脈遮断と遮断解除を必要とするため、粥状硬化を有する大動脈の場合には、その手技自体により脳梗塞等の塞栓症を惹起する危険性がある。また、IPC の手技自

体が時間を要すること、吸入麻酔薬⁹⁴⁾や人工心肺⁹⁵⁾に IPC 類似の作用があることが報告されていることなどから、現在心臓手術においてほとんど IPC は適用されていない⁹⁶⁾。一方、人工心肺を使用しない心拍動下冠動脈バイパス術 (off-pump CABG) では、複数回の大動脈遮断を必要とせず冠動脈の血流遮断により IPC を誘導することが可能であるために、通常の CABG より IPC を安全に適用することが可能であると考えられる。Ghosh らは通常の CABG において IPC は無効であったが、off-pump CABG において IPC が有効であったことを報告している⁹³⁾。一方、否定的な報告もあり⁹⁷⁾、off-pump CABG においても IPC の有効性は確立していない。

虚血前に薬剤を投与することにより、IPC と同様の心筋保護効果を誘導する手段として、“pharmacological preconditioning” という概念が知られており⁹⁸⁾、心筋保護液を使用した場合の付加的な心筋保護効果が期待される。1995 年に Lee らは CABG を施行した低左心機能患者において、大動脈遮断前のアデノシン投与により術後心係数を改善させ、心筋逸脱酵素を減少させたことを初めて報告した⁹⁹⁾。これに続いて、ジアゾキシド¹⁰⁰⁾、ブラジキニン¹⁰¹⁾が、CABG において pharmacological preconditioning を誘導する薬剤として報告されたが、否定的な見解もあり^{102, 103)}、心臓手術における pharmacological preconditioning の有効性もやはり確立されていない。Pharmacological preconditioning は、IPC の最大の欠点である複数回の大動脈遮断を必要としないため、至適薬剤の投与方法が確立されれば、心臓手術における臨床使用が期待される。

2. Ischemic postconditioning

“Ischemic postconditioning (POC)” とは、一定の虚血時間の後に短時間の虚血再灌流を繰り返すことにより心筋保護効果を誘導する方法で、2003 年に Zhao らが、イヌを用いた *in vivo* モデルにおいて 60 分間の局所虚血の後に 30 秒毎 3 回の虚血再灌流を繰り返すことにより、43% の梗塞サイズを減少させたことに始まる¹⁰⁴⁾。2006 年には、Bopassa らにより、ラット摘出心を用いた全虚血モデルにおける POC の心筋保護効果が報告された¹⁰⁵⁾。POC の心筋保護効果のメカニズムとして、Reperfusion Injury Survival Kinase (RISK) pathway と呼ばれるカスケードが活性化され、最終的に mitochondrial permeability transition pore (MPTP) の開放が阻害されることにより心筋障害を抑制することが知られており、これは IPC の心筋保護効果のメカニズムと同様である¹⁰⁶⁾。

POC の最大の利点は、IPC が虚血前にその手技が必要であるのに対して、POC は虚血後の再灌流時に行える手技であることである。つまり、急性心筋梗塞に対する冠動脈インターベンション (percutaneous coronary interven-

Fig. 4 Recovery of left ventricular developed pressure (LVDP), expressed as a percentage of pre-ischemic control value at baseline during 60 min reperfusion (A) 30 min ischemia ($\pm$ POC); (B) 45 min ischemia ($\pm$ POC); (C) 60 min ischemia ($\pm$ POC); (D) STH2 and 30 min ischemia ($\pm$ POC); (E) STH2 and 45 min ischemia ($\pm$ POC); (F) STH2 and 60 min ischemia ($\pm$ POC). Open circles=ischemia alone, filled circles=ischemia+POC, open square=STH2 protection, filled square=STH2+POC. Values are mean $\pm$ standard error of the mean of 6 hearts per group (* $p < 0.05$ compared with the same ischemic duration in the non-postconditioned group). Redrawn from Maruyama and Chambers¹¹⁷).

tion:PCI)において、その発症前に虚血再灌流を誘導することは不可能であることはいうまでもないが、再灌流時に短時間の虚血再灌流を行うことは理論的に可能である。Staatらは、2005年に急性心筋梗塞に対してPCIを施行した30症例において、再灌流時に1分間の虚血再灌流を4回繰り返すことにより心筋逸脱酵素を36%減少させたことを報告した¹⁰⁷⁾。PCIにおけるPOCの有効性はその後も確認されている¹⁰⁸⁾。また、虚血後の再灌流時に薬剤を投与することにより、POCと同様の心筋保護効果を誘導する手段として、“pharmacological postconditioning”という概念が知られている。アデノシン¹⁰⁹⁾、オピオイド¹¹⁰⁾、ブラジキニン¹¹¹⁾、シクロスポリン¹¹²⁾、シベレスタット¹¹³⁾

などが、動物実験において pharmacological postconditioning を誘導する薬剤として確認されており、アデノシン^{114,115)}、シクロスポリン¹¹⁶⁾は、すでに急性心筋梗塞に対するPCIにおける有効性が報告されている。

われわれは、ラット摘出心を用いて、高カリウム心筋保護液におけるPOCの付加的な心筋保護効果を検討した¹¹⁷⁾。POCのアルゴリズムとして、再灌流時に10秒間の虚血再灌流を6回繰り返した。また、心機能の回復と、TTC染色による梗塞サイズの評価を心筋保護効果の指標とした。心筋保護液を使用しない単純全虚血モデルでは、30分間虚血においてのみPOCの心筋保護効果は確認されたが、45分間、60分間虚血において心筋保護効果はなかった

Fig. 5 Infarct size for ischemia alone ($\pm$ POC) and STH2 protection ($\pm$ POC), at each ischemic duration (A) 30 min, (B) 45 min, (C) 60 min. POC significantly ($p < 0.05$) reduced infarct size after 30 min ischemia (I-30-P vs. I-30 groups), but had no effect at other ischemic durations. (D) Shows representative infarct staining in I-30 and I-30-P hearts ($*p < 0.05$ between groups). Redrawn from Maruyama and Chambers¹¹⁷⁾.

(Figs. 4, 5). 高カリウム (16 mM) + 高マグネシウム (16 mM) 心筋保護液である St. Thomas' Hospital 心筋保護液 No. 2 を使用した場合は、いずれの虚血時間においても POC の付加的な心筋保護効果はなかった (Figs. 4, 5)。マグネシウムは MPTP opening inhibitor であることが知られており¹¹⁸⁾、心筋保護液のマグネシウム濃度が POC の効果に影響を及ぼすかを検討するために、マグネシウム濃度を 1.2 mM, 0 mM と変えて同様の実験を行った。無マグネシウム (+高カリウム) 心筋保護液を使用した 60 分間虚血において、心機能回復と梗塞サイズ減少の両方において POC の付加的な心筋保護効果が確認された (Figs. 6, 7)。これにより、POC の付加的な心筋保護効果におけるマグネシウム濃度の重要性が示唆されたが、梗塞サイズの少ない場合 (30 分間虚血) には、マグネシウム濃度にかかわらず高カリウム心筋保護液においては POC の付加的な心筋保護効果はないことも確認された。

POC を心臓手術に適用した報告は少ないが、Luo らは、成人弁膜症手術 25 例に POC を併用することにより、術後心筋逸脱酵素を低下させ、カテコラミン使用量を減少させたことを報告した¹¹⁹⁾。この結果はわれわれの報告とは異なるが、個体種の相違、温度の相違などに起因すると考えられる。しかしながら、POC を心臓手術に適用するためには、IPC と同様に複数回の大動脈遮断が必要であり、これによる脳塞栓症の危険性を考慮すると、すべての症例に POC を適用するのは難しいといわざるを得ない。ま

た、再灌流時、つまり大動脈遮断解除時に薬剤を投与することにより POC と同様の効果を誘導する “pharmacological postconditioning” を心臓手術に応用した報告もある¹²⁰⁾。Pharmacological preconditioning と同様に、pharmacological postconditioning は複数回の大動脈遮断を必要としないため、至適薬剤の投与方法が確立されれば、心臓手術において今後有用な心筋保護の手段のひとつになるかもしれない。

ま と め

1950 年代に心臓手術が開始されたが、初期成績は満足すべきものではなかった。その後手術手技の向上のみならず、人工心臓、心筋保護法の発達により、その成績は著しく改善した。心筋保護法に関しては、当初 20 年間は確立されていなかったが、1970 年代後半に Hearse らが高カリウムを用いた脱分極型心筋保護液の系統的な研究を行い、“St. Thomas' Hospital 心筋保護液”を開発したことにより、大きな飛躍を遂げた。

高カリウムを用いた脱分極型心筋保護液は確立された心筋保護法であり、30 年以上経過した現在でも使われている。しかしながら、高カリウム自体が虚血中に細胞内カルシウム負荷をもたらす心筋障害をきたすという問題点があることも知られており、今後より優れた心筋保護法の開発が期待される。高カリウムを用いない非脱分極型心筋保護液についてのおおのの特徴を検討したが、いずれもまだ確

Fig. 6 Recovery of left ventricular developed pressure (LVDP), expressed as a percentage of pre-ischemic control value at baseline during 60 min reperfusion

(A) 30 min ischemia, low-Mg cardioplegia ($\pm$ POC); (B) 45 min ischemia, low-Mg cardioplegia ($\pm$ POC); (C) 60 min ischemia, low-Mg cardioplegia ($\pm$ POC); (D) 30 min ischemia, zero-Mg cardioplegia ($\pm$ POC); (E) 45 min ischemia, zero-Mg cardioplegia ($\pm$ POC); (F) 60 min ischemia, zero-Mg cardioplegia ($\pm$ POC). Open triangles=low-Mg cardioplegia, filled triangles=low-Mg cardioplegia+POC, open diamond=zero-Mg cardioplegia, filled diamond=zero-Mg cardioplegia+POC. Values are mean $\pm$ standard error of the mean of 6 hearts per group (* $p < 0.05$ compared with the same ischemic duration in the non-postconditioned group). Redrawn from Maruyama and Chambers¹¹⁷⁾.

立した心筋保護液とはいいがたい。そのなかでも、高マグネシウム心筋保護液、エスモロール心筋保護液は、高カリウム心筋保護液を凌駕する心筋保護効果をもち、可逆性、毒性という点でも問題がなく、今後さらなる臨床応用が期待される。

また内因性心筋保護効果を誘導する手段として、虚血前または後に短時間の虚血再灌流を繰り返す“ischemic preconditioning”と“ischemic postconditioning”という概念が注目されている。しかしながら、心臓手術におけるこれらの付加的な心筋保護効果は確立されておらず、いずれも複

数回の大動脈遮断による脳塞栓症というリスクを伴うため、すべての心臓手術に適用するには難しい手技であると考えられる。一方、“pharmacological preconditioning”と“pharmacological postconditioning”は、複数回の大動脈遮断を必要としない簡便な方法であり、その安全性が確立されれば、今後心臓手術に適用される可能性は十分にあるといえる。

文 献

- 1) Lewis, F.J. and Taufic, M.: Closure of atrial septal defects

Fig. 7 Infarct size for low-Mg cardioplegia ($\pm$ POC) and zero-Mg cardioplegia ($\pm$ POC), at each ischemic duration

(A) 30 min, (B) 45 min, (C) 60 min. POC significantly ($p < 0.05$) reduced infarct size in the zeroMg-60-P group compared with the zeroMg-60 group, but was ineffective at other ischemic durations. (D) Shows representative infarct staining in zero-Mg-60 and zero-Mg-60-P hearts (* $p < 0.05$ between groups). Redrawn from Maruyama and Chambers¹¹⁷⁾.

- with the aid of hypothermia: experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery* **33**: 52-59, 1953.
- Gibbon, J.H.: Application of mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn. Med.* **37**: 171-185, 1954.
  - Melrose, D.G., Dreyer, B., Bentall, H.H. et al.: Elective cardiac arrest. *Lancet* **269**: 21-22, 1955.
  - Effler, D.B., Knight, H.F., Groves, L.K. et al.: Elective cardiac arrest for open-heart surgery. *Surg. Gynec. Obstet.* **105**: 407-416, 1957.
  - Gerbode, F. and Melrose, D.G.: The use of potassium arrest in open cardiac surgery. *Am. J. Surg.* **96**: 221-227, 1958.
  - Sones, F.M.: Results of open-heart surgery with elective cardiac arrest by potassium citrate in patients with congenital and acquired heart disease. *Dis. Chest* **34**: 299-316, 1958.
  - Helmworth, J.A., Kaplan, S., Clark, L.C. et al.: Myocardial injury associated with asystole induced with potassium citrate. *Ann. Surg.* **149**: 200-206, 1959.
  - McFarland, J.A., Thomas, L.B., Gilbert, J.W. et al.: Myocardial necrosis following elective cardiac arrest induced with potassium citrate. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **40**: 200-208, 1960.
  - Shumway, N.E. and Lower, R.R.: Topical cardiac hypothermia for extended periods of anoxic arrest. *Surg. Forum* **10**: 563-566, 1960.
  - Messmer, B.J., Hallman, G.L., Liotta, D. et al.: Aortic valve replacement: new techniques, hydrodynamics and clinical results. *Surgery* **68**: 1026-1037, 1970.
  - Cooley, D.A., Reul, G.J. and Wukasch, D.C.: Ischemic contracture of the heart: "stone heart". *Am. J. Cardiol.* **29**: 575-577, 1972.
  - 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.
  - Buckberg, G.D. and Hottenrott, C.E.: Ventricular fibrillation: its effect on myocardial flow, distribution and performance. *Ann. Thorac. Surg.* **20**: 76-85, 1975.
  - Vinas, J.F., Fewel, J.G., Arom, K.V. et al.: Effects of systemic hypothermia on myocardial metabolism and coronary blood flow in the fibrillating heart. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **77**: 900-907, 1979.
  - Hearse, D.J., Stewart, D.A. and Braimbridge, M.V.: Cellular protection during myocardial ischemia: the development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. *Circulation* **54**: 193-202, 1976.
  - Braimbridge, M.V., Chayen, J., Bitensky, L. et al.: Cold cardioplegia or continuous coronary perfusion?. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **74**: 900-906, 1977.
  - Jynge, P., Hearse, D.J., Feuvray, D. et al.: The St. Thomas' Hospital cardioplegic solution: a characterization in two species. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **30**: 1-28, 1981.
  - Sperelakis, N., Sunagawa, M. and Nakamura, M.: *Electrogenesis of the resting potential. Heart Physiology and Pathophysiology*, Academic Press, San Diego, 2001, pp. 175-198.
  - Opie, L.H.: Channels, pumps, and exchangers. *The Heart: Physiology and Metabolism*. Raven Press, New York, 1991, pp. 67-101.
  - Hearse, D.J., Braimbridge, M.V. and Jynge, P.: *Protection of the Ischemic Myocardium: Cardioplegia*. Raven Press, New York, 1981.
  - McAllister, R.E., Noble, D. and Tsien, R.W.: Reconstruction of the electrical activity of cardiac purkinje fibres. *J. Physiol.*

- 251 : 1-59, 1975.
- 22) Cohen, N.M. and Lederer, W.J. : Changes in the calcium current of rat heart ventricular myocytes during development. *J. Physiol.* **406** : 115-146, 1988.
  - 23) Robinson, L.A., Schwarz, G.D., Goddard, D.B. et al. : Myocardial protection for acquired heart disease surgery : results of a national survey. *Ann. Thorac. Surg.* **59** : 361-372, 1995.
  - 24) Demmy, T.L., Haggerty, S.P., Boley, T.M. et al. : Lack of cardioplegia uniformity in clinical myocardial preservation. *Ann. Thorac. Surg.* **57** : 648-651, 1994.
  - 25) Ringer, S. : A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. *J. Physiol.* **4** : 29-42, 1883.
  - 26) Bers, D.M. : Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature* **415** : 198-205, 2002.
  - 27) Zimmerman, A.N. and Hulsman, W.C. : Paradoxical influence of calcium ions on the permeability of the cell membranes of the isolated rat heart. *Nature* **211** : 646-647, 1966.
  - 28) Bretschneider, H.J., Hubner, G., Knoll, D. et al. : Myocardial resistance and tolerance to ischemia : physiological and biochemical basis. *J. Cardiovasc. Surg.* **16** : 241-260, 1975.
  - 29) Jynge, P., Hearse, D.J. and Braimbridge, M.V. : Myocardial protection during ischemic cardiac arrest : a possible hazard with calcium-free cardioplegic infusates. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **73** : 848-855, 1977.
  - 30) Balderman, S.C., Schwartz, K., Aldrich, J. et al. : Cardioplegic arrest of the myocardium with calcium blocking agents. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **19** : 1-9, 1992.
  - 31) Vouhe, P.R., Helias, J. and Grondin, C.M. : Myocardial protection through cold cardioplegia using diltiazem, a calcium channel blocker. *Ann. Thorac. Surg.* **30** : 342-348, 1980.
  - 32) Yamamoto, F., Manning, A.S., Braimbridge, M.V. et al. : Cardioplegia and slow calcium-channel blockers. Studies with verapamil. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **86** : 252-261, 1983.
  - 33) Chiavarelli, M., Chiavarelli, R., Macchiarelli, A. et al. : Calcium entry blockers and cardioplegia : interaction between nifedipine, potassium, and hypothermia. *Ann. Thorac. Surg.* **41** : 535-541, 1986.
  - 34) Christakis, G.T., Fremes, S.E., Weisel, R.D. et al. : Diltiazem cardioplegia : a balance of risk and benefit. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **91** : 647-661, 1986.
  - 35) Flameng, W., De Meyere, R., Daenen, W. et al. : Nifedipine as an adjunct to St. Thomas' Hospital cardioplegia : a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **91** : 723-731, 1986.
  - 36) Guffin, A.V., Kates, R.A., Holbrook, G.W. et al. : Verapamil and myocardial preservation in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Ann. Thorac. Surg.* **41** : 587-591, 1986.
  - 37) Iseri, L.T. and French, J.H. : Magnesium : nature's physiologic calcium blocker. *Am. Heart J.* **108** : 188-193, 1984.
  - 38) Kirsch, U., Rodewald, G. and Kalmer, P. : Induced ischemic arrest : clinical experience with cardioplegia in open-heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **63** : 121-130, 1972.
  - 39) Hearse, D.J., Stewart, D.A. and Braimbridge, M.V. : Myocardial protection during ischemic cardiac arrest : the importance of magnesium in cardioplegic infusates. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **75** : 877-885, 1978.
  - 40) Takemoto, N., Kuroda, H. and Mori, T. : The reciprocal protective effects of magnesium and calcium in hyperkalemic cardioplegic solutions on ischemic myocardium. *Basic Res. Cardiol.* **87** : 559-569, 1992.
  - 41) Takemoto, N., Kuroda, H., Hamasaki, T. et al. : Effect of magnesium and calcium on myocardial protection by cardioplegic solutions. *Ann. Thorac. Surg.* **57** : 177-182, 1994.
  - 42) Brown, P.S., Holland, F.W., Parenteau, G.L. et al. : Magnesium ion is beneficial in hypothermic crystalloid cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.* **51** : 359-367, 1991.
  - 43) Ataka, K., Chen, D., McCully, J. et al. : Magnesium cardioplegia prevents accumulation of cytosolic calcium in the ischemic myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **25** : 1387-1390, 1993.
  - 44) Geffin, G.A., Love, T.R., Hendren, W.G. et al. : The effects of calcium and magnesium in hyperkalemic cardioplegic solutions on myocardial preservation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **98** : 239-250, 1989.
  - 45) Maruyama, Y. and Chambers, D.J. : Myocardial protection : efficacy of a novel magnesium-based cardioplegia (RS-C) compared to St Thomas' Hospital cardioplegic solution. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **7** : 745-749, 2008.
  - 46) Shattock, M.J., Hearse, D.J. and Fry, C.H. : The ionic basis of the anti-ischemic and anti-arrhythmic properties of magnesium in the heart. *J. Am. Coll. Nutr.* **6** : 27-33, 1987.
  - 47) Hohnloser, S.H., Meinertz, T., Klingenhoben, T. et al. : Usefulness of esmolol in unstable angina pectoris. European Esmolol Study Group. *Am. J. Cardiol.* **67** : 1319-1323, 1991.
  - 48) Boldt, J., Brosch, C., Lehmann, A. et al. : The prophylactic use of the β -blocker esmolol in combination with phosphodiesterase III inhibitor enoximone in elderly cardiac surgery patients. *Anesth. Analg.* **99** : 1009-1017, 2004.
  - 49) Geissler, H.J., Davis, K.L., Laine, G.A. et al. : Myocardial protection with high-dose β -blockade in acute myocardial ischemia. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **17** : 63-70, 2000.
  - 50) Mehlhorn, U., Sauer, H., Kuhn-Regnier, F. et al. : Myocardial β -blockade as an alternative to cardioplegic arrest during coronary artery surgery. *Cardiovasc. Surg.* **7** : 549-557, 1999.
  - 51) Kuhn-Regnier, F., Natour, E., Dhein, S. et al. : β -Blockade versus buckberg blood-cardioplegia in coronary bypass operation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **15** : 67-74, 1999.
  - 52) Bessho, R. and Chambers, D.J. : Myocardial protection : the efficacy of an ultra-short-acting β -blocker, esmolol, as a cardioplegic agent. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **122** : 993-1003, 2001.
  - 53) Bessho, R. and Chambers, D.J. : Myocardial protection with oxygenated esmolol cardioplegia during prolonged normothermic ischemia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **124** : 340-351, 2002.
  - 54) Fallouh, H.B., Bardswell, S.C., MaLatchie, L.M. et al. : Esmolol cardioplegia : the cellular mechanism of diastolic arrest. *Cardiovasc. Res.* **87** : 552-560, 2010.
  - 55) Arlock, P., Wohlfart, B., Sjöberg, T. et al. : The negative inotropic effect of esmolol on isolated cardiac muscle. *Scand. Cardiovasc. J.* **39** : 250-254, 2005.
  - 56) Tyers, G.F., Todd, G.J., Niebauer, I.M. et al. : Effect of intracoronary tetrodotoxin on recovery of the isolated working rat heart from sixty minutes of ischemia. *Circulation* **50** (Suppl. 2) : II175-179, 1974.
  - 57) Snabaitis, A.K., Shattock, M.J. and Chambers, D.J. : Comparison of polarized and depolarized arrest in the isolated rat heart for long-term preservation. *Circulation* **96** : 3148-3156, 1997.

- 58) Jynge, P. : Protection of the ischemic myocardium : cold chemical cardioplegia, coronary infusates and the importance of cellular calcium control. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* **28** : 310-321, 1980.
- 59) Hearse, D.J., O'Brien, K. and Braimbridge, M.V. : Protection of the myocardium during ischemic arrest : dose-response curves for procaine and lignocaine in cardioplegic solutions. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **81** : 873-879, 1981.
- 60) Sellevold, O.F., Berg, E.M. and Levang, O.W. : Procaine is effective for minimizing postischemic ventricular fibrillation in cardiac surgery. *Anesth. Analg.* **81** : 932-938, 1995.
- 61) Brown, D.L., Ransom, D.M., Hall, J.A. et al. : Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity : seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth. Analg.* **81** : 321-328, 1995.
- 62) Asano, M., Inoue, K., Ando, S. et al. : Optimal temperature of continuous lidocaine perfusion for the heart preservation. *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **51** : 1-9, 2003.
- 63) Yamaguchi, S., Watanabe, G., Tomita, S. et al. : Lidocaine-magnesium blood cardioplegia was equivalent to potassium blood cardioplegia in left ventricular function of canine heart. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **6** : 172-176, 2007.
- 64) Dobson, G.P. and Jones, M.W. : Adenosine and lidocaine : a new concept in nondepolarizing surgical myocardial arrest, protection, and preservation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **127** : 794-805, 2004.
- 65) Covera, J.S., Kin, H., Dobson, G.P. et al. : Polarized arrest with warm or cold adenosine/lidocaine blood cardioplegia is equivalent to hypothermic potassium blood cardioplegia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **129** : 599-606, 2005.
- 66) Thomson, P.D., Melmon, K.L., Richardson, J.A. et al. : Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease, and renal failure, in humans. *Ann. Intern. Med.* **78** : 499-508, 1973.
- 67) Cohen, N.M., Wise, R.M., Wechsler, A.S. et al. : Elective cardiac arrest with a hyperpolarizing adenosine triphosphate-sensitive potassium channel opener : a novel form of myocardial protection?. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **106** : 317-328, 1993.
- 68) Lawton, J.S., Harrington, G.C., Allen, C.T. et al. : Myocardial protection with pinacidil cardioplegia in the blood-perfused heart. *Ann. Thorac. Surg.* **61** : 1680-1688, 1996.
- 69) Jayawant, A.M., Stephenson, E.R. Jr., Matte, G.S. et al. : Potassium-channel opener cardioplegia is superior to St. Thomas' solution in the intact animal. *Ann. Thorac. Surg.* **68** : 67-74, 1999.
- 70) Baczko, I., Jones, L., McGuigan, C.F. et al. : Plasma-membrane K_{ATP} channel-mediated cardioprotection involves posthypoxic reductions in calcium overload and contractile dysfunction : mechanistic insights into cardioplegia. *FASEB J.* **19** : 980-982, 2005.
- 71) He, G.W. and Yang, C.Q. : Superiority hyperpolarizing to depolarizing cardioplegia in protection of coronary endothelial function. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **114** : 643-650, 1997.
- 72) Walgama, O.V., Shattock, M.J. and Chambers, D.J. : Efficacy of a K-ATP channel opener to induce myocardial arrest : species differences. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **32** : A40, 2000.
- 73) Ward, J.W., McBurney, A., Farrow, P.W. et al. : Pharmacokinetics and hypotensive effect in healthy volunteers of pinacidil, a new potent vasodilator. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **26** : 603-608, 1984.
- 74) Kawaltowski, A.J., Seetharaman, S., Paucek, P. et al. : Bioenergetic consequences of opening the ATP-sensitive K^+ channel of heart mitochondria. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **280** : 649-657, 2001.
- 75) Qiu, Y., Galinanes, M. and Hearse, D.J. : Protective effect of nicorandil as an additive to the solution for continuous warm cardioplegia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **110** : 1063-1072, 1995.
- 76) Sugimoto, S., Puddu, P.E., Monti, F. et al. : Pretreatment with the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel opener nicorandil and improved myocardial protection during high-potassium cardioplegic hypoxia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **108** : 455-466, 1994.
- 77) Hosoda, H., Sunamori, M. and Suzuki, A. : Effect of pinacidil on rat hearts undergoing hypothermic cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.* **58** : 1631-1636, 1994.
- 78) Galinanes, M., Shattock, M.J. and Hearse, D.J. : Effects of potassium channel modulation during global ischemia in isolated rat heart with and without cardioplegia. *Cardiovasc. Res.* **26** : 1063-1068, 1992.
- 79) Ducko, C.T., Stephenson, E.R., Jayawant, A.M. et al. : Potassium channel openers : are they effective as pretreatment or additives to cardioplegia?. *Ann. Thorac. Surg.* **69** : 1363-1368, 2000.
- 80) Dorman, B.H., Hebbard, L., Zellner, J.L. et al. : ATP-sensitive potassium channel activation before cardioplegia. Effects on ventricular and myocyte function. *Circulation* **98** (Suppl. 19) : II176-183, 1998.
- 81) Lopez, J.R., Jahangir, R., Jahangir, A. et al. Potassium channel openers prevent potassium-induced calcium loading of cardiac cells : possible implications in cardioplegia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **112** : 820-831, 1996.
- 82) Hayashi, Y., Sawa, Y., Ohtake, S. et al. : Controlled nicorandil administration for myocardial protection during coronary artery bypass grafting under cardiopulmonary bypass. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **38** : 21-28, 2001.
- 83) Yamamoto, S., Yamada, T., Kotake, Y. et al. : Cardioprotective effects of nicorandil in patients undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **22** : 548-553, 2008.
- 84) Murry, C.E., Jennings, R.B. and Reimer, K.A. : Preconditioning with ischemia : a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* **74** : 1124-1136, 1986.
- 85) Cave, A.C. and Hearse, D.J. : Ischaemic preconditioning and contractile function : studies with normothermic and hypothermic global ischaemia. *J. Moll. Cell. Cardiol.* **24** : 1113-1123, 1992.
- 86) Illes, R.W., Wright, J.K., Inners-McBride, K. et al. : Ischemic preconditioning improves preservation with crystalloid cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.* **58** : 1481-1485, 1994.
- 87) Lu, K., Otani, H., Yamamura, T. et al. : Protein kinase C isoform-dependent myocardial protection by ischemic preconditioning and potassium cardioplegia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **121** : 137-148, 2001.
- 88) Kolocassides, K.G., Galinanes, M. and Hearse, D.J. : Ischemic preconditioning, cardioplegia or both?. *J. Moll. Cell. Cardiol.* **26** : 1411-1414, 1994.
- 89) Valen, G., Takeshima, S. and Vaage, J. : Preconditioning improves cardiac function after global ischemia, but not after cold cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.* **62** : 1397-1403, 1996.
- 90) Illes, R.W. and Swoyer, K.D. : Prospective, randomized clinical study of ischemic preconditioning as an adjunct to intermittent cold blood cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.* **65** : 748-753, 1998.

- 91) Wu, Z.-K., Laurikka, J., Saraste, A. et al. : Cardiomyocyte apoptosis and ischemic preconditioning in open heart operations. *Ann. Thorac. Surg.* **76** : 528-534, 2003.
- 92) Perrault, L.P., Menasche, P., Bel, A. et al. : Ischemic preconditioning in cardiac surgery : a word of caution. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **112** : 1378-1386, 1996.
- 93) Ghosh, S. and Galinanes, M. : Protection of the human heart with ischemic preconditioning during cardiac surgery : role of cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **126** : 133-142, 2003.
- 94) Toller, W., Kersten, J. and Pagel, P. : Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischaemic preconditioning in dogs. *Anesthesiology* **91** : 1437-1446, 1999.
- 95) Burns, P.G., Krukenkamp, I.B., Caldarone, C.A. et al. : Does cardiopulmonary bypass alone elicit myoprotective preconditioning?. *Circulation* **92** : II447-II451, 1995.
- 96) Karthik, S., Grayson, A.D., Oo, A.Y. et al. : A survey of current myocardial protection practices during coronary artery bypass grafting. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* **86** : 413-415, 2004.
- 97) Penttila, H.J., Lepojarvi, M.V., Kaukoranta, P.K. et al. : Ischemic preconditioning does not improve myocardial preservation during off-pump multivessel coronary operation. *Ann. Thorac. Surg.* **75** : 1246-1252, 2003.
- 98) Downey, J.M., Davis, A.M. and Cohen, M.V. : Signaling pathways in ischemic preconditioning. *Heart Fail. Rev.* **12** : 181-188, 2007.
- 99) Lee, H.T., Lafaro, R.J. and Reed, G.E. : Pretreatment of human myocardium with adenosine during open heart surgery. *J. Card. Surg.* **10** : 665-676, 1995.
- 100) Wang, X., Wei, M., Kuukasjarvi, P. et al. : Novel pharmacological preconditioning with diazoxide attenuates myocardial stunning in coronary artery bypass grafting. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **24** : 967-973, 2003.
- 101) Wei, M., Wang, X., Kuukasjarvi, P. et al. : Bradykinin preconditioning in coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* **78** : 492-497, 2004.
- 102) Belhomme, D., Peyet, J., Florens, E. et al. : Is adenosine truly cardioprotective in coronary artery bypass surgery?. *Ann. Thorac. Surg.* **70** : 590-594, 2000.
- 103) Theo, L.K., Grant, R., Hulf, J.A. et al. : The effect of preconditioning (ischemic and pharmacological) on myocardial necrosis following coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovasc. Res.* **53** : 175-180, 2002.
- 104) Zhao, Z.Q., Corvera, J.S., Halkos, M.E. et al. : Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion : comparison with ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **285** : 579-588, 2003.
- 105) Bopassa, J.C., Ferrera, R., Gateau-Roesch, O. et al. : PI3-kinase regulates the mitochondrial transition pore in controlled reperfusion and postconditioning. *Cardiovasc. Res.* **69** : 178-185, 2006.
- 106) Lim, S.Y., Davidson, S.M., Hausenloy, D.J. et al. : Preconditioning and postconditioning : the essential role of the mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovasc. Res.* **75** : 530-535, 2007.
- 107) Staat, P., Rioufol, G., Piot, C. et al. : Postconditioning the human heart. *Circulation* **112** : 2143-2148, 2005.
- 108) Xue, F., Yang, X., Zhang, B. et al. : Postconditioning the human heart in percutaneous coronary intervention. *Clin. Cardiol.* **33** : 439-444, 2010.
- 109) Xi, J., McIntosh, R., Shen, X. et al. : Adenosine A2A and A2B receptors work in concert to induce a strong protection against reperfusion injury in rat hearts. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **47** : 684-690, 2009.
- 110) Chen, Z., Li, T. and Zhang, B. : Morphine postconditioning protects against reperfusion injury in the isolated rat hearts. *J. Surg. Res.* **145** : 287-294, 2008.
- 111) Penna, C., Mancardi, D., Tullio, F. et al. : Postconditioning and intermittent bradykinin induced cardioprotection require cyclooxygenase activation and prostacyclin release during reperfusion. *Basic Res. Cardiol.* **103** : 368-377, 2008.
- 112) Halestrap, A.P. and Pasdois, P. : The role of the mitochondrial permeability transition pore in heart disease. *Biochim. Biophys. Acta* **1787** : 1402-1415, 2009.
- 113) Kambe, M., Bessho, R., Fujii, M. et al. : Sivelestat reduces myocardial ischemia and reperfusion injury in rat hearts even when administered after onset of myocardial ischemia. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **8** : 629-634, 2009.
- 114) Mahaffey, K.W., Puma, J.A., Barbagelata, N.A. et al. : Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial : the acute myocardial infarction study of adenosine (AMISTAD) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **34** : 1711-1720, 1999.
- 115) Ross, A.M., Gibbons, R.J., Stone, G.W. et al. : A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD II). *J. Am. Coll. Cardiol.* **45** : 1775-1780, 2005.
- 116) Piot, C., Croisille, P., Staat, P. et al. : Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial injury. *N. Eng. J. Med.* **359** : 473-481, 2008.
- 117) Maruyama, Y. and Chambers, D.J. : Ischemic postconditioning : does cardioplegia influence protection?. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **42** : 530-539, 2012.
- 118) Halestrap, A.P., Clarke, S.J. and Javadov, S.A. : Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion : a target for cardioprotection. *Cardiovasc. Res.* **61** : 372-385, 2004.
- 119) Luo, W., Li, B., Chen, R. et al. : Effect of ischemic postconditioning in adult valve replacement. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **33** : 203-208, 2008.
- 120) Jin, Z.X., Zhou, J.J., Xin, M. et al. : Postconditioning the human heart with adenosine in heart valve replacement surgery. *Ann. Thorac. Surg.* **83** : 2066-2072, 2007.