実験的心筋梗塞における梗塞巣の広がりと プロプラノロールの影響

大 島 茂

群馬大学医学部第二内科学教室 (主任：村田和彦教授)

(平成元年 8 月 29 日 受付, 平成元年 9 月 14 日 採択)

CCU の普及, xylocaine をはじめとする種々の抗不整脈薬の登場によって不整脈死が激減した結果, 現在, 心筋梗塞急性期における合併症の中では, 心ポンプ不全への対策が最も重要な問題となっている. 心ポンプ不全の出現は心筋梗塞量に比例するものであり^{1,2)}, その防止のため, 種々の薬物により心筋梗塞巣を縮小させる試みが Maroko ら^{3,4)}, Braunwald ら⁵⁾ をはじめとする多くの研究者によって行われてきた.

β 遮断薬は心筋酸素需要を減じ, 心筋虚血を改善することが知られており, 狭心症の治療のみならず, 最近では急性心筋梗塞にも試みられている^{6~8)}. しかし, その臨床効果については必ずしも意見の一致をみていない. その原因として, 虚血障害の程度および虚血障害の持続時間が問題となっている.

一方, 梗塞巣の縮小が可能であるためには, 閉塞した冠動脈の灌流域内に可逆的な虚血障害領域, すなわち, border zone^{9,10)} の存在することが前提となる. 梗塞発症後の梗塞巣及び border zone の広がりについては, これまで主としてイヌについて検討されてきたが^{9,11~13)}, 冠動脈分布に比較的個体差の少ないラットを用いた方がより明確な成績が得られる可能性がある. そこで著者は, ラットの冠動脈を閉塞して実験的心筋梗塞を作成し, 梗塞巣及び border zone の広がり, 時間的経過, また, これに対する β 遮断薬 propranolol の影響を検討し, 若干の知見を得たので報告する.

対象および方法

体重 200~300g の雄 Wistar ラット 84 頭を用い, [実験 I] では冠動脈閉塞後の心筋梗塞巣, border zone の広がり, 時間的経過を, [実験 II] ではこれに対する propranolol の影響を検討した. なお, 心

筋梗塞は, ラットを pentobarbital (40mg/kg) の腹腔内投与にて麻酔した後, 気管内挿管し, 人工呼吸 (呼吸数 60 回/分) 下に, Selye ら¹⁴⁾ の方法に準じて左第 4~5 肋間で開胸, 左冠状動脈を 5~0 絹糸で結紮して作成した.

[実験 I] 24 頭のラットを 8 頭づつ 3 群に分け, I 群は結紮 3 時間後, II 群は 6 時間後, III 群は 12 時間後に pentobarbital 麻酔下にて屠殺した. 各群の 5 頭は, 麻酔後大腿静脈より methylene blue 1ml/kg を約 30 秒で注入した後, ただちに心臓を摘出した. 摘出した心臓は房室間溝に平行に 2mm 間隔で横切, 4 分割した. 各横切片は写真撮影し, 図 1 のごとく methylene blue 不染領域, すなわち area at risk の領域を planimeter を用いて計測した. なお, area at risk の大きさは, 図 1 のごとく, 3 枚のスライスにおける area at risk の面積の和を中隔を含む左室壁の面積の和で除して求め, %LV (% Left Ventricle) で示した. 写真撮影後, 各スライスに NBT (nitro-blue tetrazolium) 染色¹⁵⁾ を施し, 再び

図 1 Area at risk の大きさ

写真撮影して梗塞巣の面積を計測し, methylene blue 不染領域, すなわち, area at risk の領域と梗塞領域の差を非梗塞虚血領域, すなわち border zone とした (図2).

各群の残りそれぞれ3頭は, NBT 染色後, 梗塞巣, border zone, 正常域に相当する部分よりそれぞれ試料を採取し, 電頭標本に供した. 電頭試料は3% グルタルアルデヒド及び1% オスミウム酸にて固定後, アルコール系列で脱水し, エポンに包埋した.

[実験II] propranolol を腹腔内に投与したA~Eの5群と対照群の各群について, それぞれ10頭づつのラットを使用した. すなわち, A群には冠動脈結紮前, B群には結紮直後, C群には3時間後, D群には6時間後, E群には12時間後に, それぞれ propranolol 5mg/kg を腹腔内に投与した. また, 対照群には結紮前に生理食塩水 5 ml/kg を投与した. 各群とも結紮24時間後に propranolol または生理食塩水を同量追加投与した. (表1)

A~E群, 対照群とも結紮48時間後に屠殺して心臓を摘出, 心室を [実験I] と同様に4分割した. 分割後, NBT 染色を施し, 写真撮影して, [実験I] と同様, 梗塞巣の大きさを中隔を含む左室壁に占める割合として求めた. また, 各群とも冠動脈結紮前,

図2 健康部, 虚血部 (border zone), 梗塞部の模式図

表1 propranolol (pr) 投与のプロトコール

群	頭数	投 与 法
A	10	結紮前 pr. 5 mg/kg (ip) +24時間後同量
B	〃	〃 直後 〃
C	〃	〃 3時間後 〃
D	〃	〃 6時間後 〃
E	〃	〃 12時間後 〃
対照	〃	結紮前 生食水 5 ml/kg +24時間後生食水 5 ml/kg

結紮直後, および48時間後に, 心電図 (肢誘導, CR 誘導) を100mm/sec の記録速度で記録した.

結果は平均±標準偏差で示した. また, 各群の比較は Student's t-test で行ない, 危険率5%以下を有意とした.

結 果

[実験I] 心筋梗塞巣, border zone の広がり の時間的経過

表2に各群における梗塞巣および border zone の広さを示す.

area at risk の広さは, I群, II群, III群と小さくなる傾向にあったが, 各群間に有意差はなかった. 梗塞壊死巣の大きさはIII群で $51.6 \pm 5.8\%$ LV と最も大であり, 以下, II群 $41.5 \pm 5.1\%$ LV, I群 $29.6 \pm 5.2\%$ LV の順であった.

border zone は, III群ではほとんど同定できなかったが, I群, II群ではその広がりを同定しえた (図3). その大きさは, I群では $25.6 \pm 4.9\%$ LV で, II群の $10.7 \pm 6.6\%$ LV に比し有意に大であった (表2).

電顕的には, I群の梗塞中央部では核クロマチンの margination, 筋原線維の融解・断裂, 細胞内浮腫などが高頻度に認められ, ミトコンドリアは crista の融解, 配列の乱れに加えて, 不定形封入体の形成を示した (図4, 5). これに対し, border zone では, 筋原線維の弛緩, sarcoplasmic reticulum の拡大, 脂肪滴の増加, ミトコンドリアの crista の配列の乱れと matrix の淡明化などの変化を認めたが, ミトコンドリア内に封入体は認められなかった (図6, 7).

[実験II] 梗塞巣の大きさに対する propranolol 投与の効果

propranolol の投与時期と梗塞巣の大きさとの関係は図8にみる通りである. 対照群における48時間後の梗塞巣の大きさは $46.0 \pm 5.5\%$ LV であったが, 結紮前に propranolol を投与したA群, 直後に投与したB群, および3時間後のC群では, それぞれ $25.3 \pm 4.6\%$ LV ($P < 0.01$), $35.0 \pm 4.1\%$ LV ($P < 0.01$), $36.6 \pm 4.7\%$ LV ($P < 0.05$) で, いずれも対照群に比し梗塞量が有意に小であった. しかし, 結紮6時間後投与のD群では $44.1 \pm 8.5\%$ LV で, 対照群に比し減少の傾向はみられたがその差は有意ではなかった. また, 12時間後に propranolol を投

(a) Methylene blue

(b) NBT

図3 I群の同一断面における Methylene blue 及び NBT 染色

図4 核クロマチンの margination, 筋原線維の断裂, 細胞内浮腫, ミトコンドリア内の封入体 (×6,200)

図5 ミトコンドリア内の封入体 (×17,600)

図6 ミトコンドリアの matrix の淡明化, 筋原線維は保たれている (×6,200)

図7 ミトコンドリアの cristolysis 及び matrix の淡明化 (×17,000)

図8 心筋梗塞巣の大きさ

表2 梗塞巣および Border zone の大きさ

Group	Time after occlusion	Area at risk(%LV)	Area of necrosis(%LV)	Border zone(%LV)
I (n = 5)	3 hrs.	55.2±2.6	29.6±5.2*	25.6±4.5*
II (n = 5)	6 hrs.	52.2±6.5	41.5±5.1	10.7±6.6
III (n = 5)	12hrs.	51.6±5.8	51.6±5.8	—

* P < 0.01

結紮前

結紮直後

48時間後

図9 結紮前後の心電図の変化

与したE群では $46.2 \pm 3.6\%$ LV であり、対照群とほぼ同様の値が得られた。なお、A群ではB群、C群に比し有意に梗塞量が小となっていた($P < 0.05$)が、B群とC群の間には有意な差はみられなかった。

各群における心電図の変化は、いずれも図9に示した対照群と同様であり、結紮直後より前壁～側壁誘導で著明なST上昇が出現し、48時間後には同領域でQS pattern がみられた。

考 案

1971年、Maroko ら³⁾ は、イヌの実験的心筋梗塞において、冠動脈結紮前あるいは結紮後3時間までに各種薬物を投与すると梗塞病変を小さくすることができると報告し、急性心筋梗塞の臨床例においても、早期に心筋酸素需要を減ずる薬物や冠灌流を増す薬物を投与することにより梗塞巣の大きさを減ずる可能性があることを指摘した。以後、種々の薬物

を投与して梗塞量の縮小をはかる実験的試みが数多くなされている^{3,9,16~27)}。

薬物投与により心筋梗塞巣が縮小するとすれば、閉塞した冠動脈の灌流域内に、虚血には陥っているが可逆性である部分、すなわち、放置すれば壊死に陥るが適切な処置によりこれを防止することのできる reversible ischemic zone (border zone) が存在するはずである。これまで、冠動脈の閉塞によって生ずる虚血野では、血流量あるいは組織学的変化が均一で border zone は存在しないとする報告もあるが^{28,29)}、上記のような border zone の存在を認める報告の方が多い^{9~13,30~32)}。今回の成績では、冠動脈結紮後6時間までは無ないし低灌流域と梗塞壊死領域の差、すなわち border zone が認められたが、12時間後には肉眼的に確認することはできなかった。これは、冠動脈閉塞3～9時間後まで、酵素活性の喪失が虚血中央部より遅れている部分が虚血の辺縁部

に存在するという Fishbein ら¹⁰⁾ の報告と一致する。また、NBT 不染部の中心、すなわち壊死中心部とその周辺の虚血部における電顕的所見は Gottlieb ら³⁰⁾ の報告とほぼ同様であり、周辺虚血部においては不可逆性細胞障害を示すミトコンドリア内封入体³³⁾ はみられなかった。このように、結紮6時間後においても狭いながら border zone が存在していたことは、心筋梗塞開始後6時間以内であれば、冠状動脈が完全に閉塞した状態であっても、心筋酸素需要の減少、エネルギー産生効率増大などをはかることにより、側副血行その他により心筋細胞の生存に必要な血流がえられるまで梗塞への進展を遅らせ、最終的に梗塞域を縮小しうることを示唆している。

上記の知見に対応して、 β 遮断薬 propranolol を投与した際の梗塞巣の大きさに関しては、冠動脈閉塞後3時間あるいは6時間までの投与により梗塞巣を縮小できるとする報告が多い^{3,4,16-21)}。しかし、propranolol を冠動脈閉塞前に投与しても心筋障害は非投与群と差がなかったとする報告²²⁾ や、冠動脈閉塞前の投与では梗塞巣は縮小していたが、閉塞直後の投与では逆に非投与群よりも病巣が大となるとする報告²³⁾ もあり、なお議論がある。そこで、[実験II]により、冠動脈閉塞前あるいは閉塞後早期の propranolol 投与により梗塞巣が縮小するか否か、縮小するとすれば閉塞何時間後の投与まで効果を認めるかを検討した。その結果、冠動脈結紮48時間後に評価した梗塞量では、propranolol (5mg/kg) を前投与した群、閉塞直後あるいは3時間後に投与した群において非投与群に比し有意な梗塞巣の縮小がみられた。これは、Maroko ら³⁾、Rasmussen ら¹⁶⁾、Miura ら¹⁷⁾ の成績とほぼ同様であり、かつ今回の border zone に関する成績とも符合していた。なお、propranolol による梗塞巣縮小の機序については、心収縮性の低下と心拍数の減少に基づく心筋酸素需要の減少^{3,34,35)}、心筋血流の再分布による虚血域への血流の改善³⁴⁾、心内膜下灌流の改善²⁴⁾、膜安定化作用による虚血心筋保護作用^{19,25)} などが考えられよう。これまで、心房ペースングで心拍数を一定に維持し propranolol を投与しても梗塞巣の縮小が得られたとする報告³⁾、 β 遮断作用が少なく膜安定化作用が propranolol と同等であるとされている d-propranolol では梗塞巣の縮小が得られなかったとする報告²⁶⁾ がある。また、 β 遮断薬は虚血領域における心筋障害を減じているのではなく、虚血時に増

加するカテコラミンその他の物質により虚血部に隣接した領域にまで障害が進展するのを抑えることによって梗塞巣を縮小するという説もあり³⁶⁾、作用機序については現在もなお明らかでない部分が多い。

Peter ら²²⁾ は β 遮断薬の前投与でも虚血心筋の障害は減じなかったと報告している。しかし、彼らの実験は、ラットと異なって冠動脈の側副血行が豊富なイヌを用いていること、梗塞量の評価として梗塞巣全体からの creatine phosphokinase (CPK) depletion ではなく梗塞巣のある一部分からの CPK loss をみていることなど、対象、方法が今回のモデルとは著しく異なっており、これが結果の相違をもたらした可能性がある。事実、著者と同様ラットを用いた Kumar ら²³⁾ の実験では、 β 遮断薬の前投与により有意な梗塞巣の縮小が得られている。なお、彼らの実験では、冠状動脈結紮直後の propranolol 投与では梗塞巣はむしろ拡大したというが、これは梗塞巣の左室に占める重量比を測定した結果であり、著者と同様に体積比でみると対照群と不変ないしむしろ減少傾向がみられ、今回の成績に反するものではない。

今回の実験では、propranolol 投与の梗塞巣の大きさへの影響を冠動脈結紮48時間後に観察した。このように48時間後に評価した梗塞巣の縮小が最終的に完成された梗塞の縮小を意味するのか、あるいは単に梗塞完成の遅延を意味するのかについては Maclean ら²¹⁾ の検討があり、propranolol を結紮前に投与したラットでは2日後、3週間後の梗塞巣ともに縮小することが報告されている。また、 β 遮断薬である mepindolol を結紮前にラットに投与した Chiariello ら²⁵⁾ の実験でも、2日後、21日後の梗塞巣ともに縮小することが認められている。したがって、著者が冠動脈結紮48時間後の時点で確認した梗塞巣の縮小は、永続的なものと考えられる。イヌを用いた実験では、梗塞巣は縮小するのではなく単にその完成が遅れるだけであるとする報告もあるが^{36,37)}、これらの実験でも最終的な梗塞巣の評価を結紮24時間後³⁷⁾、あるいは48時間後³⁶⁾ に行っている。

[実験II] における心電図変化については、結紮直後の著明な ST 上昇、48時間後の QS pattern は A～E 群、対照群のいずれも同様で、前壁～側壁誘導に認められ、心電図変化の出現する誘導数については各群間に差はなかった。臨床的に心筋梗塞の

広がりやを推定する指標として標準12誘導における心電図変化、あるいはQ Indexなどが用いられるが、小動物のラットでは左冠状動脈の灌流域である前壁～側壁において多数の誘導部位から心電図を記録することは技術的に困難であり、ラットでは梗塞巣の広がりやの評価に心電図を用いるのは不適当と思われる。

心筋梗塞急性期における β 遮断薬の使用は以前から試みられており、また、 β 遮断薬は心筋梗塞の長期予後の改善にも有効といわれている。今回の実験では、発症3時間以内の β 遮断薬投与は心筋梗塞巣の拡大を防止する効果があり、急性期におけるその有効性が裏付けられたものといえよう。近年、心筋梗塞急性期に、冠動脈の閉塞を除去する積極的な治療として血栓溶解療法や経皮的冠動脈拡張術が行われているが、今後、これらと本法との併用についても検討する必要がある。

総 括

ラットの左冠動脈を結紮して作成した心筋梗塞病変について、心筋の壊死病巣、非梗塞虚血域 (border zone) の大きさの変化を経時的に追究した。また、結紮前、結紮直後、および結紮3, 6, 12時間後に propranolol を投与した際の梗塞壊死巣の大きさの変化を観察した。結果は以下の通りである。

1. 冠動脈結紮3時間後 (I群), 6時間後 (II群), 12時間後 (III群) の3群において, methylene blue で染色されない area at risk の心筋領域の大きさは結紮後時間の経過とともに小となる傾向があったが, その差は統計的には有意ではなかった。
2. NBT で染色される心筋壊死の領域は, III群で $51.6 \pm 5.8\%$ LV と最も大であり, 以下, II群 $41.5 \pm 5.1\%$ LV, I群 $29.6 \pm 5.2\%$ LV の順であった。一方, methylene blue では染色されないが NBT で染色される border zone は, I群で $25.6 \pm 4.9\%$ LV と最も大きく, II群が $10.7 \pm 6.6\%$ LV でこれにつき, III群ではその存在を確認できなかった。なお, border zone では, 電顕的にミトコンドリア内封入体は認められなかった。
3. 冠動脈結紮前, 結紮直後または結紮3時間後に propranolol を投与した時の心筋梗塞の大きさは, それぞれ $25.3 \pm 4.6\%$ LV, $35.0 \pm 4.1\%$ LV, $36.6 \pm 4.7\%$ LV であり, 対照群の $46.0 \pm 5.5\%$ LV に比し有意に小であった。これに対し, 結紮

後6または12時間に propranolol を投与した群の心筋壊死巣の大きさはそれぞれ $44.1 \pm 8.5\%$ LV, $46.2 \pm 3.6\%$ LV であり, 対照群との間に有意差はなかった。

4. 以上のごとく, 冠動脈結紮後少なくとも6時間までは, 心筋に area at risk ではあるが梗塞壊死に陥っていない部位, すなわち border zone (非梗塞虚血域) が認められ, また, 結紮後3時間以内に propranolol を投与すると梗塞壊死巣をコントロールに比して小範囲にとどめることができる。したがって, 心筋梗塞発症早期の β 遮断薬投与は心筋保護に有効であると考えられる。

謝 辞

稿を終えるに臨み御指導と御校閲を賜りました群馬大学第二内科学教室村田和彦教授, 鈴木 忠講師, 神田 洋博士に深謝いたします。

文 献

- 1) Page, D.L., Caufield, J.B., Kastor, J.A., DeSanctis, R.W., Sanders, C.A.: Myocardial changes associated with cardiogenic shock. *N. Engl. J. Med.*, 285: 133-137, 1971.
- 2) Harnarayan, C., Bennett, M.A., Pentecost, B. L., Brewer, D.B.: Quantitative study of infarcted myocardium in cardiogenic shock. *Br. Heart J.*, 32: 728-732, 1970.
- 3) Maroko, P.R., Kjekshus, J.K., Sobel, B.E., Watanabe, T., Covell, J.W., Ross, J., Braunwald, E.: Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation*, 43: 67-82, 1971.
- 4) Maroko, P.R., Braunwald, E.: Modification of myocardial infarction size after coronary occlusion. *Ann. Int. Med.*, 79: 720-733, 1973.
- 5) Braunwald, E., Maroko, P.R.: The reduction of infarct size—an idea whose time (for testing) has come. *Circulation*, 50: 206-209, 1974.
- 6) Hearse, D.J., Yellon, D.M., Downey, J.M.: Can beta blockers limit myocardial infarct size? *Europ. Heart J.*, 7: 925-930, 1986.
- 7) Yusuf, S.: Interventions that potentially

- limit myocardial infarct size : Overview of clinical trials. *Am. J. Cardiol.*, 60 : 11A-17A, 1987.
- 8) Sleight, P. : Beta blockade early in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 60 : 6A-10A, 1987.
  - 9) Hearse, D.J., Opie, L.H., Katzeff, I.E., Lubbe, W.F., van Der Werff, T.J., Peisach, M., Boule, G. : Characterization of the "border zone" in acute regional ischemia in the dog. *Am. J. Cardiol.*, 40 : 716-726, 1977.
  - 10) Fishbein, M.C., Hare, C.A., Gissen, S.A., Spadaro, J., Maclean, D., Maroko, P.R. : Identification and quantification of histochemical border zone during the evolution of myocardial infarction in the rat. *Cardiovasc. Res.*, 14 : 41-49, 1980.
  - 11) Cox, J.L., McLaughlin, V.W., Flowers, N.C., Horan, L.G. : The ischemic zone surrounding acute myocardial infarction. Its morphology as detected by dehydrogenase staining. *Am. Heart J.*, 76 : 650-659, 1968.
  - 12) Reimer, K.A., Lowe, J.E., Rasmussen, M.M., Jennings, R.B. : The wavefront phenomenon of ischemic cell death 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*, 56 : 786-794, 1977.
  - 13) Darsee, J.R., Kloner, R.A. : Demonstration of lateral and epicardial border zone salvage by flurbiprofen using an in vivo method for assessing myocardium at risk. *Circulation*, 63 : 29-35, 1981.
  - 14) Selye, H., Bajusz, E., Grasso, S., Mendell, P. : Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rat. *Angiology*, 11 : 398-407, 1960.
  - 15) Nachlas, M.M., Shnitka, T.K. : Macroscopic identification of early myocardial infarcts by alterations in dehydrogenase activity. *Am. J. Pathol.*, 42 : 379-396, 1963.
  - 16) Rasmussen, M.M., Reimer, K.A., Kloner, R.A., Jennings, R.B. : Infarct size reduction by propranolol before and after coronary ligation in dogs. *Circulation*, 56 : 794-798, 1977.
  - 17) Miura, M., Thomas, R., Ganz, W., Sokol, T., Shell, W.E., Toshimitsu, T., Kwan, A.C., Singh, B.N. : The effect of delay in propranolol administration on reduction of myocardial infarct size after experimental coronary artery occlusion in dogs. *Circulation*, 59 : 1148-1157, 1979.
  - 18) Hillis, L.D., Askenazi, J., Radvany, P., Muller, J.E., Fishbein, M.C., Maroko, P.R. : Use of changes in the epicardial QRS complex to assess interventions which modify the extent of myocardial necrosis following coronary artery occlusion. *Circulation*, 54 : 591-598, 1976.
  - 19) Reimer, K.A., Rasmussen, M.M., Jennings, R.B. : Reduction by propranolol of myocardial necrosis following temporary coronary artery occlusion in dogs. *Circ. Res.*, 33 : 353-363, 1973.
  - 20) Ergin, M.A., Dastgir, G., Butt, K.M.H., Stuckey, J.H. : Prolonged epicardial mapping of myocardial infarction : The effects of propranolol and intra-aortic balloon pumping following coronary artery occlusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 72 : 892-899, 1976.
  - 21) Maclean, D., Fishbein, M.C., Braunwald, E., Maroko, P.R. : Long-term preservation of ischemic myocardium after experimental coronary artery occlusion. *J. Clin. Invest.*, 61 : 541-551, 1978.
  - 22) Peter, T., Heng, M.K., Singh, B.N., Ambler, P., Nisbet, H., Elliot, R., Norris, R.M. : Failure of high doses of propranolol to reduce experimental myocardial ischemic damage. *Circulation*, 57 : 534-540, 1978.
  - 23) Kumar, C., Singh, M. : Pharmacological interventions and myocardial infarct size in rat. *Europ. J. Pharmacol.*, 109 : 117-120, 1985.
  - 24) Becker, L.C., Fortwin, N.J., Pitt, B. : Effect of ischemia and anti-anginal drugs on the distribution of radioactive microspheres in the canine left ventricle. *Circ. Res.*, 28 : 263-269, 1971.

- 25) Chiariello, M., Ambrosio, G., Cappelli-Bigazzi, M., Perrone-Filardi, P., Tritto, I., Condorelli, M.: Mepindolol reduces myocardial necrosis in rats with coronary artery occlusion. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 7 : 525-531, 1985.
- 26) Reimer, K.A., Rasmussen, M.M., Jennings, R. B.: On the nature of protection by propranolol against myocardial necrosis after temporary coronary occlusion in dogs. *Am. J. Cardiol.*, 37 : 520-527, 1976.
- 27) Richard, V., de Leiris, J.: Reduction of myocardial infarct size in rats under the effect of bepridil. *Adv. Myocardial.*, 6 : 563-572, 1985.
- 28) Marcus, M.L., Kerber, R.E., Ehrhardt, J., Abboud, F.M.: Three dimensional geometry of acutely ischemic myocardium. *Circulation*, 52 : 254-263, 1975.
- 29) Factor, S.M., Sonnenblick, E.H., Kirk, E.S.: The histologic border zone of acute myocardial infarction: islands or peninsulas? *Am. J. Pathol.*, 92 : 111-124, 1978.
- 30) Gottlieb, G.J., Kubo, S.H., Alonso, D.R.: Ultrastructural characterization of the border zone surrounding early experimental myocardial infarcts in dogs. *Am. J. Pathol.*, 103 : 292-303, 1981.
- 31) Darsee, J.R., Kloner, R.A.: Dependency of location of salvageable myocardium on type of intervention. *Am. J. Cardiol.*, 48 : 702-710, 1981.
- 32) Mitsunami, K., Fukuhara, T., Kato, S., Bito, K., Kinoshita, M., Kawakita, S.: The border zone in acute myocardial ischemia in the dog —A histochemical, biochemical, and ultrastructural study—*Jpn. Circ. J.*, 48 : 18-31, 1984.
- 33) Jennings, R.B., Ganote, C.E.: Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ. Res.*, 34, 35, Suppl. 3 : 156-168, 1974.
- 34) Vatner, S.F., Baig, H., Manders, W.T., Ochs, H.: Effects of propranolol on regional myocardial function, electrograms, and blood flow in conscious dogs with myocardial ischemia. *J. Clin. Invest.*, 60 : 353-360, 1977.
- 35) Kloner, R.A., Braunwald, E.: Observations on experimental myocardial ischaemia. *Cardiovasc. Res.*, 14 : 371-395, 1980.
- 36) Bullock, G.R., Lepran, I., Parratt, J.R., Szekeres, L., Wainwright, C.L.: Effects of a combination of metoprolol and dazmegrel on myocardial infarct size in rats. *Br. J. Pharmacol.*, 86 : 235-240, 1985.
- 37) Chambers, D.E., et al.: Effects of flurbiprofen in altering the size of myocardial infarcts in dogs: reduction or delay? *Am. J. Cardiol.*, 51 : 884-890, 1983.

EFFECT OF PROPRANOLOL ON THE INFARCT SIZE AND EXTENT OF THE BORDER ZONE IN CORONARY LIGATED RATS

SHIGERU OHSHIMA

The Second Department of Internal Medicine, Gunma
University School of Medicine, Maebashi, Japan
(Director : Prof. Kazuhiko Murata)

The present study was attempted in order to investigate the effectiveness of propranolol in limiting of myocardial infarct size following ligation of the left coronary artery in Wistar rats. The non-infarcted ischemic zone, the border zone, was significantly larger in the rats sacrificed 3 hours after the ligation ($25.6 \pm 4.9\%$ LV) than in those sacrificed 6 hours after ligation ($10.7 \pm 6.6\%$ LV). No border zone was demonstrated when the rats were sacrificed 12 hours after the ligation. Nor were any differences in the size of the area at risk found among the above 3 groups. The size of the infarcted area was significantly smaller than in the control group ($46.0 \pm 5.5\%$ LV) when propranolol was administered intraperitoneally before ($25.3 \pm 4.6\%$ LV), immediately after ($35.0 \pm 4.1\%$ LV) or 3 hours after ligation ($36.6 \pm 4.7\%$ LV). However, propranolol could not reduce infarct size when administered 6 hours ($44.1 \pm 8.5\%$ LV) or 12 hours ($46.2 \pm 3.6\%$ LV) after ligation of the coronary artery.

The present study clearly demonstrates the presence of a non-infarcted ischemic zone, a border zone, until at least 6 hours after the ligation of the coronary artery and reduction of the infarcted area by propranolol when administered until at least 3 hours after the ligation. Thus, the author postulated the usefulness of beta-blocking agents in the early phase of acute myocardial infarction.

Key words : Myocardial infarction, Border zone, Propranolol