総説

急性心筋虚血および再灌流時の致死性不整脈発生における
プロスタグランデインの関与について

渡邊 一郎

日本大学医学部内科学系循環器内科学分野

Role of Prostaglandins on the Pathogenesis of Lethal Ventricular Arrhythmias
During Acute Myocardial Ischemia and Reperfusion

Ichiro WATANABE

Division of Cardiology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

Prostaglandins have been shown to contribute to the pathogenesis, progression and exacerbation of ischemic heart disease. Prostaglandins have also reported to contribute to the arrhythmogenesis of lethal arrhythmias during ischemia and reperfusion. In this review article, The electrophysiologic effects of prostacyclin, its stable analogues, thromboxane A₂ and its stable analogue were reviewed, and described the *in vitro* effects of a stable analogue of prostaglandin, and a stable analogue of thromboxane A₂ in our laboratory. Finally, the electrophysiologic and metabolic effects of a thromboxane A₂ synthetase inhibitor on the coronary artery occlusion/reperfusion model were studied in our laboratory.

The prostacyclin analogue shortened the action potential duration in a normal Tyrode's solution, and shifted the V_{max} – resting membrane potential curve rightward. The TXA₂ analogue did not exhibit any electrophysiologic effects on the normal, high K⁺, and simulated ischemia conditions. Intracoronary administration of the TXA₂ analogue led to marked surface and epicardial ECG ST segment elevation and the subsequent development of ventricular tachycardia. The thromboxane A₂ synthetase inhibitor elicited significant reduction of ventricular premature contractions and tended to reduce reperfusion-induced ventricular fibrillation. The rise in extracellular K⁺ concentration of the ischemic myocardium was markedly decreased in the thromboxane A₂ synthetase inhibitor-treated group. Therefore, prostacyclin may be antiarrhythmic through its direct electrophysiologic effects, i.e., recovery of V_{max} leading to improvement of conduction delay during ischemia, and thromboxane A₂ may be arrhythmogenic not through its direct electrophysiologic effects on the ischemic myocardium, but through exacerbation of ischemia due to its potent vaso-constrictive effects.

Key words: myocardial ischemia, arrhythmogenesis, prostacyclin, thromboxane A₂, extracellular K⁺

心筋虚血, 不整脈源性, プロスタサイクリン, トロンボキサン A₂, 細胞外カリウム

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2017; 76 (6): 259–265)

はじめに

急性心筋虚血および再灌流時には、心室細動 (VF) をはじめとする致死性不整脈が生ずることは広く知られている。その研究の歴史は古く、1940 年代に Harris らは冠動脈左前下行枝結紮後、30–60 分以内の早期、ならびに 4–48 時間後の遅れた時期に群発することを報告し、各々、Harris 第 1 相、第 2 相の不整脈として認識されている¹⁾。その後、Harris 1 相不整脈には、その発生時相からピークが 5–10 分である Ia (あるいは immediate ventricular arrhythmias: IVA) と 20 分付近である Ib (あるいは delayed ventricular arrhythmia: DVA) 不整脈に分類されている²⁾。冠動脈閉塞後の超急性期には冠静脈洞内の血清 K⁺ 値が増加する事より、Harris らは、第 1

相不整脈は細胞外 K⁺ の上昇が原因と考察しており、その後、Gettes らによる細胞外 K⁺ の直接測定により証明された^{3,4)}。Harris の第 2 相不整脈は、虚血領域の心内膜下に生き残った Purkinje 線維に起源を有する異常自動能や triggered activity が関与している⁵⁾。一方、冠動脈閉塞 30–90 分後に冠動脈閉塞が解除された時 (reperfusion) にも不整脈が発生する事が知られており、再灌流不整脈 (reperfusion arrhythmia) と呼ばれている。再灌流性不整脈もその発生時期により、再灌流直後に生ずる instantaneous reperfusion ventricular arrhythmias と再灌流 2–7 分後に生ずる delayed arrhythmias に分けられる⁶⁾。

急性心筋虚血時における心室筋の電気生理学的性質に影響を及ぼす因子として、血流途絶による酸素及びグルコースの欠乏に基づく上記細胞外 K⁺ の増加、細胞内、

外の pH の低下, 細胞内 Ca^{2+} , Na^{+} の増加, 遊離脂肪酸, 燐脂質, プロスタノイド (プロスタグランディン [PG] とトロンボキサン [TX] の総称) およびフリーラジカルの蓄積, 自律神経反射の亢進, 神経伝達物質の局所での放出などの相乗効果が膜のイオンチャンネルに影響を及ぼす⁷⁾. その中で, プロスタノイドは虚血性心疾患の病態発生と進展, 増悪への関与が示唆されている^{8,9)}. プロスタノイドの中で, prostacyclin (PGI₂) は血小板凝集抑制と冠血管拡張作用を有し¹⁰⁾, 実験的に虚血心筋の保護作用¹¹⁾ が報告されている. 一方, thromboxane A₂ (TXA₂) は血小板凝集作用と冠血管収縮作用を有し¹²⁾, 虚血の進展に悪影響を及ぼすものと考えられている¹³⁾. 更に, Zijlstra ら¹⁴⁾ が PGE₂ の抗不整脈作用を報告して以来, 種々の PG が実験的不整脈モデルにおいて抗不整脈作用をも有していることが報告され¹⁵⁻¹⁷⁾, PG が endogenous antiarrhythmic agent として作用しうることが注目された. それ以降, 種々の PG および TX の心筋に対する電気生理学的作用が報告されており, 著者らの研究室においても, in vitro, in vivo の実験系で, PG および TX の虚血心筋に対する作用を検討してきたので, 文献的考察も含めて概説する.

1) In Vitro での検討

PGI₂ は非常に不安定な物質であるため, その安定誘導体を使用しての研究が多い. Kecskemeti らは PGI₂ analogue (7-oxo-PGI₂ 及び iloprost) を用い, モルモットの心室筋の活動電位 (AP) に対する作用を検討し, 7-oxo-PGI₂ は AP 波形およびその最大立ち上がり速度 (V_{max}) に影響を及ぼさず, iloprost は AP 持続時間 (APD) を短縮し, また高濃度では V_{max} をやや増加したと報告した¹⁸⁾. Alloarti らはモルモット単離心室筋を用い, prostacyclin はカルシウムチャンネルを介したカルシウム電流を増加させると報告した¹⁹⁾. さらに, Ueno らはモルモット単離心室筋を用いて, PGI₂ analogue, beraprost の電気生理学的作用を検討し, 正常酸素濃度下では影響が無く, 低酸素条件下では APD の短縮を抑制すると報告している²⁰⁾. 著者らは PGI₂ 安定誘導体の OP-41483 (小野薬品工業) の正常条件下および高 K^{+} 条件下でのモルモット心室筋の電気生理学の性質に対する作用を検討した. 刺激頻度 0.5 Hz で K^{+} 濃度が 5.4 mM では OP-41483 濃度を 0.1 から 100 μM に漸増していくと, 静止膜電位 (RMP) は変化しないが, APD は用量依存性に短縮した (図 1, 左). K^{+} を 10.8 mM に増加させると RMP が減少し, V_{max} も減少する. この条件下で OP-41483 を加えると, RMP は変わらないが, 高 K^{+} 灌流液によって低下した

図1 正常条件下 (Tyrode 液, K^{+} = 5.4 mM, 図左) および高 K^{+} 条件下 (図右) での prostacyclin analogue, OP-41483 の作用
図右に示す様に, OP-41483 は用量依存性に活動電位持続時間 (APD) を短縮したが, 活動電位最大立ち上がり速度 (V_{max}), 活動電位振幅 (APA), 静止膜電位 (RMP) には影響を与えていない. 高 K^{+} 条件下では, OP-41483A は APD をやや短縮し, V_{max} をやや増加し, RMP をやや深くしたが, 何れも統計学的には有意差は見られなかった.

APD₉₀: 90% 再分極時の APD, APD₅₀: 50% 再分極時の APD.

*: $P < 0.05$ versus normal K^{+} , **: $P < 0.01$ versus control (図左) または normal K^{+} (図右).

V_{max} がやや増加した (図 1, 右). OP-41483 の作用を膜反応曲線 (V_{max}/ 静止膜電位) に描いてみると, OP-41483 は V_{max} の膜反応曲線を右側にシフトさせた (図 2). 従って, 同じ RMP においても V_{max} が大きくなったと解釈される. RMP が深いところでは, 膜反応曲線をみると分かるように, OP-41483 の有無により V_{max} は変化しない. 上記結果から, PGI₂ は心筋虚血により RPM が減少した心筋における伝導速度の低下に抑制的に作用することが示唆される.

TXA₂ も非常に不安定な物質であるため, in-vitro における研究はその安定誘導体を使用される. Wacker らはウサギの左房より投与した TXA₂ analogue (U46619) により心室性不整脈が誘発される機序として, U46619 がウサギ単離心室筋の細胞内カルシウムを用量依存的な増加が関与していると報告した²¹⁾. しかしながら, 著者らがモルモット心室筋の活動電位に及ぼす TXA₂ analogue, STA₂ (小野薬品工業) の作用を正常条件下, 高 K⁺ (10.8 mM) 条件下および虚血類似 (K⁺: 10.8 mM, pH: 6.4, PO₂: 40–50 mmHg, glucose free) 条件下で検討した結果では, 何れの条件下においても STA₂ は心室筋活動電位波形に影響を与えなかった (図 3, 4). Kramer らは心筋梗塞亜急性期 (冠閉塞 3–7 日後) の犬正常, 梗塞周辺心室筋の活動電位に対し, STA₂ は影響を与えなかったと報告した²²⁾.

2) In Vivo での検討

PGI₂ の虚血性不整脈に対する効果については一定の知見が見られない. Dix らは, 猫の冠動脈閉塞モデルで検討し, PGI₂ は虚血時に心室性不整脈を増加させると報告した²³⁾. Puddu らは犬の冠動脈閉塞モデルを用い, PGI₂ は虚血時および再灌流時の心室細動を抑制するが, 虚血時の非致死性心室性不整脈の発生頻度を増加させ

ると報告している²⁴⁾. Jugdutt は, 犬の冠動脈閉塞モデルにて PGI₂ は虚血時の心室性期外収縮数および心室細動による死亡率ともに減少させたと報告した²⁵⁾. Starnes

図 3 正常条件 (Tyrode 液, K⁺ = 5.4) 下 (図左), および高 K⁺ 条件下での thromboxane A₂ analogue, STA₂ のモルモット心室筋に対する作用
正常条件下, 高 K⁺ 条件下においても STA₂ は心筋発動電位に影響を与えていない.
APD: 活動電位持続時間, V_{max}: 活動電位最大立ち上がり速度, APA: 活動電位振幅, RMP: 静止膜電位.
APD₉₀: 90% 再分極時の APD, APD₅₀: 50% 再分極時の APD.

図 2 OP-41483 のモルモット心室筋の V_{max} 膜反応曲線に及ぼす作用
h_∞: V_{max} の不活性化変数. 膜反応曲線は Beeler GW, Leuter H の論文を基に作成した (J Physiol (Lond) 1955; 127: 213–224.).

図4 虚血類似条件下でのSTA2の活動電位に対する作用
 K^+ : 10.8 mM, pH: 6.4, PO_2 : 40–50 mmHg, glucose free 条件下での15分間の活動電位の変化に対し、STA2は影響を与えていない。

APD: 活動電位持続時間, Vmax: 活動電位最大立ち上がり速度, APA: 活動電位振幅, RMP: 静止膜電位。

APD₉₀: 90%再分極時のAPD, APD₅₀: 50%再分極時のAPD。

らは、犬の冠動脈閉塞モデルを用い PGI_2 の心室細動の発生頻度に対する効果を検討し、prostacyclinは虚血時の心室細動の発生頻度を有意に減少させたと報告している²⁶⁾。Cokerらは犬の冠動脈閉塞後の心室細動の発生率に対する PGI_2 およびその安定誘導体、ZK36674 (Schering AG) の作用を静脈内投与と冠動脈内投与で比較検討した結果、静脈内投与では、 PGI_2 , ZK36674 共に心室細動の発生頻度を増加させ、一方、冠動脈内投与では、V, ZK36674 共に心室性期外収縮数を有意に抑制したと報告した²⁷⁾。以上の報告より、 PGI_2 の虚血時の心室細動、心室性期外収縮に作用は、その血行動態に対する効果とも関連し、 PGI_2 の静脈内投与による血圧の低下による反射的交感神経緊張による虚血心筋局所のカテコラミンの増加が心室細動の発生頻度の増加につながり、一方、冠動脈内への直接投与による虚血心筋への作用は前記、in-vitro での結果の如く、その膜安定化作用により、抗

不整脈作用を示したと推察される。

Goldsteinらは犬の冠動脈前下行枝をバルーン閉塞で作成した心筋虚血モデルと血栓性閉塞で作成した心筋虚血モデルで、30分間の心室性不整脈の発生頻度を比較した結果、虚血の範囲、重症度に差が無いにも関わらず、血栓性閉塞群で有意に発生頻度が高かったと報告し、血栓形成と不整脈発生との関連を示唆した²⁸⁾。著者らは、TXA₂ analogue, STA₂ を犬冠動脈前下行枝に総量100 µg投与した結果、体表面および心表面心電図のST segmentが上昇し、それに引き続き、心室頻拍が発症した(図5)。In vitro 実験で、STA₂が高 K^+ 、虚血類似条件下での心室筋活動電位に影響を与えなかった結果より、TXA₂の虚血時の催不整脈作用は、その冠動脈攣縮作用による虚血増悪が主たるものと考えられる。そこで、TXA₂合成阻害薬およびTXA₂受容体拮抗薬による急性心筋虚血時の心室性不整脈抑制効果が検討され、多くの報告では虚血時および再灌流時の心室性不整脈を減少させた^{24–40)}。一方、BurkeらはTXA₂が急性心筋虚血時の不整脈発生に関与していないと報告している⁴¹⁾。小倉はTXA₂合成阻害薬、OKY-046(小野薬品工業)を使用し、犬急性心筋虚血モデルでの効果を検討した。心筋虚血の指標として、虚血部心筋の間質 K^+ ($[K^+]_o$)を測定し⁴²⁾、冠動脈前下行枝起始部を30分間閉塞後、再灌流した際の心室性期外収縮、心室細動の発生頻度および冠静脈洞血のprostacyclin, TXA₂代謝産物である6-keto $PGF1\alpha$, TXB_2 を測定した⁴³⁾。その結果、OKY-046を冠動脈閉塞前に投与した群では、冠動脈閉塞中の心室性期外収縮数を有意に減少し、また再灌流時の心室細動の発生頻度も減少傾向を示した(図6, 図7)。冠静脈洞血中の TXB_2 はOKY-046投与群再灌流前と再灌流後で有意に低値であったが、6-keto $PGF1\alpha$ は減少傾向を示したが、有意差は見られなかった(図9)。その結果、その比($TXB_2/6\text{-keto-}PGF1\alpha$)はOKY-046投与群において再灌流前で有意に低値であった(図9)。虚血時の $[K^+]_o$ の上昇はOKY-046投与群で30分の虚血時に対照群と比べ、著明に減少していた(図10)。従って、TXA₂合成阻害薬の虚血/再灌流時における抗不整脈作用は、 PGI_2 の虚血心筋に対する直接的な電気生理学的作用よりも、TXA₂の低下による冠動脈微小循環の改善による虚血保護作用が主たる作用と考えられる。それを証明するには、冠動脈側副血行が殆ど見られない豚等他の動物種を用いた検討が必要と考えられる。

謝 辞

本総説は、小倉敏嗣先生、斎藤友昭先生、徳竹英一先生、日比谷和平先生、梶田潤一郎先生、斎藤 顕先生との共同研究をもとにまとめました。

図5 TXA₂ analogue, STA₂ の生体内での作用

STA₂ を犬冠動脈前下行枝に総量 100 μ g 投与した結果、体表面 (II, III 誘導) および心表面心電図 (epi-ECG) の ST segment が上昇し、それに引き続き、心室頻拍が発症した。
i.c.: intracoronary.

図6 30分間の冠動脈閉塞時の心室性期外収縮数。文献43より引用
対照群では266±91個の心室性期外収縮(VPC)が出現したが、OKY-046投与群では30±21個と有意に減少した。冠動脈閉塞中に心室細動を生じた実験は検討から除外した。

図7 冠動脈再灌流時に生ずる心室細動に対するOKY-046の効果。文献43より引用
OKY-046投与群では、再灌流時の心室細動の頻度が減少傾向(P=0.0958)を示した。

図8 冠動脈閉塞前, 閉塞30分後, および再灌流直後の冠静脈洞内血中 TXB₂ (図左) および 6-keto-PGF_{1α} 濃度 (図右). 文献43より引用

OKY-046 投与群では, TXB₂ は有意に低下し, 6-keto-PGF_{1α} も低下傾向を示した.

図9 冠動脈閉塞前, 閉塞30分後, および再灌流直後の冠静脈洞内血中 TXB₂/6-keto-PGF_{1α} 比. 文献43より引用
6-keto-PGF_{1α} よりも TXB₂ の低下の方が顕著であったため, その比率 (TXB₂/6-keto-PGF_{1α}) は有意に低下した.

図10 冠動脈閉塞時の虚血部心筋間質 K⁺ ([K⁺]_o) 濃度. 文献43より引用
OKY-046 投与群では, 虚血時の [K⁺]_o 増加が対照群に比し, 著明に減少している.

文 献

- Harris AS, Rojas AG. The initiation of ventricular fibrillation due to coronary occlusion. *Exp Med & Surg* 1943; **1**: 1318-1328.
- Kaplinisky E, Ogawa S, Balke DW, et al. Two periods of early ventricular arrhythmia in the canine acute myocardial infarction model. *Circulation* 1979; **60**: 397-403.
- Harris AS, Bisteni RA, Russel JC, et al. Excitatory factors in ventricular tachycardia resulting from myocardial ischemia. Potassium a major excitant. *Science* 1954; **119**: 200-203.
- Hill JL, Gettes LS. Effects of acute coronary artery occlusion on local myocardial extracellular K⁺ activity in swine. *Circulation* 1980; **61**: 768-778.
- Harris AS. Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion. *Circulation* 1950; **1**: 1318-1328.
- Kaplinisky E, Ogawa S, Michelson EL, et al. Instantaneous and delayed ventricular arrhythmias after reperfusion of acutely ischemic myocardium: Evidence for multiple mechanisms. *Circulation* 1981; **63**: 333-340.
- Casio WE, Johnson TA, Gettes LS. Electrophysiologic changes in ischemic ventricular myocardium: I. Influence of ionic, metabolic, and energetic changes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; **6**: 1039-1062.
- Sereri GG, Masotti G, Poggesi L, et al. Reduced prostacyclin production in patients with different manifestation of ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 1982; **49**: 1146-1151.

- 9) Tada M, Kuzuya T, Inoue M, et al. Elevation of thromboxane B2 levels in patients with classic and variant angina pectoris. *Circulation* 1981; **1107**–1115.
- 10) Dusting GJ, Moncada S, Vanes JR. Prostacyclin (PGI₂) is the endogenous metabolite responsible for relaxation of coronary arteries by arachidonic acid. *Prostaglandins* 1977; **13**: 3–15.
- 11) Reveiro LG, Brandon TA, Hopkins DG, et al. Prostacyclin in experimental myocardial ischemia: Effects on hemodynamics, regional myocardial blood flow, infarct size, and mortality. *Am J Cardiol* 1981; **47**: 835–840.
- 12) Ellis EF, Oelz O, Roberts IG, et al. Coronary arterial smooth muscle contraction by a substance released from platelets: Evidence that it is thromboxane A₂. *Science* 1977; **193**: 1135–1137.
- 13) Morooka S, Kobayashi M, Shimamoto T. Experimental ischemic heart disease induced by thromboxane A₂ in rabbits. *Jpn Circ J* 1977; **41**: 1373–1379.
- 14) Zilstra WG, Brunsting JR, ten Hoor F, et al. Prostaglandin E₁ and cardiac arrhythmia. *Eur J Pharmacol* 1972; **18**: 392–395.
- 15) Foster W. Prostaglandins and prostaglandin precursors as endogenous antiarrhythmic principles of the heart. *Acta Biol Med Germ* 1976; **35**: 1101–1112.
- 16) Bayer BL, Foster W, Speling J. The influence on heart conduction time and refractory period of in vitro and in vivo prostaglandins. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1976; **221**: 328–338–140.
- 17) Foster W, Borbora J, Papp JG, et al. Cardiac effects of prostaglandin E₂ and F₂α. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1974; **211**: 133–140.
- 18) Kecskemeti V. Cardiac electrophysiological effects of prostacyclin analogues, 7-oxo-PGI₂ and iloprost. *Biomed Biochem Acta* 1987; **46**: S460–464.
- 19) Alloatti G, Serazzi L, Levi RC. Prostaglandin I₂ (PGI₂) enhances calcium current in guinea-pig ventricular heart cell. *J Moll Cell Cardiol* 1991; **23**: 851–860.
- 20) Ueno Y, Shigenobu K, Nishio S. Effects of beraprost on the transmembrane potentials of guinea-pig ventricular muscles during normoxia and hypoxia-reoxygenation. *Br J Pharmacol* 1993; **109**: 1014–1019.
- 21) Walker MJ, Kosloski LM, Gilbert JR, et al. Intracellular calcium changes in cardiac myocytes by blockade of the inositol triphosphate pathway. *J Pharm Exp Ther* 2009; **331**: 91–924.
- 22) Kramer JB, Davis AG, Dean R Jr., et al. Thromboxane A₂ does not contribute to arrhythmogenesis during evolving canine myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1985; **7**: 1069–1076.
- 23) Dix RK, Kelliher GJ, Lawrence T. The influence of prostacyclin on coronary occlusion induced arrhythmia in cats. *Prostaglandins Med* 1979; **3**: 173–184.
- 24) Puddu PE, Langlet F, LAnti M, et al. Different effects of epoprostenol on ischemia-induced ventricular arrhythmias in dogs. *Cardiologia* 1990; **35**: 551–559.
- 25) Jugdutt BI. Effects of PGE₁, PGE₂, and PGI₂ on ventricular arrhythmias during myocardial infarction in conscious dogs. Relation to infarct size. *Prostaglandins Med* 1981; **7**: 431–455.
- 26) Starnes VA, Primm RK, Woosley RL, et al. Administration of prostacyclin prevents ventricular fibrillation following coronary occlusion in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; **4**: 765–769.
- 27) Coker SJ, Parratt JR. Prostacyclin – Antiarrhythmic or proarrhythmic? Comparison of the effects of intravenous and intra-coronary prostacyclin and ZK36374 during coronary artery occlusion and reperfusion in anesthetized greyhounds. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; **5**: 557–567.
- 28) Goldstein JA, Butterfield MC, Ohnishi Y, et al. Arrhythmogenic influence of intracoronary thrombosis during acute myocardial ischemia. *Circulation* 1994; **90**: 139–147.
- 29) Coker SJ, Parratt JR, Ledingham MA, et al. Evidence that thromboxane contributes to ventricular fibrillation induced by reperfusion of the ischemic myocardium. *J Moll Cell Cardiol* 1982; **14**: 483–485.
- 30) Coker S, Parratt JR. Effects of dazoxiben on arrhythmias and ventricular fibrillation induced by coronary artery occlusion and reperfusion in anesthetized greyhounds. *Br J Clin Pharmacol* 1983; **15**: 87S–95S.
- 31) Coker S. Further evidence that thromboxane exacerbates arrhythmias: Effects of UK38485 during coronary artery occlusion and reperfusion in anesthetized greyhounds. *J Moll Cell Cardiol* 1984; **16**: 633–641.
- 32) Huddleston CB, Lupinetti FM, Laws KH, et al. The effects of RO-22-4679, a thromboxane synthetase inhibitor, on ventricular fibrillation induced by coronary artery occlusion in conscious dogs. *Circ Res* 1983; **52**: 608–613.
- 33) Coker SJ, Parratt JR. AH23848, a thromboxane antagonist, suppresses ischaemia and reperfusion-induced arrhythmias in anesthetized greyhounds. *Br J Pharmacol* 1985; **86**: 259–264.
- 34) O'Connor KM, Friehling TD, Kelliher GJ. Effect of thromboxane synthetase inhibition on vulnerability to ventricular arrhythmia following coronary occlusion. *Am Heart J* 1986; **111**: 683–688.
- 35) Parratt JR, Coker SJ, Wainwright CL. Eicosanoids and susceptibility to ventricular arrhythmias during myocardial ischaemia and reperfusion. *J Moll Cell Cardiol* 1987; **19**(Supple 5): 55–66.
- 36) Wainwright CL, Parratt JR. The effects of L655,240, a selective thromboxane and prostaglandin antagonist, on ischaemia and reperfusion-induced cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; **12**: 264–271.
- 37) Austin JC, Berrizbeitia LD, Schoen FJ, et al. Thromboxane synthetase inhibition reduces ventricular irritability after coronary occlusion and reperfusion. *Am Heart J* 1988; **115**: 505–509.
- 38) Wainwright CL, Parratt JR. The effects of L655,240 a selective thromboxane and prostaglandin endoperoxide antagonist, on ischemia- and reperfusion-induced cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; **12**: 264–271.
- 39) O'Corner KM, Friehling TD, Kowwey PR, et al. The effect of thromboxane inhibition on vulnerability to ventricular fibrillation in the acute and chronic feline infarction models. *Am Heart J* 1989; **117**: 848–853.
- 40) Toda I, Nozaki A, Kawakubo K, et al. Effects of thromboxane A₂ synthetase inhibitor on ventricular fibrillation threshold during coronary artery occlusion and reperfusion. *Jpn Heart J* 1990; **31**: 87–97.
- 41) Burke SE, Antonaccio MJ, Lefer AM. Lack of thromboxane A₂ involvement in the arrhythmias occurring during acute myocardial ischemia in dogs. *Basic Res Cardiol* 1982; **77**: 411–422.
- 42) 斎藤友昭, 斎藤 颯, 渡辺一郎, 他. Valinomycin K イオン感受性電極による心筋間質カリウム濃度測定の有用性. 呼吸と循環 1983; **31**: 309–313.
- 43) 小倉敏嗣. 急性心筋虚血時ならびに再灌流時の心室性不整脈の対する選択的 thromboxane A₂ 合成阻害薬 (PKY-046) の影響. 日大医学雑誌 1986; **45**: 476–475.