総 説

急性心筋虚血時における虚血心筋間質カリウムイオン動態
—電気生理及び心筋代謝よりの検討—

渡辺 一郎

日本大学医学部内科学系循環器内科学分野

Electrophysiologic and Metabolic Consequences
of Increased Extracellular Potassium During Ischemia

Ichiro WATANABE

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

Acute myocardial ischemia induces an increase in interstitial extracellular potassium ($[K^+]_e$). In the present overview, we review the electrophysiologic and metabolic consequences of $[K^+]_e$ during acute myocardial ischemia, based upon findings from myself and my colleagues. 1) Heterogeneous increases in $[K^+]_e$ between the endocardial and epicardial ischemic zones, and between the ischemic and border zones were demonstrated. 2) Intramyocardial conduction delay of the ischemic myocardium could not be explained by the increased $[K^+]_e$ alone. However, hypoxia, acidosis, and isoproterenol also contribute to the conduction delay. Action potential duration was decreased by hypoxia, and the increased $[K^+]_e$ led to a decrease in the action potential duration. However, isoproterenol increased the duration of the action potential in the setting of hypoxia and the increased $[K^+]_e$. 3) Treatments with CoQ10, GIK-P, and OKY-046 were shown to attenuate the increased $[K^+]_e$ during acute myocardial ischemia. 4) The calcium antagonists, verapamil and nicardipine, also attenuate the increased $[K^+]_e$ during acute myocardial ischemia. However, the effects were more pronounced with verapamil. 5) While the positive inotropic agents, isoproterenol, amrinone, and dopamine exacerbated the increased $[K^+]_e$, ouabain did not affect the rise in $[K^+]_e$ during acute myocardial ischemia. 5) The class 3 antiarrhythmic drugs, bretylium, sotalol and amiodarone did not affect the increased $[K^+]_e$ during acute myocardial ischemia. Bretylium and sotalol suppressed the shortening of the effective refractory period of the ischemic myocardium without affecting the conduction delay. However, amiodarone increased the effective refractory period of the ischemic myocardium without affecting the conduction delay.

Key words: acute myocardial ischemia, extracellular K^+ , positive inotropic drug, cardioprotective drug, class3 antiarrhythmic drug

急性心筋虚血, 細胞外 K^+ , 強心薬, 心筋保護薬, 第3群抗不整脈薬

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2018; 77 (3): 145–151)

諸 言

急性心筋虚血における, 心室性不整脈の発生機序として Harris らは, 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, 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^{1,2)}.

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دين [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³⁾. 著者らの研究室においても, カリウム選択性電極を用い, 急性心筋虚血時における虚血心筋間質カリウム濃度 ($[K^+]_e$) を測定し, 急性心筋虚血時における心室性不整脈の発生における $[K^+]_e$ 蓄積及び他の要因につき検討し, さらに $[K^+]_e$ 上昇に及ぼす薬剤に作用につき検討してきたので, 総説として概要を報告する.

1) 急性心筋虚血時における $[K^+]_e$ 動態

当科においても, 斎藤らが valinomycin を用いた K^+ イオン感受性電極による $[K^+]_e$ の測定法を開発し, 急性心筋虚血時の心室性不整脈の発生における間質カリウ

ム濃度の役割についての報告を行った^{4,5)}。犬の左冠動脈前下行枝を15分間結紮した際の虚血中心部の心内膜側及び心外膜側の $[K^+]_e$ を経時的に計測した結果を図1Aに示す。15分間の心筋虚血で、心内膜側では、約9 mMまで $[K^+]_e$ が上昇しているが、心外膜側では7 mMまでしか上昇せず、急性心筋虚血時における $[K^+]_e$ 上昇には貫壁性の較差が見られる。また、虚血中心部心筋中層と境界部心筋中層においても同様に $[K^+]_e$ に較差を認める(図1B)心筋虚血時に心室性不整脈が発生した実験の1例を図2に示す。本例では、冠動脈結紮1分後より心室性期外収縮が発生し、3分30秒後に心室細動となった。 $[K^+]_e$ は心室細動発生前まで急上昇しており、 $[K^+]_e$ の上昇と致死性心室性不整脈の関連が示唆された。

2) 心筋虚血時の電気生理学的変化の要因に関する検討

急性心筋虚血時における致死的不整脈発症には $[K^+]_e$ の上昇が関与している事は上記研究から強く示唆されたが、急性心筋虚血時に変化する要因としては、 $[K^+]_e$ 以外にも多くのものが有る。その中で、低酸素、アシドーシス、カテコラミンの増加に関して検討を行った。実験1として、左冠動脈前下行枝を結紮し、その末梢側と頸動脈の間にバイパスを作成し、バイパス血流を遮断することによる心筋虚血時における虚血心筋中層 $[K^+]_e$ と虚血心筋心内膜側と心外膜側に留置したbipolar plunge電極を30–500 Hzのfilter settingで200 mm/secの紙送り速度で記録し、各々の最大振幅の振れをlocal activation timeと定義し、心筋心内膜側と心外膜側間の心筋内伝導時間を測定した。次にバイパスを介してKClを虚血時に見られる $[K^+]_e$ 上昇と同程度になるように調節した局所高カリウム血症時の心筋内伝導時間を比較検討した。その結果、 $[K^+]_e$ 上昇が同程度であれば、虚血時の方が

図2 冠動脈結紮時における虚血中心部心筋中層 (IZ) における心筋間質カリウム濃度 ($[K^+]_e$) の変化。虚血1分後より心室性期外収縮 (VA) が出現し、さらに虚血3分30秒後に心室細動 (VF) に移行した。

高カリウム血症時よりもはるかに伝導遅延が大きいことが判明した(図3左上, 図3左下)。一方、還流域を選択的にhypoxiaとするため、頸静脈血をバイパス血流として使用した際の心筋内伝導時間を虚血時の心筋内伝導時間と比較検討した結果、局所高カリウム血症時単独の時よりも、より低い局所高カリウム血症で虚血時の伝導遅延に近づくことが示された(図3右)。図4に低酸素、低酸素+高カリウム、低酸素+高カリウム+イソプロテレノール投与時における心筋内伝導時間(図4A,

図1 A: 15分間の冠動脈結紮時における虚血中心部 (IZ) 心内膜側 (黒丸) および心外膜側 (中抜き丸) 心筋間質カリウム濃度 ($[K^+]_e$) の変化。n = 10, * $P < 0.02$, Bar: mean $\pm$ SEM.
B: 15分間の冠動脈結紮時における虚血中心部心筋中層 (IZ), 虚血境界部心筋中層 (BZ), 及び非虚血部心筋中層 (NZ) における心筋間質カリウム濃度 ($[K^+]_e$) の変化。n = 10, * $P < 0.02$ (IZ vs. BZ), ** $P < 0.01$ (IZ vs. BZ), bar: mean $\pm$ SEM.

図3 A: 上段は虚血（黒丸）およびカリウム局所投与時（中抜き丸）の心筋間質カリウム濃度 ($[K^+]_e$) と心内膜側－心外膜側伝導時間の延長度 (ENDO-EPI % increase). A 下図に示している様に、同じ $[K^+]_e$ ($K^+ = 7.84$) において、虚血時の方が虚血心筋外膜層の局所電位 [EG (local)] の伝導遅延、電位の分裂が著明である。

B: 虚血（黒丸）およびカリウム局所投与 + hypoxia 時（中抜き丸）の心筋間質カリウム濃度 ($[K^+]_e$) と心内膜側－心外膜側伝導時間の延長度 (ENDO-EPI % increase) の比較。カリウム単独 (A) では伝導遅延は $[K^+]_e > 10$ mM 以上で生ずるが、カリウム局所投与 + hypoxia 時には $[K^+]_e > 6$ mM 以上で生じた。

図4 Hypoxia, hypoxia + カリウム局所投与, hypoxia + カリウム局所投与 + イソプロテレノール静脈内投与時の還流域心筋内膜側－外膜側 (Endo-Epi) 心筋伝導時間 (A) および心外膜単相性活動電位再分極時間 (B) の比較。Bar: mean ± SD.

A: 心筋内伝導時間は hypoxia 単独 < hypoxia + カリウム局所投与 < hypoxia + カリウム局所投与 + イソプロテレノール静脈内投与の順に延長している。* $P < 0.01$, ** $P < 0.02$.

B: 単相性活動電位再分極時間の 40% 再分極時間 (B 左) は hypoxia 単独よりも hypoxia + カリウム局所投与の方がより短縮しているが、hypoxia + カリウム局所投与 + イソプロテレノール静脈内投与では hypoxia + カリウム局所投与と比べ、有意に延長している。一方、80% 再分極時間 (B 右) は hypoxia + カリウム局所投与と hypoxia + カリウム局所投与 + イソプロテレノール静脈内投与で差は見られなかった。* $P < 0.01$, ** $P < 0.02$.

図 5A), 単相性活動電位持続時間 (図 4B, 図 5B) を比較検討した結果を示す。対照時と比較し, 心筋内伝導時間は低酸素, 低酸素+高カリウム, 低酸素+高カリウム+イソプロテレノール投与の順に延長している。心室筋再分極時間は低酸素単独では有意な変化は認めなかったが, 低酸素+高カリウムで有意に短縮した。しかしながら, 低酸素+高カリウム+イソプロテレノール投与では 40%再分極時間は低酸素+高カリウムに比べ, 有意に延長している⁶⁻⁸⁾。次に, アシドーシスが高カリウム時における心室内伝導時間を検討した (表 1)。アシドーシス自体は心筋内伝導時間には影響を与えなかったが, 代謝性, 呼吸性アシドーシス共に, 局所高カリウム血症時の心筋内伝導遅延を増強させた⁹⁾。

以上より, 急性心筋虚血時の心室筋の電気生理学的変化に間質カリウムの蓄積は大きな役割を果たすが, 低酸素血症, アシドーシス, カテコラミンの影響による相加・相乗作用及び虚血心内膜側・心外膜側間及び虚血中心部・境界部における影響の較差等が急性心筋虚血急性期の心室性不整脈の発生機序として重要であると考えられる。

3) 心筋間質 K^+ 代謝からみた虚血心筋保護作用に関する検討

著者らは, 冠血流量の減少と $[K^+]_e$ 上昇が関連し,

$[K^+]_e$ が心筋虚血の程度を反映することを報告した¹⁰⁾。そこで, $[K^+]_e$ を指標として, 各種薬剤の虚血心筋保護作用について検討した。

a. Coenzyme Q10 (CoQ₁₀): CoQ₁₀ は虚血心筋の ATP 減少を抑制することが実験的に報告されている。そこで, $[K^+]_e$ を指標に CoQ₁₀ の虚血心筋に対する作用を検討した結果, 対照時に比し $[K^+]_e$ の増加を有意に抑制した (図 6A)¹¹⁾。

b. Glucose-insulin-potassium-prednisolone (GIK-P) 療法: 急性心筋梗塞患者に glucose-insulin-potassium (GIK) 溶液の投与により, 心電図上 ST 上昇の改善することが実験的, 臨床的に報告されている, また, prednisolone (P) の虚血心筋保護作用も実験的に報告されている。そこで, GIK と P の併用による虚血心筋保護作用について検討した結果, GIK-P 療法により虚血心筋の $[K^+]_e$ の増加が有意に抑制された (図 6B)¹³⁾。

c. 選択的 thromboxane A₂ 合成阻害薬 (OKY-046): 虚血性心疾患の発生と進展に, prostaglandin の関与が示唆され, その役割が解明されつつある。とりわけ, thromboxane A₂ (TXA₂) および prostacyclin (PGI₂) が注目されている¹²⁾。とりわけ, TXA₂ は強力な血小板凝集作用, 冠血管平滑筋収縮作用を有することにより, 虚血の増悪因子と考えられている。そこで, TXA₂ 選択的合成阻害薬の

図 5 Hypoxia 単独, hypoxia+カリウム局所投与, hypoxia+カリウム局所投与+イソプロテレノール静脈内投与時の心筋内伝導時間 (A) および単相性活動電位 (MAP) の実例。ECGendo: 心内膜側電位, ECGepi: 心外膜側電位, MAP: 単相性活動電位, 40% Rep. T.: 単相性活動電位 40%再分極時間, 80% Rep. T.: 単相性活動電位 80%再分極時間。

Table 1. $[K^+]_e$, pH, CT, and ERP measured under the 4 study conditions in the 2 study groups.

	Metabolic acidosis				Respiratory acidosis			
	$[K^+]_e$ (mM)	pH	CT (ms)	ERP (ms)	$[K^+]_e$ (mM)	pH	CT (ms)	ERP (ms)
Before KCl infusion (control)	3.62 ± 0.13	7.36 ± 0.07	15.5 ± 3.3	192.4 ± 13.2	3.70 ± 0.10	7.42 ± 0.08	15.9 ± 4.4	188.9 ± 26.9
After KCl infusion	10.23 ± 1.15		18.7 ± 4.1 [†]	196.8 ± 15.9*	9.28 ± 1.19		19.1 ± 4.4***	190.0 ± 29.4
Acidosis		7.17 ± 0.05	16.0 ± 3.0	192.4 ± 22.6		6.75 ± 0.20	13.3 ± 4.1	183.3 ± 26.5
High $[K^+]_e$ plus acidosis	8.94 ± 1.87*	7.06 ± 0.06**	22.0 ± 5.9 ^{††}	199.9 ± 26.7	9.33 ± 0.63	6.71 ± 0.18	23.3 ± 5.4‡	190.6 ± 18.3

* $P = 0.0117$ vs. High $[K^+]_e$, ** $P = 0.0117$ vs. Acidosis, [†] $P = 0.058$ vs. Control, ^{††} $P = 0.0496$ vs. High $[K^+]_e$, * $P = 0.0505$, *** $P = 0.0033$ vs. Control, ‡ $P = 0.0051$ vs. High $[K^+]_e$.

虚血心筋保護作用について検討した結果, OKY-046 により急性心筋虚血時の $[K^+]_e$ の増加が著明に抑制され, 心室性不整脈の発生も有意に抑制された (図 6C)¹⁴⁻¹⁷⁾.

d. Ca^{2+} 拮抗薬: Ca^{2+} 拮抗薬の虚血心筋保護作用, 虚血時における抗不整脈作用についての報告が見られる. そこで, Ca^{2+} 拮抗薬の verapamil 及び nicardipine の急性心筋虚血時の $[K^+]_e$ 上昇に及ぼす効果を検討した. 前述の如く, 15 分間の冠動脈左前下行枝の結紮による虚血心筋の $[K^+]_e$ の増加を verapamil 及び nicardipine とともに抑制したが, その効果は verapamil の方が強力であった (図 7)¹⁸⁻²⁰⁾.

以上, 各種の虚血心筋保護作用を有すると報告されている薬剤について, $[K^+]_e$ 代謝より検討した結果, 選択的 thromboxane A2 合成阻害薬及び Ca^{2+} 拮抗薬の中で verapamil が急性心筋虚血時の $[K^+]_e$ 上昇を最も抑制した. 本学にて施行した研究ではないが, 著者が行った他の薬剤での研究では, 虚血心筋保護作用があると考えられている β 遮断薬, propranolol は心拍数を一定に保った条件下では, $[K^+]_e$ 上昇を抑制しなかった (Circulation 1989; 79: 937-947). その理由として, β 遮断薬の虚血心筋保護作用は主に, 心拍数の抑制に基づくと考えた. 一方, 急性心筋虚血時の $[K^+]_e$ 増加は心筋の ATP 感受性

図 6 A: CoQ_{10} , B: GIK-P, C: OKY-046 が虚血心筋中心部 $[K^+]_e$ 上昇に及ぼす効果.

A: 実線: 対照 15 分虚血, 点線: CoQ_{10} 投与後 15 分虚血. Bar: mean $\pm$ SEM, * P < 0.05, ** P < 0.02, *** P < 0.01.

B: 点線: 対照 10 分虚血, 実線: GIK-P 投与後 10 分虚血. Bar: mean $\pm$ SEM, * P < 0.01, ** P < 0.05.

C: 点線: 対照 30 分虚血, 実線: OKY-046 投与後 30 分虚血. Bar: mean $\pm$ SEM, * P < 0.01. $[K^+]_e$: 心筋間質カリウム濃度.

図 7 Ca^{2+} 拮抗薬, verapamil 及び nicardipine が虚血心筋中心部 $[K^+]_e$ 上昇に及ぼす効果. 黒丸: 対照虚血, 中抜き丸: 薬剤投与後虚血, $[K^+]_e$: 心筋間質カリウム濃度, IZendo: 心内膜側, IZepi: 心外膜側, *: P < 0.05, **: P < 0.01, Bar: mean $\pm$ SEM.

Verapamil Group は 15 分間, nicardipine group は 10 分間虚血.

K^+ チャネルの開口確率の増加による心筋内 K^+ イオンの細胞外への流出が一因とされているが、ATP 感受性 K^+ チャネル開口薬、pinacidil は急性心筋虚血時の $[K^+]_e$ 上昇をむしろ抑制した (Circulation 1997; 95: 1937-1944). その理由としては、心筋細胞内の K^+ イオンが細胞外に流出するのは、活動電位が脱分極している時相であり、ATP 感受性 K^+ チャネル開口薬を投与すると、虚血心筋の活動電位持続時間が著明に短縮するために、ATP 感受性 K^+ チャネルの開口確率が増加しても、細胞外に K^+

イオンが流出する時間が短縮するためと結論付けた.

4) 心筋間質 K^+ 代謝からみた強心薬が虚血心筋に及ぼす影響

急性心筋梗塞初期に強心薬を使用すると心筋酸素消費量の増大を招き、梗塞巣を拡大する可能性のあることが指摘されてきた. しかしながら、急性心筋虚血時に強心薬を投与しても心筋虚血の程度を増悪しないとの報告もみられ、一定の見解が得られていない. そこで、虚血心

図8 強心薬、isoproterenol, amrinone, ouabain 及び dopamine, が虚血心筋中心部の $[K^+]_e$ 上昇に及ぼす効果.

A: 虚血中心部心筋中層, B: 虚血境界部心筋中層, 黒丸: 対照 10 分間虚血, 中抜き丸: 薬剤投与後 10 分間虚血, Bar: mean $\pm$ SEM, *: $P < 0.01$.

図9 第3群抗不整脈薬、bretium (図AおよびB左)、sotalol (図AおよびB右) および amiodarone (図C, D) が10分間の虚血時心筋中心部の有効不応期および心筋内伝導時間に及ぼす作用.

筋の $[K^+]_o$ を虚血程度の指標として強心薬の虚血心筋に及ぼす効果を比較検討した。同程度の強心効果を示す用量の isoproterenol, amrinone, ouabain, TA064, dopamine の虚血心筋の $[K^+]_o$ 増加に及ぼす影響を検討した結果, isoproterenol, amrinone, dopamine は虚血心筋の $[K^+]_o$ 上昇を増悪した。一方, ouabain は虚血心筋の $[K^+]_o$ 増加に影響を与えなかった (図 8)^{21, 22)}。

5) 第3群抗不整脈薬の急性虚血心筋の電気生理学的特性および心筋代謝に及ぼす作用

第3群抗不整脈薬に属する amiodarone, sotalol 及び bretylium は何れも、交感神経遮断作用を併せ持つ薬剤である。そこで、急性心筋虚血モデルを用い、amiodarone, sotalol 及び bretylium が虚血心筋の $[K^+]_o$ 上昇に及ぼす作用及び、虚血心筋内伝導時間、有効不応期に対する作用を検討した。amiodarone, sotalol 及び bretylium は虚血心筋の $[K^+]_o$ 上昇に影響を及ぼさなかった。また、虚血心筋内伝導時間にも影響を及ぼさなかった。一方, sotalol と bretylium は非虚血心筋の有効不応期を有意に延長し、また対照虚血時に短縮した有効不応期を薬剤投与後には虚血心筋の有効不応期の短縮を抑制した。更に、amiodarone は非虚血時の有効不応期を延長し、対照虚血時に短縮した有効不応期をむしろ非虚血時よりも延長させた (図 9)²³⁻²⁵⁾。

本総説は、斎藤友昭先生、徳竹英一先生、小倉敏嗣先生、日比谷和平先生、田村裕男先生、高橋信博先生、斎藤 頌先生との共同研究をもとにまとめました。

Conflict of interest

Ichiro Watanabe reports no financial conflicts of interest.

文 献

- 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.
- 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.
- 斎藤友昭, 斎藤 頌, 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. 呼と循 1983; **31**: 309–313.
- 斎藤 頌, 斎藤友昭, 田村裕男, 他. 急性心筋虚血時の心室性不整脈の発生における間質カリウム濃度の役割. 進歩する心臓研究 1981; **2**: 38–42.
- Watanabe I, Saito T, Saito S, et al. Comparison of the effects of regional ischemia, hypoxia and hyperkalemia on slowing of conduction in canine hearts. *Jap Heart J* 1982; **23**(Supple): 417–418.
- 日比谷和平, 斎藤友昭, 斎藤 頌, 他. 急性心筋虚血時の心室性不整脈発生機序の関する hypoxia および高 K^+ の関与. 臨床心臓電気生理 1982; **5**: 314–348.
- 日比谷和平. 急性心筋虚血時の心室性不整脈発生機序における Hypoxia, 高 K^+ およびカテコールアミンの関与. 循環器科 1985; **17**: 618–627.
- Watanabe I, Saito T, Tokutake E, et al. Combined effects of acidosis and hyperkalemia on conduction slowing and effective refractory period in in-situ canine heart. *Journal of Nihon University Medical Association* 2017 (in press).
- Watanabe I, Johnson TA, Jack Buchanan, et al. Effect of graded coronary flow reduction on ionic, electrical and mechanical indices of ischemia in the pig. *Circulation* 1987; **76**: 1127–1134.
- Saito T, Saito S, Tamura Y, et al. Effects of verapamil and coenzyme Q10 on rate of rise of interstitial potassium after acute coronary occlusion. *J Moll Cell Cardiol* 1981; **13**(abstract): P50.
- 渡辺一郎. 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ィンの関与について. 日大医学雑誌 2017 (in press).
- 徳竹英一, 斎藤友昭, 日比谷和平, 他. 急性心筋虚血時における心筋間質 K^+ 濃度の変化から見た GIK-P 療法の効果について. 呼吸と循環 1984; **32**: 613–617.
- 小倉敏嗣, 斎藤友昭, 徳竹英一, 他. OKY-046 の急性心筋虚血時の心筋間質 K^+ 濃度および心室性不整脈の及ぼす影響. 心筋の構造と代謝 1984; **7**: 629–638.
- 小倉敏嗣. 急性心筋虚血ならびに再灌流時の心室性不整脈に対する選択的 thromboxane A2 合成阻害薬 (OKY-046) の影響. 日大医学雑誌 1986; **45**: 467–475.
- Ogura T, Watanabe I, Saito T, et al. Effects of OKY-046, a selective thromboxane A2 synthetase inhibitor, on ventricular arrhythmias and prostaglandins during coronary artery ligation in anesthetized dogs. *Japan J Pharmacol* 1988; **47**: 95–98.
- Ogura T, Watanabe I, Kajita J, et al. Effects of the thromboxane A2 analogue, STA2, on the transmembrane potentials of guinea pig ventricular muscles under normal and simulated ischemic conditions. *Eicosanoids* 1990; **3**: 111–114.
- 田村裕男. 急性心筋虚血時の虚血心筋間質カリウム濃度上昇とそれに及ぼす verapamil の影響. 循環器科 1982; **11**: 387–396.
- 斎藤友昭, 日比谷和平, 渡辺一郎, 他. Valinomycin K イオン感受性電極による nicardipine hydrochloride の虚血心筋保護作用の検討. 薬理と治療 1984; **12**: 1565–1570.
- 斎藤友昭, 徳竹英一, 日比谷和平, 他. 急性心筋虚血時の間質カリウム濃度上昇に与える verapamil と nicardipine の影響. 薬理と治療 1984; **12**: 1221–1227.
- 徳竹英一, 斎藤友昭, 日比谷和平, 他. Amrinone, ouabain および isoproterenol の急性心筋虚血に及ぼす影響. 脈管学 1984; **9**: 709–715.
- 徳竹英一, 渡辺一郎, 斎藤友昭, 他. TA-064, dopamine および isoproterenol の急性心筋虚血に及ぼす影響. 呼吸と循環 1985; **33**: 897–902.
- 小倉敏嗣, 渡辺一郎, 徳竹英一, 他. Amiodarone 静注が虚血心筋の電気生理学的特性に及ぼす作用. 心電図 1988; **8**: 707–714.
- 徳竹英一, 渡辺一郎, 小倉敏嗣, 他. Bretylium および sotalol 静注が虚血心筋の電気生理学的特性に及ぼす作用. 心電図 1989; **9**: 253–263.
- Watanabe I, Tokutake E, Ogura T, et al. Electrophysiological effects of bretylium and sotalol on acute myocardial ischemia in the dog. *Electrocardiology* 1988 P49–52. 1989 Elsevier Science Publishers B. V., New York.