

# 虚血心筋に及ぼすCa<sup>2+</sup>拮抗剤の影響に関する研究

## 第2編 実験的検討

—冠状動脈狭窄犬におけるCa<sup>2+</sup>拮抗剤 (Diltiazem) の心行動態, 局所心筋壁運動, 乳酸代謝および局所心筋血流量に及ぼす効果—

川崎医科大学 循環器内科

(指導: 沢山俊民教授)

原 田 頼 續

(昭和60年2月23日受付)

### Effects of a Ca-antagonist on Myocardial Ischemia

#### Part 2: Experimental Study

—Effects of Ca-antagonist (Diltiazem) on Cardiac Hemodynamics, Regional Myocardial Function, Lactate Metabolism and Regional Myocardial Blood Flow in Dogs with Partial Coronary Occlusion—

Yoritsugu Harada

Division of Cardiology, Department of Medicine  
Kawasaki Medical School

(Accepted on February 23, 1980)

著者は, diltiazem が労作狭心症に対しても有効である事を報告したが, その作用機序については不明な点も多い. そこで今回, 冠狭窄犬を用い臨床常用量と同程度の血中濃度の diltiazem 投与下で労作狭心症に準じた心筋酸素需要量を上昇させる負荷を加える方法で, diltiazem の心行動態, 局所心筋壁運動, 心筋代謝ならびに局所心筋血流量に及ぼす影響について検討した.

i) 冠狭窄・安静時: diltiazem 投与により, 血圧, 心拍数は有意に低下減少した. 冠狭窄部冠血流量は有意ではないが減少傾向を示した. 虚血領域壁運動および乳酸代謝は有意に改善した. 虚血部心筋血流量は減少傾向を示したが内層の血流低下は認めなかった.

ii) 冠狭窄・負荷時: 収縮期血圧・心拍数を diltiazem 投与前後で一定に上昇させた負荷では, diltiazem 投与により血行動態は著変を示さなかったが, 虚血領域壁運動および乳酸代謝は軽度改善した. また, 虚血部心筋血流量は有意差を認めなかったが, 非虚血部および境界部での心筋血流量は主に外層での増しにより増加した.

以上の成績から, diltiazem は虚血心筋を保護する作用を有する事が認められた. その

作用機序としては、①血圧・心拍数の低下減少による心筋酸素需要側の抑制、②血圧・心拍数を上昇させた負荷条件下で虚血心筋血流量の増加を認めず虚血心筋の改善を示した事は、**diltiazem** の虚血心筋自体に対する直接的保護作用の存在が示唆された。

It is well known that diltiazem is effective in the treatment of patients with coronary artery disease. However, the mechanism of action of diltiazem is not fully understood. In order to clarify the effect of diltiazem on myocardial ischemia, cardiac hemodynamics, regional myocardial wall motion, lactate metabolism and regional myocardial blood flow were studied in anesthetized dogs with partial coronary occlusion (approximately 50% reduction of coronary blood flow). The plasma concentration of diltiazem (intravenous diltiazem infusion of 10 $\gamma$ /Kg/min) was maintained at the same level as in its clinical dosage. To create stress (increase in heart rate and systolic blood pressure), right atrial pacing and clamping of the ascending aorta were simultaneously performed. Under this stress, the heart rate and systolic blood pressure were kept constant before and during administration of diltiazem.

After diltiazem during rest, the heart rate and systolic blood pressure were significantly reduced, the coronary blood flow was slightly but not significantly decreased, and myocardial segmental shortening and the lactate extracting ratio in the ischemic zone were significantly improved. Regional myocardial blood flow in the ischemic zone was slightly decreased, but not significantly, and subepicardial flow was decreased.

After diltiazem during stress, cardiac hemodynamics were not changed, but myocardial segmental shortening and the lactate extraction ratio in the ischemic zone were slightly improved. Regional myocardial blood flow was not changed in the ischemic zone, but was increased in the non-ischemic and border zones. Subepicardial flow was much greater.

Thus, it was concluded that the mechanisms of improvement in myocardial ischemics during diltiazem therapy are mainly related to a decrease in myocardial oxygen demand. However, diltiazem might also directly stabilize metabolic function at the myocellular level with or without decrease in myocardial oxygen demand and increase in myocardial blood flow in the ischemic zone.

Key Words ① Diltiazem ② Myocardial ischemia in dogs  
③ Regional myocardial function

## はじめに

心筋虚血とは、心筋への酸素需給のアンバランスにより発生するいわゆる相対的心筋酸素不足状態であり、その多くは心筋梗塞や狭心症な

ど冠動脈疾患に関連して生じる。従来より亜硝酸剤<sup>1)</sup>および $\beta$ -blocker<sup>2),3)</sup>が主な抗狭心症薬として使用されてきたが、近年、血管平滑筋の収縮機構に関する $Ca^{2+}$ 流入を抑制し血管平滑筋を弛緩させ血管拡張を起す $Ca^{2+}$ 拮抗剤が注

目されている。この薬剤の抗狭心作用は冠拡張作用,<sup>4)~7)</sup>末梢血管拡張による後負荷減少作用,<sup>6)~8)</sup>心筋収縮力抑制作用,<sup>9)~11)</sup>側副血管拡張作用<sup>4), 6), 12), 13)</sup>および心筋代謝の改善作用<sup>14)~16)</sup>などにより虚血心筋を保護するという知見が主として実験面から報告されている。

著者は、Ca<sup>2+</sup>拮抗剤である diltiazem を用い、労作狭心症例の運動耐容能における効果について臨床面から検討し、本剤の労作狭心症に対する作用機序として心筋酸素需要量抑制とそれ以外にも作用する可能性について報告<sup>17)</sup>した。

従来より diltiazem を用いた実験面での研究は、比較的高用量の diltiazem 投与下で、かつ梗塞犬を主体とした報告が多くみられ、臨床常用量と同程度の用量で狭心症に準じた冠狭窄犬での検討は少ない。さらに労作狭心症に準じて心筋酸素需要量を上昇させた条件下での報告は稀である。そこで今回著者は、労作狭心症に対する本剤の作用機序を解明するため、臨床常用量と同程度の血中濃度の diltiazem 投与下で冠狭窄犬を作成し、心筋酸素需要量を上昇させた条件下(すなわち、血圧・心拍数を上昇させた)で心行動態、局所心筋壁運動、心筋代謝ならびに局所心筋血流量・分布に及ぼす影響について検討した。

### (A) Diltiazem の血中濃度についての検討

臨床常用量と同程度の血中濃度で実験を行うため、まず臨床例および実験犬にそれぞれ diltiazem を投与した時の血中濃度について検討した(Fig. 1)。上段に労作狭心症11例に diltiazem 30, 60, 90 mg 1回経口投与4時間後の平均血中濃度を示す。下段に実験犬14頭に diltiazem 10  $\gamma$ /kg/min 持続注入を行い、60分まで10分おきに採血した時の平均血中濃度を示す。著者は臨床例での検討において十分な臨床効果を得るには diltiazem の血中濃度は 100 ng/ml 以上が必要であると報告<sup>18)</sup>した。従って臨床例と同程度の血中濃度にて実験を行うためには diltiazem 持続注入開始30分の時点(血中濃度約 120 ng/ml)で心行動態、局所心筋壁運動、乳酸代謝および局所心筋血流量・分布

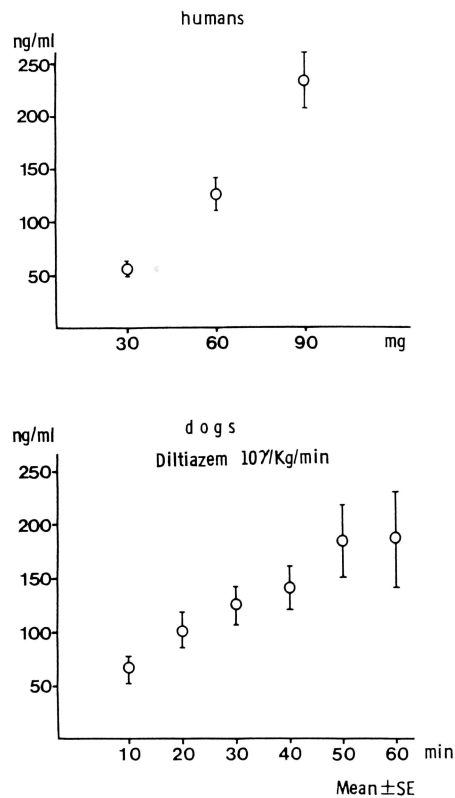


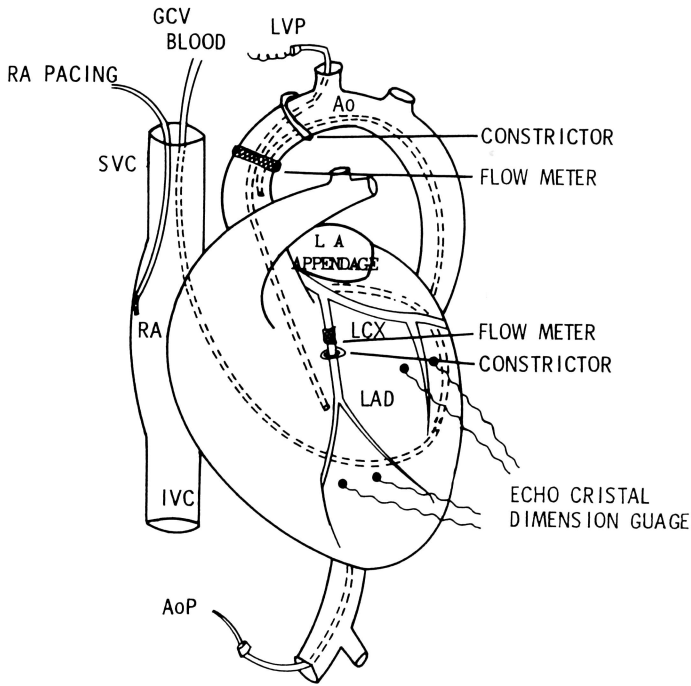
Fig. 1. Plasma concentration of diltiazem.  
upper: humans, lower: dogs.

を測定することが妥当と考えられた。なお、diltiazem の血中濃度測定は田辺製薬株式会社に依頼した。

### (B) 心行動態、局所心筋壁運動および乳酸代謝に及ぼす影響

#### 対象と方法

雑種成犬(体重 13~25 kg) 27頭を用い、ペントバルビタール静脈内麻酔(25mg/kg)による人工呼吸管理下に第5肋間で左側開胸を行い、心外膜を切開し心臓および上行大動脈を露出した。Figure 2のように左冠動脈前下行枝を第1対角枝の分枝前で剝離した後、同部に screw type constrictor を設置しその中枢側に電磁流量計(日本光電社製 FJ 型)用プローブ、上行大動脈起始部に電磁流量計(日本光電



**Fig. 2.** Schematic diagram of experimental preparation. Ao: aorta, LA: left atrium, LAD: anterior descending branch of left coronary artery, LCX: circumflex branch of left coronary artery, RA: right atrium, GCV: great cardiac vein, LVP: left ventricular pressure, AoP: aortic pressure, SVC: superior vena cava, IVC: inferior vena cava.

社製 FB 型) 用プローブと、その末梢側に大動脈狭窄器を装着した。左頸動脈から左室内にミラー社製マイクロチップトランスデューサ、左大腿動脈から上行大動脈内に体外型トランスデューサ式カテーテル、右頸静脈から右房にペースングカテーテル、左頸静脈より冠静脈洞を介して大心臓静脈まで Cournand カテーテルを挿入した。また、左冠動脈前下行枝灌流領域および左冠動脈回旋枝灌流領域の左室心筋心内膜下に左室赤道面に平行になるように、それぞれ一対の超音波クリスタル (ultrasonic cristals) を植え込んだ。また、乳酸値を測定するため、大動脈起始部と大心臓静脈へ挿入したカテーテルより採血を行い乳酸キット (ベーリンガー・マンハイム社製) を使用し紫外部吸光度測定器 (日立社製、ダブルビーム分光光度計 100-60

型) にて乳酸濃度を測定した (Fig. 2)。

### 実験手順

#### i) 冠狭窄・安静時群

(Fig. 3, 上段)

雑種成犬14頭を用いて上記のプロトコールを完了後、非冠狭窄・安静時における諸指標 (心拍数、大動脈圧、左室拡張末期圧、左室圧一次微分波形、心拍出量、冠血流量、局所心筋短縮率、乳酸摂取率) を得るための記録・採血を行った (Fig. 3, 上段①)。

その後、screw type constrictor にて安静時の冠血流量を約50%減少させる冠狭窄 (反応性充血がほぼ消失する程度) を作製し、30分後に冠狭窄・安静時における上記諸指標の記録・採血を行った (Fig. 3, 上段②)。そして、diltiazem 10  $\gamma$ /kg/min 持続注入を開始し30分後に diltiazem

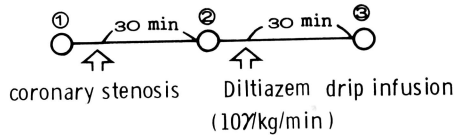
投与時の冠狭窄・安静時における上記諸指標の記録・採血を行った (Fig. 3, 上段③)。なお、乳酸測定用の採血は12頭で行った。

#### ii) 冠狭窄・負荷時群 (Fig. 3, 下段)

雑種成犬13頭を用いて上記のプロトコールを完了後、i)と同様の冠狭窄を作製し、冠狭窄・安静時における上記諸指標の記録・採血を行った (Fig. 3, 下段②)。その後、負荷 (右房ペースングにて心拍数を約16%増加させ、さらに大動脈を狭窄して収縮期血圧を約5%上昇させる手技) を4分間行い、負荷終了直前に冠狭窄・負荷時における上記諸指標の記録・採血を行った (Fig. 3, 下段③)。その後、各種血行動態、局所心筋壁運動が負荷前のレベルまで戻り安定した事を確認したのち diltiazem 10  $\gamma$ /kg/min の持続注入を開始し、30分後に dil-



i) at rest



ii) during stress

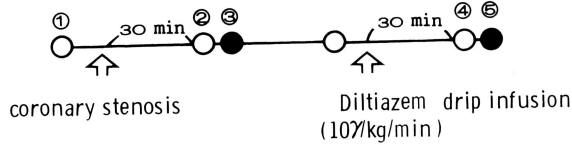


Fig. 3. Protocol set-up

open circle: recording and blood sampling at rest. closed circle: recording and blood sampling during stress. For the purpose of the stress (increase in heart rate and systolic blood pressure), right atrial pacing and mild clumping of ascending aorta were performed for four minutes, simultaneously. Under the stress, heart rate and systolic blood pressure were kept constant before and during administration of diltiazem. ① control before coronary stenosis, ② during coronary stenosis before diltiazem, ③ under the stress before diltiazem, ④ during coronary stenosis after diltiazem, ⑤ under the stress after diltiazem

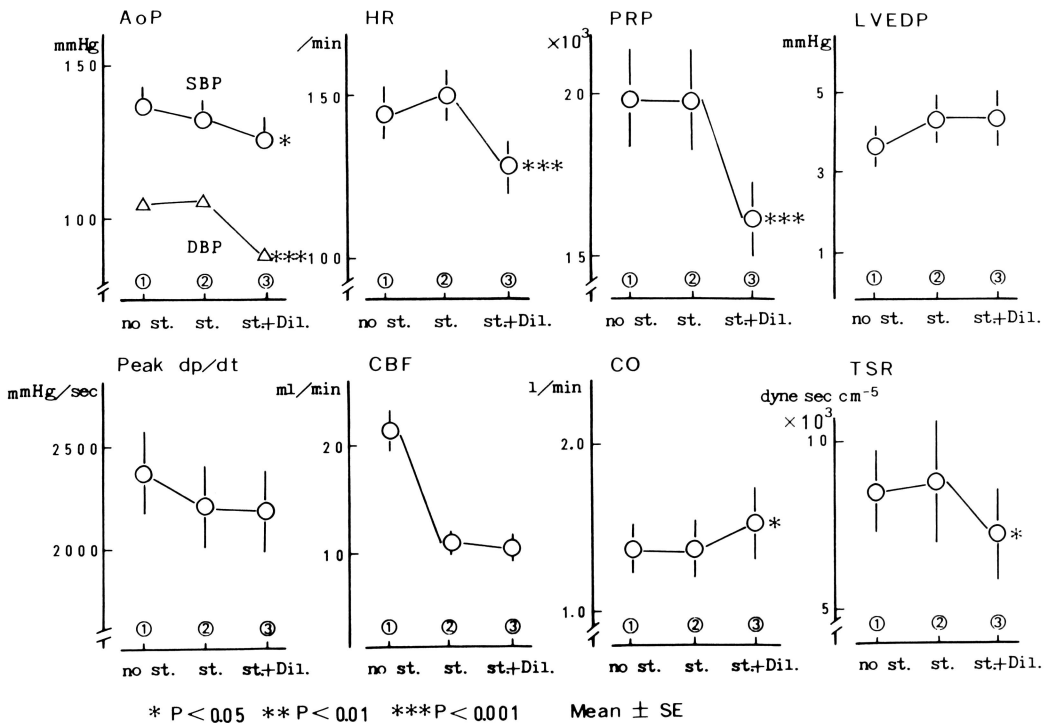


Fig. 4. Changes in cardiac hemodynamics at rest before and after diltiazem in 14 dogs.

AoP: aortic pressure, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, st: stenosis, Dil: diltiazem

P values between ② and ③. abbrev. see Table 1

tiazem 投与時の冠狭窄・安静時におけると同様上記諸指標の記録・採血を行った (Fig. 3, 下段④). 次に, 上記と同様の負荷操作を加え, diltiazem 投与時の冠狭窄・負荷時における上記諸指標の記録・採血を行った (Fig. 3, 下段⑤). また, 負荷時の心拍数, 収縮期血圧は diltiazem 投与前後で一定となるようにした. なお, 乳酸測定用の採血は8頭で行った.

## 結 果

i) 冠狭窄・安静時群 (Table 1, Figs. 4~6)  
diltiazem 投与により, 収縮期血圧は  $130.7 \pm 5.5$  (平均値  $\pm$  SE, 以下同じ) から  $125.4 \pm 5.4$  mmHg ( $p < 0.05$ ) と4.1%の低下, 拡張期血圧は  $102.0 \pm 4.9$  から  $91.3 \pm 4.7$  mmHg ( $p < 0.001$ ) と10.5%の低下を示した. 心拍数は  $150.6 \pm 7.9$  から  $128.5 \pm 6.4$  beat/min ( $p < 0.001$ ) と

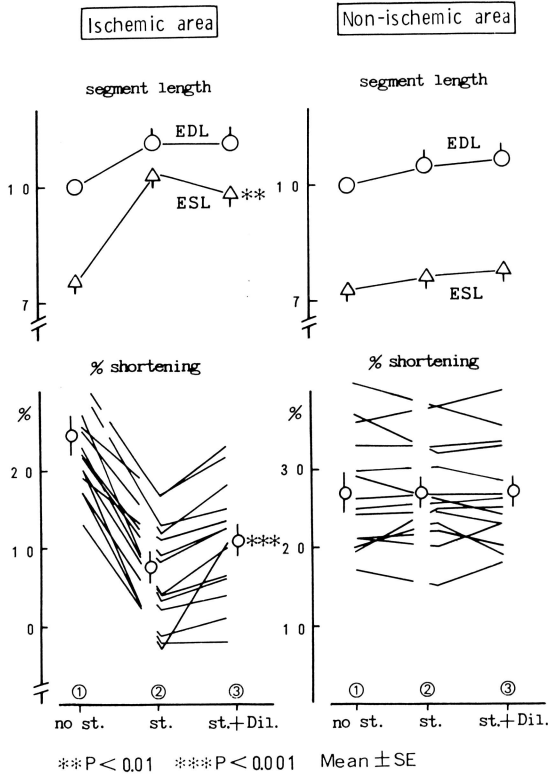
**Table 1.** Effects of diltiazem on cardiac hemodynamics, regional wall motion and myocardial lactate extraction ratio in 14 dogs.

		① Control	② Stenosis no drug	③ Stenosis Diltiazem	P value	
					① vs ②	② vs ③
BP (mmHg)	syst.	$134.5 \pm 6.1$	$130.7 \pm 5.5$	$125.4 \pm 5.4$	NS	$< 0.05$
	mean	$116.0 \pm 5.5$	$111.6 \pm 5.0$	$102.8 \pm 4.8$	$< 0.05$	$< 0.001$
	diast.	$106.9 \pm 5.3$	$102.0 \pm 4.9$	$91.3 \pm 4.7$	$< 0.05$	$< 0.001$
HR (/min)		$145.7 \pm 7.0$	$150.6 \pm 7.9$	$128.5 \pm 6.4$	NS	$< 0.001$
PRP		$19902 \pm 1627$	$19876 \pm 1521$	$16243 \pm 1187$	NS	$< 0.001$
LVEDP (mmHg)		$3.9 \pm 0.5$	$4.5 \pm 0.6$	$4.5 \pm 0.7$	NS	NS
peak dp/dt (mmHg/sec)		$2360 \pm 207$	$2203 \pm 198$	$2182 \pm 201$	NS	NS
CBF (ml/min)		$21.3 \pm 2.2$	$10.3 \pm 1.2$	$9.8 \pm 1.3$	$< 0.001$	NS
CO (l/min)		$1.34 \pm 0.16$	$1.34 \pm 0.21$	$1.51 \pm 0.24$	NS	$< 0.05$
TSR (dynes·sec·cm <sup>-5</sup> )		$8459 \pm 1386$	$8754 \pm 1883$	$7176 \pm 1424$	NS	$< 0.05$
Ischemic zone segment length	EDL	10	$11.10 \pm 0.17$	$11.10 \pm 0.17$	$< 0.001$	NS
	ESL	$7.56 \pm 0.24$	$10.33 \pm 0.18$	$9.87 \pm 0.20$	$< 0.001$	$< 0.01$
	% shortening	$24.46 \pm 2.38$	$6.94 \pm 1.82$	$11.08 \pm 1.98$	$< 0.001$	$< 0.001$
Non-ischemic zone segment length	EDL	10	$10.51 \pm 0.28$	$10.69 \pm 0.34$	NS	NS
	ESL	$7.31 \pm 0.25$	$7.67 \pm 0.27$	$7.80 \pm 0.29$	NS	NS
	% shortening	$26.86 \pm 2.54$	$26.94 \pm 2.03$	$26.98 \pm 2.20$	NS	NS
Lactate extraction ration %		$28.69 \pm 2.57$	$11.81 \pm 2.22$	$16.34 \pm 2.85$	$< 0.001$	$< 0.01$

Abbreviations:

BP: blood pressure, syst.: systole, diast.: diastole, HR: heart rate, PRP: pressure rate product, LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure, CBF: coronary blood flow, CO: cardiac output, TSR: total systemic resistance, EDL: end-diastolic length, ESL: end-systolic length

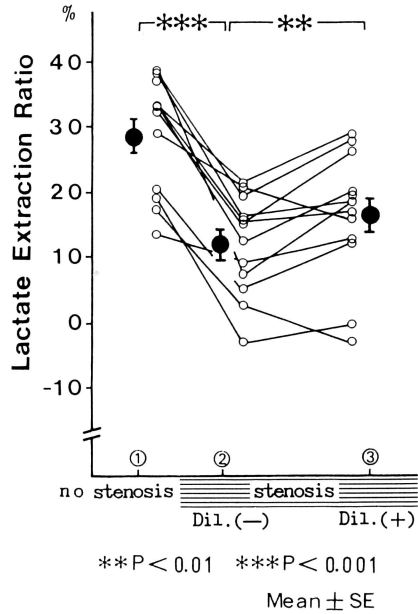
All parameters are shown as mean value  $\pm$  standard error



**Fig. 5.** Changes in regional wall motion at rest before and after diltiazem in 14 dogs. P values between ② and ③. abbrev. see Table 1 and Fig. 4

14.7%の減少を示した。PRP (Pressure Rate Product) は  $19876 \pm 1521$  から  $16243 \pm 1187$  ( $p < 0.001$ ) と 18.3%の減少を示した。左室拡張末期圧 (LVEDP) は  $4.5 \pm 0.6$  から  $4.5 \pm 0.7$  mmHg, peak dp/dt は  $2203 \pm 198$  から  $2182 \pm 201$  mmHg/sec, 冠狭窄部冠血流量 (CBF) は  $10.3 \pm 1.2$  から  $9.8 \pm 1.3$  ml/min と diltiazem 投与前後でいずれも有意な変化は示さなかった。また, diltiazem 投与により心拍出量 (CO) は  $1.34 \pm 0.21$  から  $1.51 \pm 0.24$  l/min ( $p < 0.05$ ) と 12.7%の増加, 全末梢血管抵抗 (TSR) は  $8754 \pm 1883$  から  $7176 \pm 1424$  dynes·sec·cm<sup>-5</sup> ( $p < 0.05$ ) と 18%の減少を示した (Table 1, Fig. 4 ②vs③)。

局所心筋壁運動に及ぼす影響をみると, 虚血領域(左冠動脈前下行枝灌流域)では diltiazem



**Fig. 6.** Changes in myocardial lactate extraction ratio at rest before and after diltiazem in 12 dogs. P values between ① and ②, ② and ③. abbrev. see Table 1 and Fig. 4

投与により, 左室拡張末期長 (EDL) は  $11.1 \pm 0.17$  から  $11.1 \pm 0.17$  と不変, 左室収縮末期長 (ESL) は  $10.33 \pm 0.18$  から  $9.87 \pm 0.2$  ( $p < 0.01$ ) と有意な短縮を示し, 左室心筋短縮率 (% shortening) は  $6.94 \pm 1.82$  から  $11.08 \pm 1.98$  ( $p < 0.001$ ) と有意に増大した。また, 非虚血領域 (左冠動脈回旋枝灌流域) では diltiazem 投与により EDL は  $10.51 \pm 0.28$  から  $10.69 \pm 0.34$ , ESL は  $7.67 \pm 0.27$  から  $7.8 \pm 0.29$ , % shortening は  $26.94 \pm 2.03$  から  $26.98 \pm 2.2$  と有意な変化は示さなかった (Table 1, Fig. 5 ② vs ③)。

一方, 乳酸代謝に及ぼす影響をみると, 虚血部灌流領域での乳酸摂取率 (Lactate Extraction Ratio) は diltiazem 投与により  $11.81 \pm 2.22$  から  $16.34 \pm 2.85$  ( $p < 0.01$ ) と有意に増大した (Table 1, Fig. 6 ②vs③)。

ii) 冠狭窄・負荷時群 (Table 2, Figs. 7~10) 冠狭窄・安静時での diltiazem 投与前後にお

**Table 2.** Effects of diltiazem on cardiac hemodynamics, regional wall motion and myocardial lactate extraction ratio before and during stress in 13 dogs.

		① Control	② stenosis no drug	③ stenosis + stress no drug	④ Stenosis Diltiazem	⑤ stenosis + stress Diltiazem
BP (mmHg)	syst.	147.2±8.5	144.0±8.6	151.3±8.4	133.5±7.6	154.0±8.4
	mean	130.6±7.7	127.5±8.2	127.9±8.5	113.2±7.0	120.1±6.9
	diast.	122.3±7.3	119.3±8.1	116.4±8.6	103.0±6.8	103.2±6.4
HR ( /min)		147.4±10.4	159.2±7.0	184.5±5.6	143.1±6.9	184.5±5.6
PRP		23204±2073	23260±2032	28086±1986	19475±1862	28558±1946
LVEDP (mmHg)		5.3±0.6	6.1±0.9	7.1±0.9	5.6±0.9	6.7±1.1
peak dp/dt (mmHg/sec)		2525±243	2309±223	2583±238	2402±301	2767±287
CBF (ml/min)		21.3±2.6	9.8±1.2	10.4±1.3	9.4±1.4	10.1±1.4
CO (l/min)		1.39±0.20	1.42±0.28	1.38±0.28	1.57±0.34	1.34±0.30
Ischemic zone segment length	EDL	10	10.8±0.2	11.0±0.2	10.7±0.2	10.8±0.2
	ESL	7.8±0.2	10.0±0.2	10.9±0.3	9.7±0.2	10.6±0.3
	% shortening	21.9±2.3	6.8±1.8	0.9±1.5	9.6±2.3	2.1±1.8
Non-ischemic zone segment length	EDL	10	10.4±0.1	10.5±0.2	10.3±0.2	10.4±0.2
	ESL	7.6±0.2	7.9±0.2	7.9±0.2	7.8±0.2	7.9±0.2
	% shortening	24.0±2.0	24.7±1.7	25.0±1.7	24.8±1.4	24.1±2.0
Lactate extraction ratio %		32.73±2.99	14.85±3.14	10.43±3.59	20.23±3.22	14.53±3.65

Abbreviations: See Table 1.

ける上記諸指標の変動 (**Table 2**, ②vs④) は前記 i)と同様であった。従って以下負荷時の結果を示す。Figure 7 に負荷前、負荷時の収縮期血圧、心拍数、PRP の変動を示す。これら3項目の負荷時における値は diltiazem 投与前後で共に一定になるように設定したため負荷時の値は、収縮期血圧は diltiazem 投与前 151.3±8.4 mmHg が投与後 154.0±8.4 mmHg、心拍数は同じく 184.5±5.6 が 184.5±5.6 beat/min、PRP も同じく 28086±1986 が 28558±1946 と投与前後でほぼ一定の値が得られた。また、これら3項目の負荷時における上昇率は diltiazem 投与前が 5%、16%、21% で、投与後は15%、29%、47%であった。

以上の負荷条件下での diltiazem 投与前後における負荷時の他の心血行動態の値は、LVEDP が 7.1±0.9 から 6.7±1.1 mmHg、peak dp/dt が 2583±238 から 2767±287 mmHg/sec、CBF が 10.4±1.3 から 10.1±1.4 ml/min、CO が 1.38±0.28 から 1.34±0.3 l/min といずれも有意な変化を示さなかった (**Table 2**, **Fig. 8** ③vs⑤)。

局所心筋壁運動に及ぼす影響をみると、diltiazem投与により虚血領域では、EDL は 11.0±0.2 から 10.8±0.2 ( $p<0.05$ )、ESL は 10.9±0.3 から 10.6±0.3 ( $p<0.01$ ) とわずかながらの短縮を示し、% shortening は 0.9±1.5 から 2.1±1.8% ( $p<0.05$ ) と軽度の増大を示

P value			
② vs ④	② vs ③	④ vs ⑤	③ vs ⑤
<0.05	<0.05	<0.01	NS
<0.01	NS	<0.05	<0.05
<0.001	NS	NS	<0.01
<0.001	<0.001	<0.001	NS
<0.001	<0.001	<0.001	NS
NS	<0.05	NS	NS
NS	<0.001	<0.01	NS
NS	<0.05	<0.05	NS
<0.05	NS	<0.01	NS
NS	<0.01	NS	<0.05
<0.001	<0.001	<0.01	<0.01
<0.001	<0.001	<0.001	<0.05
NS	NS	NS	NS
NS	NS	NS	NS
NS	NS	NS	NS
<0.05	<0.01	<0.01	<0.05

した. また, 非虚血領域では, EDLは10.5 ± 0.2から10.4 ± 0.2, ESLは7.9 ± 0.2から7.9 ± 0.2, % shorteningは25.0 ± 1.7から24.1 ± 2.0%へと有意な変化は示さなかった (Table 2, Fig. 9 ③vs⑤).

一方, 乳酸代謝に及ぼす影響をみると, diltiazem 投与により虚血領域での乳酸摂取率は10.43 ± 3.59から14.53 ± 3.65% (*p* < 0.05)と有意な増大を示した (Table 2, Fig. 10 ③ vs ⑤).

(C) 局所心筋血流量および分布に及ぼす影響

対象と方法

雑種成犬 (体重10~15 kg) 15頭を用い, 実験は(B)と同様の操作で行った. ただし, 冠狭窄は左冠動脈回施枝を用いて作成し, 局所心筋壁運動は回旋枝領域のみにおいて測定した. また, 放射性標識微粒子 (TM=tracer microsphere) 注入用カテーテルを左心耳から左房内に挿入して逢着固定し, 右大腿動脈からreference sample 採血用カテーテルを腹部大動脈まで挿入した.

局所心筋血流量は放射性標識微粒子法で行い, <sup>125</sup>I, <sup>51</sup>Cr, <sup>46</sup>Sc で標識された直径15 ± 3 μの微粒子 (比放射能 10 mCi/g, 生理食塩液懸

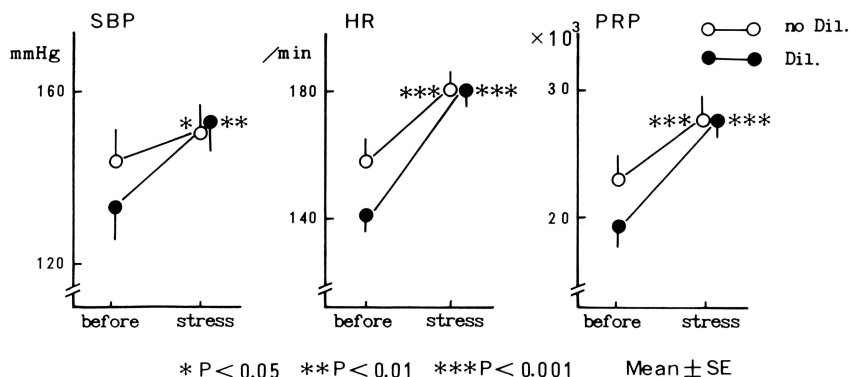
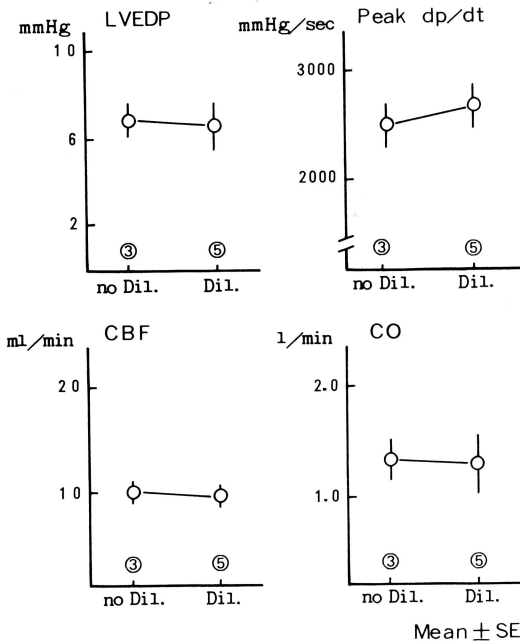
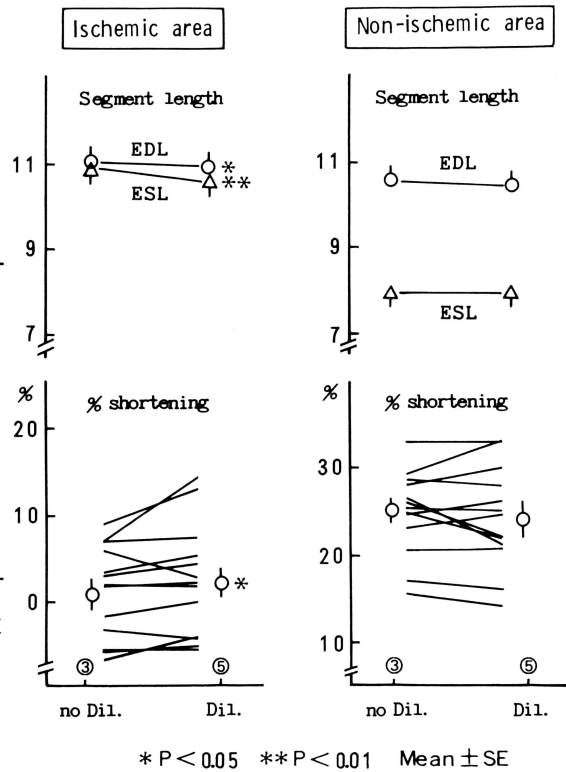


Fig. 7. Changes in SBP, HR, PRP before and during stress before and after diltiazem in 13 dogs. Under the stress, systolic blood pressure and heart rate were kept constant before and during diltiazem. open circle: no administration of diltiazem, closed circle: administration of diltiazem.

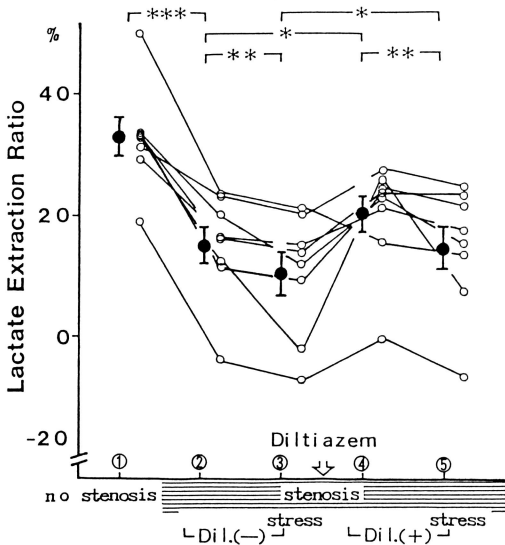
P values between ② and ③, ④ and ⑤. abbrev. see Table 2 and Fig. 4



**Fig. 8.** Changes in cardiac hemodynamics during stress before and after diltiazem in 13 dogs. P values between ③ and ⑤. abbrev. see Table 2 and Fig. 4



**Fig. 9.** Changes in regional wall motion during stress before and after diltiazem in 13 dogs. P values between ③ and ⑤. abbrev. see Table 2 and Fig. 4



**Fig. 10.** Changes in myocardial lactate extraction ratio during stress before and after diltiazem in 8 dogs. abbrev. see Table 2 and Fig. 4

濁 Tween 80 を含む、3-M company) を用いて測定した. TM の注入は、完全に懸濁した状態で 1 回約  $5 \sim 10 \times 10^5$  個を投与し、reference blood の採取は腹部大動脈に留置したカテーテルから TM 注入10秒前より一定流量 (4 ml/min) で開始し計130秒間採取した. reference blood の採血は血流ポンプ (Med-Tech Autofusion, Med-Tech 社製) を使用し、RI-activity の測定には Autogamma scintillation spectrometer 5320 (Pachard 社製) を用いた. この測定時のガンマー線エネルギー範囲は  $^{125}\text{I}$  30~45 keV,  $^{51}\text{Cr}$  300~400 keV,  $^{46}\text{Sc}$  800~1200 keV に設定し、 $^{125}\text{I}$  の放射能は  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{46}\text{Sc}$  のバックグラウンドを、また  $^{51}\text{Cr}$  の放射能は  $^{46}\text{Sc}$  のバックグラウンドをそれ

ぞれ差し引いて求めた。実験終了後、心臓を摘出し虚血領域（左冠動脈回旋枝領域）、非虚血領域（左冠動脈前下行枝領域）およびその中間領域の各部位からそれぞれ6切片（計18切片）をとり内膜層、外膜層の2層に分け心筋血流量および分布について測定した。また、局所心筋血流量（MBF）は次式により求めた。<sup>19)</sup>

$$\text{局所心筋血流量} = \frac{\text{各心筋片の放射能 (cpm/g)}}{\text{動脈血平均放射能 (cpm/ml)} \times \text{採血時間 (min)}} \text{ (ml/g} \cdot \text{min)}$$

実験手順

i) 冠狭窄・安静時群

雑種成犬7頭を用いて上記のプロトコール完

了後、非冠狭窄・安静時における諸指標（心拍数、大動脈圧、左室圧一次微分波形、心拍出量、冠血流量、局所心筋壁運動）を記録した後、TM<sub>1</sub>を左房より注入した。その後、(B) i)と同様安静時の冠血流量を約50%減少させる狭窄を作製し、冠狭窄が安定したのち30分後に冠狭窄・安静時における諸指標を記録し、ついでTM<sub>2</sub>を左房より注入した。次に diltiazem (10 γ/kg/min) の持続注入を開始し、30分後に diltiazem 投与時の冠狭窄・安静時における諸指標を記録し、ついで TM<sub>3</sub> を注入した。また、TM<sub>1,2,3</sub> に使用した <sup>125</sup>I, <sup>51</sup>Cr, <sup>46</sup>Sc は各イヌにおいて無作意にいずれかを選んで使用した。(TMの注入は Fig. 3 i) の①②③で行

Table 3. Effects of diltiazem on regional myocardial blood flow in 7 dogs.

		① Control	② stenosis no drug	③ stenosis Diltiazem	P value	
					① vs ②	② vs ③
Ischemic zone (ml/g·min)	T	1.18±0.15	0.77±0.12	0.70±0.13	<0.001	NS
	I	1.24±0.17	0.57±0.10	0.58±0.12	<0.001	NS
	O	1.13±0.14	0.97±0.14	0.81±0.15	<0.05	<0.05
	I/O	1.09±0.08	0.58±0.04	0.73±0.07	<0.001	<0.05
Border zone (ml/g·min)	T	1.37±0.46	0.98±0.21	1.00±0.19	NS	NS
	I	1.42±0.2	0.92±0.21	0.99±0.18	NS	NS
	O	1.33±0.18	1.04±0.22	1.10±0.19	NS	NS
	I/O	1.10±0.08	0.90±0.07	0.81±0.04	NS	NS
Non-ischemic zone (ml/g·min)	T	1.27±0.14	1.13±0.18	1.15±0.2	NS	NS
	I	1.29±0.14	1.10±0.19	1.12±0.21	NS	NS
	O	1.25±0.16	1.16±0.17	1.17±0.18	NS	NS
	I/O	1.06±0.07	0.92±0.05	0.93±0.05	NS	NS
SBP (mmHg)		146.0±11.9	139.1±8.8	128.0±9.0	NS	<0.01
HR (/min)		169.4±9.9	165.6±9.6	137.3±8.3	NS	<0.001
PRP		25348±3439	23503±2742	17973±2313	NS	<0.001
Peak dp/dt (mmHg/sec)		2383±302	2016±312	1983±262	NS	NS
CBF (ml/min)		28.6±4.6	15.5±2.1	14.3±2.1	<0.001	NS
CO (l/min)		1.28±0.2	0.95±0.14	1.04±0.15	<0.05	<0.05
isch. zone % shortening		20.6±1.6	4.38±2.84	8.69±3.24	<0.01	<0.01

Abbreviations:

T: total flow, I: inner flow, O: outer flow, I/O: inner/outer ratio

SBP: systolic blood pressure, isch.: ischemic

Other abbreviations: See Table 1.

った.)

ii) 冠狭窄・負荷時群

雑種成犬8頭を用いて上記のプロトコール完了後、(B)ii)と同様の操作を行った。ただし、diltiazem 投与前後における負荷時に TM<sub>1</sub>、TM<sub>2</sub>を左房より注入した。なお、負荷時でのTM注入は負荷開始後2分目に行った。また、TM<sub>1,2</sub>に使用した <sup>125</sup>I、<sup>46</sup>Sc は各イヌにおいて無作意にいずれかを選んで使用した。(TMの注入は Fig. 2 ii) の③⑤で行った.)

結 果

i) 冠狭窄・安静時群 (Table 3, Fig. 11)

虚血領域では、非冠狭窄時、冠狭窄時、冠狭窄・diltiazem 投与時における total flow は

それぞれ1.18±0.15, 0.77±0.12, 0.70±0.13 ml/g·min へと、inner layer (subendocardial layer) は1.24±0.17, 0.57±0.1, 0.58±0.12 ml/g·min へと、outer layer (subepicardial layer) は1.13±0.14, 0.97±0.14, 0.81±0.15 ml/g·min へと、I/O 比は1.09±0.08, 0.58±0.04, 0.73±0.07へとそれぞれ変化し、diltiazem 投与により total flow, inner layer は有意な変動を示さなかったが、outer layer の減少 (*p*<0.05) と I/O 比の増加 (*p*<0.05) を示した。

境界領域では、total flow は1.37±0.46, 0.98±0.21, 1.00±0.19 ml/g·min へと、inner layer は1.42±0.20, 0.92±0.21, 0.9±0.18 ml/g·min へと、outer layer は1.33

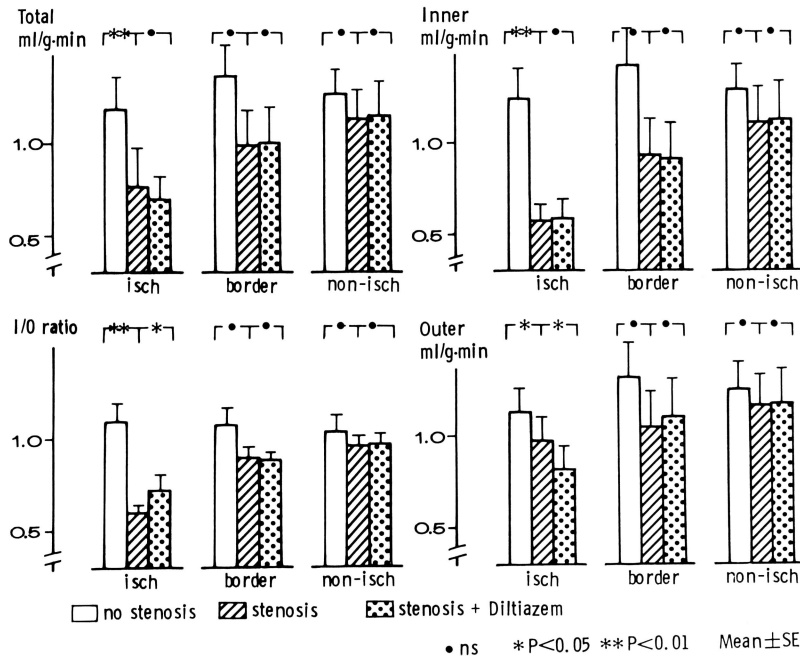


Fig. 11. Changes in myocardial blood flow and I/O ratio at rest before and after diltiazem in 7 dogs.

Myocardial blood flow measured with radioactive microspheres in ischemic zone of left circumflex (LCX) coronary artery, non-ischemic zone of left anterior descending (LAD) artery, and border zone between ischemic and non-ischemic zone.

Total: transmural blood flow, Inner: subendocardium, Outer: subepicardium, I/O ratio: subendoc./subepic. ratio. isch: ischemic zone, border: border zone, non-isch: non-ischemic zone



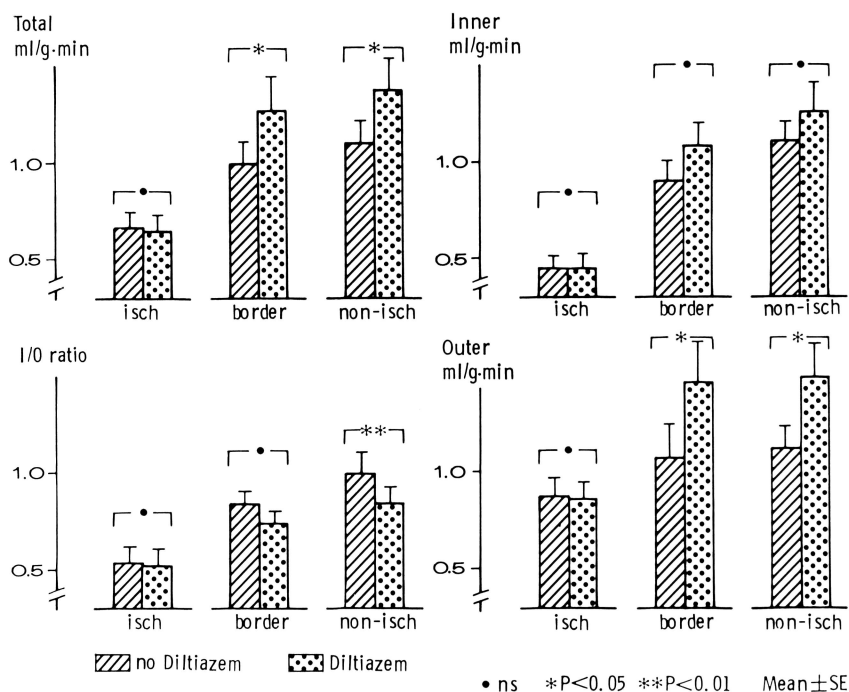


Fig. 12. Changes in myocardial blood flow and I/O ratio during stress before and after diltiazem in 8 dogs. abbrev. see Fig. 11

±0.18, 1.04±0.22, 1.1±0.19 ml/g·min へと, I/O 比は 1.1±0.08, 0.9±0.07, 0.81±0.04 へとそれぞれ変化し, diltiazem 投与ではいずれも有意な変動を示さなかった。

非虚血領域では, total flow は 1.27±0.14, 1.13±0.18, 1.15±0.2 ml/g·min へと, inner layer は 1.29±0.14, 1.10±0.19, 1.12±0.21 ml/g·min へと, outer layer は 1.25±0.16, 1.16±0.17, 1.17±0.18 ml/g·min へと, I/O 比は 1.06±0.07, 0.92±0.05, 0.93±0.05 へとそれぞれ変化し, diltiazem 投与ではいずれも有意な変動を示さなかった。

一方, 心行動態および局所心筋壁運動は (B) i) 群における結果と同様の变化を示した。ii) 冠狭窄・負荷時群 (Table 4, Fig. 12)

diltiazem 投与前後で冠狭窄・負荷時において測定した。

虚血領域では, total flow は diltiazem 投与前 0.67±0.06 から投与後 0.66±0.06 ml/

g·min へ, inner layer は 0.46±0.07 から 0.46±0.07 ml/g·min へ, outer layer は 0.87±0.09 から 0.86±0.08 ml/g·min へ, I/O 比は 0.53±0.09 から 0.53±0.1 へ変化し, diltiazem 投与ではいずれも有意な変動を示さなかった。

境界領域では, total flow は diltiazem 投与前 0.99±0.13 から投与後 1.27±0.18 ml/g·min へ, inner layer は 0.9±0.1 から 1.08±0.12 ml/g·min へ, outer layer は 1.09±0.16 から 1.46±0.24 ml/g·min へ, I/O 比は 0.87±0.05 から 0.77±0.04 へ変化し, diltiazem 投与では inner layer は有意な増加を示さなかったが outer layer の増加 (p<0.01) による total flow の増加 (p<0.01) を認めた。

非虚血領域では, total flow は diltiazem 投与前 1.1±0.13 から投与後 1.37±0.18 ml/g·min へ, inner layer は 1.1±0.11 から 1.25±0.15 ml/g·min へ, outer layer は, 1.11

**Table 4.** Effects of diltiazem on regional myocardial blood flow before and during stress in 8 dogs.

		① Control	② stenosis no drug	③ stenosis + stress no drug	④ stenosis Diltiazem	⑤ stenosis + stress Diltiazem
Ischemic zone (ml/g·min)	T			0.67±0.06		0.66±0.06
	I			0.46±0.07		6.46±0.07
	O			0.87±0.09		0.86±0.08
	I/O			0.53±0.09		0.53±0.10
Border zone (ml/g·min)	T			0.99±0.13		1.27±0.18
	I			0.90±0.10		1.08±0.12
	O			1.09±0.16		1.46±0.24
	I/O			0.87±0.05		0.77±0.04
Non-ischemic zone (ml/g·min)	T			1.10±0.126		1.37±0.176
	I			1.10±0.108		1.25±0.151
	O			1.11±0.146		1.49±0.203
	I/O			0.99±0.06		0.84±0.03
SBP (mmHg)		127.3±6.8	124.0±6.2	131.2±7.3	114.5±5.6	130.7±7.7
HR (/min)		140.8±8.2	137.5±8.2	163.8±8.2	121.5±5.5	163.8±8.2
PRP		17954±1474	17119±1485	21511±1675	13927±963	21417±1697
Peak dp/dt (mmHg/sec)		2125±249	2025±278	2250±359	2150±322	2375±415
CBF (ml/min)		19.2±2.0	10.3±1.2	12.0±1.5	9.7±1.1	12.3±1.6
Post Ao stenosis SBP (mmHg)		128.5±6.9	125.2±6.6	116.5±5.9	116.0±5.3	104.8±5.4
ischemic zone % shortening		27.8±2.9	10.9±1.3	5.1±1.6	14.5±1.5	6.1±1.7

Abbreviations: See Table 1, 3.

±0.15 から 1.49 ± 0.2 ml/g·min へ, I/O 比は 0.99 ± 0.06 から 0.84 ± 0.03 へ変化し, diltiazem 投与では inner layer は有意な増加を示さなかったが outer layer の増加 ( $p < 0.05$ ) による total flow の増加 ( $p < 0.05$ ) を示し, I/O 比は低下 ( $p < 0.01$ ) した.

一方, 心行動態および局所心筋壁運動は (B) ii) 群における結果と同様の変化を示した.

#### (D) 推計学的検討

同一犬での diltiazem 投与前後の比であるため, 対応のある paired t-test を用いて行い, 危険率 5% 以下の差異を認めた場合に有意差ありと判定した.

## 考 案

Diltiazem の投与量について: 今回, 著者の用いた diltiazem の投与量は, 著者が労作狭心症例で報告した臨床常用量の血中濃度<sup>17)</sup>と同程度の血中濃度とした. すなわち **Figure 1** に示したごとく実験犬での diltiazem 10  $\mu$ g/kg/min の持続注入では, 注入開始後約30分の時点で臨床例のそれと同程度の血中濃度となった. この時点での diltiazem 投与前後での収縮期血圧, 心拍数の変化は, **Table 1, 2** に示すごとく, diltiazem 投与により収縮期血圧は約 5~7%, 心拍数は約 10~15% と低下・減少し, 著者が臨床例を用いた検討での変化とよく一致した. このことは本実験犬での diltiazem

P value			
② vs ④	② vs ③	④ vs ⑤	③ vs ⑤
			NS
			NS
			NS
			NS
			<0.01
			NS
			<0.01
			NS
			<0.05
			NS
			<0.05
			<0.01
<0.05	<0.05	<0.01	NS
<0.01	<0.001	<0.001	NS
<0.01	<0.001	<0.001	NS
NS	<0.05	<0.05	NS
NS	<0.01	<0.01	NS
<0.05	<0.05	<0.05	NS
<0.05	<0.05	<0.01	<0.01

投与量が妥当な事を示していると考えられた。

冠狭窄・安静時における diltiazem の心行動態、局所心筋壁運動、乳酸代謝および局所心筋血流量・分布に及ぼす影響について：今回作成した冠狭窄は、平均冠血流量が約50%減少し、反応性充血が消失した高度冠狭窄状態である。本実験では梗塞巣の作成をさけるため、冠狭窄末梢圧の測定は行っていないが、この状態は Gould,<sup>20)</sup> Guyton<sup>21)</sup> らの示した autoregulation の作動範囲を逸脱した状態と考えられる。このような条件下で diltiazem を投与すると、冠狭窄部冠血流量は後負荷の低下により有意ではないが減少傾向を示した (Table 1, Fig. 4), この結果は diltiazem を用いた Bourassa,<sup>22)</sup> Matsuzaki,<sup>23)</sup> nifedipine を用いた Weintraub

<sup>24)</sup> らの報告と一致しており、冠拡張予備能の消費された状態では diltiazem はもはやそれ以上は冠拡張を起さないと考えられる。一方、血行動態をみると、diltiazem は末梢血管抵抗の低下により収縮期血圧、拡張期血圧をともに低下させ、陰性変時作用により心拍数の減少をもたらした PRP の減少を招来した事 (Table 1, Fig. 4) も従来の報告<sup>4), 6), 8)</sup> と一致した。また、前負荷の1つの指標である左室拡張末期圧には変化を与えなかった。さらに peak dp/dt が不変であった事 (Table 1, Fig. 4) は diltiazem の低用量では心筋収縮力抑制作用を示さないとする報告<sup>9), 11)</sup> もあり、本実験での diltiazem 臨床常用量程度の血中濃度では陰性変力作用を示さないと考えられる。また、心ポンプ作用の面では、心拍出量の増加という意味で改善がみられた。局所心筋壁運動を観察するために著者は超音波測長法を用いた。Wyatt<sup>25)</sup> らは冠灌流圧や冠血流量の減少が critical level 以下になると局所心筋短縮率の減少が生じる事を、また中村<sup>26)</sup> らは冠血流量を40~60%減少させると心筋短縮パターンが bulging を示さない形で hypokinesia の状態となる事を報告している。本実験でも冠血流量を control より約50%減少させると冠狭窄部末梢領域における心筋での EDL, ESL の増大と共に心筋短縮率は24.46%から6.94%へと著明に低下し収縮能の悪化を認めた (Table 1, Fig. 5)。また、大心臓静脈で採血し測定した乳酸量は冠狭窄により増加し、乳酸産生の方向に向かい乳酸摂取率は28.69%から11.81%へと悪化し虚血を示した (Table 1, Fig. 6)。この状態で diltiazem を投与すると、冠狭窄部末梢領域における心筋での EDL は不変であったが、ESL の短縮により心筋短縮率は11.08%へと著明に増大し、収縮能の改善を認め、さらに乳酸摂取率は16.34%へと増加し虚血の改善を示した (Table 1, Figs. 5, 6)。この結果は後負荷および心拍数減少作用による心筋酸素需要側の抑制により虚血部心筋短縮率および乳酸代謝の著明な改善を示したものと考えられる。一方、diltiazem に

はこの作用以外にも collateral を介して虚血部への血流増大や、直接的な虚血心筋保護作用などのあることが報告<sup>4), 12)~16), 41)</sup>されている。そこで局所心筋血流量および分布についてさらに検討した。一般に TM を用いて局所心筋血流量をみる際には TM の注入量が問題となるが、 $15\mu$  の TM ではその投与数が実験犬一頭当たり  $40\sim 60\times 10^5$  個以下であれば血行動態に変化を与えないとされており<sup>27), 28)</sup> 著者は  $15\mu$  の TM を約  $15\sim 30\times 10^5$  個注入し検討した。結果は **Table 3, Fig. 11** に示したごとく、虚血部領域では diltiazem 投与により心筋血流量は外層の低下を示したが、内層は血圧低下にもかかわらず diltiazem 投与前の状態に維持されており、したがって内/外層比の増加が示された。一方、冠狭窄下に冠拡張剤を投与すると、虚血部心筋内層から外層への coronary steal 現象が認められ内/外層比が低下することが報告<sup>29)</sup>されているが、今回の実験では diltiazem にはこのような傾向は認められず、内/外層比の増加を示した。また、梗塞犬を用いた実験での虚血領域における内/外層比を diltiazem が改善したとする報告<sup>13), 30)~32)</sup>もみられ、diltiazem には内層の虚血を保護する作用が存在すると考えられた。この機序は明らかではないが、第1には心拍数抑制により拡張期が延長すると内層への血流再分布を起す<sup>33), 34)</sup> 事、第2には後負荷軽減により心筋内圧、特に内層の心筋内圧が低下し内層への血流再分布を起す<sup>35)</sup> 事などが知られている。さらに diltiazem には collateral 拡張作用がありこれを介した血流量が内層へより多く増加する可能性も考えられる。また、左室拡張末期圧を低下させる nitroglycerin も内/外層比を改善する<sup>35), 37)</sup> が、diltiazem は前負荷を減少させないとされ、本実験でも前負荷の減少を認めず、これによる内/外層比の改善は考えにくい。さらに本実験では diltiazem 投与により非冠狭窄部末梢領域のみでなく境界部においても心筋血流量・分布の変動を認めておらず、虚血部灌流域での乳酸代謝の改善が心筋血流量による

ものでない事が示された。

これらの結果より、冠狭窄・安静時での diltiazem の虚血心筋に与える影響は、局所心筋血流量の増加なしに心筋酸素需要側の抑制により虚血の改善を示したものと考えられた。しかし、従来の報告や著者の臨床面での成績から、diltiazem には心筋酸素需要側の抑制以外にも直接的な虚血心筋自体の保護作用も存在することが考えられる。

冠狭窄時、心筋酸素需要量を増加させた負荷条件下での diltiazem の心行動態、局所心筋壁運動および局所心筋血流量・分布に及ぼす影響について：前述の冠狭窄・安静時の実験では、diltiazem の虚血心筋に及ぼす効果に血圧、心拍数の低下減少による心筋酸素需要側の減少以外の因子も関与するの否かについては検討出来ていない。著者が臨床面から労作狭心症例にトイッドミルを用いて検討した報告<sup>17)</sup>では、血圧、心拍数以外の要素が作用している可能性が示唆された。そこで、著者はさらに血圧、心拍数を diltiazem 投与前後で一定に上昇させ心筋酸素需要量を増大させた実験モデルを作製し、diltiazem の虚血心筋におよぼす効果が血圧、心拍数以外にも存在するか否かについて検討を加えた。一般に心筋酸素消費量は張力、収縮性、心拍数などにより左右されるとされ、実験的にペーシング負荷や後負荷を加え心筋酸素需要量を増した時の心行動態、局所心筋壁運動および局所心筋血流量・分布などについての報告<sup>38), 39)</sup>がみられる。例えば、後負荷を加えた場合、心拍出量の減少や左室拡張末期圧の上昇、冠灌流圧上昇に伴う冠血流量の増加、特に心外膜側の増加を示すとされる。一方、冠狭窄犬を用いた実験でペーシングにより心拍数を上昇させた場合、冠狭窄部末梢領域での心筋血流量では心筋内膜側の減少がみられ、また冠狭窄部末梢領域での壁運動の悪化がみられると報告<sup>38), 40)</sup>されている。今回、著者の実験結果でも、負荷を加える事で安静時に比し左室拡張末期圧は軽度上昇し、冠狭窄部血流量は軽度増加したが、虚血部心筋短縮率および虚血

部灌流域での乳酸摂取率は低下し冠狭窄部末梢の虚血域は負荷により虚血状態がさらに悪化したことが示された (Table 2). 次にこのような負荷条件下での diltiazem 投与前後の比較をすると、左室拡張末期圧、peak dp/dt、冠狭窄部冠血流量、心拍出量などの心行動態は diltiazem 投与により有意な変動は示さなかったが、虚血部領域での心筋短縮率は diltiazem 投与により0.9%から2.1%へと増加し収縮能の軽度改善を認め、虚血部灌流域での乳酸摂取率は10.43%から14.53%へと増加し虚血の改善を示した (Table 2, Figs. 8~10). また、虚血領域での心筋血流量・分布は diltiazem 投与により有意な変化は示さなかった (Table 4, Fig. 12). すなわち、本実験での diltiazem の虚血心筋改善の効果は、血圧、心拍数を介したもや虚血部心筋血流量の増加によるものでなく、diltiazem の虚血心筋自体の直接作用によるもの<sup>4)</sup> であろうと考えられた。一方、非虚血領域と境界領域での心筋血流量は diltiazem 投与により主に心外膜側の増加による変化を示した。このことは、高度冠狭窄部 (反応性充血の消失する程度の冠狭窄) では diltiazem はさらに冠拡張を起して血流量の増加を示す事はないが、非冠狭窄部では diltiazem 投与前後で血圧・心拍数を一定にした場合、diltiazem による冠拡張作用を認め心筋血流量の増加を示し

た。さらに、境界領域での心筋血流量の増加は混在している健常域の冠血管拡張による心筋血流量の増加や側副血行路を介した健常域からの血流増加と考えられ、Bourassa からも同様の結果を報告<sup>22)</sup> している。

以上の結果、高度冠狭窄下において、血圧・心拍数を diltiazem 投与前後で一定に上昇させた負荷条件下でも、虚血領域での血流量の増加を示すことなく虚血部心筋壁運動および虚血部灌流域での乳酸摂取率の改善を示した事は、diltiazem は心筋酸素需要側の抑制によるのみでなく虚血心筋自体に及ぼす直接的保護作用の存在することが示唆された。また、境界領域への心筋血流量増加作用による心筋虚血の範囲を縮小する作用がある事も推測された。このことは、臨床的に労作狭心症例を対象とした著者の成績での運動耐容能改善の作用機序を解明する糸口の一つとなる結果であった。

稿を終わるに臨み、御指導御校閲を賜った川崎医科大学内科循環器部門沢山俊民教授に深甚の意を表し、同時に直接御指導頂いた同内科部門鼠尾祥三助教授に心より感謝する。また、種々の面で御指導頂いた本学医用工学教室梶谷文彦教授ならびに友永轟前助教授に深く感謝する。

なお、本論文の要旨は第48回日本循環器学会総会 (1984年) にて発表した。

## References

- 1) DeMaria, A. N., Vismare, L. A., Auditore, K., Amsterdam, E. A., Zelis, R. and Mason, D. T.: Effects of nitroglycerin on left ventricular cavity size and cardiac performance determined by ultrasound in man. *Am. J. Med.* 57: 754-760, 1974
- 2) Mason, D. T., Spann, J. F., Zelis, R. and Amsterdam, E. A.: Physiologic approach to the treatment of angina pectoris. *New Engl. J. Med.* 281: 1225-1228, 1969
- 3) Thadani, U. and Parker, J. O.: Propranolol in angina pectoris: duration of improve exercise tolerance and circulatory effects after acute oral administration. *Am. J. Cardiol.* 44: 118-125, 1979
- 4) Nagao, T., Murata, S. and Sato, M.: Effects of diltiazem (CRD-401) on developed coronary collaterals in the dog. *Jpn. J. Pharmacol.* 25: 281-288, 1975
- 5) Takeda, K., Nakagawa, Y., Katano, Y. and Imai, S.: Effects of coronary vasodilators on large and small coronary arteries of dogs. *Jpn. Heart J.* 18: 92-101, 1977

- 6) Satoh, M., Nagao, T., Yamaguchi, I., Nakajima, H. and Kiyomoto, A.: Pharmacological studies on a new 1,5-benzothiazepine derivatives (CRD-401). I. Cardiovascular actions. *Arznein-Forsch.* 21: 1338—1343, 1971
- 7) Nagao, T., Sato, M., Nakajima, H. and Kiyomoto, A.: Studies on a new 1,5-Benzothiazepine derivatives (CRD-401). II. Vasodilator actions. *Jpn. J. Pharmacol.* 22: 1—10, 1972
- 8) Kusukawa, R., Kinoshita, M., Shimono, Y., Tomonaga, G. and Hoshino, T.: Hemodynamic effects of a new antianginal drug diltiazem hydrochloride. *Arznein. Forsch.* 27: 878—883, 1977
- 9) Henry, P. D.: Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am. J. Cardiol.* 46: 1047—1058, 1980
- 10) Nabata, H.: Effects of calcium antagonistic coronary vasodilators on myocardial contractility and membrane potentials. *Jpn. J. Pharmacol.* 27: 239—249, 1977
- 11) Himori, N., Ono, H. and Taira N.: Simultaneous assessment of effects of coronary vasodilators on the coronary blood flow and the myocardial contractility by using the blood-perfused canine papillary muscle. *Jpn. J. Pharmacol.* 26: 427—435, 1976
- 12) Franklin, D., Millard, R. W. and Nagao, T.: Response of coronary collateral flow and dependent myocardial mechanical function to the calcium antagonist, diltiazem. *Chest* 78 (supple): 200—204, 1980
- 13) Zyvoloski, M. G., Brooks, H. L., Gross, G. J. and Warltier, D. C.: Myocardial perfusion distal to an acute or chronic coronary artery occlusion: Effects of diltiazem and nifedipine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 222: 494—500, 1982
- 14) Weishaar, R., Ashikawa, K. and Bing, R. J.: Effects of diltiazem, a calcium antagonist, on myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* 43: 1137—1143, 1979
- 15) Henry, P. D., Schuchleib, R., Davis, J., Weiss, E. S. and Sobel, B. E.: Myocardial contracture and accumulation of mitochondrial calcium in ischemic rabbit heart. *Am. J. Physiol.* 233: H677—684, 1977
- 16) Nagao, T., Matlib, M. A., Franklin, D., Millard, R. W. and Schwarz, A.: Effects of diltiazem, a calcium antagonist, on regional myocardial function and mitochondria after brief coronary occlusion. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 12: 29—36, 1980
- 17) 原田頼統: 虚血心筋に及ぼす  $Ca^{2+}$  拮抗筋の影響に関する研究, 一労作狭心症における  $Ca^{2+}$  拮抗剤 (Diltiazem) の運動耐容能に及ぼす効果一. *川崎医学会誌* 10: 165—173, 1984
- 18) 原田頼統: 労作狭心症の運動耐容能におよぼす diltiazem の効果. *脈管学* 24: 1023, 1984 (抄録)
- 19) Domenech, R. J., Hoffman, J. I. E., Nobel, M. I. M., Saunders, K. B., Henson, J. R. and Subijanto, S.: Total and regional coronary blood flow measured by radioactive microspheres in conscious and anesthetized dogs. *Circ. Res.* 25: 581—596, 1969
- 20) Gould, K. L., Lipscomb, K. and Calvert, C.: Compensatory changes of the distal coronary vascular bed during progressive coronary constrictiction. *Circulation* 51: 1085—1094, 1975
- 21) Guuuyton, R. A., McClenathan, J. H., Newman, G. E. and Michaelis, L. L.: Significance of subendocardial S-T segment elevation caused by coronary stenosis in the dog. *Am. J. Cardiol.* 40: 373—380, 1977
- 22) Bourassa, M. G., Cote, P., Theroux, P., Tubau, J. F., Genain, C. and Waters, D. D.: Hemodynamics and coronary flow following diltiazem administration in anesthetized dogs and humans. *Chest* 78 (supple): 224—230, 1980
- 23) Matsuzaki, M., Gallagher, K. P., Pattritti, J., Tajimi, T., Kemper, S., White, F. C., and Ross, J. Jr.: Effects of a calcium-entry blocker (diltiazem) on regional myocardial flow and

- function during exercise in conscious dogs. *Circulation* 69: 801—814, 1984
- 24) Weintaub, W. S., Hattori, S., Agarwal, J., Bodenheimer, M. M., Banka, V. S. and Helfant, R. H.: Variable effect of nifedipine on myocardial blood flow at three grades of coronary occlusion in the dog. *Circ. Res.* 48: 937—942, 1981
- 25) Wyatt, H. L., Forrester, J. S., Tyberg, J. V., Goldner, S., Logan, S. E., Parmley, W. W. and Swan, H. J. C.: Effect of graded reductions in regional coronary perfusion on regional and total cardiac function. *Am. J. Cardiol.* 36: 185—192, 1975
- 26) 中村芳郎, 林 潤一, 大鈴木孝, 高橋正人, 小林 聡, 盛 英三, 堀川宗之: 左室局所心筋の虚血と収縮, 呼吸と循環 28: 129—133, 1980
- 27) Becker, L. C., Fortuin, N. J. and Pitt, B.: Effects of ischemia and antianginal drugs on the distribution of radioactive microsphere in the canine left ventricle. *Circ. Res.* 28: 263—269, 1971
- 28) Fortuin, A., Kaihara, S., Becker, L. C. and Pitt, B.: Regional myocardial blood flow in the dogs studied with radioactive microspheres. *Cardiovasc. Res.* 5: 331—337, 1971
- 29) Forman, R., Kirk, E. S., Downey, J. M. and Sannenblick, E. H.: Nitroglycerin and heterogeneity of myocardial blood flow: reduced subendocardial blood flow and ventricular contractile force. *J. Clin. Invest.* 52: 905—911, 1973
- 30) 小岩屋靖: 急性冠状動脈前下行枝閉塞犬の血行動態, 心表面単極誘導心電図, 心筋局所血流量に及ぼす diltiazem hydrochloride の影響. *福岡医誌* 71(2): 61—83, 1980
- 31) Warltier, D. C., Meils, C. M., Gross, G. J. and Brooks, H. L.: Blood flow in normal and acutely ischemic myocardium after verapamil, diltiazem and nisoldipine (Bayk 5552), a new dihydropyridine calcium antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 218: 296—302, 1981
- 32) 原岡昭一, 斎藤大治, 平野和博, 上田 稔, 藤本俊夫, 久松三生: 慢性冠動脈硬化心および急性冠動脈狭窄心におよぼす Diltiazem の影響 (実験的研究). *薬理と治療* 4: 55—70, 1976
- 33) Hoffman, J. I. E.: Determinants and prediction of transmural myocardial perfusion *Circulation* 58: 381—391, 1978
- 34) Neill, W. A., Pheips, N. C., Oxendine, J. M., Mahler, D. J. and Sim, D. N.: Effects of heart rate on coronary blood flow distribution in dogs. *Am. J. Cardiol.* 32: 306—312, 1973
- 35) Moir, T. W. and DDeBra, D. W.: Effects of left ventricular hypertension, ischemia and vasoactive drugs on the myocardial distribution of coronary flow. *Circ. Res.* 21: 65—74, 1967
- 36) Bache, R. J.: Effect of nitroglycerin and arterial hypertension on myocardial blood flow following acute coronary artery occlusion in the conscious dog. *Circulation* 57: 557—562, 1978
- 37) Becker, L. C.: Effects of nitroglycerin and dipyridamole on regional left ventricular blood flow during coronary occlusion. *J. Clin. Invest.* 58: 1287—1296, 1976
- 38) Tomoike, H., Franklin, D. and Ross, J. Jr.: Detection of myocardial ischemia by regional dysfunction during and after rapid pacing in conscious dogs. *Circulation* 58: 48—56, 1978
- 39) Walston, A., Rembert, J. C., Fedor, J. M. and Greenfield, J. C. Jr.: Regional myocardial blood flow after sudden aortic constriction in awake dogs. *Circ. Res.* 42: 419—425, 1978
- 40) Sasayama, S., Takahashi, M., Nakamura, M., Ohyagi, A., Yamamoto, A., Shimada, T. and Kawai, C.: Effects of diltiazem on pacing-induced ischemia in conscious dogs with coronary stenosis: improvement of postpacing deterioration of ischemic myocardial function. *Am. J. Cardiol.* 48: 460—467, 1981
- 41) 松原達昭, 伊藤文哉, 加藤享嗣, 橋本龍生, 陳 哲郎, 伊藤健一, 日比範夫, 神戸 忠: 急性虚血心筋に対する Diltiazem の保護効果. *薬理と治療* 12: 1199—1203, 1984