

学位申請論文

## 心室細動とその抑制機序に関する実験的検討

—ベンゾチアゼピン誘導体K201とジルチアゼムの比較検討—

獨協医科大学 内科学（心血管・肺）

大谷 直由

**要 旨**  $Ca^{2+}$  負荷下イソプロテレンール誘発心室細動 (Iso-Vf) および虚血再灌流誘発心室細動 (Rep-Vf) に対するベンゾチアゼピン誘導体K201およびジルチアゼムの抑制効果を検討した。Wistar雄性ラットを用い、 $Ca^{2+}$  負荷 (12mg/kg/min) 20分間後、イソプロテレンール (0.6 $\mu$ g/kg/分) を20分間投与した。虚血再灌流実験では左冠動脈前下行枝を結紮5分後再灌流した。K201またはジルチアゼム (各々1mg/kg) はイソプロテレンール投与時あるいは冠動脈結紮10分前に1分間で投与した。各実験で心室頻脈および心室細動の発生頻度、出現時間、持続時間、および死亡率を調べた。また、ダブルプロダクト (平均血圧 $\times$ 心拍数) を算出した。Iso-Vfの発生率は対照群5/6 (83.3%)、ジルチアゼム群4/6 (66.7%)、K201群0/6 (0%) で、K201はIso-Vfを有意に抑制した ( $p < 0.05$ )。虚血再灌流実験ではRep-Vfの発生率は対照群12/14 (85.7%)、K201群3/15 (20.0%)、ジルチアゼム群3/9 (33.3%) でK201、ジルチアゼムともに有意に抑制した。以上より、K201は著明にIso-VfおよびRep-Vfを抑制したが、ジルチアゼムはIso-Vfを抑制しなかった。Iso-VfおよびRep-Vfともに発生様式から early afterdepolarization (EAD) が推測され、K201はEADを抑制する可能性が示唆された。

**Key Words** : K201, 心室細動, early afterdepolarization, ジルチアゼム

### 緒 言

心室細動 (ventricular fibrillation ; Vf) は致死性的、重症不整脈でありその発生メカニズムの解明と有効な薬剤の開発は極めて重要な課題である。虚血性心疾患や心不全状態で過剰なカテコールアミンがVfを惹起することは広く知られている。また急性心筋梗塞の再灌流療法においてVfが発生し、実験的にも冠動脈結紮後再灌流によりVfが発生する<sup>1,2)</sup>。

最近、Vfの発生機転に triggered activity (撃発活動) が関与していることが判ってきた。Triggered activityは、先行する活動電位のあとに発生する一過性脱分極で、先行する活動電位第2、3相から発生する早期後脱分極 (early afterdepolarization ; EAD) と、先行する活動電位第4相から発生する遅延後脱分極 (delayed afterdepolarization ; DAD) がある。前者は活動電位持続時間の異常な延長で起こり、後者は細胞内 $Ca^{2+}$ 異常増加が原因と

考えられている<sup>3)</sup>。

本研究では、 $Ca^{2+}$  負荷下にイソプロテレンール投与による心室細動 (isoproterenol-induced ventricular fibrillation ; Iso-Vf) 誘発モデルを用い、Vf抑制効果を、1,4-ベンゾチアゼピン誘導体K201<sup>4)</sup> および1,5-ベンゾチアゼピン誘導体ジルチアゼム<sup>5)</sup> と比較検討した。さらに、両薬剤の虚血再灌流による心室細動 (reperfusion Vf ; Rep-Vf) に対する影響、ならびに陰性変力作用、陰性変時作用について検討した。

### 実験方法

8-9週雄性ラット (体重260-320g) を用いた。実験は本学実験動物委員会の許可を得て、獨協医科大学の動物実験倫理規定に基づいて行った。ラットは3%イソフルラン (メルク社) を吸入麻酔後、ポリエチレンチューブ (SP102, Natsume社) を用いて気管内挿管し、人工呼吸器 (SN-480-7, シナノ社) を装着した。1.7%イソフルランの吸入麻酔下で、呼吸管理 (60回/分, 1回換気量2ml) した。虚血再灌流実験では50mg/kgペントバルビタールを腹腔内投与し麻酔後、気管内チューブを挿入し人工呼吸器 (Harvard model 683) を装着した。各種溶液を注入するため、右大腿静脈から試験薬注入用ポリ

平成19年10月31日受付, 平成19年12月6日受理  
別刷請求先: 大谷直由

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880  
獨協医科大学 内科学 (心血管・肺)

エチレンチューブ (SP10) を、また頸動脈よりミラーカテーテル (2F) を挿入し、平均血圧を算出した。また、心電計 (Cardiofax; 日本光電) を装着し実験終了まで記録した。

### 1. Ca<sup>2+</sup>負荷下のイソプロテレノール投与実験

CaCl<sub>2</sub> (Sigma社), K201 (アエタス社より提供), ジルチアゼム (Sigma社) は5%グルコース液に溶解した。CaCl<sub>2</sub> 溶液 12 mg/kg/min を20分間投与後、イソプロテレノール 0.6 μg/kg/min をCaCl<sub>2</sub> 溶液とともに20分間投与した。イソプロテレノール投与時、K201 またはジルチアゼム (各々 1 mg/kg) を、対照として5%グルコース液 1 ml を1分間で投与した (図1)。対照群 (vehicle, n = 6), K201 群 (n = 6), ジルチアゼム群 (n = 6) でイソプロテレノール投与後20分間の心拍数, 平均血圧, 心室頻脈 (5心拍またはそれ以上の連続心拍, ventricular tachycardia; VT) および心室細動 (Vf) の出現, Vf発生までの時間, 死亡率を調べた。

### 2. 虚血再灌流実験

動物の胸部正中を切開, 開胸し, 心嚢膜を切開後, 6-0ポリプロピレン糸で左冠動脈前下行枝を結紮した。結紮5分後, 結紮を解除した。5%グルコース液に溶解したK201 またはジルチアゼムを各々 1 mg/kg/ml を1分間で冠動脈結紮10分前に投与した。対照群では5%グルコース液 1 ml を投与した。結紮10分前より血圧と心電図波形を記録し, 上記同様, 心室性不整脈の出現について対照群 (n = 14), K201 群 (n = 15), ジルチアゼム群 (n = 9) で検討した。

### 3. ダブルプロダクト

上記方法でラットに麻酔, 呼吸管理後, 薬剤の血行動態に対する影響を調べた。頸動脈よりカテーテルを挿入し, 大動脈圧, 心拍数を測定した。K201 (n = 6) またはジルチアゼム (n = 6) を各々 1 mg/kg/ml 投与した。投与前, 投与1, 5, 10分間後の値を用いてダブルプロダクト (double product) [平均血圧 (mmHg) × 心拍数 (心拍/分)] を求めた。各々前の値 (平均値) を100%として, その後の変化を%表示した。

### 4. 統計解析

測定値は平均値 ± 標準偏差で示した。データ解析はSPSS (Base 14J) を用いて, Fisherの正確確率検定法, 2群の比較には non-paired *t* tests, 多群の比較には分散分析, Post Hoc TestはDunnnett法, Tukey法により行い, 危険率5%未満を有意差ありとした。

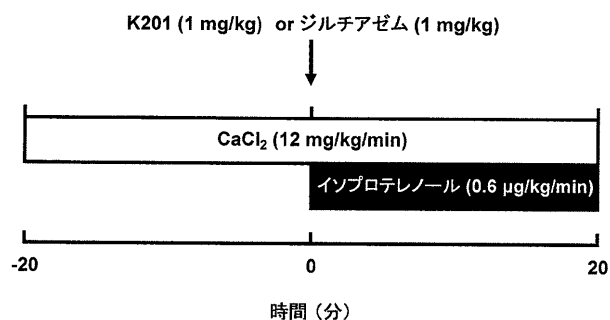


図1 Ca<sup>2+</sup>負荷下のイソプロテレノール投与実験のプロトコール

## 結 果

### 1. Ca<sup>2+</sup>負荷下イソプロテレノール誘発心室細動 (Iso-Vf)

VTはいずれの群でも発生しなかった。図2は発生したIso-Vf波形を示す。イソプロテレノール投与後の血行動態は, 対照群, K201 群では心拍数は変化しなかったが, 平均血圧は5分後以降, 有意に低下した。ジルチアゼム群では投与1分後急激に心拍数, 平均血圧が著明に低下し, 5分後も有意に低下した。血圧は10分後以降も有意に低下した (図3)。図4はイソプロテレノール投与後3群の心拍数, 平均血圧の時間経過で, 対照群に比し心拍数はジルチアゼム群で1分後, 3分後有意に低下し, 血圧は1分後有意に低下した。K201 群は対照群と同様に心拍数は変化せず, 血圧は5分, 10分後対照群と同様に低下した。

表1に示すように, Iso-Vfの発生率は対照群5/6 (83.3%), K201 群0/6 (0%), ジルチアゼム群4/6 (66.7%) でK201は有意にIso-Vfの発生を抑制したが, ジルチアゼムは抑制しなかった (図5)。Iso-Vf発生までの時間は対照群で平均622.7 ± 52.7秒, ジルチアゼム群は675.7 ± 116.3秒で有意差はなかった (図6)。死亡率は対照群で5/6 (83.3%), K201 群, 0/6 (0%), ジルチアゼム群, 4/6 (66.7%) であった。

### 2. 虚血再灌流不整脈

表2に示すように再灌流後, VTの出現は対照群で14/14 (100%), K201 群7/15 (46.7%), ジルチアゼム群7/9 (77.8%) で, K201は対照群に比し有意に抑制した (*p* < 0.001)。VT出現時間は対照群17.8 ± 7.1秒, K201 群160.9 ± 74.8秒, ジルチアゼム群184.8 ± 64.1秒で各々対照群に比し有意に延長させた (各々 *p* < 0.05, *p* < 0.01)。Rep-Vfの発生は対照群12/14 (85.7%), K201 群3/15 (20.0%), ジルチアゼム群3/9 (33.3%) で対照群

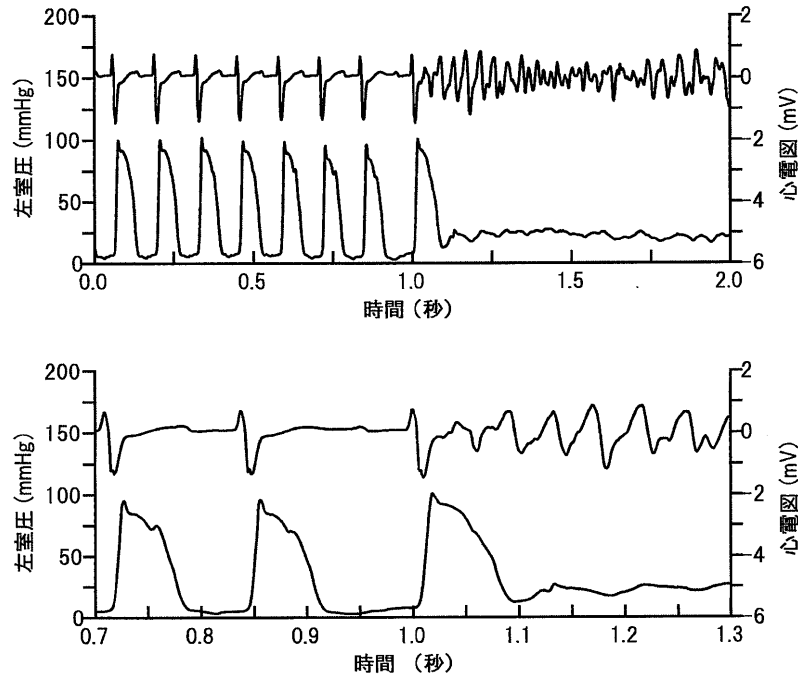
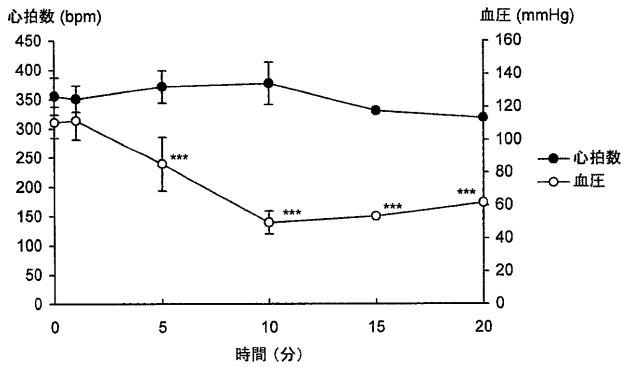
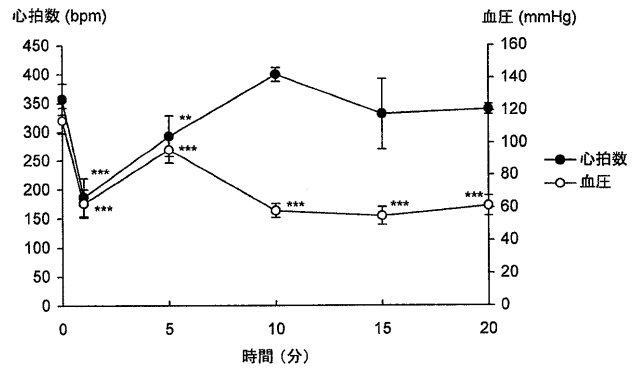


図2 Ca<sup>2+</sup>負荷下イソプロテレノール誘発心室細動  
各図の上は心電図, 下は左室圧である. 下段は上段の心室細動発生箇所を速めて記録した.

コントロール



ジルチアゼム



K201

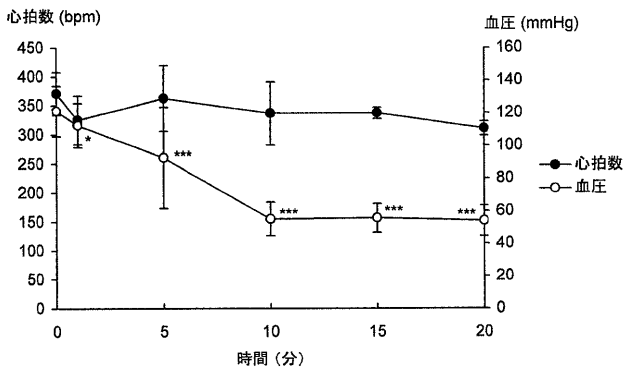


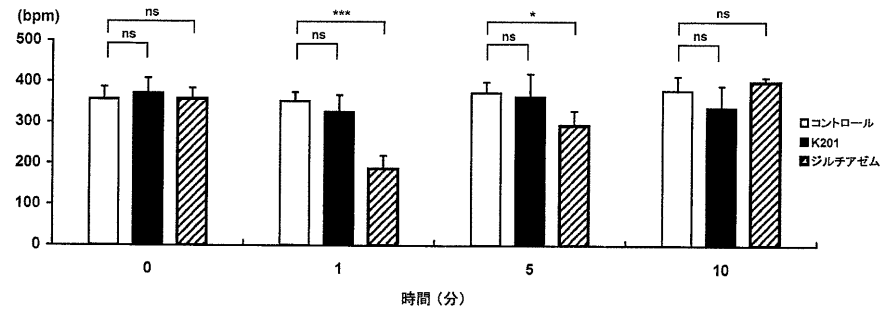
図3 イソプロテレノール投与後の血行動態の経時的変化  
対照群 (左上段), K201群 (左下段) では心拍数 (RR) が変化しなかったが, 平均血圧 (BP) は5分後以降, 有意に低下した. ジルチアゼム群 (右上段) では投与1分後心拍数, 平均血圧が著明に低下し, 5分後も有意に低下した. 血圧は10分後以降も有意に低下した. \* ; p < 0.05, \*\* ; p < 0.01, \*\*\* ; p < 0.001.

表1 イソプロテレノール誘発心室細動およびK201とジルチアゼムの比較

匹 数		コントロール 6	K201 6	ジルチアゼム 6
心室頻拍	発生頻度 (%)	0/6 (0)	0/6 (0)	0/6 (0)
心室細動	発生頻度 (%)	5/6 (83.3)	0/6 (0)*	4/6 (66.7)
	発生までの時間 (秒)	622.7 ± 52.7	—	675.7 ± 116.3
死亡率 (%)		5/6 (83.3)	0/6 (0)*	4/6 (66.7)

\* p &lt; 0.05 vs コントロール

## 心拍数



## 平均血圧

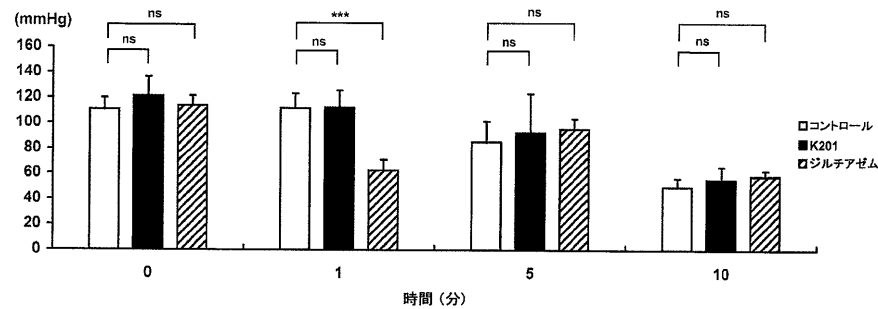


図4 イソプロテレノール投与後の心拍数, 平均血圧の3群の変化

ジルチアゼム群では対照群に比し, 心拍数 (上段) は1分後, 3分後有意に低下し, 平均血圧 (下段) は1分後有意に低下した. K201群は対照群と同様の变化を示し, 心拍数は前値と同様で, 平均血圧は5分後, 10分後対照群と同様経時的に低下した. \*: p < 0.05, \*\*\*: p < 0.001, ns: not significant.

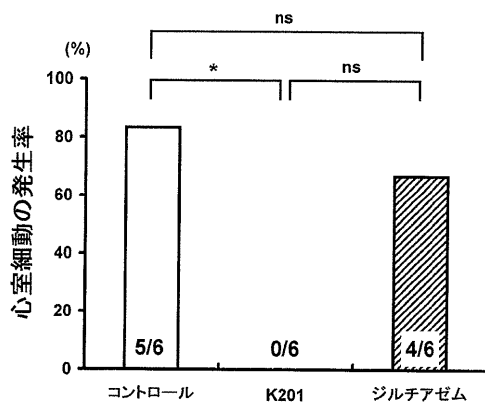


図5 イソプロテレノール誘発心室細動の発生率  
K201はイソプロテレノール誘発心室細動を有意に抑制した. \*: p < 0.05

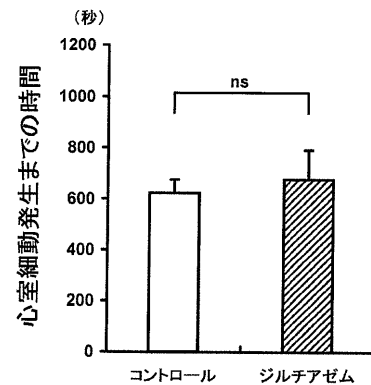


図6 イソプロテレノール誘発心室細動発生までの時間  
対照群, ジルチアゼム群の間で, 心室細動発生までの時間に有意差はなかった.

表2 虚血再灌流不整脈およびK201とジルチアゼムの比較

匹 数		コントロール 14	K201 15	ジルチアゼム 9
心室頻拍	発生頻度 (%)	14/14 (100)	7/15 (46.7)***	7/9 (77.8)
	発生までの時間 (秒)	17.8 ± 7.1	160.9 ± 74.8*	184.8 ± 64.1**
心室細動	発生頻度 (%)	12/14 (85.7)	3/15 (20.0)***	3/9 (33.3)**
	発生までの時間 (秒)	84.9 ± 24.5	154.3 ± 74.7	505.3 ± 195.7**
死亡率 (%)		8/14 (57.1)	2/15 (13.3)*	1/9 (11.1)**

\* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001 vs コントロール

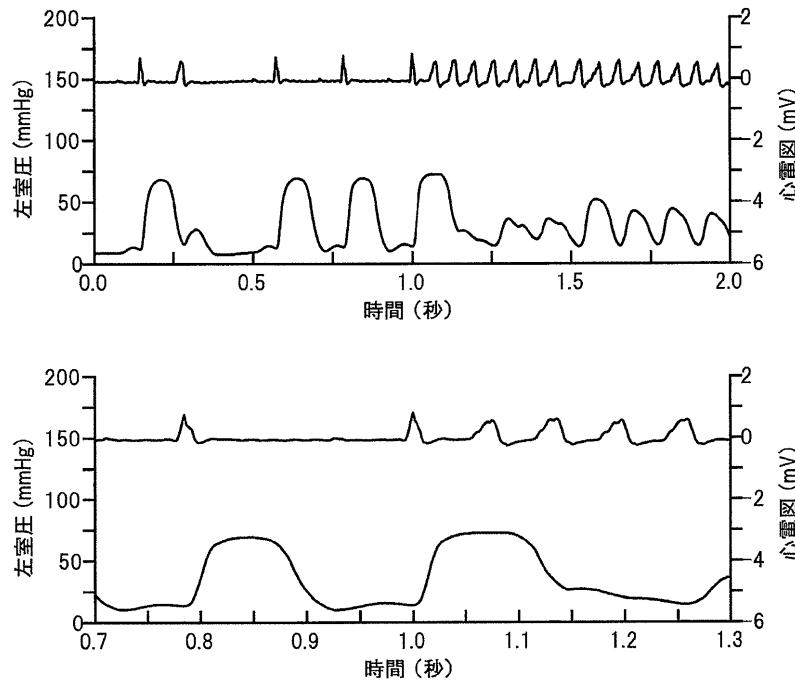


図7 虚血再灌流誘発心室細動

各図の上は心電図, 下は左室圧である. 下段は上段の心室細動発生箇所を速めて記録した.

に比しK201群, ジルチアゼム群で有意に抑制した (各々 p < 0.05, p < 0.01). Rep-Vfの発生までの時間は対照群に比べジルチアゼム群 505.3 ± 195.7秒で有意に延長した (p < 0.01). 死亡は対照群 8/14 (57.1%), K201群 2/15 (13.3%), ジルチアゼム群 1/9 (11.1%) で, 対照群に比べK201群, ジルチアゼム群は有意に低値であった (各々 p < 0.05, p < 0.01). 図7は発生したRep-Vf波形を示す.

### 3. ダブルプロダクト

薬剤投与1分後, K201群のダブルプロダクトは15%, ジルチアゼム群は50%低下した. 5, 10分後には両者で回復したが, K201群に比べジルチアゼム群は有意に低値であった (p < 0.001, 図8).

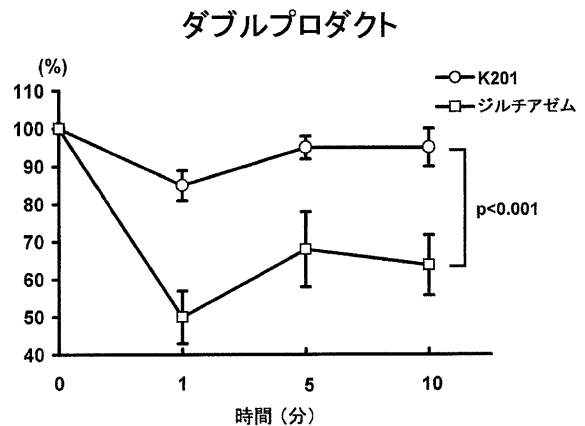


図8 ダブルプロダクト

ジルチアゼム群はK201群に比べ有意に低値を示した. (p < 0.001)

## 考 察

心室細動 (Vf) は致死的不整脈であり、その発生メカニズムの解明ならびに予防薬剤の開発は極めて重要な問題である。心筋梗塞症に対する抗不整脈剤の効果を調べた大規模臨床試験CAST<sup>6)</sup>やSWORD<sup>7)</sup>でVaughan-Williams分類Ic群やIII群薬は偽薬より死亡率を悪化させることが判り、これらの抗不整脈剤は虚血性心疾患に合併した不整脈の治療には不適であることが明らかとなった。抗不整脈剤の臨床上の大きな問題は催不整脈作用と心機能を低下させることである。また、心室細動の発生のメカニズムに関しては従来リエントリー説が唱えられてきたが、最近、Vfの発生にtriggered activity (撃発活動) が関与することが明らかにされてきた<sup>3)</sup>。Triggered activityは、早期後脱分極 (early afterdepolarization; EAD) と遅延後脱分極 (delayed afterdepolarization; DAD) があるが、イソプロテレノールは両者の発生に関与していること<sup>8)</sup>、III群薬クロフィリウムによるトルサドポワン (torsades de pointes; Tdp) にEADが関わっていること<sup>9)</sup>、また虚血再灌流不整脈にEADが関与している<sup>10)</sup>ことが報告されている。

本研究では、Ca<sup>2+</sup>負荷下Iso-VfならびRep-Vfの発生を実験的に確認した。Iso-Vf、Rep-Vfはいずれも先行する脱分極後、第2あるいは第3相でVfが発生しておりEADが関与していると考えられた。本研究ではK201がIso-Vf、Rep-Vfを抑制するかどうか、ジルチアゼムと比較して検討した。その結果K201はIso-Vf、Rep-Vfのいずれも抑制したが、ジルチアゼムはRep-Vfを抑制するがIso-Vfを抑制しないことが明らかとなった。

K201はCa<sup>2+</sup>拮抗剤やβ受容体遮断薬よりも心筋保護効果が強く、かつ陰性変力作用、陰性変時作用が極めて弱い薬剤を創生する目的で開発された<sup>4)</sup>。K201はジルチアゼムとは基本骨格は異なり、Ca<sup>2+</sup>拮抗剤ではない。K201にはβ受容体遮断作用は無く、弱いCa<sup>2+</sup>ブロッカー作用とα<sub>1</sub>受容体遮断作用がある<sup>4)</sup>。またCa<sup>2+</sup>作用経路のブロック作用—細胞内Ca<sup>2+</sup>ブロック作用を有する。K201はまたマルチチャンネルブロッカー作用を有する<sup>11~13)</sup>。

最近、金子らはラットを用いCa<sup>2+</sup>負荷下ノルエピネフリン投与で著しい拡張期拘縮が発生すること<sup>14)</sup>、K201はこの発生をジルチアゼムに比べ有意に抑制する<sup>15)</sup>と述べた。また、グラスゴ大学との共同研究で、正常心筋単離細胞を用いた実験においてK201はCa<sup>2+</sup>負荷による自発的Ca<sup>2+</sup> sparkを抑制し、Ca<sup>2+</sup> waveを減少させることを確認した<sup>16)</sup>。また、Marksらは心不全ではprotein kinase A (PKA) によりリアノジン受容体 (RyR2) が過リン酸

化されると、RyR2とFK506結合蛋白 (FKBP) との結合が解離し拡張期のCa<sup>2+</sup>負荷を惹起し悪性不整脈を発生させると報告した<sup>17,18)</sup>。これらの事実はK201がDADを抑制することを示している。

DADの発生には筋小胞体からの拡張期Ca<sup>2+</sup>放出が関与しているが、最近、EADも筋小胞体からのCa<sup>2+</sup>放出によるとする報告がある<sup>19)</sup>。クラスIII群薬クロフィリウムはQT延長を示すがα<sub>1</sub>受容体刺激との併用でTdp型心室性頻拍が惹起され、第3相から発生するEADが原因と考えられている<sup>9,19)</sup>。Tdpの発生は、α<sub>1</sub>受容体刺激によりイノシトール1, 4, 5-三リン酸 (IP<sub>3</sub>) とジアシルグリセロールの細胞内での増加が起こり、筋小胞体におけるIP<sub>3</sub>感受性部位からCa<sup>2+</sup>放出が起こることによるとされている<sup>3)</sup>。K201はこのTdpを抑制する<sup>20)</sup>ことからEADも抑制することが推定される。

ジルチアゼムはIso-Vfを抑制しなかったが、Rep-Vfの発生を抑制した。再灌流不整脈の発生には再灌流直前の虚血時間、虚血の進行速度、再灌流の速度により影響することが報告されている<sup>21,22)</sup>。再灌流不整脈は細胞膜でのCa<sup>2+</sup>チャンネルを介する過剰なCa<sup>2+</sup>流入が主要因と考えられる。ジルチアゼムはIso-Vfを抑制しなかった。このことはPKAを介する筋小胞体からのCa<sup>2+</sup>遊離にジルチアゼムは効果が無いことを示している。Iso-Vf、Rep-Vfいずれも発生時期よりEADが関与していると考えられるが、K201とジルチアゼムとは異なったメカニズムすなわち前者はPKAを介する筋小胞体からのCa<sup>2+</sup>放出抑制、後者はCa<sup>2+</sup>チャンネルの抑制による筋小胞体からのCa<sup>2+</sup>放出抑制が関与していると考えられる。

以上より、本研究によりK201はIso-Vf、Rep-Vfの両者を、ジルチアゼムはRep-Vfを抑制することが明らかとなった。両不整脈はその発生時期よりEADが関与していることが推定される。

## 結 論

1. K201、ジルチアゼムのIso-Vf、Rep-Vfに対する抑制作用をIso-Vf誘発モデル、虚血再灌流モデルで検討した。
2. Ca<sup>2+</sup>負荷下でのイソプロテレノール投与でIso-Vfが発生し、K201はIso-Vfを抑制したがジルチアゼムは抑制しなかった。
3. K201、ジルチアゼムは虚血再灌流で心室性頻脈 (VT) を、有意に抑制した。またRep-Vfに対してもK201、ジルチアゼムは有意に発生頻度を抑制した。
4. Iso-Vf、Rep-Vfいずれも発生時期よりEADが関与していると考えられるが、K201はPKAを介する筋小胞体からのCa<sup>2+</sup>放出抑制、ジルチアゼムはCa<sup>2+</sup>チャ

ネルの抑制により筋小胞体からのCa<sup>2+</sup>放出が関与していると考えられた。

謝 辞 稿を終わるにあたり、本研究のご指導を賜りました獨協医科大学心血管・肺内科学教室、金子昇主任教授に深甚なる謝意を表します。また、ご協力いただいた臨床共同研究員、篠崎誠氏、浅石理恵氏、教室員の皆様に感謝いたします。

#### 文 献<sup>†)</sup>

- 1) Penny WJ, Sheridan DJ : Arrhythmias and cellular electrophysiological changes during myocardial "ischaemia" and reperfusion. *Cardiovasc Res*, **17** : 363-372, 1983.
- 2) Walker MJA, Curtis MJ, Hearse DJ, et al : The Lambeth Conventions : guidelines for the study of arrhythmias in ischaemia, infarction, and reperfusion. *Cardiovasc Res*, **22** : 447-455, 1988.
- 3) Volders PGA, Vos MA, Szabo B, et al : Progress in the understanding of cardiac early afterdepolarizations and torsades de pointes : time to revise current concepts. *Cardiovasc Res*, **46** : 376-392, 2000.
- 4) Kaneko N : New 1,4-benzothiazepine derivative, K201, demonstrates cardioprotective effects against sudden cardiac cell death and intracellular calcium blocking action. *Drug Dev Res*, **33** : 429-438, 1994.
- 5) Sato M, Nagao T, Yamaguchi I, et al : Pharmacological studies on a new 1,5-benzothiazepine derivative (CRD-401). *Arzneimittelforschung*, **21** : 1338-1343, 1971.
- 6) The CAST Investigators : Preliminary report : effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*, **321** : 406-412, 1989.
- 7) Waldo AL, Camm AJ, de Ruyter H, et al for the SWORD investigators : Effect of *d*-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet*, **348** : 7-12, 1996.
- 8) Volders PGA, Kulcsár A, Vos MA, et al : Similarities between early and delayed afterdepolarizations induced by isoproterenol in canine ventricular myocytes. *Cardiovasc Res*, **34** : 348-359, 1997.
- 9) Carlsson L, Almgren O, Duker G : QTU-prolongation and torsades de pointes induced by putative class III antiarrhythmic agents in the rabbit : etiology and interventions. *J Cardiovasc Pharm*, **16** : 276-285, 1990.
- 10) Lakkireddy V, Bub G, Baweja P, et al : The kinetics of spontaneous calcium oscillations and arrhythmogenesis in the *in vivo* heart during ischemia/reperfusion. *Heart Rhythm*, **3** : 58-66, 2006.
- 11) Kimura J, Kawahara M, Sakai E, et al : Effects of a novel cardioprotective drug, JTV-519, on membrane currents of guinea pig ventricular myocytes. *Jpn J Pharmacol*, **79** : 275-281, 1999.
- 12) Kiriyama K, Kiyosue T, Wang JC, et al : Effects of JTV-519, a novel anti-ischaemic drug, on the delayed rectifier K<sup>+</sup> current in guinea-pig ventricular myocytes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, **361** : 646-653, 2000.
- 13) Nakaya H, Furusawa Y, Ogura T, et al : Inhibitory effects of JTV-519, a novel cardioprotective drug, on potassium currents and experimental atrial fibrillation in guinea-pig hearts. *Br J Pharmacol*, **131** : 1363-1372, 2000.
- 14) Kaneko N, Matsuda R, Nakajima T, et al : Norepinephrine-induced diastolic dysfunction with aortic valve opening under calcium-loading in rats. *Drug Dev Res*, **67** : 511-518, 2006.
- 15) Kaneko N, Matsuda R, Ohtani N, et al : K201 improved norepinephrine-induced diastolic dysfunction with preserved ejection fraction. *Drug Dev Res*, **67** : 852-861, 2006.
- 16) Loughrey CM, Otani N, Seidler T, et al : K201 modulates excitation-contraction coupling and spontaneous Ca<sup>2+</sup> release in normal adult rabbit ventricular cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*, **76** : 236-246, 2007.
- 17) Marx SO, Reiken S, Hisamatsu Y, et al : PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor) : defective regulation in failing hearts. *Cell*, **101** : 365-376, 2000.
- 18) Wehrens XH, Lehnart SE, Reiken SR, et al : Protection from cardiac arrhythmia through ryanodine receptor-stabilizing protein calstabin2. *Science*, **304** : 292-296, 2004.
- 19) Carlsson L : *In vitro* and *in vivo* models for testing arrhythmogenesis in drugs. *J Int Med*, **259** : 70-80, 2006.
- 20) Hasumi H, Matsuda R, Shimamoto K, et al : K201, a multi-channel blocker, inhibits clofilium-induced tor-

† K201とJTV519は同一物質で、前者は発明時の物質名(文献4)で、後者はその後に行われた臨床試験の開発名である。

- sades de pointes and attenuates an increase in repolarization. *Eur J Pharmacol*, **555** : 54-60, 2007.
- 21) Manning AS, Hearse DJ. : Reperfusion-induced arrhythmias : mechanisms and prevention. *J Mol Cell Cardiol*, **16** : 497-518, 1984.
- 22) Hagar JM, Hale SL, Kloner RA. : Effect of preconditioning ischemia on reperfusion arrhythmias after coronary artery occlusion and reperfusion in the rat. *Circ Res*, **68** : 61-68, 1991.