

## 綜 説

## ア ル コ ー ル の 心 臓 作 用

千葉 茂俊<sup>1)</sup> 小林 三世治<sup>2)</sup>

1) 信州大学医学部薬理学教室

2) 飯田市立病院循環器科

## Cardiac Effect of Alcohol

Shigetoshi CHIBA<sup>1)</sup> and Miyoharu KOBAYASHI<sup>2)</sup>1) *Department of Pharmacology, Shinshu University School of Medicine*2) *Cardiovascular Division, Iida City Hospital***Key words**: ethanol, acetaldehyde, coronary circulation, chronotropism, inotropism

エタノール, アセトアルデヒド, 冠循環, 変周期作用, 変力作用

## I はじめに

飲酒の社会的な弊害が国民の問題であることは欧米、日本のみならず世界中で広く知られている。これには経済的な問題もあるが健康に及ぼす害が数多く報告されているからである。肝臓への悪影響はよく知られているが心臓循環器系に及ぼす作用についてはどうであろうか。健康人に急性に大量のアルコールを与えると hemodynamic changes をおこし、激しい時には死亡することさえまれでない。それだから心臓病の患者がアルコール摂取によって循環動態の変化を受ければ当然有害な反応として出現することが考えられる。さらに慢性にアルコール飲用を続ければ急性の場合とは別に心脈管系の形態的变化、生化学的および循環機能の変化をきたし有害な影響を及ぼすことも報告されている。Ethanol が心筋に急性の影響を与える機構は必ずしも明らかにされていないが心筋の sarcoplasm には alcohol dehydrogenase が認められないので細胞内の NAD から NADH redox potential が心筋内でおこるとは思えない。しかし似た様な変化がおきて飲酒中に血中の lactate が増加することになるのである。心臓の lactate の利用増加は好気性代謝から嫌気性代謝への転換を意味し、redox 状態に影響を及ぼしてしまう。Ethanol の心筋抑制効果というものはこの代謝系路の変化に伴っておきるものとも考えられ

ている。すなわちアルコール性心疾患といわれる患者の心筋では酸素不足や嫌気性解糖によって誘起されるような lipid 蓄積性状態がよく見られるという<sup>1)-3)</sup>。

これらアルコールおよびその代謝物による影響を心臓に限って述べようとするのがこの綜説の目的である。

## II 冠循環に及ぼすアルコールの作用

冠疾患とアルコール消費の関係は必ずしも明らかとはいえない。急性実験においては ethanol の代謝物の acetaldehyde が冠血流量を増加することはよく知られている<sup>4)-8)</sup>。この血流増加効果はアドレナリン作動性  $\beta$ -遮断薬 ( $\beta$ -blocker) で抑制されるもの<sup>5)</sup>と、抑制されない<sup>6)</sup>という両方の報告がある。一部は交感神経作動性機構を介しているものであろうが直接の冠血管拡張効果も相当に大きいと考えざるを得ない。Nguyen と Gailis<sup>7)</sup> は、摘出モルモット心において acetaldehyde が心拍数および心臓酸素消費に影響を及ぼさない量で冠血流量を増加させることを示している。一方 ethanol では冠血流を変化させない<sup>9)</sup>、減少させる<sup>10)11)</sup>、増加させる<sup>12)13)</sup>と異なる報告がみられる。いずれにしても生体内では ethanol が acetaldehyde に代謝されるので acetaldehyde の作用を常に考慮に入れておく必要がある。

慢性的には ethanol が冠疾患の危険因子の1つと考えられている血清 triglyceride の増加を惹起する

ことは明らかである<sup>14)</sup>。アテローム性病変を持つ人では頻脈や左心室コンプライアンスの低下が心筋の酸素消費の増加をおこすことになる。冠血管床の拡張能がアテローム性病変で制限されれば狭心症や心筋梗塞が発生しやすくなる。実際に慢性アルコール中毒者で心筋梗塞が多く見られるという報告もある<sup>15-17)</sup>。Reganら<sup>18)</sup>はアルコール中毒患者の12人に急性心筋梗塞を認めている。しかしそのうちの10人には血管造影や剖検で冠状動脈に閉塞性病変が認められなかったという。しかし動脈周囲の線維化と glycoprotein 様物質の間質性沈着がみられるし、これが冠血流量増加の必要な時に拡張が制限されて乏血や梗塞を引きおこすことになると思われる。アルコール心筋症で死亡した人の心筋にはリポド沈着が著明であり、リポド代謝とアルコールの作用には逆相関を示すことが多い<sup>19)</sup>。たとえばアルコールによる HDL の上昇は冠状動脈病変に保護的に働くようである。またアルコール肝病変では estrogen level が上昇して、これも冠状動脈病変にはむしろ保護的に働くといわれている<sup>20)</sup>。

アルコールと冠不全の関係は多数の報告があるにもかかわらず、総合的には明らかでないというよりは無関係であるという報告が多い<sup>1)</sup>。肝硬変があっても冠状動脈にアテローム性病変があるわけではないのである。

### III 心調律および伝導に及ぼすアルコールの作用

Ethanol の歩調取り活性および伝導機能に及ぼす作用については摘出心臓での実験成績によりかなり明らかにされているといえよう。まず歩調取り活性、すなわち調律に及ぼす効果としては ethanol の経口投与で心拍数が上昇するか不変であるという報告が多い<sup>21-24)</sup>。経口投与の場合には血圧の変化による反射機構の関与や ethanol の代謝産物の影響を受けるので直接作用を観察することは不可能であろう。Nakano と Prancan<sup>5)</sup>によれば ethanol のイヌ静脈内への持続注入により心拍上昇が見られるが、reserpine (NE depletor) 処置犬では見られないという。大量の ethanol 投与は末梢血管の拡張を惹起して血圧低下を招き、反射的に交感神経系の緊張を高め心拍上昇をおこすのである。James と Bear<sup>25)</sup>は麻酔下開胸犬の洞結節動脈自己血液灌流標本を使って、洞結節領域に選択的に直接 ethanol を動注して洞性徐脈の出現を観察している。Kobayashi ら<sup>26)</sup>も摘出イヌ右心筋筋血液交叉灌流標本を使用して洞結節動脈内に薬物を選択

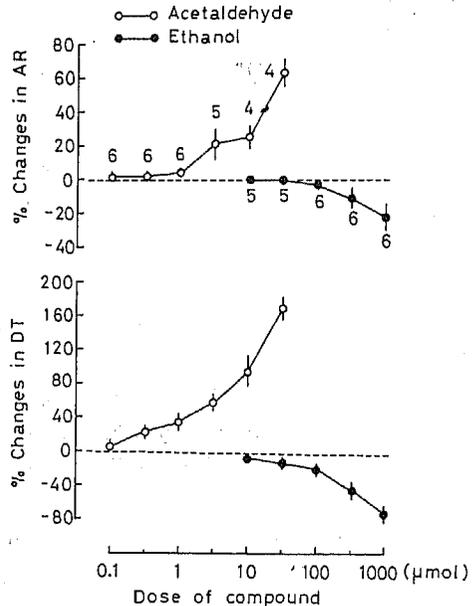


図1 イヌ摘出右心房血液灌流標本におけるエタノールとアセトアルデヒドの反応  
AR：心拍数、DT：収縮張力。数字は例数

的に注入して ethanol が用量依存的に徐脈を引きおこすことを報告している。大量の ethanol はまれに徐脈の後で軽い頻脈相を誘発することがある。Ethanol による徐脈作用は ACh の作用を完全に抑制する量の atropine 前処置によってもまったく影響を受けないのでコリン作動性機構の関与はないといえる。大量の ethanol によってまれに生ずる頻脈は  $\beta$ -blocker の前処置でまったく影響を受けないので、この頻脈は交感神経作動性機構の関与のないものなのであろう。

Acetaldehyde の心拍数に及ぼす作用は ethanol の場合とはまったく逆といえる。Nakano と Prancan<sup>5)</sup>もイヌの実験で示しているが acetaldehyde の静注により血圧上昇もおこるが著明な心拍上昇がおこるといふ。この心拍上昇は  $\beta$ -blocker の propranolol 前処置で抑制されるものである。また血圧上昇効果は  $\alpha$ -blocker の phenoxybenzamine で抑制されるものである。要するに acetaldehyde の効果は交感神経作動性機構の関与したものが主なのである。Acetaldehyde が catecholamine の遊離を惹起することはよく知られている<sup>8)27-32)</sup>。James と Bear<sup>25)</sup>は生体位イヌ洞結節灌流標本を使用して acetaldehyde

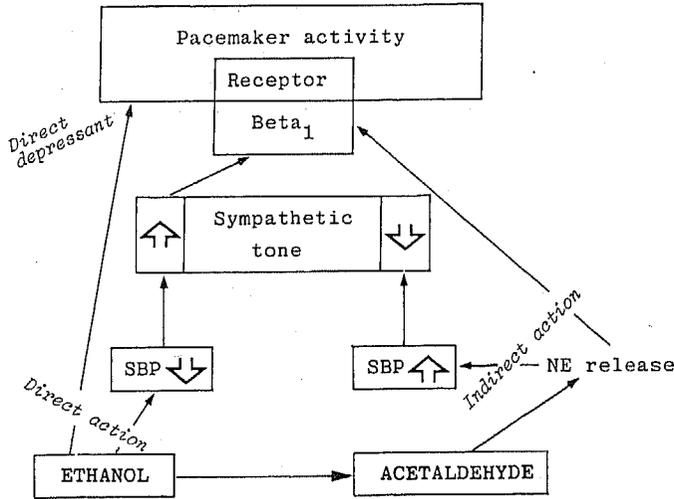


図2 エタノールの心拍数に及ぼす効果を示す模式図  
SBP: 体血圧, NE: ノルエピネフリン

の洞結節領域への局所投与が心拍上昇を惹起することを示した。Kobayashiら<sup>26)</sup>もイヌ摘出心房筋灌流標本で同様に acetaldehyde が心拍上昇を示すこととそれが  $\beta$ -blocker の propranolol で抑制されることを示した。図1の上のパネルは摘出イヌ心房筋標本を使って、心拍数に対する ethanol と acetaldehyde の作用の用量-反応曲線を示している。これは摘出心房筋での成績であるから丸ごとの動物での場合とは異なる作用となる。図2は丸ごとの動物に ethanol を静注した時に誘起される心拍数に及ぼす効果を模式的に示したものである。図に示される様に交感神経系の関与がかなり重要であることが窺えよう。特に中枢神経系を介する反射機構が重要といえる。

さて、acetaldehyde による catecholamine 遊離の作用は古くからよく知られているがその機序は特殊な機構を介しているようである。図3の上のパネルは acetaldehyde によって引き起こされる心拍数の上昇が propranolol 処置によって norepinephrine の場合と同様に著明に抑制されていることがわかる。Atropine を前処置した心房標本での実験成績が図4に示されている。この実験では大量の Ach が nicotine 様作用により心拍上昇効果をあらわしているが、これら nicotine 様作用は tetrodotoxin (TTX) により抑制されることを示している。TTX は交感神経終末における神経興奮を抑制することによって catecholamine 遊離を阻止するのである<sup>33)</sup>。それに比して

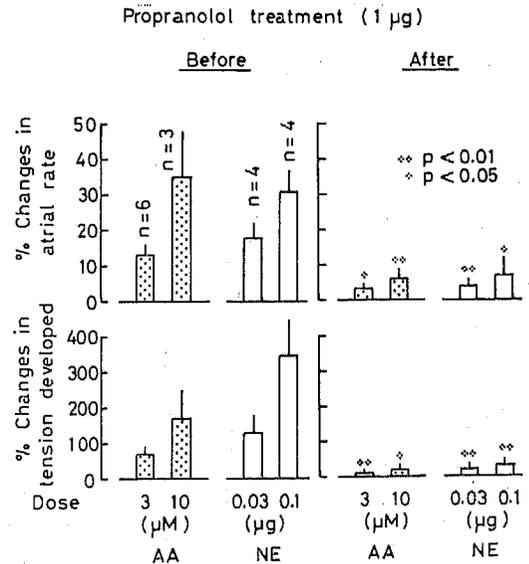


図3 イヌ摘出右心房標本におけるアセトアルデヒド(AA)およびノルエピネフリン(NE)の反応と propranolol の遮断作用

acetaldehyde による心拍上昇作用は TTX 処置でまったく影響を受けていないことがわかる。Acetaldehyde によってもたらされる catecholamine 遊離作用は神経興奮を伴わないものといえる。古く Nelson<sup>28)</sup> は acetaldehyde の血圧上昇作用が uptake blocker の cocaine 処置でむしろ増強されることを示してい

(Atropine treated dog atria)

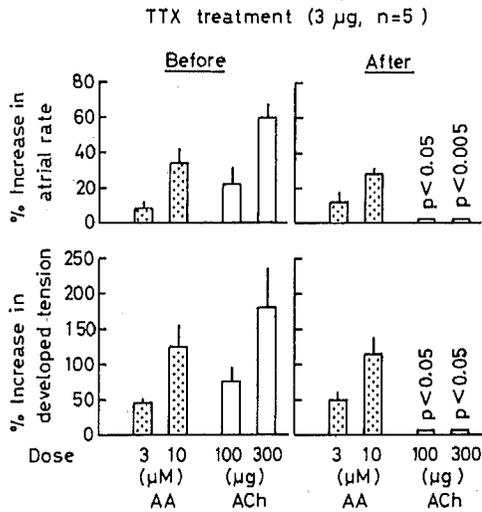


図4 イヌ摘出右心房標本におけるアセトアルデヒド(AA)およびAChの反応とテトロドトキシン(TTX)の作用

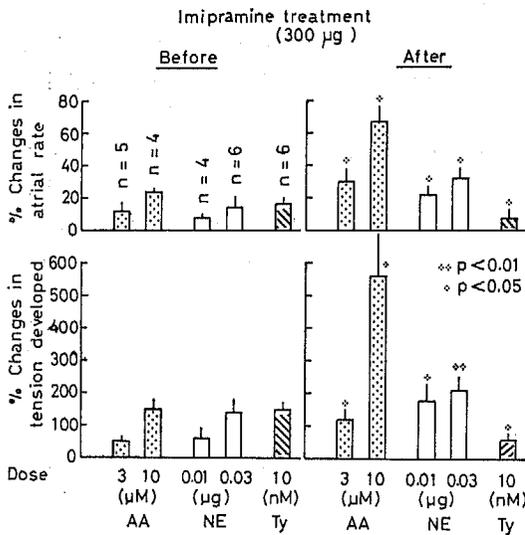


図5 イヌ摘出右心房標本におけるアセトアルデヒド(AA), ノルエピネフリン(NE)およびチラミン(Ty)の反応と imipramine の作用

る。Cocaine は tyramine による血圧上昇作用を抑制するものであるから acetaldehyde の catecholamine 遊離作用は tyramine 様作用によるものではないことがすでに知られていたのである。Eade<sup>29)</sup>も

脊髄ネコを使用して, acetaldehyde の血圧上昇作用が reserpine 処置動物では出現しないことと, 節遮断剤の hexamethonium (nicotine 拮抗剤) で抑制されないことを記している。すなわち acetaldehyde の catecholamine 遊離作用は nicotine 様作用によるものでないことを示した。さらに reserpine 処置の脊髄ネコに norepinephrine を付加すると tyramine による昇圧作用が直ちに回復するのにもかかわらず, acetaldehyde による昇圧はほとんど出現せず, acetaldehyde と tyramine の catecholamine 遊離作用は異なることを示したのである。心臓では Møller<sup>34)</sup>が reserpine 処置したモルモットで acetaldehyde が心拍増加を示さないことを報告し, acetaldehyde による頻脈が cocaine で増強されることを確認している。彼は acetaldehyde の作用を norepinephrine の uptake 遮断効果と MAO 抑制効果によるものではないかと推測した。摘出心筋では, Kobayashi ら<sup>26)</sup>は acetaldehyde の心拍増加作用が uptake blocker の imipramine 前処置により著明に増強されることを示した。この場合 tyramine による心拍増加は有意に抑えられているのである。図5にはその acetaldehyde, tyramine および norepinephrine の作用が imipramine の前処置でどのように変化するかを示している。Tyramine の作用は有意に抑制されるし, norepinephrine の作用はやや増強される。一方, acetaldehyde の作用は著明に増強されていることがわかる。摘出心筋標本でのこの成績は acetaldehyde の交感神経末端からの catecholamine 遊離機構がきわめて特異的なものであることを示している。この機構の機序に関する詳細な研究はまだないようである。

Ethanol が心臓の伝導機能に及ぼす作用についての報告もいくつかある。Ettinger ら<sup>35)</sup>はイヌに2-3年間の長期にわたりアルコールを与えて心電図変化を観察している。それによると心房伝導には影響がみられないが, HQ 間隔(ヒス束心電図)およびQRS 巾の延長が出現すると記している。すなわち心室の伝導障害がおこることに特徴がありそうである。光顕所見では間質にムコポリサッカライド様の蓄積が見られる。これらの動物は突然死に至ることが多いが, それは伝導障害に伴って惹起される心室性の不整脈によるものであろう。伝導障害は心肥大と関係なく発生することもある。心筋の構造的変化としては intercalated disc の破壊や alcian-blue staining 物質の間質へ

の貯留としてみられる。アルコール性心筋症の患者には伝導障害や不整脈が見られるという報告もある<sup>36)-40)</sup>。一方アルコールの急性投与による伝導に及ぼす効果としては明らかでない。房室伝導ではアルコール投与によりむしろ伝導亢進を示す結果も示されている<sup>41)</sup>。これも直接作用とは考えにくい。一方 Goodkind<sup>ら</sup><sup>42)</sup>はイヌ左冠状動脈内への ethanol 投与により AV block を誘発していると報告している。

#### IV 心収縮力を及ぼすアルコールの作用

Ethanol の心収縮力に及ぼす作用に関しては報告が多い。Ethanol の急性投与で心筋の収縮力抑制効果の見られることは動物実験のみならず人間においても広く知られている<sup>11)19)23)26)43)-46)</sup>。摘出ラット心房筋<sup>43)</sup>やネコ乳頭筋標本<sup>47)</sup>では ethanol が直接心収縮力を抑制することが示されている。イヌ摘出心房筋標本では陰性変力作用が用量依存的に誘起され、調律の場合とは異なって陽性変力作用がまったく出現しないことを確認している<sup>26)</sup>。丸ごとの麻醉動物や人間においても ethanol による心収縮力抑制作用が報告されている<sup>23)48)49)</sup>。Segel<sup>ら</sup><sup>46)</sup>は長期アルコール投与ラットの灌流心臓標本を用いて、その収縮力や心臓のポンプ作用がコントロールのラット心臓に比較して明らかに減退していることを示した。Regan<sup>ら</sup><sup>50)</sup>も長期アルコール投与によって終期拡張期圧の上昇が著明になることから心筋抑制作用のおこることを示している。人間における心筋抑制効果も明らかである<sup>24)51)</sup>。Bishop<sup>ら</sup><sup>52)</sup>は慢性アルコール投与ラットの摘出心房筋は norepinephrine に対する反応性を低下させていることを見出した。Segel<sup>ら</sup><sup>53)</sup>もラット灌流心で交感神経作動薬の dobutamine の心収縮力増強効果が慢性アルコール投与により減弱することを報告している。慢性アルコール処置動物における心臓の  $\beta$ -受容体の感受性低下についての明確な研究はないといえる。急性実験においては ethanol が adenylylase の活性を増加させることが報告されているが<sup>54)</sup>、慢性アルコール処置動物では  $\beta$ -受容体刺激によって産生される細胞内 cAMP の上昇が抑制されるという<sup>55)56)</sup>。それが  $\beta$ -刺激効果の減少をもたらすのかもしれない。Ethanol によって  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -activated ATPase が抑制されるという報告もある<sup>57)58)</sup>。さらに ethanol の心収縮力抑制作用は細胞内での Ca イオンの動態に影響を及ぼしているのではないかと報告されている。Ethanol は  $\text{Ca}^{++}$ -ATPase 活性を増し

て Ca イオンの流出を促進するという報告もある<sup>59)</sup>。慢性アルコール飲用の心臓では筋小胞体や mitochondria における Ca イオンの取り込みや Ca 結合の減少していることが報告されている<sup>57)60)61)</sup>。Mitochondria 由来の酵素である isocitric acid and malic dehydrogenases も大量のアルコール摂取者の冠状静脈血中によく観察されている<sup>62)</sup>。これらは mitochondria 内の代謝経路や膜透過性の変化に基くものである。病理学的には心筋における mitochondria 損傷が明らかであり、酸化代謝やエネルギー産生機構に重大な障害の発生がおこっている所でもある。長期アルコール摂取によって心筋 mitochondria 呼吸が損なわれ、筋小胞体における Ca イオンの結合や取り込みが抑制され、心筋収縮力の低下につながるようになる(筋の収縮は筋小胞体における Ca イオンの遊離と取り込みにより調節されているからである)。また慢性のアルコール摂取は心臓における triglyceride の心筋内への蓄積をおこしてしまうのである<sup>63)</sup>。Segel<sup>ら</sup><sup>64)</sup>の慢性アルコール処置ラット心の実験によれば細胞内の筋小胞体膜への Ca イオン結合能は減少しているし、Ca イオンの取り込みも減少しているという。しかし、慢性アルコール投与ラット(40週間処置)のアルコール投与を中止して3週間目のラットを使用した実験では筋小胞体への Ca イオン結合能および Ca イオンの取り込み能はコントロール群のラットでの値と有意の差を示さないまでになっていたという。すなわちアルコール摂取を中止すれば筋小胞体に及ぼす ethanol 影響はある程度回復してしまうのである。Weishaar<sup>ら</sup><sup>65)</sup>も ethanol による心筋 mitochondria の呼吸抑制や収縮力減少は完全ではないが可逆性であることを報告している。臨床においてもアルコール心筋症の患者がアルコールをやめて回復した例が知られている<sup>66)67)</sup>。図6にはイヌ摘出心房筋標本において ethanol による収縮力の減少と Ca 拮抗剤の1つである verapamil による収縮力抑制作用との相違を示している。Verapamil では高頻度における収縮力抑制が顕著であるのに比べて、ethanol では低頻度でも高頻度でも一様に収縮力の減少のおきていることがわかる<sup>68)</sup>。この ethanol によるイヌ心房筋の頻度—収縮曲線に及ぼす効果は現象的には pentobarbital, adenosine and imipramine の頻度—収縮曲線に及ぼす作用と類似している<sup>69)-71)</sup>。

Acetaldehyde の心収縮力に及ぼす効果は直接作用の心筋抑制効果と交感神経系を介する間接的な収縮力

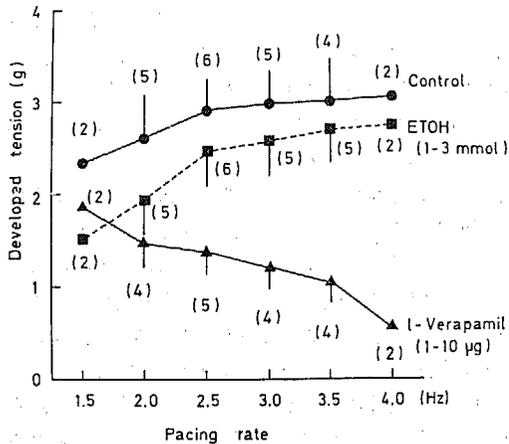


図6 イヌ摘出右心房標本における頻度—収縮曲線に及ぼすエタノール(ETOH)と l-verapamil の効果。数字は例数

増強作用に分けることができる。しかしながら心筋の抑制効果を示す報告はむしろ少ない。Akabane<sup>72)</sup>は摘出カエル心臓を用いて acetaldehyde が心収縮力抑制を誘起することを報告している。大量の acetaldehyde ではモルモットの左心房で収縮力減少効果が見られるという<sup>31)</sup>。一方、生理的血中レベルで acetaldehyde の収縮力抑制作用を報告しているのは Jesrani ら<sup>73)</sup>である。Sakurai ら<sup>74)</sup>もモルモットの摘出乳頭筋で  $\beta$ -受容体を遮断しておくくと大量の acetaldehyde で心収縮力抑制作用を示すことを記している。Schreiber ら<sup>75)76)</sup>によれば acetaldehyde によって心筋の蛋白合成能の低下がおこるといふ。Acetaldehyde の心収縮力増強作用に関しては麻醉動物の実験

や摘出心筋標本を使つての実験で明らかである<sup>1)26)30)31)72)74)</sup>。図1の下のパネルにはイヌ摘出心房筋標本における ethanol と acetaldehyde の心収縮力に及ぼす効果を用量依存的に示している。これらの acetaldehyde による心筋収縮力増加効果は reserpine 処置標本や propranolol 前処置で抑制されるので交感神経系の関与があることは明白である。Acetaldehyde の catecholamine 遊離作用に対する薬理学的分析に関してはすでに心調律に対する acetaldehyde の作用の個所で記しているのでここでは繰り返さない。ただ acetaldehyde の強力な冠血管拡張作用(これは交感神経系の関与なしでも惹起される<sup>8)</sup>)が二次的に収縮力増強をもたらすことも一部関与していると考えられている。

### V おわりに

飲酒の心臓作用を考える場合には ethanol や acetaldehyde の心臓への直接作用のほかに、生体内の電解質の分布変化に伴う影響とか、栄養欠乏性の影響等があり複雑な心臓作用を呈することになる。今回は主として ethanol と acetaldehyde の急性心臓効果について記したが、冠血管拡張作用、心歩調取り活性の抑制作用、興奮伝導抑制作用、カテコールアミン遊離作用等に加えて、実際には中枢神経系に及ぼす作用や末梢血管拡張作用によってもたらされる反射機構の働きが合わさって複雑な反応を呈することになる。飲酒が日常生活に確実に入り込んでしまっている現状から、これからは自律神経系との関連性の研究とか、ほかの薬物との相互作用についてとか、さらに詳しい研究が望まれる。

### 文 献

- 1) Stimmel, B.: Cardiovascular effects of mood-altering drugs. 4. Alcohol-1: Acute and chronic effects on the heart and vasculature. pp.43-79, Raven Press, New York, 1979
- 2) Ostrander, L.D., Lamphiear, D.E., Black, W.D., Johnson, B.C., Ravenscroft, C. and Epstein, F.H.: Relationship of serum lipid concentrations to alcohol consumption. Arch Intern Med, 134: 451-456, 1974
- 3) Barboriac, J.J.: Hyperlipemia in alcoholics. Q J Stud Alcohol, 35: 15-19, 1974
- 4) Gailis, L. and Verdy, M.: The effect of ethanol and acetaldehyde on the metabolism and vascular resistance of the perfused heart. Can J Biochem, 49: 227-233, 1971
- 5) Nakano, J. and Prancan, A.V.: Effects of adrenergic blockade on cardiovascular responses to ethanol and acetaldehyde. Arch Int Pharmacodyn Ther, 196: 259-268, 1972
- 6) McCloy, R.B., Prancan, A.V. and Nakano, J.: Effects of acetaldehyde on the systemic, pulmonary and regional circulations. Cardiovasc Res, 8: 216-226, 1974
- 7) Nguyen, M. and Gailis, L.: Effects of acetaldehyde on the isolated, nonworking guinea-pig

- heart : Independence of the coronary flow increase from changes in heart rate and oxygen consumption. *Can J Physiol Pharmacol*, 52 : 602-612, 1974
- 8) Bandow, G.T., Afonso, S. and Rowe, G.G. : The acute systemic and coronary hemodynamic effects of aldehyde. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 230 : 120-130, 1977
  - 9) Schmittner, J.E., Hafkenschel, J.H., Forte, I., Williams, A.J. and Riegel, C. : Does alcohol increase coronary blood flow and cardiac work? *Circulation*, 18 : 778, 1958
  - 10) Leighninger, D.S., Rueger, R. and Beck, C.S. : Effect of pentaerythritol tetranitrate, amyl nitrite and alcohol on arterial blood supply to ischemic myocardium. *Am J Cardiol*, 7 : 533-537, 1961
  - 11) Regan, T.J., Koroxenidis, G., Moschos, C.B., Oldewurterl, H.A., Lehan, P.H. and Hellems, H.K. : The acute metabolic and hemodynamic responses of the left ventricle to ethanol. *J Clin Invest*, 45 : 270-280, 1966
  - 12) Lasker, N., Sherrod, T.R. and Killam, K.F. : Alcohol on the coronary circulation of the dog. *J Pharmacol Exp Ther*, 113 : 414-420, 1955
  - 13) Friedman, H., Matsuzaki, S., Choe, S.-S., Fernando, H.A., Celis, A., Zaman, Q. and Lieber, C.S. : Demonstration of dissimilar acute haemodynamic effects of ethanol and acetaldehyde. *Cardiovasc Res*, 13 : 477-487, 1979
  - 14) Ginsberg, H., Olefsky, J., Farquhar, J.W. and Reaven, G.M. : Moderate ethanol injection and plasma triglyceride levels : A study in normal and hypertriglyceridemic persons. *Ann Intern Med*, 80 : 143-149, 1974
  - 15) Dyer, A.R., Stamler, J., Paul, O., Berkson, D.M., Lepper, M.H., McKean, H., Schekelle, R.B., Lindberg, H.A. and Garside, D. : Alcohol consumption, cardiovascular risk factors, and mortality in two Chicago epidemiologic studies. *Circulation*, 56 : 1067-1074, 1977
  - 16) Pell, S. and D'Alonzo, C.A. : The prevalence of chronic heart disease among problem drinkers. *Arch Environ Health*, 16 : 679-684, 1968
  - 17) Wilhelmsen, L., Wedel, H. and Tibblin, G. : Multivariate analysis of risk factors for coronary heart disease. *Circulation*, 48 : 950-958, 1973
  - 18) Regan, T.J., Wu, C.F. and Wusse, A.B. : Acute myocardial infarction in toxic cardiomyopathy without coronary obstruction. *Circulation*, 51 : 453-461, 1975
  - 19) Wendt, V.E., Ajluni, R., Bruce, T.A., Prasad, A.D. and Bing, R.J. : Acute effects of alcohol on the human myocardium. *Am J Cardiol*, 17 : 804-812, 1966
  - 20) Ferrans, V.J., Hibbs, R.G., Weilbaecher, D.G., Black, W.C., Walsh, J.J. and Bruch, G.E. : Alcoholic cardiomyopathy : A histochemical study. *Am Heart J*, 69 : 748-765, 1965
  - 21) Gould, L., Zahir, M., DeMartino, A. and Gamprecht, R.F. : Cardiac effects of a cocktail. *J Am Med Assoc*, 218 : 1799-1802, 1971
  - 22) Riff, D.P., Jain, A.C. and Doyle, J.A. : Acute hemodynamic effects of ethanol on normal human volunteers. *Am Heart J*, 78 : 592-597, 1969
  - 23) Ahmed, S.S., Levinson, G.E. and Regan, T.J. : Depression of myocardial contractility with low doses of ethanol in normal man. *Circulation*, 48 : 378-385, 1973
  - 24) Horwitz, L.D. and Atkins, J.M. : Acute effects of ethanol on left ventricular performance. *Circulation*, 49 : 124-128, 1974
  - 25) James, T.N. and Bear, E.S. : Effects of ethanol and acetaldehyde on the heart. *Am Heart J*, 74 : 243-255, 1967
  - 26) Kobayashi, M., Furukawa, Y. and Chiba, S. : Effects of ethanol and acetaldehyde on the isolated, blood-perfused canine atrium. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 239 : 109-120, 1979
  - 27) Handovsky, H. : Au sujet des propriétés biologiques et pharmacologiques de l'acétaldéhyde. *C R Soc Biol*, 117 : 238-241, 1934
  - 28) Nelson, E.E. : Pressor response to acetaldehyde and its potentiation by cocaine. *Proc Soc Exp*

- Biol Med, 62 : 23-24, 1943
- 29) Eade, N.R. : Mechanism of sympathomimetic action of acetaldehyde. *J Pharmacol Exp Ther*, 127 : 29-34, 1959
  - 30) Kumar, M.A. and Sheth, U.K. : The sympathomimetic action of acetaldehyde on isolated atria. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 137 : 188-198, 1962
  - 31) Walsh, M.J., Hollander, P.B. and Truitt, E.B., Jr. : Sympathomimetic effects of acetaldehyde on the electrical and contractile characteristics of isolated left atria of guinea-pigs. *J Pharmacol Exp Ther*, 167 : 173-186, 1969
  - 32) Zoster, T.T. and Sellers, E.M. : Effect of alcohol on cardiovascular reflex. *Q J Stud Alcohol*, 38 : 1-10, 1977
  - 33) Hashimoto, K. and Chiba, S. : Pharmacologic isolation of sinoatrial activity from effects of neural excitation by use of tetrodotoxin. *J Pharmacol Exp Ther*, 170 : 91-96, 1969
  - 34) Møller, S.E. : Studies on the mode of action of acetaldehyde on the isolated guinea-pig heart. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 30 : 449-457, 1971
  - 35) Ettinger, P.O., Lyons, M., Oldewurtel, H.A. and Regan, T.J. : Cardiac conduction abnormalities produced by chronic alcoholism. *Am Heart J*, 91 : 66-78, 1976
  - 36) Ettinger, P.O., Regan, T.J., Khan, M.I. and Lyons, M. : Relation of alcoholic cardiac conduction abnormalities to duration of alcoholism. *Am J Cardiol*, 31 : 130, 1973
  - 37) Maines, J.E. and Aldinger, E.E. : Myocardial depression accompanying chronic consumption of alcohol. *Am Heart J*, 73 : 55-63, 1967
  - 38) Ettinger, P.O., Wu, C.F., De la Cruz, C., Jr., Weisse, A.B., Ahmed, S.S. and Regan, T.J. : Arrhythmias and the "Holiday Heart" : Alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J*, 95 : 555-562, 1978
  - 39) Evans, W. : The electrocardiogram of alcoholic cardiomyopathy. *Br Heart J*, 21 : 445-456, 1959
  - 40) Brigden, W. and Robinson, J. : Alcoholic heart disease. *Br Med J*, 2 : 1283-1289, 1964
  - 41) Gould, L., Reddy, C.V.R., Becker, W., Oh, K-C. and Kim, S.G. : Electrophysiologic properties of alcohol in man. *J Electrocardiol*, 11 : 219-226, 1979
  - 42) Goodkind, M.J., Gerber, N.H., Jr., Mellen, J.R. and Kostis, J.B. : Altered intracardiac conduction after acute administration of ethanol in the dog. *J Pharmacol Exp Ther*, 194 : 633-638, 1975
  - 43) Gimeno, A.L., Gimeno, M.F. and Webb, J.L. : Effects of ethanol on cellular membrane potentials and contractility of isolated rat atrium. *Am J Physiol*, 203 : 194-196, 1962
  - 44) Lochner, A., Cowley, R. and Brink, A.J. : Effect of ethanol on metabolism and function of perfused rat heart. *Am Heart J*, 78 : 770-780, 1969
  - 45) Hirota, Y., Bing, O.H.L. and Abelmann, W.H. : Effect of ethanol on contraction and relaxation of isolated rat ventricular muscle. *J Mol Cell Cardiol*, 8 : 727-732, 1976
  - 46) Segel, L.D., Woliner, M., Miller, R.R., Amsterdam, E.A., Chacko, K.H., Drake, C., Stoll, P.L. and Mason, D.T. : Contractility and energetics effects of ethanol and isoproterenol using an improved biologically stable isolated ejecting rat heart system. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 17 : 555-573, 1977
  - 47) Spann, J.F., Mason, D.T., Beiser, G.D. and Gould, H.K. : Actions of ethanol on the contractile state of normal and failing cat papillary muscle. *Clin Res*, 16 : 249, 1968
  - 48) Newman, W.H. and Valicenti, J.F. : Ventricular function following acute alcoholic administration : strain gauge analysis of depressed ventricular dynamics. *Am Heart J*, 81 : 61-68, 1971
  - 49) Delgado, C.E., Fortuin, N.J. and Ross, R.S. : Acute effect of low doses of alcohol on left ventricular function by the echocardiography. *Circulation*, 51 : 535-540, 1975
  - 50) Regan, T.J., Levinson, G.E., Oldewurtel, H.A., Frank, M.J., Weisse, A.B. and Moschos, C.B. : Ventricular function in noncardiacs with alcoholic fatty liver : role of ethanol in the

- production of cardiomyopathy. *J Clin Invest*, 48 : 397-407, 1969
- 51) Kuhn, H., Hust, M.H., Breithardt, G. and Wiberlinghaus, E. : Zur Frage der Kardiodessensiven Wirkung geringer Mengen von Alkohol bei Normalpersonen und Patienten mit koronarer Herzerkrankung. *Z Kardiol*, 65 : 1071-1078, 1976
  - 52) Bishop, M.B., Rosenblum, I., Davies, J.N.P. and Stein, A.A. : Response of the rat myocardium to prolonged ethanol ingestion. *Circulation*, 35 : II-69, 1967
  - 53) Segel, L.D., Rendig, S.V. and Mason, D.T. : Left ventricular dysfunction of isolated working rat hearts after chronic alcohol consumption. *Cardiovasc Res*, 13 : 136-146, 1979
  - 54) Rabin, R.A. and Molinoff, P.B. : Multiple sites of action of ethanol on adenylate cyclase. *J Pharmacol Exp Ther*, 227 : 551-556, 1983
  - 55) Israel, M.A., Kimura, H. and Kuriyama, K. : Changes in activity and hormonal sensitivity of brain adenyl cyclase following chronic ethanol administration. *Experientia*, 28 : 1322-1323, 1972
  - 56) French, S.W., Palmer, D.S. and Narod, M.E. : Noradrenergic subsensitivity of rat liver homogenates during chronic ethanol ingestion. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 13 : 283-295, 1976
  - 57) Katz, A.M. : Effects of ethanol on ion transport in muscle membrane. *Fed Proc*, 41 : 2456-2459, 1982
  - 58) Bing, R.J. : Effect of alcohol on the heart and cardiac metabolism. *Fed Proc*, 41 : 2443-2446, 1982
  - 59) Yamamoto, H.-A. and Harris, R.A. : Effects of ethanol and barbiturates on  $Ca^{2+}$ -ATPase activity of erythrocyte and brain membranes. *Biochem Pharmacol*, 32 : 2787-2791, 1983
  - 60) Bing, R.J., Tillmanns, H., Fauvel, J., Seeler, K. and Mao, J.C. : Effect of prolonged alcohol administration on calcium transport in heart muscle of the dog. *Circ Res*, 35 : 33-38, 1974
  - 61) Sarma, J.S.M., Ikeda, S., Fischer, R., Maruyama, Y., Weishaar, R. and Bing, R.J. : Biochemical and contractile properties of heart muscle after prolonged alcohol animals. *J Mol Cell Cardiol*, 8 : 951-972, 1976
  - 62) Pachinger, O.M., Tillmanns, H., Mao, J.C., Fauvel, J. and Bing, R.J. : The effect of prolonged administration of ethanol on cardiac metabolism and performance in the dog. *J Clin Invest*, 52 : 2690-2696, 1973
  - 63) Marciniak, M., Grudbjarnason, S. and Bruce, T.A. : The effect of chronic alcohol administration on enzyme profile and glyceride content of heart muscle, brain and liver. *Proc Soc Exp Biol Med*, 128 : 1021-1025, 1968
  - 64) Segel, L.D., Rending, S. and Mason, D.T. : Alcohol-induced cardiac hemodynamic and  $Ca^{2+}$  flux dysfunctions are reversible. *J Mol Cell Cardiol*, 13 : 443-455, 1981
  - 65) Weishaar, R., Sarma, J.S.M., Maruyama, Y., Fischer, R., Bertuglia, S. and Bing, R.J. : Reversibility of mitochondrial and contractile changes in the myocardium after cessation of prolonged ethanol intake. *Am J Cardiol*, 40 : 556-562, 1977
  - 66) Baudet, M., Rigaud, M., Rocha, P., Bardet, J. and Bourdarias, J.P. : Reversibility of alcoholic cardiomyopathy with abstention from alcohol. *Cardiology*, 64 : 317-324, 1979
  - 67) Demakis, J.G., Proskey, A., Rahimtoola, S.H., Jamil, M., Sutton, G.C., Rosen, K.M., Gunnar, R.M. and Tobin, J.R., Jr. : The natural course of alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med*, 80 : 293-297, 1974
  - 68) Kobayashi, M., Furukawa, Y. and Chiba, S. : Effect of ethanol on frequency-force relationship in isolated right atrial muscle of the dog. *J Stud Alcohol*, 40 : 892-895, 1979
  - 69) Chiba, S. : Effect of pentobarbital, verapamil and manganese on the frequency-force relationship of the isolated atrium and ventricle of the dog heart. *Eur J Pharmacol*, 40 : 225-232, 1976
  - 70) Chiba, S., Watanabe, H. and Koshihara, A. : Effect of adenosine on the frequency-force relationship in the isolated dog atrium. *Jpn J Pharmacol*, 31 : 474-476, 1981

- 71) Watanabe, H., Furukawa, Y. and Chiba, S. : Effects of imipramine on frequency-force relationship in isolated right atrial muscle of the dog. *Jpn J Pharmacol*, 31 : 289-291, 1981
- 72) Akabane, J. : Pharmacological aspects of manifestation of the acute after-effects of alcoholic beverages : A role of acetaldehyde in alcoholism. *Med J Shinshu Univ*, 5 : 113-122, 1960
- 73) Jesrani, M.V., Gopinathan, K., Khan, M.T., Oldewurtel, H.A. and Regan, T.J. : Acetaldehyde and the myocardial depressant effects of ethanol. *Circulation*, 43 : II-127, 1971
- 74) Sakurai, T., Bing, O.H.L., Huber, G. and Abelmann, W.H. : Effects of acetaldehyde upon mechanical properties of isolated rat papillary muscle. *J Pharmacol Exp Ther*, 214 : 219-222, 1980
- 75) Schreiber, S.S., Briden, K., Oratz, M. and Rothchild, M.A. : Ethanol, acetaldehyde, and myocardial protein synthesis. *J Clin Invest*, 51 : 2820-2826, 1972
- 76) Schreiber, S.S., Oratz M., Rothchild, M.A., Reff, F. and Evans, C. : Alcoholic cardiomyopathy II. The inhibition of cardiac microsomal protein synthesis by acetaldehyde. *J Mol Cell Cardiol*, 6 : 207-213, 1974

(59. 9. 26 受稿)