信州医誌，29(2)：177～186，1981

原　著

# Imipramine の心血管系におよぼす作用とその薬理学的分析

渡　辺　秀　彦
信州大学医学部薬理学教室
（主任：千葉茂俊教授）

# PHARMACOLOGICAL ANALYSIS OF EFFECTS OF IMIPRAMINE ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF THE DOG

Hidehiko WATANABE
Department of Pharmacology, Shinshu University School of Medicine
(Director : Prof. Shigetoshi CHIBA)

WATANABE, H. *Pharmacological analysis of effects of imipramine on the cardiovascular system of the dog.* Shinshu Med. J., 29 : 177–186, 1981

Effects of imipramine on cardiac function and systemic blood pressure were investigated, using the isolated atrial muscle, the heart-lung preparation and the technique of selective perfusion of the A-V node in the dog. A continuous infusion of imipramine (30μg/kg/min, i. v., 30min) produced an increase in the blood pressure and heart rate of the donor dog, and the positive chronotropic and inotropic effects were induced in isolated atria which perfused with arterial blood of the donor dog. These responses were blocked by treatment with propranolol (100μg/kg, i. v.). When a large dose of imipramine (1mg/kg/min, i. v., 15min) was administered, blood pressure immediately decreased, but heart rate of the donor dog and atrial rate and developed tension of the isolated atria initially increased and then decreased.

An examined dose of imipramine caused a potentiation of norepinephrine-induced actions, and a large dose of imipramine significantly diminished norepinephrine-induced reflex bradycardia and/or frequently inverted to tachycardia. Moreover acetylcholine-induced reflex tachycardia was also suppressed by imipramine treatment.

From these results, it is concluded that imipramine may cause a hypotension mainly due to peripheral vasodilation, and may induce a suppression of baroceptive reflex mechanism.

In the *in situ* dog A-V node perfusion method, large doses of imipramine caused various kinds of A-V block when administered into the A-V node artery. In the heart-lung preparations, large doses of imipramine caused an elevation of central venous pressure which might mean cardiac insufficiency.

Thus, it is shown that imipramine has a cardiac depressant property when larger doses are given.

(Received for publication ; October 24, 1980)

Key words；イミプラミン (imipramine)
交叉灌流 (cross-circulation)
摘出右心房 (isolated right atrium)
心肺標本 (heart-lung preparation)
房室結節灌流 (A-V node perfusion)

## I はじめに

向精神薬の中の三環系抗うつ剤の1つである imipramine は臨床的に広く使われているが，頻脈，起立性低血圧，房室ブロック等各種不整脈，ECG 異常，さらには心不全，心筋硬塞等，心血管系におよぼす副作用が多く報告されている[1)-4)]。これらの副作用の原因として，imipramine の神経終末における norepinephrine の reuptake 阻害作用[5)-7)]，一般に atropine 様作用と呼ばれている抗 choline 作用[8)]，imipramine 自体の心筋抑制作用[9)]，さらに imipramine の局所麻酔作用による圧受容器反射機構の抑制[9)] 等が報告されている。Imipramine の副作用の原因として imipramine の直接的な心臓作用と，心臓外すなわち血管系や自律神経系におよぼす作用がどの様に関与しているかは必ずしも明らかではない。

そこで著者は，交叉灌流方法を利用したイヌ血液灌流摘出右心房灌流標本，イヌ心肺標本，およびイヌ房室結節灌流標本を用いて，imipramine の心臓におよぼす直接および間接作用を観察した。交叉灌流法による摘出右心房灌流実験においては，供血犬の頸静脈より薬物を投与し，供血犬の血圧，心拍数および供血犬の頸動脈より導かれた血液により灌流されている右心房標本の収縮力と心房拍動数を同時に測定して血管系や自律神経系により修飾された imipramine の間接作用と心臓におよぼす直接作用を同時に観察した。イヌ心肺標本においては，心臓のポンプ作用におよぼす imipramine の直接作用を中心静脈圧の変化と competence test による成績から検討した。またイヌ房室結節灌流標本を使って，伝導におよぼす imipramine の直接効果を観察した。すなわち imipramine の心臓におよぼす効果を，血圧変化による反射機構，心調律，心房収縮，心室収縮および伝導に分けて実験し考察した。

## II 実験方法

交叉灌流方法を使ったイヌ摘出右心房標本に関してはすでに Chiba ら[10)11)]によって開発された方法により行った。体重 8～15kg の雑種成犬25頭をペントバルビタール 30mg/kg で静脈内麻酔を行い，ヘパリン (2,000単位) 静注後右心房筋を摘出した。摘出右心房筋は 4～10°C の Tyrode 液に浸して以下の操作を行った。まず右冠状動脈よりカニューレを挿入した心房壁に双極の白金電極を装着した後，心房筋は直ちに 37°C の Tyrode 液の入った槽に入れ，カニューレを介して血液灌流を行った。すなわち標本は，供血犬の左頸動脈より誘導されたヘパリン化動脈血を蠕動型ポンプ (Harvard Apparatus Model 1210) を駆動して灌流した。灌流圧は pneumatic resistance を用いて 100mmHg の定圧に保つ様にした。標本は常に 37°C の温度に保たれた血液槽に2カ所で固定され，絹糸により2gの負荷を加えて牽引され，張力トランスデューサー (Gross FTO3B) に連結した。

供血犬はペントバルビタール 30mg/kg 静注によって麻酔し，陽圧人工呼吸器 (Harvard Apparatus NSH-34RH) で管理した。灌流開始前にヘパリン500 unit/kg を静注し，1時間ごとにヘパリン 200unit/kg を追加して血液凝固を防止した。心房標本からは，右心房壁に縫着した双極白金電極を用い electrogram を駆動した cardiotachograph より心房拍動数と，張力トランスデューサーにより等尺性張力を記録し，供血犬からは，動脈血圧を左大腿動脈に留置したカニューレより圧トランスデューサー (日本光電 RP-2) を用いて測定し，心拍数は心電図の第二誘導のR波より cardiotachograph を用い測定した。薬物は供血犬の左頸静脈よりゴムチューブを通して注入し，持続注入には infusion pump (Harvard Apparatus Model 901) を用いた。

房室結節灌流実験は，最初 Nadeau と Amir-Jahed[12)] により発表され，その後 Chiba と Hashimoto[13)] により改良された方法により行った。すなわち体重 10～12kg の雑種成犬をペントバルビタール 30 mg/kg にて静脈麻酔後，人工呼吸下に右第5肋間から開胸し後下行動脈から逆行性にカニューレを挿入した。その際左回旋枝が冠状静脈洞を横切る手前で結紮し，左大腿動脈より導いたヘパリン化動脈血を，100

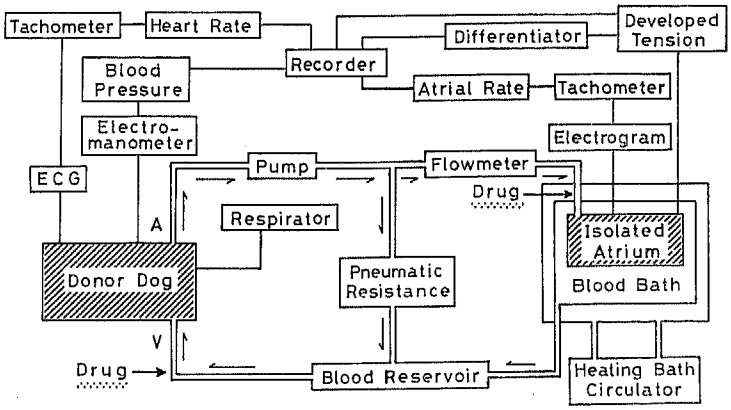


Fig. 1. Diagram of perfusion system of the isolated canine atrial preparation. A : artery, V : vein

mmHg の定圧にて，後下行動脈を経て A-V node artery に送り込んだ。血圧は右側大腿動脈に留置したカニューレより圧トランスデューサーを用い記録し，心電図も第二誘導より記録した。薬物はカニューレの手前のゴムチューブから注入した。

心肺標本においては，橋本[14] により紹介された Krayer の方法にもとづき行った。

本実験に使用した薬物は以下のごとくである。imipramine hydrochloride (Ciba-Geigy), dl-norepinephrine hydrochloride (三共), acetylcholine chloride (第一), propranolol hydrochloride (住友化学), そして atropine sulfate (田辺)。

## III 成　　績

### A 摘出右心房標本および，供血犬における imipramine の効果

#### 1 供血犬の頸静脈より持続注入した imipramine の効果

Imipramine の比較的少量を30μg/kg/min の注入速度で供血犬の頸静脈より持続注入を行うと，供血犬の全身血圧，心拍数，摘出心房筋の収縮力，心房拍動数のすべてが徐々に増加した。Fig. 2 に典型例を示し，Fig. 3 には5例についての結果を示している。供血犬の全身血圧と心拍数は，imipramine 投与と同時に増加し始めたが，摘出心房筋の収縮力と心房拍動数の変化は約2分30秒遅れた。これは供血犬に投与された imipramine が，循環回路を経て心房標本に達するまでに約2分30秒を要するからである。

Propranolol 100μg/kg の前処置（3例）により，供血犬の血圧と心拍数，心房筋の収縮力と心房拍動数の増加はすべてほとんど完全に抑制された。

次に比較的大量である imipramine を 1mg/kg/min の注入速度で，供血犬の頸静脈に15分間の持続注入を行った。供血犬の血圧は imipramine 注入直後より下降し，心拍数は最初増加して約1分後に peak に達し，次にはむしろ減少した。摘出心房標本の収縮力と心房拍動数は最初増加し，2，3分後には peak

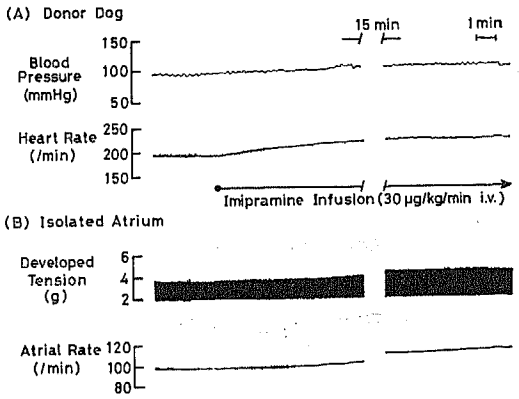


Fig. 2. Effect of a continuous infusion of imipramine into the jugular vein of the donor dog at a relatively small dose of 30μg/kg/min on the blood pressure and heart rate in the donor dog (A), and the developed tension and atrial rate in an isolated atrium (B). The isolated atrium was perfused with arterial blood led from the donor dog.

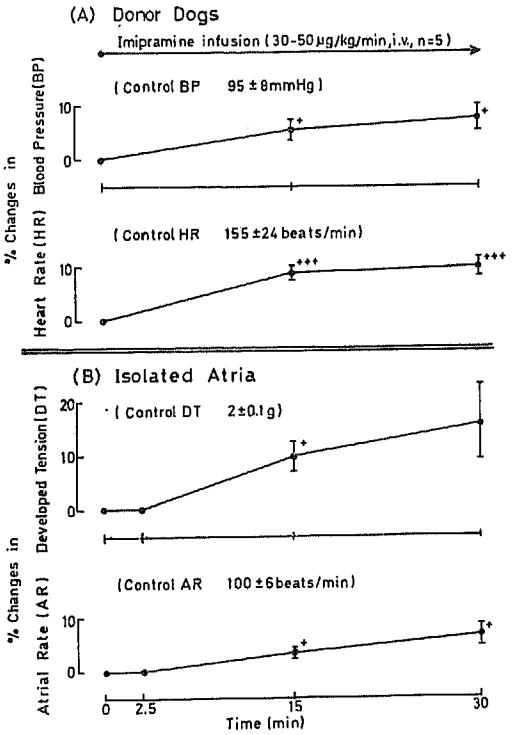


Fig. 3. Effects of a continuous infusion of imipramine at a rate of 30μg/kg/min on the blood pressure and heart rate in donor dogs (A), and the developed tension and atrial rate in isolated atria (B) in five experiments. Values are mean±S. E. M. $^{+}p<0.05$, $^{+++}p<0.01$, by paired t-test.

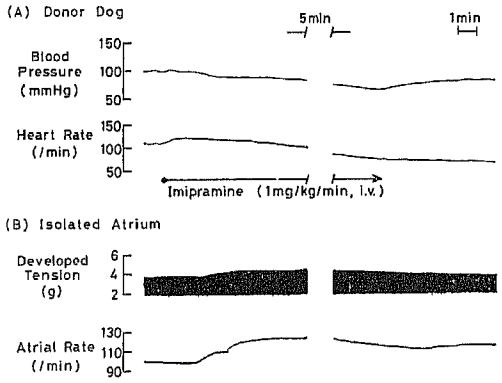


Fig. 4. Effects of a continuous infusion of imipramine injected into the jugular vein of the donor dog at a relatively large dose of 1 mg/kg/min.

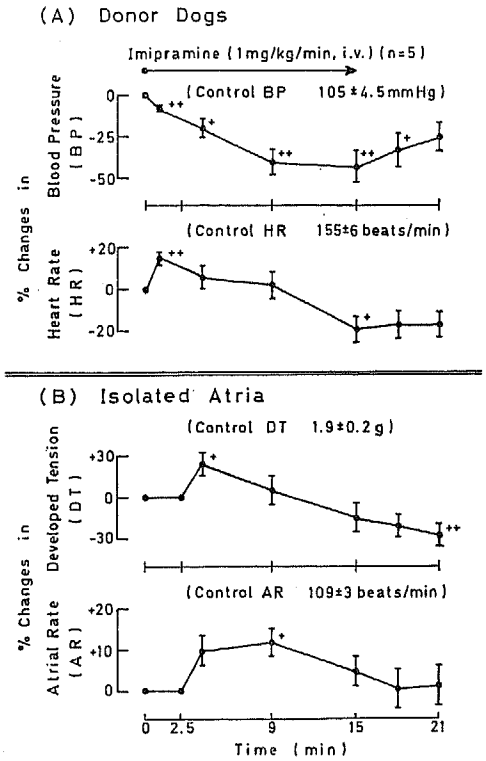


Fig. 5. Effects of a continuous infusion of imipramine at the rate of 1mg/kg/min in five experiments. Values are mean ±S. E. M. $^{+}p<0.05$, $^{++}p<0.02$ by paired t-test.

に達して，その後には減少した。しかし imipramine 投与15分後の時点で供血犬の血圧，心拍数と心房筋の収縮力は，投与前に比し，減少しているのに対し，心房筋の拍動数は，投与前とほぼ同値であった。15分後 imipramine 持続注入を中止すると，供血犬の血圧は直後より増加し始めたが，供血犬の心拍数と心房筋の収縮力，心房拍動数は，減少し続けるかまたは，変化がみられなかった。 Fig. 4 に典型例を示し，結果は Fig. 5 にまとめてある。

2 Imipramine 持続注入前後における norepinephrine に対する反応の変化

1μg/kg の norepinephrine を供血犬の頸静脈に注入したとき，供血犬の血圧は上昇し，心拍数は圧受容器反射のため大部分は減少した。摘出心房標本の収縮力と心房拍動数は約2分30秒後ともに増加した。Imipramine を 30μg/kg/min の注入速度で持続静注開始30分後に同量の norepinephrine を供血犬に

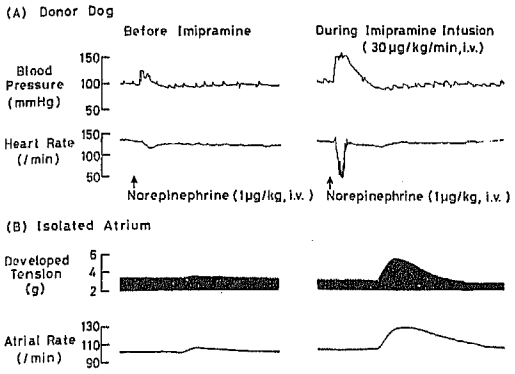


Fig. 6. Effects of a continuous infusion of small doses of imipramine injected into the jugular vein of the donor dog at 30μg/kg/min for 30 min on actions of norepinephrine (1μg/kg, i. v.).

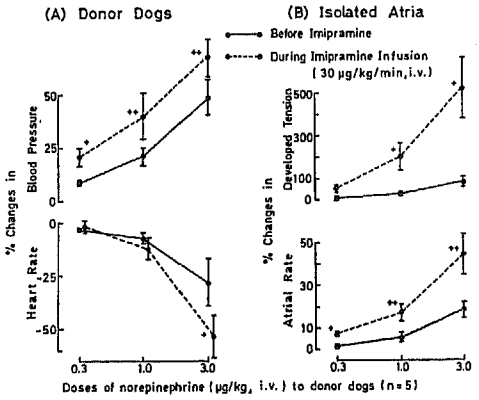


Fig. 7. Effects of a small dose of imipramine injected into the jugular veins of donor dogs at a rate of 30μg/kg/min for 30 min on actions of norepinephrine when given i. v. (0.3–3μg/kg) to donor dogs in five experiments. $^{+}p<0.05$, $^{++}p<0.02$, by paired t-test.

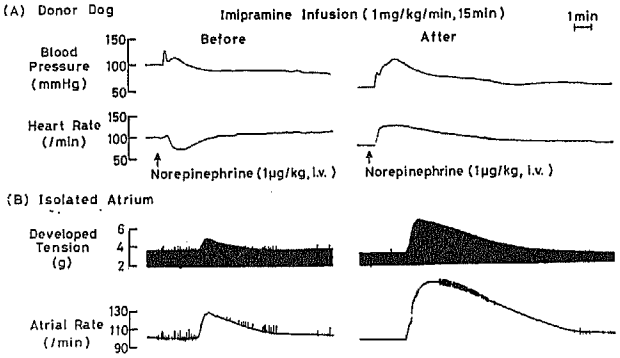


Fig. 8. Effect of a large dose of imipramine injected into the jugular vein of the donor dog at a rate of 1mg/kg/min for 15 min on actions of norepinephrine when given i. v. (1μg/kg) to the donor dog.

静注すると，供血犬の血圧上昇と心拍数減少および心房筋の収縮力と心房拍動数の増加反応は増強された。Fig. 6 に典型例を示し，1から 3μg/kg の norepinephrine について行った結果につきまとめたものを Fig. 7 に示した。次に比較的大量の imipramine を 1mg/kg/min の注入速度で供血犬に15分間の持続静注前後に，norepinephrine の静注を行った。供血犬の血圧と摘出心房筋の収縮力と心房拍動数の増加反応は imipramine 投与により著明に増強されるが，供血犬の心拍数に関しては，圧受容器反射による徐拍が明白でなくなり，むしろ頻拍に転じている。Fig. 8 に imipramine を 1mg/kg/min の注入速度で15分間の持続静注前後に 1μg/kg の norepinephrine を静注した時の反応の典型例を示し，供血犬の血圧と心拍数の反応における 4 例の結果を Fig. 9 にまとめた。

3 Imipramine の持続静注前後における acetylcholine に対する反応の変化

1μg/kg の acetylcholine を供血犬の頸静脈より注入すると，供血犬の血圧は下降し，心拍数は減少するかまたは増加し，一定しなかった。大量 10μg/kg の acetylcholine を投与すると，心拍数増加が出現した。摘出心房標本に関しては，供血犬に投与した acetylcholine が循環回路を通り標本に達するまでに

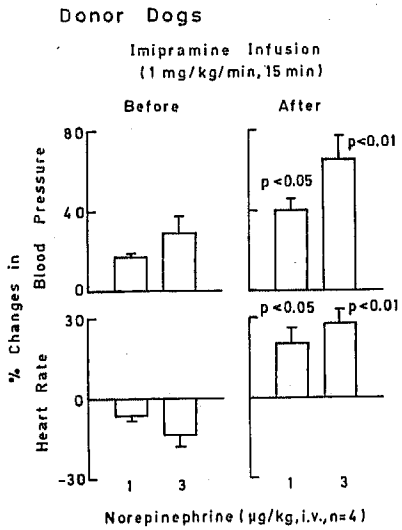


Fig. 9. Effects of a large dose of imipramine injected into the jugular veins of donor dogs at a rate of 1mg/kg/min for 15min on actions of norepinephrine when given i. v. (1–3μg/kg) to donor dogs in four experiments.

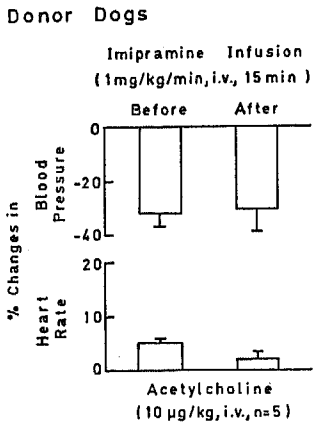


Fig. 10. Effects of a large dose of imipramine injected into the jugular veins of donor dogs at a rate of 1mg/kg/min for 15min on actions of acetylcholine when given i. v. (10μg/kg) to donor dogs in five experiments.

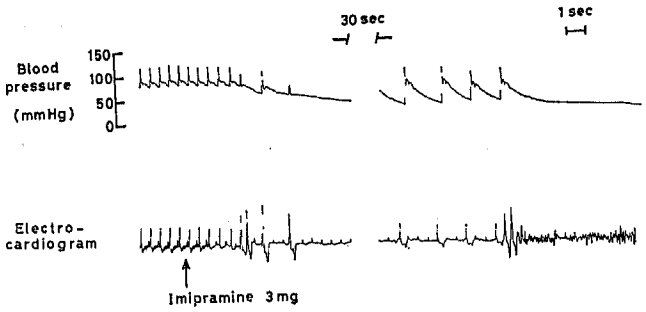


Fig. 11. Effect of 3mg of imipramine injected into the A–V node artery of the dog on the blood pressure and the electrocardiogram.

代謝されてしまい反応は出現しなかった。Imipramine を静注することにより，acetylcholine の血圧下降反応は影響を受けなかったが，血圧下降に伴う圧受容器反射による心拍数増加反応は抑制された。Fig. 10 に imipramine を 1mg/kg/min の注入速度で15分間持続静注前後に 10μg/kg の acetylcholine を静注した時の反応を5例につきまとめた結果を示した。

B 房室結節灌流実験における imipramine の効果

A–V node artery に3mgの imipramine を投与することにより，心電図は洞調律から不完全房室ブロック，完全房室ブロックへと移行し，完全房室ブロックの状態が約30秒間持続後，心室細動が出現した。血圧も心電図変化に伴い下降した。Fig. 11 に A–V node artery に3mg の imipramine を投与した時の心電図と血圧の変化を示した。

C 心肺標本における imipramine の効果

1 Imipramine 持続注入による右心房圧の変化と，norepinephrine に対する反応の変化

上大静脈に留置したカニューレよりゴムチューブを

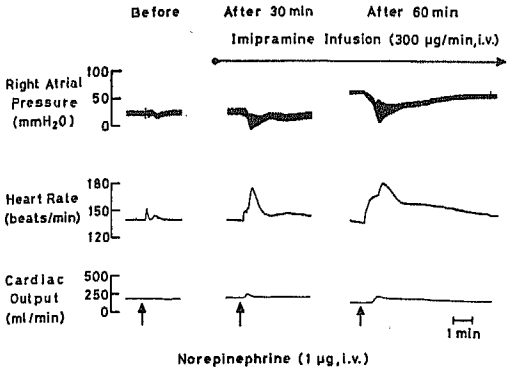


Fig. 12. Effect of imipramine injected into the vena cava superior of the dog at a rate of 300μg/min for 30 min and 60min on action of norepinephrine when given into the vena cava superior (1μg) of the dog.

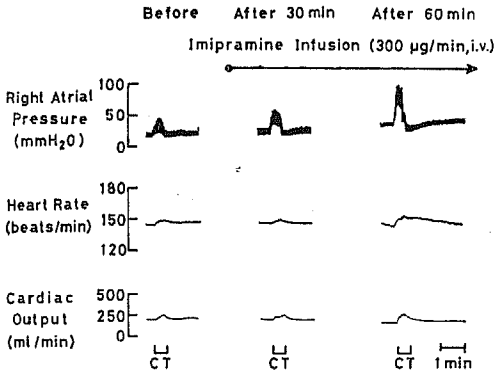


Fig. 13. Effects of imipramine on the heart-lung preparation of the dog. CT=competence test index : an increase in right atrial pressure produced by elevation of the level of blood in the venous reservoir (actually, in the CT, the level of blood in the reservoir was raised by 10cm).

介して norepinephrine を投与すると，右心房圧は低下し，心拍数，心拍出量は増加した。Imipramine を 300μg/min の注入速度で持続静注を行うと，徐々に右房圧は増加した。この時，同量の norepinephrine 投与を行うと，右房圧の低下，心拍数と心拍出量の増加が著明に増強されている。Fig. 12 に imipramine 300μg/min の注入速度で持続静注前と，持続注入中の30分後，60分後に 1μg の norepinephrine を静注したときの反応の典型例を示した。

2) Competence-test に対する imipramine 持続静注の影響

Imipramine 処置前，10cmの competence-test（すなわち，静脈側血液槽を 10cm 挙上し，右房に 100mm$H_2O$ の圧負荷を30秒間加える）で右房圧は約 40mm$H_2O$ まで上昇し，心拍数，心拍出量も増加した。Imipramine 300μg/min の注入速度で持続静注開始30分後，同様に静脈側血液槽を 10cm 挙上すると，右房圧は60mm$H_2O$ まで上昇し，さらに60分後には 100 mm$H_2O$ にまで達し，心機能低下を示していた。Fig. 13 に以上の反応の典型例を示した。

## IV 考　　察

### A Imipramine の心臓作用

Imipramine は二相性の心臓作用，すなわち少量では血圧，心拍数，心収縮力が増加し，大量ではこれらのすべてが低下することが報告されている[9]。今回の摘出心房標本灌流実験において，供血犬に比較的少量である 30μg/kg/min の imipramine を持続静注した時，供血犬の血圧，心拍数，摘出心房標本の収縮力，心房拍動数のすべてが増加している。さらにこれらの増加作用が propranolol 前処置により，消失するのは，これらの増強反応が，imipramine の神経終末における reuptake 阻害作用により引き起こされる norepinephrine の増加によるという考えを示唆するものである。

次に大量（1mg/kg/min）の imipramine を供血犬に持続静注した時，摘出心房標本の収縮力，心房拍動数はしばらく増加した後，減少している。さらに心肺標本においては，右房圧の上昇，competence-test における右房圧の上昇を来している。これらの imipramine の心臓抑制作用の原因のうち調律抑制に関し，Chiba[15]は，犬の SA node 灌流標本において，imipramine の代謝産物である desmethylimipramine の negative chronotropic effect が atropine で抑制されないことより，direct negative chronotropic effect を報告している。今回は調律抑制と同様に心筋収縮力抑制効果が大量の imipramine で誘起されることを示した。1979年 Dhalla ら[16]は imipramine が，心筋細胞の筋鞘成分においての $Ca^{++}$ の結合を弱めることを報告し，imipramine の抑制作用に $Ca^{++}$ 代謝が関与していることを示唆している。

またimipramine には房室ブロック等，心臓にお

ける伝導障害の報告が種々あるが[17][18]，1980年 Weld と Bigger[19] は羊の Purkinje 線維，心室筋を使い，活動電位の Vmax の低下を示すことにより伝導障害を説明している。今回著者は生体位房室結節血液灌流実験を行い，直接 A-V node artery に投与した imipramine が完全房室ブロックを出現させることを示した。

B Imipramine の血圧におよぼす作用

Imipramine は少量では血圧を上昇し，大量では低下させることが報告されているが，今回の実験においても同様の結果が得られた。また血圧低下は imipramine の心筋抑制による心拍出量の低下によるものと考えられていたが[9][20][21]，今回の交叉灌流方法を用いた摘出右心房灌流実験において，摘出右心房と供血犬の反応を同時に観察すると，血圧低下は心機能低下によるものではなく，主に血管拡張等が関与しているものと考えられる。すなわち供血犬に大量の imipramine を頸静脈より持続静注した時，供血犬の血圧は投与直後より下降したのに対し，供血犬の心拍数は最初増加し，供血犬の心臓に達する imipramine と同濃度の血液で灌流されている心房標本においては，収縮力と心房拍動数はともにしばらく増加しているし，その後減少しても長くコントロール値以下には低下しなかったからである。

C Imipramine の自律神経系におよぼす作用

Imipramine には神経終末における norepinephrine の reuptake 阻害作用により norepinephrine の効果を増強させる作用があることはよく知られている[5]。今回，摘出右心房灌流実験，心肺標本においても，norepinephrine の効果の増強作用が有意に認められた。しかし交叉灌流実験の供血犬において，norepinephrine 投与による血圧上昇時に現れた圧受容器反射性の徐脈は大量の imipramine 投与後に明らかに抑制され，逆に頻脈に転じたほどである。このことは抗コリン作用を示唆しているし，また imipramine は抗コリン作用を持っていることが報告されている[22]-[24]。今回の実験においては acetylcholine 投与による血圧降下作用を atropine は完全に抑制したのに対し，imipramine はまったく影響を与えなかった。このように imipramine には抗コリン作用といっても atropine 様作用はなく，血圧上昇により反射的に引き起こされる迷走神経の興奮を抑制する作用があるものと思われる。さらに acetylcholine 投与による血圧低下に伴う圧反射による頻脈も imipramine 大量投与により抑制されることより，交感神経の興奮も抑制するものと思われる。

摘出右心房灌流実験において，供血犬に，imipramine を大量投与した時，供血犬の心拍数は最初増加し，その後は明らかに投与前よりも減少してきている。一方同時に供血犬と同濃度の imipramine を含んだ血液によって灌流されている心房標本においては，心房拍動数は最初増加しその後減少してきているが，投与前とほぼ同様の拍動数である。このことは供血犬において，imipramine が交感神経の緊張を抑制したために徐脈がより進んだものと思われる。特にペントバルビタール麻酔を行った犬においては，迷走神経の緊張が抑制され，交感神経が優位に働いているため，imipramine によって，より著明に徐脈が出現したのだろうと推測される。

## V 結　　語

これまでの報告と今回の実験より imipramine 使用に伴う副作用，特に低血圧は主に末梢血管の拡張によるものであり，さらに imipramine による心血管系の反応は以下の imipramine の作用，すなわち，1) 自律神経系における抑制作用，2) uptake（交感神経の末端におけるカテコールアミンの取り込み）阻害作用，3) 直接的な心臓抑制作用（調律，収縮力および伝導抑制）により修飾されていることが結論された。

本論文の要旨は第53回日本薬理学会総会（昭和55年3月）において発表した。

## 文　　献

1) Rasmussen, J. : Amitriptyline and imipramine poisoning. Lancet, 2 : 850-851, 1965
2) Freeman, J. W., Mundy, G. R., Beattie, R. E. and Ryan, C. : Cardiac abnormalities in poisoning with tricyclic antidepressants. Br Med J, 2 : 610-611, 1969
3) Williams, R. B. and Sherter, C. : Cardiac complications of tricyclic antidepressant therapy. Ann Intern Med, 74 : 395-398, 1971

4) Burrows, G. D., Vohra, J., Hunt, D., Sloman, J. G., Scoggins, B. A. and Davies, B. : Cardiac effects of different tricyclic antidepressant drugs. Br J Psychiatry, 129 : 335–341, 1976

5) Axelrod, J., Whitby, L. G. and Hertting, G. : Effect of psychotropic drugs on the uptake of $H^3$-norepinephrine by tissues. Science, 133 : 383-384, 1961

6) Carlsson, A. : Modification of sympathetic function. Pharmacol Rev, 18 : 541–549, 1966

7) Berti, F. and Shore, P. A. : A kinetic analysis of drugs that inhibit the adrenergic neuronal membrane amine pump. Biochem Pharmacol, 16 : 2091–2094, 1967

8) Harthorne, J. W., Marcus, A. M. and Kaye, M. : Management of massive imipramine overdosage with mannitol and artificial dialysis. N Engl J Med, 268 : 33–36, 1963

9) Sigg, E. B., Osborne, M. and Korol, B. : Cardiovascular effects of imipramine. J Pharmacol Exp Ther, 141 : 237–243, 1963

10) Chiba, S., Kimura, T. and Hashimoto, K. : Muscarinic suppression of the nicotinic action of acetylcholine on the isolated, blood-perfused atrium of the dog. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 289 : 315–325, 1975a

11) Chiba, S., Yabuuchi, Y. and Hashimoto, K. : Comparison of the effects of norepinephrine and acetylcholine between intraarterial and extravascular administration of the isolated, blood-perfused canine atrium. Jpn J Pharmacol, 25 : 433–439, 1975b

12) Nadeau, R. A. and Amir-Jahed, A. K. : Selective perfusion of the AV node of the dog by cannulation of the posterior septal artery. Rev Can Biol, 24 : 383–388, 1958

13) Chiba, S. and Hashimoto, K. : Blocking of acetylcholine induced fibrillation by use of noradrenaline into the AV node artery. Jpn J Physiol, 20 : 560–570, 1970

14) 橋本虎六：心肺標本の作り方. 呼吸と循, 3 : 39–45, 1955

15) Chiba, S. : Effect of desmethylimipramine on the canine SA node. Tohoku J Exp Med, 113 : 337–341, 1974

16) Dhalla, N. S., Lee, S. L., Takeo, S., Panagia, V. and Bhayana, V. : Effects of chlorpromazine and imipramine on rat heart subcellular membranes. Biochem Pharmacol, 29 : 629–633, 1980

17) Giardina, E. V., Bigger, J. T., Glassman, A. H., Perel, J. M. and Kantor, S. J. : The electrcardiographic and antiarrhythmic effects of imipramine hydrochloride at therapeutic plasma concentrations. Circulation, 60 : 1045–1052, 1979

18) Vohra, J., Burrows, G., Hunt, D. and Sloman, G. : The effect of toxic and therapeutic doses of tricyclic antidepressant drugs on intracardiac conduction. Eur J Cardiol, 3 : 219–227, 1975

19) Weld, F. M. and Bigger, J. T. : Electrophysiological effects of imipramine on ovine cardiac Purkinje and ventricular muscle fibers. Circ Res, 46 : 167–175, 1980

20) Cairncross, K. D. and Gershon, S. : A pharmacological basis for the cardiovascular complications of imipramine medication. Med J Aust, 2 : 372–375, 1962

21) Kato, H., Noguchi, Y. and Takagi, K. : Comparison of cardiovascular toxicities induced by dimetacrine, imipramine and amitriptyline in isolated guinea pig atria and anesthetized dogs. Jpn J Pharmacol, 24 : 885-891, 1974

22) Atkinson, J. and Ladinsky, H. : A quantitative study of the anticholinergic action of several tricyclic antidepressants of the rat isolated fundal strip. Br J Pharmacol, 45 : 519–524, 1972

23) Weinstock, M. and Cohen, D. : Tricyclic antidepressant drugs as antagonists of muscarinic

receptors in sympathetic ganglia. Eur J Pharmacol, 40 : 321-328, 1976
24) Malik, R., Courtney, K. R. and Jensen, R. A. : Imipramine affects autonomic control of sinoatrial rate in isolated right atrial preparations. J Pharmacol Exp Ther, 211 : 284-289, 1979

(55.10.24 受稿)