

原 著

Ethanol および Acetaldehyde の心臓作用：
摘出イヌ心房筋血液灌流標本による薬理学的
分析

小 林 三 世 治

信州大学医学部薬理学教室
(主任：千葉茂俊教授)

EFFECTS OF ETHANOL AND ACETALDEHYDE ON
THE ISOLATED, BLOOD-PERFUSED CANINE ATRIUM

Miyoharu KOBAYASHI

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine,
Shinshu University
(Director : Prof. Shigetoshi Chiba)

KOBAYASHI, M. *Effects of ethanol and acetaldehyde on the isolated, blood-perfused canine atrium.* Shinshu Med. J., 27 : 216-226, 1979

In the isolated, blood-perfused canine atrium preparations, ethanol injected into the cannulated sinus node artery consistently produced dose-dependently negative inotropic effects at a dose range of 0.03 to 1 mmol and negative chronotropic effects starting from 0.1 mmol. Ethanol-induced negative inotropic and chronotropic responses were not blocked by an adequate dose of atropine. In addition, different patterns of inotropic actions in the electrically paced preparations were produced when ethanol or verapamil was injected into the sinus node artery. As regards chronotropism, a larger amount of ethanol occasionally caused a slight and transient positive chronotropic response, which was not inhibited by β -adrenoceptor blockade. When acetaldehyde was given into the sinus node artery, positive inotropic and chronotropic effects were dose-relatedly produced from 0.1 to 30 μ mol. Acetaldehyde-induced positive inotropic and chronotropic effects were inhibited by treatment with propranolol. However, these positive effects were not suppressed by either imipramine or tetrodotoxin, although imipramine inhibited tyramine-induced actions and tetrodotoxin blocked acetylcholine-induced positive chronotropic and inotropic effects in atropine-treated preparations.

From these results, it is suggested that ethanol has direct depressant properties on cardiac contractile force, differing from that of verapamil, and on pacemaker activities, and that acetaldehyde has stimulating properties through adrenergic β -receptors but neither through tyramine-like action nor nerve excitation.

(Received for publication ; February 28, 1979)

Key words : Ethanol
Acetaldehyde

摘出血液灌流右心房 (isolated, blood-perfused atrium)
抗カルシウム作用 (calcium antagonistic action)

I はじめに

Ethanol は有史以来人間に愛されてきた飲物の一つであるが、その急性の心臓作用に関しては一定の見解が得られていない。心臓抑制作用があるという報告¹⁾⁻¹²⁾や、逆に心機能亢進作用があるという発表¹³⁾⁻¹⁷⁾がある。また心臓への作用はない¹⁸⁾¹⁹⁾との報告もある。ethanol を経口投与または経静脈投与した場合には、肝臓で acetaldehyde に代謝されるため純粋に ethanol の心臓に対する直接作用をみているとはいえない。

一方 ethanol の代謝物である acetaldehyde の心臓作用としては、陽性変力作用および陽性変時作用があることが一般に認められている²⁰⁾⁻²⁶⁾。しかしながらその作用機序に関しては未だはっきりした見解はない。

そこで、著者は千葉らの開発したイヌの摘出血液灌流右心房標本²⁷⁾²⁸⁾を使い、ethanol および acetaldehyde の心臓への直接作用を観察し、あわせてその作用を薬理的に分析した。

II 実験方法

体重 6kg から 20kg の 27 頭の雑種犬を pentobarbital 30mg/kg で静脈内麻酔した後、heparin 200 単位/kg でヘパリン化し、右心房筋を取り出す。摘出した右心房筋を 4-10°C の Tyrode 液に浸しながら、所謂洞結節動脈へポリエチレンチューブを挿入し固定する。このチューブを介して供血犬の総頸動脈より導出したヘパリン化動脈血を蠕動型ポンプ (Harvard Apparatus Model 505-1200) を駆動して灌流する。回路の途中に Starling の抵抗をおき、灌流圧は常時 100mmHg の定圧とした。摘出した右心房筋は、37°C に保たれた血液槽内に固定し、2g の負荷を加えた後、張力 transducer (Grass FTO3B) を用い張力を等尺性に測定した。右心房壁に縫着した双極白金電極より electrogram を記録し、cardiotachograph (日本光電 RT-2) を駆動して心拍数を測定した。記録には三栄測器製の直記式記録器を使用した。電気刺激は右心房壁に縫着した双極電極を通して行い、刺激装置は日本光電の MSE-3 を用いた。刺激条件は閾値の 2 倍以上の voltage を用い、刺激時間は 1 msec、頻度

は 1.5-4.0Hz で行った。供血犬は pentobarbital 30 mg/kg 静注によって麻酔し、陽圧人工呼吸器で管理した。灌流開始時、heparin 500 単位/kg でヘパリン化し、1 時間毎に heparin 200 単位/kg を追加した。

本実験に使用した薬物は以下の如くである。

ethyl alcohol (ethanol 和光)

acetaldehyde (和光)

artopine sulfate (田辺)

dl-norepinephrine hydrochloride (三共)

dl-propranolol hydrochloride (住友化学)

tyramine hydrochloride (和光)

imipramine hydrochloride (藤沢)

tetrodotoxin (三共)

isoptin hydrochloride

(Verapamil, Knoll A.G. 西独)

acetylcholine chloride (第一製薬)

全ての薬物は、0.9%の生理食塩水で希釈して用いた。投与量は 0.01-0.05ml で microsyringe を使用して、4 秒間で投与した。統計的処理は paired t-test で行った。

III 結果

A. ethanol の変力および変時作用

Ethanol を洞結節動脈へ投与すると、陰性変力作用および陰性変時作用が、用量-反動的に生ずる (Fig. 1)。陰性変力作用を生ずる閾値は、0.01mmol であるが、陰性変時作用のそれは 0.1mmol であった。これらの結果を用量-反応曲線にまとめたものが Fig. 2 である。実験を行った 6 例中 2 例に陰性から陽性へと二相性の変時作用が 1mmol の大量投与の際にのみ認められた。

B. ethanol および acetylcholine の陰性変

力・変時作用に対する atropine の影響

Ethanol の陰性変力および変時作用は、acetylcholine のそれらを十分に抑制するところの atropine では全く影響を受けなかった。Fig. 3 はその 1 実験例で atropine 100 μ g を心房標本に前処置しておくとして 3 μ g の acetylcholine の反応は抑制されるのに対し、0.3mmol の ethanol のそれは全く影響を受けていない。これらの実験結果をまとめたのが Table I である。ethanol の陰性変力・変時作用に副交感神経機構

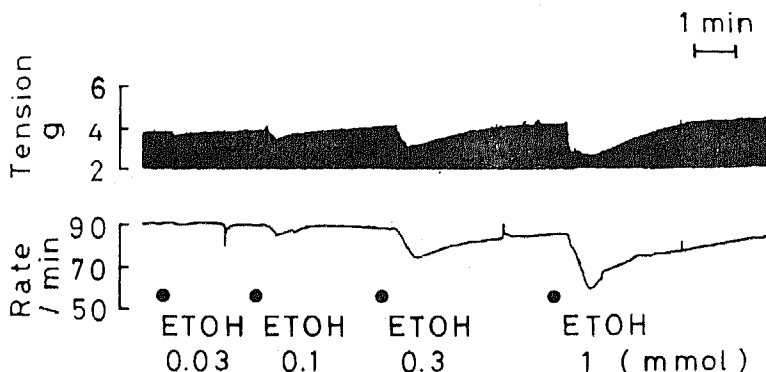


Fig. 1. Negative inotropic and chronotropic responses to increasing doses of ethanol (ETOH) when injected into the sinus node artery of an isolated, blood-perfused atrium preparation of the dog.

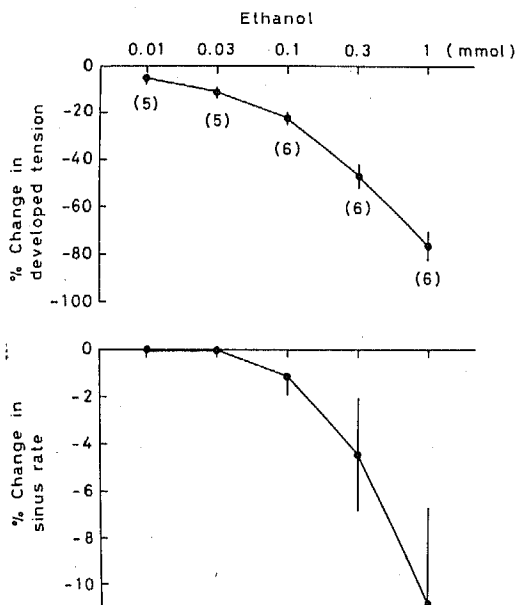


Fig. 2. Dose-response curves for ethanol in the isolated dog atrium preparations. Control sinus rate is 96 ± 8 beats/min (mean \pm SEM) in 6 atrium preparations. Vertical lines represent standard errors of mean and the figures in brackets refer to the number of observations.

が関与していないことがわかる。

C. ethanol および verapamil の frequency-force relationship への影響

Verapamil は抗カルシウム剤として知られている²⁹⁾

30)。また frequency-force relationship において、他の抗カルシウム剤である manganese や pentobarbital とは異なる反応を示すことが最近明らかになってきた³¹⁾³²⁾。そこで ethanol の陰性変力作用を frequency-force relationship について観察し、verapamil との比較を行った。Fig. 4 に示す如く、未処置標本において電気刺激を 2.0Hz から 4.0Hz まで行くと、順次収縮力が増加するという positive staircase phenomenon が認められる。verapamil を投与すると陰性変力作用がみられ、こゝにおいて再び電気刺激を行うと、高頻度になる程収縮力が抑えられた。一方 ethanol では、全ての電気刺激頻度においてほぼ一様に抑制されるという現象がみられた。これらの結果をまとめたのが Fig. 5 である。ethanol と verapamil の frequency-force relationship への影響の違いがよくわかる。

D. ethanol の陽性変時作用に対する propranolol の影響

Ethanol の 1 mmol という大量を洞結節動脈へ投与した場合、6 例中 2 例に陰性変時作用にひき続き陽性変時作用が生ずる二相性の反応が認められたが、この陽性変時作用は交感神経 β -受容体遮断剤である propranolol の前処置では何ら影響を受けなかった。Fig. 6 は 0.1 μ g の norepinephrine の反応が propranolol 1 μ g で抑制されるのに対し、1 mmol の ethanol の陽性変時作用は影響を受けないことを示したものである。

E. acetaldehyde の陽性変力および変時作用 Acetaldehyde を洞結節動脈へ注入すると 0.1 μ mol

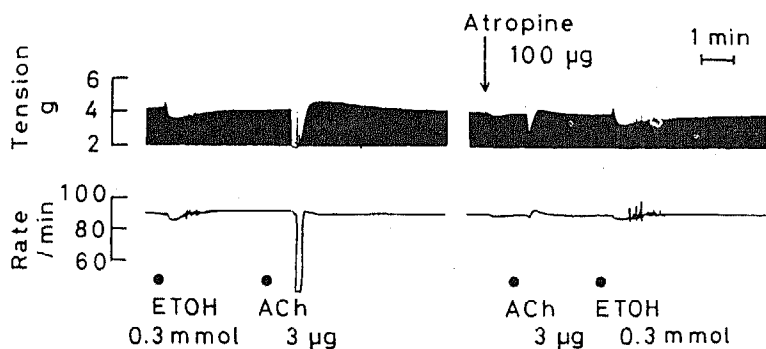


Fig. 3. Effect of 100 μ g of atropine on action of 0.3 mmol of ethanol (ETOH) and 3 μ g of acetylcholine (ACh) in an isolated canine atrium.

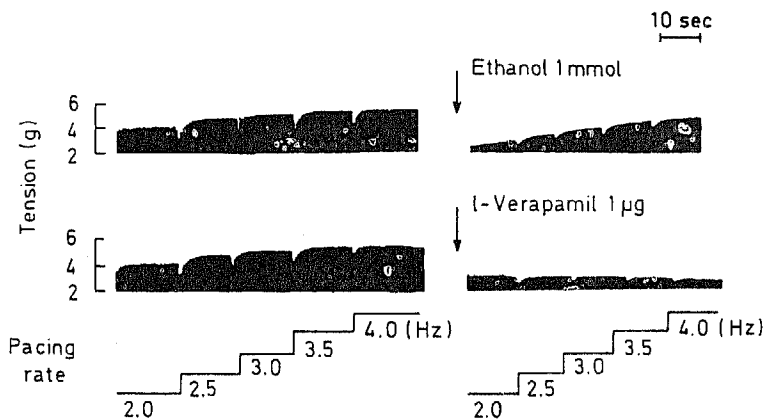


Fig. 4. Effects of ethanol or *l*-verapamil on the frequency-force response pattern of an isometrically contracting dog atrial muscle, stimulated at 2.0 to 4.0 Hz.

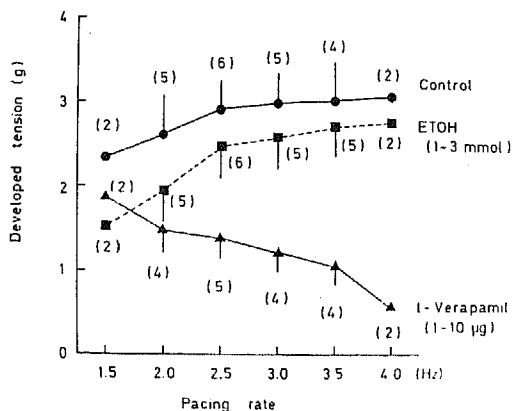


Fig. 5. Steady-state frequency-force relationship of isometrically contracting dog

よりほど用量一反应的に陽性変力および陽性変時作用が現われる (Fig. 7)。これらの結果を用量一反応曲線にまとめたのが Fig. 8 である。

atrial muscle: influence of ethanol and *l*-verapamil. Control sinus rate is 95 ± 4 beats/min (mean \pm SEM) in 6 preparations. Vertical lines represent standard errors of mean and the figures in brackets refer to the number of observations. Ordinate: tension g. Abcissa: pacing frequency.

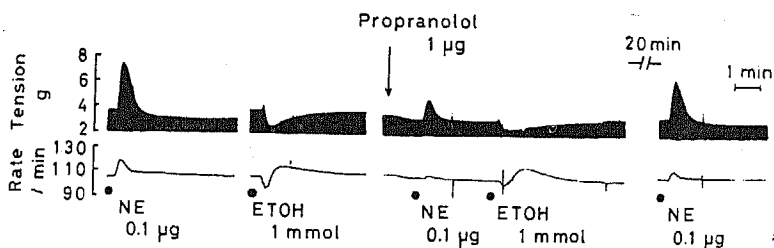


Fig. 6. Effect of 1 µg of propranolol on action of 0.1 µg of norepinephrine (NE) and 1 mmol of ethanol (ETOH) in an isolated atrium.

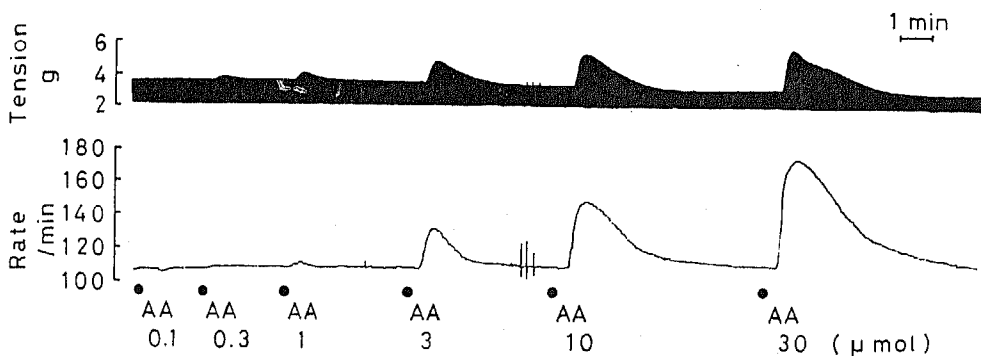


Fig. 7. Positive inotropic and chronotropic responses to increasing doses of acetaldehyde (AA) when injected into the sinus node artery of an isolated, blood-perfused atrium preparation of the dog.

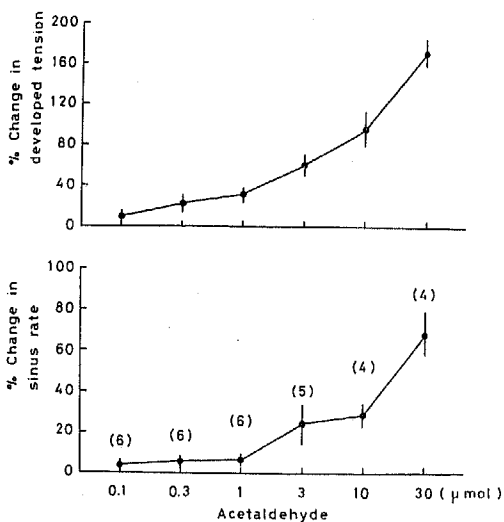


Fig. 8. Dose-response curves for acetaldehyde in the isolated, blood-perfused canine atrium preparations. Control sinus rate is

F. acetaldehyde および norepinephrine の陽性変力および変時作用に対する propranolol の影響

Acetaldehyde と norepinephrine の陽性変力および変時作用は、交感神経 β-受容体遮断剤である propranolol で有意に抑制された。Fig. 9 はその 1 例で 3 µmol の acetaldehyde および 0.03 µg の norepinephrine の陽性変力および変時作用は 1 µg の propranolol で抑制されている。これらの結果をまとめたものが Table II である。acetaldehyde の陽性変力および変時作用は、交感神経系を介して発現している

99 ± 7 beats/min (mean ± SEM) in 6 preparations. Vertical lines represent standard errors of mean and the figures in brackets refer to the number of observations.

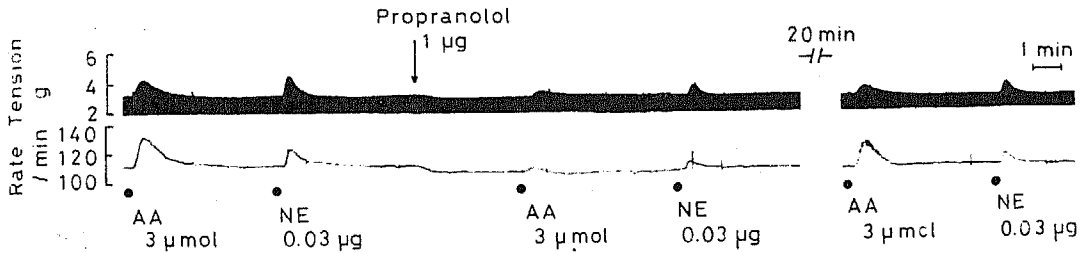


Fig. 9. Effect of 1 μg of propranolol on actions of 3 μmol of acetaldehyde (AA) and 0.03 μg of norepinephrine (NE) in an isolated atrium.

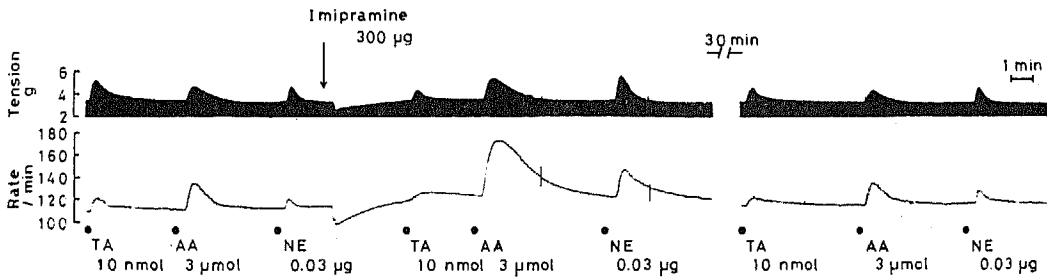


Fig. 10. Effect of 300 μg of imipramine on actions of 10 nmol of tyramine (TA), 3 μmol of acetaldehyde (AA) and 0.03 μg of norepinephrine (NE) in an isolated atrium.

ことがわかる。

G. acetaldehyde, norepinephrine および tyramine の陽性変力および変時作用に対する imipramine の影響

Tyramine を洞結節動脈へ投与すると、陽性変力および変時作用が認められる。この tyramine の反応は norepinephrine の神経末端への取り込み阻害剤である imipramine³³⁾で前処置すると抑制されたのに対し、acetaldehyde および norepinephrine の反応は逆に増強された。Fig. 10 にその実験例を示した。Table III はこれらの結果をまとめたものである。acetaldehyde の陽性変力および変時作用が tyramine のそれと異なることが imipramine の処置によってわかる。

H. acetaldehyde および atropine 注入標本における acetylcholine の陽性変力および変時作用に対する tetrodotoxin の影響

Atropine を 20-100 $\mu\text{g}/\text{min}$ で洞結節動脈へ注入しているところへ acetylcholine を投与すると acetylcholine の nicotine 様作用としての陽性変力および変時作用が認められることは既に報告されている³⁴⁾。この acetylcholine の陽性変力および変時作用

は当然のことながら興奮の神経伝達の阻害剤である tetrodotoxin で抑制される。しかしながら、acetaldehyde の陽性変力および変時作用は tetrodotoxin の前処置では影響を受けなかった。これらの結果を5例についてまとめたものが Table IV である。acetaldehyde の反応は、神経興奮によって生ずるものではないことがわかる。

IV 考 案

Ethanol を経口的¹⁵⁾⁻¹⁷⁾または経静脈的¹³⁾¹⁴⁾に投与した場合、心拍出量の増加が認められるという報告があり、また心拍数に関しては増加ないし不変という報告がある⁷⁾⁹⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。一方 Ahmed ら⁷⁾および Kuhn ら¹⁰⁾は人間に ethanol を経口的に投与した場合に心収縮力が減少することをみている。さらに種々の血中濃度の ethanol についてしらべた結果、ethanol は人間およびイヌの心機能に対して抑制的に働くという報告がある²⁾⁵⁾⁶⁾⁹⁾。Juckems¹⁵⁾は人間で ethanol 投与後心拍出量および心拍数の増加、末梢血管抵抗の減少を観察し、これらの循環動態の変化は ethanol による直接作用というより中枢からの影響によるものであらうと述べている。また Riff ら¹⁰⁾は人間に ethanol を投与

Table I Effect of atropine on ethanol- and acetylcholine-induced negative inotropic and chronotropic responses

Dose of Compounds		No of Expts	Atropine treatment (100 μ g)			
			Before		After	
			Maximum decrease of tension (%)	Maximum decrease of sinus rate (%)	Maximum decrease of tension (%)	Maximum decrease of sinus rate (%)
Ethanol	0.3 mmol	4	34 \pm 6	2 \pm 0	29 \pm 6 ⁽¹⁾	3 \pm 1 ⁽¹⁾
Ethanol	1 mmol	5	76 \pm 10	17 \pm 10	71 \pm 11 ⁽¹⁾	12 \pm 4 ⁽¹⁾
Acetylcholine	1 μ g	4	81 \pm 20	69 \pm 23	6 \pm 6 ⁽²⁾	1 \pm 1 ⁽²⁾
Acetylcholine	3 μ g	5	90 \pm 6	73 \pm 16	15 \pm 10 ⁽³⁾	0 ⁽⁴⁾

The results are expressed as means with standard errors of 4 or 5 experiments. Control sinus rate is 103 \pm 4 beats/min in 5 preparations. Comparisons with control values (paired *t*-test): (1) $p > 0.05$, (2) $p < 0.05$, (3) $p < 0.01$, (4) $p < 0.005$.

Table II Effect of propranolol on acetaldehyde- and norepinephrine-induced positive inotropic and chronotropic responses

Dose of Compounds		No of Expts	Propranolol treatment (1 μ g)			
			Before		After	
			Maximum increase of tension (%)	Maximum increase of sinus rate (%)	Maximum increase of tension (%)	Maximum increase of sinus rate (%)
Acetaldehyde	3 μ mol	6	75 \pm 16	13 \pm 3	11 \pm 5 ⁽¹⁾	3 \pm 1 ⁽¹⁾
Acetaldehyde	10 μ mol	3	167 \pm 82	35 \pm 12	19 \pm 10 ⁽²⁾	6 \pm 4 ⁽²⁾
Norepinephrine	0.03 μ g	4	131 \pm 42	18 \pm 4	25 \pm 10 ⁽¹⁾	4 \pm 2 ⁽²⁾
Norepinephrine	0.1 μ g	4	345 \pm 105	26 \pm 6	32 \pm 21 ⁽¹⁾	7 \pm 5 ⁽¹⁾

The results are expressed as means with standard errors of 3 to 6 experiments. Control sinus rate is 93 \pm 7 beats/min in 6 preparations. Comparisons with control values (paired *t*-test): (1) $p < 0.05$, (2) $p < 0.01$.

し心拍数の上昇による心拍出量の増加をみているが、これらの変化は ethanol が acetaldehyde に代謝されるために、ethanol よりむしろ acetaldehyde によるものであろうと主張している。これらの実験結果は ethanol の直接の心臓作用を観察したものとは言えない。摘出標本の実験では ethanol は心収縮力に対して抑制的に作用するという報告¹⁾⁴⁾¹¹⁾¹²⁾が多い。James と Bear³⁾ はイヌの洞結節動脈への生体内選択的灌流実験によって、ethanol は心拍数の減少をもたらすことを報告している。今回の著者のイヌ摘出血液灌流右

心房筋標本では、ethanol は用量依存的に陰性変力および変時作用を生ずること、および少数例に陰性に引き続き陽性という二相性の変時作用が現われることが示された。ethanol の陰性変力および変時作用は acetylcholine の反応を十分に抑制するところの atropine 処理で影響を受けないことから、この ethanol の反応は副交感神経系を介さず心臓に直接抑制的に働くものと考えられる。Byon³³⁾ は ethanol による心収縮力の減少は、溶液中への calcium 添加によってもとへもどることより、ethanol の陰性変力作用は抗カ

Table III Effect of imipramine on acetaldehyde-, norepinephrine- and tyramine-induced positive inotropic and chronotropic responses

Dose of Compounds		No of Expts	Imipramine treatment (300 µg)			
			Before		After	
			Maximum increase of tension (%)	Maximum increase of sinus rate (%)	Maximum increase of tension (%)	Maximum increase of sinus rate (%)
Acetaldehyde	3 µmol	5	48 ± 14	13 ± 4	119 ± 29 ⁽¹⁾	30 ± 9 ⁽¹⁾
Acetaldehyde	10 µmol	4	151 ± 34	24 ± 1	558 ± 138 ⁽¹⁾	67 ± 8 ⁽¹⁾
Norepinephrine	0.01 µg	4	63 ± 28	8 ± 2	176 ± 46 ⁽¹⁾	21 ± 5 ⁽¹⁾
Norepinephrine	0.03 µg	6	94 ± 36	14 ± 6	204 ± 36 ⁽²⁾	32 ± 6 ⁽¹⁾
Tyramine	10 nmol	6	100 ± 21	16 ± 3	63 ± 20 ⁽¹⁾	8 ± 3 ⁽¹⁾

The results are expressed as means with standard errors of 4 to 6 experiments. Control sinus rate is 99±8 beats/min in 6 preparations. Comparisons with control values (paired *t*-test): (1) *p*<0.05, (2) *p*<0.01.

Table IV Effect of tetrodotoxin on acetaldehyde- and acetylcholine-induced positive inotropic and chronotropic responses in atropine treated preparations

Dose of Compounds		No of Expts	Tetrodotoxin treatment (3 µg)			
			Before		After	
			Maximum increase of tension (%)	Maximum increase of sinus rate (%)	Maximum increase of tension (%)	Maximum increase of sinus rate (%)
Acetaldehyde	3 µmol	5	44 ± 5	8 ± 3	50 ± 4 ⁽¹⁾	11 ± 5 ⁽¹⁾
Acetaldehyde	10 µmol	5	124 ± 32	33 ± 8	115 ± 21 ⁽¹⁾	29 ± 5 ⁽¹⁾
Acetylcholine	100 µg	5	74 ± 21	22 ± 5	5 ± 3 ⁽²⁾	1 ± 1 ⁽²⁾
Acetylcholine	300 µg	5	177 ± 56	60 ± 8	5 ± 5 ⁽²⁾	0 ⁽³⁾

The results are expressed as means with standard errors of 5 experiments. Control sinus rate is 97±6 beats/min in 5 preparations. Comparisons with control values (paired *t*-test): (1) *p*>0.05, (2) *p*<0.05, (3) *p*<0.005.

ルシウム作用によるものであると述べている。また Swartz⁹⁾らは大量の ethanol 投与により、心筋収縮系における calcium の結合および取り込みが抑制されることをみている。ethanol は心筋収縮系における calcium の働きと拮抗するものと考えられる。今回の著者の frequency-force relationship を利用しての実験から代表的な抗カルシウム剤である verapamil は、高頻度刺激での収縮力を選択的に抑制するのに対し、ethanol は高頻度も低頻度も一様に抑制すること

が明らかになった。したがって ethanol の抗カルシウム作用は verapamil のそれとは異なるものと思われる。また6例中2例に認められた ethanol の大量投与時の一過性の陽性変時作用は、交感神経 β-受容体遮断剤によって影響を受けないので、交感神経系を介して発現したものでないことがわかる。これは陰性変時作用の rebound phenomenon と言われるものと同様なものと言えよう。

acetaldehyde は人間および動物の肝臓で ethanol

が代謝されて生成されるのであるが、この acetaldehyde が生体内の catecholamine を遊離することは知られている²¹⁾²⁶⁾。Klingman と Goodall²⁵⁾は無麻酔犬において ethanol の急性投与によって尿中に catecholamines の増加をみている。また Zoster と Sellers²⁵⁾は ethanol を投与してから45分後に血清 dopamine- β -hydroxylase の上昇を観察している。著者の実験では ethanol によって心臓の交感神経末端からの catecholamine の遊離は認められなかった。この結果から catecholamine 活性の上昇は、ethanol 自体の反応というより、その代謝物である acetaldehyde が関与していると考えられる。James と Bear²⁰⁾はイヌ生体内洞結節動脈へ acetaldehyde を注入すると心拍数増加が認められると報告し、その反応は星状神経節刺激時に神経伝達物質が遊離して、その結果心拍数の増加が起こる場合に似ていると述べている。今回の著者のイヌ摘出血液灌流右心房筋標本の実験では、acetaldehyde には陽性変力のみならず陽性変時作用のあることが確認された。この acetaldehyde の反応は交感神経 β -受容体遮断剤で完全に抑制されることから、心臓の交感神経系の β -受容体を介して発現していると考えられる。しかしながら acetaldehyde の陽性変力および変時作用は交感神経末端での catecholamine の取り込み阻害剤である imipramine の前処置によって増強するのに対して、tyramine の反応は逆に抑制された。このことから acetaldehyde の陽性変力および変時作用は tyramine による交感神経末端からの catecholamine 遊離とは異なる機序によって発現していることが示唆される。さらに acetaldehyde の反応は神経興奮伝達の阻害剤である tetrodotoxin で前処置しても何ら影響を受けなかったことから、acetaldehyde の陽性変力および変時作用は神経の興奮により交感神経末端から catecholamine が遊離されて生ずるものではなく、それ以外の異なる機序によって遊離されるものと思われる。

以上より ethanol の陰性変力および変時作用は自律神経機構を介さずに直接発現するものと考えられる。その陰性変力作用は抗カルシウム作用によると考えられるが、verapamil のそれとは異なる機序で心収縮系に働くものと思われる。一方 acetaldehyde には陽性変力および変時作用が認められた。この acetaldehyde の反応は交感神経末端からの catecholamine の遊離によって発現するが、tyramine 様の作用や神経興奮による catecholamine の遊離とは異なる

る機序によるものと考えられる。

本論文の要旨は第59回日本薬理学会関東部会(昭和53年6月)、第52回日本薬理学会総会(昭和54年3月)において発表した。またその欧文は、Arch. internal. Pharmacodyn. および J. Stud. Alcohol. に印刷中である。

文 献

- 1) Gimeno, A. L., Gimeno, M. F. and Webb, J. L.: Effects of ethanol on cellular membrane potentials and contractility of isolated rat atrium. Amer. J. Physiol., 203: 194-196, 1962
- 2) Regan, T. J., Koroxenidis, G., Moschos, C. B., Oldewurtel, 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
- 3) James, T. N. and Bear, E. S.: Effects of ethanol and acetaldehyde on the heart. Amer. Heart J., 74: 243-255, 1967
- 4) Lochner, A., Cowley, R. and Brink, A. J.: Effect of ethanol on metabolism and function of perfused rat heart. Amer. Heart J., 78: 770-780, 1969
- 5) Mendoza, L. C., Hellberg, K., Rickart, A., Tillich, G. and Bing, R. J.: The effect of intravenous ethyl alcohol on the coronary circulation and myocardial contractility of the human and canine heart. J. clin. Pharmacol., 11: 165-176, 1971
- 6) Wong, M.: Depression of cardiac performance by ethanol unmasked during autonomic blockade. Amer. Heart J., 86: 508-515, 1973
- 7) 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
- 8) Swartz, M. H., Repke, D. I., Katz, A. M. and Rubin, E.: Effects of ethanol on calcium binding and calcium uptake by cardiac microsomes. Biochem. Pharmacol., 23: 2369-2376, 1974
- 9) Horwitz, L. D. and Atkins, J. M.: Acute ef-

- fects of ethanol on left ventricular performance. *Circulation*, 49 : 124-128, 1974
- 10) Kuhn, H., Hust, M. H., Breithardt, G. and Wiebringhaus, E. : Zur Frage der kardiodepressiven Wirkung geringer Mengen von Alkohol bei Normalpersonen und Patienten mit koronarer Herzerkrankung. *Z. Kardiol.*, 65 : 1071-1087, 1976
 - 11) 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
 - 12) Segel, L. D., Woliner, M., Miller, R. R., Amsterdam, E. A., Chacko, K. J., Drake, C., Stoll, P. J. 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
 - 13) Degerli, I. U. and Webb, W. R. : Alcohol cardiac function and coronary flow. *Surg. Forum*, 14 : 252-254, 1963
 - 14) Webb, W. R. and Degerli, I. U. : Ethyl alcohol and the cardiovascular system. Effects on coronary blood flow. *J. Amer. Med. Ass.*, 191 : 1055-1058, 1965
 - 15) Juckems, R. : Hemodynamic effects of ethyl alcohol in man. *Amer. Heart J.*, 78 : 133-135, 1969
 - 16) Riff, D. P., Jain, A. C. and Doyle, J. T. : Acute hemodynamic effects of ethanol on normal human volunteers. *Amer. Heart J.*, 78 : 592-597, 1969
 - 17) Gould, L., Zahir, M., Demartino, A. and Gomprecht, R. F. : Cardiac effects of a cocktail. *J. Amer. Med. Ass.*, 218 : 1799-1802, 1971
 - 18) Webb, W. R., Gupta, D. N., Cook, W. A., Sugg, W. L., Bashour, F. A. and Unal, M. O. : Effects of alcohol on myocardial contractility. *Dis. Chest*, 52 : 602-605, 1967
 - 19) Blomqvist, G., Saltin, B. and Mitchell, J. H. : Acute effects of ethanol ingestion on the response to submaximal and maximal exercise in man. *Circulation*, 42 : 463-470, 1970
 - 20) James, T. N. and Bear, E. S. : Cardiac effects of some simple aliphatic aldehydes. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 163 : 300-308, 1968
 - 21) 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
 - 22) Schreiber, S. S., Briden, K., Oratz, M. and Rothschild, M. A. : Ethanol, acetaldehyde, and myocardial protein synthesis. *J. clin. Invest.*, 51 : 2820-2826, 1972
 - 23) Schreiber, S. S., Oratz, M., Rothschild, 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
 - 24) Nakano, J., Gin, A. C. and Nakano, S. K. : Effects of disulfiram on cardiovascular responses to acetaldehyde and ethanol in dogs. *Quart. J. Stud. Alc.*, 35 : 620-643, 1974
 - 25) Zoster, T. T. and Sellers, E. M. : Effect of alcohol on cardiovascular reflexes. *J. Stud. Alc.*, 38 : 1-10, 1977
 - 26) Bandow, G. T., Afonso, S. and Rowe, G. G. : The acute systemic and coronary hemodynamic effects of acetaldehyde. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 230 : 120-130, 1977
 - 27) 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-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 289 : 315-325, 1975
 - 28) 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. *Jap. J. Pharmacol.*, 25 : 433-439, 1975
 - 29) Fleckenstein, A., Kammermeier, H., Doring,

- H. J. and Freund, H. J.: Zum Wirkungsmechanismus neuartiger Koronardilatoren mit gleichzeitig sauerstoffesparenden Myokard-Effekten, Prenylamin und Iproveratril. *Z. Kreislaufforsch.*, 56: 716-744, 1967
- 30) Brichard, G. and Zimmermann, P. E.: Verapamil in cardiac dysrhythmias during anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.*, 42: 1005-1012, 1970
- 31) Chiba, S.: Effect of pentobarbital, verapamil and manganese on the frequency-force relationship of the isolated atrium and ventricle of the dog heart. *Europ. J. Pharmacol.*, 40: 225-232, 1976
- 32) Chiba, S., Kobayashi, M. and Furukawa, Y.: Effects of optical isomers of verapamil on SA nodal pacemaker activity and contractility of the isolated dog heart. *Jap. Heart J.*, 19: 409-414, 1978
- 33) Klerman, G. L. and Cole, J. O.: Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressant compounds. *Pharmacol. Rev.*, 17: 101-141, 1965
- 34) Chiba, S., Tamura, K., Kubota, K. and Hashimoto, K.: Pharmacologic analysis of nicotine and dimethylphenylpiperazinium on pacemaker activity of the SA node in the dog. *Jap. J. Pharmacol.*, 22: 645-651, 1972
- 35) Klingman, G. I. and Goodall, M.: Urinary epinephrine and levarterenol excretion during acute sublethal alcohol intoxication in dogs. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 121: 313-318, 1957

(54. 2. 28 受稿)