

エタノールの心機能に及ぼす影響-1-イヌでの実験的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8920

エタノールの心機能に及ぼす影響

〔I〕イヌでの実験的研究

金沢大学医学部内科学第1講座(指導:服部 信教授)

余 川 茂

(昭和56年5月30日受付)

Key words ethanol, cardiac performance, β -adrenergic system, diastolic properties.

近年、エタノールの心臓に対する影響が注目されている。エタノールの大量長期摂取によって心臓に異常が生ずることは、ほぼ確実である¹⁾⁻³⁾。しかし、急性のエタノール摂取時に心機能が、どのような影響を受けるかについては、多くの報告があるが、一致した結論には達していない。摘出心筋標本では、心筋収縮力の低下が認められている⁴⁾⁻⁶⁾。しかし、生体に投与した研究では、心機能は亢進するというもの⁷⁾、影響がないとするもの⁸⁾⁻¹⁰⁾、抑制されるというもの¹¹⁾⁻¹⁶⁾があり、一致していない。一方、エタノールは、副腎髄質からエピネフリンを遊出させ¹⁷⁾⁸⁾、また大脳皮質、視床下部を刺激することが知られている¹⁹⁾。さらに、エタノールの代謝産物であるアセトアルデヒドも、交感神経刺激作用があり²⁰⁾、心臓に対して刺激的に働く。

著者は、麻酔開胸犬にエタノールを投与し、その心機能に及ぼす効果を調べた。この際、エタノールにより遊出するカテコラミンが心機能に及ぼす影響を明らかにするため、 β 遮断薬を前投与したイヌについてもエタノールの効果を検討した。

対象および方法

8~18 kgのイヌ24頭を用いた。ペントバルビタールソーダ30 mg/kgを静注して麻酔し、実験中、必要に応じて25~50 mg追加した。人工呼吸はカフ付気管内チューブを挿管し、室内空気でHarvard型呼吸器により行った。右第4肋間および左第5肋間で開胸し、心外膜を切開し心臓を露出した。洞結節を機械的に挫滅した後、双極電極を右房に縫着し、毎分120または

130の一定頻度でベーンシングして心拍数を一定に保った。大動脈よりカテーテルを逆行性に挿入し、大動脈圧測定に用いた。左室圧測定用に心尖部から金属性カニューレ(肝生検用シルバーマン針の外筒)を挿入し、留置した。左室圧および大動脈圧は日本光電製圧トランスデューサーMPU-0.5で記録した。心拍出量は、大動脈起始部に日本光電製FA120S型の矩形波電磁流量計を装着して測定した。心電図、大動脈血圧、左室圧、左室圧一次微分波形、心拍出量を日本光電製レクチコーダRJC-3018-6により、紙送り速度、毎秒10~50 mmで記録し、呼気終末時の値を測定した。(Fig. 1)

イヌは、次の4群に分類した。

P + E群; プロプラノロールとエタノールを投与した群。7頭を用いた。

P + S群; プロプラノロールと生理食塩水を投与した群。5頭を用い、P + E群の対照群とした。

E群; エタノールのみを投与した群。7頭を用いた。

S群; 生理食塩水のみを投与した群。5頭を用い、E群の対照群とした。

プロプラノロールは心臓の β 交感神経受容体遮断の目的で0.2 mg/kgを5分間以上かけて静注し、以後、毎分0.004 mg/kgを持続注入した。25%エタノールを毎分0.2 ml/kg(エタノール50 mg/kg/分)持続注入した。

P + S群およびS群には、エタノールと同量の生理食塩水を持続注入した。プロプラノロール投与群では、最初のプロプラノロール静注後、1時間を経過してか

The Effect of Ethanol on Cardiac Function. (I) Experimental Studies with Dogs.
Shigeru Yokawa, Department of Internal Medicine (I), (Director: Prof. N. Hattori),
School of Medicine, Kanazawa University.

ら最初の記録を行い、その直後から、エタノールまたは生理食塩水の負荷を開始した。以後10分毎に、前記の諸指標を記録し、血圧以外は、実験開始時の値に対

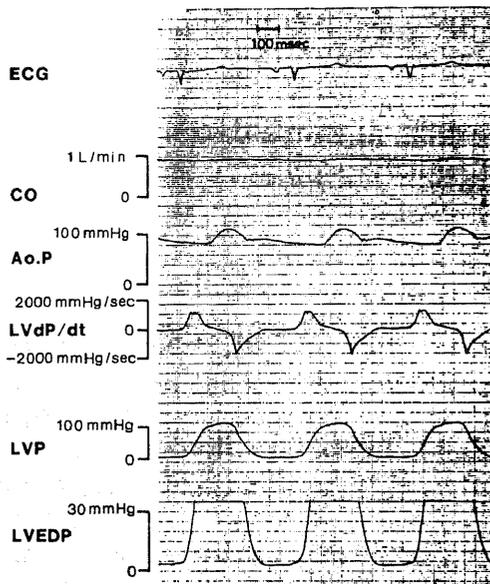


Fig. 1. Simultaneous recording of the hemodynamic parameters.

Abbreviations: ECG=electrocardiogram; CO=cardiac output; Ao. P=aortic pressure; LVdP/dt=differentiation of left ventricular pressure; LVP=left ventricular pressure; LVEDP=left ventricular end diastolic pressure. LVEDP was obtained from the magnified recording of LVP.

する変化量または変化率を求めて比較した。統計学的方法はindependent t testを用いて群間比較を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

また、エタノール投与群では8頭につき、10分毎の記録直後に約2 mlずつ採血し、血中エタノール濃度をGC法²¹⁾²²⁾により測定した。

成 績

1. エタノール血中濃度
E群とP+E群のうち、各々4頭ずつ、合計8頭で測定した。測定値の平均±標準誤差をTable 1に示す。
2. エタノールまたは生理食塩水投与前の血行動態

Table 1. Time course of the blood level of ethanol after the infusion.

Duration of infusion	Concentration of ethanol (mg/dl) (mean ± SE)
10 min	163.9 ± 23.9
20 min	296.5 ± 39.4
30 min	363.4 ± 43.3
40 min	441.2 ± 58.4
50 min	510.5 ± 51.9
60 min	670.5 ± 49.7

Number of dogs used = 8

Table 2. Hemodynamic data before the administration of ethanol or saline in the four groups

	E n=7	S n=5	P+E n=7	P+S n=5
LVEDP (mmHg)	2.9±0.7	1.6±0.8	3.1±1.6	3.4±0.6
CI (ml/min/kg)	82.5±4.2	90.1±12.3	68.9±7.2	67.2±6.9
Positive dP/dt (mmHg/sec)	1885±205	1717±151	1459±109	1560±71
Negative dP/dt (mmHg/sec)	2089±290	1976±244	1710±170	1898±242
MAP (mmHg)	78.1±6.0	80.0±6.6	70.0±3.2	73.9±4.3

Data shown are mean±SE. No statistical differences in hemodynamic data before ethanol were observed between E and S and between P+E and P+S. Abbreviations: E=7 dogs with ethanol; S=5 dogs with saline; P+E=7 dogs with ethanol after propranolol; P+S=5 dogs with saline after propranolol; LVEDP=left ventricular end diastolic pressure; CI=cardiac index; Positive dP/dt=maximal rate of left ventricular pressure rise; Negative dP/dt=maximal rate of left ventricular pressure fall; MAP=mean aortic pressure.

E 群と S 群, P + E 群と P + S 群のエタノールまたは生理食塩水投与と直前の血行動態の諸指標には, それぞれ統計的有意差はなかった (Table 2).

3. 大動脈圧の変化 (Fig. 2, Fig. 3)

E 群, P + E 群とも, エタノール投与後の大動脈圧は

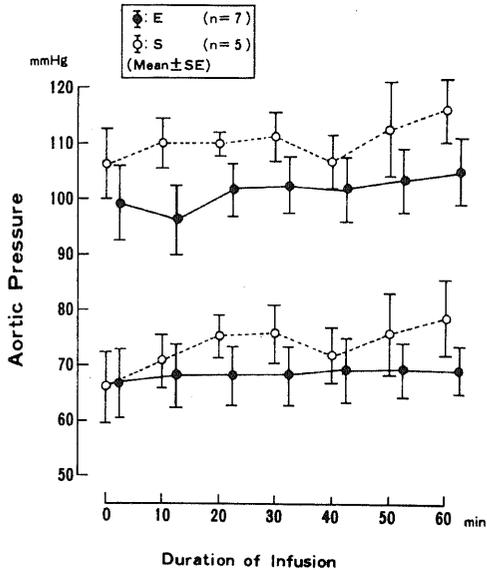


Fig. 2. Effects of ethanol on the aortic pressure in dogs without propranolol.

Abbreviations: refer to Table 2.

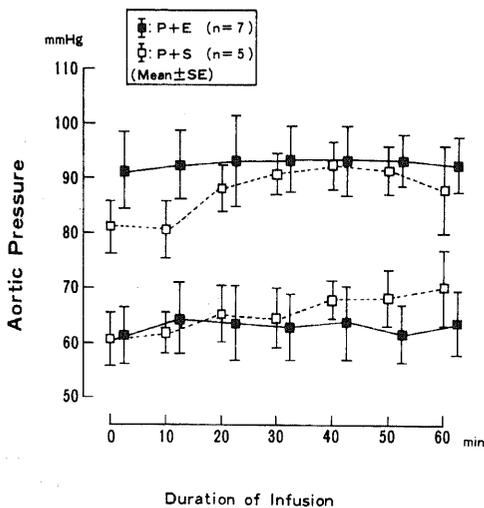


Fig. 3. Effects of ethanol on the aortic pressure in dogs with propranolol.

Abbreviations: refer to Table 2.

不変であったが, 対照の 2 群は, いずれも生理食塩水注入により, 60 分後には, 約 10 mm Hg の大動脈圧上昇を認めた.

4. 左室拡張終期圧 (LVEDP) の変化 (Fig. 4)

E 群, P + E 群ともに, エタノール投与により, LVEDP の上昇を認めたが, 両群の上昇の程度に差はなかった. 対照の 2 群では生理食塩水を投与しても変化はなかった. そして, P + E 群は 40 分以後, P + S 群に比べて有意の上昇を示した ($p < 0.05$).

5. 心拍出量 (CO) の変化 (Fig. 5)

E 群, P + E 群では, エタノール投与によりともに CO が減少したが, 両群の減少率に差はなかった. 対照の 2 群では, 生理食塩水投与により, 増加の傾向があった. E 群は 20 分以後, S 群に比べて有意の減少を示した ($p < 0.05 \sim < 0.01$). また, P + E 群では 40 分以後, P + S 群に比べて有意の減少を示した ($p < 0.05$).

6. 左室圧最大陽性 dP/dt (陽性 dP/dt) の変化 (Fig. 6)

E 群, P + E 群ともに, エタノールにより, 陽性 dP/dt は減少の傾向を示したが, 両群の減少率に差はなかった. S 群では, 生理食塩水投与により, 増加の傾向をしめし, P + S 群では不変であった. E 群では, 30 分以後, S 群に比べて有意の減少を示した ($p < 0.05 \sim < 0.01$). また P + E 群では 60 分後に, P + S 群に

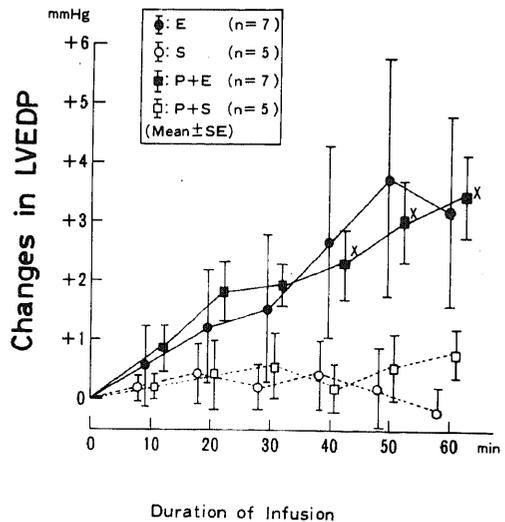


Fig. 4. Effects of ethanol on the left ventricular end diastolic pressure (LVEDP).

The statistical analysis was made between E and S and between P+E and P+S. ×: $p < 0.05$. Abbreviations: refer to Table 2.

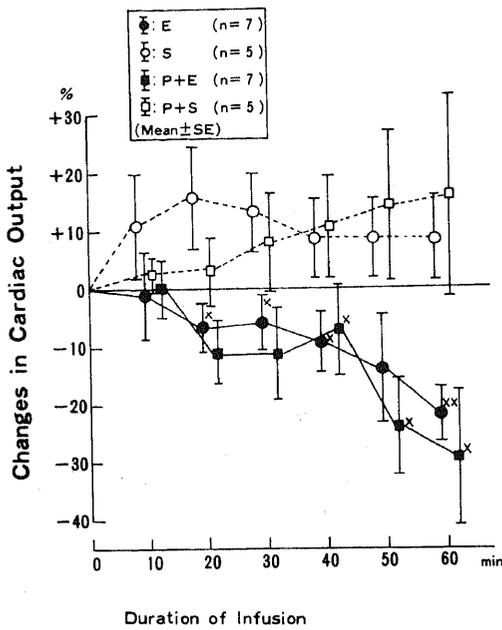


Fig. 5. Effects of ethanol on the cardiac output. The statistical analysis was made between E and S and between P+E and P+S. ×: $p < 0.05$, ××: $p < 0.01$. Abbreviations: refer to Table 2.

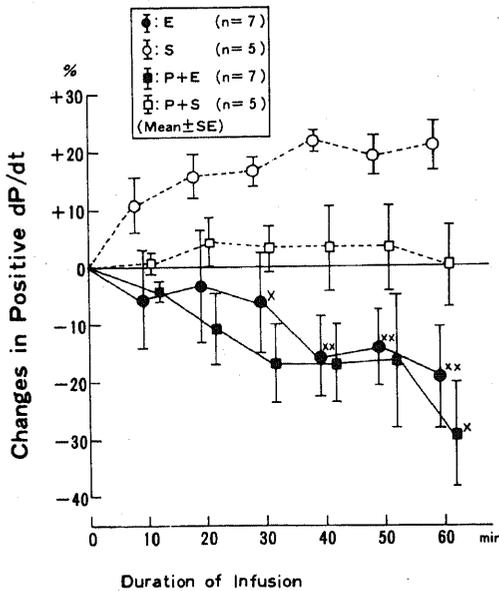


Fig. 6. Effects of ethanol on the positive dP/dt. The statistical analysis was made between E and S and between P+E and P+S. ×: $p < 0.05$, ××: $p < 0.01$. Abbreviations: refer to Table 2.

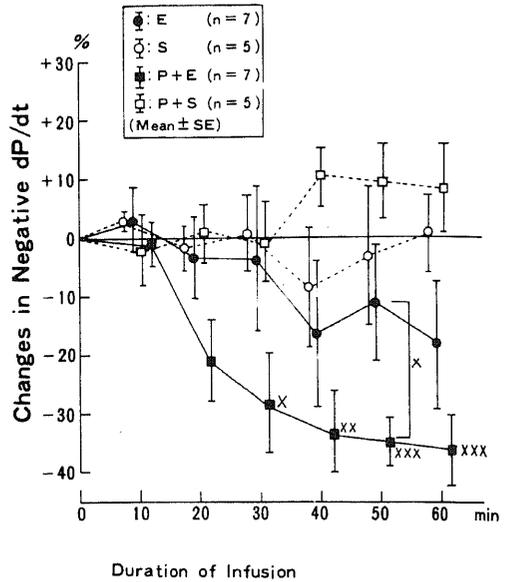


Fig. 7. Effects of ethanol on the negative dP/dt. The statistical analysis was made between E and S and between P+E and P+S. Also, statistically significant difference was obtained between E and P+E only after 50 minutes. ×: $p < 0.05$, ××: $p < 0.01$, ×××: $p < 0.001$. Abbreviations: refer to Table 2.

比べて有意の減少を示した ($p < 0.05$).

7. 左室圧最大陰性 dP/dt (陰性 dP/dt) の変化 (Fig. 7)

E群, P+E群ともに, エタノール投与により, 陰性 dP/dt は, 減少の傾向を示した. しかし, P+E群の方がより著しく, 50分後にはE群に比べて有意の減少率を示した ($p < 0.05$). S群は生理食塩水投与中, 不変であり, P+S群では, 軽度増加の傾向を示した. E群の減少は, S群に比べて有意ではなかったが, P+E群は, 30分以降, P+S群に比べて有意の減少率を示した ($p < 0.05 \sim 0.001$).

以上, エタノール投与量の増加とともに, LVEDPの上昇, COの減少, 陽性 dP/dtの減少, 陰性 dP/dtの減少は, いずれも著しくなった.

考 察

エタノールの心筋に対する影響について, Spannら⁴⁾は, ネコの乳頭筋の収縮力は 100 mg/dl の濃度のエタノールで抑制されるとした. Gimenoら⁵⁾は, ラットの摘出心房筋の収縮力が 110 ~ 880 mg/dl のエタノールで抑制され, 濃度をより高くすると, その抑制効果

が、より大きくなることを認めている。同時に、活動電位持続時間の短縮も観察しており、これが心筋収縮力の低下に一部関係しているであろうと述べている。また、Segelら⁶⁾は、ラットの摘出心臓灌流標本を用い、エタノール65mMの濃度により、左室収縮期圧、左室圧dP/dt、冠動脈血流量、心筋酸素消費量、心拍出量、心筋収縮速度が減少し、心拍数、左室拡張終期圧が増加したと報告した。このように摘出標本では、心筋収縮力の低下が認められている。

In vivoの実験では、Webbら⁸⁾は、イヌの心肺標本で、エタノール血中濃度が900mg/dlになるまで投与しても、左室圧のdP/dtは変化せず、エタノールは心筋に対して直接の作用を持たないと報告した。Reganら¹²⁾は、麻酔開胸犬で、エタノール血中濃度110±13mg/dlで1回拍出量の減少、左室拡張終期圧の上昇を認めた。McCloyら¹⁴⁾は、0.25～2mg/kgのエタノールの冠動脈内注入により冠動脈圧、心筋収縮力の低下をみた。HorwitzとAtkins¹³⁾は、無麻酔犬で、エタノール血中濃度120±16mg/dlで、1回拍出量の減少、左室拡張終期圧の上昇、左室圧dP/dtの減少で、心室径の増大を観察した。

健常人では、Riffら⁹⁾やBlomqvistら¹⁰⁾は、運動負荷を行い、血中濃度85～150mg/dlのエタノール投与後の運動による心拍出量増加の程度をみているが、非投与時の運動による増加率と差がなかったと報告している。また、Gouldら⁷⁾は、約50gのエタノール投与により、正常人で心拍出量係数、1回拍出量係数、左室収縮期平均駆出率などの増加をみている。一方、Ahmedら²³⁾は、健常人に対するエタノールの急性効果を、左室収縮時間により検討し、エタノール血中濃度40～124mg/dlで、PEPやPEP/LVETの増加をみている。稲坂ら²⁴⁾も、健常人で清酒180mlの飲用によりPEPとPEP/LVETが増加し、血圧とLVETは不変であったと報告している。LVETは、主として心拍出量の変化を、PEPは心筋収縮力と心拍出量の変化を反映するという成績²⁵⁾²⁶⁾があり、このPEPやPEP/LVETの変化は、心筋収縮力の低下を反映していると考えられる²³⁾²⁴⁾。また、Delgadoら²⁷⁾はUCGにより、健常人ではエタノール血中濃度75～138mg/dlで、駆出分画や平均心筋短縮速度の低下することを報告している。

ところで、エタノールおよび代謝産物であるアセトアルデヒドには交感神経刺激的な作用がある¹⁷⁾¹⁸⁾。現在までの報告には、エタノールが心臓抑制的に働くというものが多くようであるが、一致をみなかったのは、実験方法の差異、エタノール血中濃度の差異の他に、

この交感神経系の刺激により、エタノールの心臓抑制作用が不明確になった可能性が考えられよう。エタノールの心筋に対する直接作用と、自律神経系の影響を分離するため、Wong²⁸⁾は、麻酔開胸犬を用い、アトロピン1.0mg/kgとプロプラノロール0.2mg/kgで、両方の自律神経系を遮断した状態でエタノールを投与し、この場合、エタノールによる左心機能抑制効果が顕著になることを認めた。また、Nakanoら¹¹⁾は、無処置のイヌと、レセルピン0.5mg/kgを3日間投与したイヌに、エタノールを投与し、2mg/mlの血中濃度では、前者で心拍数、血圧、心筋収縮力の軽度の増加をみたが、後者では心拍数は不変であり、血圧、心筋収縮力の低下することを観察している。

今回の検討では、エタノールにより遊出するカテコラミンの心臓刺激作用を遮断する目的で、プロプラノロールを初回、0.2mg/kg投与した。この量はイソプロテレンール0.4μg/kg静注や、左星状神経節の軽度の電気刺激によっても心筋収縮力の増強や心拍数の増加がおこらない量であるとされている²⁸⁾²⁹⁾。ひきつづきプロプラノロールの持続点滴を行ったが、P+S群では、心機能は抑制されなかった。したがって、P+E群の心機能抑制はプロプラノロールの効果ではなく、エタノールの直接作用によるものといえる。E群は、対照群に比べ、COと陽性dP/dtの減少が有意であった。P+E群では、さらに陰性dP/dtの減少、LVEDPの上昇も有意であった。すなわち、カテコラミンの影響を遮断した状態では、エタノール自身による左室機能の抑制がより顕著になったと考えられる。

陰性dP/dtの大きさは、等容拡張期の左室圧低下の速度をあらわし、左室機能障害の鋭敏な指標である。左室の拡張は、心筋収縮に使用されたCaイオンをsarcoplasmic reticulumが汲み上げることにより始まるエネルギー依存性の過程である²⁸⁾といわれている。また、陰性dP/dtは、種々の血行動態指標の影響をうけると報告されている。Cohnら³¹⁾は、イヌの陽性dP/dtや左室収縮末期容積が大きいほど、陰性dP/dtは大きくなることをみている。Weisfeldtら³²⁾は、左室収縮期圧に影響を受けると報告している。最近、Weissら³³⁾、Karlinerら³⁴⁾は動物実験で、左室収縮期圧や左室収縮末期容積とは無関係であり、収縮期の心筋短縮速度に影響をうけることをみている。Papapietroら³⁵⁾も、ヒトで、陰性dP/dtが陽性dP/dtおよび駆出分画と相関すると報告している。E群とP+E群は、実験中、血圧は不変であり、また陽性dP/dtの減少の割合も同じであった。しかし、P+E群の陰性dP/dtの減少率は、E群に比して有意に大きかった。一方、P+

S群では、陽性 dP/dt は不変であり、陰性 dP/dt は軽度増加の傾向があったので、本実験におけるプロプラノロール使用量では左室の拡張性は抑制しないものと考えられる。したがって、エタノール投与群では左室の拡張性が低下し、この際、交感神経系が代償的に働いているため、プロプラノロール投与下でエタノールの心筋抑制作用がより顕著になったと解釈される。エタノールの心機能に関する実験は数多いが、拡張性の抑制について論じたものはない。

エタノール急性投与時にみられる、このような心筋抑制作用のおこる機序に関して、Schreiber ら³⁶⁾は、モルモットの摘出灌流系を用い、エタノールおよび代謝産物であるアセトアルデヒドによる心筋細胞でのタンパク合成障害をみている。しかし、エタノール血中濃度 1500 mg/dl 以上で、はじめて障害がおこっており、急性投与時の心機能抑制の原因とは考えにくい。また、Regan ら³⁷⁾は、冠血流減少と無関係に心筋から K^+ , PO_4^- , およびトランスアミナーゼが遊出し、これがエタノールによる hyperosmotic effect と関係があり、また、この K^+ の損失は、細胞膜での Na-K の能動輸送機転を障害するという。その他、細胞内での Ca の移動の障害³⁷⁾、心筋内脂質代謝の障害^{37,38)}などが報告されているが、結論は出ておらず、今後の解明が期待される。

今回、エタノールの投与量が多くなるにつれ心機能抑制が進んだことから、少量のエタノールでは、そのカテコラミン遊出刺激作用により、心機能が代償されるが、さらに血中濃度が高くなると、カテコラミンでも代償できない程度の心機能抑制が進行すると考えられる。Wong²⁸⁾, Nakano ら¹¹⁾, Gimeno ら⁹⁾も、エタノールによる dose dependent な心筋収縮能の低下を認めている。また、エタノールの投与量が多くなるにつれ、LVEDPの上昇がみられた。LVEDP上昇にもかかわらず、COは低下しており、Frank-Starling機構による代償機転をもってしても、代償しきれないものと解釈できる。Typeの異なる3種類の strain-gaugeを用いた Newman ら¹⁵⁾は、エタノールによる左室機能の低下を、Frank-Starling機構で代償しうる範囲には一定の限界があり、これを超えた場合にはウアイン投与により、ある程度まで代償可能であるという。著者の成績も、心筋線維長の変化はみていないが、Newman らの見解と一致するものである。

結 論

麻酔開胸犬 24頭を用い、心房ペースングにより心拍数を一定とした状態で、エタノールの急性投与が心機

能に及ぼす影響およびこの時の β 交感神経系の役割を検討し、以下の成績を得た。

1. エタノール投与時、大動脈圧は不変であった。
2. エタノール単独投与群では、投与量増加につれて LVEDP (左室拡張終期圧) 上昇、CO (心拍出量) 減少、陽性 dP/dt 減少、陰性 dP/dt 減少がみられた。
3. β 受容体遮断薬投与後にエタノールを投与すると、心機能抑制が、さらに著明となり、とくに陰性 dP/dt の減少が著しかった。

以上より、1) エタノールは心機能を抑制するものである。2) エタノール投与時には、 β 交感神経系が、エタノールによる心機能抑制に対し、ある程度、代償的に働くこと結論する。

文 献

- 1) Koide, T., Machida, K., Nakanishi, A., Ozeki, K., Mashima, S. & Kono, H.: Cardiac abnormalities in chronic alcoholism. An evidence suggesting association of myocardial abnormality with chronic alcoholism in 107 Japanese patients admitted to a psychiatric ward. *Jap. Heart J.*, **13**, 418-427 (1972).
- 2) Regan, T. J., Levinson, G. E., Oldewurtel, H. A., Frank, M. J., Weisse, A. B. & 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).
- 3) Spodick, D. H., Pigott, V. M. & Chirife, R.: Preclinical malfunction in chronic alcoholism. Comparison with matched normal controls and with alcoholic cardiomyopathy. *New Engl. J. Med.*, **287**, 677-680 (1972).
- 4) Spann, J. F. Jr., Mason, D. T., Beiser, G. D. & Gold, H. K.: Actions of ethanol on the contractile state of the normal and failing cat papillary muscle. *Clin. Res.*, **16**, 249 (1968).
- 5) Gimeno, A. L., Gimeno, M. F. & Webb, J. L.: Effects of ethanol on cellular membrane potentials and contractility of isolated rat atrium. *Amer. J. Physiol.*, **203**, 194-196 (1962).
- 6) Segel, L. D., Woliner, M., Miller, R. R., Amsterdam, E. A., Chacko, K. J., Drake, C., Stoll, P. J. & 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).
- 7) Gould, L., Zahir, M., DeMartino, A. & Gomprecht, R. F. : Cardiac effects of a cocktail. JAMA **218**, 1799-1802 (1971).
- 8) Webb, W. R., Gupta, D. N., Cook, W. A., Sugg, W. L., Bashour, F. A. & Unal, M. O. : Effects of alcohol on myocardial contractility. Dis. Chest, **52**, 602-605 (1967).
- 9) Riff, D. P., Jain, A. C. & Doyle J. T. : Acute hemodynamic effects of ethanol on normal human volunteers. Amer. Heart J., **78**, 592-597 (1969).
- 10) Blomqvist, G., Saltin, B. & Mitchell J. H. : Acute effects of ethanol ingestion on the response to submaximal and maximal exercise in man. Circulation, **42**, 463-470 (1970).
- 11) Nakano, J. & Prancan, A. V. : Effects of adrenergic blockade on cardiovascular responses to ethanol and acetaldehyde. Arch. int. Pharmacodyn., **196**, 259-268 (1972).
- 12) Regan, T. J., Koroxenidis, G., Moschos, C. B., Oldewurtel, H. A., Lehan, P. H. & Hellems, H. K. : The acute metabolic and hemodynamic responses of the left ventricle to ethanol. J. Clin. Invest., **45**, 270-280 (1966).
- 13) Horwitz, L. D. & Atkins, J. M. : Acute effects of ethanol on left ventricular performance. Circulation, **49**, 124-128 (1974).
- 14) McCloy, R. B., Prancan, A. V. & Nakano, J. : Direct effects of ethanol and acetaldehyde on the coronary circulation and myocardial contractile force in dogs. Clin. Res., **21**, 437 (1973).
- 15) Newman, W. H. & Valicenti, J. F. Jr. : Ventricular function following acute alcohol administration : A strain-gauge analysis of depressed ventricular dynamics. Amer. Heart J., **81**, 61-68 (1971).
- 16) Webb, W. R. & Degerli, I. U. : Ethyl alcohol and the cardiovascular system. JAMA, **191**, 77-80 (1965).
- 17) Perman, E. S. : The effect of ethyl alcohol on the secretion from the adrenal medulla in man. Acta Physiol. Scand., **44**, 244-247 (1958).
- 18) Perman, E. S. : The effects of ethyl alcohol on the secretion from the adrenal medulla of the cat. Acta Physiol. Scand., **48**, 323-328 (1960).
- 19) Masserman, J. H., Beal, J. & Sanders, R. : Stimulant effects of ethyl alcohol in cortico-hypothalamic functions. J. Pharmacol. Exp. Ther., **70**, 450-453 (1940).
- 20) Eade, N. R. : Mechanism of sympathomimetic action of aldehydes. J. Pharmacol. Exp. Ther., **127**, 29-34 (1959).
- 21) 何川 涼 : ガスクロマトグラフィーによる試料中微量アルコールの検出並びに定量法, 39年度文部省研究報告集録(医学及び薬学), 242 (1965).
- 22) 何川 涼, ガスクロマトグラフィーによる尿中並びに血中アルコール定量法, 40年度文部省研究報告集録(医学及び薬学), 272-273 (1966).
- 23) Ahmed, S. S., Levinson, G. E. & Regan, T. J. : Depression of myocardial contractility with low doses of ethanol in normal man. Circulation, **48**, 378-385 (1973).
- 24) 稲坂暢・杉本恒明・粕野謙介・浦岡忠夫・佐藤清・池田孝之 : 運動負荷によるSTIの変化に対するエタノールの影響について : 正常例での検討. 臨床心音図, **4**, 373-378 (1974).
- 25) 稲坂暢・杉本恒明・野原哲夫・平沢邦彦・粕野謙介・浦岡忠夫・北川駿介・佐藤清・武内重五郎 : 血行動態の評価における左室収縮時間(STI)測定の意義. 心臓, **5**, 21-34 (1973).
- 26) Ahmed, S. S., Levinson, G. E., Schwartz, C. J. & Ettinger, P. O. : Systolic time intervals as measures of the contractile state of the left ventricular myocardium in man. Circulation, **46**, 559-571 (1972).
- 27) Delgado, C. E., Fortuin, N. J. & Ross, R. S. : Acute effects of low doses of alcohol on left ventricular function by echocardiography. Circulation, **51**, 535-540 (1975).
- 28) Wong, M. : Depression of cardiac performance by ethanol unmasked during autonomic blockade. Amer. Heart J., **86**, 508-515 (1973).
- 29) Jose, A. D. & Taylor, R. R. : Autonomic blockade by propranolol and atropine to study intrinsic myocardial function in man. J. Clin. Invest., **48**, 2019-2031 (1969).
- 30) Langer, G. A. : Ion fluxes in cardiac excitation and contraction and their relation to myocardial contractility. Physiol. Rev., **48**, 708-

757 (1968).

31) **Cohn, P. F., Liedtke, A. J., Serur, J., Sonnenblick, E. H. & Urschel C. W.** : Maximal rate of pressure fall (peak negative dP/dt) during ventricular relaxation. *Cardiovasc. Res.*, **6**, 263-267 (1972).

32) **Weisfeldt, M. L., Scully, H. E., Frederiksen, J., Rubenstein, J. J., Pohost, G. M., Beierholm, E., Bello, A. G. & Daggett, W. M.** : Hemodynamic determinants of maximum negative dP/dt and periods of diastole. *Amer. J. Physiol.*, **227**, 613-621 (1974).

33) **Weiss, J. L., Frederiksen, J. W. & Weisfeldt, M. L.** : Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J. Clin. Invest.*, **58**, 751-760 (1976).

34) **Karliner, J. S., LeWinter, M. M., Mahler, F., Engler, R. & O'Rourke, R. A.** : Pharmacologic and hemodynamic influences on the rate of isovolumic left ventricular relaxation in the normal

conscious dog. *J. Clin. Invest.*, **60**, 511-521 (1977).

35) **Papapietro, S. E., Coghlan, H. C., Zissermann, D., Russell, R. O., Rackley, C. E. & Rogers, W. J.** : Impaired maximal rate of left ventricular relaxation in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation*, **59**, 984-991 (1979).

36) **Schreiber, S. S., Briden, K., Oratz, M. & Rothschild, M. A.** : Ethanol, acetaldehyde, and myocardial protein synthesis. *J. Clin. Invest.*, **51**, 2820-2826 (1972).

37) **Regan, T. J., Ettinger, P. O., Lyons, M. M., Moschos, C. B. & Weisse, A. B.** : Ethyl alcohol as a cardiac risk factor. *Curr. Probl. Cardiol.*, **2**, 1-35 (1977).

38) **Wendt, V. E., Ajluni, R., Bruce, T. A., Prasad, A. S. & Bing, R. J.** : Acute effects of alcohol on the human myocardium. *Amer. J. Cardiol.*, **17**, 804-812 (1966).

The Effect of Ethanol on Cardiac Function. (I) Experimental Studies with Dogs Shigeru Yokawa, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 — J. Jusen Med. Soc., **90**, 529–537 (1981)

Key words: ethanol, cardiac performance, β -adrenergic system, diastolic properties.

Abstract

The effects of ethanol on left ventricular performance were studied in 24 anesthetized open-chest dogs with or without β -adrenergic blockade. Ethanol was infused at a rate of 50 mg/kg/min. β -blockade was made with an initial dose of propranolol 0.2 mg/kg, followed by constant infusion of 0.004 mg/kg/min. The animals were grouped as follows: 7 dogs with propranolol and ethanol (P+E), 5 dogs with propranolol and saline (P+S), 7 dogs with ethanol alone (E), and 5 dogs with saline alone (S).

In P+S and S, there were no changes in cardiac performance. In P+E, cardiac depression was progressive after 20 minutes. In 60 minutes, left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) rose by 3.4 ± 0.7 mmHg (mean \pm SE), and cardiac output (CO), positive LVdP/dt and negative LVdP/dt decreased by 29%, 29% and 36%, respectively. All of these changes were statistically significant compared with P+S. In E, cardiac depression was also progressive. In 60 minutes, LVEDP rose by 3.3 ± 1.6 mmHg, and CO, positive LVdP/dt and negative LVdP/dt were decreased by 22%, 19% and 18%, respectively. But the increase of LVEDP and the decrease of negative dP/dt were not statistically significant compared with S. The decrease of negative LVdP/dt in E was significantly less than that in P+E.

Therefore, it is concluded that ethanol depresses the cardiac performance, but this depression, especially of diastolic properties, is masked by β -adrenergic system stimulated by ethanol.