

Chlorpromazine の心，血行動態に与える 影響について

第 1 編

静脈内投与による実験的検討

岡山大学医学部第一内科教室（主任：長島秀夫教授）

安 原 耕 一 郎

（昭和57年9月1日）

Key words : Chlorpromazine
open-chest dog
heart
 α_2 -blocker

はじめに

Phenothiazine 系薬剤の大量療法が精神科領域の治療に導入されて以来，その進歩はめざましいものがあり，今日同領域での治療の中心的役割を果たしている。しかし Phenothiazine 系薬剤は大量投与のために種々の臓器に多大な影響を与えることが知られており，特に循環器系では，低血圧やQT延長・ST-T変化・不整脈¹⁻³⁾などの心電図異常を生じる事は周知の事実である。しかも時として死にいたらしめる重篤な不整脈⁴⁾を生じるため Phenothiazine による心臓への副作用は重大である。

重篤な不整脈をはじめとする心電図異常の出現機序に関して，ヒトおよび実験動物で多くの検討が行われているが，交感神経系の関与⁵⁾，薬剤による直接的な心筋への障害^{6,7)}，電解質異常²⁾など諸説があり，現在不明な点が多い。

そこで Phenothiazine 系薬剤の心臓への作用を明らかにするため，Phenothiazine の一種である Chlorpromazine（以下 CP）を用い，臨床での使用量に匹敵する大量が，麻酔開胸犬の心表面心電図ならびに心・血行動態に与える影響を検討し，CPの心臓に対する作用に若干の考察

を加えた。

実験方法

雑種成犬（9—20kg）を用い，Pentobarbital（25—30mg/kg i.v.）で麻酔後，room airと酸素の混合気体で人工呼吸し，左第5肋間で開胸した。心膜を切開して，それを胸壁に固定したのち，Fig. 1の如く，大動脈起始部および左冠動脈回旋枝（以下 LCX）を剥離し，各々にプローブを装着し，矩形波電磁流量計（Model MF-26 または MVF 1100，日本光電社製）を用いて，心拍出量（以下 CO），冠血流量（以下 CBF）の測定を行った。さらに LCX 領域の心筋に脚間距離10mmの変位型心収縮ピックアップ（Model HDS-1T，日本光電社製）を左室長軸方向と平行に絹糸で心筋に固定し，ヒズミ圧力用アンプ（Model RP-5，日本光電社製）により，収縮曲線の測定を行った。また LCX 領域の心外膜に細い誘導子を絹糸で縫着し，心電計（Model FD-61，フクダ電子社製）に接続し心表面心電図の記録に供した。心尖部より catheter を左室に挿入し，電気血圧計（Model MPU-0.5T，日本光電社製）で左室圧（以下 LVP）およびその一次微分（以下 LVdp/dt）を記録した。また

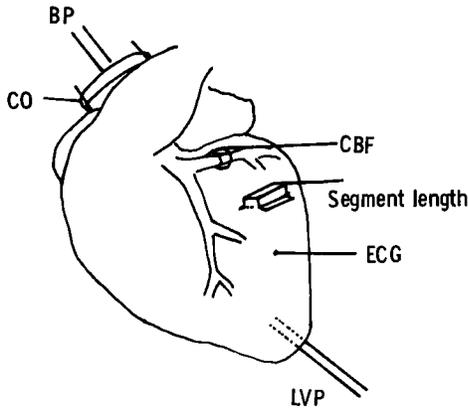


Fig. 1 Experimental schema. CO: cardiac output, CBF: coronary blood flow, Segment length: segment length of left ventricular free wall, ECG: epicardial electrocardiogram, LVP: left ventricular pressure, BP: systemic blood pressure.

大腿動脈より腹部大動脈へ catheter を挿入し、電気血圧形 (Model MPU-0.5T, 日本光電社製) で動脈圧 (以下 BP) の記録に供した。心表面心電図, CO・CBF・LVdp/dt・BP・心筋収縮曲線はミンゴグラフ (Model 804, シーメンス・エレマ社製) で紙送り速度 100mm/sec で記録した。記録時間は CP 投与前・CP 投与後 30 秒・1 分・2 分・5 分・10 分とした。

なお局所心筋機能の指標として用いた心筋収縮曲線は田原⁸⁾らの方法により変曲点を求めて分析し、左室全体の収縮能の指標としては、左室圧 50mmHg の点における dp/dt (LVdp/dt/50) を用いた。

CP はその投与量により血行動態に差があることが知られているため、以下に述べる 2 通りの投与量で検討した。CP は 10mg/ml に希釈し、大腿静脈より one shott で注入した。

1) CP 1.0mg/kg を静注, (A 群, 10 頭).
2) CP 10mg/kg を静注, (B 群, 9 頭).
3) Propranolol 1.0mg/kg 静注 30 分後, CP 1.0mg/kg を静注 (C 群, 5 頭). なお CP 10mg/kg と Propranolol の併用は血圧低下が著しく、血行動態の分析には不適當と考えられたため検討しなかった。

4) Reserpine 1.0mg/kg を 2~3 日間筋注した後, CP 1.0mg/kg を静注, (2 頭).

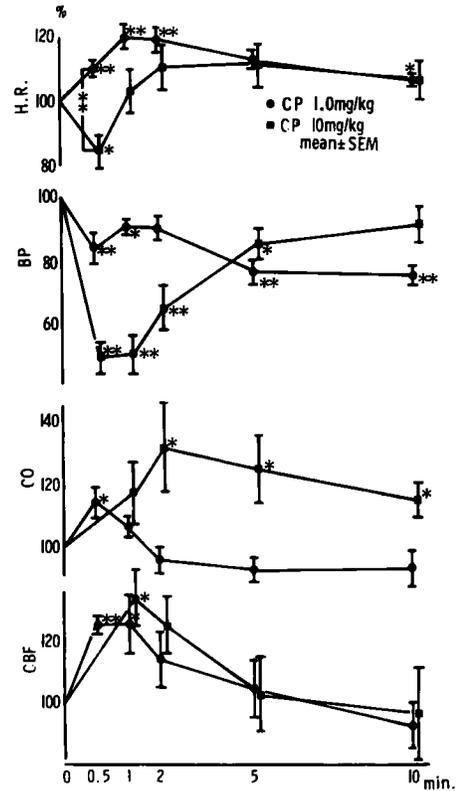


Fig. 2a. Time course of H.R., BP, CO and CBF after the intravenous injection of CP in doses of 1.0mg/kg (●) or 10mg/kg (■). H.R.: heart rate, BP: systemic blood pressure, CO: cardiac output, CBF: coronary blood flow, CP: Chlorpromazine, Significantly different from the pre-CP values at levels of $p < 0.05$ (*) and $p < 0.01$ (**). SEM: standard error of mean.

上記 3, 4 では CP による内因性的のカテコールアミン遊離, 特に β -受容体の刺激作用の有無について検討した。

5) A・B 両群の CP 静注前および CP 静注後 10~15 分後に Methoxamine 0.1mg/kg を静注, (3 頭).

6) Atropine 0.1mg/kg を静注し, 30 分後に再び同量の Atropine を静注した後 CP 10mg/kg を静注, (3 頭).

なお, 実験終了後に飽和 KCl で犬を屠殺し LCX の灌流域の心筋重量を測定した。

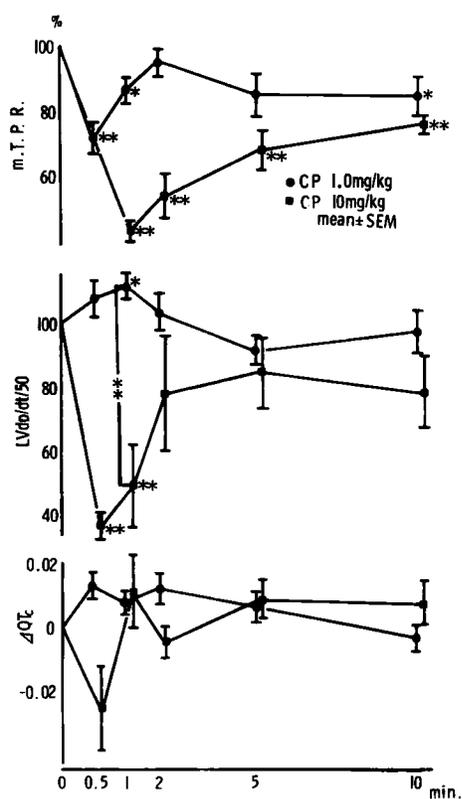


Fig. 2b. Time course of m.T.P.R., LVdp/dt/50 and Δ QTc after the intravenous injection of CP in doses of 1.0mg/kg (●) or 10mg/kg (■). m.T.P.R.: mean total peripheral resistance, LVdp/dt/50: left ventricular dp/dt at 50mmHg of left ventricular pressure. CP: Chlorpromazine. Significantly different from the pre-CP values at levels of $p < 0.05$ (*) and $p < 0.01$ (**). SEM: standard error of mean.

実験成績

CP投与前の心拍数・平均血圧・心拍量・冠血流量・平均末梢全血管抵抗・LVdp/dt/50・QTcは、A群でそれぞれ 139.4 ± 9.0 beat/min (平均 \pm SEM), 89.2 ± 2.8 mmHg, 2.24 ± 0.20 l/min, 92.7 ± 7.4 ml/min/100g, 4381 ± 449 mmHg/ml/min, 803 ± 48 mmHg/sec, 0.393 ± 0.011 であり、B群では 151.7 ± 7.9 beat/min, 100.5 ± 7.5 mmHg, 2.34 ± 0.19 l/min, 99.0 ± 7.5 ml/min/100g, 4705 ± 713 mmHg/ml/min, 1023 ± 61 mmHg/sec, 0.396 ± 0.010 であった。

次にA・B両群の血行動態の変化はFig. 2a～2cの如くである。心拍数はA群でCP投与前に比し1分には20.7% ($p < 0.01$)の増加を示し、以後この増加は10分まで持続した。一方B群では、30秒で15.7% ($p < 0.05$)の一過性の減少をし、その後はCP投与前値を越えて増加に転じた。平均血圧はA群で30秒後には16.7% ($p < 0.01$)低下し、1～2分で一時やや回復した後、再び低下し、いわゆる2峰性の低下を示した。一方B群では最初急激な血圧低下の後、1分以後は回復傾向が持続し、2峰性の変化を示さなかった。

COはCP投与後にA群では14.2% ($p < 0.05$)の一過性の増大を示し、B群ではやや遅れてより著明な増加を示した後、ゆっくりと前値へ回復する傾向にあった。CBFはA群で一過性に約25% ($p < 0.01$)の増大、B群で約35% ($p < 0.01$)の増大を示し、その後両群とも前値に復する傾向にあった。平均末梢血管抵抗(Fig.2b)は、A・B群とも血圧の変化とほぼ同じパターンを示したが、COの増加も加わるため、その変化はBPよりも著明であった。即ち、A群で2峰性の低下、B群で1峰性の著明な低下である。LVdp/dt/50はA群で1分後に11.3%と有意に ($p < 0.01$)増大し、その後前値に復する傾向がみられた。これに反しB群では、CP投与直後より急激に減少し、30秒後に63.8% ($p < 0.01$)の低下を認め、その後やや回復したが、10分後にも前値に比し21.9%の減少を認めた。 Δ QTcはA群でCP投与後30秒～2分まで増大傾向がみられたが、B群では30秒後に一過性に短縮し、その後5～10分にかけて、前値よりもやや延長した。Fig. 2cは心筋収縮曲線の拡張末期点(a点)を上段に、収縮末期点(d点)の変動を下段に示したものである。この図では、CP投与前の拡張末期(a点)と収縮末期(d点)の心筋長の差(a-d)、即ちmyocardial shortening(以下shortening)の大きさを基準とし、以後の心筋長の変動は延長を上方(+側)に、短縮を下方(-側)になるように百分率で表わした。使用したstrain gauge archは可及的に心筋の収縮を阻げないように作成されているが、それでも尚十分とはいえず、必ずしも心筋長のみを表

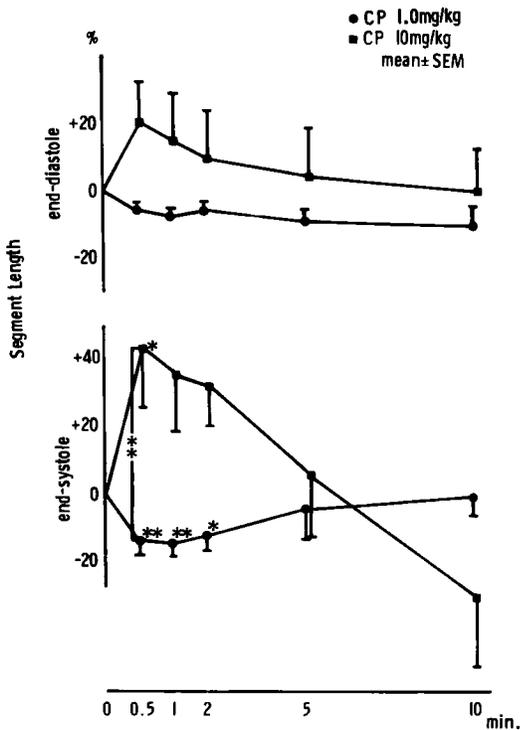


Fig. 2c. Time course of segment length after the intravenous injection of CP in doses of 1.0mg/kg (●) or 10mg/kg (■). Changes in the segment length at the end-diastole (point a) is shown in the upper half and the lower represents those at the end-systole (point d). CP: Chlorpromazine. Significantly different from the pre-CP values at levels of $p < 0.05$ (*) and $p < 0.01$ (**). SEM: standard error of mean.

現しているとはいえない。また縫着時の心筋長も1mm程度の差は避けられないため、各点の長さの絶対値は前負荷の影響を除外し切れず、さらに shorteningも前負荷により強く影響される。またCP投与後の心筋長の変動も同様に前負荷の影響を受けると考えられるため、CPが心筋に与える影響を検討するためにはCP投与前の shortening に対する率で表わせば前負荷の影響を除くことができると考えられる。さらにこの方法では絶対校正を必要としないため、測定誤差を最小限に止め得る利点もあり、本研究ではCP投与前の shortening を基準として用いた。

A群 (Fig. 2c) ではa点はCP投与後30秒に下方へ5.7%偏位(心筋長の短縮)し、その後も

Table 1. Increase in blood pressure by Methoxamine 0.1mg/kg before and after the intravenous injection of CP.

		before CP	after CP
CP 1.0mg/kg	dog 1	36%	3%
	2	52%	4%
	3	42%	0%
	mean	43%	2%
CP 10mg/kg	dog 4	35%	0%
	5	40%	0%
	6	37%	0%
	mean	37%	0%

CP: Chlorpromazine.

下方へ偏位したままである。d点も30秒後、同様に下方へ14.2%偏位し、5~10分にかけて前値に復する傾向があった。a-d (shortening)はCP投与後1分で8.2%の増大を示し、その後は前値に復する傾向があった。即ち、CP投与初期には局所心筋の拡張末期長は短縮し、shorteningの増大を示した。一方B群 (Fig. 2c) では、a点はCP投与30秒後に20.3%上方へ偏位(心筋長の延長)し、その後前値に復する傾向があった。d点はCP投与30秒後には43.6% ($p < 0.05$)と著明に上方へ偏位し、その後方向を転じ、10分後には逆に下方へ32.4%偏位(心筋長の短縮)した。即ち、CP投与初期には局所心筋の拡張末期長は延長したにもかかわらず、shorteningは縮少し、10分後には局所心筋の拡張末期長は前値に復するとともに shorteningは逆に増大を示した。このようにCP投与初期および後期での心筋収縮の態度は明らかな違いがみられた。

そこで、これらの血行動態の変化がいかなる薬理作用に基づくものかを検討した。

CPによる末梢血管抵抗の低下が α -受容体遮断作用に由来するとの報告は多い。この点を確認するため Methoxamine 0.1mg/kgをCP投与前およびCP投与後10~15分で静注し、 α -受容体刺激に対する反応を検討した。Table 1に示す如くA・B群ともCP投与前ではMethoxamineにより全例平均約40%の血圧上昇を認めたが、CP投与後では両群とも血圧はMethoxamineに全く反応しなかった。次にPropranolol

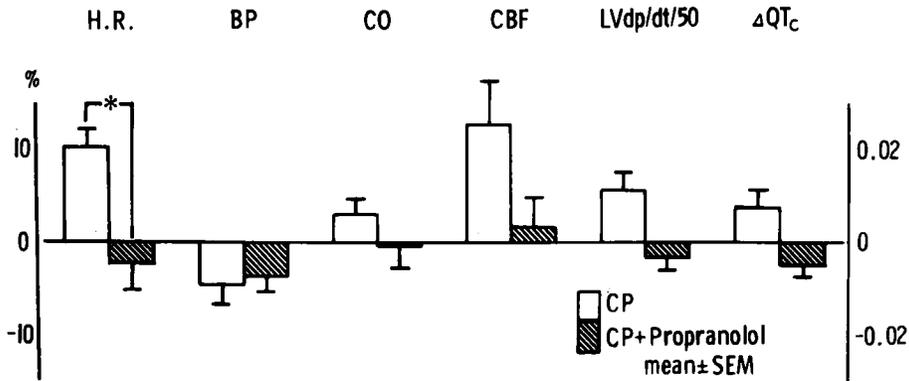


Fig. 3. Hemodynamic changes at 1 min after CP pretreated with and without Propranolol 1.0 mg/kg (i.v.). H.R.: heart rate, BP: systemic blood pressure, CO: cardiac output, CBF: coronary blood flow, LVdp/dt/50: left ventricular dp/dt at 50mmHg of left ventricular pressure, CP: Chlorpromazine. Significantly different from CP values at levels of $p < 0.05$ (*). SEM: standard error of mean.

1.0mg/kgを前投与した群(5頭)にCP 1.0mg/kg 静注(C群)し、1分後の血行動態についてCP 1.0mg/kg単独投与群(A群)と比較検討した。Fig. 3の如くA群で認められた心拍数・心拍量・冠血流量・LVdp/dt/50・QTcの増加は、Propranolol 前投与により明らかに抑制され、その平均変化率はCP投与前に比し、心拍数で-3.5%、心拍量で-0.8%、冠血流量で+3.2%、LVdp/dt/50で-3.6%を示した。また心筋のshorteningもCP単独群のような増大は認められずほぼ不変であった。血圧のみ両群とも有意に低下した。

CP 10mg/kg投与により、前述のごとく心拍数は著明に減少するが、Atropineで前処置を行うと、心拍数の減少は平均5%であり、CP単独群に比しその程度は軽度であった。

さらに、Reserpine前処置犬にCP 1.0mg/kgを投与した投与群では、心拍数・心拍量などの各種パラメーターはCP投与前に比し、やや増加するものの、Reserpine無処置群に比しこれら血行動態の変化は明らかに少なかった。

考 案

Phenothiazine系薬剤を大量投与した時の循環器系への作用は、心電図を中心に多くの研究があり、交感神経系の関与や、薬剤による心筋への直接的障害などの諸説がある。しかしPhe-

nothiazine系薬剤による心電図変化や突然死の機序など、依然として不明の点も少なくない。そこで今回血行動態と心表面心電図の変化よりPhenothiazine系薬剤の心臓への作用を検討した。CP投与量はその量により血行動態に違いがあるとされている⁹⁾。このため投与量は比較的少量の1.0mg/kgとやや大量と考えられる10mg/kgの2通りで検討した。

CP 1.0mg/kg(A群)では、一過性に血圧および末梢血管抵抗の低下、心拍数の増加、QTcの延長、冠血流量・心拍量・心筋収縮およびLVdp/dt/50の増大を認めた。CPによる血圧および末梢血管抵抗の低下は2峰性を示し、CP投与10~15分後にもMethoxamineに全く反応しなかったことは、この作用が α -受容体遮断作用に由来することを示している。しかし、CPが全経過中 α -受容体遮断剤として十分作用しているにもかかわらず、末梢血管抵抗が2峰性の低下を示したことは α -受容体遮断作用のみでは説明が出来ない。延髄の血管中枢作用¹⁰⁾や血管平滑筋自体のトーンヌスの変化などが考えられるが、本研究ではその機序を明確にすることができなかった。

次に、CPは比較的少量(1.0mg/kg)では明らかに陽性変力および変時作用と考えられる効果を示した。これらの変化は、Wendokos¹¹⁾らが犬に少量のCP静注後、心拍数の増加・心筋収

縮力の増大したという報告と一致し、1.0mg/kg程度の量(推定最高血中濃度5—10ug/ml)では陽性変力および変時作用を示すと考えられる。またこのような作用は Propranolol の前投与で抑制されるため、 β -受容体刺激による効果と考えられる。しかし、 β -受容体刺激作用が CP の直接作用か、あるいは、生体内カテコールアミンの遊離を増加させることによる間接的作用かは不明である。そこで生体内カテコールアミンを枯渇させることで知られている Reserpine¹²⁾ で前処置を行なった後、CPによる血行動態の変化を観察した。その結果、Reserpine 前処置群では前述の β -受容体刺激作用は明らかに抑制されており、CPの β -受容体刺激作用が β -受容体への直接作用ではなく、主として体内でのカテコールアミンの遊離を増加させることによる、間接的な β -受容体刺激作用と考えられた。即ち Axelrod¹³⁾や Carlsson⁵⁾らの報告の如く、CPがカテコールアミンとの結合部位に拮抗し、血中カテコールアミンを上昇させ、そのために β -受容体刺激作用が出現したと考えられる。

既に述べた如く本剤は強力な α -blocker である。最近の研究¹⁴⁾では、 α -blockerはpre-synaptic α -blocker (α_2 -blocker)とpost-synaptic α -blocker (α_1 -blocker)の2群に分類されると考えられる。 α_1 -blockerが交感神経終盤の post-synaptic α -receptor を blockすることにより、 α -受容体遮断作用を發揚し、カテコールアミンの遊離自体には影響を与えないのに対し、 α_2 -blockerはpre-synaptic α -receptorをblockし、 α -受容体遮断作用を生ずるとともに、pre-synaps からカテコールアミンの遊離を増大させ、 β -受容体刺激作用を示す。従ってCPは著明な β -受容体刺激作用を有する点から α_2 -blockerとして分類されるべき薬剤と考えられる。

ところで、不整脈による突然死の重要な因子の1つとしてQT延長が挙げられる¹⁵⁾。臨床上CP投与中に起る突然死も不整脈死の可能性が大きく、CPのQT intervalに与える影響が重要視されるためである。一方心表面心電図でのQT intervalは、心筋表面の温度・湿度など多くの要因により影響を受けるため、現在までのところ殆んど利用されていない。しかし著者の検討

によれば、心表面心電図のQT intervalは、短時間に限れば心筋局所の電氣的变化を十分反映し得ると考えられる¹⁶⁾。そこで、本研究では心表面心電図のQTを用いてCPが心筋に与える電氣的变化について検討した。CPによりQTcは一過性に延長するが、その後も β -受容体刺激状態の持続にもかかわらず前値に復する傾向があった。Abildskov¹⁷⁾らの報告によれば、急性の β -受容体刺激はQT intervalの延長を、持続的 β -受容体刺激はQT intervalの短縮または正常値を示す。従ってCPによるQT intervalの変化は、まず β -受容体が急性の刺激を受けることにより延長し、次いでこの刺激が持続することにより次第に正常化の方向に向ったと考えられる。

ところで、 β -受容体刺激作用が心拍数増加などの結果より、CP投与後10分までの経過中作用していると考えられるが、CP投与後5—10分までの心筋収縮力の変化は、 β -受容体刺激作用の存在下でもCP投与前値とほぼ同じであり、これは β -受容体刺激作用の減弱のみでなく、いわゆるCPの心筋への直接作用が関与していることも考えられる。以上の如く、CP1.0mg/kg投与による心・血行動態の変化は、 α -受容体遮断作用と間接的 β -受容体刺激作用、即ち α_2 -受容体遮断作用によるものと推測された。

次にCP10mg/kg(B群)を投与すると、血圧が極度の低下をきたし、さらに心拍数¹⁸⁾・LVdp/dt/50の一過性の減少、拡張末期心筋長の増大とshorteningの減少を認め、その後心拍数・冠血流量・心拍出量の増加と拡張末期心筋長の短縮、shorteningの増大を認めた。CP1.0mg/kg投与とは心拍数・心筋収縮およびLVdp/dt/50に対する作用に違いがあり、 α -受容体遮断作用および β -受容体刺激作用のみでは説明不十分である。まず心拍数に関して、Atropine投与で心拍数の減少が軽減したことより、心拍数の減少は、副交感神経を介する間接効果の存在が示唆された。また心筋収縮特にshorteningおよびLVdp/dt/50の変化は、血圧の低下、心拍数の減少という状況下であり、単純にはCP1.0mg/kg投与と比較できない。しかし、拡張末期心筋長(a点)が増大している点から、preloadはむしろ増加していると考えられ、LVdp/dt/

50に限れば afterload の影響もほぼ無視し得る。さらに Langslet¹⁹⁾らの摘出灌流心で、CP 高濃度の際心筋収縮力の低下という報告もあり、CP による直接的な心筋収縮力の低下が推測される。従って、CP 10mg/kg のような大量投与時の心臓への作用に関しては、全身的な血行動態の変化による効果を除外し得る方法で検討する必要がある。

ところで、臨床的にも Phenthiazine 系薬剤の副作用防止のために、Propranolol などの β -blocker が使用されている²⁰⁾。本研究の結果では、比較的少量の CP に対して Propranolol の前投与は、電気生理学的にも、機械的収縮に対しても CP による β -受容体刺激作用をほぼ完全に遮断することができ、重篤な不整脈等の予防にある程度の効果を推測させるものである。

結 語

麻酔開胸犬を用い、CP の心・血行動態に及ぼす影響を、CP 1.0mg/kg および 10mg/kg の 2 通りの投与量について検討した。

1) CP 1.0mg/kg 投与：心拍数・心拍出量・

冠血流量・LVdp/dt/50・QTc は増加し、また局所心筋の拡張末期長の短縮および心筋の shortening の増大も認められ、これらの変化は Propranolol 前投与または Reserpine による前処置により抑制された。血圧・末梢血管抵抗は低下し、CP 投与後は Methoxamine に対する反応を認めなかった。

2) CP 10mg/kg 投与：CP 投与初期心拍数の減少、急激な血圧・末梢血管抵抗の低下を認め、同時に LVdp/dt/50 も低下し、局所心筋の拡張末期心筋長の延長、心筋の shortening の短縮を認め、その後各種パラメーターは増大した。

以上より CP には α -受容体抑制作用と間接的な β -受容体刺激作用、即ち α_2 受容体遮断作用の存在が示唆された。しかし CP 10mg/kg 投与時の初期変化は血圧低下の影響を除外できず、今後更に検討の必要がある。

稿を終えるに臨み、御校閲を頂いた長島秀夫教授に深甚なる謝意を表するとともに、御懇篤なる御指導を頂いた原岡昭一教授に深謝いたします。また実験に際し、直接御指導頂いた斎藤大治講師、吉田英紀博士に感謝いたします。

文 献

1. Courvoisier, S., Fournel, J., Ducrot, R., Koetschet, P. and Kolsky, M.: Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro- β -(diméthylamino-3-propyl)-10-phénothiazine (4560 RP). *Arch. Int. Pharmacodyn.* 92, 305—361, 1953.
2. Ban, T.A. and St. Jean, A.: Electrocardiographic changes induced by phenothiazine drugs. *Am. Heart J.* 70, 575—576, 1953.
3. Moyer, J.H., Kent, B., Knight, R., Morris, G and Huggins, R.: Laboratory and clinical observation on CPZ (SKJ-2061-A); Hemodynamic studies. *Am. J. Med. Sci.* 227, 283—290, 1954.
4. Kelly, G.H., Fay, J.E. and Laverty, S.G.: Thioridazine hydrochloride (Mellaril): Its effects on the electrocardiogram and a report of two fatalities with electrocardiographic abnormalities. *Can. Med. Assoc. J.* 89, 546—554, 1963.
5. Carlsson, C., Dencker, S.J., Grinby, G. and Häggendal, J.: Noradrenaline in blood-plasma and urine during chlorpromazine treatment. *Lancet* 1, 1208, 1966.
6. Alexander, C.S. and Nino, A.: Cardiovascular complications in young patients taking psychotropic drugs. *Am. Heart J.* 78, 757—769, 1969.
7. Kitazawa, M., Sugiyama, S., Ozawa, T., Miyazaki, Y. and Kotaka, K.: Mechanism of Chlorpromazine-induced Arrhythmia-Arrhythmia and Mitochondrial Dysfunction. *J. Electrocardiol.*, 14, 219—224, 1981.

8. 田原律哉：急性虚血心における虚血部収縮曲線と循環量の関係，*岡山医学*，**87**，817—833，1975.
9. 松田三和：抗うつ剤による心筋障害，呼吸と循環，**28**，141—146，1980.
10. Spurr, G.B., Horvath, S.M. and Farrand, E.A.: Cardiovascular effects of chlorpromazine in the dogs. *Am. J. Physiol.* **186**, 525—528, 1956.
11. Wendokos, M.H.: Thioridazine and electrocardiographic abnormalities. *Canad. Med. Assoc. J.*, **89**, 1296—1297, 1963.
12. 伊藤碩康：薬理学，第4版，栄光堂，東京，1975.
13. Axelrod, J., Whitby, L.G. and Hertting, G.: Effect of psychotropic drugs on the uptake of H³-norepinephrine by tissues. *Science*, **133**, 383—384, 1961.
14. Berthelsen, S. and Pettinger, W.A.: A function basis for classification of α -adrenergic receptors. *Life Sci.* **21**, 595—606, 1977.
15. Schwarz, P.J., Periti, M. and Malliani, A.: The long QT syndrome. *Am. Heart J.* **89**, 378 — 390, 1975.
16. 安原耕一郎，武田 光，兵頭多津男，齊藤大治，原岡昭一，長島秀夫：心表面心電図でのQT interval について，*岡山医学*，**94**，1982に掲載予定.
17. Abildskov, J.A.: Adrenergic effects on the QT interval of the electrocardiogram. *Am. Heart J.* **92**, 210—216, 1976.
18. Melville, K.I. and Drapeau, J.V.: Studies on the cardiovascular actions of chlorpromazine. II. Effects on cardiac output, coronary flow and heart contractions. *Arch. Int. Pharmacol.* **115**, 306—325, 1958.
19. Langslet, A.: Changes in coronary flow and ECG in the isolated perfused rat heart induced by phenothiazine drugs. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **27**, 183—192, 1969.
20. 真柴裕人，有田 真，牛島定信，高田亮介，栗田三郎，江見五郎，古賀 勝：Propranolol (Inderal)の基礎と臨床—向精神薬によっておこされた心電図異常におよぼす効果，*臨床と研究*，**44**，2262—2267，1967.

**Effect of Chlorpromazine on myocardial contractility and
hemodynamics.**

Koichiro YASUHARA

**The First Department of Internal Medicine, Okayama University Medical
School, Okayama.**

(Director: Prof. H. Nagashima)

Hemodynamic effects of Chlorpromazine(CP) were studied in anesthetized open-chest dogs. Intravenous injection of 1.0mg/kg CP increased heart rate by 20.7%, cardiac output by 14.7%, LVdp/dt/50 by 11.3% and QTc by 0.012, respectively. Systolic shortening of a segment of the heart muscle increased by 9.8% with decreases in end-diastolic length. These changes were inhibited completely by Propranolol and incompletely by Reserpine pretreatment. Blood pressure was lowered by CP, but no response to intravenous Methoxamine was observed 10 min after CP. However, with 10mg/kg of CP injected intravenously, heart rate and LVdp/dt/50 initially decreased markedly, and systolic shortening decreased in association with increases in end-diastolic length. Ten min later, the measurements increased above the control.

These results suggested that CP has α -blocking and β -stimulating action mimicking an α_2 -blocker.