



Title	メタンフェタミン長期投与におけるマウス心筋病変の形態学的観察
Author(s)	的場, 梁次
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35723">https://hdl.handle.net/11094/35723</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

メ タン フ ェ タ ミ ニ 長 期 投 与 に お け る マ ウ ス  
心 筋 病 变 の 形 態 学 的 觀 察

A morphological study on mice hearts  
following after long-term  
methamphetamine administration

社会医学系 法医学  
Dept. of Legal Medicine, Osaka  
University Medical School

的場梁次

Ryōji Matoba

(受付日 昭和 年 月 日)

Key word : methamphetamine, heart,  
morphology, catecholamine,  
 $\beta$ -blocker, Ca-Antagonist.

In an attempt to investigate whether cardiac lesions in methamphetamine abusers arise or not in animals by long-term methamphetamine administration, 4dy male mice were injected MA 5, 10, 15mg/kg b.w. for 2weeks or 4weeks. In microscopic observation, those findings : hypertrophy, atrophy and disarray of myofibers, contraction band, myolysis, eosinophilic changes and vacuolation were seen. In electronmicroscopic observation, disappearance of myofibrils, degeneration of mitochondria, dilatation of sarcoplasmic reticulum were also seen. When propranolol 1mg/kg and Verapamil 1mg/kg were premedicated before methamphetamine administration, no cardiac lesions were seen. According to these experiments, chronic methamphetamine abuse may produce cardiac lesions through its chief pharmacologic action, catecholamine release.

## [ 抄録 ]

慢性覚醒剤中毒者に多く認められる心病変について、それが動物実験においても認められるか否かを検討し、同時にその発因機序についても検索した。5週令 ddg 系雄性マウスに又または4週間 5, 10, 20 mg/kg の メタフェタミンを投与したところ、心筋の肥大、錯綻配列、コントラクションバンド、筋融解、空胞変性などの病変が認められた。また電顕では、筋原線維の消失、Z線の消失もしくは電子密度の上昇、ミトコンドリアの変性、筋小胞体の拡張などが認められた。また、 $\beta$ -遮断剤のプロプロノロール 1 mg/kg, カルシウム拮抗剤のベラペミル 1 mg/kg を前段として、同様の実験を行ったところ、上記病変は出現しなかった。

緒言：メタンフェタミン（methamphetamine  
 以下MA）はアンフェタミン（amphetamine）  
 と共に覚醒剤の代表的薬物の一種である。覚  
 醒剤とは中枢興奮作用を示す一部の $\beta$ -phenylethylamine  
 誘導体のことであり、古くより多くの研究者  
 によりその薬理作用が研究されてきた。<sup>1)2)3)</sup>  
 現在では、主たる薬理作用は中枢および交感、  
 神経節後線維末端からのノルアドレナリン遊  
 离を促進し、神経終末への取り込みを抑制す  
 ることと考えられている。<sup>4)5)</sup> すなわち、中枢  
 では食欲不振や動物での常同行動の出現や<sup>6)</sup>  
 体温上昇<sup>7)8)</sup>など、また末梢では比較的持続し  
 た血圧上昇や心拍数増加などである。<sup>9)10)</sup>

日本におけるこの覚醒剤（大部分はMAが  
 使用されている）の乱用状況をみると、第二次  
 世界大戦後に大流行があり、その後一旦減  
 少しついたが、最近再び激増して“3.”これ  
 ら覚醒剤中毒者は長期乱用にて精神分裂症症  
 状を呈し、しばしば犯罪を起こしたり、また  
 その価格が高価であることから経済的困窮を

招いたりなどして、社会的問題となつてゐる。一方、これら慢性中毒者自身が、覚醒剤投与後暴れまわったりした後に急死し、法医解剖にて検索されることが多くなってきた。以前より、このような症例は外国でも報告されてきたが、著者らは当教室や大阪府監察医事務所にて剖検された症例を検討して来た。その結果、慢性覚醒剤中毒者の多數例に心筋の肥大・萎縮・コントラクションバンド・好酸性変性・間質の浮腫・線維化などの種々の心病変が認められることを報告してきた。<sup>(2)</sup>また、その中に心筋の錯綜配列を示すものが多く、肥大型心筋症との類似性を指摘してきた。この肥大型心筋症は臨床、病理分野で強い関心を持たれてゐる心疾患であるが、その原因については現在なお明らかでない。そこで本研究は、この慢性覚醒剤中毒者に認められた心病変が覚醒剤慢性投与により生じたものであるか否かを検索するとともに、心病変の発因機序や肥大型心筋症との関連性について検討

を行うことを目的として、マウスに長期MAを投与し、同時にノルエゼネアリン（以下NE）、 $\beta$ -遮断剤、カルシウム拮抗剤などを用いて、心臓を形態学的に観察したものである。

材料および方法：実験動物はすべて ddY 系雄マウスを用いた。4週令に日本動物より購入の後、大きさが  $24 \times 17 \times 12$  cm のケージに 1 匹ずつ入れ、室内温度  $18 \sim 22^{\circ}\text{C}$  に調整した飼育室内で飼育した。なお、実験開始前に 1 週間の予備飼育を行った。薬剤の投与はすべて体重 1 kg 当たり  $10\text{ ml}$  になるように生理食塩水に溶解して皮下注射にて行った。MA（ヒロボン<sup>(R)</sup>：大日本製薬）および NE（ノルアドレナリン<sup>(R)</sup>：三共株式会社）は 1 日 1 回午前 11 時から午後 2 時までの間にを行い、1 週間に 6 日間投与した。なお、対照群として同量の投与量の生理食塩水を同様方法にて投与した。また、 $\beta$ -遮断剤としてプロプロラノール（インデラル<sup>(R)</sup>：住友化学）を、カルシウム拮

Table 1 抗剤としてベラパミル（ワソラン<sup>®</sup>；住友化学）を使用し、いずれもMA段与の30分前に投与した。実験は Table 1 の如く2週間段与7群、4週間段与5群に分けて行った。なお、1群は5～10匹で構成した。マウスは毎日体重測定を行い、最終段与後2～3日後にペントバルビタール麻酔下に心臓を摘出した。心重量を測定後、心室を心長軸に垂直に三等分し、中央部を組織検索に用いた。

光顕——摘出部より6～10ヶ所の横断切片を適宜作製し、型の如くヘマトキシリシ・エオジン染色を行い鏡視した。また必要に応じて、ハイデンハイシン鉄、アザンマロリー、エラステイカ、ワンギーソン、PAS染色などを行った。また、各群間の比較のため心病変をその程度や範囲に応じて以下の5段階に分類し、数値化して各群の平均値を求めた。

0：病変なし 1：極く軽度

2：軽度 3：中等度 4：高度

電顕 —— 上記心室中央部の左室前壁及び中隔より組織を一部採取し、 $1\text{mm}^3$ のブロックに細切し、2%パラホルムアルデヒドおよび2.5%グルタルアルデヒド(0.1M P.B.)にて固定、1%オスミニウムで後固定し、上昇アルコールにて脱水、エポン812に包埋した。超薄切片はライヘルト、ユニヴァルルトランカットにて行い、ウラン・鉛重染色の後、JEM-100CXにて観察した。

結果：体重、心重量、心・体重比の結果を

Table 2 に示す。2週間群の MA 20 mg/kg群およびプロプロラノール前投与群において、生理食塩水投与群に対して有意に体重および心重量の減少を認めたが、心・体重比に差はない。また他の群や4週間群(Table 3)にはいずれも有意差は認められなかった。

光顕所見 —— 生理食塩水投与群においては、軽度の好酸性変化以外に特に病変は認められなかった。MA 投与群においては、投与量

や投与期間により病変の差はあったが、総ての例に種々の心病変が認められた。すなはち、最も強い所見は心筋の肥大、好酸性変性、コン traction bandなどであった。肥大は主として左室全体から中隔にわたり、右室心筋もやや肥大傾向があつた。中には、通常の2倍近く肥大している細胞もあり、核は一般に大きく、2核や3核を呈するもの、あるいは好塩基性に強く染まるものもあつた。これらの細胞膜はしばしば不規則に鋸歯状を示し、樹枝状に近接の細胞に側々を出で結合していた。(Fig. 1) 一般に肥大細胞は強く好酸性に染まることが多く、その走行は亂れており(Fig. 2)、中には渦巻状の錯綜した配列を示すものもあつた。(Fig. 3) これらの走行異常は特に中隔、左室、右室の交叉する

triangle 領域でよく見られた。また、contraction band (Fig. 4) や空胞変性などの筋融解もよく認められた。また、萎縮した細胞も時々認められ、それらの間質は浮腫状

であり、小円形細胞を主とする細胞浸潤がところどころ認められた。(Fig. 5) しかしながら全般に線維化は少なく、4週間群では僅かに認められる程度であった。一方、細動脈は壁の肥厚を示すものが若干認められたが、その程度は全般に軽度であった。これらMA

<sup>Table 4</sup> 投与群を、まずその投与量の差について比較して  
<sup>Table 5</sup>みた。(Table. 4, 5) 2週間投与群では、  
→ 概ね各種病変は投与量に比例して強くなる傾向があるたが、4週間群では、肥大や錯綜配列、空胞変性などはあくまでも少量の 5mg/kg 投与群によく見られた。次いで投与期間の比較を行うと、一般に投与期間が長の方方が病変が強い傾向にあったが、その逆のこともあり、一定しなかった。次に、同時に行ったNE投与群では、ほぼMA投与群と同様の病変が認められたが、肥大や錯綜配列などは、この投与量においては、全般にMA群より程度が軽いと思われた。さらに、アロフラロール(以下 Pro) やベラパミル(以下 Ver) を前投与

した群の心筋を観察したが、いずれも病変は軽度で、むしろ Ver 群に見られた水腫様変性や (Fig. 6) 間質の浮腫などが認められ、MA による心病変の発現は両群とも概ね抑制されなかった。

電顕所見 —— MA 20 meg/kg を 2 週間及び 4 週間投与した群、NE 4 週間群、Pro, Ver 前投与群において観察した。MA 投与群において最も頻繁に認められた像は筋原線維の変性である。すなわち、全体に均質化され、筋原線維やミオソームが消失あるいは遂に太く、電子密度が高くなっている。 (Fig. 7) また、しばしば筋節は過収縮し長さが狭くなっている。周囲のものは遂に疎になり、伸展している。 (Fig. 8) また、細胞内の myofibrillar disarray も時折観察された。 (Fig. 9) また、ミトコンドリアはクリステの破壊、消失や種々の形態の異常及び amorphous な電子密度の高い物質の沈着などが認められたが、全体的に病変は強くなく、増殖傾向も認められた。むしろ、

筋小胞体(SR) や T 管系の拡張が目立つもの  
た。(Fig. 10) 細胞全体に強い SR の拡張  
を示すものもあったが、変性したミトコンド  
リアの周囲にはその所見が強いものも認められ  
た。また、細胞膜直下に多数の單一膜の小胞  
を認めた。これらは拡張した SR とほぼ同様  
の大きさ、形状を示し、ときおり細胞膜と融合  
合していた。また同様の小胞が細胞外肉質、  
内皮細胞、あるいは血管腔内に認められる事  
もあった。(Fig. 11) 細胞膜はしばしば  
棘状になり、その突起部にこのようない小胞や  
ミトコンドリアを寄せていることが多く、細  
胞膜が破れ、内容物が漏出してくることが時  
に認められた。一方、核は二核や三核細胞を  
認めたり、クロマチンの亜緑化が見られたり  
することがあった。グリコーゲン顆粒は比較  
的豊富に認められ、筋原線維の過収縮部など  
で特に多く認められる傾向があった。また、  
介在板はしばしば屈曲、蛇行して、細胞を横  
断する像を認めた。また、脂肪滴が多く見ら

れたり、核周囲にリボゾームやゴルジ装置が  
少量に存在している像も稀に認めた。(Fig.12)

考察：慢性覚醒剤中毒者が、覚醒剤投与後に  
急死したり、あるいは死んでからそのを発見  
せれたりする二とは、以前より諸外国で報告  
されてるが、その死因に関してはまだ充分  
に明らかにされてるとは言えない。すなわち、  
脳出血が認められた症例<sup>(13)(14)</sup> の他は、明  
らかに死因となる所見がなく、血液や尿など  
の覚醒剤濃度は広く分布してゐる。<sup>(15)(16)(17)</sup>

Lewman<sup>(18)</sup>, Jaffe et al.<sup>(19)</sup> は肺の病変を、  
Rutherford et al.<sup>(20)</sup> は肝疾患などを述べてゐる。  
その他、過高熱<sup>(21)</sup> や覚醒剤に対する hypersensitivity  
などの報告がある。一方著者らは慢性覚醒剤  
中毒者の多數剖検例に種々の心病変が認めら  
れる二と報告し、この組織病変の肥大型心  
筋症との関連性を指摘した。<sup>(12)</sup> 覚醒剤中毒者  
の心病変に関するは、Smith et al.<sup>(23)</sup> や Rajs et al.<sup>(24)</sup>  
らの報告があり、以前より関心はもたれてい

一方、

たが、その後の報告はあまりない。心筋症は1960年頃から、原発性心筋症または特発性心筋症などと呼ばれていた、比較的新しい疾患の概念で、原因不明の心肥大や筋硬直、心筋変性などを主とする疾患群である。<sup>25)26)</sup> 中でも肥大型心筋症は左室、ときに両室の心肥大を主徴とし、自由壁より、中隔の肥大が著明なもので、病理学的には、肥大、錯走配列や線維化などを特徴とするものである。<sup>27)28)</sup> 法医学領域におけるも、内因性急速死、特に若年者におけるこの関与が報告されている。<sup>29)</sup> その原因についてはまだに不明であるが、最近 Goodwin,<sup>26)</sup> Joseph<sup>30)</sup> は catecholamine (CA) の関与を疑っていいる。二のようすはこれから、慢性覚醒剤中毒者に見られた心病変と CA や肥大型心筋症についての関連性をみるとために本研究を行った。動物実験における、覚醒剤による心病変を報告したものは Halpern et al.<sup>31)</sup> や Zalis et al.<sup>9)</sup> の急性実験があることから、本実験は比較的長期間 MA を投与して、ヒト心筋に認められ

子病変がマウスに生じるか否かをまず観察した。結果は、MAを体重1kgあたり5, 10, 20mg段与すると、2週間でモルモットでも、種々心病変が生じることが判明した。すなはち、光顯では、強い肥大や軽度の萎縮、好酸性変性、コントラクションバンド、筋肉溶解、空胞変性などを共に、心筋の錯綜配列が認められた。また、同時に肉質の浮腫や軽微な細胞浸潤および細動脈壁の軽度の肥厚が認められた。これら的心病変は、慢性覚醒剤中毒者に認められた心病変と類似しており、この心病変が確かにMAの頻回投与にて生じてこそと考えられた。また、マウスに認められた心病変が肥大や錯綜配列などを示すところから、肥大型心筋症に類似した所見とも考えられ、心筋症解明への一つの手段として応用できるかもしれない。次に、これら心病変は同時に行なたNE段与時にも見られた病像とも類似し、従来からカテコールアミンによる心筋障害として報告されたものとも類似する。古くからの福

色細胞腫瘍に認められた心病変の報告<sup>32)</sup>をはじめ  
めで（2）、NE<sup>(33)(34)</sup>やイソプロテレノール<sup>35)36)</sup>  
を用いた動物実験などが多數報告されてゐる。

Reichenbach et al.<sup>37)</sup> は、CAによる心障害  
は主として筋線維やSR系の機能に及ぼすとし、  
ミトコンドリアの変化などがあつたと述べて  
おり、これは今回の実験結果と合致する。ま  
た、今回よく認められたコントラクションバ  
ンドについては、あるいはCAによる特徴的  
な所見であるかも知れない。<sup>38)</sup> また、今回β-  
遮断剤を用いたところ、その心病変はほとん  
ど見られなかったことも、更に一層本病事が  
CAを介して生じ得る可能性を示唆する。  
アドレナリン投与にて発現する心病変をプラ  
ットロールにて抑制できまととの報告<sup>39)</sup> や、放  
室の清水が行つたMA大量投与時のマウスの  
致死率がβ-遮断剤にて抑制できまととの報告<sup>40)</sup>  
も、同様にCAの因子を支持してくれる。次に  
、覚醒剤の投与量や期間と心病変につけて考  
えますと、覚醒病変の程度と量や期間とは

比類したが、中におまり相関しない病変も認められた。すなはち、肥大や錯綜配列などはおこし3投与量の少ない MA 5mg/kg, 毎1=4日間群で強く認められた。この錯綜配列は現在のことニ3. 組織学的には肥大型心筋症の特徴的な所見と考えられており<sup>25)29)</sup>、重要な二つと思われるが、何故5mg群で強くなるかは、不明である。敢えて推量すると、MAのもつ複雑な薬理作用の一つに、慢性投与に対する耐性や逆耐性があり<sup>6)41)</sup>、また比較的小量の CA を長期投与すると肥大が起り易いとの報告があり<sup>32)</sup>、これらの二点が原因となつてゐるかも知れない。以上の二点より、本実験の心病変は、覚醒剤の主たる作用である神経末梢からの CA の放出による心筋障害と考えられる。では次に、この CA による心筋病変の発因機序について考えてみると、この点についても多くの説があり、前述の清水の認めた cyclic AMP や、後來注目されてゐる心筋細胞内カルシウムの蓄積などがある。<sup>42)</sup> 今回電鏡

1=2観察したSR系の拡張はこれを指示するものであり、Ferrans et al. も矛盾しない。<sup>33)</sup>また、今回カルシウム拮抗剤であるベラパミルを前投として、水腫様変性などは認められだが、心病変をかなり抑制していることと、カルシウムの関連を示唆する。同時に今回観察した細胞膜直下、あるいは細胞膜との融合や細胞外に存在したSR様小胞は、従来平滑筋などで言われて 18 surface vesicle<sup>43)</sup>に相当するものと考えると非常に興味深い。現在のことごろ、この surface vesicle はカルシウム貯蔵部位と考えられており、心筋でも同様のものが存在してゐる可能性がある。一方、近來、心筋障害にはたず Free Radical の役割も重要な視されており、有力な考え方と思われる。CAと心筋障害については、現在も重要なテーマであり<sup>44)45)</sup>、今後とも精力的な研究がなされることが予想されるが、法医解剖に見られる慢性覚醒剤中毒者の心病変は、上に述べて認められるCAによる心筋障害として、貴重な

象徵症例七思巾丸子。

## 参考文献

- 1) Burn HJ, Rand MJ.: The action of sympathomimetic amines in animals treated with reserpine. *J. Physiol. (Lond)*. 144: 314-336, 1958.
- 2) Axelrod J, Hertting G, Potter L.: Effect of drugs on the uptake and release of <sup>3</sup>H-norepinephrine in the rat heart. *Nature*. 194: 297, 1962.
- 3) van Rossum JM.: Mode of action of psychomotor stimulant drugs. *Intern. Rev. Neurobiol.* 12: 307-383, 1970.
- 4) Goodman and Gilman : The pharmacological basis of therapeutics, fifth edition. Macmillan Publishing Co.. 1975.
- 5) Bowman WC, Rand MJ.: Textbook of phamacology, Second edition. Blackwell Scientific Publication. 1980.
- 6) Segal DS, Mandell AJ.: Long-term administration of amphetamine. Progressive augmentation of motor activity and stereotypy. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2: 249-255, 1974.
- 7) Askew BM.: Hyperpyrexia as a contributory factor in the toxicity of amphetamine to aggregated mice. *Br. J. Pharmacol.* 19: 245-257, 1962.
- 8) Espelin DE, Done AK,: Amphetamine poisoninig. Effectiveness of chlorpromazine. *N. Engl. J. Med.* 278: 1361-1365, 1968.
- 9) Zalis EG, Lundberg GD, Knutson RA.: The pathophysiology of acute amphetamine poisoning with pathologic correlation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 158: 115-127, 1967.
- 10) 内間栄行:急性覚醒剤中毒に関する生理学的研究. *日法医誌*. 38: 814-826, 1984.
- 11) 大阪府麻薬覚せい剤等対策本部:麻薬覚醒剤等対策の現況 大阪府衛生部 薬務課, 1982.
- 12) Matoba R, Onishi S, Shikata I.: Cardiac lesions in cases of sudden death in methamphetamine abusers. Sekiguchi M, Olsen EGJ, Goodwin JF.: *Myocarditis and related disorders*. 298-300, Springer-Verlag, Tokyo Berlin Heidelberg New York, 1985.
- 13) Hall CD, Blanton DE, Scatliff JH, Morris CE.: Speed kills: Fatality from the self-administration of methamphetamine intravenously. *South Med. J.*

- 66: 650-652, 1973.
- 14) Kalant H, Kalant OJ.: Death in amphetamine users: Causes and rates. Can. Med. Assoc. J. 112: 299-304, 1975.
  - 15) Zalis EG, Parmley LF.: Fatal amphetamine poisoning. Arch. Intern. Med. 112: 60-64, 1963.
  - 16) van Hoof F, Heyndrickx A, Timperman J.: Report of a human fatality due to amphetamine. Arch. Toxicol. 32: 307-312, 1974.
  - 17) Holmgren P, Lindquist O.: Lethal intoxications with centrally stimulating amines in Sweden 1966-1973. Z. Rechtsmed. 75: 265-273, 1975.
  - 18) Lewman LV.: Fatal pulmonary hypertension from intravenous injection of methylphenidate (Ritalin) tablets. Hum. Pathol. 3: 67-70, 1972.
  - 19) Jaffe RE, Koschmann EB.: Intravenous drug abuse. Am. J. Roentgenol Radium Ther. Nucl. Med. 109: 107-120, 1970.
  - 20) Rutherford JA, Sinclair JG, Olin JS.: Hepatitis in drug users. Am. J. Gastroenterol. 58: 275-287, 1972.
  - 21) Menzies RC.: Case for diagnosis. Milit. Med. July: 470-475, 1978.
  - 22) Klawans HL.: Amphetamine-induced hypersensitivity in guinea pigs. Neurology. 29: 1054-1057, 1979.
  - 23) Smith HJ, Roche AHG, Jagusch MF, Herdson PB.: Cardiomyopathy associated with amphetamine admission. Am. Heart J. 91: 792-797, 1976.
  - 24) Rajs J, Falconer B.: Cardiac lesions in intravenous drug addict. Forensic Sci. Int. 13: 193-209, 1979.
  - 25) 河合忠一; 心筋症. 朝倉書店, 東京, 1985.
  - 26) Goodwin JE.: The frontiers of cardiomyopathy. Br. Heart J. 48: 1-18, 1982.
  - 27) Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Lenon MB, Epstein SE.: Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy. N. Engl. J. Med. 316: 780-789, 1987.
  - 28) Maron BJ, Roberts WC.: Hypertrophic cardiomyopathy and cardiac muscle cell disorganization revisited: Relation between the two and significance. Am. Heart J. 102: 95-110, 1981.

- 29) 的場染次, 四方一郎, 志摩昭代, 若杉長英, 大西俊造. 原因不明の急性心臓死の組織学的研究—特に肥大型心筋症との関連について—. 日法医誌. 34: 651-657, 1980.
- 30) Joseph KP.: Pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy: hypotheses and speculations. Am. Heart J. 101: 219-226, 1981.
- 31) Halpern BN, Morard JC, Drudi-Baracco C.: Action protectrice de la reserpine sur les lesions de degenerescence myocardique aigue provoquées par la DL-amphetamine et suppression de cette action par les inhibiteurs de la monoaminoxydase. C. R. Soc. Biol. 156: 773-779, 1962.
- 32) van Vliet PO, Burchell HB, Titus JL.: Focal myocarditis associated with phaeochromocytoma. N. Engl. J. Med. 274: 1102-1108, 1966.
- 33) Szakacs JE, Cannon A.: L-norepinephrine myocarditis. Amer. J. Clin. Path. 30: 425-434, 1958.
- 34) Schenk EA, Moss AJ.: Cardiovascular effects of sustained norepinephrine infusions. II. Morphology. Circ. Res. 18: 605-615, 1966.
- 35) Eliot RS, Todd GL, Clayton FC, Pieper GM.: Experimental catecholamine-induced acute myocardial necrosis. Adv. Cardiol. 25: 107-118, 1978.
- 36) Ferrans VJ, Hibbs RG, Black WC, Weilbaecher DG.: Isoproterenol-induced myocardial necrosis. A histochemical and electron microscopic study. Amer. Heart J. 68: 71, 1964.
- 37) Reichenbach DD, Benditt EP.: Catecholamines and cardiomyopathy. The pathogenesis and potential importance of myofibrillar degeneration. Hum. Pathol. 1: 125-150, 1970.
- 38) Baroldi G.: Myocardial necrosis: The seed for definition. J. Mol. Cell. Cardiol. 6: 401-402, 1974.
- 39) Herbaczynska-cedro K, Ceremuzynski L, Broniszewska-ardely B, Wozniewicz B.: Beneficial effect of propranolol in preventing adrenaline-induced systemic and myocardial metabolic changes. Eur. J. Clin. Invest. 9: 309-315, 1979.
- 40) 清水葉子.  $\beta$ -遮断剤の覚醒剤急性中毒死抑制効果. 大阪大学医学雑誌. 35: 69-74, 1985.

- 41) Leith NJ, Kuczenski R.: Chronic amphetamine. Tolerance and reverse tolerance reflect different behavioral actions of the drug. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 15: 399-404, 1981.
- 42) Fleckenstein A, Frey A, Keidal J.: Prevention by verapamil of isoproterenol-induced hypertrophic cardiomyopathy. In: *The Therapeutic Role of Calcium antagonist* (Ed. Kaltenbach, M. and Epstein). 115-120, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York ,1982.
- 43) Meguffee L.J, Bagby RM.: Ultrastructure, calcium accumulation, and contractile response in smooth muscle. *Am. J. Physiol.* 230: 1217-1224, 1976.
- 44) Bernier M, Hearse DJ, Manning AS.: Reperfusion-induced arrhythmias and oxygen-derived free radicals. *Circ. Res.* 58: 331-340, 1986.
- 45) Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Cargnoni A, Agnoletti G, Boffa M, Visioli O.: Intracellular effects of myocardial ischemia and reperfusion: role of calcium and oxygen. *European Heart J.* 7: 3-12, 1986.
- 46) Boor PJ.: Amines and the heart. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 111: 930-932, 1987.

Table 1. Experimental protocol.

2W	4W
1. Saline	1. Saline
2. Methamphetamine 5mg/kg	2. Methamphetamine 5mg/kg
3. 10mg/kg	3. 10mg/kg
4. 20mg/kg	4. 20mg/kg
5. Norepinephrine 1mg/kg	5. Norepinephrine 1mg/kg
6. Propranolol 1mg/kg+Methamphetamine 20mg/kg	
7. Verapamil 1mg/kg+Methamphetamine 20mg/kg	

Table 2. Body weight, Heart weight and Heart weight/Body weight ratio. (2W)

B. W. :Body Weight, H. W. :Heart Weight.

Met:Methamphetamine, NE:Norepinephrine.

P+Met:Propranolol 1mg/kg+Methamphetamine 20mg/kg.

V+Met:Verapamil 1mg/kg+Methamphetamine 20mg/kg.

Values are mean  $\pm$  SD. Values of \*  $P<0.01$  and \*\*  $P<0.05$  were significantly different from that of saline mouse.

	n	B. W. (g)	H. W. (g)	H. W./B. W. ratio
Saline	10	30.0 $\pm$ 4.19	0.137 $\pm$ 0.015	4.62 $\pm$ 0.672 $\times 10^{-3}$
Met 5mg/kg	6	27.2 $\pm$ 1.25	0.140 $\pm$ 0.009	5.14 $\pm$ 0.235
10mg/kg	7	31.6 $\pm$ 3.88	0.144 $\pm$ 0.016	4.57 $\pm$ 0.184
20mg/kg	9	26.3 $\pm$ 3.05**	0.121 $\pm$ 0.012**	4.60 $\pm$ 0.724
NE 1mg/kg	5	27.7 $\pm$ 3.17	0.148 $\pm$ 0.035	5.37 $\pm$ 0.835
P+Met	7	20.7 $\pm$ 4.35*	0.101 $\pm$ 0.015*	4.87 $\pm$ 0.644
V+Met	8	26.1 $\pm$ 4.72	0.125 $\pm$ 0.018	4.88 $\pm$ 0.782

Table 3. Body weight, Heart weight and Heart weight/Body weight ratio. (4W)

B. W. :Body Weight, H. W. :Heart Weight,

Met:Methamphetamine, NE:Norepinephrine.

	n	B. W. (g)	H. W. (g)	H. W. /B. W. ratio
Saline	5	28.0 ± 2.01	0.148 ± 0.025	5.30 ± 0.869 × 10 <sup>-3</sup>
Met 5mg/kg	5	27.5 ± 3.45	0.144 ± 0.030	5.25 ± 0.986
10mg/kg	5	29.0 ± 2.46	0.145 ± 0.019	5.14 ± 0.532
20mg/kg	5	29.8 ± 2.73	0.156 ± 0.009	5.28 ± 0.700
NE 1mg/kg	6	30.1 ± 2.61	0.145 ± 0.012	4.84 ± 0.535

Table 4. Histological Findings. (2W)

Met5:Methamphetamine 5mg/kg, Met10:Methamphetamine 10mg/kg,

Met20:Methamphetamine 20mg/kg, NE:Norepinephrine 1mg/kg,

P+Met:Propranolol 1mg/kg+Methamphetamine 20mg/kg,

V+Met:Verapamil 1mg/kg+Methamphetamine 20mg/kg.

	Saline	Met5	Met10	Met20	NE	P + Met	V + Met
Hypertrophy	0	1.5	1.1	1.9	1.6	0.3	0.1
Atrophy	0.1	0.2	1.1	1.8	0.2	0.3	0.5
Disarray	0.2	1.3	0.7	1.7	0.2	0.7	0
Myolysis	0.3	0.7	1.4	2.3	0.8	1.3	0.1
Contraction Band	0	0.3	1.4	1.6	0	0.3	0
Eosinophilic change	1.1	2.0	1.4	2.7	2.6	2.0	1.3
Vacuolation	0	1.0	2.0	1.9	0.4	0.3	0.5
Cell Infiltration	0.6	1.3	1.4	1.7	1.0	1.0	1.0

**Table 5. Histological Findings. (4W)**

Met5:Methamphetamine 5mg/kg. Met10:Methamphetamine 10mg/kg.

Met20:Methamphetamine 20mg/kg. NE:Norepinephrine 1mg/kg.

P+Met:Propranolol 1mg/kg+Methamphetamine 20mg/kg.

V+Met:Verapamil 1mg/kg+Methamphetamine 20mg/kg.

	Saline	Met5	Met10	Met20	NE
Hypertrophy	0	3.2	1.2	2.8	1.7
Atrophy	0	0	1.4	0.2	0.4
Disarray	0	2.6	0.8	0.3	1.0
Myolysis	0	1.4	1.0	0.8	1.6
Contraction Band	0	0.8	0.2	0.3	0.2
Eosinophilic change	2.0	2.0	3.0	3.3	2.6
Vacuolation	0	2.8	1.4	0.3	1.6
Cell Infiltration	0	1.4	1.6	1.7	1.4

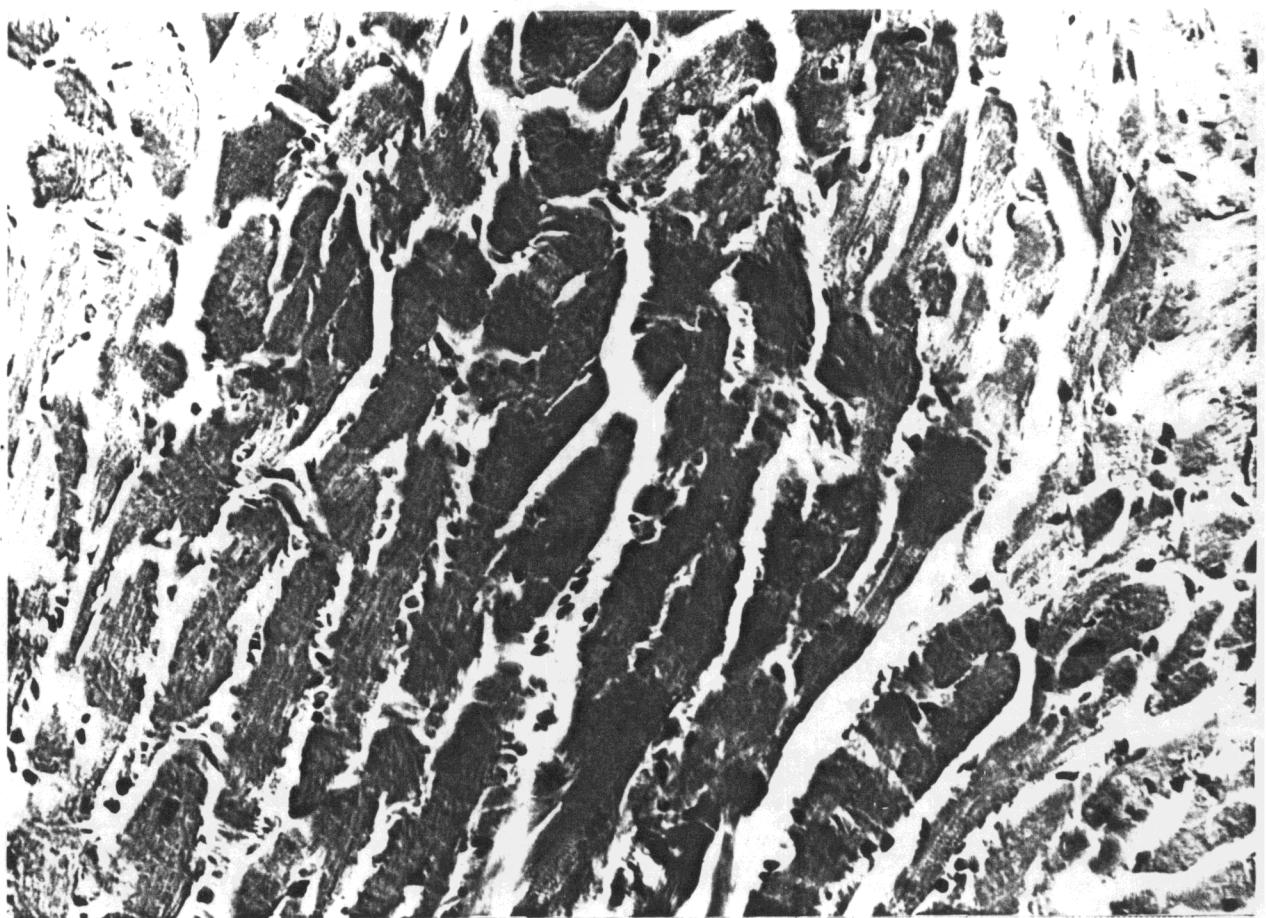


Fig. 1 Hypertrophic myofibers with large nuclei exhibit sometimes irregular shaped sarcolemma and side-to-side bond. x 83 LV.  
MA 20mg x 4W

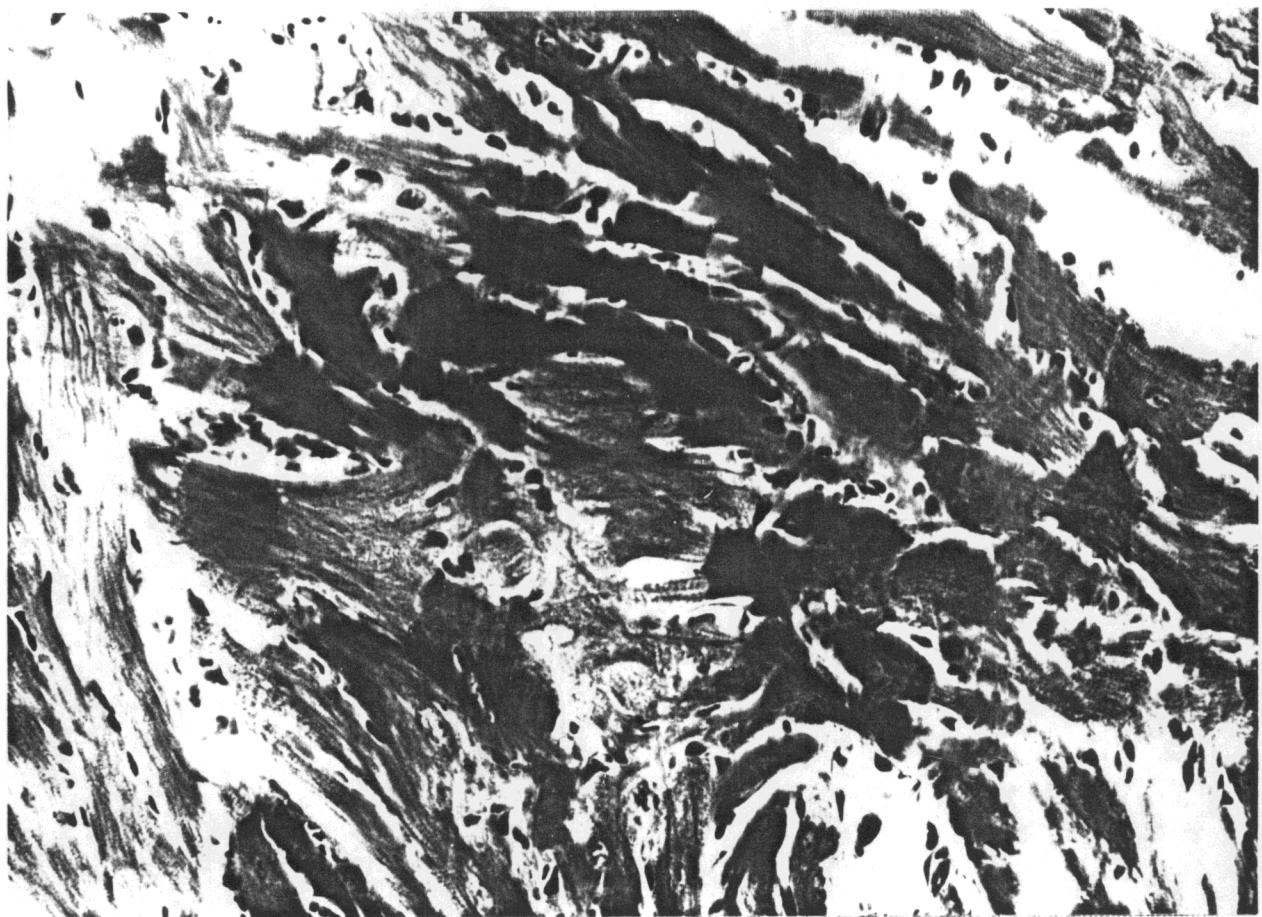


Fig. 2 Most of hypertrophic cells show eosinophilic changes.  
Grossly hypertrophic myofibers are arranged disorderly at the  
center of this photograph. x 83 Triangle. MA 20mg x 2W

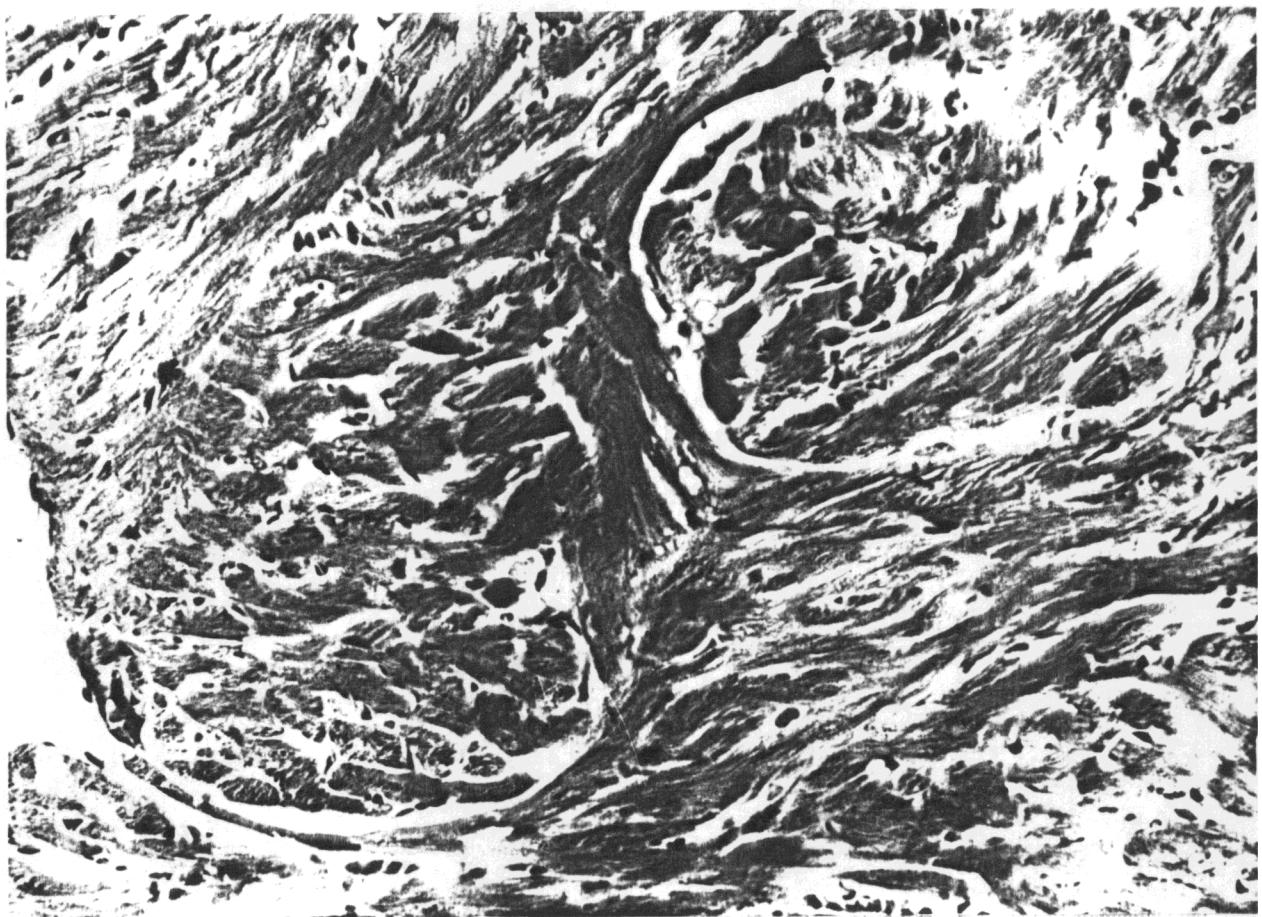


Fig. 3 Hypertrophic cardiomyocytes are arranged like " Whorl ".

Vacuolation is also seen. x 83 Triangle. MA 20mg x 2W



Fig. 4 Contractionband myolysis is prominent in these hypertrophic fibers. x 165 LV. MA 20mg x 4W

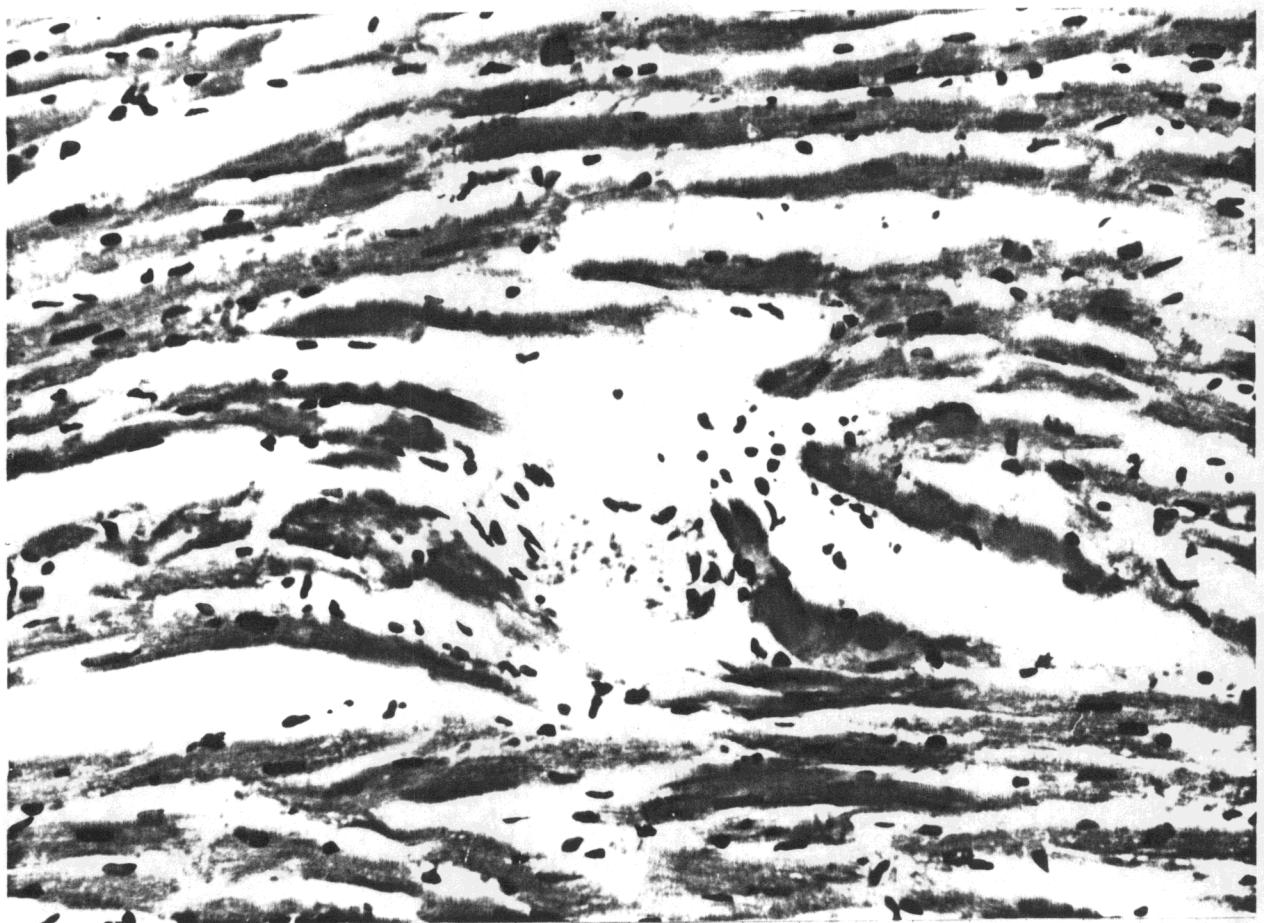


Fig.5 In this photograph, atrophy of cardiofibers and interstitial edema are seen. Cell infiltration of small round cells is also recognized at the center.  $\times 83$  Triangle. MA 10mg  $\times 2W$

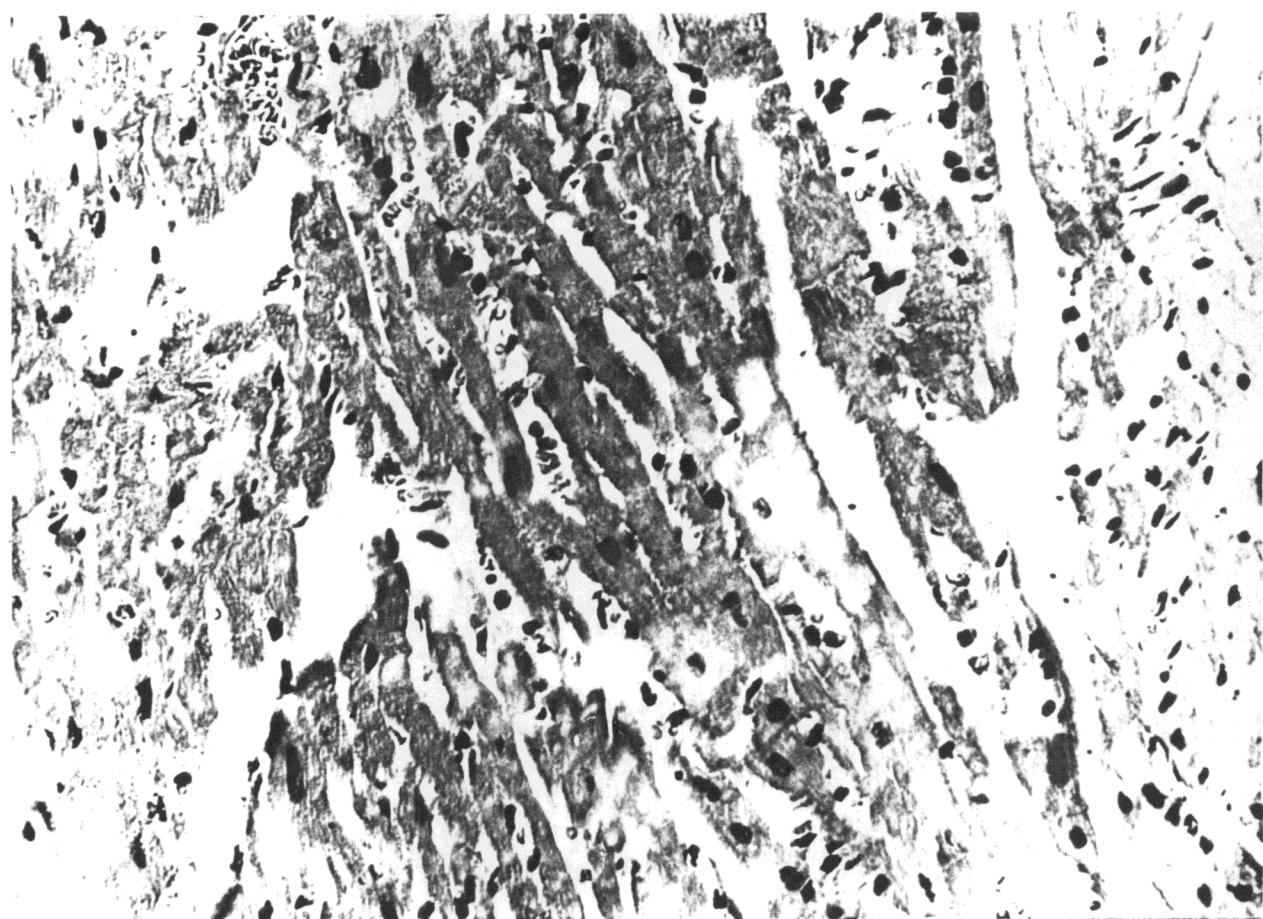


Fig. 6 Findings of hypertrophy and disarray are scarcely seen.

Myolysis including colliquative one ( at the center of this photograph ) is rather seen. x 83 LV. Verapamil + MA 20mg x 2W

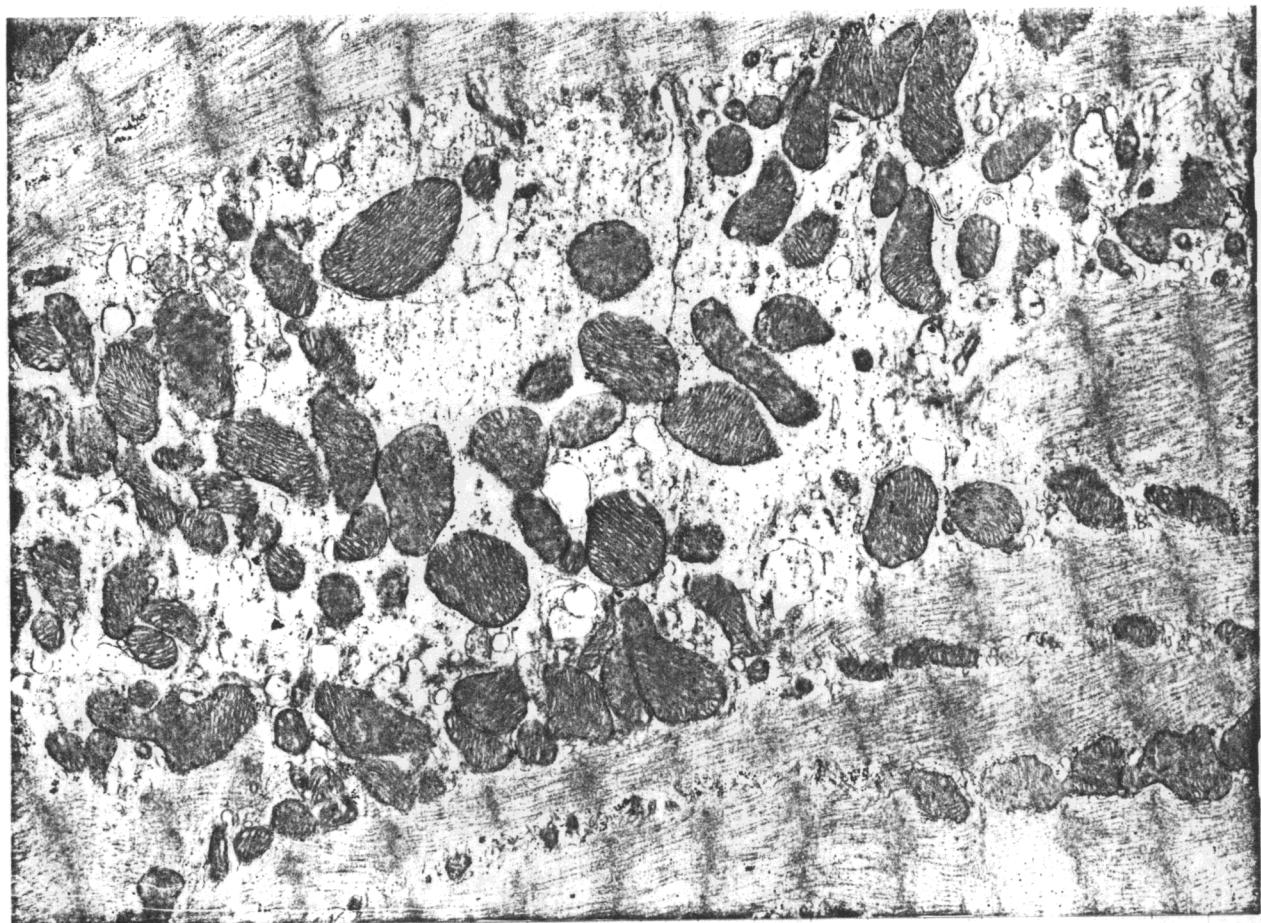


Fig.7 At the center of this electron micrograph, myofibrils are disappeared. Mitochondria are rather well preserved. x 6600  
MA 20mg x 2W

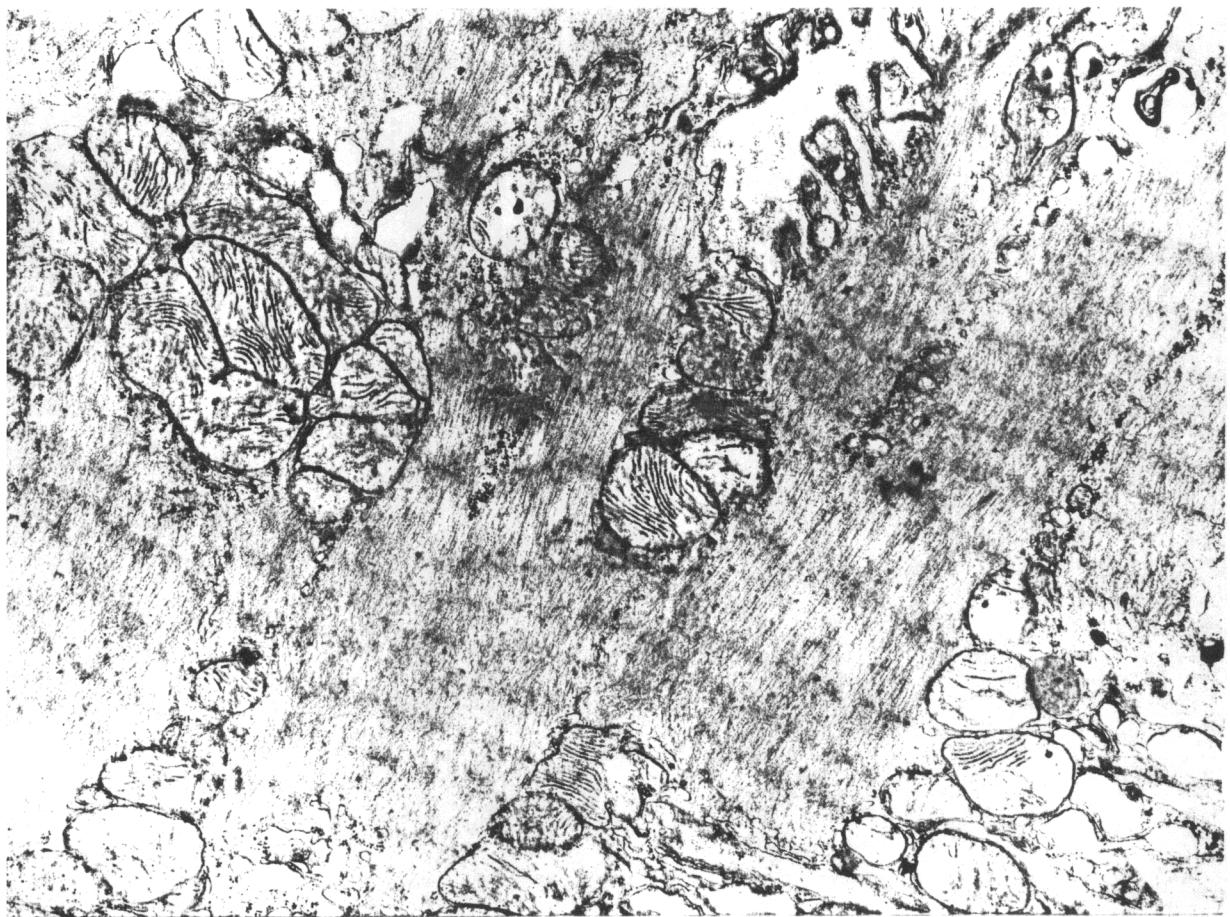


Fig. 8 Some myofibrils reveal hypercontraction. Disappearance of cristae of mitochondria and dilatation of sarcoplasmic reticulum are also seen. x 6600 MA 20mg x 2W

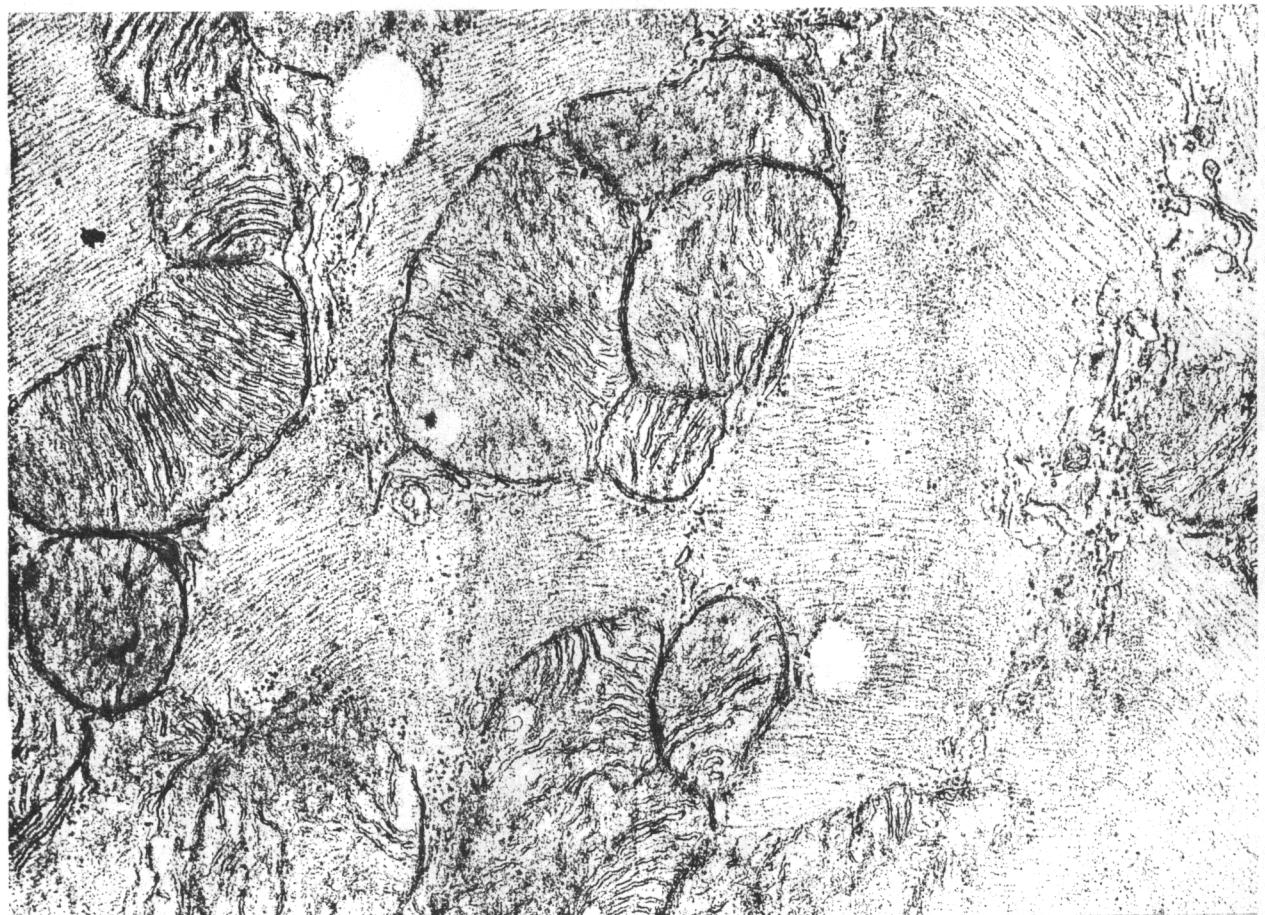


Fig. 9 Myofibrillar disarray is seen. Degeneration of mitochondria is also seen. x 13000 MA 20mg x 2W

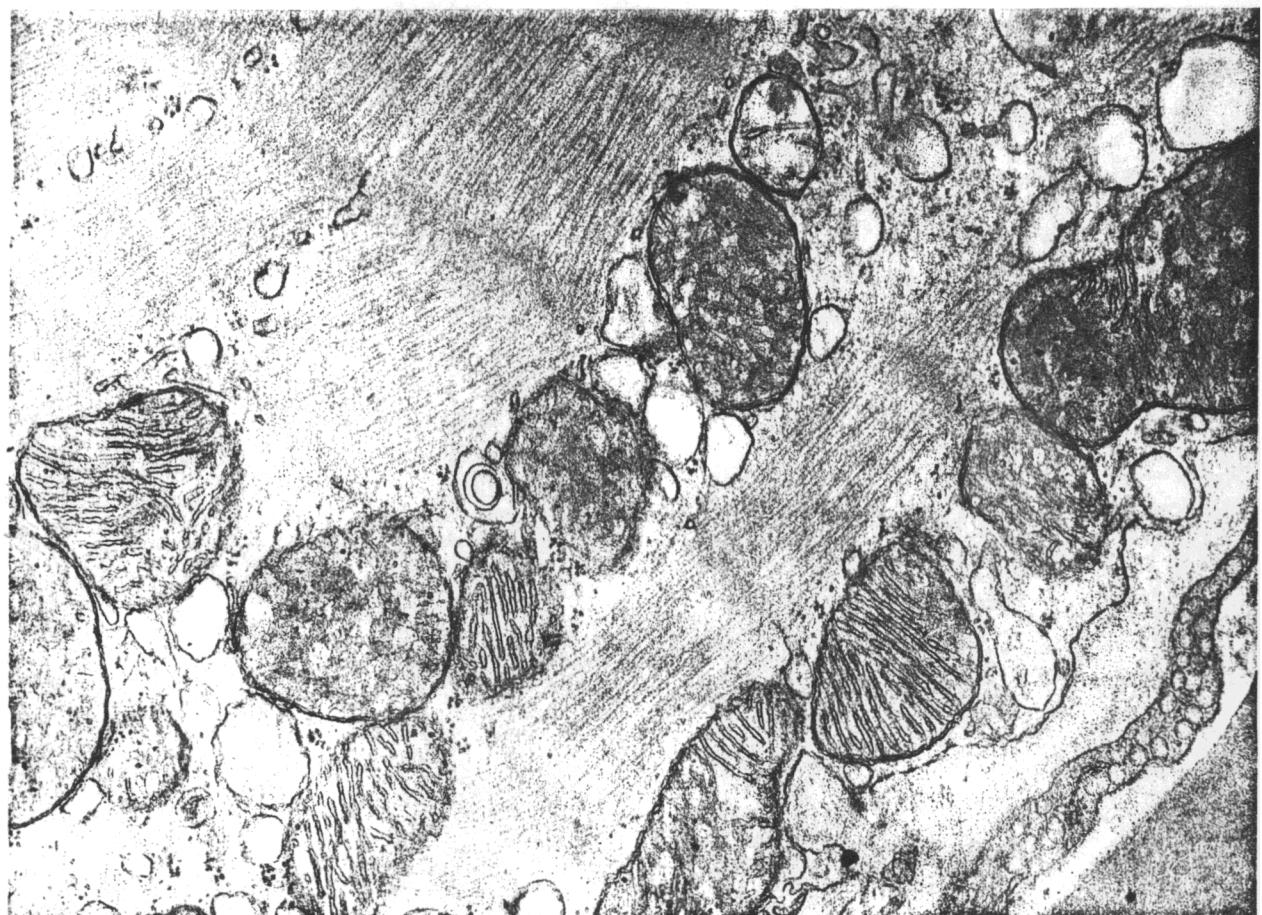


Fig. 10 Dilated sarcoplasmic reticulums can be seen. Some mitochondria show degeneration.  $\times 13000$  MA 20mg  $\times 4W$

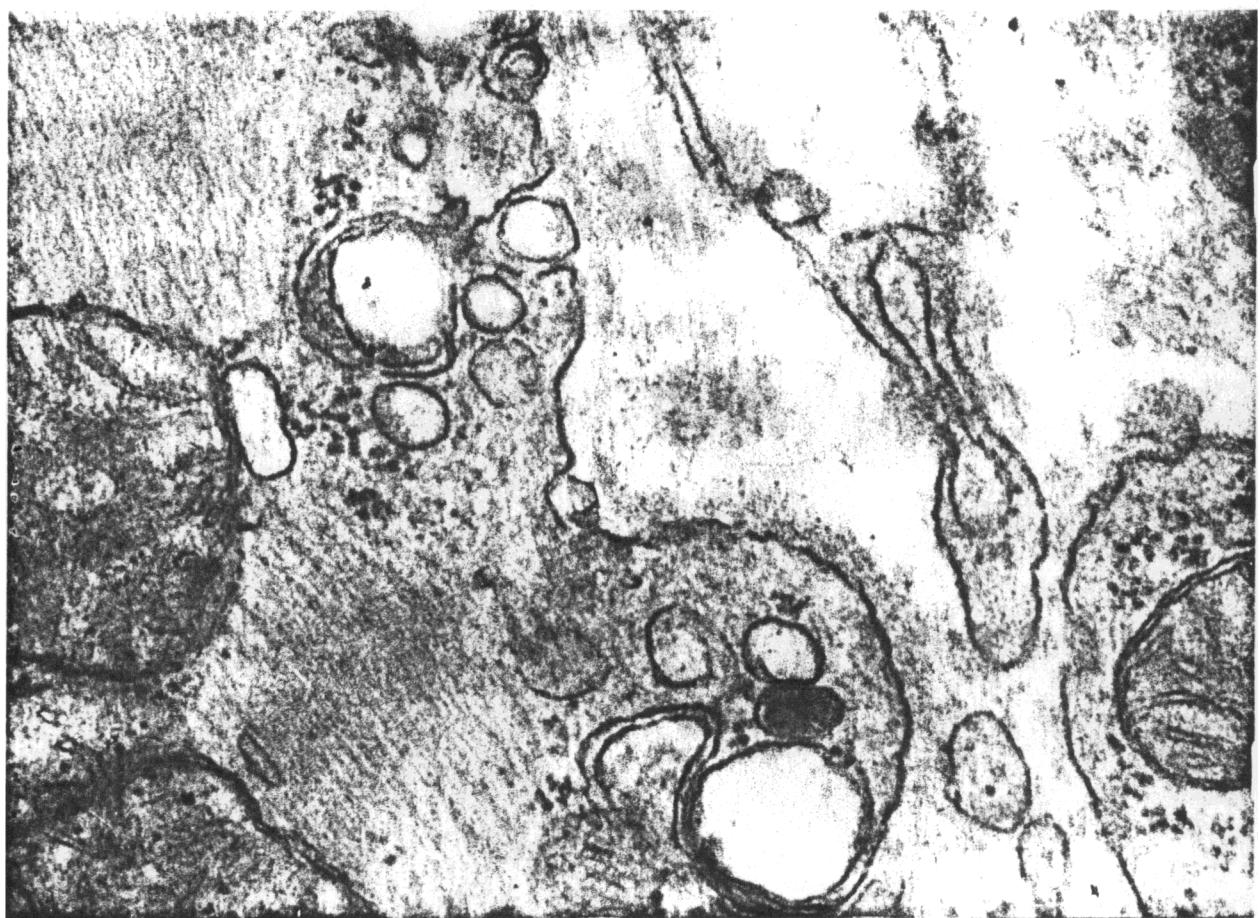


Fig. 11 Single membrane vesicles are seen in both intracellular and extracellular spaces near sarcolemma. Some of them are fused with it. x 33000 MA 10mg x 2W

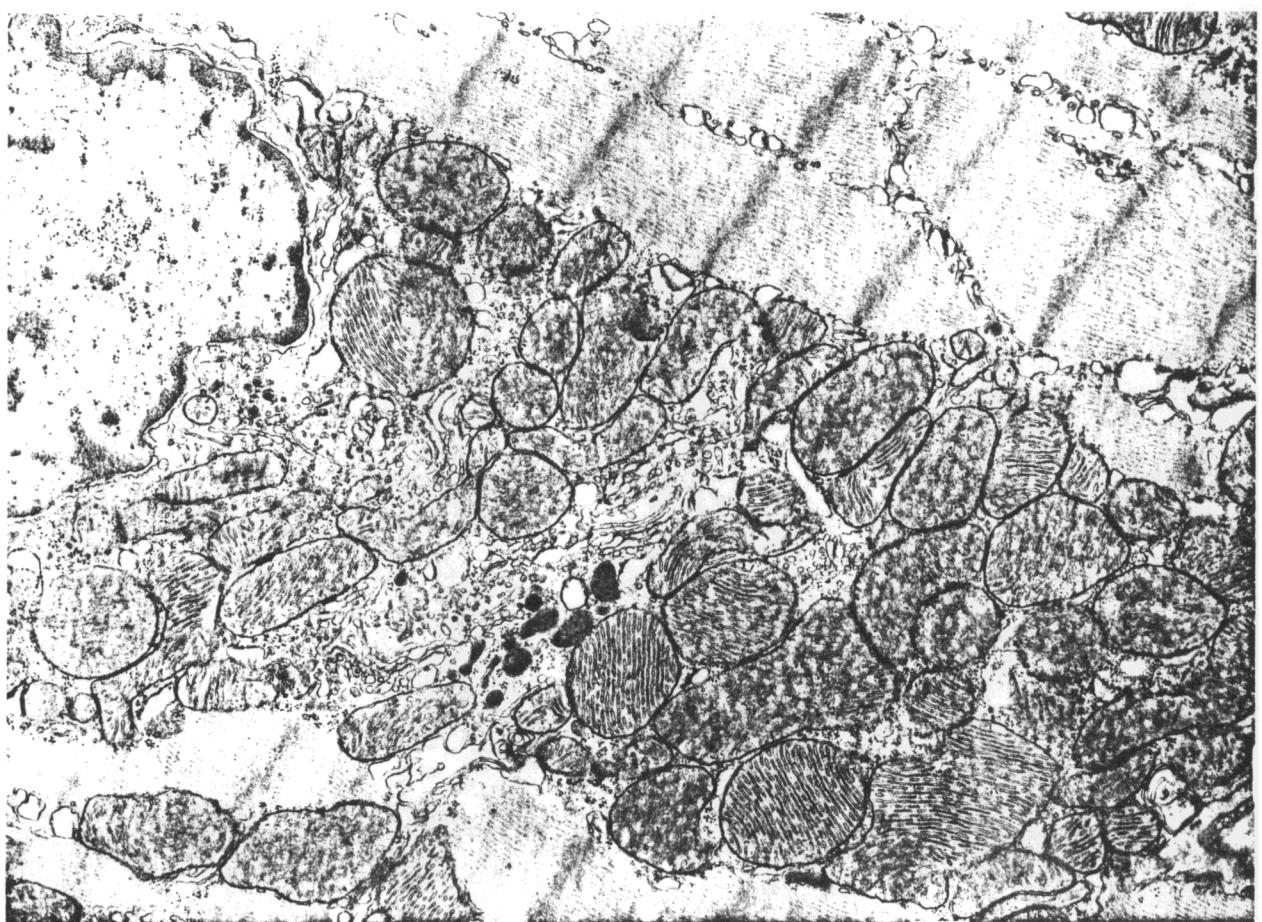


Fig.12 In this electron micrograph, mitochondria, sarcoplasmic reticulum, ribosomes and Golgi apparatus are prominent. x 6600  
MA 20mg x 4W