

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	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

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

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

Ryoji 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, ~~ddy~~ 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 electron<sup>Λ</sup>microscopic observation, disappearance of myofibrils, degeneration of mitochondria, dilatation of sarcoplasmic reticulums 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 dd y 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、錯綜配列、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、β-遮断剤のプロプラノロール 1 mg/kg, カルシウム拮抗剤のベラパミル 1 mg/kg を前投与して、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β-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  
 離を促進し、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、第ニ  
 次世界大戦後に大流行があり、その後一旦減  
 少していたが、最近再び激増している。<sup>11)</sup> これ  
 ら覚醒剤中毒者は長期乱用にて精神分裂様症  
 状を呈し、しばしば犯罪を起したり、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、社会的問題となっている。  
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、急死し、法医学解剖  
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きた。その  
結果、慢性覚醒剤中毒者の多数例に心筋の肥  
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>12)</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  
を持たれている心疾患であるが、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、同時にノルアドレナリン（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週令にて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  $1\text{ kg}$  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（ヒロホン<sup>®</sup>：大日本製薬）および NE（ノルアドレナリン<sup>®</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ラノロール（インデラル<sup>®</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 投与の 30 分前に投与した。実験は Table 1 の如く 2 週間投与 7 群, 4 週間投与 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、最終投与後 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ン・エオジン染色を行い鏡検した。また必要に応じて、ハイデンハイン鉄、アガンマロリー、エラスチカ、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空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、上昇アルユールにて脱水、エポン812に包埋した。超薄切はライヘルト、ユニダのウルトラカットにて行い、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  
 Table 2 に示す。2週間群の MA 20 mg/kg 群およびプロプラノロ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られたが、心・体重比に差はなく、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。

→ Table 3  
 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。おなゆち、最も強い所見は心筋の肥大、好酸性変性、コントラクションバンドなどであった。肥大は主として左室全体から中隔にわたって、右室心筋もやや肥大傾向があった。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った。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~~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、その走行は乱れており(Fig. 2)、中には渦巻状の錯綜した配列を示すものもあった。(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、コントラクションバンド(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、こ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  
 ころどころに認められた。(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  
 投与群を、まずその投与量の差に2比較して  
 Table 4  
 → Table 5  
 → 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  
 向があったが、4週間群では、肥大や錯綜配  
 列、空胞変性などはむしろ少量の5mg/kg投与  
 群によく見られた。次いで投与期間の比較を  
 行くと、一般に投与期間が長い方が病変が強  
 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、プロプラノロール(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た。

電顕所見 — MA 20 mg/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 Z 線が消失あるいは逆に太く、電子密度が高くなった。 (Fig. 7) また、しばしば筋節は過収縮し長さが狭くなったおり、周囲のものは逆に疎になり、伸展した。 (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管系の拡張が目立っていた。(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単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していた。また同様の小胞が細胞外物質、内皮細胞、あるいは血管腔内に認められることもあった。(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小胞やミトコンドリアを容れていることが多く、細胞膜が破れ、内容物が流出してい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、クロマチンの辺縁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、細胞を横断する像も認めた。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  
多量に存在してゐる像も稀に認められた。(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、あるいは死亡してゐるのを発見  
されたりすることは、以前より諸外国で報告  
されてゐるが、その死因に関しては未だ充分  
に明らかにされてゐるとは言えない。すなわ  
ち、脳出血が認められた症例<sup>(13)(14)</sup>の他は、明  
らかな死因と存する所見がなく、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>らは肺の病変を、  
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<sup>(22)</sup>  
などの報告がある。一方著者らは慢性覚醒剤  
中毒者の多数剖検例に種々の心病変が認めら  
れることを報告し、そ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  
の心病変に関しては、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

たが、その後の報告はあまりない。一方、<sup>25)</sup> 心筋症は  
 1960年頃から、原発性心筋症または特発性心  
 筋症などと呼ばれだされた、比較的新しい心  
 疾患の概念で、原因不明の心肥大や拡張、心  
 筋変性などを主たる疾患群である。<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  
 特徴とし、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、錯乱配列や線  
 維化などを特徴とするものである。<sup>27)28)</sup> 法医学  
 領域において、内因性急死、特に若年者に  
 おいての関与が報告されてくる。<sup>29)</sup> その原因  
 については未だに不明であるが、最近 Goodwin,<sup>26)</sup>  
 Joseph<sup>30)</sup> らは catecholamine (CA) の関与を疑って来る。こ  
 のようなことから、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  
 関連性をみるために本研究を行った。動物実  
 験において、覚醒剤による心病変を報告して  
 いるのは Halpern et al.<sup>31)</sup> や Zalis et al.<sup>9)</sup> ら  
 の急性実験があることから、本研究は比較的  
 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投与すると、2週間でも4週間でも、種々の心病変が生じるこゝが判明した。おなわち、光顕では、強い肥大や軽度の萎縮、女子酸塩基性、コントラクションバンド、筋融解、空胞変性などと共に、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。これらの心病変は、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いると考えられた。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こゝから、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、これらの心病変は同時に行つたNE投与時に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てきたものとも類似する。古くからの福



色細胞腫に認められた心病変の報告<sup>32)</sup>をはい  
めとして、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数報告されてい  
る。

Reichenbach et al.<sup>37)</sup>らは、CAによる心筋障害  
は主として筋繊維やSR系の拡張にあるとし、  
ミトコンドリアの変化などが少ないと述べて  
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  
な所見であるかもしれない。<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、更に一層心病変が  
CAを介して生じてい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  
ロピロールにて抑制できることの報告<sup>39)</sup>や、酸  
窒の清水が行った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ることの報告<sup>40)</sup>  
も、同様にCAの作用を支持している。次に  
、覚醒剤の投与量や期間と心病変について考  
えてみると、概ね病変の程度と量や期間とは

比例したが、中にあまり相関のない病変も認められた。また、肥大や錯綜配列などは、むしろ投与量の少ない MA 5mg/kg, 毎に4週間群で強く認められた。この錯綜配列は現在のところ、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)27)</sup>、重要な点と思われるが、何故5mg群で強いのかは、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>、また比較的少量のCAを長期間投与すると肥大が起こり易いとの報告があり<sup>32)</sup>、これらのことが原因となつていゝのかかもしれない。以上のことより、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、この点について多くの説があり、前述の清水の認めた cyclic AMP や、近來注目されていゝ心筋細胞内カルシウムの蓄積などがある。<sup>42)</sup> 今回電顕

に観察した SR 系の拡張はそれを指示する  
ものであり、Ferrans et al. も指摘している。<sup>33)</sup>

また、今回カルシウム拮抗剤であるベラパミ  
ルを前投与して、水腫様変性などは認められ  
たが、心病変もかなり抑制がまた二とも、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  
などで言われており surface vesicle<sup>43)</sup> に相当す  
るものと考えると非常に興味深い。現在のと  
ころ、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  
が存在している可能性もある。一方、近來、  
心筋障害には必ず Free Radical の役割も重要  
視されてきており、<sup>(44)(45)</sup> 有力な考えと思われる。

CAと心筋障害については、現在も重要なテ  
ーマであり<sup>46)</sup>、今後とも精力的な研究がなさ  
れると考えられるが、法医学解剖に見られる慢  
性覚醒剤中毒者の心病変は、ヒトにおいて認  
められる CA による心筋障害として、貴重

實際症例と思われ子。

## 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  $^3\text{H}$ -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 pharmacology, 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 poisoning. 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 IF.: 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 JF.: 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) 的場梁次, 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 degeneration myocardique aigue provoquées par la DL-amphetamine et suppression de cette action par les inhibiteurs de la monoamineoxydase. C. R. Soc. Biol. 156: 773-779, 1962.
- 32) van Vliet PO, Burchell HB, Titus JL.: Focal myocarditis associated with pheochromocytoma. 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 practolol 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. : *The Therapeutic Role of Calcium antagonist* (Ed. Kaltenbach, M. and Epstein). 115-120, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York ,1982.
- 43) McGuffee LJ, 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

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

4W

1. Saline
2. Methamphetamine 5mg/kg
3.                           10mg/kg
4.                           20mg/kg
5. Norepinephrine 1mg/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

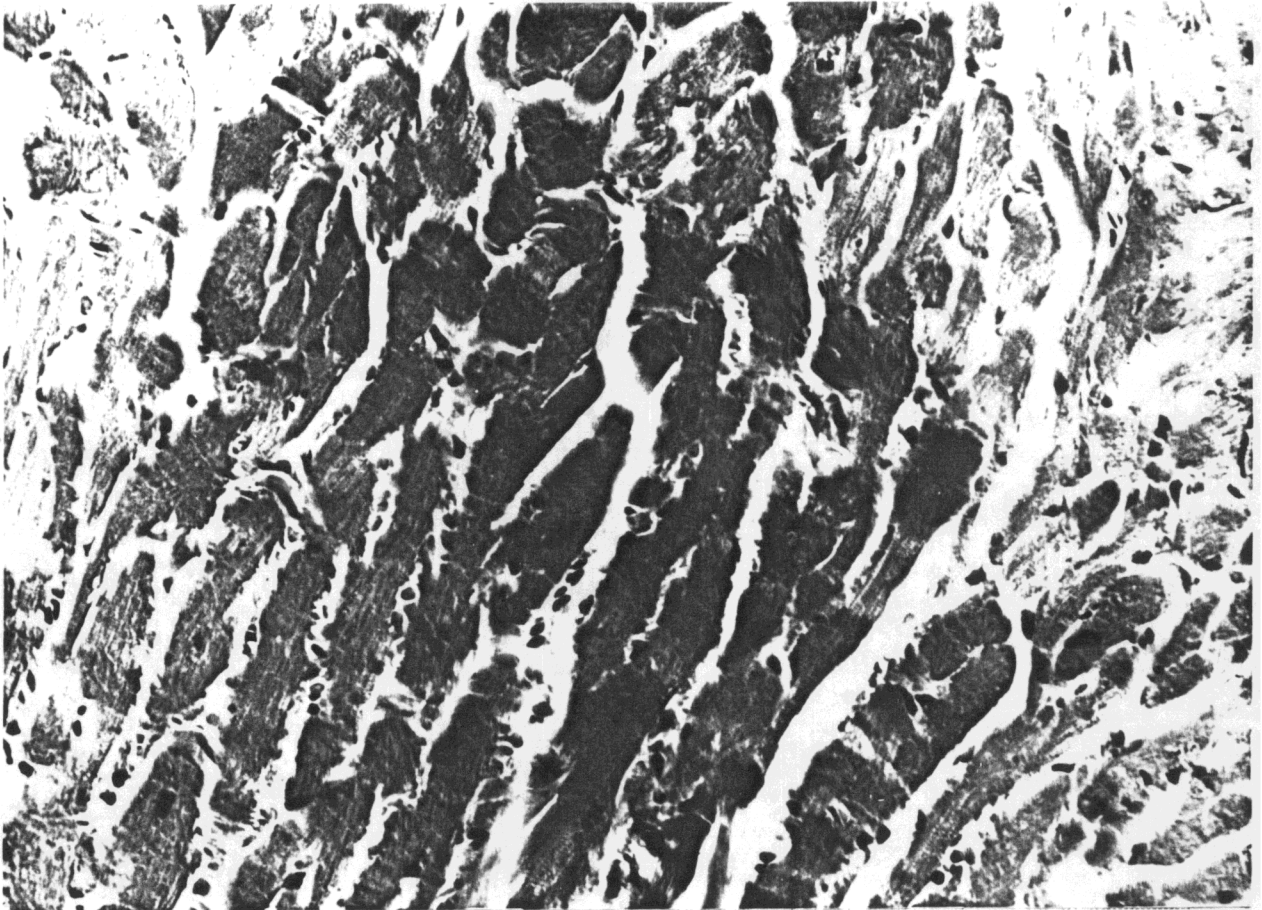


Fig. 1 Hypertrophic myofibers with large nuclei exhibit sometimes irregular shaped sarcolemma and side-to-side bond. x 83 LV.

MA 20mg x 4W

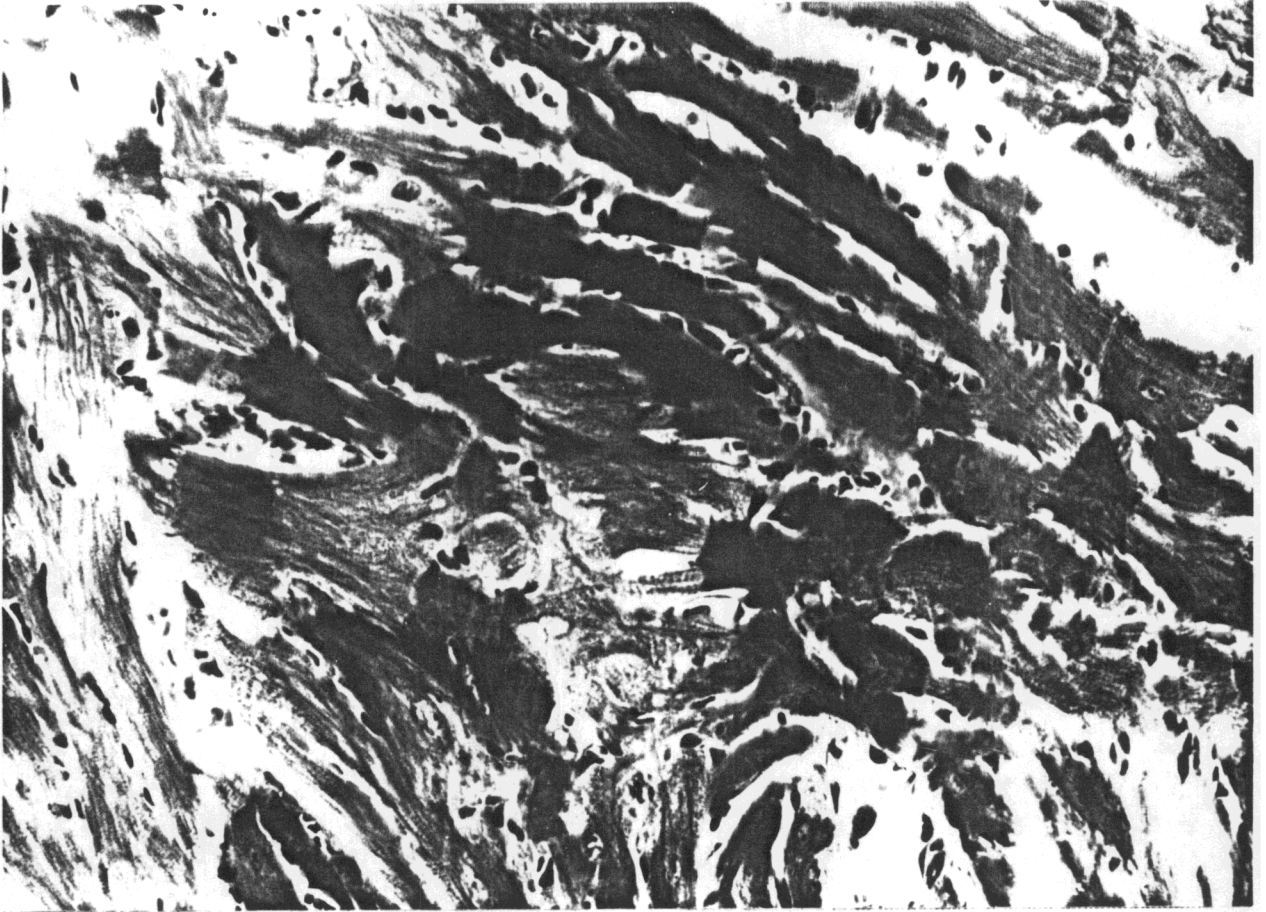


Fig. 2 Most of hypertrophic cells show eosinophilic changes. Grossly hypertrophic myofibers are arranged disorderly at the center of this photograph. x 83 Triangle. MA 20mg x 2W

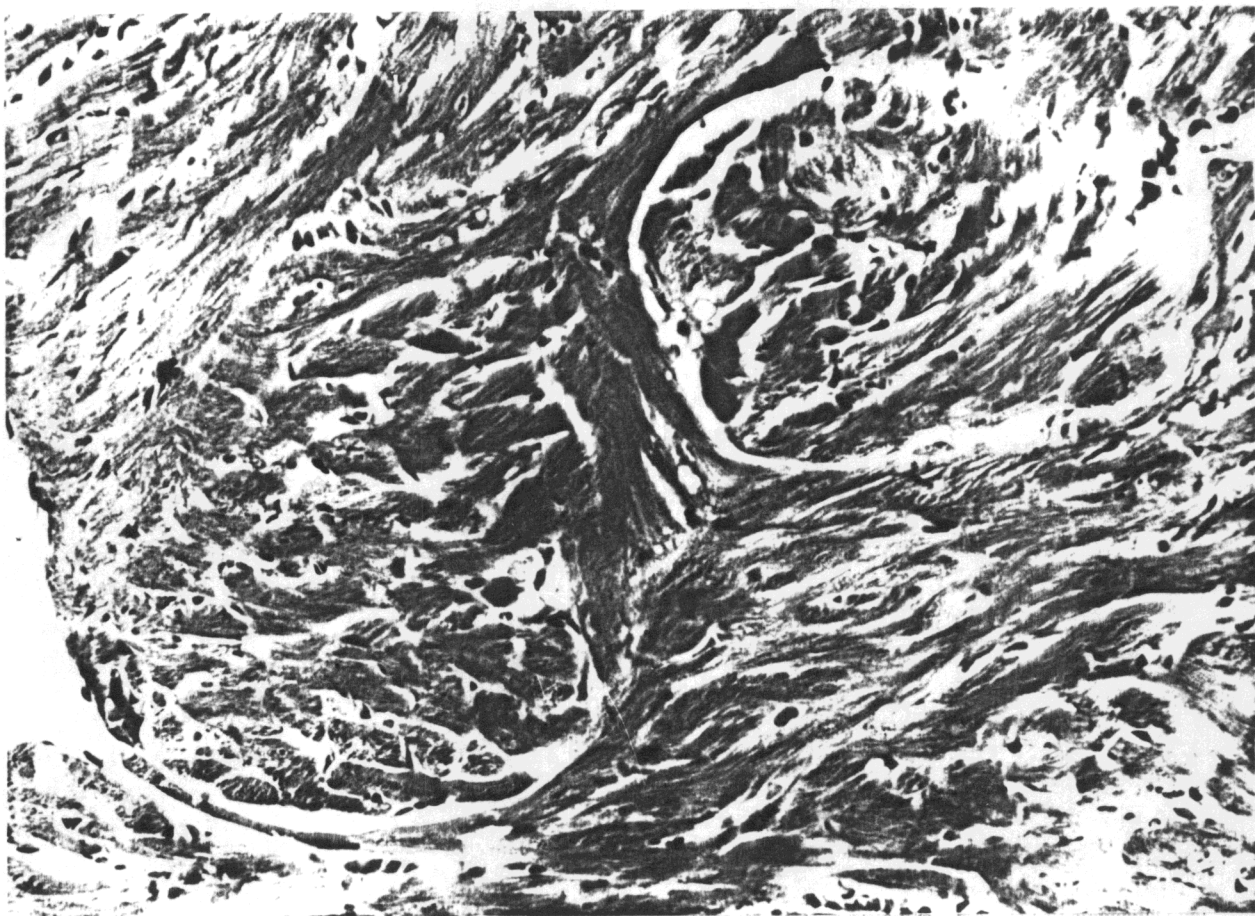


Fig. 3 Hypertrophic cardiomyocytes are arranged like "Whorl".  
Vacuolation is also seen. x 83 Triangle. MA 20mg x 2W





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

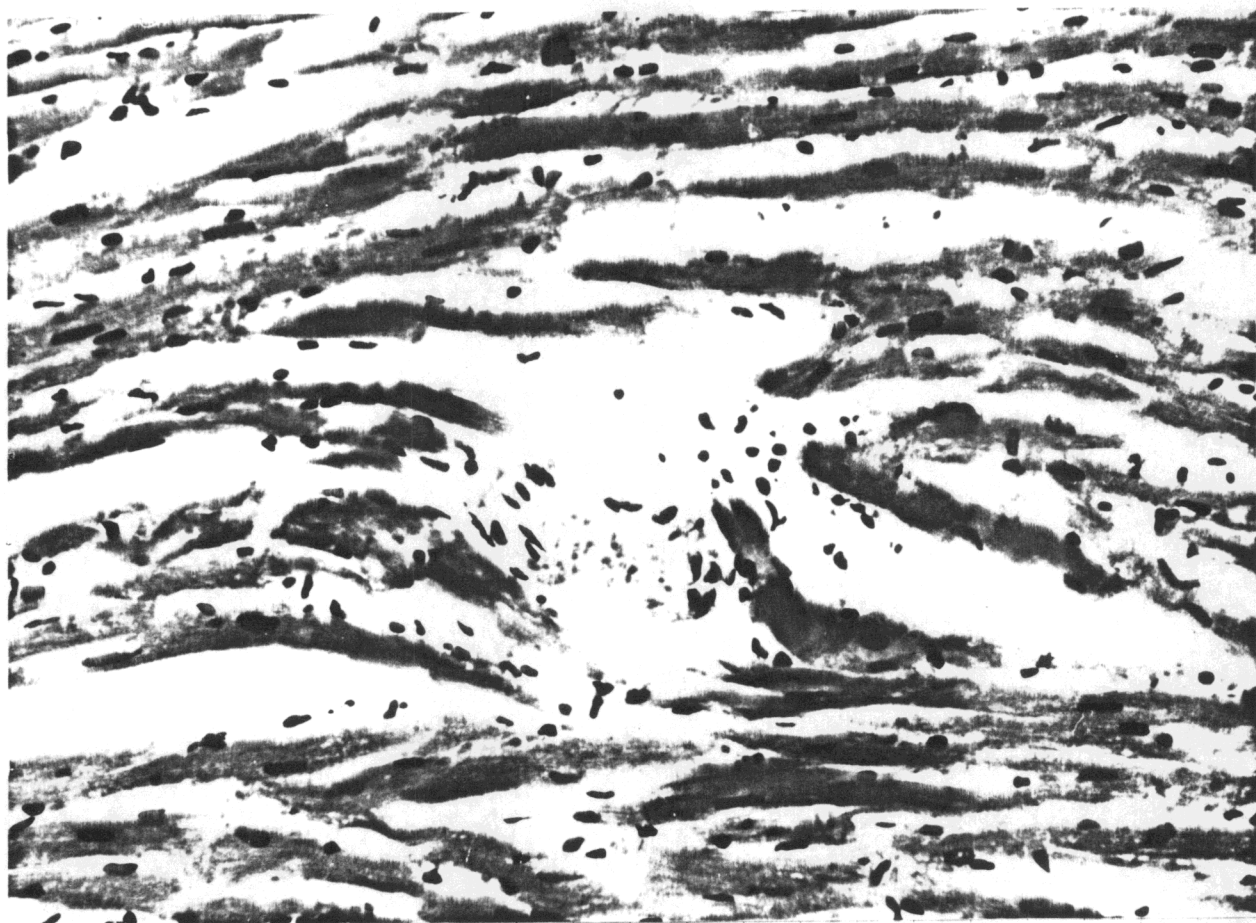


Fig.5 In this photograph, atrophy of cardiofibers and interstitial edema are seen. Cell infiltration of small round cells is also recognized at the center. x 83 Triangle. MA 10mg x 2W

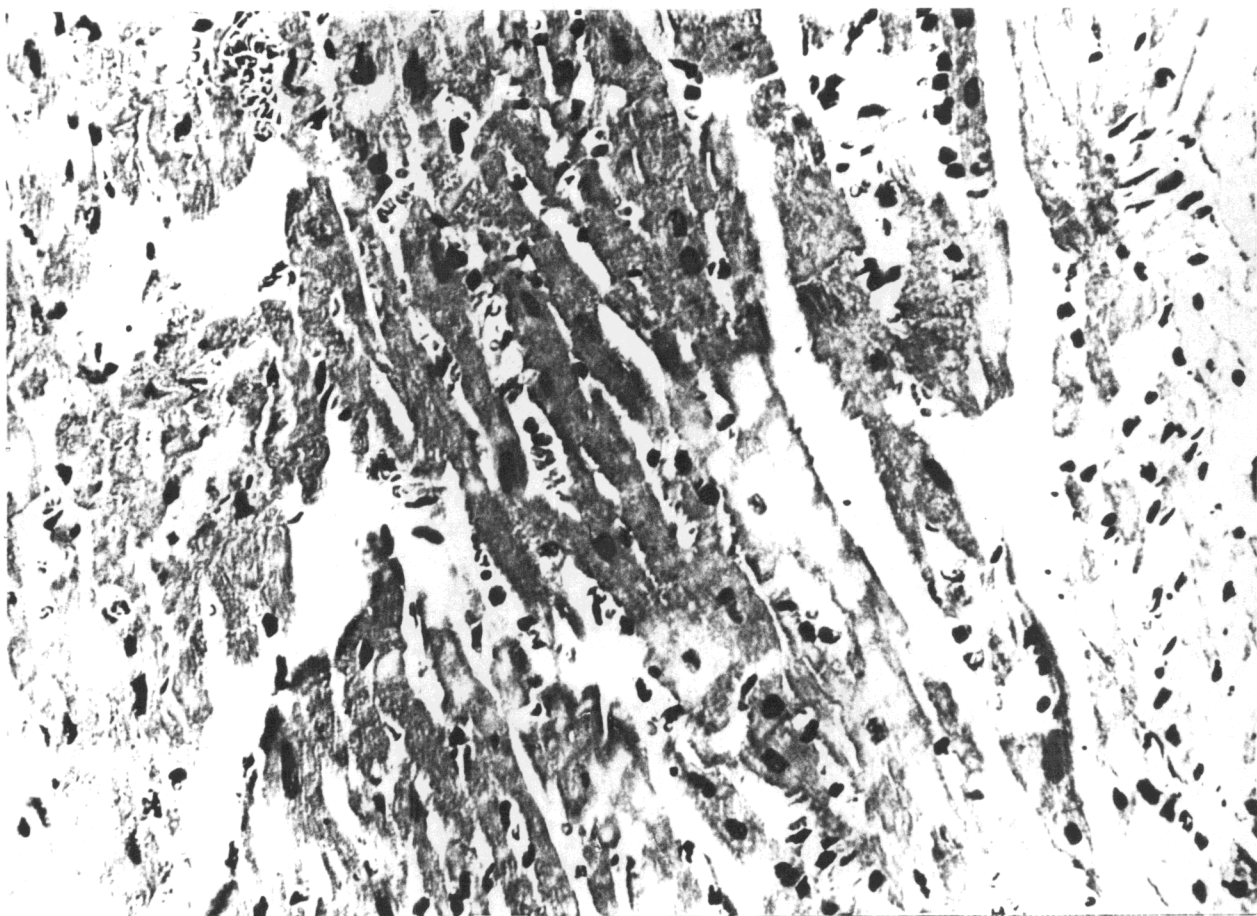


Fig. 6 Findings of hypertrophy and disarray are scarcely seen. Myolysis including colliquative one ( at the center of this photograph ) is rather seen. x 83 LV. Verapamil + MA 20mg x 2W

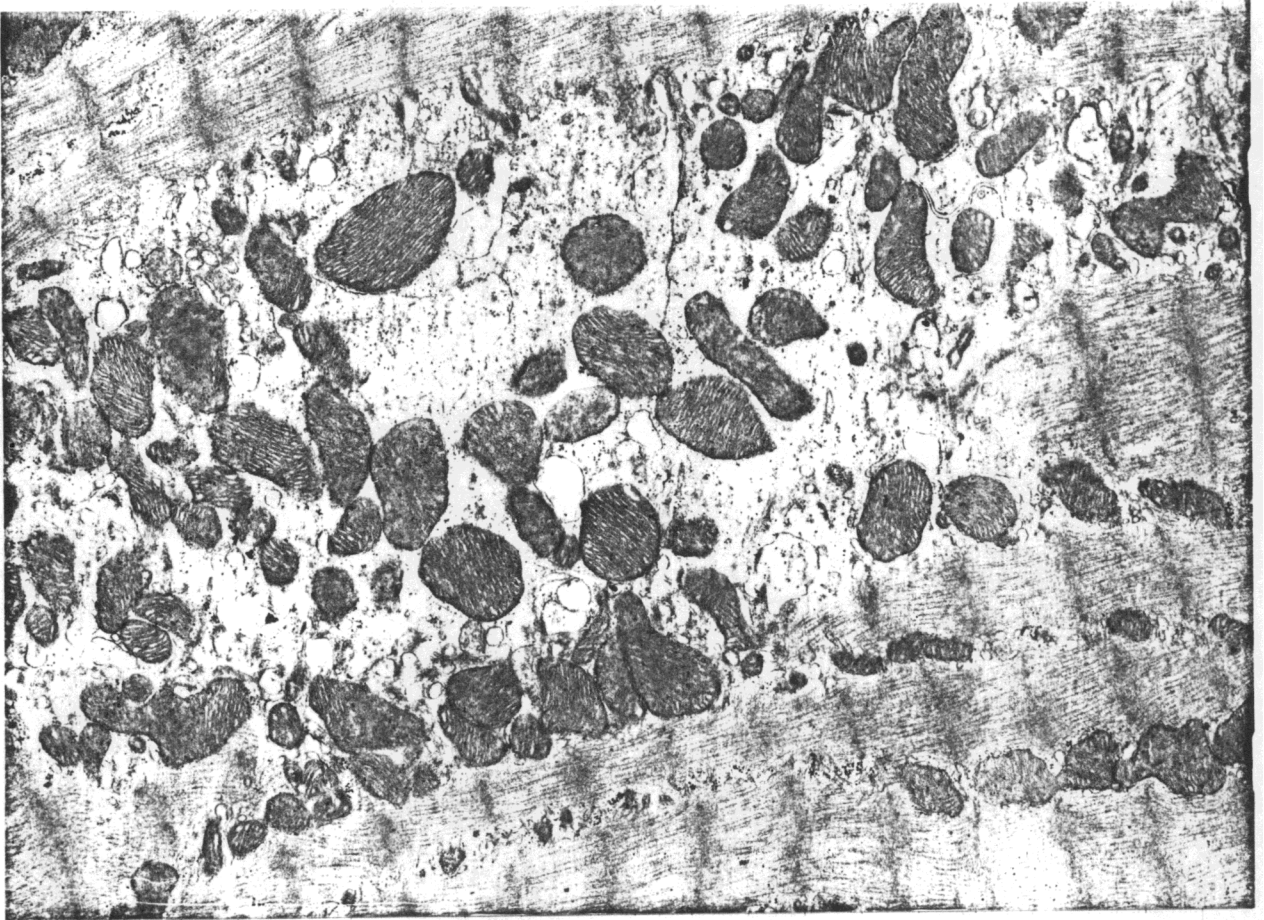


Fig.7 At the center of this electron micrograph, myofibrils are disappeared. Mitochondria are rather well preserved. x 6600  
MA 20mg x 2W

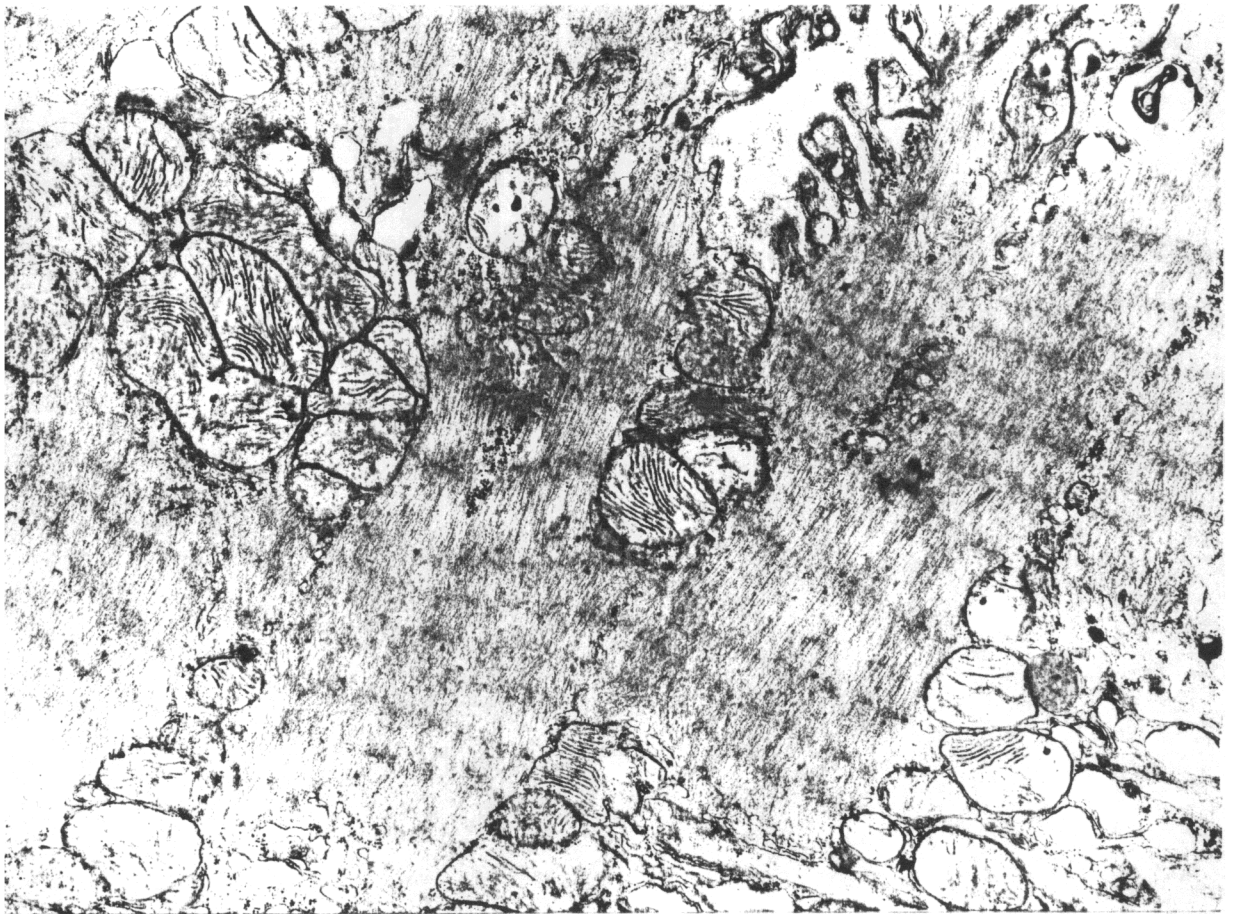


Fig. 8 Some myofibrils reveal hypercontraction. Disappearance of cristae of mitochondria and dilatation of sarcoplasmic reticulum are also seen. x 6600 MA 20mg x 2W

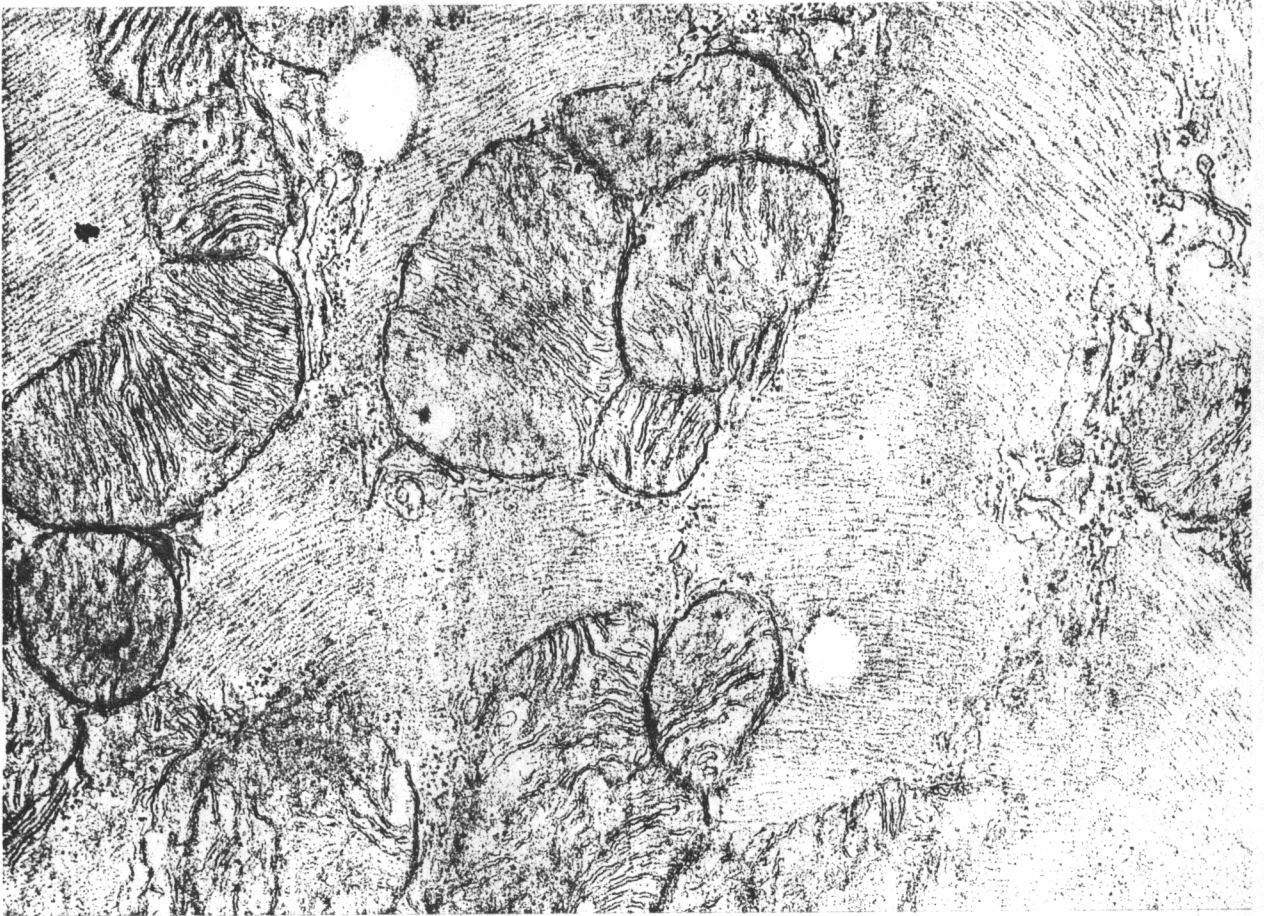


Fig. 9 Myofibrillar disarray is seen. Degeneration of mitochondria is also seen. x 13000 MA 20mg x 2W

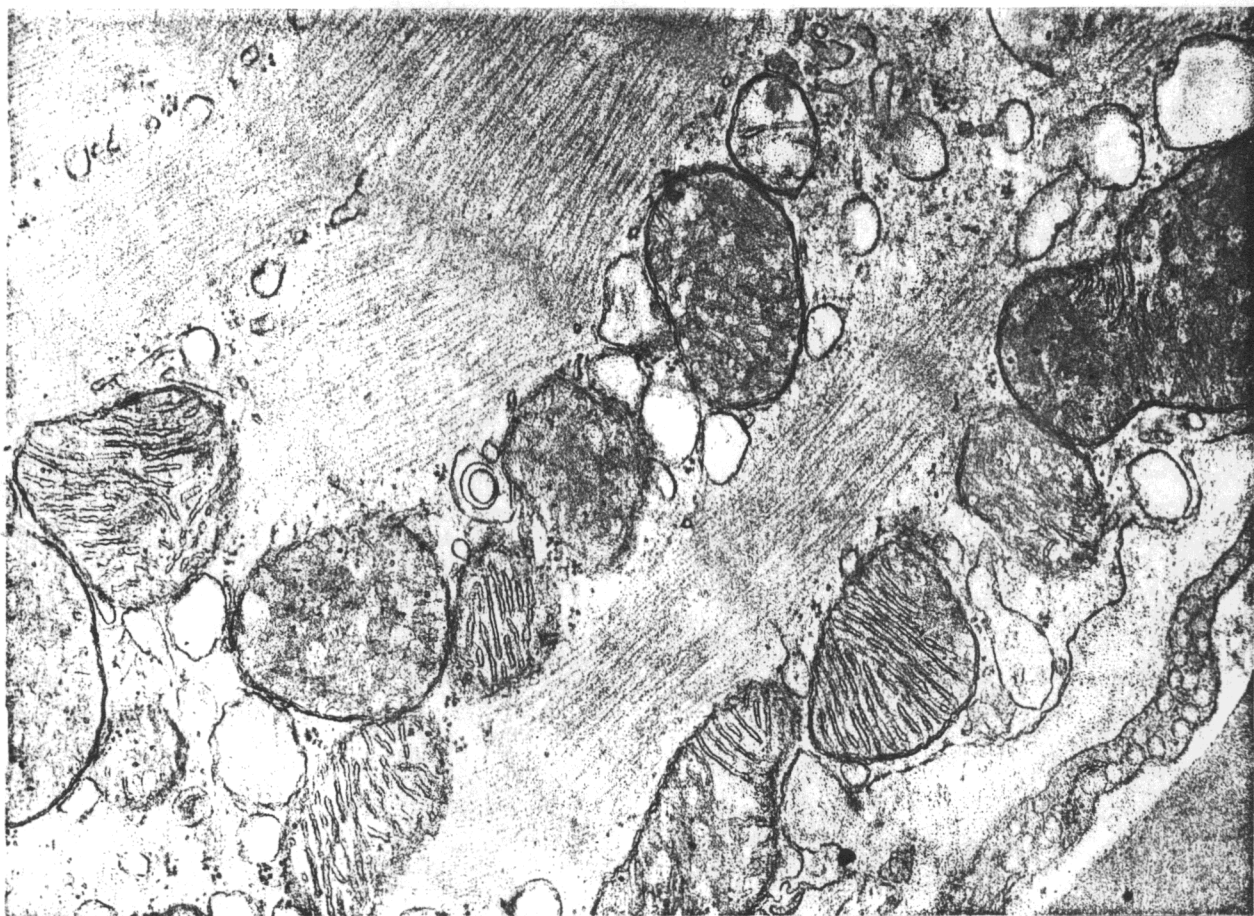


Fig. 10 Dilated sarcoplasmic reticulums can be seen. Some mitochondria show degeneration. x 13000 MA 20mg x 4W

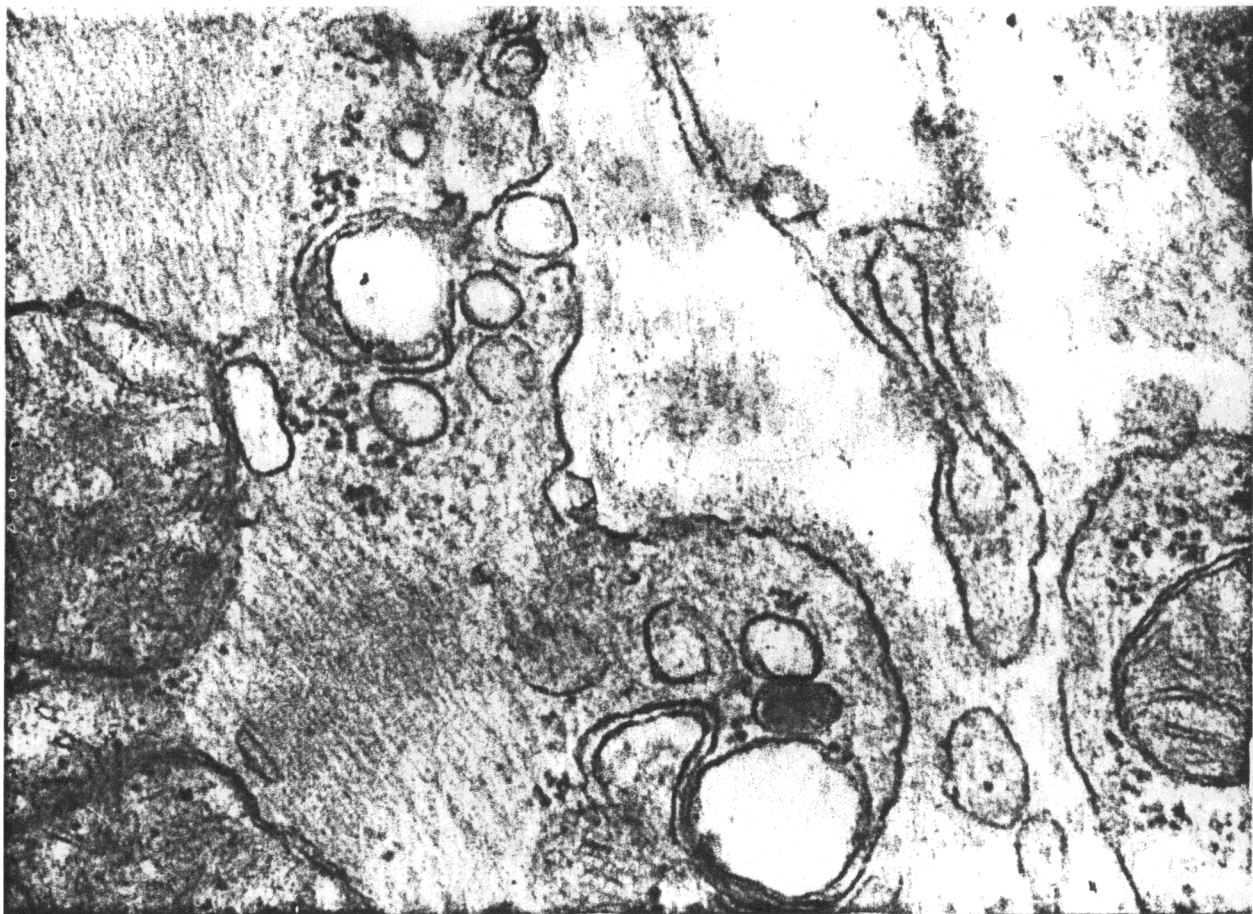


Fig. 11 Single membrane vesicles are seen in both intracellular and extracellular spaces near sarcolemma. Some of them are fused with it. x 33000 MA 10mg x 2W



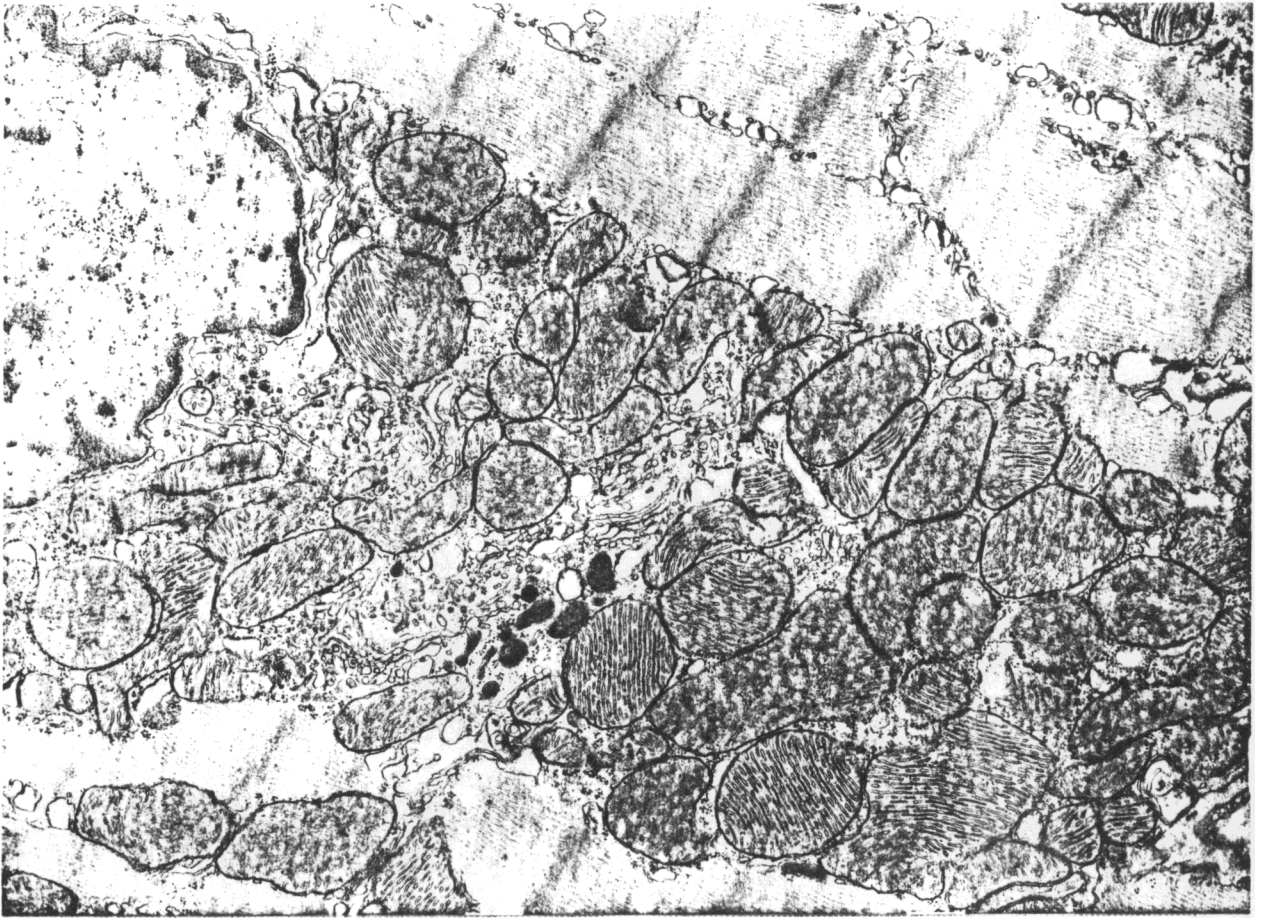


Fig.12 In this electron micrograph, mitochondria, sarcoplasmic reticulum, ribosomes and Golgi apparatus are prominent. x 6600  
MA 20mg x 4W