

除草剤パラコートの心臓機能に及ぼす影響 一実験的研究一

堀内 郁雄

【背景と目的】

重症パラコート中毒では急性期にショック状態から離脱できず死に至る症例も少なくない。しかし、パラコートの循環動態への影響に関する報告は少なく、特に *in vivo* において心収縮性を直接評価したものはない。そこで、本研究では心臓の負荷条件による影響を受けにくいとされている左室収縮末期圧容積関係 (left ventricular end-systolic pressure-volume relationship ; ESPVR) を用いて、パラコート中毒急性期における心臓機能一特に心収縮性の変化について検討した。

【方法】

小動物の ESPVR は曲線となるため従来の Ees や Emax などの指標をそのまま使用することができないので、ESPVR を中等度の左室容積 (mid-range left ventricular volume ; mL_{LVV}) まで積分した PVA_{mLVV} を定量的な指標として用いた。

18匹のウィスター系ラットを6匹毎の3群に分けコントロール群、パラコート 100 mg/kg 投与群 (P100 群)、パラコート 200 mg/kg 投与群 (P200 群) とした。開胸下に圧チップセンサーカテーテルとコンダクタンスカテーテルを左心室に挿入し、測定した ESPVR より PVA_{mLVV} を算出し心収縮性の指標とした。同様に左室拡張末期容積 (Ved) を前負荷、収縮末期圧を一回拍出量で除した実効動脈エラスタンス (Ea) を後負荷の指標とし、パラコート投与前、投与後10, 15, 20, 25, 30分の心拍出量、PVA_{mLVV}, Ved, Ea の変化を観察した。コントロール群には5%ブドウ糖液を投与した。

【結果】

P100 群、P200 群ともにパラコート投与10分後から PVA_{mLVV} は有意に上昇していた。P200 群では Ved の低下、Ea の上昇、心拍出量の減少がみられ hypovolemia に類似した循環動態であった。P100 群では、Ea, Ved, 心拍出量には有意な変化はみられなかった。

【結論】

パラコート投与後急性期は心収縮性が上昇しており、循環動態は hypovolemia に類似していた。

(平成15年10月21日受理)

Effects of Paraquat on Cardiac Function

Ikuo HORIUCHI

Background and Objective : Although in acute phase of the paraquat poisoning, many patients die because of irreversible circulatory shock, the effects of paraquat on hemodynamics have not been clarified well, and specifically, only a few studies have investigated cardiac contractility in

vivo. We measured left ventricular volume and pressure serially after the paraquat administration in rats using a conductance catheter and a micromanometer. Using these parameters cardiovascular indices were obtained for cardiac contractility, preload, afterload and cardiac output. Since the end-systolic pressure-volume relationship (ESPVR) in small animals is not linear, a traditional index such as end-systolic elastance (Ees) or Emax is inappropriate. Therefore, PVA_{mLVV} , the integrated ESPVR from V_0 to the mid-range of left ventricular volume during afterload change, was used as an index of cardiac contractility in this study,

Method : Eighteen rats were divided into three groups (six in each group). The animals in the P100 group were administrated 100 mg/kg of paraquat, while those in the P200 group received 200 mg/kg. No paraquat were administrated to the animals in the control group. A conductance catheter and a micromanometer were inserted into the left ventricle after thoracotomy. PVA_{mLVV} was calculated from the end-systolic pressure-volume relationship as an index of cardiac contractility. Similarly, end-diastolic volume (Ved) was used as an index of preload. Effective arterial elastance (Ea), which is end-systolic pressure divided by stroke volume, was used as an index of afterload. PVA_{mLVV} , cardiac output, Ved and Ea were measured before paraquat administration and 10, 15, 20, 25, 30 minutes after administration terminated. In the control group, only 5% glucose solution was given.

Results : PVA_{mLVV} rose in both the P 100 and P200 groups. Ved and cardiac output decreased, and Ea increased in the P200 group. These hemodynamic changes resembled those in hypovolemia. Ea tended to increase in the P100 group, but it was not statistically significant. Ved and cardiac output in the P100 group did not vary significantly. Heart rate decreased in both the P100 and P200 group.

Conclusion : Cardiac contractility is elevated in the early phase of paraquat poisoning. Changes in Ved, cardiac output, and Ea are similar to hypovolemia. (Accepted on October 21, 2003) *Kawasaki Igakkaishi 29(3) : 231-240, 2003*

Key Words ① Paraquat poisoning ② Cardiac function
③ End-systolic pressure-volume relationship
④ Systolic pressure-volume area ⑤ Hypovolemia

背景と目的

パラコートは1955年に英国で開発された除草剤であり, すぐれた除草効果を有するために世界中で広く使用されている¹⁾. しかし, パラコート中毒は他の農薬中毒と比べても生命予後が不良であり^{2)~5)}, 我が国では1980年代前半に中毒死症例が急増したため従来の24%製剤からパラコート3~10%とジクワット7~14%の混合製品に切り替えられた歴史がある^{3), 6), 7)}. パラコートの毒作用機序は, ヒトなどの動物の体内

においてミクロソームのNADPH-cytochrome c reductaseにより発生するパラコートラジカルが種々の活性酸素(スーパーオキシド, 一重項酸素, ヒドロキシラジカル)を生成し, これらが膜脂質の過酸化を引き起こして細胞障害を引き起こすと考えられている^{8), 9)}.

ヒトの中毒における生命予後は服毒後の時間経過とその時の血中パラコート濃度に依存し未だ有効な治療法は確立されていない. 軽症例では服毒後1週間以降に進行する肺線維症で死亡し^{10), 11)}, 重症例では急性期よりショックを呈し数日で死に至る^{7), 12)}. パラコート中毒のショック

発生機序やパラコートの循環系に及ぼす影響については十分に検討されておらず、特に *in vivo* において心収縮性を直接検討した報告は皆無であるのが現状である。そこで、本研究では心臓の負荷条件による影響を受けにくいとされている左室収縮末期圧容積関係 (left ventricular end-systolic pressure-volume relationship; ESPVR)^{13)~15)} を用いて、パラコート中毒における心臓機能 - 特に心収縮性の変化について検討した。

対 象 と 方 法

本実験は川崎医科大学動物実験研究委員会の承認を受け (02-038), 川崎医科大学動物実験指針に基づき行われた。

実験動物

雄性 Wister 系ラット (体重 495~680 g) 18 匹を各群 6 匹ずつ 3 群に分け、それぞれコントロール群、パラコート 100 mg/kg 投与群 (P100 群)、パラコート 200 mg/kg 投与群 (P200 群) とした。

薬品

パラコートは SIGMA 社の methyl viologen を用い、5%ブドウ糖液 1.2 ml に 100 mg あるいは 200 mg を溶解したパラコート溶液を作成した。コントロール群には 5%ブドウ糖液を、P100 群には前述のパラコート 100 mg 含有 5%ブドウ糖液を P200 群には同じく 200 mg 含有 5%ブドウ糖液をそれぞれ体重 kg あたり 1.2 ml となるように投与した。

外科的処置

urethane 1 g/kg をラットの腹腔内に投与して麻酔した後、保温パッド上に仰臥位で固定し、直腸温をモニターして体温を 38℃前後に維持した。薬液投与のために大腿静脈にカテーテルを留置した。気管切開下に機械的人工呼吸を行い、胸骨縦切開にて開胸し、心膜を切開して心臓を露出した。心尖部より左室内に圧チップセンサーカテーテル (SI-1, エス・アイ・メディコテック,

大阪) とコンダクタンスカテーテル (SIIR-004, エス・アイ・メディコテック, 大阪) を挿入留置した。

実験プロトコール

外科的処置終了後 pancuronium 0.2~0.4 mg を静脈内に投与し、約 20 分間の安定期間の後にベースラインの循環動態を測定した。

前述の通り調整したパラコート溶液 (100 mg/kg あるいは 200 mg/kg) または 5%ブドウ糖溶液を各群毎にそれぞれ 0.5 ml/min で静脈内投与した。投与終了後 10 分, 15 分, 20 分, 25 分, 30 分に循環動態の測定を行った。その後、パラコートの血中濃度と base excess (BE) の測定のために採血した。全操作が終わった後に脱血死させ、心臓を摘出し左室以外の組織を取り除いて左室重量を測定した。

データの測定と解析

小動物の ESPVR は曲線となるため、従来の心収縮性の指標である E_{max} や E_{es} をそのまま用いることはできないので、確立された方法^{14)~18)} に準じて ESPVR を V_0 から中等度左室容積 (mid-range left ventricular volume; mL_{LVV}) まで積分した PVA_{mLVV} を用いた (Fig. 1)。

左室圧と左室容積を連続的に計測し、これらのデータはデジタル変換してパーソナルコンピュータのハードディスクに取り込んだ。専用ソフトウェアを用いて横軸に左室容積を、縦軸に左室圧をとり一心拍毎の圧-容積 loop を描出した。ESPVR 測定のために、大動脈基始部を緩徐に閉塞し大動脈圧を連続的に変化させた。

記録されたデータをもとに PVA_{mLVV} を以下の方法で算出した。

大動脈圧を変化させながら得られた一連の左室圧-容積 loop の収縮末期点をプロットして方程式 (1) を用いて ESPVR の曲線を近似した¹⁸⁾。

$$LVP = A(1 - \exp(-B(LVV - V_0))) \quad (1)$$

ここで LVP は左室圧, LVV は左室容積, A, B, V_0 は最小二乗法で求めたフィッティングパラメータである. V_0 は得られた曲線の X 軸切片でもある.

方程式 (1) を V_0 から $mLVV$ まで積分した方程式 (2) を用いて PVA_{mLVV} を算出した.

$$PVA_{mLVV} = A(mLVV - V_0) - A(1 - \exp(-B(mLVV - V_0))) / B \quad (2)$$

ここで $mLVV$ は V_0 に 0.06 ml/g を足したものを使用した^{14), 18)}.

一回拍出量は各心拍の最大容積と最小容積の差とし, 大動脈基始部を閉塞していない定常状態での連続する任意の10心拍の平均値を用いた. 左室拡張末期容積 (V_{ed}) は同様に最大容積を用い左室前負荷の指標とした. 心拍出量は一回拍出量に心拍数を乗じて求めた. 収縮末期は左室圧-容積 loop の左肩部位とし, 収縮末期圧を一回拍出量で除したものを実効動脈エラスタンス (E_a) として後負荷の指標とした. なお, 計測された左室容積は全て左室重量で除し標準化したものをを用いた.

パラコート血中濃度の測定

採取した血液は常温で凝固させた後遠心して血清を分離し, 血清パラコート濃度を高速液体クロマトグラフィーにて測定した¹⁹⁾.

統計学的検討

結果は全て平均±標準偏差で示した. 循環動態のデータは反復測定分散分析を行い, 有意差を認めた場合は Bonferroni 検定を行った. BE の検定には対応のない t 検定を用いた. いずれも危険率 5 %未満をもって有意とした.

結 果

心拍出量 Cardiac output (Fig. 2)

コントロール群の心拍出量は経過観察中の15分, 25分, 30分に前値と比べて減少した. P100

群の心拍出量は経過観察中有意な変動はなかった. コントロール群との比較では有意差を認めなかった. P200 群では前値に比べて10分以降有意に減少し, かつコントロール群に比べて有意に低値を示した.

心拍数 Heart rate (HR) (Fig. 3)

コントロール群の HR は経過観察中変化しなかった. P100 群では前値に比べ10分, 20分,

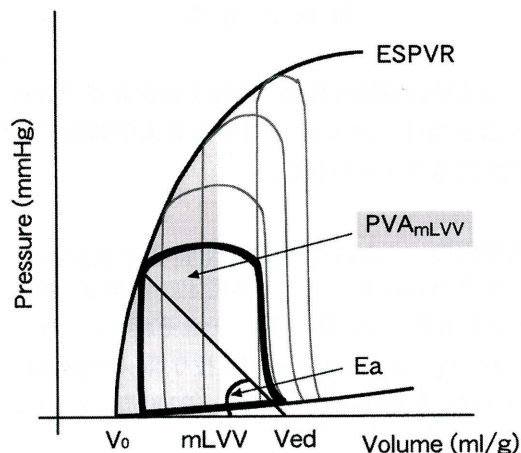


Fig. 1. Since the end-systolic pressure-volume relationship (ESPVR) in small animals is not linear, a traditional index such as E_{es} or E_{max} is inappropriate. Therefore, PVA_{mLVV} , the integrated ESPVR from V_0 to mid-range left ventricular volume ($mLVV$) during afterload change, was used as an index of cardiac contractility in this study.

V_{ed} : end-diastolic volume
 E_a : effective arterial elastance

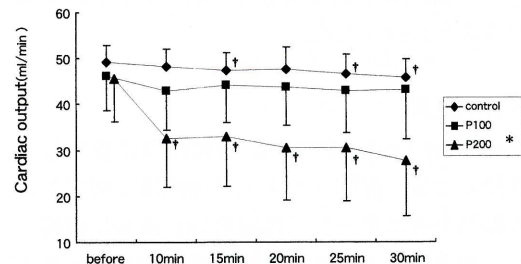


Fig. 2. Changes in cardiac output. In the P200 group, cardiac output was significantly decreased after the administration of the paraquat, compared with the control group.

† : $p < 0.05$ vs before administration.
 * : $p < 0.05$ vs control

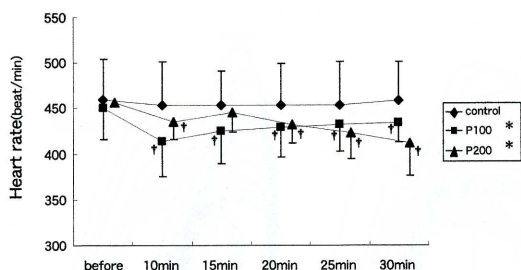


Fig. 3. Changes in heart rate. In both the P100 and P200 groups, heart rate was significantly decreased after the administration of the paraquat, compared with the control group.

† : $p < 0.05$ vs before administration.

* : $p < 0.05$ vs control

25分, 30分で有意に減少し, コントロール群と比べても有意に低値を示した. P200 群では前値に比べて10分以降有意に減少し, コントロール群との比較でも有意に低値を示した.

前負荷 Ved (Fig. 4)

コントロール群の Ved は観察期間中やや減少傾向を認め, 25分後以降には前値に対し有意差を認めた. P100 群の Ved もコントロール群とほぼ同様の動きであり, 両群に有意差を認めなかった. P200 群は前値に比べて10分後以降有意に減少し, コントロール群に対して有意差を示した.

後負荷 Ea (Fig. 5)

コントロール群では前値に比べ25分, 30分で有意に上昇した. P100 群も前値と比べて25分, 30分で有意に上昇したが, コントロール群との間では差がなかった. P200 群では前値に比べて10分後以降有意に上昇し, コントロール群に比べて有意に高値を示した.

心収縮性 ESPVR and PVA_{mLVV} (Fig. 6)

コントロール群の PVA_{mLVV} は観察期間中有意な変動を認めなかった. P100 群では前値に比べ10分後以降の値は有意に上昇した. またコントロール群に比べて有意に高値を示した. P200 群でも前値に比べて10分以降の値は有意に上昇した. また, コントロール群に比べて

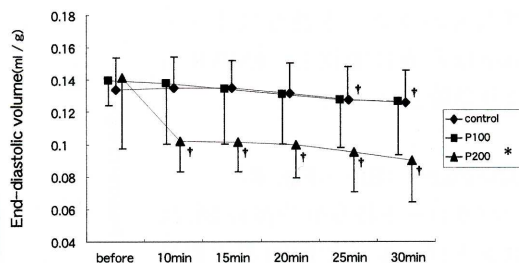


Fig. 4. Changes in end-diastolic volume as an index of preload. In the P200 group, preload was significantly decreased after the administration of the paraquat, compared with the control group.

† : $p < 0.05$ vs before administration.

* : $p < 0.05$ vs control

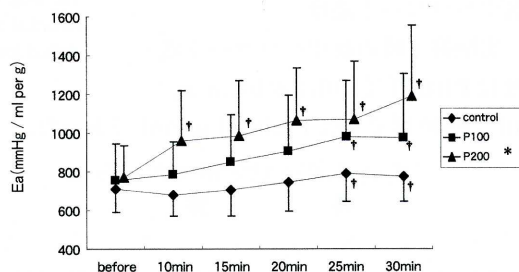


Fig. 5. Changes in effective arterial elastance (Ea) as an index of afterload. In the P200 group afterload was significantly increased after the administration of the paraquat, compared with the control group.

† : $p < 0.05$ vs before administration.

* : $p < 0.05$ vs control

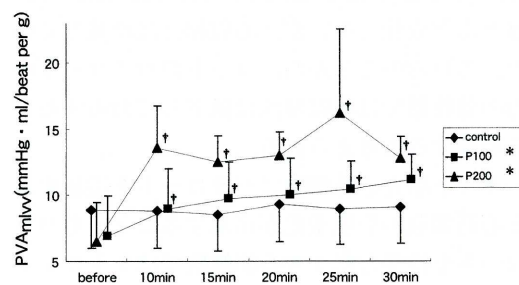


Fig. 6. Changes in PVA_{mLVV} as an index of cardiac contractility. In both the P100 and P200 groups contractility was increased significantly after the administration of the paraquat, compared with the control group.

† : $p < 0.05$ vs before administration.

* : $p < 0.05$ vs control

PVA_{mLVV} は有意に高値を示した.

Figure 7 に P100 群と P200 群のパラコート投与前後の圧-容積 loop の変化を示した. 両

群ともパラコート投与によって loop は左方に変位し，ESPVR もより急峻となった。

Base excess (BE) (Fig. 8)

パラコート投与30分後の BE はコントロール群と P100 群の間に有意差はなかったが，P200 群はコントロール群と比べて有意に低値を示しており，強い代謝性アシドーシスを示した。

血中パラコート濃度

実験終了時の血中パラコート濃度は P100 群で $401.3 \pm 102.8 \mu\text{g/ml}$ ，P200 群で $923.1 \pm 264.4 \mu\text{g/ml}$ であった。

考 察

今回の結果では，P200 群において心拍出量が減少し強い代謝性アシドーシスを示した。この時，前負荷の減少，後負荷の上昇，心収縮性の増強を認め，これは低容量性ショックに類似した循環動態^{20), 21)}であることが明らかとなった。P100 群では心拍出量，前負荷，後負荷はほとんど変化しないが，心収縮性は増強していた。これらのことから，ラットのパラコート中毒の急性期では心収縮性は低下しておらずむしろ増強すると考えられる。

ラット培養心筋細胞にパラコートを添加すると心筋細胞の形態変化が出現すること²²⁾やパラコートを投与したイヌ心筋細胞ではミトコンドリアが膨化すること²³⁾などから，in vitro ではパラコートが心筋を障害する事が確認されている。in vivo でも同様の結果が得られることが予想されたが，実際は心収縮性の低下は認められず，むしろ増強されていた。この原因に関しては以下のように考察している。

1) 今回の観察はパラコート投与直後の30分間という非常に短期間である。この時間内では，in vitro で認められたような形態学的な心筋細

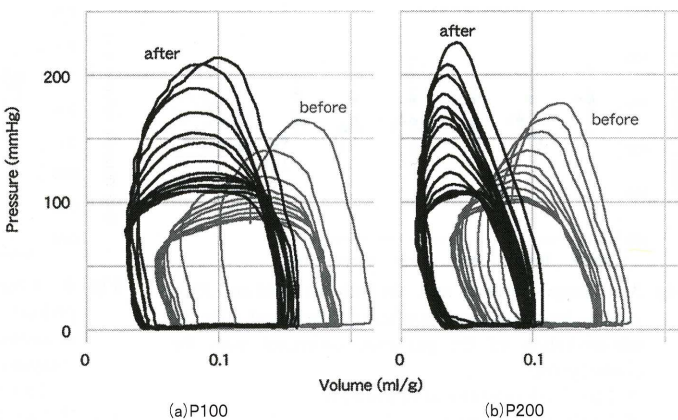


Fig. 7. Typical changes in LV P-V loops in the P100 (a) and P200 (b) groups. The gray loops were recorded before administration. The black loops were recorded at 30 minutes after paraquat administration. The curvilinear ESPVR shifted left upward with increase of contractility in both groups.

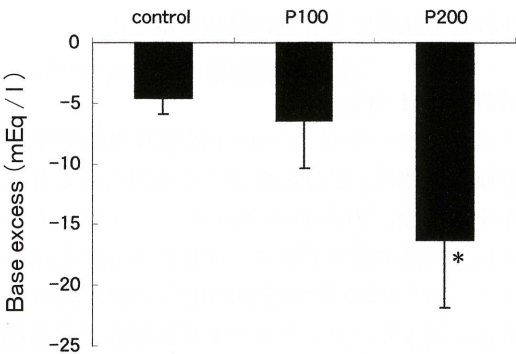


Fig. 8. The base excess (BE) at 30 minutes after paraquat administration. BE decreased significantly in the P200 group compared with the control group. *: $p < 0.05$ vs control

胞の障害が発現していない可能性がある。しかし，本研究では組織学的な検討を行っていないので，今後形態学的な検討を加えて心収縮性と対比する必要がある。

2) もし心筋細胞が障害され，形態学的な変化が既に発生していたとしても，In vivo における心筋以外の原因により，その変化が代償されていた可能性がある。今回観察された循環動態は hypovolemia に類似していた。hypovolemia では前負荷，心拍出量の減少を代償するために交感神経系が刺激されることは周知の事実であり，パラコート自体が同様の生体反応を惹起する可能性も高い。これら神経性，液性因子が心

収縮性の増強に関与した可能性がある。今回はカテコールアミンの血中濃度は測定していないが、実験動物にパラコートを投与すると血中カテコールアミンが上昇する^{24), 25)}という報告はみられる。既存の *in vitro* の報告は、*in vivo* の実験系とは心臓を取り巻く環境が大きく異なることに注意すべきである。

交感神経系が緊張すれば洞房結節が刺激されて心拍数も上昇して良いはずであるが、心拍数はパラコート投与群で低値を示した。パラコートにより徐脈が発生するという報告^{24), 26), 27)}は散見される。その原因については推測の域を出ないが、Noguchi ら²⁷⁾はラットにパラコートを投与すると徐脈を呈しその際 P-Q 間隔が延長していたと述べている。提示された心電図をみると、P-Q 間隔の延長とともに P-P 間隔も延長していることから洞結節の抑制が起こっているものと思われ、本文中では単に A-V block と記述されておりそれが完全房室ブロックを来したのか、P-Q 間隔の延長を指した不完全房室ブロックの事であるか定かではないが、完全房室ブロックも起こりうると思われる。渡辺ら²⁴⁾の報告ではカテコールアミンの上昇がみられた際にも徐脈は出現しており、今回の観察において交感神経系の興奮が起こっていてもそれを越える何らかの機序により徐脈を呈した可能性は考えられる。

P100 群では Ved、心拍出量は維持されているが Ea は統計学的に有意差はないものの上昇する傾向がみられている。P100 群は hypovolemia が後負荷の上昇と心収縮性の増強により代償された状態であり、P200 群では代償範囲を超えた状態であると推定される。

種々の活性酸素種は血管透過性を亢進させる^{28)~32)}ことが知られており、パラコートにおいても血管透過性は亢進するとの報告³³⁾がある。これらから血管透過性亢進により有効循環血漿量が減少し hypovolemia を来した可能性は考えられる。

これまでの報告では、動物実験^{23), 24)}でも臨床研究^{34), 35)}でもパラコートにより心収縮性は

低下するというものが多い。しかしこれらの結果は心収縮性の指標として LVSWI を用いているために起こった誤りであると考えられる。

Figure 8 の P200 群のパラコート投与前後の圧-容積 loop をみると、投与前には一心拍の圧-容積 loop で囲まれた面積（即ち LVSWI）は大きく、投与後には小さくなっている。しかし、投与前後の ESPVR は投与後により急峻となっており、LVSWI だけでみれば心収縮性は低下したと誤判断されることになる。臨床例での報告は摂取後数時間以降での検討であるので、その時期での心収縮性は低下に転じている可能性は考えられるが、以上のように LVSWI による評価は適切とは言えず今後検討が必要であると思われる。

パラコート中毒におけるアシドーシスは Vale ら²⁾は循環不全と低酸素症によるとしている。臨床例においては多臓器不全を呈することから腎・代謝系の障害がアシドーシスに関与する可能性は否定できないが、今回観察された代謝性アシドーシスはパラコート投与後30分と短時間で発現していることから循環不全により組織が低酸素状態となったためによるものと考えられる。また、循環動態の変化は観察を開始した投与後10分の時点より速やかに発現しておりアシドーシスの影響を受けて変化したものではないと考えられた。

今回の実験中、保湿には努めたが開胸した状態なので不感蒸泄による循環血漿量の減少はやむを得ず、コントロール群においても若干前負荷が減少する傾向がみられた。しかし、その変化は心収縮性に影響を及ぼすほどではなく代償範囲と考えられた。また、開胸、陽圧呼吸下での計測であるので、これが循環動態の変化に影響を及ぼしている可能性も否定はできない。

ヒトにおけるパラコート中毒では、今回の結果とは異なり、心拍出量の増加と末梢血管抵抗の低下が出現する^{12), 34), 35)}。末梢血管抵抗の低下の機序として、近藤ら³⁵⁾はパラコート製剤に含まれている催吐剤（キサンチン誘導体）の影響を示唆している。また、パラコート製剤に含

まれる界面活性剤も末梢血管抵抗を低下させる可能性が指摘されている³⁶⁾。このように、ヒトにおけるパラコート中毒の循環動態の変化には製剤に含まれる添加剤の影響が無視できないと思われる。

結 論

ラットにおけるパラコート投与後の心臓機能の変化をESPVRを用いて検討した。

パラコート投与後急性期には心収縮性は上昇しており、循環動態は低容量性ショック（心拍出量減少，前負荷減少，後負荷上昇）に類似していた。

パラコート中毒における心収縮性を含めた循環動態は今後さらなる検討が必要であると思われる。

謝 辞

稿を終えるに当たり、ご指導とご校閲を賜りました川崎医科大学救急医学小濱啓次教授、鈴木幸一郎助教授ならびに石原論講師、血清パラコート測定においてご協力いただきました川崎医科大学付属病院中央検査部松田貴美子副技師長、中藤聡子臨床検査技師に深甚なる謝意を表します。なお、本研究の一部は本学プロジェクト研究費（14-311）の補助により行われた。

本研究の要旨は第30回日本救急医学会総会（2002年10月、札幌）において発表した。

文 献

- 1) Pase A : The toxicology of paraquat, diquat and morfamquat. Bern, Hans Huber Pub. 1978
- 2) Vale JA, Meredith TJ, Buckley BM : Paraquat poisoning : clinical features and immediate general management. Human Toxicol. 6 : 41-47, 1987
- 3) Bismuth C, Garnier R, Baud FJ, J Muszynski, C Keyes : Paraquat Poisoning an Overview of the Current Status. Drug safety 5 : 243-251, 1990
- 4) 鈴木幸一郎, 小濱啓次 : パラコート中毒の臨床. 医学のあゆみ 142 : 152-154, 1987
- 5) Suzuki K, Takasu N, Arita S, Maenosono A, Ishimatsu S, Nishina M, Tanaka S, Kohama A : A new method for predicting the outcome and survival period in paraquat poisoning. Hum Toxicol 8 : 33-38, 1989
- 6) Yoshioka T, Sugimoto T, Kinoshita N, Shimazu T, Hiraide A, Kuwagata Y : Effects of concentration reduction and partial replacement of paraquat by diquat on human toxicity : a clinical survey. Hum Exp Toxicol 11 : 241-245, 1992
- 7) 内藤裕史 : パラコート, ジクワット. 「中毒百科」. 第2版. 東京, 南江堂 2001, pp 293-305
- 8) Bus JS, Aust SD, Gibson JE : Superoxide-and singlet oxygen-catalyzed lipid peroxidation as a possible mechanism for paraquat (methyl viologen) toxicity. Biochem Biophys Res Commun 58 : 749-755, 1974
- 9) Bus JS, Cagen SZ, Olgaard M, Gibson JE : A mechanism of paraquat toxicity in mice and rats. Toxicol Appl Pharmacol 35 : 501-513, 1976
- 10) Proudfoot AT, Stewart MS, Levitt T, Widdop B : Paraquat poisoning : significance of plasma-paraquat concentrations. Lancet 18 : 330-332, 1979
- 11) Suzuki K, Takasu N, Arita S, Ueda A, Okabe T, Ishimatsu S, Tanaka S, Kohama A : Evaluation of severity indexes of patients with paraquat poisoning. Hum Exp Toxicol 10 : 21-23, 1991
- 12) 佐藤陽二, 山本五十年, 永井義和, 広兼民徳, 上山昌史, 澤田祐介 : パラコート中毒急性期の循環動態. 医学のあゆみ 143 : 867-868, 1987
- 13) Suga H : Paul Dudley White International Lecture : cardiac performance as viewed through the pressure-volume window. Jpn Heart J 35 : 263-80, 1994
- 14) Tachibana H, Takaki M, Lee S, Ito H, Yamaguchi H, Suga H : New mechanoenergetic evaluation of left ventricular contractility in in situ rat hearts. Am J Physiol 272(6 Pt 2) : H2671-2678, 1997

- 15) Sato T, Shishido T, Kawada T, Miyano H, Miyashita H, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K : ESPVR of in situ rat left ventricle shows contractility-dependent curvilinearity. *Am J Physiol* 274(5 Pt 2) : H1429-1434, 1998
- 16) Suga H, Yamada O, Goto Y, Igarashi Y, Yasumura Y, Nozawa T, Futaki S : Left ventricular O₂ consumption and pressure-volume area in puppies. *Am J Physiol* 253(4 Pt 2) : H770-776, 1987
- 17) Ito H, Takaki M, Yamaguchi H : Left ventricular volumetric conductance catheter for rats. *Am J Physiol* 270 : H1509-H1514, 1996
- 18) Kishi T, Nakahashi K, Ito H, Taniguchi S, Takaki M : Effects of milrinone on left ventricular end-systolic pressure-volume relationship of rat hearts in situ. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 28 : 737-742, 2001
- 19) 中桐逸博, 鈴木幸一郎, 塩飽由美子, 黒田由美, 高須伸克, 小濱啓次 : 試料の前処理を自動化した高速液体クロマトグラフィーによる血中・尿中ビピリジウム系除草剤 (パラコート, ジクワット) の迅速測定法. *救急医学* 13 : 989-994, 1989
- 20) Guyton AC, Hall JE : Circulatory shock and physiology of its treatment. 9th ed, Philadelphia, W.B. Saunders Company. 1996, pp 285-294
- 21) Welte M, Zwissler B, Frey L, Goresch T, Kleen M, Holzer K, Messmer K : Hypovolemic shock and cardiac contractility : assessment by end-systolic pressure-volume relations. *Res Exp Med* 196 : 87-104, 1996
- 22) 小山宏義, 前野善孝, 岩佐峰雄, 中村昌美, 大瀧 純, 磯部一郎, 長尾正崇, 的場梁次 : パラコートの成熟ラット培養心筋細胞に対する影響. *犯罪学雑誌* 67 : 146-154, 2001
- 23) Sone T, Talbot A, Harada T, Ikuo T, Kato T, Uematsu H : The effects of 24% paraquat (1, 1'-dimethyl-4, 4'-bipyridylum dichloride) on hemodynamics, blood gases, plasma lactate and plasma catecholamines in dogs. *Vet Hum Toxicol* 31 : 149-153, 1989
- 24) 渡辺誠治, 中村紘一, 清野秀子, 小山完二, 斉藤重行, 近藤陽一, 内藤裕史 : パラコート中毒と低カリウム血症-動物実験編-. *救急医学* 10 : 749-756, 1986
- 25) Giri SN, Curry DL, Stabenfeldt G, Spangler WL, Chandler DB, Schiedt MJ : Effects of paraquat on plasma glucose, cortisol, catecholamines, and insulin in the beagle. *Environ Res* 30 : 80-88, 1983
- 26) Noguchi N, Misawa S, Tsuchiya S, Yamamoto H, Naito H : Cardio-respiratory effects of paraquat with and without emetics on Wistar rats. *Vet Hum Toxicol* 27 : 508-510, 1985
- 27) Noguchi N, Tanaka E, Yamamoto H : Initial Accumulation of Paraquat in the Heart Leading to Acute Death. *Jpn J Legal Med* 44 : 6-11, 1990
- 28) Parks DA, Shah AK, Granger DN : Oxygen radicals : effects on intestinal vascular permeability. *Am J Physiol* 247 (2 Pt 1) : G167-170, 1984
- 29) Korthuis RJ, Granger DN, Townsley MI, Taylor AE : The role of oxygen-derived free radicals in ischemia-induced increases in canine skeletal muscle vascular permeability. *Circ Res* 57 : 599-609, 1985
- 30) Hannaert P, Alvarez-Guerra M, Hider H, Chiavaroli C, Garay RP : Vascular permeabilization by intravenous arachidonate in the rat peritoneal cavity : antagonism by ethamsylate. *Eur J Pharmacol* 466 : 207-212, 2003
- 31) Erlansson M, Bergqvist D, Marklund SL, Persson NH, Svensjo E : Superoxide dismutase as an inhibitor of postischemic microvascular permeability increase in the hamster. *Free Radic Biol Med* 9 : 59-65, 1990
- 32) Richard LF, Dahms TE, Webster RO : Adenosine prevents permeability increase in oxidant-injured endothelial monolayers. *Am J Physiol* 274(1 Pt 2) : H35-42, 1998
- 33) Tanaka R, Fujisawa S, Kawamura K, Harada M : Paraquat induced enhancement of vascular permeability. *The journal of toxicological sciences* 8 : 147-159, 1983
- 34) Yamamoto I, Saito T, Harunari N, Sato Y, Kato H, Nakagawa Y, Inokuchi S, Sawada Y, Makuuchi H : Correlating the severity of paraquat poisoning with specific hemodynamic and oxygen metabolism variables. *Crit Care Med* 28 : 1877-1883, 2000
- 35) 近藤陽一, 佐藤重仁, 渡辺誠治, 山下 衛, 小形岳三郎, 島崎修次 : パラコート中毒急性期のショックの血行動態. *臨床麻酔* 8 : 857-860, 1984

- 36) Koyama K, Koyama K, Goto K : Cardiovascular effects of a herbicide containing glufosinate and a surfactant : in vitro and in vivo analyses in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 145 : 409-414, 1997