

## Vesnarinone のイヌ *in situ* 左室心筋力-長さ関係への効果

## Effect of Vesnarinone on the Myocardial Force-Length Relationship in the *In Situ* Canine Left Ventricle

西山 泰生  
竹田 幸一  
中村 泰之  
益田 俊英  
八木 繁

Yasuo NISHIYAMA  
Kouichi TAKEDA  
Yasuyuki NAKAMURA  
Toshihide MASUDA  
Shigeru YAGI

### Abstract

The left ventricular (LV) end-systolic force-diameter (Fes-Des) relationship was used to examine the effect of a new positive inotropic agent (vesnarinone) on the contractility of the  $\beta$ -blocked canine left ventricle. Seven adult mongrel dogs were implanted with ultrasonic crystals to measure the LV diameter and a micromanometer to measure LV pressure. Beta-adrenergic and vagal blockades were induced with intravenous propranolol (2 mg/kg) and atropine (0.2 mg/kg), respectively, and preload was decreased by inferior vena caval occlusion. The slope (Ec) and extrapolated diameter intercept (Do) of the LV Fes-Des relationship were derived from the end-systolic data obtained in the control,  $\beta$ -blocked state, after sulfolane infusion, and after infusion of vesnarinone (3 mg/kg) dissolved in sulfolane. Ec was used as a new index of LV myocardial contractility. After vesnarinone infusion, the LV Fes-Des relationship seemed to be nearly linear, and its Ec value was significantly increased by 18% ( $68.4 \pm 15.4$  vs  $80.4 \pm 21.8$  g/cm,  $p < 0.05$ ) without changes in heart rate, whereas Do did not change ( $1.74 \pm 0.44$  vs  $1.70 \pm 0.42$  cm). These results indicate that vesnarinone significantly enhances myocardial contractility in the  $\beta$ -blocked canine left ventricle.

### Key Words

cylinder model, myocardial contractility, ventricular performance, end-systolic force-length relationship

### はじめに

強心配糖体、カテコラミン、phosphodiesterase 阻害薬と異なった作用機序をもつ新しい経口強心薬として vesnarinone は注目されている。最近、われわれは生理的心臓における左室心筋の収縮性を評価することができる新しい指標を提案した<sup>1)</sup>。それは左室収縮末期力-長さ関係の傾き (Ec) である。本研究の目的は、この新しい評価方法を用いて vesnarinone が  $\beta$ -受容体が遮断された麻酔開胸犬の左室心筋収縮性に、どのような直接的影響を与えるかを調べることである。

### 方 法

#### 1. 準 備

7頭の健常な雑種成犬 ( $11.2 \pm 1.4$  kg) を用い、pentobarbital (26 mg/kg) で麻酔した。方法の詳細は既報の論文に記載した<sup>2)</sup>ので、ここでは簡単に要点を述べる。

気管内挿管による人工呼吸を行いつつ、左第4肋間で開胸して心を露出し、心膜を切り開いた。マイクロマノメーターカテーテル (Millar Instruments, MPC500) を 37°C の温水表面でキャリブレーションした後、左室心尖部から挿入し、巾着縫合で固定した。右の大伏在静脈から薬剤や補液用のカテーテルを、また血液ガ

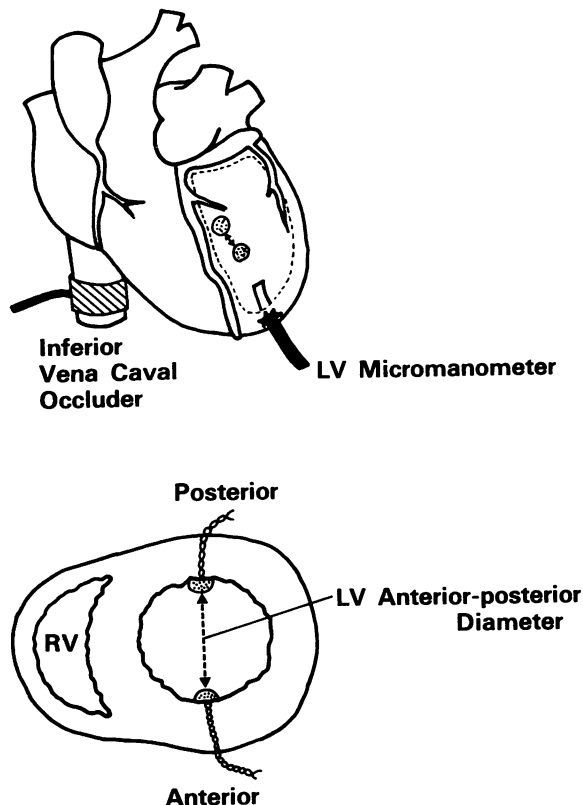


Fig. 1 Location of implanted ultrasonic crystals and micromanometer for measurements of left ventricular (LV) diameter

ス分析用のカテーテルは右大腿動脈に挿入した。前負荷を減少させるために、IVCの周りに緩やかに紐をかけた(Fig. 1)。1対の超音波クリスタル(MECC, UDM5C)を左室前壁と後壁間に装着した。前負荷を減少させ、その間に左室圧-長さ関係ループの形状が安定しているかどうかをオッシロスコープ画面上で確認した。すべてのデータはコンピューターシステム(NEC, PC9801 VX21)により、1 msec 間隔で固定ディスクに同時記録した。

## 2. プロトコール

まず動脈血の  $PO_2$  は 100 mmHg 以上、 $PCO_2$  は 40 mmHg 以下になるよう吸入酸素濃度、呼吸数と1回換気量を調節し、propranolol を 2 mg/kg, atropine を 0.2 mg/kg 投与し自律神経を遮断した<sup>3,4)</sup>。自律神経の遮断から少なくとも 10 分以上経過後に、無呼吸の状態で 20 秒間かけて、ゆっくりと IVC を結紮し、データの計測を行った(C群)。

sulfolane 3 ml と生理食塩水 2 ml の混合溶液を 2 個

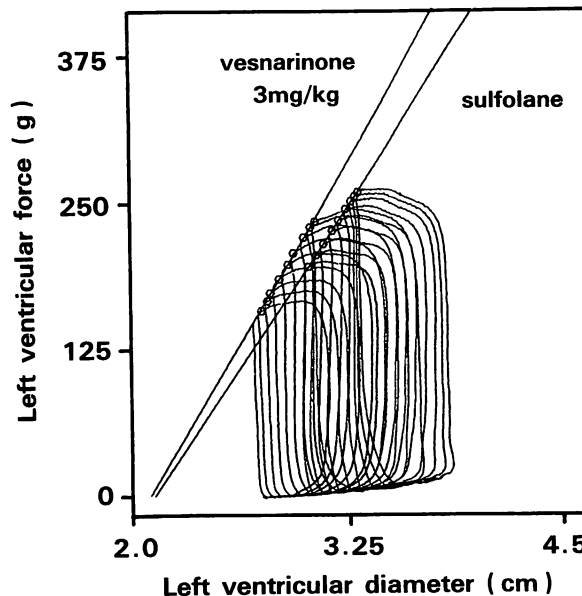


Fig. 2 Effect of vesnarinone on the LV end-systolic force-diameter relationship

Representative LV circumferential force-diameter loops obtained from one dog in response to inferior vena caval occlusion. Upper left corner of the loops represents the end-systolic point in each cardiac cycle. Regression lines were estimated from data for the LV  $F_{es}$ -Des relationship during sulfolane infusion and after infusion of vesnarinone dissolved in sulfolane. Vesnarinone increased the slope of the relationship without change in the extrapolated diameter intercept.

作製し、一方には vesnarinone 100 または 200 mg を溶解させ、vesnarinone 3 mg/kg 相当の vesnarinone 混入液(V群)と非混入液(S群)をそれぞれ同量注射器に採取した。まず非混入液を静注し、5分後にC群と同様の方法でデータを記録した。S群の記録を終了して少なくとも 10 分以上後に vesnarinone 混入液を静注し、その 5 分後に同様の方法でデータを記録した(V群)。血圧が過度に低下した場合は随時補液した。実験中に抗不整脈薬は投与せず、また前負荷の操作中に不整脈は発生しなかった。

実験終了後、動脈血液ガスを再度分析した。 $PO_2$  は 90 mmHg 以上、 $PCO_2$  は 45 mmHg 以下であった。心を停止させた後、クリスタルが正しく位置しているか否かを確認した。この実験中のマイクロマンメーターのドリフトは 1.0 mmHg 以下であり、クリスタルは適切にセットされていた。われわれの研究室で開発したソフトウェアを用いてデータを解析した。

## 3. データ解析と理論的背景

前負荷を変化させた時の瞬時の左室圧と内径データ

**Table 1** Effect of vesnarinone infusion ( $n=7$ )

	Control (C)	Sulfolane (S)	Vesnarinone (V)	<i>p</i> value (C vs S)	<i>p</i> value (S vs V)
<b>Heart rate [bpm]</b>					
Baseline	93±20	92±20	90±21	NS	NS
Lowest pressure	92±19	92±20	92±23		
<b>LV end-systolic pressure [mmHg]</b>					
Baseline	105±10	108±10	110±10	NS	NS
Lowest pressure	83±5*	85±7*	83±6*		
<b>LV end-systolic diameter [cm]</b>					
Baseline	2.71±0.61	2.67±0.59	2.53±0.55	NS	<0.01
Lowest pressure	2.43±0.57	2.40±0.55*	2.26±0.50*		
<b>LV end-systolic force [g]</b>					
Baseline	195±53	199±57	192±51	NS	NS
Lowest pressure	139±39*	141±41*	128±32*		
<b>LV <math>F_{es}</math>-Des relation</b>					
$E_c$ [g/cm]	65.3±15.2	68.4±15.4	80.4±21.8	NS	<0.05
$D_o$ [cm]	1.72±0.44	1.72±0.44	1.70±0.42	NS	NS

Data were expressed as the mean ±SD. \* $p<0.01$  (baseline vs lowest pressure)

Vesnarinone=after vesnarinone infusion (3 mg/kg);  $E_c$ =slope of the LV end-systolic force-length relation;  $D_o$ =extrapolated diameter intercept of the LV end-systolic force-diameter relation; NS=not significant

より左室力-長さ関係のループを作図した。左室心筋の収縮力 (left ventricular force:  $F$ ) は、 $F=P \cdot D/2a^{1,2)}$  の式より計算した。

$P$ : pressure

$D$ : diameter

$a$ : 変換定数

1頭のイヌから得られた典型的なループを **Fig. 2** に示す。

収縮末期点は力-内径ループの左上隅と定義した<sup>2)</sup>。本研究において左室収縮末期力 ( $F_{es}=P_{es} \cdot D_{es}/2a$ :  $P_{es}$ =左室収縮末期圧,  $D_{es}$ =左室収縮末期内径,  $a$ =変換定数  $0.735 \text{ mmHg} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^2$ ) は心筋長と直線的な比例関係を示すと仮定した。したがって、左室収縮末期力 ( $F_{es}$ ) は次の式で示すことができる<sup>1,2)</sup>。

$$F_{es} = \pi E_c (D_{es} - D_o) \quad [\text{g}] \quad (1)$$

$E_c$ = slope of the LV end-systolic force-length relation

$D_o$ =extrapolated diameter of the LV end-systolic force-diameter relation

$E_c$  は左室収縮末期力-長さ関係の傾きを示し、左室壁心筋の変力状態を表す指標である。 $D_o$  はこの関係の内径切片であり、基準心筋長を示す。収縮末期力と内径の値を用い  $E_c$  と  $D_o$  を求めた。計測したデータから左室  $F_{es}$ -Des 関係の直線回帰式は次のとおり表現される。

$$F_{es} = A (D_{es} - B) \quad [\text{g}] \quad (2)$$

\*A, B: 回帰定数

したがって、 $E_c$  と  $D_o$  は (1), (2) から、次のとおり (3), (4) として得られる。

$$E_c = A/\pi \quad [\text{g/cm}] \quad (3)$$

$$D_o = B \quad [\text{cm}] \quad (4)$$

すべてのデータは当研究室で開発したソフトウェアとコンピューターシステム (NEC, PC 9801 VX 21) で処理された。このシステムを用いて、力-内径関係ループを描き、心周期の収縮末期点を決定し、左室  $F_{es}$ -Des 関係の回帰式と  $E_c$  と  $D_o$  の値を算出し、左室  $F_{es}$ -Des 関係式の推定直線を自動的に描いた。

データはすべて平均値±標準偏差で表現した。平均値の差の検定は、Student's paired *t*-test で行った。最小二乗法によって左室  $F_{es}$ -Des 関係の回帰直線を決定した。

## 結 果

C・S・V群における無負荷時の心拍数、左室収縮末期圧、内径、力のデータを **Table 1** に示す。全群において前負荷の減少で心拍数は有意に変化せず (C群  $93 \pm 20$  vs  $92 \pm 19$  bpm, S群  $92 \pm 20$  vs  $92 \pm 20$  bpm, V群  $90 \pm 21$  vs  $92 \pm 23$  bpm), その変化もすべてのイヌで10

bpm 以下であった。したがって、心臓への自律神経の反射は遮断されているものと考えられた。IVC 結紮で左室収縮末期圧は C 群で  $105 \pm 10$  から  $83 \pm 5$  mmHg ( $p < 0.01$ ) に、S 群で  $108 \pm 10$  から  $85 \pm 7$  mmHg ( $p < 0.01$ ) に、V 群で  $110 \pm 10$  から  $83 \pm 6$  mmHg ( $p < 0.01$ ) へとそれぞれ有意に減少した。

C・S・V 群すべてにおいて、左室収縮末期力-長さ関係は良い直線的比例関係にあった。C 群と S 群との間で、心拍数 ( $93 \pm 20$  vs  $92 \pm 20$  bpm), 収縮末期圧 ( $105 \pm 10$  vs  $108 \pm 10$  mmHg), 収縮末期内径 ( $2.71 \pm 0.61$  vs  $2.67 \pm 0.59$  cm), 収縮末期力 ( $195 \pm 53$  vs  $199 \pm 57$  g) に有意な差はなかった。Ec ( $65.3 \pm 15.2$  vs  $68.4 \pm 15.4$  g/cm) と Do ( $1.72 \pm 0.44$  vs  $1.72 \pm 0.44$  cm) においても有意差はなかった。したがって、sulfolane は心筋収縮性に影響を与えないと考えられた。

S 群と V 群とを比較すると、心拍数 ( $92 \pm 20$  vs  $90 \pm 21$  bpm), 収縮末期圧 ( $108 \pm 10$  vs  $110 \pm 10$  mmHg), 収縮末期力 ( $199 \pm 57$  vs  $192 \pm 51$  g) に有意差はなかったが、V 群で収縮末期内径 ( $2.67 \pm 0.59$  vs  $2.53 \pm 0.55$  cm,  $p < 0.001$ ) は有意に縮小した。また Do ( $1.72 \pm 0.44$  vs  $1.70 \pm 0.42$  cm) に有意差はなかったが、Ec ( $68.4 \pm 15.4$  vs  $80.4 \pm 21.8$  g/cm,  $p < 0.05$ ) は 18% 有意に増大した。したがって、vesnarinone は心筋収縮性を増大させると考えられた。

## 考 察

心不全患者にとって心収縮性を高める治療は、ときによって極めて重要となる。従来強心薬として、注射剤では dopamine および dobutamine に代表されるカテコラミンがあるものの、経口剤としてはつい最近まで 200 年来使用されている古典的な強心配糖体しか存在しなかった。Vesnarinone は経口投与の可能な陽性変力作用薬として開発された<sup>5)</sup>。イヌ摘出血液灌流洞房結節および乳頭筋標本での動物実験で、vesnarinone は洞調律、冠動脈血液量にほとんど影響することなく、心筋収縮性増大作用があると報告されている<sup>6)</sup>。また、この心筋収縮性増大作用は、イヌの他にウサギ、モルモットおよびネコ摘出心筋でも同様に認められている<sup>7,8)</sup>。その陽性変力作用は pindolol および phentolamine 処理によっても影響を受けなかった<sup>7)</sup>。また、vesnarinone はイヌの心筋において phosphodiesterase (PDE) 活性を抑制するものの、 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPase 活性は

抑制せず<sup>7)</sup>、陽性変時作用や血管作用も有さない<sup>6)</sup>と報告されている。以上から、vesnarinone は今まで臨床に使われていたジギタリス、カテコラミン、PDE 阻害薬等の強心薬とは異なる新しい経口可能な強心薬と考えられている。われわれは今回、この vesnarinone の心収縮性増大作用を、心筋の力-長さ関係で表現される心筋収縮特性に焦点をあてた数学モデル(円筒モデル<sup>1)</sup>、活性連結橋モデル<sup>9)</sup>で評価した。

左室収縮末期力-長さ関係の直線の傾き (Ec) は左室心筋の収縮性能を表す指標である。われわれのモデルは生理的状态の心臓において、この Ec を間接的に求めるためのものである<sup>10)</sup>。われわれは、この方法によって求めた Ec が、イヌ<sup>2,11,12)</sup>やヒト<sup>13)</sup>の左室心筋収縮性を表す適当な指標であることを報告してきた。本研究ではこの Ec を用いて vesnarinone によるイヌ左室心筋の収縮性変化の評価を試みた。我々はイヌや正常ヒトの左室心筋において、 $\text{Ca}^{2+}$  負荷やカテコラミン投与により Ec が増大することを報告<sup>2,13)</sup>したが、同時に Ec は筋小胞体から放出された  $\text{Ca}^{2+}$  濃度や心筋ミオシン ATPase 活性を直接的に反映する指標であると理論モデルを用いて予測した<sup>15,16)</sup>。また正常ヒト左室心筋の Ec は患者の心筋長の差異にも拘らず、ほぼ一定の値であることも報告した<sup>13)</sup>。

以上から、Ec は心筋細胞内における free  $\text{Ca}^{2+}$  イオン濃度の初期値と心筋ミオシン ATPase 活性をとともに反映する良い指標であると推測された<sup>16)</sup>。今回の実験では、vesnarinone により Ec は 18% 有意に上昇した。この結果は vesnarinone がなんらかの薬理学的機序により、心筋細胞内の free  $\text{Ca}^{2+}$  イオン濃度を増加させたか、または心筋ミオシン ATPase 活性を増大させたかによって、その結果として心筋収縮性が亢進したことを強く示唆する。

$\beta$  アドレナリン受容体刺激薬による心筋収縮性調節機構に関しては、それがまず細胞膜の adenylate cyclase を刺激し、次に ATP より cyclic AMP を形成し、この cyclic AMP が第 2 メッセンジャーとして  $\text{Ca}^{2+}$  の働く部位に作用すると考えられている。現在のところ *in vitro* の実験から想定される作用部位は、1) 活動電位第 2 相での  $\text{Ca}^{2+}$  の流入の増加 (slow inward current), 2) 筋小胞体における  $\text{Ca}^{2+}$  能動輸送の促進<sup>17)</sup>, 3) 筋原線維トロポニン C への  $\text{Ca}^{2+}$  親和性の変化などである。

心臓に対するカテコラミンの  $\beta$ -作用は、単収縮での

収縮時間の短縮と発生張力の増大(陽性変力効果)として現れる。陽性変力効果の主な機序は、筋小胞体における  $\text{Ca}^{2+}$  の能動輸送の促進により拡張期に筋小胞体の  $\text{Ca}^{2+}$  蓄積能が増大し、その結果として、次の収縮期に  $\text{Ca}^{2+}$  の放出量が増加すると考えられている<sup>18,19)</sup>。

今回の結果から、vesnarinone には  $\beta$  アドレナリン作動性受容体刺激によらない機序で、細胞内 free  $\text{Ca}^{2+}$  イオン濃度を増加させる薬理作用があると推測された。その一つは、vesnarinone が持つ PDE 阻害作用である。この PDE 阻害作用により、cyclic AMP が細胞内で増加し<sup>6)</sup>、結局、 $\beta$  受容体刺激と同様の効果が心筋細胞内に現れてくることになるのであろう。もう一つは、vesnarinone の持つ  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase 活性を抑制しないで、inward  $\text{Ca}^{2+}$  transport を増加させる作用である<sup>7,14)</sup>。この作用はおそらく心筋細胞膜への vesnarinone の直接作用であり、これによって  $\beta$  受容体を介さずに細胞内 free  $\text{Ca}^{2+}$  イオン濃度の増加がもたらされるのであろう。

したがって、今回  $\beta$  アドレナリン受容体が遮断された状態にもかかわらず vesnarinone が  $E_c$  を増加させたのは、この vesnarinone の持つ細胞膜の inward  $\text{Ca}^{2+}$  transport 増大作用によるものではないかと推測される。しかし一方、vesnarinone が心筋ミオシン ATPase 活性を増大することにより心筋収縮性を亢進させたという可能性も否定できない。

いずれにせよ、 $\text{Ca}^{2+}$  濃度やミオシン ATPase 活性の増大は最終的には心筋の酸素消費量を増すため、エネルギー代謝の観点からは vesnarinone がカテコラミンより有利とは必ずしもいえないであろう。しかし、 $\beta$  アドレナリン作動性受容体を介さずに  $\text{Ca}^{2+}$  濃度やミオシン ATPase 活性を増加させて心筋収縮性を高める vesnarinone のこの作用機序は、心不全患者における心筋細胞の  $\beta$  アドレナリン作動性受容体の down regulation の存在と無関係に心筋収縮力を改善することが期待できるので、この点において vesnarinone はカテコラミンより有利であるかもしれない。また、この特徴から心不全患者への  $\beta$  ブロッカーと vesnarinone の併用

投与の潜在的有用性が推測される。

Hori ら<sup>20)</sup> は propranolol (1 mg/kg) 前処置のイヌ心臓において、vesnarinone (3 mg/kg) 投与は心拍出量を  $24 \pm 2.6\%$ 、左室  $dP/dt_{\max}$  を  $29 \pm 6.6\%$  増大させたと報告している。それによれば vesnarinone 投与時における心拍数は  $5.1 \pm 2.7\%$  (NS)、左室圧は  $11 \pm 3.8\%$  ( $p < 0.05$ ) 増大していた。左室  $dP/dt_{\max}$  も心拍出量もともに左室サイズに影響されることから、vesnarinone 投与によって発生した前負荷、後負荷、心拍数の変化による二次的な左室サイズ変化で心拍出量、左室  $dP/dt_{\max}$  値は修飾された可能性が高い。一方、 $E_c$  は左室サイズ変化から影響を受けない心筋収縮性の指標であるので、3 mg/kg の vesnarinone 投与による  $E_c$  値の増加率 (18%) が、同量投与の左室  $dP/dt_{\max}$  の増加率 ( $29 \pm 6.6\%$ ) より小さな値であったことは整合性のある事実である。

われわれはイヌ左室において、 $\text{Ca}^{2+}$  負荷は力-長さの関係の傾きを増大させるが、このさいに力-長さの関係の直線性は失われ、上に凸の曲線となってしまうことを報告した<sup>2)</sup>。Vesnarinone ではこの力-長さ関係の傾き ( $E_c$ ) は  $\text{Ca}^{2+}$  負荷と同様に増大したが、その直線性は良く保たれており、 $\text{Ca}^{2+}$  負荷時のように曲線となることはなかった。この理由は明らかではないが、一つの可能性として  $\text{Ca}^{2+}$  負荷では  $E_c$  が 60% 以上増大したのに対し、vesnarinone ではその増加の程度が低かった (18%) ことがあるかもしれない。あるいは、vesnarinone には力-長さ関係を直線に保ったまま、その傾きを増大する独特の薬理作用があるのかもしれない。いずれにせよ、この問題は今後検討を要すると思われる。

## 結 語

$\beta$  受容体を遮断したイヌ左室において、vesnarinone は左室収縮末期力-長さ関係の傾きを 18% 増大させたが、その長さ切片は変化させなかった。したがって、vesnarinone は  $\beta$  受容体を介さない機序で心筋収縮性を亢進する作用があることが確認された。

## 要 約

Vesnarinone 投与による左室心筋収縮性に及ぼす影響を、左室収縮末期力-内径 ( $F_{es}-Des$ ) 関係を用いて、7 頭の健全な雑種成犬で評価した。左室内径は超音波クリスタルにより、また左室圧

はマイクロマンノメーターにより測定し、前負荷は下大静脈を結紮することにより変化させた。まずプロプラノロールを 2 mg/kg, atropine を 0.2 mg/kg 静注後、下大静脈を 20 秒間結紮してデータを記録し、このデータを対象とした。次に sulfolane を投与した後、同様の方法でデータを記録した。さらに vesnarinone (3 mg/kg) を sulfolane に溶解し、静注して同様の方法で記録した。左室 Fes-Des 関係の傾き (Ec) と内径切片 (Do) は、それぞれの群の収縮末期のデータから求めた。Vesnarinone は心拍数を変化させることなく Ec を 18% 有意に上昇させた。また、vesnarinone 投与でも力-長さ関係は良い直線関係にあり、Ca<sup>2+</sup> 負荷時のような上に凸の曲線とはならなかった。したがって、vesnarinone は心筋の  $\beta$ -アドレナリン作動性受容体を介さずに心筋収縮性を亢進する作用があると思われた。

— J Cardiol 1994; 24: 149-154 —

## 文 献

- 1) Takeda K, Shimizu T, Yamamoto H, Yagi S : Human left ventricular end-systolic pressure-volume relationship in a cylinder model. *Jpn Heart J* 1988; **29** : 689-707
- 2) Takeda K, Takeda M, Shimizu T, Yagi S : Approximation of various canine left ventricular end-systolic relations by a cylinder model. *Am J Physiol* 1990; **258** : H1300-H1311
- 3) Little WC, Freeman GL, O'Rourke RA : Simultaneous determination of left ventricular end-systolic pressure-volume and pressure-dimension relationships in closed-chest dogs. *Circulation* 1985; **71** : 1301-1308
- 4) Vatner SF, Higgins CB, Franklin D, Braunwald E : Extent of carotid sinus regulation of the myocardial contractile state in conscious dogs. *J Clin Invest* 1972; **51** : 995-1008
- 5) Tominaga M, Yo E, Ogawa H : Studies on positive inotropic agents I. Synthesis of 3, 4-dihydro-6-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyl]-2(1H)-quinolinone and related compounds. *Chem Pharm Bull* 1984; **32** : 2100-2110
- 6) Taira N, Endo M, Iijima T : Mode and mechanism of action of 3,4-dihydro-6-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyl]-2(1H)-quinolinone (OPC-8112), a novel positive inotropic drug, on the dog heart. *Arzneimittel-forsch Drug Res* 1984; **34** : 347-355
- 7) Yamashita S, Hosokawa T, Kojima M : Studies in vitro and in vivo of 3,4-dihydro-6-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyl]-2(1H)-quinolinone (OPC-8212), a novel positive inotropic drug, in various animals. *Arzneimittel-forsch Drug Res* 1984; **34** : 342-346
- 8) Inoue M, Hori M, Nakajima S : Effects of 3,4-dihydro-6-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyl]-2(1H)-quinolinone (OPC-8212), a novel positive inotropic agent, on cardiotoxic activity and coronary hemodynamics. *Arzneimittel-forsch Drug Res* 1984; **34** : 355
- 9) Takeda K : Active cross-bridge model : Reproduction of the myocardial force-length-time relation and the left ventricular pressure-length-time relation in systole. *Jpn Heart J* 1990; **31** : 43-69
- 10) Takeda K, Yagi S : A new viewpoint for evaluation of the left ventricular myocardial contractility : Theoretical integration of myocardial force-length relation and left ventricular end-systolic relations (in Japanese). *Cardioangiology (Tokyo)* 1989; **26** : 233-244
- 11) Kadota R, Takeda K, Shimizu T, Nakamura Y, Yagi S : Afterloading increases the left ventricular end-systolic force-length relation slope in dogs. *Jpn Heart J* 1991; **32** : 711-722
- 12) Yoshihara T, Takeda K, Kadota R, Nakamura Y, Yagi S : The effect of propranolol on the myocardial force-length relationship in the in situ canine left ventricle (in Japanese). *J Cardiol* 1992; **22** : 211-217
- 13) Takeda K, Tamano K, Okamura A, Kobayashi N, Shimizu T, Kadota R, Yamamoto H, Yagi S : Slope of human left ventricular end-systolic force-length relation is independent of myocardial length. *Am J Physiol* 1991; **261** : H1060-H1066
- 14) Iijima T, Taira N : Membrane current changes responsible for the positive inotropic effect of OPC-8212, a new positive inotropic agent, in single ventricular cells of the guinea pig heart. *J Pharmacol. Exp. Ther* 1987; **240** : 657-662
- 15) Takeda K : Chemical kinetics and the basic hypothesis of an active cross-bridge model (in Japanese). *Cardioangiology (Tokyo)* 1991; **29** : 312-316
- 16) Takeda K, Kadota R, Yagi S : Time-varying myocardial elastance of canine left ventricle. *Am J Physiol* 1991; **261** : H1554-H1562
- 17) Katz AM, Tada M, Kirchberger MA : Control of calcium transport in the myocardium by the cyclic AMP-protein kinase system. *Adv Cyclic Nucleotide Res* 1975; **5** : 453-472
- 18) Fabiate A, Fabiate F : Relaxing and inotropic effects of cyclic AMP on skinned cardiac cell. *Nature* 1975; **253** : 556-558
- 19) Fabiate A, Fabiate F : Calcium release from the sarcoplasmic reticulum. *Physiol Rev* 1977; **57** : 71-108
- 20) Hori M, Inoue M, Tamai J, Koretsune Y, Kitakaze M, Iwai K, Ito H, Kitabatake A, Kamada T : Cardiotoxic activity of a new inotropic agent, 3,4-dihydro-6-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyl]-2(1H)-quinolinone (OPC-8212), in the dog with and without beta-blocker and Ca<sup>2+</sup>-antagonist pretreatment. *Jpn Circ J* 1986; **50** : 84-91