

## 肝虚血障害に対する Ca 拮抗剤

### 塩酸 diltiazem の効果

奈良県立医科大学第1外科

和田 隆昭 中島 祥介 瀬川 雅数 金廣 裕道  
久永 倫聖 松本 宗明 福岡 敏幸 藪内 裕也  
村尾 佳則 中野 博重

#### THE EFFECTS OF DILTIAZEM, A CALCIUM CHANNEL BLOCKER ON LIVER ISCHEMIA

Takaaki WADA, Yoshiyuki NAKAJIMA, Masakazu SEGAWA,  
Hiromichi KANEHIRO, Michiyoshi HISANAGA, Muneaki MATUMOTO,  
Toshiyuki FUKUOKA, Hiroya YABUUCHI, Yoshinori MURAO  
and Hiroshige NAKANO

The First Department of Surgery, Nara Medical School

虚血障害は究極的には Ca イオンの細胞内への influx により生じるとの説がある。そこで Ca 拮抗剤 (塩酸 diltiazem 以下 DZ) が肝虚血障害に対して防御効果を有するか否かを、雑種成犬を用いて肝流入血行遮断による肝虚血モデルを作成し、無処置群と DZ 投与群において検討した。DZ を投与することにより、肝虚血後の肝組織血流量および動脈血中ケトン体比が、無処置群に比べて良好に回復したことから、DZ は肝虚血障害に対する防御効果を有するものと考えられた。さらに、全身循環動態に影響をおよぼさずに、肝虚血障害を防御できる DZ の至適血中濃度は 150ng/ml 前後であることを確認した。

索引用語：肝虚血障害，虚血障害防御効果，Ca 拮抗剤，塩酸 diltiazem

#### I. 緒 言

近年、肝胆膵手術に際して、門脈、肝動脈に対する血管外科手術が導入され、より積極的な治療が試みられつつある。しかしながら一方では、肝臓は虚血により容易に障害されるといわれており、手術時の肝流入血行遮断による肝虚血障害が問題になる。また、肝移植においても、donor 肝が受ける虚血障害は、移植後の肝機能発現に影響を及ぼすと考えられる。臓器の虚血障害は虚血中の障家と血流再開時に発生する障害 (reperfusion injury) とからなるとされている<sup>1)</sup>。これらの障害過程に Ca イオンの細胞内への influx が大きく関与するとの報告<sup>2)</sup>がある。したがって、Ca 拮抗剤を投与することにより、肝虚血を伴う外科手術をより安

全に施行でき、また、肝移植においても primary graft failure の防止や保存時間の延長に役立つ可能性が考えられる。

そこで、雑種成犬を用いて肝流入血行遮断による肝虚血障害モデルを作成し、肝虚血障害に対する Ca 拮抗剤 (塩酸 diltiazem 以下 DZ) の防御効果を肝代謝機能、全身および肝循環動態の面から検討した。

#### II. 実験方法

肝虚血障害に対する Ca 拮抗剤 (DZ) の防御効果を検討することを目的に、雑種成犬を用いて肝虚血障害モデルを作成し、無処置群と DZ 投与群とに分けて、虚血前・中・後の肝代謝機能、肝組織血流量、全身循環動態について比較検討した。

##### 1. 実験材料および肝虚血障害モデルの作成

実験前日より絶食とした体重15kg 前後の雑種成犬を用いて、硫酸アトロピン0.03mg/kg、ペントバルビ

ターナルナトリウム25mg/kg, バンクロニウムブロマイド4mgを静注後, 気管内挿管しレスピレーターを用いて調節呼吸(15ml/kg/回, 10回/min)で維持した。実験開始時より左肘静脈よりEL-1号液を20ml/kg/hour投与した。輸血はヘマトクリット値を測定しながら, 30%前後に維持するように適宜施行した。

右大腿動脈にカテーテルを挿入し動脈血採血および圧測定用とした。腸間膜静脈より2本のカテーテルを挿入し, 1本は門脈圧測定用, 1本は薬剤注入用とした。

肝虚血障害モデルは肝十二指腸靱帯(肝動脈・門脈を含む)をサティンスキー血管鉗子を用いて, 60分間肝流入血行を遮断することにより作成した。またその際, 内径4mm, 長さ90cmのシリコンチューブを用いて脾静脈-左外頸静脈間に門脈バイパスを設置した。バイパスは肝血流遮断と同時に開放し, 血流再開と同時に閉鎖した。

## 2. 実験群

I群: 無処置群 (n=5)

II群: DZを肝血流遮断30分前から2時間10 $\mu$ g/kg/min 門脈内持続投与するとともに, 肝血流遮断直前に70 $\mu$ g/kg 静脈内投与する群 (n=5)

III群: DZを肝血流遮断30分前から4時間20 $\mu$ g/kg/min 門脈内持続投与するとともに, 肝血流遮断直前に280 $\mu$ g/kg 静脈内投与する群 (n=5)

## 3. 検査項目および方法

肝血流遮断前, 血流遮断開始後30分, 血流再開直前, 血流再開15分, 30分, 60分, 120分, 180分後の各時点で, 以下の検査を施行した。

### 1) 動脈血中ケトン体比 (AKBR) の測定

大腿動脈より5mlのヘパリン加採血を行い, 直ちに4℃で3,000rpmにて10分間遠心分離した血漿中のacetoacetateと $\beta$ -hydroxybutyrateを定量し, 動脈血中ケトン体比(acetoacetate/ $\beta$ -hydroxybutyrate)を算出した。定量にはWilliamson酵素法の原理<sup>3)</sup>に基づいた動脈血中ケトン体測定用試薬(ケトレックス, 三和化学)を用いた。

### 2) Lactateの測定

大腿動脈よりヘパリン加採血を行い, 血漿分離を直ちに行い, Lactate定量キット(デタミナーLA, 協和メディクス)を用いた。lactate oxidase, peroxidase系による酵素法にて測定した。

### 3) 一般生化学検査

一般生化学検査として, glutamic oxaloacetic trans-

aminase (GOT), glutamic pyruvic transaminase (GPT), creatinine (Cr)を測定した。

### 4) 肝組織血流量 (HBF) の測定

肝外側右葉被膜下1cmに特殊白金電極(ワイヤタイプエレメント UHE-201, ユニークメディカル社)を刺入し, 水素クリアランス式組織血流計(ユニークメディカル社 PHG-201)を用い, 水素ガス吸入法でketyの理論式<sup>4)</sup>により水素クリアランス曲線を描き算出した。

### 5) 平均動脈圧 (MAP), 平均門脈圧 (MPVP) の測定

大腿動脈, 腸間膜静脈に留置したカテーテルにモニター(マルチスーパー2F22, 三栄)を接続して測定した。

### 6) 動脈血中DZ濃度の測定

大腿動脈よりヘパリン化採血を行い, 血漿分離を直ちに行い, 血漿検体1mlに蒸留水0.5ml, 1Mリン酸緩衝液(1Mリン酸二カリウムを1Mリン酸一カリウムでpH 9に調整) 0.5ml, およびシクロヘキササン6mlを加え10分間振盪する。2,000rpmで5分間遠心分離した後, シクロヘキササン層の5mlを分取し, これを減圧法にて濃縮乾固した。この残渣に内部標準液(パラヒドロキシ安息香酸イソプロピル500ng/ml 0.002N塩酸溶液) 0.3mlを加えて溶解し, その200 $\mu$ lをHPLC(高速液体クロマトグラフ LC-6A 島津製作所)によって分析した。

### 7) 統計処理法

結果は平均値±標準誤差(mean±SE)で表した。有意差検定にはStudentのt検定を用い, 危険率p<0.05を有意とした。

## III. 実験結果

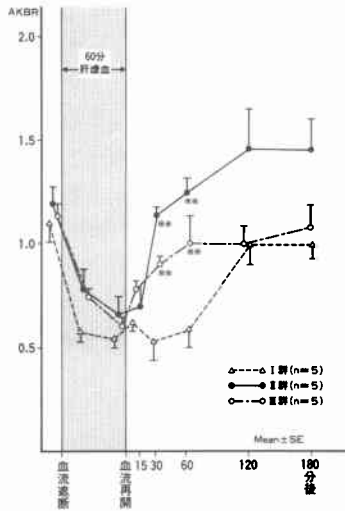
### 1. 動脈血中ケトン体比 (AKBR)

AKBRは図1に示すごとく, 肝血流遮断前に1.1前後であったが, 肝血流遮断により3群とも0.6前後と著明に低下した。その後I群では血流再開120分後までは前値に回復しないのに比べて, II群・III群ではI群に比較して回復は有意に促進され(p<0.01), 血流再開30分後にはおのおの1.2±0.14 (n=5 mean±SE), 0.9±0.04 (n=5)と前値に回復した。

### 2. Lactate

Lactateは図2に示すごとく, I群・III群とも肝血流遮断により急激に増加した。血流再開後もさらに増加し, 180分後にはI群217±37mg/dl (n=5 mean±SE), III群161±13mg/dl (n=5)となった。しかしII群では血流再開60分後より低下し始め, 180分後には89±

図1 肝血流遮断による動脈血中ケトン体比 (AKBR) の変動



\*\*\* p<0.01 vs I群

図3 肝血流遮断によるGOT, GPTの変動

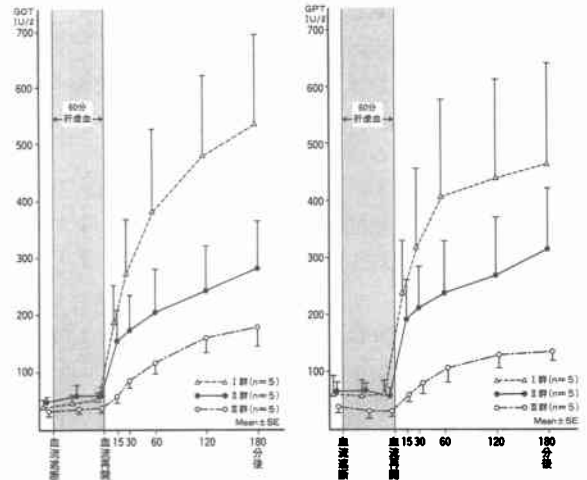
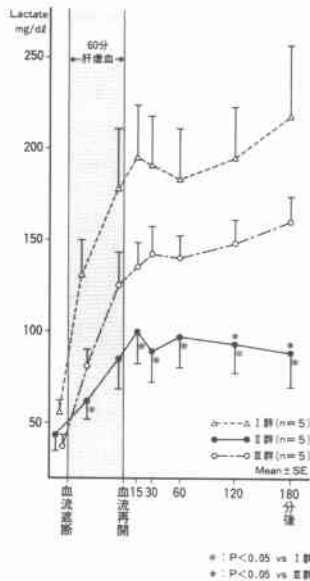
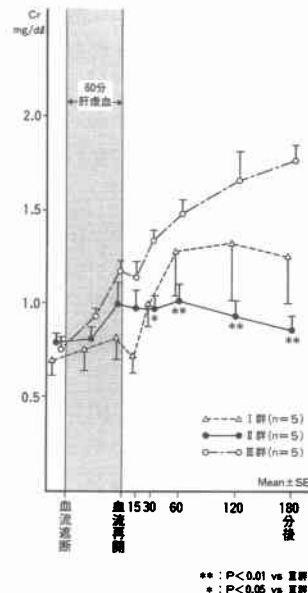


図4 肝血流遮断による血清クレアチニン (Cr) の変動

図2 肝血流遮断によるLactateの変動



\* : P<0.05 vs I群  
\* : P<0.05 vs Ⅲ群



\*\* : P<0.01 vs Ⅲ群  
\* : P<0.05 vs Ⅲ群

19mg/dl (n=5) と I 群・Ⅲ群に比べて有意に低値を示した (p<0.05)。

3. 一般生化学検査

GOT は図3左に示すごとく、3群とも肝血流遮断時には上昇を認めなかった。I群では血流再開15分後すでに192±58IU/l(n=5 mean±SE)、180分後535±159IU/l(n=5)と急激に上昇するのに対し、II群およ

びⅢ群では血流再開15分後155±46IU/l (n=5)、64±9IU/l (n=5)、180分後283±80IU/l (n=5)、180±32IU/l (n=5)と増加は軽度である傾向を示したが、3群間に有意差を認めなかった。

GPT も GOT と同様、図3右に示すごとく、I群は血流再開15分後に241±87IU/l (n=5 mean±SE)、180分後463±176IU/l (n=5)と急激に上昇するのに対し、II群およびⅢ群では血流再開15分後197±62IU/l

図5 肝血流遮断による肝組織血流量 (HBF) の変動

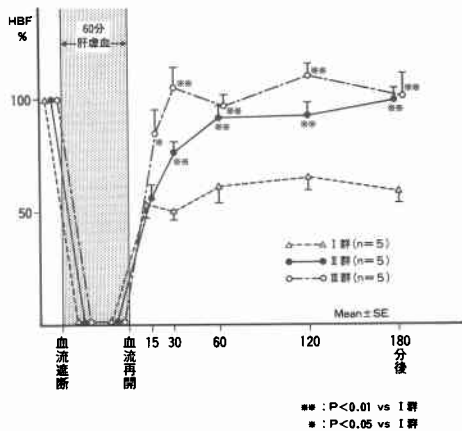
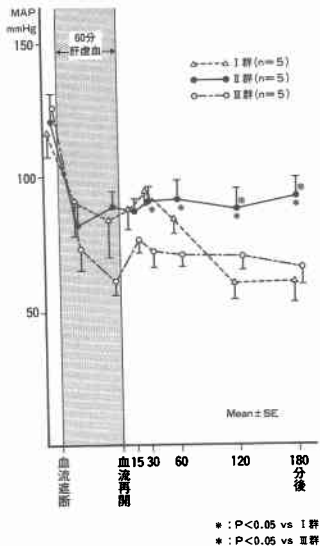


図6 肝血流遮断による平均動脈圧 (MAP) の変動



(n=5), 61±9IU/l(n=5), 180分後317±102IU/l(n=5), 134±15IU/l(n=5)と増加は軽度である傾向を示したが、やはり3群間に有意差を認めなかった。

Crは図4に示すごとく、3群とも肝血流遮断により増加した。I群・III群では血流再開後もさらに増加して、180分後にはI群1.26±0.26mg/dl(n=5 mean±SE), III群1.76±0.08mg/dl(n=5)となった。しかしII群では、血流再開60分後には低下し始め、180分後には0.86±0.07mg/dl(n=5)と前値に回復した。

4. 肝組織血流量 (HBF)

図5は肝血流遮断時のHBFを100%として、HBF

図7 肝血流遮断における平均門脈圧 (MPVP) の変動

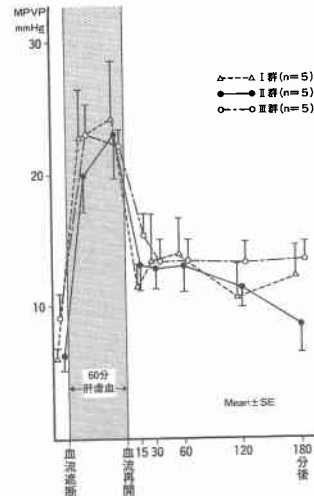
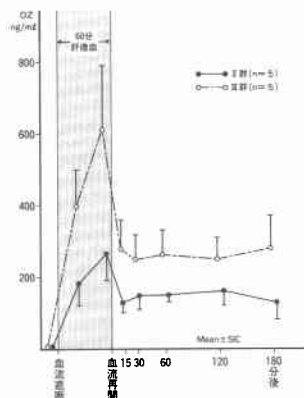


図8 塩酸 diltiazem (DZ) 投与群における血中 DZ 濃度の変動



の変動を示したものである。I群では血流再開後も低値を持続し、180分後でも59±5%(n=5 mean±SE)と回復しないのに対して、II群では回復は有意に促進され(p<0.01)、血流再開60分後には92±5%(n=5)とほぼ前値にまで回復した。III群では回復はさらに速く、血流再開15分後までに85±9%(n=5)となり、30分後には105±9%とほぼ前値に回復した。

5. 平均動脈圧 (MAP), 平均門脈圧 (MPVP)

MAPは図6に示すごとく、3群とも肝血流遮断により低下した。I群・III群では血流再開後MAPは上昇し始めるが、30分後より再度低下し、180分後にはI

群 $62 \pm 8 \text{ mmHg}$  ( $n=5$  mean  $\pm$  SE), III群 $67 \pm 6 \text{ mmHg}$  ( $n=5$ )となった。しかしII群では低下せず, 180分後には $93 \pm 6 \text{ mmHg}$  ( $n=5$ )とI群・III群に比べて有意に高値を示した ( $p < 0.05$ )。

MPVPは図7に示すごとく, 3群とも肝血流遮断により上昇した。血流再開後はただちに低下し始め, 全経過を通じて3群間に有意差を認めなかった。

#### 6. 動脈血中 DZ 濃度

動脈血中 DZ 濃度は図8に示すごとく, 肝血流遮断直前の静脈内投与と門脈内持続投与により肝血流遮断60分後にはII群 $270 \pm 76 \text{ ng/ml}$  ( $n=5$  mean  $\pm$  SE), III群 $610 \pm 182 \text{ ng/ml}$  ( $n=5$ )と上昇し, III群でより高値を示した。血流再発後は直ちに低下して, 15分後にはII群 $133 \pm 30 \text{ ng/ml}$ , III群 $278 \pm 79 \text{ ng/ml}$ となり, 以後は180分後までほとんど変動しなかった。

### IV. 考 察

以前より肝臓の虚血障害に関する種々の研究<sup>5)6)</sup>が行われ, 肝臓は虚血により容易に障害を受けるとされている。

近年, 肝胆膵領域における外科的治療の進歩に伴い, 肝硬変合併肝癌や門脈・肝動脈への浸潤を伴う進行癌(胆道癌・膵頭部癌)に対して, 肝流入血行の遮断を伴う積極的な手術が行われるようになった。そのため手術時の肝血流遮断による虚血障害が問題となる。

虚血障害の機序<sup>1)</sup>は大きく二つに大別されると考えられる。一つは虚血中の無酸素下で進行する過程であり, いま一つは虚血後血流再開により不可避的に起こる活性酸素による障害である。これらの障害過程にCaイオンの細胞内へのinfluxが大きく関与するとの説<sup>2)</sup>がある。すなわち, 虚血によりミトコンドリアのATP合成が止まり急速に細胞内ATP含量が低下するのに伴い, イオンの能動輸送が阻害され細胞内へのCaイオンが流入する<sup>7)</sup>。その結果 phospholipase A2が活性化され, リン脂質や蛋白の分解が生じ細胞膜障害を起こすと考えられる。虚血後血流を再開すると, 虚血中細胞内に増加した還元物質およびキサンチン脱水素酸素からキサンチン酸化酵素への転換により活性酸素が発生する<sup>8)</sup>。この活性酸素によりリン脂質や蛋白が過酸化障害を受け細胞膜障害を起こすと考えられる。また活性酸素は小胞体Caポンプも不活化し, 細胞内Caイオン濃度の蓄積をさらに助長し, ひいてはミトコンドリアの酸化的リン酸化を抑制する。この障害過程において, 虚血中に細胞内に流入したCaイオンはCa<sup>2+</sup>-activated neutral proteaseを活性化<sup>9)</sup>し, 活性酸

素の発生を助長しているものと考えられる。

血管内皮細胞へのCaイオンの流入は血管内皮細胞障害を起こし, 血管収縮をじゃり起して肝微小循環をも障害する<sup>10)11)</sup>と考えられる。

以上より細胞内へのCaイオンのinfluxの増加を抑制することで虚血障害を軽減できる可能性が考えられる。事実, 心筋虚血障害や腎虚血障害に対するCa拮抗剤の防御効果については現在多数報告されている<sup>12)~14)</sup>。しかし肝虚血障害に対するCa拮抗剤の防御効果に関する報告は少ない<sup>15)</sup>。

そこで著者らは, 雑種成犬を用いて肝流入血行遮断による肝虚血障害モデルを作成し, 虚血前・中・後の肝代謝機能, 肝および全身循環動態を中心にCa拮抗剤(Diltiazem, DZ)の防御効果を検討した。

水素クリアランス法により測定した肝組織血流量は, 無処置群では肝虚血後の回復が不良で, 血流再開180分後でも前値に回復しないのに対して, DZ投与群では血流再開後60分以内にはほぼ前値にまで回復した。Flaimら<sup>16)</sup>は, DZが肝血管抵抗を減少させ肝血流量を増加させると報告している。本実験でもI群とIII群の平均動脈圧・平均門脈圧・肝組織血流量の変動をみると, 両群間に平均動脈圧および平均門脈圧に有意な差を認めなかったにもかかわらず, I群に比較してIII群では肝組織血流量が有意に増加していた。このことは, DZが肝虚血後の肝血管抵抗を減少させる作用を有することを示唆するものと考えられる。この肝血管抵抗減少は, DZの血管拡張作用によるものだけなのか, あるいは虚血により血管内皮細胞が障害され血管収縮が起こるのを防御したためなのかはさらに今後の検討を要する。いずれにせよ, DZが肝虚血後の肝組織血流量を増加させたことは肝機能回復にとって重要な意義を有するものと考えられる。

事実, 肝ミトコンドリアのNAD<sup>+</sup>/NADHを的確に反映し, 肝のenergy charge levelとよく相関するといわれている動脈血中ケトン体比<sup>17)</sup>が, DZ投与群では無処置群に比べて, 回復が有意に促進されていた。しかし, この動脈血中ケトン体比の回復促進は, 逸脱酵素であるGOT, GPTがDZ投与群で無処置群に比べて低値を示したことから見ても, 単に肝組織血流量が増加した結果によるものだけではなく, DZが虚血肝細胞障害を直接防御している可能性も考えられる。

以上のごとく, DZを投与することにより肝虚血後の肝組織血流量および動脈血中ケトン体比が良好に回復し, 逸脱酵素が低値であったことから, DZは肝虚血

障害に対する防御効果を有するものと考えられた。

しかしながら、腎糸球体濾過率 (GFR) と密接な関係があり腎機能障害の指標としての血清クレアチニンの変動をみるとⅢ群がⅠ群に比べて高値である傾向を示した。また肝臓以外の末梢、特に筋肉での影響も受けやすい lactate の変動をみても両群とも増加し続け回復しなかった。これは、平均動脈圧で有意な差はないもののⅢ群がⅠ群と比較して低値を示す傾向を認めたことと考え合わせて、Ⅲ群では前述したごとく、肝虚血障害に対する防御効果はあるものの、全身末梢循環障害を引き起こしているものと考えられた。これは DZ の投与量および投与時間が影響している可能性があると思われる。

そこでⅢ群に比べて DZ の投与量が少ないⅡ群とⅢ群を比較してみると、平均門脈圧には有意差を認めなかったが、平均動脈圧はⅡ群ではⅢ群に比べて肝虚血中・後を通じて有意に高値を示した。また血清クレアチニンおよび lactate の変動に関してはⅡ群ではⅢ群に比べて有意に低値を示した。しかし肝組織血流量の回復は、Ⅱ群ではⅢ群に比べて遅れた。これは、Ⅲ群では肝末梢レベルまで充分血管抵抗が減少して肝組織血流量が増加したが、全身の末梢血管抵抗減弱作用も強く、平均動脈圧がⅡ群に比べ有意に低値となり、末梢循環障害が著明に出現したものと思われる。逆にⅡ群では全身の末梢血管抵抗の減少はⅢ群に比べ軽度であるために平均動脈圧は高値を維持しえたが、肝末梢血管抵抗の減少もやはりⅢ群に比べて軽度であるために、平均動脈圧が高値を示すのにもかかわらず肝組織血流量の回復が遅れたものと推察される。

Wartier<sup>18)</sup>はイヌを用いての肝血流量に関する実験で、DZ を15または30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で静脈内投与すると肝血流量が増加したと報告している。平川<sup>19)</sup>はイヌを用いての実験で、DZ を10~30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で点滴静注すると投与開始とともに腎血流量は増加するが、0.1mg/kg以上単静注すると腎血流量は減少したと報告している。本実験では静注と門脈内持続投与を併用しており、DZ を代謝する肝臓自身が虚血障害を受けることになるので、これらの文献による結果と簡単に比較できないと思われる。

血流再開後の動脈血中 DZ 濃度はⅡ群では150ng/ml前後、Ⅲ群では250ng/ml前後であった。Morselli<sup>20)</sup>は、臨床において肝血管拡張作用を示し、心虚血障害を防止できる至適血中濃度は100~200ng/mlと報告している。本実験結果でも全身循環動態に影響をお

よばさないで肝虚血障害を防御できる DZ の至適血中濃度は150ng/ml前後と考えられ、臓器は異なるが、至適血中濃度はほぼ一致すると推測できた。

以上より肝流入血行遮断による肝虚血障害に対して Ca 拮抗剤である DZ を適切な濃度で投与することにより全身循環動態に影響を及ぼさないで肝虚血障害を軽減できる可能性が示唆された。

## V. 結 語

肝虚血障害に対する Ca 拮抗剤 (DZ) の防御効果を検討することを目的に、雑種成犬を用いて60分間肝流入血行を遮断して肝虚血障害モデルを作成し、虚血前・中・後の肝代謝機能、肝組織血流量、全身循環動態について比較検討して以下の結果を得た。

- 1) Ca 拮抗剤 (DZ) の投与により、肝虚血後の肝組織血流量および動脈血中ケトン体比が良好に回復したことから、DZ は肝虚血障害に対する防御効果を有するものと考えられた。
- 2) 全身循環動態に影響を及ぼさないで肝虚血障害を防御できる DZ の至適血中濃度は150ng/ml前後と考えられた。

今後、肝虚血を伴う外科手術や肝移植における primary graft failure の防止や肝保存に DZ を応用したいと考えている。

## 文 献

- 1) 西田俊郎, 川島康生, 田川邦夫: 虚血障害の分子機作. 代謝 24: 3-11, 1987
- 2) John LF: Calcium and the mechanism of liver necrosis. Progress in Liver Disease. Chapter 20. Grune and Stratton, New York, 1982, p347-360
- 3) Williams DH, Mellanby J, Krebs HA: Enzymic determination of D(-)- $\beta$ -hydroxy butyric acid and acetoacetic acid in blood. Biochem J 82: 90-96, 1962
- 4) Kety SS: The theory and application of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. Pharmacol Rev 3: 1-41, 1951
- 5) Raffuci FL, Lewis JL, Wangenteen OH: Hypothermia in experimental hepatic surgery. Proc Soc Exp Biol Med 83: 639-640, 1953
- 6) Goodall RGW, Hyndman WWB, Gund FN: Studies on hypothermia in abdominal surgery. Arch Surg 75: 1011-1019, 1957
- 7) Kamiike W, Watanabe F, Hashimoto. T et al: Changes in cellular level of ATP and its catabolites in ischemic rat liver. J Biochem 91: 1349-1356, 1982
- 8) Granger DN, Rutili G, McCord JM: Superox-

- ide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology* 81 : 22—29, 1981
- 9) Sasaki T, Kikuchi T, Yumoto N et al: Comparative specificity and kinetic studies on porcine calpain I and calpain II with naturally occurring peptides and synthetic fluorogenic substrates. *J Biol Chem* 259 : 12489—12494, 1984
  - 10) Otto G, Wolff H, David H: Preservation damage in liver transplantation: Electronmicroscopic findings. *Transplant Proc* 16 : 1247—1248, 1984
  - 11) Swenson O, Grana L, Inouye T et al: Immediate and long-term effects of acute hepatic ischemia. *Arch Surg* 95 : 451—463, 1967
  - 12) Zamanis A, Verdetti J, Leiris JD: Reduction of ischemia-induced myocardial necrosis in the rat with permanent coronary artery occlusion under the effect of diltiazem. *J Mol Cell Cardiol* 14 : 53—62, 1982
  - 13) Richard BW, George W, John HD: Beneficial effects of verapamil on postischemic renal failure. *Surgery* 94 : 276—282, 1983
  - 14) Thomas JB, Patricia E, Arnold JA et al: Protective effect of intrarenal calcium membrane blockers before or after renal ischemia. *J Clin Invest* 74 : 1830—1841, 1984
  - 15) Peck RC, Lefer AM: Protective effect of nifedipine in the hypoxic perfused cat liver. *Agents Actions* 11 : 421—424, 1981
  - 16) Flaim SF, Zelis RF: Regional distribution of cardiac output in conscious rat at rest and during exercise: Effect of diltiazem. *Chest* 78 : 187—192, 1980
  - 17) 小澤和恵: 肝臓外科における Redox 理論の提唱とそれに準じた治療対策の確立. *日外会誌* 84 : 753—756, 1982
  - 18) Warltier DC, Gross GJ: Changes in coronary collateral blood flow produced by nitrendipine, nifedipine and diltiazem. Edited by Scriabine. *Nitrendipine*. Urban and Schwarzenberg, Baltimore, 1984, p365—378
  - 19) 平川方久, 塩飽善友, 安治敏樹ほか: CRD-401 の利尿剤としての実験的研究並びに臨床的使用経験. *麻酔と蘇生* 11 : 159—164, 1975
  - 20) Morselli PL, Rovei V, Mitchard M et al: Pharmacokinetics and metabolism of diltiazem in man (observations on healthy volunteers and angina pectoris patients). Edited by Bing RJ. *New Drug Therapy with a Calcium Antagonist*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1979, p152—168