

特集

Shock factors (含 opioid substance)

岡田和夫*

はじめに

Shock factors は “toxic substances in shock” とか “toxic factors in shock” なる表現でも示されるショック時に特異的に生体内で産生され、血中に出現してショック増悪の悪循環を形成する因子ということになる。これはショック時に体内で産生されるのでショック産生物質と呼んでもよからう。

ここではこの中で最も関心が持たれている MDF (myocardial depressant factor) を中心にショックでの産生物質についての概略を述べるが、さらにショックでの endogenous opioid の産生とそれのショック時の生体に及ぼす影響について考察を行ってみたい。

I ショック因子とは

ショックではカテコラミン、セロトニン、ブラデキニンなどが体内で産生されてくる。

しかしこれよりも狭義な意味でショック時に出現し生体に悪影響を及ぼし、特定の影響する target organ を持つ物質がショック因子と考えられている。そしてその target organ により心筋 (MDF)、網内系 (RDS)、肺 (Clowes 因子) などへの影響が云われている。これらはショックの発生日点では大した役割を果していないが、ショックの進行、不可逆性への進展の増悪ステップでは重要な役を果たすと考えられている。

Lefer¹⁾ はショックでの toxic substance として次のような条件をあげている。

(1) 正常時には血中には有毒になるような濃度

では存在せず、ショック時にのみその存在が確認される。

(2) ショックの型が異なっても同一の物質が産生される。

(3) 個々のショック産生物質の化学構造が確認され、これが分離、同定、合成できればより確かとなる。

(4) これらの物質が重要臓器の機能や細胞での代謝過程に悪影響を及ぼす点があはつきりされねばならない。又健常動物にショック時の血中濃度に達する程度の量を投与したら、重要臓器に障害が生じることが確かめられねばならない。

(5) 動物だけでなく、ヒトのショック時にも血中に出現するのが証明されるのが望ましい。

このような shock factors と考えられるものを表 1 に示す。MDF, lysosome 酵素, RDS (reticuloendothelial depressing substance) は最も解明が進んでいるが、ショック因子が生体に悪影響を及ぼす度合いは個々の因子で異なっている。さらに1つのショック因子が原因となり、別のショック因子が産生されてくる場合もある。

II MDF

1. Lefer 説

“Myocardial depressant factor” が1966年に Brand, Lefer²⁾ と Baxter³⁾ とが別々に出血性ショック、火傷性ショックの血漿中に心筋抑制作用のある物質の存在を認め、ともにこれを “myocardial depressant factor” と呼んだ。それ以前では1943年に外傷性ショックのイヌの胸管リンパ液中に毒性物質が含まれるのを Blalock が報

*帝京大学医学部麻酔学教室

表1 ショック産生物質(Lefer の原著を筆者が改める)

	研究モデル		物理化学的性状	生体内での起源	生物学的作用	産生防止法	備考
	種	ショック・タイプ					
ライソゾーム酵素 (lysosomal hydrolase)	イヌ ネコ	内臓動脈結紮 出血性 エンドトキシン 心臓性	蛋白質 分子量 25,000 ~250,000 水溶性 熱不安定 非透析性	虚血内臓 肝臓 脾臓 脾臓 腸管 腎臓	他の毒性因子 に対する心臓 の反応性亢進 血圧降下 脾血管収縮 MDF 産生に 関与	トラジロール 薬理的用量 のグルココル チコイド	ショック時のリ ンパ中に出現。 RES が無傷の 場合循環動態に はほとんど影響 しない。作用は グココルチコイ ドで抑制されない。
ヘモクロモゲン (hemochromogen)	イヌ	内臓動脈結紮 急性脾炎 出血性	ヘモグロビン誘 導体 分子量 68,000 非透析性	障害腸管粘 膜から吸収 された血液	直接的作用は 不明 血圧降下	不明	患者でも認めら れている。 心筋抑制は認め られない。
エンドトキシン (endotoxin)	ウサ ギ イヌ	エンドトキシン 出血性 内臓動脈結紮 カテコラミン	リポポリサッカ ライド 分子量 200,000 ~2,000,000 非透析性	虚血腸管 障害腸管粘 膜から吸収	血管作動性物 質遊離 免疫反応刺激 (補体活性化)	非吸収性抗生 物質	心筋抑制は認め られない。 リンパ中に出現 無菌動物でもシ ョックに陥る。
細網内皮系抑制物質 (reticuloendotheli- al depressing substance: RDS)	イヌ ネコ	出血性 内臓動脈結紮	グリコペプチド 分子量 700前後 透析性 凍結可能 メチレンクロラ イドに可溶	虚血内臓 (腸管と考 えられる)	マクロファア ジの貪食作用 抑制 心臓を抑制す ると考えられ る。 生存率低下	グルココルチ コイド	他動物への活性 移入可能。腸内 細菌叢がなくと も産生される。
心筋抑制因子 (myocardial depressing factor: MDF)	ネコ イヌ ヒヒ ヒト	出血性 エンドトキシン 内臓動脈結紮 心臓性 脾炎 火傷	ペプチド, グリ コペプチド 分子量 500 ~1,000 透析性 凍結可能 水溶性 メチレンクロラ イドに不溶	虚血内臓 (主に脾臓)	陰性変力作用 内臓抵抗血管 収縮 RES 機能を 抑制すると考 えられる。	トラジロール 薬理的用量 のグルココル チコイド リンパ誘導	ショック時のリ ンパ及び脾自己 融解物質中に 出現。ショック患 者の血漿中に 出現。
Fukuda's factor	イヌ	出血性 エンドトキシン	蛋白質と考えら れる。水溶性 熱不安定 硫安沈殿 高分子物質と考 えられる。	虚血内臓 (特に肝臓)	血圧降下	薬理的用量 のグルココル チコイド	他動物への活性 移入可能。作用 はグルココルチ コイドで抑制され ない。
Thal's factor	イヌ	内臓動脈結紮	不明	不明	肺障害 血管平滑筋刺 激	フェノキシベ ンザミン	数種類の因子と 考えられる。
Clowes's factor (pulmonary lesion factor: PLF)	イヌ ヒト	敗血症	ペプチドと考え られる。 分子量 10,000 ~10,000	内臓と考え られる。	肺血管抵抗増 加 限局性肺胞虚 脱 右心不全	トラジロール グルココルチ コイド	活性はエンドト キシンと無関係

告し, Janoff が1960年に内臓虚血ショックの血液の中に同様の物質の存在を認めただけである。

Lefer らの発表以後, 各国から MDF に関する発表がみられたが物質の分離, 同定にまではいたっていない。

表2はこれまで発表された MDF の体内での産生部位, 化学的性状, 生物学的性質および産生防止法などの主な特徴を示す⁴⁾。これで見るとこの shock factor は分子量250~1000の小 peptide (または peptide 含有) と思われる。

ショックでは内臓領域の血流低下が著じるしく, この部の虚血, 酸素欠乏が高度になる。

ここで脾の血流低下による MDF の存在が Lefer らにより唱えられたが, それは酸素欠乏, 虚血, アシドーシスという異常環境下で lysosome 顆粒と zymogen 顆粒の両者が崩解して, 含有される lysosome 酵素の遊出, 活性化と zymogen 由来の trypsin, phospholipase A などの蛋白水解酵素の活性の亢進とが加わって, 脾で MDF が産生されるとしている。この脾で産生された MDF は主にリンパを介し, 一部は直接毛細

血管に入り全身を循環することになる¹⁾⁴⁾。

この MDF の心筋抑制作用, in vitro でネコの乳頭筋の isometric contraction をみて, 対照時の収縮度を100%としてこの抑制度を100%に対する%の数値でもって「MDF 単位」という表現が使われている。この場合, 乳頭筋がたえず同じ状態で比較されるという保障がえられないという, bioassay 法自身の問題が残されている。

末梢殊に脾で心筋抑制作用のある物質が産生されることを Rogel⁵⁾⁶⁾ は心臓の交叉灌流実験で証明している。冠灌流圧は正常に維持しておいて, そこを灌流する血液はショック状態の体組織からのものを使って心収縮力がどう変化するかをみた。冠血流, 冠灌流圧を維持して心筋虚血がなくても, ショック状態の体組織から心収縮力を抑制する humoral factor が産生, 放出され心収縮力が抑制されることを示した。この時にあらかじめ脾摘を行ってから体組織をショックにする条件では, 非脾摘群に比べ心機能がよく維持されていて, 脾で MDF が産生されると推論している。

2. Haglund 説

表2 ショックでの心筋抑制因子

因子の名称	種族	ショックのタイプ	化学的性状	起源	生物学的作用	予防法
Lefer-Glenn 因子	ネコ イヌ モルモット ヒヒ ヒト	出血性 エンドトキシン 心原性 内臓虚血 脾炎 火傷	小サイズの peptide 分子量=600	脾	陰性変力作用 内臓血管収縮網内系抑制	グルココルチコイド・トラジロール
Nagler-McConn 因子 (PTLF)	ネズミ ヒト	出血性 心原性	peptide 分子量>10000	血球	陰性変力作用	グルココルチコイド
Blattberg-Levy 因子 (RDS)	イヌ ネコ	出血性 内臓虚血	糖-peptide 結合 分子量=700	内臓領域	貪食作用抑制, 陰性変力作用	グルココルチコイド*
Goldfarb-Weber 因子	イヌ	内臓虚血	peptide 分子量 250~1000	脾	陰性変力作用	不明
Haglund-Lundgren 因子	ネコ	内臓虚血	①500~1000の分子量* ②脂肪性高分子物質*	内臓領域	陰性変力作用	グルココルチコイド
奥田-細野因子	イヌ	心原性	peptide 分子量=1000	脾	陰性変力作用	グルココルチコイド
岡田-小杉因子	イヌ	出血性 エンドトキシン	peptide 分子量=700~1000	脾	陰性変力作用 網内系抑制	グルココルチコイド*, トラジロール
Rogel-David 因子	イヌ	出血性, 心原性*	不明	脾	陰性変力作用	トラジロール
McArdle-Ledingham 因子	イヌ	出血性	分子量 500~900	不明	陰性変力作用	不明

(*は Lefer の原表を筆者が改めた)

心筋抑制の作用のある物質が腸管起源であると
する説である。

もともとショックでは内臓虚血が著じるしい
が、腸管の虚血状態が原因でショックが非可逆性
へと進むことは古く Lillehei⁶⁾ らが提唱していた。
この腸管虚血がショックを引きおこす機序とし
て、心筋抑制や末梢血管拡張を招く毒性物質がシ
ョックになると腸管から血中に放出されることが
あげられた。その後末梢血管拡張がきて循環虚脱
となる点は否定され⁷⁾、心筋の抑制が主と考えら
れるようになった。

Fine⁸⁾ はショックで腸管血流が低下して腸管粘
膜が barrier の役を果せなくなり、腸管内細菌が
血中に移行して、エンドトキシン・ショック状態
になるのがショックの型は異なっても非可逆性に
至る共通像であろうとした。

スエーデンの Haglund, Lundgren⁹⁾¹⁰⁾ が腸粘
膜の villous tip が腸管血流の影響を最も受け易
く、しかもこの部の障害の度合に比例して循環不
全が著しくなること示した。こうして彼等は腸管
の障害された部位から毒性物質が血中に移行し、
これにより心筋抑制が生じるとの仮説を示し、
“intestinal factor” と名付けた。たとえば上腸管
動脈の閉塞によるショックはこの閉塞を解除した
後で起るが、この血圧下降は閉塞の解除により腸
管で産生された毒性物質が血中に流れこみ、心筋
抑制がくるのだと説明された。

Haglund¹⁰⁾ の分析でこの心筋抑制のある intes

tinal factor は2種類に分れ、水溶性の分子量500
～1000のものと、脂溶性で分子量1万以上の分画
にみられるとしている。ただこの1万以上の濾過
での filtrand 中には、蛋白が運搬体となり、各種
分子量サイズの脂溶性 solute が含まれているの
で、実際は比較的小さな分子量の物質ではないか
と考えられる。

Lefer の唱えた MDF とは次の点で異なる。①
腸管因子は MDF と異なり臍で産生されず、逆に
MDF は腸管では産生されない。②MDF の産生
には lysosome 酵素の活性化が大きく関与し、臍
からの lysosome 酵素の血中遊離も同時にみられ
るが、腸管血の分析では毒性因子のみ増加してい
て、lysosome 酵素の出現はみられない。

III RDS

Reticuloendothelial depressing substance (網
内系抑制物質) はショック時に網内系機能が抑制
される機序として注目された。ショックでのこの
網内系抑制を阻止すると、ショックでの生存率が
改善されショックへの耐性が増すことが認められ
ている。逆に網内系機能が抑制された状態で出血
やエンドトキシン投与がなされると、予後が悪く
なることも知られている。ショックが進行するに
つれて網内系が抑制される機序として¹¹⁾ ①内臓
血流低下による網内系の機能低下、②血中のオプ
ソニン (opsonin) がショックで急激に減少し、こ
のために phagocytosis が抑えられる、③網内系

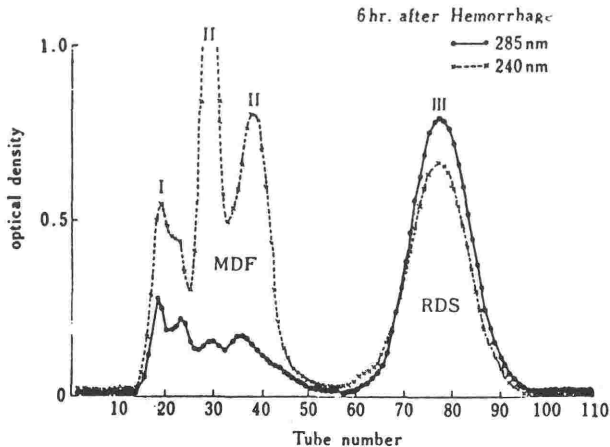


図1 MDF と RDS の液体クロマトグラフでの差

機能を選択的に抑制する網内系抑制物質 (RDS) がショック時に体内で産生される。などがある。

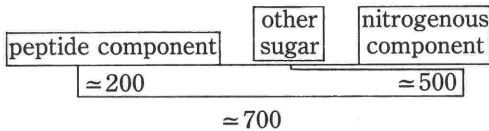
ショックで網内系が抑制されるとエンドトキシンや MDF その他の shock factor の血中よりの除去が遅れ、この血中滞留が長引くことによりショックが遷延する。

RDS がショックで血中に増加し、これがショック時の網内系機能を抑制することは Blattberg¹²⁾ らにより研究されている。

Blattberg¹³⁾ らはラット、イヌを出血又は、腸管動脈結紮によりショックにして、その時の網内系機能の低下を証明し、次にショックにしたラットから採血した血漿又はその dialysate, あるいはショックにしたイヌの門脈血の血漿 dialysate を健全な同種動物に投与すると、健全動物の網内系機能が抑制されるのを認めた。

前述の MDF とこの RDS が同一物質かどうかに関しては従来研究がみられなかったが、ゲルクロマトグラフによる分析で両者が相異なるものであることを証明した。

この RDS の予想構造は分子量700前後で下図のようなものと考えられる。



IV lysosome 酵素 (lysosome 酵素)

ショックに陥ると血中に lysosome 水解酵素が上昇してくるのは古くから知られていた。ショックでは内臓血流の低下が著じるしく、腸管、肝、脾が低血流状態になる。この部の虚血、酸素欠乏、アシドーシスが著明になり、この臓器組織の lysosome 膜が崩解し、これの含有水解酵素 (β -glucuronidase, acid-phosphatase, cathepsin D など) が放出される。電顕像でショックに陥った脾の lysosome 像をみると、この lysosome の膨化、空泡化が目立つし、血中 lysosome 酵素値の上昇とショックの重症度がよく相関することは動物実験及び臨床成績で多く示されている。

この lysosome 酵素がショックで生体に悪影響を及ぼす機序は次の3通りが考えられる。

(1) 産生部位での悪影響：崩解した lysosome 膜から遊出する lysosome 酵素は、細胞構築顆粒

の構造の崩解を招くようになる。

ミトコンドリアの機能がこの遊離した lysosome 酵素の影響を受ける。lysosome 中の phospholipase が直接ミトコンドリア膜を崩解させるだけでなく、lysosome phospholipase で活性化される遊離脂肪酸がミトコンドリア膜に働いてくる。こうして lysosome 酵素によりミトコンドリアの呼吸が抑制され、膜でのイオン輸送、酸化的燐酸化、エネルギー産生などが低下する。細胞内環境がアシドーシスに傾くとこの lysosome 酵素によるミトコンドリア抑制の度合いが著明になることも示され、ショックの重症度が細胞レベルでさらに進行することになる。

(2) 他臓器への作用：lysosome 酵素は心筋抑制と末梢血管収縮の作用があるが、心筋では MDF の感受性を高めるし、内臓血管収縮により内臓虚血が増悪し、これが lysosome の崩解を促進するという悪循環が生じてくる。

(3) lysosome 酵素の間接作用：脾での lysosome 酵素活性の亢進により、これが脾の構築蛋白に働き、又同時に zymogen granule より放出される trypsin, chymotrypsin などとともに特異な peptide を生産してくる。これが前述の MDF で心筋抑制と共に内臓血管収縮を招き、脾の虚血を強めるという悪影響が生じてくる。

V Opiate like peptide⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

重症ショック、外傷、敗血症などで内因性 peptide がショックを重症化させる因子ではないかと注目されるようになった。従来オピエト・アルカロイドは循環系に対して抑制的に働き心拍数減少、血圧下降、圧反射抑制がくることがわかっていたが、脳幹視床下部核の交感神経系の抑制、副交感神経系の促進がオピエトにより生じるためと考えられていた。さらにこれにヒスタミン遊離作用も加わってこよう。

オピエト受容体の発見と内因性の各種 ligand が発見されて neuropeptide としてのオピエトが同定されてき、さらに拮抗薬のナロキサンを導入により内因性オピエトの各種病態での関与の研究が進んできた。

エンドルフィンと総称される内因性オピエトは、生体にストレスが加わりホメオスターシスが破綻した時にはじめてその作用が表面に出てくる

のが特徴である。下垂体前葉，脳で産生されるβ-エンドルフィンの血中濃度がストレス状態下で上昇するのが報告された¹⁷⁾。

その後エンドルフィンに関する研究が進み，10種類にも及ぶナロキサンにより拮抗されるペプチドが発見され，エンドルフィン中枢神経系，交感神経節などに広く分布しているし，末梢組織でも各種のエンドルフィンが下垂体，副腎髄質にも存在していて，この部の刺激によって血中に放出されホルモン作用を示す可能性も示唆されている。

さらにオピオイド受容体も単一でなく mu 受容体，delta 受容体，kappa 受容体その他と subtype が同定されてきている。

中枢神経系でのエンケファリンの分布は組織免疫化学的に検討され，脳内の短い interneuron に存在していることが知られている。脳幹，辺縁系，線状体，視床下部，自律神経中枢の範囲にもみられる。これに対しβ-endorphin は arcuate 核，視床下部のより限られた部の細胞に存在するが，この endorphin を含有するニューロンは長い軸索を持っていることも知られている。しかもこれらは中枢神経内に存在するだけでなくストレスに応じて血中に放出されるのである。

末梢では副腎髄質からエンケファリンがカテコラミンと一緒にストレス時（内臓神経刺激）に血中に放出される。一方β-endorphin は ACTH と平行し下垂体前葉から産生，放出されるが，両者は同じように内分泌的フィードバック機構を示す

ことが示されている。

エンケファリンは血漿中 peptidase により急速に分解されるので，この放出と作用部位は局所的なものと考えてよい。これに対しβ-endorphin は半減期が長く，より血中滞留時間が長くホルモン様作用を発現してくると考えられる。

さらにこれらのペプチドは中枢作用だけでなく末梢作用を介して循環調節にあたっていることが示唆されるようになった。自律神経節での古典的伝達物質とこのペプチドとの相互作用により循環のホメオスタシスが維持されることが云われ，さらに交感神経末端での直接作用（adenyl cyclase を介する）やノルアドレナリンの放出の調節（Ca チャンネルへの作用）やカテコラミン受容体の数や感受性に影響することなども云われている。

図2は Holaday¹⁶⁾ の提唱したもので，ショックでの内因性オピオイドの関与を中心にショックの進行を示したものである，毛細血管レベルでの血流調節は血管内膜自身の活性物質による調節が主であるが，この調節にこの neuropeptide も関係してくることも強調されている。

さらにナロキサンに抵抗性を示すショックの病態の存在からこの neuropeptide について opioid 受容体以外に働く末梢作用が云われている。Schweigerer¹⁸⁾ らはβ-endorphin がヒトの補体での末端の SC_{5b-9} complex に結合することをみているし，Smith¹⁹⁾ らはストレスにより中枢神経とは別にリンパ球を介してのエンドルフィンの放出

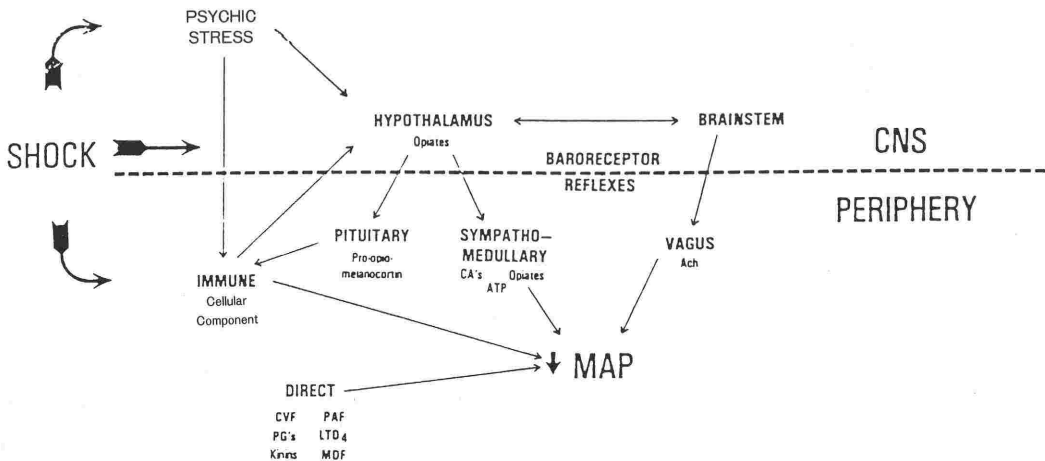


図2 ショック進行での neuropeptide の関与の説明シューマ¹⁶⁾

る点では今後ナロキサンとはやゝニュアンスの異なった薬として注目されると思われる。

おわりに

ショックは原因の如何を問わず細胞虚血、酸素欠乏、アシドーシスがくる。この時にショック進行をうながす機序として生体のホメオスターシスを保とうとする生体反応によって、かえって悪影響を及ぼすことが云われている。

このホメオスターシスの考えから体内の血流分布異常による内臓虚血、内分泌面からの下垂体-副腎系を中心にしたホルモン分泌との関わりにおける endogenous opiates の役割など、従来の考え方に新たな知見を加えて生体反応を考えなおざるをえなくなったともいえよう。

Shock factors も多岐にわたる生体への影響が示されたが、この中でシックの重症度と最も関連が深いのは何かは、さらに今後の検討が必要と思われる。

文 献

- 1) Lefer, A. M.: Blood-borne humoral factors in the pathophysiology of circulatory shock, *Cir. Res.* 32:129, 1973.
- 2) Brand, E. D., Lefer, A. M.: Myocardial depressant factor in the plasma of cats in irreversible postoligemic shock, *Proc. Exp. Biol. Med.* 122:200, 1966.
- 3) Baxter, C. R. et al.: Serum myocardial depressant factor of burn shock, *Surg. Forum* 17:1, 1966.
- 4) Lefer A. M.: Toxic factors in shock. *Fed. Proc.* 37:2717, 1978.
- 5) Rogel, S. and Hilewitz, H.: Cardiac impairment and shock factors, *Fed. Proc.* 37:2718, 1978.
- 6) Lillehei, R. C.: The intestinal factor in irreversible hemorrhagic shock. *Surgery* 42:1043, 1957.
- 7) Haglund, U.: Vascular reactions in the small intestine of the cat during hemorrhage, *Acta Physiol. Scand.* 89:129, 1973.
- 8) Haglund, U., Lundgren, O.: The small intestine in hemorrhagic shock. *Gastroenterology* 60:625, 1974.
- 9) Haglund, U., Lundgren, O.: Intestinal ischemia and shock factors. *Fed. Proc.* 37:2729, 1978.
- 10) Lundgren, O., Haglund, U.: On the chemical nature of the blood borne cardiotoxic material released from the feline small bowel in regional shock. *Acta Physiol Scand.* 103:59, 1978.
- 11) DiLuzio, N. R. et al.: The relationship of reticuloendothelial dysfunction and endotoxemia to survival after hepatic ischemia injury in the baboon. *Cir. Shock* 2:77, 1975.
- 12) Blattberg, B. et al.: Purification of a reticu-

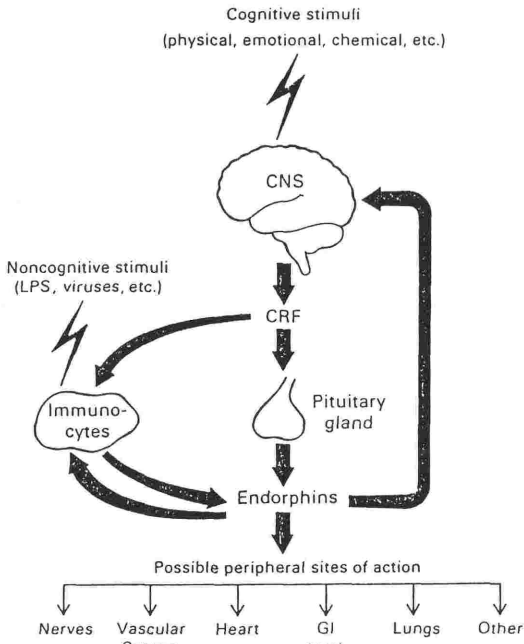


図3 免疫反応と中枢神経の2面でのエンドルフィンの関与

をショック時に想定している(図3)。このように neuropeptide には多岐にわたる作用がみられるので naloxone による治療にも限界があるのかもしれない。いみじくも *Cir. Shock* で Vargish²⁰⁾ は脱血ショックでナロキサンが有効であり、 β -エンドルフィンの血中濃度がナロキサン投与でどう変るかを検討した点が目新しいが、ナロキサンで血中 β -エンドルフィン濃度が下降してくるのを証明した。しかし人工心肺での心筋虚血での心機能の回復にはナロキサン投与は著効がなかったと Heydorn²¹⁾ らが報告しているのも多岐なエンドルフィンの効果を考えると理解できるのかもしれない。

さらにナロキサンはカテコラミンの放出を促すのではなく、放出されたカテコラミンの心収縮作用などを増強するように働くことを示唆する論文もあり²²⁾、意識の有無、麻酔中か覚醒時か、アシドーシスの有無などによってナロキサンの効果は変るのであろう。

TRH (Thyrotropin releasing hormone) はショックに有効に働くが、これはエンドルフィン受容体を介さず量依存的な薬理効果を発揮すると云われていて¹⁵⁾、無痛状態のままで循環動態を改善す

- loendothelial depressing substance produced in shock. *J. Reticuloendothel. Soc.* 12:391, 1972.
- 13) Blattberg, B. et al.: Detection of reticuloendothelial depressing substance in shock. *Am. J. Physiol.* 209:71, 1965.
 - 14) Holaday, J. W., Reynolds, D.G.: The role of endogenous opiates in shock: Introductory comments. *Advances in Shock Res.* 10:53, 1983.
 - 15) Holaday, J. W.: Cardiovascular consequences of endogenous opiates antagonism. *Biochemical Pharmacol.* 32:573, 1983.
 - 16) Bernton, E. W. et al.: Opioids and neuropeptides: mechanisms in circulatory shock. *Fed. Proc.* 44:290, 1985.
 - 17) Guillemin, R. et al.: *Science* 197:1367, 1977.
 - 18) Schweigerer, L. et al.: Specific non-opiate binding sites for human beta-endorphin on the terminal complex of human complement. *Nature* 296:572, 1982.
 - 19) Smith, E. M. et al.: Lymphocyte production of endorphins and endorphin-mediated immunoregulatory activities. *J. Immunology.* 135:779s, 1985.
 - 20) Vargish, T. et al.: Hemodynamic effects of naloxone in early canine hypovolemic shock. *Cir. Shock* 17:45, 1985.
 - 21) Heydon, W. H. et al.: Naloxone: Ineffective in improving cardiac performance after hypoperfusion in swine. *Cir. Shock* 17:35, 1985.
 - 22) Lechner R.B. et al.: Naloxone potentiates the cardiovascular effects of catecholamines in canine hemorrhagic shock. *Cir. Shock* 16:347, 1985.