

心・腎血行動態と血中および心筋・腎組織内カテコラミンに 及ぼす低酸素負荷の影響

奈良県立医科大学第1内科学教室

法 田 浩 一

EFFECTS OF HYPOXIA ON SYSTEMIC AND RENAL HEMODYNAMICS, PLASMA CATECHOLAMINE CONCENTRATIONS AND CATECHOLAMINE STORES IN CANINE HEART AND KIDNEY

KOICHI HOUDA

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received September 27, 1994

Abstract: A study was performed on anesthetized dogs to investigate the changes in hemodynamics, plasma catecholamine concentrations and catecholamine stores in the heart muscle and kidney during experimental hypoxia induced by breathing a mixed gas of 5% O₂ and 95% N₂ by artificial ventilation.

During hypoxia, aortic blood pressure and cardiac output successively increased. Renal blood pressure increased and renal blood flow decreased, resulting in increased renal vascular resistance. Catecholamine stores in the heart muscle and kidney were significantly lower in the hypoxic breathing group than in the non-hypoxic group. Marked increases in noradrenaline and adrenaline concentrations in blood from the aorta, coronary sinus and renal vein were observed.

The degree of increase in noradrenaline concentration was higher in coronary sinus and renal vein blood than in aortic blood, and the degree of increase in adrenaline concentration was higher in aortic blood.

The decline in catecholamine stores in the heart and kidney of the hypoxic breathing group is suspected to be due mainly to degeneration of the sympathetic nerve fibers distributed in the heart muscle and kidney.

This release of catecholamines from nerve fibers may account for the increase of catecholamines in coronary sinus and renal vein blood and hemodynamic changes.

Index Terms

catecholamine stores in heart and kidney, hemodynamics, hypoxia, plasma catecholamine concentration

緒 言

低酸素症(hypoxia)は、諸疾患の病態生理に種々の影響を及ぼし、諸臓器に血流再分配を惹起する¹⁾⁻⁷⁾。その機序について、体液・内分泌、とりわけ交感神経系の関与

が強く指摘されているが、詳細は不明である。また、心・腎は、酸素不足による傷害を受けやすい。つまり、低酸素症による臓器障害の発症機序には交感神経緊張が大きくかかわっており、この臓器障害の発症機序の解明は臓器移植の進歩に繋がるものと推測される。

心・腎は、カテコラミンの取り込み・代謝・分泌を行うことで、循環器系へのカテコラミンの調節に関与している⁸⁾⁹⁾。また、組織内カテコラミンも血中カテコラミンと同様に血行動態の調節に深く関与している¹⁰⁾¹⁶⁾とされている。一方、低酸素症の組織内カテコラミンに対する影響については不明な点が多く、血中カテコラミンと組織内カテコラミンの関係、血行動態と血中カテコラミンの関係、血行動態と組織内カテコラミンの関係についても定説がない。加えて、多種多様な心・腎機能障害が全身・腎の循環動態の変動によって惹起されるので、低酸素症が全身・腎の循環動態に与える影響は臨床的にもきわめて興味のある基本的問題の一つと考えられる。そこで著者は、この点を解明するために、イヌを用いて低酸素症が心筋・腎組織内カテコラミン、血中カテコラミンおよび心・腎血行動態に及ぼす影響を実験的に検討した。

実験方法

1. 実験動物

体重 8~12 kg(平均 10 kg)の雑種成熟イヌ 24 頭を下記の A 実験(心血行動態実験; 8 頭), B 実験(腎血行動態・腎機能実験; 8 頭)および C 実験(対照実験; 8 頭)に供した。

2. A 実験

(1) 前処置

イヌにパントバルビタール 30 mg/kg を腹腔内投与後、レスピレータによる人工呼吸下で左第 4 または第 5 肋間を切開し、左第 5 肋骨を 4~5 cm 切除して開胸した。大動脈起始部を剝離してから、同部に内径 12~14 mm の電磁流量計プローブ(米国 Narco 社製)を装着した。さらに右大腿動脈から 5 Fr の動脈圧測定用カテーテルを挿入して先端を大動脈起始部に、右大腿静脈から 6 Fr の中心静脈圧測定用カテーテルを挿入して先端を腎静脈分岐部より中枢側の下大静脈内に留置し、これらのカテーテルを圧トランスジューサ(三栄測器製 MPU-0.5-290 および LPU-0.1-350)に接続した。また、左・右上肢と左下肢に心電図電極を装着した。

すべての前処置が終了してから、少なくとも 10 分間、イヌの血行動態が安定しているのを確認後、以下に記載した実験を開始した(Fig. 1)。

(2) 測定項目

心拍数(HR; beats/min): 心電図の連続 3 R-R 間隔の平均値から算出した。

大動脈圧(ABP; mmHg): 右大腿動脈から大動脈起始部に挿入したカテーテルを介して記録した圧曲線から

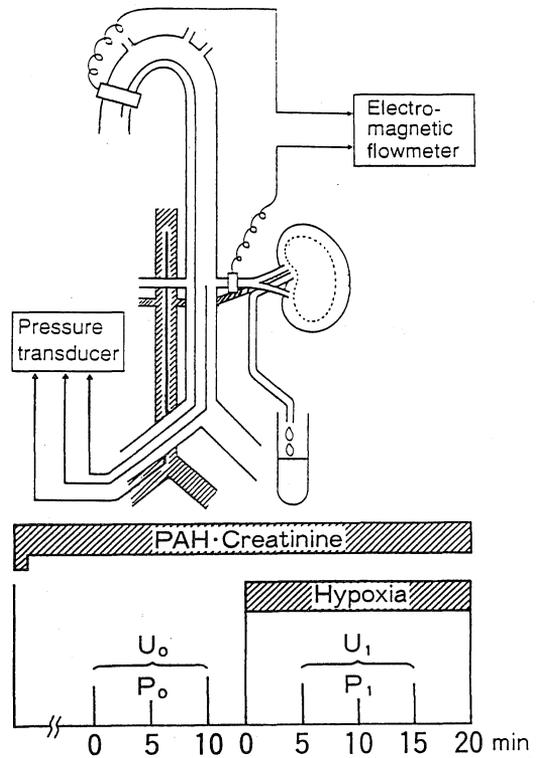


Fig. 1. Procedures of experiment. P; blood sampling, U; urine sampling.

平均血圧として求めた。

下大静脈圧(IVP; mmHg): 右大腿静脈から腎静脈分岐部よりも中枢側の下大静脈内に挿入したカテーテルを介して測定した。

心拍出量(CO; ml/min·kg): 大動脈起始部に装着した電磁流量計プローブで測定し、体重 1 kg 当りの血流量に換算した。

全末梢血管抵抗(TPR; mmHg/ml/min·kg): (ABP-IVP)/CO から求めた。

動脈血 pH(pH): 右大腿動脈から大動脈起始部に挿入したカテーテルを介して採血し、米国 Corning 社製 M-175 測定器を使用して測定した。

動脈血酸素分圧(PaO₂; Torr): 動脈血 pH の測定と同様の方法で測定した。

動脈血二酸化炭素分圧(PaCO₂; Torr): 動脈血 pH の測定と同様の方法で測定した。

動脈血重炭酸イオン濃度(HCO₃⁻; mEq/ml): 動脈血 pH の測定と同様の方法で測定した。

動脈血酸素飽和度(SaO₂; %): 動脈血 pH の測定と同様の方法で測定した。

動脈血酸素含量(O₂含量; vol %): 次式から算出した酸素含量 = Hb 濃度(mg/dl) × 酸素飽和度(%)

$$\times 1.39 \div 100$$

血中カテコラミン濃度(pg/ml): 検体は, 大動脈圧測定用カテーテルを介して, または冠静脈洞を直接に穿刺して採取した。血中カテコラミン濃度の測定方法については後述する。

心筋組織内カテコラミン量(ng/g): 検体は, 低酸素負荷 20 分後の時点で 20 ml の飽和塩化カリウム溶液を静脈内に注入して拍動を停止させた心臓を用いた。心筋組織内カテコラミン量の測定方法については後述する。

3) 測定時期

心血行動態は, 低酸素負荷前, 負荷 1 分, 2 分, 3 分, 5 分, 7 分, 10 分, 15 分および 20 分の各時点で測定した。動脈血液ガス分析は, 低酸素負荷前と負荷 20 分の時点で大動脈血で実施した。血中カテコラミン濃度は, 低酸素負荷前と負荷 20 分の時点で測定した。

3. B 実験

(1) 前処置

イヌにベントバルビタール 30 mg/kg を腹腔内投与後, レスビレータによる人工呼吸下で後腹膜腔に達するまで左側腹を切開してから神経を損傷しないように左腎動脈を露出し, 左腎動脈に内径 2~4 mm の電磁流量計プローブ(米国 Narco 社製)を装着した。さらに右大腿動脈から 5 Fr の動脈圧測定用カテーテルを挿入して先端を腹部大動脈内左腎動脈分岐部に留置し, 圧トランスジューサ(三栄測器製 MPU-0.5-290 および LPU-0.1-350)に接続した。また, 右大腿静脈から左腎静脈内へ採血用に 7 Fr のスワンガンツカテーテルを留置した。左尿管から 18 G のカテーテルを左腎盂内に留置し, 尿量測定用とした。さらに左・右上肢と左下肢に心電図電極を装着した。

腎機能測定のために, 左肘静脈より 8 mg/kg のパラアミノ馬尿酸(PAH)と 30 mg/kg のクレアチニン(Cr)を 1 回静注してから, PAH と Cr をそれぞれ 0.25 mg/kg/min と 0.58 mg/kg/min の速度で持続注入し, 血中の PAH, Cr 濃度を一定に維持した。すべての前処置が終了してから, 少なくとも 10 分間, イヌの血行動態が安定しているのを確認後, 以下に記載した実験を開始した(Fig. 1)。

(2) 測定項目

腎動脈圧(RBP; mmHg): 右大腿動脈から左腎動脈分岐部に挿入したカテーテルを介して記録した圧曲線から平均血圧として求めた。

腎血流量(RBF; ml/min·g): 左腎動脈に装着した電磁流量計プローブを用いて測定し, 腎湿重量 1 g 当りの

血流量に換算した。

腎血管抵抗(RVR; mmHg/ml/min·g): (RBP - IVP)/RBF から求めた。

有効腎血流量(ERBF; ml/min·g): PAH クリアランス(C_{PAH})から求めた。つまり, $U_{PAH} \cdot V / P_{PAH}$ (P_{PAH}: 血漿 PAH 濃度, U_{PAH}: 尿中 PAH 濃度, V: 1 分間尿量) をヘマトクリット(Ht)で補正して腎血流量(C_{PAH}/1-Ht)を算出し, これを腎重量で除して腎湿重量 1 g 当りの血流量に換算した。

糸球体濾過量(GFR; ml/min·g): クレアチニンクリアランス(Ccr)から求めた。つまり, $U_{Cr} \cdot V / P_{Cr}$ (P_{Cr}: 血漿 Cr 濃度, U_{Cr}: 尿中 Cr 濃度, V: 1 分間尿量) から算出し, これを腎重量で除して腎湿重量 1 g 当りの糸球体濾過量に換算した。

濾過率(FF): C_{Cr}/C_{PAH}から求めた。

血中カテコラミン濃度(pg/ml): 検体は, 腎動脈圧測定用カテーテル, および腎静脈内のスワンガンツカテーテルから採取した。血中カテコラミン濃度の測定方法については後述する。

腎組織内カテコラミン量(ng/g): 検体は, A 実験と同様に心停止させてから摘出した腎臓を用いた。腎組織内カテコラミン量の測定方法については後述する。

3) 測定時期

腎血行動態は, 低酸素負荷前, 負荷 1 分, 2 分, 3 分, 5 分, 7 分, 10 分, 15 分および 20 分の各時点で測定した。腎機能は, 低酸素負荷前および負荷中にそれぞれ 1 回ずつ測定した。血中カテコラミン濃度は, 低酸素負荷前と負荷 20 分の時点で測定した。

4. C 実験

(1) 前処置

A および B 実験と同様の前処置後に, 大気下に 20 分間の調節呼吸を実施した。

(2) 測定項目および測定時期

心筋・腎組織内カテコラミン量(ng/g): 前処置後に大気下で 20 分間調節呼吸させてから, A および B 実験と同様に心臓と腎臓を摘出し, これを心筋および腎組織内カテコラミン検体とした。

5. カテコラミンの測定方法

(1) 血中カテコラミン濃度

1) 測定法

i) 検体の前処理

採取した検体は, ただちに遠心分離(3,000 rpm, 15 分, 4°C)し, 得られた血漿を-60°Cで保存した。検体の前処理は, アルミナ吸着法¹⁷⁾によった。つまり, 血漿 2.0 ml に 1.5 N トリス緩衝液(pH 8.5) 1.0 ml, 3, 4-ジヒド

ロキソベンジルアミン(0.5 ng/ml)50 μ l, 活性アルミナ 50 mg を混和してから遠心分離(1,500 rpm, 1分)し, 上清を除去した. ついで 2% トリス緩衝液(pH 8.5)1.0 ml を添加し, 攪拌(1分)と遠心分離(1,500 rpm, 1分)により上清を除去した(洗浄操作). この洗浄操作を 2 回繰り返してから, 0.75 N 酢酸 0.2 ml を加えて遠心分離(1,500 rpm, 5分)し, 得られた上清を分析した(Fig. 2).

ii) 装置

カテコラミンの分離には, 高速液体クロマトグラフィー(米国 Waters 社製 M 510 型高圧ポンプ, V 6 K インジェクター)を用いた. カラムには μ -Bondapak C₁₈ カラム, 移動相には酢酸ナトリウム 50 mM, クエン酸 20 mM, ジ-n-ブチルアミン 1 mM, イオンペアーはオクタンルスルホン酸ナトリウム 3.75 mM を含む脱イオン蒸留水溶液 100 ml を用いた. この脱イオン蒸留水溶液をシステム全体に 0.8 ml/min の流速で送液した.

iii) 分析法

分析は, Kissinger の方法¹⁸⁾にしたがった. 検体の処理により得られた上清 50 μ l を高速液体クロマトグラフィー

に注入し, 電気化学検出器(米国 Waters 社製 M 460)を用いてノルアドレナリン濃度(NAD; pg/ml)とアドレナリン濃度(AD; pg/ml)を測定し, データモジュール(米国 Waters 社製 M 740)に記録した. なお, 検出条件は, 1.5 nA, 600 mV とした.

(2) 心筋および腎組織内カテコラミン量

i) 検体の採取

前述したように, 実験開始 20 分後の時点で 20 ml の飽和塩化カリウム溶液を静脈内に注入し, 心停止後速やかに心臓および腎臓を摘出した. 心筋組織検体は, 心外膜と心内膜を含むものを左心室, 右心室, 心室中隔, 左心房, 右心房の計 5 箇所から, 腎組織検体は皮質・髄質の計 2 箇所からそれぞれ湿重量 1 g ずつ採取した.

ii) 検体の前処理

検体は, 摘出後 15 分以内に凍結して -60°C で保存した. 検体の前処理は Refshauge et al. の方法¹⁹⁾にしたがい, 氷冷したホモジナイズ用容器に検体と 1 N 硫酸ナトリウム 1 ml, 0.1 N EDTA 1 ml および 0.05 N 過塩素酸 27 ml の混合溶液を入れて, ホモジナイザー(オメガエレクトリック社製 SM-3)でホモジナイズした²⁰⁾. つぎに

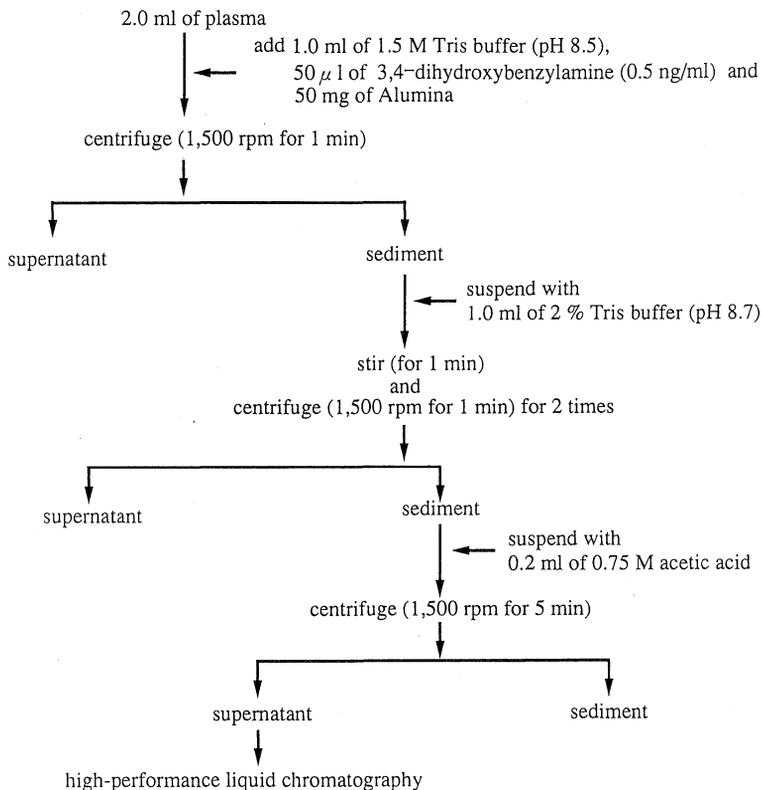


Fig. 2. Preparation of blood catecholamine concentrations.

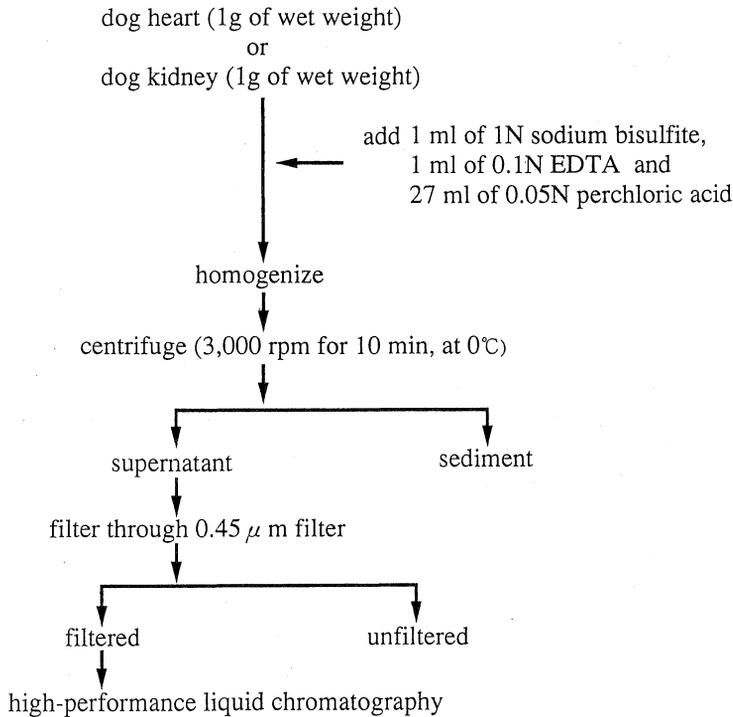


Fig. 3. Preparation of tissue catecholamine stores.

遠心分離(3,000 rpm, 10分, 0°C)し, 上清を孔径0.45 μm のメンブランフィルター(米国 Millipore 社製 MIL-LEX-HV)で濾過した(Fig. 3).

iii) 装置

血中カテコラミン濃度の測定と同じ装置を使用した。

iv) 分析法

血中カテコラミン濃度の測定と同様に, 得られた濾過液 50 μl を高速液体クロマトグラフィーに注入し, 電気化学検出器を用いて NAD 量と AD 量を測定し, データモジュールに記録した。

6. 推計学的処理

測定値の比較は, Student's pairedあるいはunpaired t-test で検定した。有意水準は, 危険率が5%未満とした。本論文における測定値は平均値±標準誤差, 変化率は前値に対する百分率で表した。

実験成績

1. 心血行動態

HR: 負荷直後から増加して3分後には最高となり, 前値の106%に達した。しかし, この増加は有意でなかった(Table 1, Fig. 4)。

ABP: 負荷直後から上昇して2分後に前値の115%

に, 5分後には前値の119%に達して最高となった。これらの上昇はいずれも有意であった。以後は, 徐々に下降して前値に復する傾向を示した(Table 1, Fig. 4)。

IVP: 負荷による変動を示さなかった(Table 1)。

CO: 負荷直後から増加して1分後に前値の104%に, 3分後には前値の119%に達して最高となった。これらの増加はいずれも有意であった。以後は, 徐々に減少して前値に復する傾向を示した(Table 1, Fig. 4)。

TPR: 負荷直後には変動を示さず, 7分後から減弱しはじめて15分後に前値の81%, 実験終了時の20分後には77%まで減弱した。これらの減弱はいずれも有意であった(Table 1, Fig. 4)。

2. 腎血行動態

RBP: 負荷直後から上昇して2分後には前値の115%に, 3分後には前値の119%に達して最高となった。これらの上昇は, いずれも有意であった。以後は, 徐々に下降して前値に復する傾向を示した(Table 1, Fig. 5)。

RBF: 負荷直後から徐々に減少して5分後に最低となり, 前値の68%まで減少した。この減少は有意であった。以後は, 実験終了時の20分後まで変動しなかった(Table 1, Fig. 5)。

Table 1. Hemodynamic changes before and during hypoxia

Group	Item	Hypoxia									
		Before	1 min	2 min	3 min	5 min	7 min	10 min	15 min	20 min	
A	HR	127±6	131±6	132±5	133±5	132±4	132±4	130±4	129±4	128±4	
	ABP	106.3±4.6	114.0±5.2**	114.0±5.2**	126.4±4.9**	126.5±5.0**	122.6±4.4**	117.5±5.1**	112.5±5.3	111.0±5.4	
	IVP	5.6±3.1	5.4±2.8	5.4±3.0	5.5±2.6	5.3±3.8	5.4±3.2	5.5±2.7	5.5±2.8	5.6±2.7	
	CO	122±24	127±25*	142±27**	146±27**	138±24*	138±24*	137±26*	134±26*	129±25	
	TPR	1.17±0.23	1.17±0.22	1.16±0.18	1.19±0.19	1.17±0.18	1.07±0.16	1.02±0.15	0.90±0.15*	0.88±0.15*	
B	RBP	111.4±4.5	119.0±5.2**	127.3±5.1**	131.7±4.9**	131.9±5.0**	128.2±4.6**	123.6±5.0**	117.8±5.3	113.4±5.0	
	RBF	2.87±0.10	2.60±0.13	2.34±0.19	2.05±0.25*	1.93±0.31*	1.95±0.31*	2.03±0.27*	2.05±0.22*	2.09±0.19*	
	RVR	65.8±20.1	73.9±20.3**	82.2±20.2**	88.6±19.8**	103.0±27**	88.3±27.6	76.2±23.8	67.1±21.6	64.4±21.6	

HR: heart rate (beats/min), ABP: aortic blood pressure (mmHg), CO: cardiac output (ml/min·kg of body weight), TPR: total peripheral resistance (mmHg·min·kg of body weight/ml), RBP: renal blood pressure (mmHg), RBF: renal blood flow (ml/min·g of kidney weight), RVR: renal vascular resistance (mmHg·min·g of kidney weight/min), IVP: inferior vena cava pressure (mmHg), mean±SE (n=8), *: p<0.05, **p<0.01.

RVR: 負荷直後から増大して5分後には前値の176%に達して最高となった。この増大は有意であった。以後は、徐々に減弱して前値に復する傾向を示した(Table 1, Fig. 5)

3. 腎機能

ERBF: 前値の3.02±0.81 ml/min·gから負荷後1.60±0.54 ml/min·gへ減少した。その変化率は、41%の減少であり、有意であった(Fig. 6).

GFR: 前値の0.80±0.23 ml/min·gから負荷後0.33±0.10 ml/min·gへ減少した。その変化率は、53%の減少であり、有意であった(Fig. 6).

FF: 前値の0.51±0.02から負荷後0.38±0.03へ減少した。その変化率は、25%の減少であり、有意であった(Fig. 6).

4. 血中カテコラミン濃度

大動脈血中 NAD 濃度: 負荷 20 分(実験終了時)値は、830.6±35.9 pg/ml であり、前値の 706.1±36.1 pg/ml に比して有意に上昇していた。その上昇率は、118.2% であり、有意であった(Fig. 7).

大動脈血中 AD 濃度: 負荷 20 分値は、712.3±49.1 pg/ml であり、前値の 500.7±43.4 pg/ml に比して有意に上昇していた。その上昇率は、145.8% であり、大動脈血中 NAD 濃度の上昇率に比して有意に大であった(Fig. 7).

冠静脈洞血中 NAD 濃度: 負荷 20 分値は、1216.2±45.1 pg/ml であり、前値の 718.1±29.9 pg/ml に比して有意に上昇していた。その上昇率は、170.1% であり、冠静脈洞血中 AD 濃度の上昇率に比して有意に大であった(Fig. 7).

冠静脈洞血中 AD 濃度: 負荷 20 分値は、722.1±40.7 pg/ml であり、前値の 532.3±38.2 pg/ml に比して有意に上昇していた。その上昇率は、137.2% であり、有意であった(Fig. 7).

腎動脈血中 NAD 濃度: 負荷 20 分値は、835.7±40.1 pg/ml であり、前値の 696.0±35.7 pg/ml に比して有意に上昇していた。その上昇率は、120.5% であり、有意であった(Fig. 7).

腎動脈血中 AD 濃度: 負荷 20 分値は、731.1±52.5 pg/ml であり、前値の 497.9±43.6 pg/ml に比して有意に上昇していた。その上昇率は、150.3% であり、腎動脈血中 NAD 濃度の上昇率に比して有意に大であった(Fig. 7).

腎静脈血中 NAD 濃度: 負荷 20 分値は、1592.4±103.8 pg/ml であり、前値の 984.6±76.5 pg/ml に比して有意に上昇していた。その上昇率は、164.1% であり、

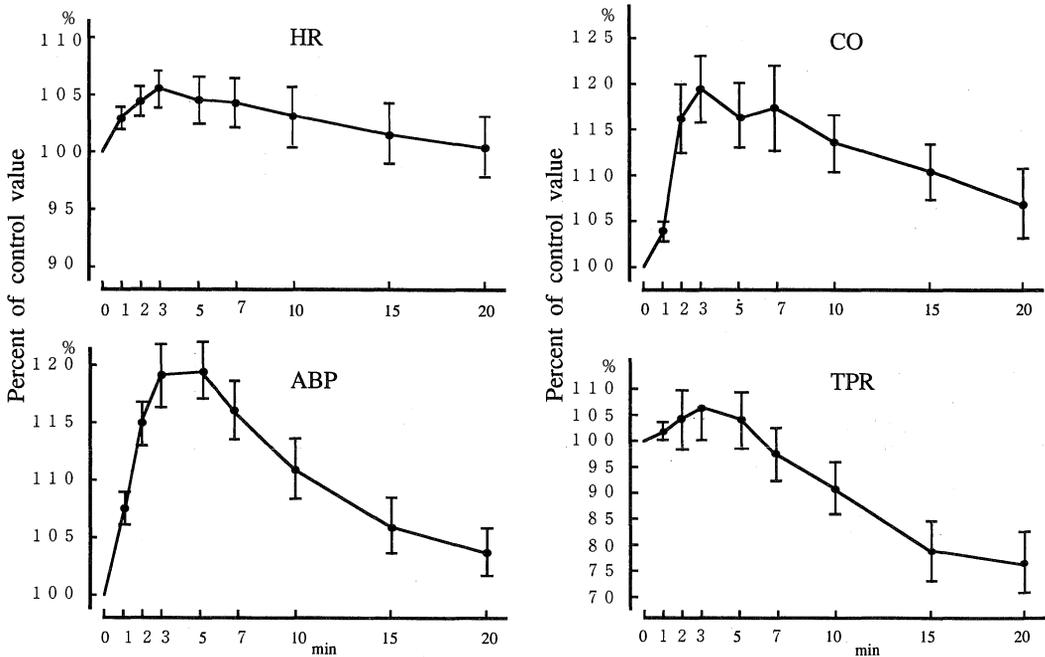


Fig. 4. Effect of hypoxia on systemic hemodynamics. HR; heart rate, ABP; aortic blood pressure, CO; cardiac output, TPR; total peripheral resistance, mean±SE, n=8.

腎静脈血中 AD 濃度の上昇率に比して有意に大であった(Fig. 7).

腎静脈血中 AD 濃度: 負荷 20 分値は, 527.2 ± 36.4 pg/ml であり, 前値の 372.1 ± 27.9 pg/ml に比して有意に上昇していた. その上昇率は, 143.3% であり, 有意であった(Fig. 7).

5. 組織内カテコラミン量

心筋組織内 NAD 量: 低酸素負荷(A 実験)群は左心室が 118.4 ± 51.0 ng/g, 右心室が 264.1 ± 66.9 ng/g, 心室中隔が 141.5 ± 53.8 ng/g, 左心房が 259.3 ± 101.8 ng/g, 右心房が 188.3 ± 92.0 ng/g であり, 対照(C 実験)群のそれぞれ 2916.1 ± 218.2 ng/g, 3611.4 ± 319.8 ng/g, 3292.5 ± 227.3 ng/g, 7166.9 ± 827.7 ng/g, 6599.6 ± 758.8 ng/g に比して有意の減少を示した(Fig. 8).

心筋組織内 AD 量: A 実験群は左心室が 2.8 ± 1.5 ng/g, 右心室が 5.9 ± 2.5 ng/g, 心室中隔が 1.3 ± 0.3 ng/g, 左心房が 2.4 ± 1.3 ng/g, 右心房が 2.3 ± 0.9 ng/g であり, C 実験群のそれぞれ 49.8 ± 5.1 ng/g, 79.2 ± 6.6 ng/g, 61.9 ± 6.6 ng/g, 125.2 ± 11.7 ng/g, 166.6 ± 14.2 ng/g に比して有意の減少を示した(Fig. 8).

腎組織内 NAD 量: 低酸素負荷(B 実験)群は腎皮質が 65.5 ± 22.4 ng/g, 腎髄質が 30.9 ± 7.2 ng/g であり, 対照

Table 2. Values of arterial blood gas analysis obtained before and during hypoxia

Item	Hypoxia	
	Before	During
PH	7.40 ± 0.10	7.40 ± 0.12
PaO ₂ (Torr)	83.0 ± 23.3	$24.6 \pm 5.8^{**}$
PaCO ₂ (Torr)	31.3 ± 6.7	29.8 ± 5.9
HCO ₃ ⁻ (Torr)	19.9 ± 2.6	18.1 ± 2.4
SaO ₂ (%)	95.0 ± 3.5	$39.7 \pm 7.9^{**}$
O ₂ cont (%)	16.2 ± 3.4	$7.4 \pm 3.1^{**}$

mean±SE (n=8), **p<0.01.

(C 実験)群のそれぞれ 1256.4 ± 134.1 ng/g, 1098.7 ± 115.4 ng/g に比して有意の減少を示した(Fig. 8).

腎組織内 AD 量: B 実験群は腎皮質が 0.6 ± 0.2 ng/g, 腎髄質が 0.6 ± 0.1 ng/g であり, C 実験群のそれぞれ 95.8 ± 8.7 ng/g, 77.4 ± 8.3 ng/g に比して有意の減少を示した(Fig. 8).

6. 血液ガス分析

動脈血 pH: 負荷による変動を示さなかった(Table 2).

動脈血酸素分圧: 負荷 20 分(実験終了時)値は $24.6 \pm$

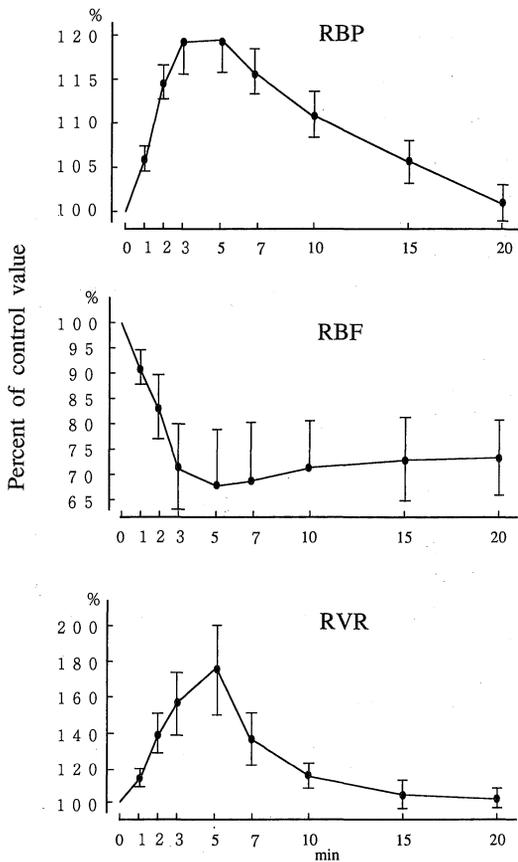


Fig. 5. Effect of hypoxia on renal hemodynamics. RBP; renal blood pressure, RBF; renal blood flow, RVR; renal vascular resistance, mean \pm SE, n=8.

5.8 Torr であり、前値の 83.0 ± 23.3 Torr に比して有意に低下した (Table 2).

動脈血二酸化炭素分圧：負荷による変動を示さなかった (Table 2).

動脈血重炭酸イオン濃度：負荷による変動を示さなかった (Table 2).

動脈血酸素飽和度：負荷 20 分値は、 39.7 ± 7.9 % であり、前値の 95.0 ± 3.5 % に比して有意に低下した (Table 2).

動脈血酸素含量：負荷 20 分値は、 7.4 ± 3.1 % であり、前値の 16.2 ± 3.4 % に比して有意に減少した (Table 2).

考 察

1. 心・腎血行動態に及ぼす低酸素負荷の影響について
低酸素負荷時の心・腎血行動態は、実験動物の種類や

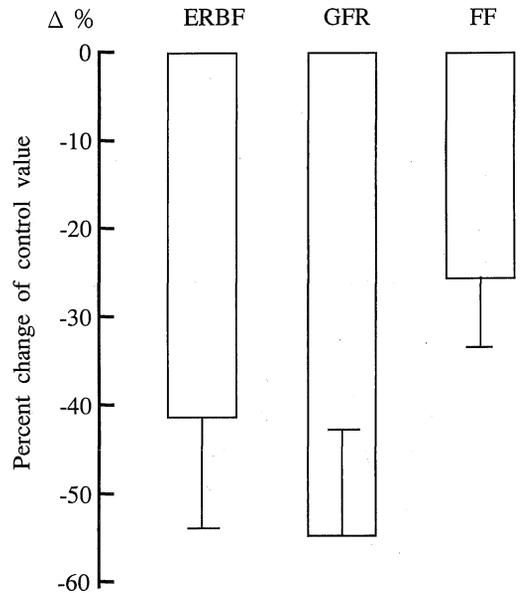


Fig. 6. Effect of hypoxia on renal functions. ERBF; effective renal blood flow, GFR; glomerular filtration rate, FF; filtration fraction, mean \pm SE, n=8.

麻酔の有無、呼吸様式や低酸素ガスの濃度によって種々の程度に影響される。従来の報告でも、様々な状態下で低酸素負荷実験が実施されているので、その実験成績は異なっている。当教室では、低酸素下での全身および腎循環について電磁流量計を用いた検討が実施されてきた。つまり、実験は、ペントバルビタール腹腔内麻酔後に開胸または開腹してから 5 % 酸素 95 % 窒素混合ガス下に調節呼吸させるものである。大手¹⁾は低酸素時での腎循環調節機構、松井²⁾は低酸素時での肝循環調節機構、野中³⁾は低酸素時での臓器循環に及ぼす Ca^{2+} 拮抗薬の影響、北岡⁴⁾は低酸素時での腎組織内微少循環、塩見⁵⁾は高血圧における低酸素負荷の影響、布谷・野中⁶⁾は低酸素時での腎表層容積脈波を検討している。今回の検討は、これら一連の低酸素時における血行動態についての研究の一環として実施されたものである。したがって、心・腎血行動態と血中および組織内カテコラミンの変動は、麻酔や呼吸様式などの実験様式によって影響されていることを考慮しなければならない。

佐藤²¹⁾、ペントバルビタールによる全身麻酔によって呼吸数と HR が減少し、ABP が下降すると報告している。また、Nealon et al.²²⁾は、開胸により CO が減少するという。教室の低酸素負荷実験モデルの特徴は、正常よりやや低値の $PaCO_2$ で実施されていることにある。

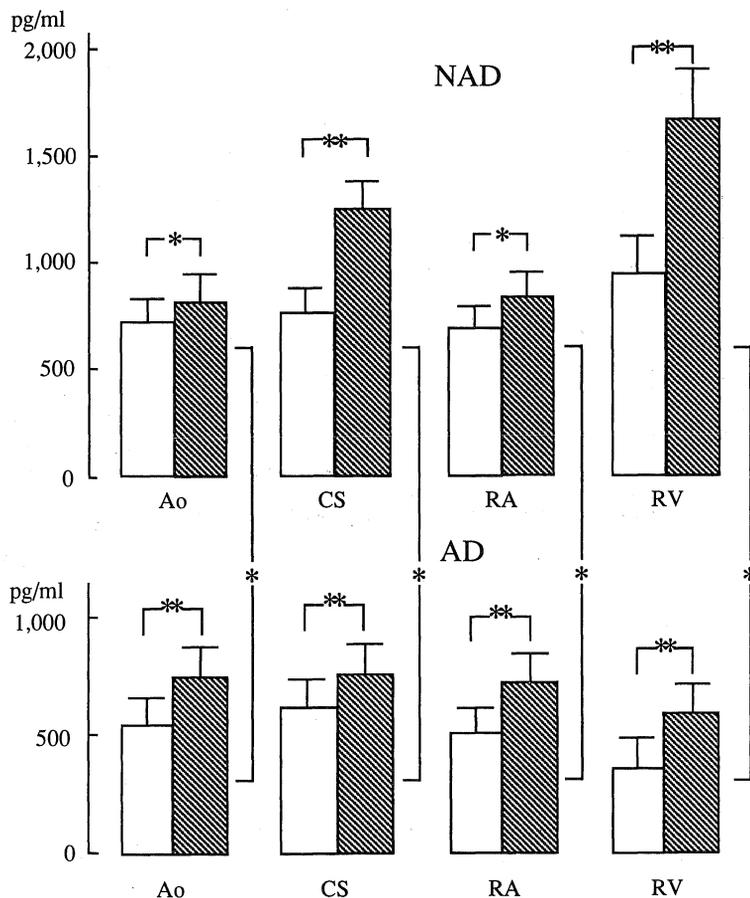


Fig. 7. Plasma catecholamine concentrations. NAD; noradrenaline, AD; adrenaline, Ao; aorta, CS; coronary sinus, RA; renal artery, RV; renal vein. □ before ▨ after mean ± SE, * p < 0.05, ** p < 0.01, n = 8.

血中 CO₂分圧の低下は低酸素時の化学受容体反応を減弱させる²³⁾ことが知られているので、本研究の成績が他の低酸素負荷実験の成績と異なる一因として、この化学受容体反応の減弱が推測されている¹¹⁻⁶⁾。本研究の成績は、前述した様々な影響下に得られたものではあるが、急性の全身性酸素不足の病態モデルとして臨床にも応用し得るものと思われる。

(1)心血行動態

教室の成績¹¹⁻⁶⁾では、低酸素負荷によって ABP は上昇し、CO は増加した。しかし、HR は変動せず、TPR は不変または負荷 15 分以降に減弱した。今回の検討では、ABP は上昇し、CO は増加するが、HR は変動せず、TPR は負荷 15 分以降に減弱するという従来と同様の成績が

得られた。

1)HR

前述したように今回の検討でも、HR は有意の変動を示さなかった。Sylvester et al.²⁴⁾も、本研究と同様の正常よりやや低値の PaCO₂の条件下では、HR が変動しなかったと報告している。つまり、HR が変動しなかった理由は、血中 CO₂分圧の低下が低酸素時の化学受容体反応を減弱させる²³⁾ためと推測される。

2)ABP

低酸素負荷時の ABP は、従来の報告²⁵⁾⁻²⁸⁾でも、実験動物の種類や麻酔の有無、呼吸様式や低酸素ガスの濃度などの影響を受けず、上昇する。前述したように今回の検討でも、ABP は低酸素負荷直後から有意に上昇した。

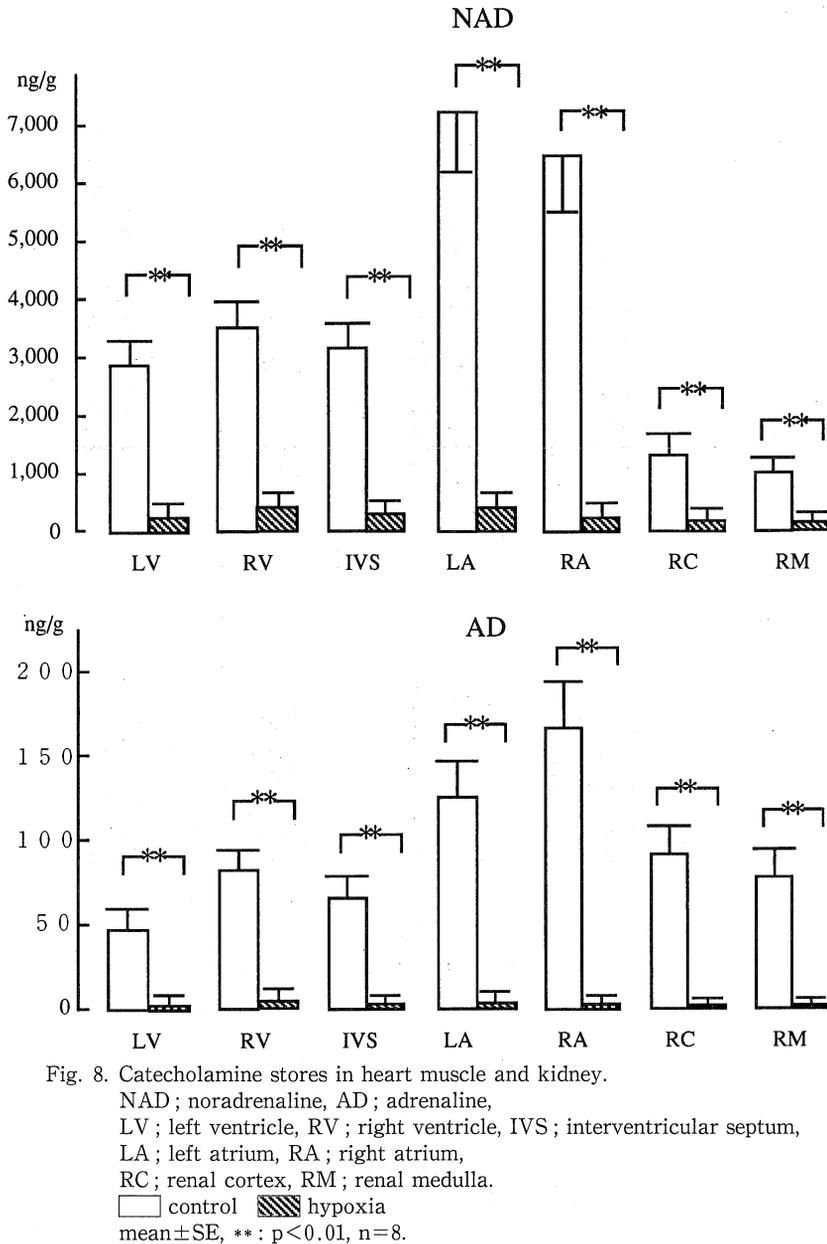


Fig. 8. Catecholamine stores in heart muscle and kidney.

NAD; noradrenaline, AD; adrenaline, LV; left ventricle, RV; right ventricle, IVS; interventricular septum, LA; left atrium, RA; right atrium, RC; renal cortex, RM; renal medulla.

□ control ▨ hypoxia mean ± SE, **: p < 0.01, n = 8.

Daly et al.²⁵⁾は、低酸素血による大動脈化学受容体の刺激によって末梢血管が収縮するので、ABPが上昇すると報告している。彼らは、この上昇を、生体が低酸素状態において酸素不足に弱い重要臓器への血液供給を図る合目的な生体反応と考えている。

3)CO

低酸素負荷時のCOは、開胸・調節呼吸下で増加するとの報告²⁴⁾²⁵⁾²⁷⁾が大半を占めている。一方では、Kontos et

al.²⁸⁾のように変動しないとの成績もみられる。この相違について、Sylvester et al.²⁴⁾は、使用した麻酔薬や筋弛緩薬が異なるためであるとしている。一方、低酸素負荷時のCOに影響する因子として、頸動脈体・大動脈体の化学受容体を介した交感神経緊張による作用²⁵⁾、心への低酸素血の直接作用²⁹⁾、低酸素血の中樞神経系への直接作用³⁰⁾、および副腎から分泌されるカテコラミンの影響³¹⁾などが知られている。前述したように今回の検討でも、

COは増加した。COの増加の原因は、HRが変動しなかったことから、心収縮力の増加によると推測される。また、教室の成績¹³⁾⁻⁶⁾では、低酸素負荷によって総頸動脈血流量が増加している。COの増加は、生体が低酸素状態に対して総頸動脈への血液供給を増すための合目的な生体反応といえよう。

4)TPR

従来の報告では、低酸素負荷時のTPRは減弱²⁴⁾²⁷⁾、不変²⁶⁾³²⁾あるいは増大²⁸⁾を示したという報告が混在している。低酸素に対するTPRの反応機序には、頸動脈・大動脈体の化学受容体を介した交感神経緊張による作用、抵抗血管への低酸素血の直接作用、低酸素血の中樞神経系への直接作用、および副腎から分泌されるカテコラミンの影響などが挙げられる。さらに、抵抗血管の反応性の差異、呼吸による影響、実験動物の種類などの諸因子もTPRの変動に複雑に関与している²⁸⁾³²⁾。例えば、無麻酔ウサギは、低酸素負荷によってHRの減少、ABPの上昇、COの減少、およびTPRの増大を示すという。同様に無麻酔イヌでも、TPRは、低酸素負荷によるPaCO₂の上昇とともに増大する。このPaCO₂の影響は、頸動脈体反射を介するとされている³³⁾。今回の検討では、TPRは負荷直後には変動せず、15分以降に減弱した。負荷15分以降でのTPRの減弱は、PaCO₂が前値の94%の低値を示した低炭酸血症の状態であったため、低酸素時の化学受容体反応が減弱した²³⁾ことによると考えられる。

(2)腎血行動態・腎機能

教室の成績¹³⁾⁻⁶⁾では、RBPは上昇、RBFは不変または減少、RVRは増大した。今回の検討でも、同様の成績が得られた。

1)RBP

RBPはABPに平行して推移する¹³⁾⁻⁶⁾とされており、今回の検討でも、RBPが負荷直後から上昇した。この上昇は、生体が低酸素状態において酸素不足に弱い重要臓器への血液供給を図ることによるABPの上昇⁷⁾に起因する二次的な変化と考えられる。

2)RBF

RBFは、主として交感神経系、体液性因子および自己調節の3つの機序によって調節されている³⁴⁾。RBFの変動は、低酸素負荷の程度によって異なっている。つまり、RBFは、10%以下の高度の低酸素負荷で減少する¹³⁾⁻⁵⁾が、10%以上の低酸素負荷では増加する³⁵⁾といわれている。今回の検討で認められたRBFの減少は、低酸素状態が交感神経緊張を介して腎動脈を収縮¹³⁾⁻⁵⁾させた結果と考えられるが、低酸素状態での筋肉や腎などの臓器への血流量の減少³⁾⁻⁵⁾という血流の再分配を表している。

3)RVR

今回の成績でのRVRの増大は、交感神経緊張を介した腎動脈の収縮¹³⁾⁻⁵⁾に由来するものと考えられる。その理由として、以下のことが推測される。Rose et al.³⁶⁾によると、PaCO₂の上昇を伴わない低酸素状態では血中アンジオテンシンII濃度の上昇は軽度であるが、PaCO₂の上昇を伴う低酸素状態では血中アンジオテンシンII濃度の上昇が著しいという。また、アンジオテンシンIIは、腎動脈を収縮させることでRBFを減少させるが、輸入細動脈に比して輸出細動脈をより高度に収縮させる³⁷⁾。したがって、本研究のように、PaCO₂が正常の94%という条件下では、アンジオテンシンII濃度の上昇は軽度にとどまると考えられ、アンジオテンシンIIによる輸出細動脈への収縮作用³⁷⁾も軽度であると推測される。またGattone et al.³⁸⁾の電顕によるウサギ腎血管構造の検討では、輸入細動脈の平滑筋は、皮質外層の糸球体で血管を螺旋状に取り巻く構造を示す。しかし、輸出細動脈の平滑筋は、螺旋構造を有さず、糸球体近位部の細動脈に限局して存在する。しかも、輸出細動脈の平滑筋は、皮質外層ほど筋線維が短縮している³⁹⁾。このような構造は、輸入細動脈が高度に収縮するのに好都合であり、他の動物でも同様であると考えられ、腎血行動態の調節に重要な役割を演ずるものと考えられている。つまり、本研究で観察されたRVRの増大は、主として低酸素状態での腎輸入細動脈の収縮による³⁴⁾と推測される。

4)腎機能

低酸素状態では、重要臓器への血液供給が増加するためにRBFは減少するので³⁹⁾⁴⁰⁾、腎機能も低下することが推測される。低酸素負荷時の腎機能を検討した教室の成績³⁴⁾では、ERBFおよびGFRは減少したが、ERBFに比してGFRの減少が著明であり、FFは減少した。今回の検討でも、ERBFに比してGFRの減少が著明であり、FFは減少した。つまり、GFRは腎動脈が収縮するために減少するが、腎動脈の収縮は輸出細動脈に比して輸入細動脈で高度であること³⁴⁾が示唆される。前述したように本研究における低酸素状態では、アンジオテンシンIIの輸出細動脈への作用³⁷⁾は軽度なものと推測される。したがって、今回の検討における高度のGFR減少は、低酸素負荷による腎交感神経緊張が輸出細動脈に比して輸入細動脈を高度に収縮させる⁴¹⁾ことが主因と考えられる。

2. 血中および組織内カテコラミンに及ぼす低酸素負荷の影響について

カテコラミンは、生体内で合成・分泌され、全身の血行動態の調節を担っている。カテコラミンのなかでも、NADとADは類似した化学構造を有するが、生体内で

の生理的作用は大きく異なっている。NADは、主に交感神経末端における神経伝達の働きを担っている。交感神経組織において合成されたNADは、交感神経終末に貯蔵されるが、交感神経刺激により交感神経終末から放出されて効果器受容体に作用する⁴²⁾。しかし、神経終末に再吸収されずにシナプス間隙から血中に流出するNADは、神経終末から放出されるNADの数%にすぎない⁴³⁾。したがって、血中NAD濃度は、ヒトではきわめて低濃度であり、交感神経系の活性の指標と考えられている⁴⁴⁾。一方、ADは、副腎髄質で合成・貯蔵され、交感神経刺激によって体循環に放出される⁴⁵⁾。ADの主な作用は、心臓促進作用と糖代謝促進作用⁴⁵⁾である。

カテコラミンは低酸素刺激によって交感神経系および副腎から分泌される。この分泌の比率については、副腎が交感神経系に比してより大とする報告⁴⁶⁾と、逆に交感神経系が大とする報告⁴⁷⁾の両者がみられる。さらに、大動脈血中に増加するカテコラミンについても、ADがNADに比して優位であるとする報告⁴⁸⁾と、NADが優位であるとする報告⁴⁷⁾⁴⁹⁾が混在している。つまり、血中カテコラミンに対する低酸素負荷の影響については不明な点が多いのであり、血中カテコラミンと組織内カテコラミンの関係、血行動態と血中カテコラミンの関係、血行動態と組織内カテコラミンの関係についても定説はない。そこで著者は、低酸素負荷が血中および心筋・腎組織内カテコラミンに及ぼす影響について検討した。

(1)血中NAD濃度および組織内NAD量

今回の検討では、大動脈、冠静脈洞、腎動脈および腎静脈血中NAD濃度は、低酸素負荷後に有意に上昇した。さらに、心筋および腎組織内NAD量は、対照群に比して有意に減少した。血中NAD濃度の上昇と組織内NAD量の減少には、以下のような機序が推測される。一般に、低酸素負荷は、全身性の交感神経緊張を惹起し、血中NAD濃度を上昇させる⁴⁷⁾⁴⁸⁾ことが知られている。さらに、交感神経緊張は、副腎からADを放出して血中AD濃度を上昇させる⁴⁶⁾。この血中AD濃度の上昇が交感神経終末からのNAD放出を促進する⁴⁹⁾。しかし、高度の低酸素状態では、交感神経終末は、心筋および腎組織に比して脆弱であり、変性しやすい⁵⁰⁾⁵¹⁾。また、変性した交感神経終末では、NADは再吸収されないため、多量のNADが血中に流出する⁵²⁾ことになる。今回の検討では、心筋および腎組織内NAD量は、20分間の低酸素負荷で著明に減少した。この低酸素負荷後の心筋および腎組織内NAD量の著明な減少は、低酸素状態によって発生した交感神経終末でのNAD再吸収障害⁵²⁾と交感神経終末に貯蔵されているNADの冠静脈洞および腎静脈血中へ

の流出によるものと考えられる。

(2)血中AD濃度および組織内AD量

今回の検討では、大動脈、冠静脈洞、腎動脈、および腎静脈血中AD濃度は低酸素負荷後に有意に上昇し、その上昇率は同程度であった。しかし、大動脈および腎動脈血中AD濃度の上昇率は、NAD濃度の上昇率に比して顕著であったが、冠静脈洞および腎静脈でのNAD濃度の上昇率に比して軽度にとどまった。また、心筋および腎組織内AD量は、対照群に比して有意に減少した。この血中AD濃度の上昇と組織内AD量の減少には、以下のような機序が推測される。交感神経終末に存在するADは、血中ADのごく一部がシナプス間隙から再吸収・貯蔵されたもの⁵³⁾であり、NADに比してきわめて微量にすぎない⁵⁴⁾。また、低酸素負荷による交感神経緊張は副腎髄質を刺激するので、副腎髄質からADが体循環へ放出される⁴⁵⁾。この多量の血中ADは心筋および腎組織へ流入して静脈から流出するので、冠静脈洞および腎静脈血中AD濃度が上昇すると考えられる。

また、今回の検討では、心筋および腎組織内AD量は、20分間の低酸素負荷で著明に減少した。この低酸素負荷後の心筋および腎組織内AD量の著明な減少は、低酸素状態に対して脆弱な交感神経終末が変性し⁵⁰⁾⁵¹⁾、その交感神経終末に貯蔵されているAD⁵³⁾が冠静脈洞および腎静脈血中に流出したことによるものと考えられる。

以上をまとめると、カテコラミンは、低酸素負荷時には心筋および腎組織内から冠静脈洞および腎静脈へ流出する。このカテコラミンの流出は心筋および腎組織が循環血液中のカテコラミンの調節および心・腎血行動態に重要な役割を果たしていることを示唆している。

(3)血中および心筋・腎組織内カテコラミンと血行動態との関係

低酸素負荷が体循環に及ぼす影響として、全身とくに冠動脈や脳血管などの血流が速やかに増加することが挙げられる³⁾⁻⁵⁾

今回の検討では、低酸素負荷後に交感神経系および副腎からのカテコラミン分泌が認められた。特に、大動脈血中では、AD濃度の上昇率がNAD濃度の上昇率に比して著明であったので、ABPの上昇とCOの増加は血中ADによる心臓促進作用⁴⁵⁾と考えられた。また、TPRが負荷7分以降で減弱したので、低酸素血症ではNADによる血管収縮作用⁴²⁾よりもADによる心臓促進作用⁴⁵⁾が大きいことが推測される。

RVRの増大とRBFの減少は、血中ADによる交感神経終末からのNAD放出⁴⁹⁾と、交感神経緊張に起因する輸入細動脈の収縮⁴¹⁾によるものと考えられた。つまり、今

回の検討でのCOの増加とRBFの減少は、低酸素負荷時に生体が低酸素状態に血流量の再分配⁹⁾⁻⁵⁾⁷⁾を示した合目的な生体反応と考えられる。

さらに今回の検討では、低酸素負荷によって血中カテコラミン濃度は上昇し、心筋および腎組織内カテコラミン量は著明に減少した。この組織内カテコラミン量の著明な減少は、20分間の低酸素負荷によって交感神経終末の一部が変性し、交感神経終末でのカテコラミンの再吸収の障害が存在する結果、心筋および腎組織からカテコラミン、とりわけNADが多量に流出することになり、このために冠静脈洞および腎静脈血中NAD濃度が高度に上昇したものと考えられる。

以上、本研究は、低酸素負荷が全身および腎血行動態に及ぼす影響、さらに血中カテコラミン濃度と組織内カテコラミン量に及ぼす影響について考察した。全身および腎血行動態は、低酸素負荷による血中カテコラミン濃度と組織内カテコラミン量の推移に一致して変動することが明らかになった。つまり本研究は、低酸素状態での心および腎血行動態の調節機構が副腎および交感神経系を介した血中および組織内カテコラミンであることをはじめて明らかにしたといえる。

結 語

低酸素症における血行動態への血中・組織内カテコラミンの関与を解明する目的で、ペントバルビタール腹腔内麻酔後に開胸または開腹してから5%酸素95%窒素混合ガス下に調節呼吸させる低酸素負荷を雑種成熟犬(24頭)に実施し、心・腎血行動態の変動、大動脈・冠静脈洞・腎動脈・腎静脈血中カテコラミン濃度および心筋・腎組織内カテコラミン量の変化を検討して以下の知見を得た。

1. 心拍出量は有意に増加し、大動脈圧も有意に上昇した。腎動脈圧は有意に上昇したが、腎血管抵抗が有意に増大したので、腎血流量は有意に減少した。

2. 血中カテコラミン濃度はノルアドレナリンとアドレナリンの両者が有意に上昇した。大動脈・腎動脈血中ではアドレナリン、腎静脈・冠静脈洞血中ではノルアドレナリンの上昇率が著明であった。

3. 組織内カテコラミン量は、心筋・腎組織内いずれにおいても高度に減少した。

以上の成績は、低酸素負荷による交感神経緊張が心筋・腎組織内の交感神経終末からのカテコラミン分泌を惹起するが、低酸素負荷による交感神経終末の一部の変性と交感神経終末でのカテコラミン再吸収障害が存在するため、心筋・腎組織内カテコラミンが高度に減少する

ことを示唆している。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導とご校閲を賜りました土肥和紘教授に深甚の謝意を捧げますとともに、ご校閲・ご助言賜りました薬理学講座中嶋敏勝教授ならびに病態検査学講座中野博教授に深謝申し上げます。また、直接にご指導、ご教示いただきました野中秀郎元助教(現奈良県立三室病院院長)に感謝いたします。さらに本研究にご協力いただいた第1内科学教室血行動態グループの諸兄に感謝します。

本論文の要旨は、第16回日本微小循環学会総会(1991年、東京)、第21回日本脈管作動物質学会総会(1992年、札幌)および第30回日本臨床生理学会総会(1993年、東京)において発表した。

文 献

- 1) 大手信重：腎循環にかんする研究。低酸素負荷時の腎循環。日内会誌。57：57, 1968.
- 2) 松井宏照：肝循環にかんする研究。酸素不足と肝循環。奈医誌。27：571, 1976.
- 3) Kitaoka, S., Nonaka, H., Okabayashi, M., Hayashi, M., Shiomi, N., Tsujimura, T., Yoshimura, K., Shiba, M., Nunotani, R., Matsuda, Y., Morita, Y., Hoda, K., Ban, K. and Ishikawa, H.: Renal and systemic circulation in hypoxia: with special reference to renal cortical hemodynamics. Microcirculation annual 3: 101, 1987.
- 4) 野中秀郎, 法田浩一, 林 勝文, 吉村克敏, 中谷晃, 伴圭一郎, 森岡泰子, 斉藤 学, 辻本伸宏, 岡田耕一, 神元章雄, 石川兵衛: 低酸素下臓器循環に及ぼすCa²⁺拮抗薬の影響。ジルチアゼムとベラパミルの比較。薬理と治療 17(Suppl. 3): 193, 1989.
- 5) 塩見直幸: 高血圧の臓器循環。低酸素負荷による検討。奈医誌。40: 669, 1989.
- 6) 布谷隆治, 野中秀郎: 体循環・腎循環と腎表層容積脈波(RPTG)に関する実験的研究。低酸素負荷による影響と波形成分のフーリエ解析。奈医誌。42: 425, 1991.
- 7) Heistad, D. D. and Abboud, F. M.: Circulatory adjustments to hypoxia. Circulation 61: 463, 1980.
- 8) 本田俊弘, 二宮石雄: 心臓交感神経活動と冠動静脈カテコールアミン動態。自律神経 25: 126, 1988.

- 9) **Ball, S. G., Gunn, I. G. and Douglas, I. S.** : Renal handling of dopa, dopamine, norepinephrine and epinephrine in the dog. *Am. J. Physiol.* **56** : F 242, 1982.
- 10) **Yamaguchi, N., Champlain, J. and Nadeau, R.** : Correlation between the response of the heart to sympathetic stimulation and the release of endogenous catecholamines into the coronary sinus of the dog. *Circ. Res.* **36** : 662, 1975.
- 11) **Bradley, T. and Hjendahl, P.** : Further studies on renal nerve stimulation induced release of noradrenaline and dopamine from the canine kidney in situ. *Acta Physiol. Scand.* **122** : 369, 1984.
- 12) **Unger, T., Buu, N. T. and Kuchel, O.** : Renal handling of free and conjugated catecholamines following surgical stress in the dog. *Am. J. Physiol.* **235** : F 542, 1978.
- 13) **Inoue, H. and Zipes, D. P.** : Time course of denervation of efferent sympathetic and vagal nerves after occlusion of coronary artery in the canine heart, *Circ. Res.* **62** : 1111, 1988.
- 14) **Masuda, Y. and Levy, M. N.** : Heart rate modulates the disposition of neurally released norepinephrine in cardiac tissues. *Circ. Res.* **57** : 19, 1985.
- 15) **神元章雄** : 心筋内カテコラミンに関する研究. 急性心筋虚血・再灌流時の心行動態, 血中および組織内カテコラミン. *奈医誌.* **43** : 367, 1992.
- 16) **円山啓司, 鈴樹正大** : 出血性低血圧時における腎でのカテコラミンの動態. *麻酔* **36** : 699, 1987.
- 17) **Kissinger, P. T., Bruntlett, C. S. and Shoup, R. E.** : Neurochemical applications of liquid chromatography with electrochemical detection. *Life Sci.* **23** : 455, 1981.
- 18) **Kissinger, P. T.** : Amperometric and coulometric detectors for high-performance liquid chromatography. *Anal. Chem.* **49** : 447 A, 1977.
- 19) **Refshauge, C., Kissinger, P. T., Dreiling, R., Blank, L., Freeman, R. and Adams, R. N.** : New high performance liquid chromatographic analysis of brain catecholamines. *Life Sci.* **14** : 311, 1974.
- 20) **丹羽正美, 前村俊一, 尾崎正若** : LC-EC システムとその臨床応用(高速液クロと電気化学的検出器の組み合わせ). とくに生理活性アミンを中心として. *日臨.* **42** : 196, 1984.
- 21) **佐藤 敬** : 犬の全身麻酔に関する研究. *東京獣畜誌.* **11** : 51, 1962.
- 22) **Nealon, T. F. Jr., Cathcart, R. T., Framow, W., McLaughlin, E. D. and Gibbon, J. H. Jr.** : The effect of mean endotracheal pressure on the cardiac output of patients undergoing intrathoracic operations. *J. Thoracic Cardiovasc. Surg.* **38** : 449, 1954.
- 23) **Fitzgerald, R. and Parks, D.** : Effect of hypoxia on carotid chemoreceptor response to carbon-dioxide in cats. *Respir. Physiol.* **12** : 218, 1971.
- 24) **Sylvester, J. T., Scharf, S. M., Gilbert, R. D., Fitzgerald, R. S. and Traystman, R. J.** : Hypoxic and CO hypoxia in dogs : hemodynamics, carotid reflexes, and catecholamines. *Am. J. Physiol.* **236** : H 22, 1979.
- 25) **Daly, M. B. and Scott, M. J.** : The cardio-vascular effects of hypoxia in the dog with special reference to the contribution of the carotid body chemoreceptors. *J. Physiol.* **173** : 201, 1964.
- 26) **Krasney, J. A.** : Regional circulatory responses to arterial hypoxia in the anesthetized dog. *Am. J. Physiol.* **220** : 699, 1971.
- 27) **Murray, J. F. and Young, I. M.** : Regional blood flow and cardiac output during acute hypoxia in the anesthetized dog. *Am. J. Physiol.* **204** : 963, 1963.
- 28) **Kontos, H. A., Mauck, H. P. Jr., Richardson, D. W. and Patterson, J. L.** : Mechanism of circulatory responses to systemic hypoxia in the anesthetized dog. *Am. J. Physiol.* **209** : 397, 1965.
- 29) **Kahler, R. L., Goldblatt, A. and Braunwald, E.** : The effects of acute hypoxia on the systemic venous and arterial systems and on myocardial contractile force. *J. Clin. Invest.* **41** : 1553, 1962.
- 30) **Downing, S. E., Mitchell, J. H. and Wallage, A. G.** : Cardiovascular responses to ischemia, hypoxia and hypercapnia of the central nervous system. *Am. J. Physiol.* **204** : 881, 1963.
- 31) **Celander, O.** : Range of control exercised by the sympathico-adrenal system. *Acta Physiol.*

- Scand. 32 : 1, 1954.
- 32) **Kontos, H. A., Vetrovec, G. W. and Richardson, D. W.** : Role of carotid chemoreceptors in circulatory response to hypoxia in dogs. *J. Appl. Physiol.* 28 : 561, 1970.
- 33) **Karim, F., Mackay, D. and Kappagoda, C. T.** : Influence of carotid sinus pressure on atrial receptors and renal blood flow. *Am. J. Physiol.* 242 : H 220, 1982.
- 34) 安部陽一, 岡原 猛 : 腎血流量の調節. *日薬理誌.* 82 : 1, 1983.
- 35) **Granberg, P.** : Effects of acute hypoxia on renal haemodynamics and water diuresis in man. *Scand. J. Lab. Invest.* 14 : 1, 1962.
- 36) **Rose, C. E., Kimmel, D. P., Godine, R. L., Kaiser, D. L. and Carey, R. M.** : Synergistic effects of acute hypoxemia and hypercapnic acidosis in conscious dogs : renal dysfunction and activation of the renin-angiotensin system. *Circ. Res.* 53 : 202, 1983.
- 37) **Imbs, J. L., Schmidt, M., Giesen, E. M. and Schwartz, J.** : Effect of captopril on intrarenal blood flow. *Am. J. Med.* 76/5B : 53, 1984.
- 38) **Gattone II, V. H., Luft, F. C. and Evan, A. P.** : Renal afferent and efferent arterioles of the rabbit. *Am. J. Physiol.* 247 : F 219, 1984.
- 39) **Bruns, F. J.** : Decrease in renal perfusion, glomerular filtration and sodium excretion by hypoxia in the dog. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 159 : 468, 1978.
- 40) **Anderson, R. J., Pluss, R. G., Pluss, W. T., Bell, J. and Zerbe, G. G.** : Effect of hypoxia and hypercapnic acidosis on renal autoregulation in the dog : role of renal nerves. *Clin. Sci.* 65 : 533, 1983.
- 41) **Guyton, A. C.** : Textbook of medical physiology. 7th. ed., W. B. Saunders company, Philadelphia, p 423, 1986.
- 42) **Brown, M. J., Jenner, D. A. and Allison, D. J.** : Variation individual organ release of nor-adrenaline measured by an improved radioenzymatic technique, limitation of peripheral venous measurement in assessment of sympathetic nerve activity. *Clin. Sci.* 61 : 585, 1981.
- 43) **Goldstein, D. S., Udelsman, R., Eisenhofer, G., Stull, R., Keiser, H. R. and Kopin, I. J.** : Neuronal source of plasma dihydroxy-phenylamine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 64 : 856, 1987.
- 44) **Silverberg, A. B., Shah, S. D., Haymond, M. W. and Cryer, P. E.** : Norepinephrine : hormone and neurotransmitter in man. *Am. J. Physiol.* 234 : E 252, 1978.
- 45) **Pope, S. E., Stinson, E. B., Daughters, G. T., Schroeder, J. S., Ingels, N. B. Jr. and Alderman, E. L.** : Exercise response of the denervated heart in long-term cardiac transplant recipients. *Am. J. Cardiol.* 46 : 213, 1980.
- 46) **Baugh, C. W., Cornett, R. W. and Hatcher, J. D.** : The adrenal gland and the cardiovascular changes in acute anoxic anoxia in dogs. *Circ. Res.* 7 : 513, 1959.
- 47) **Korner, P. I., Chalmers, J. P. and White, S. W.** : Some mechanisms of reflex control of the circulation by the sympatho-adrenal system. *Circ. Res.* 20/21(Suppl.III) : 157, 1967.
- 48) **Davidson, D. and Stalcup, S. A.** : Systemic circulatory adjustments to acute hypoxia and reoxygenation in unanesthetized sheep : role of renin, angiotensin II and catecholamine interactions. *J. Clin. Invest.* 73 : 317, 1984.
- 49) **Nezu, M., Miura, Y., Adachi, M., Kimura, S., Toriyabe, S., Ishizuka, Y., Ohashi, H., Sugawara, T., Takahashi, M., Noshiro, T. and Yoshinaga, K.** : The effects of epinephrine on norepinephrine release in essential hypertension. *Hypertension* 7 : 187, 1985.
- 50) **Spurgeon, H. A., Priola, D. V., Montoya, P., Weiss, G. K. and Alter, W. A. III.** : Catecholamines associated with conductile and contractile myocardium of normal and denervated dog hearts. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 190 : 466, 1974.
- 51) **Mathes, P. and Gudbjarnason, S.** : Changes in norepinephrine stores in the canine heart following experimental myocardial infarction. *Am. Heart J.* 81 : 211, 1971.
- 52) **Schömig, A.** : Catecholamines in myocardial ischemia : Systemic and cardiac release. *Circulation* 82(suppl II) : II-13, 1990.
- 53) **Majewski, H., Rand, M. J. and Tung, L. H.** :

Activation of prejunctional β -adrenoceptors in rat atria by adrenaline applied exogenously or released as a co-transmitter. *Br. J. Pharmacol.* **73** : 669, 1981.

54) **Kawano, T., Niwa, M., Fujita, Y., Ozaki, M.**

and **Mori, K.** : An improved method for analysis of catecholamines gas-liquid chromatography (GLC) equipped with electron-capture detector. *Jpn. J. Pharmacol.* **28** : 168, 1978.