

臓器循環に関する研究

—臓器相関の立場からみた β_1 遮断薬 Acebutolol 投与の影響—

奈良県立医科大学第1内科学教室

林 勝 文

EFFECTS OF ACEBUTOLOL ON THE SYSTEMIC AND REGIONAL BLOOD FLOW IN DOGS

MASAFUMI HAYASHI

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received July 28, 1989

Summary: The hemodynamic properties of acebutolol (Ac), a selective β_1 -receptor blocking agent, were examined.

To investigate the effects of Ac on systemic and regional hemodynamics in the anesthetized adult mongrel dogs given the drug in a single intravenous dose, the blood flows in several organs were measured at the same time using the electromagnetic flowmeter. The separated renal blood flow (extra-RBF) on the extracorporeal circuit was also measured. The drug was given in doses of 0.01, 0.05 and 0.25 mg/kg. 1) Cardiac output (CO) and heart rate decreased significantly regardless of Ac dosage. 2) Renal blood flow rarely changed. GFR also did not change although the effective renal blood flow (ERBF) decreased. In the extracorporeal circuit, either RBF or ERBF did not change. 3) Carotid blood flow (CBF) decreased with an increase in carotid vascular resistance. 4) Hepatic, superior mesenteric arterial blood flow and portal vein blood flow decreased more markedly, than CO did.

The results suggest that CBF and visceral organ blood flows decrease unpredictably after dosing with Ac, and that Ac maintains GFR by intra-renal circulatory redistribution.

Index Terms

acebutolol, β_1 -blocker, systemic hemodynamics, visceral hemodynamics

緒 言

近年本邦における虚血性心疾患の発生頻度は増加の一途をたどり、欧米における頻度に近づいている。したがって本疾患の予防・治療対策は今日、臨床における最重要課題の1つとなっている。現在、本疾患の治療薬としては亜硝酸薬、いわゆる冠拡張薬、 β 遮断薬およびCa拮抗薬があるが、これら薬剤の投与対象は主として高齢者

あるいは動脈硬化症患者であるため、脳・心・腎など重要臓器の機能低下を合併している可能性が高い。したがって、これら薬剤の投与に際しては、標的臓器のみならず全身諸臓器の血行動態におよぼす影響についても考慮する必要がある。

著者は、近年開発され虚血性心疾患治療薬として日常臨床に汎用されている β_1 選択性 β 遮断薬 acebutolol (以下 Ac と略す)について、その全身投与が、心拍出量、

腎動脈、肝動脈、上腸間膜動脈、門脈、総頸動脈および大腿動脈の血行動態および腎機能に及ぼす影響をおよぼすかを実験的にイヌを用いて検討した。

実験方法

1. 実験群

体重9~18 kg (平均12 kg) の健康な雑種成熟イヌ45頭を使用し、これをA群(15頭)、B群(15頭)およびC群(15頭)に分けた。

A実験: Acが心拍出量・腎動脈・総頸動脈・大腿動脈循環動態および腎機能におよぼす影響を観察した。

B実験: Acが肝動脈・上腸間膜動脈および門脈循環動態におよぼす影響を観察した。

C実験: 体血圧の変動が腎機能におよぼす影響を除外するため、体外循環路を用いて両側腎を一定圧で灌流し、定圧灌流下でAcが腎循環におよぼす影響を観察した。

2. 実験の方法

(1) 手術・操作

A実験: イヌをpentobarbital sodium 30 mg/kgの腹腔内麻酔後、気管内チューブを挿管し、レスピレータによる人工呼吸下に左第4肋間を切開・開胸して大動脈起始部を鈍的に剝離した。ついで左側腹切開により後腹膜腔に達し、左腎動脈と左尿管を露出し、大動脈起始部と左腎動脈にそれぞれ適合する電磁流量計プローブ(米国Narco社製)を装着し、尿管にカテーテルを挿入した。同時に左総頸動脈・左大腿動脈も剝離してそれぞれに適合する電磁流量計プローブ(米国Narco社製)を装着し、さらに左腎のクリアランスを測定するため生理食塩水に溶解したパラアミノ馬尿酸ソーダ(PAH)8 mg/kg、クレアチニン(Cr)30 mg/kgをone shotで静注したのち、PAH 0.25 mg/kg・min、Cr 0.58 mg/kg・minを静脈内に持続注入して血中のPAH・Cr濃度を一定に維持した。以上の操作ののち、イヌの血行動態ならびに分時尿量の安定を待って実験を行った。なおクリアランス1区間は20分間とし、その中間点にあたる10分到大腿動脈から採血した(Fig. 1-a)。

B実験: イヌを腹部正中切開により開腹し、肝動脈・上腸間膜動脈および門脈を鈍的に剝離し、それぞれに適合する電磁流量計プローブを装着した。また門脈圧を測定するため、Ishikawa et al¹⁾に従い、腸間膜静脈より細いカテーテルを門脈本管まで挿入したのち実験を行った。

C実験: 松島²⁾の方法に準じて体外循環路を用いて左側腎を一定圧で灌流し、定圧灌流下での腎血流量を測定した。すなわち左側腹切開により後腹膜腔に達し、腹部

大動脈および左側腎動脈を鈍的に剝離した。抗凝血薬としてheparin 5,000単位を肘静脈から投与したのち、体外循環用二重管カニューレを腹部大動脈下部から挿入し、内管の先端が腎動脈起始部の上方、外管の先端が腎動脈起始部の直下に達したところでまず外管を大動脈とともに結紮した。ついでポンプによる送血を開始すると同時に腎動脈起始部より上方で内管を大動脈とともに結紮した。以上の操作により腎は血流が中断されることなく体外循環路を介する定圧灌流下におかれることになる(Fig. 1-b)。体循環および体外循環における血行動態が安定したところで測定を開始した。

なお各血流量、大動脈圧、腎動脈圧および下大静脈圧の記録は、A、B、Cいずれの実験群についても心電図との同時記録を行った。大動脈圧はA実験およびB実験では右大腿動脈より、C実験では左上腕動脈より、いずれもカニューレを大動脈起始部に挿入し、圧トランスジューサ(三栄測器製MPU-0.5-290)に接続して記録し、下大静脈圧はいずれの実験群においても右大腿静脈に挿入したカニューレを圧トランスジューサ(三栄測器製LPU-0.1-350)に接続して記録した。腎動脈圧はA実験・B実験ではカテ先マノメータ(millar社製PC-340)を右大腿動脈より腎動脈分岐部まで挿入して記録した。なおC実験における腎クリアランスはA実験と同様の方法で測定した。

(2) Acの投与方法および投与量

各群とも、Acは0.01 mg/kg(少量)、0.05 mg/kg(中等量)および0.25 mg/kg(大量)の3用量を、手術後の血行動態が安定した時点で肘静脈からone shotで全身投与した。

3. 測定項目および測定時期

(1) 全身血行動態

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

大動脈圧(ABP; mmHg): 大腿動脈または上腕動脈から挿入したカニューレを介して測定し、記録した圧曲線から平均血圧(MBP)を求めた。

下大静脈圧(IVP; mmHg): 大腿静脈に挿入したカニューレを介して測定した。

心拍出量(CO; ml/min・kg): 大動脈起始部に装着したプローブを用いて測定した。

全末梢血管抵抗(TPR; mmHg・min・kg/ml): (MBP-IVP)/COとして計算により算出した。

(2) 腎血行動態

腎動脈圧(RBP; mmHg): 右大腿動脈から腎動脈起始部大動脈に挿入したカテーテルを介して測定し、記録

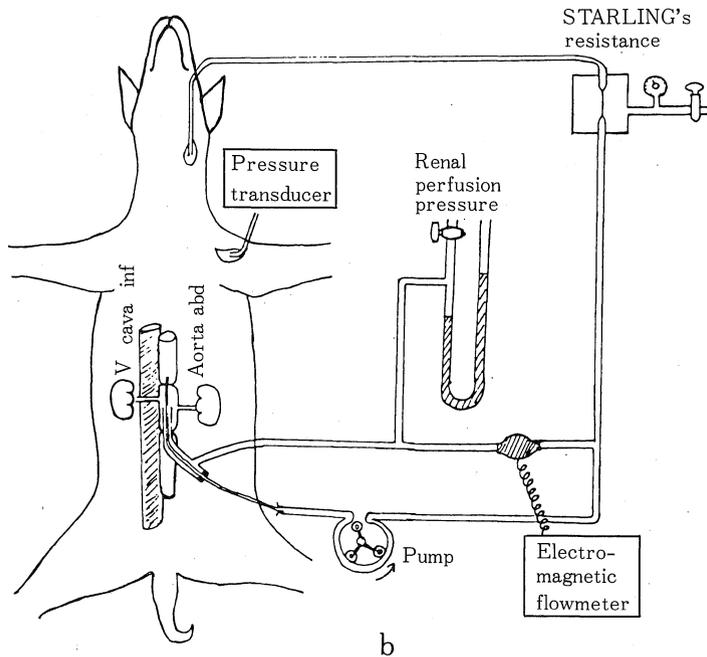
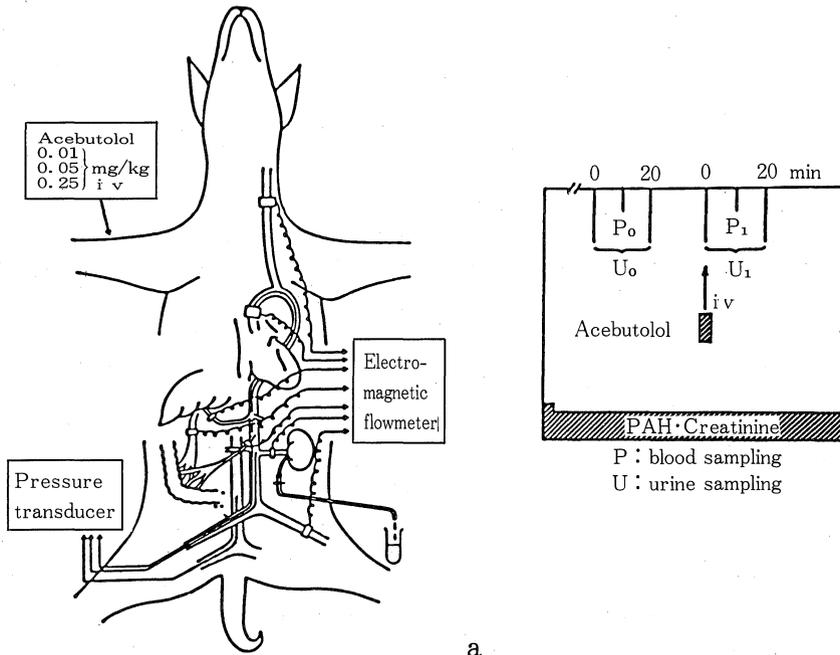


Fig. 1. a) Procedure of experiment. b) Schema of the extracorporeal circuit.

した圧曲線から平均腎動脈圧 (MRBP) を求めた。

腎灌流圧 (RPP; mmHg): C 実験では, RPP を灌流圧調節機構を用いて 100 mmHg に保った。

腎血流量 (RBF; ml/min/kg): A 実験・B 実験では左腎動脈に, C 実験では体外循環路に装着したプローブを用いて測定した。

腎血管抵抗 (RVR; mmHg·min/kg/ml): A 実験・B 実験では MRBP から $(MRBP-IVP)/RBF$ としてまた C 実験では $(RPP-IVP)/RBF$ として計算した。

(3) 腎機能

有効腎血流量 (ERBF; ml/min): C_{PAH} をヘマトクリット (Ht) で補正し, $C_{PAH}/(1-Ht)$ として算出した。

糸球体濾過量 (GFR; ml/min): C_{PAH} と同様に $U_{cr} \cdot V/P_{cr}(U_{cr}$; 左腎排泄尿中 C_r 濃度, V ; 左腎の 1 分間尿量, P_{cr} ; 血漿 C_r 濃度) として算出した C_{cr} として示した。

濾過率 (FF): C_{cr}/C_{PAH} として算出した。

(4) 肝動脈・上腸間膜動脈・門脈血行動態

肝動脈血流量 (HAF)・肝動脈血管抵抗 (HAR): HAF は肝動脈に装着したプローブを用いて測定した。また HAR は, 次式を用いて計算した。 $HAR = (MBP - IVP)/HAF$

上腸間膜動脈血流量 (SMF)・上腸間膜動脈血管抵抗 (SMR): SMF は上腸間膜動脈に装着したプローブを用いて測定した。また SMR は, 次式を用いて計算した。 $SMR = (MBP - IVP)/SMF$

門脈圧 (PVP; mmHg)・門脈血流量 (PVF): PVP は上腸間膜静脈より細いカテーテルを門脈本幹まで挿入して測定した。PVF は門脈に装着したプローブを用いて測定した。

(5) 総頸動脈・大腿動脈血行動態

総頸動脈血流量 (CBF)・総頸動脈血管抵抗 (CVR): CBF は総頸動脈に装着したプローブを用いて測定した。また CVR は, 次式を用いて計算した。 $CVR = (MBP - IVP)/CBF$

大腿動脈血流量 (FBF)・大腿動脈血管抵抗 (FVR): FBF は大腿動脈に装着したプローブを用いて測定した。また FVR は, 次式を用いて計算した。 $FVR = (MBP - IVP)/FBF$

測定時期は原則として Ac 投与前と投与後 1 分, 3 分, 5 分, 7 分, 10 分, 15 分および 20 分の各時点とした。

実験成績

A, B 実験における測定値は平均±標準誤差として Table 1 に示し, 各実験における測定値の変化は対照値

に対する百分率 (平均±標準誤差) として順次図示した。測定値の差の有意性については対照値と Ac 投与後の測定値の間で student's paired t-test を用いて検定した。

1. 全身血行動態

(1) HR

A 実験で測定した HR は, Ac の少量投与により, 1 分後に前値の $94.4 \pm 2.3\%$ になり, そのまま 20 分後まで持続した。いずれも有意の変化ではなかった。Ac の中等量投与では 1 分後に前値の $87.5 \pm 2.3\%$ に減少し ($p < 0.05$), 以後 15 分まで有意の減少が持続した。Ac の大量投与では 1 分後から減少傾向を示し, 5 分後には前値の $89.6 \pm 2.8\%$ に減少した ($p < 0.05$)。この減少は 20 分後まで持続した (Fig. 2-a)。

(2) ABP

Ac 少量投与では明らかな変化はみられなかった。中等量投与では直後から漸次下降し, 3 分後に前値の $96.2 \pm 1.6\%$ に ($p < 0.05$), 7 分後には $95.4 \pm 1.4\%$ に ($p < 0.01$), いずれも有意に下降した。大量投与では, 有意の変化はみられなかった (Fig. 2-b)。

(3) IVP

A・B・C いずれの実験においても, Ac 投与により明らかな変化はみられなかった。

(4) CO

Ac 少量投与では CO に明らかな変化はなかった。中等量投与では 3 分後に前値の $94.7 \pm 2.5\%$ に減少し ($p < 0.05$), その後は有意の変化を示さなかった。大量では投与 1 分後に前値の $95.2 \pm 3.1\%$ に減少したが, 有意の変化ではなく, その後前値に復した (Fig. 2-c)。

(5) TPR

Ac 少量投与は明らかな変化を示さなかった。中等量投与では, 1 分後から漸増傾向を示したが, 有意の変化ではなかった。大量では投与直後より 7 分まで増加傾向を示したが, 有意の変化ではなかった (Fig. 2-d)。

2. 腎血行動態

(1) RBP

Ac 少量では投与 7 分後までは明らかな変化を示さず, 10 分後に前値の $97.0 \pm 1.1\%$, 15 分後に $95.0 \pm 1.9\%$ に減少した ($p < 0.05$)。中等量投与では 1 分後に前値の $95.9 \pm 1.4\%$, 7 分後に $95.9 \pm 1.4\%$ に減少し ($p < 0.05$), その後前値に復した。大量投与では 15 分まで明らかな変化を示さず, 20 分後に前値の $97.0 \pm 0.5\%$ に減少した ($p < 0.05$) (Fig. 3-a)。

(2) RBF

A 実験では, いずれの投与量も明らかな変化を示さなかった (Fig. 3-b)。RBF の変化率を CO の変化率と比較

Table 1. Values obtained before and after Ac

Item	Dose of AC (mg/kg)	Control value	Time after administration of Ac						
			1 min	3min	5 min	7 min	10 min	15 min	20 min
HR	0.01	139±14	131±10	130±10	131±11	132±12	132±11	131±10	131±11
	0.05	152±9	139±9*	133±10*	133±10*	134±9*	133±10*	136±10*	138±10
	0.25	126±8	115±5	115±3	112±5*	112±5*	112±5*	111±5*	111±5*
MBP	0.01	108±5	105±4	105±4	106±4	106±5	105±5	103±4	105±5
	0.05	127±12	125±13	123±11*	123±13	123±13**	125±13	126±13	125±14
	0.25	101±7	99±8	99±7	102±5	103±5	104±5	101±5	103±4
CO	0.01	95±10	93±10	96±9	94±10	95±10	94±11	94±11	95±11
	0.05	85±11	81±10	79±10*	80±10	80±10	80±10	79±9	76±9
	0.25	97±12	92±10	92±10	93±11	94±11	96±11	96±11	94±11
CBF	0.01	8.5±1.3	7.8±1.4	8.1±1.4	7.5±1.4	7.5±1.4	7.0±1.2*	6.5±1.3	6.9±1.2
	0.05	8.5±2.0	7.9±1.7	7.5±1.9	7.9±1.8	8.1±1.9	7.9±1.9	7.8±1.8	7.5±1.8
	0.25	7.8±1.1	7.2±0.8	7.2±0.9	7.4±0.9	7.5±1.0	7.4±1.0	7.1±0.9	7.1±1.1
RBF	0.01	10.0±2.1	10.1±2.2	9.9±2.1	10.2±2.2	10.2±2.2	10.0±2.0	10.1±1.9	10.2±2.1
	0.05	10.4±1.0	10.3±1.1	10.3±1.1	10.2±1.1	10.3±1.1	10.3±1.1	10.0±1.1	9.8±1.3
	0.25	10.0±1.9	10.0±2.1	9.9±2.0	9.9±2.1	9.7±2.1	9.9±2.2	10.2±2.3	10.0±2.3
FBF	0.01	6.2±3.7	5.7±3.8	5.7±3.8	5.5±3.8	5.4±4.0	5.3±3.7	5.4±3.7	5.3±3.7
	0.05	5.8±2.0	5.0±2.2	5.0±2.2	5.4±2.4	5.8±2.4	5.4±2.2	5.2±2.2	5.0±1.8*
	0.25	6.4±3.5	6.3±3.6	6.3±3.5	6.3±3.5	6.4±3.5	6.2±3.5	5.9±3.5	5.8±3.6
SMF	0.01	12.0±2.1	11.1±2.1	11.4±2.1	12.2±2.1	11.4±2.0	9.1±1.7	10.8±1.9*	11.2±2.0**
	0.05	12.1±2.4	11.6±2.6	10.7±2.7	11.2±3.0	11.2±3.1	9.9±3.2	9.5±3.3	10.5±3.0
	0.25	12.1±1.8	11.8±1.9	11.5±1.8	11.3±1.9	11.3±1.9	11.5±1.8	10.8±1.8	11.1±1.5
HAF	0.01	9.8±1.6	9.6±1.7	9.5±1.6	9.9±1.7	9.4±1.7	9.6±1.7	9.5±1.7	10.4±1.8
	0.05	9.8±3.3	9.0±3.3	8.6±3.5	9.1±3.5	9.4±3.6	10.3±3.5	11.7±3.5	10.9±3.7
	0.25	9.4±1.2	8.7±1.2	8.3±1.1	8.4±1.2	8.6±0.9	8.5±1.0	8.2±1.0	8.3±1.1
PVF	0.01	21.6±5.1	20.6±5.1	20.1±5.6	20.7±5.4	20.3±5.3	20.6±5.1	20.4±5.2	20.7±4.4
	0.05	20.4±4.8	19.6±4.9	19.0±5.0	20.6±5.6	20.4±5.8	19.9±5.6	19.6±5.6	20.9±5.3
	0.25	21.7±4.4	21.6±5.0	23.0±4.6	22.4±4.9	23.9±4.6	22.7±4.5	23.7±4.9	22.3±4.6

HR; heart rate (beats per minute), MBP; mean blood pressure (mmHg), CO; cardiac output (ml/min·kg), CBF; carotid blood flow (ml/min·kg), RBF; renal blood flow (ml/min·kg), FBF; femoral blood flow (ml/min·kg), SMF; supra mesenteric blood flow (ml/min·kg), HAF; hepatic blood flow (ml/min·kg), PVF; portal blood flow (ml/min·kg).

* = p<0.05, ** = p<0.01.

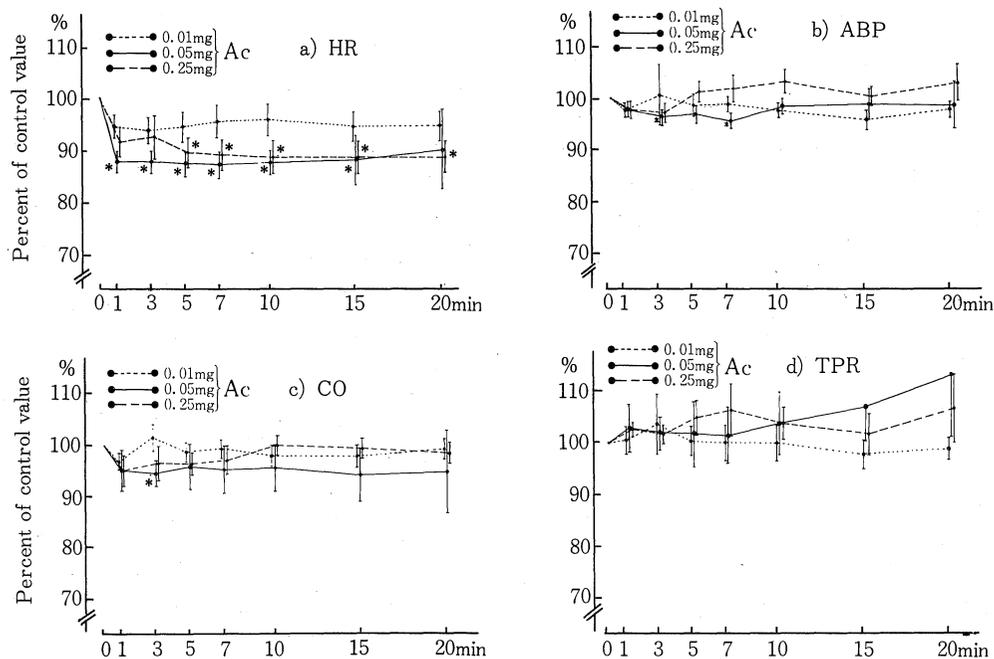


Fig. 2. a) Effect of acebutolol on heart rate. b) Effect of acebutolol on arterial mean blood pressure. c) Effect of acebutolol on cardiac output. d) Effect of acebutolol on total peripheral resistance. * = $p < 0.05$, (n=5).

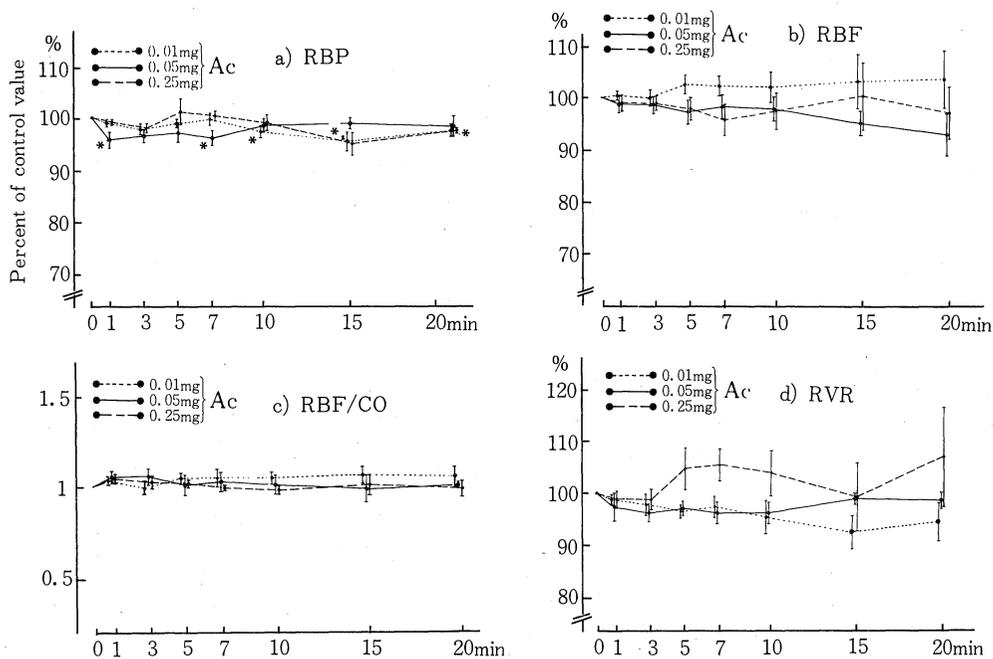


Fig. 3. a) Effect of acebutolol on renal arterial mean blood pressure. b) Effect of acebutolol on renal blood flow. c) Ratio of RBF to CO expressed in percentage. d) Effect of acebutolol on renal vascular resistance (n=5).

するため RBF/CO を求めてみると、その比は1より大きい傾向で推移した (Fig. 3-c).

C 実験では、Ac の少量投与によって RBF が徐々に減少し、5 分後に前値の 92.4±3.8 % になったが、有意の変化ではなく、10 分後には前値に回復した。中等量投与では RBF はほとんど変化を示さなかった。大量投与では、徐々に減少する傾向を示して 20 分後に前値の 91.0±2.3 % になったが、有意の変化はなかった (Fig. 4).

(3) RVR

Ac 少量投与では徐々に減少して 10 分後に前値の 95.3±3.1 % になったが有意の変化はなかった。中等量投与では投与 3 分後まで軽度減少したが有意の変化ではなかった。大量投与では、3 分までは不変、5 分後から増加の傾向を示したが有意の変化ではなかった (Fig. 3-d).

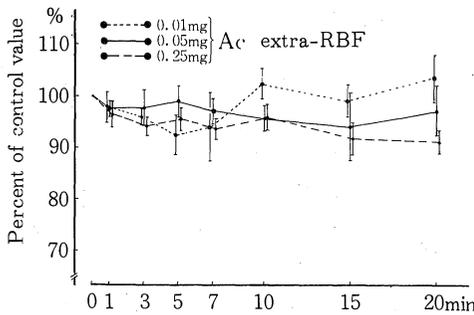


Fig. 4. Effect of acebutolol on extracorporeal renal blood flow (n=5).

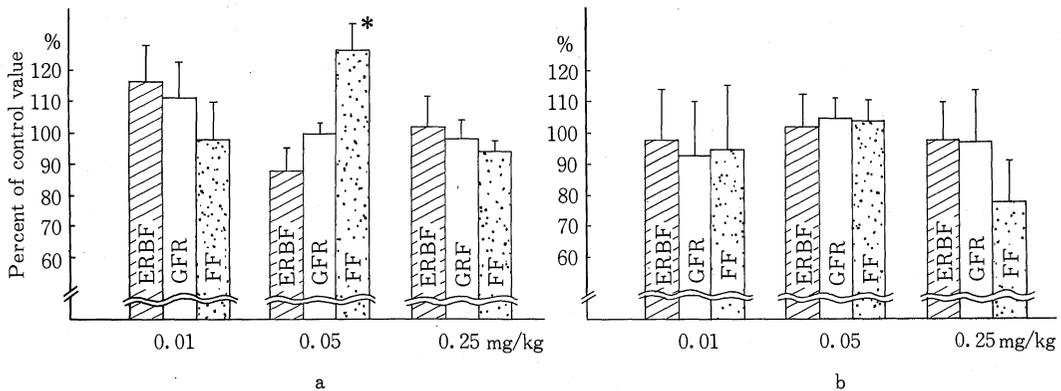


Fig. 5. a) Effect of acebutolol on renal function in renal circulation under aortic blood pressure. b) Effect of acebutolol on renal function under steady perfusion pressure through the extracorporeal circuit * = p<0.05, (n=5).

3. 腎機能

(1) ERBF

A 実験においてクリアランスによって求めた ERBF は、Ac の少量投与では前値の 116.7±11.9 % に増加傾向を示し、中等量投与では前値の 87.2±7.3 % に減少する傾向を示したが、いずれも有意の変化ではなかった。大量投与では変化しなかった (Fig. 5-a).

C 実験においても ERBF は、Ac の少量、中等量、大量、いずれの投与量でも有意の変化を示さなかった (Fig. 5-b).

(2) GFR

A 実験における GFR は、Ac の少量投与では前値の 111.7±11.9 %、中等量投与では 99.0±3.4 %、大量投与では 97.1±6.2 % であり明らかな変化を示さなかった (Fig. 5-a).

C 実験における GFR は Ac の少量投与によって前値の 92.6±17.1 % になったが、中等量投与では 104.0±6.5 %、大量投与では 96.7±16.2 % であり、いずれも有意の変化でなかった (Fig. 5-b).

(3) FF

A 実験における FF は Ac 少量投与では前値の 98.1±12.0 % でほとんど不変、中等量投与では前値の 125.0±8.8 % に増加 (p<0.05)、大量投与では 93.0±3.4 % に減少した (Fig. 5-a).

C 実験では Ac の少量投与、中等量投与とも明らかな変化を示さなかったが、大量投与では 76.6±13.5 % に減少した (Fig. 5-b).

4. 肝動脈・上腸間膜動脈・門脈血行動態

(1) HAF・HAR

HAF: Acの少量投与では1分後 $96.0 \pm 7.1\%$ 、7分後 $89.2 \pm 11.1\%$ 、20分後 $103.8 \pm 5.7\%$ であり、中等量投与では1分後 $82.2 \pm 13.6\%$ 、3分後 $65.9 \pm 19.2\%$ に減少し、その後回復して、20分後には前値の $111.0 \pm 6.2\%$ になった。大量投与では1分後に $92.2 \pm 3.7\%$ 、3分後に $88.2 \pm 11.0\%$ になり、以後そのまま持続した。いずれの投与量においても分散が大きく、変化は有意でなかった (Fig. 6-a)。

HAF/COを求めてみると、いずれの投与量においても投与後7分まではHAFの減少度がCOの減少度に比して高度であり、とくに中等量投与時にその傾向が明らかであった (Fig. 6-b)。

HAR: Ac少量投与では1分後に前値の $103.4 \pm 11.8\%$ 、7分後に $124.6 \pm 27.8\%$ 、10分後に $107.1 \pm 13.8\%$ を示した。中等量では1分後 $95.8 \pm 1.9\%$ 、3分後 $110.8 \pm 13.2\%$ 、5分後 $111.0 \pm 6.6\%$ 、20分後 $88.8 \pm 4.7\%$ となり

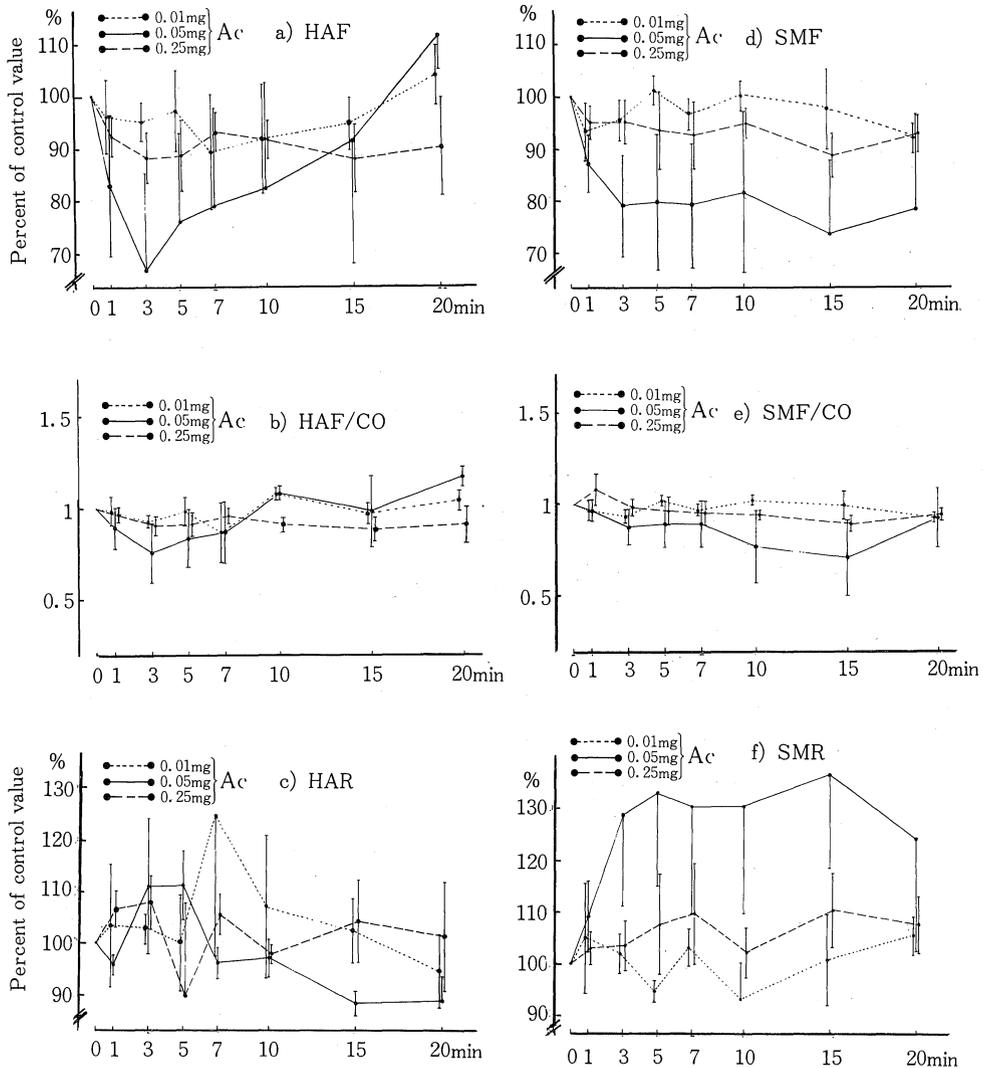


Fig. 6. Effect of acebutolol on hepatic arterial blood flow. b) Ratio of HAF to CO expressed in percentage. c) Effect of acebutolol on hepatic arterial resistance. d) Effect of acebutolol on superior mesenteric blood flow. e) Ratio of SMF to CO expressed in percentage. f) Effect of acebutolol on superior mesenteric vascular resistance. * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, (n=5)

動揺した。大量投与では1分後前値の106.4±3.4%，3分後107.6±5.2%，5分後に一旦減少したのち前値に復する傾向を示した (Fig. 6-c)。

(2) SMF・SMR

SMF：SMFはHAFと類似の推移を示した。すなわちAcの少量投与では1分後に前値の93.4±5.5%に減少し、5分後に101.2±2.6%に回復した。15分後には前値の97.4±7.6% (p<0.05)，20分後には前値の91.8±2.7%に減少した (p<0.01)。中等量投与では1分後に前値の86.9±5.5%，3分後に78.8±10.0%に減少し以後持続した。大量投与では1分後に前値の96.0±3.2%になり、そのまま持続した (Fig. 6-d)。SMFの減少度はCOの減少度に比し、少量で同程度、中等量で高度であった。大量ではやや高度であった (Fig. 6-e)。

SMR：Acの少量投与では1分後に前値の105.1±10.7%を示したが、5分後には前値の94.6±2.1%に減少し (p<0.05)，以後前値に復する傾向を示した。中等量投与では1分後に前値の109.2±6.9%，3分後には128.7±18.0%，5分後に133.0±17.9%に増加し、以後持続した。大量投与では5分後に前値の107.5±9.4%になったが有意の変化ではなかった (Fig. 6-f)。

(3) PVP・PVF

PVP：Acの少量，中等量，大量，いずれの投与量においても明らかな変化は認められなかった (Fig. 7-a)。

PVF：Ac少量投与では1分後が前値の94.2±9.0%であり、その後も明らかな変化を示さなかった。中等量投与では1分後が前値の87.9±11.0%，3分後が82.1±13.4%であり、20分後に前値の95.0±17.3%に回復した。大量投与では1分後が前値の95.6±3.5%，3分後106.0±6.6%，7分後112.8±8.1%となり、20分後には前値に回復した (Fig. 7-b)。PVF/COの推移でみると、少量・中等量ではPVFの減少度がCOの減少度に比して大であり、ことに中等量でその傾向が明らかであった。大量投与ではCOが減少したのに対し、PVFは増加した (Fig. 7-c)。

5. 総頸動脈・大腿動脈血行動態

(1) CBF・CVR

CBF：Ac少量投与では投与1分後に前値の92.0±3.7%に、5分後に前値の89.2±5.8%に、さらに10分後には前値の83.0±4.6%に減少した (p<0.05)。中等量投与では3分後に前値の88.0±6.7%に減少し、その後軽度回復したが、20分後には再び前値の88.4±1.7%に減少した。大量投与では15分まで徐々に減少した (Fig. 8-a)。CBF/COの推移でみると、CBFの減少度はCOの減少度に比し高度で、その程度は中等量・大量に比し少量投

与時に著明であった (Fig. 8-b)。

CVR：Acの少量投与では投与直後より増加し、15分後には128.2±14.6%に増加したが、有意の変化ではなかった。中等量投与では3分後に前値の114.4±5.7%を示した後、前値に回復した。大量投与では3分後に前値の104.9±2.9%，7分後に107.7±4.0%，15分後に110.0±3.0%に増加した (p<0.05) (Fig. 8-c)。

(2) FBF・FVR

FBF：Acの少量投与では3分後に前値の88.2±9.2%，5分後に83.2±11.6%となったが、有意の変化ではな

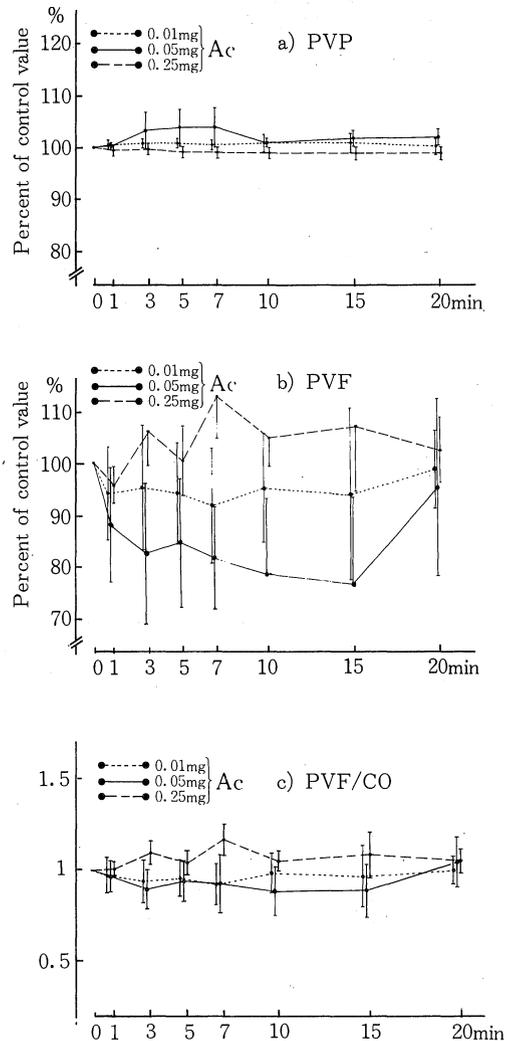


Fig. 7. a) Effect of acebutolol on portal vein pressure. b) Effect of acebutolol on portal vein blood flow. c) Ratio of PVF to CO expressed in percentage.

かった。中等量投与では1分後に前値の $83.2 \pm 8.1\%$ 、3分後に $81.6 \pm 7.0\%$ 、7分後に $91.3 \pm 5.5\%$ となり、20分後には $85.1 \pm 4.8\%$ に減少した ($p < 0.05$)。大量投与では軽度の減少傾向を示した後、20分後に前値の $87.8 \pm 10.3\%$ になった (Fig. 8-d)。FBF/COをみると、少量・中等量投与ではFBFの減少度がCOの減少度に比して高

度であった (Fig. 8-e)。

FVR: Acの少量投与では投与直後から著明に増加し、3分後には前値の $137.1 \pm 10.7\%$ に、さらに10分後には前値の $150.6 \pm 25.0\%$ に増加し以後持続した。中等量投与では1分後に前値の $125.4 \pm 14.3\%$ に増加したが、その後回復傾向を示し、7分後に一旦前値に復した後、再び

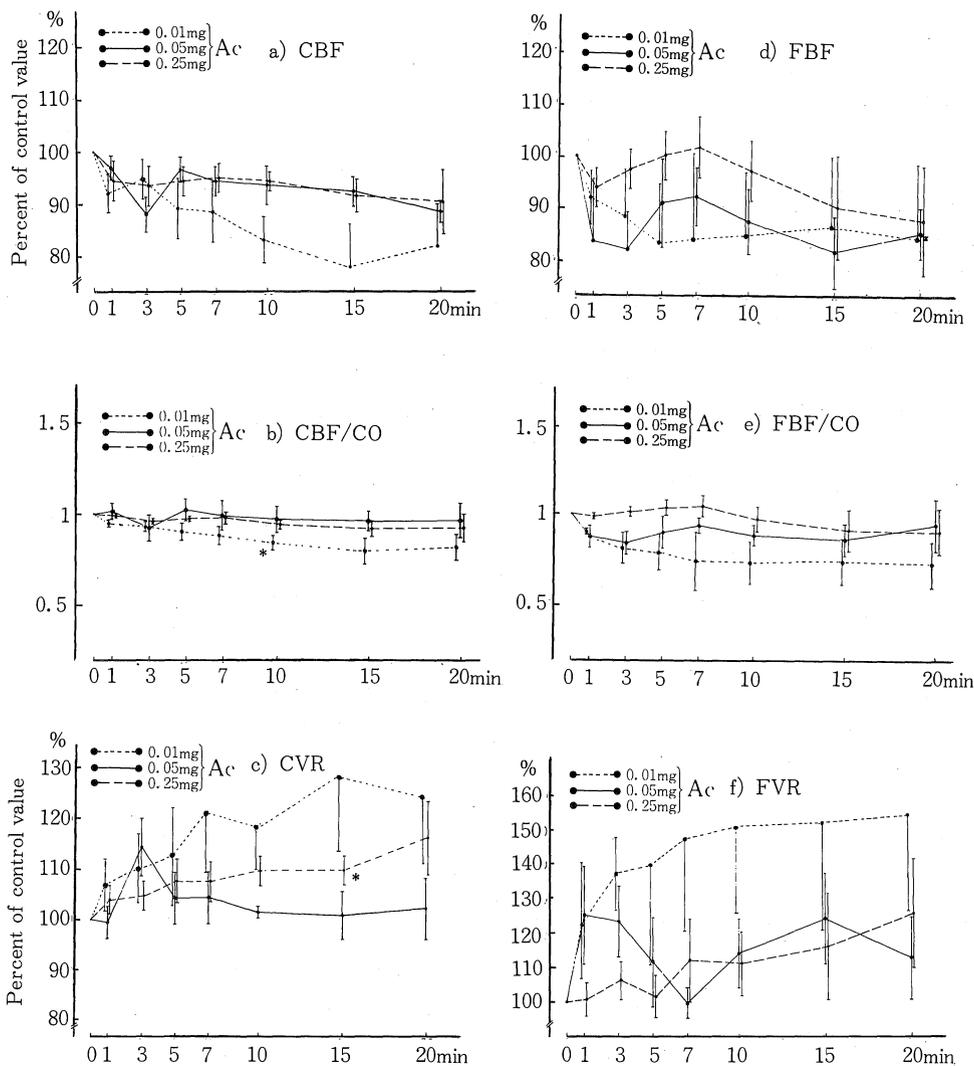


Fig. 8. Effect of acebutolol on carotid blood flow. b) Ratio of CBF to CO expressed in percentage. c) Effect of acebutolol on carotid resistance. d) Effect of acebutolol on femoral blood flow. e) Ratio of FBF to CO expressed in percentage. f) Effect of acebutolol on femoral vascular resistance. * = $p < 0.05$, ($n=5$).

増加して、20分後には前値の112.4±12.0%になった。大量投与では投与直後より徐々に増加し、10分後に前値の111.0±9.3%、20分後に前値の125.4±15.4%になった。しかし、これらの変動はいずれも分散が大きく有意の変化とはいえなかった (Fig. 8-f)。

考 察

1. Acの薬理作用と投与量

薬理作用：Acすなわち、D.L-(2-acetyl-4-n-butylamino-phenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylamino-propane hydrochloride は、Prichard⁹⁾によるとII類1群に属する交感神経β受容体遮断薬に分類される。薬理作用として1)心選択性β₁受容体遮断作用⁹⁾ 2)膜安定化作用(キニン様作用)⁹⁾ 3)内因性交感神経刺激作用⁹⁾を有し、心選択性を有する点で心臓以外の臓器におよぼす影響が少ないとされている。

投与量：研究の目的が血管作動薬を臨床的に全身投与する際の諸臓器血行動態の変化について考察することであるため、薬剤の反応性は人とイヌでは同一ではないが、臨床に使用される投与量で得られる血中濃度とおおむね同程度の血中濃度が得られる投与量を中等量とし、その1/5量を少量、5倍量を大量として設定した。

2. Acが全身血行動態におよぼす影響

(1) HR・COにおよぼす影響

HR：橘ら⁷⁾は、イヌにAc 2 mg/kgを静注した結果、HRは30秒後に有意に減少したのち3分まで漸減し、以後ほぼ一定の値を保ったとし、高海ら⁸⁾は京都ウィスター系ラット(WKY)について実験を行い、HRはAc 0.5~10 mg/kg投与で減少したが、20 mg/kg投与では減少しなかったとしている。

本研究ではHRは、Ac 0.01 mg/kg (少量)の投与では1分後に前値の94.4±2.3%に減少し、そのまま持続した。0.05 mg/kg (中等量)の投与では、1分後に前値の87.5±2.3%に減少し(p<0.05)、15分後まで有意の減少が続いた。Ac 0.25 mg/kg (大量)の投与では同じく1分後から減少し、5分後に前値の89.6±2.8%に減少(p<0.05)して20分後まで持続した。つまり内因性交感神経刺激作用の存在下でもHRの減少を示し、諸家の報告と同様のβ遮断作用が認められた。本研究に用いた投与量は諸家の報告に比していずれも少量であったが、今回の投与量の範囲内ではAcの効果に用量依存性は認められなかった。

CO：橘ら⁷⁾は、イヌを用いた実験でAc 2 mg/kgの投与によりCOは1分後に前値の88%に有意に減少したとしている。

今回の実験において、COはAc 0.01 mg/kgの少量投与では1分後減少傾向、3分後には回復し、中等量では1分後減少傾向、3分後に有意(p<0.05)の減少を示し、そのまま持続した。大量では1分後減少傾向を示し、その後前値に復した。以上からβ遮断薬の変時作用とともに陰性変力作用の存在が示唆された。

(2) ABPにおよぼす影響

β遮断薬は陰性変時・陰性変力作用を有し、HRとCOを減少させて血圧を下降させることは周知の通りである。β遮断薬の降圧機序としてはCOを減少させるほか、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAA系)の抑制作用、中枢作用、交感神経抑制作用、圧受容体リセットなどが知られている⁹⁾が、急性投与では降圧降下は不十分との報告も少なくない。急性投与ではCOは減少するが、TPRは増大し血圧はむしろ上昇することがあるという¹⁰⁾¹¹⁾。その理由としてシナプス後β₂受容体遮断による細動脈弛緩の抑制ならびにCO減少にもとづく反射性交感神経緊張、すなわち血管壁のα受容体の刺激、副腎髄質からのカテコラミン遊離およびノルアドレナリン取り込み抑制などが関与するものと考えられている¹²⁾。イヌを使用した実験で教室の辻村¹³⁾は非選択性β遮断薬では降圧作用はみられなかったが、β₁遮断薬では降圧効果がみられたとしている。橘ら⁷⁾は静注30秒後に血圧は下降するが1分後にはやや回復しそのまま持続したとしているのに対し、高海ら⁸⁾はラットを使用した実験ではあるが0.5~20 mg/kgの投与量では、1 mg/kg投与でのみ有意に下降したが、投与量を増量するとかえって降圧作用は減弱するなど一定した作用がみられなかったとしている。一方、清水ら¹⁴⁾は1.0~5.0 mg/kgの投与量では用量に比例した降圧効果がみられたとしている。

本研究の成績によると、血圧はAcの少量投与では1分後わずかに下降し、中等量投与では投与直後から漸次下降し、3分後と7分後に有意の下降を示した。大量投与においても下降するが、その程度は少量・中等量と同程度で、5分後には回復している。以上、本剤の投与によって降圧が認められたが、少なくとも今回の投与量の範囲ではその降圧効果に用量依存性を観察し得なかった。

(3) TPRにおよぼす影響

橘ら⁷⁾は同じ実験で、TPRは、投与30秒後に前値の77%に一過性に減少したのち1分後には前値に復し、2分以後増加傾向を示したが、いずれも有意の変化ではなかったとしている。

著者の実験では、TPRは、少量では変化せず、中等量・大量では増大し、諸家の報告と一致した。交感神経緊張

時に β_2 受容体を介して細動脈の拡張が起こり、 β_2 受容体の遮断によってその収縮が生じることは周知の事実であるが、今回の成績において Ac の中等量・大量投与時に TPR の上昇をみたことは、Ac の β_1 選択性が完全なもので無く、中等量・大量投与ではその β_1 選択性が弱まることを示唆している。

3. Ac が腎血行動態・腎機能におよぼす影響

RBF は神経性、体液性および自己調節機構の3つのメカニズムにより調節されている。このうち神経性調節は主として交感神経系によるものであり¹⁵⁾、副交感神経の関与については明らかではない。また中枢神経系の腎血行動態への関与については、精神的ストレス¹⁶⁾ や疼痛¹⁷⁾ によって RBF に変化の生ずることが知られており、大脳皮質レベルにおいてすでに影響が現れるとされている¹⁷⁾。体液性因子としては RAA 系の関与が考慮される。さらに自己調節に関連する状態として、出血性ショックや低酸素状態など各種ストレス時に血流の脳・冠血管系への集中現象¹⁸⁾ が見られるように、CO の減少に伴って各臓器血流量が変動する際には、臓器により血流量の変化率に差が生じ、各臓器に対する血流配分が均等でなくなる。つまり血管が拡張して血流量が増加する臓器、ほとんど変化しない臓器、逆に減少する臓器など、臓器によって血流の分布率が異なり¹⁸⁾⁻²¹⁾ CO の減少に対する RBF の変化は同様ではない。さらに局所循環では、RBF が変化すると腎内において ERBF と GFR に解離の生じることが知られている²²⁾⁻²⁴⁾。

今回の A 実験では、CO が減少し、それに伴い RBF もわずかに減少したが、RBF の減少率は CO の減少率に比して軽度であった。この局所循環すなわち腎内血行動態の変化についてみると、A 実験の中等量で ERBF の減少度および GFR の減少度に解離が認められた。また、A 実験の少量・中等量投与で GFR の変動は ERBF に比して軽度であった。このことは、腎内血管系の反応に差異の生じたことを示唆したものと考えられる。さらに中等量投与では、ERBF の減少が RBF に比して著明であった。このことは、腎皮質・髄質間で血流減少の程度に差が生じたことを示している。しかし灌流圧を一定に保った C 実験では RBF の減少度は A 実験とはほぼ同程度であり、ERBF は中等量・大量投与でも保たれていた点、異なった結果が得られた。ERBF すなわち皮質血流量の減少の原因としては、レニンが皮質外層に多く存在する²⁵⁾ ことから、A 実験での中等量投与における RBP の下降がレニン分泌を促進させ ERBF を減少させた可能性が示唆される。しかし腎は、 β_1 受容体をほとんど有しない臓器であり、さらにレニンは β_2 受容体を介して分泌される²⁶⁾ に

もかかわらず β_1 選択性を有する Ac 投与によって血流スティールがみられたことから、レニン単独によるものとは考えにくい。一方、腎臓は腎循環のみならず体循環調節に関与する重要臓器であり、自己調節能の発達した臓器²⁷⁾²⁸⁾ である。辻村¹³⁾ は trapidil, prazosin, propranolol, acebutolol など血管に対する反応性の異なる種々の薬剤を使用した実験で RBF, ERBF の減少に比し GFR が保たれたことから自己調節が関与したとしている。しかし、Nonaka et al²⁹⁾ はブナゾシン投与の結果では RBF, ERBF が減少するが、GFR も同程度減少したとし自己調節の関与しなかった例を報告している。今回の実験では CO の減少率に比して RBF の減少率が軽度であった。また血行動態の変化は投与初期、とりわけ投与後1分前後に出現した。この変化出現に要する時間は自己調節を特徴づける根拠の1つである³⁰⁾ ことから自己調節が働いた可能性も否定できない。

腎血流再配分の部位については現在なお不明であり、RBF, ERBF, GFR の三者間に生じる解離の理由を各血管床の反応性の相違によるとする報告³¹⁾⁻³⁴⁾ があるが、輸入細動脈と輸出細動脈の両者間の拡張・収縮度に差が生じた結果と考えたい。

4. Ac の肝動脈・上腸間膜動脈・門脈血行動態におよぼす影響

腹部内臓血管床を流れる血液量は正常時 CO の約 1/4、ときには全循環血液量の 1/3 におよぶとされている。したがって腹部内臓血管床の変化は、血圧・有効循環血液量などの全身血行動態に大きな影響をおよぼしうる。とりわけ、肝・門脈流域における血行動態の変化は、全身血行動態に大きく影響する。一方、腹部内臓血行動態についてみると生理的に HAF に影響を与える因子としては体位・運動・呼吸などが知られている³⁵⁾³⁶⁾。

本研究では、実験中イヌの体位は不変で、安静状態とし、さらに調節呼吸が行われている点、これらの影響を最小限にとどめた。Ac の少・中等量投与により程度は異なるが、HAF・PVF はいずれも減少傾向を示しており、減少率では CO の減少率に比し高度であった。しかし PVF は大量ではむしろ増加した。腹部内臓血管の交感神経 β 受容体は β_2 とされており、Ac の直接作用はみられないと考えられるにもかかわらず血流減少がみられ、厳密な β_1 選択性の失われる大量投与⁴⁾ でむしろ血流増加が認められたことから、今回の成績での減少は β 遮断作用によるものとするよりは主として血流スティールによるものと思われる。SMF は内臓血流の多くを占め、さらに腸間膜静脈血管床は多量の血液を貯留する能力を有するため、消化管血管は血管抵抗のみならず、血液容量の面

からも循環動態調節に重要な役割を演じるといわれている。また、PVPは消化管への動脈血流入抵抗の変動を介して消化管の血流量に影響をおよぼすとされているが³⁷⁾、本研究では、Ishikawa et al¹⁾の方法に準じて、零点を設定して測定した結果、12 mmHg前後で安定して変動がなく、循環動態に影響をおよぼさなかった。SMFについてもAc投与によって、HAFと類似の減少を示したことから、この減少の原因としては主として他臓器への血流スティールの関与が推測された。

5. Acが総頸動脈・大腿動脈血行動態におよぼす影響
脳は諸臓器の中で最も酸素不足に弱い臓器であり、COの15%に相当する血液供給を受けている。脳血流量を左右する因子は血圧と脳血管抵抗であり、脳血管抵抗に影響をおよぼす因子として神経性因子、化学的因子、頭蓋因子など種々の因子が存在する³⁸⁾。神経性因子は、主として交感神経 α によって支配され³⁹⁾ているが、 β も軽度ながら存在する⁴⁰⁾とされている。これら因子のうち、最も大きな影響をおよぼすのは、化学的因子、とりわけ動脈血CO₂分圧である⁴¹⁾⁴²⁾。さらに脳は腎と同様自己調節機構の発達した臓器とされている⁴³⁾⁴⁵⁾。

本研究では、気管内挿管を行い、血液ガス所見が正常となるように、定速で人工呼吸を行った。したがって、今回の研究では化学的因子とりわけ動脈血中CO₂分圧の影響は除外しうる。CBFはAc少量投与では、投与10分後に前値の83.0%に有意に減少した。減少率はCOの減少率に比して少量投与では高度であったが、中等量・大量投与ではむしろ軽度になった。CVRは、少量投与で増加、中等量では初期に増加するが、3分以後は前値に復し、大量投与で軽度ながら有意に増加した。このことは、血管反応について、大量投与時には β_2 受容体遮断作用も現れる可能性を示唆するものと考えられる。しかしAcによる血流減少作用については少量投与時に著明であったことから、投与量によっては総頸動脈への直接的 β 遮断作用よりも腎などの他臓器への血流スティールが生じた可能性も否定できない。

FBFは主として骨格筋・皮膚に血液を供給しているが、骨格筋の循環調節は他臓器と異なる特殊性を有している。骨格筋では血管は α 、 β 両者の支配をうけており、血流量は安静時には α 優位になっているため2~5 ml/min・100 gと少ない。しかし運動時には運動性充血および β 刺激によって血流量が安静時の20倍以上に増加するとされている⁴⁶⁾。さらに、骨格筋や皮膚は腎・脳と異なり、自己調節機構はほとんどない⁴⁷⁾とされている。

本研究は実験動物を20~25℃の室温下安静状態で実施された点、骨格筋・皮膚の血流量は安定した状態と考

えてよい。FBFはAcの少量、中等量投与でCOに比して、高度の減少率を示したが、大量ではCOの減少率と同程度にとどまった。またFVRは少量投与では高度の増加を示した。このことは本剤は下肢血管を収縮させるが、その程度が用量に比例しない可能性を示したものと考えられ、さらに大腿動脈が β_2 受容体のみを有する⁴⁸⁾とされていることから、 β_1 選択性とされるAcにおいても、 β_2 受容体に対する作用のみられる可能性が示唆される。しかし、血流量減少の程度が少量投与時に大量投与時よりも著明であったことから、血流減少は β 遮断作用によるよりも腎などの他臓器への血流スティールが生じた結果と考えたい。

以上の成績は、Ac投与時にみられる各臓器血流量の変化が、COの減少に比例して減少するのではなく、変化の程度が臓器によって異なることを示している。つまり腎では血流が保たれるのに対し、肝および消化管では、血流の減少が著しい。CBFもスティールによって減少する。このことは、臨床において動脈硬化性疾患・虚血性疾患の治療に対して β 遮断薬を投与する場合に、目標臓器以外の諸臓器血行動態への影響にも留意する必要があること、また β_1 選択性であっても投与量によって作用効果が必ずしも同一でないことを示している。

結 論

β_1 選択性交感神経 β 受容体遮断薬 acebutolol (Ac)が諸臓器血行動態におよぼす影響を検討する目的で、雑種成熟イヌ45頭を用い、Ac投与前後の心、腎動脈、肝動脈、上腸間膜動脈、門脈、総頸動脈および大腿動脈の血行動態変化を検討した。

1. Ac 0.01 mg/kg (少量)、0.05 mg/kg (中等量) および 0.25 mg/kg (大量)の全身投与により、HRの減少、ABPの下降、COの減少、TPRの増大傾向が認められた。
2. RBPは減少したが、RVRには有意の変化がなく、RBFはほとんど変化しなかった。ERBFは減少したがGFRはほとんど減少せず、腎内血流量の再配分が認められた。腎定圧灌流実験では、RBFが減少し、腎血管の収縮が示された。
3. SMFはAc投与によって減少した。HAFは減少例が多く、PVFは少量・中等量で減少、大量で増加の傾向を示した。減少率はCOの減少率に比して高度であった。
4. CBF・FBFはAc投与により減少した。減少率はCOの減少率に比して高度であった。
5. 本実験におけるAc投与量の範囲では、その作用

に明らかな用量依存性を認めなかった。

謝 辞

稿を終るに臨み、恩師石川兵衛教授のご指導ご校閲に深甚の謝意を表するとともに、ご教示ご校閲をいただいた薬理学黒河内寛教授および第2外科学内海庄三郎教授に深謝します。あわせて終始直接ご指導いただいた野中秀郎助教授はじめ血行動態グループの諸兄に感謝の意を表します。

本論文の要旨は第24回日本脈管学会総会、第20回日本臨床生理学会総会および第8回アジア太平洋心臓学会議において発表した。

文 献

- 1) Ishikawa, H., Matsui, H., Fukumura, J., Ito, H., Doi, M., Hayashi, M. and Honjo, A.: Hepatic circulation in systemic hypoxia. *Jap. Circul. J.* **38**: 899, 1974.
- 2) 松島明彦: Diltiazem hydrochloride の腎・肝・上腸間膜および大腿動脈血行動態におよぼす影響. *奈医誌.* **27**: 453, 1976.
- 3) Prichard, B. N. C.: β -adrenergic receptor blockade in hypertension, past, present and future. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **5**: 379, 1978.
- 4) Levy, B.: The selective beta receptor blocking properties of DL-1-(2-acetyl-4-n-butylamido-phenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropane HCl (M&B17803-A) in the anesthetized dog. *J. Pharmac. Exp. Ther.* **186**: 134, 1973.
- 5) Basil, B., Jordan, R., Loveless, A. H. and Maxwell, D. R.: β -Adrenoceptor blocking properties and cardioselectivity of M&B 17803A. *Brit. J. Pharmacol.* **48**: 198, 1973.
- 6) Baird, J. R. C. and Linnell, J.: The assessment of β -adrenoceptor blocking potency and cardioselectivity in vitro and in vivo. *J. Pharm. Pharmacol.* **24**: 880, 1972.
- 7) 橋 俊世, 市江良康, 二村良博, 竹内省三, 安井昭二: Acebutolol の心血行動態におよぼす効果. *基礎と臨床* **9**: 213, 1975.
- 8) 高海直子, 菅原和信, 尾崎正若: 心選択性 β 遮断薬 Acebutolol のラット血圧に対する作用. *日薬理誌.* **75**: 747, 1979.
- 9) 今井昭一: 抗高血圧薬. 第1版, 中外医学社, 東京, p 61, 1979.
- 10) 今井昭一: β 遮断剤による治療のポイント. 第1版, メディカルトリビューン社, 東京, p 4, 1978.
- 11) 築山久一郎, 大塚啓子: 降圧薬としての β 受容遮断剤の現況と展望 I. 降圧機序と循環動態上の効果. *最新医学* **34**: 152, 1979.
- 12) Smits, J. F. M., Coleman, T. G., Smith, T. L., Kasbergen, C. M., van Essen, H. and Struyker-Boudier, H. A. J.: Antihypertensive effect of propranolol in conscious spontaneously hypertensive rats: Central hemodynamics, plasma volume and renal function during β -blockade with propranolol. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **4**: 903, 1982.
- 13) 辻村拓夫: 腎循環に関する研究—血管作動薬の全身投与が腎血行動態におよぼす影響. *奈医誌.* **38**: 994, 1987.
- 14) 清水禮壽, 畑笠義雄, 笹井三郎, 野村亮一, 新宮 興, 佐野 求: Acebutolol の心血行動態および心調律に及ぼす影響. *臨床薬理* **7**: 365, 1976.
- 15) Mitchell, G. A. G.: The nerve supply of the kidneys. *Acta Anatomica* **10**: 1, 1950.
- 16) Wolf, S., Pfeiffer, J. B., Ripley, H. S., Winter, O. S. and Wolff, H. G.: Hypertension as a reaction pattern to stress; Summary of experimental data on variations in blood pressure and renal blood flow. *Ann. Int. Med.* **29**: 1056, 1948.
- 17) Meehan, J. P.: Central nervous control of the renal circulation. *Am. Heart J.* **60**: 318, 1960.
- 18) 岡田和夫, 山口佳晴, 印南比呂志, 山村秀夫, 小杉功: ショック時の血流の体内分布(2)—脱血およびインプロテレンール投与時の血流分布. *臨床生理* **2**: 109, 1972.
- 19) 印南比呂志: PaCO₂ の全身臓器血流分布に及ぼす影響. *呼吸と循環* **24**: 805, 1976.
- 20) Forsyth, R. P., Hoffbrand, B. I. and Melmon, K. L.: Redistribution of cardiac output during hemorrhage in the unanesthetized monkey. *Circul. Res.* **27**: 311, 1970.
- 21) 岡田和夫: 種々の病態における臓器血流分布と薬剤の影響. *最新医学* **35**: 1119, 1980.
- 22) Abe, Y., Dixon, F. and McNay, J. L.: Dissociation between autoregulation of renal blood flow and glomerular filtration rate. *Am. J. Physiol.* **219**: 986, 1970.
- 23) 山本研二郎, 安部陽一: 腎内血流分布. *最新医学* **29**:

- 2105, 1974.
- 24) **Stein, J. H., Ferris, T. F., Huprich, J. E., Smith, T. C. and Osgood, R. W.:** Effect of renal vasodilatation on the distribution of cortical blood flow in the kidney of the dog. *J. Clin. Invest.* **50**: 1429, 1971.
- 25) **Horiuchi, K., Tanaka, H., Yamamoto, K. and Ueda, J.:** Distribution of renin in the dog kidney. *Life Sciences* **10**: 727, 1971.
- 26) **Weber, M. A., Stokes, G. S. and Gain, J. M.:** Comparison of the effects on renin release of beta-adrenergic antagonists with differing properties. *J. Clin. Invest.* **54**: 1413, 1974.
- 27) **本田西男:** ショックと腎機能. *臨床生理* **2**: 179, 1972.
- 28) **Navar, L. G., Burke, T. J., Robinson, R. R. and Clapp, J. R.:** Distal tubular feedback in the autoregulation of single nephron glomerular filtration rate. *J. Clin. Invest.* **53**: 516, 1974.
- 29) **Nonaka, H., Ban, K., Hayashi, M., Shiomi, N., Saito, M., Nakatani, M., Morioka, Y., Tsujimura, T., Hoda, K., Yoshimura, K., Okada, K., Kamimoto, A., Tsuzimoto, N. and Ishikawa, H.:** Microcirculation annual 1988: A study on renal circulation-effect of alpha-adrenoceptor blockade. *Nihon-igakukan, Tokyo*, p 23, 1988.
- 30) **Guyton, A. C.:** An overall analysis of cardiovascular regulation. *Anesth. Analg.* **56**: 761, 1977.
- 31) **Stein, J. H., Boonjarern, S., Mauk, R. C. and Ferris, T. F.:** Mechanism of the redistribution of renal cortical blood flow during hemorrhagic hypotension in the dog. *J. Clin. Invest.* **52**: 39, 1973.
- 32) **Adachi, H., Strauss, H. W., Ochi, H. and Wagner, H. N.:** The effect of hypoxia on the regional distribution of cardiac output in the dog. *Circul. Res.* **39**: 314, 1976.
- 33) **Bell, P. D. and Naver, L. G.:** Stop-flow pressure feedback responses during reduced renal vascular resistance in the dog. *Am. Physiol. Societ.* **237**: F204, 1979.
- 34) **Lameire, N. H., Lifschitz, M. D. and Stein, J. H.:** Heterogeneity of nephron function. *Ann. Rev. Physiol.* **39**: 159, 1977.
- 35) **Culbertson, J. W., Wilkins, R. W., Ingelfinger, F. J. and Bradley, S. E.:** The effect of the upright posture upon hepatic blood flow in normotensive and hypertensive subject. *J. Clin. Invest.* **30**: 305, 1951.
- 36) **Rowell, L. B., Blackmon, J. R. and Bruce, R. A.:** Indocyanine green clearance and estimated hepatic blood flow during mild to maximal exercise in upright. *J. Clin. Invest.* **43**: 1677, 1965.
- 37) **Selkurt, E. E. and Johnson, P. C.:** Effect of acute elevation of portal venous pressure on mesenteric blood volume, interstitial fluid volume and hemodynamics. *Circ. Res.* **6**: 592, 1958.
- 38) **相沢豊三:** 脳循環の臨床. *日内誌.* **51**: 827, 1962.
- 39) **Koelle, G. B.:** The pharmacological basis of therapeutics. 4th ed., Macmillan, New York, p 402, 1970.
- 40) **Mitchell, G., Scriven, D. R. L. and Rosendorff, C.:** Adrenoceptors in intracerebral resistance vessels. *Br. J. Pharmac.* **54**: 11, 1975.
- 41) **Sokoloff, L.:** The action of drugs on the cerebral circulation. *Pharmacol. Rev.* **11**: 1, 1959.
- 42) **Lassen, N. A.:** Cerebral blood flow and oxygen consumption. *Physiol. Rev.* **39**: 183, 1959.
- 43) **Lassen, N. A.:** Autoregulation of cerebral blood flow. *Circ. Res.* **15** Suppl. 1.: 201, 1964.
- 44) **Rapela, C. E. and Green, H. D.:** Autoregulation of canine cerebral blood flow. *Circ. Res.* **15** Suppl. 1: 205, 1964.
- 45) **Haggendal, E. and Johansson, B.:** Effects of arterial carbon dioxide tension and oxygen saturation on cerebral blood flow autoregulation in bods. *Acta Physiol. Scand.* **66** Suppl. 258: 27, 1965.
- 46) **Mellander, S. and Johanson, B.:** Control of resistance, exchange, and capacitance functions in the peripheral circulation. *Pharmacol. Rev.* **20**: 117, 1968.
- 47) **Green, H.D. and Rapela, C. E.:** Microcirculation as related to shock. Academic Press, New York, p 93, 1968.
- 48) **芳賀達也:** アドレナリン受容体. *蛋白質核酸酵素* **26**: 1609, 1981.