From the Third Medical Clinic of Kyoto University Hospital (Director: Professor M. Maekawa, M. D.)

Hypertension and Renal Functions (VI)

CLINICAL STUDIES: NEUROGENIC HYPERTENSION

By

HIDEO TAKAGI

(Received for Publication, Sept. 12, 1955)

高血圧症と腎機能(第6報)

臨床的研究: 神経性高血圧症

醫學士 高木 秀夫

京都大學醫學部内科學第3講座(擔當 前川孫二郎教授)

III) NEUROGENIC HYPERTENSION

The neurogenic factor plays an important but not decisive role in the development of hypertension. I have never observed the pure neurogenic hypertension and therefore, I attempted to examine how much role neurogenic factor plays in various kinds of hypertension, especially in essential hypertension. For the purpose, I used hexamethonium, 1-hydrazinophthalazine, Rauwolfia Serpentina and phenobarbital.

a) 1-Hydrazinophthalazine (Apresoline): The effects of Apresoline on the renal hemodynamics and blood pressure were observed in 14 hypertensive patients and 1 normotensive; doses of 0.4 mg/kg, subcutaneously injected. After injection, a reduction of arterial pressure occurred in all cases and this began to develop within 10 minutes and was restored in about 1-2 hours. Then, a slight increase of pulse rate, marked increase of renal blood flow and reduction of filtration fraction were found in 14 cases.

Apresoline was orally administered continuously to 7 hospitalized patients (6 with essential hypertension and 1 with chronic glomerulonephritis) and gave favorable results in 6 patients except one patients with nephritis.

b) Hexamethonium Bitartrate: By intravenous injection, renal blood flow decreased paralleling with lowering of arterial pressure initially and then returned to approximately control value despite

more lowering of blood pressure.

c) Rauwolfia Serpentina (Serpasil): Cardiac and renal functions of 10 hypertensive patients (8 essential and 2 renal hypertensive) were observed before and after single intravenous injection of Serpasil (1-3mg). Reduction of systolic pressure (20-30mmHg) occurred in 7 patients and its maximum existed within 1-3 hours after injection in 6 cases and other 3 cases showed rapid reduction within 15 minutes without latent time. Renal blood flow increased moderately in 5 cases, no changes in 3 cases and decreased slightly in 2 cases. Filtration fraction did not show consistent changes.

In oral administration, renal functions showed the similar tendency.

d) Phenobarbital: If phenobarbital is administered in nervous patients with hypertension, renal vasospasm would decrease and renal blood flow would increase. I observed in 7 patients (5 with essential hypertension and 2 renal hypertension) changes of renal hemodynamics before and after single subcutaneous injection of 0.1gm and oral administration of 0.1gm. In 5 patients with essential hypertension, renal blood flow increased but filtration fraction was unchanged.

Next, effects of lumbar puncture on renal hemodynamics were observed. With reduction of cerebrospinal fluid pressure decreased, renal blood flow and glomerular filtration rate decreased and filtration fraction was unchanged.

第三篇 神経性高血圧症

第一章 緒 論

動物実験篇では調圧神経切除, 神経遮断剤に就て實驗を行い, カオリン脳槽内注入, 脳動脈狹窄等について觸れたが, 茲では臨床を中心として神経性因子に就て述べたいと思う. 神経性因子が高血圧(特に本態性高血圧)に重要な条件となつている事は争えない事である.

Schroeder¹⁾に依ると神経性高血圧とは“A circulatory disorder characterized by arterial hypertension in which neurogenic vasoconstrictor mechanisms predominate”といい、その臨床型としては脳内の障害として腫瘍、外傷、感染等に依る脳血流量の減少、bulbar poliomyelitis, basal encephalitis, 視丘下部傷害等に依る局處炎症性或は變性による機能變化、神経性高血圧のdiencephalic syndrome, 慢性の不安状態の如き視丘下部の機能變化、pheochromocytoma, 急性ポルフィリン尿症等の化學的 effector substances の増量等である、

最近腎神経の演ずる役割が研究せられて、興味をもたれている。腎性高血圧症にはこの神経の關與は考えられないが、大で腎神経を電氣的に持續的に刺激し續ける限りは高血圧は續き、止めると降壓する事を Kottke²⁾等が報告している。腎へ至る神経の刺激は腎の血管收縮を起し、この血管收縮の意義は斯る機構に依つて高血圧を生ぜんとする企圖と大に關係がある。Cressman 及 Blalock³⁾は 60/sec の割合で全身反應を生ずるに至らぬ程度の最大電壓にて電氣的に内臓神経を刺激したが、腎の機能障碍の兆候なく且刺激を3分おきに斷續して17日間續けたが高血圧は生じなかつた。急性實驗に於て腎靜脈にて thermostromuhr で測定したる RBF は low frequency の電氣的刺激を腎神経及動脈に加えると著明に減少する事が報告せられている。然し乍ら長い日數に亘る Prolonged stimulation の間のクリアランスの研究は eff. RBF 及 GFR は正常範圍にある事を示している。Blalock, Wakin 及 Mann⁴⁾も同様の結果を得ている。前川教授⁵⁾は胸髓下部から腰髓上部に相當する部分に蜘蛛膜炎を限局的に作り 100%に高血圧を惹起せしめる事に成功した。又調壓神切除に依る高血犬で交感索を除去するのみで腎に至る神経を残しておく時、血圧は完全に下らないが、腎臓神経を除くと血圧は完全に下るし⁶⁾、Kao-lin 高血圧に於ても腎神経除去により降壓せしめ得る。又 Trueta に依ると腎神経を直接に或は反射路を介して刺激する事に依り、腎血行に變化を起さしめ、腎皮質虚血を起す(Trueta 1947)。更に神経系がレニン生成に影響を及すと云われるが、當然腎血管收縮に依り ATPase も游離すると考えられる。血管收縮は Epinephrine, Nor-epinephrine に依つて起るが、筋肉收縮は直接的には ATPase の ATP 分解に依つて起るのであるから、Epinephrine と ATPase は何らかの關係にあるべきであり Ellis⁷⁾の蛙心研究に依ると Epinephrine は筋收縮に對して ATP-ATPase の間の作用媒介物らしいと云っている事からも説明し得る。Epinephrine 及 Nor-epinephrine⁸⁾の腎に及す影響については輸入及輸出小動脈の收縮の結果、GFR の減少又は無變化となり、RBF の減少を來す^{9), 10), 11)}。尿量については論争の儘であり、古い文献では利尿的效果を述べているが、Winton はその作用は不定であると云い、Barclay¹²⁾も尿量に及す影響は種々であると云っている。Harres 等は白鼠にて副腎ホルモ

の利尿効果は Nor-epinephrine の activity に依り、又純 Epinephrine は Water diuresis を刺激せざる事を指摘した。Kaplan は CPAH は減少するが、FF は對照時に比し上昇する事を認めた。

Nor-epinephrine では尿量は寧ろ増加し、GFR の増加に平行する。Nor-epinephrine は大量をもつてさえ CPAH の一定の變化はない。GFR 上昇により FF も上昇する。同様の意味で不安、疼痛、精神的葛藤等の交感神経興奮でも RBF は減少し、GFR も減少、FF 増加にて Epinephrine の大量投與の反應と同じである。

又高血圧の神経的關與の證據として視丘下部の關與すると云われる寒冷昇壓試験、又神経遮斷劑の反應、特に Teabrom, Hexamethonium, Pentolinium, Mecamylamine, 1-Hydrazinophthalazine, Serpasil, Luminal の効果もみられている。我々のデータでは純粹なる神経性高血圧が極めて少いので本篇では逆の方面から、即ち神経遮斷劑、及中樞鎮靜作用のある Serpasil, Luminal 等の血圧及腎機能に及す影響を見、又腰椎穿刺による腦脊髄壓下降前後の腎機能をも見て高血圧症の神経性因子を觀察した。

第二章 Hexamethonium

第一節 緒 論

Barlow R Ing,¹³⁾ Paton 及 Zaimis¹⁴⁾は獨立的に一連の polymethylene bistrimethylammonium 鹽を合成した。Paton 等は之等化合物の藥物的特性は polymethylene 鎖の長さに關係している事を示し、decapound は neuromuscular block を生じ、Penta 及 hexa-compounds は凡ての自律神経節の synapses を通る刺激の傳導を妨害する、彼等は人間に於て始めて使用し¹⁵⁾、Arnold, Rosenheim¹⁶⁾が始めて高血圧に使用した。而して神経性血管收縮と關聯せる急性末梢性血管障碍治療並に末梢血管疾患の場合に sympathetic Vasoconstrictor component をみるに應用せられた¹⁷⁾。以上の研究にみる如く、之等の研究によると C₆は神経節遮斷劑であり、高血圧の神経性因子は C₆に依りて control せられる。都合の悪い事に副交感神経傳導をも遮斷する。C₆に依つて脳血流量の變化なしに腦血管抵抗は似下し、腎脈管抵抗は RBF 増加及小動脈緊張の減少と共に減少する。但その後 Freis¹⁸⁾等によると RBF は最初に減少し、ついで原のレベルに上昇すると云う。皮膚温は上昇し、心搏量減少は顯著ではない。之等の効果は神経性因子を變化する眞の抗高血圧性物質であると云う。

第二節 検査方法

本態性高血圧2例(♂, ♀各1例)を選び、一方は Hexamethonium Bitartrate 35mg を筋注し、他方には同じ藥劑 35mg を靜注してその前及後に腎臓クリアランスに依り eff. RPF, eff. RBF, GFR, FF, 腎脈管抵抗

をみた。同時に血圧、脈搏数、尿量も観察し、特に第二の例では静注後の経過をみた。腎臓クリアランス法は *Smith* の持続点滴法を採用した。

Figure 1. Effects of hexamethonium bitartrate on blood pressure and pulse rate (Hexamethonium bitartrate 35mg subcutaneously).

TABLE I. EFFECTS OF HEXAMETHONIUM BITARTARATE ON RENAL HEMODYNAMICS.

Name	Doses	Time after Inj.	Blood Pressure	Pulse Rate	Urine Flow	GFR	RPF	RBF	FF	Renal Vasc. Resist.
M. K. 42 ♀	35mg Subcutan. inj.	Before	204/120			50.1	172.3	292.0	0.291	0.56
		30'	170/114			48.1	157.6	267.1	0.305	0.53
T. T. 53 ♂	35mg I.v. Inj.	Before	188/100	60	1.8	68.7	205.9	388.5	0.334	0.37
		10'	133/80	42	0.4	23.5	56.0	105.7	0.411	1.00
		20'	105/73	42	0.9	50.1	173.7	327.7	0.288	0.27

第三節 検査成績

1) 42才♀, 本態性高血圧患者. 先ず対照のための安静時腎機能検査成績はかなり高血圧症の進行せるタイプを示す. ついで Hexamethonium Bitartrate 35mg 筋注すると血圧曲線は圖1の如く徐々に下降し始め1時間半位で最低となつた (230/140→145/105). 薬剤注射後の腎機能は注射後30分に測定したが, その値は表1に示す如く血圧は最高, 最低共に下降し, GFR 不変, RBF は軽度低下 (-8.5%), FF 不変, 腎血管抵抗不変であつた.

2) 53才♂, 本態性高血圧患者. 先ず対照の腎クリアランスを行つて後, C₆ 35mg を静注する. 血圧は圖2にみる如く直に急速に低下し, 30分にして188/100→90/78更に低下の傾向を有し, 患者はショック状, 嗜眠状態に陥つたのでその後の検査は打ち切り, Epinephrine の注射を行つた. 従つてクリアランスは10分後, 20分後のみに行つたのであるが, 10分後には血圧は133/80となり, 脈搏数は減少し (60→42), 尿量は1.8→0.4 (1/4以下)に減少. GFR は-73%, RPF, RBF は-73%, FF は

Figure 2. Effects of hexamethonium bitartrate on blood pressure and pulse rate (Hexamethonium bitartrate 35mg intravenously).

上昇, 腎血管抵抗も却つて上昇 (之は寧ろショックの Pattern であろう). 然し乍ら20分後には血圧は更に下降をつづけるに不拘, 他の値は原値に近ずき腎血管抵抗は減少する. 即ち尿量は10分の時の2倍となり GFR は原値に比し-27%, RPF, RBF は-16%, FF は低下を示した. 要するに C₆ の注射の際は一時的に腎機能は下降するが, その後は血圧が更に下降するに不拘, 原値に近づく.

第四節 考 按

Hexamethonium の腎機能に及ぶ影響の Pattern は *Verutrum viride*¹⁹⁾, ergot の dihydrogenated alkaloids²⁰⁾ Sodium nitrite²¹⁾に見られるのと同様である. 降壓と関係して血管抵抗の減少はさほど關與しない. 之は降壓反應の始めに RBF が鋭く減少する事に依つて示される. 然し乍ら血圧が低レベルに安定するか. 上昇し始めると腎血管抵抗は RBF の正常へ復せしめる様に減少する. 最初 *Smith* 等に依り脊髄麻酔後にみられたこの効果は腎小動脈の自動性を示すものと解釋せられた²²⁾. *Machinnon*²³⁾の最近の研究によると Pentamethonium は正常血圧及高血圧者に於て RBF 減少を生じた. 然しこの研究は初期降壓反應の際の測定である. *Mills, Moyer* 及 *Handley*²⁴⁾は正常人では C₆ は腎機能に殆んど影響を及さないが, 高血圧では減少したと云う.

糸球體濾過率は RBF より更に減少率が大きく, 従つて FF は低下する. 高血圧者では FF は正常値に近づく.

結局血行力學的にみて心搏出量の減少の可能性あり, 又腎クリアランス, 特に GFR が一時的にしろ下降する事は望ましい事ではない. 又副交感神経遮断があり, 排泄が早く有効時間短く, 作用時間後は却つて原値より昇壓する事さえあり, 経口的には腸からの吸収は不十分且不定にして (Mecamylamine ではこの缺點は除かれた). 腸管麻痺を起し且起立性低血圧症を起す事等の缺點がある. 然し経口的長期投與では腎には左程悪影響を

及すとも思われず、臨床的には大して問題にはならない程度であり、長期経口投與では却つてクリアランス、心電圖にも好結果の事がある。

RBF に関して *Freis*²⁵⁾ はに依ると 7 例中 2 例には著變を認めなかつた。然しかかる例では血圧も有意的下降を示さなかつた。残りの 5 例では降壓と平行して RBF は減少する。RBF は注入後 15'~50' にしてもとのレベル、又はそれ以上に復した。4 例に於て降壓の續くに不拘 RBF は上昇した。結局我々の觀察と同じく、最初に GFR RPF 下降し、後降壓に不拘、もとにかえる。GFR も大體平行するが FF の関係でみると、FF 下降と一般に云われているが、我々の觀察では RPF の下降甚しき時は上昇し、後には下降を示した。尿量に関して *Moyer*²⁶⁾ 等は 20~30% 又はそれ以下に減少し、腎に及す最初の効果は交感神経性腎神経の刺激の現れである云う。

第五節 小 括

1) 高血圧患者 2 例につき Hexamethonium Bitartrate 注射前後に腎クリアランス法に依り腎機能検査を行った。1 例は 35mg 筋注、他の 1 例は 35mg 静注とした。

2) 血圧は兩者共著明降下し、特に静注例では一時虚脱に陥つた。降壓は静注では 30分~1 時間 30分が最も強く 5 時間後も未だ原値に復していなかつた。

3) 腎機能に関しては筋注例では 30 分後、GFR 不變、eff. RPF は軽度下降 (-8.5%)。腎脈管抵抗不變であつた。静注例では 10 分後にはショック時同様の腎機能を呈し。GFR は -66%、eff. RPF eff. RBF は -73%、FF 上昇、腎脈管抵抗はむしろ増加を示した。20 分後には更に降壓するに不拘、腎機能は良好となり、GFR は -27% eff. RPF, eff. RBF は -16% にして腎脈管抵抗は減少した。尿量は 10 分後は試験前の約 1/4、20 分後には 1/2 となつた。

第三章 1-Hydrazinophthalazine

第一節 結 論

從來人間に於て腎血流量を増加せしめる薬剤は發熱物質以外にはなかつた。然し之は治療には使用できず、従つて腎乏血を救う治療はなかつたわけである。*Meier*²⁷⁾ 等に依ると Compound 5968 (Hydrazinophthalazine hydrochloride) は動物に於て静注、経口投與により持續的降壓を起し、脈搏増加、腎血流量増加、心房壓増加を起す。人間に於ては *Reubi*²⁸⁾ が 10mg 皮下注により降壓は規則的には起らず、クリアランスでは腎血流量増加を示し、GFR は一定の變化を示さず、従つて FF は常に減少する事を見出した。更に動物に於て神経性及腎性高血圧兩者に有効ある事が知られた。²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾ その血行力學的効果は典型的な自律神経性又は交感神経性薬剤とは異

つている³²⁾²⁷⁾ 1-Hydrazinophthalazine (Apresoline) は epinephrine の昇壓作用を妨げるか又は逆にさえる。又 Apresoline は hypoxia 或は頸動脈洞反射に對する昇壓反應を變えない³³⁾。従つて視丘下部を介して作用するか。或は血中に存在する昇壓物質に拮抗すると考えられる²⁷⁾³⁰⁾³⁴⁾。Apresoline は又心搏出量を増加し、無麻醉動物では腎血流量を増し、麻醉動物では不變であると云う³⁵⁾。

本研究にありては 1-Hydrazinophthalazine の hemodynamic effects を主として高血圧患者に於て觀察した。

第二節 検査方法

使用薬剤は Apresoline (Ciba)、その降壓作用を先ず 1 回皮下注射法で觀察し、然る後連續経口投與を行い臨床効果を觀察した。皮下注射による検査は前川内科入院の本態性高血圧 13 例、末端肥大症兼高血圧症、脊髓蜘蛛膜炎の常壓者各 1 例、計 15 例に就き施行した。Apresoline 注射量は 10~20mg, per Kg 0.3~0.4mg, 50kg 以上の體重では 20mg を皮下注射し、5~15 分間隔で血圧、脈搏数を測定し、普通 2 時間迄觀察した。腎臓クリアランスは注射前、及注射後 1 時間半の 2 回に行い、心電曲線は注射前及後 15 分、30 分、1 時間、1 時間半の 5 回撮影した。Apresoline の長期経口投與は 7 例。その中 6 例は本態性高血圧症、1 例は慢性腎炎患者であつた。投與量は 20~500mg を 12 日~40 日間投與した。而して腎クリアランス及血圧は投與前及投與中に測定した。

第三節 検査成績

1) 皮下注射検査：表 2 に示す如く血圧は全例に低下し、擴張期壓も收縮期壓同様に下降する。最大下降は 15 分~60 分に於て、收縮期壓は 11~90 mm Hg、平均 30 mm Hg 弛緩期壓は 2~44 mm Hg、平均 22 mm Hg 下

TABLE II. EFFECTS OF APRESOLINE ON RENAL FUNCTIONS.

Name	Disease	Dose mg	Bl. Pr. mmHg	R P F cc/min.	R B F cc/min.	G F R cc/min.	F F	Pulse Rate	E C G
S.N. 55 m.	E. H.	18	185/132 →158/110	413 →630	621 →947	92 →115	0.225 →0.183	75 →92	T↓
K.S. 44 f.	E. H.	12	155/107 →128/97	826 →994	1400 →1634	106 →124	0.128 →0.125	84 →92	T↓
S.K. 51 m.	E. H.	20	175/112 →132/84	336 →449	612 →831	86 →93	0.256 →0.207		
M.S. 60 m.	E. H.	20	212/114 →184/96	404 →417	95 →617	98 →75	0.243 →0.180	60 →70	No Change
Y.O. 50 f.	E. H.	12	168/105 →145/85	316 →509	478 →778	68 →71	0.215 →0.184	75 →96	No Change
Y.W. 51 f.	E. H.	20	210/115 →120/75	220 →611	346 →961	68 →89	0.309 →0.146	65 →60	T↓
M.K. 36 f.	E. H.	20	224/126 →178/100	172 →238	292 →403	50 →53	0.291 →0.222	80 →105	
S.I. 50 f.	E. H.	20	238/138 →150/82	137 →315	209 →432	36 →36	0.267 →0.115	82 →92	T↓
T.Y. 52 f.	E. H.	12	215/126 →176/124	358 →390	522 →568	68 →79	0.181 →0.232	84 →100	
S.O. 52 m.	E. H.	20	222/136 →176/110	145 →298	244 →504	41 →59	0.283 →0.197	62 →72	
S.S. 52 f.	E. H.	20	149/92 →134/72	679 →782	1112 →1282	106 →73	0.156 →0.093	69 →72	No Change
U.N. 61 m.	E. H.	12	157/106 →141/95	641 →824	1030 →1322	161 →136	0.251 →0.211	98 →102	No Change
M.O. 26 m.	E. H.	20	190/100 →152/56	582 →690	1039 →1231	149 →145	0.256 →0.211	64 →92	T↓
T.T. 38 m.	Akro-megaly	20	162/115 →150/110	694 →824	991 →1177	226 →232	0.325 →0.282	63 →78	
Y.Z. 18 m.	N.C.A.	18	124/80 →113/64	520 →870	929 →1554	124 →139	0.238 →0.160	63 →90	T↓

TABLE III. EFFECTS OF 1-HYDRAZINOPHTHALAZINE ON RENAL HEMODYNAMICS (0.4 GM/KG SUBCUTANEOUS INJECTION).

Name	Days	Dose (mg)	Blood Pressure	RPF	Ht	RBF	GFR	FF
S. N. 55	26	25-250	192/138	413	33.5	62.1	92.4	0.225
Essent. Hypert.			168/108	576	33.5	86.7	128.4	0.223
S. O. 52	40	20-300	220/126	145	40.3	24.4	40.9	0.283
Essent. Hypert.			170/110	150	35.0	26.5	43.5	0.234
M. K. 42	21	30-400	234/134	172	41.0	29.2	50.1	0.291
Essent. Hypert.			210/128	204	41.0	34.6	69.5	0.341
S. K. 51	24	30	175/112	336	43.2	61.2	112.0	0.256
Essent. Hypert.			132/84	449	46.0	83.1	84.0	0.207
M. H. 63	21	30-250	210/104	189	42.0	32.6	51.4	0.272
Essent. Hypert.			200/104	217	40.0	32.6	45.3	0.209
S. T. 53	58	250-400	190/102	220	40.0	36.8	45.1	0.204
Essent. Hypert.			230/150	693	37.0	110.0	122.2	0.176
Y. K. 42	12	40-80	172/120	463	40.7	78.0	104.4	0.221
Chronic Nephritis			140/100	586	40.5	98.5	99.9	0.171
Y. K. 42	14	30-150	136/100	541	41.4	92.3	85.7	0.158

Figure 3. Effect of 1-Hydrazinophthalazine (20 mg subcutaneous injection) on blood pressure.

Figure 4. Patient T. I. (52, female) with essential hypertension. Blood pressure fell following Luminal therapy but after one or two months, it became ineffective. When 1-hydrazinophthalazine was added, the blood pressure became lower.

降した。その下降曲線は圖3に例示した。効果持續時間は50分が1例、1時間が9例、2時間以上が4例、5時間が1例であり、脈搏数は14例で30~60分後に3~28, 平均15の増加があつた。心電曲線を追及せる10例中、5例にて T 下降, 7例で T₁ 僅に上昇。他の4例は變化を認めなかつた。腎機能検査では RBF は1例では著明

Figure 5. Patient S. N. (55, male) with essential hypertension. Blood pressure became lower following Apressoline therapy. Later Hexamethonium was added.

Figure 6. Patient Y. O. (53, female) with essential hypertension. Renal blood flow decreased moderately. Blood pressure became lower with Apressoline treatment but later its depressor effect decreased. When Serpasil was added, blood pressure decreased.

Figure 7. Patient M. H. (63, male) with essential hypertension. At the beginning of Apressoline treatment, the blood pressure became lower, but resistance to Apressoline slowly appeared despite its administration in increasing doses. And then Serpasil was added and blood pressure became lower. With the therapeutic response, renal function and electrocardiographical findings improved gradually.

Figure 8. Patient S. K. (51, male) with essential hypertension. With administration of Hexamethonium and Apresoline, blood pressure became almost normal and renal functions improved considerably.

低下(−48%)のあつた他は、他の14例では凡て増加し、46.3~625.4 cc, 平均 264.4 cc/min の増加。注射前に比し平均38%の増加をみた。GFR は増加9例, 減少6例にて一定の變化なく, FF は1例上昇の他, 14例で 0.003~0.152 の下降, 平均 0.071 の下降を示した。尿量では一定の變化を示さなかつた。副作用は7例に出現し、悪心、嘔吐、心搏増加甚しく心悸亢進、軽度呼吸困難、口渴、顔面熱感等を認めたが何れも一過性であつた。

Ⅱ) 経口長期投與では血圧の低下は薬剤の量、投與期に依つて異なるが全7例に下降をみるも、腎炎の1例は降壓度少し。收縮期壓では−4~−50 mm Hg, 弛緩期壓は 0~30, 平均すると −30/−16 mm Hg であつた。腎機能検査では RPF は7例中5例増加, 2例低下 RBF も然り。GFR は一定の變化なし。FF は7例中4例低下を示した。増加は1例のみであつた。之等は大体急性皮下注射實驗に似ている。(圖 4, 5, 6, 7, 8, 表 3)。圖中, T. I., S. N. はよく下降しているが, Y. O., M. H. は耐性ができたので, Serpasil を加えたもの。S. K. は C₆ に Apresoline を加え更に降壓をみたが後に耐性を生じたものである。

第四節 考 按

急性の Apresoline 投與實驗に於て我々は 0.3~0.4 mg/kg 使用したのであるが、實驗篇では犬の實驗に於ては靜注ではあるが 0.35~0.4 mg/kg の場合に RBF は全例増加し 1~2 mg/kg では RBF は大部分に於て却つて減少するものを觀察し、その結果からみて之の量を選んだのである。Hofmancredner 及 Siedek³⁶⁾も種々の量を用い、10, 15, 20, 40 mg を靜注して見て、40 mg では2~3分にして虚脱、嘔吐、眩暈、耐えられざる頭痛、失神、脈搏著明増加あるのみならず、他の循環系機能は却つて速な下降を示し、検査の爲めにも 20 mg 位が適當であると述べている。而して 20 mg では我々の成績と同じく脈搏数はほんの少し増加するに過ぎないが、心搏出量は30分迄著明に増加すると云う。

RBF の増加率は Reubi の38%に對し我々の實驗でも38%にして全く一致している。Apresoline の循環系に及す効果の説明は最初より種々なされているが、Meier 等は動物で内臓神経刺激の際の昇壓作用を有意的に減少せしめるのを觀察し、Epinephrine の作用は部分的又は完全妨害した。この觀察と Freis 及 Finnerty,³⁷⁾ Grimson, Chittum 及 Metcalf²⁹⁾の實驗で vasopressor reflexes の抑制せられる事實等からみて“sympatholytic”な性質をもつ事は明かである。他方又 Britton, Taylor 及 Ahlquist,³⁸⁾又 Walker, Wilson, Atkins, Garrett 及 Richardson³³⁾は頸動脈洞反射に對し、又は Hypoxia の昇壓効果に對し殆ど變化し得ない事を觀察した。又寒冷昇壓試験及 Valsalva の方法に對する Vasopressor の反應は自律神経に依つて媒介せられる事、及この反應は神経節遮斷劑に依りて抑制せられる事が示されている³⁹⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾。Apresoline は心搏出量を著増し、同時に降壓して末梢抵抗は減少する。之はその作用が恐らく内臓神経域血管床の小動脈系統の擴張に limit せられ、循環の靜脈側があまり影響されざる事を示す。

Reubi は腎脈管抵抗は 10~20 mg の靜注後は45分間約40%減少を來すと云つてゐる。

Apresoline の經口投與の際留意すべきは最初の中は降壓するが、時期の立つに従い増量するも血圧は下降せずむしろ原値に近づく事は多くの人々に依つて認められている。

第五節 小 括

1) Apresoline (1-Hydrazinophthalazine) の皮下注(0.3~0.4 mg/kg)を13例の本態性高血壓患者、1例の高血壓を伴える末端肥大症、1例の正常血圧を示す脊髓蜘蛛膜炎患者に行つた。而してその血行力學的研究を行つた。

2) 血圧は著明に降下し、收縮期壓は平均 35 mmHg, 弛緩期壓は 22 mmHg の下降を示した。降壓時間は5時間に亘るものもあつた。

3) RBF は15例中14例に増加(増加率平均38%), GFR は一定の變化なく, FF も14例に下降(平均 0.071 低下)を示した。

4) 長期經口投與を7例に於てみたが、凡てに降壓し RBF 増加は7例中5例, FF 低下は4例で大体に於て急性實驗に似た成績を示した。

第四章 Serpasil (Rauwolfia Serpentina)

第一節 緒 論

從來上述の如く Hexamethonium と Apresoline が使用せられたが、不快な副作用あり、有効時間も短く、増量しても効果の舉らない事が多いが、最近に至り Rauwolfia Serpentina 及其種々のエキスが使用せられる様になつた。而してその作用は Central Vasodepression

である。Plummer (1953) に依ると副交感神経或は交感神経何れかの刺激に對する反應に干渉しない故に、交感神経系の末梢性ブロックを生じない事を示している。結局中樞性、特に視丘下部に作用するものと考えられる。Moyer, Hughes 及 Huggins²⁴⁾が Rauwolfia Serpentina の製剤たる Reserpine (Serpasil) を犬及高血圧患者に靜注試験して心臓、脈管及腎の血行力學的反應を觀察したところ、犬では60~90分で血圧下降し、その際 RPF, GFR の著變を示さず、且4時間にして血圧は原値に復し、高血圧患者の場合は血圧は急激に下降した一例を除き、他は降壓するも著明ではなかつた。降壓最大は3~3½ 時間であり、腎機能に著變を認めない事を觀察した。我々も Serpasil (Ciba) にて1~3mg 靜注試験及經口的長期投與を試みて作用の緩徐である事を見、又可成り鎮靜的にして時には depression にさへなるのを見てゐる。而して靜注試験及長期投與にて循環血行力學的検査を行つたので茲に述べる。又中樞鎮靜という點でルミナルとよく作用が似ているのでこの後の章では Luminal 投與による hemodynamics も比較検査した。

第二節 検査方法

急性靜注検査に於ては1~3mg の Serpasil をそのまま緩徐に靜注する。本態性高血圧症8例、慢性腎炎患者2例について行つた。血圧は5分~15分毎に測定し、同時に脈搏數もみた。Serpasil 注射前に先ず腎クリアランスを測定し、注射後は30分~3時間30分に測定し、心電圖も大體時を同じくして撮影した。腎クリアランスはパラアミノ馬尿酸ソーダにより eff. RPF を、Ht 値にて eff. RBF を求め、チオ硫酸ソーダに依り GFR を、GFR/eff. RPF にて FF を求めた。

長期經口投與は9例に行い、その中2例は Apresoline を併用した。Serpasil は1日量0.25~3.0mgとし7日~120日に及ぶ。而してその間適宜に腎クリアランス及心電圖を觀察した。

TABLE II. EFFECTS OF SERPASIL ON BLOOD PRESSURE, RENAL FUNCTIONS AND ELECTROCARDIOGRAM (1-2 MG, SINGLE INTRAVENOUS INJECTION).

Name	Disease	Dose (mg)	Time after inj.	Blood Press (mmHg)	RPF (ml/min)	RBF (ml/min)	GFR (ml/min)	FF (%)	ECG
M.K.359	Essent. Hypert.	1.0	30'	193 → 173 (120 → 118)	190 → 202	322 → 342	57 → 69	0.300 → 0.343	No Change
I.Y. 609	Essent. Hypert.	1.0	30'	142 → 120 (100 → 92)	432 → 394	681 → 620	90 → 79	0.208 → 0.201	No Change
T.Y. 436	Essent. Hypert.	1.0	30'	140 → 120 (90 → 80)	342 → 627	611 → 1120	107 → 152	0.312 → 0.242	—
T.M. 416	Essent. Hypert.	1.0	1'30"	130 → 110 (88 → 62)	289 → 385	550 → 681	120 → 109	0.410 → 0.283	Slight T↓
S.K. 616	Essent. Hypert.	1.5	3'30"	190 → 170 (130 → 110)	258 → 284	445 → 490	86 → 82	0.331 → 0.287	No Change
S.T. 359	Essent. Hypert.	3.0	3'30"	166 → 142 (104 → 80)	205 → 405	311 → 614	75 → 109	0.364 → 0.250	Slight T↓
K.M. 546	Essent. Hypert.	3.0	3'	130 → 100 (80 → 60)	297 → 280	495 → 476	82 → 73	0.277 → 0.253	T↓
G.T. 368	Essent. Hypert. NCA	2.0	3'	112 → 100 (84 → 55)	492 → 431	329 → 814	124 → 107	0.252 → 0.248	No Change
K.H. 349	Chron. Nephritis	2.0	3'	160 → 135 (132 → 55)	284 → 373	465 → 638	59 → 79	0.209 → 0.211	—
A.T. 226	Chron. Nephritis	2.0	3'	140 → 130 (64 → 60)	401 → 347	658 → 569	67 → 66	0.142 → 0.189	—

第三節 検査成績

I) 急性靜注試験 (表4):

血圧は收縮期壓20~30 mm Hg の下降を認めたもの7例、その中1~3 時間後に最大下降を示したものの6例、最初15分以内に20 mm Hg 程度の降下を示したものの3例擴張期壓は略々收縮期壓に平行するが、1例では僅に上昇した。若干例に於て注射直後に却つて上昇し後に下降せるもの、又最初下降後に却つて上昇したものもあつた

Figure 9. Effects of Serpasil (1.0 mg, intravenous inj.) on blood pressure and pulse rate.

Figure 10. Effects of Serpasil (2.0 mg, intravenous inj.) on blood pressure and pulse rate. Patient A. T. (22, male) with chronic glomerulonephritis.

(圖 9, 10, 11, 12). 脈搏數も殆んど動揺しないが, 1 分間 5 以上の變化を増減の境とみなすと減少 4 例, 他は凡て不變にして概して, 減少の傾向にあつた。

腎臓クリアランスでは表 4 に示す如く腎血流量 (RBF) は増加せりと認められるもの 5 例 (最大の例は +103%), 不變 3 例, 低下 3 例 (最大低下 -14%) にして一定の變化をみながつたが寧ろ上昇の傾向にあつた。GFR は増加 4 例, 不變 4 例, 下降 2 例. 而して FF の下降を示せるもの 4 例, 不變 4 例, 上昇 2 例. 心電圖は 7 例中 3 例に於て輕度 T 低下を認めたが, 他に變化はなかつた (圖 13).

Figure 11. Effects of Serpasil (2.0 mg, intravenous inj.) on blood pressure and pulse rate. Patient G. T. (36, male) with essential hypertension.

Figure 12. Effects of Serpasil (3.0 mg, intravenous inj.) on blood pressure and pulse rate. Patient K. M. (54, male) with essential hypertension.

Figure 13. Effect of Serpasil (1.0 mg, intravenous inj.) on electrocardiogram. Patient M. T. (43, male) with essential hypertension. Blood pressure.....136/96-34 → 105/80-70, pulse rate66 → 66.

TABLE V. EFFECTS OF SERPASIL ON BLOOD PRESSURE AND RENAL FUNCTIONS (PER ORAL ADMINISTRATION).

Name	Days	Dose (mg)	Blood Pressure.	RPF	RBF	GFR	FF
S.K. 358 (E.H.)	23	1-2	192/88 158/72	272 294	313 324	63.4 86.1	0.233 0.293
C.M. 348 (E.H.)	7	1	180/100 150/90	171 190	288 328	41.7 48.8	0.244 0.257
S.M. 308 (E.H.)	22 56	1 1	162/108 134/90	325 319	637 626	98.5 101.6	0.303 0.318
M.K. 429 (E.H.)	119	2-3	220/140 160/100	148 190	255 322	49.2 56.6	0.332 0.300
K.A. 478 (E.H.)	26	1	188/120 135/88	190 208	297 344	49.4 56.6	0.260 0.273
R.T. 368 (E.H.)	17 21	0.25-125 0.25-125	178/108 132/78 142/84	407 229 391	708 373 684	113.3 117.6 108.6	0.281 0.313 0.278
M.H. 638 (E.H.)	24 52	1 1 (Apressoline)	184/98 158/92 128/72	221 260 304	368 367 423	45.1 54.3 57.5	0.204 0.209 0.189
K.M. 548 (E.H.)	66	1-3	202/110 172/94	297 330	493 550	82.4 89.9	0.277 0.244
K.H. 348 (Pyelonephritis)	15 30	1-15 15	153/76 123/72 130/70	284 226 253	485 389 422	59.2 50.3 57.1	0.209 0.223 0.225

副作用は 2 mg 以上注射の際に 4 例に於て出現し, 皮膚發赤及熱感, 鼻閉, 結膜充血, 頭痛, 悪心, 嘔吐, 下痢等であり, 靜注後 10 分頃から出現し, 1-2 時間後最高

に達し、3時間後では死んど消退した。5時間後尙下痢の残存した1例があつた。

II) 長期経口投與：本態性高血壓症8例、腎性高血壓症1例、計9例に於て觀察した。血壓と腎機能は圖14~18及表5に示した。尙お2例に於てはApreolineを併用した、例K. A. はSerpasilを増加しても耐性を示したのでApreolineを追加した。

腎機能検査では9例中腎血流量増加6例、GFR増加6例をみた。

血壓は全例に下降を示した。然し乍ら腎性高血壓症では稍々不確實であつた。

心電圖では血壓下降後明に好轉したものが1例あつた。他の例では不變であつた。脈搏數、尿量も著變を示さなかつた。副作用も輕微であつた。

第四節 考 按

此のSerpasilの藥物作用は前述の如く中樞性Vaso-depressionである事が分つており、交感神経系の末梢ブロックを生じないし、且神経節ブロックを考えしめる如き實驗的證明はなかつた。中樞に至る副交感神経刺激(afferent impulses)に對する何らかの抑制作用はGourzis et al⁴³⁾により示されている。中樞に至る迷走神経の

Figure 14. Summary of data on patient M. K. (42, female) whose blood pressure became lower only by Serpasil treatment.

Figure 15. Summary of data on patient R. T. (56, male) with essential hypertension whose blood pressure was controlled by Serpasil.

Figure 16. Effects of Serpasil (oral administration) on blood pressure and renal function. Patient K. A. (47, male) with essential hypertension. Renal function improved following rest, low salt diet and Serpasil administration. Blood pressure became lower and the fluctuation diminished, but since resistance to Serpasil appeared, Apreoline was added.

Figure 17. Effect of Serpasil on blood pressure. Patient (34, female) with chronic pyelonephritis.

Figure 18. Effects of Serpasil (oral administration) on blood pressure and renal function. Patient K. M. (54, male) with essential hypertension. Blood pressure became lower but only a little. And then Apreoline was added in increasing doses.

刺激をブロックする事は不安定性高血圧に有効であると云う (Livesay, Moyer 及 Miller⁴⁴). 且 Serpasil の静注では心搏出量を約2時間に亘り軽度減少せしめ、脈搏の徐緩となる理由は明かではないが中樞鎮静ではないかと考えられる。斯る點に於て、その作用は Luminal (Phenobarbital) に極めて似ているが、精神不安を減ずる能力強く、睡眠作用はそれより少く、降壓作用強き點に於て優れている。又蓄積作用のある點に於ても似ている。従つて次章に Luminal のテストを行つてみた。

又 Moyer 等の心臓、脈管及腎の血行力學的反應を見るに、降壓は静注にて3~3½ 時間にて最大を示すのは我々の成績と一致しているが、腎機能に著變をみない事もよく似ているが、むしろ良好になるものの方が多くなつてゐる。この様に RBF 増加を來す様な人は恐らく神経質な人で、精神状態不安にして、そのため二次的に血管收縮を起しているからではないかと考えられ、従つて一旦中樞を介しての作用と考えられる。以上の如き何れの神経性の降壓剤も皆増量しても耐性を示して効力が減少して來る。

第五節 小 括

Serpasil の静注、経口投與を高血圧患者に行つてその心、腎、脈管機能を検査して⁴⁵⁾、高血圧症に於る神経性因子の關與を觀察した。

高血圧患者に1~3 mg の急性静注に際しては降壓は數時間に亘り、腎クリアランス試験では RBF, GFR は上昇の傾向を認めるものが多かつた。FF は少々下降の傾向を認める。

脈搏数は減少し、心電圖では軽度 T 低下を認めるものがあつた。

長期経口投與では1日量1~3 mg を投與し、全例に血圧低下を示したが耐性を生じて來る。腎性高血圧では血圧低下は少々不確實であつた。腎クリアランスに於ては腎血流量増加は9例中6例にみた。GFR も増加の傾向にあつた。心電圖は明に好轉するもの1例を認めた。

Serpasil は藥理學的には鎮静作用が特に優れていると結論せられているが、我々の得た成績もそれにより理解しうるものであつた。

第五章 Phenobarbital (Luminal)

第一節 結論及検査方法

Phenobarbital (Luminal) は Serpasil と作用機轉の似た點が多く⁴⁵⁾何れも Hypothalamus に作用すると考えられる。前川教授は神経性因子の多いと考えられる患者に就て luminal を投與する時は(間接的に)腎血管の收縮状態を解き血流増加を來すのではなからうかと考えられ、Luminal 投與前後に於て腎クリアランス法を行つてみた⁴⁶⁾。患者は7例。その中5例は本態性高血圧症、1

例は慢性腎炎、他の1例は Patent ductus arteriosus を伴える focal nephritis と考えられるものであつた。投與ルミナルは1例に於ては0.1 g 皮下注、他の6例は0.1 g 皮下注と同時に0.1 g 内服にて計0.2 g 投與した。即ち経口投與により作用時間を長からしめたのである。腎機能検査は Crch により eff. RPF を中 Ht 値に依り eff. RBF を CS₂O₃ に依り GFR を測定し、Luminal 投與前後にクリアランスを行つたが、後の検査は大體注射後30分を中心にして行つた。

第二節 検査成績及考按

血圧は一般に下降するが、下降曲線は圖19に示す如く Serpasil に似ている。脈搏數も一般に軽度減少を來す。腎機能検査では表6に示す如く eff. RBF は5例の本態性高血圧症では全例に於て多少共増加を示し+4.5~+69% (平均41%増加)、GFR も-2~+70%平均+33%にして FF は低下1例の他は全く不變であつた。他の腎疾患は2例共に腎機能は全く不變であつた。

以上の結果を見ると注射後の血圧曲線並に腎機能に及す効果は Serpasil の場合と甚だよく似ており、兩者共に腦幹に作用し、睡眠、鎮静作用のある點に於て興味が

Figure 19. Effects of phenobarbital (0.1 gm, subcutaneous injection) on blood pressure and pulse rate of a patient with essential hypertension.

TABLE VI. EFFECTS OF PHENOBARBITAL ON RENAL FUNCTIONS OF HYPERTENSIVE PATIENTS.

Name	Disease	Dose (g.)	eff. RPF (cc./min.)	eff. RBF (cc./min.)	GFR (cc./min.)	FF
T. T. 538	Essential Hypertension	0.2 (0.1 per os, 0.1 i.v.)	165 → 262	278 → 431	63 → 95	0.381 → 0.364
S. K. 558	Essential Hypertension	0.2 (0.1 per os, 0.1 i.v.)	201 → 340	360 → 607	44 → 75	0.218 → 0.220
S. K. 618	Essential Hypertension	0.2 (0.1 per os, 0.1 i.v.)	285 → 355	491 → 612	81 → 103	0.286 → 0.291
T. M. 438	Essential Hypertension	0.2 (0.1 per os, 0.1 i.v.)	417 → 435	709 → 741	125 → 123	0.301 → 0.283
K. A. 478	Essential Hypertension	0.2 (0.1 per os, 0.1 i.v.)	135 → 201	218 → 324	46 → 55	0.338 → 0.273
Z. K. 578	Renal Hypert. (chr. Nephritis)	0.1 (i.v.)	43 → 41	56 → 54	10 → 10	0.222 → 0.237
Y. T. 268	Focal Nephritis?	0.2 (0.1 per os, 0.1 i.v.)	121 → 113	171 → 160	34 → 32	0.284 → 0.281

ある。Glaser 及 Selkurt⁴⁶⁾に依ると犬に於て外科的手術に使用する程のバルビタールソーダ、ペンチバルビタールソーダの麻酔の深さでは5~6時間 GFR 著變なく、RPF は平均18%減少し、FF は約24%上昇すると云う。又エーテル、チクロパン⁴⁷⁾アミタルソーダ⁴⁸⁾等⁴⁹⁾の軽い麻酔では RPF GFR に有意的變化を認めなかつたが、深麻酔では腎機能の低下する事は、他の循環系機能と共に當然考えられる事である。我々も1例の本態性高血圧患者に於て 0.4g イソミタル(0.2g 経口的、0.2g 静注)を投與せるところ、血圧は138/95→90/70となり、RPE は 606→348(-39%)、RBF : 961→553(-39%)、GFR : 138→83(-40%)、FF は 0.228→0.239 にて不變、尿量は 2.6→1.0cc/min にて減少をみた(圖20)。

Figure 20. Effects of Isomytal Sodium on blood pressure and renal hemodynamics of patient G. T. (36 years old, male) with essential hypertension.

第三節 小 括

1) 5例の本態性高血圧症、2例の腎疾患に於て Ph-enobarbital 0.2g を投與して、その前後に於て腎機能を測定した。

2) 5例の本態性高血圧症では多少に不拘、全例RBF増加(平均+41%)、GFR は平均+33%にして FF は不變。2例の腎疾患に於ては全然影響なかつた。之は恐らく神経性因子に作用して腎の血管收縮を除くためと考えられる。

3) イソミタル 0.4g 投與では RBF は-39%、GFR は-40%、FF 不變であつた。

第六章 腦脊髄壓低下

1例の本態性高血圧症に於て腰髄穿刺により腦脊髄壓を低下せしめその前後にて循環系機能をみたところ、血圧は 138/90→116/80 mm Hg に下降し、GFR は137.8→107.7 (-22%)、RPF は 606→468、RBF は 961→743 (-23%)、FF は 0.228→0.239 にて不變、尿量は 2.6→2.2cc/min でのつた(表7、圖21)。

TABLE VII. EFFECT OF LUMBAL PUNCTURE ON RENAL FUNCTION OF PATIENT G. T. (36 YEARS OLD, MALE) WITH ESSENTIAL HYPERTENSION.

Name	Time	Blood Pressure	Liquor taken off	Liquor Press. mm H ₂ O	Urine Flow	GFR cc/min.	RPF cc/min.	RBF cc/min.	FF
G. T. 36 8 Essent. Hypert.	Before	138/90	20 c.c.	225	2.6	138	606	961	0.228
	After	116/80		108	2.2	108 (-22%)	468 (-23%)	743 (-23%)	0.239

Figure 21. Effects of lumbal puncture on blood pressure and pulse rate of patient G. T. (36 years old, male) with essential hypertension.

第七章 總 括

以上の検査は主として高血圧症に於て神経遮断剤及鎮静剤を注射又は経口投與を行つて神経性因子の追及を主として腎機能。其他の循環系機能と關聯して行つたのである。以上の結果をみると腎性高血圧症は以上の如き神経遮断剤又は鎮静剤による反應が本態性高血圧症よりは少いという印象を受けるが、無効と云うわけではなく、神経性因子も混じっていると考へてよいかどうかに迷うわけであるが、常壓者でさえも血圧調節には或程度は神経性因子があるのであるから當然である。然し本態性高血圧者では特に反應が大きい故に神経性因子が關與する事大であるとは云えると思う。何れにしても以上の研究からは高血圧症に於る神経性因子の關與は決定できない状態にある。高血圧症發生の一特殊條件としての神経性因子は Adrenalin を介して ATP-ATPase 系と結びついて“眞の原因”と關聯していると考えられている。

又前川教授⁵⁰⁾は本態性高血圧症の神経性發病について論じておられ、特に潜在性脊髄癒着性蜘蛛膜炎(T₁₁-L₁)を強調しておられる。之は神経性に腎虚血を起し、Goldblatt 型高血圧を神経性に起したと考えられる。而して前川教授は之を動物に作り、又人間高血圧に於て、種々のストレスを加え腎血行動態の變化依つて神経性因子を見出さんとした。

本論文要旨は昭和29年4月第18回、昭和30年4月第19回日本循環器學會總會に發表した。

REFERENCES

- 1) Schroeder, H. A., Hypertensive Diseases; Lea and Febiger, Philadelphia, 1953
- 2) Kottke, F. J., Kubicek W. G., and Visscher, M. B., *Am. J. Physiol.* **145**: 38, 1945.
- 3) Cressman, and Blalock, A., *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* **40**: 258, 1939
- 4) Blalock, M. A., Wakin, K. G., ann Mann, F. C., *Am. J. Physiol.* **169**: 670, 1952
- 5) Maekawa, M., and Hirakawa, A., *Japanese Circulation Journal*, **18**: 107, 1954
- 6) Grimson, K. S., *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* **44**: 219, 1940
- 7) Ellis, S., *J. Pharmacol. and Exper. Therap.* **105**: 381, 1952
- 8) Kaplan, S. A., Fomon, S. J., and Rapoport, S., *Am. J. Physiol.* **169**: 1952
- 9) Chasis, H., Ranges, H. W., *J. Clin. Invest.* **17**: 683, 1938
- 10) Houck, C. R., *Am. J. Physiol.* **166**: 649, 1951
- 11) Ranges, H. A., and Bradley, S. E., *J. Clin. Invest.* **22**: 687, 1943
- 12) Barclay, J. A., Cooke, W. T., and Kenny, R. A., *Am. J. Physiol.* **151**: 621, 1947
- 13) Barlow, R. B., and Ing, H. R., *Nature*, **161**: 718, 1948
- 14) Paton, W. D. M., and Zaimis' E. J., *Nature*, **162**, 810, 1948
- 15) Organe, G., Paton, W. D. M., and Zaimis, E. J., *Lancet*, **1**: 21, 1949
- 16) Arnold, P., and Rosenheim, M. L., *Lancet*, **2**: 321, 1949.
- 17) Finnerty, F. A., and Freis, E. D., *New. Engl. J. Med.* **245**: 325, 1951
- 18) Freis, E. D., Rose, J. C., Partenope, E. A., Higgins, T. F., Kelly, R. T., Schnaper, H. W., and Johnson, R. T., *J. Clin. Invest.* **32**: 1825, 1953
- 19) Freis, E. D., Stanton, J. R., Culbertson, J. W., Litter, J. Halperin, M. H., Burnett, C. H., and Wilkins, R. W., *I. Clin. Invest.* **28**: 353, 1949
- 20) Freis, E. D., Litter, J., Culbertson, J. W., Halperin, M. H., Moister, F. C., and Wilkins, R. W., *J. Clin. Invest.* **28**: 1387, 1949
- 21) Freis, E. D., Stanton, J. R., Litter, J., Culbertson, J. W., Halperin, M. H., Moister, F. C., and Wilkins, R. W., *Am. J. Med.* **7**: 414, 1949
- 22) Smith, H. W., Rovenstine, E. A., Goldring, W., Chasir, H., ann Ranges, H. A., *J. Clin. Invest.* **18**: 319, 1939
- 23) Machinnon, J., *Lancet*, **2**: 12, 1952
- 24) Mills, L. C., Moyer, J. H., and Handley, G. A., *Am. J. Med.* **13**: 103, 1952
- 25) Freis, E. D., Rose, J. C. Partenope, E. A., Higgins, T. F., Kelley, R. T., Schneper, H. W., and Johnson, R. L., *J. Clin. Invest.* **32**: 1285, 1953
- 26) Moyer, J. H., and Mills, L. C., *J. Clin. Invest.* **32**: 172, 1953
- 27) Gross, F., Druey, J., and Meier, R., *Experientia*, **6**: 19, 1950
- 28) Reubi, F. C., *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* **73**: 102, 1950
- 29) Grimson, K. S., Chittum, J. R., and Metcalf, B. H., *Fed. Proc.* **9**: 279, 1950
- 30) Schroeder, H. A., *J. Clin. Invest.* **30**: 672, 1951
- 31) Schroeder, H. A., *Circulation*, **5**: 28, 1952
- 32) Craver, B. N., Barrett, W., Cameron, A., and Yonkman, F. F., *J. Am. Pharm. A.* **40**: 559, 1951
- 33) Walker, H., Wilson, S., Atkins, E. C., Garrett, H. E., and Richardson, A. P., *J. Pharm. and Exper. Therap.* **101**: 368, 1951
- 34) Taylor, R. D., Page, I. H., and Corcoran, A. C., *Arch. Int. Med.* **88**: 1, 1951
- 35) Moyer, J. H., *J. Pharmacol.* **103**: 368, 1951
- 36) Hofman-Creder, D., und Siedek, H., *Ztschr. f. Kreislaufforschung*, **43**: 217, 1954
- 37) Fries, E. D., and Finnerty, F. A., *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* **75**: 23, 1950
- 38) Britton, J. B., Taylor, J. P., and Ahlquist, R. P., *Fed. Proc.* **10**: 282, 1950
- 39) Assali, N. S. and Prystowsky, H., *J. Clin. Invest.* **29**: 1354, 1950
- 40) Reiser, M. F., and Ferris, E. B., *J. Clin. Invest.* **27**: 156, 1948
- 41) Sarnoff, S. J., Hardenbergh, E. ann Whittenberger, J. L., *Am. J. Physiol.* **154**: 316, 1948
- 42) Moyer, J. H., Hughes, W., and Huggins, R., *Am. J. Med. Sci.* **227**: 640, 1954
- 43) Gourizis, J., Sonnenschein, R., and Barden, R., *J. Pharm. and Exper. Therap.* **110**: 21, 1954
- 44) Livesay, W. R., Moyer, J. H., and Miller, S. I., *J. A. M. A.*, **155**: 1027, 1954
- 45) Ogata, Y., and Takagi, H., *Japanese Circulation Journal*, **19**: 213, 1955
- 46) Glauser, K. F., and Selkurt, E. E., *Am. J. Physiol.* **168**: 469, 1952
- 47) Craig, F. N., Visscher, F. E., aud Houck, C. R.,

- Am. J. Physiol.* **143**: 108, 1945
- 48) Corcoran, A. C., and Page, I. H., *Am. J. Physiol.* **140**: 234, 1943
- 49) Couaux, J. L., Cordill, S. C., and Eaton, A. G., *J. Lab. and Clin. Med.* **22**: 704, 1936-37
- 50) Maekawa, M., *Japanese Arch. Int. Med.* **1**: 95, 1954

投稿規定

1. 原著論文は循環器並びに之に關聯する血液及び泌尿器に關するもので他の雑誌に未發表のものに限ります。
2. 實地臨床に關する記事の投稿を歡迎致します。
3. 投稿者は日本循環器學會會員(會費1,000圓)でなければなりません。
4. 寫真版, 凸版, 附表組代は實費をいただきます。
5. 別刷は實費をいただきます。部数は50部と定めます。
6. 原稿については下記の事項を注意して下さい。
 - (イ) 外國の人名の下にはアンダーラインを引き, 人名及び地名は原字を, 藥品名は片假名又は原字を, 其他の文には平假名を用いること。
 - (ロ) 句讀點は特に「,」「.」を明かにすること。
 - (ハ) 挿圖, 凸版は白紙又は青色方眼紙に明瞭な黒色にて約2~3倍の大きさに描くこと。
 - (ニ) 寫真は變色のない鮮明な焼付にて約2~3倍の大きさであること。
 - (ホ) 文獻の書式は *Index Medicus*. に従うこと。
 - (ヘ) 單位は m. cm. mm. kg. g. mg. l. cc. 等を用いること。
 - (ト) 圖表の説明及び文獻は歐文にて, 日本語名はなるべくローマ字にて記載のこと。
 - (チ) 原著は歐文抄録を下記に従い各報毎に提出して下さい。
 - a) 題目, 著者名, 著者所屬名の歐文譯
 - b) 和文にして2000字内外の歐文抄録(タイプにて)
7. 文の體裁術語は雑誌統一の都合上編集者に於て多少變更させて戴くことがあります。

〔日本循環器學誌〕

第22卷・第6號

昭和33年9月15日印刷

昭和33年9月20日發行

誌代年 1500圓(送料共)

1冊 125圓(送料共)

編集兼發行人 平 川 顯 名
京 都 大 學 醫 學 部 內 科 學 第 三 講 座

印 刷 所 河 北 印 刷 株 式 會 社
京 都 市 南 區 唐 橋 門 脇 町 二 八

發 行 所 京 都 大 學 醫 學 部 內 科 學 第 三 講 座
日 本 循 環 器 學 會
電 話 吉 田 4 1 1 1 番
振 替 京 都 6 1 1 9 番
大 阪 7 6 9 6 6 番

入會申込は發行所へ