— 原 著 —

運動負荷による noradrenaline 動態と hemodynamic response の関係について

第2報 血圧, 心拍数と血中, 尿中カテコラミン kinetics の関連

玉川 恭士

日本医科大学衛生学公衆衛生学教室

Relationships between noradrenaline kinetics and hemodynamic response under physical stressors

Yasuhito Tamagawa

Department of Hygiene and Public Health, Nippon Medical School

Noradrenaline (NA) levels in blood and urine were measured in 7 male adults before, during, and after a mild ergometer exercise. Blood pressure (BP) and heart rate (HR) were continuously recorded during all of their stages. Blood specimens were obtained with a catheter introduced into the antecubital vein and plasma NA (PNA) level was measured with high performance liquid chromatography (HPLC) with electrochemical detection. NA and vanillylmandelic acid (VMA) levels in urine were measured by HPLC.

The sequential changes of BP, HR, PNA, UNA, and VMA were simulated in a mathematical models of multiexponential functions as expressed by: $\sum A_i \exp(-B_i t)$ (t ; time).

The present study suggests that the sequential changes of HR and systolic blood pressure (SBP) reflected the amount of NA secreted at sympathetic nerve endings on the effectors subserving HR and SBP changes, and therefore they were related to overflow of NA into plasma and urine, and also that of VMA into urine. The net NA levels at the nerve endings, as a result of NA kinetics, could be estimated from SBP and HR and could determine the rate of overflow of NA into plasma and urine. It was also revealed that the levels of SBP, PNA, UNA and urine volume immediately before the exercise were closely related to the rate of the diffusion. The rate of diffusion of NA into urine decreased to some extent as that of NA into plasma increased, but the rate of diffusion turned to an increase, when the latter exceeded a critical level.

Key words: noradrenaline, ergometer exercise, catecholamine overflow, hemodynamic response

緒 言

ある作業を行った時の労働負担度を正確に評価することは、労働衛生学の第一の課題である。そのためには、作業形態の差(身体への負担が主なもの、精神的あるいは知的な負担が主なもの)をふまえて労働の心身への負荷量を見積り、それがどのように生体側のひずみ(stress)を生ずるかという概念の下に研究を進めて行かなければならない。前者は生体側のひずみ(stress)のもととなるということで stressor とも言

われ、stressor-stress 関係を見ることとなる¹⁾。Stress 指標としては、疲労度(自覚症を評価する)、疲労検査(フリッカー; flicker fusion value や、ドナジオ反応陽性物質; 疲労に伴って尿中に排出の増加する低分子蛋白)、心拍数、血圧の変動など枚挙にいとまがない。近年労働衛生学の領域では、心拍数の変動で身体側の負担度を評価しようという動向が出てきている²⁻⁴⁾。これは Holter 型の携帯用心電計の普及、連続記録のできるパルスメーターの普及が、その研究に役立っていると思われる。心拍数に基づいて評価しようとしている。Stress は、主として労働代謝量である。例えば石井ら⁵⁾はトレッドミル走行中の心拍数(X)と酸素消費量(Y)を $Y = 0.009 X - 0.012$ と表わし、実測の酸素

Correspondence to Yasuhito Tamagawa, Department of Hygiene and Public Health, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

消費量と $r=0.998$ ($p<0.01$)の高い相関係数を得ている。これとは別に自律神経系、とくに交感神経系の機能のひずみとして、これを評価しようとする試みもある⁹⁾。これらは主として高血圧、心筋梗塞などの循環器系の障害との対応づけを目指しているように思われる。

近年、労働衛生学の分野において循環器障害による突然死の問題が、社会的に注目されている。これは心身への stressor がその病因の1つといわれ、とりわけ自律神経系に、身体の stress が表現されている。自律神経系のひずみを定量的、かつ総合的に評価する方法としては、Wenger の心拍数、血圧、体温、唾液分泌量などの指標を用いた多因子モデルによる評価⁷⁾や、メコリルテスト (S, N, P 分類) による評価がある⁸⁾。前者は、その標準値を基として、交感神経緊張型、副交感神経緊張型などを分類するが、標準値を求めるにあたり年齢、居住地、人類、季節などを考慮しなければならず、被験者個々人の数値の再現性に問題も生じうる。ある集団や職場での自律神経系機能一般を推測するには、Wenger の方法は因子分析を用いるもので有用である。メコリルテスト⁸⁾は、各個人の薬物(メタコリン・クロリド)への血圧、脈拍を指標として反応性を見るものであるが、息苦しさや、頭痛など被検者に苦痛を与える。

さらに Esler ら⁹⁾は³H-ノルアドレナリン (NA) をヒトの静脈に注入して、NA の spillover rate を推定したり、さらに、³H-NA 注入後、これが代謝された³H-ジヒドロキシフェニルグリコール (DHPG) の時間推移から、NA の交感神経系での再摂取を評価して、自律神経機能を知ろうとしている¹⁰⁾。しかし、その方法も健康者の自律神経機能を評価するには煩雑である。さらに、この上に脚部の交感神経叢の電位測定も併せて行っている評価法もあるが¹¹⁾、これも Esler らの方法における問題とともに、局所での変化が全身での変動と対応するかという問題がある。

そこで著者は、交感神経系の機能の評価をより苦痛が少なく簡便な方法で行えるかを検討した。血圧、脈拍数を用いてそれを評価することができれば汎用性があり、個人別、集団別の交感神経系の評価も容易である。それを目標に南ら^{12,13)}は、交換神経系機能の指標として、血中ノルアドレナリン(PNA)、血圧(収縮期血圧; SBP)、心拍数 (HR) を用い、それらの間に一定の関数関係が存在することを確認している。ところで、PNA、尿中のノルアドレナリン (UNA)、また、ノル

アドレナリン (NA) やアドレナリン (Adr) の代謝物であるバニリルマンデル酸 (VMA) は、Esler ら¹⁴⁾ (1991) の総説によると、交感神経終末の synaptic clefts に放出され、血中、したがって尿中へ漏出した (spill over or overflow) ものであり、その漏出量 (spill over rate) は交感神経での電気的な firing rate と比例するという。すなわち、PNA, UNA, VMA の量は交感神経機能と比例するという。したがって、血圧、脈拍数は、それぞれ関連する交感神経系の効果器へ NA や Adr が働いた結果であるから、SBP や HR は内因性 NA が働く effect compartment¹⁵⁾であるといえる。すなわち、effect compartment とは内因性 NA が作用し、HR や SBP を変動させる、効果器における理論的区画である。効果器での NA 動態は直接測定できないが、この区画を仮定すると、交感神経終末からの NA 分泌量を SBP, HR の変化に置き換えることができる。著者は SBP, HR を内因性 NA が働く二つの effect compartments と考えて内因性 NA の kinetics モデルをたて、HR や SBP を交感神経系機能の指標として用いることができるか、その効用と限界を検索した。

研究対象と方法

(1) 対象

対象は平均年齢 22.4 歳、平均体重 63.0 kg の健康な男性 7 名である。その個人的特徴は Table 1 に示した。

(2) 方法

実験に先立ち、被検者には実験の意義を十分に説明し、エルゴメーターを用いて軽い運動負荷をかけ、血圧・脈拍測定の練習を行った。用いた自動血圧計は日本コーリン・STBP-680、エルゴメーターは MONARK 868 で、1.5 kp、5 分間 (75 W) の運動負荷をかけた。実験当日は、開始 1 時間前に排尿させ、右の肘静脈に

Table 1 The anthropometric data concerning the subject

No	Age	Weight	Height
1	21 years	62 kg	166 cm
2	23	63	168
3	28	63	171
4	22	62	175
5	21	75	175
6	20	56	174
7	22	60	174

東レ・アンスロンカテーテルを留置した。その後、約 30 分間ベッド上で安静にさせた後、5 分間坐位をとらせ負荷直前の採血、採尿、脈拍、血圧測定を行った。それから運動負荷を行い、負荷 2 分、4 分、5 分目に採血、脈拍、血圧測定を行い、その後も負荷開始から 7、10、15、20、25、30、60、90、120、150、180 分目に採血、脈拍、血圧測定を行った。採尿は負荷開始から、10、30、60、90、120、150、180 分目に行った。運動負荷終了後はベッド上に安静にさせ測定と採血を行い、採尿時には立位を取らせた。採血はいずれもヘパリン加注射筒を用いて 5 ml 採血した。

(i) 検体の処理：血液検体は採血後、モノアミノオキシダーゼ (MAO) 阻害剤、メタ重亜硫酸ナトリウムと EDTA を予め入れてある試験管に移し、永冷した。その後、1,500×g、10 分間、冷却遠沈し、血漿カテコラミンを Maruta の方法¹⁶⁾で抽出し、電気化学検出器付き¹⁷⁾の高速液体クロマトグラフ (HPLC, EICOM ECD-100 検出器, Gilson 802 C 器付き, Gilson 302 型ポンプ) で NA を測定した。尿検体は、濃塩酸酸、メ

タ重亜硫酸ナトリウムと EDTA を予め入れてある試験管に移し、氷冷した。尿中カテコラミンはフェニル硼酸 (PBA) を用いた固相抽出法¹⁸⁾を利用して抽出し、HPLC で NA を測定した。尿中 VMA は有機溶媒の酢酸エチルを用いて抽出¹⁹⁾し、HPLC で測定した。

(ii) 統計処理：HR, BP, PNA などについての時間ごとのデータは、南ら¹²⁾(1982)が提唱した multiexponential モデルをそれぞれの HR, BP, PNA ごとに、

$$\text{HR (or BP, PNA)} = \sum A_i \cdot \exp(-B_i \cdot t) \quad \dots\dots (1)$$

の型の関数へ simplex 法²⁰⁾を用いて当てはめ (computer simulation) を行った。HR, BP, PNA ごとに得られた A_i と B_i などとの間に存在する関係を検討した。

結 果

7 人の被検者について、HR, SBP, PNA の時間経過をできるだけ少数の exponential 関数で表すようにした。HR, SBP は 3 項の、PNA は 4 項の multiex-

Table 2 The calculated parameters concerning the computer simulation of heart rate (HR) changes on the ergometer exercise

Subject	A_1	B_1	A_2	B_2	A_3	B_3
1	8.699	0.374	- 8.744	0.451	0.465	-0.000197
2	9.056	0.431	- 9.065	0.439	0.560	-0.000352
3	6.117	0.430	- 6.142	0.530	0.498	0.000196
4	11.455	0.311	-11.459	0.359	0.674	-0.001194
5	7.450	0.401	- 7.418	0.494	0.428	-0.000604
6	6.952	0.286	- 7.042	0.344	0.780	-0.002462
7	9.732	0.416	- 9.808	0.473	0.759	0.001130

The personal HR change was simulated by a multi-exponential function ;
 $\text{HR} = \sum A_i \cdot \exp(-B_i \cdot t)$ and the calculated values of A_i and B_i were shown for each subject.

Table 3 The calculated parameters concerning the computer simulation of the systolic blood pressure (SBP) changes on the ergometer exercise

Subject	A_1	B_1	A_2	B_2	A_3	B_3
1	15.042	0.276	-15.009	0.300	1.151	-0.000526
2	8.200	0.321	- 8.236	0.363	1.102	-0.000361
3	9.033	0.323	- 9.074	0.361	1.159	-0.000378
4	13.976	0.353	-14.005	0.393	1.280	-0.0000887
5	8.806	0.293	- 8.835	0.310	1.187	-0.0000617
6	9.531	0.202	- 9.560	0.216	1.357	0.000648
7	11.603	0.268	-11.609	0.305	1.089	-0.000474

The personal SBP change was simulated by a multi-exponential function ;
 $\text{SBP} = \sum A_i \cdot \exp(-B_i \cdot t)$ and the calculated values of A_i and B_i were shown for each subject.

Table 4 The calculated parameters concerning the computer simulation of the plasma noradrenaline (PNA) changes on the ergometer exercise

Subject	A ₁	B ₁	A ₂	B ₂	A ₃	B ₃	A ₄	B ₄
1	13.468	0.208	-12.249	0.317	-1.292	0.0987	0.513	-0.000221
2	9.664	0.368	-9.059	0.526	-3.717	0.01366	0.535	0.000857
3	29.382	0.276	-28.478	0.327	-1.768	0.03834	1.072	0.01038
4	41.428	0.277	-41.063	0.313	2.254	0.00828	-2.024	0.0206
5	84.070	0.183	-83.474	0.208	-1.908	0.00103	0.718	0.00103
6	12.732	0.197	-12.547	0.863	2.274	0.00129	-0.669	0.0115
7	65.256	0.214	-65.673	0.265	0.8234	0.00312	0.0690	-0.00204

The personal PNA change was simulated by a multi-exponential function ;

$PNA = \sum A_i \cdot \exp(-B_i \cdot t)$ and the calculated values of A_i and B_i were shown for each subject.

Fig. 1 Sequential changes of heart rate and systolic blood pressure after light exercise load (75 watts) were simulated with multi-exponentials ;
 $HR(or\ SBP) = \sum A_i \cdot \exp(-B_i \cdot t)$
The simulated examples were illustrated.

ponential 関数で表すことができた。A₁とB₁を Table 2~4 に示した。Fig. 1 に HR と SBP の時間経過を例示したが、いずれの被験者のどの測定項目においても、実測値と近似式による値との間には $r=0.8\sim0.95$ の相関関係が認められた。ところで、HR や SBP は Sheiner ら¹⁵⁾ (1979) が提唱した effect compartments であり、そこでの作用物質は内因性 NA である。PNA は effect compartments から spill over, あるいは overflow したものであるという Esler ら¹⁴⁾ (1990) の

Table 5 Individual parameters for the simulation of plasma noradrenaline (PNA) change before, during and after the exercise load

Subject	α_1	α_2	Correlation coefficient (r)
1	2.506	-0.412	0.811
2	3.521	-1.480	0.889
3	3.545	-1.128	0.815
4	4.588	-2.004	0.811
5	1.375	-0.153	0.651
6	7.925	-2.779	0.685
7	11.505	-5.505	0.775

The mathematical model used for the simulation is ;
 $PNA(\text{picomoles/ml}) = \alpha_1 (HR)(\text{pulse/min.}) + \alpha_2 (SBP)(\text{mmHg})$, α_1 and α_2 are the constants.
The correlation coefficient between the simulated and obtained values was calculated individually for the subject.

考え方をモデル化してここに当てはめると、

$$PNA = \alpha_1 HR + \alpha_2 SBP \quad \dots\dots (2)$$

$(\alpha_1, \alpha_2 \text{ は定数})$

である。

HR と SBP の実測値を用いて最小二乗法で各個人(j)について α_{1j} と α_{2j} を推定し、これらを用いた推定式 $PNA = \alpha_{1j} HR + \alpha_{2j} SBP$ による PNA 推定値と、PNA 測定値との間の相関係数を個人別に計算した。Table 5 に示したように、いずれの相関係数も統計学的に有意な高値を示した。 α_1 と α_2 との間には $r = -0.982$ ($p < 0.01$) と高い相関関係が認められた。

そこで、得られたデータの中から α_1 を規定するものを検索した。種々のデータを α_1 と組み合わせた結果、運動負荷直前の安静時における SBP と PNA の値を $SBP(0)$ と $PNA(0)$ とすると $\alpha_1 = 6.15 \cdot SBP(0) -$

Y ; α_1 ; transition rate of NA from HR compartment to blood plasma

Fig. 2 At the time point t , plasma concentration of noradrenaline (PNA) can be estimable by a linear regression model;
 $PNA(t) = \alpha_1 HR(t) + \alpha_2 SBP(t)$

Here, α_1 and α_2 are constants, which correlate well with each other and the correlation coefficient is -0.982 ($p < 0.01$).

Both of the constants, α_1 and α_2 , are relevant to the release and the reuptake of noradrenaline from and/or to the effect compartments of HR and SBP, α_1 can be estimable from the initial values of SBP and PNA immediately before the exercise.

1.07/PNA(0)のモデルが妥当で、この式の右辺をXとし、 α_1 の実測値をYとしてプロットするとFig. 2のようなシグモイド型の曲線となり、

$$Y = 22.77 / [1 + \exp \{-2.82(X - 6.82)\}] + 2.65 \quad \dots (3)$$

の関数近似ができた。上式の右辺の値と実測の α_1 の値の相関係数は $r = 0.935$ ($p < 0.01$)であった。これは、安静時の基礎SBPと基礎PNAレベルがoverflowを規定し、またHRとSBPの動きが協同的 (co-operative)であることを示唆している。さきに求めたHR, SBPそれぞれのmultiexponential関数近似において、いずれの指標 (i ; HRあるいはSBP)も2つの大きな成分 (component) をもっている。すなわち、その立ち上がり成分 $A_{1i} \cdot \exp(-B_{1i} \cdot t)$ とその減少成分 $A_{2i} \cdot \exp(-B_{2i} \cdot t)$ である。この他にHRとSBPのいずれも基礎レベルを示す、 $A_{3i} \cdot \exp(-B_{3i} \cdot t)$ の成分から成り立っている。前二者、 A_{1i} と A_{2i} の相関は高く (HRとSBPのそれぞれが共に $r = -0.999$ 以上、

$p < 0.01$)、また B_{1i} と B_{2i} についても、それらの相関係数はHRで $r = 0.976$ ($p < 0.01$)、SBPで $r = 0.991$ ($p < 0.01$)といずれも高く、 α_1 と α_2 の高い相関関係を裏付けていた。これらのことはHRとSBPのcompartment間に一定のフィードバック制御系が存在することを示唆し、その制御の型が、微分型か、積分型かを知るために、次のような数学的操作を行った。式(1)の微分は各個人 (j) について $\Sigma A_{ij} \cdot B_{ij} \exp(-B_{ij} \cdot t)$ であり、式(1)の不定積分は、

$$\Sigma (A_{ij}/B_{ij}) \cdot \exp(-B_{ij} \cdot t) dt$$

である。各個人 (j) について任意の t 時点でのHRの増加、あるいは減少成分の積分値 (あるいは微分値) を横軸にとり、SBPの増加、あるいは減少成分の積分値 (あるいは微分値) を縦軸にとって、それらの相互関係を検索した。HRの増加成分の任意の t 時点での積分値とSBPの増加成分の積分値、あるいはそれらの減少成分の任意の t 時点での積分値のプロットはFig. 3に例示したようにシグモイド曲線を描くことが判明した。そこで被験者の各個人 (j) 別に、このシグモイド曲線においてHRを(X)とし、SBPを(Y)として p_1 , p_2 , p_3 を定数とした(4)式のようなロジスティック曲線への当てはめを行い被験者別に p_{1j} , p_{2j} , p_{3j} を計算した。

$$Y = p_1 / [1 + \exp \{-p_2(X - p_3)\}] \quad \dots (4)$$

(p_1 , p_2 , p_3 は定数である。)

1/ p_2 と p_3 の間には、増加成分については $r = 0.941$ ($p < 0.01$)、減少成分については $r = 0.950$ ($p < 0.01$)の相関関係があった。また、このシグモイド曲線の中点における勾配は $p_1 \cdot p_2$ に比例するが、これはFig. 4と5に示すようにHRとBPの増加成分における $p_1 \cdot p_2$ も減少成分におけるそれも、横軸(X)に運動負荷直前の心拍数HR(0)をとり、縦軸(Y)に上のシグモイド曲線の最大勾配 $p_1 \cdot p_2$ をとると、双曲線を描き、いずれも統計学的に有意な相関関係を示した。増加成分についての当てはめの式とX, Yの相関係数はそれぞれ

$$Y = 19.30 - 23.86 X - 0.150/X - 0.730$$

$r = 0.795$ ($p < 0.05$)であり、減少成分についてのそれは、

$$Y = 34.95 - 58.25 X - 0.910/X - 0.762$$

$r = 0.871$ ($p < 0.05$)であった。

なお、増加成分における p_1 , p_2 , p_3 と減少成分における p_1 同士, p_2 同士, p_3 同士のそれぞれにおける相関係

Fig. 3 The sequential changes (time course) of heart rate (HR) and systolic blood pressure (SBP) are simulated with multi-exponential functions; $HR \text{ (or SBP)} = \sum A_i \cdot \exp(-B_i \cdot t)$

Each of the exponential simulation of HR or SBP changes has two principal components, ascending (or increasing) and descending (or decreasing) ones. The respective individual integral value at time, t of HR (i, t) and SBP (i, t) is plotted on a graph and a sigmoidal contour is obtained as shown in the figure.

The individual integral value at time t of SBP in the ascending (or descending component);

$SBP(i, t) = A_i/B_i \cdot \exp(-B_i \cdot t)$ ($i=1$ or 2)

Fig. 4 The maximal change of SBP's increasing (or ascending) component against that of HR has a non-linear relationship with the initial heart rate ($HR(0)$) immediately before the initiation of the exercise.

Fig. 5 The maximal change of SBP's decreasing (or descending) component against that of HR is the same as the counterpart shown in Fig. 4.

数は p_1 では 0.994 ($p < 0.01$), p_2 では 0.993 ($p < 0.01$), p_3 では 0.958 ($p < 0.01$) でいずれも高値を示した。また, $1/p_2$ と p_3 の間には増加成分で $r = 0.941$ ($p < 0.01$), 減少成分で $r = 0.950$ ($p < 0.01$) の相関関係が認められた。しかし, p_1 と他の二者とについては, 特別の相関関係は認められなかった。以上, NA の血中への overflow に係わる様子を示した。

次に, 尿中への NA の overflow や, NA, ADR の代謝産物である VMA の排出について検討した。まず UNA は, HR や SBP の compartments と, 血流 (PNA) からの overflow であるとするれば,

$$UNA = k_1 HR + k_2 SBP + k_3 PNA$$

の関係が成り立つであろう。NA や ADR の overflow したものが, COMT や MAO¹²⁾ で代謝されて VMA となり, また, NA の一部は代謝されてジヒドロキシフェニルグリコール (DHPG) から VMA になるとすれば²³⁾,

$$VMA = h_1 HR + h_2 SBP + h_3 PNA$$

の関係が成り立つであろう ($k_1 \sim k_3$, $h_1 \sim h_3$ は定数)。PNA と同様に, UNA や VMA についても, 各個人 (j) について, k_{1j} , k_{2j} , k_{3j} と h_{1j} , h_{2j} , h_{3j} を計算した。ただし, ある時点 t_i と t_{i+1} の間に採尿した尿中の UNA ($t_i \sim t_{i+1}$, j) は, HR, SBP, PNA の ($t_i \sim t_{i+1}$) における積分値の和である。したがって, 上の 2 式の HR, SBP, PNA へは, $t_i \sim t_{i+1}$ のそれらの値の積分値を入れなければならない。

すでに, multiexponential 関数を, HR, SBP, PNA の時間経過の実測値に当てはめるとき, 良好な当てはまりを認めている。そこで, ある個人 (j) についての $t_i \sim t_{i+1}$ における, HR, SBP, PNA の積分値を, 例えば,

$$I(HR) = \int_{t_i}^{t_{i+1}} \sum A_{ij} \cdot \exp(-B_{ij} \cdot t) dt$$

として, SBP, PNA についても同様な考え方と手順で $I(SBP)$, $I(PNA)$ を計算して, 下の (5), (6) 式に当てはめ, $k_1 \sim k_3$, $h_1 \sim h_3$ を計算した。

$$UNA = k_1 I(HR) + k_2 I(SBP) + k_3 I(PNA) \quad \cdots \cdots (5)$$

$$VMA = h_1 I(HR) + h_2 I(SBP) + h_3 I(PNA) \quad \cdots \cdots (6)$$

Table 6, 7 に示したように, いずれの個人 (j) においても, UNA と VMA のいずれの測定値に関しても, (5) と (6) 式に示す HR, SBP, PNA の $t_i \sim t_{i+1}$ での積分値の一次結合による予測値と, $t_i \sim t_{i+1}$ での NA の

Table 6 Simulation of urinary output of noradrenaline (UNA) before, during and after the exercise load, with using the integral values of the heart rate (HR), the systolic blood pressure (SBP) and the plasma concentration of noradrenaline (PNA)

Subject	k_1	k_2	k_3
1	0.5571	-0.2160	0.0479
2	-0.2859	0.4557	-0.2792
3	-0.5356	0.3642	0.1802
4	-0.7998	0.5443	0.0789
5	1.4636	-0.4401	0.00573
6	-1.4370	0.5584	0.3843
7	2.2405	-1.3237	0.6710

The respective integral value between t_i and t_{i+1} are expressed as $I(HR)$, $I(SBP)$ and $I(PNA)$. The mathematical model is;

$UNA(\text{nanomoles}) = k_1 I(HR)(\text{pulse/min.}) + k_2 I(SBP)(\text{mmHg}) + k_3 I(PNA)(\text{picomoles/ml})$; here, k_1 , k_2 and k_3 are the constants.

Table 7 Simulation of urinary output of vanillyl mandelic acid (VMA) before, during and after the exercise load, with using the integral values of the heart rate (HR), the systolic blood pressure (SBP) and the plasma concentration of noradrenaline (PNA)

Subject	h_1	h_2	h_3
1	-0.3583	0.1010	0.1020
2	-0.0210	0.0302	0.0107
3	-0.0520	0.0288	0.0327
4	-0.0783	0.0547	0.00496
5	0.0499	-0.00964	0.00157
6	-0.2167	0.00607	0.00713
7	0.0703	-0.0401	0.00969

The respective integral value between t_i and t_{i+1} are expressed as $I(HR)$, $I(SBP)$ and $I(PNA)$. The mathematical model is;

$VMA(\mu\text{mol/hr.}) = h_1 I(HR)(\text{pulse/min.}) + h_2 I(SBP)(\text{mmHg}) + h_3 I(PNA)(\text{picomoles/ml})$; here, h_1 , h_2 and h_3 are the constants.

尿中排泄量 UNA (nanomoles/ $t_i \sim t_{i+1}$ 分) 値や VMA (nanomoles/ $t_i \sim t_{i+1}$ 分) 値の相関は高く, $r = 0.85 \sim 0.98$ であった。

UNA を規定する (5) 式において, k_1 と k_2 の相関は $r = -0.958$ ($p < 0.01$) と高く, さきに述べたように PNA を規定する (2) 式における α_1 と α_2 の相関と同様であった。Overflow して尿中へ出た NA も effect

compartments である HR と SBP の相互に働くフィードバック機構で制御されていることを示唆している。尿中 VMA を規定する(6)式の h_1 と h_2 においても同様で、その相関は $r = -0.924$ ($p < 0.01$) であり、同様のことが認められた。また、UNA を決める k_3 は、 k_1 から k_2 を推定する式 $k_2 = -0.546 k_1 + 0.850$ から推定した k_2 と、(5)式で推定した指標の k_2 との残差 $R(k_2)$ と相関が高く ($r = 0.804$, $p < 0.05$)、まさに effect compartments で制御された overflow 成分外、residual であることを示した。VMA の(6)式における h_3 については、明確な事象は認められなかった。

また、HR compartment で UNA を決める k_1 (X) と VMA を決める h_1 (Y) の間には、

$$Y = -10.71 X - 0.594 / (X - 0.147) - 4.31 \quad \dots\dots (7)$$

の関係が成り立ち(Fig. 6)、(7)式で求めた X と Y の間には $r = 0.954$ ($p < 0.01$) の高い相関関係が認められた。さらに SBP compartment で、UNA を決める k_2 (X) と VMA を決める h_2 (Y) の間には、

$$Y = -58.18 X - 4.19 / (X + 0.232) + 18.20$$

..... (8)

の関係が認められた(Fig. 7)。(8)式で求めた X と Y の間には $r = 0.959$ ($p < 0.01$) の高い相関関係が認められた。NA の spillover (overflow) は、NA の代謝が大となると、その血中への spillover は減少してくるが、さらに代謝が大となると、spillover は増加してくることを示している。 k_3 と h_3 の間には一定の関係を認めなかった。さらに(7)式と(8)式で求めた値のプロットは、相互に逆向きとなり、 k_1 と k_2 、あるいは h_1 と h_2 の関係が逆相関関係であることと対応していた。

ところで、尿中への NA、VMA の排泄制御の中心になる定数は UNA 予測式(7)における k_1 である。 k_1 を決めれば、他の係数はそれにしたがって決ってくるであろうことは、上述の結果を見れば理解できる。 k_1 を p_1 と $1/p_1$ と安静時の UNA と PNA の比 $u/p(0)$ の一次結合近似で線型最小二乗法を用いて推定すると、

$$k_1 = 8.29 / \{u/p(0)\} - 0.0274 \cdot p_1 - 7.74/p_2 \quad \dots\dots (9)$$

(9)式が得られ、(9)の右辺を X として、 k_1 を Y とすると、 k_1 と(9)式で求めた k_1 の推定値の関係は、

Fig. 6 The integral changes from the time point, t_i to the point, t_{i+1} of heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP) and plasma concentration of noradrenaline (PNA) could contribute to the urinary excretion of noradrenaline (UNA) and that of vanillyl mandelic acid (VMA). The latter two could be estimable the linear multi-regression of the former three integral values;
 $UNA = k_1 | (HR) + k_2 | (SBP) + k_3 | (PNA)$
 $VMA = h_1 | (HR) + h_2 | (SBP) + h_3 | (PNA)$
 Here, the prefix | means the integral, e.g.

$$I(HR) = \int_{t_i}^{t_{i+1}} HR dt$$

$k_1 \sim k_3$ and $h_1 \sim h_3$ are the constants.

There is a hyperbolic relationship between the constants, k_i and h_i calculated as to the respective individual data.

Fig. 7 The relationship between the constants, k_2 and h_2 . The details is explained in the legend for Fig. 4.

Fig. 8 The contributory rate (k_1) of HR to UNA is estimable by the initial PNA and UNA levels immediately before the exercise and the determinants (P_1 , P_2) of the relationship between the indefinite integrals (the example shown in Fig. 3) of HR and SBP.

$$\frac{Y^2}{(0.124)^2} - \frac{X^2}{(0.0792)^2} = 1 \quad \dots\dots (10)$$

$(r = 0.929, p < 0.01)$

の双曲線で表わされる。交感神経 tonus の基礎レベルで尿中への NA overflow が決まることとなる (Fig. 8).

このように、内因性 NA の kinetics で、NA の出納を決めるものは、身体側の交感神経 tonus の基礎レベ

Fig. 9 The relationship between the contributory rate of HR to PNA and that of the definite HR integral from t_1 to t_{1+1} to urinary NA excreted between the time points, t_1 and t_{1+1}

ルとでもいえるものであることがうかがえる。したがって、尿中排泄や代謝を決める k_1 値は、血中への overflow を決める α_1 値とも相互に関連を持つであろう。確かに Fig. 9 に示したように、 α_1 と k_1 の間には双曲線の関係がある。 α_1 を横軸 (X) に取り k_1 を縦軸 (Y) にとると、

$$Y = 462.0 / (X + 10.01) + 1.89X - 41.37 \quad \dots\dots (11)$$

の関係を認め、 k_1 の実測値と上式による予測値との間には、 $r = 0.943$ ($p < 0.01$) の相関関係を認めた。

考 察

Esler ら^{9,14)} (1982, 1990) によると, 血漿 NA は体内に広く分布する交感神経終末から, その活動に応じて overflow したものである。ただし, その overflow は, 分泌されたものの 0.9% 前後 (Eisenhofer ら, 1991)¹⁰⁾ である。

したがって, 血漿中 NA や, 尿中 NA は交感神経系から分泌された NA の極く一部であり, 交感神経系の tonus を十分に表現しているとは考えられていない⁹⁻¹¹⁾。確かに臨床例においても PNA レベルがそう高くなくとも血圧が高い, 脈拍数が多いということがあり, Silverberg ら²¹⁾ (1978) の知見でも血漿中に NA を注入して, それが neurohormone として十分に働くには, 血漿レベルが 1,000 pg/ml を越えるまで注入しなければならないという。これらのことから考えて PNA レベルだけを交感神経系の活動の指標とすることは問題が多い。また, Wenger が⁷⁾ 示した多指標を用いる因子分析法から計算した因子負荷量で, 自律神経機能を sympatheticotonic, vagotonic という型分けをしても, その根源にあるものの物質的根拠を定量的に考察することは難しい。また, Esler ら⁹⁾ の定量的に確立した方法論もラジオアイソトープを用いるので, 広範囲の被検者には適用が難しい。以上の理由から我々は収縮期血圧 (SBP), 心拍数 (HR) の二者の変化は薬物動力学的に内因性 NA の動態 (kinetics) を見た時に, Sheiner ら¹⁵⁾ (1979) の提唱した effect compartments にあたると考えた。すなわち, SBP や HR の動きは内因性 NA の動きと一定の関数関係があると仮定して本実験を進めた。

エルゴメーターによる 75 W の運動負荷前後の SBP, HR, PNA の時間あたりの変化を multiexponential 関数で表わしたところ, 前報^{12,13)} と同じように, 実測値と多 exponential 関数による推定値が良好な当てはまりを示した。ところで, Esler らの overflow 理論から考えると, PNA も個体別 (j) に測定時点 t において,

$$\begin{aligned} \text{PNA}(t)_j = & \alpha_{1j} \cdot \text{HR}(t)_j \\ & + \alpha_{2j} \cdot \text{SBP}(t)_j \end{aligned}$$

のモデルが成立しうる。実測の $\text{PNA}(t)_j$ と, 上式の右辺の推定値の当てはまりは比較的良好であった。また, α_{1j} と α_{2j} の間には $r = -0.982$ ($p < 0.001$) という高い相関関係があり, HR compartment と SBP compartment 間の NA の出入りは相互に調節機構が働いてい

ることを示唆している。これは Fig. 2 に示したように, α_1 は, 運動負荷前の 0 時点での SBP(0) と, PNA (0) で決まることから, 何らかの中樞性の integration と Wilder²²⁾ (1957) の提唱した初期値の法則がここで働いていることが示唆される。さらに運動負荷時の HR, SBP, PNA いずれも, multiexponential 関数で解析すると, 2 つの大きな成分, すなわち, $A_1 \cdot \exp(-B_1 \cdot t)$ で表わされる減少関数成分と $A_2 \cdot \exp(-B_2 \cdot t)$ で表わされる増加関数成分をもつ。BP, HR のそれぞれの増加成分同士, 減少成分同士の積分値を, 同時点の HR と SBP の増加, あるいは減少成分毎にグラフにプロットすると Fig. 3 が得られる。SBP compartment での NA の出入りは HR compartment での NA の出入りによって調節を受けているような型をとっている。そしてこれは積分制御である。それぞれの compartment からある時間にわたりまとまって分泌された NA が何らかの型で, その濃度が検知されていることを示唆している。

ところで synaptic cleft に分泌された NA は, その大部分は再摂取される。Eisenhofer¹⁰⁾ (1991), Persson¹¹⁾ (1990) によれば, 90% 以上は再摂取されて, 血中などへ漏出 (spillover) するのは 0.9% 内外といわれている。また, 分泌された NA と交感神経系からの impulse の firing には, 相関関係があるといわれる^{9,11)}。これらの知見をふまえて以下の考察を行う。

各 compartment から出てきて, 再び取り込まれる NA の量はそれぞれに HR compartment と SBP compartment 間で平衡が成立していることを式 (4) は示唆している。さらに NA の分泌 (増加) と再摂取 (減少) の均衡もとれていることは, 減少成分と増加成分のそれぞれに係わるパラメーターである p_1 同士, p_2 同士, p_3 同士の相関が高いことから明らかである。

式 (4) のモデルにおいて, シグモイド曲線の勾配と, 中心点を定めるそれぞれ $1/p_2$ と p_3 間には, 統計学的に有意な相関関係を認めた。これは, それぞれの compartment での NA の分泌と再摂取の速度に均衡が保たれていることを示唆すると共に SBP と HR の均衡のとれた設定点 (setting point) で分泌と再摂取が最大速度をもってなされていることを示している。また, 式 (4) のパラメーター $p_1 \cdot p_2$ はシグモイドの中心点での最大勾配と比例する値である [中心点 (p_3 , $p_1/2$) で勾配は $p_1 \cdot p_2/4$]。

この $p_1 \cdot p_2$ は減少成分では NA の最大消失速度と関係し, これは NA の再摂取および腎などからの排泄,

代謝などとも係わりを持つ。一方、増加成分では effect compartments での NA の最大分泌速度と関係があるであろう。式(4)において $p_1 \cdot p_2 / 4$ は、HR の変動によって、SBP が最も鋭敏に変動する点での SBP 変動の大きさを示している。SBP と HR の均衡を示す $p_1 \cdot p_2$ は、増加成分も減少成分もいずれも、運動負荷直前の安静を十分とった時点(0)での HR(0)と SBP(0)と非線型な関数関係の存在が示唆された。

運動負荷前の交感神経系の tonus に応じて HR あたりの SBP の上がり方が変動するが、それは Fig. 3 に示したように至適な (optimal) 点を持つものらしい。ここで HR あたりの SBP と述べたが、(4)式のシグモイドをもつ HR と SBP の関係や、 $p_1 \cdot p_2$ と HR(0) との関係を見ると HR は overall の交感神経系の tonus と深く係わっているように思われる。そこには、交感神経系の tonus の基礎レベルの影響があると思われる²²⁾ (初期値の法則の適合)。

Effect compartments モデルが、尿中への NA および代謝産物の VMA の排泄のモデルについても当てはまるか否かも検討した。その結果、HR ひいては全身位における交感神経 tonus で、effect compartment の 1 つ、HR コンパートメントの NA の動きが決まることは、UNA についても同様であることが判った。ただし、(5)式で k_3 は PNA の動きの UNA に対する寄与の度合いを決めるが、HR や SBP コンパートメントからの overflow による血中 NA レベルのみによるものの外に、腎、肝での NA 分泌や代謝も、これに効いてくる可能性がある。確かに k_3 は、 k_1 から k_2 を推定した時の残差成分と相関があった。

VMA を規定するモデルの式(6)においては、

$$\text{VMA} = h_1 I(\text{HR}) + h_2 I(\text{SBP}) + h_3 I(\text{PNA}) \quad \dots\dots (6)$$

h_1 と h_2 の相関は $r = -0.924$ ($p < 0.01$) であって、 k_1 と同じ傾向が確認された。 h_3 については、他の指標との関連は認められなかった。また、(5)、(6)式の $I(\text{HR})$ とかかわる k_1 と h_1 の間には、式(7)で示したようにあるレベルの k_1 までは h_1 も増加し、 k_1 がそれをこえたと h_1 は減少するという双曲線型の相互関係が認められた。さらに、 k_2 と h_2 間には、 k_1 と h_1 間の関係をまったく裏返した関係が認められた。これらのことは、 k_1 と k_2 間、 h_1 と h_2 間に逆相関関係が認められたことと、対応している。 k_1 は(5)式で、 $I(\text{HR})$ の係数であり、さきに述べたように overall の交感神経 tonus は、HR と対応しているように思われるので、式(7)、(8)で認

められた関係は NA の overflow に応じて、分泌された NA は貯蔵顆粒へ入り、VMA への代謝は少なくともなっていくが、NA の overflow があるレベルをこえたと、この漏出した NA が α_2 -receptor へフィードバックをかけて再摂取を促すため、presynaptic に再摂取された NA は DHPG $\rightarrow$ MHPG $\rightarrow$ VMA へと代謝されるように見える。ところで、運動負荷直前の安静時における、PNA のレベルと、HR と SBP 間に働いている制御関係を示すパラメーター P_1 と P_2 が、式(4)で示したように k_1 を決めている。また、式(9)、(10)で見られるように、NA の見かけの血漿からのクリアランスと HR、すなわち overall の交感神経系の tonus (緊張度) と SBP の setting は effect compartments から漏出した NA が尿中へどの程度排泄されるかを規定するようである。しかも、effect compartments から血中への NA 漏出の程度を決めるパラメーターと、NA の尿中への漏出の程度を決めるパラメーターは、式(11)のモデルで表わされ、血中への NA 漏出の程度があるレベルをこえたと、尿中への NA 漏出が増してることがわかる。これは尿中への NA 排出と NA の代謝物 (VMA) の排出の程度との関係に依っている。いずれの場合も、NA の節約作用とも考えられる。

VMA の由来は、1 つは NA が synaptic cleft に分泌 (release) されたあと、再摂取されるとき、大部分はシナプス前交換神経終末の NA 貯蔵顆粒にはいるが、一部はここで代謝を受けてジヒドロキシフェニルグリコール (DHPG) となり、血中へ排泄されて、肝、腎を血流が通過するときメトキシヒドロキシフェニルグリコール (MHPG) となって、さらに VMA へと代謝されたものである²³⁾。したがって、式(6)のモデルで示される VMA は effect compartments で交感神経 firing に係わった NA 由来のものがかなり (70%)²³⁾ であると推定されている。DHPG $\rightarrow$ MHPG $\rightarrow$ VMA の代謝系列を考えると、VMA の大部分は交感神経の興奮の時に分泌 (release) された NA が、シナプス前の貯蔵顆粒に再摂取されずに DHPG に代謝されたものと相関をもつはずである。分泌された NA の大部分は、再摂取されるが、その時 DHPG となったものを VMA は反映している。NA の release が大となると NA 再摂取を modulate する。Pre-synaptic α_2 -receptor が働いて、NA 分泌へ負のフィードバックをかけ、それを低下させる²⁴⁾。このことが、式(5)で認められた k_1 と h_1 の関係に反映されているように思える。NA の分泌が α_2 -receptor で修飾されて低下し²⁴⁾、そ

の再摂取の量も下がるので DHPG → MHPG → VMA のシリーズでの NA 代謝も低下する。

ところで年齢と共に NA の分泌に対する presynaptic α_2 -receptor を介する調節能力が低下するといわれている²⁰⁾。しかし、今回の実験は 20~25 歳の健康成人男子について行われているので、その点の問題はない。 α_2 -receptor を介する調節能力、特に、再摂取と代謝能力の低下は、年齢と共に血漿中 NA 濃度が増加する事実に対応している^{25,26)}。

結 論

平均年齢 22.4 歳、平均体重 63.0 kg の健康な男性 7 名を対象に 1.5 kp、5 分間のエルゴメーターによる運動負荷を行った。負荷直前、負荷中と負荷後に経時的に、採血、採尿、心拍数 (HR) 測定、血圧 (BP) 測定を行った。

HR, BP, 血漿ノルアドレナリン (PNA) などについての時間ごとのデータは、南ら¹²⁾(1982)が提唱した伝達モデルをそれぞれ HR, BP, PNA ごとに HR(or BP, PNA) = $\Sigma A_i \cdot \exp(-B_i \cdot t)$ の型の関数へ simplex 法を用いて当てはめ (computer simulation) を行った。

収縮期血圧 (SBP) や HR の effect compartments での NA の動きは PNA や UNA への漏出を決めており、その漏出率は運動負荷の直前の状態の SBP(0), PNA(0), UNA(0), 尿量で決まることがわかった。これは Wilder (1957)²²⁾のいう初期値の法則が成り立つことを示唆するものである。さらに、effect compartments からの漏出が PNA へ寄与する割合を示す指標は、ある値までは尿中への NA の移行を減らす方向に働き、その値を越えると尿中への移行も増す方向に働いている。このことは血中への NA の移行が大となる時、尿中への NA 移行、すなわち NA の血液からの消失を減少させる機構の存在を示唆している。

Effect compartment である HR と SBP は血中への NA 漏出を決めていることが本実験で示唆され、かつ、HR と SBP で代表される effect compartments での NA の動きと、PNA の動きは NA やその代謝物のバニルルマンデル酸 (VMA) の尿中への排泄も決めていることが分かった。とくに、HR と SBP の動きは一方が大きくなると他方が小さくなるという規則性が血中、尿中への漏出で、ともに認められた。

以上のことから、とくに HR compartment のある時間での変動は NA の大まかな動き、ひいては交感神経の緊張度を示していると思われる。

稿を終えるにあたり、本研究をご指導、ご鞭撻下さいました日本医科大学衛生学公衆衛生学教室南 正康教授に深い謝意を表するとともに、ご助言、ご協力をいただきました森田祥子講師、稲垣弘文氏、勝又聖夫氏をはじめとする教室員各位に感謝いたします。

なお、本論文の一部は第 64 回日本産業衛生学会 (平成 3 年 3 月) において発表した。

文 献

- 1) Selye, H.: A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*, 4, 6, 1936.
- 2) Acheson, K.J., Campbell, I.T., Edholm, O.G., Miller, D.S. and Stock, M.J.: The measurement of daily energy expenditure an evaluation of some technics. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33, 1155~1164, 1980.
- 3) Inaoka, T. and Suzuki, T.: Group regressions predicting oxygen consumption from heart rates in Japanese male adults. *J. Nutr. Sci. Vitamins*, 28, 631~642, 1982.
- 4) 柏崎 浩: 心拍数の記録から算出した中高年主婦のエネルギー消費と生活活動指数. *日食糧会誌*, 39, 159~164, 1986.
- 5) 石井喜八, 塚原賢治, 広田公一: 下肢運動による HR-VO₂ 関係から上肢運動中の HR による VO₂ 推定値と実測値の差. *体育科学*, 18, 64~71, 1990.
- 6) Lehmann, M., Jacob, E., Spoeri, U., Bergdort, E. and Keul, J.: Alpha-Rezeptoren - Dichte Freie und konjugierte Plasma- catecholamine, Laktatverhalten und Sauerstoffnahme in Ruhe während stufenweiser Körperarbeit sowie um intakten. *Z. Kardiol.*, 74, 32~38, 1985.
- 7) Wenger, M.H.: *Studies of Autonomic Balance in Army Air Force Personnel; Comparative Psychology Monograph*, 19(4), Univ. Californ. Press, Berkeley, 1948.
- 8) Gellhorn, E. and Miller, A.D.: Metacholine and noradrenaline tests. *Arch. Gen. Psychiat.*, 4, 371~380, 1961.
- 9) Esler, M.: Assessment of sympathetic nervous function in humans from noradrenaline plasma kinetics. *Clin. Sci.*, 62, 247~254, 1982.
- 10) Eisenhofer, G., Esler, M.D., Meredith, I.T., Ferrier, C., Lambert, G. and Jennings, G.: Neuronal re-uptake of noradrenaline by sympathetic nerves in humans. *Clin. Sci.*, 80, 257~263, 1991.
- 11) Persson, B., Anderson, O.K., Hjemdahl, P., Wyscki, M., Agerwall, S. and Wallin, G.: Adrenaline infusion in man increases muscle sympathetic nerve activity and noradrenaline overflow to plasma. *J. Hypertension*, 7, 747~756, 1989.
- 12) Minami, M., Mori, K. and Nagatsu, T.: Kinetics of adrenaline and noradrenaline in the human body fluid change concomitantly during stressful period. *Adv. Biosci.*, 36, 265~274, 1982.
- 13) 佐野守男: 運動負荷による noradrenaline 動態と hemodynamics response の関係について; 労働負担度評価への応用を目指して. *日医大誌*, 55, 439~451, 1988.
- 14) Esler, M., Jennings, G., Lambert, G., Meredith, I., Horne, M. and Eisenhofer, G.: Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation; Source, fate, and functions. *Pharmacol. Rev.*, 70, 963~985, 1990.
- 15) Sheiner, Z.B., Stanski, D.R., Vozeh, S., Miller, R.D. and Ham, J.: Simultaneous modeling of pharmacokinetics

- and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 25, 358~371, 1979.
- 16) Maruta, K. and Nagatsu, T.: Liquid chromatography of plasma catecholamines with electrochemical detection after treatment with acid gel. *Clin. Chem.*, 30, 1271~1273, 1984.
 - 17) Kissinger, P.T., Bruntlett, C.S., Davis, G.C., Felice, L.J., Riggin, R.M. and Shoup, P.E.: Recent developments in the clinical assessment of the metabolism of alomatics by high performance reversed phase chromatography with amperometric detection. *Clin. Chem.*, 23, 1449~1455, 1977.
 - 18) Higa, S., Suzuki, T., Tsuge, I. and Yamamura, Y.: Isolation of catecholamines in biological fluids by boric acid gel. *Anal. Biochem.*, 77, 18~24, 1977.
 - 19) Yoshida, A., Yoshioka, M., Tanimura, T. and Tamura, Z.: Determination of vanilmandelic acid and homovanillic acid in highspeed liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, 116, 240~243, 1976.
 - 20) Nelber, J.A. and Mead, R.: A simplex method for function minimization. *Computer J.*, 7, 308~318, 1965.
 - 21) Silverberg, A.B., Haymond, M.W. and Cryer, P.E.: Norepinephrine; Hormon and neurotransmitter in man. *Am. J. Physiol.*, 234, 252~256, 1978.
 - 22) Wilder, J.: The law of initial values in neurology and psychiatry, facts and problems. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 125, 73~86, 1957.
 - 23) Kopin, I.J.: Catecholamine metabolism; Basic aspects and clinical significance. *Pharmacol. Rev.*, 37, 333~364, 1985.
 - 24) Buchholz, J. and Duckles, S.P.: Effect of age on prejunctional modulation of norepinephrine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 252, 159~164, 1990.
 - 25) Embree, L.J., Roubein, I.F. and Goldstein, D.S.: Aging on the noradrenaline content of rat brain microvessels. *Exp. Aging Res.*, 7, 215~224, 1981.
 - 26) Esler, M., Skews, H., Leonad, P., Jackman, G., Bobik, A. and Koner, P.: Age-dependence of noradrenaline kinetics in normal subjects. *Clin. Sci.*, 60, 217~219, 1981.

(受付: 1991年 8 月 8 日)