Catecholamine にかんする研究 特に心不全について

第1編

心不全時の尿中 Catecholamine 排泄態度の変動

神戸医科大学友松内科 (指導 友松達弥教授)

松 本 哲 郎

STUDIES ON CATECHOLAMINE

WITH SPECIAL REFERENCE TO CONGESTIVE HEART FAILURE

(PART I)

THE CHANGES OF URINARY EXCRETION OF CATECHOLAMINE
IN CONGESTIVE HEART FAILURE

Tetsuo MATSUMOTO

Department of Internal Medicine, Division I, Kobe Medical College

(Director: Prof. Dr. T. Tomomatsu)

概要 弁膜障害ならびに高血圧症に基づく心不全患者の尿中 catecholamine の分離定量を行ない、それと各種臨床検査所見、心不全の程度、経過との関係を検討した。尿中 active catechols は心不全の程度が進むにつれて増加し、その頂点は心不全Ⅲ度にみられる。心不全Ⅳ度ではかえつて減少するが、なお正常値より高値をとる。この型は個々の症例を追求しても認められ、Ⅳ度からⅢ度へは増加を、Ⅲ度からⅡ度へは減少する。酸カテコールス、ドパミンは、心不全の程度と特に相関を認め得ない。active catechols の排泄量は心不全の原因よりもその程度に関係する。尿中adrenalineの排泄量は比較的安定しているが、noradrenaline 排泄量はばらつきが大である。尿中 active catechols の増加は心不全にたいし有益性を有していると考えられ、その点につき、種々の点より考察を加えた。

緒 言

近年、各種疾患におけるcatecholamineのもつ意義につき、種々の論議がなされており、かゝる研究の基礎となるべき定量法にも種々の検討が加えられ、von Eulerら¹⁾によるtrihydroxyindol法、Weil Marharbeら²⁾によるethylendiamine縮合法が測定値の正確度の高い、かつ、低濃度のcatechol体まで測定しうる方法として広く用いられるようになってきた。また、生体内におけるcatecholamineの代謝経路についても、Axelrod³⁾その他の研究により次第に明らかにされ、一方、尿中にはcatechol体の各種代謝産物のみならず、adrenaline, noradrenaline, およびそれら

のprecursorも排泄されていることが明らかになっている。この諸物質の分離定量も、Amberlite IRC 50, Zeokarb 225, Dowex 50, Duolite C-25等のイオン交換樹脂を用いたカラムクロマトグラフィーにより比較的容易に測定され、catecholamine研究の進歩に役立っている。

生体、とくに内臓器官の機能における自律神経系の占める割役は極めて大であり、catecholamineを投与したさいの生体への影響は、循環器系に最も強く現われるゆえに、循環器障害、とくに心不全発生時における交感神経緊張状態を観察することは極めて興味ある問題であり、かゝる心不全の基礎疾患の病態生理解明に有意義であると考えら

れる。Raab⁴⁾は、すでに1954年に尿中catechol体と心不全につき検討を加え、その間に、とくに大なる変動を認めていないが、心筋内catecholamine含量は心筋硬塞、急性心不全および肺水腫発生時に著明な増加を認め⁵⁾、また、adrenaline投与時の心筋の代謝上の変化と、心不全のそれが極めて類似している⁶⁾と述べている。Pekkarinen⁷⁾は心不全の中等症に尿中adrenalineの増量を認め、重症例で治療に拮抗するものでは尿中排泄量の減少を認めている。しかし、Bloomworth & von Haam⁸⁾は、いかなる心疾患においても組織内catecholamineの増加を認めなかつたという。一方、Kako⁹⁾はheart lung preparationにおける心不全の原因の一つにcatecholamineの減少ないし消失を挙げており、諸家の所見は必ずしも一致をみない。よつて著者は、心不全患者尿中catecholamineを分離定量し、尿中排泄量の変動を観察し、心不全におけるcatecholamineの意義の解明を試みるべく本研究を行なつた。

観察対象および測定方法

観察対象として、当内科入院中の弁膜障害、高血圧症に基づく心不全患者 239例を選び、その24時間尿中のcatecholamineにつき、分離定量を行なつた。患者は、各種臨床検査、心カテーテル等により診断確定せるものであり、動脈硬化性、先天性および冠不全に基づく心不全患者は除外した。測定時の心不全の程度は、New York Heart Associationの分類に基づき、Ⅰ度からⅣ度に分類した。その内訳は、Ⅰ度12例、Ⅱ度114例、Ⅲ度78例、Ⅳ度35例である。

測定方法は、24時間尿中catecholamineを強酸性多孔性イオン交換樹脂Duolite C-25によるカラムクロマトグラフィーを用いて、各種catechol体に分離した。adrenalineおよびnoradrenalineはtrihydroxyindol法で、acid catecholsおよびdopamineはethylendiamine法で蛍光発色せしめ、定量を行なつた。すなわち、硫酸酸性のもとに24時間尿を蓄尿し、その一部の200ccを用いて分離定量を行なつた。原則として、精神的身体的

影響をさけるため、蓄尿当日は他の臨床検査は行なわず、できる限り24時間安静を保たしめた。sample尿 200ccを二分し、一方にadrenaline 10 γ を添加し回収率計算用とし、残りを分析用に供した。すなわち、それぞれにDotite 4 H 2 g、活性alumina 2 gを加え、10%NaOH水溶液にてpH 8.4としてcatechol体をaluminaに吸着せしめ、その後、0.4N酢酸にて溶出、ガラスフィルターにてalumina除去後、Duolite C-25イオン交換樹脂のカラムに通じ、各catechol体を分離する。その後adrenaline, noradrenalineはTHI法で、acid catecholsおよびdopamineはED法で蛍光発色させ定量したものである。なお、その測定方法の詳細および検討にかんしては別に報告した。

成績

弁膜障害および高血圧症に基づく心不全患者の尿中active catecholであるadrenaline, noradrenalineは図1のごとくである。すなわち、心不全

Fig. 1. Urinary excretion of active catechols.

Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ度において, 正常値に比し有意の高値を示し, Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ度と心不全の程度が進むにつれて高値をとり, とくにⅢ度において最も増加程度は著しく, 平均adrenaline 19.98 μ /day, noradrenaline 63.32 μ /dayを示し, Ⅳ度ではadrenaline 7.20 μ /day, noradrenaline 31.59 μ /dayと増加は, むしろ軽度であるが, なお正常値より高値を示す. A/NA排泄比 (adrenaline排泄量をnoradrenaline排泄量で除したもの) は正常対照群は0.25であり, 心不全患者においては, Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ度とやや増加の傾向を示し, Ⅲ度では正常群よりも大となり0.31を示すが, Ⅳ度では0.22と減少を示す. 表1は正常群と弁膜障害に基づく心不全患者の尿中各catechol体の排泄量を示したものである.

Adrenaline, noradrenalineを各症例別にプロッ

Fig. 2. Urinary excretion of adrenaline in patients with cardiac failure due to valvular and hypertensive cardiac diseases.

トしたものが図2・3であり, adrenalineはⅢ度を除いては一定した値を示し, Ⅱ, Ⅲ度と増加を, Ⅳ度では軽度の増加を示す. noradrenalineの尿中排泄もadrenalineと同様の傾向を示すが, adrenalineに比べ, 排泄量の変動域が大であり, 採尿当日の患者の状態, とくに身体的安静状態の変化の影響をうけているように思われる. さらに, active catecholsを弁膜障害に基づく心不全と高血圧に基づく心不全とに分け検討したが, 両者の排泄に有意の差を認めず, 弁膜症(黒丸), 高血圧症(白丸), とともに同様の傾向をもつてプロットされ (図2・3), 表1に示す弁膜障害群のみの平均値と図1に示す心不全全体の平均値に大差を認めない. すなわち, 心不全にかんする限りactive catecholsの排泄の増減は心不全の原因よりも程

Fig. 3. Urinary excretion of noradrenaline in patients with cardiac failure due to valvular and hypertensive cardiac diseases.

Table 1. Urinary level of excretion of catechols in normal subjects and patients with cardiac failure due to valvular diseases.

catechols μ /Day	adrenaline	noradrenaline	acid catechols	dopamine
normal subjects (30 cases)	5.2 ± 1.7 (0.25)	20.1 ± 4.8	245 ± 46.0	34.1 ± 4.8
cardiac failure grade I (5 cases)	4.2 (0.21)	19.6	274	43.0
cardiac failure grade II (81 cases)	9.2 ± 1.7 (0.25)	36.7 ± 10.3	298 ± 111.5	46.1 ± 15.5
cardiac failure grade III (67 cases)	19.7 ± 4.4 (0.31)	62.2 ± 15.6	604 ± 140.6	64.8 ± 16.3
cardiac failure grade IV (25 cases)	7.5 ± 1.0 (0.20)	37.3 ± 9.4	284 ± 90.3	44.1 ± 15.5

度によると考えられる. dopamine, acid catecholsは図4・5に示すごとく, 心不全の増悪とともに排泄量は増す傾向を有し, とくにacid cate-

cholsは表1に示すごとく, III度で著明な増加を示すが, 各症例により変動域が大で, 明らかな傾向を指摘しえない. 図6・7はadrenaline, noradrenalineと心不全を量的に示す一つの指標たる静

Fig. 4. Urinary excretion of dopamine in patients with cardiac failure due to valvular and hypertensive cardiac diseases.

Fig. 5. Urinary excretion of acid catechols in patients with cardiac failure due to valvular and hypertensive cardiac diseases.

脈圧との相関をみたものである。adrenalineは心不全Ⅲ度において、正の相関を認めるが、Ⅳ度では静脈圧高値をとるにかゝらずadrenalineは低

Fig. 6. Correlation between urinary excretion of adrenaline and venous pressure.

Fig. 7. Correlation between urinary excretion of noradrenaline and venous pressure.

値を示し、全体として一定の相関は認めえない。同様のことがnoradrenalineについてもいえる。なお枠はcatecholamineおよび静脈圧の標準偏差を、心不全Ⅱ・Ⅲ・Ⅳ度に分け計算して示したものである。

こゝでいえることは、noradrenalineではこの枠が重なり合うに反し、adrenalineでは分離され、

Fig. 8. Correlation between urinary excretion of adrenaline and PSP.

Fig. 9. Correlation between urinary excretion of noradrenaline and PSP.

Fig. 10. Correlation between urinary excretion of adrenaline and percentile change of effective pulmonary compliance following administration of regitine.

Fig. 11. Correlation between urinary excretion of noradrenaline and percentile change of effective pulmonary compliance following administration of regitine.

adrenalineの排泄量が心不全症状に対し、ある程度固定的であることを示す。図8・9はadrenaline, noradrenalineとPSP15分値との関係で、心不全Ⅲ度において変動域が極めて大であり、Ⅳ度、Ⅱ度では低値に局限しており、全体としての相関関係は指摘しえない。図10・11は肺機能の面からregitine投与後のeffective pulmonary compli-

The straight line(—) indicates the direction of changeable values from Grade IV to III or Grade III to II; the dotted line (---) indicates the opposite direction to the former, namely from Grade III to IV or Grade II to III.

Fig. 12. Variation of urinary level of adrenaline in patients with cardiac failure during the course of treatment.

anceの変化率とadrenaline, noradrenalineとの相関をみたもので、adrenalineにおいて正の相関を認めるが、noradrenalineにおいては、とくに相関を指摘しえない。

ついで、同一症例の臨床経過とactive catecholsの排泄量の変動についてみると、図12・13のごとくである。すなわち、心不全Ⅳ度から治療により心不全症状の改善をみ、Ⅲ度に移行した場合、active catecholsの尿中排泄量は一旦増加し、さらに、改善をみてⅡ度になれば減少する。増悪する場合はこれと逆の経過をとり、Ⅱ度からⅢ度へは増加を、Ⅲ度からⅣ度へは減少を示す。なお、最初Ⅲ度で症状改善をみる場合は尿中active catecholsは減少のみを示す。なお、この場合も

The straight and dotted line indicate the same as in Fig. 5.

Fig. 13. Variation of urinary level of noradrenaline in patients with cardiac failure during the course of treatment.

noradrenalineに比べadrenalineのpatternは固定的である。

つぎに、かゝる変動をみたさいのactive catecholsと臨床検査所見とにつき検討した二、三の症例を示す。図14は21才の男で、僧帽弁狭窄症、心不全Ⅲ度である。治療により、肺活量増加、体重減少、静脈圧の低下を示し、心不全Ⅲ度よりⅡ度に改善をみている。そのさいの尿中active catecholsは漸減を示した。すなわち、心不全Ⅲ度のさいのadrenaline18~28γ/day, noradrenaline35~60γ/dayは心不全Ⅱ度となつたさい、adrenaline10γ/day, noradrenaline20γ/day前後と減少している。この症例では、この間のA/NA排泄比は1:2.5とほぼ一定値を示している。図15は30才の男

Fig. 14. Diurnal change of urinary excretion of active catechols and some clinical features in a 21 year old male patient with mitral stenosis.

で、僧帽弁狭窄兼閉鎖不全症、心不全Ⅳ度である。これは入院時呼吸困難、動悸が強く、起坐呼吸をとり、下肢に浮腫を認め、たゞちにジギタリス急速飽和を行なつた患者で、心不全Ⅳ、Ⅲ、Ⅱ度と経過したものである。各臨床検査成績は改善をみ、Ⅳ度よりⅡ度へ移行せるさい、急激なadrenalineの増量、しかる後、Ⅱ度となり漸減を示しており、その間、運動負荷によるnoradrenalineの増加、薬物ショックによるadrenalineの増量を認めているが、いずれも一過性である。この症例のA/NA排泄比はジギタリス急速飽和による治療開始時、noradrenalineの排泄増加に比してadrenalineの排泄量が急激に大となり、A/NA排泄比の上昇をみているが、間もなく減少し、治療前よりもやゝ高値の排泄比で安定した値を示している。

Fig. 15. Diurnal change of urinary excretion of active catechols and some clinical features in a 30 year old male patient W. S. with mitral steno-insufficienz.

考 案

弁膜障害および高血圧症に基づく心不全患者の尿中catecholamineの排泄量は、心不全の増悪とともに増加を示し、心不全Ⅲ度で排泄量増加は頂点を示し、Ⅳ度では正常値より高値であるが、かえって減少している。このadrenalineおよびnoradrenalineの平均値をみると、Ⅱ度ないしⅣ度で正常値と有意の差を認め、図1のごとくであつたが、noradrenalineはどの群においてもその分布が広い(図4)。これは入院後の種々の時期に測定

が行なわれたため、患者は種々の程度のstressの下にあつたと解される。この点、過度の精神的興奮によりadrenaline¹⁰⁾が、身体的負担によりnoradrenalineが増量するという報告¹¹⁾があり、また、図15のごとく、運動負荷によりnoradrenaline増加を示した例もあり、心不全におけるnoradrenalineの増量が、心不全という身体的条件に本来、随伴しておこるものであるのか、また、心不全の病態を変容させるものであるのかは、さらに検討を要すると思われる。しかし、6～7週間、毎

日連続測定した例で、身体的精神的安静を保ちえた患者では、既述のごとくⅡ度からⅢ度へは増加を、Ⅲ度からⅣ度へは減少を示す経過をとり、とくに、運動負荷を加えた時のみ増量を示した点からみて、noradrenalineの排泄は安静状態に影響をうけやすい点はあるとしても、心不全に基づく内部環境の変容の結果と考えられる。一方、adrenalineの値はⅢ度を除くと、比較的変動が少なく、患者の安静状態の影響はあまり認められない。また、観察成績の項で述べたごとく、経過を追って測定されたadrenaline量、肺圧縮率改善との相関、静脈圧と心不全程度についてみると、noradrenalineに比し、いずれも一定した関係が認められた。さらに、A/NA排泄比が正常値に比し、Ⅱ、Ⅲ度において増加しているにもかかわらず、Ⅳ度では減少している点よりみて、心不全時におけるadrenalineの占める意義がnoradrenalineよりも前面に出ていると考えられる。この点、心に対するadrenalineとnoradrenalineの作用は、前者がinotropicならびにchronotropic¹²⁾のいずれにおいても勝っていることより肯けるものがある。また、A/NA排泄比についてみると、表1、図1に示すごとくで、心不全が進むにつれて正常値よりも増加し、adrenalineの増加率がnoradrenalineの増加率よりも大となることを示している。さらに、心不全Ⅳ度において、症状重篤となり死亡に至る例では、A/NA排泄比は正常群よりもかえって小となり、noradrenalineの増加率に比べ、adrenalineの増加率が低下してくることを示している。このことは、adrenalineの心不全に関与する度合いが強いことを示していると考えられる。この点につき、adrenalineの重要性、さらに、かかるA/NA排泄比の変動がいかなる機序に基づくかは、さらに検討を加える必要がある。

次に、心不全において増加するcatecholamineの排泄がその原因疾患により変容されるか否かについては、観察成績の項で述べたごとく、その基礎疾患による有意の差はみられない(図1・2・3、表1)。すなわち、尿中catecholamineの増減

は心不全時においては、原因疾患よりも心不全の程度に相関する。高血圧に基づく心不全において、noradrenalineの増量がとくに大であるという事実は認められず、この点、noradrenalineが血圧の保持に大なる意義を有している点から考えて興味あることである。当教室の生駒¹³⁾は腎機能障害のない、かつ、代償不全のない本態性高血圧症において、noradrenalineと拡張期血圧に有意の相関を認めている。しかし、その増量の程度は、心不全におけるそれと大差がない。高血圧性心不全においては、血圧とnoradrenalineとの間に相関を認めないことから、心不全におけるcatecholamineの排泄増加は、高血圧性であろうとみえ、noradrenalineの産生ならびにそれに対する生体の反応は本態性高血圧とは態度を異にしている。このことは心不全の発生機構に関係する問題を含んでいることを暗示する。

Dopamine, acid catecholsについては、心不全の程度と有意の相関は認められない。たゞ、dopamineにかんしては、Horwitzら¹⁴⁾によれば、ヒトの心に直接作用して収縮期血圧を上昇させると報告しており、イヌについても、このことが実証されている。したがって、dopamineにはpressoramineとしての働きと、adrenaline, noradrenalineのprecursorとしての意味とが考えられ、この点で、心不全への影響を考慮しなければならない。しかし、心への直接作用はadrenalineに比べて低いものであるから、adrenalineの増量が認められる以上、dopamineの心への直接作用は極めて乏しいと類推される。

心不全患者の尿中catecholamineの排泄量についての諸家の報告⁴⁾⁷⁾は、なお、一致しない。著者のえた成績は、心不全Ⅲ度で最も高値を有する排泄増加を認め、Ⅳ度では、むしろ減少している。この心不全Ⅳ度で尿中active catecholsが低く、Ⅲ度で頂点を有する排泄のpatternは、各個の症例を連日追求して得た値の示すpatternと同様である。こゝで問題となるのは、1)心不全Ⅳ度において尿中active catecholsが減少していることの意

味、さらに、尿中排泄量が血中濃度を反映しているものか否かの検討、2)心不全時増量している catecholamine が合目的性を有しているか否かの二点と思われる。

1) 心不全Ⅳ度における尿中catecholamine排泄量減少について

心への直接作用の強いadrenalineの尿中排泄が心不全Ⅳ度で減少することについては、最も高度の心不全が存在し、その改善が最も必要である時であるだけに、一見、不合理と考えられる。生体内で合成され、強心的に働く作用物質としてのadrenaline, noradrenaline は、心不全の増悪とともに多量に分泌され、心不全を改善すべく作用すると考えてよい。そのことは心不全Ⅱ、Ⅲ度と程度が増すにつれて、尿中排泄量が増加していることから充分考えられる。しかるに、Ⅳ度で減少するということは、生体内での分泌は多量であるにもかかわらず、重篤な循環不全の結果、強度の腎機能の低下がおこり、尿中に排泄されないのではないかという疑問が起こる。後で述べるように、尿中catecholamineが血中catecholamineをそのまま反映するということには、なお問題がある。すなわち、(1)血液から尿への関門である腎の機能あるいは肝機能、(2)組織へのuptakeまたはreleaseについても考えねばならない。まず、腎機能についてみると、心不全Ⅳ度におけるPSP 15分値は図8・9に示すごとく低く、また、Ⅳ度において、腎静脈還流の減少がみられる事実¹⁵⁾もあり、Ⅳ度における尿中active catecholsの低下が排泄障害に基づくと考えられないわけでもない。しかし、active catechols以外のacid catechols, dopamineは、Ⅳ度においても、相当高値をとっており、また、PSPの値が同値であつても、Ⅳ度ではactive catecholsの排泄が少なく、Ⅲ度では多いという事実(図8)もある。また、当教室の近藤¹⁶⁾の成績によれば、体外性のcatecholamineの排泄は、腎機能のみならず、肝機能によつても影響されるという証拠は得られなかつたとしている。これらの点から、Ⅳ度の尿中排泄減少は腎機能

に依存するものとは考えられない。次に、組織へのuptakeおよび組織からのreleaseについてみると、Raab¹⁷⁾は、exogenous catecholamineは選択的に心筋、脾にuptakeされるといい、von Euler¹⁸⁾は少量にしる大量にしる、catecholamineを投与したさい、心筋のcatecholamineは明らかな増加を示さないと述べている。Axelrodら¹⁹⁾は³H-epinephrine, ³H-norepinephrineを用いて心筋のuptakeを検討し、catecholamineは速やかに、かつ選択的に心筋にuptakeされ、storeされることを証明している。さらに、かゝる放射性catecholamineを静脈内投与した場合、その3~5%が代謝されずに尿中に排泄されると述べており、近藤¹⁶⁾は体外性にadrenalineを筋肉内投与したさい、その2%が代謝されずに尿中に排泄されるとしている。かゝる組織へのuptake, releaseという現象はcatecholamine産生とともに、血中catecholamineを規定する要因である。近藤¹⁶⁾の生体に体外性にcatecholamineを投与した時の尿中catecholamine排泄量測定成績によると、その投与方法が一定であれば、尿中排泄量もほぼ一定しているという成績より、尿中catecholamineの排泄量は血中濃度を反映していると考えられる。したがって、生体の交感神経緊張状態の指標と見做すこともあえて不可能ではない。この中枢の緊張度については第3編において、さらに検討を加える予定である。

2) 心不全時の尿中catecholamine排泄量増加は生体にとり合目的性を有するか否か

Adrenaline, noradrenalineが心不全の改善に有用であることは事実であり、また、Sarnoff²⁰⁾は心肺標本で心筋の長さ張力を一定にした時、その収縮力はcatecholamineによるとし、catecholamine一定の時にはStarlingの法則によるとして、心筋収縮力はcatecholamineにより増強されることを示し、Kako⁹⁾も心肺標本におけるcatecholamineの有益性を認めている。一方、Raab⁵⁾は心不全時心筋内catecholamineの増量が心筋に対し悪影響を与えたとし、またcatecholamineを投与したさい、心筋硬塞発生時と同様にGOT, GPTの増量が

おこること、また、noradrenaline投与により、心筋のdegenerationがおこるとの報告もあり、心不全に対するcatecholamineの有益性については一致した見解が得られていない。しかるに、著者の得た成績は、最も重篤な心不全Ⅳ度で減少を示したactive catecholsが、心不全の改善でⅢ度になるさいは一旦増加し、とくにadrenalineでその傾向が著明であり、したがって、A/NA排泄比が著増する。さらに、心不全が改善すると、かえって尿中catecholamine排泄量は減少し、A/NA排泄比は正常値に近づくということであり、この点から、心不全時の交感神経緊張は心筋内のcatecholamineの増量を来し、Raabのいう効率の悪さはあるにしても、心筋の収縮力を増加し、心不全の改善に資するものであると考えられる。さらにこの点については、第2編においてジギタリス投与時の尿中active catecholsの検討により明確にする予定である。

総 括

後天性弁膜障害および高血圧症に基づく心不全患者 239例の24時間尿中のcatechol体の排泄量を分離定量し、以下の成績をえた。

1) 心不全Ⅱ～Ⅳ度において、尿中adrenaline, noradrenalineの排泄量は正常値よりも明らかな増加を認めた。

2) Adrenaline, noradrenalineはともに心不全Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ度の順に増量し、Ⅲ度で頂点を有し、Ⅳ度ではかえって減少したが、なお正常値よりは高値をとった。この型は個々の症例についても認められた。

3) Adrenalineは比較的安定した増加を示すが、noradrenalineの排泄値は広範囲に分布して

いる。

4) Adrenaline, noradrenalineの増量は心不全の原因よりも程度によった。

5) A/NA排泄比はⅠ, Ⅱ, Ⅲ度と増加するが、Ⅳ度では正常値以下を示した。

6) さらに、かゝる尿中catecholamineの増加の意義につき若干の考察を加え、心不全に対するadrenalineの有益性を論じた。

参考文献

- 1) Euler, U.S.V.: Acta physiol. scand., 33: suppl. 118, 1955. —2) Weil-Marharbe, H.: Biochem. J., 51: 311, 1952. —3) Axelrod, J.: Science, 126: 400, 1957. —4) Raab, W. and Gige, A.B.: Circulation, 9: 592, 1954. —5) Raab, W. and Gige, A.B.: Circulation, 11: 593, 1955. —6) Raab, W.: Amer. J. Cardiol., 5: 571, 1960. —7) Pekkarinen, A., Iisalo, E., Kasanen, A., Leihinen, A. and Thomason, B.: Amer. J. Cardiol., 5: 604, 1960. —8) Bloomworth, J.M.B. and von Haam, E.: Circulation, 13: 573, 1956. —9) Kako, K., Chrysohon, A. and Bing, R.J.: Amer. J. Cardiol., 6: 1109, 1960. —10) Frankenhaeuser, M.U. and Post, B.: Acta physiol. scand., 55: 74, 1962. —11) Chidsey, C.A., Harrison, D.C. and Braunwald, E.: New Engl. J. Med., 267: 650, 1962. —12) Nathanson, M.H. and Miller, H.: Amer. Heart J., 40: 374, 1950. —13) Ikoma, T.: 日内分泌会誌, 37: 190, 1961. —14) Horwitz, D., Goldberg, L.I. and Sjoerdma, A.: J. Lab. clin. Med., 56: 747, 1960. —15) Tomomatsu, T.: 日内会誌, 48: 712, 1959. —16) Kondo, Y.: 日内分泌会誌, 37: 1242, 1961. —17) Raab, W. and Gige, A.B.: Circulat. Res., 3: 553, 1955. —18) Euler, U.S.V.: Circulat. Res., 4: 647, 1956. —19) Axelrod, J., Whitley, G., Hertting, G. and Kopin, I.J.: Circulat. Res., 9: 715, 1961. —20) Sarnoff, S.J.: Amer. J. Cardiol., 5: 579, 1960.