末梢循環の体液性調節にかんする研究 家兎大腿筋 Na^{131}I クリアランスに及ぼす諸種ホルモンの影響

東京医科大学内科学教室（指導 梅原千治教授）

手 塚 正 志

EXPERIMENTAL STUDIES ON HUMORAL REGULATION OF THE MUSCLAR CIRCULATION WITH RADIOACTIVE IODINE

Tadashi TEZUKA

The Third Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College

(Director: Prof. Senji UMEHARA)

概要 Na^{131}I 筋クリアランス法により末梢循環動態の観察を行ない、本法施行上の基礎的條件の検討と自律神経作動薬、下垂体副腎皮質ホルモン、性ホルモン、内分泌環境の変化による影響として睪丸切除および卵巣切除と蛋白同化ステロイドの影響につき観察した。 Na^{131}I を使用しても甲状腺による影響はなく、また測定上の室温、局所皮膚温、体位、注射量の影響が大きいことが明らかとなり、本法施行の際の注意すべき点と思れる。ノルアドレナリンでは不変でありイミダゾリンおよびヒスタミンでは血流の増加をみるとくに前者に著しい。ACTHでは血流の低下がみられこれに反してコルチゾンでは増大をまたバゾプレッシンでは著明な低下がみられた。テストステロン、エストロゲンの性ホルモンおよび睪丸切除と卵巣切除による内分泌環境の錯乱状態では著変ない。しかし男性ホルモンを主体とした蛋白同化ホルモンのうち19NAPPでは軽度の $\text{d}17\alpha\text{MT}$ では著明な低下がみられ、HMDでは不変であつたがE. Estのみ末梢血流の増加がみられた。これらステロイドの末梢循環に及ぼす効果は臨床応用上からも興味ある知見である。

目 次

I. 緒 言

II. 実験方法

- 1) 実験動物
- 2) 注射液の作成
- 3) 測定装置
- 4) 実験手技
- 5) クリアランス値の算出法
- 6) 使用薬物ならびに投与方法

III. 実験成績

- 1) 対照および諸条件の検討成績
 1. 対照無処置家兎K値について

2. Na^{131}I と甲状腺の関係

3. 測定室温と局所温の関係

4. 測定体位の影響

5. 注射量による影響

6. 局所冷却による影響

7. 瀉血による影響

小 括

2) 血管結紮による影響

1. 総腸骨動脈結紮群

a. 30分間結紮群

b. 20分間結紮群

2. 総腸骨静脈結紮群

- a. 30分間結紮群
- b. 20分間結紮群
- 3. 総腸骨動静脈同時結紮群
 - 小 括
- 3) 自律神経作動薬による影響
 - 1. ノルアドレナリン投与群
 - 2. Na ¹³¹I およびノルアドレナリン混注群
 - 3. アドレナリン投与群
 - 4. イミダゾリン投与群
 - 5. ヒスタミン投与群
 - 小 括
- 4) 内分泌の影響
 - 1. 下垂体および副腎皮質ホルモンの影響
 - a. ACTH投与群
 - b. コーチゾン投与群
 - c. バゾプレッシン投与群
 - 2. 性ホルモンの影響
 - a. テストステロン投与群
 - b. エストロゲン投与群
 - 3. 性腺切除の影響
 - a. 辜丸切除群
 - d. 卵巢切除群
 - 4. 蛋白同化ステロイドの影響
 - a. 19NAPP投与群
 - b. HMD投与群
 - c. 4'17 α MT投与群
 - d. E. Est投与群
 - 小 括
- IV. 総括および考案
- V. 結 語
- VI. 参考文献

I. 緒 言

末梢循環動態の観察法としては、(1) 皮膚温度の測定、(2) 脈波検査、(3) 皮膚発汗テスト、(4) 毛細血管の観察、(5) 血圧測定、(6) 血管造影、(7) カロリー測定など種々の方法が行なわれているが、何れも一長一短があり、十分にその目的を達するまでにいたっていない。近年アイソトープによる診断の進歩に伴ない循環系研究への応用が可能となり種々の目的に使用されているが、その方法としては、(a) 稀釈法、(b) 分布測定法、

(c) 流速測定、(d) 血液～組織拡散を利用した検査など種々の方法がある。そのうち(d)は組織クリアランス法として1949年Ketyの提唱したものである。

Kety¹⁾は²⁴Naを使用した。その放射活性の減衰曲線より局所のeffective circulation (有効血流)を表現しようとしたものである。この方法は特定組織内の有効血流を測定する方法として便利であり、以後Cooper²⁾、Reese³⁾、Miller⁴⁾、McGirr⁵⁾、Wisham⁶⁾など多くの研究者により臨床的ならびに実験的に応用され本法の優秀性が認められている。この際使用される物質は正常の体内分質または代謝産物で易拡散性であるものがよいとされ、その点で²⁴Naはきわめて適している。²⁴Naは自然に細胞内外に分布しており組織に結合したり、これに反応を起こさせたりしないからである。しかしその半減期はわずか14.7時間にすぎないという欠点があり、わが国のように自由にアイソトープを入手できない場合には、はなはだ不便である。これに反してNa¹³¹Iは半減時間は8日と²⁴Naに比し長く使用し易い利点がある。Na¹³¹Iの本法への応用は、Rapaport⁷⁾により初めて行なわれ、²⁴Naと同様な成績を得ることが報告されて以来、Hyman⁸⁾、Coffmann⁹⁾はヒトおよび家兎に用いその成績を追試立証した。わが国でも本法は杉江によつて移植血管の効果判定に、富山は麻酔下の四肢循環動態の観察に用い、平嶺¹⁰⁾も種々疾患の血行動態を観察し、また竹谷も下肢静脈の還流の研究に用い、²⁴Naと同様に信頼性が高いことを報じている。

以上の如く これらラジオアイソトープを使用した末梢循環に用いての成績は多数あるが、その対象は血管障害患者に応用した臨床成績が主体となつている。著者は家兎を用いてNa¹³¹I法を使用し、その基礎的研究を行なうとともに、自律神経作動薬や従来報告の少なかつた種々のホルモンおよびステロイド薬の末梢循環に及ぼす影響について検討を加え、内分泌腺と循環との関係について2-3の興味ある知見を得たのでここに報告する。

II. 実験方法

1. 実験動物

体重2～3kgの白色雄性家兎を用いた（卵巣切除群のみ同種雌性家兎）。

2. 注射液の作成

^{131}I は無色透明のNaI水溶液で入手の際に1.0mlが約35～40mc程度の放射能をもっている。これを生理食塩水にて希釈し、使用時0.1mlが10～20 μC を含有するよう調整した。

3. 測定装置

a. シンチレーションカウンタは埋化学研究所製Model 2 E 4型を使用しシンチレーターはS C D 10型で直径15mm, 焦点距離150mmのものをを用いた。

b. 温度計は電位差計式熱電温度計32型式にて皮膚温, 筋肉温および直腸温を測定した（飯尾電機KK製）。

c. Owl耳梁血圧計にて家兎耳梁血圧は測定した。

4. 実験手技

家兎四肢をできる限りその末端で仰臥位に固定後5～10分間安静を保ち、あらかじめエパクレムにて脱毛した大腿筋中央部に、前述の如く調整した Na^{131}I 0.1ml (10～20 μC) を26gage針で皮膚面に垂直に約10～15mmの深さに筋肉中に確実に注射した。注射後30秒間隔で30分間放射能活性を継続測定した。なお32分後に甲状腺への摂取率をも同時に測定した。

5. クリアランス値の算出法

Ketyによれば局所に注射されたアイソトープの消失曲線は対数表に描くと、最低10分間の範囲は直線として示され、クリアランス値は $\frac{\log c_1 - \log c_2}{0.4343(t_2 - t_1)}$ で算出されるという。（ c_1, c_2 は t_1, t_2 時のカウント数）。また ^{24}Na を使用した際20～30分間は、Geiger-Müller counterで追跡可能と報じている。しかしscintillation counterを使用した場合、家兎の大腿筋に注射した Na^{131}I は40～50分間追跡可能であるが、30分以後は減少率がきわめて少なくなる。これは吸収されたアイソトープの再

図1. クリアランス値の算出法

循環の影響が大きいと思われる。よつて30分間で測定を中止した。測定開始後0～10分（ K_1 ）、10～20分（ K_2 ）20～30分（ K_3 ）のそれぞれのクリアランス値をKetyの係数に準じて算出し、その平均値（ aVe, K ）をもつてクリアランス値とした（以下 K 値と略す）。また投与時放射活性を100%とし、50%に低下した時間を対数表より求め半減時間（以下 $T/2$ と略す）を算出した。図1はその代表例を示したものである。

6. 使用薬物の投与量および投与方法表1の如く自律神経作動薬では、アドレナリン、ノルアドレナリン、イミダズリンおよびヒスタミンを使用し、また下垂体副腎皮質ホルモンでは、ACTH、バゾプレッシン、コーチゾンを用い、性ホルモンでは、テストステロンおよびエストロゲンと蛋白同化ステロイドのうち、19-NAPP, HMD, Δ^4 17 α MT, およびE. Estの合計13種 of ホルモンについて検討した。

III. 実験成績

1) 対照並ならに諸条件の検討成績

1. 対照無処置家兎 K 値について

対照群家兎100羽の水平位における、 Na^{131}I 大腿筋 K 値は測定室温（ RT と略す） $22.5 \pm 3.2^\circ\text{C}$ 、局所皮膚温（ ST と略す） $33.0 \pm 2.6^\circ\text{C}$ において、

表 1. 使用薬物の投与方法

使 用 薬 物 名	投与例数	投与量(per kg)	投与方法 期間
Adrenalin (Epinephrine Hydrochloride)	4	0.2mg	筋注 10分前
Noradrenalin (dl-Epinephrine)	4	0.2mg	筋注 10分前
Imidazolin (Bentyl Imidazolin Hydrochloride)	4	5.0mg	筋注 10分前
Histamin (Imidazolin-ethylamine Hydrochloride)	4	1.0mg	筋注 10分前
ACTH (Corticotropin)	4	5単位	筋注 3時間前
Vasopressin (Arginine Vasopressin)	1	5単位	筋注 10分前
Cortisone (Cortisone Acetate)	4	10mg	筋注 3時間前
Testosterone (Testosterone propionate)	4	5.0mg	筋注 4日間
Estrogen (Estradiol benzoate)	4	5000単位	筋注 4日間
19NAPP (Nandrolone phenylpropionate)	4	2.5mg	筋注 週2回、4週間
HMD (Oxymetholone)	4	2.5mg	経口 30日間
Δ^1 17aMT (Methandrostenolone)	4	2.5mg	経口 30日間
E. Est (Ethylestrenol)	1	0.5mg	経口 30日間

0.0503 $\pm$ 0.0073($K_1=0.0592$, $K_2=0.0475$, $K_3=0.0447$)でありT/2は10.2 $\pm$ 2.5分である(表2)。

2. Na¹³¹Iと甲状腺の関係

Na¹³¹I投与後その甲状腺への集積率が末梢のNa¹³¹Iの消失に影響するか否かを検討した。すなわち10%ヨードカリ5mlを2日間連続腹腔内に投与した甲状腺ブロック群で図2の如く対照群Na¹³¹I摂取率21.7 $\pm$ 3.4%に比して、10.6 $\pm$ 3.4%と明らかに低下した。しかしその時のK値は0.0500 $\pm$ 0.0136であり、対照群K値0.0503 $\pm$ 0.0073に比して両者間に差がない。以上の成績からNa¹³¹Iの末梢における消失率K値は甲状腺への集積状況によって直接影響されないことを意味する。

3. 測定室温および局所皮膚温とK値の関係

図 2. 対照群および甲状腺ブロック群のクリアランス値と Na¹³¹I 甲状腺摂取率の変動

対照群における測定室温および局所皮膚温がK値に如何なる影響を及ぼすかを検討する目的で、室温および皮膚温を1.0℃毎に分類し、そのK値の変化をみると、図3の如く測定室温18.0~30.9℃、および局所皮膚温29.0~35.9℃の間ではK値に変化がみとめられない。

4. 測定体位の影響

表2および図4の如く、水平位(対照群)K値は0.0503 $\pm$ 0.0073であるが、これに比し半垂直位では0.0427 $\pm$ 0.0059と低下の傾向を示し、また垂直

図 3. 測定室温、局所皮膚温とK値の関係

表2. 対照群K値および諸条件による影響

	例数	K ₁	K ₂	K ₃	Ave K	RT℃	ST℃	$\frac{T}{2}$
対照群(水平位)	100	0.0592	0.0475	0.0447	0.0503±0.0073	22.5	33.0	10.2±2.5
甲状腺ブロック群	4	0.0521	0.0540	0.0442	0.0500±0.0136	20.5	32.7	12.0±7.0
測定体位半垂直位	4	0.0586	0.0360	0.0368	0.0427±0.0059	24.5	34.5	16.7±1.0
垂直位	4	0.0279	0.0344	0.0387	0.0335±0.0110	26.4	33.9	22.5±6.4
注射量 0.05cc	5	0.0605	0.0756	0.0567	0.0649±0.0033	21.2	32.2	8.2±0.8
0.2cc	5	0.0515	0.0573	0.0502	0.0530±0.0062	20.5	33.6	11.4±1.4
0.5cc	5	0.0414	0.0415	0.0473	0.0451±0.0043	20.4	33.8	15.1±3.2
局所冷却	1	0.0292	0.0357	0.0296	0.0320±0.0065	28.9		22.5±5.4
汚血	4	0.0657	0.0544	0.0495	0.0560±0.0064	22.0	33.0	6.7±1.3

RT 測定室温 ST 局所皮膚温

図4. 測定条件の変化による影響

位では 0.0335 ± 0.0110 と著明に低下した。また $T/2$ も対照群の水平位で 10.2 ± 2.5 分であり半垂直位では 16.4 ± 1.0 分、垂直位 22.5 ± 7.4 分とそれぞれ約 6 分、12 分の著明延長がみとめられた(表 2, 図 4)。

5. 注射量による影響

対照群における注射量は 0.1ml であるが、これに比して表 2 および図 4 の如く 0.05ml と注射量を半減すると、K 値は 0.0649 ± 0.0033 と明らかな増加がみられ、0.2ml では K 値は 0.0530 ± 0.0062 と対照群とほとんど変化がみられないが 0.5ml と増加すると K 値は 0.0451 ± 0.0043 と低下の傾向がみられた。 $T/2$ も 0.05ml では 8.8 ± 0.8 分とわずかの短縮を、0.2ml 群では 11.4 ± 1.4 分と対照群と著変なく、0.5ml 群では 15.8 ± 3.2 分と延長が明らかである。よって注射量 0.1~0.2ml の

間では大きな差を示さないといえる。

6. 局所冷却による影響

Ethyl chlorideにより局所冷却を行ないその影響を観察した。局所筋温を図 5 の如く測定開始直後にすでに非冷却肢筋温 31.4°C に対し、冷却肢筋温は 14.9°C と低下させ、10分目に非冷却肢筋温 33.5°C に対し、冷却肢筋温 13.4°C 、同じく 20 分目 33.4°C に対し、 12.3°C 、30 分目すなわち測定終了時には非冷却肢筋温 33.4°C に対し冷却側 11.9°C と約 20°C の低下を起こさせた。表 2, 図 4 の如くその場合の K 値は 0.0320 ± 0.0065 であり、冷却により著明に低下した。 $T/2$ も 22.5 ± 5.4 分と著しく延長した。

7. 汚血による影響

図5. 実験中の冷却局所筋温および直腸温の変化

表3. 瀉血による血球数の変動

No.	瀉血前				瀉血後			
	Hb(%)	RC $\times 10^4$	WC	Ht(%)	Hb(%)	RC $\times 10^4$	WC	Ht(%)
34	110	513	6600	49	74	338	10400	26
35	122	598	7800	52	68	396	9900	28
36	114	628	7950	58	78	389	10750	33
37	106	539	8150	40	59	374	6900	25
平均	113 ± 7.0	569 ± 53	7625 ± 557	49.7 ± 6.8	69.2 ± 8.0	374 ± 25	9490 ± 552	28 ± 9.5

Hb: 血色素 RC: 赤血球 WC: 白血球 Ht: ヘマトクリット

循環血液量の変動によるK値の影響をみる目的で家兎耳朶静脈より30分間にて30mlの瀉血を行ない表3の如く瀉血前、血色素 113 $\pm 7.0\%$ 、赤血球 567 $\pm 53 \times 10^4$ 、白血球 7625 ± 557 、ヘマトクリット 49.7 $\pm 6.8\%$ より血色素 69.2 $\pm 8.0\%$ 、赤血球 334 $\pm 25 \times 10^4$ 、白血球 9490 ± 552 、ヘマトクリット 28.0 $\pm 9.5\%$ の貧血状態を作成し、2時間後に測定したK値は表2および図4の如く0.0560 ± 0.0064 と軽度ながら対照群K値に比し増加の傾向がみられた。またT/2も 6.7 ± 1.3 分と短縮した。

小 括

1. 対照群K値は0.0503 ± 0.0073 である。
2. 甲状腺ブロック群と非ブロック群の間にはK値の変化がみられない。よつて家兎においては末梢筋におけるクリアランス値は甲状腺Na¹³¹I集積状況により直接の影響は受けないものと考えられる。
3. 測定室温18.0 $\sim$ 30.9 $^{\circ}\text{C}$ (22.5 $\pm 3.2^{\circ}\text{C}$)および局所皮膚温29.0 $\sim$ 35.9 $^{\circ}\text{C}$ (33.0 $\pm 2.6^{\circ}\text{C}$)ではK値に明らかな変動はみられない。
4. 対照群の水平位に比し動物の体位を半垂直位および垂直位にすると、K値は低下する。T/2もそれに従つて延長した。
5. 注射量の増加に伴ないK値は低下の傾向をみとめた。同時にT/2も短縮した。しかし 0.1 $\sim$ 0.2mlの間ではほとんど差異がみとめられない。
6. 局所筋温を15 $^{\circ}\text{C}$ 以下に低下させると、K値の低下およびT/2の延長がみられた。

7. 瀉血によつて循環血液量を減少せしめると瀉血2時間後のK値は軽度の増加を示し、わずかにT/2は短縮した。

2) 血管結紮による影響

1. 総腸骨動脈結紮群

a. 30分間結紮群

左右総腸骨動脈分岐部の下方約10mmの部位でクレンメを用いて結紮し、30分間持続するとK値は0.0207 ± 0.0018 と対照群K値0.0503 ± 0.0073 に比し著しい低下がみられ、30分後に結紮を解除すると解除後10分までにK値は0.0367 ± 0.0017 と回復の傾向を示した。なおT/2は36.5 ± 2.8 分と明らかに延長した(表4, 図6)。

b. 20分間結紮群

実験途中結紮による変化を観察する目的で測定開始後10分目に同様な結紮を行ない、20分間持続すると結紮前K値0.0528 ± 0.0036 より、0.0184 ± 0.0048 と著明な低下をみとめた。また30分目に結紮解除を行なうと、その後10分間のK値は0.0390 ± 0.0058 と回復の傾向がみられた。これは30分間結紮群の解除後のK値の回復とほとんど同値である。T/2も31.2 ± 2.1 分と延長した(表4, 図6)。

2. 総腸骨静脈結紮群

a. 30分間結紮群

動脈結紮群同様分岐部より10mm下方の部位で総腸骨静脈にクレンメをかけ、30分間結紮すると、K値は0.0123 ± 0.0012 と著しく低下し減衰曲線は全く横バイ状態となる。しかし解除後の値Kは

表4. 血管結紮による影響

	例数	K ₁	K ₂	K ₃	Ave K	解除後10分間K	RT℃	ST℃	$\frac{T}{2}$ min
総腸骨動脈結紮群									
結紮20分間	3	0.0528	0.0213	0.0156	0.0184±0.0018	0.0390±0.0058	23.7	32.8	31.3±2.1
結紮30分間	3	0.0196	0.0191	0.0255	0.0207±0.0018	0.0367±0.0017	22.5	32.0	36.5±2.8
総腸骨静脈結紮群									
結紮20分間	3	0.0486	0.0158	0.0168	0.0163±0.0005	0.0415±0.0041	20.8	33.0	30.0±2.0
結紮30分間	3	0.0095	0.0140	0.0136	0.0123±0.0012	0.0477±0.0008	21.8	32.7	33.0±1.0
総腸骨動静脈同時結紮群									
結紮30分間	4	0.0053	0.0116	0.0118	0.0105±0.0013	0.0650±0.0075	22.8	32.1	33.7±1.8

図6. 血管結紮による影響

0.0477±0.0008とほとんど対照群と同値に回復した。T/2も33.0±1.0分と延長が明らかである。以上静脈結紮群は動脈結紮群に比しK値の低下も大であり解除後のK値の回復増加も著明である(表4, 図6)。

b. 20分間結紮群

実験途中結紮による変化を観察する目的で測定開始後10分目より20分間の総腸骨静脈結紮群では、結紮前値K 0.0486±0.0039より0.0163±0.0005と著しい低下がみられ、30分目に結紮解除を行なうと、K値は0.0415±0.0041と増加が明らかであった。T/2は30.0±2.0分と延長をみた(表4, 図6)。

3. 総腸骨動静脈同時結紮群

総腸骨動静脈分岐部下方10mmの部分で30分間の同時結紮群では、K値は0.0105±0.0013と著明な低下がみられ、それぞれの単独結紮群に比し、K値の低下は大である。結紮解除後のK値は対照群

を上まわる0.0650±0.0075と著明に、増加した。T/2は33.7±1.8分である(表4, 図6)。

小括

1. 総腸骨動脈の単独結紮では20分間でも30分間でも結紮時間の変化によるK値の低下および解除後のK値の回復に差異はない

2. 総腸骨静脈の単独結紮では、20分間結紮群に比し、30分間結紮群のK値の低下は著しくまた解除後のK値の上昇も著しい。

3. 静脈結紮群は前述の動脈結紮群に比し、K値の低下が著明でまた解除後の回復も早い

4. 総腸骨動静脈の同時結紮群ではK値の低下は三群中最大であり、結紮解除後は対照群を上まわるK値の上昇がみられた。

3) 自律神経作動薬による影響。

1. ノルアドレナリン投与群

ノルアドレナリン 0.2mg/kg投与10分後に測定を開始した時のK値は表5, 図7の如く対照群の0.0503±0.0073に比し0.0351±0.0072と著明な低下がみられた。

T/2も14.5±2.6分と延長が明らかである。

同時に測定した耳朶血圧は図8の如く、前76mmHgより測定開始時すなわちノルアドレナリン投与後10分には99mmHgと著しい上昇をみ、20分後は84mmHg、30分後は81mmHgと次第に低下した。投与後40分の測定終了時には71mmHgと投与前値に復帰した。

2. ノルアドレナリンおよびNa¹³¹I混注群

ノルアドレナリン 0.2mg/kgにNa¹³¹Iを添加して、総量 0.4mlを局所に投与した場合には、表5

表 5. 自律神経作動薬の影響

	例数	K ₁	K ₂	K ₃	Ave K	RT℃	ST℃	T ₂ min
Noradrenalin群	4	0.0426	0.0342	0.0289	0.0351±0.0072	24.7	33.7	14.5±2.6
Noradrenalin Na ¹³¹ I混注群	4	0.0221	0.0185	0.0261	0.0222±0.0083	28.7	32.9	29.2±4.7
Adrenalin群	4	0.0801	0.0485	0.0301	0.0529±0.0033	21.5	33.9	6.7±0.9
Imidazolin群	4	0.0826	0.0562	0.0492	0.0659±0.0120	20.1	33.6	6.0±0.8
Histamin群	4	0.0669	0.0437	0.0469	0.0584±0.0012	21.9	33.0	6.2±0.5

図 7 自律神経作動薬による影響

および図 7 の如く、対照群に比し 0.0222 ± 0.0083 と著しい K 値の低下がみられた。

T/2 も 29.2 ± 4.2 分と著明な延長がみられた。

3. アドレナリン投与群

アドレナリン 0.2mg/kg 投与後 10 分に測定を開始したときの K 値は表 5 および図 7 の如く対照群に比し 0.0529 ± 0.0033 とほとんど差異はみられない。

T/2 は 6.75 ± 0.9 分で対照群に比して短縮がみられた。

耳朶血圧では、図 8 の如く、投与前 65mmHg より測定開始時すなわち投与後 10 分では 81mmHg と急激な上昇がみられ、20 分後 87mmHg と上昇し、30 分後 83mmHg、測定終了時 84mmHg と上昇の持続がみられた。

4. イミダゾリン投与群

イミダゾリン 5 mg/kg 投与後 10 分目に測定を開始した場合の K 値は、表 5 および図 7 の如く、対照群に比し 0.0659 ± 0.0012 と明らかな上昇がみられた。

T/2 は 6.0 ± 0.8 分と対照群に比し明らかな短縮をみた。

耳朶血圧では図 8 の如く、投与前 74mmHg より測

図 8. 自律神経作動薬の血圧に及ぼす影響

定開始時 69mmHg と著変がみられず以後 20 分では 58mmHg と低下の傾向をみ 30 分では 49mmHg と明らかに低下し、40 分後の測定終了時にも 50mmHg と低下が持続した。

5. ヒスタミン投与群

ヒスタミン 1 mg/kg 投与後 10 分目に測定を開始した場合の K 値は、表 5 および図 7 の如く、 0.0584 ± 0.0012 と対照群に比し軽度の増加の傾向がみとめられた。

T/2 は 6.2 ± 0.5 分と対照群に比し明らかに短縮した。

耳朶血圧は図 8 の如く投与前 77mmHg であり、10 分後の測定開始時では 67mmHg、20 分後 65mmHg、30 分後 66mmHg とわずかながら低下を持続し、40 分後の測定終了時でも 62mmHg と低下の傾向がみられた。

小括

1. ノルアドレナリン投与群では K 値の著明な低下とともに、投与後 10 分目を最高とする一時的血圧の上昇がみられたが測定終了時にはほとんど前値に回復した。

2. ノルアドレナリンおよび Na¹³¹I の混注群で

表6. 下垂体, 副腎皮質ホルモン, 性ホルモンおよび性腺切除の影響

	例数	K ₁	K ₂	K ₃	Ave K	RT [°] C	ST [°] C	T ₂ min
ACTH群	4	0.0487	0.0436	0.0277	0.0407±0.0082	24.9	32.2	14.0±3.1
Vasopressin群	4	0.0372	0.0259	0.0368	0.0333±0.0042	21.6	33.7	17.5±3.0
Cortisone群	4	0.0657	0.0597	0.0515	0.0591±0.0082	25.1	33.3	9.5±1.6
Testosteron群	4	0.0483	0.0493	0.0648	0.0541±0.0021	27.2	32.3	12.0±4.0
Estrogen群	4	0.0545	0.0465	0.0461	0.0470±0.0022	23.7	32.6	10.0±1.8
Orchiectomy群	4	0.0606	0.0563	0.0544	0.0518±0.0041	19.0	35.1	9.2±0.9
Oophorectomy群	4	0.0593	0.0516	0.0422	0.0537±0.0074	20.3	34.3	10.7±3.2

図9. 下垂体, 副腎皮質ホルモン, 性ホルモンおよび性腺切除の影響

は最も著しいK値の低下がみられた。

3. アドレナリン投与群では, K値は全く不変であった。しかし血圧のみは5分目ころより約20 mmHg上昇し, 測定終了時まで持続した。

4. イミダゾリン投与群ではK値は明らかに増加した。血圧は5分目ころより低下の傾向をみとめた。

5. ヒスタミン投与群ではわずかなK値の増加をみた。血圧は5分目ころより低下の傾向がみられた。

4) 内分泌の影響

1. 下垂体および副腎皮質ホルモンの影響

a. ACTH投与群

ACTH 5単位/kgを測定3時間前に筋注した場合のK値は表6および図9の如く, 0.0407±0.0082で対照群K値0.0503±0.0073に比し軽度ながら低下の傾向がみられた。

T/2は14.1±3.1分でわずかに延長した。

図10. 下垂体, 副腎皮質ホルモンの血圧に及ぼす影響

血圧は図10の如くACTH投与前は74mmHgであり, 投与後は, 30分, 60分, 90分, 120分, 150分にそれぞれ72mmHg, 66mmHg, 62mmHg, 62.5mmHg, 59.5mmHgと次第に下降し, 測定開始の180分目では57.5mmHgと16.3mmHgの低下がみられた。また測定終了時は54mmHgと約20mmHgの低下がみとめられた。

b. バゾプレッシン投与群

バゾプレッシン5単位/kg, 10分後に測定を開始したときのK値は, 表6および図9の如く0.0333±0.0042と対照群に比して著明な低下がみられた。

T/2は17.5±3.0分と延長が明らかである。

血圧は図10の如くバゾプレッシン投与前73.5mm

Hgより10分後85.2mmHgと上昇し20分後75mmHg, 30分後54.2mmHgと一時的に低下したが40分後の測定終了時には72.2mmHgとなりほとんど前値に回復していた。

c. コーチゾン投与群

コーチゾン10mg/kg投与後3時間から測定したK値は表6および図9の如く 0.0591 ± 0.0082 と対照群K値に比し軽度ながら増加の傾向がみられた。

T/2は 9.5 ± 1.6 分と著変がみられない。

血圧は図10の如く、コーチゾン投与前75mmHgであり、投与後30分、60分、90分、120分とそれぞれ72.2mmHg, 77.0mmHg, 75.7mmHg, 78.5mmと著変をみなかったが、150分目に82.5mmHgと一時的な上昇をみた。しかし210分後の測定終了時では77.5mmHgとほとんど前値に復していた。

2. 性ホルモンの影響.

a. テストステロン投与群

テストステロン、プロビオネート5mg/kgを連日4日間の筋注群では、表6および図9の如く対照群K値に比して 0.0541 ± 0.0021 と全く差異がみられなかった。

T/2も 12.0 ± 4.0 分と対照群とは著しい差をみとめなかった。

血圧は図11の如く、投与前74.0mmHgより1日目74.2mmHg, 2日目76.7mmHg, 3日目68.7mmHg, 4日目66.6mmHgとこれまた有意の差がみられなかった。

b. エストローゲン投与群

エストラジオールベンゾネート5000単位/kgを連日4日間筋注した場合のK値は、表6および図

図11. 性ホルモン、性腺切除の血圧に及ぼす影響

9の如く 0.0470 ± 0.0022 で対照群との差異は明かでない。

T/2は 10.0 ± 1.8 分と対照群と全く同値である。

血圧は図11の如く、投与前値73.0mmHg, 1日目71.7mmHg, 2日目74.0mmHg, 3日目70.7mmHg, 4日目69.0mmHgとほとんど変化はみられなかった。

3. 性腺切除の影響.

a. 睾丸切除群

睾丸切除後1週目におけるK値は、表6および図9の如く対照群K 0.0503 ± 0.0073 に比し、 0.0518 ± 0.0041 と全く変化がみられない。

T/2も 9.2 ± 0.9 分と対照群と有意の差はみられなかった。

血圧は図11の如く、切除前70.0mmHgであり、切除後7日目まで、それぞれ66.0mmHg, 71.7mmHg, 72.0mmHg, 77.0mmHg, 79.5mmHg, 75.5mmHg, 76.2mmHg, とほとんど不変であつた。

b. 卵巢切除群

卵巢切除後1週目におけるK値は表6および図9の如く、 0.0537 ± 0.0074 と対照群に比し変化がみられない。

T/2は 10.7 ± 3.2 分と対照群との間に著変がみられない。

血圧は図11の如く前値は63.5mmHgであり、術後1日目78.7mmHg, 2日目82.0mmHgと上昇の傾向をみたが、3日目74.0mmHgとなり、以後66.2mmHg, 78.0mmHg, 70.0mmHgおよび73.5mmHgと軽度の上昇傾向を持続した。

4. 蛋白同化ステロイドの影響

a. 19-NAPP投与群

19-NAPP 2.5mg/kg, 週2回宛1ヵ月間の筋注群では、表7および図12の如く、10日目にK値は 0.0352 ± 0.0072 と対照群K値 0.0503 ± 0.0072 に比し著明なかつ有意の低下をきたし、20日目K値は、 0.0414 ± 0.0040 と10日目K値に比しやや増加し、30日目のK値は 0.0428 ± 0.0021 と20日目と同様な数値が得られた。

T/2は10日目には 13.2 ± 1.3 分とやや延長し、

表7 蛋白同化ステロイドの影響

	例数	K ₁	K ₂	K ₃	Ave K	RT℃	ST℃	$\frac{T}{2}$ min
19NAPP群								
10日後	4	0.0475	0.0344	0.0261	0.0352±0.0072	22.8	33.6	13.2±1.3
20日後	4	0.0501	0.0424	0.0315	0.0414±0.0040	19.6	33.0	12.5±1.2
30日後	4	0.0518	0.0432	0.0333	0.0428±0.0021	22.4	31.7	12.0±1.0
HMD群								
10日後	4	0.0533	0.0415	0.0333	0.0426±0.0085	22.1	33.8	11.0±2.0
20日後	4	0.0551	0.0564	0.0414	0.0517±0.0042	20.9	33.5	10.0±2.8
30日後	4	0.0533	0.0387	0.0364	0.0398±0.0091	24.6	32.9	12.2±4.8
△'17αMT群								
10日後	4	0.0449	0.0277	0.0213	0.0316±0.0041	24.2	33.7	14.7±1.7
20日後	4	0.0426	0.0248	0.0179	0.0285±0.0058	21.9	33.0	16.0±1.0
30日後	4	0.0499	0.0343	0.0255	0.0365±0.0050	21.9	32.6	14.5±0.5
E. Est群								
10日後	4	0.0700	0.0615	0.0597	0.0636±0.0050	25.2	32.7	7.7±0.5
20日後	4	0.0802	0.0712	0.0628	0.0707±0.0096	22.5	32.4	7.0±1.0
30日後	4	0.0573	0.0504	0.0426	0.0518±0.0035	24.1	33.1	9.7±0.5

図12. 蛋白同化ステロイドの影響

20日目12.5±1.2分, 30日目12.0±1.0分と対照群とほとんど同様である。

血圧は図13の如く, 投与前73.0mmHgより10日目67.5mmHg, 20日目55.5mmHgと低下の傾向をたどり, 30日目で59.0mmHgと投与前に比して14.5mmHgの降下をみた。

b. HMD投与群

HMD 2.5mg/kg連日経口投与群の成績は表および図12に示す如く, 10日目のK値は0.0426±0.0085と対照群に比し軽度の低下をみたが, 20日目では0.0517±0.0042と全く対照群と差をみず, 30日目では0.0398±0.0091と軽度の低下がみられた。

図13. 蛋白同化ステロイドの血圧に及ぼす影響

T/2は10日目11.0±2.0分, 20日目10.0±2.8分, 30日目12.2±4.8分とわずかの延長がみられた。

血圧は図13の如く投与前70.0mmHg, 10日目73.5mmHg, 20日目79.0mmHgとやや上昇の傾向がみられたが, 30日目は74.0mmHgと投与前に回復した。

c. Δ'17αMT投与群

Δ'17αMT2.5mg/kg連日経口投与群では, 表7および図12の如く, 10日目のK値は0.0316±0.0041と対照群に比し明らかに低下がみられ, 20日目では0.0285±0.0058と著明かつ有意の低下を示し, 30日目では0.0365±0.0050と低下が持続した。

T/2は10日目14.7±1.7分, 20日目16.0±1.0分, 30日目14.5±0.5分と何れも対照群に比し軽度の延長をみとめた。

血圧は図13の如く投与前77.0mmHg, 10日目64.0mmHg, 20日目63.0mmHg, 30日目56.5mmHgと明らか

な低下をみとめた。

d. E. Est投与群

E. Est 0.5mg/kg連日経口投与群では表7および図12の如く、10日目のK値は 0.0636 ± 0.0050 と対照群K値に比して上昇がみられ、20日目では 0.0707 ± 0.0096 と著明且有意の増加をみたが、30日目では 0.0518 ± 0.0035 とほとんど対照値に復した。

T/2は10日目 7.7 ± 0.5 分、20日目 7.0 ± 1.0 分、と短縮したが、30日目では 9.7 ± 0.5 分と対照群と差異がみられない。

血圧は図13の如く、投与前62.5mmHg、10日目72.5mmHg、20日目64.0mmHg、30日目72.5mmHgで軽度ながら上昇がみとめられた。

小括

1. ACTH投与群では、K値は低下の傾向がみられ、血圧は投与後60分ころより測定終了時まで同じく低下の傾向をみた。

2. バゾプレッシン投与群のK値は明らかに低下した。血圧は10分後に一時的上昇をみたが、以後ほとんど不変であった。

3. コーチゾン投与群では、K値は上昇の傾向をみとめたが、血圧は投与後120分ころに軽度の上昇がみられたにすぎない。

4. テストステロン、およびエストローゲン投与群では、投与前後でK値および血圧共に変化がみられなかった。

5. 蛋白同化ステロイド中、E. Est投与群では、K値の明らかな増加をみとめたが、HMD群では不変であり、また19NAPP群ではわずかの低下をみ、4'17 α MT群では明らかな低下がみとめられた。血圧はE. Est群のみ上昇の傾向をみとめ、HMD群は不変、19NAPP群では低下の傾向がみられ、4'17 α MTでは、K値同様血圧の低下が最も著明であった。

6. 睪丸切除および卵巣切除群ではK値の変化は全くみられず、血圧は睪丸切除群では不変であり、卵巣切除群でやや増加の傾向がみられた。

IV. 総括ならびに考案

組織クリアランス法は局所の有効循環血流量だけを厳密に示すものではなく、アイソトープの消失にかんしては、流入する動脈血流量、流出する静脈血流量、細胞外液量、リンパ流出量などの影響も否定することができない。そのためKety¹⁾は有効血流(Effective circulation)なる表現を行なっている。クリアランス曲線は測定条件による変化が大きく、測定前の安静、測定時間、測定体位、注射量、環境温などは本法施行の際の重要な因子とされている。検査前の安静にかんしヒトでCooper²⁾は10分、Semple¹¹⁾は40分、Reese³⁾は60分間の安静を行なっているが、動物での報告はみられず。この点著者は5～10分間の安静を行なった。測定体位の変動によるK値の変化をヒトでは診断上の手がかりとされているが、Hyman⁸⁾は動物で体位の固定を強調しており著者の成績でも、水平位に比し半垂直位、垂直位でK値の低下が著明であった。薬物効果の判定などに際しては、この体位は重要と考える。注射量にかんしては、Kety¹⁾の原法では0.5～1.0mlを用い、Cooper²⁾、Semple¹¹⁾は0.5ml、Wisham⁶⁾は0.05～1.0ml、Hyman⁸⁾は0.2ml、Walder¹²⁾は0.1mlと注射量は一定化していないが、Warner¹³⁾は0.01mlより1.0mlと注射量の増加とともにK値の低下することを観察しており著者の成績もこれと同様な傾向をみた。すなわち注射量の増加により隣接毛細血管床の機能的圧迫による吸収の遅延とアイソトープの拡散範囲が重視される。また測定室温とK値の関係についてはSemple¹¹⁾は18.0～25.5°C、Wisham⁶⁾は75～85°Fの常温ではK値に影響を及ぼさないと報告しているが、著者の成績では、室温18.2～29.0°CではK値に変化がみられず、局所皮膚温29.9°C～35.6°CでもK値に変化がみられないことを明らかにした。しかし筋肉温は環境温の変化に影響されることはいうまでもなく著者の実験でも局所筋温を14.9°C～11.9°Cと低下させるとK値は著明に低下したことは、これを裏書きする。これは筋温の変化が直接血管に作用し、血管収縮をおこし、血

流量を減少させ、K値の低下を惹起したものと考える。

急性渾血貧血後2時間目のK値の軽度の増加はいわゆるhypotentionの状態にあるためと考えられる。渾血初期では小動脈は相対的に収縮した小静脈も収縮し毛細管血行速度は遅くなるが時間の経過とともに小動脈は拡張してよじれたような血流の改善がみられるという。著者の2時間後のK値の増加はこの時期に相当し、貧血後の脈拍の増加、心拍出量の増加、分時送血量の増加による代償的血流の増大期に測定したためと推定される。

総腸骨動静脈結紮によるK値の低下および解除後のK値の増大は、反応性充血による一過性の血流増加に起因するもので、ヒトでarterial-turniquetによる血管圧迫をおこすと、K値は横バイになり解除後は圧迫前を上まわるK値の増大をみたという報告²⁾¹²⁾と一致した。また静脈結紮群では動脈結紮群に比して結紮中および解除後のK値の変化の大きいことは流入する動脈血より流出する静脈血による影響の大なることを表わす。またNa¹³¹Iの吸収が毛細血管床の静脈側にあることを裏書きする所見と考える。

自律神経作動薬のうち、ノルアドレナリン投与時のK値の低下は、血管収縮と末梢血管抵抗の増大により毛細血管を流れる血流が減少し大部分が短絡路を通過してしまうためと推定される。ノルアドレナリンとは逆にアドレナリンではK値の変化はほとんどみられない。これはアドレナリンの対心臓作用が強力であるため心拍出量の増大と血圧の上昇がおこるが末梢血管抵抗の増加作用が弱いためと推定される。よつてこれら両者の対血管作用の違いが、K値、血圧に及ぼす影響の差異として表現されたものと思われる。アドレナリンの血管作用は、臓器、組織によりその程度が一樣でなく、骨格筋血管に対しては拡張的に、内臓血管には収縮的に作用し皮膚および粘膜血管は著明に収縮させるといわれる。これにかんしKety¹³⁾はアドレナリン投与により筋クリアランス値の低下を観察し、MillerおよびWilson⁴⁾は不変とした。著

者の成績は後者のそれと一致している。しかしAllen¹⁴⁾の如くK値の増加を報告しているものもないことはない。これらは、投与量、投与方法の差異に基づく問題によると思われる。これに反してイミダゾリンおよびヒスタミンでのK値の増大は血管拡張と末梢血管抵抗の減弱による血圧の低下と血流の増大が惹起された結果であり、その効果はイミダゾンに著明であつた。ヒスタミンの血管拡張および血圧低下は既知の事実であるが、Anders Rosenは骨格筋血管が本薬に対し最も感受性の高い血管であり、皮膚、小腸では血流は低下すると云う。この点Patonも末梢血管の50%はこの部類の血管であるとしている。Mcgirr⁵⁾もK値に及ぼす影響を検討し著者と同様な傾向をみとめている。またノルアドレナリンとNa¹³¹Iの混注によるK値の低下は注射量の増大による吸収遅延と局所血管の収縮が相乗しK値の著明な低下を惹起した点はMcgirrの成績と同様といえよう。

ACTHの対血管作用にかんしては、Sayen¹⁵⁾は、投与後2時間で末梢血管の拡張のおこる事実をみとめており、Orcilleも同様な効果を立証している。血圧にかんしてはACTH投与後数日以内に中等度の上昇が観察されているが、本薬の血圧効果はそれほど速効性ではない。またAlbertはこの血圧の上昇効果には心拍出量の変化がみられずこの原因については不明である。著者の観察したK値の低下と血圧の降下の相関性からACTHの血管拡張作用が血圧降下の原因であろうかと推定される。コーチゾンによる末梢抵抗の低下と心拍出量の増大は多くの報告¹⁶⁾があり、心筋に対しては、直接作用は立証されているが、末梢血管に対する作用は不明である¹⁶⁾。しかしその対血管作用としてNa-balanceの変化がvascular activityに変化をもたらすためではないかと推定している人もある。本研究で著者はコーチゾンのK値の増大および血圧の上昇作用を明らかにしたがこれは末梢血管抵抗の減弱による血流の増大および心拍出量の増大が主因であろうと考えている。以上の如くACTHおよびコーチゾンの2者の対血管作用が相反する

成績を得たことは興味深い。

Sturtvent¹⁷⁾のDOCA高血圧ラットにテストステロンを投与し投与後5時間半で18~22mmHgの低下をみ、その他11-ketoの誘導体でも同様な成績を報告している。赤須¹⁸⁾も本態性高血圧症にテストステロンを投与し24時間以内に正常値へ復帰するほどの降圧効果をみとめた。この効果は男性よりも女性に強力である。これらの降圧効果はいずれも血管拡張作用によるものとされているが、血管への直接作用かまたは血管運動神経を介するかは不明である。赤須¹⁸⁾はアンドロゲン投与による副腎の縮少が血圧下降の1つの要因と推定している。しかし現在のところこれにかんする定説はない。

エストロゲンの対血管作用としてGrollmanやLeatham¹⁹⁾は昇圧作用のあることを報じたのに反し、Stramler²⁰⁾、Selye、栗本らは降圧作用を報じ、ここにも定説はみられない。Sturtvent¹⁷⁾はDOCA高血圧ラットで本薬の投与により天然エストロゲンより合成エストロゲンの16-epiestriol-3-methyl esterにその効果が最大であり、次いで16-oxo-estriol-3-methyl esterであることを示している。しかしdiethyl-stiel besterolの長期大量投与では卵巣摘出ラット、正常ラットともに血圧、脈拍、呼吸などは全く不変であるとの報告もある。照度法によつて家兎耳朶血流量を測定した成績ではエストロゲンによつて血流量は増大し、毛細血管抵抗の減弱、皮膚温復元時間の短縮がみられるといわれ、これは本薬の血管拡張による血流の増加を裏づけるものとされている。またこれらはいずれもエストロゲンの直接効果を推定されており、本薬の末梢循環障害患者、凍瘡、瘰癧、胃潰瘍などの臨床応用への基礎理論となつている。しかし著者の成績ではこれら性ホルモンの対血管作用を支持する成績は得られなかつた。といつて全く相反する成績でもなく、投与量、投与期間の大きな違いによるものと思われる。

男性ホルモンの誘導体である蛋白同化ステロイドの長期大量投与による成績では、E. EstでのK

値の増大および血圧の上昇が観察された。これは末梢血流の増大に起因したことは明らかである。この点HMDでは全く影響がなく、逆に、19-NA PPおよび4'17 α -MTではK値の低下と血圧降下がみられた。これは末梢血管抵抗の減弱と血管拡張による血流の緩除化が推定される。この効果は4'17 α -MTで著明である。これら四種の蛋白同化ステロイドを男性化作用の面で比較すると、4'17 α -MTが最大で次いで19-NAPP、HMDおよびE. Estの順であり、男性化作用の強力な蛋白同化ステロイド程、K値、血圧の低下が大きいことを示している。4'17 α -MT投与による新生毛細血管の増生、眼角膜毛細血管の増生促進作用や临床上での胃潰瘍の治癒効果の促進も本薬の血管拡張による栄養代謝の増進に基づくものの解され、また临床上本薬により冷感の消失、ホテリ感、顔色の改善、末梢循環障害の改善がみられる事実もこのような対血管作用にも基づくものと考えられる。

結 論

正常家兎大腿筋Na¹³¹I局所クリアランス法により、測定諸条件の影響、自律神経作動薬、下垂体~副腎皮質ホルモン、性ホルモンおよび蛋白同化ステロイドの影響を検討し次の如き結果を得た。

1) 正常家兎大腿筋Na¹³¹Iクリアランス値は0.0503 $\pm$ 0.0073である。²⁴NaにかえてNa¹³¹Iを使用しても、そのクリアランス値は甲状腺のNa¹³¹I集積状況により直接影響を受けることはない。

2) 測定体位、注射量、測定室温および局所筋温は本法施行上の考慮すべき因子である。

3) 渾血貧血後2時間目においては血流はわずかながら増加の傾向をみた。

4) 総腸骨動静脈同時結紮群でK値は最大の低下を示し、次いで総腸骨静脈単独結紮群、総腸骨動脈単独結紮群の順で低下した。結紮解除後の血流の回復は総腸骨動静脈同時結紮群に最も著明で、次いで総腸骨静脈単独結紮群、総腸骨動脈単独結紮群の順であつた。

5) ノルアドレナリンでは明らかな血流の低下を来たす。しかしアドレナリンでは不変である。

イミダゾリンでは著明な増加, ヒスタミンでは軽度の増加がみられた。血圧はノルアドレナリンで一時的上昇をアドレナリンでは著明な上昇がみられて, ヒスタミンおよびイミダゾリンでは低下した。

6) ACTHでは血流の軽度の減少, 逆にコーチゾンでは軽度の増加がみられ, またバゾプレッシンでは明らかな低下を認めた。血圧はACTHで低下をコーチゾンでは一時的上昇をみた。バゾプレッシンでは不変であつた。

7) テストステロン, エストローゲン投与, 睾丸および卵巣切除では血流の変化はみられない。血圧ではテストステロン, エストローゲン投与および睾丸切除では不変であつたが, 卵巣切除の場合のみ軽度の上昇をみた。

8) 蛋白同化ステロイドのE. Estのみ血流を増大させたが, HMDでは不変であり, 19-NAPPでは軽度の減少, $4'17\alpha$ -MTでは著明な減少がみられた。血圧はE. Estのみ上昇をみ, HMDでは不変, 19NAPPおよび $4'17\alpha$ -MTでは明らかな低下がみられた。

参考文献

- 1) Kety, S.S.: *Am. Heart. J.*, 38 : 321, 1949.
- 2) Cooper, F.W. et al.: *Surg. Gynec. Obst.*, 88 : 711, 1949. —3) Reese, H.L. et al.: *J. Appl. physiol.*, 5 : 281, 1952. —4) Miller, H. et al.: *Brit. Heart. J.*, 13 : 227, 1951. —5) McGirr, E.M. et al.: *Brit. Med. Bull.*, 8 : 192, 1952. —6) Wisham, L.H. et al.: *Am. Heart. J.*, 41 : 810, 1951. —7) Rapaport, S. et al.: *Circulation*, 5 : 594, 1952. —8) Hyman, C. et al.: *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 83 : 643, 1953. —9) Caffman, J.D.: *New Engl. J. Med.*, 273 : 1297, 1965. —10) 平嶺辰郎他・脈管学, 6 : 152, 1965. —11) Semple, R. et al.: *Amer. Heart. J.*, 41 : 803, 1951. —12) Walder, D.N.: *Clin. Sci.*, 12 : 153, 1960. —13) Warner, G.F. et al.: *Circulation*, 8 : 732, 1953. —14) Allen, W.J. et al.: *J. physiol.*, 105 : 255, 1946. —15) Sayen, A.H. et al.: *Amer. J. Med. Sci.*, 221 : 667, 1951. —16) Tanz, R.D. et al.: *J. pharmacol. exp. ther.*, 131 : 56, 1961. —17) Sturtevant, F.M.: *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 84 : 262, 1953. —18) 赤須文男: *産婦世界*, 5 : 1155, 1953. —19) Leatham, J. et al.: *Amer. J. physiol.*, 139 : 17, 1943. —20) Stamler, J., et al.: *Circulation*, 10 : 894, 1954.