うつ血性心不全患者における血中カテコールアミンの肝での代謝

横浜市立大学医学部第二内科（主任 金子好宏教授）

小林 公也

STUDIES ON THE HEPATIC INACTIVATION OF CIRCULATING CATECHOLAMINES IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE

Kiminari KOBAYASHI, MD

The Second Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine

概要 肝はcatechol-O-methyltransferase, monoamine oxidaseを多量に含み、循環血中のcatecholamine (CA) の不活化に一定の役割を演じていると考えられる。今回ヒトの肝での血中CAの代謝率を調べる目的で、肝静脈血と動脈血を同時採血し、おのおの血中CA値を測定した。対象は高血圧症を含む種々の心疾患患者38例で、血中CA値はRenzini-三浦変法によりTHI法で測定した。肝のCA代謝率は、 $(\text{動脈血CA値} - \text{肝静脈血CA値}) \div \text{動脈血CA値} \times 100 (\%)$ で求め、さらに心内圧、熱希釈法で心拍出量、ICG法で肝血流量を同時に測定した。症例を肝正常群28例、うつ血性肝腫大群8例、褐色細胞腫2例に分け検討した。肝のCA代謝率は肝正常群ではnorepinephrine (NE) 71.3 ± 2.3 (SE) %, epinephrine (E) $80.8 \pm 2.1\%$ であり、肝腫大群ではNE $33.2 \pm 4.4\%$, E $30.9 \pm 7.8\%$ と著明に低下していた。肝のNEおよびE代謝率は肺動脈楔入平均圧、肺動脈拡張末期圧とおのおの負の相関を示し、肝のCA代謝率は心不全の悪化にほぼ比例して低下すると考えられた。褐色細胞腫患者では高い血中CA値を示す一方、肝のCA代謝率は正常で多量のCAが不活化されており、正常の肝でのCA代謝の容量は非常に大きいと考えられた。循環血中のCA濃度は体内でのCAの分泌量と消失量との総和であり、うつ血性心不全患者における血中CA値にも、肝のCA代謝率の低下が一部関与している可能性が考えられる。

緒 言

循環血中のcatecholamine (CA) の消失機序としては、種々の組織への取り込みが重要と考えられ、これには交感神経末端への取り込み (uptake 1), 神経以外の組織への取り込み (uptake 2¹⁾), および肝や肺等の臓器への取り込みがあげられる。取り込まれたCAは細胞内で代謝を受け不活化されていくが、この代謝の過程にはcatechol-O-methyltransferase (COMT), monoamine oxidase

(MAO)の両酵素が関与し、特に循環血中のCAの代謝にはCOMTが重要と考えられている。これらの酵素は全身の器官、組織に広く分布するが肝²⁾には特に多量含まれており、又一方では肝静脈血のCA濃度³⁾が体内各所の血中CA濃度の中で最も低いことから、肝が血中CAの消失にある役割を演じていると考えられる。この肝のCA代謝における役割について、Elliott⁴⁾らはネコでepinephrineによる昇圧反応を投与部位を変えて比較し、門脈内注入時の昇圧反応が頸静脈に注入した時のそれより弱いことを述べ、肝でのCAの消失

〔昭和55年3月24日受稿〕

を示唆したが、実際はヒトにおいて肝で循環血中のCAはどの程度の代謝を受けており、又病的状態でどの様に変化するかについては不明の点も多い。現在心疾患の診断あるいは心行動態の測定に際し、心カテーテル検査を含む種々の観血的検査法が用いられるが、そのカテーテル操作において先端を肝静脈に挿入し曲がりをつけることが多く行なわれ、又この時容易に肝静脈血を採血することができる。今回著者はこれらの諸検査に際し得られた肝静脈血、動脈血の血中CA濃度を測定して肝でのCAの代謝率を求め、又うつ血性心不全による肝腫大を伴う患者において、この代謝率がどの様に変化するかを比較し、血行動態との関連と合わせて検討した。

対象ならびに方法

1. 対象

当教室に入院中の高血圧症を含む種々の心疾患患者38例で、男性20例、女性18例、年齢は18才から62才である。疾患は心弁膜症9例、虚血性心疾患7例、先天性心疾患4例、心筋症3例、不整脈1例、本態性高血圧症7例、褐色細胞腫2例、および胸痛の訴えがあり、諸検査にて正常と思われる者5例である。これらの診断は臨床症状、胸部レントゲン線写真、心電図、心エコー図等によつて行ない、又本検査に平行して施行された心カテーテル検査、各種血管造影検査等により確定した。心不全の症状は全く認められない例からNYHA機能分類のIV度まで種々の程度の例が含まれ、この内心弁膜症および先天性心疾患の8例は進行したうつ血性心不全の結果、肝腫大が認められた。

薬剤は心不全が強く、利尿薬や強心配糖体が中止できない例はそのまま投与を続けたが、交感神経遮断薬や血中CA測定値に直接影響を与える薬物は中止してある。

2. 方法

検査は肝静脈血採血と肝血流量測定については別に患者の同意を得た後、朝食以後を絶飲食とし午後施行した。前処置は特に行なわなかつた。

Seldinger法にて大腿静脈より肝静脈へCournandカテーテルを進め、安静恒常状態にあることを確かめた後、肝静脈血と、直接穿刺法にて大腿動脈より動脈血とを同時に採血した。15例では肘静脈より末梢静脈血を同時に採血し比較した。

20例ではこのカテーテルを使用して引き続き右心カテーテル検査を行ない、Stetham P 23圧トランスデューサーにて肺動脈楔入圧、肺動脈圧、右室圧、右房圧を測定、次いでSwan-Ganzカテーテルを肺動脈に挿入し、心拍出量を熱希釈法によりEdward cardiac output computerを用い測定した。13例では前記の肝静脈に挿入したカテーテルを使用し、肝血流量をインドサイアニングリーンを用い色素希釈法⁵⁾にて測定した。症例によりさらに必要な左心カテーテル検査、各種の造影検査、心腔内心電図記録等の諸検査はこの後おのの施行した。

採血した血液は氷中のスピッツに移した後速やかに冷凍遠沈し、その血清を分離して測定まで-20°C以下に保存した。血中CA値はRenzini-三浦変法⁶⁾によるTHI法で測定し、肝でのCA代謝率を次式により求めた。

$$\text{肝のCA代謝率} = (\text{動脈血CA値} - \text{肝静脈血CA値}) \div \text{動脈血CA値} \times 100 (\%)$$

各測定値は平均値±標準誤差値で示し、推計学的検定法はt検定によつた。

結 果

褐色細胞腫2例を除く36例を次の2群に分け検討した。Ⅰ. 肝正常群28例、心不全の無い例およびNYHA機能分類でⅡ度までの例が含まれ、肝腫大は認められず、又血液生化学的に肝機能に異常をみない。Ⅱ. 肝腫大群8例、NYHA機能分類でⅢ、Ⅳ度の例が含まれ、右季肋部に2から5横指の弾性硬で時に圧痛のある肝腫大を認める。血液生化学検査ではこの内5例に種々の肝機能障害がみられた。褐色細胞腫2例は別個に検討した。

1. 血中norepinephrine (NE) 値 (表1, 図1)

図1. 血中NE値

表1. 血中CA値 (ng/l)

		動脈血	肝静脈血	末梢静脈血
NE 値	肝正常群 n=28	270±24	78±10	263±37
	肝腫大群 n=8	518±69	346±53	460±69
E 値	肝正常群 n=28	190±37	31±5	145±24
	肝腫大群 n=8	202±52	150±48	145±49

* P<0.001 ** P<0.001 *** P<0.05 † P<0.001

36例すべての例で肝静脈血NE値は動脈血NE値より低く、又末梢静脈血も同時に採血した15例では、全例で肝静脈血NE値は末梢静脈血NE値より低値を示した。

肝正常群の血中NE値は、動脈血 $270 \pm 24 \text{ ng/l}$ 、肝静脈血 $78 \pm 10 \text{ ng/l}$ 、末梢静脈血 (11例) $263 \pm 37 \text{ ng/l}$ であった。肝腫大群では動脈血 $518 \pm 69 \text{ ng/l}$ 、肝静脈血 $346 \pm 53 \text{ ng/l}$ 、末梢静脈血 (4例) $460 \pm 69 \text{ ng/l}$ であった。動脈血NE値、末梢静脈血NE値は両者とも肝腫大群が肝正常群より有意に高く ($P < 0.001$, $P < 0.05$)、肝静脈血も同様に肝腫大群が肝正常群より有意に高値であった ($P < 0.001$)。

2. 血中epinephrine (E) 値 (表1, 図2)

NEと同様、全例において肝静脈血E値は動脈血および末梢静脈血のE値より低い値を示した。

肝正常群の血中E値は、動脈血 $190 \pm 37 \text{ ng/l}$ 、肝静脈血 $31 \pm 5 \text{ ng/l}$ 、末梢静脈血 (11例) $145 \pm 24 \text{ ng/l}$ であった。肝腫大群では動脈血 $202 \pm 52 \text{ ng/l}$ 、肝静脈血 $150 \pm 48 \text{ ng/l}$ 、末梢静脈血 (4例) $145 \pm 49 \text{ ng/l}$

図2. 血中E値

であった。動脈血E値、末梢静脈血E値は両群間でほぼ等しく、一方肝静脈血E値は肝腫大群が肝正常群より有意に高値であった ($P < 0.001$)。

3. 肝のCA代謝率 (図3)

先に示した式により肝でのNEおよびEの代謝率を求めた。肝のNE代謝率は肝正常群では $71.3 \pm 2.3\%$ であるが、肝腫大群では $33.2 \pm 4.4\%$ と有意に低値を示した ($P < 0.001$)。同様にE代謝率も肝正常群 $80.8 \pm 2.1\%$ に対して、肝腫大群では $30.9 \pm 7.8\%$ と有意に低下していた ($P < 0.001$)。肝のCA代謝率をNEとEとで比較すると、肝正常群、肝腫大群のいずれの群においても有意差は認められず、NEとEは肝において同程度の代謝を受けると考えられる。

肝のCA代謝率と肝静脈血CA値との関係をみる

図3. 肝のCA代謝率

図4. 肝のCA代謝率と肝静脈血CA値

と(図4), 肝のNE代謝率と肝静脈血NE値, 肝のE代謝率と肝静脈血E値との間にはおのおの負の相関がみられ ($r = -0.80$, $P < 0.001$; $r = -0.76$, $P < 0.001$), 肝のCA代謝率の低下に伴い肝静脈血CA値が上昇していくことが示される。

4. 心行力学測定値(図5, 6)

各種の心行力学測定値と肝のCA代謝率との関連を検討した。

肝のNE代謝率と肺動脈拡張末期圧(PEDP)の間には有意の負の相関があり ($r = -0.62$, $P < 0.01$), 又肝のNE代謝率と肺動脈楔入平均圧(mPWP)の間にも負の相関がみられた ($r = -0.63$, $P < 0.01$)。すなわち肝のNE代謝率は, 心不全の悪化にはほぼ比例して低下していくことが考えられる。

一方肝のE代謝率とPEDP, mPWPの間にもおのおの負の相関がみられ ($r = -0.80$, $P < 0.01$; $r = -0.72$, $P < 0.01$), NEと同様肝のE代謝率も

図5. 肝のNE代謝率とPEDP, mPWPとの関係

図6. 肝のE代謝率とPEDP, mPWPとの関係

心不全の悪化に比例して低下していくと考えられる。

肝のNE, E代謝率と心拍出量, 右房圧の間にはおのおの有意の相関はみられなかった。

5. 肝血流量

12例の肝血流量は284~792ml/min/m²と種々の値を示すが, 肝正常群(9例)では569±43ml/min/m², 肝腫大群(3例)では410±66ml/min/m²と肝腫大群で減少する傾向がみられた。

肝血流量と動脈血および肝静脈血CA値との間に一定の関係はみられなかった。肝血流量と肝のCA代謝率との関連をみると, 肝腫大群では肝正常群に比し肝血流量, 肝のCA代謝率ともに低下していたが, 両係数の間に有意の相関はみられなかった。

6. 肝のCA代謝量

肝血流量を測定した12例において肝のCA代謝量を, (動脈血CA値-肝静脈血CA値)×肝血漿流量(ng/min)として求めると, 肝のNE代謝量は35~231ng/min, E代謝量は14~138ng/minと種々の値を示した。両群間の比較では肝正常群(9例)の肝のNE代謝量は124±19ng/min, E代謝量は72±15ng/min, 肝腫大群(3例)ではおのおの86±27ng/min, 50±17ng/minと肝のCA代謝量は肝腫大群において低下する傾向にあったが, 有意の差は認められなかった。

7. 肝機能検査値

血液生化学検査の諸値, GOT, GPT, alk-P-ase,

LDH, γ GTP, LDH, TTT, ZTT, 総ビリルビン, 血清蛋白分画について検討し, 肝腫大群 8 例中 5 例に種々の肝機能異常を認めた. これらを列記すると症例 1. alk-P-ase 242mU/ml, GOT 50mU/ml, GPT 80mU/ml. 症例 2. GOT 67mU/ml, GPT 82mU/ml, TTT 8.8KU. 症例 3. TTT 7.3KU, 総蛋白 5.4g/dl, 総ビリルビン 1.9mg/dl, 症例 4. γ GTP 151mU/ml. 症例 5. アルブミン 58.4%と症例によつて様々に異なり, 又その障害の程度は比較的軽く, 肝腫大の大きさとの間に一定の傾向をみなかった. 又これらの検査値と動脈血CA値, 肝静脈血CA値, 肝のCA代謝率および肝血流量との間にはそれぞれ有意の相関はみられなかった.

8. 褐色細胞腫

褐色細胞腫 2 例について同様の検討を加えた. 2 例とも肝は正常と考えられた.

第 1 例は発作型褐色細胞腫であり, 検査施行時の血圧は正常であつた. 動脈血NE値 755ng/l, E値 921ng/l, 肝静脈血NE値 190ng/l, E値 187ng/l, 肝のNE, E代謝率はおのおの 74.8%, 79.7%であつた.

第 2 例は持続型褐色細胞腫で, 動脈血NE値 14904ng/l, E値 2316ng/l, 肝静脈血NE値 3805ng/l, E値 1259ng/lとおのおの非常な高値を示した. 肝のNE代謝率は 74.5%, E代謝率は 45.6%であつた. 肝血流量は 606ml/min/m²であり, 先に示した式により求めた肝のNE代謝量は 6526ng/min, E代謝量は 622ng/minであつた. すなわちこれらの例では血中CA値は非常な高値を示すが, 同時に肝のCA代謝率も高く多量のCAが肝で代謝されていると考えられる.

考 案

肝が血中CAの不活化に一定の役割を演じていることは従来より知られているが, その実際については不明の点も多く, 特に病的状態でどう変化するかについてはいまだ明確でない. 今回の成績からヒトの正常の肝では循環血中NEの約 70%, Eの約 80%が取り込まれていることが示され, 又その取り込みはNEとEとの間で特に差がなく, ほぼ

同様の率で行なわれていると考えられた. Jones⁷⁾らはイヌの動脈血と肝静脈血のE値を測定し, 循環血中Eの 45~70%が肝で取り込まれると述べたが, これはEを持続注入している時の成績で, 動脈血と肝静脈血のE値は非常に高い値を示しており生理的状态とは異なっている. 今回の成績はヒトの生理的状态下のものであるが, これからはさらに多量のCAが肝で取り込まれていると考えられる.

肝は腹腔内最大の臓器であり, 心拍出量の約 1/4の血流量がある. 従つて肝で血中CAの 70~80%が取り込まれているとすると, 全循環血中CAの約 20%が肝で代謝を受けると推定でき, 一方今回の成績から肝のNE, E代謝率の低下に伴い肝静脈血のNE, E値が上昇していくことが認められ, これらの点から循環血中CAの動態に肝が種々の影響を与えていることが示唆される.

肝でのCA取り込みの場合について, 肝の解剖をみると, 輸入血管である肝動脈と門脈は肝内で細かく枝分かれした後, 合流して類洞に入り, ここでDisse腔を隔てて肝細胞に接している. 物質代謝やガス交換はこの類洞において行なわれ, 血中CAも同様と考えられるがその実際は明確でない. 又肝のCA取り込みの機序がuptake 2のそれと同一か否かも不明な点であるが, 今回の成績からは肝のCAの取り込み方にNEとEの間で差がなく, 一方uptake 2ではNEとEとで取り込み率がかなり異なっていると報告^{11,12)}されており, この点からは肝でのCA取り込みの機序はuptake 2と異なり, 肝の構造に由来する独自のものである可能性がある.

肝疾患において肝機能が高度に障害され肝不全に進展すると, 肝性脳症等と共に循環動態の異常が出現してくること⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾が従来より認められている. その成因としては種々の仮説があげられているが, 最近ではCA代謝の異常によるとする報告も多い. Goodall¹²⁾らはアルコール性肝硬変患者において, 放射性同位元素を標識したNEとノルメタネフリンを静注し, その尿中代謝産物を調

肝障害時のCA代謝を検討した。その結果、本症患者ではCOMTとMAOの活性が低下していることが認められ、その原因として肝細胞とその酵素の減少および肝循環の障害が関与していると考えられた。又Bloom¹³⁾らは肝障害時の胆汁酸塩の増加によつてuptake 2による取り込み機序が阻害される可能性を述べ、これによつて血中CA濃度の相対的増加があり得るとしている。しかしこれらは肝障害時におけるCA代謝の全身的な変化を示したもので、肝自体におけるCA代謝の変動についての報告はみられない。今回は心不全からのうつ血肝を伴う患者において肝のCA代謝を検討し、うつ血肝でのNE代謝率は33.2%、E代謝率は30.9%と肝が正常の場合に比べ著明に低下していることが認められた。この肝のCA代謝率の低下、特にNEのそれに対しては肝でのNE遊出の増加とNE取り込みの低下の両面を考慮する必要がある。本研究においてはこの両者を明瞭に区別することはできないが、肝でのCA遊出増加の機序としては対象となつている心不全患者においてみられる全身の交感神経活動の亢進が関与している可能性があり、又肝でのCA取り込み低下の機序としてはうつ血肝での病理的变化が関与すると思われる。類洞の拡大と小葉中心性壊死によつて肝細胞の破壊と線維化が進み、又血流の停滞も加わつてその場での物質代謝の機能が低下し、さらに肝細胞の破壊と数の減少により肝に含まれるCOMT、MAOの量も低下していること等が考えられる。

本成績の動脈血CA値をみると、肝腫大群の動脈血NE値は肝正常群のそれより有意に高値であつた。このことはうつ血性肝腫大を伴う症例では心不全の程度が明らかに強く、これまでの報告で、心不全患者の血中NE値は正常者に比べ高値であり、さらに又NYHA機能分類でⅢ、Ⅳ群はⅠ、Ⅱ群より有意に高いという¹⁴⁾¹⁵⁾成績と一致する。この機序としては心不全時における全身の交感神経活動の亢進が大きく作用すると思われるが、血中のCA濃度は体内において分泌されるCA量と不活化されるCA量との総和であることから、一部

にはうつ血肝におけるCA代謝率の低下も関与していることが考えられる。一方肝でのCA代謝量をみると、肝腫大群ではNE、E代謝量とも肝正常群に比し低下する傾向にはあつたが、有意の差は認められなかつた。このことは肝血流量を測定し得た例が少なかつた為もあるが、肝腫大群で肝のCA代謝率が低下している例でも、血中CA濃度の高い時は肝でのCA代謝量が多くなつてくる場合がある為と考えられる。

すなわち肝腫大群での肝のCA代謝量が正常より軽度減少あるいは不変であつたことから、うつ血肝を伴う心不全患者において肝のCA代謝率の低下が直接循環血中CA濃度の上昇をもたらすとはいひ難いが、一方では全身からのCA放出の増加があるためその濃度上昇の維持に関与している可能性は考えられる。

心不全時の肝障害を血行動態の面からみた場合、心疾患の違いによる特異的な差はなく、程度の差はあつても肝障害の形は本質的に同一と考えられる。心不全は一般に多少とも左右両心不全の要素を持つが、従来肝障害に対しては右心不全の要素がより重視されてきた。しかし小葉中心性壊死の成因には、右心系の圧上昇による機械的因子と、酸素供給の低下による化学的因子の両者が関与しているとされ、実験的には肝血流量と肝静脈圧を正常に保つた状態でも低酸素血症にすると同じ病変を生じることから¹⁶⁾、酸素欠乏が小葉中心性壊死により大きな役割を演じると考えられている。臨床的にもCohenら¹⁷⁾は、諸検査にて左心不全のみと診断される4症例において肝腫大を認め、組織学的には小葉中心性壊死の所見をみてそれらの変化は左心不全の結果肝への循環障害が生じ、肝への酸素供給が不十分になる為であろうと考察した。これらの観点からみた場合、本成績において肝のNE、E代謝率がPEDP、mPWPと逆相関し、これらの圧が高くなる程低下していく所見は興味深く、本来これらの圧は左心機能を表わす指標とされるが、前に述べた理由から肝小葉中心静脈周囲の肝細胞壊死の程度は左心不全の重症度

にも比例すると考えられ、これらの圧が肝障害の強さをある程度反映しているものと思われる。又理学および血液生化学的に肝腫大、肝機能障害を認めない中等度心不全例でも、PEDP, mPWPの高い例では心不全による肝障害が多少とも生じており、肝でのCA代謝率も低下している可能性がある。

今回右房圧と肝のCA代謝率との間に有意の相関はみられなかつたが、これは症例により利尿薬等の心不全の治療が行なわれており、右房圧はこれらの影響で容易に変動する為と思われる。

肝血流量は肝腫大群が肝正常群に比し有意ではないが減少する傾向にあつたが、このことはMyers¹⁰⁾らが述べた様に心不全患者では肝血流量が正常人より低下しており、一方肝腫大群では心不全の程度が肝正常群より明らかに強いことと関連すると思われる。肝血流量は交感神経刺激あるいはNE, Eの投与により変化することが知られている。NE, Eの作用については投与部位、投与量によつて異なり一定でないが、一般にNE, Eとも肝血流量を減少させると考えられる。今回の成績からは動脈血および肝静脈血CA値と肝血流量との間に一定の関係は認められず、生体内での内因性CAの肝血流量に及ぼす影響は小さいと考えられる。肝血流量と肝のCA代謝率の間には今回有意の相関はみられなかつたが、肝腫大群では肝血流量の減少と肝のCA代謝率の低下が伴つてみられることから、さらに症例を重ねれば一定の傾向が見出せる可能性がある。

褐色細胞腫患者での肝のCA代謝を検討すると、血中CA濃度は非常に高値を示すが肝のCA代謝率はほぼ正常であり、持続型褐色細胞腫症例の肝のNE代謝量は6500ng/minの多量に及んだ。このことから肝のCA代謝の容量は非常に大きいと推察され、少なくとも内因性のCA濃度の変動範囲内では肝のCA代謝量に制限はないと考えられる。又肝が正常であれば動脈血CA値が高くても肝のCA代謝率は高値であり、肝のCA代謝率は輸入血管のCA濃度の変動によらず肝の状態によつて左

右されると考えられる。

以上動脈血と肝静脈血のCA値から肝のCA代謝について検討を加えたが、肝の輸入血管には肝動脈と共に門脈があり、門脈は消化管でのCAの分泌代謝を反映する。ヒトの門脈血採血は困難で今回行なつていないが今後検討を要する問題と思われる。又血中CAの不活化には種々の機序があり、そのいずれがより重要かは決定し難く条件によつても変化する。今回肝障害時における肝のCA代謝率の低下について述べたが、このような場合他の取り込み機序がどう変化するかについても考慮すべき問題と思われる。

結 論

種々の心疾患患者で動脈血、肝静脈血のCA値を測定し、肝のCA代謝について検討した。

1) 肝正常群では肝のNE代謝率は $71.3 \pm 2.3\%$ 、E代謝率は $80.8 \pm 2.1\%$ と多量のCAが肝で代謝されていた。

2) うつ血性肝腫大群でこれらの値は、おのおの $33.2 \pm 4.4\%$ 、 $30.9 \pm 7.8\%$ と著明に低下しており、この代謝率の低下がうつ血性心不全患者での血中CA濃度の値に一部関与している可能性がある。

3) 肝のNE, E代謝率はPEDP, mPWPとおのおの逆相関し、心不全の重症度にはほぼ比例して低下していくと考えられる。

4) 褐色細胞腫症例で代表される様に、正常の肝でのCA代謝の容量は非常に大きいと考えられる。

文 献

- 1) Iversen LL: The uptake of catecholamines at high perfusion concentration in the rat isolated heart: A novel catecholamine uptake process. *Brit J Pharmacol* 25: 18, 1965.
- 2) Axelrod J and Tomchick R: Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. *J Biol Chem* 233: 702, 1958.
- 3) Vendsalu A: Studies on the adrenaline and noradrenaline in human plasma. *Acta Physiol Scand suppl* 173: 1, 1960.
- 4) Elliot TR: The action of adrenaline. *J Physiol* 32: 401, 1905.

- 5) Caesar J, et al: The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow as a test of hepatic function. *Clin Sci* 21: 43, 1961.
- 6) Miura Y, et al: Plasma catecholamines via an improved fluorimetric assay: Comparison with an enzymatic method. *J Lab Clin Med* 89: 421, 1977.
- 7) Jones RT and Blake WD: Dynamics of epinephrine distribution in the dog. *Amer J Physiol* 193: 365, 1958.
- 8) Callingham BA and Burgen AS: The uptake of isoprenaline and noradrenaline by the perfused rat heart. *Mol Pharmacol* 2: 37, 1966.
- 9) Kowalski HJ and Abelmann WH: Cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Invest* 32: 1025, 1953.
- 10) Murray J, et al: Circulatory changes in chronic liver disease. *Amer J Med* 24: 358, 1958.
- 11) Fritts HW: Systemic circulatory adjustment in hepatic disease. *Med Clin North Amer* 47: 563, 1963.
- 12) Goodal M, et al: Noradrenaline and nor-metadrenaline metabolism in portal cirrhosis. *Amer J Physiol* 207: 1087, 1964.
- 13) Bloom DS, et al: Modification of the cerebrovascular response to noradrenaline by bile duct ligation. *Gut* 16: 732, 1975.
- 14) Thomas JA and Marks BH: Plasma nor-epinephrine in congestive heart failure. *Amer J Cardiol* 41: 233, 1978.
- 15) 小林公也, 他: 心疾患における血中カテコールアミン濃度: 心カテーター測定値との相関. 第52回日本内分泌学会総会抄録. 日内分泌誌 55: 581, 1979.
- 16) Dunn GD, et al: The liver in congestive heart failure—a review—. *Amer J Med Sci* 265: 174, 1973.
- 17) Cohen JA and Kaplan MM: Left-sided heart failure pretesting as hepatitis. *Gastroenterology* 74: 583, 1978.
- 18) Myers JD and Hickam JB: An estimation of the hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption in heart failure. *J Clin Invest* 27: 620, 1948.