

# 高血圧の臓器循環

## —低酸素負荷による検討—

奈良県立医科大学第1内科学教室

塩見直幸

### ORGANIC HEMODYNAMICS IN HYPERTENSION PARTICULARLY IN RESPONSE TO HYPOXIA

NAOYUKI SHIOMI

*The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received September 28, 1989

*Summary*: In order to investigate the pathophysiological mechanism of hypertension, a comparative study was performed on the cardiovascular responses to acute systemic hypoxia between two groups, hypertensive dogs (two-kidney, one-clip renovascular) and normotensive controls. During hypoxia induced by breathing a mixed gas of 5% O<sub>2</sub> and 95% N<sub>2</sub> with artificial ventilation, systemic and regional hemodynamics were measured using an electromagnetic flowmeter and a pressure transducer.

The following results were obtained in hypertensive dogs.

(1) Cardiac output and arterial blood pressure increased, but these increases were inhibited by the previous administration of hexamethonium (C<sub>6</sub>). (2) Carotid blood flow also increased, but was not affected by either previous administration of C<sub>6</sub> or continuous infusion of captopril. (3) Renal blood flow almost did not change, but increased by pretreatment with C<sub>6</sub>. (4) Femoral blood flow increased, but was suppressed by both previous administration of C<sub>6</sub> and following administration of propranolol.

These findings suggest that the cardiovascular responses to acute systemic hypoxia of the hypertensive group differ from those of the normotensive group, and interactions among the sympathetic nervous system, renin-angiotensin system, autoregulation of regional blood flow and  $\beta$ -adrenergic receptor activity may play an important role in the pathogenesis of hypertension.

#### Index Terms

hypoxia, organic hemodynamics, renovascular hypertension, systemic hemodynamics

#### 緒 言

本態性高血圧症の成因については、従来自己調節説<sup>1)</sup>やナトリウム輸送障害説<sup>2)</sup>などの諸説が提唱されてきた。しかし、その病態に関与する因子は単一でなく、心臓性因子、神経性因子、体液・内分泌性因子および化学

的因子など種々の因子が相互に関連し合っているものと推測されている<sup>3)</sup>。また、高血圧が持続すると、脳、心臓および腎臓などの諸臓器に血管障害を惹起し、進行すると脳出血、高血圧性脳症、うっ血性心不全、腎不全などの重篤な高血圧性合併症を併発する。これら合併症の発症機序の1つに、高血圧では、正常血圧の場合と異なっ

た臓器循環が生じている可能性があるが、詳細は不明で、それを解明する意義は大きい。一方全身性酸素不足は、諸疾患の病態生理に種々の影響をおよぼし、諸臓器に血流再配分を惹起するが<sup>4)6)</sup>、これが高血圧症の臓器循環動態におよぼす影響についてはほとんど明らかにされていない。そこで、著者はヒトの腎血管性高血圧に類似の二腎性一側腎動脈狭窄犬をモデルとして、高血圧における循環動態調節機構について明らかにするため、低酸素負荷による体循環・臓器循環の変化を観察し、さらにそこに関与する交感神経系および体液・内分泌因子について正常血圧犬と比較検討した。

実験方法

体重8~16kg(平均10.4kg)の健康な雑種成熟イヌ37頭を使用し、このうち23頭に右腎動脈を狭窄して高血圧を作成し(高血圧群)、残り14頭を対照健康常群(正常血圧群)とした。なお低酸素負荷実験前の二週間はイヌのNa摂取量が可能なかぎり一定になるよう、体重1kgあたり1日約40gの固形飼料(オリエンタル社)で飼育した。

1. 高血圧の作成

Masaki et al.<sup>7)</sup>の方法に準じて、右側腹切開により右腎動脈を神経を損傷することなく露出し、シリコンオクルダ(IVM社)を装着、右腎動脈を血流量が30%に減少するように狭窄した後、創部を縫合した。この方法により、血圧は狭窄直後より上昇し、数日から1週後に安定することを基礎実験によって確認した。したがって低酸素負荷実験は狭窄1週後にを行った。なお狭窄前に左大腿動脈を直接穿刺して血圧を測定し、これを狭窄前値とし、狭窄1週後の低酸素負荷実験前に高血圧の作成を確認した。

2. 実験の方法

(1) A 実験(無処置実験)

正常血圧群9頭と高血圧群10頭について、低酸素負荷が体循環、腎循環、総頸動脈循環および大腿動脈循環におよぼす影響を観察した。

イヌをpentobarbital sodium 30mg/kgの腹腔内麻酔後、気管内挿管をしたのち、レスピレータによる調節呼吸下に第4肋間で開胸、大動脈起始部を剝離、続いて左側腹切開により左腎動脈を神経を損傷することなく露出し、大動脈起始部および左腎動脈に適合する電磁流量計プローブ(Narco社)を装着した。続いて左総頸動脈、左大腿動脈を露出、それぞれに適合する電磁流量計プローブを装着した。さらに右大腿動脈を露出し、大動脈起始部および腎静脈起始部大静脈にカテーテルを挿入、

これを圧トランスジューサ(三栄測器製MPU-0.5-290およびLPU-0.1-350)に接続し、体表面に心電図電極を装着した。

以上の操作後、イヌの血行動態が安定した時点で、5%酸素・95%窒素混合ガス吸入による低酸素負荷を行い、負荷後15分まで経時的に観察し、大気呼吸時(負荷前値)と比較検討した。

(2) B 実験(自律神経節遮断実験)

正常血圧群5頭と高血圧群5頭について、諸測定のためA実験の場合と同様の処置を行った後、前処置として自律神経節遮断薬 hexamethonium (C<sub>6</sub>) 5mg/kgの静脈内投与を行い、動脈圧が安定した時点(約10分後)からすべての測定を行った。本実験では、C<sub>6</sub>により神経性因子および副腎系体液性因子の両者が遮断され、主に降圧状態における局所血管に対する低酸素の直接作用を見ることになる。

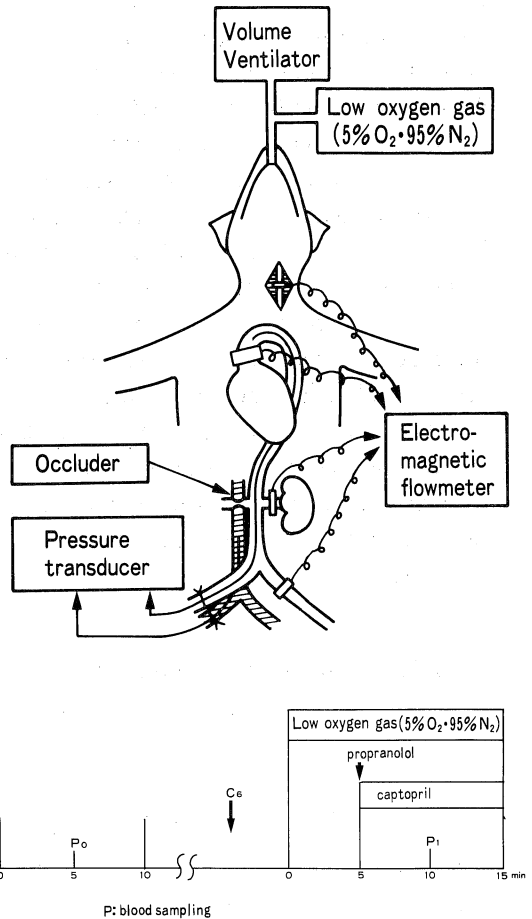


Fig. 1. Procedure of experiment.

(3) C 実験 (captopril 投与実験)

高血圧群 4 頭については、A 実験と同様の処置を行った後、低酸素負荷開始 5 分後に、レニン・アンジオテンシン系の影響を除外する目的で、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬 captopril を初回量 1mg/kg 静注し、続いて 1mg/kg/hr の速度で持続注入した上で、すべての計測を行った。なお今回用いた captopril の投与量は、アンジオテンシン I を投与してもアンジオテンシン II の作用が出現しないことを基準としている<sup>9)9)</sup>。

(4) D 実験 (propranolol 投与実験)

さらに高血圧群 4 頭については、A 実験と同様の処置を行った後、低酸素負荷開始 5 分後に、 $\beta$ -アドレナリン効果遮断薬 ( $\beta$ -blocker) propranolol を 0.3mg/kg 静注し、すべての計測を行った。propranolol の投与量については、その  $\beta$ -アドレナリン効果遮断作用を、isoproterenol および norepinephrine の心拍数増加および血圧上昇作用に対する抑制効果で確認した Liang et al.<sup>10)</sup> の報告に準じた (Fig. 1)。

3. 測定項目

(1) 循環動態関係

心拍数 (HR; beats/min): 心電図の連続 3R-R 間隔の平均値から算出した。

大動脈圧 (ABP; mmHg): 大腿動脈から挿入したカテーテルを介して記録した血圧曲線から平均血圧 (mean blood pressure; MBP) を求めた。

下大静脈圧 (IVP; mmHg): 大腿静脈から腎静脈起始部大静脈に挿入したカテーテルを介して測定した。

心拍出量 (CO; ml/min·kg): 大動脈起始部に装着したプローブを用いて測定し、体重 1kg あたりの血流量に換算してあらわした。

全末梢血管抵抗 (TPR; mmHg/ml/min·kg): (MBP-IVP)÷CO として計算した。

腎血流量 (RBF; ml/min·g): 左腎動脈に装着したプローブを用いて測定し、腎組織重量 1g あたりの血流量に換算してあらわした。

腎血管抵抗 (RVR; mmHg/ml/min·g): (MBP-IVP)÷RBF として計算により算出した。

総頸動脈血流量 (CBF; ml/min·kg): 左総頸動脈に

Table 1. Hemodynamic changes before and during hypoxia of experiment A

Group	Item	Before	H y p o x i a						
			1min	2min	3min	5min	7min	10min	15min
NT	H R	124±17	127±15	128±14	129±12	127±11	127±11	124±12	124±13
	MBP	104±11	111±13**	118±13**	122±14**	120±18*	114±17*	106±23	98±25
	IVP	5.4±3.6	5.3±3.2	5.7±4.0	5.2±2.6	5.2±2.5	5.3±3.0	5.6±3.1	5.8±3.0
	C O	108±38	112±43	120±43*	121±42*	119±40**	115±36*	116±48	118±62
	TPR	1.10±0.78	1.11±0.74	1.10±0.80	1.11±0.70	1.07±0.67	1.02±0.57	0.94±0.54	0.81±0.53
	RBF	3.15±0.99	2.90±1.00	2.73±1.11	2.50±1.24*	2.55±1.25*	2.80±1.36	2.66±1.22	2.84±1.04
	RVR	31.7±12.6	36.2±15.4*	44.4±14.2*	47.1±15.3*	46.6±13.8*	41.5±19.6	39.6±15.4	34.7±12.8
	CBF	8.2±1.4	9.4±1.8*	10.3±2.0*	11.4±2.5*	11.2±2.5*	10.5±2.2*	10.4±2.1*	9.8±2.0
	CVR	12.1±4.4	11.3±3.6	11.0±3.9	10.4±3.5*	10.3±4.1*	10.4±3.7*	9.8±3.4*	9.4±3.5
	FBF	6.24±3.46	5.54±3.64	5.90±3.28	6.52±3.70	6.16±3.46	6.16±3.36	6.40±3.64	6.14±3.60
	FVR	16.2±8.6	19.0±5.6*	18.9±6.1*	18.1±6.7	18.7±7.2*	18.0±6.9	15.9±8.7	15.5±9.7
	HT	H R	130±26	133±26	133±26	129±26	127±25	126±25	125±23
MBP		130±11	140±9*	145±14**	152±16**	154±19**	149±16*	143±12*	135±18
IVP		5.7±2.6	5.8±2.3	5.6±3.8	5.6±4.0	6.1±4.1	5.8±3.1	6.0±3.1	6.0±2.9
C O		135±35	146±36*	150±37**	154±36**	152±34**	147±41*	156±39**	159±42**
TPR		1.05±0.25	1.03±0.22	1.04±0.25	1.09±0.26	1.07±0.29	1.14±0.39	1.00±0.26	0.96±0.28
RBF		2.72±0.83	2.77±0.94	2.74±1.00	2.81±1.02	2.79±1.03	2.73±0.98	2.89±0.98	2.62±0.94
RVR		47.1±19.3	48.1±18.8	51.8±12.7*	54.0±15.7*	53.8±16.0*	54.6±15.2	53.6±15.8	56.1±17.3
CBF		10.3±0.8	10.9±1.8*	10.9±1.8**	11.0±1.8**	10.9±1.7*	10.9±1.6*	10.9±1.7	10.7±1.7
CVR		12.1±3.3	12.3±3.5	12.8±3.7	13.2±3.4	13.5±4.7	13.1±3.6	12.5±3.7	12.1±3.0
FBF		6.54±2.44	7.08±3.04*	8.28±4.50*	8.44±4.30*	7.96±3.76	8.92±3.36**	7.60±2.74*	7.44±2.80
FVR		19.1±7.1	18.9±7.6	16.9±5.4*	17.3±6.1	18.6±6.8	16.6±6.3	18.1±6.7	17.5±6.1

NT; normotensive group, HT; hypertensive group

HR; heart rate (beats/min), MBP; mean blood pressure (mmHg), IVP; inferior vena cava pressure (mmHg), CO; cardiac output (ml/min·kg), TPR; total peripheral resistance (mmHg/ml/min·kg), RBF; renal blood flow (ml/min·g), RVR; renal vascular resistance (mmHg/ml/min·g), CBF; carotid blood flow (ml/min·kg), CVR; carotid resistance (mmHg/ml/min·kg), FBF; femoral blood flow (ml/min·kg), FVR; femoral vascular resistance (mmHg/ml/min·kg)

mean±SD, \* = P<0.05, \*\* = P<0.01

装着したプローブを用いて測定し、体重 1kg あたりの血流量に換算してあらわした。

総頸動脈血管抵抗 (CVR; mmHg/ml/min · kg) : (MBP-IVP) ÷ CBF として計算により算出した。

総頸動脈血流量分画 (CBF/CO; %) : 心拍出量に定める総頸動脈血流量の割合を CBF ÷ CO として計算により算出した。

大腿動脈血流量 (FBF; ml/min · kg) : 左大腿動脈に装着したプローブを用いて測定し、体重 1kg あたりの血流量に換算してあらわした。

大腿動脈血管抵抗 (FVR; mmHg/ml/min · kg) : (MBP-IVP) ÷ FBF として計算により算出した。

大腿動脈血流量分画 (FBF/CO; %) : 心拍出量に定める大腿動脈血流量の割合を CBF ÷ CO として計算により算出した。

(2) 体液性因子関係

血漿レニン活性 (PRA; ng/ml/hr) : A 実験および B 実験において正常血圧群と高血圧群各 5 頭について、低酸素負荷前および負荷 15 分後に大動脈起始部からカテ

ーテルを通じて採血し、ただちに氷冷した EDTA 入りのスピットグラスに移し入れ、4°C、3000 回転で 15 分間遠心分離した血漿を -70°C 以下に保存し、2 週間以内に融解して、Travenol 社製 kit により固相法を用いたラジオイムノアッセイで測定した<sup>1)</sup>。

血漿 norepinephrine 濃度 (PNE; ng/ml) および血漿 epinephrine 濃度 (PE; ng/ml) : PRA 測定用と同時に採血し、同様の処置を加え、高速液体クロマトグラフィにより測定した。

(3) 血液ガス関係

動脈 pH (pH) · 酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>; mmHg) · 二酸化炭素分圧 (PaCO<sub>2</sub>; mmHg) · 重炭酸イオン濃度 (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>; mEq/ml) および酸素飽和度 (O<sub>2</sub> 飽和度; %) : PRA 測定用と同時に採血し、Corning 社製 M-175 測定器を使用して測定した。

動脈血酸素含量 (O<sub>2</sub> 含量; vol %) : 酸素含量 = Hb 濃度 (mg/dl) × 酸素飽和度 (%) × 1.39 ÷ 100 として算出した。

4. 統計処理

Table 2. Hemodynamic changes before and during hypoxia of experiment B

Group	Item	Before	H y p o x i a						
			1min	2min	3min	5min	7min	10min	15min
NT	HR	94±8	86±10*	87±6**	89±10*	89±8*	88±9*	87±7**	87±8**
	MBP	89±10	85±4	90±6	93±7*	100±10*	94±6*	88±7*	85±8
	IVP	5.6±3.1	5.4±2.8	5.4±3.0	5.5±2.6	5.3±3.8	5.4±3.2	5.5±2.7	5.4±2.8
	CO	121±50	138±68	140±68*	141±71*	144±67*	139±66*	128±52	124±65
	TPR	0.73±0.45	0.64±0.38	0.65±0.36	0.67±0.38	0.71±0.41	0.70±0.41	0.75±0.38	0.77±0.36
	RBF	2.30±1.12	2.27±1.10	2.36±1.15	2.60±1.18*	2.57±1.21	2.45±1.22	2.43±1.26	2.31±1.22
	RVR	38.7±9.6	35.6±8.8	37.0±11.2	36.4±12.6	39.6±13.5	40.3±15.1	35.8±11.2	36.0±9.4
	CBF	8.8±3.4	9.9±3.1*	10.1±3.4*	9.9±3.5*	10.5±2.7*	9.8±2.4	10.1±2.5	9.4±2.7
	CVR	10.1±3.4	8.3±3.0*	8.6±2.9*	9.3±2.9	8.9±2.9	8.9±2.9	9.1±3.4	9.3±4.0
	FBF	8.06±4.36	7.74±3.86	8.66±5.41	9.00±5.80	9.74±6.50	8.46±4.42	7.66±3.30	7.70±3.36
	FVR	10.4±4.1	9.5±3.4	10.2±4.2	10.1±4.4	10.5±4.3	10.0±4.0	9.3±3.3	9.7±3.7
HT	HR	95±9	89±10*	90±10*	90±9*	89±9**	88±10*	89±11*	87±10**
	MBP	94±10	93±10	92±9	94±9	95±9	93±8	87±4	86±4
	IVP	5.5±2.8	5.5±3.0	5.6±3.0	5.4±2.9	5.6±3.1	5.5±2.7	5.3±3.0	5.6±2.9
	CO	124±62	127±63	124±63	123±60	126±63	127±62	124±61	126±61
	TPR	0.76±0.17	0.72±0.17	0.74±0.17	0.75±0.17	0.74±0.18	0.74±0.19	0.69±0.16	0.69±0.16
	RBF	2.21±1.43	2.24±1.35	2.24±1.33	2.30±1.31*	2.33±1.36*	2.24±1.44	2.18±1.38	2.14±1.40
	RVR	42.1±10.5	38.8±8.1	40.3±12.2	39.4±14.0	38.2±16.1	41.0±17.5	40.1±14.4	37.0±12.1
	CBF	9.2±2.5	9.8±2.8	10.0±2.8*	9.8±2.7*	9.7±2.6	9.5±2.9	9.2±2.4	8.8±2.3
	CVR	10.4±3.4	10.0±3.3	9.9±4.2	10.3±3.1	10.4±3.4	10.8±4.0	10.3±3.7	10.8±4.2
	FBF	8.80±5.44	8.42±5.20	8.40±4.58	8.30±4.60	8.20±4.40	8.10±4.22	8.00±4.00	7.70±3.92
	FVR	11.0±4.8	12.0±4.7	12.1±4.7	12.5±4.7*	12.1±4.2	12.7±4.6*	13.5±4.9	13.5±4.9

NT; normotensive group, HT; hypertensive group

HR; heart rate (beats/min), MBP; mean blood pressure (mmHg), IVP; inferior vena cava pressure (mmHg), CO; cardiac output (ml/min · kg), TPR; total peripheral resistance (mmHg/ml/min · kg), RBF; renal blood flow (ml/min · g), RVR; renal vascular resistance (mmHg/ml/min · g), CBF; carotid blood flow (ml/min · kg), CVR; carotid resistance (mmHg/ml/min · kg), FBF; femoral blood flow (ml/min · kg), FVR; femoral vascular resistance (mmHg/ml/min · kg)

mean ± SD, \* = P < 0.05, \*\* = P < 0.01

検定は、絶対値についてはt検定により、%表示の値についてはノンパラメトリック法 (Wilcoxon's test for paired differences) を用いた。なお、 $P < 0.05$  をもって有意差ありとした。

成 績

A, B, C および D 実験における諸測定値を平均±標準

偏差として Table 1~5 に示した。また Fig. 2~8 には各実験における測定値の推移を対照値 (前値) に対する百分率 (平均±標準誤差) として図示した。

5%酸素ガス吸入により、正常血圧群および高血圧群のいずれにおいても、動脈血中の  $\text{PaO}_2$ 、 $\text{O}_2$  飽和度および  $\text{O}_2$  含量は同程度減少したが、pH、 $\text{PaCO}_2$  および  $\text{HCO}_3^-$  は変化しなかった (Table 4)。また腎動脈狭窄により、

Table 3. Hemodynamic changes before and during hypoxia of experiment C and D

Experiment	Item	Before	H y p o x i a						
			1min	2min	3min	5min	7min	10min	15min
C	H R	128±18	128±20	130±22	129±18	127±21	95±19**	94±21**	98±22**
	MBP	134±31	142±28*	146±35*	151±37**	148±33**	130±34	127±39	129±35
	IVP	5.3±2.2	5.4±2.6	5.5±2.7	5.4±2.2	5.3±1.9	5.1±2.3	5.0±2.7	5.0±3.0
	C O	132±41	142±36*	145±39*	146±42*	144±41*	136±50	126±42	126±35
	TPR	1.05±0.36	1.04±0.29	1.02±0.29	1.07±0.31	1.03±0.38	1.02±0.40	1.01±0.40	1.02±0.37
	RBF	2.78±1.05	2.80±1.11	2.77±0.98	2.77±0.88	2.75±0.92	2.77±1.23	2.92±1.12	2.91±0.99
	RVR	46.8±21.5	50.5±19.8	52.1±23.8	50.3±20.0	51.9±16.1	49.2±19.3	45.5±19.1	43.8±19.5*
	CBF	10.5±1.9	11.3±2.1*	11.4±2.8*	11.3±2.7*	11.0±2.3	11.2±2.2	11.0±1.9	10.8±1.8
	CVR	12.3±5.6	12.1±5.5	12.3±4.6	12.7±4.4	12.3±4.8	12.3±4.3	11.9±3.9	11.8±3.8
	FBF	6.64±2.06	7.08±2.24	7.50±2.46	7.36±3.00	7.80±2.52*	7.30±2.34	7.20±2.66	7.10±2.52
D	FVR	19.4±6.1	19.3±5.9	18.5±5.3	19.6±6.7	18.5±5.9	17.3±5.4	17.0±6.1	17.5±5.4
	H R	131±21	133±22	128±23	127±27	126±24	89±27**	94±26**	95±27**
	MBP	135±33	145±37*	145±33*	155±29**	155±27*	133±29	134±27	132±36
	IVP	5.4±2.7	5.5±3.0	5.6±3.1	5.5±2.8	5.7±2.9	5.9±3.1	6.0±3.0	5.7±2.8
	C O	133±37	142±33*	145±29*	148±37*	149±29*	133±36	130±30	131±32
	TPR	1.04±0.33	1.03±0.28	1.03±0.36	1.04±0.38	1.06±0.38	0.98±0.35	1.06±0.38	1.03±0.35
	RBF	2.76±0.99	2.81±1.02	2.80±1.10	2.75±1.10	2.83±1.11	2.50±1.05	2.35±0.98*	2.44±0.96
	RVR	47.1±19.6	51.3±20.0	51.0±19.2	50.3±22.6	51.0±23.1	49.2±18.1	52.1±17.5	51.4±18.8
	CBF	10.2±2.1	11.0±1.9*	11.3±2.1*	10.9±2.3	11.2±2.2	12.3±1.5**	13.0±1.8**	12.6±1.7**
	CVR	12.5±4.8	12.7±4.7	12.4±5.2	13.5±4.6	13.3±4.7	11.8±4.0	9.5±5.5*	9.8±4.7*
FBF	6.72±2.26	7.26±2.50	7.86±2.38	8.18±2.38*	8.40±2.38*	6.40±2.70	5.28±2.90*	4.70±2.74*	
FVR	19.4±6.5	19.2±6.8	18.3±7.4	18.4±6.9	17.8±6.5	19.8±6.6	24.2±7.8*	26.7±8.5*	

HR; heart rate (beats/min), MBP; mean blood pressure (mmHg), IVP; inferior vena cava pressure (mmHg), CO; cardiac output (ml/min·kg), TP; total peripheral resistance (mmHg/ml/min·kg), RBF; renal blood flow (ml/min·g), RVR; renal vascular resistance (mmHg/ml/min·g), CBF; carotid blood flow (ml/min·kg), CVR; carotid resistance (mmHg/ml/min·kg), FBF; femoral blood flow (ml/min·kg), FVR; femoral vascular resistance (mmHg/ml/min·kg) mean±SD, \* =  $P < 0.05$ , \*\* =  $P < 0.01$

Table 4. Values obtained before and during hypoxia

Item	Normotension (n=14)		Hypertension (n=23)	
	before	during	before	during
PH	7.40±0.10	7.40±0.12	7.43±0.05	7.44±0.06
$\text{PaO}_2$ (mmHg)	83.0±23.3	24.6±5.8**	77.8±12.9	26.8±3.5**
$\text{PaCO}_2$ (mmHg)	31.3±6.7	29.8±5.9	29.5±8.3	28.2±7.1
$\text{HCO}_3^-$ (mEq/ml)	19.1±2.6	18.1±2.4	19.0±3.0	18.7±2.5
$\text{O}_2$ saturation (%)	95.0±3.5	39.7±7.9**	93.5±5.2	38.5±6.0**
$\text{O}_2$ content (vol %)	16.2±3.4	7.4±3.1**	15.9±2.1	7.2±1.9**

\*\* ; significant at  $P < 0.01$  compared with the value before hypoxia mean±SD

Table 5. Values of PRA, PNE and PE obtained before and during hypoxia

Item	Normotension		Hypertension		
	Experiment A (n=5)	Experiment B (n=5)	Experiment A (n=5)	Experiment B (n=5)	
PRA	before	2.4±1.0	2.6±1.1	9.3±3.2	8.7±3.6
	during	6.8±2.3**	5.7±2.2*	10.2±3.8	9.6±2.8
PNE	before	0.19±0.09	0.17±0.11	0.32±0.12	0.26±0.08
	during	0.26±0.12*	0.19±0.12	0.37±0.20	0.25±0.15
PE	before	0.12±0.06	0.11±0.05	0.17±0.09	0.15±0.08
	during	0.20±0.15*	0.12±0.07	0.60±0.27**	0.17±0.07

PRA; plasma renin activity (ng/ml/hour), PNE; plasma norepinephrine concentration (ng/ml), PE; plasma epinephrine concentration (ng/ml)  
 mean±SD, \*, \*\*; significant at p<0.05, 0.01 compared with the value before hypoxia

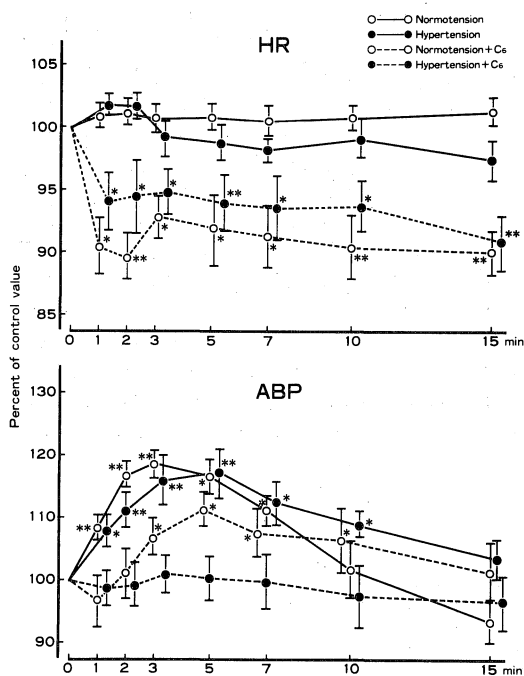


Fig. 2. HR: effect of hypoxia on heart rate.  
 ABP: effect of hypoxia on arterial mean blood pressure.  
 +C<sub>6</sub>: administration of hexamethonium before hypoxia.  
 mean±SE, \* = p<0.05, \*\* = p<0.01

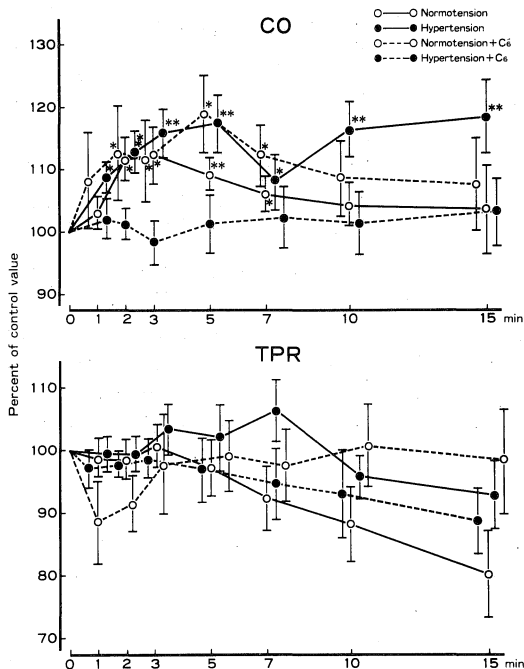


Fig. 3. CO: effect of hypoxia on cardiac output.  
 TPR: effect of hypoxia on total peripheral resistance.  
 +C<sub>6</sub>: administration of hexamethonium before hypoxia.  
 mean±SE, \* = p<0.05, \*\* = p<0.01

平均血圧は  $103.3 \pm 13.7$  mmHg から  $130.3 \pm 18.6$  mmHg に有意 ( $P < 0.01$ ) に上昇し、左腎重量は正常血圧群の  $27.6 \pm 6.8$  g に比し高血圧群では  $36.3 \pm 10.7$  g に有意 ( $P < 0.01$ ) に増加した。

1. A・B 実験

HR: 低酸素負荷により正常血圧群・高血圧群の両群で明らかな変化を示さなかったが、 $C_6$  前投与下では両群ともに有意に減少した。

ABP: 低酸素負荷により ABP は両群で有意に上昇した。 $C_6$  前投与により正常血圧群では明らかな変化を示さないのに対し、高血圧群では低酸素による血圧上昇が抑制された (Fig. 2)。

CO: 低酸素負荷により両群で増加するが、 $C_6$  前投与により、正常血圧群では明らかな変化を示さないのに対し、高血圧群では低酸素負荷による増加が抑制された。

TPR: 両群ともに低酸素負荷による変化は明らかでないが、正常血圧群で負荷後期に減少傾向がみられた。

$C_6$  前投与下においても明らかな変化を示さなかった。(Fig. 3)。

RBF: 正常血圧群では低酸素負荷により減少したが、 $C_6$  前投与によりこの減少は抑制された。一方高血圧群では、低酸素負荷により明らかな変化を示さないが、 $C_6$  前投与では増加した。

RVR: 低酸素負荷により両群で有意に増加したが、その程度は正常血圧群で大であった。しかし  $C_6$  前投与下では明らかな変化を示さなかった (Fig. 4)。

CBF: 両群とともに有意に増加したが、その程度は正常血圧群で大であった。一方、 $C_6$  前投与による影響は明らかではなかった。しかし心拍出量に占める割合 (CBF/CO) は、正常血圧群で増加し、この増加は  $C_6$  前投与により抑制されたが、高血圧群では低酸素負荷および  $C_6$  前投与によっても変化しなかった。

CVR: 正常血圧群では減少し、高血圧群で不変であった。 $C_6$  前投与による影響は高血圧群では明らかではな

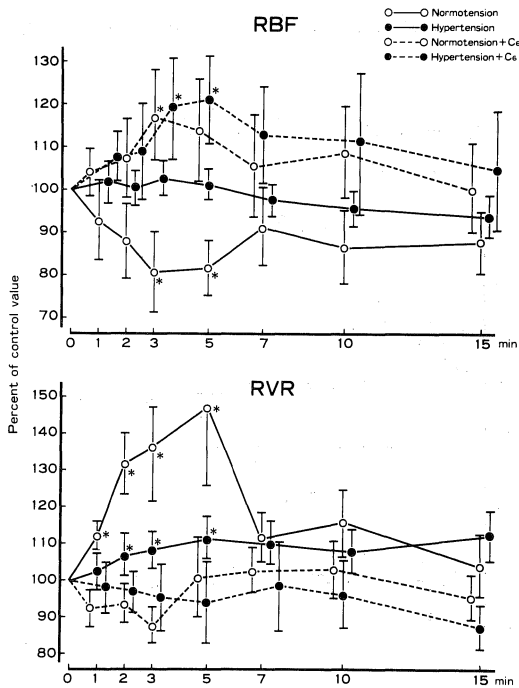


Fig. 4. RBF: effect of hypoxia on renal blood flow.  
RVR: effect of hypoxia on renal vascular resistance.  
+ $C_6$ : administration of hexamethonium before hypoxia.  
mean  $\pm$  SE, \* =  $p < 0.05$

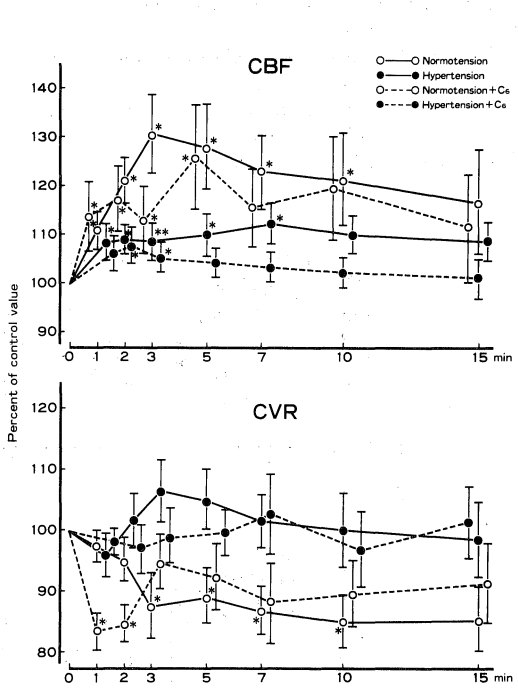


Fig. 5. CBF: effect of hypoxia on carotid blood flow.  
CVR: effect of hypoxia on carotid resistance.  
+ $C_6$ : administration of hexamethonium before hypoxia.  
mean  $\pm$  SE, \* =  $p < 0.05$ , \*\* =  $p < 0.01$

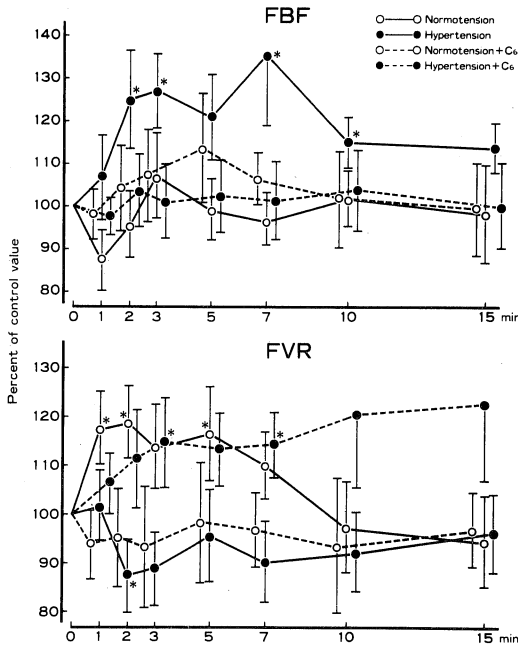


Fig. 6. FBF: effect of hypoxia on femoral blood flow.

FVR: effect of hypoxia on femoral vascular resistance.

+C<sub>6</sub>: administration of hexamethonium before hypoxia.

mean ± SE, \* = p < 0.05,

ったが、正常血圧群では減少した (Fig. 5).

FBF: 正常血圧群では低酸素負荷およびC<sub>6</sub>前投与によっても明らかな変化を示さなかった。一方、高血圧群では、低酸素負荷により増加したが、C<sub>6</sub>前投与によりこの増加は抑制された。FBF/COは正常血圧群および高血圧群のいずれにおいてもFBFと類似の変化を示した。

FVR: 正常血圧群で増加したのに対し、高血圧群では逆に減少した。C<sub>6</sub>前投与による影響は正常血圧群では明らかではないが、高血圧群では増加した (Fig. 6).

PRA: 低酸素負荷により正常血圧群では増加した。一方、高血圧群では負荷前より高値を示しており、低酸素負荷による影響は明らかではなかった。またC<sub>6</sub>前投与による影響は、両群ともに明らかではなかった。

PNEおよびPE: PNEは低酸素負荷により正常血圧群で増加したが、高血圧群では負荷前より高値を呈しており、それ以上は増加しなかった。また正常血圧群では、C<sub>6</sub>前投与によりこの増加が抑制された。一方、PEは正常血圧群では低酸素負荷およびC<sub>6</sub>前投与による影響は明らかではなかったが、高血圧群では低酸素負荷により増加し、この増加はC<sub>6</sub>前投与によって抑制された (Table 5).

2. C・D実験

HR: captopril および propranolol 投与により有意 (P < 0.01) に減少した。

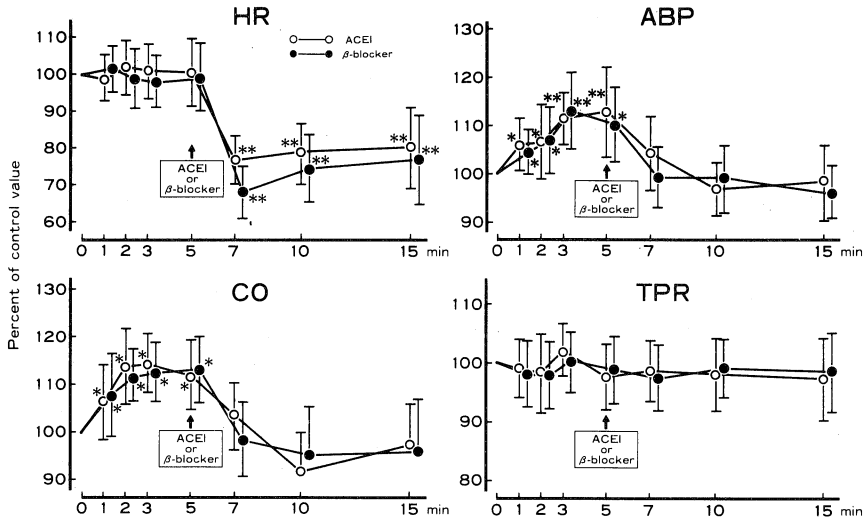


Fig. 7. Effect of hypoxia of experiment C, D.

HR: heart rate. ABP: arterial mean blood pressure.

CO: cardiac output. TPR: total peripheral resistance.

ACEI: under continuous infusion of captopril

β-blocker: following administration of propranolol

mean ± SE, \* = p < 0.05, \*\* = p < 0.01



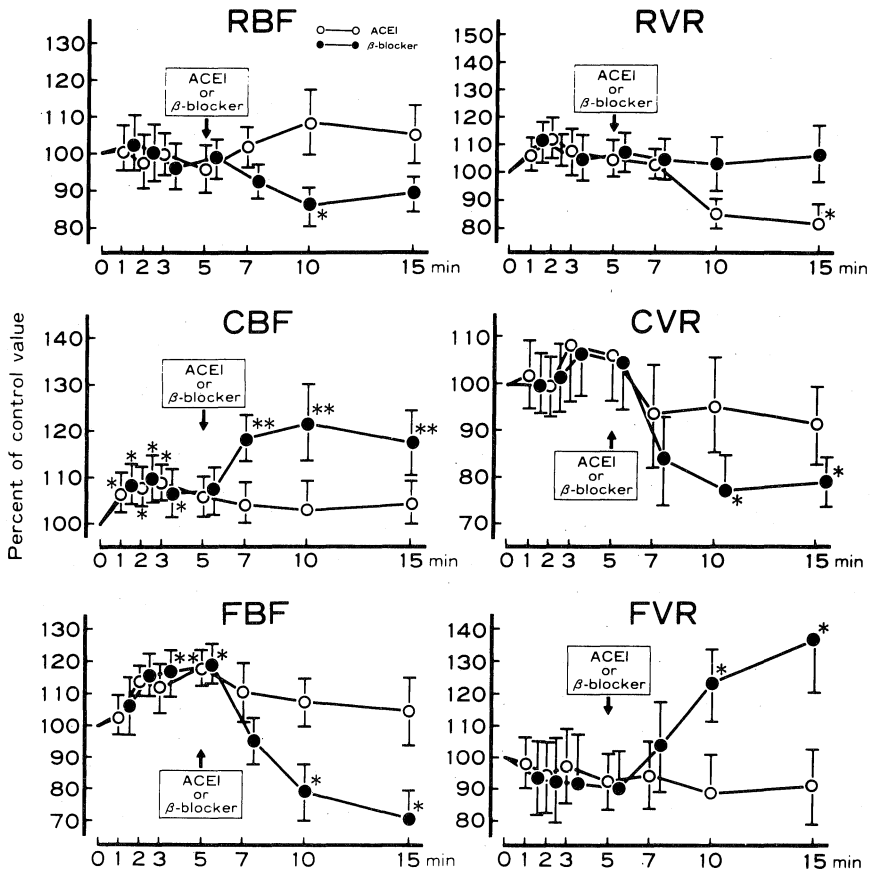


Fig. 8. Effect of hypoxia of experiment C, D.

RBF: renal blood flow. RVR: renal vascular resistance.  
 CBF: carotid blood flow. CVR: carotid resistance.  
 FBF: femoral blood flow. FVR: femoral vascular resistance.  
 ACEI: under continuous infusion of captopril  
 β-blocker: following administration of propranolol  
 mean±SE, \* = p<0.05, \*\* = p<0.01

ABP: 低酸素負荷により上昇したが、captopril および propranolol 投与により前値に下降した。

CO: 低酸素負荷により増加したが、captopril および propranolol 投与により前値に減少した。

TPR: captopril および propranolol 投与による影響は明らかではなかった (Fig. 7)。

RBF: 低酸素負荷による変化はみられなかったが、captopril 投与により増加傾向がみられ、propranolol 投与により有意 (P<0.05) に減少した。

RVR: captopril 投与により減少したが、propranolol 投与による影響は明らかでなかった。

CBF: 低酸素負荷による増加は、captopril 投与によ

り明らかな変化を示さなかったが、propranolol 投与によってさらに助長された。一方、CBF/COは低酸素負荷により変化せず、captopril 投与によっても明らかな変化を示さなかったが、propranolol 投与によって増加した。

CVR: captopril 投与による影響は明らかではなかったが、propranolol 投与により減少した。

FBF: captopril 投与により明らかな変化を示さなかったが、propranolol 投与により有意 (P<0.05) に減少した。一方、FBF/COは captopril 投与により影響されなかったが、propranolol 投与により低酸素負荷による増加が抑制された。

FVR: captopril 投与により明らかな変化を示さなか

ったが, propranolol 投与では増加した (Fig. 8).

## 考 察

本研究の目的は, 低酸素負荷が高血圧状態の循環動態にあたる影響を観察し, さらにその機序を神経性および体液・内分泌性因子の面から解析することにより, 高血圧の発症進展過程における臓器循環動態の異常を解明することにある。

### 1. 体循環について

#### (1) 腎血管性高血圧の循環動態

腎血管性高血圧の循環動態は, 高血圧作成様式および作成からの経過日数により異なる。今回用いた二腎性一側腎動脈狭窄モデルの循環動態の変化は狭窄直後より ABP は上昇, CO は増加し, さらに1週から2週後には ABP は高値のまま安定するが, CO は数週後には狭窄前値にまで回復する<sup>12)~14)</sup>。一方, TPR は ABP 上昇や CO 増加に遅れて数日から12日後より増加する<sup>12)~14)</sup>。また HR は狭窄直後に一過性に増加するが, 数日後には狭窄前値にまで回復するという<sup>15)</sup>。この高血圧の発症進展機構として, 狭窄腎の灌流圧低下に対する代償作用としてのレニン・アンジオテンシン系の賦活化が重要な要因を占めており<sup>16)</sup>, とくに狭窄4~8週以後の後期には PRA は低下するが, アンジオテンシンII濃度は増加したままであり<sup>17)</sup> 血管抵抗増加の大きな原因とされている。一方, レニン・アンジオテンシン系以外の要因も昇圧に関与すると考えられている<sup>18)</sup>。すなわち, 急性期には交感神経系の活性が増加しているとの報告もあり<sup>15)</sup>, 神経性因子の関与やあるいは, CO・体液量の変化, カリクレイン・キニン系などの他の体液性因子の影響も考慮されるべきである。

今回の実験では, 低酸素負荷前には正常血圧群に比し, 高血圧群では, CO は増加し ABP は上昇しているが, TPR および HR は不変であった。これらはいずれも腎血管性高血圧発症7日後の状態を反映するものと考えられる。

### (2) 低酸素負荷の影響

#### 1) 循環動態の変化

低酸素負荷時の体循環動態は, 呼吸様式や血中酸素濃度などの実験条件によって影響されることを考慮しなければならない。調節呼吸下の成績では, ABP は上昇するが<sup>19)~22)</sup>, HR, CO および TPR は血中酸素濃度などの条件に左右されるため一定した成績が得られていない。

今回の実験条件, すなわち全身麻酔下, 開胸時の調節呼吸による低酸素ガス吸入では, HR は正常血圧群, 高血圧群とも明らかな変化を示さなかった。自発呼吸下の低

酸素負荷では, 化学受容体反射の心血管系に対する直接的な作用が, 二次的な換気促進による肺伸展受容体の活性化による作用によって打ち消されるため, HR は増加する<sup>23)</sup>。一方, 調節呼吸下ではこの肺伸展受容体の活性化が起こらないため, HR は減少する<sup>22)</sup>とされている。しかし, 本実験と同様の条件下で HR が変化しなかったとする報告<sup>24)</sup>もある。この報告<sup>24)</sup>と本実験との実験成績の共通点は PaCO<sub>2</sub> が正常よりやや低値を示したことである。CO<sub>2</sub> 濃度低下は, 低酸素負荷時の化学受容体反応を減弱化させる<sup>25)</sup>ことが知られており, これが本実験における HR が変化しない結果を惹起した理由と考えられる。また C<sub>6</sub> 前投与下では, 低酸素負荷により HR は両群で減少した。この原因は, 自律神経系が遮断されたために, 低酸素の洞結節への直接的な影響<sup>26)</sup>が現れたためと考えられる。低酸素ガス吸入時の CO の変化については, 開胸・調節呼吸下では増加するとの報告が多いが<sup>19)21)24)</sup>, 一方では Kontos et al.<sup>22)</sup> のように変化しないとする成績もある。この相違について, Sylvester et al. は, 使用した麻酔薬や筋弛緩薬が異なるためとしている<sup>24)</sup>。今回の成績でも正常血圧・高血圧両群において CO は増加したが, HR および TPR はほとんど変化しなかったことから, CO 増加の原因は主として心収縮力の増加によると思われるが, 静脈還流量が増加した可能性も否定できない。低酸素負荷時の CO に影響する因子には, 化学受容体刺激による作用<sup>19)</sup>, 低酸素の心への直接作用<sup>27)</sup>, 中枢神経系への作用<sup>28)</sup> および副腎より分泌されるカテコラミンの影響<sup>29)</sup> などがある。C<sub>6</sub> 前投与により, 正常血圧群では CO の増加は抑制されなかったが, 高血圧群では抑制されたところから, 高血圧群では正常血圧群に比し, 心収縮力あるいは静脈還流量の変化に交感神経・副腎性体液因子が強く関与する可能性が示された。

TPR の変化については減少<sup>21)24)</sup>, 不変<sup>20)30)</sup>, あるいは増加<sup>22)</sup>と一定した成績が得られていない。低酸素に対する循環系の直接的な反応機序には, 低酸素による局所血管への直接作用, 化学受容体の刺激, 中枢神経系の影響などがあげられるが, さらに局所血管の反応性の差異, カテコラミンなど体液性因子の分泌, 呼吸による影響などの諸因子が複雑に関与するものと考えられている<sup>22)31)</sup>。また頸動脈体のみを低酸素血で灌流した実験では, TPR は増加するが<sup>32)</sup>, 逆に頸動脈のみを正常酸素血で灌流し, 頸動脈体以外の部分を低酸素血で灌流すると TPR は減少する<sup>19)</sup>。つまり TPR の変化には, 頸動脈体を中心とする血管収縮作用と全身性の血管拡張作用が相互に関連して影響するものと考えられる。

#### 2) 体液性因子の変化

低酸素負荷により PRA は増加するとされている<sup>10)33)</sup>。この機序については定説はないが、低酸素の傍糸球体細胞への直接作用<sup>34)</sup>、交感神経刺激による作用や腎血流量減少による作用<sup>35)</sup>などがあげられている。

今回の成績では、高血圧群において低酸素負荷後に PRA の増加は認められなかった。これは、高血圧群では腎動脈狭窄により負荷前から PRA はすでに増加しているので、さらに低酸素負荷を行っても、もはやそれ以上のレニン分泌が起こらなかったためと考えられる。

一方、低酸素刺激により交感神経系および副腎からカテコラミンが分泌されるが、この際、副腎の影響がより大きいとする報告<sup>36)</sup>と交感神経系の影響のほうがより大きいとする報告<sup>37)</sup>の両者があり、さらに、増加するカテコラミンの種類についても、epinephrine が優位であるとする報告<sup>36)</sup>と norepinephrine が優位であるとする報告<sup>38)</sup>があり一定していない。

本実験の高血圧群では、低酸素負荷により PE は著明に増加したが、PNE はほとんど増加しなかった。その理由の1つとして、高血圧群では低酸素負荷前より PRA が高値を呈しており、これが PNE の増加を惹起するため、PNE は負荷前よりすでに高値を示している。したがって負荷による一層の増加が抑制された可能性がある。

## 2. 臓器循環について

### (1) 腎血管性高血圧の臓器循環

高血圧における臓器障害の発症機序について考察するためには、まず高血圧状態における臓器循環動態の変化を理解しなければならない。TPR の変化と局所血管抵抗の変化は必ずしも一致せず<sup>39)</sup>、この差異により諸臓器血流配分に変化が生じるが<sup>40)</sup>、Flohr et al.<sup>41)</sup>は、腎血管性高血圧ラットにおいて、内臓および骨格筋では他臓器に比し、血管床や血管抵抗の変化が大きいと報告している。また Greenberg は腎血管性高血圧犬では、臓器血流量に相対的の差異がなくても、各種血管作動物質や交感神経刺激に対する反応性が、正常血圧犬と異なると述べている<sup>14)</sup>。

今回の成績では、高血圧犬の非狭窄腎における RBF は正常血圧群に比し増加していた。しかし腎組織重量あたりの血流量は逆に減少した。一側腎動脈狭窄犬モデルでは、狭窄腎の機能低下のため、残存腎が腎機能を担っている<sup>42)</sup>。その結果残存腎は代償性に肥大し、今回の成績と同様に、絶対的な RBF は増加するが、腎組織重量あたりの RBF は減少<sup>43)</sup>あるいは不変<sup>44)</sup>と報告されている。この RBF の減少をもたらす血管抵抗増加の原因として血管壁の構造の変化<sup>44)45)</sup>やアンジオテンシン II に対する反応性の上昇が報告されている<sup>46)</sup>。また残存腎の腎自

己調節機構が障害されているとの報告もあり<sup>47)</sup>、その原因にレニンの枯渇をあげる説もある<sup>48)</sup>。

CBF は高血圧群で増加したが、CO に占める割合は、正常血圧群と同程度であった。このことは CBF は CO の増加に比例して増加することを意味しているものと考ええる。しかし、総頸動脈においても、各種血管作動物質に対し反応を示すことが報告されている<sup>49)</sup>。

一方、FBF は両群間に差を認めなかったが、CO に占める割合は高血圧群で減少した。Overbeck<sup>50)</sup>は、高血圧犬では、血流量は不変であるが、下肢血管抵抗は増加していると述べており、これが今回の実験での CO の増加にもかかわらず、相対的に FBF が減少した原因と考えられる。

### (2) 低酸素負荷による臓器循環の変化

前述のごとく、低酸素負荷の体循環におよぼす影響は、高血圧と正常血圧とで異なるが、さらに臓器循環に対しては体循環と異なった影響をおよぼすことが推測される。

RBF の調節は、主として交感神経系、体液性因子および自己調節の3つの機序によりなされている<sup>51)</sup>。このうち体液性因子としてカテコラミン、レニン・アンジオテンシン系、カリクレイン・キニン系およびプロスタグランジンなどが関与している<sup>52)</sup>。自己調節の機序については不明な点が多いが、最近では myogenic theory<sup>53)</sup>を支持する意見が多い。低酸素負荷は RBF を減少させるとされているが<sup>4)~6)54)55)</sup>、今回の実験でも、低酸素負荷は正常血圧群において RBF を減少させ、さらにこの減少は C<sub>0</sub> 前投与により抑制された。一方、高血圧群では、RBF は低酸素負荷により変化せず、C<sub>0</sub> 前投与により逆に増加した。このことは、高血圧状態の腎循環においては、すでに交感神経緊張状態にあるため、低酸素による交感神経活性上昇の影響を受けがたいことを示したものと思われる。しかし、captopril 投与が低酸素下の RVR を減少させたことは、高血圧状態の腎循環にレニン・アンジオテンシン系が関与した可能性を示したものと思われる。ここで、低酸素負荷によってアンジオテンシン II の産生が障害<sup>38)</sup>される可能性もあるが、肺での ACE 活性が低酸素により低下<sup>38)</sup>しても、他の臓器、例えば腎などにおける酵素活性が代償するため、全身的なアンジオテンシン II 産生能は障害されないと考えられている<sup>38)</sup>。低酸素負荷時においても自己調節機構が存在することは認められているが<sup>55)</sup>、その影響については今回の実験では明らかにできなかった。

今回の成績では、CBF は低酸素負荷により正常血圧および高血圧の両群で増加し、さらにこの増加は交感神経

系の遮断により抑制されなかった。また高血圧群では Borgia & Horvath<sup>56)</sup> の成績と同様、ACE 阻害薬投与によって影響されず、さらに  $\beta$ -blocker 投与によっても減少しなかった。CBF の変化をもって脳血流の変化を論じることにはできないが、脳循環は交感神経系、レニン・アンジオテンシン系などの影響を受けがたいことを示す成績であろう。また CVR は正常血圧群では低酸素負荷によって減少したが、高血圧群では不変であった。つまり低酸素負荷により、正常血圧群は脳血管の拡張を示すが、高血圧群では血管拡張がみられなかった。脳は腎とともに血流量自己調節機構の発達した器官であり、高血圧犬や高血圧ヒトにおいても脳血流の自己調節機構が確認されているが<sup>57)58)</sup>、今回の成績は自己調節作用が高血圧状態の総頸動脈血流維持に大きな役割を果たすことを示唆したものである。しかしながら *in vitro* の実験では、高血圧モデルにおいて norepinephrine に対する総頸動脈の反応性が正常血圧時と異なることを指摘するものもあり<sup>49)59)</sup>、さらに実験条件の影響などについても検討が必要であろう。

FBF は、低酸素負荷により正常血圧群に比し高血圧群で著明に増加し、この増加は  $C_0$  前投与により抑制された。この機序をさらに解明するために  $C \cdot D$  実験を企画したわけであるが、 $\beta$ -blocker 投与によっても同様に抑制され、その程度は CO 減少率に比し高度であったことから、高血圧では大腿動脈の  $\beta$  受容体活性が賦活化されている可能性が示唆された。Zimmerman et al.<sup>61)</sup> は高血圧犬の胫骨動脈ではカテコラミンに対する反応性が上昇していると報告しており、今回の成績との関連が興味深い。しかし高血圧犬の胫骨動脈摘出標本を用いた *in vitro* の実験では、逆にカテコラミンに対する反応性が低下しているとの報告<sup>10)</sup> もある。生体内において、アンジオテンシンは交感神経刺激や外因性カテコラミンの心血管系に対する作用を増強する<sup>10)</sup> が、生体外では内因性アンジオテンシンがほとんど存在しないため、この矛盾した生体内外での反応性の差が生じたのかもしれない。また captopril 投与により、低酸素時の FBF が一層の増加を示さなかった原因として、高血圧下の大動脈では  $\beta$  受容体活性が賦活化されているため、アンジオテンシン阻害を行ってももはや血管は拡張しなかったと考えられる。しかし他の体液性因子の関与や血管壁構造の変化などの要素も考慮すべきである。

## 結 語

高血圧の臓器循環を解明することを目的として、ヒトの腎血管性高血圧症に類似の二腎性一側腎動脈狭窄犬を

作成し、低酸素負荷が体循環・臓器循環におよぼす影響を正常血圧犬を対照として比較検討し、以下の成績を得た。

1. 高血圧群では、負荷前から血漿 norepinephrine の増加がみられ、負荷後には血漿 epinephrine の増加が著明であった。
2. 高血圧群では負荷前から交感神経緊張状態にあり、負荷による体循環反応にはレニン・アンジオテンシン系の活性化の関与が大きいと考えられた。
3. 高血圧群の臓器循環において、腎血流調節には交感神経系およびレニン・アンジオテンシン系の活性化が大きく関与し、頸動脈血流調節には自己調節作用の関与が大きかった。一方、大腿動脈においては  $\beta$  受容体活性の賦活化が示唆された。

稿を終るにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました恩師石川兵衛教授に深甚の謝意を捧げますとともに、ご校閲・ご助言をいただきました第 2 生理学講座榎泰義教授ならびに泌尿器科学講座岡島英五郎教授に深謝します。また直接にご指導、ご教示下さいました野中秀郎助教授に感謝いたします。さらに本研究にご協力いただいた血行動態グループの諸兄に感謝します。

本論文の要旨は第 27 回、第 28 回日本脈管学会総会および第 24 回日本臨床生理学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) Kaplan, N.M.: Clinical hypertension. 3rd. ed., William & Wilkins, Baltimore, p48, 1982.
- 2) De Wardener, H.E. and MacGregor, G.A.: Dahl's hypothesis that a saluretic substance may be responsible for a sustained rise in arterial pressure: its possible role in essential hypertension. *Kidney Int.* 18: 1, 1980.
- 3) Page, I.H.: A unifying view of renal hypertension. *in* Renal hypertension (Page, I.H. and McCubbin, J.W., eds). Year Book Med. Pub., Chicago, p391, 1968.
- 4) 大手信重: 腎循環に関する研究—低酸素負荷時の腎循環. *日内会誌*, 57: 57, 1968.
- 5) 塩見直幸, 野中秀郎, 岡林正純, 林 勝文, 辻村拓夫, 吉村克敏, 中谷 晃, 北岡壮一, 法田浩一, 伴圭一郎, 森岡壽子, 石川兵衛: 低酸素下臓器循環に関する研究—ジルチアゼムの影響. *臨床薬理* 19: 225, 1988.
- 6) 野中秀郎, 法田浩一, 林 勝文, 吉村克敏, 中谷

- 晃, 北岡壮一, 塩見直幸, 伴圭一郎, 森岡泰子, 斉藤 学, 辻本伸宏, 岡田耕一, 神元章雄, 石川兵衛: 低酸素下臓器循環に及ぼすCa拮抗薬の影響—ジルチアゼムとベラパミルの比較. 薬理と治療 17 (Suppl. 3): 193, 1989.
- 7) **Masaki, Z., Ferrario, C.M. and Bumpus, F.M.:** Effects of SQ 20, 881 on the intact kidney of dogs with two-kidney, one-clip hypertension. *Hypertension* 2: 649, 1980.
- 8) **Hall, J.E., Coleman, T.G. and Guyton, A.C.:** Control of glomerular filtration rate by circulating angiotensin II. *Am. J. Physiol.* 241: R190, 1981.
- 9) 中村興世: Converting enzyme 抑制下における renin および aldosterone の分泌調節に関する研究. 日内分泌会誌, 59: 1099, 1983.
- 10) **Liang, C. and Gavras, H.:** Renin-angiotensin system inhibition in conscious dogs during acute hypoxemia. *J. Clin. Invest.* 62: 961, 1978.
- 11) 池田文武, 河野 剛, 大迫文麿: 固相法を用いた血漿レニン活性のラジオイムノアッセイキットにおける基礎的臨床的検討. 医学と薬学 3: 87, 1980.
- 12) **Maxwell, M.H., Lupu, A.N., Viskoper, R.J., Aravena, L.A. and Waks, U.A.:** Mechanisms of hypertension during the acute and intermediate phases of the one-clip, two-kidney model in the dog. *Circ. Res.* 40(suppl. 1): 124, 1977.
- 13) **Greenberg, S., McGowan, C. and Gaida, M.:** Effect of an increased cardiac output on vascular response to vasoactive agents in two-kidney, one-clip Goldblatt hypertension. *Clin. and Exper. Hyper. Theory and Practice* A4: 1287, 1982.
- 14) **Greenberg, S.:** Vascular responses of the perfused intestine to vasoactive agents during the development of two-kidney, one-clip Goldblatt hypertension in dogs. *Circ. Res.* 48: 895, 1981.
- 15) **Gavras, H. and Liang, C.:** Acute renovascular hypertension in conscious dogs: interaction of the renin-angiotensin system and sympathetic nervous system in systemic hemodynamics and regional blood flow responses. *Circ. Res.* 47: 356, 1980.
- 16) **Conway, J.:** Changes in sodium balance and hemodynamics during development of experimental renal hypertension in dogs. *Circ. Res.* 22: 763, 1968.
- 17) **Suzuki, H., Ferrario, C.M., Speth, R.C., Brosnihan, K.B., Smeby, R.R. and Silva, P.:** Alterations in plasma and cerebrospinal fluid norepinephrine and angiotensin II during the development of renal hypertension in conscious dogs. *Hypertension* 5(suppl. 1): I-139, 1983.
- 18) **Davis, J.O.:** The pathogenesis of chronic renovascular hypertension. *Circ. Res.* 40: 439, 1977.
- 19) **Daly, M. De B. and Scott, M.J.:** The cardiovascular effects of hypoxia in the dog with special reference to the contribution of the carotid body chemoreceptors. *J. Physiol.* 173: 201, 1964.
- 20) **Krasney, J.A.:** Regional circulatory responses to arterial hypoxia in the anesthetized dog. *Am. J. Physiol.* 220: 699, 1971.
- 21) **Murray, J.F. and Young, I.M.:** Regional blood flow and cardiac output during acute hypoxia in the anesthetized dog. *Am. J. Physiol.* 204: 963, 1963.
- 22) **Konsos, H.A., Mauck, H.P., Richardson, D.W. and Patterson, J.L.:** Mechanism of circulatory responses to systemic hypoxia in the anesthetized dog. *Am. J. Physiol.* 209: 397, 1965.
- 23) **Daly, M. De B. and Scott, M.J.:** The cardiovascular responses to stimulation of the carotid body chemoreceptors in the dog. *J. Physiol., London* 165: 179, 1963.
- 24) **Sylvester, J.T., Scharf, S.M., Gilbert, R.D., Fitzgerald, R.S. and Traystman, R.J.:** Hypoxic and CO hypoxia in dogs: hemodynamics, carotid reflexes, and catecholamines. *Am. J. Physiol.* 236: H-22, 1979.
- 25) **Fitzgerald, R. and Parks, D.:** Effect of hypoxia on carotid chemoreceptor response to carbon dioxide in cats. *Resp. Physiol.* 12: 218, 1971.
- 26) **Berne, R.M. and Belardinelli, L.:** Effects of hypoxia and ischaemia on coronary vascular resistance, A-V node conduction and S-A node excitation. *Acta Med. Scand. (Suppl)* 694: 9, 1984.
- 27) **Kahler, R.L., Goldblatt, A. and Braunwald, E.:** The effects of acute hypoxia on the systemic venous and arterial systems and on myocardial

- contractile force. *J. Clin. Invest.* **41**: 1553, 1962.
- 28) **Downing, S.E., Mitchell, J.H. and Wallage, A. G.**: Cardiovascular responses to ischemia, hypoxia and hypercapnia of the nervous system. *Am. J. Physiol.* **204**: 881, 1963.
- 29) **Celander, O.**: Range of control exercised by the "sympathico-adrenal" system. *Acta Physiol. Scand.* **32**: 1, 1954.
- 30) **Kontos, H.A., Vetrovec, G.W. and Richardson, D.W.**: Role of carotid chemoreceptors in circulatory response to hypoxia in dogs. *J. Appl. Physiol.* **28**: 561, 1970.
- 31) **Heistad, D.D. and Abboud, F.M.**: Circulatory adjustments to hypoxia. *Circulation* **61**: 463, 1980.
- 32) **Daly, M. De B. and Scott, M.J.**: An analysis of the primary cardiovascular reflex effects of stimulation of the carotid body chemoreceptors in the dog. *J. Physiol., London* **162**: 555, 1962.
- 33) **Raff, H., Maselli, J. and Reid, I.A.**: Correlation of plasma angiotensin II concentration and plasma renin activity during acute hypoxia in dogs. *Clin. and exp. Pharmacol. Physiol.* **12**: 91, 1985.
- 34) **Robertson, A.L., Smeby, R.R., Bumpus, F.M. and Page, I.H.**: Production of renin by human juxtaglomerular cell in vitro. *Circ. Res.* **18/19** (suppl. I): I-131, 1966.
- 35) **Davis, J.O. and Freeman, R.H.**: Mechanisms regulating renin release. *Physiol. Rev.* **56**: 1, 1976.
- 36) **Baugh, C.W., Cornett, R.W. and Hatcher, J.D.**: The adrenal gland and the cardiovascular changes in acute anoxic anoxia in dogs. *Circ. Res.* **7**: 513, 1959.
- 37) **Korner, P.I., Chalmers, J.P. and White, S.W.**: Some mechanisms of reflex control of the circulation by the sympatho-adrenal system. *Circ. Res.* **20/21**(suppl. III): 157, 1967.
- 38) **Davidson, D.**: Systemic circulatory adjustments to acute hypoxia and reoxygenation in unanesthetized sheep. *J. Clin. Invest.* **73**: 317, 1984.
- 39) 野中秀郎, 鹿子木和彦, 岡林正純, 松島明彦, 上田明美, 藤本順一郎, 中堀克己, 布谷隆治, 森藤哲章, 石川兵衛: 虚血性心疾患治療薬 Tapidil が諸臓器循環動態におよぼす影響. *日本臨床生理学会雑誌* **12**: 71, 1982.
- 40) **Nonaka, H., Ban, K., Hayashi, M., Shiomi, N., Saito, M., Nakatani, A., Morioka, Y., Hoda, K., Yoshimura, K., Okada, K., Kamimoto, A., Tsuzimoto, N. and Ishikawa, H.**: A study on renal circulation -effect of alpha-adrenoreceptor blockade-. *Microcirculation annual 1988*: 23, 1988.
- 41) **Flohr, H., Breull, W., Dahners, H.W., Redel, D., Conradi, H. and Stoepel, K.**: Regional distribution of vascular resistance in two models of experimental renovascular hypertension. *Pflugers Arch.* **362**: 157, 1976.
- 42) **DeForrest, J.M., Davis, J.O., Freeman, R.H., Watkins, B.E. and Stephens, G.**: Separate renal function studies in conscious dogs with renovascular hypertension. *Am. J. Physiol.* **235**: F310, 1978.
- 43) **Zimmerman, B.G. and Mommsen, C.**: Renal blood flow changes in contralateral kidney of Goldblatt hypertensive dog. *Am. J. Physiol.* **241**: H145, 1981.
- 44) **Zimmerman, B.G. and Largent, R.D.**: Vasodilator capacity of cntralateral kidney in Goldblatt hypertensive dog. *Am. J. Physiol.* **245**: H790, 1983.
- 45) **Bevan, R.D., Marthens, E. and Bevan, J.A.**: Hyperplasia of vascular smooth muscle in experimental hypertension in the rabbit. *Circ. Res.* **38** (supp II): II-59, 1976.
- 46) **Watson, M.L., McCormick, J. and Ungar, A.**: Angiotensin sensitivity and prostaglandins in dogs with renal hypertension. *J. Hypertension* **2**: 479, 1984.
- 47) **Plath, D.W., Roy, R.N., Huang, W.C. and Navar, L.G.**: Impaired renal blood flow and cortical pressure autoregulation in contralateral kidneys of Goldblatt hypertensive rats. *Hypertension* **3**: 67, 1981.
- 48) **Kaloyanides, G.J., Bastron, R.D. and Dibona, G.F.**: Impaired autoregulation of blood flow and glomerular filtration rate in the isolated dog kidney depleted of renin. *Circ. Res.* **35**: 400, 1974.
- 49) **Cox, R.H.**: Alterations in active and passive

- mechanics of rat carotid artery with experimental hypertension. *Am. J. Physiol.* **237**: H597, 1979.
- 50) **Overbeck, H.W.**: Hemodynamics of early experimental renal hypertension in dogs. *Circ. Res.* **31**: 653, 1972.
- 51) **安部陽一, 岡原 猛**: 腎血流量の調節. *日薬理誌.* **82**: 1, 1983.
- 52) **Blumberg, A.L., Denny, S.E., Marshall, G.R.** and **Needleman, P.**: Blood vessel-hormone interactions: angiotensin, bradykinin and prostaglandins. *Am. J. Physiol.* **232**: H305, 1977.
- 53) **Navar, L.G.**: Renal autoregulation: perspectives from whole kidney and single nephron studies. *Am. J. Physiol.* **234**: F357, 1978.
- 54) **Bruns, F.J.**: Decrease in renal perfusion, glomerular filtration and sodium excretion by hypoxia in the dog. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **159**: 468, 1978.
- 55) **Anderson, R.J., Pluss, R.G., Pluss, W.T., Bell, J.** and **Zerbe, G.G.**: Effect of hypoxia and hypercapnic acidosis on renal autoregulation in the dog: role of renal nerves. *Clin. Sci.* **65**: 533, 1983.
- 56) **Borgia, J.F.** and **Horvath, S.M.**: Effects of acute prolonged hypoxia on cardiovascular dynamics in dogs. *J. Appl. Physiol.* **43**: 784, 1977.
- 57) **Allotey, J.B.K.** and **Klassen, A.**: Autoregulation of cerebral blood flow during early experimental renal hypertension in the conscious dog. *Am. J. Physiol.* **234**: H35, 1978.
- 58) **Strandgaard, S., Jones, J.V., MacKenzie, E.T.** and **Harper, A.M.**: Upper limit of cerebral blood flow autoregulation in experimental renovascular hypertension in the baboon. *Circ. Res.* **37**: 164, 1975.
- 59) **Moerman, E.J., Herman, A.G., Bogaert, M.G.** and **Schaepdryver A.F.**: Noradrenergic vascular responsiveness in hypertensive dogs. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **178**: 492, 1969.
- 60) **Zimmerman, B.G., Rolewicz, T.F., Dunham, E. W.** and **Gisslen, J.L.**: Transmitter release and vascular responses in skin and muscle of hypertensive dogs. *Am. J. Physiol.* **217**: 798, 1969.