

腎不全ラットの血圧, 血流量並びに皮膚温に対する温脾湯の効果

鄭 平東^{a,b)} 横澤 隆子^{a)} 大浦 彦吉^{*a)}^{a)}富山医科薬科大学和漢薬研究所臨床利用部門, ^{b)}上海中医学院附属曙光医院腎臓内科

Effect of Ompi-to on blood pressure, blood flow and skin temperature in rats with renal failure

Ping Dong ZHENG^{a,b)} Takako YOKOZAWA^{a)} and Hikokichi OURA^{*a)}^{a)}Department of Applied Biochemistry, Research Institute for Wakan-Yaku, Toyama Medical and Pharmaceutical University^{b)}Department of Nephropathic Internal Medicine, Shuguang Hospital, Shanghai College of Traditional Chinese Medicine

(Received August 16, 1990. Accepted November 30, 1990.)

Abstract

Ompi-to was administered orally with adenine, and its effects on the blood pressure, blood flow (in the brain, kidney and skin) and skin temperature were examined. The increased blood pressure in renal failure decreased after Ompi-to administration. The decreased blood flow in the brain, kidney and skin under the condition of renal failure was also restored after Ompi-to administration, showing a significant increase in some animals. The skin temperature, which had been low due to renal failure, increased slightly in the latter half of the period of Ompi-to administration.

Key words Ompi-to, renal failure, blood pressure, blood flow, skin temperature, rat.**Abbreviation** Ompi-to (Wen-Pi-Tang), 温脾湯.

緒 言

大黃を主剤とする温脾湯は中国唐代の“備急千金要方”に記載され、中医学では中程度の慢性腎不全患者の治療に経験的に用いられている。すでに著者らは温脾湯の水性エキスを腎不全ラットに経口投与し、高窒素血症の改善、血中グアニジノ化合物、特に uremic toxin のメチルグアニジン、グアニジノコハク酸の著明な低下あるいは消失、高リン酸血症、低アルブミン血症の改善、肝、腎における尿素産生の抑制、calcitonin の低下、testosterone の上昇、renin-angiotensin-aldosterone 系の一部改善、T₃、T₄ の上昇、延命効果等について報告してきた¹⁻⁵⁾。さらに最近、腎不全によって低下した糸球体濾過値、腎血漿流量、腎血流量が温脾湯投与により増加し、腎機能並びに血流の改善を示唆する知見を明

らかにした^{6,7)}。今回、さらに温脾湯の血圧、脳血流量、腎組織血流量、皮膚血流量並びに皮膚温に及ぼす効果について検討したので報告する。

材料と方法

1 動物: Wistar 系雄性ラット (体重約 200 g) 21匹を 3 群に分け、第 I 群は 18% カゼイン食で飼育 (正常群)、第 II 群は 0.75% アデニン含有 18% カゼイン食で飼育 (腎不全コントロール群)、第 III 群は 0.75% アデニン含有 18% カゼイン食と同時に温脾湯エキスを投与した (温脾湯投与群)。可及的にすべてのラットを 12, 18, 24, 30 日目に血圧、脳血流量、腎組織血流量、皮膚血流量並びに皮膚温を測定した。なお、0.75% アデニン含有飼料で飼育したラットでは投与日数の経過とともに腎不全が惹起されることを、すでに報告している⁸⁻¹¹⁾。

2 温脾湯エキスの調整法：前報同様¹⁾ 中国伝統煎出法に従い、まず加工附子 9 g を 100℃、30 分間水で煮沸した後、浮遊物を除き、次に薬用人参 3 g、甘草 5 g、乾姜 3 g を加え、さらに 100℃、30 分間加熱した。最後に大黃 15 g を加えて 5 分間加熱後、濾液を凍結乾燥した。収量は約 20% であった。

3 温脾湯エキスの投与方法：温脾湯エキス 40 mg/rat/day をアデニン投与と同時に飲水として 30 日間与えた。正常並びに腎不全コントロール群には相当量の水を与えた。なお先に報告したごとく、温脾湯エキス 40 mg 投与により腎不全の進行を抑制する結果が得られており、本実験の摂取量とした。

4. 測定方法：

1) 血圧：ラット・マウス用非観血式血圧測定装置 MK-1000 (室町機械) を用い、無麻酔下で、tail-cuff method¹²⁾ で測定した。

2) 脳血流量：ラットをペントバルビタールナトリウム (50 mg/kg B.W. 腹腔内投与) 麻酔後、頭部を定位固定装置に固定した。頭皮を切開、頭骨を露出後、bregma より右側 2 mm の位置に直径 2 mm の穴を開け、針型双極電極 (BE-ND 400-30, バイオメディカルサイエンス) を脳表面より 2 mm の頭頂葉皮質に刺入、不関電極は皮下に埋め込んだ。血流量は電解式組織血流計 (RBF-1, バイオメディカルサイエンス) を用い、甲州¹³⁾ の方法に従い、電気分解法を用い測定し、下記の式より算

出した。なお水素拡散によるみかけの血流量は死後の拡散データから得た。

$$\frac{69.3}{\text{クリアランスカーブより求めた半減期 (min)}} \times \frac{\text{水素の生体内の拡散によるみかけの血流量}}{[\text{ml/100 g 脳/min}]}$$

3) 腎組織血流量：電解式組織血流計 (RBF-1, バイオメディカルサイエンス) を用い、甲州¹³⁾ の方法を腎に応用し、測定した。

4) 皮膚血流量：ラットをペントバルビタールナトリウム (50 mg/kg B.W. 腹腔内投与) 麻酔後、左後足大腿部を除毛、レーザー式組織血流計 (RBF-221, バイオメディカルサイエンス) を装着し、測定した。

5) 皮膚温：脱毛した左足大腿部に温度センサー (THR-D, 日本光電) を装着し、麻酔下で測定した。測定は室温 23±1℃、湿度 55±5% の恒温恒湿で行った。

結 果

1. 血圧に対する効果

1) 収縮期血圧

収縮期血圧は Table I に示したように、12 日目では正常ラットと腎不全コントロール群ではほとんど変わらなかったが、飼育日数の経過とともにアデニン投与ラットでは正常ラットよりいずれも有意に

Table I Effect of Ompi-to on blood pressure.

Day	Group	Systolic blood pressure (mmHg)	Diastolic blood pressure (mmHg)	Mean blood pressure (mmHg)
12	Normal rats	144.9±5.1	86.4±6.9	106.0±4.0
	Renal failure rats			
	Control	147.9±4.3	74.7±5.2	99.7±2.9
	Ompi-to	147.8±2.9	81.1±4.8	103.6±3.7
18	Normal rats	138.4±2.2	84.0±2.5	102.2±2.0
	Renal failure rats			
	Control	162.4±4.6***	84.6±2.3	110.7±2.0**
	Ompi-to	148.2±2.3*** ^a	83.3±3.6	105.1±2.2
24	Normal rats	140.7±3.6	78.9±5.6	99.7±4.5
	Renal failure rats			
	Control	162.8±1.8***	95.0±8.8	117.8±6.1*
	Ompi-to	141.8±4.9 ^c	76.1±3.6 ^a	98.2±3.3 ^b
30	Normal rats	139.6±1.7	93.2±1.8	108.8±1.3
	Renal failure rats			
	Control	168.3±7.9***	107.5±5.5*	127.9±4.4***
	Ompi-to	160.7±5.1***	85.0±5.3 ^b	110.4±4.1 ^b

Statistical significance : **p*<0.05, ***p*<0.01, ****p*<0.001 vs. normal rats, ^a*p*<0.05,

^b*p*<0.01, ^c*p*<0.001 vs. renal failure control rats.

上昇し、18日、24日、30日ではそれぞれ17%、16%、21%有意に高い値を示した。一方、温脾湯を18日間、24日間投与したラットでは腎不全コントロール群に比しそれぞれ9%、13%有意に下降した。しかし、30日目ではもはや有意な低下作用は認められなかった。

2) 拡張期血圧

腎不全ラットの拡張期血圧は12日、18日目では正常ラットとの間に有意な変化を認めなかったが、24日目では上昇傾向、30日目では15%有意に上昇し、正常ラットより約14 mmHg 高い値を示した。これに対し、腎不全ラットに温脾湯を投与した群では24日目から有意に下降し、24日目では20%、30日目でも21%有意に下降し、正常レベルあるいはそれ以下にまで下降した。しかし12日、18日目では腎不全コントロール群並びに正常レベルとほとんど変わらなかった (Table I)。

3) 平均血圧

正常ラットに比し、アデニン食を18日、24日、30日間投与し、腎不全を惹起させたラットの平均血圧は Table I のごとく有意に上昇し、それぞれ8%、18%、18%高い値を示した。この現象は収縮期血圧と類似していた。これに対し、腎不全ラットに温脾湯を24日間、30日間投与したラットの平均血圧はそれぞれ17%、14%有意に下降し、正常ラットに匹敵する値を示した。

2. 血流量に対する効果

1) 脳血流量

Table II に示したごとく、正常ラットの脳血流量は週令にはほとんど関係なく、35~39 ml/min/100 g 脳の値を示した。一方、アデニン投与ラットの脳血流量は12日目から低下傾向を示し、24日、30日では正常ラットよりそれぞれ25%有意に低下した。これに対し、腎不全ラットに温脾湯を投与した群では12日目ではコントロール値とほとんど変わらなかったが、18日目では増加傾向を示し、24日目ではコントロール値より21%有意に高い値を示した。しかし30日目ではコントロール値とほとんど変わらず、24日で認められた温脾湯の作用は認められなかった。

2) 腎組織血流量

正常ラットの腎組織血流量は Table III のごとく、週令とともに増加し、腎不全ラットでは逆に次第に低下する結果が得られ、30日間アデニン食を投与したラットでは約50%も著しく低下していた。これに対し、腎不全ラットに温脾湯を投与した群では腎不全コントロール値よりいずれも血流量の増加が認め

られ、特に24日目では47%、30日目では54%も著しく有意に増加した。12日、18日目でも有意差は認められなかったが、それぞれ35%、34%増加傾向を示した。

Table II Effect of Ompi-to on cerebral blood flow.

Day	Group	Cerebral blood flow (ml/min/100 g)
12	Normal rats	34.9±4.0
	Renal failure rats	
	Control	28.1±1.9
	Ompi-to	28.4±1.4
18	Normal rats	39.2±3.7
	Renal failure rats	
	Control	32.9±2.0
	Ompi-to	35.9±2.4
24	Normal rats	35.3±2.4
	Renal failure rats	
	Control	26.3±1.3**
	Ompi-to	31.8±1.7 ^a
30	Normal rats	38.4±1.8
	Renal failure rats	
	Control	28.7±2.6**
	Ompi-to	29.6±3.2 ^a

Statistical significance : * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. normal rats, ^a $p < 0.05$ vs. renal failure control rats.

Table III Effect of Ompi-to on renal tissue blood flow.

Day	Group	Renal tissue blood flow (ml/min/100 g)
12	Normal rats	51.4±3.3
	Renal failure rats	
	Control	47.1±6.6
	Ompi-to	63.6±7.3
18	Normal rats	64.5±8.2
	Renal failure rats	
	Control	46.2±4.3*
	Ompi-to	62.1±7.5
24	Normal rats	67.6±5.2
	Renal failure rats	
	Control	41.6±3.8**
	Ompi-to	61.3±5.0 ^b
30	Normal rats	72.5±5.2
	Renal failure rats	
	Control	36.6±4.0**
	Ompi-to	56.2±9.2 ^a

Statistical significance : * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ vs. normal rats, ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.01$ vs. renal failure control rats.

3) 皮膚血流量

正常ラットでは週令の経過とともに次第に増加し、30日目では12日目より23%高い値を示した。一方、アデニン投与12日目の皮膚血流量は正常ラット

Table IV Effect of Ompi-to on skin blood flow.

Day	Group	Skin blood flow
12	Normal rats	27.3±3.7
	Renal failure rats	
	Control	16.9±2.5*
	Ompi-to	23.0±2.3
18	Normal rats	27.1±2.4
	Renal failure rats	
	Control	18.0±1.8**
	Ompi-to	24.4±2.8
24	Normal rats	31.8±4.6
	Renal failure rats	
	Control	17.4±3.3*
	Ompi-to	21.0±1.4*
30	Normal rats	33.6±2.6
	Renal failure rats	
	Control	19.8±3.6**
	Ompi-to	23.6±2.9*

Statistical significance : * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. normal rats.

Table V Effect of Ompi-to on skin temperature.

Day	Group	Skin temperature (°C)
12	Normal rats	34.3±0.1
	Renal failure rats	
	Control	33.6±0.3*
	Ompi-to	33.7±0.1*
18	Normal rats	34.2±0.2
	Renal failure rats	
	Control	33.4±0.1***
	Ompi-to	33.5±0.1**
24	Normal rats	33.1±0.2
	Renal failure rats	
	Control	31.4±0.2***
	Ompi-to	31.7±0.2***
30	Normal rats	33.1±0.3
	Renal failure rats	
	Control	31.3±0.2***
	Ompi-to	32.0±0.2** ^a

Statistical significance : * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. normal rats, ^a $p < 0.05$ vs. renal failure control rats.

より約40%低い値を示し、この値は24日まで持続したが、30日間アデニン食を投与したラットでは19.8の値を示した。これに対し、アデニン投与と同時に温脾湯を投与した群では12日目から皮膚血流量の増加傾向が認められ、この現象は30日目まで認められた (Table IV)。

3. 皮膚温に対する効果

皮膚温の測定結果を Table V に示した。正常ラットでは24日以降、わずかに下降したが、アデニン投与ラットでは正常ラットに比し12日目から有意に下降し (0.7°C), 18日目も12日目と同様の値を示したが、24日以降さらに低下し、24日目では1.7°C, 30日目では1.8°Cも下降した。一方、アデニン投与と同時に温脾湯を投与したラットでは24日までほとんどコントロール値と変わらなかったが、30日目ではコントロール値より0.7°C有意に上昇した。

考 察

正常人では心拍出量の約20~25%に相当する血液を腎に流入しているが、腎不全が進行すると、腎血流量が次第に低下して腎虚血に陥ると、renin 放出量が増加し、それに伴って angiotensin 生成が亢進し、過剰の aldosterone 分泌を引き起こすことが知られている。糸球体腎炎、腎のう胞性疾患、腎盂腎炎などにより惹起される腎不全の病態を除けば、renin-angiotensin-aldosterone 系の作動による高血圧が惹起され、一方、腎虚血によって糸球体濾過値が低下し、代謝老廃物の体内蓄積により、尿毒症を増悪させると考えられている。

著者らは先にアデニン投与ラットでは投与日数の経過とともに次第に腎不全が進行し、それとともに腎組織血流量が低下、収縮期血圧が次第に上昇することを報告した⁴⁾。今回の実験においてもアデニン投与日数の経過とともに腎組織血流量が次第に低下し、収縮期血圧、平均血圧が18日、24日、30日目で有意に上昇し、腎性高血圧を呈していることが示された。ところがアデニン投与と同時に温脾湯を投与した群ではアデニン単独群に比し、腎血流量が増加、逆に血圧が下降、腎血流量と血圧との関係は両者の間に負の相関 ($r=0.6979$, $t=4.2477$, $p < 0.001$) が認められ、腎性高血圧を抑制する結果が得られた。

温脾湯の腎血流量増加、血圧下降作用機序として著者らはすでに血中 renin-angiotensin-aldosterone 系の一部抑制、尿中 prostaglandin 排泄の増加、kallikrein 活性の増加作用を認めていることか

ら¹⁴⁾、温脾湯は脈管作動性物質に影響を及ぼし、腎血管系の拡張、腎血流の増加、血圧の下降をもたらしたものと考えられた。

ところでヒトでは心拍出量の約15%が脳に流入し、腎について多くの血液を受け、全身酸素消費量の約20%を消費していることが知られている。一方、脳循環に影響を与える因子としては、脳灌流圧と脳血管抵抗が挙げられ、脳血流量は Poiseuille の法則に従えば、脳灌流圧に比例し、脳血管抵抗に反比例する¹⁵⁾。一方、脳灌流圧はまた全身血圧と頭蓋内圧により変動し、脳血管抵抗は脳血管の長さ、血液粘稠度、血管径などにより影響されるといわれている。脳血管の長さは多少伸縮することもあるが、実際には軽微であり、血液粘稠度も血流速度に従って変化する特性を有するが、生理的条件下では脳血管抵抗に最も大きな影響を及ぼすのは脳血管径の変化、すなわち脳血管の拡張並びに収縮による変化であることが報告されている¹⁶⁾。

前述のごとく、腎不全状態では腎血流量が著しく減少するため、renin 分泌が亢進し、angiotensin 生成が促進されるが、renin-angiotensin 系は直接に血管の平滑筋を収縮し、中でも angiotensin II は最も血管収縮作用が強く、noradrenalin の約40倍もの効力を有することが知られている。著者らはアデニン投与ラットでは腎不全の進行とともに血中 angiotensin II 値が次第に増加することを明らかにしており、angiotensin II が持続的に脳血管をも攣縮し、脳血管抵抗の増加、脳血流量の低下を引き起こしていることが予想され、血中の angiotensin II が著しく高値を示すアデニン投与24日、30日目のラットでは脳血流量が有意に低下していた。

一方、35℃から25℃の間の体温では1℃減少するたびに、脳血流量が6.7%減少するという報告が Rosomoff and Holaday によりなされている¹⁷⁾。アデニン投与ラットでは腎不全状態の進行とともに直腸温は次第に低下し、16日目では約1℃、28日目では約2℃低下することを認めている（未発表データ）。一方、皮膚温も次第に低下しており、皮膚温の低下とともに脳血流量が減少したものと考えられた。また動脈血中の CO₂、O₂ さらには pH のような化学的因子が脳血管の拡張、収縮に大きな役割を占めていることが知られており、一般に動脈血中の CO₂ 分圧が上昇すると、脳血管抵抗が減少し、脳血流は増加、逆に O₂ 分圧が上昇すると、脳血管抵抗が増加し、脳血流量は減少する。すなわち、CO₂、O₂ 分圧は脳血管抵抗に影響を及ぼして脳血流量を左右しており、正常な O₂ 分圧時では動脈血中 CO₂ 分圧

のみが脳血流を左右する強力な因子と言われている。さらに代謝性アシドーシスに陥った場合には pH と脳血流量は正の相関性を有することが知られており¹⁸⁾、尿毒症アシドーシスでは pH の低下、CO₂ 分圧の低下が認められることから、今後、さらに腎不全ラットの動脈血中の pH、CO₂、O₂ と脳血流量との関係について検討する必要がある。しかし、腎不全末期に出現する尿毒症は脳波の異常を伴い、脳機能障害を起こすことが知られ、その成因のひとつに脳循環代謝障害が挙げられている¹⁹⁾ ことから、脳血流量の低下は尿毒症物質によって引き起こされた可能性も否定できない。

一方、脳血流量と血圧との関係については、大脳皮質各部においては両者の間に負の相関が認められ、血圧が高いほど脳血流は低下することがすでに藤島ら²⁰⁾ により明らかにされ、その原因として高血圧に伴う脳血管径の狭小化、つまり硬化によって血管の抵抗性が上昇し、その結果として脳血流量の減少することが知られている。今回の実験結果においても脳血流量と血圧との間には負の相関性を有しており ($r=0.6013$, $t=3.103$, $p<0.01$)、上述した同様の機序で脳血流量が減少したものと考えられた。しかしアデニン投与と同時に温脾湯を投与した場合、脳血流量は18日目では増加傾向、24日目では有意に増加していた。先に述べたごとく温脾湯投与により血圧下降も認められることから、脳血管抵抗性の減少が示唆された。

他方、皮膚には小動脈、毛細血管、小静脈のほか、多くの動静脈吻合が見られ、交感神経に対する刺激や adrenalin によって皮膚血流が抑制される。また動静脈吻合部は視床下部の体温調節中枢の強い支配を受けている。一方、腎不全患者では皮膚毛細血管の血流量が減少することが報告されており²¹⁾、アデニン投与ラットでは立毛現象が認められたので、皮膚血流量を測定した結果、いずれの測定時点においても正常ラットより有意に減少し、血圧上昇により血管の収縮が持続されているものと考えられた。しかし腎不全ラットに温脾湯を投与した場合、血圧下降が認められ、血管収縮状態を緩解し、皮膚血管系の改善により皮膚血流量を増加するものと考えられた。

皮膚温は熱産生、環境温、運動、血圧、痛み刺激並びに化学物質などにより制御され、脊髄内のシナプスを介して交感神経系 (α -アドレナリン作動受容体)、体表皮膚の毛細血管血流を介し、皮膚温に影響を及ぼしている。古くから腎不全患者では低体温を示すことが指摘され^{22, 23)} これら患者では一般に

T₃は有意に低下し、²⁴⁾T₄は低下傾向、²⁵⁾TSHは一部で上昇し、TRHに対する応答性も低下し、遅延型を呈している。²⁶⁻²⁸⁾著者らはアデニン投与ラットでは腎不全の進行とともにT₃、T₄が著しく低下することをすでに報告したが、³⁾今回の実験においてアデニン投与12日目から皮膚温がいずれも有意に低下していた。これは先に述べた皮膚血流量低下が主な原因と考えられ、熱エネルギーの運搬が正常に機能しなかったためと考えられた。また腎不全ラットは甲状腺ホルモン分泌異常のため生体の熱産生機能が減弱して低体温状態になっていることも推定された。一方、慢性腎不全ラットに温脾湯を投与した場合、皮膚血流量は12日目から上昇傾向を示したが、皮膚温は24日目、30日目それぞれ0.3℃、0.7℃上昇した。先に報告したごとく温脾湯投与によりT₄値が24日目で増加することから、T₄による熱産生の亢進の可能性も考えられた。

以上の実験結果から、温脾湯は腎不全ラットに対し血圧下降、脳皮質血流量の改善、腎組織血流量の増加、皮膚血流量の増加傾向、皮膚温のわずかな上昇等の作用を有することが明らかとなった。

結 論

温脾湯(40 mg/rat/day)をアデニン投与と同時に経口投与し、血圧、血流量(脳、腎、皮膚)並びに皮膚温に及ぼす影響を検討し、以下の結果を得た。腎不全で上昇した血圧は温脾湯投与群で下降し、腎不全で低下した脳、腎、皮膚組織の血流量も一部有意に増加した。また腎不全で低下した皮膚温も温脾湯投与後半においてわずかに上昇した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、貴重な御助言、御指導を戴きました本学医学部脳神経外科学教室高久 晃教授、桑山直也助手、御校閲頂きました山形大学医学部泌尿器科学教室中田瑛浩教授に深謝いたします。また実験に御協力戴きました当研究室の宮内 勲君に感謝いたします。

文 献

- 1) 大浦彦吉, 鄭 平東, 横澤隆子: アデニン誘発慢性腎不全ラットに対する漢方方剤温脾湯の効果について, 和漢医薬学会誌 **1**, 209-217, 1984.
- 2) 大浦彦吉, 鄭 海泳, 鄭 平東, 横澤隆子, 若木邦彦,

小泉富美朝: 実験的腎不全ラットに対する温脾湯の長期投与による効果, 和漢医薬学会誌 **2**, 365-371, 1985.

- 3) 鄭 平東, 横澤隆子, 大浦彦吉: 慢性腎不全ラットの腎外性ホルモンに対する温脾湯の効果, 和漢医薬学会誌 **3**, 65-70, 1986.
- 4) Yokozawa, T., Oura, H. and Nakada, T.: Blood flow in renal tissue, blood hormone levels in rats with adenine-induced renal failure. *Jap. J. Nephrol.* **29**, 53-55, 1987.
- 5) Yokozawa, T., Wu, X.Q. and Oura, H.: Ompi-to prevents the progression of renal failure. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **6**, 147-151, 1989.
- 6) Yokozawa, T., Wu, X.Q., Lee, T.W. and Oura, H.: Ompi-to administration increases renal function in rats with renal failure. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **5**, 179-183, 1988.
- 7) Yokozawa, T., Orihashi, M., Chung, H.Y., Wu, X.Q. and Oura, H.: Effects of Ompi-to extract on renal function in rats with renal failure. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **5**, 98-103, 1988.
- 8) Yokozawa, T., Zheng, P.D., Oura, H. and Koizumi, F.: Animal model of adenine-induced chronic renal failure in rats. *Nephron* **44**, 230-234, 1986.
- 9) Yokozawa, T. and Oura, H.: Distribution of guanidino compounds in rats with chronic renal failure induced by adenine. *Jap. J. Nephrol.* **29**, 1137-1143, 1987.
- 10) Yokozawa, T., Mo, Z.L. and Oura, H.: Comparison of toxic effects of methylguanidine, guanidinosuccinic acid and creatinine in rats with adenine-induced chronic renal failure. *Nephron* **51**, 388-392, 1989.
- 11) Yokozawa, T., Fujitsuka, N. and Oura, H.: Variations in the distribution of methylguanidine with the progression of renal failure after methylguanidine loading. *Nephron* **52**, 347-351, 1989.
- 12) Pfeffer, J.M., Pfeffer, M.A. and Frohlich, E.D.: Validity of an indirect tail-cuff method for determining systolic arterial pressure in unanesthetized normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J. Lab. Clin. Med.* **78**, 957-962, 1971.
- 13) 甲州啓二, 遠藤俊郎, 高久 晃, 斎藤健夫: 電気分解法により発生させた水素ガスを利用しての局所脳血流量測定を試み, 脳神経外科 **9**, 1261-1266, 1981.
- 14) Yokozawa, T., Wu, X.Q., Lee, T.W. and Oura, H.: Effects of Ompi-to on the urinary levels of prostaglandin and kallikrein in rats with renal failure. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **6**, 188-192, 1989.
- 15) Kety, S.S.: Circulation and metabolism of the human brain in health and disease. *Am. J. Med.* **8**, 205-217, 1950.
- 16) 富田 稔: 脳血管抵抗 —inertial pressure lossと血液の non-newtonian 性の影響について—, 脈管学 **16**, 193-202, 1976.
- 17) Rosomoff, H.L., Holaday, D.A.: Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am. J. Physiol.* **179**, 85-88, 1954.

- 18) 相澤豊三編：脳循環とその臨床，中外医学社，pp. 80-119, 1966.
- 19) 宮原 正，宮島正之：腎不全患者にみられる中枢神経系の異常，腎と透析 **19**, 11-14, 1985.
- 20) 藤島正敏：高血圧と脳虚血 —脳循環動態よりみた検討—，脳卒中 **10**, 474-480, 1988.
- 21) 畑中裕司，松本真一郎，石川和夫，川崎高泰，窪田沖三，高本 潔，丹家之陽，老根宗忠，馬場茂明：レーザー皮膚血流量測定の基礎的検討とその臨床応用について，臨床病理 **32**, 1025-1028, 1984.
- 22) Becher, E. : Pathogenese, Symptomatologie, und Therapie der Uramie. *Ergeb. Ges. Med.* **18**, 51-95, 1933.
- 23) Hess, L. : The relationship of the vegetative nervous system to uremia. *J. Nerv. Ment. Dis.* **113**, 136-143, 1951.
- 24) Spector, D.A., Davis, P.J., Helderma, J.H., Bell, B. and Utiger, R.D. : Thyroid function and metabolic state in chronic renal failure. *Ann. Intern. Med.* **85**, 724-730, 1976.
- 25) Czernichow, P., Dauzet, M.C., Broyer, M. and Rappaport, R. : Abnormal TSH, PRL and GH response to TSH releasing factor in chronic renal failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **43**, 630-637, 1976.
- 26) 浅野 泰：腎と甲状腺ホルモン，腎と透析 **6**, 679-687, 1977.
- 27) 木嶋祥磨：慢性腎不全患者の甲状腺機能に関する臨床的研究，H腎誌 **25**, 893-991, 1983.
- 28) Lin, V.S., Fang, V.S., Katz, A.I. and Refetoff, S. : Thyroid dysfunction in chronic renal failure. *J. Clin. Invest.* **60**, 522-534, 1979.