

熱電効果による体表循環の研究 VIII

——部位による体表循環動態の相異 (2)——

水 谷 元 雄

(昭和52年12月21日受付)

ま と め

1. 熱電効果による体表循環測定法により, gallamine 非動化, 人工呼吸下のネコの耳介内面, 前肢部および前額部の皮膚血流を測定し, 部位による循環動態の相違について検討した。
2. 三部位の血流および全身血圧に対する serotonin, histamine, bradykinin の影響を観察・記録した。
3. 耳介内面の皮膚血流は serotonin 投与により減少し, histamine, bradykinin 投与により血圧の下降につれて減少した。
4. 前肢部の皮膚血流は serotonin 投与により減少し, histamine, bradykinin 投与により増加した。
5. 前額部の皮膚血流は serotonin 投与により減少し, histamine, bradykinin 投与により増加した。
6. 前報で耳介内面には adrenergic α 型の血流減少機構の関与が大きく, 前額部は adrenergic β 型の血流増加機構の関与が大きく, 前肢部は両者の中間的な反応を示す部位である事を報告したが, 今回の実験でも, 耳介内面の皮膚循環には血流減少機構の関与が大きく, ほかの二部とは明らかな違いを示した。

Keywords: 熱電効果, 交叉熱電堆法, 皮膚血流, 血流増減機構, 四象限グラフ判定法

略語一覧: 5-HT: serotonin, Hist: histamine, BDK: bradykinin

は じ め に

これまでヒトおよび動物での体表循環に関する検索が種々なされてきており^{1)・5)}, 部位による皮膚循環動態の相違に関する研究もなされてきている⁶⁾⁷⁾。われわれはネコを用いて, 自律神経薬および papaverine に対する部位による皮膚循環の相違を研究してきた⁸⁾。

一方, serotonin, histamine, bradykinin といった生体内微量活性物質に対する種々臓器での循環動態の解明もなされてきている^{9)・23)}。

今回も筋血流など, ほかの臓器の循環の影響を受けることのない, いわば純粋な局所皮膚血流を持続的に促え

ることのできる交叉熱電堆法^{3)・5)}を用いて実験を行なった。動物は前報⁸⁾と同様にネコを用い, 耳介内面, 前肢部および前額部というやや機能の異なると思われる三部位を選び, それぞれの血流と血圧とを持続的に測定し, serotonin, histamine, bradykinin, に対する三部位の血流変化を検討し, 興味のある結果を得たので報告する。

実 験 方 法

体重3kg 前後の健康なネコを雌雄の別なく用い, gallamine 非動化, 人工呼吸下 (25回/分) で血圧測定

* 千葉大学医学部脳機能研究施設

MOTOO MIZUTANI: Studies on Surface Circulation of Body, Measured by Thermoelectrical Method. VIII Differences of the Circulation Mechanism in Different Part of the Skin. Brain Research Institute, School of Medicine, Chiba University, Chiba 280. Received for publication, December 21, 1977.

用および静注用のポリエチレンチューブを股動・静脈にそれぞれ挿入した。また、耳介内面および前額部の動注用ポリエチレンチューブを A. lingualis に挿入し、前肢部の動注用ポリエチレンチューブを A. subscapularis に挿入し、それぞれのチューブより逆行性に動注を行なった。

血流測定にはプレート型表面血流測定素子(以下素子)を用い、剪毛した耳介内面に装着した。また前肢部および前額部では、測定部位から離れた部位の皮膚に設けた小切開口より皮下に素子を挿入し、測定面が皮膚内面に密着するように装着した。なお素子は装着前に50%グリセリン液で浸潤されるようにした。これら三部位の血流変化を股動脈平均血圧と同時に持続的に測定記録した。

実験室温は $22 \pm 1^\circ\text{C}$ に一定し、動物の体温は 37.5°C 前後に保ち、かつ、測定部位は広くガーゼなどをもって覆い、外気の影響が及ばないように留意した。薬物としては、serotonin は $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ から $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ までを静注、 $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ を動注し、histamine は $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}$ から $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ までを静注、 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ を動注し、bradykinin は $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}$ から $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ までを静注、 $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ を動注した。

薬物静注に対して、血圧の影響を考慮に入れるため次のグラフを用いた(図1)。血圧(BP) の変化分(mmHg)を横軸にとり、血流(BF) の変化分(%)を縦軸にとる。ガラミン非動化、人工呼吸下のネコの血圧は周期約30秒、波高 $15 \sim 25 \text{mmHg}$ の第三級自然動揺を示す²⁷⁾。この自然動揺時の血圧の上昇分をA, 下降分をC, それぞれに対応する血流の増加分をB, 減少分をDとし、 $B/A = Q$, $D/C = Q'$ とする。この QQ' が第1, 3象限において 45° の傾きになるように縦軸の血流値(%)を定める。このグラフ上に薬物静注時の血圧, 血流の変化分をプロットする。

このようにするとプロットの位置により血流の変化に対する血圧の影響の程度を知ることができる。つまり QQ' 上のプロット(1), (7) は血圧の自然動揺に全く依存した血流変化を意味し、第1象限の 45° 線(QQ')より上方のプロット(2) は血圧上昇に対する依存度を超えて血流が増加したことを意味し、Y軸の0より上方のプロット(3) は血圧が変化しないのに血流が増加したことを意味する。また第2象限のプロット(4) は血圧の下降にもかかわらず血流が増加したことを意味し、X軸の0より左方のプロット(5) は血圧が下降しても血流が変化しない場合で、第3象限の 45° 線より上方のプロット(6) は血圧が下降し、血流も減少しているが、血圧の下降に抵抗した血流変化を示していることになる。

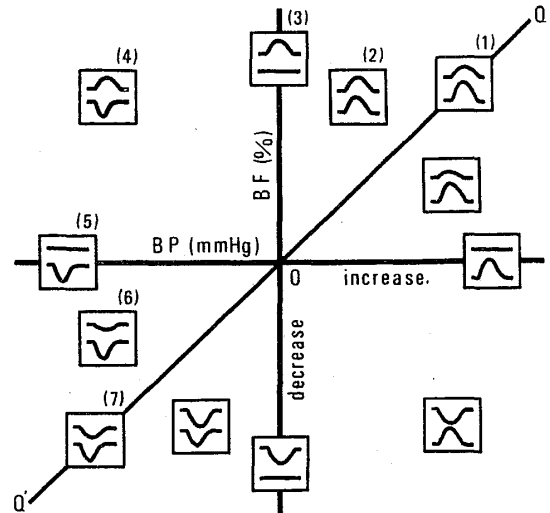
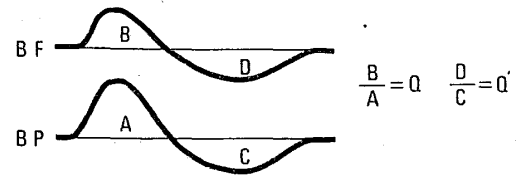


Fig. 1 Estimation of the net changes in blood flow under influence of blood pressure change by four quadrants graph.

BF: Blood flow. BP: Blood pressure. A: Rise of BP. B: Increase in BF. C: Fall of BP. D: Decrease in BF. Abscissa: Changes of BP (mmHg). Ordinate: Changes of dermal blood flow (%). Scale of ordinate is determined to make the QQ' line at an angle of 45° . Upper and lower curves in the square are the BF and BP, respectively. When the BF changes dependently upon the BP changes, BF is plotted on the QQ' line. When the BF increases beyond the changes expected from that of BP, it is plotted above the QQ' line (as illustrated 2-6).

いずれにしてもプロットが QQ' の線より左上方にある場合は、何らかの意味で積極的な血流増加作用があると考えられる。また逆にプロットが QQ' の線より右下方にある場合は、何らかの意味で積極的な血流減少作用があることになる。今回は静注に対してこの方法を応用した。

実験成績

1. 薬物単独投与による皮膚血流の変化

a. Serotonin (図2)

$5 \mu\text{g}/\text{kg}$ の静注により、図では血圧は一過性に下降しているが、下降の後軽度上昇し、さらにわずかの下降が持続したのも見られた。血流は三部位とも減少した。

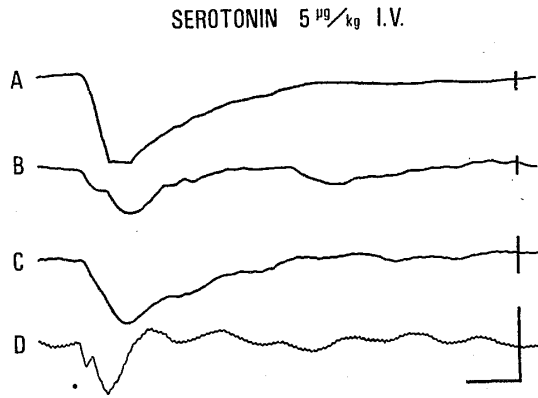


Fig. 2 Effect of serotonin ($5 \mu\text{g}/\text{kg}$) on dermal blood flow and blood pressure.
A: Dermal blood flow in the inside of the ear. B: Dermal blood flow in the forearm. C: Dermal blood flow in the forehead. D: Blood pressure. Calibration for dermal blood flow and blood pressure are $10 \mu\text{V}$ and 50 mmHg (top; 150 mmHg , bottom; 100 mmHg), respectively. Time scale: 30 sec. . Drug was injected at the time indicated by a dot.

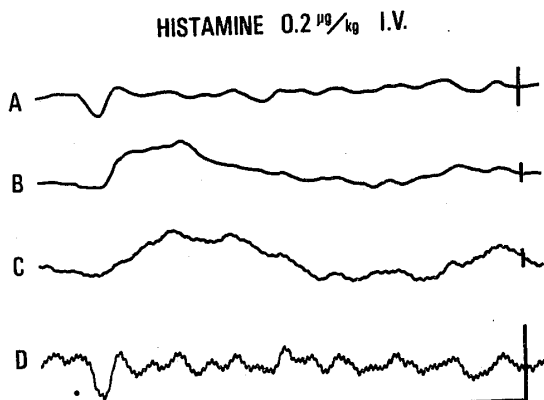


Fig. 3 Effect of histamine ($0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$) on dermal blood flow and blood pressure.
For explanation of this figure see Fig. 2.

$2 \mu\text{g}/\text{kg}$ を動注すると血圧の変化はほとんどなくなり、血流の減少は三部位とも大きくなった。

b. Histamine (図3)

$0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ の静注により、血圧は一過性に下降し、耳介内面の血流は減少し、前肢部および前額部の血流は増加した。 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ を動注すると血圧の下降は小さくなり、耳介内面の血流はやや増加し、ほかの二部位の血流の増加は大きくなった。

c. Bradykinin (図4)

$0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ の静注により血圧は一過性に下降し、耳介内面の血流は減少し、前肢部および前額部の血流は初めわずかの減少を示した後増加した。 $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ を動注す

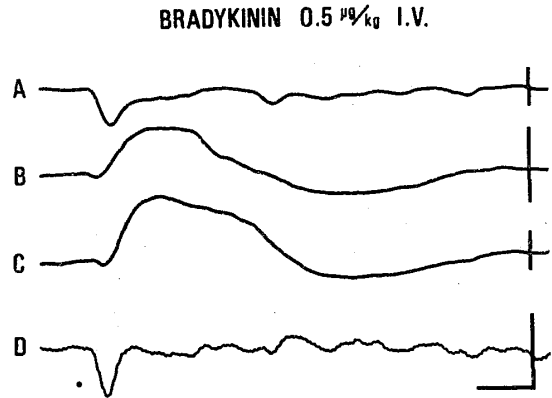


Fig. 4 Effect of bradykinin ($0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$) on dermal blood flow and blood pressure.
For explanation of this figure see Fig. 2.

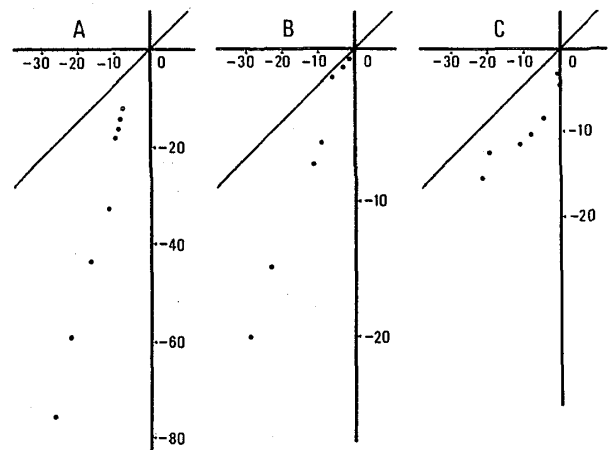


Fig. 5 Effects of serotonin on dermal blood flow and blood pressure.
A: Inside of the ear. B: Forearm. C: Forehead. Abscissa: Changes of blood pressure (mmHg). Ordinate: Changes of dermal blood flow (%). Slant line: QQ' line (see Fig. 1). Each dot, from right to left, represents concentration of serotonin, $0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ i. v..

ると血圧の下降はほとんど無くなり、耳介内面の血流はやや増加し、ほかの二部位の血流の増加は大きくなった。

2. 薬物の投与量を変えた時の皮膚血流

a. Serotonin (図5)

$0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静注した時の血圧、血流の変化をプロットした。三部位とも投与量が増すにつれて変化が大となったが、そのプロットは第3象限のQQ'の線より下方に位置しており、これらの部位に積極的な血流減少が見られた。また耳介内面(A)はほかの二部位に比べてプロットの下り方が一番急になっており、この部位の血流減少の度合が最も強いことを

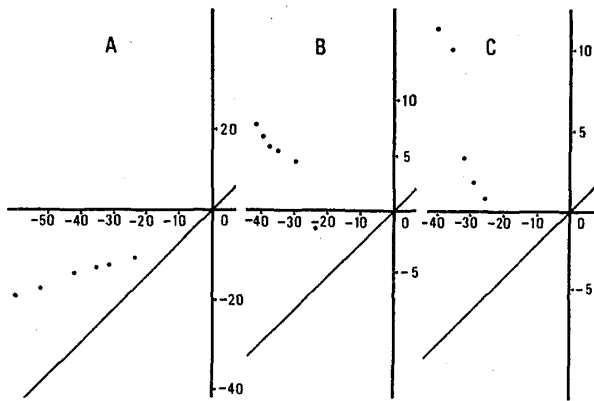


Fig. 6 Effect of histamine on dermal blood flow and blood pressure.

Each dot, from right to left, represents concentration of histamine, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i. v.. For further explanation see Fig. 5.

示している。

b. Histamine (図6)

0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静注した時の血圧, 血流の変化をプロットした。耳介内面 (A) では血圧は下降し, 血流は減少しているが, プロットは QQ' の線の左上方にあり, 血流が血圧の下降に抵抗を示していることになる。前肢部 (B) および前額部 (C) では血圧の下降にもかかわらず, 血流は大きく増加した。

c. Bradykinin (図7)

0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静注した時の血圧, 血流の変化をプロットした。耳介内面 (A) では血圧は下降し, 血流は減少しているが, プロットはほぼ QQ' の線上にあり, 血流は血圧依存性と考

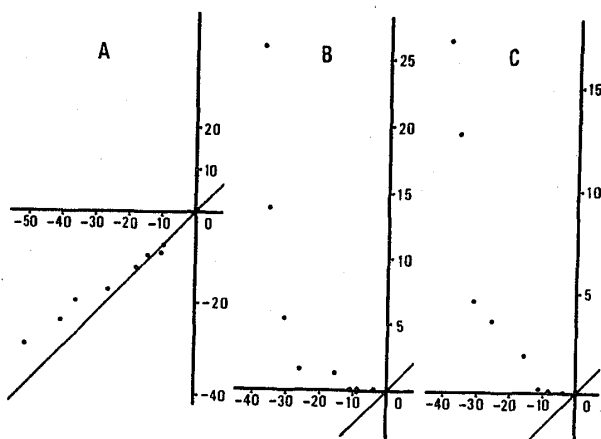


Fig. 7 Effect of bradykinin on dermal blood flow and blood pressure.

Each dot, from right to left, represents concentration of bradykinin, 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i. v.. For further explanation see Fig. 5.

えられる。前肢部 (B) および前額部 (C) では血圧の下降にもかかわらず, 血流は大きく増加した。

考 察

1. 流血変化に及ぼす血圧の影響を判定する一方法について (図1)

血流変化を論ずる場合, 血管抵抗, 血流速度および血圧, 血液粘膜炎度などが問題となってくる。一般に急性実験で, 大量出血, 輸液などによる血液の構成に変化がみられない場合, 血液粘膜炎度の変化はほとんど無いと考えられる。そうすると *in vivo* での局所血流変化はその部の血管抵抗と全身血圧の変化でほぼ決定される。血圧の変化が大であれば, 局所血流変化は血圧の変化にかくれてしまう可能性がある。そこで血圧の影響を除く必要がでてくる。今回のグラフ (図1) では, 血圧の自然動揺時の血流変化を血圧依存性の変化と考え, QQ' の線の傾きを1とした。従って QQ' より左上にプロットされる変化は血圧の影響を超えた血流増加を意味し, 右下にプロットされる変化は血圧の影響を上まわった血流減少を意味する。

この方法で一つの問題なのは, 血圧の自然動揺時に50 mmHg といったような大きな血圧変化があった場合の判定にはいささかの困難が伴うことである。外からの刺激なしに血圧, 血流の大きな変化がみられることもあるが, これは体内の adrenaline などが *spontane* に血中に放出されたためと考えられ, これは薬物投与による反応と同じ事になってしまう。そこで実験観察中に明らかに自然動揺時の変化であると認められたものは薬物作用判定のためのプロットからは除外した。

現在のところ, この方法 (グラフ) は薬物反応性の方向を明らかにするために利用しうる手段であると考えられる。

2. 薬物による血流変化について

a. Serotonin (5-HT) の作用について

5-HT はいろいろな平滑筋および神経に対する刺激作用をもっている。特に心血管系, 呼吸器系などに強い反応を引き起こす。5-HT の効果の多くのものは反射を介するものであり, 神経支配の状態, 投与の速さ, 麻酔の深度, その時の臓器の状態などの影響を受ける。また tachyphylaxis がみられる²⁴⁾。

5-HT の呼吸器に対する効果, 特に呼吸運動の抑制については人工呼吸を行なっているという点から無視できる。また麻酔をしていないので深度による影響は考えなくても良いであろう。

今回は心血管系、特に皮膚循環についての研究であるが、systemicなものとして、まず血圧について考えてみたい。血圧は一般に投与直後の短い血圧下降期、続いておこる血圧上昇期、最後に投与1~2分後におこる持続的な血圧下降期の三相に分けることができる²³⁾²⁴⁾。初めの血圧下降期は冠血管化学反射 (Bezold-Jarish 反射)の結果であり、血圧上昇期は5-HTの血管収縮および心拍出量の増大によるものであり、最後の持続的な血圧下降期は骨格筋における血管拡張作用によると考えられている。

これまでいろいろな臓器の血管反応性が調べられているが、骨格筋の血管反応性はvenuleの血管拡張が強く、precapillaryも拡張する⁹⁾。また外頸動脈血流は増加し内頸動脈血流は減少し¹⁰⁾、aortaの収縮も観察されている¹¹⁾。今回の実験で、皮膚では血流減少が観察され、特に耳介内面では減少が強く現われた。このように5-HTには部位による血管反応性の相違がみられるものと思われる。

b. Histamine の作用について

Histamineには大血管や小動脈の収縮作用のほかに、微小血管、毛細血管に対して強い血管拡張作用があり、そのために強い血圧下降がみられる¹²⁾⁻¹⁴⁾。また小動脈はイヌ、サル、ヒトでは拡張し、ネコでは収縮するというように動物による反応性の相違もみられる²²⁾。

ヒトの皮内に histamine を注射すると局所赤斑が生じる。これは皮膚の小血管(毛細管、小静脈、終末動脈)が histamine に直接反応して局所性拡張したものである²¹⁾。このように皮膚では histamine により血流増加が考えられる。今回の結果から、耳介内面を除く二部位では血圧の下降にもかかわらず著明な血流増加がみられた。また耳介内面の血流は血圧の下降に抵抗を示したが、この部位が血圧の影響を受けやすい⁹⁾ことを考えると、この部位にも血流増加機構が存在すると思える。

ほかの臓器では脳血流の増加がみられ¹⁵⁾、また骨格筋の血流増加も観察されている⁹⁾。

これらのことより、動物種や血管径の違いによる histamine 反応性に差異はみられるものの、局所血流はほぼ増加の方向に動くものと考えられる。

c. Bradykinin の作用について

キニン(キニン)は血管拡張物質の中でも最も強い作用をもち、ヒトに静注すると顔が赤くなったり、結膜充血がおこる。また筋肉、腎臓、内臓などの血管も拡張する²⁵⁾。Harrisonらの研究¹⁶⁾では、bradykinin投与によって末梢血管の拡張、大動脈圧の下降、心拍出量の増加などがみられるが、これらの作用は自律神経遮断薬投与前後で

変化がなく、彼らは bradykinin の作用は自律神経系を介したものではないと考えている。また Correaらの実験¹⁷⁾では、bradykinin 1 μ g を心室内に注入すると、大動脈圧が上昇すると報告している。今回の実験では全例で血圧は下降した。また骨格筋の微小血管は拡張し⁹⁾、ウサギの耳の血管拡張も観察されている¹⁸⁾。発汗中の皮下組織の血流は増加するが、その時の皮下組織中の bradykinin 量が増加していることから、発汗中の血管拡張は bradykinin の生成によると考えられている¹⁹⁾²⁰⁾。

今回の実験結果から、皮膚では前肢部、前額部で血圧の下降にもかかわらず大きな血流増加がみられ、耳介内面の血流はほぼ血圧依存性であった。

これらのことを考えると bradykinin は全身の末梢血管拡張作用を有し、その作用は血管直接作用であると考ええる。

3. 皮膚血流の部位による相違について (表1)

前回⁹⁾および今回の実験から、耳介内面の皮膚は α -adrenergic な血流減少機構、5-HTによる強い血流減少がみられ、また血圧変動の影響を強く受ける部位であり、 β -adrenergic および cholinergic な血流増加機構は弱く、また histamine, bradykinin による血流増加は比較的弱かった。

Table 1. The pattern of the blood flow change in three dermal regions.

	Ear	Foream	Forehead
α -Adrenergic constriction	卅	+	-
β -Adrenergic dilatation	-	卅	卅
Cholinergic dilation	-	+	+
BP dependency	卅	+	+
5-HT constriction	卅	卅	+
Histamine dilatation	+	卅	卅
Bradykinin dilatation	-	卅	卅

卅: Remarkable change.

卍: Moderate change.

+: Slight change.

-: No or little change. For further explanation see text.

前額部の皮膚は β -adrenergic な血流増加機構が強く、histamine, bradykinin による血流増加もみられ、cholinergic な血流増加機構も弱いながら存在した。また α -adrenergic な血流減少機構は弱かったが、5-HTによる血流減少はみられた。

前肢部は上記両部位の中間的な変化を示したが、むしろ前額部の反応に近いようであった。

これらの事を考えると、比較的外界に露出している耳介内面は血流減少機構が強く、これはヒトの四肢の反応に似ていると考えられる。この血流減少機構の強さは、寒冷暴露に対するものとして合目的的と言える。また比較的体毛に覆われた前肢部、前額部、では血流減少機構はそれほど強くないむしろ増加機構が強かったのは興味をもたれるところである。

この二部位間の相違については目下研究中であるが²⁶⁾、環境温を上げた場合は、前額部の皮膚血流は比較的安定しており、前肢部の皮膚血流は体温上昇に従って血流レベルの上昇がみられた。ヒトでは前額部の皮膚は血流減少機構が少いとされ⁶⁾、感情に左右されやすいと言われており、前肢部では血流減少が強いことが認められている³⁴⁾。前額部の循環動態は感情の影響という点を除けば、ヒトとネコの間類似性がみられた。一方、前肢部の循環動態はヒトとネコでは異なり、ネコの場合はむしろ前額部の血流に近かった。この差異は、ヒトとネコの生態の相違によるものであると思われるが、なお研究続行中なので追って発表したいと思う。

SUMMARY

The local blood flow (BF) was measured in three parts of the skin of cats using a thermoelectrical method. Three parts were the forearm (A), forehead (H) and inside of the ear (E). The blood pressure (BP) was recorded from the femoral artery. Cats were immobilized with gallamine and ventilated artificially. Serotonin (0.1-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$), histamine (0.05-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) and bradykinin (0.01-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) were injected intravenously or intraarterially.

Intravenous injection of serotonin caused a decrease in BF in three parts of the skin and produced tri-phasic change in BP, the first fall phase, the second rise phase and the third fall phase of BP. Intraarterial injection of serotonin produced a remarkable decrease in BF and a mild tri-phasic change in BP. Intravenous injection of histamine caused a remarkable increase in BF in both A and H, and slight increase in BF in E. It produced a transient fall of BP. Intraarterial injection of histamine caused more remarkable increase in three parts BF than intravenous injection. Bradykinin produced the

same pattern of change in three parts BF as histamine did.

The present study indicated that the BF in less hairy ear region differed from the other two parts in the existence of a strong BF decreasing mechanism and that the BF in A region showed almost the same response to serotonin, histamine and bradykinin, as that in H region, although the decrease in BF was less in A region than H region.

引用文献

- 1) 本田西男：皮膚 沖野遙，堀原一，本田西男編：血流測定 pp. 290-294, 医学書院，東京，1974.
- 2) Golenhofen, K., Hensel, H., und Hidebrandt, G.: Durchblutungsmessung mit Wärmeleitelementen., Georg Thieme, Stuttgart, 1963.
- 3) 萩原彌四郎，戸井道夫，伯野中彦，伊藤賢章，浦野俊雄：熱電効果による体表循環の測定 千葉医会誌 41, 384-397, 1965.
- 4) 伯野中彦，萩原彌四郎，石原真，伊藤賢章，浦野俊雄：熱電効果による体表循環の測定II——皮膚血流，皮膚温とGSR—— 千葉医会誌 42, 282-290, 1966.
- 5) 萩原彌四郎：a) 交叉熱電堆を応用した皮膚血流計，皮膚 15, 188-193, 1973. b) 熱電効果による組織血流測定法，沖野 遙，堀原 一，本田西男編：血流測定，pp. 105-113, 医学書院，東京，1974. c) Ifenprodil の末梢循環作用，とくにその特異な脳循環作用ならびに作用機構について 日薬理誌 71, 709-725, 1975.
- 6) Herzman, A. B. and Roth, L. W.: The absence of vasoconstrictor reflexes in the forehead circulation. Effects of cold. Am. J. Physiol. 136, 692-697, 1942.
- 7) Coffman, I. D.: Forehead blood flow measured by radioisotope disappearance rates. idid. 217, 1134-1138, 1969.
- 8) 水谷元雄，萩原彌四郎：熱電効果による体表循環の研究VII——部位による体表循環の相違—— 千葉医会誌 53, 85-92, 1977.
- 9) Altura, B. M.: Evaluation of neurohumoral substances in local regulation of blood flow.

- Am. J. Physiol. **212**, 1447-1454, 1967.
- 10) Vidrio, H. and Hong, E.: Vascular tone and reactivity to serotonin in the internal and external carotid vascular beds of the dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **197**, 49-56, 1976.
 - 11) Cohen, M. L. and Berkowitz, B. A.: Age-related changes in vascular responsiveness to cyclic nucleotides and contractile agonists. *ibid.* **191**, 147-155, 1974.
 - 12) Dale, H. H. and Laidlaw, P. P.: The physiological action of β -iminazolyethylamine. *J. Physiol.* **41**, 318-344, 1910.
 - 13) Dale, H. H. and Laidlaw, P. P.: Further observations on the action of β -iminazolyethylamine. *ibid.* **43**, 182-195, 1911.
 - 14) Dale, H. H. and Laidlaw, P. P.: Histamine shock. *ibid.* **52**, 355-390, 1919.
 - 15) 萩原彌四郎: 血管作働物質と組織血流 脈管学 **9**, 169-173, 1969.
 - 16) Harrison, D. C., Henry, W. L., Paaso, B. and Miller, H. A.: Circulatory responses to bradykinin before and after autonomic nervous system blockade. *Am. J. Physiol.* **214**, 1035-1040, 1968.
 - 17) Correa, F. M. and Oraeff F. G.: Central site of the hypertensive action of bradykinin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **192**, 670-676, 1975.
 - 18) Holton, F. A. and Holton, P.: The vasculature activity of spinal roots. *J. Physiol.* **118**, 310-327, 1952.
 - 19) Fox, R. H. and Hilton, S. M.: Bradykinin formation in human skin as a factor in heat vasodilatation. *J. Physiol.* **142**, 219-232, 1958.
 - 20) Roddie, I. C. and Shepherd, J. T.: Evidence for critical closure of digital resistance vessels with reduced transmural pressure and passive dilatation with increased venous pressure. *J. Physiol.* **136**, 498-506, 1957.
 - 21) Lewis, T. and Grant, T. R.: Vascular reaction of the skin to injury. *Heart*, **11**, 209-265, 1924.
 - 22) Dale, H. H.: Some chemical factors in the control of the circulation. *Lancet*, **22**, 1179-1183, 1233-1237, 1285-1290, 1929.
 - 23) 瀬川富朗: セロトニン pp. 137-138, 中外医学社, 東京, 1975.
 - 24) Douglas, W. W.: Histamine and antihistamines; 5-Hydroxytryptamine and antagonists. The pharmacological basis of therapeutics. ed. Goodman, L. S. and Gilman A. pp. 621-662, Macmillan, London, Toronto, 1970.
 - 25) Douglas, W. W.: Polypeptides-angiotensin, plasma kinin, and other vasoactive agents; prostaglandins. The pharmacological basis of therapeutics, ed. Goodman, L. S. and Gilman A. pp. 663-676, Macmillan, London, Toronto, 1970.
 - 26) 水谷元雄・萩原彌四郎: ネコ体表循環の薬物反応性に及ぼす環境温の影響 脈管学 **17**, 868, 1977.
 - 27) 萩原彌四郎・小林龍男: 血圧動揺における中枢性ならびに末梢性因子の解析 千葉医会誌 **40**, 347-361, 1964.