

綜 説

腎交感神経の機能と病態生理

小 山 省 三
信州大学医学部第2生理学教室

The Function and Pathologic Physiology of the Renal Sympathetic Nerves

Shozo KOYAMA

Department of Physiology, Shinshu University School of Medicine

Key words : renal sympathetic nerves, baroreceptors reflex, renal circulation, renin secretion, circulatory shock

腎交感神経, 圧受容器反射, 腎循環, レニン分泌, 循環ショック

はじめに

古くは100年以上にもおよび、腎臓の交感神経支配に関する機能的役割が検討されてきており、さらに最近の形態学的研究や技術的な発展によって腎内の神経支配がより明確になって来ている。それにともなって生理学的な機能に対する検討も精力的になされて来ており、少なからずの生理学的新知見も報告されて来ている。今回、この腎神経の役割に関する歴史的な見解ならびに機能的所見を十分に概説することは与えられた紙面の制約のため、著者が検討に参加した成績などを中心として概説を試みたい。また自律神経がさまざまな臓器に分布していることは衆知のことであるが、各臓器における交感神経の役割を各臓器の機能的特異性にかんがみ、それぞれの臓器における役割を検討考察する際にも、本総説でとり上げる腎交感神経の機能的役割の解析方法が役立つ幸いである。

腎交感神経の解剖

生理学的な役割を論ずるに際して、腎交感神経の形態学的な支配分布が考慮されなければならない点はその臓器の場合と同様であり、簡単に概説してみたい。腎交感神経は第5胸髄(T₅)から第3腰椎(L₃)のレベルから腹腔神経叢、内臓神経の胸椎枝、腰椎枝、さ

らに上下腸間膜神経叢などを介して腎神経叢を形成する(このうちでも大動脈と腎動脈の分枝部に存在する神経節が1番大きい)。この腎神経叢から節後神経としての腎神経線維は腎動脈に沿って腎門から腎実質内に入る¹⁾⁻³⁾。また一部は腎被膜や尿管などの腎外組織にも分布している。これらの腎神経はほとんど直径約0.5 μ mの無髄線維と直径約2.8-4.3 μ mの有髄線維で構成されている。この無髄—有髄線維の割合は約10:1であり、無髄線維は主として遠心性アドレナリン作働性神経線維である。腎実質内でも主に血管に沿って分布しており、近位尿管や遠位尿管さらにはJG細胞やMacula densaの近くにも分布している⁴⁾⁻⁷⁾。一方、有髄線維は求心性線維であるとされており、腎—腎反射や尿管内圧上昇に際する中枢神経系への求心性情報を伝えている。本総説ではアドレナリン作働性線維を主体に概説するが、コリン作働性神経の存在⁸⁾⁹⁾も指摘されている一方、その生理学的役割に関する報告は少ない。カテコールアミン受容体としては血管系、尿管などに α_1 , α_2 受容体¹⁰⁾¹¹⁾や β 受容体¹²⁾¹³⁾さらにdopamine受容体などの存在することや、最近注目されているさまざまな生物活性物質のpurinergicな受容体の存在¹⁴⁾¹⁵⁾が報告されてきており、それぞれの生理学的機能に関して多岐多様な複雑性が推察されるものである。

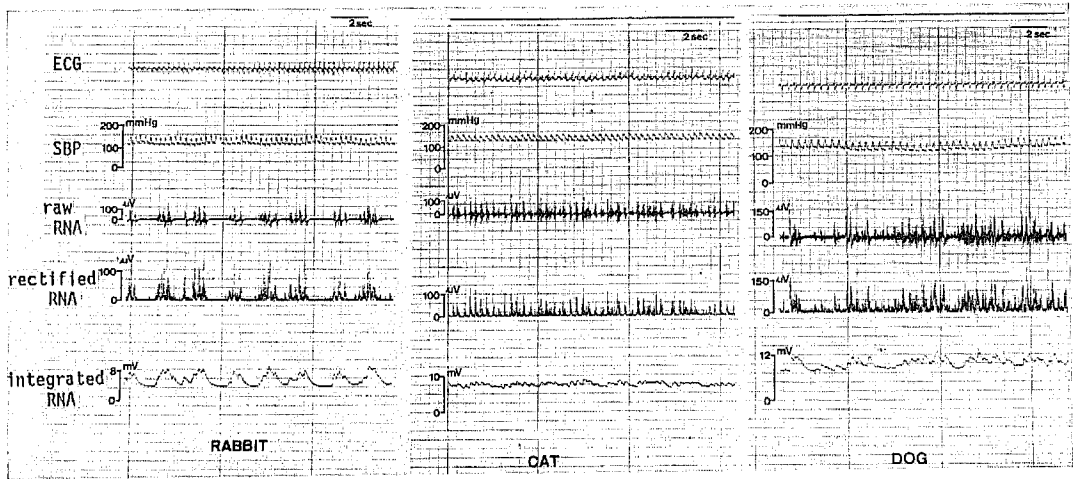


図1 ペントバルビタール麻酔下での家兎，猫および犬の腎交感神経活動 (ERNA) の比較。それぞれ上段より心電図 (ECG)，体血圧 (SBP)，ERNA の原波形 (raw RNA)，ERNA の整流波形 (rectified RNA) と ERNA の積分 (時定数 0.5 sec) 波形 (integrated RNA) を示している。

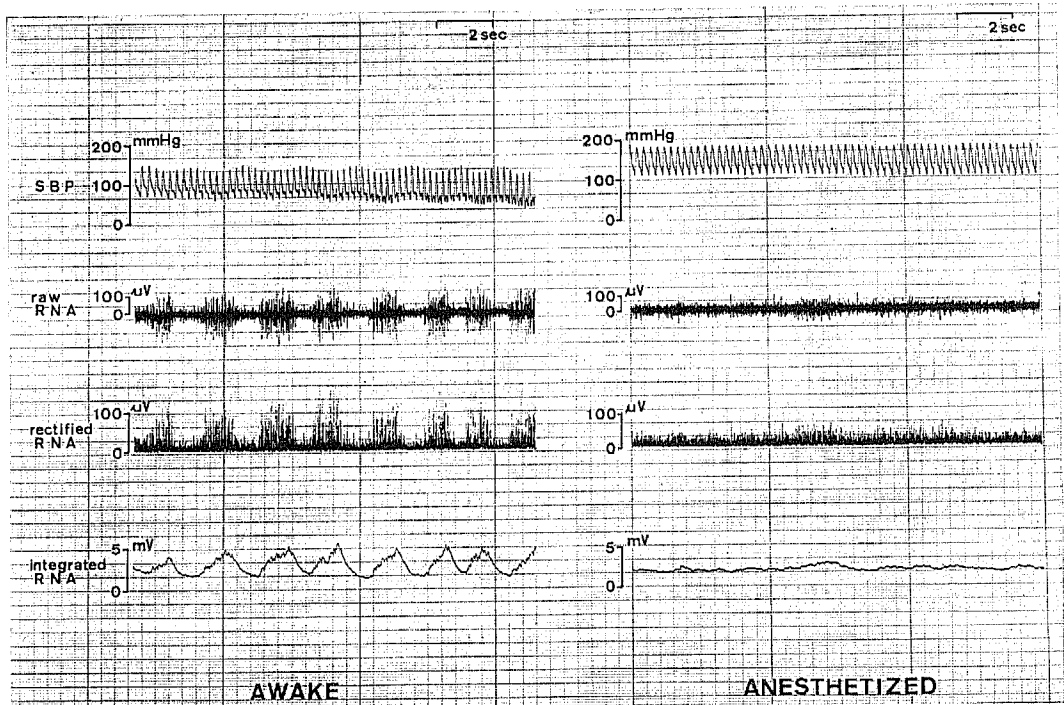


図2 ペントバルビタール麻酔前後の腎交感神経活動 (ERNA) の変化。電極装置後1週間を経過した猫 (左図) にペントバルビタール (25mg/kg) を静脈内投与した10分後 (右図) の成績である。それぞれ上段より体血圧 (SBP)，ERNA の原波形 (raw RNA)，ERNA の整流波形 (rectified RNA) と ERNA の積分 (時定数 0.5 sec) 波形 (integrated RNA) を示している。

腎交感神経放電の電気的特性

遠心性腎交感神経：遠心性腎交感神経活動(ERNA)を動物(ウサギ, 猫)で最初に測定したのは1932年 Adrian ら¹⁶⁾が最初であると思われる。その後多くの研究者によってさまざまな動物種(ラット¹⁷⁾¹⁸⁾や犬¹⁹⁾)で検討されてきている。大半の報告は麻酔状態で検討されたものであり, ERNA には心拍や呼吸に同期した放電があることが報告されてきている。またこのような呼吸や心拍に同期した ERNA は覚醒無麻酔状態の動物においても存在することが報告されてきている²⁰⁾⁻²⁵⁾。家兎, 猫, 犬を同様にペントバルビタール麻酔した際に記録したそれぞれの ERNA を図1に示した。呼吸に同期した Burst 放電は家兎で顕著である一方, 猫や犬においては心拍同期に存在している傾向が高い様である。また図2には電極装着後1週間経

過した猫での, 麻酔前後の ERNA を示した。呼吸に同期した Burst 放電は麻酔状態において抑制されることを示しており, ERNA が後述する高次中枢性調節を受けているために当然の成績とはいえ, ERNA を検討する際に動物種差を含めて実験状況による差異が出現する点は十分考慮しておかなければならないことである。麻酔状態で報告された成績が多いために, 以後明記しないかぎり麻酔下でなされた成績と御理解願いたい。

ERNA はさまざまな自律神経調節の応答の直接的神経活動の指標として検討されてきている。なかでも循環調節系に関する生理学的知見の累積は著しいので, 本稿ではこの点を中心に概説する。生体の循環系に対する恒常性維持, 生体防禦機構として頸動脈洞や大動脈弓に分布する高圧系圧受容器や心肺に分布している低圧系圧受容器の存在はよく知られている。高圧系圧

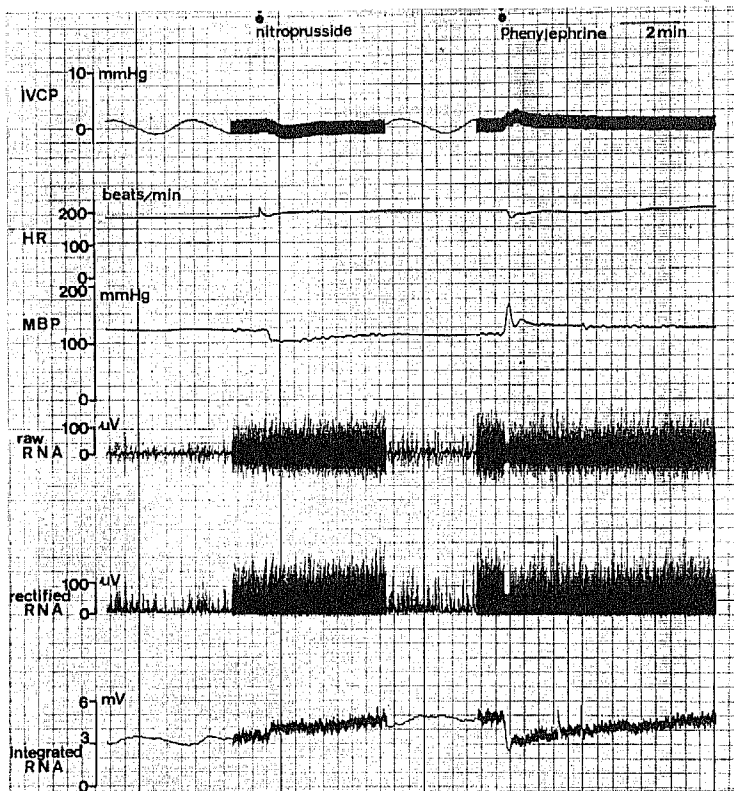


図2 ナイトロプルシッド ($4\mu\text{g}/\text{kg}$) またはフェニレフリン ($2\mu\text{g}/\text{kg}$) を静脈内投与した際の腎交感神経活動(ERNA)の変化。上段より胸腔内大静脈圧(IVCP), 心拍数(HR), 平均血圧(MBP), ERNAの原波形(raw RNA), ERNAの整流波形(rectified RNA)と ERNA の積分(時定数 1.0sec)波形(integrated RNA)を示している。

受容器の刺激，すなわち高圧にこの受容器がさらされると ERNA は低下し，低圧にさらされると ERNA は増加する²³⁾²⁶⁾。図3には nitroprusside や phenylephrine，さらに図4には急速輸液と脱血により体血圧を変化させた際の圧反射性 ERNA の変化を示した。このようなことは，後述の高血圧や低血圧時の病態解析に従来から生理学的概念として考慮されてきた点である。

一方，低圧系圧受容器の役割も指摘されており¹⁸⁾²⁷⁾²⁸⁾，無髄求心性，有髄求心性迷走神経や求心性交感神経などからの求心性入力によって ERNA は調節されている。Karim ら²⁹⁾は左心房圧の上昇により ERNA が27%低下する一方，心臓交感神経や腰部交感神経は変化しないことを報告し，この ERNA の低下は迷走神経を遮断することによって消失することを報告した。この際発生する体血圧の変化による高圧系圧受容器反

射に対して ERNA は影響されないこと³⁰⁾も示されている。この Karim ら²⁹⁾の報告を発端として，自律神経活動の地域特異性が論じられるようになったが，Linden ら³¹⁾は有髄性求心性迷走神経に関する心房圧受容器のみに妥当なことであると報告している。著者は最近 Meckler と Weaver³²⁾の報告した unidirectional and non-unifashion が自律神経活動の中樞性出力に対応する臓器特異性として考えるのが妥当ではないかと考えている。また上述の左心房圧の上昇による ERNA の低下の程度には，Prosnitz と DiBona³³⁾は40%であったとし，血液量の10%の急速輸液では41%³⁴⁾と Karim ら²⁹⁾の成績に比べてかなりの差がある。圧受容器に対する刺激入力の差異はもちろんのこと，ERNA の程度を数量化する点に多大の問題点を含んでいる。この数量化に関しては放電頻度や積分値標示などによっても異なり，最近 Hopp ら³⁵⁾によ

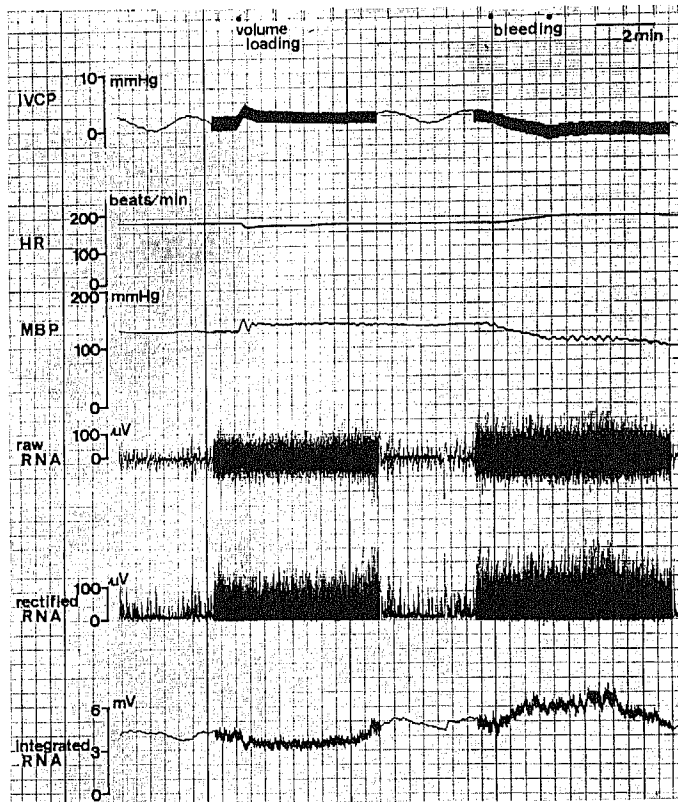


図4 Dextrane 溶液の急速輸液 (5 ml/kg) または急速脱血 (18ml/kg) の際の腎交感神経活動 (ERNA) の変化。上段より胸腔内下大静脈圧 (IVCP)，心拍数 (HR)，平均血圧 (MBP)，ERNA の原波形 (raw RNA)，ERNA の整流波形 (rectified RNA) と ERNA の積分 (時定数 1.0 sec) 波形 (integrated RNA) を示している。

ってさまざまな解析定量法の差異が報告されている現状である。本来的には最近の細胞生理学的手法に準じて解析されなければならない点であるといえるが、前述したように遠心性交感神経の大部分はきわめて細い無髄神経より構成されており、この種の実験において必要不可欠な *in vivo* 状態において、損傷なく単一神経線維を遊離して、活動電位を測定することが現在のところ非常に困難である。これらの技術的問題点が、この種の研究の定量化を困難ならしめている。今後、生体の応答様式の知見をさらに集積するとともに、上述した技術的問題点を解決し、運動神経生理学や視覚神経生理学などで達成されつつある制御回路の解析のように、自律神経系の制御回路を明らかにする努力が必要と思われる。論点をさきの低圧系圧受容器にもどすと、このような圧受容器の最近の話題は心筋虚血時の低血圧発生にもかかわらず腎機能が維持されていることに対する神経性因子として注目されている³⁶⁾⁻³⁸⁾。この点に関しては後述する。いずれにしても ERNA に関するあまりにも多くの報告があるため、調圧系と ERNA の詳細な解説は別の機会にゆずりたい。ERNA は体性知覚や腹部内臓からの求心性入力によっても影響され、腓骨神経や腸間膜神経を電気刺激して検討した Fedina ら³⁹⁾ は A 一線維群で腎交感神経放電は抑制され、C 一線維群では亢進されることを示した。Pelletier と Shepherd⁴⁰⁾ は capsaicin で骨格筋の受容体を刺激すると、頸動脈洞内圧 40mmHg の際に ERNA が著しく上昇 (111%) することを示している。最近 Kostreva ら⁴¹⁾ や Koyama ら⁴²⁾ は肝臓内圧受容器の刺激により ERNA が上昇することを報告している。門脈圧変動にもなる ERNA の変化は同時に生じる低血圧によって圧受容器入力による修飾を受けており、圧受容器系を除去しても ERNA の上昇が存在する。腸管虚血に際しては、求心性腸間膜神経への入力により ERNA は上昇することも報告している。このように ERNA はさまざまな求心性入力によって制御されており、集積されなければならない生理学的な問題点が多数残存している現状といえる。

求心性腎交感神経：腎内の知覚神経終末を刺激興奮させると求心性腎交感神経に活動電位が生ずることは1960年代から報告されてきている⁴³⁾⁻⁴⁸⁾。このような受容体は腎動脈血圧の変化や腎静脈閉塞による腎内圧の上昇、さらに尿管圧の上昇などに反応することが示されており、機械的圧受容器の存在を示唆している。またこれらの圧受容体とは独立して、尿成分や排泄機能の

変化などによって活動する化学受容器の存在も指摘されている⁴⁹⁾⁻⁵¹⁾。これらの求心性情報は中枢神経に伝達され中枢性統御を受ける。この点に関して1980年 Ciriello と Calaresu⁵²⁾ は猫の求心性腎交感神経を電気刺激し中枢神経内への投射を検討した。彼等の成績では両側性の paramedian reticular nucleus, 延髄外側 tegmental 領域, 外側 preoptic nucleus, 外側視床下部さらに視床下部 paraventricular nucleus に投射されており、延髄単一ニューロンの57%と視床下部単一ニューロンの74%が頸動脈洞神経刺激に反応したことを報告している。ラットにおいても同様の投射があることも示されている⁵³⁾。このような求心性腎交感神経の中枢神経内投射部位は心血管系や水分電解質の統御に重要な核群であり、前述した遠心性腎交感神経活動 (ERNA) そのものが、腎臓内受容体からの求心性入力によって頸動脈洞神経、大動脈弓神経などを介する高圧系圧受容器さらに求心性迷走神経を介する心肺受容器からの入力とともに中枢神経内で複雑に統御されており、腎機能の恒常性の維持がなされているものと考えられる。

遠心性腎神経による腎循環の制御

腎神経が刺激されると腎動脈は収縮し、腎血流量が著しく低下することはよく知られている。また前述したような反射性に遠心性交感神経活動が変化することによって腎血管抵抗が変化することもよく知られており、図5Aに頸動脈洞内圧の変化に伴う腎血管抵抗の変化を示した。このような反射性の変化や腎動脈血流量の調節に関する総説は多数存在するので⁵⁴⁾⁻⁵⁹⁾ 本稿では省略し、前述したように形態学的な分布が指摘されている腎神経のコリン作働性線維の機能的意義に関する問題点、カテコールアミンなどの血管作働性物質の腎臓内循環調節の問題点、また無麻酔覚醒動物と、麻酔下での実験的な成績との差異について述べてみたい。

コリン作働性腎神経：解剖学的な観察から先に述べたように腎血管に沿う神経内にアセチルコリンエステラーゼに染色される神経束のあること⁸⁾⁹⁾ が指摘されている。Stinson ら⁶⁰⁾ は交感神経性コリン作働性血管拡張神経の存在を報告したが、1978年 Zambraski ら⁶¹⁾ はこの点を再検討した。頸動脈洞内圧を上昇させ反射的に RNA を抑制した際、腎血流量が5%増加し腎血管抵抗が4%のみ変化したが、この変化はアトロピンの腎動脈内投与で阻止できないことを示した。ま

た腎動脈の自己調節範囲外に腎灌流圧を低下させた際の血管拡張も、アトロピンで何らの影響も認められなかった。腎交感神経を電気刺激した際の血管収縮はアドレナリン作働性神経遮断剤で阻止できるが、この際に血管拡張を示さない。このような成績からは腎交感神経性コリン作働性血管拡張線維の生理機能的な役割はないものといえる。さらに、このコリン作働性神経線維の終末はアドレナリン作働性であろうと考えるのが現在のところ妥当かと思われる。

血管作働性物質の腎循環調節に対する役割：ノルエピネフリン (NE) が腎血管収縮をおこすことはよく知られているが、腎内血管 (輸入細動脈 (Ae), 輸出細動脈 (Aa)) の反応についてはその測定法の問題点などのためにさまざまな見解が示されている。しかし最近開発された微少穿刺法で糸球体近傍において検討した Myers ら⁶²⁾の成績では、腎灌流圧を定圧灌流している際に NE は Ae 抵抗を上昇させるが Aa 抵抗は変化させないことを示した。Andreucci ら⁶³⁾⁶⁴⁾は NE の反応部位は主に Aa であるとしている。この成績から NE の投与では Ae よりも Aa の収縮をより強く起こすことを示しており、このことは現在のところ一般的に容認されている概念と思われる。また Gilmore ら⁶⁵⁾は Aa が血管外圧の変化によって影響される筋原性の調節を受けていることを報告している。同様の微少穿刺法で、Myers ら⁶²⁾や Blantz ら⁶⁶⁾はアンギオテンシン II (A II) が Ae, Aa の両方の抵抗を上昇させることを示した。一方、A II の拮抗剤であるサラランの投与では A II 投与による Aa 抵抗の上昇を阻止するが、Ae 抵抗の上昇は遮断できないこと⁶⁷⁾も示されている。以上の成績から NE は Ae の反応に比べて Aa に、より強い反応が出現する一方、A II に対する反応性は Aa よりも Ae に対して強いといえる。また Tucker ら⁶⁸⁾は尿管細管糸球体のフィードバック回路の活動は Ae, Aa の両方の抵抗を上昇させ、サラランによって低下されることを示した。このような成績では直接的に電気刺激した際の腎血流量や糸球体濾過反応を説明するのに有用である。たとえば腎血流量が15%以下に低下している際、糸球体濾過率は一定であることや、一方プロプラノロール、アンギオテンシン変換酵素抑制剤や A II の拮抗剤⁶⁹⁾-⁷¹⁾の投与後に腎神経を刺激した際には腎血流量の同程度の減少にもかかわらず糸球体濾過は低下した。この点は腎交感神経刺激に際して増加する A II は、糸球体の静水圧を一定に維持するために、Ae の収縮によって糸球体

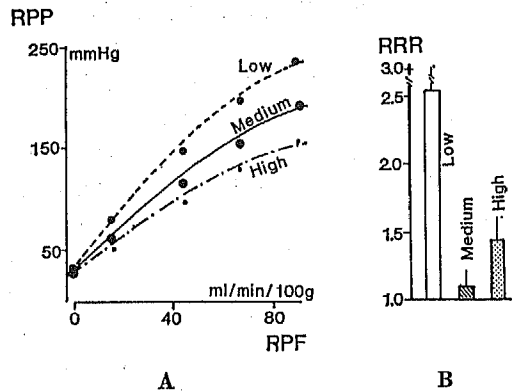


図5 頸動脈洞内圧を高圧 (High) 正常圧 (Medium), 低圧 (Low) で維持した上で腎動脈灌流量 (RPF) を変化させた際のそれぞれの腎動脈灌流圧 (RPP) の変化 (A), さらに各頸動脈洞内圧の変化に伴うレニン分泌率 (RRR) (B)。

濾過率が減少することを防止している。腎内で放出された NE は Aa に作用し、A II は主として Ae に作用する。さらに A II に対する Ae の血管収縮作用を除去すると血流に影響を与えない一方、糸球体濾過率や糸球体静水圧を低下させるということである⁷⁰⁾-⁷³⁾。直接的な神経活動と Ae 圧, Aa 圧の相互関係を求めることは現在のところ技術的に困難であり、今後の開発が望まれる点でもある。ドパミンが腎血管拡張を起こすことはよく知られている。これらについては他の総説を参照されたい⁷⁴⁾-⁷⁶⁾。NE の役割は前述したが、1980年 Robie⁷⁷⁾は腎神経の腎内機能に対する α_2 受容体⁷⁸⁾-⁸⁰⁾の役割を検討した。彼は腎神経刺激に誘発された血管収縮に対して α_2 受容体のネガティブフィードバック回路に有意な生理学的な役割がないことを示した。またアセチルコリンではこの血管収縮を量依存性に抑制し、これはアトロピンで阻止できる一方、フィゾスティグミンでは影響されなかった。アセテート Na ような血管拡張作用でもない⁸¹⁾。ヒスタミンにおいても同様の結果であった⁸²⁾。神経刺激に対する血管拡張は尿管閉塞⁸³⁾、腎灌流圧の上昇⁸⁴⁾によっても低下し、この効果は部分的にプロスタグランジン (PG) によって低下することが報告されている。同様なことは Olson ら⁸⁵⁾、McGiff ら⁸⁶⁾が指摘している。しかしこの点は自己調節性の血管拡張の存在に関係した抑制であるか否か、今後の問題点と思われる。

無麻酔覚醒動物での問題点：先に腎交感神経の電気

的特性を述べたが腎神経活動と腎血流量の覚醒下での問題点を列記してみたい。神経因子を検討する常套手段として従来から用いられている外科的、薬理的除神経術の影響を犬やヒトで検討した成績では、除神経したのち、覚醒状態では腎血流量、腎血管抵抗が変化しないことが報告されている⁸⁷⁾⁻⁹⁰⁾。また高圧系、低圧系圧受容器によって ERNA が反射的に変化することは先に述べたところであるが、覚醒動物においては ERNA や腎血流量への影響が少ないことも示されている⁹¹⁾⁻⁹³⁾。この点は神経活動および循環パラメーターが同時に計測されて評価されていない点も問題であると思われる。また、麻酔によって迷走神経求心性入力が遮断されるため、低圧系圧受容器入力がすでに遮断された麻酔下の実験と迷走神経の機能が温存されている覚醒状態においては、高圧系および低圧系からの入力の相互作用で血流量ならびに ERNA がおおいかくされている可能性も否定できない。近頃この種の報告が散見されるようになってきているが、前述した電気的特性の解析を含めた追試検討がなされなければならない現状といえる。

腎交感神経の尿細管における水分電解質移動に関する役割

腎臓からの水分や電解質の排泄に関して交感神経の役割はすでに1859年 Claude Bernard が指摘している。その後多くの研究者達によって尿細管の移送機能に対する腎交感神経の役割が神経切離、神経電気刺激さらに圧受容器などの反射性反応などで検討されて来ている。これら3つの方法での成績を順次概説する。

腎交感神経切離(RSND)の影響: Claude Bernard の観察では RSND を行くと利尿と Na⁺ 排泄が増進することが報告されている。尿中 Na⁺ 排泄の増加する機序として糸球体濾過率とともに Na⁺ 濾過の増加すること⁸⁷⁾、さらに尿細管での Na⁺ の再吸収が低下⁹⁴⁾⁹⁵⁾ することの2つの機序によると考えられる。しかしながら前述した腎内の神経分布が尿細管にも分布しているため、近年尿細管の Na⁺ および水の再吸収に対するアドレナリン作働性神経の直接作用の検討が、微小穿刺法の開発によって精力的に検討されてきている。この方法で Bencsath ら⁹⁶⁾は、内臓神経切離によって単一ネフロンの糸球体濾過率や腎臓全体での糸球体濾過率が変化しない際にも、利尿と Na⁺ 排泄の増加が出現することを最初に示した。その後 Bello-Reuss ら⁹⁷⁾⁹⁸⁾、Wilson ら⁹⁹⁾、Nomura ら

100)101)、Takacs ら¹⁰²⁾、Kurkus ら¹⁰³⁾多数の研究者達によって確認されてきている。尿細管での Na⁺ と水の再吸収を減少させる交感神経の作用部位は近位尿細管であること¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾が指摘されており、急性期のみならず切離後時間が経過した慢性動物において、交感神経切離後の Na⁺ 排泄と利尿作用は継続していることも報告されている¹⁰²⁾⁻¹⁰⁴⁾。また除神経された腎臓の重量では非除神経腎より重いことも指摘されている¹⁰³⁾。α遮断剤である phenoxybenzamine (POB) は近位尿細管での Na⁺ 再吸収を減少させること¹⁰⁵⁾¹⁰⁶⁾が示されている一方、さらに遠位側のネフロン群に作用する結果であるとする成績¹⁰⁷⁾もある。覚醒下の動物では POB の Na⁺ 排泄はおこらないことも報告¹⁰⁸⁾¹⁰⁹⁾されており、神経再生¹¹⁰⁾¹¹¹⁾などの問題を含めて今後の検討を必要とする問題点の1つでもある。一方、β遮断剤でも血行動態の変化を伴って抗 Na⁺ 排泄を生じる¹¹²⁾⁻¹¹⁴⁾とする報告や尿細管直接作用¹¹⁵⁾、腎交感神経の関与¹¹⁶⁾¹¹⁷⁾などによる抗 Na⁺ 排泄を生ずることが示されている。一方、Na⁺ 排泄がおこること¹¹⁸⁾¹¹⁹⁾¹²⁰⁾も示されており、見解が一致した現状とはいえない。この実験結果の不一致の原因として、RSNDの完全性やその確認の手段¹²¹⁾⁻¹²⁵⁾の差異さらに RSND が安易である一方、周辺組織の損傷をおこしたり¹²⁶⁾¹²⁷⁾薬物による遮断が不完全であったりする¹²⁸⁾ことに関係しているかもしれない。病態時での腎交感神経の尿細管再吸収に関する役割は下大静脈閉塞時の腹水の発生¹²⁹⁾や心不全¹⁰⁸⁾¹³⁰⁾¹³¹⁾で報告されている。また総胆管閉塞に際しても腎交感神経の除神経は Na⁺ 排泄を増加させ尿細管での再吸収低下を示唆した報告もある¹³²⁾。このようなことから腎交感神経は Na⁺ の欠乏や細胞外液量の低下に対しての生体防御系の一つの機序として重要な役割を担っていると思われる¹³³⁾。今後、病態生理学的な解析に焦点を合わせて精力的な検討を必要とする点といえる。

腎交感神経電気刺激(esRN)の影響: 強い esRN を行くと腎血行動態の変化によって糸球体濾過率や腎血流量の減少がおこる点はよく論じられてきている¹³⁴⁾⁻¹³⁶⁾。esRN によって糸球体濾過に影響を与えない弱い刺激条件でも、尿細管の再吸収に変化を生じさせるという腎交感神経の尿細管に対する直接作用に焦点があてられてきている⁶⁹⁾¹⁰⁴⁾¹⁰⁸⁾¹³⁷⁾¹³⁸⁾。LaGrange ら¹⁰⁴⁾は esRN (10-15V, 1.5 msec, 0.3-1 Hz) で腎血流量や糸球体濾過率に何等の変化を来さないのに 13-26%の尿中 Na⁺ 排泄の低下がおこることを示し、

これらの作用は α -作働性であることを指摘している(139)。このような作用をおこす腎神経線維は遅い伝導速度をもった無髄神経線維であり、強い刺激条件(5 V, 1 msec, 2-5 Hz)で刺激すると遠位尿細管での水の再吸収は増加する一方、糸球体濾過率の減少とともに全体での水分の再吸収は低下することが示されている(140)。また α -受容体を刺激すると近位尿細管での Na^+ 再吸収が生じることも知られている(106)(108)(109)(141)。さらに β -受容体を刺激すると近位尿細管での Na^+ の再吸収は低下する(105)ことが報告されている一方、微少穿刺法で検討した Blendis ら(142)や Stein ら(143)は α -、 β -受容体刺激に対する近位尿細管での水と Na^+ の再吸収に変化はおこらないことを示している。このような不一致点は検討に使用された薬剤(たとえば NE など)による直接作用ではなく、薬剤によって2次的に生ずる ERNA の増加、A II の増加などのためである可能性がある(144)(145)。しかし ERNA の亢進で発生する直接的な尿細管での抗利尿反応は A II と関係していない(146)という報告もあり、今後検討を必要とする腎生理学上の問題点でもある。

反射性腎交感神経活動の影響：頸動脈洞内圧が低下すると ERNA は増加し、腎循環動態にも影響を及ぼすことは前述したところである。このような頸動脈洞圧受容器による反射性 ERNA の上昇は灌流圧を一定にした際においても、 Na^+ 排泄や利尿が低下すること(109)(147)(148)、さらに化学受容器などを刺激しても同様の反応が生じること(149)-151)が報告されている。一方、ERNA の上昇した際の尿細管機能に対して、反射性に ERNA が抑制された際に腎循環に変化なく、尿細管での Na^+ と水の再吸収が低下するか否か興味ある問題点である。この点に関して心肺受容器の刺激によっておこる ERNA の低下に際して、Prosnitz ら(148)は腎血行動態の変化がなく尿量の増加や Na^+ 排泄の増加がおこることを示し、迷走神経切離でこれらの変化が阻止されることを報告している。このことは他の研究者達の成績とも一致している(31)(152)-154)。しかしながら、一方では ERNA の低下に対する直接作用ではなく、心肺受容器からの迷走神経求心性有髄神経が直接的に ADH 分泌の抑制をしたための利尿および Na^+ 排泄の増加であろうとする報告もある(155)-158)。また猿は犬に比べて心肺受容器に対する利尿および Na^+ 排泄の反応は小さいことも報告されており(159)(160)、まだ検討されなければならない点が多数残されている領域でもある。

レニン分泌に対する腎交感神経の役割

腎臓からのレニン分泌に関する報告は非常に多数あり、その詳細は他の総説(161)-163)にゆずるとして、ここでは主としてレニン分泌に関する著者等の成績を示しながら概説してみたい(164)-168)。レニン分泌には腎内圧受容器(JG細胞)による機序、 Na^+ に感知する Macula densa による分泌機序、ならびに腎交感神経による神経性分泌機序の存在が指摘されてきている。神経性の機序としては中枢性や圧受容体などの反射性の分泌機序が報告されている。図5Bには頸動脈洞内圧を変化させた際のレニン分泌の変化を示した。反射性の ERNA の増加にもづく腎血流量の低下のために JG細胞を刺激する結果としてレニン分泌が亢進していることを示したものである(164)(165)。図6Aに示したように小脳室頂核の電気刺激で腎血管抵抗が上昇すると同時に、レニン分泌も上昇した。またこの反応は高圧系圧受容器からの入力によって加算的に変化する(164)。この様な圧受容器からの入力と小脳室頂核の機能的意義としては、体位変換などにおいて高圧系圧受容器による tonic な神経性血圧調節と小脳室頂核の

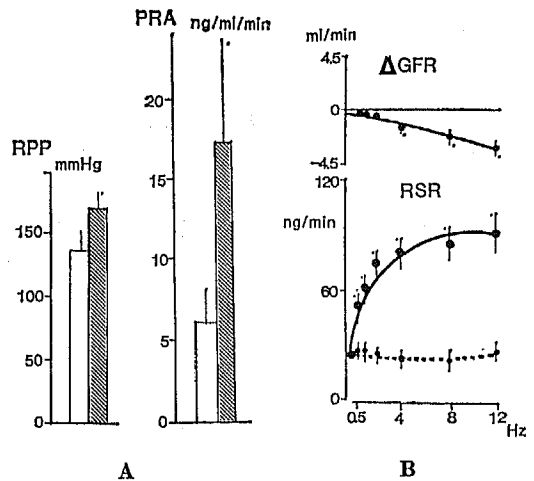


図6 (A) 腎動脈を定流量灌流した際の小脳室頂核の電気刺激に伴う腎動脈灌流圧(RPP)と血清レニン濃度(PRA)の変化。斜線は室頂核電気刺激群を示している。

(B) 腎交感神経電気刺激の刺激頻度による糸球体濾過率(GFR)の変化とレニン分泌率(RSR)の変化。破線は対照群を示している。

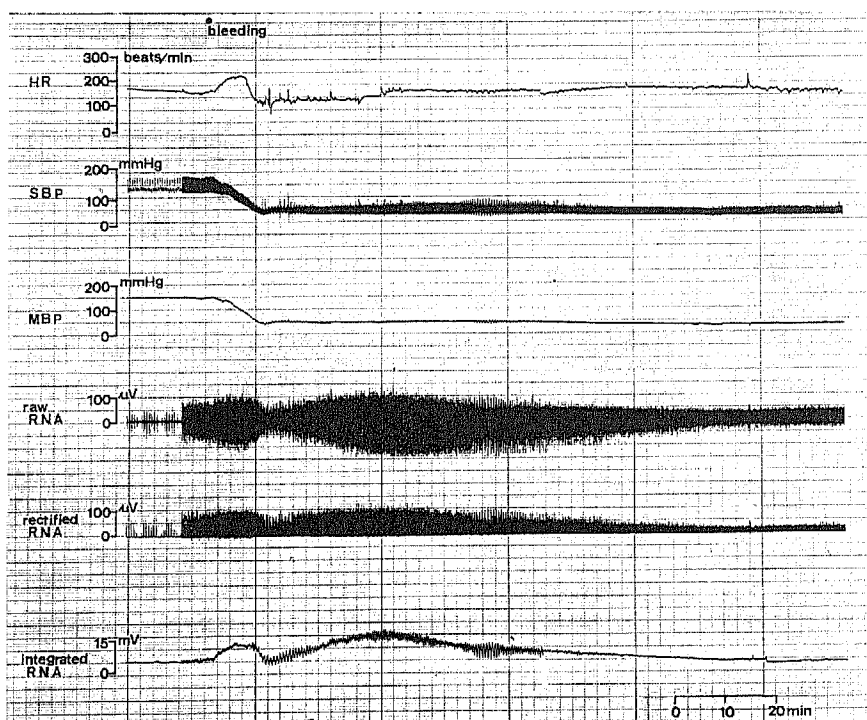


図7 調圧神経系を温存した雑種成犬での出血性ショックに伴う腎交感神経活動(ERNA)の経時的变化。上段より心拍数(HR), 体血圧(SBP), 平均血圧(MBP), ERNAの原波形(raw RNA), ERNAの整流波形(rectified RNA)とERNAの積分(時定数2 sec)波形(integrated RNA)を示している。

phasicな神経性血圧調節とともに、加算的な体液性調節が関与していることが推察される¹⁶⁶⁾。一方、腎血行動態を変化させない程度の弱い腎交感神経の電気刺激でもレニン分泌は増加する¹⁶⁷⁾¹⁶⁸⁾。このような低頻度刺激によるレニン分泌は α -遮断剤の前処置では著しく増加する点などから、JG細胞における β -受容体の直接刺激によるレニン分泌機序の存在を示唆しているとともに、腎内細動脈壁の張力変化も多分に関与していることが考えられる(図6B)。一方、 α -、 β -受容体の腎内分布の他に、最近さまざまな臓器で検討されてきている生物活性物質のうち、腎内にも存在しているとされているオピオイド受容体のレニン分泌に及ぼす影響を検討した成績¹⁶⁸⁾では、低頻度刺激時のレニン分泌にはオピオイド受容体は関与せず、高頻度刺激によって腎血行動態が変化した時のみ抑制効果が出現することを示した。形態的な分布や*in vitro*での成績から*in vivo*の成績を評価する際に、考慮しておか

なければならないことを示した成績と思われる。

またPGE₂を腎臓内に投与した際にもレニン分泌が増加することも報告されており、腎灌流圧の低下した際や低頻度神経刺激でPGE₂, PGE₂ α などのプロスタグランジンの分泌がおこることも指摘されている¹⁶⁹⁾¹⁷⁰⁾。腎内分泌物質の相互作用の生理学的意義が明確にされ、今後生体防御システムにおけるそれぞれの定量的な役割が明らかにされるものと思われる。

高血圧と腎交感神経活動

従来より高血圧の発症またはその維持に関して腎交感神経の役割が検討されてきている^{18)171)~177)}。JudyとFarrell¹⁷²⁾は自然発症性高血圧ラット(SHR)では正常血圧ラット(WKY)よりもERNAは高いことを示し、ThörenとFicksten¹⁸⁾は単一神経活動を測定してSHRの放電頻度は 3.3 ± 0.45 Hzであるのに対して、WKYでは 1.6 ± 0.23 Hzと低いことを報告し

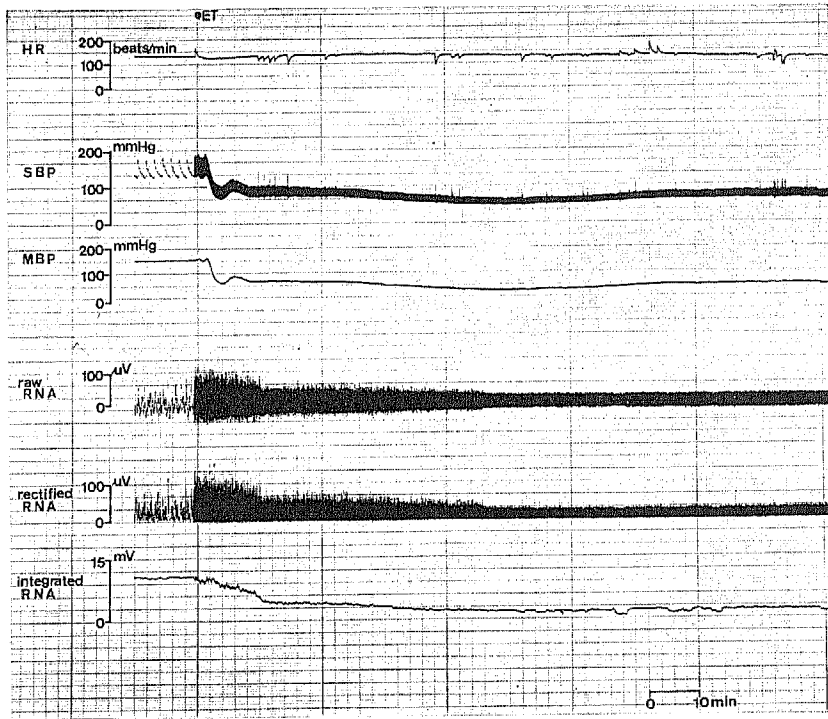


図8 大腸菌エンドトキシン (1.5mg/kg) を雑種成犬に静脈内投与した際の腎交感神経活動 (ERNA) の経時的变化。上段より心拍数 (HR), 体血圧 (SBP), 平均血圧 (MBP), ERNA の原波形 (raw RNA), ERNA の整流波形 (rectified RNA) と ERNA の積分 (時定数 2 sec) 波形 (integrated RNA) を示している。

ている。一方, SHR と WKY では ERNA に差は認められないとする報告もある²⁰⁾¹⁷⁸⁾¹⁷⁹⁾。このような差は測定方法の差異や動物の週齢にも関係しているかもしれない。また静脈内容量負荷で SHR は WKY に比べて左心室圧は高くなり, 同量の容量負荷では末梢圧受容器を介する ERNA の抑制は WKY よりも SHR で著しいことなども報告されている¹⁸⁰⁾¹⁸¹⁾。この ERNA の抑制が SHR で著しいことに関して, 実験的高血圧時の Na^+ 排泄の増加の一因として考えられてもいる¹⁸²⁾¹⁸³⁾。本態性高血圧症患者においても ERNA は亢進していることも¹⁸⁴⁾多数報告されているが, 直接的にビトの筋支配交感神経活動が測定されはじめた昨今, 実験的成績と今後の臨床成績との対比によりさらにこの種の病態生理が明かにされることが期待される。

低血圧と腎交感神経活動

腎交感神経活動は末梢圧受容器などの反射性の調節を受けている点に関しては先に述べたところであり, 急速脱血などの際の生体防御システムの解析に際して広く研究されてきている点である。しかしながら生体が重篤なしかも長時間の低血圧にさらされた際, いわゆる循環ショック時の ERNA の変動については不明の点が少なくなかった。さまざまな原因による循環ショックに伴う低血圧と ERNA の変化を概説する。

出血性ショック: 先にも述べたように出血などの血液量が減少した際に発生する低血圧は末梢圧受容器を介する反射性交感神経活動の亢進を誘発することはよく知られている点である。図7は Wiggers 法による出血性ショックモデルとして体血圧を 50mmHg 前後に維持した際の ERNA の経時的变化を検討した記録である。ERNA は出血開始直後より上昇し, 血圧が

50mmHg に達した時点では一度対照レベルに回復し、30分前後には著しい ERNA の上昇が出現している。この ERNA はその後次第に下降し脱血後 2 時間では脱血前の ERNA に比べて著しく低下した。このような初期の ERNA の上昇は末梢圧受容器が賦活されたためであり、あらかじめ調圧神経を切離しておくことで出現しない。またその後の ERNA の上昇と、それに続く ERNA の著しい減少は脳血行動態を正常レベルに維持すると発生せず、一方頭部を低血圧にさらすと出現することなどから出血性ショックで従来から指摘されてきている vasomotor paralysis の一因として、脳虚血による交感神経出力機構の障害が関与している可能性を示唆している¹⁸⁵⁾。今後検討されなければならない点は数多く残されているが、このような ERNA の経時変化を考慮して、この種の病態解析ならびに治療法の発展がなされることを期待したい。

エンドトキシンショック：ショックのうちでも治療が困難とされている細菌性ショックの実験モデルとして大腸菌エンドトキシンが繁用されてきており、数多くの成績が報告されてきている。従来、エンドトキシンによる低血圧の発生機序として血管作働性物質の役割や静脈系の障害などが指摘されている。しかしながら循環調節系に関しては出血の際の解析モデルで検討されすぎた点があり、出血性ショックに比べて調圧系の関与が検討されることは少なかった。図 8 には大腸菌エンドトキシンを静脈内投与した際の ERNA の変化を示しているが、エンドトキシン投与後 ERNA は漸次低下した。このような ERNA の低下や低血圧は中枢内に α -遮断剤¹⁸⁶⁾¹⁸⁷⁾、そのうちでも α_1 -遮断剤を前処置しておくことで阻止される¹⁸⁸⁾。また中枢内昇圧部位の電気刺激により誘発される腎交感神経の誘発電位もエンドトキシン投与後には抑制される¹⁸⁹⁾。このような成績から、エンドトキシンショックの低血圧発

生の一因として中枢神経内 α_1 -受容体刺激による交感神経出力の低下が関係していることを報告している¹⁸⁶⁾-¹⁹⁰⁾。このような実験的成績にもとづいて従来のカテコールアミン類による昇圧に対して、最近話題になってきているオピオイド受容体の遮断剤であるナロキソンは中枢性交感神経出力を高め、圧受容体の反射ゲインも高めて昇圧効果を生ずることや¹⁹¹⁾ 中枢性昇圧効果を有する薬剤の RA 642¹⁹²⁾ やステロイド剤¹⁹³⁾ も低下した ERNA を回復させる。また RA642 の昇圧効果は末梢循環を障害せず、この種の病態を目的に改善し得ることも報告した¹⁹⁴⁾¹⁹⁵⁾。しかし、あくまでも実験的な評価であり臨床例との対比を繰り返し、より正確な病態解析に努めながら、治療法の開発発展を常に考慮せねばならないと考えられる。

他に心原性ショックやアナフィラキシーショックの際の ERNA の変化も概説する必要があると思われるが、心原性ショックモデルが作成され難く、短時間の心筋虚血に際しての ERNA の亢進は迷走神経求心性線維の賦活により拮抗されていることを報告している³⁸⁾ 一方、長時間の変化については十分な検討がなされていない現状である。アナフィラキシーショックでの ERNA の変化を検討した成績は散見することができず(著者等が検討中ではあるが) 概説するには至っていない。

おわりに

本稿では腎交感神経に関する腎機能ならびに病態時の変化などを概説するにとどまったが、はじめに述べたように交感神経の役割が多岐に及んでおり、各臓器の特殊性を考慮してそれぞれの交感神経の機能的な役割を検討することによって、さらに詳細な生理学的意義ならびに病態解析の発展、そして合目的な治療技術の進歩を期待するものである。

文 献

- 1) Mitchell, G. A. G. : The nerve supply of the kidneys. Acta Anat (Basel), 10 : 1-37, 1950
- 2) Takeuchi, J., Iino, S., Hanada, S., Sakai, S., Oya, N. and Kitamura, K. : Experimental studies on the nervous control of the renal circulation-effect of the electrical stimulation of the spinal cord on the renal circulation. Jpn Heart J, 5 : 69-80, 1964
- 3) Norvell, J. E. : The aorticorenal ganglion and its role in renal innervation. J Comp Neurol, 133 : 101-112, 1968
- 4) Barajas, L. and Wang, P. : Localization of tritiated norepinephrine in the renal arteriolar nerves. Anat Rec, 195 : 525-534, 1979
- 5) Barajas, L. : The juxtglomerular apparatus : anatomical considerations in feedback control

- of glomerular filtration rate. *Fed Proc*, 40 : 78-86, 1981
- 6) Gorgas, K. : Innervation of the juxtaglomerular apparatus. In : Coupland, R. E. and Forssman, W. G. (eds.), *Peripheral neuroendocrine interaction*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp.144-152, 1978
 - 7) Gorgas, K. : Struktur und Innervation des juxtaglomerularen Apparates der Ratte. *Adv Anat*, 54 : 1-84, 1978
 - 8) Weitsen, H. A. and Norvell, J. E. : Cholinergic innervation of the autotransplanted canine kidney. *Circ Res*, 251 : 535-541, 1969
 - 9) Norvell, J. E., Weitsen, H. A. and Sheppek, G. G. : The intrinsic innervation of human renal homotransplants. *Transplantation*, 9 : 168-176, 1970
 - 10) Young, W. S. and Kuhar, M. J. : Alpha-2 adrenergic receptors are associated with renal proximal tubules. *Eur J Pharmacol*, 67 : 493-495, 1980
 - 11) Rouot, B. R. and Snyder, S. H. : [³H]-paraaminoclonidine : a novel ligand which binds with high affinity to alpha adrenergic receptors. *Life Sci*, 25 : 769-774, 1979
 - 12) Woodcock, E. A., Funder, J. W. and Johnston, C. I. : Decreased cardiac beta adrenoceptor in hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 5 : 545-550, 1978
 - 13) Gavendo, S., Kapuler, S., Serban, I., Iania, I., Ben-David, E. and Eliahou, H. : Beta-1 adrenergic receptors in kidney tubular cell membrane in the rat. *Kidney Int*, 17 : 764-770, 1980
 - 14) Hughes, J., Kosterlitz, H. W. and Smith, T. W. : The distribution of methionine-enkephalin and leucine-enkephalin in the brain and peripheral tissues. *Br J Pharmacol*, 61 : 639-647, 1977
 - 15) Simantov, R., Childers, S. R. and Snyder, S. H. : (³H) opiate binding : anomalous properties in kidney and liver membranes. *Mol Pharmacol*, 14 : 69-76, 1978
 - 16) Adrian, E. D., Bronk, D. W. and Phillips, G. : Discharges in mammalian sympathetic nerves. *J Physiol*, 74 : 115-133, 1932
 - 17) Judy, W. V., Thompson, J. R. and Wilson, M. F. : Effect of isotonic saline loading on renal nerve activity and renal function. *Physiologist*, 14 : 169, 1971
 - 18) Thören, P. and Ricksten, S-E. : Recordings of renal and splanchnic sympathetic nervous activity in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci*, 57 : 197-199, 1979
 - 19) Takeuchi, J., Iino, S., Hanada, S., Sakai, S., Oya, N. and Kitamura, K. : Experimental studies on the nervous control of the renal circulation. *Jpn Heart J*, 6 : 543-557, 1965
 - 20) Ricksten S-E, Yao, T., DiBona, G. F. and Thören, P. : Renal nerve activity and exaggerated natriuresis in conscious spontaneous hypertensive rats. *Acta Physiol Scand*, 112 : 161-167, 1981
 - 21) Schad, H. and Sellar, H. : A method for recording autonomic nerve activity in unanesthetized, freely moving cats. *Brain Res*, 100 : 425-430, 1975
 - 22) Schad, H. and Sellar, H. : Reduction of renal nerve activity by volume expansion in conscious cats. *Pflugers Arch*, 363 : 155-159, 1976
 - 23) Gross, R. and Kirchheim, H. : Effects of bilateral carotid occlusion and auditory stimulation on renal blood flow and sympathetic nerve activity in the conscious dog. *Pflugers Arch*, 383 : 233-239, 1980
 - 24) Ninomiya, I., Yonezawa, Y. and Wilson, M. F. : Implantable electrode for recording nerve signals in awake animals. *J Appl Physiol*, 41 : 111-114, 1976
 - 25) Ninomiya, I., Matsukawa, K., Honda, T., Nishiura, N. and Shirai, M. : Cardiac sympathetic nerve activity and heart rate during coronary occlusion in awake cats. *Am J Physiol* 251 : H528-H537, 1986
 - 26) Kezdi, P. and Geller, E. : Baroreceptor control of postganglionic sympathetic nerve discharge. *Am J Physiol*, 214 : 427-435, 1968
 - 27) Thören, P. : Role of cardiac vagal C-fibers in cardiovascular control. *Rev Physiol Biochem*

- Pharmacol, 86 : 1-94, 1979
- 28) Donald, D.E. and Shepherd, J.T. : Autonomic regulation of the peripheral circulation. *Annu Rev Physiol*, 42 : 429-439, 1980
 - 29) Karim, F., Kidd, G., Malpus, C.M. and Penna, P.E. : Effects of stimulation of the left atrial receptors on sympathetic efferent nerve activity. *J Physiol*, 227 : 243-260, 1972
 - 30) Linden, R.J., Mary, D.A.S.G. and Weatherill, D. : The response of renal nerve inhibition of atrial receptors during changes in carotid sinus pressure in the dog. *J Physiol*, 290 : 32-33, 1979
 - 31) Linden, R.J., Mary, D.A.S.G. and Weatherill, D. : The nature of the atrial receptors responsible for a reflex decrease in activity in renal nerves in the dog. *J Physiol*, 300 : 31-40, 1980
 - 32) Meckler, R.L. and Weaver, L.C. : Splenic, renal and cardiac nerves have unequal dependence upon tonic supraspinal inputs. *Brain Res*, 338 : 123-135, 1985
 - 33) Prosnitz, E.H. and DiBona, G.F. : Effect of decreased renal sympathetic nerve activity on renal tubular sodium reabsorption. *Am J Physiol*, 235 : F557-F563, 1978
 - 34) Clement, D.L., Pelletier, C.L. and Shepherd, J.T. : Role of vagal afferents in the control of renal sympathetic nerves in the rabbit. *Circ Res*, 31 : 824-830, 1972
 - 35) Hopp, F.A., Seagard, J.L. and Kampine, J.P. : Comparison of four methods of averaging nerve activity. *Am J Physiol*, 251 : R700-R711, 1986
 - 36) Thames, M.D. and Abboud, F.M. : Reflex inhibition of renal sympathetic nerve activity during myocardial ischemia mediated by left ventricular receptors with vagal afferents in dogs. *J Clin Invest*, 63 : 395-402, 1979
 - 37) Thames, M.D., Waickman, L.A. and Abboud, F.M. : Sensitization of cardiac receptors (vagal afferents) by intracoronary acetylcholine. *Am J Physiol*, 239 : H628-H635, 1980
 - 38) Koyama, S. : Neural control of sympathetic nerve response to cardiogenic hypotension in anesthetized cat. *Jpn J Physiol*, 35 : 513-523, 1985
 - 39) Fedina, L., Katunskii, A.Y., Khayutin, V.M. and Mitsanyi, A. : Responses of renal sympathetic nerves to stimulation of afferent A and C fibers of tibial and mesenteric nerves. *Acta Physiol Acad Sci Hung*, 29 : 157-176, 1966
 - 40) Pelletier, C.L. and Shepherd, J.T. : Relative influence of carotid baroreceptors and muscle receptors in the control of renal and hindlimb circulations. *Can J Physiol Pharmacol*, 53 : 1042-1049, 1975
 - 41) Kostreva, D.R., Castaver, A. and Kampine, J.P. : Reflex effects of hepatic baroreceptors on renal and cardiac sympathetic nerve activity. *Am J Physiol*, 238 : R390-R394, 1980
 - 42) Koyama, S., Nishida, K., Terada, N., Shiojima, Y. and Takeuchi T. : Reflex renal vasoconstriction on portal vein distension. *Jpn J Physiol*, 36 : 439-448, 1986
 - 43) Astrom, A. and Crafford, J. : Afferent activity recorded in the kidney nerves of rats. *Acta Physiol Scand*, 70 : 10-15, 1967
 - 44) Ueda, H. and Uchida, Y. : Afferent impulses in the renal nerves. *Jpn Heart J*, 9 : 517-519, 1968
 - 45) Ueda, H., Uchida, Y. and Kaisaka, K. : Mechanism of the reflex depressor effect by kidney in dog. *Jpn Heart J*, 8 : 597-606, 1967
 - 46) Calaresu, F.R., Kim, P., Nakamura, H. and Sato, A. : Electrophysiological characteristics of renorenal reflexes in the cat. *J Physiol*, 283 : 141-154, 1978
 - 47) Nijima, A. : Afferent discharges from arterial mechanoreceptors in the kidney of the rabbit. *J Physiol*, 219 : 477-485, 1971
 - 48) Francisco, L.L., Hoversten, L.G. and DiBona, G.F. : Renal nerves in the compensatory adaptation to ureteral occlusion. *Am J Physiol*, 238 : F229-F234, 1980
 - 49) Recordati, G.M., Moss, N.G. and Waselkov, L. : Renal chemoreceptors in the rat. *Circ*

- Res, 43 : 534-543, 1978
- 50) Recordati, G.M., Moss, N.G., Genovesi, S. and Rogenes, P.R. : Renal receptors in the rat sensitive to chemical alterations of their environment. *Circ Res*, 46 : 395-405, 1980
 - 51) Pines, Y.L. : Electrophysiological investigation of the effects of chemical substances in the urine on renal receptors. *Bull Exp Biol Med*, 67 : 3-7, 1969
 - 52) Ciriello, J. and Calaresu, F.R. : Hypothalamic projections of renal afferent nerves in the cat. *Can J Physiol Pharmacol*, 58 : 574-576, 1980
 - 53) Knuepfer, M.M., Mohrland, J.S., Shaffer, R.A., Gebhart, G.F., Johnson, A.K. and Brody, M.J. : Effects of afferent renal nerves stimulation and baroreceptor activation on unit activity in the anteroventral third ventricle region. *Fed Proc*, 39 : 837, 1980
 - 54) Kirchheim, H. : Systemic arterial baroreceptor reflexes. *Physiol Rev*, 56 : 100-176, 1976
 - 55) Coleridge, H.M. and Coleridge, J.C.G. : Cardiovascular afferents involved in regulation of peripheral vessels. *Ann Rev Physiol*, 42 : 413-427, 1980
 - 56) Aukland, K. : Renal blood flow. In : Thurau, K. (ed.), *International review of physiology : Kidney and urinary tract physiology II*, Vol 2., pp.25-79, University Park, Baltimore, 1976
 - 57) Aukland, K. : "Redistribution" of intrarenal blood flow : facts or methodological artifacts. In : Leaf, A. and Giebisch, G. (eds.), *Renal pathophysiology-recent advances*. pp. 145-154, Raven, New York, 1980
 - 58) Aukland, K. : Methods for measuring renal blood flow : total flow and regional distribution. *Annu Rev Physiol*, 42 : 543-555, 1980
 - 59) Johnson, P.C. : Autoregulation of blood flow. *Circ Res [suppl 1]*, 15 : 1-291, 1964
 - 60) Stinson, J.M., Mootry, P.J., Jackson, C.G., Gates, H.O. and Scott, M.T. : Renal vasodilation in response to coronary artery ligation in the dog. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 3 : 191-194, 1976
 - 61) Zambraski, E.J., Prosnitz, E.H. and DiBona, G.F. : Lack of evidence for renal vasodilation in anesthetized dogs. *Proc Soc Exp Med*, 158 : 462-465, 1978
 - 62) Myers, B.D., Deen, W.D. and Brenner, B.M. : Effects of norepinephrine and angiotensin II on the determinants of glomerular ultrafiltration and proximal tubule fluid reabsorption in the rat. *Circ Res*, 37 : 101-110, 1975
 - 63) Andreucci, V.E., Dal Canto, A., Corradi, A. and Migone, L. : Efferent arterioles in glomerular hemodynamics. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*, 12 : 169-173, 1976
 - 64) Andreucci, V.E., Dal Canto, A., Corradi, A., Stanziate, R. and Migone, L. : Role of the efferent arteriole in glomerular hemodynamics of superficial nephrons. *Kidney Int*, 9 : 475-480, 1976
 - 65) Gilmore, J.P., Cornish, K.G., Rogers, S.D. and Joyner, W.L. : Direct evidence for myogenic autoregulation of the renal microcirculation in the hamster. *Circ Res*, 47 : 226-230, 1980
 - 66) Blantz, R.C., Konnen, K.S. and Tucker, B.J. : Angiotensin II effects upon the glomerular microcirculation and ultrafiltration coefficient of the rat. *J Clin Invest*, 57 : 419-434, 1976
 - 67) Steiner, R.W. and Blantz, R.C. : Acute reversal by saralasin of multiple intrarenal effects of angiotensin II. *Am J Physiol*, 237 : F386-F396, 1979
 - 68) Tucker, B.J., Steiner, R.W., Gushwa, L. and Blantz, R.C. : Studies on the tubuloglomerular feedback system in the rat. *J Clin Invest*, 62 : 993-1004, 1978
 - 69) Johns, E.J., Lewis, B.A. and Singer, B. : The sodium retaining effect of renal nerve activity in the cat : role of angiotensin formation. *Clin Sci*, 51 : 93-102, 1976
 - 70) Johns, E.J. : Action of angiotensin I converting enzyme inhibitor on the control of renal function in the cat. *Clin Sci*, 56 : 365-371, 1979
 - 71) Johns, E.J. : A comparison of the ability of two angiotensin II receptor blocking drugs, 1-sar, 8-ala angiotensin II and 1-sar, 8-ile angiotensin II, to modify the regulation of glo-

- glomerular filtration rate in the cat. *Br J Pharmacol*, 71 : 499-506, 1980
- 72) Hall, J.E., Guyton, A.C. and Cowley, A.W. : Dissociation of renal blood flow and filtration rate autoregulation by renin depletion. *Am J Physiol*, 232 : F215-F221, 1977
- 73) Hall, J.E., Guyton, A.C., Jackson, T.E., Coleman, T.G., Lohmeier, T.E. and Trippodo, N.C. : Control of glomerular filtration rate by renin-angiotensin system. *Am J Physiol*, 233 : F366-F372, 1977
- 74) Goldberg, L.I., Volkman, P.H. and Kohli, J.D. : A comparison of the vascular dopamine receptor with other dopamine receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 18 : 57-79, 1978
- 75) Goldberg, L.I. and Kohli, J.D. : Peripheral pre- and post synaptic dopamine receptors : are they different from dopamine receptors in the central nervous system? *Commun Psychopharmacol*, 3 : 447-456, 1979
- 76) Goldberg, L.I. : The dopamine vascular receptor. In : Imbs, J.L. and Schwartz, J. (eds.), *Peripheral dopaminergic receptors : Proceedings of the satellite symposium of the 7th International Congress of Pharmacology*, p.408, Pergamon, New York, 1979
- 77) Robie, N.W. : Evaluation of presynaptic alpha-receptor function in the canine renal vascular bed. *Am J Physiol*, 239 : H422-H426, 1980
- 78) Starke, K. : Regulation of noradrenaline release by presynaptic receptor systems. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 77 : 1-124, 1977
- 79) Starke, K. : Alpha adrenoceptor subclassification. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 88 : 199-236, 1981
- 80) Starke, K. : Presynaptic receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 21 : 7-30, 1981
- 81) Robie, N.W. : Presynaptic inhibition of canine renal adrenergic nerves by acetylcholine *in vivo*. *Am J Physiol*, 237 : H326-H331, 1979
- 82) Robie, N.W. : Modulation by histamine agonists and antagonists of renal adrenergic neuronal vasoconstriction *in vivo*. *Fed Proc*, 40 : 242, 1981
- 83) Carlson, D.E. and Schramm, L.P. : Humoral and mechanical factors modulating neural input to the renal vasculature. *Am J Physiol*, 235 : R64-R75, 1978
- 84) Schram, L.P. and Carlson, D.E. : Inhibition of renal vasoconstriction by elevated ureteral pressure. *Am J Physiol*, 228 : 1126-1133, 1975
- 85) Olson, U., Magnussen, M. and Eilersten, E. : Prostaglandins, a link between renal hydro- and hemodynamics in dogs. *Acta Physiol Scand*, 97 : 369-376, 1976
- 86) McGiff, J.C., Crowshaw, K., Terragno, N.A., Linigro, A.J., Strand, J.C., Williamson, M.A. and Lee, J.B., Ng, K.K.F. : Prostaglandin-like substances appearing in canine renal venous blood during renal ischemia. *Circ Res*, 27 : 765-782, 1970
- 87) Berne, R.M. : Hemodynamics and sodium excretion of denervated kidney in anesthetized and unanesthetized dog. *Am J Physiol*, 171 : 148-158, 1952
- 88) Pomeranz, B.H., Birtch, A.G. and Barger, A.C. : Neural control of intrarenal blood flow. *Am J Physiol*, 215 : 1067-1081, 1968
- 89) Sadowski, J., Kurkus, J. and Gellert, R. : Denervated and intact kidney responses to saline load in awake and anesthetized dogs. *Am J Physiol*, 237 : F262-F267, 1979
- 90) Sadowski, J., Kurkus, J. and Gellert, R. : Reinvestigation of denervation diuresis and natriuresis in conscious dogs. *Arch Int Physiol Biochem*, 87 : 663-672, 1979
- 91) Vatner, S.F. : Effects of hemorrhage on regional blood flow distribution in dogs and primates. *J Clin Invest*, 54 : 225-235, 1974
- 92) Kaczmarczyk, G., Eigenheer, F., Gatzka, M., Kuhl, U. and Reinhardt, H.W. : No relation between atrial natriuresis and renal blood flow in conscious dogs. *Pflugers Arch*, 373 : 49-58, 1978
- 93) Gross, R., Ruffman, K. and Kirchheim, H. : The separate and combined influences of

- common carotid occlusion and nonhypotensive hemorrhage on kidney blood flow. *Pflugers Arch*, 379 : 81-88, 1979
- 94) Bonjour, J-P., Churchill, P.C. and Malvin, R.L. : Change of tubular reabsorption of sodium and water after renal denervation in the dog. *J Physiol*, 204 : 571-582, 1969
 - 95) DiBona, G.F., Zambraski, E.J., Aguilera, A.J. and Kaloyanides, G.J. : Neurogenic control of renal tubular sodium reabsorption in the dog. *Circ Res [Supp I]*, 40 : 127-130, 1977
 - 96) Bencsath, P., Bonvalet, J-P. and De Rouffignac, C. : Tubular factors in denervation diuresis and natriuresis. In : Worz, H, and Spinelli, F. (eds.), *Recent advances in renal physiology*, pp.96-106, Karger, Basel, 1972
 - 97) Bello-Reuss, E., Colindres, R.E., Pastoriza-Munoz, E., Mueller, R.A. and Gottschalk, C.W. : Effects of acute unilateral denervation in the rat. *J Clin Invest*, 56 : 208-217, 1975
 - 98) Bello-Reuss, E., Pastoriza-Munoz, E. and Colindres, R.E. : Acute unilateral renal denervation in rats with extracellular volume expansion. *Am J Physiol*, 232 : F26-F32, 1977
 - 99) Wilson, D.R., Honath, U. and Sole, M. : Effect of acute and chronic denervation on renal function after release of unilateral ureteral obstruction in the rat. *Can J Physiol Pharmacol*, 57 : 731-737, 1979
 - 100) Nomura, G., Kurosaki, M., Takabatake, T., Kibe, Y. and Takeuchi, J. : Reinnervation and renin release after unilateral renal denervation in the dog. *J Appl Physiol*, 33 : 649-655, 1972
 - 101) Nomura, G., Takabatake, T., Arai, S., Uno, D., Shimao, M. and Hattori, N. : Effect of acute unilateral renal denervation on tubular sodium reabsorption in the dog. *Am J Physiol*, 232 : F16-F19, 1977
 - 102) Takacs, L., Bencsath, P. and Szalay, L. : Decreased proximal tubular transport capacity after renal sympathectomy. *Proc Int Cong Nephrol*, 8 : 553-558, 1978
 - 103) Kurkus, J., Sadowski, J., Gellert, R. and Krus, S. : Influence of renal denervation on urine concentration in awake and anesthetized dogs. *Eur J Clin Invest*, 10 : 463-467, 1980
 - 104) La Grange, R.G., Sloop, C.H. and Schmid, H.E. : Selective stimulation of renal nerves in the anesthetized dog. *Circ Res*, 33 : 704-712, 1973
 - 105) Gill, J.R. Jr. and Casper, A.G.T. : Depression of proximal tubular sodium reabsorption in the dog in response to renal beta adrenergic stimulation by isoproterenol. *J Clin Invest*, 50 : 112-118, 1971
 - 106) Gill, J.R. Jr. and Casper, A.G.T. : Effect of renal alpha adrenergic stimulation on proximal tubular sodium reabsorption. *Am J Physiol*, 233 : 1201-1205, 1972
 - 107) Standhoy, J.W., Schneider, E.G., Willis, L.R. and Knox, F.G. : Intrarenal effects of phenoxymethamine on sodium reabsorption. *J Lab Clin Med*, 83 : 263-270, 1974
 - 108) Barger, A.C., Leibowitz, M.R. and Muldowney, F.P. : The role of the kidney in the homeostatic adjustments of congestive heart failure. *J Chronic Dis*, 9 : 571-582, 1959
 - 109) Barger, A.C., Muldowney, F.P. and Liebowitz, M.R. : Role of the kidney in the pathogenesis of congestive heart failure. *Circulation*, 20 : 273-285, 1959
 - 110) Gazdar, A. : Perseverance of renal nerves. *N Engl J Med*, 280 : 448-449, 1969
 - 111) Gazdar, A.F. and Dammin, G.F. : Neural degeneration and regeneration in human renal transplants. *N Engl J Med*, 283 : 222-224, 1970
 - 112) Epstein, S.E. and Braumwald, E. : The effect of beta adrenergic blockade on patterns of urinary sodium excretion. *Ann Int Med*, 65 : 20-27, 1966
 - 113) Nies, A.S., McNeil, J.S. and Schrier, R.W. : Mechanism of increased sodium reabsorption during propranolol administration. *Circulation*, 44 : 596-604, 1971
 - 114) Prosnitz, E.H. and DiBona, G.F. : Effects of propranolol on renal function. *Clin Res*, 28 : 64, 1980

- 115) Cacciaguida, R. J., Pablo, N. C., Basilio, R. D. and Porush, J. G. : Antinatriuresis associated with propranolol administration in the dog. *Nephron*, 11 : 58-64, 1969
- 116) Waugh, W. M. : Evidence that renal sympathetic tone modulates the degree of natriuresis upon volume expansion. *Fed Proc*, 29 : 459, 1970
- 117) Mroczek, W. J., Devidov, M., Gabrilovich, L. and Finnerty, F. A. : The response of hypertensive patients to a hypertonic saline load after beta-adrenergic blockade. *Clin Res*, 18 : 511, 1970
- 118) Lees, P. : The influences of beta adrenoceptive receptor blocking agents on urinary function in the rat. *Br J Pharmacol*, 34 : 429-444, 1968
- 119) Klein, L. A., Liberman, B., Laks, M. and Kleeman, C. R., Interrelated effects of antidiuretic hormone and adrenergic drugs on water metabolism. *Am J Physiol*, 221 : 1657-1665, 1971
- 120) Carrara, M. C. and Baines, A. D. : Propranolol induces acute natriuresis by beta blockade and dopaminergic stimulation. *Can J Physiol Pharmacol*, 54 : 683-691, 1976
- 121) DiBona, G. F. : Neurogenic regulation of renal tubular sodium reabsorption. *Am J Physiol*, 233 : F73-F81, 1977
- 122) Kline, R. L., Stuart, P. J. and Mercer, P. F. : Effect of renal denervation on arterial pressure and renal norepinephrine concentration in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol*, 58 : 1384-1388, 1980
- 123) Lifschitz, M. D. : Lack of a role for the renal nerves in renal sodium reabsorption in conscious dogs. *Clin Sci*, 54 : 567-572, 1978
- 124) Moss, N. G. and Harrington, W. W. : Reinnervation of the kidney following nerve crush. *Fed Proc*, 40 : 553, 1981
- 125) DiBona, G. F. and Rios, L. L. : Renal nerves in compensatory renal responses to contralateral renal denervation. *Am J Physiol*, 238 : F26-F30, 1980
- 126) Bricker, N. S., Staffon, R. A., Mahoney, E. P. and Merrill, J. P. : The functional capacity of the kidney denervated by autotransplantation in the dog. *J Clin Invest*, 37 : 185-193, 1958
- 127) Quinby, W. C. : The junction of the kidney when deprived of its nerves. *J Exp Med*, 25 : 535-548, 1916
- 128) Katz, M. A. and Shear, L. : Effects of renal nerves on renal hemodynamics. II. Renal denervation models. *Nephron*, 14 : 390-397, 1975
- 129) Wehlan, T. J., McCoord, A. B. and Schilling, J. A. : Experimental ascites: the influence of transplantation of the kidneys to the neck. *Surg Forum*, 4 : 510-516, 1952
- 130) Schrier, R. W., Humphreys, M. H. and Ufferman, R. C. : Role of cardiac output and the autonomic nervous system in the antinatriuretic response to acute constriction of the thoracic superior vena cava. *Circ Res*, 29 : 490-498, 1971
- 131) Slick, G. L., DiBona, G. F. and Kaloyanides, G. J. : Renal sympathetic nerve activity in sodium retention of acute caval constriction. *Am J Physiol*, 226 : 925-932, 1974
- 132) Better, O. S. and Massry, S. G. : Effect of chronic bile duct obstruction on renal handling of salt and water. *J Clin Invest*, 51 : 402-411, 1978
- 133) Szalay, L., Bencsath, P. and Takacs, L. : Impaired proximal tubular transport functions in anesthetized splanchnicotomized dogs. *Experientia*, 33 : 42-43, 1977
- 134) Houck, C. R. : Alterations in renal hemodynamics and function in separate kidneys during stimulation of renal artery nerves in dogs. *Am J Physiol*, 167 : 523-530, 1951
- 135) Block, M. A., Wakim, K. G. and Mann, F. C. : Circulation through kidney during stimulation of the renal nerves. *Am J Physiol*, 169 : 659-669, 1952
- 136) Block, M. A., Wakim, K. G. and Mann, F. C. : Renal function during stimulation of renal nerves. *Am J Physiol*, 169 : 670-677, 1952
- 137) Schrier, R. W. : Effects of adrenergic nervous system and catecholamines on systemic and

- renal hemodynamics, sodium and water excretion, and renin secretion. *Kidney Int*, 6: 291-306, 1974
- 138) Azer, M., Gannon, R. and Kaloyanides, G. J. : Effect of renal denervation on the antinatriuresis of caval constriction. *Am J Physiol*, 222: 611-616, 1972
- 139) Zambraski, E. J., DiBona, G. F. and Kaloyanides, G. J. : Specificity of neural effect on renal tubular sodium reabsorption. *Proc Soc Exp Biol Med*, 151: 543-546, 1976
- 140) Hermansson, K., Larson, M., Kallskog, O. and Wolgast, M. : Influence of renal nerve activity on arteriolar resistance, ultrafiltration dynamics and fluid reabsorption. *Pflügers Arch*, 389: 85-90, 1981
- 141) Pearson, J. E. and Williams, R. L. : Analysis of direct renal actions of alpha and beta adrenergic stimulation upon sodium excretion compared to acetylcholine. *Br J Pharmacol Chemother*, 33: 223-241, 1968
- 142) Blendis, L. M., Auld, R. B., Alexander, E. A. and Levinsky, N. G. : Effect of renal beta and alpha adrenergic stimulation on proximal sodium reabsorption in dogs. *Clin Sci*, 42: 569-576, 1972
- 143) Stein, J. H., Osgood, R. W. and Ferris, T. F. : The effect of beta adrenergic stimulation on proximal tubular sodium reabsorption. *Proc Soc Exp Biol Med*, 141: 901-905, 1972
- 144) Johnson, M. D. and Malvin, R. L. : Stimulation of renal sodium reabsorption by angiotensin II. *Am J Physiol*, 232: F298-F306, 1977
- 145) Johnson, M. D., Shier, D. N. and Barger, A. C. : Circulating catecholamines and control of plasma renin activity in conscious dogs. *Am J Physiol*, 236: H463-H470, 1979
- 146) Zambraski, E. J. and DiBona, G. F. : Role of angiotensin II in the antinatriuresis of low level renal nerves stimulation. *Am J Physiol*, 231: 1105-1110, 1976
- 147) Zambraski, E. J., DiBona, G. F. and Kaloyanides, G. J. : Effect of sympathetic blocking agents on the antinatriuresis of reflex renal nerve stimulation. *J Pharmacol Exp Ther*, 198: 464-472, 1976
- 148) Prosnitz, E. H., Zambraski, E. J. and DiBona, G. F. : Mechanism of intrarenal blood flow distribution after carotid artery occlusion. *Am J Physiol*, 232: F167-F172, 1977
- 149) Honig, A. : Electrolytes, body fluid volumes and renal function in acute hypoxic hypoxia: role of arterial chemoreceptors. *Acta Physiol Pol [Suppl 18]*, 30: 93-125, 1979
- 150) Honig, A. and Schmidt, M. : Kidney function during carotid chemoreceptor stimulation: influence of unilateral renal nerve section. In: Lichardus, B., Schrier, R. W., Ponc, J. (eds.), *Hormonal regulation of sodium excretion*, pp. 93-98, Elsevier/North Holland, Amsterdam, 1980
- 151) Anderson, R. J., Henrich, W. L., Erickson, A. L. and Gross, P. : Role of renal nerves, angiotensin II and prostaglandins in antinatriuretic response to hypercapnic acidosis. *Clin Res*, 28: 434, 1980
- 152) Gilmore, J. P. : Contribution of baroreceptors to the control of renal function. *Circ Res*, 14: 301-317, 1964
- 153) Takeuchi, J., Ohya, N., Sakai, S., Nakamura, H., Nohara, T., Hirasawa, K. and Shinoda, A. : Nervous control of the renal tubular function. *Jpn Heart J*, 9: 564-572, 1968
- 154) Sivananthan, N., Kappagoda, C. T. and Linden, R. J. : The nature of atrial receptors responsible for the increase in urine flow caused by distension of the left atrium in the dog. *Q J Exp Physiol*, 66: 51-59, 1981
- 155) Goetz, K. L., Bond, G. C. and Bloxham, D. D. : Atrial receptors and renal function. *Physiol Rev*, 55: 157-205, 1975
- 156) De Torrente, A., Robertson, G. L., McDonald, K. M. and Schrier, R. W. : Mechanisms of diuretic response to increased left atrial pressure in the anesthetized dog. *Kidney Int*, 8:

- 355-361, 1975
- 157) Kappagoda, C.T. : Atrial receptors and urine flow. In : Hainsworth, R., Kidd, C. and Linden, R.J. (eds.), *Cardiac receptors*, pp.193-212, Cambridge Univ., Cambridge, 1979
 - 158) Thames, M.D. and Schmid, P.G. : Cardiopulmonary receptors with vagal afferents tonically inhibit ADH release in the dog. *Am J Physiol*, 237 : H299-H304, 1979
 - 159) Gilmore, J.P. and Zucker, L.H. : Failure of left atrial distension to alter renal function in the nonhuman primate. *Circ Res*, 42 : 267-270, 1978
 - 160) Cornish, K.G. and Gilmore, J.P. : Failure of increased left atrial pressure to alter renal function in the conscious non-human primate. *Fed Proc*, 40 : 588, 1981
 - 161) Davis, J.O. and Freeman, R.H. : Mechanisms regulating renin release. *Physiol Rev*, 56 : 1-56, 1976
 - 162) Fray, J.C.S. : Stimulus-secretion coupling of renin. *Circ Res*, 47 : 485-493, 1980
 - 163) Reid, I.A., Morris, B.J. and Ganong, W.F. : The renin-angiotensin system. *Annu Rev Physiol*, 40 : 377-410, 1978
 - 164) Koyama, S., Ammons, W.S. and Manning, J.W. : Altered renal vascular tone and plasma renin activity due to fastigial and baroreceptor activation. *Am J Physiol*, 239 : H232-H237, 1980
 - 165) Ammons, W.S., Santiesteban, H.L., Koyama, S. and Manning, J.W. : Carotid baroreflex regulation of plasma renin levels. *Am J Physiol*, 239 : H342-H348, 1980
 - 166) Koyama, S., Ammons, W.S. and Manning, J.W. : Visceral afferents and the fastigial nucleus in vascular and plasma renin adjustments to head-up tilting. *J Autonomic Nervous System*, 4 : 381-392, 1981
 - 167) Ammons, W.S., Koyama, S. and Manning, J.W. : Neural and vascular interaction in renin responses to graded renal nerve stimulation. *Am J Physiol*, 242 : R552-R562, 1982
 - 168) Koyama, S. and Hosomi, H. : Renal opiate receptor mediation of renin secretion to renal nerve stimulation in the dog. *Am J Physiol*, 250 : R973-R979, 1986
 - 169) Dunn, M.J., Liard, J.F. and Dray, F. : Basal and stimulated rates of renal secretion and excretion of prostaglandins E_2 , F_2 and 13, 14-dihydro 15-keto F_2 in the dog. *Kidney Int*, 13 : 136-143, 1978
 - 170) Thames, M.D., Osborn, J.L. and DiBona, G.F. : Renin release mediated solely by renal nerves: inhibition by blockade of prostaglandin synthesis. *Circulation [Suppl III]*, 62 : 111-122, 1980
 - 171) Fink, G.D. and Brody, M.J. : Neurogenic control of the renal circulation in hypertension. *Fed Proc*, 37 : 1202-1208, 1978
 - 172) Judy, W.V. and Farrell, S.K. : Arterial baroreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*, 1 : 605-614, 1979
 - 173) Fink, G.D. and Bryan, W.J. : Renal vascular resistance and reactivity in the neurogenic hypertensive rat. *Am J Physiol*, 239 : F474-F477, 1980
 - 174) Liard, J.F. : Renal denervation delays blood pressure increase in the spontaneously hypertensive rat. *Experientia*, 33 : 339-342, 1976
 - 175) Katholi, R.E., Naftilan, A.J. and Oparil, S. : Importance of renal sympathetic tone in the development of DOCA-salt hypertension in the rat. *Hypertension*, 2 : 266-273, 1980
 - 176) Kline, R.L., Kelton, P.M. and Mercer, P.F. : Effect of renal denervation on the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol*, 56 : 818-822, 1978
 - 177) Kline, R.L., Ciriello, J. and Mercer, P.F. : Effect of renal denervation on changes in arterial pressure after aortic depressor nerve transection in the rat. *Fed Proc*, 39 : 962, 1980
 - 178) Francisco, L.L., Sawin, L.L. and DiBona, G.F. : Renal sympathetic nerve activity and the

- exaggerated natriuresis of the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*, 3:134-138, 1981
- 179) Touw, K.B., Haywood, J.R., Shaffer, R.A. and Brody, M.J. : Contribution of the sympathetic nervous system to vascular resistance in conscious young and adult spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 2:408-418, 1980
- 180) Ricksten, S-E. and Thóren, P. : Reflex inhibition of sympathetic activity during volume load in awake normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol Scand*, 110:77-82, 1980
- 181) Ricksten, S-E., Noresson, E. and Thóren, P. : Inhibition of renal sympathetic nerve traffic from cardiac receptors in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol Scand*, 106:17-22, 1979
- 182) Takeshita, A. : Neurogenic contribution to hindquarters vasoconstriction during high sodium intake in Dahl strain of genetically hypertensive rat. *Circ Res*, 43:186-190, 1978
- 183) Fink, G.D., Takeshita, A., Mark, A.L. and Brody, M.J. : Determinants of renal vascular resistance in the Dahl strain of genetically hypertensive rat. *Hypertension*, 2:274-280, 1980
- 184) Hollenberg, N.K., Adams, D.F., Solomon, H., Chenitz, W.R., Burger, B.M., Abrams, H.L. and Merrill, J.P. : Renal vascular tone in essential and secondary hypertension. *Medicine*, 54:29-44, 1975
- 185) Koyama, S. : Autonomic nervous function (sympathetic nerve activity) during hemorrhagic hypotension and shock. *Shock*, 1:6-17, 1986
- 186) Koyama, S., Santiesteban, H.L., Ammons, W.S. and Manning, J.W. : Centrally mediated hypotensive effect of *E. coli* endotoxin in the anesthetized cat. *Circ Shock*, 9:559-570, 1982
- 187) Koyama, S. and Manning, J.W. : Role of sympathetic nerve activity in endotoxin induced hypotension in cat. *Cardiovasc Res*, 19:27-31, 1985
- 188) Koyama, S. : Participation of central alpha receptors on hemodynamic responses to *E. coli* endotoxin. *Am J Physiol*, 247:R655-R662, 1984
- 189) Koyama, S. : Central impairment of renal nerve response to stimulation of medullary pressor area in rabbit endotoxic hypotension. *Brain Res*, 366:217-223, 1986
- 190) Koyama, S., Terada, N., Shiojima, Y. and Takeuchi, T. : Baroreflex participation of cardiovascular response to *E. coli* endotoxin. *Jpn J Physiol*, 36:267-275, 1986
- 191) Koyama, S., Magunium, V., Santiesteban, H.L., Ammons, W.S. and Manning, J.W. : Effect of naloxone on baroreflex sympathetic tone and blood pressure in the cat. *Eur J Pharmacol*, 90:367-376, 1983
- 192) Koyama, S. : Characteristic cardiovascular effects of RA642, a pyrimido-pyrimidine derivative in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther*, 233:480-484, 1985
- 193) Koyama, S. : Effects of methylprednisolone on renal nerve response to stimulation of medullary pressor area in endotoxin-induced hypotension. *Circ Shock*, 20:205-215, 1986
- 194) Koyama, S., Manning, J.W. and Takeuchi, T. : Pyrimido-pyrimidine derivation, RA642, a central pressor agent in cat endotoxin shock. *Eur J Pharmacol*, 83:191-198, 1982
- 195) Koyama, S. : Cardiovascular improvement due to RA642, a pyrimido-pyrimidine derivative in canine endotoxin shock. *Circ Shock*, 13:341-351, 1984

(62. 3. 30 受稿)