

自然発症高血圧ラットの末梢循環動態に及ぼす α -Methyldopa 及び Clonidine 投与の影響

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8902

正 誤 表

金沢大学十全医学会雑誌 第90巻 第2号 300-315 (1981)

自然発症高血圧ラットの末梢循環動態に及ぼす
 α -Methyldopa 及び Clonidine 投与の影響

金沢大学医学部第二内科

石 瀬 昌 三

(昭和56年3月7日受付)

誤	正
P. 312 左欄 8～9行目 心拍出量と全末梢血管抵抗の両者がゆるやかに減少した。	心拍出量と全末梢血管抵抗の両者 <u>あるいは</u> 、 <u>いずれかが</u> ゆるやかに減少した。

金沢大学十全医学会雑誌 第91巻 第2号 403-414 (1982)

冠動脈内ニトログリセリン投与の心筋酸素消費量に
及ぼす効果に関する実験的検討

金沢大学大学院医学研究科第二内科 (指導: 竹田亮祐教授)

文 字 直

(昭和57年3月25日受付)

誤	正
P. 411 右欄 12行目 流量および冠灌流圧を制御しうるイヌ又血液 灌流心標	流量および冠灌流圧を制御しうるイヌ交叉血 液灌流心標

自然発症高血圧ラットの末梢循環動態に及ぼす α -Methyldopa 及び Clonidine 投与の影響

金沢大学医学部第二内科

石 瀬 昌 三

(昭和56年3月7日受付)

Key words マイクロスフェアー, SHR, 中枢神経作働性降圧剤

本論文記載の方法論については第63回 Federation Meeting, Dallas, U. S. A. において発表した。

高血圧自然発生ラット (Spontaneously Hypertensive Rat, SHR)¹⁾ は高血圧症の実験モデルとして世界的に繁用されており, 病態面からヒトの本態性高血圧症に最も類似する点で²⁾, 数ある実験モデル中, 最良のものとなされている。従って SHR はたんに高血圧症の発症機序の解明のみならず, 高血圧治療薬物の降圧機構の検討, さらに降圧剤の長期投与で問題となる末梢循環動態を把握する上でもきわめて有用な実験モデルといえる。

ところで本態性高血圧症の固定期にあるヒトの高血圧は血行力学的には総末梢血管抵抗の増加が主因であり^{3, 11)}, SHR もヒトと同様, 高血圧が著明となる12週以降は総末梢血管抵抗が著明に上昇すると報告^{4) 19, 20)}されている。この様な総末梢血管抵抗の上昇が全身の血管床全般にわたって起るのか, あるいは特定の血管床に限られるのかを検討する事は重要であると思われる。総末梢血管抵抗は局所血管抵抗の並列総合抵抗であるので¹⁰⁾, その解析には, できるだけ多数の血管床において局所血流量, 局所血管抵抗を測定する必要がある。最近開発された放射性マイクロスフェアー (radioactive microsphere) を使用した局所血流測定法^{5, 6) 11)}は, 同時に数多くの局所血流を測定しうる利点があり, この目的にかなっている。又, 同時に心拍出量を測定すれば, 心及び末梢血行動態の両面から検討する事が可能である。しかし, これまで SHR を対象に降圧剤を長期にわたり投与し, その影響を上述の観点から検討した報告はない。本研究では中枢神経系に α -

agonist として作用すると考えられる代表的な降圧剤である α -methyldopa^{25-29), 32)}, 及び clonidine^{29-31) 33)} を SHR, 及び対照として Wistar Kyoto Rat (WKY) に急性, 及び慢性に投与した場合の血行力学的変動を放射性マイクロスフェアーを使用し検討したので報告する。

対象, 及び方法

1. 慢性投与とプロトコール

実験動物である SHR 及び WKY は京都大学病理学教室より供給され, 当研究室で飼育繁殖された体重 250 ~ 350g の雄を使用した。実験開始時の週令は 21 週であり, SHR 及び WKY にそれぞれ治療群, 及び対照群を設定し, α -methyldopa 及び clonidine を治療群に 3 週間経口投与し, 対照群にはプラセボを同様に 3 週間投与した。ラットは通常 2 - 3 匹を 1 ラットケージに収容し, 市販の固形飼料及び水道水を与え, 室温 21 °C で飼育した。

(1) α -Methyldopa 投与実験

α -methyldopa を 1% methylcellulose に混合し, 400 mg/kg (体重) あて 1 日 2 回 (午前 9 時と午後 9 時) に経口分割投与した。治療群として使用したラットは SHR14 匹, WKY11 匹である。対照群にはプラセボとして 1% methylcellulose のみを同様に投与した。使用したラットは SHR12 匹, WKY11 匹である。

(2) Clonidine 投与実験

The Effects of α -Methyldopa and Clonidine on Regional Blood Flow Distributions in Spontaneously Hypertensive Rats. Shozo Ishise, Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University.

Clonidine を蒸留水に溶解し、1日3回(午前0時, 午前8時, 及び午後4時)に経口投与した。投与量により大量投与群(0.3 mg/kg(体重)/日), 及び少量投与群(0.1 mg/kg(体重)/日)の2群を設定し投与量の相違による影響も検討した。使用したラットは少量投与群で SHR8 匹, WKY8 匹, 大量投与群で SHR8 匹, WKY8 匹である。対照群として WKY8 匹, SHR9 匹に治療群と同様の間隔で蒸留水を経口投与した。

2. 急性投与プロトコール

(1) α -Methyl dopa 投与実験

SHR, 及び WKY の対照群について各パラメーターの基礎値を測定したあと, α -methyl dopa 50 mg/kg(体重)を経静脈投与し, 2時間後にその降圧効果を検討した。

(2) Clonidine 投与実験

同様に両群の対照群について基礎値を測定した後に, clonidine 5 μ g/kg(体重)を経静脈投与し, 30分後に降圧効果を測定し, その後さらに, 20 μ g/kg(体重)を追加投与, 同様に30分後に降圧効果を検討した。

3. 血行動態諸量の測定

(1) カニューレーションの方法

薬剤投与プログラム終了後, エーテル麻酔下にポリエチレンチューブ(PE-50)を使用して, i) 左大腿動脈より腹部大動脈へ, ii) 右頸動脈より左心室へ, iii) 右頸静脈より右心室へ, カニューレーションを施行した。左, 右心室カニューレーションに際しては圧波形によりカニューラの先端が心室内の適切な位置にある事を確認した。以上の操作は通常20分以内に終了し, エーテル麻酔を解除した。3本のカニューラは皮下トンネルより後頸部に通し, ラットによる咬み切りを防止するため絆創膏で3重にテーピングを行った。最後にカニューラの先端が適切な位置にある事を圧波形から確認した後, ヘパリン加生食水(20単位/ml)でカニューラ内を満し, 末端をヒートシールした。

(2) 血行動態諸量の測定

一般にエーテル麻酔解除3時間後にはラットは麻酔より回復し, それ以後の血行動態上の変化はみられないことが確認されているので^{9,10}本実験はエーテル麻酔解除3時間後に施行した。ラットをプラスチックチューブに移し, 3本のカニューラはゴム栓を通して Statham Pressure Transducer (23Db) に接続し Heulett Packard 社製の直記式ポリグラフにて, 左右心室内圧, 及び動脈圧を記録した。心拍出量は Fick 原法により測定した。ラットに本法を応用する技術的問題は土屋の報告に従った。心拍出量算出に用

いた O₂ 消費量は12分間の平均値を使用した。動静脈酸素含有量較差の測定に必要な動静脈血は左, 右心室カニューラよりそれぞれ0.1 ml あて採血した。採取された血液は0.2%のフロシアン化カリウムの溶液中に溶血させ Oxygen Monitor (Yellow Springs Instrument, Model 53) を使用し測定した。以上の測定値より心拍出量, 及び酸素質量に関する各パラメーターを算出した。心拍出量(ml/min) = 酸素消費量(ml/min) / 動静脈酸素含有較差(vol%) 又, 心拍出量, 及び酸素消費量を体重(kg)で補正した心係数(ml/min/kg), 及び酸素消費量係数(ml/min/kg)も算出した。

(3) 局所血流量の測定

放射性マイクロスフェアは3M社製の直径15 μ のものを使用した。急性投与実験では最高3回の測定を必要としたため, Sr⁸⁵, Cr⁵¹, 及び Ce¹⁴¹ の3種の異った核種でラベルしたマイクロスフェアを使用した。オリジナルボトル中のマイクロスフェアのサスペンションを生食水, 及びマイクロスフェアの凝集を防止するため1滴の Tween-80 で稀釈し, 0.05 ml あたり30,000個のマイクロスフェアを含むサスペンションを作製した。これをサイラステイクチューブ(5cm, 0.05 mlの容量)に詰めた後, 注入直前にその放射能活性をウェール型ガンマーカウンター(Heulett Packard 社製)により測定した。次いで超音波振とう装置に5分間入れ, 充分マイクロスフェアが拡散したところで左心室カニューラに接続し, 0.4 ml の生食水でフラッシュし, 10秒間でマイクロスフェアを左心室内へ注入した。実験終了後, 脱血によりラットを屠殺し, 直ちに各臓器湿重量を測定したのち, 各臓器に摂取されたマイクロスフェアの放射能活性を同様にガンマーカウンターで測定した。又, マイクロスフェアを詰めたサイラステイクチューブ, 及びカニューラに残った放射能活性を測定し, 注入前のマイクロスフェア放射能からこれら残存した放射能活性を, 差し引いた値を注入されたマイクロスフェアの放射能活性として求めた。ついで, 末梢循環動態を表示する指標として各臓器の心拍出量分画, 臓器血流量, 及び臓器血管抵抗を以下の式より算出した。

心拍出量分画(%) =

$$\frac{\text{各臓器の放射能活性 (cpm)} \times 100}{\text{注入された全放射能活性 (cpm)}}$$

臓器血流量 ml/分) =

$$\text{心拍出量 (ml/分)} \times \text{心拍出量分画 (\%)} \times 0.01$$

臓器血管抵抗 (mmHg/ml/分) =

$$\frac{\text{平均動脈圧 (mmHg)}}{\text{臓器血流量 (ml/分)}}$$

又、これらの測定値を各臓器重量で補正した値をそれぞれ、心拍出量分画係数、臓器血流量係数、及び臓器血管抵抗係数として表示した。なお多核種のマイクロスフェアーを使用した実験では核種間の放射能のオーバーラップがあり、これを補正する必要がある事、さらに末梢循環諸量の算出にはマイクロコンピュータ (Heulett Packard 9815A) を使用した。両降圧剤の血行動態並びに末梢循環動態に与える影響については、急性投与実験では paired t -test を使用し、慢性投与実験では対照群と治療群との間の比較、さらに急性、及び慢性投与実験における SHR と WKY の比較にはいずれも unpaired t -test を適用した。

成 績

1. 対照群 WKY 及び SHR の血行動態及び末梢循環動態 (Table - 1,4) (Table - 2,3,6,7)

本研究で設けた 2 組の対照群 SHR の平均動脈圧は WKY に比べ有意に上昇 ($P < 0.05$) していた。心拍出量並びに心係数には一定の傾向が見られず、一方、SHR では総末梢血管抵抗が有意に増加 ($P < 0.05$) していた事から、SHR の高血圧には総末梢血管抵抗の上昇が主因をなしていると思なされた。又、心拍数、酸素消費量、酸素消費量係数、及び動静脈酸素含有量較差については両群間で有意の差は認められず代謝面からも両群に著明な差異がない事が示唆された。WKY の体重は SHR に比べ有意に増加 ($P < 0.05$) しており (Table - 8)、臓器重量でも WKY の腎及び内臓器重量が SHR に比べ有意に増加していた ($P < 0.05$)。しかし、この様な体重の相違にもかかわらず SHR の心重量は有意に増加 ($P < 0.05$) しており、体重で補正するとさらに著明な増加を示した (Table - 8)。末梢循環動態では、SHR の心及び皮膚への心拍出量分画が WKY に比べ有意に高く ($P < 0.05$)、逆に腎においては WKY より低下 ($P < 0.05$) していた。臓器重量で補正した心拍出量分画係数では、SHR の心へのそれは WKY より有意に増加 ($P < 0.05$) していたが腎及び皮膚では両群間に有意差は認めなかった。絶対流量である臓器流量では SHR の冠血流量、皮膚及び筋血流量が増加する傾向にあった。しかし腎血流量は減少する傾向にあった。臓器血流量係数では SHR の冠及び脳血流は WKY より増加している傾向にあった。又、逆に WKY の腸管血流は SHR より高い傾向にあった。臓器血管抵抗は SHR ではほぼ全ての臓器について上昇 ($P < 0.05$) を示し、特に腎及び内臓器血管抵抗は 2 組の対照群とともに WKY より有意に増加 ($P < 0.05$) していた。

2. α -Methyllopa 投与による血行動態及び末梢循環動態の変化 (Table - 1,2,3,8)

(1) 急性投与の影響 (Table - 1,2,3)

α -methyllopa 投与 2 時間後、平均血圧は基礎値に比べ WKY で 12%, SHR で 16% と有意に低下 ($P < 0.05, P < 0.05$) した。しかし両群間の降圧の割合には推計学上有意差は見られなかった。しかし降圧後も SHR は WKY に比べ有意に高い ($P < 0.05$) 血圧値を維持した。心拍出量は基礎値に比べ WKY で 14.3% ($P < 0.05$)、SHR では 9.7% 減少した。この心拍出量の低下は WKY 及び SHR ともに酸素消費量の減少と動静脈酸素含有量較差の増大で説明される。

全末梢血管抵抗には WKY では基礎値と比べほとんど変動がなく、SHR ではわずかに減少傾向を示した。末梢循環動態では WKY の腎、及び肺への心拍出量分画、並びに血流量が基礎値に比べ有意に低下 ($P < 0.05$) し、この部位での血管抵抗は上昇する傾向にあった。肝では逆に血流量は増加し ($P < 0.05$) 血管抵抗は低下 ($P < 0.05$) した。さらに腸管、内臓器、及び皮膚で心拍出量分画、並びに臓器血流量は増加する傾向にあり、これを反映して、臓器血管抵抗は減少する傾向にあった。一方、SHR では WKY に比べ末梢循環動態の変動は軽度にとどまった。わずかに心、腸管及び、肝で、軽度心拍出量分画、臓器血流量の増加、局所血管抵抗に減少の傾向がうかがわれた。

(2) 慢性投与の影響 (Table - 1,2,3,8)

α -methyllopa 3 週間の投与では WKY においては、急性投与で認められた有意の降圧効果は認められなかった。即ち、対照群 WKY と治療群 WKY の間には、血圧値に有意の差はなく、心拍出量はやや低値をとり、全末梢血管抵抗、心拍数、酸素消費量、及び動静脈酸素含有量較差は軽度に増大する傾向にあった。一方 SHR では急性投与実験ほどではないが、有意な降圧効果 ($P < 0.05$) が認められた。治療群 SHR は対照群 SHR に比べ平均血圧値は有意に低く ($P < 0.05$)、心拍数は有意に高値 ($P < 0.05$) を示した。一方心拍出量は対照群と同じ程度であったが、体重で補正した心係数ではわずかに高値を示した。一方、治療群では WHY 並びに SHR いずれの群でも対照群に比べ体重の増加度が明らかに低下 ($P < 0.05$) した。臓器重量では WKY の心及び肺重量が、SHR では心、肝及び内臓重量がそれぞれの対照群と治療群の間で有意差を示さず、一方 SHR の治療群では有意に低い ($P < 0.05$) 心重量を示した。さらに α -methyllopa 慢性投与による末梢循環動態の変動をみると、WKY において、腎への心拍出量分画係数、及び腎血流

は対照群に比べ有意に低く ($P < 0.05$), 逆に心への心拍出量分画, 及び冠血流量の増加傾向がうかがわれた. 局所血管抵抗は腎で軽度に増加傾向を示した. 局所血管抵抗は腎で軽度に増加傾向を示した. 他の臓器においては対照群と比べ大きな差はなかった. 一方 SHR では脳, 腸管への心拍出量分画, 及び臓器血流は, 対照群に比べ増加し ($P < 0.05$) 肝では減少 ($P < 0.05$) していた. 局所血管抵抗は脳及び腸管で有意に低下 ($P < 0.05$) していた. 又, 肝を除き他の血管床においても低下する傾向にあった.

3. Clonidine 投与による血行動態, 及び末梢循環動態の変化 (Table - 4.5, 6, 7, 8)

(1) 急性投与の影響 (Table - 4, 6, 7)

Clonidine $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脈投与後 30 分には WKY 及び SHR とも基礎値に比べ約 5% の降圧効果を示すとどまった. 推計学的には WKY のみ有意の降圧効果を認めた. 心拍数は WKY で変化せず, SHR では有意に減少 ($P < 0.05$) した. 心拍出量並びに心係数は両群とも減少傾向を示し WKY においてはその変化は有意 ($P < 0.05$) であり, 酸素消費量の減少, 動静脈酸素含有量較差の増大のためと考えられた. 全末梢血管抵抗は WKY で 6%, SHR で 13% 増加した. $25\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与実験では WKY で基礎値の 7%, SHR では 15% とともに有意の降圧効果 ($P < 0.05$) を示した. 又両群とも心拍数の減少を伴い, 特に, SHR ではその変化は有

意 ($P < 0.05$) であった. 心拍出量, 及び心拍出量係数は両群ともわずかに低下する傾向を示した. これは $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与時と同様, 酸素消費量の減少, 動静脈酸素含有量較差の増加によりもたらされた. 全末梢血管抵抗は WKY では $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後と同様のレベルに, SHR ではこれよりやや下回るレベルにあった. 末梢循環動態についてみると $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後, WKY 及び SHR 両群とも心拍出量分画並びに心拍出量分画係数に有意の増加を示した臓器は肝のみで, 皮膚及び腸管では減少する傾向を示した. $25\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与では, 両群とも肝への心拍出量分画, 及び心拍出量分画係数は増加し ($P < 0.05$), WKY の腸管では低下 ($P < 0.05$) した. 臓器血流量及び臓器血流量係数は $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与により WKY の肝では増加し皮膚で減少 ($P < 0.05$) した. 又, SHR では腸管及び肝血流の増加 ($P < 0.05$) を認めた. $25\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与では WKY 及び SHR の両群で対照群に比べ肝での血管抵抗が減少し ($P < 0.05$), WKY の腎及び皮膚で増加傾向がみられた.

(2) 慢性投与の影響 (Table - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8)

(i) $0.1\text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ 投与

3 週間投与により SHR のみが対照群に比べ有意な血圧低下 ($P < 0.05$) を示した. 心拍出量及び心拍出量係数は WKY で増加傾向, SHR では減少傾向にあったがともに対照群との間に有意差は認めなかった. 又, 全末梢血管抵抗は両群で減少する傾向にあった, 酸素

Table 1. Acute and chronic effects of α -methyldopa on hemodynamic variables in WKY and SHR

	Heart Rate (beats/min)	Mean Arterial Pressure (mmHg)	Cardiac Output (ml/min)	Cardiac Index (ml/min/kg)	Total Peripheral Resistance (mmHg/ml/min)	Total Peripheral Resistance Index (mmHg/ml/min/kg)	O ₂ Consumption (ml/min)	O ₂ Consumption Index (ml/min/kg)	Arterial Venous O ₂ Difference (vol. %)
WKY - I (n = 11)	399 (9)	123 (4)	112 (8)	290 (19)	1.16 (0.12)	3.03 (0.38)	7.26 (0.39)	18.82 (0.98)	6.67 (0.43)
- II (11)	405 (9)	108** (5)	96** (7)	248 (15)	1.19 (0.11)	3.08 (0.31)	6.82 (0.34)	17.69 (0.82)	7.24** (0.27)
- III (11)	420 (7)	121 (5)	100 (4)	286 (18)	1.22 (0.05)	3.46 (0.13)	7.31 (0.24)	20.83 (0.89)	7.44 (0.33)
SHR - I (n = 12)	409 (7)	184 (7)	83 (8)	242 (24)	2.44 (0.23)	7.05 (0.63)	6.38 (0.37)	18.54 (1.14)	8.25 (0.63)
- II (12)	403 (9)	155** (3)	75 (5)	215 (14)	2.14 (0.13)	6.19 (0.39)	6.15 (0.23)	17.85 (0.62)	8.58 (0.42)
- III (14)	455** (8)	164** (5)	82 (8)	261 (24)	2.22 (0.22)	7.11 (0.79)	6.37 (0.43)	20.21 (1.22)	8.10 (0.41)

Values are mean (SE)

I: control

II: acute administration

III: chronic administration

*: significantly different from control ($P < 0.05$)

+: significantly different from WKY ($P < 0.05$)

(n): numbers of observation

Abbreviations

WKY: Wistar-Kyoto Rats

SHR: Spontaneously Hypertensive Rats

Tabl 2. Acute and chronic effects of α -methyldopa on regional blood flow distribution in the WKY

organ (g-wet weight)		% fraction of cardiac output (%)	% fraction of cardiac output /gram tissue (%/g-tissue)	organ blood flow (ml/min)	organ blood flow/g-tissue (ml/min/g)	organ resistance (mmHg/ml/min)	organ resistance index (mmHg/ml/min/kg)
Brain	I	1.80 (0.14)	0.82(0.07)	1.84 (0.19)	0.84(0.08)	71.89(5.72) ⁺	0.15(0.01) ⁺
	1.85(0.04) ⁺ II	1.97 (0.17)	0.90(0.07)	1.78 (0.19)	0.81(0.08)	66.16(6.13) ⁺	0.14(0.01) ⁺
	1.91(0.03) III	1.75 (0.12) ⁺	0.84(0.06)	1.78 (0.19)	0.86(0.10)	73.61(7.04)	0.15(0.02)
Heart	I	4.19 (0.30) ⁺	3.39(0.25) ⁺	4.23 (0.33)	3.33(0.27)	30.23(2.03) ⁺	0.03(0.00) ⁺
	1.28(0.03) II	4.36 (0.51) ⁺	3.42(0.41) ⁺	3.97 (0.51)	3.10(0.40)	31.32(3.49)	0.04(0.00)
	1.14(0.03) ⁺ III	5.33 (0.97)	4.72(0.82)	5.28 (0.92)	4.70(0.77)	28.85(4.33)	0.03(0.00)
Lungs	I	2.63 (0.38)	1.26(0.21)	2.76 (0.53)	1.33(0.27)	55.67(7.44) ⁺	0.13(0.03) ⁺
	2.32(0.24) II	2.13 (0.34)	0.99(0.16)	1.99 (0.40) [*]	0.95(0.20) [*]	71.45(10.66) ⁺	0.15(0.03) ⁺
	1.71(0.11) ⁺ III	2.83 (0.48)	1.70(0.19)	2.80 (0.45)	1.61(0.23)	57.31(9.58) ⁺	0.09(0.02) ⁺
Kidneys	I	26.30(1.69) ⁺	8.99(0.77)	27.58(2.57) ⁺	9.39(0.97)	5.42 (1.21) ⁺	0.01(0.00) ⁺
	3.01(0.14) ⁺ II	22.38(1.42) [*]	6.52(0.54) [*]	17.40(1.73) [*]	5.87(0.57) [*]	6.83 (0.70) ⁺	0.02(0.00)
	2.70(0.08) ⁺ III	20.59(1.33) [*]	7.55(0.45)	20.53(1.84) [*]	7.64(0.69)	6.41 (0.79) ⁺	0.01(0.00) ⁺
Intestine	I	10.10(0.71)	1.37(0.08)	10.47(1.17)	1.39(0.10) ⁺	12.19(1.38) ⁺	0.09(0.01) ⁺
	7.47(0.44) II	12.33(0.79)	1.67(0.10) ⁺	11.16(1.00) ⁺	1.50(0.12) ⁺	10.50(1.03) ⁺	0.07(0.00) ⁺
	8.31(2.50) III	9.97 (0.63) ⁺	1.19(0.07) ⁺	9.93 (0.74)	1.21(0.09)	12.75(1.03) ⁺	0.10(0.01)
Liver	I	4.42 (1.08)	0.40(0.11)	4.00 (0.71)	0.35(0.07)	44.99(9.81)	0.55(0.13)
	12.02(0.69) II	7.52 (0.71) ⁺	0.64(0.07)	7.02 (0.98) [*]	0.59(0.09) [*]	19.85(3.85) [*]	0.23(0.04) ⁺
	10.39(0.49) ⁺ III	3.88 (0.72)	0.37(0.07)	3.81 (0.71) ⁺	0.37(0.07) ⁺	45.76(8.96) ⁺	0.46(0.08) ⁺
Splanchnics	I	17.11(1.33)	0.78(0.07)	17.32(1.56)	0.77(0.04)	7.44 (0.66) ⁺	0.16(0.01) ⁺
	22.25(0.96) ⁺ II	22.56(2.02)	1.03(0.11)	20.49(2.18) ⁺	0.93(0.11)	6.01 (0.80) ⁺	0.13(0.02) ⁺
	21.89(0.67) ⁺ III	16.84(0.92)	0.78(0.04) ⁺	16.76(1.04)	0.79(0.06)	7.40 (0.44) ⁺	0.16(0.01) ⁺
Skin	I	10.50(0.78)		10.91(1.06) ⁺		12.91(2.03) ⁺	
	21.88(0.88) II	13.14(1.45) ⁺		12.11(1.65) ⁺		11.16(1.83)	
	23.17(1.41) III	9.56 (0.69)		9.61 (0.86)		14.01(2.04)	
Muscle	I	8.82 (0.98)		9.05 (1.02)		15.74(2.18) ⁺	
	18.12(1.14) II	8.46 (0.76)		7.82 (1.01)		16.74(2.67) ⁺	
	20.77(6.26) III	9.75 (0.85)		9.82 (0.98)		14.29(2.44) ⁺	

Value represents mean (SE)

I : Control value (n=11)

II : Values at two hours after i.v. administration (n=1)

III : Chronic per oral administration (n=11)

* Significantly different from control, P<0.05

+ Significantly different from SHR, P<0.05

Values in the skin and muscle were expressed in 100g-tissue weight

Table 3. Acute and chronic effects of α -methyldopa on regional blood flow distribution in the SHR

organ (g-wet weight)		% fraction of cardiac output (%)	% fraction of cardiac output /gramtissue (%/g-tissue)	organ blood flow (ml/min)	organblood flow/g-tissue (ml/min/g)	organ resistance (mmHg/ml/min)	organ resistance index (mmHg/ml/min/kg)
Brain	I	1.87 (0.12)	1.00(0.06)	1.45 (0.15)	0.07(0.08)	139.98(13.79) ⁺	0.25(0.02) ⁺
	2.18(0.03) II	1.93 (0.17)	1.04(0.09)	1.49 (0.13)	0.80(0.08)	117.09(12.24) ⁺	0.21(0.02)
	2.08(0.02) III	2.37 (0.13) ^{*+}	1.24(0.06) ^{*+}	1.93 (0.19)	1.00(0.10)	96.86(10.17) [*]	0.18(0.02) [*]
Heart	I	6.51 (0.43) ⁺	4.82(0.38) ⁺	4.92 (0.37)	3.62(0.29)	38.84(3.49) ⁺	0.05(0.00) ⁺
	1.36(0.03) II	7.23 (0.66) ⁺	5.32(0.49) ⁺	5.75 (0.74)	4.21(0.53)	32.77(4.52)	0.04(0.01)
	1.18(0.03) III	6.69 (0.38)	5.67(0.29)	5.37 (0.49)	4.56(0.40)	34.03(3.48)	0.03(0.00) [*]
Lungs	I	2.43 (0.62)	1.33(0.34)	2.07 (0.67)	1.10(0.36)	164.11(35.79) ⁺	0.28(0.05)
	1.88(0.16) II	1.26 (0.30)	0.71(0.16)	1.04 (0.27)	0.60(0.15)	254.05(44.77) ⁺	0.50(0.12)
	1.72(0.14) III	2.86 (0.51)	1.78(0.36)	2.53 (0.65)	1.57(0.46)	100.25(14.63) ⁺	0.15(0.02)
Kidneys	I	20.32(1.28) ⁺	8.46(0.58)	16.49(2.38) ⁺	6.89(1.00)	13.01(1.57) ⁺	0.03(0.00) ⁺
	2.42(0.06) II	19.71(1.68)	8.25(0.76)	15.81(1.97)	6.73(0.94)	11.54(1.22) ⁺	0.02(0.00)
	2.28(0.09) III	19.39(1.43)	8.58(0.67)	15.77(1.73)	6.93(0.79)	12.09(1.33) ⁺	0.02(0.00) ⁺
Intestine	I	10.00(0.55)	1.14(0.12)	7.83 (0.86)	0.94(0.10) ⁺	25.68(2.52) ⁺	0.21(0.02) ⁺
	8.26(0.24) II	10.72(0.75)	1.29(0.07) ⁺	8.41 (0.76) ⁺	1.02(0.10) ⁺	20.37(2.08) ⁺	0.17(0.01) ⁺
	7.60(0.28) III	12.26(0.49)	1.62(0.06) ^{*+}	10.21(1.15)	1.35(0.16) [*]	18.65(2.09) ^{*+}	0.14(0.01) [*]
Liver	I	5.90 (0.93)	0.57(0.09)	4.48 (0.68)	0.42(0.06)	59.83(14.70)	0.64(0.17)
	10.52(0.27) II	7.42 (1.01)	0.70(0.10)	5.53 (0.69)	0.52(0.07)	37.24(7.42)	0.39(0.08)
	9.18(0.25) III	2.09 (0.45) ^{*+}	0.22(0.05) [*]	1.64 (0.31) ^{*+}	0.17(0.03) ^{*+}	154.37(26.99) ^{*+}	1.39(0.24) ^{*+}
Splanchnics	I	19.08(1.09)	0.89(0.05)	15.75(1.73)	0.73(0.08)	13.22(1.37) ⁺	0.28(0.03) ⁺
	21.48(0.48) II	20.83(1.04)	0.97(0.05)	15.31(1.05) ⁺	0.71(0.05)	10.56(0.62) ⁺	0.22(0.01) ⁺
	19.14(0.58) III	17.86(0.56)	0.93(0.03) ⁺	14.67(1.39)	0.77(0.07)	12.69(1.44) ⁺	0.24(0.02) ⁺
Skin	I	8.67 (1.03)		6.96 (1.05)		33.92(5.50)	
	21.88(0.88) II	8.92 (1.10)		7.25 (1.13)		27.76(3.74)	
	23.17(1.41) III	8.32 (0.56)		7.05 (0.95)		29.10(4.10)	
Muscle	I	10.13(1.44)		7.81 (1.11)		28.03(3.56)	
	18.12(1.14) II	7.82 (0.75)		6.05 (0.64)		28.36(2.97)	
	20.77(6.26) III	10.73(0.95)		8.08 (0.72)		22.65(2.42)	

Value represents mean (SE)

I : Control value (n=12)

II : Values at two hours after i.v. administration (n=12)

III : Chronic per oral administration (n=14)

* Significantly different from control, P<0.05

+ Significantly different from WKY, P<0.05

Values in the skin and muscle were expressed in 100g-tissue weight

Table 4. Acute effects of clonidine on hemodynamic variables in WKY and SHR

	Heart Rate (beats/min)	Mean Arterial Pressure (mmHg)	Cardiac Output (ml/min)	Cardiac Index (ml/min/kg)	Total Peripheral Resistance (mmHg/ml/min)	Total Peripheral Resistance Index (mmHg/ml/min/kg)	O ₂ Consumption (ml/min)	O ₂ Consumption Index (ml/min/kg)	Arterial Venous O ₂ Difference (vol. %)
WKY - I (n = 8)	383 (11)	123 ⁺ (3)	91 (7)	235 (22)	1.40 (0.10)	3.57 (0.24)	7.16 (0.19)	18.31 (0.69)	8.16 (0.52)
- II (8)	379 (7)	117 ^{*+} (4)	82 [*] (7)	211 [*] (21)	1.48 ⁺ (0.11)	3.76 ⁺ (0.25)	6.60 (0.25)	16.83 (0.65)	8.31 (0.58)
- III (8)	352 (8)	115 [*] (3)	82 (8)	212 (20)	1.46 (0.14)	3.69 ⁺ (0.27)	6.89 (0.32)	17.61 (0.94)	8.61 (0.51)
SHR - I (n = 9)	403 (11)	184 ⁺ (6)	107 (14)	335 (46)	1.94 ⁺ (0.20)	5.95 ⁺ (0.59)	7.09 (0.42)	21.98 ⁺ (1.34)	7.28 (0.82)
- II (9)	384 [*] (8)	174 ⁺ (9)	86 (7)	266 (23)	2.17 ⁺ (0.26)	6.70 ⁺ (0.78)	6.48 (0.50)	20.05 (1.56)	7.78 (0.58)
- III (9)	337 [*] (7)	156 ^{*+} (10)	87 (11)	267 (33)	2.03 (0.29)	6.30 ⁺ (0.90)	6.38 (0.62)	19.78 (1.94)	8.06 (0.35)

Values are mean (SE)

I : control

II : acute administration (5 μg/kg Body weight)

III : acute administration (25 μg/kg Body weight)

IV : chronic administration (0.1 mg/kg Body weight/day)

V : chronic administration (0.3 mg/kg Body weight/day)

(n) : numbers of observations

* : significantly different from control (P < 0.05)

+ : significantly different from WKY or SHR (P < 0.05)

Table 5. Chronic effects of clonidine on hemodynamic variables in WKY and SHR

	Heart Rate (beats/min)	Mean Arterial Pressure (mmHg)	Cardiac Output (ml/min)	Cardiac Index (ml/min/kg)	Total Peripheral Resistance (mmHg/ml/min)	Total Peripheral Resistance Index (mmHg/ml/min/kg)	O ₂ Consumption (ml/min)	O ₂ Consumption Index (ml/min/kg)	Arterial Venous O ₂ Difference (vol. %)
WKY - I (n = 8)	383 (11)	123 ⁺ (3)	91 (7)	235 (22)	1.40 (0.10)	3.57 (0.24)	7.16 (0.19)	18.31 (0.69)	8.16 (0.52)
- IV (7)	344 (19)	116 ⁺ (4)	98 (6)	271 (18)	1.21 (0.07)	3.46 ⁺ (0.23)	6.59 (0.22)	18.78 ⁺ (0.52)	6.87 (0.35)
- V (8)	323 ^{*+} (10)	115 ⁺ (3)	79 (8)	255 (23)	1.56 ⁺ (0.16)	5.06 ^{*+} (0.49)	5.76 [*] (0.52)	18.53 (1.60)	7.55 (0.61)
SHR - I (n = 9)	403 (11)	184 (6)	107 (14)	335 (46)	1.94 ⁺ (0.20)	5.95 ⁺ (0.59)	7.09 (0.42)	21.98 ⁺ (1.34)	7.28 (0.82)
- IV (8)	353 [*] (14)	162 ^{*+} (5)	92 (8)	293 (23)	1.85 (0.31)	6.30 ⁺ (0.97)	6.65 (0.24)	21.35 ⁺ (0.70)	7.60 (0.59)
- V (8)	360 ^{*+} (13)	172 ⁺ (6)	78 (8)	237 (27)	2.37 ⁺ (0.25)	7.18 ⁺ (0.75)	6.19 (0.52)	18.76 (1.45)	8.40 (0.84)

Values are mean (SE)

I : control

II : acute administration (5 μg/kg Body weight)

III : acute administration (25 μg/kg Body weight)

IV : chronic administration (0.1 mg/kg Body weight/day)

V : chronic administration (0.3 mg/kg Body weight/day)

(n) : numbers of observations

* : significantly different from control (P < 0.05)

+ : significantly different from WKY or SHR (P < 0.05)

Table 6. Acute and chronic effects of clonidine on regional blood flow distribution in the WKY

organ (g-wet weight)	% fraction of cardiac output (%)	% fraction of cardiac output /gram tissue (%/g-tissue)	organ blood flow (ml/min)	organ blood flow/g-tissue (ml/min/g)	organ resistance (mmHg/ml/min)	organ resistance index (mmHg/ml/min/kg)		
Brain	I	1.65 (0.07)	0.82(0.04)*	1.48 (0.12)	0.74(0.06)+	85.78(6.62)	0.17(0.01)	
	II	1.67 (0.17)	0.83(0.08)	1.32 (0.10)	0.66(0.04)	92.32(8.12)	0.18(0.01)	
	III	1.64 (0.11)	0.82(0.05)*	1.37 (0.11)	0.68(0.05)	87.75(10.17)*	0.17(0.04)	
	IV	1.99(0.04)	1.06(0.17)	2.03 (0.30)	1.03(0.16)	62.67(7.00)	0.12(0.01)*	
	V	1.87(0.07)	1.07(0.05)*	1.59 (0.13)	0.85(0.06)	77.39(6.70)	0.14(0.01)*	
Heart	I	4.35 (0.41)*	3.40(0.29)*	3.86 (0.35)*	3.03(0.29)*	33.38(2.72)	0.04(0.00)	
	II	4.63 (0.45)*	3.60(0.32)*	3.74 (0.41)*	2.91(0.28)*	33.67(3.39)	0.04(0.00)	
	III	4.31 (0.43)*	3.35(0.33)*	3.53 (0.33)**	2.78(0.30)**	33.94(3.48)	0.04(0.00)	
	IV	1.13(0.04)	5.43 (1.58)	4.86(1.47)	5.27 (1.54)	4.72(1.43)	29.46(4.61)	0.04(0.00)
	V	1.01(0.02)	4.53 (0.35)*	4.49(0.39)	3.58 (0.29)*	3.53(0.29)	34.29(2.54)	0.03(0.00)
Lungs	I	4.36 (1.25)	2.08(0.64)	3.83 (0.96)	1.82(0.49)	56.77(17.50)	0.13(0.04)	
	II	5.28 (1.66)	2.73(1.10)	4.47 (1.39)	2.28(0.91)	55.41(18.79)	0.13(0.05)	
	III	2.28(0.25)	4.31 (1.29)	2.09(0.81)	3.42 (0.87)	1.59(0.45)	55.41(17.13)	0.14(0.06)
	IV	2.14(0.14)	1.83 (0.43)	0.82(0.13)	1.80 (0.43)	0.82(0.13)	85.48(15.72)	0.17(0.03)
	V	1.54(0.09)	2.04 (0.47)	1.28(0.28)	1.67 (0.43)	1.09(0.24)	109.84(24.83)	0.15(0.03)
Kidneys	I	25.70(1.54)	7.97(0.54)	23.79(3.10)	7.24(0.77)	5.69 (0.64)*	0.01(0.00)	
	II	25.29(1.63)	7.89(0.69)	21.49(2.47)	6.61(0.64)	5.79 (0.51)*	0.01(0.00)	
	III	3.27(0.17)	25.35(1.57)	7.35(0.63)	19.69(1.69)	6.23(0.72)	6.26 (1.06)	0.02(0.00)
	IV	2.85(0.08)	25.28(1.85)	8.92(0.74)	24.93(2.62)	8.81(0.99)	4.93 (0.54)	0.01(0.00)
	V	2.57(0.07)	25.59(2.26)	9.90(0.77)	20.39(2.39)	7.86(0.80)	6.21 (0.59)	0.01(0.00)*
Intestine	I	11.64(0.81)	1.08(0.07)*	10.56(1.07)	0.99(0.12)	12.60(1.54)	0.14(0.02)	
	II	10.94(0.65)	10.03(0.64)	0.94(0.10)	8.36 (1.14)	0.80(0.15)	15.15(1.29)	0.16(0.02)
	III	8.94(0.52)	8.97 (0.54)*	0.87(0.07)	7.70 (0.86)*	0.75(0.08)	16.76(3.09)	0.17(0.04)
	IV	9.01(0.44)	14.01(0.46)*	1.62(0.14)*	13.57(0.65)*	1.55(0.12)*	8.52 (0.48)**	0.08(0.01)**
	V	10.04(0.70)*	10.04(0.70)*	1.11(0.06)*	8.35 (1.17)	0.91(0.10)	16.31(2.54)	0.14(0.02)
Liver	I	3.54 (0.73)	0.26(0.05)	3.18 (0.51)	0.23(0.05)	46.13(7.43)*	0.66(0.13)	
	II	14.13(0.74)	6.61 (0.61)*	0.47(0.05)*	5.38 (0.57)**	0.38(0.04)	23.99(3.29)**	0.32(0.04)**
	III	12.20(0.52)	7.76 (1.11)*	0.58(0.11)*	6.65 (1.21)*	0.50(0.12)*	21.92(4.92)*	0.30(0.06)*
	IV	10.06(0.37)	2.83 (0.47)	0.24(0.04)	2.69 (0.40)	0.22(0.03)	55.66(13.36)	0.69(0.18)
	V	2.38 (0.23)	2.38 (0.23)	0.24(0.02)	1.92 (0.27)*	0.19(0.02)	70.37(10.30)	0.71(0.12)
Splanchnics	I	18.60(0.66)	0.66(0.04)	16.93(1.52)	0.60(0.06)	7.66 (0.71)*	0.21(0.02)	
	II	20.03(0.90)	0.71(0.05)	16.45(1.66)	0.58(0.06)	7.47 (0.57)*	0.21(0.01)*	
	III	27.95(1.12)	19.74(1.26)	0.72(0.06)	16.85(1.78)	0.60(0.08)	7.47 (1.22)	0.20(0.03)
	IV	23.87(0.86)	20.08(1.00)	0.85(0.06)*	19.41(1.06)	0.82(0.05)*	6.00 (0.42)*	0.14(0.02)*
	V	21.94(0.72)	16.68(1.10)*	0.76(0.04)	13.66(1.71)	0.61(0.06)	9.64 (1.27)	0.20(0.02)
Skin	I	7.76 (0.36)*		7.06 (0.70)*		18.05(1.82)		
	II	6.79 (0.36)*		5.67 (0.74)*		22.36(2.16)*		
	III	6.62 (0.81)*		5.67 (0.78)		25.25(7.01)		
	IV	9.62 (1.48)		9.11 (1.09)		14.08(1.90)		
	V	8.13 (0.77)		6.57 (0.73)		20.04(2.87)		
Muscle	I	8.24 (0.90)		7.32 (0.70)		18.05(2.09)		
	II	8.68 (1.07)*		6.88 (0.71)		18.49(2.19)		
	III	7.91 (0.80)		6.86 (1.10)		19.45(3.59)		
	IV	11.72(1.39)		11.23(1.25)		10.95(1.09)*		
	V	11.21(1.91)		9.10 (1.77)		15.90(2.37)		

Value represents mean (SE)

I : Control (n=8)

II : Acute administration (5rg/kg-Body weight i.v.,n=8)

III : Acute administration (25rg/kg-Body weight i.v.,n=8)

IV : Chronic administration (0.1mg/kg-Body weight,per os,n=7)

V : Chronic administration (0.3mg/kg-Body weight,per os,n=8)

* Significantly different from control P<0.05

+ Significantly different from SHR P<0.05

Values in the skin and muscle were expressed in 100g-tissue weight

Table 7. Acute and chronic effects of clonidine on regional blood flow distribution in the SHR

organ (g-wet weight)		% fraction of cardiac output (%)	% fraction of cardiac output /gram tissue (%/g tissue)	organ blood flow (ml/min)	organ blood flow/g-tissue (ml/min/g)	organ resistance (mmHg/ml/min)	organ resistance index (mmHg/ml/min/kg)
Brain	I	1.87 (0.12)	1.03(0.08)*	1.94 (0.24)	1.08(0.14)*	103.81(9.98)	0.18(0.02)
	II	1.85 (0.12)	1.02(0.07)	1.61 (0.22)	0.88(0.12)	121.14(14.73)	0.21(0.02)
	1.82(0.05) [†] III	1.85 (0.09)	1.02(0.05)*	1.59 (0.20)	0.87(0.11)	111.00(15.51)	0.20(0.03)
	1.79(0.02) [†] IV	1.68 (0.12)	0.93(0.07)	1.51 (0.14)	0.84(0.08)	112.08(11.88)*	0.20(0.02)*
	1.95(0.02) [†] V	2.04 (0.18)	1.05(0.10)	1.62 (0.20)	0.83(0.10)	125.63(23.68)	0.24(0.04)*
Heart	I	7.77 (1.33)*	5.45(0.17)*	8.44 (1.50)*	6.17(1.08)*	26.79(3.89)	0.04(0.00)
	II	8.03 (0.62)*	5.60(0.43)*	6.89 (0.84)*	4.79(0.59)*	28.24(3.89)	0.04(0.00)
	1.44(0.04) [†] III	8.86 (0.63)*	6.22(0.54)**	7.61 (1.03)*	5.31(0.77)*	24.73(4.74)	0.03(0.01)
	1.37(0.07) [†] IV	7.58 (0.81)	5.68(0.75)	6.66 (0.51)	4.98(0.53)	25.06(2.48)	0.03(0.00)
	1.36(0.02) [†] V	7.06 (0.63)*	5.16(0.47)	5.51 (0.67)	4.02(0.47)	36.09(5.30)	0.05(0.01)
Lungs	I	3.06 (0.88)	1.47(0.44)	3.18 (1.11)	1.54(0.56)	96.98(19.71)	0.21(0.04)
	II	3.80 (0.57)	1.89(0.36)	3.31 (0.63)	1.70(0.41)	69.08(12.01)	0.16(0.03)
	2.22(0.23) III	3.76 (0.76)	1.78(0.37)	2.90 (0.41)	1.41(0.23)	62.42(9.26)	0.14(0.03)
	2.66(0.39) IV	1.66 (0.23)	0.76(0.15)	1.58 (0.29)	0.72(0.17)	139.58(34.91)	0.40(0.13)
	1.75(0.10) V	3.45 (1.04)	2.04(0.68)	2.71 (0.83)	1.59(0.53)	115.83(29.32)	0.19(0.04)
Kidneys	I	22.65(1.54)	8.23(0.73)	23.36(2.27)	8.53(0.99)	8.66 (1.07)	0.02(0.00)
	II	21.61(1.29)	8.53(0.80)	18.82(2.45)*	6.83(0.95)	10.47(3.37)	0.02(0.00)
	2.78(0.07) [†] III	22.50(2.16)	8.62(0.73)	18.32(1.84)	6.58(0.64)	9.74 (1.77)	0.03(0.00)
	2.72(0.14) IV	22.61(1.56)	7.85(0.63)	21.30(2.84)	7.94(1.02)	9.05 (2.00)	0.02(0.00)
	2.45(0.08) [†] V	21.06(1.82)	8.02(0.90)	16.91(2.72)	6.80(0.91)	10.98(2.12)	0.03(0.00)*
Intestine	I	13.48(1.32)	1.47(0.13)*	14.00(2.07)	1.55(0.24)	15.01(1.69)	0.13(0.01)
	II	10.97(1.08)	1.20(0.12)	9.38 (1.29)*	1.03(0.15)*	20.88(2.49)*	0.19(0.02)*
	9.16(0.21) [†] III	11.45(1.44)	1.25(0.15)	9.86 (1.87)*	1.08(0.21)*	20.77(4.16)	0.18(0.03)
	9.48(0.31) IV	14.17(2.28)	1.51(0.25)	12.80(2.50)	1.30(0.23)	15.42(2.38)*	0.15(0.02)*
	9.54(0.30) V	15.37(1.33)*	1.61(0.14)*	11.79(1.48)	1.25(0.17)	16.60(2.80)	0.16(0.03)
Liver	I	2.36 (0.42)	0.19(0.03)	2.53 (0.56)	0.21(0.04)	116.44(28.23)*	1.44(0.36)
	II	4.58 (0.50)**	0.37(0.04)*	3.81 (0.39)*	0.31(0.03)	52.47(9.69)*	0.63(0.10)*
	12.43(0.66) III	5.24 (0.91)*	0.44(0.09)*	4.63 (0.98)	0.39(0.10)	53.97(14.49)*	0.68(0.18)*
	12.92(0.80) IV	2.02 (0.48)	0.16(0.04)	1.91 (0.49)	0.15(0.04)	175.99(67.37)	2.33(0.91)
	10.96(0.31) V	3.42 (0.66)	0.31(0.06)	2.62 (0.49)	0.23(0.04)	99.79(31.04)	1.09(0.35)
Splanchnics	I	18.43(1.41)	0.76(0.05)	19.10(2.50)	0.80(0.11)	10.62(0.99)*	0.25(0.03)
	II	18.26(1.42)	0.75(0.05)	15.34(1.55)	0.63(0.06)*	12.23(1.32)*	0.29(0.03)*
	24.12(0.84) [†] III	19.41(1.28)	0.80(0.04)	16.83(2.41)	0.69(0.09)	10.79(1.58)	0.25(0.03)
	24.95(1.00) IV	19.20(2.13)	0.77(0.09)	17.53(2.67)	0.69(0.08)	10.61(1.39)*	0.25(0.03)*
	23.39(0.35) V	22.51(1.94)*	0.97(0.09)	17.52(2.03)	0.76(0.09)	11.37(1.81)	0.26(0.04)
Skin	I	10.89(0.95)*		11.76(1.80)*		19.04(2.88)	
	II	10.10(0.81)*		8.73 (1.07)*		22.65(3.11)	
	III	10.25(0.96)*		8.66 (1.20)		20.94(3.10)	
	IV	10.12(1.22)		9.27 (1.26)		20.03(3.04)	
	V	10.62(1.51)		7.98 (1.13)		26.05(5.93)	
Muscle	I	9.48 (1.18)		11.21(3.00)		24.05(3.97)	
	II	8.80 (0.62)		7.60 (0.86)		26.47(4.27)	
	III	11.44(1.46)		9.81 (1.72)		19.86(3.76)	
	IV	10.75(0.70)		9.65 (0.72)		17.69(2.46)*	
	V	11.12(1.31)		8.64 (1.25)		24.96(6.05)	

Value represents mean (SE)

I : Control (n=9)

II : Acute administration (5rg/kg-Body weight i.v.,n=9)

III : Acute administration (25rg/kg-Body weight i.v.,n=9)

IV : Chronic administration (0.1mg/kg-Body weight,per os,n=8)

V : Chronic administration (0.3mg/kg-Body weight,per os,n=8)

* Significantly different from control P<0.05

† Significantly different from WKY, P<0.05

Values in the skin and muscle were expressed in 100g-tissue weight

Table 8. Effect of prolonged treatment (3 weeks) with centrally acting antihypertensive agents on systemic and local hemodynamics in conscious rats

METHYLDOPA	WKY			SHR		
	Control	400 mg/kg/d		Control	400 mg/kg/d	
Number	11	11		12	14	
Body Weight (g)	386 (8)	354 (11)		345 (6)	316 (6)	
Mean Arterial Pressure (mmHg)	123 (4)	121 (5)		184 (7)	164 (5)*	
Heart Rate (beats/min)	399 (9)	420 (7)		409 (7)	455 (8)***	
Cardiac Output (ml/min)	112 (8)	100 (4)		83 (8)	82 (8)	
Cardiac Index (ml/min/kg)	290 (19)	286 (18)		242 (24)	261 (24)	
Total Peripheral Resistance (U)	1.16 (0.12)	1.22 (0.05)**		2.44 (0.23)	2.22 (0.22)	
Heart Weight (g)	1.28 (0.03)	1.13 (0.03)		1.36 (0.03)	1.18 (0.02)***	
Heart Weight (g) Body Weight (g) × 1000	3.3 (0.1)	3.2 (0.1)		3.9 (0.1)	3.7 (0.1)*	
CLONIDINE	WKY			SHR		
	Control	0.1 mg/kg/d	0.3 mg/kg/d	Control	0.1 mg/kg/d	0.3 mg/kg/d
Number	8	7	8	9	8	8
Body Weight (g)	393 (9)	352 (12)	318 (7)***	324 (8)	312 (6)	322 (5)
Mean Arterial Pressure (mmHg)	123 (3)	116 (4)	115 (3)	184 (6)	162 (5)**	172 (6)
Heart Rate (beats/min)	383 (11)	344 (19)	323 (10)**	403 (11)	353 (14)**	360 (13)*
Cardiac Output (ml/min)	91 (7)	98 (6)	79 (8)	107 (14)	92 (8)	78 (8)
Cardiac Index (ml/min/kg)	235 (22)	271 (18)	255 (23)	335 (45)	293 (23)	237 (27)
Total Peripheral Resistance (U)	1.40 (0.10)	1.21 (0.07)	1.56 (0.16)	1.94 (0.20)	1.85 (0.31)	2.37 (0.25)
Heart Weight (g)	1.28 (0.06)	1.14 (0.05)	1.01 (0.02)*	1.44 (0.05)	1.37 (0.07)	1.36 (0.02)
Heart Weight (g) Body Weight (g) × 1000	3.2 (0.1)	3.2 (0.1)	3.2 (0.0)	4.4 (0.1)	4.4 (0.2)	4.1 (0.1)*

mean (SE). *P<0.05, **P<0.02, ***P<0.001 compared with respective control.

消費量及び動静脈酸素較差は増加する傾向にあった。臓器重量は SHR で腸管、肝、及び内臓臓器重量は対照群より小さいが (P<0.05), SHR ではいずれの臓器においても対照群との間には有意な差は見られなかった。末梢循環動態では WKY の心拍出量分画, 心拍出量分画係数が腸管で対照群に比べ有意に増加 (P<0.05) しており, その他有意ではないが, 脳, 心, 皮膚筋で増加傾向が, 肺では減少傾向が認められた。SHR では対照群と比べほぼ同様の血流パターンをとり有意な変化は認められなかった。臓器血流量及び臓器血流量係数は WKY で腸管への血流増加傾向を示唆した。その他, 脳, 腎, 皮膚, 及び筋で増加の傾向を示した。SHR ではいずれの血管床においても血流量には, 対照群との間に有意差が認められなかった。臓器血管抵抗は WKY の腸管及び筋において対照群より低く, SHR の筋及び心の血管抵抗は減少傾向, 他の部位では, むしろ増加傾向が認められた。

(ii) 0.3 mg/kg/日投与群

0.3 mg/kg/日 3 週間投与後は WKY 及び SHR の治療群及び対照群間には, 血圧値に有意差は見られなかった。しかし治療群 WKY 及び SHR の心拍数は有意に低下し (P<0.05), 心拍出量は, 0.1 mg/kg/日投与群よりさらに低いレベルにあった。従って全末梢血管抵抗は増大する傾向にあった。酸素消費量は両群とも低下, 動静脈酸素較差は SHR で対照群に比べ増大する傾向にあった。臓器重量は WKY で脳を

除きほぼ全ての臓器で対照群に比べ低く (P<0.05), SHR では腎のみ対照群より低下 (P<0.05) していた。末梢循環動態では心拍出量分画及び心拍出量分画係数は WKY の脳で対照群を上回る他, 皮膚, 及び筋で増加の傾向を認めた。WKY では脳, 内臓及び筋で増加傾向を示したが, 対照群と比べ有意差を認めなかった。臓器血流量及び臓器血流量係数は, 心拍出量の低下を反映して, 両群とも各臓器で減少傾向にあったが, SHR の肝血流量は対照群より有意の低値 (P<0.05) を示した。臓器血管抵抗は WKY では各血管抵抗を除き増加する傾向にあった。同様に SHR でもほぼ全ての血管床で増加する傾向にあった。

考 察

SHR の血行動態

本研究で設けた 2 つの対照実験ラット群, SHR の血圧は WKY に比べ, はるかに高いレベルを示した。一方, 心拍出量には両群間で有意の差が認められず, 又, Fick 法による心拍出量算出の基礎となる酸素消費量, 及び動静脈酸素較差にも有意差がなかったため, 両群には末梢側での酸素需要, 即ち代謝面での相違はないと考えられる。従って SHR の高血圧は, 全末梢血管抵抗増大に起因すると考えられ, この "Normal output - High resistance" の血行動態は SHR についてこれまでの報告²⁾⁽⁴⁾⁽⁹⁾⁽¹²⁾や固定期にあるヒトの高血

庄症³¹⁾における知見に一致する。全末梢血管抵抗は理論的に局所血管抵抗の並列抵抗の総和であるから SHR で著明に増加している全末梢血管抵抗がいずれの血管床に由来しているかを検討するためには出来るだけ多くの部位における局所血流、及び局所抵抗を測定しなければならない。本研究で設けた対照群と有意差を認めた各実験群の臓器についてみると、心拍量分画では SHR の心臓への分画が増加していたが絶対流量にはいずれの臓器においても有意差は認められなかった。局所血管抵抗は SHR の腎、及び内臓臓器で WKY に比べ有意に増大していた。SHR の末梢循環動態については、従来いくつかの報告¹⁹⁾²⁰⁾⁴²⁾がある。8~9週の若い SHR について末梢循環動態を検討した Tobian⁴²⁾らは WKY との間に有意差を認めていない。しかしこの報告では注入されたマイクロフェアーの数が 2×10^3 個と少い点で得られた結果の信頼性に問題⁴¹⁾がある。一方 Hiley²⁰⁾らは 14~16 週令の SHR で腎及び内臓臓器の血流減少、同部の血管抵抗の増加、さらに筋及び皮膚における著明な血流減少を報告しており、一部本研究の成績と一致するが、ketamine 麻酔下の実験であるため、測定された心拍出量が若干低値となり、その結果皮膚、内臓臓器の血流減少をきたした可能性もある。Nishiyama⁴³⁾らの報告では心拍出量が測定されていないため臓器流量や局所血管抵抗は不明であるが、心拍量分画のうち各臓器の占める率に有意差がなく、さらに WKY と比較した成績でも心を除き有意の差が見られない点で本研究の結果と一致している。

ところで全末梢血管抵抗を局所血管抵抗の並列的抵抗の総和として理解するとしても¹⁸⁾、どの臓器の局所抵抗も均等に全末梢血管抵抗の変化に関与しているのではなく、それぞれの血管床を灌流する血流量に応じて全末梢血管抵抗に影響を及ぼしていると考えられている¹⁸⁾。この様な観点から、本研究で示された WKY に比べ有意に増加していた SHR の腎及び内臓臓器の血管抵抗は心拍出量の 35~40% の割合を占めており、SHR における全末梢血管抵抗の増大には上記 2 つの血管床における局所血管抵抗の増加が大きな役割を演じていると考えられる。

近年 SHR の高血圧の成因には神経因子、特に中枢交感神経系活性亢進の関与が強調されている^{21)~23)}。この現象は末梢側では局所血流調節を担う血管運動神経の活動電位の発射頻度の増加としてとらえられている。Iriuchijima²³⁾らは、SHR の遠心性内臓神経線維の自発電位の発射頻度は正常血圧ラットのそれより有意に高く SHR 内臓神経切断後の血圧降下を回復させるた

めには、より高い頻度の神経刺激を必要としたと報告し、内臓における神経因子が SHR の高血圧症の成立に密接な関連をもっていることを示唆している。又、ヒトにおいても内臓臓器及び腎の血流量減少、即ちこれらの部位における局所血管抵抗の増大を示唆する報告²⁴⁾があり、著者が SHR について示した腎及び内臓臓器における局所循環動態の異常は高血圧症の血行動態学的解析に重要な手がかりを与える。

α -Methyldopa 及び Clonidine 投与による影響

従来より α -methyldopa 及び clonidine は高血圧治療剤として臨床的に広く使用されている薬剤である⁷⁾⁸⁾³⁸⁾。しかし、その他の降圧剤と同様、その作用機序についての定説は示されていない。とりわけ α -methyldopa の作用機序については多くの仮説が唱えられたが、近年 clonidine²⁹⁾³¹⁾と同じく、中枢神経作動性降圧剤とみなされつつある²⁵⁾²⁹⁾。著者の急性投与実験の結果から、低濃度 clonidine (5 μ g/kg/日) 投与群を除き、両薬剤は WKY 及び SHR に対し有意な降圧作用を発揮し、血行動態面からは類似した降圧機序をもつ事が示唆された。即ちこれらの薬物は酸素消費量の減少、動静脈酸素較差の増大により比較的軽度の心拍出量減少ならびに軽度の全末梢血管抵抗減少を来し両者の組合せにより降圧がもたされと考えられた。但し、心拍数に対しては両薬物の作用に相違があり、 α -methyldopa は殆んど影響を与えないのに対し、clonidine は有意に心拍数を減少させた。ヒト、及び、動物に対するこれら薬物の急性投与実験の成績によると、clonidine では投与直後、同剤の α -agonist としての昇圧反応に引きつづいて降圧効果が確認されており²⁹⁾³¹⁾、血行動態上、心拍数低下を伴う心拍出量低下がみられるが全末梢血管抵抗は有意な変化を示さないと報告されている。 α -methyldopa についてもほぼ同様の血行動態学的変化により降圧効果がもたらされるとする報告が多い²⁹⁾³²⁾。SHR を対象とした両薬剤の降圧作用機序を検討した成績は、主に急性投与による実験にとどまり³⁴⁾³⁵⁾、心拍出量と全末梢血管抵抗との関係はこれまでのヒト、あるいは動物³²⁾³³⁾において示された成績とほぼ一致した。さらに両薬物の末梢循環動態に及ぼす影響については、 α -methyldopa 急性投与により、WKY で腎の心拍出量分画と血流量の減少、肺血流量減少、肝血流量では逆に増加が認められた。しかし SHR ではいずれの臓器においても推計学上有意な変動は認められなかった。Clonidine 急性投与実験では、5 μ g/kg 体重投与により WKY については肝での心拍量分画、血流量増加、血管抵抗減少、皮膚での血流量減少と血管抵抗増加が見

られ、SHR では腸管血流減少と血管抵抗増加、肝への心拍出量分画の増加、腎血流量低下が認められた。さらに $25\mu\text{g}/\text{kg}$ ・体重投与では、WKY で肝への心拍出量分画、血流量増加と血管抵抗の減少、又、腸管への心拍出量分画及び血流量減少、肝血流量減少が見られた。SHR では肝への心拍出量分画の増加と血管抵抗の減少、腸管血流量の減少が認められた。以上の結果から、両薬物の投与により有意な循環動態学的変化を示す血管床のうち、心拍出量分画の多くを受ける重要な臓器は肝、腸管及び腎ということになる。特に WKY、SHR とも肝、及び腸管に最も強い血行変動が認められた。元来、門脈系と肝動脈系との間には相対的血流調節機構が存在し、交感神経系による血流調節は左程重要でない事が知られている³⁷⁾。又、著者らの実験³⁸⁾によると、門脈系の血流量はマイクロスフェアの頻回注入自体により影響を受けることが示されているので、今回得られた肝における成績が必ずしも両薬物の薬理作用に基づく変化とは断定し難い。本研究の α -methyldopa 及び clonidine の急性投与により得られた末梢循環動態に関する成績では、上記2つの薬物によって生ずる血流再配分は極めて小規模であり、又、通常認められる心拍出量減少に伴う各血管床での局所血管抵抗の増加は WKY の腎を除いては認められず、むしろ主たる血管床の局所血管抵抗は減少方向にあった事実から両薬物は全身の各血管床にほぼ平均的かつ、拡張性に作用していると結論される。

次に慢性投与実験では α -methyldopa 投与により WKY では有意な降圧効果は認められなかったが、一方 SHR では急性投与程顕著ではないものの、有意な降圧作用が確認された。血行動態面からの検討では、3週間にわたる長期投与にもかかわらず、心拍出量は不変で、全末梢血管抵抗は減少傾向にあり、ほぼ急性投与実験と同様の図式を示した。ただ心拍数が有意に増加した点は急性投与実験と相違した。またこの結果はヒトの高血圧における α -methyldopa の治療効果と血行動態面から一致している⁷⁾。末梢循環動態からも、急性投与実験の結果とよく類似した図式を示した。即ち、肝を除いてはいずれの血管床においても血管抵抗が対照群と比較して有意に低値を示す臓器は認められず、全般に対照群よりやや低めの傾向を示すにとどまった。ところで SHR では脳への心拍出量分画、及び脳血管抵抗の減少が認められ、この成績はヒトの高血圧症における知見を裏付けるものと考えられる。一方 WKY では心拍出量は有意に減少していたが全末梢血管抵抗は上昇する傾向にあったため血圧値は対照群と有意差を示すに至らなかった。従来、正常血圧動物に

α -methyldopa を慢性投与した実験では十分な降圧効果が得られないが、WKY の末梢循環動態は急性実験の成績と同様腎への心拍出量分画と腎血流量が低下し、腎血管抵抗は有意ではないが増加傾向を示した。この他、皮膚、腸管などでも同様に局所血管抵抗が対照群を上回る傾向を示し総末梢血管抵抗の増加傾向をきたしたと理解される。Clonidine 投与では $0.1\text{ mg}/\text{kg}$ 投与の SHR 群のみ有意な降圧効果を示した。血行動態では、急性投与 ($25\mu\text{g}/\text{kg}$) と同様に対照群とは有意差は認めないが、心拍出量及び全末梢血管抵抗の減少がもたらされた。しかし $0.3\text{ mg}/\text{kg}$ 投与群では血圧値に対照群との間で有意差が認められなかった。心拍出量はむしろ $0.1\text{ mg}/\text{kg}$ 投与群より低いレベルにあるにもかかわらず、全末梢血管抵抗はむしろ対照群より、高い傾向にあったため有意な降圧効果は得られなかった。末梢循環動態については、腸管への心拍出量分画は増加するものの、肝を除き、ほぼ全ての血管床で対照群より高い血管抵抗を示す傾向にあった。Clonidine は α -agonist であり、末梢では血管収縮を示すとされる。Clonidine に関する従来の実験成績をみると、Sugimoto³⁹⁾ らは SHR に生下時より $1\mu\text{g}/\text{kg}$ を毎日投与し降圧効果を報告している。しかし著者の行った予備実験では、この程度の量では静注によっても降圧効果は得られなかった。又、Dix³⁹⁾ らは SHR に本研究とほぼ同量の clonidine ($0.3 - 0.5\text{ mg}/\text{kg}$) を投与し降圧効果があったとしている。いずれの量が適切であるかは今後の成績にまたなければならぬが、本研究の $0.3\text{ mg}/\text{kg}$ 投与量では末梢での α -agonistic effect^{29-31), 38)} が中枢神経系を介する降圧効果を上回った可能性がある。WKY の末梢循環動態の成績もほぼ全血管床について血管抵抗の増加を示唆した。慢性投与の実験成績はヒトの高血圧症に対する薬物治療上重要な情報を供すると思われる。高血圧症による合併症、特に心肥大に関して Sen らは⁴⁰⁾ SHR と血漿レニン活性 (PRA) の相関を報告し、又 Freis らは⁴¹⁾ 高血圧患者に対する降圧剤治療により生存率の延長が期待できると報告している。本研究で行った α -methyldopa ならびに clonidine の慢性投与により SHR の心重量が α -methyldopa によってのみ改善された事は $0.1\text{ mg}/\text{kg}$ の clonidine 治療では降圧効果が得られたにもかかわらず心肥大の改善が得られず、心肥大の成立には血行動態パラメーター (血圧値) だけが役割を演じているのではない事を示唆している。

結 論

WKY 及び SHR を使用し、中枢神経作働性降圧剤で

ある α -methyl dopa 及び clonidine の効果を血行動態面及び末梢循環面から検討し次の結果を得た。

1) 対照群 WKY と SHR の比較では, SHR の高血圧の主因たる全末梢血管抵抗増大には血管床全般にわたる血管抵抗上昇の他, 腎及び内臓臓器における血管床の抵抗上昇が関与していることが示された。

2) 急性投与実験では α -methyl dopa, clonidine を問わず, 心拍出量と全末梢血管抵抗の両者がゆるやかに減少した。末梢循環動態へのこれら薬物の効果をみると, 心拍出量の多くを受ける血管床における血管抵抗の変動が大きく, 降圧効果はこれらの血管床におけるゆるやかな血管抵抗の減少によると考えられた。

3) 慢性実験でみられた降圧は急性実験で示された血行動態, 末梢循環動態の図式とほぼ一致していた。心肥大は, 2つの薬物で同様の降圧効果が得られたにもかかわらず α -methyl dopa についてのみ確認され clonidine では見られなかった。

稿を終えるに臨み, 御指導, 御校閲を賜わった, 竹田亮祐教授, ならびに直接御指導戴きました, 土屋雅之博士, Alton Ochsner 医学研究所 (ニュー・オーリンズ) Edward D. Frohlich 教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Okamoto, K., & Aoki, K. : Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn. Circ. J.*, 27, 282 - 293 (1963).
- 2) Kyogoku, M., Haebara, H., Ooshima, A., Yamori, Y., Ikehara, S., Ohta, T., Okuda, T., & Okamoto, K. : Further studies on the cardiovascular system in spontaneously hypertensive rat. In K. Okamoto(ed), *Spontaneous Hypertension*, Springer-Igaku Shoin, New York, Berlin & p. 155-159 (1972).
- 3) Sannerstedt, R. : Hemodynamic response to exercise in patients with arterial hypertension. *Acta Med. Scand.* 180 (Suppl 458), 1-83 (1966).
- 4) Iriuchijima, J. : Cardiac output and total peripheral resistance in spontaneously hypertensive rats. *Jpn. Heart. J.* 14, 267-272 (1973).
- 5) Hales, J. R. S. : Radioactive microsphere techniques for studies of the circulation. *Clin & Exp. Pharmacol. Physiol.* 1, 31-46 (1974).
- 6) Ishise, S., Pegram, B. L., Yamamoto, J., Kitamura, Y. & Frohlich, E. D. : Reference sample microsphere method - Cardiac output and blood flow in conscious rat. *Am. J. Physiol.*, 239, H443-H449 (1980).
- 7) Onesti, G., Brest A. N., Novack, P., Kaspurian, H. & Moyer, J. H. : Pharmacodynamic effects of alpha-methyl dopa in hypertensive subjects. *Am. Heart J.*, 67, 32-38 (1964).
- 8) Lund-Johansen, P. : Hemodynamic changes at rest and during exercise in long term clonidine therapy of essential hypertension. *Acta Med. Scand.* 195, 111-115 (1974).
- 9) Walsh, G. M., Tsuchiya, M., Cox, A. C., Tobian, A. J. & Frohlich, E. D. : Altered hemodynamic responses to acute hypoxemia in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* 234, H275-H279 (1978).
- 10) Walsh, G. M., Tsuchiya, M. & Frohlich, E. D. : Direct Fick application for measurement of cardiac output in rat. *J. Appl. Physiol.* 40, 849-853 (1976).
- 11) Frohlich, E. D., Kozul, V. J., Tarazi, R. C., & Dustan, H. P. : Physiological comparison of labile and essential hypertension. *Circ. Res.* 27, 66-59 (1970).
- 12) Pfeffer, J. M. & Frohlich, E. D. : Pumping ability of the hypertrophy in left ventricle of the spontaneously hypertensive rat. *Circ. Res.* 38, 423-429 (1976).
- 13) Tsuchiya, M., Ferrone, R. A., Walsh, G. M. & Frohlich, E. D. : Regional blood flows measured in conscious rats by combined Fick and microsphere methods. *Am. J. Physiol.* 253, H357-H360 (1978).
- 14) Tsuchiya, M., Walsh, G. M. & Frohlich, E. D. : Systemic hemodynamic effects of microspheres in conscious rats. *Am. J. Physiol.* 233, H617-H621 (1977).
- 15) Malk, A. B., Kaplan, J. E. & Saba, T. M. : Reference sample method for cardiac output and regional blood flow determinations in the rat. *J. App. Physiol.* 40, 472-475 (1976).
- 16) Rudolph, A. M. & Heymann, M. A. : The circulation of the fetus in utero. - Method for studying distribution of blood flow. *Circ. Res.* 21, 163-184 (1967).
- 17) Buckberg, G. D., Luck, J. C., Payne, D. B., Hoffman, J. I. E., Archie, J. P. & Fixler, D. E. :

- Some sources of error in measuring regional blood flow with radioactive microspheres. *J. Appl. Physiol.* **31**, 598-604 (1971).
- 18) **Iriuchijima, J., Koike, H. & Matsuda, K.** : Indices for the role played regional flow resistance in blood pressure reflex. *Pfluegers Arch.* **307**, 22-28 (1968)
- 19) **Tobian, A. J., Lee, J. Y. & Walsh, G. M.** : Regional blood flow and vascular resistance in spontaneously hypertensive rat. *Cardiovasc. Res.* **8**, 758-762 (1974).
- 20) **Hiley, C. R. & Yates, M. S.** : The distribution of cardiac output in the anaesthetized spontaneously hypertensive rat. *Clin. Sci. Mol. Med.* **55**, 317-320 (1978).
- 21) **Judy, W. V., Watanabe, A. M., Henry, D. P., Besh, H. P., Murphy, W. R. & Hockel, G. M.** : Sympathetic nerve activity-role in regulation of blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Circ. Res.* **38**, 21-29 (1976).
- 22) **Okamoto, K., Nasaka, S., Yamori, Y. & Mastumoto, M.** : Participation of neural factors in the pathogenesis of hypertension in the spontaneously hypertensive rat. *Jpn. Heart J.* **8**, 168-180 (1967).
- 23) **Iriuchijima, J.** : Sympathetic discharge rate in spontaneously hypertensive rats. *Jpn. Heart J.* **14**, 350-356 (1973).
- 24) **Messerli, F. H., Genest, J., Nowaczynski, W., Kuchel, O., Masanobu, H., Latour, Y. & Dumont, G.** : Splanchnic blood flow in essential hypertension and in hypertensive patients with renal artery stenosis. *Circulation* **51**, 1114-1119 (1975).
- 25) **Day, M. D. & Rand, M. J.** : A hypothesis for the mode of action of α -methyldopa in relieving hypertension. *J. Pharm. Pharmacol.* **15**, 221-224 (1963).
- 26) **Henning, M.** : Studies on the mode of action of alpha-methyldopa. *Acta Physiol. Scand.* (Suppl. 322), 1 (1969).
- 27) **Hening, M. & Van Zwieten, P. A.** : Central hypotensive effects of alpha-methyldopa. *J. Pharm. Pharmacol.* **20**, 409 (1968).
- 28) **Baum, T., Shrophie, A. T. & Varner, L. L.** : Contribution of the central nervous system to the action of several antihypertensive agent (methyldopa, hydralazine and guanethidine). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **182**, 135-144 (1972).
- 29) **Kobinger, W.** : Central α -adrenergic system as targets for hypertensive drugs. *Rev. Physiol. Biochem-Pharmacol.* **81**, 39-100 (1978).
- 30) **Bentley, G. A.** : Studies of the new hypotensive effect of 2-(2,6 dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride, St 155, Catapresan). *Eur. J. Pharmacol.* **4**, 124-134 (1968).
- 31) **Onesti, G., Schweatz, A. B., Kim, K. E. Swatz, C. & Brest, A. N.** : Pharmacodynamic effects of a new antihypertensive drug, Catapres (ST155). *Circulation* **39**, 219-228 (1969).
- 32) **Wilson, W. R., Fisher, F. D. & Kirkendall, M. W.** : The acute hemodynamic effects of alpha-methyldopa in man. *J. Chr. Dis.* **15**, 907-913 (1962).
- 33) **Sugimoto, S., Hashida, M. & Kasahara, K.** : Effect of prolonged administration of clonidine to spontaneously hypertensive rats on blood pressure, cerebral nor-epinephrine content and angiographic finding in the kidney. *Jpn. Circ. J.* **40**, 319-328 (1976).
- 34) **Tabei, R., Spector, S., Louis, W. J. & Sjoerdsma, A.** : Effects of antihypertensive drugs in the spontaneously hypertensive rat. *Clin. Pharmacol. Ther.* **11**, 269-274 (1970).
- 35) **Nagaoka, A., Kikuchi, K. & Aramaki, Y.** : Depressor response to the spontaneously hypertensive rats to the antihypertensive agents. *Jpn. J. Pharmacol.* **19**, 401-408 (1969).
- 36) **Constantine, J. W. & McShane, W. K.** : Analysis of the cardiovascular effects of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride (Catapres). *Eur. J. Pharmacol.* **4**, 109-123 (1968).
- 37) **Hansen, K. M.** : Liver, p.285-314. In P. C. Johnson (ed.), *Peripheral Circulation*, ed. Wiley medical Publication. John Wiley & Sons Inc. (1978).
- 38) **McRaven, D. R., Kroetz, F. W., Kioschos, J. M. & Kirken-dall, W. M.** : The effect of clonidine on hemodynamics in hypertensive patients. *Am. Heart J.* **81**, 482-489 (1971).
- 39) **Dix, R. K. & Johnson, E. M., Jr.** : Withdrawal

syndrome upon cessation of chronic clonidine treatment in rat. *Eur. J. Pharmacol.* **44**, 53 - 159 (1977).

40) **Sen, S., Tarazi, R. C., Khairallah, P. A. & Bumpus, F. M.** : Cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rat. *Circ. Res.* **35**, 775 - 781 (1974).

41) **Freis, E. D., Ragan, D. Pillsbury, H. III & Mathews, M.** : Alteration of the course of hypertension in the spontaneously hypertensive

rat. *Circ. Res.* **29**, 1 - 7 (1972).

42) **Tobian, A., Walsh, G. M., Tadepalli, A. & Lee, J. Y.** : Unaltered distribution of cardiac output in the conscious young spontaneously hypertensive rat. *Blood Vessels* **11**, 287 - 294 (1974).

43) **Nishiyama, K., Nishiyama, A. & Frohlich, E. D.** : Regional blood flow in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* **230**, 691 - 698 (1976).

The Effects of α -Methyldopa and Clonidine on Regional Blood Flow Distributions in Spontaneously Hypertensive Rats Shozo Ishise, Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 — J. Juzen Med. Soc., 90, 300–315 (1981)

Key words: SHR, Microsphere, α -Methyldopa, Clonidine

Abstract

The hemodynamic effects of acute and chronic administration of centrally active antihypertensive agents, either α -methyldopa (40 mg/kg, iv, 400 mg/kg/day, po) or clonidine (5 or 25 μ g/kg, iv, 0.1 or 0.3 mg/kg/day, po) to Wistar Kyoto rats (WKY) and spontaneously hypertensive rats (SHR) were investigated. Radioactive microspheres were used for the determination of blood flow distribution, and organ blood flow was calculated by multiplying the radioactivity of each organ per total radioactivity injected by cardiac output (CO, determined by the Fick principle). The results obtained were as follows:

- 1) Increased vascular resistance in the kidney and splanchnic organs was particularly important as a major factor responsible for the development of increased total peripheral resistance in SHR.
- 2) Acute administration of α -methyldopa and clonidine resulted in a significant reduction of arterial blood pressure, except for the study of low dose of clonidine. In hemodynamic study there were slight decreases in both CO and total peripheral resistance. The determination of blood flow distribution disclosed that the reduction of peripheral vascular resistance was mostly due to reduced blood flow to the organs receiving higher blood flow distribution, such as kidneys and intestine, or liver.
- 3) Chronic administration of α -methyldopa and low dose of clonidine significantly decreased the mean arterial blood pressure in SHR but not in WKY. Changes in hemodynamic pattern by these agents were more or less similar to those obtained in the study of acute administration.

Chronic administration of α -methyldopa reduced cardiac mass and the ratio of heart to body weight in SHR, but not in WKY. In contrast, a low dose of clonidine had no such effect on the heart in either SHR or WKY, despite a significant fall of blood pressure in SHR. From the data it was suggested that α -methyldopa might be effective in preventing the development of hypertrophy of myocardium in hypertension.