

心臓のリンパ循環に関する研究

— 心表面リンパ管への直接 cannulation 法を用いた
冠動脈血流量, 心収縮力, 心拍数の影響 —

岡山大学医学部第一内科学教室 (指導: 辻 孝夫教授)

蓮 井 雅 浩

(平成2年7月4日)

Key words: 心臓リンパ循環, 冠動脈血流量, 心収縮力, 心房ペーシング

緒 言

1940年 Drinker ら¹⁾が犬の心臓リンパ管への cannulation 法を発表して以来, 心臓リンパ循環の研究はほとんどが心臓リンパ節近くのリンパ管を用いて行われてきた。心臓のリンパ管は左冠動脈前下降枝, 左冠動脈回施枝及び右冠動脈に沿って走行して合流し, 気管気管支リンパ節をへて心臓リンパ節にはいるとされている。しかし大部分の例では他領域からのリンパ液が合流し, このため目的とする領域の変化が隠される可能性があり, また一部の例では目的とする領域からのリンパが殆ど心臓リンパ節に流入していない例もある^{2,3)}。従来より catecholamine の投与^{4,5,6)}, coronary sinus の閉塞^{7,8)}, hypoxia^{9,10)}の心臓リンパ循環へ与える影響については多数の報告がある。しかし, 心臓リンパ節付近のリンパ管を用いる限り, さきのような方法論的な限界があり, 成績は必ずしも一致していない。即ち心臓リンパ液の研究を行なうにはリンパ液を局所心筋からできるだけ直接採取測定することが必要になってくる。以上のような心臓リンパ液採取の問題点を解決する事を目的として著者は左冠動脈前下降枝に沿う心表面下リンパ管に直接 cannulation を行う方法を開発し, 心臓リンパ循環について検討した。

対象と方法

17頭 (体重12~32kg) の雑種成犬を pentobar-

bital sodium (25mg/kg) の静脈内投与で麻酔し, 気管内に挿管したチューブより酸素と空気の混合ガスで陽圧人工呼吸器を用いて呼吸管理を行なった。30分毎に動脈血ガス分析を行い, 呼吸速度の調節と7%NaHCO₃の点滴静注により PO₂を80~120mmHg, PCO₂を35~45mmHg, pHを7.34~7.45に維持した。次いで左第5肋間で開胸し, 心臓を切開して心臓を露出した後, LADに添う心表面下リンパ管を7-0のナイロン糸付縫合針で周囲の血管を傷つけないように結紮した。リンパ液のうっ滞により拡張した心表面下リンパ管を針で穿刺し, この穿刺孔よりヘパリンで満たしたポリエチレンチューブ PE-50 (Becton Dickson and Company, USA 外径0.965mm, 内径0.58mm)を挿入し固定した。心表面下リンパ管を傷つけないようにLADを起始部付近で剥離して短形波電磁血流計のプロープと occuluder を装着し, その末梢側に薬物注入用のカテーテルを留置した。左心耳には心房 pacing のための電極を装着した。右大腿動脈より上行大動脈にカテーテルを挿入, 左総頸動脈より左室内にカテーテルを挿入して, それぞれ大動脈圧及び左室圧の測定に用いた (Fig. 1)。大動脈圧, 左室圧及びその一次微分 (LVdp/dt) は冠動脈血流量とともに, Jet Recorder (Model NJ-13BL, Nihon-Koden Company, Tokyo) を用いて2.5mm/sec または50mm/sec で記録した。

実験に先立ち前下降枝を30秒間閉塞し, 開放後の反応性充血時の最高冠血流速度が対照時の

Table 1 Hemodynamic parameters at control state

	LF ($\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$)	PC (g/dl)	CBF ($\text{ml}/\text{min}/100\text{g}$)	HR (bpm)	BP (mmHg)	dp/dt (mmHg/sec)	MCC ($\mu\text{l}/\text{mmHg}\cdot\text{min}$)
Adenosine n=5	20.1 ± 15.1	4.0 ± 0.8	88.1 ± 16.8	122.6 ± 29.0	108.0 ± 19.4	3955.0 ± 1295.0	0.38 ± 0.15
Serotonin n=6	18.9 ± 9.7	4.0 ± 0.8	80.8 ± 15.7	121.2 ± 31.4	113.5 ± 15.4	4345.8 ± 1710.3	0.34 ± 0.18
Histamine n=5	17.6 ± 7.7	4.6 ± 1.0	63.8 ± 17.8	148.0 ± 14.7	109.0 ± 20.3	3502.8 ± 1394.9	0.30 ± 0.05
Isoproterenol n=6	24.8 ± 13.1	3.8 ± 0.8	58.6 ± 21.9	142.3 ± 19.8	115.8 ± 11.5	2186.5 ± 225.4	0.26 ± 0.04
Pacing n=6	27.2 ± 13.4	3.7 ± 0.8	53.6 ± 27.3	136.5 ± 23.0	109.2 ± 19.4	2728.8 ± 267.6	0.26 ± 0.08

The data are expressed as mean \pm SD.

LF, cardiac lymph flow ; PC, protein concentration ; CBF, coronary blood flow ; HR, heart rate ; BP, blood pressure ; dp/dt, LVmaxdp/dt and MCC, mean coronary conductance. Significantly different from the control at levels of * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$.

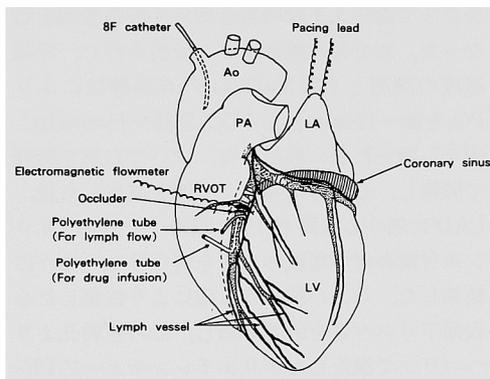


Fig. 1 Schematic illustration of instrumentations.

3倍以上あり、冠動脈の反応性が正常に保たれていることを確認した。血行動態が安定した後、20 μl のマイクロピペット (Drummond Scientific Company, USA) を用いてリンパ流量を測定し、冠動脈血流量、大動脈圧、左室圧、LVdp/dt、ヘマトクリットを記録して対照値とした。次いで adenosine, serotonin, histamine, isoproterenol のいずれかを、冠動脈血流量が薬物投与前、あるいはその直前の投与量より20ml/minずつ上昇するように段階的に冠動脈内に持続注入し、各々の段階で5分以上経過して安定した状態でリンパ流量を測定した。この際冠動脈内注入量が冠血流量の5%を越えないように、必要に応

じて注入薬物の濃度を変更した。心房 pacing は心拍数が30bpm ずつ増加するように段階的に心拍数を増加させ、各々の心拍数レベルで5分以上経過し安定した状態でリンパ流量を測定した。またそれぞれの薬物の投与間隔および pacing は十分な間隔をあけて行った。またリンパ管への cannulation が広範にリンパ管を損傷し、心臓リンパ循環に影響を与えているか否かを検討するため、実験の最初と最後にリンパ液を採取し、各々の塗沫標本を作成して検鏡した。

Adenosine (Sigma Chemical Company, St Louis, MO, USA), serotonin (Sigma Chemical Company), histamine (Sigma Chemical Company) は0.2mM と 1mM の2種の濃度に、isoproterenol (Nikken-Kagaku Co. Ltd., Tokyo, Japan) は0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 及び2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度になるように、生理食塩水を用いて溶解し、希釈して使用した。実験終了後心臓を摘出してLAD灌流領域の心筋重量を測定し、冠動脈血流量及びリンパ流量を心筋重量当りの流量に換算するのに用いた。流量測定とともにリンパ液20 μl を生理食塩水を用いて希釈し、3000rpm 5分間遠沈して血球成分を取り除いた後、Lowry法により蛋白濃度を測定した。

成 績

採取したリンパ液の塗沫標本中には実験開始

Table 2 Effect of adenosine, serotonin, histamine, isoproterenol and atrial pacing on cardiac lymph and hemodynamics.

	LFr (%)	CBFr (%)	PEEr (%)	PCr (%)	HRr (%)	BPr (%)	LVdp/dtr (%)	DTr (%)
Adenosine n=5	153.2* ±26.6	219.6** ±41.7	146.8** ±17.3	96.6 ±9.3	100.6 ±3.7	107.2 ±7.4	109.8 ±8.2	100.6 ±3.7
Serotonin n=6	156.0* ±45.9	208.2** ±32.2	154.8* ±45.9	99.8 ±5.4	100.8 ±2.3	101.3 ±5.8	99.7 ±7.9	98.1 ±5.1
Histamine n=5	186.4** ±55.3	200.8** ±10.7	175.8* ±56.4	94.6 ±8.4	103.4 ±3.6	99.0 ±2.0	105.0 ±10.7	98.4 ±4.0
Isoproterenol n=6	160.2** ±32.9	158.2** ±22.6	157.2* ±39.0	98.0 ±8.0	111.5* ±9.5	100.7 ±9.6	155.3** ±27.7	110.2** ±4.8
Pacing n=6	81.7* ±13.9	109.5 ±12.2	80.8* ±12.1	99.2 ±3.1	122.5** ±5.5	92.0 ±10.4	94.5 ±25.1	80.0** ±6.9

The data are expressed as mean±SD.

Significantly different from the control at levels *p<0.05 and **p<0.01.

Abbreviation : see Table 1.

Table 3 Effect of adenosine and serotonin on cardiac lymph and hemodynamics when CBFr increased by about 500%

	LFr (%)	CBFr (%)	PEEr (%)	PCr (%)	HRr (%)	BPr (%)	LVdp/dtr (%)	DTr (%)
Adenosine n=5	363.6* ±12.4	502.4** ±20.9	287.8* ±121.2	78.2** ±7.9	103.8 ±8.4	108.8 ±11.0	115.6 ±17.4	101.2 ±5.3
Serotonin n=6	358.0** ±39.6	500.0** ±40.2	275.0** ±31.9	76.8** ±3.0	107.0 ±12.1	105.6 ±9.9	113.8 ±19.5	99.3 ±6.1

The data are expressed as mean±SD.

Significantly different from the control at levels *p<0.05 and **p<0.01.

Abbreviation : see Table 1.

時、終了時ともにリンパ球のみを認め、顆粒球は認めなかった。

各薬物投与前及び左房 pacing 前の血行動態及びリンパ液の測定値については Table 1 に示した。control のリンパ流量は17.6ないし27.2 μ l/min/100gであった。しかし細いリンパ管に cannulation することは、リンパ流に対する抵抗を変え流量に大きな影響を与えることが考えられたので、cannulation の影響を除くため、以後は各測定値は絶対値でなく、負荷による変化率として表わした。即ちリンパ流量(LF)、リンパ液の蛋白濃度(PC)、リンパ液中への蛋白流出量(PEF)の薬物注入及び左房 pacing 前後の比をそれぞれ LFr, PCr, PEFr として示し、これに伴い心拍数(HR)、心周期における拡張期

の割合(DT)、動脈圧(BP)、冠動脈血流量(CBF)も負荷前後の比率として各々 HRr, DTr, BPr 及び CBFr とした。

薬物投与及び心房 pacing のいずれの負荷でも CBF は明らかに増加した。しかし adenosine と serotonin では CBFr は500%以上に達したのに対し histamine では最大300~400%、isoproterenol では150~200%、心房 pacing では大部分の例が150%以下の増加にすぎなかった。そこで Table 2 に adenosine, serotonin, histamine で CBFr がいずれも約200%に、isoproterenol では CBFr が約160%になるように薬物を注入した時、また pacing では HRr が約120%になるように pacing した時の血行動態の変化を示した。各薬物はいずれも LF, PEFを

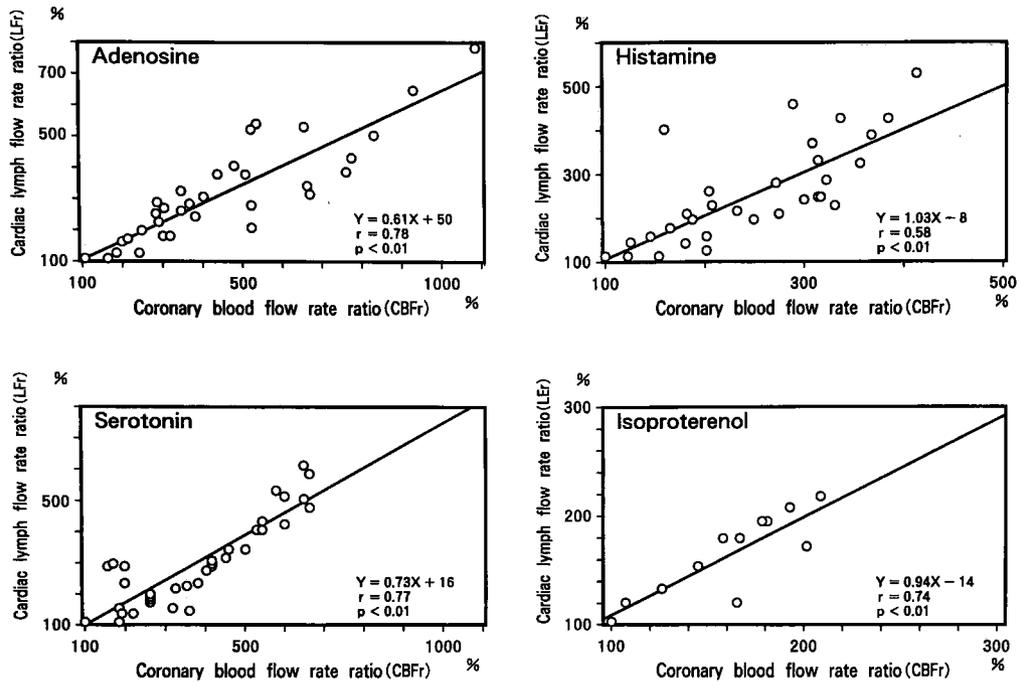


Fig. 2 Relationship changing ratio between coronary blood flow rate (CBFr) and cardiac lymph flow rate (LFr) during adenosine, serotonin, histamine and isoproterenol infusion.

増加し、PCを低下させた。しかしそれ以外の血行動態の面では、adenosine, serotonin, histamineは明らかな影響を与えなかったのに対し、isoproterenolではHR, LVdp/dt, DTが有意に増加した。一方 pacing ではLF, PEFは減少し、同時にDTも低下した。冠血管が最大拡張し、冠血流量がほぼ最高に達した時の心臓リンパの変化をみるため、adenosine及びserotoninでCBFrがほぼ最大の約500%になった時の血行動態の変化について検討した (Table 3)。adenosine及びserotonin投与により冠動脈がほぼ最大に拡張した場合には、LFとPEFはさらに増加し、PCは一層低下したが、HR, BP, LVdp/dt及びDTには有意の変化を生じなかった。そこでCBFとリンパ循環の関係を明らかにするためにadenosine, serotonin, histamine及びisoproterenol投与時のCBFrとLFrの関係についてそれぞれ直線回帰してFig. 2に示した。両者はいずれの薬剤でも有意な正相関を示して変動し、回帰直線はadenosineでLFr=

$0.61\text{CBFr} + 50$ ($r=0.78$, $p<0.01$)、serotonin $\text{LFr}=0.73\text{CBFr} + 16$ ($r=0.77$, $p<0.01$)、histamine $\text{LFr}=1.03\text{CBFr} - 8$ ($r=0.58$, $p<0.01$)、isoproterenol $\text{LFr}=0.94\text{CBFr} - 14$ ($r=0.74$, $p<0.01$)で示された。このうち、adenosineとserotoninの回帰直線の傾きには有意差がみられなかったが、histamineではadenosine, serotoninに較べて有意に回帰直線の傾きが大きく ($p<0.05$)、isoproterenolでもhistamineと同様adenosineやserotoninに較べて有意に回帰直線の傾きが大きかった ($p<0.05$)。一方、CBFの増加に伴いPCはいずれの薬剤でも低下する傾向を示したため、CBFとPCの関係を明らかにする目的で各薬剤投与後のCBFrとPCrを検討した (Fig. 3)。その結果、両者が有意の相関を示したのはadenosine, serotoninのみであり、histamineとisoproterenolでは両指標の間に一定の関係が認められなかった。即ちadenosineでは $\text{PCr} = -0.04\text{CBFr} + 104$ ($r=-0.76$, $P<0.01$)、serotoninでは

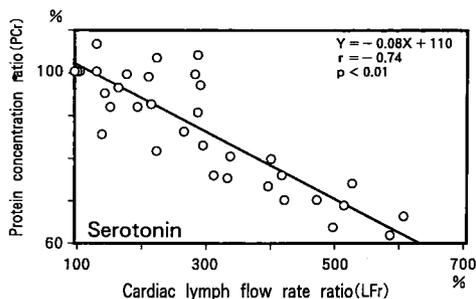
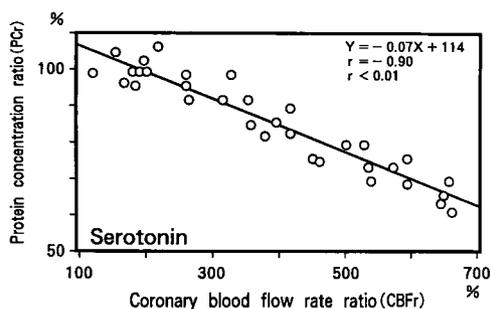
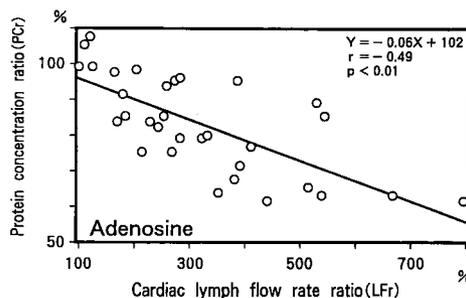
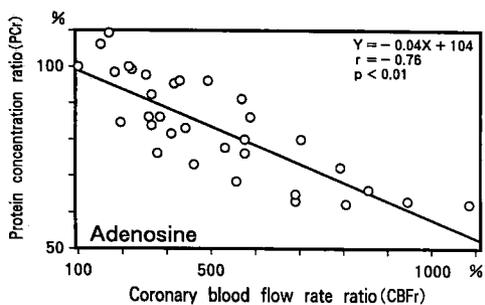


Fig. 3 Relationship between coronary blood flow rate ratio (CBFr) and protein concentration ratio (PCr) during adenosine and serotonin infusion.

Fig. 4 Relationship between cardiac lymph flow rate ratio (LFr) and protein concentration ratio (PCr) by adenosine and serotonin infusion.

$PCr = -0.07CBFr + 114$ ($r = -0.90$, $p < 0.01$) と、ともに有意な負の相関を示した。即ち adenosine と serotonin では CBF の増加に伴い LF は増加し PC は低下した。そこで LFr と PCr の関係についての成績 (Fig. 4) では、adenosine 及び serotonin では負の一次相関を示したのに対し、histamine と isoproterenol では両指標間に一定の関係を認めなかった。CBF と PEF との関係では、4 薬剤ともに両者の間に正の一次相関を示したが回帰直線の傾きは adenosine (傾き = 0.31) 及び serotonin (傾き = 0.37) が histamine (傾き = 0.82) 及び isoproterenol (傾き = 1.09) より有意に ($p < 0.05$) 小さかった (Fig. 5)。

心房 pacing では、心拍数増加とともに CBF は増加し、LF、PEF は減少傾向を示したが、CBF の増加率が小さいため CBF と LF、PEF の間には一定の関係が認められなかった。HR 自体の変化率と心臓リンパ循環の関係について検討

した場合には、HRr と PEFr は Fig. 6 に示すごとく負の一次相関を示し、両者の関係は $PEFr = -0.60HRr + 156$ ($r = -0.58$, $p < 0.05$) で表わされた。

考 察

心表面下リンパ管への cannulation 法はリンパ管の径が約 0.5mm と細くかつ拍動心であることから極めて困難で、しかも心表面下リンパ管の太さ、走行、また剥離せねばならない冠動脈の走行などが関与し、十分習熟した後でも成功率は 60% 程度であった。この方法はリンパ管の剥利を要さないため、リンパ管を損傷してリンパ液に影響を与える可能性は小さいと考えられるが、リンパ管の損傷に伴う炎症反応の有無を確かめるために、採取したリンパ液の塗抹標本を鏡視した。その結果採取したリンパ液中にはリンパ球のみで顆粒球は見られず、cannulation 自体がリンパ組織に影響を与えている可能性は少

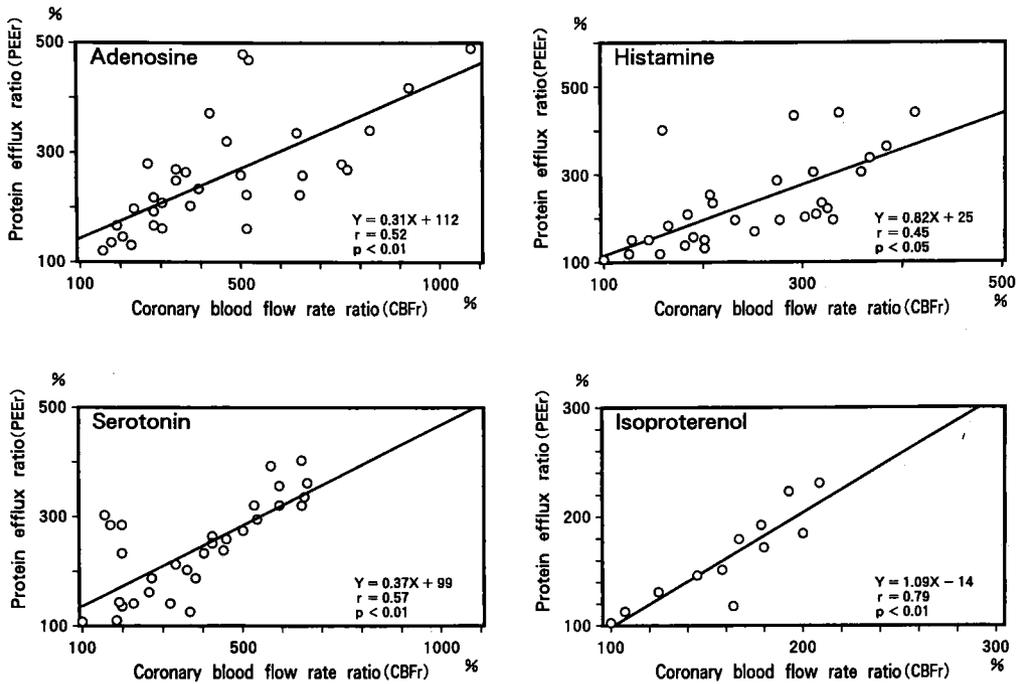


Fig. 5 Relationship between coronary blood flow rate ratio (CBFr) and protein efflux ratio (PEER) during adenosine, serotonin, histamine and isoproterenol infusion.

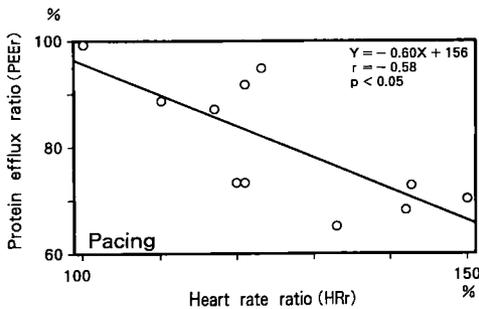


Fig. 6 Relationship between heart rate ratio (HRr) and protein efflux ratio (PEER) by pacing.

ないと考えられた。

心血管作動薬としては、本研究では、adenosine, serotonin, histamine, isoproterenol の4剤を用いた。adenosine 及び serotonin の冠動脈内投与を行なった場合には、冠動脈血流量は著明に増加し、これに伴い、心臓リンパ流量、リンパ液中への蛋白流出量は有意に増加し

たが、心拍数、心周期における拡張期の割合、大動脈圧、LVdp/dt などの血行動態には有意の変化は見られなかった。従って両薬剤による心臓リンパ循環の変化は、薬剤による心臓への直接作用の効果であり、血行動態の変化に伴う二次的なものとは考えられない。

毛細血管から組織間隙への液体の移行については水分の濾過量 (J_v) は、水分の透過係数 (K_{cap})、毛細血管の表面積 (A_{cap})、細血管内圧 (P_{cap})、組織間圧 (P_{int})、血漿膠質浸透圧 (π_{cap})、間質液膠質浸透圧 (π_{int}) との間に以下の関係が成立することが報告されている^{11,12}。
 $J_v = K_{cap} \cdot A_{cap} (P_{cap} - P_{int} - \pi_{cap} + \pi_{int})$
 式(1)

Adenosine, serotonin では冠動脈を拡張して冠血流量を増し、その結果毛細血管が拡張して、 A_{cap} が增大することにより組織間液が増加^{12,13,14,15} し、これによりリンパ流量が増大したと考えられた。水と蛋白では分子量の違いから、水の方が蛋白より毛細血管から組織間隙へ

の移動が容易と考えられ、また組織間隙内の組織液の移動にさいしても水の方が蛋白より移動が容易であることが報告されて¹⁶⁾いる。本研究でも adenosine, serotonin 共に心臓リンパ流量の増加に伴いリンパ液の蛋白流出総量は増加したものの、蛋白濃度は減少した。即ち、CBFの増加により Acap が増大した結果生じるリンパ球量の増加は主として組織間隙への水分移動が増大することに由来すると考えられた。

Histamine では冠動脈血流量の増加に伴いリンパ流量、蛋白流出量は有意に増加したが adenosine, serotonin に較べて冠動脈血流量の増加に対するリンパ流量の増加が有意に大であった。しかし大動脈圧、心拍数、LVdp/dt、心周期における拡張期の割合には、adenosine や serotonin と同様 histamine を投与しても有意の変化を示さず、心臓リンパ循環に与える histamine と adenosine, serotonin の差がこれら血行動態に与える影響の違いに由来しているとは考えられない。従来より histamine は血管の透過性を亢進させ、各種の炎症時の浮腫の原因となること¹⁷⁾が知られている。即ち、透過係数 [(1)式の Kcap] を変化させることにより血管透過性亢進作用が出現し、冠血流量増加に伴う毛細管面積 [(1)式の Acap] とともに毛細管から組織間隙へ液体の移動を亢進させる^{12,15)}と考えられる。また血管透過性の亢進は血管壁での蛋白質の通過を容易にし、その結果組織間隙への水と蛋白質の移動がほぼ等しくなるため adenosine, serotonin にみられたリンパ流量とリンパ液中の蛋白濃度の負の相関が消失するものと考えられた。

Isoproterenol では冠動脈血流量の増加によりリンパ液中の蛋白濃度の負の相関が消失するも蛋白濃度には有意な変化を示さなかったが、この際血行動態的には心拍数、LVdp/dt、心周期における拡張期の割合が有意に増加し、大動脈圧は変化しなかった。また adenosine, serotonin に較べて冠動脈血流量の増加に対するリンパ流量の増加が有意に大で、心臓リンパ循環に与える影響は histamine に類似していた。Isoproterenol でも冠動脈血流量の増加は毛細管面積を拡大して Starling の式 (式1) における Acap を

増大させて組織間液を増加させると考えられる¹¹⁾。また心収縮力の増加は毛細リンパ管を強く圧迫することによりリンパ管の収縮期虚脱を亢進し、それに続く拡張期には圧迫解除に伴いリンパ管内に強い陰圧を発生し、組織間隙から毛細リンパ管への液体の移行を促進することが考えられる。心拍数の増大は isoproterenol のもつ陽性変力作用により、pacing による心拍数の増加とは異なり、心周期における拡張期の割合は control に較べて有意に増加した。後述のごとく拡張期の相対的延長はリンパ流量を増加させる効果があり、isoproterenol では冠血流量の増加によるリンパ流量の増加に、陽性変力作用及び拡張期延長作用の効果が加わるため、adenosine, serotonin に比較してリンパ流量と冠血流量の関係が修飾されるものと考えられた。しかしこれらの作用は isoproterenol による LF 及び PEF の増加は説明し得るものの、PC が変化しないことの理由としては不十分である。陽性変力作用による収縮期の毛細血管の強い圧迫が血管透過性に何らかの影響をあたえていることや、心仕事量増加により産生した心筋内代謝産物が血管透過性を亢進させている可能性が考えられるが、今回の成績からは一定の結論は得られなかった。

本研究では pacing による心拍数増加に伴い冠血流量の軽度の増加とともにリンパ流量、リンパ液中への蛋白流出量が有意に減少した。心拍数以外の大動脈圧、左室圧、LVdp/dt には有意の変化は生じなかった。心拍数の増加は心周期において収縮期を延長し拡張期を短縮すること¹⁸⁾が知られている。本研究においても心拍数の増加により心周期における拡張期の割合は control に較べて有意に減少した。従来より心臓リンパ動態では毛細血管から組織間隙、組織間隙から毛細リンパ管への液体の移行は主として拡張期に行なわれることが推測^{6,7)}されている。即ち収縮期には毛細血管、毛細リンパ管が虚脱すること、組織間隙圧、即ち心筋内圧は動脈圧あるいはそれ以上になること⁷⁾より、リンパ流の源となる毛細血管から組織間隙へ液体の移行は著明に減少し、組織間隙から毛細リンパ管との移行も減少するとの報告もある¹⁹⁾。逆に拡張期には組織間隙圧は減少し、毛細血管、毛細リン

バ管が拡張する事により、毛細血管から組織間隙、組織間隙から毛細リンパ管への液体の移行が起こると考える^{19,20)} 考え方もある。従ってリンパ流量には拡張期の長さが重要であり、拡張期を短縮させるような心拍数の増加はリンパ流量を減少させた一因となっていると考えられた。Takenakaらはリンパ流量は冠動脈血流量の増減とは一定の関係を有さないことを報告⁶⁾している。これは心臓リンパ節付近のリンパ管を利用した成積であり、前述のごとく心臓リンパ循環の状態を必ずしも正確に反映しているとは考えられなかった。より直接的方法を用いた著者の成績とは内容を異にするもので、両者の比較を単純には比較することは困難と考えられた。

結 論

- 1) 心臓リンパ流量には冠動脈血流量が関与し、心臓リンパ流量は冠動脈血流量の増加に伴い増加した。
- 2) 心臓リンパ流量の増加に伴い、adenosine及び serotonin ではリンパの蛋白濃度は減少し

た。これは冠血流量の増加によるリンパ流量の増加では水の流出が蛋白の流出を上回るためと考えられた。

3) histamine, isoproterenol では adenosine や serotonin に比較して冠血流量に対するリンパ流量の相対的増加が認められた。これには血管透過性の変化、心収縮力の増大が心臓リンパ流量に関与しているためと考えられた。

4) 心拍数の増加は心臓リンパ流量に負の要因として作用し、これには主として拡張期の短縮が関与していると考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師辻孝夫教授に深謝しますとともに、始終懇篤な御指導を頂きました本学医学部臨床医学教室の原岡昭一教授に深謝致します。また、直接、御指導頂いた当第一内科学教室の斎藤大治、草地省蔵の両講師と山田信行博士に心から感謝いたします。

なお、本論文の要旨は第30回脈管学会総会、第53回日本循環器学会総会ならびに第12回国際リンパ学会議で発表した。

文 献

- 1) Drinkler C, Warren M, Maurer F and McCarrell J: The flow, pressure and composition of cardiac lymph. *Am J Physiol* (1940) **130**, 43—55.
- 2) Feola M, Merklin R, Cho S and Brockman S: The terminal pathway of the lymphatic system of the human heart. *Ann Thrac Surg* (1977) **24**, 531—536.
- 3) Ullal R, Kluge T, Kerth W and Gerbode F: Anatomical studies on lymph drainage of the heart in dogs. *Ann Surg* (1971) **175**, 305—310.
- 4) Miller A, Ellis A and Hirsch L: Effect of increased left ventricular resistance loads on flow and composition of cardiac lymph in the dog. *Proc Soc Exp Biol Med* (1964) **116**, 392—394.
- 5) Taira A, Matsuyama M, Morishita Y, Terashi I, Kawashima Y, Maruko M, Arikawa K, Murata K and Akita H: Cardiac lymph and contractility of the heart. *Jpn Circ J* (1976) **40**, 665—670.
- 6) Takenaka F and Araki H: Effects of increased cardiac mechanical performances on flow rates of cardiac lymph in dogs. *Pfluegers Arch* (1977) **370**, 31—36.
- 7) Laine A and Granger H: Microvascular, interstitial, and lymphatic interactions in normal heart. *Am J Physiol* (1985) **18**, H834—842.
- 8) Leeds S, Uhley H, Sampson J and Friedman M: The cardiac lymphatics after ligation of the coronary sinus. *Proc Soc Exp Biol Med* (1970) **135**, 59—62.
- 9) Miller A, Ellis A and Katz L: Cardiac lymph: flow rates and composition in dogs. *Am J Physiol* (1964) **206**, 63—66.
- 10) Ullal R, Kluge T, Kerth W and Gerbode F: Changes in cardiac lymph of dogs and after anoxia. *Ann*

- Surg (1972) **175**, 472—478.
- 11) Starling EH : On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol Lond* (1896) **19**, 312—326.
 - 12) Wiederhielm A : Dynamics of transcapillary fluid exchanges. *J Gen Physiol* (1968) **52**, 29—63.
 - 13) Hintz H and Vatner F : Adenosine and dipyridamole dilate large coronary arteries in the conscious dog. *Circulation* (1982) **66**, Suppl II 154—155.
 - 14) Maxwell G, Castillo C, Clifford J, Crumpton C and Rowe G : Effect of serotonin (5-hydroxytryptamine) on the systemic and coronary vascular bed of the dogs. *Am J Physiol* (1959) **197**, 736—738.
 - 15) Taylor A, Gibson W, Granger H and Guyton A : The interaction between intracapillary and tissue forces in the overall regulation of interstitial fluid volume. *Lymphology* (1973) **6**, 192—208.
 - 16) Seki K, Yamane Y, Shinoura A, Koide K, Uechi M, Mori K, Nagasaka M and Yoshitani Y : Experimental and clinical study on the lymph circulation. *Am Heart J* (1968) **75**, 620—629.
 - 17) Douglas WW : *The Pharmacological Basis of therapeutics*. London Macmillan (1980) **26**, 609—646.
 - 18) Pitt B and Gregg D : Coronary hemodynamic effects of increasing ventricular rate in the unanesthetized dogs. *Circulation Res* (1968) **22**, 753—761.
 - 19) Rodbard S and Kuramoto K : Transmural pressure and vascular resistance in soft-walled vessels. *Am Heart J* (1963) **66**, 786—791.
 - 20) Guyton A and Coleman T : Regulation of interstitial fluid volume and pressure. *Ann NY Acad Sci* (1968) **150**, 537—547.

**Effect of coronary blood flow, contractility and heart rate on
cardiac lymph circulation in open-chest dogs**

**—Using a direct cannulation method
into a subepicardial lymph vessel—**

Masahiro HASUI

First Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. T. Tsuji)

We studied cardiac lymph circulation in relation to changes in coronary blood flow (CBF), myocardial contractility, and heart rate (HR) in 17 open-chest dogs. We developed a method of direct cannulation into subepicardial lymph vessels, which allowed us to study regional myocardial lymph circulation. Control values for the lymph flow rate (LF) ranged from 5.3 to 10.6 μ l/ml. Adenosine, serotonin, histamine, and isoproterenol increased LF and protein efflux in cardiac lymph (PEF), and decreased protein concentrations (PC) concomitantly with coronary blood flow (CBF) increments.

The relative increase of LF to CBF change was significantly greater upon administration of histamine and isoproterenol than with adenosine and serotonin. PC in the lymph were decreased by adenosine and serotonin, while no significant changes in PC were seen upon histamine or isoproterenol infusion. These results indicate that increased water release was greater than any protein efflux into cardiac with increased CBF, and that histamine and isoproterenol can modify capillary permeability directly or by changes in myocardial metabolism. An increased heart rate decreases LF and PEF possibly due to shortening of the diastolic time in the heart cycle.