

# 正常人における,ACTHに対する血漿アルドステロン 反応に関する研究

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8914">http://hdl.handle.net/2297/8914</a>

## 正常人における, ACTH に対する血漿アルドステロン反応に関する研究

金沢大学大学院医学研究科内科学 (がん研究所)

指導: 倉金 丘一教授

竹田 亮祐教授

木 越 俊 和

(昭和56年4月30日受付)

**Key words** ACTH, アルドステロン, アンジオテンシンII, Captopril

外因性 ACTH に対するアルドステロン反応性が減塩により増大される事はよく知られた事実である<sup>11-12)</sup>。この反応性増大の機序としては、1) 内因性アンジオテンシンII増加による副腎への相加的刺激、2) レニン・アンジオテンシン系亢進によるアルドステロン基礎分泌量の増加に伴う二次的現象、3) 減塩それ自体による副腎刺激、の3つの可能性が考えられる。

減塩時の ACTH に対するアルドステロン反応性増大の機序にレニン・アンジオテンシン系が果して役割を演じているか否か? この疑問を解明しようとして従来から多くの検討が試みられて来たが、たとえば、内因性アンジオテンシンIIの増加が副腎反応性増大に関与しているとするもの<sup>7,14)</sup>、関与しないとするもの<sup>12)</sup>があり、未だ一定の結論は得られていない。この様に矛盾した成績が得られる理由は、減塩によってアルドステロン基礎分泌-反応性が修飾されている状態<sup>13)</sup>では内因性アンジオテンシンIIの直接関与を明確に評価できないためと考えられる。

ところで、近年、アンジオテンシンI変換酵素阻害剤が開発され、正常人においても本剤を投与すれば、任意にアンジオテンシンIからアンジオテンシンIIへの変換を阻止する事ができ、従って、減塩時のレニン依存性のアルドステロン基礎分泌増加を抑制する事が可能となった<sup>14-17)</sup>。

そこで、著者は予め本剤を用いて減塩時のアルドステロン基礎分泌量増加を抑制しておいて、外因性 ACTH に対するアルドステロン反応性を検討すれば、

アンジオテンシンIIの減塩時における副腎反応性増大に果たす役割をより明確にし得ると考えた。

かかる観点から本研究では、経口アンジオテンシンI変換酵素阻害剤、SQ14,225 (Captopril, 三共, K.K.)を投与し、アンジオテンシンII生成をブロックした状態でフロセミド投与による急性Na低下を起させ、その際の外因性 ACTH に対する血漿アルドステロン反応を検討した。

### 対象および方法

本実験の趣旨について了解を得た金沢大学医学部の正常男子学生14名(21才~27才)を対象とし、同付属病院外来にて検査を行った。各人には、平常通りの食事をさせ、検査前日の午前6時から検査当日の午前6時までの24時間尿を各検査毎に採取する様に指示し、尿中電解質排泄量測定に供した。

ACTH刺激試験は、1夜空腹状態で、外来にて少なくとも2時間安静臥位を保たせた後、午前8時~9時に行った。試験の要領は、図1.に示した通りである。

まず、血漿レニン活性(PRA)、血漿アルドステロン、血漿コルチゾール及び血清電解質用採血を行った後、 $\alpha^{1-24}$ ACTH(Cortrosin<sup>®</sup>, N.V. Organon社)250 $\mu$ gを2mlの生食水に溶解し、筋注した。ACTH筋注30分および60分後に再びPRA、血漿アルドステロン、血漿コルチゾン及び血清電解質測定のための採血を行った。

6日後、同一人に80mgのフロセミドおよび200mgの

Role of the Renin-Angiotensin System in Enhancing the Aldosterone Response to Adrenocorticotropin during Acute Sodium Depletion in Normal Subjects. **Toshikazu Kigoshi**, Department of Internal Medicine Cancer Research Institute (Directors: Prof. K. Kurakane & Prof. R. Takeda), Kanazawa University.

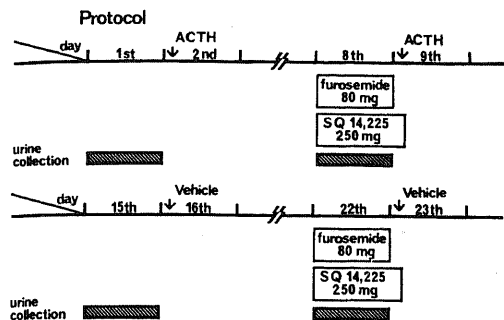


Fig. 1. Protocol of experimental procedures.

SQ14,225 を1日、それぞれ分2/日、分4/日で経口的に投与した。投与日の24時間尿(午前6時～午前6時)を採取した後、翌朝、空腹安静臥位の状態で午前7時～午前8時に50mgのSQ14,225を経口的に再投与し、1時間後に前述と同様のACTH刺激試験を行った。

1週間後、上記と同様の検査を、ACTHの代わりに溶媒(生食水2ml)を筋注する事によって行った。体重及び臥位時血圧は、ACTH或は溶媒筋注前に測定した。

PRA、血漿アルドステロンおよび血漿コーチゾール測定用血液サンプルはすべて、ヘパリン加試験管に採取し4℃にて直ちに遠心分離した。血漿は測定に供するまで-20℃にて凍結保存した。

PRAはSkinner改良法<sup>18)</sup>により測定した。本法による測定値の変動係数は10.9%であった<sup>19)</sup>。

血漿コーチゾールはEndocrine Science(Tarzana, Ca, U. S. A.)から入手した抗体を用い既報<sup>19)</sup>の如くradioimmunoassayにて測定した。intra-およびinter-assayの変動係数は共に10.0%以下であった。

血漿アルドステロンは、血漿0.5mlに4mlのジクロロメタンを加え2分間vortex mixerで混和し、2000r.p.m.で20分間冷却遠心分離した後、下層(抽出液)2mlを測定用ガラス試験管に移し、35～40℃恒温槽で蒸発乾固して得られた試料を、CIS社より得た抗体を用い、Bayardら<sup>20)</sup>の方法に従いradioimmunoassayにて測定した。血漿アルドステロン抽出率は85%で、測定感度3.0pg、intra-およびinter-assayの変動係数はそれぞれ、9.2%と14.3%であった。

1)血、尿中NaおよびKは焰光度計にて測定し、尿中クレアチニンはautoanalyzerにより測定した。

なお、アンジオテンシンI変換酵素阻害剤であるSQ14,225は三共K.K.より提供を受け、1錠50mgの錠剤を使用した。

得られた結果は、平均値±標準誤差で表わし、有意差検定はStudent's t test、或はそのpaired t testを用いて行った。

## 成 績

### 1. フロセミド、SQ14,225併用投与の電解質代謝およびPRA、血漿コーチゾール、血漿アルドステロンの基礎値におよぼす影響(表1)

ACTH筋注前の平均血圧、体重、血清Naおよび血清Kの基礎値(平均±標準誤差)は、対照期ではそれぞれ、 $91 \pm 1$  mm Hg、 $63.6 \pm 2.5$  kg、 $141 \pm 1$  mEq/l、および $3.8 \pm 0.1$  mEq/lであったのに対し、フロセミド、SQ14,225併用投与期にはそれぞれ、 $80 \pm 2$  mm Hg ( $P < 0.001$ )、 $62.2 \pm 2.3$  kg ( $P < 0.001$ )、 $139 \pm 1$  mEq/l ( $P < 0.005$ ) および  $3.6 \pm 0.1$  mEq/l ( $P < 0.05$ ) と、いずれの基礎値も、対照期に比しフロセミド、SQ14,225併用投与により有意に低下していた。

ACTH筋注前日の、1日尿中NaおよびK排泄量は、対照期ではそれぞれ、 $231 \pm 43$  mEq/24h および  $54 \pm 8$  mEq/24hであったのに対し、フロセミド、SQ14,225併用投与期ではそれぞれ、 $439 \pm 43$  mEq/24h ( $P < 0.001$ ) および  $72 \pm 7$  mEq/24h ( $P < 0.05$ ) と、共に有意の増加を示した。

ACTH筋注前のPRAの基礎値は、対照期では $1.3 \pm 0.2$  ng/ml/hであったのに対し、フロセミド、SQ14,225併用投与期には $13.1 \pm 1.0$  ng/ml/h ( $P < 0.001$ ) と、フロセミド、SQ14,225併用投与により著明に増加した。

しかし、ACTH筋注前の血漿アルドステロンおよび血漿コーチゾールの基礎値は、対照期ではそれぞれ、 $7.6 \pm 0.9$  ng/dl および  $10.0 \pm 0.6$  μg/dlであったが、フロセミド、SQ14,225併用投与でそれぞれ、 $7.6 \pm 0.7$  ng/dl (NS) および  $10.8 \pm 0.8$  μg/dl (NS)であり、対照期とフロセミド、SQ14,225併用投与期の間で有意差は認められなかった。

次に、溶媒筋注前におけるこれら指標の基礎値を検討すると、平均血圧、体重、血清NaおよびKの基礎値は、対照期ではそれぞれ、 $91 \pm 2$  mm Hg、 $63.7 \pm 2.2$  kg、 $142 \pm 1$  mEq/l および  $4.0 \pm 0.1$  mEq/lであったのに対し、フロセミド、SQ14,225併用投与期ではそれぞれ、 $78 \pm 2$  mm Hg ( $P < 0.001$ )、 $62.3 \pm 2.3$  kg ( $P < 0.001$ )、 $140 \pm 1$  mEq/l ( $P < 0.005$ ) および  $3.6 \pm 0.1$  mEq/l ( $P < 0.05$ ) と、いずれも対照期に比しフロセミド、SQ14,225併用投与期で有意に低下していた。

溶媒筋注前日の、1日尿中NaおよびK排泄量は、対

Table 1. Effects of treatment with furosemide and SQ 14,225 on baseline measurements of the metabolic and endocrine function before ACTH or vehicle administration in 14 normal subjects (mean  $\pm$  SEM).

	Before ACTH administration			Before vehicle administration		
	Control	F + SQ	P	Control	F + SQ	P
Mean blood pressure (mm Hg)	91 $\pm$ 1	80 $\pm$ 2	<0.001	91 $\pm$ 2	78 $\pm$ 2	<0.001
Body weight (kg)	63.6 $\pm$ 2.5	62.2 $\pm$ 2.3	<0.001	63.7 $\pm$ 2.2	62.3 $\pm$ 2.3	<0.001
Serum electrolytes (mEq/l)						
Sodium	141 $\pm$ 1	139 $\pm$ 1	<0.005	142 $\pm$ 1	140 $\pm$ 1	<0.005
Potassium	3.8 $\pm$ 0.1	3.6 $\pm$ 0.1	<0.05	4.0 $\pm$ 0.1	3.6 $\pm$ 0.1	<0.05
Plasma renin activity (ng/ml-h)	1.3 $\pm$ 0.2	13.1 $\pm$ 1.0	<0.001	1.1 $\pm$ 0.1	15.3 $\pm$ 1.2	<0.001
Plasma aldosterone (ng/dl)	7.6 $\pm$ 0.9	7.6 $\pm$ 0.7	NS	6.8 $\pm$ 0.9	7.7 $\pm$ 0.6	NS
Plasma cortisol ( $\mu$ g/dl)	10.0 $\pm$ 0.6	10.8 $\pm$ 0.8	NS	10.3 $\pm$ 0.4	9.9 $\pm$ 0.9	NS
Urinary electrolytes (mEq/24 h)						
Sodium	231 $\pm$ 43	439 $\pm$ 43	<0.001	222 $\pm$ 35	399 $\pm$ 27	<0.001
Potassium	54 $\pm$ 8	72 $\pm$ 7	<0.05	58 $\pm$ 7	81 $\pm$ 5	<0.05

F + SQ = Treatment with furosemide and SQ 14,225. NS = Not significant.

照期ではそれぞれ 222  $\pm$  35mEq/24h および 58  $\pm$  7mEq/24h であったが、フロセミド、SQ14,225 併用投与期にはそれぞれ、399  $\pm$  27mEq/24h (P < 0.001) および 81  $\pm$  5mEq/24h (P < 0.05) となり、いずれも対照期に比し、フロセミド、SQ14,225 併用投与期で有意に増加していた。

溶媒筋注前の PRA の基礎値は、対照期では 1.1  $\pm$  0.1ng/ml/h であったが、フロセミド、SQ14,225 併用投与期では 15.3  $\pm$  1.2ng/ml/h (P < 0.001) と著明に増加していた。

溶媒筋注前の血漿アルドステロンおよび血漿コーチゾールの基礎値は、対照期ではそれぞれ、6.8  $\pm$  0.9ng/dl および 10.3  $\pm$  0.4 $\mu$ g/dl であり、フロセミド、SQ14,225 併用投与期ではそれぞれ、7.7  $\pm$  0.6ng (NS) および 9.9  $\pm$  0.9 $\mu$ g/dl (NS) と、対照期とフロセミド、SQ14,225 併用投与期との間で有意の変動は認められなかった。

## 2. ACTH 或は溶媒筋注の、血清電解質、PRA、血漿コーチゾールおよび血漿アルドステロンにおよぼす影響 (表 2・表 3・表 4・図 2)

対照期とフロセミド、SQ14,225 併用投与後に行った ACTH 筋注の、血清電解質、PRA、血漿コーチゾールおよび血漿アルドステロンにおよぼす効果を比較す

ると、ACTH 筋注により血清 K 値は、対照期では 3.8  $\pm$  0.1mEq/l から 4.0  $\pm$  0.1mEq (P < 0.01)、フロセミド、SQ14,225 併用投与期では 3.6  $\pm$  0.1mEq/l から 3.9  $\pm$  0.1mEq/l (P < 0.01) といずれも有意に増加した。しかし、血清 K の増加度には対照期とフロセミド、SQ14,225 併用投与期との間で有意差は認められなかった。

ACTH 筋注により血清 Na 値は、対照期では 141  $\pm$  1mEq/l から 140  $\pm$  1mEq/l (NS)、フロセミド、SQ14,225 併用投与期では 139  $\pm$  1mEq/l から 139  $\pm$  1mEq/l (NS) と、いずれも有意の変動を示さなかった。

ACTH 筋注により PRA 値は、対照期では 1.3  $\pm$  0.2ng/ml/h から 1.4  $\pm$  0.1ng/ml/h (N,S)、フロセミド、SQ14,225 併用投与期では 13.1  $\pm$  1.0ng/ml/h から 14.1  $\pm$  0.8ng/ml/h (NS) と、いずれも有意の変動を示さなかった。

ACTH 筋注による血漿コーチゾールの反応は、対照期では、ACTH 筋注前、30 分後、60 分後それぞれ、10.0  $\pm$  0.6 $\mu$ g/dl、24.8  $\pm$  2.3 $\mu$ g/dl (P < 0.001)、25.4  $\pm$  1.6 $\mu$ g/dl (P < 0.001) であり、フロセミド、SQ14,225 併用投与時ではそれぞれ、10.8  $\pm$  0.8 $\mu$ g/dl、27.8  $\pm$  1.8 $\mu$ g/dl (P < 0.001)、24.6  $\pm$  1.8 $\mu$ g/dl (P <

Table 2. Effects of ACTH or vehicle administration on PRA and serum electrolytes on both control and treated state with furosemide and SQ 14,225 in 14 normal subjects (mean  $\pm$  SEM).

	Control			F + SQ		
	Before	60 min after	P	Before	60 min after	P
ACTH administration						
Plasma renin activity (ng/ml-h)	1.3 $\pm$ 0.2	1.4 $\pm$ 0.1	NS	13.1 $\pm$ 1.0	14.1 $\pm$ 0.8	NS
Serum electrolytes (mEq/l)						
Sodium	141 $\pm$ 1	140 $\pm$ 1	NS	139 $\pm$ 1	139 $\pm$ 1	NS
Potassium	3.8 $\pm$ 0.1	4.0 $\pm$ 0.1	<0.01	3.6 $\pm$ 0.1	3.9 $\pm$ 0.1	<0.01
Vehicle administration						
Plasma renin activity (ng/ml-h)	1.1 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.1	NS	15.3 $\pm$ 1.2	16.9 $\pm$ 1.6	NS
Serum electrolytes (mEq/l)						
Sodium	142 $\pm$ 1	142 $\pm$ 1	NS	140 $\pm$ 1	140 $\pm$ 1	NS
Potassium	4.0 $\pm$ 0.1	4.0 $\pm$ 0.1	NS	3.6 $\pm$ 0.1	3.6 $\pm$ 0.1	NS

F + SQ = Treatment with furosemide and SQ 14,225. NS = Not significant.

0.001) と、いずれの時期でも、ACTH 筋注前値に比し筋注 30 分、60 分後に有意の増加を示した。そこで、ACTH 筋注後の血漿コルチゾールの最大増加量(絶対および%)を対照期とフロセミド、SQ14,225 併用投与期で比較したが、最大増加量(絶対)は、対照期では  $17.8 \pm 1.7 \mu\text{g/dl}$  で、フロセミド、SQ14,225 併用投与期では  $18.1 \pm 1.8 \mu\text{g/dl}$  (NS) であり両者間に有意差は見られなかった。また、最大増加量(%)は、対照期では  $180 \pm 23\%$  で、フロセミド、SQ14,225 併用投与期では  $189 \pm 32\%$  (NS) と、両者間で有意差は見られなかった。

ACTH 筋注による血漿アルドステロン反応は、対照期では、ACTH 筋注前、30 分後、60 分後それぞれ、 $7.6 \pm 0.9 \text{ ng/dl}$ 、 $20.4 \pm 2.3 \text{ ng/dl}$  ( $P < 0.001$ )、 $19.1 \pm 2.5 \text{ ng/dl}$  ( $P < 0.001$ ) であり、フロセミド、SQ14,225 併用投与期ではそれぞれ、 $7.6 \pm 0.9 \text{ ng/dl}$ 、 $30.3 \pm 3.7 \text{ ng/dl}$  ( $P < 0.001$ )、 $26.6 \pm 2.4 \text{ ng/dl}$  ( $P < 0.001$ ) と、ACTH 筋注 30 分、60 分後に、両者共に有意の増加を示した。さらに、ACTH 筋注 30 分、60 分後の血漿アルドステロン値を、それぞれ、対照期とフロセミド、SQ14,225 併用投与期で比較すると、それぞれ共に  $P < 0.001$  で、フロセミド、SQ14,225 併用投与時において有意に大であった。また、ACTH 筋注後の血漿アルドステロンの最大増加量(絶対および%)を対照期とフロセミド、SQ14,225 併用投与期で比較すると、最

大増加量(絶対)は、対照期では  $14.3 \pm 2.0 \text{ ng/dl}$  で、フロセミド、SQ14,225 併用投与期では  $25.5 \pm 3.2 \text{ ng/dl}$  ( $P < 0.005$ ) と、フロセミド、SQ14,225 併用投与期で有意に大であった。最大増加量(%)は、対照期では  $243 \pm 52\%$  で、フロセミド、SQ14,225 併用投与期では  $413 \pm 64\%$  ( $P < 0.01$ ) となり、フロセミド、SQ14,225 併用投与で有意に大であった。

次に、対照期とフロセミド、SQ14,225 併用投与期に行った溶媒筋注の血清電解質、PRA、血漿コルチゾールおよび血漿アルドステロンにおよぼす効果を比較すると、溶媒筋注により血清 K 値は、対照期では  $4.0 \pm 0.1 \text{ mEq/l}$  から  $4.0 \pm 0.1 \text{ mEq/l}$  (NS)、フロセミド、SQ14,225 併用投与期では  $3.6 \pm 0.1 \text{ mEq/l}$  から  $3.6 \pm 0.1 \text{ mEq/l}$  (NS) と、両者とも有意の変動を示さなかった。また、溶媒筋注により血清 Na は、対照期では  $142 \pm 1 \text{ mEq/l}$  から  $142 \pm 1 \text{ mEq/l}$  (NS)、フロセミド、SQ14,225 併用投与期では  $140 \pm 1 \text{ mEq/l}$  から  $140 \pm 1 \text{ mEq/l}$  (NS) であり、両者とも有意の変動を示さなかった。

溶媒筋注により PRA 値は、対照期では  $1.1 \pm 0.1 \text{ ng/ml/h}$  から  $1.0 \pm 0.1 \text{ ng/ml/h}$  (NS)、フロセミド、SQ14,225 併用投与期では  $15.3 \pm 1.2 \text{ ng/ml/h}$  から  $16.9 \pm 1.6 \text{ ng/ml/h}$  (NS) と、両者とも有意の変動を示さなかった。

溶媒筋注時の血漿コルチゾール値は、対照期では、

Table 3. Effects of ACTH administration on plasma aldosterone and plasma cortisol on both control and treated state with furosemide and SQ 14,225 in 14 normal subjects.

	Control						F + SQ					
	p-Aldosterone (ng/100ml)			p-Cortisol ( $\mu$ g/100ml)			p-Aldosterone (ng/100ml)			p-Cortisol ( $\mu$ g/100ml)		
	before	30'	60'	before	30'	60'	before	30'	60'	before	30'	60'
1.	8.9	16.4	16.5	13.4	23.8	27.4	7.1	58.8	24.9	12.7	25.9	28.2
2.	4.7	25.3	17.4	10.9	20.5	27.5	3.2	29.2	23.1	11.0	22.1	28.3
3.	8.8	29.2	18.0	11.3	25.2	31.8	10.6	47.1	27.3	10.3	29.7	33.3
4.	5.5	15.1	12.7	10.9	32.2	29.0	6.0	28.2	22.2	12.4	22.9	24.7
5.	2.7	19.3	17.1	7.0	33.4	26.6	2.2	13.6	15.1	10.4	35.2	33.3
6.	2.0	15.1	11.1	10.0	22.7	29.5	4.2	22.6	19.8	12.1	21.4	22.8
7.	11.8	21.2	18.8	12.5	29.5	34.4	14.1	25.9	37.6	15.4	39.1	27.9
8.	6.0	16.3	17.1	10.8	35.3	28.0	5.8	17.4	15.5	9.6	34.6	30.9
9.	13.4	42.8	47.1	8.3	35.5	21.3	7.3	53.6	46.7	7.0	30.0	21.5
10.	6.2	14.6	14.6	7.1	15.3	19.1	10.7	27.8	32.0	8.0	24.1	20.0
11.	8.2	18.1	13.9	11.3	19.2	17.2	7.9	24.9	23.0	11.5	21.0	15.0
12.	8.6	29.1	29.4	9.0	10.2	17.8	9.2	25.2	43.5	13.6	22.0	16.2
13.	11.9	12.0	17.3	7.9	20.0	20.3	10.0	24.8	32.9	5.6	32.9	17.4
14.	7.8	21.4	19.4	10.1	24.6	25.9	7.6	30.1	26.2	10.7	27.9	24.4
Mean	7.6	20.4	19.1	10.0	24.8	25.4	7.6	30.3	26.6	10.8	27.8	24.6
$\pm$ SEM	0.9	2.3	2.5	0.6	2.3	1.6	0.9	3.7	2.4	0.8	1.8	1.8

溶媒筋注前, 30分後, 60分後それぞれ,  $10.3 \pm 0.4 \mu\text{g/dl}$ ,  $9.9 \pm 0.4 \mu\text{g/dl}$  (NS),  $9.7 \pm 0.7 \mu\text{g/dl}$  (NS), フロセミド, SQ14,225 併用投与期ではそれぞれ,  $9.8 \pm 0.9 \mu\text{g/dl}$ ,  $9.7 \pm 1.0 \mu\text{g/dl}$  (NS),  $9.8 \pm 1.2 \mu\text{g/dl}$  (NS) であり, いずれも有意の変動を示さなかった. 一方溶媒筋注時の血漿アルドステロン値は, 対照期では, 溶媒筋注前, 30分後, 60分後それぞれ,  $6.8 \pm 0.9 \text{ng/dl}$ ,  $6.4 \pm 0.8 \text{ng/dl}$  (NS),  $6.7 \pm 1.1 \text{ng/dl}$  (NS), フロセミド, SQ14,225 併用投与期ではそれぞれ,  $7.7 \pm 0.6 \text{ng/dl}$ ,  $6.3 \pm 0.7 \text{ng/dl}$  (NS),  $7.7 \pm 0.4 \text{ng/dl}$  (NS) と両者とも有意の変動を示さなかった.

#### 考 察

アルドステロン分泌調節因子としては, レニン・アンジオテニン系, ACTH, K, Na などが知られてい

る. なかでも, レニン・アンジオテニン系は正常人のアルドステロン分泌調節に主要な役割を果たし, PRA は食塩摂取量や体位変換などの生理的条件の変化に応じて変動し, これと並行して血漿アルドステロンが変動する. つまり, 減塩食下では, PRA が増加し, 内因性アンジオテニンIIが増加し, その結果二次的にアルドステロン基礎分泌量が増加する. 逆に, 食塩負荷を行うと, 同様の考え方でアルドステロン基礎分泌量が減少する事になる.

一方, 減塩下においては, 外因性 ACTH に対するアルドステロンの反応性が增大するとされている<sup>11-12)</sup>. しかし, この反応性増大におけるレニン・アンジオテニン系の役割についてはまだ一定の見解は得られていない. この反応性増大の機序としては諸言に述べた如く, 次の3つの可能性が考えられる. すなわち, 1) 内因性アンジオテニンII増加による副腎刺激が加わ

Table 4. Effects of vehicle administration on plasma aldosterone and plasma cortisol on both control and treated state with furosemide and SQ 14,225 in 14 normal subjects.

	Control						F + SQ					
	p-Aldosterone (ng/100ml)			p-Cortisol ( $\mu$ g/100ml)			p-Aldosterone (ng/100ml)			p-Cortisol ( $\mu$ g/100ml)		
	before	30'	60'	before	30'	60'	before	30'	60'	before	30'	60'
1.	9.2	8.0	7.9	11.4	10.2	10.0	6.3	2.9	5.6	10.5	7.0	4.9
2.	11.8	10.5	14.0	10.0	10.5	12.1	7.3	7.1	9.2	13.4	14.2	15.5
3.	8.0	8.0	7.9	9.3	7.3	7.1	10.8	11.3	7.1	11.3	11.0	16.7
4.	4.3	3.9	4.0	9.9	8.0	8.3	9.4	6.4	7.5	12.3	14.0	15.8
5.	4.5	4.2	4.0	12.3	11.2	10.3	7.9	4.0	10.6	9.3	7.1	4.1
6.	4.2	4.0	3.0	10.0	10.0	13.0	6.0	5.2	7.1	10.3	11.5	9.5
7.	10.2	10.5	11.7	13.4	12.1	7.1	11.1	10.5	9.9	14.8	14.1	10.8
8.	13.0	11.5	11.0	8.1	8.3	10.5	7.6	5.0	7.5	8.0	10.7	10.8
9.	7.9	8.4	10.5	8.0	9.4	9.2	5.1	6.2	6.0	6.3	7.2	7.3
10.	6.0	5.8	5.1	12.1	12.2	9.9	8.8	7.1	9.0	8.0	6.3	6.6
11.	2.3	2.6	3.2	11.5	11.6	10.0	4.5	3.0	6.0	13.0	11.4	12.2
12.	4.3	4.0	3.1	10.1	9.8	8.2	7.0	6.8	6.8	5.7	6.5	7.7
13.	4.9	4.0	3.6	9.8	8.7	9.6	8.0	6.2	8.1	4.7	4.5	5.6
14.	4.0	3.9	4.1	8.9	8.7	10.5	7.7	6.2	7.7	9.8	9.6	9.9
Mean	6.8	6.4	6.7	10.3	9.9	9.7	7.7	6.3	7.7	9.8	9.7	9.8
$\pm$ SEM	0.9	0.8	1.1	0.4	0.4	0.7	0.6	0.7	0.4	0.9	1.0	1.2

るため、2) レニン・アンジオテンシン系亢進によるアルドステロン基礎分泌量の増加に伴う二次的現象、3) 減塩それ自体による副腎刺激が加わるためなどである。

まず、第1の可能性に関して、Ganong ら<sup>7)</sup>は、下垂体および腎摘出を行ったイヌに、同種のレニンを注射すると、減塩を行ったイヌに見られたと同様に、ACTH およびアンジオテンシンII に対するアルドステロン反応性増大が認められた事から、減塩中の、これらペプチド刺激に対する副腎反応性増大には循環血中レニンの増加が主たる役割を演じていると結論している。Kem ら<sup>11)</sup>は、減塩中の正常人に ACTH 注入を行うと、PRA の増加を伴ってアルドステロン反応性増大がおこる事を見出した。しかし、この ACTH 注入中の PRA を食塩注入によって抑制しても ACTH に対するアルドステロン反応性増大は完全に消失しなかった事

より、彼らは、ACTH 注入中の PRA 増加は一部副腎反応性増大に関与しているだろうと結論している。一方 Elias ら<sup>12)</sup>は、正常人に減塩下で、外因性 ACTH と、アンジオテンシンII の抗拮剤であるアンジオテンシンII アナログを同時注入しても、ACTH に対するアルドステロンの反応性増大には変化が認められなかった事から、減塩中の、ACTH に対するアルドステロン反応性増大に、循環血中のアンジオテンシンII の増加は直接関係していないだろうと結論している。

これらの矛盾した成績は、第2の可能性として述べた様に、減塩時におけるアルドステロン基礎分泌量の増加が、副腎反応性を修飾し、内因性アンジオテンシンII の副腎における役割を不明瞭にしているためであろうと考えられる。すなわち、Messerli ら<sup>13)</sup>の報告によれば、各種の刺激に対するアルドステロン反応性は主に基礎状態の副腎皮質分泌能に依存していて、アル

ドステロンの基礎レベルが高ければ刺激に対する反応性も増大し、逆にアルドステロンの基礎レベルが低ければ刺激に対する反応性も低下していると言う。

第3の可能性に関しては、動物実験で、Na低下それ自体がアルドステロン生成の late step (コルチコス

テロンからアルドステロンへの転換) に関する酵素活性を増強する事が示されているが<sup>27-32)</sup>、臨床実験においてこの機序を証明する事はできず、推測の域を出ていない。

近年、アンジオテンシン I からアンジオテンシン II への変換を阻害し、経口摂取可能なアンジオテンシン I 変換酵素阻害剤、SQ14,225 (D-2-methyl-3-mercaptopropanoyl-L-proline) が合成され、この利用によってレニン・アンジオテンシン系の研究が一段と進歩して来た<sup>14-17, 22, 23)</sup>。MaCaa ら<sup>15)</sup>は、減塩下で無麻酔犬にアンジオテンシン I 変換酵素阻害剤、SQ20,881 を長期間静注し、血圧及び血漿アルドステロン値が数時間でコントロール値以下に低下し、静注期間中低下し続けていた事を見出した。この観点より、彼らは、減塩時におけるアルドステロン生成及び血圧に、レニン・アンジオテンシン系は重要な役割を演じている事を指摘している。また、Swartz ら<sup>17)</sup>は、正常人に減塩下で、アンジオテンシン I 変換酵素阻害剤である SQ14,225 を経口投与させた場合、血漿アルドステロンおよび循環血中のアンジオテンシン II の値が、減塩をしない状態の時の値と同程度まで低下する事を報告し、減塩に対するアルドステロン反応にレニン・アンジオテンシン系が主要な役割を演じていると結論している。

さらに、Ferguson ら<sup>22)</sup>、Kono ら<sup>23)</sup>は、正常人に SQ14,225 の 20 ~ 100 mg を 1 回量として経口投与すると、アンジオテンシン I からアンジオテンシン II への変換阻害のため、外因性アンジオテンシン I 注入にみられる昇圧およびアルドステロン分泌促進効果が 2 時間以上にわたって完全に阻止される事を示している。

そこで、本研究で著者は、アンジオテンシン I 変換酵素阻害剤を用いて減塩時のアルドステロン基礎分泌量を抑制した後、ACTH に対するアルドステロン反応性を検討し、アンジオテンシン II の減塩時における副腎反応性増大に果たす役割をより明確にしようと試みた。

その結果、正常人に ACTH および溶媒筋注を行う前にフロセミド、SQ14,225 併用投与を行うと、PRA の著明な増加を伴って再現性のある Na 低下がみられ、この時の Na 喪失 (192 ± 21mEq) は、Uchida ら<sup>24)</sup> が以前に行った 4 日間の食塩制限時の Na 喪失 (206 ± 14mEq) に近似し、著明な Na 低下を惹起した。しかし、本研究では、急性 Na 低下時においても血漿アルドステロン値は不変であった。Ferguson ら<sup>22)</sup> および Kono ら<sup>23)</sup> の投与量を考慮し、本研究では 80 mg のフロ

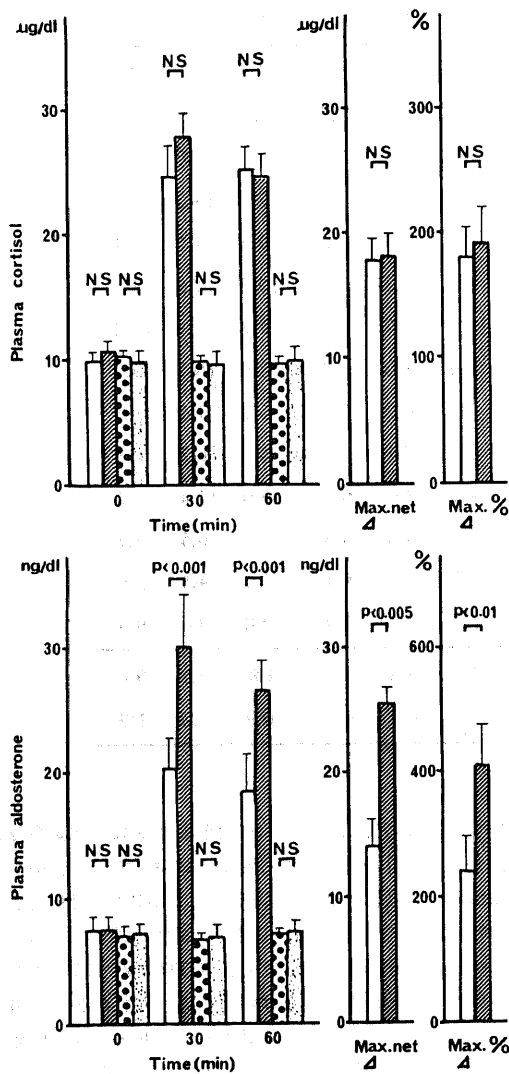


Fig. 2. Plasma cortisol and plasma aldosterone responses to ACTH or vehicle administration on both control and treated state with furosemide and SQ 14,225 in 14 normal subjects (mean ± SEM). NS=Not significant by Student's *t* test. □=ACTH administration on control. ▨=ACTH administration on the treated state with furosemide and SQ 14,225. ◻=Vehicle administration on the control. ◻=Vehicle administration on the treated state with furosemide and SQ 14,225.



セミドと 200 mg と言う十分量の SQ14,225 を 1 日間投与した翌日に、50 mg の SQ14,225 を ACTH 或は溶媒筋注の 1 時間前に投与した。この併用投与による急性 Na 低下で著明な PRA の増加反応が見られたにも拘らず、血漿アルドステロンの増加が認められなかったのは、主に内因性アンジオテンシン II の欠如によるためと考えられた<sup>14-17)</sup>。さらに、アルドステロン産生の刺激因子として知られている血清 K 濃度は、フロセミド、SQ14,225 併用投与による Na 低下時に、尿中 K 排泄増加を伴って有意に低下した。従って、Na 低下時に PRA が著しく増加したにも拘らず、血漿アルドステロンの増加が認められなかった機序には、フロセミド、SQ14,225 併用投与によって生じた血清 K 濃度の低下が一部関与している可能性が考えられる。しかし、急性 Na 低下時、血清 K 濃度が低下しているにもかかわらず、血漿アルドステロン値を完全に抑制する事は出来なかった。この理由の説明には、少なくとも 2 つの事が考えられる。第 1 は、SQ14,225 によりアンジオテンシン II のレニン分泌への直接抑制効果 (short feedback) が取り除かれた結果、SQ14,225 のアンジオテンシン I 変換酵素阻害作用に打ち勝って、著明なレニン分泌増加が生じたと言う説明である。第 2 は、内因性アンジオテンシン II 以外の未知因子が、血漿アルドステロンの完全抑制を阻止している場合である。Boyd ら<sup>25)</sup>および Mendelsohn ら<sup>26)</sup>は、食塩負荷を行った正常人に、外因性アンジオテンシン II を注入しても、食塩制限時に見られると同程度の血漿アルドステロン増加を惹起させる事が出来なかった事実より、減塩時の血漿アルドステロン増加には内因性アンジオテンシン II 以外に、未知因子が関与している可能性を示唆している。実際、動物実験による報告<sup>27-32)</sup>では、Na 低下それ自体に、アルドステロン生合成促進作用がある事が示されている。

さて、本研究では、ACTH 刺激試験として ACTH 筋注法を用いたが、常食下における ACTH 筋注 1 時間後の血漿アルドステロン値は、ACTH 静注法<sup>33-35)</sup>による値と一致している事より良好な副腎刺激法である事が示された。また、溶媒投与では血清 K 濃度の増加は認められなかったが、ACTH 投与では Weidmann ら<sup>35)</sup>の報告に見られる様に、血清 K 濃度の有意の増加が認められた。Williams ら<sup>36)</sup>は、K は Na やアンジオテンシンとは無関係に、ACTH のアルドステロン刺激作用を増強させる事を報告している。しかし、著者の実験成績では、ACTH によって惹起された血清 K 濃度の増加は、対照期およびフロセミド、SQ14,225 併用投与期の両者間で同程度であったので、フロセミド、

SQ14,225 併用投与による急性 Na 低下時に見られた、ACTH に対するアルドステロン反応性増大が、ACTH によって惹起された血清 K 濃度の増加によるものとは考えにくい。

以上の如く、フロセミド、SQ14,225 併用投与により急性 Na 低下を行うと、血漿アルドステロンは反応しなかった。これらの成績から、著者は、内因性アンジオテンシン II は急性 Na 低下中の ACTH のアルドステロン刺激作用を増大させる機序に重要な役割を演じていないと結論した。さらに、フロセミド、SQ14,225 併用投与時にみられた、ACTH に対するアルドステロン反応性増大は、著明な Na 利尿、血清 Na 濃度の有意の低下及び体重減少を伴っていたので、おそらく、Na 低下それ自体が、アルドステロン反応性増大に与っているものと推測された。Na 低下が ACTH のアルドステロン刺激作用を増強させる詳細な機序は本研究からは明らかでない。しかし、動物実験では、Na 低下それ自体がアルドステロン生合成の late step (コルチコステロンからアルドステロンへの転換) に関与する酵素活性を増強させる事が示されている<sup>27-32)</sup>ので、Na 低下で late step の感受性が亢進している条件下に、ACTH を投与するとアルドステロン生合成の流れが一層大きく促進されるのではないかと考えられる。

## 結 論

1). 急性 Na 低下時の、ACTH に対するアルドステロン反応性増強効果の機序にレニン・アンジオテンシン系が関与しているか否かを 14 名の正常人 (男子、21 ~ 27 才) について検討した。急性 Na 低下は 80 mg のフロセミドと、200 mg の SQ14,225、アンジオテンシン I 変換酵素阻害剤、を 1 日間投与して惹起させた。 $\alpha^1$ -<sup>24</sup>ACTH 或はその溶媒の筋注は、自由食を与えた翌日および、急性 Na 低下の翌日さらに 50 mg の SQ14,225 を経口摂取した 1 時間後 (午前 8 時 - 9 時) に臥位状態で行った。

2). フロセミド、SQ14,225 併用投与により、血圧、血清 Na および体重の有意の低下と PRA の著明な増加を伴って、再現性のある急性 Na 低下が惹起された。しかし、血漿アルドステロンはこの急性 Na 低下で増加しなかった。ACTH を筋注すると、自由食を与えた時でもフロセミド、SQ14,225 併用投与を行った時でも、血漿アルドステロンは 30 分後および 60 分後に有意の増加を示した。溶媒の筋注では血漿アルドステロンの増加は認められなかった。しかし、急性 Na 低下中の、ACTH に対する血漿アルドステロンの反応 (ACTH 筋注後の血漿アルドステロン値およびその最

大増加量)は自由食を与えた時のそれに比し有意に増大していた。

3). 以上の成績より,急性Na低下がACTHのアルドステロン刺激作用を増大させる機序に,アンジオテンシンIIは重要な役割を演じていないと結論した。おそらく,Na低下それ自体がこの反応性増大に直接関係していると考えられる。

稿を終るに臨み,御指導と御校閲を賜りました恩師倉金丘一教授,竹田亮祐教授に深甚の謝意を表します。また,本研究の遂行にあたり終始御教示を賜りました森本真平助教授並びに内田健三助手に深く感謝します。併せて,種々の御援助,御協力をいただきました研究室の皆様へ感謝します。また, SQ14.225を御提供くださいました三共KKに深謝します。

なお,本論文の要旨は,第22回日本腎臓学会総会(昭和54年10月,東京)に発表した。

#### 文 献

- 1) Liddle, G. W., Duncan, L. E. & Bartter, F. C. : Dual mechanism regulating adrenal function in man. *Am. J. Med.*, **21**, 380-386(1956).
- 2) Muller, A. F., Rindel, A. M. & Manning, E. L. : Effect of corticotropin on secretion of aldosterone. *Lancet*, **2**, 1021-1024(1956).
- 3) Crabbè, J., Reddy, W. J., Ross, E. J. & Thorn, G. W. : The stimulation of aldosterone secretion by adrenocorticotrophic hormone(ACTH). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **19**, 1185-1191(1959).
- 4) Venning, E. H., Dyrenfurth, I., Dossetor, J. B. & Beck, J. H. : Influence of alterations in sodium intake on urinary aldosterone response to corticotropin in normal individuals and patients with essential hypertension. *Metabolism*, **11**, 254-264(1962).
- 5) Blair-West, J. R., Coghlan, J. P., Denton, D. A., Goding, J. R., Wintour, M. & Wright, R. D. : The control of aldosterone secretion. *Recent Prog. Horm. Res.*, **19**, 311-383(1963).
- 6) Ganong, W. F., Boryczka, A. T., Shackelford, R., Cleark, R. M. & Converse, R. P. : Effect of dietary sodium restriction on adrenal cortical response to ACTH. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **118**, 792-795(1965).
- 7) Ganong, W. F., Boryczka, A. T. & Shackelford, R. : Effect of renin on adrenocortical sensitivity to ACTH and angiotensin II in dogs. *Endocrinology*, **80**, 703-706(1967).
- 8) Tucci, J. R., Espiner, E. A., Jagger, P. I., Pauk, G. & Lauler, D. P. : ACTH stimulation of aldosterone secretion in normal subjects and in patients with chronic adrenocortical insufficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **27**, 568-574(1967).
- 9) Rayfield, E. J., Rose, L. I., Dluhy, R. G. & Williams, G. H. : Aldosterone secretory and glucocorticoid excretory responses to alpha 1-24 ACTH(Cortrosyn) in sodium-depleted normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **36**, 30-35(1973).
- 10) Scholer, D., Birkhauser, M., Reytreman, A., Riondel, A. M., Vallotton, B. M. & Muller, A. F. : Response of plasma aldosterone to angiotensin II, ACTH and potassium in man. *Acta Endocrinol. (kbh)*, **72**, 293-307(1973).
- 11) Kem, D. C., Gomez-Sanchez, C., Kramer, N. J., Holland, O. B. & Higgins, J. R. : Plasma aldosterone and renin activity response to ACTH infusion in dexamethasone-suppressed normal and sodium-depleted man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **40**, 116-124(1975).
- 12) Elias, A. N., Anderson, G. H., Jr. & Streeten, D. H. P. : Role of angiotensin II in the aldosterone secretory response to adrenocorticotropin in sodium-restricted normal human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **47**, 401-404(1978).
- 13) Messerli, F. H., Weidmann, P., DeChâtel, R. & Maxwell, M. H. : Responsiveness of plasma aldosterone : dependency upon basal secretory activity. *Klin. Wochenschr.*, **56**, 719-726(1978).
- 14) Sancho, J., Re, R., Burton, J., Barger, A. C. & Haber, E. : The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular homeostasis in normal human subjects. *Circulation*, **53**, 400-405(1976).
- 15) MaCaa, R. E. : Role of the renin-angiotensin system in the regulation of aldosterone biosynthesis and arterial pressure during sodium deficiency. *Circ. Res.*, **40**, I-157-I-162(1977).
- 16) Williams, G. H., Hollenberg, N. K., Brown, C. & Mersey, J. H. : Adrenal responses to pharmacological interruption of the renin-angiotensin system in sodium-restricted normal man. *J.*

- Clin. Endocrinol. Metab., 47, 725-731(1978).
- 17) Swartz, S. L., Williams, G. H., Moore, T. J., Dluhy, R. G. & Hollenberg, N. K. : Primacy of the renin-angiotensin system in mediating aldosterone's response to Na restriction. Clin. Res., 27, 318A(1979).
- 18) Skinner, S. L. : Improved assay methods for renin "concentration" and "activity" in human plasma. Methods using selective denaturation of renin substrate. Circ. Res., 20, 391-402(1967).
- 19) Takeda, R., Morimoto, S., Uchida, K. & Miyamori, I. : Changes in plasma renin activity and plasma aldosterone in the induced paralytic attack of thyrotoxic periodic paralysis. Acta Endocrinol. (Kbh), 715 - 727(1976).
- 20) Bayard, F., Beitins, I. Z., Kowarsky, A. & Migeon, C. J. : Measurement of plasma aldosterone by radioimmunoassay. J. Clin. Endocrinol. Metab., 31, 1-6(1970).
- 21) Takeda, R., Morimoto, S., Saito, Z., Uchida, K., Ueda, M., Yamamoto, I. & Miyamori, I. : Changes in plasma ACTH, cortisol and aldosterone in thyrotoxic periodic paralysis. Jpn. J. Med., 15, 311-316(1976).
- 22) Ferguson, R. K., Turini, G. A., Brunner, H. R. & Gavras, H. : A specific orally active inhibitor of angiotension-converting enzyme in man. Lancet, 1, 775-778(1977).
- 23) Kono, T., Ikeda, F., Oseko, F., Imura, H. & Endo, J. : Effect of angiotensin I-converting enzyme inhibitor, SQ 14, 225, in normal man. Endocrinol. Jpn., 26, 411-418(1979).
- 24) Uchida, K., Morimoto, S., Takeda, R. & Murakami, M. : Studies on essential hypertension with suppressed plasma renin activity : sodium excretion pattern on salt restriction effects of spironolactone on blood pressure and plasma renin activity. Jpn. Circ. J., 36, 1301 - 1311(1972).
- 25) Boyd, G. W., Adamson, A. R., Arnold, M., James, V. H. T. & Peart, W. S. : The role of angiotension II in the control of aldosterone in man. Clin. Sci. Mol. Med., 42, 91-104(1972).
- 26) Mendelsohn, F. A. O., Johnston, C. I., Doyle, A. E., Scoggins, B. A., Denton, D. A. & Coghlan, J. P. : Renin, angiotension, and adrenal corticosteroid relationships during sodium deprivation and angiotension infusion in normotensive and hypertensive man. Circ. Res., 31, 728-739(1972).
- 27) Vecsei, P., Lommer, D., Steinacker, H. G. & Wolf, H. P. : Changes of 18-hydroxycorticosterone and aldosterone synthesis in rat adrenal in vitro after renal hypertension, nephrectomy and variation of sodium intake in vivo. Europ. J. Steroid., 1, 91-102(1966).
- 28) Marusic, E. T. & Mulrow, P. J. : Stimulation of aldosterone biosynthesis in adrenal mitochondria by sodium depletion. J. Clin. Invest., 46, 2101-2108(1967).
- 29) Davis, W. W., Burwell, L. R., Casper, G. T. & Bartter, F. C. : Sites of action of sodium depletion on aldosterone biosynthesis in the dogs. J. Clin. Invest., 47, 1425-1434(1968).
- 30) Muller, J. & Huber, R. : Effect of sodium deficiency, potassium deficiency and uremia upon the steroidogenic response of rat adrenal tissue to serotonin, potassium ions and adrenocorticotropin. Endocrinology, 85, 43-49(1969).
- 31) Blair-West, J. R., Brodie, A., Coghlan, J. P., Denton, D. A., Flood, C., Goding, J. R., Scoggins, B. A., Tait, J. F., Wintour, E. M. & Wright, D. d. : Effect of sodium depletion on the conversion of corticosterone to aldosterone. J. Endocrinol., 46, 453-476(1970).
- 32) Haning, R., Tait, S. A. S. & Tait, J. F. : In vitro effects of ACTH, angiotensins, serotonin and potassium on steroid output and conversion of corticosterone to aldosterone by isolated adrenal cells. Endocrinology, 87, 1147 - 1167(1970).
- 33) Horton, R. : Stimulation and suppression of aldosterone in plasma of normal man and primary aldosteronism. J. Clin. Invest., 48, 1230 - 1236(1969).
- 34) Michelakis, A. M. & Horton, R. : The relationship between plasma renin and aldosterone in normal man. Circ. Res. (Suppl. I), 27, 185 - 194(1970).
- 35) Weidmann, P., de Myttenaere-Bursztejn, S., Maxwell, M. H. & de Lima, J. : Effect of aging

on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney Int.*, **8**, 325-333(1975).

**36) Williams, G. H., Dluhy, R. G. & Underwood, R. H.** : The relationship of dietary potassium

intake to the aldosterone stimulating properties of ACTH. *Clin. Sci. Mol. Med.*, **39**, 489 - 496(1970).

**Role of the Renin-Angiotensin System in Enhancing the Aldosterone Response to Adrenocorticotropin (ACTH) during Acute Sodium Depletion in Normal Subjects** Toshikazu Kigoshi, Department of Internal Medicine, Cancer Research Institute, Kanazawa University, Kanazawa, 920 — J. Jusen Med. Soc., **90**, 464—475 (1981)

**Key words:** ACTH, Angiotensin, Aldosterone, SQ 14,225

#### Abstract

The role of the renin-angiotensin system in enhancing aldosterone responsiveness to ACTH during acute Na-depletion was studied in 14 healthy male students (21-27 years old). Combined oral administration of furosemide (80 mg/day) with angiotensin I converting enzyme inhibitor SQ 14,225; 200 mg/day) induced a reproducible Na-depletion, which was accompanied by a marked increase in plasma renin activity (PRA) and no significant increase in plasma aldosterone. All the subjects had been either non-pretreated (control) before or pretreated with furosemide plus SQ 14,225 one day before and with additional 50 mg of SQ 14,225 one before the intramuscular administration of  $\alpha^{1-24}$  ACTH (250  $\mu$ g) or the vehicle alone (8:00-9:00am). In all the subjects at any occasions described above, the administration of ACTH, but not of vehicle, produced significant increases in plasma aldosterone. However, the maximal increments (absolute value and %) of plasma aldosterone induced by ACTH were found to be significantly larger in acutely Na-depleted state than in the control. It is, therefore, concluded that angiotensin II does not play an important role in enhancing the aldosterone response to ACTH during acute Na-depletion. The acute Na-depletion *per se* seems to be responsible for the enhancement.