

加齢に伴う aldosterone 分泌能の低下について：  
高令者における減塩時 ACTH 負荷による血漿 aldoster-  
one 反応性

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/2297/8836">http://hdl.handle.net/2297/8836</a>

## 加齢に伴う aldosterone 分泌能の低下について

—高令者における減塩時 ACTH 負荷に対する血漿 aldosterone 反応性—

金沢大学医学部内科学第二講座 (主任: 竹田亮祐教授)

宮 本 正 治

(昭和55年5月10日受付)

正常血圧者や本態性高血圧症患者で血・尿中 aldosterone (aldo) が、加齢とともに血漿 renin 活性 (PRA) 低下と並行して低下することが知られている<sup>1)~4)</sup>。減塩処置によって renin-angiotensin 系 (R-A 系) を賦活して血漿 aldosterone および PRA の変動を観察すると、上記の現象が一層明確に把握されるので、高令者の aldosterone 分泌低下には R-A 系低下が主たる要因をなしていると考えられている<sup>1)~4)</sup>。Takeda らは<sup>4)</sup>、高令者では減塩時の外因性 angiotensin II に対する副腎 aldosterone 反応性が低下していることを明らかにし、この副腎反応性低下は、PRA および血漿 aldosterone 基礎値の低下と並行して認められることから、加齢による R-A 系低下に続発した aldosterone 基礎分泌の低下によるものと考えている。一方、最近、外因性 ACTH に対する血漿 aldosterone 反応性は、正塩下においても減塩下でも R-A 系の影響を受けていないことが示唆されている<sup>5)6)</sup>。従って、高令者では外因性 ACTH に対する副腎 aldosterone 反応性が、外因性 angiotensin II に対するそれと異っている可能性もありうる。

そこで今回、正常血圧者について外因性 ACTH に対する副腎 aldosterone 反応に及ぼす加齢の影響を、Na 摂取量を変化させた条件下で比較検討した。

### 対象および方法

対象は、高血圧、心および腎疾患、糖尿病などの既往歴をもたない正常血圧者 30 人で、予め本研究の趣旨に同意を得たのち金沢大学医学部付属病院第二内科および済生会石川総合病院にて検査を施行した。対象を年齢により若年群 (20~35 才, 男 7 人, 女 3 人)、中

年群 (41~56 才, 男 6 人, 女 3 人) および老年群 (66~73 才, 男 7 人, 女 4 人) の 3 群に分けた。

入院中の Na 摂取量は最初 130 mEq/日とし、次いで 3 日間 25 mEq/日に制限した。この間の K 摂取量は約 50 mEq/日とした。血圧、体重および尿中電解質は検査期間中毎日測定した。ACTH 負荷テストは、Na 130 mEq/日摂取下および Na 25 mEq/日摂取開始後 4 日目の早期空腹時に臥位にて行った。午前 8 時に採血を行った後、 $\alpha^{1-24}$  ACTH 5 $\mu$ g/kg 体重を筋注し 30 分後および 60 分後に再び採血した。

PRA、血漿 aldosterone および血漿 cortisol 採血はヘパリン加注射器で行い、採血後、直ちに 4℃ で遠心分離した後、測定まで -20℃ にて保存した。

PRA は既報の如く Skinner 改良法にて生物学的活性として測定したが<sup>7)</sup>、測定値の変動係数は 10.9% 以下であった<sup>8)</sup>。血漿 aldosterone 測定は Bayard らの方法<sup>9)</sup>に従い、Dinabott 社のキットにてラジオイムノアッセイを行った。アッセイ内およびアッセイ間の変動変数は、それぞれ 9.2% および 14.3% であった<sup>8)</sup>。血漿 cortisol は第 1 ラジオアイソトープ社キットにてラジオイムノアッセイを行った。アッセイ内およびアッセイ間変動係数は、それぞれ 8.7% および 9.9% であった<sup>10)</sup>。

測定値は平均±標準偏差 (SD) で表わし、有意差検定は unpaired および Paired T tests および regression analysis 法にて行った。なお、PRA、血漿 aldosterone および血漿 cortisol 値は正規分布を示さなかったが、これらの測定値の対数値は正規分布を示したので、PRA、血漿 aldosterone および血漿 cortisol は測定値

Reduced Aldosterone Secretory Activity associated with Aging —Aldosterone Responsiveness to Acute ACTH Stimulation in Sodium-Restricted Elderly Subjects— Masaji Miyamoto, 2nd Department of Internal Medicine, (Director: Prof. R. Takeda), School of Medicine, Kanazawa University.

表1 各対象における 130mEq Na 摂取下および Na 25mEq 制限 3 日後における特徴

Case	Age Yr	Sex	S-Cr mg/dl	Wt. loss kg	blood Pressure mmHg		PRA ng/ml/h		S-Na mEq/l		S-K mEq/l		U-Na mEq/d		U/K mEq/d	
Na intake			mEq/d	25	130	25	130	25	130	25	130	25	130	25	130	25
Young group																
ST	20	M	0.7	0.6	136/84	128/82	2.0	2.8	140	143	4.3	4.1	146	49	48	45
TO	27	M	0.9	0.5	130/78	130/80	3.1	7.9	142	139	3.8	4.0	88	38	40	38
KM	32	M	0.7	0.9	110/70	98/68	2.3	3.0	138	138	4.2	3.7	112	48	42	43
IN	35	F	0.8	0.7	132/84	114/72	1.8	3.6	140	139	4.1	4.0	128	26	38	30
UI	28	F	1.1	0.2	128/80	118/80	2.4	3.6	144	143	4.2	4.3	133	61	42	39
KM	31	M	0.9	0.8	124/80	126/78	1.0	2.6	139	140	4.0	3.8	76	28	36	26
TT	30	M	0.7	0.5	100/70	100/60	1.2	3.2	141	142	3.9	4.2	154	48	42	34
MK	34	M	1.1	0.4	128/68	114/60	1.7	2.4	140	141	4.3	4.1	96	52	39	39
II	32	F	1.0	0	136/74	124/78	1.3	3.8	144	143	3.8	3.8	124	49	32	20
ST	33	M	0.8	1.1	128/80	130/80	1.6	2.6	140	141	4.2	4.3	118	43	28	20
Mean ±SD	30 ±4		0.9 ±0.2	0.6 ±0.3	125/77 ±12/ 6	118/75 ±12/ 8	1.8 ±0.6	3.5 ±1.6	141 ±2	141 ±2	4.1 ±0.2	4.0 ±0.2	118 ±25	44 ±11	39 ±6	33 ±9
Middle-aged group																
SM	51	M	0.7	0.7	118/76	110/80	1.0	2.8	142	140	4.0	3.8	156	66	42	38
FI	53	F	0.8	0.4	132/84	126/78	1.8	3.4	143	144	4.3	4.1	128	41	36	20
IY	47	F	1.0	0	136/84	116/72	0.9	3.5	138	139	4.0	4.0	96	38	38	32
RI	52	M	0.9	0.5	116/88	118/86	0.8	4.2	141	140	3.8	3.8	134	48	27	17
IK	56	M	0.8	1.0	128/74	130/80	1.4	2.8	140	141	4.2	3.9	118	28	40	20
ST	48	M	0.9	0.8	136/60	118/62	2.2	3.8	143	144	4.0	4.3	126	38	28	19
SY	52	M	1.0	0.5	124/80	126/80	1.3	2.5	142	140	3.8	4.1	148	55	36	24
TF	46	F	1.1	1.0	140/90	130/86	1.6	1.8	140	139	4.0	3.7	124	34	42	36
HY	41	M	0.9	1.2	110/64	100/60	2.0	3.2	144	144	4.3	4.5	116	43	40	39
Mean ±SD	50 ±5		0.9 ±0.1	0.7 ±0.4	127/78 ±10/10	119/76 ±10/ 9	1.4 ±0.5	3.1 ±0.7	141 ±2	141 ±2	4.0 ±0.2	4.0 ±0.3	127 ±18	43 ±11	37 ±6	27 ±9
Elderly group																
KK	70	F	0.7	0.8	136/68	110/70	2.0	3.8	142	140	4.0	4.5	126	38	40	34
SK	73	M	0.8	0.7	120/70	118/68	1.2	1.6	139	140	4.2	4.3	118	42	44	48
KY	66	M	0.7	1.3	118/72	120/72	0.3	0.4	141	140	4.1	4.0	146	66	38	28
SS	72	M	0.7	1.5	142/84	128/78	1.8	3.2	140	139	3.9	4.2	158	38	29	18
ST	67	M	1.0	0.9	136/70	118/60	0.3	0.4	140	141	4.0	4.5	142	32	39	26
TZ	68	F	1.0	1.2	118/70	124/76	1.4	2.3	139	139	4.2	4.0	160	56	42	34
TT	71	F	0.8	0.8	142/86	132/84	1.6	1.8	138	137	4.0	4.6	130	41	40	42
ZH	68	F	1.0	0.6	120/74	110/70	1.3	2.0	142	139	4.2	4.3	116	58	39	30
SM	66	M	0.8	1.5	128/80	126/82	1.2	1.6	139	138	3.8	4.0	124	43	36	28
SS	71	M	1.1	1.3	108/80	108/74	0.2	0.3	140	142	3.8	3.9	97	56	43	36
NS	67	M	0.8	0.7	124/70	130/68	1.2	1.8	138	138	4.1	4.1	96	46	37	28
Mean ±SD	69 ±2		0.9 ±0.1	1.0 <sup>b</sup> ±0.3	127/75 ±11/ 6	120/73 ±8/ 7	1.1 <sup>a</sup> ±0.6	1.7 <sup>c</sup> ±1.1	140 ±1	139 ±1	4.0 ±0.1	4.2 <sup>d</sup> ±0.2	128 ±22	47 ±11	39 ±4	31 ±7

S=Serum. U.=Urinary. Cr=Creatinine. Wt=Weight.

<sup>a</sup>=Significantly different from young group (p<0.05) on a 135 mEq intake.

<sup>b</sup>=Significantly different from young and middle-aged group (p<0.05, respectively).

<sup>c</sup>=Significantly different from young (p<0.005) and middle-aged group (p<0.05) on a 25 mEq sodium intake.

<sup>d</sup>=Significantly different from the value on a 130 mEq sodium intake (p<0.05).

表2 若年群, 中年群および老年群における 130 mEq Na 摂取下および Na 25mEq 制限 3 日後における ACTH 負荷 に対する血漿 cortisol および aldosterone 反応

Case	Age Yr	Sex	On a 130 mEq sodium intake										On a 25 mEq sodium intake									
			Plasma cortisol ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )					Plasma aldosterone (ng/dl)					Plasma cortisol ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )					Plasma aldosterone (ng/dl)				
			C	30'	60'	Net Incr.	% Incr.	C	30'	60'	Net Incr.	% Incr.	C	30'	60'	Net Incr.	% Incr.	C	30'	60'	Net Incr.	% Incr.
Young group																						
ST	20	M	7.5	17.0	23.0	15.5	307	7.2	21.0	19.0	13.8	292	8.6	28.0	29.0	20.4	337	15.3	36.8	33.9	21.5	241
TO	27	M	9.0	12.5	16.7	7.7	186	12.0	26.2	23.0	14.2	218	7.2	21.6	22.8	15.6	317	26.3	59.4	42.5	33.1	226
KM	32	M	10.5	20.0	25.0	14.5	230	9.2	25.0	27.0	17.8	293	9.6	15.3	11.2	5.7	159	13.4	28.5	25.5	15.1	213
IN	35	F	8.2	19.0	22.5	14.3	274	8.2	16.8	15.9	8.6	204	8.6	28.0	29.0	20.4	337	11.8	29.2	35.8	24.0	303
UI	28	F	12.8	23.0	24.1	11.3	188	8.4	20.9	19.5	12.3	246	11.0	19.5	19.0	8.5	177	18.8	40.4	42.4	23.6	226
KM	31	M	12.4	18.7	19.6	7.2	158	4.7	15.2	11.9	11.2	323	11.3	19.8	22.8	11.5	202	18.0	36.0	31.4	18.0	200
TT	30	M	12.6	21.5	22.8	10.2	181	4.8	16.8	15.2	12.0	350	12.7	21.3	19.4	8.6	168	10.6	33.9	24.5	23.3	320
MK	34	M	9.6	21.8	20.0	12.2	227	12.6	24.0	22.2	11.4	190	13.6	24.7	25.5	11.9	188	16.0	40.0	29.0	24.0	250
II	32	F	9.2	25.0	20.5	15.8	272	8.8	28.2	18.8	19.4	320	12.6	20.4	22.1	9.5	175	12.7	28.7	32.0	19.3	252
SI	33	M	8.3	20.0	31.0	22.7	373	5.9	12.0	14.6	8.7	247	10.1	15.2	28.5	18.4	282	13.2	38.6	35.3	25.4	292
Mean $\pm$ SD.	30 $\pm$ 4		10.0 $\pm$ 2.0	19.9 $\pm$ 3.5	22.5 $\pm$ 3.9	13.1 $\pm$ 4.5	240 $\pm$ 67	8.2 $\pm$ 2.8	20.6 $\pm$ 5.3	18.7 $\pm$ 4.5	12.9 $\pm$ 3.5	268 $\pm$ 55	10.5 $\pm$ 2.1	21.4 $\pm$ 4.5	22.9 $\pm$ 5.6	13.1 $\pm$ 5.3	234 $\pm$ 75	15.6 $\pm$ 4.6	37.2 $\pm$ 9.1	33.2 $\pm$ 6.1	22.7 $\pm$ 4.9	252 $\pm$ 40
Middle-aged group																						
SM	51	M	10.6	18.2	21.4	10.8	202	7.6	18.2	17.6	10.6	239	12.6	20.5	18.2	7.9	163	10.2	20.2	24.5	14.3	240
FI	53	F	8.3	21.2	28.8	20.5	346	6.0	21.4	16.5	15.4	357	11.2	26.4	24.8	13.6	236	9.7	34.3	31.2	24.6	354
IY	47	F	11.4	22.4	19.6	11.0	196	7.3	18.2	15.4	10.9	249	9.8	18.8	20.3	10.5	207	14.6	31.2	32.4	17.8	222
RI	52	M	12.8	22.3	24.2	11.4	189	8.5	29.6	28.4	21.1	348	10.3	13.9	18.2	7.9	177	11.0	26.2	28.4	17.4	258
IK	56	M	9.6	23.4	24.8	15.2	258	9.4	21.2	17.3	11.8	226	11.4	26.8	28.4	17.0	249	16.4	38.3	35.4	21.9	234
ST	48	M	8.8	18.4	19.2	10.4	218	7.6	17.4	15.8	9.8	229	7.8	13.6	15.2	7.4	195	21.2	45.3	38.6	24.1	214
SY	52	M	13.4	29.8	23.6	16.4	222	5.4	20.3	21.7	14.9	376	12.0	23.4	25.6	13.6	213	16.4	35.8	40.0	23.6	244
TF	46	F	11.3	21.4	22.3	11.0	197	4.3	14.6	12.8	10.3	340	8.6	26.8	24.2	15.6	312	10.0	28.4	20.8	18.4	284
HY	41	M	9.8	16.3	19.4	9.6	197	8.4	14.0	15.2	11.8	181	9.6	20.0	17.6	10.4	208	14.2	30.6	26.5	16.4	215
Mean $\pm$ SD	50 $\pm$ 5		10.7 $\pm$ 1.7	21.5 $\pm$ 4.0	22.6 $\pm$ 3.1	12.9 $\pm$ 3.6	225 $\pm$ 50	7.2 $\pm$ 1.6	19.4 $\pm$ 4.6	17.9 $\pm$ 4.6	13.0 $\pm$ 3.6	283 $\pm$ 72	10.4 $\pm$ 1.6	21.1 $\pm$ 5.2	21.4 $\pm$ 4.5	11.5 $\pm$ 3.5	218 $\pm$ 44	13.7 $\pm$ 3.9	32.3 $\pm$ 7.3	30.9 $\pm$ 6.5	19.8 $\pm$ 3.8	252 $\pm$ 44
Elderly group																						
KK	70	F	14.2	20.0	28.0	13.8	197	8.0	20.8	14.8	12.8	260	11.2	23.5	20.7	12.3	210	14.6	23.7	30.7	16.1	210
SK	73	M	8.2	19.2	19.3	11.1	235	5.1	16.0	18.8	13.7	369	12.0	20.7	24.0	12.0	200	5.3	19.9	17.7	14.6	375
KY	66	M	12.5	25.7	26.0	13.5	200	2.3	3.7	6.2	3.9	270	10.6	28.3	24.8	17.7	266	4.8	8.0	6.0	3.2	167
SS	72	M	11.3	15.4	20.8	9.5	184	4.8	16.2	12.0	11.4	338	9.0	26.0	26.8	17.8	298	12.9	38.0	22.8	25.1	295
ST	67	M	7.8	23.0	28.0	15.2	295	2.0	6.6	4.0	4.6	330	14.2	19.4	20.0	5.8	140	2.0	7.6	5.0	5.6	380
TI	68	F	13.0	19.5	21.0	8.0	162	8.4	28.7	23.2	20.3	342	13.3	22.4	21.0	9.1	168	17.4	38.3	37.0	20.9	220
TT	71	F	8.4	14.9	27.0	18.6	321	8.4	16.5	16.0	8.1	196	13.1	20.0	26.8	13.7	205	9.9	30.3	23.5	20.4	306
IH	68	F	10.7	18.7	23.1	12.4	210	4.2	12.2	10.3	8.0	290	8.4	24.0	19.2	15.6	286	6.4	17.3	15.3	10.9	270
SM	66	M	9.7	20.0	20.2	10.5	208	5.6	11.7	15.5	9.9	277	12.5	19.0	20.0	7.5	160	9.0	21.4	27.4	18.4	304
SS	71	M	10.1	20.6	19.8	10.5	203	2.3	9.7	9.2	7.4	422	8.9	16.6	18.6	11.5	231	3.8	14.4	14.2	10.6	379
NS	67	M	10.0	21.2	19.6	11.2	212	6.7	19.8	18.5	13.1	296	9.6	20.4	14.4	10.8	213	9.8	21.3	23.4	13.6	239
Mean $\pm$ SD	69 $\pm$ 2		10.5 $\pm$ 2.1	19.8 $\pm$ 3.0	23.0 $\pm$ 3.6	12.2 $\pm$ 3.0	220 $\pm$ 47	5.3 <sup>a</sup> $\pm$ 2.4	14.7 <sup>a</sup> $\pm$ 7.0	13.5 <sup>a</sup> $\pm$ 5.8	10.3 $\pm$ 4.7	308 $\pm$ 60	11.2 $\pm$ 2.0	21.8 $\pm$ 3.4	21.5 $\pm$ 3.8	12.2 $\pm$ 3.9	216 $\pm$ 51	8.7 <sup>b</sup> $\pm$ 4.8	21.8 <sup>b</sup> $\pm$ 10.4	20.2 <sup>b</sup> $\pm$ 9.9	14.5 <sup>c</sup> $\pm$ 6.6	286 $\pm$ 73

C=Control, Incr.=Increment.

<sup>a</sup>=Significantly different from young group ( $p < 0.05$ ) on a 130 mEq sodium intake.<sup>b</sup>=Significantly different from young ( $p < 0.005$  or more) and middle-aged ( $p < 0.05$  or more) groups on a 25 mEq sodium intake.<sup>c</sup>=Significantly different from young ( $p < 0.005$ ) and middle-aged ( $p < 0.05$ ) groups on a 25 mEq sodium intake.

の対数値を用いて有意差検定を行った。

成 績

I. 若年群, 中年群および高年群における諸パラメーターと減塩時の R-A-Aldo 系の変動 (表 1, 2.)

130 mEq/日の Na 摂取下においては, 若年群, 中年群および高年群の血圧, Na および K の血清レベルおよび一日尿中排泄量および血漿 cortisol には有意差を認めなかった. PRA および血漿 aldosterone とともに高年群で若年群よりも有意に低下していたが (ともに  $p < 0.05$ ), 高年群と中年群および若年群と中年群の間には有意差は認められなかった. 血清クレアチニンは 3 群とも正常であり, 3 群間に有意差を認めなかったものの, クレアチニン・クリアランスは, 高年群で  $92 \pm 11 \text{ ml/min/1.48 m}^2$  と若年群の  $115 \pm 9 \text{ ml/min/1.48 m}^2$  および中年群の  $110 \pm 7 \text{ ml/min/1.48 m}^2$  より有意に低下していた (おのおの  $p < 0.01$ ).

25mEq/日の Na 摂取制限 3 日後における体重減少は, 高年群で  $1.0 \pm 0.3 \text{ kg}$  と若年群の  $0.6 \pm 0.3 \text{ kg}$  および中年群の  $0.7 \pm 0.4 \text{ kg}$  のいずれよりも大であった (いずれも  $p < 0.05$ ). 減塩後の血圧, 血清 Na および血漿 cortisol は, いずれの群においても 130mEq/日 Na 摂取下における成績との間に有意差を示さなかった. 減塩により血清 K は高年群で  $4.0 \pm 0.1 \text{ mEq/L}$  より  $4.2 \pm 0.2 \text{ mEq/L}$  へと有意に上昇した ( $p < 0.05$ ) の, 若年群および中年群では変化しなかった. 尿中 Na

排泄は, いずれの群においても減塩により有意に低下した (各群とも  $p < 0.001$ ). PRA および血漿 aldosterone は, とともに減塩により各群いずれも有意に増加した ( $p < 0.05$  もしくはそれ以上). しかし, 減塩後の PRA および血漿 aldosterone は, いずれも高年群で若年群 (いずれも  $p < 0.005$ ) および中年群 (いずれも  $p < 0.05$ ) よりも有意に低値であった.

II. ACTH 負荷に対する血漿 cortisol および aldosterone の反応 (表 2 および図 1, 2, 3)

Na の 130mEq/日 摂取下および 25mEq/日 制限下のいずれにおいても, 血漿 cortisol および血漿 aldosterone とともに ACTH 負荷により有意に上昇した (各群とも  $p < 0.001$ ). ACTH 負荷に対する血漿 cortisol 反応は, 3 群とも 130mEq Na 摂取下および 25mEq Na 制限下で同程度であった. しかし, 血漿 aldosterone の ACTH に対する反応は, 3 群いずれにおいても 130mEq Na 摂取下より 25mEq Na 制限下において有意に増大していた ( $p < 0.05$  あるいはそれ以上).

ACTH 負荷に対する血漿 aldosterone 反応を 3 群間で比較すると, Na 130mEq 摂取下において, 血漿 aldosterone 反応値は高年群で若年群より有意に低下していたもの ( $p < 0.05$ ), 血漿 aldosterone 最大増加量には有意差が認められなかった. 若年群と中年群の間および中年群と高年群の間では, ACTH 負荷後の血漿 aldosterone 反応値および最大増加量のいずれにも有意差を認めなかった. Na 25mEq 制限下においては, ACTH 負荷に対する血漿 aldosterone の反応値および最大増加量とも, 高年群で若

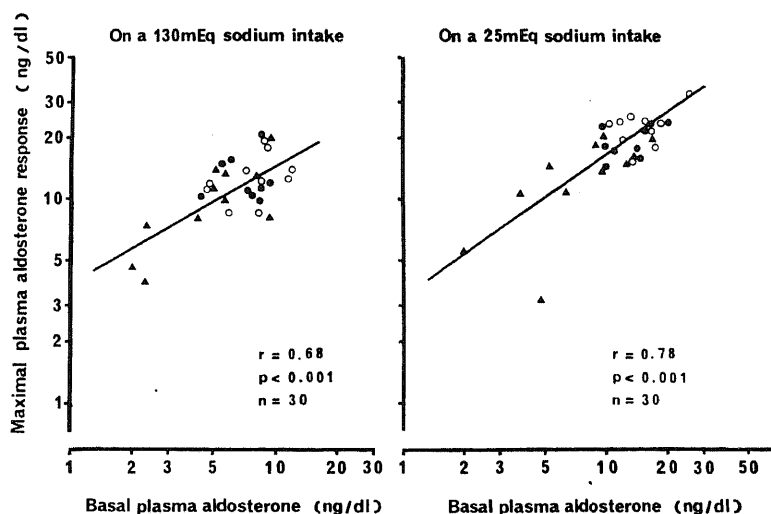


図1 若年, 中年および高年群全例での ACTH 負荷に対する血漿 aldosterone 反応と基礎血漿 aldosterone の相関

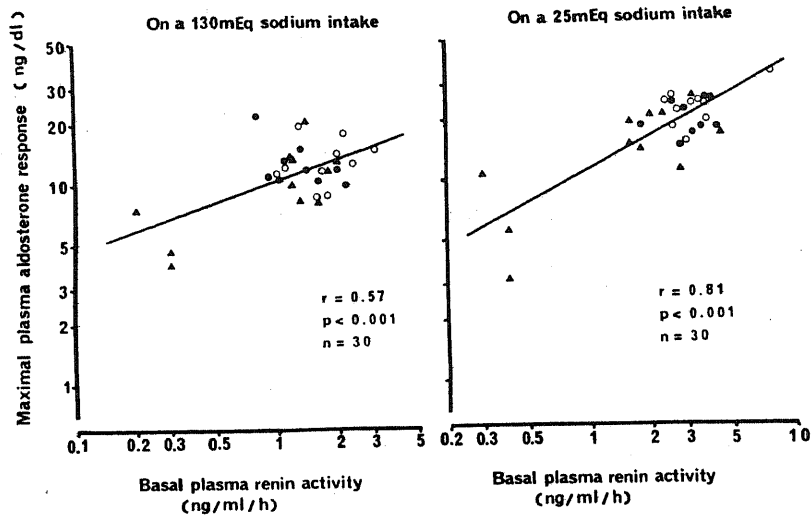


図2 若年, 中年および高年群全例での ACTH 負荷に対する血漿 aldosterone 反応と基礎 PRA の相関

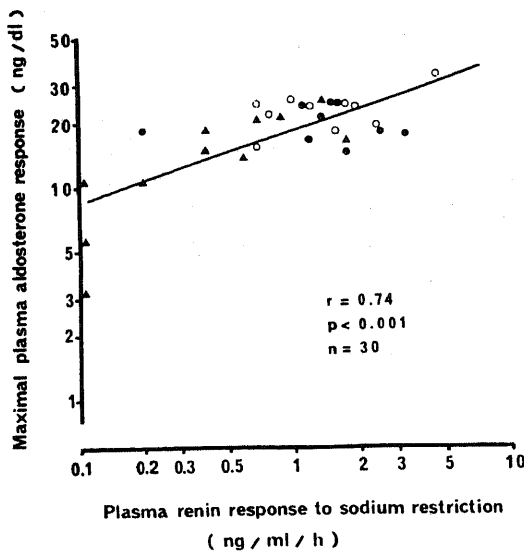


図3 若年, 中年および高年群全例での ACTH 負荷に対する血漿 aldosterone 反応と, Na 制限に対する PRA 反応との相関

年群 ( $p < 0.05$ ) および中年群 ( $p < 0.05$ ) よりも有意に低下していた。しかし, 中年群と若年群の間には, ACTH 負荷に対する血漿 aldosterone 反応に関し有意差を認めなかった。

ACTH 負荷に対する血漿 aldosterone 最大増加量の基礎値に対する割合 (maximal % increment) には,

130mEq/日および 25mEq/日いずれの Na 摂取下においても有意差は認められなかった。

若年群, 中年群および高年群の全例について ACTH 負荷後の血漿 aldosterone の最大増加量をみると, Na130mEq および Na25mEq 摂取下のいずれの条件にも, 血漿 aldosterone 基礎値と有意の正の相関を示し (図 1,  $r = 0.68$ ,  $p < 0.001$  および  $r = 0.78$ ,  $p < 0.001$ ), または PRA 基礎値とも有意の正の相関を示し (図 2,  $r = 0.57$ ,  $p < 0.001$  および  $r = 0.81$ ,  $p < 0.001$ ), 更に, 減塩に対する PRA 反応とも有意の正の相関を示した (図 3,  $r = 0.74$ ,  $p < 0.001$ )。

#### 考 察

従来, 血・尿中 aldosterone は加齢により PRA と並行して低下すると考えられている<sup>1)4)</sup>。今回の研究では, Na 130mEq 摂取下において, 高年群の血漿 aldosterone および PRA がともに若年群に対してのみ有意に低下していたが, Na 25mEq 制限 3 日後においては, 高年群の血漿 aldosterone は PRA とともに, 若年群のみならず中年群よりも有意に低下していた。加齢による PRA および血漿 aldosterone 低下は 60 才代以降より著明となり, この現象は減塩により一層明らかとなった。

Na 130mEq 摂取下における急速 ACTH 負荷に対する血漿 aldosterone 反応は, 高年群でも若年群および中年群と同程度であり, Weidmann ら<sup>2)</sup>の成績と一致した。しかし, 減塩時における ACTH 負荷に対する血漿 aldosterone 反応は, 高年群で若年群および中年群いずれよりも有

意に低下していた。aldo 反応に関連する諸因子を考察する場合、まず Na, K および ACTH の関与をあげなければならない。既に、Na および K 代謝が ACTH 負荷に対する ald 反応性を変化させ、減塩および K 負荷は血漿 ald 反応性を増大させることが知られている<sup>11-20</sup>。本研究では、Na および K の血清レベルおよび尿中排泄は、Na 130mEq 摂取および 25mEq 制限のいずれの条件下でも、若年群、中年群および老年群の間で有意差を示さなかった。更に、ACTH 分泌の指標である血漿 cortisol も、いずれの Na 摂取下においても 3 群間で有意差を示さなかった。因内 ACTH あるいは Na ないし K 代謝の変化が、減塩時における老年群の外因性 ACTH 負荷に対する血漿 ald 反応低下に関与しているとは考え難い。次に、aldo の血中レベルは、副腎よりの分泌率と血中よりの代謝除去率 (metabolic clearance rate) とのバランスにより決定され、これら 2 つの因子の変動が ACTH 負荷に対する血漿 ald 反応を変化させる可能性がある<sup>21-24</sup>。Flood ら<sup>25</sup>は、高齢者では、代謝除去率よりも分泌率の低下の方が著しいと述べている。また、aldo 代謝除去率は Na 制限により変化しないことが知られている<sup>26</sup>。従って、老年群でみられた減塩時における ACTH 負荷に対する血漿 ald 反応低下は、副腎自体の ACTH に対する ald 反応性低下にもとづくものと考えざるを得ない。

最近、R-A 系は、正塩下および減塩下いずれにおいても ACTH 負荷に対する ald 反応に殆んど影響を及ぼしていないことが、次の様な実験事実から示されている。即ち、Elias ら<sup>5</sup>は、angiotensin II 拮抗剤である saralasin 投与下で ACTH 負荷を行っても、血漿 ald 増加反応は対照実験の反応度と変わらないことを明らかにした。また Ikeda ら<sup>6</sup>は、体内で angiotensin II より変換し生じ、副腎の ald 生成を刺激するとされる angiotensin III の作用を、その拮抗剤である des-asp<sup>1</sup>-ileu<sup>8</sup>-angiotensin II 投与によって阻止した条件下でも、正塩下の ACTH 負荷に対する血漿 ald 反応は抑制されないことを観察した。一方、Messerli ら<sup>27</sup>は、正常人および腎疾患者を対象に ald 分泌能を検討し、基礎 ald 分泌能が、各種刺激に対する副腎 ald 反応性を条件づける重要因子であることを報告している。本研究においても、若年群、中年群および老年群の全例について、ACTH 負荷に対する血漿 ald 最大増加量と血漿 ald 基礎レベルとの関係を見ると、両者の間には有意の正の相関が示されたが、血漿 ald 最大増加率と血漿 ald 基礎値との間には相関が認められなかった。このことは、

ACTH に対する Aldo 反応性が基礎 ald 分泌に依存していることを示唆している。従って、老年群で認められた減塩時における ACTH 負荷に対する血漿 ald 反応性の低下は、主として ald 基礎分泌が低下していることに基づくと考えられる。

次に、加齢に伴い何故 ald 基礎分泌能が低下するかの機序につき考察する。まず、加齢による血漿 ald 低下は PRA 低下と並行していること<sup>2</sup>が注目される。もし、血漿 ald 低下が一次的異常であれば、Addison 病における如く PRA は上昇する筈である。しかし、高齢者ではこのような PRA の代償性上昇は認められない<sup>3</sup>。また、高齢者では外因性 angiotensin II に対する血漿 ald 反応が、PRA と並行して低下している事実<sup>4</sup>からすると、加齢に伴う ald 分泌能低下は、R-A 系低下に二次的な現象と理解せざるを得ない。本研究においても、老年群では血漿 ald とともに PRA も有意に低下しており、更に、Na 130mEq 摂取下および Na 25mEq 制限下いずれの条件下でも、ACTH 負荷に対する血漿 ald 反応が PRA 基礎値と有意な正の相関を示し、減塩下での ACTH 負荷において、血漿 ald 増加量が減塩による PRA 反応と有意な正の相関を示した。これらの成績は、高齢者における減塩時の ACTH 負荷に対する血漿 ald 反応性低下、基礎 ald 分泌能低下が、PRA 低下に依存していることを示唆している。

ACTH 負荷に対する血漿 cortisol 反応は、減塩により変化しないこと<sup>5,12,21,29</sup>が明らかにされている。著者の成績においても若年群、中年群および老年群の各群の間で、血漿 cortisol 基礎値および、Na 130mEq 摂取下および Na 25mEq 制限下の両条件下での ACTH 負荷に対する血漿 cortisol 反応には、有意差が認められなかった。この結果は、ヒトでは ACTH に対する血漿 cortisol 反応性が加齢により影響されないとする従来の報告<sup>30-32</sup>に一致する。また、Jansen ら<sup>32</sup>は、加齢により血漿 ACTH が低下しないことを明らかにしており、本研究で認められた高齢者での ACTH 負荷に対する血漿 cortisol 反応と血漿 ald 反応との分離は、2 つの主要な副腎ホルモン刺激係、即ち ACTH 分泌系と R-A 系に及ぼす加齢の影響が相異している事実を反映している点で興味深い。

以上、高齢者における外因性 ACTH に対する副腎 ald 反応性を Na 摂取量を変化させて検討した結果、高度の減塩を行った時のみ高齢者は若年者および中年者に比較し、外因性 ACTH に対する副腎 ald 反応性が低下している事実が認められた。この副腎 ald 反応性低下は、血漿 ald 基礎値の低下と正の相関を

示すことから, aldo 基礎分泌能の低下によるものと考えられた。また, 減塩時には減塩に対する PRA 反応とも正の相関を示したことから, 高令者では, 減塩時の renin 分泌が著明に低下しており, aldo 基礎分泌能は低下状態にあり, その結果, 外因性 ACTH に対する副腎 aldo 反応性低下が招来されていると推測される。最近, 高令者では低 renin 性低 aldo 症が比較的高頻度に認められることが報告されている<sup>33)</sup>。本研究から, この特異な病態の成因には加齢による R - A 系の低下が関与している可能性が強く疑われる。また, 著者らの得た知見は, 低 renin 性本態性高血圧症における副腎 aldo 反応性異常の解明に一つの手掛りを与える点で意義が大きいと考える。

### 結 論

ACTH に対する副腎 aldo 反応性に及ぼす加齢の影響を知る目的で, 若年群 (20 ~ 35 才) 10 例, 中年群 (41 ~ 56 才) 9 例および高年群 (66 ~ 73 才) 11 例の正常血圧者を対象として, 130mEq Na 摂取下および 25mEq Na 制限 3 日後に急速 ACTH 負荷試験 ( $\alpha^1$ -<sup>24</sup>ACTH, 5 $\mu$ g/kg, 筋注) を行い, 副腎反応を検討し, 次の成績を得た。

1) 各群の血清 Na および K, 血漿 cortisol および尿中 Na 排泄量には, いずれの Na 摂取下でも有意差を認めなかった。

2) PRA 基礎値と血漿 aldo 基礎値は, 高年群で若年群より有意に低値であった。

3) 高年群における PRA および血漿 aldo 低下は, Na 130mEq 摂取下より Na 25mEq 制限下でより著明であった。

4) ACTH 負荷に対する血漿 aldo 最大増加量は, Na 130mEq 摂取下では各群間で差を示さなかったが, Na 25mEq 制限下では若年群および中年群に比し高年群で有意に低下していた。ACTH 負荷に対する血漿 aldo 最大%増加率は, Na 130mEq および Na 25mEq 摂取いずれの条件下でも 3 群間で有意差を示さなかった。

5) 3 群全例について血漿 aldo 最大増加量と血漿 aldo 基礎値, PRA 基礎値および減塩に対する PRA 反応との間の相関関係を見ると, ACTH 負荷に対する血漿 aldo 最大増加量は 3 つのパラメーターいずれとも有意の正の相関を示した。

以上の成績から, 高令者では減塩下で外因性 ACTH に対する副腎 aldo 反応性低下が認められるが, この副腎反応性低下は, 基礎状態における PRA および血漿 aldo の慢性低下に由来する現象であることが示唆

された。

稿を終るに臨み, 御指導と御校閲を賜りました恩師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内田健三, 宮森 勇, 羽柴哲自, 金敬珠, 木越利和, 水毛生直則の各氏に感謝します。

### 文 献

- 1) Sambhi, M. P., Crane, M. G. & Genest, J. : Essential hypertension : New concepts about mechanisms. *Ann. Intern. Med.*, **79**, 411-424 (1973).
- 2) Weidmann, P., de Myttenaere-Bursztein, S., Maxwell, M. H. & de Lima, J. : Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney Int.*, **8**, 325 - 333 (1975).
- 3) Crane, M. G. & Harris, J. J. : Effect of aging on renin activity and aldosterone excretion. *J. Lab. Clin. Med.*, **87**, 974 - 959 (1976).
- 4) Takeda, R., Morimoto, S., Uchida, K., Miyamori, I. & Hashiba, T. : Effect of age on plasma aldosterone response to exogenous angiotensin II in normotensive subjects. *Acta Endocrinol. (Kbh)*, in press.
- 5) 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).
- 6) Ikeda, F., Kono, T., Oseko, F., Imura, H. & Endo, J. : Lack of inhibition of ACTH-induced aldosterone stimulation by des-asp<sup>1</sup>-, ileu<sup>8</sup>-angiotensin II in man. *Endocrinol. Jpn.*, **26**, 631 - 634 (1979).
- 7) 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).
- 8) 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)*, **82**, 715 - 727 (1976).
- 9) Bayard, F., Beitins, I. Z., Kowarski, A. & Migeon, C. L. : Measurement of plasma



aldosterone by radioimmunoassay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **31**, 1-6(1970).

10) **Takeda, R., Morimoto, S., Saito, Z., Uchida, K., Yamamoto, I. & Miyamori, I.** : Changes in plasma ACTH, cortisol and aldosterone in thyrotoxic periodic paralysis. *Jpn. J. Med.*, **15**, 311-316(1976).

11) **Liddle, G. W., Duncan, L. E. & Bartter, F. C.** : Dual mechanism regulating adrenocortical function in man. *Am. J. Med.*, **21**, 380-386(1956).

12) **Muller, A. F., Rindel, A. M. & Manning, E. L.** : Effect of corticotropin on secretion of aldosterone. *Lancet* II, 1021-1025(1956).

13) **Crabbé, J., Reddy, W. J., Ross, E. J. & Thorn, G. W.** : Stimulation of aldosterone by adrenocorticotrophic hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **19**, 1185-1191(1959).

14) **Venning, E. H., Dyrenfurth, I., Dossetor, J. B. & Beck, J. C.** : Influence of aldosterone in sodium intake on urinary aldosterone response to corticotropin in normal individuals and patients with essential hypertension. *Metabolism*, **11**, 254-262(1962).

15) **Tucci, J. R., Espiner, E. A., Jagger, P. I., Pauk, G. L. & Lauler, D. P.** : ACTH stimulation of aldosterone secretion in normal subjects and in patients with chronic adrenocortical insufficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **27**, 568-575(1967).

16) **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).

17) **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).

18) **McCaa, R. E., Read, V. H., Cowley, A. W., Jr., Bower, J. D., Smith, G. V. & McCaa, C. S.** : Influence of acute stimuli on plasma aldosterone concentration in anephric man and kidney allografts. *Circ. Res.*, **33**, 313-

322(1973).

19) **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).

20) **Gaillard, R. C., Riondel, A., Merkelbach, U. & Vallotton, M. B.** : Changes in plasma aldosterone following the administration of various combinations of stimuli. *Acta Endocrinol. (Kbh)*, **92**, 309-318(1979).

21) **Platt, J. H., Dale, S. L. & Melby, J. C.** : The effect of administered ACTH on aldosterone metabolism and secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **42**, 355-360(1976).

22) **Zager, P. G., Burtis, W. J., Leutscher, J. A., Dowdy, A. J. & Sood, S.** : Increased plasma protein binding and lower metabolic clearance rate of aldosterone in plasma of low cortisol concentration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **42**, 207-214(1976).

23) **Messerli, F. H., Nowaczynski, W., Honda, M., Genest, J. & Kuchel, O.** : Effects of ACTH on steroid metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **42**, 1074-1080(1976).

24) **Zipser, R. D., Speckart, P. F., Zia, P. K., Edmiston, W. A., Lau, F. Y. K. & Horton, R.** : The effect of ACTH and cortisol on aldosterone and cortisol clearance and distribution in plasma and whole blood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **43**, 1101-1109(1976).

25) **Flood, C., Gherondache, C., Pincus, G., Tait, J. F., Tait, S. A. & Willoughby, S.** : The metabolism and secretion of aldosterone in elderly subjects. *J. Clin. Invest.*, **46**, 960-966(1967).

26) **Ford, H. C., Pieters, H. P. & Bailey, R. E.** Aldosterone and sodium concentration : The effect of acute dietary sodium deprivation on the plasma concentration, the metabolic clearance and the secretion and excretion rates of aldosterone in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **28**, 451-459(1968).

27) **Messerli, F. H., Weidmann, P., DeChâtel, R. & Maxwell, M. H.** : Responsiveness of plasma

aldosterone : Dependency upon basal secretory activity. *Klin. Wschr.*, **56**, 719-726(1978).

28) **Ganong, W. F., Boryczka, A. T., Schackelford, R., Clark, R. M. & Converse, R. P.** : Effect of dietary sodium restriction on adrenal cortical response to ACTH. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **118**, 792-795(1965).

29) **Horton, R.** : Stimulation and suppression of aldosterone in plasma of normal man and in primary aldosteronism. *J. Clin. Invest.*, **48**, 1230-1236(1969).

30) **Grad, B., Kral, V. A., Payne, R. C. & Berenson, J.** : Plasma and urinary corticoids in young and old persons. *J. Geront.*, **22**, 66 -

71(1967).

31) **West, C. D., Brown, H., Simons, E. L., Carter, D. B., Kumagai, L. F. & Englert, E., Jr.** : Adrenocortical function and cortisol metabolism in old age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **21**, 1197-1207(1969).

32) **Jansen, K. H. & Blichert-Toft, M.** : Serum corticotrophin, plasma cortisol and urinary excretion of 17 - ketogenic steroids in the elderly (age group : 66 - 94 years). *Acta Endocrinol. (Kbh)*, **66**, 25-34(1971).

33) **Schambelan, M.** : Hyporeninemic hypoaldosteronism. *Adv. Intern. Med.*, **24**, 385-405(1979).

**Reduced Aldosterone Secretary Activity associated with Aging –Aldosterone Responsiveness to Acute ACTH Stimulation in Sodium-Restricted Elderly Subjects—** Masaji Miyamoto, 2nd Department of Internal Medicine, (Director: Prof. Ryoyu Takeda), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. *J. Juzen Med. Soc.*, **89**, 344–353 (1980).

**Abstract** The plasma aldosterone (p-aldo) responses to ACTH administration ( $5\mu\text{g}/\text{Kg}$ , im) under conditions of varied sodium intake were studied in 10 young (20-35 yr), 9 middle-aged (41-56 yr) and 11 elderly (66-73 yr) normotensive subjects. No significant differences in serum sodium, serum potassium, plasma cortisol and urinary sodium excretion were found among the three groups on both 130 mEq (normal) and 25 mEq (low) sodium intake for three days. Basal plasma renin activity (PRA) and p-aldo levels were significantly lower in the elderly than in the young or middle-aged group. The age-related decreases in PRA and p-aldo were slight on a normal sodium intake and remarkable on a low sodium intake. ACTH administration induced significant increases in p-aldo in the three groups. However, the maximal net increment of p-aldo above the baseline level after ACTH administration was not significantly different among the three groups on a normal sodium intake, but significantly lower in the elderly than in the young or middle-aged group on a low sodium intake. The ACTH-induced maximal per cent increment of p-aldo was not significantly different among the three groups on both normal and low sodium intake. A significant positive correlation was found between the maximal net increment of p-aldo and either basal PRA or p-aldo level in the combined young, middle-aged and elderly subjects.

These results demonstrate that aging causes a lesser aldosterone secretory response to ACTH, in parallel with decreases in basal PRA and p-aldo levels, under condition of low sodium intake.