Corticosterone Secretion Rate in Normal and Hypertensive Subjects

Chikashi SASAKI

Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan

(Director : Professor Tatsuo Torikai, M.D.)

The corticosterone secretion rate was studied by an isotope dilution method in 16 resting, 9 lightly working and 7 heavily working normal subjects and 6 patients with essential hypertension, 5 with renovascular hypertension and in 5 with primary aldosteronism.

No significant difference was found in the rate of corticosterone secretion among the three groups of resting normal subjects, light workers and heavy workers.

The corticosterone secretion rate in 25 normal subjects (16 resting subjects and 9 light workers) varied between 1.5 mg and 4.3 mg per day with a mean of 2.6 mg per day.

No significant correlation was observed between the corticosterone secretion rate and body weight or body surface area.

ACTH stimulation induced a remarkable increase (more than tenfold) in the rate of corticosterone secretion in 2 normal subjects. A low value, 0.3 mg per day, was obtained in a patient with panhypopituitarism due to craniopharyngioma.

The corticosterone secretion rate in 6 patients with benign essential hypertension and 5 with renovascular hypertension was observed to remain within the normal range.

In two out of five patients with primary aldosteronism due to adrenal adenoma, the secretion rate of corticosterone was significantly elevated, whereas in the other 3 it was within the normal range. Compared with the latter, those two cases with the higher corticosterone secretion revealed to have a lower serum potassium concentration and a more elevated potassium clearance measured after sodium thiosulfate loading. From this result it is suggested that corticosterone plays a role in the potassium metabolism in man.

(pp. 801~813)

Corticosterone 分泌量に関する研究

とくに健常者並びに各種高血圧患者における分泌量について

東北大学医学部鳥飼内科教室（指導：鳥飼龍生教授）

佐々木 爾

（昭和41年3月1日受付）

緒 言

corticosterone は副腎皮質ホルモンのうちで、最も初期に分離されたものの1つであり¹⁾²⁾、齧歯類においては生命維持に不可欠な副腎皮質ホルモンは、主として corticosterone であることが知られている。しかしヒトにおいては、cortisol や aldosterone が生理的あるいは病的状態においてどのような役割をはたすかについてはかなり明かにされているのに、corticosterone の作用機序については不明の点が少なくない。なぜならこのホルモンがヒトにおいてはたしてどの程度分泌され、また諸疾患時にどの様に変動するかということについては、未だ充分な検索がなされていないからである。

かかる観点から私は、まず corticosterone分泌量の測定法を吟味し、ついで健常者におけるcorticosterone分泌量が、諸条件下、すなわち、安静時、普通労働時並びに重労働時においてどのような変動を示すかを検討した。更に各種高血圧患者における分泌量についても検索し、興味ある知見を得た。以下その成績を報告する。

実 験 対 象

1. 健 常 者

安静時対照例としては、鳥飼内科入院中の軽症な胃腸疾患や神経疾患患者のうち、内分泌異常、腎機能障害、肝機能障害、高血圧等のいずれをも有しない男子10例、女子6例、計16例を選んだ。年令別には16才から61才の範囲にあつた。

普通労働時対象例は、福島県常磐炭鉱において、坑外の執務その他の軽労働に従事していた男子9例で、年令別には31才から48才の範囲にあつた。

重労働時対象例としては、同炭鉱において、高温多湿下（気温33℃、湿度92%）で午後2時から8時間にわたり採炭に従事した男子7例を選んだ。年令別には38才から51才の範囲にあつた。

2. 高血圧患者

良性本態性高血圧患者は、最高血圧が160～180mmHg、最低血圧が90～100mmHgの症例6例で、いずれも腎機能障害を伴わず、眼底変化も極く軽度であつた。

腎血管性高血圧症5例は、腎動脈撮影、renogram、Howard's test および血中 renin 活性の測定により本症であることが確められた例で、うち3例は手術によりこれが確認された。

原発性 aldosterone 症としては、諸検査成績により本症と診断され、さらに手術により副腎腺腫が確認された症例5例を対象とした。

実 験 方 法

corticosterone 分泌量の測定法は、Fig.1 に示した如くである。

1) 放射性 corticosterone の投与法

Fig. 1. Procedure for the Determination of Corticosterone Secretion Rate

Radiochemical Centre 製 1,2-³H-corticosterone の ethanol 溶液を, 1 ampoule 1ml 中に 5μC 含有する様に作製した. この 1 ampoule を 22ml の生理的食塩水に溶解し, その 20ml を正確に経静脈的に投与した. 残りの溶液の 1 ml を liquid scintillation counter で count し, それを 20 倍して isotope 投与量を算出した.

安静時および普通労働時の健康対象例や各種高血圧患者では, いずれも朝 9 時に isotope を投与したが, 重労働例では労働開始直前の午後 2 時に投与した.

2) 蓄尿, 加水分解および抽出方法

標識 corticosterone の静注直後より 24 時間にわたり 4°C 以下で正確に蓄尿し, その 1/5 ~ 1/3 容量の尿を測定に供した. この際の尿量は, 後述する比色操作において実際に比色されるステロイドが少なくとも 2μg 以上になる様に加減したわけである.

まず等容の ethyl acetate で 2 回抽出し free の steroids を除去した後, 細菌性 β glucuronidase (Sigma 社製) を尿 1 ml あたり 50 単位添加した. 更に dihydrostreptomycine sulfate 0.2g 添加後, 0.3 mol 磷酸 buffer 100ml を加えて pH 6.8 に調整し, 38°C で 24 時間 incubate した. 次いで等容の ethyl acetate で 2 回抽出し, これを 1/10 容量の 0.1N NaOH で 2 回, 1/10 容量の蒸留水で 2 回洗滌した. 洗滌液はその倍容

Fig. 4. The Absorption Maxima of the Curve Obtained with THB

Fig. 6. Comparison of the Value of Corticosterone Secretion Rate Calculated from THB with That of ATHB

相加平均より求めた値を示すこととした (Table 1).

3) 健常者における corticosterone 分泌量

安静臥床者16例, 普通労働者9例, 高温多湿下における重労働者7例の corticosterone 分泌量は Fig. 7に示した. すなわちこれら3群の間には, 互にあまり差が認められなかった. このうち安静臥床例および普通

Fig. 5. Optical Densities Obtained with THB, ATHB, THA, THF and THE at 525mμ

Fig. 7. Corticosterone Secretion Rate in Resting, Lightly Working and Heavily Working Normal Subjects

Table 1. Corticosterone Secretion Rate in 25 Normal Subjects (16 Resting Subjects and 9 Light Workers)

Subject	Sex	Age	Corticosterone Secretion Rate								
			Calculated from THB			Calculated from ATHB			Mean of Both Values		
			mg/day	$\mu\text{g/kg/day}$	$\text{mg/m}^2/\text{day}$	mg/day	$\mu\text{g/kg/day}$	$\text{mg/m}^2/\text{day}$	mg/day	$\mu\text{g/kg/day}$	$\text{mg/m}^2/\text{day}$
M. I.	F	39	4.1	111	3.2	3.5	94.6	2.7	3.8	103	3.0
Y. T.	F	42	3.4	72.1	2.5	2.6	55.6	1.9	3.0	63.9	2.2
T. T.	F	20	3.2	55.6	2.0	3.8	66.1	2.4	3.5	60.9	2.2
K. O.	F	25	2.0	36.1	1.3	2.0	35.4	1.3	2.0	35.8	1.3
K. K.	F	60	1.5	28.3	1.0	1.5	28.3	1.0	1.5	28.3	1.0
T. H.	F	23	1.5	26.3	1.0	1.5	26.3	1.0	1.5	26.3	1.0
M. K.	M	21	4.5	73.8	2.7	2.9	47.5	1.7	3.7	60.7	2.2
M. T.	M	21	3.9	75.0	2.5				3.9	75.0	2.5
T. H.	M	20	3.2	58.5	2.0	1.7	31.3	1.1	2.5	44.9	1.6
S. O.	M	33	3.1	46.3	1.8	1.7	25.4	1.0	2.4	35.9	1.4
K. T.	M	16	2.9	80.5	2.3	2.3	65.0	1.9	2.6	72.8	2.1
A. S.	M	25	2.5	47.1	1.5	2.6	49.0	1.6	2.6	48.1	1.6
T. K.	M	13	2.3	46.8	1.5	1.7	34.9	1.1	2.0	40.9	1.3
N. T.	M	49	2.0	34.6	1.3				2.0	34.6	1.3
S. I.	M	61	1.6	28.8	1.0	1.8	31.9	1.1	1.7	30.4	1.0
T. Y.	M	35				1.4	21.5	0.8	1.4	21.5	0.8
K. O.	M	31	4.0	59.2	2.3	4.6	67.0	2.6	4.3	64.2	2.5
S. H.	M	46	3.4	66.0	2.2	3.4	66.0	2.2	3.4	66.0	2.2
I. S.	M	46	3.2	42.8	1.7	2.6	34.6	1.4	2.9	39.2	1.6
T. S.	M	48	2.6	40.4	1.5	2.6	40.4	1.5	2.6	40.4	1.5
K. C.	M	45	2.5	41.0	1.6	2.3	37.0	1.5	2.4	38.8	1.6
S. M.	M	41	2.5	47.1	1.6				2.5	47.1	1.6
M. T.	M	36	2.2	37.4	1.3	2.3	39.5	1.4	2.3	39.4	1.4
K. S.	M	45	2.2	40.2	1.5	2.2	40.2	1.5	2.2	40.0	1.5
M. H.	M	46	1.7	34.8	1.1	1.7	34.8	1.1	1.7	34.8	1.1
Mean			2.8	51.2	1.8	2.4	44.2	1.5	2.6	47.7	1.7
S.D.			0.8	19.8	0.6	0.8	17.9	0.5	0.8	18.9	0.6

Table 2. Normal Values of Corticosterone Secretion Rate Reported in Literature (Calculated from the Specific Activity of the Urinary Metabolites)

Authors	No. of Cases	Corticosterone Secretion Rate mg/day	Isotope Used	Urine Collection hrs
Peterson et al ⁽⁶⁾	11	2.3	^{14}C , ^3H	24
Biglieri et al ⁽¹²⁾	17	2.7	^{14}C	24
Straeten et al ⁽¹⁰⁾	14	3.4	^{14}C	48
Karl et al ⁽¹³⁾	12	3.3	^{14}C	48
Kono et al ⁽¹⁴⁾		2.3~4.2	^{14}C , ^3H	24
Ibayashi et al ⁽¹⁵⁾	4	3.1	^{14}C , ^3H	24
Present work	25	2.6	^3H	24

Table 3. Serum Potassium Concentration, $C_K(\text{Na thiosulf.})^*$, Aldosterone Secretion Rate and Corticosterone Secretion Rate in 5 Patients with Primary Aldosteronism

Patient	Serum Potassium Concentration	$C_K(\text{Na thiosulf.})$	Corticosterone Secretion Rate	Aldosterone Secretion Rate
H.M.	1.8mEq/L	57.4ml/min	5.6 mg/day	415 μ g/day
R.S.	2.0	65.6	4.4	346
C.O.	1.9	47.7	3.6	1180
S.O.	2.9	37.3	2.2	694
T.S.	2.9	36.2	2.2	157

* Potassium clearance measured after sodium thiosulfate loading⁴²⁾

Fig. 8. Correlation Between Corticosterone Secretion Rate and Body Weight

Fig. 9. Correlation Between Corticosterone Secretion Rate and Body Surface

Fig. 10. Response of Corticosterone Secretion Rate to ACTH Stimulation

労働例を合わせた25例の平均値は、 $2.6\text{mg} \pm 0.8\text{mg/day}$ であり、本邦健常者における24時間 corticosterone 分泌量は、この程度のもと考えられる。(Table 1).

4) Corticosterone 分泌量と体格との関係

上述した健常者25例における corticosterone 分泌量と体重あるいは体表面積との関係を Fig. 8 および Fig. 9 に示した。corticosterone 分泌量と体重との相関係数は -0.038 であり、体表面積とのそれは -0.098 であつた。すなわちいずれの場合にも全く相関は認められなかつた。

5) ACTH 投与時の corticosterone 分泌量

highly purified ACTH 120単位 1 回筋注後 24 時間の corticosterone 分泌量を、健常者 2 例、原発性 aldosterone 症 (左側副腎を腺腫と共に摘出 2 ケ月後) 1 例において測定した。その結果、前者では 12 倍以上の増加を、後者でも 6 倍の増加反応を示すことが認められた (Fig. 10)。

6) 各種高血圧症における corticosterone 分泌量
 良性本態性高血圧症および腎血管性高血圧症における corticosterone 分泌量は、健常者のそれとの間に殆んど差を示さなかつた。

原発性 aldosterone 症における corticosterone 分泌量は、3 例では正常範囲に止まつたが、2 例では高値を示した (Fig. 11)。

考 按

1) 測定法の検討

isotope dilution method による各種副腎皮質ステロイド分泌量の測定は、いくつかの仮定に基づいているが⁹⁾、実際に得られた値が分泌量を正確に反映しているかどうかを check するのは困難なことが多い。ただ当該ステロイドの数種の代謝産物より分泌量を測定し、それらが互に完全に一致していればその値は信頼し得るということが出来る。しかし corticosterone 分泌量に関してこの点を詳細に検討した報告は少ない。

Vermeulen 等¹⁰⁾は、2 種の paper chromatography により THB および ATHB を分離し corticosterone 分泌量を計算したが、両者の間にかかりの差を認めている。彼等は双方の比活性度が 20% 以上の差を示した場合には、更に他の paper chromatography を追加して、より純粋に精製しようと試みた。

私は silica gel column chromatography を前もつて行ない、その後に Vermeulen 等と同様に toluene-propylene glycol system および cyclohexane-benzene-methanol-water (2:2:2:1) の 2 種の paper chromatography により THB および ATHB を分離し、それらの比活性度より分泌量を算出したが、THB の比活性度の方が、ATHB のそれより大部分の例で若干ではあるが低値を示した。

この様に両代謝産物の比活性度が必ずしも一致しないのは、一般には blue tetrazolium で発色する不純物が混入するためであろうと解されている。井林等¹¹⁾も私と同様の結果を認め、おそらく THB fraction に tetrahydro-11-desoxycortisol (THS) が混入し、その分離が甚だ困難なためであろうと述べている。

しかしながら、3 種以上の paper chromatography により更に精製しても、両者の比活性度が 20% 以上の差を示す場合があつたという Vermeulen 等¹⁰⁾の報告から推定される如く、代謝産物の種類により、その代謝あるいは排泄速度等に相違があることも考慮されねばならないであろう。

私の実験成績においても、THB および ATHB の比活性度に差がみられはしたが、しかしその差はそう大きいものではなかつた。したがって両者の相加平均より求めた分泌量は、ほぼ妥当な値を示しているものと考えられる。

2) 健常者の corticosterone 分泌量

Fig. 11. Corticosterone Secretion Rate in Benign Essential Hypertension, Renovascular Hypertension and Primary Aldosteronism

Table 2 に私の成績と共に本邦および諸外国における報告値を示したが、これら報告値の間には大きい差は認められない。この点 cortisol 分泌量が本邦人において低値を示し、欧米人における値との間にかなりのひらきがあるという成績とは異なるところである。すなわち cortisol 分泌量や尿中 17-OHCS 排泄量は、体重あるいは体表面積と正の相関を有することが知られ、本邦人は欧米人より一般に体格が小さいため、本邦人においては欧米人より低値を示すものと考えられている¹⁹⁾。

Dohan 等¹⁷⁾は尿中 corticosterone 代謝産物を測定した結果、これが cortisol 代謝産物と同様に、体表面積との間に有意の相関を示すことを認めている。しかし私が corticosterone 分泌量を測定したところでは、体重あるいは体表面積のいずれとも相関は認められなかつた。このような私の成績からすれば、体格のより大きい欧米人について報告されている値と、体格のより小さい本邦人について得られている値とが大差を示さないのは当然のことと考えられる。私の成績と同様に、Karl 等¹⁸⁾は健康者および単純性肥胖症の患者について検討し、corticosterone 分泌量は体格と相関しないという結果を得ている。

3) 労働負荷による corticosterone 分泌量

労働負荷により副腎皮質ホルモン、特に cortisol や corticosterone の分泌がどのように変動するかは極めて興味あるところであるが、isotope dilution method により直接その変動を検索した報告はみられない様である。

たとえば Thorn 等¹⁹⁾は、ヒトに長時間の running を負荷して流血中の好酸球数および尿中 17-OHCS 排泄量等の変動を検討している。それによると、好酸球数は running 直後に74%減少したが、尿中17-OHCS 排泄量は running 中および running 直後にも変動しなかつたという。従つてこの場合の好酸球数の減少が、副腎からのステロイド分泌増加によつたとは考えにくいと述べている。Hill 等²⁰⁾は、ボートレース選手について、競技前、中、後の尿中 17-OHCS 排泄量を調べた結果、レース中から終了後数時間までの排泄量は、レースの行なわれなかつた日の同一時刻内における排泄量よりは増加していたが、24時間排泄量としては有意の変動を示さなかつたと報告している。

Staehelin 等²¹⁾が、bicycle ergometer を使用して2時間にわたり運動負荷を行なつた結果では、血中 17-OHCS 濃度は負荷開始後30分迄は上昇を示したが、その後は負荷を持続しているにもかかわらず、逆に運動負荷前よりも低下して来たという。このことから彼等は、血中皮質ステロイド濃度は運動負荷により副腎皮質が刺激されステロイド分泌が増大するために一時上昇するが、その後体内におけるホルモンの利用が分泌増加を凌駕するに至るため、低下をきたすものと推定している。Cornil 等²²⁾は、同様に bicycle ergometer により20分間にわたり激しい運動を負荷した場合に、血中 17-OHCS 濃度および血中 corticosterone 濃度が、いずれも負荷により上昇することなく、むしろ漸次低下し、この傾向は負荷終了後50分にわたり持続することを認めた。この結果から彼等は、運動負荷により副腎皮質が刺激されるかどうかは結論されないが、少なくとも体内におけるこれらホルモンの利用が高まり、その distribution space が増大することが血中濃度の低下をきたす大きな因子となつていであろうと述べている。

以上の様にこれらの報告は、いずれもストレス時の副腎皮質ホルモン分泌の変動に関する間接的な検討にすぎない。これに対し isotope dilution method による分泌量の測定は、この問題を解明する直接的な有力な方法となると考えられる。ただ尿中代謝産物の比活性度より副腎皮質ホルモン分泌量を測定する場合には、投与した isotope の尿中への排泄に比較的長時間を要するため、短時間の運動負荷による急性の変動を追求するのには不適當である。

そこで私は、短時間の激しい運動負荷の代りに、高温多湿下で8時間というかなりの長時間にわたる重労働に携わつた7例について、労働開始直前に isotope を投与して、その後24時間の corticosterone 分泌量を測定した。その結果では、安静臥床例および普通労働例における場合と余り差のない値を得たに止まつた。後述する如く私の実験では、Peterson の報告と同様に、corticosterone 分泌は ACTH に極めて敏感に反応することが認められた。従つて corticosterone 分泌は cortisol 分泌と同様に下垂体依存性であると考えられる。それでもなお、これら重労働者において corticosterone 分泌量の増加が認められなかつたのである。

から、日常継続反復されている様な労働では、たとえそれがかなり激しいものであつても、それにより副腎皮質が刺激される程のことはないものと考えられる。この点に関して教室の勝島²³⁾は、私の実験と同じ条件下で cortisol 分泌量を測定したところ、cortisol 分泌量も殆んど増加しないという同じ様な結果を得ている。

4) ACTH 投与による corticosterone 分泌量

Peterson⁶⁾⁹⁾²⁴⁾は ACTH を投与すると、cortisol 分泌量は勿論ながら corticosterone 分泌量も著増することを認め、corticosterone 分泌は ACTH に支配されることを明かにした。私は highly purified ACTH (第一製薬) 120単位を1回筋注したのみで、corticosterone 分泌量は約12倍にも著増することを認めた。

この観点からすれば、ACTH 分泌の少ない panhypopituitarism 等では、corticosterone 分泌量の低下が推定される。実際私が、1例ではあるが、craniopharyngioma による panhypopituitarism の患者につき corticosterone 分泌量を測定したところ、0.3mg/day という極めて低い値を示すことが認められた。ただ Vermeulen 等¹⁰⁾は、panhypopituitarism の1例で、cortisol 分泌量は非常に低い値を示したのにくらべて corticosterone 分泌量はそれほど低い値を示していなかつたので、corticosterone 分泌は aldosterone 分泌と同様に、あまり ACTH の支配をうけず、また zona glomerulosa から分泌されるのであろうと述べている。もつともこの例の corticosterone 分泌量は 0.5mg/day であつたということであるから、彼等の正常値 1.6~5.5mg/day にくらべれば、低値を示したと考えるのが妥当と思われる。

5) 本態性高血圧症における corticosterone 分泌量

本態性高血圧症について corticosterone 分泌量を検討した報告は少ない。1963年 Vermeulen 等²⁵⁾は、良性本態性高血圧症における corticosterone 分泌量が正常範囲にあつたことを認め、本態性高血圧症の生成機転に corticosterone が何等かの関与を有しているとは考えられないと述べている。また Dohan 等¹⁷⁾も高血圧患者における corticosterone 代謝産物の尿中排泄量は、正常血圧者と同程度であつたと報告している。他方松岡等²⁶⁾は、本態性高血圧症における血中 corticosterone 濃度は著明に上昇しており、治療により血圧が正常化すると血中 corticosterone 濃度も正常域にもどることを認めたという。このことから彼等は、血圧の変動そのものと corticosterone 血中濃度とが密接な関連を有するものと考えている。

私の実験成績では、Vermeulen 等の成績と同様に良性本態性高血圧症の corticosterone 分泌量は、正常血圧者のそれと殆んど差がなく、少なくとも本態性高血圧症と corticosterone 分泌量との間に密接な関連が存在するものとは思われなかつた。

6) 腎血管性高血圧症における corticosterone 分泌量

renin-angiotensin system は aldosterone 分泌を増加させることが知られている。ただ cortisol や corticosterone に対しても明かな刺激効果を示すか否かについては、必ずしも見解が一致していない。例えば Biron 等²⁷⁾は、angiotensin II をヒトに静注して尿中 aldosterone 排泄が著増し、同時に cortisol 排泄も軽度ながら増加することを認めた。さらに Slater 等²⁸⁾は、下垂体および腎摘除をした犬に angiotensin II を投与した実験において、aldosterone, corticosterone および cortisol の分泌は殆んど同程度に刺激され、dose response をみても、aldosterone 分泌増加をもたらす程の量なら、たとえ極めて微量であつても、cortisol および corticosterone 分泌をも増加させると述べている。また彼等³⁰⁾は、下垂体摘除犬において瀉血を行なつた場合や、あるいは下垂体摘除犬において腎動脈分岐部より上部の大動脈または腎動脈を狭窄した場合、副腎静脈血中への cortisol および corticosterone の分泌が、aldosterone と匹敵する程の増加を示したと述べている。

ところが、Mulrow 等²⁹⁾は、下垂体摘除犬で腎動脈より上部の大動脈を狭窄した場合、副腎静脈血中 aldosterone 濃度は著明に上昇したが、corticosterone や 17-OHCS の濃度には認むべき変動がなかつたと述べている。また Davis 等³¹⁾も、下垂体を摘除しない犬で、胸部下大静脈を狭窄した場合に同様の成績を認めている。さらに最近 Fraser 等³²⁾は、ヒトに angiotensin II を静注したところ、血中 aldosterone 濃度は上昇したが、cortisol および corticosterone の濃度は上昇しなかつたと述べている。

私が対象とした腎血管性高血圧症5例は、いずれも腎動脈撮影或は手術により狭窄の存在が確められ、ま

た教室の吉永や前橋等により血中 renin 活性が $2.2 \sim 5.4 \mu\text{g/L}$ of plasma (正常範囲 $0 \sim 2 \mu\text{g/L}$ of plasma) と明かに上昇していることが認められ、さらに教室の福地や後藤により aldosterone 分泌量も $192 \sim 1126 \mu\text{g/day}$ (正常範囲 $83 \sim 138 \mu\text{g/day}$) と増加していることが認められた例である。しかしながら corticosterone 分泌量は全例正常範囲に止まった。

上述した様に Slater 等³⁰⁾は、下垂体摘除犬における実験から、renin-angiotensin system により cortisol や corticosterone の分泌が増大することを認め、Davis 等の実験で cortisol や corticosterone の分泌が増加しなかつたのは、feed-back 機序により下垂体からの ACTH 分泌が抑制され、cortisol や corticosterone の分泌は aldosterone の分泌とはちがって ACTH 依存性であるので、みかけ上明かな変動を示さなかつたのであろうと推測している。さらに彼等は、nephrotic syndrome や肝硬変症で浮腫が存在している様な場合には、もし下垂体がなければ feed-back 機序が働かないので、cortisol や corticosterone も aldosterone 分泌増大に匹敵する程の増加を示すのではないかと推測している。私の成績や Fraser の実験で aldosterone の増加が認められたのに corticosterone 分泌増加が認められなかつたのは、Slater 等の推測した様な機序が、ヒトにおいても働いていたためかも知れない。ヒトにおける renin-angiotensin に対する副腎皮質ホルモン、特に glucocorticoids の反応態度については、下垂体との関連においてさらに深い検索を進める必要があると思われる。

7) 原発性 aldosterone 症における corticosterone 分泌量

原発性 aldosterone 症において、corticosterone 代謝産物の尿中排泄量が増加していたという報告³³⁾³⁴⁾³⁵⁾や、また副腎腺腫組織中における corticosterone 含有量が増加していたという報告¹²⁾³⁶⁾³⁷⁾³⁸⁾がみられる。特に Biglieri 等¹²⁾は、7 例の副腎腺腫による原発性 aldosterone 症の患者において、腫瘍組織中の corticosterone 濃度は全例増加していたと述べている。またこれらの例の corticosterone 分泌量は 3 例で高値を、4 例で正常値を示したが、腫瘍組織中の含量が高かつたもの程、分泌量も高値を示したと報告している。

1960 年 Ross³⁹⁾は、彼自身や諸疾患患者を対象として、尿中カリウムの排泄量は aldosterone 単独よりも corticosterone を一緒に投与した場合に一層増加することを観察した。この成績から彼等は、原発性 aldosterone 症における低カリウム血症には corticosterone 分泌増加が大きく関与していると考えた。しかし最近になつてこの考えを訂正⁴⁰⁾し、本症の低カリウム血症は、corticosterone の関与によるのではなく、aldosterone の主として extra-renal の作用により糞便へのカリウム排泄増加がおこることによるものであろうと推測している。本邦においては、大林等⁴¹⁾は原発性 aldosterone 症の corticosterone 分泌量は、6 例中 1 例のみが高値を示し、他は正常範囲にあつたと報告している。

以上の様に原発性 aldosterone 症における corticosterone の関与については、必ずしも一致した見解がとられていない。

Table 3 は私の測定した原発性 aldosterone 症 5 例における corticosterone 分泌量を、他の検査成績と共に示したものである。これによれば、corticosterone 分泌量は 2 例で高値を示し、他の 3 例は正常範囲に止まり、一定の傾向は認められなかつた。しかし血清カリウムが低い例程、またチオ硫酸ソーダ負荷カリウムクリアランス値⁴²⁾が増大している例程、高値を示す傾向が認められた。このことは corticosterone が、生体内のカリウムの変動に対して何等かの役割を演じている可能性を示唆するものと考えられる。

結 論

$1,2\text{-}^3\text{H}$ -corticosterone 静注後の 24 時間尿について、corticosterone 主要代謝産物である THB および ATHB の比活性度より 24 時間 corticosterone 分泌量を測定した。

1) Corticosterone 代謝産物である THB, ATHB および THA は、いずれも blue tetrazolium 反応で同程度の呈色度を示した。Cortisol 代謝産物である THF および THE も同様であつた。

2) THB および ATHB から計算した corticosterone 分泌量は、前者がやや高値を示したが、その差は僅少であつたので、両者の相加平均をもつて分泌量を算出した。その結果、健常者 25 例における corticoste-

rone 分泌量は、平均 $2.6\text{mg} \pm 0.8\text{mg/day}$ ($1.4 \sim 4.3\text{mg/day}$) であった。

3) 重労働者(高温多湿下)の corticosterone 分泌量は、安静時および普通労働時のそれとの間に有意の差を示さなかつた。

4) corticosterone 分泌量は、体重あるいは体表面積と何等の相関をも示さなかつた。

5) corticosterone 分泌量は ACTH 投与により著増した。また panhypopituitarism の1例では極めて低い値を示した。

6) 良性本態性高血圧症6例および腎血管性高血圧症5例における corticosterone 分泌量は、ほぼ正常範囲に止まつた。

7) 原発性 aldosterone 症5例における corticosterone 分泌量は、2例で高値を示し、他の3例では正常範囲に止まつた。うち高値を示した2例における血清カリウムはより低値を示し、かつチオ硫酸ソーダ負荷カリウムクリアランス値はより増大していた。

稿を終るにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜わった恩師鳥飼龍生教授、並びに終始御指導と御鞭撻を賜わった三浦清、勝島一郎、堀地総逸博士に、衷心より謝意を表します。

本論文要旨は、第十三回日本内分泌学会東部部会総会において発表した。

文 献

- 1) FREMERY, P.D., E. LAQUEUR, T. REICHSTEIN, R.W. SPANHOFF and I.E. UYLDERT : Nature, 139 : 26, (1937).
- 2) REICHSTEIN, T. : Helv. Chim. Acta, 20 : 953, (1937).
- 3) MASON, H.L., W.M. HOEHN, B.F. MCKENZIE and E.C. KENDALL : J. Biol. Chem., 120 : 719, (1937).
- 4) BURTON, R.B., A. ZAFFARONI and E.H. KEUTMANN : J. Biol. Chem., 188 : 763, (1951).
- 5) ZAFFARONI, A. and R.B. BURTON : J. Biol. Chem., 193 : 749, (1951).
- 6) PETERSON, R.E. and C.E. PIERCE : J. Clin. Invest., 39 : 741, (1960).
- 7) NOWACZYNSKI, W., M. GOLDNER and J. GENEST : J. Lab. Clin. Med., 45 : 818, (1955).
- 8) BRAY, G.A. : Anal. Biochem., 1 : 279, (1960).
- 9) PETERSON, R.E. : Recent Prog. Hormone Res., 15 : 231, (1959).
- 10) STRAETEN, M.V.D., A. VERMEULEN and N. ORIE : Acta Endocr. (Kbh), 43 : 430, (1963).
- 11) 佐々木爾, 勝島一郎, 大友利夫, 佐藤重行, 三浦 清 : 第13回日本内分泌学会東部部会総会口演(1965).
- 12) BIGLIERI, E.G., S. HANE, P.E. SLATON, and P.H. FORSHAM : J. Clin. Invest., 42 : 516, (1963).
- 13) KARL, H.J. and L. RAITH : Klin. Wschr., 43 : 863, (1965).
- 14) 河野剛, 吉見輝也, 守屋薫, 松田孝之, 川瀬満雄, 山田重樹, 大林誠一, 近藤俊文 : 綜合臨床, 12 : 688, (1963).
- 15) 井林博 : 代謝, 1 : 259, (1964).
- 16) 三浦 清 : 第13回日本内分泌学会東部部会総会シンポジウム, (1965). ホと臨床, 14 : 205, (1966).
- 17) DOHAN, F.C., H. BULASCHENKO and E.M. RICHARDSON : J. Clin. Endocr., 22 : 916, (1962).
- 18) KARL, H.J. and L. RAITH : Klin. Wschr., 43 : 867, (1965).
- 19) THORN, G.W., D. JENKINS and J.C. LAIDLAW : Recent Prog. Hormone Res., 8 : 171, (1953).
- 20) HILL, S.R., F.C. GOETZ, H.M. FOX, B.J. MURAWSKI, L.J. KRAKAUER, R.W. REIFENSTEIN, S.J. GRAY, W.J. REDDY, S.E. HEDBERG, J.R. ST. MARC and G.W. THORN : Arch. Intern. Med., 97 : 269, (1956).
- 21) STAEHELIN, D., A. LABHART, R. FROESCH and H.R. KÄGI : Acta Endocr. (Kbh), 18 : 521, (1955).
- 22) CORNIL, A., A.D. COSTER, G. COPINSCHI and J.R.M. FRANCKSON : Acta Endocr. (Kbh), 48 : 163, (1965).
- 23) 勝島一郎 : 第13回日本内分泌学会東部部会総会口演, (1965). 日内分泌誌投稿中.
- 24) PETERSON, R.E. : J. Clin. Endocr., 17 : 1150, (1957).
- 25) VERMEULEN, A. and M.V.D. STRAETEN : J. Clin. Endocr., 23 : 574, (1963).
- 26) 松岡松三, 竹本吉夫, 会田正道, 佐々木英夫, 渡辺勝巳, 青木和男, 金子和男, 草間光俊, 鈴木芳郎, 近藤隆, 竹内昭, 真山俊, 畠野尚弘 : 第62回日本内科学会口演, (1965).
- 27) BIRON, P., E. KOIW, W. NOWACZYNSKI, J. BROUILLET and J. GENEST : J. Clin. Invest., 40 : 338, (1961).

- 28) SLATER, J.D.H., B.H. BARBOUR, H.H. HENDERSON, A.G.T. CASPER and F.C. BARTTER : J. Clin. Invest., 42 : 1504, (1963). 29) MULROW, P.J. and W.F. GANONG : Aldosterone, 1st ed. (1964), 265, Blackwell Scientific Publications, Oxford, London. 30) SLATER, J.D.H., B.H. BARBOUR, H.H. HENDERSON, A.G.T. CASPER and F.C. BARTTER : Clin. Sci., 28 : 219, (1965). 31) DAVIS, J.O., C.C.J. CARPENTER, C.R. AYERS and R.C. BAHN : Amer. J. Physiol., 199 : 212, (1960). 32) FRASER, R., V.H.T. JAMES, J.J. BROWN, P. ISAAC, A.F. LEVER and J.I.S. ROBERTSON : Lancet, 2 (7420) : 989, (1965). 33) MADER, I.J. and L. T. ISERI : Amer. J. Med., 19 : 976, (1955). 34) SKANSE, B., F. MÖLLER, K. GYDELL, S. JOHANSSON and H.B. WULFF : Acta Med. Scand., 158 : 181, (1957). 35) PASQUALINI, J.R., P.M. JARVIS, M. LEGRAIN, G. LAFOSCADE and M.F. JAYLE : Ann. Endocr. (Paris), 25 : 433, (1964). 36) FUKUCHI, S. : Tohoku J. Exper. Med., 76 : 365, (1961). 37) GOLD-SMITH, R.S., W. MERONEY and F.C. BARTTER : J. Clin. Endocr., 20 : 1168, (1960). 38) MIESCHER, V.P., O. GSELL, R. NISSEN, R. NEHER, F. GLOOR and L. SUTER : Schweiz. Med. Wschr., 90 : 181, (1960). 39) ROSS, E.J. : J. Clin. Endocr., 20 : 229, (1960). 40) ROSS, E.J. and P.E. HURST : Clin. Sci., 28 : 91, (1965). 41) 大林誠一, 吉見輝也, 河野剛 : 第38回日本内分泌学会総会口演(1965). 42) 阿部末三郎 : 日腎誌, 6 : 261, (1964).