Dexamethasone 投与によるヒト血漿レニン活性, 血漿アルドステロン量および血漿デオキシコルチ コステロン量におよぼす影響

岩手医科大学 第2内科

小田田宏, 菅原 俊郎, 南沢 俊郎
松井 元右, 鎌田 修二, 木村 武

Effect of Dexamethasone on Plasma Renin Activity, Aldosterone Level and Deoxycorticosterone Level in Humans.

Koroku OTOKIDA, Toshiro SUGAWARA, Shunro MINAMIZAWA
Genyu MATSUI, Shuji KAMATA and Takeshi KIMURA

2nd Department of Internal Medicine, School of Medicine.

Iwate Medical University, Morioka, Japan

(prof : T. kimura)

0.5 mg of Dexamethasone were given to 10 patients every 6 hrs for 2 days. they were then administered new potent diuretics Bumetanide (Leo, Sweden) 1 mg every 12 hr for 7 days. They were again given Dexamethasone in the same dosage for the last 2 days during the administration of Bumetanide.

Plasma renin activity (PRA), plasma aldosterone levels (PAL) and plasma deoxycorticosterone levels (PDL) were measured, using the techniques of radioligand assay.

PRA increased with the administration of Dexamethasone, with and without Bumetanide administration. This may be due to the fact that administration of Dexamethasone elevated the concentration of angiotensinogen in human plasma.

When Dexamethasone was given with the administration of Bumetanide, PAL decreased. We believe that the decrease of PAL resulted in a direct suppressive effect of Dexamethasone on the adrenal cortex, as in the reports of Newton et al and Burrow et al. With administration of Dexamethasone, PDL significantly decreased. The decrease of PDL could be due to the suppression of ACTH by Dexamethasone, independently of renin-angiotensin system.

緒 言

最近, 高血圧性疾患の中で糖質コルチコイドの投与により高血圧の治療する症例があり, 注目されてい

る¹⁾²⁾。これら疾患の大部分は副腎皮質の酵素欠損のためにおこっていると言われているが、正常血圧者や、その他の高血圧疾患に対する糖質コルチコイド投与が鉱質コルチコイド、特に血漿アルドステロンおよび血漿デオキシコルチコステロン、さらに血漿レニン活性に及ぼす影響をおよぼすかということは充分明らかにされていない。

われわれは入院患者に Dexamethasone 投与を行ない、血漿レニン活性 (PRA)、血漿アルドステロン量 (PAL) および血漿デオキシコルチコステロン量 (血漿 DOC 量) を測定した。さらに新しい強力な利尿剤である Bumetanide の投与中に Dexamethasone を投与し、同様に PRA, PAL および血漿 DOC 量を測定したのでここに報告する。

実験方法

岩手医科大学第2内科に入院した10名について、以下のような実験を行なった。

すなわち普通食下で食塩含有量を 8 g に制限し、Dexamethasone 投与前の第 1 日目に尿中 17-OHCS, GFR, RPF 尿中および血清ナトリウム (Na), カリウム (K), PRA, PAL および血漿 DOC 量を測定し、Dexamethasone 0.5 mg を 1 日 4 回、計 2 mg/日を投与し、投与後 2 日間にわたり尿中 17-OHCS, PRA, PAL および血漿 DOC 量を測定した。Dexamethasone 投与中止後の第 4 日目より Bumetanide (Leo 社, Sweden) 1 mg を 1 日 2 回の計 2 mg/日を 10 日目まで投与した。この Bumetanide 投与中の第 8 日目に尿中 17-OHCS, GFR, RPF, 尿中および血清 Na, K の測定と PRA, PAL および血漿 DOC 量の測定を行なった。次いで第 9 日目より Dexamethasone を前回と同様に投与し、尿中 17-OHCS, PRA, PAL および、血漿 DOC 量を 2 日間にわたって測定した。(Fig 1.)

GFR および RPF はチオ硫酸ソーダおよびパラミノ馬尿酸ソーダ投与により測定した。尿中 17-OHCS は Porter-Silber 変法により測定した³⁾。尿中および血清の Na, K は炎光光度計により測定した。

PRA はダイナボット社のレニン・リアキットにより測定し、ng/ml/時間として表わした。

PAL は Bayard ら⁴⁾の方法により血漿 2-3 ml をジクロールメタン (半井社) により抽出した後に Bush B5 系ペーパークロマトグラフィーを行い血漿アルドステロンを得て、CEA-IRE-SORIN 社のアルドステロン・ラジオイムノアッセイ・キットにより測定し、pg/ml として表わした。

血漿 DOC 量の測定は Brown と Strott の方法⁵⁾に準じて以下のように行った。血漿 2.0 ml につき 1200cpm ³H-1 α -2 α -Deoxycorticosterone (Radiochemical Centre 社) 0.1 ml を回収率を求めるために加え、さらに 1N NaOH 0.1 ml と Ethylether 10 ml (関東化学) 加えて激しく振盪し、Ethylether 層を得て、1%酢酸 0.1 ml および脱イオン水 0.1 ml を、それぞれに加えて洗滌したのち 40°C 以下にて減圧乾固した。そして薄層クロマト板 (Merk 社, Silicagel) にスポットした。なお指標として 11-deoxycorticosterone free (Fluka AG, Buchs SG, Swiss) をスポットして Benzene : Methanol/9.6 : 0.4 にて 2 回にわたり上縁まで展開し、展開後に指標部分にのみ 0.05% Tetrazolium blue

Fig. 1. 実験スケジュール

(Sigma 社) の 1.25 N NaOH 溶液を噴霧して発色させ位置を確認した. 次いで検体部分のみけずりと, Acetone 1.0 ml にて溶出し減圧乾固した. 同様に再び薄層クロマト板にスポットしたのち, Ethylether : Benzene/9.8 : 0.2 にて 1 回のみ展開し同様に操作を行った. 10% Acetone の Ethylether 溶液 1.0 ml で溶出し, その内 0.3 ml は回収率用として別の試験管に移した.

Corticosteroid binding globulin (CBG)⁵⁾ は, 健康婦人に塩酸エストラジオール (Devocin 0.02 mg, 塩野義) 6 錠/日を 2 週間投与し, 最後の日に Dexamethasone 1mg を内服させ, 翌日の朝採血して得られた血清を脱イオン水にて 100 倍に稀釈して作製した.

上記で得られた検体 (乾固物) に CBG 0.1 ml と 0.1% 牛 r-globulin (半井社) の生理食塩水 (大塚) にて溶かした ³H-DOC 0.1 ml を加えてボルテックス・ミキサーにて激しく振盪したのちに 4°C の冷蔵庫内に 20 時間放置した. そして 100 mg 牛 r-globulin, 375 mg Dextran T70 (Pharmacia 社) および 125 mg Charcoal (Norit A, Nutritional Biochemicals Corporation) を生理食塩水 100 ml に溶かした液⁶⁾を 0.2 ml を加えてボルテックス・ミキサーにて振盪し, 15 分間 2000 rpm にて遠心し上清を得た. POPOP (半井社) 0.3 g, PPO (半井社) 7.0 g, ナフタリン (半井社) 100 g をデオキシサンにて 1000 ml にして作製したシンチレーター 10ml を入れたカウンティング・バイアルに, 得られた上清を加え, 液体シンチレーション・カウンター (ALOKA) により cpm を決定した. 別に DOC free の 0, 25, 50, 100, 200 および 300 pg/0.1 ml の Ethylalcohol 溶液を減圧乾固したものに, CBG 0.1 ml および 0.1 ml の 5000 cpm ³H-DOC を加えて同様に操作して検量曲線を得た. この検量曲線と回収率より患者の血漿 DOC 量を pg/ml としてあらわした. (なお有機溶媒は, 関東化学社製ですべて特級を使用した). (Fig. 2)

Fig. 2. デオキシコルチコステロン測定のための検量曲線

実験結果

(1) Bumetanide 投与による尿中 Na およびKの排泄:

Fig. 3 の如く Bumetanide 2mg/日の7日間投与による Na の変動は、9例において平均値と標準誤差で示すと、投与前 3.8 ± 0.5 より投与後 4.3 ± 0.9 g/日と上昇した。Kにおいても 1.7 ± 0.2 より 1.8 ± 0.2 g/日と上昇した。しかし、Na およびKともに有意の増減ではなかった。

Fig. 3. Bumetanide 2mg/日の7日間投与前後の尿中 Na, K 値

(2) Bumetanide 投与による血清 Na およびKの変動:

Fig. 4 の如く 9例において行い、Na は投与前 140.6 ± 0.6 より 139.3 ± 0.7 mEq/L と下降したが、Na およびKともに有意性はみられなかった。

Fig. 4. Bumetanide 2mg/日の7日間投与前後の血清 Na, K 値

(3) Bumetanide 投与による GFR および RPF の変動:

Fig. 5 の如く、9例の GFR は 90 ± 15 より、投与後 83 ± 14 ml/分と下降した。RPF 310 ± 27 より投与後

285±37 ml/分となったが, 統計学的に, いずれも有意差はなかった.

Fig. 5. Bumetanide 2 mg/日の7日間投与前後の GFR および RPF

(4) Bumetanide 投与前後の Dexamethasone 負荷による尿中 17-OHCS 値:

9例における Dexamethasone 負荷前日の尿中 17-OHCS は 8.1 ± 1.7 , 負荷後24時間で 5.9 ± 0.8 , 48時間で 3.0 ± 0.8 mg/日と48時間で有意の下降をみた ($p < 0.5$). Bumetanide 投与中の Dexamethasone 負荷で, 負荷前日の尿中 17-OHCS は 6.2 ± 1.1 , 負荷後24時間で 6.3 ± 1.1 , 48時間で 4.3 ± 1.1 mg/日と下降していた. (Fig. 6)

Fig. 6. Dexamethasone 2 mg/日の2日間投与による尿中17 OHCS の変動; Bumetanide 2 mg/日の投与前, および, その投与中における比較

(5) Bumetanide 投与前後の Dexamethasone 負荷による PRA の変動:

10例で行い, Dexamethasone のみの投与では, 投与前 0.3 ± 0.1 が, 投与後24時間で 0.5 ± 0.1 , 48時間で 0.8 ± 0.3 ng/ml/時間と上昇し, 投与前に比較し投与後48時間では有意の上昇を示した ($p < 0.25$). Bumetanide 投与中の Dexamethasone 負荷の場合の投与前の値は 0.6 ± 0.2 , 投与後24時間で 1.2 ± 0.3 と著明に上

昇し($P < 0.5$), 48時間で 1.1 ± 0.3 ng/ml/時間と上昇していたが, 投与前と比較すると有意差はなかった。(Fig. 7)

Fig. 7. Dexamethasone 2 mg/日の2日間投与による血漿レニン活性の変動;
Bumetanide 2 mg/日の投与前, および, その投与中における比較

(6) Bumetanide 投与前後の Dexamethasone 負荷による PAL の変動:

9例において測定し, Dexamethasone のみの投与の場合, 投与前日は 27 ± 4 , 投与後24時間で 23 ± 5 , 48時間で 33 ± 5 pg/ml と上昇傾向にあった. Bumetanide 投与中における Dexamethasone 負荷の場合に, 負荷前日は 29 ± 4 , 負荷後24時間で 24 ± 4 , 48時間で 20 ± 5 pg/ml と下降していた. 負荷前日と比較して負荷後48時間の値は有意に下降していた ($p < 0.25$), さらに Dexamethasone のみの場合の投与前日の値 27 ± 4 pg/ml の値に比較して有意の下降であった ($p < 0.25$). (Fig. 8)

Fig. 8. Dexamethasone 2 mg/日の投与による血漿アルドステロン量の変動;
Bumetanide 2 mg/日の投与前, および, その投与中における比較

(7) Bumetanide 投与前後での Dexamethasone 負荷による血漿 DOC 量の変動:

6 例において測定し, Dexamethasone のみの投与の場合の投与前血漿 DOC 量は 79 ± 34 , 投与後24時間で 129 ± 31 , 48時間で 36 ± 11 pg/ml と下降した. Bumetanide 投与中の Dexamethasone 負荷前日は 43 ± 21 で, 負荷後24時間で 34 ± 18 , 48時間で 54 ± 23 pg/ml と増減しているが, すべての値の間に統計学的有意差は認められなかった. (Fig. 9)

Fig. 9. Dexamethasone 2 mg/日の2日間投与による血漿デオキシコルチコステロン量の変動, Bumetanide 2 mg/日の投与前, および, その投与中における比較

考 案

1968年に Newton ら⁷⁾は低食塩食下の正常血圧者および高血圧者に Cortisol 80 mg/日ないし, Dexamethasone 2 mg/日を4—6日間にわたり投与したところ, PRAは減少し, アルドステロンの排泄は減少したと報告している. われわれの実験においては, 中等度の食塩制限と強力な利尿剤 Bumetanide の投与を行い Na 排泄を促進した状態の患者に Dexamethasone 負荷により PAL は有意に減少をきたした. この場合の尿中および血清 Na は有意に増減していないが, しかし, Bumetanide 投与中の Dexamethasone 負荷に一致して PAL が減少しており, このことは Na 制限および Na 排泄が, この場合の PAL 減少に強い影響を与えたものと思われる.

PRA についてみるに, われわれの実験結果で, Bumetanide 投与の有無にかかわらず, Dexamethasone 負荷の時期に一致して統計学的に有意に上昇を示している. Dexamethasone 投与により, われわれの実験で PRA が上昇し, Newton⁷⁾らの報告では減少したと述べており, この実験結果の相違は Dexamethasone 投与期間に起因すると考えられる. すなわち Newton ら⁷⁾は Dexamethasone 投与日数が平均5日間と長期投与で PRA を測定しており, われわれの実験では2日間投与で PRA を測定している. このような Dexamethasone の2日間投与の例は Newton ら⁷⁾の同論文にも記載されている. すなわち Spark ら⁷⁾は2日間の Dexamethasone 投与によって, Na 制限食の患者の PRA の上昇とアルドステロン分泌量の減少を示したとしている.

これら事実により, Dexamethasone の1—2日間の投与は PRA を上昇せしめ, 5日間程の投与では PRA の減少を起すと考えられる. この PRA を上昇させる原因には二つの機序が考えられる. すなわち, Dexamethasone そのものに利尿作用 (Natriuresis) があるために PRA の上昇が起るのではないかという

ことと、他のもう一つは Dexamethasone 投与による Renin 基質 (Angiotensinogen) の上昇⁸⁾ のために PRA の増加が起るとする考察である。しかし、これら考えを確認する資料は、われわれにはなく、不明な事実と思われる。

Bumetanide 投与中に PAL が減少した事実は、他の報告者^{7), 10)} でも、低食塩食中の患者に Dexamethasone の投与でアルドステロンの分泌・排泄が減少したと報告している。この原因については種々の考察がなされており、その中で最も考えられるのは ACTH の関与である。すなわち Newton ら⁷⁾ も考察で述べているように、低ナトリウム血症でみられるアルドステロンの分泌増加を ACTH の増加によると仮定するならば、この状態で Dexamethasone の投与は ACTH 減少によりアルドステロン分泌の減少を引き起こすと思われる。われわれの実験においても Dexamethasone 投与により尿中 17-OHCS が有意に減少していることより ACTH の減少を示唆しており、PAL 減少に ACTH が深く関与しているかもしれないと考えられる。しかし、糖質コルチコイド剤投与中に生理学的範囲内の量の ACTH の注射はアルドステロンの分泌を上昇せしめることが出来ないという報告⁷⁾ があり、この考えを支持するに不安がある。

一方、Burrow ら⁹⁾ はラットの副腎スライスで Cortisol 添加するという *in vitro* の実験によりアルドステロン産生の減少が起ると述べており、同様に糖質コルチコイドである Dexamethasone が直接副腎皮質に作用してアルドステロンの分泌を抑制するという機序が考えられる。さらに Bledsoe ら¹⁰⁾ が低食塩食下で Dexamethasone の投与を行い、血漿 DOC およびコルチコステロンの増加を認めている。このことは、食塩制限食の患者に Dexamethasone を投与すれば、アルドステロンの分泌抑制と、他方、DOC 分泌は増加するという相反する作用が起り、上記に述べた Burrow らの糖質コルチコイドの副腎に対する直接作用とを考えあわせると非常に興味深いと思われる。

結 論

合成糖質コルチコイド剤の Dexamethasone 2 mg/日を2日間にわたり高血圧者および正常血圧者に投与して、PRA, PAL および血漿 DOC 量を経時的に測定した。さらに新しい利尿剤である Bumetanide 2 mg/日を7日間にわたり投与し、その間に2日間に同様に Dexamethasone 投与を行い PRA, PAL および血漿 DOC 量を測定した。

PRA は、Bumetanide 投与の有無にかかわらず、Dexamethasone 負荷により上昇をみせた。このことは Dexamethasone 自体が有する利尿作用により体液量の変動を介して PRA の上昇が起るのか、Dexamethasone 投与によりレニン基質 (Angiotensinogen) の増加により PRA 測定の際に影響して PRA 値が高くなるのか、いずれかと考えられたが、その機序は不明と思われる。

Bumetanide 投与中に、Dexamethasone を負荷すると PAL の減少をみた。食塩制限食および利尿剤 Bumetanide 使用により Na 排泄増加のある患者に、Dexamethasone 投与すればアルドステロンの分泌を抑制すると考えられる。

血漿 DOC 量は、Dexamethasone 負荷によって著明に減少を示した。DOC の分泌はレニン・アンジオテンシン系と関係なく、ACTH に支配されているためと考えられる。

文 献

- 1) Wilkins, L., Lewis, R.A., Klein, R., Gardner, L.I., Crigler Jr, J.F., Rosenberg, E. and Migeon, C.L.: Treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone, J. Clin. Endocr., 11:1, 1951.
- 2) Biglieri, E.G., Herron, M.A. and Brust, N.: 17-hydroxylation deficiency in man, J. Clin. Invest., 45:1946, 1966.
- 3) 菊池禎子, 及川淳, 金沢裕子, 川村陽子: 尿中 17-OHCS の測定法, Portor-Silber 法の西風改良法について, 第13回東北衛生検査学会口演抄録集, 頁20, 昭48.
- 4) Bayard, F., Beitins, I.Z., Kowarski, A. and Migeon, C.J.: Measurement of plasma aldosterone by radioimmunoassay, J. Clin. Endocr., 31:1, 1970.
- 5) Brown, R.D. and Strott, C.A.: Plasma

- deoxycorticosterone in man, *J. Clin. Endocr.*, 32 : 744, 1971. 6) Nieschlag, D.L., Loriaux, D.L. and Lipsett, M.B. : Radioligand assay for Δ^5 - 3β -hydroxysteroids. I. 3β -hydroxy-5-androstene-17 one and its 3-sulphate, *Steroids*, 19 : 669, 1972. 7) Newton, M.A. and Laragh, J.H. : Effects of glucocorticoid administration on aldosterone excretion and plasma renin in normal subjects, in essential hypertension and in primary aldosteronism, *J. Clin. Endocr.*, 28 : 1014, 1968.
- 8) Haynes, F.W., Forsham, P.H. and Hume, D.M. : Effects of ACTH, cortisone, deoxycorticosterone and epinephrine on the plasma hypertensinogen and renin concentration of dogs, *Am. J. Physiol.*, 172 : 265, 1953. 9) Burrow, G.N., Mulrow, P.J. and Bondy, P.K. : Protein synthesis and aldosterone production, *Endocrinology*, 79 : 955, 1966. 10) Bledsoe, T., Island, D.P. and Liddle, G. : Studies of the mechanism through which sodium depletion increases aldosterone biosynthesis in man, *J. Clin. Invest.*, 45 : 524, 1966.