アルドステロン分泌におけるドパミン作動性調節

独協医科大学内分泌内科

鈴木 仁, 笠井 貴久男, 内藤 毅嗣,
中村 勤, 椎名 裕朗, 家入 蒼生夫,
竹村 喜弘, 下田 新一

Dopaminergic Control of Aldosterone Secretion in Man

Hitoshi SUZUKI, M.D., Kikuo KASAI, M.D., Takeshi NAITOH, M.D.,
Tsutomu NAKAMURA, M.D., Hiroaki SHIINA, M.D.,
Tamio IEIRI, M.D., Yoshihiro TAKEMURA, M.D.
and Shin-ichi SHIMODA, M.D.

Department of Endocrinology, Internal Medicine,
Dokkyo University School of Medicine,
Mibu, Tochigi, Japan

To evaluate the dopaminergic control of aldosterone secretion, the following experiments were performed on 10 normal subjects (3 men and 7 women, aged 21 ~69 yrs.), 16 diabetics (8 men and 8 women, aged 20 ~74 yrs.) and 7 patients with untreated hyperthyroidism (2 men and 5 women aged 16 ~ 58 yrs.). Blood samples were withdrawn from an intravenous cannula indwelled in an antecubital vein at 0, 15, 30, 45, 60, 90 and 120 min after intravenous injection of 10mg metoclopramide with a volus. Plasma aldosterone levels and plasma renin activities (PRA) were measured by radioimmunoassay.

In normal subjects, plasma aldosterone levels were significantly increased from basal levels of 111.8 ± 13.0 pg/ml (Mean $\pm$ S.E.) to 183.4 ± 23.3 pg/ml 15 min after an intravenous injection of metoclopramide and were sustained for about 90 min. This increase induced by metoclopramide was, however, abolished by pretreatment with 2.5mg of bromocriptine. It is suggested that metoclopramide and bromocriptine are in a competitive relationship at the level of dopaminergic receptor.

In diabetics, the mean plasma level of aldosterone was as low as 66.3 ± 8.7 pg/ml, which was significantly lower than that in normal subjects ($p < 0.01$), and aldosterone response to metoclopramide was significantly diminished. Although this tendency was more apparent in diabetics with such complications as neuropathy or retinopathy, aldosterone response to metoclopramide implied that aldosterone secretion was under dopaminergic inhibition in this hypoaldosteronemic state.

While aldosterone responded well to metoclopramide, PRA was not significantly altered in this treatment in normal subjects and diabetics.

In patients with untreated hyperthyroidism, aldosterone response was similar to that in normal subjects.

緒 言

生体内に広く存在する dopamine が, 単に, adrenaline や noradrenaline の前駆体として, 生体に作用するだけでなく, 末梢組織にも特異的な受容体が見い出され, 中枢神経系のみならず末梢組織においても dopamine 自体が, 神経伝達物質として作用していると考えられる様になって来た^{27) 28)}。

脳下垂体においては, 成長ホルモンやプロラクチン分泌に深く関与し, prolactin-inhibiting factor (P.I.F.) が dopamine 自体である可能性も示唆され, dopamine antagonist と考えられている metoclopramide の投与によって prolactin 分泌が促される事も周知の事実である^{6) 11) 19)}。更に dopamine agonist である bromocryptine の投与によって acromegaly や hyperprolactinemia が改善する事も知られている。最近, Norbiato 等によって aldosterone 分泌にも dopaminergic system の関与が指摘されたが¹⁷⁾, Ogiwara 等は同様に metoclopramide を用いた報告で aldosterone の分泌促進を認めていない¹⁹⁾。又, metoclopramide が, 他の dopamine antagonist と多少異なった薬理作用を有している可能性についての報告も散見され^{22) 23)}, aldosterone 分泌に関して dopaminergic control が十分に証明されたとは言い難い。

そこで, 我々は, dopamine antagonist と考えられている metoclopramide 投与における, aldosterone 分泌の有無ならびに bromocryptine の metoclopramide に対する競合的作用の有無, 更に糖尿病患者, 甲状腺機能亢進症患者における metoclopramide 負荷による aldosterone 分泌について検討したので報告する。

対象および方法

正常血圧で腎疾患の既往の無い健常者10名(男3名, 女7名, 21才~69才), 食餌療法のみで control 良好な合併症を有しない軽症糖尿病患者9名とインシュリンなし経口血糖降下剤投与を要する糖尿病患者7名(内2名に軽度の腎機能障害あり)の計16名の糖尿病患者(男女各8名, 20才~74才)と甲状腺機能亢進症患者7名(男2名, 女5名, 16才~58才)の計33名を対象として以下の検討を行なった。

本検査施行前の食塩摂取は糖尿病群で高血圧を有する者については Na 100 mEq/日 程度の制限を行なったが, 他は自由に行なわせた。

一夜絶食後, 翌朝9時に肘静脈に生理食塩水の点滴を行なって血管を確保すると共に前採血後, 同部より metoclopramide 10 mg の静注負荷を行なった。静注負荷後, 15分, 30分, 45分, 60分, 90分, 120分に aldosterone 測定用として EDTA-2Na 3 mg 入り試験管に 3 cc 毎採血し血漿を遠心分離後, 測定開始まで -20℃ にて冷凍保存した。又, plasma renin activity (PRA) 測定の為, 負荷前, 負荷後30分, 60分, 120分に同様に 5 cc 毎採血し血漿分離を行なった。健常者10名中5名は他日 bromocryptine 2.5 mg 経口投与後30分に同様に metoclopramide 10 mg の静注負荷を行ない, 同様の時間間隔で採血を行なった。aldosterone, PRA を検体収集後 RIA 法で測定した。aldosterone は, Dainabot 社製 aldosterone RIakit^{10), 20)}を用いて, 又 PRA は, Dinabot 社製の RIakit を用いて測定した。

結果の統計学的検討には Student's t test を用いた。

Fig. 1. Aldosterone response to metoclopramide in normal subjects.

* $p < 0.05$ vs initial levels

** $p < 0.01$ vs initial levels

*** $p < 0.001$ vs initial levels

Fig. 2. Aldosterone response to metoclopramide with pretreatment with 2.5 mg bromocryptine in normal subjects.

結 果

(1) 健常者の metoclopramide 負荷による aldosterone 分泌

健常者に metoclopramide 10mg 静注負荷すると、血漿 aldosterone は前値 111.8 ± 13.0 pg/ml (mean $\pm$ SE) から15分後には頂値 183.4 ± 23.3 pg/ml をとる有意の ($p < 0.001$) 増加反応を示し、以降60分まではほぼ同様の値を示した。その後 aldosterone は漸減し負荷後120分には 129.4 ± 24.2 pg/ml とほぼ前値に復した。

この間、30分、60分、120分に測定した PRA 値は、前値 2.3 ± 0.3 ng/ml/hr から、120分には 1.94 ± 0.4 ng/ml/hr と漸減傾向を示したが有意差は無かった。(Fig. 1)

次に、この内の5名に bromocryptine 2.5mg 経口投与後30分に同様に metoclopramide 10mg の静注負荷を行なった。bromocryptine 投与前の aldosterone 値は 105.6 ± 11.5 pg/ml で、30分後には 96.4 ± 7.4 pg/ml とやや低下傾向を示し、metoclopramide 10mg 負荷後15分で 118.4 ± 9.1 pg/ml と

増加傾向を示したがこれらは共に bromocryptine 投与前値との間に有意差を認めなかった。同時に測定した PRA 値は, bromocryptine 投与前 $1.9 \pm 0.5 \text{ ng/ml/hr}$ から metoclopramide 投与後 120 分に $2.5 \pm 0.6 \text{ ng/ml/hr}$ と増加傾向を示したがやはり有意差を認めなかった。(Fig. 2)

(2) 糖尿病患者の metoclopramide 負荷による aldosterone 分泌

Fig. 3 に示した如く糖尿病患者 16 名全体の aldosterone 基礎値は $66.3 \pm 8.7 \text{ pg/ml}$ と健常者に比して有意に ($p < 0.01$) 低値を示した。又, metoclopramide 投与後 45 分に頂値 $128.8 \pm 14.6 \text{ pg/ml}$ を示した。糖尿病患者においても metoclopramide 投与による有意の aldosterone 分泌が認められたが健常群に比して頂値に達する時間が遅延しており頂値も有意に低下していた。PRA は 16 例中 12 例についてのみ測定を行なったが, 測定を行なった範囲では, 基礎値 $2.2 \pm 0.3 \text{ ng/ml/hr}$ から 120 分後には, $1.96 \pm 0.3 \text{ ng/ml/hr}$ と有意の変動は認めなかった。Table に糖尿病患者 16 名の概略を示したが, 糖尿病の程度が軽く食餌療法のみで control 可能な群と合併症を有し経口血糖降下剤ないしはインスリン治療を要する群とでは, aldosterone 基礎値および頂値に差を有するので各々について検討すると, 食餌療法人群では基礎値 $84.9 \pm 11.3 \text{ pg/ml}$ で metoclopramide 投与後 30 分に頂値 $153.4 \pm 10.1 \text{ pg/ml}$ の値を示した。正常者に比して基礎値, 頂値ともやや低下傾向を示しているが共に有意差はなかった。次に合併症を有する糖尿病患者群では aldosterone 基礎値 $42.3 \pm 6.7 \text{ pg/ml}$, metoclopramide 投与後 60 分に頂値 $101.0 \pm 15.2 \text{ pg/ml}$ の値を示した。これらは共に有意に ($p < 0.01$) 正常者に比し低値であった。即ち糖尿病群での aldosterone 低値, 低反応がこれら合併症を有する糖尿病患者群によるもので, 合併症を有さぬ軽症糖尿病ではほぼ正常者と同様の反応様式を示すと考えられる。

Fig. 3. Aldosterone response to metoclopramide in diabetics.

* $p < 0.05$ vs initial levels

** $p < 0.01$ vs initial levels

*** $p < 0.001$ vs initial levels

(3) 甲状腺機能亢進症患者の metoclopramide 負荷による aldosterone 分泌

典型的な臨床像を示す未治療甲状腺機能亢進症患者 7 名について検討を行なった。

Fig. 4 に示す如く, aldosterone 基礎値は $109.6 \pm 20.8 \text{ pg/ml}$ で健常者同様負荷後 15 分に頂値 $174.3 \pm 43.5 \text{ pg/ml}$ を示した。その後 aldosterone 値は漸減し負荷後 60 分で基礎値と有意差を認めなかった。

Table 1. Protocol of patients with diabetes mellitus and aldosterone levels.

Name	Sex	Age	Complication	Treatment	Aldosterone Base Peak (pg/ml)	
					Base	Peak
M.T.	F.	62	(-)	Diet	56	92
I.U.	F.	55	(-)	Diet	65	158
M.I.	M.	59	(-)	Diet	103	196
K.U.	M.	54	(-)	Diet	100	165
M.F.	M.	66	(-)	Diet	114	155
M.F.	M.	31	(-)	Diet	15	280
H.M.	M.	43	(-)	Diet	96	264
T.Y.	M.	24	(obesity)	Diet	124	190
M.W.	M.	65	(hypertension)	Diet	91	176
(Mean±S.E.)					88.9±11.3	186.2±19.1
S.K.	F.	55	neuropathy	O.H.A.*	23	68
K.T.	F.	66	(hypertension)	O.H.A.	55	175
K.M.	F.	53	retinopathy	Insulin	24	124
K.I.	F.	20	retinopathy	Insulin	72	104
N.A.	M.	53	(chr. hepatitis)	Insulin	37	107
F.O.	F.	74	mild renal	Insulin	35	104
S.U.	F.	50	insufficiency	Insulin	50	54
(Mean±S.E.)					42.3±6.7	101.0±15.2

O.H.A.* denotes oral hypoglycemic agents

Fig. 4. Aldosterone response to metoclopramide in patients with untreated hyperthyroidism.

*p<0.05 vs initial levels

**p<0.01 vs initial levels

(4) 各群の aldosterone 分泌の差異

Fig. 5 に、健常者群、bromocryptine 前投与群、糖尿病群、甲状腺機能亢進症群の aldosterone 基礎値と頂値を示したが、metoclopramide による aldosterone 分泌は bromocryptine の前投与で有意に抑制された。又、糖尿病群では基礎値、頂値とも健常者群に比して低値を示したが、主に合併症を有する糖尿病患者での aldosterone 低値、低反応が影響していると考えられた。甲状腺機能亢進症では基礎値、頂値ともに、健常者群と有意の差を認めなかった。

Fig. 5. Comparison of basal and maximum aldosterone levels among normal subjects, normal subjects with bromocryptine, diabetics and patients with untreated hyperthyroidism.

* $p < 0.05$ compared to basal or maximum levels in normal subjects

** $p < 0.001$ compared to basal or maximum levels in normal subjects

考 案

Goldburg 等⁸⁾は, dopamine の持続投与によって尿中へのナトリウム排泄が増加する事を報告し, 又, Alexander 等¹⁾は, 逆に, ナトリウム負荷を行なう事によって尿中への dopamine 排泄量が増加する事を認め, これらから血清ナトリウム調節に dopamine が関与する事が明らかとなった。その後 1975 年に Edwards 等⁷⁾が furosemide 負荷による aldosterone 分泌が bromocryptine の前投与で抑制される事を報告し, この時, PRA の増加を bromocryptine が抑制しない事から, その作用機序として, bromocryptine が副腎の dopamine 受容体を賦活して aldosterone 分泌を抑制するか, あるいは, 下垂体からの prolactin 分泌を抑制する事が aldosterone 分泌に関与しているのではないかという二つの可能性を想定した。

事実, Relkin 等²⁵⁾の rat を用いた報告では, 低ナトリウム食で飼育した rat は, 高プロラクチン, 高アルドステロン血症を認め, 下垂体からの prolactin 分泌が aldosterone 分泌に必須であろうと考えられた。しかしながら, その後の Φlgaard 等の報告²¹⁾では bromocryptine は prolactin 値を抑制するが, 高カリウム刺激による aldosterone 分泌を抑制しない事, 又, Ogihara 等¹⁹⁾の metoclopramide 5mg の静注負荷で aldosterone の分泌は認められず, prolactin のみ有意に増加する事, 更に Norbiato 等¹⁷⁾の metoclopramide 10mg 投与による成績では下垂体摘出患者においても aldosterone 分泌が認められる事などから prolactin 分泌とは直接関係せず aldosterone 分泌がおこるで

あろうと考えられている。Edwards 等の報告⁷⁾とは逆に、Nilsson 等の末端肥大症患者へのbromocryptine 長期投与の報告では¹⁶⁾、立位負荷によってPRAのみ著明に抑制されaldosteroneの尿中排泄量は不変であったとしている。bromocryptineのrenin-angiotensin-aldosterone系に対する作用も十分に解明されていないが、metoclopramide投与によるaldosterone分泌はOgihara等¹⁹⁾の5mg投与による報告を除いて、Norbiato等¹⁷⁾¹⁸⁾、Carey等²⁾共に10mgの静注負荷で十分なaldosterone分泌刺激となる事を認めており、我々の結果と合致する。metoclopramideは一般にdopamine-rgic antagonistと考えられており、我々の結果を含めた従来の報告からもaldosteroneがdopamineによる抑制的な調節下にあると考えられるが、metoclopramideがpimozideに認められる様なParkinsonismへの投与での症状悪化が認められない事や、phenothiazine系薬剤に認められる精神作用に乏しい事、更にin vitroでのdopamine感受性adenylcyclase系の抑制作用を欠如している事²³⁾などから、他のdopamine antagonistとやや異なった面を有している事も事実である。

そこで我々はbromocryptineのmetoclopramideによるaldosterone分泌に及ぼす影響を検討したがFig. 2, Fig. 5に示す様にaldosterone分泌は有意に抑制され、両者がdopamine受容体をめぐって競合的關係にある事が示唆された。

Carey等²⁾は、placebo投与群とbromocryptine投与群にangiotensin IIを投与してaldosterone分泌の差異を検討したが、この二群間に有意差を認めなかった事からaldosteroneがmaximum tonic dopaminergic inhibition下にあると結論づけているが、我々の成績ではbromocryptineの投与によってmetoclopramideのaldosterone刺激が抑制された事からmaximum tonic inhibitionが存在しているとは速断出来ない。この相異はangiotensin IIが強力なaldosterone分泌刺激であった為か、或いはangiotensin IIによるaldosterone分泌とdopamine作動性の抑制が相互に独立している為かも知れない。Mckenna等はin vitroでのdopamineのaldosterone生合成に対する抑制作用を報告しており¹⁴⁾、詳細については、今後の検討が必要であろう。

次に、糖尿病におけるmetoclopramideのaldosterone分泌刺激作用であるが、今回検討した16名の平均では、基礎値 66.3 ± 8.7 pg/mlから頂値 128.8 ± 14.6 pg/mlと約2倍のaldosterone値の増加を認めた。従来より糖尿病患者において、低アルドステロン血症を認める事が報告されており⁹⁾、その成因としてSchambelan等²⁶⁾は、糖尿病というよりむしろ、腎実質の荒廃を来す、腎盂炎、痛風、副甲状腺機能亢進症、腎硬化症などの疾患でも同様の低アルドステロン血症が認められる事から傍系球体装置の崩壊による低レニン血症を挙げている。その後のMichelis等¹⁸⁾の総説でも腎実質の崩壊による低レニン血症が低アルドステロン血症の原因として支持されている。更に、proreninからreninへの変換の障害ないしはaldosterone生合成過程での酵素障害の関与⁵⁾、あるいは、循環血中のcatecholamine量の減少、交感神経tonusの低下、 β -receptorの感受性低下、循環血液量増大によるrenin抑制なども成因として考慮されている³⁾²⁸⁾。我々の検討した16名においても、合併症を有する糖尿病患者により顕著に、aldosterone基礎値の低下、metoclopramide負荷による低反応が認められた。食餌療法群では結果にも示した如く、aldosterone基礎値、頂値とも、各々、 84.9 ± 11.3 pg/ml, 153.4 ± 10.1 pg/mlと正常者と有意の差を認めなかったのに反し、合併症を有する糖尿病患者群では、各々 42.3 ± 6.7 pg/ml, 101.0 ± 15.2 pg/mlと有意の低下を認めた。この糖尿病群内でのaldosterone分泌の差異の原因として先に述べた種々の要因が考慮し得るが、インスリンないし経口血糖降下剤治療を要する糖尿病患者群では食餌療法群に比して血糖の適正な維持がより難しく、高血糖による浸透圧利尿で低アルドステロン血症が惹起される懸念もある。しかし、最近の

Christlieb 等⁴⁾の報告ではこの可能性を否定している。PRA は糖尿病群全例について検討出来なかったので断定は出来ないが、我々の低アルドステロン血症を認めた合併症を有する糖尿病患者も従来いわれている、hyporeninemic hypoaldosteronism に属するものであろうと考えられた。これら低アルドステロン血症を示した症例においても metoclopramide による aldosterone 分泌が認められたことから dopamine 作動性の抑制効果がまだ作用していると考えられた。

甲状腺機能亢進症では従来より、aldosterone 分泌率およびその metabolic clearance rate の軽度の増加、正常血中 aldosterone 濃度などが報告されているが^{12) 24)}、今回の我々の metoclopramide を用いた検討でも健常群との間に aldosterone 基礎値あるいは頂値についての有意な差は認められなかった。

結 語

健常者10名、糖尿病患者16名、甲状腺機能亢進症患者 7 名の計33名について metoclopramide 10 mg 静注負荷による aldosterone 分泌動態を検討した。

(1) 健常群では metoclopramide 10 mg 負荷後15分に頂値を有する有意の aldosterone 分泌が認められた。PRA は負荷後120分までに有意の変動を示さなかった。この metoclopramide による aldosterone 分泌は bromocriptine 2.5 mg の前投与によって抑制された。

(2) 糖尿病群全体では aldosterone 基礎値および metoclopramide に対する反応頂値も有意に低下していたが、治療法および合併症の有無で更に二分すると食餌療法群では正常者と同様の反応を示した。合併症を有する経口剤ないしインスリン治療群では aldosterone 基礎値、頂値の著明な低下を認めた。

(3) 甲状腺機能亢進症患者では aldosterone 基礎値および反応頂値に健常群と比し有意差を認めなかった。

文 献

- 1) Alexander, R.W., J.R. Gill, Jr., H. Yamabe, W. Lovenberg and H.R. Keiser: Effects of dietary sodium and of acute saline infusion on the interrelationship between dopamine excretion and adrenergic activity in man. *J. Clin. Invest.* 54: 194, 1974.
- 2) Carey, R.M., M.O. Thorner and E.M. Ortt: Effects of metoclopramide and bromocriptine on the Renin-Angiotensin-Aldosterone system in man. *J. Clin. Invest.* 63: 727, 1979.
- 3) Christlieb, A.R., A. Kaldany and J.A. D'Elia: Plasma renin activity and hypertension in diabetes mellitus. *Diabetes* 25: 969, 1976.
- 4) Christlieb, A.R. and R. Long: Renin-Angiotensin system in phlorhizin compared with alloxan diabetes in the rat. *Diabetes* 28: 106, 1979.
- 5) Deleiva, A., A.R. Christlieb, J.C. Melby, C.A. Graham, R.P. Day, A.B., J.A. Luetscher and P.G. Zager: Big renin and biosynthetic defect of aldosterone in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 295: 639, 1976.
- 6) Delitala, G., A. Masala, S. Alagna and L. Devilla: Effect of metoclopramide on serum prolactin levels in humans. *Clin. Endocrinol.* 5: 731, 1976.
- 7) Edwards, C.R.W., M.O. Thorner, P.A. Miall, E.A.S. Al-Dujaili, J.P. Hanker and G.M. Besser: Inhibition of the plasma-aldosterone response to furosemide by bromocriptine. *Lancet* II: 903, 1975.
- 8) Goldberg, L.I.: Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical appli-

- cations. *Pharmac. Rev.* 24: 1, 1972.
- 9) Goldfarb, S., B. Strunk, I. Singer and M. Goldberg: Paradoxical glucose-induced hyperkalemia; Combined aldosterone-insulin deficiency. *Am. J. Med.* 59: 44, 1975.
- 10) 飯沼一茂, 荒川行信, 高木 淳, 倉田邦夫, 荻原俊男, 西 啓子, 宮井 潔, 熊原雄一: ラジタイムノアッセイによる血中アルドステロンの簡便測定法; ¹²⁵I 標識アルドステロンを用いた直接法, *日内分泌会誌*, 53: 797, 1977.
- 11) Judd, S.J., L. Lazarus and G. Smythe: Prolactin secretion by metoclopramide in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43: 313, 1976.
- 12) Luetscher, J.A., C.A. Camargo, A.P. Conn, A.J. Dowdy and A.M. Callaghan: Observations on metabolism of aldosterone in man. *Ann. Intern. Med.* 59: 1, 1963.
- 13) Michelis, M.F. and H.V. Murdaugh: Selective hypoaldosteronism; An editorial revised after 15 years. *Am. J. Med.* 59: 1, 1975.
- 14) McKenna, T.J., D.P. Island, W.E. Nicholson and G.W. Liddle: Dopamine inhibits angiotensin-stimulated aldosterone biosynthesis in bovine adrenal cells. *J. Clin. Invest.* 64: 287, 1979.
- 15) McNeilly, A.S., M.O. Thorner, G. Volans and G.M. Besser: Metoclopramide and prolactin. *Br. Med. J.* II: 729, 1974.
- 16) Nilsson, A. and B. Hökfelt: Effect of the dopamine agonist bromocriptine on blood pressure, catecholamines and renin activity in acromegalics at rest, following exercise and during insulin induced hypoglycemia. *Acta. endocr. Suppl.* 216: 83, 1978.
- 17) Norbiato, G., M. Bevilacqua, U. Raggi, P. Micossi and C. Moroni: Metoclopramide increases plasma aldosterone concentration in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45: 1313, 1977.
- 18) Norbiato, G., M. Bevilacqua, U. Raggi, P. Micossi, F. Nitti, M. Lanfredini and S. Barbieri: Effect of metoclopramide, a dopaminergic inhibitor, on renin and aldosterone in idiopathic edema: Possible therapeutic approach with levodopa and carbidopa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48: 37, 1979.
- 19) Ogihara, T., S. Matsumura, T. Onishi, K. Miyai, T. Uozumi and Y. Kumahara: Effect of metoclopramide-induced prolactin on aldosterone secretion in normal subjects. *Life Sci.* 20: 523, 1977.
- 20) Ogihara, T., K. Iinuma, K. Nishi, Y. Arakawa, A. Takagi, K. Kurata, K. Miyai and Y. Kumahara: A non-chromatographic non-extraction radioimmunoassay for serum aldosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45: 726, 1977.
- 21) Ølgaard, K., C. Hagen, S. Madsen and L. Hummer: Lack of effect of prolactin inhibition by alpha-bromoergocriptine (CB 154) on plasma aldosterone in anephric and non-nephrectomized patients on regular haemodialysis. *Acta endocr.* 85: 587, 1977.
- 22) Peringer, E., P. Jenner and C.D. Marsden: Effect of metoclopramide on turnover of brain dopamine noradrenaline and 5-hydroxytryptamine. *J. Pharm. Pharmac.* 27: 442, 1975.
- 23) Peringer, E., P. Jenner, I.M. Donaldson and C.D. Marsden: Metoclopramide and dopamine receptor blockade. *Neuropharmacology* 15: 463, 1976.
- 24) Peterson, R.E.: *Metabolism of adrenal cortical steroids*, 137-140, Ed. by Christy, N.P., The human adrenal cortex, Harper & Row Ltd., New York, 1971.
- 25) Relkin, R. and M. Adachi: Effects of sodium deprivation on pituitary and plasma prolactin, growth hormone, and thyrotropin levels in the rat. *Neuroendocrinology* 11: 240, 1973.
- 26) Schambelan, M., J.R. Stockigt and E.G. Biglieri: Isolated hypoaldosteronism in adults;

A renin-deficiency syndrome. N. Engl. J. Med. 287: 573, 1972.

27) Thorner, M.O.: Dopamine is an important neurotransmitter in the autonomic nervous system. Lancet I: 662, 1975.

28) Tuck, M.L., M.P. Sambhi and L. Levin: Hyporeninemic hypoaldosteronism in diabetes mellitus; Studies of the autonomic nervous system's control of renin release. Diabetes 28: 237, 1979.

29) Valenzuela, J.E.: Dopamine as a possible neurotransmitter in gastric relaxation. Gastroenterology 71: 1019, 1976.