減塩時の, ACTHに対するアルドステロン反応性に およぼす内因性プロスタグランジンの影響

金沢大学医学部内科学第二講座

(指導: 竹田 亮祐教授)

森 瀬 敏 夫

Prostaglandins May Modulate the Aldosterone Response to ACTH in Sodium Restricted Normotensives

Toshio MORISE

The Second Department of Internal Medicine

School of Medicine, Kanazawa University

Kanazawa 920, Japan

(Director: Prof. Ryoyu Takeda)

Aldosterone production following ACTH administration has been shown to be enhanced in sodium depletion. The mechanism(s) for this, however, is not entirely clear. Meanwhile, prostaglandins of the E series have been shown to stimulate steroidogenesis and urinary excretion of prostaglandin E_2 and $F_{2\alpha}$ in man, and PGI_2 in the aortic wall of rats has been shown to increase in sodium depletion.

In view of the above findings the present study was undertaken to evaluate the involvement of the endogenous prostaglandins in the augmentation of ACTH-induced aldosterone response during acute sodium depletion. Captopril was administered to elucidate the influence of the renin-angiotensin system (250mg q.i.d.) and Indomethacin (Ind) to suppress the production of the endogenous prostaglandins (200mg q.i.d.). Group I were on a diet containing 200mEq/day sodium and sodium depletion was achieved by a low sodium diet containing 60mEq/day sodium and oral treatment of furosemide 80mg for 1 day (groups II, III and IV). Ind was given in group II, Ind + captopril in group III and captopril in group IV. The i.m. administration of 250 μ g ACTH was performed at 0800-0900h.

Body weight, serum sodium and potassium levels on the day of the experiment were significantly lower in groups II, III and IV versus group I. Basal PRA in groups III and IV were more significantly elevated than groups I and II. Basal plasma 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ levels were significantly lower than in the Ind pretreated groups (II, III). There were no significant differences between baseline plasma aldosterone and cortisol concentrations.

In groups I, II and III, plasma aldosterone increased from baseline levels to 182%, 134%, 193% respectively, following the ACTH administration, and there were no significant differences in mean increment among the three groups. In group IV, however, plasma

aldosterone increased from $6.4 \pm 0.9 \text{ ng/dl}$ to $32.1 \pm 4.9 \text{ ng/dl}$ and $26.1 \pm 3.9 \text{ ng/dl}$ at 30 and 60 min. after the ACTH administration respectively, a mean increment of 468%. This response was significantly greater than those of the three other groups. Plasma cortisol response to ACTH administration was similar in all four groups. The augmented response to ACTH was not affected by angiotensin I converting enzyme inhibitor, captopril however, significantly reduced the response in Ind pretreated groups.

It is suggested that endogenous prostaglandins may modulate augmented ACTH induced aldosterone response in a sodium depleted state in man.

緒 言

外因性 ACTH に対する血漿アルドステロンの反応は、減塩にて増大することが知られている^{7) 9) 17) 31) 33)}。この増大反応の機序としては従来より、1) レニン・アンジオテンシン系の亢進、2) 減塩それ自体の副腎刺激作用、の二つの可能性が考えられ種々の検討がなされてきた。ことにレニン・アンジオテンシン系に関しては、減塩時の外因性 ACTH に対する血漿アルドステロンの反応性増大に関与するという説⁹⁾、しないという説⁷⁾があり一定の結論は得られていなかった。このような矛盾した成績が得られる理由は、アルドステロンの ACTH に対する反応性がある程度アルドステロンの基礎分泌量に依存するため^{22) 24)}、減塩にてアルドステロン基礎分泌量の増加した状態での内因性アンジオテンシンの関与を正確に評価できないためと考えられる。しかし、既に報告したように¹⁶⁾、アンジオテンシン変換酵素阻害剤 SQ 14225 (Captopril, 三共 KK) を用いて減塩時のアルドステロン基礎分泌量の増加を抑制して検討した結果、内因性アンジオテンシン II は減塩時の外因性 ACTH に対する血漿アルドステロンの反応性増大に重大な役割を演じていないことが判明した。

一方、近年プロスタグランジンがアルドステロン産生刺激作用を有することが、ラット²³⁾、牛²⁸⁾、ヒト¹³⁾ 副腎を用いた in vitro の実験で、あるいは下垂体摘除ラット¹⁰⁾ を用いた in vivo の実験で証明されている。さらに減塩にてプロスタグランジン産生が亢進することがヒトにおいても証明されている²⁵⁾。

そこで著者は、SQ 14225 により予めアンジオテンシン II 生成をブロックし、減塩によるアルドステロン基礎分泌増加を抑制した状態で、さらにインドメサシン投与の有無が、減塩時の外因性 ACTH に対するアルドステロンの反応性にどのような効果をもたらすかを判定することによって、内因性プロスタグランジンの役割を検討した。

対 象 と 方 法

あらかじめ本実験の趣旨について了解を得た金沢大学医学部の健康男子 10 名 (20~25 才) を対象とし、同附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、検査前日は Na 200 mEq/day 又は Na 60 mEq/day 食を摂取させ、検査前日午前 6 時から検査当日午前 6 時までの 24 時間尿を各検査毎に採取するよう指示し、尿中電解質排泄量測定に共した。

ACTH 刺激試験は次の 4 条件下にて行った。

- 1) Exp. 1: 検査前日 Na 200 mEq/day 摂取 (Control 群)。
- 2) Exp. 2: 検査前日に減塩食とフロセミド、及びインドメサシンを投与し、検査当日早朝にインドメサシンを追加投与した (Ind 群)。

3) **Exp. 3**: 検査前日に減塩食とフロセミド、インドメサシン及びSQ 14225を投与し、検査当日早朝にインドメサシン及びSQ 14225を追加投与した (Ind + SQ 群)。

4) **Exp. 4**: 検査前日に減塩食とフロセミド及びSQ 14225を投与し、検査当日早朝にSQ 14225を追加投与した (SQ 群)。

減塩食は Na 60 mEq/day 食とし、各薬剤投与量はフロセミド 80 mg/×2, インドメサシン 150 mg/×3, SQ 14225 200 mg/×4 を 1 日量とし、早朝追加時には各 50 mg を 1 回投与した。なお各検査は 4 日毎に行った (Fig. 1)。

ACTH 刺激試験は、1 夜空腹状態で検査当日少なくとも 2 時間安静臥位を保たせた後、午前 8 時～9 時の間に行った。まず血圧、体重を測定し、血清電解質、血漿レニン活性 (PRA)、血漿アルドステロン、血漿コーチゾル、血漿 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 用採血を行った後、 α^{1-24} ACTH (cortrosin[®], N. V. Organon 社) 250 μ g を 2.0 ml の生食に溶解し筋注した。ACTH 筋注 30 分後、60 分後に再び血清電解質、PRA、血漿アルドステロン、血漿コーチゾル測定用に採血した。

PRA、血漿コーチゾル、血漿アルドステロン測定用血液サンプルはヘパリン加試験管に採取し、直ちに 4℃ にて遠心分離し測定まで -20℃ にて保存した。血漿 6-Keto PGF $_{1\alpha}$ 測定用血液サンプルは、氷冷した EDTA, Aspirin 加試験管に採取した後直ちに 4℃ にて遠心分離し測定まで -90℃ に保存した。

PRA は血漿にインヒビター液 (8-オキシキノリン、ジメルカプロール) を加え酢酸緩衝液にて pH 5.0 に調整し、37℃ で 2 時間インキュベートし産生されたアンジオテンシン I を radioimmunoassay により測定し、血漿コーチゾルは既報¹⁰⁾の如く radioimmunoassay にて測定した。intra 及び interassay の変動係数はいずれも 10% 以内であった。

Fig. 1. Experimental protocol.

血漿アルドステロンは、血漿2.0 mlにジクロルメタン4.0 mlを加え充分混和した後冷却遠心分離し、有機層2.0 mlを測定用ガラス試験管に移し乾固した後、CIS社より入手した抗体を用い Boyard⁴⁾らの方法に従い radioimmunoassay にて測定した。intra 及び interassay の変動係数は9.2%と14.3%であった³⁰⁾。

Fig. 2. Extraction procedure & radioimmunoassay of plasma 6-keto-PGF_{1α}.

Fig. 3. The cross reactivity of 6-keto-PGF_{1α} antibody to other prostaglandins.

血漿6-Keto-PGF_{1α}測定：血漿1.0 mlをクエン酸にてpH 3.0に調整した後飽和生食を加え、さらに酢酸エチル2.5 mlを加え充分混和した後冷却遠心分離し有機層をシリコン処理ガラス試験管に移した。同様の操作を再度行い、抽出有機溶液をN₂ガス通気にて乾固し、この乾固した試料をクロロホルム・メタノール液（2：1）にて再溶解し、マイクロシリンジにてTLC（silica gel 60/ kieselguhr F₂₅₄, MERCK）にスポットし展開した後（Solvent; 酢酸エチル・トリメチルペンタン・酢酸・水＝11：5：2：10）、6-Keto-PGF_{1α}を分離した。さらに上述の如く酢酸エチルにて2回抽出した後乾固し、radioimmunoassay²⁹⁾にて測定した。抗体はSeragen社より入手したものを2000倍に希釈して用い、³H-6-Keto-PGF_{1α}を2×10⁵dpm/tube加え、リン酸緩衝液にてpH 6.8に調整しradioimmunoassayを行った。抽出率は60.2±4.8%で、検出感度は30 pg/mlであった。PGE₁、PGE₂、PGF_{2α}とのcross reactionはそれぞれ12.3%、8.6%、5.0%であった。intra 及び interassay の変動係数は共に10%以内であった（Fig 2, Fig 3）。

血, 尿中 Na 及び k は焰光光度計にて, 尿中クレアチニンは autoanalyzer により測定した。得られた結果は平均値±標準誤差にて表わし, 有意差検定は student's t-test 又は paired t-test, 共分散分析を用いた。

Table 1. Effects of drug administration on baseline measurement of metabolic & endocrine function before ACTH test in 10 normotensive subjects.

	Control	Ind.	Ind.+ SQ	SQ
MBP (mmHg)	86.7 ± 1.7	80.9 ± 2.9	75.3 ± 2.9 ^b	82.7 ± 2.4
B.W. (Kg)	64.2 ± 2.0	62.4 ± 1.9 ^b	62.1 ± 1.9 ^b	62.9 ± 2.0 ^b
Ht. (t)	42.0 ± 0.7	43.3 ± 1.0 ^{b,d}	45.0 ± 1.2 ^b	48.3 ± 1.4 ^a
S-Na (mEq/L)	141.4 ± 0.4	138.5 ± 0.7 ^b	140.0 ± 0.6 ^a	138.8 ± 0.5 ^a
S-K (mEq/L)	4.0 ± 0.1	3.6 ± 0.1 ^a	3.7 ± 0.2 ^a	3.6 ± 0.1 ^b
PRA (ng/ml/h)	1.8 ± 0.2 ^d	1.8 ± 0.4 ^d	4.1 ± 0.9 ^{a,d}	13.6 ± 1.2 ^b
P-Ald (ng/dl)	5.7 ± 0.6	6.3 ± 1.0	5.5 ± 1.2	6.4 ± 0.9
P-C (µg/dl)	10.2 ± 0.8	11.4 ± 0.9	11.2 ± 0.7	12.0 ± 0.5
P-6-ketoPGF _{1α} (pg/ml)	326 ± 11	280 ± 9 ^{a,c}	275 ± 14 ^{a,c}	339 ± 8
U-Na (mEq/day)	151 ± 21 ^d	268 ± 26 ^{b,d}	229 ± 19 ^{a,d}	439 ± 40 ^b
U-V (ml/day)	917 ± 103 ^d	2400 ± 152 ^{b,d}	2190 ± 196 ^{a,d}	3300 ± 217 ^b

a : p < 0.05 vs Control.

b : p < 0.005 vs Control.

c : p < 0.05 vs SQ.

d : p < 0.005 vs SQ.

MBP:Mean blood pressure, B.W.:Body weight, PRA:Plasma renin activity, P-Ald:Plasma aldosterone, P-C:Plasma cortisol, U-Na:Urinary sodium excretion U-V:Urinary volume.

結 果

1)減塩+フロセミド, インドメサシン, SQ 14225 投与の, 電解質, PRA, 血漿アルドステロン, 血漿 6-keto-PGF_{1α} の基礎値に及ぼす影響 (Table 1)

ACTH 投与前の平均血圧は, Ind + SQ 群のみ control 群より有意 (P<0.005) に低下していた。体重は control 群 64.0 ± 2.0 kg, Ind 群 62.4 ± 1.9 kg, Ind + SQ 群 62.1 ± 1.9 kg, SQ 群 62.9 ± 2.0 kg と, control 群に比し他の 3 群で有意 (P<0.005) に低下していたが, 減塩した 3 群間では有意差はなかった (Fig. 5)。

血清 Na, K はそれぞれ control 群 141. ± 0.4, 4.0 ± 0.1 mEq/L, Ind 群 138.5 ± 0.7, 3.6 ± 0.1 mEq/L, Ind + SQ 群 140.0 ± 0.6, 3.7 ± 0.2 mEq/L, SQ 群 138.8 ± 0.5, 3.6 ± 0.1 mEq/L と control 群に比し減塩を行った 3 群で有意 (P<0.005) に低下していたが, 減塩を行った 3 群間では有意差はなかった (Fig. 4)。

ACTH 刺激試験前日の尿中 Na 排泄量及び尿量はそれぞれ control 群 151 ± 21 mEq/day, 917 ± 103 ml/day, Ind 群 268 ± 26 mEq/day, 2400 ± 152 ml/day, Ind + SQ 群 229 ± 19 mEq/day, 2190 ± 196 ml/day, SQ 群 439 ± 40 mEq/day, 3300 ml/day と, control 群に比し減塩を行った他の 3 群で有意 (P<0.05) に増加していた。SQ 群は Ind 群, Ind + SQ 群に比しても有意に増加していた (p<0.005)。

ACTH 筋注前の PRA は control 群 1.8 ± 0.2 ng/ml/h, Ind 群 1.8 ± 0.4 ng/ml/h, Ind + SQ 群 4.1 ± 0.9 ng/ml/h, SQ 群 13.6 ± 1.2 ng/ml/hr と, control 群と Ind 群では有意差はなかったが, この 2 群に比し Ind + SQ 群では有意 (P<0.02) に上昇し SQ 群ではこれら 3 群に比しさらに有意 (P<0.001) に上昇していた (Fig. 6)。

減塩時の、ACTHに対するアルドステロン反応性におよぼす内因性プロスタグランジンの影響 (森瀬)

Fig. 4. Changes in serum sodium & potassium levels after Indomethacin (Ind) and/or SQ (SQ14225) administration. (n=10, mean $\pm$ S.E.M.)

Fig. 5. Change in body weight after Indomethacin (Ind) and/or SQ (SQ14225) administration. (n=10, mean $\pm$ S.E.M.)

Fig. 6. Change in plasma renin activity after Indomethacin (Ind) and/or SQ (SQ14225) administration. (n=10, mean $\pm$ S.E.M.)

Fig. 7. Change in plasma 6-keto-PGF₁α levels in four groups after Indomethacin (Ind) and/or SQ (SQ14225) administration.

Table 2. Effects of ACTH administration on plasma aldosterone & cortisol levels in 10 normotensive subjects.

	Control	Ind	Ind + SQ	SQ
P-cortisol(μg/dl)				
Before	10.2 ± 0.8	11.4 ± 0.9	11.2 ± 0.7	12.0 ± 0.5
30min.	30.2 ± 1.3 ^a	31.9 ± 2.2 ^a	30.8 ± 2.5 ^a	29.9 ± 2.1 ^a
60min.	32.6 ± 1.8 ^a	34.2 ± 3.0 ^a	34.6 ± 2.9 ^a	28.5 ± 2.1 ^a
P-aldosterone(ng/dl)				
Before	5.7 ± 0.6	6.3 ± 1.0	5.5 ± 1.2	6.4 ± 0.9
30min.	11.4 ± 1.0 ^a	12.4 ± 1.9 ^a	11.4 ± 1.5 ^a	32.1 ± 4.9 ^{a,b}
60min.	12.4 ± 1.4 ^a	12.2 ± 1.7 ^a	12.2 ± 2.5 ^a	26.1 ± 3.9 ^{a,b}
maximam increment of PA				
(ng/dl)	8.2 ± 1.2	7.2 ± 1.0	7.8 ± 1.6	27.6 ± 4.4 ^b
(%)	181.7 ± 54.9	133.8 ± 24.7	193.1 ± 71.2	467.8 ± 67.0 ^b

a : p < 0.001 vs baseline levels before ACTH administration.

b : p < 0.005 vs other groups

ACTH 筋注前の血漿アルドステロン、血漿コーチゾルの基礎値はそれぞれ control 群 5.7±0.6 ng/dl, 10.2±0.8 μg/dl, Ind 群 6.3±1.0 ng/dl, 11.4±0.9 μg/dl, Ind + SQ 群 5.5±1.2 ng/dl, 11.2±0.7 μg/dl, SQ 群 6.4±0.9 ng/dl, 12.0±0.5 μg/dl と、4 群間に有意差はなかった。

ACTH 筋注前の血漿 6-keto-PGF₁α は control 群 326±11 pg/ml, Ind 群 280±9 pg/ml, Ind + SQ 群 275±14 pg/ml, SQ 群 339±8 pg/ml と、インドメサシン投与群で有意 (P<0.02) に低下していた (Fig. 7)。

2) ACTH 刺激の血漿アルドステロン、血漿コーチゾルに及ぼす影響 (Table 2)

ACTH 筋注に対する血漿コーチゾルの反応は ACTH 筋注前、30 分後、60 分後それぞれ control 群 10.2±0.8, 30.2±1.3, 32.6±1.8 μg/dl, Ind 群 11.4±0.9, 31.9±2.2, 34.2±3.0 μg/dl, Ind + SQ 群 11.2±0.7, 30.8±2.5, 34.6±2.9 μg/dl, SQ 群 12.0±0.5, 29.9±2.1, 28.5±2.1 μg/dl と、

4 群とも 30 分値, 60 分値において前値に比し有意 ($P < 0.001$) に上昇した。しかし, 前値, 30 分値, 60 分値とも 4 群間に有意差はなく, さらに ACTH 筋注後の血漿コルチゾルの最大増加量 (絶対値及び%) を比較しても 4 群間に有意差はなかった (Fig. 8)。

Fig. 8. Plasma cortisol response to ACTH administration in four groups. (n=10, mean $\pm$ S.E.M.)

Fig. 9. Plasma aldosterone response to ACTH administration in four groups. (n=10, mean $\pm$ S.E.M.)

ACTH 筋注に対する血漿アルドステロンの反応は ACTH 筋注前, 30分値, 60分値それぞれ control 群 5.7 ± 0.6 , 11.4 ± 1.0 , 12.4 ± 1.4 ng/dl, Ind 群 6.3 ± 1.0 , 12.4 ± 1.9 , 12.2 ± 1.7 ng/dl, Ind + SQ 群 5.5 ± 1.2 , 11.4 ± 1.5 , 12.2 ± 2.5 ng/dl, SQ 群 6.4 ± 0.9 , 32.1 ± 4.9 , 26.1 ± 3.9 ng/dl と, ACTH 筋注前に比し 30分値, 60分値において有意 ($P < 0.001$) に上昇していた。30分値, 60分値で比較すると, SQ群は他の3群に比し有意 ($P < 0.005$) に高値を示したが, インドメサシンを投与した Ind 群及び Ind + SQ 群では control 群と有意差はなかった。さらに ACTH 筋注後の血漿アルドステロン最大増加量にて比較しても, 量大増加量 (絶対値, %それぞれ) control 群 8.2 ± 1.2 ng/dl, 181.7 ± 54.9 %, Ind 群 7.2 ± 1.0 ng/dl, 133.8 ± 24.7 %, Ind + SQ 群 7.8 ± 1.6 ng/dl, 193.1 ± 71.2 %, SQ 群 27.6 ± 4.4 ng/dl, 467.7 ± 67.0 %と, SQ 群では他の3群に比し有意 ($P < 0.005$) に高値であるのに対し, インドメサシンを投与した Ind 群及び Ind + SQ 群は control 群と有意差はなかった (Fig. 9)。

考 察

減塩時の外因性 ACTH に対する血漿アルドステロンの反応性増大の機序としては, 従来よりアルドステロン分泌調節因子として知られているレニン・アンジオテンシン系, ACTH, Na, K を中心に種々の検討がなされてきた。

血清 K は急性の減塩操作により不変²⁷⁾とするものと, 低下¹⁶⁾を認めるものがあるが, 今回の著者の実験においては control 群に比し急性減塩操作を加えた群で有意に低下していた。しかし K 低下はアルドステロン産生をむしろ抑制するので^{11, 19)}, アルドステロンの増大反応には関与していないと考えられる。

急性 Na 低下もアルドステロン分泌を刺激することが知られており, その機序として 1) 循環血漿量の低下を介してレニン・アンジオテンシン系が賦活化されることにより間接的にアルドステロン分泌が亢進する, 2) 副腎に直接作用しアルドステロン分泌を亢進させる, の2つが考えられる。急性 Na 低下の直接作用については, 減塩したイヌ⁵⁾, ラット^{11), 20)}の副腎ではコルチステロンからアルドステロンへの転換が亢進していることが in vitro の実験で示され, Blair-West ら³⁾は, 減塩状態のヒツジの副腎を自家移植して検討した結果, ^3H -アルドステロンへの転換の亢進が in vivo でも認められたと報告している。一方, Boyd ら⁴⁾, Mendelsohn ら²¹⁾は正常食塩摂取下の正常人に減塩時と同程度あるいはそれ以上の血中濃度に相当するアンジオテンシン II を負荷しても, 減塩による血漿アルドステロン上昇と同程度の血漿アルドステロン増加を惹起することができなかった事実から, 減塩に際しては内因性アンジオテンシン II 以外の未知の因子があるいは Na 低下それ自体が関与している可能性があることを示唆している。しかし, 著者の実験では control 群に比し減塩操作を行った3群では有意に血清 Na は低下していたが, 減塩操作を行った3群間ではインドメサシン投与群 (Ind 群, Ind + SQ 群) とインドメサシン非投与群 (SQ 群) とでは血清 Na には有意差は認めなかった (Fig. 4)。それにもかかわらず, 外因性 ACTH に対する血漿アルドステロンの増大反応が, インドメサシン非投与群では認められ, インドメサシン投与群では認められなかったため, 急性 Na 低下, それ自体は血漿アルドステロンの増大反応に関与していないと考えられる。

さらに上述した様に減塩にてレニン・アンジオテンシン系が賦活されることが知られており, 増加した内因性アンジオテンシン II がいかに血漿アルドステロンの増大反応に関与するか種々の検討がなされてきた。減塩操作にアンジオテンシン変換酵素阻害剤 SQ 14225 投与を併用することによ

り、減塩による血漿アルドステロン分泌亢進が抑制されたという Swartz ら²⁷⁾の成績は、減塩時のアルドステロン基礎分泌に内因性アンジオテンシンIIが関与していることを示唆している。しかし、減塩時の外因性 ACTH に対する血漿アルドステロンの増大反応については、次のような相反する成績がある。すなわち Elias ら⁷⁾は、減塩下の正常人に外因性 ACTH と同時にアンジオテンシンIIアナログ (saralasin: 1-sar-8-ala-angiotensin II) を注入して内因性アンジオテンシンIIの作用を阻害しても、アルドステロンの増大反応に変化がなかったことより、内因性アンジオテンシンIIの関与は少ないと結論した。これに対し Ganong ら⁹⁾は、下垂体及び腎摘出を行ったイヌにレニンを投与すると減塩時と同程度の ACTH に対する血漿アルドステロンの増大反応が認められたので、内因性アンジオテンシンIIがアルドステロン増大反応の主要因子であると結論している。これらの矛盾した成績が得られる理由は、元来アルドステロンの反応性はその基礎分泌量に依存するため^{21) 24)}、減塩時のアルドステロン基礎分泌量の増加が副腎反応性を修飾することによると考えられる。そこで最近、Kigoshi ら¹⁶⁾は、減塩操作に SQ 14225 投与を追加することにより減塩によるアルドステロン基礎分泌量を変化させることなく内因性レニン・アンジオテンシン系を阻害しておいた上で、外因性 ACTH を投与してもアルドステロンの増大反応が認められる事実より、内因性アンジオテンシンIIは重要な役割を演じていないと結論した。

以上の如く、減塩時の外因性 ACTH に対するアルドステロンの増大反応は、レニン・アンジオテンシン系、Na 低下それ自体では十分な説明は不可能である。

近年、プロスタグランジンと副腎ステロイド生合成に関して多くの報告がなされ、一部反論¹⁸⁾もあるが、プロスタグランジンが副腎ステロイド生合成に関与していることを示す成績が多数報告されている。Honn ら¹⁵⁾は、ヒト副腎を用い種々のプロスタグランジンを添加し、E群プロスタグランジンはコーチゾル、C-AMP の分泌を増加させ、F群プロスタグランジンは低下させることを報告し、Elias ら⁷⁾は、PGI₂ (Prostacyclin) がネコ副腎のコーチゾル分泌を刺激することを報告している。また Saruta ら²⁸⁾はウシ副腎を用い、E群プロスタグランジンがアルドステロン分泌を増加させその作用機構について 1) Ca を必要とする、2) ピュロマイシンでは阻害されるがアクチノマイシン D では阻害されない、3) C-AMP の増加を伴う、4) 外因性 C-AMP と相加作用を認めない、などの点より ACTH と類似していることを報告している。基礎分泌だけでなく ACTH に対する反応についても、Honn ら^{12) 13) 14)}はヒト副腎を用いサイクロオキシゲナーゼ阻害剤であるインドメサシンを添加すると、コーチゾル、C-AMP の基礎分泌量は変化しないが、アルドステロン基礎分泌、ACTH に対するコーチゾル、C-AMP、アルドステロンの反応が低下することにより、プロスタグランジンが ACTH の副腎刺激作用に関与していると報告している。in vitro だけでなく in vivo にても、Thompson ら³⁰⁾は、ラットにインドメサシンを注射すると外因性 ACTH に対するコルチコステロンの反応はインドメサシンに量依存性に低下するとの成績を報告し、Gallant ら¹⁰⁾は下垂体摘除ラットにインドメサシンを投与すると ACTH に対するアルドステロンの反応性が低下し、インドメサシンで前処置したラットにプロスタグランジン E₂ を腹腔内に投与すると ACTH に対するアルドステロンの反応は保たれるとの成績を報告し、共に ACTH の副腎刺激作用にプロスタグランジンが関与していると結論している。さらに、Davila ら⁶⁾は家兎において減塩時に尿中プロスタグランジン F_{2α}、E₂ が 2～5 倍に増加することを報告し、Rathaus ら²⁵⁾はヒトにおいて減塩時に尿中プロスタグランジン F_{1α}、E₂ が増加し、E₂ の増加は血漿レニン活性ならびにアルドステロンの増加と並行していることから、減塩時の生体調節にプロスタグランジンが何らかの役割を果している可能性を

示唆している。さらに、肺循環にても不活性化されにくく循環血中でも全身的效果を発揮している可能性が推測されている PGI₂ に関しても、Yoshimura ら³⁰⁾ は減塩したラット大動脈において PGI₂ の産生が亢進していることを報告している。

以上の如く、減塩時にはプロスタグランジンは増加しており、さらに内因性プロスタグランジンは ACTH に対する副腎の反応性を修飾していると推定される。そこで著者は、減塩時の外因性 ACTH に対する血漿アルドステロンの増大反応に、内因性プロスタグランジンが関与している可能性を検討するため本実験を行った。

内因性プロスタグランジン抑制にはサイクロオキシゲナーゼ阻害剤であるインドメサシンを用い、1 日量 150 mg を分 3 にて投与し検査当日早朝 50 mg を追加投与した。この投与量は内因性プロスタグランジンを充分抑制し得る量とされているが²⁰⁾、さらにその指標として PGI₂ の安定代謝産物である 6-keto-PGF_{1α} を測定した。インドメサシン投与により血漿 6-keto-PGF_{1α} は有意に低下しており、内因性プロスタグランジンの抑制が示された。レニン・アンジオテンシン系の影響を除外するため 200 mg の SQ 14225 を 1 日間投与し、急性 Na 低下は Kigoshi ら¹⁰⁾ の方法に準じ Na 60 mEq/day 食とフロセミド 80 mg 1 日間投与にて行った。減塩食とフロセミド投与により血清 Na、体重は control 群に比し減塩した 3 群で有意に低下し、減塩した 3 群間に有意差はなかった。即ち急性 Na 低下は効果的に、かつ減塩 3 群間では有意差なく生じたものと考えられる。

血漿レニン活性は、Ind + SQ 群、SQ 群で高値を示したが、充分量の SQ 14225 を投与してあるためアンジオテンシン II は増加しておらず副腎へのアンジオテンシン II の影響は無視し得ると思われる。またインドメサシンは、減塩とフロセミド投与による PRA の上昇を抑制し得たが、減塩とフロセミド、SQ 14225 投与による PRA の上昇を完全には抑制できなかった。

血漿コルチゾルは基礎値、外因性 ACTH に対する反応ともに 4 群間に有意差はなく、内因性プロスタグランジンはヒトにおいて ACTH に対するコルチゾルの反応性ならびに基礎分泌量に関与していないと考えられる。

血漿アルドステロンは、基礎値では 4 群間に有意差はなかった。しかし、ACTH 筋注 30 分後、60 分後の値は減塩を行った 3 群のうちインドメサシン投与群 (Ind 群、Ind + SQ 群) では control 群と全く有意差はなかったが、インドメサシン非投与群 (SQ 群) では有意に増加していた (Fig. 9)。血漿アルドステロン最大増加量 (絶対値、%) にて比較しても同様であった。即ち減塩時の外因性 ACTH に対する血漿アルドステロンの増大反応は、SQ 14225 にてレニン・アンジオテンシン系を抑制しても不変であったが、インドメサシンにて内因性プロスタグランジンを抑制すると全く消失した。この成績は内因性プロスタグランジンがアルドステロンの増大反応に関与していることを示唆するものと考えられる。

以上の如く、減塩時の外因性 ACTH に対する血漿アルドステロンの増大反応には、Na 低下それ自体、レニン・アンジオテンシン系の関与は否定的であり、内因性プロスタグランジンの関与が考えられる。

結 語

1) 減塩時の外因性 ACTH に対する血漿アルドステロン増大反応の機序を明らかにするため、SQ 14225 にてレニン・アンジオテンシン系を抑制し、かつインドメサシンにて内因性プロスタグランジンを抑制し、減塩下で ACTH 試験を行った。

2) 血清 Na, ならびに体重は減塩した3群では control 群に比し有意に低下し、減塩した3群間に有意差はなかった。

3) 減塩時の外因性 ACTH に対する血漿アルドステロンの増大反応は、SQ 14225 投与にては不変であったが、インドサンシン投与により全く消失した。

4) 以上の結果より、減塩時の外因性 ACTH に対する血漿アルドステロンの増大反応には、Na 低下それ自体、およびレニン・アンジオテンシン系の関与は否定的であり、内因性プロスタグランジンが関与している可能性が示唆された。

稿を終えるに臨み、御指導と御校閲を賜りました竹田亮祐教授に深謝し、併せて終始直接御指導いただきました森本真平助教授（現金沢医科大学内分泌内科教授）ならびに宮森勇博士に深く感謝いたします。

なお、本論文の要旨は、第54回日本内分泌学会秋期大会（昭和56年 東京）、国際高血圧学会サテライトシンポジウム：Mineralcorticoids in essential and secondary hypertension. (1982 Los Angeles) にて発表した。

本研究は、厚生省ステロイドホルモン産生異常症研究班（班長 井林博教授）の研究助成金によった。

文 献

- 1) Bartter, F.C.: The role of aldosterone in normal homeostasis and in certain disease states. *Metabolism*, 5: 369–383, 1956.
- 2) Bayard, F., Beitins, I.Z., Kowarski, A. and Migeon, C.J.: Measurement of plasma aldosterone by radioimmunoassay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 31: 1–6, 1970.
- 3) Blair-West, J.R., Brodie, A., Coghlan, J.P., Denton, D.A., Flood, C., Goding, J.R., Scoggings, B.A., Tait, J.F., Tait, S.A.A., Wintour, E.M. & Wright, R.D.: Effect of sodium depletion on the conversion of corticosterone to aldosterone. *J. Endocr.*, 46: 453–476, 1970.
- 4) Boyd, G.W., Adamsos, A.R., Marion Arnold, James, V.H.T. & Peart, W.S.: The role of angiotensin II in the control of aldosterone in man. *Clinical Sci.*, 42: 91–104, 1972.
- 5) Davis, W.W., Burwell, L.R., Casper, A.G.T. & Bartter, F.D.: Site of action of sodium depletion on aldosterone biosynthesis in the dog. *J. Clin. Invest.*, 47: 1425–1434, 1968.
- 6) Davila, D., Davila, T., Oliw, E. & Anggard, E.: The influence of dietary sodium on urinary prostaglandin excretion. *Acta. Physiol. Scand.*, 103: 100–106, 1977.
- 7) Elias, A.N., Anderson, G.H., Jr., Streeten, D.H.P.: The 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.
- 8) Ellis, E.F., Shen, J.C., Schrey, M.P., Charchman, R.A. & Rubin R.P. Prostacyclin: A potent stimulator of adrenal steroidogenesis. *Prostaglandins*, 16: 483–490, 1978.
- 9) Ganong, W.F., Boryczka, A.T. & Shackelford, R.: Effect of renin on adrenocortical sensitivity to ACTH and angiotensin II in dog. *Endocrinology*, 80: 703–706, 1967.
- 10) Gallant, S.

- & Brownie, A.C.: The in vivo effect of indomethacin and prostaglandin E₂ on ACTH and DBCAMP-induced steroidogenesis in hypophysectomized rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 55: 831–836, 1973.
- 11) Haning, R., Tait, S.A.S. & Tait, J.F.: In vitro effects of ACTH, angiotensin, serotonin and potassium on steroid output and conversion of corticosterone to aldosterone by isolated adrenal cell. *Endocrinology*, 87: 1147–1167, 1970.
- 12) Honn, K.V. & W. Chavin: Prostaglandin modulation of the mechanism of ACTH action in the human adrenal. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 73: 164–170, 1976.
- 13) Honn, K.V. & W. Chavin: Role of prostaglandins in aldosterone production by human adrenal. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 72: 1319–1326, 1976.
- 14) Honn, K.V. & W. Chavi: Temporal effects of ACTH, indomethacin and 7-oxa-13 prostanoic acid upon glucocorticoid production by the human adrenal. *Experimentia*, 33: 545–547, 1977.
- 15) Honn, K.V. & W. Chavin: Temporal effect of prostaglandins E and F on human adrenal cAMP and cortisol output. *Life Sciences* 22: 543–552, 1977.
- 16) Kigoshi, T., S. Morimoto & R. Takeda: Role of renin-angiotensin system in enhancing the aldosterone response to adrenocorticotropin during acute sodium depletion. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 51: 1102–1106, 1980.
- 17) Liddle, G.W., L.E. Duncan, Jr. & F.C. Bartter: Dual mechanism regulating adrenocortical function in man. *Amer. J. Med.*, 21: 380–386, 1956.
- 18) Matuoka, H., Tan, S.Y. & Mulrow, P.J.: Effects of prostaglandins on adrenal steroidogenesis in the rat. *Prostaglandins*, 19: 291–298, 1980.
- 19) Muller, A.F., Manning, E.L. & Riondel, E.L.: Influence of position and activity on the secretion of aldosterone. *Lancet*, 1: 711–723, 1958.
- 20) Muller, J. & R. Huber: Effects 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.
- 21) Mendelsohn, F.A.O., C.I. Johnston, A.E. Doyle, B.A. Scoggins, D.A. Denton & J.P. Coghlan: Renin, angiotensin II, and adrenal corticosteroid relationships during sodium deprivation and angiotensin infusion in normotensive and hypertensive man. *Circ. Res.*, 31: 728–739, 1972.
- 22) Messerli, F.H., P. Weidmann, R. DeChatel & M.H. Maxwell: Responsiveness of plasma aldosterone: Dependency upon basal secretory activity. *Klin. Wochenschr.*, 56: 719–726, 1978.
- 23) Miller, R.T., J.G. Douglas & M.J. Dunn: Dissociation of aldosterone and prostaglandin biosynthesis in the rat adrenal glomerulosa. *Prostaglandins*, 20: 449–462, 1980.
- 24) Morimoto, S., Takeda, R., Uchida, K. & Miyamori, I.: Reduced aldosterone secretory response to acute ACTH stimulation in sodium restricted elderly subjects. *J. Amer. Geriatr. Soc.*, 28: 361–366, 1980.
- 25) Rathaus, A., Podjarny, E., Weiss, E., Rabid, M., Bauminger, S. & Bernheim, J.: Effect of chronic and acute changes in sodium balance on the urinary excretion of prostaglandins E₂ and F_{2α} in normal man. *Clin. Sci.*, 60: 405–410, 1980.
- 26) Rane, A., Oelz, O., Frorich, J. C., Seyberth, H.W., Sweetman, B.J., Watson, J.T., Wilkinson, G.R. Oates, J.A.: Relation between plasma concentration of indomethacin and its effects on prostaglandin synthesis and platelet aggregation in man: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 23: 658–668,

1978. 27) Swarz, S.L., Williams, G.H., Hollenberg, N.K., Dlutch, R.G. & Moore, T.J.: Primacy of the renin-angiotensin system in mediating the aldosterone response to sodium restriction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 50: 1071–1074, 1980.
- 28) Saruta, T. & Kaplan, N.: Adrenocortical steroidogenesis: the effect of prostaglandins. *J. Clin. Invest.*, 51: 2246–2251, 1972. 29) Salmon, J.A.: A radioimmunoassay for 6-keto-PGF₁α. *Prostaglandins*, 15: 383–397, 1978. 30) 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. 31) Tucci, J.R., Espiner, E.A., Jagger, P.I., Pauk, G.L. & Laure, D.P.: ACTH stimulation of aldosterone secretion in normal subjects and in patients with chronic adrenocortical insufficiency. *J. Clin. Endocrinol.*, 27: 568–575, 1976.
- 32) Thompaon, M.E. & Hedge, G.A.: Corticosterone secretion after inhibition of prostaglandin synthesis by indomethacin. *Amer. J. Physiol.*, 240: E131–135, 1981.
- 33) Venning, E.H., Dyrenfurth, I., Dossetor, J.B. & Beck, J.C.: 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.
- 34) Yoshimura, M., Kaimasu, I., Kitani, T., Kawamura, T., Takeda, K., Sasaki, S., Nakagawa, M. & Ijichi, H.: Effect of sodium loading and depletion on vascular reactivity and prostacyclin generation. *Jpa. Circ. J.*, 44: 388–393, 1980. (受付日: 57. 3. 30)