甲状腺機能亢進症における各種刺激に対する アルドステロン反応

—臨床的および実験的検討—

金沢医科大学内分泌内科

木 越 俊 和, 金 子 美保子, 中 野 茂
小豆沢 定 秀, 内 田 健 三, 森 本 真 平

Aldosterone Response to Various Stimuli in Hyperthyroidism: In vivo and in vitro Studies

Toshikazu KIGOSHI, Mihoko KANEKO,
Shigeru NAKANO, Sadahide AZUKIZAWA,
Kenzo UCHIDA, Shinpei MORIMOTO

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Kanazawa Medical University

Responses of plasma aldosterone (PA) to α -ACTH-(1-24) ($250\mu\text{g}$, im) injection and graded angiotensin II (AII) infusions (2, 4 and 8ng/kg/min for 30 min at each dose) on a constant sodium intake (170mEq daily) were assessed in 17 patients with Basedow's disease and 13 age-matched normal subjects. Aldosterone production in response to ACTH, AII and potassium in adrenal zona glomerulosa cells from L-thyroxine-induced hyperthyroid rats (H-rats) were also examined. Basal levels of plasma renin activity (PRA) and urinary aldosterone excretion were significantly higher ($p<0.01$ and $p<0.05$, respectively) in the patients with Basedow's disease than in the normal subjects, whereas basal PA level was similar in the two groups. The ACTH injection induced similar increases in plasma cortisol, plasma 18-hydroxycorticosterone (18-OHB) and PA in the two groups. The graded AII infusions also produced increases in plasma 18-OHB and PA in the two groups. Responses of these two corticosteroids to AII were, however, significantly lower ($p<0.05$) in the patients with Basedow's disease than in the normal subjects. In the experimental animal study, basal PRA levels and the adrenal glomerulosa cell count/adrenal were significantly higher ($p<0.05$) in the H-rats than in the control rats, whereas basal PA levels were similar in the two groups. Aldosterone production in response to AII, ACTH, and potassium increased in a dose-dependent manner in the two groups. Responses of aldosterone production to AII were, however, significantly lower ($p<0.05$) in the H-rats than in the control rats. These results suggest that the impaired responsiveness of adrenal zona glomerulosa cells to AII, as well as an increased metabolic clearance rate of aldosterone, may be involved in the abnormal aldosterone metabolism in hyperthyroidism.

Key words: Angiotensin II, Aldosterone, Basedow's disease

は じ め に

甲状腺機能亢進症はしばしばコルチコイド代謝の異常を伴っている³⁾¹⁸⁾。この異常は甲状腺ホルモン過剰状態下でのホルモンの代謝率促進によると説明されている³⁾²¹⁾。さらに Basedow 病患者では、アルドステロン分泌の主要調節因子であるレニン・アンジオテンシン系の亢進があり、血漿レニン活性(PRA)値と血漿アルドステロン(PA)値の間に解離がみられることが報告されている²⁾¹⁰⁾²¹⁾。これらの成績は内因性アンジオテンシン II (AII) に対する副腎反応性低下もまた甲状腺機能亢進症に存在する可能性を示唆している。

本研究では、甲状腺機能亢進症におけるアルドステロン代謝の異常をより明確にする目的で、臨床的には、Basedow 病患者の内因性および外因性 AII, および ACTH 負荷に対する、PRA および PA の反応を調べ、正常対照者のそれらの反応と比較検討した。さらに、実験的には、甲状腺ホルモン過剰状態ラットを作製し、その副腎球状層遊離細胞を用いて、各種刺激に対するアルドステロン産生能を正常対照ラットのそれらと比較検討した。

対 象 と 方 法

1. 臨床的検討

対象は金沢医科大学内分泌内科へ入院した甲状腺機能亢進症を呈する未治療 Basedow 病患者17例(男4例, 女13例, 平均年齢 36 ± 3 才)である。Basedow 病の診断は、臨床症状および甲状腺機能検査に基づいて行った。甲状腺機能亢進症状を有するほか、¹²³I 摂取率、血中遊離型甲状腺ホルモン、および基礎代謝率がいずれも高値であり、血中 TSH が低値で TRH 試験に無反応を示し、甲状腺 TSH 受容体抗体(TBII)が陽性を示す者を Basedow 病と診断した。対照として、同一年令の肝、腎、心に疾患を有しない正常血圧者13例(男6例, 女7例, 平均年齢 37 ± 3 才)を選んだ。各種負荷試験の実施に際しては、実施前に関与者の同意を得た。すべての薬剤の服用は少なくとも検査2週間前より中止した。入院中の食事は1日 Na 170mEq を含む正塩食とした。各種負荷試験は、一夜安静臥位の状態で早朝空腹時に行った。フロセミド・立位負荷はフロセミド80mg の経口投与後、4時間の立位負荷を行い、その前後で採血し、血液サンプルを PRA, PA, 血漿コルチゾール、および血清電解質の測定に供した。段階的 AII 注入は前採血後 AII amide (Hypertensin, Ciba Geigy, Basel, Switzerland) を 2, 4 および 8 ng/kg/min の割合で各々30分間注入し、各注入終了直前に再度採血し、血漿18-hydroxycorticosterone (18-OHB), PA, および血清電解質の測定に供した。また、AII 注入前および注入中の血圧を2分毎に自動血圧計 (ABPM-630, 日本コーリン, 小巻) を用いて測定した。ACTH 負荷は前採血後 α^{1-24} ACTH (cortrosyn, 第一製薬 KK, 東京) 250 μ g を筋注し、30分および60分後に採血し、血漿コルチゾール、血漿18-OHB および PA の測定に供した。これらの血液は採取後直ちに遠心分離し、血清または血漿を測定時まで -80°C で凍結保存した。

2. 動物実験的検討

体重約200g の雌 Sprague-Dawley ラットを用い、Boler らの方法¹⁾に準じて L-thyroxin (Sigma Chemical Co.) を生理食塩水で溶解し (1.25mg/ml), 連日0.2ml/100g (ラット体重) の量を腹腔内に注射して甲状腺ホルモン過剰状態ラットを作製した。処置開始3週後, 断頭屠殺し既報¹³⁾

の如くコラゲナーゼ処理法により副腎球状層細胞浮遊液を作製した。血液サンプルはエーテル麻酔下で、ヘパリン処理を施した注射器を用いて腹大動脈から採取した。インキュベーション medium 中に各種濃度の刺激薬, すなわち AII (10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} M), α^{1-24} ACTH (10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} M), 及びカリウム (K^+) (最終濃度; 3.6, 5, 7, 8mM) を添加し, 2時間インキュベートした後, medium 中のアルドステロン産生量を測定した。

PRA はキット (ダイナボット社, 東京) を用い radioimmunoassay (RIA) により測定した。血漿コルチゾールは Endocrine Sciences (Tarzana, U.S.A.) より入手した抗体を用い, RIA により測定した。18-OHB および PA は既報⁹⁾の如く, 抽出した後高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて分離し, RIA で測定した。

結果は平均値±標準誤差 (SEM) で表した。推計学的検定は, 平均値の検定には Student's *t*-test, 各種刺激に対する PRA, PA および血漿18-OHB の反応の比較には共分散分析および二元配置分散分析を用いて行った。

Table 1 Clinical data of control subjects and patients with Basedow's disease

	Control (n=13)	Basedow's disease (n=17)
Age(yr)	37±3	36±3
Sex(M/F)	6/7	4/13
Mean blood pressure(mmHg)	83±2	84±3
Heart rate(beat/min)	65±1	90±4 ^c
Body mass index(kg/m ²)	21.6±0.5	23.2±1.0
Free T ₃ (pg/ml)	1.4±0.1	14.9±1.8 ^c
Free T ₄ (ng/dl)	1.0±0.1	6.2±0.9 ^c
TSH(μ U/ml)	1.2±0.2	<0.06
TBII(%)	2.7±0.7	35.0±3.8 ^c
Basal metabolic rate(%)	4±3	28±5.1 ^b
Serum total cholesterol(mg/dl)	191±7.2	144±6.7 ^c
Plasma renin activity(PRA)(ng/ml/hr)	1.0±0.1	2.1±0.3 ^b
Plasma cortisol(μ g/dl)	11.6±0.8	10.7±0.5
Plasma aldosterone(ng/dl)	7.3±0.5	9.2±1.2
Urinary 17-OHCS(mg/day)	6.7±1.0	9.5±0.7 ^a
Urinary 17-KS(mg/day)	6.1±0.4	5.1±0.2 ^a
Urinary aldosterone(μ g/day)	4.4±0.5	6.2±0.5 ^a
Urinary sodium (mEq/day)	139±3.6	145±4
Urinary potassium (mEq/day)	35±2.4	40±2
Creatinine clearance(ml/min)	91.5±2.4	94.9±3.1

TSH,Thyroid stimulating hormone. TBII,TSH binding inhibitory immunoglobulin.

17-OHCS,17-Hydroxycorticosteroids. 17-KS,17-Ketosteroids.

Values are means±SEM.

a,p<0.05 vs. corresponding value for control subjects.

b,p<0.01 vs. corresponding value for control subjects.

c,p<0.001 vs. corresponding value for control subjects.

結 果

1. 臨床的検討

a) Basedow 病患者の臨床的特徴 (Table 1)

Basedow 病患者では正常対照者に比して血中遊離型甲状腺ホルモン (FreeT_3 および FreeT_4) は有意の高値 (いずれも $P < 0.001$) を示し, TSH 値は測定感度以下であった。また, 免疫学的検査では TSH 受容体抗体 (TBII) が有意の高値を示した ($p < 0.001$)。一般検査では心拍数および基礎代謝率が有意の高値 (それぞれ $p < 0.001$ および $p < 0.01$), 血清総コレステロールが有意に低値 ($p < 0.001$) を示した。血漿コルチゾールおよび PA はいずれも Basedow 病患者では正常対照者との間に差を認めなかった。しかし, 尿中 17-OHCS および尿中アルドステロン排泄量は Basedow 病患者では対照群に比し高値を示した (それぞれ $p < 0.05$ および $p < 0.05$)。尿中 17-KS は Basedow 病患者では対照群に比し有意に低値を示した ($p < 0.05$)。クレアチニン・クリアランス, および尿中 Na および K 排泄量には, 2群間で有意差を認めなかった。

b) フロセミド・立位負荷に対する PRA, PA の反応 (Table 2 および Fig. 1)

フロセミド・立位負荷試験に対し, 血清 Na および K は, Basedow 病患者と正常対照者の間で前値および負荷後の値ともに有意差を認めなかった。負荷4時間の尿量, 尿中 Na, K 排泄量にも両群間で有意差を認めなかった。PRA の基礎値, フロセミド・立位負荷後の値, および負荷後の PRA 増加量 (ΔPRA) はいずれも Basedow 病患者では正常対照者に比して有意の高値を示した ($p < 0.01$ または $p < 0.001$)。一方, PA の基礎値には両群間に有意差はみられなかったが, フロセミド・立位負荷後の値, および負荷後の増加量 (ΔPA) は Basedow 病患者では正常対照者に比して有意の高値を示した (それぞれ $P < 0.05$)。しかし, Basedow 病患者における $\Delta\text{PA}/\Delta\text{PRA}$ 比は正常対照者のそれに比し有意に低値を示した ($p < 0.001$)。

Table 2 Effect of furosemide plus upright posture in control subjects and patients with Basedow's disease

	Control (n=13)	Basedow's disease (n=17)
Serum sodium(mEq/L)		
basal	140.4±0.5	140.5±0.5
after stimulation	140.3±0.7	140.0±0.7
Serum potassium(mEq/L)		
basal	4.0±0.1	3.9±0.1
after stimulation	4.1±0.1	4.1±0.1
Plasma renin activity(PRA)(ng/ml/hr)		
basal	1.0±0.1	2.0±0.2 ^b
after stimulation	3.5±0.3	12.5±1.0 ^b
Plasma aldosterone(PA)(ng/dl)		
basal	6.5±0.3	8.1±0.8
after stimulation	19.4±1.2	27.8±2.7 ^a
Urine volume(ml/4h)	1610±100	1340±79
Urinary sodium excretion(mEq/4h)	135±0.9	144±6.9
Urinary potassium excretion(mEq/4h)	14.2±0.8	18.7±1.2

Values are means±SEM.

a, $p < 0.05$ vs. corresponding value for control subjects.

b, $p < 0.01$ vs. corresponding value for control subjects.

Fig. 1 Responses of plasma renin activity and plasma aldosterone to furosemide plus upright posture stimulation in normal subjects (N, n=13) and patients with Basedow's disease (B, n=17)

* $p < 0.05$ and *** $p < 0.001$ vs. corresponding value for normal subjects. Values are represented as the mean $\pm$ SEM increments above the basal level.

c) 段階的 AII 注入試験に対する平均血圧, 血漿18-OHB, PA の反応 (Fig.2)

段階的 AII 注入試験に対する平均血圧, 血漿18-OHB および PA の反応を Fig.2に示す。平均血圧の前値には両群間で有意差がなかったが, AII 4および8ng/Kg/min 注入後の値はともに, Basedow 病患者では正常対照者に比し有意の低値を示し ($p < 0.05$), 平均血圧の反応も有意に低下していた ($p < 0.05$)。血漿18-OHBの前値には両群間で有意差を認めなかったが, AII 8ng/Kg/min 注入後の値は Basedow 病患者では正常対照者に比し有意の低値を示し ($p < 0.05$), 血漿18-OHBの反応もまた有意に低下していた ($p < 0.05$)。PAの前値には両群間で有意差を認めなかったが, AII 4および8ng/Kg/min 注入後の値はいずれも Basedow 病患者では正常対照者に比し有意の低値を示し (それぞれ $P < 0.05$, $P < 0.01$), PA の反応も有意に低下していた ($p < 0.05$)。

Fig. 2 Responses of mean blood pressure, plasma 18-OHB and aldosterone to graded angiotensin II infusions in normal subjects (○, n=13) and patients with Basedow's disease (●, n=17).

* $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ vs. corresponding value for normal subjects. Values are means $\pm$ SEM.

d) ACTH 負荷に対する血漿コルチゾール, 血漿18-OHB, PA の反応 (Fig.3)

ACTH 負荷に対する血漿コルチゾール, 血漿18-OHB および PA の反応を Fig.3 に示す。図3 に示す如く, 血漿コルチゾール, 血漿18-OHB, PA の前値および ACTH 負荷後の値はともに両群間で有意差を認めなかった。

2. 動物実験的検討

a) 甲状腺ホルモン処置開始3週後の特徴 (Table 3)

甲状腺ホルモン処置開始3週後の特徴を Table 3 に示した。正常対照ラット群 (Control 群) に比較して L-thyroxine 処置ラット群では低体重かつ free T_3 , free T_4 値が高値を示した ($P < 0.001$) (Hyperthyroid 群)。血漿 Na および K 値には両群間に有意差はなかった。PRA は Hyperthyroid 群において異常高値 ($P < 0.05$) を示し, かつ単位副腎あたりの球状層細胞数は Control 群に比し Hyperthyroid 群で有意に増加していた ($P < 0.05$) が, PA 値には両群間に差はみられなかった。

Fig. 3 Responses of plasma cortisol, 18-OHB and aldosterone to ACTH injection in normal subjects (○, n=13) and patients with Basedow's disease (●, n=7). Values are means $\pm$ SEM.

Table 3 Characteristics in control and hyperthyroid rats

	Control (n=25)	Hyperthyroid (n=21)
Body weight (g)	260 $\pm$ 7.1	219 $\pm$ 7.1 ^b
Plasma free T ₃ (pg/ml)	1.78 $\pm$ 0.2	10.6 $\pm$ 0.7 ^b
Plasma free T ₄ (ng/dl)	3.4 $\pm$ 0.3	9.1 $\pm$ 0.9 ^b
Plasma sodium (mEq/L)	138 $\pm$ 3.4	140 $\pm$ 3.3
Plasma potassium (mEq/L)	3.5 $\pm$ 0.2	3.4 $\pm$ 0.3
PRA (ng/ml/hr)	3.7 $\pm$ 0.4	6.0 $\pm$ 0.9 ^a
Plasma aldosterone(PA) (ng/dl)	13.5 $\pm$ 1.9	15.9 $\pm$ 2.2
Adrenal zona glomerulosa cell count (1 $\times$ 10 ⁴ cells/adrenal)	9.0 $\pm$ 0.5	13.1 $\pm$ 1.1 ^a

Values are means $\pm$ SEM

a, p<0.05 vs. corresponding value for control rats.

b, p<0.001 vs. corresponding value for control rats.

b) 副腎球状層細胞での, AII, ACTH, K^+ に対するアルドステロン産生能 (Fig.4)

両群から作製した副腎球状層細胞での, AII, ACTH, K^+ に対するアルドステロン産生能を, 10^5 細胞数あたりの産生量で表し Fig.4に示した。アルドステロンの基礎産生量は Control 群に比し Hyperthyroid 群で低値傾向を示したが, 両群間に有意差はなかった。AII 刺激に対しアルドステロン産生量は両群とも容量依存的に増加したが, AII に対するアルドステロン反応は Control 群に比し Hyperthyroid 群で有意に低下していた ($P<0.05$)。ACTH および K^+ 刺激に対しアルドステロン産生量は両群とも同程度に容量依存的に増加し, ACTH および K^+ に対するアルドステロン反応には両群間に有意差はなかった。

Fig. 4 Effects of angiotensin II, adrenocorticotropin, and potassium on aldosterone production in adrenal glomerulosa cells from L-thyroxine-induced hyperthyroid rats.

考 案

本研究で Basedow 病患者では, 血漿コルチゾールおよび血漿アルドステロン値は正常であったが尿中17-OHCS 排泄量および尿中アルドステロン排泄量の増加を認めた。これは以前に報告された成績と一致しており¹⁾²⁾³⁾¹⁸⁾²¹⁾²²⁾, 甲状腺機能亢進症におけるコルチコイド代謝率促進の関与を示唆する所見と考えられた。さらに本研究における Basedow 病患者では, PRA は基礎値が高値で, フロセミド・立位負荷に対し高反応を示した。甲状腺機能亢進症では PRA 高値²⁾²¹⁾, アンジオテンシン変換酵素活性上昇⁶⁾²⁰⁾²⁷⁾, 血中 AII 高値¹⁸⁾などレニン-アンジオテンシン系の亢進を示す所見がみられる⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾²⁰⁾²³⁾²⁵⁾²⁷⁾。したがって, Basedow 病患者にみられたフロセミド・立位負荷に対する PRA 過大反応は甲状腺機能亢進症でのレニン・アンジオテンシン系の亢進を示唆する所見と考えられる。一方, Basedow 病患者の PA は基礎値が正常でフロセミド・立位負荷に対し高反応を示した。しかし, フロセミド・立位負荷後の PA 増加量/PRA 増加量比は正常対照者に比し低値で PR

A 高反応に比べ PA 低反応を示した。フロセミド・立位負荷時のアルドステロン分泌は主にレニン-アンジオテンシン系により調節され、正常では PA の増加は PRA の増加に平行して変動することが知られている²⁶⁾。したがって、本研究における Basedow 病患者にみられたフロセミド・立位負荷時の PA 増加量/PRA 増加量比の低値は内因性 AII に対する副腎反応性低下を示唆する所見と考えられた。

血清 K の変動も PA の反応に影響することが知られている。Cain ら²⁾は、尿中 K 排泄量増加を伴う甲状腺機能亢進症患者にみられた PRA 高値に比し不適當に低い PA 値が K 補給により回復したことより、本症のアルドステロン代謝の異常に K 欠乏の関与を指摘している。しかし今回の Basedow 病患者では血清 K および尿中 K 排泄量がフロセミド・立位負荷前後とも正常で患者の P A 反応低下に K 欠乏の関与を示唆する所見は得られなかった。この相異については現時点では明らかではない。

そこで本研究では次に、Basedow 病における AII および ACTH に対する副腎反応を調べる目的で、段階的 AII 注入試験および迅速 ACTH 負荷試験を施行した。正常では、外因性 AII に対する昇圧反応は PRA および血中 AII 濃度と逆相関を示し、PA 反応が PRA および血中 AII 濃度と正相関を示すと報告されている²⁴⁾。しかし、Basedow 病患者では段階的 AII 注入に対し昇圧反応のみならず PA およびその直前の前駆ステロイドである血漿 18-OHB の反応も低下していた。一方、ACTH 負荷に対し PA および血漿 18-OHB は、Basedow 病患者では対照群と同様の反応を示した。これらの成績から、甲状腺機能亢進症では AII に対する副腎反応性が選択的に低下していることが示唆される。

これらの所見は、本研究における甲状腺ホルモン過剰状態ラットの副腎球状層遊離細胞を用いた動物実験の成績によっても示唆される。即ち、甲状腺ホルモン過剰状態ラットにおいて、ACTH および K⁺刺激に対するアルドステロン反応は正常ラット群に比し有意差は認められなかったが、AII 刺激に対するそれは有意に低下していた。単位副腎あたりの球状層細胞数は Control 群に比し有意に増加していたにもかかわらず PA が正常範囲内であったことを考えあわせると、甲状腺ホルモン過剰状態ラットにおいて PRA と PA の間にみられた解離の病因にはアルドステロンの代謝率亢進だけでなく、AII に対する副腎球状層の反応性低下も関与しているものと推定される。

Basedow 病患者にみられた外因性 AII に対する選択的な副腎反応性低下の正確な機序は本研究からは明らかでない。AII に対するアルドステロン反応は副腎球状層での AII 受容体とその細胞内情報伝達機構（細胞膜リン脂質代謝や細胞内遊離 Ca 濃度）を介してアルドステロン生合成を刺激することにより行われる¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁹⁾。一方、ACTH に対するアルドステロン反応は副腎の ACTH 受容体と細胞内アデニール酸シクラーゼ系を介してアルドステロン生合成を刺激することにより行われる¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁹⁾。ラットを用いた in vitro の研究では、サイロキシンの投与が遊離副腎皮質細胞のコルチコステロン産生の低下を導き¹⁾、直接副腎皮質でのコルチコステロイド生合成の前段階に関与する合成酵素を抑制すること⁹⁾が報告されている。しかしヒトのサイロキシンの過剰状態では血漿コルチゾールおよびアルドステロンが低下するとの報告はない。また、本研究では Basedow 病患者の ACTH に対する PA および血漿 18-OHB の反応は正常であったので、副腎のアルドステロン生合成のみならず ACTH 受容体と細胞内アデニール酸シクラーゼ系には異常がないことが推測される。一方、Basedow 病患者の段階的 AII 注入に対する PA および血漿 18-OHB の反応はともに低下していたことから、AII に対する副腎反応性低下はアルドステロン生合成によるよりもむしろ AII 受

容体またはその細胞内情報伝達機構の異常に起因すると推測される。この際 Basedow 病患者では段階的 AII 注入に対する昇圧反応の低下が認められた。この現象は PRA 過剰状態では内因性 AII 増加により血管壁 AII 受容体が占拠されることにより外因性 AII に対する昇圧反応が低下すると説明されている¹¹⁾¹²⁾。このような現象が副腎皮質球状層 AII 受容体でも起こるか否かは明らかでない。また、甲状腺ホルモン過剰が直接細胞内情報伝達機構に及ぼす影響についても明らかでない。今後、Basedow 病患者での副腎皮質球状層 AII 受容体の down regulation の発現の可能性および甲状腺ホルモンの細胞内情報伝達機構に及ぼす直接作用について in vitro での研究を進めることが必要であろう。

以上より、甲状腺機能亢進症にみられるアルドステロン代謝の異常には、コルチコイド代謝率の促進に加え、少なくとも一部は AII に対する副腎反応性低下も関与していると推定される。

本研究の一部は厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究分担研究費によるものである。

文 献

- 1) Boler RK and Moore NA: Depression of adrenocortical function by pharmacologic doses of thyroxine in intact and unilaterally adrenalectomized rats. *Hormone Res* 1982; 16: 209-218
- 2) Cain P, Dluhy RG, Williams GH, Selenkow HA, Milech A and Richmond S: Control of aldosterone secretion in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36: 365-371
- 3) Christy NP: The adrenal cortex. In Ingbar SH, Braverman LE (Eds.) *Werner's The Thyroid. A fundamental and clinical text* (5th ed.), p898-910, 1986, J.B. Lippincott Company, Philadelphia
- 4) 福地総逸, 竹内孝彦, 中嶋凱夫, 斉藤慎太郎, 桜田俊郎: 甲状腺機能亢進症におけるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系についての研究. *日内分泌会誌* 1973; 49: 871-875
- 5) 福地総逸, 竹内孝彦, 中嶋凱夫, 斉藤慎太郎, 桜田俊郎: 甲状腺機能亢進症における血管感受性とレニン・アンジオテンシン系. *ホルモンと臨床* 1973; 21: 615-618
- 6) 後藤光弘, 水野兼志, 松井遵一郎, 国井伸泰, 福地総逸: 甲状腺機能異常における血清アンジオテンシンI変換酵素活性. *日内分泌会誌* 1984; 60: 835-845
- 7) 春山和美, 山崎正明, 土岐高久, 福地総逸: 甲状腺機能亢進症におけるアルドステロン分泌代謝. *日内分泌会誌* 1981; 57: 1496-1507
- 8) Imaizumi N, Morimoto S, Kigoshi T, Uchida K, Hosojima H and Yamamoto I: Application of reversed-phase high-performance liquid chromatography for radioimmunoassay of plasma 18-hydroxycorticosterone. *J Chromatogr* 1984; 308: 295-300
- 9) Jao J and Koriz SB: The in vivo effects of thyroxine on corticoid synthesis in rat adrenal homogenates. *Metabolism* 1962; 11: 1302-1309
- 10) 金子美保子: 甲状腺機能亢進症におけるアンジオテンシンIIに対する血漿アルドステロン反応異常. *金沢医科大学雑誌* 1992; 17: 11-18

- 11) Kaplan NM and Silah JG: The effect of angiotensin II on the blood pressure in humans with hypertensive disease. *J Clin Invest* 1964; 43: 659-669
- 12) Kaplan NM and Silah JG: The angiotensin-infusion test, a new approach to the differential diagnosis of renovascular hypertension. *New Eng J Med* 1964; 271: 536-541
- 13) Kigoshi T, Imaizumi N, Azukizawa S, Yamamoto I, Uchida K, Konishi F and Morimoto S: Effects of angiotensin II, adrenocorticotropin, and potassium on aldosterone production in adrenal zona glomerulosa cells from streptozotocin-induced diabetic rats. *Endocrinology* 1986; 118: 183-188
- 14) Kojima I, Kojima K, Kreutter D and Rasmussen H: The temporal integration of the aldosterone secretory response to angiotensin occurs via two intracellular pathways. *J Biol Chem* 1984; 259: 14448-14457
- 15) Kojima I, Kojima K and Rasmussen H: Characteristics of angiotensin II-, K+- and ACTH-induced calcium influx in adrenal glomerulosa cells. Evidence that angiotensin II, K+, and ACTH may open a common calcium channel. *J Biol Chem* 1985; 260: 9171-9176
- 16) Kojima I, Kojima K and Rasmussen H: Role of calcium and cAMP in the action of adrenocorticotropin on aldosterone secretion. *J Biol Chem* 1985; 260: 4248-4256
- 17) 小島 至: 副腎皮質の情報伝達系. 代謝 1988; 25: 613-621
- 18) Luetscher JA, Cohn AP, Camargo CA, Dowdy AJ and Callaghan AM: Aldosterone secretion and metabolism in hyperthyroidism and myxedema. *J Clin Endocrinol Metab* 1963; 23: 873-881
- 19) Marie J and Jard S: Angiotensin II inhibits adenylate cyclase from adrenal cortex glomerulosa zone. *FEBS Lett* 1983; 159: 97-101
- 20) 中村雄二, 武田忠直, 山門 実, 平田恭信, 木村健二郎, 後藤淳郎, 西山敬介, 石井當男, 村尾 覚, 伊藤国彦: 甲状腺機能亢進症および低下症における血清アンジオテンシン変換酵素活性値. 医学のあゆみ 1980; 113: 27-29
- 21) Ogihara T, Yamamoto T, Miyai K and Kumahara Y: Plasma renin activity and aldosterone concentration of patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrinol Japon* 1973; 20: 433-438
- 22) Peterson R: Metabolism of the adrenal cortical steroids. In Christy NP (ed.): The Human Adrenal Cortex, p137, 1971, New York. Harper and Row
- 23) Resnick LM and Laragh JH: Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. *Life Sci* 1982; 30: 585-586
- 24) Rosenthal J, Bouchen R, Nowaczynski W and Genest J: Acute changes in plasma volume, renine activity, and free aldosterone levels in healthy subjects following furosemide administration. *Canad J Physiol Pharmacol* 1968; 46: 85-91
- 25) 武田仁勇, 宮森 勇, 池田正寿, 越田英夫, 岡本静也, 安原修一郎, 森瀬敏夫, 川東正範, 竹田亮祐: 甲状腺機能亢進症における Angiotensin II 負荷時のキニンおよびレニン・アンジオテンシン系の反応性. 日内分泌会誌 1986; 62: 61-68

- 26) Williams GH and Dluhy RG: Control of aldosterone secretion. In Genest J, Kuchel O, Hamet P, Cantin M (Eds.) Hypertension, p320—348, 1983, McGraw-Hill, New York
- 27) Yotsumoto H, Imai Y, Kuzuya N, Uchimura H and Matsuzaki F: Increased levels of serum angiotensin-converting enzyme activity in hyperthyroidism. Ann Intern Med 1982; 96: 326—328
(受付日: '92. 5.13)
(採択日: '92.11.30)